第一篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

总论

陈敏章

汉族，浙江省杭州市人，1931年12月出生。1955年毕业于上海第二医学院，在该校任住院医师；1956年调入北京协和医院，先后任内科医师、住院总医师、主治医师、副主任医师、副研究员、主任医师、研究员、内科副主任；1980年任中国协和医科大学副校长；1983年任北京协和医院院长、临床医学研究所所长；1984年任中华人民

月至1998年3月任中华人民共和国卫生部部 会副主任、中国科学技术协会副主席、中国医 员会委员、国家科学技术奖励评审委委员、国 明奖评委委员、中国肝炎防治基金会理事长； 长、中国麻风防治协会理事长。

60年代初开 国内较早开展小肠吸收功能和水、电解质平衡 发性吸收不良综合征及继发性吸收不良综合征 展纤维内窥镜诊断、治疗消化系统疾病，尤其 及应用十二指肠镜逆行胰、胆管造影提高插管 水平等方面取得明显进展。积极组织推广先进 为国内培养了一批纤维内镜技术骨干和研究 组。

曾参与《内科 消化系统疾病新进展》、《消化内镜学》、《医学 8年全国科技大会上获得科技大会奖。主要学术论著有《内窥镜逆行胰、胆道造影的临床应用》(中华内科杂志1978年第五、六期)，《早期胃癌的临床病理分析》(中华消化杂志1981年第一期)，《临床水与电解质平衡》(与蒋朱明教授共同主编，1980年人民卫生出版社出版)等。1984年被评为首批国家中青年有突出贡献专家，1989年被选任第42届世界卫生大会主席，曾获世界卫生组织总干事颁发的“2000年人人享有健康”金奖，泰国国王授予1992年度“马希顿亲王奖”(奖励在公共卫生领域作出成就)，并获得美国杰弗逊大学名誉博士、美国霍普金斯大学人文科学名誉博士、日本北陆大学名誉教授称号。

医学是一门应用科学，服务对象是人。医学不仅是一门自然科学，而且也涉及到人的心理和社会状况。内科学是临床医学的基础，主要涉及人体内部结构的疾患与功能失常的诊断、和以药物为主的治疗。

第一章 内科学的来源

在中医书籍中首先使用“内科”一词的是明朝薛己的《内科摘要》（公元1529年）。英语中“internal medicine”一词源于德语 innere Medizin，始用于19世纪80年代。实际上，古代医学的发展历史，也就是内科学的发展历史，在使用“内科”或 internal medicine 一词以前，内科学久已存在。

（一）古代医学的来源

远在百万年前在中国已有人类，在生产和生活中必须同疾病和伤痛进行斗争。早在殷代（公元前1300年）的甲骨文中，就有人体解剖部位疾病，如病蛊、病首（头痛）等记载。在新石器时代的遗址里发现过砭石。殷和西周甲骨文里有了关于针灸的象形文字，也出现了青铜医针。

关于医药的起源，《淮南子·修务训》有“神农氏乃教人播种五谷，……尝百草之滋味，水泉之甘苦，令民知所避就。当此之时，一日而遇七十毒。”的记载。《史记·三皇本纪》有“神农……始尝百草、始有医药”的记载。说明医药起源于人类的生产和生活实践活动。

从原始社会开始，到奴隶社会，巫术在整个社会处于统治地位，在此时期巫术完全主宰了医术。甲骨文中有巫医的记载。巫医以占卜和祈祷为人治病，巫医也掌握某些药物知识和治疗经验。

东周以后，医巫开始分开，医专用药治疗。在《论语·述而篇第七》中说“子疾病，子路请祷”（孔子，公元前551—479年）。可见倚靠祈祷治病在当时仍很被看重。《史记》曾引扁鹊之说（约公元前5世纪），即病有六种不可治，“信巫不信医”也属不可治之列，可见医在逐渐摆脱巫的影响。

在春秋战国时期（公元前400年），中国医学已形成了以五脏六腑，经络气血，阴阳五行和天人相应相结合的医学理论体系，为《黄帝内经》成书创造了条件。《黄帝内经》一书在朴素的唯物主义观点下较全面地阐述了中医的基本理论。《黄帝内经》还提出了后世所谓八纲、六经等诊断时病及脏腑病证的基本原则和治疗法则，如“寒者热之，热者寒之”；“实者泄之，虚则补之”以及治标治本等一系列治疗原则。《黄帝内经》是中医内科学的奠基石。

我国第一部药物书《神农本草经》约成书于公元后1年。记载药物365种，其中已叙述了麻黄定喘、黄连治痢、常山止疟等。

汉代的张仲景（150—219年）总结了前人经验，结合临床实践，撰写了《伤寒杂病论》。张仲景创用六经论伤寒，以脏腑论杂病，体现了贯穿理、法、方、药的一系列辨证施治原则。所载方剂配伍严密。张仲景被后世尊为医圣，不仅在于他学术上的成就，而且也在于他对医学道德的论述。

晋代的王叔和著有《脉经》，将中医的脉象更加理论化和系统化。葛洪的《肘后方》记载了许多简便有效的方药，如用海藻、昆布治疗瘿病（即现在所称的甲状腺肿大），要比欧洲早1000多年。隋朝巢元方的《诸病源候论》则对1000余种内科病的发病机制作了明确的解释。以后各代中医还有许多新的经验和著述。明代李时珍《本草纲目》成书于1578年，先后传到日本和欧洲，出现英、法、德等多种文字的译本。

在欧洲，希波克拉底（公元前460—365年）是古希腊名医，被称为“医学之父”。希氏及其学派最重要的功绩在于使医学与宗教魔术脱离，并使医学从僧侣手中解放出来，成为一种科学技术。希氏学派认为有机生命决定于四种液体（血、痰、黄胆、黑胆），这四种液体的配合平衡就是健康。希氏学派使病因病理思想奠定于唯物主义思想基础之上。希氏学派强调疾病发展有其自然过程和身体具有自然痊愈力。治疗上主张尽可能适应自然。治疗原则基本是“相反疗法”，补其不足，减其多余。治疗方法包括饮食、新鲜空气、按摩、海水浴、放血、杯术、体操。所使用的药物包括泻下、催吐、麻醉、熏剂等。

（二）古代医学的分科

医学的分科始于古代。在我国周代（公元前11世纪），《周礼、天官》就有食医、疾医（相当于内科）、疡医（相当于外科）、兽医之分。

据《史记·扁鹊传》（公元前5世纪）记载，扁鹊是一位民间医生，精通各科诊治。过邯郸，闻当地尊重妇人，就作一名带下医（即妇科医生）；过雒阳，听说周人爱老人，就作耳目痹医；过咸阳，知秦人爱小儿，即为小儿医，随俗为变。可见分科是社会的需要，也可见当时医生是兼通多科的。

我国宋代（公元1060年）的太医局，分为大方脉（内科）、小方脉（儿科）、风（神经精神科）、产、眼、疮肿、口齿兼咽喉、金镞兼书禁、疮肿兼折伤等九科。

在欧洲，中世纪的医生均认为外科手术不及内科，视外科为低下之事。外科手术多由理发师为之。在战场上，如取出箭头、治疗创伤或骨折，这些都是穿短服的所谓低下医生的事。助产士也是自古有之。公元前5世纪希腊的希波克拉底开始训练助产士。在19世纪以前，妇科属内科的范围。

（三）近代医学形成的基础

现代医学的发展，始于文艺复兴时期，可分为三个方面。

1. 自然科学、解剖学和生理学的发展　"真正的自然科学，只是从15世纪下半叶才开始"（恩格斯：《反杜林论》）。资产阶级为了发展生产，需要科学技术；而生产的发展，新技术的使用，以及地理上的新发现，又为人们提供了必要的物质基础和大量的科学资料。从此，人们开始摆脱中世纪经院哲学的桎梏，对自然界进行系统的实验观察，实验方法不断改进。近代科学（天文学、地理学、物理学、化学、生物学、医学）就是在这样一个时代中发展起来的。

维萨里（Vesalius）1543年发表了《人体之构造》，这是真正人体解剖学的开始。在文艺复兴时期有关生理学的进步，主要是血液循环。真正发现血液循环的人，是伟大的生理学家哈维（Harvey）。胡克（Hooke）1665年制成复式显微镜，最早观察到细胞。雷文虎克（Leeuwenhoek）1675年在显微镜下观察"原虫"，最早发现了微生物。

18世纪，呼吸生理取得了较大的进展。拉瓦锡（Lavoisier）阐明了氧化的原理。他指出血的鲜红色是血液与氧化合的结果，二氧化碳和水都是氧化的产物，人体的热量即是氧化过程中产生的。

2. 病理学和微生物学的发展　18世纪至19世纪，病理学获得巨大进展。意大利莫干尼（Morgagni）1761年发表《论疾病的位置与原因》，确立了器官病理学。微尔啸（Virchow）于1858年发表《细胞病理学》一书，奠定了细胞病理学的基础。

19世纪中叶，巴斯德（Pasteur）研究发酵作用，确定了微生物对传染和发酵的作用，奠定了微生物学的基础。科赫（Koch）发明了微生物的染色法，改进了培养细菌的方法，发现了炭疽、霍乱、结核等细菌。微生物学的建立，对于传染病学、外科学起了很大的促进作用。与此同时，梅契尼科夫（Metchnikoff）1883年发现白细胞吞噬现象，确立了细胞免疫学说。

3. 诊断和治疗技术的进步　临床医学家在重视临床症状与内脏器官病理变化之间关系的同时，也很重视诊断及治疗方法的改进和发展。维也纳医师奥恩布路盖（Auenbrugger）发明叩诊法；雷奈克（Laennec）发明听诊法。19世纪中叶，临床上广泛采用体温测量法。路德维希（Ludwig）1847年制成水银血压计。

由于麻醉术、消毒法的发明和完善，外科、妇科、眼科、耳鼻喉科的手术都有很大的进步。

19世纪末，物理学家伦琴（Röntgen）发现X线（1895）。X射线在医学的诊断和治疗上得到了广泛的应用。由于化学的进展，临床医学利用化学分析方法检验血液、尿及胃肠内容物，大大改进了诊断方法。

19世纪，由于分析化学和合成化学的发展，促进了药物疗法的进展。

（四）医学模式的转变

反映事物本质和特征的概念称为"模式"。医学模式是指医学概念的模式。古代医学是依靠实践经验的积累和不断总结，形成了以经验为主的医学体系。近代医学是在自然科学和生物科学的基础上发展起来的。近代科学注重对自然界进行系统的实验观察。近代医学摆脱了以经验为基础的医学，建立了实验医学。这就是"生物医学模式"。

"生物医学模式"认为每一种疾病都可以在某一器官和组织结构上或生物化学代谢方面发生特定的变化，都可以通过化验或其他检查找出病因和治疗措施。"生物医学模式"对疾病的认识起了巨大的作用。

随着人类文明的进步和科学技术的发展，"生物医学模式"日渐显露出它的局限性。"生物医学模式"没有说明社会、心理和行为在疾病发生和发展中的作用。1948年世界卫生组织的宪章中指出，

“健康不仅为疾病或羸弱之消除，而系体格、精神与社会之完全健康状态。”从70年代以来，一些学者相继提出了新的模式，称为“生物-心理-社会医学模式”（bio-psycho-social model）。

“生物-心理-社会医学模式”的范畴比以前更加广阔。生物科学的研究对医学的发展仍然是很重要的。精神、心理因素在致病或疾病的发展，以及对治疗所起的作用也是不容忽视的。许多心理、精神状态的不利因素又常常直接受社会诸因素的影响。外界很多因素在疾病的发生和发展中起到重要的作用。环境因素中的大气污染、噪音，以及行为因素中的吸烟、酗酒等带来的危害，都是与社会问题有关联的。工作、劳动的紧张，就业、经济的压力，以及各种社会不良风气和行为带来的问题都能参与发病和影响疾病的转归。以人群为基础的医学研究，对于预防疾病很是重要。

（五）内科学在整个临床医学中的地位和作用

现代医学虽然分为内科、外科、妇产科等不同的学科，但是各科之间仍然有密切的关系。内科学是整个临床医学中的基础学科。

临床各科的医生都要注意病史、体格检查和实验室检查，对病人身体健康有一个总体的了解。内科医生必须具有广博的临床医学知识，许多疾病在确定诊断以前需要内科医生检查。一个急性腹痛的患者可能有多种的原因，可能是急性阑尾炎、胃穿孔、子宫外孕、糖尿病酸中毒等。一个哮喘的病人，如果是老年人，可能是心力衰竭；如果是小儿初次发生，要警惕气管异物。有时需要两科会诊。有些疾病在诊断明确以后需要外科或妇科进行手术。在外科或妇科进行手术时，也需要了解病人的全身状况。例如，病人有心脏疾病，是否能够耐受手术；如果病人有糖尿病，手术前后要注意糖尿病的控制。如果病人有血友病，拔牙就会发生危险。有些病人注射普鲁卡因可能出现过敏性休克。

所以，在医学院中，医学生对各个学科都需要有一些基础的认识。在工作以后，任何一科的医生也要掌握一些各科的知识，并在工作中积累经验。现代医学虽然有分工，也需要各科互相配合。其他各科医生要了解内科学，内科医生也要对其他各科有所了解。

第二章 内科学的范围

（一）大内科的总体内容

内科学的范围很广。内科学可分为多个专科。传染病与寄生虫病科是按疾病的原因划分的。呼吸内科、心血管内科、消化内科、血液内科、内分泌科、肾内科、神经内科、皮肤性病科是按照系统划分的。麻风病和性病划入皮肤科，也是全身性的多系统的疾病。风湿病与免疫疾病都是全身性多系统疾病。职业病是按疾病发生的劳动条件划分的。地方病是地区流行的疾病。小儿科和老年病科是按年龄划分的。小儿科一般独立成科，老年病则多数保留在大内科内。还有专门治疗常见疾病的学科，如结核病科、肿瘤内科。这些专科的划分，又常有交叉和重叠的部分。

（二）专业学科的发展与大内科发展的关系

1. 专业学科发展的必然性　近50年来医学有了迅猛的发展。临床学科向其二级学科发展是自然科学发展的必然趋势。一个人的知识和实践经验都是有限的。大内科进一步分为专业学科，有利于专业学科的提高和发展。其原因是：

(1) 各个专业学科有些专门的诊断和治疗技术，使其专门化，比较容易掌握和提高。例如：呼吸内科应用气管镜和呼吸机，心血管内科进行心脏病监护、血管造影检查，消化内科进行胃镜、肠镜检查，血液内科鉴定骨髓检查、进行骨髓移植，肾内科进行肾穿刺、透析治疗等。

(2) 一个医生要了解医学的进展，也只能在一个专业的范围。现代医学的文献膨胀，每年发表的论文在30～40年间增长有10倍之多。在医学的进展中，一些新的理论、新的观点、新的技术、新的治疗方法，都要经受实践的考验。一个专业医师要把主要精力用于了解本专业的新进展、有关的新设备和新药物的评价。

2. 分成专业学科的缺点和克服方法　专业学科分得越细，可能出现的缺点是局限性越大，知识面会越来越窄，对疾病的认识缺乏整体观念。林兆耆医师指出："许多疾病可能涉及身体的多个系统，没有比较全面的知识就不能看好病，也算不上合格的专科医生。"一名内科医生应有广博的内科基础，需要有从事一般内科4～5年工作经历，要轮流到各专业学科去工作。

疾病是复杂的。如果医生分不出病人是那一科的病，病人自己就更不知道应该去找那一科的医生。一个内科医生需要对外科、妇科、神经精神科等有适当的知识和经验。现在内科再进一步分成专业学科。有时是病人同时有几种疾病，例如高血压、高血脂和糖尿病。有时是病人的表现特殊，例如：结肠癌的病人可能表现为贫血去看血液内科，巨细胞贫血的病人可能表现为食欲不振去看消化内科，多发性骨髓瘤的病人可能去看风湿病科。内科医生视野和思考不能局限在自己的专科，应考虑病人的全局问题。如果遇到不是自己专科的问题，要与有关的专科讨论或会诊。医生应该使病人得到最适合的完美的检查和治疗。

医院是集体的工作。集体的讨论（全科大查房）有利于各个专业学科之间的交流。对于一些常见的疾病，例如高血压、糖尿病、胃和十二指肠溃疡等，专业学科若能提出诊断和治疗的指导意见(guideline)，对普通内科医生是有帮助的。

（三）全科医生

医疗服务是一种社会公益事业。世界卫生组织WHO—WONCA联合会议（1994年9月）指出，未来的医疗服务应逐步转向以全科家庭医疗为主，各国应大力培养全科医生，并建议：到21世纪，各国全科医生应占医生总数的一半或更多。全科医生有多方面的作用：

1. 掌握社区家庭的医疗保健需求和社区卫生资源状况。

2. 诊治社区常见疾病。全科医疗站应有全天候的应诊机制，对社区急救做出快速反应或及时联系转诊。慢性病的防治任务日益突出。

3. 社区疾病预防工作。全科医生对个人、家庭和社区健康的整体负责，包括实行预防接种（重点是计划免疫，进行健康教育和生活方式指导，参与社区卫生监督如饮食、环境等）。

4. 全科医生的重点应放在儿童、妇女、老年、残疾、精神疾患五大目标人群。

5. 协调社区医疗卫生资源的利用。全科医生应具有良好的协调能力、合作精神和足够的灵活性，与有关医疗卫生机构和专科医生保持良好的联系。

6. 继承和发扬传统中医学。广大群众对传统中医学的信任程度很高。这方面的医疗资源也很丰富。掌握运用中医知识和技能，对中国的全科医生十分有益，并将受到社区居民的欢迎。

从整个社会而言，既需要以大内科为主的全科医生，也需要有特色的专科医生，但两者必须有一个因时因地而变化的恰当比例。医学院校开办全科医生的本科班和专科班，以及在职培训、继续教育、充实全科医生的队伍，提高全科医生的水平，也是不同时期不同地区的重要任务。

第三章 内科医生应具有的素质

为人都要求有好的素质，做事不论各行各业也有比较共同的素质要求。作为一名好的内科医生，必须牢固树立全心全意为病人服务的思想，要有高度的责任心和同情心。古今中外都很重视医学道德。医学道德首先体现在对医学科学的追求和对患者的高度负责方面。对一个内科医生来说，尤其应该具备的素质如下：

（一）奉献精神

“神农尝百草，一日遇七十毒”，这虽然只是一个古老的传说，但它却反映了在寻求医药的过程中，无数先民以无畏的献身精神作出过重大的牺牲。“白求恩同志毫不利己专门利人的精神，表现在他对工作的极端负责任，对同志对人民的极端的热忱。”（毛泽东：《纪念白求恩》）医生的责任重大，工作繁忙，时常要克服疲劳，很少娱乐。医生要肯于牺牲自己的利益，对个人家庭、生活甚至身体可能都会有所牺牲。奉献精神是一切医生都要具有的最根本的素质，专科医生当然也不例外。

（二）责任心

在加拿大某内科主任的办公室墙壁上粘贴着一张宣传画，上面写道：“生命是脆弱的，小心对待”(Life is fragile. Handle with care!)。常言道：“人命关天。”医生应有严肃、认真的工作态度。要满腔热情地倾听病人的主诉，详细不漏地询问病情，全面细致地检查病人，然后考虑可能的诊断，订出进一步检查计划和治疗方法。在医院工作中，各级医生都必须有高度的责任心，不允许有所疏漏。对病人要有负责到底的精神。

（三）同情心

医生面对的不单是病，而且是病人，既是生物人又是社会人。必须设身处地为病人着想，对病人要有耐心、诚心和爱心。要痛病人之所痛，急病人之所急。要懂得病人的心理，与病人建立良好的关系，互相信任。另外，还要讲究医疗艺术，讲究如何接触病人，解说各种检查的目的，恰当地说明病情和治疗计划，消除病人各方面的疑虑。遇有危重的疾病，也要考虑病人和家属接受的程度，争取病人和家庭配合检查和治疗。

（四）虚心

虚心求教是临床医师应具备的重要素质。张孝骞医师曾说：“要向各级医护同志们学，向学生学，向病人学，向自己工作的对象学。”（《张孝骞》第150页）。张孝骞医师还说过：“不管多么高明的临床医生，在诊断治疗中，都不可能完全避免差错。……因此，一个好的临床医生，必须要有自我批评的精神。在诊断中抓住一个病不放，主观臆断，思想僵化，听不得不同意见，这是很不好的。临床医生应该有兼收并蓄的胸怀，有随时纠正错误的勇气。在对待病人的关系上，我们也不能把病人放在绝对被动的位置上。病人和医生，是战友，是同志，要善于向病人学习。”（《张孝骞》第166页）在医生之间和医护之间的工作配合和协调方面，也要持有虚心的态度。

（五）实事求是

医学是一门科学。对待每一个病人的诊断和治疗都要采取科学的态度。病史体格检查和化验结果都要真实，绝对不能编造，不能弄虚作假。不能掩盖错误，要重视从错误中汲取教训。

对待自己也要求采取实事求是的态度。知之为知之，不知为不知。对病人的问题不能不懂装懂，无根据地臆断。

（六）良好的基本训练

在医学生和住院医师的培养中，坚持进行“三基”（基本理论、基本操作、基本技能）、“三严”（严肃的态度、严格的要求、严谨的作风）的系统教育。作为一名内科医生熟练掌握问病历和体格检查的基本功是必不可少的。尽管随着科学的发展，有了一大批先进的检查设备，如心电图、B超、CT、磁共振等。一些先进仪器，延长了临床医生的眼和手，对疾病的诊断有极大的帮助，但是医生仍然必须深入实际，掌握第一手材料，亲自接触和观察病人，不能只依靠化验和影像学结果而不去仔细观察病人，以避免被误导或作出不切实际甚至错误的诊断。

（七）努力学习

“白求恩同志是个医生，他以医疗为职业，对技术精益求精。”（毛泽东：《纪念白求恩》），我们在医疗工作中经常会遇到疑难的问题和新的问题。我们在学校学习到的只是一些初步的知识，要在实践中加以检验和补充。张孝骞医师曾说：“医师们

决不能固步自封，囿于书本上的知识，不能满足于疾病的表面现象，必须理论联系实际，探索它的本质。这就要求谦虚谨慎，勤勉学习。"（《张孝骞》第162页）

（八）勤于思考

要善于发现问题，对病人身上出现的悬而未解的问题，要有穷追不舍，不得解答不罢休的执着精神。问题得到解答后，不仅解决了病人的问题，自己也增长了经验和认识。所以张孝骞医师指出："遇到疑难问题，一定要锲而不舍，多次总结学习，务求最终得出答案。失败的教训也须珍视，多方分析，引为鉴戒。"（《张孝骞》第162）

（九）工作计划性

做事要有计划性，对每一个病人该做什么检查，该了解什么结果，何时该开或该停什么药，都要有个计划。有计划才能胜任繁忙的工作，有计划才能加强医生之间的和医护之间的配合，有计划才能提高工作效率。

（十）机敏

医疗工作中有些紧急的情况，需要医生作出迅速的判断和处理，要求医生具备必要的知识和经验，有分秒必争的应急能力。俗话说："急惊风，偏遇着个慢郎中。"这是一个比喻，并不是专指医生而言，但确是对面临紧急问题却动作缓慢的医生的讽刺。

第四章 内科学的思维方法

思维是指人在遇到问题时，进行分析判断和考虑解决方法的思想活动。人在处理各种事务时，无不贯穿着思维活动。我们要求自己的思维方法尽可能符合客观的实际情况，这样在认识事物时才能比较正确，处理问题时方可收到较好的效果。临床医师所遇到的病人，其病情常常是千姿百态，变幻不一的，这就需要医师有正确的思维方法来分析和判断。正确的思维对临床工作至关重要，是一个好医师必不可缺的条件。内科医师在临床和科研工作中，其诊断是否正确，提出的治疗方案是否恰当，科研设计能否得到预期的结果，固然与他的医学知识和临床经验水平有关，也与他的思维方法密切相关。所以，内科医师要提高自己的医术，在不断学习新的业务知识和积累临床经验的同时，还必须时时重视培养和掌握正确的思维方法。临床思维涉及生物医学、心理学、社会学等多学科知识，它在哲学上是受辩证唯物主义指导的。在我们毕生的临床实践中应学习辩证法，不断地总结正反两方面的经验，来修正和提高自己的思维方法，学会从复杂的病情中分析、归纳主要问题的所在，从而做出正确的诊断和合理的处理方案。

（一）正确处理主观与客观的关系

每位医师在诊治病人的全过程中，要使自己的主观认识尽量与病人实际情况相一致。要做到这一点，对患者的病情必须避免先入为主的主观臆测，或见到一点而以点带面进行缺少依据的推断。

张孝骞医师曾经讲到在问病史和体检中主观和客观的相互关系："临床诊断可分为两个步骤，一是搜集资料，二是分析整理资料，实际上二者是相互交织的。临床资料包括病史、体格检查、化验和病程观察。其中最重要的是病史。病史是病人来求医的直接原因，……采取病史不只是机械式的问诊，而是要有分析判断的内容。如能提一些没有暗示性因素的问题去引导病人叙述病程，再经过综合加工，这样的病史就可能具有很好的诊断意义。"

"体检是采取病史的继续，也受着病史的引导。在全面、细致、系统查体的同时，可以重点地观察与主诉有关的部位和脏器；通过查体的某些发现，又可以回过头来补充遗漏了的病史。这两方面是互相交织的，不可截然分开。若是没有正确的思想指导（包括病史的指导），头脑中无准备，对于一些体征（如听诊、触诊的发现）就可能视而不见，听而不闻，以致漏掉重要的体征。体查也可能有意外发现，这时千万不要轻易放过，它到底是否与本病有关？要进行探讨，提高认识。"

医师发生误诊的原因，其中有医术水平较低和临床经验不足的问题，也可能由于医师的思想方法的片面性所致。尤其当前内科医师的分工越来越细，从事的专业越来越窄，对于病人的临床征象往往按照自己比较熟悉的专业范围内去考虑，容易忽视其他的可能性，有时作出自以为是的错误诊断。例如，部分心肌梗死的病人在起病初期时可能表现为上腹部疼痛，如果对病情不做全面分析，可能误诊为上胃肠道疾病。

人对客观事物的认识总是由浅而深的，思维活动亦不可能时时正确的，因此我们应该在实际工作中经常检验自己的所做所为，哪些是对的，哪些是错的，从中不断总结成功的经验和失误的教训，在临床实践中逐步提高正确的思维方法的水平，要求自己在临床实际工作中思考问题时，力求避免主观片面，尽可能获得主观与客观相统一。

（二）正确处理整体与局部的关系

病人的主诉往往是其主要的自我不适感觉，不一定是其病变的所在。譬如，头晕不一定是病人患有神经系统或平衡器官疾病，而可能是贫血或高血压的一种临床表现，心悸和心房纤颤不一定是心脏病所致，而可能由于甲状腺机能亢进的缘故，在日常临床工作中，这类例子并不少见。因此，在采取病史、听取病人主诉的同时，必须全面地询问发病的经过，仔细地进行全身体格检查，结合各项实验室辅助检查的结果，加以认真的分析，力求对病情作出正确判断，避免根据某一局部临床征象立即下一诊断，出现"头痛医头，脚痛治脚"的处理方式。

张孝骞医师指出："在分析综合的过程中，分析就是分析各个资料的意义，综合就是把它们串起来，得到一个初步的诊断实体。在这一过程中，一定要结合具体病人的实际情况。"

对于实验室化验或其他辅助检查结果必须结合病人的具体临床表现，进行全面的分析。没有一种

化验能准确无误地反映出体内的病变和病理生理的变化。每一种化验的正常值都是通过一定数量的正常人和病人检测结果统计出来的，它的准确性有一定的限度，不能把偏离正常值的数据一律视为临床诊断的绝对依据。另外也应警惕化验误差的可能性。临床医师应掌握各项化验的敏感性和特异性，以及它们的临床意义。不结合临床实际情况，单纯根据一项辅助检查报告就作结论时，往往对病情的判断会发生错误。对于某种辅助检查的临床意义应尽可能从其仪器检查方法的原理、它所提供的检测参数能否确切反映器官的病理生理状况等方面有充分的了解，然后再来判断其临床应用的价值，不应人云亦云，盲目随从。例如，前一时期盛行的应用体表胃电图仪的检测结果来诊断各种慢性胃炎、消化性溃疡病和胃癌等上胃肠道疾病，这种还非常不成熟的检测方法推广于临床，不少医师不作分析地以此作为临床诊断的依据，使很多病人不仅蒙受经济损失，还承受心理上的焦虑和不安。

不少疾病常常呈现不典型的临床表现，有时甚至以十分隐蔽的形式显示出来，临床医师对这些患者就更需要进行全面了解病情，认真地观察病情的变化，有些实验室辅助检测需作必要的重复检查，观察病人对已经行使的治疗方案的疗效反应，通过比较全面的调查研究，尽量争取做到避免漏诊或误诊。有些患者的病情比较复杂，呈现多方面的临床表现，我们遇见这类具有多种病状的患者时，在充分了解病情的基础上，能用一种病症解释者，就不再同时作出多个疾病的诊断。

任何事物都是在不断地运动和变化的，始终处于静态的事物是不存在的。疾病也是如此，它的转归不是通过机体自身的免疫防御机能或恰当的治疗措施向好的方向转化，就是病情日益向恶化的方向发展。所以临床医师要用动态的观点来看待问题，对患者必须密切追随观察，及时了解病情，及时修改原来的诊断和治疗意见，绝不可一旦作出诊断和制定治疗方案后，就认为医疗任务已经完成。

病人的病变可能发生在某一局部的器官或组织，然而疾病对身体所产生的影响不只限于在病变的器官和组织，局部的病变可以影响到全身。譬如，肺结核患者除可因食欲不好，还可因体质消耗而引起营养不良，所以治疗措施中除了应用抗结核药物外，对病人的补充营养要素、改善周身状况和提高机体抗病能力的非特异性治疗也十分重要。另外，对肿瘤病人施行化疗或放疗时，应该加用全身支持疗法，可以减轻化疗或放疗的不良反应，提高后者的疗效。

总之，在临床实践中要随时考虑到局部与整体的有机联系，应有整体的观念。如果只重视局部病变而忽略全身情况，不论诊断或治疗可能会产生不良的结果。

（三）正确处理共性和个性的关系

一种疾病的临床表现有它一定的特点和规律，但是疾病发生于人体时，受到病人具体情况和其他因素的影响，所发疾病的临床表现并不是千篇一律，常常因人而异。所以，医师在识别疾病时不能过分强调疾病的带共性的典型表现，要结合病人的具体情况来分析。例如，溃疡病或急性胰腺炎的主要症状是上腹部疼痛，然而部分溃疡病患者并无上腹部疼痛而以出血为首发症状，少数急性胰腺炎的病人已有休克而无腹痛症状。医师既要熟悉各种疾病的典型临床表现，也应了解在不同患者中的特殊现象。认识疾病个性表现的经验，需要医师在长期临床实践中来逐步地积累。

张孝骞医师指出："每一具体病例也都各有与共同规律不同的特点（即特殊性）值得重视和体会。这是一个特殊性和共同性的关系问题，通过对特殊性的重视和体会，并把它融汇贯通，才能提高对疾病共同性的认识，补充我们认识上的不足。临床的领域是非常宽广的。事实上，我们所看到的疾病，只是它漫长病程中的一个横断面，我们的诊断不论如何深化、全面，都只是在一定条件下对疾病某一阶段的认识，不一定是对疾病总体的认识。……正视这些事实，就能在临床工作中谦虚谨慎、实事求是，克服主观主义。"

在治疗中也要处理好共性和个性的关系。同一种疾病在不同病人身上，治疗的方法可能不同，因为病人与病人之间的情况各不相同，如体质的强弱、年龄的大小、病程长短、病情的急缓及病人对药物反应的敏感性和耐受性等。治疗措施亦不应一成不变，应依据病人的具体情况和条件来决定。另外，病人对自己疾患的态度也不一定相同，有的患者思想顾虑很大，对检查或治疗不能很好地配合，医师对这类病人首先需要做耐心的解释工作，使病人消除顾虑，服从诊疗计划。

第五章 内科学的学习方法

一个好的内科医师必须具备精湛的业务知识和高尚的医德医风。良好的技术知识是医师向疾病作斗争的基本条件和全心全意为病人服务的愿望变为实际行动的立足之本。内科学是一门范围相当广泛的临床医学，它是临床医学各学科的基础。随着科学技术的发展，人们了解到人群中疾病的病因不仅限于发生在生物学的基础之上，而且与人的行为及其生活方式、社会环境、人际关系等因素有着密切关系，所以，现代医学模式已从传统的生物学模式向生物、心理、社会医学模式转化，这意味着内科学的范畴比过去更加广阔。因此，要求内科医师在掌握内科领域的基本理论、基本知识和基本技能外，还须努力学习新的与医学科学相关的基础理论知识、新的诊断和医疗技术，以及其他有关的科学知识，不断扩大知识的广度和深度。

学习的效果既依赖于个人的勤奋和刻苦，又与正确的学习方法密切相关，正确的学习方法可以事半功倍地得到更快的提高。

（一）重视临床实践

知识来源于实践，临床医学是一门实践性很强的学科，医学知识需要通过日积月累的临床实践方能学到，从实践中学习更显重要。虽然每一种疾病的发生和发展有它一定的规律，病症的表现有其一定的特征，但是同一种疾病在不同病人的临床表现方式上往往有较大的区别，这是因为病变的产生有急有缓、病情有轻有重，各个病人之间的体质、年龄、遗传因素、机体免疫反应等均有所区别。医学书中所描述的是从前人经验中总结出来的知识，大多侧重于常见的病因和发病机制、典型的临床现象和治疗原则，多限于一些具有共性的内容。医师除了阅读书本知识以外，更重要的是从具体病人的临床表现中来认识疾病的特征，在反复临床实践中来积累经验。疾病的临床过程常常是千变万化的，不可能套用书本知识就能轻易地得出正确的诊断，必须结合病人的具体病情和有关的检查结果，再根据已积累的临床经验加以分析和归纳。临床经验是在长期的诊疗工作中积累取得的。实践是检验真理的唯一标准，临床实践是检验我们诊断和治疗是否正确的途径。通过对病人的临床表现用心观察、勤于思考，将收集的病史、体征和各项辅助检查资料经过认真的分析，归纳为有条理的概念，并在以后的临床工作中加以检验，如此反复实践，使自己的临床知识上升到一个较高的水平。所以，临床经验只能来自于临床实践，没有别的捷径。

许多医师都有一个共同的体会，那就是从临床实践中学来的知识最为生动，印象最深，容易记忆。“列宁这样说过：实践高于（理论的）认识，因为它不但有普遍性的品格，而且还有直接现实性的品格。”（毛泽东：《实践论》）。前面已经提及，疾病的临床表现是多种多样的，有的呈典型的表现，有的则很不典型。同一种病症在不同病人身上可以显示出差别很大的征象。要识别这种差异，不易从书本中获得答案，必须依靠医师询问完整的病史、进行全面的体格检查、结合必要的化验和其他辅助检查，经过分析、综合和推理，来作出诊断和治疗决策，并且对病人还要密切追随观察，不断了解病情的变化，这样才能既可知道疾病的衍变规律，又可检验所作出的诊断和治疗方案的正确性，加以必要的修整，再来追随观察。医师只有通过长期参与临床实际工作，反复思考，始能逐渐积累和丰富自己的临床经验，提高辨别复杂病症的能力，深入体会疾病的本质及其转归，更好的为病人服务。

对病情的追随观察是临床实践中的一个重要环节。疾病是在不断变化的，它在不同时期内可以呈现不同的临床表现。我们要全面完整的了解疾病的本质，必须争取连续不断地进行随诊观察，如果只了解在某阶段的病情片断，则不可能认识疾病的全貌，使自己的知识产生局限性，不利于对病人的诊治效果。实际工作中要对经治的每个病人都进行全过程的追随观察是相当困难，不容易做到的。充分利用病案室的资料，将以往的病案做回顾性分析，可能有助于弥补不能自始至终随诊的欠缺。

（二）不断学习新知识

内科学所涉及的范围相当广泛，随着医学科学和相关的基础科学的迅速发展，内科学所探讨的内容也不断扩展，各种内科疾病的基本概念、发病机制、病理生理、治疗方法等方面的认识都在不断变化、丰富和更新。知识更新是摆在每个临床医师面前的一个不容忽视的问题。临床实践固然非常重

要，医师的医术水平的高低与其在不断的临床实践中所积累起来的经验有密切的关系，但是人的经验总是有一定的限度，对于新的进展也不是单纯通过床边工作所能获得的。要学好内科学，必须在参加临床实际工作的同时，不断努力学习新的知识。人们常说的一句话：活到老学到老。对每一内科医师来说，应该将它视为牢记在心的座右铭。

学习医学知识的方式很多，其中包括阅读书本、期刊杂志，参加查房、专家会诊及学术会议等。教科书主要给人以疾病的基本概念、有关的基础知识、典型的临床特征、处理原则、预后评估等比较系统的知识，所以，要想了解某一疾病的概貌，可以先翻阅教科书。专科或专题的参考书籍则是比较系统的论述介绍某一专科或专题的新概念、新的发现或新近的研究进展。不过，专科或专题参考书的内容在时间上比杂志发表的要晚几年。期刊杂志中的文章常常是报道某一问题的新近研究结果和新发现、某一专题或观点的评论、临床病例讨论、特殊的个案报告等，这些参考文献从不同的角度可以补充教科书和参考书内容的不足。杂志所刊登内容的特点是专题性强，内容往往较新，讨论比较集中深入，是教科书的延伸和扩充。因此经常阅读杂志和专题参考书，可以及时了解医学的动态和新近的进展，是帮助我们提高知识和扩展见解不可缺少的工具，有助于对疾病认识得更深入、更开阔。参加集体查房或专家会诊，讨论的内容集中一些比较疑难的问题，密切结合临床实际，有助于学习别人关于诊断和鉴别诊断的思维方法和处理问题的经验，往往可以学到从书本中学不到的知识。现在期刊种类日益增多，发表的文章数量很大，由于时间限制，必须选择有针对性的文章，浏览与精读并重。

学习必须理论联系实际，要注意学习方法。近年来，医学和与医学相关的学科进展迅猛，内科学范围向纵深发展，不断涌现出新的理论观点和诊疗技术，书刊中所发表的信息量犹如雨后春笋，浩瀚众多，阅读参考文献时要分清博览与精读，前者主要扩大知识面，后者着重深入了解和更新自己的理论知识和增强解决临床问题的能力。事实证明，带着在临床工作中所遇到的问题，有的放矢地来学习，既能获得新的知识，又可帮助解决实际问题，是值得推崇的学习方法。对年轻医师来说，首先应该学习疾病的基本概念、基本理论和基本操作技术，掌握了这些扎实的基本功，在临床实践中有了较多的感性认识后，再去阅读书籍和期刊，对文献知识才能容易理解和深刻体会。

为了学习国外的先进经验和技术，进行国际间的学术交流，及时了解世界范围内的内科学知识，应该学习和熟练掌握以英文为主的外文。从我国当前的实践情况来说，学好外语是一个扩大知识面、提高学术水平的必不可少的重要工具。

（三）勤于思考、发掘问题

在日常临床工作中有两类医师，一类医师虽然能够较好的完成医疗任务，但是忙于事务，思考不多，遇到困难时，不能通过自己的思索和阅读参考书籍来求得解决问题的方法，而是简单地依赖上级医师的指导，上级医师怎么说他就怎么做。另一类医师在工作中勤于思考，不断发掘问题，结合问题去学习或请教别人。很显然地可以预知，只有勤奋工作，并在日常医疗工作中多思索，发现问题后能想方设法加以解决的人，业务知识和技术水平的提高才能胜于第一类医师。工作年限和条件基本相同的医师，在若干年后彼此的知识水平会相差很大，这种现象屡见不鲜，其原因可能是多方面的，其中之一与各人在工作中是否经常用心思考，发现问题后能否勤于学习和通过独立思考来加以解决有一定关系。

在临床工作中，常常会遇见临床表现不典型的疾病，例如以胸痛为主要症状的反流性食管炎，以关节痛为主要表现的结核病。也会遇见不同疾病而出现相似的症状，例如过敏性紫癜患者和肾小球肾炎都会以血尿为主要症状。在治疗中，同一种药物常常用来治疗不同的疾病，例如甲氨蝶呤或环磷酰胺既用于治疗肿瘤，又可用于治疗自身免疫病。要了解这些现象的内在联系，需要从疾病的病因、发病机制、病理生理、药理作用机制等不同方面来解释，这里就需要思考和分析，比较和辨明彼此之间的共同点和不同点，在比较分析中增强自己已有的基本认识。

（四）学会收集、积累和整理资料的方法

前面已谈及学习的重要性，然而还有一个学习的技术方法问题。学习方法与学习效果紧密相联，两者不能分割。例如，在图书馆里怎样尽快寻找需要的材料，这就需要学习掌握用不同的方法来检索资料的方法。找到资料后，如何抓住要点和选择性地记录主要的内容；当资料积累到一定数量后，如何处理信息和怎样进行分析与归纳，从中总结出带有规律性的结论；探求新的知识和探索好的学习方法是一个内科医师毕生事业中不可缺少的重要部分，运用好的学习方法则可以获得事半功倍的效

果。值得提出的是当今随着科学的高度发展，计算机技术的应用已普及到包括医学在内的各个领域，内科医师应该掌握使用计算机的技术，这对于学习中检索资料、储存信息、分析各项数据和资料将会有极大的帮助。

（五）参与临床研究工作

医学知识来自于两方面，一是临床实践，二是科学研究。内科医师在从事临床工作的同时，最好能做一些结合临床的科研工作。科研工作着重于探索未知。医学科学研究是促进医学深入发展和不断提高人们认识和治疗疾病水平的一项极其重要的工作。林兆耆医师曾讲："科研工作不限于高精深的实验室工作，设计周密和观察严密的临床研究工作也是有意义的。"从医师个人来看，如果能够做一些结合临床的科研工作，不但可以发现和解决实际工作中的问题，为推动医学发展作出一定的贡献，而且也是锻炼自己勤奋学习、善于思考、学会分析归纳问题的方法、以及严谨治学的良好途径，培养自己成为理论与实际结合、具有高水平的医务工作者。

第六章　内科学的治疗原则

减轻病痛、治愈疾病，帮助病人恢复健康是患者求医的愿望和目的，也是医师履行职责的最终目的。作为病人最大的欣慰莫过于所患的疾病得到彻底的治愈，这就需要医师有高度的责任心和高超的诊疗技术。有效的治疗措施立足于正确的诊断。所以，在制定治疗方案之前，必须对病人的疾患做充分的了解、详细的检查和仔细的分析，做出正确的诊断。药物是内科医师向疾病作斗争的重要手段，但不是唯一的方法。除药物以外，内科临床治疗措施还包括其他多种手段，其中如针灸、物理治疗、心理疗法等。在现代医学中，近年来还发展出一些内科医生能应用的介入治疗，例如：治疗心律不齐的射频消融治疗，各种冠状动脉介入性治疗，内镜下息肉摘除等，还有血液透析、血浆置换、骨髓移植等。不过，药物治疗仍是内科治疗的主要方法，当前药物学的发展很快，新的药物不断涌现，为内科临床提供了疗效好、副作用少的优良品种，在临床治疗学的进展中发挥很大的作用。

（一）治疗要有明确的目的和针对性

在给病人施行治疗之前，必须清楚了解所给治疗的必要性，治疗的目的和适应证，治疗方法的优缺点和禁忌证。拿药物来讲，任何一种药物对人体兼有去除病痛和发生不良反应的利弊，因此，应该充分知道有没有必要用药、用什么药、所用药物的作用机制、药代动力学、药物对病变所能发挥效应的程度、最适给药途径、方法及其剂量的大小、可能出现的副作用等，不能轻信广告宣传，尽可能保证达到药效最大和不良反应最小的结果。

（二）治标治本问题

治疗分治标治本，应力求治本，以达根治。根治常需去除病因，但有些疾病病因不明，或虽知病因但目前尚无治疗方法（如某些遗传病），或是某种原因已造成永久地损害，即使去除了病因，已造成的后果有时仍需另行治疗，因此对症治疗常常还是必不可少的。治标或对症治疗可以分为不同层次，如针对疾病病理生理变化的、针对发病机制或中间环节的、针对脏器器质和功能变化的，或是纯粹针对突出症状的，直至缺什么补什么的替代治疗或补充治疗。

（三）注意治疗的个体化

各人的机体和心理状态互不相同，因此同一种病症在不同的人体上的表现，有相同之处，也会有不同的地方。在治疗时即使采用常用的治疗方法，也应结合患者的具体情况，给予个别化的考虑。即使在开始执行治疗计划以后，也要密切观察病人对治疗的反应。制定的方案正确与否，所选药物品种、剂量大小、给药途径是否恰当，必须在临床实践中加以检验，因为不同病人对治疗的反应可能也不一样，应随时作必要的修正。

任何药物对人体都有一定的副作用。副作用发生率的高低与药物本身有关，有的药物容易出现不良反应，有的则较少。然而，机体对药物的耐受性与出现药物不良反应的机率也有一定的关系。这种个体差异不易在施行治疗方案之前就能清楚地预测到，需要在临床观察中来发现。

（四）重视病人的心理和精神因素

由于疾病产生在人体之中，所以，医师的治疗措施的对象不单是病，而是病人，实施治疗措施时一定要重视心身之间的关系。病人的社会和文化背景对疾病和治疗方案的理解和接受的程度会产生一定的影响，他们在病痛的折磨下，情绪可能低落，心理状态与正常人有所区别，这些因素会影响治疗的效果。医师有责任对病人作耐心的解释，消除其顾虑，树立恢复健康的信心。

不少病人的病痛主要是由于器官功能障碍所引起的，特别长期功能失调的病人，临床症状多而且重，可是多种检查均无明显异常征象，病人多方求医，精神上非常痛苦。对这类功能障碍性疾病往往不是简单地用几种药物能够治愈的，更重要的是医师抱着同情心来耐心地解释病情，讲解产生症状的可能原因，安慰病人树立信心，取得病人对医师的信任，在这种基础上使用必要的药物和其他疗法。绝对不应该认为器官功能障碍性疾病不是病，这类疾病的发生是有其病理生理基础的，只是受当前检查方法的限制，还不容易检查异常的病变。实际上，有些过去认为的神经官能症已经可以用客观的检查方法发现异常的证据。例如：近年来对胃肠动力学检测技术有了很大的进展，发现以前称之为："胃肠神经官能症"的病症在胃肠动力方面有明显的异常表现。还须注意的是有些患者既有器质性病

变，又有功能性紊乱，两者同时并存，彼此影响，治疗必须两者兼顾，同时治疗。

（五）取得病人的配合

治疗计划的执行需要得到病人的密切配合，为此，医师有责任向病人及其家属说明治疗方案的具体内容，让他们清楚了解。如果病人对某一治疗项目因不明了而有所顾虑时，更应进行充分的解释，并给予积极的鼓励。做这些工作的目的是为了得到病人的密切配合，使治疗方法能够顺利完成。对门诊病人，尤其是文化程度较低的病人，对于药物的服用方法，必须作具体交代，否则病人不能按医嘱执行，让病人注意的事项未加注意，均不能达到预期的效果。

（六）讲求实效，少花钱多治病

在制定治疗方案时，也需要了解经济状况。一项治疗的用费，总体开支要多少，都要向患者说明。医疗方案必须在病人的经济承受能力许可的条件下，才能顺利地执行。否则，方案再好，医嘱等于一纸空文。价格很贵的药物，其药效并不一定是最强的。原则上应该用最少的费用，获得最大的疗效。在任何国家都面临医疗卫生保障制度的不断改进问题，国家社会不能为全民包下全部医疗保障费用，而医疗技术的提高又时时涌现出许多用费更高的仪器设备，在病人有限的承受能力下，如何为病人精打细算，用最少的代价，取得最大的效果，不必要的治疗不做，能少用药的就不多用，对整个医疗过程有一个通盘的经济核算。一个内科医生应该认识到：治疗方案的制定并不单纯是一个业务技术问题，同时涉及社会、经济等因素。医师需要全面地考虑各方面的因素，才能制定出一项合理可行、可以收到预期效果的治疗计划。

（七）注意家庭、社会因素、贯彻预防为主的原则

预防疾病的发生是卫生工作的方针。内科临床医师的主要职责虽然是从事内科疾病的诊断和治疗，然而仍应重视贯彻防病于未然的原则。分级预防有三级：第一级为病因预防。病因预防不限于传染病的预防，也包括戒烟预防肺癌，适当调节饮食、适当运动，减慢动脉硬化的发生等。第二级为早发现、早诊断，早治疗。有一些恶性肿瘤，如乳腺癌和宫颈癌，可通过定期检查来早期发现。第三级预防为防止并发症，防止伤残。有些疾病，如高血压、冠心病、糖尿病等，要注意预防各种可能发生的并发症。

预防措施除自身努力外，还与所处的环境有关，尤其是家庭与社会环境。在外界不断出现不利因素，对疾病的复发、治疗效果的巩固都有重要的影响。相反地，病人本身也会对周围环境带来各方面的问题。有些住院病人出院后很快复发后又恶习化，与未处理好所处环境有时有较大关系。所以常说，关心病人要从住院时间直到回家之后，要从病人本身直到他的环境。

（陈敏章）

参考文献

1. 王贤才主编. 英中医学辞海. 青岛出版社，1989
2. Dorland's Medical Dictionary. 26th ed, 1981
3. 郭成圩主编. 医学史教程. 成都：四川科学技术出版社，1987
4. 李经纬，程之范主编. 中国医学百科全书. 医学史分卷. 上海科学技术出版社，1987
5. Bean WB. Origin of the term "internal medicine". N Engl J Med, 1982, 306:182
6. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science, 1977, 196:129
7. Copplestone JF. What is health? World Health Forum, 1991, 12 (4):440
8. 世界卫生组织. 世界卫生大会及执行委员会决议和决定手册. 第Ⅲ卷（1985～1986）. 日内瓦：WHO, 1987
9. 林光青. 我对临床医学的管见. 中华内科杂志，1988, 27:201
10. 翁心植. 大内科面临的挑战. 中华内科杂志，1992, 31:462
11. 曹泽毅. 全科医学在中国的发展——现状与未来. 中华医学信息导报，1993, 24:1
12. 毛泽东. 纪念白求恩. 1939
13. 协和医院《张孝骞》编辑组. 张孝骞. 北京：中央文献出版社，1998
14. 刘新光. 面向新世纪临床医师培养的思考. 中华内科杂志，1998, 37 (1):3
15. 张孝骞. 漫谈临床思维. 医学与哲学，1984, (2):1
16. 方圻. 临床思维. 见：方圻主编. 现代内科学. 北京：人民军医出版社，1995, 7～13
17. 陈灏珠. 绪论. 见：陈灏珠主编. 实用内科学. 第10版，1997, 1－3

第二篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

临床主要症状的症状学

邝贺龄

1912年生，广东省南海县人。国立中山大学医学士(1937)。1951年起历任中山大学医科、华南医学院、中山医学院和中山医科大学内科副教授、内科教授，1990年被聘为中山医科大学荣誉教授。历任中华医学会广东分会内科学会常务理事，中华内科杂志编辑委员会委员，卫生部高等

委员，卫生部中国医学百
科全书编辑委员 别诊断学》、《内科疾病与
妊娠》、《内科急 《专科疾病知识丛书·消化
系统》和《消化性 教材·诊断学》、《内科理论
与实践》和《简明 断学》曾获1983年度全国优
秀科技图书二等 年度广东省卫生厅科技成
果二等奖。《消 成果三等奖。国外医学内
科学分册创刊

市人。1953年中山大学医
山医科大学)工作。一直从
事内科临床医疗、教学及科研工作。历任内科助教、讲师、副教授及教授。曾任中山医科大学附属第一医院副院长，诊断学教研室主任，内科副主任，消化内科主任，中华医学会广东分会消化学会副主任委员及消化内镜学会主任委员，《现代消化病及内镜杂志》第一届编委会副主编。

先后参与编写专著有：《中国医学百科全书·症状学》，《内科理论与实践·症状学》，高等医药院校教材《诊断学》，《内科急症治疗学》，《简明内科学》等。

症状学（symptomatology）是从症状的角度探讨疾病现象和本质的一门学问，其内容包括症状的涵义、原因、发病机制、病理、临床表现、检查方法、诊断和鉴别诊断意义等方面，也是临床诊断的基本功。症状（symptom）是疾病的表现，它反映着患者躯体及（或）精神上的异常改变。症状基本上包括两大类：其一是症状（狭义的），这是患者主观的异常感觉；其二是体征（sign），这是患者躯体中出现的病理学改变，其中大多经医生检查而发现（如高血压、胸腔积液、心脏杂音等）。但有的体征可被患者自行感知（如皮肤黄染、皮疹、水肿）。本篇所讨论的临床主要症状，或者是患者就诊时的主诉，或者是医生体格检查时被发现的主要病征，同时又是提示疾病诊断的方向或线索。

内科疾病种类繁多，病情复杂，变化多端，同一疾病可有不同的临床病象（所谓同病异症），而某一临床病象也可见于不同的疾病（所谓异病同症）。此外，不少其他临床科疾病也可因某一主要症状而首先就诊于内科。因而，内科医生须有较广博的临床知识，在临床诊断思维过程中，运用主要症状及其特点作为诊断疾病的线索和方向，按图索骥，对避免误诊或漏诊，不无一定的帮助。

（邝贺龄）

第一章 发 热

第一节 发热绪论

人体的体温是由大脑皮质和下丘脑体温调节中枢（下丘脑后区的产热中枢、下丘脑前区的散热中枢）所调控，它通过神经、体液因素调节产热和散热过程，保持产热和散热这对矛盾的动态平衡，所以正常人有相对恒定的体温。

健康成人的正常体温不可能用一个数字（例如37℃）来表示。口腔温度（舌下测温）范围约为36.3℃～37.2℃。直肠内温度一般比口腔约高0.3℃～0.5℃，腋窝温度比口腔的约低0.2℃～0.4℃。不同个体的正常体温略有差异，少数健康成人口腔温度可稍低于36.3℃或稍高于37.2℃。正常体温在一昼夜间有轻微的波动，晨间稍低，下午稍高，但波动范围不超过1℃。在生理状态下，体温也有轻微的波动，如小儿的代谢率较高，其体温可较成年人略高。老年人代谢率较低，其体温可较青壮年人略低。妇女月经期体温可较平日稍低，而在排卵期与妊娠期则稍高。进食后、剧烈运动、突然进入高温环境、情绪激动等，均可使体温稍高。这些体温的暂时性升高，虽无重要临床意义，但在确定为发热之前，必须予以识别。

发热（fever）是指病理性的体温升高，超过正常范围，通常被认为是人体对于致病因子的一种全身性反应。一般说来，口腔温度在37.3℃以上，或直肠内温度在37.6℃以上，可认为有发热，但也不尽然。

一、发热疾病的分类

引起发热的疾病很多，可区分为感染性与非感染性两大类：

（一）感染性发热

占发热病例的最大多数，包括由各种急、慢性传染病和急、慢性全身或局灶性感染引起的发热。

（二）非感染性发热

1. 风湿性（结缔组织）疾病　如风湿热、系统性红斑狼疮、皮肌炎、结节性多动脉炎等。

2. 血液病　如白血病、恶性淋巴瘤、恶性网状细胞增多等。

3．恶性肿瘤 如癌、肉瘤。

4．物理性及化学性损害 如热射病、大手术后、骨折、大面积烧伤、急性胰腺炎等。

5．变态反应 如药热、血清病。

6．神经源性 如脑出血、植物神经功能紊乱。

7．其他 如甲状腺机能亢进、严重失水或出血、无菌性脓肿、内脏血管梗塞、组织坏死、充血性心力衰竭等。

二、发热机制

临床上最主要的发热原因是感染。引起发热的物质称致热原，可分为外源性致热原与内源性致热原（简称内热原）两类。外源性致热原如细菌内毒素，大多是脂多糖类，其分子量大，不能直接作用于下丘脑体温调节中枢的神经元而引起发热。内热原以无活动性前身物质的形式主要存在于巨噬细胞和T淋巴细胞内。当这些细胞被病毒、细菌、内毒素、抗原抗体复合物、炎症渗出物、原胆烷醇酮等激活物（activator）激活之后，便可产生和释出内热原。

目前国外作者已证明有11种具有致热活性的蛋白质（即内热原）。

内热原一旦从被刺激的细胞释放出来，即经血道输送到下丘脑体温调节中枢的靶细胞而起作用。推测内热原与下丘脑内的血管内皮细胞的受体相结合，由此产生前列腺素E_2。前列腺素E_2是一种强烈的致热物质，它作为神经递质作用于体温调节中枢的神经元而引起发热。有人证明实验动物静脉注入细菌内毒素之后，在发热的同时，脑脊液中前列腺素E样物质可增加2.5～4倍，表明内热原能促使下丘脑前列腺素物质的合成。阿司匹林可抑制前列腺素E_2的合成，因而具有解热的作用。

机体的热能主要产生于肝脏和肌肉，而骨骼肌的产热作用尤大。当机体在某些致热原物质（主要是细菌内毒素）的强烈作用下，肌肉收缩可特别强烈，临床上表现为寒战（rigor）。

但用内热原仍未能解释全部发热的原因。有些发热可能由于下丘脑体温调节中枢直接受损之后引起，如肿瘤、炎症、卒中、中暑等所致。这种发热称为中枢性发热，临床上具有缺乏昼夜变异、无出汗、退热药物疗效差、对物理降温反应过度等特点。

此外有些患者可因机体产热过多而致有微热，如甲状腺机能亢进。而另一些发热则由于散热功能欠佳，如充血性心力衰竭时的微热，可能由于心排血量减少致皮肤血流减少以及皮肤水肿，致影响热量的发散。广泛性皮肤病、广泛性烧伤痊愈后和先天性汗腺缺乏症等所致发热，其原因亦大致相同。

在急性传染病恢复期、或在一些长期消耗性疾病，都可能有微热状态，这可能与某种致热物质的作用、或体温调节中枢功能尚未完全恢复常态有关。

三、发热疾病的检查

发热的原因复杂，常成为诊断上的难题。因此，凡遇有发热原因未明者，必须认真细致进行全面检查，并结合动态观察，以便及时作出正确诊断。有时还须鉴别是否为伪装发热。在诊断上要参考下列几方面：

（一）病史

详细询问病史，取得第一手正确资料，往往对发热病因的诊断有重要的启发。传染病和寄生虫病流行病学史的资料对诊断尤为重要。发病地区和季节，对传染病与寄生虫病特别重要。血吸虫病、黑热病、丝虫病等有严格的地区性。斑疹伤寒、回归热、白喉、流行性脑膜炎等流行于冬春季节。伤寒、副伤寒、乙型脑炎、脊髓灰质炎、恙虫病等则流行于夏秋。钩端螺旋体病的流行常见于夏收和秋收季节。麻疹、猩红热、伤寒等病愈后常有相当牢固的免疫力，第二次发病的可能性很少。伤寒菌苗接种后在一定期间内获得免疫力。中毒型菌痢、细菌性食物中毒的患者发病前多有进食不洁饮食史，且常累及群体。疟疾、病毒性肝炎、全身性巨细胞包涵体病、艾滋病等可通过输血而传染。阿米巴肝病多有慢性痢疾病史。此外还须询问职业史，如冶炼工人可罹患铸工热、高温作业者可罹患热射病。热射病有时可被误诊为乙型脑炎或恶性疟。

由于化学合成药物的广泛应用，对原因未明的发热要注意药热的可能性。药热一般伴有药疹，有时临床表现类似系统性红斑狼疮（药物性狼疮综合征）。发热患者应用解热药、磺胺类、某些抗生素、安眠药等，发热反而持续，或原先无发热而出现发热者，尤其是伴发皮疹者，须警惕药热的可能性。无皮疹的药热甚少见，但最易于忽略。

目前由于广谱抗生素、抗癌药物、糖皮质激素等的广泛应用，引起二重感染（真菌感染）而致发热不退者、或退热后又再发热者，有逐渐增多的趋势。如患者同时应用糖皮质激素治疗，可使发热不明显而致漏诊严重疾病者亦有之。

（二）症状与体征

1. 热型 一些发热疾病具有较特殊的热型（体温曲线），这些热型可有助于诊断。

(1) 稽留热：体温持续于 39℃～40℃或更高，达数天或一周以上，24 小时体温波动不超过 1℃，可见于大叶性肺炎、伤寒、副伤寒、斑疹伤寒、恙虫病等的急性传染病的极期。

(2) 弛张热：体温在 24 小时内波动达 2℃或更多，可见于结核病、败血症、局灶化脓性感染、支气管性肺炎、渗出性胸膜炎、感染性心内膜炎、风湿热、恶性网状细胞增多等疾病，也可见于伤寒、副伤寒。

(3) 双峰热：体温曲线在 24 小时内有两个高热波峰，形成双峰，可见于黑热病、恶性疟、大肠杆菌败血症、绿脓杆菌败血症等。

(4) 间歇热：体温突然上升达 39℃以上，往往伴有恶寒或寒战，历数小时后又下降至正常，伴大汗淋漓，经一至数天体温又再突然升高，如此反复发作，是为间歇热，可见于间日疟、三日疟、化脓性局灶性感染等。

(5) 波状热：体温在数天内逐渐上升至高峰，然后在数天内逐渐下降至常温或微热状态，不久又再发，呈波浪式起伏，可见于布鲁氏菌病、恶性淋巴瘤、脂膜炎、周期热等。

(6) 再发热：又称回归热。热型特点是高热期与无热期各持续若干天，周期地互相交替，可见于回归热、鼠咬热等。

(7) 双相热：第一次热程持续数天，然后经一至数天的解热，又突然发生第二次热程，持续数天而突然解热。双相热可见于某些病毒感染，如脊髓灰质炎、淋巴细胞脉络丛脑膜炎、登革热、麻疹以及病毒性肝炎等。

(8) 不规则热：发热高低不定，变动无规律，无上述各种热型的特点，是为不规则热。不规则热可见于流感、支气管性肺炎、渗出性胸膜炎、亚急性感染性心内膜炎、风湿热、恶性疟等。

发热是人体病程中的一种全身性反应。发热的高低和久暂及体温曲线的型式，一方面关系于病原体的性质，但更大程度上取决于病体的反应性，且受治疗（如解热药、抗菌药物、糖皮质激素等）的影响。因此，仅在未经治疗的典型病例，方可能有其典型的热型。

2. 寒战 寒战是由于致热原急剧作用于骨骼肌所引起，以某些细菌性感染（如大肠杆菌败血症）与疟疾最为常见。其时临床表现为皮肤血管急剧收缩（苍白），肌肉抖动与高度的寒冷感。寒战常见于败血症、大叶性肺炎、感染性心内膜炎、流行性脑膜炎、急性胆道感染、丹毒、间日疟或三日疟、回归热、急性肾盂肾炎、钩端螺旋体病等。寒战罕见于结核病、伤寒、副伤寒、立克次体病与病毒感染，一般不见于风湿热。

3. 面容 伤寒患者常表情淡漠。斑疹伤寒、恙虫病、流行性出血热患者则常呈醉酒样面容。猩红热患者口唇周围明显苍白。麻疹患者则呈结膜充血、眼睑浮肿、畏光、眼分泌物增多等特殊面容。面容苍白见于贫血患者。肺结核患者虽无明显贫血而面容也显得苍白。发热伴面部蝶形红斑提示系统性红斑狼疮的诊断。口唇疱疹可见于大叶性肺炎、间日疟与三日疟、流行性脑膜炎等，而一般不见于支气管性肺炎、干酪性肺炎与结核性脑膜炎。

4. 皮疹 皮疹可见于发疹性急性传染病、变态反应性疾病、结缔组织病、血液病等。不同的发疹性传染病有不同的发疹特点，对鉴别诊断甚有帮助。

出血性皮疹可见于一些较严重的急性传染病、血液病及其他出血素质。钩端螺旋体病、流行性出血热、败血症、感染性心内膜炎、急性白血病、再生障碍性贫血、恶性网状细胞增多、重症麻疹、重症肝炎等，常有皮肤出血点或瘀斑。流行性脑膜炎的皮肤瘀点，对提示早期诊断甚有帮助。

药物性皮炎通常发生于药物治疗第 5～20 天之间，但一般以第 6～10 天为多。

皮肤化脓性病灶，常提示为发热的原因、败血症的来源或其并发症。

5. 淋巴结 局限性淋巴结肿痛常提示局部急性炎症病变，如颌下淋巴结肿痛，常提示口咽部急性感染。如急性发疹性发热疾病伴耳后、枕骨下淋巴结肿痛，强烈提示风疹的诊断。恙虫病的焦痂常伴于隐蔽的部位，往往因局限性（腹股沟、腋窝）淋巴结肿痛而导致焦痂的发现。淋巴肉瘤较常累及 1～2 组颈淋巴结，有明显的硬度，而淋巴结转移癌则显得较硬实。

累及多组的淋巴结肿大或全身性淋巴结肿大，是泛发性淋巴组织病变的特征。如患者伴有周期性发热，是何杰金病的临床特征。如伴有不规则发热，应注意传染性单核细胞增多症、结核病、系统性红斑狼疮、急性淋巴细胞白血病、恶性网状细胞增多、兔热病、弓形体病、艾滋病等。

6. 眼、耳、鼻、口咽部 巩膜视诊有助于黄疸的早期发现。败血症、流行性脑膜炎、感染性心内膜炎患者可出现眼结膜瘀点，是有价值的提示诊

断支持点。眼底检查可能有助于急性粟粒型结核、结核性脑膜炎、感染性心内膜炎、系统性红斑狼疮、白血病等疾病的诊断。

如忽略检出慢性化脓性中耳炎，可漏诊脑脓肿为耳源性。

患者有急性鼻咽炎症时，如仅考虑急性上呼吸道炎，可能忽略早期的麻疹、脊髓灰质炎、急性病毒肝炎与肺炎支原体肺炎等疾病。

口、咽部视诊对发热患者是不能忽略的常规检查。

7. 呼吸系统　流涕、咽痛、咳嗽、咯痰是上呼吸道炎症的主要表现。上呼吸道炎症一般发热较轻，也无呼吸困难。表现为上呼吸道炎症的流行性感冒，常以急性高热发病。下呼吸道炎症如毛细支气管炎、重症肺炎、大量胸腔积液或重度气胸时则常有呼吸困难。

大叶性肺炎常以寒战高热起病，以后几天内保持高热状态，往后骤然下降至正常。支气管性肺炎、肺炎支原体肺炎、干酪性肺炎及渗出性胸膜炎，体温上升较缓慢，维持于不太高的水平，昼夜间波动较大而不规则。在肺化脓性病变（肺脓肿、肺坏疽、脓胸）时通常发热很高，昼夜间波动较大，往往于热退时大汗淋漓。活动性肺结核则常以咳嗽、潮热、盗汗、消瘦等为主要症状。

在糖皮质激素、抗癌药、广谱抗生素等长期疗程中出现肺部病征或症状加重，应注意二重感染，尤其是继发真菌感染。

发热伴有呼吸系病征时，有指征作胸部X线常规检查。

8. 循环系统　心血管疾病时主要症状是心悸、心前区痛、呼吸困难、紫绀与下肢水肿。伴有发热的心血管疾病可见于心内膜炎、心包炎、心肌炎、脏器血管梗塞（肺梗塞、心肌梗死、脾梗塞）、静脉血栓形成等。

发热期间出现的器质性心瓣膜杂音，或原来的心瓣膜杂音忽然明显增强或音质改变，强烈提示心内膜炎的可能性，特别是出现乐性杂音时，常提示瓣膜穿孔或腱索断裂的出现。

疑为器质性心脏病时，X线正侧位胸片超声心动图、心音图等是首选的器械检查。

心包炎的体征主要是心包摩擦音与心包积液征。心包摩擦音可经听诊而确定。心包积液通常可经体格检查而证实，而B超的诊断意义更大，必要时可作诊断性穿刺而确定其性质。风湿性、非特异性、结核性心包炎发热往往不太高，而化脓性心包炎时则往往发热高而波动较大，多伴有恶寒或寒战。

心肌炎一般只有中等度发热或微热。发热高度与心率的比例常不相称（体温上升不高而心率却显著增快或减慢），或出现各型心律不齐而提示诊断。如发热伴有第一心音减弱、心脏普遍性增大、奔马律或其他心律失常，则心肌炎的诊断大致可以确定，但轻症病例须经心电图描记方能作出诊断。

脏器血管梗塞以突然发作的局部疼痛为主诉，以后才出现轻度或中等度发热，发热这一症状无助于提示早期诊断。

9. 消化系统　发热患者常有不同程度的消化系统症状，如恶心、呕吐、食欲不振、便秘或腹泻，但这些症状无特异性，对发热疾病甚少诊断意义。消化障碍症状虽可来自消化系统疾病本身，但许多系全身性疾病，特别是急、慢性传染病，及恶性肿瘤所致。发热伴有明显腹痛者要考虑胆囊炎、阑尾炎、胰腺炎、坏死性肠炎、急性腹膜炎等疾病。

10. 肝、脾肿大　肝、脾是胚胎时期的造血器官，造血器官病变时，两者同时受累则发生肿大。肝、脾均有单核-巨噬细胞系统成分，是机体的免疫机构，许多急、慢性传染病，结缔组织病等，也往往累及而肿大。肝、脾又是红细胞破坏及其分解产物处理的场所，故急、慢性溶血过程中也常引起肿大。临床上较为特别的是风湿热，如不伴有失代偿性风湿性心瓣膜病，不致引起肝、脾肿大。

11. 泌尿生殖系统　对原因未明的发热须作尿常规检查。曾有忽略尿常规检查，致漏诊急性肾盂肾炎、急性前列腺炎等疾病。急性肾盂肾炎通常有膀胱刺激征、腰痛等提示诊断，但尿改变可能先于膀胱刺激征而出现。泌尿系统感染（特别是淋病）、泌尿生殖道器械检查污染所致的继发性感染、分娩或流产后的盆腔感染，如注意病史询问，一般不致漏诊。肾结核通常发热不高，如尚未累及膀胱，不致出现膀胱刺激征，此时提示诊断的根据是肾外结核病史及尿常规发现镜下血尿。肾周围炎与肾周围脓肿常伴有高热、肾区疼痛与肾区叩击痛常提示诊断。向尿路穿破的肾脓肿除有发热、尿路刺激征等症状之外，还有脓尿或脓血尿。

12. 肌肉与关节　发热伴有肌肉疼痛可见于许多急性传染病，一般无特征性诊断意义。如发热患者腓肠肌剧烈疼痛，甚至不能站立与行走，常提示钩端螺旋体病。如急性发热患者兼有肌痛与皮疹，面部浮肿、表情僵硬，应考虑急性皮肌炎的可能。

发热、肌肉疼痛伴血中嗜酸细胞增多，可见于人旋毛虫病、结节性多动脉炎。局部肌痛兼有发热与白细胞增多，须检查有无深部脓肿，包括药物肌内注射引起的臀肌无菌性脓肿。

多关节肿痛或疼痛是关节炎的病征，病因可为化脓性、感染性、感染变态反应性、结缔组织病性等。淋病性关节炎、结核性关节炎与痛风性关节炎的早期，常侵犯单个关节。多关节疼痛也可为某些急性传染病（如急性病毒性肝炎、登革热）、败血症、血清病等的伴随症状。

13. 神经系统　发热伴有意识障碍或脑膜刺激征，提示中枢神经系统损害，可见于中枢神经系统疾病、某些全身性疾病、急性传染病或中毒等。概括其原因，又可分为感染性与非感染性两大类。

感染性发热性中枢神经系统病变，以脑脊液中细胞增多、球蛋白增多、特异性病原学与免疫学检查的阳性结果等为特征。引起发热的非感染性中枢神经系统病变，如脑出血、热射病等，则各有其独特的病史与临床表现，可为重要的诊断依据。

发热兼有精神症状，有不少源于急性全身性感染（感染性精神病）、内分泌代谢障碍、结缔组织病、血液病、中毒（内因性与外因性）等。这些患者一般都有相应的病史与临床特征，可与中枢神经系统疾病相鉴别。酗酒者及老年人罹患急性传染病时，较常发生精神症状。

植物神经功能紊乱与间脑综合征均被认为是一部分慢性微热状态的原因。

（三）实验室检查

实验室检查是原因未明发热患者不可缺少的检查方法。

1. 血红细胞沉降率（血沉）　血沉加速主要是由于血浆纤维蛋白原和球蛋白增多以及白蛋白减少，原因很多，故血沉宜选择性应用。

急性感染开始时，一般尚无血沉加速，大概经过30小时后才开始加速，持续时间较长，至恢复期亦常未恢复至正常，应用血沉作辅助诊断依据时必须注意。

急性黄疸型病毒性肝炎血沉多不加快，故有助于与黄疸型钩端螺旋体病相鉴别。在伤寒早期血沉也不加快，有助于与败血症相鉴别。

血沉对慢性微热的鉴别诊断也有意义。如患者经各项检查仍为阴性，而反复检查血沉仍然加快，则不能以功能性疾病来解释，而须考虑某些隐源性器质性疾病，尤其是结核病和恶性肿瘤。血沉也是评估结核病与风湿热活动性的良好指标。

2. 血象　血象能反映人体对致病因子的反应状态，也能反映造血器的功能状态，还可在周围血中检出某些病原体。因而，对诊断未明的发热患者，必须反复作细致的血象检查。

（1）白细胞总数：白细胞总数增多一般系指中性粒细胞增多，多在化脓性细菌感染时。极度的白细胞增多见于白血病和类白血病反应。风湿热也常有白细胞增多，而系统性红斑狼疮时白细胞减少。

大多数病毒性感染无白细胞增多，甚至减少，例如流感、麻疹。某些细菌性感染如伤寒、副伤寒、布鲁菌病、结核病某些类型以及某些原虫感染（如黑热病、疟疾）常有白细胞减少，有助于诊断与鉴别诊断。

（2）中性粒细胞核左移与中毒性变化：中性粒细胞核左移现象有两种。其一是由于骨髓功能受抑制，致白细胞总数减少，并只有杆状核中性粒细胞增多的核左移（变质性左移），可见于伤寒、副伤寒、布鲁菌病、流感等。其二是白细胞总数增多、并有各阶段幼稚中性粒细胞增多的左移（再生性左移），提示骨髓粒系统增生活跃，可见于各种化脓性细菌感染、败血症、白喉、钩端螺旋体病等。

中性粒细胞的中毒性变化表现为下列几种改变：①细胞核固缩、变形；②胞浆颗粒变粗、染色较深（中毒性颗粒）；③胞浆嗜碱性包涵体的出现[即所谓窦勒（Doehle）包涵体]。中毒性变化（主要是中毒性颗粒）可见于严重细菌性感染发病2～3天之后，也可见于外因性中毒与恶性肿瘤等。

（3）嗜酸粒细胞计数：发热兼有显著的嗜酸粒细胞增多，可见于急性血吸虫病、丝虫病、过敏性肺炎（吕弗勒综合征）、热带嗜酸细胞增多症、人旋毛线虫病、肺吸虫病、内脏蠕虫蚴移行症、变应性肉芽肿性血管炎、嗜酸粒细胞过多综合征等。发热兼有轻度嗜酸粒细胞增多，可见于猩红热、何杰金病、结节性多动脉炎、药热等。

在伤寒时，嗜酸粒细胞消失是一个有力的诊断支持点。但近年来伤寒大多病情较轻，血中一般只见嗜酸粒细胞减少。

（4）单核细胞计数：在感染过程中出现单核细胞增多时，如合并中性粒细胞增多，提示炎症仍在活动；如合并淋巴细胞增多，则提示炎症趋向于消退。轻度或中等度单核细胞增多，可见于活动性结核病、亚急性感染性心内膜炎、黑热病、疟疾、阿米巴病等。在单核细胞白血病与单核细胞性类白血病反应时，有特别显著的单核细胞增多，且出现大量幼稚的单核细胞。

(5) 淋巴细胞计数：绝对性淋巴细胞增多，见于传染性单核细胞增多症、传染性淋巴细胞增多症、百日咳、淋巴细胞性白血病与淋巴细胞性类白血病反应等。相对性淋巴细胞增多，可见于某些病毒性感染（如急性淋巴细胞脉络丛脑膜炎、急性病毒性肝炎、麻疹）、伤寒、副伤寒、布鲁菌病、恶性网状细胞增多、粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血等。

对了解患者的细胞免疫与体液免疫功能状态，须作T淋巴细胞与B淋巴细胞功能检测。

(6) 病原体检查：微丝蚴、疟原虫、黑热病原虫、弓形虫、回归热螺旋体、鼠咬热螺旋体、钩端螺旋体等，均可以血中检出而确定诊断。狼疮细胞的检出，对诊断系统性红斑狼疮有重要价值。

3. 血（或骨髓）培养　原因未明的发热而且有感染性血象者，是血及（或）骨髓培养的指征。伤寒、副伤寒、布鲁菌病、败血病、感染性心内膜炎等病原体，均可从血或骨髓培养中检出。

4. 其他实验室检查　疑为病毒感染时，须作病毒分离及（或）有关的免疫学检查。立克次体病、支原体病、衣原体病等，主要仍靠特异性免疫学诊断方法进行诊断。临床医生对流行初期出现第一例急性传染病、或非流行时期出现的散发性急性传染病，尤应认真尽快作出正确的病原学诊断。

原因未明的长期发热，特别是伴有进行性贫血及（或）出血现象者，是骨髓象检查的指征。长期发热兼有淋巴结肿大，是淋巴结活检或穿刺印片检查的指征。如一次检查未有满意的结果，骨髓象检查与淋巴结活检仍要再次进行。

患者可疑为活动性结核病时，有指征作结核菌素试验。活动性结核病时此试验常呈强阳性。但如为无反应性结核病类型，可无阳性反应出现。

（四）器械检查

对于体内隐匿性病灶所致的发热，可应用相应的器械进行诊断。例如十二指肠引流之用于慢性胆道感染，常规X线检查之用于胸、腹部疾病的诊断。在影像学检查中，许多占位病变与脏器病理学改变所致发热疾病，X线与B超扫描是首选的诊断手段。至于CT与MRI则在需要时选择应用，例如对胸、腹与颅内病变的诊断。纤维支气管镜、纤维胃十二指肠镜、纤维结肠镜检查，对原因未明发热疾病的诊断常有重要意义，但须严格掌握适应证。

四、原因未明发热疾病的诊断性治疗

如发热患者经各项详细检查仍未发现原因，必要时可根据临床上高度怀疑的病例进行相应的治疗，并观察药物治疗的效应，以助诊断。原则上首先应用于可能有高度危险的疾病，例如可疑的败血症、感染性心内膜炎、恶性疟等，以免错过及时治疗的时机。用于诊断性治疗的药物有抗菌药物、抗原虫药物、抗风湿药物、抗肿瘤药物（化疗药物）、糖皮质激素等。但此类药物应用不当，也可引起治疗矛盾，或无的放矢，反而失误。因而诊断性治疗必须深思熟虑，在密切观察下进行。我们极反对无原则地随便滥用抗生素、抗癌药、糖皮质激素等作为诊断性治疗。

如决定进行诊断性治疗，则须选择副反应最小而有特效的药物。投给的药物剂量必须能达到疗效。此外，临床医生还须了解诊断性治疗中可能遇到的情况，例如结核病患者接受异烟肼治疗不久，可由持续的发热变为败血性热型，每天波动很大，如不了解这点，可导致错误的结论，以为药物无效而过早停止诊断性治疗。

必须指出，诊断性治疗虽对诊断有一定的参考价值，但也有其局限性。就诊断而论，特效药物治疗的效应，一般否定的意义较肯定的意义为大。例如患者经投予氯喹的正规抗疟疗程后仍不退热，则疟疾的可能性甚小。总之，诊断性治疗须小心选择和应用，且不能单纯根据治疗的效果来绝对肯定或排除所考虑的疾病。

五、发热疾病的分组

由于发热疾病众多，进行诊断时可能茫无头绪。本篇特将发热疾病区分为急性发热、急性发疹性发热、伴有肺部体征的急性发热、周期性发热、长期发热及慢性微热6组，以缩窄发热疾病的范围，将在本章分别讨论，可能有助读者在诊断和鉴别诊断时的参考。至于伴有特别体征的发热（如伴有关节痛的发热、伴有腹痛的发热），则将在有关章节进行讨论。

（邝贺龄）

参考文献

1. Cecil. Textbook of Medicine. 19th ed. New York: W. B. Saunder, 1992. 1568～1571
2. 赵华月主译. 哈理逊内科学. 12版. 北京：人民卫生出版社，1993. 149～159
3. 北京朝阳医院内科. 正常体温及影响体温的有关因素. 中华医学杂志，1974，54:700

第二节 急性发热

临床上，急性发热疾病众多，但按原因可归纳为以下三大类：

1. 急性感染性发热疾病 包括病毒、支原体、衣原体、立克次体、细菌、螺旋体及寄生虫感染等，临床上最常见，其中又以病毒性与细菌性感染为常见。

2. 急性非感染性发热疾病 包括风湿性（结缔组织）疾病、急性血液病、变态反应性疾病等，临床上较少见（参见表2-1-1）。

表2-1-1 一般的急性发热疾病的分类

		病名
急性感染性发热疾病	病毒性感染	流行性感冒、各种病毒性上呼吸道炎、急性病毒性肝炎、流行性乙型脑炎、散发性脑炎、脊髓灰质炎、传染性单核细胞增多症、流行性出血热、森林脑炎、传染性淋巴细胞增多症、全身性巨细胞性包涵体病、麻疹、风疹、流行性腮腺炎、水痘、登革热、淋巴细胞脉络丛脑膜炎、猫抓病
	支原体、衣原体感染	肺炎支原体肺炎、鸟疫（鹦鹉病）
	立克次体感染	斑疹伤寒、恙虫病、Q热
	细菌性感染	急性局灶性细菌感染、败血症、感染性心内膜炎、结核病、伤寒、副伤寒、猩红热、白喉、大叶性肺炎、支气管性肺炎、军团病、急性细菌性痢疾、细菌性脑膜炎、胸膜炎、急性心包炎、急性细菌性腹膜炎、血栓性静脉炎、丹毒、炭疽、土拉伦斯菌病（兔热病）
	螺旋体感染	钩端螺旋体病、回归热、鼠咬热、Lyme病
	寄生虫感染	疟疾、阿米巴肝病、阿米巴肺胸膜病、弓形体病、急性血吸虫病、丝虫病、人旋毛线虫病
急性非感染性发热疾病	风湿性（结缔组织）疾病	风湿热、急性系统性红斑狼疮、急性皮肌炎，结节性多动脉炎、类风湿性关节炎急性发作、混合性结缔组织病、变应性亚败血症、白塞综合征
	变态反应性疾病	药热、血清病
	血液病	急性白血病、恶性淋巴瘤、恶性网状细胞增多、急性恶性嗜酸细胞浸润症
	内分泌代谢紊乱	甲状腺危象、重度脱水、血卟啉病、痛风发作、恶性高热
	组织坏死与血液吸收	急性胰腺炎、急性心肌梗死、脏器梗塞或血栓形成、脑出血、体腔积血或血肿形成、大面积烧伤、急性溶血
	恶性肿瘤	癌、肉瘤
	其他	热射病、周期热、铸造热

3. 急性"未明热"

一、急性感染性发热疾病

患者如有下列情况的全部或大部分，高度提示急性感染的存在（但不是绝对的）：

1. 突然起病。
2. 伴有或不伴有寒战的发热。
3. 呼吸道症状，如咽痛、流涕、咳嗽。
4. 全身不适感，伴肌痛或关节痛、畏光、眼痛、头痛。
5. 恶心、呕吐及（或）腹泻。
6. 淋巴结及（或）脾的急性肿大。
7. 脑膜刺激症状。
8. 血象白细胞计数 $>10.0\times10^9/L$，或 $<4.0\times10^9/L$。

急性感染几乎无例外地有发热，除非是年老体弱的患者（如休克型大叶性肺炎、老年人急性阑尾炎）。

鉴别急性细菌性感染与其它急性发热疾病的实验室检查方法，有时可用：

1. 四唑氮蓝试验 四唑氮蓝（NBT）是一种无色的染料，被酶还原之后可变为蓝黑色的甲腊而沉淀于有吞噬活性的中性粒细胞的胞浆内。正常人周围血中只有少数中性粒细胞能还原NBT（正常值在10%以下）。如中性粒细胞还原NBT超过20%，常表示有全身性细菌性感染的存在，并有助于与非感染性发热以及病毒性感染的鉴别。

2. 中性粒细胞碱性磷酸酶反应 在急性细菌性感染时，血中中性粒细胞碱性磷酸酶反应显著增强，其强度大致与白细胞总数相平行。积分（正常积分值0～37）愈高，愈有利于细菌性感染的诊断。如能除外妊娠、癌、恶性淋巴瘤等情况，常表示有细菌性感染的存在。

3. C反应性蛋白测定 急性病毒性感染时常呈阴性。化脓性细菌感染、风湿热等常呈阳性。

（一）病毒性感染

1. 流行性感冒（流感） 流感的典型病象是

突然以畏寒或寒战、高热起病，伴全身酸痛、头痛、面潮红、眼结膜充血、虚弱乏力等全身感染中毒症状，而鼻咽部症状则较轻微或不明显。热程约3～5天。血象白细胞减少、核左移、淋巴细胞相对性增多。

流感病毒有A、B、C三型。A型病毒能引起较大的流行，几乎每隔10年就发生一次世界性的广泛流行。B型病毒较易引起局限性流行，局限于某些公共机关或人群中。C型病毒只引起较少见的散发性病例。

凡在流感多见的冬、春季节，在集体人群中短期内有大批类似上述表现的病例陆续出现，则流感的临床诊断可无疑问。但非典型病例与散发性病例每造成诊断上的困难，易被误诊为一般急性上呼吸道感染。鉴别诊断上除应注意急性上呼吸道炎通常具有非暴发性流行、起病较缓、上呼吸道局部症状较全身感染中毒为显著等特点之外，需要时可作下鼻甲粘膜印片进行细胞学检查，尤其是免疫荧光抗体染色检查。如结果阳性，对流感有早期确诊价值。

2. 急性病毒性肝炎　急性病毒性肝炎的黄疸前期，患者以畏寒、发热起病。发热一般不高，多呈弛张型。有些病例出现多关节痛，类似风湿热。有些病例出现头痛、上呼吸道炎症状，类似流感。这些情况甚易误诊。在本病流行期间，患者出现上述症状，特别是伴有肝肿大及（或）肝区叩击痛者，除肝功能试验外，还应作肝炎病毒血清标志物检测以协助诊断。

3. 流行性乙型脑炎　流行性乙型脑炎成年人较少见，有之亦多为轻型病例。这些患者通常只有头痛、发热、嗜睡等症状，常无明显的意识障碍，致容易被漏诊。在本病流行期间，患者有上述症状，且血象白细胞增多，可考虑作脑脊液检查及（或）血清特异性IgM抗体测定或反向血凝抑制试验，用以明确诊断。

4. 脊髓灰质炎　脊髓灰质炎好发于5岁以下小儿，成年人甚少见。发病初期症状主要为发热、头痛、全身不适感、食欲不振等，血象白细胞计数轻度增多或正常，分类中性粒细胞百分比增高。这些表现与许多其它急性感染相似，无特异性。部分病例有恶心、呕吐、腹痛、腹泻，可误诊为急性胃肠炎；或伴有咽痛、鼻塞、流清涕、咳嗽等症状，而误诊为普通急性上呼吸道炎。此时除非借助病毒分离，无从作出正确诊断。在本病流行季节（6～9月为发病高峰），发现患者（尤以1～5岁小儿）有上述症状，应有所警惕。如患者发热不退，或经1～2天无热期后又突发高热（此即所谓双相热型、约占10%～30%病例，多见于儿童），盗汗，伴呕吐，剧烈头痛，肢体疼痛、感觉异常或感觉过敏，烦躁或嗜睡，以及具有特征性的颈背肌强直等，则可能性更大。此时脑脊液多有异常，呈无菌性炎症改变，对与细菌性脑膜炎鉴别甚有帮助。若患者一旦进入麻痹期，出现患肢弛缓性瘫痪，即所谓小儿麻痹症，则脊髓灰质炎的诊断当无疑问。少数脊髓灰质炎病例，发病前从无发热、肢体瘫痪是唯一主要表现，此时脑脊液检查对诊断有重要参考价值。此外，某些肠道病毒，如C病毒或ECHO病毒，也可引起类脊髓灰质炎的瘫痪，但临床上无法予以鉴别。

本病确诊须借助发病早期采取咽洗液或粪便标本作病毒分离，阳性率可高达90%，但使用常规方法须2周以上方能获得阳性结果。应用免疫荧光法以测定患者血清中抗体，发病后3～8天即有89%呈强阳性，8天以后100%强阳性，与病毒分离及血清中和试验的结果完全相符。此法准确性高，且有助于早期诊断。

5. 传染性单核细胞增多症　本病发病通常急骤，重症者往往有恶寒或寒战，高热，病程一般8～10天左右。咽部炎症相当常见，开始时具有单纯性或滤泡性咽炎的特点，继而迅速出现斑状或膜状黄灰色苔膜，少数可有白喉样假膜形成。扁桃体也可肿大，其上被盖的苔膜可以保持较久，且有时可再发。

传染性单核细胞增多症的病原为EB病毒，此病多为流行性，但也有散发性。流行性病例多见于儿童，而散发性病例则多见于青少年人。

体检淋巴结（尤其是颈部淋巴结）肿大而有压痛。肝、脾也常肿大。有时出现斑疹或疱疹。白细胞计数多轻度增多，但也有正常或低于正常者。分类计数淋巴细胞增多，其中异型淋巴细胞常占白细胞总数10%以上。提示本病诊断的要点是周围血中大量异型淋巴细胞的出现，多半在病期第5～7天后才见显著。异型淋巴细胞可分为三型，各型的形态特点是：

第Ⅰ型　胞体较大，核椭圆形、肾形、或向内凹，染色质粗糙、成堆排列，胞浆蓝染、内有小空泡、密集时呈泡沫状，有少量颗粒。此型细胞最为常见。

第Ⅱ型　胞体较第Ⅰ型为大，核圆形或不大规则，染色质不浓缩，胞浆丰富、蓝色、有少量紫红

色颗粒、无空泡。此型细胞与大淋巴细胞相似。

第Ⅲ型　胞体较大，核圆形，染色质呈网状排列，可有1～2个核仁，胞浆较多、蓝染、有小空泡。此型细胞与原始淋巴细胞相似，经验不足者往往据此而误诊为淋巴细胞性白血病。

传染性单核细胞增多症的诊断可根据下列几项：

(1) 临床表现：发热、头痛、咽炎、颈淋巴结肿大、肝脾肿大、皮疹等。

(2) 血象：异型淋巴细胞计数达到白细胞分类的10%（指最高的一次），或绝对数达到1.0×10^9/L。

(3) 血清嗜异性凝集反应：滴度达1:64以上阳性，并经豚鼠肾吸附试验后仍为阳性者，有诊断价值。

在上述3项指标中，其中第2项必须具备，如兼有其中任何一项或二项，即能确定诊断。如临床表现不典型、或异型淋巴细胞未达白细胞总数的10%者，应同时具有递升或较高的嗜异性凝集素滴度（如1:256，1:512），并经豚鼠肾吸附试验证实。

病毒性肝炎是常见病，须与传染性单核细胞增多症相鉴别。一般认为，病毒性肝炎患者的嗜异性凝集素滴度多不超过1:56，血片中异型淋巴细胞往往不超过白细胞分类的10%，或其绝对值常在0.9×10^9/L以下，且其存在亦颇为短暂。

选择恰当的EB病毒特异性抗体进行检查，可有助于非典型或嗜异性凝集反应阴性的初次EB病毒感染的诊断。针对病毒衣壳抗原（VCA）的IgM抗体对初次EB病毒感染是最好的指标，阳性率100%。

6. 全身性巨细胞性包涵体病　本病的临床表现可类似传染性单核细胞增多症，但无咽部症状，淋巴结不肿大或轻度肿大，且嗜异性凝集反应阴性。本病由巨细胞病毒（CMV）引起，国内曾报告一组成人病例7例，提示发病与全身免疫功能降低有关，其中4例发生于肾移植后。6例有长期发热，持续20～74天，体温38～40℃，呈不规则型热、弛张型热或稽留型热。除发热外，一般情况尚好，消化道与呼吸道症状常不明显，亦无转氨酶升高与单核细胞增多。本病诊断可根据：①除外其它原因的急性或长期发热；②血清中对CMV补体结合抗体增高大于4倍；③血液中分离出CMV。患者预后一般良好。尿液中分离出CMV不能诊断急性CMV感染，因在病愈后数月至数年尿中仍可排出病毒，只有病毒血症才是急性感染的证据。

7. 流行性出血热（EHF）　发热、出血与肾损害是流行性出血热的三大临床特征。凡患者有上述症状而新近到过流行地区者，特别是在流行季节，须考虑本病的可能性。

流行性出血热流行地区主要是丘陵溪流附近有小灌木丛和草原的潮湿地带，在新开垦的土地或野外的环境中较易发生。发病有明显的季节性，有的地区的流行高峰在5～6月，有的在10～11月。

本病发病急骤，以畏寒或寒战、高热起病，全身症状较重，尤以头痛、腰背肌痛最为突出。患者面潮红、结膜充血、眼睑浮肿、表情迟钝，如醉酒状（发热期）。

出血是常见症状，通常发生于病期第3～5天，在结膜、巩膜、软腭和皮肤发生密集的帽针头大出血点或出血斑。密集的小点状出血往往排列成链条状，颇具诊断意义。出血点多见于上半身，尤以腋部和上胸部，下半身则较少见，据此可与一般的紫癜相区别。血小板大多减少，束臂试验呈阳性。发热持续5～6天（范围3～11天），退热后症状反而加重，有的病例甚至出现休克（低血压休克期），是本病临床特征之一。

患者有不同程度的肾脏损害表现。早期病例可有蛋白尿与镜下血尿。有的病例于病期第9～13天进入少尿期，呈急性肾小管坏死的病象，继而转入多尿期（病期第13～21天），随后逐渐康复。

本病典型经过为上述的五个阶段：发热期→低血压休克期→少尿期→多尿期→恢复期。

患者血清、血细胞或（及）尿沉渣中检出EHF病毒抗原，或血清中检出特异性IgM抗体，或4倍上升的IgG抗体，则可确诊为本病。

（二）立克次体感染

1. 斑疹伤寒　斑疹伤寒流行于冬春季节，虱子是传染媒介。本病以恶寒或寒战、高热、剧烈头痛、全身肌痛起病。眼结膜与颜面充血。早期病例须与钩端螺旋体病、流行性脑膜炎、回归热、大叶性肺炎、恙虫病等相鉴别。一旦皮疹出现（一般在第4～6天），则临床病象相当明显。检测血清外斐反应阳性有助于确定诊断。

2. 恙虫病　恙虫病流行于夏秋季节，有严重的地域性。在地方病区内，夏秋季节有原因未明的发热患者，特别是近期曾在野外活动者，须注意本病之可能性。须在肿痛的淋巴结的引流区域皮肤处找寻焦痂。检测血清外斐反应阳性有助于确定诊断。

（三）细菌性感染

1. 急性局灶性细菌性感染　患者有原因未明的高热，或伴恶寒或寒战，血象白细胞增多与核左移，并有局部急性炎症的征象，须考虑急性局灶性细菌性感染或脓肿形成的可能性。

（1）急性细菌性上呼吸道炎：此组疾病以链球菌性扁桃体炎较多见，患者常有恶寒、高热、咽痛、扁桃体潮红肿痛，可被以灰白色假膜。但假膜容易拭去，可与白喉相鉴别。

急性咽峡炎较急性扁桃体炎的病变范围较大、病情亦较重，但类似病变亦可见于传染性单核细胞增多症、急性白血病、粒细胞缺乏症等情况，须注意鉴别。

（2）急性肾盂肾炎：患者以恶寒或寒战、高热、腰痛、尿频等症状起病时，尤其是生育期妇女，急性肾盂肾炎要首先考虑。如尿检查发现脓尿，则诊断大致可以确定。此病虽常易作出诊断，但也偶有早期误诊成疟疾、流感等疾病者。

（3）急性胆道感染：患者有恶寒或寒战、高热尤其是胆囊区绞痛和压痛时，急性胆囊炎须首先考虑。老年患者发热可较低、也可无胆绞痛，但体检时有不同程度的胆囊区压痛（Murphy 征）有助于诊断。本病多由大肠杆菌引起，血象白细胞计数可减少，老年患者可误诊为伤寒或副伤寒、流感等疾病。

（4）肾周围蜂窝织炎、肾周围脓肿：本病少见。发病通常以恶寒或寒战开始，继而高热与患侧肾区疼痛，并向同侧下腹及大腿内侧放射。患侧肾区有压痛、叩击痛与腰肌紧张，可伴有局部皮肤水肿。血象白细胞显著增多与核左移。

本病主要从病肾如肾皮质多发性脓肿或肾痈等直接蔓延而来，肾实质内化脓性感染也可经由淋巴道而累及肾周围组织。病原菌最多为葡萄球菌，也有大肠杆菌、链球菌等。

X 线平片对早期诊断有重要帮助，患侧相当于炎症浸润或脓肿部位常模糊不清，肾脏境界不明显。如有脓肿形成，B 超是首选的诊断手段，也可借助 CT 检查。

（5）臀肌脓肿：臀肌脓肿以局部疼痛与患侧下肢活动受限为主要症状，如因肌内注射污染或药物化学性刺激所致，则易于诊断。但迁徙性深部臀肌脓肿可偶尔被忽略，直至诊断性穿刺抽出脓液才得确诊。

（6）细菌性肝脓肿：细菌性肝脓肿常为多发性，由腹腔化脓性感染迁徙而来。患者有全身性感染中毒症状，肝肿大与叩击痛，血象白细胞显著增多，B 超或必要时 CT 有助于诊断。

（7）膈下脓肿：膈下脓肿通常并发于腹腔化脓性感染或腹腔手术之后，尤其是急性阑尾炎、消化性溃疡急性穿孔、胆囊切除术、脾切除术等之后。肝脓肿也可直接向右膈下组织蔓延。如在上述情况之后，患者出现恶寒或寒战、高热、白细胞增多与核左移，又未能发现其它感染灶时，应考虑本病的可能性。脓肿分布以右侧为多。患者常感觉患侧上腹部有显著的搏动性疼痛，在深呼吸或转位时加剧。疼痛可向同侧肩部放射。局部检查：下胸部常有不同程度的压痛、叩击痛与局部皮肤水肿。叩诊可发现患侧膈上移，如在右侧则肝浊音区增大。听诊患侧肺下野呼吸音减弱或消失。特别是 X 线检查可发现患侧膈上升及固定，可有膈下液平面与气泡、肋膈角闭锁、反应性胸膜炎等改变，综合上述症状可确定此病的诊断。B 超与 CT 诊断价值更大，可定位作导向性诊断性穿刺。

（8）其它局灶性感染：化脓性心包炎、脑脓肿、卵巢与盆腔脓肿、肛周脓肿、血栓性静脉炎、急性前列腺炎、急性化脓性骨髓炎、化脓性关节炎、脾切除后脾床积血或感染等，均可引起急性高热，血象白细胞增多与局部炎症体征往往提示诊断线索，许多情况须根据影像学（如 B 超、CT）检查协助诊断。

2. 败血症　急性发热患者有原发感染灶的存在、或多发性迁徙脓肿的存在，而兼有全身性感染中毒症状者，败血症应首先考虑。原发感染灶的症状可甚轻微，易致忽略而导致误诊，例如不经意的轻微外伤所致的金黄色葡萄球菌皮肤感染。如败血症起病时而原发病灶已愈合，尤易于忽略。

败血症是一种严重的全身性感染。在机体抵抗力减弱及（或）致病菌毒性过强时，致病菌通过外因作用（如轻微的外伤、器械操作、暴力作用），则可经由皮肤、粘膜或体内感染灶而进入血流，广泛布及全身，产生一系列全身性脓毒血症症状，甚至有多发性迁徙性脓肿形成。医院内的交叉感染尤其值得注意。

凡原因未明的急性发热（弛张型或间歇型），伴有恶寒或寒战、出汗、全身中毒症状较重，血象中性粒细胞增多与核左移，也无某种急性传染病的特殊体征时，应考虑败血症的可能性。应立即找寻原发感染灶与迁徙性病灶（皮肤、肺等），并尽早作血细菌培养以明确诊断。

败血症的病原菌以金黄色葡萄球菌、大肠杆菌

及其它革兰阴性杆菌为多见，择其要者分述如下：

（1）金黄色葡萄球菌败血症：本病相当多见，在各种败血症中占首位。本病发病往往急骤，先出现恶寒或寒战，继而高热、头痛与出汗，多伴有恶心、呕吐、腹泻、食欲不振、全身肌肉及关节疼痛，也常有肝、脾肿大。皮疹发生率约30%，以瘀点、荨麻疹为多见，其次为斑丘疹、脓疱疹。热型多呈间歇热或弛张热。白细胞计数明显增多，常在$15.0\times10^9/L$以上，伴显著核左移与中毒性颗粒；有的病例出现类白血病反应。1/3或更多的病例早期出现神志不清、谵妄或昏迷。病程中常出现迁徙性病灶，是本病一个重要的病征，对提示诊断有重要价值。迁徙性病灶以四肢与躯干的多发性软组织脓肿、多发性病灶性肺炎或肺脓肿、脓胸、肝脓肿、化脓性脑膜炎、骨髓炎等为多见。有时也可引起急性细菌性心内膜炎。

金黄色葡萄球菌败血症的诊断多无困难，在原发性皮肤化脓性病灶处理不当（特别是挤压疮疖）之后，患者有上述临床表现，应考虑本病的可能性。但不少病例病史不清，对原发病灶亦未能发现，或就诊时以某一脏器损害的症状为突出的主诉，或有时无高热与畏寒，则往往造成诊断上的困难。例如：伴有肌肉、关节疼痛者，可误诊为钩端螺旋体病或风湿热；伴多发性迁徙性肺脓肿者，可误诊为肺炎；严重呕吐与腹泻者，可误诊为急性胃肠炎。血培养发现金黄色葡萄球菌可确定诊断。如兼作骨髓培养，阳性率可更高。患者如临床表现符合本病，则在采血培养后应即进行特效抗生素治疗，不要等待血培养结果。

白色葡萄球菌败血症少见，其临床表现大致与金黄色葡萄球菌败血症相似，但病死率较低。

柠檬色葡萄球菌败血症更少见。柠檬色葡萄球菌是一种条件性致病菌，在婴幼儿往往在患某种疾病的基础上发生。原有慢性消耗性疾病、或营养不良的成年人也有罹患者。

（2）大肠杆菌败血症：大肠杆菌败血症占各种败血症的第二位，而占肠道革兰阴性杆菌败血症的首位。患者常以寒战、高热起病，热型不一，以弛张热型为多见，往往伴以盛汗。部分病例热度有两次升降，呈双峰热型。白细胞总数多数病例增多，少数病例正常或减少（但中性粒细胞比例仍增高）。皮肤、粘膜可出现瘀点或瘀斑。迁徙性病灶少见。1/4至半数病例发生不同程度的感染中毒性休克，休克的特点是早期出现且持续时间较长。

大肠杆菌败血症常见的细菌侵入途径依次为肝胆道、泌尿生殖道与胃肠道。大肠杆菌又为胆原性败血症的首要病原菌。血培养发现大肠杆菌是本病确诊的依据。此病的早期诊断尚有一定的困难，在血培养发现致病菌之前，误诊及漏诊率可高达17%～66%。因此，凡见有肝胆道或泌尿生殖道或消化道感染、泌尿生殖道手术或器械操作、大面积烧伤、肝硬化等情况下，患者出现上述临床表现时，应考虑大肠杆菌败血症的可能性。采血培养宜在寒战开始期间或体温上升期间进行，反复血培养阳性率更高。

（3）产碱杆菌败血症：产碱杆菌败血症常以恶寒或寒战、高热起病，伴不同程度的全身性感染中毒症状。部分病例并发多发性关节炎，或急性感染性心内膜炎和栓塞现象，严重者可发生谵妄、昏睡甚至昏迷。有的病例临床酷似伤寒（伤寒型产碱杆菌感染），但病情较急，白细胞计数较高，病程数天至数周，偶尔可达2月之久。

产碱杆菌败血症罹患以男性为多，致病菌是粪产碱杆菌。产碱杆菌在肠内一般无致病性，但当机体抵抗力下降时，可侵入血循环或某些器官而致病。细菌性痢疾和急性胃肠炎与产碱杆菌败血症的发生有一定的关系。本病诊断须从血液、尿液或蔷薇疹中检出病原菌，且此菌能被患者的血清所凝集，滴度一般在1∶120～600之间或更高。

（4）绿脓杆菌败血病：绿脓杆菌败血症通常继发于重度烧伤，白血病，急、慢性感染，慢性消耗性疾病等基础之上。患者有败血症的临床表现和血培养有绿脓杆菌生长。国内曾报道的一组20例中，双峰热、不同程度的意识障碍如神志模糊、谵妄、昏迷等较为多见。患者淡绿色尿（绿珠蛋白）如存在，可作为本病诊断的佐证，但主要仍根据血培养的阳性结果。

（5）产气杆菌败血症：本病发病急骤，患者突然寒战，继而高热、多呈弛张热型，部分病例可发生休克。国内报道的一组病例中，病原菌侵入途径主要为消化道，其次为泌尿道。本病早期诊断不易，凡患者原有消化系疾病，特别是肝胆道感染而突然寒战高热，伴有胃肠功能紊乱，甚至黄疸或血压下降者；或原有腹部或泌尿道疾病，在手术或器械检查后突然寒战、高热，迅速出现神志改变或休克者，均须考虑本病的可能性。血培养常能确定诊断。

（6）肠球菌败血症：肠球菌败血症最常继发于泌尿生殖道感染，多有弛张热，伴恶寒、出汗等，毒血症症状也明显。白细胞计数可降低。血培养可

证实诊断。

(7) 真菌败血症：真菌败血症过去少见，但近年来有所增加。本病通常发生于长期应用糖皮质激素及（或）广谱抗生素、抗癌药等疗程中，值得注意。因此，在上述药物疗程中，患者病情一度改善，但不久又加重，而普通血培养反复阴性，又未能找出任何其它原因可解释，特别是当存在真菌感染灶（口腔粘膜、支气管、皮肤等）时，须考虑真菌败血症的可能性。如有迅速出现的器质性心瓣膜杂音，更提示并发真菌性心内膜炎的可能。血培养发现真菌是确诊的直接依据。

(8) 其它罕见的败血症：变形杆菌败血症、猪霍乱杆菌败血症、四联球菌败血症等，国内也曾有报告。

3．感染性心内膜炎 感染性心内膜炎通常由细菌所引起，因而多年来一直应用细菌性心内膜炎这一名词。但近年来发现心内膜炎由真菌、立克次体、病毒等引起者日渐增多，因而临床现已命名为感染性心内膜炎，提示病原并非单纯为细菌。

感染性心内膜炎是一种较常见的心脏疾病。由于抗生素的广泛应用，病死率明显降低。另方面，由于抗生素的不恰当的应用及其它原因，临床典型病例随之减少，给早期诊断往往带来一定的困难。

(1) 急性感染性心内膜炎：凡败血症患者（尤其是金黄色葡萄球菌败血症）在抗菌药物疗程中出现器质性心瓣膜杂音、或原有心杂音增强或性质改变者，须考虑急性感染性心内膜炎的可能性。又如病原菌确实证明对所用抗生素敏感，而在败血症疗程中仍不断出现瘀点或其它栓塞现象者，也应考虑本病的可能。

急性感染性心内膜炎通常继发于败血症的病程中。患者往往无心瓣膜病病史。病原菌以金黄色葡萄球菌最为常见，少数也可由肺炎双球菌、化脓性链球菌等引起。主要临床表现为败血症症状、栓塞现象、心脏杂音等。少数病例可无心瓣膜杂音，心脏体征不明显，临床诊断甚为困难，往往于死后尸检方能确诊。

(2) 亚急性感染性心内膜炎：本病较急性感染性心内膜炎多见，临床上也有迁延性心内膜炎（endocarditis lenta）的命名。本病通常发生于器质性心脏病的基础上，但少数也可为原发性。凡风湿性心瓣膜病或先天性心脏病患者有原因未明的发热持续一周以上，应考虑本病的可能。过去国内本病原发病以风湿性心瓣膜病为多，但近年先天性心脏病百分比有增多的趋势。又对原先无器质性心脏病的患者有原因未明的发热持续一周以上时，也应注意有本病的可能（原发性病例）。

本病发病徐缓，发热可高可低，伴乏力、食欲不振、苍白、皮肤与粘膜瘀点、脾肿大、中等度贫血、镜下血尿、杵状指、心脏杂音等表现。发病年龄最多在20～40岁。病原菌过去90%～95%为草绿色链球菌，但近年随着病原菌分布的显著改变，草绿色链球菌所占百分比逐渐降低。

热型以不规则热型为多见，但也可为弛张型热、间歇型热等。白细胞计数大多呈中等度或轻度增多，少数正常或减少；分类中性粒细胞增多、淋巴细胞减少，而单核细胞常增多。

本病并发眼底改变者可高达30%～50%，对诊断有重要帮助，且与风湿热鉴别诊断也有意义。眼底检查应作为“未明热”常规检查项目之一。

亚急性感染性心内膜炎的早期诊断，应根据原有的器质性心脏病病史、上述的症状与体征，以及最后的细菌学阳性结果等方面。据临床经验，在心瓣膜病中，以瓣膜关闭不全者罹患本病最多，而高度二尖瓣狭窄或高度主动脉瓣狭窄时不易罹患本病。如患者有上述原发病与典型的症状和体征，则临床诊断不难确定，但仍有近半数临床表现不典型，而致漏诊或误诊。此外，尚有为数不多的原发性亚急性感染性心内膜炎，病变发生于正常心瓣膜，更易于忽略。

在不典型病例中，最易与其他急性传染病混淆者为高热型亚急性感染性心内膜炎——此型以高热为主要的表现，心脏体征正常或轻微，因而甚少考虑此病的存在。有的病例以明显的急性上呼吸道症状起病而其他体征轻微，可误诊为急性上呼吸道感染。有的缓慢起病，呈稽留热，皮肤未见瘀点，白细胞计数不高，而脾肿大，很像伤寒。有的病例发病急，皮肤与粘膜出现瘀点，白细胞增多，类似败血症。有的病例呈间歇型热，颇似疟疾。年纪较大的患者，往往以原因未明的心力衰竭逐渐加重为主要的表现。此外亚急性感染性心内膜炎还须与风湿性心内膜炎相鉴别，将在本节下文讨论。

本病的病原学诊断主要依靠血培养（及）或骨髓培养。血培养次数愈多，累积的阳性率愈高。国内作者曾有报告在48小时内连续作6次血培养，累积阳性率达100%。有的作者主张连续作四次血培养（包括厌氧细菌培养）即开始治疗，以后再根据细菌对抗生素的敏感度和临床疗效而调整剂量或更换抗生素。在寒战开始或体温上升期间采取较易检出病原菌，一般最少须连续作二次血培养。

由于超声心动图的应用，2mm 以上的瓣膜赘生物可被直接检出，对本病诊断率有所帮助。

原发性亚急性感染性心内膜炎 少见，据中山医科大学病理解剖学教研室的统计，在一组 30 例亚急性感染性心内膜炎尸检中，有 5 例（16.6%）是原发性。此病发生在正常心瓣膜的基础上，临床诊断极为困难，往往经尸检才能确诊。病变多单独侵犯主动脉瓣，临床上表现为败血症症状与栓塞现象，有不规则的弛张型热、中等度贫血、血沉加快、皮肤与粘膜瘀点、镜下血尿、脾肿大等。此病临床上往往难与继发于风湿性心脏病的亚急性感染性心内膜炎相区别。如患者只有主动脉瓣关闭不全的体征，而临床表现符合亚急性感染性心内膜炎时，特别是女性患者，应考虑此病的可能性，因女性的风湿性心脏病极少不累及二尖瓣。又如主动脉瓣关闭不全的体征在起病时尚未出现，而在病程经过中出现，并且越来越明显，则原发性亚急性感染性心内膜炎更有高度的可能性，但只在取得血培养阳性结果时方能确诊。

产碱杆菌性心内膜炎 据近年国内报告有所增加，通常发生于炎热季节。此病与一般常见的亚急性感染性心内膜炎有四项不同的特点：①发病急；②心内膜破坏严重；③短期内多发生明显的进行性贫血；④易于发生较大的动脉栓塞。腹泻是常见症状，且常早期出现。血及骨髓培养常能发现病原菌。

4. 伤寒、副伤寒 凡遇有发热原因未明、持续一周以上，并伴有血象白细胞减少者，须考虑伤寒或副伤寒的可能性。伤寒与副伤寒流行于夏秋，但在华南一带终年可见。

典型的伤寒具有以下六项临床特征，可作为临床诊断的支持点。但近年以不典型的轻症病例为多。

(1) 热型：典型的热曲线为早期呈阶梯形上升，极期多呈稽留型持续，后期呈弛张型缓解。病程多数为 3～4 周。

(2) 伤寒毒血症状态：患者表现为神志淡漠、嗜睡、听力减退、手震颤或摸空动作，严重时出现精神错乱、谵妄或昏迷。发热愈高，毒血症症状往往愈严重。

(3) 相对性缓脉与重脉：重脉虽较少见，但在发病初期即出现，有助于早期诊断。

(4) 脾肿大：病程第一周末可出现，一般为轻度肿大，质软。

(5) 蔷薇疹：多于病程第二周内分批出现，色淡红，稍隆起，直径 2～4mm，压之退色，一般在 10 个以下，主要分布于胸腹部，其出现率约 20%～40%。

(6) 血象：白细胞减少，分类计数相对性淋巴细胞增多、嗜酸粒细胞减少或消失。血沉减慢。

上述典型病象通常在病程第一周后显现，一般可据此作出临床诊断。

副伤寒甲、乙起病较急，病情较轻，病程较短，并发症也少见，但皮疹出现较伤寒为早，有时数量较多，且不典型。由于接受伤寒菌苗预防接种者甚为普遍，因而罹患伤寒者症状往往较轻，病程也较短，从临床鉴别伤寒与副伤寒甚为困难。伤寒与副伤寒的确诊还须借助于下列实验室检查方法：

(1) 血培养：病程第一周内阳性率最高，达 80%。

(2) 肥达反应：据中山医科大学总结 1,880 例的经验，第一周阳性率 55.1%，以后逐渐增加，至第四周时可达 87.8%。“O”抗体滴度 1:80 以上及“H”抗体滴度 1:160 以上（或 A、B、C 抗体滴度 1:160 以上），可作为阳性反应的标准。最有价值者为病程中继续递升的滴度。曾接受伤寒菌苗接种者，或过去曾患过伤寒、副伤寒者，体内“O”抗体仅稍有增加，且持续时间较短，易于消失，而“H”抗体则有明显增加，且可持续存在达数年之久，因而具有上述情况的患者，“O”抗体滴度升高较“H”抗体滴度升高的诊断价值更大。但部分伤寒、副伤寒病例血清凝集反应始终阴性，故此项反应阴性时，未能除外伤寒、副伤寒的存在。但近年来肥达反应已逐渐由以多糖体为抗原的特异性 IgM 抗体检测所取代。

(3) 骨髓培养：在病程第三、四周以后，骨髓培养的伤寒、副伤寒杆菌阳性率最高（87%），且持续时间较长。因而，在未能确诊的后期伤寒、副伤寒病例，当血培养与肥达反应均为阴性时，应作骨髓培养。

副伤寒丙通常发生于身体衰弱或慢性疾病的基础上，临床表现常类似败血症，血培养阳性可确定诊断。副伤寒丙杆菌也可引起急性胃肠炎，严重者可类似副霍乱，确诊有赖于大便培养。副伤寒丙血清凝集素滴度较低，且少数病例在病程中全不出现。

5. 结核病 原因未明的急性发热，伴明显乏力、苍白、快脉、盗汗，且白细胞总数正常或轻度增加（不超过 $15.0 \times 10^9/L$）、或甚至减少者，结核病值得考虑。结核病目前在国内仍相当常见。在

结核病病例中，以急性发热起病者有急性粟粒型结核、结核性脑膜炎、浸润型肺结核等。病变或原发病变最多在肺脏，应作胸部X线检查以协助诊断。在实验室诊断方面，近年渐多用以PPD为抗原的皮内试验，以及PCR法检查患者痰中结核杆菌等新方法。

急性粟粒型结核是由于全身抵抗力低下，结核杆菌突然大量进入血流所致的血行播散性结核病。罹患此病以儿童为多，但也见于成人，临床上常易与伤寒相混淆。往往易将本病误诊为伤寒，而很少将伤寒误诊为本病。

伤寒型急性粟粒型结核起病急骤，患者常有高热、头痛、食欲不振、厚舌苔、鼓肠、轻度脾肿大，甚至可出现神志不清或谵语，多数有白细胞减少，血沉可不加快，这些临床表现酷似伤寒。但患者有脉速、多汗、呼吸迫促与轻度紫绀等表现，血象也无相对性淋巴细胞增多，且肥达反应与血培养伤寒杆菌阴性等，与伤寒不符。如注意这些不同点，可避免误诊。胸部X线透视不能发现肺内小结节状阴影，必须依靠照片检查。但在发病第一、二周内，因病灶太小，在照片上也不易发现病灶，只可见到肺纹理增多的现象。通常在发病后2周左右，才能在X线照片上观察到大小一致、分布均匀的小结节状阴影，肺门附近及两肺上、中野较密、下野较疏。对怀疑本病的病例，如一次照片阴性，宜于一周后再作照片复查。

眼底检查有近半数成年人患者，在脉络膜上可检出灰白色或黄色圆形小结节，对本病诊断甚有帮助。

内科临床上凡患者（尤其是青少年）有急性发热、呼吸迫促、脉速、紫绀，而体检与X线透视心肺体征轻微或缺如，无法解释这些现象者，切勿忽略急性粟粒型结核的可能性。

6. 大叶性肺炎　大叶性肺炎通常以恶寒或寒战、高热起病。病原菌最多为肺炎双球菌，少数由链球菌或葡萄球菌引起。病变从肺门附近开始、向肺叶外周扩展、因而病程早期往往尚未检出明显的肺实变体征，或患者尚无锈色痰，或为不完全性大叶性肺炎，则可致漏诊。凡患者有原因未明的急性发热，心率与呼吸加速较明显，伴血象白细胞增多者，应考虑本病的可能。X线胸部检查有助于较早期的大叶性肺炎和不完全性大叶肺炎的诊断。

7. 细菌性心包炎　凡患者有原因未明的急性发热与心前区痛，体检发现心界增大、心音轻而远，应考虑本病的可能。细菌性心包炎较少见，B超是首选的影像学检查，并可作病灶定位进行心包穿刺确定诊断。

8. 土拉（伦斯）菌病（兔热病）　土拉（伦斯）菌病的诊断首先须参考流行病学史，患者发病前4～5天通常因猎捕、屠宰、烹食受染的野兔、松鼠或其它啮齿类动物，或被壁虱螫伤而致感染。本病的临床特征是以恶寒或寒战，高热急骤起病，伴头痛、全身关节痛与肌痛。在局部皮肤破损处出现原发性损害，初为丘疹，继而化脓，进而中央坏死，脱腐而形成溃疡，并有局部淋巴结炎性肿痛。土拉（伦斯）菌抗原皮内试验有早期诊断价值。

土拉（伦斯）菌还有腺型、肺型、伤寒型等不同临床类型，故须与结核病、布氏杆菌病、伤寒、败血病、肺炎支原体肺炎等相鉴别。本病确诊须根据血培养、血或病灶内容物动物接种、血清凝集反应等的阳性结果，还可应用以土拉（伦斯）菌为抗原的迟发性皮肤试验进行诊断。

（四）螺旋体感染

钩端螺旋体病（Weil病）　为地方性传染病，以恶寒或寒战、高热急骤起病，伴头痛、剧烈肌痛、结膜充血、出血倾向，以及肝、肾、肺等多器官损害症状。本病有严格的地区性，多发生于夏收与秋收季节，有时也在暴雨洪水后发生流行，但也可为散发性。患者多为农民、其次为饲养员。提示本病诊断线索为有关的流行病学史。患者发病前3～20天通常有与被鼠尿污染的水源接触史，如曾涉足鼠类出没的死水沟、荒塘、稻田或污水沟等。

临床上，本病可区分为五种临床类型：流感伤寒型、黄疸出血型、脑膜脑炎型、肺出血型、肾功能衰竭型。下文讨论流感伤寒型这一类型。

流感伤寒型以全身症状与呼吸道症状为临床特征，患者以畏寒、高热急骤起病，伴头痛、咽痛、咳嗽、全身酸痛、腓肠肌痛、结膜充血等症状。由于患者常无黄疸、咯血等症状，易误诊为流行性感冒。但患者多同时有肝、肾损害，皮肤粘膜出血，血象白细胞增多等，不支持流感的诊断。

偶尔在非流行时期也可因接触受染鼠粪尿液，而发生散发性病例。因而在考虑“急性发热待诊”的诊断时，必须调查患者的职业以及可能存在的感染来源，以免导致误诊。

本病的病原学诊断须依据实验室检查。发病后最初五天内可自患者血液中分离出病原体（血培养79.5%阳性，动物接种75%阳性，二者联合应用阳性率可更高）。血清补体结合试验与凝集溶解试验自病程第一周末开始呈阳性，在第三、四周间达

高峰，间隔两周的标本滴度比原来升高4倍或以上有诊断价值。

近年来，更敏感的免疫荧光检查、酶-联免疫吸附试验等均已用于本病的诊断。

（五）寄生虫感染

1.疟疾　间日疟与三日疟均有典型的临床症状与周期性热型，在流行地区若有所注意，则诊断不难。诊断往往易致困难者为恶性疟。

恶性疟往往流行于秋季（8~10月）。恶性疟不同于其它类型疟疾的特点是中毒症状严重，临床表现较为复杂，往往无规律性发作，不规则高热，少有寒战与盛汗，如误诊可危及生命。

恶性疟发病可急可缓，多伴有恶寒，发热高而持续，常呈不规则热型，有时24小时内有两次小波动（双峰热），伴全身不适、头痛、全身酸痛、食欲不振、厚舌苔。常有恶心、呕吐、腹泻等胃肠症状。高热患者可呈重伤寒状态，加以伴脾肿大与白细胞减少，可与伤寒相混淆（类伤寒型恶性疟）。严重者可发生嗜睡、昏睡、谵妄与昏迷（脑型恶性疟），常易被误诊为乙型脑炎。

凡去过疟疾流行地区者，有原因未明的急性发热，应常规作血片检查，厚滴血标本检查是早期诊断最好的方法。有时早期不易在血中检出疟原虫，宜在发热前的畏寒期间反复采血作厚滴片检查，阳性机会较大。曾作过不规则抗疟药物治疗的患者，血中不易检出疟原虫，而骨髓穿刺涂片检查往往较易发现疟原虫。氯喹对疟疾有特效，常规剂量常于1~2天内基本上可控制症状，高度疑似病例可作诊断性治疗。

2.阿米巴肝病　阿米巴肝炎与阿米巴肝脓肿合称阿米巴肝病，其原发病往往是阿米巴痢疾，诊断困难者是过去无痢疾病史的患者。

阿米巴肝病临床表现主要为发热，且最早出现。凡遇有急性发热一周以上而原因未明者，伴肝肿大（特别是向上肿大）、肝区叩击痛与压痛，白细胞计数轻度或中等度增加，应考虑本病的可能性，不管患者过去有无痢疾病史。B超扫描是首选的检查方法，必要时可重复施行。

3.弓形虫病　弓形虫病国内陆续见有报道。急性发热伴淋巴结肿大（最常见为颈淋巴结肿大，也有普遍性肿大），须考虑本病的可能性。

弓形虫病亦称弓形体病，是动物（猫、猪、兔等）源性疾病。人类活动性感染主要见于胎儿、婴儿与免疫缺陷的人。成年人获得性感染一般无症状或症状较轻，不治自愈。但如在免疫缺陷的患者（如长期免疫抑制剂治疗、白血病、恶性淋巴瘤等），则症状可相当严重。患者除有乏力、全身不适感、颈或普遍性淋巴结肿大之外，严重时可有高热、肝脾肿大，黄疸，甚至脑膜脑炎、肺炎、心肌炎等并发症，预后不良。本病诊断须依据：①病原体检查，直接涂片或组织切片检查，或动物接种；②免疫学检查，血清特异性抗体检测或（及）循环抗原检测。

4.急性血吸虫病　本病以急性发热，肝肿大伴肝区叩击痛与压痛，血象嗜酸粒细胞显著增多为临床特征。本病有严格的地区性，多发生于夏、秋二季，一般见于初次与疫水接触而感染大量尾蚴的人。但也可见于慢性血吸虫病患者再次感染大量尾蚴之后。

发病前约半数以上患者有尾蚴性皮炎——此即与疫水接触的皮肤上出现的粟粒状或黄豆大的红色丘疹，有痒感，经数小时乃至1~2天后消散。发热高低与期限因感染轻重及个体反应而异。典型者呈每日傍晚的间歇性高热，伴畏寒、盛汗与肝脾肿大。发热期限可自数天至数月不等，但以一个月左右为多。肝肿大见于绝大多数患者，左叶肿大常较明显，且常伴有压痛，与肝脓肿相似，须动态观察，配合超声探查以资鉴别。血嗜酸粒细胞常明显增多，可高达20%~80%，绝对值高达（10~40）$\times 10^9$/L，对此病的诊断和鉴别诊断有重要意义。但在重症病例，嗜酸粒细胞计数多为正常或低值，因而无嗜酸粒细胞增多不能排除本病的可能性。

国内报告尾蚴抗原皮内试验与尾蚴膜反应在早期均有较高的阳性率，且特异性高。环卵沉淀试验在患者治愈后阴转率高，对本病诊断意义较大。直肠镜检在早期即能发现局部充血水肿与红色小结，粘膜活检中虫卵阳性率很高，在诊断上有价值。有经验的肝超声检查阳性率也高，是早期诊断方法之一。粪检查往往不能及早取得阳性结果，但发病2周后阳性机会较多，然而1~2次粪检阴性未能排除本病，对怀疑病例宜反复进行粪便沉淀孵化，争取早日作出病原学诊断。

5.丝虫病　发热是丝虫病急性期的重要标志。凡在丝虫病地方病区，患者有发热、淋巴管（结）炎、阴囊内器官与组织炎症或象皮肿、血中嗜酸粒细胞增多，须考虑本病的可能性。

丝虫病发生于长江以北者主要为无尾核丝虫病（班氏丝虫病）。无尾核丝虫寄生部位较深，常位于泌尿生殖系、腹腔及下肢深部淋巴系统，患者除有肢体淋巴管炎之外，尤以阴囊内器官与组织的炎症

为多见，并可阻塞胸导管或乳糜池而引起乳糜尿或乳糜血尿。

丝虫病发生于长江以南者主要为有尾核丝虫病(马来亚丝虫病)。有尾核丝虫主要寄生于浅部淋巴系统，因而肢体淋巴管炎与象皮肿最为明显，患者甚少有外生殖器的局部病征，未见有乳糜尿或乳糜血尿。

丝虫病的发热特点是往往呈不规则的周期性发作，伴局部炎症病征。从血中检出微丝蚴是确诊丝虫病的直接依据。于半夜从指尖或耳垂，连续采血作三个厚滴血片检查，阳性率较高。对疑似病例，在急性炎症消退后可作海群生诊断性治疗。服药后如肢体淋巴管与阴囊内出现结节反应、腹股沟与腋下淋巴结肿痛，或阴囊内原有病变增大、疼痛加剧，均符合本病的诊断。此法有较大的辅助诊断价值。

6. 人旋毛线虫病　人旋毛线虫病主要见于某些少数民族地区，因食入被污染的未煮熟猪肉所引起。发热多出现于感染后一周左右，一般多在38℃～40℃之间，早上较低，午后较高，多呈不规则型热，持续2～4周左右，随后逐渐下降，病程中出现肌痛、水肿、血中嗜酸粒细胞增多等症状。诊断主要根据血清免疫学检查ELISA、IFA或乳胶凝集试验诊断价值较大。

二、急性非感染性发热疾病

遇急性非感染性发热疾病时，应多考虑风湿性(结缔组织)疾病、变态反应性疾病，其次为血液病或其它原因，但均须除外急性感染才加以考虑。

(一) 风湿性(结缔组织)疾病

1. 风湿热　风湿热的病变主要累及关节与心脏，其次为皮肤、浆膜、血管及脑组织等。一般都有不同程度的发热，多为不规则型热，弛张型热次之，微热又次之，而高热最少见。患者接受水杨酸制剂治疗后可于数天内解热，但少数病例往往须一个月左右才能显效。

风湿热或风湿病是一种溶血性链球菌感染所致的全身性变态反应，有反复发作的倾向。此病最多侵犯青少年，约85%病例发生于30岁之前。发作多在秋冬之际或早春季节。发病前数天至三周往往先有链球菌咽炎(或扁桃体炎)病史。

目前尚无特殊的实验室检查法可作为确诊的依据。风湿热诊断主要依靠临床表现与动态观察，心电图描记也有帮助，但无特异性。按临床惯例，患者有下列两项主要资料，或一项主要资料加上两项次要资料，即可诊断为风湿热：

(1) 主要资料：

1) 心脏炎：其临床特征为：①窦性心动过速，与体温不成比例，并能除外其它原因所致者。②在观察过程中出现心尖部第一心音减弱，舒张期奔马律，出现器质性收缩期杂音或(及)舒张期杂音，或主动脉瓣区舒张期杂音。③X线检查心脏较正常增大15%以上。④心包炎征象，临床上约5%～10%病例有之。⑤心律失常，其中以房室传导阻滞、期前收缩最为常见。⑥无其它原因可解释的心力衰竭发生于25岁以下的患者。

2) 多发性关节炎。

3) 舞蹈病。

4) 皮下结节。

5) 环形红斑。

在上述五项主要资料中，心脏炎和多发性关节炎的诊断意义最大，但也非特异性，故诊断时必须结合其它佐证。心包炎的常见病征是心包摩擦音，但往往持续时间不长，如不注意易于忽略。主要侵犯大关节的游走性多发性关节炎，特异性也大，但只有多关节疼痛而无局部红肿、发热等客观征象者也不能作为主要资料；如患者过去曾有同样的多发性关节炎发作史，则可靠性更大。舞蹈病只见于少数的儿童病例，以不协调、不自主、无目的性的肌肉群动作为特征，特异性也大。

(2) 次要资料：

1) 发热。

2) 关节痛。

3) 心电图P-R间期延长。

4) 血沉加快、或C反应性蛋白阳性、或血象白细胞增多，兼新近曾有溶血性链球菌感染的证据(血清抗链球菌溶血素"O"滴度达1∶500或以上)。

5) 过去有风湿热病史，或现在有非活动性风湿性心脏病病征。

上述的实验室诊断方法仅有辅助诊断价值，因此必须结合临床资料。另一方面，伴有明显的心力衰竭时血沉可以正常；抗"O"滴度升高仅表示新近有过链球菌感染，不一定表明患者必然罹患风湿热。C反应性蛋白与抗"O"阴性也未能除外风湿热。又风湿热患者血象白细胞计数也可不增多。诊断意义较大的心电图表现是：①P-R间期延长；②多源性或多发性期前收缩、二联律；③阵发性心动过速；④不完全性或完全性房室传导阻滞。可是，在轻症病例可无心电图改变，且风湿热的心电图改

变也并非经常出现，也非特异性，又有时须经反复检查才能发现异常。

典型风湿热的诊断常无困难，但轻症或不典型病例的早期诊断往往仍有困难。如发热患者有多发性关节炎、血沉加快现象，亦可见于结缔组织病，有时又可与败血症的中毒性关节炎相混淆。此外，风湿性心瓣膜病患者有急性发热时，往往也难确定为风湿热复发或并发感染性心内膜炎所致。有作者曾提出下列几点提示伴有风湿活动：①感冒后发生心悸、气短，病程超过半个月以上者；②原因未明的进行性心力衰竭，尤其是在冬、春季节出现者；③血沉加快，或心力衰竭时血沉正常、而心力衰竭好转后血沉反而加快者；④对洋地黄的耐受量降低，易出现中毒症状，疗效不如从前的显著者；⑤出现期前收缩、阵发性心动过速、心房颤动或扑动等心律失常者；⑥新的器质性心瓣膜杂音的出现或原有心杂音增强或（及）音质改变者；⑦出现心脏以外的风湿性改变，如风湿性脑病、脉管炎、多发性关节炎、环形红斑等者。

据多年来国内文献报道，成年人风湿热的发病率有所降低，典型病例已不多见，临床症状亦明显较轻。

风湿性心内膜炎与亚急性感染性心内膜炎的鉴别有时不易。发热过程二者可完全相同。寒战、脾肿大、皮肤瘀点、杵状指、视网膜病变等强力支持感染性心内膜炎，皮肤瘀点与视网膜病变尤具特征性。血培养阳性结果更进一步确定感染性心内膜炎的病因学诊断。

急性扁桃体炎、淋巴结结核或早期结核感染、胆道感染、泌尿系感染、植物神经功能紊乱等均可有发热，或呈微热状态，可与风湿热相混淆。又布鲁菌病、某些结缔组织病、急性白血病、良性心包炎等有时也可误诊为风湿热。彼此鉴别主要根据风湿热的上述各项表现与实验室检查，以及其它疾病本身的特殊表现，一般可无困难。如风湿热可能性较大，可试用水杨酸制剂作正规的诊断性治疗，从疗效来评估。

2. 急性系统性红斑狼疮　系统性红斑狼疮临床上并非少见，有些早期病例或慢性病例的恶化，可以急性发热为较突出的症状。早期病例如多器官受累症状尚未明显，诊断可较困难。原因未明的无菌性急性发热一周以上，血象白细胞减少，尤其是在年轻女性，应考虑其为急性系统性红斑狼疮的可能性。

（二）血液病

1. 白血病　典型的急性白血病以持续的发热、出汗、衰弱、出血倾向、进行性贫血、胸骨压痛、肝脾及淋巴结肿大等为主要临床症状。血象白细胞高度增多（也可正常或减少），分类计数显示众多的原始白细胞；血培养阴性。一般根据血象与骨髓象，可作出正确的诊断。有的病例还须与类白血病反应相鉴别。

2. 恶性急性嗜酸性细胞浸润症　重庆地区曾有报道一组尸检证实的全身性嗜酸性细胞浸润症40例，病程短促，经过恶性。死者大多为2～12岁的儿童，也有成年人。临床表现以急性发热（为持续性，多为高热）与昏迷为最常见，其次为抽搐、呕吐与腹泻，也可有腹痛、咳嗽、皮疹、瘀点、瘀斑、脑膜刺激征等。患者多在起病后1～2天内死亡。部分病例证实有葡萄球菌感染，并有过敏性反应的临床表现。骨髓涂片均有明显的嗜酸粒细胞增多。血象白细胞增多，多在20.0×10^9/L左右，部分病例分类计数嗜酸粒细胞增多。

（三）其它原因

1. 热射病　热射病是由于人体在高温环境或热辐射长时间的作用下，体温调节中枢功能发生障碍所引起。特别是伴有生活环境温度高、通风不良以及强度体力劳动等情况下，最易发生。产妇、老年人、体弱或慢性病患者尤易罹患。临床上大致可分为下述两种类型：

（1）过高热型：此型是由于身体散热困难，体内热量积累过多所致。患者初期表现有头晕、头痛、软弱无力、口渴、尿频、少汗或多汗、心悸、胸闷、恶心、食欲减退等前驱症状。继而急骤起病，体温（肛探）迅速上升至40～41℃或以上，心率与呼吸加快，皮肤灼热干燥，汗闭，与此同时发生谵妄、昏迷，并可有瞳孔缩小与病理神经反射出现。如不及时救治，可迅速死亡。

（2）循环衰竭型：此型由于机体体温中枢调节障碍，肌肉、皮肤血流量增大，超过了循环系统的维持能力，致发生循环衰竭。患者表现为面色苍白、皮肤湿冷、脉搏细弱、呼吸浅促、血压下降、瞳孔散大、昏厥、意识障碍等症状，但仅有轻微发热（肛温可升至38.5℃左右），而口温往往低于正常。

热射病的诊断，根据上述的发病条件与临床表现，一般并无困难，但过高热型须与脑型疟疾、脑炎、脑膜炎、脑溢血、产褥热以及其它急性传染病相鉴别；循环衰竭型须与感染中毒性休克以及其它原因的急性周围循环衰竭相鉴别。

2. 药热 药热通常伴有药疹，多在投药后第6~10天出现，诊断一般并无困难。偶尔引起无皮疹、无关节痛与无淋巴结肿痛的单纯性药热，诊断较为困难。如为药热，一经撤停有关的药物，发热即迅速消退。

3. 恶性高热 恶性高热是罕见的全身麻醉过程中的危险并发症，最多由氟烷及司可林引起，常在麻醉诱导后立即发生，伴全身骨骼肌强直，心动过速，以及呼吸加快、紫绀等重度缺氧症状。发病与遗传因素有关，在潜在性肌病的基础上起病。高热期间血清肌酸磷酸激酶、转氨酶、乳酸脱氢酶活性等均升高。死亡原因为心力衰竭、脑水肿、代谢性酸中毒与急性肾功能衰竭。可能诱发恶性高热的药物有琥珀酸胆碱、氟烷、乙醚、环丙烷、氯仿、甲氧氟烷、氯胺酮及氨氟醚等。

恶性综合征是抗精神药物治疗特有而罕见的严重副反应，主要表现为持续高热、肌肉僵硬、意识障碍及心血管症状等，可致死亡。

三、急性“未明热”

内科临床上可见到一些急性发热病例而未能查明原因。这些急性“未明热”以夏、秋二季较为多见，但终年均可见到。患者以青少年人为多。患者有急性感染的全身症状，而体检无特殊发现，病程通常在一周以内，预后佳良。病因首先考虑某些病毒性感染（如腺病毒、C组病毒、ECHO病毒等），此外为顿挫型伤寒或副伤寒、轻型乙型脑炎、顿挫型脊髓灰质炎等，由于实验室检查未及周详、设备条件或目前认识所限，致未能确定病原学诊断。

（邝贺龄 彭文伟）

参考文献

1. 郭宝征等. 四唑氮蓝试验在感染性疾病上的应用. 中华内科杂志，1977，18:307
2. 中华医学杂志编委会. 弓形虫病专题座谈会纪要. 中华医学杂志，1991，71:122
3. 张抒扬. 感染性心内膜炎的临床变迁. 中华内科杂志，1994，32:317
4. 吴鸣鹤等. 胆原性败血症60例分析. 上海医学，1990，13:145
5. 胡治琦等. 急性风湿热321例次的临床分析. 中华内科杂志，1981，20:11

第三节 急性发疹性发热

急性发疹性发热（acute eruptive fever）可见于急性发疹性传染病、结缔组织病、变态反应性疾病、血液病等情况（表2-1-2）。对每一急性发热患者须注意病程中有无发疹，在发疹性急性传染病流行期间，尤须逐日详细观察全身各部分的皮肤和口腔粘膜。如发现有皮疹，须注意其大小、形态、有无高出皮面、颜色、硬度、边缘等情况，指压是否退色，有无瘙痒、从何处开始以及分布范围，经过中有无落屑、脱皮及色素沉着等。

表2-1-2 急性发疹性发热疾病的分类

类 别	疾 病 名 称
急性发疹性传染病	猩红热，麻疹，风疹，水痘，登革热，斑疹伤寒，恙虫病，北亚蜱性斑疹热，战壕热（五日热），伤寒，副伤寒，丹毒，土拉伦斯菌病（兔热病），马鼻疽，Lyme病
结缔组织病	急性系统性红斑狼疮，急性皮肌炎，变态反应性亚败血症，白塞综合征
变态反应性疾病	风湿热，渗出性多形性红斑，结节性红斑，血清病，药热
血液病	急性白血病，何杰金病，恶性网状细胞增多
其他	败血症，感染性心内膜炎

一、急性发疹性传染病

急性发疹性传染病各有一定的潜伏期，皮疹的出现也在病程的一定时间内，在鉴别诊断上有相当意义。表2-1-3列出多种急性发疹性传染病的潜伏期与皮疹出现期，供临床工作者参考。

表2-1-3 几种急性发疹性传染病的潜伏期与皮疹出现期

病 名	潜伏期	皮疹出现期
猩红热	2~5天	第1~2天
风疹	12~21天	第1~2天
水痘	14~21天	第1~2天
麻疹	7~14天	第3~4天
登革热	4~10天	第5~6天
斑疹伤寒	8~14天	第4~6天
恙虫病	4~20天	第4~6天
北亚蜱性斑疹热	3~6天	第4~5天
伤寒	4~20天	第6~10天

（一）猩红热

诊断猩红热须注意以下几点：发病以急性发热、咽峡炎开始，继而出现典型猩红热皮疹、杨梅舌。血象白细胞增多，在病程第一周与第二周后，往往可见两次嗜酸粒细胞增多的趋势，中性粒细胞

胞浆内有窦勒（Döhle）包涵体存在。后期往往有脱皮现象。

猩红热是乙型溶血性链球菌引起的急性传染病，发病以冬春二季为多。发病急骤，初期软腭上可见有小米粒状红疹或出血点（猩红热内疹），每先于皮疹出现，有早期诊断意义。

皮疹通常于病期第1～2天出现，首先见于胸上部与颈底部，继而迅速蔓延至全身，为粟粒样，大小均匀的点状充血红疹，指压后退色，有瘙痒感。皮疹的分布以躯干、皮肤皱襞（腋窝、腹股沟、肘弯侧）和大腿内侧为多。面部仅有皮肤发红而无皮疹。唇周围反而明显苍白，即所谓猩红热面容。有时皮疹可呈出血性，出现于上述皮肤皱褶处，为暗红色线条，此征可见于严重中毒型病例。舌面常呈肉红色，乳头隆起，所谓"杨梅舌"。皮疹消退后一周左右开始脱皮，呈糠屑状或大片状。

以下两种实验室检查，有辅助诊断意义：①咽拭子培养：大多数可分离出乙型溶血性链球菌，但正常人也有较高的带菌率，阳性结果必须联系临床实际才能下结论。②皮疹消退试验：于皮疹密集部位皮内注射猩红热抗毒素0.1ml或恢复期血清0.5ml，如系猩红热皮疹则注射区的皮疹在6～8小时后消退。③亦可用免疫荧光法检测咽拭涂片进行快速诊断。

猩红热须与风疹、麻疹、药疹相鉴别（表2-1-4）。

（二）麻疹

凡在麻疹流行的冬、春二季，病儿有上呼吸道炎症状、发热、结膜炎等表现，既往无麻疹病史，应考虑此病的可能性。尤须注意详细检查口腔粘膜，以便及时发现麻疹粘膜斑，这是早期诊断的重要依据。以后出现的典型斑丘疹、双相热、退疹、落屑、色素沉着、7～10天左右的病程等，均足以证实麻疹的临床诊断。

麻疹是一种病毒感染，成年人麻疹甚少见，罹患者主要为儿童。国内报道的成年人麻疹流行均发生于过去从未出现过麻疹的地区。成年人麻疹的临床表现大致上与儿童麻疹相似，但一般中毒症状较重，并发症较少。

Koplik麻疹粘膜斑通常于发病24～36小时出现，可见于90%以上病例。此斑一般出现在第一臼齿面对的颊粘膜上，也可见于唇内侧粘膜或牙龈粘膜，为多数性微白色小点，周围充血，并有融合倾向。约80%～90%患者鼻咽部分泌物涂片染色镜检可发现特殊上皮巨细胞（Warthin-Finkeldey细胞），后者可早于麻疹粘膜斑出现，有早期诊断价值。非典型病例难以确诊者可作病毒分离及测定血清特异性抗原。

皮疹往往在病期第3～4天开始，此时体温又再度升高，首先在耳后、发际、面部出现，2～3天内遍布全身。皮疹初呈细小淡红色斑，直径2～4mm，继而融合为暗红色斑丘疹，压之退色，无发疹的皮肤颜色正常。血象白细胞数减少，白细胞数增多提示并发感染的存在。皮疹约于3～4天内出齐发透，随即热度下降，症状减轻，以后皮肤呈糠屑状脱皮并有色素沉着。

（三）风疹

风疹与麻疹及猩红热相似，也有皮疹，容易感染，但同时又显然不同。其特征是：潜伏期长（12～21天），侵袭期短，典型的耳后、枕骨下和颈后淋巴结肿大，散在性浅红色小斑丘疹，无脱皮现象，预后良好，几无发生并发症者。

风疹是一种病毒感染，主要发生于儿童。但也可见于青少年。发病早期通常有轻微上呼吸道炎，

表2-1-4 猩红热、麻疹、风疹、药疹的相互鉴别

	猩红热	麻疹	风疹	药疹
潜伏期	2～5天	7～14天	12～21天	
皮疹出现期	第1～2天	第3～4天	第1～2天	药物治疗后6～10天
皮疹形态	粟粒样点状皮疹，先出现于胸上部与颈底部，继而迅速蔓延全身，面部仅发红而唇周围苍白，有脱屑现象	发疹开始于面部，呈斑疹或斑丘疹，后期有脱屑及色素沉着	迅速出现与迅速消退的散在性小斑丘疹，从面部向下蔓延，无脱屑及色素沉着	多形性，往往呈对称性分布
血象	白细胞增多与嗜酸粒细胞增多，窦勒包涵体出现	白细胞减少	白细胞减少，浆细胞出现	典型病例白细胞减少
其他特点	杨梅舌，皮疹消退试验阳性	前驱期上呼吸道炎与麻疹粘膜斑	耳后，枕骨下淋巴结肿大	药物治疗史

并出现具有诊断意义的枕骨下、耳后和颈后淋巴结炎，约花生米大，游离而有压痛。

皮疹往往在发病后1～2天开始，呈散在性浅红色小斑丘疹，首先出现于面、颈部，迅速向下蔓延，1～2天内满布全身。在躯干受压部位（背部、臀部），皮疹常融合成片。体温随皮疹的出现而上升，较少超过39℃，通常2～3天内降至正常。皮疹的消退和发展同样迅速，当皮疹蔓延及下肢时，面部的皮疹几已完全消退。皮疹甚少持续72小时以上者，无落屑或色素沉着。

发病早期血象呈白细胞减少，病期第5～6天有显著淋巴细胞增多，并常出现相当数量的浆细胞（Türk细胞，可达5%～10%），有辅助诊断意义。

风疹易与轻症麻疹及轻症猩红热相混淆，当其病情较重时更难于区别。流行病学史对鉴别诊断有帮助。

对风疹可疑患者可取急性期和恢复期血清检测风疹血凝抑制抗体，滴度升高4倍以上为阳性。最近用酶标抗体捕捉法检测风疹IgM抗体，敏感性高。此外还可用直接免疫荧光法检查咽分泌物中病毒抗原。

（四）水痘

诊断水痘须注意发疹的特殊表现。皮疹通常于发病数小时或1～2天内分批陆续出现，初为斑疹，其次为丘疹，继后则转变为水疱。合并感染时则变为脓疱。疱疹在24小时内即开始皱缩及结痂，痂皮脱落后遗留浅在性疤痕。同时，皮疹还有以下特点：①呈向心性分布：躯干最多，上臂、大腿较前臂、小腿为多，手、足最少；②皮疹为多形性，同时可见到各期的皮疹；③疱疹为单房性，绿豆大，有如玻璃球，壁薄易破，部位表浅，中心无脐形凹下。患者全身症状不严重，仅轻度发热，通常于发病前有与水痘患者接触史而既往又未患过水痘。

水痘实验室诊断可用疱疹刮片染色检测胞核内包涵体、病毒分离、血清特异性IgM抗体检测及PCR法检测呼吸道上皮细胞和周围血白细胞中的水痘带状疱疹病毒DNA，协助诊断。

（五）登革热

诊断登革热须注意其临床特征：双相热（马鞍形发热）、剧烈头痛、关节痛与肌痛、白细胞减少与相对性淋巴细胞增多，第二次热峰时出现皮疹，病程约1周。

登革热多见于夏、秋季，发病急骤，常以畏寒高热开始，颜面与眼结膜充血，浅表淋巴结常肿痛。发热持续2～4天后即退。皮疹于病期第5～6天出现，伴体温再度升高，呈典型的双相热型，原有症状再发与加重。皮疹大多呈麻疹样，但色较鲜红，压之退色，时有瘙痒；最初见于四肢，然后迅速蔓延全身，于1～2天内随发热下降而消退，并可发生落屑。此病的病原学诊断可于发病早期作病毒分离。补体结合试验亦有帮助。应用ELISA法检测特异性IgM抗体及PCR法快速诊断和分型，敏感性明显高于病毒分离。

（六）斑疹伤寒

斑疹伤寒可分为流行性斑疹伤寒和地方性（或鼠型）斑疹伤寒二种，二者的临床表现相似，但后者症状较轻，病程较短，病死率低。

典型的斑疹伤寒通常发病急骤，除发热、皮疹外，最突出的表现是早期出现神经系统症状。流行性斑疹伤寒见于冬春季节，患者大多在发病前有带虱史或曾与带虱者或斑疹伤寒患者接触史；地方性斑疹伤寒多见于夏、秋二季，鼠类为传播本病的来源。凡患者有疑似上述流行病学史及临床特点，须考虑斑疹伤寒的可能性。

潜伏期8～14天，发病大多以突然寒战、发热开始，体温迅速上升39～40℃，呈稽留热型，伴脉速，全身肌痛，面部潮红与结膜充血，似醉酒状。神经系症状的早期出现是本病的特点，如头痛、呆滞、听力减退等，加上患者常有食欲不振、便秘与脾肿大，白细胞不增多，甚至减少，嗜酸粒细胞消失，容易误诊为伤寒。大多数患者有皮疹，在病程第4～6天出现，常开始于躯干前部及上臂两侧，数小时后蔓延及背、腰部、臀部、前臂及下肢。皮疹甚少见于面部，但可出现于手心与足底，有助于与恙虫病皮疹的鉴别。皮疹大小不一，为圆形、椭圆形或不规则形，直径约2～5mm，稍隆起，多为散在性，但也可数个互相融合。开始时呈鲜红色的充血性斑疹或丘疹，以后转变为暗红色或出血性斑疹，压之不退色。

斑疹伤寒的确诊有赖于血清学检查。血清变形杆菌OX_{19}凝集反应（外斐反应）自病期第一周末开始呈阳性，至第三周绝大多数呈阳性，滴度在1:180以上有诊断价值，重复试验而滴度递增者诊断意义更大。

外斐反应特异性较差，对流行性与地方性斑疹伤寒不能鉴别。且又与回归热、布氏杆菌病等病原体发生交叉反应而出现假阳性。现已采用补体结合试验或微量血凝抑制试验，其特异性高、敏感性高。

流行性斑疹伤寒与地方性（或鼠型）斑疹伤寒

表 2-1-5 流行性斑疹伤寒与地方性斑疹伤寒的鉴别

	流行性斑疹伤寒	地方性斑疹伤寒
流行特点	流行性，多发生于冬、春季节	地方性，散发性，一年四季都有，更多见于夏、秋季节
经过	多数病程为 15～18 天，病情较严重，神经症状显著（病死率 10%～25%）	病程较短，约 12 天，神经症状较轻微，病情较轻（病死率 0～4%）
皮疹	皮疹多遍及全身，多为出血性	皮疹较稀，极少出血性
接种试验	病原体不引起豚鼠睾丸肿胀，有之也甚轻	病原体引起豚鼠睾丸严重肿胀
血清反应	患者血清对普氏立克次体有特异性补体结合作用及凝集作用	患者血清对穆氏立克次体有特异性补体结合作用及凝集作用

表 2-1-6 斑疹伤寒与伤寒的鉴别

	斑疹伤寒	伤寒
起病	起病急，常有寒战	起病缓，常无寒战
症状	热度上升较突然，脉搏多与热度平行增速，神经症状出现较早，头痛多剧烈，颜面充血显著	热度呈梯形上升，脉率相对缓慢，神经症状出现较晚，头痛和颜面充血较轻
皮疹	皮疹于第 4～6 天出现，数量较多，分布广，皮疹呈暗红色斑丘疹，压之不退色，有色素沉着痕迹，数天始消退	皮疹出现在第 6～10 天，数量稀少，为蔷薇疹，淡红色，压之退色，无色素沉着
白细胞计数	正常或稍增，分类中性粒细胞增多	减少，分类相对性淋巴细胞增多
血清凝集反应	血清外斐反应阳性	肥达反应阳性
细菌培养	血培养阴性，但豚鼠接种可分离出立克次体	血、尿、粪、骨髓培养都可发现伤寒杆菌
病程	约 15～18 天，退热较快	约 3～4 周，退热较慢

的鉴别见表 2-1-5。斑疹伤寒与伤寒的鉴别参考表 2-1-6。

（七）恙虫病

发热、焦痂、皮疹是恙虫病（沙虱热）的常见临床特征。凡在此病流行的夏、秋季节，遇有急性发热原因未明的患者，须细致进行体检，以便及时发现上述典型体征，作出早期诊断。流行病学史对诊断提供重要线索，患者通常在发病前 4～20 天，曾到过鼠类经常出没的场所或恙虫寄居的杂草丛生之地。

恙虫病发病往往急骤，以恶寒或寒战开始，体温迅速上升至 39～40℃，伴头痛、四肢酸痛、疲乏思睡、食欲不振、便秘或腹泻，肝脾肿大。患者结膜显著充血，面部潮红微肿，类似斑疹伤寒的面容。重症者有重听、腹胀、不同程度的意识障碍甚至发生肠出血，易误诊为伤寒。

恙虫病的特殊体征是焦痂与溃疡，据中山医科大学 555 例的统计，98.0%患者有此特征，是诊断此病的重要依据。当恙虫幼虫螫咬皮肤后，首先出现红色丘疹，继而变为水疱，以后中心部坏死，形成黑色痂皮，即焦痂。焦痂呈圆形或椭圆形，直径多在 2～10mm，也可小至 1mm 或大至 15mm，周边绕以红晕，稍隆起呈围堤状。痂皮脱落后形成小溃疡。溃疡也呈圆形或椭圆形，周边整齐而稍隆起，基底洁净。焦痂好发于腋窝、腹股沟、外生殖器、腘窝、腰、背等处，一般只有一个，有时可有二、三个。对疑似病例须细心检查，因焦痂与溃疡不痛不痒，通常匿于隐蔽的部位，患者往往不易察觉，但附近的淋巴结通常肿大与疼痛，有助于焦痂与溃疡的发现。

皮疹约见于 2/3 病例，于病程第 4～6 天出现，为斑疹或丘疹，暗红色，大小不一，绿豆大至小指头大，无痒感，多数为散在性，有时也可互相融合，压之大多退色，可分布于全身，消退时无脱皮现象。恙虫病的皮疹可见于面部，但手掌足底缺如，此点有助于与斑疹伤寒相区别，后者的皮疹可出现于手心足底，但甚少见于面部。

血象无特殊改变，无并发症的病例多呈轻度白细胞减少，但也可正常或轻度增多，分类可见中性粒细胞稍增多，与伤寒鉴别有一定意义。患者血清对变形杆菌 OX_k 凝集反应（外斐反应）有特殊诊断意义，阳性率 70%～80%。阳性反应可在发病后第一周末出现，滴度在 1∶80 以上有诊断价值，递升的滴度诊断价值尤大。立克次体分离可取患者血清 0.5ml 接种于小白鼠腹腔一周后取脾脏切片与腹水涂片染色镜检。

患者经氯霉素治疗后，一般于 1～2 天内热度下降至正常，症状也迅速好转，但伤寒则大多无如

此快速。

(八) 北亚蜱性斑疹热

北亚蜱性斑疹热（蜱性立克次体病）是由一种立克次体（R.sibiricus）引起的急性传染病。各种蜱以及某些野生小动物构成此病的储存宿主，人类因被蜱叮咬而受传染，故亦有蜱性立克次体病之称。本病发生于亚洲北部，国内有个别病例报告，诊断上须注意流行病学调查。

潜伏期3～6天。患者通常发病急骤，有高热，头痛，全身不适，腰、腿痛，结膜充血，咽充血等全身症状，早期可见软腭粘膜有散在小出血点，易误诊为流行性出血热或钩端螺旋体病。

焦痂是此病的主要特征之一，但与恙虫病的焦痂不同。被蜱叮咬处局部先出现疼痛而硬实的小结节，以后疼痛逐渐减轻并形成焦痂，伴有局部淋巴结肿大。焦痂约1cm×2cm大，呈棕色，周围有数个针头大的红色浸润。

皮疹常于病程第4～5天出现，为玫瑰色椭圆形斑丘疹，大者如高粱米、小者似小米，压之退色，个别皮疹可呈出血性。皮疹主要分布于躯干与四肢，尤以胸、背及前臂内侧较多，约3～4天后开始消退，部分留有色素沉着。

血象白细胞无特殊改变。病程第3周开始，变形杆菌OX_2凝集反应出现阳性，但患者血清与变形杆菌OX_k不发生凝集反应，有助于与恙虫病相区别。

诊断主要根据有关的流行病学史，急性热病症状，原发皮肤损害，局部淋巴结肿大，多形性皮疹，阳性血清学反应以及病原体分离等。

(九) 战壕热（五日热）

战壕热是一种发疹性急性传染病，病因为五日热立克次体（rickettsia quintana），借虱子而传染。潜伏期通常为10～21天。发病常急骤，体温迅速上升至39～40℃，伴寒战。头痛剧烈，常位于眼球后部。食欲高度不振，有时恶心、呕吐。短暂的皮疹常在病程早期出现，为2～10mm大小的红斑疹或丘疹，首先出现并常局限于胸、腹部，但也可累及整个躯体，有时累及四肢，但颜面常无发疹。喉炎与支气管炎可出现。最特别的症状是全身各处的重度肌肉痛，最常位于腰部与腿部。眼球转动也感疼痛，并有结膜炎与怕光。偶尔发病徐缓，伴有神经衰弱症状与心率加快。

病程长短不一，热程短者仅二、三天，而长者达2～3周，可与伤寒相似。常见的类型有两个发热周期，每次持续3～5天，隔以12～24小时的解热期。此外，也可表现为反复的短程（24～30小时）发热，有规律地每隔五天出现，反复多次。患者虽已显然康复，但在数周至数月后仍可再发。

本病的临床诊断可根据虱子叮咬史、潜伏期与临床表现，但病原学诊断则须依靠立克次体培养或血清学检查。

(十) 伤寒、副伤寒

伤寒、副伤寒的皮疹是蔷薇疹。伤寒皮疹通常于病期第6～10天出现，有助于临床诊断；但出现率不高（约20%～40%病例），数量不多，如不注意，易于忽略。副伤寒时，蔷薇疹出现一般较伤寒为早，有时数量较多，且不典型，须注意与其他肠道革兰阴性杆菌所致的败血症相鉴别，主要根据血或骨髓培养和肥达反应。

(十一) 丹毒

丹毒以全身不适、恶寒或寒战、高热而急骤发病，往往伴有头痛、恶心、呕吐等前驱症状。其局部皮肤的鲜红色炎性水肿性斑片，可有水疱，内含浆液样液体。血象呈白细胞增多，分类中性粒细胞增多。从水疱中抽取小量浆液样液体作涂片或培养检查，可发现溶血性链球菌，对确诊甚有价值。

丹毒的皮肤损害最常发生于面部与小腿，发生于躯干与上肢者较少。

丹毒须与蜂窝织炎相区别，但后者炎症病变部位较深在，边缘不隆起，境界不清晰，且有原发感染灶可寻。

发生于肢体的丹毒又须与丝虫病淋巴管炎相鉴别。丹毒及其他细菌性淋巴管（结）炎的特点是：病情发展呈向心性，远端皮肤有破损，全身中毒症状较重，局部疼痛剧烈，一般不在同一部位反复发作，局部无硬结。丝虫病淋巴管（结）炎的发展和消散都具有从近端向远端扩展的特点，病变性质属寄生虫性变应性炎症，发热期白细胞仅中等度升高，中性粒细胞百分数80%左右；随着体温下降，尽管局部炎症严重，白细胞计数却迅速降至正常范围，代以嗜酸粒细胞的逐步升高（10%以上）。

丹毒又须与类丹毒相鉴别。类丹毒是由于感染猪丹毒的红斑丹毒丝菌所引起，人类主要由于与受污染的生肉（主要是猪肉）接触而感染。常有外伤（如切伤、骨片刺伤）为诱因。本病是一种职业病，好侵犯屠宰工人和炊事员。病变多在手与手指，皮肤损害与丹毒相似，但颜色略呈青红，不起水疱，缓慢地向周围发展，伴轻度瘙痒与灼热感，无全身症状。少数严重者，皮疹可蔓延全身，呈红色盘型红斑或融合成片，伴有全身发热。

（十二）土拉伦斯菌病（兔热病）

本病过去主要流行于草原地区，人类常因猎捕、屠宰及烹食受染的野兔而致感染。通过皮肤感染者，可于局部皮肤出现皮疹如丘疹、蔷薇疹、脓疱、紫癜等，以后坏死形成溃疡，被认为是毒素作用或细菌栓塞所致。

（十三）马鼻疽

诊断马鼻疽首先须注意流行病学史。据1951年国内报道，此病有明显的职业关系，患者发病前通常曾有与病马直接或间接接触的历史。

此病的临床特征是：以畏寒高热急骤发病，继而全身出现红色斑丘疹，1～2天后变为水疱，再次变为脓疱，中央有脐凹，豆粒大，容易误诊为天花，但抽取脓液培养可证明马鼻疽杆菌。脓疱逐渐结痂，脱皮后遗留疤痕。特异性肉芽肿性疖肿在早期很常见，每发生在腓肠肌、股外侧肌、三角肌、颈肌等处，自指头大至鸽卵大，有剧烈的自觉性痛，初期较硬实，逐渐化脓变软，穿溃后流出脓液。

确诊有赖于细菌分离与血清学检查。血培养、脓液培养均易获阳性结果。血清凝集反应滴度1:160以上，或补体结合试验滴度达1:20，均有诊断价值。

类鼻疽　是人畜共患的疾病，类鼻疽菌与马鼻疽菌有血清学交叉反应，近年广东湛江市首次报告2例，主要临床表现为寒战、高热、胸片双肺下野小结节阴影等，均经血培养及血清凝集反应证实。

（十四）Lyme病

Lyme病系新近认识的一种蜱媒螺旋体感染，首先发现于美国康涅狄格州的Lyme市。还见于加州、俄勒岗州等地。典型地发生于夏季。特征性表现为慢性游走性红斑，可先有发热或伴随发热而出现。近年在黑龙江省海林县也曾发现多例，主要表现为慢性游走性红斑、多发性关节炎等。10%～15%患者发病后出现神经系统症状（脑膜炎、颅神经炎、舞蹈症、小脑共济失调、脊髓炎、神经炎等）。约80%患者心脏受累（全心炎、心肌病、心功能不全），60%患者在发病几周至2年出现间断性多关节炎，主要累及大关节，临床上较难与风湿热区别。

Lyme病实验诊断可用：（1）病原学检查：用PCR法检测血液和组织标本中的包氏螺旋体DNA，敏感性可达100%。（2）血清学检查：①免疫荧光法或ELISA法检测血液或脑脊液中特异性IgM抗体；②免疫印迹法，特异性高。

二、结缔组织病

（一）急性系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮的特征性皮肤损害是位于鼻梁和双颊的蝶形红斑，是有重要诊断意义的病征。约半数病例有此典型的病征，但可能在病程后期出现，失去早期诊断意义。

其他皮肤损害如渗出性多形红斑、丘疹、紫癜、荨麻疹等也可出现，但无助于本病的诊断。由于本病有发热、皮疹、脾肿大、关节肿痛等病征，须与败血症相鉴别。二者的治疗截然不同。如有典型的面部蝶形红斑，大致可与败血症相区别。

约15%系统性红斑狼疮患者在整个病程中不出现皮肤损害（无狼疮的狼疮病）。

（二）急性皮肌炎

急性皮肌炎临床上较少见。此病的临床特点是：水肿、急性皮炎与多发性肌炎。

发病通常急骤，患者有高热，全身不适，对称性全身横纹肌剧痛与压痛，极度无力，面、颈及四肢肌首先受累，不能坐立，四肢挛缩，伸展困难。颜面与颈部暂时性水肿，面肌运动障碍，缺乏表情，张口受限制，约半数病例有吞咽困难。皮疹为多形性，常见者为斑疹或斑丘疹，分布于全身各处。皮疹中最特征性的表现是眼睑水肿及毛细血管扩张所致的变色，即所谓浅紫色眼睑。有人认为眼睑的皮肤变化有助于皮肌炎与急性系统性红斑狼疮的鉴别诊断，前者病变以眼睑皮肤为原发部位，而后者病变由颊部或其他部位蔓延而来。皮疹可发生脱皮、皮肤萎缩或增厚、色素沉着等改变。全身浅表淋巴结、肝、脾往往肿大。随着病情发展，可以发生全身性肌萎缩。

血象常有白细胞增多。尿中肌酸排量显著增多，24小时尿内肌酸最高达2000mg对此病的诊断有重要帮助。肌酸尿也可见于其他情况，如系统性红斑狼疮。作肌酸耐量试验时，正常成年男子口服或注射肌酸后，24小时尿内排量不超过20%，但在皮肌炎患者则有大量肌酸出现于尿中。

急性皮肌炎患者血清醛缩酶、肌酸磷酸激酶及转氨酶（包括谷-草与谷-丙转氨酶）的活性常显著升高，其中以前二者最为敏感，若三种酶同时测定，阳性率几达100%。在其他结缔组织病，如类风湿性关节炎、硬皮病、系统性红斑狼疮等，酶的活性正常或增高不明显。因此，上述酶的测定有助于皮肌炎与其他结缔组织病的鉴别诊断。

肌电图异常可见于约90%病例，有助于此病

的早期诊断与鉴别其他神经肌肉疾病。

肌肉活检对此病的诊断也有重要帮助，但此种病理改变非皮肌炎所特有，且阴性结果时并不能除外此病。

皮肌炎的诊断是综合性的，主要根据临床特征性表现，有关实验室检查，尤其是血清酶活性测定、肌电图与肌肉活检。

（三）变态反应性亚败血症

变态反应性亚败血症，简称变应性亚败血症，原因未明，主要侵犯小儿，成人少罹患，国内有一些成人病例报告。在近年文献中，成人病例也有称为成人 Still 病。本病以间歇型热、易变性与复发性皮疹、关节症状和血象中性粒细胞高度增多等四大症状为临床特征。有时伴发寒战。本病与类风湿性关节炎关系较密切，而与风湿热无关。由于临床表现类似败血症，但血培养始终未证实有细菌，故有“亚败血症”的命名。抗生素治疗完全无效。“变态反应性”则因易于消散的皮疹与关节痛等特殊反应状态而得名。也有人命名为过敏性周期热。

发热与皮疹是必发的症状，但可无关节痛，中性粒细胞增多也可为中等度。发热可高达 40℃ 以上。皮疹为多形性，可呈粗大的斑状、小斑状、多环状、环状、丘疹状、荨麻疹样等。个别病例可仅出现环形红斑、渗出性多形性红斑或结节性红斑。皮疹的特点是易于消散，持续数小时，但有时可达一天至数天之久。肺、胸膜 X 线改变不少见。半数病例有淋巴结肿大。约半数可扪及脾脏。关节症状主要为疼痛，有时轻度肿胀。少数病例累及心脏，出现收缩期杂音、心电图改变、心包炎等。偶有肝肿大与黄疸。典型血象改变是中度的正常细胞性或低色素性贫血与高度中性粒细胞增多（白细胞总数可达 50.0×10^9/L），而嗜酸粒细胞一般不减少或稍增多。血沉经常加快，大多显著。

本病用皮质激素治疗疗效佳良，预后一般良好。但少数病例衍变为类风湿性关节炎。

本病在鉴别诊断上须注意与下列疾病区别：

1. 败血症　变态反应性亚败血症主要根据血培养反复阴性、高度的变态反应性症状而与败血症相区别。败血症对抗生素的疗效一般佳良，且在高度中性粒细胞增多时，嗜酸粒细胞也显著减少或消失。

2. 风湿热　变态反应性亚败血症与风湿热不易区别。但变态反应性亚败血症的皮疹大多为多形性，仅呈环形红斑者只是极少数。另一方面，有些风湿热可全不出现皮疹。二者都可累及心脏，但在风湿热时更为常见。抗链球菌溶血素“O”滴度在风湿热时常明显升高，但在变态反应性亚败血症时大多正常。如患者有高热、心脏不受累、抗链球菌溶血素“O”滴度正常、淋巴结与脾肿大，则有力地支持变态反应性亚败血症的诊断。

3. 类风湿性关节炎　类风湿性关节炎有时起病较急，与变态反应性亚败血症可能不易区别。如成人患者伴有类风湿性关节炎的病象，则为成人 Still 病。

4. 迁延型脑膜炎双球菌败血症　此病可经血培养而确定诊断。如发展为脑膜炎，则不难与变态反应性亚败血症相区别。

5. 系统性红斑狼疮　可根据白细胞减少、肾脏损害、血中狼疮细胞阳性、面部蝶形红斑等，而与变态反应性亚败血症相区别。

诊断变态反应性亚败血症应十分慎重，特别是某些隐性感染或败血症尚未排除之前，切勿轻易下此诊断。当患者接受皮质激素治疗时，如有误诊可导致严重的后果。

三、变态反应性疾病

（一）风湿热

约 1/3 风湿热患者有各种皮疹。最有诊断意义的是环形红斑，可见于 3%～5% 的患者。环形红斑初时较小，直径多在 1cm 以内，继而迅速向周围扩大，中心退色，边缘略隆起而色泽较红。几个红斑可互相融合而形成较大的、不规则的圆圈。环形红斑的出现与消散均甚迅速，其他新的红斑也可出现。偶尔在血清病、肾炎和支气管扩张症，也可见到类似的环形红斑。

皮下结节也是风湿热的特征，见于约 15% 的病例，多分布于病变关节区、某些骨骼突出处如踝部、茎突、鹰嘴，以及前臂、小腿及枕部等处。这是一种坚硬、无痛、与皮肤不相粘连、黄豆大至小指头大的小结，但与皮下纤维组织相连。

其他皮疹如荨麻疹、多形红斑、结节性红斑等，甚少特征性意义，其诊断价值也远逊于环形红斑与皮下结节。

风湿热缓解之后，各种皮疹也消散不留痕迹。

（二）渗出性多形性红斑

渗出性多形性红斑是一种急性发疹性发热疾病，病因尚未明了，可能与过敏因素有关。临床上主要区分为较常见的、轻症的黑布腊（Hebra）型与罕见的、重症的施-张（Stevens-Johnson）二氏综合征。

黑布腊型渗出性多形性红斑好发于春秋二季，有时一家数人发病，患者以青壮年为多，可伴有头痛、咽峡炎、关节痛、体温升高等症状。皮疹开始时多为红斑，也可为丘疹，少数为水疱、大疱。红斑发展较快，24小时后可达指头大；中心部变红色或浅褐色，二、三天后可变为紫色。斑的周围可有红色圈，称为环状红斑。新旧损害互相重迭，大小环相套，各色相间，形如彩虹，则称为虹样红斑。损害经三、四周而自愈，不留痕迹，但也可再发。

施-张二氏综合征临床上少见，病情较重，高热、头痛、关节痛、乏力等毒血症症状较著。药物如青霉素、磺胺、奎宁、阿司匹林等皆可引起此病，尤其长效磺胺、青霉素是值得注意的发病因素之一。病程长，2～4周或以上。皮疹为多形性，可为斑疹、斑丘疹、大小水疱，或继发感染而成脓疱、溃疡等，多发生于四肢、面部与背部皮肤，以及口腔粘膜和外生殖器等处。患部可有灼热感或灼痛。常伴有关节痛、咽峡炎与支气管炎，并可引起支气管肺炎。部分病例有急性结膜炎，若并发角膜溃疡、化脓性结膜炎或全眼球炎，可导致视力减退或失明。

Sweet综合征 主要表现为面、额及四肢等处隆起有压痛的水肿性红斑性皮损，伴高热、血沉快、中性粒细胞增多，皮质激素疗效差，须与败血症鉴别。

（三）结节性红斑

结节性红斑是较常见的急性发疹性疾病，病因尚无定论，与结核病或风湿热有一定的关系。患者以青年妇女为多，发生于春季者较多。此病最早的临床表现是在下肢皮肤出现圆形或椭圆形坚硬的结节，不仅在皮下组织，甚至深部也可发生。结节发生常迅速，多伴有体温升高（可达40℃）及头痛、全身不适、食欲不振、失眠等症状。在重症病例，高热可持续数天后始消退，但皮疹再发时，体温又再度上升。

结节大多位于小腿伸侧，呈对称性分布，位于大腿和上肢者较少，面部和躯干则更少，且虽有发生数量也少。结节大小约0.5～1cm，略高于皮面，境界不清，结节上面的皮肤颜色与渗出性多形性红斑相似；与后者不同之点是呈紫蓝色或较暗的棕蓝色，这是由于周围组织水肿、血管高度扩张和出血所致。结节有显著的灼热感与痛感。小腿上的结节最大，大腿者较小。在手上出现者，结节可能变平，与渗出性多形性红斑相似。经过1～2周之后，结节由坚硬而变软，终至消失，一般不形成溃疡，预后佳良。

皮肤变应性结节性血管炎 是一种皮下脂肪组织的炎症性病变，特点是青壮年女性多见。可反复发作多年，不论初发或复发，损害均先见于小腿，并在病程中累及大腿及其他部位，损害处皮肤呈紫红或暗红色。结节是主要的临床表现。主要发病于春夏季。伴游走性四肢大小关节疼痛，但无红肿及功能障碍。有轻重不等的全身症状。虽反复发作多年而无明显的内脏受累表现。本病可属结节性红斑范畴。

（四）血清病

血清病是一种变态反应性疾病，由于从胃肠外输入异种血清所引起，主要临床表现为荨麻疹样斑丘疹、体温升高、淋巴结肿痛、关节痛等。

血清病最多见于马血清注射。此病出现的时间、严重程度和持续时间，因其初次或再次注射异种血清而异。

1. 初次注射异种血清引起的血清病潜伏期6～12天，少数可达20天。最初表现为注射血清部位微肿，局部淋巴结肿痛，以后其他部位的淋巴结也可发生肿痛。绝大多数病例有皮疹，为发痒的斑丘疹，常为荨麻疹样，偶尔可为麻疹样或猩红热疹样。关节肿痛常见，颞-下颌关节每先受累，可因张口困难而误诊为破伤风。若同时有多个关节受累，容易与风湿热相混淆。局限性或全身性皮肤水肿也常见。多数患者有发热，通常为弛张型。病程达高峰时可有血白细胞数增多与嗜酸粒细胞百分比增高，血清嗜异性凝集反应滴度升高。

2. 反复注射异种血清引起的血清病，在初次注射异种血清后6天内再注射同样的异种血清时发生，患者一般能顺利耐受，但在6天以后（以及在以后6个月内）再注射时，则除可发生血清病之外，并可发生所谓“立刻反应”。此时在注射部位迅速发生水肿，疼痛及皮肤潮红（甚至可发生坏死），以后体温上升，出现发痒的荨麻疹样皮疹。“立刻反应”（速发型超敏反应）也可表现为过敏性休克的征象。有变态反应素质的人，初次注射异种血清时也可产生“立刻反应”。

（五）药热

药热与药疹都是药物的特异性反应，通常在投药的第6～10天后发生，偶尔可在给药后立即发生。药热通常伴有药疹，但间有不伴有药疹的单纯性药热。典型的药热伴有全身不适感、恶寒或寒战、头痛、肌痛或关节痛、淋巴结肿痛以及消化障

得现象，继而出现皮疹、血管神经性水肿等症状。诊断急性发疹性发热疾病时，应注意排除药热与药疹。如不详细询问病史，往往误诊为急性发疹性传染病，尤易误诊为猩红热。

药疹 为多形性，呈对称性分布，往往有瘙痒、烧灼感。常见的发疹类型为猩红热样红斑、荨麻疹、麻疹样红斑、固定性红斑等。严重的药疹可表现为剥脱性皮炎。病因为解热镇痛药、安眠药、磺胺、抗生素等。

近年来抗生素引起的药热并非少见，致热药物计有青霉素、半合成新青霉素、氨苄青霉素、链霉素、氯霉素、新生霉素、万古霉素、灰黄霉素、先锋霉素等。潜伏期在10天以内，个别可短至1小时或长达25天。热型可为弛张热、稽留热或微热，如单纯发热而无皮疹则诊断不易。抗生素药热不伴有皮疹或仅有轻度皮疹者，体温多于停药后2天内降至正常。皮疹严重者，停药后热度可持续较长时间。如患者在发热的同时或发热以前有其他过敏反应者，则药热的诊断应当考虑。一般而论，在抗生素疗程中，如病情已改善，体温下降或已趋正常之后再度上升或热度重现者，尤其是患者发热虽高，但一般中毒现象并不显著者，更应考虑药热的可能性。此时如患者原有感染已获控制，且无新感染或二重感染的证据，而白细胞总数不高，无明显的左移与中毒性颗粒，或有嗜酸粒细胞增多，停药而热度下降、皮疹消退者，则药热的诊断即可肯定。

四、血液病

急性发疹性发热也可见于某些血液病，如急性白血病、何杰金病及恶性网状细胞增多等。

（一）急性白血病

急性白血病的皮肤表现有红皮病、小斑片和结节样皮疹。这些皮肤表现对白血病有提示诊断的意义。在急性淋巴细胞性和急性单核细胞性白血病的过程中，皮肤损害更为常见。皮肤损害可为首发病征。皮肤活检发现白血病细胞浸润对白血病的诊断有帮助，而对白血病的分型帮助较少。

（二）何杰金病

何杰金病有15%～40%患者出现皮肤病征，如荨麻疹、色素沉着、出血斑及剥脱性红皮病等。且较常伴有发痒。

（三）恶性网状细胞增多

皮下结节，晚期并有溃疡形成可见于成人恶性网状细胞增多。出血性皮疹对小儿恶性网状细胞增多的诊断更具有重要的参考价值。出血性皮疹约2～3mm大小，出血在斑丘疹上，愈晚期出血愈严重。

（邝贺龄 彭文伟）

参考文献

1. 苏德茂等．恙虫病252例临床分析．中华传染病杂志，1990，8:22
2. 唐德桑．人类炭疽病2例．中华传染病杂志，1991，9:117
3. 施桂英．Lyme病15例临床及血清学研究．中华内科杂志，1988，27:749
4. 陆汉明．成人变应性亚败血症15例分析．中华内科杂志，1980，19:448
5. 刘毅等．成人斯蒂尔病诊断标准的探讨．中华内科杂志，1993，32:603
6. 中华内科杂志编委会．抗菌不良反应综合报告．中华内科杂志，1991，30:512

第四节 伴有肺部病征的急性发热

急性发热伴肺部体征（acute fever with lung signs）的常见症状是咳嗽、咯痰、咯血、胸痛、呼吸困难等，是急性肺部炎症的主要表现，但患者不一定都具备这些症状。

急性肺部炎症的热型可为弛张型、不规则型、稽留型等，主要关系于机体的反应性。

急性肺部炎症如范围较大，体检时呈肺实变体征：触诊语颤增强、叩诊浊音、听诊肺泡呼吸音减弱并可出现支气管呼吸音，可听到湿性啰音与捻发音。病变范围小且位于深部的肺部炎症，体检也可无明显体征。

肺部急性炎症病变在X线平片上呈肺野阴影，对确定病变的形象、部位、范围与性质，有重要诊断意义，但经常须结合有关的实验室检查方能明确病因学诊断。

急性肺部炎症绝大多数由于感染，且大多数是细菌性感染所致，由于其他病因者少见（参考表2-1-7）。

近年来，机会致病菌性肺炎有增多的趋势。机会感染的致病条件为全身防御能力的严重降低，其诱因为：①基础疾病如恶性肿瘤，肝肾功能衰竭，呼吸衰竭，糖尿病酸中毒，大面积烧伤，白血病，器官移植后免疫抑制剂的应用，遗传性或获得性免疫缺陷综合征（AIDS）等。②附加因素如长期静

表 2-1-7 伴有肺部病征的急性发热疾病

病因分类	病 名
一、感染性疾病	
病毒性感染	流感病毒性肺炎、腮腺炎病毒性肺炎、肺炎型传染性单核细胞增多症
支原体感染	肺炎支原体肺炎
衣原体感染	鸟疫（鹦鹉热）
立克次体感染	Q热
细菌性感染	大叶性肺炎、肺炎杆菌性肺炎、金黄色葡萄球菌性肺炎、绿脓杆菌性肺炎、支气管性肺炎、军团病、支气管扩张并发感染、急性肺脓肿、肺坏疽、肺结核、肺型炭疽病、肺型鼠疫、肺型土拉伦斯菌病（兔热病）
螺旋体感染	肺出血型钩端螺旋体病
真菌感染	肺白色念珠菌病、肺曲菌病、肺毛霉菌病
寄生虫感染	阿米巴肺脓肿、卡氏肺囊虫肺炎、急性血吸虫病肺部病变
二、结缔组织病	狼疮性肺炎、结节性多动脉炎性肺炎
三、变态反应性疾病	风湿性肺炎、过敏性肺炎、药物变态反应性肺炎
四、化学性与物理性损害	化学性肺炎、急性放射性肺炎

脉（或膀胱）留置导管，气管插管，长期应用广谱抗生素致正常菌群失调，药物或放疗所致白细胞减少或反应性改变，以及T和（或）B淋巴细胞介导的免疫功能降低等。机会致病菌性肺炎有易感性、难治性和反复性等特点，临床表现多不典型，特别在糖皮质激素治疗中可无明显的发热和感染中毒症状。患者虽用抗生素积极治疗，仍常迁延不愈，且并发症多。目前革兰阴性杆菌已成为医院内机会致病菌性肺炎的重要病原，此外还有嗜肺军团杆菌、非典型分支杆菌、卡氏肺囊虫、巨细胞病毒、念珠菌、曲菌、隐球菌等致病微生物，经常威胁着患者的健康。

一、感染性疾病

（一）病毒性感染

1. 流感病毒性肺炎 流感病毒性肺炎一般发生于流感流行高峰期间。患者除有流感本身的症状外，发病早期即常有呼吸迫促甚或紫绀。肺部体征为叩诊轻浊音及听诊由两侧肺底向上蔓延的湿性啰音等。X线主要表现为间质性肺炎，并夹杂以不同形态的支气管性肺炎样改变。血象白细胞减少、正常或轻度增多。鼻粘膜细胞学检查有相应的改变，红细胞凝集试验与血清补体结合试验阳性，或咽洗液中分离出流感病毒，均有助于确定诊断。

2. 腮腺炎病毒性肺炎 国内曾有报道一组成年人流行性腮腺炎并发肺炎，患者临床症状与体征均不明显，仅少数有微热、咯痰、全身不适等症状。血象无特别改变。胸部X线检查发现肺野内散布有点状、小斑片状或大片状不均匀密度的阴影，通常以右下肺野较为显著，持续时间较长，为48～165天（平均95.7天）。磺胺药、抗生素不能使肺部X线征改善。肺部病变大概由于腮腺炎病毒侵犯肺间质及肺泡壁所致。

3. 肺炎型传染性单核细胞增多症 肺炎型传染性单核细胞增多症主要临床表现为发冷、发热、咽充血、头痛、食欲不振、肌酸痛、淋巴结肿大等症状之外，还有咳嗽、胸痛、部分病例有血丝痰或铁锈色痰等肺炎特征。X线胸片表现为斑片状、薄纱状、堆云状、肺纹增多等肺部阴影，其中以薄纱状阴影最有特征性。斑片状阴影则与肺炎支原体肺炎者相似。所有病例均有传染性单核细胞增多症的血象，均呈阳性嗜异性凝集反应，滴度在1:64～1:2048之间。本病与肺炎支原体肺炎的鉴别可参考表2-1-8。

（二）支原体感染

肺炎支原体肺炎（原发性非典型肺炎）

肺炎支原体肺炎由肺炎支原体感染所引起，这是一种比病毒大、较立克次体小的微生物，可从患者的口咽部分泌物和肺组织中分离出。

本病以夏季比冬季较多见，罹患多为青壮年。患者以感冒样症状缓慢起病，全身症状通常较轻。发热常呈中等度弛张热，多持续1～2周。咽痛与咳嗽常见。发病初期以阵发性干呛咳嗽为主，是本病一个特别的症状，以后约半数病例可咯少量粘液痰或痰带血丝，或小量咯血，而无铁锈色痰。这种呛咳和痰的特征是大叶性肺炎所罕见。体检肺部体征与X线征不相称，虽X线胸片有显著的改变，但体检肺实变体征却不明显。

血象白细胞总数多数正常，分类可呈相对性淋巴细胞增多与轻度或中等度嗜酸粒细胞增多，此点与细菌性肺炎鉴别有一定的意义。

血清冷凝集反应阳性率达80%，滴度≥1:32有诊断价值。于病程第2～3周阳性率较高。

X线胸片符合间质性肺炎所见，往往在发病后2～5天出现。

肺炎支原体肺炎的诊断须综合全面检查而确定，主要根据是：①急性肺部感染伴感冒样症状，阵发性呛咳及较轻的全身性症状；②X线胸片符合

表 2-1-8 肺炎型传染性单核细胞增多症与肺炎支原体肺炎的鉴别

	肺炎型传染性单核细胞增多症	肺炎支原体肺炎
发热天数	多数在一周以内	1～2周
淋巴结与脾肿大	常见	罕见
白细胞计数	正常或较高，偶较低；分类异型淋巴细胞甚多为本病特征	正常或较低，偶增高；分类无异型淋巴细胞
血沉	多正常	常加速
嗜异性凝集反应	多数在1:64以上	阴性或轻度阳性
豚鼠肾吸附试验	嗜异性凝集素不被豚鼠肾所吸附	嗜异性凝集素可被豚鼠肾所吸附
冷凝集素类型	阴性或轻度阳性	大多数超过1:32阳性
冷凝集素类型	抗-i凝集素	抗-I凝集素
肺炎支原体抗体试验	阴性	常明显阳性
四环素族抗生素的疗效	不确实	常有明显疗效

间质性肺炎；③血清冷凝集试验滴度≥1:32，或（及）血清肺炎支原体抗体滴度达下述标准。患者对青霉素治疗无效，而四环素族抗生素治疗有佳良疗效。有条件时可从患者痰或咽洗液分离出肺炎支原体。

近年采用的血清肺炎支原体抗体检测法，如间接血凝法滴度>1:32，间接荧光法滴度>1:16，或ELISA法1:200稀释的血清OD值>0.5时，均有诊断价值。双份血清（发病早期与恢复期）抗体滴度升高4倍以上显示有近期感染。

（三）衣原体感染

鸟疫（鹦鹉热）

在饲养观赏鸟类的人所患肺炎，一部分可能由鹦鹉热衣原体引起。国内报告之饲鸽者肺炎，可能其中一部分为鸟疫，惜无血清学证实。但亦有经血清学证实的鸟疫个案报告，显然国内已有此病存在。

鹦鹉热肺炎潜伏期7～15天，起病隐袭，逐渐出现畏寒、发热（38～40℃），伴头痛、肌痛、全身不适、食欲不振、咳嗽、咯少量粘液痰，偶有血丝。重症者可有呼吸困难。体检叩诊肺实变体征不明显或轻微，但病变部位可闻捻发音与小湿性啰音。血象白细胞计数多正常。X线胸片在肺叶或节段经常出现轻度絮状阴影，偶为播散性粟粒样或结节状阴影，须与血行播散性肺结核相鉴别。

本病诊断须根据患者的观赏鸟类接触史、临床表现、X线肺部征象以及痰液中衣原体分离培养及（或）血清补体结合试验，如恢复期血清较急性期血清滴度增高4倍或以上有诊断价值。

（四）立克次体感染

Q热

Q热是由Q热立克次体引起的急性传染病，大部分患者有间质性肺炎。许多野生动物、家畜、家禽都可自然感染。与病原体或其排泄物接触或饮用其污染的生乳，为主要的感染方式。国内文献报道10多个省、市、自治区均曾有发现。

潜伏期长短不一，平均为16～18天，但在吸入感染时可缩短至3天。患者多以恶寒、高热而急骤发病。发热呈弛张型，一般持续5～10天左右。剧烈的持续性头痛是本病的特征。肌痛与关节痛也常见。但本病与其它立克次体病不同，无皮疹，外斐反应阴性。

间质性肺炎通常在病期第3～4天出现。患者虽有肺部感染，但一般只有轻微的咳嗽，无痰或咯少量粘液性痰。一般无明显的呼吸道症状。体检时肺部体征多不明显或缺如。往往有相对性缓脉。冷凝集试验阴性。

Q热的确诊须根据病原体分离及（或）血清补体结合试验。特殊的抗体在病期第7～10天开始出现，滴度逐渐升高，至20～30天达高峰，一般多在1:128～1:256左右。

本病与布鲁菌病的传染源及传播途径有共同点，故二者混合感染亦有之。本病鉴别诊断上须与肺炎支原体肺炎相鉴别，主要依靠病原体分离及（或）血清补体结合试验。

（五）细菌性感染

细菌性肺炎常以恶寒或寒战、高热急骤起病，全身症状较重，血象白细胞增多往往在$15.0\times10^9/L$以上（结核性肺炎或为例外），分类以中性粒细胞占优势，伴明显的核左移与中毒性颗粒。

1. 大叶性肺炎　患者常以寒战突然起病，继而高热，多呈稽留热型。患者颜面潮红、呼吸浅速，甚至出现呼吸困难与紫绀。病侧胸痛常见。咳嗽频繁，初为干咳，2～3天后咯出少量粘稠痰，

常呈铁锈色，以后逐渐变为脓性。可有唇疱疹出现。叩诊病变部位可呈轻浊音、听诊捻发音。血象高度白细胞增多与核左移。有经验的医生，据此足以作出正确的临床诊断。

病期第3～4天病变侵及整个肺叶，出现明显的肺叶实变体征、浊音界与受累肺叶境界相一致，听诊发现支气管呼吸音、细湿啰音与捻发音，此时临床诊断更为明确。

大叶性肺炎95%由肺炎双球菌引起，好发于冬春季节，青壮年男性罹患较多。受凉、淋雨、饥饿、疲劳、醉酒等常为发病诱因。

胸部X线检查对早期诊断最有帮助。在发病后24～36小时胸片上受累肺叶可见阴影出现，从肺门向外周扩展，而此时尚无明显的肺实变体征。痰涂片染色检查可发现肺炎双球菌。

中毒型（休克型）肺炎　为重症肺炎伴休克。罹患多为老年体弱之人，但也可见于青壮年，主要临床表现为高热（有时可无体温升高）、呼吸迫促、紫绀、白细胞增多（也可不增多，但核左移明显）与休克状态。体检肺炎局部体征可不明显，早期诊断须靠X线检查。

2．肺炎杆菌性肺炎　肺炎杆菌性肺炎临床上少见，病情严重，病死率高。国内报道的一组病例中，患者都为中年与老年男性，发病于慢性消耗性疾病与免疫力低下的基础上。

本病发病急骤，常以寒战、高热起病，并有胸痛、呼吸困难与紫绀。患者呈急性重病容，神经精神症状也常见。痰呈砖红色、血样或胶冻样类似杨梅酱，甚粘稠，但也可呈铁锈色。痰中可发现大量肺炎杆菌。血象常呈中等度白细胞增多，核左移。严重病例可迅速发生休克而危及生命。体检常无典型的肺实变体征。

X线胸片显示病变多位于上叶。初期多为大小不等的片状阴影，与一般支气管性肺炎不易区别，继之阴影扩大或融合，最终侵及整个肺叶或多个肺叶。由于粘稠分泌物潴留在支气管内，常引起肺不张或病变延期消散。如病变肺组织发生坏死与崩溃，则形成单个或多个薄壁脓肿，最后遗留广泛性纤维性变，或变为慢性迁延性肺脓肿。

临床上遇见年纪较大、全身情况较差、病情较重的急性肺炎患者，对大剂量青霉素治疗未见效应、或迅速出现休克时，应即作痰肺炎杆菌检查。

3．金黄色葡萄球菌性肺炎　金黄色葡萄球菌性肺炎罹患者主要为小儿，但成年人也有罹患者。此病最多发生于流感流行期间，或继发于金黄色葡萄球菌败血症。年老、体弱、原有慢性呼吸系疾病、较长时期应用广谱抗生素或糖皮质激素等，均为发病诱因。

起病通常急骤，发热多呈不规则型或弛张型。此病与肺炎双球菌性肺炎的不同点是：败血性经过，热程较长（2～4周或以上），治疗显效后徐缓解热。特征性痰呈脓血性或粘液脓性，而无锈色痰。约半数病例出现皮疹，可为荨麻疹、出血性斑丘疹、瘀斑或瘀点等，而无唇疱疹出现。胸部体征往往与严重的呼吸困难、紫绀、休克等症状不相称。胸部体征多呈轻浊音、呼吸音减弱、小湿性啰音等改变。

本病的X线特点是多发性小叶炎症浸润阴影，但也可为大叶性。病灶内可有空洞形成、蜂窝状改变、囊状气肿等。痰、胸腔渗出液或血培养的阳性结果，诊断价值甚大。

临床上患者有下列的一项或多项时，须考虑金黄色葡萄球菌肺炎的可能性：①恶寒或寒战、发热、咳嗽、胸痛、气促、咯脓血痰，或伴有皮疹者。②败血症或流感后出现与胸部体征不相称的呼吸困难、紫绀等症状，发热迁延不退或退热后又复燃者。③短期内两肺多发性炎症病灶，常有多个空洞，或一侧肺炎早期即出现胸膜炎或囊状气肿者。④已诊断为肺炎，而足量的青霉素治疗疗效欠佳者。遇上述情况应尽早作痰细菌培养检查，并即投予有效剂量的敏感抗生素。

4．绿脓杆菌性肺炎　绿脓杆菌性肺炎的细菌侵入途径通常为呼吸道、皮肤与消化道。由于大面积皮肤烧伤并发绿脓杆菌感染而引起肺炎者也有时可见。年龄高、体弱、原有慢性肺心疾病、长期广谱抗生素治疗以及器械操作污染等，是本病的常见诱因。

本病临床上除急性肺炎表现之外，往往早期出现谵妄、紫绀，并可有倒错性发热（即热峰在上午出现）及相对性缓脉。患者咯出的痰呈浅绿色为本病特征，尿也可呈浅绿色（绿珠蛋白尿）而提示本病的诊断。胸部X线平片显示双下肺广泛性支气管性肺炎，伴有结节状阴影以及多发性小脓肿形成。

本病经过凶险。确诊有赖于痰培养发现大量绿脓杆菌。

5．支气管性肺炎（小叶性肺炎）　继发性细菌性肺炎常为支气管性，X线平片两肺野呈多数性、大小不等、边缘模糊的絮状阴影，尤以两肺下野为多。致病菌为肺炎双球菌、链球菌、金黄色葡

萄球菌、绿脓杆菌等，可继发于伤寒、斑疹伤寒、恙虫病、猩红热、布鲁菌病、麻疹等急性传染病过程中，或大面积烧伤、大手术之后等情况。发病基础是急性支气管炎。起病时患者呼吸转呈迫促、鼻翼扇动，脉率增加，血象中中性粒细胞明显增多，肺底湿啰音增多，或同时出现肺下野轻浊音，是并发支气管性肺炎的表现。

6. 支气管扩张合并感染　支气管扩张继发急性细菌性感染时，患者有发热、咳嗽、咯脓痰等症状。诊断须根据既往病史与治疗效果。如过去屡次在同一部位发生肺炎性浸润，则强烈提示支气管扩张合并感染的诊断。此病经积极的抗菌药物治疗后，继发性感染往往迅速得到控制，大片阴影亦逐渐消失，成为索条状卷发阴影。

7. 肺结核　引起急性发热与肺部病征的结核病有以下的类型：

(1) 浸润型肺结核：此型肺结核是由于新发的吸入感染，或由于局限性病灶播散恶化而成，故此型是活动性、进行性的肺结核。罹患者多在20～30岁。病情轻者无明显症状。有些患者有急性发热，与流行性感冒的临床症状相似。其它早期症状为长期发热、心悸、盗汗、乏力、微咳、咯痰、厌食、体重减轻等。

肺部体征因病灶大小、数量和部位而异。病灶小而位置较深者无异常体征。病灶较大或较多时可出现轻浊音与小湿性啰音（多在锁骨下窝部位）。血沉中等度增速。痰中可检出结核杆菌。

X线胸片常有以下特点：①病变部位不定，但在成年人多发生于两上肺锁骨下部；②阴影密度较浅，呈絮状、边缘模糊、界限不清；③常有境界模糊的索状阴影，由病灶引向肺门，此阴影是由发炎的支气管壁、发炎的淋巴管和扩张的血管所形成。

浸润型肺结核的病理改变复杂，包括渗出性、增殖性、干酪性、空洞形成、球形病灶及硬结钙化等病变。此型肺结核占所有肺结核病的80%左右。根据上述临床症状、X线表现与有关的实验室检查，不难与其它肺部疾病相鉴别。

肺下野结核临床上少见，目前多认为系支气管吸入感染所致，部分病例可能是原发感染。病灶位于肺门以下，右下叶罹患多于左下叶。咯血是常有的症状，全身中毒症状与一般肺上野结核无差异，但病程发展较快，发病常类似支气管性肺炎。X线阴影特征与一般肺结核相同，但以大片状广泛浸润为多，且在早期即可有肺不张与空洞形成。本病的早期诊断与预后关系密切，延诊与漏诊可致严重的后果。近年作者强调痰检、纤支镜检与胸部CT是最佳的诊断手段。以下几点有助于本病的早期鉴别诊断：①肺下野结核患者少有恶寒或寒战，咳嗽与胸痛较肺炎与肺脓肿为轻，脓痰少见，而病程较肺炎为长。②大多数肺下野结核患者血象白细胞总数在正常范围内。③肺脓肿与肺下野结核好发部位虽然都在肺下叶背段，但如青年患者在下叶背段有空洞性病变，而临床表现与肺脓肿不大相符时，应注意肺下野结核的可能性。④肺下野结核诊断的主要根据是痰结核菌阳性，应反复进行痰集菌涂片检查，还可作痰培养或动物接种。⑤相当数量的肺下野结核并发支气管内膜结核，纤支镜检查是诊断的重要方法之一。

(2) 干酪性肺炎：本病起源于结核菌的支气管播散，在机体抵抗力极度降低和对结核菌的过敏反应增高的情况下发病，因此是严重的肺结核类型。临床与病理上有如下两种类型：

1) 大叶性干酪性肺炎：本病发病急，与肺炎双球菌性肺炎相似，但体温上升较慢，历2～3天之久才上升至39～40℃，随后逐渐转呈弛张热，并有恶寒、呼吸困难、胸痛、咳嗽、咯痰、痰中时带血丝、食欲不振、高度疲乏等症状。体检可发现呈大叶分布的肺实变体征。X线平片显示大片阴影，数周后可融解形成空洞。血象白细胞计数正常或轻度增多。于发病一个月左右大多数病例可发现痰中结核菌，诊断进一步明确。

2) 小叶性干酪性肺炎：本病多见于病程长、疗效不佳、全身情况及抵抗力很差的慢性肺结核患者、或患有重症糖尿病的肺结核患者。X线胸片上显示大小不一、边缘模糊的阴影。患者在上述情况下突然出现急性肺部感染症状，如畏寒、发热、咳嗽、咯痰、脉快、呼吸困难与紫绀。体检可发现两肺散在性干、湿性啰音，但叩诊浊音往往不明显。诊断主要根据上述症状、X线征与痰结核菌阳性所见，并可与非结核性小叶性肺炎相鉴别。

(3) 急性粟粒型肺结核：本病以高热、呼吸困难与轻度紫绀为突出的症状，但体检肺部体征常不明显，与病情的严重性不相称。确诊须依靠胸部X线拍片检查，并除外其它原因的粟粒性病灶。

8. 军团菌性肺炎　本病首次在美国（1976）发现。近年来国内多处亦发现有散发性病例，还曾有暴发性流行。潜伏期2～10天。主要临床表现为发热、咳嗽、咯痰、胸痛、呼吸困难、相对性缓脉等。X线表现主要为散在性斑片状阴影，以右下肺叶较多见。突出的血生化改变为低钠血症与低磷血

症。1/3～2/3病例有不同程度的胸腔积液。患者痰液、胸水和气管吸出物中均可检出嗜肺军团菌。血清特异性抗体滴度在发病后第3～6周较高，亦有助于诊断。

9. 肺型土拉伦斯菌病　本病是一种小叶性肺炎，病程为迁延性（1～2月或更长），有时痰中带血，有化脓的倾向。患者有较轻的全身中毒症状，体检肺部体征不明显，也无唇疱疹与显著的白细胞增多，但往往并发干性或渗出性胸膜炎。诊断须根据流行病学调查与细菌血清学检查。

10. 肺型炭疽病　炭疽病的诊断首先要注重流行病学调查。此病是重要职业病之一，主要见于从事畜牧、皮毛、毛织等职业之人，或曾与病畜接触之人。肺型炭疽病的发病是由于吸入感染。发病急骤，患者有寒战、高热、咳嗽、咯泡沫样血痰、胸痛、气促、紫绀等症状。重症者可有休克。血象白细胞增多。部分病例并发胸膜炎。诊断须依靠上述的流行病学资料、临床表现与细菌学检查。痰与胸腔积液的涂片染色检查，均可发现革兰阳性、具有荚膜、方头形的炭疽杆菌，培养更易获得阳性结果。

11. 肺型鼠疫　鼠疫的传染源为受染的鼠类或其它野生啮齿类动物。潜伏期多为2～3天，甚少超过5天。肺型鼠疫可分为原发性与继发性二种。前者于发病后即出现肺部病征，表现为急性胸膜肺炎；后者则继发于腺鼠疫之后。肺型鼠疫发病急骤，患者有寒战、高热、胸痛、咳嗽、咯痰。痰初为粘液性，后变稀薄稍带泡沫，不久可成为鲜红色血样，痰中有大量鼠疫杆菌。肺部体征多不明显，或叩诊呈轻浊音，听诊散在性湿啰音与捻发音、胸膜摩擦音。X线检查病变轻微，往往与病情严重性不相称。肺型鼠疫的诊断主要根据流行病学调查、患者临床表现与痰细菌检查。

（六）螺旋体感染

肺出血型钩端螺旋体病即钩端螺旋体性出血性肺炎，在流行区内时有发现，由于患者多无黄疸，肝、肾损害较不显著，较易于误诊。

据中山医科大学传染病科历年经验，患者大多起病急骤，有恶寒或寒战、高热、头痛、全身肌痛等症状，类似流行性感冒；部分起病缓慢，仅有微热伴鼻咽部症状，易误诊为急性上呼吸道感染。2～3天后患者发生咳嗽、痰中带血或咯血、胸闷、气促与轻度紫绀等症状。有的病例发生大咯血。患者肺炎症状虽显著，但胸部体征较少，仅部分病例叩诊呈轻浊音和听到湿啰音。患者通常并发心肌炎，表现为胸闷、脉快与心电图改变。

X线征常在病程4～11天出现，也可较早或较晚，胸片上呈现双侧肺野斑片状模糊阴影，以中、下野为多，其性质大多为出血性炎症性实质病变。部分病例在出血性肺炎症状尚未出现前已有异常的X线征，对早期诊断是重要的依据。

流行病学资料提供本病诊断的重要线索。在有钩端螺旋体病的地区，值夏、秋季节，患者有类似流感或急性上呼吸道炎症状，特别是发病前3～20天曾有疫水接触史者，应考虑钩端螺旋体病的可能性。一旦发生出血性肺炎症状，则可能性更大。X线检查仅提示肺炎性变，确诊仍靠病原学与有关的血清学检查。

（七）真菌感染

肺真菌病常为机会感染，年老体弱，慢性消耗性疾病，长期的广谱抗生素、糖皮质激素、抗癌药物治疗等，常为发病基础。由于肺真菌病临床与X线均无特征性，诊断须参考上述发病基础、痰检有真菌（主要依据）以及抗真菌药的疗效，并除外其它原因的肺部感染而确定。

1. 肺白色念珠菌病　本病为机会感染，经过可为急性、亚急性与慢性。急性型临床表现为发热、咳嗽、胸痛、气促、咯痰甚至咯血、盗汗等症状。如患者有鹅口疮，尤须注意本病。X线胸片出现小片或大片阴影，甚至可形成空洞，须与肺结核、肺癌、肺脓肿等相鉴别。长期的广谱抗生素及（或）糖皮质激素的应用常为发病诱因。

2. 肺曲菌病　肺曲菌病少见，经过可为急性、亚急性与慢性。急性型类似大叶性或小叶性肺炎。

3. 肺毛霉菌病　肺毛霉菌病少见，可继发于糖尿病、肝硬化、结核病、恶性肿瘤、白血病及慢性感染等的基础上。病理改变主要为急性化脓性肺炎，多数性肺脓肿与肺坏疽等。急性型临床表现主要为发热、咳嗽、咯粉红色与黄红色痰与血象白细胞增多。诊断主要从痰液中检出毛霉菌及除外其它原因的肺炎性变。本病可向全身播散，累及其它脏器（心、肾、脑等）。

（八）寄生虫感染

1. 阿米巴肺脓肿　阿米巴肺脓肿少见。病变通常位于右下肺，因此病多由阿米巴肝脓肿穿破横膈至肺所引起，胸膜也同时累及。有时左叶肝脓肿向左膈穿破而引起左侧胸膜、肺阿米巴病。在少数病例中，阿米巴原虫由肠道病灶经血行传播至肺。有时患者并无肠与肝的阿米巴病病史，形成所谓“原发性肺阿米巴病”。肺阿米巴病患者就诊往往以

发热、咯棕褐色痰、右下胸痛与右肩牵涉痛为主诉。体检可发现肝脓肿体征。阿米巴肺脓肿的诊断主要依据：①肠道或肝阿米巴病病史；②咯出大量棕褐色痰，可检出溶组织阿米巴滋养体，但阳性率低于20%；③右下肺叶病变以及X线透视下右膈局限性隆起与运动减弱等；④对灭滴灵治疗有迅速而显著的疗效。对疑似病例宜作抗阿米巴诊断性治疗。

2. 卡氏肺囊虫肺炎　本病是呼吸系统的机会感染，临床上罕见，发生于体弱、长期应用激素、抗癌药、广谱抗生素等基础之上。临床表现为肺炎征象与免疫球蛋白低下。X线胸片早期所见主要为大片状炎症性阴影，常为单发性，且通常以位于右下叶者为多。以后中心可液化成为空洞，空洞内常有液平面。抗生素治疗无效。支气管肺泡灌洗液镜检及纤支镜活检可确诊。

3. 急性血吸虫病的肺部病变　急性血吸虫病肺部病变出现在感染后40余天至2月左右，经2～3个月之后吸收并遗留少许痕迹。患者临床表现为发热、咳嗽，偶有咯血，听诊可有干、湿性啰音等。肝肿大及压痛。血象嗜酸粒细胞增多。X线胸片所见为小斑片状、片状、大片状或粟粒状阴影。诊断主要根据：①患者有急性血吸虫病的证据；②上述的临床表现与X线征；③除外其它原因的肺部病变；④吡喹酮治疗的佳良疗效。

二、结缔组织病

结缔组织病的肺部损害，仅为全身性损害的一部分。肺部症状与X线征并无特异性，诊断须结合临床所见与实验室检查结果。

急性系统性红斑狼疮并发肺部损害者不少见，国内一组128例报道2/3有肺胸膜病变，居各器官损害之首位。胸片上以斑片状阴影为多见，且多为双侧性间质性。主要症状为发热、咳嗽、胸痛、呼吸困难甚至紫绀等。狼疮性肺炎由于常有白细胞减少，且抗生素治疗无效，易误诊为病毒性肺炎。激素治疗疗效甚佳。肺部损害呈良性经过，随病情好转而逐渐康复。

硬皮病胸片也可有肺部病变征象。

结节性多动脉炎的肺部病变多伴有咯血。

Wegener恶性肉芽肿肺部受累常严重。

三、变态反应性疾病

(一) 风湿性肺炎

风湿性肺炎发生于风湿热的基础上，临床上少见。一般可区分为轻、重两型。轻型病例仅有轻微咳嗽，偶有血丝痰，肺部可听到湿啰音，病变局限，可并发胸膜炎，预后佳良，因症状轻微，临床上易被忽略。重症病例肺部病变广泛，往往突然出现脉快、心悸、气促、胸痛、紫绀、咯血丝痰等症状，体温波动较大，病情较重，但肺部体征往往轻微。X线胸片表现多种多样，出现迅速，消散也快，有时呈游走性反复出现，连续X线拍片检查，对临床诊断有决定性作用。

风湿性肺炎的诊断主要根据：①有符合风湿热的临床表现；②上述的胸部症状与X线胸片所见；③除外其他原因的肺部病变。抗链球菌溶血素“O”测定与C反应性蛋白反应阳性，对此病诊断有帮助。糖皮质激素的佳良疗效，更支持本病的诊断。

(二) 过敏性肺炎（吕佛勒综合征）

本病的主要特点是短暂而易消散的肺部浸润阴影，伴短暂的血象嗜酸粒细胞增多。多数病例有短暂的发热。本病的主要诊断根据是：①发热、咳嗽、咯痰等症状与肺部浸润体征；②血象嗜酸粒细胞增多；③X线胸片有短暂的肺部浸润阴影，消散后不留痕迹；④病程短促与良性经过。

(三) 药物变态反应性肺炎

有些药物如呋喃妥因、青霉素、碘、索米痛、阿米妥等有时可引起变态反应性肺部病变，发病急，表现为发热、全身性皮疹、双肺湿罗音、X线胸片呈斑片状阴影等。立即撤停有关药物，病变迅速消退。

(四) 化学性及物理性损害

1. 化学性肺炎　在化学工业生产过程中或其它原因而致吸入高浓度刺激性化学性气体（如氮氧化物、硫化氢、氯、二氧化硫、汽油等），可引起急性肺部病变，表现为肺炎与急性肺水肿。

汽油吸入性肺炎：以汽车司机及其助手罹患较多。一般在吸入后立即发生剧烈咳嗽，并常有咯血，2～8小时后体温开始升高，大多数持续于38℃～39.5℃之间，最高可达40℃以上。其它常见症状为胸痛、头痛、头晕、昏厥、恶心、呕吐、呼吸迫促等。体检叩诊可呈轻浊音，听诊肺泡呼吸音减弱与湿性罗音等。X线检查在发病后3～6小时一般即可发现大片密度不均匀、边缘模糊的实变阴影，后者与肺门相连，其周围有散在性、密度不高的斑点状阴影。本病如能及时救治，预后可佳良。

2. 急性放射性肺炎　急性放射性肺炎往往是由于放射线治疗胸部肿瘤（如支气管癌）所引起的一种并发症。此病发病较急，预后不良，诊断主要

根据：①患者胸部曾接受大面积高剂量的放射线治疗，发病前多有感冒史；②有干咳、气促、发热、进行性病情加重；③体检照射区叩诊浊音，可听到干、湿性罗音；④血象白细胞计数不增多；⑤胸片上照射野内可见密度增高的片状或网状阴影，尤以肺门区为显著。

（邝贺龄）

参考文献

1. 王兴河．40例小儿支原体肺炎的临床特点．中华医学杂志，1991，71:459
2. 冯兰．鸟疫一例报告．北京医学，1986，8:94
3. 俞树荣．我国Q热及其病原体的研究．中华传染病杂志，1990，8:95
4. 张健等．嗜肺军团菌肺炎13例临床分析．北京医学，1994，15:8
5. 黄学焕等．96例肺下野结核的诊断与鉴别诊断．中华内科杂志，1994，33:55
6. 盛长发．肺孢子虫和肺孢子虫肺炎．中华传染病杂志，1990，8:28
7. 庞仲华等．系统性红斑狼疮的肺、胸膜病变．上海医学，1993，16:155

第五节　周期性发热

患者的体温突然或缓慢升高达到高峰（可达40℃或更高），保持数小时乃至若干天，然后迅速或缓慢下降至正常，经若干天无热期后又再发热，历数小时至若干天后又下降至正常，可反复多次，此即周期性发热（Periodic fever）。周期性发热大致可区分为感染性与非感染性两大类（见表2-1-9）。

表2-1-9　周期性发热疾病的分类

感染性	非感染性
布鲁氏菌病（波状热）	回归型发热性非化脓性结节性脂膜炎
局灶性细菌感染	风湿热
败血症，亚急性感染性心内膜炎	周期热
回归热	铸工热
鼠咬热	痛风
间日疟	恶性网状细胞增多
三日疟	恶性淋巴瘤
蛋形疟	嗜铬细胞瘤
黑热病	
丝虫病	
战壕热（五日热）	

一、感染性周期性发热

（一）布鲁菌病（波状热）

布鲁菌病的主要传染源是受感染的羊、牛与猪。文献报告约15%～20%病例具有典型的波状热型，每次发热持续6天至数周不等。一般有几个热波，发热自行消退而转入缓解期，经数天至数周热度又见回升。此型反复发作的周期性发热可迁延累月经年之久。

（二）局灶性细菌性感染

肾盂肾炎、支气管扩张合并感染、血栓性静脉炎、胆囊炎等局灶性细菌性感染，由于原有病灶的存在，可引起反复的发热，但间歇期并无规律。

一侧性慢性腰痛伴间歇性发热，除慢性复发性肾盂肾炎之外，肾结核也有可能。国内曾有报告不典型肾结核，可仅以间歇性发热为主要的临床表现。

低或无丙球蛋白血症　可为先天性或获得性，抗细菌、抗病毒的抗体也常缺乏，因而易致反复的感染。无能丙球蛋白血症则表现为丙球蛋白量正常，但有功能缺陷，免疫功能低下，对各种感染有极大的易感性，易致局部感染的存在和间歇发作。本症可为特发性与继发性，可继发于骨髓瘤、淋巴瘤、白血病等情况。

（三）败血症、亚急性感染性心内膜炎

在败血症与亚急性感染性心内膜炎时，有时可出现间歇性发热，如不注意细菌学检查，可致漏诊。

（四）回归热

回归热发病常急骤，发热多呈稽留型，持续约5～7天，然后骤退、盛汗而解热。发热期间在周围血液中易找到回归热螺旋体，有确诊价值。患者肝、脾常轻度肿大。黄疸仅见于重症病例。无热期持续5～9天。患者常有二、三次或更多的再发。胂剂或青霉素疗效显著。

回归热可分为流行性回归热与地方性回归热二型。前者以体虱为媒介，症状较重；后者由壁虱传播，症状较轻。

在流行性回归热多发的冬春季节及流行地区，如患者有寒战、高热、头痛、肌痛、鼻衄，并发现有带虱或曾与此病患者有密切接触史者，须考虑此病之可能。应于发热期间作厚滴血标本镜检回归热螺旋体。

地方性回归热为严格的地区性，国内报告发病以4～8月为多。诊断须根据：①发病急骤，发热

呈不规则的间歇性，初次发作持续2～6天，以后发作仅持续数小时至1天。无热期长短不一，1～4天不等。②患者无带虱，但往往有被壁虱叮咬史。③周围血及骨髓涂片中螺旋体数量稀少难找，但在无热期也可找到，且动物接种易于成功。④青霉素治疗无效，胂剂一次疗法都复发。

（五）鼠咬热

鼠咬热罕见，引起此病的病原体有两种：一为小螺旋体，一为念珠状链杆菌。二者在国内均有发现。诊断首先根据鼠咬史。

由小螺旋体引起的鼠咬热有以下临床特征。潜伏期5～21天。患者通常以寒战、高热急骤起病，全身性症状较重。最有诊断价值的特征是在鼠咬部位发生热、肿、痛，呈紫黑色，可形成水疱、组织坏死或硬性下疳样溃疡，上覆以黑色痂皮，并有局部淋巴结炎。发热持续数天而骤退，但历数天后又再发，呈回归热型。发热期间鼠咬伤部位炎症加剧，患者可发生皮疹，抽血作暗视野荧光检查可发现活动快速的小螺旋体，在皮肤损害处采取分泌物或肿大的局部淋巴结穿刺检查，更易获得阳性结果。胂剂或青霉素治疗均有特效。

由念珠链杆菌引起的鼠咬热，症状基本上与上述者相似，但潜伏期较短，为1～5天，咬伤处炎症反应不显著，胂剂治疗不理想，但青霉素治疗有良效。将患者血液作培养或接种于白鼠腹腔内可确定诊断。

（六）间日疟

在各型疟疾中，间日疟最为多见。潜伏期通常为10～14天，输血疟疾则较短（7～10天）。凡在疟疾流行地区，夏秋季节患者有周期性寒热发作、盛汗、呈隔日（重复感染为每日）发作者应考虑间日疟的可能。血涂片或厚滴片检查可确定诊断。如厚滴片阴性，可作骨髓涂片检查。口服氯喹作诊断性治疗可用于高度怀疑的病例。

（七）三日疟

三日疟比较少见，大多为散发性。症状与间日疟相似，但每隔72小时发作一次，且多在午后发作。单纯感染者发作周期经常不变。发作数次后出现脾肿大与继发性贫血。二重感染者可每发作二天间歇一天，三重感染者则每天发作。血涂片发现三日疟原虫则确诊。

（八）蛋形疟

蛋形疟更为少见，曾见报告于西南少数民族地区。流行季节为4～7月和10～12月。发作周期为48小时，但发作常在黄昏或晚间。血涂片检出蛋形疟原虫可确诊。

（九）黑热病

有些黑热病患者的早期症状可与布鲁菌病或间日疟相似。偶尔早期病例血清可凝集布鲁菌，但滴度不超过1:160。根据流行病学史与骨髓涂片检出黑热病小体，可明确黑热病的诊断。

（十）丝虫病

丝虫病患者发作丝虫热时，通常在剧烈运动或疲劳之后，突以恶寒或寒战而起病，高热可达40℃，伴淋巴管（结）炎，持续1～2天而消退，但也可持续一周之久。往往每隔2～4周或数月发作一次。

（十一）战壕热（五日热）

本病是一种立克次体感染，传染媒介为体虱。本病以每隔五天出现寒热发作为特征，并有皮疹，腰、腿肌痛与胫骨痛。国内尚未有发现。

二、非感染性周期性发热

（一）回归型发热性非化脓性结节性脂膜炎

本病简称为结节性脂膜炎（Weber-Christian病），是较少见的一种变态反应性疾病，老幼均可罹患，发病也与职业、地区无关。病因未明。部分病例可能与某些药物、创伤或感染有关。文献报告敏感者应用碘盐或其它卤化物，或接受奎宁、青霉素、磺胺类等药物，可促发本病。

本病的临床与病理特点是回归型发热、非化脓性倾向的皮下结节形成，全身淋巴结肿痛、口腔粘膜糜烂与出血等。国内报告的病例中，多数呈稽留热或弛张热，约2/3病例呈回归型发热，发热期自数天至数周不等，也有长达118天者。少数病例不发热或仅有微热。

皮下结节常与发热同时出现，好发于四肢，尤以下肢，次为面颊部与躯干，数量自数个至数十个不等，大小为0.2～20cm，多数在1～3cm左右。其上部皮肤可发炎与水肿。皮下结节常不定期分批出现，有局部疼痛或压痛。少数结节液化破溃，流出黄色油脂状液体，培养无菌生长。血象白细胞计数可正常、增多或减少。血沉往往增速（36～70mm）。皮下结节活检有助于诊断。

（二）风湿热

风湿热有复发的倾向。

（三）周期热

周期热是非常少见的疾病，作此诊断时必须慎重。有作者认为此病是由于体内的分泌代谢产物（如原胆烷醇酮之类）所引起。患者自幼年即可起

病，每隔数天、数周或数月发作一次，间歇期患者一如常人。因间歇期近于规则，有时可推测其发作日期。

原胆烷醇酮热 是由于C_{19}-类固醇代谢紊乱引起的一种周期性发热，临床上十分罕见。前驱症状有食欲不振、头痛，继而发热，持续数小时至数天不等，可伴有肌痛、关节痛、浆膜炎。典型病例每3～5周发热一次。解热后健康一如常人。诊断主要根据发热高峰与无热期分别测定血浆游离原胆烷醇酮，如高热期间明显升高，并能除外其它器质性发热疾病者，可作出本病的诊断。

（四）铸工热

铸工热是一种短暂的急性发热疾病，患者以熔铜炉工为多，因铜锌常夹杂一起，而铜比锌溶点高，当铜加热尚未溶解时，锌早被熔解，成为氧化锌白烟挥散于空气中，人吸入即可发生急性中毒。氧化锌吸入中毒的表现与疟疾相似，故也有称为"黄铜铸造工疟"，急性发作时发冷发热，持续1～2小时或更长，随即发汗解热。发作多在夜间，翌晨即消退。发作并无间日疟与三日疟的严格规律性。很多金属的铸造过程中（如锑、铜、钴、镁、锰、镍、锌、汞、砷、锡等）都可产生铸工热。

（五）痛风

痛风每次发作时可伴有发热。

（六）恶性网状细胞增多

此病偶尔可以周期性发冷发热、多汗为主要的症状。

（七）恶性淋巴瘤

恶性淋巴瘤易引起发热，热型不一，回归热型（周期热）少见，但又最具特征性，每一发热周期持续约2～4周不等。

周期性发热而无浅表淋巴结肿大的恶性淋巴瘤，病变通常位于腹腔、腹膜后、纵隔等处的淋巴结，须经B超、CT等检查方能发现。

（八）嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤的主要表现是高血压。高血压可为阵发性，发作时可伴有体温升高、头痛、发汗等表现，国内曾有报道因突发性间歇性发热而被误诊为疟疾者。

（邝贺龄）

参考文献

黄凝萃等. 结节性脂膜炎40例临床分析. 中华内科杂志, 1982, 21:346

第六节 长期发热

长期发热（long-term fever）是指发热持续两周以上者，病因复杂，大致可概括为四大类（见表2-1-10）。

表2-1-10 长期发热疾病

感染性疾病	布鲁菌病、伤寒、副伤寒、亚急性感染性心内膜炎、败血症、结核病、真菌病、阿米巴肝病、黑热病、急性血吸虫病
风湿性（结缔组织）疾病	风湿热、急性或亚急性系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、变应性亚败血症、Wegener恶性肉芽肿、白塞综合征、播散性嗜酸性细胞胶原病
血液病	急性白血病、恶性淋巴瘤、恶性网状细胞增多
恶性肿瘤	癌、肉瘤

一、感染性疾病

感染是长期发热最常见的原因。在各种感染中，结核病往往是首先值得注意。特别是某些肺外结核，如深部淋巴结结核、肝结核难于诊断。早期的急性粟粒型结核、脊椎结核也往往易于漏诊。其它较易漏诊者还有亚急性感染性心内膜炎、阿米巴肝病、败血症等。

（一）布鲁菌病

诊断布鲁菌病（波状热）首先须注意流行病学史。饮用污染的乳品也可引起感染。国内以病羊、病牛为主要传染源，发病以春末、夏初为多。

在本病流行地区凡有患者长期发热原因未明、游走性大关节肿痛、盛汗、体弱乏力、肝脾淋巴结肿大等情况者，须考虑布鲁菌病的可能。如有上述流行病学史，更值得注意。血象呈中等度低色素性贫血，轻度白细胞减少伴相对性淋巴细胞增多，也支持本病的诊断。

患者血清布鲁菌凝集反应通常于病期第一周末开始出现，但也可较晚，滴度在1:100以上方有诊断价值。1:200～400为阳性，1:800以上为强阳性。如滴度较低，应隔一周或更长时间复测。有的病例滴度可不高，甚至呈阴性反应。羊型波状热患者的血培养与骨髓培养阳性率甚高（80%）。血清凝集反应阴性的病例，血及骨髓培养均可出现阳性（有报告分别为33.3%与57.1%）。

（二）结核病

易被误诊或漏诊的结核病有下列类型：

1. 急性粟粒型肺结核 过分相信X线胸部透

视的阴性结果，可能漏诊早期急性粟粒型肺结核。易致漏诊者为伤寒型粟粒型肺结核。一个类似伤寒的患者，而有速脉、呼吸迫促、轻度紫绀，血象白细胞减少（但也可不减少）伴淋巴细胞减少，体检无明显的心肺体征，应考虑急性粟粒型肺结核的可能性。此病以儿童与青少年为多见，对怀疑病例应作X线照片复查。

2. 肝结核　肝结核为继发性，在血行性播散时结核菌经肝动脉而进入肝脏，如继发于胃肠道结核病灶则菌可经门静脉而进入肝脏。肝结核临床少见，诊断较为困难，往往与慢性肝炎、阿米巴肝病等不易区别。文献提到的所谓“原发性”肝粟粒性结核，是指常规检查尚未发现原发病灶的肝结核。此种病例更少见，诊断亦困难。曾有作者提到其诊断依据为：①原因未明的发热伴肝肿大，但不一定伴有压痛；②脾肿大；③关节痛或皮疹；④腹部胀满而躯体四肢消瘦；⑤腹水蛋白含量高于4gm/dl；⑥未能解释的血沉加快、中等度贫血与白细胞减少；⑦未能解释的血清丙球蛋白增加；⑧阳性的结核菌素试验。肝结核患者以青壮年为多，发热可迁延甚久。确诊仍须靠肝穿刺活检。怀疑病例须作积极的抗结核治疗，但往往较长时期（2个月以上）才见效。

3. 深部淋巴结结核　临床上须注意的是肠系淋巴结结核。罹患多为儿童与青少年，但中年以上也偶见。主要症状是不同程度的长期发热、消瘦、与饮食无关的腹部钝痛、盗汗等。如有肠粘连，则可诱发剧烈的肠绞痛。有的病例可触及腹部不规则的包块。B超、CT或MRI等有助于诊断。X线腹部平片有时可发现肠系膜淋巴结钙化阴影。结核菌素试验常呈强阳性。抗结核诊断性治疗的佳良疗效进一步证实诊断。诊断性治疗无效的病例可考虑剖腹探查。

（三）败血症

败血症可为长期发热原因之一。国内文献报道病原以金黄色葡萄球菌较多，大肠杆菌次之，其它革兰阴性杆菌又次之，其他细菌少见。败血症消除后患者仍可能有热，原因最多为迁徙性化脓病灶，可位于体内任何组织与器官，影象学检查（如B超、CT、MRI）有助于诊断。其次为所谓“后继热”，有人认为与感染消除后，体温调节中枢功能尚未完全恢复有关，一般为微热状态。少数也可能为药热，常伴有药疹，停用有关药物后体温复常。

（四）感染性心内膜炎

急性感染性心内膜炎较少见，发生于败血症的基础上。亚急性感染性心内膜炎通常发生于风湿性心瓣膜病与先天性心脏病的基础上，起病缓慢，病程长，发热是最常见的早期症状。如患者有感染中毒症状，心瓣膜受累（新近出现的心杂音增强或音质改变）、皮肤瘀点、栓塞现象，血培养阳性，则诊断明确。

近年来由于诊疗技术应用的广泛、如飘浮导管放置时间太长、血液透析、静脉高营养治疗等，致感染性心内膜炎有所增加。国内报道以草绿色链球菌为多，长期用药者则以金黄色葡萄球菌常见，其次为绿脓杆菌。并发肺部感染者多见。

（五）伤寒、副伤寒

伤寒、副伤寒甲常为长期发热原因之一，长期发热也可见于副伤寒乙。

（六）阿米巴肝病

阿米巴肝病早期往往难于诊断，易于漏诊。此外，由于抗生素（红霉素、四环素族）的广泛应用于一般感染性疾病，也可使阿米巴肝病呈较为缓和的经过，而易于忽略。因此，如见患者有长期原因未明的发热、肝肿大、血象白细胞轻度或中等度增多，不论有无肝区疼痛和过去痢疾史，须考虑此病的可能性。B超是常用的首选检查方法。

（七）黑热病

黑热病有严格的地区性，此病在建国以来多年大力防治，已基本消灭。所须注意者为偶见的散发性病例。凡在过去的流行区内，患者有原因未明的长期发热、伴肝脾肿大、鼻衄、消瘦、白细胞减少等，须考虑黑热病的可能性。诊断可根据：①血清补体结合试验，阳性率可达94.2%，对诊断有重要帮助；②骨髓穿刺涂片检查发现黑热病原虫是最确实的诊断方法。肝、脾穿刺阳性率较高，但有一定危险性，不宜随便施行。

二、风湿性（结缔组织）疾病

（一）急性或亚急性系统性红斑狼疮

长期的无菌性发热，兼有两个器官（如肾脏+浆膜；肾脏+关节；肝脏+心脏；关节+中枢神经系统）或多个器官受累的表现，而血象呈白细胞减少者，应考虑系统性红斑狼疮（SLE）的可能。此病罹患多为女性，发病多在21～40岁之间。急性与亚急性一般呈不规则热型，且为首发症状的发热，多伴有皮疹与关节痛。皮疹为多形性，可从轻微的红斑乃至急性丹毒样病变或大疱，多见于面、颊、鼻、前胸、手、足等暴露处。典型而有诊断价

值的皮疹是具有鳞屑的对称性面颊鼻梁部的蝶形红斑。鳞屑呈白色，剥去鳞片，可见毛囊孔扩大，鳞片内侧呈“地毯钉”样的银白色角质栓突起。面部蝶形红斑为本病的特征性病征，但非经常出现，国内报告阳性率为60%～80%。由于SLE症状复杂，如仅注意个别器官的病变，易误诊为风湿热、心包炎、胸膜炎、肾炎、类风湿性关节炎、肝炎、特发性血小板减少性紫癜，甚至精神病等疾病。

各国对SLE多制定有大同小异的诊断标准，但亦无100%的准确性与特异性。诊断标准须明确和易于掌握，笔者认为日本大藤真所订者较为实用，但也可能漏诊轻症病例。现介绍如下：

1. 临床方面　①发热；②典型皮疹包括蝶形红斑、手掌红斑、日光过敏；③关节痛；④雷诺现象；⑤症状缓解与恶化交替出现；⑥浆膜炎。

2. 实验室方面　①血沉加快；②血象白细胞减少；③丙球蛋白增高；④尿蛋白阳性；⑤狼疮细胞阳性；⑥抗核因子阳性；⑦血清补体下降；⑧皮肤及（或）肾活检阳性。

凡具备临床症状的3项以上，实验室检查的4项以上（必须具有⑤、⑥2项），即可诊断为SLE。

近年实验室诊断SLE有所进展，如间接免疫荧光法测定SLE血清抗核抗体（ANA），阳性率达95%～100%，滴度≥1:64可作为SLE的诊断标准，滴度愈高，愈有利于诊断。但其它结缔组织病、慢性活动性肝炎等均可呈阳性，特异性较差，诊断须密切结合临床和其它检查结果。血清抗双链去氧核糖核酸抗体（ds DNA）特异性较高，且疾病早期即可出现，但阳性率在SLE约62%。抗Sm（Smith抗原）抗体仅存在于SLE患者体中，故有人视为SLE的标记抗体，但可惜其在SLE的阳性率不高（20%病例）。

SLE样病象可由某些药物所引起，称药物性狼疮综合征。可引起此综合征的药物可分为两类：①可引起红斑狼疮综合征的；②可使SLE症状恶化的。属于第一类的药物有酰肼类药物（如肼苯哒嗪、血压达静、异烟肼等）、抗癫痫药物（如苯妥英钠）、普鲁卡因酰胺等。患者血清抗核抗体阳性率高达50%～68%，停药后症状在数周内消退，但血清抗核抗体阳性可持续数月。此类药物性狼疮综合征罕有发生肾脏病变，且停药后不致再发。属于第二类的药物有青霉素、磺胺类、口服避孕药等，可使SLE患者的症状恶化，但对正常人不致引起SLE的病象或血清抗核抗体阳性。

Libman-Sacks综合征是急性系统性红斑狼疮的特殊类型，以非感染性疣状心内膜炎的病象为主要的临床表现。患者大多为年轻女性，通常有高热、多发性关节炎、灶性肾炎、肝脾与淋巴结肿大、皮疹、精神神经症状、低色素性贫血、白细胞减少（并非必有）等表现，如伴有心杂音，须与感染性心内膜炎相区别。但本综合征血培养始终阴性，眼底检查所见可符合红斑狼疮的表现，心杂音也无进行性改变，且血中易找到狼疮细胞。

重叠综合征（overlap syndrome）或称混合性结缔组织病（MCTD），即SLE与其它结缔组织病并存时的病名。MCTD的临床特点为具有SLE、皮肌炎和硬皮病的综合表现，如显著的雷诺现象、多关节炎（痛）、皮肌炎、浆膜炎等，但肾脏很少受累，发热几乎经常出现。实验室检查显示高阳性率（达100%）和高滴度的核糖核酸蛋白（RNP）抗体；荧光抗核抗体（FANA）达100%阳性；而抗Sm抗体阴性，抗双链去氧核糖核酸（ds DNA）抗体与狼疮细胞均呈低阳性率，C_3、CH_{50}均正常，上述情况提示MCTD是一独立的自身免疫疾病。

（二）结节性多动脉炎

本病的病理特点是多器官损害，主要累及心、肾、肺、肌肉、皮肤、关节等器官，因而临床表现多种多样，少典型的病象（参见表2-1-11）。

发热是本病经常出现的症状，通常呈不规则热型。凡原因未明的长期无菌性发热，兼有多个互不相关器官的损害表现，血象白细胞增多，须考虑本病的可能性。

本病临床上少见，据国内综合报道之32例中，患者以男性为多，年龄多在21～31岁之间，临床症状以发热伴肌痛或/及关节痛、皮下结节、肾脏损害、高血压、胃肠症状等为多见，而心肺及周围神经炎等症状则较国外报道者少见（见表2-1-11）。约4/5病例有皮下结节，多发生于四肢，且以下肢为多。有些结节沿血管走向分布，或形成条索状，可反复出现，但不致发展为溃疡。这些病例须注意与游走性血栓性静脉炎相鉴别。

本病确诊有赖于皮下结节或/及肌肉（三角肌或腓肠肌）活检，后者对无皮下结节的不典型病例的诊断尤有价值。如高度怀疑此病，而活检初次阴性者，须于不同部位再次作活检，国内有经三次肌肉活检方能确诊者。又如患者仅有睾丸疼痛，而无肌肉疼痛与皮下结节时，可考虑作睾丸活检。

（三）Wegener恶性肉芽肿

本病临床上少见，罹患者无性别差异，但以40～50岁发病为多。特征性病理变化为呼吸道坏

表 2-1-11 结节性多动脉炎的临床表现

	国外综合的 175 例		国内综合的 32 例	
	例数	%	例数	%
男	139	79.4	26	81.2
女	36	20.6	6	18.8
药物过敏史	27/57	47.3	3	9.3
发热	140	80	24	75.0
肺炎	17/44	38.6	—	—
哮喘			1/9	11.1
咳嗽、咯血	82	47.0	—	—
胸膜炎			—	—
心绞痛			2/23	8.7
心力衰竭	97	55.4	1/9	11.1
阵发性心动过速				
心律不齐				
高血压	96	54.9	15	46.9
心肌梗死	—	—	1	3.1
心包填塞	—	—	1	3.1
腹痛	116	66.3	14	43.8
腹泻、呕吐			4	12.5
可触及结节	29	16.6	23	71.8
肌痛	96	54.9	22	68.4
关节痛	96	54.9	16	50.0
紫癜或红斑	62	35.4	9	28.1
周围神经炎	96	54.9	2	6.2
感觉异常	62	35.4	2	6.2
睾丸痛	—	—	3	9.3
肢体及皮肤坏疽	—	—	1	3.1
内脏出血	—	—	1	3.1
尿毒症	44	25.1	3	9.3
贫血	—	—	5	15.6
嗜酸粒细胞增多	—	—	5	15.6
蛋白尿	—	—	17	53.1
血尿或红、白细胞及管型	—	—	17	53.1

死性肉芽肿、肾小球肾炎、弥散性灶性坏死性脉管炎，尤以肺部受累最重。临床上患者除有发热、关节痛、肌痛、贫血、白细胞增多、血沉加快等之外，早期呼吸道病变主要表现为鼻、中耳、鼻窦的炎症，咽喉、支气管的溃疡性损害。而在中、末期出现灶性肾小球性肾炎，皮肤及粘膜广泛性出血性皮疹，败血症样热型，多因尿毒症或全身衰竭而死亡。病程平均约 6 个月，多在 3 个月以内。也有作者认为此病是结节性多动脉炎的恶性特别类型。

本病须与结节性多动脉炎鉴别。后者早期即出现肾脏损害，心脏受累通常明显，肺部症状主要为哮喘兼有嗜酸粒细胞浸润与血象嗜酸粒细胞增多等。患者生前诊断主要依靠病理组织活检。中山医科大学所见 5 例均在死后经尸检证实。

（四）播散性嗜酸细胞胶原病

本病以发热、周围血中嗜酸粒细胞增多、血清蛋白质异常（丙球蛋白增多、类风湿因子阳性），以及多种组织和器官的嗜酸粒细胞浸润、胶原组织增生与脉管炎为特征。病因未明。有报告认为罹患多为女性，发病在 40 岁左右。临床上甚少见。

近年国内曾有报告一组嗜酸粒细胞过多综合征多例，主要表现为：①周围血中嗜酸粒细胞直接计数 $1.5\times10^9/L$ 以上，持续半年以上；②无任何引起嗜酸粒细胞增多的已知原因，如寄生虫病、变态反应；③临床上有多器官受累的病征，如肝脾肿大、病理性心脏杂音与心力衰竭、弥漫性或局灶性

神经系统异常、肺间质性嗜酸粒细胞浸润和脉管炎所致哮喘、咯血和肾炎病变等。本综合征病因不明，预后不良。

三、血液病

（一）急性白血病

典型的急性白血病有血象与骨髓象的改变，诊断并无困难。提示本病的诊断线索为原因未明的发热、进行性贫血、出血倾向、肝脾淋巴结肿大等，早期病例血象改变可不明显，骨髓穿刺涂片检查帮助最大。偶尔不典型病例血象与骨髓象颇似再生障碍性贫血（骨髓增生减低），但经细致检查，仍可发现少数的原始白细胞（通常为粒细胞系统），从而证实诊断。此类疾病可归属骨髓异常增生综合征范畴。

急性白血病须与类白血病反应相鉴别。类白血病反应是机体受到较严重的病理性损害所致的造血组织异常反应，其特征是外周血中白细胞计数极度增多或（及）出现众多的幼稚白细胞，血象与白血病者相似。病因以急性重症感染为多，也可见于恶性肿瘤、急性溶血、中毒、大出血、结核病、寄生虫病等情况。病程可为急性或慢性。按细胞学类型又可分为髓细胞性、淋巴细胞性、单核细胞性、嗜酸粒细胞性等。病因去除后类白血病反应即消除，有助于诊断。对疑难病例须经动态观察与特效药物治疗效应，方能确定诊断，表 2-1-12 可供参考。

（二）恶性淋巴瘤

何杰金病、网状细胞肉瘤、淋巴肉瘤等恶性淋巴瘤，都可引起长期发热，伴淋巴结与脾肿大。淋巴结肿大可累及多组淋巴结，甚至为普遍性肿大。腹型恶性淋巴瘤只累及腹腔内的淋巴结，临床上少见，主要表现为长期发热、腹痛、腹胀、消瘦、贫血与白细胞减少（但非必有）等症状，有时可触及包块。B 型超声扫描是常规的检查方法，需要时可

表 2-1-12　类白血病反应与白血病鉴别简表

	类白血病反应	白　血　病
临床特点		
病史	必有原发疾病（感染、中毒、肿瘤、寄生虫病等）的临床表现，一般较明显，少数可不明显	无原发疾病
贫血	无，或轻度	必有，明显
出血	偶见	大部分有
脾和淋巴结肿大	偶见	大部分有
血液学检查		
周围血		
白细胞计数	通常 $<100.0\times10^9/L$	通常 $>100.0\times10^9/L$
幼稚细胞	幼稚细胞 5%～15% 以下，原始细胞 1%～5% 以下	典型的白血病血象极多幼稚细胞，不典型者很少幼稚细胞
白细胞形态	形态正常，在感染性疾病时，中性粒细胞有中毒颗粒和空泡	形态异常，中毒颗粒与空泡少见
红细胞数减少	无或轻度	明显，呈进行性
有核红细胞	有骨髓病贫血或类红白血病反应时可见	少见，或出现少量，红白血病时多量出现
血小板计数	正常，轻度增多或轻度减少	急性：多减少；慢性：早期可增多
中性粒细胞碱性磷酸酶	正常或增加	除淋巴细胞型白血病外，各型白血病减低或消失
骨髓象	有核细胞增生程度较白血病为轻，白细胞明显增生，多数以成熟阶段占优势，少数以原始或幼稚细胞占优势	急性：有核细胞极度增生，原始及幼稚占优势 慢性：有核细胞极度增生，各阶段细胞增多
Ph′（费城）染色体	无	在慢性粒细胞型可见
脾穿刺细胞象	分类以正常脾脏的淋巴细胞为主，并有骨髓细胞出现	分类以白血病细胞为主
内脏浸润	多不出现器官或组织的白细胞浸润，如出现也仅限于肝，脾或淋巴结，其他脏器偶见浸润	常出现，广泛浸润不限于肝、脾、淋巴结，但经抗白血病治疗后可以大为减轻，甚至消失
病程经过	因原发病治愈而迅速康复	通常急性 6 个月～1 年 慢性：3 年～5 年

表 2-1-13 反应性网状细胞增多与恶性网状细胞增多的鉴别

	反应性网状细胞增多	恶性网状细胞增多
病因	有原发病存在，但有时较隐蔽	未明
症状与体征	随原发病而异	普遍有发热、苍白、消瘦、肝脾肿大，可能有黄疸、出血现象，偶见皮肤或/及内脏受累的表现
血象	随原发病而异	大多呈全血细胞减少，偶可找到异常网状细胞
骨髓象	暂时性网状细胞增多，形态多为正常，可为不同程度的异常，甚至和恶性网状细胞相似，但无多核巨型网状细胞和极其怪异的网状细胞；粒系统增生和退行性变可能较明显	①出现数量不等的异常网状细胞，可见多核巨型网状细胞和极其怪异的网状细胞。②骨髓受累可为非弥漫性，故临床和血象如符合恶网，虽骨髓象未见异常网状细胞，也未能完全排除恶网，须复查
淋巴结活检	可见吞噬性网状细胞，无异常网状细胞，组织结构基本完整	有异常网状细胞和吞噬性网状细胞，组织结构有不同程度的破坏或基本完整
预后	如能发现原发病和矫治可能，预后常佳良	经过凶险，预后不良。病程一般为3～6个月

借助 CT 与 MRI。但应与腹内肿瘤和结核病相鉴别，必要时还须开腹探查。

（三）恶性网状细胞增多

本病也称恶性网状细胞病（恶网），或恶性组织细胞病，临床上并非少见。主要临床表现为长期发热，消瘦，贫血，肝、脾、淋巴结肿大，出血倾向等。起病多急骤，热型以不规则热及持续高热者较多，少数为间歇热，更少为周期热或微热。病变主要累及肝、脾、淋巴结、骨髓等造血组织。确诊往往依靠骨髓穿刺涂片检查。但如病变为灶性分布，骨髓穿刺涂片可以正常。在有些病例中，淋巴结穿刺涂片及活检、血液浓缩标本检查、小心进行肝脾穿刺以及不同部位骨髓穿刺，才可能明确诊断。

少数病例可在周围血中检出异常网状细胞，称为白血性恶性网状细胞增多，病情常较凶险，国内报告一组病例中病程为 27 天至 4 个半月。血象以异常网状细胞占优势，颇似单核细胞性白血病。

恶网细胞在骨髓涂片中可占有核细胞的10%～60%，其形态特点是细胞大小不等、一般体积巨大，外形呈规则或不规则圆形，核呈椭圆、圆形、有切迹或极不规则，染色质细致，但较幼单核细胞略粗，核仁明显，1～3个，胞浆丰富、深蓝或浅蓝色，可有少数嗜天青颗粒，核和胞浆均可有空泡。

恶网细胞可分为五种类型：①吞噬细胞；②异常网状细胞；③多核巨细胞；④淋巴样细胞；⑤单核样细胞。各种细胞中以异常网状细胞为最多，吞噬细胞次之，后者常含有红细胞或其碎片。

某些疾病（如结核病、败血症、结缔组织病等）有时在骨髓涂片中可发现有网状细胞明显增多，这就是反应性网状细胞增多。此种现象须与恶性网状细胞增多相鉴别，表 2-1-13 可供参考。

四、恶性肿瘤

癌与肉瘤

恶性肿瘤患者的发热最多由于并发感染，其次为肿瘤所致的发热，此外还可由于血液或血液制品输入反应、药物变态反应等。停止有关药物治疗后 24 小时左右药热便可消退。

恶性肿瘤组织崩溃时，代谢产物进入血液中即可引起发热。热型多为弛张型或不规则型。此种肿瘤热与感染性发热有所不同，患者通常无恶寒与寒战，除消化系癌之外，较长时间无消化障碍，食欲往往无明显减退，其他全身症状也不太严重。各脏器之癌中，肝癌、肺癌、胃癌、胰腺癌、肾癌、结肠癌等较常有发热倾向，骨肉瘤也较常有发热的倾向。

提示恶性肿瘤的其它症状是进行性消瘦、贫血等。对伴有原因未明的低血糖状态、类白血病反应、游走性血栓性静脉炎、皮肌炎、纤维蛋白原缺乏症、红细胞增多症等情况，也须警惕恶性肿瘤的可能性。肾癌、肝癌、转移性肺癌、前列腺癌等均可伴有红细胞增多症。癌也较常并发于肺性肥大性骨关节病、皮肌炎、黑棘皮病等基础之上。

多年来恶性肿瘤发病年龄有降低的倾向，因而不能估低年轻人罹患癌的可能性。纤维胃十二指肠镜、纤维结肠镜检查对胃肠道癌诊断帮助甚大。B超扫描、CT 扫描、MRI 等对体内深部恶性肿瘤的诊断帮助最大。

【附录】 中枢性发热

下丘脑（间脑）综合征可由于炎症、外伤、肿瘤等引起，可导致长期不规则的发热。实验室检查无急性感染的证据，抗生素治疗无效。影像学检查也无占位性变证据。患者常伴有嗜睡、厌食或多

食、肥胖、尿崩症、性功能减退与植物神经功能失调症状等情况。

（邝贺龄）

参考文献

1. 张芬琴等. 90例恶性组织细胞病临床特点分析. 新医学, 1993, 24:575
2. 张之南. 反应性组织细胞增生38例分析. 中华内科杂志, 1982, 21:410
3. 混合性结缔组织病全国学术讨论会纪要. 中华内科杂志, 1990, 29:375
4. 卢志达. 韦氏肉芽肿29例临床分析. 北京医学, 1983, 5:100
5. 中华内科杂志编委会. 结节性多动脉炎（附23例报告）. 中华内科杂志, 1964, 12:740
6. 晏良遂等. 急性恶性嗜酸细胞浸润症. 中华内科杂志, 1978, 17:32

第七节　慢性微热

体温上升达37.5℃～38℃（舌下测温）并除外生理性原因者称为微热。微热持续1个月以上者称为慢性微热或微热状态（subfebrile state）。

有些在高温环境作业之人、孕妇或女性排卵期，体温可较正常略高。但如其人离开高温环境、分娩后或排卵期过后，体温恢复正常，这些情况可称为生理性高体温，而非微热状态。

慢性微热可见于许多情况，但大致可区分为器质性与功能性二类。其中以器质性慢性微热最多，原因又以感染性居多（见表2-1-14）。

表2-1-14　慢性微热疾病分类

一、器质性慢性微热
（一）感染性，以结核病和局灶性感染多见
1. 结核病
2. 慢性非特异性局灶性感染
3. 慢性病毒性肝炎
4. 全身性巨细胞性包涵体病
5. 艾滋病
6. 梅毒
（二）非感染性
1. 甲状腺机能亢进症
2. 风湿性（结缔组织）疾病
3. 肝硬化
4. 炎症性肠病
5. 失代偿性心瓣膜病
6. 血液病
7. 恶性肿瘤
8. 手术后与感染后
9. 间脑综合征
二、功能性慢性微热
功能性微热、夏季微热

对慢性微热状态须作下列的检查：

病史

结核病史或结核病患者接触史、咯血史、肝病史与黄疸史、局灶感染史、高温作业史、月经史等。

体格检查

作全面体格检查，特别注意局灶性感染（中耳炎、乳突炎、鼻窦炎、扁桃体炎、齿根尖脓肿、慢性胆道炎症、前列腺炎、慢性肾盂肾炎、慢性盆腔炎等），贫血外貌，淋巴结与肝脾肿大，肺部啰音，腹部压痛与包块，肾区叩击痛与压痛、脊柱压痛与纵轴叩击痛等。

化验检查

作血、尿、粪三项常规检查与血沉测定。疑为风湿性（结缔组织）疾病时作抗链球菌溶血素“O”测定、C反应性蛋白测定、血清蛋白电泳测定、血中狼疮细胞测定、C_3定量测定等检查。疑有肝病时作常规肝功能试验，肝炎特异性标志物测定，血清甲胎蛋白测定。疑有隐性结核时作结核菌素试验，强阳性时提示为活动性结核病，但阴性未能除外结核病（无反应性结核病）。患者有原因未明的贫血时，作骨髓穿刺涂片检查。

器械检查

X线胸部透视应作为常规检查，需要时摄片。疑有慢性胆道炎症时作十二指肠引流、胆囊区B超扫描和必要时胆囊造影检查。原因未明的微热与消瘦考虑作甲状腺激素T_4T_3测定、胃肠钡餐透视与钡剂灌肠、胸腹B型超声或（及）CT检查。

药物试验

氨基比林试验可有助于感染性与功能性微热的鉴别。

一、器质性慢性微热

（一）感染性慢性微热疾病

1. 结核病　①最常见者为肺结核，提示诊断的症状为潮热、盗汗、消瘦、心悸等结核中毒症状，早期可无呼吸系症状与体征。X线胸透不一定完全可靠，有怀疑时须作X线胸部摄片检查。肺外结核不在少数，有些亦不易诊断。②肾结核的主要症状不表现于肾而表现于膀胱，约75%～85%病例有膀胱刺激征，如伴有镜下血尿（有时为肉眼血尿），则可能性更大。静脉肾盂造影、尿浓集结核菌等方法有助于诊断。③肝结核少见，也可引起慢

性微热，如患者体内有结核病灶（尤其是腹腔结核）、并伴肝肿大，影象学检查无占位性变，须注意肝结核的可能。④骨结核主要累及儿童与青少年，好发于脊椎，且最常侵及胸椎或腰椎。固定性局限性脊椎压痛与纵轴叩击痛提示此病的诊断。X线平片检查有助于确诊。⑤肠系膜淋巴结结核主要侵犯儿童与青少年，常与肠结核和结核腹膜炎并发。结核菌素试验强阳性的年轻患者有原因未明的慢性发热与结核中毒症状，血沉加快，伴与饮食关系不大的泛发性腹痛，即使未扪及包块，也应考虑本病。腹部B超扫描、CT均有助于诊断。抗结核试验治疗的佳良疗效更进一步证实诊断。⑥女性生殖器结核，主要侵犯附属器官，症状不典型，发病多在20～40岁之间，往往有微热、盗汗、倦怠、小腹痛、体重减轻，伴月经稀少、闭经与不育等妇科症状。妇科检查可明确诊断。

2. 慢性非特异性局灶性感染　扁桃体、齿根、鼻窦、中耳、乳突、胆道、肾盂、前列腺、肠道、女性盆腔等部位的慢性非特异性感染，均可引起慢性微热状态。患者除有局部病征之外，以不规则的波动性微热为多见，并常有精神体力欠佳、血沉轻度加快、血象中性粒细胞轻度核左移现象等表现。局灶性感染根治之后，微热与其它症状也随之消退。

链球菌感染后状态　临床上可见到一些扁桃体炎或咽炎之后出现微热、关节酸痛、心率加快、抗"O"增高、血沉正常或轻度加快，咽拭子培养可证明乙型溶血性链球菌，心电图还可有时见到短暂的期前收缩或/及轻度S-T段与T波改变。但并无心脏增大与心杂音。这些病例接受青霉素治疗，常于短期内解热，关节痛及其它症状也消失；如病情改善不明显，加用小剂量强的松也奏效。这些病例可称为链球菌感染后状态。如经上述治疗后仍无好转或症状再发，须考虑为风湿热或其它并存的疾病。

3. 慢性病毒性肝炎　慢性无黄疸型病毒性肝炎可引起长期微热，诊断须根据病史与血清中检出特异性肝炎标志物。血清谷丙酶活性增高也为病情活动的标志。本病须与慢性胆道感染相鉴别，如十二指肠引流液中白细胞数明显增加，或成堆出现，培养有细菌生长，则支持胆道感染的诊断。

4. 全身性巨细胞性包涵体病　近年有作者注意到巨细胞病毒感染所致的持续微热状态。病象可表现为类似传染性单核细胞增多症或类似慢性无黄疸型肝炎。本病成人病例曾报告见于肾移植后等情况。血、尿的病毒分离培养、巨细胞病毒补体结合试验均有助于诊断。

5. 艾滋病　艾滋病即获得性免疫缺陷综合征(AIDS)，国内资料报道国人罹患以青壮年为主，感染途径多样，但通过性传播日显重要。起病缓慢，以乏力、发热（早期多为微热）、消瘦、盗汗、颈部乃至普遍性淋巴结肿大等为主要症状。如有二重感染则发热持久和更高。用ELISA法检测血清抗HTVⅢ抗体可明确诊断。

6. 梅毒　梅毒第二期以后表现较为复杂。如患者有梅毒接触史，硬性下疳史，血清康氏、华氏反应阳性，而有原因未明的发热，并除外其它原因者，则可确定为梅毒所引起。

（二）非感染性慢性微热疾病

1. 甲状腺功能亢进症　甲状腺功能亢进症时基础代谢增高，因而可有微热。又患者常伴有多汗，且与畏热同时出现，此与结核病或其它消耗性疾病者有所不同。甲状腺激素T_4T_3测定可明确诊断。

2. 风湿性（结缔组织）疾病　此类疾病以发热为主要临床表现，因而呈慢性微热者亦有之，尤以慢性病例为甚。

3. 肝硬化　肝硬化患者可有发热，且多为微热，原因大概由于肝细胞坏死或肝内活动性炎症所致。发热较高时往往由于继发性感染所致。

4. 炎症性肠病　局限性肠炎、慢性非特异性溃疡性结肠炎统称炎症性肠病，均可有慢性微热，提示为活动性炎症。如发热较高，则由于并发感染。

5. 失代偿性心瓣膜病　失代偿性心瓣膜病可能有持续的微热，大概由于郁血性支气管炎、细小的肺栓塞、或血栓性静脉炎所致；或认为充血性心力衰竭时，由于心排血量降低、皮肤血流量减少、以及水肿的隔热作用，使散热减少；再由于呼吸困难时呼吸肌运动量增加，使热量产生有所增加，因而可有微热。如患者持续微热兼有关节（肿）痛、心律失常、洋地黄耐受量降低等情况，应考虑为活动性风湿性心脏病。如持续微热兼有栓塞现象（皮肤或结膜瘀点、视网膜出血点）、新的杂音出现或原有杂音的增强（包括强度与音质的改变），则提示并发亚急性感染性心内膜炎的可能性。

6. 血液病　重症贫血患者可有微热，乃由于基础代谢率稍有增高之故。慢性白血病、恶性淋巴瘤、恶性网状细胞增多等均可有微热状态。

7. 恶性肿瘤　恶性肿瘤有发热的倾向，特别

是肺癌、肝癌、结肠直肠癌。微热一般见于无并发症和无进行性急剧坏死的癌和肉瘤。凡中年以上有慢性微热与血沉加快，虽无任何其它病征，也须警惕深部恶性肿瘤的可能性。

8. 手术后与急性感染后　在无菌手术后，主要是大手术后，患者可有持续的微热，大概是由于手术野积血与渗出物吸收所引起。

在急性传染病（如伤寒）的恢复期，患者可有较长时间的微热，称感染后微热。此时体温中枢调节功能可能尚未复常，大概是引起微热的原因。

在急性病毒性肝炎之恢复期，也可能有微热状态与轻度消化不良症状，但不久即康复，称肝炎后综合征。但须除外迁延性肝炎方能作出此项诊断。

9. 间脑（下丘脑）综合征　间脑由丘脑、丘脑底、下丘脑和第三脑室周围结构所组成，是大脑皮质和各低级部位相互连系的重要机构。间脑综合征较下丘脑综合征有更广泛的范围。二者都可引起体温调节障碍，以及一系列的植物神经功能失调症状，症状还有发作性的特点。

慢性起病的间脑综合征不少有微热，发病以21～40岁者为多，据中山医科大学神经内科的经验，病因以感染为多，其次为脑外伤、肿瘤、中毒等，但也有原因未明者。

间脑功能十分复杂，间脑病损主要有下列的表现：

(1) 植物神经功能紊乱症状：如多汗或无汗、多尿或少尿、脉快或脉慢、血压升高或降低、发作性头昏、皮肤划痕症等。此外还可表现为半侧感觉障碍、半侧水肿、半侧皮肤发红、半侧无汗或多汗等。

(2) 体温调节障碍：以慢性微热最多见。微热的特点是：①对解热药呈异常反应：非间脑病变时，服食阿司匹林后开始时皮肤温度升高，而在间脑病变时呈倒错反应（即开始时皮温下降）或无反应。②两半侧身体皮肤温度不对称现象：在间脑病变时相差甚明显，如相差在0.4～0.5℃时可认为是病理性。③24小时体温曲线正常人在下午较高，连续测量数天在间脑病变有时上午较高。

(3) 内分泌代谢障碍：如肥胖、糖耐量曲线异常、剧烈饥饿感、皮肤不对称性水肿、性欲减退、月经不正常、不育症等。

(4) 睡眠障碍：如嗜睡或失眠、倒错性睡眠（白天嗜睡、夜间不睡）。

间脑综合征的诊断主要根据：①有关的过去病史；②在短期内出现大部分的上述症状；③症状分布为全身性或半侧性；④有发作性的特点；⑤脑电图各导联可阵发性出现θ波，有助于本综合征的诊断。

二、功能性微热

功能性微热罹患多为青年女性，大抵由于植物神经功能紊乱所致（原发性微热）。其临床特点为患者的体温较正常值升高0.3～0.5℃左右，一般不超过38℃。热型多有相对的规律：日间温差不大（相差0.5℃左右），晨间午前往往较下午晚间略高，体力活动后体温可不升高或有时反而下降。此外，患者又常兼有多汗、手震、皮肤划痕症、呼吸性不整脉、怕冷、心悸、失眠等植物神经功能紊乱症状。基础代谢率不增高，血沉正常，血象常呈相对性淋巴细胞增多，血清蛋白电泳分析各部分正常，患者也不因长期微热而影响身体健康，据此可与器质性慢性微热相鉴别。

有时年轻人于炎热的夏季出现发热，多为微热，伴乏力、食欲减退等症状，或无其它明显的症状，入秋而自然恢复正常体温，可反复多年，称夏季微热，也属功能性微热范围。

功能性微热的诊断，须根据较长时间的动态观察，排除各种器质性疾病所致微热而确定之。

（邝贺龄）

参考文献

1. 沙松林等. 下丘脑综合征70例临床分析. 上海医学, 1979, 2 (6):15
2. 林北谦等. 神经机能性微热. 中华内科杂志, 1966, 14:127
3. 康来仪等. 我国艾滋病流行特征. 中华传染病杂志, 1993, 11:150
4. 王爱仪. 艾滋病的临床. 中华内科杂志, 1994, 33:488

第二章 疼 痛

第一节 疼痛绪论

疼痛（pain）是患者躯体组织伤害性刺激引起的一种不愉快和难受的感觉。其程度可轻可重，重者可立致疼痛性休克。疼痛是最常见症状之一，就诊的患者中约半数主诉不同部位的疼痛。另方面，各种损害导致机体产生痛觉，促使机体避开或解除这些损害，因而痛觉又是人类避免或去除损害的一种警报信号，是生命不可缺少的一种特别的保护功能。可是，严重的疼痛性休克往往威胁着患者的生命，而持续或反复的慢性疼痛则可损害患者的健康和劳动能力，因而临床医生必须加以迅速和合理的诊治。

一、疼痛机制

引起疼痛的物质称为致痛物质。致痛物质在组织损伤时释出，如乙酰胆碱、5-羟色胺、组胺、缓激肽及其同类的多肽类、钾离子、氢离子以及组织损伤时所释出的酸性代谢产物等。当这些物质直接兴奋躯体神经末梢的痛觉感受器（受体）时，冲动便可传入脊髓后根的神经节细胞，经由脊髓丘脑侧束，进入内囊传布至大脑皮质中央后回的第一感觉区，引起有定位特征的痛觉。头面部的痛觉冲动则经由三叉神经传导，沿三叉神经丘脑束上行至脑桥水平，与脊髓丘脑侧束汇合，进入大脑皮质中央后回第一感觉区而引起痛觉。内脏痛则因疼痛性刺激经由植物神经（主要是交感神经）上行部分传入脊髓丘脑侧束进入大脑而引起痛觉。

引起疼痛的刺激方式，在各种组织有所不同。一般来说，引起皮肤痛的刺激方式是戳刺、切割、挤压、烧灼等。可是，这些刺激作用于胃肠时效果甚小。胃肠对机械性牵拉、缺血、痉挛及炎症比较敏感，因而在胃肠粘膜发炎、平滑肌扩张或痉挛、肠系膜根部牵拉等常引起胃肠痛。骨骼肌痛则由于缺血（如间歇性跛行时）、结缔组织鞘膜撕裂、坏死、出血、注入刺激性液体等引起。长时间肌肉收缩也可引起疼痛。心绞痛与急性心肌梗死的疼痛是由于心肌缺血。关节对戳刺、切割与烧灼均不敏感，但滑膜在高渗盐水或炎症作用下则产生疼痛。动脉在针刺、强烈搏动时（如偏头痛）或某些疾患（如颅动脉血栓形成与颞动脉炎）时则发生疼痛。

另方面，中枢神经系统能通过下行纤维，对上行痛觉信号直接进行选择与调控。以脑干中线结构为中心的许多脑结构，组成调控脊髓痛觉信息传递的下行抑制系统，吗啡样肽等多种化学物质在下行抑制调制系统中起着重要的作用。

二、痛觉的类型

人体的疼痛大致有以下几种类型：

（一）躯体痛

当致痛物质刺激了皮肤、肌肉或关节中的受体时，则引起躯体痛。这种疼痛通常是定位明确。皮肤损伤可发生两种不同性质的疼痛。首先出现的是一种尖锐的刺痛（快痛），继而在1～2秒之后出现一种烧灼样痛（慢痛），称为“双重痛感”。快痛是由一种直径较大（6～8μm）的Aδ类纤维传导，慢痛则由一种直径较小（2～4μm）的C类纤维传导。如以止血带结扎肢体使神经组织缺血，然后戳刺皮肤，则丧失烧灼痛前的刺激。

另一类型的躯体痛为内脏痛。内脏痛是内脏疾病四大症状之一。内脏病变可引起下列四项临床症状：①疼痛；②相应脊髓神经节段的皮肤部位出现痛觉过敏；③植物神经反射：如出汗、竖毛、血管收缩等；④躯体反射：如肌肉僵硬（肌防御）。引起内脏痛的刺激主要经由交感神经传导，但骨盆区、食管与气管则由迷走神经传导。引起内脏痛的刺激是：①突然牵拉或扩张；②痉挛或强烈的收缩，特别是当伴有局部缺血时；③化学性刺激；④机械性刺激。脏器发炎时对疼痛性刺激尤为敏感。

内脏痛不同于皮肤痛、肌痛和关节痛。内脏痛位于身体的深部，发生较慢而持续，缺乏“双重痛感”，定位较不明显，痛区的边缘难以确定。

（二）牵涉痛

起源于内脏疾病的痛觉冲动，可产生定位于体表的痛感，且常位于罹患脏器的远距离处，这种疼痛称为牵涉痛（referred pain）。痛觉涉及由相应脊髓后根所支配的领域。

牵涉痛的扩展取决于痛觉冲动的持续时间和强度。强烈而持久的痛觉冲动，可经由传入神经纤维

的传导，引起相应脊髓节段感觉神经元的兴奋，而产生不同程度和范围的牵涉痛。

原发病灶的痛觉冲动，可引起原发病灶的疼痛和另一部位的牵涉痛，如牙痛时除患牙发生疼痛之外，还可出现颞颌部牵涉痛，但也可无原发病灶的疼痛而仅有牵涉痛的病例，例如有些膈下脓肿可以仅在同侧肩胛区出现牵涉痛。

牵涉痛的部位与病变脏器的部位有一定的解剖学关系。前者的皮神经所属脊髓节段与后者的植物神经所属脊髓节段相一致。因而，掌握病变脏器部位与牵涉痛分布区的关系，有助于对病变脏器部位的判断。

（三）神经病性疼痛

由于末梢或中枢躯体感觉神经通路的损伤或慢性病变，可引起疼痛。神经病性疼痛可以是局部的，也可以是广泛的。患者常常对有害刺激或触摸等表现为反应过度（痛觉过敏或感觉过敏）。某些神经痛（如三叉神经痛）表现为阵发性撕裂样剧烈疼痛，而无其他神经功能减退的表现。另方面，神经损伤后所致烧灼痛的特点是持续的、严重的烧灼痛感觉倒错和明显的交感神经功能障碍。

三、诊断注意事项

疼痛的定位和病因诊断，须根据详细的病史、体格检查、有关的实验室检查和器械检查，有的疾病还要经过动态观察方能确定诊断。

在分析疼痛时要注意下列各方面：

1. 疼痛的部位　疼痛最明显的部位往往就是病变的所在。皮肤及皮下软组织的外伤、发炎或其他病变所致的疼痛，定位最为明确。深部器官或组织病变所致的疼痛，定位可较不明显。有时疼痛可在其他部位，例如急性阑尾炎的早期，疼痛可位于脐上方，如不注意随诊观察，可被误诊为急性胃炎。又如少数的急性心肌梗死，疼痛可定位于上腹部，致被误诊为急腹症。

2. 疼痛发作的特点　脏器平滑肌痉挛可引起疼痛发作，其特点在不同疾病差别可甚大。发作可历时数秒、数分钟乃至数小时以上，疼痛部位大致与病变部位相一致。肠梗阻绞痛呈间歇性，腹痛由轻度逐渐加重至达高峰，伴恶心呕吐与排便气停止，然后逐渐缓解；隔一段时期又再发作。胆道蛔虫病的疼痛，呈阵发性剑突下剧烈的钻顶样痛，可历数分钟而停止，缓解期安静如常人，但十多分钟后可再发作。肾绞痛可隔数天、数周或数月而间歇性发作。十二指肠溃疡疼痛有周期性节律性发作的特点，大周期表现为每年秋末至春初发作，小周期表现为每天的空腹痛与夜间痛。心绞痛发作一般历时数十秒至十多分钟，亚硝酸甘油对缓解疼痛有明显疗效。

3. 疼痛性质与强度　疼痛的性质多种多样，可为刺痛、刀割样痛、烧灼样痛、胀痛、绞痛、搏动性痛等。其强度可为隐隐作痛、钝痛、锐痛乃至电击样痛。痛的经过可为周期性、间歇性、阵发性、持续性、持续性伴阵发性加强等。

三叉神经痛、青光眼、牙髓炎、外耳道疖肿、急性心肌梗死、夹层主动脉瘤、结石梗阻、胆道蛔虫病、脊髓痨胃肠危象等所致的疼痛常甚剧烈。疼痛呈电击样、尖锐而短暂者，可见于神经根和神经节病变（如三叉神经痛、脊髓痨），或肌肉、韧带的撕裂伤。一般来说，患者的预后取决于原发病本身，而往往不取决于疼痛的强度。

疼痛程度逐渐加重时应有所警惕。高血压动脉硬化患者忽然出现剧烈头痛，须警惕脑出血的来临。当脑脓肿、脑肿瘤、青光眼等头痛逐渐加剧时，常提示病情加重或恶化。肝癌、胃癌等疼痛加剧时也常表示病情恶化。

4. 牵涉痛放射部位　了解牵涉痛的放射部位有助于疼痛性疾病的诊断。在心绞痛的病例中，痛觉冲动传入胸髓1～2节段神经，兴奋支配臂内侧（胸髓1～2节段神经）和心前区（胸髓3～4节段神经）皮肤的感觉神经元丛。从心脏发出的感觉神经纤维较多传入左侧脊髓，而较少传入右侧脊髓，这是心绞痛主要牵涉至胸骨后、左侧心前区和左上肢内侧的原因。

膈壁层心包膜受颈髓3～5节段神经组成的膈神经所支配，对痛觉敏感，当心包膜发炎时引起本身的疼痛，并刺激膈神经时，疼痛常向肩峰、三角肌及颈部放射。

肝脏、胆囊发炎时，除患部发生疼痛外，还可在右肩出现牵涉痛，这是由于痛觉冲动从右膈神经反射至臂神经丛所致。

膈神经的腹腔分支穿过膈肌而进入腹腔，左分支支配左肾上腺，右分支支配右肾上腺、肝包膜与胆囊。因而，当右下叶肺炎炎症刺激膈神经时，疼痛可牵涉至胆囊区，引起类似急性胆囊炎或其他急腹症的临床病象；如肺炎临床表现不典型，可被误诊为急性胆囊炎或其他急腹症。

从中1/3食管发出的痛觉冲动可引起胸骨后的牵涉痛，可被误诊为心绞痛。从下1/3食管、胃、十二指肠及其余的小肠发出的痛觉冲动，疼痛常牵

涉至上腹部。横结肠或降结肠第一部分病变时，疼痛可位于中下腹或左下腹，还可放射至2～3腰椎水平的腰背部。乙状结肠病变时，疼痛部位稍低，定位于上段骶椎区域与耻骨上部中线上，或位于左下腹。

某一部位壁层腹膜受到刺激时，可在相应脊髓节段支配的体表区域出现牵涉痛，如后壁十二指肠溃疡穿孔、或急性胰腺炎的疼痛，向背部放射。

泌尿生殖系疾病的疼痛，基本上向下腹部和侧腹部放射。肾结石绞痛和输尿管结石绞痛，沿患侧腹直肌的边缘向侧腹部和腹股沟放射。前列腺疼痛向会阴、腰骶部、外生殖器、腹股沟等处放射。膀胱膨胀引起耻骨上部胀痛。尿道病变疼痛直接向阴茎与会阴放射，睾丸痛向耻骨上部放射。女性盆腔疾病的疼痛向腰骶部、会阴等处放射。

5. 诱发和缓解疼痛的因素　了解诱发与缓解疼痛的因素，常有助于疼痛性疾病的诊断。与呼吸运动相关的疼痛常由于肺胸膜疾病所致。与吞咽有关的疼痛可见于口咽与食管的疾病。与排便有关的疼痛常起源于下段肠管疾病。心绞痛常于含服亚硝酸甘油片剂而迅速缓解。疼痛在食后数小时发生，而在进食或服用碱性药物缓解者，提示为消化性溃疡。脂肪餐后发作的疼痛，常起源于胆道与胰腺疾病。中上腹痛在仰卧位时出现，而在上半身前俯的坐位时消失者，可见于胰体癌。胸骨下段或上腹部灼痛，在饱食后仰卧位时出现，而在起立散步后消失者，可见于食管裂孔疝。

疼痛在全身运动数分钟之后出现，而在休息后消失者，提示病因大概为缺血性或神经性因素。疼痛由一定的运动方式或体位而诱发或缓解者，常起源于运动系统（骨骼、关节、肌肉、韧带等）。钩端螺旋体病时腓肠肌痛可使患者不能行走与站立。下肢动脉粥样硬化或血栓闭塞性脉管炎时，可使患者时走时歇。疼痛因咳嗽、喷嚏、和牵拉肢体而出现或加剧者，提示起源于脊神经根受刺激，例如在腰椎间盘突出症、肌腱撕裂伤等情况。刺激皮肤而疼痛异常剧烈者，多为周围或中枢神经系统内感觉神经元的病变。

本章下文将分别讨论主要与内科范围有关的不同部位的疼痛。

（邝贺龄）

第二节　头　痛

头痛（headache）是一种几乎人人都体验过的症状，通常是指局限于眉毛和发际以上的头颅某部或全颅的疼痛和不适感。头痛本身纯属主观感觉，而无可供客观检测的、定量的标志。多种颅内疾患、颅外头部器官疾患、其它系统或全身性疾患以及神经血管调节障碍，甚至精神心理因素都有可能引起头痛，并以头痛为主诉而就医。其具体病因不胜枚举。病情轻重不一。有的不足为患，有的可能是某种致命疾病的信号而不容忽视。在一次十万人群中进行前瞻性流行病学调查时，竟有约1/4的人近期内有过一次头痛。约1/10的人在过去一年内有过一次较重的头痛。随访一年后，有1.6%的人因头痛而就医，0.27%需住院作进一步检查。有10人查出患有颅内肿瘤，占该人群的万分之一。这一资料说明，绝大多数头痛者并无严重病因和后果。但也要谨防万一，力求查明头痛患者的类型和病因，正确处理。

一、头痛的病因

一般而言，疼痛是对有害刺激的主观感觉。它是正常机体保护自己，接受有害刺激发出的信号或警告，从而避免受害的一种天然防卫系统。有害刺激达到某种程度引起痛觉的阈值称为痛阈。痛阈高低，因人而异。机体既能感知痛觉，同时也拥有抑制痛觉的抗痛机制。在神经体液系统的调控下，个体的痛阈常受病理或生理因素的影响而变动。但不论如何变动，人体某一局部的疼痛，总是由位于该部组织中的痛觉感受器所接受，由神经系统传导到大脑，进入意识，方可被感知和定位。引起头痛的痛觉感受器，位于头颅内外的痛敏组织之中，包括：头皮、邻近的肌肉、血管、颅内的脑膜、较大的动脉、静脉窦及其分支、部分颅神经和2～3对颈神经。头部器官如眼、耳、鼻、喉、牙富含痛觉感受器也是头颅部的痛敏结构。至于颅骨（不包括骨膜）、脑组织本身、部分的脑膜、室管膜、脉络丛中不含或少有痛觉感受器。这些结构受刺激，甚至钻灼、切割都不引起疼痛。而上述痛敏结构的受激惹如血管的过度舒缩、神经的牵拉、卡压、脑膜发炎、头颈部肌肉的紧张收缩、颅内压过高或过低等病理过程中，都有可能引起头痛。但就个体而言，头痛是否发生和程度轻重，还取决于痛阈的差异和变化。在发热、中毒、紧张、焦虑、空气污浊等情况下，机体的抗痛机制被削弱，使痛阈降低，痛觉过敏。头颅的痛敏结构受到本来不足以致痛的阈下刺激，如一般生理范围内的血管舒缩、肌肉收缩、颅压或血压波动、脑膜神经牵拉等，亦可引起

不同程度和久暂的头痛。反之，抗痛机制健全，足以抑制相同的内外环境刺激而不觉头痛。

总之，引起头痛的可能原因可概括为：头颅痛敏结构受刺激和抗痛机制被削弱。近代进一步研究发现，头痛的发生，与以下因素有关：

（一）神经血管调控功能不稳定性和家族遗传性体质因素

神经系统通过三叉神经与颅脑血管之间，存在双向的相互反馈的调控关系。这种调控功能的不稳定性和失常与头痛的发作密切相关。其基本机理可能与遗传因素有关，但尚未完全阐明。如有的偏头痛患者有明显的家族史。近代脑局部血流量研究发现偏头痛发作期脑血流量确有变化，但这与过去的血管源学说不相吻合，有待探索。

（二）神经递质和致痛物质等代谢变化

以头痛为主要临床症状的偏头痛患者发作期颅内及颅外血管的变化与神经递质特别是5-HT、前列腺素、血管壁内的缓激肽（致痛物质）、三磷酸腺苷、游离脂肪酸、去甲肾上腺素、组织胺、性激素等代谢改变密切相关。新近药物研究发现5-HT1受体激动剂能缓解偏头痛发作，5-HT2受体拮抗剂则预其发作。偏头痛患者女性约4倍于男性。多起病于青春期。缓解于妊娠中及更年期后。有的发作与月经相关。更加深了头痛与代谢有关的认识。

（三）血小板行为的异常

有人发现血小板的聚集性增高，内含的5-HT大量释放和单胺氧化酶活性降低。有人用抗血小板聚集剂如阿司匹林，可减轻头痛发作。认为血小板行为异常是引起偏头痛发作时血浆5-HT水平改变的原因。甚至认为这就是某些发作性头痛的病因。此说尚未得到公认。

上述理论虽然尚不能阐明头痛发生的根本原因和机理，但无疑是理解头痛发病的重要进展，值得重视。有的发现，可能是进一步阐明头痛发病机理的基础。

（四）各种颅内病变

可影响颅内压改变，刺激脑膜，牵拉痛敏结构，引起头痛，常统称为牵拉性头痛。

（五）颅外的头部器官病变

眼、耳、鼻、牙、颞颌关节、颅枕联结区、高位颈椎等疾患，除有局部疼痛外，尚可引起头痛。许多其它系统或全身性疾患，在病程中可出现头痛。此类头痛与各种具体病因直接或间接相关，而有不尽相同的发病机理。在一个头痛患者身上，可同时或相继发生不同病因和类型的头痛，应分别查明，相应处理。

（六）紧张、焦虑等精神因素肌紧张性头痛

与紧张焦虑等精神因素有关。头皮中的肌层、颞肌、枕项部肌肉的持续收缩、缺氧引起头痛，故亦被命名为肌收缩性头痛。这类头痛患者有的确有上述肌肉的持续收缩，有的却与肌收缩无关。因都有紧张焦虑，故又被统称为紧张型头痛。此型头痛的发生，除部分为肌收缩所致外，可能与痛阈降低有关。

（七）痛阈降低心因性头痛

神经症患者常伴失眠和剧烈头痛，此类头痛与痛阈降低有关。

二、头痛的分类

1962年，Friedman AP主持的头痛分类专家委员会将头痛分为以下十五类：（1）偏头痛型血管性头痛；（2）肌收缩性头痛；（3）血管性与肌收缩性混合头痛；（4）鼻血管运动反应性头痛；（5）妄想、转换、疑病状态所致头痛；（6）非偏头痛血管性头痛；（7）牵拉性头痛；（8）头颅炎症所致头痛；（9）～（13）眼、耳、鼻、鼻窦、牙或其它颅颈疾患所致头痛；（14）颅神经疾患（外伤、肿物、炎症）所致头痛；（15）颅神经痛（三叉神经痛等）。

这一分类法发表以后，在国际间被广泛引用。近年来日益增进的头痛机理研究又不断提出新概念，新理论。使这一分类法显得陈旧而不能满足当前临床和研究工作的需要，亟待修订、改进。

1988年，国际头痛协会发表了一份由Olesenj担任主席的头痛分类委员会修订的文件，题为《头痛疾患，颅神经痛与面痛的分类及诊断标准》（简称新分类），该文件将头面部痛分为以下十三大类：

1. 偏头痛
2. 紧张型头痛
3. 丛集性头痛和慢性发作性偏侧头痛
4. 不伴有结构性病损的零散头痛
5. 伴发于头部创伤的头痛
6. 伴发于血管疾患的头痛
7. 伴发于非血管性颅内疾患的头痛
8. 伴发于应用某种物质或其戒除的头痛
9. 伴发于非脑部感染的头痛
10. 伴发于代谢性疾患的头痛
11. 伴发于颅、颈、眼、耳、鼻、鼻窦、牙、口腔或其它面部或颅部结构疾患所致头痛
12. 颅神经痛，神经干痛和传入神经阻滞痛

13. 未能分类的头痛

三、各类头痛的临床症状及其诊断标准

(一) 偏头痛

偏头痛是一种多发而常见的神经系统疾患。据1984年我国一次全国性流行病学调查，本病的标化患病率为7608/100,000，居所见各种神经疾患的首位。多起病于青春期。女性约4倍于男性。1/3有家族史。临床表现为发作性、一侧或双侧、或左右交替的头痛。常伴有恶心、呕吐等胃肠症状，且畏光、畏声。每次发作持续4～72小时。头痛轻重和频率不一。间歇期一如常人。气候变化、紧张焦虑、失眠疲劳、月经来潮常为其诱发因素。

在过去的偏头痛临床诊断中，常按头痛发作前有无先兆而分出“典型偏头痛”和“普通偏头痛”。但在88年将偏头痛分为无先兆偏头痛和有先兆偏头痛。其诊断标准分别为：

1. 无先兆偏头痛（即原称普通偏头痛）其诊断标准是：

(1) 头痛发作持续4～72小时（未经治疗或治疗无效）

(2) 头痛至少有两项下列特征：

1) 偏侧部位

2) 搏动性质，中等或严重程度并影响日常活动；登楼梯或类似的体力活动时症状加重

3) 头痛时常伴恶心或呕吐或畏光和畏声

4) 反复发作5次以上

5) 病史或神经系统检查未发现器质性神经系统疾病，或有某种疾病，但与头痛发作无明显关系者

此种类型的偏头痛患者占偏头痛患者总数的80%以上，其发病机理尚未阐明。近代研究发现头痛发作时局部脑血流量保持正常或轻度升高。其血液成分（如5-HT等递质和肽类）以及血小板功能的改变，可能具有触发作用。

2. 月经期偏头痛　系指90%的头痛发作发生于月经来潮前两天至最后一天之间，此型患者尚无明确诊断标准。

3. 有先兆偏头痛　约占偏头痛患者的20%，发作期伴有先兆，亦称为典型偏头痛。所谓先兆，是指某种可明确定位于大脑皮质或脑干的复发性、可逆性神经症状。常在头痛、恶心、畏光等症状发生前数十分钟内发生，在5～20分钟间逐渐扩展，持续不超过60分钟而消失。先兆亦不一定发生于头痛之前。有的先兆发生和消失后，并无头痛，这种情况称为偏头痛等位症状或无头痛性偏头痛。眼前闪光，黑矇，异境感觉或局部针刺感，一侧肢体无力等均可为先兆。少数患者偏头痛发作前数小时甚至1～2天，常表现为情感抑郁或高亢，活动过少或过多，渴望某种特殊食物，反复呵欠及类似的不定型症状。

实验室检查研究发现，在先兆开始之前或同时，与临床症状相应部位的局部脑血流量降低，其范围比相应部位更为广泛。血流量降低通常始于大脑后部，向前部扩展。其绝对值常高于或达到缺血的阈值（20～23ml/100g脑每分钟）。通常为25～30ml/100g脑每分钟，即“少血”的水平。偶亦可低于缺血的阈限。

偏头痛伴有的先兆包括轻偏瘫，有明确起源于椎动脉系统供血区的脑干或双侧枕叶的先兆症状，如双眼视野改变、复视、构音障碍、眩晕、耳鸣、听力减退、共济失调、双侧性感觉、运动障碍、意识水平下降等症状。有这种先兆的偏头痛亦被称为椎基动脉型偏头痛，Bickarstaff's偏头痛或晕厥性偏头痛，多见于青壮年，亦被称为基底型偏头痛。

偏头痛除无先兆和有先兆偏头痛外，还有以下较少见的临床亚型：

(1) 眼肌麻痹型偏头痛：反复头痛发作伴有一条或更多的眼球运动神经麻痹，但详细神经系统检查和特殊检查（头颅CT，血管造影等）可排除动脉瘤，鞍旁病变等。此型头痛常持续一周或更长，常与其它亚型偏头痛伴存，亦被认为与Tolosa-Hunt综合征有关。

(2) 视网膜型偏头痛：罕见。表现为完全可逆的单眼盲点或失明，持续时间短于60分钟。视觉症状后出现头痛，其间隔不超过60分钟。偶有头痛先于视觉症状者。发作期后眼科检查正常，眼病或器质性血管病损如栓塞已被排除。也有少数不伴有头痛的病例。此型本质是否为偏头痛尚不肯定。

(3) 偏头痛持续状态：不论是否接受治疗，凡偏头痛发作持续超过72小时，除睡眠时间不予计算外，头痛间歇期不超过4小时者，称为偏头痛持续状态。

(4) 伴发脑梗塞偏头痛：发作持续一周以上而不能完全恢复及/或经神经影像学检查证实有脑梗塞伴发，称为伴发脑梗塞偏头痛。

临床上有一些不完全符合上述诊断标准的偏头痛或拟似偏头痛的患者，应随访观察再作诊断，不宜统称为血管性头痛。一些同时患有偏头痛和紧张

型头痛的患者，过去曾称为混合性头痛，紧张-血管性头痛，联合型头痛等，这是一种人为的、易于混淆的诊断概念，应予摈弃，按主次顺序，诊断为两种类型的头痛，给予相应的处理。

（二）紧张型头痛

紧张型头痛（tension type headache）的确切机制未明。心理的或躯体性所致不自主肌肉收缩紧张与纯神经机制均属重要。过去曾被称为：紧张性头痛（tension headache）、肌收缩性头痛，精神肌原性头痛、应激头痛，普通头痛，单纯头痛，隐原性头痛、精神性头痛等名词。可能以某种亚型单独存在，也可能与偏头痛等其它类型或病因所致头痛并存。实为临床上极常见，命名分类、诊断最为混乱的一大类头痛疾患。头痛新分类对其进行统一命名，区分亚型并制订了相对可操作的诊断标准。为便于临床应用，在此特就其各种亚型的鉴别要点和诊断标准综合归纳如下。

头痛新分类将紧张型头痛区分为：阵发性和慢性紧张型头痛两种主要的亚型。其诊断标准综合如下：

1. 阵发性紧张型头痛　曾有至少10次头痛的阵发，每次持续30分钟至七天，全年累计有该头痛少于180天/年或15天/月。

2. 慢性紧张型头痛　头痛天数则≥180天/年或15天/月，病程≥六个月。

这两种亚型的紧张型头痛的诊断标准为：

（1）至少有两项下列疼痛特征：①头痛性质为压/紧痛；②强度为轻或中等（可能抑制但不阻止日常活动）；③部位为双侧性；④登楼或类似的日常体力活动不使其加重。

（2）具有以下两项中的一项：①无呕吐；②恶心、畏光和畏声。

如临床上拟诊断为紧张型头痛而又不完全符合上述标准时，暂列为：不符合诊断标准紧张型头痛。例如阵发头痛符合其它诊断标准：或每次头痛持续超过7天或每月超过15天但病程不到6个月等。阵发性紧张型头痛与无先兆头痛极易混淆，应仔细鉴别。二者也可能并存，或在漫长病程中由后者转变为前者。应按主次顺序作出两类头痛或其某种亚型的诊断。

在诊断紧张型头痛时，还应注意有否下列致病或加重因素，如：颞颌关节功能紊乱症（Costen综合征），心理社会压力，焦虑症，抑郁症，妄想或旧称精神性、转换性头痛，肌肉紧张（职业姿位性，长时间强直性肌肉收缩等），治疗紧张型或并存偏头痛的用药过度，或原为紧张型头痛，因有头痛新分类第5～11类的疾患而加重或同时存在。

需要特别指出的是：紧张型头痛并非收缩性头痛的同义词。近代研究包括肌电图监测发现，不论是阵发性或慢性紧张型头痛，都可区分出伴有和不伴有肌收缩两种亚型：（1）紧张型头痛伴有头颅周围肌肉疾患，即所谓的肌收缩性头痛，其诊断依据至少有下列阳性所见之一：手触痛法或压力型测痛计显示紧张型头痛患者的头颅周围肌肉有明显的压痛点，或头颅周围肌肉静息时或生理测验时的肌电图活动水平增高。（2）不伴肌肉疾病的肌紧张型头痛，上述两项检查均正常者，则称为紧张型头痛不伴头颅周围肌肉疾患，相当于隐原性头痛，单纯性头痛，精神性头痛等而不可称为肌收缩性头痛。虽然，上述检查，迄今尚无客观而统一的定量正常值，是否阳性的判断标准基于检查者的经验，但也不比其他感觉障碍的神经检查法更为主观。为了严格的研究目的，可结合肌电图检查并对观察者采用盲法，以提高客观性。采用这样的亚型诊断标准，有助于避免紧张型头痛与肌收缩性头痛诊断上的混淆。

（三）丛集性头痛和慢性发作性头痛

这是两种病因，发病机制均未阐明的头痛疾患。归为一类是因为二者有以下共同特征：①头痛均为一侧性；②疼痛的严重强度；③疼痛的部位相同；④都伴随有植物神经症状；⑤相似的发作时相和病程。然而，也有一些差异足以将其区分为两种亚型，如性别差异，发作的频率和持续时间，昼夜时差（丛集性头痛常以夜间为重）和对药物的疗效不同（消炎痛对慢性发作性偏侧头痛的治疗和预防有特效），故而制订下列不同的诊断标准。

1. 丛集性头痛

新的头痛分类按以下标准，统一命名为丛集性头痛。其诊断标准为：

（1）有5次以上的发作

（2）剧烈的一侧眶部、眶上部及/或颞部疼痛，不予治疗时持续15～180分钟

（3）头痛同侧伴有至少一项下列体征，如球结膜充血、流泪、鼻塞、流涕、睑下垂、睑水肿、前额和面部出汗和瞳孔缩小等

（4）发作频率为隔日一次至每日数次，常常发作时间固定。发作期间可达数周至数月，而在间歇期完全正常

（5）能排除神经系统器质性病变

丛集性头痛多起病于20～40岁，男性比女性

多5～6倍。符合上述的头痛发作特点者，可予诊断。发作符合诊断标准，但病程不足以确定者，称为周期未定型丛集性头痛。未经治疗，有两次以上丛集发作，丛集期从一周以上至一年以内，间隔有两周以上的缓解期者称为阵发性丛集性头痛（约占10%的患者）。多数患者呈间歇复发，缓解期无头痛，可持续数月至数年，头痛可呈规律性相同季节自发。亦可被饮酒、组胺或硝酸甘油所诱发。同一患者的发作周期、频率、严重程度可有变化，亦可由阵发性转为慢性。

2. 慢性发作性偏侧头痛　此型头痛亦被称为Sjaastad综合征。其诊断标准为：

(1) 有典型头痛发作50次以上

(2) 始终位于同一侧的、剧烈的、眶部、眶上部及（或）颞部疼痛发作，每次持续2～45分钟

(3) 发作频率大半在每天5次以上

(4) 疼痛同侧伴有至少下列一项体征，如球结膜充血、流泪、鼻塞、流涕、睑下垂或睑水肿

(5) 消炎痛治疗（150mg/d或较少）有效

(6) 与上述偏头痛等诊断标准要求相同，能排除颅内器质性疾病

此型头痛常起病于成年人。女性明显占多数。发作很少伴有恶心和呕吐。绝大多数发作持续5～20分钟，频率可高达每24小时30次。

发作虽很典型但次数不够，或发作次数虽够但不符合丛集性头痛，也不符合慢性发作性偏侧头痛的诊断标准者，称为丛集样头痛病（cluster-Like disorder）。

综上所述，丛集性头痛及其亚型、慢性发作性偏侧头痛，无先兆偏头痛，阵发性紧张性头痛虽各有诊断标准，但易混淆，也可并存，应仔细鉴别。

（四）不伴有结构性病损的其他头痛

上述三大类头痛疾患，均未发现其有结构性（或器质性）病因。临床上还可见到一些不伴有结构性病损的其他头痛疾患。简介如下。

1. 原发刺激性头痛　疼痛局限于头部。完全或主要位于三叉神经第一支支配区（眶、颞、顶部）。性质呈现为单一的，或成串的刺痛。每次刺痛持续不到一秒钟。间歇期无规律，可在数小时至数天后复发。诊断需排除疼痛局部和支配该区域颅神经的结构性病损。口服消炎痛25mg每日三次可促其缓解。此型头痛常可见于偏头痛患者，发病机理不明。

2. 外压性头痛　持续性头痛起于头颅受到持久的外压，如头部缠绷带、久戴过紧的帽子或游泳护目镜等。诊断需排除颅内、外疾患。避免诱发因素即可防止。

3. 冷刺激头痛　本病亦称为冰淇淋头痛，发生于头部暴露于低温或冷水中，或进食冰冻的食物、饮料时。持续不到5分钟，避免冰冷刺激即可防止。

4. 良性咳嗽头痛　咳嗽诱发短暂的头痛而不是加重原有头痛。诊断需经神经影像学检查排除任何颅内疾患。

5. 良性劳累头痛　特定发生于体力活动或训练锻炼时，如举重运动员头痛。常为双侧性搏动性头痛持续5分钟至24小时。避免过劳即可防止。易患者训练前适当应用麦角胺、心得安、消炎痛，亦可预防其发生。

6. 性活动伴发的头痛　头痛触发于手淫或性交时。常为双侧钝痛，性高潮时加剧。中止性活动后消失，但亦有紧随性交后发生者。确诊需排除颅内疾患例如动脉瘤。

（五）伴发于头部创伤的头痛

头部创伤与头痛，是一个涉及临床医学、法医学、司法精神病学很多方面的复杂问题。头伤可能使原已存在的某种头痛加重、恶化。患者往往强调或归因于或远或近的一次头部创伤。对伤前的头痛史有意无意地予以忽视。伴发于头部创伤的头痛，应指时间上紧随头伤后所发生的，或与原有头痛不同的另一类头痛。按其发生和持续时间，又可分为急性和慢性两种亚型。明确为创伤性颅内血肿、脑积水所致头痛，则另行归类。

有头部外伤史不等于确有颅脑损伤。确认颅脑创伤，至少要有下列依据中之一项：①意识丧失；②创伤后遗忘达10分钟以上；③下列检查至少有两项显示有关的异常所见：临床神经系统检查，头颅X线摄片，神经影像学，诱发电位，脑脊液检查，前庭功能检查，神经心理检查。此外，头痛发作于伤后14天之内，并在8周内消失（如有意识丧失，则按意识恢复后计算）称为急性创伤后头痛。如头痛持续8周以上，称为慢性创伤后头痛。

（六）伴发于血管性疾患的头痛

血管性疾患和头痛都很常见，二者可并存于同一患者而相互无因果关系。血管性疾患可使原已存在的头痛加重、恶化。诊断“伴发于血管性疾患的头痛”需符合以下标准：

1. 有血管性疾患的症状及（或）体征。

2. 相应的检查确认为某种血管性疾患。

3. 头痛作为新的症状或新的头痛类型，其发

生应在时间上与该血管性疾患的起病密切相关。

下文分述各种血管性疾病的头痛：

(1) 蛛网膜下腔出血伴发头痛：突然起病的剧烈头痛。常为双侧性，可伴有颈项强直、体温升高，意识清醒或有不同程度的障碍。颅内动脉瘤破裂所致者，头痛起病不超过12小时，经腰穿或CT证实有新鲜或略陈旧的出血进入蛛网膜下腔。昏迷病人需在意识清醒以后方诉头痛，故其头痛与血管疾患起病的时间关系，需具体分析。

(2) 烟雾病引起的头痛：通常见于儿童患者，为畸形血管破裂出血至脑内或蛛网膜下腔所致。未破裂的动静脉畸形，囊性动脉瘤(除巨大型外)，烟雾病经神经影像学检查证实但无出血者，与头痛、偏头痛或类似偏头痛发作的关系，尚不明确。

(3) 颅内出血：伴发于多种病因（包括创伤性脑实质内出血）的血肿形成的头痛，起病于颅内血肿所致局灶性症状、体征发生后24小时之内。血肿应以适当的检查确认。

(4) 伴缺血性脑卒中的头痛：伴发于脑梗塞的头痛，在起病的时间关系上较难确定。这种头痛通常起病于脑梗塞症状及（或）体征发生时。有的患者可在脑梗塞发病前两周以内，新诉头痛。脑梗塞需经适宜的检查证实，并结合临床所见症状、体征及其进展情况判断起病时间和病程。多数脑梗塞病程的进展期约为48小时，偶有超过者，其后症状趋于稳定。极少有起病两周以后再伴发头痛者。

短暂脑缺血发作（TIA）与头痛的关系更难确定。TIA的症状、体征大多持续仅数十分钟，24小时内完全消失。超过此时限，提示已有血栓栓塞。头痛与TIA同时发生和消失极为罕见。如头痛起病于TIA发病时而迁延不愈，应检查有无脑梗塞或其它病因所致。

(5) 动脉炎和其它颈、椎动脉病变：在这种类型的头痛中，临床医师首先应予重视的是巨细胞性动脉炎，亦称颞动脉炎、Horton病。绝大多数起病于50岁以后。常为一侧或两侧的颞部头痛，程度中等至严重。可伴发多发性肌痛。咀嚼后疼痛加剧，休息缓解，即所谓下颚间歇跛行（Jaw claudication），极具特征性；但并不常见。检查可见头皮动脉（常为颞浅动脉）肿胀，压痛，血沉升高，皮质激素治疗开始后48小时内症状减轻或消失。颞动脉活检可显示有巨细胞性动脉炎改变。

除巨细胞性动脉炎以外，其它颈、椎动脉的器质性病变，如不明病因的动脉炎，颈动脉硬化血栓形成，夹层动脉瘤，动脉壁内出血，纤维肌肉发育不良，动脉延长、扭曲，动脉内膜切除术后等，有时也能引起临床表现相似的一侧或两侧头痛。检查可见累及的动脉有压痛、肿胀、搏动增强或杂音。适当检查显示有动脉病变并与头痛同侧，可能为其病因。

(6) 伴静脉血栓形成头痛：头痛位于受累的颅内静脉窦附近区域或弥散。可能伴有颅内压增高，或神经体征，或癫痫发作。经适当检查可显示静脉或窦闭塞。

(7) 高血压性头痛：轻、中度慢性高血压并不引起头痛。但头痛可伴发于下列剧增或波动的高血压，如某种药物或毒素、嗜铬细胞瘤、恶性高血压、妊娠中毒症等。当证实并去除这一增压因素，经处理血压恢复正常后，头痛应在数天内消失。

(七) 伴发于非血管性颅内疾患的头痛

此类头痛应符合以下诊断标准：①有颅内疾患的症状及/或体征；②经适当的检查证实诊断；③头痛作为一种新的症状或新的头痛类型，其发生与该种颅内疾患在时间上有密切关系。

1. 颅内压增高

(1) 良性颅内压增高：亦被称为假脑瘤，耳源性脑积水。头痛伴发于颅内压增高（200mmH_2O）经腰穿测压或颅内压监护所证实。神经系统检查除视乳头水肿或偶有外展神经麻痹外无所见。神经影像检查未见占位病变和脑室扩大，也无静脉窦血栓形成的可疑迹象。头痛强度和频率与颅内压变化密切相关。其时间差不超过24小时。颅内压正常化以后，头痛应缓解或消失。

(2) 高压性脑积水包括创伤后高压性脑积水：神经影象学检查见脑室扩大，同时颅内压超过200mmH_2O。头痛伴发于颅内压增高时，当其降低或正常化后，头痛缓解或消失，其时间差不超过24小时。正常压力脑积水不能解释头痛。

2. 低颅压　腰穿后头痛可见于腰穿后一周内。头痛发生或恶化于患者采取直立位后15分钟以内，平卧30分钟后头痛缓解或消失。腰穿，开颅手术，头部创伤后发生低颅压头痛如超过两周，应寻找脑脊液瘘。可能漏液中检出有葡萄糖，或腰池注入颜料，同位素而证实。瘘管得到有效治疗后，头痛应在两周内消失。

3. 其他因素　如颅内感染、非感染性炎症、颅内肿瘤占位、鞘内注射后以及其他颅内疾患，均可伴发头痛自在意料之中，关键在于查明病因，以免延误诊断。

（八）伴发于应用或戒断某种物质的头痛

头痛是否由于摄食、饮用、吸入某种物质所致，有时不难确定，如酗酒、CO中毒后导致头痛，为众所周知。有时确定并非易事，如曾有人以随机、双盲法研究摄食巧克力和天门冬胺时，发现头痛发作频率在对照组间几乎相同。一般认为确认头痛与应用某种物质的关系，必需依据随机双盲研究的结果谨慎判断，但在临床工作中则很难做到。此类比较公认的有以下几种：

1. 急性服用某种物质所致头痛　如摄取硝酸盐/亚硝酸盐后一小时内引起的头痛。过去某些食物中含有此种物质所致头痛。摄食味精（谷氨酸钠）过多导致头痛曾被称为中国餐馆综合征，除头痛外还可能伴发胸闷，面部紧张感或潮红，胸、颈或肩部烧灼感，头晕，腹部不适等。CO中毒、酗酒后导致的头痛，无疑属于此类亚型。

2. 慢性应用某种物质所致头痛及其戒断反应　此型头痛发生于经常应用一定量的某种物质达3个月以上，所需最低剂量因人及所应用的物质而异，应予注明。头痛均为慢性，双侧持续性。头痛天数超过每月15天。其确诊有赖于戒断该物质后一个月内头痛消失。最常见而重要的是药物滥用性头痛。患者因患有某型慢性头痛而经常、多量应用止痛药包括麦角胺制剂。其原有的偏头痛或紧张型头痛等服药初期能缓解。以后服药次数和剂量渐增加而疗效日减。如超量用药3个月以上（有的服药达数年），常使原有的头痛加重或转频。服药既无效，戒断更难受，称为药物滥用性或药物逆反性头痛。此种头痛在戒断有关药物初期（48小时内）常变本加厉，坚持戒药以后可渐消除。但原有头痛并不能缓解。酗酒或戒酒，过量饮用浓烈咖啡及其戒断后发生头痛，亦属此类。

（九）全身感染性头痛

颅外某脏器或全身性细菌、病毒、寄生虫等感染的急性期，伴或不伴有败血症、毒血症时，发热、头痛极为常见。其诊断应符合以下标准：

（1）全身感染的症状及/或体征

（2）实验室检查有全身性或局灶性感染证据

（3）虽然原来有头痛史，但有不同于原有类型的头痛，并与感染同时发生

（4）感染经治疗或自然痊愈后一月内头痛消失

全身感染伴有头痛超过一个月以上者应另找原因。

（十）伴发于代谢疾患的头痛

头痛与代谢紊乱的关系甚为复杂。诊断伴发于代谢疾患的头痛，需符合以下标准：

（1）有代谢疾患的症状和体征

（2）特定的代谢疾患应由实验室检查证实

（3）头痛的强度及/或频率应与代谢疾患的变化在一定的时间差内密切相关

（4）头痛在代谢状态正常化以后一周内消失

比较明确的亚型有：

1. 缺氧或低氧　高原性头痛　在突然升高至海拔3000m以上后24小时内发生。常伴有夜间陈-施氏呼吸，或过度呼吸，或有劳累后呼吸困难。氧分压低于9.33kPa（70mmHg）后24小时内发生头痛。慢性缺氧患者的氧分压可持续处于或低于此水平。环境低气压、肺部疾患亦可引起缺氧性头痛。

2. 高碳酸血症　头痛可发生于二氧化碳分压高于6.67kPa（50mmHg）以上，可不伴有或伴有缺氧。后者称为混合性缺氧和高碳酸血症。

3. 其它　如低血糖症、透析后等。其代谢紊乱调整正常后，头痛应消失或可防止。贫血、低血压、心脏病、饥饿或禁食、血浆置换术是否会引起此种亚型的头痛，尚无定论。

（十一）伴发于颅骨，颈，眼，耳，鼻，鼻窦，牙，口腔或其它头部器官疾患的头痛

许多头面部结构和器官疾患可能引起头痛，面痛或神经痛。本类型仅列举头部器官疾患引起的头痛。有的疾患并非头痛的直接病因，诊断应符合以下标准：

（1）临床及（或）实验室检查确诊有头颈部结构或器官疾患（应明确指明）。

（2）头痛局限于患病结构并放射至周围区域或头的较远部位。

（3）原发疾患经矫治或自发缓解后一个月内头痛应消失。否则应另找原因。

1. 颅骨　大多数颅骨疾患如先天畸形、骨折、肿瘤、转移癌通常并不伴发头痛。但骨髓炎、多发骨髓瘤、Paget病和骨嗜酸性肉芽肿等均可有明显头痛。

2. 颈　颈椎疾患引起的头痛位于颈枕部，但可投射至前额、眶、颞、头顶或耳区。特殊的颈部活动或姿位可引发或加重其疼痛。至少有一种以上下列检查所见：颈部被动运动时有阻抗或受限，颈部肌肉有异常压痛，颈椎X线检查至少有一种以上的下列异常发现：过屈/过伸位活动异常，姿位异常，骨折，畸形，骨瘤，类风湿关节炎或其他明确病变，但不包括一般的颈椎骨质增生或骨软骨病。

3. 咽后肌腱炎 后颈部疼痛放射至后头整个头部，疼痛为持续性，非搏动性。常在3周内进展达高峰，一侧或双侧头痛在头部后仰时明显加重。成人颈椎$_{1\sim4}$水平的椎前软组织在X线检查测量时超过7mm。颈椎$_{1\sim3}$横突有明显压痛。颈椎CT可发现椎前组织中有薄层钙化。经非甾体抗炎镇痛治疗多能在两周内缓解。

4. 眼 眼病引起的头痛，最常见於急性青光眼。疼痛位于眼后部或其上部，有搏动感及恶心、呕吐，易与偏头痛相混淆。在可疑诊断时，必须以眼压计测定眼压，及时检查处理。

屈光不正如远视、散光、老花和多种斜视（双眼视轴不平行），未经矫治或配戴眼镜不合适，都有可能引起头痛。表现为轻、中度持续头痛，位于前额和眼部。用视力过劳过久时，头痛发生或加重。视物由近及远或反之，会聚困难，视物模糊或呈复视。遮闭一眼则症状减轻或缓解（斜视）。休息或睡眠后头痛减轻或消失。屈光不正和斜视极为多见，虽能引起头痛，但其重要性往往被估计过高，确诊需慎重。

5. 耳 中耳疾患通常引起神经痛性疼痛（参见下文），如表现重度、持续头痛，应警惕其为耳源性颅内并发症（脑膜炎、静脉窦炎、脑脓肿等），常伴有颅内压增高和（或）神经定位征。

6. 鼻和鼻窦 头痛伴发于急性鼻窦炎症，诊断不难。除头痛与急性炎症同时发生外，有鼻窦炎、脓性鼻涕，透光试验、X线鼻窦摄片、CT或MRI均有助于确诊。急性鼻窦炎经处理缓解，头痛亦即消失。其他鼻部疾患如鼻中隔缺陷，鼻甲增厚，鼻窦粘膜萎缩虽可能伴发头痛，但不能肯定为头痛的病因。慢性鼻窦性头痛，常在上午8～9时后出现，持续至下午或傍晚，逐步减轻，感冒后加重。多数患者X片检查可见鼻窦区慢性炎症证据。但头痛常因不能彻底抗炎而迁延。

7. 牙、下颌及其有关结构 牙病多表现为局部或面部疼痛，但亦可能牵涉至头部引起头痛。颞颌关节病或关节功能紊乱伴发头痛相当常见，但往往不能查出明确的器质性病变。只能根据以下特点予以诊断。此种疼痛可由下颌活动或咀嚼而引发，该关节活动受限并伴有响声，关节囊有压痛，疼痛局限于关节区或向颞部放射。如能以X线检查关节病变，有助于明确诊断。常与肌收缩性紧张型头痛并存。

（十二）颅神经疼痛

传导头颅和高颈部痛觉的神经有：三叉、面、舌咽、迷走神经和颈椎$_{2\sim3}$神经根。这些神经干、节和感觉支，由于其本身的炎症，髓鞘脱失，缺血梗塞，或受邻近结构病变的压迫、牵拉，例如肿瘤、动脉瘤、颅骨骨髓炎等，可引起两种类型的头面部疼痛。一类是抽搐性、短暂、闪电样疼痛，例如三叉神经痛、舌咽神经痛，以其疼痛特征、投射部位（多为面、咽、耳道等），与头痛不难区别，另在有关章节叙述。另一类为持续性或阵发间歇性疼痛，投射区如在眼眶及眉、发际以上，则被称为头痛。

由于具体病原不同，各种疼痛或头痛的临床表现也有异。如球后视神经炎多为一侧视神经脱髓鞘病变，常在患侧出现眼后和头痛，伴有该侧视力障碍如中央旁暗点甚至单眼盲。而且，头痛可在视力障碍前数小时、数日发生于患侧，但一般不早于四周。糖尿病性颅神经缺血梗死，头痛突发于颅神经梗死一侧，多为动眼神经，需与伴发于动脉瘤的头痛鉴别。前者早有糖尿病存在，可有糖尿病视网膜病变，瞳孔少有异常变化；后者可伴蛛网膜下腔出血，并可经脑血管造影检见动脉瘤。三叉神经眼支带状疱疹可先出现患侧前额头痛，随后出现该支神经支配区疱疹皮损，可伴有Ⅲ，Ⅳ，Ⅵ颅神经麻痹。疱疹出现后，鉴别不难。但疼痛可持续存在至疱疹消退以后，在老年人甚至可长达半年以上，需与其它类型头痛及Tolosa-Hunt综合征鉴别。如确由疱疹所致，称为慢性疱疹后神经痛。Tolosa-Hunt综合征为病因未明的海绵窦、眶上裂或眶内病损所致，表现为阵发的眼眶、前额部疼痛，患侧常伴Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ或其某一、二支的疼痛。疼痛可同时或早于该颅神经麻痹征出现之前，但通常不超过两周。疼痛在应用皮质激素治疗开始后72小时内缓解。行经眶静脉造影术时，半数以上患者可呈现上眼静脉闭塞，海绵窦充盈不良，或静脉侧支循环等所见。神经影像检查必要时作脑血管造影，不能发现其它致病原因。临床上相当常见的枕神经痛，系指枕大、枕小神经支配区内穿刺样疼痛或阵发性加重与缓解的后枕部为主的疼痛。伴有该区感觉减退、异常和神经干压痛。局部封闭枕神经可使疼痛暂时缓解。需与C_2神经根受压的各种病损如环枢关节病变、脱位等鉴别。后者常发生或加重于突然转颈、头后仰时，并投射至后枕部。适当的X线检查常可发现关节的病损。

（十三）未能分类的头痛

除上述各类型头痛外，临床上仍可见到一些头痛患者，其头痛疾患不能归入上述任何一类或几

类，只能称为未能分类的头痛。

四、头痛患者的检查诊断程序

头痛纯属主观症状，其本身并无任何标志可供客观检测。检查依赖全面而确切的病史，其它临床和实验室检查方法只能用于确认或排除其可能病因。

（一）病史采集

采到确切可靠的头痛病史，并非易事。有的病程漫长，记忆不全。有时患者对医学术语并不完全理解，如偏头痛者对何谓前驱症状何谓先兆常不能正确区分。有的就诊环境和时间不尽宽松和充裕，患者不能畅所欲言。有的紧张焦虑内容涉及难言之隐，有的讳疾忌医，有的罗嗦赘述，回答不了医师需要重点了解的实情。特别要注意的是有的患者患有不只一种类型的头痛和病因。原有慢性头痛，近来出现新的头痛类型而另有病因。总之，有些头痛病史不是一、两次询问所能采集完整。对病情疑难，复杂者和对重点问题问不清楚，回答不确切时，有人建议采用“前瞻性病史采集”予以弥补，即让患者记下说不清楚的问题，在今后头痛发作或加重时，仔细体验。必要时作出记录或头痛日记，在复诊时补充叙述。对每一个患者的不论那一种类型的头痛，都应问清以下重点内容：

1. 起病年龄　对某种或有几种类型头痛的患者，应问清其不同类型起病的确切年、月和当时年龄，分别描述记录。所谓起病，有以下不同形式和含义。头痛可为首发、突起的急性起病，多有明确的发病时日，患者记忆犹新，诉述明确。有些头痛起病于某些症状或体征出现以后，作为一种新的症状转而成为主诉。患者对其他非疼痛但并非不重要的症状，往往忽视，不加追问则略而不谈。有的头痛起病隐袭，迁延持续，何时起病患者已回忆不清，随意估计，很难问清其确切的起病年龄。更要注意的是患者原有头痛，现以头痛加重或与以前不同而就医。对这种头痛类型的演变，或疑有其它病因时，必须问清其变化的起始时间和当时情况，不可混为一谈。对不确切的回答，记录时应加引号，待后修正，补充，或加以确认和改写，去伪存真。

2. 伴随症状　问清起病情况、时间的时候，要兼顾问清与头痛同时发生或在时间上密切相关的其它症状，如有无恶心/呕吐、畏光畏声，有无前驱症状或先兆如视觉障碍、肢体无力、发麻、以及发热、关节酸痛等其他系统或全身性疾患的症状。

3. 时间过程　简称时程。包括：自有头痛疾患以来的病期和头痛时相（temperal profile）。这是区别头痛类型和检索病因的重要参考，必须仔细问清。急性头痛的病期约为数天至数周。病期超过半年以上为慢性头痛，1～6个月之间可称为亚急性头痛。时相分为：①发作性者，每次头痛起止时间为数小时或更短，长者可达72小时。头痛发作停止后称为间歇期，可长可短。间歇期患者恢复正常活动而与常人无异。头痛发作超过三天以后才减轻或缓解，但不能完全恢复正常活动或工作。②经过或短或长的间歇期头痛又趋加重者称为阵发性。③间歇期基本正常，时隔不久（通常不超过一个月）又有头痛发作或阵发，称为复发性或周期性。头痛常于每月或每年某季节，呈规律性复发者称为周期性。④有的头痛几乎天天存在、时轻时重，经年累月，无休无止者则为持续性。⑤有的亚急性头痛持续不到半年而呈进行性加重，或伴有恶心/呕吐，视力障碍，肢体无力，抽搐等神经症状、体征，应引起警惕，认真追查有否颅内或某种器质性病因的存在或发展。最好能教会患者记录头痛天数。可利用年历卡圈出头痛的日期，以便累计出每月和每年的头痛天数。慢性持续性头痛的每月头痛天数常超过15天，每年超过180天。发作性、阵发性或复发性头痛的每月和每年头痛天数，悬殊很大，但累计总天数，不应超过上述。尽可能记录和计算头痛天数，不仅有助于区别头痛类型，对判断病情的演变和疗效也有重要参考意义。

4. 头痛部位和性质　头痛部位不一定提示病损所在，并无定位意义。但疼痛刺激经三叉神经传导或与其有关时，多反映为一侧或双侧前头部、眶、眼后部痛。经后组颅神经如舌咽、迷走和颈椎$_{2\sim3}$神经根传导者多为后头部、枕大孔区及颈项部痛。除枕神经痛这种神经干性疼痛外，偏侧的后头痛很少见。头痛部位与头痛类型有一定关系。如偏头痛多见于一侧或两颞部痛，或左、右交替发作。紧张型头痛多弥散于双侧额颞、前额或全部头颅。丛集性头痛几乎都表现为固定一侧的眶周和前额剧痛。巨细胞动脉炎常见累及一侧颞部的搏动性痛而曾被称为颞动脉炎。头痛性质常被描述为搏动性（与血管扩张、搏动增强相关）或穿凿样、刺痛、闪电样，或为钝痛、胀痛、紧箍感、重压感如戴头盔等。可根据患者的体验，具体描述。

5. 疼痛程度或严重度　没有客观的定量指标。判断头痛程度或严重度通常分为以下四级：(1) 轻度：患者感觉头痛，但不影响饮食和工作（不上班者指从事家务或日常活动，下同），不需要服药或

病休；(2) 中度：头痛影响饮食和工作，尚能坚持上班，常需服药处理，不需病休；(3) 重度：不能如常饮食和工作，需服药处理，需离岗病休；(4) 剧重：不能进食，或影响饮食与睡眠，或卧床不起。必需服药或处理无效，甚至紧急就医。

6. 头痛频率　凡有明确的间歇期而反复发病的头痛疾患，常表现有头痛频率。频率疏密不同且可演变。可自发地或因治疗是否得当而增减。这是区分头痛类型，病情进退和疗效判断的重要依据。在某些类型的头痛中被列为诊断标准之一。偏头痛发作常为每周一次至每月一、二次。丛集性头痛发病期约为隔日一次至每日 8 次。有一种称为慢性发作性偏侧头痛者，每次发作 2～45 分钟，每日达五次以上，甚至有高达 30 次/24 小时者。紧张型头痛如间歇期不明确，则无频率可言。但有一种阵发的紧张型头痛，每次持续 30 分钟至 7 天。全年累计头痛天数少于 180 天，每月少于 15 天，称为阵发性紧张型头痛，亦表现有频率。头痛频率的变化，提示某型头痛病情轻重的演变，或有其它原因与类型的头痛附加或介入，或为药物滥用所致。对此必需仔细问清。问不清楚时，应指导患者记录发病期，间歇期和累计头痛天数，作“前瞻性”病史采集，务求明确了解其发病频率和演变情况。这一点非常重要。否则头痛的诊断难免有误。

7. 诱发、加重或减轻头痛的因素　如过劳、焦虑、委屈，气候或季节变化，酗酒或摄食某种特殊的食物或药物，均可能诱发头痛。应了解头痛与睡眠、上班、休息日、月经期等周期性活动或生理变化的关系；有无某种加重头痛的因素如登楼梯、低头、迸气、咳嗽、性活动等；如何可使头痛减轻，如避光、避声、静卧，或采取某种特定的头位、体位。

8. 服药史　特别是某种单一或复方的止痛药、和麦角胺制剂。如有的患者发现某种药物对其有效而常服，以后渐增剂量和次数，甚至天天服用，反而加重头痛或改变原有类型，停服该药又增加各种不适症状。这一点，对每个慢性头痛患者都必需问清，并评估其影响。

综上所述，采集头痛病史可用三种方法，互相补充，旨在问清上述八项重点内容。对成人可先直接采集，让患者自诉病情。对儿童可由陪诊者介绍病情，间接采集，然后尽可能询问患儿补充说明其体验。目的是要问清上述八项重点内容即起病年龄，伴随症状，时间过程，部位和性质，严重程度，发病频率，诱发、加重和减轻头痛的因素和服药史。对所有回答不清的问题，要请患者和陪诊者(亲属配偶)记下，待有头痛复发时，注意体验，记录补充，即所谓病情日记，可使病史更为完整、可靠。这也是正确诊断头痛类型、病因的基础和关键所在。

(二) 临床检查

检查头痛患者包括临床体格检查和实验室检查。首先应重视临床检查，观察。可结合病史采集，顺序进行。

1. 意识、言语和精神状态　通过直接采集病史，了解其意识是否清晰，言语有无障碍，智能是否健全，文化程度如何(这与叙述病情回答问题确切与否有密切关系)，有无焦虑、烦躁、抑郁，常需陪诊者间接提供。

2. 注意观察患者是否面带病容，表情痛苦，虚弱衰竭，保持某种特殊的头位，体位。

3. 一般检查头颅外形，颅骨，颈项肌肉和头皮神经压痛点，关节压痛，体温，血压。

4. 有无脑膜刺激，颅内压增高征如恶心、呕吐、项强、阳性克尼格征，眼底视网膜、乳头异常变化。

5. 检查颅神经，重点观察瞳孔变化，眼球和面肌运动，发音，吞咽，舌肌运动，角膜和面部感觉。

6. 肢体肌力和共济运动、举臂、握拳、指鼻、抬腿、屈膝和足，跟膝胫试验，二头肌、膝、踝反射，霍夫曼、巴彬斯基等锥体束征，感觉，步态。

7. 心、血管听诊，杂音，紫绀，脉律，下肢水肿。

8. 呼吸，肺和腹部体征。重点体格检查，参考病史进行。

(三) 诊断程序

根据病史和临床检查所获得的资料，首先要判断头痛患者有无以下危险信号：

1. 突发的急性严重头痛，或与原有的慢性复发性头痛迥然不同。

2. 进行性恶化的亚急性头痛。病程在半年以内波动加重，进展恶化。

3. 头痛发生或加重于迸气、出力、咳喘、性交等耗力活动以后。

4. 头痛初发于 50 岁以上的中年人。

5. 头痛时或间歇期仍可检出阳性体征。

如有任何一项及多项的头痛危险信号时，应怀疑患者可能有前述头痛新分类中器质性头痛病因。应进一步选用适当的实验室检查，如神经影象学检查，以证实或排除有关的病变。

器质性或有结构性病损可查出头痛病因，又可

概分为颅内和颅外疾患两大组：

颅内疾患 包括颅脑创伤、脑血管疾患和颅内非血管性疾患三类，应用详细神经系统检查，辅以头颅X线摄片、神经影像学（CT、MRI、脑血管造影）和腰椎穿刺检查脑脊液等，通常均可确诊病损或予以排除。

颅外疾患 又分为全身性或其他器官疾患和头部器官疾患：全身性疾患涉及病因范围较广，包括：中毒及药物的滥用和戒断反应，代谢障碍和感染性疾患，常需进行内科的诊察和采用有关的实验室检查，方能确诊。头部器官疾患，涉及眼、耳、鼻、喉、口腔等专科，常需经有关专科会诊，进行适当的实验室检查，以求明确病因。

临床所见以头痛为主诉，呈慢性复发病程，而无头痛危险信号者，绝大多数为偏头痛、紧张型头痛、丛集性头痛和各种与器质性或结构性病损无关的头痛，现有实验室检查不能检见其病因或诊断标志。此类头痛的诊断仍有赖于公认的诊断标准和排除各种器质性病因。

（汪无级）

第三节 胸 痛

胸痛（chest pain）是临床上常见的症状。其临床意义可大可小，有时起源于局部轻微损害，无关重要，但如由于内脏疾病所致，则往往有重要意义。须注意者，胸痛的剧烈程度不一定和病情轻重相一致。各种化学因素或/及物理因素刺激肋间神经感觉纤维、脊髓后根传入纤维、支配心脏及主动脉的感觉纤维、支配气管与支气管及食管的迷走神经感觉纤维，或膈神经的感觉纤维等，均可引起胸痛。此外，有时某一内脏与体表某一部位同受某些脊神经后根的传入神经支配时，则来自内脏的痛觉冲动到达大脑皮层后，除可产生局部疼痛外，还可出现相应体表的疼痛感觉，这称为放射性疼痛。例如心绞痛时除出现胸骨后或心前区疼痛外，还放射到左肩及左臂内侧。炎症、肌肉缺氧、内脏膨胀、机械压迫、异物刺激、化学刺激、外伤以及肿瘤等原因均可引起胸痛。根据疼痛的起源，可将胸痛区分为五大类（表2-2-1）进行讨论。

表2-2-1 胸痛疾病的分类

一、胸壁病变	7.急性白血病	(3)肺动脉瘤
(一)皮肤及皮下组织病变	8.嗜酸性肉芽肿	7.心脏神经官能症
1.急性皮炎、皮下蜂窝织炎	9.外伤	(二)呼吸系统疾病
2.带状疱疹	二、胸腔脏器疾病	1.胸膜疾病
3.胸骨前水肿	(一)心血管系统疾病	(1)胸膜炎
4.痛性肥胖症	1.冠状动脉与心肌疾病	(2)胸膜肿瘤
5.硬皮病	(1)心绞痛	(3)自发性气胸、血胸、血气胸
(二)神经系统病变	(2)急性心肌梗死	2.气管及支气管疾病
1.肋间神经炎	(3)冠状动脉瘤	(1)支气管炎
2.肋间神经肿瘤	(4)梗阻型原发性心肌病	(2)支气管癌(原发性肺癌)
3.神经根痛	2.心瓣膜病	3.肺部疾病
4.胸段脊髓压迫症	(1)二尖瓣膜病	(三)食管疾病
5.多发性硬化	(2)二尖瓣脱垂综合征	(四)胸腺疾病
(三)肌肉病变	(3)主动脉瓣膜病	(五)纵隔疾病
1.外伤	3.急性心包炎	1.纵隔炎
2.肌炎及皮肌炎	4.先天性心血管病	2.纵隔肿瘤
3.流行性胸痛	5.胸主动脉瘤	3.纵隔气肿
(四)骨骼及关节病变	(1)主动脉瘤	三、肩关节及其周围组织疾病
1.强直性脊椎炎	(2)主动脉窦动脉瘤	四、腹部脏器疾病
2.颈椎病	(3)主动脉夹层瘤	五、其他原因
3.结核性胸椎炎	6.肺动脉疾病	(一)过度换气综合征
4.化脓性骨髓炎	(1)肺栓塞与肺梗塞	(二)痛风
5.非化脓性肋软骨炎	(2)肺动脉高压症	(三)胸廓出口综合征
6.骨肿瘤		

一、胸痛的诊断

【病史】

(一)疼痛部位

很多疾病引起的胸痛常有一定部位。例如胸壁疾病所致的胸痛常固定于病变部位,且局部多有明显压痛;胸膜炎所致的胸痛,在胸廓呼吸扩张度较大的部位,如胸侧部较明显;心绞痛常在胸骨后方或心前区,且可放射至左肩及左臂内侧;纵隔或食管疾病所致的疼痛常在胸骨后。

(二)疼痛性质

胸痛的程度可自剧烈的疼痛至轻微的隐痛。疼痛性质也多种多样:肋间神经痛呈阵发性灼痛和刺痛;肌痛呈酸痛;骨痛呈酸痛或锥痛;心绞痛常呈压榨样痛并伴有压迫感或窒息感;主动脉瘤侵蚀胸壁时呈锥痛;膈疝呈灼痛或膨胀感;原发性肺癌可有极难受的胸部闷痛。

(三)疼痛时间及影响疼痛的因素

胸痛可呈阵发性或持续性。心绞痛常于用力或精神紧张时诱发,呈阵发性,一般1～5分钟即止。心肌梗塞常呈持续性剧痛。心脏神经官能症所致的胸痛则常因运动而减轻。纤维素性胸膜炎的胸痛常于咳嗽或深吸气时加剧,停止胸廓运动则缓解。胸壁疾病所致的疼痛常于局部压迫或胸廓活动时加剧,局部麻醉后痛即缓解。食管疾病的疼痛常在吞咽食物时发作或加剧。脊神经后根疾病所致的疼痛则于转身时加剧。

(四)疼痛的伴随症状

气管、支气管疾病所致胸痛常伴有咳嗽;食管疾病所致胸痛常伴有吞咽困难;肺梗塞、原发性肺癌的胸痛常伴有小量咯血。

(五)其他有关病史

肺梗塞常有心脏病或最近的手术史等。心绞痛与心肌梗死常有高血压或/及冠状动脉粥样硬化病史。

【体格检查、实验室检查与器械检查】

胸壁外伤、炎症、肿瘤等疾病往往经视诊及触诊已可确诊。对于内脏疾病所致的疼痛,除作详细体格检查及一般化验检查外,必要时还需借助X线透视或摄片、心电图描记、B型超声或CT、MRI等检查,以协助诊断。

二、引起胸痛的疾病

(一)胸壁病变

胸壁疾病所致的胸痛,其共同特点是:①胸痛常固定于病变所在的部位,患部常有明显的压痛;②胸廓活动时(如深呼吸、咳嗽、举臂等),可刺激病变的部位而使胸痛加剧。

1. 皮肤及皮下组织病变

(1)急性皮炎、皮下蜂窝织炎:皮肤或/及皮下组织急性炎症时,局部有红、肿、热、痛及压痛。

(2)带状疱疹:带状疱疹是一种病毒性疾病,常骤然发生。最常见的肋间带状疱疹,可引起剧烈的胸痛。此外,腹背部、四肢及颜面等处均可罹患。疱疹出现前,多数病人感觉沿发生疱疹的神经径路部位有剧烈的神经痛,常被误诊为神经痛(如肋间神经痛、三叉神经痛等)。病人起病时可先有轻度全身性症状,突然于皮肤上出现多数丘疹,不久变为小水疱,内容水样澄清,周围绕以炎症性红晕。小水疱簇集成群,但疏散排列,甚少融合,常发生于身体的一侧,沿皮肤神经分布,不越过中线,或仅累及对侧皮肤的小部分。患部皮肤异常敏感,并伴有所属淋巴结肿痛与神经痛。病程中常有多处的新水疱群分批出现,且沿罹患皮肤神经继续发展,因而新旧水疱并存,排列成带状。小水疱经数天之后,被膜逐渐松弛内容可呈脓样浑浊,最后干燥结痂。病程约2～4周,愈合后一般不遗留疤痕。一次罹患之后可获得免疫,甚少再发。

(3)胸骨前水肿:胸骨前水肿偶尔可发生局部疼痛,引起疼痛的原因是淋巴管阻塞。

(4)痛性肥胖症(adipositas dolorosa):本病又名Dercum病,临床上罕见,病因未明,主要临床表现为皮下出现多数性痛性脂肪结节。病人大都为绝经期妇女。当皮下脂肪结节出现与增大时,则有疼痛及麻木、衰弱、出汗减少与感情淡漠等神经精神症状。疼痛呈刺痛性,如枪击样、刀刺样,最常位于胸部与臂部,也可发生于身体其他部位,但颜面常少累及。

(5)硬皮病:硬皮病侵犯胸壁皮肤、食管等均可引起胸痛(胸骨后烧灼痛)。

2. 神经系统病变

(1)肋间神经炎:病毒感染、毒素、机械损伤等原因都可引起肋间神经炎而导致胸痛,其性质为刺痛或灼痛,并沿肋间神经分布。局部有压痛,以脊椎旁、腋中线及胸骨旁较显著。

(2)肋间神经肿瘤:良性或恶性肋间神经肿瘤均可引起肋间神经痛,常较剧烈,且呈持续性,局部检查可发现肿瘤存在。

(3)神经根痛:感染、中毒、赘生骨的压迫(如类风湿性脊椎炎)、神经根受牵拉(如早期椎间盘肿胀使脊神经穿出椎间孔时张力增加)等原因均可引起

神经根痛，常呈刺痛性质，可放射至肩部、侧胸及前胸。

(4)胸段脊髓压迫症：由于胸椎或胸段脊髓本身的炎症、肿瘤、外伤及先天性异常(如脊髓血管畸形)等原因压迫胸段脊髓及神经根，均可引起胸部肋间神经痛。常见的疾病有脊椎结核、脊髓硬脊膜外脓肿、脊髓和椎管内肿瘤等。

(5)多发性硬化：多发性硬化少见，此病可引起胸痛。

3. 肌肉病变

(1)外伤：胸部肌肉损伤可引起疼痛，程度由轻微的隐痛至剧痛不等。

(2)肌炎及皮肌炎：肌炎及皮肌炎均可引起胸肌痛，常于运动或咳嗽时加剧。

(3)流行性胸痛(Bornholm 病)：本病是由于 B 组 C 病毒感染所致，常呈流行性发病，遍及世界各地，四季均可发生，尤以夏秋为多。胃肠道为主要感染途径，但飞沫感染也能为一种直接传播方式。各年龄均可罹患，但儿童与青壮年罹患较多。国内也曾有散发的流行性胸痛病例发现，但未有病毒学检查证实。突然发生的胸、腹部肌痛是本病最突出的症状。疼痛轻重不一，严重者呈尖锐痛、烧灼痛、压榨痛、痉挛痛、刀割痛等乃至从未遭受过的剧痛。咳嗽、啼哭、翻身等动作也使之加剧。严重的成人病例，有时不得不用吗啡以止痛。胸痛严重时病人可有“气透不过来”的感觉。肌痛可出现于胸、腹、颈、四肢、肩、腰等部，而以胸痛与腹痛最为剧烈。另一特点是肌痛的迁徙性，可从任何部位最后迁徙至膈肌。腹肌疼痛为儿童的突出症状，且多伴有恶心与呕吐；成人则以下胸部与腹部疼痛为主。罹患肌肉有压痛，腹部压痛往往表浅，说明病变在腹肌而非内脏。病人多以高热起病，可伴有寒战，呈间歇型热，可达 39°～40℃。通常发热数小时后方出现肌痛。肌痛消失后体温多恢复正常，热程平均 3～4 天。少数病例体温正常或有微热。其他症状为头痛、全身不适、咽痛、咳嗽、呼吸困难、食欲不振、恶心、呕吐、便秘或腹泻等。眼痛或眼球痛罕见。体检可发现唇疱疹、淋巴结肿大，颊粘膜出血点、咽充血、腱反射减退等。肝、脾肿大较少见。血液学检查一般在正常范围，有时血细胞增多或减少，相对性淋巴细胞增多，偶尔单核细胞增多，或出现不典型淋巴细胞。血沉多属正常，或轻度加快。并发症不多见，可有睾丸炎、胸膜炎、无菌性脑膜炎、心包炎、视神经炎等。预后良好。

4. 骨骼及关节病变

(1)强直性脊椎炎：本病如病变累及胸椎，可引起剧烈的肋间神经痛，其原因乃由于脊神经根受压所致。疼痛往往表现为束带样胸痛，有时误诊为胸膜炎或肋间神经痛。此外，本病也可侵犯胸骨柄体连接处(关节)，而出现胸骨柄关节疼痛和压痛。胸痛呈间歇性或持续性，深呼吸、咳嗽、打喷嚏和打呵欠时加剧。X 线表现为罹患胸椎竹节样影像改变。

(2)颈椎病：本病有时可引起心前区痛，与心绞痛相似，称颈椎病性类冠心综合征或颈源假性心绞痛。疼痛是由于颈脊神经后根受刺激所致。颈源假性心绞痛一般不伴有冠状动脉供血不足，无缺血的心电图改变，疼痛持续十几分钟至几小时，用硝酸甘油治疗无效。X 线平片呈下颈椎骨质增生、椎间隙变窄等改变，可与真性心绞痛相区别。

(3)结核性胸椎炎：结核性胸椎炎的局部体征较放射性胸痛更为显著。确认须靠 X 线检查。

(4)化脓性骨髓炎：急性化脓性骨髓炎常由于外伤感染或败血症所引起，可侵犯胸骨、肋骨与脊椎骨。病人除有恶寒或寒战、高热、明显的白细胞增多与中性核左移等脓毒血症征象外，由于骨膜反应而局部有明显疼痛与压痛，患部皮肤可有充血与水肿，血培养可发现病原菌。

(5)非化脓性肋软骨炎：非化脓性肋软骨炎又称泰齐(Tietze)病，是较常见的胸部疾病，其原因尚待阐明。病理和特征是胸骨旁肋软骨非化脓性疼痛性肿胀，吸收缓慢，多侵犯第一、二肋软骨，常为一侧性。起病大多突然，病人常有微热，初为胸痛，数天后受累的肋软骨隆起，并有剧烈疼痛，咳嗽、深呼吸以及病侧上肢活动时可使疼痛加剧，但局部皮肤绝无红肿。胸部 X 线检查一般无异常发现。疼痛经三、四周后逐渐消失，但肋软骨肿胀持续时间不一，可达 10 个月甚至数年。本病可单独发生或并发慢性肺部疾病。残留的肋软骨肿胀，可因呼吸道感染而再发，并重现疼痛。

(6)骨肿瘤：原发性及继发性骨肿瘤破坏骨质及骨膜，可引起疼痛、局部压痛及病理性骨折，X 线检查对诊断有很大帮助。多发性骨髓瘤常侵犯肋骨、胸骨、锁骨、脊椎等多个骨骼而引起疼痛，并可引起病理性骨折。

(7)急性白血病：急性白血病时胸骨多有压痛，这是由于病理性白细胞浸润胸骨所致。

(8)嗜酸性肉芽肿：嗜酸性肉芽肿的病变好发于肋骨及其他扁平骨，引起胸痛及病骨肿胀。

(9)外伤：外伤如累及骨膜，可引起局部疼痛；若发生骨折，则在胸廓运动时，由于骨折两端互相磨

擦，可使疼痛加剧。根据受伤历史、体检及 X 线检查，一般即可诊断。

（二）胸腔脏器疾病

1. 心血管系统疾病　心血管系统疾病伴有胸痛者，以心绞痛、心肌梗塞、心包炎以及心肌炎最常见。由其引起的胸痛的共同特点是：①多位于胸骨后或心前区，少数在剑突下，并可向左肩放射；②常因体力活动而诱发或加剧，休息后可好转或停止。

（1）冠状动脉与心肌疾病

1）心绞痛：心绞痛是由于冠状动脉供血不足，心肌发生暂时性缺血及缺氧，致心肌内代谢产物积聚过多或产生不正常的代谢产物，刺激心脏内的感觉纤维，反射到大脑皮层而产生的疼痛感觉，同时可伴有放射性疼痛。本病男性罹患多于女性，常发生于 40～50 岁以上。

疼痛部位以胸骨后最常见（占 50%～75%），也可见于心前区，少数在剑突下。疼痛常放射至双肩（尤其是左肩）和左臂内侧，也可放射至胸背部、颈、咽部、下颌部、舌头、鼻、耳垂、乳突等部位。部分病人疼痛可局限于左上肢或颈部，并可向胸骨后放射。疼痛的程度不一，可由轻度的压迫感至剧烈的绞痛。典型者疼痛开始时常较轻，以后迅即变为剧痛，并多伴有压迫感或窒息感，有时有濒死感或恐惧感，致使病人立即停止任何活动。多数病人疼痛约持续 1～5 分钟（90%的病人在 1～30 分钟以内），经休息后，除去诱因或舌下含硝酸甘油片后常迅速缓解。典型病例疼痛加重时间多较长，而缓解较迅速。最常见的疼痛诱因为体力活动、情绪激动、饱餐后以及寒冷刺激，少数为心动过速、吸烟、低血糖状态等。部分病人疼痛可于睡眠时发作，起床活动后反好转，这可能由于睡眠时迷走神经兴奋性增高引起冠状动脉收缩，以及睡眠时静脉回流较多，使心脏负担加重所致。

病人除疼痛外，常无其他明显症状及体征，或只有引起心绞痛的原发病的病征。有时患者有心肌缺血的客观证据，但并无心绞痛或其他有关症状，这种情况称之为“无症状性心肌缺血”。其发病机理尚不完全清楚，可能与心肌缺血程度较轻、左心室功能受损不严重，心绞痛警报系统病损以及痛阈值增加等因素有关。

临床上大多数病人呈现典型心绞痛表现，这往往提示系较轻度的弥散性心肌缺血所致。变异型心绞痛往往由于某部分心肌严重缺血所致。两者的鉴别详见表 2-2-2。

根据 WHO 的心绞痛分型，临床上将其分为劳力型心绞痛和自发性心绞痛，前者再分为初发劳力型、稳定劳力型、恶化劳力型三种，将 ST 段抬高的心绞痛称之为“变异型心绞痛”。初发劳力型心绞痛、恶化劳力型心绞痛以及新近发生或近期内加重的自发型或变异型心绞痛均归于“不稳定性心绞痛”，它是介于稳定性心绞痛和急性心肌梗塞之间的一种临床状态。

心绞痛的诊断主要根据病人的典型临床表现以及过去的同样发作史，发作时作心电图描记也有助于诊断。心绞痛时心电图的改变是：典型者可出现 S-T 段下降或/及 T 波倒置，变异型者可出现 S-T 段上升，两者的心电图鉴别见表 2-2-3。但心电图正常时不能除外心绞痛的诊断。

硝酸甘油诊断性试验　有人曾给冠状动脉疾病病人舌下含硝酸甘油片（一般用 0.3mg 或 0.4mg 片剂，疼痛延迟缓解或无反应者往往用 1 片以上），疼痛于 3 分钟内完全缓解者占 76%，于 4～15 分钟缓解者占 16%，无作用者占 8%；而非心脏病组，3 分钟内缓解者仅占 19%，5 分钟以上缓解者占 43%，无作用者占 38%。因此认为于用药后 3 分钟内能缓解胸痛者，大多数为冠状动脉疾病，只少数严重病人疼痛延迟缓解或无反应，故此试验有

表 2-2-2　典型心绞痛与变异型心绞痛的临床鉴别

	典型心绞痛	变异型心绞痛
诱发因素	常于体力活动或情绪激动时诱发	发作与体力活动或情绪激动无关
程度与持续时间	疼痛较轻、持续时间较短	疼痛较剧，持续时间较长
发作的周期性	疼痛发作不恒定，不呈周期性	疼痛多有明显的周期性，每日定时发作
加剧与缓解的情况	一般疼痛加剧时间较长而缓解较迅速	疼痛加剧时间与缓解时间常呈正比例
与休息的关系	发作后经休息即自行缓解	休息不能缓解疼痛的发作
与心肌梗死的关系	心肌梗死后心绞痛多持续发生	心肌梗死后心绞痛多消失
伴随的心律失常	发作时很少伴有心律失常	约半数病人在发作时伴有心律失常，如室性期前收缩、心房纤颤等
诊断	易于作出临床诊断	常需长期仔细观察方能正确诊断

表 2-2-3 典型与变异型心绞痛发作时心电图鉴别要点

	典型心绞痛	变异型心绞痛
ST 段改变	各导联 ST 段普遍下降，且对应的导联中 ST 段无升高	部分导联 ST 段升高，对应的导联 ST 段下降
假好转的改变（指 ST 段原来下降者，升回等电线，原来为倒置的 T 波变为直立）	如原来心电图不正常，发作时无假好转的改变	如原来心电图不正常，发作时偶呈假好转的改变
QRS 波群	一般无改变	往往呈短暂的 R 波增高、变宽
运动试验	较易出现阳性结果	很少出现阳性结果
与以后发生心肌梗死部位的关系	无明确关系	如以后发生心肌梗死，其部位往往是心绞痛 ST 段升高的部位

助于本病与其他胸痛的鉴别诊断。心绞痛须与急性心肌梗死以及心脏神经官能症相鉴别（参见下文）。

心绞痛确认后，必须进一步找出其病因。心绞痛的病因可分为两大类：

心肌供血不足：①冠状动脉闭塞性疾病：动脉粥样硬化、动脉口狭窄或闭塞、动脉血栓形成、动脉炎、动脉栓塞、动脉痉挛、夹层主动脉瘤压迫冠状动脉入口、冠状动脉夹层动脉瘤、先天性冠状动脉畸形等。②由于血液质的改变，致影响心肌小血管的灌注量：高脂血症、真性红细胞增多症、巨球蛋白血症（macroglobinemia）等。③由于血液质的改变影响血液携氧能力：一氧化碳中毒、严重贫血、氧合血红蛋白解离曲线异常等。④由于供氧不足导致血液携氧量降低如缺氧血症等。⑤由于迷走神经反射作用：例如胆囊炎时。

心肌需氧量增加：①基础代谢增加 发热、甲状腺功能亢进症、体力活动等。②心肌本身需氧量增加 主动脉瓣狭窄，主动脉瓣关闭不全，高血压性心脏病，血中儿茶酚胺浓度过高（内源性者如嗜铬细胞瘤，外源性者如静脉滴注去甲肾上腺素），右心室高压（如肺动脉高压、肺动脉瓣狭窄），二尖瓣关闭不全，三尖瓣病变伴有分流或阻塞的先天性心脏病等。

在上述引起心绞痛的病因中，以冠状动脉粥样硬化最常见。据文献报导，如病人于体力活动后出现典型的心绞痛，而休息或应用硝酸甘油后得到迅速缓解者，则 85% ~ 90% 表示有冠状动脉粥样硬化存在。若心绞痛发生在休息、饱餐后或睡眠时，且体力活动也能引起其发作，同时疼痛常放射至两侧胸部者，则 90% 表示至少有两条主要的冠状动脉受累。选择性冠状动脉造影，不但对鉴别是否由于冠状动脉病变所致的心绞痛有一定意义，同时也可了解冠状动脉形态学方面的改变。

2）急性心肌梗死：心肌梗死发病年龄以 40～60 岁最常见，男性多于女性。其病因绝大多数为冠状动脉粥样硬化。高血压与冠状动脉粥样硬化有密切的关系，心肌梗死发生在原有高血压的基础上者，据国内文献为 44.5% ~ 98.4%。心绞痛是冠状动脉粥样硬化常见的表现之一，发作次数愈多，发生心肌梗死的机会也愈多。国内报告的 621 例心肌梗死病例中，其中有心绞痛历史者占 37.6%。梅毒性主动脉炎引起心肌梗死者很少见，其特点为发病年龄较早，临床上及 X 线通常可证明梅毒性主动脉炎的存在。文献报告多因驱梅治疗时诱发赫氏反应所致。

非冠状动脉粥样硬化所致心肌梗死，国内文献报告除梅毒性主动脉炎之外，还有冠状动脉痉挛，主动脉夹层瘤，冠状动脉内膜增生-血栓形成，细菌性心内膜炎所致冠状动脉栓塞以及伴有巨细胞的冠状动脉炎等。但其临床表现和病理特点，与粥样硬化引起的心肌梗死无从区别。

急性心肌梗死形成前数小时至数天可出现前驱症状，对提示本病预防和早期诊断有重要帮助。前驱症状主要有如下的表现：①原有心绞痛病史者的心绞痛突然加重，时间延长，发作次数增多，轻度活动或睡眠中也可发作；②原有心绞痛史者突然发生频繁的心绞痛，且逐渐加重；③有少数病人的前驱症状表现为胸部灼热感，伴心悸、气短、乏力等，而不是心绞痛。

急性心肌梗死的诊断根据下列各点：

疼痛：急性心肌梗死大多数伴有疼痛，国内一组 664 例中占 560 例（84.4%），疼痛部位多于心前区与胸骨后，也可位于上腹部甚至背部等。痛的性质多为闷痛、压榨性痛、刺痛、绞痛、刀割样痛等，但少数也可为隐痛或仅呈胸部压迫感。此种疼痛如位于上腹部，可被误诊为上腹部疾病，甚至外科急腹症。疼痛常放射至左肩或/及左臂内侧，少

数可放射至颈、背、上腹部、右肩，甚至牙齿等。痛的持续时间多为1小时至10多小时，也可持续数天，显较心绞痛为长。疼痛的发作多无明显诱因，且对硝酸甘油无效。急性心肌梗死病人也可无疼痛（无痛性心肌梗死）。国内文献报告病人入院时无痛者占15.6%～34.4%。

血压下降：血压下降的程度是衡量梗死轻重的重要指标之一，且有预后意义。梗死范围愈广，血压下降愈明显。部分病人由于大脑突然暂时严重缺血，可引起昏厥。

心律失常：急性心肌梗死合并心律失常者占37.3%～75%，且多发生于发病的头10天内。

心力衰竭：常于梗死发生后数天之内出现。

发热：多在心肌梗死后第二天开始发热，体温在38℃左右，很少超过39℃。发热持续时间一般与梗死范围成正比，通常一周后即退热。

心包摩擦音：在起病后第2～3天内可出现心包摩擦音（5.2%），由于心肌梗死波及心包引起纤维素性心包炎所致。

白细胞增多：常于发病后数小时即开始增多，多达10.0～20.0×10^9/L（1～2万/mm^3）。

红细胞沉降率增速：起病后1～2天开始增速。

血清酶活性升高：96%急性心肌梗死病人血清谷-草转氨酶（GOT，AST）活性显著升高，常于发病后12～48小时达到高峰，可超过正常值的2～10倍（其活性高低与心肌组织坏死的范围成正比），3～15天后逐渐恢复正常。若同一病人出现谷-草转氨酶活性回升，提示有新的病灶发生或原有病灶恶化。心绞痛时此酶正常或接近正常，故有助于二者的鉴别；又良性心包炎时此酶也正常。血清肌酸磷酸激酶（SCPK）活性在发病后4～6小时开始升高，24～36小时达到高峰，可超过正常值的2～10倍，3～7天后逐渐恢复正常。其活性变化的幅度和持续时间，与心肌组织坏死的程度成正比。有人发现，此酶在心绞痛或伴有胸痛而无心电图S-T段或T波改变的冠状动脉功能不全者也可升高（分别占29%或25%），故此酶测定对鉴别急性心肌梗死与心绞痛有所限制。血清肌酸磷酸激酶活性测定用以诊断急性心肌梗死，其特异性较其他酶高，并有以下的优点：①急性心肌梗死初期（数小时）其活性即显著升高，有利于早期诊断与鉴别诊断；②可排除由于其他脏器病变所致的谷-草转氨酶等活性升高的干扰；③因红细胞不含此酶，故不受溶血的影响，从而避免出现假阳性结果；④充血性心力衰竭和肺原性心脏病心力衰竭，都不引起此酶活性升高，这对鉴别诊断心脏疾病有一定意义。此酶在骨骼肌疾病和甲状腺功能减退症时也可升高，但这些因素不致削减其对急性心肌梗死的诊断价值。

糖代谢紊乱：部分病人可有一过性血糖升高及糖尿。

血清肌红蛋白测定：应用放射免疫法检测患者血清肌红蛋白，对急性心肌梗死的诊断有价值。国内报告阳性率为97.1%。但此试验无特异性，须结合临床和排除其他原因的血清肌红蛋白增高方能作出急性心肌梗死的诊断。急性心肌梗死时血清肌红蛋白于12小时内达高峰，大多数病例于24～48小时内恢复正常。

心电图改变：如中年以上病人出现上述临床表现，尤其是出现持续性心前区痛或（及）休克，则不论其胸痛程度如何，也不论有无高血压或心绞痛病史，均应考虑急性心肌梗死的可能性，应即作心电图检查以协助诊断，有时须反复检查方能确定诊断。

急性心肌梗死的心电图特点：①心肌梗死的心电图定位　心肌梗死的心电图定位见表2-2-4。②心内膜下心肌梗死　心内膜下心肌梗死是指靠近心内膜的心肌（约为心肌厚度的1/2～2/3）发生心肌梗死。心电图改变主要是S-T段下降，有时伴有T波倒置，aVR则呈S-T段上升，T波直立，QRS无改变。由于上述改变属非特异性改变，因此必须密切结合临床，才能作出心内膜下心肌梗死的诊断。

关于心肌梗死的漏诊与误诊问题

心电图对心肌梗死的诊断无疑有很大的帮助，然而部分心肌梗死病人的心电图改变是不典型的。相反，一些没有心肌梗死的病人，由于某种原因的影响，可以出现酷似心肌梗死的心电图图像。此外，有些心律失常也可以将心肌梗死图形掩盖。因此，必须结合临床表现及其他实验室检查所见全面考虑，才能提高心肌梗死诊断的准确性，减低伪阳性率及伪阴性率。现将心肌梗死心电图方面的漏诊与误诊问题讨论如下。

有典型的急性心肌梗死临床表现，但心肌梗死图形不典型或心电图无特征性改变时，应作如下考虑：①仅有T波改变的急性心肌梗死。个别病人临床上有典型的急性心肌梗死表现，但心电图仅有T波倒置，倒置的T波在数周内由浅变深，以后又由深变浅逐渐恢复至正常。由于影响T波倒置的因素很多，因此必须符合下列各项条件，才能作

表 2-2-4 心肌梗死定位表

	前壁	前侧壁	前间隔	膈面	局限后壁	膈面侧壁
V_1	0	−	+	0	−	−
V_2	+	−	+	0	−	−
V_3	+	0	+	0	−	−
V_4	+	+	0	0	−	−
V_5	+	+	0	0	0	−
V_6	+	+	0	0	0	+
AVR	−	0	0	−	0	0
AVL	+	+	0	−	0	+
AVF	−	−	0	+	0	+
Ⅰ	+	+	0	−	0	+
Ⅱ	+	0	0	+	0	+
Ⅲ	−	−	0	+	0	+
V_7	0	+	0	0	+	+
V_8	0	0	0	0	+	+

\+ 指有异常Q波、S-T段抬高及T波倒置的梗塞图形；
− 指与上述相反的变化，如R波增高、S-T段压低、T波正向；
0 无变化

出心肌梗死的诊断。临床表现典型，如持续的心前区剧痛，血压下降等；实验室检查，如白细胞数增多，血沉增快及血清谷-草转氨酶升高等；倒置的T波是呈尖锐对称倒置的“冠状T波”，同时其演变过程符合一般心肌梗死的演变规律者。②急性心肌梗死合并完全性左束支传导阻滞时，后者常将前者图形掩盖或使之不典型。③偶见个别急性心肌梗死（尤其室间隔梗死）病人，其急性心肌梗死图形只在室性期前收缩时出现。对这些病人应密切结合临床表现，并定期复查心电图以确定诊断。④一些病人由于心肌梗死部位较特殊，常用的导联及探查部位有时探查不出心肌梗死的图形。疑有此情况时，应增加一些探查部位以提高诊断率。例如：疑为前高侧壁心肌梗死时加做高1至2肋间部位的左侧胸导联；疑为局限性后壁心肌梗死时加做V_6、V_7、V_8等。⑤急性心肌梗死刚发生不久，心电图可能尚未显示，以后在24小时内，个别在2～3天或更长一些时间，复查心电图，心肌梗死图形一般都可出现。

急性心肌梗死合并下列的心律失常时，常将前者图形掩盖。①阵发性室性心动过速。②室性心律。③完全性左束支传导阻滞。④完全性房室传导阻滞，心室起搏点在房室束以下。⑤预激综合征。这些病人在心律失常发作前后对比其心电图变化，对诊断有无合并急性心肌梗死有重要意义。

在下列情况时心电图可能出现酷似心肌梗死图形而引起误诊。①正常人$Q_{Ⅲ}$可以超过$R_{Ⅲ}$的1/4，aVL及aVF也可以出现深的Q波，V_1、V_2可出现QS波。因此单凭深的Q波或QS波来诊断心肌梗死往往容易误诊，在诊断陈旧性心肌梗死时，更应慎重。②由于风湿性心瓣膜病或梅毒性心脏病等引起的心室肥厚，有时可以出现酷似前壁心肌梗死的图形。③急性肺原性心脏病（急性肺梗死）时，心电图可出现$Q_{Ⅲ}$加深，$T_{Ⅲ}$倒置，应与膈面心肌梗死鉴别。慢性肺原性心脏病心力衰竭严重时，有时也可出现酷似心肌梗死的图形。④束支传导阻滞及预激综合征有时出现的深Q波及ST-T波变化，可酷似心肌梗死的图形。⑤其他如严重的心肌疾病（例如主动脉瓣下狭窄，心脏淀粉样变性，Friedreich遗传性共济运动失调等），脑血管病，甚至胸前探查电极的移位及呼吸的改变，偶尔也可出现酷似急性心肌梗死的图形。上述情况有时虽与心肌梗死难以鉴别，但如结合临床表现及有关的实验室检查和及时复查心电图（以上的第②、③、④项情况，如在两三天内复查心电图，酷似心肌梗死的图形已消失或变为不典型，则不符合急性心肌梗死心电图的演变过程），全面考虑，综合分析，多能作出正确的诊断。

心肌梗死的确诊率有一定的限制，细致的多方面检查和动态观察是减少漏诊或误诊的关键。虽然如此，国内仍有报告，临床与病理对照，急性心肌梗死的正确诊断率仅为53%，而陈旧性心肌梗死为50%。作者提到急性心肌梗死未能诊断的原因主要为并发或伴发于其他疾病及再次梗死，而慢性

则为心内膜下梗死或病灶过小。急性心肌梗死临床表现多样化，即所谓“同病异症”，也可能是误诊的一个原因。急性心肌梗死与心绞痛的鉴别见表2-2-5。急性心肌梗死与急性非特异性心包炎的鉴别见表2-2-6。急性心肌梗死与主动脉夹层瘤的鉴别见下文，与肺梗死的鉴别见有关章节。

放射性同位素显像：心肌扫描（γ照相法）能显示心肌的形态和心肌梗死的部位和范围，是一种安全、快速、敏感和病人易于接受的检查方法。近年采用的有两种方法：一种是用[201]铊，静脉注入后梗死的心肌不显影；另一种是应用[99]锝，静脉注入后可使梗死的心肌显影。这两种放射性同位素显像法均能使急性心肌梗死的部位、范围大小、数量和病灶形态显示出来，对病情和预后判断有重要帮助，而又以后一种方法比较灵敏。

急性心肌梗死可能主要表现为剧烈的急性腹痛，并可伴有休克，须注意与溃疡病穿孔、急性胰腺炎、急性胆囊炎等急性上腹部疾病鉴别。根据病史、上腹部压痛，以及心电图的特异性表现等，一般可作出鉴别诊断。

表 2-2-5　急性心肌梗死与心绞痛的鉴别

临床表现	心绞痛	急性心肌梗死
疼痛		
诱因	常由于体力活动、情绪激动、饱餐诱发	不明显
部位	位于胸骨后者占50%～75%	多位于心前区(57.4%)，胸骨后次之(22.9%)
性质	多为压迫感或紧闷感	常为压榨性，且较剧烈
放射范围	常较局限	常较广泛
持续时间	多为数分钟（在30分钟以内者占90%）	常超过30分钟
舌下含硝酸甘油片或休息后的影响	常能缓解疼痛	无影响
血压	无明显改变，有时略升高	常降低
休克	无	常有
呼吸困难或心力衰竭	极少	常有
心肌坏死的表现		
发热	无	常有
白细胞增多	无	常有
红细胞沉降率	无改变	加速
血清转氨酶活性	常无改变	增高
心包摩擦音	无	可有
心电图改变		
QRS波群改变	无	常呈深Q波
S-T段偏移	极短暂	持续数小时以上
T波改变	极短暂	常数月后才恢复正常

表 2-2-6　急性心肌梗死与急性非特异性心包炎的鉴别

	急性非特异性心包炎	急性心肌梗死
年龄	多见于青壮年	多见于中年以上
前驱症状	多先有上呼吸道感染症状	无
影响疼痛的因素	深呼吸、咳嗽、打喷嚏时加重	无
发热、白细胞增多与疼痛的关系	发热、白细胞增多常在疼痛以前或同时出现	发热、白细胞增多常在疼痛以后出现
心包摩擦音	常于起病时即出现	常于发病后第2～3天出现
休克	无	常有
心电图		
QRS波群	无改变	常出现异常深的Q波
S-T段	大多数导联S-T段上升（$S-T_{aVR}$下降），$S-T_1$与$S-T_{Ⅲ}$的偏移方向一致	S-T段上升只限于几个导联，$S-T_1$与$S-T_{Ⅲ}$的偏移方向往往相反

3）冠状动脉瘤：冠状动脉瘤临床罕见，主要发生于男性，可为单发性或多发性，梭形或囊状。此瘤无症状常不引起注意，但并发血栓形成可发生胸痛，成年病人的疼痛表现与心绞痛相似。疼痛常反复发作数年，于发生心肌梗死后而终止发作。如该动脉瘤穿破至右心（冠状动脉瘘形成），可出现如动脉导管未闭的机轮样连续性杂音。有人认为在无症状的婴幼儿，如X线透视下在房室沟有一非同步搏动的肿块时，提示本病的诊断。冠状动脉瘤常并发于结节性多动脉炎，但也可为先天性、外伤性、真菌栓塞性、梅毒性、动脉粥样硬化性、风湿性等。有人报告腹主动脉瘤常合并动脉粥样硬化性冠状动脉瘤。冠状动脉造影有助于确诊。

4）梗阻型原发性心肌病（特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄）：本病由于左心室流出道狭窄，可导致心绞痛发作。

（2）心瓣膜病

1）二尖瓣膜病：二尖瓣狭窄或/及关闭不全均可引起胸痛，发作一般与情绪激动、体力活动及饱餐等因素无关。二尖瓣狭窄所致疼痛的性质以钝痛较为常见，而类似心绞痛发作者较少见。

2）二尖瓣脱垂综合征：胸痛是常见的症状，常为锐痛、刀割样痛或钝痛，多位于心前，与劳力和情绪无恒定关系，可片刻消失或持续数小时。有些病例的胸痛与心绞痛相似。胸痛可发生于休息时，持续时间短，不经治疗可自行消失。

3）主动脉瓣膜病：主动脉瓣狭窄或（及）关闭不全均可引起心绞痛发作，前者的发生率（10%）以上，较后者（少于5%）为高。主动脉瓣狭窄所引起的心绞痛一般与典型的心绞痛相似，但其特点是较轻度体力活动更易诱发，用硝酸甘油后可引起晕厥。主动脉瓣关闭不全的心绞痛常于睡眠中发作，可持续数十分钟至一小时以上，发作时多有血压升高、窦性心动过速及呼吸加速等表现。硝酸甘油常无效或只能起短暂的缓解作用，数分钟后多有重复发作。

上述疾病均可借助超声心动图确诊。

（3）急性心包炎　急性心包炎，尤其是急性非特异性心包炎，往往有剧烈的胸痛，但少数只觉紧压感或闷痛，疼痛部位多在心前，并可放射至左肩、左臂内侧、左肩胛区、背部、颈部、下颌部以及剑突下。疼痛可呈持续性或间歇性发作。本病如累及邻近胸膜引起发炎，则胸廓活动增加时（如咳嗽、深呼吸、举臂等），可使疼痛加剧。急性心包炎除有心前区剧痛外，还常伴有发热、白细胞增多、血沉加快等，应与急性心肌梗死鉴别（见表2-6）。

（4）先天性心血管病：肺动脉瓣狭窄、房间隔缺损、肺动脉瓣狭窄合并房间隔缺损（法乐三联症）、法乐四联症、主动脉瓣狭窄、先天性特发性肺动脉扩张，以及原发性肺动脉高压症等先天性心血管病，均可发生胸痛。其胸痛的表现可类似心绞痛（占4.8%，也可类似胸壁疼痛。这些伴有胸痛的先天性心血管病常伴有肺动脉高压。

（5）胸主动脉瘤：

1）主动脉瘤：主动脉瘤多由于梅毒及动脉粥样硬化引起，由于外伤、感染（如结核、败血症）、风湿病所致及先天性者少见。

主动脉瘤压迫胸壁、脊椎及神经时，均可引起胸痛（约占半数），如压迫其邻近器官则可产生相应的症状。动脉造影可确诊。

2）主动脉窦动脉瘤：主动脉窦动脉瘤（Valsalva窦动脉瘤）大多为先天性，少数由真菌感染与梅毒所致。发病男多于女。约3/4的主动脉窦动脉瘤发生在右冠状动脉窦（瓦沙瓦氏右前窦）的基部，而向右心室穿破。本病国内已有不少病例报告，我院也有多例发生。

虽然少数病例可经X线检查发现，但除非主动脉窦动脉瘤发生穿破，常不可能作出临床诊断。在青春期前穿破者不常见。主动脉窦动脉瘤穿破的三联症是：突然出现的颈静脉搏动、动脉脉搏减弱与连续性杂音。症状与体征在穿破时突然出现。胸痛与呼吸困难常突然发生，并呈进行性加重；心力衰竭发生较后。此瘤常向右心室穿破，引起三尖瓣关闭不全。连续性杂音是特别的体征，常伴有震颤。此杂音甚似动脉导管未闭的杂音，但前者倾向于在舒张期较响，而后者接近收缩期末较响。此杂音通常沿胸骨左缘听到。下列几点可考虑有此动脉瘤破裂的可能性：①中年以下的病人胸部突然发作性疼痛或压迫窒息感，或合并有呼吸困难；②继发作之后出现心悸、气短、头痛、头晕或心力衰竭；③心前区触知明显而广泛的震颤，近胸骨左缘第三、四肋间可闻Ⅲ～Ⅳ级以上的收缩期与舒张期粗糙的乐音样杂音，舒张晚期增强；④类似主动脉瓣关闭不全的一系列周围血管征；⑤X线检查显示肺血流量增多，心脏向两侧扩大，并呈二尖瓣型。确诊仍有赖于选择性心血管造影检查。

3）主动脉夹层瘤：主动脉夹层瘤发病往往急骤，在心前区或胸骨后突然出现剧烈的烧灼痛或撕裂痛，放射至头、颈、上肢、背、腰、中下腹甚至下肢，常伴有呼吸困难等其他症状。病人往往有高

血压病史。由于本病很少见，且临床上又无特征性症状，故易被漏诊。

主动脉夹层瘤诊断根据是：①中年以上有高血压与动脉粥样硬化的病史；②突然发生心前区、背部、腹部或腰部剧烈疼痛；③疼痛发作时有休克征象，但血压仍较高，即使一度下降，但在24～48小时内又复上升，并且很高；④一侧桡动脉搏动减弱或消失；⑤1/5病例主动脉瓣区可听到舒张期杂音；⑥部分病人可出现心包摩擦音或心包、胸腔积液的征象；⑦X线检查可见主动脉阴影进行性加宽；⑧心电图检查无急性心肌梗塞病征。

本病可误诊为急性心肌梗死。主动脉夹层瘤时胸痛的特点是放射范围更为广泛，且在剧烈疼痛时常仍能维持较高的血压。如夹层主动脉瘤引起无名动脉或左锁骨下动脉阻塞，可使该侧上肢脉搏较弱和血压较低。X线检查发现主动脉阴影呈进行性增宽，搏动减弱甚至消失，而心电图无急性心肌梗死的特征性改变。

（6）肺动脉疾病

1）肺栓塞与肺梗死：肺栓塞与肺梗死时，可突然发生呼吸困难、发绀、休克以及胸骨后疼痛等症状，如累及胸膜时，胸痛常于吸气时加剧；如累及膈肌，痛可向颈及肩部放射。CT、MRI对诊断有较大帮助。

2）肺动脉高压症：不论原发性或继发性肺动脉高压症均可引起胸痛。

3）肺动脉瘤：肺动脉瘤是罕见的疾病。大多数为先天性，获得性原因包括有慢性肺原性心脏病和梅毒。动脉瘤通常位于肺动脉干或其主分支，囊状多于梭状。大的肺动脉瘤可引起咳嗽和呼吸困难，甚至咯血。发生胸痛者占17%，其疼痛的程度不一，但如动脉瘤突然胀大和破裂，则可发生剧烈的锐痛。体检常于肺动脉瓣区出现收缩期杂音和第二音增强，由于肺动脉瓣环的扩张，也可发生粗而长的舒张期杂音。胸部X线检查常显示肺动脉干局限性凸出，肺血管纹理正常，无明显肺门搏动，有助于诊断，但须与纵隔肿瘤及支气管癌相鉴别。体层X线摄片或肺动脉造影可确立诊断。

（7）心脏神经官能症　心脏神经官能症又称Da Costa综合征，是常见的心血管疾病之一。病人多为青年及中年人，女性较多见。本病的临床意义不仅在于较常见，且易与真正的心绞痛混淆。

本病与典型心绞痛的区别要点如下：①本病的胸痛主要为短暂的（几秒钟）刺痛或较久的（几小时）隐痛。病人有时觉气闷或呼吸不畅，喜喘一、二口大气，或作叹息性呼吸，但无闷痛或较明显的压迫感。②胸痛部位多在乳房下，或常有变动。③症状多出现于疲劳过后，而不在劳动或兴奋的当时，作轻度体力活动常反感舒适，有时可耐受较重的劳动而不发生胸痛或胸闷。④硝酸甘油无疗效，或在10多分钟才“见效”。⑤常伴有心悸、疲乏及其他神经衰弱的症状。

心脏神经官能症的诊断，主要根据上述的特点，以及循环系统检查的阴性结果。如病人有心前区疼痛，而疼痛的发作与体力劳动无关，虽在休息时仍然存在，或在体力活动时反而减轻，应考虑本病。心脏神经官能症还须与原发性高动力性综合征鉴别。

关于冠脉造影正常者的胸痛问题：文献报告，因主诉胸痛而行冠状动脉造影的患者中，有10%～30%造影结果正常。该类患者临床主要表现为：运动或休息均有反复发作的胸痛或胸部不适，可向它处放射，每次发作持续时间长，药物治疗效果欠佳，少数有心电图ST段改变。临床上称之为“冠脉微循环障碍”、“X综合征”、“微血管性心绞痛”、“不典型心绞痛”等。对于这类患者胸痛的病因，目前仍未取得一致的意见，可能与心肌缺血、食管疾病及精神异常有关。

X综合征：患者有心绞痛症状，运动心电图试验阳性，而冠脉造影未见异常者，可诊断为X综合征。国内有作者观察到X综合征时心得安试验阳性率（67%），不如心脏神经官能症（82%），而运动心电图（包括双倍或次级量）前者阳性率（100%）明显高于后者（30%），因而认为结合临床资料可初步区别二者。但对X综合征与冠心病心绞痛的判别仍须依靠选择性冠脉造影，X综合征与心脏神经官能症二者均为正常。

2．呼吸系统疾病　呼吸系统疾病所致的胸痛，其共同特点是：①胸痛常因咳嗽或深呼吸而加剧；②胸壁局部无压痛；③多伴有咳嗽；④常伴有原发病的症状和体征；⑤胸部体格检查与X线检查常可发现病变。

（1）胸膜疾病

1）胸膜炎：由于各种病因所致的胸膜炎的胸痛，于呼吸时加剧，尤其是深呼吸时更明显。干性（纤维素性）胸膜炎胸痛呈刺痛或撕裂痛，多位于胸廓下部腋前线与腋中线附近，该处并可出现胸膜摩擦音，有时触诊可发现胸膜摩擦感。膈胸膜炎可引起下胸疼痛，常向肩部、心前区或腹部放射，可伴有腹壁紧张及压痛而误诊为腹部疾病。渗出性胸

膜炎的胸痛不如干性胸膜炎的剧烈。且随渗出液的增加而渐减轻。

2）胸膜肿瘤：胸膜的原发或继发肿瘤所引起的胸痛是持续的钝痛，沉闷而难受。

3）自发性气胸、血胸、血气胸：自发性气胸、血胸或血气胸常突然以一侧剧烈胸痛而起病，并伴有呼吸困难及气胸或胸腔积液的体征，但部分病人可只觉轻微胸痛，而无明显的呼吸困难及气胸或胸腔积液的体征，易致漏诊。

（2）气管及支气管疾病

1）支气管炎：急性支气管炎时因咳嗽剧烈，常引起胸骨后隐痛或紧迫感。慢性支气管炎引起胸痛者少见。

2）支气管癌（原发性肺癌）：支气管癌侵犯胸膜或胸壁时，均可引起胸痛。疼痛偶尔放射至头部或肩部；如放射痛范围广泛，常提示癌已有转移。凡中年以上病人患原因未明的胸痛，伴有刺激性咳嗽或血痰，应注意本病的可能性。

（3）肺部疾病　肺部疾病累及胸膜或胸壁时，均可引起胸痛。如肺炎、肺结核、肺栓塞、肺癌等。

（4）食管疾病　食管疾病（如食管炎、食管裂孔疝、弥漫性食管痉挛、食管肿瘤、食管憩室、自发性食管破裂）所引起的胸痛，其共同特点是：①疼痛常位于胸骨后；②疼痛多在吞咽时发作或使之加剧；③常伴有吞咽困难。

食管绞痛是一种食管运动功能障碍，定位于胸骨后而向肩胛间区放射。症状有夜间发作的倾向，病人从酣睡中痛醒，较常见于伴有食管运动障碍的20～40岁成人。食管绞痛可被误诊为心绞痛，但其特点是不因劳动而诱发，对硝酸甘油的反应很慢。食管绞痛可相当严重，须用大剂量麻醉剂以缓解之。较少向颈部、下颌与臂部放射。在发作时病人可感觉吞咽流质困难。进食冷冻食物可诱发或加剧疼痛。发作时作X线吞钡透视检查或液压计测量食管内压，常可发现食管运动功能失调。

近年国内报告非心源性胸痛52例，经内镜及食管运动功能检查结果显示，82.7%为食管反流疾病（GERD），且不一定伴有反流性食管炎，服用硝酸甘油或消心痛能缓解症状。

（5）胸腺疾病　胸腺炎症、出血、损伤、肿瘤、囊肿等可导致胸痛，但少见。

3．纵隔疾病

（1）纵隔炎：

1）急性纵隔炎：急性纵隔炎临床上少见，主要感染途径是：①由于纵隔或邻近器官外伤而感染，这种情况可见于外伤、开放性骨折、食管损伤（由于食管镜检查、食管异物、食管癌穿孔）等；②经由血道或淋巴道感染，如并发于败血症、肺炎、支气管淋巴结炎、胸骨骨髓炎、肺脓肿、心包炎及其他细菌感染的过程中。急性纵隔炎大多为化脓性，主要症状是寒战、高热、白细胞增多与胸骨后疼痛，呈持续性钝痛或钻痛。疼痛因吞咽与深呼吸而加剧。罹患部位大多在上纵隔，故常出现前颈部肿痛与压痛。如炎症继发于食管或气管穿孔，可发生纵隔与颈部皮下气肿，可出现呼吸困难，X线检查发现纵隔增宽，或兼有纵隔气肿；如形成脓肿，则多在右侧。下纵隔急性炎症的临床表现可与急性上腹部疾病相混淆，详细的病史与X线检查有助于诊断。

2）慢性纵隔炎：慢性纵隔炎病程缓慢，病因以化脓性或结核性为多，有时为真菌性或梅毒性，症状较急性炎症为轻。结核性纵隔炎常有潮热、乏力、盗汗、消瘦等结核性中毒症状，以及胸痛、咳嗽、吞咽困难等局部症状。如形成冷性脓肿，可向食管或气管穿破。化脓性纵隔炎或结核性纵隔炎在炎症吸收之后，可继发广泛性粘连，瘢痕收缩，而引起纵隔器官压迫症状，较多见者为不同程度的上腔静脉阻塞综合征。

（2）纵隔肿瘤：不论良性或恶性纵隔肿瘤都可引起压迫症状，如压迫神经、胸椎或肋骨，可出现持续胸部疼痛，且常伴有呼吸困难、咳嗽、声音嘶哑、吞咽困难以及上腔静脉阻塞综合征等压迫症状。X线检查或CT扫描、MRI对本病的诊断有重要意义。

（3）纵隔气肿：纵隔气肿多并发于自发性气胸，但也可由于外伤等原因引起。空气可由以下的途径进入纵隔：①肺泡破裂，空气沿肺间质至肺门进入纵隔；②气管或支气管穿孔；③颈部开放性创伤或皮下气肿；④腹腔内游离空气（气腹）经腹主动脉或食管周围组织进入纵隔。

纵隔气肿较严重时可引起胸痛，常位于胸骨后区，并常放射至背、颈、肩以及臂等处。严重时可引起呼吸困难、发绀及心动过速。颈部及前胸部（甚至面部）皮下组织因积气而胀满，可触到皮下“握雪感”，叩诊发现心浊音界高度缩小或消失，听诊可闻嚼骨音（Hamman征）于心脏收缩时出现；但此病征并非纵隔气肿所特有，在左侧气胸有时也可听到。后前位X线胸片显示颈部及上纵隔有索条状透亮带，侧位片显示纵隔内心脏与胸

骨之间有多数素条状透亮带，提示纵隔内有空气存在。

（三）肩关节及其周围组织疾病

肩关节及其周围组织疾病，如伴有胸肌疼痛及肩、臂疼痛时，应注意与心绞痛相鉴别。

（四）腹部脏器疾病

1. 膈下脓肿　膈下脓肿除有全身性感染症状外，还可引起下胸前部、侧胸或背部疼痛，以右侧较多见，并可放射至肩部。局部也有压痛。由于膈下组织发炎与疼痛，可使膈运动减弱。

2. 肝脓肿　肝脓肿时除有感染症状外，还可出现右下胸疼痛及局部压痛，疼痛可向肩部放射。

3. 肝癌　肝癌（尤其是位于右叶顶部的）可引起右下胸痛，并向右肩部放射。

4. 消化性溃疡急性穿孔　消化性溃疡急性穿孔时可引起剧烈的上腹痛，有时也可伴有下胸部疼痛。

5. 肝胆道疾病　肝胆道疾病可引起右下胸痛，也可出现类似心绞痛的发作。有时甚至由于胆道症状不明显或被胸痛症状所掩盖，而误诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病。因此，如这些病人的心绞痛经积极治疗后效果不显著，又无明显的心血管疾病病征时，应考虑胆道疾病的可能性。另方面，肝胆道疾病伴有胸痛的病人，也可合并冠状动脉粥样硬化性心脏病，且前者可诱发或加重心绞痛的症状。肝胆道疾病的其他临床表现参见有关章节内容。

6. 脾梗塞　较大的脾梗塞可引起恶心、呕吐、左上腹及左下胸持续性剧痛，并可向左肩和背部放射。此病最多并发于亚急性细菌性心内膜炎。

7. 胃心综合征　胃心综合征主要表现为左侧胸痛或绞窄感，可向左肩放射，偶尔引起心绞痛样发作，而与心绞痛相混淆。病人通常在40岁以下，尤以滥吸纸烟者及溃疡病病人较多见，戒烟后及溃疡病治愈后症状消失。胃心综合征与典型心绞痛的不同点是：前者于体力活动后不引起症状发作，消化功能障碍或消化系统疾病治愈后症状缓解。

（五）其他原因

1. 过度换气综合征　过度换气可引起呼吸性碱中毒，其临床症状包括呼吸急促、感觉异常、头晕、视物模糊、喉干、胸痛等，严重者有意识障碍及抽搐。胸痛可呈：①瞬间左心前区或肋弓缘刀割样剧痛，并常放射至颈或背部；②持续数分钟至数小时的胸部不适或疼痛；③胸骨区域压迫感；④胸部缩窄性疼痛（constrictive pain）。上述情况可被误诊为心绞痛，但病人有精神紧张，呼吸急促，而无冠心病证据，此外，血液pH增高，动脉血二氧化碳分压降低，均有助于诊断。

2. 痛风　痛风病人可伴有胸痛，一般呈刀割样痛，偶尔可呈钝痛。

3. 胸廓出口综合征　由于异常颈肋、前斜角肌病变等压迫臂丛下组及第八颈神经和第一肋间神经，可引起患侧上胸及腋下胸痛。

（郑振声）

参考文献

1. 吴永健等．冠脉造影正常者的胸痛研究现状．心血管病学进展，1993，14（3）:129～33
2. 严序炳．颈-心综合征．中华内科杂志，1984，23:302
3. 邵耕．关于冠心病的诊断标准．中华内科杂志，1981，20:509
4. 袁家讷．运动[201]铊心肌断层显像对冠心病的诊断价值．中华心血管病杂志，1989，17:271
5. 黄受方．非冠状动脉粥样硬化引起的心肌梗塞．中华内科杂志，1984，23:306
6. 于全俊．血清肌红蛋白在急性心肌梗塞的诊断意义．中华内科杂志，1986，25:744
7. 钱贻简．心肌梗塞临床诊断的正确率．中华内科杂志，1983，22:659
8. 胡秉忠等．先天性冠状动脉瘘及其外科治疗．中华外科杂志，1980，18（3）:199
9. 张仁坤．自发性血气胸18例报告．新医学，1991，22:398
10. 纪郑东．纵隔脓肿的诊断和治疗．中华外科杂志，1990，28:610
11. 魏俊哲．纵隔气肿21例综合报告．中华结核和呼吸疾病杂志，1984，7:95
12. 陆正伟．胆囊病变与冠心病变的关系及其临床意义．中华消化杂志，1981，1:198
13. 陈炳等．胆心综合征集7例报告．上海医学，1983，6:174
14. 张运．X综合征．国外医学心血管疾病分册，1994，21（3）:131～3
15. 柯美云等．52例心绞痛样胸痛的诊断和治疗．中华消化杂志，1993，32:295
16. 丁殿勋等．X综合征和心脏神经官能症的临床诊断法探讨．中国急救医学，1993，13(3):32

第四节 急性腹痛

急性腹痛（acute abdominal pain）是常见的临床情况。引起急性腹痛的原因，可略分为二类：①

由于腹内脏器病变所致者；②由于腹外脏器或全身性病变所致者。由于腹内脏器病变所致者又可再分为器质性与功能性二组。前者包括脏器的发炎、穿孔、破裂、梗阻、套叠、扭转、绞窄等，其中有外科情况者临床上称之为"急腹症"。引起急性腹痛的疾病很多，其共同特点是发病急、变化快和病情重。本章所讨论的范围以内科临床医生需要了解的知识为限。

一、急性腹痛疾病的诊断

一般可分为两个步骤：

1. 迅速作细致的病史询问、体格检查和有选择的作一些必要的化验与影像学检查。

2. 综合全面材料进行分析，确定病变的部位、性质和病因，作为治疗的依据。

（一）问诊

1. 性别、年龄　肠套叠、蛔虫性肠梗阻、胆道蛔虫病等以幼年期多见；急性阑尾炎、急性胰腺炎、胃十二指肠溃疡急性穿孔以青壮年多见；胆囊炎、胆石症、消化系癌以中、老年期多见。卵巢囊肿扭转、急性输卵管炎是女性疾病。异位妊娠破裂发生于已婚的生育期女性。

2. 既往病史和起病诱因　胃十二指肠溃疡穿孔常有慢性上腹痛史，胆绞痛、肾绞痛等常可追溯以往有类似发作的病史。胆道蛔虫病与蛔虫性肠梗阻患者常有排蛔或吐蛔史。急性肠套叠常与突然改变饮食有关。胃十二指肠溃疡穿孔、急性胰腺炎、急性胃扩张每因暴饮暴食而激发。胆绞痛往往于进食肥腻食物（尤其是用油煎炸的）后发作。既往有腹部手术史或结核性腹膜炎史者提示须考虑机械性肠梗阻的诊断。铅毒性绞痛有长期铅摄入史。

3. 急性腹痛的部位　有些急性腹痛的患者就诊时常能明确指出腹痛的部位。最先出现腹痛的部位，大多数是病变的所在，如胃十二指肠溃疡穿孔、胆囊炎、胆石症、胆道蛔虫病等。为了临床鉴别诊断的需要，将急性腹痛部位与疾病的关系，按经典的腹部九分区法列表 2-2-7，以供参考。在临床上，发现腹痛部位与疾病的关系不明显者不少，如急性阑尾炎开始时疼痛在中上腹部或脐周围，以后才转移到右下腹，网膜、回肠下段等器官同受第十胸神经节支配，这些器官发炎时，疼痛最初在中上腹部或脐周，以后才局限于发炎器官的所在部位。固定性压痛对确定病变部位更有重要意义，如阑尾炎发病初期虽有上腹痛，但压痛仍以右下腹为明显。还应注意的是有些疾病虽然表现为急性腹痛，而病变却在腹外器官，如大叶性肺炎、急性心肌梗死、急性心包炎等。胆绞痛位于右上腹胆囊区，向右侧背部放射；肾绞痛位于肾区，沿输尿管向外阴部放射；小肠绞痛常位于脐周；大肠绞痛常位于下腹部，阑尾绞痛位于阑尾压痛点（麦氏点）内上方脐旁。

4. 急性腹痛的性质与程度　胃十二指肠溃疡穿孔多在冬、春季节病情恶化之际，突然发生剧烈的刀割样、烧灼样、持续性中上腹痛，常被迫静卧以减轻疼痛。胆绞痛、肾绞痛与肠绞痛是逐渐加剧，迅速达到高峰，疼痛极其猛烈，患者辗转不安、呻吟、冷汗淋漓，持续若干时间而渐渐缓解；疼痛为间歇发作性，肠绞痛往往持续数分钟、肾绞痛与胆绞痛持续 1/2～1 小时或以上才缓解。阵发性钻顶样痛是胆道、胰管或阑尾蛔虫梗阻的特征。持续性急性腹痛多是腹内炎症性疾病。如急性阑尾炎、急性胰腺炎、急性腹膜炎。结肠与小肠急性炎症时也常发生绞痛且有腹泻。在持续性疼痛的基础上阵发性加剧，多表示炎症同时伴有梗阻，如胆道结石合并感染。

5. 急性腹痛的放射痛　某些急腹症有特定部位的放射痛，对诊断有一定的参考价值。约半数胆囊炎、胆石症的疼痛向右肩背部放射；胰腺炎的疼痛往往向左腰背部放射；约 1/3 胃十二指肠溃疡急性穿孔因膈肌腹面受刺激而感肩痛。子宫与直肠痛常放射至腰骶部。输尿管结石绞痛常向会阴部或大腿内侧放射。肩顶痛可能为肝脓肿向横膈穿破前的唯一病征。

6. 急性腹痛与伴随症状的关系　急性腹痛伴血尿，常是泌尿系疾病。急性腹痛伴腹泻，除急性胃肠炎（包括细菌性食物中毒）与急性中毒之外，须注意急性阑尾炎、急性盆腔炎。急性腹痛伴呕吐、腹胀、肛门停止排气排便，提示为肠梗阻。急性腹痛伴血便，应注意肠套叠、绞窄性肠梗阻、急性出血性坏死性肠炎、缺血性"结肠炎"、腹腔内大血管急性阻塞。急性腹痛伴寒战、高热，应考虑急性梗阻性化脓性胆管炎、腹腔脏器脓肿、大叶性肺炎。急腹症开始即有高热者，不大支持胃肠穿孔所致急性腹膜炎的诊断。急性腹痛伴休克，须注意急性内出血、急性梗阻性化脓性胆管炎、急性胰腺炎、绞窄性肠梗阻、胃十二指肠溃疡急性穿孔、腹腔脏器扭转、急性心肌梗死等情况。

（二）体格检查

1. 一般检查　面部表情常能提示疼痛的程度。希（Hippocrates）氏面容（表情痛苦，面色灰白，

表 2-2-7 急性腹痛部位与疾病的关系

急性腹痛的部位	腹内病变	腹外病变
右上腹	肝：肝脓肿穿破、肝癌破裂、肝脏海绵状血管瘤破裂 胆囊与胆管：胆道蛔虫病、急性胆囊炎与胆管炎、胆石绞痛、胆囊扭转、胆囊穿破 结肠肝曲：结肠癌梗阻	右膈胸膜炎、右肋间神经痛、急性心肌梗死、急性右心衰竭
上中腹及脐部	胃十二指肠：急性胃肠炎、胃粘膜脱垂症、胃十二指肠急性穿孔、胃癌急性穿孔、急性胃扩张、急性胃扭转 胰腺：急性胰腺炎、胰腺脓肿 小肠：急性出血性坏死性肠炎 肠系膜：肠系膜动脉急性梗阻、急性肠系膜淋巴结炎 腹主动脉与门静脉：腹主动脉瘤、夹层主动脉瘤、急性门静脉或肝静脉血栓形成	急性心肌梗死、急性心包炎、脊髓痨胃肠危象
左上腹	脾：脾梗塞、脾破裂、急性脾扭转 结肠脾曲：结肠癌梗阻	左膈胸膜炎、左肋间神经痛急性心肌梗死
腰腹部	肾：肾结石绞痛、肾梗塞、肾破裂 输尿管：输尿管结石绞痛	
右下腹	阑尾：急性阑尾炎 回肠：耶尔森菌性肠炎、回肠远端憩室炎、右侧钳闭性腹股沟疝或股疝 卵巢、输卵管：右侧卵巢囊肿扭转、右侧卵巢破裂、右侧输卵管炎	
下腹部	急性盆腔炎、异位妊娠破裂、妊娠子宫扭转、痛经	
左下腹	结肠：急性乙状结肠憩室炎 左侧钳闭性腹股沟疝或股疝 卵巢输卵管：左侧卵巢囊肿扭转、左侧卵巢囊肿破裂、左侧输卵管炎	
弥漫性或部位不定	腹膜：急性原发性或继发性腹膜炎 肠：急性肠穿孔、急性机械性肠梗阻、缺血性"结肠炎" 大网膜：大网膜扭转	慢性铅中毒、急性铊中毒、尿毒症、急性血卟啉病、糖尿病酮中毒、低血糖状态、原发性高脂血症 腹型过敏性紫癜、腹型风湿热、结缔组织病、低钙血症、低钠血症、腹型癫痫、癔病性腹痛

两眼无神，额部冷汗，眼球凹陷，两颧突出，鼻尖峭立）常为急性弥漫性腹膜炎的病征。但须注意，在胃十二指肠溃疡穿孔的初期休克的反应期中，或晚期的急性弥漫性腹膜炎，患者可能感觉腹痛反而明显减轻。梗阻性疾病绞痛发作时，患者辗转不安，呻吟不已。急性腹膜炎患者常因减轻疼痛而蜷曲侧卧，不敢活动。生育期已婚妇女出现面色苍白、呼吸加速、脉搏细数、下腹痛，而无发热，提示异位妊娠破裂出血的可能。

黄疸伴右上腹痛，有助于肝、胆道疾病的诊断；黄疸伴中上腹痛，有利于胰腺疾病的诊断；黄疸伴寒战、发热、右上腹痛，须注意右下叶肺炎、膈下脓肿、细菌性肝脓肿、急性胆道炎症。脉细而速常见于腹腔脏器急性炎症性或出血性疾病。脉搏慢而弦常见于腹腔脏器的绞痛。外科急腹症，开始体温多为正常，以后因并发感染而体温升高，但如合并休克，也可无发热。

2. 胸部检查　心肺的体格检查（包括视、触、叩、听诊）在急腹症时不应忽略。

3. 腹部检查　望诊时宜裸露全腹，以免遗漏钳闭性腹股沟疝或股疝。急性腹膜炎时，腹式呼吸运动减弱或完全消失。舟状腹见于急性胃肠溃疡穿孔的早期。全腹膨胀是肠梗阻、肠麻痹、晚期腹膜炎的体征。中上腹部胀满，可见于急性胃扩张。局部不对称的腹胀，可见于闭袢性肠梗阻、肠扭转、缺血性"结肠炎"、腹腔肿瘤等。胆囊胀大时，可见到随呼吸移动的右上腹梨形包块。正常胃蠕动波从左肋缘开始，缓慢向右下方移动，最后消失于幽门区；幽门梗阻时则方向相反。肠型、肠蠕动波是肠梗阻的征象。小肠梗阻时，可见到阶梯式蠕动波，伴同肠绞痛而出现。

触诊发现压痛、肌紧张与反跳痛，是炎症波及腹膜的指征。急性胃肠穿孔时，腹壁常呈板样硬；胰腺是腹腔深部器官，急性发炎时，腹肌紧张一般为轻度乃至中等度。腹肌紧张以细菌性腹膜炎最明显，其次为阿米巴性腹膜炎，而腹腔内出血时较

表 2-2-8 急性腹痛的主要疾病分类

一、腹腔脏器疾病
- （一）腹腔脏器急性炎症
  - 1. 急性胃炎、急性胃肠炎
  - 2. 急性梗阻性化脓性胆管炎
  - 3. 急性胆囊炎
  - 4. 急性胰腺炎、胰腺脓肿
  - 5. 急性阑尾炎
  - 6. 急性出血性坏死性肠炎
  - 7. 耶尔森菌性肠炎
  - 8. 回肠远端憩室炎（Mecke 憩室炎）
  - 9. 急性结肠憩室炎
  - 10. 急性肠系膜淋巴结炎
  - 11. 急性原发性腹膜炎
  - 12. 急性继发性腹膜炎
  - 13. 急性盆腔炎
- （二）胃肠急性穿孔
  - 1. 胃、十二指肠溃疡急性穿孔
  - 2. 胃癌急性穿孔
  - 3. 急性肠穿孔
- （三）腹腔脏器阻塞或扭转
  - 1. 胃粘膜脱垂症
  - 2. 急性胃扭转
  - 3. 急性肠梗阻
  - 4. 胆道蛔虫病
  - 5. 胆石绞痛
  - 6. 急性胆囊扭转
  - 7. 肾与输尿管结石绞痛
  - 8. 大网膜扭转
  - 9. 急性脾扭转
  - 10. 卵巢囊肿扭转
  - 11. 妊娠子宫扭转
- （四）腹腔脏器破裂出血
  - 1. 肝脏破裂
  - 2. 脾破裂
  - 3. 异位妊娠破裂
  - 4. 卵巢破裂
- （五）腹腔脏器血管病变
  - 1. 肠系膜动脉急性阻塞
  - 2. 肠系膜动脉粥样硬化
  - 3. 肠系膜静脉血栓形成
  - 4. 急性门静脉血栓形成
  - 5. 急性肝静脉血栓形成
  - 6. 脾梗塞
  - 7. 肾梗塞
  - 8. 腹主动脉瘤
  - 9. 夹层主动脉瘤
- （六）腹腔脏器其他疾病
  - 1. 急性胃扩张
  - 2. 痛经

二、腹外脏器疾病（包括全身性疾病）所致的急性腹痛
- （一）胸部疾病
  - 1. 肋间神经痛
  - 2. 膈胸膜炎
  - 3. 急性心肌梗死
  - 4. 急性心包炎
  - 5. 急性右心衰竭
- （二）中毒及代谢障碍疾病
  - 1. 慢性铅中毒
  - 2. 急性铊中毒
  - 3. 糖尿病酮中毒
  - 4. 尿毒症
  - 5. 血卟啉病
  - 6. 低血糖状态
  - 7. 原发性高脂血症
  - 8. 低钙血症与低钠血症
- （三）变态反应及结缔组织病
  - 1. 腹型过敏性紫癜
  - 2. 腹型风湿热
  - 3. 结缔组织病
- （四）急性溶血
- （五）神经源性与神经官能性急性腹痛
  - 1. 腹型癫痫
  - 2. 脊髓痨胃、肠危象
  - 3. 癔病性腹痛

轻。但须注意，当腹壁脂肪厚而松弛、或肌肉不发达、或有重度毒血症时（尤其是老年患者），虽有重症腹膜炎而腹肌紧张可能较轻。腹部压痛最明显处往往是病变所在。急性阑尾炎早期炎症体征不明显时，触诊应与健侧对比，往往能获得较深刻的印象。急性腹膜炎患者常拒按，而铅毒性绞痛患者往往喜按。触诊发现肿块，可见于炎症性包块、胀大的胆囊或肠袢、肠套叠、囊肿的扭转或肿瘤。

叩诊发现肝浊音界缩小或消失，是急性胃肠穿孔或高度肠胀气的指征。如有移动性浊音，应考虑内出血、腹膜炎性渗出液或巨大脓肿向腹腔穿破。

听诊时如肠鸣音高度减弱或消失，是肠麻痹的指征，常见于急性腹膜炎。反之，如听到肠鸣音高亢、气过水声、金属音，是肠蠕动增强或肠梗阻的表现。

直肠指检对诊断盆腔内炎性肿块、脓肿、肿瘤以及肠套叠等往往有重要的帮助。

腹腔穿刺适应于诊断原因未明的腹腔积液，例如鉴别腹腔内出血或腹膜炎症性渗出液时。

（三）实验室检查

尿常规与血常规是例行的检查。尿比重增高常提示失水，是补液的指征。蛋白质、糖尿、尿酮体、脓尿、血尿、血红蛋白尿以及卟啉尿等的出现，均为提示诊断的重要线索。尿与血清淀粉酶高度的增高对诊断急性胰腺炎有决定性意义。怀疑胆道蛔虫病、蛔虫性肠梗阻、肝阿米巴病时，须即作粪便镜检。白细胞血象可提供急性腹痛由于感染性或非感染性疾病，炎症性或非炎症性疾病的根据。阳性妊娠试验有助于异位妊娠破裂出血的诊断。

（四）影像学检查

如患者有原因未明的急性腹痛，应即作（胸）腹部立位X线透视或照片，以及B超腹部扫描。危重患者须在病床边进行X线与B超检查。B超检查有助于提示腹腔内积液、肿块、胆和肾结石的诊断。X线检查对胃肠穿孔、急性胃扩张、肠梗阻、急性肺炎等诊断意义重大。彩色多普勒超声与MRI能提示大血管病变。心电图描记有助于急性心肌梗死的诊断。

（五）分析、诊断

临床医生分析全面检查材料时，应首先区别急性腹痛起源于腹腔内病变抑或腹腔外病变（也包括全身性疾病所致的）。如已肯定病变来自腹腔（或腹腔外）脏器，应进一步作病变的定位（来自哪个脏器）、定性（属于哪种病理变化）与病因（起于什么原因）的诊断。如为腹腔脏器病变，更须考虑有无外科或妇科情况。内科门诊或急诊遇见下列情况时，应即请有关的临床科医生协助解决。

（1）急性腹痛局限于一处，压痛固定，定位明显，并伴有腹膜刺激征者。

（2）腹部外伤后或暴力出现的急性腹痛，特别是疑有内出血者，或疑有肝、脾、肾的破裂者。

（3）伴有急性胃肠穿孔、绞窄性肠梗阻或急性腹腔脏器扭转征象的急性腹痛。

（4）妇女患者发生急性下腹痛，伴有月经失常、白带或白带增多、或阴道出血者。

（5）患者发病前健康状态相当良好，而突然发生腹痛，诊断未明，且经内科处理并无好转者。

临床医生诊断急性腹痛时，思路必须广阔，切忌主观片面，首先必须掌握全面临床材料，细致分析。如未经过较长时期的严密观察，对不典型病例不宜过早作出结论。对经过详细检查与观察而原因仍未明了的急腹症，应及时采取相应的治疗措施，不应仅仅纠缠在鉴别诊断的问题上，但不宜随便应用吗啡及其同类药物，以免掩盖疾病的真相。急性腹痛的原因相当复杂（表2-2-8），为了叙述方便，现按表的顺序讨论于下。

二、引起急性腹痛的疾病

【腹腔脏器疾病】

（一）腹腔脏器急性炎症

局限性或弥漫性腹部压痛，发热、或伴恶寒或寒战，血象中性粒细胞增多与核左移，提示腹腔器官急性炎症性病变的可能性。

1．急性胃炎、急性胃肠炎　散发性急性胃肠炎患者，如就诊时未发生腹泻，而以剧烈的腹痛为主诉，可能误诊为其他急腹症。另方面，有些急腹症也可被误诊为“急性胃炎”，其中最多的是急性阑尾炎，依次为胆道蛔虫病、急性胰腺炎、胆囊炎、胆石症等。如注意这些急腹症的临床特点，细致的动态观察，可避免误诊。急性胃炎在呕吐之后腹痛往往减轻，病情常于短期内好转，而上述的急腹症则往往不然。

2．急性梗阻性化脓性胆管炎　本病以寒战、发热、右上腹痛、黄疸、血象中性粒细胞增多等为临床主征。

3．急性胆囊炎　据国内文献报告，胆囊炎与胆石症发病率占急性腹部外科疾病的第二位。急性胆囊炎多见于女性，发病年龄以20～40岁为最多。引起急性胆囊炎的细菌以大肠杆菌为最多，其次是链球菌、葡萄球菌等。急性胆囊炎主要的临床表现是寒战、发热、恶心、呕吐、胀气与右上腹痛，白细胞总数增多与核左移现象。疼痛一般位于右上腹部胆囊区，程度较剧烈而持久，常有间歇性加剧，可向右肩放射。如伴有结石梗阻则疼痛程度更为严重。腹痛常于饱餐尤其是进食较多脂肪之后发作。用左手拇指放于肋缘下胆囊处，略加压力，嘱患者深吸气，患者感到疼痛加剧及有突然呼吸屏息现象——Murphy征，是一个有重要诊断意义的体征。右上腹有明显的压痛与肌紧张。约1/3患者可在右肋缘下触及椭圆形肿大的胆囊。40%～50%患者可出现黄疸。胆囊平片可发现结石，对诊断有帮助。B超可发现胀大和充满积液的胆囊和结石征象。

4．急性胰腺炎　急性胰腺炎在临床上比较常见，可区分为两种类型：水肿型，病情较轻；坏死型（或出血型），经过严重。水肿型临床上最多见，占急性胰腺炎病例的80%～90%，一般采用内科疗法。急性胰腺炎以20～40岁女性较为多见。发病急，主要与饱食、饮酒、胆道蛔虫及精神激动等因素有关。其主要的临床表现是急性上腹痛，多位于中上腹部，其次是左上腹、右上腹或脐部，疼痛

以仰卧位为甚，坐位和上半身向前倾的坐位可减轻，多呈持续性钝痛、钻痛或绞痛，常阵发性加剧，并向左腰背部放射。常伴有中度发热、恶心、呕吐。呕吐每于疼痛发生不久即出现，常甚剧烈，但不持久，这是急性胰腺炎的特点之一。疼痛一般较剧烈，严重者（出血型）可发生休克。腹部检查可发现中上腹或左上腹压痛、反跳痛与肌紧张。由于胰腺位于胃肠之后，炎症处于深部，通常只引起轻度肌紧张，不致达到板样硬的程度。血清与尿淀粉酶测定，对诊断急性胰腺炎有决定性意义，血清淀粉酶在发病后3～12小时开始增高，而尿淀粉酶增高较晚。Somogyi法测定值达350单位（正常值为40～180单位/100ml血清）时，应怀疑本病的可能性，超过500单位时有重要诊断价值。其他急腹症如胃十二指肠溃疡穿孔、肠梗阻、胆囊炎、胆石症等，血清淀粉酶虽也可增高，但很少超过500单位。血清淀粉酶一般在发病后12～24小时内最高，2～5天内下降复常；尿淀粉酶在发病后24～48小时内最高，下降也较晚，但较不规则，且不够灵敏，不如血清检验的可靠。高度怀疑急性胰腺炎的患者如淀粉酶数值不高，宜反复测定，以免漏诊。急性腹痛伴低钙血症性手足搐搦症，如无慢性肾脏疾病存在，也支持急性胰腺炎。在较晚期病例，血清脂酶测定超过1.5单位%，对诊断也有帮助。急性胰腺炎时血清胰多肽水平常明显升高，胰功能（BT-PABA）试验时尿中PABA回收率明显下降，均有辅助诊断意义。急性胰腺炎患者如同时有明显的腹膜炎体征与血性腹水（包括腹水淀粉酶升高），是确定胰腺实质有坏死出血的可靠征象。CT对早期诊断胰腺炎有帮助。

胰腺脓肿　是急性胰腺炎的严重并发症，临床上相对少见。脓肿常在急性胰腺炎后6～14天形成，少数可因继发感染程度较轻而延至起病后2～4周。急性胰腺炎后并发胰腺脓肿的发病率常与胰腺坏死的程度和范围有关。急性胰腺炎在常规治疗过程中病情突然恶化，白细胞日趋升高与中性核左移加重，对积极治疗效应差，并有上腹痛、压痛和脓毒血症三联症，是脓肿形成的表现。血培养可阳性。X线腹部平片与B超有较高诊断价值。手术探查可明确诊断。上腹部（胆、胃、胰）手术后出现上述三联症时，也应考虑胰腺脓肿的可能性。

5. 急性阑尾炎　急性阑尾炎是误诊较多的急腹症。其症状是由于腹膜刺激与毒血症所引起。症状往往按下列次序出现：脐周或中上腹部疼痛→恶心、呕吐→腹痛转移或集中在右下腹，右下腹有明显压痛→体温升高→白细胞增高与核左移现象。一般来说，若先发热或先呕吐然后腹痛的患者，不符合急性阑尾炎。食欲不振也是常见的症状。一向健康的人，突然食欲不振，并有上腹疼痛，应注意此病的可能。早期可发现右下腹呼吸运动与腹壁反射减弱或消失。若白细胞总数与分类正常，且嗜酸粒细胞计数正常或增多时，则不支持急性阑尾炎。但须注意，在病程早期白细胞可以尚未发生改变。

急性阑尾炎的诊断主要根据上述按次序出现的症状，以及阑尾压痛点（麦氏点）有明显压痛、反跳痛，右下腹肌紧张，挤压与麦氏点相当的左下腹部可引起麦氏点疼痛（即Rovsing征）等体征。后位阑尾炎时，将患者右下肢向后过度伸展时，可使右下腹疼痛加剧（即腰大肌征阳性）。足三里下3～5cm附近的阑尾穴（尤其右侧阑尾穴）有压痛，也是阑尾炎诊断上重要体征之一。直肠指检通常右上方有压痛。值得注意的是右下腹肌紧张不一定存在，尤其位于骨盆内未穿孔的阑尾炎不致引起腹肌紧张；全身衰弱、老年人、孕妇或小儿等，也可不出现腹肌紧张。但患侧与健侧腹肌触诊互相比较，可发现有不相同的抵抗感。B超可及时显示阑尾病变位置和程度，确诊率甚高。

回肠远端憩室炎（Meckel憩室炎）　症状与急性阑尾炎酷似，鉴别殊不容易，但其疼痛与压痛点较高而更靠近脐部或在中下腹偏左，腹部症状与体征的局限化较早；通常须手术方能鉴别。

阑尾梗阻　与急性阑尾炎的症状非常近似，手术前难以区别，但细心检查仍可发现有不同之处。阑尾梗阻的症状并不如急性阑尾炎随时间的推移而迅速加重；腹痛常直接在右下腹出现，无转移性痛；腹肌紧张与肛门指诊触痛均较少见。阑尾梗阻的确诊须靠手术及病理检查。切除阑尾后症状即消失。

阑尾蛔虫病　临床表现与一般急性阑尾炎相似，但也有其特点。在蛔虫钻入阑尾的初期，感染症状尚未明显，表现为阵发性右下腹剧烈疼痛，发作过后，即感轻松。小儿患者发病前多有服驱蛔药史。早期症状重而体征轻微，仅在阑尾压痛点（麦氏点）附近有压痛，或可在右下腹触及有压痛的条索状物。晚期阑尾发生急性炎症或穿孔，则难与一般急性阑尾炎鉴别。

阑尾类癌　是阑尾最常见的肿瘤，大多数无症状，经手术或尸检时偶然发现。2/3病例为女性。由于大多数类癌位于阑尾的尖部，单个存在而细小，很少引起症状。如增大而发生机械性梗阻，可表现为急性阑尾炎的病象。

急性非特异性盲肠炎　是盲肠壁的蜂窝织炎，临床表现与急性阑尾炎大致相同。由于此病发病率甚低，不引人注意，故大都术前误诊为急性阑尾炎。此病有以下几个特点可供与急性阑尾炎鉴别参考：①急性右下腹痛同时伴有多次腹泻或带有粘液的稀便；②压痛部位比较高，多在阑尾压痛点稍上方或其右侧脐水平线之上；③在发病24～36小时内，右下腹可出现痛性肿块。选择性钡剂灌肠可显示盲肠内腔有充盈缺损阴影。

女性急性阑尾炎患者还须注意与急性右侧输卵管炎、右侧异位妊娠破裂、卵巢囊肿扭转、卵巢黄体或滤泡破裂等相鉴别。急性输卵管炎压痛点较低，在阑尾压痛点下方或耻骨上区，阴道有分泌物，阴道检查宫颈有明显触痛；异位妊娠破裂有停经史、腹腔内积血与阴道流血，甚至休克的表现，可与急性阑尾炎相区别。

此外，急性阑尾炎在临床上尚须与低位急性胆囊炎、胃十二指肠溃疡穿孔、急性局限性肠炎、右侧输尿管结石、急性肠系膜淋巴结炎等相鉴别（参考本节有关部分）。

6. 急性出血性坏死性肠炎　此病的特点之一是突然发生的急性腹痛，疼痛多位于左上腹或左中腹部，也可位于脐部，偶尔扩散至全腹，须注意与急性胃肠炎、急性胰腺炎等相鉴别。

7. 耶尔森氏菌性肠炎　耶尔森氏菌（Yersinia enterocolitica）所致肠炎在国内已有报告，有些病例类似急性阑尾炎。但多数病例则以腹痛与腹泻为主诉，表现为急性肠炎。病理组织活检为肠系膜淋巴结炎与急性末段回肠炎。X线钡剂造影检查所见为末段回肠粘膜粗糙与不规则或结节样变，以及溃疡征象。诊断主要根据肠内容物培养证明此菌的存在，或患者血清抗体滴度阳性。

8. 回肠远端憩室炎（Meckel憩室炎）　回肠远端憩室炎的发病年龄以幼儿与青少年较多，男性占绝大多数。其主要临床表现是腹痛、呕吐、右下腹压痛、腹肌紧张、发热和白细胞增高，并可有肠梗阻现象。临床上与急性阑尾炎酷似，难以鉴别；此病痛点比阑尾炎更向内移，可能在中下腹或左下腹，便血比较多见，也与阑尾炎不同。此病常有出血、穿孔等并发症。如小儿或年轻患者出现上述症状并有血便，或原因未明的急性机械性肠梗阻、又无剖腹病史者，应注意回肠远端憩室炎的可能。一般须靠手术探查方能确定诊断。

9. 急性结肠憩室炎　结肠憩室炎好发于乙状结肠，患者大都为中年以上的肥胖体型者，惯常在坐位工作，有习惯性便秘。憩室急性发炎时，则有发热、白细胞增多、左下腹疼痛与压痛，故急性乙状结肠憩室炎也有左侧“急性阑尾炎”之称。炎症消退后钡剂灌肠造影与乙状结肠镜检可确诊。

10. 急性肠系膜淋巴结炎　此病临床上少见，可发生于任何年龄，但以8～12岁为多见，有人认为是病毒感染所致。由于肠系膜淋巴结以回肠末端最丰富，故发炎后腹痛多位于右下腹部。腹痛常随同上呼吸道感染而出现，呈持续性，常位于右下腹。部分患者可先出现脐周疼痛，随而转移至右下腹，并伴有右下腹压痛，酷似急性阑尾炎。下列几点可作为二者鉴别诊断的参考：①急性肠系膜淋巴结炎多与上呼吸道感染同时存在；②腹痛较轻；③无固定压痛点与腹肌紧张；④白细胞无显著增多；⑤急性肠系膜淋巴结炎的腹痛多于短时间内减轻或消失，而急性阑尾炎的腹痛多继续发展。因此如果观察数小时，多可得出结论。如经4～6小时观察而腹痛减轻，则多属急性肠系膜淋巴结炎，如腹痛不减轻或反而加剧，则须按急性阑尾炎处理。据报告，两病同时存在者也不少见。

11. 急性原发性腹膜炎　急性原发性腹膜炎临床上少见，患者以儿童及青少年为多。此病是血行播散感染引起的腹膜炎症，致病菌以溶血性链球菌最多，其次是肺炎双球菌和大肠杆菌。常在上呼吸道感染、丹毒、猩红热等感染过程中发生，也可发生在肝硬化、晚期血吸虫病及肾病综合征等合并腹水的基础上，但也可无明显诱因。多数患者有营养不良或抵抗力较差。其主要临床症状是急性腹痛、寒战、发热、恶心、呕吐。腹痛往往是突然发生，一般无特别明显的部位，可遍及全腹，疼痛多较剧烈，有时可较轻。发病初期常伴有腹泻，排水样便，致呈脱水现象。晚期由于肠麻痹而呈便秘。此外也常有尿频、尿急等膀胱激惹症状。体检可发现全腹有明显压痛，腹肌紧张，反跳痛。急性原发性腹膜炎与急性继发性腹膜炎临床表现非常相似，但后者多先有急性阑尾炎或溃疡病病史，腹痛发生一段时间后才出现发热及其他毒血症症状。急性原发性腹膜炎早期即发热，毒血症症状明显，腹部体征却不及继发性腹膜炎明显。此病在鉴别诊断上又须与渗出性结核性腹膜炎鉴别，后者发病日期不明显、进展较缓，毒血症及腹膜刺激征较轻，腹水检查以淋巴细胞占优势，可发现结核杆菌而无其他细菌。原发性腹膜炎的诊断须根据上述病史、症状与体征，以及腹腔诊断性穿刺细菌学检查，排除继发性与结核性腹膜炎而确定之。

12. 急性继发性腹膜炎 急性继发性腹膜炎是腹腔器官病变直接感染或刺激腹膜所致的急性炎症，常见的病因归纳如下：阑尾穿孔，胃、肠溃疡或憩室穿孔，胆囊或胆道穿破，肝或脾脓肿破裂，绞窄性肠梗阻、肠扭转或肠套叠所致的肠坏死，外伤感染等。

腹痛是急性继发性腹膜炎最早的症状，呈持续性剧痛，胃十二指肠溃疡穿孔时最为剧烈，而阿米巴性肝脓肿破裂时一般较轻。腹痛多由原发病变部位开始，以后可局限于该处或弥漫全腹，伴有恶心、呕吐。主要腹部体征是腹肌紧张或呈板样硬，以胃肠穿孔时最为明显。腹部压痛与反跳痛在原发病变部位尤为显著。如出现发热、脉快而弱、腹胀、肠麻痹等症状以及白细胞增多，往往提示晚期而严重的情况。

临床上有上述原发病的患者，出现急性持续剧烈腹痛、呻吟而又不敢多动、腹式呼吸与腹壁反射减弱或消失、腹肌紧张或板样硬、腹部压痛与反跳痛、肠鸣音高度减弱或消失，临床上便可诊断为急性继发性腹膜炎。

13. 急性盆腔炎 急性盆腔炎主要的临床症状是发热、下腹痛及白带增多。发病时即有腹痛，疼痛往往较剧烈，主要是由于输卵管、卵巢急性炎性肿胀以及盆腔腹膜发炎所致。体检可发现下腹部有明显压痛与肌紧张，部分患者肌紧张可不明显，有时与急性阑尾炎容易混淆，但此病有以下几个特点可与急性阑尾炎相鉴别：①常于月经期间、月经刚刚结束、流产或分娩之后发病；②发热及白细胞增加明显，而腹部炎症刺激征象相对地较轻；③两侧下腹均有压痛与肌紧张，且位置也较低；④白带增多；⑤肛门指检髂窝两侧均有压痛、移动子宫颈时可引起疼痛。此病多起于上行性感染，尤多继发于产后与流产后感染，病史对此病的诊断有重要意义。根据以上的病史与体征，妇科检查阴道有明显灼热感，子宫颈举痛，宫体与附件有明显压痛便可确诊。

（二）胃肠急性穿孔

突然发生的腹部剧烈疼痛、压痛与反跳痛、腹肌紧张或板样硬、肠鸣音高度减弱或消失，提示胃肠急性穿孔的可能性。X 线腹部透视发现膈下气影有助于明确诊断。

1. 胃、十二指肠溃疡急性穿孔 胃、十二指肠溃疡急性穿孔的疼痛绝大多数突然发生，疼痛的性质很不一致，通常以持续性剧痛为多，可非常剧烈，有些患者甚至发生休克。疼痛先开始于上腹部，但迅速随着胃或十二指肠内容物由穿孔处溢流入腹腔，变为全腹的剧痛，有时以右下腹部最为剧烈。消化性溃疡急性穿孔的经过可分为三个阶段。第一阶段为化学期，由于酸性胃内容物流入腹腔，刺激腹膜引起化学性炎症所致。临床表现为腹膜刺激征。约几小时后，转入第二阶段的反应性期，此期由于胃内容物已充分溢出、腹膜炎症渗出液又已中和了胃酸，感觉腹痛减轻，或出现欣快感，掩盖了严重的病情，应予警惕，以免延误手术治疗机会。第三阶段是化脓性感染期，但往往是临终期。

典型病例根据患者胃、十二指肠溃疡病史或多年反复发作的胃痛史，诊断大多无困难，但仍有10%病例无慢性中上腹痛史，易发生诊断错误。少数患者无典型的腹痛，且腹痛迅即消失，腹壁转为柔软，仅中上腹有轻压痛，或疼痛仅限于右下腹部，易误诊为急性阑尾炎；某些患者虽有典型胃、十二指肠溃疡穿孔的腹痛，但迅即消失，腹部仍暂时保持柔软，最后典型症状再出现，早期可误诊为胆囊炎、胆石症。个别患者，特别是衰弱的老年人，起病缓慢，初起仅有上腹部隐痛，最后疼痛又常转移至右下腹部，体征模糊，压痛部位不一，以致诊断困难。不典型的病例，尤其无腹部剧痛与腹壁板硬的征象时，X 线检查发现膈下游离气体可协助诊断；如无气腹发现，可用胃管抽空胃液后注入空气几百毫升，则空气可自穿孔处逸出形成膈下气影，有助于胃、十二指肠溃疡急性穿孔的诊断。如 X 线检查仍无穿孔的征象，应考虑手术探查。

2. 胃癌急性穿孔 胃癌急性穿孔很容易误诊，除非穿孔前胃癌的诊断已经明确。胃癌急性穿孔的临床征象与胃、十二指肠溃疡穿孔相似。下列临床表现提示胃癌存在的可能：①诊断为胃急性穿孔的患者年龄在 40 岁以上；②患者全身情况较差、贫血、厌食、进行性消瘦，或曾呕吐过咖啡渣样胃内容物；③穿孔前疼痛为无节律性、顽固性腹痛，进食及服碱性药物效果不佳者。

3. 急性肠穿孔 急性肠穿孔可发生于肠溃疡、肠坏死或外伤，内科临床上可见于肠伤寒、慢性结肠炎、急性出血坏死性肠炎、结肠阿米巴病等疾病。急性肠穿孔的腹痛常突然发生，一般呈持续性剧痛，常使患者不能耐受，并在深呼吸与咳嗽时加剧。疼痛范围与腹膜炎扩散的程度有关，可局限于一处或遍及全腹。患者常被迫采仰卧位。两下肢屈曲，不愿转动。腹部检查呼吸运动显著减弱甚至消失，局部或全腹腹肌板硬，肝浊音区缩小或消失，腹腔内有大量气体时腹部明显膨胀，肠鸣音显著减

弱或消失。急性肠穿孔的诊断主要根据患者上述的病史、体征与X线检查发现有膈下游离气体。

伤寒肠穿孔　多发生于发病后第二、三周，此时伤寒一般已确诊，根据患者突然发生的腹部剧痛，以中下腹为最明显的腹肌强直与压痛，肝浊音区缩小或消失、肠鸣音消失、白细胞增高及X线检查发现气腹等，诊断一般不困难。逍遥型伤寒患者发热及毒血症症状不明显，突然发生穿孔时易误诊为胃、十二指肠溃疡穿孔、急性阑尾炎穿孔、异位妊娠破裂等，特别须注意与胃、十二指肠溃疡穿孔鉴别。胃、十二指肠溃疡穿孔90%患者有间歇性慢性上腹痛史，穿孔发生于溃疡活动期，以冬、春季多见；伤寒肠穿孔，患者无胃病史，多发生于夏、秋季。另方面，有严重毒血症的伤寒患者，常处于神志不清或昏迷状态，肠道又常有不同程度的胀气，当发生肠穿孔时，不能主诉腹痛。如患者突然体温下降，脉搏变为细数，肠鸣音消失，腹部胀气不断增加，肝浊音区缩小或消失，中性粒细胞增多，则大致可诊断为伤寒肠穿孔，尤其是肠鸣音消失对伤寒肠穿孔的诊断有很大的价值；若肠鸣音很活跃，则不支持肠穿孔。X线检查可发现膈下游离气影，对穿孔的证实有决定性意义。

（三）腹腔脏器阻塞或扭转

急性发作的阵发性腹部绞痛，伴恶心、呕吐，额上冷汗淋漓，提示可能为腹部脏器阻塞或扭转所致的急性腹痛。胃肠扭转或梗阻常可观察到胃蠕动波或肠型，肠鸣音高亢或呈金属音。脏器扭转时可触到腹部包块。胆结石绞痛与胆道蛔虫病可出现黄疸。肾结石绞痛时伴有血尿。B超扫描可显示胆肾结石。X线立体平片可显示肠梗阻的肠扩张积气与液平面。

1．胃粘膜脱垂症　胃粘膜脱垂症也可引起急性上腹痛，伴有恶心、呕吐，但一般无腹膜刺激征，较易与外科急腹症鉴别。

2．急性胃扭转　急性胃扭转在临床上罕见。胃扭转是胃超过生理限度的轴性扭转。胃扭转的原因主要由于胃韧带先天性过长而松弛；另方面胃或膈肌病变（如胃溃疡、良性或恶性肿瘤、膈疝、胃周围炎性粘连等），对胃韧带起牵引作用，从而促使胃扭转。任何引起胃运动过快的因素，如饱食、肠炎、服用大量碳酸氢钠、分娩、外伤等均可诱发此病。

急性胃扭转的诊断根据是：①突发性上腹部间歇性或持续性疼痛，可放射至背部；②频繁干呕，并有全身衰竭情况；③左上腹可触到紧张性肿块；④胃管无法放入胃内；⑤X线腹部平片在左上腹可见两个或一个液平面，而无其他征象。

3．急性肠梗阻　急性肠梗阻是临床上常见的急腹症，从病因方面可区分为机械性、神经失调性（痉挛性或麻痹性）、血管性三种。从局部病理改变方面又可区分为单纯性与绞窄性两种。仅有肠腔不通畅而无血液供应障碍者属单纯性肠梗阻，如兼有血液供应障碍，则为绞窄性肠梗阻。肠系膜血管阻塞所致的肠梗阻，属于麻痹性肠梗阻范围。临床上以急性机械性肠梗阻最为常见。

急性机械性肠梗阻的主要原因是：外疝、粘连、扭转、套叠、蛔虫、先天性畸形、肿瘤、结核等。国内也有报告急性机械性肠梗阻以粘连为最多，蛔虫梗阻次之。

急性机械性肠梗阻的主要临床表现是腹部绞痛、呕吐、腹胀及便秘与排气停止。腹痛有以下特点：①急性发作，呈阵发性、波浪式绞痛，多位于脐周或下腹部；②绞痛时伴有肠蠕动增加。腹部检查常隐约可见膨胀的肠轮廓，甚至可见肠型，无腹膜炎性触痛，按腹部时常反觉好受些，病变部位可有深部压痛，肠鸣音亢进，肠胀气时肠蠕动音呈高调的金属音。

机械性肠梗阻须与痉挛性肠梗阻相区别。痉挛性者多为暂时性的，以0.25%普鲁卡因溶液作两侧肾周封闭后$1/2 \sim 1\frac{1}{2}$小时症状即缓解，而机械性肠梗阻则无效，是一种有鉴别诊断与治疗价值的方法。

机械性肠梗阻确诊以后，必须进一步判断是单纯性抑或绞窄性。因绞窄性肠梗阻应尽可能早期进行手术，而单纯性肠梗阻则可考虑不作手术治疗或经充分准备后再施行手术。机械性肠梗阻患者有下列临床征象时，应考虑是绞窄性：

（1）腹痛发作较急而剧烈，呈持续性而有阵发性加剧，呕吐出现较早，且为持续性。

（2）病程进展较快，早期即出现类似休克的征象，并逐渐加重，或经抗休克治疗后改善不显著。

（3）有明显腹膜刺激征，体温、脉搏与白细胞总数有增高、增多的趋势。

（4）呕出或自肛门排出血性液体，或腹腔诊断性穿刺吸出血性液体。

（5）腹胀两侧不对称，腹部触诊或肛门指检触到有触痛的肿块。X线检查发现有持续不变单独突出胀大的肠袢。

（6）经胃肠减压处理后，腹胀减轻，但腹痛无明显改善，经补液治疗后，脱水、血液浓缩改善不显著。

4.胆道蛔虫病　胆道蛔虫病是常见的疾病，尤以农村为多见。患者多为青少年，过去多有排蛔虫或吐蛔虫史。其临床特点是突然发生阵发性上腹部剧烈钻顶样痛，痛时辗转呻吟，全身出汗，并常伴有恶心、呕吐，有时吐出蛔虫，间歇期患者安静如常；疼痛剧烈但体征轻微，腹壁柔软，仅在剑突下或稍偏右有轻度压痛。除并发胆管或胆囊炎外，很少出现黄疸，虽有也甚轻微。发病前，患者可有服驱虫药不当的病史。粪便及十二指肠引流发现蛔虫卵，有助于诊断。

在鉴别诊断上此病须首先注意与急性胆囊炎鉴别，但后者以畏寒或寒战、发热起病，疼痛为持续性，不如此病剧烈，且右上腹肌紧张较明显，胆囊触痛征阳性，可与胆道蛔虫病相区别。胆结石绞痛易与胆道蛔虫病相混淆，二者的鉴别参考表2-2-9。

临床上一般根据患者过去有排蛔虫史及上述的特征性临床表现，往往已能确定诊断。B型超声可提供有价值的诊断依据。经纤维十二指肠镜检查，可证实胆道蛔虫梗阻并钳出之。

5.胆石绞痛　胆石症是胆管系统中最常见的疾病。我国胆石症男女性发病率大致相近，以20～40岁较多。胆石形成的原因尚未完全明了，蛔虫与华支睾吸虫对结石形成的作用已肯定，脂肪代谢障碍仍是重要的因素。

胆石症的临床表现决定于胆石的位置、大小、有无阻塞和炎症等。结石可位于胆囊、胆总管、肝管或肝内胆管。据国内统计，在胆囊炎病例中，70%有结石存在。胆囊结石绞痛是阵发性上腹或右上腹绞痛，痛常向右肩部放射。多在夜间发作，其原因是平卧时，胆石由于重力关系滑进胆囊漏斗部造成阻塞。伴有恶心、呕吐，约50%～60%有发热，但往往在发病后一段时间才出现。

胆石绞痛在临床上须与肠绞痛、肾石绞痛、胰石绞痛相鉴别，表2-2-10可供参考。

B超检查首选于胆石的诊断。X线检查对胆石症的诊断意义也大。含钙质的胆石在X线平片上呈不透X线的阴影；胆道造影可发现胆囊与胆总管内透X线的结石影像。

表2-2-9 胆道蛔虫病与胆结石绞痛的鉴别

	胆道蛔虫病	胆结石绞痛
发病年龄	患者年龄较小，多为青少年	患者年龄较大，多在30岁以上
病史	常有排蛔虫或呕蛔虫史	多有反复发作的胆石绞痛史
疼痛性质	腹痛剧烈，有向上"钻顶"感，疼痛间期短	腹痛不如胆道蛔虫病剧烈，无"钻顶"感间歇期可能较长
腹部体征	腹壁柔软，只有轻压痛，无胆囊触痛征，与症状的严重性不相称	腹肌紧张，多有胆囊触痛征
黄疸	多无黄疸，有之也为轻度	往往并发黄疸，多为中等度
其他症状	早期不伴有恶寒（或寒战）发热	常伴有恶寒（或寒战）发热
药物作用	绞痛发作时吗啡与阿托品不能缓解	吗啡及阿托品可缓解绞痛发作
B超扫描	可显示胆总管内蛔虫影像	可发现胆结石影像

表2-2-10 胆石、肾石、胰石绞痛及肠绞痛的鉴别

	病史	疼痛部位	疼痛放射部位	其他临床表现	影像学诊断
胆石绞痛	肥胖症、胆道蛔虫病、重症华支睾吸虫感染史；多在脂肪餐后发作	上腹或右上腹	右肩部	恶心、呕吐，多有不同程度的黄疸	B超、X线腹部平片、胆囊造影
肾石绞痛	血尿史，排尿砂或尿石史	肾区（腰部）大多一侧，有时左右二侧	患侧的腹股沟、大腿内侧及外生殖器	血尿，多有尿频，有时恶心、呕吐	B超、X线腹部平片、肾盂造影
胰石绞痛	急性胰腺炎病史	上腹	左侧腰背部	血清与尿淀粉酶可升高	B超、X线腹部平片、纤维十二指肠镜直视下胰导管逆行造影
急性肠梗阻	腹部手术史、蛔虫病史、外疝、结核性腹膜炎史等	与病变部位有关	—	肠鸣音亢进与高亢、肠型与蠕动波、痛性包块或钳闭性外疝等	腹部透视、B超

6. 急性胆囊扭转　胆囊扭转是一种罕见的急性胆道疾病，国内仅有少数病例报告。此病多发生于老年人，女性多见，且多为瘦长体型的人。胆囊完全性扭转的患者以右上腹剧痛而突然起病，腹痛呈持续性绞痛，多数放射至肩背部，伴有恶心、呕吐。体检右上腹腹肌紧张，有时在发病2小时内于胆囊区便可触到一压痛明显、梨形、可随呼吸移动的包块。患者过去无胆石症病史。疼痛发作开始时一般无发热与白细胞增多。B超扫描可除外胆道结石，但本病常须在手术时方能确诊。

7. 肾与输尿管结石绞痛　绞痛是肾与输尿管结石最主要的症状。绞痛一般发生于肾与输尿管结石的同侧腰部。较大的肾结石在肾盂内移动性较小时，疼痛多为钝痛，有时可无疼痛。较小的肾结石，在肾盂内移动性较大时，易引起肾盂输尿管连接部梗阻，与输尿管结石一样，可出现肾绞痛。

肾绞痛是一种突然发生的剧烈疼痛，其特点是急性间歇性发作，疼痛从患侧腰部开始沿输尿管向下腹部、腹股沟、大腿内侧、睾丸或阴唇放射。持续几分钟，数十分钟，甚至数小时不等。发作时伴有恶心、呕吐、出冷汗、苍白、辗转不安，有时可出现休克。血尿是此病的第二个主要症状，输尿管结石比肾结石更易引起血尿，肉眼血尿也较多见。体检患侧肾区或输尿管区有压痛，但通常无肌紧张与白细胞增多，少数患者的发作类似肠梗阻，发作时肠鸣音亢进，但有血尿，与肠梗阻不同。如患者突然发生一侧腰部绞痛，并有上述的特殊性放射痛，血尿，肾区或输尿管区有压痛，应首先考虑肾或输尿管结石。过去尿中有排出结石或小砂粒病史，典型绞痛发作时又证明有血尿，则可确诊。如无上述的典型病象，B超与X线检查是诊断此病的重要方法。

8. 大网膜扭转　大网膜扭转临床上少见。由于大网膜的右半部分长于左半部分，故扭转多发生于右半部分。疝、肥胖、大网膜囊肿、大网膜变窄或形成带状，是此病发生的主要因素；外伤及过度用力是发病的诱因。疼痛初较轻，以后逐渐加剧，很少发生剧烈腹痛。疼痛部位多较固定，可于卧位或弯腰时缓解。发病可于体位突然转动或突然用力后即开始。疼痛可于发病后数小时甚至数天内消失或缓解，以后可再度出现。体检在右侧腹部有压痛及反跳痛，以右下腹部为明显。有时可扪及包块。体温、脉率及白细胞总数可稍升高（$10.0 \sim 15.0 \times 10^9/L$）。如患者年龄在20～50岁之间，身体肥胖，发病较急且迅速局限在右下腹部，疼痛逐渐增加，病情发展缓慢，胃肠症状不显著，体检时可发现局限有一不明显的包块，较阑尾脓肿出现时间为早，应想到本病的可能。本病最常误诊为急性阑尾炎。此外，尚须与急性胆囊炎、急性胰腺炎、胃十二指肠溃疡穿孔、美克耳憩室炎、卵巢囊肿扭转等相鉴别。一般都经手术探查而确诊。

9. 急性脾扭转　急性脾扭转罕见，多发生于游动脾的基础上。患者出现暴发性急腹症症状，在女性常被误诊为卵巢囊肿扭转。由于腹肌紧张，以致未能触及脾脏的形状，是诊断困难的重要原因。

10. 卵巢囊肿扭转　卵巢囊肿扭转发生于体积较小、活动而蒂较长的囊肿。临床上如常自觉下腹部有肿块的女性患者，突然发生下腹剧烈持续性疼痛，不敢活动时，应注意卵巢囊肿扭转的可能性。此病疼痛一般位于下腹，非常剧烈，患者甚至可发生休克。如扭转严重，囊肿可发生坏死而出现腹膜炎征象。腹部检查患侧下腹部有压痛，可触及痛性肿块。阴道检查触及一圆形、光滑、活动而有明显触痛的肿块，有时甚至可扪到有触痛的扭转蒂部，对卵巢囊肿扭转有确定的诊断意义。右侧卵巢囊肿扭转易误诊为急性阑尾炎。急性右下腹痛的女性患者，如临床表现不符合急性阑尾炎，应作妇科检查。

11. 妊娠子宫扭转　妊娠子宫扭转临床上非常罕见，国内仅有少数病例报告。其临床特点是：①妊娠期间突然发生全腹持续性不可忍受的剧痛，伴有呕吐；②有面色苍白、冷汗、血压下降，甚至晕厥等急性内出血症状；③腹围大于妊娠月数，腹壁柔软无肌紧张，全腹有压痛，无宫缩；④阴道检查，宫颈位置很高，宫口紧闭，特别是内口，无分泌物。

（四）腹腔脏器破裂出血

局限性急性腹痛，伴苍白、冷汗、手足厥冷、脉搏细数、进行性红细胞与血红蛋白减少，休克，提示腹腔脏器内出血所致的急性腹痛。有外伤史者多注意肝、脾破裂。有停经史（少数可无停经史）生育期已婚女性多注意异位妊娠破裂出血。出血偶尔为自发性。B超扫描可发现腹腔内积血。诊断性穿刺抽出血液可明确诊断。

1. 肝脏破裂

（1）肝癌破裂：肝癌患者如突然出现剧烈腹痛，伴有血腹及腹膜刺激症状，则提示有肝癌破裂。此病的疼痛初为右上腹剧痛，以后扩散至全腹，呈持续性胀痛。肝癌破裂以出血性休克症状为主，腹部压痛，腹肌紧张较轻，肠鸣音有时反为加

强，出血量多时有移动性浊音与进行性贫血，B超提示肝癌与腹腔积血征象。腹部X线透视膈下无游离气影，可与胃肠道穿孔相鉴别。

(2) 肝脏海绵状血管瘤破裂：肝脏海绵状血管瘤少见。肝脏海绵状血管瘤破裂时也可引起急性右上腹疼痛，常伴有内出血休克症状及腹膜刺激征。

2.脾破裂 脾破裂发生于脾肿大基础之上，暴力作用是直接的原因，其来源不外人为的伤害，如殴斗、枪伤、刺伤等，以及意外的伤害，如车祸、跌伤、挤压、牛角刺伤等。

脾破裂的主要临床表现是腹痛、急性贫血和休克。腹痛早期常限于左上腹，以后随出血量的增加而遍及全腹，疼痛可放射至左肩部。休克患者则腹痛程度较轻。腹部的主要体征是腹胀，呼吸运动减弱，全腹压痛与反跳痛，腹肌紧张（尤其是左上腹最显著），移动性浊音，左上腹有固定性浊音。紧压颈部左侧胸锁乳突肌两下脚之间出现明显压痛，而紧压右侧相对点无压痛，对脾破裂的诊断可有帮助。大量出血时周围血中红细胞与血红蛋白迅速下降。B超扫描对腹腔积血诊断帮助亦大。在临床上疑有脾破裂而不能确诊时，可用小型穿刺针于左下腹部有移动性浊音部作诊断性穿刺。如能吸出血液，可证明为腹腔内出血。结合病史与全面的临床检查，可作出脾破裂的诊断。有时须经手术探查才能确定为脾破裂，并与肝左叶或左肾破裂出血相鉴别。如脾破裂为包膜下出血，则表现为进行性脾肿大，持续性左上腹疼痛与压痛、进行性贫血，而无上述的情况。

3、异位妊娠破裂 异位妊娠破裂是较常见的严重急腹症之一，不少患者首先到内科就诊，若不注意往往容易漏诊或误诊；异位妊娠破裂的盆腔内积血不引起强烈的腹膜刺激，是易于忽略的原因之一。

国内报告一组1010例异位妊娠，约80%发生于有分娩史或流产史的妇女，3/4有不孕症（以3年以上不孕者作为不孕症），发病年龄多在26～35岁，异位妊娠破裂约80%在妊娠两个月内发生，但也有不到一个月的。异位妊娠破裂有三个主要症状：急性腹痛、阴道流血及停经。此组97%有腹痛，大多位于全下腹；其次为右下腹、全腹部与左下腹等处。腹痛常自出血部位开始，向全腹扩展，呈持续性胀痛，严重者疼痛剧烈乃至发生休克。约80%患者有阴道不规则流血，大多数量少、暗褐色、呈点滴状，常持续很久。常伴有脉细数、出冷汗、晕厥等急性内出血症状。腹部检查下腹部有明显压痛，出血量多时有移动性浊音，腹肌紧张不一定存在。阴道检查发现宫颈有举痛，后穹窿饱满膨出，触痛显著，或于宫体旁触及一边缘不清的肿块。腹腔穿刺或后穹窿穿刺发现不凝固的血液，即可确诊。

有些异位妊娠破裂出血，恰发生于正常月经周期内，最易误认为正常的月经来潮。因此，凡无痛经的已婚妇女，尤其不孕症者，一旦月经来潮时发生显著的下腹痛、晕厥等症状，应注意异位妊娠破裂的可能，须进一步作有关的检查以明确诊断。

疑为异位妊娠而患者尿中绒毛膜促性腺激素（HCG）增高，则应作超声检查。中山医科大学曾对22例临床疑为异位妊娠者，全部作灰阶超声体层显像检查，均符合异位妊娠的诊断，随后经手术或临床追踪加以证实。

4.卵巢破裂 卵巢破裂在病理学上可分为滤泡破裂与黄体破裂。后者较前者为多见，且较多发生于右侧。卵巢破裂多发生于14～30岁之间的女性。文献报告滤泡破裂较多见于未婚者，而黄体破裂较多见于已婚者。卵巢破裂的主要症状是突然发生的剧烈下腹痛，伴有不同程度的恶心与呕吐。患者全身状态一般较好，但由于腹痛与内出血，往往表现不同程度的烦躁不安，体温及白细胞轻度增高，出血严重者可引起血压下降甚至休克，但少见。腹部检查患侧下腹部有压痛，如为右侧卵巢破裂，则压痛常在阑尾压痛点下方约二横指处。腹肌紧张不显著；由于出血后血液在腹腔内引起非炎症性肠道刺激，使肠蠕动音增强，但不高亢。如出血量较多，可出现移动性浊音。阴道检查发现宫颈坚实，无显著触痛，卵巢有时胀大并有触痛，附件无肿块。

卵巢破裂出血在临床上不易与异位妊娠破裂鉴别，下列几点可供参考：①发病与月经周期的关系甚有诊断价值，黄体破裂出血可发生于排卵后任何时期，大多在月经周期的末一周内，而滤泡破裂常发生于排卵期，约在月经周期的前3周，特别在12～18天之间；②异位妊娠破裂一般有停经史；③卵巢破裂多无阴道流血，而异位妊娠破裂常有阴道流血；④上述症状与体征如发生于未婚女性，则可除外异位妊娠破裂。少数疑难病例须经手术探查方能鉴别。

（五）腹腔脏器血管病变

慢性心瓣膜病伴心房颤动、感染性心内膜炎、高血压动脉硬化、门脉性肝硬化或腹部手术后等情况下发生急性腹痛时，须考虑腹腔内脏器血管发生

痉挛、梗塞或血栓形成的可能性。如有血便，常由于肠系膜血管阻塞所致。彩色多普勒超声和MRI对腹腔血管病变诊断意义较大。

1. 肠系膜动脉急性阻塞 肠系膜动脉急性阻塞临床上罕见，此病以急性腹痛为主要的临床表现。疼痛发生急骤，且呈持续性，通常有明显的阵发性加剧。疼痛所在视病变部位而异，一般为弥漫性。疼痛非常剧烈，使用大量镇痛剂或解痉剂也不能缓解，常伴有恶心与呕吐。有的呕吐物与粪便为血性。体检常发现腹部膨胀性肌紧张及压痛，有时尚有肠鸣音减弱或消失，肠胀气，腹部可触到面团样肿物。高热、白细胞增高与核左移也常出现。

肠系膜动脉急性阻塞大都由于栓塞所引起，原发性血栓形成较少，病因多为失代偿性心瓣膜病、心房颤动、感染性心内膜炎、心肌梗死后心壁血栓形成等，少数由于动脉硬化所致。因此，器质性心脏病患者伴有心房颤动及各器官的多数性梗塞，如同时出现急腹症，应警惕肠系膜动脉栓塞；有明显全身动脉粥样硬化的老年患者，突然出现腹部持续性剧痛时，应考虑肠系膜动脉血栓形成的可能性。彩色多普勒超声与MRI可明确诊断。

2. 肠系膜动脉粥样硬化 肠系膜动脉粥样硬化可引起间歇性急性腹痛，临床上罕见。其发病机理与间歇性跛行相似。腹痛常发生于饱食之后，但也可无明显的诱因。患者同时有全身性动脉粥样硬化的表现。

3. 肠系膜静脉血栓形成 肠系膜静脉血栓形成时，腹痛的发生较动脉阻塞为慢，也可突然急剧发展。疼痛呈持续性或阵发性，可甚剧烈。数天后则以肠坏死的症状为主要表现。此病的诊断主要根据排除诊断法。腹腔手术后（尤其是脾切除术后），或心脏病并发心力衰竭，突然发生持续性剧烈腹痛、呕吐、休克、腹胀，或呕血、血便，而一般体征很轻，与严重症状不相称，应注意此病的可能性。此病从前确诊往往有赖于手术探查。目前应用彩色多普勒超声或MRI，可避免手术探查。

4. 急性门静脉血栓形成 急性门静脉血栓形成，国内尚未见有报告。此病可发生于脾脏切除后（特别是原来血小板数正常的患者）、门腔静脉吻合术后、化脓性门静脉炎的病程中，或偶发于全身感染如伤寒、产褥热之后。起病急骤，其临床特点是剧烈腹痛、发热、腹胀、血性腹泻、轻度腹肌紧张，迅速发生而量多的腹水与脾肿大。腹痛一般多位于右上腹。

5. 急性肝静脉血栓形成 肝静脉血栓形成十分少见，国内仅有少数病例报告。急性肝静脉血栓形成多骤然发病，其主要临床特征是：急性上腹部剧烈绞痛，呕吐，肝肿大与迅速发生、量多、不易消除的腹水。

6. 脾梗塞 脾梗塞的主要临床表现是突发性腹痛伴有急性脾肿大。疼痛位于左上腹，呈剧烈的刺痛，常向左肩胛部放射，深呼吸或转动体位可使疼痛加剧。脾区可听到摩擦音。如慢性心瓣膜病合并心房颤动的患者，或感染性心内膜炎的患者，突然发生左上腹疼痛、急性脾肿大、脾区有摩擦音，脾梗塞的临床诊断便可成立。

7. 肾梗塞 临床上如慢性心瓣膜病合并心房颤动的患者，或感染性心内膜炎的患者，突然发生腰部疼痛，应注意肾梗塞的可能性。疼痛位置多在腰部或胁腹部，性质类似肾绞痛，相当剧烈。如同时发现有血尿及其他脏器的栓塞现象，则诊断大致可以确定。

8. 腹主动脉瘤 腹主动脉瘤在中年人常为梅毒性，而老年人常为动脉硬化性；此病可引起剧烈的腹痛。疼痛多位于上中腹，具有钻痛性质，当漏血或破裂时疼痛极为剧烈，常位于脐周或背后相当于漏血或破裂部位的水平。触诊可在上、中腹部触及小儿拳大的搏动性包块，按之可引起腹痛发作。在腹部包块上可听到滚筒样杂音，对诊断有重要价值。腹主动脉瘤可应用多普勒超声或MRI以确定之。

9. 夹层主动脉瘤 夹层主动脉瘤少见，临床诊断也较为困难。患者大多为40岁以上男性。一部分病例有腹部症状，可被误诊为急腹症。中年以上的高血压动脉硬化或马凡综合征患者，发生急性剧烈腹痛，伴有休克征象而血压不下降者，应警惕夹层主动脉瘤的可能。如患者有类似肠梗阻的表现，而疼痛向上、下肢放射，一侧桡动脉脉搏消失，心电图无急性心肌梗死征象，则诊断大致可以确定。腹部检查腹肌可轻度紧张，但不如急性腹膜炎明显。多普勒超声、MRI对确诊甚有价值。

（六）腹腔脏器其他疾病

1. 急性胃扩张 急性胃扩张通常发生于暴食之后。有时进食并不太多，而在进食前后由于情绪波动、剧烈疼痛、受寒、腹部外伤等不良刺激也可引起此病。临床特点是：患者在暴食后1～2小时左右，突然发生上腹部或脐周持续性胀痛或隐痛，可阵发性加剧，伴饱胀感，呕吐、呃逆。呕吐的特点是频繁而呕吐量不多，腹胀不减轻。烦渴欲饮，但随饮随吐。体检可见腹部膨胀，尤以上腹部为显

著，全腹仅有轻度压痛，叩诊呈鼓音并有振水音。此病时腹部膨胀，但腹肌柔软，与胃、十二指肠溃疡穿孔不同；无肠型和肠鸣音亢进，可与急性肠梗阻相区别；无腹泻，而腹胀显著，可与急性胃肠炎鉴别。X线检查可见扩大的胃泡和胃内大量食物残渣影像，对诊断有帮助。如有腹膜炎征象或胃肠减压无效，应考虑手术治疗。

2. 痛经　痛经大多数在经前一、二天，或月经来潮的第一天开始。于经期中逐渐减轻以至消失。也有在经后期或经期后出现的。历数小时至一天不等。痛经部位多在下腹部，有时放射到腰骶部、上腹部、外阴、肛门及其他部位，严重时可伴有呕吐及膀胱直肠激惹症状。极少数患者可有面色苍白、出冷汗、甚至晕厥。腹部检查无腹肌紧张，直肠指检盆腔无炎症性征象。患者过去月经期间有同样的疼痛发作史，对诊断有重要帮助。

【腹外脏器疾病（包括全身性疾病）】

腹外脏器疾病（包括全身性疾病）所致的急性腹痛，以胸部疾病所致的放射性腹痛及中毒与代谢疾病所致的痉挛性腹痛为多见，常伴有腹外其他器官病征，而无明显腹部反跳痛、腹肌板样硬、肠鸣音减弱或消失等急性腹膜炎征象。

（一）胸部疾病

1. 肋间神经痛　肋间神经痛可在该神经分布的区域内出现剧烈疼痛，并伴有肌痉挛与压痛。如病变发生于支配腹壁的肋间神经，临床表现易与腹部脏器炎症所致的急性腹痛相混淆。但患者一般无发热、呕吐，白细胞不增多，压痛与肌痉挛不局限于腹部，而遍及该神经的支配区，神经接近体表处有压痛，并有皮肤感觉过敏现象。如出现带状疱疹，则诊断更明显。

2. 膈胸膜炎　膈胸膜炎是一种特别类型的胸膜炎，较多并发于大叶性肺炎。病变都在肺下叶，腹痛多见于发病的早期。此病的特点是：①患侧上腹部持续性疼痛；②疼痛往往向患侧肩部放射，患侧肩部有压痛点；③患侧膈运动受限，膈现象消失。右膈胸膜炎时，检查者用手压左下腹部，并从左向右压诊，如为胸部疾病所致的右侧腹痛，则不引起疼痛，而腹部疾病所致者则引起疼痛。右膈胸膜炎有时可与胃、十二指肠溃疡或阑尾炎急性穿孔混淆；特别是伴有黄疸时，易误诊为急性胆囊炎。患者腹痛前常先有发热、咳嗽，伴有肺部体征，腹部深触诊并不比浅触诊更痛，在发病后24～36小时X线检查可发现肺部阴影，可明显与以上的急性腹痛相区别。

3. 急性心肌梗死　少数急性心肌梗死患者可仅表现为上腹部的急性疼痛，伴有恶心、呕吐，甚至可有腹肌紧张，上腹压痛，类似外科急腹症。这种情况可被误诊为胃十二指肠溃疡穿孔、急性胆囊炎与胆石症、急性胰腺炎、急性肠梗阻。因此，临床上遇见40岁以上的患者罹患病因未明的急性腹痛，尤其是有高血压、动脉粥样硬化，或过去有心绞痛发作史者，要警惕急性心肌梗死的可能性。体检常可发现心音减弱，左心增大，部分患者可出现奔马律、心律紊乱，均有重要的鉴别意义。高血压不一定存在。部分患者可发生急性左心衰竭，或血压下降，甚至休克。心电图的特征性表现，谷-草转氨酶活性增高，对此病有重要诊断价值。

4. 急性心包炎　急性心包炎可出现上腹部疼痛，特别是急性非特异性心包炎，可以急性腹痛为主要表现，伴有腹肌紧张、压痛、出汗、面色苍白等症状。腹痛为持续性或阵发性，多位于上中腹部，有时位于右下腹或全腹。心包炎引起腹痛的原因是炎症侵及膈胸膜，以及心包积液压迫下腔静脉与部分肝静脉，导致肝郁血、牵引肝包膜所致。国内报告一组106例急性心包炎中，5.7%以急性腹痛为特征，此时易与急性胆囊炎、急性胰腺炎、胃十二指肠溃疡穿孔、急性阑尾炎等相混淆。

如体检发现心包摩擦音，符合纤维素性心包炎的诊断。如患者有颈静脉怒张、心界扩大且随体位而改变、心音遥远、肝肿大、下肢水肿、奇脉与脉压小等病征，则符合渗出性心包炎的诊断。B超对诊断渗出性心包炎很有帮助。诊断性心包穿刺抽得心包积液则诊断明确。

5. 急性右心衰竭　各种原因引起的急性右心衰竭导致急性肝郁血时，迅速肿大的肝脏使其包膜紧张，可出现显著的和发展较快的右上腹疼痛，并可放射至右背部。

（二）中毒及代谢障碍疾病

1. 慢性铅中毒　铅绞痛是慢性铅中毒最常见的症状，发生率比瘫痪多10倍。铅绞痛发作常在便秘后数天突然出现。疼痛多位于脐周或脐下方，呈阵发性，每隔几分钟以至数小时发作一次，可继续存在几天至数周。腹痛可甚剧烈，用手紧压腹痛处，痛可减轻，常伴有呕吐、出汗。体检可见牙龈有铅线、皮肤粘膜苍白超过贫血的程度（所谓铅苍白）。腹部平坦、柔软或稍紧张，无固定压痛点。

铅绞痛的诊断主要根据长期铅摄入史，上述的临床表现以及24小时尿铅排量≥0.39μmol/L。铅绞痛的漏诊多由于对病史的忽略，例如漏诊进食过

含铅的中药及漏诊吸入含铅汽油所致的铅绞痛亦曾有之。

2. 急性铊（Thallium）中毒　铊中毒的症状与铅中毒相似。如同时有顽固性便秘，可与血卟啉病相混淆。铊的盐类多用为毒鼠药及脱毛剂，误食可引起中毒，国内也有报告。急性铊中毒的主要表现是恶心、呕吐、腹部绞痛、便秘或腹泻、四肢痛觉过敏与疼痛、溃疡性口炎、视神经损害、多发性神经炎、肾炎性损害、心动过速、肺水肿、休克、昏迷等。

3. 糖尿病酮中毒　糖尿病酮中毒引起腹痛多见于青少年患者，腹痛的特点是呈阵发性，相当剧烈，伴腹胀、恶心、呕吐等。产生腹痛的原因主要是酮中毒时失钠、失氯、失水严重，致水电解质紊乱，肌肉痉挛所致。有时可伴有发热，白细胞增高，腹部压痛与腹肌紧张，甚至X线透视有肠液平面，可误诊为肠梗阻、急性腹膜炎、阑尾炎、胆囊炎等外科急腹症；另方面，糖尿病酮中毒患者也可并发外科急腹症。

下列几项特点有助于糖尿病酮中毒与外科急腹症的鉴别诊断：①糖尿病酮中毒发生前常有多饮、多尿的一段过程，而外科急腹症多突然发生；②糖尿病酮中毒时，先呕吐后腹痛，而后者则多先腹痛后呕吐，或两者同时发生；③确诊糖尿病酮中毒尿糖强阳性、血糖明显升高、尿酮体阳性，而后者无此现象；④糖尿病酮中毒症状经积极治疗3～6小时后便完全消失，如由外科急腹症所致，则症状仍继续存在。

4. 尿毒症　尿毒症也可引起反射性肠绞痛，但腹部压痛与腹肌紧张甚轻或无，并有尿毒症其他征象，诊断一般不困难。确诊尿毒症主要根据肾功能异常，如血中尿素氮和肌酐明显增高。

5. 急性间歇性肝性血卟啉病　血卟啉病是临床少见的、原因尚未完全明了的代谢障碍疾病，患者多为20～40岁的女性。国内报告大多数是急性间歇性肝性血卟啉病。血卟啉病主要临床表现有皮肤、腹部及神经系等三大症状群。皮肤症状主要由于对光过敏，表现为皮肤暴露部分的光感性皮炎（如红斑、疱疹、皮肤糜烂与色素沉着等）。皮肤损害多在婴幼儿时期出现。腹部症状群的特征是急性腹痛，可因服用巴比妥类药、酒精等诱发，常伴有恶心、呕吐与便秘。腹痛往往突然发生，可非常剧烈，常为绞痛性，也可呈紧缩性或重压样疼痛。腹痛的部位不固定，可在上腹部、脐周、左腹或右腹；有时疼痛在背部或膀胱，放射至外生殖器。有时仅有腹部重压感。腹痛持续时间由几小时至数天甚至数周不等。腹痛发作可仅一次或多次反复，间隔期可长可短。腹痛发作时小便呈红色，或小便暴露于阳光下变为红色。

急性血卟啉病的确诊，有赖于发作期尿中卟胆原与尿卟啉检查。如二者均为阳性，则诊断明确。如尿中卟胆原阳性而尿卟啉阴性，也可诊断为本病。尿卟啉的检测须用分光镜。在技术条件受限时，卟胆原试验是简单而有诊断价值的试验。

【附】 卟胆原试验：在试管中加入患者新鲜尿液及尿胆原定性试剂（Ehrlich醛试剂）各3ml。在此混合液中再加入醋酸钠饱和水溶液6ml与氯仿5ml，混合之。如患者尿卟胆原阳性，则卟胆原醛存留于水层中呈红色。

6. 低血糖状态　血糖过低有时也可引起剧烈腹痛，这种腹痛为一过性。患者无腹膜刺激征象，而伴有其他低血糖症状，补给糖类如葡萄糖后腹痛迅速缓解。

7. 原发性高脂血症　本病可发生剧烈的腹痛，类似急性阑尾炎或急性胰腺炎。其临床特征是：黄色瘤、脂血症性视网膜炎与肝脾肿大。患者血清呈乳样混浊，内含大量类脂质，中性脂肪，胆固醇亦常增加。有人认为本病时患者血中类脂的物理改变，可使其颗粒结合起来引起血管梗塞而致腹痛，亦有人认为剧烈的腹痛可能由于并发急性胰腺炎所致。

8. 低钙血症和低钠血症　低钙血症或低钠血症有时也可出现急性腹痛。低钙血症可见于哺乳期妇女，腹痛发作时Chvostek征阳性，注射葡萄糖酸钙后症状迅速缓解，血钙测定多低于正常。低钠血症多见于热痉挛或其他失钠情况（如糖尿病、严重腹泻或呕吐等），注射生理盐水后腹痛即可缓解。

（三）变态反应及结缔组织病

1. 腹型过敏性紫癜　本病患者绝大多数是儿童与青少年，男性罹患多于女性。本病多发生于上呼吸道感染之后。绝大部分患者都有皮肤症状，腹部症状也多见，且后者可作为首发症状而出现。疼痛常为发作性绞痛或钝痛，可甚剧烈，部位常不固定，多在左、右下腹或脐周，有时遍及全腹，一次发作多持续1～2小时，少有超过一天的。常伴有恶心、呕吐、腹泻，有时有便血或血尿。此病可误诊为急性阑尾炎、肠梗阻、内脏穿孔、腹膜炎、急性局限性肠炎等。腹型过敏性紫癜的下列临床特点有助于与上述的急性腹痛相鉴别：①腹痛部位常不

固定；②每次发作时腹部症状与体征的表现并不一致；③体征（腹肌紧张及强直）不如症状（腹痛、腹泻等）的明显；④多数病例伴有相当明显的腹泻，与一般急腹症不同。此外约半数病例血中嗜酸粒细胞增多，提示为过敏性疾病。如出现紫癜与关节肿痛，则鉴别更为容易。

2. 腹型风湿热　腹型风湿热临床上少见，患者以儿童为多，腹痛为主要的主诉。国内曾报告一组风湿热病例 6% 出现剧烈腹痛。腹痛程度轻重不一，常伴有恶心、呕吐，有时腹泻。腹型风湿热的诊断有时甚为困难，尤其当腹痛发生于多发性关节炎、心脏炎、皮下结节、环形红斑等风湿热病征出现之前。凡年轻患者尤其曾有风湿热病史者，如伴有高热、腹痛、白细胞增加与血沉率显著加快，应考虑腹型风湿热的可能性。此病虽有高热，而无腹肌紧张，压痛部位常不固定，血中嗜酸粒细胞多不减少，可与严重的外科急腹症相区别。如患者同时出现部分或全部上述的风湿热病征，则可能性更大。心电图异常改变（如 P-R 间期延长、二联律等）以及血沉率与血清抗链球菌溶血素“O”滴度增高有助于诊断。如有上述临床表现的患者，经抗风湿药物治疗后，腹痛与发热随之缓解，则可诊断为腹型风湿热。

3. 结缔组织病　结节性多动脉炎可引起不同程度的腹痛发作，发作不定时，也无定位。系统性红斑狼疮约半数病例有不同程度的腹痛，大多局限于脐周。偶尔疼痛相当剧烈，类似外科急腹症。

（四）急性溶血

急性溶血由某些药物、感染、或食物（如蚕豆）引起者较多，偶尔可由于输血错误所致。患者有恶寒或寒战、发热、恶心、呕吐，可伴有急性腹痛，并出现黄疸，白细胞增多，与急性胆囊炎相似，但患者无胆囊触痛征而有血红蛋白尿与溶血性贫血，黄疸为溶血性黄疸，可以互相区别。

（五）神经源性与神经官能性急性腹痛

1. 腹型癫痫　腹型癫痫第一次发作的年龄一般为 7～8 岁。此病临床上较少见，国内一组有 20 多例报告。腹型癫痫的临床特点是：①腹痛呈周期性反复发作，持续几分钟至几小时，发作与终止均较突然，疼痛多在脐周，也可涉及上腹部，常伴有恶心、呕吐、腹泻，间歇期腹部无任何症状与体征；②发作过程中或中止后，常可出现意识障碍、嗜睡、腹部或肢体肌肉跳动或抽动、偏头痛、流涎和吞咽、咀嚼动作等表现；③实验室与 X 线检查无器质性腹部病征发现；④在发作期作脑电图检查，可发现符合癫痫的脑电波，但须注意，脑电图正常不能完全排除此病；⑤抗癫痫特效药物有显著的疗效。在诊断方面，病史非常重要（包括家族史、产伤、脑部外伤、以往感染史等）。患者虽有剧烈腹痛，但却无发热、白细胞增多与胃肠梗阻征象，在腹痛间歇期宛如正常儿童。如多次大便检查未发现寄生虫卵，胃肠钡餐未见异常，而患者有上述病史，有必要作脑电图检查。

2. 脊髓痨胃、肠危象　脊髓痨是一种晚发的神经梅毒，约在感染后 5～15 年发病。疼痛是此病早期特有的症状，但不限于腹部。疼痛呈闪电样，可非常剧烈，持续数秒至数小时，有时甚至数天之久。发生胃危象时，除有严重胃痛外，伴有剧烈的恶心和呕吐。有时患者觉胸部与腹部有束带感。危象通常无明显诱因而突然发生，又突然停止。发生肠危象时则表现为肠绞痛与腹泻。如不注意，可将脊髓痨胃、肠危象误诊为其他急性腹痛。阿-罗二氏瞳孔、膝腱反射消失、脑脊液胶状金试验与血清梅毒反应阳性，可协助诊断。

3. 癔病性腹痛　癔病性急性腹痛少见，癔病性格是重要的发病基础，须经较长时期的观察，慎重排除一切腹部器质性病变后方能确定诊断。

（邝贺龄）

参考文献

1. 朱预等. 肠道类癌 19 例合并类癌综合征三例报告. 中华医学杂志, 1980, 60 (9):5510
2. 潘铨. 胰腺脓肿. 中华消化杂志, 1988, 8:51
3. 周岱云等. 经纤维胃镜诊治胆道蛔虫病. 中华内科杂志, 1980, 19 (1):封四
4. 周浩贞. 急性胆囊扭转五例报告. 中华医学杂志, 1982, 62:185
5. 杨维良. 成人原发性腹膜炎. 中华外科杂志, 1980, 18:555
6. 李鼎调. 急性肠系膜血管闭塞性疾病八例分析. 中华内科杂志, 1988, 27:99
7. 江忠镇. 急性肠系膜供血不全. 中华医学杂志, 1985, 65:284
8. 何士元. 绞窄性闭孔疝（10 例报告）. 中华外科杂志, 1981, 19:615
9. 毛传琰等. 重型急性胰腺炎的诊断和治疗. 中华外科杂志, 1990, 28:24
10. 马云龙. B 超对阑尾炎诊治的指导意义. 中华外科杂志, 1993, 31:539
11. 邹其俊等. 肝性血卟啉病的临床表现及其治疗. 中华医学杂志, 1976, 56:308
12. 冯应琨. 腹型癫痫（附 23 例分析）. 神经精神疾病杂志, 1979, 5:129
13. 王乘道. 脊髓痨 43 例临床分析. 中华皮肤科杂志,

1964, 10(1):24

14. 李则夫. 中药黄丹、樟丹、铅粉中毒11例报告. 中华内科杂志, 1982, 21:366

第五节 慢性腹痛

一、慢性腹痛的诊断

慢性腹痛（chronic abdominal pain）是指起病缓慢、病程长，或急性发病后时发时愈的腹痛。慢性腹痛是一个常见的症状，原因相当复杂，往往引起诊断上的困难。同时慢性腹痛与急性腹痛的病因，又往往互相交叉，故在诊断时应相互参考。有些慢性腹痛有一定的规律和特点，对诊断与鉴别诊断可有帮助。临床上对于慢性腹痛病例的诊断与鉴别诊断，首先可参考下列几方面的临床表现：

1. 既往史　患者的急性阑尾炎、急性胆囊炎、急性胰腺炎、腹部手术等病史，对提供慢性腹痛的病因诊断有帮助，但仍须注意有无慢性腹痛的其他原因并存。

表 2-2-11　慢性腹痛疾病的分类

一、慢性右上腹痛
- （一）肝脏疾病
  - 1. 慢性病毒性肝炎
  - 2. 原发性肝癌
  - 3. 慢性肝脓肿
- （二）慢性胆道疾病
  - 1. 胆囊位置与形态异常
  - 2. 胆道运动功能障碍
  - 3. 胆囊胆固醇病
  - 4. 石灰胆汁
  - 5. 慢性胆囊炎、胆囊息肉样变、胆囊结石
  - 6. 原发性胆囊癌
- （三）肝曲部结肠癌
- （四）肝（脾）曲综合征、空肠综合征

二、慢性中上腹痛
- （一）食管疾病
  - 1. 食管裂孔疝
  - 2. 贲门部癌
  - 3. 食管炎、食管溃疡、食管贲门痉挛
- （二）胃、十二指肠疾病
  - 1. 消化性溃疡（溃疡病）
  - 2. 慢性胃炎
  - 3. 胃癌
  - 4. 胃粘膜脱垂症
  - 5. 胃下垂
  - 6. 少见的胃部疾病
  - 7. 非溃疡性消化不良
  - 8. 十二指肠憩室与憩室炎
  - 9. 慢性非特异性十二指肠炎
  - 10. 良性十二指肠梗阻
  - 11. 十二指肠结核
  - 12. 原发性十二指肠癌
- （三）胰腺疾病
  - 1. 慢性胰腺炎
  - 2. 胰腺癌
  - 3. 胰腺结核
  - 4. 异位胰
- （四）空、回肠憩室与憩室炎
- （五）原发性小肠肿瘤
- （六）肠系膜疾病
  - 1. 肠系膜淋巴结结核
  - 2. 肠系膜动脉硬化
- （七）腹主动脉瘤

三、慢性左上腹痛
- （一）胰腺疾病
- （二）脾曲部结肠癌
- （三）脾（肝）曲综合征
- （四）慢性脾周围炎

四、慢性左、右腰腹痛
- （一）肾下垂与游动肾
- （二）慢性肾盂肾炎与泌尿道结石
- （三）结肠癌

五、慢性右下腹痛
- （一）慢性痢疾
- （二）慢性阑尾炎
- （三）肠结核
- （四）阑尾结核
- （五）局限性肠炎
- （六）白塞综合征
- （七）盲肠癌
- （八）慢性右侧输卵管卵巢炎

六、慢性下腹痛
- （一）慢性膀胱炎
- （二）慢性前列腺炎、精囊炎
- （三）慢性盆腔炎

七、慢性左下腹痛
- （一）慢性细菌性痢疾
- （二）慢性非特异性溃疡性结肠炎（慢性结肠炎）
- （三）直肠、乙状结肠癌
- （四）结肠憩室与憩室炎
- （五）结肠激惹综合征（痉挛性结肠）
- （六）慢性左侧输卵管卵巢炎

八、慢性广泛性与不定位性腹痛
- （一）结核性腹膜炎
- （二）腹型恶性淋巴瘤
- （三）腹型肺吸虫病
- （四）胃肠血吸虫病
- （五）腹膜粘连
- （六）腹膜癌病
- （七）血卟啉病
- （八）肠寄生虫病
- （九）腹型过敏性紫癜
- （十）内分泌功能紊乱
- （十一）系统性肥大细胞增多症
- （十二）结缔组织病
- （十三）神经官能性腹痛

2. 腹痛的部位　慢性腹痛患者就诊时通常能明确指出腹痛的部位，这对病变的定位有一定的意义。

3. 腹痛的性质　消化性溃疡多呈节律性周期性中上腹痛；肝癌的疼痛常呈进行性加剧；肠寄生虫病多为发作性隐痛或绞痛，常可自行缓解；结肠、直肠疾病常为阵发性痉挛性腹痛，排便后疼痛常可缓解；直肠炎痛常伴有里急后重。

4. 腹痛与体位关系　胃粘膜脱垂症患者左侧卧位常可使疼痛减轻或缓解，而右侧卧位则可使疼痛加剧；在胃下垂、肾下垂与游动肾患者，站立过久及运动后疼痛出现或加剧，仰卧或垫高髋部仰卧时减轻或消失；胰体部癌患者仰卧时疼痛加剧，在前倾坐位或俯卧位时减轻；膈疝患者的上腹痛在食后卧位时出现，而在立位时缓解；良性十二指肠梗阻或胰体癌时上腹胀痛可于俯卧位时缓解。

5. 腹痛与其他症状的关系

(1) 慢性腹痛伴有发热：提示有炎症、脓肿或恶性肿瘤的可能性。

(2) 慢性腹痛伴有呕吐：胃性呕吐常见于胃的梗阻性病变，如消化性溃疡合并幽门梗阻、胃粘膜脱垂症、胃癌等。反射性呕吐可见于慢性胆道疾病、慢性盆腔疾病等。

(3) 慢性腹痛伴有腹泻：多见于肠道慢性炎症，也可见于慢性肝脏与胰腺疾病。

(4) 慢性腹痛伴有血便：便脓血者应多考虑慢性痢疾与慢性结肠炎；便血者应注意肠肿瘤、肠结核、局限性肠炎等。

(5) 慢性腹痛伴有包块：应注意炎症性包块、肿瘤、胃粘膜脱垂症、痉挛性结肠、慢性脏器扭转等疾病。

根据慢性腹痛的部位与特点，进行有关的病史、体征、实验室检查与器械检查。B超扫描为首选的器械检查。血常规、大便常规、胃液分析、十二指肠引流、各种方式的X线检查、CT、纤维胃镜与纤维结肠镜检查等，进行全面分析，对疑难慢性腹痛患者可作出正确的诊断。从临床实际出发，本文对慢性腹痛病例的讨论，按经典的腹部九分区法进行。这种区分仍有缺点存在，不少疾病的疼痛可不只在一个部位出现，甚至可变换体位；为了避免叙述重复，根据该病最常出现疼痛的位置，纳入相应的腹部分区进行讨论（参考表2-2-11）。

有些慢性腹痛疾病，在内科临床上不能解决诊疗问题时，应商请有关的临床科医生共同研究处理。

二、引起腹痛的疾病

【慢性右上腹痛】

（一）肝脏疾病

1. 慢性病毒性肝炎　在慢性病毒性肝炎时可出现右上腹持续性隐痛，有时也可为相当剧烈的阵发性痛，这是由于肝包膜牵张、肝周围炎或胆道痉挛所致。慢性病毒性肝炎可与慢性胆道感染相混淆。慢性病毒性肝炎误诊为慢性胆道感染者甚少，而慢性胆道感染误诊为慢性病毒性肝炎者则有之。有时二者也可并存。

2. 原发性肝癌　原发性肝癌患者常有右上腹痛，但此时大多能触及大而硬的肝脏。由于在肝硬化基础上发生肝癌的发病率较高，因此肝硬化患者在短期内出现肝肿大与肝区疼痛时，须注意肝癌的可能性。引起腹痛的原因主要是肝包膜过度牵张、肝周围炎、癌组织侵及腹膜或横膈所致。肝痛在夜间或劳动后往往加剧，在诊断上易与肝脓肿或胆囊炎混淆。肝癌的疼痛是进行性加剧，肝呈进行性增大、质硬、表面凹凸不平，而肝脓肿与胆囊炎则无此征象。B型超声、CT对诊断肝癌很有帮助。

3. 慢性肝脓肿　慢性肝脓肿常呈右上腹持续性胀痛，肝肿大，局限性压痛比较明显，常伴有发热、消瘦等全身感染性症状，须注意与原发性肝癌相鉴别。B超扫描和在B超导向下诊断性穿刺可明确诊断。

（二）慢性胆道疾病

慢性胆道疾病临床上常见，主要症状是反复发作的、不同程度的右上腹绞痛，病因多由于结石，而有些由于寄生虫（华支睾吸虫、蛔虫、梨形鞭毛虫）或功能性。此病的临床表现与消化性溃疡、慢性胃炎、慢性十二指肠疾病、慢性胰腺疾病、肝（脾）曲综合征等有时相似，病程迁延，常有再发。B超扫描是首选的过筛检查。CT和胆道造影也应用于胆道疾病的诊断。

慢性胆道疾病可区分为器质性与功能性两类，而以前者为多。单纯功能性的少见。据国外文献报告，慢性胆道功能障碍往往也有器质性因素为背景。

1. 胆囊位置与形态的异常　胆囊位置的常态变异一般无多大临床意义。瘦长体型者的胆囊呈垂悬位，而肥胖体型者的胆囊呈横置位。如位置异常影响胆囊排空功能，或并发胆囊周围炎症性粘连，则可引起临床症状。垂悬型胆囊如为钟摆样，则可引起胆囊扭转或排空障碍而出现症状，患者大都是

肌肉薄弱的瘦长体型的人。胆囊形态异常有下列几种：胆囊基底部卷缩、胆囊中隔形成、葫芦形狭窄及憩室形成等。如形态异常发生于胆囊漏斗部、囊颈部或胆囊管，常有临床意义。

胆囊虹吸病　胆囊漏斗部、囊颈部和胆囊管首段等三部分组成胆囊虹吸，由于它的管径小而弯，漏斗部与囊颈部、囊颈部与胆囊管之间各有瓣膜和括约肌，在解剖上是一个薄弱的部分，故当有炎性肿胀、纤维性硬化和增厚、瓣膜畸形、腹膜被复异常，以及外部压迫等因素影响时，均可引起虹吸通路狭窄而发生胆囊虹吸病，出现胆囊运动功能障碍和胆绞痛。此病的主要诊断根据是：①反复发作的胆绞痛；②油腻饮食（包括胆囊造影的脂肪餐）可激发胆绞痛发作；③十二指肠引流时，乙胆汁量少，流出时间延长，流时作痛；④胆道造影显示胆总管正常，胆囊充盈饱满、张力强、收缩力大、漏斗部或囊颈扩张；⑤胆囊排空延缓；⑥患者无引起胆道运动功能障碍的十二指肠球后溃疡、胆道结石、慢性胰腺炎、慢性结肠炎、胆道华支睾感染等疾病。

2. 胆道运动功能障碍　真正的胆道运动功能障碍是单纯的功能性排空障碍，而并非器质性病变。胆道运动功能障碍是少见的疾病，主要有下列两种临床类型：

（1）内分泌失调型：此型是最常见的胆道运动功能障碍，发生于年轻妇女；典型的发作在月经前期，伴有雌激素过多的症状（乳房胀痛、盆腔部沉重感）。患者主诉右上腹部或上腹部疼痛，或向肩胛部放射。无发热与黄疸，但常有呕吐。体检发现胆囊触痛征阳性。症状的发生可与饮食有关，也可与饮食无关；情绪激动常为诱发因素。在月经前隔天肌注孕酮 10mg，连续数次，常有佳良的疗效。

（2）伴有偏头痛的胆道运动功能障碍：在此型病例中，2/3 在长期罹患偏头痛之后发生胆道症状，1/3 病例偏头痛与胆道症状同时出现。发病机理认为一方面由于血管舒缩中枢功能障碍，另方面由于胆汁分泌的异常增多。后者乃因偏头痛发作时肝血流量高度增加所致，注射酒石酸麦角胺后则能抑制之。胆汁分泌的异常增多，而同时奥狄括约肌发生痉挛，易引起胆总管扩张。伴有偏头痛的胆石症患者，胆囊切除后大多数仍有偏头痛发作，且常因奥狄括约肌运动障碍而同时发生胆道痉挛性疼痛。

胆道运动功能障碍的诊断，须细心排除器质性胆囊与胆管疾病、肝脏病、邻近器官（肾、胰、胃十二指肠）的疾病、膈疝、亚急性阑尾炎、结肠炎、结肠癌、结肠激惹综合征等疾病而确定之。静脉胆囊造影对诊断帮助甚大，因可使胆总管一并显影。在发作缓解期进行胆囊造影，其显影与排空均正常，胆总管充盈正常；而发作期胆囊排空困难或延迟，或胆总管异常扩张（由于奥狄括约肌痉挛引起），故甚有诊断价值。奥狄括约肌痉挛可反射性由腹腔内各脏器的慢性炎症而引起，如慢性阑尾炎、慢性附件炎等。曾报告患者有典型的症状（右上腹痛、恶心、不耐受脂肪等），而静脉胆道 X 线造影无发现，经切除阑尾后症状消失。

3. 胆囊胆固醇病　胆囊胆固醇病是一种胆囊代谢障碍疾病，发病机理多数认为是由于胆囊粘膜吸收胆固醇过多所致。临床表现可为消化不良症状，也可引起胆绞痛。胆囊胆固醇病可引起胆囊淤滞与发炎，故常为胆囊结石的前期。中年或中年以上、身体肥胖的患者，如有胆囊病征象，而过去无胆囊炎发作史，血清胆固醇增高，X 线检查与 B 超无胆结石发现，应考虑胆囊胆固醇病的可能性。此病往往须经手术方能确诊。

4. 石灰胆汁　石灰胆汁是十分少见的疾病，发病机理尚未十分明了，国内仅有少数病例报告。石灰胆汁主要由碳酸钙及磷酸钙组成。临床表现与慢性胆囊炎相似。患者常有右上腹隐痛、厌油腻、食欲减退等症状，有时伴有恶心、呕吐。少数病例可无症状。X 线平片检查有特异性表现，胆囊的影像极似造影时显影的胆囊，如胆囊同时有透放射线的结石存在时，常被石灰胆汁所衬托而清楚地显出。

5. 慢性胆囊炎　慢性胆囊炎无典型症状。患者可能有持续性右上腹钝痛或不适感、胃灼热感、腹胀、嗳酸、嗳气、恶心等症状，有时可出现右肩胛区疼痛。患者如无急性发作，每难于诊断，临床上常易误诊为消化性溃疡、慢性胃炎、胃消化不良，甚至被诊为慢性病毒性肝炎或神经官能症。患者进食油腻饮食后往往恶心、疼痛加剧，此点与消化性溃疡及慢性胃炎不同。体检可发现以下压痛点：①胆囊压痛点，在右侧腹直肌外缘与肋弓的交点；②第 8～10 胸椎右旁压痛点；③右膈神经压痛点（在颈部右侧胸锁乳突肌两下脚之间），此压痛点尤有诊断意义。炎症发作时胆囊触痛征阳性。影像学诊断首选 B 超扫描。而十二指肠引流、腹部平片及胆囊造影等对慢性胆囊炎的诊断也有重要意义。

十二指肠引流时，如乙胆汁中粘液增多，大量

白细胞（特别是被胆汁染黄的白细胞），胆汁细菌培养有致病菌，则可诊断为胆囊炎。有时虽然白细胞不多，而多次乙胆汁培养某种致病性细菌持续阳性，或甲、乙、丙胆汁中培养出的细菌一致，也可肯定诊断。如仅有白细胞，或细菌培养菌种变换不定，则属可疑，须反复引流以澄清诊断。胆汁中细菌以大肠杆菌为最常见，有时也可发现梨形鞭毛虫、华支睾虫卵、阿米巴等。十二指肠引流检查对临床不典型胆道感染和泥沙样结石有一定诊断意义，胆道X线检查阴性病例十二指肠引流可为阳性。但阳性率和检查次数与病程早晚有关，病程愈早和引流检查次数愈多，阳性率愈高。

胆囊造影对慢性胆囊炎的诊断价值甚大，可发现透X线的胆石，胆囊胀大、缩小或变形，胆囊浓缩与收缩功能不良，胆囊显影淡薄或不显影等征象。最有诊断价值的是发现胆石的存在。如患者无肝功能损害或肝的色素代谢功能失常（如Dubin-Johnson综合征），而静脉胆囊造影不显影，甚至增大造影剂剂量时也不显影，对诊断慢性胆囊炎甚有价值。如胆囊不显影是由于肝功能损害，在造影前数天加强护肝饮食（基本原则是低脂肪、适量蛋白质、高醣）及护肝药物治疗，以改善肝功能，可使胆囊显影率提高。临床上一部分病例虽有明显的慢性胆囊炎症状，而X线胆囊造影却显示正常，十二指肠引流也正常。对这些病例，须考虑慢性胃十二指肠疾病、微小的胆石或胆囊胆固醇病、结肠肝曲综合征、奥狄括约肌的痉挛或纤维化等情况。后者可经由纤维十二指肠镜作胆道逆行造影术以明确诊断。

胆囊息肉样变：是胆囊粘膜局限性隆起病变的总称。绝大多数为良性，只少数为恶性。本病无特异临床表现，症状类似慢性胆囊炎或胆石症。约1/5患者无症状。B超是首选的诊断方法，检出率达89.0%，特异性高达92.8%。年龄大于50岁或合并胆囊结石者高度警惕恶性变的可能性。

增生性胆囊腺肌瘤病：少见。本病是一种良性胆囊疾病，患者常有右上腹痛、发热，可出现黄疸，临床表现类似慢性胆囊炎。B超扫描可误认为恶性肿瘤，最后经手术探查而确诊。

梨形鞭毛虫性胆道感染：少见，大多呈慢性经过，临床表现如同慢性细菌性胆囊炎，诊断主要依靠十二指肠引流胆汁检查。本病也可引起急性胆道炎症症状。灭滴灵治疗疗效良好。

胆囊结石：约在70%胆囊炎病例有之。胆囊结石的症状颇不一致。患者可有上腹或右上腹闷胀，或其他消化不良症状。体检可无特别体征，如并发胆囊炎则胆囊部位出现压痛。B超扫描对检测胆囊结石帮助较大，不少无症状结石可被检出。腹部平片可见到不透X线的结石阴影。

6.原发性胆囊癌　原发性胆囊癌是较少见的疾病，多继发于慢性胆囊炎与胆石症，约占所有癌的1%。女性发病多于男性，平均发病年龄约50岁。此病早期往往与慢性胆囊炎的症状混淆，故早期诊断颇为困难。国内文献报告主要症状是腹痛、进行性消瘦与腹块，而黄疸不多见。一般至各症状具备时，往往已属晚期。70%～85%胆囊癌患者以疼痛为主要症状，且多在较早期出现。胆囊癌患者常有胆囊区持续性过敏性压痛及上腹部疼痛，疼痛性质多先为阵发性绞痛，以后转为持续性钝痛或刺痛，强度也逐渐加剧，此点可与慢性胆囊炎、胆石症的间歇性绞痛相区别。40岁以上的患者，特别是女性，以往有慢性胆囊炎、胆石症病史，如自觉疼痛性质有所改变，转为局限而持续性加重，或由绞痛转为持续性钝痛或刺痛，经数周仍不缓解，并持续有食欲不振、恶心、呕吐、体重明显减轻等症状，应高度怀疑胆囊癌的可能性。诊断先作B超扫描，必要时CT检查，可疑病例配合ERCP。早期手术探查可获得根治的机会。

（三）肝曲部结肠癌

肝曲部结肠癌可出现右上腹不适感或疼痛，并可有便血与不完全性肠梗阻症状，但不易触及包块。原因未明的右上腹痛，伴便血或大便潜血持续阳性，提示此病的诊断。有些病例以便血为首发症状。钡剂灌肠造影与结肠纤维镜检查有助于确定诊断。

（四）肝（脾）曲综合征

结肠肝曲或脾曲胀气的临床表现称为肝或脾曲综合征。肝曲胀气表现为右上腹痛，与慢性胆囊炎和溃疡病的临床表现相似；脾曲胀气表现为左下胸与左上腹胀痛、不适、便秘等症状，可被误诊为胸膜炎与冠状动脉硬化性心脏病。轻症病例仅有上腹部发作性饱胀不适、嗳气及胀痛等；重症者则有较重的胀痛或剧痛，其疼痛程度与胀气程度往往一致，排便或清洁灌肠后胀气消失时疼痛也消失。症状可骤发或缓发，发作持续半小时至数小时不等，以冬季较为多见，一般与饮食关系不大，但可与情绪波动有关，发作时腹部X线透视结肠肝曲或脾曲有明显积气。

有人认为此综合征临床上并不少见，由于对此认识不足，常致误诊消化性溃疡或胆囊炎，另方

面，此综合征也可能因邻近的腹腔脏器炎症，反射性引起肠功能失调所致。

空肠综合征　是由于顽固性空肠积气引起，主要表现为中上腹持续性隐痛或钝痛，偶有绞痛。伴胀气、消化功能紊乱症状。X线检查可见积气位于近段空肠，呈明显的扩张。

【慢性中上腹痛】

（一）食管疾病

1．食管裂孔疝

中年以上的患者，尤其体型肥胖者，如常诉胸骨下段或上腹部灼痛（或不适感），胃灼热，反胃等症状，在饭后或平卧时出现，应注意食管裂孔疝的可能性。食管裂孔疝并非很少见，是成人中最常见的膈疝。过去临床上较少发现，可能由于注意不够，但近年来受到重视，且因诊断技术有了提高，故国内确诊的病例较前增加。也有不少患者无症状，经X线检查而偶然发现。其主要临床表现是中上腹部（胸骨后或剑突下）不适感或灼痛、嗳气、反胃等症状，疼痛可向肩背部放射。症状常在进食时或食后出现。食后卧位易诱发症状，尤其睡前饱食，这是由于有利于胃液反流和胃底“疝”入胸腔之故。食后散步可使症状缓解。吃得少痛即轻，不吃即不痛，无饥饿痛，与消化性溃疡不同。但如食管下段或胃底粘膜并发炎症、糜烂或溃疡，则出现吞咽时胸骨后疼痛。有时发生相当严重的急性上消化道出血，并且往往因出血才注意到此病。

国内报告176例中，92例有腹痛，且82例以腹痛为首发症状，多位于中上腹，以隐痛多见，其次为胀痛或剧痛。此病确诊主要依靠在特别体位时进行X线钡餐检查。可区分为滑入性疝与滚入性疝（食管旁疝）二型，以前者最多见。此病的临床表现可与心绞痛相似。如有冠心病的可疑，特别是当需作食管镜检查时，术前应作X线心脏检查及心电图检查，了解冠状动脉供血情况，查明疼痛的来源。但须注意，在老年人二病可以并存。

2．贲门部癌　贲门部癌（贲门癌或胃癌侵及贲门）国人发病年龄可在青壮年，早期多仅有一般的上消化道症状，如中上腹及/或胸骨后疼痛、恶心、呕吐、呃逆，经过相当时期方出现食欲减退、乏力、呕血、黑便等症状，至于吞咽困难与腹部包块乃属晚期症状。提示贲门部癌的诊断是上述的上消化道症状、胃酸减少或缺乏、大便潜血试验阳性等表现。患者尚无吞咽困难时，X线钡餐检查钡剂尚能顺利通过，而胃镜插入在贲门部受阻者，应考虑贲门部癌的可能性。对有贲门部癌可疑的病例，胃底部X线钡餐或胃腔钡空气双重造影检查、食管镜检查仍有必要，特别是近年纤维胃镜的应用，患者较易于接受，可有助于早期确诊贲门癌。

3．食管炎、食管溃疡、食管贲门痉挛　食管炎、食管溃疡、食管贲门痉挛均可引起慢性上腹痛。食管炎与食管溃疡大多表现为灼热感或灼痛性质。食管病变的疼痛较常位于胸骨后或胸骨下段。

（二）胃、十二指肠疾病

1．消化性溃疡（溃疡病）　典型病史对消化性溃疡的诊断有重要意义，尤其是十二指肠球部溃疡。上腹痛是最突出而较特别的症状，其特点是：①慢性上腹痛，病程长，时发时愈，如无并发症，全身情况一般无明显影响。②压痛的部位：胃溃疡多位于上腹正中或稍偏左，十二指肠球部溃疡多于上腹稍偏右；前壁溃疡疼痛可放射至同侧胸骨旁，后壁溃疡可放射至脊椎旁相应部位。③大多数患者每年深秋至次年春末发作比较频繁。④70%～85%病例有典型的节律性疼痛：贲门部或小弯部溃疡痛常在食后1/2～2小时发作，幽门部或十二指肠球部溃疡常在食后2～4小时发作（饭前饥饿痛）。⑤胃小弯溃疡常有进食→疼痛→舒适的规律；十二指肠球部溃疡常有进食→舒适→疼痛的规律，故每于夜间作痛或在睡眠中痛醒。⑥疼痛在进食后或服用碱性药物后减轻或缓解，而精神紧张、饮食失调、过劳、天气转变等可使疼痛加剧。对许多患者据此即可作出相当正确的临床诊断。

但应注意，消化性溃疡样节律性疼痛也可见于部分慢性胃炎，甚至可见于一些溃疡型胃癌；另方面，有些特别类型的消化性溃疡可无节律性疼痛；再有少部分消化性溃疡病例可无疼痛，突然大出血或穿孔始被发现。此外中山医科大学曾发现为数不太少的十二指肠球部后壁溃疡患者，腰背部疼痛比上腹部痛显著，甚至只有腰背部痛而无上腹痛，易误诊为腰肌或肾脏疾病；但在前者，腰背痛在进食后或服碱性药物症状减轻或缓解，并伴有嗳气、反酸等症状，可与后二者相区别。这些患者手术时不一定有慢性穿透性溃疡。

消化性溃疡活动期通常有上腹部压痛，且往往是唯一的体征。压痛区比较局限，与慢性胃炎较弥漫的压痛不同。贲门部或小弯部溃疡压痛点多位于上腹部剑突下或稍偏左；幽门部溃疡多在脐上正中线或稍偏右处；十二指肠溃疡则多位于脐旁右上方。多数病例在10～12胸椎旁出现压痛，在脊椎右侧提示幽门或十二指肠球部溃疡，在脊椎左侧提示胃小弯部溃疡。部分患者有皮肤过敏区出现，位

于上腹部正中线偏左或偏右，和背部第7～12胸椎两旁，其范围的直径约4～8cm左右。

消化性溃疡出现幽门梗阻时，腹痛变为持续性胀痛，无节律性，碱性药物治疗效果不著，常伴有呕吐，呕吐物多为隔餐或隔宿食物，味馊而酸，呕吐后腹痛可缓解，早晨无呕吐时作腹部检查，可发现振水音，并可见到由左向右移动的或逆行的胃蠕动波。不典型病例须依靠X线钡餐检查或胃镜方能确诊。X线检查80%～90%病例可发现龛影。消化性溃疡与其他疾病的鉴别诊断，也须赖X线钡餐检查与胃镜检查。

胃泌素瘤　国内仅有少数病例报告。消化性溃疡患者如在胃大部分切除后，又发生暴发性溃疡，经积极内科治疗无效者，应考虑本病的可能性。胃泌素瘤是由于胰岛G细胞瘤（或增生），分泌大量胃泌素，促进胃酸分泌引起。此型溃疡有下列特点：①胃分泌极度增高，夜间12小时空腹胃液多数超过1000ml（正常不超过400ml），游离盐酸多超过100mmol（正常不超过18mmol）；②在一般溃疡病好发部位以外的十二指肠2、3段及空肠的暴发性消化性溃疡，或多发性溃疡，特别是位于胃或十二指肠球部以外的；③部分病例伴有其他的内分泌腺瘤（如甲状旁腺、肾上腺、垂体）；④注射组织胺仅能使已有大量分泌的盐酸略有增加，而抗胆碱能药物不能使胃酸分泌减少，这提示有内分泌功能亢进。内科治疗不能治愈溃疡，胃大部分切除术不能避免其再发。

近年实验室检查表明，如基础胃液分泌量＞200ml/h、基础分泌胃酸＞20mmol/h、或基础分泌胃酸与最大酸分泌（MAO）的比例＞60%，对本病有诊断价值。曾有文献报告55%病例为单发的十二指肠球部溃疡，因此单发的球部溃疡不能除外本病。血清促胃液素异常增高，放射免疫法测定有重要诊断价值。

2.慢性胃炎　慢性胃炎自纤维胃镜应用以来，发现率大大增加。本病可由于急性胃炎发展而来，但大多数病例发病缓慢，未能证明急性炎症病史。慢性胃炎文献上分为浅表性、萎缩性和肥厚性三型。后者尚无充分的组织学根据，故仍有争论。慢性浅表性胃炎可发生于任何年龄，而慢性萎缩性胃炎随年龄增长而增加。少数胃体萎缩性胃炎患者可无症状。而大多数患者表现为不同程度的反复发作的消化不良症状，主要表现为中上腹不适感、隐痛、钝痛、或灼热痛，有的有周期性和节律性，服用抗酸药后可缓解，局部可有轻压痛。其他症状为胃纳减少、恶心、腹胀、嗳气等。少数伴有糜烂的慢性胃炎病例可有出血，甚至严重的大出血，慢性胃炎的诊断须依靠胃镜检查。

国内曾有报道一组慢性胃炎200例，男性占多数，青壮年多见，以上腹部胀痛、食欲减退、腹胀和上腹部片状压痛为各型慢性胃炎的常见症状。其中上腹痛者占80.1%。压痛区域较广泛（片状压痛）。疼痛程度一般较轻，多无节律性，且无进食痛的特点。

3.胃癌　胃癌多见于40岁以上，但30～40岁者也非少见。国内迄1958年为止的917例中，男女发病比率为3.48:1。胃癌起病缓慢，症状轻而不典型，临床上易误诊为消化性溃疡、慢性胃炎、非溃疡性消化不良（NUD）等。早期的常见症状是上腹部膨胀感或隐痛、精神萎靡、食欲不振、消瘦等。据国内文献报道，早期以腹痛为主诉者高达80%，但疼痛无特征性，多位于上腹部，也有在脐部，多数是间歇性，少数为持续性，呈钝痛或胀痛。上腹痛兼有呕吐常见于幽门癌；上腹痛兼有吞咽困难，常见于贲门癌。溃疡型胃癌则可引起剧痛或出血。腹痛的情况大多与溃疡病不同，往往在进食后加重，碱性药物不能缓解。少数溃疡型胃癌的疼痛可与胃溃疡相似，甚至经内科治疗后症状减轻。

胃癌早期诊断最易忽略，凡年龄在40岁以上甚至较年轻的患者，近期出现上腹痛或上腹不适感，反复胃液分析证明游离盐酸缺乏或减少，或兼有疲乏、食欲不振、恶心、呕吐、进行性体重减轻和不能用其他原因解释的贫血、黑便等症状，或已确诊为胃溃疡而疼痛节律性有明显改变，或上腹疼痛不明显却逐渐出现幽门梗阻的征象，或拟诊为消化性溃疡、经积极治疗而效果不显著或大便潜血持续阳性者，均应认真考虑胃癌的可能性。胃癌的确诊依靠下列检查：

（1）X线钡餐检查：由于现代纤维胃镜的发明与普遍的应用，X线钡餐检查由于有一定的缺点，已较少受到重视。

（2）胃镜检查：由于直视型纤维内镜的改良可全面观察胃腔而无盲区，由于内窥镜的细径化及使用安全，可明显减轻内窥镜检查的痛苦，且X线检查易于遗漏的胃前壁、贲门部及幽门部病变可由内窥镜发现，及其可做活检等，对怀疑癌变病例近年主张优先作内窥镜检查。

早期胃癌缺乏特征性症状与体征，但最常见的是上腹痛，如有疼痛的节律性改变或近期疼痛明显

加剧者，尤其值得注意。文献报告胃癌合并肠上皮化生者达60%～100%。慢性缺酸性萎缩性胃炎伴肠上皮化生者，须警惕癌变的可能性。肠上皮化生好发于胃小弯与幽门窦部，和胃癌的好发部位相一致。国内曾有建议对萎缩性胃炎伴肠上皮化生、慢性胃溃疡、胃大部分切除术10年以上、胃息肉等，应作有计划的长期内窥镜随诊。

国内曾有将胃粘膜的不典型增生区分为：明显良性的轻度不典型增生（Ⅰ级）、相当于癌前交界性病变的重度不典型增生（Ⅱ级）、以及可疑癌的不典型病变（Ⅲ级）等三级，并对三例重度不典型上皮增生病变进行随诊，1例在3个月后、2例在2年后发现有癌变。

国内十多年来早期胃癌诊断有所进展。经验表明单凭主诉和临床表现极不可靠。近十年来，慢性萎缩性胃炎、胃息肉、残胃、肠上皮化生及不典型增生等胃癌前期病变日益受到重视。对此类患者宜设立专科、专卡、专人制度，每半年左右随诊一次，可望从中发现一部分早期胃癌。内窥镜与气钡双重对比造影有机的结合，对早期胃癌的诊断可起协同和互补作用。

4. 胃粘膜脱垂症　胃粘膜脱垂症患者大多有中上腹痛。腹痛的病史长短不一。腹痛无周期性及节律性，多呈不规则的间歇及突然发作，但少数病例也可出现持续性疼痛伴有阵发性加剧，与消化性溃疡的疼痛截然不同。有些病例疼痛发作与精神激动有关，但也可无明显的诱因。疼痛一般不甚严重，无放射痛，性质大多是灼痛、胀痛，也可为刺痛。右侧卧位可使疼痛加剧，左侧卧位常可使疼痛减轻或缓解，有别于慢性胃炎。碱性药物一般能减轻疼痛，但效果不如消化性溃疡显著，也有无效者。发作时常伴有恶心、呕吐。半数患者可并发急性上消化道出血。

患者有下列情况之一时，应考虑胃粘膜脱垂症的可能性：①无周期性及节律性的胃痛，每次发作时均伴有恶心、呕吐；②既往无消化性溃疡病史，突然出现急性上消化道出血，并在出血前数天屡有严重的恶心及呕吐；③突然出现幽门梗阻症状而过去无胃病史，经非手术治疗后症状迅速消失。胃粘膜脱垂症的确诊有赖于X线钡餐检查，检查时采俯卧位或右侧卧位较易发现。其X线典型征象为球部呈“蕈状”或“降落伞状”变形，球基底部呈残缺阴影，幽门管加宽，并可见胃粘膜向球部突出。

5. 胃下垂　胃小弯弧线最低点下降至髂嵴联线以下，十二指肠球部向左偏移时，称为胃下垂。主要由于胃膈韧带与胃肝韧带无力松弛，以及腹壁肌肉松弛所致。胃下垂多见于瘦长体型的女性，特别是经产妇。症状轻重和患者神经敏感性有明显关系。主要症状是慢性腹痛与不适感、腹胀、恶心、嗳气与便秘等。轻度胃下垂多无症状。

重度胃下垂患者往往食后或多食之后即感腹部胀痛或不适，与慢性胃炎相似。疼痛的轻重和进食量的多少有关。站立及运动时疼痛加剧，仰卧及垫高臀部时疼痛减轻或消失。碱性药物不能使腹痛缓解。嘱患者立位，直接在剑突之下进行触诊，压痛明显，这是由于下垂胃的上部被牵引所致；继后使患者作仰卧位，将下垂胃推举上移再触诊此点，则压痛减轻或消失。嘱患者饮水一杯后或食后立位进行腹部叩诊，可叩出胃下极轮廓下移至骨盆内。根据以上临床表现，大致可推断胃下垂的存在。临床体征不明显的病例，确诊则须依靠X线钡餐检查。

6. 少见的胃部疾病

(1) 胃结核：多见于20～40岁青壮年。国内有一些病例报告。主要症状是上腹部不适或隐痛、反酸、嗳气与呕吐。年轻患者体内有明显的结核病灶（尤其是开放性肺结核），既往无典型消化性溃疡病史，短期内出现幽门梗阻症状，血沉加快，应考虑胃结核的可能性。如患者无开放性肺结核，胃液中检出结核菌也有助于诊断。最确实的诊断为纤维胃镜下采取活组织作病理学检查。

(2) 胃血吸虫病：主要症状是上腹部疼痛与不适感、恶心、呕吐、呕血、黑便等。国内报告的病例大都有幽门梗阻症状。患者有血吸虫病流行病学史，且多有其他脏器血吸虫病的征象，虽有长期上腹痛及呕血、黑便，但一般情况尚好，与胃癌有所不同。疼痛多无节律性，也不符合消化性溃疡。胃镜活检或手术探查方能确诊。

(3) 胃柿结石症：可见于我国产柿地区，多因进食大量未成熟的柿、未经加工的鲜柿、或未去皮核的柿或黑枣，由于内含胶质较多，致凝结于胃内而发病。主要临床表现是：患者于食柿后半小时至12小时内即出现急性胃炎症状，以后转为溃疡病样症状，慢性间歇性上腹痛，空腹时闷胀、钝痛、反酸及嗳气，夜间较重，进食后症状消失，有时出现幽门梗阻症状。临床上此病易误诊为溃疡病。如患者有上述病史，体检时可触及腹部包块，则此病可能性极大。X线钡餐检查发现圆形、椭圆形或不规则形，表面成网状的、有移动性的实体，即可明确诊断。

(4) 胃蝇蛆病：胃蝇的幼虫寄生于马胃肠而引起胃肠蝇蛆病，见于我国部分牧区。牧民可能在刷洗马匹时，不慎将沾在手上的蝇卵或幼虫吞食而致感染。主要症状是上腹部钝痛或不适感、腹胀、乏力、贫血，时有恶心、呕吐或腹泻。血液学检查可发现巨幼红细胞性贫血，X线检查胃壁有小结节，结合流行病学史及消化道症状，有助于诊断。内窥镜检查可以确诊。

(5) 胃憩室与憩室炎：胃憩室是少见的疾病，可发生于胃的任何部位，有人统计约85%位于贲门附近，其次为幽门部，再次是前后壁，大弯的憩室较少见。大多数胃憩室无症状，约1/3患者可出现慢性上腹部或下胸部胀痛不适感，多在饭后或平卧时加重，空腹时减轻，有时伴有嗳气、恶心、呕吐或突然呕血。胃憩室可并发炎症或溃疡，有时甚至发生穿孔。此病的确诊主要依靠多体位的X线钡餐检查（特别是采取仰卧右前斜位检查）或胃镜检查。

(6) 胃粘膜巨肥厚病：又称 Menetrier 病，临床上十分罕见，病因尚未明了，国内仅有少数病例报告。患者男多于女，以40～60岁为多。临床表现主要是胃消化不良或类似消化性溃疡的症状，上腹痛在饭后稍缓解，也可反而加重。胃蛋白酶与胃酸分泌显著减少，故常有饱胀不适感，食欲减退。常引起上消化道出血，有时因肥厚粘膜脱垂入十二指肠而出现幽门梗阻症状。其他症状为体重减轻、贫血、低蛋白血症、水肿等。X线与胃镜检查也难与胃肿瘤相区别，须经病理组织检查方能确诊。恶变率达8%。

(7) 慢性胃扭转：临床上较为少见，病程较长，症状较轻，主要的临床表现是间歇性上腹部胀痛与呕吐发作。有些病例可出现与进食时间有关的餐后上腹痛、或发生上消化道出血，临床症状与溃疡病相似。其症状的轻重决定于扭转的范围、局部分泌与循环障碍的程度。慢性胃扭转的病因，一般认为有下列各种：胃张力减低与下垂，膈胃韧带、肝胃韧带、脾胃韧带的伸长与松弛，食管裂孔疝，结肠充气以及胃溃疡、胃肿瘤等。强烈的胃蠕动和腹腔内压力的骤然增高，也为胃扭转的诱因。慢性胃扭转的诊断须靠X线透视检查。X线检查并能了解扭转的轴向、方向、程度与范围，大部分病例且可明确扭转的病因。

(8) 其他胃肿瘤：胃内良性瘤如平滑肌瘤等十分少见。胃恶性肿瘤如胃平滑肌肉瘤、胃淋巴肉瘤、胃何杰金病、胃网状细胞肉瘤等也少见，临床表现类似消化性溃疡或胃癌。胃何杰金病多有不同程度的发热。这些恶性肿瘤在X线检查下常难与胃癌相鉴别，往往须经淋巴结活体组织检查、纤维胃镜检或剖腹探查活检方能明确诊断。

7. 非溃疡性消化不良（NUD） 患者有持续或反复的上腹疼痛（或不适感）三个月以上，可伴有反酸、嗳气、恶心、呕吐、胃灼热感等消化不良症状，经详细检查并无胃肠器质性疾病、食管反流疾病、肝胆胰疾病、肠寄生虫病、结肠激惹综合征等疾病者，可诊断为非溃疡性消化不良。患者可伴有头晕、头痛、失眠、心悸、胸闷等神经官能症症状。应该指出，NUD也可为消化性溃疡的前期，故须继续随诊以确定之。

8. 十二指肠憩室与憩室炎 十二指肠憩室在消化道憩室中占大多数，多见于中年以上，病史长，有的达20年以上。病变极大多数发生在十二指肠降段内侧。约80%～90%无症状。上腹痛为本病主要症状之一，占有症状者的80%～85%，常为中度至高度的钝痛，或只有轻微的饱胀不适感，往往局限于脐右上方，疼痛持续几分钟至几小时，甚至数天之久。如憩室发炎则出现较明显的右上腹压痛，压痛点比胆囊位置低，患者常有饱胀感或不适感，可有恶心、呕吐，甚至呕血。疼痛可向背部放射，但很少向右肩胛部放射。症状往往于饱食后出现或加剧，呕吐后缓解。症状白天出现，夜间消失或减轻，可能与憩室内容排空有关。憩室压迫胆总管时除出现间歇性腹痛外，并可有间歇性黄疸。此病病程经过缓慢，临床上可被误诊为消化性溃疡、慢性胃炎、慢性胆囊炎或胃癌。此病疼痛虽与饮食有关，但无节律性，碱性药物疗效不佳，与消化性溃疡有所不同。与胆囊炎不同之点为压痛点位置较低，疼痛很少向右肩胛部放射，无典型胆绞痛症状，B超、胆囊造影检查无异常。此病的确诊须依靠X线钡餐检查，憩室发炎时可见憩室边缘不规则，有钡剂潴留，压痛及附近十二指肠变形。

9. 慢性非特异性十二指肠炎 有些慢性非特异性十二指肠炎患者主诉上腹部疼痛，进食后或应用制酸剂后缓解，其节律性与周期性也与消化性溃疡相似，且约1/3病例有上消化道出血，而呕血较为多见。X线钡餐检查并无溃疡龛影，而常发现十二指肠有刺激性变、痉挛、蠕动过快、粘膜皱襞粗乱或不规则，结合临床情况支持非特异性十二指肠炎的诊断；有人提到由于十二指肠粘膜疣样增生引起的息肉样X线征象，可能是本病较有特异性的表现。本病常与慢性胃炎、消化性溃疡病并发。患

者的胃酸常增高。应用纤维十二指肠镜可观察到十二指肠粘膜充血、水肿与肥厚性改变，并可作粘膜活检协助诊断。

10.良性十二指肠梗阻　良性十二指肠梗阻（良性十二指肠壅滞症）临床上少见，多发生于瘦长体型的年轻女性。临床上突出的表现是食后上腹部饱胀与不适感或轻度钝痛感，恶心、嗳气、呕吐；呕吐物含有胆汁及隔餐食物。呕吐常于食后2～3小时或晚间发作。患者进食后站立或坐位易诱发呕吐，采取俯卧位或右侧卧位时或可使症状缓解。发作时上腹部可见蠕动波，偶可触到扩张的十二指肠。引起慢性十二指肠壅滞的原因颇多，主要是肠系膜上动脉压迫十二指肠：①肠系膜上动脉分出部位过低；②肠系膜上动脉和腹主动脉之间的角度狭窄；③腹腔脏器粘连牵拉肠系膜上动脉；④内脏下垂牵拉肠系膜；⑤环状胰等。X线钡餐检查可确定本症的诊断，可见胃及十二指肠扩张，幽门通畅无阻，但钡剂不易排入空肠；采俯卧位透视时则钡剂较易排出。

11.十二指肠结核　十二指肠结核罕见，大多发生在球部与球后段，也可发生于降段，前者是由胃结核直接蔓延而来，后者可能是泛发性肠结核的一部分，也可单独发病。患者多为20～40岁的青壮年女性，临床表现与胃结核相似。如有大量肉芽组织增生，可阻塞肠腔，临床表现类似幽门梗阻。X线钡餐检查对诊断有一定帮助，最后往往须依靠维持十二指肠镜下活检或手术探查冰冻切片方能确诊。

12.原发性十二指肠癌　十二指肠原发癌少见。80%以上发生于壶腹周围及其上方。本病多发生于老年人，但中壮年也可罹患。临床症状可与消化性溃疡相似，出现慢性上腹痛、上消化道出血或梗阻等症状，但此病有以下特点：经内科积极治疗，大便潜血仍持续阳性；X线钡餐或纤维十二指肠镜检查，显示十二指肠降段或水平段有狭窄、充盈缺损、龛影、粘膜破坏等病变。

国内报告原发性十二指肠恶性肿瘤18例中，腺癌16例、平滑肌肉瘤2例。最常见的症状为腹痛（17/18）。十二指肠恶性肿瘤虽少见，但占小肠恶性肿瘤的25%～45%，故值得重视。早期表现隐袭，无特征性症状。主要症状为与饮食无关且变化无常的上腹隐痛、体重下降与贫血。肿瘤最多位于降段，X线钡餐与纤维十二指肠镜检查均能发现。内镜直视下活检或开腹探查能明确诊断。

（三）胰腺疾病

1.慢性胰腺炎　如患者有与进食有关的、反复发作的上腹痛，以及发热、恶心、呕吐等症状，应注意慢性胰腺炎的可能性，特别是有急性胰腺炎病史者。此病临床上较少见，发病多在20～50岁之间，男性多于女性。其病因也较复杂，以胆道疾病（包括胆道蛔虫病）、胰管阻塞、感染、饮酒等较为多见。患者大多数经年反复发作，每次发作均较前一次加重。疼痛部位以心窝部、右上腹部为多，可放射至腰背部与肩部，疼痛多为阵发性绞痛，少数为钝痛或胀痛。发作持续时间数小时至2、3天不等。饭后疼痛加剧。黄疸往往在发作后2、3天出现。体格检查可发现不同程度的上腹部压痛、腹肌紧张，有时可触及肿块。发作期间血象白细胞增多，多数病例血清及尿淀粉酶增高与一过性血糖升高，葡萄糖耐量试验可呈糖尿病曲线。

在缓解期患者可无症状，或有一般消化不良现象。有人认为急性腹痛发作后缓解期间，有左肋弓下深部压痛和两侧肋脊角压痛，往往提示慢性胰腺炎的可能性。

X线腹部平片检查可发现胰腺结石及胰钙化阴影（最常位于第1～2腰椎的右侧）。B型超声可显示胰腺肿大。

在胰腺外分泌功能试验方面，较有意义的有以下几种：

（1）胰功定试验：对胰腺癌和慢性胰腺炎的敏感性为70%～87.5%，特异性为85%～90.9%。此法简便，且易为患者所接受。

（2）血清胰多肽测定：试餐后慢性胰腺炎的敏感性为85%，特异性为100%，均高于胰功定试验。

（3）Lundh试验：对胰腺癌及慢性胰腺炎的敏感性分别为78%和83%～90%，是一项简便而有效的胰腺外分泌功能试验。

（4）促胰液素（secretin）兴奋试验：对诊断慢性胰腺疾病，敏感性为75%～90%，特异性为90%。此法需时较久，较不易被患者所接受。

（5）同位素^{131}碘-三油酸酯试验：此法试验前先作^{131}碘-油酸试验，以排除小肠吸收功能不良；如^{131}碘-油酸试验正常，方作此试验。在正常人，三天大便内所排出的总放射性物质不超过摄入量的5%；胰腺功能不全时排出量显著增高。

慢性胰腺炎的诊断，可根据患者的上述临床表现以及下列条件的任何一项而确定之：①两次以上的上腹痛发作，发作时伴有显著的血清或尿淀粉酶增高（索氏法500单位以上）。②血清与尿淀粉酶在发作时虽无明显增高或不增高，但具有下列一种

或一种以上的表现者：胰泌素兴奋试验阳性，并已排除胆道疾病者；X线腹部平片发现胰腺有钙化阴影或胰腺结石；胰功定试验、Lundh试验餐、血清胰多肽测定或（及）^{131}碘-三油酸酯试验阳性。

B超扫描除可排除胰腺假囊肿和胰腺肿瘤之外，可探出慢性胰腺炎的钙化灶和胰管扩张。CT有相似的优点。ERCP是直接观测胰管情况的非手术方法。ERCP还可以查出B超和CT扫描漏诊的胰腺假囊肿。如要鉴别胰腺癌与假瘤型慢性胰腺炎，可经B超导向下细针穿刺活检或剖腹探查而得以确诊。

2. 胰腺癌、壶腹周围癌　凡40岁以上的患者有顽固的上腹痛、厌食和进行性体重减轻等症状时，应注意胰腺癌或壶腹周围癌的可能性。发病年龄多在40～60岁，但30～40岁者也非太少。胰头、胰体与胰尾癌的临床表现有明显区别。黄疸和可触及的胆囊肿大是胰头癌的主要体征，未侵犯胰头的胰体、胰尾癌一般无此特征。

据国内临床经验，不论胰头癌或壶腹周围癌，腹痛是患者初诊时最常见的主诉，而胰体或胰尾部癌多于胰头癌。腹痛部位最多在中上腹，其次为右上腹，少数于左上腹。多为慢性持续性钝痛，有时呈阵发性剧痛，常放射至腰背部，有时也可放射至右肩部及前胸。疼痛于仰卧时出现或加剧，而前倾坐位或俯卧时可减轻或缓解，这是胰体癌常见的特征。

有些早期病例可在左上腹出现短暂的局限性血管杂音，是由于胰体、尾癌压迫腹腔动脉的分支（尤其是脾动脉）所引起。结合原因未明的上腹痛，此病征有提示胰体、尾癌早期诊断的意义。

目前国内、外开展胰腺癌血中标志物的研究，已有一定的成效。目前国内开展的$CA_{19.9}$测定，可认为是诊断胰腺癌灵敏性和特异性较高及较有用的肿瘤标志物。阳性病例应进行影像学检查。

但尽管已有癌相关抗原，如CEA、$CA_{19.9}$和非侵入性影像学检查如CT扫描、B超已应用于临床，但早期诊断可手术切除的胰腺癌仍有困难。如患者有定位不明的上腹疼痛，应考虑胰腺癌的可能性，应作B超探查胆囊和胰腺，并作X线钡餐以排除食管裂孔疝和消化性溃疡。如经上述检查仍未能解释患者的症状，有指征作腹部CT扫描。CT扫描还可显示肝脏、腹膜后淋巴结和盆腔器官。CT扫描可发现80%以上的胰腺癌。原发性腹膜后肿瘤亦有类似的腹痛，据报告88%以腹痛及（或）腹块为主要表现，大多数为恶性，亦可经CT扫描而检出。MRI对胰脏病变的诊断价值尚未肯定。

经以上检查仍未能确诊时，有指征作ERCP，可明确B超和CT不能确定的诊断，可发现特征性的胰管或/及胆总管狭窄或阻塞。ERCP对胰腺癌与慢性胰腺炎之间的鉴别诊断帮助不大，特别是二者并存时。ERCP的假阳性结果很低（小于5%）。

选择性或超选择性血管造影，对发现胰体癌、胰尾癌是一项有效的手段。

尽管上述检查有阳性结果，仍须作组织学检查，以确定恶性肿瘤的存在，CT或B超导向下针吸活检可避免不必要的手术探查。

3. 胰腺结核　胰腺结核十分少见，患者通常为青壮年人，一般由腹膜结核蔓延所致。主要临床表现是结核病的全身症状和慢性上腹痛，有时放射至腰背部，多呈胀痛，饭后最为明显，剧痛时弯腰曲背可使症状减轻，结核病患者如有未明原因的慢性上腹痛，脐周附近深部触及实质性包块，宜考虑此病的可能。与慢性胰腺炎不同，血清淀粉酶不增高。X线钡餐检查可见十二指肠曲增宽与邻近器官移位。国内报告二例均经剖腹探查而确诊。经积极抗结核治疗后腹痛逐渐缓解，包块缩小至未能触及。

4. 异位胰　异位胰又名副胰或迷走胰，临床上并非过于少见。这是一种先天性异常，大多数位于胃、十二指肠和空肠，只部分有症状，症状与异位胰所在的部位有关。福建医学院曾报道消化道异位胰23例，其中发生于空肠者8例、十二指肠7例、胃6例、回肠2例，男女罹患比率约为7∶1。胃异位胰最多位于胃幽门部及幽门窦部，多数有上腹部疼痛、不适感与呕吐，表现为溃疡病或幽门梗阻的症状，也可引起大出血，有的病例可误诊为胃癌。十二指肠异位胰引起症状的少见，但也可引起十二指肠溃疡、壅滞、出血等并发症。空肠异位胰发生症状的不多，有时也可引起肠出血。异位胰的诊断，内镜检查可有帮助，但须经手术探查方能确诊。

（四）空、回肠疾病

空回肠憩室与憩室炎　空、回肠憩室一向认为少见，可分为先天性与后天性二型，而以后者为多见。多位于空肠上段，发病男多于女。先天型位于肠系膜附着部以外的肠壁，常孤立存在。后天型沿肠系膜边缘，血管经其底部，无正常肌层，因此为假性憩室，粘膜糜烂时可引起出血。

国内曾有一组空肠憩室39例报告，占同期胃肠造影的0.46%，年龄多在40岁以上，均有胃肠

道胀气、呃逆、上腹及脐周围疼痛。少数有呕吐、腹泻、营养不良与出血，后者常引起贫血。症状的发生可能由于食物残渣潴留于憩室中，助长某些致病细菌的繁殖，引起炎症、糜烂、溃疡形成，可并发出血甚至穿孔。

（五）原发性小肠肿瘤

原发性小肠肿瘤以恶性淋巴瘤为多见，男女发病比率为2:1，平均发病年龄比癌约低10年。腹痛与压痛是最常见的症状。疼痛多为持续性隐痛，但随病情进展而阵发性加剧。临床上每因未明原因的不完全性肠梗阻而考虑本病。疼痛部位与病变所在颇有关系。腹部肿块也为常见的症状。疼痛多位于中上腹部，临床可误诊为消化性溃疡、腹腔结核、胃癌或胰腺癌。小肠恶性淋巴瘤可经B超或CT发现，但须经剖腹探查病理活检方能确诊。

（六）肠系膜疾病

1.肠系膜淋巴结结核　肠系膜淋巴结结核是腹腔结核常见类型之一，发病多在儿童期与青少年，但壮年有时也可罹患。此病大多继发于肠结核或血行播散型结核病。故往往与肠结核或/及结核性腹膜炎并存，致具有复杂的临床表现。病程通常为慢性，在急性进展时可有较明显的发热与腹痛。

局部症状以不同程度的腹痛为主，可为与饮食无关的泛发性腹痛，往往急骤发作，多位于脐部周围。患者尚伴有乏力、食欲减退、消瘦、发热、盗汗等全身中毒症状。腹泻、腹胀也常见。体检早期常无腹部阳性体征，继而脐周可触及大小不等、质较硬的互相粘连的淋巴结团块，少移动性，伴有压痛。凡儿童或青少年有原因未明的上述症状，即使未触及腹部肿块，应考虑此病的可能性。结核菌素试验强阳性对诊断有帮助。腹部平片发现钙化影像也支持此病的诊断。鉴别诊断上主要须与腹内恶性淋巴瘤相区别，二者临床表现相似。如结核可能性较大，可作诊断性抗结核治疗。如经抗结核治疗一个月以上仍无病情改善，须考虑恶性淋巴瘤或其他恶性肿瘤的可能性，必要时剖腹探查以明确诊断。

2.肠系膜动脉硬化　肠系膜动脉硬化可引起发作性动脉痉挛而出现间歇性上腹部发作性疼痛。患者大都是老年人，同时伴有身体其他脏器动脉硬化征象。X线平片发现钙化影像有助于诊断。彩色多普勒超声、MRI诊断价值较大，还可避免肠系膜动脉造影术。

（七）腹主动脉瘤

腹主动脉瘤发病常在中年以上，大多由于动脉硬化，少数因外伤、梅毒等所致。腹痛是主要症状之一，其部位可在上腹、脐周或下腹，疼痛大多为持续性钝痛，常因体位改变而加重或减轻，疼痛常放射至背部。体检多能触及搏动性腹块，听诊常听到滚筒样杂音。彩色多普勒超声、MRI在诊断上是最佳的选择，并可避免作腹主动脉造影检查。

【慢性左上腹痛】

（一）胰腺疾病

参见本节上文

（二）脾曲部结肠癌

参见本节上文。

（三）脾（肝）曲综合征

参见本节上文。

（四）慢性脾周围炎

慢性脾周围炎常为脾脓肿的并发症，也引起左上腹持续性疼痛，常伴有发热、局部压痛，有时可听到脾区摩擦音。

【慢性左、右腰腹痛】

（一）肾下垂与游动肾

肾下垂与游动肾多发生于瘦长体型的女性，以右侧多见，但也可为双侧性。肾脏能在腹部各方向自由活动者，称为游动肾。肾下垂与游动肾可无症状，但也可出现腰酸背痛、肾区钝痛、牵拉痛甚至绞痛等症状，严重时沿输尿管放射。行走、久立、久坐或劳累可诱发症状或使之加剧。在月经期或便秘时疼痛也加重。仰卧或卧向患侧往往使疼痛减轻或消失，有时仰卧向健侧也可引起患侧的酸痛，部分病例疼痛部位不在腰部而在上腹或下腹，易误诊为胆道疾病或阑尾炎，但肾下垂与游动肾时常明显触到肾脏，其可触程度在卧位与坐位或站位有显著的差异。并发剧烈腹部或腰部疼痛时，在患侧肋脊角至腹股沟可出现皮肤过敏区，与胆道疾病及阑尾炎有鉴别诊断意义。B超与X线肾盂造影检查有助于诊断。

（二）慢性肾盂肾炎与泌尿道结石

慢性肾盂肾炎与泌尿道结石可反射性引起肠道功能紊乱，而发生脐周阵发性腹痛。这些疾病同时伴有泌尿系统的症状与体征，诊断多无困难。

（三）结肠癌

右侧结肠癌的腹痛常见而出现较早。国内一组62例中，44例（71%）以右侧腹痛、上腹痛或全腹痛为最初的症状。有腹痛者60例（97%），其特点是偶发的针刺样痛或钝痛，多能迅速缓解，以后逐渐加重，发作频繁，进而可伴有腹部鼓包、绞痛，饭后1～2小时疼痛加重，排便或排气后暂时好转。而左侧结肠癌较早的症状往往为大便次数增多，带粘液及血。由于癌变多致肠腔狭窄，又因粪便至此多已形

成固体，所以进一步较易引起急性、恶急性或慢性肠梗阻，出现便秘、腹胀、腹鸣与肠绞痛等症状。肠绞痛往往是较晚期的表现。钡剂灌肠造影有助于早期诊断，而纤维结肠镜下活检帮助更大。

【慢性右下腹痛】

（一）慢性痢疾

慢性阿米巴性痢疾较常引起慢性腹痛，尤以右下腹痛为多，且伴慢性腹泻。

（二）慢性阑尾炎

慢性阑尾炎是临床上较常见的疾病，主要临床表现为右下腹痛，多呈间歇性轻度疼痛、持续性隐痛或不适感，常局限在右下腹，行走过久过急、剧烈运动、长期站立均可诱发或使症状加重。体检发现右下腹阑尾点有压痛。根据上述临床表现与既往急性阑尾炎病史，一般不难作出诊断。不少患者出现上腹部不适感或疼痛、消化不良症状，易与溃疡病及慢性胆道疾病等相混淆；有时引起痉挛性便秘，类似痉挛性结肠。女性患者有时可被误认为慢性输卵管炎等盆腔炎症。慢性阑尾炎有下列特点可与上述疾病相鉴别：①大多数患者过去有急性阑尾炎病史；②上腹部疼痛或不适感无节律性、周期性，但可因进食碱性药物或刺激性小的食物而减轻；③直肠指检可发现直肠前壁右侧有轻度压痛，右下腹阑尾压痛点深触诊常有压痛或不适感，服用轻泻剂后可使疼痛暂时缓解；④X线检查可发现阑尾充盈不正常或不显影，最重要的征象是阑尾点压痛，且压痛随阑尾移动而移位。

临床诊断为慢性阑尾炎、伴有右下腹痛与压痛，而手术证明阑尾完全正常者也有之，故不能单纯根据此二项局部症状作为诊断根据。明确的急性阑尾炎病史、上述的消化不良症状、阑尾点压痛、直肠指检、X线钡餐检查、B超等全面检查材料，常有助于确定本病的诊断。

（三）肠结核

肠结核多见于20～40岁青壮年，可分为溃疡型与增殖型两型，而以前者较为多见。回盲部是肠结核的好发部位。溃疡型肠结核的主要临床症状是腹痛、腹泻，并伴有发热、盗汗、疲乏、消瘦、贫血等全身症状。腹痛多发生于右下腹，脐周次之，也可波及全腹。疼痛多为轻度至中度阵发性疼痛，也可呈持续性隐痛，往往在食后即出现，以致患者有时怕多进饮食，或误认病在胃而不在肠，此现象的发生是由于食物进入胃后，引起胃结肠、胃回肠反射，而致罹患肠段痉挛所致，排便后疼痛可缓解。增殖型肠结核由于粘膜下层、浆膜下层都有结核性肉芽组织增生，因而引起肠狭窄，故常有低位肠梗阻症状，常在回盲部可触知压痛不著的中等硬度腹部肿块。溃疡型肠结核时粪便检查可发现结核菌，但由于多伴有开放性肺结核，而肠内又有其他抗酸杆菌，故涂片染色检查意义不大。本病的诊断主要依靠结核病现病史并结合X线肠系检查。如综合全面检查材料，以结核病可能性较大时，应即作诊断性抗结核治疗。

（四）阑尾结核

阑尾结核为继发性，临床上极少见，约占阑尾切除标本活检的0.5%。本病好发于青壮年，可区分为：①粟粒型，最少见，为全身性粟粒型结核病或结核性腹膜炎的部分表现；②溃疡型，较多见，易引起继发感染而致壁内脓肿形成或穿孔；③增殖型，少见，阑尾管壁增厚，外观粗大，有时增大呈肿块状，可误诊为恶性肿瘤或右侧卵巢囊肿。

阑尾结核的体征常不一致，大多数为慢性阑尾炎加上结核病的体征。如患者有肺结核或肠结核病史，右下腹经常有微痛及阑尾点压痛，下午体温略高，兼有体重减轻、乏力、盗汗等症状，应考虑本病的可能性。诊断主要依靠手术探查。手术切除是阑尾结核的基本疗法。

（五）局限性肠炎

参考本篇第四章第五节。

（六）白塞综合征

国内曾报道白塞综合征的肠道表现可类似局限性肠炎，伴右下腹痛与消化道出血。

（七）盲肠癌

盲肠癌在临床上少见，发病年龄多见于50岁以上，临床特点是病程短，进展快，在症状出现后一般即不再缓解，右下腹块的阳性率高，出现也较早。老年病人右下腹痛历时数周而不消失，并有质硬的腹部肿块出现，应考虑盲肠癌的可能性。钡剂灌肠造影、纤维结肠镜下活检，有助于诊断。

（八）慢性右侧输卵管卵巢炎

参见下文《慢性盆腔炎》。

【慢性下腹痛】

（一）慢性膀胱炎

慢性膀胱炎常有反复发作的下腹部疼痛，伴有尿频、尿急、尿痛、腰骶部痛、脓尿与菌尿，一般诊断不难。此病可能继发于膀胱结石。

（二）慢性前列腺炎、精囊炎

慢性前列腺炎、精囊炎可引起轻度下腹部隐痛，常伴有早泄、遗精或射精痛，小便终末有粘性分泌物，并发急性炎症时分泌物可为血性。直肠指

检可发现前列腺增大或缩小变硬，并有触痛。

（三）慢性盆腔炎

慢性盆腔炎患者大多有分娩、流产或阴道器械检查的感染史。腹痛位于下腹部，为持续性隐痛，每于经前期加剧，常伴有白带增多、月经异常、痛经、不孕等表现，下腹部常有轻度压痛。附件炎症以右侧为主者须与慢性阑尾炎相鉴别。妇科检查可发现附件增厚与触痛，结合全面检查材料可与慢性阑尾炎及生殖系结核病相鉴别。

【慢性左下腹痛】

（一）慢性细菌性痢疾

慢性细菌性痢疾较常引起左下腹痛，且常为发作性痉挛性痛，伴粘液脓血便。

（二）慢性非特异性溃疡性结肠炎（慢性结肠炎）

腹痛是此病主要症状之一，部位多在左下腹，也可在下腹部，常为阵发性绞痛，于排便后消退。腹痛在发作期间加剧，缓解期仅有轻度不适甚至无痛。诊断主要依靠钡剂结肠造影与纤维结肠镜检。

（三）直肠、乙状结肠癌

直肠、乙状结肠癌早期症状不明显，一般以左下腹部隐痛、消化不良、体重减轻、便秘或腹泻、或大便习惯改变为多见。癌组织破溃则发生便血。直肠乙状结肠镜下活检可确诊。

（四）结肠憩室与憩室炎

结肠憩室在儿童与青年少见，50岁以后发病率每10年而明显递增。憩室往往为多数性，主要侵犯乙状结肠与降结肠。患者大多无症状，但也可有左下腹胀痛或不适，间歇性腹胀、便秘、腹泻，或便秘与腹泻交替。如憩室发炎可引起左下腹疼痛与压痛、发热、白细胞增多与排便习惯改变，有时可引起大出血。此病的诊断主要依靠钡剂灌肠造影或纤维结肠镜检查。

（五）结肠激惹综合征（痉挛性结肠）

痉挛性结肠发病原因尚未完全明了。病程呈慢性经过，常长期反复发作，但对患者健康情况一般无大影响，与结肠癌症状呈进行性恶化者不同。主要症状是阵发性痉挛性肠绞痛，部位通常在左下腹与下腹部，而甚少在脐周。情绪激动、劳累可诱发腹痛发作，排气或排便后症状缓解。常伴有便秘或腹泻，或便秘与腹泻交替。大便可为粥样或水样，也可坚硬如羊粪，大便常附有粘液。体检可触及痉挛的结肠，特别是乙状结肠。临床上此病易与慢性结肠炎相混淆，但大便检查除有粘液以及粘液中有大量嗜酸粒细胞与夏科-雷登氏晶体外，无其他病理成分，而慢性结肠炎时则有脓血便或粘液脓性便。纤维结肠镜检查与X线钡剂灌肠检查仅见局部结肠痉挛而无其他异常，可与结肠癌、慢性结肠炎相鉴别。

（六）慢性左侧输卵管卵巢炎

参见上文《慢性盆腔炎》。

【慢性广泛性与不定位性腹痛】

（一）结核性腹膜炎

结核性腹膜炎是常见病之一，可发生于任何年龄，以21～30岁为多见。本病是继发性，原发病灶最多为肠系膜淋巴结结核、肠结核、输卵管结核、肺结核、胸膜结核等。

本病在病理学上可区分为腹水型、粘连型与干酪型三种类型，干酪型病情较重。本病起病可急可缓，缓起者占大多数。主要症状是发热、腹块、腹痛、腹泻，有时腹泻与便秘相交替。腹痛多呈持续性隐痛或钝痛，粘连型有时可出现剧烈的阵发性绞痛。粘连型由于腹膜发炎与显著增厚，腹部触诊多有柔韧感或揉面团感，以及轻度或中度压痛。约1/3病例有腹水征（腹水型）。

（二）腹型恶性淋巴瘤

腹部恶性淋巴瘤以发生于小肠者最多，也常引起慢性腹痛，多为钝痛或隐痛。如发生不完全性肠梗阻，则引起阵发性肠绞痛。在腹腔脏器恶性淋巴瘤的进行性病例中，常表现为腹瘤型或腹水型。本病主要须与癌性腹膜炎及结核性腹膜炎相鉴别，往往须经腹腔镜下活检或开腹探查方能明确鉴别。

原发性肠恶性淋巴瘤是淋巴结以外的恶性淋巴瘤中最常见的。由于小肠淋巴组织较为丰富，因而淋巴系统的恶性肿瘤常累及小肠。北京一组67例统计，男女比率为2.19:1。20～50岁占65.7%。主要症状为腹痛（82.1%）、腹泻（49.3%），主要体征为腹块（73.1%）。主要并发症为肠梗阻，其次为肠出血与肠穿孔。贫血占41.9%病例。钡餐X线检查、B超提示本病的诊断，但须经开腹探查方能确诊。

（三）腹型肺吸虫病

据国内报告，腹型肺吸虫病症状以腹痛及压痛为主，有时腹部可触及肿块，可伴有腹泻、便血。当肺吸虫病患者有腹痛、压痛或肿块等症状时，应警惕腹型肺吸虫病的可能。如患者有生食石蟹或蝲蛄史，而无结核病史，有咳嗽及咯铁锈色痰史，痰中发现肺吸虫卵而无结核杆菌，则对此病临床诊断有重要意义。如经肺吸虫病药物治疗无效，可考虑剖腹探查。

（四）胃肠血吸虫病

本病常有腹部隐痛，一旦出现剧痛，应考虑并发症存在。大肠血吸虫病的癌并发率高，癌破溃时有脓血便。

（五）腹膜粘连

手术后引起的肠粘连甚常见，外伤后或腹膜炎后，也常发生肠粘连。粘连程度可轻可重，轻症者可无症状或仅有轻微的腹部不适，重症者可发生机械性肠梗阻。腹膜粘连的腹痛，严重时为绞痛性，多在食后发作，发作时腹部听诊可发现肠鸣音亢进。X线或腹腔镜检查有助于诊断。

（六）腹膜癌病

腹膜癌病是继发性，也可引起腹痛，但一般程度较轻。

（七）血卟啉病

血卟啉病也可反复出现腹部疼痛，持续时间由几小时至数天甚至数周不等。间隔期可长可短。

（八）肠寄生虫病

钩虫、蛔虫、绦虫、姜片虫、粪类圆线虫等肠道寄生虫均可引起慢性不定位腹痛，腹痛性质可为隐痛或绞痛；后者由蛔虫性肠梗阻引起。

（九）腹型过敏性紫癜

腹型过敏性紫癜可反复出现不定位的腹部疼痛。

（十）内分泌功能紊乱

垂体前叶功能减退症与慢性肾上腺皮质功能减退症均可出现痉挛性腹痛，提示低血钠与低血糖反应。甲状旁腺功能亢进或减退症也可引起不同程度的痉挛性腹痛，有时与消化性溃疡腹痛相似，但一般无规律性。

（十一）系统性肥大细胞增多症

系统性肥大细胞增多症亦称系统性肥大细胞病，病因不明，国内仅有少数病例报告。组织肥大细胞分布于全身各种组织，故患病时症状繁多。本病主要临床表现为：①皮肤症状：皮肤潮红、色素性荨麻疹等；②消化系症状：恶心、呕吐、腹痛、腹泻等，常伴有肝大；③心血管症状：心动过速、低血压等；④其他症状：发热、头痛、乏力、贫血、抽搐等。反复发作的不明原因腹痛（可蔓延及全腹）提示本病诊断的可能。骨髓呈组织嗜碱性细胞增生，血和尿液组胺浓度明显增高，可确定诊断。尿5-HIAA（5-羟吲哚乙酸）正常，可除外类癌综合征。

（十二）结缔组织病

结节性多动脉炎引起腹痛者常见。国内文献报告系统性红斑狼疮约50%病例有腹痛，部位大多局限于脐周。

（十三）神经官能性腹痛

诊断神经官能性腹痛必须十分慎重，以下临床表现可供参考：①患者有精神紧张、焦虑、疑病、恐惧情绪或癔病性性格；②以往无腹部器质性病变、外伤或手术史，或尚能证明有精神创伤史；③腹痛无明显诱因，部位不固定，或虽有固定部位而用病理生理与病理解剖观点无法解释者；④有不肯定的或难以互相联系的自觉症状；⑤反复作有关的检查，包括体检与各项实验室和器械检查的阴性结果，以及长期的动态观察，方能确定诊断。

（邝贺龄）

参考文献

慢性右上腹痛

1. 韩瑞发．胆道运动功能不良的诊断和治疗．天津医药，1981，9:173
2. 杨汉良．胆囊息肉样变165例分析．中华消化杂志，1991，11:99
3. 张志宏．原发性胆囊癌14例报告．中华消化杂志，1982，2:120
4. 赵乾元．原发性胆囊癌31例临床报告及文献复习．天津医药（肿瘤学附刊），1982，2(1):20
5. 张忠嘉等．原发性胆囊癌12例CT表现．北京医学，1994，16:273
6. 周立斋．肝脾曲综合征．中华放射学杂志，1964，9:332

慢性中上腹痛

1. 徐同株等．空肠综合征．中华医学杂志，1978，58:75
2. 吴铁镛等．食管裂孔疝的临床（附176例分析）．北京医学，1981，3(2):81
3. 上海市内窥镜协作组．纤维胃镜确诊的贲门癌1，451例临床分析．中华消化杂志，1985，5:66
4. 上海第二医学院瑞金医院．胃泌素瘤二例报告．上海医学，1978，1(8):53
5. 吴云林．25年间早期胃癌临床诊断问题．中华消化杂志，1988，8:24
6. 吴锡琛．胃癌的早期诊断问题．中华内科杂志，1985，24:305
7. 王铭藩等．胃结核的诊断和治疗（附6例报告）．天津医药杂志，1964，6:577
8. 朱砚蕴等．胃血吸虫病135例分析．中华医学杂志，1985，65:16
9. 钟畏三．柿类胃石35例临床分析．中华内科杂志，1982，21:74
10. 张宝栋．胃蝇蛆病一例报告．中华内科杂志，1982，

21:187
11. 陈怀广等. 胃憩室四例报告. 中华放射学杂志, 1980, 14:312
12. 陈孝焕. 胃粘膜巨大肥厚症 4 例报告. 上海医学, 1990, 13:103
13. 罗忠芬. 慢性胃扭转 12 例分析. 上海医学, 1989, 12:662
14. 房殿春. 胃平滑肌肿瘤临床诊断与治疗. 中华内科杂志, 1987, 26:260
15. 史在新. 原发性胃淋巴瘤 25 例临床分析. 中华内科杂志, 1989, 28:616
16. 李瑞元. 非溃疡性消化不良. 新医学, 1991, 22:396
17. 刘厚珏. 十二指肠憩室——142 例临床分析. 中华消化杂志, 1983, 3:139
18. 詹光佐等. 肠系膜上动脉综合征. 中华外科杂志, 1982, 20:476
19. 王维东. 原发性十二指肠恶性肿瘤. 上海医学, 1990, 13:572
20. 徐家裕. Lundh 试验的临床应用. 中华消化杂志, 1981, 1:242
21. 李菁. 胰功能试验的临床评价. 中华内科杂志, 1984, 23:185
22. 孙亚新等. 假瘤型慢性胰腺炎 5 例分析. 中华内科杂志, 1993, 32:332
23. 中华医学会上海分会消化组. 胰腺癌 484 例临床分析. 上海医学, 1979, 2(6):1
24. 李澍等. 原发性腹膜后肿瘤. 中华外科杂志, 1992, 30:648
25. 潘树平. 消化道内异位胰 12 例报告. 上海医学, 1989, 12:605
26. 丁广波. 原发性小肠肿瘤 42 例报告. 上海医学, 1984, 7:4

其他部位与广泛性不定位慢性腹痛

1. 顾倬云. 结肠憩室（附 34 例报告）. 中华医学杂志, 1983, 63:108
2. 王申生等. 胃肠道血吸虫病 480 例分析. 中华消化杂志, 1982, 2:22
3. 鲁重美. 原发性肠恶性淋巴瘤——67 例临床病理研究. 中华内科杂志, 1987, 26:344
4. 张铁梁. 激惹性结肠综合征. 北京医学, 1980, 2:166
5. 赵家诚. 系统性组织肥大细胞病二例. 中华内科杂志, 1986, 25:551

第六节 肢 痛

一、肢痛的病因与诊断

肢痛（extremital pain）的原因很多，可因四肢的皮肤、皮下脂肪组织、肌肉、骨关节、血管、淋巴管、神经、筋膜、韧带、肌腱、腱鞘、滑囊等病变（如炎症、肿胀、肌肉缺血等所致的痛觉感受刺激）引起。导致肢痛的常见疾病有下列几方面（参见表 2-2-12）。

肢痛病因的诊断，首先须注意病史与体格检查，实验室检查与 X 线检查也有重要意义。

病史中如年龄、性别、个人嗜好，可有参考价值，如雷诺病多见于年轻女性，血栓闭塞性脉管炎多见于 20～40 岁滥吸纸烟的男性，闭塞性动脉硬化症往往发生于 60 岁以上的老年人等等。

在诊断肢痛时，首先须区别是血管性或非血管性病变引起。

通过病史的询问一般初步可以确定是属血管性或非血管性，应了解肢痛的部位是单侧或双侧，上肢或下肢，起病因素，有何伴随症状等。血管性病变的肢痛多有皮肤颜色、温度的改变，疼痛发作与运动、休息、体位、药物、外界温度和湿度有密切关系。典型的雷诺病，双手受寒冷刺激时，则发生动脉痉挛性痛和皮色变苍白；红斑性肢痛时，双足遇热或下垂时，往往引起疾病加剧，抬高患肢或局部冷敷疼痛缓解。如突然发生肢体剧烈疼痛、感觉异常、运动障碍、肢体皮肤苍白，常提示动脉急性栓塞。当间歇性跛行出现时，则显示下肢动脉供血不足，须注意血栓闭塞性脉管炎和闭塞性动脉硬化症等情况。间歇性跛行伴有静止痛，说明血管功能严重损害；若仅有剧烈的静止痛而不伴有间歇性跛行，则肢痛为非血管性病变所致。还要进一步鉴别由何种情况（神经、肌肉、骨或关节病变）所致。神经系统病变引起的肢痛，其疼痛多沿罹患神经分布或放射，常同时有其他神经系统的症状。如腰神经根第 4、5 和骶神经根第 1、2、3 部位的病变引起的下肢痛，是从腰部向臀部、大腿后侧及小腿后外侧和踝部放射。脊髓痨危象的肢痛以下肢最为常见，其特点为突然发作的闪电样剧痛。肌肉病变所引起的肢痛，主要表现为受累肌肉有自发性酸痛或剧痛，局部有触痛和压痛，可伴肌肉萎缩和肌力减退。肌肉痉挛性疾病可在夜间突然发作，常表现为小腿剧痛，持续数分钟，经肌肉按摩及活动后可缓解。关节和骨病变引起的疼痛，部位明确固定，疼痛呈持续性，按压病变处疼痛加剧，伴关节肿胀和功能障碍。

体检时注意双侧肢体是否对称，有无溃疡或坏疽，两侧肢的肤色、皮温、感觉、肌力、肿胀、动脉搏动等方面有无差异。准确的神经系统检查对神

表 2-2-12 肢痛疾病的分类

一、神经系统疾病
(一) 中枢神经疾病
1. 脊髓肿瘤
2. 脊髓蛛网膜炎
3. 脊髓痨
4. 肢痛性癫痫
5. 脊髓空洞症
6. 丘脑综合征
(二) 周围神经疾病
1. 脊神经根炎
(1) 颈胸神经根炎
附：颈椎病
(2) 腰骶神经根炎
(3) 格林-巴利综合征
2. 臂丛神经痛
3. 股外侧皮神经炎（感觉异常性股痛）
4. 多发性神经炎
5. 坐骨神经痛
6. 灼性神经痛
7. 带状疱疹
8. 胸廓出口综合征
9. 腕管综合征
10. 幻肢痛与残肢痛
二、周围血管、淋巴管疾病
(一) 动脉疾病
1. 原发性动脉疾病
(1) 血栓闭塞性脉管炎
(2) 闭塞性动脉硬化症
(3) 无脉病
2. 继发性动脉疾病
(1) 动脉栓塞
(2) 急性动脉血栓形成
(二) 静脉疾病
1. 血栓性浅静脉炎
(1) 良性血栓性浅静脉炎
(2) 游走性血栓性静脉炎
2. 深静脉血栓形成
3. 静脉曲张综合征
(三) 毛细血管疾病
血管球瘤
(四) 淋巴管疾病
(五) 植物神经功能紊乱所致的血管疾病
1. 雷诺病
2. 红斑性肢痛
三、四肢关节及关节周围组织疾病
四、四肢骨疾病
(一) 骨质疏松、骨质软化
(二) 骨肿瘤、骨炎、骨坏死、骨折
(三) 骨膜下出血
(四) 骨嗜酸性肉芽肿
(五) 畸形性骨炎
(六) 跟骨骨刺
五、四肢肌肉疾病
(一) 手足搐搦症
(二) 皮肌炎
(三) 多发性肌炎
(四) 热痉挛
(五) 职业性肌痉挛
(六) 痛性痉挛
(七) 其他原因的肌痛

经系统疾病的诊断帮助很大。怀疑为脊髓痨的患者须检查有无阿-罗（Argyll-Robertson）瞳孔、膝反射。

实验室与器械检查方面，除血、尿常规外，对中枢神经系病变还应考虑作脑脊液检查。脊椎、上、下肢、骨关节病时作 X 线摄片检查，对确定诊断帮助甚大。血管造影、多普勒超声、MRI 对血管性疾病诊断意义甚大。

二、引起肢痛的疾病

【神经系统疾病】

由于肢体的感觉神经纤维和植物神经受到病变的刺激，往往发生不同程度的疼痛，最常见有周围神经的感染、外伤和受压，其次为脊髓病变所致的神经根受刺激。

(一) 中枢神经疾病

1. 脊髓肿瘤　脊髓肿瘤最常见于髓外硬膜下，其次为硬膜外，这两种部位的肿瘤初期可压迫脊髓神经的后根，产生剧烈的阵发性疼痛，如刀割样或针刺样。最初可为相应节段的一侧，继后发展至对侧。当肿瘤位于颈下胸上段，根性痛可放射到肩部或上肢。当肿瘤位于马尾或圆锥，可引起骶部、臀或大腿的疼痛。患者常有束带样感。病情发展往往出现脊髓受压症状，即病灶以下的运动、感觉障碍和大小便功能的紊乱。如早期表现为脊髓半侧损害者，则肿瘤的可能性较大。

早期的脊髓肿瘤，即主要表现为神经根刺激的阶段时，需要与一些病变相鉴别。如颈段肿瘤刺激颈部神经根时，则常易误诊为颈胸神经根炎、颈椎病、颈肌纤维织炎等等；圆锥马尾肿瘤易误诊为腰肌劳损、坐骨神经痛、腰骶神经根炎、骨关节炎以及泌尿生殖系统疾病等。进行鉴别诊断时，除详细询问病史及神经系统检查外，往往需要作脊椎 X 线摄片及脑脊液检查。X 线检查有时可发现椎弓根

变宽或骨质破坏。CT扫描与MRI帮助尤大。脑脊液检查时发现蛛网膜下腔有阻塞现象及脑脊液的蛋白含量增高。

2. 脊髓蛛网膜炎　脊髓蛛网膜炎是由于外伤、病毒感染、结核病、多次药物鞘内注射或其他未明原因引起。因为病程中往往发生粘连性病变，故其临床表现可与脊髓肿瘤非常相似。本病早期也多出现神经根受刺激症状，表现也与脊髓肿瘤相似。本病也可为脊柱手术后顽固性腰腿痛的原因。

3. 脊髓痨　脊髓痨是一种晚期神经梅毒，潜伏期长短不一，平均为10～15年。损害部位主要在脊髓后索及后根，故疼痛系脊髓痨的主要症状之一。病变好累及胸下段及腰骶段的神经根。临床症状以下肢的疼痛最为常见。其疼痛特点为闪电样剧痛，也可有刀割样、烧灼样痛；疼痛的发作是突然的，数秒钟即可消失，疼痛消失后常出现感觉异常或皮肤血管扩张现象。本病常由于后根的内脏感觉纤维受刺激而出现内脏危象，常表现为胃危象（剧烈的胃痛伴有呕吐）、喉危象、咽危象、交感神经危象（阵发性血压升高）、肛门危象等。当后根的本体感觉纤维受损时，引起感觉性共济失调现象；后根受损，反射弧被破坏，常引起膝与踝反射消失。有重要诊断意义的病征是阿-罗瞳孔——瞳孔缩小、对光反应消失、调节反应存在。部分病例出现阳痿、膀胱功能障碍、夏科关节等。半数以上患者的血清康氏与华氏反应阳性。脑脊液蛋白增高，细胞数轻度增高（10～200/μl），胶状金试验常呈麻痹型曲线，康氏与华氏反应常为阳性。

4. 肢痛性癫痫　局限性感觉性癫痫少见，少数可以阵发性肢痛为主要表现。罹患以儿童少年为多。患肢或关节疼痛可剧烈，历时数秒至数小时不等，能自行缓解。脑电图以典型癫痫样放电为特征。抗癫痫药物治疗大多有效。

5. 脊髓空洞症　有些脊髓空洞症病例，可在一侧或双侧痛觉减退区出现自发性和持续性疼痛，阵发性加剧，有时相当剧烈。疼痛的发生，认为是病变损害后角的感觉神经元所致。CT或MRI诊断意义甚大。

6. 丘脑综合征　本综合征由血管病变、损伤或肿瘤等引起，可引起病灶对侧上下肢的自发性或激发性剧痛，患侧上下肢感觉过敏，针刺、碰触或冷热刺激均可引起不适乃至剧痛，停止刺激后疼痛仍持续相当时间。

（二）周围神经疾病

1. 脊神经根炎　脊神经根炎是脊髓前根和后根（位于脊膜腔内）的病变，疼痛的特点是沿神经根分布区的刺激性放射性疼痛，体检常在相应的脊椎棘突或棘突旁有压痛；在引起脑脊液压力增高的情况下，如咳嗽、喷嚏、震动或用力排便时，疼痛往往加剧。当低头或弯腰等动作，使神经根受牵拉时，疼痛也加剧。病变严重时可有肢体无力、腱反射减弱与轻度肌萎缩。脑脊液检查多有蛋白量增加，少数病例蛋白量与细胞数二者均有增加。引起四肢肢痛的脊神经根炎如下文所述。

(1) 颈胸神经根炎：颈胸神经根炎发病年龄往往较轻，常由病毒感染所致，发病前多有上呼吸道感染史。主要症状为一侧或双侧颈、上胸、背、肩、臂部，或直至肘、腕、指部，有放射性疼痛或麻木感。疼痛时轻时重，性质为酸痛、钝痛，也可为刀割样痛。患肢可有感觉减退、运动障碍，腱反射减弱或消失。当头颈部或患肢作过度的伸屈运动时，疼痛往往加剧。

颈胸神经根炎、增生性颈椎炎、颈椎病、肩手综合征等易互相混淆。增生性颈椎炎发病于中年以上，有颈后痛、僵直感，颈部活动痛和活动受限，而可无颈神经根与椎动脉压迫症状，X线摄片有颈椎增生性变。如伴有颈神经根或/及椎动脉压迫症状，可诊断为颈椎病。肩手综合征则包括各种原因所致的上肢神经营养障碍。有些人X线摄片有颈椎增生性变，而无上述的症状，可称为单纯性颈椎增生。

本病还需与颈肌纤维织炎、肩关节周围炎、脊髓病变（尤其是肿瘤、蛛网膜炎）早期引起的神经根刺激症状、颈椎结核等相鉴别。颈肌纤维炎主要表现为颈部肌肉明显压痛，而疼痛很少累及上肢，也无感觉障碍。肩关节周围炎主要表现为肩关节的外展旋转障碍与疼痛，神经系统检查无异常。脊髓病变早期引起的神经根刺激症状，常局限于1～2个神经根的损害，必要时可作脑脊液检查与脊髓碘油造影以明确诊断。颈椎间盘突出则有明显的外伤史，起病急，疼痛剧烈，X线摄片或CT有助于诊断。颈胸椎结核发病年龄较轻，可根据X线摄片所见而与本病鉴别。上述一系列的颈神经根受压症状，其由颈椎病、颈肌损伤、颈肌炎症等引起者，也有人称为颈神经根综合征。

颈椎病　以男性罹患较多，发病常在40岁以上，最常累及负重最大的5、6颈椎，其次为4、7颈椎。通常主诉为缓慢出现的单侧颈根和肩部疼痛，可向同侧上、下臂与手指放射，往往在夜间较剧。疼痛向上臂外侧放射者，提示为颈$_5$神经根受

累；疼痛向上臂外侧和前臂桡侧放射者，提示为颈$_{6\sim7}$神经根受累；疼痛放射至前臂内侧和4、5指者，提示为颈$_{3}$神经根受累。但颈椎病时往往累及多神经根。体检常于颈椎棘突或椎旁有压痛，头顶加压试验及颈神经根紧张试验（患侧肩下压，头向对侧推移）阳性，即患侧颈、肩及上肢发生疼痛。检查者用双手将患者头部向上牵引则疼痛减轻或消失。颈椎增生性变可经X线颈椎正、侧位拍片检查而确定之。

（2）腰骶神经根炎：腰骶神经根炎常由于腰骶椎病变、劳损或感染所致，其疼痛在腰、骶和臀部并放射至下肢。临床表现主要为下背部痛和腰部僵直感，局部有明显压痛，直腿抬高试验（Lasegue征）和Wasserman征（患者俯卧，检查者抬起伸直的患腿，使股神经受牵拉时，沿患腿前面股神经分布区域发生疼痛）均呈阳性，腰骶部及下肢活动受限制或呈保护性姿势；病变加重时，于腰骶部出现节段型感觉障碍、下肢无力、肌肉萎缩、腱反射减退。本病常需与单纯性骨关节病变、腰肌劳损及椎管内腰骶部病变（如马尾、圆锥肿瘤）所致的神经根刺激症状相鉴别。X线检查易与单纯性骨关节病变区别。腰肌劳损主要表现为腰肌僵硬感和压痛，无神经系统体征。椎管内腰骶部病变引起神经根激惹症状则往往需作脑脊髓液检查才能鉴别。此外，腰骶神经根炎如病变范围局限于腰$_{4\sim5}$和骶$_{1\sim2\sim3}$，其临床表现与根性坐骨神经痛相同，临床上很难区别。

（3）格林-巴利（Guillain-Barre）综合征：本综合征又名急性感染性多发性神经根神经炎，四肢痛是本综合征早期一个突出的表现。患者于早期除常有不同程度的上呼吸道感染症状外，主要是四肢自发性痛，检查时患者甚至不能忍受。由于其周围神经受损害，故常伴随四肢无力、麻木、感觉减退或消失、腱反射减弱等，此外，患者也常有颅神经损害。脑脊液检查出现蛋白、细胞分离现象，即蛋白明显增高，而细胞数正常或轻度增高。

2. 臂丛神经痛　臂丛是由第5、6、7、8颈神经根及第1胸神经根组成，其主要位置在锁骨上下窝。臂丛的功能大部分是支配上肢，罹病时疼痛首先在胸颈根部和锁骨上部臂丛区，迅即扩展至肩后部，放射至臂和手。疼痛初期呈间歇性，但可迅速变为持续性而影响整个上肢，患者多呈屈肘姿势，并避免不必要的运动以减轻疼痛。睡眠时不敢取病侧侧卧位，锁骨上窝及神经干有压痛，牵引上肢向外后方活动时疼痛加剧。此外患侧上肢无力、麻木和腱反射减弱，常与肩关节周围炎和颈胸神经根炎相混淆。肩关节周围炎的疼痛局限于肩部，无神经系统症状。臂丛神经痛与颈胸神经根炎的区别可根据疼痛的主要部位及感觉障碍的类型。前者主要为锁骨上部臂丛区疼痛，皮肤感觉障碍多不明显，后者为颈椎下段、胸椎上段痛，常有节段型感觉减退。

臂丛损害的原因最常为感染、外伤（如颈部、锁骨上窝及肩部的外伤）、锁骨骨折、头固定时臂过度运动、或臂固定时头部过度运动以及难产时施行胎儿牵引手术等。

3. 股外侧皮神经炎（感觉异常性股痛）　股外侧皮神经发自腰丛，通过腹股沟韧带，距髂前上棘5～10cm处穿出大腿的阔筋膜，而分布于大腿前外方下2/3的部位。发病多为20～50岁男性。发病原因可为感染、受冷、盆腔病变或神经受压。主要症状是大腿前外方下2/3感觉异常，以麻木最为多见；部分患者有疼痛（刺痛、灼痛），在行走或站立时疼痛加重。客观检查可发现相应部位痛觉与温度觉减退，而触觉与压觉存在。

4. 多发性神经炎　多发性神经炎是指四肢远端末梢神经的病变，病因为感染、营养障碍、中毒等。发病早期的自觉症状为手指或足趾的疼痛或发麻。病变区的皮肤可有痛觉过敏现象，即轻触也引起疼痛，感觉异常如蚁行感、刺痛等也常发生，伴肌肉压痛。此外，尚有四肢感觉、运动和植物神经营养的障碍。

5. 坐骨神经痛　坐骨神经起自骶丛，即由腰神经根第4、5和骶神经根第1、2、3组成，先入骨盆，向下穿过梨状肌，分布于臀部，沿大腿后面下降，到达腘窝稍上处即分成腓总神经和胫神经。腓总神经向外向前分为腓深和腓浅神经，走至足背；胫神经则由腘窝一直沿小腿后面走至足底。在脊髓分出的近侧段为神经根部，在骶丛分出之后为神经干部。临床上根据其发病部位不同而区别为根性坐骨神经痛及干性坐骨神经痛。根性坐骨神经痛的临床表现与腰$_{4\sim5}$骶$_{1\sim2\sim3}$的神经根损害所表现的症状相同（见上文）。以下主要介绍干性坐骨神经痛。

干性坐骨神经痛的特点主要为沿坐骨神经分布疼痛。疼痛多呈持续性隐痛而有发作性加剧，发作性疼痛呈烧灼样和刀刺样性质，且常在夜间加剧，患者往往取一系列的减痛姿势。例如睡时取健侧卧位及微屈病侧下肢，若从仰卧位起坐时，即屈曲病侧膝关节；坐下时以健侧臀部先着力，站立时身体

重心略向健侧倾斜，患者下肢在髋、膝关节处微屈，造成脊椎侧弯，凸部多朝向健侧。干性坐骨神经痛常有下列的压痛点：①臀点，相当于环跳穴，在坐骨结节与股骨大粗隆之间；②腘点，腘窝线中点向上约 2cm 处；③腓肠肌点，小腿后面的中央，相当于承山穴；④踝点，外踝之后，相当于昆仑穴。90%以上的患者直腿抬高试验（Lasegue 征）阳性；此外，尚可见坐骨神经所支配的肌肉如后腘肌和腓肠肌等出现肌肉松弛和萎缩，跟腱反射减弱或消失，患肢小腿外侧和足背有感觉减退区。

临床上根性坐骨神经痛比干性坐骨神经痛多见，某些病例则两者同时存在，根据下述情况一般可将两者区别。根性坐骨神经痛于咳嗽、喷嚏和用力时疼痛加剧；腰椎棘突和横突的压痛最为显著，Neri 征阳性（于仰卧时，屈颈或向前弯腰，患侧下肢即自动屈起，同时腰腿痛加剧，为阳性）和交叉性直腿抬高征阳性（将患者健侧腿抬高，患侧腿出现疼痛，为阳性）；脑脊液中蛋白或细胞多有改变。干性坐骨神经痛，以沿坐骨神经压痛点压痛较明显，而无腰部体征，交叉性直腿抬高征常为阴性，脑脊液一般无改变。根性坐骨神经痛最常见的病因是腰骶椎间盘突出症，其次为椎管内肿瘤压迫、腰骶神经根炎、脊髓腰段蛛网膜炎、脊椎关节炎等。干性坐骨神经痛多见于感染性坐骨神经炎、盆腔疾病和脊椎关节疾病等。CT 诊断腰椎间盘突出症国内报告完全符合率为 90.4%。不尽相符的病例有的是扫描技术的问题，有的是手术技术的问题。因而 CT 扫描有重要诊断价值，可取代 X 线摄片检查。

6. 灼性神经痛　灼性神经痛是四肢周围神经外伤后出现的特殊疼痛症状群，据国内报告的一组病例中，上肢以正中神经为最常见，下肢以坐骨神经（以胫神经为主）为最常见。疼痛多发生于受伤当时或伤后数小时内，也有长达 1～2 个月后发生者。神经完全损伤时更易发生。主要症状为患部持续的、弥漫的、烧灼样疼痛，疼痛非常剧烈，可因轻微的刺激或情绪激动而加剧。常伴有血管舒缩和营养障碍，如皮肤充血、发热、光亮、变薄，指甲松脆弯曲，汗液分泌失常，指骨萎缩和脱钙等现象。灼性神经痛发生的原因主要是神经受伤部位的疼痛性刺激，如来自神经瘤、疤痕、小量出血、血液循环障碍或炎症等。

7. 带状疱疹（参见本篇第二章第三节）。

8. 胸廓出口综合征　在锁骨与第一肋骨间的狭窄部位中，前斜角肌、异常的颈肋和第一肋骨等可压迫臂丛下组和锁骨下动脉，从而产生第 8 颈神经和第 1 肋间神经的损害以及血管功能障碍两类症状。起病时疼痛多呈针刺样或烧灼样性质，从受压点向患侧颈部、腋下、前臂内侧及手掌放射；上肢的伸展及外旋运动（如举物、背物或提物时），均可使疼痛加重。在手臂内收和屈肘时疼痛减轻。此外，在前臂内侧可有感觉减退及肌力轻度减弱。当提高患侧手而不耸肩时，由于锁骨下动脉受压，可出现手部皮肤变冷、冷感、苍白乃至完全发展为雷诺现象，或锁骨下动脉阻塞的表现。

上述综合征可分别见于下列情况：

(1) 颈肋：由颈椎突出的肋骨称为颈肋，是一种先天性异常。颈部或锁骨上窝可触及硬块，一般在 X 线检查时才发现，但大多数颈肋无症状。

(2) 前斜角肌综合征：前斜角肌因有纤维织炎而发生痉挛时，使第一肋骨抬高而致臂丛下组受压。当患者头向对侧强度旋转时，可使疼痛加剧及桡动脉搏动消失，有时深吸气时也可使症状加剧。如在锁骨上窝注射普鲁卡因后疼痛暂时缓解或消失，则可协助诊断。

(3) 锁骨下动脉病变：锁骨下动脉病变多为动脉瘤或血栓形成，临床上诊断比较困难。如在锁骨下动脉听到动脉杂音，则提示为动脉瘤。

(4) 肋骨-锁骨综合征：本病的肋骨及锁骨并无病变，但由于肩部经常向下及向后牵引（如肩部负重），引起第一肋骨与锁骨的间隙变窄，导致臂丛及锁骨下动脉受压而出现症状，当肩部下垂时症状加剧，放松肩部时疼痛减轻。

胸廓出口综合征需与颈椎病、颈胸神经根炎以及肩关节周围炎鉴别。本综合征的特点主要是下臂丛受压，出现上肢尺侧神经功能障碍；另方面，由于锁骨下动脉受压而出现上肢供血不足症状。

Adson 试验在本综合征常呈阳性。试验方法：嘱患者采取坐位，双手放在双膝上，将头转向患侧，抬高颏部并使颈部过度向上伸展，然后深吸一口气，紧闭声门作摒气动作，阳性反应则桡动脉搏动减弱或消失。根据这些特点，可与上述的其他病变鉴别。

9. 腕管综合征　腕管综合征的发病机理是，任何情况引起腕管压力增加，均可使正中神经受压而产生症状。本病原因未明。患者以中年女性为多。病变可侵犯单侧（左侧多见）或双侧，屈指肌腱常有非特异性慢性炎症。本综合征多发生于手部劳动强度大的人，故手部劳损也可与发病有关。

本综合征早期症状轻微，逐渐加重，主要是手

的桡侧和第一至第四手指疼痛和麻木，疼痛一般于夜间加剧，也有于手部劳动后出现疼痛。痛常放射至手掌，个别至前臂远段及腕部，甚至达肘部或肩部。此外，尚有手指（尤以拇指为主）无力和植物神经的营养障碍（拇指和食指严重紫绀、指尖坏死、间歇性发白和紫绀，如同雷诺现象），掌侧腕关节处常可见明显肿胀及叩痛，腕关节过度屈伸均可使症状加重。如在掌侧腕横韧带近侧缘外加压，患指常刺痛，这称为 Tinel 征阳性。根据 Tinel 征和局限于手腕部远侧正中神经支配区的手部症状，可以除外周围神经炎及进行性肌萎缩等病变。

10. 幻肢痛与残肢痛 幻肢是患者截肢后具有已丧失的肢体依然存在的体验。幻肢痛是存在于幻肢上的疼痛感觉，常与残肢痛并存。残肢痛即截肢后肢体残端的疼痛感觉。幻肢痛的表现不一，其中以烧灼痛为多。一组报告为烧灼痛 52%、痉挛性痛 40%、锐器刺痛 7%、其他类型疼痛 1%。疼痛程度可轻可重，有的痛至不能忍受。疼痛持续时间可为几秒、几分、几小时乃至十多小时。每月发作 1～20 次不等。慢性幻肢痛常伴有焦虑、抑郁、食欲不振、睡眠障碍甚至自杀意识。患者人际关系敏感，敌对、偏执常有发生。激发或加重因素常为触动残肢、残肢处于不适当位置、假肢不合适、气候突变、精神刺激、疲劳、排尿、咳嗽等。

【周围血管、淋巴管疼痛】

（一）动脉疾病

由于四肢动脉管腔狭窄、阻塞，皮肤或皮下组织的血管收缩和舒张的功能紊乱，均可导致肢体血循环不足，而产生缺血性疼痛，如血栓闭塞性脉管炎、闭塞性动脉硬化症、雷诺病、动脉栓塞和红斑性肢痛等。此外，血栓性静脉炎、静脉曲张也可导致肢体疼痛。

1. 原发性动脉疾病

（1）血栓闭塞性脉管炎：血栓闭塞性脉管炎也称 Buerger 病，是一种慢性进行性动脉和静脉同时受累的全身性血管疾病。本病国内相当多见。患者绝大多数为男性。发病年龄以 20～40 岁的青壮年为最多，且大多数有长期大量吸烟嗜好。本病多于寒冷季节发病，病变主要发生在中、小动脉（如胫前、胫后、足背动脉等）和伴行的中、小静脉。临床表现为患肢局部血液循环障碍，主要具有下列特点：①患肢疼痛，往往于受冻后感足部麻木、冰凉、疼痛，走路时小腿酸痛或抽痛，发生间歇性跛行。病变继续发展时，疼痛不仅在行走时发作，而且在休息时也出现痉挛性痛，尤以夜间为甚，患者常双手抱足而坐。晚期患肢由于有严重血循环障碍，足趾或足部可出现溃疡或坏疽，疼痛剧烈难忍，且坏疽的足趾可以脱落，遗留溃疡面而长期不愈。②早期在患肢小腿及足背常反复出现游走性血栓浅静脉炎，呈索条状、结节状，发红，疼痛，是具有诊断意义的病征。③肢体位置试验阳性，即患者肢体下垂，患肢皮肤颜色先潮红后紫绀，将下肢高举 45 度持续三分钟，足部皮肤立即变苍白，并出现冰凉和疼痛。④小腿肌肉常有萎缩，病变严重者，可出现缺血性神经炎，主要表现为触电样疼痛和感觉障碍。⑤患肢股动脉搏动减弱，腘动脉和足背动脉搏动减弱或消失。

根据以上特征，血栓闭塞性脉管炎的诊断可以肯定，但需与雷诺病鉴别。典型的雷诺病大多数发生于女性，主要是双手末端发作性苍白⟶紫绀⟶潮红，呈对称性，发作后双手恢复正常，极少发生肢体坏死，肢体动脉搏动正常。

（2）闭塞性动脉硬化症：本病常侵及下肢，主要是由于下肢血液供应不足，产生肌肉和神经营养障碍，表现为下肢疼痛、间歇性跛行、休息时痛，可出现患肢雷诺现象；严重时可引起足趾溃疡与坏疽。此种表现与血栓闭塞性脉管炎相近似。闭塞性动脉硬化一般发生于 60 岁以上的人（糖尿病患者发病可较早），动脉粥样硬化累及全身动脉系统，内脏器官可出现供血不足的现象，如脑动脉粥样硬化时常引起眩晕，心冠状动脉粥样硬化时可发生心绞痛。眼底也常有动脉粥样硬化的改变。X 线摄片不少患者可发现动脉钙化阴影。近年国内一组 140 例报道，以 50～70 岁为多见，男罹患多于女。病变以股以上大血管为多。MRI 符合率为 91.5%。周围动脉造影能明确病变的部位、范围和严重程度。局部动脉压与氧分压测定能对局部组织灌注作出定量分析。动脉硬化所致间歇性跛行还须与马尾性间歇性跛行相鉴别。主要区别为后者下肢周围动脉搏动一般正常，脊髓造影有腰段椎管梗阻或狭窄的表现。

（3）无脉病：无脉病的病变主要在主动脉弓的分支，如无名动脉、锁骨下动脉和颈总动脉以及颈内动脉；大多数表现为上肢缺血（如桡动脉搏动弱或消失、血压低或测不出）或脑缺血症状。个别病例病变累及下肢，主要侵犯中、小动脉，如足背动脉、胫后动脉、腘动脉，可出现下肢酸麻、无力、间歇性跛行；体检股动脉、腘动脉和足背动脉的搏动均可消失。

2. 继发性动脉疾病

(1) 动脉栓塞：造成动脉栓塞的原因很多，如空气、脂肪、肿瘤、子弹等，但最主要的原因是血栓。最常见的血栓来源是心脏病，心脏原发病依次为风湿性心脏病、动脉粥样硬化性心脏病、心肌梗死、亚急性感染性心内膜炎等。在风湿性二尖瓣狭窄合并心房颤动时，约1/3～1/2病例在左心房内有血栓形成。此外，在粥样硬化的动脉管壁上或动脉瘤内、在二尖瓣分离术后的左心房内，均可有血栓形成。这些血栓脱落后，往往造成动脉栓塞。

动脉栓塞的主要症状是突然发生，闭塞动脉供血区疼痛，并向肢体远端放射，疼痛特别剧烈，患肢厥冷苍白，栓塞平面以下动脉搏动消失，肢体远端显示感觉丧失和动脉功能障碍，晚期肢体坏疽。临床上由于栓塞的动脉的大小、部位、痉挛程度均不同，上述的症状也有不同。一般栓塞的血管愈大，引起血流障碍的表现愈严重。小动脉栓塞时，由于早期形成侧支循环，可不发生症状或仅出现轻微的局部症状。大的栓子卡住主动脉分叉部时，早期出现休克和双侧下肢缺血，其表现为双侧下肢突然剧烈疼痛，伴有下腹痛或腰骶部痛，大小便失禁或外生殖器麻木，下肢肌力减弱，皮肤温度自臀以下显著降低，肤色苍白，感觉丧失。由于血栓跨在主动脉分叉处，两侧髂总动脉阻塞程度并不完全相等，故两下肢的症状不完全对称。不完全性栓塞时，主要的表现为间歇性跛行。若有下肢肌肉萎缩，肤色呈象牙样，感觉异常及营养神经性障碍，则虽股动脉搏动不完全消失，也应怀疑为主动脉分叉综合征。

肢体动脉栓塞的临床表现一般比较典型，诊断并不难。必要时可借助于X线动脉造影术或MRI以确定栓塞的准确部位。

(2) 急性动脉血栓形成：急性动脉血栓形成引起的症状与体征，很难与动脉栓塞相区别，因此鉴别诊断上主要根据其原发病。病史的询问极为重要。急性动脉血栓形成最常发生于重症动脉粥样硬化的基础上，故病史中如有长期麻木或间歇性跛行等肢体供血不足的征象，则有助于动脉血栓形成的诊断。此外，局部检查有肢体血管功能不全的证据，X线检查血管壁有钙化阴影，均有助于本病的诊断。多普勒超声或MRI诊断下肢动脉血栓形成，方法简单，准确性高。

急性静脉血栓形成有时可伴发反射性动脉痉挛，但与急性动脉血栓形成和动脉栓塞不同。患肢暖和，皮肤不显苍白，多呈紫绀、水肿，动脉搏动存在，浅静脉扩张。急性动脉血栓形成或动脉栓塞时，浅静脉凹陷，疼痛主要发生于肢体的远端。此外，血栓性静脉炎时，常出现全身反应，如发热和白细胞增多，血沉增快等，而动脉性损害则较少此类症状。

(二) 静脉疾病

1.血栓性浅静脉炎　临床上可区分为两种：一种是良性血栓性浅静脉炎，比较常见，可单独侵犯一条静脉，有血栓形成；另一种是游走性血栓性静脉炎，比较少见，病变发生在浅静脉的一支或小分支。

(1) 良性血栓性浅静脉炎：本病常见，多由于肢体外伤血管壁受损害、静脉曲张、局部化脓性感染、静脉注射高渗葡萄糖溶液或其他刺激性药物等引起。临床表现主要为患肢疼痛，其疼痛弥漫而明显，触诊常可发现患肢有一条索状物，有明显的压痛，可伴不同程度患肢水肿。本病可有轻微的全身症状，如发热、全身不适及心率加快。化验检查显示白细胞计数增高或正常，慢性经过者出现中等度感染性贫血，血沉中等度至高度加快。良性血栓性浅静脉炎一般不必依赖特殊检查便易于诊断，但其与静脉血栓形成的鉴别往往不易。一般来说，静脉血栓形成时，无发热，临床症状不明显或缺如，与良性血栓性浅静脉炎不同。

(2) 游走性血栓性浅静脉炎：游走性血栓性浅静脉炎有的病因未明（特发性）；有的往往是潜在癌的表现，如胃癌、胰腺癌、肺癌、前列腺癌等，特别是与胰腺癌的关系最密切。有些病例可能与变态反应或自身免疫有关。

特发性游走性血栓性浅静脉炎大多侵犯壮年男性，其特征是肢体的浅静脉部位有皮肤红热的炎症反应，并有散在性柔韧小结形成，这些小结与周围有炎症的皮肤粘连。患者常有中等度发热与轻度白细胞增多，触诊时可发现罹患的静脉如坚实的绳索，伴有大片局部皮肤潮红。此种病变可发生于单条的静脉或肢体不同部位的静脉，病变的特点是小结节形成，具有迅速移行的性质，大多数仅持续7～8天，当某处的病变出现时，其附近或同一血管的病变征象即自行消退。病变消退后，通常在皮肤上遗留棕色的色素沉着，并不发生结节化脓或坏死现象。本病的另一特征是可累及内脏静脉（如肾静脉、门静脉等）和肢体深部的静脉系统。

血栓闭塞性脉管炎的病程中也常伴发游走性血栓性静脉炎。因此特发性游走性血栓性静脉炎的诊断，必须排除各种原因所致者方能建立。血栓闭塞性脉管炎除有静脉病变外，主要还同时有动脉系统

受损的表现。癌性血栓性静脉罹患多为中年以上的男性，在受累静脉皮肤附近一般无红、热的炎症反应，抗凝剂治疗无控制复发之效，活体组织检查静脉壁炎症反应很轻。

2.深静脉血栓形成　本病主要累及下肢深静脉，表现为下肢疼痛与水肿。病变多为单侧性，但也有双侧性。病因可由于手术后、静脉插管所致的静脉炎、肿瘤阻塞等。深静脉血栓形成（DVT）在欧美发病率较高，但在香港华人中 DVT 与肺栓塞亦不少见。^{99m}锝足背静脉快速造影能明确诊断。

3.静脉曲张综合征　本综合征的患者多为男性中年人，其临床表现因人而异。轻度的单条静脉曲张在敏感的患者可感到相当疼痛，而有的高度静脉曲张的患者，可几无症状。一部分患者、主诉为下肢有沉坠感和易疲劳，另一些患者主要在长期站立后出现小腿部刺痛、钝痛，或于夜间有肌肉痉挛现象。有些病例表现为踝部水肿，活动后出现，经晚间休息自行消退。检查时在下肢可发现静脉扩张、隆起、纡曲，站立位时更明显。本病常并发顽固性下肢溃疡和湿疹样皮炎。

下肢静脉曲张必须与血栓性静脉炎后引起的继发性静脉曲张鉴别。后者也与静脉曲张综合征有许多相同之点，表现为水肿、静脉扩张、溃疡形成、慢性湿疹样皮肤改变，但通常有静脉炎发作的病史，继而出现静脉曲张。这点是两者的鉴别点。此外，先天性动静脉瘘也引起静脉曲张，鉴别诊断时应加以考虑；先天性动静静脉瘘好发于青少年，曲张的静脉有搏动，可有杂音及震颤，患肢皮肤温度增高、静脉含氧量增高，均有助于鉴别。

（三）毛细血管疾病

血管球瘤是一种少见的疾病。血管球瘤起源于血管球体，后者是一个终末器官装置。血管球瘤是由于正常血管球体各种成分过度增殖所致。病变虽小，但痛苦却大。往往易被误诊而延误治疗。文献报告以女性罹患较多。检查时可发现指甲下或指端皮下一至数毫米大小的小肿物，呈浅红色或紫色，不隆起，有明显局限性压痛，疼痛非常剧烈，呈针刺样或烧灼样，可向上肢放射，温热刺激或触动之则疼痛加剧。由于疼痛致患者不敢活动患肢，可发生废用性肌肉萎缩及血管神经营养性障碍。本病如及时诊断，经手术切除，效果极好。

（四）淋巴管疾病

急性淋巴管炎是四肢痛常见的原因，常由于皮肤损伤或足癣抓伤后继发链球菌感染引起。患者早期突然出现全身感染症状，如恶寒、高热、头痛、全身不适等，自局部病灶沿淋巴管通路有一条不规则红线，向肢体近端蔓延至所属的淋巴结（如腋窝、腹股沟淋巴结），该淋巴结肿大并有压痛。本病一般易于诊断。以血循毒为主的毒蛇咬伤，也常在患肢出现急性淋巴管炎与局部疼痛。

（五）植物神经功能紊乱所致的血管疾病

1.雷诺病　雷诺病是一种少见的周围血管疾病，其特点是对称性肢端小动脉阵发性痉挛，出现苍白、紫绀、潮红三个阶段的皮肤变化。罹患多为女性，在寒冷或感情激动时容易诱发。发作时肢端冰冷，常伴有感觉异常，如麻木、针刺感。在发作的间歇期，手指（趾）可有疼痛和酸麻烧灼感。小部分病例长时间反复发作后，出现营养障碍，如皮肤萎缩、指甲改变等，个别病例于肢端并发溃疡，疼痛剧烈。

根据以上特点，雷诺病的诊断一般不难，但雷诺病与雷诺现象的鉴别并不太容易。雷诺病的发作大多较雷诺现象显著，两者的鉴别主要根据是排除或证实引起雷诺现象的各种原发病。雷诺现象最常见于某些职业性损伤（如长期使用震颤性工具所致“气锤症”、打字员、钢琴演奏者）、外伤、手术后和结缔组织病、少数见于胸廓出口综合征、闭塞性动脉硬化症和血栓闭塞性脉管炎。职业史对鉴别职业性雷诺现象帮助很大。结缔组织病尤以系统性红斑狼疮的雷诺现象可出现于其他症状之前，须注意随诊才不致漏诊。胸廓出口综合征除可出现雷诺现象外，还常伴有臂丛神经受压症状。至于雷诺病与血栓闭塞性脉管炎、闭塞性动脉硬化症的鉴别（参见表 2-2-13）。

2.红斑性肢痛病　本病的主要症状是患者的肢端（有时只有一个或两个趾或指）阵发性血管扩张、发红，皮肤温度升高，疼痛剧烈。本病发病机理尚未清楚。过去教科书记载多见于青年男性。广州地区报告 433 例中，青年女性最多，占 92.86%。起病较急，主要是双足同时发病，少数也累及双手。当患者局部温度超过一定的临界温度（约在 33～34℃）时，疼痛立即发生，而低于此界限则疼痛消失。疼痛多为烧灼样，有些表现为刺痛或胀痛，症状夜间比白昼重。热刺激、行动及足垂吊姿势均使疼痛加剧；浸冷水、抬高患肢，或将足露出被外，均可使疼痛暂时缓解。疼痛时患部有潮红充血现象，局部皮肤温度升高（达 35～37℃），伴有出汗、足背动脉与胫后动脉搏动增强，故与血栓闭塞性脉管炎有所不同。患者全身情况良好，发作间歇期肢端仍常遗留轻度麻木感与轻度疼痛，但

表 2-2-13　雷诺病、血栓闭塞性脉管炎与闭塞性动脉硬化症的鉴别

	雷诺病	血栓闭塞脉管炎	闭塞性动脉硬化症
发病年龄	20～30岁	20～40岁，尤以纸烟瘾者	50岁以上，糖尿病患者发病年龄可较早
性别	女性为主	绝大多数是男性	两性都有，但男性较多见
病理特点	大多数血管无变化	动、静脉均受累，全动脉炎，引起血栓形成	动脉内膜变性，不侵犯静脉
好发部位	仅手指及足趾动脉，手指较多见	下肢较上肢多见	主要发生于下肢大血管
对寒冷的过敏反应	常有	无	无
游走性血栓性静脉炎	无	占40%病例	无
寒冷或情绪激动诱发动脉痉挛症状	有，为本病诊断主要依据	少数病例可有	无
全身动脉硬化	无	无	常伴有
X线检查	动脉未见钙化现象	动脉未见钙化现象	动脉可有钙化现象

不伴发神经营养障碍如溃疡和坏疽等。除上述的原发性红斑性肢痛病外，继发性红斑性肢痛可见于真性红细胞增多症、糖尿病等。

【四肢关节及关节周围组织疾病】

四肢关节及关节周围组织急性或慢性炎症，不论休息或活动时，可感到自发性疼痛，如病变关节上，可发生刺痛和麻木感。

【四肢骨疾病】

由于骨疾病引起的肢痛，较起源于其他疾病者少见。但骨疾病早期每易于漏诊。X线摄片检查是重要的诊断方法。

1. 骨质疏松、骨质软化

2. 骨肿瘤、骨炎、骨坏死、骨折　骨肿瘤、骨炎、骨梅毒、骨结核、骨雅司、骨髓炎、骨膜炎、骨无菌性坏死、骨折等，均可引起不同程度的患肢局部疼痛，X线检查有重要诊断意义。

3. 骨膜下出血　本病可见于血友病、坏血病、血小板减少性紫癜等出血性疾病；主要症状为受累骨的局部疼痛，触诊有硬块，常伴有皮下及粘膜的出血。本病的诊断必须找出其原发病而确定之。

4. 骨嗜酸性肉芽肿　骨嗜酸性肉芽肿是组织细胞病X的特别良性类型。骨病变可为局限性或多发性。好发于扁平骨，少见于长骨、受累骨按好发程度排列，依次为肋骨、颅骨、椎体、股骨、下颌骨和肱骨。半数以上病变累及下肢骨、肋骨和颅骨。本病主要累及青少年，单发性病变者常无全身症状，仅表现局部较轻疼痛、肿胀和患者以患肢疼痛、跛行为主诉而就诊。四肢病变偶可引起病理性骨折。颅骨病变表现为凹陷畸形；脊柱病变有时可引起臂丛神经受压，出现上肢放射性疼痛和感觉障碍。本病的血象可有轻度嗜酸粒细胞增多（偶达10%以上），血清碱性磷酸酶增高，骨髓象检查可见嗜酸粒细胞增多。诊断主要根据骨活检。

5. 畸形性骨炎（Paget病）　本病是一种原因未明的慢性进行性骨病。约1/4病例无症状。常见症状为骨疼痛与畸形。患者多因患部疼痛、畸形而就诊。有时因骨折或恶性变（发生率2%～10%）等并发症而就疹。本病可发生于一骨的一部分，一般均超过一半以上，也可同时侵犯数骨。国内报告病例有侵犯股骨、颅骨、腓骨、胫骨、肱骨等。血液化学检查血清钙、磷值一般正常，但血清碱性磷酸酶则有明显增高，可高达正常4～5倍。尿及粪中钙、磷排量也不增加。X线检查早期表现为急性脱钙，无特征性；晚期则极为典型，可分为三型：骨松变型、骨硬化型与骨硬化囊肿型，其中以骨松变型最为常见。累及颅骨时，可出现头颅增大、听力减退、面肌痉挛等症状。如发生恶性变，受累部位有不规则的骨破坏或放射状骨刺形成，局部一般也有软组织肿块出现，同时疼痛加剧，局部病变进行性加速。

6. 跟骨骨刺　跟骨骨刺主要是由于跟骨跖腱起点处骨质增生所引起。其临床表现是当患肢行走或站立足跟部着力时出现足跟痛，常致跛行，患肢休息时则毫无疼痛。此外无其他不适，除在跟骨跖侧中线中1/3处有局限性压痛外，晚期X线摄片可发现跟骨有骨刺形成。必须注意，有足跟痛的患者不一定有骨刺，有骨刺的足跟不一定痛。

【四肢肌肉疾病】

引起肌肉疼痛的原因是肌肉痉挛。肌肉缺氧或代谢紊乱时，中间代谢产物如乳酸及丙酮酸的积聚，可产生肌肉疼痛。

（一）手足搐搦症

手足搐搦症以疼痛性、痉挛性肌肉收缩为特征，常伴有麻木、感觉异常和疼痛。发作时可出现上臂内收肘屈曲，腕及指掌关节屈曲，呈鹰爪状，指间关节伸直、大拇指内收，在下肢双足呈强直性伸展，膝关节及髋关节屈曲。严重者全身骨骼肌与平滑肌均可呈痉挛状态，可发生喉、气管、胃肠、膀胱、膈甚至心肌痉挛。手足搐搦症最常见于低钙血症，但血钙总量正常而有碱中毒时，也可发生本病。

（二）皮肌炎

皮肌炎经过可分为急性、亚急性与慢性。

（三）多发性肌炎

临床上少见。典型的症状是四肢肌肉酸痛并有压痛，肌萎缩及无力，近端肢体较严重，无感觉障碍，可伴有发热和吞咽困难。尿肌酸测定、肌活检与肌电图有助于诊断。

（四）热痉挛 本病主要发生于高温下作业的工人，肌肉痉挛与大量丢失氯化钠有关。患者主诉乏力、口渴、“抽筋”作痛，尤以腓肠肌、腹直肌等为明显。

（五）职业性肌痉挛 本病乃因某些手艺操作，手指活动频繁，疲劳过度，致引起手部肌肉痉挛性疼痛，可见于打字员、打电报员、挤奶员、抄写员、乐器演奏者等。体检时无神经肌肉病征，停止这些操作后不再出现痉挛。

（六）痛性痉挛

本病可发生于任何年龄，但罹患以老年人和孕妇为多。最常累及的肌肉是腓肠肌。发作多在夜间、过度活动后、受凉等情况。发作时腓肠肌突然挛缩与剧痛，持续数秒至数十秒。痉挛缓解后疼痛亦消除。发病机理可能与局部肌肉缺血及酸性代谢产物积累有关，称特发性痛性痉挛。由于失水，失盐、低钙血症等者则称为继发性。

（七）其他原因的肌痛

1. 钩端螺旋体病 本病常引起剧烈肌痛，尤以腓肠肌痛最为显著，且早期出现，也为提示此病诊断的重要线索。

2. 人旋毛线虫病 本病因摄食半熟肉或生肉感染旋毛线虫引起，常引起全身肌肉酸痛，尤以腓肠肌为甚，伴明显压痛，重者稍触摸皮肤也感疼痛。肌肉疼痛常持续三周以上，甚至长达两个月，且伴四肢乏力、发热、早期出现凹陷性水肿、皮肤瘙痒等症状。患者血中常有显著的嗜酸粒细胞增多，据文献报道，血嗜酸粒细胞增多高达 20%～75%以上。肌活检有助于确诊。

3. 坏血病 本病可引起肌肉出血，往往早期引起下肢肿痛、肌肉僵硬，不能站立，触诊也有明显的压痛。患者一般同时有皮肤、牙龈和口腔粘膜出血。

4. 横纹肌血管瘤 横纹肌血管瘤是肌肉内血管组织的先天畸形，也称血管错构瘤。此瘤多发生于四肢肌肉，主要症状为局部肿胀，皮肤温度稍增高，有疼痛和压痛，肢体活动时疼痛加剧，有的患者由于肿物不断增大，影响肢体活动，肌肉发生废用性萎缩，甚至肢体畸形和残废。有时在肿物之上触到搏动和听到血管杂音。本病病程经过缓慢，患者全身情况良好，局部穿刺抽出血液可确定诊断。X线检查受累肌肉或其他非正常的静脉丛可发现静脉石，此为血管瘤的特殊X线征。最有确诊价值的方法是局部直接注入 35%碘比拉舍造影剂 4～20ml，进行肿物内直接造影。磁共振显象对诊断帮助亦大。

（邝贺龄 曾蔼文）

参考文献

1. 董芳春．颈椎病专题座谈会纪要．中华外科杂志，1985，22:57
2. 丘耀元．CT 在腰椎间盘突出症诊断意义．中华外科杂志，1990，28:395
3. 孟东升．幻肢与幻肢痛．中国神经精神疾病杂志，1989，15:255
4. 柳以泽．红斑性肢痛与植物神经功能紊乱（附 321 例报告）．中华神经精神科杂志，1990，23:47
5. 王荣升等．深静脉栓塞 88 例分析．上海医学，1993，16:595
6. 潘天鹏．周围血管闭塞性动脉硬化症的防治．北京医学，1994，16:67

第七节 急性关节痛

一、急性关节痛的诊断

急性关节痛（acute arthralgia）是急性关节病变的主要症状。在急性炎症时罹患关节常有肿胀、潮红、发热和运动受限制等病征。急性关节痛除由于关节急性病变所致外，也可由于关节周围组织急性发炎（如滑囊炎、腱鞘炎、肌纤维组织炎）所致。

病史对关节病的病因颇有启发，需询问患者关节病变发生、发展的过程，起病缓急，有无恶化与缓解相交替，疼痛的部位、与天气的关系、日夜间

的差别，有无原发病灶以及全身性疾病等。当患者罹患败血症或某些急性传染病时，或在关节腔内药物注射后，而出现关节红肿痛，应考虑感染性或感染变应性关节病变。药物疗程中出现的关节症状，可能为药物变应性关节炎。有脓尿症状继而出现关节痛，常为淋球菌性关节炎和 Reiter 综合征。症状的出现和加剧与天气变化关系较大的，有风湿性关节炎、结核性变态反应性关节炎与类风湿性关节炎等。夜间关节痛加重，尤其是病孩常夜啼者，应注意结核性关节炎的可能。

关节检查必须系统地进行，例如先从颈椎、胸椎及腰椎顺序开始，然后颌部、肩部、上肢、骨盆及下肢。应注意病变是单关节抑多关节，两侧关节外形是否对称，肢体的位置，周围肌肉有无紧张或萎缩，局部皮肤有无红、热。关节有无肿胀、压痛、波动感，以及运动范围的测定等。单关节病变最常见于化脓性关节炎、结核性关节炎和淋球菌性关节炎，也可见于类风湿性关节炎、急性痛风性关节炎等的初次发作。化脓性髋关节炎的表现特征是患肢常呈外展、外旋、前屈位置，而髋关节结核则患肢多呈内收、内旋、前屈位。膝关节腔内积液较多时，可出现浮髌现象。

浮髌检查　患者平卧，患肢伸直放松。检查者左手将髌骨上方的髌上囊内液体向下挤压入关节腔，右手食指将髌骨下压，一压一放，反复数次。如关节腔内有大量积液，食指迅速放开时髌骨立即浮起，食指可感到明显的浮动感——称浮髌现象。

实验室检查对鉴别诊断甚为重要，血沉测定可以反映关节炎症为活动性抑非活动性，血沉持续增高说明关节炎症仍有活动性，血沉趋向正常反映关节炎症趋于非活动性，但不少并存疾病可引起血沉增高，因而须除外这些情况方有诊断参考价值。

此外，血清抗链球菌溶血素“O”滴度测定对风湿性关节炎的诊断有帮助，血清类风湿因子测定对类风湿关节炎的诊断较有特异性。血尿酸的增高对痛风性关节炎的确诊有重要意义。

关节腔穿刺宜在急性炎症减退后施行。积液的颜色、蛋白含量、红细胞数、白细胞数和分类、涂片有无细菌、细菌培养以及动物接种等，对各类型关节炎的鉴别诊断有一定意义。关节穿刺术或关节滑膜活检要严格遵守无菌操作常规，以免引起关节附加感染。

X 线检查可以观察关节面、关节腔、关节周围软组织和骨质等变化，但许多急性关节疾病的 X 线检查常无明显改变，故 X 线检查对慢性关节病的诊断意义较大。

关节疾病的分类方法颇多。本文根据临床病变经过不同，将关节疾病区分为急性与慢性两大类来叙述，但急性关节炎可发展为慢性关节炎，而有些慢性关节炎亦可有急性发作的表现，在鉴别诊断时应互相参考。能引起急性关节痛的有下列各种疾病（表 2-2-14），分别讨论于下。

表 2-2-14　急性关节痛疾病的分类

一、急性感染性关节炎与感染变应性关节炎
- （一）风湿性关节炎
- （二）结核性变态反应性关节炎
- （三）病毒性关节炎
- （四）Reiter 综合征
- （五）细菌性痢疾后关节炎
- （六）金黄色葡萄球菌性节关炎
- （七）链球菌性关节炎
- （八）肺炎双球菌性关节炎
- （九）脑膜炎双球菌性关节炎
- （十）淋球菌性关节炎
- （十一）马鼻疽病关节炎
- （十二）布鲁菌性关节炎
- （十三）沙门菌属感染所致骨关节炎

二、结缔组织病关节病变
- （一）急性类风湿性关节炎
- （二）急性系统性红斑狼疮

三、变态反应性关节炎
- （一）关节型过敏性紫癜
- （二）血清病性关节炎
- （三）药物变态反应性关节炎
- （四）松毛虫性关节炎

四、代谢障碍性急性关节炎
- 痛风性关节炎急性发作

二、引起急性关节痛的疾病

【急性感染性关节炎与感染变应性关节炎】

本组包括两种不同发病因素的急性关节病变。其一是由于病原体直接侵袭关节所致的急性炎症病变。其二是由于病原体的毒素或代谢产物引起的变态反应。前者关节腔穿刺液中可找到病原体，而后者则找不到。

（一）风湿性关节炎

风湿性多发性关节炎是风湿热的主要表现之一，以成人为多见。国内文献报告成人风湿热有游走性关节炎者占91.7%，儿童则占55.7%。成人

表 2-2-15 风湿性关节炎与其它原因关节炎的鉴别

症状、体征与化验检查	风湿性关节炎	过敏性紫癜	类风湿性关节炎	系统性红斑狼疮	皮肌炎	结节性多动脉炎
关节炎	+++	+	+++	++	(+)	+
皮下小结	++	-	+	+	-	+
肌 炎	-	-	+	+	+++	+
心脏炎	++	-	+	+	+	+
多发性浆膜炎	+	(+)	+	++	(+)	+
胃肠炎症状	-	++	-	(+)	+	+
高血压	-	(+)	-	+	-	++
眼症状	-	-	+	(+)	-	-
肾症状	(+)	+	(+)	++	-	++
致敏绵羊红细胞凝集试验	(+)	(-)	++	+	-	-
抗链球菌溶血素“O”测定≥1:500	++	(+)	+	-	-	-
对水杨酸制剂疗效	佳良	不佳	轻微	不佳	不佳	不佳
关节畸形与强直	-	-	++	(+)	-	-
特殊X线征	-	-	++	(+)	-	-

+++ 示必发；++ 示多见；+ 示少见；(+) 示偶见；- 示不存在

大多数以急性发热及关节痛起病，发热可为高热或中等度热，少数为微热。风湿性关节炎轻者仅有关节不适感、酸痛，临床检查仅有轻度或全无炎症表现，而重者则表现为红、肿、灼热、剧烈疼痛等急性炎症征，或伴有关节腔内渗液。渗出液含有大量中性分叶核粒细胞，但细菌检查为阴性。受累关节最多为膝、肩、踝、肘、腕等大关节。疼痛呈游走性，某处的关节炎症消退，而他处关节继之发炎。

风湿性关节炎的诊断主要根据如下特点：①发病前1～4周有溶血性链球菌感染史（咽炎、扁桃体炎等）。②急性游走性关节炎征，主要侵犯大关节。③常伴有风湿热的其他病征如心脏炎、皮下结节、环形红斑等。④血清中抗链球菌溶血素“O”滴度常明显增高，达1:500或以上。⑤水杨酸制剂对之有显著疗效。⑥炎症消退后罹患关节不遗留强直或变形。

风湿性关节炎与其它原因的关节炎鉴别可参考表2-2-15。

（二）结核性变态反应性关节炎（Poncet综合征）

结核性变态反应性关节炎亦称结核性风湿症，经过为急性或慢性，患者大多数为青年人，病因与由结核杆菌直接感染引起的单发性结核性关节炎不同。本病是由结核杆菌毒素引起的机体变态反应，多并发于成人原发性肺结核和淋巴结结核，个别并发于肠结核或肾结核。急性发作时表现为弛张热或不规则型热、乏力、结节性红斑和关节炎。关节症状是本病的重要临床表现，且是与风湿性关节炎易混淆的症状。大多数为多发性游走性关节痛，急性期关节有红、肿、热、痛等征象，常由小关节开始，渐而波及大关节，主要为指、腕、膝、踝、肩、腰椎等关节。部分病例仅有关节酸痛。结核性变态反应性关节炎有周期性好转与恶化的特点，且与天气改变有明显的关系，每当寒冷或雨天时症状加剧，故此病又称为“结核性风湿症”。

结核性变态反应性关节炎的诊断主要根据以下几点：①患者体内有结核病灶；②出现风湿病样关节症状；③结核菌素试验阳性；④无心脏受累的病征；⑤水杨酸制剂治疗无效，而抗结核药物治疗有效。

凡青年患者有关节症状及结节性红斑，经充分的抗风湿治疗无效，又无其他疾病可以解释者，应警惕此病，进一步找寻结核病灶，并作结核菌素试验，如为强阳性，说明体内有结核感染，宜作抗结核的诊断性治疗。抗结核治疗的反应是诊断本病的重要依据；如治疗后关节症状和发热均消退，诊断可以确定。但抗结核治疗后一般发热消失最快，关节症状与结节性红斑消退较慢；因此，如抗结核治疗后关节症状尚未迅速消退，也不能否定其治疗作用，有怀疑时仍需积极继续抗结核治疗。本病有慢性复发的倾向，其慢性型经过较和缓，关节痛比其他症状消退较慢，常持续半年或1～2年方完全消失，但不遗留关节畸形或强直，与类风湿性关节炎也有所不同。

（三）病毒性关节炎

多发性关节炎可为某些病毒感染（流行性腮腺

炎、腺病毒感染、风疹、病毒性肝炎、登革热、虫媒病毒感染、传染性单核细胞增多症等）的一种临床表现，病变为自限性，特别多见于病程的前驱期。风疹可有多发性关节炎的表现，常累及肢体的小关节，罹患者大多为年轻成人，尤以女性为多。关节炎与皮疹同时出现，或稍后于皮疹出现。关节炎症在二周之内消退，不遗留任何关节损害。乙型病毒性肝炎也较常并发关节炎。关节炎（有时并发皮疹）可在黄疸发生前数天乃至二周出现，或与黄疸同时出现。关节炎也可见于无黄疸型病例。同时可证明肝功能异常。关节炎为自限性，可累及大小关节，痊愈后不遗留关节损害。如累及双侧手关节，可误诊为类风湿性关节炎，但类风湿性因子试验为阴性。在前驱期，血清与关节滑液常可检出乙型肝炎病毒抗原。关节滑膜炎被认为是由于肝炎病毒抗原与抗体的免疫复合物所引起。

（四）Reiter 综合征

Reiter 综合征少见，此综合征具有非淋病性尿道炎、结膜炎及关节炎三联征，罹患主要为 20～40 岁的男性。病情由极期逐渐缓和，可迁延数月至数年。Reiter 综合征发病初期，常先有尿道炎症状，可并发前列腺炎、膀胱炎，数天后出现结膜炎，少数病例有角膜炎及虹膜炎，继而出现关节症状。关节症状在此三联征中最突出。通常在发病后两周内出现急性多发性关节炎，有剧烈疼痛与灼热，甚至肿胀。症状从一个关节开始，渐累及其他关节，最常侵犯的是负重的大关节，如膝和踝关节，其他如指、趾、腕、髋、脊椎关节均可累及，最后又固定于一、二个关节，如膝与骶髂关节。关节腔渗出液培养阴性，血沉增高，致敏绵羊红细胞凝集反应滴度正常。患者常有发热，可达 39℃，但常无寒战。此病的眼部和尿道的症状多在数天至数周消失，但关节炎一般经过 2～6 个月才痊愈，部分病例可反复复发，而致关节症状迁延一至数年之久，往往遗留肌肉萎缩，偶尔产生脊椎关节强直。关节的 X 线改变，在发病后数周至数月始出现，表现为骨质疏松及软组织肿胀，重者可有骨膜增生，但骨质破坏以及关节强直则罕见。

本综合征为一种衣原体感染，病程中可在尿道、滑膜液及结膜分泌物中分离出衣原体，血清学检查特异性抗体阳性滴度增高。免疫学研究还证明人类白细胞抗原 $HLA\text{-}B_{27}$ 与本综合征有关，60%～96%病例为 $HLA\text{-}B_{27}$ 阳性。在志贺菌痢后发生的 Reiter 综合征中，呈 $HLA\text{-}B_{27}$ 阳性者也不少于 20%。

（五）细菌性痢疾后关节炎

痢疾后关节炎偶发生于急性细菌性痢疾发病后 2～3 周，常侵犯膝、踝、肘、腕等大关节，且为多发性。此时患者可再度发热，关节疼痛，关节腔内有浆液性渗出液，经 1～2 周痊愈。本病的关节滑液细菌检查阴性，故关节炎也非细菌直接侵袭引起，而可能是变态反应。据报告，弗氏菌痢疾 303 例中，4%有关节痛，宋氏菌 54 例中，7.4%有关节痛。肾上腺皮质激素疗效甚佳。

（六）金黄色葡萄球菌性关节炎

急性化脓性关节炎的病原菌最多为葡萄球菌，尤其是金黄色葡萄球菌、可发生于任何年龄，但以儿童为多见。国内报告一组 30 例急性化脓性关节炎中，病变常侵犯单个的大关节。本病可继发于金黄色葡萄球菌败血症，但也可由邻近的骨髓炎或软组织感染蔓延，或关节外伤细菌直接侵入所致。化脓性关节炎临床上有如下特点：①起病急骤，常有明显的恶寒或寒战，体温迅速上升，可达 39～40℃，血象中性粒细胞明显增多；②任何关节均可受累，以负重关节如髋和膝关节受累最多，多侵犯单关节，特征是受累关节灼热、疼痛剧烈、肿胀明显、活动障碍，较表浅的关节可有波动感，多半因肌肉痉挛使关节处于半屈位置；③关节腔穿刺液为脓性渗出液，涂片白细胞增多，90%以上为中性粒细胞，涂片染色检查或培养可发现大量金黄色葡萄球菌。

（七）链球菌性关节炎

链球菌性关节炎最多并发于猩红热。在亚急性心内膜炎时（多数由草绿色链球菌与溶血性链球菌引起），短暂的关节痛较为常见，特别在起病时出现，但极少引起化脓性关节炎。

猩红热性关节炎：猩红热多发生于儿童，其临床特点为突然高热、咽峡炎、弥漫性红色皮疹，继而脱皮。可出现关节、心脏、肾脏的并发症。猩红热性关节炎一般可区分为下列两型：猩红热败血性关节炎与猩红热变态反应性关节炎。前者是由于乙型溶血性链球菌侵入关节所引起，罹患关节的表现与化脓性关节炎相同。由于青霉素治疗的普遍应用，此型关节炎已罕见。猩红热变态反应性关节炎是少见的并发症，也称“猩红热性风湿病”，多发生于普通型猩红热。关节症状多在病程第一周后出现，大小关节都可累及，以下肢关节较多。病变为多发性、游走性，关节有红、肿、痛，但不化脓，症状经数天而消失。

（八）肺炎双球菌性关节炎

本病是一种急性化脓性关节炎，较多发生于婴儿。如关节炎继发于肺炎，关节症状常在肺炎发病两周之后出现。本病好侵犯髋关节，脓液稠厚，不易抽出，易遗留关节强直。

（九）脑膜炎双球菌性关节炎

关节炎为流行性脑膜炎（流脑）较常见的并发症，见于50%病例。国内报告的一组病例中，以单发性关节炎为多见，多侵及大关节。以肘、膝、踝、腕关节为最多见。关节炎大部分发生在体温降至正常之后，当关节炎出现时，体温又再上升。通常表现为感染变应性关节炎，罹患关节疼痛、水肿及运动受限制，但很少发红，经过短暂，预后良好。脑膜炎双球菌性关节炎的关节以形成脓性渗出液为特征，渗出液中含大量脓细胞，并可找到脑膜炎双球菌。

（十）淋球菌性关节炎

淋球菌性关节炎由淋球菌或其毒素侵入关节腔引起。由淋菌直接引起者是化脓性关节炎，常为单发性，最后可致关节强直。由淋菌毒素引起者为变态反应性炎症，通常侵犯多个关节，在淋病任何时期均可发生。淋菌性化脓性关节炎病变常累及膝、踝、肘、肩等大关节，较特别者有时可侵犯下颌关节，以致进食困难。此病的诊断主要根据是：①患者有泌尿生殖系淋病；②起病急骤，受累关节肿胀、疼痛、潮红、灼热与功能障碍；③水杨酸制剂无疗效，但磺胺类及青霉素治疗有效；④在关节腔内脓性渗出液中可找到淋菌。

（十一）马鼻疽病性关节炎

人类的马鼻疽病少见。患者都有与病马直接或间接接触史。临床上以发热、脓疱疹、深部肌肉有肉芽肿性疖肿和关节痛为特征。轻者仅有关节酸痛，重者有关节肿胀，痛较剧烈，甚至运动障碍，最常受累的是踝、膝与肩关节。

（十二）布鲁菌性关节炎

波状热常并发变态反应性关节炎，仅有少数发生化脓性关节炎。国内报告一组90例，均有关节疼痛症状。其关节表现的特点为游走性多发性关节炎，主要侵犯大关节，依次为骶髂、髋、膝、肩、腕、肘等关节，指（趾）关节较少受累，与风湿性关节炎相似。侵犯骶髂关节是本病的特征之一；另一特征是关节肿痛时间较长，往往持续10～60天以后才转移至另一关节，且被侵犯的关节有症状减轻与恶化交替的现象，时愈时发，用大量水杨酸制剂仅有暂时疗效。此外，患者往往呈波状热型、肝脾肿大，常有大量出汗，甚少发生心内膜和心肌损害等，患者血、骨髓、尿等布鲁菌培养阳性和血清布鲁菌凝集试验阳性，均可与风湿性关节炎相区别。

（十三）沙门菌属感染所致骨关节炎

沙门菌属中以猪霍乱杆菌感染并发的骨关节炎为最常见。大多数起病突然，有畏寒、发热、头痛、四肢关节酸痛等中毒症状，伴有轻重不一的胃肠道症状。临床表现以肋骨脓肿及肋骨骨髓炎为最多见，或有流脓窦道形成。这种窦道与结核性或化脓性骨关节感染的窦道不同，在应用一些抗生素或休息后可自行愈合。从窦道脓液培养常可获得猪霍乱沙门菌。关节炎往往为单关节受累，任何关节均可累及，特别常见于膝、髋关节，表现为关节局部肿胀、疼痛、红热和功能障碍。临床上如血清凝集反应滴度增高或逐周增高，有辅助诊断的价值。自骨髓、关节滑膜液、脓液、血液中检出病原菌，为决定诊断的主要关键。

【结缔组织病关节病变】

本组疾病有发热及多个器官损害的表现，关节症状是其中常见症状之一，血清学检查出现自身免疫现象提示诊断的方向。

（一）急性系统性红斑狼疮

本病常并发多关节（肿）痛，且可以急性或亚急性多关节炎为首发症状。又可呈游走性多关节炎，类似风湿热。

（二）急性类风湿性关节炎

类风湿性关节炎通常起病缓慢，呈慢性经过。少数病例也可起病急骤，患者发热，全身不适，关节红、肿、痛，血中白细胞增多等，与风湿性关节炎相似。本病的关节肿胀持续时间较久，对水杨酸制剂反应差，渐出现手足的小关节肿痛或骶髂关节的受累，强烈支持类风湿性关节炎的诊断。

【变态反应性关节炎】

引起变态反应的物质为变应原（抗原），是外因。人体免疫反应异常是引起变态反应的内因。后者与遗传因素有关。患者的过敏病史与家族病史，提供诊断的线索。

（一）关节型过敏性紫癜

过敏性紫癜也称出血性毛细血管中毒症，是一种毛细血管的变态反应性疾病。起病急骤。主要表现为皮肤对称性紫癜（以四肢多见）、关节肿痛和腹痛。此病具有皮肤紫癜兼关节症状者称为关节型过敏性紫癜［许兰（Schönlein）综合征］。关节症状可自轻微的疼痛以至明显的红、肿、疼痛与功能

障碍。一般累及膝、踝、肘和腕关节，以膝关节最多见。本病的关节症状具有多发性，但与风湿性关节炎表现也不同（参见表2-2-15），主要是：①过敏性紫癜的皮疹表现可为紫癜、荨麻疹、疱疹、多形性红斑或溃疡坏死，分布于四肢，尤以下肢近关节周围的伸侧为显著，有对称性的特点。这种皮疹的多样化和对称性罕见于风湿热。②本病较常并发肾炎，而不并发心脏炎。③心动过速、发热、多汗及血沉加快均不如风湿热的明显。④C-反应性蛋白反应阴性。⑤束臂试验阳性。⑥水杨酸制剂疗效不佳。

（二）血清病性关节炎

血清病乃由于注射动物血清（最常见者为马血清）所引起的一种变态反应，其特点为在一定的潜伏期后出现皮疹、发热、水肿与多发性关节炎。症状常于注射血清后6～12天出现，也可延至2～3周之久。50%～60%血清病患者有关节炎的表现。大部分仅为轻度疼痛与不适感。极少数于罹患关节有红、肿、热与关节腔渗液。渗出液的性状与风湿性关节炎者相似，含大量中性分叶核粒细胞，沉淀素试验常显示渗出液中含有马血清。常累及的关节为膝、踝、肘、腕及手足的小关节，其他关节受累较少。根据以上特点，血清病性关节炎的诊断不难确定。

（三）药物变态反应性关节炎

药物过敏除可引起药疹、发热、胃肠失调等之外，也可发生关节痛和关节炎。国外有报告肌肉注射青霉素两周后，引起血清病样反应，如荨麻疹，血管神经性水肿，发热，淋巴结肿大与关节肿胀、疼痛；此外，也有报告甲基硫氧嘧啶、丙基硫氧嘧啶和他巴唑等抗甲状腺药物过敏，引起中性粒细胞减少、发热和关节痛。肼苯哒嗪（hydralazine）也有引起变态反应出现发热和多发性关节炎者。药物变态反应性关节炎的最大特点是关节症状发生于用药之后，停药后症状迅速消退。

（四）松毛虫病性关节炎

本病是由于集体进入虫害区松山劳动，接触松毛虫或被其污染的松枝、松针、柴草而暴发大、小流行，有时为散发性。起病大多在接触后两天之内，全身症状较轻，而局部症状明显。发病之初手或足发生针刺样灼痛，继而侵及四肢小关节。关节发生红、肿、热、痛与运动障碍，疼痛逐渐加剧，可如刀割样。国内一组报道多数只有单个关节损害，髋、肩等大关节常不受累。少数病例于局部组织或肌腱形成肿块，逐步增大，经1～2个月消散或溃破自愈。血沉多明显加快。经抗过敏药物及皮质激素治疗后较快康复。如不及时治疗可迁延演变为慢性，关节变形、肌肉萎缩、功能明显障碍，X线片上显示骨质疏松与破坏、关节间隙不对称性狭窄或消失、骨膜增生。

【代谢障碍性急性关节炎】

痛风性关节炎急性发作

痛风是嘌呤代谢失调的疾病，病因尚未充分阐明。罹患年龄常在35岁以上，95%病例为男性。约10%～20%有家庭病史，并常见于食肉过多及营养丰富者，每因某种诱因如外伤、暴食、感染、酗酒、情绪激动或手术而发作。

急性发作最初常侵及踇趾（拇指）与跖趾关节，其他依次为踝、指间、腕、膝和肘关节等。肩及髋关节甚少累及。痛风第一次发作多在夜间骤发剧痛。开始时常为单个踇趾的跖趾关节发炎，罹患关节呈红、肿、痛、热与运动障碍。急性发作历时数天（一般为3～10天）或数周而缓解，关节外形及运动功能也恢复。大多数病例经一段时期后又第二次发作关节肿痛，经反复多次发作后而演变为慢性痛风性关节炎。

（邝贺龄）

参考文献

1. 王心昶．细菌性痢疾的肠外表现及并发症．中华内科杂志，1980，19:233
2. 孙国纲等．结核性风湿症32例临床分析．中华结核和呼吸系疾病杂志，1980，3:112
3. 方儒修．成人痢疾型Reiter综合征80例临床分析．中华内科杂志，1983，22:372
4. 施桂英．莱特尔氏综合征22例临床分析．中华内科杂志，1982，21:340
5. 孟留亨等．拉萨地区急性继发性痛风性关节炎44例报告．中华内科杂志，1981，20:25
6. 张英凯等．结核风湿症．新医学，1993，24:573
7. 杨以俊．232例松毛虫病半年后随访分析．新医学，1992，23:185

第八节 慢性关节痛

慢性关节痛（chronic arthralgia）病变的病程常迁延数月、数年、甚至数十年。临床表现主要为关节肿痛、畸形、不同程度的关节功能障碍，部分患者终致残废，对劳动力影响甚大。慢性关节病变可引起关节囊的增殖与肥厚，软骨和骨质破坏，关节间隙变窄，以及骨质增生，致引起关节肿胀、变形

和运动受限。病程迁延过久时，关节长期缺乏活动及神经营养障碍，发生骨质疏松和明显的肌肉萎缩。晚期病例可见关节周围组织及软骨纤维化甚至骨化，软骨完全破坏，使相对的骨端互相愈合，引起关节强直与功能丧失。

许多慢性关节疾病都具有特征性X线改变，因而X线检查在慢性关节疾病的诊断上有重要意义。在一般情况下，通过详细询问病史，认真细致的体格检查，参考有关的实验室检验结果与X线表现，慢性关节疾病可以明确诊断。松毛虫病性骨关节炎罹患者主要为在松山作业的人。减压病是潜水员的职业病。痛风主要见于肉食过多的人。桡肱滑囊炎（网球肘）见于木工、水电工、网球运动员等从事前臂旋转活动的人。结核性关节炎以儿童、青少年为多见。类风湿性关节炎以青壮年多见，主要累及对称性两侧中、小关节。痛风、增生性关节炎罹患一般在中年。肩周炎（"五十肩"）主要见于中年以上。青少年人罹患多关节痛，血沉明显加快，要警惕结核病。长期接受糖皮质素治疗有可能引起无菌性骨坏死。糖尿病、血友病、牛皮癣、梅毒、麻疾等，均可为关节病的发病基础。有口、眼、外生殖器三联征者为Behcet病。有口、眼干燥症者为Sjögren综合征。有结膜炎、尿道炎、多关节炎三联征者为Reiter综合征。伴杵状指者见于肺性肥大性骨关节病，也可见于慢性结肠炎或局限性肠炎合并多关节炎的患者。系统性红斑狼疮多以发热、皮疹，关节炎为主征而起病。

慢性关节疾病的X线表现大致有如下几项：①由于关节周围组织增厚与关节腔积液所致的软组织肿胀；②由于软骨破坏所致的关节腔变窄；③骨质普遍脱钙表现为骨质疏松；④以骨赘或骨刺为表现的骨质增生；⑤韧带的骨化；⑥骨质缺损以及其他特殊骨变化，如坏死、相对骨端愈合等。

关节穿刺术与近年应用的关节镜检查，对某些慢性关节疾病的诊治起相当重要的作用。

慢性关节疾病将按下表（表2-2-16）顺次讨论。由于关节周围慢性疼痛疾病往往与慢性关节疾病相似，容易混淆，故略加以讨论，以供鉴别诊断之助。

表2-2-16 慢性关节痛及慢性关节周围痛性疾病的分类

一、慢性关节炎
- （一）慢性感染性关节炎
  - 1. 结核性关节炎
  - 2. Reiter综合征
  - 3. Lyme病
  - 4. 梅毒性关节炎
- （二）结缔组织病
  - 1. 类风湿性关节炎
    - （1）幼年型类风湿性关节炎（Still病）
    - （2）晚发型类风湿性关节炎（Felty综合征）
  - 2. 强直性脊椎炎
  - 3. 系统性红斑狼疮
  - 4. 结节性多动脉炎
  - 5. 硬皮病
  - 6. 皮肌炎
  - 7. 混合性结缔组织病
  - 8. Sjögren综合征（干燥综合征）
  - 9. 白塞综合征
- （三）牛皮癣性关节炎

二、慢性关节病
- （一）代谢障碍性关节病
  - 1. 增生性关节炎
  - 2. 慢性痛风性关节炎
  - 3. 褐黄病
- （二）血液病所致的关节病
  - 1. 血友病性关节病
  - 2. 其他血液病所致的关节病
- （三）神经源性关节病
  - Charcot关节
- （四）外伤性关节炎
- （五）大骨节病
- （六）慢性肺性肥大性骨关节病
  - 特发性肥大性骨关节病
- （七）其他疾病所致的关节病
  - 1. 炎症性肠病
  - 2. 胆道感染
  - 3. 潜水员减压病
  - 4. 骨、关节淀粉样变性

三、慢性关节周围痛性疾病
- （一）纤维织炎（纤维肌痛综合征）
- （二）肩痛症
  - 1. 冈上肌腱炎
  - 2. 肩关节周围炎
  - 3. 肩手综合征
- （三）桡肱滑囊炎（肱上髁炎）
- （四）氟骨症
- （五）特发性尿钙增多症
- （六）流波状骨质硬化症
- （七）原发性甲状旁腺功能亢进症
- （八）糖皮质激素治疗所致股骨头坏死
- （九）其他骨病

一、慢性关节炎

慢性关节疼痛伴血沉加快与血清学改变，提示慢性关节炎性病变的诊断。

（一）慢性感染性关节炎

慢性感染性关节炎可根据患者的病史、X线平

片、血清学与病原学检查等而确定诊断。

1.结核性关节炎　关节结核是全身性结核感染的局部表现，特别多发生于儿童及青少年，常为慢性经过。病变最多发生于支持体重而活动较多的关节，据天津2413例骨关节结核分析，发病率依次为脊椎、髋、足部、膝及踝关节等。本病的诊断主要根据：①有结核病史，并出现消瘦、微热、盗汗、疲乏等全身中毒症状；②罹患关节疼痛（负重和活动时加剧），常在睡梦中痛醒，早期即有关节明显肿胀及肌肉萎缩，后期关节畸形与功能障碍，寒性脓肿及瘘管形成为本病的特点；③活动期血沉升高；④X线检查发现关节腔变窄、骨质局限性破坏，或在椎体周围显示脓肿阴影，对诊断帮助很大；由于X线征象比临床症状出现较晚，且为重要的诊断依据，一般须作正、侧位（必要时体层）摄片以协助早期诊断；⑤关节腔抽出液动物接种与培养结核菌阳性，肿大的邻近淋巴结活检可证明结核病变；⑥结核菌素试验，如过去阴性，而现在阳性，则意义甚大。

2.Reiter综合征　Reiter综合征由包涵体结膜炎衣原体感染所引起。此综合征具有尿道炎、结膜炎与关节炎三联征。本综合征有再发与演变为慢性的倾向，部分病例出现关节畸形与功能障碍，此时须与类风湿性关节炎相区别。

3.Lyme病　Lyme病是新近认识的一种蜱媒螺旋体感染，是侵犯多系统的炎症性疾病。本病最初成批地集中发生于美国康涅狄格州Lyme市的儿童，故因此而得名。典型地发生于夏季。特征性表现是游走性慢性红斑，可先有发热，或伴同发热而出现。其他症状为乏力、头痛、颈硬、神经学或/及心脏病病征等。关节炎可在数周或数月之后出现。关节表现为间断性关节肿胀和疼痛，主要累及大关节，以膝为多，其他为肩、肘、腕、髋、踝、颞、颌及四肢小关节。以单关节或少数关节受累居多，少数病例多个关节受累，多为非对称性分布。关节症状持续数周、数月，甚至数年，可发展为慢性病变，类似类风湿性关节炎的改变。本病近年在黑龙江省、新疆、北京近郊等处均有发现。

4.梅毒性关节炎　梅毒感染自建国以来业已基本绝迹多年，但近年有死灰复燃之势。梅毒性关节炎是因梅毒螺旋体侵入关节滑膜引起的，主要发生于二期或三期梅毒。二期梅毒性关节炎好发于四肢大关节，依次为肩、肘、膝、髋、踝等关节，常为对称性及多发性，小关节较少累及。关节炎可在发疹前出现，其特点为罹患关节钝痛、疼痛轻微、无游走性、功能障碍轻微或缺如，皮肤无急性炎症征，仅轻度肿胀。X线检查关节面软骨无损害。梅毒血清反应常呈强阳性。驱梅治疗的初期关节疼痛反而加剧，继续驱梅治疗后关节症状迅速消失。水杨酸制剂无疗效。三期梅毒的关节损害发生于感染后3～5年，或迟至10～30年。此型关节炎罕见，为梅毒肉芽肿由邻近组织侵入关节。病变好发于膝关节，但胸锁、胸肋及指关节也可罹患。受累关节微痛，常于夜间加剧，运动后痛减轻，关节腔内可有轻度渗出液，但表皮无红、肿、热征。如骨端树胶肿向外穿破形成瘘管，须与结核性关节炎鉴别，可根据性病史、上述症状与体征、梅毒血清反应以及驱梅治疗的疗效等以鉴别之。

（二）结缔组织病

本组疾病有多个器官损害的表现，且有血清学免疫异常改变，对诊断有重要帮助。

1.类风湿性关节炎　类风湿性关节炎是常见的关节疾病，多见于青壮年，绝大多数起病徐缓。在关节症状出现前，患者常有微热、乏力、全身不适、体重减轻等全身症状。关节病变以好发于骶髂和手足小关节为特征。其典型临床表现为，从手、足小关节，尤其是近端指关节开始发生疼痛、肿胀，并形成对称性梭形指，继而向上发展，渐累及掌指、腕、肘及踝、膝等关节。全身关节均可受累，少数患者因下颌关节或颞颌关节疼痛，致张口困难。关节症状初发时呈游走性，与风湿性关节炎相似，渐变为慢性固定性。关节炎症反复发作，终致发生畸形与强直。此时罹患关节疼痛大大减轻或缓解，关节多固定于屈曲位，由于掌指关节半脱位，引起手指向尺骨侧偏移，周围肌肉明显萎缩。晚期患者贫血与消瘦较明显。若患者早期表现为膝关节滑膜炎症状，而缺乏梭形指的特点，易与风湿性关节炎和结核性关节炎混淆。约有10%病例出现皮下小结，尤需与风湿热皮下结节鉴别。本病皮下小结位于腕、肘和指部的伸侧，花生米大，质硬，持续数周或年余，结节内有特殊的局灶性肉芽组织改变；风湿热的皮下结节较小，帽针头大至黄豆大，常见于鹰嘴突、髌骨等处，依附在腱鞘、筋膜上，多见于小儿，治疗后迅速消退。患者大多有低色素性贫血，血沉持续增高，但不如风湿性关节炎的显著。类风湿因子（RF）测定对诊断类风湿性关节炎有较重要意义，此病时阳性率达80%以上。

X线检查对本病的诊断意义较大，主要具有下

列特征：①早期关节周围软组织肿胀，关节附近可有轻度骨质疏松；②稍晚期由于关节面软骨破坏，关节面呈不规则和关节间隙变窄，关节边缘有穿凿状骨质破坏，关节附近骨骼骨质疏松；③晚期关节半脱位或骨性强直。

临床上，类风湿性关节炎可出现两种特别类型：

(1) 幼年型类风湿性关节炎（Still 病） 类风湿性关节炎如发生于儿童期，其一些表现与成人常见的病象不同。发热常较严重，有时发生在关节炎出现之前数周或数月。多样化的非特异性皮疹可出现，常见者为多形性红斑；皮下小结罕见。葡萄膜炎常见，可引起失明。心包炎或心瓣膜损害较常见，淋巴结、肝、脾肿大亦常见。Still 病这个名词，曾用于以心脏损害为突出表现的幼年型类风湿性关节炎。以单关节病变起病者，幼年型多于成人类风湿性关节炎。幼年型类风湿性关节炎常侵犯颈椎关节，并引起颈椎强直。其他部位的椎关节不受累及。类风湿因子检查的阳性率不如成人病例高。

(2) 晚发型类风湿性关节炎（Felty 综合征） 此综合征常发生于 45～60 岁，主要表现是类风湿性关节炎兼有粒细胞减少，脾与淋巴结肿大，以及常有贫血。关节表现与典型的类风湿性关节炎无从区别，其严重性并不一定和血液学改变的严重程度一致。血液学改变与脾功能亢进有关。类风湿性因子检查几乎常为阳性，滴度常很高。脾切除后血象常恢复正常。但对关节炎病程无恒定的影响。

2. 强直性脊椎炎 本病又称 Marie-Strümpell 脊椎炎。由于强直性脊椎炎（AS）与类风湿性关节炎（RA）有许多共同点，因而过去曾认为 AS 是 RA 的一种特殊类型。但据近年临床研究和免疫学研究表明，二者是互不相同的疾病。AS 与人类白细胞抗原关系密切。国外报告 AS 90% 以上 HLA-B_{27}阳性，国内一组报道 83.3%阳性。AS 发病男性明显多于女，且多为青壮年。据国内一组 170 例的报告，男与女发病率为 14∶1，发病年龄以 20～30 岁为最多（47%），病变主要发生于骶髂、脊椎间小关节，引起周围韧带钙化。整个脊柱均可受累，致脊柱强直，故又称强直性脊椎炎。病程长，可达 20 年以上。

腰骶部疼痛是患者最早和最常有的主诉，初时患者于晨间感腰骶椎关节僵硬，运动不灵，弯腰穿鞋困难，渐出现疼痛，继而病变向上发展，累及胸椎与颈椎，出现胸背疼痛，气促，头部前后左右转动受限，脊柱可完全强直、僵硬。此类患者均有特殊的体征，表现为颈项前倾、胸段脊柱后凸（驼背），腰段脊柱失去正常生理弯度而变平，躯干在髋关节处屈曲，前弯呈弓形。患者全身症状如消瘦、贫血、乏力十分显著。约 6%～40% 患者伴有四肢关节病变。化验检查患者大多数有中等度或高度血沉加快，血清白蛋白降低而球蛋白增高，继发性低色素性贫血与血清铁降低，但血清致敏绵羊红细胞凝集反应往往阴性。

AS 与 RA 有以下的不同点，有助于互相鉴别：①发病率与初发年龄：AS 的发病率男性远远高于女性，平均初发年龄亦明显低于 RA。国内一组报道 AS 平均初发年龄为 25.8 ± 8.7 岁，RA 为 43.3 ± 11.0 岁。②关节损害：初发关节在 AS 以骶髂关节为常见，而 RA 以近端指间关节和腕关节为常见。受累关节在 AS 以骶髂关节、胸椎、腰椎为多；而 RA 可累及全身，但以腕、掌指、近端指间和肘关节为主。③X 线征：AS 主要累及脊柱关节，而 RA 则主要累及四肢小关节。AS 腰椎平片的特征性表现为：早期小关节间隙模糊，晚期前纵韧带和侧韧带明显钙化，呈竹节样脊柱，或呈方形脊柱。RA 的手足 X 线平片特征为：骨质稀疏、关节间隙变窄、骨质呈小囊性改变、关节边缘骨质缺损，最后关节间隙消失，呈纤维性或骨性强直性畸形。④关节外表现：AS 可有虹膜睫状体炎，而 RA 则无之。RA 可有皮下小结，以肘关节鹰嘴部多见，而 AS 则不见有。RA 较 AS 易并发肺部损害（胸片上双肺纹理增多增深、散在性云雾状阴影、散在性粟粒样小结节等）。⑤HLA-B_{27}检查：国内一组报道 AS 阳性者为 83.3%，RA 阳性者为 3%。⑥类风湿因子测定：AS 阳性胶乳试验为 7/60，滴度不超过 1∶80。RA 阳性为 49/60，滴度多在 1∶640 以上。⑦血液检查：RA 的贫血程度、血沉速度均比 AS 显著和多见。

3. 系统性红斑狼疮 本病以年轻女性多见，关节症状常见于 90% 以上的患者，不仅在本病任何阶段均可见到，且可是最早期的症状。本病特点为多系统器官的损害，如肾脏损害、心脏损害、肝肿大、多浆膜腔渗出性炎症、白细胞减少以及肢端紫绀现象，均支持系统性红斑狼疮的诊断。伴有上述症状的病例，周围血液中找到狼疮细胞、抗核抗体和抗 dsDNA 抗体阳性，则可确诊。如患者有典型的面部蝶形红斑，也可诊断为本病。但在 5%～10% 类风湿性关节炎患者可找到狼疮细胞，故需结合多个脏器损害的特点进行区别。类风湿性关节炎

较少累及肾脏、浆膜腔与血管系统。

4. 结节性多动脉炎 本病早期并发关节症状者颇不少（约占半数）。一般表现为四肢关节痛，很少为游走性，不发生关节畸形与强直。

5. 硬皮病 硬皮病主要侵犯皮肤，伴有内脏（消化系、呼吸系和心血管系）的损害，关节病变可发生于任何阶段。早期常有关节酸痛，且发生于皮肤病变之前，因此易被误认为风湿性关节炎。晚期由于皮肤萎缩，指端骨质吸收，指、趾、腕、肘等关节固定于屈位，易与类风湿性关节炎混淆，但患者指间关节无梭形肿胀，类风湿因子阴性，X线检查结果也不符合类风湿性关节炎。随病情发展，本病的诊断并不困难，广泛的皮肤硬化、皮肤有蜡样光泽、面部表情固定似假面样、张口困难、吞咽障碍，以及心肺功能衰竭等，加上皮肤活检有助于诊断。值得注意的是，硬皮病的皮肤病变最常早期侵犯双手，表现为双手指肿胀、运动障碍，虽无关节病变，但因手指周围软组织硬化，引起肌腱挛缩而致手指屈曲畸形，可误诊为类风湿性关节炎。

6. 皮肌炎 在结缔组织病中，皮肌炎甚少引起关节损害。只有少数患者出现关节痛以及关节周围肌腱、软组织疼痛。

7. 混合性结缔组织病 混合性结缔组织病（MCTD）是重叠综合征的同义词。本病临床表现与系统性红斑狼疮、硬皮病、皮肌炎有重叠现象。关节炎见于 83%～96%病例，大多不引起关节畸形。

8. 干燥综合征 此病亦称斯耶格伦（Sjogren）综合征，是累及泪腺与唾液腺的全身性疾病。病因未明，目前认为是结缔组织病或自身免疫性疾病之一种。常并发多发性关节炎，其关节病变表现为关节痛、肿胀或典型的类风湿性关节炎。临床上口干、眼干、关节痛三征为诊断的重要依据。据国内一组 24 例报告中，15/24 例（62.5%）有关节炎症状。

9. 白塞综合征 本病往往由眼科或口腔科医生首先发现，临床上并非很少见。其主要表现为眼症状（虹膜睫状体炎、前房积脓等）、复发性口腔溃疡与外生殖器溃疡等三联征，故又称为“眼、口、生殖器综合征”。关节炎为次要的表现，有些表现为多发性关节炎，较多累及膝、踝与腕关节，但关节疼痛不严重，一般功能无障碍。不少病例并发结节性红斑。如患者出现关节症状与结节性红斑时，易误诊为“风湿病”，但继而出现眼部病变、口腔、生殖器溃疡，对诊断帮助甚大。

（三）牛皮癣性关节炎

牛皮癣或称银屑病是一种常见而容易复发的慢性皮肤病，其皮肤特点为红色丘疹，表面覆盖以银白色鳞屑，境界非常明显，多分布于四肢伸侧及头皮部位；如将鳞屑剥离，可出现针头大的出血点。脓疱性及渗出性牛皮癣并发关节炎者较多见。牛皮癣性关节炎临床上少见，罹患以男性为多，多数病例的关节炎发生在牛皮癣出现之后，但也有同时或甚至在其前出现。关节症状与皮肤损害的好转或恶化相平行。其临床特点为，指、趾小关节，特别是末节指关节疼痛、肿胀，大关节如膝、踝、腕等均可受累，最后可致关节强直与畸形。半数以上病例有指甲变化，特点是甲板增厚、凹陷或嵴形隆起。一般无皮下结节。本病主要须与类风湿性关节炎相鉴别，本病时血清蛋白电泳检查只有低量的巨球蛋白、类风湿因子试验阴性，与类风湿性关节炎不同。

二、慢性关节病

慢性关节病可有疼痛，但也可以无痛，例如夏科关节。此类疾病无感染的证据，也无血清学自身免疫现象。病史、实验室检查与 X 线平片有助于诊断。

（一）代谢障碍性关节病

1. 增生性关节炎 增生性关节炎又称肥大性关节炎、变性性关节炎或骨关节炎。本病好发于 40 岁以上，妇女在经绝期后尤易罹患，较常受累关节为负重较大的关节，如髋、膝、脊椎等关节。起病缓慢，呈潜隐性，早期往往无症状，或因其他原因进行 X 线照片而偶然发现病变的存在。本病本质上并非炎症，更正确地说，应称为变性性关节病。其临床特点为罹患关节酸痛，轻度僵硬，活动不灵；关节甚少肿胀，活动时出现摩擦音，不发生关节强直；触诊时可能发现关节边缘有增生的骨质凸起。患者无发热、贫血等全身症状，血沉正常，血清抗链球菌溶血素“O”滴度不增高，类风湿因子试验阴性。病变累及脊椎才称为增生性脊椎炎（肥大性脊椎炎），腰椎较常累及，除局部疼痛外，可并发脊髓神经根放射性疼痛。指骨结节也称海伯登结节（Heberden nodes），是增生性关节炎中最轻的一种类型。女性发病约 10 倍于男性。主要表现为远端指间关节骨基底周围的骨质增生。其发生十分缓慢而隐袭，通常不引起任何不适或疼痛，病变只限于一个手指，但也可侵及多个远端的指间关节。此种结节也可发生于棒球运动员，原因为损

表 2-2-17 类风湿性、增生性与风湿性关节炎的鉴别

症　状	类风湿性关节炎	增生性关节炎	风湿性关节炎
发病年龄	常在20～40岁	常在40～60岁	常在20岁以前
营养状态	显著消瘦	正常或肥胖	正常
受累关节	全身关节均可累及，尤以小关节具特点	主要为负重关节，如膝、脊椎关节	四肢大关节
关节挛缩和强直	有	无	无
特殊体征	梭状指、肌肉萎缩	指骨结节，无肌肉萎缩	无
皮下结节	10%病例有之	无	活动期常有
X线检查所见	关节腔变窄、模糊、骨质疏松、骨质凿形缺损	关节的边缘呈唇状增生或骨刺形成	仅急性期关节软组织阴影肿胀
血沉	显著增高	正常	活动期增高
血中类风湿因子测定	约80%病例阳性	阴性	常为阴性（约5%阳性）
水杨酸制剂疗效	轻微	无	显著
病程	进行性	稳定或隐袭进行性	有再发倾向

伤性。

X线检查对增生性关节炎的诊断有重要意义。早期在X线摄片上，已可见到明显的骨质增生、关节边缘唇状改变或/及骨刺形成。晚期发生关节腔变窄，软骨下骨质硬化，周围韧带钙化。增生性关节炎须与风湿性关节炎和类风湿性关节炎相鉴别（表2-2-17）。

2. 慢性痛风性关节炎　慢性痛风性关节炎是由于关节软骨及关节囊内积累尿酸所致。急性痛风性关节炎开始时多累及单个关节，国内一组报告半数累及蹲趾关节，多于夜间发作。继而可累及多个关节，经反复发作后逐渐发生关节变形与强直，约半数病例在关节附近软组织中出现痛风石（痛风结节）。痛风石最常见于耳壳和指（趾）关节，并继续增大，可向皮肤穿破，排出白色的尿酸盐结晶；痛风石破溃物中发现尿酸盐结晶对本病的诊断有决定性意义。晚期患者常并发肾脏及心血管系统损害，出现痛风性肾炎、肾结石、高血压、心绞痛等。

痛风与痛风性关节炎的诊断主要根据：

(1) 典型的急性或慢性痛风性关节炎发作，尤其是痛风石的出现；

(2) 血中尿酸增高：痛风急性发作时≥415μmol/L（7mg/dl）。

(3) X线检查可见关节面附近的骨骺部，因骨组织被尿酸所替代而出现圆形缺损；

(4) 痛风结节溃破处的分泌物镜检或活检，发现针状尿酸盐结晶；

(5) 诊断性治疗——秋水仙素对痛风性关节炎有特殊疗效，而对其他原因的关节炎无效。

痛风可区分为原发性与继发性两类。原发性痛风的病因未明，少数与遗传性酶缺陷有关，男性罹患远远多于女性，多有家族痛风病史。继发性痛风可见于真性红细胞增多症、白血病、恶性肿瘤（特别在化疗之后），慢性肾脏病、铅中毒等情况。痛风发作时常有畏寒、发热等症状，最常累及拇趾关节、整个关节上皮肤呈暗红色。患者绝大多数为男性，国内一组原发性痛风22例中，全部均为男性，平均年龄49.5岁。

痛风须与假性痛风相鉴别。假性痛风是一种由焦磷酸钙结晶引起的、累及老年人的关节炎。其特征性X线表现是呈现关节软骨的钙化。最常累及膝关节以及其他大关节。发病机理未明。本病常累及五十岁以上的人，发病率因年龄递增而增加。男女均可罹患。曾报告有家族性病例。诊断主要根据病史、X线摄片检查以及罹患关节的滑液检查。关节滑液中在急性发作期有大量中性粒细胞，焦磷酸钙结晶常发现于细胞外或中性粒细胞内；在慢性病例中则这些结晶较少见，如有发现，则最常位于中性粒细胞之内。本病国内尚无报告。

3. 褐黄病　褐黄病（ochronosis）是罕见的先天性疾病，主要临床表现是黑色尿，耳软骨呈蓝灰色、巩膜上可见黑斑和皮肤棕色色素沉着，病情进行时常于30～40岁左右出现慢性多发性关节病变。关节病变除色素沉着于软骨外，还伴有退行性变。关节炎症缓慢进展，首发症状多为下背部痛、僵硬、活动受限制以及正常腰椎生理弯曲消失，数年后可侵犯颈椎和整个脊椎，以致脊椎强直。X线特征是椎间盘钙化，椎间隙变窄以及椎体边缘有骨赘形成。病情继续发展，邻近四肢的大关节如髋、膝和肩关节常受累，常见症状为关节疼痛，僵硬，关节活动时有响音，运动受限制。部分病例发生关节

渗液，渗液中有尿黑酸存在。X线征主要为退行性关节病变。此病一般极少侵犯手、足小关节，无全身症状。本病诊断不难，患者尿静置后变为黑色，常提示黑酸尿的存在。取患者新鲜尿液20ml，加10%氢氧化钠溶液10滴，如有尿黑酸存在，尿于30秒钟内逐渐由黄色→深黄色→红色，最后变为黑色。

（二）血液病所致的关节病

1.血友病性关节病　血友病是一种缺乏抗血友病球蛋白的出血性疾病，甲型仅发生于男性。患者常因轻微外伤或自发性发生四肢、肌肉、关节及内脏出血，尤其是关节内出血最常见。膝关节最常累及，踝、肘、髋关节次之。关节急性出血时，患者突然体温升高，关节剧痛、迅速肿胀、不能活动，待血液吸收后关节外形及功能均恢复正常。如关节反复出血，吸收不全，血肿机化，滑膜及关节囊增厚，血肿压迫还可引起骨与软骨营养不良、坏死与吸收，晚期逐渐形成关节挛缩，致使关节呈屈曲性畸形。

X线诊断有一定价值，早期出血阶段关节囊胀大，关节间隙变宽，阴影的密度较大，比一般的滑膜炎明显。慢性骨关节病时，可使软骨面破坏，关节间隙狭窄，常见软骨下有囊样改变区，关节囊附着部骨质有腐蚀现象。年长者关节边缘有唇样增生。

2.其他血液病所致的关节病　白血病（尤以慢性型的急性变阶段）、骨髓纤维化、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤等，在病程中可发生骨、关节酸痛，有时可被误诊为"风湿病"。文献报道一例急性淋巴细胞型白血病，因以左髋关节疼痛为主诉而误诊为左髋关节结核，经抗结核治疗无效，最后骨髓检查证实为白血病。

（三）神经原性关节病（夏科（Charcot）关节）

神经原性关节病是一种罕见的畸形性关节病，其主要病因为脊髓痨、脊髓空洞症等，此外为脊髓损伤、周围神经病变等。糖尿病引起本病者也有个案报告，主要发生于长期患糖尿病而未有适当治疗的患者。本病好发于40岁以上的女性，由脊髓空洞症所致的多侵犯上肢关节，由脊髓痨所致的多累及膝、髋关节。脊椎关节罕受累。临床上最特别的是关节始终不痛，甚至关节内发生骨折也不感觉疼痛，此外，关节肿胀、无力、动摇、松弛（可向各个方向摇动的松弛关节），也与其他病因的关节病不同。X线检查有助于此病的诊断，可见关节有明显的结构紊乱与破坏，常有骨赘生成、多并发脱位与病理性骨折。

（四）外伤性关节炎

由于外伤或持续的慢性机械损伤，遗留关节疼痛与退行性病变者，称为外伤性关节炎，但实际上并非真正的炎症。关节扭伤处理不当、关节骨折整复不良、膝关节半月板破裂治疗不及时，以及畸形所致关节负重不平衡（如膝内、外翻，脊柱侧弯，足部畸形）等，均可引起关节损伤。膝关节是全身关节中最易受伤的关节，其次为踝、肘、肩、髋等关节。踝关节的损伤多见于足球、体操、篮球、滑雪和举重运动员以及舞蹈演员。其发病原因主要由于关节活动过度，或关节软骨损伤所致，也有与损伤后过早参加练习有关。下列几点有助于外伤性关节炎的诊断：①重体力劳动者或运动员，外伤前关节功能正常，症状发生于外伤或慢性劳损之后；②罹患关节肿胀、压痛、运动障碍，尤以活动过多时出现疼痛；③骨关节X线检查常有阳性结果；④MRI对诊断膝关节紊乱有较高的敏感性和特异性。

（五）大骨节病

本病有一定的地域性，好发于7～18岁青少年，病因未明，主要病变在管状骨，表现为骨髓过早骨化，骨轴发育障碍，关节软骨破坏以及不规则的骨生成等。一般膝、指、踝关节最多受累。起病缓慢，患者出现倦怠、四肢无力、关节运动不灵与关节疼痛。如出现手指关节对称性肿大、屈曲及背部隆起的体征，颇有助于早期诊断。晚期出现短指畸形、指关节增粗和摩擦音。膝关节受累时，由于双侧关节肿大、畸形和痉挛，致双膝外翻（"O"形腿）或双膝内翻（"X"形腿）。发病年龄较幼者，由于全身骨骼发育过早停止，形成侏儒。血常规检查一般正常。患者血清钙与碱性磷酸酶升高，血清无机磷增高。本病早期即可发现明显的X线改变，表现为掌指骨的骨骺线不完整，凹凸不平，呈波浪状或锯齿状，此病征对早期诊断很有意义。晚期骨端破坏、变形及肿大。罹患关节腔变窄，关节面不整齐，骨质密度增高，并有骨唇突起。干骺和骨骺愈合，骨的长径短于正常。

（六）慢性肺性肥大性骨关节病

慢性肺性肥大性骨关节病的特点为多发性关节炎、骨膜炎与杵状指（趾）。国内报告大多数患者以类风湿性关节炎的症状而就诊。膝、肘、腕、踝等关节常被累及。本病约90%合并胸腔疾病，而80%合并肺内疾病，其2/3为支气管癌、1/5为良性肿瘤。少数合并心脏疾病和胸腔外疾病（如肝硬

化、结肠炎)。有时也为特发性。临床上由于骨关节症状往往先出现，经过数月至数年才出现肺部症状，因此不少患者长期被误诊为类风湿性关节炎或风湿性关节炎。特别是骨关节病变多继发于周围型肺癌，而此型肺癌早期往往无呼吸道症状，故本病的发现，对早期诊断肺癌有重要的提示。慢性肺性肥大性骨关节病的诊断根据是：①逐渐出现的杵状指（趾），四肢大关节（如膝、踝、腕）疼痛、肿胀与运动受限；②典型的X线征为长骨慢性进行性和对称性的骨膜增生，如花边样或葱头样多层，此改变以胫、腓、尺、桡骨较常见；③肺部病灶（常见者为支气管癌）的存在。

慢性特发性肥大性骨关节病　亦称家族性厚皮性骨膜病，临床上罕见，国内仅有少数病例报告，属常染色体显性遗传。本病与肺性肥大性骨关节病不同，后者特点为：①无阳性家族史；②很少有皮肤病变；③关节肿痛常是唯一的症状；④原发病总是发现在肺、心、肝等脏器。

(七) 其他疾病所致的关节病

1. 炎症性肠病　在慢性非特异性溃疡性结肠炎和局限性肠炎的病程中，也偶尔有并发周围关节和脊椎病变的。受累的周围关节主要是大关节，特别是髋、踝和膝关节，非对称性。起病大多潜隐，呈轻微关节痛或僵硬感，也可出现红、肿、热、痛的急性关节炎症状，大多数患者同时有明显的肠道症状（如阵发性肠绞痛、血便或腹泻等），但关节症状一般与肠道病变的严重程度并不平行。病程6～12周，具有自限性。本病引起的脊椎炎也表现腰背部钝痛或僵硬感，弯腰和伸展脊椎时痛加剧。

溃疡性结肠炎和局限性肠炎并发的关节炎与类风湿性关节炎的主要区别点是：①本病极少侵犯手、足小关节；②病程具有自限性，无论周围关节或脊椎关节病变均无永久性畸形和功能障碍；③类风湿因子试验阴性；④一般无异常X线改变；⑤无皮下结节，而常伴有结节性红斑。

2. 胆道感染　胆道感染引起关节症状者也有报告，有的患者以发热、多发性关节肿痛与运动障碍而就诊，颇似风湿性关节炎。在隐袭型胆道感染患者无胆绞痛，而有关节症状时，也可误诊为“风湿病”，但消化不良症状与胆囊压痛点压痛，提示胆道感染的诊断，有怀疑者应作B型超声扫描、十二指肠引流术与胆囊造影检查。

3. 潜水员减压病　潜水员减压病最常引起骨关节病变。可见于造船、造桥、打捞和修建码头的潜水工作者。发病机理主要由于从高气压转至正常气压（减压）较快，以及机体内聚积过多的氮所引起。当潜水员潜水深度超过10m（约增加一个大气压）则氮气在组织内的溶解度增加一倍，因此，部分潜水员由于深度潜水后不遵守逐渐减压的常规而突然上升至水面时，组织内过多溶解的氮气就迅速游离成气泡，进入血液，造成血管的气栓，因气泡栓塞的部位不同而引起不同的临床表现。在皮肤引起瘙痒、出血；在中枢神经系统可致昏迷、瘫痪、失语、失明，甚至死亡；在肺部引起呼吸困难、肺水肿等。最常见的是运动器官疾病，主要是营养骨膜下、骨、关节、肌腱、肌肉的血管的气泡栓塞，引起骨内缺血性梗塞，无菌性坏死，甚至破坏关节。最常见的临床表现是，在四肢大关节出现突然剧痛，主要发生在关节的周围及附近肌肉、肌腱，使关节处于弯曲状态，伸直则痛增加，故称为“弯痛”，多呈刺痛、搏动痛或酸痛性质。轻者仅累及一个大关节，重者可多个关节甚至双侧四肢大关节同时发生弯痛。潜水病持续时间较长，可出现骨关节病变的异常X线征。主要在肱骨和股骨的头部有骨骼缺血性坏死病变、骨质改变、骨骺线的持续存在、骨骼内气泡样病变和骨关节炎病变。本病的弯痛往往于工作后才突然发生，可误认为骨折或脱位，但患者有明显的职业病史，进入高压氧舱后，疼痛马上减轻或消失，是诊断与鉴别诊断的主要依据。

4. 骨、关节淀粉样变性　淀粉样变性是少见的疾病，而骨、关节淀粉样变性更为少见。据近年化学与组织化学的研究，这种淀粉样（starchlike）浸润并非淀粉样物质，而是不同组成的蛋白质多糖体复合物。继发性淀粉样变性较原发性为多见，继发于慢性病，如结核病、慢性化脓性疾病等，多侵犯肝、脾、肾。骨关节淀粉样变性多侵犯肩、肘、髋关节及关节附近的骨质。骨质有广泛性溶骨性破坏，主要在关节附近。罹患关节肿胀，触之软而有弹性，肤色正常，皮肤温度正常，压痛不明显，运动障碍。化验检查可发现贫血与血浆蛋白减少。刚果红试验阳性（第一小时潴留量达90%），但阴性不能除外本病。病理活检所见为变性的组织，标本放入卢戈碘液中则变成紫色。

三、慢性关节周围痛性疾病

此组疾病可类似慢性关节疾病，须根据各个疾病的临床特点以及X线平片检查而确定之，据此可与慢性关节疾病相鉴别。

(一) 纤维织炎（纤维肌痛综合征）

纤维织炎可发生于躯体任何部位，是一种慢性

肌痛症，曾推测由于白色纤维组织的慢性炎症所引起，但这项假设并未得到病理组织学证实。由于多年来学者们的研究，所谓纤维织炎目前已多改称为纤维肌痛综合征，其中一些病例已分别认为是椎间盘突出症、肌肉劳损、滑囊炎、腱鞘炎等疾病，此即所谓继发性纤维肌痛综合征。文献报道继发性纤维肌痛综合征可继发于外伤、风湿病、类风湿性关节炎及非风湿性疾病（如甲状腺机能减退症、恶性肿瘤）。

临床上还有一种“原发性纤维肌痛综合征”的疾病，病因未明。患者主诉为患部疼痛、僵硬，常有局部触痛，有些病例还伴有活动受限。最多罹患的部位是颈、肩、下背部和胸部的肌肉。疼痛性质最常为钝痛、有时为灼痛样。疼痛特点为静息时加剧，特别在清晨，患者感觉患部肌肉僵硬、疼痛，但活动后明显好转。症状因寒冷、潮湿与情绪波动而发作或加剧。患者除患部肌肉可有触痛之外，其他客观检查基本正常。患者全身情况良好或仅有轻度违和。体检触痛局限于一个肌肉部位，这即纤维织炎的“扳机点。”实验室检查血沉正常，显然并非风湿性疾病。由于同样的症状可见于早期的风湿性关节炎、滑囊炎以及某些职业性肌肉骨骼劳损疾病，因而患者必须继续随诊，除外有关的疾病。

（二）肩痛症

肩痛除可由肩关节本身炎症引起外，也可由下列的原因所致：

1．冈上肌腱炎　冈上肌腱炎是肩痛常见原因之一。多数急性起病，在肩部扭伤、过度用力或无任何原因而出现肩痛，上臂外展及内旋时疼痛加剧，肩关节运动大受限制。局部肌肉疼痛与痉挛、温度增高，压痛在肱骨结节处最为明显。患者可有发热与白细胞增多。慢性者症状较轻，肩部肌肉呈不同程度的萎缩。如合并冈上肌肌腱钙化，则称为冈上肌钙化性肌腱炎。国内曾有一组6例冈上肌钙化性肌腱炎报告，女性占绝对多数，全部位于右侧，年龄均在46岁以上，主要症状为急性肩痛。

2．肩关节周围炎　本病与钙化性肌腱炎的不同点为肩痛缓慢起病，肩疼痛与僵硬逐渐增加，局部压痛轻微或无，而有进行性运动受限制。本病俗称“五十肩”，凡中年以上的人，逐渐出现一侧性肩痛和运动障碍，要注意本病的可能。其临床特点为：①肩痛多缓慢发生，可呈刀割样或钝痛，向前臂和肩胛区放射，剧烈者影响睡眠；②肩关节外展、外旋及上臂向后上方抬高受限制，故梳头、穿衣、脱衣均感困难；③一部分病例肩峰下有广泛性压痛，而可无明显的局部压痛点；④肩部肌肉明显萎缩，尤以三角肌明显；⑤X线检查可见肱骨头部与上段脱钙现象；⑥大多数病程较长，历数月甚至二、三年。

3．肩手综合征　肩手综合征通常发生于50岁以上，病因被认为是神经营养障碍，有的病因未明，有的由于外伤、偏瘫、心肌梗塞或颈椎关节炎所引起。有些病例合并颈椎增生性关节炎。肩或手可首先发病，也可肩、手同时发病。本病呈慢性经过，患者常诉肩痛、僵硬，疼痛范围较肩关节周围炎广泛，同侧手指肿胀疼痛，呈半屈曲状态，但肘关节常不受影响。经数月后手指肿胀消退。部分病例运动功能不恢复，上肢肌肉萎缩，手掌及皮下组织挛缩，终致手指强直变形，肩部活动功能减退。

（三）桡肱滑囊炎（肱上髁炎）

桡肱滑囊炎与职业有关，患者多为经常作旋转前臂和伸屈肘关节的工作者，如木工、水电工和网球运动员（故本病也称网球肘）等，患者主诉肱骨外上髁疼痛，握物无力，用力握拳或绞毛巾等动作时剧痛，可放射至前臂与肩背部。压痛点常在肱骨外上髁或桡肱关节前后方。X线检查常为阴性，但有时可有小骨片撕裂，肱上髁表面粗糙或呈骨膜炎现象。

（四）氟骨症

本病的发生必须具有长期饮用高氟含量的水，或长期吸入较高浓度的氟化物的历史。提示本病诊断的重要线索为氟斑牙，尤以门齿罹患较为显著。氟斑牙的表现是罹患牙齿表面釉质无光彩、粗糙、发黄，并有褐色斑点，牙质甚脆，极易折断。早期往往无症状，仅在其他疾病作骨骼X线摄片时才发现本病。病情重者诉四肢及关节酸痛，X线摄片显示骨质密度增加，以脊椎、盆骨及肋骨最明显，有的病例因韧带骨化致脊柱弯曲畸形，运动障碍，颇似类风湿性脊椎炎。根据患者的氟摄入史、氟斑牙、测定尿中氟化物增加以及骨X线征等，可与类风湿性关节炎鉴别。

（五）特发性尿钙增多症

特发性尿钙增多症十分罕见，国内仅有个案报告。患者常诉全身骨关节痛，呈游走性，易误诊为风湿病或其他骨关节病。其特点是血钙不高而尿钙增多，主要由于肾小管对钙的重吸收障碍，病因尚未阐明，经各项治疗也不满意。本病与原发性甲状旁腺功能亢进症有共同点，两者均有骨质疏松、尿钙增多、尿路结石等；不同点为本病血钙正常或偏低，血磷正常或偏高，尿磷低，骨质疏松无纤维囊

性变，也无病理性骨折。

（六）流波状骨质硬化症

流波状骨质硬化症是一种非常少见、原因未明的慢性骨病。本病多在幼年缓慢地逐渐发生，症状出现在5～20岁之间，好发于单一肢体的骨骼。患者早期可无症状，但X线检查已出现病变。最常见的症状为患侧关节疼痛、麻木和运动障碍。疼痛呈钝痛或钻痛性质，休息后减轻或消失，劳动后又加剧，但也有缓解期。后期患肢发生萎缩。X线的表现极为特殊，可见罹患骨骼自上而下骨质增生，可由肩到手或髋到足趾，附着骨的表面，宛如烛泪下流在蜡烛旁凝固后的阴影，故名流波状骨质硬化症或称肢骨纹状肥大。患者常因有慢性关节疼痛，被误诊为风湿病，主要根据其特殊的X线征象与其他慢性骨关节疾病相区别。

（七）原发性甲状旁腺功能亢进症

本病患者可以全身或四肢骨痛为主诉，有的病例可被误诊为"风湿性关节炎"。

（八）糖皮质激素治疗所致股骨头坏死

糖皮质激素长期治疗所致的股骨头缺血性坏死，国内陆续见有报告。病理改变主要为非炎症性改变，较常见到的是股骨头和肱骨头缺血性坏死，骨组织呈退行性变，与阻断血流供应所致的骨坏死的病理变化相似。近来有些作者报道除长期服用皮质激素外，过量饮用含铁的饮料和大量应用非甾体抗炎药（如保泰松）也可引起股骨头缺血性坏死。起病隐袭，单侧或双侧髋关节痛逐渐加重，用药时间愈长，剂量愈大，病情愈重。关节痛与天气改变无关，但与体力及关节活动有关。个别患者伴膝关节痛，而骨关节无病理改变，故常易被误诊为风湿性关节炎。本病约99%侵犯股骨头，约70%侵犯双侧，这可能与髋关节负重以及股骨头、股骨颈的血液供应易受损害有关。X线检查有助于诊断。

（九）其他骨病

骨质软化、老年性骨质疏松、畸形性骨炎、多发性骨髓瘤、骨髓转移癌等均可引起骨关节痛，易被误诊为"风湿病"，须注意鉴别。

（邝贺龄）

参考文献

1. 陈丽华. 强直性脊椎炎与类风湿性关节炎的临床免疫分析. 中华内科杂志，1984，23:26
2. 杨虎天等. 系统性红斑狼疮242例分析. 上海医学，1980，3(8):5
3. 混合性结缔组织病全国学术讨论会纪要. 中华内科杂志，1990，29:375
4. 董怡. 原发性干燥综合征36例临床分析. 中华内科杂志，1984，23:697
5. 段益昌. 46例痛风病人的临床资料分析. 中华内科杂志，1994，33:36
6. 施桂英. Lyme病15例的临床及血清学研究. 中华内科杂志，1988，27:749
7. 陈素爱等. 北京西北郊果树工人的莱姆病. 北京医学，1994，15:137
8. 吴海山等. 膝关节磁共振成象的关节镜评价. 中华外科杂志，1994，32:283
9. 关永家等. 减压病360例临床分析. 中华内科杂志，1981，20:176
10. 吴东海. 纤维肌痛综合征. 中华内科杂志，1993，32:516
11. 邓仕文. 肾上腺皮质激素引起股骨头缺血性坏死三例报告. 中华内科杂志，1982，21:349
12. 张兆琪. 蜡泪样骨病与生骨节的关系. 天津医药，1981，9:685

第三章 呼吸和循环系统症状

第一节 咳 嗽

咳嗽（cough）为临床常见症状之一，是一种保护性反射动作，能将呼吸道内异物或分泌物排出体外，具有清除呼吸道刺激因子、抵御感染的作用。另一方面，咳嗽又是有害的，它可使呼吸道内感染扩散；使胸内压增高，加重心脏负担，对心力衰竭患者不利。剧烈的咳嗽可致呼吸道出血、自发性气胸、呕吐。长期咳嗽是促进肺气肿的一个因素；频繁的咳嗽影响睡眠，消耗体力。从流行病学上看，咳嗽可使含有致病原的分泌物播散，引起疾病的传播。

一、病因

（一）感染因素

1.上呼吸道疾患 感冒，鼻、鼻窦或扁桃体炎，急慢性咽或喉炎，急性会厌炎，喉结核等。

2.气管、支气管疾患 急、慢性气管或支气管炎，支气管内膜结核，支气管扩张等。

3.肺、胸膜疾患 细菌性、病毒性或支原体肺炎，肺脓肿，肺结核，胸膜炎，肺真菌病等。

4.传染病寄生虫病 麻疹、百日咳、钩端螺旋体病、急性血吸虫病、钩虫病等。

感染是引起咳嗽的最常见原因，上述感染疾病均因局部有炎性刺激而引起咳嗽。

（二）理化因素

任何可阻塞、压迫或牵扯呼吸道使管壁受刺激或管腔被扭曲变窄的病变都可引起咳嗽。各种刺激性气体，可使呼吸道和肺出现充血、炎症，从而引起咳嗽。

1.呼吸道阻塞 呼吸道分泌物、呕吐物或其它异物吸入呼吸道，支气管癌或腺瘤，支气管狭窄，肺不张，肺水肿，肺气肿等所致。

2.呼吸道受压迫 可由纵隔肿瘤或淋巴结肿大，胸骨后甲状腺肿，食管病变，肺门或支气管淋巴结结核，弥漫性间质性肺纤维化，肺肿瘤，心包积液，气胸，胸膜肿瘤等引起。

3.气雾刺激 吸烟，吸入冷空气，吸入刺激性工业气体如氨气等。

（三）过敏因素

过敏体质者，某些物质接触其呼吸道的迷走神经末梢可引起咳嗽。如过敏性鼻炎、支气管哮喘、热带嗜酸性粒细胞增多症等。

（四）其它原因

肝脓肿、膈下脓肿影响胸膜及肺，白血病、尿毒症和结缔组织病等所致肺浸润，后鼻部分泌物滴流，胃食管返流等原因均可致咳嗽。

干咳持续3周以上，诊断仍未明者为慢性持续性干咳。有人认为95%慢性持续性干咳是由下列四种疾患引起：①后鼻部分泌物滴流；②以咳嗽为主要症状的支气管哮喘；③慢性支气管炎；④胃食管返流。

二、发病机制

咳嗽是一种神经反射过程，其中枢位于延脑呼吸中枢附近。当耳、鼻、咽、喉、支气管、胸膜、肺等脏器，受到炎症、淤血、物理、化学或过敏因素等病因刺激时，通过分布于这些器官的迷走神经、三叉神经、舌咽神经的分枝，刺激传递到延髓的咳嗽中枢。然后由传出纤维通过喉下神经、膈神经及脊神经分别将反应传到声门、膈肌和其它呼吸肌而引起咳嗽反射。大脑皮层可影响咳嗽的发生，人们可以随意控制或产生咳嗽。如胸腹痛时，病人常主动抑制咳嗽；深昏迷时虽有刺激而咳嗽反射常消失。

三、诊断方法

（一）病史 病史为诊断提供重要线索

1.咳嗽性质 干咳或刺激性咳嗽见于慢性喉炎、喉癌、气管炎、支气管肿瘤等。多痰的咳嗽见于支气管扩张、肺脓肿、空洞性肺结核、肺水肿、慢性支气管炎等。痰的性质对鉴别诊断也有价值，如脓痰多为化脓性感染，恶臭痰则为厌氧菌感染，“巧克力”色痰见于阿米巴肺脓疡。

2.咳嗽节律 单声微咳见于喉炎、气管炎、吸烟者。阵发性咳嗽多见于异物吸入、百日咳、支气管哮喘、支气管内膜结核及支气管肿瘤。连续性咳嗽一般见于支气管、肺部炎症。

3.咳嗽时间 晨间咳嗽多见于上呼吸道慢性

炎症、慢性支气管炎及支气管扩张患者，夜间咳嗽多见肺结核和心力衰竭患者。

4. 咳嗽音色 短促的轻咳、咳而不爽者多见于干性胸膜炎、大叶性肺炎、手术后。犬吠样咳嗽多见于喉头疾患、气管异物或气管受压。嘶哑性咳嗽见于声带炎症或纵隔肿块压迫喉返神经引起的声带麻痹。

5. 阵发性特征 见于百日咳和哮喘。如支气管哮喘发作将停时出现阵发性咳嗽，伴呼气性哮鸣，咯出粘冻状痰后哮喘即缓解。

6. 体位改变 支气管扩张、肺脓肿、大量胸腔积液改变体位时可引起咳嗽。

7. 年龄、性别 小儿呛咳可由异物吸入、支气管淋巴结肿大引起；青壮年长期咳嗽者应注意肺结核、支气管扩张；男性40岁以上吸烟者应考虑支气管肺癌、慢性支气管炎、肺气肿；青年女性长期咳嗽者应注意支气管内膜结核、支气管腺瘤等。

8. 职业环境 长期接触有害粉尘者应考虑相应的尘肺；教师、吸烟或酗酒者的咳嗽由慢性咽炎引起。

9. 伴发情况及病人的一般健康状态 伴高热者应考虑肺炎、肺脓肿、脓胸等，伴胸痛可能为胸膜疾病和肺部病变如肺炎、肺癌及肺梗塞累及胸膜，伴大量咯血首先考虑支气管扩张及空洞性肺结核。另外，还要注意病人的一般健康状态。一般健康状态良好者多为慢性咽喉炎、支气管炎、支气管扩张，进行性消瘦者要注意肺结核、肺癌的可能。

（二）体征

应特别注意气管的位置。慢性肺结核、肺不张时气管移向患侧；气胸、大量胸腔积液时气管推向健侧。上腔静脉阻塞综合征提示纵隔肿块；颈部及锁骨上淋巴结肿大者应考虑肺结核、肺癌。双侧肺弥漫性湿性罗音，提示慢性支气管炎、淤血性支气管炎；肺尖部局限性响性小湿罗音提示浸润性肺结核；局限性下肺野湿罗音常提示支气管扩张；局限性上肺野响性大中湿罗音常提示空洞型肺结核。慢性咳嗽伴杵状指须注意支气管扩张、慢性肺脓肿、支气管癌。同时也要注意心界是否扩大、瓣膜区有无器质性杂音等心脏体征。

（三）痰液检查

了解痰的量、色、气味及性质有诊断价值。痰中找到结核杆菌、癌细胞、肺吸虫卵、阿米巴滋养体等有重要诊断意义。痰涂片中结核菌阳性不但有诊断价值，且表示有传染性，但阴性不能否定诊断。痰中发现真菌须作培养以鉴别是否为致病菌。血中嗜酸性粒细胞增多提示寄生虫或过敏性疾病，减少或消失则提示急性传染病预后不良。

（四）器械检查

胸部X线透视与摄片是心肺疾病的重要诊断手段，能进一步确定肺部病变的部位、范围与形态，有时也可确定其性质如肺炎、肺结核、肺脓肿、肺癌等。凡咳嗽1～2周不愈者，一般都应作X线检查，若伴有发热、胸痛、呼吸困难、咯血等更应及早检查。对于肺深部病变，则X线体层摄片、CT、磁共振成像（MRI）等检查诊断价值较大。体层摄片可帮助鉴别阴影形态及性质；支气管碘油造影可诊断支气管扩张及间接地帮助支气管癌的诊断。X线检查也可发现心脏与大血管形态的改变及肺血管阴影异常。

与胸部普通X线摄片比较，胸部CT检查的优越性在于横断面图像无影像重叠，对纵隔前后肺部病变、肺内小占位性病变、肺深部病灶、纵隔淋巴结肿大情况及胸膜病变等有较高的检出率。CT导向穿刺适用于边缘肺野内较小的肿物，其安全性高，并发症少。但CT不能取代必要的纤维支气管镜、纵隔镜等检查。支气管内生长的管内型肺癌、腺癌，支气管内异物，支气管内膜结核等应作纤维支气管镜检查。有报道认为刺激性咳嗽或咳嗽性质发生改变持续1月以上，或伴血丝痰，且治疗无效的中老年重度吸烟者应常规作纤维支气管镜检查，对明确病因诊断有较大价值。

^{67}镓扫描在肺部炎症病灶与结节病也可呈阳性，故不能作为鉴别肺癌、肺炎和结节病的手段。对个别疑难病例如弥漫性间质性肺纤维化、肺泡蛋白沉积症，则须作支气管肺泡灌洗甚至肺活组织检查才能明确诊断。

四、鉴别诊断

（一）咽、喉疾病

1. 咽炎 慢性咽炎的突出症状是刺激性干咳。病人因咽部瘙痒感、异物感而常以干咳廓清咽部，讲话多时症状更显著，每于饮水后症状减轻。大多继发于上呼吸道病变，如鼻炎、鼻窦炎或口腔慢性炎症。吸烟酗酒者以及经常接触有害粉尘或气体者以及教师、演员中较多见。检查可见咽部、软腭充血，血管扩张，淋巴滤泡增殖，可有较多分泌物。部分病人可见粘膜苍白、菲薄，咽肌萎缩。

2. 喉炎 主要症状为声嘶、干咳、喉部搔痒感、灼热、刺痛等，患者常以干咳减轻症状。间接喉镜检查示喉部粘膜及声带充血，并有粘性分泌物

粘附。病情加重时则粘膜明显增厚，声带边缘肥厚，发音时声带闭合不全。有时可见绿色痂皮、喉肌萎缩。

3. 咽、喉结核　常继发于开放性肺结核。咽结核早期，咽喉水肿、苍白，软腭甚至舌根部出现灰白色结节。此时病人仅有咽部不适，至结节破溃形成溃疡后，则出现明显咽痛及吞咽痛。溃疡为浅表性，边缘不整，上附粘液，底部较清洁，发展缓慢。此外，并常有唾液多、发热、消瘦等症状。

喉结核早期常有干咳及声嘶，随病情发展而加重，后期发音无力，犹似耳语。喉痛明显，吞咽时尤甚。喉部检查，早期可见会厌及声带肿胀，重症则声带、会厌等处出现溃疡。

4. 喉癌　开始时有刺激性咳嗽，声带受损时出现声嘶，常伴剧痛，多见于老年。诊断依靠喉镜及活组织病理检查。

（二）支气管疾病

1. 急性支气管炎　早期有阵发性刺激性干咳、胸骨后疼痛，剧咳时伴呕吐，后有少量粘液性痰。肺部可有干湿性罗音，一般白细胞计数正常、胸部透视无实质性病灶。

2. 慢性支气管炎　每年连续咳嗽3个月以上，且发病2年或2年以上，并排除其它心肺疾病如肺结核、支气管扩张、肺癌、心脏病等引起者，即为慢性支气管炎。引起慢性支气管炎的内因是机体及呼吸道抵抗力降低；外因主要是细菌或病毒感染，有害气体、尘埃的吸入，吸烟，过冷、过热、过于干燥的空气刺激及过敏因素等。慢性支气管炎多见于中老年人，每于冬春季加剧，夏季减轻或缓解。最突出的症状是慢性咳嗽，尤其是清晨醒后较剧，痰呈白色粘液泡沫状，粘稠不易咳出，可伴少量咯血、微热及全身不适。听诊可有散在性干性罗音及中小湿性罗音，X线检查可见肺纹理增粗，后期往往并发肺气肿。

3. 百日咳　为常见的小儿急性传染病，病原体为百日咳嗜血杆菌，易在儿童集体中流行。初期表现为急性上呼吸道感染症状，约1～2周后出现阵发性痉挛性咳嗽，伴以深长的鸟啼样吸气声，咳嗽约经2～6周而逐渐缓解。有时也迁延较久，甚至达一年以上。得病后可遗留痕迹反射，一年之内再罹患呼吸道疾病而发生咳嗽时，可出现百日咳样咳嗽症状。久未康复者，须考虑其它原因，如原有的肺结核病灶再度活动或继发性支气管扩张。

4. 支气管扩张　支气管扩张常继发于支气管内或管外阻塞，或既往有麻疹、百日咳、支气管肺炎的病史。慢性咳嗽为其主要症状。干性支气管扩张轻咳少痰，以反复咯血为主。湿性支气管扩张则有大量粘液脓性痰。痰液静置后可分三层，上层为泡沫状痰，中层为较清的浆液，下层为脓液及细胞碎屑沉渣。咳嗽与体位改变关系较大，患者因支气管内壁破坏，咳嗽反射减弱，故虽有大量痰潴留，而咳嗽却不多且无力；改变体位时因分泌物刺激正常支气管粘膜而引起剧烈咳嗽，直至咳出潴留在支气管内的大量痰后才缓解。病人可有反复呼吸道感染、发热、固定性湿罗音和杵状指（趾）等表现。胸片显示一侧或双侧下肺纹理增粗、紊乱或蜂窝状小透明区，或有液平面。支气管碘油造影可明确诊断。

5. 支气管哮喘　是由多种细胞特别是肥大细胞、嗜酸性粒细胞和T淋巴细胞参与的慢性气道炎症，在易感者中此种炎症可引起反复发作的喘息性呼吸困难，呼气延长，带有哮鸣音，伴阵发性痉挛性咳嗽及发作性胸闷，不能平卧，被迫取端坐体位。可部分地自然缓解或经治疗缓解，此种症状还伴有气道对多种刺激因子反应性的增高。发作前常有打喷嚏、流涕等先兆症状，发作缓解时咳出粘性痰，痰呈清白透明样，镜检可见嗜酸细胞、尖棱结晶、粘液栓。反复发作者多伴有肺气肿征。近年发现有些支气管哮喘主要表现为阵发性咳嗽，以夜间发作为主，少有甚至没有喘息、哮鸣音等表现，称之为咳嗽变异型哮喘。诊断主要依靠支气管激发或舒张试验，解痉剂治疗有显著效果也有助于诊断。

6. 支气管内膜结核　常发生于有开放性肺结核病的患者。表现为阵发刺激性咳嗽。痰量因支气管引流状态而异，每日可有较大的差异。有时痰带血丝，痰排菌多，痰菌阳性率高，胸片所见的肺部病变不易解释其大量排菌，纤维支气管镜检查有助于诊断。

7. 纤维素性支气管炎　本病在国内只有急性病例报告。其特点为在剧烈的咳嗽后，痰中出现有弹性的树枝状管型物，其色淡红且带乳白色，较坚实，全长可达数厘米至数十厘米。急性发作期常有畏寒、发热。可能由继发感染所致。体检局部有干湿性罗音。本病病因未明，发病机理有人认为可能是粘液腺分泌过多，在支气管内粘液酸碱度改变的情况下，由于粘液腺酶的作用使蛋白质沉淀，而形成树枝状管型。

8. 支气管癌　早期常见症状为咳嗽和咯血，常呈刺激性呛咳，或带高音调金属音。痰多呈粘液

样，可伴有胸痛、发热、进行性消瘦和锁骨上淋巴结肿大。临床有下列情况者应注意肺癌的可能，应尽早作有关检查：①40岁以上男性，有大量吸烟史，刺激性咳嗽2周以上治疗无效，或慢支炎病人咳嗽性质改变者；②原因不明的持续血痰；③原因不明的"肺脓肿"并有四肢关节疼痛及杵状指；④单侧局限性哮鸣音不因咳嗽而改变；⑤无中毒症状的血性胸腔积液等。

X线检查是发现肺癌的主要方法，对肺癌的早期诊断有重要临床意义。早期肺癌的X线征象主要有：孤立性结节阴影、局限性肺气肿、肺不张、一侧肺门阴影增宽、不消散的或反复出现的节段性肺炎等。肺癌的早期诊断还须依靠下列检查：

（1）痰癌细胞检查：有报告阳性率可达80%。病人清晨漱口后，用力咯出第二、三口痰立即送检。反复多次送检可提高阳性率。

（2）纤维支气管镜检查：可在纤维支气管镜下采取肿瘤组织作病理检查，或留取冲洗液查找癌细胞。

（3）CT检查：可检出早期肺癌。所谓早期肺癌是指：周围型病灶直径不大于2厘米，中央型病灶侵犯未超过支气管壁、范围未超过叶支气管口，同时无局部或远处淋巴结转移。CT检查克服了X线胸片影像重叠的缺点；对肺内病灶特别是心影前后的肺部病灶及纵隔病灶，CT检查能显示更清楚的影像。能早期发现隐匿部位及肺内小病灶，从而有助于肺癌的早期诊断。

（4）磁共振（MRI）：已用于肺癌的诊断，与CT比较各有优缺点，可互相补充。CT只能横断面观察，且对肺门附近的结节状病灶，不易鉴别其是血管断面还是肺癌病灶。而MRI可作冠状面、矢状面、横断面直接成像，视野大，对病灶的形态显示良好。且MRI观察血管有良好的天然对比（流空效应），故较易鉴别肺门附近的结节性病灶是血管断面还是肺癌病灶。MRI较增强CT扫描能更好地显示肺门及纵隔的淋巴结和肿块，但CT在检测气管及支气管受侵方面则优于MRI。

为及时发现早期肺癌，应对高发区人群和长期大量吸烟者作定期的普查。

如上检查均阴性，临床又不能排除肺癌者，则须定期复查X线胸片及痰找癌细胞。随诊时间不少于1年。对病因未明的反复或持久性节段性肺炎和肺不张、或周围性结节状病灶无法排除肺癌时，可考虑开胸探查。抗结核药物的诊断性治疗，一般不宜超过4周，以免错过手术根治的机会。

细支气管癌是肺癌中的一个少见的类型，有较为特别的临床和病理学表现。X线检查可为圆形块状阴影或弥漫性粟粒状阴影，不易与肺结核、肺炎、肺真菌病等鉴别。但细支气管癌的病情发展缓慢；好发于肺的边缘，早期即可累及胸膜，较易引起胸腔积液；病人多有呼吸困难等缺氧表现；可有顽固性咳嗽，痰量甚多。上述临床特点可供细支气管癌诊断时参考。细支气管癌者痰内癌细胞检出率高，查痰对明确诊断有较大意义。

支气管类癌则更少见，主要表现为咳嗽、咯血、发热和反复发作的肺炎。具有发病年龄轻、生长慢、恶性度低、较少转移等特点。应注意与肺癌、结核球及良性肿瘤鉴别。

9. 淤血性支气管炎　慢性左心衰竭病人由于支气管粘膜长期淤血，常有持久的咳嗽，多在夜间平卧时或活动后加剧。两侧肺底有弥漫性中、小湿罗音。痰检查可发现心力衰竭细胞。慢性心血管疾病的咳嗽，除由淤血性支气管炎引起之外，尚可能由于主动脉瘤、增大的左心房和扩大的肺动脉压迫气管、支气管，或合并支气管感染、支气管肺炎等所致，在诊断淤血性支气管炎时，上述原因须加以排除。

10. 真菌性支气管炎　真菌性支气管炎比较少见，常继发于全身衰弱、营养不良的病人，长期接受皮质激素与广谱抗生素治疗的病人，接受放射治疗、化学治疗的恶性肿瘤病人、或慢性肺部疾病的病人。但也可为原发性。症状与体征及X线表现无特异性，诊断主要根据痰的真菌检查，抗真菌治疗有效也有助于确立诊断。

（三）肺部疾病

1. 肺炎

（1）细菌性肺炎：常起病急骤，多伴寒战高热、胸痛、咳嗽、咳痰，咳嗽急发，昼间咳嗽多。不同细菌所致肺炎，其痰的性质和X线表现常有差异。如肺炎球菌肺炎痰呈铁锈色，胸片显示整个肺叶或肺段实变，无空洞；葡萄球菌肺炎为脓血痰，胸片显示多发病灶，进展迅速，早期空洞；克雷白杆菌肺炎痰呈砖红色，胸片常显示肺叶实变，下缘下坠，早期空洞；厌氧菌感染痰恶臭，胸片显示坏死性肺炎、多发性肺脓肿、脓胸。根据病史、体征，白细胞升高，X线检查及痰菌检查来确定诊断。

（2）支原体肺炎：起病缓慢，约1/3病例无症状。发病初有头痛、咽痛、发热、肌肉酸痛、恶心、呕吐等症状，头痛显著，2～3天后出现明显

呼吸道症状，如阵发性刺激性咳嗽，咳少量粘痰或粘液脓性痰，有时痰中带血。胸部X线表现多样化，早期呈间质性肺炎征象，后常发生实变，以下叶多见，呈支气管肺炎征象。特异性抗体检查和痰液支原体分离可确诊本病。聚合酶链反应（PCR）可快速鉴定肺炎支原体，且特异性和敏感性均高。

2. 肺结核　咳嗽性质视支气管粘膜的炎症而定，早期为刺激性单声干咳，而后有痰。空洞形成时咳嗽加剧，痰量也增多，痰中带血或咯血，夜间咳嗽明显。同时出现疲乏，食欲不振，午后潮热，盗汗等全身中毒症状。体检可有颈部及锁骨上淋巴结肿大，常于一侧肺尖部听到响性湿罗音。X线胸部检查通常能确定病灶的存在、性质及范围。痰结核菌检查阳性可确诊为肺结核，且可肯定病灶为活动性。但痰菌阴性并不能否定肺结核的存在，对可疑病例须反复多次痰涂片检查。亦可采取浓集法、培养法和动物接种法。但常规结核杆菌培养太费时，临床应用受到明显限制。聚合酶链反应可快速检测标本中的结核杆菌DNA，且特异性和敏感性均高，是临床检测结核杆菌的一种有效方法。

3. 肺脓肿　病起畏寒高热，咳嗽不多，痰量少；以后咳嗽渐多，咳出大量脓痰，痰液静置分三层：上层为泡沫，中层为浆液，下层为脓液，可有咯血。痰常有腥臭味，系合并厌氧菌感染所致。多发性肺脓肿常是金黄色葡萄球菌败血症的并发症。X线征象、白细胞计数及痰检查有助于诊断。急性肺脓肿经2～3个月未愈可演变为慢性肺脓肿，可出现杵状指、肺性骨关节病、贫血等表现，并常伴有脓腔周围继发性支气管扩张，须与原发性支气管扩张区别。原发性支气管扩张病人常有多年病史，病变部位有固定湿罗音，胸片见卷发状阴影，支气管造影显示支气管扩张。慢性肺脓肿还须与癌性空洞区别，如经积极抗炎治疗X线征象无好转，且空洞壁厚而内缘极不规则，须疑为肺癌，如伴有肋骨破坏则肺癌的诊断大致可以确定。慢性纤维空洞性肺结核也易被误诊为慢性肺脓肿。结核性空洞，多位于上肺，多无液平面，周围有较多卫星病灶。痰菌检查对二者鉴别有重要价值。

4. 肺真菌病　我国常见的肺真菌感染，其致病菌以白色念珠菌及曲菌最为多见，其次为新型隐球菌，肺毛霉菌病也偶见报道。白色念珠菌及曲菌多以寄生形式存在于人体内，在一定的条件下继发呼吸道感染，而新型隐球菌则以原发性致病多见。呼吸道真菌病的临床表现多无规律性，肺部X线表现也形态不一，易侵犯胸膜，可通过血道、淋巴道侵犯神经系统或引起全身播散，常被误诊或漏诊。

临床上有下列表现时，须考虑肺部真菌病的可能性：

(1) 老年、幼儿或体弱、营养不良的病人，长期接受广谱抗生素、皮质激素、放射治疗或化学治疗的病人，病程中出现肺部感染病征。

(2) 慢性呼吸道疾病，如慢性支气管炎、支气管扩张、肺结核、慢性肺脓肿等经积极的抗菌药物治疗无效，或病情反而加重者。

(3) 胸片呈粟粒状、斑片状、大片状或圆形块状阴影，无肿瘤依据，经抗炎、抗结核治疗无效或病变反而加重者。

(4) 经常与家禽、牲畜、稻草、土壤接触或从事酿酒工作，而出现病因未明的肺部病变者。

(5) 胸壁脓肿、肋骨损害及胸壁瘘管形成。

几种常见的肺部真菌病

(1) 肺白色念珠菌病：白色念珠菌常侵犯支气管和肺。症状比较复杂，有顽固性咳嗽，痰量少，常有发热、气促、胸痛等症状。体征无特异性。可与支气管扩张、肺结核、肺脓肿、肺癌并存。X线征象呈多样性：①斑片状阴影；②大片状阴影；③粟粒状阴影；④胸腔积液；⑤肺门淋巴结肿大，肺纹理增多；⑥空洞形成，钙化现象等。肺白色念珠菌病的诊断依据主要有：①在无污染的痰液、纤支镜下采得的分泌物、或胸腔抽出液，多次培养分离出纯种的白色念珠菌落，或胸膜活组织病理检查证明有此菌存在；②临床与X线检查符合此病的表现；③除外肺结核、肺肿瘤、肺脓肿及其它真菌感染；④停用抗生素与皮质激素，改用抗真菌治疗，有较好的疗效。

(2) 肺曲菌病：多发生在从事家禽、牲畜、稻草和酿酒工作者。起病可急可缓，临床表现多为慢性咳嗽、反复咯血，症状和X线表现可多种多样。X线改变可为斑点状、云絮状、纤维浸润或结节状阴影，有时表现为曲菌球。肺曲菌病的诊断主要依据：①有与曲菌接触的职业史；②有上述临床症状和X线改变；③痰镜检证明有曲菌孢子、多次培养有致病性曲菌；④除外肺结核、肺脓肿、支气管癌、支气管扩张及肺炎等疾病，但须注意肺曲菌感染也常与上述疾病并存；⑤抗真菌药治疗有一定的疗效。

(3) 肺新型隐球菌病：新型隐球菌多侵犯脑及脑膜，其次为肺。可通过血行感染全身播散，使多器官受害。本病常首先累及肺部，继而侵犯中枢神

经系统。

肺新型隐球菌病以慢性咳嗽为主要症状，咳少量粘痰或血丝痰，常伴胸痛、乏力。如有广泛性感染，则出现肺实变体征。须与肺结核、肺炎支原体肺炎相区别。本病可侵犯肺的任何部位，单侧或双侧，局限性或广泛性。很少侵犯纵隔及胸壁，与放线菌有所不同。临床上被诊为结核、肺炎的病人，经积极治疗症状无改善，而临床上又未能排除真菌感染，则须作痰液的新型隐球菌检查。

(4) 肺毛霉菌病：对有免疫功能缺陷的患者，出现呼吸道症状时，须考虑肺毛霉菌病的可能。临床与 X 线表现均无特征性。反复作痰、胸液等检查，必要时作肺活检，发现大量毛霉菌，并除外其它原因的肺部疾病，即可确定诊断。

5. 肺放线菌感染

(1) 肺奴卡菌病：奴卡菌属放线菌属。自从糖皮质激素与免疫抑制剂广泛应用以来，本病有增加的趋势。大多数初发于肺脏，可无症状，但多有咳嗽、咳痰、咯血、胸痛等呼吸系统症状。症状、体征及 X 线表现无特异性，易发生血行播散性感染。诊断须根据患者致病诱因、临床及 X 线表现，痰、胸液或血培养中证明有奴卡菌存在，并除外其它原因的肺部病变而确定之。

(2) 肺放线菌病：国内较少见，发病通常徐缓。开始表现为支气管炎症状，有咳嗽及粘痰。当感染侵入肺部引起肺炎时，症状加重，咳脓痰或咯血，伴寒战，发热。临床表现和 X 线征象常无特异性，故不易早期诊断。临床疑有本病者，应作有关检查，痰液中或胸腔积液中找到"硫磺颗粒"及培养出放线菌则可确定诊断。本病后期损害肋骨，致胸壁脓肿及胸壁瘘管形成，此时诊断较易。

6. 肺寄生虫病

(1) 肺吸虫病：发生在流行地区，有食生蟹或蝲蛄史。清晨咳嗽较剧，以咳出果酱色痰为特征，痰量多少不等，粘稠，可有特殊臭味。痰中可检出肺吸虫卵。

(2) 急性血吸虫病：流行区病人接触疫水后，由于蚴虫移行肺内出现粟粒样阴影。病人有咳嗽、气促、发热、肝脾肿大及血中嗜酸性粒细胞增多。粪中可检出血吸虫卵或孵出毛蚴。

(3) 肺包虫病：见于我国西北及内蒙地区，无并发症时自觉症状不明显。包囊胀大压迫支气管引起狭窄、肺不张、支气管扩张时，可有胸部不适、咳嗽、咯痰及气短等症状。包囊破裂可发生咯血，如合并细菌感染可形成肺脓肿。胸部 X 线检查在无并发症的肺包虫囊肿，皆呈圆形或卵圆形阴影，边缘清晰，密度均匀，如继发感染则边缘不齐。包虫抗原皮内试验及补体结合试验诊断本病阳性率可达 90% 以上。酶联免疫吸附试验诊断本病的敏感性和特异性均高。国内报告肺包虫病超声诊断符合率达 88.21%；而 CT 扫描能发现普通胸片难以显示的纵隔隐匿性肿块，还能根据组织密度或衰减作出定性诊断，并可反映子囊的存在。

根据病人居住在疫区，狗、羊接触史，上述化验检查，X 线摄片及 B 型超声检查结果常可作出本病的诊断。

(4) 肺阿米巴病：阿米巴肺脓肿比较少见。多由阿米巴肝脓肿穿破横膈至肺所引起，胸膜也同时累及。好发于右下肺。病人就诊时往往以发热、咳嗽、咳痰、右下胸痛与右肩放射痛为主诉。体检有肝脓肿体征。典型的痰呈棕褐色，对本病的诊断有重要意义。

肺阿米巴病的主要诊断依据是：①肠道或肝阿米巴病的病史；②大量典型的棕褐色痰，部分可检出溶组织阿米巴滋养体；③右下肺叶病变，以及在 X 线透视下右膈局限性隆起与运动减弱；④对灭滴灵治疗具有迅速而显著的疗效。

(5) 卡氏肺囊虫肺炎：卡氏肺囊虫是一种原虫、主要侵犯早产儿和免疫功能缺陷者、导致条件致病性感染。病变绝大多数局限于肺部。咳嗽、气促等呼吸系症状虽重，但肺部体征甚少。淋巴结、肝脾可肿大。痰及支气管肺泡灌洗液中病原体阳性率不高。开胸活检阳性率最高，可达 95%，但并发症多、危险性大。血清特异性免疫学检查也有重要诊断价值。

7. 尘肺　以矽肺、石棉肺及煤肺最为常见。慢性咳嗽、气短及胸痛为常见症状。早期多干咳，晚期咳嗽加重、痰多，有肺功能损害。石棉肺常有胸膜粘连，咳嗽时胸痛明显。煤肺患者痰为灰黑色。综合职业史（接触粉尘的性质、成分、浓度和工龄）、临床表现及肺部 X 线征象可确定诊断。

8. 热带嗜酸性粒细胞增多症　热带及亚热带地区较常见、诊断主要依据：①长期阵发性咳嗽或哮喘，多半于夜间发作或加剧；②嗜酸性粒细胞计数绝对值增多，致白细胞总数增多；③X 线胸片上有肺纹理增加、粟粒样点状阴影、肺门淋巴结肿大等征象；④海群生或胂剂治疗有良效。本病与支气管哮喘鉴别要点：①既往无哮喘病史和家族史；②咳嗽或哮喘发作与气候变化无明显关系；③嗜酸性粒细胞常在 20% 以上；④病情迁延，症状缓解不

完全；⑤支气管解痉剂疗效不佳，而海群生或胂剂疗效显著。吕弗琉综合征也有咳嗽、嗜酸性粒细胞增多，需与本病鉴别。但吕弗琉综合征发病与地区无关，病程短，咳嗽较轻，无脾和淋巴结肿大，血嗜酸性粒细胞常<20%，胸片阴影消散快，皮质激素治疗有效等特点有助于鉴别诊断。

9. 特发性弥漫性肺间质纤维化　病因未明，主要临床表现为进行性气短、咳嗽与咳痰，有时咯血、胸痛。病情进行性加重则出现发绀、杵状指，可并发肺心病。X线胸片显示弥漫性肺间质病变，肺功能检查有限制性通气功能障碍。肺活检所见为广泛性肺泡间质浸润、增厚和纤维化。诊断时一般先作纤维支气管镜检查，失败后需开胸活检方能明确诊断。

10. 肺Wegener肉芽肿　本病少见，病因未明。起病常隐袭，部分病例有上呼吸道症状。主要表现为溃疡性咽炎、口炎与舌炎，或为鼻损害，随后出现肺部病变。严重病例可有呼吸困难。病变主要累及上呼吸道和肺，但肾脏也常累及，也可出现皮肤损害与皮下结节形成。如病变仅累及肺脏，则须开胸探查才能明确诊断。本病须与肺结核、结节性多动脉炎、结节病、肺癌等鉴别。

11. 肺泡蛋白沉着症　罕见，病因未明。发病大多隐袭，有进行性气短、咳嗽、咳痰，多为黄色稠痰，常伴胸痛、乏力、食欲减退。本病典型的X线表现类似严重的肺水肿。部分病人病情恶化较快，出现发绀、杵状指、肺气肿、自发性气胸、肺功能不全。常死于呼吸功能衰竭。

由于本病的临床及实验室检查无特征性表现，病情差异甚大，诊断有赖于肺活组织检查。有人认为用痰沉淀作切片检查，发现痰中有PAS反应阳性的蛋白性物质及隔细胞等，则可以确诊。

12. 胆固醇肺炎　少见，起病和病情经过均缓慢。临床表现有发热、咳嗽、咳痰、胸痛、咯血等症状。X线胸片可有肺实质阴影或圆形块状阴影，易被误诊为肺癌或肺结核瘤。CT扫描对提示诊断有价值，因CT能敏感地辨别脂肪对X线特异性吸收的特性。肺组织活检可见肺泡囊、肺泡腔内充满大量泡沫细胞（本病的特征）、以及肺间质炎症，上述改变有助于确定诊断。

（四）心脏疾病

1. 肺淤血　咳嗽及呼吸困难是左心衰竭所致肺淤血的早期症状。先有持续性干咳，后有浆液性痰、血泡痰，多在夜间平卧及活动后加剧，痰内常见心力衰竭细胞。紫绀、心脏体征、肺底细湿罗音及X线征象有助于诊断。

2. 肺水肿　病人有心脏疾病史，因心功能不全或快速静脉补液过量引起。起病急，连续咳嗽、咯出粉红泡沫样痰，夜间发作性呼吸困难，双肺底可闻及湿性罗音，范围迅速扩大，以致全肺均被粗大的水泡音所掩盖。痰镜检可见心力衰竭细胞。

3. 心包炎与心包积液　由于迷走神经的心枝受刺激而引起干咳，也可因喉返神经受压引起咳嗽。诊断依赖心脏体征及X线检查。

（五）纵隔疾病

1. 主动脉瘤、纵隔肿瘤及胸骨后甲状腺肿均可压迫气管引起阵发性干咳，咳嗽带有金属音，可有胸骨上端疼痛，晨起、体位改变时咳嗽加剧，且可有吸气性蝉鸣。病史、X线检查及CT检查有助于诊断。

2. 结核　纵隔淋巴结结核及肺门淋巴结结核可压迫支气管引起咳嗽，偶可有哮鸣，多见于婴幼儿及青少年。诊断主要依靠X线胸片检查及阳性的结核菌素试验。

（六）其它

1. 脓肿　肝脓肿、膈下脓肿等可刺激膈膜引起咳嗽。若脓肿穿入胸腔和肺实质形成支气管瘘时，可有大量棕色脓痰突然咳出。

2. 异物　异物吸入呼吸道后可发生剧烈咳嗽、呼吸困难与紫绀。喉部异物可发生连续或阵发性咳嗽、声嘶和失音。异物位于气管时病人有严重呼吸困难、紫绀和剧咳。异物位于支气管，并完全阻塞时发生肺不张，部分阻塞时则吸气有喘鸣。通过病史、体征、X线检查与支气管镜检查可明确诊断。

3. 药物性咳嗽　如血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利、依那普利等可引起部分病人咳嗽，有文献报道其发生率高达15.4%。多为干咳，晚上或仰卧位时加重。咳嗽在服药后24小时至数月内发作，治疗期间可持续存在，停药后数日症状可消失。更换另一种血管紧张素转化酶抑制剂或再用原来药物治疗，可导致咳嗽复发。咳嗽反应似与剂量无关，女性较男性多见，依那普利发生率较卡托普利高。发生机制目前尚不清楚，推测可能与血管紧张素转化酶降解产物如缓激肽和P物质的积蓄有关。

4. 过敏性疾病　枯草热可有咳嗽、喷嚏、流涕，痰与血中嗜酸性粒细胞增多。

5. 习惯性咳嗽　患者一般情况良好，客观上无病理状态。

（吴为群　容中生）

参考文献

1. 邝贺龄主编. 内科疾病鉴别诊断学. 第三版, 北京: 人民卫生出版社, 1993年. 95~108
2. 陈荣昌. 成人慢性持续性干咳的病因与治疗. 实用内科杂志, 1991, 11(11):588-589
3. 罗慰慈. 以咳嗽为主要表征的支气管哮喘. 中华内科杂志, 1991, 30(9):531
4. 尹本义, 瞿素洁, 罗百灵. 纤维支气管镜对刺激性咳嗽而胸片无明显异常者的诊断价值. 湖南医科大学学报, 1991, 16(4):411
5. 姜诞宁译. 血管紧张素转化酶抑制性咳嗽. 药学情报通讯, 1992, 10(1):8
6. 瞿介明, 何礼贤, 李锡莹. 卡氏肺孢子虫肺炎诊断及其进展. 中华结核和呼吸杂志, 1991, 14(4):236
7. 张进川, 赵会泽, 王淑敏, 等. 成人支原体肺炎45例分析. 中华结核和呼吸杂志, 1991, 14(1):7
8. 张爱莉, 高育瑶, 蔡映云整理. 全国肺部感染和肺部弥漫性疾病学术会议纪要. 中华结核和呼吸杂志, 1994, 17(1):11
9. 吴勤学, 李新宇, 魏万惠. 套式结核菌基因扩增试验的建立及初步应用. 中华结核和呼吸杂志, 1994, 17(5):294
10. 郭晓轩, 张欣然, 李明兰等. 利用聚合酶链反应检测122例结核病患者标本中结核菌的研究. 中华结核和呼吸杂志, 1994, 17(1):36
11. 李芬宇, 刘凤云, 张林川等. 特发性肺纤维化20例临床分析. 中华结核和呼吸杂志, 1995, 18(1):37
12. 李子玲, 陈金东, 康晓明等. 应用聚合酶链反应快速检测临床标本中的肺炎支原体. 中华结核和呼吸杂志, 1995, 18(1):41
13. 黄学焕, 赵伟, 马玉忠. 不典型肺包虫病26例误诊分析. 中国实用内科杂志, 1995, 15(3):185

第二节 咯 血

一、咯血的诊断

喉部以下的呼吸道出血, 经口腔咯出, 称为咯血 (hemoptysis)。口腔、鼻腔和上消化道的出血有时易与咯血混淆。鼻腔出血多从前鼻孔流出, 并常在鼻中隔前下方可发现出血灶, 诊断较易。有时鼻后部的出血量较多, 而易误诊为咯血; 如见血液从后鼻孔沿咽壁下流, 用鼻咽镜检查可以确诊。

呕血 (hematemesis) 为上消化道出血, 经口腔呕出, 出血灶多位于食管、胃及十二指肠。咯血和呕血可根据下列情况加以区分:呕血,血是呕出的,有恶心感,血大都呈酸性,色多暗红或咖啡渣样,可混有食物,易凝成块状,呕血后数天内常排黑便,患者常有胃病或肝病病史。咯血,血是咯出的,有喉痒感,血呈弱碱性,泡沫状,色鲜红,常混有痰液,咯血后数天内仍常咯出血痰,患者通常有肺脏病或心脏病病史。区别咯血和呕血一般不难,但如患者出血急骤,量多或病史诉说不清时,有时鉴别并不容易;因此应详细询问有关病史,作细致的体格检查和有关器械检查,及时作出诊断。

如咯血已被肯定, 须进一步探索其原因。引起咯血的疾病繁多, 最常见的疾病是肺结核、支气管扩张、肺脓肿、支气管癌。此外肺寄生虫病、支气管结石、心血管疾病 (特别是二尖瓣狭窄)、结缔组织病、钩端螺旋体病等也可引起咯血 (参见表2-3-1)。

表 2-3-1 咯血病因的分类

	疾 病
单纯的咯血	慢性支气管炎, 非结核性支气管扩张, 结核性支气管扩张, 支气管内膜结核, 支气管结石, 支气管癌 (原发性肺癌), 良性支气管瘤 肺结核, 肺炎, 肺脓肿, 肺真菌病, 肺梅毒, 肺寄生虫病 (如肺阿米巴病、肺吸虫病、肺包虫病), 恶性肿瘤的肺转移, 肺血管疾病 (如肺郁血、肺梗塞、肺动脉高压症、肺动静脉瘘、单侧肺动脉发育不全), 肺囊肿, 尘肺、肺出血-肾炎综合征
咯血伴其他部位的出血	急性传染病 (如肺出血型钩端螺旋体病、流行性出血热), 血液病, 结缔组织病, "替代性月经"

如咯血量较大,应即采取急救措施,并尽早确定出血的部位。当X线检查的条件未具备时,可应用听诊法以确定之。如咯血开始时一侧肺部呼吸音减弱或(及)出现湿罗音,而对侧肺野呼吸音良好,常提示出血即在该侧。气管和支气管疾病所致出血,全身症状一般不严重,胸部X线检查基本正常,或仅有肺纹理增粗;肺部病变所致出血,多有比较明显的全身症状,X线检查常发现病变阴影。

对咯血患者应进行下列各项检查:

(一) 病史

须询问出血为初次抑多次。如为多次, 与以往有无不同。儿童少年慢性咳嗽伴小量咯血与低色素性贫血, 须注意特发性肺含铁血黄素沉着症。青壮年咯血多注意肺结核、支气管扩张、肺囊肿等疾病; 中年以上应警惕支气管癌的可能性。细致观察咯血的量、颜色、是否带痰, 以及询问伴随症状如发热、胸痛、咳嗽、痰量等。在个人史中须注意结

核病接触史、多年吸烟史、职业性粉尘接触史、生食螃蟹与蝲蛄史、月经史等。咯血伴呛咳常见于支气管癌、肺炎支原体肺炎。咯血伴胸痛多见于大叶性肺炎、肺梗塞。咯脓血痰见于肺脓肿。大量咯血每由于空洞型肺结核、支气管扩张、动脉瘤破裂所致。对咯血患者还须了解有无其他部位的出血，如国内文献报告，无黄疸型钩端螺旋体病也有引起致命的大咯血者。

（二）体格检查

进行性肺结核与肺癌患者常有明显的体重减轻，而支气管扩张患者，虽反复咯血而全身情况往往较好。有些慢性心、肺疾病可并发杵状指（趾）。对咯血患者应作细致与反复的胸部检查，并注意有无全身其它部位的出血表现。

（三）X线检查

对每一咯血患者均应作X线检查。如X线透视未能确定诊断，应作胸部平片、体层摄片或支气管造影等协助诊断。

（四）纤维支气管镜检查

原因未明的咯血而X线平片阴性或阳性者，应考虑纤维支气管镜检查，可发现气管与支气管粘膜的非特异性溃疡、粘膜下层静脉曲张、结核病灶、肿瘤等病变，并可在直视下作病理活组织和病原体检查。

（五）CT检查

能发现肺内细小的出血病灶和隐匿性病灶，且为非侵入性检查，易为患者接受，有助于病因未明咯血的诊断。

（六）化验检查

痰检查有助于发现结核杆菌、真菌、癌细胞、心力衰竭细胞、肺吸虫卵等。出血时间、凝血时间、凝血酶原时间、血小板计数等检查，有助于出血性疾病的诊断。红细胞计数与血红蛋白测定，可推断出血的程度。血中嗜酸粒细胞增多，提示寄生虫病的可能性。

（七）其他检查

先天性心脏病诊断往往借助超声心动图和右心导管检查。经皮作肺穿刺活检是对肺占位性变病因诊断的一项有用的检查，宜在CT导向下施行。

临床上无异常肺部X线征的咯血病例颇不少见，诊断可致困难，其主要原因可能为：①气管或大支气管的非特异性溃疡，一般表现为小量咯血或血痰，支气管镜检查可以发现。②气管或支气管的静脉曲张，多见于右上叶支气管开口处或隆突部位，常引起大咯血，无痰，可经支气管镜检查而发现。③肺动静脉瘤、支气管小动脉粥样硬化破裂，肺动静脉瘘破裂。④小块肺栓塞，常不易发现，一般有心脏病、静脉血栓形成、外伤史或处于产褥期病史。⑤钩蚴、蛔虫蚴、血吸虫毛蚴游移肺内引起咯血。⑥早期支气管肿瘤，轻度支气管扩张、支气管内膜结核，肺结核早期等。自纤维支气管镜发明以来，结合X线检查大大提高咯血病因的确诊率，国内一组917例经X线与纤支镜检查确定的咯血病因如表2-3-2所示。

咯血量大小的标准尚无明显的规定，但一般认为≤50ml/d者为小量咯血；51～100ml/d者为中等量咯血；>100ml/d者为大量咯血。

据表2-3-2所示，有部分咯血患者虽经X线与

表2-3-2　917例咯血的病因分析（X线诊断与纤支镜诊断比较）

X线诊断	例数	纤支镜检查结果					
		炎症	结核	支扩	良性瘤	恶性瘤	正常
肺不张	76	12				64	
阻塞性肺炎	113	27	1			85	
块状阴影	127	37	8	2	3	77	
球形病灶	13	3	3			7	
局限性浸润	114	48	37	1		28	
局限性肺气肿	6	4				2	
支气管病变*	340	263	24	37	2	14	
胸膜炎*	8	4	1			3	
肺脓肿*	5	5					
正常	115	1	1		1	37	75
例数	917	404	75	40	6	317	75
%	100.0	44.1	8.2	4.4	0.5	34.6	8.2

* 既有临床表现又有X线表现

纤支镜检查，仍未能发现阳性结果，且患者亦无引起咯血的全身性疾病；此类咯血可称为特发性咯血。但仍有可能在以后随诊中，在这类"特发性咯血"患者的一部分人中可检出呼吸系疾病。

国内曾有报告一组390例胸片无明显异常的咯血患者，作纤维支气管镜检查，结果发现肺癌16例（4.1%）、支气管内膜结核2例、支气管腺瘤1例，支气管囊性静脉曲张出血1例。作者认为咯血患者40岁以上，吸烟指数（吸烟年限×每天吸烟支数）>400，咯血时间长，且为痰血而非纯咯血者，尤须警惕肺癌的可能性。

二、引起咯血的疾病

（一）支气管疾病

咯血患者而X线胸片无阳性病征，则出血可能来自支气管病灶。

1. 慢性支气管炎　慢性支气管炎患者有时也可咯血，一般为小量或痰中带血，通常不须特殊治疗，在数天之内自行停止，但又易于再发。如出血为大量，医生应注意其他原因。本病的咯血与支气管炎症加剧有一定的关系，故咯血前常有病情加重的表现。慢性支气管炎患者发生持续的小量咯血时，须小心寻找其他原因，特别是支气管癌。

2. 非结核性支气管扩张　咯血是非结核性支气管扩张的常见症状，文献报告约90%患者有不同程度的咯血，并作为提示诊断的线索。咯血可能在童年即开始，常有杵状指（趾）。

此病的咯血有两种不同表现：

(1) 小量咯血　在经常有慢性咳嗽、脓痰较多情况下，同时有小量咯血；有时在咯血前先有一段咳嗽较重的感染阶段。因感染，支气管内肉芽组织充血及损伤小血管而导致咯血。

(2) 大咯血　由于支气管有炎症性变，血管弹性纤维被破坏，管壁厚薄不均或形成假血管瘤，加以炎症影响，易破裂引起大咯血。血量每次达300～500ml以上，色鲜红，常骤然止血（因此种出血常来自支气管动脉系统，压力高，而动脉血管壁弹性好，收缩力强，故可较快止血）。

非结核性支气管扩张可分为原发性与继发性。继发性者乃由于支气管内或支气管外阻塞，引起支气管腔与支气管壁的感染，从而损害支气管壁的各层组织所引起。原发性支气管扩张则无明显的引起支气管阻塞的因素，但多数有肺炎病史，特别是麻疹、百日咳、流感等所继发的支气管性肺炎。

患者病程虽长，但全身情况比较良好。咳嗽和咯痰也为常有的症状。咳嗽和咯痰常与体位改变有关，如在晨起或卧床后咳嗽加剧，咯痰增多。痰量可为大量，每天达数百毫升（湿性型）。痰液静置后可分为三层：上层为泡沫状粘液，中层为较清的浆液，下层为脓液及细胞碎屑沉渣。有些患者痰量甚少（干性型），如合并感染，痰量随之增多，并有发热、咯血等。

支气管扩张的好发部位是下肺，以左下叶较右下叶为多见，最多累及下叶基底支。病变部位出现呼吸音减弱和湿性罗音，位置相当固定，体征所在的范围常能提示病变范围的大小。

X线胸部平片检查不易确诊本病。国内一组84例非结核性支气管扩张中，只1/3病例在X线平片上有极少的征象，甚至没有任何改变。X线平片检查对排除慢性肺脓肿及慢性纤维空洞型肺结核颇有帮助。如患者有支气管扩张的临床表现，X线胸片又显示一侧或双侧下肺纹理增粗、紊乱以及蜂窝状小透明区，或见有液平面则支气管扩张的可能性最大，支气管造影检查可确定诊断，并对明确病变部位及决定治疗方案有重要意义。在进行支气管造影前，应作痰结核菌检查，以除外结核性支气管扩张。

全内脏转位、支气管扩张、鼻窦病变三联征，又称Kartagener综合征，国内有少数病例报告。此综合征有咳嗽、咯痰、咯血等症状。咯血可从童年开始，反复发作，量不多。

3. 结核性支气管扩张　国内一组64例中，发病大多在30岁以上。90%有咯血（痰中带血或大量咯血）。罹患部位大都在两肺上叶，尤以右上叶的后支、左上叶的尖下支为多见。

结核性支气管扩张的症状视肺内结核病灶的情况而定，如肺结核病变不严重，则可无明显全身症状，在听诊方面或可听到一些干、湿罗音。在X线胸片上显示病灶似已硬结，而患者仍有或多或少的咯血，应考虑结核性支气管扩张的可能性。

结核性支气管扩张与非结核性支气管扩张，可根据支气管造影以区别之（表2-3-3）。

4. 支气管内膜结核　患者下列情况提示有支气管内膜结核的可能：①反复小量咯血或血痰而X线胸片未见明显病变者；②药物难以控制的刺激性咳嗽；③有喘鸣音；④有不同程度的呼吸困难而不能用肺实质变病解释者；⑤肺无明显病变而痰结核菌屡为阳性；⑥肺内有新播散病灶而不能以其它原因解释；⑦肺结核并发肺不张；⑧某些肺野空洞，在萎陷疗法后产生的张力性空洞；空洞时大时小；

表 2-3-3　结核性支气管扩张与非结核性支气管扩张的鉴别

	结核性支气管扩张	非结核性支气管扩张
发病基础	发生在肺结核的基础上	是支气管壁深部和肺部化脓性感染的后遗症
发病年龄	多在 30 岁以上	多在 30 岁以下
病灶分布	大部发生在两肺上叶	多见于下叶基底支
病灶部位	大都限于支气管近端 2/3 处	可伸展至肺边缘
造影显像	多呈柱状扩张，扩张的远端常呈三角形或锐角	多呈囊状扩张，扩张的远端呈钝角或袋状
痰中结核菌	常为阳性	阴性

出现圆形、薄壁空洞；肺门附近的空洞等。

支气管内膜结核一般为继发性，原发性者罕见，患者大多有咯血，其他常见症状为阵发性剧烈咳嗽、喘鸣、阵发性呼吸困难等。有时轻度动作即可引起呼吸困难与紫绀。如发生支气管阻塞，则引起突然的发热、痰量减少，而阻塞解除后痰量突然增加，体温也下降。

支气管内膜结核是发生于气管、支气管粘膜或粘膜下层的结核病变。据国内报告，肺结核合并支气管内膜结核者占 23.6%～57.1%。患者以青壮年为多，文献报告女性罹患多于男性，常发生于慢性纤维空洞型肺结核、慢性血行播散性肺结核、支气管淋巴结结核、浸润型肺结核及结核性肺炎等基础之上。

支气管内膜结核的确诊须依靠支气管镜检查。如临床症状典型，虽支气管镜检查阴性，也不能除外此病的存在。

5. 支气管结石　本病的特点为反复咯血，而肺部除有钙盐沉积之外，无其他原因可解释。患者或曾有咳出结石史。咯血通常为小量，但有些患者可有大咯血。X 线检查发现有支气管结石阴影，以右中叶根部较多见，结石远端可发现有阻塞性肺不张或肺部感染，支气管造影可见支气管阻塞远端有钙化影。支气管镜检查对诊断也可有帮助。支气管结石常由肺结核病灶钙化引起。X 线胸片上如炎症病变相应部位有钙化结节，在炎症消退后而咯血不断者，则支气管结石的可能性甚大。

据国内一组 20 例报告中，以咯血为主要症状者占 95%，其中威胁生命的大咯血占 40%。误诊率 60%。并发症多（85%），为肺不张与支气管扩张、阻塞性肺炎等。但手术治疗效果好。X 线断层摄片和纤维支气管镜检等综合检查对诊断帮助甚大。

6. 支气管癌（原发性肺癌）　本病大多累及中年以上男性，文献报告有咯血者占 50%～70%，国内一组 141 例中，第一个月内出现咯血者有 38.3%。中心型肺癌较周围型肺癌易引起咯血。癌组织内小血管较多，患者又常有刺激性咳嗽，易引起癌组织损伤而致出血。其特点是小量咯血多见，而大量咯血少见。间断的或持续的小量咯血，对提示此病的诊断有重要意义。痰中可混有小颗粒状灰白色崩溃组织，其中较易找到癌细胞。胸部 X 线平片与 CT 可发现病灶，后者诊断帮助尤大。

7. 良性支气管瘤　全身情况良好的中年患者有反复的小量咯血或痰中带血，或类似哮喘发作，或屡次发作的呼吸道阻塞及感染症状，应考虑此病的可能。良性支气管瘤少见，发病多在 30～40 岁之间。由于肿瘤生长缓慢，临床症状可延续多年。早期可无症状，或仅有气喘、干咳，有的甚至被误诊为支气管哮喘。肿瘤逐渐增大而堵塞支气管时，可发生相应肺叶的肺不张，并在肿瘤的远侧发生感染与支气管扩张。X 线体层照片及支气管造影，可了解较大的支气管内肿瘤的范围及部位，气道阻塞情况及继发性支气管扩张，对诊断有重要帮助。由于良性瘤多发生于较大的支气管内，支气管镜检查的检出率可达 80%～90%。

良性支气管瘤有腺瘤、平滑肌瘤、乳头状瘤等，此外更罕见的有纤维瘤、软骨瘤、脂肪瘤等。其中腺瘤比较多见，典型 X 线征为肺门附近有圆形或类圆形阴影，密度均匀一致，边缘锐利，CT 扫描也易于发现。由于多数腺瘤位于主支气管或肺叶支气管内，纤维支气管镜活检能作出病理学诊断，痰细胞学检查帮助不大。

（二）肺部疾病

咯血患者而 X 线胸片或 CT 有阳性病征，则出血大致由于肺部疾病。

1. 肺结核　咯血是肺结核患者常见的症状，且常为提示此病诊断的线索。咯血量可多可少，多者一次可达 500ml 以上，少则仅为痰中带血。血色鲜红。咯血与结核病变的类型有一定关系，多见于浸润型肺结核、慢性纤维空洞型肺结核、结核性肺炎，而少见于原发性综合征和急性血行播散性肺结

核。咯血程度并不一定与病灶大小成比例，小的病灶可有较多的咯血，而病灶广泛的反可无咯血。出血量常和血管损害程度有关。血管壁渗透性增高所致的咯血，出血量少但持续时间较长，而小血管的破裂则多引起小量出血，这多由于慢性活动性肺结核所致。大咯血多为肺动脉分支破损所致，其中以空洞内形成的动脉瘤破裂所致的大咯血为多，此类出血来势甚急，每由于洞壁纤维化，不易收缩止血，或血凝块虽能填塞空洞压迫血管暂时止血，但又可因血块溶解而再次出血。

肺结核患者以青壮年占大多数，不少患者以咯血为初发症状而就诊。咯血之后常有发热，是由于病灶播散及病灶发展所致。患者常同时出现乏力、食欲不振、体重减轻、午后潮热、盗汗、脉快和心悸等全身中毒症状。

肺结核的诊断主要依靠症状、体征、X线和痰结核菌检查。如在青壮年人一侧肺尖部经常听到响性小湿性罗音，又有上述全身性中毒症状，则支持活动性肺结核的诊断。X线胸部检查通常能确定病灶的存在、性质及范围。因此，定期进行X线检查能及时发现早期病灶，并有助于早期治疗。

痰结核菌检查阳性可确诊为肺结核，且可肯定病灶为活动性。但痰菌阴性并不能否定肺结核的存在，对可疑病例须反复多次痰液涂片检查，如有需要，可采取浓集法、培养法和动物接种法。在咯血前后，因常有干酪性坏死物脱落，痰菌阳性率较高。

长期被误诊为肺结核咯血的肺部疾病并非过于少见，文献报告的有支气管扩张、支气管囊肿、支气管癌、肺吸虫病、肺脓肿等。

原发性肺癌被误诊为肺结核者颇为常见。在下列情况下，应考虑肺癌的可能：①年龄在40岁以上，尤其是男性患者，新近出现反复的咯血或经常痰中带血，或近肺门处有致密的异常阴影，或出现肺不张合并感染，而痰检查屡次未发现结核菌者，应首先考虑可能为肺癌。但痰中结核菌阳性也不能除外肺结核与肺癌并存。②肺癌内部发生溶解，崩溃的组织排出后，X线征象可酷似结核性空洞。癌性空洞常呈偏心性，其壁内缘凹凸不平，外缘多呈毛刺状、分叶状，常无病灶周围卫星灶，痰查结核菌屡为阴性，经抗结核治疗无效；病灶反日趋增大，这些均符合肺癌的表现。③肺癌和肺结核并存：肺癌又能促使结核病灶恶化。如陈旧性或活动性结核病灶处产生新的、致密的圆形病灶，且经积极抗结核治疗一个月后，病灶反日趋增大，或出现肺不张、肺门阴影增大，或符合癌性空洞等改变者，应考虑并发肺癌。对于原因未明的、与呼吸无关的钝性胸痛等，也应疑及肺癌的可能性。

2. 肺炎　在急性肺炎时，肺实质处于高度充血状态，小血管通透性增加并可发生破裂而致咯血。由于小血管可发生血栓性脉管炎，致血管腔闭塞，通常不易引起大量咯血。

肺炎双球菌性肺炎的患者，痰中混有血液者并不少见，有时血量可达20～30ml，病期第二、三天转变为铁锈色痰。在整个病程中呈血性痰的甚少。

肺炎杆菌性肺炎的痰液，典型者呈砖红色。流感病毒性肺炎常引起反复的小量咯血。肺炎支原体肺炎约1/4病例有血性痰，但绝不呈铁锈色。

3. 肺脓肿　肺脓肿约50%患者伴有咯血，常伴有大量脓痰或脓血样痰，是由于吸入性感染或血源性感染所引起。急性肺脓肿的早期可有大量的咯血而无脓痰，但此时有寒战、高热、白细胞增多，则提示细菌性急性感染。慢性肺脓肿的脓血痰或脓痰常较多，有臭味，每天痰量可达300～500ml，多数患者有杵状指。慢性肺脓肿常被误诊为肺结核病，前者可根据急性发病史、X线征象、痰细菌检查和诊断性治疗，一般鉴别不难。慢性肺脓肿与肺癌的区别，可根据肺脓肿过去的急性发病史、空洞的特点及痰中癌细胞检查等而鉴别之。

4. 肺真菌病　真菌性支气管炎与肺炎一般为机会感染，可引起咯血。

5. 肺梅毒　肺梅毒罕见，病程进展缓慢，患者可有咳嗽、咯血、胸痛等症状，虽然X线检查肺部可见到肺野呈浓密的大片状实质模糊阴影，但全身情况良好。诊断须依据梅毒感染史、梅毒血清反应阳性与驱梅治疗的疗效。肺梅毒须与其他肺部疾病，特别是肺结核相鉴别。

6. 肺寄生虫病

（1）肺阿米巴病：阿米巴性肺脓肿为肝阿米巴病并发病之一，也可来自肠道病灶。典型的痰液呈棕褐色而带腥臭味，有助于此病的诊断。如合并出血或混合感染，可呈血性或粘液脓血性痰。

（2）肺吸虫病：本病有严格的地区性，患者都曾有在病区进食未煮熟的石蟹或蝲蛄史，主要症状是咳嗽、咯痰、咯血、胸痛。典型的痰呈铁锈色。患者虽有长期的反复咯血，但全身情况尚好，胸部体征多不明显。

血中常有嗜酸粒细胞增多。痰中发现肺吸虫卵

即能确诊，阳性率90%以上。

X线检查有比较特别的征象，病灶多位于中、下肺野及内侧带，因病变的不同时期而分别有下列的表现：①早期呈边缘模糊的浸润阴影，大小约为1～2cm；②中间期为边缘清楚、多房或单房的、实质或囊样的大小不等阴影，多房性囊样阴影是本病的X线特征；③晚期为纤维增殖性变及硬结钙化阴影。此外，还可有肺门增大、肺纹理粗乱、胸腔积液或胸膜增厚等征象。对一些疑难的、不典型的病例，流行病学调查和免疫学试验，在诊断上有重要意义。

如患者有上述的流行病学史与胸痛、咯铁锈色痰等症状，血中嗜酸粒细胞增多，痰中虽未发现肺吸虫卵，而肺吸虫抗原皮内试验阳性，并已除外血吸虫病、华支睾吸虫等感染时，则大致可作出肺吸虫病的临床诊断，并应进行特效药物（如吡喹酮）的诊断性治疗；如疗效佳良，可进一步证实为此病。肺吸虫病主要应与肺结核相鉴别。

在四川及福建发现的肺吸虫病，临床表现较特别，其症状轻，咯血较少，痰中虫卵检出率较低，有游走性皮下结节者甚多（多分布于胸壁及上腹壁），血中嗜酸粒细胞显著增多。

(3) 肺包虫病：肺包虫病是犬绦虫蚴寄生于人体肺内所引起，早期可无症状。囊肿增大合并感染时则出现咳嗽、咳痰、咯血及胸痛等症状。

7. 恶性肿瘤的肺转移　恶性肿瘤转移至肺部时，可引起咯血。较常发生肺部转移的恶性肿瘤有鼻咽癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、肝癌、结肠直肠癌、前列腺癌、睾丸畸胎瘤、精原细胞瘤、绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎及类癌等。咯血发生率最高者为绒毛膜上皮癌、睾丸畸胎瘤、精原细胞瘤、绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎及类癌等。对成年女性原因未明咯血，患者阴道曾排出水泡样胎块，或兼有流产后持续的不规则阴道出血，应考虑恶性葡萄胎或绒毛膜上皮癌的可能性，尿妊娠诊断试验有助于此病的诊断。

转移性肺恶性肿瘤常为多发性，但也可为单发性，后者较少见。多发性肺转移肿瘤的形态多为圆形、卵圆形或粟粒状，大小相仿，边缘不整，发展较快。转移性肺恶性肿瘤原发病灶的诊断有时不易，须多方寻找。

8. 肺血管疾病

(1) 肺郁血：肺郁血之引起咯血者以二尖瓣狭窄为多见，且发生于较严重的瓣口狭窄的慢性充血期，也可见于急性肺水肿，表现为痰带血丝、小量咯血或咯出粉红色泡沫样痰。二尖瓣关闭不全较少引起咯血。

(2) 肺梗塞：肺梗塞多继发于右心房内或体循环静脉血栓形成，偶尔也见于肺动脉炎、亚急性感染性心内膜炎等病例中。主要症状为咳嗽、咯血，多数有胸痛、发热。心瓣膜病（特别是合并心房纤颤）患者发生咯血与未能解释的短期发热时，须考虑肺梗塞的可能性。X线检查与肺核素扫描对诊断帮助最大。

(3) 肺动脉高压症：有些先天性心血管病如原发性肺动脉高压症、房间隔缺损、艾森曼格综合征、室间隔缺损等，均可伴有显著的肺动脉高压，由此可引起咯血。

(4) 肺动静脉瘘：肺动静脉瘘可有咳嗽、咯血，以间歇性小量咯血为主，靠近胸壁者可听到血管杂音。X线检查可发现一个边缘整齐、密度均匀的圆形阴影。

(5) 单侧肺动脉发育不全：本病少见，患者大多有不同程度的咳嗽、咳痰、痰中带血、胸痛、气促等表现，体检患侧胸廓扩张稍受限、语颤及呼吸音减弱、多可听到罗音，可被误诊为肺气肿、气胸、支气管扩张等。诊断主要依靠X线检查。

9. 肺囊肿　肺囊肿可区分为先天性与后天性两类，后者由肺部感染性疾病或寄生虫所引起。先天性肺囊肿患者往往因突然小量咯血或痰中带血而就诊，经X线检查而确定诊断。

国内报告一组成年人患者82例中，52例(63.4%)有咯血，多数在200ml以下，该作者认为如有下列情况应考虑本病：①肺部阴影长期存在；②阴影在同一部位反复出现；③无播散灶；④阴影新旧程度一致；⑤肺门纵隔淋巴结不大。患者虽反复咯血而无结核中毒症状。支气管造影或CT对本病诊断有决定性意义。

10. 尘肺　矽肺、矽酸盐肺和其他尘肺，可有顽固性咳嗽，咯泡沫状痰、血痰或咯血。其诊断主要依据为职业病史及肺部X线征。

11. 肺出血-肾炎综合征　本病又称Goodpasture综合征，临床经过可分为两个阶段：①肺病阶段，表现为间歇的咯血，合并呼吸困难与胸痛，X线胸片上显示短暂性弥漫性细小的或大片的阴影，但X线检查也可呈阴性。除肺、肾两脏器之外，其他脏器很少受累。高血压少见。②肾病阶段：肾脏病变表现为肾小球性肾炎，起病隐袭，当肺部病变显著时，尿检查发现蛋白尿、镜下血尿与管型尿。本病病因未明，有人将其归入结缔组织病，国

内有少数病例报告。此病主要侵犯原来健康的青年男性，病程数月至一年，预后不良。肾脏病变为进行性，尿毒症症状迅速出现，并掩盖肺部症状，肾活检免疫荧光检查发现抗肾小球基底膜抗体则诊断确定。死亡通常由于尿毒症，但也有些由于肺部病变。

（三）咯血伴其它部位的出血

咯血患者伴有全身其它部位的出血，应考虑全身性疾病或其它原因。

1．急性传染病

（1）肺出血型钩端螺旋体病：此型钩端螺旋体病是严重的类型，如不注意常易误诊。钩端螺旋体病可引起致命的大咯血，其特点是发生突然、发展迅猛，临终时患者从口鼻喷出大量血液，立即窒息而死。

（2）流行性出血热：本病病原为病毒，损害全身小动脉和毛细血管，其主要临床表现为发热、皮肤与粘膜广泛出血、鼻衄、咯血、呕血、便血、血尿、血压下降、肝肾功能损害等。

2．血液病　某些血液病如血小板减少性紫癜、白血病等可引起咯血，患者尚有呼吸道以外的出血现象。

3．结缔组织病　系统性红斑狼疮患者可有小量咯血。结节性多动脉炎偶尔发生大咯血。咯血患者有多个系统损害，兼有X线肺部阴影，抗生素治疗反应不良，应考虑结缔组织病并发肺部损害的可能性。白塞综合征时在肺部可引起脉管炎而反复咯血，也有因肺脉管炎而引起多发性肺梗塞者。此病并发肺部脉管炎引起咯血时的X线表现，可类似肺炎支原体肺炎、肺部转移癌或大片密度较高的圆形阴影。由结缔组织病引起的咯血，须除外所有支气管肺部疾病方能确定之。

4．"替代性月经"　成年女性发生与月经期相应的周期性咯血，须考虑为"替代性月经"。国内文献报告一例每次咯血都在月经周期前二、三天开始，待月经过后即能自行停止。此种异常现象少见，原因未明，有人认为体内雌激素的周期性浓度增高，引起肺毛细胞管充血、出血所致。有些患者在咯血周期前一周，应用黄体酮治疗可预防出血。此外，气管或支气管子宫内膜异位也可引起此现象，但罕见。对此种与月经有明显关系的周期性咯血，须经细致检查与长期观察，而不能发现咯血的其他原因时，方可下"替代性月经"的诊断。

（季溢煊　邝贺龄）

参考文献

1．刘瑶华．咯血病因分析，附917例纤支镜检查结果．中华结核和呼吸系疾病杂志．1986，9:95
2．尹本义．390例胸片无明显异常的咯血患者纤支镜分析．中华结核和呼吸系疾病杂志，1990，13:44
3．侯东明．Kartagener综合征四例．天津医药，1991，19:378
4．黄祥龙等．CT导向穿刺活检的临床应用．上海医学，1992，75:51

第三节　呼吸困难

一、呼吸困难的类型

呼吸困难指病人自觉有呼吸气量不足或呼吸费力的感觉，客观表现为呼吸频率、深度和节律变化，呼吸肌和辅助呼吸肌均参与呼吸运动，呼吸费力，严重者可呈端坐呼吸或点头样呼吸。引起呼吸困难的疾病种类繁多，根据病因及发病机理，临床上将呼吸困难归纳为如下五种基本类型：

（一）肺源性呼吸困难

由于呼吸道、胸膜或呼吸肌病变，引起肺功能严重损害及肺的血液循环障碍而产生的呼吸困难。按其临床表现的特点可分为以下三种类型：

1．吸气性呼吸困难　为上呼吸道机械性梗阻所致，见于喉白喉、喉癌、喉水肿、喉异物、急性咽后壁脓肿等引起的喉部狭窄。高度喉狭窄者，常伴有喘鸣及吸气时的"三凹征"。

2．呼气性呼吸困难　见于肺组织弹性减弱及小支气管狭窄时，如急性细支气管炎、支气管哮喘及慢性阻塞性肺气肿患者。主要表现为呼气缓慢、延长，可伴有哨笛音。

3．混合性呼吸困难　见于肺呼吸面积减少或因胸部疼痛而限制呼吸时。表现为吸气及呼气均困难，如广泛性肺实质性病变（大叶性肺炎、支气管肺炎、大面积肺不张）及大量胸腔积液、自发性气胸等。

（二）心源性呼吸困难

心源性呼吸困难系循环系统疾病引起，主要由于左心或左右心功能不全时，肺淤血所致，尤其是左心功能不全时呼吸困难更重。

（三）中毒性呼吸困难

见于酸中毒、毒血症及药物所致的呼吸困难。酸中毒可使呼吸中枢受到强烈刺激，呼吸深而慢，

出现 Kussmaul 大呼吸；发热时，代谢亢进、血液温度增高及血中毒素作用，可刺激呼吸中枢，使呼吸增快；吗啡、巴比妥等中毒时，呼吸中枢受抑制，呼吸迟缓，可呈潮式呼吸。

（四）神经精神性呼吸困难

由于脑部病变（如脑溢血、颅内压增高）及癔病或神经官能症等异常而出现呼吸频率和节律方面的改变。

（五）血原性呼吸困难

因某些血液系统疾病，如重度贫血、变性血红蛋白血症、大出血或休克等出现的呼吸困难。

一般情况下，在考虑呼吸困难的病因时，须注意其伴发的症状，伴高热者应注意感染性疾病，如肺炎、肺结核、肺脓肿及胸膜炎等。伴胸痛者应注意累及胸膜的肺部疾病，如自发性气胸、大叶性肺炎、肺梗塞、支气管肺癌及胸膜炎等。发作性呼吸困难伴窒息感，见于支气管哮喘、产妇的肺羊水栓塞症、大手术后的大片肺不张等。

二、呼吸困难的诊断

（一）病史

要注意心、肺及肾脏病史，支气管哮喘发作史，内因与外因性中毒、粉尘或异物吸入史，过敏史等。

（二）体检

呼吸障碍类型，咽、喉部表现，气管移位，胸部体征，肝脾有无肿大，腹水及下肢水肿等。

（三）化验检查

血白细胞数及分类，嗜酸粒细胞计数，血非蛋白氮、血糖、动脉血气分析及酸碱度测定，痰涂片、培养及病理找癌细胞等检查。

（四）器械检查

X 线胸部照片、心电图、超声心动图、纤维支气管镜、胸部 CT 或核磁共振等。

（五）肺功能检查

肺通气功能障碍分限制性和阻塞性两类：

1．限制性通气功能障碍　因肺扩张受限引起的通气障碍，常见原因为肺间质疾患，如间质性肺炎、肺纤维化；肺占位性病变如肺肿瘤、肺囊肿；胸膜疾患如自发性气胸、胸腔积液、严重胸膜增厚粘连；胸壁疾患如脊椎炎、严重脊柱畸形、神经肌肉疾患；腹腔外科疾患如腹膜炎、腹水等。

2．阻塞性通气功能障碍　因气道阻塞引起，常见原因为上呼吸道疾患，如咽、喉部肿瘤、水肿和感染、异物；气管及气管周围疾患，如气管肿瘤、异物和狭窄，细支气管炎、支气管哮喘及肺气肿等。

三、引起呼吸困难的疾病

（一）肺原性呼吸困难

肺原性呼吸困难系呼吸器官（包括上呼吸道、支气管、肺、胸膜）病变、纵隔及胸廓病变和呼吸肌运动功能障碍等所致。

1．上呼吸道疾病　上呼吸道病变引起的呼吸困难，特点是吸气性呼吸困难，吸气时间延长，吸气带喘鸣，吸气时呼吸肌运动加强，并可出现“三凹征”，即锁骨上窝、胸骨上窝与肋间的凹陷现象，病人常伴有声嘶或失音，呼吸深大而不速等。

（1）急性喉炎：常为急性上呼吸道感染的一部分，开始多觉喉干热感、刺痒或轻度疼痛，继而声嘶，发音费力，喉部异物感。检查可见喉粘膜及声带充血、肿胀，声门区肿胀明显者，可引起吸气性呼吸困难，甚至出现喉梗阻症状。喉镜检查有助确诊。

（2）急性会厌炎：多见于幼儿，成人亦可发病，最初表现为咽喉不适和疼痛，病情发展迅速，可出现毒血症症状，发热、气促、吸气性呼吸困难，吸气时出现典型的犬吠样喉鸣，甚至出现上呼吸道梗阻症状。咽部检查可见会厌发红肿大。间接喉镜检查更为清晰。咽拭子培养或血培养可获致病菌。

（3）咽后壁脓肿：急骤起病，多见于小儿，年龄愈小或脓肿愈近喉部，呼吸困难愈明显，常伴有咽痛、喘鸣、吞咽困难及全身感染症状。咽部检查可见咽后壁粘膜充血、肿胀，轻触肿胀部位有波动感，颈部侧位 X 线片显示咽后壁软组织隆起，于肿胀部位穿刺抽得脓液便可确诊。结核性脓肿呈慢性经过，并常有颈椎结核 X 线征。

（4）喉部异物：多见于幼儿或昏迷病人，异物卡住喉腔可引起重度呼吸困难以致窒息。依靠病史、X 线及喉镜检查可以明确诊断。

（5）喉水肿：喉水肿原因分为感染性和非感染性两类。感染性者如急性喉炎、急性会厌炎、咽后壁脓肿等；非感染性者如血管神经性水肿、药物过敏、有毒气体刺激等。喉水肿起病急骤，轻者仅觉喉内异物感、吞咽梗阻感、干咳、声嘶，重者可迅速出现吸气性呼吸困难，甚至窒息，如不能及时处理，可迅速致命。血管神经性水肿多有反复发作或药物过敏史，其它部位的皮肤、粘膜也可有过敏征象出现。

(6) 喉白喉：常伴咽白喉，多见于小儿，起病较缓慢，因咽、喉部的假膜及粘膜水肿，可引起气道狭窄，出现吸气性呼吸困难，伴有声嘶、喘鸣、哮吼样咳嗽，及全身中毒症状，喉镜检查取假膜涂片或培养发现白喉杆菌则可确诊。

(7) 喉癌：多见于中年以上男性，起病缓慢，初起有喉部异物感、喉痛、声嘶，后期出现喘鸣性呼吸困难。常有咳嗽，痰中带血。晚期癌肿转移可引起颈淋巴结肿大。凡年逾 40 岁的男性，超过 6 周的声嘶、失音者，须警惕喉癌可能，应作喉镜检查并取组织作活检以确定诊断。

2. 支气管疾病

(1) 急性细支气管炎：又称急性痉挛性支气管炎，多见于小儿，成人则见于慢性支气管炎合并肺气肿者。临床表现有低热、咳嗽、咯痰、伴喘鸣，因细支气管痉挛、阻塞，引起呼气性呼吸困难，严重者可威胁生命。

本病需与支气管哮喘鉴别，要点是：①本症喘息发作与缓解均较缓慢，不像支气管哮喘的突然发作和迅速缓解；②常伴呼吸道感染症状，除干罗音外，也常闻湿性罗音；③痰液呈脓性，镜检有大量中性粒细胞（支气管哮喘则有大量嗜酸粒细胞），血象也可有中性粒细胞增多；④支气管扩张剂的疗效不及支气管哮喘良好。

(2) 支气管哮喘：支气管哮喘是在支气管高反应性状态下由于变应原或其他原因引起的广泛支气管痉挛狭窄的变应性炎症性疾病，多见于秋冬季节或气温突变时，部分病人可常年反复发作。临床特点：发作前可有眼、鼻发痒，连续喷嚏，或胸闷、干咳、胸部紧迫感，发作时呈呼气性呼吸困难，伴双肺广泛哮鸣音，严重者发绀，大汗淋漓，发作可持续数分钟，几小时或甚至数日，发作终止前常有咳嗽，咳出粘痰，甚至咳出粘液栓，喘鸣与呼吸困难随即缓解。

本症诊断主要根据：①反复发作的带哮鸣音的呼气性呼吸困难，大部分病人有较明显的季节性，血中嗜酸粒细胞增加；②应用支气管扩张剂，如氨茶碱静注、或喘乐宁（ventolin）雾化吸入可使症状缓解；③发作间歇期常无症状，活动自如，但支气管激发试验呈阳性。

支气管哮喘应与心源性哮喘鉴别：心源性哮喘一般多在 40 岁以后起病，有心脏病史（如高血压、冠状动脉硬化性心脏病或瓣膜性心脏病等）及相应的心脏病临床体征，心电图异常；常在夜间熟睡后突然发生带哮鸣音的呼吸困难，可咯出粉红色泡沫样痰，双肺底闻较多湿性罗音；X 线检查显示心脏扩大、肺淤血与肺水肿；给予洋地黄、氨茶碱、利尿剂、吗啡等治疗有效。

(3) 职业性哮喘：与职业接触有关的哮喘发作统称为职业性哮喘。职业性哮喘的病因机制可归纳为以下几类：

1) 变应性　是由职业变应原引起的以 IgE 或 IgG 介导的速发型变态反应，如动、植物粉尘，含高分子量蛋白质所致的过敏；某些低分子化学物可作为半抗原与蛋白结合后使人致敏。

2) 药理性　职业性致喘物直接使支气管、肺组织释放组织胺等介质，或阻断 β 肾上腺受体，使 cAMP 水平下降，或抑制胆碱酯酶引起气道乙酰胆碱储积，造成支气管平滑肌痉挛，如棉尘、甲苯二异氰酸酯及有机磷农药等诱发的哮喘。

3) 刺激性　职业性刺激性气体直接损伤气道柱状上皮细胞，引起支气管炎症，炎症介质、神经末梢 P 物质等感觉神经多肽释放，使迷走神经支气管反射反应敏感化而导致气道高反应性引起哮喘，如氯、氨、NO_2、SO_2 中毒后的哮喘。

职业性哮喘的诊断依据是：①职业史及病史：确立患者接触职业变应原；就业前无哮喘，在从事某种作业一定时期（一般数月乃至数年）后出现哮喘；每次哮喘发作与工作接触有关，脱离作业可不发作。②抗原特异性实验指标异常：变应原皮肤试验阳性；可疑职业变应原激发试验阳性；及抗原特异性 IgE 及特异性 IgG 测定等。

(4) 支气管阻塞　慢性支气管阻塞者常无临床症状，急性或大支气管阻塞可引起呼吸困难，并可伴有心动过速、发绀，甚至休克。支气管阻塞的原因可由于异物、粘液、血块、肿瘤或结核所致，也可为肿大的结核性淋巴结、主动脉瘤、或其它肿瘤压迫支气管引起。X 线检查显示，完全性支气管阻塞为肺不张，部分阻塞则产生局限性肺气肿。对怀疑支气管阻塞患者，如无禁忌证应行纤支镜检查，除可窥见支气管腔内情况外，对怀疑肿瘤病人尚可在病灶部位取活体组织作病理检查，以助确诊。

3. 肺部疾病

(1) 肺炎：

1) 肺炎球菌肺炎：本病冬春季节发病较多，发病诱因常是受凉、饥饿、疲劳、醉酒等，急性起病，临床表现为突发的寒战、高热、胸痛、咳嗽和血痰，呼吸浅速，甚至呼吸困难，呼吸困难早期是由高热、毒血症及肺内感受器的反射所致，当大叶实变形成后，则由于肺功能损害、肺顺应性降低，

及合并胸膜炎引起。根据病史、肺实变体征、白细胞增多的血象改变及X线征象不难诊断。

2）肺炎杆菌肺炎：多见于营养不良或有消耗性疾病的患者，中毒症状严重，甚至休克，呼吸困难十分明显，但局部体征常不明显，与症状不相称。胸部X线检查显示肺实变阴影内有不规则透明坏死区，痰培养有肺炎杆菌即可确诊。

3）葡萄球菌肺炎：特别是金黄色葡萄球菌肺炎多发生于婴幼儿和年老体弱、大手术后或有慢性病患者，为化脓性肺部感染，可形成肺脓肿、脓胸、脓气胸等，病情凶险，呼吸困难及紫绀显著，胸部X线检查，病变常分布于一叶或多叶。痰、血、脓液可分离出致病菌。

4）链球菌性肺炎：常侵犯老幼体弱者，尤其易并发于流感、麻疹、百日咳之后，起病急骤，有寒战、高热、咳嗽，咳脓痰或血性痰，痰液可分离出致病菌。病情多重笃，呼吸困难亦较明显，病死率高。X线胸片所见多表现为支气管肺炎。

（2）肺结核：是常见、多发的慢性传染病，常见症状有咳嗽、咳痰、午后潮热、咯血、胸痛、疲乏无力、盗汗等。我国将肺结核分为以下五型：①原发型肺结核；②血行播散型肺结核；③浸润型肺结核；④慢性纤维空洞型肺结核；⑤结核性胸膜炎。广泛的肺结核病变如慢性纤维性空洞性结核，大块干酪性肺炎，大量结核性胸腔积液及部分急性粟粒性肺结核病人可有呼吸困难。根据病史、体检、X线检查及痰结核菌检查可明确诊断。

（3）肺癌：肺癌的发病率与死亡率有逐年上升趋势，50～64岁为高发年龄，男性多发。肺癌早期可以无症状。咳嗽常为首发症状，多为刺激性干咳，或有少量粘液痰；可反复小量咯血或痰中带血；胸痛早期不固定，常为弥散持续性钝痛，当肿瘤侵及肋骨时，疼痛强烈而固定；发热多为轻至中度，继发感染时发热更明显，并有感染症状。少数肺癌患者早期便可出现肺外症状或体症，如肺性骨关节病、异位内分泌综合征及神经肌肉障碍等，肿瘤切除后则症状可消失，切勿误为晚期征象，以致耽误治疗。肺癌发生呼吸困难时已属晚期，系由：①肿瘤阻塞支气管引起大块肺不张及阻塞性肺炎；②肿瘤位于支气管隆突附近，导致支气管腔狭窄；③胸膜转移产生大量积液；④纵隔淋巴结转移而引起上腔静脉阻塞综合征。细支气管癌或肺泡细胞癌位于肺外周，发展缓慢，当其广泛侵犯肺部时常有呼吸困难、紫绀、顽固性咳嗽与大量粘液胶冻样痰。X线胸片、断层照片、CT检查有助于了解肺部肿块情况，纤支镜检查可窥见支气管腔内情况，并可取活组织作病理检查，多次取痰找癌细胞可提高检出率。

（4）肺栓塞、肺梗塞：肺栓塞是指静脉系统、右心腔或肺血管系统内栓子脱落流入肺动脉，阻塞肺动脉或其分支。由于栓子的大小，栓塞的部位，栓子数目不同，引起呼吸、循环障碍的程度也不同。若肺栓塞阻断了血流，引起栓塞远端肺组织的出血性坏死，称为肺梗塞。

栓子主要来源于下肢深静脉、盆腔静腔、上肢静脉和右心房等处脱落的栓子。也有非血栓性的栓子，如肿瘤组织、脂肪、空气、羊水和造影剂等。本病常见于老年人、长期卧床者、手术后病人及患有持久的心房纤颤等患者。

临床表现为突然发生胸痛，呼吸困难与发绀，严重病例可出现休克。数小时至十数小时后，缺血的肺组织可发生坏死而形成肺梗塞。此外还有发热、咳嗽、咯血痰，或脓性痰。病变范围大者局部叩诊呈浊音，2～3天后还可闻中、小湿罗音或胸膜摩擦音。

血象白细胞增多，血沉增快，血清胆红素轻度升高，乳酸脱氢酶在发病48小时内增高，4～6天后可恢复正常。胸部X线检查，肺部阴影一般在起病2～3天后才出现，典型者为底面向胸膜面，顶点向肺门，呈三角形。肺实质内呈片状阴影，形态有斑片状或类圆形，密度不均，多发生在两下肺野，此外，还可见肺不张、横膈抬高及胸腔积液，右心和肺动脉干阴影增大，肺动脉外周血管变细等。心电图检查呈急性右心负荷增加，电轴右偏，ⅡⅢ导联出现肺性P波，顺钟向转位，典型心电图呈S_{I}-Q_{III}图形，$ST_{II\,III}$降低、$T_{I\,II}$直立、ST_{III}升高、T_{III}倒置，与膈面心肌梗塞的图形相似。肺动脉造影是肺栓塞最特异的检查方法，可以了解阻塞部位及阻塞程度，对确诊有重要意义。如患者无显著肺部病变，应首先作肺通气/灌注扫描检查，如此项检查正常，可除外肺栓塞。如动脉血氧分压（PaO_2）＞12kPa，则肺栓塞的可能很小。

肺栓塞需与急性心肌梗塞和大叶性肺炎相鉴别。急性心肌梗塞疼痛多位于心前区，病人有高血压或动脉粥样硬化病史，体温增高较迟于肺梗塞，多在发病第2、3天才出现，无咯血、肺实变及肺部罗音等。大叶性肺炎先有寒战、高热，其后有胸痛、咳铁锈色痰，唇周疱疹等。

（5）矽肺及其它尘肺：是一大类职业性肺损害。矽肺是由于在生产环境中长期（一般5年以

上）吸入含有较高浓度游离二氧化矽粉尘，引起肺部弥漫性纤维化为主的疾病。早期症状多不明显，随病变进展，出现呼吸困难，晚期常因呼吸困难严重而丧失劳动力。此外尚有胸闷、胸痛、咳嗽、咳痰。偶有少量咯血、乏力、心悸、头痛、失眠等。多无体征。并发结核、肺气肿、肺部感染、气胸或肺原性心脏病时，可产生相应症状、体征。诊断主要依据职业史及X线胸片检查，后者显示肺野弥漫性小结节，多分布于肺中、下野，直径1～2mm，边缘清晰，同时伴有肺门淋巴结肿大，肺纹理增多及肺气肿等，晚期可出现融合的块影。矽肺需与急性粟粒型肺结核鉴别，后者有明显中毒症状，痰结核菌可呈阳性，肺门阴影不及矽肺明显增大，点状阴影之间并无肺气肿征象。

石棉肺　石棉是具有纤维状结构的硅酸盐，主要引起肺弥漫性间质纤维化、灶性肺气肿、泛发性细支气管炎，伴有广泛的胸膜增厚和粘连，并形成胸膜斑和胸膜钙化。石棉肺早期有呼吸困难、咳嗽、明显胸痛，并可有食欲不振、消瘦、无力。体检有明显发绀、呼吸急速。X线胸片所见肺野，尤其是中、下肺野，有广泛的绒毛状网织阴影，肺透明度降低，胸膜增厚、粘连，肋膈角闭塞等。

其它尘肺如煤肺、铁末肺等病程长而症状轻，呼吸困难发生较晚，X线胸片以网织状阴影为主，也有密度不甚高的粟粒状病灶。诊断需结合职业病史。

（6）慢性阻塞性肺气肿：阻塞性肺气肿是指肺脏充气过度，终末细支气管远端部分，包括呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡过度膨胀或破裂的一种病理状态。肺气肿分为泛小叶型肺气肿（原发肺气肿型，PP型）和小叶中心型肺气肿（原发支气管炎型，BB型）两种。引起阻塞性肺气肿的原发疾病常为慢性支气管炎、支气管哮喘、肺结核、支气管扩张症、肺纤维性变、矽肺等。早期症状较轻，主要临床表现为慢性咳嗽及气促，活动后或劳动时气促明显，随着病情加重气促明显，休息时也出现呼吸困难，常为呼气性呼吸困难，有时呈混合性呼吸困难，合并急性肺部感染时，呼吸困难加重，甚至出现呼吸衰竭及发绀。体检胸廓常呈桶形，并有不同程度的肺气肿征。胸部X线检查显示肺野透亮度增加，肺血管纹理减少，横膈低平，胸腔前后径增大，肋骨平举。肺功能检查，肺活量、第一秒最大呼气量（低于预计值60%）、最大呼气中期流速、最大通气量（低于预计值80%）均减少，残气/肺总量比率增加（>40%）。

老年性肺气肿应与阻塞性肺气肿鉴别，前者系因年老肺泡弹性减退引起肺泡气肿，一般无慢性呼吸系统疾病病史，呼吸道症状不明显，体检可见上段胸椎后突，胸廓虽呈桶形，但胸腔并不扩大，胸廓运动受限制，叩诊过清音，但程度不如阻塞性肺气肿严重。

（7）急性呼吸窘迫综合征（ARDS）：成人呼吸窘迫综合征是严重休克、感染、创伤等情况下发生的急性、进行性、缺氧性呼吸衰竭。病情进展迅速、死亡率高，可达40%～60%。发病机理与下列因素有关：①肺循环障碍，肺微循环血流灌注不足，引起肺泡及毛细血管上皮细胞损害，肺泡毛细血管膜通透性增高，导致不同程度肺水肿；②肺内小动脉微血栓形成，肺微循环血流灌注障碍进一步加重；③肺泡表面活性物质减少，引起不同程度肺不张，肺顺应性下降，通气/血流灌注比例失调，出现难以纠正的严重低氧血症。

临床表现　在休克、创伤、感染的抢救进程中，突然出现呼吸频数（呼吸频率35次/分以上），呼吸窘迫，进行性缺氧，且氧疗不能改善，又不能以原发疾病解释时，应考虑急性呼吸窘迫综合征。早期肺部可无异常体征，当病情进展时可出现肺实变征，听诊可闻支气管呼吸音和干、湿性罗音。动脉血气分析检查 $PaO_2 < 8kPa$（60mmHg），或 PaO_2 呈进行性下降趋势，虽吸入高浓度氧仍不能纠正缺氧，$PaCO_2$ 正常或降低。胸部X线检查，早期可无异常，或表现肺纹理增多，症状出现后24～48小时，可见斑片状阴影，或呈磨砂玻璃样改变，甚至呈大片密度增高阴影。

急性呼吸窘迫综合征需与心原性肺水肿鉴别：①前者起病不如后者急，虽有呼吸困难尚能平卧，可有血痰。后者起病更急，多被迫端坐呼吸，并常咳出粉红色泡沫样痰。②前者肺部可闻干性或湿性罗音，但两侧常不对称，后者多在双肺底闻湿罗音，两侧对称。③胸部X线检查，前者可显示两侧肺纹理增多或局灶性肺实变阴影。后者常在肺门两侧出现蝴蝶形阴影。④治疗反应，后者经强心、利尿治疗后症状迅速改善，胸部X线征迅速好转；前者则反应缓慢。

（8）肺间质纤维化：肺间质纤维化分继发性和特发性两大类，继发性者可为局限性或弥漫性，常继发于某些慢性肺部疾病，如肺结核、肺化脓性炎症、尘肺、放射性肺炎、硬皮病、结节病及某些抗肿瘤药物（如甲氨蝶呤、马利兰、争光霉素等）引起的肺间质纤维化等。特发性者病因未明，亦称为

Hamman-Rich综合征或隐源性致纤维性肺泡炎。因肺泡间质纤维化，肺泡间隔增厚，影响气体交换，肺组织纤维化又可引起部分小支气管阻塞，因此病人常出现进行性呼吸困难，特别是活动后更甚。可有咳嗽、咳痰、甚至咯血痰及胸痛。体检胸廓变小扁平，两中下肺可闻细小湿罗音。胸片显示弥漫性网织状阴影。肺功能测定有限制性通气功能障碍、弥散功能降低、肺顺应性下降。随着病情逐渐进展呼吸困难加重，出现紫绀、杵状指、慢性肺原性心脏病。本病确诊有赖于肺活组织检查。可采用经纤支镜肺活检或开胸肺活检。

(9) 结节病：是一种原因未明的慢性全身性非干酪性肉芽肿性疾病，以侵犯肺门、纵隔淋巴结和肺组织为主，皮肤、眼、腮腺、肝、脾也可受侵，偶见心脑受累。早期症状不明显，部分病人可有发热、盗汗、食欲不振、体重减轻、乏力等全身症状。肺门淋巴结及纵隔淋巴结肿大，病人可有呼吸不畅，胸骨后压迫感觉，咳嗽。肺内病变广泛，或发展为弥漫性肺纤维化时，则有呼吸困难、紫绀等，晚期可并发肺心病。部分病人可出现周围淋巴结肿大，肝脏、脾脏肿大，眼色素膜炎、虹膜炎，腮腺炎及唾液腺炎等。结节病的确诊还有赖于以下实验室检查：

1) 胸部X线检查：呈多样性，其特征是：

第一期　双侧肺门及纵隔淋巴结呈对称性肿大，在早期，可仅有一侧淋巴结受累，随后才发展为双侧淋巴结肿大。

第二期　除两侧肺门及纵隔淋巴结肿大外，肺野内出现浸润阴影。

第三期　肺部出现弥漫性点状或索条状阴影。

2) 结节病抗原皮内试验（Kveim试验）：阳性，于注射局部皮肤形成的结节作病理组织学检查，可显示结节病改变。

3) 血管紧张素转换酶活性测定：活动性结节病患者中，75%病例血管紧张素转换酶活性增高。

4) 结核菌素皮试：绝大多数患者呈阴性反应。

5) 活体组织检查：可取皮肤、皮下结节、肿大的浅表淋巴结，或经纤支镜钳取的支气管粘膜或肺组织作病理检查，有助确诊。

(10) 肺泡蛋白沉积症　本病是一种病因未明的少见疾病，肺泡及细支气管内充满PAS染色阳性的颗粒状类蛋白质物质。多见于男性，起病隐匿，有咳嗽、少量粘痰，活动后气促，并逐渐加重，可有低热、胸痛、反复咯血、乏力、体重减轻等症状。合并细菌感染时，症状加重，并出现呼吸困难和紫绀。肺部检查常无明显体征，或仅肺底有散在性湿性罗音，后期可能有杵状指。

胸部X线检查可见两侧中下肺部自肺门向外放射的羽毛状或边缘模糊阴影，有时放射不明显而为边缘模糊的片状阴影，也可融合成大片，酷似严重的心原性肺水肿。

肺功能检查呈限制性通气功能障碍及弥散功能降低。血气分析呈低氧血症，$AaDO_2$增大，晚期可出现高碳酸血症。

本病的临床表现及实验室检查缺乏特征性表现，诊断有赖于肺组织活检。痰和支气管肺泡灌洗液中找到PAS染色阳性物质，也可诊断。

4. 胸膜疾病

(1) 自发性气胸：自发性气胸是肺组织及脏层胸膜自发性破裂，空气进入胸腔，压迫肺脏而引起的疾病。骤然发生一侧胸痛，并感胸憋和呼吸困难，严重者呼吸困难进行性加重、发绀、大汗淋漓，甚至休克或昏迷。体检发现气管向健侧移位，患侧胸廓饱满，呼吸运动减弱，叩诊过清音或鼓音，呼吸音减弱或消失。

自发性气胸常为胸膜下肺大泡破裂引起，阻塞性肺气肿，肺结核病或结核性空洞，肺脓肿及肺癌等亦可引起。

胸部X线检查一般可明确诊断，积气部位透亮度增加，肺纹理消失，肺萎陷而向肺门收缩，在肺边缘处可见线样胸膜影。高度疑为自发性气胸，病情危急又不能作X线检查时，可试行胸穿，有气体抽出即可确诊。

根据胸腔测压情况，自发性气胸可分为单纯型、交通型及张力型三种类型，单纯型（闭合型）气胸，胸内压力一般在 $-0.098\sim-0.196$kPa（$-1\sim-2cmH_2O$），但有时可呈短暂正压，抽气后即可维持负压；交通型（开放型）气胸，胸内压力近似大气压，在“0”上下波动，抽气后不能维持负压，并很快回复到原来压力；张力型气胸，胸内压呈明显正压，或吸气时为负压，呼气时为正压，正压高于负压，抽气后不久，压力又再升高，症状改善短暂。

自发性气胸需与肺大泡鉴别，主要根据是：①后者无突发胸痛及呼吸困难，临床症状不明显或仅有缓慢进展的气促；②胸部X线检查，肺大泡的气腔位于肺实质中，气腔周围仍有肺组织，气腔内有纤维索条影走向肺门，而气胸的气体在胸腔内，肺组织被推向肺门；③肺大泡有整齐、致密而菲薄的线状泡壁，气腔呈圆形或椭圆形。

（2）胸腔积液：胸腔积液的临床表现，因积液量的多少和积液形成速度的快慢而异。积液量少或形成速度缓慢者，可无症状，或仅觉胸闷，一般无呼吸困难，急速形成的大量积液，肺组织被压缩，纵隔向健侧移位，便可出现呼吸困难，甚至端坐呼吸。胸腔积液的其他临床表现及诊断可参阅第三章第八节。

5．纵隔疾病

（1）急性纵隔炎　临床比较少见，一般由于食管或气管穿孔，食管异物（如鱼骨刺等），颈部感染经淋巴道扩散或直接蔓延所致。常在24小时内发病，寒战高热，胸骨下疼痛，吞咽困难，呼吸困难。食管或气管穿孔者，可有纵隔积气征，患侧颈部肿痛及皮下气肿征。X线检查见纵隔增宽、气肿、有液平面的包块影。

（2）慢性纤维性纵隔炎　多继发于化脓性或结核性纵隔炎，纵隔内有纤维组织增生及肉芽组织形成，病变可为广泛性或局限性。临床症状因纵隔组织受累情况不同而异。气管、支气管受压，可出现气促或呼吸困难；食管受压则有吞咽困难；上腔静脉受压有上腔静脉阻塞综合征；喉返神经受压，则出现声音嘶哑等。X线检查大多数病例纵隔阴影增宽，或/和出现块影，以右侧多见，某些病例尚可见钙化灶。确诊有赖于纵隔镜或开胸探查及组织活检。

（3）纵隔气肿　纵隔胸膜内结缔组织间隙含有气体称为纵隔气肿。可为自发性或创伤性，食管或气管支气管破裂也可引起，一般多继发于自发性气胸。临床表现为胸骨后疼痛、呼吸困难、紫绀、心动过速、颈部及前胸有皮下捻发感，心浊音界缩小或消失，心前区或胸骨中下区可听到与心搏一致的"嘎骨音"称Hamman征。合并感染时可出现寒战高热、甚至休克。

胸部X线片对诊断有决定性意义，后前位胸片见纵隔胸膜向两侧移位，沿心包外缘可见平行气带，侧位胸片在胸骨后间隙有气体透亮区，多数情况下同时有气胸存在。

（4）纵隔肿瘤　纵隔肿瘤种类较多，各有其好发部位，上纵隔以胸内甲状腺肿大，胸腺瘤常见；前纵隔多为畸胎样肿瘤，包括表皮样囊肿、皮样囊肿及畸胎瘤；中纵隔常为淋巴瘤；后纵隔则主要为神经原性肿瘤。国内报道以神经源性肿瘤为最多，次为畸胎样瘤与囊肿，而胸腺瘤、支气管囊肿、胸骨后甲状腺肿等则较少见。当肿瘤发展到一定程度都可引起压迫症状，出现呼吸困难，并可有胸痛，咳嗽及上腔静脉阻塞综合征。胸部X线检查或CT扫描检查对诊断有重要意义。

6．胸廓及呼吸肌运动功能障碍

严重的胸廓畸形；某些神经肌肉疾病（引起呼吸肌功能障碍），如脊髓灰质炎，脊髓创伤、脑膜脑炎、多发性神经根神经炎、重症肌无力；或因肺门部肿瘤或纵隔肿瘤压迫膈神经致膈神经麻痹；或因大量腹水、人工气腹、严重鼓肠、巨大腹腔肿瘤及妊娠后期致膈肌高位等。都可使呼吸面积减少，引起呼吸困难。

（二）心源性呼吸困难

呼吸困难是心功能不全的重要症状之一。其产生的原因是：①肺郁血或肺水肿致肺通气功能障碍；②心排血量减少，肺血流灌注障碍，引起通气/血流比例失调，换气功能障碍；③肺循环压力增高，反射性兴奋呼吸中枢。心源性呼吸困难的临床特点是：①病人有重症心脏病；②呈混合性呼吸困难，卧位明显，坐位或立位可减轻；③双肺底可闻中、小水泡音；④X线检查心影异常，肺门及其附近充血，或有肺水肿征；⑤静脉压正常或升高，臂-舌循环时间延长。

1．充血性心力衰竭　呼吸困难是最早出现的主要症状。急性左心衰竭表现为阵发性呼吸困难（心原性哮喘），多在睡眠中发生，可因劳动、分娩、精神因素等诱发。临床有肺水肿体征。慢性左心衰竭常因高血压心脏病、二尖瓣狭窄、主动脉瓣关闭不全、冠心病等引起，表现为呼吸困难、端坐呼吸、紫绀、咳嗽、咳血痰、乏力等。体检有左心扩大，相应瓣膜器质性杂音，肺动脉瓣区第二音亢进，奔马律及双肺底湿性罗音等。

急性右心衰竭见于肺栓塞所致急性肺原性心脏病，也可发生于急性风湿性心肌炎、中毒性心肌炎、重症贫血或脚气病等。主要表现为突然发生的呼吸困难、紫绀、心动过速、静脉压升高、肝颈静脉回流征等。慢性右心衰竭见于慢性肺原性心脏病，某些先天性心脏病或由左心衰竭发展而来。临床表现有呼吸困难及慢性体循环郁血，如颈静脉怒张、肝大、肝颈反流征阳性及下肢水肿等。严重者可有二氧化碳潴留及神经精神症状。

2．心包积液　不论任何原因引起的急性或慢性心包炎，产生大量积液时，可压迫支气管或肺而引起呼吸困难。由于心脏排血量减少，不能满足身体代谢需要，故活动时呼吸困难更为明显。根据体征、X线检查、心电图及超声心动图检查一般可以诊断。大量心包积液的原因以结核和恶性肿瘤最常

见。诊断性心包穿刺可进一步明确病因。

（三）中毒性呼吸困难

1．化学毒物中毒　一氧化碳中毒时，吸入的CO与血红蛋白结合，形成碳氧血红蛋白，失去携氧能力导致缺氧而产生呼吸困难。亚硝酸盐和苯胺中毒可使血红蛋白变为高铁血红蛋白，失去携氧能力而致呼吸困难。氰化物中毒对细胞色素氧化酶发生抑制作用，阻碍细胞呼吸而导致组织缺氧，发生呼吸困难。根据毒物接触史及临床表现一般诊断不难。

2．药物中毒　吗啡、巴比妥等具有中枢抑制作用的药物中毒时，可抑制呼吸中枢，使呼吸变慢变浅，并出现缺氧与呼吸困难。

3．毒血症　急性感染时，由于血液中毒性代谢产物及高温血液刺激呼吸中枢，可引起呼吸增快、呼吸困难。

4．酸中毒　任何原因引起的代谢性酸中毒，均可致血中碳酸氢盐减少，H_2CO_3 相对增多，pH降低，刺激外周化学感受器及呼吸中枢，增加通气量，以促进 CO_2 排出，呈现深而大的呼吸困难，常见于糖尿病酮症酸中毒或尿毒症酸中毒病人。临床诊断除根据相应的病史、体征外，糖尿病酮症酸中毒者呼吸有酮味，血糖增高、尿糖及尿酮体阳性；尿毒症者呼吸有尿臭味，血尿素氮及血肌酐增高。

（四）血原性呼吸困难

重症贫血者因血红细胞减少、血氧不足而致呼吸困难，尤以劳动后为甚。大出血或休克时也因缺血及血压下降刺激呼吸中枢而引起呼吸困难。诊断时应注意病史及排除其他病因。

（五）神经精神性呼吸困难

1．重症脑部疾病　脑炎、脑血管意外、脑肿瘤、颅脑外伤、脑水肿等直接累及呼吸中枢，可引起呼吸困难，出现异常的呼吸节律。当间脑及中脑上部的脑组织发生病变时，呼吸中枢失去调控而出现潮式呼吸；中脑下部及脑桥上部受累时，出现中枢性呼吸，呼吸深快而均匀，常伴有鼾音及吸气凹陷；脑桥下部与延髓上部损害，出现间歇性呼吸（Biot 呼吸）；病变累及延脑时，可出现延髓型呼吸，呼吸的幅度与节律均不规则并有呼吸暂停，呼吸频率少于12次/分，是中枢性呼吸衰竭的晚期表现；叹气样呼吸或抽泣样呼吸常为呼吸停止的先兆。所以，呼吸节律的变化可作为诊断脑部不同部位病变的参考。

2．癔病　多见于青年女性，病人常突然发生呼吸困难，特点是呼吸快速而浅表，因过度通气可引起呼吸性碱中毒，出现手足搐搦症。诊断依靠感情冲动的病史，并除外器质性疾病。

（容中生　邝贺龄）

参考文献

1．郝国志．引起急性呼吸困难疾病的诊断．吉林医学，1990，(3):130
2．史志澄．职业性肺病．中华结核和呼吸系疾病杂志，1986，9:54
3．宋佩陶．急性霉蔗尘肺12例临床分析．中华内科杂志，1987，26:356
4．侯杰．蘑菇肺43例临床症状和X线分析．中华结核和呼吸系疾病杂志，1985，8:44
5．彭继繁等．嗜酸细胞增多性哮喘症455例临床分析．中华内科杂志，1962，10:478
6．侯杰等．弥漫性肺间质纤维化．中华结核和呼吸疾病杂志，1981，4(2):77
7．姚应翔．西藏地区高原肺水肿627例临床资料分析．中华内科杂志，1981，20:485
8．蔡柏蔷．100例肺栓塞症临床分析．中华内科杂志，1984，23:115
9．朴镇恩．休克肺（专题综述）．心脏血管疾病，1976，4(1):60
10．赵鸣武．成人型呼吸窘迫综合征诊断标准．中华内科杂志，1989，28:608
11．阮旭中．重症肌无力危象30例临床分析．中国神经精神疾病杂志，1985，11:178
12．张桂兰等．结核性和癌性胸水鉴别诊断的探讨．北京医学，1993，(2):84
13．王静懿等．胸膜活检在胸腔积液鉴别诊断中的价值．吉林医学，1992，(2):85
14．容中生等．针刺胸膜活检190例临床与病理分析．广东医学，1991，(2):14

第四节　心脏杂音

一、心脏杂音的原理

血流在心腔和血管内形成湍流产生声音，当超过听觉的阈值，便形成杂音（murmur）。产生杂音有四种情况：①血流速度增快：如甲亢（半月瓣高流量）、房间隔缺损（三尖瓣和肺动脉瓣高流量）等。②血流有异常通道，两侧有压力阶差：如室间隔缺损、动脉导管未闭等。③血流通过狭窄的瓣膜或血管。④瓣膜损坏、瓣环扩张、血液返流，均可产生杂音。其中瓣膜异常是产生杂音的最常见原因。

二、诊断注意事项

（一）杂音的听诊

绝大多数杂音是通过听诊发现的。少数响亮的杂音由患者卧位时听到或摸到。心脏听诊是诊断心血管病的重要检查内容。内科医师，特别是心内科医师必须熟练掌握。心脏听诊可提供许多有意义的资料供心血管病的诊断和鉴别诊断时参考。

在进行听诊之前必须详细询问病史，并作必要的体检，如测量脉搏、血压，检查有无紫绀、杵状指（趾）、颈静脉有无怒张、心前区有无隆起、心尖搏动如何、有无右室扛举性搏动、有无震颤、肺底有无罗音、肝有无肿大、有无水肿等等。听诊环境要安静。患者平卧，放松。听诊器要符合规格，有两个胸件：钟型胸件主要用来听诊低调心音如第三（S_3）、四（S_4）心音和心尖部舒张中期杂音，使用时要轻放。隔膜型胸件主要用来听诊高调的心音和杂音，例如第一（S_1）、二（S_2）心音、喷射音、喀喇音、收缩期杂音、舒张早期杂音等等。使用胸件时要紧压在胸壁上。在卧位听诊后，必要时可取其它体位，例如有不易听到的主动脉瓣关闭不全杂音，可使患者取坐位前倾，或取俯卧位，双肘成直角支撑，杂音会更清楚。心尖部舒张中期杂音在骤然转左侧卧位时变响，尤其是活动后。取下蹲位可使一些不易听到的二尖瓣关闭不全和主动脉瓣关闭不全的杂音听得更清楚。有些左房粘液瘤的舒张中期杂音在坐位或左侧卧位时更响。部分二尖瓣脱垂患者卧位时无杂音，如令患者先下蹲，然后站立，可出现收缩晚期或中晚期杂音，如原有此种杂音，站立后杂音延长。

要注意呼吸对心音和杂音的影响。令患者缓慢呼吸，观察心音和杂音的变化，如 S_2 分裂的宽窄、肺动脉喷射音的强弱、S_3、S_4 和各种杂音与呼吸都有密切关系。

听诊的区域仍沿用五个区：①心尖区：亦称二尖瓣区，即心尖最大搏动点。②主动脉瓣区：在胸骨右缘第二肋间（右$_2$）。③肺动脉瓣区：在胸骨左缘第二、三肋间（左$_{2,3}$）。④第二主动脉瓣区：在胸骨左缘第三、四肋间（左$_{3,4}$）。⑤三尖瓣区：在胸骨左缘第四、五肋间（左$_{4,5}$）。但实际上，许多患者心脏增大，来自各部位的杂音未必在相应的听诊区出现。如右室极度增大，整个心前区为右室占据，三尖瓣移至心尖部，则三尖瓣的杂音可在心尖部最响；此时二尖瓣的杂音则移至腋窝、腋后线以至背部。故国内外作者多以具体部位来表示杂音的位置，如胸骨左缘第二、三肋间（左$_{2,3}$）等。确定杂音最响位置后，注意其传导方向。此外，按需要加做 Valsalva 动作、药物等观察杂音的改变，以协助诊断。

最后，必须强调心音的听诊，在心脏听诊中要听好心音，尤其是 S_2，对心血管病的诊断和鉴别诊断非常重要。

心脏杂音根据其出现时相分为收缩期杂音（systolic murmur）、舒张期杂音（diastolic murmur）和连续性杂音（continuous murmur）。

1. 收缩期杂音　收缩期杂音又分为喷射性杂音（ejectional murmur）和返流性杂音（regurgitant murmur）。前者系心室射血时发生，故其起始距 S_1 有一等容收缩期，杂音呈菱形，其强度与血流速度相关，搏出量增多、流速加快时杂音增强。相反，搏出量减少或流速减慢时杂音减弱。返流性杂音是血流从高压的心腔或大血管经异常通道流入低压心腔或大血管而产生，压力阶差是从等容收缩期开始，故杂音与 S_1 同时发生。其响度与压力阶差相关。增加左室压如握拳、下蹲、用血管收缩剂，可使返流性杂音增强。吸气或被动抬腿增加右室血液回流可致三尖瓣返流性杂音更响。相反，降低左室压如吸入亚硝酸异戊酯可使之变轻。返流性杂音因其所占的时限不同又分为①全收缩期返流性杂音：杂音与 S_1 同时开始，至 A_2 或 P_2 结束，如二尖瓣关闭不全、室间隔缺损、三尖瓣关闭不全、左室右房通道、合并肺高压的动脉导管未闭和主-肺动脉间隔缺损等。②收缩早期返流性杂音：杂音到收缩中期逐渐消失。如小孔肌部室间隔缺损、重度急性二尖瓣关闭不全、轻度三尖瓣关闭不全等。③收缩中期返流性杂音：杂音起于收缩早期，在收缩中期或晚期结束，可见于乳头肌功能紊乱。④收缩晚期返流性杂音：杂音起于收缩中期或晚期，止于舒张期前，见于二尖瓣脱垂、特发性肥厚性心肌病等。

2. 舒张期杂音　舒张期杂音都属病理性。根据杂音开始的时间分为舒张早期、舒张中期和舒张晚期杂音三种：

（1）舒张早期杂音：又称舒张期返流性杂音，杂音从舒张早期紧接 A_2 或 P_2 开始，不一定局限于舒张早期，可延续至中期，甚至晚期而成全舒张期杂音。

舒张早期杂音的产生是由于半月瓣关闭不全，血液在舒张期从主动脉或肺动脉返流入左心室或右心室。其原因有：①半月瓣病变一如瓣膜变形、挛缩（风湿热等炎症后）、脱垂（原发性或继发性）、

破坏、撕裂、穿孔（感染性心内膜炎）、先天性异常、钙化（退行性变）等。②升主动脉或肺总动脉扩张，其根部增宽，瓣环扩大，瓣叶不能闭合而发生返流，如马凡综合征、体循环或肺循环高压、主动脉硬化、主动脉炎（梅毒性、非特异性炎症等）、特发性肺动脉扩张等。上述二因素可以并存，例如慢性主动脉瓣关闭不全，引起升主动脉扩张，于是又加重了返流。

由瓣膜异常引起的主动脉瓣关闭不全杂音在左3、4最响，可传到心尖，有时反而在心尖部更响。由升主动脉扩张引起的杂音多位于右$_2$，可传导到左$_{3、4}$及心尖部。

肺动脉瓣关闭不全杂音在左$_{2、3}$最响，或在距胸骨左缘1～2cm处，因肺动脉隆突的程度而异。严重肺高压患者的杂音可低至左$_{3、4}$，外开达2cm，可伴震颤。杂音一般较局限，不传到心尖或右$_2$，偶而在心尖部听到。

（2）舒张中期杂音：舒张中期杂音又称舒张期充盈性杂音，杂音发生在快速充盈期。形成此杂音的原因有：①房室瓣狭窄：房与室间有压力阶差，通过房室瓣口的流速增快，因而形成湍流，引起杂音。最常见的是风湿性二尖瓣狭窄，其余有三尖瓣狭窄、心房粘液瘤、缩窄性心包炎、急性风湿性心脏炎、Austin-Flint杂音、三尖瓣下移畸形等。②经房室瓣口流量增加：如分流量大的房、室间隔缺损，动脉导管未闭和主动脉窦瘤破裂，高搏出量状态（甲亢、贫血），严重的二尖瓣关闭不全或三尖瓣关闭不全等。此种舒张中期杂音均发生在S_3之后，短促Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级。

（3）舒张晚期杂音：又称心房喷射性杂音或收缩期前杂音，其产生的因素有二：①房室瓣狭窄或房室间流量增加，②心房收缩。最常见于器质性房室瓣狭窄，如风湿性二尖瓣狭窄、三尖瓣狭窄。心房粘液瘤、巨大房间隔缺损、重度肺动脉瓣狭窄、Austin-Flint杂音等亦可有舒张晚期杂音。

3．连续性杂音　连续性杂音是指杂音从收缩期开始，越过S_2持续至舒张期。杂音不一定占整个心动周期。两个时相的杂音都来自同一个血液动力学改变；与来回性杂音不同，后者的两期杂音各自来自不同机理，例如室间隔缺损并主动脉瓣关闭不全、主动脉瓣狭窄并关闭不全等。连续性杂音见于：

（1）血流从高压心腔或血管至低压心腔或血管：①心内分流：如主动脉窦瘤破裂、冠状动脉瘘等。②心外分流：动脉导管未闭、主-肺动脉间隔缺损、肺动静脉瘘、体动静脉瘘、先天性心脏病的分流手术后、心上型肺静脉畸形引流等。

（2）血流通过狭窄的血管：如主动脉缩窄、大动脉炎、肾动脉狭窄、肺动脉分支狭窄等。

（3）通过正常或扩张的血管血流速度加快：如静脉营营音、支气管动脉扩张、乳房吹风音等。

（二）心杂音的动态听诊

心杂音的动态听诊是应用呼吸、Valsalva动作、运动、体位改变、心动周期的长间歇、药物、一时性动脉堵塞等措施，将杂音进行前后听诊对比，以确定其性质。医师可根据需要适当选用。

1．呼吸　吸气减低胸腔压，促进体静脉回流，右心和肺血管扩张；坐位和立位吸气的改变更明显。故观察吸气对杂音的影响除取卧位外应加坐位。只须令患者作稍深的呼吸，极度吸气就成为半Valsalva动作而得相反的结果。除肺动脉喷射音外，右心的一切心音和杂音吸气时都增强。呼气减少肺的容积，心脏更靠近胸壁，且加速肺静脉血流，因此呼气时左心杂音增强。

2．Valsalva动作　分用力期和松弛期。令患者紧闭声门用力呼气，检查者用手掌按压患者腹部，如操作得当，胸腔内压增加5.33kPa（40mmHg），心室收缩末压和舒张末压都升高，肺血向左房、室排空，体循环血压在开始时稍上升；右心回血和左室排血相继下降，结果心搏出量和血压下降。此法一般做10s，不能超过10s。新近心肌梗塞或心肌缺血者忌用。此法使肥厚性心肌病杂音增强，二尖瓣脱垂杂音延长，其余所有杂音减弱。偶而此法可引出喇叭音（honk），但二尖瓣脱垂对此法的反应不恒定。

松弛期左心与右心来源的杂音反应不同，源出于右心者，松弛后1～4个心动周期，杂音恢复原来水平，左心者5～10次心跳才恢复原来响度。因此，主动脉瓣狭窄或关闭不全、二尖瓣狭窄或关闭不全、室间隔缺损、动脉导管未闭、主动脉缩窄、外周动静脉瘘，在用力期减弱，松弛后逐渐恢复原来强度。三尖瓣狭窄或关闭不全，肺动脉瓣狭窄或关闭不全亦在用力期减弱，不过在松弛开始即很快恢复。

3．运动　住院患者未必都能做各种运动。握拳（等长运动）是一较方便的床边试验。令患者紧握测试者手指或毛巾卷，尽量挤压，胸部放松，持续60～90s，心搏出量、心率、动脉压、体循环阻力、左室充盈压迅速而显著上升。因此，二尖瓣关闭不全、室间隔缺损、二尖瓣脱垂的收缩晚期杂音

和主动脉瓣关闭不全（主动脉舒张压升高）杂音增强。主动脉瓣狭窄和肥厚性心肌病的杂音则减弱或不变，因主动脉收缩压升高。妊娠期由于周围循环阻力下降，原有的主动脉瓣关闭不全杂音减弱或消失，握拳使此杂音增强或重新出现。

4. 体位改变 主动脉瓣狭窄的杂音在改变体位时，其变化有别于肥厚性心肌病和二尖瓣脱垂。从卧位到立位，由于重力关系，静脉回流减少，心室充盈压下降，搏出量减少，心跳反射性加快，体循环阻力增加。因而前者的杂音减弱，后二者的杂音则因心室变小而增强。下蹲是增加心室充盈压的有效方法。不能下蹲者，在平卧位将患者膝部弯向腹壁，其效应与下蹲相似。下蹲时股动脉受压，主动脉平均压立即上升，心跳减慢，静脉血回流增加，左室压升高，二尖瓣和主动脉瓣关闭不全的杂音增强。左室容量增大，血压升高，左室流出道压差变小，因而肥厚性心肌病的杂音减弱。二尖瓣脱垂杂音变短、变轻。下蹲后突然站立杂音的改变比从卧位站立更明显。如患者有心力衰竭，取立位，杂音改变往往不明显，此时应先蹲后立，则能引出变化。

5. 早搏后的改变 观察早搏后第一次心跳的杂音改变很重要，由于代偿间歇长，心室充盈增加，主动脉舒张压下降；由于左室舒张末容积增加，心肌收缩力亦因之增强，于是前向搏出量提高。心房颤动、R-R间期不等或按摩颈动脉窦心搏骤然减慢亦有同样效应。这种变化使主动脉瓣、瓣上、孤立性瓣下狭窄杂音增强。而肥厚性心肌病则变化不定，典型者增强，其原因不明，可能与并有二尖瓣关闭不全有关。二尖瓣关闭不全杂音在长间歇后，起初，亦即等容收缩期内增强，以后未见改变。上述改变是左室出口狭窄的喷射性杂音与左室返流性杂音的鉴别要点。

6. 药物

(1) 亚硝酸异戊酯：亚硝酸异戊酯（amyl nitrite）是最常用的改变血流动力学以确定杂音性质的药物。将0.2ml亚硝酸异戊酯的安瓿在纸巾中压破，置于患者鼻孔下，嘱作三次深吸气，然后平静呼吸，在吸入前后听诊，观察心音和杂音的改变。亚硝酸异戊酯是一强力血管扩张剂，在15～30s内血压即下降，心室变小，射血增加。30～60s心跳加快，起初静脉回血减少，故搏出量不增加。1～2min内血压恢复。

临床上亚硝酸异戊酯最常用于鉴别主动脉起源或二尖瓣起源的杂音。吸入后最初15s血压急剧下降，前向血流加快，各型左室出口狭窄，包括肥厚性心肌病的杂音增强，至30s增至最强，由于舒张压下降，主动脉返流减少，其杂音也减弱。吸入亚硝酸异戊酯后，右心回血增多，三尖瓣关闭不全、狭窄，肺动脉瓣狭窄和无害性杂音等因而更响。

在鉴别先天性心脏病，亚硝酸异戊酯吸入亦很有用。室间隔缺损、动脉导管未闭由于体循环泵血增加而分流减少；法乐四联症杂音亦因右向左分流增多而使杂音减弱。而单纯肺动脉瓣狭窄则因右心回血增加而杂音更响。

亚硝酸异戊酯吸入亦可鉴别二尖瓣狭窄抑或Austin-Flint杂音。前者因左室流速增快（特别在心跳加快时）而更响，而后者却因返流减少而变弱。

虽然亚硝酸异戊酯吸入简便，相当安全，但因其降血压作用，忌用于重度左室出口狭窄和不稳定型心绞痛。充血性心力衰竭时杂音对亚硝酸异戊酯的反应欠佳。

(2) 苯肾上腺素（phenylephrine）和心得安（propranolol）：仅用于心导管术和超声心动图等特殊检查。苯肾上腺素是强的α-肾上腺素能兴奋剂，因其有显著的升压作用，必须密切监测用药的全过程，常用剂量为0.3～0.5mg，静滴（将10mg盐酸苯肾上腺素加入250ml生理盐水中，滴注使血压升高约2.67～4kPa（20～30mmHg），约需3min，心跳减慢，心输出量和心排血量下降。此药的反应与亚硝酸异戊酯相反：二尖瓣及主动脉瓣关闭不全、小孔室间隔缺损及动脉导管未闭等杂音增强。由于左室增大，左室流出道压力阶差减少，肥厚性心肌病的杂音减弱。心得安有相反的作用，心率减慢，左室收缩力减弱，流出道压差下降，肥厚性心肌病杂音减弱。

7. 一时性动脉堵塞 这是一种新的动态听诊方法，适用于一切心脏病患者。其作用与下蹲、握拳相似，但更准确，假阳性少，重复性好。方法是将血压计袖带缚好于双臂上部，加压至高于患者收缩压2.67～5.33kPa（20～40mmHg），维持20分钟，主动脉压不增高，而阻力增加。于是左心返流增加而致主动脉瓣和二尖瓣关闭不全以及室间隔缺损等杂音增强。

（三）特殊器械检查

充分了解患者的临床资料后，医师对疾病的诊断与鉴别诊断应该有了一个初步的概念。为帮助确诊和排除其它疾病，应作心血管的三大常规检查，包括心电图、X线胸部透视和（或）照片，以及超

声心动图检查。心音图描记对客观反映杂音的时相与性状帮助甚大。而超声心动图对观察心脏和大血管的形态、搏动、腔径大小等帮助更大。如疑有分流、返流或狭窄，则作多普勒检查，首选彩色血流成象。并可作出定性和定量测定。必要时，如检测房、室水平有无分流，可加用声学造影。经食管超声的检出率和特异性在许多方面都比经胸超声优越，例如观察左房内有无血栓（如闭式二尖瓣扩张术或球囊二尖瓣成形术前），未能确诊的房间隔缺损、主动脉夹层、人工二尖瓣、二尖瓣关闭不全、感染性心内膜炎及其并发症、心内肿瘤、冠心病（观察冠脉、室间隔和乳头肌）、心脏手术中监测、经胸超声诊断未明者。超声心动图可作收缩及舒张功能测定。

磁共振成像是1985年始用于临床的一项技术，在心血管病的诊断主要用于胸主动脉疾患、下肢血管疾患、复杂的先天性心脏病、肺总动脉病、缩窄性心包炎和心旁肿瘤等，经多年实践认为此术不失为一昂贵而有效的无创性检查。

心导管检查包括左、右心导管及造影、冠状动脉造影和心肌活检等有创性检查，由于超声心动图和磁共振成象等的推广应用，需作心导管的越来越少，应严格选择必要的病例。由于介入性治疗的广泛开展，肺动脉瓣球囊成形术是治疗肺动脉的狭窄的首选，同时作右心导管可获取各项压力数据。紫绀型先天性心脏病大都需作右心导管检查、偶尔加作左心导管及造影以明确诊断及了解其形态学改变。冠脉造影用于确定冠心病的冠脉改变以便作出治疗方案。

三、各种心脏杂音的临床意义

（一）肺动脉瓣区（左$_{2,3}$）收缩期喷射性杂音

1．无害性杂音　肺动脉瓣区喷射性无害性杂音多见于儿童和青少年，其发生率约为30%～50%，在左$_{2,3}$最清楚。Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，吹风样，局限于收缩早期，沿胸骨左缘传导，较局限，吸气稍增强，运动、下蹲、长心动周期后和一时性动脉堵塞，杂音增强。其鉴别要点是无心脏或全身性疾病的临床表现。听诊S_1、S_2正常、正常分裂，可有生理性S_3，无S_4或额外心音。心血管三大常规检查无异常发现。

2．功能性收缩期喷射性杂音　即高搏出量状态产生的肺动脉瓣区喷射性收缩期杂音。甲亢、有血液动力学意义的贫血、妊娠、发热、运动、情绪激动、体动静脉瘘、严重的心动过缓等，在左$_{2,3}$可有收缩早期、少数收缩早中期喷射性杂音，一般Ⅰ～Ⅲ/Ⅵ级，偶达Ⅳ/Ⅵ级。脉搏弹起急骤，脉压增宽，S_1亢进，心动过缓则S_1减弱，Ⅲ°房室传导阻滞S_1强弱不等。S_2亢进，正常分裂。常有S_3和S_4，心跳快时成融合性奔马律，常有静脉营营音。诊断须根据该疾病的临床表现。心血管的三大常规检查，可有左室稍大、室壁搏动增强等。

3．直背综合征、扁平胸和胸廓凹陷　直背综合征是正常胸椎生理性后弯消失，胸椎直，胸廓前后径小，右室流出道受压，右室射血受阻，有轻度压力阶差（约15～30mmHg），于是产生喷射性收缩期杂音。杂音在左$_{2,3}$最响，Ⅰ～Ⅲ/Ⅵ级，偶达Ⅳ/Ⅵ级，开始于S_1之后，在S_2之前结束，限于收缩早期或早中期，吹风样，稍粗糙，传导不广，加压听诊杂音增强。动态听诊如同无害性杂音。扁平胸和胸廓凹陷心脏亦靠近胸壁，可有此种杂音，S_1和S_2亦稍增强，S_2呈宽分裂，取坐位呼气末仍分裂，但变窄，P_2稍弱，不传到心尖。据此可与房间隔缺损鉴别，后者T_1亢进、S_2固定分裂，P_2传到心尖部。但直背综合征常合并房间隔缺损。

直背的诊断要点是体格检查见脊柱直，胸椎生理性后弯消失，两肩胛骨呈翼状。X线胸片后前位和正侧位有诊断意义：脊柱直，在第8胸椎水平的前后径与横膈水平的横径之比值小于1:3，诊断可以成立，并有上述收缩期喷射性杂音则称为直背综合征。胸廓扁平、凹陷可根据X线胸片检出之。

4．房间隔缺损　先天性房间隔缺损分原发孔和继发孔两型。左房血液经缺损流入右房，故经肺动脉瓣的血流增多，形成相对狭窄而产生杂音。此杂音在肺动脉瓣区最响，为收缩早中期喷射性杂音，一般Ⅱ～Ⅲ/Ⅵ级，分流量大或合并轻度右室出口狭窄者，杂音可达Ⅳ/Ⅵ级。杂音为吹风样，较柔和，分流量大者稍粗糙，传导不广。合并肺高压时，由于肺动脉隆突，杂音可稍偏外，或位置稍低而在左$_3$最响。S_1亢进，主要是T_1亢进，亦即S_1在左$_{4,5}$呈拍击性亢进，S_2固定分裂，P_2增强，传导至心尖。分流量大者（QP/QA＞2）有右心S_3，其后有舒张中期杂音，可有三尖瓣开瓣音。上述心音和杂音都属右心来源，吸气和被动抬腿时增强。合并肺高压时S_2在呼气时稍变窄（约0.1s），P_2增强明显。可有肺动脉瓣关闭不全的舒张早期杂音和三尖瓣关闭不全的全收缩期杂音。分流量小者，听诊可不典型。触诊可发现右室抬举性搏动。

心电图检查继发孔型电轴右偏，原发孔型左偏

或正常。P波高尖，有不完全右束支传导阻滞，并明显肺高压者右室肥厚。X线见肺呈动性充血，肺动脉段突出，肺门增大，有扩张性搏动；右房、右室大，主动脉结小。二维超声可直接观察到房间隔缺损，剑突下四腔切面较准确。彩色多普勒在缺损处见分流束并可估计其大小。经食管超声检出房间隔缺损最理想，其敏感性和特异性均优于经胸壁超声。需作右心导管检查以求确诊者极少。

二尖瓣球囊扩张术后再狭窄者，常出现有临床意义的人工房间隔缺损，其表现同上。

肺静脉畸形引流均合并房间隔缺损。选择性肺动脉造影可显示异位的肺静脉。

5. 右室出口狭窄 先天性肺动脉瓣狭窄是右室出口狭窄中最常见的类型，其余有瓣下（孤立性和漏斗部）、瓣上和肺动脉及其分支狭窄。

先天性肺动脉瓣狭窄在肺动脉瓣区有粗糙的喷射性收缩期杂音，不均匀，Ⅲ～Ⅵ/Ⅵ级，其长短、响度和菱峰的前后与狭窄的轻重相平行，狭窄越重，杂音越长，越响，菱峰越偏后。极重度狭窄杂音反而很轻，仅Ⅱ/Ⅵ级，因射向肺的血量少，但杂音长，且菱峰偏后。杂音传到左$_{3、4}$及颈部左侧，传导不广。吸入亚硝酸异戊酯杂音增强。S_2宽分裂，狭窄越重，分裂越宽；P_2减弱，重度狭窄听不到P_2，且有右心S_4。轻度狭窄在左2、3可听到肺动脉喷射音，中度狭窄喷射音距S_1很近，重度狭窄则与S_1重叠而呈拍击性，反而比在心尖部听到的S_1更响。除瓣膜狭窄外，其余类型的右室出口狭窄无喷射音。体格检查可触及右室抬举性搏动，呈持续型。重度狭窄有迟发的紫绀。

X线检查：轻型狭窄X线征正常。中度和重型狭窄肺血管纤细，肺野清，肺动脉段突出，肺门不对称。右心室增大。漏斗部狭窄肺动脉段凹陷。轻型狭窄心电图正常；中度狭窄右室肥厚，重度狭窄右室肥厚并劳损。二维超声见肺动脉瓣呈拱形，收缩期突向肺动脉，右室壁肥厚，右房大。孤立性瓣下狭窄见肺动脉瓣下有隔膜。漏斗部狭窄可见该处腔径小。多普勒在狭窄处检出湍流，可测出两侧压力阶差。用彩色多普勒可见湍流束并估计出瓣口大小。右心导管测出右室压力升高，狭窄两侧有压力阶差。漏斗部窄，从肺动脉到右室连续测压有移行区。

根据认真听诊一般可以作出初步诊断和估计其严重度，加上三大常规检查大都可以确诊，主要和嵴上型室间隔缺损鉴别（见下文）。

6. 肺高压 原发性或继发性肺高压在肺动脉瓣区有收缩期喷射性杂音。其成因是肺动脉扩张，肺动脉瓣相对狭窄。杂音Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，偶达Ⅲ/Ⅵ级，较柔和，P_2亢进。原发性肺高压S_2呈窄分裂，并心功能不全时可呈固定分裂。继发于二尖瓣狭窄者S_2单一或窄分裂，继发于肺部疾患者如同原发性肺高压。房间隔缺损并肺高压，S_2近固定分裂，但有0.01s的变动。室间隔缺损并肺高压S_2单一，动脉导管未闭S_2亦为窄分裂，约1/3反常分裂。二尖瓣关闭不全S_2呈宽分裂。由于肺动脉增宽，故有肺动脉喷射音，可有S_4、肺动脉瓣关闭不全和三尖瓣关闭不全杂音。其它体征有紫绀、右室抬举性搏动、轻度杵状指（趾）等；因其基础疾患及肺高压的程度而异。X线可见肺门增大，外周血管纤细，呈残根状，肺动脉段隆鼓，右房、右室大。二维多普勒超声通过三尖瓣口返流测得肺动脉压，并可查出其基本疾病。

7. 特发性肺动脉扩张 特发性肺动脉扩张在肺动脉瓣区有柔和的喷射性收缩期杂音，Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，限于收缩早期，可同时并有肺动脉瓣关闭不全的舒张早期杂音Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，S_1正常、S_2宽分裂，有肺动脉喷射音。X线和超声心动图检查发现肺总动脉或并有主要分支增宽，其它检查均正常，诊断可以成立。

8. 紫绀型先天性心脏病 法乐四联症、各型大血管错位、永存动脉干、三尖瓣闭锁、复合畸形等紫绀型先天性心脏病，在左$_{2、3}$都有喷射性收缩期杂音，最常见的是法乐四联症，其杂音越短、越轻，表示右室流出道越窄，射向肺部的血量越少，病情越重。当缺氧发作时杂音变轻，甚至消失。反之，病情越轻，杂音越长，越响，菱峰越偏后。无论如何，仅凭心脏听诊加上其它临床表现都不能对紫绀型先天性心脏病作出诊断。需要进行超声心动图检查作初步了解，然后作心导管及造影、参考心电图、X线胸片才能确诊并估计其严重程度。

（二）肺动脉瓣区收缩期返流性杂音

1. 嵴上型室间隔缺损 此型室间隔缺损是在室上嵴之上，肺动脉瓣之下，亦即右室流出道的缺损，因此，分流杂音位置较高，在左$_{2、3}$最响，肺动脉增宽时，可以略偏外。杂音为全收缩期，与S_1同时开始，直达S_2，呈递增音势，Ⅳ～Ⅵ/Ⅵ级，响亮，传导广泛，整个心前区、左颈部都可以听到，杂音比较均匀，这两点与中至重度肺动脉瓣狭窄不同。吸入亚硝酸异戊酯杂音减弱，而肺动脉瓣狭窄的杂音则增强。S_2呈宽分裂，P_2稍减弱。分流量大者，心尖部有S_3，其后有舒张中期杂音。心电图大都正常。而中至重度肺动脉瓣狭窄有右室

肥厚或合并劳损。彩色多普勒超声在右室流出道检出分流可以确诊。

2. 动脉导管未闭合并肺高压 典型的动脉导管未闭在左$_2$偏外1～2cm处有响亮的机器样连续性杂音，合并肺高压时舒张期杂音逐渐变短乃至消失，仅剩全收缩期或收缩早中期甚至早期杂音，是血流经动脉导管流到肺动脉的返流性杂音。杂音粗糙，机器样。Ⅳ～Ⅵ/Ⅵ级。S_2增强（P_2增强），呈窄分裂或反常分裂。心尖部有S_3，其后有舒张中期杂音。肺高压严重可有肺动脉瓣关闭不全杂音，与返流性杂音形成两期的来回性杂音，亦可因左、右室扩大而产生二尖瓣和三尖瓣关闭不全杂音。在动脉导管未闭的返流性杂音之上会出现高调尖锐似喀喇音的涡流音（vortex sound），多在收缩晚期，中等以上的动脉导管未闭才有，如出现，有利于诊断此病。无论杂音为全收缩期抑或收缩早中期，杂音均不典型，仅凭听诊对诊断并无把握。

体格检查见心前区隆起，心尖搏动向左下移位。左指及趾甲紫绀而右指甲正常表示有返流导管。X线胸片示肺血增多，或呈残根状。主动脉增宽，主动脉结下有"漏斗征"，肺动脉段膨隆，左室、左房、右室大。二维彩色多普勒超声见主动脉弓部末端有一导管通到肺总动脉分叉处，可见彩色血流束。如若听诊不典型，超声所见如有怀疑，应作磁共振成象或主动脉弓部造影，并作右心导管测压。诊断充分肯定，才能考虑动脉导管切断术。

（三）胸骨左缘中段（左$_{3,4}$）收缩期喷射性杂音

1. 先天性主动脉瓣下狭窄 左室流出道有纤维肌肉增厚，形成隧道型狭窄，此型很少见，在左$_{3,4}$有响亮的收缩期喷射性杂音，Ⅳ～Ⅴ/Ⅵ级。杂音发生在S_1之后，直达A_2才结束，常误诊为室间隔缺损。吸入亚硝酸异戊酯后本病杂音增强，后者减弱。长心动周期后本病杂音增强，而后者不变。此外。A_2减弱，重度狭窄可有S_4。心电图示左室肥厚，或并劳损。X线胸片可见左室圆隆，因左室向心性肥厚，心影一般不增大，到晚期才有左室扩张。超声心动图可见主动脉瓣下狭窄，壁厚。多普勒超声可检出压力阶差，并见左室壁和室间隔继发性增厚。

2. 梗阻型肥厚性心肌病 本病亦称特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄（IHSS），室间隔呈不对称性肥厚，二尖瓣前叶在收缩期前向运动与室间隔接触，造成左室流出道梗阻，因而产生收缩中期或收缩中晚期杂音，一般Ⅱ～Ⅲ/Ⅵ级，柔和、传导不广。此杂音多变，其强度取决于心脏的前、后负荷和心肌收缩力。故动态听诊有许多特异性改变，例如做Valsalva动作，在用力期，65%杂音增强，其余一切杂音减弱；取立位，杂音增强。被动抬腿或迅速下蹲，杂音减弱。吸入亚硝酸异戊酯，杂音明显增强；静滴苯肾上腺素，杂音消失。以上各种动态听诊可与二尖瓣关闭不全、室间隔缺损的杂音鉴别。肥厚性心肌病的非梗阻型无此杂音，仅在肺动脉瓣区有Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级的喷射性收缩期杂音，为左室快速射血形成。本病由于收缩期负荷过重，大都有S_4，心尖部出现一轻微的外向性搏动，与S_4同步；由于左室肥厚，心尖搏动增强，故可触到两个搏动。本病确诊靠二维多普勒超声，见室间隔不对称地增厚，增厚部位不定，可在室间隔的头端、中段或近心尖部，亦可波及右室前壁、右室心尖。左室壁继发性增厚，并见二尖瓣前叶在收缩期向室间隔移动，而致左室流出道狭窄，用多普勒超声可测得压力阶差。

3. 右室流出道狭窄 单纯右室流出道狭窄很少见，多并有室间隔缺损而成法乐四联症。右室流出道狭窄有喷射性收缩期杂音，在左$_3$最响，杂音粗糙，不均匀，一般Ⅲ～Ⅴ/Ⅵ级，与肺动脉瓣狭窄杂音相同；不同者，无喷射音。常有右心S_4。X线征与肺动脉瓣狭窄相似，只是心腰凹陷。超声心动图见右室流出道窄，有湍流，可测出此处有压力阶差。肺动脉无狭窄后扩张。为了明确狭窄的程度，可作右心导管，从肺动脉拉连续压力曲线，至右室流出道处有移行段，压力逐渐增高，诊断即成立。

4. Still无害性杂音 此杂音常见于3～8岁儿童，至青春期逐渐消失。杂音为收缩早期或早中期，乐音样，在心音图上呈振动均匀的菱形，故又称振荡性杂音（vibratory murmur）。其起始距S_1有很短的距离，杂音占收缩期的一半。在胸骨左缘3、4肋间最响，可传到心尖，一般Ⅰ～Ⅲ/Ⅵ级，极个别达Ⅳ/Ⅵ级，响者传导较广，在整个心前区可听到；呼气、运动、下蹲、长周期后、一时性动脉堵塞，杂音增强。此杂音产生于正常的左室流出道。故S_1正常，S_2正常，有生理性分裂和生理性S_3。心脏三大常规检查正常，诊断才能成立。

（四）胸骨左缘中段（左$_{3,4}$）收缩期返流性杂音

1. 先天性室间隔缺损 室间隔的膜部位于主动脉根部下方，此处有缺损亦称膜周部缺损。血液从左室通过缺损流入低压的右室，在分流处有湍流

而形成杂音，在左$_{3,4}$最响，Ⅲ～Ⅵ/Ⅵ级，多数Ⅳ/Ⅵ级，缺损小者杂音更响；极小的缺损，如2～3mm直径，则杂音很轻，Ⅱ/Ⅵ级左右。一般杂音粗糙、响亮、较均匀，传导广泛，全心前区都可听到。与S_1同时开始，直达S_2才结束，故称全收缩期杂音。呈一贯形、菱形或递减型。缺损小者（<7mm直径）终其一生不会发生肺高压。中度以上缺损，由于流向肺的血流多，肺压逐渐增高，分流杂音逐渐变短、变轻乃至消失。呼气、握拳、一时性动脉堵塞，杂音增强；吸入亚硝酸异戊酯杂音减弱。S_1正常，S_2宽分裂，P_2增强，可有S_3，分流量大者其后有舒张中期杂音。需与左室出口狭窄和二尖瓣关闭不全相鉴别。前者杂音为喷射性，后者杂音在心尖部最响。

X线检查：分流量小者X线征正常。分流量中等以上见肺呈动性充血、肺门大、肺动脉段隆突，左室大或双心室大，左房亦大。二维超声可检出90%以上的缺损，用彩色多普勒，其敏感性和特异性更高，且测出其大小。磁共振成象和左室造影均可显示缺损，但一般不需用。

部分膜周部室间隔缺损逐渐缩小甚至完全闭合，闭合过程中杂音逐渐减轻乃至消失，大多发生在3岁以前，亦有至成人才闭合者。闭合过程中每有室间隔膜部瘤形成，此时全收缩期杂音呈递增音势。关闭至极小时，杂音变得很轻。

小部分大室间隔缺损由于大量血流冲涮右室流出道，致该处肌肉纤维增厚而导致右室流出道狭窄，于是形成继发性或称不典型法乐四联症。患者逐渐出现紫绀，多在运动后才出现。心影逐渐缩小，肺血由多变少，心腰凹陷，每误诊为小分流量的室间隔缺损。认真听诊可发现在左$_{3,4}$有室间隔缺损的全收缩期杂音，而在左$_{2,3}$更有响亮而粗糙的喷射性收缩期杂音，较左$_{3,4}$者粗糙、局限。S_2宽分裂，P_2减弱甚至听不到，S_3消失，心尖部无舒张中期杂音。此时应嘱患者作运动（下蹲或跳跃20次），观察指甲、唇有无紫绀。心电图有时正常，但多数电轴右偏、右室肥厚。超声心动图除观察到大室间隔缺损外，可发现右室流出道狭窄，壁增厚，右室壁亦增厚，据此可以确诊；术前宜作右心导管及造影。

2．左室右房通道　本病是室间隔缺损的一个类型，左室血液通过三尖瓣隔瓣之上的室间隔缺损流入右房，故其血流动力学、临床表现与室间隔缺损相似，在左$_{3,4}$亦有全收缩期杂音，除左、右室大，右房亦大，二维彩色多普勒超声可见缺损和分流束。

3．二尖瓣关闭不全（后瓣受累为主）　二尖瓣关闭不全如以后瓣受累为主，其收缩期返流性杂音向左$_{3,4}$传导，尤其是后瓣脱垂、后瓣腱索断裂，或后乳头肌功能紊乱，有时杂音在此处最响。彩色多普勒超声见返流束呈逆钟向返流，射向主动脉根部，故杂音传向左$_{3,4}$。

4．右室双出口　不伴有右室出口狭窄的右室双出口，其全收缩期杂音与室间隔缺损杂音相似，即使肺动脉压升高，仍为全收缩期。二维超声可见主动脉和肺动脉均从右室发出，主动脉后壁与二尖瓣间有圆锥组织。右心导管及造影可以确诊并分型。

5．伴有肺高压的主肺动脉间隔缺损　在主动脉瓣上方约3cm处有一缺损与肺动脉相通，称为主-肺动脉间隔缺损。一般分流量较大，早年即有肺高压，故连续性杂音的舒张期部分消失，只有收缩期杂音，在左$_{3,4}$最响，Ⅳ～Ⅴ/Ⅵ级，粗糙。S_2增强，窄分裂。心尖部有S_3及舒张中期杂音。X线观察下见肺呈动性充血，主动脉和肺动脉均增粗。二维彩色多普勒超声在剑突下双流出道切面可见主动脉和肺动脉之间有缺损，并见分流束，据此可以确诊。术前应作主动脉根部造影。

（五）三尖瓣区（左$_{4,5}$）收缩期返流性杂音

1．三尖瓣关闭不全　常见的三尖瓣关闭不全是相对性的，任何引起右室及（或）右房增大的疾病，如重度风湿性二尖瓣狭窄、原发性或继发性肺高压、右室心肌病、心肌炎、扩张型心肌病等都可以引起相对性三尖瓣关闭不全。器质性三尖瓣关闭不全极少，风湿性、松弛瓣膜综合征、感染性心内膜炎、三尖瓣下移畸形、先天性心脏病（如房室共道，房间隔缺损）、心内膜心肌纤维化、系统性红斑狼疮、外伤、右房粘液瘤等，都可以有三尖瓣的异常而引起三尖瓣关闭不全。

三尖瓣关闭不全的杂音在左$_{4,5}$最响，如右室明显增大，三尖瓣环可移至心尖部，甚至腋中线，杂音相应左移。其起始与T_1同时，杂音的长短、响度视三尖瓣返流的程度而异，返流大者在三尖瓣区有右室S_3和舒张中期杂音。上述心音和杂音在吸气和被动抬腿时均增强。但右心衰竭时此变化不明显。颈静脉见大V波和快速Y下斜，吸气时明显。以上改变可与二尖瓣关闭不全和室间隔缺损鉴别。X线检查见右房大、收缩期右房和上腔静脉有搏动。超声心动图见室间隔运动异常，肝静脉搏动增强，并可检出三尖瓣关闭不全的原因。多普勒超声

在右房内探及收缩期返流并可以籍此测量肺动脉收缩压。

2. 三尖瓣隔瓣后室间隔缺损　位于三尖瓣隔瓣后方的室间隔缺损离胸壁较远，杂音较轻，较柔和，一般Ⅲ～Ⅳ/Ⅵ级，在左$_{4、5}$最响，其特征与动态听诊一、二、三、四之一——如其它位置的室间隔缺损。

（六）主动脉瓣区（右$_2$）收缩期喷射性杂音

1. 先天性左室出口狭窄　先天性左室出口狭窄包括瓣膜、瓣上和瓣下狭窄，其中以瓣膜狭窄最多见，占单纯主动脉瓣狭窄的绝大多数。

先天性主动脉瓣狭窄是先天性瓣膜畸形，可为一叶、二叶、三叶或四叶，其中以二叶多见。瓣膜在收缩期开放受限，故在两侧存在压力阶差，部分并有关闭不全。随着年龄增长瓣膜受血液湍流的冲刷，逐渐纤维化而增厚，因钙盐沉积而钙化，瓣膜口呈进行性变窄。

在主动脉瓣区出现收缩期喷射性杂音是此病的主要体征，杂音为喷射性，其起始与S_1有一段距离，在A_2前结束，故称为收缩中期喷射性杂音；杂音粗糙，Ⅲ～Ⅵ/Ⅵ级，其强弱、长短、菱峰的前后，与狭窄的程度相关，但不如肺动脉瓣狭窄的恒定。杂音的强弱受左室收缩力的影响较大，左心衰竭时杂音减弱，甚至消失，杂音传向左$_{3、4}$、心尖部和颈部右侧，传到心尖部杂音呈乐音样。心搏的长周期后或吸入亚硝酸异戊酯杂音增强，以此可与二尖瓣关闭不全鉴别。先天性主动脉瓣狭窄最具特征的是A_2增强，且在右$_2S_1$后有主动脉喷射音；加上右$_2$的喷射性杂音，诊断可以成立。重度狭窄有左心S_4，此点对40岁以下的患者才有意义。心功能不全者有S_3。可有主动脉瓣关闭不全杂音。

心电图可正常，或有电轴左偏，左室肥厚或并劳损。X线胸片见升主动脉有狭窄后扩张、左室圆隆。二维多普勒超声可以证实：主动脉瓣开放受限、增厚或钙化，直接观察到几叶瓣。用多普勒超声检测瓣膜两侧压力阶差，计算瓣口面积，与左心导管资料对照，相关性好。

先天性主动脉瓣上狭窄是在主动脉瓣之上有狭窄，分三型：①纤维嵴形成；②隔膜形成；③升主动脉局部发育不良。多为家族性，且患者智力低下，有特殊面容。左臂血压低于右臂，在右$_2$同样有粗糙的收缩中期杂音，不同者A_2减弱甚至消失，轻型者可正常，且无喷射音。此型无主动脉瓣关闭不全杂音。X线检查升主动脉无狭窄后扩张，往往发育不良。超声心动图显示主动脉瓣上有狭窄，且能分型。磁共振成象观察主动脉更佳。

先天性主动脉瓣下狭窄亦分三型：①肌肉肥厚型：见本节上文。②孤立性主动脉瓣下狭窄，即瓣下有隔膜形成。③隧道型：见本节上文。

孤立性主动脉瓣下狭窄是在主动脉瓣下有一隔膜形成，常伴有轻度主动脉瓣关闭不全。此型杂音与主动脉瓣狭窄者相同，只是无主动脉喷射音，传导到心尖部的杂音不呈乐音样。X线和超声见升主动脉无狭窄后扩张，超声见主动脉瓣下有一隔膜形成，多普勒超声在隔膜处见湍流，并可测出压力阶差。

2. 风湿性主动脉瓣狭窄　本病多见于中年和青年人，常并有主动脉瓣关闭不全及（或）二尖瓣病。杂音和先天性主动脉瓣狭窄相同，A_2减弱，一般无主动脉喷射音。超声见主动脉瓣开放受限，瓣膜增厚或有钙化。有时单独靠形态学改变很难与其它类型鉴别。可参考风湿病史和二尖瓣是否受累综合分析。

3. 钙化性退行性主动脉瓣及瓣环狭窄　老年人可在正常的主动脉瓣及瓣环发生钙化而变硬，但未必造成梗阻。此病在糖尿病患者更多见。如钙化严重，波及范围广才导致梗阻。无论有无梗阻，在右$_2$都有收缩期喷射性杂音，无梗阻者其杂音限于收缩早期，传导至心尖部更响，呈乐音样；有梗阻者其杂音与其它类型主动脉狭窄无异。此型狭窄以往在70岁以上老人才见到，在我国少见。近年来随着生活水平的提高，发生此病的年龄日趋年轻，甚至50岁亦可发生，我国的病例也越来越多。参考患者年龄较老，听诊A_2减弱或消失，无主动脉喷射音，超声心动图见瓣膜及瓣环钙化，又无风湿病或先天性心脏病等病因的证据，可考虑此病。

4. 升主动脉及（或）瓣环扩张　Marfan综合征、梅毒性主动脉炎、主动脉硬化、高血压病（尤其舒张压＞14.7kPa（110mmHg）者）、各种原因的大动脉炎等。升主动脉和瓣环扩张都可在右$_2$出现短促的收缩早期喷射性杂音，杂音柔和，Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，偶达Ⅲ/Ⅵ级，传向颈部右侧、左$_3$和心尖，可有主动脉喷射音。超声心动图和X线胸片见升主动脉扩张。结合病史、体征和各有关的特殊检查可明确其基础疾病。

5. 相对性主动脉瓣狭窄　在中至重度主动脉瓣关闭不全时大量血液从主动脉返流入左室，通过无器质性狭窄的主动脉瓣口血量增多，故有相对性狭窄。此种杂音与器质性主动脉瓣狭窄者无异。杂音在右$_2$最响，一般Ⅰ～Ⅲ/Ⅵ级，可达Ⅵ/Ⅵ级，

其鉴别可根据血压，如舒张压 < 50mmHg (6.7kPa)，一般不考虑器质性主动脉瓣狭窄的存在。超声心动图检查主动脉瓣、瓣上、瓣下无狭窄。

(七) 锁骨上无害性收缩期喷射性杂音

正常青少年在双侧锁骨上窝或胸骨上凹可出现收缩早期或早中期喷射性杂音，以右锁骨上凹较响，一般Ⅰ～Ⅲ/Ⅵ级，偶达Ⅳ/Ⅵ级，向右$_2$传导，但不如锁骨上凹响，据此可与左室出口狭窄相鉴别，杂音音调高，略带乐音样，过度伸张双肩可使杂音减弱甚至消失。听诊 S_1、S_2 正常，可有生理性 S_3、心脏三大常规检查正常。

(八) 心尖部收缩期喷射性杂音

1. 心尖部无害性杂音　老年人心尖部可出现收缩早期乐音样杂音，杂音呈菱形，Ⅰ～Ⅲ/Ⅵ级，是在正常的左室流出道产生。亦有认为是老年人主动脉瓣环硬化所致。听诊心音正常，心脏检查无异常。

2. 左室出口狭窄的收缩期喷射性杂音传导到心尖　部分呈乐音样。杂音为收缩中期，喷射性，有时在心尖部比右$_2$更响，可用寸移法逐寸从心尖部听诊至右$_2$，观察杂音最响处。与二尖瓣关闭不全的鉴别见本节上文及下文。

(九) 心尖部收缩期返流性杂音

1. 二尖瓣关闭不全　心尖部出现收缩期返流性杂音是二尖瓣关闭不全的标志。任何引起二尖瓣瓣叶、瓣环、腱索和乳头肌的病变都可以造成二尖瓣关闭不全。分述如下：

(1) 二尖瓣脱垂合并关闭不全，亦称松弛二尖瓣：本病在发达国家居二尖瓣关闭不全病因的首位；近年在我国亦逐渐多见，但多由风湿性心脏炎引起。青少年或儿童期即可发生重度二尖瓣关闭不全而需行手术治疗，值得重视。二尖瓣脱垂是指在收缩期二尖瓣瓣叶向左房膨出，如对合不良则产生关闭不全。二尖瓣脱垂分原发性和继发性两类，后者继发于急性风湿性心脏炎（100%有前叶脱垂）、马凡综合征、心肌病、多种结缔组织病、直背、房间隔缺损等。

二尖瓣脱垂的杂音为收缩晚期、中晚期或全收缩期，其前或有收缩期喀喇音，如为全收缩期杂音，则喀喇音与 S_1 重叠而导致 S_1 呈拍击性。杂音一般Ⅱ～Ⅲ/Ⅵ级，亦可以Ⅰ/Ⅵ级或Ⅳ/Ⅵ级，在心尖部最响。前叶脱垂传向腋窝，后叶脱垂则向左$_{3,4}$传导。杂音多变，时而出现，时而消失或减弱。动态听诊：急速下蹲杂音后移、变短，再取立位杂音前移、延长、增强；握拳及吸入亚硝酸异戊酯亦延长、增强。静滴苯肾上腺素则相反。临床上常用的是改变体位，有时卧位听诊未闻杂音，立位才出现。少数病人在心尖部和胸骨左缘有高调、乐音样的收缩中、晚期杂音称喇叭音（honk），随呼吸体位而变，时有时无，取立位喇叭音增强。少数二尖瓣脱垂有类似开瓣音的舒张早期心音。

心电图大部分正常，最常见的是非特异性 ST-T 改变：$T_{Ⅱ Ⅲ}$aVF 倒置或双向，偶亦见于前侧胸导联。心律失常很常见，包括房性、室性早搏，室上性或室性阵速，窦性心动过缓，各级房室传导阻滞，束支传导阻滞，Q-T 间期延长等。运动试验多有假阳性（33%～40%），服 β 阻滞剂后 1 小时 86%转为阴性。可有异常 Q 波。超声心动图是诊断此病的重要检查，可见二尖瓣一个或两个叶在收缩期向左房膨出，超越瓣环 5mm 以上为诊断标准。有收缩期杂音者阳性率较高。本病的诊断须根据听诊，并结合临床考虑其病因。

(2) 风湿性二尖瓣关闭不全：慢性风湿性单纯二尖瓣关闭不全不多见，多与狭窄并存，在我国仍居二尖瓣关闭不全病因的首位。杂音为全收缩期，在心尖部最响，一般Ⅱ～Ⅲ/Ⅵ级，可达Ⅳ/Ⅵ级，高调、吹风样，均匀，呈一贯形、菱形或递减形，向腋窝及左$_{3,4}$传导。呼气稍增强，运动、下蹲、握拳时杂音增强。S_1 减弱，S_2 宽分裂，并肺高压时 P_2 增强，返流量大者 S_3 后有舒张中期杂音。超声心动图对诊断本病甚有帮助，可见到二尖瓣增厚、挛缩或有钙化，关闭有裂隙，腱索增粗、乳头肌粘连。左房、左室增大。严重时右心亦大。多普勒超声可探出二尖瓣返流，根据返流面积作出半定量测定。

(3) 急性风湿性心脏炎：急性风湿性心脏炎多见于学龄儿童。患儿有发热、关节红肿热痛。在心尖部可听到全收缩期杂音，一向认为是由于心腔扩大所致的相对性二尖瓣关闭不全。晚近发现急性风湿性心脏炎时，二尖瓣（主要是前叶）脱垂是关闭不全的主要原因，Marcus 的观察，100%有前叶脱垂，中山医科大学的资料则为 85%。二尖瓣局灶性增厚、冗长、瓣环大，腱索细长，这种脱垂可以持续数月、数年，甚至形成慢性瓣膜病时仍存在。杂音响亮，多为Ⅲ～Ⅳ/Ⅵ级，有时较轻，Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，呈一贯型，吹风样，较柔和，传向腋窝，少数累及后叶，则杂音传向左$_{3,4}$。S_1 明显减弱，S_2 宽分裂。合并肺高压时 P_2 增强。有 S_3，其后有舒张中期杂音。

本病诊断须根据患者风湿热的临床表现，听诊有上述改变。实验室检查除血沉增快，抗“O”及（或）抗DNA酶B滴度升高等链球菌感染的证据外，超声心动图可观察到二尖瓣前叶，偶而并后叶，冗长、有局限性增厚，收缩期脱垂入左房；腱索细长，瓣环增大，左房、左室大。经合理治疗后，上述异常可消失。

（4）感染性心内膜炎：感染性心内膜炎多累及左心，形成瓣膜溃疡、穿孔或撕裂，波及腱索、乳头肌而造成断裂，致发生急性二尖瓣关闭不全。此种杂音亦在心尖部最响，为收缩早中期，因在收缩期结束之前，左房压升高，与左室压平衡，返流于是停止而杂音结束。杂音Ⅱ～Ⅲ/Ⅵ级，偶达Ⅳ/Ⅵ级，其传导视瓣膜受累情况而定。S_1 减弱，S_2（P_2）增强，有左心 S_3 和 S_4。X线检查见肺瘀血，左房不大或轻度增大，左室亦不大。超声检查见中度或重度二尖瓣返流，与左房、左室不大或轻度增大不相称。在二尖瓣的左房面可检出赘生物，其检出率约为60%～80%，而经食管超声检查达90%，远远高于血培养的阳性率。人工瓣膜赘生物的检出率较低。超声可观察瓣膜的情况如穿孔、撕裂或腱索断裂、人工瓣膜瓣周漏等。感染性心内膜炎的典型表现为发热、心杂音改变、栓塞现象和血培养阳性。但近年来多不典型，应有所警惕。

（5）心肌炎和扩张型心肌病：心肌炎和扩张型心肌病往往四个心腔都扩大，因而引起二尖瓣关闭不全和三尖瓣关闭不全。这种相对性关闭不全杂音因瓣环扩大的程度、返流量的多少而不同。瓣环越大，杂音越响，一般Ⅰ～Ⅲ/Ⅵ级，可达Ⅳ/Ⅵ级，与瓣膜病的二尖瓣关闭不全不同，心功能改善，杂音减轻；而瓣膜病却因心功能改善而心脏收缩增强，杂音更响。心肌炎和扩张型心肌病 S_1 减弱，有 S_3 和 S_4。超声心动图可助确诊：四个房室腔增大而以左房、左室大为主；左室搏动减弱，左室流出道增宽。严重者二尖瓣开口小，不增厚，M型呈双菱形。

（6）限制型心肌病：限制型心肌病包括心内膜弹力纤维增生症（多见于儿童）、心肌心内膜纤维化、心脏淀粉样变等。波及左室者表现为左心受累的症状和体征，如气促、头晕、肺瘀血等。由于左房大，二尖瓣环扩张，并有乳头肌排列异常如位置较高、腱索粗而短，都可以导致二尖瓣关闭不全。

此杂音较柔和，Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，多呈递减形，如起因是乳头肌、腱索异常，则杂音较粗糙。S_1 正常或减弱、S_2 窄分裂，P_2 增强，有响亮的 S_3，尤其是发生左心衰竭时更甚。有 S_4 和舒张中期和晚期杂音，由于二尖瓣增厚，可有开瓣音。心电图见左室肥厚并劳损，有深Q波。X线检查见肺静脉瘀血，左室正常或增大。超声心动图见左房增大，左室壁运动减弱，心尖闭塞，或见心内膜增厚，反光增强。磁共振成像排除缩窄性心包炎可协助确诊。

（7）肥厚性心肌病：肥厚性心肌病的二尖瓣有异常，产生心尖部收缩中、晚期杂音。越靠近心底部收缩期杂音越带喷射性，越靠近心尖部越似返流性。在胸骨左缘的杂音是二者的混合，故动态听诊如运动、长间歇后和一时性动脉堵塞，其变化不定。彩色多普勒超声见二尖瓣口有返流。

（8）乳头肌功能紊乱：冠心病心肌缺血或心肌梗塞可致乳头肌功能紊乱，产生收缩中期或晚期杂音，亦可为全收缩期杂音。杂音可为一时性，随血供情况而变化，血供改善，杂音变轻。杂音呈菱形，较柔和，Ⅰ～Ⅲ/Ⅵ级，可达Ⅳ/Ⅵ级，后乳头肌受累较多，杂音传向左$_{3、4}$。前侧乳头肌受累则杂音传向腋窝。S_1 大多增强，有 S_4。急性心肌梗死可导致乳头肌断裂而发生急性二尖瓣关闭不全，其杂音的听诊改变与各种原因引起的急性二尖瓣关闭不全者相似。

（9）左至右分流先天性心脏病：累及左心为主的左至右分流先天性心脏病如室间隔缺损、动脉导管未闭、主肺动脉间隔缺损、主动脉窦瘤破裂、冠状动脉瘘等都有左室增大，二尖瓣环扩张而出现相对性二尖瓣关闭不全。返流的程度与杂音的长短、强度相关。

（10）先天性二尖瓣关闭不全：单纯先天性二尖瓣关闭不全极少见。瓣裂、畸形、腱索或乳头肌异常都可造成二尖瓣关闭不全。并发于下列先天性心脏病者较多：①左冠状动脉起源于肺动脉：由于左室扩张和乳头肌梗死，导致瓣环收缩不良。②主动脉缩窄：常伴有二尖瓣叶、腱索、乳头肌和左室壁的异常。③共同心房：常并有二尖瓣裂。④房间隔缺损，不论原发孔型或继发孔型都可并有二尖瓣前叶或后叶裂；且常并发二尖瓣脱垂。此病时右房、右室增大，二尖瓣移向左、后方，听诊胸件必须从心尖逐渐移位到腋窝、到背部，才不致将二尖瓣关闭不全的杂音遗漏。⑤房室共道：相当多合并二尖瓣关闭不全。其杂音很特殊，在左室搏动点最响、高调，不传向腋窝或背部，而传至胸骨，因返流经房间隔缺损射向右房，杂音及震颤直达右侧乳头。⑥Lutembacher综合征：为房间隔缺损并二尖

瓣狭窄，可并有轻度二尖瓣关闭不全。⑦降落伞型二尖瓣：腱索均由一支乳头肌发出，除造成二尖瓣狭窄外，有些会造成二尖瓣关闭不全。⑧纠正型大血管错位：往往有左房室瓣裂。上述先天性畸形，包括二尖瓣裂，可用二维多普勒超声检出。然而松弛二尖瓣瓣叶长，小叶间裂隙大，易误诊为二尖瓣裂，须慎重检查。

(11) 老年退行性二尖瓣环钙化：二尖瓣环钙化多见于西方国家60岁以上老人，在我国亦有逐渐增多的趋势，是造成二尖瓣关闭不全的重要原因之一。二尖瓣环有一特征性的u形钙化区，占瓣环的2/3，多在后叶后方，亦波及瓣叶基部，此种二尖瓣关闭不全多属中度以下。杂音Ⅱ～Ⅲ/Ⅵ级，S_1低钝。诊断除参考患者年龄之外，依靠X线胸片和超声心动图，前者应照后前位、侧位及后前位与右前斜之间的斜位摄片，观察到二尖瓣环及/或二尖瓣的钙化影。后者见瓣环及瓣叶回声增强。

2. 三尖瓣关闭不全　如右室、右房高度增大，三尖瓣环移至心尖部，则三尖瓣关闭不全杂音可在心尖部甚至腋前线最响。参看本节上文。

3. 肌部室间隔缺损　在室间隔的肌肉部可有一个或多个缺损，一般较小。室间隔收缩时，在收缩中期或晚期缺损闭塞，分流停止，杂音亦消失，故有递减型收缩早期或早中期杂音，其最响位置多在心尖部或心尖部内侧。杂音与S_1同时开始，一般Ⅱ～Ⅳ/Ⅵ级，较柔和，向胸骨左缘传导。由于分流量小，S_2多正常，可有S_3。个别分流量大者S_2宽分裂，有舒张中期杂音，确诊须依靠彩色多普勒超声，可见到左至右分流束。

(十) 肺动脉瓣区舒张早期（返流性）杂音

1. 肺动脉瓣关闭不全

(1) 肺高压：原发性或继发性肺高压在肺动脉瓣区可有肺动脉瓣关闭不全的舒张早期杂音，称Graham Steell杂音，是由于肺动脉增粗，瓣环扩大所致。杂音起始于亢进的P_2，肺压越高，杂音越长，越响，越粗。一般为递减型，严重肺高压可呈一贯型，偶有递增型。有些继发于二尖瓣狭窄或室间隔缺损者，手术后肺动脉压下降，此杂音也变轻变短。

心电图多有右室肥厚或并劳损。X线见肺门影大，肺动脉段隆突，右肺动脉增粗呈残根状，周围肺野清。右房、右室大。

多普勒（包括彩色）超声可检出肺动脉瓣返流，通过三尖瓣返流可测得肺动脉压；并可检出是原发性还是继发于某种疾病。

(2) 肺动脉瓣异常：肺动脉瓣有器质性异常，例如先天性肺动脉瓣畸形、感染性心内膜炎侵犯肺动脉瓣后、肺动脉瓣切开术后等，由于肺动脉舒张压不高，与右室间压力阶差小，杂音发生在P_2后有一定距离，故称为延迟性肺动脉瓣关闭不全杂音。杂音呈递增递减音势，短促，音调不高，略带滚筒样，常伴有收缩期喷射性杂音。

多普勒超声可检出流速不快的肺动脉瓣返流，并观察肺动脉瓣的形态。根据前述疾病的临床表现和常规检查所见，可作出诊断。

2. 肾病晚期　肺动脉瓣关闭不全杂音亦可见于肾病晚期。患者有贫血、高血压和体液超荷。杂音为一时性，利尿后肺动脉容量和压力下降，杂音减轻。

3. 特发性肺动脉扩张　特发性肺动脉扩张可有肺动脉瓣关闭不全杂音，一般Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，柔和、短促，传导不广，其响度和长短因扩张的程度而异。参看本节上文。

(十一) 主动脉瓣区舒张早期杂音

主动脉及（或）瓣环扩张引起的舒张早期杂音在右$_2$最响，传导到左$_3$和心尖部。杂音为高调、呵气样或泼水样，起于A_2，呈递减音势。

1. 高血压　高血压可引起升主动脉和瓣环扩张，尤其是病程长、舒张压增高者。其返流仅限于舒张早期，故杂音短、轻，Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，呵气样。A_2亢进。其诊断根据高血压的病史和体征。

2. Marfan综合征　Marfan综合征是结缔组织病中较常见者，心血管病变主要是升主动脉和主动脉窦中层囊性坏死而致扩张，主动脉瓣和二尖瓣粘液性变、脱垂，呈进行性主动脉瓣及（或）二尖瓣关闭不全。因左室代偿性强，症状不明显，患者就医时往往已达中度至重度。其舒张早期杂音在右$_2$最响，传到左$_3$和心尖部。其响度和长度与关闭不全的程度相一致。中度以上者在右$_2$有收缩期喷射性杂音。心尖部有S_3，其后有舒张中期和晚期杂音。S_1减弱，S_2亦减弱。在右$_2$或心尖部听到主动脉喷射音。

如累及眼部则有晶体脱位而出现近视和虹膜震颤。波及骨骼，指距大于身高。作手掌摄片掌骨指数>8.4。但常见的仅累及主动脉，称顿挫型。X线胸片见升主动脉扩张，左室增大。超声心动图见升主动脉内径>4.4cm，主动脉窦亦扩张，可见主动脉瓣及（或）二尖瓣脱垂。多普勒超声可作出半定量测定。磁共振成像对了解主动脉病变是最准确的无创性检查，可观察到升主动脉或并窦部扩张，

管腔规则，内膜面光滑，可与各种原因的大动脉炎相鉴别。

3. 主动脉硬化　老年人常有主动脉和外周动脉硬化。升主动脉增宽，有轻度主动脉瓣返流。故产生很轻的、短促的舒张早期杂音，在右$_2$最清楚，呵气样，传导不广。

眼底检查见动脉硬化征。X线检查见升主动脉增宽，纡曲、延长；M型超声心动图见主动脉根部稍增宽，搏动幅度减低，重搏波消失。多普勒超声可检出轻度主动脉返流。

4. 主动脉炎　主动脉炎包括Takayasu病（无脉病）、巨细胞性大动脉炎、强直性脊椎炎、Reiter综合征、细菌性主动脉炎、梅毒性主动脉炎、非特异性主动脉炎等。

(1) Takayasu病：本病是常见于青少年的免疫性疾患，累及主动脉及其分支和肺动脉，在我国不少见，有全身症状如发热、大汗、关节痛，血沉加快。主动脉炎使主动脉根部扩张和主动脉瓣变形而致主动脉瓣关闭不全，故其舒张早期杂音可以在右$_2$或左$_3$最响。在急性期可因治疗好转而返流减轻；杂音也随之变轻变短，甚至消失。

其诊断根据临床表现、常规心血管检查；以往多用主动脉根部造影观察到升主动脉及其分支扩张，内腔呈不规则形，有“鼠尾”状改变。近年磁共振成像是首选的无创性检查，可助确诊。

(2) 巨细胞性主动脉炎：本病多发生在60岁以上的女性。升主动脉呈瘤样扩张，可致主动脉瓣关闭不全和主动脉夹层，故可有主动脉瓣关闭不全，但发生率不高。X线检查见主动脉壁有钙化线条。

(3) 强直性脊椎炎和Reiter综合征所致的主动脉炎：二者与梅毒性主动脉炎相似，可致重度主动脉瓣关闭不全，但病变波及主动脉瓣下的膜部室间隔及二尖瓣基部。主动脉根部扩张，瓣叶增厚、挛缩。此种改变多见于病程长且有关节炎和虹膜炎的病例。

(4) 细菌性主动脉炎：本病可为血行性或直接接触感染而来，形成“菌性动脉瘤”，病原体以沙门氏菌多见；结核菌感染则由附近淋巴结蔓延致主动脉壁干酪样变，于是形成动脉瘤，甚至破裂。

(5) 梅毒性主动脉炎：本病的特点是升主动脉及瓣环增宽、主动脉瘤形成和冠状动脉口堵塞。罹患多为40～55岁男性。在我国近40年来相当罕见，在50年代或以前是一常见的心血管病。其轻重不一，轻者仅有很轻的舒张早期杂音，重者为重度主动脉返流。有显著的周围血管征如脉压增宽、毛细血管搏动、点头征等。在胸骨右缘下段有泼水样或乐音样递减形舒张早期杂音，往往更有相对性主动脉瓣狭窄的喷射性收缩中期杂音；S_2呈特征性的鼓样或金属样增强。可有主动脉喷射音。其诊断可作不加热血清反应素试验（USR）。如怀疑假阳性（系统性红斑狼疮和传染性单核细胞增多症等）或假阴性，可作高度敏感和高度特异的荧光螺旋体抗体吸收试验（fluorescent treponemal antibody absorption test），可以确诊。

(6) 非特异性主动脉炎：这是一组可能与各种结缔组织病如风湿热、类风湿性关节炎、硬皮病等和Hodgkin病等有关的主动脉炎。

（十二）胸骨左缘中段（左$_{3、4}$）舒张早期杂音

由于主动脉瓣异常造成的主动脉返流，其舒张早期杂音在左$_{3、4}$最响，可传导到心尖部。

1. 主动脉瓣脱垂致主动脉瓣关闭不全　主动脉瓣脱垂可分原发性与继发性两种，前者常并发二尖瓣脱垂而称松弛瓣膜综合征。继发性者常见于急性风湿性心脏炎、Marfan综合征、嵴上型室间隔缺损、主动脉窦瘤破裂、各种结缔组织病如Behcet病、脂膜炎等。其返流量不等，轻者甚至仅有脱垂而无返流，重度返流直达心尖。轻度返流杂音可以听不到或仅在呼气末、上身前倾才听见，亦可达Ⅵ/Ⅵ级，持续到S_1。有些主动脉瓣脱垂杂音在心尖部内侧最响，提示返流严重。有些呈乐音样高调，Ⅳ～Ⅵ/Ⅵ级，传导广，如不注意其时相，往往误诊为收缩期杂音。此种杂音多见于主动脉瓣脱垂，少数见于瓣膜撕裂、外翻等。二维超声心动图可看到主动脉瓣在舒张期超越瓣环联线而向左室流出道膨出。

2. 风湿性主动脉瓣关闭不全　在主动脉瓣关闭不全的病因中，风湿性居首位，多并有二尖瓣病或主动脉瓣狭窄。其舒张早期杂音在左$_{3、4}$最响，因常并有二尖瓣狭窄，往往被后者的杂音所掩盖，故须用隔膜型胸件紧压胸骨左缘，只听高调的呵气样杂音，同时注意此杂音是否恰在胸骨左缘，是否传向心尖部，以便和肺动脉瓣关闭不全鉴别。后者常在风湿性心脏病并肺高压时出现，其杂音稍偏外，不传向心尖部。另外，中度以上主动脉瓣关闭不全在心尖部S_2之后有Austin Flint杂音，须注意与二尖瓣狭窄杂音鉴别。后者杂音一般较长，有吹风样收缩期前增强。更重要的是S_1呈拍击性增强，有肺高压时S_2亦增强，而中度以上的主动脉瓣关闭不全S_1和S_2都减弱。二尖瓣狭窄应有开瓣音，但

并主动脉瓣关闭不全时大都无开瓣音，不能作为鉴别的依据。最后应用超声心动图予以证实，见主动脉瓣增厚，或有钙化，主动脉有返流。如有二尖瓣狭窄则二尖瓣亦增厚，开放受限，呈火焰状湍流，可以确诊。

3. 感染性心内膜炎　感染性心内膜炎绝大多数侵犯左心，引起主动脉瓣穿孔、撕裂、瓣周脓肿等情况者相当多见。急性主动脉瓣关闭不全起初可以很轻，除全身症状外，无明显心脏症状，以后进行性加重。也有起病急骤，迅速出现左心衰竭，以后并发右心衰竭。此时左心舒张末压升高，在舒张中期，其压力早已与主动脉压平衡，返流于是停止，而返流杂音亦消失。故杂音短、轻。常并有相对性主动脉瓣狭窄而在右$_2$有收缩中期喷射性杂音，通常为Ⅱ～Ⅲ/Ⅵ级，可达Ⅳ～Ⅵ/Ⅵ级。如舒张压<6.67kPa (50mmHg)，一般不考虑有器质性狭窄的存在。

此病因有发热、关节痛、血沉快，而主动脉瓣区和心尖部都有收缩期及舒张期杂音，往往会误诊为风湿热合并联合瓣膜病变。其鉴别要点是此病临床症状很重，常有急性左心衰竭，而杂音很轻，S_1极弱，S_2减弱，肺高压时P_2增强，有室性奔马律。M型超声心动图见主动脉瓣提早开放，二尖瓣提早关闭，是急性重度主动脉瓣关闭不全的标志。二维超声可检出赘生物，并了解到主动脉瓣有无穿孔、撕裂，有无瓣周脓肿，还可排除风湿性二尖瓣病变。

心脏损伤、人工主动脉瓣脱落、手术造成的医源性急性主动脉瓣关闭不全，所见与上述情况相似。

4. 先天性主动脉瓣畸形　二叶、一叶、三叶或四叶主动脉瓣都可以发生狭窄及（或）关闭不全。在左$_{3、4}$可听到舒张早期杂音，在右$_2$多有主动脉瓣喷射音，都传导到心尖部。根据患者自幼有杂音史，上述听诊所见、超声发现主动脉瓣畸形，可以确诊；但中年以后瓣叶增厚、钙化，喷射音消失，则难与后天性者相鉴别。

5. 主动脉窦瘤破裂入左室、冠状动脉瘘引流入左室和主动脉左室隧道　此三种畸形极少见，其血流动力学改变相似：血流从舒张压高的主动脉引流入压低的左室，故在胸骨左缘至心尖部之间出现舒张期返流性杂音，一般杂音较响，Ⅲ～Ⅵ/Ⅵ级，粗糙，分流量越大，杂音越响、越长。彩色多普勒超声和磁共振成像可作出初步诊断。确诊须依靠主动脉根部造影以观察造影剂的流向及畸形的形态。

6. 老年性退行性主动脉瓣钙化　本病是发生在老年人的退行性变。主动脉瓣和瓣环钙化，致发生狭窄和关闭不全。后者为轻度至中度，舒张早期杂音为Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，少数Ⅲ/Ⅵ级。详见本节上文。

（十三）心尖部舒张中期杂音

1. 二尖瓣狭窄　二尖瓣狭窄绝大多数为风湿性，极少数的病因为先天性、老年性二尖瓣环及瓣环下区钙化、系统性红斑狼疮、恶性类癌等。

风湿性心脏炎后二尖瓣增厚、交界粘连，腱索、乳头肌融合造成瓣口狭窄。血液从左房向左室充盈受阻而形成湍流，产生舒张中期杂音，故又名充盈性杂音。杂音在心尖最大搏动点或稍内侧最清楚；杂音为中等调、滚筒样、呈递减音势，多发生在开瓣音以后，其长度与二尖瓣两侧压力阶差相关。其响度一般为Ⅱ～Ⅳ/Ⅵ级，与狭窄程度和前向血流量有关，故响度与狭窄程度无线性关系，例如重度二尖瓣狭窄杂音很轻，甚至无杂音，称无声性二尖瓣狭窄。如听诊发现杂音较响Ⅲ～Ⅳ/Ⅵ级，多属中度狭窄。心房颤动时在长周期，杂音持续整个充盈期，表示狭窄为重度。心率快者可压迫颈动脉窦引起一时性心率减慢，可以观察杂音的长度。其它听诊改变有S_1拍击性亢进，有二尖瓣开瓣音，在舒张中期杂音之后有收缩期前增强杂音。S_2亢进，单一或窄分裂。肺高压时有肺动脉喷射音及（或）肺动脉瓣关闭不全和三尖瓣关闭不全杂音。其它原因的二尖瓣狭窄如先天性二尖瓣狭窄等，只有舒张中期杂音，无开瓣音。

风湿性二尖瓣狭窄在我国很常见，多在青少年甚至儿童期发病，女性罹患较多，早期无症状或有活动后气促，晚期出现右心衰竭，低心排血量的症状和体征。心电图检查有二尖瓣P波，晚期出现心房颤动、右室肥厚并劳损等。X线检查见肺郁血、肺高压及（或）肺水肿征。左房、右室大，肺动脉隆突。最有诊断价值的是超声心动图，除见左房、右室大，肺动脉增粗外，M型见二尖瓣前叶EF速减慢，有多条回声，后叶同向运动。二维见二尖瓣增厚，以瓣尖为甚，开放受限，呈弓形，大多有脱垂，如有钙化则反光增强；极轻度狭窄只见瓣叶较僵硬，舒张末期呈弓形，而瓣口可无明显狭窄。应观察左房有无血栓，经食管超声检出率更高。用多普勒超声检测压差半降时间可准确地算出瓣口面积，比二维超声直接描绘更为可靠，亦可用彩色血流束测量。超声心动图除对二尖瓣狭窄作出定性、病因、合并症和定量诊断外，可对瓣叶及瓣下结构作细致的观察，以便确定选择何种术式。Wilkin超

声计分是目前广泛应用的选择球囊扩张术的依据。

2. 左房粘液瘤　发生在左房的粘液瘤有一蒂附着于房间隔，舒张期随充盈血流瘤体突向二尖瓣口而引起梗阻。其舒张中期杂音与二尖瓣狭窄相似，亦在心尖部最响，Ⅰ～Ⅲ/Ⅵ级，较局限。不同者：①舒张中期杂音之前是心房扑落音而不是开瓣音，该音距 $A_2$0.10～0.13S，比开瓣音稍钝，占时较长；②舒张中期杂音随体位改变而改变，每次检查可不同；③S_2 分裂较宽；④可有体位性昏厥的病史；⑤常有心尖部二尖瓣关闭不全的收缩期返流性杂音；⑥多为窦性心律，少有心房颤动或心房扑动。最后确诊靠超声心动图。在左房内可见粘液瘤，有蒂附着于房间隔，随血流向二尖瓣口来回飘动，可进入左室。

3. 急性风湿性心脏炎　急性风湿性心脏炎时，瓣膜水肿造成二尖瓣口轻度狭窄，故在心尖部可听到短促的舒张中期杂音，称 Carey Coombs 杂音，该杂音发生于 S_3 之后，Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，偶尔可达Ⅲ/Ⅵ级。抗风湿治疗后炎症消退，此杂音消失。与轻型风湿性二尖瓣狭窄之鉴别，首先是患者有风湿热的临床表现、S_1 减弱、有病理性 S_3；而二尖瓣狭窄时 S_1 拍击性亢进，有开瓣音，超声心动图有助于确诊。

4. Austin-Flint 杂音　任何原因引起的中度到重度主动脉瓣关闭不全，在心尖部可听到Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级的舒张中期和晚期滚筒样杂音。其发生机理有二：①主动脉返流使左室舒张压升高，二尖瓣前叶趋向关闭，充盈血流受阻。②返流束射向二尖瓣前叶产生颤动。杂音之前有 S_3，S_1 减弱或正常，吸入亚硝酸异戊酯此杂音减弱。握拳或血管收缩药试验使杂音增强。上述三点可与二尖瓣狭窄相鉴别。二维多普勒超声可排除二尖瓣狭窄，并见中度以上主动脉返流。

5. 分流量大的左至右分流先天性心脏病　先天性室间隔缺损、动脉导管未闭、主动脉窦瘤破裂、冠状动脉瘘、主肺动脉间隔缺损、无合并肺动脉狭窄的右室双出口等，如分流量大（QP/QA＞2），高速血流通过二尖瓣口可产生舒张中期杂音，一般为Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，其前有 S_3。

6. 高搏出量状态（参考本节上文）　血流高速通过二尖瓣口，造成相对性狭窄，故有舒张中期杂音，Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，其前有 S_3。

7. 重度二尖瓣关闭不全　返流量大的二尖瓣关闭不全有大量血液在舒张期通过无狭窄的二尖瓣口而产生舒张中期杂音，Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级。S_1 减弱，S_2 宽分裂，有 S_3，此三点提示无明显的器质性二尖瓣狭窄。

8. 缩窄性心包炎　少数各种原因的缩窄性心包炎可在房室沟有局限性缩窄，产生二尖瓣环及（或）三尖瓣环的外在性狭窄，出现Ⅰ/Ⅵ级的舒张中期杂音，其前有心包扣击音。磁共振成像是最佳的选择，可观察到心包增厚。心包有无钙化则作正侧位的 X 线摄片或 CT 检查来确定。

9. 人工二尖瓣　大部分功能正常的二尖瓣位机械瓣（碟瓣最多）、人工生物瓣在心尖部可听到Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级的舒张中期杂音，因瓣环比天然瓣环小，生物瓣则经处理而稍硬，故产生此杂音。

（十四）心尖部舒张晚期杂音

1. 风湿性二尖瓣狭窄　窦性心律或心房颤动的短周期可有高调、吹风样的递增型收缩期前杂音，盖过 S_1。合并二尖瓣或主动脉瓣关闭不全时，此杂音可不明显。

舒张晚期杂音的重要性在于往往将此吹风样杂音误为收缩期杂音，将单纯二尖瓣狭窄误诊为二尖瓣狭窄合并关闭不全。鉴别方法是要注意杂音起于 S_1 之前，盖过 S_1，止于收缩期开始。

2. 左房粘液瘤、风湿性心脏炎、Austin-Flint 杂音（急性主动脉瓣关闭不全除外）、分流量大的左到右分流先天性心脏病等　此类疾病都可以有舒张晚期杂音，属中等调、滚筒样，与二尖瓣狭窄者不同。

（十五）三尖瓣区舒张中期杂音

1. 三尖瓣狭窄　三尖瓣狭窄的最常见病因是慢性风湿性瓣膜炎；几乎都并有二尖瓣及（或）主动脉瓣病。其它病因有先天性、系统性红斑狼疮、类癌和心内膜弹性纤维增生症等。三尖瓣狭窄时右房排血受阻，致体静脉压升高，发生肝郁血和腹水而肺野清。听诊在三尖瓣区听到舒张中期滚筒样杂音及开瓣音，吸气时增强；此开瓣音比二尖瓣开瓣音发生较迟，临床鉴别诊断较困难，有赖于超声心动图检查而确诊。

2. 右房粘液瘤　右房粘液瘤罕见，亦有蒂附着于房间隔，瘤体随血流进入右室，造成一时性三尖瓣口梗阻，产生舒张中期杂音，其前有心房扑落音。S_1 分裂，S_2 单一，有三尖瓣关闭不全杂音。确诊须靠二维超声心动图。

3. 分流量大的房间隔缺损、房室共道和肺静脉畸形引流、体动静脉瘘等　当此类畸形肺体循环血量之比大于 2:1 时，通过三尖瓣口的流量明显增加，在右心 S_3 后出现舒张中期杂音Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，

吸气增强。

4. 三尖瓣下移畸形　三尖瓣下移畸形多为隔瓣及/或后瓣不附着三尖瓣环而下移，前叶亦可下移，亦有三个叶都下移者。由于瓣叶畸形，产生三尖瓣狭窄的舒张中期杂音。听诊对诊断很有价值：S_1 分裂宽，T_1 亢进，S_2 宽分裂，P_2 减弱，可闻右心 S_4，有三尖瓣狭窄和关闭不全杂音。心电图 P 波高尖，有不完全或完全性右束支传导阻滞。超声可见隔瓣及（或）后瓣或三个瓣叶下移＞1.5cm，右房大，右室流出道窄，多并有房间隔缺损。右心导管检查时在房化右室同时测压和作心电图，该处压力如同右房，而心电图为右室图形；造影见三尖瓣下移。

5. 缩窄性心包炎　缩窄性心包炎可在三尖瓣环外心包局限性增厚、钙化而致三尖瓣环外在性狭窄。可听到Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级的舒张中期杂音，吸气时增强。

6. 右心感染性心内膜炎　长期静脉注射毒品成瘾者、停留右心导管、室间隔缺损、肺动脉瓣畸形、动脉导管未闭、三尖瓣或肺部疾患等发生感染性心内膜炎时，赘生物阻塞三尖瓣口可产生右心舒张中期杂音。

（十六）三尖瓣区舒张晚期杂音

风湿性三尖瓣狭窄　舒张晚期杂音仅见于窦性心律的风湿性三尖瓣狭窄。亦为吹风样，但呈递增递减形，吸气时增强。

（十七）连续性杂音

1. 动脉导管未闭　动脉导管未闭是常见的先天性心脏病。血液从主动脉弓末端经动脉导管流入肺总动脉分叉的部位。其特征性的体征是在胸骨左缘第一、二肋间稍偏外有响亮的机器样连续性杂音，收缩期比舒张期响，占据全心动周期，一般Ⅳ～Ⅴ/Ⅵ级，小导管杂音较轻，Ⅱ～Ⅲ/Ⅵ级，并肺高压时舒张期杂音变短乃至消失。肺动脉压进一步升高，则收缩期杂音亦变短甚至消失。

本病的杂音容易发现，但也容易误诊，重要的特点是杂音的位置，常距胸骨左缘有一定的距离；有极少数动脉导管位于升主动脉或弓部起始，则连续性杂音紧靠胸骨左缘最响。一些极细的动脉导管杂音也紧靠胸骨左缘，且舒张期杂音较收缩期者响，要与冠状动脉引流入肺动脉鉴别。最常见的不典型的动脉导管未闭杂音是合并肺高压时，特别是5岁前，杂音往往为全收缩期或收缩早期。除注意杂音的位置外，应注意 S_2 亢进、窄分裂或反常分裂。如有涡流音，则诊断较明确。注意与室间隔缺损相鉴别，其杂音都紧靠胸骨左缘，如为全收缩期，S_2 宽分裂；如杂音变短或消失则 S_2 单一。

听诊典型的动脉导管未闭，作三大常规检查即可确诊。不典型病例应作主动脉弓部选择性造影确诊。超声心动图检查有一部分病例假阴性或假阳性，因操作者的熟练程度而异。

2. 主动脉窦瘤破裂　主动脉窦瘤破裂在胸骨左缘出现连续性杂音，机器样而响亮，一般Ⅳ～Ⅴ/Ⅵ级，可达Ⅵ/Ⅵ级，破口小杂音Ⅱ～Ⅲ/Ⅵ级。此杂音紧靠胸骨左缘，传导广。破入右室流出道最多，杂音在左$_{3、4}$最响，舒张期响于收缩期。破入右房者次之，在左$_{4、5}$或右$_{4、5}$最响，收缩期比舒张期响，破入肺动脉者较少，在左$_{2、3}$，收缩期响于舒张期。1/2并室间隔缺损，在连续性杂音之上有全收缩期杂音，即使破入右室流出道，收缩期杂音亦比舒张期响。窦瘤形成可导致主动脉瓣脱垂而造成关闭不全，但听诊无法将此杂音鉴别，有赖于超声检出。本病 S_2 正常分裂，P_2 亢进，传至心尖。有 S_3，其后有舒张中期杂音。X线胸片显示心影增大比肺血增多显著而不成比例。肺动脉段平直、左、右室增大。二维彩色多普勒超声见主动脉窦（右冠最多、左冠次之）有瘤状突出，有彩色分流束从此流入右室或右房。根据起病急骤，过去无杂音，特有的听诊改变，结合X线和超声所见，大都能确诊。极少数诊断不明者可作主动脉根部造影和右心导管检查。

3. 冠状动脉瘘　本病是先天性冠状动脉畸形，有瘘管通向右心，少数通向左心或肺动脉，其听诊改变与主动脉窦瘤破裂相同，只是患者出生时即有此种连续性杂音。X线检查见肺动脉段大都隆突，可作鉴别参考。二维彩色多普勒超声可见冠状动脉有瘘管流入右房、右室、左室或肺动脉。冠脉口增大，冠脉有瘤样扩张。术前应作冠脉造影或主动脉根部造影了解其确切改变。

4. 主动脉缩窄　本病是较常见的先天性主动脉畸形，即主动脉有局限性缩窄，多在主动脉弓部末端、左锁骨下动脉开口之后。缩窄以上血压升高，缩窄以下血压降低。在缩窄的上、下两端动脉分支有侧支循环以维持缩窄以下的动脉血供。常并有二叶或一叶主动脉瓣、颅内动脉瘤、主动脉夹层等。症状有头痛、运动后双下肢冷、肌痛、乏力等。常并发高血压、心内膜炎、主动脉瘤破裂、心力衰竭和脑血管意外。体检：上肢血压升高，下肢血压低是其特征性表现。胸骨上凹和锁骨上窝有明显搏动，股、腘及足背动脉脉搏弱或消失。胸骨

左、右缘、脊柱两侧有收缩中晚期吹风样杂音Ⅰ～Ⅲ/Ⅵ级，肩胛间区、两侧胸廓、腋窝可有收缩中晚期或两期连续性杂音。后者见于缩窄内径小于3mm的重症患者，其起始距S_1有一定的距离，吹风样，Ⅰ～Ⅲ/Ⅵ级，为缩窄处或侧支循环所产生。S_1后常听到主动脉喷射音，由升主动脉增宽或常合并的二叶主动脉瓣所引起。

X线检查见左室增大，重者左房亦大，钡餐检查，食管近主动脉弓部呈"E"字形压迹。成人肋骨下缘有鼠咬状凹陷。超声心动图可见主动脉的缩窄及其上方动脉增粗，搏动增强。多普勒超声在狭窄处检出湍流。磁共振成象是最佳的无创性检查，可检出主动脉及其分支的缩窄。为行球囊成形术可作逆行主动脉插管，测得压力阶差。造影则显示狭窄的形态和程度。

5.左冠状动脉起源于肺动脉　此型先天畸形常导致婴儿期即发生左冠脉供应的心肌缺血或梗死。血液从高压的右冠状动脉经增粗的侧支循环流向低压的左冠状动脉而产生连续性杂音。杂音比较表浅，其位置视分流的出口而定，响度亦随分流量而异。二维超声或可见一冠状动脉起源于肺动脉，主动脉窦仅见右冠状动脉发出而左冠状动脉口则缺如。确诊需作主动脉根部造影或冠状动脉造影。

6.肺静脉异位引流　少数心上型肺静脉异位引流在左$_{1,2}$有Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级的柔和连续性杂音。S_2固定分裂。X线胸片见腔静脉增宽而呈8字形。确诊靠右心导管发现腔静脉或右房血氧饱和度升高；在肺动脉注射造影剂，见肺静脉引流至腔静脉、右房或冠状窦。

7.主肺动脉间隔缺损　主肺动脉间隔缺损可有连续性杂音，位于左$_{3,4}$，收缩期比舒张期响。由于常合并肺高压，往往只有收缩期杂音或两期杂音分开。确诊须靠主动脉根部造影。

8.主动脉瘤穿破入肺动脉　后天性主动脉瘤穿破入肺动脉在穿破处产生连续性杂音，与动脉导管的杂音相似。主动脉造影可显示穿破处。

9.永存动脉干、Lutembacher综合征、肺动脉分支狭窄等　在此类疾病的少数病例中，可有连续性杂音出现。

10.体动静脉瘘　手术、创伤等造成动静脉之间有通道时都可产生连续性杂音。

11.静脉营营音　静脉营营音（venous hum）是一无害性连续性杂音，青少年多见，其发生率为60%～90%，在高搏出量状态此杂音更多见，更明显。此杂音在颈部右侧最响，有时在全心前区都听见。杂音为连续性，一般Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级，偶达Ⅲ/Ⅵ级，舒张期比收缩期响，坐位、吸气时增强，压迫颈静脉此杂音消失。

12.乳房吹风音　乳房吹风音（mammary souffle）是发生在妊娠第四个月至分娩后十周的连续性或收缩期音，位于胸骨两侧，Ⅰ～Ⅱ/Ⅵ级。偶达Ⅲ/Ⅵ级，为柔和、吹风样。

（周令仪）

参考文献

1. 周令仪. 急性风湿性心脏炎与瓣膜脱垂. 中华内科杂志，1993；32(8):527
2. 周令仪. 风湿性二尖瓣狭窄时心音和杂音的再评价. 中华内科杂志，1983，22:215
3. 张秀和，等. 主动脉-肺动脉间隔缺损的诊断与治疗六例报告. 中国循环杂志，1993，8(8):491
4. 王寅晓. 大龄患者全肺静脉异位引流一例. 中国循环杂志，1993，8(8):484
5. 姜腾勇，等. 25例主动脉窦瘤破裂的临床特征分析. 心肺血管病杂志，1993，12(1):16～18
6. 李翔飞. 肺动静脉瘘. 中华胸心血管外科杂志，1990，6(4):217～218
7. Shaver JA. Systolic murmurs. Heart Disease and Stroke, 1993, 2(1):9
8. Shaver JA. Diastolic murmurs. Heart Disease and Stroke, 1993, 2(2):98
9. Grewe K et al. Differentiation of cardiac murmurs by dynamic auscultation. Current Problems in Cardiology, 1988, 13(10):671

第五节　心脏增大

心脏增大是指心肌肥厚或/及心腔扩张。因基础疾病及其进展程度的不同，可能一个心腔或某些心腔增大，也可为全心普遍性增大。心脏增大是心脏病常见而重要的体征。心肌肥厚主要因收缩期超荷所致，而心腔扩张则主要由于舒张期超荷造成。例如先天性肺动脉瓣狭窄可见右心室肥厚，在房间隔缺损时则常见右心室扩张。心脏增大不应与"心影增大"或"心界增大"相混淆，因后两者固然可由心脏增大所产生，但心包腔积液，同样可造成心影和心界的增大。普遍性心脏增大与心包积液的鉴别可通过详询病史、桡动脉触诊、心尖搏动触诊和心脏听诊等体格检查，结合X线检查和心电图等而加以诊断。但目前最为简捷且准确的检查是二维超声心动图。心包腔液性暗区的显现表明心包积液

的存在，还能估测积液的容积和确定穿刺方位。在肯定心脏增大时，还应采用有关的检查方法对其性质（心肌肥厚为主或心腔扩张为主，或两者兼有）、受累的腔室作出诊断。

一、心脏增大的影像学检查

在心脏增大的诊断和鉴别诊断中，心脏影像学检查占极其重要的地位，因为胸部体格检查只能发现明显的心脏增大。心电图对心脏增大诊断的敏感性和特异性均不理想。目前，心脏的影像学检查有X线、超声、CT、放射性核素、磁共振成像、数字减影血管造影等。临床医生应对各种不同检查方法的特点、适应证和禁忌证有充分的认识，才能正确运用和评价这些检查，使患者免除不必要的痛苦，并以最廉的费用而获得最佳的诊断效果。

（一）X线检查

心脏的X线检查包括透视、摄片、分层、记波摄影、电影摄影、心导管和心血管造影等。透视和摄片是最基本的X线检查方法，也是心血管病诊断的三大常规检查之一。透视的最大优点是可进行动态观察，直接观察心脏和大血管的搏动，以及呼吸和体位对心脏形态的影响，例如随意转动患者，从各个不同的角度判断心脏和大血管的形态及轮廓、个别房室的大小。此外还可观察到肺、胸膜、胸廓、纵隔和脊柱的改变。透视的缺点是图像欠清晰，信息无法保存。心脏X线摄片可以克服透视的缺点且最适合于对照观察，常规只拍摄后前位和左侧位片，同时作食管吞钡拍片。记波摄影目前少用，对心肌疾病和冠心病的诊断有一定的价值。体层摄影主要用于肺门血管结构的分析及其与肺门肿物的区别，对大血管的疾病和心包病变的诊断有所帮助。心导管检查主要用于测定心脏及大血管内不同部位的压力和血氧含量，观察心脏和大血管有无畸形或异常通道，以及选择性心血管造影等；其禁忌证为：心力衰竭，风湿活动，并发感染，发热，反复发作的严重心律失常等。心血管造影常和X线电影同时进行，造影包括静脉血管造影、左心室造影、右心室造影、主动脉造影及冠状动脉造影等，可直接显示心脏和大血管的形态结构及血流方向的改变。冠状动脉造影术能客观显示冠状动脉及其分支病变的部位、范围和程度、侧支循环的形成等。这种检查对冠状动脉病变的诊断、手术治疗适应证的选择、以及预后的判断都有决定性意义。心血管造影是一种较复杂和有一定危险性的创伤性检查方法，应严格掌握其指征，对已确诊又不能接受手术治疗者，一般不作造影检查。有严重的肝、肾疾患，碘过敏或有过敏史者，均为造影检查的禁忌证。

（二）超声检查

在心脏增大的鉴别诊断中，心脏超声为心脏病实验室检查三大常规（即心电图、X线检查和超声检查）之首，且为目前心脏影像学领域内应用最广、不可或缺的项目。常规心脏超声检查包括超声心动图（UCG）和多普勒（Doppler）检查。前者包括M型超声心动图（MME）和二维超声心动图（2DE）；后者又分为彩色多普勒血流显像（CDFI）和脉冲多普勒（PWD）、连续多普勒（CWD）。2DE能显示心脏和大血管动态的解剖学形态结构在多个二维切面上的直观图像，可对各个心腔的大小、心肌的厚度和重量进行测量，所以对心脏增大的定性、定位、定量诊断有重要价值。2DE在显示心内瓣膜形态结构及活动状况最独具优势，对心腔内的血栓、肿瘤和赘生物、室壁和乳头肌、腱索等，均可实时观察。MME提供心脏和大血管的形态结构方面信息量较少，准确程度较有限，但其优点在于能与其他生理讯号（心电、心音、心内压力等）同步显示，便于对照分析，准确计算界面活动的时间和距离，清晰显示室壁的厚度。便于在一般情况下作心功能测定也是MME的优点。而多普勒是无创性检测心脏和大血管内血流动力学状态的重要方法。彩色多普勒血流显像可“直观”心腔和大血管内血流的方向、速度，显示异常血流，如心内分流、瓣膜口的返流或狭窄性的血流，结合2DE显示的心脏解剖部位，可迅速作出定性、定位及半定量的诊断。脉冲和连续多普勒检查显示心内血流不如CDFI直观，但可测算心内各瓣口的压力阶差、心内分流或异常通道处的血流速度与压力、右心室或肺动脉的压力等重要信息。总之，常规的多普勒超声心动图检查，可同时取得心脏（包括心包腔、心内膜和瓣膜等心内正常或异常结构）和大血管的形态方面和血流动力学方面的大量资料，且仪器设备在我国普及程度高，检查费用较少，对患者毫无痛苦、安全，可在床边反复进行均为其主要优点。其不足之处在于检查受“超声窗”的限制，在肺气肿、肥胖或胸廓畸形、肋间隙过窄的患者，无法取得清晰的图像，其次操作者的经验也影响诊断的可靠性。经食管超声心动图检查，可克服“超声窗”的障碍，且对心房、尤其是左心耳内的血栓，瓣膜上的赘生物或血栓，夹层主动脉瘤，房间隔缺损，置换的人工机械瓣等的观察，明显优于传统的

经胸超声心动图检查。但食管探头相当昂贵，且属半创伤性检查，有多种禁忌证，如食管狭窄或食管静脉怒张、心功能不全或严重心律失常等。另外，食管探查有某些盲区，因而只作为选择性采用，以补充常规心脏超声检查之不足。声学造影超声心动图对明确心脏或大血管内是否存在右至左分流及其水平的高低最为有用，优于多普勒，但在重度紫绀、重度肺高压或重度心功能不全者须慎用。

（三）放射性核素检查

心脏的放射性核素检查包括心肌显像和心血池显像。心肌显像主要用于冠心病的诊断，对检出心肌梗死和心肌缺血的部位和范围、室壁瘤的诊断等有很强的特异性。心血池显像可精确地测定心室整体和局部功能，是目前临床上评价心室收缩及舒张功能最重要的无创性检查方法。放射性核素检查的设备要求高，价格昂贵，使其应用受到限制。在心脏增大的鉴别诊断时，本项检查对冠心病与扩张型心肌病的鉴别有较大的价值。

（四）数字减影血管造影术（DSA）

此项检查主要指心腔 DSA，其临床应用与常规心血管造影相同，但具有密度分辨率高、操作简单、安全，适合门诊患者，且可测定心功能的优点。主要缺点是患者须绝对合作及空间分辨率低于常规心血管造影，所以目前应用并不普遍。

（五）电子计算机体层摄影（CT）

目前主要用于诊断心脏病的是超高速 CT（ultrafast CT）。它对以下的心血管疾病有优良的诊断效果：①冠心病：用电影或流量式可对冠状动脉的钙化，搭桥血管，心肌梗死和室壁瘤的部位、程度、范围和左心功能及局部心肌的血流灌注进行动态观察，也是筛选冠心病的有效手段。②左心室功能。③心瓣膜病：作用不及超声心动图。④先天性心脏病：容积式扫描主要用于形态学诊断，流量式扫描主要用于显示分流量。对先天性心脏病诊断的准确率达 90%。⑤对心包疾患，如心包积液、缩窄性心包炎、心包肿瘤、心包浸润、心包囊肿、心包缺如等显示较清晰，且可观察心功能改变，有助于鉴别限制型心肌病和缩窄性心包炎。⑥对左心耳血栓的检出最具优越性，可检出直径仅 2mm 的小血栓，其敏感性和特异性远高于常规的超声心动图检查。⑦对主动脉瘤和主动脉夹层：有较好的诊断价值。然而，CT 仅能观察横断面，且 X 线及造影剂的应用对人体有一定的损害、造影剂毒性和可能发生过敏反应，都是其不足之处。

（六）磁共振成像（MRI）

MRI 具有高密度分辨率、多功能、无创伤、对人体无害等优点。它可直接显示心脏和大血管的形态改变，也能间接反映心功能的改变。MRI 适用于诊断大血管疾病、心包病变、心旁及心脏肿瘤、先天性心脏病、心肌病及缺血性心脏病，对一些瓣膜病变也有一定诊断价值。禁忌证为：①安装心脏起搏器者；②带有治疗动脉瘤的金属夹及眼球内金属异物者；③病情危重或不能保持长时间静卧的患者；④严重心律失常者。与其他心脏影像学检查技术相比较 MRI 对大血管，尤其是胸腹部主动脉、心包病变和心肌疾患、心旁肿瘤的诊断最具优越性。与 CT 比较，MRI 可有标准的三维图像，可用任何角度和轴线从切面观察心脏形态结构，又无对人体放射性伤害。与心脏超声相比，MRI 对胸腹主动脉、心旁肿瘤、心包病变、心肌梗塞以及某些成人先天性心脏病的诊断优于超声检查，但对心瓣膜病、一些心腔内分流病变的诊断，目前的 MRI 则不及超声检查。MRI 的缺点为检查费用高、时间长，不能显示钙化病灶，禁忌证相对较多。

二、心脏增大疾病的分类

心脏增大的疾病甚多，按表 2-3-4 摘要分别讨论如下：

（一）左心房增大

正常成人左心房的容量为：男性 60～150ml，女性 60～90ml。胸部体检难以发现轻度的左心房增大。只在左心房有明显增大时，心脏叩诊才能发现左第二肋间相对浊音界增宽。左心房增大在 X 线检查时较易发现，以右前斜位透视观察最为清楚，吞钡检查可见食管受压向后移位，呈弧形向后突出。左房增大的顺序一般为后→右→上→左，可呈不规则膨大。二维超声心动图可较充分显示除部分左心耳之外的整个左心房的形态，对左心房的大小测量较为精确，而且在多数情况下，可判断左心房增大的原因而解决鉴别诊断的问题。故心脏超声应列为左房增大诊断和鉴别诊断的首选检查方法。在首先考虑到缩窄性心包炎的诊断而常规检查后仍无法确诊时，可行 MRI 检查。常规的心电图检查对左心房增大有一定的诊断价值，但其敏感性和特异性远远不及超声心动图。左心房增大的原因主要有：①左室流入道梗阻；②左室舒张功能障碍；③左心房容量超荷。

1. 左室流入道梗阻

（1）风湿性二尖瓣狭窄：风湿热是最常见的二尖瓣狭窄的病因，而后者是左室流入道梗阻最常见

表 2-3-4 心脏增大疾病的分类

（一）左心房增大
　　1. 左室流入道梗阻
　　　　(1) 风湿性二尖瓣狭窄
　　　　(2) 先天性二尖瓣狭窄
　　　　(3) 左房粘液瘤
　　　　(4) 二尖瓣环及环下区钙化
　　2. 左室舒张功能障碍
　　　　(1) 高血压性心脏病
　　　　(2) 缺血性心脏病
　　　　(3) 限制型心肌病
　　　　(4) 缩窄性心包炎
　　　　(5) 心脏淀粉样变
　　3. 左心房容量超荷
　　　　(1) 二尖瓣关闭不全
　　　　(2) 心内或大血管之间存在大量的左至右分流
　　4. 左心房巨大憩室
（二）右心房增大
　　1. 右室流入道梗阻
　　　　(1) 三尖瓣狭窄
　　　　(2) 右房粘液瘤
　　2. 右心房容量超荷
　　　　(1) 三尖瓣关闭不全
　　　　(2) 房间隔缺损
　　　　(3) 肺静脉异位引流
　　3. 右室舒张功能障碍
　　4. 三尖瓣下移畸形
（三）双侧心房增大
　　1. 缩窄性心包炎
　　2. 限制型心肌病
　　3. 风湿性心脏病
（四）左心室增大
　　1. 高血压性心脏病
　　2. 二尖瓣关闭不全
　　3. 主动脉瓣关闭不全
　　4. 缺血性心脏病
　　5. 原发性心肌病
　　　　(1) 肥厚性心肌病
　　　　(2) 扩张型心肌病
　　6. 左室出口狭窄
　　　　(1) 主动脉瓣狭窄
　　　　(2) 主动脉瓣上狭窄
　　　　(3) 主动脉瓣下狭窄
　　　　(4) 主动脉缩窄
　　7. 左向右分流的先天性心脏病
　　　　(1) 动脉导管未闭
　　　　(2) 室间隔缺损
　　　　(3) 主动脉窦瘤破裂
　　　　(4) 冠状动脉瘘
　　8. 左心衰竭
（五）右心室增大
　　1. 肺原性心脏病
　　2. 肺动脉高压
　　3. 先天性心脏病
　　　　(1) 右室出口狭窄
　　　　(2) 法洛四联症
　　　　(3) 房间隔缺损
　　　　(4) 艾森门格综合征
　　4. 右室心肌病
　　5. 右室心肌梗塞
　　6. 右心衰竭
（六）普遍性心脏增大
　　1. 风湿性联合瓣膜病
　　2. 双侧心力衰竭
　　3. 心肌炎
　　4. 扩张型心肌病
　　5. 继发性心肌病
　　6. 地方性心肌病（克山病）
（七）局限性心脏增大
　　1. 心室壁瘤
　　2. 左心房憩室
　　3. 心脏肿瘤
　　4. 心包囊肿或心包憩室

的疾病。根据临床检查资料，多数患者可确定诊断，但对于"哑型"二尖瓣狭窄，或有明显主动脉瓣返流并存时，多普勒超声心动图检查最有诊断价值。二维超声心动图可见瓣膜增厚，回声增强、形态不规则，轻者多局限于瓣尖，重者可累及整个瓣叶，甚至腱索、乳头肌。舒张期瓣叶开放受限或漏斗状（左室长轴观）或鱼口状（二尖瓣口水平左室短轴观）。左心房扩大，伴肺动脉压增高者，可见右心室增大，肺动脉增宽。彩色多普勒可见在狭窄的二尖瓣口出现舒张期"烛光样"射流束，以PWD通过压力减半时间（PHT）法可获得瓣口的面积数值（直接以 cm^2 表达），并能提供二尖瓣口舒张期的平均压力差。CWD从三尖瓣返流可估测肺动脉的收缩压，对本病的诊断和治疗方案抉择有极大的意义。X线见不同程度的肺淤血、左心房扩大、右心室增大，肺动脉增宽，有瓣膜钙化时，可能在第5肋间的脊柱左方0.5～2cm处见堆聚状或环形钙化影。心导管和心血管造影术已不再用于二尖瓣狭窄的诊断。CT、MRI及核素心血管造影对二尖瓣狭窄诊断有一定的作用，但远不如心脏超声，不必采用。

(2) 先天性二尖瓣狭窄　本病极罕见，可分为：

1）二尖瓣瓣上环：在二尖瓣环处有一纤维隔膜形成，左心房的血流通过隔膜上的小孔流入二尖瓣口，实际上是瓣上狭窄。二维超声心动图可见到该隔膜在二尖瓣环水平横跨左房的条索状影像，CDFI 明显显示左房的血流通过隔膜小孔时形成的高速湍流。本病应与三房心相鉴别，要点在于本病的隔膜位置较低，在左心耳和卵圆孔之下，且其边缘与二尖瓣环接近。

2）降落伞型二尖瓣：本病特点为左室内只有一个粗大的乳头肌，二尖瓣的前后叶腱索汇合插入这一乳头肌，致使瓣叶开放受限的上狭窄。心脏2DE 可显示上述的畸形结构。CDFI 可见左房与左室之间舒张期出现的湍流位于瓣环下方处。

3）二尖瓣发育异常：由于二尖瓣叶增厚，前后叶交界处互相融合，腱索缩短，乳头肌与二尖瓣叶距离过近，舒张期瓣口开放受限，造成二尖瓣口狭窄。2DE 主要见瓣叶增厚、反射增强、变形、成膈膜样或漏斗样增厚结构。多普勒检查可见瓣口处有湍流出现和压差增高。

（3）左房粘液瘤：这是最常见的心脏良性肿瘤，常引起以阵发性为特征的左室流入道梗阻。目前公认超声心动图为本病最佳的非创伤性检查方法。它不仅可避免因心导管和心血管造影检查所致的栓塞的危险，而且可为手术提供准确的资料，如瘤体的方位、大小、活动度等。2DE 常可见到的典型图像是：粘液瘤呈椭圆形或葡萄串状、边界清楚但回声稀疏的块影，如瘤体液化，则出现有中央暗区的空囊状。瘤体随心动周期在二尖瓣口与左房内往返活动，并常可见有长短不一的瘤蒂连接于房间隔的左房侧。舒张期由于瘤体进入二尖瓣口，造成不同程度的梗阻，CDFI 可显示梗阻处出现舒张期五彩镶嵌的典型湍流，在收缩期，左房内可出现蓝色的返流束，此乃粘液瘤的存在和活动所造成的二尖瓣关闭不全。本病须与左房内血栓、赘生物和其他肿瘤相鉴别。左房内血栓，多在原有左心房增大合并心房颤动的患者（最常见于二尖瓣狭窄）出现，以附壁血栓多见，多附在左心耳或近左心耳的侧壁，或近房间隔的顶部，以基底部宽、形态不规则，无活动性为主要特点而可与粘液瘤的影像相鉴别。左房漂动性圆形血栓，较为罕见，与粘液瘤最主要的区别在于无瘤蒂，活动无规律，二尖瓣口本身有狭窄。2DE 检查不难鉴别。二尖瓣上的赘生物，有时可与粘液瘤或血栓相似而须鉴别。赘生物的超声特征为绒毛状不规则团块，附着于瓣膜的血流上游一侧，如二尖瓣的左心房面，呈无柄肿块或带蒂块状物或纤维条带状。附于瓣尖者可与瓣叶同步活动。较大的赘生物常为霉菌性心内膜炎所致，其活动性大、易脱落。但其活动以瓣叶为中心，与粘液瘤的以房间隔瘤蒂为中心有所不同，结合病史和有较重的临床表现，特效药物治疗前后的对比，可作出鉴别。

（4）二尖瓣环及环下区钙化：本病是老年人常见的退行性变。随着国人平均寿命的延长，本病有增多的趋势。瓣环钙化可影响二尖瓣的正常开放和关闭，故常致二尖瓣狭窄合并关闭不全。本病往往同时有主动脉瓣钙化性狭窄与心律失常，是其特点。超声心动图和多普勒可对本病确诊。X 线摄片显示瓣环及主动脉瓣的钙化影像，对本病的诊断也有较大价值。

（5）其他罕见的疾病：系统性红斑狼疮、硬皮病等结缔组织病，多发性骨髓瘤，恶性类癌，肠原性脂肪代射障碍等，也有时可引起左室流入道梗阻。

2. 左室舒张功能障碍

（1）高血压性心脏病：本病患者常有左心房增大，甚至在疾病的早期也可出现左房容积增大，此时左心室尚未表现出显著的增厚。在本病早期，X 线和心电图都可能无明显异常，因左室向心性肥厚，正位片的心影大小仍可保持正常，仅左下心缘弧度凸出，心尖圆钝隆起。发展至心功能不全时，才见左心室腔扩大，心尖下移。2DE 可在疾病的早期发现左心房开始增大，室间隔的主动脉瓣下区域局限性肥厚；稍后，可见左心室呈典型的向心性肥厚，心功能不全时则并有左室腔扩大。主动脉增宽，搏动呈僵硬状和重搏波消失，常在 M 型超声心动图更易辨认。多普勒发现疾病的早期已有左室充盈功能的障碍，如二尖瓣口舒张期血流频谱 E 峰<A 峰，等容舒张期延长等。本病与肥厚型心肌病的鉴别关键在于病史，患者有高血压病史或兼有家族史，有脑、肾、眼底等靶器官受累，均支持本病的诊断。

（2）缺血性心脏病：本病患者在心脏收缩功能未有明显损害时，其舒张功能先发生障碍，故左心房增大是本病早期常见而重要的表现之一。乳头肌缺血、功能紊乱或心肌梗死后由于左室壁几何形态和运动的不协调，均可引起二尖瓣关闭不全，造成左心房增大，〔参考（胸痛）一节〕。

（3）限制型心肌病：本病多见于热带及温带地区。前者发病年龄较早，多为青少年，性别差异不大，常称为心内膜心肌纤维化。后者发病年龄较

晚，多为30岁左右的成年人，且男性居多，也称为嗜酸粒细胞增多性心肌病（Löffler's cardiomyopathy）。临床表现主要由心室舒张功能障碍引起。病变累及左室心内膜为主者造成左房增大。患者以呼吸困难、咳嗽、肺部罗音、二尖瓣出现返流、肺动脉高压和左心房增大为主要表现。下列检查有助于鉴别诊断：①X线检查：肺郁血、左心房增大。②超声心动图：左心室腔明显狭小甚至闭塞、心内膜反光增强为突出的表现。③心内膜活检的特征性表现为心内膜心肌纤维化，见于本病晚期；心室内膜为一层很厚的纤维组织所复盖，可厚达4～5mm，且可致心室腔填塞，在心内膜面上常有血栓形成。在病程早期，则可见心内膜心肌的血管周围有嗜酸粒细胞浸润及心肌细胞溶解。④MRI可排除心包增厚。结合临床与上述检查，有助本病的诊断。

（4）缩窄性心包炎：由于心包在房室沟及其水平以下发生不规则增厚，纤维化或钙化，使心室舒张期扩张受限引起心房扩大。多数患者有急性心包炎的病史，以中青年男性为多见。主要症状为心悸、呼吸困难、腹胀、咳嗽、乏力等，除心包叩击音之外，其余的体征无特异性。心电图示QRS波群低电压，T波低平或倒置，双峰P波。心房颤动也常见。X线片发现心包钙化最具诊断价值，多呈蛋壳状、小片状、带状等，以房室沟、右心室前左缘和膈面较多见，因而心缘形态常呈不规则，出现平直、僵硬的部分，正常的弧段分界不清或变形。上腔静脉及奇静脉常扩张，约3/4患者有不同程度的肺淤血，半数患者可有胸膜病变。心包注入造影剂可显示心包壁层增厚的程度及粘连征象。超声心动图检查可显示心包不规则增厚、纤维化、钙化使其回声增强，缩窄性渗出性心包炎则可见心包积液及纤维素形成的"水草征"，心房扩大。近年的研究认为由于左房扩大而左室缩小，引起左房与左室后壁夹角变小（＜150°）以及"多普勒奇脉"，即吸气时主动脉瓣口血流频谱变小、呼气时增大、摒气时血流频谱等大，为本病较有特异性的征象，可供鉴别限制型心肌病时参考。MRI可较满意显示增厚的心包。上述检查，可将本病与限制型心肌病、肺心病、肝硬化、腔静脉阻塞和三尖瓣狭窄等病相鉴别。

（5）心脏淀粉样变：在中老年患者，发现左心房增大，同时有不明原因的充血性心力衰竭，应注意本病的诊断。多普勒二维超声心动图为首选的非创伤性检查，一旦发现连续的舒张期充盈异常过程（以二尖瓣口舒张期血流频谱为指标），室间隔、室壁、尤其是右室前壁增厚，或可出现斑点状闪光样回声，搏动减弱。房间隔增厚（＞6mm），或二尖瓣返流，则有利于本病的诊断。本病与高血压性心脏病、冠心病的区别在于本病有房间隔增厚，后二者无此征象（敏感性达60%，特异性为100%）。与肥厚性心肌病的区别，在于本病心肌中斑点状闪光样回声较常见，且在心肌重量增加的情况下，心电图QRS的电压反而下降。与缩窄性心包炎的鉴别要点为后者心室壁不厚，心包增厚。

3．左心房容量超荷

（1）二尖瓣关闭不全：本病是最常见的左房增大疾患。任何原因引起二尖瓣叶、瓣环、腱索、乳头肌、左室壁这一完整的二尖瓣结构中任一部分的失常，均可导致二尖瓣关闭不全。确定二尖瓣关闭不全的病因很重要。在我国，风湿性心瓣膜病和二尖瓣脱垂是二尖瓣关闭不全最常见的病因。近年来前者发病率逐渐下降，而后者则有增高的趋势。冠心病、心肌病、结缔组织病也是二尖瓣关闭不全越来越多见的病因。感染性心内膜炎也非罕见的病因。先天性心脏血管畸形，如马凡综合征、房间隔缺损、三尖瓣下移（Ebstein）畸形，也常伴有二尖瓣关闭不全。除听诊外，目前确诊二尖瓣关闭不全最简便又准确的方法为彩色多普勒超声心动图，其次是X线检查，心电图仅作为辅助诊断。彩色多普勒血流显像能迅速确定二尖瓣返流的存在，并从返流束的大小及分布范围作出半定量诊断（分轻、中、重度）。二维超声心动图对病因诊断很有价值，如赘生物的检出可证实感染性心内膜炎的诊断。根据近年文献报告，常规经胸超声心动图（TTE）对赘生物的总检出率为77%，而经食管超声心动图（TEE）的总检出率可达96%；且TEE对二尖瓣环脓肿、室间隔脓肿、主动脉根部脓肿、瓣膜穿孔、腱索断裂、二尖瓣返流的检出率均明显优于TTE。二尖瓣脱垂在可见收缩期二尖瓣瓣叶脱垂入左心房，通过彩色多普勒血流显像的流束方向，更可确切判断为前叶或后叶脱垂。风湿性二尖瓣关闭不全，可见瓣叶增厚、收缩期有关闭裂隙。肥厚性心肌病则有左室壁肥厚。在冠心病患者可能见到乳头肌收缩功能障碍，左室壁有节段性运动异常。Marfan综合征患者有典型的升主动脉扩张。房间隔缺损、三尖瓣下移畸形，都不难从多普勒超声心动图检查得到确诊。

（2）心内或大血管之间存在大分流量的左至右分流：绝大多数见于累及左心的先天性心血管畸

形，如动脉导管未闭、室间隔缺损、主肺动脉窗、冠状动静脉瘘、肺动静脉瘘等。此外，左心房的增大常伴有左心室的增大。患者从小发病、典型的症状与体征均于婴儿期即出现，故较少造成左房增大鉴别诊断的困难。彩色多普勒超声心动图对这一类型的先天性心脏病的诊断有重要价值，可对病变作出确切的定位，定性和定量的诊断，甚至可进一步分型，如室间隔缺损，可分出膜部或肌部，室上嵴上型或嵴下型，室缺的大小，分流的方向，右室压力或肺动脉压力，分流量的大小（或 Qp/Qs）等，且能检出并存的其他畸形或病变，如合并双腔右心室或主动脉瓣关闭不全等。目前，这些类型的先天性心脏病外科手术前的心导管、心血管造影检查，几乎全为超声检查所取代。X 线检查的作用主要在于了解肺循环的情况。心导管和心血管造影虽然是目前诊断先天性心脏病最准确的方法，但仅在包括超声在内的其他无创性检查诊断仍有困难时或者为了介入性治疗（如经皮穿刺肺动脉瓣球囊成形术）的需要才进行。对于大多数的先天性心脏病，尤其是左至右大分流量的先天性心脏病，MRI 比超声检查无明显的优越性，唯有对双主动脉弓、右位主动脉弓和主动脉缩窄等先天性主动脉异常以及一些复杂型的先天性心脏病，MRI 才列为首选的检查手段。相反，体检、尤其是心脏听诊对这一类型的先天性心脏病的诊断甚有意义。

4. 左心房巨大憩室　本病较罕见，国内仅有数例报告，是由肌性或纤维组织组成的囊性突起。其发生于左心耳者也称为左心耳瘤样扩张，发生于左房体者又称为左房房壁瘤。本病男性较女性多见，且多为先天性。在青少年时期多无症状，随年龄的增大，由于血液的冲击，瘤体增大，常引起室上性心律失常或憩室内有血栓形成，后者可引起动脉栓塞症状。左房憩室 X 线胸片无特异性，彩色多普勒血流显像可显示憩室内随心脏舒缩呈红蓝相间的色彩，以左房交通口处最为明显，这个特点可与心包囊肿、三房心及风心病时的左房扩大相鉴别。MRI 可清晰显示憩室的大小、部位与左房交通的位置，交通口大小。凡有心悸、气促之主诉，左房大而无明显杂音时，须注意排除本病。

（二）右心房增大

由于右心房几乎构成右心缘的全部轮廓，仅靠近膈的一小段为右心室，故右心房增大时，胸部正位 X 线片示右心缘明显延长并向外突出，可超过脊椎右缘二横指，侧位胸片可见胸腔内下腔静脉向后移位。体检只当有右心房明显增大时，叩诊才能发现右侧心界增宽。心电图诊断右房增大的标准为：Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联 P 波高尖≥3mm，但时间＜0.12S，P 波平均电轴右偏超过 +60°，V_1 导联双向 P 波初始正向成分高大。二维超声心动图可直接显示右房的大小和形态，一般的心尖四腔观测其上下径及左右径，正常成人的正常值：男性的上下径×左右径（收缩期）为 46.4±4.0×35.8±5.7；女性为 43.5±4.7×31.9±6.9（单位：mm）。MRI 及 CT 对右房的显示清晰，但从鉴别诊断的角度来看，并不优于超声检查。右心房增大的原因与左房增大者相似：①右室流入道梗阻；②右房容量超荷；③右室舒张受限。

1. 右室流入道梗阻

（1）三尖瓣狭窄：本病临床少见，有先天性和获得性，以后者多见，且几乎全为风湿性。先天性以三尖瓣发育不全为多，罕见的有类癌、Fabry 病（全身性弥漫性血管角质瘤综合征）、Whipple 病。风湿性三尖瓣狭窄几乎都伴有二尖瓣或主动脉瓣的病变，单纯性者极罕见，患者较多为女性，青年或中年发病。狭窄较明显者可见右房压力升高、右房增大和体循环淤血，但肺野清。三尖瓣听诊区出现舒张期低调杂音，深吸气末增强。心脏超声对本病的诊断最有用，无论何种病因造成的三尖瓣狭窄，均可见三尖瓣舒张期开放受限，右心房增大。脉冲多普勒测定三尖瓣口舒张期平均压差大于 0.267kPa（2mmHg）时，一般可诊为三尖瓣狭窄。先天性者，可见三尖瓣畸形，通常伴右室发育不良或肺动脉瓣狭窄。X 线检查对本病诊断有一定意义，可见右心房增大、右心室不大、肺动脉无扩张、肺野过分清朗，但不能依此确诊本病。

（2）右房粘液瘤：右房粘液瘤远比左房粘液瘤少见，两者之比约为 1∶14～15。本病可出现类似三尖瓣狭窄的体征，心脏杂音随体位改变是其特点。确诊依靠超声检查。

2. 右心房容量超荷

（1）三尖瓣关闭不全：本病多数为相对性，即三尖瓣本身无病变，但由于右室增大、三尖瓣环扩张而造成三尖瓣关闭不全，往往继发于左心病变和肺动脉高压。少数为器质性，其常见的病因有：①风湿性；②三尖瓣脱垂；③感染性心内膜炎累及三尖瓣者；④冠心病，右室梗塞致乳头肌坏死、功能不全或腱索断裂；⑤先天性发育异常、Ebstein 畸形、心内膜垫缺损；⑥创伤；⑦类癌。三尖瓣关闭不全无特征性症状，其临床表现常为原发病所掩盖。心脏听诊是诊断三尖瓣关闭不全的重要检查，

常见体循环淤血的体征，以收缩中晚期肝脏扩张性搏动与颈静脉怒张伴搏动最具特征性。彩色多普勒超声心动图是确定三尖瓣关闭不全诊断最简捷和可靠的方法，且能对返流的程度作出半定量诊断，更有价值的是可以对本病作出病因诊断。风湿性三尖瓣关闭不全的瓣膜增厚、挛缩变形，多伴有三尖瓣狭窄以及二尖瓣、主动脉瓣的风湿性病变。三尖瓣脱垂则见瓣叶呈粘液样性增厚或有瓣叶过长，收缩期脱入右房侧。三尖瓣上有赘生物或穿孔，有助于感染性心内膜炎的诊断。本病还可由 Ebstein 畸形、心内膜垫缺损及三尖瓣本身发育畸形等先天性病变引起；由于左心病变引起肺动脉高压、产生相对性三尖瓣关闭不全，都能通过心脏超声检查一一鉴别。

(2) 房间隔缺损：本病是成年人最常见的一种先天性心脏病，有意义的体征包括右室扛举性搏动和心脏听诊（见上文）。右房增大、不完全性或偶有完全性右束支传导阻滞。常规的彩色多普勒超声心动图对大多数的房间隔缺损可作出定性、分型及定量诊断。在伴有肺动脉高压时，可加用超声声学造影检查以明确房水平右至左分流。在肥胖或肺气肿的患者，经食管超声心动图对房间隔及其周围相邻的结构显示远较常规经胸超声心动图清晰，对本病的诊断更为准确可靠。多普勒超声心动图尚能检出并发的其他心血管畸形或病变，并提供肺动脉压力的数据，所以目前一般都不需作心导管检查。CT、MRI 等特殊检查并不比超声优越。

(3) 肺静脉异位引流：本病分完全性与部分性肺静脉异位引流。完全性者其右房增大较不完全性者明显，且体征、心电图、X 线表现与大分流量的房间隔缺损类似，应加以鉴别。完全性肺静脉异位引流者常有紫绀，房间隔缺损只有在合并明显的肺动脉高压时才会出现紫绀。X 线检查若心影呈“8”字型，强烈提示心上型完全性肺静脉异位引流。多普勒超声心动图可显示：①左房内无肺静脉开口和肺静脉血流；②心房水平有右至左分流；③左房后侧见共同肺静脉腔，腔内有典型的肺静脉血流信号；④右房、右室扩大；⑤上、下腔静脉和冠状窦可见湍流信号。但目前本病的确诊多依据心导管术和选择性肺动脉造影，本病患者可显示造影剂由肺动脉经肺汇集到肺静脉，再入右心房，据此可与房间隔缺损及三房心相鉴别。

3. 右室舒张功能障碍　右室舒张功能障碍主要见于右室型的限制型心肌病。由于右室梗阻性充血，临床表现为肝大、胸水、腹水、心包积液及下垂部位水肿，部分患者可出现心房颤动或其他心律失常，严重者可猝死。本病以心脏超声及 MRI 为首要的诊断方法：右心室腔缩小甚至心尖部闭塞，右心房扩大，右室舒张受限，三尖瓣返流等为特征性表现。心内膜心肌活检可提供形态学及组织学的诊断依据。国内徐世全等于 1990 年曾报告家族性限制型心肌病一家八例，表明本病有家族遗传因素，但其遗传方式尚不清楚。慢性缩窄性心包炎也可致右室舒张受限，引起右房增大。

4. 三尖瓣下移畸形　本病也称 Ebstein 畸形，属较少见的先天性心脏病。由于三尖瓣的瓣膜部分下移伴变形，使原右室上部“房化”与右心房共同构成一个巨大的腔室。患者常有发育不良、紫绀，心脏显著增大而搏动较弱，第一心音明显分裂，有第三和第四心音。心电图常示 P 波高尖而增宽，P-R 间期延长，右束支传导阻滞多见。X 线胸片特征是心脏显著扩大和肺血管影正常或减少，右房大；透视见心脏搏动减弱。心脏超声检查对本病的诊断最具价值：心尖四腔观可显示畸形下移的隔瓣；二尖瓣至心尖距离与三尖瓣至心尖距离之比＞1.2；三尖瓣前叶增大如风帆状且运动活跃；心底大血管横面观也可见隔叶移位至 11～12 点处；右心房显著增大，三尖瓣关闭延迟至二尖瓣关闭后 0.05 秒以上。常有三尖瓣关闭不全，可由彩色多普勒检查而确诊。心包积液、三尖瓣闭锁、法乐三联症、风湿性二尖瓣与三尖瓣联合病变等与本病的临床表现较相近，但经心脏超声检查均能正确鉴别。

（三）双侧心房增大

1. 缩窄性心包炎　本病多见于中青年，男性多于女性。患者病时左心室正常或偏小，而左心房明显增大，其次是右心房，约半数患者可见右心室轻度增大（详见本节上文）。

2. 限制型心肌病　限制型心肌病中，双侧心腔同时受累的“混合型”最多，占 50%～70%，一般表现为右侧受累的症状为主，故本病右房增大比左房更为显著。由于本病与缩窄性心包炎临床表现极为相似。鉴别不易。目前认为 MRI 检查最具鉴别诊断的价值，因 MRI 能充分显示心包。限制型心肌病心包正常，而缩窄性心包炎则心包增厚且不规则。李益群等曾测量 21 例国人正常心包在收缩期末为 3.6±1.3mm，舒张期末为 2.6±1.2mm，可供参考。超声心动图对鉴别诊断也有帮助，心肌、心内膜和心包厚度以及回声强度在两种疾病都存在细微差别，左房和左室后壁的夹角大小也有较大的意义。以脉冲多普勒描录二尖瓣口舒张期血流

频谱，在缩窄性心包炎患者，深吸气时可引起二尖瓣口血流最大速度显著减小，左室等容舒张期延长，而限制型心肌病患者则无类似的改变，此外，限制型心肌病的肺动脉收缩压常超过6.67kPa(50mmHg)，而缩窄性心包炎却低于6.67kPa(50mmHg)。必要时，可作心导管检查和心内膜心肌活检，以助确诊。

3. 风湿性心脏病　风湿性二尖瓣病晚期或合并三尖瓣病变时，左、右房可同时增大，常有三尖瓣返流。三尖瓣狭窄常被临床忽略，除小心听诊辨认舒张期杂音的来源之外，多普勒超声心动图是最佳的特殊检查方法，可明确作出定性和定量诊断。

（四）左心室增大

左心室增大，包括左室肥厚和左室腔扩大。左室肥厚可单独存在，而左室腔扩张常伴有肥厚，如主动脉瓣关闭不全。总之，左室增大时左室重量(LVM)必然增加。左室增大可使心尖搏动向左下方移位，触诊呈抬举性搏动，叩诊心浊音界向左下扩大。心脏X线检查是左室扩张的可靠指标，主要见左心下缘延长或扩大，心室区增大，但对左室肥厚的诊断不可靠。心电图检查只在明显的左室肥厚时，才出现电轴左偏与左室肥厚的征象。二维超声心动图是测量左室腔大小及左室壁厚度，计算左室重量最为可靠和方便的常规无创检查方法，明显优于心电图和X线胸片。其诊断标准是：左室重量≥215g，或左室重量指数(LVMI)男性>$130g/m^2$、女性>$110g/m^2$。

1. 高血压性心脏病　本病多见于中、老年人，有肯定的长期高血压病病史，体检心尖搏动向左下移位，心功能不全时在心尖部可闻房性及室性奔马律，有主动脉硬化时A_2增强呈金属样。二尖瓣关闭不全产生的心尖区收缩期杂音也常见。X线检查显示主动脉型心。心电图可有左室肥厚、劳损以及左房增大等征象。多普勒超声心动图检查的特征性改变是左室向心性肥厚，但早期可只有室间隔上端局限性梭形增厚，左心房增大，舒张功能障碍；后期可伴左室腔扩大，收缩功能也显著受损。肥厚性心肌病在形态学上与高血压性心脏病有时相似，故应注意详询病史并结合有关实验室检查进行诊断。

2. 二尖瓣关闭不全　二尖瓣关闭不全，尤其是中等程度以上的病例，左心室常呈以扩张为主的离心型肥厚，其病因及鉴别诊断要点参阅本节上文。

3. 主动脉瓣关闭不全　主动脉瓣关闭不全常引起左室腔扩张和左室肥厚，前者较为显著。本病病因包括主动脉瓣病变和主动脉根部病变两大类。主动脉瓣病变中以风湿性瓣膜病最常见，其次为主动脉瓣脱垂和感染性心内膜炎、老年性主动脉瓣及瓣环的退行性变或钙化，后者近年来有增多的趋势。先天性主动脉瓣狭窄（如二叶主动脉瓣）也常伴有主动脉瓣关闭不全。主动脉根部病变的特点是升主动脉及（或）瓣环有局限性或普遍性扩张，可见于Marfan综合征、梅毒性主动脉炎等。主动脉瓣关闭不全的临床表现主要为脉压增大，左心增大，胸骨左缘第3、4肋间闻及“叹气”样舒张早期杂音，有周围血管征。X线检查可见左室增大、主动脉增宽、搏动增强、有陷落征。心脏超声检查对本病诊断和鉴别诊断有重要的价值。彩色多普勒血流显像在舒张期发现有穿越主动脉瓣口返流到左室流出道的高速射流，即可确诊为本病。根据返流束的分布范围，一般将主动脉瓣关闭不全分为轻微、轻度、中度、重度等四个不同程度，此为半定量诊断。二维超声心动图能对病因诊断提供直接或间接的证据，如二叶主动脉瓣、主动脉瓣脱垂、瓣膜赘生物或穿孔、瓣环钙化，或在Marfan综合征可见升主动脉明显扩张等。在主动脉根部病变者，MRI有较大的诊断价值，如升主动脉夹层的显示，与超声有互补作用。

4. 缺血性心脏病　本病是指由于心肌缺血引起的纤维化为主的心肌病，亦即各类型的冠心病，以扩张型为多见，与扩张型心肌病难以鉴别。扩张型心肌病与本病的区别为：①扩张型心肌病以中青年为多见，无明确冠心病史；②超声心动图检查示室壁运动呈普遍性减弱而非节段性减弱；③核素心肌显像常呈普遍性灌注降低，并非呈节段性或区域性灌注缺损；④冠脉造影无明显冠脉狭窄等，结合临床经过一般都能够鉴别。

5. 原发性心肌病

(1) 肥厚性心肌病：本病的特征是心肌非对称性肥厚，心室腔变小或正常；左室舒张期顺应性下降、充盈受阻。临床上根据左室流出道是否存在梗阻，分为梗阻型与非梗阻型肥厚性心肌病。心尖肥厚性心肌病较为特殊，国内也有少数病例报告。心电图检查对本病诊断很有意义：深倒置的T波伴左室肥厚最常见；30%～50%的患者有大而深的异常Q波；如在年轻被检者出现上述改变，强烈提示肥厚性心肌病。多普勒超声心动图检查是诊断本病的最主要方法，二维超声心动图可显示心肌肥厚，以室间隔为主，与左室后壁厚度之比大于1.3～1.5。室间隔左室面呈斑点状毛玻璃样变化比

较具特征性。心尖肥厚型者其肥厚部位主要在前侧壁的心尖处，甚至可致心尖闭塞。多普勒检查可测定左室流出道的压力阶差而了解梗阻的程度。彩色多普勒探查可见本病的梗阻型在左室流出道出现典型的收缩期湍流，与主动脉瓣狭窄或室间隔缺损截然不同。

(2) 扩张型心肌病：本病是原发性心肌病中最常见的类型。罹患以 30～50 岁为多。起病缓慢，但病程长短不一。本病常引起以左室最为明显的全心增大，伴以不同程度的心肌肥厚。临床表现以心脏扩大、心力衰竭、心律失常，栓塞为基本特征，心室收缩功能明显减低。本病无特异性的诊断指标，主要依靠排除其他器质性心脏病或其他病因所致的心脏扩大而确定诊断。临床上主要与扩张型缺血性心肌病鉴别诊断（参阅本节上文）。

6. 左室出口狭窄

(1) 主动脉瓣狭窄：病因以风湿性为最多，几乎都可并发主动脉瓣关闭不全及（或）二尖瓣病变。老年性退行性主动脉瓣钙化性狭窄的报告正在逐年增多，在我国有上升趋势。单纯主动脉瓣狭窄以先天性多见，尤其是二叶主动脉瓣，单叶、三叶或四叶瓣较少。罕见的病因有褐黄病、纯合子Ⅱ型高血脂症、Fabry 病等先天性代谢异常。本病的症状有心绞痛、晕厥、心力衰竭或猝死，但只出现于严重狭窄或病程晚期。体征以心脏听诊的发现最为重要（参阅本章第四节）。X 线可见左心增大，或可见主动脉瓣钙化影。多普勒超声心动图检查可对本病诊断提供充分的心脏解剖形态学和血流动力学的依据。二维超声心动图可判明主动脉瓣的叶数、增厚或钙化，开放幅度等瓣膜狭窄的直接征象，同时可见左室壁呈普遍性增厚（心衰时扩张）。彩色多普勒检查可见主动脉瓣口有高速的湍流彩色频谱。连续多普勒可测出收缩期左室流出道与主动脉根部之间的压力阶差；应用连续方程公式，可较精确计算主动脉瓣口的实际面积（以 cm^2 表示）。只有超过 50 岁的患者术前需排除合并冠心病时，才考虑在进行冠脉造影的同时作心导管术和左室造影。

(2) 主动脉瓣上狭窄：本病是起自主动脉窦上缘的主动脉狭窄，有三种类型：①沙漏型：系由主动脉中层和内膜增厚形成纤维嵴，致造成主动脉根部环形狭窄。②隔膜型：在升主动脉中形成一个纤维隔膜，中间有小孔供血流通过。③发育不全型：分主动脉普遍或局部发育不全。本病诊断主要依靠多普勒超声心动图。二维超声心动图可显示上述三种异常形态，多普勒可以确定狭窄的部位并测出该处的压差。

(3) 主动脉瓣下狭窄：本病是左室流出道的狭窄。也分三型：①膜型：又称孤立性主动脉瓣下狭窄，系主动脉瓣瓣下水平的左室流出道内形成的纤维隔膜造成该处的狭窄。②隧道型：由左室流出道内的纤维组织形成的隧道状狭窄。③肌型：由室间隔基底部肥厚导致左室流出道狭窄。本病临床表现与主动脉瓣狭窄相似，但有经验的临床医生可以通过心脏听诊作出鉴别（参见本章第四节）。彩色多普勒超声心动图检查能确定本病的诊断，因上述类型病变的解剖形态学及狭窄部位的血流动力学改变，均能一一显示。

(4) 主动脉缩窄：本病是较常见的先天性主动脉畸形，绝大多数发生于左锁骨下动脉开口稍下方、动脉韧带附近，有局限性的主动脉缩窄。极少数发生于动脉韧带近端的升主动脉，多合并先天性主动脉瓣狭窄、动脉导管未闭和室间隔缺损等。本病患者身体上部魁梧，下部发育较差。测量上、下肢血压，上肢血压升高，下肢血压降低，两者相差超过 2.67kPa (20mmHg)，对诊断极有帮助。心电图显示左室肥大。X 线检查可见肺野充血，心脏增大，吞钡检查食管近主动脉弓处呈“E”字形的主动脉压迹，较具特征性。彩色多普勒超声心动图检查取胸骨上凹切面可清楚显示主动脉缩窄段的所在部位、累及范围及程度。本病主要应与多发性多动脉炎相鉴别，因后者可以引起降主动脉和腹主动脉的缩窄，出现上下肢或四肢血压的差异，但以年轻的女性多见，有发热、关节炎、结节性红斑等变态反应症状或结核病灶，血沉增快，免疫球蛋白增高等。X 线检查也有不同表现，可以鉴别。

7. 左向右分流的先天性心脏病

(1) 动脉导管未闭：本病的临床表现取决于导管的粗细、分流量的大小以及是否合并其他先天性心血管畸形。导管粗、分流量大者，心脏明显增大；导管细、分流量小时，心脏可不增大或仅轻度增大。增大主要是左心室和左房以及肺动脉。右心室增大则提示有肺动脉高压。以前常用的心导管检查和主动脉逆行造影，目前已绝大多数被彩色多普勒超声心动图所取代。彩色多普勒血流显像能显示从降主动脉连续分流到肺动脉的正向血流。连续多普勒可描录到导管处有峰值出现于收缩中期的锯齿样的连续性湍流频谱。结合二维超声心动图所见的左室、左房增大、肺动脉增宽，可确诊动脉导管未闭。但须注意，二维超声心动图未见到动脉导管，

或者多普勒检查未见上述典型的表现，不能草率排除本病存在的可能性，尤其合并室间隔缺损且有中等度以上的肺动脉高压时，最易漏诊。本病鉴别有困难时，宜作MRI或心导管检查和心血管造影，以策外科手术的安全。横断面MRI可见主动脉与肺动脉分叉处或左肺动脉近端之间有一交通即未闭动脉导管。但是如果导管较细，也常致漏诊。主动脉逆行造影可直接显示动脉导管，表现为主动脉与肺动脉之间有一条状阴影相连接，并可见造影剂通过导管从降主动脉射入肺动脉。

（2）室间隔缺损：本病的临床表现因分流量大小而不同。心悸、气促、发育障碍及反复呼吸道感染常见。典型体征是听诊发现左$_{3、4}$有响亮粗糙的全收缩期杂音。缺损直径大于0.5cm以上者常引起左室增大。ECG及X线都可显示左室增大或左、右室增大，右室增大与肺动脉压力升高有关。肺动脉压越高、右室的增大越明显，甚至超过左室。彩色多普勒超声心动图检查对本病诊断有决定性意义。最重要的是直接显示室间隔缺损。二维超声心动图可检出直径≥0.5cm的室间隔缺损，表现为回声失落。彩色多普勒血流显像可显示血流在收缩期从左室通过缺损处喷射入右室，直径小至0.1cm的缺损也能清晰显示。超声检查尚能发现左心室增大等间接征象。连续多普勒检查能直接测量收缩期左、右室之间的压力阶差，从而推算出右室或肺动脉的收缩压，故此评价本病患者的肺动脉压力也无需作心导管检查。尽管MRI及CT可显示室间隔缺损的部位及大小、计算其分流量的大小，但并不比超声心动图优越。

（3）主动脉窦瘤破裂：本病系指主动脉窦呈瘤样扩张，突入低压的腔室，以后破裂造成左到右分流。其病因多为先天性。男性多见。本病的突出表现为：胸骨左缘或右缘听到粗糙的连续性杂音，应注意与动脉导管未闭、冠状动脉瘘、主动脉瓣关闭不全并狭窄等疾病区别。主动脉根部逆行造影是确诊本病的经典检查法，可显示受累的冠状窦明显扩大，部分边缘不清，造影剂通过破裂口进入受纳的腔室。现在，CDFI检查即可确诊本病，无须行创伤性检查。2DE可显示受累的冠状窦呈手指状或乳头状局限性扩张，突出于右室流出道或右心房、或其他受纳分流血液的腔室。破裂口常在瘤的末端，呈回声失落或呈随心动周期飘浮的不规则回声。左心室和受纳分流的腔室增大。CDFI可直接显示血流从病变的窦瘤经破裂口流向其排出的腔室，分流束的大小即为破裂口的内径。连续多普勒可证实分流的峰值在舒张期。藉此可与其他疾病鉴别。

（4）冠状动脉瘘：本病是冠状动脉不经正常循环而直接流进心腔、肺动脉或冠状静脉窦。其中绝大多数流入右侧心腔（92%），以右室最多。引流入左室最少（3%）。临床表现与冠状动脉瘘流入的部位及分流量的大小有关。分流量小者可无症状，分流量大者可有心力衰竭和肺充血的临床表现。本病的体检所见与主动脉窦瘤破裂十分相似，两者的鉴别比较困难。近年，CDFI已取代以往必须采用的主动脉或冠状动脉造影术，成为诊断本病的常规检查；诊断主要依据近端冠状动脉明显增粗，其内可见异常的血流，分流量大者呈彩色镶嵌的图像。在瘘管远端的开口处形成一环形的无回声区，彩色多普勒血流显像可显示此区内亦充满彩色镶嵌的血流图像。心脏超声的诊断价值明显高于其他无创性检查方法。

8. 左心衰竭　引起左心衰竭的病因很多，此时常见左心室增大为主的全心扩大。鉴别诊断的重点是左心衰竭时必然有肺循环郁血的症状和体征，轻者表现为疲劳、乏力，随着病情的加重，逐渐出现呼吸困难，尤其是夜间阵发性呼吸困难最为常见。患者咳嗽、咳痰与咯血，甚至出现肺水肿。双肺可闻哮鸣音及湿罗音，听诊心动过速，心尖区出现奔马律，P_2亢进。其他临床表现因病因而异。本病须与支气管哮喘相鉴别。后者多从青少年起病、多次反复发作、病程较长和有过敏体质等，无基础心脏病，左心衰竭则多见于中、老年有引起急性肺郁血的基础心脏病患者，左心室增大，肺郁血。

（五）右心室增大

胸骨左缘有右室抬举性搏动是右心室增大的体征。右心室增大主要向左、向前，同时伴心脏顺时针转位，致心界仅向左、而不向左下方扩大，因此与左心室增大不同。轻微的右室增大，体检难以判定。X线检查在右前斜位较易发现早期的右室增大，在伴有右室流入道扩大者，心右缘凸度增加，右心膈角可由锐角变成直角。在明显的右心室增大时，整个心左缘由右室构成，于膨突的心尖下可见左、右心室的分界，呈一切迹。左前斜位X线胸片显示心前间隙变窄乃至消失。超声心动图对右心室肥厚的诊断有肯定的价值。M型超声心动图由于采样线不一定通过右室的最大横径，所以其数据不可靠，目前主要以二维超声心动图在心尖四腔心切面或剑突下四腔心切面来观察和判断右室腔的大小。心电图对诊断右室增大也有帮助，主要见

QRS平均电轴右偏＞+100°，而QRS时限正常；右心导联有高大R波，尤其V_1导联呈qR型，V_1的R/S≥1.0，V_5或V_6导联R/S≤1.0，R_{V_1}＞5mm，Ⅱ、Ⅲ、aVF及V_1—V_3等导联出现ST段下移和T波倒置，均为右室增大的指征。CT、MRI、右心造影等可用于右室增大的诊断，但仅在必需的病例才采用。右室增大与左室增大的解剖形态学相仿，常为肥厚伴扩张；由于病因不同，后者的轻重比例有所不同。

1. 肺源性心脏病

(1) 慢性肺源性心脏病：本病是我国、尤其是北方中、老年人最常见的右室增大病变。患者常有多年咳嗽或支气管哮喘病史，体检发现呼吸困难、紫绀、肺气肿体征以及不同程度的右心衰竭征象(肝肿大、下肢水肿、颈静脉怒张、静脉压升高等)。X线检查见肺气肿、肺动脉段膨隆与右心室增大。心电图示肺性P波、电轴右偏、右室肥厚，心脏顺时针转位等征象。多普勒超声心动图可通过估测肺动脉的压力升高、右室增大、右室流出道和肺动脉增宽等征象，结合病史诊断慢性肺源性心脏病。超声诊断的符合率可达60.6%～87.0%，远远高于心电图与X线胸片的符合率。

(2) 急性肺源性心脏病和肺栓塞：本病在我国至今仍少见，因此较易误诊或漏诊。凡因外科手术、骨折、分娩，尤其是心脏病或其他疾病而卧床1～3周以上的患者，突然发生呼吸困难、窒息、胸痛、休克、昏厥、心悸和紫绀等表现而无其他原因可寻者，应考虑本病的可能性，并应用有关实验室检查以确诊之。主要检查有：①肺动脉造影：对本病诊断最具特异性，但需要一定设备，且有相当的危险性；②核素肺扫描：对直径＞3mm以上的血管栓塞阳性率可达100%，但在直径＜2.1mm者，其阳性率尚不清楚，此法的优点在于安全性高；③X线检查：可见肺梗塞产生的楔形阴影，肺动脉高压所致的"残根"状改变，右心增大；④多普勒超声心动图：右室增大，肺动脉增宽或可见右室腔内血栓，肺动脉压增高；⑤心电图：仅20%有典型改变：$S_Ⅰ$、$Q_Ⅲ$、$T_Ⅲ$，肺性P波，完全性右束支传导阻滞（以上改变可在一周内消失）；⑥血气分析：PaO_2下降，$PaCO_2$正常或降低。本病须注意与急性心肌梗死，尤其是下壁梗塞相鉴别，心电图和血清酶学的动态观察是关键的指征。主动脉夹层无心电图的特异性改变，X线检查肺部正常，但主动脉增宽延长，超声心动图、CT或MRI可以确诊。

(3) 亚急性肺源性心脏病：本病在国内仅有少数病例，是由癌性淋巴管炎引起的心脏病。此病通常根据尸检才作出诊断。临床主要表现为短期内发生的进行性右心衰竭，患者常有剧烈的干咳，明显呼吸困难、紫绀与心动过速为临床特点。体内可查出原发性癌瘤，且多为腹部脏器的癌瘤。X线肺部平片见粟粒状及淋巴管炎样（网状型）阴影，高度提示本病。

(4) 高原性心脏病：正常人从平原移居到高原后，由于机体慢性缺氧造成肺小动脉痉挛，使肺循环阻力增加，致产生肺动脉高压和心肌缺氧，最后引起右心肥大和心力衰竭，称高原性心脏病，常见于海拔3000m以上的高原地区。汉族妇女从平原移居至高原后生产的小孩发病率较高。急性病例以3岁以下的小儿多见，慢性病例则以成年人多见。本病诊断尚无特异性方法，主要根据病史，右心或全心扩大、右心衰竭、肺动脉高压的症状与体征，结合心电图、X线和超声心动图等检查证实有右心室增大与肺动脉高压，在除外其他病因的心脏病后，可诊断为本病。

2. 肺动脉高压　我国1989年全国肺心病心功能专题会议提出的我国肺动脉高压诊断标准为：静息状态下肺动脉收缩压＞4.00kPa（30mmHg）及/或肺动脉平均压＞2.67kPa（20mmHg），或运动后肺动脉平均压＞4.00kPa（30mmHg）。

(1) 原发性肺动脉高压：本病是指原因不明的肺小动脉的增生性病变，致肺血管阻力增加，肺动脉压力持续增高。本病以女性多见，多在20～40岁之间才逐渐出现症状，起初有呼吸困难，可有胸痛，声音嘶哑、心悸、咯血，晕厥并不罕见，严重或晚期患者有紫绀。体征为肺动脉高压，右房、右室增大及右心衰竭所致。临床上，本病往往被误诊为房间隔缺损、风湿性二尖瓣狭窄伴明显的肺动脉高压、或右室心肌病等。临床上本病采用排除诊断法。多普勒超声心动图检查可肯定肺动脉高压的存在及其程度，可排除风湿性二尖瓣狭窄和房间隔缺损。对经胸常规超声心动图检查仍无法否定房间隔病变者，宜采用经食管超声心动图检查，多数能明确诊断；但对原发性肺动脉高压伴卵圆孔重新开放与房间隔缺损合并明显肺动脉高压产生右至左分流者（即艾森曼格综合征），极难鉴别，此时应密切结合病史、心脏听诊、X线征和右室壁的厚度等综合判断。右室心肌病的右室多以扩张为显著特征，与本病以右室肥厚为主不同，且肺动脉压一般无明显升高，心电图有特征性改变，可资鉴别。X线胸

片可排除肺实质性疾病及肺静脉高压性疾病。对本病的诊断，一般不主张施行心导管术及心血管造影检查，因危险性大，甚至可导致病情急剧恶化；但在不得不采用该检查法，以排除可治愈的肺栓塞等疾病时，应在术前肌注阿托品 1mg，以防止可能术中发生的心动过缓。核素肺扫描也可用于排除肺栓塞，其价值在前文已述及。肺组织活检如见丛状肺动脉病，可确诊为本病，但相当危险，仅在其他检查无法确诊时，经慎重考虑后才进行。

(2) 继发性肺动脉高压：绝大多数的肺动脉高压属于继发性，系由心肺疾患或肺血管本身病变所致。本病具有非特异性肺动脉高压症状以及原发病的症状。体征则以肺动脉高压引起的右室、右房增大，肺动脉增宽，右心衰竭等为主。其诊断方法及步骤与原发性肺动脉高压者基本相同。

3. 先天性心脏病

(1) 右室出口狭窄：本病包括肺动脉瓣狭窄，肺动脉漏斗部狭窄，肺动脉总干及其分支狭窄。一般在学龄期始现症状，以疲乏、心悸、气促为多。紫绀提示病变严重或属病程晚期。心脏听诊有特征性改变（参阅本章第四节）。心电图和 X 线检查显示右心室肥大。多普勒超声心动图可确诊本病。二维超声心动图可显示狭窄所在部位的形态学改变，如瓣叶增厚、反光增强、开放受限，或漏斗部肌肉肥厚、致流出道上方狭窄等。彩色多普勒可见狭窄部位出现收缩期五彩镶嵌的湍流束。连续多普勒可测出跨瓣压差，从而对本病作出定性、定位及定量诊断，且能与房间隔缺损、原发性肺动脉扩张，室间隔（高位）缺损作出鉴别。

(2) 法洛四联症：典型的法洛四联症包括室间隔缺损、肺动脉口狭窄、主动脉骑跨和右室肥厚四种畸形。临床上将室间隔缺损合并肺动脉口狭窄称为不典型法洛四联症。本病是成年人最常见的紫绀型先天性心脏病。紫绀、气促和喜蹲踞体位为特征性症状。发育较差，唇、指（趾）紫绀及杵状指趾为典型体征。心脏听诊无特征性表现。X 线可见肺野清晰，右室增大，主动脉增宽右移。心电图显示心电轴右偏，右室肥大劳损，右房增大。由于多普勒超声心动图检查可清晰显示本病所有的畸形的形态学和相应的血流动力学改变，故能确诊本病。目前，除非经心脏超声检查尚不能排除合并有动脉导管未闭或考虑有冠状动脉畸形而拟行手术治疗者，一般不必进行心导管和右室造影等有创方法诊断本病。超声心动图检查还可将本病与法洛三联症、大动脉错位（包括右室双出口）、永存动脉干等相鉴别。

(3) 房间隔缺损：是成人最常见的先天性心脏病（参阅本章第四节）。多普勒超声心动图检查可确诊本病：右室、右房增大，室间隔与左室后壁同向运动，肺动脉增宽为常见的间接征象；房间隔连续中断并有低速彩色血流频谱通过该处为直接征象，一般呈红色，示左房向右房的分流。肺动脉压升高，可出现双向分流，甚至显示以蓝色为主的右向左分流。在某些经胸常规超声探查未能明确本病诊断者，可采用经食管超声心动图检查。由于本病多见于中年女性，应注意与原发性肺动脉高压相鉴别（参阅本节上文）。

(4) 艾森门格综合征：本综合征是指左向右分流的先天性心脏病，如室间隔缺损、房间隔缺损、动脉导管未闭等伴显著肺动脉高压，产生双向分流或右向左分流出现紫绀者。本病右室增大显著，心电图、X 线检查可有相应表现。多普勒超声心动图，适量超声声学造影剂的应用，对本病诊断有重要意义。

4. 右室心肌病　本病亦称右室扩张型心肌病，致心律失常性右室发育不良，或孤立性右室心肌病。本病是一种以发作性晕厥、右室源性室性心律失常、右室扩张和右心功能不全为特征的原因不明的心肌病。本病可见于任何年龄，但以青少年多见。患者男女比例约为 2.7∶1。可有家族史。本病诊断可根据 X 线、超声心动图、放射性核素等检查发现右室扩大，心电图有呈左束支传导阻滞图型的发作性室性心律失常，$V_1 \sim V_4$ 导联 T 波倒置、ST 段与 QRS 波终末部交界处出现小棘波及晚电位阳性等表现。右室内膜心肌活检发现心肌纤维化及/或部分被脂肪组织所代替，有确诊价值。本病临床上须与限制型心肌病鉴别。超声心动图等心脏影像学检查有助于鉴别，可见限制型心肌病受累的心室壁僵硬，心尖可狭窄甚至闭塞，流入道收缩变形，流出道扩张，有房室瓣返流和巨大心房等。而右室心肌病显示为右室腔扩大、右室收缩减弱、室壁运动有局部障碍或呈瘤样室壁瘤膨出，左室的形态和功能大致正常等。

5. 右室心肌梗死　单纯的右室心肌梗死极少见，多伴发于左室梗塞。右室梗塞可引起右室腔扩大。其临床表现与左室梗塞者相似，心电图的特征性改变有助诊断：① $V_{3R\text{-}6R}$ 的 ST 段抬高 ≥1mm，ST 段形态为水平型或弓背向上型，多在发病后数小时出现而 2～3 天后恢复正常；② $V_{3R\text{-}6R}$ 呈 QR 型或 QS 型；③ Ⅲ 导联与 Ⅱ 导联 ST 段抬高的比值＞

1。放射性核素检查对右室梗塞有诊断价值，^{99m}锝可在右心室壁集中而见局灶性缺损，心血池显象可见右室壁运动减弱。二维超声心动图显示右室腔扩大及右室壁节段性运动障碍。本病的右心形态学改变与右室心肌病有近似之处，但从病史、临床表现，尤其是心电图和血清酶学的动态改变，可将两者鉴别。

6. 右心衰竭　在单纯的右心衰竭，右室多增大，右房也常增大。患者除原有心脏病的症状和体征之外，主要有体循环郁血所致的紫绀、颈静脉充盈与搏动、肝脏肿大及压痛、水肿、右心室性奔马律、三尖瓣区收缩期反流性杂音及肺动脉瓣区舒张早期杂音等。胃肠道症状及肾功能减退症状常较突出，可有不同程度的呼吸困难。根据既往心脏病病史，原有心脏病的症状与体征，结合心脏超声、X线胸片及心电图检查，本病可与右室心肌病相鉴别。

（六）普遍性心脏增大

1. 风湿性联合瓣膜病　风湿性心脏病中，二尖瓣与主动脉瓣同时受累的情况较多，此时常见全心普遍性增大。本病诊断主要依靠超声心动图多普勒检查，可见二尖瓣和主动脉瓣增厚、变形，甚至钙化，开放受限和关闭时有裂隙等活动障碍。彩色多普勒探查可在狭窄的瓣口发现高速彩色湍流，关闭不全者则显示高速的反流性湍流，左、右心腔均增大，因而不致与其他心脏病相混淆。

2. 双侧心力衰竭　双侧心力衰竭也称全心心力衰竭，临床上多以左心衰竭开始，逐渐加重，继发肺动脉高压，导致右心衰竭的出现，其症状及体征大致为左心衰竭和右心衰竭的综合表现。继发于左心衰竭基础上的右心衰竭患者，由于此时肺郁血有所减轻，故呼吸困难反而比前减轻。除作心血管病三大常规检查外，如肺毛细血管楔嵌压升高＞1.6kPa（12mmHg）、循环时间＞25S、颈静脉压升高＞0.147kPa（15cm H_2O），均有助本病诊断。

3. 心肌炎　本病是心肌细胞及其间质组织的局限性或弥漫性炎症，病变可原发于心肌，也可为全身性疾病同时或先后累及心肌所致。病因可分为三大类：①感染性；②过敏、变态反应性；③理化因素。重症心肌炎常有心脏普遍性增大、心动过速，合并重度房室传导阻滞时可表现为心动过缓。心律失常，尤以过早搏动常见。听诊 S_1 减弱、低钝，可有室性奔马律，心尖部收缩期杂音等。心电图有异常表现。临床上常见的心肌炎有：

（1）病毒性心肌炎：本病是最常见的心肌炎之一，以柯萨奇 B 组病毒所致者最为多见，可见于任何年龄，但以儿童及青少年为多，男性较女性多。患者起病前 1～3 周内多数有病毒性上呼吸道或消化道感染史，病程第一周内可从患者的咽部涂拭物、血液、粪便、心包积液等分离出病毒，有助于本病的确诊。病毒中和抗体测定及血凝集抑制试验阳性，也有诊断价值。在病程第二、三周后，血清补体滴度如增高 4 倍以上，即有诊断意义。心脏影像学检查虽可显示心脏增大、心包积液、左室功能障碍等，但均无特异性。心内膜心肌活检的价值尚不明确，因而本病诊断临床上仍以排除诊断法为主，尤须与风湿性心肌炎相鉴别。

（2）风湿性心肌炎：本病目前在我国仍为常见的心肌炎，多侵犯学龄儿童，常有扁桃体炎或咽峡炎等链球菌感染史。实验室检查抗“O”增高，血沉多明显增快，C 反应性蛋白阳性，抗链球菌脱氧核糖核酸酶 B（DNA ase B）阳性。心电图改变以 P-R 间期延长较常见。咽拭物培养常有链球菌生长。心尖部可有二尖瓣前叶脱垂而产生的反流性收缩期杂音，心尖部舒张中期杂音。超声心动图常发现左心室、左心房增大或偶见心脏普遍性增大，可有心包积液。几乎全部患者有二尖瓣前叶脱垂及关闭不全。风湿性心肌炎往往伴有风湿热的其他表现，如发热、多关节炎、舞蹈症、环形红斑、皮下结节等，与病毒性心肌炎有所不同。

（3）中毒性心肌炎：本病指毒素或毒物所致的心肌炎症，常见的有白喉、伤寒、细菌性痢疾等急性传染病的外毒素或内毒素所致的心肌炎。此外阿霉素、三尖杉酯碱等抗肿瘤药物，奎尼丁、普鲁卡因酰胺、胺碘酮等抗心律失常药，洋地黄、去甲肾上腺素、多巴胺等药物都可能引起心肌炎和心肌损害。某些生物毒素如蛇毒、毒蕈、河豚，某些化学物质如砷、一氧化碳等也可致中毒性心肌炎。临床表现取决于毒素的性质及中毒剂量，可引起心悸、气促、呼吸困难等心功能不全的症状。病因诊断主要依靠毒素与毒物摄入史以及有关的实验室检查。

（4）孤立性心肌炎：本病也称 Fiedler 心肌炎或急性间质性心肌炎，临床上罕见。病因尚未明确，目前一般认为属于病毒性心肌炎的一种特殊类型，特点是不累及心包和心内膜。本病罹患多为青中年人，多呈急性经过，常以心脏扩张为主的心脏增大及心室腔内附壁血栓形成为特征，这些表现可由超声心动图检出。心力衰竭和动脉栓塞的相应症状为常见的临床表现。心电图、X 线胸片与实验室检查均无特异性。本病应与急性型克山病相区别，

发病地区不同为重要依据之一。脚气性心脏病与本病表现相近，维生素 B_1 缺乏史为区别要点。

（5）变态反应性心肌炎：本病多半见于血清病，少数见于过敏体质者，由某些药物如磺胺类、青霉素等所致。诊断须依据药物过敏史，心肌炎的症状与体征，以及心电图 ST-T 异常改变；心内膜心肌活检可见嗜酸粒细胞间质性心肌炎的病理改变，有助于确诊，但一般不宜采用。

4．扩张型心肌病　本病为原发性心肌病中最常见的类型，有人认为其中部分（10%）由心肌炎发展而来。本病的心脏扩大显著且伴有不同程度的心肌肥厚。心脏扩张常呈普遍性，但以左室扩大最为明显，也有少数以右室扩大占优势者。超声心动图可显示扩大的心腔及其内可能存在的附壁血栓，心室收缩功能减低，有助本病的诊断。然而本病缺乏特异性诊断指标，单纯从形态学的改变不能与心肌炎鉴别。本疾病的诊断主要依靠排除其他器质性心脏病而确立。本病须除外继发性心肌病，且应特别注意与缺血性心肌病相鉴别。仔细观察二维超声心动图的室壁运动，对鉴别诊断很有帮助，因扩张型心肌病的心室收缩运动呈弥漫性减弱，而缺血性心肌病则呈左室壁节段性运动失常。

5．继发性心肌病

（1）围产期心肌病：本病的临床表现与伴有充血性心力衰竭的心肌病相似。其特点是患者孕前无器质性心脏病病史，常在妊娠后期或产后 3～6 个月内发病，最多发生于产后 20～30 天。本病以年长的多胎经产妇及营养不良者为多，须与妊娠高血压综合征相鉴别。对某些孕妇在妊晚期的心脏生理性扩大，也应避免误诊。羊水栓塞或肺栓塞、严重贫血、维生素 B_1 缺乏等疾病，均可能出现与本病相似的临床表现，应注意鉴别。

（2）酒精性心肌病：本病是由于长期饮用较大量烈性酒，导致心肌变性、心脏扩大、心功能不全的一种心肌病。其临床表现和心脏影像学检查所见均酷似扩张型心肌病。长期饮烈酒史是诊断的关键。心内膜心肌活检发现磷酸肌酸激酶、乳糖脱氢酶、苹果酸脱氢酶等活性升高，可支持本病的诊断，但仅在必要时才考虑活检。

（3）甲状腺机能亢进（甲亢）性心脏病：约 90%的甲亢患者心脏受累，多发生于 40 岁以后。其诊断依据为：①已确诊为甲亢；②患者有下列心脏病征之一项或多项：心脏增大、心律失常（如心房颤动、传导阻滞等）、心力衰竭；③除外其他原因的心脏病；④治疗甲亢奏效后，心脏病变常基本治愈。超声心动图检查可与易同本病相混淆的风湿性二尖瓣病伴心房颤动者明确鉴别。

（4）甲状腺机能减退（甲减）症心脏病：本病也称粘液性水肿性心脏病，临床上较少见，可见于 70%～80%的甲减患者。典型的表现为甲减性心肌心包病，即心脏无力性扩张和继发性心肌病，伴以心包积液（发生率为 3%～6%）。心包积液往往量较多，且可发生于甲减症状出现之前，故易误诊为其他原因所致的心包积液。本病的特点是即使有中量以上的心包积液，但由于发生缓慢，多无明显的心包填塞症状，且静脉压也无显著升高。积液富含胆固醇和蛋白质，比重高。镜下见大量胆固醇结晶，有助于诊断。心肌肥厚可与原发性肥厚性心肌病相混淆，但本病有甲减的临床表现和实验室检查所见，可资鉴别。

（5）糖尿病性心肌病：本病指糖尿病患者因心脏微血管弥漫性病变，使心肌发生广泛而持久的慢性缺氧、缺血。凡糖尿病患者有心脏扩大、心律失常、心功能不全或心绞痛症状，但冠状动脉无明显狭窄的证据，又不能以其他原因解释者，应考虑本病。

（6）尿毒症性心肌病：本病是尿毒症患者机体内多种因素综合作用造成心肌病变。最主要是代谢产生的尿素，肌酐、琥珀酸胍、甲基胍等，尚有某些特殊的心肌毒素，均可引起心肌损害。本病的临床表现类似扩张型心肌病。如若合并肾性高血压，则心脏的形态学改变可以酷似高血压性心脏病，超声心动图检查如发现心内膜反光增强、心室肌反射不均匀，有心包积液，结合病史及其实验室检查，可以诊断。

（7）肢端肥大症：本病属内分泌障碍疾病，但几乎所有的患者均有心脏肥大，其中部分为肢端肥大症心肌病所致的心肌肥厚和心腔扩大。较多的患者则因合并高血压和冠心病，导致以左室为主的心脏增大。本病的诊断首先是从临床表现和实验室检查确诊为肢端肥大症，其次是患者有心功能不全、心律失常的表现而除外原发性高血压和冠心病，也无其他心脏增大疾病者。心电图描记 ST 段压低、T 波低平或倒置，常有心律失常。超声心动图和多普勒检查可见心肌肥厚和心腔扩大，等容舒张期延长，二尖瓣充盈期血流峰值后移等，提示左室舒张功能不全。特殊的容貌体征使本病不存在复杂的鉴别诊断问题。

（8）肥胖症：本病是指体重超过标准体重 20%以上，且以脂肪形式储存于体内者。患者常有

心脏扩大和双侧心室不同程度的肥厚、脂肪浸润，形成肥胖性心肌病。由于患者的心脏、心包腔内及大血管周围常有大量脂肪组织存在，形成脂肪心；因而超声心动图检查如发现心包腔，尤其是前心包有脂肪组织片块状回声，有助于本病的诊断。

(9) 血色病：本病并发的心脏病，是由于心肌内过多的铁质沉积，进而心肌纤维化所引起，结果心脏增大、心室壁增厚、心腔增大，心室充盈障碍而致体系和肺循环郁血，往往有各种心律失常。

(10) 维生素 B_1 缺乏性心脏病：本病是由于机体缺乏维生素 B_1 而引起的心肌与神经系统的联合性病变。其心脏增大的特点是双心室增大和左右心衰。心律保持为窦性。诊断的主要根据为有显著的维生素 B_1 营养缺乏 3 个月以上，有上述的心脏改变和下垂性水肿，且有周围神经炎或糙皮病。心电图有 P-R 及 Q-T 间期延长，T 波低平或倒置等非特异性改变。心衰为高心输出量型，除外其他原因引起的心脏病变即可诊断。本病目前在国内罕见，维生素 B_1 治疗的迅速显效可证实诊断。

(11) 系统性红斑狼疮：本病患者的 50%～80%有心脏受累，可引起心脏增大、心包积液甚至充血性心力衰竭。其临床表现与风湿热、感染性心内膜炎相似，且可并发冠状动脉病变、心律失常、心包积液等。诊断主要依据患者的临床表现，有关的实验室检查，如血和浆膜腔积液中找到狼疮细胞、抗核抗体试验阳性、抗双链 DNA 抗体阳性、抗 SM 抗体阳性以及皮肤狼疮带试验阳性等。

(12) 硬皮病：在系统性硬皮病，病变可侵犯心脏（约占半数的病例），表现为心脏增大，心肌普遍性萎缩、胶原纤维增生和纤维性变，使心肌变硬、顺应性下降而引起舒张功能障碍为主的改变。心律失常多见且较严重。常伴发心包炎。本病的心电图、X 线检查和超声心动图检查所见，多数类似扩张型心肌病，少数可类似限制型心肌病，均难以鉴别。本病的诊断主要根据：①育龄妇女多见；②有硬皮病临床表现；③皮肤活检符合本病的病理改变。

(13) 皮肌炎和多发性肌炎：本病属结缔组织病范畴，好发于女性，心脏受累仅见于少数病例。心脏病变的主要表现为心脏普遍性增大，心音低钝，心脏舒、缩功能障碍和心律失常。心电图、X 线和超声心动图等检查均无特征性改变。本病须根据皮肌炎和多发性肌炎的临床表现，结合皮肤和肌肉活检符合本病的病理改变，肌酶谱增高，抗 PM-1 抗体和抗 JO-1 抗体滴度增高等作出诊断。

6. 地方性心肌病（克山病） 克山病的病因未明，发生于我国东北至西南低硒地带。本病是以心肌变性、坏死、疤痕形成，且以左室为主的全心普遍性扩大及心功能不全为特征的一种地方性心肌病，临床上分四型：急性型、亚急性型、慢性型、潜在型。各类型之间可互相转变。本病未有特异性诊断指标，诊断的首要条件为患者已在或曾在地方病区居住超过 3 个月，有头晕、胸闷、恶心、呕吐、心悸、气促、全身乏力等症状，并有以下指标之一或以上，且能除外其他原因的心脏病（但须注意可能合并存在），即可诊断为克山病：①急、慢性心功能不全；②心脏扩大；③心律失常；④奔马律；⑤脑或其他部位栓塞；⑥心电图显示心律失常和 ST 段压低、Q-T 间期延长等；⑦血清酶活性增高。本病的急性型须与孤立性心肌炎相鉴别。慢性型须与扩张型心肌病相鉴别，本病左室下部收缩功能减弱比上部明显，二维超声心动图检查有助于鉴别。

（七）局限性心脏增大

局限性心脏增大是指心脏的影像学检查发现的局限于心脏某一部位的不规则增大。

1. 心室壁瘤（室壁瘤） 室壁瘤是心肌梗死较常见的并发症，根据国内资料，其发生率为20%～28%。室壁瘤多发生于面积广泛的穿壁性心肌梗死之后，最常见于左室心尖或前壁。诊断的主要依据为：①心电图显示有广泛的心肌梗死的征象和 ST 段持久升高；②二维超声心动图或放射性核素心室造影可发现左心室有节段性收缩期反常膨出，超声心动图可发现左室有附壁血栓，X 线检查和左室造影也可证实室壁瘤的存在；③心肌梗死后难以控制的反复室性心律失常充血性心力衰竭，或（及）出现动脉栓塞，均高度提示室壁瘤形成。室壁瘤须与假性室壁瘤和左室憩室相鉴别。室壁瘤的超声心动图特征是有一较宽的颈部，其直径与室壁瘤的最大内径接近。在运动较正常的区域和呈反常运动的室壁瘤之间有一明显的交接区或转折点，提示室壁瘤的存在更加醒目。超声心动图诊断室壁瘤的敏感性为93%～100%。高位前侧壁的小室壁瘤最易漏诊。假性室壁瘤是心肌破裂、流出的血液被附着的心包壁层包住所致，可见于外伤、脓肿或急性心肌梗死后，超声心动图见左室腔外有一大囊状无回声腔，颈窄连接室腔，颈部直径通常小于假瘤体最大径线的 40%，此颈部造成心室壁典型的突然中断；而真性室壁瘤则见心肌有逐渐向室壁瘤变薄的移行区，两者截然不同。左室憩室为一种少见的先天性

畸形，超声心动图可显示憩室呈小圆形无回声区，多位于左室腔之后方，与左室后壁接壤，并通向左室腔。

2. 左心房憩室（参阅本节上文）

3. 心脏肿瘤　心脏肿瘤在临床上少见，可分原发性和转移性，以转移性者较多，比原发性者多20～25倍。造成心脏局限性增大的心脏肿瘤，多数为恶性肿瘤，且多同时侵犯心肌和心包。原发性心脏肿瘤可引起心脏局限性增大者，主要有①良性肿瘤类：平滑肌瘤、纤维瘤和错构瘤、脂肪瘤、血管瘤、良性囊性肿瘤等；②恶性肿瘤类：间皮瘤和心脏肉瘤。转移性心脏肿瘤的原发肿瘤一般为癌，最常见的为男性的肺癌，女性的乳腺癌，其次为白血病、淋巴瘤和黑色素瘤等。由于心脏肿瘤无特异性临床表现，需依靠非创伤的影像学技术如超声心动图、X线、CT、MRI、放射性核素心血管造影等进行诊断。但鉴别诊断仍须依靠心包积液或心包活检的细胞学检查。

4. 心包囊肿与心包憩室　二者均属罕见的先天性疾病，常位于右心膈角和左心膈角，位于心底部者较少。囊肿可为黄豆大至拳头大小，生长缓慢，多无自觉症状。囊肿增大或发生扭转时可引起胸部或心前区闷痛。X线平片可见心膈角处有一圆形或椭圆形阴影，密度均匀，边缘光滑，与心脏阴影常不能分开。超声心动图可显示心包囊肿为无回声的囊状结构，如与心包腔连通时，则为心包憩室。心包囊肿须与心包包虫囊肿相鉴别，可根据包虫病的流行病学史、补体结合试验、囊壁钙化现象以及发现体内其他脏器的包虫囊肿而相区别。有时纵隔肿瘤可与本病混淆，需借助CT或MRI协助鉴别。对未能排除恶性肿瘤者，常需作剖胸探查方能明确诊断。

（周令仪　陆　堃）

参考文献

1. 王岳恒等. 高血压病患者左心房容积改变及其影响因素. 中国循环杂志，1993，8:456
2. 康素玲. 超声诊断左房巨大憩室一例. 中国超声医学杂志，1993，9:372
3. 徐世全等. 家族性限制性心肌病一家系八例报告. 中国循环杂志，1990，5:241
4. 赵树元等. 二维多普勒超声诊断慢性缩窄性心包炎的价值. 中国超声医学杂志，1994，10:20
5. 李泉水等. 彩色多普勒对风湿性心脏炎诊断的研究. 中国超声医学杂志，1994，10:76
6. 蔡酉绳等. 致心律失常型右心室发育不全的临床表现. 中华心血管病杂志，1991，19:359～360
7. 唐振第. 超声心动图对53例肺心病右室肥厚诊断的探讨. 中国超声医学杂志，1992，8:218
8. 刘玉清等. 心脏病影像学综合诊断. 中国循环杂志，1992，7:226～227
9. 李益群. 心血管影像学（三）. 中国循环杂志，1993，7:223～227
10. 张凤如等摘译. 扩张型心肌病的病因：连续673例的临床病理分析. 国外医学心血管疾病分册，1994，21:315

第六节　紫　绀

紫绀（cyanosis）是指血中含有过量的还原血红蛋白，致皮肤和粘膜出现广泛的青紫颜色；患者全身皮肤与粘膜均可出现紫绀，但以口唇、舌、口腔粘膜、鼻尖、颊部、耳垂与指（趾）末端等部皮肤最为明显。血中含有异常的血红蛋白衍化物（高铁血红蛋白、硫化血红蛋白），也可出现皮肤青紫，但不应与紫绀相混淆。紫绀疾病的临床分类见表2-3-5。

正常血液中含血红蛋白为15g/dl，能携带20容积%的氧，在此情况下称为100%氧饱和度。正常从肺毛细血管流经左心至体动脉的血液，其氧饱和度约为96%（相当于19容积%），而静脉血液的氧饱和度为72%～75%（相当于14%～15容积%，即氧未饱和度为6%～5容积%）；在周围循环的毛细血管血液中，氧的未饱和度平均约为3.5容积%。当周围循环毛细血管血液中还原血红蛋白超过5g/dl，即血氧未饱和度达到6.5容积%或以上时，则出现紫绀。但在重症贫血患者，如血液中血红蛋白量低于5g/dl时，即使全部变为还原血红蛋白，也不致引起紫绀。

血中还原血红蛋白增多可由于：①心、肺疾病所致的动脉血氧饱和度不足（中央性紫绀）；②周围循环血流障碍（周围性紫绀）。如两者并存，则称为混合性紫绀。

诊断注意事项：

1. 病史　自出生时或幼年即出现紫绀者，常为紫绀类先天性心血管病，或先天性高铁血红蛋白血症。药物或化学物品中毒所致的高铁血红蛋白血症，有明确的摄入史。

2. 体征　重度的紫绀，主要见于紫绀类先天性心血管病、高铁血红蛋白血症、硫化血红蛋白血症、原发性肺动脉高压症与肺动静脉瘘。反复发作的肢端紫绀，常系局部循环障碍所致。急性紫绀伴

表 2-3-5 紫绀疾病的临床分类

一、异常血红蛋白血症
二、中央性紫绀
（一）肺性紫绀
1. 急性呼吸系统疾病
2. 慢性呼吸系统疾病
3. 肺血管病
（1）原发性肺高压
（2）高原性心脏病
（3）肺郁血
（4）肺动静脉瘘
（二）心性紫绀
1. 法洛四联症
2. 法洛三联症
3. 右室双出口
4. 三尖瓣下移畸形
5. 艾森门格综合征
6. 完全性肺静脉畸形引流
7. 体静脉畸形引流至左房
8. 永存动脉干
9. 完全性大动脉错位
10. 三尖瓣闭锁
11. 单心室
三、周围性紫绀
（一）全身性疾病
1. 瘀血性周围性紫绀
2. 缺血性周围性紫绀
3. 其他疾病的周围性紫绀
（1）冷凝集现象伴有手足紫绀症
（2）冷球蛋白血症
（3）真性红细胞增多症
（二）局部血流障碍性疾病
1. 血栓闭塞性脉管炎
2. 雷诺病
3. 肢端紫绀症
4. 肢体动脉硬化所致的雷诺现象
5. 结缔组织病所致的雷诺现象
6. 心房粘液瘤
7. 振动病
8. 胸廓出口综合征
9. 局部静脉病变

有衰竭状态或意识障碍，常见于某些药物或化学物品急性中毒、休克、急性肺部感染或急性充血性心力衰竭。紫绀伴杵状指（趾），主要见于紫绀类先天性心血管病（尤其是法乐四联症）、原发性肺动脉高压症、肺动静脉瘘，也可见于某些慢性肺部疾病。一般后天性心脏病、急性呼吸道疾病、高铁血红蛋白血症与硫化血红蛋白血症，均无杵状指趾。心肺疾病的紫绀常伴有高度的呼吸困难。高铁血红蛋白血症与硫化血红蛋白血症，紫绀虽明显，但一般并无呼吸困难。

3. 器械与实验室检查　高铁血红蛋白、硫化血红蛋白的检查，须依靠有关的实验室检查方法。紫绀类先天性心血管病常须依靠超声心动图、心电图、X 线检查，部分须作心导管检查及/或选择性心血管造影等方能确定诊断。

一、异常血红蛋白血症

（一）药物或化学物品中毒所致的高铁血红蛋白血症

在高铁血红蛋白血症时，血红蛋白分子的二价铁被三价铁所代替，致失去与氧结合的能力。血中高铁血红蛋白达 1.5g/dl 时即引起紫绀。

此型高铁血红蛋白血症并非太少见，严重者危及生命，通常由于服用伯氨喹、亚硝酸盐、氯酸钾、次硝酸铋、磺胺类、非那西丁、苯丙砜等引起。非那西丁所致紫绀多见于婴儿。在化学工业生产过程中不慎吸入或接触苯胺衍化物引起紫绀者也有报告。也有报告见于烧伤患者。此型高铁血红蛋白血症的特征性表现是：

1. 紫绀为暂时性。

2. 紫绀由于上述药物或化学物品所引起。

3. 静脉血呈深棕色，暴露于空气中也不转变为鲜红色。加入硫代硫酸钠或维生素 C 后，可使高铁血红蛋白变为鲜红色的氧合血红蛋白。

4. 静脉注射大量维生素 C 可使紫绀显著减轻，而静脉注射亚甲蓝溶液（2mg/kg）的效果尤为迅速，且为不可缺少的急救措施。

5. 在红细胞内出现海涅茨（Heinz）小体。长期持续的高铁血红蛋白血症可引起溶血性贫血。

6. 分光镜检查证明血内高铁血红蛋白的存在。

（二）肠原性紫绀

肠原性紫绀是中毒性高铁血红蛋白血症的一种类型。国内报告的肠原性紫绀大都由于进食过量含有亚硝酸盐的腌菜所引起。患者多为 2～10 岁的儿童。亚硝酸盐在隔夜的煮熟青菜或盐腌不久的咸菜中含量尤多，体弱的人过多食用时则可致病，俗称为"菜紫乌"病。此病发病急骤，患者自觉头晕、倦怠、乏力、表情淡漠、继而口唇与肢端紫绀，少数有呕吐、腹痛、腹泻等症状。严重者可因昏迷、休克而死亡。

（三）遗传性高铁血红蛋白血症

此类疾病少见，基本上可分为二型：

1. NADH—高铁血红蛋白还原酶（黄递酶）缺

乏症　本病属隐性遗传，紫绀常于出生时即出现。患者虽有明显的紫绀，而全身症状轻微，也无明显心肺疾病与杵状指。NADH—黄递酶缺乏可经实验室检查而确定之。高铁血红蛋白的分光镜检查特点是在波长618～630nm处有一黑色吸收光带。亚甲蓝与维生素C治疗能使紫绀缓解。

2. 血红蛋白M病　本病属显性遗传。据国内一组四个家系52个成员中，出生时即有紫绀。本病时，紫绀是唯一的明显临床表现，且自幼即出现。血红蛋白M的酸性高铁血红蛋白溶血产物，在分光镜下呈现特别的吸收光带，据此可与其它原因的高铁血红蛋白血症相区别。血红蛋白电泳也有诊断价值。亚甲蓝与维生素C治疗对血红蛋白M病的紫绀均无疗效。

（四）特发性阵发性高铁血红蛋白血症

此病并非家族性，可见于妇女，紫绀出现与月经周期有关。此病国内尚无报告。

（五）硫化血红蛋白血症

硫化血红蛋白不存在于正常的红细胞中。凡能产生高铁血红蛋白的药物和化学物品，也能产生硫化血红蛋白，这些药物或化学物品主要是：①含氮化合物，如硝酸钾、亚硝酸钠等；②芳香族氨基化合物，如磺胺、苯胺衍生物、非那西丁等。但是，生成硫化血红蛋白还需患者同时有便秘或服用硫化物（主要为含硫的氨基酸），在肠内形成大量硫化氢为先决条件；所服用的含氮化合物或芳香族氨基化合物则起触酶的作用，使硫化氢作用于血红蛋白，而生成硫化血红蛋白。血中硫化血红蛋白达0.5g/dl时则引起紫绀。硫化血红蛋白呈蓝褐色，故患者的主要症状是紫绀。硫化血红蛋白一经合成，不论在体内或体外都不能恢复为血红蛋白。含硫化血红蛋白的红细胞寿命仍属正常，如一旦发生紫绀，紫绀持续时间很长。

欲证明高铁血红蛋白与硫化血红蛋白，可于被检者全血中加入适量蒸溜水使成1:10～100的稀释液。继取此溶血稀释液各数毫升分量于两个试管中。第一管分光镜下检查，如为高铁血红蛋白，于光谱红色区域的630nm处出现吸收光带。第二管加入5%氰化钾溶液数滴，如为高铁血红蛋白则吸收光带消失。硫化血红蛋白于620nm处出现一吸收光带，在分光镜下难与高铁血红蛋白区别，但加入氰化钾后此吸收光带不消失。如加入3% H_2O_2，则使高铁血红蛋白与硫化血红蛋白二者的吸收光带均消失。硫化血红蛋白血症国内曾有一例报告，此例紫绀持续多年。

二、中央性紫绀

中央性紫绀有肺性和心性两大病因：

（一）肺性紫绀　即呼吸功能不全所致的紫绀

1. 急性呼吸系统疾病　从咽、喉到支气管发生急性梗阻，如异物、支气管哮喘等导致进入肺的空气减少，肺泡内氧分压降低，肺毛细血管血氧饱和度不足，或急性肺梗塞、大叶性肺炎等导致肺呼吸面积减少，均可导致紫绀（参看本章第三节及第一章第四节）。

2. 慢性呼吸系统疾病　慢性呼吸系统疾病如矽肺，长期而严重的支气管哮喘、慢性支气管炎、支气管扩张、严重肺结核、矽肺等都可引起紫绀，轻度到重度不等，可伴杵状指（趾）。症状以呼吸困难为主，根据病史，诊断不难（参考本章第一、三节）。

3. 肺血管病

(1) 原发性肺高压：本病系指原因不明的肺小动脉阻塞性疾病，可分四型：①丛状肺动脉病，占28%～71%，肺小动脉中层肥厚，内膜增厚、纤维化，呈洋葱状堵塞；②栓塞性肺血管病：肺血管床呈离心性内膜纤维化和弹性纤维斑块形成，并中层肥厚，有栓塞现象，占本病的20%～56%，多见于年龄较大者；③肺静脉阻塞病、肺内静脉内膜增生并纤维化而致堵塞，晚期楔压增高；④肺胶原血管病，常伴有间质性肺疾患，是缺氧、间质纤维化和急性血管炎的结果。患者一般无紫绀，晚期则有轻度中央性紫绀，重者为中度紫绀，罕有杵状指（趾）。最常见的症状是气促，其次是头晕和晕厥，与劳力有关；心率稍快即可发生低血压。

体检：胸骨左缘可有右室抬举性搏动。左$_{2,3}$可闻S_2增强（P_2增强）、窄分裂或固定分裂，有肺动脉喷射音。左$_{4,5}$有右心S_3和S_4。左$_{2,3}$有喷射性收缩中期杂音和舒张早期杂音，可有三尖瓣关闭不全的收缩期返流性杂音。病程晚期出现右心衰竭症状如肝大、下肢水肿、腹水等。

本病根据病史、临床检查和心血管三大常规检查，一般都能作出准确的诊断。须作肺功能测定和血气分析与阻塞性呼吸道疾病相鉴别。肺灌注扫描对诊断本病很重要。正常灌注指示丛状肺血管病；斑块状分布提示栓塞性肺动脉病或肺静脉阻塞性疾患；而最有意义的是用此法可鉴别肺血栓栓塞，有高度的准确性。其后是作左、右肺动脉选择性血管造影确诊之。一向认为造影危险性大，可使原发性肺高压患者右室舒张末压升高而致右心衰竭，甚至

死亡；为避免意外，注射造影剂要缓慢，剂量要小，造影前静注阿托品 1mg。曾有作者用此法 50 例造影，无一例死亡。因此，如考虑有肺血栓栓塞病的可能，仍可考虑此术。多普勒超声对诊断本病特别有用，用以排除瓣膜病、先天性心脏病和其它足以引起肺高压的疾病。本病的特点是右房大，右室壁肥厚，右室增大，肺动脉增粗、压力增高，左室正常或偏小。

(2) 高原性心脏病：由海拔较低、气压较高的地区迁往海拔较高（3000m 以上）、气压较低的地区，会发生此病。由于大气中氧分压过低，致肺泡内氧分压亦低，血氧饱和度不足，故出现紫绀（见本章第五节）。

(3) 肺郁血：任何引起左心衰竭的心脏病都可出现紫绀，其原因是肺郁血引起缺氧，如急性心肌梗死、二尖瓣或主动脉瓣病、高血压心脏病、累及左心为主的先天性心脏病、心肌病、心肌炎等。患者觉气促，肺有罗音、胸水（以右侧多见）、心包积液等。

(4) 肺动静脉瘘：肺动静脉瘘大多为先天性，少数属后天性，由创伤、二尖瓣狭窄、肺高压、肺吸虫病、肝硬化和甲状腺转移癌等引起。肺动脉和肺静脉有异常通道，静脉血直接流入肺静脉而回体循环，故为右到左分流。病变可为单个或多个，单侧或双侧，细小或巨大。大多发生在下叶或右肺中叶。分流量小者无紫绀，分流量大则紫绀严重，且有杵状指（趾）。常伴有毛细血管扩张症而致出血；紫绀往往因贫血而减轻。毛细血管扩张在面部、鼻、舌、唇和口腔粘膜、躯干、甲床呈深红色丛状病损，易出血，老年患者多见。

绝大多数肺动静脉瘘在其上的胸壁听到杂音，除非瘘管极细或多发。杂音一般很轻，< Ⅲ/Ⅵ级；少数粗糙、响亮。杂音为收缩期或两期连续，有报告仅限于舒张期，但极罕见。连续性杂音开始距 S_1 有一段距离，故称迟发性杂音，逐渐增强，舒张期杂音很轻，很短。吸气时杂音明显增强，呼气时减弱；有时仅在用力吸气末才能听到。亦有吸气末收缩期杂音变为连续性杂音者。Müller 法（紧闭声门用力吸气）增加瘘管流量，杂音增强；立位亦使下肺瘘管的杂音增强。

X 线检查显示心影大多正常。肺动静脉瘘一般呈圆形或卵圆形致密阴影，少数呈分叶状，有增粗的血管影与肺门相连。极少数在肋骨下缘有增粗的肋间动脉压迹。作 Valsalva 动作时瘘管阴影缩小，作 Müller 动作时则阴影增大，上述特点有助于确诊。

(二) 心性紫绀

1. 法洛四联症　本病是最常见的紫绀型先天性心脏病，其主要畸形有二：右室出口狭窄，主要是流出道狭窄，约 1/3 并肺动脉瓣狭窄，其狭窄度与临床表现的严重度相关；其次是心室间隔缺损，多为大缺损。其余是主动脉增宽、前移、骑跨于室间隔之上，右室继发性肥厚、增大。

出生时一般无紫绀、或仅有轻度紫绀，除非右室出口极度狭窄或肺动脉闭锁，可出现紫绀。年龄渐长，右室流出道更窄，半岁起可出现紫绀，有些在啼哭时才明显；二、三岁时则紫绀较明显，在缺氧发作时尤甚。如流出道狭窄属轻度，往往至成年仍无紫绀出现，其临床表现一如室间隔缺损。嘱患者作较剧烈的运动，如跳跃或下蹲 20 次，过数分钟后，观察甲床和口唇，每每出现紫绀。患儿发育差，有蹲踞现象，除无紫绀型者外，杵状指（趾）明显。心前区无隆起，亦无右室扛举性搏动。听诊 S_2 增强、单一，重型者左$_{2,3}$有喷射音，其后有收缩期喷射性杂音，病情越重，杂音越轻、越短、菱峰越偏前；反之亦然。无紫绀型除左$_{2,3}$有粗糙的喷射性收缩期杂音外，在左$_{3,4}$有响亮的返流性收缩期杂音，前者是右室出口狭窄所致，后者是室间隔缺损的左至右分流形成。

心电图示电轴右偏，右室肥厚。X 线检查见肺血少，肺门淡，心影不大，呈木靴形（心腰凹陷，心尖上翘，右室大，左室小），主动脉增宽、右移。超声心动图可明确诊断：显示主动脉增宽、前移、骑跨于室间隔之上，其前壁与室间隔不连续，其间为大室间隔缺损，其后壁仍与二尖瓣前叶相连，据此可与右室双出口鉴别。此外，在矫治术前应作右室选择性造影，以明确右室流出道与肺动脉狭窄的程度和形态改变、左室发育情况等。

2. 重型肺动脉瓣狭窄并房水平右至左分流　本病为紫绀型先天性心脏病之一，亦称法乐三联症，其与法乐四联症之鉴别要点如下：①出生即有响亮的心杂音。②儿童期或青少年期才出现间歇性紫绀，以后则为永久性，杵状指（趾）相对较轻。③无蹲踞现象。④先有疲倦、气促，继则出现右心衰竭，而法洛四联症罕有心力衰竭，至终末期才出现。⑤有劳力性头晕和晕厥，但无缺氧发作。⑥一般发育尚可，呈满月脸，颊部、指（趾）绯红，颈静脉有大 A 波。⑦心前区胸廓隆起，有右室扛举性搏动，呈持续型，心底部有收缩期震颤。⑧S_1 正常，在左$_{2,3}$听诊 S_1 增强，带拍击性，因其中含有肺动脉喷射音；S_2 宽分裂，P_2 减弱或消失，

左$_{4、5}$可闻右心 S_3 和 S_4。⑨左$_{2、3}$可听到响亮而粗糙的喷射性收缩期杂音，越过 A_2，止于 P_2 之前，菱峰偏后，极重度狭窄杂音反而很轻，2°～3°/6°，但仍越过 A_2，菱峰偏后，以此与其它心底部收缩期杂音鉴别。⑩心电图示电轴右偏，P 波高尖，重度右室肥厚并劳损，有时 V_6、V_7 才出现左室图形。⑪X 线见肺血少，肺动脉膨隆，而法洛四联症心腰凹陷。⑫二维多普勒超声可明确诊断：右房大，右室壁肥厚为主；肺动脉瓣增厚，呈拱形，两侧有显著压力阶差。主动脉不增宽，无骑跨，无室间隔缺损，彩色多普勒见房水平有右到左分流，多为卵圆孔未闭。⑬一般不需作右心导管检查，除非行球囊肺动脉瓣成形术，术前后常规测压。

3. 右室双出口　主动脉和肺动脉均从右室发出，或肺动脉骑跨于室间隔之上，大部分由右室发出。本病可合并有右室出口狭窄，主要是右室流出道狭窄。不并右室出口狭窄者，因室间隔缺损位于室上嵴之上或室上嵴之下，又分两型：

（1）嵴下型室间隔缺损之右室双出口：本病可无紫绀或有轻度紫绀；肺血管阻力渐增，动脉血氧饱和度下降，皮肤呈红色或明显紫绀不等，且伴杵状指（趾）。其余检查一如大室间隔缺损：左室搏动增强，P_2 增强，左$_{3、4}$有全收缩期的室间隔缺损杂音，心尖部有舒张中期杂音，其特点是即使发生紫绀，室间隔缺损的杂音仍为全收缩期，偶有二尖瓣关闭不全杂音，罕有喷射音。

心电图 P—R 间期轻度或显著延长，常见高大 P 波、双峰。电轴左偏 Q_I-aVL，RaVL、aVR 增高。X 线检查一如大室间隔缺损，肺血中到重度增多，中心比周围肺野增多更显著，即使轻到中度紫绀，肺仍呈动性充血，以此可与艾森门格综合征鉴别。多普勒二维超声可见两支大动脉均从右室发出，在室上嵴下方可见大室间隔缺损。主动脉后壁与二尖瓣前叶间有一纤维圆锥组织。术前应作右心选择性造影以确定大动脉与右室关系、室间隔缺损的位置和大小。

（2）嵴上型室间隔缺损之右室双出口（Taussig-Bing 复合畸形）：本病时两支大动脉均从右室发出，有时肺动脉骑跨而从两心腔发出，室间隔缺损位于肺动脉瓣下。其特点是出生或出生后不久即有紫绀而肺血增多。病儿发育差，常有慢性心力衰竭，在左$_{2、3}$有全收缩期杂音。年龄渐长，肺阻力增高，杂音变短，且出现喷射音。

（3）合并右室出口狭窄的右室双出口：本病的室间隔缺损都位于室上嵴之下，有左向右分流。右室血流多导向主动脉，而左室血流多射向肺动脉，故紫绀明显。肺动脉越狭窄，越多右室血导向主动脉，越少血流入肺，紫绀越明显。狭窄多在漏头部，严重狭窄者其临床表现酷似紫绀型法乐四联症。二者均有明显紫绀和杵状指（趾），肺血少，右室优势。下列各点有利于本病的诊断：①可触及左室搏动，且并有 S_4；②即使有明显紫绀，左$_{3、4}$仍有室间隔缺损的全收缩期杂音；③电轴右偏，但逆钟转，左室肥厚；④X 线见心尖圆隆，而法乐四联症呈木靴状心尖上翘；⑤超声心动图见主动脉后壁与二尖瓣前叶间有圆锥组织，可以确诊。

4. 三尖瓣下移畸形　本病的临床谱差异很大，从无紫绀到重度紫绀，从无症状到重度心力衰竭或严重心律紊乱。诊断须根据：①出生即有紫绀，以后消失，一段时间后又再出现，亦可以不再出现；②肺血正常或减少；③常有气促、易倦和快速性心律紊乱；④不能触到右室搏动；⑤听诊有特征性改变：S_1 宽分裂，T_1 亢进，S_2 宽分裂，P_2 减弱，有右心 S_3 和 S_4，可有三尖瓣关闭不全杂音；⑥X 线见肺血正常或减少，球形心，心腰凹陷，右房大；⑦确诊有赖于多普勒二维超声检查(参阅本章第四节)。

5. 艾森门格综合征　在左到右分流量大的先天性心脏病肺血流量增多，逐渐发生动力性肺高压，继而肺阻力增高，起初有劳力性紫绀，以后则呈经常性紫绀，是为艾森门格综合征，而少有杵状指（趾），至出现严重阻力性肺高压时，杵状指（趾）才出现。基础病最常见的是大室间隔缺损，成人则以房间隔缺损较多见，此外有动脉导管未闭，其紫绀较特殊，右手指轻，左手指及脚趾紫绀明显，称反流导管。其它少见的基础病有主-肺动脉间隔缺损、冠状动脉瘘、永存动脉干、房室共道、单心室、肺静脉畸形引流等。诊断依靠多普勒二维超声，并可测得肺动脉压。右心导管可助确诊，但因失去手术机会，不必进行。

6. 完全性肺静脉畸形引流　本病系指全部肺静脉引流入右房（参阅本章第五节），其临床表现与分流量大的房间隔缺损相似，只是有轻、中、重度不等的紫绀，而以轻度或间歇性紫绀居多。

7. 体静脉畸形引流至左房　腔静脉引流入左房是一少见的紫绀型先天性心脏病，其特点是患者有紫绀而无右室肥厚。患儿出生即有紫绀，但无心脏症状。体检左室搏动增强，S_2 单一，无杂音。心电图显示左室肥厚。如上腔静脉引流入左房，在 X 线观察下可见其半月影，心影不大，偶见左室增大。二维超声见左房、左室增大。声学造影见造影剂流

入左房。根据上述临床表现和检查，诊断很准确。

8．永存动脉干 永存动脉干是一种少见的紫绀型先天性心脏病，无肺动脉从右室发出。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型肺动脉由升主动脉发出，于是肺血大都增多，患者有轻到中度紫绀，可发生左、右心衰竭。听诊有喷射音，S_2亢进、单一，左$_{2、3}$有喷射性收缩期杂音，轻而短。X线检查见肺血增多，主动脉增宽、或右移，肺门较正常位置高，心腰平直或凹陷。Ⅳ型为缺血型，无肺动脉，降主动脉发出增粗的支气管动脉。患儿出生即有明显紫绀，杵状指（趾），发育差，喜蹲踞，有缺氧发作，一如重型法乐四联症。X线检查见肺血少，主动脉显著增粗，心腰凹陷，心影呈“坐鸭”形。二维超声见一支粗大的动脉干，无右室流出道或肺动脉瓣，有室间隔缺损。右心导管及造影可观察详细结构，有助于诊断。

9．完全性大动脉错位 主动脉从右室发出，而肺动脉从左室发出，主动脉位于肺动脉的右前；往往合并有房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭及（或）肺动脉狭窄，患者才能存活。本病的特点是出生即有紫绀，且呈进行性加重，出生时体重超重，以后发育差。听诊发现S_2单一、亢进；如合并室间隔缺损，视其大小和肺阻力之高低，杂音的响度和长短因而不同；如合并动脉导管未闭，往往只有收缩期杂音，心尖部多有S_3和舒张中期杂音。如合并肺动脉狭窄和室间隔缺损，则其听诊改变一如法洛四联症。

X线检查见肺血多，心影呈线吊蛋状增大（心底部大动脉影变窄、左、右心室增大），无胸腺影。心电图显示右室或双心室肥厚。超声心动图可作出初步诊断，见主动脉位于右前或正前方，与肺动脉并列，前者与有三尖瓣的右室相连，后者与有二尖瓣的左室相通，亦可检出合并的畸形。右心导管及造影可见右室壁肥厚，从此发出前位的主动脉；左室导管及造影见左室位于后方，发出肺动脉。

10．三尖瓣闭锁 本病为一少见紫绀型先天性心脏病，其特点为紫绀而左室优势。其畸形为：①三尖瓣处仅有一陷窝、无孔；②右室发育低下，左室增大；③两房相通，多数是卵圆孔未闭，少数有房间隔缺损。本病诊断要点是患者出生即有紫绀、颈静脉有大A波，无右室搏动，心电图显示P波高尖，电轴左偏，左室肥厚。X线检查见肺血正常或减少，心底部窄，左室圆隆。多普勒二维超声见右房大，三尖瓣位置的组织增厚、无瓣叶、无血流通过，右室小或缺如，左室大。合并的畸形可有：①肺动脉狭窄：其表现一如紫绀型法乐四联症；②大动脉转位；③肺动脉闭锁；④室间隔缺损。

11．单心室 本病系指接受二尖瓣和三尖瓣的单一心室的先天畸形，其解剖结构为左室，并有完全性或纠正型大动脉错位，分两型：

（1）肺血增多型 此型特点是肺血多而有紫绀。紫绀轻，偶见无紫绀者。患者早期即出现心力衰竭，反复呼吸道感染，发育差，体检颈静脉怒张，心脏增大，心尖向左下移，S_2单一、亢进。左$_2$有柔和的喷射性收缩期杂音，心尖部有舒张中期杂音。心电图显示P波高而宽，电轴左偏，左室肥厚。X线检查见肺血多，心影大，左房、心室增大，无肺动脉段，升主动脉向右突出。超声检查见单心室，右室流出道及肺动脉无狭窄。肺高压时，紫绀明显，有肺动脉喷射音，X线检查显示肺血正常或减少。

（2）合并肺动脉狭窄 此型肺血正常或减少，患者可无紫绀，亦可有不同程度的紫绀；但出生时血氧饱和度即见降低。患者可存活到青少年期，常有气促、疲乏，但无心力衰竭。体检心前区无隆起，心搏不明显，S_2单一、亢进。心电图示P波高尖，电轴正常或左偏，左室肥厚。超声检查除见左室结构的单心室外，可见右室流出道及肺动脉狭窄，大动脉错位。确诊需作右心导管及造影。

三、周围性紫绀

周围性紫绀是由于血液通过周围循环毛细血管时，因血流速度缓慢、郁滞、组织耗氧率增加，致血氧未饱和度增加（达到或超过6.5容积%），因而产生紫绀。这种情况可见于全身性或局限性病变。周围性紫绀应与中央性紫绀相鉴别。周围性紫绀通常由于血液郁滞，因此常出现于肢体的下垂部分及周围部位，例如肢端与颜面；这些部位是冰冷的。反之，中央性紫绀为全身性，除四肢及颜面之外，也累及粘膜（包括口腔粘膜）及躯干的皮肤，皮肤是暖和的。若难于鉴别，可按摩和加温紫绀的耳垂或肢端，使之温暖。如为周围性紫绀，则皮肤温暖后，紫绀即消失；如紫绀不消失，则为中央性紫绀。

（一）全身性疾病

1．郁血性周围性紫绀 充血性心力衰竭、慢性缩窄性心包炎、三尖瓣病等，均可导致体循环血液郁滞、血流速度减慢，从而引起紫绀。

2．缺血性周围性紫绀 休克时心输出量减低，周围循环供血减少，毛细血管内血液郁滞，可以出现紫绀。

3．其他疾病的周围性紫绀

(1) 冷凝集现象伴有手足紫绀症：冷凝集现象的产生，乃由于患者血清中含有大量的冷凝集素。这种情况可见于肺炎支原体肺炎的患者，遇天气寒冷时，可使自身红细胞在肢端毛细血管内凝集，致引起局部血循环障碍与紫绀。诊断可根据患者血清内的高滴度冷凝集素。国内文献报告，在一些无肺炎支原体肺炎的人（极大多数为农业劳动者）也可出现此种现象。先天性梅毒引起的雷诺现象，与溶血素有关。

(2) 冷球蛋白血症：冷球蛋白（cryoglobulin）在低温时可自行凝固。但大量的冷球蛋白血症几乎只见于多发性骨髓瘤，文献报告有因此而引起广泛性紫癜、雷诺现象及视网膜静脉血栓形成者。如作血细胞容积测定，可见红细胞层之上有灰黄色胶样物质层，高达10mm，此即冷球蛋白。本病属单克隆免疫球蛋白病范畴。

(3) 真性红细胞增多症：本病的三大特征是：红细胞增多、皮肤色紫红与肝脾肿大。患者口唇与肢端可出现紫绀，大抵由于血液粘稠度过高，血流缓慢，在周围组织耗氧过多，以及血红蛋白本身的改变，致血红蛋白与氧结合的能力降低引起。

(二) 局部血流障碍性疾病

周围局部组织中由于动脉供血不足、静脉回流受阻或植物神经功能紊乱等所引起的周围性局限性紫绀，成为内科疾病鉴别诊断上一项较常见的课题，下文将分别讨论之。

1. 血栓闭塞性脉管炎 本病的主要表现为持续性或阵发性肢端疼痛，也可引起间歇性跛行、肢端紫绀等。

2. 雷诺病 雷诺（Raynaud）病是一种功能性疾病，病因未明，症状主要由于周围小血管（小动脉、小静脉）痉挛所引起。国内仅有少数病例报告。发病年龄多在20～30岁之间，女性与男性发病比率约为10:1。本病的特征是阵发性双侧对称性肢端发白、麻木与紫绀。发病部位主要限于手指与足趾，常因情绪激动或寒冷刺激而诱发。严重者可引起肢端坏疽。发作经过可分为三个阶段：局部缺血期、局部窒息期与缓解期。如作冷水试验，将罹患肢端浸于4℃（或温度稍高）的冷水中一分钟，可诱发典型的雷诺现象发作：苍白→紫绀→变红，每期持续4～10分钟不等。两手握拳一分半钟后，在弯曲状态下放开，也可出现相同的现象（握拳试验）。作皮肤紫外线照射试验时，皮肤对紫外线照射红斑反应减弱，且两侧肢端的反应不同，提示周围血管舒缩障碍。患肢的动脉搏动并无减弱或消失，病变主要累及肢端，双侧同时发病，故与血栓闭塞性脉管炎有所不同。本病的诊断根据是：①患者有上述的临床表现；②除外各种原因所致的雷诺现象，特别是结缔组织病所致的雷诺现象。

3. 肢端紫绀症 肢端紫绀症（acrocyanosis）罹患以年轻女性为多，是一种植物神经官能症，患者常有皮肤划痕症、手心多汗等植物神经功能紊乱现象。肢端常有冷感与紫绀，寒冷可使症状加重，病变也常累及双手，且多见于年轻女性，须与雷诺病相区别。在肢端紫绀症时，不能见到典型的雷诺现象（苍白→紫绀→变红），也无皮肤苍白的现象。在雷诺病时，紫绀往往限于指、趾等狭小的范围。而在肢端紫绀症时，持续的、均匀的紫绀可出现于整个手部与腕部，甚少出现于足部；暴露于冷空气中虽可使症状加剧，但在温暖环境中常不能使之减轻或消失。且从未见有溃疡形成或坏疽。

4. 肢体动脉硬化所致的雷诺现象 动脉粥样硬化是四肢动脉疾病常见原因之一。在55岁以前少见，而糖尿病性动脉硬化则发病较早。病变常侵及下肢的胫后动脉与足背动脉的终末分支，如引起供血不足，则患者常觉有足趾麻木、刺痛与烧灼感，足部较正常时为凉，足趾发白。胫后动脉与足背动脉搏动微弱或未能触知，是诊断上有意义的病征。患者在动脉完全阻塞之前可出现间歇性跛行。动脉造影可发现动脉狭窄的征象。

5. 结缔组织病所致的雷诺现象 硬皮病与系统性红斑狼疮可发生雷诺现象，有些病例且为早期主要症状，出现于典型病象显露之前，可引起鉴别诊断上的困难。雷诺现象对结缔组织病的诊断意义在于其常见且早发，有早期诊断意义。国内报告一组混合性结缔组织病，主要症状依次为雷诺现象83.3%，关节痛（炎）80%，面部及手指肿胀各60%，手指硬化50%，肌炎46.7%。

6. 心房粘液瘤 雷诺现象作为心房粘液瘤的主要症状罕见。国内仅有一例报告左心房粘液瘤以晕厥和雷诺现象为早期症状。其原因可能由于瘤体脱落的碎片或瘤体表面血栓脱落所发生的小栓塞，以及瘤体阻塞血流使周围组织缺氧而致肢端小动脉痉挛所引起。摘除瘤体后雷诺现象亦消除。

7. 振动病 本病也称职业性雷诺现象。使用振动工具（特别是链锯）和转动工具（如砂轮），可引起本病。寒冷常为促发或加重症状的因素。

8. 胸廓出口综合征 此综合征多发生于30～50岁之间，女性发病率较高。如臂丛神经受压，则引起肩胛部疼痛及手臂内侧放射痛。锁骨下动脉

受压时，手部皮肤可出现厥冷、苍白与紫绀现象。

9. 局部静脉病变 因下肢静脉曲线、血栓性静脉炎等所致的患肢局部血循环障碍，均可引起轻度的局限性紫绀。上腔静脉阻塞也能引起颜面及上肢紫绀和水肿。

（周令仪 邝贺龄）

参考文献

1. 凌光鑫等. NADH—黄递酶缺乏所致遗传性高铁血红蛋白血症二例报告. 中华内科杂志，1978，17:226
2. 吴文彦等. 血红蛋白M病：报道两种新类型. 中华内科杂志，1965，13:623
3. 张春源. 血红蛋白M病（附4个家系调查）. 中华血液学杂志，1983，4:328
4. 杨崇礼. 硫化血红蛋白血症. 天津医药杂志输血及血液学附刊，1963，1(2):87
5. 俞国瑞. 雷诺病二例. 中华内科杂志，1958，6:386
6. 湖南医学院第一附属医院内科. 全身性红斑狼疮100例临床分析. 中华内科杂志，1978，17(5):365
7. 混合性结缔组织病全国学术讨论会纪要. 中华内科杂志，1990，29:375
8. 丁道芳等. 振动病. 中华预防医学杂志，1979，12(1):58
9. 金瑷. 以雷诺现象为早期表现的心房粘液瘤一例报告. 中华内科杂志，1981，20:510

第七节 水　肿

一、产生水肿的主要因素

(1) 钠和水的异常潴留。

(2) 毛细血管滤过压升高。

(3) 毛细血管渗透性增加。

(4) 血浆胶体渗透压降低。

(5) 淋巴回流受阻。

(6) 组织压力降低。

人体血管外组织间隙体液积聚时，则形成水肿，此种液体称为水肿液。临床上全身性水肿的主要病理生理学基础是钠和水的异常潴留。一般认为，首先是钠潴留，其次才是水潴留。引起水和钠潴留的机理，如水、钠潴留中的肾性因素（如肾小球的滤过功能与排钠的关系、肾小管的重吸收功能与排钠的关系），水肿形成的内分泌因素（如醛固酮、抗利尿激素及“利钠因子”与水、钠潴留的关系等），容量感受器（volume receptor）、容量自体稳定（volume homeostasis）与水肿的关系等问题受到注意。有人认为局限性水肿的发生，取决于该处毛细血管的压力梯度（pressure gradient），即驱使液体离开血管的压力与重新进入血管的压力之差。在大多数水肿，肾性水钠异常潴留是水肿发生的主要原因，而毛细血管的压力梯度仅决定水肿的定位。

二、根据水肿性质和部位的分类

（一）凹陷性水肿与非凹陷性水肿

凹陷性水肿是由于体液渗聚于皮下疏松结缔组织间隙所致；非凹陷性水肿是由于慢性淋巴回流受阻（如丝虫病象皮肿）、粘液性水肿等所致。

（二）炎症与非炎症水肿

炎症与非炎症水肿临床一般不难鉴别，炎症水肿以局部潮红、灼热、疼痛与压痛为特征，是一种局部性水肿。非炎症水肿多为局部或全身性水肿，无局部明显疼痛、压痛、红热等表现。

（三）全身性水肿与局限性水肿

当身体内各部分（主要是皮下组织）的血管外组织间隙均有体液积聚时，称为全身性水肿。由于水肿液在体内各组织中呈弥漫性分布，即使有一定量的液体潴留，早期仍可无水肿出现，病人此时只有体重增加。因此，如病人有迅速的体重增加，而无任何原因可解释时，可认为是水肿的最早表现。体液积聚于局部组织间隙中时，称为局限性水肿。

三、引起全身性和局限性水肿的疾病（表2-3-6）

（一）全身性水肿

1. 心源性水肿 心源性水肿一般认为是右心衰竭的表现。由于心力衰竭程度不同，心源性水肿可自轻度的踝部浮肿以至严重的全身性水肿。水肿的先兆往往表现为体重迅速增加。

心源性水肿的特点是首先发生于下垂部位，为压陷性。非卧床病人的水肿首先出现于下肢，尤以踝部较明显；卧床病人的水肿则首先出现于骶部。严重病人可发生全身性水肿合并胸腔、腹腔及心包积水。如心力衰竭病人出现面部浮肿，表现病情严重，且常提示合并营养不良及肝脏受损所致血清白蛋白过低的情况存在。

心源性水肿的诊断主要根据病人的心脏病病史、体征及慢性右心衰竭的临床表现，一般不难确定。

慢性缩窄性心包炎也可引起水肿、瘀血性肝肿

表 2-3-6 水肿疾病的分类

（一）全身性水肿
1. 心源性水肿
2. 肾源性水肿
3. 肝病性水肿
4. 营养缺乏性水肿（低蛋白血症、维生素 B_1 缺乏症）
5. 妊娠中毒症所致的水肿
6. 结缔组织病所致的水肿
(1) 系统性红斑狼疮
(2) 硬皮病
(3) 皮肌炎
7. 血清病所致的水肿
8. 内分泌障碍疾病所致的水肿
(1) 垂体前叶功能减退症
(2) 粘液性水肿
(3) 水肿型甲状腺功能亢进症
(4) 皮质醇增多症（柯兴综合征）
(5) 原发性醛固酮增多症
(6) 经前期紧张综合征
(7) 糖尿病
9. 蛋白丢失性胃肠病
10. 药物所致的水肿
11. 特发性水肿
12. 其他原因所致的功能性水肿
（二）局限性水肿
1. 局部炎症所致的水肿
2. 肢体静脉血栓形成及血栓性静脉炎
3. 下肢静脉曲张所致的水肿
4. 慢性上腔静脉阻塞综合征
5. 慢性下腔静脉阻塞综合征
6. 淋巴回流受阻所致的水肿
(1) 丝虫病所致的象皮肿
(2) 非特殊性淋巴管炎
(3) 淋巴结切除后
7. 流行性腮腺炎并发胸骨前水肿
8. 血管神经性水肿
9. 神经营养障碍所致的局限性水肿
10. 局部粘液性水肿

大、腹水等体征。若其临床表现不典型，可误诊为肝硬化。慢性缩窄性心包炎有显著的静脉压升高，虽可有肝功能损害，但其程度较轻，肝肿大而表面平滑。

原发性心肌病在慢性病程中可出现充血性心力衰竭的临床病象，或表现为类似慢性缩窄性心包炎的临床病象，均常伴有水肿（主要发生于下肢）。

有少部分以左心病变为主的疾病（如高血压性心脏病）在出现左心功能不全或衰竭之前，可先有下肢水肿的表现，这种情况称为“右心室梗阻衰竭综合征”，其原因可能与左心压力负荷过重，致心室间隔向右移位，右心室回流血液受阻有关。

2. 肾源性水肿　肾源性水肿的特点是疾病早期只于早晨起床时发现眼睑或颜面水肿，以后便可发展为全身性水肿。若同时水肿、血压升高与尿改变（血尿、蛋白尿与管型尿），一般是诊断肾炎性水肿的有力证据。急性肾炎引起水肿的基本原因主要是肾性钠水异常潴留。肾炎性水肿需与肾源性水肿相鉴别（表 2-3-7）。

肾病综合征常以重度全身性水肿、重度蛋白尿、低蛋白血症、血清胆固醇增高等为特征，其水肿的分布与体位关系不大。肾病综合征水肿的原因主要是大量蛋白尿所致的低蛋白血症，以及肾性钠水潴留、肾小管重吸收钠过多等，后者可能由于血容量减少引起继发性醛固酮增多所致。肾源性水肿尚需与心源性水肿相鉴别（表 2-3-8）。

3. 肝病性水肿　肝硬化在腹水出现之前常先有轻度下肢水肿，其引起水肿的基本原因是水钠潴留过多。由于营养不良与肝功能不全所致的低蛋白血症，是本病发生水肿的一个重要因素。继发性醛固酮增多也起一定的作用。肝脏病时出现全身性水肿，常提示有营养不良与较重的肝功能损害存在。

4. 营养缺乏性水肿　营养缺乏性水肿主要由于低蛋白血症引起血管内胶体渗透压降低所致。一般给予高热量高蛋白质膳食，水肿不久便消退，据此不难确定诊断，但营养缺乏性水肿不少合并维生素 B_1 缺乏症，这也可为水肿的附加原因。恶病质、重度烧伤或冻伤、慢性酒精中毒等所致的水肿的原因同上。维生素 B_1 缺乏症伴有水肿者称为湿性型脚气病。其主要症状为食欲不振、手足麻木感、衰弱、四肢运动障碍，膝反射消失与全身性水肿等。重病者可出现心脏症状（脚气病性心脏病），如不积极治疗，可危及生命。维生素 B_1 缺乏症所致的水肿往往首先出现于踝部，病情进展时向上发展。下肢、阴囊、腹壁等处的水肿以及浆膜腔积液并不罕见。病人平卧时下肢水肿减少，但可蔓延及颜面。尿量减少，但无蛋白尿，这可与肾源性水肿鉴别。病史中往往有维生素 B_1 绝对或相对缺乏的历史（例如长期吃精白大米与偏食习惯，慢性腹泻以致吸收障碍，发热，以及其他慢性消耗疾病以致需要增多等）。应用维生素 B_1 治疗后，病情迅速改善，对诊断有一定帮助。

5. 妊娠中毒症所致的水肿　妊娠中毒症一般发生于妊娠 24 周以后，多见于初产妇。水肿往往明显，且可为全身性。水肿、蛋白尿、血压升高与

表 2-3-7 肾炎性水肿与肾病性水肿的鉴别诊断表

	肾炎性水肿	肾源性水肿
发生机制	肾小球滤过率下降，致水钠潴留、血容量和血管外液均增加	大量蛋白丢失致血浆蛋白减少，胶体渗透压下降，血管外水钠增加
常见疾病	急性肾小球肾炎，急进性肾炎，急性肾功能衰竭	慢性肾炎，真性类脂性肾病，糖尿病性肾病，肾静脉血栓形成，结缔组织病
血管内容量	↑	↓
血压	↑	→
水肿特点	疏松组织水肿明显，于晨起时眼睑及颜面水肿，后可呈多为轻中度全身性水肿	后期水肿大多十分明显，可伴腹水、胸水
急性肺水肿	可有	无
蛋白尿	+～++	+++
低蛋白血症	+	+++
血胆固醇	→	↑↑↑
利尿药	不宜用渗透性利尿剂	可用甘露醇等渗透性利尿剂

表 2-3-8 心源性水肿与肾源性水肿的鉴别诊断表

	心源性水肿	肾源性水肿
水肿发生的快慢	逐渐形成	迅速发生，开始即可有全身水肿
水肿开始部位	呈上行性，从下肢开始遍及全身	从颜面、眼睑开始遍及全身
水肿性质	比较坚实，移动性较小	软而易移动
其他临床表现	伴有心力衰竭的征象，如心慌、心率快、心脏扩大、心脏杂音、肝肿大、颈静脉怒张、肝颈静脉反流征阳性、静脉压升高等	伴有其他肾病（炎）的征象，如高血压、蛋白尿、血尿、管型尿、眼底改变等

眼底改变是此症的主要表现。水钠潴留和毛细血管渗透性增加等因素，被认为是水肿的重要原因。

正常妊娠中期以后，孕妇也常有不同程度的下肢水肿，这主要由于增大的子宫压迫盆腔静脉，引起下肢静脉回流障碍所致，但无蛋白尿与血压升高，这可与妊娠中毒症相区别。

6．结缔组织病所致的水肿

（1）系统性红斑狼疮：系统性红斑狼疮可能出现轻度水肿，以面部及踝部较多见，也可为全身性。水肿形成与全身性血管病变及血清白蛋白降低有关。少数病例表现为狼疮性肾炎。

（2）硬皮病：硬皮病是少见的疾病，起病常缓慢。可分弥漫型、局限型及肢端硬化型三型。弥漫型的早期，病人感觉全身不适、关节痛、神经痛、微热以及皮肤病变，首发症状多为肢端动脉痉挛现象（雷诺现象）。病程中逐渐出现肺、消化道、肾脏及心脏等脏器损害。

此病的皮肤病变经过可分为三个时期：

1）水肿期：皮肤肥厚及紧张，光滑发亮，先由手部及足部开始，逐渐累及颈、面及躯干。此种弥漫性水肿常属于非压陷性水肿，表现为两侧皮肤呈淡黄色或黄白色的对称性肿胀而失去皱纹。病人呈一种黄白色而有蜡样光泽的水肿面容。

2）发硬期：病程经过中皮肤因纤维性变而变硬，紧张度增加，不易被捻起，手指屈伸不自如，面部皮肤板硬而缺乏表情。皮色黄褐，有时发生灰褐色色素沉着。

3）萎缩期：经年累月之后，皮肤色素沉着及发硬程度逐渐加重，全身皮肤、皮下组织与肌肉均萎缩，毛发脱落，汗闭，易继发顽固性溃疡。

皮肤活体组织检查对此病的诊断有重要帮助。

（3）皮肌炎：皮肌炎，尤其是急性皮肌炎常出现轻度水肿。

7．血清病所致的水肿　血清病是由于注射动物血清而引起的过敏性疾病。病人注射动物血清（最常为马血清）经一定的潜伏期后，出现发热、皮疹、关节痛、淋巴结肿痛等症状。有些病人出现眼睑、面部、手足等处的水肿，体重增加，水、钠潴留，但肾功能一般正常。小便检查可有短暂的蛋白尿与少数管型。

8．内分泌障碍疾病所致的水肿

（1）垂体前叶功能减退症：垂体前叶功能减退症大多由产后大出血引起。有些病人可出现典型粘液性水肿的面容，呈皮肤水肿、增厚、干而有鳞

屑，毛发脱落、稀疏。国内报告本病100例中，45%有水肿。

(2) 粘液性水肿：幼年型粘液性水肿多为原发性。成人型粘液性水肿多为继发性，这种情况可见于：①甲状腺功能亢进症手术治疗或放射性同位素^{131}碘治疗后，少数由于长期服过量抗甲状腺药物所致；②继发于垂体前叶功能减退症或（及）下视丘损伤；③与慢性甲状腺炎或甲状腺自身免疫疾病有关。特发性者常易漏诊。临床上特别是年轻人原因未明的水肿，须注意本病的可能，以免漏诊。

粘液性水肿的特点是指皮肤受压时无明显的凹陷，颜面及下肢出现水肿，严重病例全身皮下组织均可累及，甚至可出现心包积液、胸腔与腹腔积液。临床上如病人有未能解释的全身乏力、怕冷、皮肤苍黄而干燥、水肿、毛发脱落、反应迟钝、便秘、女性月经紊乱与中等度贫血等情况时，应考虑本病。实验室检查发现基础代谢$-20\% \sim -50\%$，血浆蛋白结合碘常低于3μg%，血清胆固醇大多增高，甲状腺^{131}碘吸收试验常低于10%。

特发性甲状腺功能减退症似非少见，半数以上有水肿、食欲减退、怕冷、乏力、皮肤粗糙、记忆力减退及反应迟钝等。国内报告30例中，4例有甲状腺肿大，甲状腺吸收^{131}碘试验均符合甲状腺功能低下的诊断。

粘液性水肿须与假性粘液性水肿鉴别。后者可发生于患有持久性高血压的病人，是发生于面部、手部或足部的轻度水肿，色苍白，常兼有肥胖症，而并无心、肾、肝各脏器功能不全的病征。假性粘液性水肿用甲状腺素治疗无效。

(3) 水肿型甲状腺功能亢进症：本型甲状腺功能亢进症罕见，患者有甲亢的表现，并伴有水肿。水肿常自下肢开始，向上蔓延，利尿药治疗疗效不佳。但在甲亢病情控制之后，水肿亦随之消退。

(4) 皮质醇增多症（柯兴综合征）：柯兴综合征因肾上腺皮质分泌过多皮质素，引起水钠贮留，少数病例出现面部及下肢轻度水肿，水肿可为早期症状，易误诊为慢性肾炎，但病人通常有向心性肥胖、肌肉消耗、骨质疏松、糖耐量低下等。

(5) 原发性醛固酮增多症：原发性醛固酮增多症时，由于肾上腺皮质分泌醛固酮及去氧皮质酮过多，致出现高血压、低血钾、高血钠、血浆容量增加、多尿等症状，少数病例可出现下肢及面部轻度水肿，但非本病的主要症状。

(6) 经前期紧张综合征：本综合征的临床表现颇为复杂，水肿是常见的症状，但神经官能症症状最常见而突出——病人兴奋性增高、烦躁、易怒、常失眠，常有弥漫性头痛，有时偏头痛，易疲乏、懒散、思想不集中。体重可增加1～2公斤或更多，伴眼睑、踝部与手部轻度水肿。可有乳房胀痛与盆腔部沉重感，偶尔出现胆道运动功能障碍。上述症状多于月经开始前7～14天出现，而于月经来潮时消退，但少数也可于月经周期或其他期间出现。月经来潮之后，病人排尿量增加，水肿和其他症状逐渐消退。

(7) 糖尿病：原因是多方面的，如糖尿病性肾病、周围神经炎、营养不良、肥胖、药物等原因。

9. 蛋白丢失性胃肠病　蛋白丢失性胃肠病包括一大组慢性胃肠病，发病机理是由于大量血浆蛋白质渗入胃肠道，而致出现低蛋白血症与水肿的综合征。病人并无蛋白质食入的不足，也无肝、肾疾病，虽给予高蛋白膳食仍不能纠正病人的低蛋白血症。应用放射性同位素标记的蛋白质静脉注入病人体内，证明蛋白质进入胃肠道显著增加，这可能由于胃肠淋巴管阻塞、致淋巴反流入肠腔内，或由于胃肠粘膜发炎或溃疡继发渗出，或可能由于胃肠粘膜代谢失常。病因众多，主要为胃肠慢性疾病（如胃肠肿瘤、胃粘膜肥厚、肠道淋巴管瘤病、慢性肠炎、吸收不良综合征、胃肠道淋巴系统异常等），慢性缩窄性心包炎等。

10. 药物所致的水肿　由于应用药物而引起的水肿临床上并不少见，其特点是水肿在用药后发生，停药后不久消失。例如应用肾上腺皮质素、甘草、睾酮、雌激素、胰岛素、硫脲、过氯酸钾、萝芙木、以及目前临床上常用的钙离子阻滞剂硝苯地平等药物时，均可引起水钠潴留而导致水肿。

11. 特发性水肿　如水肿发生而无任何明显的、已知的原因，称为特发性水肿。特发性水肿目前已作为一种有些特殊的、原因未明或原因尚未确定的（原因可能一种以上）综合征。此综合征几乎只发生于妇女，水肿往往有和月经有关的周期性，其主要发病机理曾被考虑为内分泌功能失调以及对直立体位的反应异常。患者在直立位时血浆中肾素活性增高，显著超过正常人，提示继发性醛固酮增多症。继发性醛固酮增多症似是肾小管重吸收增加与肾性水钠潴留的重要原因，但水肿的真正原因迄今尚未明了。

特发性水肿患者的体位适应性，与健康女性比较有明显的差别。嘱患者卧床休息在水肿消退之后作检查，其晨间与晚间的体重差别较大，采取直立位时收缩压下降较多，下肢体积增加较多，多数患

者无排卵周期，并有孕酮不足与雌激素相对增多。多数有月经前水肿。直立位的血流动力学与内分泌反应促进了病情，并引起过度的钠潴留。这种反应可促发已存在着的潜在性因素而发生水肿。

特发性水肿须除外心、肾、肝等脏器疾病以及营养缺乏而确定之。采取卧床休息，弹性长袜，限制食盐，应用拟交感神经药、盐类利尿剂、醛固酮抑制剂、孕酮等。可使水肿消退，但对此病的真正病因无作用。

立卧位水试验可有助于特发性水肿的诊断。特发性水肿时此试验失常，立位时尿量低于卧位尿量50%以上。

立卧位水试验的方法：嘱患者清晨空腹排尿后，于20分钟内饮水1，000ml，然后每小时排尿一次，连续4次，测量总尿量。第一天取卧位（不用枕头）；第二天用同样方法重复一次，但取直立位（即活动或工作）。

12. 其他原因所致的功能性水肿　有些人在高温环境下有发生轻度水肿的倾向，并可于夏季出现，反复多年。这可能由于温热刺激引起的体表血管扩张，动脉血流量增加和浅静脉的扩张、郁滞，致毛细血管滤过压增高，体液在皮下疏松结缔组织间隙渗聚而形成轻度水肿。水肿通常发生于足、手等处。

肥胖者的水肿倾向往往大于瘦者，其发生水肿的比率约36.9%。其原因主要由于：①脂肪是良好的隔热体，肥胖者散热比较困难，因而往往须借助于周围血管的扩张；②脂胖者不喜活动，也促使下肢静脉压升高，致毛细血管滤过压升高；③皮下脂肪组织增多，可减弱对浅静脉的支撑作用，而易于扩张、瘀滞。

“旅行者水肿”可见于长时间站立行走的旅行者。其原因过去认为站立时间较长，由于重力的关系，下肢（及下垂的上肢）静脉回流受影响，致增加了毛细血管的滤过压，体液在皮下组织间隙渗聚所致。近年发现直立位时醛固酮分泌增加，与水肿形成有关。

间脑综合征可出现轻度水肿，中山医科大学报告的30例中，14例有水肿出现，多累及下肢。水肿也可为一侧性，提示和植物神经功能紊乱有关。

老年性水肿　老年人脏器功能减退，机体代谢水平下降，加上皮下酸性粘多糖类物质增多，常有水肿出现。

（二）局限性水肿

1. 局部炎症所致的水肿　由于疖、痈、丹毒、蜂窝织炎等局部炎症所致的水肿，常伴有局部红、热及压痛，诊断不难。

2. 肢体静脉血栓形成及血栓性静脉炎　肢体静脉血栓形成是静脉内有血栓形成；血栓性静脉炎是静脉发炎伴有血栓形成。两者均可出现局限性水肿。肢体浅组织静脉血栓形成和血栓性静脉炎两者的重要区别是：后者除有局限性水肿外，还有局部炎症表现。在深组织静脉血栓形成或血栓性静脉炎时，因两者局部均有疼痛、压痛与水肿等症状，故较难区别，然前者多无发热而后者常有发热。

3. 下肢静脉曲张所致的水肿　下肢静脉曲张多发生在小腿，静脉高度扩张、弯曲、隆起，尤以站立时更为明显，患肢踝部及足背往往出现水肿，晚期局限皮肤可有萎缩、色素沉着及慢性溃疡形成。

4. 慢性上腔静脉阻塞综合征　本综合征国内报告大多由恶性肿瘤（肺癌、恶性淋巴瘤）引起；少数为“良性”阻塞，由慢性结核性纵隔炎、原发性上腔静脉血栓形成和白塞病等引起。鉴别其为恶性或“良性”，对治疗与预后有重要意义。

水肿出现于面、颈、上肢及上胸部，形成所谓“披肩状”水肿。病人颈静脉怒张，前胸部表浅静脉扩张、血流方向向下，肝也常肿大、或兼有发绀、气促、咳嗽与声音嘶哑。上肢静脉压显著升高。严重病例可有全身性水肿、胸水、腹水。上腔静脉造影显示阻塞的部位。

本综合征如由慢性纵隔炎或血栓性静脉炎引起，则因心脏正常、上肢静脉压高、水肿、肝肿大等表现，而X线检查又无纵隔增宽的征象，易与慢性缩窄性心包炎混淆，选择性上腔静脉造影术有助于鉴别诊断。

5. 慢性下腔静脉阻塞综合征　引起下腔静脉阻塞的原因有血栓形成，恶性肿瘤压迫或肿瘤组织侵入静脉内引起阻塞等。本综合征有腹胀、腹壁静脉曲张、下肢与阴囊水肿，伴有肝或脾肿大，临床上易被误诊为肝硬化，但有下列不同点可资鉴别：①本综合征时腹壁静脉曲张的血流均向上，而肝硬化时脐以上水平者血流向上，而脐以下水平者血流向下；②本综合征时下肢水肿出现较早或与下肢静脉曲张同时出现，同时下肢静脉压升高；③本综合征时有精索静脉曲张；④本综合征时肘静脉血氨与腹壁静脉血氨数值相近，而肝硬化时腹壁静脉血氨可较肘静脉者为高；⑤必要时作下腔静脉造影，本综合征显示阻塞现象。

6. 淋巴回流受阻所致的水肿　淋巴回流受阻

可引起该处淋巴系统输纳区域的局限性水肿。其中以丝虫病所致的慢性淋巴管炎最常见，以后并可演变成象皮肿。

(1) 丝虫病所致的象皮肿：丝虫寄生于淋巴系统引起淋巴管炎及淋巴结炎，由于影响淋巴液回流以致出现局部性水肿。如淋巴液回流长期受阻合并反复继发性感染时，便可逐渐形成象皮肿。

象皮肿是晚期丝虫病特征性表现之一，患部皮肤粗糙与增厚，如皮革样，并起皱褶，皮下组织也显著增厚。象皮肿以下肢最常见，次为阴囊、阴唇、上肢等部。马来丝虫主要寄生于浅部淋巴系统，故以四肢淋巴管炎与象皮肿较为常见。班氏丝虫不仅寄生于四肢淋巴系统，同时还寄生于泌尿生殖系的淋巴系统，故除下肢与阴囊出现淋巴管炎、象皮肿外，还可有乳糜尿或乳糜血尿。诊断须根据病人的临床表现、血中检出微丝蚴以及患部皮肤活组织检查所见等。

(2) 非特殊性淋巴管炎：非特殊性淋巴管炎及其后所引起的局部性水肿，临床上少见，且诊断大多困难。

(3) 淋巴结切除后：在癌性、结核性等淋巴结肿大切除术后，有时也可引起淋巴回流受阻，而出现类似象皮肿的局部性水肿。淋巴造影有助于诊断。

7. 流行性腮腺炎并发胸骨前水肿　流行性腮腺炎并发胸骨前水肿临床上少见。水肿多为凹陷性，水肿常在病期第5～6天发生，平均持续约5天而消退。水肿的皮肤大致正常，有时可呈暗红色，可有明显压痛或无压痛。其产生原因可能与胸骨上区的淋巴回流受阻有关。本病多见于流行性腮腺炎流行期间的严重病人。

8. 血管神经性水肿　血管神经性水肿属于变态反应性疾病，病人往往有对药物、食物或周围环境过敏的历史，发病前少有前驱症状。该病水肿的特点是突然发生的、无痛的、硬而富有弹性的局限性水肿。水肿的皮肤呈苍色的或蜡样光泽，水肿的中央部微凹下，边缘无明显的界限。遗传性血管性水肿（HAE）是一种常染色体显性遗传病，但文献报告约20%患者无家族病史。国内一组报告26例中，男女各13例，16例以反复发作喉水肿为主要症状，7例以反复发作剧烈腹痛为主要症状而就诊。C_4抗原量测定可作为过筛试验。C_4低下提示有本病的可能性。C_1抑制物抗原量减少是诊断普通型HAE的重要依据。

血管神经性水肿分两型：

(1) 普通型：此型水肿的常见症状是颜面、口唇和舌等部位的皮肤或粘膜呈急性暂时性局限性水肿；如水肿侵及喉头声门时，可引起致命的声门水肿。

(2) 神经精神型：此型较单纯型少见。其常见的症状是病人突然发生的倦怠、头痛、发作性嗜睡、头晕、暂时性眼肌瘫痪与视力减退等症状。本病的诊断主要根据：①发病突然，无任何前驱症状，部分病人过去有同样发作的病史；②水肿的性质如上述，局部淋巴结不肿大，体温无改变，白细胞总数一般不增多，但嗜酸粒细胞可稍增多；③除外外伤、感染及昆虫咬伤等所致的局限性水肿。

9. 神经营养障碍所致的局限性水肿　某些中枢神经系统疾病（如脑出血后），其瘫痪或麻木的患肢可发生轻度乃至中度的水肿，此可能由于神经营养障碍引起局部毛细血管渗透性增加所致。

10. 局部粘液性水肿　局部粘液性水肿是较少见的内分泌疾病，大概占甲状腺功能亢进症中的4%。国内已有多例报告。多发生于突眼性甲状腺肿中年纪较大的男性。以甲状腺手术或复发病例较多见，也可见于甲状腺功能正常或减退者。局部粘液性水肿多发生在下肢，尤多见于胫骨前与足背的皮肤，此外，眼睑、阴囊、前额、肩部或背部也可出现。皮肤结节状增厚隆起，质硬，呈红、棕、紫或正常颜色，粗糙，毛孔粗大如猪皮样，局部温度较低，不痛，多对称发生。病因可能与垂体分泌促甲状腺素过多，引起局部透明质酸分泌较多有关；局部注射透明质酸酶可使患处结节减退并皮肤凹陷。近年来也有人提出，可能与体内产生的自身免疫抗体—长效甲状腺刺激素（long-acting thyroid stimulator, LATS）有关。此病须与下肢象皮肿区别，一般结合病史及体征不难鉴别，皮肤活体组织检查也有助于确诊。

（郑振声）

参考文献

1. 江绍基. 进行性系统性硬皮病100例临床与免疫学研究. 中华内科杂志，1983，22:323
2. 舒昌达等. 特发性甲状腺机能低下与免疫异常（附30例临床分析）. 新医学，1980，11(6):299
3. 刘婉桢. 肠道淋巴管瘤病. 中华医学杂志，1980，60:55
4. 许曼音. 特发性水肿（综述）. 国外医学参考资料（内科学分册），1978，5(5):210
5. 黄席珍. 上腔静脉综合征86例临床分析. 中华内科杂

志，1981，20:757
6. 顾恺时．上腔静脉阻塞综合征的外科治疗．上海医学，1981，4(3):5
7. 张宏誉．遗传性血管性水肿．中华医学杂志，1985，65:156
8. 郎江明．糖尿病水肿的病因及治疗．新医学，1992，22:121

第八节 胸腔积液

一、胸腔积液的病因与分类

正常情况下，胸膜腔两层胸膜之间存在薄层润滑性浆液，使两层胸膜间的摩擦作用减至最小程度。在病理状态下，胸膜间的液体量异常增加，便形成胸腔积液。胸腔积液正常可区分为炎症性病因所致的渗出液与非炎症性病因所致的漏出液。这两类胸腔积液的鉴别要点如下（表2-3-9）。

渗出性胸腔积液和漏出性胸腔积液鉴别一般不困难。化脓性感染胸液中细胞常超过 10.0×10^9/L。积液中透明质酸酶高于250mg/L，有力地支持胸膜间皮瘤的诊断。急性胰腺炎并发胸膜炎时，胸腔积液的淀粉酶显著升高。

血性胸腔积液多见于胸膜创伤，偶见于自发性气胸、主动脉瘤破裂；浆液血性胸腔积液多见于胸膜转移癌、胸膜间皮瘤，有时见于结缔组织疾病及结核性胸膜炎。

（一）漏出性胸腔积液的病因

1. 产生全身性水钠潴留及低蛋白血症的疾患，如肾变期肾病、肝硬化等。

2. 全身或肺循环毛细血管压力升高，如心力衰竭。

3. 血管堵塞，如上腔静脉阻塞或上腔静脉血栓形成。

4. 某些良性肿瘤，如Meigs综合征（良性实体性卵巢肿瘤合并腹腔及胸腔积液）。

表2-3-9 渗出液与漏出液的鉴别要点

	渗出性胸腔积液	漏出性胸腔积液
病因	炎症（一般炎症与结核）、结缔组织疾病、恶性肿瘤、变态反应性疾病	非炎症性，包括心力衰竭、肝硬化及各种原因所致的低蛋白血症等
病侧	多为一侧	多为双侧
外观	多混浊，为浆液性、浆液纤维素性、脓性、血性或乳糜性	清晰或微混浊，常为淡黄色，浆液状
凝固性	能自凝，沉淀多	不自凝，常无沉淀
比重	>1.018	<1.017
Rivalta反应	阳性	阴性
总蛋白	>25g/L	<25g/L
胸水总蛋白/血总蛋白	>0.5	<0.5
葡萄糖	明显低于血浆	与血浆相近
胸水葡萄糖/血葡萄糖	<1	>1
有核细胞计数	$>0.5\times10^9$/L	$<0.1\times10^9$/L
有核细胞分类	以淋巴细胞为主，亦可以中性粒细胞为主	以淋巴细胞、间皮细胞为主，后者不超过15%～20%
LDH	>200U/L	<200U/L
胸水LDH/血清LDH	>0.6	<0.6
细菌	或可找到结核杆菌或其他病原菌	无致病菌
溶菌酶	>200μg/L	<200μg/L

（二）渗出性胸腔积液的病因

1. 各种感染　肺炎、肺脓肿、结核菌、支原体及病毒（如腺病毒、ECHO病毒）、放线菌和白色念珠菌感染、胸膜阿米巴病、肺吸虫病等。

2. 结缔组织疾病　如系统性红斑性狼疮、类风湿性关节炎、风湿热等。

3. 肺栓塞、心肌梗死。

4. 恶性肿瘤　原发性或转移性胸膜肿瘤，如胸膜间皮瘤，肺癌、乳腺癌胸膜转移，恶性淋巴瘤、白血病侵犯胸膜等。

二、胸腔积液的诊断

一般依靠临床症状、体征、X光检查及超声波检查便可诊断。胸腔积液化验检查（包括常规、生化、细菌学及病理检查）及胸膜活体组织检查有助于明确病因诊断。

少量胸腔积液　小量胸腔积液（<250ml）可

无临床症状，但急性胸膜炎早期，一般有胸膜型胸痛及干咳，肺部听诊可闻胸膜摩擦音。胸部X线检查可见肋膈角变钝，患侧呼吸运动减弱，仰卧位透视则积液散开，肋膈角恢复锐利。超声波检查可见液性平段或液性暗区，可明确诊断。

中等量和大量胸腔积液　因胸腔积液形成速度不同，病人的症状有差异，缓慢形成的中等量胸腔积液，病人多能适应，一般只感胸闷，无明显呼吸困难；如胸腔积液发展迅速，或大量胸腔积液者，常有呼吸困难，甚至端坐呼吸。体检显示患侧胸廓饱满，肋间增宽，呼吸运动减弱；触诊语颤减弱或消失；叩诊浊音或实音；听诊呼吸音减弱或消失。此外，气管、纵隔、心脏向健侧移位。胸部X线检查及超声波检查均见典型胸腔积液改变。大多数患者仅靠以上典型临床表现，纵使无胸部X线及超声波检查也可以诊断。

不典型胸腔积液　如包裹性胸腔积液，叶间隙、肺底等处局限性积液，应与肺内或胸膜肿瘤相鉴别。病史及胸部X线和超声波的检查，有助诊断的确立。

三、感染性胸腔积液

（一）结核性渗出性胸膜炎

结核性胸膜炎一般由局部结核病灶直接蔓延、淋巴逆流或血行播散引起，常发生于原发性肺结核后期，多见于儿童和青少年。临床类型有干性胸膜炎、渗出性胸膜炎和结核性脓胸等。

本病起病常急骤，初期有恶寒、发热，热型多不规则或呈弛张型，也有不发热者，并有全身不适及干咳。干性胸膜炎者患侧有胸膜型胸痛，因胸腔积液量少，体征多不明显，或有胸膜摩擦音；渗出性胸膜炎积液量大者，则有心悸、气促，胸痛常不明显、患侧胸部有明显胸腔积液体征；结核性脓胸主要由于肺内结核病灶向胸腔穿破，或未及时治疗的结核渗出性胸膜炎转变所致，主要临床表现为全身性结核中毒症状和胸腔积液体征。胸部X线检查及超声波检查可明确胸腔积液的诊断，超声波检查还有助于胸膜增厚和胸腔积液的鉴别，并可定位，以便能准确地胸穿刺抽液。

胸腔积液为渗出性，常呈透明的草黄色，比重高于1.018，Rivalta试验阳性，蛋白定量30～60g/L，白细胞数可达$0.5～2.0×10^9/L$，以淋巴细胞为主，积液有易凝固倾向。结核性积液有时可为浆液血性，需与肿瘤引起的恶性胸腔积液鉴别，前者经抗结核治疗后颜色渐转草黄色，抽液后液量渐减少，一般无明显胸痛；后者明显血性，胸液量大且发展快，不因抽液及抗结核治疗而减轻，有比较明显的胸痛，锁骨上或患侧腋窝淋巴结肿大，胸液中找癌细胞或胸膜活检有助于两者的鉴别。结核性脓胸的脓性积液中白细胞数常在$10×10^9/L$以上，以脓细胞为主，脓性积液涂片、培养或动物接种可发现结核杆菌。

结核性脓胸的诊断必需具备脓液中结核杆菌检查（涂片、培养或动物接种）阳性，或胸膜活检证明有结核病变。脓胸病人有肺结核存在，但无肺与邻近器官化脓病灶，也无外伤史，虽脓液中未发现结核杆菌，结核性脓胸的可能性仍甚大。有时结核性脓胸混合普通致病菌感染可形成混合性脓胸。慢性结核性脓胸患者，有时可并发支气管胸膜瘘、胸壁瘘。疑有支气管胸膜瘘时，可于胸腔穿刺时注入1%亚甲蓝溶液1～2ml或乙醚1ml，如咳出带蓝色痰液或痰中有乙醚气味，则有助于支气管胸膜瘘的诊断。

（二）化脓性胸膜炎

化脓性胸膜炎（脓胸）多继发于胸廓、肺及其邻近器官的感染，如肺、肋骨、脊柱、膈下等部位的感染，致病菌以葡萄球菌、链球菌、厌氧菌及肠道杆菌，如大肠杆菌、副大肠杆菌、绿脓杆菌为多见。临床表现　急性者起病急骤，畏寒、高热、胸痛、全身感染中毒症状及胸腔积液体征。血象呈白细胞数增多、核左移，中性粒细胞内可见中毒性颗粒，X线和超声波检查有胸腔积液征象，胸腔穿刺抽出脓性积液，胸液中有大量脓细胞及致病菌。慢性脓胸则表现为全身营养不良、消瘦、气促、紫绀或杵状指。

（三）胸膜放线菌病

肺放线菌感染时，肺部病变发展缓慢，可直接向周围组织蔓延，侵犯胸膜、肋骨、胸壁，易误诊为肺结核、脓胸及肺癌。侵犯胸膜则产生渗出性胸腔积液与脓胸，累及肋骨与胸壁则引起肋骨损害与胸壁瘘管形成。如有胸壁瘘管形成，分泌物中可找到“硫磺颗粒”，其中含有放线菌，有助于此病的确诊。

本病需与结核性脓胸、肺癌胸膜转移相区别。放线菌病的肺、胸膜与肋骨三部分病变直接连在一起，发生在同一个部位，是此病的特点，与结核病、肺癌有所不同。结核性脓胸虽可并发肋骨损害与胸壁瘘管，但胸壁炎症反应轻；而放线菌病的胸壁病变，胸壁炎症明显，除红肿、疼痛外，周围组织变硬，有瘘管形成。

（四）胸膜白色念珠菌病

肺白色念珠菌病有时可并发胸膜炎与渗出性胸腔积液，一般见于病程较长、病情较重的病例，可经胸腔积液或胸膜活检找到白色念珠菌而确诊。

（五）胸膜阿米巴病

本病由阿米巴原虫侵犯胸膜引起，多数因阿米巴肝脓肿瘘管穿破横膈至肺及胸膜所致。病变区常位于右侧；少数病人因左叶阿米巴肝脓肿经左膈引起左侧胸膜炎或至肺，引起肺脓肿或脓胸。病人常有弛张热、盗汗、消瘦、剧烈胸痛、呼吸困难及胸积液的症状、体征。合并肺脓肿或继发支气管胸膜瘘时，可咯出大量巧克力色脓痰。胸部X线片可见胸腔积液或肺脓肿征；新鲜脓液或胸水中可找到阿米巴原虫滋养体；合并支气管胸膜瘘者，咯出的巧克力色痰液中可检出阿米巴原虫滋养体，于胸腔内注入1%亚甲蓝溶液1～2ml，痰液迅速变成蓝色，即可确诊。

四、肿瘤性胸腔积液

这类胸腔积液有以下几个共同特点：①渗出性胸腔积液，积液量多或发展迅速，抽而不竭；②血性胸腔积液，或先是草黄浆液性，后变成血性，且越来越明显；③有明显胸痛，特别是夜间，影响睡眠；④有肿瘤病史或有明显的刺激性咳嗽、血丝痰，锁骨上或患侧腋窝淋巴结肿大等。确诊有赖于组织活检或胸液中找到肿瘤细胞。

（一）肺癌合并胸膜转移

肺癌合并胸膜转移相当常见，以腺癌最多，因原发病灶小、隐蔽不易发现，易误诊为结核性胸膜炎。凡40岁以上的胸腔积液患者，尤其是血性胸积液，伴有明显刺激性咳嗽及胸痛，无明显结核中毒症状者，应考虑肺癌胸膜转移的可能。胸部CT检查、胸液中找癌细胞及胸膜活检可助确诊。

（二）胸膜间皮瘤

胸膜间皮瘤是原发性胸膜肿瘤，分为良性与恶性，良性为局限型，恶性大多呈弥漫型，偶有呈局限型表现。良性胸膜间皮瘤比恶性者少见，恶性胸膜间皮瘤的发生与石棉接触有关。弥漫型胸膜间皮瘤多有胸腔积液，且常为血性，发展迅速，并有进行性胸痛、呼吸困难及胸膜增厚。胸部X线检查多呈胸积液征象，胸部CT检查或抽取胸水后拍片，可见沿胸膜生长的结节状肿块，呈驼峰样或波浪状肿块影。胸液中透明质酸酶增高，瘤细胞可阳性，经胸腔镜取胸膜肿块活检发现间皮瘤细胞，则诊断可确定。

（三）乳腺癌胸膜转移

这类病人胸腔积液为渗出性，有时为血性，比较顽固，并有胸痛及咳嗽。乳腺癌表现或乳腺癌手术治疗史对诊断有重要参考意义，确诊有赖于胸液中找到腺癌细胞或胸膜活检发现腺癌组织。

（四）恶性淋巴瘤

淋巴瘤主要侵犯全身淋巴组织，部分病例可引起胸、腹腔积液，或以胸腔积液作为主要表现。国内一组219例肿瘤性胸腔积液中，恶性淋巴瘤3例。这类患者胸腔积液常为浆液性，少数病人也可呈血性。患者发病年龄一般较轻，可同时伴有体表或深部淋巴结肿大。淋巴结活检或胸膜活检可帮助诊断。

五、结缔组织疾病所致胸腔积液

结缔组织疾病是一组疾病，红斑性狼疮、结节性多动脉炎、风湿性关节炎、类风湿性关节炎及混合结缔组织病等都可造成肺及胸膜损害，引起胸腔积液，其中以红斑性狼疮最多见。红斑狼疮性胸膜炎可发生在疾病的各个阶段，积液可单侧或双侧，以单侧多见。积液量一般不多，常为少量或中等量浆液性渗出液，有时也可为血性，亦可同时合并少量心包积液，积液量多时可感胸闷、气促。患者常同时存在其它器官损害，如间质性肺炎，皮肤、关节及肝、肾损害。如果胸膜炎出现在其它损害之前，则易被误诊为结核性胸膜炎。胸腔积液的年轻女性患者，如同时有多个器官损害，面部出现蝶形红斑，白细胞数减少，红细胞沉降率增快，抗结核治疗效果不佳，血中红斑狼疮细胞阳性，可确诊为红斑性狼疮胸膜炎。

六、其他原因的胸腔积液

（一）乳糜性胸腔积液

乳糜性胸腔积液少见，主要原因是胸导管受纵隔肿瘤、结核性淋巴结炎、恶性淋巴瘤、丝虫病结节等的压迫、阻塞，或胸导管外伤破裂，导致乳糜外漏，积聚于胸腔而形成。这类胸积液呈混浊、乳糜状，乳糜反应阳性，每100ml胸液中脂肪含量超过400mg。

（二）肺梗塞所致胸腔积液

肺梗塞病灶靠近胸膜下常致胸膜反应，引起胸腔积液。起病突然，出现呼吸困难、胸痛、咳嗽、咯血等。胸腔积液量一般为少量至中等量，为浆液性或血性。胸部X线及肺血管造影检查有助确诊。

（三）胆固醇性胸腔积液

胆固醇性胸膜炎临床少见，其发病与结核病、糖尿病、梅毒等有关。患者多为青壮年，胸腔积液多为单侧，少数为双侧，一般为少量至中等量积液，积液发展缓慢，所以临床症状轻微，无明显感染中毒症状及呼吸道症状。胸积液为混浊、乳白色或淡黄色，常混有浮动的鳞片状、绢丝状、带有光泽、折光性强的胆固醇结晶，静置后结晶沉积于管底。沉淀物镜检为板状、针状、斜方形结晶体，也可见红细胞、脂肪颗粒。本病确诊依据胸液中检出大量胆固醇结晶，胸液中胆固醇含量超过3.87mmol/L（150mg/dl）。

（四）腹腔炎症所致反应性胸膜炎

腹腔脏器炎症如膈下脓肿、急性胰腺炎、急性胆囊炎等累及膈肌及胸膜，可引起反应性胸膜炎，形成渗出性胸积液，一般液量少。急性胰腺炎引起者，胸液中淀粉酶含量增高，与血清淀粉酶含量相似。

七、漏出性胸腔积液

漏出性胸腔积液又称水胸，主要见于慢性心力衰竭、缩窄性心包炎、肝硬化、肾病综合征及各种原因所致的低蛋白血症患者。胸腔积液常为双侧性，常同时伴有腹水或下肢水肿等。胸积液检查为漏出液，比重低于1.018，浆膜粘蛋白定性试验（Rivalta）阴性，蛋白含量<25g/L，细胞数一般<0.1×10^9/L，抽出后不会自凝。

（容中生　邝贺龄）

参考文献

1. 何长清．关于胸水的鉴别诊断问题．中华结核和呼吸系疾病杂志，1980，3（1）:59
2. 梅师祖．胸腔积液的诊断：附910例报告．南京医学，1985，（3）:8
3. 俞纯山．胸积液实验室检查的进展．新医学，1985，（12）:661
4. 高育瑶．恶性胸腔积液81例临床分析．中华结核和呼吸系疾病杂志，1983，6:211
5. 刘又荣等．癌性胸腔积液67例分析．实用肿瘤杂志，1990，（4）:217
6. 聂立功等．结核性胸水与恶性胸水鉴别方法研究的近况．北京医学，1993，（3）:166
7. 庚级升等．B型超声波探查胸腔积液的临床价值．中华结核和呼吸系疾病杂志，1990，（3）:165
8. 陶敏等．结核菌素纯蛋白衍生物刺激的胸膜积液淋巴细胞转化试验对结核性胸膜炎的诊断价值．中华结核和呼吸系疾病杂志，1992，（6）:351
9. 朱允中．染色体检查对结核性与恶性胸水的鉴别诊断意义．中华结核和呼吸杂志，1984，7:216
10. 周淮英．99例胸水LDH和胸水LDH/血清LDH比例测定分析．中华结核和呼吸系疾病杂志，1985，7:105
11. 何桥等．腺苷脱氨酶和癌胚抗原联合检测胸积液对鉴别诊断作用的评价．广东医学，1990，（6）:17
12. 张庆尧等．乳酸脱氢酶及其同功酶测定对结核性与癌性胸水鉴别诊断价值的探讨．中华结核和呼吸杂志，1990，（2）:71
13. 牟海燕．胸腹水染色体检查在恶性肿瘤中的应用．江西医药，1988，（6）:518
14. 王相辅．胸水溶菌酶活力测定对恶性与结核性胸水鉴别诊断价值的探讨．中华结核和呼吸系疾病杂志，1984，7:222
15. 刘志等．胸水溶菌酶、癌胚抗原和 α_1 酸性糖蛋白测定的临床意义．实用内科杂志，1989，（2）:91
16. 王筱如等．胸腹水铁蛋白测定对诊断恶性疾病的临床价值．实用医学杂志，1988，（6）:17
17. 郭静瑷等．胸液溶菌酶及癌胚抗原测定对结核性与恶性胸水鉴别的价值．实用内科杂志，1988，（3）:131
18. 李基业．溶菌酶对胸膜渗出液诊断的探讨．中华内科杂志，1984，23:392
19. 方名寿等．癌胚抗原测定对胸水诊断的探讨．中华结核和呼吸系疾病杂志，1983，（6）:327
20. 凌春华等．纤维支气管镜替代胸腔镜治疗癌性胸水．中华结核和呼吸系疾病杂志，1992，（5）:315
21. 苏锦章．肺下积液30例分析．中华结核和呼吸系疾病杂志，1982，5:17
22. 陈继烈．原发性肺放线菌病三例．中华内科杂志，1959，7:188
23. 孟宪镛等．肺及胸膜阿米巴病—附64例分析．中华内科杂志，1963，11:442
24. 冯业全等．以双侧胸腔积液为主要表现的结节病1例报告．中华结核和呼吸系疾病杂志，1992，（4）:251
25. 刘顾岗．胸膜间皮瘤30例报告．中华结核和呼吸系疾病杂志，1983，6:89
26. 王履琨等．胸膜间皮瘤X线诊断（附13例分析）．中华放射学杂志，1979，13:152
27. 编委会．胸膜间皮瘤310例综合分析．中华结核和呼吸杂志，1990，13:216
28. 胡秀媛．米格综合征二例报告．中华妇产科杂志，1978，13:128
29. 计威康等．结缔组织疾病的肺脏表现（综述）．中华结核和呼吸系疾病杂志，1980，3:191
30. 杨国风．胆固醇胸膜炎六例．中华内科杂志，1983，21:305
31. 周新．乳糜胸（五例报告）．中华结核和呼吸系疾病杂志，1983，6:346

第九节 高 血 压

一、高血压的诊断标准

高血压是指动脉血压过高。1974 年我国高血压普查工作会议曾制定高血压诊断标准，已为国内普遍采用：

1. 舒张压超过 12kPa（90mmHg）

2. 收缩压

39 岁以下＞18.6kPa（＞140mmHg）

40～49 岁＞20kPa（＞150mmHg）

50～59 岁＞21.3kPa（＞160mmHg）

60 岁以上＞22.6kPa（＞170mmHg）

一般高血压以舒张压来衡量时，舒张压在 12.0～14.7kPa(90～110mmHg)为轻、中度高血压。舒张压在 14.7～16.0kPa(110～120mmHg)时为重度高血压。舒张压升高时，收缩压也随之而升高。但也有舒张压不高者，如主动脉瓣关闭不全。

1988 年美国 INC 根据收缩压（SBP）与舒张压（DBP）水平对 18 岁以上成人血压进行分类。DBP＜11.3kPa（85mmHg）为正常血压；11.3～11.9kPa（85～89mmHg）为高正常血压；12～13.9kPa（90～104mmHg）为轻度高血压；14～15.2kPa（105～114mmHg）为中度高血压；≥15.3kPa（115mmHg）为严重高血压。当 DBP＜12kPa（90mmHg），SBP＜18.7kPa（140mmHg）为正常血压；SBP18.8～21.2kPa（141～159mmHg）为临界性纯收缩期高血压；SBP≥21.3kPa（160mmHg）为纯收缩期高血压，美国制定的上述分类法已关注到收缩压的重要性，但笔者认为日本池田正男的血压判定标准（表 2-3-10）能较全面地反映血压增高程度，若收缩压和舒张压两者严重程度一致时，则用平均动脉压（平均血压＝舒张压＋脉压/3）作为判定标准。

根据发病机理，可将高血压首先区分为原发性高血压（高血压病）和继发性高血压（症状性高血压）两大类。临床上以原发性高血压较为常见（表 2-3-11）。

表 2-3-10 血压严重程度的分类（单位 kPa）

项目	0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
收缩压	＜18.7	18.7～21.2	21.3～24.5	24.6～29.2	＞29.3
	(＜140)	(140～159)	(160～184)	(185～219)	(220)
舒张压	＜12.0	12.0～12.5	12.7～13.9	14～15.9	＞16.0
	(＜90)	(90～94)	(95～104)	(105～119)	(120)
平均压	＜14.6	14.6～15.5	15.6～17.4	17.5～21.6	＞21.7
	(＜107)	(107～116)	(117～131)	(132～152)	(＞153)

括号内为 mmHg

关于老年高血压，一般认为是指年龄超过 60 岁，其血压持续或同日三次以上达到或超过高血压诊断标准（即血压≥21.3/12.66kPa）的高血压患者。其特点是：①半数以上以收缩压升高为主常伴动脉硬化；②多属低肾素型；③并发症常见，预后较差。老年高血压可能与动脉硬化、肾排钠能力下降，去甲肾上腺素灭活与清除减少，主动脉弓及颈动脉窦的高压压力感受器功能降低及缩血管物质释放入血增多有关。

二、高血压病因的鉴别诊断

下列情况可有助于鉴别高血压病因的参考：

（一）年龄

年轻病人的高血压多考虑由于肾炎、肾动脉疾病或先天性心血管疾病所致。缓进型高血压病多见于 40 岁以后，而急进型高血压病发病常在 40 岁以前。

（二）病史

高血压病人多因头痛、头晕就诊而发现，或无症状而经健康检查发现。病史中无引起高血压的任何疾病者提示为原发性高血压，如有家庭病史则更支持此病。病史长达一、二十年而无明显心肾功能损害者，常提示为缓进型高血压病。病史短而一、二年内心、肾功能迅速减退者，提示为急进型高血压病。妊娠最后四个月内发生高血压者，常由于妊娠中毒症。以往有水肿病史者，常提示为肾炎性高血压。有泌尿系感染史者，高血压可能由于慢性肾盂肾炎。有多年反复血尿史者，多考虑先天性多囊肾，有时也由于肾结石或肾结核。高血压伴急性腹痛者，须注意急性血卟啉病、慢性铅中毒、肾结石、结节性多动脉炎、过敏性紫癜、夹层腹主动脉

表 2-3-11 高血压疾病的分类

一、高血压病（原发性高血压）
二、继发性高血压（症状性高血压）
（一）肾源性高血压
1. 肾脏疾病
（1）急性与慢性肾炎
（2）慢性肾盂肾炎
（3）放射性肾炎
（4）先天性多囊肾
（5）肾结核
（6）巨大肾积水
（7）肾肿瘤
（8）肾结石
（9）肾淀粉样变性
2. 肾动脉疾病
低血钠高血压综合征
3. 全身性疾病累及肾脏
（1）结节性多动脉炎
（2）系统性红斑狼疮
（3）硬皮病
（4）多发性大动脉炎
（5）糖尿病
（6）痛风
（7）过敏性紫癜
（8）急性肾功能衰竭
（9）弹性假黄瘤
（10）慢性铅中毒
（二）内分泌障碍疾病
1. 皮质醇增多症（柯兴综合征）
2. 嗜铬细胞瘤
3. 原发性醛固酮增多症
4. 先天性肾上腺皮质增生
5. 甲状腺功能亢进症
6. 肢端肥大症、巨人症
7. 肾球旁细胞瘤
8. 经绝期高血压
（三）心血管疾病
1. 主动脉粥样硬化
2. 主动脉瓣关闭不全
3. 动脉导管未闭
4. 体循环动静脉瘘
5. 主动脉缩窄
6. 围产期心肌病
7. 高山病
8. 第三度（完全性）房室传导阻滞
9. 原发性高动力性综合征
10. 脚气病性心脏病
11. 畸形性骨炎
（四）神经系统疾病
1. 颅内压增高综合征
2. 间脑综合征
（五）其他原因
1. 妊娠中毒症
2. 血卟啉病
3. 真性红细胞增多症
4. 药物副作用

瘤、嗜铬细胞瘤等的可能性。和腰部外伤有关的肾绞痛之后出现的高血压，须考虑肾破裂出血的可能性。高血压伴周围性瘫痪者，见于原发性醛固酮增多症。阵发性高血压而伴有高热、多汗者，应考虑嗜铬细胞瘤的可能性。

（三）体格检查

缓进型高血压病病人常呈壮实体型，颜面常因皮肤充血而发红。真性红细胞增多症时颜面潮红更明显，可呈砖红色。高血压伴有面潮热潮红发作者，常提示为经绝期高血压。柯兴综合征则有较为特别的向心性肥胖与满月样面容。急进型高血压病虽无明显贫血，但面容往往苍白。肾炎性高血压面容往往苍白而带浮肿。腹部可听到动脉杂音者，常提示肾血管性高血压或腹主动脉缩窄。伴周围血管搏动征者，常见于主动脉瓣关闭不全与高动力性综合征。伴足背动脉搏动减弱或消失者，常为主动脉缩窄。

（四）化验检查

高血压伴脓尿，提示高血压可能与泌尿系感染有关。高血压伴糖尿，可见于嗜铬细胞瘤、柯兴综合征、糖尿病合并肾小动脉硬化等，同时须检测血、尿中肾上腺皮质激素及髓质激素水平增高，可助鉴别。高血压伴肝、肾功能损害，须考虑结缔组织疾病的可能性。

（五）血压的特点

嗜铬细胞瘤可有阵发性血压升高、血压波动大的特点，也有突然发生低血压或甚至休克。舒张压持续在 16kPa（120mmHg）或以上者，常提示为急进型高血压病。由于高动力性综合征所致的高血压，常伴有舒张压偏低或降低，收缩压升高，而心输出量增加，例如甲状腺功能亢进症、脚气病性心脏病、体循环动静脉瘘、畸形性骨炎、原发性高动力性综合征等情况。

动态血压监测在高血压诊断中的应用　由于血压受诸多因素如体位、温度、情绪、体力活动等影响，故 24 小时动态血压监测在高血压的诊断、鉴别诊断中甚为重要。动态血压监测内容主要包括血

压值及血压的昼夜节律两方面。其评价参数有：24小时平均血压、清醒及睡眠时平均血压、频率趋势图、异常血压读数比值等。若平均清醒血压超过18.0/11.3kPa（135/85mmHg），异常血压的读数＞50％的总读数即为高血压。原发性高血压与继发性高血压具有不同的昼夜规律。原发性高血压的昼夜变化规律与正常人相似，而绝大多数继发性高血压患者不显或无明显的昼夜变化。动态血压监测尚可用于用药选择，预后判断，疗效评价及药物副作用监测等。

三、高血压病

高血压病(原发性高血压)是临床上常见的一种高血压，我国各地普查的总发病率为4.42％(1.14％～8.40％)。病人早期可无自觉症状，于体检时才发现高血压；或表现为头痛(常呈搏动性)、头晕、心悸、耳鸣、眼花、失眠及手指麻木等症状。症状的轻重与血压的高度可不成正比例。冷加压试验对早期高血压的诊断有一定帮助。后期血压多持续升高，并可影响心、肾、脑等器官，以致发生高血压性心脏病、肾小动脉硬化、肾功能减退、脑动脉硬化、心力衰竭、眼底病变及脑血管意外等并发症。

高血压病的早期诊断相当困难，须与暂时性升压反应相区别。测定血压时必须在充分的安静状态下进行，因有时被检者精神紧张，血压升高，可能由于暂时性升压反应。对可疑病例应定期复查，每周1次，如连续三次正常，同时眼底、心电图和心脏X线检查正常，则大概是“升压反应”。必要时可作冷升压试验，常有助于估计高血压情况。

高血压病在临床上可区分为缓进型（良性）与急进型（恶性）两类。缓进型高血压病，病人往往有家庭病史，病人体质常较壮实，发病年龄多在40岁以上，病程往往在一、二十年以上。急进型高血压病（约占高血压病的50％），发病通常在40岁以前，舒张压多持续在16kPa（120mmHg）或以上，常有视网膜出血、渗出物及视乳头水肿，病程发展迅速，如未经积极治疗，往往于数月至2年内因心、肾脑等重要器官损害而出现心力衰竭、肾功能减退、高血压脑病等并发症。

急进型高血压病的诊断要点是：

（一）血压持续在26.6/16kPa(200/120mmHg)或以上（多见于青、中年病人)。

（二）必须合并下列一项病变：

1．眼底有视神经乳头水肿　多同时有新鲜出血及渗出物。

2．有急剧进展的肾功能损害　表现为显著蛋白尿（＋＋）～（＋＋＋)、血尿及尿毒症，或合并左心衰竭。

急进型高血压病主要须与亚急性肾炎相区别（参见下文）。

在病程中如由于暂时性脑动脉强烈痉挛，血压可突然上升，出现剧烈头痛、视力模糊、心动过速、心绞痛、气促等症状，称为高血压危象。如血压急剧升高，引起脑部循环急性障碍而发生脑水肿和颅内压增高，出现剧烈头痛、头晕、恶心、呕吐、惊厥甚至昏迷等症状，称为高血压脑病，多见于严重的高血压或急进型高血压病病人。高血压危象和高血压脑病均为高血压的特殊临床表现，其共同点均为血压急剧升高所致，但两者不尽相同，鉴别要点详见表2-3-12。

诊断为高血压病之前，必须除外本章下文所述的各种原因所致的症状性高血压。因有些症状性高血压的病因可以消除，其原发病治愈后，高血压即可消失。临床上如注意病史、体格检查和必要的化验与器械检查，特别是泌尿系统的各项检查，一般都能发现症状性高血压的病因。病人有下列情况之

表2-3-12　高血压脑病和高血压危象鉴别要点

项　目	高血压脑病	高血压危象
发病机制	脑细小动脉持久痉挛和（或）脑血管自动调节破裂，脑细小动脉突然扩张致脑水肿和颅内压增高	全身细小动脉暂时性强烈痉挛
血压升高	以舒张压升高为主	收缩压升高为主
交感神经兴奋症状	少见	多见
心率	多缓慢	多增快
颅内高压和脑水肿症状	有	除非并发高血压脑病，可不明显
心绞痛和心力衰竭	少见	多见
肾功能衰竭	少见	多见
抽搐、失语、暂时性偏瘫	多见	少见

一时，须考虑症状性高血压的可能性：

1. 发生于年轻人或体质瘦弱的高血压。

2. 高血压伴泌尿系统病征（如血尿、脓尿、蛋白尿、肾绞痛、水肿等）或肾功能损害。

3. 高血压伴内分泌、代谢功能障碍病征。

4. 发生于妊娠后期、产后或更年期的高血压。

5. 高血压伴腹部或腰背部血管杂音。

6. 伴发于某些全身性疾病的高血压。

四、继发性高血压

继发性高血压（症状性高血压）是由于某些疾病所引起，作为这些疾病的主要症状之一，分述如下。

（一）肾源性高血压

高血压伴全身性水肿或水肿病史，蛋白尿、血尿或脓尿，或上腹部动脉杂音，或肾功能损害，均提示肾源性高血压的诊断，尤其是年轻的高血压病人。

1. 肾脏疾病

（1）急性与慢性肾炎：

急性肾炎：急性肾炎时，收缩压与舒张压均升高，通常为中等度的升高，多数在24/13.3kPa（180/100mmHg）以下，但也可由于血压突然升高而引起高血压脑病。尿改变（血尿、蛋白尿、管型尿）、水肿与高血压三大症状是诊断本病的重要根据。

慢性肾炎：高血压型慢性肾炎有显著的血压升高，血压常达25.6/13.3kPa（200/100mmHg），而水肿及蛋白尿不显著。混合型则有轻度或中等度血压升高，而水肿与蛋白尿也为轻度或中度。

混合型慢性肾炎中，有部分病势急剧发展的"亚急性肾炎"（或恶性型慢性肾炎），常须与急进型高血压病相区别。因两者均有高血压、血尿、蛋白尿、管型尿、肾功能减退与继发性贫血表现，故有时不易鉴别。两者的鉴别诊断要点见表2-3-13。

（2）慢性肾盂肾炎：中年女性患高血压时慢性肾盂肾炎可能为主要原因之一。提示为本病的病史是急性肾盂肾炎病史、泌尿系感染症状与尿改变。本病伴有高血压者占14.2%，血压通常很少超过24/14.6kPa（180/110mmHg），且呈较良性的经过，但少数病例也可发展为恶性高血压。

（3）放射性肾炎：放射性肾炎是由于接受放射线过量照射所致，临床上分急性型、缓慢型及慢性肾炎型三种。急性型病人于接受较大量放射线后半年至一年内出现急进型高血压。缓慢型表现为接受较大量放射线后数年，逐渐出现中等度血压升高，伴有轻度蛋白尿，也可由良性高血压基础上突然发展为急进型高血压。慢性肾炎型的表现一般与慢性肾小球肾炎相似。

（4）先天性多囊肾：先天性多囊肾临床上较少见，多为双侧性，但也可为单侧性。症状因肾实质受累的程度而各有不同。提示先天性多囊肾的症状为血尿、腹痛或（及）高血压；囊肿增大时可在腰部触及囊样包块。肾脏各囊肿增大后，血管受囊肿压迫，血循环发生障碍，引起肾脏缺血而导致血压升高（中山医科大学23例多囊肾而伴有高血压者占47.8%）。高血压通常为轻度或中等度。高血压后期常并发动脉硬化。

（5）肾结核：提示肾结核的诊断是肾外结核病病史、血尿、膀胱刺激征与全身性结核性中毒症状。肾结核后期可出现肾功能减退伴有高血压，个别病例可发展为重症高血压。

（6）巨大肾盂积水：巨大肾盂积水常于腰部可触到光滑的囊样肿块。由于尿从肾脏排出受到障碍。引起肾内压力升高，肾盂扩张，肾实质受压而萎缩，致形成肾积水。同时，由于巨大肾积水牵引肾蒂血管，使其扭转，造成肾缺血，故于肾积水晚

表2-3-13 亚急性肾炎与急进型高血压病的鉴别

	亚急性肾炎	急进型高血压病
病史	常有水肿、尿改变等肾炎病史	无
病程	一般病程较长	病程较短
血压	逐渐升高	起病时血压即相当高、舒张压常超过16kPa
视乳头水肿	往往后期才出现	早期即持续出现
眼底病变与肾功能减退的关系	眼底病变常在肾功能减退后出现	眼底病变常在肾功能减退前出现
贫血	较明显	较不明显
蛋白尿	可较显著	较不明显
管型尿	较多	较少
左心室劳损	常较轻	常较严重，引起急性左心衰竭也较多

期可引起高血压，但较少见。

（7）肾肿瘤：肾肿瘤以无痛性血尿或（及）腰部实质性肿块为临床特点。有人认为肾肿瘤（包括癌、肉瘤、肾胚胎瘤等）可引起高血压，但较少见。

（8）肾结石：肾结石病人以血尿，或肾绞痛后排出血尿、小结石为临床特点。有时可引起高血压，但较少见。

（9）肾淀粉样变性：肾淀粉样变性往往是全身性淀粉样变性的部分表现。晚期可发生高血压及肾功能减退，但很少发展为重症高血压。

2. 肾动脉疾病（肾血管性高血压） 单侧或双侧肾动脉病变可引起肾缺血而导致高血压。其临床重要性在于确诊后手术治疗可使血压恢复正常，也称真肾血管性高血压。

肾动脉病变可为先天性或后天性，可为血管内或血管外病变。血管内病变包括：动脉内膜纤维组织增生、动脉粥样硬化、肾动脉炎、肾动脉血栓形成或栓塞、肾动脉瘤、先天性肾动脉畸形（肾动脉缺如、狭窄、囊状动脉瘤等）肾动静脉瘘，以及肾动脉外伤等。血管外病变：肾动脉周围粘连、肾蒂扭曲，也可引起肾动脉狭窄。本病可发生于任何年龄，但以30岁以上者较多见。年纪较大者多由于肾动脉粥样硬化所致。有下列情况之一的高血压病人，常提示有肾血管性高血压的可能性：

（1）突然发生的高血压，并迅速发展为急进型高血压者。

（2）由良性高血压突然变为急进型高血压者。

（3）年龄在30岁以下或60岁以上发生高血压而原因未明者。

（4）腹部、腰部受伤后，或原因未明的腹痛后发生的高血压。

肾血管性高血压多属急进型，舒张压常在13.3kPa（100mmHg）以上，甚至可发生高血压危象。视力常迅速减退，眼底常发生视神经乳头水肿、出血等。少数病人可呈良性高血压经过，或出现低血钾性肢体瘫痪而酷似原发性醛固酮增多症。这种情况须与原发性醛固酮增多症相鉴别。

体检腹部或肋脊角可听到血管杂音者占50%，部位多在上腹部、脐周及肋脊角等处，其中在上腹部两侧或（及）肋脊角的局限性杂音具有较大的诊断意义。杂音一般在深呼气末期较清楚，肠鸣时可减弱。腰短的病人，仰卧位听诊时以枕垫腰部，腰背部听诊时俯卧位枕垫腹部，则听诊效果较好。杂音一般呈连续性或在收缩期出现，其中以高音调者意义较大，但也有呈中或低音调者。腹部杂音也可从心脏或主动脉传来（如降主动脉缩窄引起的高血压等），或由于腹部其他血管（如肠系膜动脉、脾动脉等）扭曲所致，因此要结合杂音的传导方向（如将听诊器移向外侧，而音响增强，可与主动脉血管杂音相鉴别），以及其他临床表现与特殊检查，作出鉴别诊断。

尿常规、酚红排泄试验及血中非蛋白氮测定，一般无显著异常，可与肾炎性高血压相鉴别。

真肾血管性高血压（RVH）的病因，有报告说最多见者为大动脉炎，其次为肾动脉肌纤维性结构不良，而动脉粥样硬化则甚少。另一报告则提到真肾血管性高血压约占成人高血压的2%；2/3病例由于肾动脉粥样硬化，多发生于中年以上的男性；约1/3病例由于肾动脉肌纤维病，罹患多为青、中年妇女。

肾血管性高血压的筛选试验有快速静脉肾造影、同位素肾扫描、分侧肾功能检查等，但由于假阳性率高，已渐由以下的新方法所取代：①肾动脉造影：对病变定位、范围和狭窄程度的诊断价值最大。②分侧肾静脉肾素比值测定：先做此项检查，检查时最好用两根导管同时送入左、右肾静脉分别采血，以防止假阳性。

严重的单侧肾动脉狭窄常表现为低血钠高血压综合征。此综合征主要表现为高血压伴低钠血症、低钾血症，口干、烦渴、多尿与体重下降。患者血浆肾素、血管紧张素Ⅱ与醛固酮水平均不同程度地明显升高。低血钠高血压综合征还可见于恶性高血压病应用利尿药治疗后或血液透析之后。高血压病人有低血钠提示为继发性原因，而并非原发性醛固酮增多症。

3. 全身性疾病累及肾脏

（1）高血压伴有长期原因未明的发热、白细胞增多或兼有嗜酸粒细胞增多、中等度贫血、进行性消瘦，以及肾功能损害等情况，应考虑结节性多动脉炎的可能性。本病有44.4%～54.0%发生高血压；收缩压可达25.3kPa（190mmHg）或以上，但波动较大。高血压是由肾损害如肾小球肾炎、或栓塞性肾炎、或多发性肾梗塞所致。

（2）系统性红斑狼疮：系统性红斑狼疮引起高血压者占9%～12%，多发生于病后期，常伴有氮质血症。

（3）硬皮病：硬皮病很少发生高血压，甚至伴有肾脏损害时亦然。

（4）多发性大动脉炎：多发性大动脉炎常引起

大动脉任何部位或其分支的狭窄及闭塞，如侵犯肾动脉，可发生肾血管性高血压，腹部或肾区可闻血管杂音，但通常本病以无脉病为主的临床表现。曾有作者提到，青少年血压升高，尤其是女性，且血压时高时低，两侧上下肢血压与脉搏有易变性改变，或同时伴有眼底及心脏改变者，须考虑多发性大动脉炎的可能性。

(5) 糖尿病：糖尿病引起毛细血管间肾小球硬化症及肾小动脉硬化等病变时，可导致高血压。

(6) 痛风：由于尿酸结晶沉积于肾脏，引起肾小管阻塞，导致肾脏的萎缩性变，常并发肾小动脉硬化，后期可发生高血压。

(7) 过敏性紫癜：过敏性紫癜并发出血性肾炎时，尿中出现大量红细胞、蛋白质、管型，并可引起高血压。此种情况有时与急性肾炎不易区别，且本病也可与急性肾炎并存，须根据过敏性紫癜的其他临床表现而确定诊断。部分病例可演变为慢性肾炎伴有高血压。

(8) 急性肾功能衰竭：各种原因所致的急性肾功能衰竭处于少尿期，可有血压升高。

(9) 弹性假黄瘤 (pseudoxanthoma elasticum)：弹性假黄瘤又称 Gronblad-Stranbderg 综合征，是一种罕见的全身结缔组织病，具有家庭发病的倾向。其临床特征为皮肤病变，眼底有血管样条纹和视网膜损害，以及内脏广泛性血管（主要是动脉）病变引起的重要并发症。肾动脉受累可引起肾血管性高血压；下肢动脉受累可引起间歇性跛行；冠状动脉受累可引起心绞痛；胃肠道血管破裂可引起消化道出血；脑血管受累可引起精神失常、癫痫发作等。病人皮肤松弛，易牵拉，有针头大小的黄色多角形斑疹，沿皮纹排列，病理活组织检查发现真皮内弹性纤维断裂等病变可确定诊断。

(10) 慢性铅中毒：慢性铅中毒可引起动脉硬化和高血压。

(二) 内分泌障碍疾病

1. 皮质醇增多症（柯兴综合征）　柯兴综合征的诊断，作为最初的筛选试验，推荐采用夜间地塞米松抑制试验。诊断困难病例（如肥胖），筛选试验也可用 24 小时尿游离皮质醇排泄率，如大于 275nmol/d 提示柯兴综合征的诊断。标准的小剂量地塞米松抑制试验（每 6 小时地塞米松 0.5mg 共 48 小时）尿皮质醇不能抑制至 80nmol/L 以下，血浆皮质醇不能到 140nmol/L 以下或尿 17 羟类固醇不能到 8μmol/d 以下者，即可作出肯定诊断。

柯兴综合征的病因诊断复杂。基础尿 17 羟皮质类固醇或游离皮质醇水平不适当地升高，而尿 17 酮类固醇或血浆 DHEA 硫酸酯仅轻度升高甚至降低，提示为产生皮质醇的肾上腺腺瘤。腹部触及肿块和尿 17 羟类固醇和血浆 DHEA 硫酸酯基础值显著升高，提示为肾上腺癌。肾上腺癌通常对 ACTH 兴奋和地塞米松抑制试验无反应。

定位诊断已多用腹部 CT 扫描，它可以定位肾上腺肿瘤和鉴别肾上腺肿瘤与双侧肾上腺增生。对疑为垂体 ACTH 分泌过多者，可采用对比剂钆 (Gd) 作垂体 MRI 以明确是否存在垂体肿瘤。但即使 MRI 也可能发现不了小的微肿瘤，而非分泌性的垂体解剖学正常变异却可以显示假阳性。

2. 嗜铬细胞瘤　嗜铬细胞瘤是较少见的疾病，为引起高血压的原因之一，本病可经手术治愈。国内已有百余例报告，中山医科大学附属第一、二医院十多年来发现本病 26 例，均经手术及病理证实。男女发病数大致相同，年龄以 20～50 岁多见，偶见于婴幼儿及老年人。个别病人有家族史，少数伴有神经纤维瘤。嗜铬细胞瘤 90% 位于肾上腺髓质，右侧较左侧多见。除肾上腺髓质以外，交感神经节及体内其他部位的嗜铬组织也可发生此病。大多数属良性，约 3% 为癌；具有两个或两个以上的肿瘤者，恶性的机会比单个者多。肾上腺髓质增生引起的高血压，常为阵发性高血压型，发作常与精神刺激和劳累有关。病变位于肾上腺髓质时，主要分泌肾上腺素，兼有 α 和 β 受体的兴奋作用。病变位于肾上腺外的神经组织时，仅分泌去甲肾上腺素，主要兴奋 α 受体。

本病的主要症状为高血压及代谢高度紊乱。高血压多为阵发性，但也可为持续性。阵发性高血压发作可持续 10 分钟至数天，间歇期相差较大，可一天发作数次或数月发作一次。临床表现决定于肿瘤的分泌功能及去甲肾上腺素与肾上腺素的比例。发作时病人感觉头痛、心悸、心慌、恶心、出汗，四肢冰冷与麻木感，视力减退，上腹部或胸骨后痛。典型的发作可由于恐惧、发怒、兴奋等精神紧张而诱发。个别病人作深呼吸，深压腹部肾区，手浸于冷水中，或于睡眠时改变体位，也可引起发作。此病的高血压如为持续性，则与原发性高血压不易区别。儿童病例以多汗、视力减退及持续性高血压较为突出。国内病例误诊为高血压病伴有糖尿病者占 6 例。据统计本病并发糖尿病约 10% 左右，其原因一般认为与大量肾上腺素分泌有关。也有报告本病合并妊娠而误诊为重症先兆子痫者。个别病例可以无症状，中山医科大学近年所见一例为左上

腹可扪到包块，一向无高血压症状表现，触诊该包块多次也无特殊不适，以溃疡病出血而手术，术前诊断为溃疡病出血及腹膜后肿瘤，经胃大部分切除术后继而摘除该肿块，手术过程血压波动在18.7/13.3～10.7/8.0kPa（140/100 80/60mmHg），术后数小时高热，出现休克以至昏迷，经抗休克无效而死亡。病理诊断为嗜铬细胞瘤。有报告本病误诊为兼有脾肿大的高血压病。

典型临床症状发作提供诊断本病的重要线索。如有下列情况之一者应考虑嗜铬细胞瘤的可能性：①年轻人或儿童出现高血压；②持续或间歇性高血压，具有代谢增高、糖尿、心前区痛、心动过速；③高血压伴有“甲状腺功能亢进症”的临床表现，但甲状腺^{131}碘吸收率或（及）血清蛋白结合碘正常者；④女性在妊娠初期发生高血压而疑有妊娠中毒症，或产前、产后出现阵发性高血压与休克相间；⑤于轻度创伤、注射或小手术操作时出现高血压危象；⑥麻醉或手术时无特殊原因，病人出现高血压危象或休克；⑦排尿或大便时引起高血压症状发作或晕厥。

嗜铬细胞瘤的诊断必须建立在24小时尿邻苯二酚胺量或邻苯二酚胺代谢产物增加的基础上。应在患者有高血压时收集尿标本。通常一次尿标本分析常能作出诊断。24小时尿内总邻苯二酚胺正常上限为590～885nmol，大多数患者此值超过1480nmol。一旦嗜铬细胞瘤的诊断明确，应着手定位。肾上腺的CT及MRI能可靠地识别肾上腺内的肿瘤。传统的胸部X线照片和胸部CT能识别胸内病变。如上述检查阴性，腹部主动脉造影鉴别肾上腺外的腹部嗜铬细胞瘤可能有用。如果主动脉造影和CT在肿瘤定位中失败，在下腔静脉和上腔静脉的不同水平采取静脉血可展现肿瘤所属静脉血中逐步递增的邻苯二酚胺浓度，于是在这个区域内重复作选择性血管造影或直接作CT扫描。另一种定位方法是应用^{131}I间碘苯甲基胍（MIBG），进行放射性核素闪烁扫描，这种制剂能浓缩和在肿瘤部位产生一种外部的闪烁扫描的影像，从而作出定位诊断。

3. 原发性醛固酮增多症　高血压是本病最早出现的症状，高血压大多为中等程度。提示诊断的症状为高血压伴四肢乏力与麻木、夜尿多、周期性瘫痪等。原发性醛固酮增多症约占高血压患者的1%，其中腺瘤占60%～88%，增生12%～40%，极少数为癌，增生多为双侧。增生者又称为特发性醛固酮增多症。中山医科大学的40例主要症状与体征的发生率如表2-3-14所示：

表2-3-14 40例原发性醛固酮增多症主要症状与体征

	例数		例数
高血压	40	夜尿多	35
固定性	(23)	多饮	23
波动性	(17)	水肿	5
四肢无力	39	心脏增大	13
四肢麻木	33	视网膜动脉硬化	15
周期性瘫痪	33	陶瑟征阳性	5
膝反射消失	18		

国内二组117例的病理类型与部位如表2-3-15所示：

表2-3-15 117例原发性醛固酮增多症的病理类型与病变部位

病理类型	病变部位			
	双侧	右侧	左侧	未注明
腺瘤——单个腺瘤		43	57	
双侧	1			
单个腺瘤伴双侧增生		3	1	2
同侧多发性腺瘤			2	
双侧肾上腺增生	7			
腺癌				1

高血压病人应常规排除原发性醛固酮增多症(PA)。尤其是病人年龄较轻，伴有低血钾或周期性麻痹时更应作进一步检查。原发性醛固酮增多症的诊断标准是：①舒张期高血压不伴有水肿；②肾素分泌减少（血浆肾素活性降低）；且在容量减少（直立体位钠降低）时不能适当增多；③醛固酮分泌过多且在容量扩张时（盐负荷）不能适当地抑制。影像学检查目前国内作者认为一般仅用腹部B超与CT即可确定诊断，如仍不能定位，则进一步作伽玛照相。

原发性醛固酮增多症应与特发性醛固酮增多症（IHA）鉴别。作体位试验（普通饮食条件下平衡7天，上午8时卧位取血，然后站立4小时，再取血测醛固酮浓度），IHA病人基础血浆醛固酮仅轻度增高，站立后明显增高，至少超过基础值33%；醛固酮瘤病人基础血浆醛固酮明显增高，多超过20ng/dl，站立后无明显上升或反而下降。作血浆18-羟皮质酮测定：基础水平＞100ng/dl支持醛固酮瘤的诊断，低于此值支持IHA，边缘值无鉴别诊断意义。

如PA症病人临床表现较轻，肾上腺CT扫描

检查正常，而体位试验时血浆醛固酮水平无明显升高，应考虑糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症的可能性，每天口服地塞米松 2mg，3 周后血压、血钾及醛固酮分泌恢复正常。若地塞米松治疗无效，应考虑为原发性肾上腺皮质增生。若肾上腺 CT 扫描发现单侧腺瘤而体位试验时血浆醛固酮水平明显增高；应考虑为对肾素反应的醛固酮瘤。

病人作上述生化试验前须停用下列药物：如安体舒通及雌激素 6 周以上，利尿剂、克甫定、消炎痛及赛庚啶 2 周以上，血管扩张剂、钙通道拮抗剂、拟交感神经药、肾上腺素能阻滞剂 1 周以上。为了病人安全，检查期间须继续抗高血压治疗，可选用哌唑嗪、胍乙啶或胍环啶。

4. 先天性肾上腺皮质增生　先天性酶缺乏所致的肾上腺皮质增生，临床上共有六型，下列两型常出现高血压。

1) 11-β 羟化酶缺乏症：此酶缺乏时皮质醇与醛固酮合成障碍，致 ACTH 分泌增多，血浆 11-去氧皮质酮与雄激素水平增高，导致多毛症、高血压、低血钾等症状；并有幼年女性病人假两性畸形、幼年男性病人假性性早熟的表现。血浆肾素活性与醛固酮水平均低下。

2) 17-α 羟化酶缺乏症：此酶参与皮质醇与性激素的合成，缺乏时血浆皮质醇及雌激素与雄激素均减少，通过负反馈促进 ACTH 分泌增多，刺激肾上腺皮质增生，合成大量 11-去氧皮质酮与皮质酮而致水钠潴留，血容量增多、高血压、低血钾、低钾性碱中毒等表现；性激素缺乏则导致性器官发育障碍，第二性征缺如。

5. 甲状腺功能亢进症　甲状腺功能亢进症常以突眼、甲状腺肿大、心动过速等为主要病征。过多的甲状腺素分泌在血流中，新陈代谢旺盛，心输出量增加，引起收缩压明显增高，但舒张压降低，脉压增大，脉搏增强而快，循环时间缩短。但要注意，甲状腺功能亢进症可与原发性高血压同时存在，尤其是年龄较大的病人。

6. 肢端肥大症、巨人症　国内一组病例报告，肢端肥大症患者 41.6% 患有高血压，巨人症 2% 患有高血压。

7. 肾球旁细胞瘤　肾球旁细胞瘤罕见，这是一种能分泌大量肾素的肾实质肿瘤。临床表现为严重的高血压、高血浆肾素活性、高醛固酮血症与低钾血症。罹患者女性较多。国内仅少病例报告。分肾静脉采血测定血浆肾素活性与 CT 定位，有重要诊断价值。本病主要须与原发性醛固酮增多症相鉴别。

8. 经绝期高血压　经绝期卵巢逐渐退化，促性腺激素及促甲状腺激素反而增加，肾上腺髓质也过度活动，神经不稳定，感情易冲动，可出现阵性潮红与流汗，心动过速，月经失常，血压增高。血压增高往往于经绝期前后 1～3 年出现，波动性较大，常因精神紧张，体力劳动等而波动。停经后，多数妇女的血压恢复正常。

（三）心血管疾病

1. 主动脉粥样硬化　主动脉粥样硬化多发生于中年以上病人，由于主动脉粥样硬化，动脉壁弹性降低，收缩压可升高，舒张压正常或稍下降，由于主动脉弓延长，在胸骨上窝向胸骨后触诊时，可触及搏动的主动脉。主动脉瓣区可听到收缩期杂音（由于动脉粥样硬化引起主动脉壁凹凸不平所致），当病人举双手时，此杂音可增强或出现主动脉瓣区第二音亢进，带金属音调。X 线检查可发现主动脉弓延长、扩张，向左上突出有时见钙质沉着，心脏呈主动脉型。

2. 主动脉瓣关闭不全　主动脉瓣关闭不全时，左心室扩张及肥厚，心输出量增加，可导致收缩压升高。由于舒张早期主动脉血液反流入左心室及周围血管的松弛，以致舒张压降低，脉压增大，并可出现周围血管征。

3. 动脉导管未闭　动脉导管未闭时，主动脉血液经未闭的动脉导管流入肺动脉再至左心室，使左心室负担加重，引起左心室扩张及肥厚，心输出量增加，可导致收缩压升高、舒张压降低、脉压增大。

4. 体循环动静脉瘘　如体循环动静脉之间有直接通路（瘘），较大量的血经这短路进入静脉，引起周围动脉阻力减少，静脉回流增加，心输出也增加，可导致收缩压升高，舒张压降低，脉压增大。

5. 主动脉缩窄　主动脉缩窄是主动脉腔的缩窄。成年型主动脉缩窄常发生在左锁骨下动脉起端以外，在导管索的止端。偶尔合并其他缺损，如二叶主动脉瓣、主动脉瓣狭窄或动脉导管未闭。国内报告的一组 16 例成年人病例中，狭窄部位 75% 位于降主动脉，临床上杂音常出现于胸骨左缘与上腹部，而侧支循环现象并不显著。本病的临床特点是上肢动脉血压均高于正常，尤以收缩压为著，而下肢血压显著低于上肢（正常人腘动脉血压较肱动脉血压高出 2.67～5.33kPa（20～40mmHg）。病人除有高血压症状之外，或出现间歇性跛行。这些症状

是由于狭窄部近心段血压升高，而远心段血压降低所致。

主动脉缩窄的诊断主要根据以下几项：

(1) 上肢血压升高，而下肢血压降低；足背动脉搏动减弱或消失。

(2) 两侧肱动脉血压的差异：如狭窄部位于锁骨下动脉以上，或锁骨下动脉同时有狭窄时，则左、右上肢血压有显著的差异。

(3) 侧支循环的形成：侧支循环随年龄而增长，往往在前胸部、背部肩胛骨周围见到与触及，间或听到杂音。但侧支循环不一定存在，如一旦出现，对本病诊断甚有帮助。

(4) 听诊体征：在心尖区及心底部常有主动脉瓣收缩期喷射型杂音，前一喷射附加音，可能由于升主动脉扩张所致。如伴有收缩期震颤，须考虑合并主动脉瓣狭窄。由于血流通过狭窄段，在肩胛间区常有收缩晚期喷射型杂音，在第二胸椎水平最响。在心尖部常有舒张中期杂音，成因未明。如通过肋间动脉和胸廓内动脉的血流增加，在前胸和背后可能听到连续性杂音。

(5) 心电图：从正常心电图乃至显示重度的左心室肥厚，取决于主动脉缩窄的严重程度。

(6) X线检查：在少数病例可能完全正常。左心缘常饱满或膨隆，心尖向外和向下移位，提示左心室增大。由于肋间动脉扩张，侵蚀肋骨，可有肋骨压迹。左心室增大、升主动脉扩张和肋骨压迹，都是本病的重要X线征。

选择性主动脉造影：可充分显示主动脉缩窄的部位、范围、程度与外形，以及从左锁骨下动脉发出并与肋间动脉相通的胸廓内动脉及其分支的侧支循环。有条件者可行数字减影血管造影术、核磁共振成像（MRI）。

心导管检查：可显示近端主动脉和左心室的收缩压高。右肱动脉收缩压比股动脉高，升高的速度较快。颈动脉脉波升支的出现时间较股动脉的早。

6. 围产期心肌病（产后心肌病） 围产期心肌病的主要临床表现是：心脏增大、奔马律与水肿，以及其他充血性心力衰竭的表现。患者80%有高血压。患者发病常在产前一个月和产后五个月期间，表现为以心肌病损为主的心力衰竭综合征，在妊娠后半期以前无任何心脏病的征象或病史。发病距分娩前、后的时间愈近，则起病与临床表现愈急剧，愈远则愈缓和。病因未明。罹患多为经产妇、年长的或双胎孕妇。国内报道以农村妇女较多见。营养不良及酗酒者较易罹患。体检发现血压升高、两肺底湿罗音、两下肢水肿、心尖搏动弱而弥散、心浊音界向两侧扩大，出现奔马律或第三心音。心尖区可闻全收缩期杂音。并发血栓或栓塞症者较其他扩张型心肌病者为多。心电图示非特异性改变，常有心律失常。超声心动图对排除心瓣膜病、心包积液、心脏肿瘤及其他类型心肌病有帮助。

围产期心肌病的诊断可根据：①妊娠最后三个月或产后五个月之内出现的充血性心力衰竭症状与体征；②过去无其他心脏病病史，或妊娠后半期无急性感染、妊娠中毒症、高血压或急性中毒等疾病；③已排除可引起充血性心力衰竭的其他心脏疾病（特别是克山病、维生素 B_1 缺乏性心脏病）。

本病在鉴别诊断上须注意与高血压性心脏病、脚气病性心脏病等相鉴别。高血压病通常在中年以后发病，高血压在妊娠前出现，分娩后血压仍不复常，如发生心力衰竭，也在妊娠后期或分娩后血流动力学负荷高峰之时。脚气病性心脏病乃因缺乏维生素 B_1 引起，虽可有与产后心脏病相同的心脏增大与充血性心力衰竭，也较易发生于妊娠期与哺乳期，但应有较明显的营养缺乏史和多发性神经炎病征，收缩压可升高而舒张压降低，脉压增大，大量维生素 B_1 注射治疗疗效良好。

产后心肌病是否成为独立的疾病尚成疑问。其表现与充血型原发性心肌病完全相同，所不同者仅为发病于产前或产后。本病在生物化学、代谢或病理学上的表现，和其他不合并妊娠的原发性心肌病相同。有些诊断为产后心肌病的病例，可能并非原发于产后，而是偶发于妊娠期、产程中或产褥期的并发病，如妊娠中毒症、高血压病、脚气病性心脏病、肺栓塞或其他系统疾病。如随诊一些“产后心肌病”病人数年，常可见到与以后妊娠无关的再发，可证明这些病例并不是真正的产后心肌病。

7. 高山病 高山病见于海拔3500m以上的高原地区，可表现为高血压与充血性心力衰竭的症状，须与高血压性心脏病相区别。高山病是由于居住海拔较低地区的人，未经适当的锻炼，进住海拔较高的高原或高山，由于缺氧、机体不能适应而起病。国内曾报告一组120例高山病，有高血压者65%，有心功能不全者53.3%。高血压多不需特殊治疗，缺氧纠正后血压即恢复正常。

8. 第三度（完全性）房室传导阻滞 第三度（完全性）房室传导阻滞时，由于心室率缓慢，代偿性心输出量增加，可使收缩压升高，同时心室舒张时间延长，故舒张压可下降，脉压增大。

9.原发性高动力性综合征 原发性高动力性综合征也称高动力性心脏综合征或原发性高心输出量综合征，发生于青壮年人，男性较常见。在休息时常有心输出量增加与周围血管搏动征。病人大多有少数的心脏与呼吸系症状，不到1/3的病例主诉心悸、不典型的胸痛、轻度活动后呼吸困难、端坐呼吸，或乏力。心率有加快的倾向，常有不稳定的收缩压升高，脉压显著增大。曾有报告少数甚至发生心力衰竭。达50%病例心电图可显示左心室肥厚，但X线胸部检查，心脏与血管往往无异常发现。收缩期喷射附加音（ejection clicks）与收缩期杂音常见，也可出现收缩全期杂音。本综合征被认为系交感神经活动度过高所致。

本综合征由于多见于年轻成人，须注意与心脏神经官能症相鉴别，一般可经过较长时期的观察和根据上述的异常征象，而与心脏神经官能症鉴别。在诊断时，还须除外贫血、甲状腺功能亢进症、慢性肺源性心脏病、畸形性骨炎、脚气病性心脏病、动静脉瘘、类癌综合征、急性肾炎、真性红细胞增多症等所致的继发性高心输出量综合征。

10.脚气病性心脏病 脚气病性心脏病由于长期缺乏维生素B_1引起。此病时由于心输出量增加，可引起动脉收缩血压升高，同时由于周围小动脉扩张，可引起舒张压降低及脉压增大。

11.畸形性骨炎 畸形性骨炎时，受累的骨骼产生很多细小的动静脉瘘，引起周围循环阻力降低，导致心输出量增加，从而可发生高血压（主要是收缩压升高）。

（四）神经系统疾病

1.颅内压增高综合征 由于颅内肿瘤、炎症、中毒、脑血管疾病或脑外伤等原因引起的颅内压增高，都可以发生高血压。此乃延髓、脑桥下部或（及）间脑血管舒缩中枢受累所致。

2.间脑综合征 间脑综合征时，由于间脑的血管舒缩中枢功能障碍，可引起血压升高，中山医科大学收治的30例中，6例有高血压。

（五）其他原因

1.妊娠中毒症 晚期妊娠中毒症的病因尚不明确，但一般公认全身性小动脉痉挛与钠潴留是本症的两个主要病理改变。妊娠中毒症是产科常见疾病之一，多数发生于妊娠24周以后，产后短期内康复。按其发病过程，可划分为轻度、中度及重度妊娠中毒症三个阶段。

（1）轻度妊娠中毒症

1）妊娠水肿：仅有水肿而无其他症状。

2）妊娠高血压：血压轻度或中等度升高。

（2）中度妊娠中毒症 指水肿、蛋白尿、高血压［很少超过21.3/13.3kPa（160/100mmHg）］三大症状任何二项或三项同时出现，并伴有眼底小动脉痉挛。

（3）重度妊娠中毒症

1）先兆子痫：除出现上述三大症状外，还有头痛、头晕、恶心、呕吐、视力减退等症状，血压常超过21.3/13.3kPa（160/100mmHg）但收缩压很少超过26.7kPa（200mmHg），伴有眼底小动脉痉挛、视网膜水肿及渗出，甚至可发生视网膜剥离。此外，可由于肝脏损害而出现黄疸，左心室劳损过重而引起充血性心血衰竭。

2）子痫：除上述先兆子痫的症状加重外，同时出现全身肌肉强直或阵发性抽搐，昏迷，血压常达24.0/14.7kPa（180/110mmHg）或以上，病情严重。

表2-3-16 妊娠中毒症（先兆子痫）、妊娠合并慢性肾炎、妊娠合并高血压病的鉴别

	妊娠中毒症（先兆子痫）	妊娠合并慢性肾炎	妊娠合并高血压病
过去病史	一向健康	常有肾炎病史	有高血压病病史
发病年龄	多见于年轻初产妇	多在30岁以下	多见于年龄较大的经产妇
发病期	妊娠24周后	妊娠前	妊娠前
水肿	轻度至重度	轻度至重度	无或轻度
血压	收缩压常在26.7kPa以下	收缩压可超过26.7kPa	常达26.7/14.7kPa或更高
蛋白尿	++~+++	+~++++	-~+
管型尿	少量	较多，且可有各种管型	无或少量
血生化检查	尿酸增高	非蛋白氮增高	可正常（如合并肾小动脉硬化时非蛋白氮可升高）
肾功能	一般正常	显著减退	正常（如合并肾小动脉硬化时可减退）
眼底检查	小动脉痉挛	肾炎性视网膜炎	小动脉硬化、重症可有出血或渗出
预后	产后短期内恢复	产后较难恢复或继续恶化	产后血压持续升高

一般来说，中度及重度妊娠中毒症的血压升高程度，常与尿蛋白量、眼底改变的轻重以及其他症状相平行。如妊娠中毒症的孕产妇收缩压高于200mmHg，大多为合并高血压病或慢性肾炎。如高血压出现于妊娠前或妊娠早期，则可能不是妊娠中毒症，而是高血压病或慢性肾炎等合并妊娠。必须指出，高血压病妇女妊娠时，常较易发生妊娠中毒症。妊娠中毒症、妊娠合并慢性肾炎与妊娠合并高血压病三者的相互比较见表 2-3-16。

2. 血卟啉病　血卟啉病急性发作时，由于植物神经功能紊乱，可引起血压升高。

3. 真性红细胞增多症　真性红细胞增多症可因血容量增多及血液粘稠度增加引起高血压（约占半数），一般以收缩压升高为主。

4. 药物副作用　长期接受糖皮质激素治疗的病人，易致血压升高，停药后血压恢复正常。少数服用激素类避孕药的妇女可致血压升高，停药后血压复常。

（郑振声）

参考文献

1. 刘力生. 继发性高血压诊断和治疗进展. 中华内科杂志，1983，22:704
2. 黄淑文. 真肾血管性高血压的诊断. 中华心血管病杂志，1986，14:16
3. 郑德裕. 500 例大动脉炎的临床分析. 中华心血管病杂志，1991，19:35
4. 史轶繁. 关于嗜铬细胞瘤诊断和治疗的一些问题. 中华内科杂志，1978，17(6):466
5. 张锡增. 嗜铬细胞瘤 49 例诊治经验. 中华外科杂志，1990，28:679
6. 许曼英. 原发性醛固酮增多症诊断的探讨. 中华内分泌代谢杂志，1985，1:26
7. 瞿尚达. 肾上腺皮质与高血压. 医学参考资料，1979，(5):207
8. 郭冀珍. 肾球旁细胞瘤的诊治探讨. 中华内科杂志，1986，25:25
9. 刘定益. 影象学检查对原发性醛固酮增多症的定向诊断. 中华外科杂志，1994，32:295
10. 秦海梅等. 原发性醛固酮增多症 26 例临床分析. 北京医学，1994，16:300
11. 陈国伟. 老年高血压、高血压治则及非药物治疗. 新医学，1994，25(10):549～50
12. 陈国伟主编. 现代心脏病学. 第一版，长沙：湖南科技出版社，1994，P811～56
13. 苏海. 动态血压监测在高血压诊治中的价值. 心血管病学进展，1992，13(4):203～5

第十节　低血压与休克

血压的正常变异范围相当大，不易以一个数值代表不同年龄、性别、体质的人的正常血压。一般认为成年人肱动脉血压低于 12/8kPa（90/60mmHg）为低血压（hypotension），可供参考。

低血压可分为急性低血压与慢性低血压两大类：急性低血压指血压由正常或较高的水平突然明显下降，称为急性低血压。其主要表现为晕厥（syncope）与休克（shock）两大临床综合征。慢性低血压指慢性低血压而伴有症状者，主要见于体质性低血压（constitutional hypotension）和体位性低血压（orthostatic hypotension）两种情况。

一、慢性低血压

（一）体质性低血压

体质性低血压又称原发性低血压（essential hypotension），常见于体质较瘦弱的人，女性较多，并可有家族遗传的倾向。不少体质性低血压者无自觉症状，其低血压只在体检中偶然发现，这种情况并无重要的临床意义。另外一些患者则有精神疲倦、健忘、头晕、头痛，甚至晕厥，或心前区重压感、心悸等类似心脏神经官能症的表现，这些症状常由于合并某些慢性疾病或营养不良所致。本症诊断的主要根据是，低血压及神经官能症症状而无器质性病变或营养不良的表现，并可与其他原因所致的低血压相鉴别。

（二）体位性低血压（直立性低血压）

从平卧位突然转变为直立位，或长时间站立时发生的低血压，称为体位性低血压。严重的体位性低血压甚至可引起晕厥。体位性（直立性）低血压可区分为特发性与继发性两组。特发性者原因未明。继发性者可查明原因，大致起因于：①脊髓疾病：包括脊髓痨、多发性硬化、脊髓空洞症、肌萎缩侧索硬化、脊髓出血等；②急性传染病恢复期，如大叶性肺炎、伤寒、斑疹伤寒等病之后；③内分泌功能紊乱，如慢性垂体前叶功能减退症、慢性肾上腺皮质功能减退症、甲状腺功能减退症；④慢性营养不良状态，如重症糖尿病、吸收不良综合征、慢性胰腺炎、重症肝脏病、恶性肿瘤、活动性肺结核；⑤心血管疾病，如重度的主动脉瓣狭窄、二尖瓣狭窄、慢性缩窄性心包炎、特发性肥厚性心肌病、多发性大动脉炎（无脉病）、高山病等；⑥晚期妊娠；⑦降压药、镇静药的应用，如胍乙啶、肼

苯哒嗪、氯丙嗪等药物的疗程中。氯丙嗪偶可引起严重低血压反应，应用于老年人高血压动脉硬化合并心、脑、肾血管疾病时，有引起休克而死亡的报告。此外，当高血压病合并体位性低血压时，则直立时血压降低而卧位时血压反常地升高。

1. 特发性直立性低血压　本病亦称特发性体位性低血压或Sby-Drager综合征，这是一种以植物神经功能障碍为主的中枢神经系统多发性变性疾病。病因未明。起病隐袭，多在中年后发病，病程进展缓慢，男性罹患远远多于女性（国内一组16例为5:1）。直立位血压降低为本病突出症状，其特点为不伴有心率改变。患者在直立位时出现头晕、眼花、乏力，多在晨起、登高、行走、活动或站立排尿时发生。晕厥发作时无苍白、恶心、出汗、心悸等先兆。心率无改变，而血压下降明显。其他植物神经功能障碍症可有尿失禁、尿频、排尿困难、夜间多尿与遗尿、阳痿、腹泻或便秘、少汗或无汗等。躯体神经症状可有说话缓慢、写字手颤或笨拙、协调动作欠灵活、步态不稳等。如患者直立位收缩压较卧位下降6.67kPa（50mmHg）、舒张压下降2.67～4.00kPa（20～30mmHg），有肯定的诊断价值。

2. 继发性直立性低血压

(1) 慢性肾上腺皮质功能减退症（Addison病）：皮肤、粘膜色素沉着与低血压为本病主要症状，故为诊断本病的重要线索。国内文献报告约90.5%有色素沉着。色素沉着可遍及全身，或局限于一处，以暴露部分、常受摩擦和受压部位及瘢痕处为著，乳头、会阴部、外生殖器、牙龈、口唇、口腔粘膜、指（趾）甲根部等处色素加深。如非暴露部分皮肤色素也深、瘢痕变黑，或色素沉着中间杂白斑，则更有诊断价值。色泽可呈灰褐、棕黑色，境界不清，粘膜色素沉着可呈蓝黑色。部分病人仅表现为正常皮肤色素略深，因此需与发病前的肤色相比较。色素沉着的程度与病情轻重无一定的关系，但一般认为色素沉着的突然增加是本病恶化的明显标志之一。其原因认为是由于垂体黑素细胞刺激激素分泌增多。此病除色素沉着外，还常伴有低血压、疲乏无力、消瘦、胃肠功能紊乱、低血糖等现象。慢性肾上腺皮质功能减退症国内已有不少报道。低血压是本病一个重要体征，在危象发作时血压急剧下降，甚至不能测出。

本病半数由于双侧肾上腺结核性破坏，其次为特发性双侧肾上腺皮质萎缩，其他为双侧肾上腺癌转移、白血病浸润、淀粉样变性、肾上腺全切除或次全切除术后、血栓、感染等，也有不少自身免疫所致者。其他常见症状与体征是无力（午后尤为明显），体重下降，胃肠症状，低血糖现象，神经衰弱症状等。

实验室检查对确认有很大帮助，常用的检查如下：

1) 血中肾上腺皮质激素（主要是皮质醇）测定，明显减低。同时，尿中游离皮质醇减少。均提示皮质功能减退。

2) 肾上腺皮质激素水试验：此试验不仅能反映肾上腺皮质功能减退症的水利尿反应缺陷，同时也显示此种缺陷能用肾上腺皮质激素纠正。正常人水利尿试验，每分钟最高排尿量超过10ml，肾上腺皮质激素水试验无甚改变。肾上腺皮质功能减退症病人，水利尿试验每分钟最高排尿量甚少，约3ml左右，肾上腺皮质激素水试验时则尿量大增，每分钟最高排尿量可恢复或接近正常。

3) 24小时尿中17-羟皮质类固醇及17-酮类固醇测定：尤其是24小时尿17-羟皮质类固醇排量显著降低，对本病诊断有肯定意义。对于女病人，24小时尿17-酮类固醇测定也有同样意义，但在男性，则由于雄激素也能以17-酮类固醇形式排出而影响其结果。

4) 促肾上腺皮质激素兴奋试验，可了解肾上腺皮质的储备功能。本病如已能确认则不必作此试验。本试验对鉴别肾上腺皮质功能减退是因肾上腺本身病变引起抑或继发于垂体前叶功能减退有较大价值；但在试验期间偶可出现严重反应，促发危象，故须谨慎进行。

5) X线腹部平片：本病如由结核所致，则腹部平片可能发现肾上腺区钙化阴影。

6) 血中嗜酸粒细胞增多，血清钾升高，血清钠、氯降低，葡萄糖耐量试验曲线低平等，均有助于诊断。

(2) 垂体前叶功能减退症（Simmonds-Sheehan综合征）：垂体前叶内分泌的功能常非直接作用于周围器官，而系通过其所作用的内分泌腺体，故垂体前叶功能减退症常有多个腺体功能不全的临床表现。最常见于产后大出血，导致垂体坏死、萎缩、纤维化。上海第二医学院报告本病100例中有87例与产后出血有关，是本病的主要原因，特称为希恩或席汉综合征。其次为垂体或附近的肿瘤压迫使垂体逐渐萎缩，其他如脑部炎症、垂体手术或放射治疗后、颅脑外伤等也可引起本病。

临床症状多数缓慢发展，视垂体功能减退的程

度而定。一般说来，功能损害超过50%以上始有临床症状，例如产后发生的垂体前叶功能减退症，开始往往为产后几天乳汁分泌减少或停止，乳腺萎缩，月经减少。约数月至一年方出现其他腺体功能减退的症状。垂体肿瘤引起的症状是缓慢进行性视力减退，颞侧偏盲和颅内压增高所致的相应症状，X线照片显示蝶鞍增大或钙化等。也有少数严重病例起病较急，可以发作性低血糖为首先的表现。

在各种内分泌腺功能减退的症状中，多数先出现性腺功能减退症状，继而出现甲状腺功能减退症状，肾上腺皮质功能减退症状出现较迟。少数病人例外，如病人可以某一腺体功能减退为突出表现，或混合出现几个腺体功能减退的症状。

性腺功能减退表现为乳汁分泌减少甚至消失，乳腺萎缩，月经紊乱，性功能减退，子宫阴道萎缩；毛发稀少是其常见的早期表现之一，病情较轻者可仅有阴毛、腋毛稀疏，严重者则阴毛、腋毛、眉毛、头发等均脱落。国内100例临床分析，有腋毛和阴毛脱落者占87%，头发脱落者占75%，眉毛脱落稀疏者占69%；男性病人可出现阳痿、睾丸萎缩、胡须脱落与稀少。一般表现为衰弱苍老状态。

甲状腺功能减退表现为乏力，畏寒，表情呆滞，浮肿，皮肤粗糙而苍黄、缺乏弹性，少汗或无汗，食欲不振等症状。部分病人以粘液性水肿为突出表现，其他症状不显著。

本病的肾上腺皮质功能减退临床表现很象原发性慢性肾上腺皮质功能减退症。重要的区别在于虽有低血压而皮肤粘膜无色素沉着，而后者有色素沉着，且无其他腺体功能减退的表现。

各腺体功能状态的实验室检查（可见多腺体功能减退），对诊断本病有很大帮助，尤其是对轻型而临床表现不太明显的病例，更具有重要参考价值。内分泌腺功能检查包括：

1）性腺功能检查：24小时尿促卵泡成熟激素（FSH）测定低下（小于5个小白鼠单位）。

2）甲状腺功能检查：基础代谢率、血清蛋白结合碘、甲状腺^{131}碘吸收率均明显低下，尤其血中甲状腺激素及促甲状腺激素水平降低。

3）肾上腺皮质功能测定：24小时尿17-酮类固醇、17-羟皮质类固醇测定值低于正常水平。每天静脉滴注促肾上腺皮质激素25mg，于8小时滴完，连续2～3天后，重复测定24小时尿17-酮类固醇或17-羟皮质类固醇，可见测定值水平恢复正常或增高，而原发性慢性肾上腺皮质功能减退症则无改变。

典型的垂体前叶功能减退症的诊断一般不太困难，但需注意与原发性粘液性水肿及原发性慢性肾上腺皮质功能减退症相鉴别。全身性慢性消耗性疾病，也可有继发性多腺体功能不全，特别是性腺功能减退较常见，需依靠病史及有关的实验室检查以鉴别之。

（3）甲状腺功能减退症（粘液性水肿）：本病早期即可出现毛发稀少，头发、睫毛、眉毛均可脱落，其中以眉梢及前额为显著，毛发脆弱而无光泽。严重者，腋毛及阴毛均脱落。病人同时有粘液性水肿（尤显见于脸部）、怕冷、低血压、基础代谢率降低、胆固醇增高等表现。

二、休克

休克是一个常见的急性临床综合征，它是人体受到各种有害因素侵袭后，迅速出现循环系统及其它系统机能活动急剧降低的一种病理状态。此时，由于有效循环血量下降，器官组织血液灌注不足，缺血，缺氧。病人表现为神志迟钝、脸色苍白、四肢湿冷、冷汗、脉搏细速、血压下降、尿量减少等。

休克首先须与体质性低血压相区别，后者多见于体质较瘦弱的女性，低血压在罹患慢性病致营养欠佳时尤为明显，收缩压有时仅为10.7kPa（80mmHg）左右。但其人神志清晰，脉搏不加快，充盈度尚好，无苍白与冷汗，尿量正常，平时血压偏低，据此可与休克相鉴别。此外，休克还须与无脉症所致低血压相鉴别。

休克在临床上按病因可区分为：①出血性；②感染中毒性；③神经性；④过敏性；⑤心源性；⑥血流阻塞性；⑦内分泌性；⑧创伤性。按鉴别诊断学观点分述如下：

（一）出血性休克

出血性休克为低血容量休克，其诊断一般较易，但大量内出血的早期有时可有困难。例如急性胃、十二指肠出血，在未出现呕血与血便之前，胃肠道内积血偶尔可达一升或更多，则可致漏诊。缓慢发展的自发性脾破裂而诱因为不经意的轻度外伤时，也易致漏诊，但病人有不同程度的左上腹痛与逐渐出现的腹部移动性浊音，提示诊断的线索，诊断性腹腔穿刺最后可得确诊。女性宫外妊娠破裂出血的漏诊亦时有之，多因对月经史注意不够，阴道后穹窿诊断性穿刺抽出血液可确定诊断，尿妊娠试验也有助于诊断。

内出血所致休克的漏诊或延诊，还可由于医生观察不够，因在休克兴奋期血压反而可轻度升高或保持正常，须床边密切观察才能及时确定诊断。

体液丧失所致的休克亦为低血容量休克，但往往与感染、中毒、电解质紊乱联系在一起，最明显的例子是烧伤、急性胃肠炎、其他原因的剧烈呕吐与腹泻、过度利尿等。血液高度浓缩是其特征。红细胞比容测定有助于诊断。

在病因检查方面尚可根据需要进一步行下列特殊检查，如咯血者作心电图、胸部X线检查、超声心动图、支气管镜及支气管造影等；呕血或/和便血者作胃肠钡剂检查、纤维胃镜（或结肠镜）检查；疑肝胆疾病尚可作肝功能、胆道造影、胆道镜、腹部二维超声、CT、磁共振成像等检查。

（二）感染中毒性休克

感染中毒性休克在内科临床上较为多见，先有寒战、高热，然后出现休克，强烈提示可能为感染中毒性休克。其他应注意的早期征象为：高热持续多天不退，无出血、失水而血压偏低，皮下紫癜或出血，血象白细胞数显著增高（$>20\times10^9$/L），中性粒细胞显著左移及出现中毒性颗粒，突然发生原因未明的腹泻等。凡此均应引起对感染中毒性休克临近的高度警惕。

休克型肺炎　多见于冬春季节，病人血压下降甚至不能测知，休克可持续多天。休克期间体温可不升高（尤其是老年患者），白细胞总数可在正常范围，但有明显的中性颗粒细胞增多与核左移，并常出现中毒性颗粒，提示重度感染。病原菌主要是肺炎双球菌、金黄色葡萄球菌。早期可无肺部体征，而只在X线透视或摄片时才被发现而确诊。其他特点是：肺部病灶的X线表现多样性，有支气管性肺炎，有节段性、单叶性或多叶性肺炎；神经精神症状如谵妄、神志模糊、浅昏迷和昏迷远比一般肺炎多见；并发症多且严重，常见者有代谢性酸中毒、氮质血症、肺水肿和中毒性肝炎等，少数有中毒性心肌炎，心电图检查多显示异常的改变。老年人休克型肺炎主要须与急性心肌梗死相鉴别，前者发热先于休克，神经精神症状比较明显，常伴有咳嗽、咯痰、气急，部分尚有咯血、锈色痰、呕吐、腹泻、腹痛等症状。由于老年人患慢性支气管炎者较多，如罹患急性心肌梗死，往往须根据胸部X线和心电图检查才能与休克型肺炎相区别。

暴发型流行性脑膜炎（简称暴发型流脑）　病情发展迅速，严重者可发展为华-佛（Waterhouse-Friderichsen）综合征。此综合征多见于儿童，但在暴发流行时成年人也可能罹患。凡在本病流行期间，病人起病急骤，伴有高热，短时间内口唇发绀，面色苍白，四肢厥冷，皮肤出现出血或瘀斑，并逐渐增多，白细胞数明显升高，常提示休克发生的可能。有上述表现而无其他原因可解释时，应考虑流脑并进行积极治疗。

急性胆囊炎、急性梗阻性化脓性胆管炎、急性肾盂肾炎的病原菌，大多为革兰染色阴性肠道杆菌，可引起内毒素性休克。凡有胆道感染症状而出现休克者，应考虑本病的可能。急性肾盂肾炎所致的休克，早期可能尚无膀胱刺激征，须经尿常规检查才能确定诊断。

中毒型菌痢以小儿为多见，但成人也有时罹患，以高热等中毒症状为主要临床表现。有的病例在休克早期可能尚未排出粘液脓血便，须靠直肠指检发现粘液脓血便、镜检有大量脓细胞与红细胞而作出临床诊断。

流行性出血热文献曾有报告51.8%有低血压，并可出现休克，多发生于合并黄疸的病例，诊断须根据流行病学史、临床特点与实验室检查。

近年来由于抗生素、皮质激素以及抗癌药及免疫抑制药的广泛应用，继发性念珠菌感染日见增多，念珠菌败血症可引起感染中毒性休克。病人处在易于继发念珠菌感染的临床状态，体表或体内存在念珠菌感染灶，血液真菌培养阳性等有助于诊断。

静脉输入被细菌污染的血液及其他静脉注射液而引起感染中毒性休克者也偶有发生，以革兰阴性肠道杆菌类如大肠杆菌等较常见。往往在输液过程中病人即感全身不适、头痛、畏寒或寒战，随之血压下降、休克。及时诊断并采取紧急措施，才能挽救病人生命。

（三）神经性休克

单纯由神经性因素引起休克者少见。在正常状态下，周围血管接受神经系统血管舒缩中枢的调节，维持一定的紧张度，而保证全身的血液供应。在强烈的神经刺激（如创伤、剧烈疼痛）时，可引起反射性血管舒缩中枢抑制，导致周围血管扩张，血液大量瘀积于扩张的微循环血管内，有效循环血容量突然减少而引起休克。此种情况可见于胸腔、腹腔或心包穿刺时。脊髓麻醉或脊髓创伤，可阻断血管舒缩中枢与周围血管之间的神经联系，引起周围血管扩张并导致休克。

强烈的精神打击如恐惧、悲伤等所引起的面色苍白、四肢冷、脉微弱、血压下降，甚至意识不清

的晕厥状态，因与休克的临床表现有相似之处，过去也有将之归入神经性休克者，但此种一时性血管舒缩障碍与休克有本质的不同，不应混为一谈。

（四）过敏性休克

过敏性休克在内科临床上以抗生素引起者为多见，其中以青霉素引起者最多。给药途径以肌内注射为最多，但口服、含片、滴眼、滴鼻、气溶吸入、阴道填塞、其他外用方式甚至皮肤试验皆可引起过敏性休克。其次为链霉素。偶尔也见于广谱抗生素，如四环素族与氯霉素等注射或口服。

血清性休克也是一种过敏性休克，是由于机体在过敏状态时注入动物血清（最常见为马血清）引起。这种反应可见于曾注射过动物血清而致敏的人，再接受同样的动物血清注射时；或体质过敏而有各种变态反应性疾病病史的人接受动物血清注射时。自第一次注射动物血清致敏至敏感状态的形成约须10～12天，可保持数月甚至数年之久。致敏的病人在第二次（过敏体质者可在首次）注射后立即发病，感觉胸闷、胸部重压感、眩晕、心慌，常并发全身性荨麻疹、呼吸困难与气喘，继而迅速出现面色苍白、出冷汗、四肢厥冷、血压急剧下降、脉搏细弱甚至触不到等休克现象，剧重者发生全身抽搐与昏迷，可因呼吸与心搏停止而死亡。如病人得救，则于数天内出现血清病的典型病象。

其他能引起过敏性休克的药物也不少，常与患者的过敏性体质有关。如磺胺、普鲁卡因、碘剂、安眠镇静药（如苯巴比妥钠、眠尔通、氯丙嗪、异丙嗪等）、吗啡、度冷丁、阿托品、解热镇痛药（如复方氨基比林、复方阿司匹林、安乃近、复方奎宁等）、促皮质激素、水杨酸钠、辛可芬、右旋糖酐等引起过敏性休克者也有报告。

（五）心源性休克

急性心肌梗死，重症心肌炎、心力衰竭终末期等，均可引起急性心输出量减少而导致休克。

凡遇年龄较高的病人突然出现休克，或高血压动脉硬化病人的血压突然急剧下降，不论有无心前区疼痛，均应注意急性心肌梗死的可能性，并迅速作心电图描记及其他有关检查以明确诊断。

晚近有人将急性心肌梗死并心源性休克根据产生原因和病理生理的主要不同，分为原发性和继发性休克，鉴别要点详见表2-3-17。

急性右室心肌梗死少见，尸检病例中单纯右室梗死只占2.5%～4.6%。自应用血流动力学监测以来，右室梗死的发现有所增加。其临床特点为右心功能不全，静脉压、右室和右房充盈压增高、肺动脉压正常、低血压而无左心功能不全。心电图显示V_{4R}导联ST段抬高。血流动力学监测及（或）心脏放射性同位素检查提供有价值的诊断根据。静脉注入^{201}铊，梗死的心肌用γ照相不显影，而注入^{99}锝，则可使梗死的心肌显影。这两种方法可将急性心肌梗死的部位、大小、数量和形态显示出来，而以后一种方法比较灵敏。

（六）血流阻塞性休克

此型休克一般起源于血循环中右心或大血管的急性血流梗阻，如大的肺动脉栓塞、夹层主动脉瘤、急性心包填塞等。此外还可见于羊水栓塞症等。

急性肺栓塞甚少见，通常发生于体循环内血栓性静脉炎、静脉血栓形成或持久性心房纤颤右心房血栓形成基础上。大片肺栓塞或多数性肺栓塞时，病人突然发生胸痛、呼吸困难与咯血，严重者出现急性肺原性心脏病合并休克与昏迷。蛔虫所致肺栓塞国内有少数病例报告。病人常以突然晕厥、休克为特征，多发生在胆道蛔虫病所致的严重肝脓肿的基础上，蛔虫进入肺的途径可能是蛔虫穿出胆道到达肝脓肿腔，再穿入肝静脉而至肺动脉。产妇于分娩破水时突然发生胸闷、呼吸困难、发绀与休克，须注意肺羊水栓塞症的可能性。肺栓塞与肺羊水栓塞症的鉴别参见有关章节。

急性心包填塞可引起致命的休克，在内科临床

表2-3-17 心肌梗死时原发性和继发性休克鉴别要点

	原发性休克	继发性休克
基本病因	心肌大面积梗塞（>40%左室面积）和梗塞周围缺血心肌收缩无力	梗塞后机械性并发症所致如乳头肌、腱索断裂、室间隔及心室壁穿孔、心室壁瘤形成等
产生机制	坏死、缺血心肌致收缩力下降，左室射血锐减，属“肌性衰竭”或“肌性休克”	上述机械性并发症导致血流动力学严重障碍，血液产生分流、返流或瘀积，致使左室前向射血显著降低
发生时间	梗塞后24h内	24后至1～2周
治疗原则	缩小梗塞范围，挽救濒死的心肌	纠正上述严重的血流动力学障碍，在内科治疗基础上进行辅助循环或手术治疗

上这种情况可见于急性渗出性心包炎、癌性心包炎。病人有心包积液征而突然出现苍白、气促、血压下降、脉细速、脉压减小、奇脉、颈静脉怒张、心浊音界迅速增大，提示急性心包填塞的出现。

（七）内分泌性休克

某些内分泌疾病，如垂体前叶功能减退症、慢性肾上腺皮质功能减退症、粘液性水肿等疾病，患者平素有低血压或血压偏低，在某些情况下（如急性感染、出血）易发生休克。

嗜铬细胞瘤坏死出血可引起休克或同时伴有高热，临床表现类似注射大量肾上腺素的现象，如颜面苍白、口唇发绀、心率增快、四肢厥冷、大汗淋漓、血压测不出等，对血管收缩剂治疗反应不佳。

（八）创伤性休克

创伤性休克多见于外科临床，其表现较为复杂，早期以血浆或全血的丢失、神经刺激、组织损坏等因素为主，以后往往加杂感染中毒性以及心原性因素。创伤的病因多数明显易知，但欲及时明了上述各因素在休克发生上所起的作用，则要求临床医生对病情不断进行细致观察与深入的思考。

（郑振声）

参考文献

1. 杨景义. 高原低血压症血流动力学116例观察. 中华内科杂志, 1992, 31:568
2. 戎卫海. 急性右室梗塞的临床探讨. 中华内科杂志, 1983, 22:80
3. 沈鼎烈. 原发性直立性低血压. 神经精神疾病杂志, 1980, 6(3):156
4. 郑白蒂. 多发性内分泌机能减退症. 中华内科杂志, 1981, 20:342
5. 陈国伟主编. 现代心脏病学. 第一版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1994. 583～31

第四章 消化系统症状

第一节 口腔损害

口腔损害（oral lesion）在内科领域中是一项重要的内容，口腔视诊且为内科检查的常规项目。口腔损害可为某些内科疾病的早期表现，且为提示诊断某种内科疾病的重要线索，众所周知的麻疹粘膜斑（Koplik 斑）和原发性全身性淀粉样变性的巨舌症，是一些典型的例子。口干常是 Sjögren 综合征、Mikulicz 综合征和未控制的糖尿病患者的自觉症状。

口腔疾病和某些内科病有一定的关系。慢性牙根尖周围脓肿、牙周炎可与风湿病、关节周围炎等有关；牙根尖病和牙周病也可能与细菌性心内膜炎有关，也可能与血行感染的肾盂肾炎及局灶性肾炎有关。根尖周围炎和牙周炎患者拔牙后，可有短暂的菌血症。有人研究偏头痛与口腔病灶的关系，清除口腔病灶（龋齿、残根残冠、根尖周围炎、牙周炎等）后可获得一定疗效。

氟斑牙(斑釉牙)是地方性慢性氟中毒的常见病征，轻症病例仅累及部分牙齿(多为上前牙)，牙面呈现不透明、粉笔样白垩斑或淡黄褐色斑，重症病例则大部分或全部牙齿均呈广泛性黄褐色，甚至为黑褐色斑。慢性汞、铅、铋等职业中毒病，常先出现牙龈的黑色金属沉着线。磷中毒的口腔病变，则以牙龈糜烂、牙齿动摇与疼痛、齿槽脓溢、蒜味样口臭等为多见。长期苯妥英钠治疗可出现牙龈增生。维生素C缺乏症(坏血病)时，牙龈疏松增厚(海绵状)与牙齿分离，常有渗血，可与白血病的口腔表现相似。

复发性口疮（口腔粘膜溃疡）是白塞病的主要病征之一，中山医科大学一组病例中，有反复发作的多发性口腔溃疡者占 94.1%。又有人临床观察证明，部分复发性口疮与十二指肠疾病有关，口疮复发常见于十二指肠疾病（球部溃疡，憩室炎，十二指肠炎）活动或加剧期间；十二指肠疾病好转或康复之后，口疮也自愈或好转。

糖尿病的口腔病征，以牙周炎、龋齿等为多见。系统性硬皮病患者口唇粘膜苍白，薄而失弹性，张口受限，口小，舌硬而运动困难。有人观察到慢性盘状红斑狼疮时，口腔粘膜出现边缘清楚的浅表性小溃疡，周围有明显可见的毛细血管扩张，中心微突起，其上覆以黄褐色的痂皮，唇、舌面也可发生同样的损害，与阿弗他口炎相似，但后者有极明显的疼痛，且中心凹下，周围红肿微隆起，可以互相区别。

血液病的口腔病征也颇特别。血友病患者常有拔牙后或换牙时不易止血的历史。重症贫血时口腔粘膜明显苍白。白血病与粒细胞缺乏症时可出现全口性牙龈肿胀、坏疽性或溃疡性口炎。急性型血小板减少性紫癜可出现牙龈出血和口腔粘膜出血性大疱(血疱)；慢性型紫癜可于软腭、颊部等处粘膜出现网状毛细血管扩张或网状紫斑、牙龈渗血等病变。

口腔粘膜色素沉着类似墨水痕迹的深褐色暗斑，可见于慢性肾上腺皮质功能减退症、黑色素斑-胃肠息肉病等疾病。口腔粘膜色痣罹患女性多于男性，国内一组病例平均年龄 35 岁，牙龈(下牙龈)粘膜较多见，平均直径 0.56cm，病变形状规则、划界清楚，网状纤维染色有助于良性与恶性的鉴别。

口腔粘膜黑斑少见，国内报告多见于唇部，尤以下唇多见，男女之比为 1:2，中年人发病较多。活组织检查固有层深部出现大量黑色素细胞之病例，应高度警惕恶变之危险。

遗传性毛细血管扩张症时，可在唇红区、舌、颊粘膜见到扩张的毛细血管、血管痣或小血管瘤，可有齿龈易出血的倾向。

舌象在诊断上有一定的意义。消化性溃疡时舌面清洁、湿润，无明显的舌苔。猩红热时舌面呈鲜红色的天鹅绒样，因舌乳头突出所致，称杨梅舌。伤寒时舌根及中心部有厚黄苔，而舌缘及舌尖呈红色。重症感染或中毒(如尿毒症)时，舌苔干燥，呈暗褐色，舌有皲裂，卷动困难，此种现象常提示预后不良。恶性贫血时，舌苔白、平滑、光亮，宛如被磨光，舌缘有红色斑点、小结节或小溃疡，并有疼痛(Hunter 舌炎)。在 Plummer-Vinson 综合征时，口腔粘膜与舌乳头均萎缩。维生素 B 属缺乏时舌常光滑无苔、舌乳头萎缩、呈绛色，如生牛肉样；蛋白质与铁缺乏也可出现类似的表现。多种慢性内科疾病可有舌丝状乳头萎缩。口服普鲁本辛可使某些人出现黄舌苔。局部应用广谱抗生素易引起舌苔。曾有报告口服广谱抗生素产生黑毛状舌苔。黑毛状舌苔由于舌背丝状乳头过度肥大、角化并有色素沉着所致，舌面宛如

表 2-4-1 口腔损害疾病的分类

一、口腔粘膜疹与炎症
　(一) 感染性
　　1. 麻疹
　　2. 单纯性疱疹性口炎
　　3. 球菌性单纯性口炎
　　4. 口腔白喉
　　5. 口腔白色念珠菌病（雪口）
　　6. 口腔原虫感染
　(二) 非感染性
　　1. 非感染性单纯性口炎
　　2. 血泡性口炎
　　3. 药物过敏性口炎
　　4. 血液病性口腔损害
　　5. 维生素缺乏性口炎
　　　(1) 维生素 A 缺乏性口炎
　　　(2) 核黄素缺乏性口炎
　　　(3) 维生素 C 缺乏性口炎
　　6. 重金属毒性口炎
　　　(1) 慢性汞毒性口腔
　　　(2) 慢性铅毒性口炎
　　　(3) 慢性铋毒性口炎
　　7. 渗出性多形性红斑
　　8. 口腔扁平苔藓
　　9. 口腔白斑
　　10. 天疱疮
二、口腔粘膜糜烂与溃疡
　(一) 感染性
　　1. 口蹄病
　　2. 奋森龈口炎
　　3. 坏疽性口炎（走马疳）
　　4. 口腔粘膜结核
　　5. 梅毒性口炎
　　6. 口腔荚膜组织浆菌病
　(二) 非感染性
　　1. 口疮病
　　　(1) 复发性口疮
　　　(2) 阿弗他口炎
　　2. 复发性坏死性粘膜腺周围炎
　　3. 白塞病
　　4. 烟酸缺乏性口炎
　　5. 创伤性溃疡（口腔褥疮）
　　6. 化学毒性口炎
　　　(1) 慢性砷毒性口炎
　　　(2) 慢性磷毒性口炎
　　7. 急性腐蚀性口炎
　　8. 恶性中线性肉芽肿
三、口腔粘膜增殖性变
　(一) 牙龈瘤
　(二) 口腔癌
　(三) 混合瘤
　(四) 纤维瘤
　(五) 造釉细胞瘤

黑毛生长，病因尚未明了，常无自觉症状。巨舌症（macroglossia）约见于半数的原发性全身性淀粉样变性，是有诊断意义的病征；此外还可见于 Down 综合征、肢端肥大症、呆小病等。舌增殖性变应注意癌变的可能性。

龋齿、牙周炎、奋森龈口炎、坏疽性口炎，常是口臭的原因，而后者尤为剧烈。胃和肺的一些疾病也可出现口臭。

口腔增殖性变不少见，可为良性或恶性，病理组织活检、扫描电镜等有助于鉴别。

口腔损害疾病繁多，表 2-4-1 可供内科临床时参考。

一、口腔粘膜疹与炎症

对口腔粘膜疹与炎症，须考虑是否与全身性疾病或口腔护理不周有关。

(一) 感染性口腔粘膜疹与炎症

1. 麻疹　口腔麻疹粘膜斑（Koplik 斑）是一种帽针头大小的白色小点，有时绕以红晕，初起时一般有几个，迅速增加，有融合倾向，成为较大的白斑，主要见于口腔两颊内侧粘膜，于麻疹发疹前 1～2 天出现，当皮疹大量透出时很快消失，故对麻疹有早期诊断价值。

2. 单纯疱疹性口炎　据四川医学院的统计，在口腔炎症中，疱疹性口炎的发病率相当高，仅次于阿弗他口炎，儿童病例所占的比例更大。发病季节以 2～4 月最多。疱疹性口炎是由于单纯性疱疹病毒引起的急性炎症。发热性疾病、感冒、消化障碍、月经、妊娠期、过度疲劳等均可为诱因。在疱疹出现前 2～3 天（潜伏期）常发现病儿烦躁、拒食、发热与局部淋巴结肿大。口腔损害的最初表现为唇、舌、口腔粘膜与牙龈水肿以及弥漫性潮红，在 24 小时内渐次出现密集成群的灰白色或黄白色小水疱，多重叠，疱液大多澄清，好发于舌、颊粘膜、唇内侧与软硬腭等处。小水泡于 2～24 小时内破溃，形成帽针头或粟粒大小的溃疡，如几个小溃疡互相融合，则形成边缘不规则的、较大的溃疡。溃疡表面常被覆有黄白色分泌物，周围绕以狭窄的红晕。患者并有口腔烧灼痛、进食痛与口涎增多等症状。此病也有只发生在口唇的，称为疱疹性唇炎

或口唇疱疹。病程大多在1～2周之内，口腔粘膜损害渐次复常，溃疡愈合不遗留疤痕。

此病首先须与三叉神经带状疱疹相区别。三叉神经带状疱疹也为病毒感染所致，患者多为成人，其分布限于一组神经所属的区域。可只有颜面皮肤发病，或单纯口腔粘膜发病，或皮肤与口腔粘膜均有损害，损害很少超越中线。疱疹较大、成簇，但不重叠，疱液变浑浊，甚至混有血液，短期内破裂形成溃疡面。溃疡存在时间较长，一般为2～3周，具有剧烈的疼痛，神经痛可延续2～3月之久，而罕有复发。疱疹性口炎溃疡期须与阿弗他口炎相区别。阿弗他口炎的粘膜损害是几个分离的圆形或椭圆形小溃疡，直径为1～2mm至5～6mm不等，较深，中间略凹下，表面可有较厚的黄色或黄绿色被覆物，常发生于口腔粘膜转折处或舌边缘，比疱疹性溃疡更痛。见表2-4-2。

表2-4-2 单纯疱疹性口炎与阿弗他口炎的鉴别

	单纯疱疹性口炎	阿弗他口炎
年龄	多为幼年	年龄无明显的区别
疱疹分布	多汇集成簇、或重叠	散在的疱疹或溃疡
疱疹数量	数量多	数量少
溃疡面	溃疡较浅	溃疡较深
疼痛	疼痛较轻于阿弗他	疼痛剧烈
病原体	有包涵体	罹患细胞内无包涵体
动物接种	阳性	家兔角膜接种阴性

3. 球菌性单纯性口炎　葡萄球菌性口炎以儿童为多见，视诊可发现牙龈有暗白色苔膜，易被拭去，但不致引起溃疡形成。口腔其他部位的粘膜有不同程度的充血。病儿可有轻度全身反应，并常有较明显的患部灼痛和流涎增多。局部淋巴结可有肿痛。涂拭物染色或培养证明葡萄球菌（通常为金黄色葡萄球菌），即可确定诊断。

链球菌性口炎往往与链球菌性咽炎并发。在口腔粘膜急性充血的基础上，出现大小不等的黄色白苔膜，并伴有发热、不适感、食欲不振等全身症状。苔膜涂片或培养检查发现链球菌，即可确定诊断。

肺炎双球菌性口炎多发生于冬春两季，或气候骤变之际，老年人与儿童较易罹患。口腔粘膜初呈充血、水肿，继而出现银灰色斑状苔膜，伴有不同程度的全身反应，患部常有痛感。涂拭物涂片或培养发现肺炎双球菌而确定诊断。此病可与大叶性肺炎并发。

4. 口腔白喉　原发性口腔白喉十分少见，且只见于幼儿。在冬、春二季发现幼儿有膜型性口腔溃疡，伴全身症状者应加以注意，尤其是病程较长者，应作涂片或培养，检查白喉杆菌。

5. 口腔白色念珠菌病（鹅口疮、雪口）　鹅口疮是口腔的白色念珠菌感染，呈急性或亚急性经过，罹患者常为衰弱的婴儿，也可发生于全身衰弱的成年慢性病患者。长期应用广谱抗生素较易诱发此病。鹅口疮初起时为隆起的针头大白点，出现于唇内侧、舌背面、颊、软硬腭等处的粘膜上，颇似残留的牛乳凝块，各点之间有正常粘膜间隔。发病不久，这些白点即互相融合成片，与基底粘连紧密，拭去之易引起出血。病儿多伴有微热、不适感、消化不良、腹泻等症状。此病如不迅速处理，任其继续发展，可蔓延至呼吸道、肠道，或甚至引起真菌性败血症，其后果可甚严重。根据上述的临床表现，一般不难确定此病的临床诊断，可作口腔涂拭物涂片及培养检查以鉴定之。

6. 口腔原虫感染　齿龈阿米巴及口腔毛滴虫感染近年受到注意。原虫可从病灶或牙龈沟垢物涂片镜检发现。对顽固性口腔炎症，如抗生素治疗疗效不著，而加用灭滴灵治疗有显著的疗效，亦符合本病的诊断。口腔护理不周、营养不良可成为口腔原虫感染的条件。

（二）非感染性口腔粘膜疹与炎症

1. 非感染性单纯性口炎　非感染性单纯性口炎比较常见，不论任何原因的局部物理性、化学性、药物性、食物性或烟酒刺激，以及某些全身性疾病、妊娠期、月经期、便秘等，都可为发病因素。患者常主诉口内发热感、进食乏味、口苦、有轻度口臭。望诊可见口腔粘膜潮红、水肿，失去正常光泽；有些病例可见到微白色苔膜，易被拭去，这是粘膜上层表层坏死剥脱。病程中无溃疡形成。

2. 血疱性口炎　机械性或热性刺激可能是此病的主要发病条件。血疱性口炎特别是在软腭部位突然发生圆形或椭圆形紫红色大血疱，继之自行破裂；破裂后形成类似假膜覆盖的创面，一、二天后假膜坏死脱落，形成圆形或椭圆形界限分明的大创面。创面略高于正常粘膜，底部有多数红点及毛细血管扩张，周围的粘膜有充血带。创面常因感染而有黄白色分泌物。患者常有局部疼痛与吞咽痛。如继发感染则有发热、头痛、全身不适感、颌下淋巴结肿痛等表现，约经10～21天而痊愈。

3. 药物过敏性口炎　口炎可为全身性药物过敏性反应的局部表现（如Stevens-Johnson综合征），但有时也可仅表现为口炎（固定性药物过敏性口炎），而无全身性皮肤损害。临床上最常引起过敏

性反应的药物是磺胺类、青霉素、巴比妥酸盐类与解热镇痛剂。氨甲蝶呤、6-MP、更生霉素、争光霉素、硫酸长春新碱等抗癌药物，也可引起药物过敏性口炎。口腔粘膜损害可表现为充血、丘疹、水疱、结痂、溃疡与出血。常伴有不同程度的发热及局部疼痛、全身不适感、头痛、食欲减退、消化不良等症状。发病可急可缓，即发型在接受药物后几分钟至几小时发病，迟发型于接受药物后1天至2周左右发病。立即停药，口腔损害一般很快痊愈，再次用药时口炎又再发。鉴别困难者为无全身皮肤损害的药物过敏性口炎与局限于口腔的带状疱疹；后者沿口腔感觉神经分支而分布，很少越过中线，疱疹成小集落，有剧烈的疼痛，发病前无给药史。

4. 血液病的口腔损害　血液病患者除因全身性与血液系统症状而就诊内科之外，尚有不少病例以口腔出血、牙龈肿胀、口腔溃疡与疾病而就诊于口腔科。牙龈肿胀，甚至表现为全口性牙龈肿胀，是急性白血病的重要口腔病征。龈缘渗血与粘膜出血性大疱多见于急性型血小板减少性紫癜。各类型贫血均有不同程度的唇与口腔粘膜苍白。血友病患者常有拔牙后或乳牙脱落后不易止血的历史。坏死性口炎常见于急性白血病与粒细胞缺乏症，须与奋森龈口炎相鉴别。

5. 维生素缺乏性口炎

(1) 维生素A缺乏性口炎：维生素A是脂溶性维生素，对皮肤、粘膜和某些腺体组织具有保护性和维持其功能的作用。维生素A缺乏时主要引起上皮组织的损害，特别是眼、口腔及皮肤。维生素A缺乏的口腔损害有牙龈过度增生、龈炎、牙周炎等，并可影响牙体组织发育，出现恒牙萌出迟缓、牙釉质发育不良、牙列不齐，而以下颌牙更为明显。

(2) 核黄素缺乏性口炎：核黄素（维生素B_2）缺乏的临床表现主要局限于口腔与外生殖器，其中以口腔损害较早出现而明显，常有以下的病征：

1) 对称性口角炎：在两侧口角的皮肤和粘膜上出现乳白色糜烂，其后见有横纹裂缝，在过度张口或继发感染时出现疼痛。

2) 唇炎：一般表现为微肿、脱屑与色素沉着。偶有潮红、糜烂、裂隙、破皮、化脓或结痂。裂隙均为纵裂，有痛感。各种损害主要发生于下唇红部分。

3) 舌炎：早期舌尖的蕈状乳头及舌后的轮廓乳头肥厚，蕈状乳头表现为散在的针头大红点，舌肿大呈紫红色、干燥、有烧灼感或刺痛。后期丝状与蕈状乳头萎缩，舌面变为光滑，并出现散在性裂纹，舌色紫红（绛舌），舌痛常为突出的主诉。

核黄素缺乏可引起阴囊红斑、丘疹、结痂、脱屑等损害，较重病例发生湿疹样阴囊炎，形态上与一般慢性阴囊湿疹相似，皮肤呈弥漫性浸润和变厚，间有渗液、裂隙与结痂，是较常见而有诊断价值的病征。

(3) 维生素C缺乏性口炎：维生素C缺乏时引起坏血病，牙龈损害表现为出血性龈炎，是最突出而早期出现的症状。病初起时全部牙龈潮红、浮肿，按之有如海绵，轻度接触即出血，或有自发性出血。继之常有溃疡出现，往往伴有疼痛与血腥样口臭。舌、腭弓、颊粘膜、舌边缘等处也可出现紫癜与血肿。女性患坏血病时，常有月经过多。长期缺乏维生素C，是致病的原因。在此病的基础上，易继发奋森龈口炎。此病在鉴别诊断上须注意与急性白血病及各类型紫癜相区别。

6. 重金属毒性口炎　慢性重金属中毒是某些工矿企业的职业病。汞、铅、铋等重金属进入人体之后，视摄入量的多少与摄入的快慢，可引起不同程度的中毒。临床上较多见的是长期小剂量摄入所致的慢性中毒，最重要的诊断根据是患者的职业史与接触史。

(1) 慢性汞中毒性口炎：口炎是慢性汞中毒的早期症状，常先于其他症状而出现，主要表现为牙龈肿痛、流涎增多、口有金属味、牙龈易出血、齿槽脓溢。牙龈常有棕黑色的汞线，这是由于唾液中所含的汞，变为硫化汞沉着于此处所致。患者常有乏力、头昏、头痛、睡眠障碍、入睡困难、多梦、易醒、记忆力减退等神经衰弱症状。少数患者有嗜睡；部分患者则有性情急躁、易怒。上述临床表现可被误诊为神经衰弱。患者有汞摄入史与上述病征，多次测定尿汞含量≥0.25μmol/L（双硫腙法），可诊断为慢性汞中毒。

(2) 慢性铅中毒性口炎：慢性铅中毒时，牙龈可出现铅线。铅线出现于牙龈唇颊舌侧的边缘上，距游离龈约1mm，呈宽约1mm的灰蓝色线条。牙龈常发炎，可有溃疡形成。患者自觉口有金属甜味，流涎增多。易并发奋森龈口炎。早期常有乏力、头晕、头痛、记忆力减退、睡眠不佳等神经衰弱症状。重症病例可出现铅绞痛与铅瘫痪。患者有铅摄入史与上述病征，尿铅含量≥0.39μmol/L，可诊断为慢性铅中毒。每百万个红细胞中点彩红细胞超过300个，也有诊断价值。

(3) 慢性铋中毒性口炎：慢性铋中毒的口腔早期病征，也为龈缘黑色金属沉着线——牙龈铋线。自觉症状不如慢性汞、铅中毒的显著，因铋盐对口腔粘膜的刺激性，远不及汞、铅的强烈。

7. 渗出性多形红斑　本病病因尚未完全明了，

多见于春、秋、两季，与病灶感染、药物过敏等有关。临床特点是以不同程度的全身前驱症状而起病，于四肢皮肤（特别是手背、关节曲面）、外生殖器、肛门周围、眼、口腔粘膜等处，出现红斑、丘疹、水疱、结痂与溃疡形成。红斑的周围可有红色圈，如环状。红斑中心常有小疱疹，不久结成浅褐色痂。若多数的大小环相套，各色相间，形如彩虹时，则称为虹样红斑。发疹多累及口腔粘膜，且口腔损害往往较其他部分的损害严重，或口腔单独发病。颊两侧、唇、舌面、舌底、口底、腭等处均为好发部位。唇部由于皲裂与经常活动，有时出血较重，出现黑色血痂，是本病特征之一。

本病临床上可分为轻型（Hebra 型）与重型［施-张（Stevens-Johnson 综合征］二型。前者发疹少，病程短，症状较轻。后者发病急，常有寒战、高热，病情重，病变也较广泛，可遍及全身，甚至危及生命。国内曾有个别病例报告，因鲁米那或长效磺胺过敏引起而死亡者。

8. 口腔扁平苔藓　扁平苔藓是一种非感染性慢性炎症性皮肤与粘膜病，病因尚未明了。国内报告发病女多于男，罹患最多为 20～50 岁。一组报告以脑力劳动者较多罹患。此病很少发生癌变。约 50% 皮肤与粘膜同时受累，但不少单独发生于口腔粘膜，好发于颊面、舌面、唇内、牙龈等处。也有报告工农罹患较多，且多为对称性累及颊部粘膜。

颊扁平苔藓可为双侧性或单侧性，位于殆线或颊沟。病区有珠光色或灰白色点状小丘疹，连续成线纹状；线纹互相交织成网状、环状、花边状等不同形态。在灰白色小丘疹周围的粘膜无明显的炎症。可无明显自觉症状。有时病区的粘膜出现糜烂，可觉疼痛。

舌扁平苔藓主要位于舌前 2/3 的舌背和边缘，呈圆形或椭圆形、边缘整齐的斑状或花边状病区。斑状病区的中部为浅灰白色薄膜，但仍显示正常的乳头，故与白斑有所区别。患者除有痒感之外，无其他自觉症状。

如口腔扁平苔藓与皮肤病变同时出现，诊断比较容易，但如单独出现的不典型的口腔病变，则诊断比较困难。口腔扁平苔藓主要须与口腔白斑相区别。诊断根据是本病特有的小丘疹，以及由此形成的灰白色网状或花边状线纹，触诊病变粘膜表现仍柔软有弹性，无粗涩感，但有时须经病理活检方能鉴别。

9. 口腔白斑　口腔白斑是因粘膜表层增生与过度角化，上皮的透明度减低，在罹患部位形成的白色斑片。触诊表现有粗涩感，失去正常的柔软和弹性。据广州几个医院口腔科 100 例白斑的分析，多发生于 40～50 岁。罹患部位最多为颊粘膜，次为唇粘膜。吸烟过多、饮烈酒、辛辣刺激品、维生素 A 缺乏、锐利的牙尖与牙缘的刺激、口腔慢性炎症、口腔卫生不良等，均为白斑的发病诱因。白斑常被认为癌前病变，故发现患者有口腔白斑，应警惕发展为癌的可能性。如白斑基底变硬，出现皲裂、溃疡、出血，都可能是癌变的征象，须作病理组织检查以鉴别之。

10. 天疱疮　天疱疮是少见而严重的皮肤病，病因未明，多发生于壮年以上。其特征是在皮肤、口腔粘膜、咽粘膜等处发生多数性大小不等的水疱。口腔粘膜为好发与早发的部位。水疱的直径自数毫米至十数毫米或更大，疱壁甚薄，数分钟至十数分钟即可自行破裂。破裂后出现圆形或椭圆形糜烂面或浅在性溃疡，并有显著疼痛。进食、咀嚼与吞咽等动作均受妨碍，严重影响患者的营养状况。在病情发展阶段，患者常有畏寒、发热、食欲减退等全身症状。皮肤与口腔粘膜水疱此伏彼起，直至全身衰竭。

二、口腔粘膜糜烂与溃疡

口腔溃疡如病程非自限性，且有增大倾向，亦无有关的全身性疾病，应作病理学活组织检查。

（一）感染性口腔粘膜糜烂与溃疡

1. 口蹄病　口蹄病（foot-and-mouth disease）是有蹄类家畜——牛、羊、猪的一种急性流行性病毒感染。人类也可受感染，偶尔牧区居民因进食受污染的食物、牛奶，或密切接触病畜而感染，国内曾有大批人被感染的病例报告。潜伏期 2～18 天，继而出现发热，多涎，于口腔、咽喉、唇、舌等处粘膜及手掌、足底、趾及趾间等处皮肤出现小水疱。数天后小水疱破裂，形成边缘不整的溃疡，被覆以灰黄色膜状物。溃疡痊愈后不留任何疤痕。病程为自限性，一般为 10 天左右。诊断可根据流行病学史与临床表现。病毒分离及血清补体结合试验有特异性诊断意义。

2. 奋森（Vincent）龈口炎　奋森龈口炎是常见的口腔疾病，口腔护理不周的儿童或战地发病率较高，致病菌为梭形杆菌与奋森螺旋体。发病以夏季最多。溃疡好发于牙龈与颊部粘膜，也可位于舌背、上腭等处，形态无定，大小多在 1cm 左右，大多浅表，被以污秽的、灰白色的苔膜。除去此苔膜时，出现溢血的溃疡面，但不久又再被覆以同样的苔膜。少数的溃疡较深，呈凿缘样，被以较厚不易剥脱的黄白色苔膜，周围明显充血。病区有明显

的触痛。有特别强烈的坏死组织臭味，这种口臭是此病的特征。较重的病例并发颌下颏下淋巴结不同程度的肿大与触痛、并有轻度或中等度发热、全身不适感、食欲不振等全身症状。

奋森龈口炎的经过可为急性或慢性，前者多见于小儿，后者多见于成年人。成年患者的全身症状一般较轻。

此病的确诊可根据特征性口臭，苔膜与小溃疡，以及涂片中找到大量梭状杆菌与奋森螺旋体。此病鉴别诊断上须注意与急性白血病，粒细胞缺乏症等相区别。

3. 坏疽性口炎（走马疳） 坏疽性口炎是一种进行迅速的坏疽病，患者多为极度全身衰弱的小儿，特别是重症急性热性传染病后。成年人罹患者极少，如有，也仅见于重症全身性疾病的末期。病初在颊粘膜、齿龈或唇内侧发生紫红色斑，迅速转为紫黑色，触之稍硬，此即所谓原始焦痂。焦痂自行脱落后形成溃疡。坏死迅速向周围及深部发展，不久颊部皮肤也变为黑褐色，溃破。坏死组织有特别强烈的恶臭。疼痛与发热不很显著。患者病情沉重，如不及早救治，常于短期内因全身衰竭而死亡。

4. 口腔粘膜结核 本病少见，可分溃疡型与增殖型（肉芽肿型），几乎都继发于开放性肺结核。肉芽肿型易被误诊为鳞癌，有时须反复活检方能确诊。抗结核治疗疗效甚佳。患者多为青壮年人。溃疡型多表现为单个较深的溃疡，疼痛剧烈，最常发生于软腭、颊部及舌背等处。结核性溃疡的特点是边缘不整齐、凿缘样，基底不平滑、呈肉芽颗粒状、凸出部分呈红色、而凹陷部分呈微黄或浅紫色，溃疡周围组织缺少明显的炎性浸润，呈浅紫色。溃疡被覆物涂片或培养检查可发现结核菌。颈与颌下淋巴结常肿大。诊断性抗结核治疗的良好疗效可证实口腔结核的诊断。病理组织活检可明确诊断。

5. 梅毒性口炎 梅毒性口炎是二期梅毒病病征之一，一般在硬性下疳消失约两个月之后出现。口炎的发生可先于皮疹，也可晚于皮疹，或二者同时出现。整个口腔后部粘膜发生均匀的潮红充血，有时也可波及口腔前部粘膜。自觉症状不明显。三期梅毒形成梅毒性树胶肿，多位于舌、腭等处，可破坏腭骨而致口腔与鼻腔相贯通。诊断主要根据梅毒接触史。上述的临床表现及血清康、华氏反应阳性。驱梅药物治疗的良好疗效，也可进一步证实此病的诊断。

6. 口腔荚膜组织胞浆菌病 本病临床表现为口腔粘膜与舌的溃疡，边缘不规则，有局部疼痛，并有进行性消瘦、贫血与白细胞减少。晚期多有不规则的发热。临床表现与口腔癌及结核性溃疡相似。国内有个别病例报告，此例经病理活检而确诊。国内有报告本病以肺炎为主要表现者。

（二）非感染性口腔粘膜糜烂与溃疡

1. 口疮病 口疮病出现于口腔粘膜上，是常见口腔病之一。一般初发年龄在10岁左右，21～30岁是复发最频繁的阶段。此病在临床上有下列表现：

（1）复发性口疮：复发性口疮或称阿弗他（Aphtha），其最初表现是在口腔粘膜，特别是唇、舌与颊粘膜上出现小水疱，直径一般在2mm左右，单个或二、三个，约经6～12小时后而自行破裂，形成小溃疡。溃疡呈圆形或椭圆形，直径数毫米，表现凹陷，有灰白色膜状物，边缘稍隆起，具有强烈的疼痛，每因食物的刺激而加重，但患者全身症状一般不明显。病程为自限性，溃疡通常经数天而逐渐愈合，一般为7～10天，但甚易复发，往往延续多年。

（2）阿弗他口炎：阿弗他口炎也多发生于10岁左右的儿童，但成年人也可罹患。此病有复发的倾向，全身症状随年龄增长而减轻。疱疹出现之前，患者常有全身不适感、乏力、头痛、食欲不振、恶寒与不同程度的发热（可达40℃）等全身症状，继而在唇颊内侧、舌面、上腭等下出现散在性多数性小水疱，一般自八、九个至十余个不等。水疱不久穿破而形成小溃疡，全身症状逐渐缓解，但局部疼痛反而加剧，并伴流涎增多。局部淋巴结可发生肿痛。溃疡约经10～14天而愈合，不留疤痕。阿弗他口炎须与单纯疱疹性口炎以及烟酸缺乏性口炎相区别。

2. 复发性坏死性粘液腺周围炎 此病临床上少见，多发生于青年，国内仅有少数病例报告。其临床特点是起初在粘膜下层出现单个的小结节，逐渐扩大与坏死而形成小溃疡。溃疡可增大至1～2cm，偶尔达4cm，一般位于口角后端、舌尖、舌缘和颊粘膜等处，多次复发后溃疡逐渐向后移，达软腭、咽壁及悬雍垂等处。溃疡的特点是大而深、边缘不整齐而较硬，中部凹陷，被以黄色假膜，溃疡周围无红晕，疼痛剧烈，愈合较慢，病期达2～3个月甚至更长，愈合后往往遗留白色线状疤痕，但常无明显的淋巴结反应。此病须注意与口腔癌性溃疡相区别（表2-4-3），如未能除外后者，应尽早作病理组织活检。

3. 白塞病（白塞综合征） 白塞病并非少见，2/3以上有口腔损害。本病以慢性经过，反复发作为临床特征，临床表现多样化，但主要表现为阿弗他口炎伴有外生殖器疱疹与溃疡、眼部病变（虹膜

表 2-4-3 复发性坏死性粘液腺周围炎与口腔癌性溃疡的鉴别

	复发性坏死性粘液腺周围炎	口腔癌性溃疡
病史	有复发史	无复发史
溃疡形态	边缘可能较硬韧，但溃疡面不突出，愈合后遗留白色线状疤痕	溃疡边缘和中心部不规则的突出且有迅速发展的倾向
疼痛	早期即有烧灼样痛	早期疼痛不明显
局部淋巴结反应	无明显的反应	常有淋巴结转移
全身情况	无明显改变	逐渐出现恶病质
病程	有自限性	继续进行

睫状体炎、角膜炎、前房积脓等)、皮肤病变等。不少病例先由眼科、口腔科或皮肤科医生发现。发热、全身不适和关节病是常见的症状。口腔损害主要是散发性多数性小溃疡(口疮),多呈圆形,伴有明显的自发痛,常发生于口唇、舌尖、舌侧缘、齿龈等处,咽部较少。口腔溃疡的特点是发生早,发病率高,常反复发作,无长期缓解。外生殖器损害与口腔损害基本相同,呈大小不一的小溃疡,伴有明显的炎症反应与疼痛,发病部位男性多在阴囊,其次为阴茎、龟头、冠状沟等处,女性多发生于大、小阴唇,多为数处并发。眼部病变半数有之,主要表现为复发性虹膜睫状体炎、前房积脓、虹膜炎、视网膜炎、葡萄膜炎、角膜炎或溃疡、结膜炎等病变。

2/3 以上病例有皮肤损害，以结节性红斑样皮疹为多见，此外为毛囊炎样损害、痤疮样损害等。患者虽在严格灭菌操作下接受皮肤针刺（如皮下、肌肉或静脉注射），屡次在针刺部位发生小脓疱，此症状对提示诊断有重要意义。中山医科大学曾有多例，经此症状的启发，作细致的检查与观察而作出临床诊断。在内科表现方面，本病可出现血栓性静脉炎与血栓性动脉内膜炎，并由此引起中枢神经系统损害（脑膜脑炎征、瘫痪、精神失常等），以及肢体的静脉血栓形成与大咯血等。

本病的表现复杂，不典型病例的诊断标准尚待商榷。有人认为各局部病征发生的间隔与迟早均无一定的规律性，但复发性病程是其特点，其中急性女阴口疮样小溃疡是很常见的病征，对提示诊断有重要的帮助。

4. 烟酸缺乏性口炎　烟酸缺乏性口炎是糙皮病的部分表现，主要病变是不同程度的舌炎。病初时舌尖肿胀、潮红，继而蔓延及整个舌部，呈特别的朱红色，并出现舌痛。舌乳头消失。舌面可有小糜烂形成。病变进行时出现多数性小溃疡，其上覆以灰白色假膜，进食时感到剧痛——称为阿弗他口炎样烟酸缺乏性口炎。其与阿弗他口炎的鉴别要点为：小溃疡通常发生于舌背，无发疱期，病程长，无自限性，烟酸治疗有特效（表 2-4-4）。其他系统症状为水样腹泻、胃酸减少或缺乏、全身裸露部分的对称性皮炎以及神经精神症状等。不少烟酸缺乏性口炎常继发奋森螺旋体与梭状杆菌感染，这是由于牙周组织抵抗力减弱所致。

表 2-4-4 阿弗他口炎样烟酸缺乏性口炎与阿弗他口炎的鉴别

	阿弗他口炎样烟酸缺乏性口炎	阿弗他口炎
病变分布	多发生于舌背	散发于口腔粘膜各处
溃疡前阶段	无发疱期	有发疱期
舌乳头	舌乳头肥大或萎缩	舌乳头无改变
口角损害	可伴有对称性口角炎	无对称性口角炎
粘膜损害	溃疡此起彼伏，不治不愈	疱疹与溃疡可同时出现
病程	无自限性	有自限性
烟酸治疗	有特效	无效

5. 创伤性溃疡（口腔褥疮）　创伤性溃疡是由于长期的机械性刺激或压迫所致的口腔软组织损害，通常由于托牙、卡环、破冠、残根、尖锐牙尖或牙缘的损伤所引起。由于外界的暴力作用、尖锐器械损伤所致的口腔溃疡也属于此范畴。溃疡发生于直接受损的部位，多见于舌的侧缘，也可发生于唇、颊及他处的粘膜，有自发性局部疼痛。溃疡表面覆盖以灰白色或浅黄色分泌物。如继发感染，则引起局部淋巴结肿痛。去除刺激因素后，病变通常在 1～2 周内痊愈。中年以上患者如不及时去除病因，慢性创伤性溃疡可为癌前病变。如在慢性口腔溃疡基础之上出现硬结，或慢性溃疡去除病因一个月之后仍未愈合，须考虑癌变的可能，应即作病理活检以明确诊断。

6. 化学毒性口炎　(1) 慢性砷毒性口炎：慢性砷中毒的口腔损害主要累及牙周部分。牙龈肿胀、充血、易出血，有时出现类似铅线的色素沉着。其他部分的口腔粘膜也充血、肿胀、糜烂或溃疡形成。患者感觉口干，有葱样臭味。其他病征为各种各样的皮疹、多发性神经炎、慢性消化道炎与中毒性肝炎等。(2) 慢性磷毒性口炎：慢性磷毒性口炎主要表现为牙龈充血、肿胀、易出血。牙齿有针刺样、蚁走样或难以形容的疼痛。有蒜样口臭。可引起颌骨发炎、坏死、化脓、瘘管形成，出现所

谓“磷毒性颌坏疽”。

7. 急性腐蚀性口炎　误服强酸或强碱等腐蚀剂可引起口腔粘膜灼伤，坏死与剧烈疼痛。酸类更可腐蚀牙齿。剂量较大的腐蚀剂可引起消化道粘膜灼伤与坏死，严重者发生休克与穿孔。如能治愈，也遗留消化道（主要是上消化道）瘢痕性狭窄。

8. 恶性中线性肉芽肿　中线肉芽肿综合征（MGS）是一组发生于鼻、咽、副鼻窦及上、下呼吸道的中线部位的感染性、肿瘤性、血管炎性和特发性、破坏性疾病，其中以 Wegener 氏肉芽肿、恶性中线性肉芽肿最为凶险。恶性（或坏死性）中线性肉芽肿（lethal midline granuloma）综合国内报告有 100 例以上。好发于青壮年男性。病因未明，目前多倾向于变态反应学说，因此病与结节性多动脉炎等结缔组织病有类似的表现。病变一般先侵犯鼻腔，以后侵及鼻咽及口咽部。

恶性中线性肉芽肿的主要临床与病理特点是面部近中线的慢性进行性非特异性肉芽组织增生与坏死，累及鼻、咽、上腭、喉头等处，以致最后形成整个面部的损坏、大出血、内脏损害与全身衰竭。血常规检查多无明显的改变，进行性病例常有不同程度的发热，多呈弛张型或不规则型。当患者尚无显著的内脏损害时，虽有鼻咽与口咽部严重病变及高热，但食欲、精神及全身情况仍较良好，与一般感染性疾病及晚期恶性肿瘤有所不同。

此病的主要诊断根据是：①侵犯面部近中线的慢性进行性溃疡；②局部症状（以及全身情况）与局部病变不成正比例，局部可能广泛的破坏，而自觉症状较轻微，全身情况也较好；③局部（颌下与颈部）淋巴结一般无明显肿大；④病理活检所见为炎症性肉芽组织；⑤各种细菌血清学检查包括梅毒血清反应、结核杆菌检查等均为阴性。恶性中线性肉芽肿的诊断主要依靠排除诊断法。片面根据病理活检以诊断此病有困难，且亦不可能。如患者经反复活检均证明为炎症性肉芽肿组织与坏死组织，而临床表现与上述情况相符，细菌血清学检查也无特异性炎症的证据，可诊断为此病。本病与恶性肿瘤鉴别不易，曾有被误诊为鳞状上皮癌、网状细胞肉瘤等者，主要鉴别须根据病理组织学检查。

恶性中线性肉芽肿可侵犯内脏，但此病与 Wegener 恶性肉芽肿不同。Wegener 恶性肉芽肿的病理特点为坏死性肉芽肿中的小血管炎和小血管周围炎，且构成血管炎的浸润细胞，主要为淋巴细胞，肉芽组织中还可见有郎罕巨细胞，偶见上皮样细胞，且病变常累及肺、肾、皮肤、眼、关节等器官。这些情况在恶性中线性肉芽肿罕见，故有助于二者的鉴别。Wegener 恶性肉芽肿死亡原因常为肾功能衰竭，而恶性中线性肉芽肿死亡主要由于营养不良、出血与败血症。

三、口腔粘膜增殖性病变

对口腔粘膜增殖性变，有指征作活组织病理学检查，以明确其为良性或恶性。

（一）牙龈瘤

过去曾将一切发生于龈的肿瘤都称为牙龈瘤，但近来牙龈瘤的涵义，是指发生于牙槽突上的炎症性增生物。

牙龈瘤易发生于青壮年，但 40 岁以后的发病率也不低，男女比率约为 1∶2，多发生牙龈的唇颊侧，均属良性肿瘤。病理组织学上以肉芽肿型及纤维型牙龈瘤占多数；血管瘤型牙龈瘤较少见，病理改变为毛细血管增生与扩张，患者有些是孕妇。巨细胞型牙龈瘤更少见。

（二）口腔癌

口腔癌发病率颇高，大多数为鳞状上皮癌，41～70 岁发病率最高，男女发病比率约为 2∶1，罹患部位以龈癌占首位，舌癌次之，唇癌较少见。癌组织富于毛细血管，因此易引起出血，有易于形成溃疡的倾向。典型的癌性溃疡质硬，边缘隆起、呈堤围状而不整齐，基底也凹凸不平。口腔癌的转移率平均为 40%，2/3 发生颈淋巴结转移。

1. 舌癌　占口腔癌的 28.8%，恶性度高，男性发病高于女性，最多发生于 50～60 岁之间。不适合的假牙等的长期刺激可为诱因。舌白斑长期存在可为癌变前期。

2. 唇癌　占口腔癌的 12.2%，在口腔中占第三位，多发病于 50 岁以上，男性罹患较多。户外工作者长期接受阳光照射、吸烟者多年啣烟斗，均可为发病诱因。50 岁以上男性，唇部角化或糜烂，经治疗久不痊愈，应考虑癌变。

（三）混合瘤

口腔混合瘤任何年龄可罹患，但以 31～50 岁最多。此瘤最多发生于腭部。肿瘤生长缓慢、局限性、大小不一（可为拇指头大或鸡卵大），表现光滑或有结节状突起，较硬，而发生粘液性变或囊性变时则较软。被覆的粘膜正常。如癌变则表面易发生溃疡，并侵犯邻近组织和器官，但淋巴与血行转移者很少。

（四）纤维瘤

纤维瘤是常见的口腔肿瘤之一，是一种良性

瘤，可发生于牙槽粘膜，腭粘膜、唇、颊、舌粘膜，以及上、下颌骨。此瘤发展缓慢，质软或硬，有蒂或无蒂，表面大多平滑，有时也呈结节状。任何年龄均可罹患，而以21～30岁较多见。女性罹患略多于男性。诊断须根据肿瘤活体组织检查。

（五）造釉细胞瘤

造釉细胞瘤是一种上皮肿瘤，通常为良性，多发生于青壮年人的下颌骨。此瘤发展缓慢，初期几无症状，经过多年，但肿瘤长大时，可压迫下齿槽神经而出现疼痛或麻木感。位于上颌者可侵入上颌窦内。发展较快者多为分化度低而具有恶性的类型，可转移至颌下淋巴结与颈淋巴结。

（邝贺龄）

参考文献

1. 陈新明等. 口腔粘膜色素痣. 中华口腔医学杂志，1993，28:106
2. 王瑛等. 口腔粘膜黑斑. 中华口腔医学杂志，1990，25:2～4
3. 于世凤等. 直接免疫荧光对口腔粘膜病的诊断价值. 中华口腔医学杂志，1991，26:112
4. 陆先福等. 口腔粘膜白斑、扁平苔藓和慢性盘状红斑狼疮病理诊断浅析. 口腔医学，1990，10:76～78
5. 陆和良等. 口腔白斑和扁平苔藓的扫描电镜研究. 口腔医学，1991，11:135
6. 姜探奇等. 白塞综合征34例临床分析. 新医学，1993，34:628
7. 刘红刚. 口面部肉芽肿研究现状. 中华口腔医学杂志，1993，28:182～183
8. 黄泽明. 巨细胞性龈瘤. 口腔医学，1992，12:142

第二节 吞咽困难

正常吞咽功能发生障碍时称为吞咽困难(dysphagia)，患者在咽下食物时有梗阻的感觉，并常能指出梗阻的部位。其主要原因是：①口腔、咽、喉等处的疼痛性或梗阻性病变。②食管的机械性梗阻。③支配吞咽功能的神经肌肉发生病变或功能失常。

吞咽困难这一症状可有重要的临床意义。出生后或哺乳期即出现间歇性或经常性食后呕吐或吞咽困难，应考虑食管先天性疾病。患者进食时突然出现吞咽困难可能为异物阻塞。吞咽困难伴有食物经鼻腔流出，提示主宰吞咽活动的神经肌肉发生病变。反流的食物呈中性或碱性反应，提示有局限性食管扩张。贲门失弛缓症时，食物反流量往往较食管癌时多，而食管癌时可能混有血液。消化性食管炎（或溃疡）时，吞咽困难常伴有胸骨后或心窝部烧灼痛，进食后仰卧位疼痛发作或加剧，故患者不喜睡前进食。吞咽困难发生于中年以上，病程短，全身情况差，多考虑癌性梗阻。发病于青壮年，病程长，全身情况良好，常为良性梗阻。

食管钡餐X线检查与纤维食管镜检查是诊断食管疾病不可缺少的手段，尤其是对于良性与癌性食管梗阻的鉴别诊断有重要意义。目前各项食管功能检查，如食管压力测定、24小时食管pH监测、食管闪烁照相术，均用于诊断食管运动功能障碍。食管癌的早期诊断可获得手术根治的机会，有组织的普查与随诊以及改进普查方法是最重要的措施。引起吞咽困难的疾病颇多，现按表2-4-5顺序讨论于下。

表2-4-5 吞咽困难疾病的分类

一、口腔、咽、喉疾病的吞咽困难	12. 食管受压
（一）口炎	（1）纵隔疾病
（二）咽、喉疾病	（2）心血管疾病
1. 扁桃体周围脓肿	（3）甲状腺肿大
2. 咽后壁脓肿	13. 神经、肌肉疾病
3. 咽、喉白喉	（1）中枢神经、颅神经疾病
4. 咽、喉结核	（2）肌肉疾病
二、食管性吞咽困难	（3）结缔组织病
（一）器质性食管吞咽困难	1）皮肌炎与多发性肌炎
1. 食管炎	2）硬皮病
（1）非特异性食管炎	14. 全身性感染
（2）消化性食管炎、消化性食管溃疡	（1）破伤风
2. 食管癌	（2）狂犬病
3. 食管良性肿瘤	15. 中毒
4. 食管憩室与憩室炎	（1）肉毒中毒
5. 食管内异物	（2）士的年(番木鳖碱或马钱子碱)中毒
6. 食管粘膜下脓肿	16. 营养障碍
7. 食管结核	缺铁性吞咽困难
8. 食管"良性"狭窄	（二）功能性食管吞咽困难
9. 食管裂孔疝	1. 贲门痉挛（贲门失弛缓症）
10. Barrett食管	2. 弥漫性食管痉挛
11. 食管先天性疾病	3. 胃食管括约肌过敏

一、口腔、咽、喉疾病所致吞咽困难

（一）口炎

各种原因的口炎，如伴有剧烈的疼痛都可引起吞咽困难。

（二）咽、喉疾病

咽部的疼痛性与梗阻性病变，可引起吞咽困难。最明显的是扁桃体周围脓肿与咽后壁脓肿。

1. 扁桃体周围脓肿　扁桃体周围脓肿是腭扁桃体周围组织的化脓性炎症，常于急性扁桃体炎病程第三、四天左右发生。发病多在15～35岁之间。病变大多为单侧性。致病菌通常为溶血性链球菌与葡萄球菌。患者以恶寒、发热、不适感、头痛、咽痛、食欲不振等症状起病。咽痛逐渐加重，常向患侧耳部放射。患者张口与吞咽均感疼痛与困难。饮水时水常向鼻腔反流。病侧颈淋巴结肿痛。咽部检查可见罹患扁桃体充血肿胀，其表面往往有渗出物。悬雍垂向对侧推移，发音时软腭运动不灵，常带有鼻音。扁桃体周围脓肿应及时应用抗菌药物治疗与切开排脓。

2. 咽后壁脓肿　咽后壁脓肿的原发感染常为上呼吸道病灶，经淋巴道传播而引起此病。在化脓性中耳炎时，细菌可经淋巴道感染而引起咽后壁脓肿。咽后壁异物损伤也可为脓肿形成的诱因。患者常以恶寒、发热、不适、食欲不振、烦躁不安等全身症状起病。咽后壁高度充血与不同程度的肿胀。脓肿形成后即可发生不同程度的吞咽与呼吸困难。颌下与颈淋巴结常肿痛。咽后壁脓肿是一严重的疾病，脓肿突然穿溃可引起窒息（故作咽后壁检查要作好急救准备）；如向附近组织蔓延可引起广泛性蜂窝织炎；如脓液吸入气管可引起肺部化脓性疾病；细菌进入血内可引起败血症。

3. 咽、喉白喉　咽、喉白喉可引起疼痛与吞咽困难，但一般不甚剧烈。

4. 咽、喉结核　咽、喉结核常继发于开放性肺结核。口咽部结核性溃疡可引起剧烈的疼痛与吞咽困难。溃疡甚浅，基底为灰白色的肉芽或坏死组织，边缘不整，呈凿缘样，周围粘膜无明显的炎症反应，患者并有咳嗽、潮热、盗汗、消瘦等症状以及肺结核的胸部体征。喉结核则以声音嘶哑为突出的症状，并可因喉痛而有吞咽疼痛、吞咽困难等症状。

二、食管性吞咽困难

（一）器质性食管吞咽困难

1. 食管炎　典型的食管炎有三大症状：疼痛、吞咽困难与呕血；但可能仅有一、二项症状。疼痛可为胸骨后痛或心窝部灼热痛，有时向背部、肩胛间区或手臂放射。

（1）非特异性食管炎：此病是指与饮食、营养、口腔卫生等因素有关的食管粘膜充血、粗糙、增厚等炎症改变，主要局限于上段食管。营养缺乏，例如维生素A与核黄素缺乏，可使食管粘膜上皮增生与角化，失去柔润性，表层粘膜易被擦破，招致感染。糖尿病、脑部疾病、动脉硬化症也被认为是病因之一。患者一般主诉吞咽食物时感觉自咽部沿胸骨后方达到剑突下有刺痛或灼痛，疼痛部位不固定。经过一段时间后，疼痛大都局限于胸骨后。疼痛往往与吞咽动作有关。患者能咽下一般食物，无反流或呕吐现象，但有吞咽不适与梗阻感。有些患者有呕血，但多为少量的血丝。对年纪较大的患者须注意排除食管癌。

嗜酸细胞性食管炎：可表现为弥漫性嗜酸性细胞浸润或嗜酸细胞性（局限性）肉芽肿，主要症状为吞咽困难伴胸骨后痛。诊断主要根据食管镜直视下作活组织检查。

（2）消化性食管炎、消化性食管溃疡：在食管良性疾病中，消化性食管炎比较多见。经常有酸性胃内容物从胃反流时，则由于胃酸的作用，可引起消化性（也称反流性）食管炎或食管溃疡。这种情况可见于：①先天性食管过短；②食管裂孔疝；③食管粘膜存有异位胃液分泌腺；④贲门成形术后或食管胃吻合术后；⑤幽门梗阻。约1/4病例伴有十二指肠溃疡。病变大多位于食管下段，因此处易受胃酸的作用。早期食管粘膜充血、水肿与痉挛，进一步可形成溃疡，晚期可发生瘢痕性狭窄。主要症状是吞咽困难、胸骨后或心窝部灼热感或灼痛、嗳酸、呕吐等。有些病例可能有呕血。

消化性食管炎主要须与食管癌相区别，因二者可能混淆。消化性食管炎发生于食管下段，其临床特点是：吞咽困难的病史多数较长，而无明显进行性加重的特点，一般营养状态较好，或症状时轻时重，间断发作。在X线钡餐检查时，可发现食管下段狭窄，边缘光滑、规则或稍粗糙，两侧对称，仍有相当程度的张缩功能，上下端无明显的分界，可伴有龛影（食管消化性溃疡），上部食管扩张不显著；癌性狭窄多有充盈缺损，壁僵硬而不能扩张，狭窄段两侧不相称、粗细不均。对未能肯定的病例，应进行食管镜检查。

消化性食管炎又须与下列疾病相鉴别：①早期

贲门痉挛，在食管扩张尚未明显时，下段食管可发生狭窄，但此病表现为锥形狭窄、上部收缩及蠕动功能差，食管镜检查粘膜正常。②硬皮病，也可引起食管下段器质狭窄，全食管无收缩蠕动功能，但此病有典型的全身性表现。③胃肠神经官能症、十二指肠溃疡或幽门梗阻，均可引起贲门部痉挛性狭窄，但食管镜检查粘膜正常，给予解痉剂后痉挛迅速缓解。

食管消化性溃疡少见，罹患通常在中年以上，发病部位多在贲门或贲门上部的左右侧壁。疼痛多位于心窝部，常为灼痛性，进食后仰卧位时疼痛加重；半数以上患者当食物通过食管下端时即有痛感或疼痛加重。上述症状对提示诊断有相当意义。疾病早期可因局部炎症与痉挛而有间歇性吞咽困难，后期则可因瘢痕狭窄而使吞咽困难成为持续性。但国内报告严重的溃疡与狭窄并不多见。食管消化性溃疡可经X线检查而作出诊断，但往往须经食管镜检查而最后确定之。并发症主要是出血与急性穿孔。出血多为动脉性出血，常突然发生，且常相当严重。

慢性食管炎由于内窥镜的使用而发现有所增加，常以烧心、咽下不畅、吞咽困难为主诉。其中炎性假瘤型酷似贲门癌。

2. 食管癌　食管癌的发病率在我国北方较高，男性发病显著高于女性。罹患年龄大多在41～70岁，而51～60岁发病率最高。发病部位以中、下段食管居多，各占食管癌的40%以上。长期饮用烈酒，常食偏干、偏硬、偏热与强烈刺激性食物常为癌前期的发病因素。此外食管瘢痕狭窄、普-文(Plummer-Vinson)二氏综合征、慢性消化性（反流性）食管炎、贲门失弛缓症等，也可能与食管癌发病有关。早期无自觉症状，至癌逐渐增大，方出现症状。开始时仅为食物通过时有不适感，并不严重，渐而出现吞咽困难。食物通过食管某一部位时有阻塞感，由间歇性变为经常性。食物反流与呕“痰”可出现。初时不能进干食物，继而半流质甚至流质也不能进食。从症状开始出现至症状明显常历几周至几个月，甚至一年以上。其他常见症状是疼痛，一般出现于比较晚期，患者咽下食物时觉胸骨后或背部疼痛。下段食管癌或贲门癌患者的疼痛与不适感在心窝部，这种情况多见于溃疡型食管癌。贲门区癌所致的吞咽阻塞感与吞咽困难出现较晚，往往失去治疗时机。食物反流、出血与体重减轻等也是较晚期的症状。

凡患者有反复出现的或进行性吞咽困难、吞咽梗阻感或不适感、吞咽时胸骨后或心窝部疼痛，尤其40岁以上的男性，应考虑食管癌的可能性，有干食、硬食、热食的习惯者尤须注意。下段食管癌的临床症状常与溃疡病相似，如有心窝部灼痛、不适感、反酸、嗳气、呃逆等，临床医生应有所警惕。X线钡剂食管造影可见局部粘膜中断、破坏，腔内充盈缺损或狭窄，管壁僵硬、蠕动消失，钡剂流通障碍。在癌阻塞的上方少见有食管扩张，但如为良性瘢痕性狭窄或贲门痉挛所致的狭窄，则狭窄部上方的食管常有高度扩张。如X线检查发现食管下端狭窄而未发现食管癌的证据时，应详细检查胃底，排除胃底部癌的可能性。

有些食管癌病例特别是早期病例，须经纤维食管镜检查及活检方能确定诊断。镜检可达到直接观察癌和作活组织检查的目的，以进一步明确癌的性质和等级，提供治疗上的参考。凡患者临床上有食管癌可疑而X线检查未能发现癌者，或X线诊断为良性病变而治疗无效或反而加重者，都是纤维食管镜检查的指征。一次镜检结果为阴性，而临床上仍有可疑时，应于2～3周后复查。

近年国内应用摩擦气囊采取食管癌脱落细胞作涂片检查，早期癌发现率因而大大地提高。又应用食管分段拉网的方法进行早期癌定位，经过X线与手术切除标本证实是可靠的方法。这些方法已在我国农村和城市推广应用。

3. 食管良性肿瘤　食管良性肿瘤罕见，其中以食管平滑肌瘤占最多数，患者大都为男性，约半数发生于21～40岁之间。此瘤可生长在食管各段，大小不一，单发或多发，但单发最常见，有的有蒂，有时可将肿瘤呕出。当肿瘤增大阻塞食管腔，才出现吞咽不适或疼痛等症状。

50%以上的食管平滑肌瘤有不同程度的吞咽困难，多数轻微，或呈间歇性，甚少影响正常饮食。此外为疼痛（吞咽痛、胸骨后痛、背痛、心窝部痛）与消化障碍症状（食物反流、食后不适、心窝部灼热感）。病程绵长，有达十几年者，此点与食管癌有所不同。患者症状虽轻，但与X线食管钡剂造影所见的病变范围常不相称，此点与食管癌也有重要鉴别诊断意义。食管钡剂影可见边缘清晰而光滑、呈半圆形的充盈缺损，缺损与正常食管有清晰的分界，两者之间常呈锐角，肿瘤部位粘膜皱襞消失，但无粘膜破坏与龛影。纤维食管镜检查也大有助于诊断，特别是不典型病例。诊断一旦确定，应进行手术切除。

4. 食管憩室与憩室炎　食管憩室可发生于食

管任何部位，但最多发生于食管上端，其次为中段食管与膈上部食管。从病因与病理方面，食管憩室可区分为膨出型与牵出型两类。

咽食管憩室（Zenker憩室）是膨出型憩室，也是最常见的一种，发病在40～70岁之间，组织学上是由复层鳞状上皮和粘膜下层所组成，肌肉层只存在于憩室的颈部；憩室大小不一，直径可自2～3cm至5～10cm。初期无症状，或偶有咽部不适感或口涎增多。憩室逐渐增大时。患者进食时常觉有食物进入囊内，并有食物反流。饮水时可出现气过水声。如憩室被潴留的食物所扩大，则可压迫食管而引起吞咽困难，或致颈根部一侧有肿物膨出。症状可周期性出现，这是由于憩室逐渐被食物所充盈而达到可引起梗阻的程度，才引起症状。此时憩室可因呕吐而清除了内容物，因而出现一段缓解期。憩室可因食物潴留与刺激而继发炎症与溃疡，甚至发生出血与穿孔。牵出型憩室常发生于食管中段，主要位于肺门相对的食管，绝大多数由于肺门淋巴结结核瘢痕性牵引所致，少数由于心包炎瘢痕性牵引所致。此型憩室一般无明显的症状，大多在胃肠钡餐检查时偶然发现，直径通常为1～2cm，一般为单个。如有发炎、水肿、痉挛或溃疡形成，可出现胸骨后痛、吞咽不适感，甚至出血。

食管憩室的诊断主要依靠X线食管钡剂造影检查，在正、侧及斜位摄片上，可显示憩室的部位、大小以及与食管腔的关系。纤维食管镜检查可发现憩室有无并发炎症与溃疡。

5.食管内异物　食管异物半数以上发生于10岁以下的儿童，以骨类、金属制品（如硬币）、果核、假牙等为最常见。大多数异物被卡住于颈部食管，多位于环咽肌的下方，即胸腔入口部，此处是食管最狭小部分。由于局部刺激或损伤所致的粘膜炎症水肿与肌肉痉挛，异物固定于此处而很难向下方移动。食管异物都可引起不同程度的吞咽困难与吞咽痛。重症患者完全不能进食，轻症患者也只能食半流质。异物卡住于食管上端可压迫气管后壁而引起呼吸困难，儿童罹患尤为多见。儿童患者常有唾涎增多。有食入异物病史而唾涎增多，提示异物存在于颈部食管，而不在胸部食管。X线检查可见不透X线的异物阴影，钡剂分流现象等。异物可经纤维食管镜发现并取出。

6.食管粘膜下脓肿　食管粘膜下脓肿是罕见的食管疾病。各种原因所致的食管粘膜损伤是发病的基础，并因口腔、咽部致病菌的咽下而致感染。主要症状是吞咽困难与胸骨后痛，呈烧灼样痛，在咽下时加剧。患者常有发热、全身不适、乏力与食欲减退等全身症状。偶尔可引起大出血。X线食管钡剂造影可发现表面光滑、凸出的充盈缺损。纤维食管镜检查可见局部粘膜充血肿胀，脓肿部分突出，表面可有分泌物或假膜形成。根据食管外伤史，近期的全身症状与食管局部症状，并结合吞钡或/及纤维食管镜检查，一般不难确定诊断。

7.食管结核　食管结核甚少见，一般为继发性。好发于相当于气管分叉处的中段食管。如病变较轻而局限，可以无症状。如病变较重，呈增殖性变或结核瘤形成，则可阻塞食管而引起不同程度的吞咽阻塞感或吞咽困难。结核性瘢痕性变进展较慢，较重的也可引起吞咽困难。凡青壮年人有结核病史，尤其是开放性肺结核，而逐渐出现吞咽阻塞感或吞咽困难，应考虑此病的可能性。可疑病例应作食管镜检查。抗结核治疗可使患者逐渐康复。

8.食管“良性”狭窄　食管“良性”狭窄是指癌以外的食管瘢痕性狭窄，这些情况通常由于腐蚀剂的作用、食管异物或外伤、手术以及消化性食管炎（或溃疡）所致的瘢痕性收缩。由于腐蚀所致的食管狭窄，罹患部位最多在气管分叉至膈部的食管。患者的主要症状是逐渐加重的吞咽困难，历时数周至数月，由固体食物改为软食，由软食改为半流，有些病例最后仅能进用流质饮食。食管“良性”狭窄的初步诊断可根据有关的病史与吞咽困难的主诉。X线钡剂检查可明确狭窄的部位和程度，在狭窄的上方显示食管腔扩张。如病史不明，须进一步作纤维食管镜检查，以除外癌性狭窄的可能性。值得注意的是，“良性”狭窄也可发展为癌变。

9.食管裂孔疝　食管裂孔疝是膈疝中最常见的一种。正常人体的食管下端和胃底部均位于膈下，当这些器官从食管裂孔移位于胸腔内时，称为食管裂孔疝。发病多在50岁以后，女性多于男性，患者多数肥胖。病因有先天性与后天性两种因素。由于先天发育不全，食管裂孔较正常人松弛或较宽；再由于腹腔内压力增高（如肥胖、妊娠、腹内肿瘤、便秘、咳嗽、腹部受压等），致胃底部或胃底部与膈下的食管疝入纵隔，引起症状。患者可出现吞咽困难，并发消化性食管炎（或溃疡）者多见。

10.Barrett食管　Barrett（英国外科医生）于1950年曾首先记述此综合征，特征性病理改变为食管下段粘膜的鳞状上皮，被柱状上皮所替换，常伴有膈疝以及胃内容物慢性反流入食管之内。发病率男女相等，中年以后起病。主诉常为长期胃内容

物反流引起的症状，逐渐出现吞咽固体食物困难，继而吞咽流质也感困难。其它常见症状有食管痛、嗳气、体重下降、消化不良，甚至呕血等。特征性X线检查改变为常有膈疝，食管-胃连接处开放，70%病例有食管中段狭窄。纤维食管镜检查作粘膜活检有助于确诊。3%～9%病例有演变为腺癌倾向。

11. 食管先天性疾病 如出生后或哺乳期出现间歇性或经常性食后呕吐与吞咽困难，应考虑食管先天性疾病，但大多数病婴由流质食物改为半流质或固体食物时，方出现吞咽困难症状。

先天性食管疾病的诊断主要根据病史、X线钡剂食管造影与食管镜检查。

12. 食管受压

(1) 纵隔疾病：各类型纵隔肿瘤如体积较大或进行性增大时，均可压迫食管而引起吞咽困难，并可伴有失音与吼哮样咳嗽。

慢性纵隔炎症如发生瘢痕性收缩，则可引起牵出型食管憩室并导致吞咽困难。

(2) 心血管疾病：先天性上纵隔血管畸形，如右主动脉弓与左主动脉韧带、双主动脉弓、锁骨下动脉畸形，可造成不同程度的食管压迫而引起吞咽困难。诊断主要依靠X线与心血管造影检查。

大量心包积液、高度左房增大或主动脉瘤，均可压迫食管而引起不同程度的吞咽困难，通常可经胸部X线透视检查而作出诊断。

主动脉性吞咽困难 国内一组报告是由于高血压及/或主动脉粥样硬化所致主动脉伸长、迂曲、扩张，或同时伴有以左心室增大为主的心脏增大，压迫食管而引起。罹患一般为老年人，进食固体食物时有胸骨后胀满感、食物通过缓慢感或咽下困难。诊断主要根据食管吞钡X线检查。

(3) 甲状腺肿大：巨大的甲状腺肿大可引起吞咽困难，由于食管受压所致。

13. 神经肌肉疾病 神经、肌肉器质性疾病所致的吞咽困难常伴有其它神经、肌肉损害的症状，并可证明原发病的存在。

(1) 中枢神经、颅神经疾病：舌咽、迷走、舌下神经（后组颅神经）的核性或核下性损害则产生球麻痹（延髓麻痹），最早的症状是讲话易疲劳，继而逐渐讲话不清，因软腭麻痹致讲话带鼻音。吞咽障碍首先表现为快速进食或饮水时易引起呛咳，其后在一般进食速度也招致呛咳，液体从鼻孔反流出。舌肌麻痹使食物难推移向咽部，常有食物及大量唾液滞留于口腔内。局部检查可见舌肌萎缩，或有肌束震颤，咽反射消失。重症病例晚期口常张开，唾液外溢，不能讲话与吞咽。病因为急性脊髓灰质炎、格林-巴利综合征、白喉性神经炎、多发性颅神经炎、颅基底脑膜炎等。

双侧大脑皮质或皮质脑干束损害则产生假性球麻痹（假性延髓麻痹），症状与球麻痹相似，但讲话困难比吞咽困难更为明显，讲话缓慢而带鼻音，咽反射存在，常伴有强哭强笑等情感反应，掌颏反射与吸吮反射阳性以及锥体束病征等。病因为脑炎、脑干脑炎、脑出血、脑外伤等。

(2) 肌肉疾病：重症肌无力的症状常首先出现于眼肌，也有从延髓支配的肌肉开始。当累及延髓支配的肌肉时，患者主诉吞咽困难，这种吞咽困难在晚间较为显著，且往往在进食开始时尚未出现，而在进食的过程中出现。由于长期的咀嚼与吞咽困难，患者可导致严重的消瘦。

(3) 结缔组织病

1) 皮肌炎与多发性肌炎：皮肌炎与多发性肌炎引起吞咽困难者常见，特别是慢性病例，个别须用胃管喂食。钡餐检查证明：①食管蠕动明显减退或完全缺乏；②食管排空时间因缺乏收缩而明显延迟；③食管远端狭窄，而其上端有继发性扩张。

2) 硬皮病：在进行性硬皮病病例中，食管的肌层与粘膜下层被纤维组织所代替，粘膜也呈多样的损害（发炎、出血、溃疡形成和萎缩）。最多见和最早出现的食管受累症状是吞咽困难。少数病例可并发食管消化性溃疡，进食时引起剧烈疼痛与呕吐。X线检查（最好在卧位）可发现食管肌蠕动减慢，食管下段痉挛，痉挛上方食管扩张。

14. 全身性感染

(1) 破伤风：破伤风病变主要累及中枢神经，而表现为全身骨骼肌的痉挛。最常见的早期症状是咀嚼肌紧张，渐而出现强直性痉挛、致开口困难，牙关紧闭。咽喉肌痉挛则导致吞咽困难。

(2) 狂犬病：患者常发生全身肌肉痉挛，饮水时常因咽喉肌痉挛而无从咽下，甚至看到水或听到水声也会出现这种现象，故本病又称为恐水病。

15. 中毒

(1) 肉毒中毒：本病是由于进食受污染的肉类等引起。潜伏期几小时至一周。主要表现为脊髓神经与颅神经损害的症状。最常见的症状是眼肌麻痹，出现也较早，较重病例则有吞咽困难与失音，也可有四肢弛缓性瘫痪。本病须与重症肌无力及格林-巴利综合征相区别。

(2) 士的年（番木鳖碱或马钱子碱）中毒：一

次误服士的年 0.03～0.1g 以上则引起急性中毒，初时表现为咀嚼肌与颈肌有抽搐感觉、咽下困难、烦躁不安、感觉过敏，继而伸肌与屈肌出现强直性惊厥、角弓反张、牙关紧闭、呈痉笑面容、心搏加快、瞳孔扩大，如不及时抢救，可因呼吸肌痉挛而窒息死亡。

16. 营养障碍

缺铁性吞咽困难　缺铁性吞咽困难又称普-文（Plummer-Vinson）综合征，患者多为 40 岁以上的女性。国内曾有少数病例报告。本综合征的主要表现是由于功能性上段食管痉挛所致的吞咽困难，营养性上消化道粘膜（口、咽、食管与胃粘膜）损害，慢性低酸性或缺酸性胃炎，浅表性舌炎，口角与口唇皲裂，指甲营养不良（变脆、失光泽、指甲凹陷症），眼角皲裂、眼睑炎、结膜炎，以及低色素性贫血与血清铁减少。病因被认为与体内缺乏铁与维生素 B 属有关。铁剂与维生素 B 属治疗常可改善症状。本综合征主要须与食管癌区别，但前者又可为后者的发病基础，有怀疑时须定期随诊。

（二）功能性食管吞咽困难

功能性吞咽困难的诊断必须细致排除所有器质性食管病变而确定之，有些病例须经较长时期的随诊。目前各种食管功能检查新方法的应用，对功能性食管疾病的诊断有重要的帮助。

1. 贲门痉挛（贲门失弛缓症）　贲门痉挛这一命名有缺点，因本病并非由于肌肉痉挛，乃由于贲门部平滑肌不能正常地舒张所致，故命名为贲门失弛缓症较为恰当。本病发病多在 30～50 岁，病因尚未明了。发病机理是由于食管下端及贲门的神经肌肉功能失常，肌肉不能正常地舒张，食物咽下时发生淤滞，不能通过贲门进入胃内。由于长期的食物淤滞，贲门部上方食管发生囊样扩张，贲门部平滑肌也渐呈肥厚。

本病的主要症状是不同程度的吞咽不适感或吞咽困难，胸骨后阻塞感与食物反流。如患者有经年以上的间歇性吞咽困难，与精神紧张有一定的关系，时轻时重，全身情况良好，应考虑此病的可能性。在绵长的病程中，患者往往能发现减轻症状的方法，如采用细嚼慢咽的动作，进食时用汤水将食物冲下，或立位将头后仰作深呼吸运动，以促使食物进入胃内。患者还有一较特别的情况，即有时水也不能咽下，而吞咽成形的食物反较容易，这对提示诊断有一定的意义。X 线钡剂食管造影与食管镜检查是诊断此病的重要方法。近年国内报道 B 型超声对诊断贲门失弛缓症操作简便且有独特影像，是一项有用的新方法。

2. 弥漫性食管痉挛

本症罹患多为老年人，当食管蠕动波下达食管下段时，受到不协调的、强烈的、无推动性的食管收缩所阻断，食团停留于膈上部食管，或引起部分性食物反流。X 线钡剂食管下段造影呈螺旋形管子状。最明显的是液压计压力测定时，各段食管的收缩不协调。大多数病例无症状，但少数病例可引起吞咽困难或胸骨后疼痛，时常类似心绞痛。病因迄今未明，但似为慢性与非进行性。痉挛性收缩与疼痛可于进餐前服用抗胆碱能药物（普鲁本辛 15～30mg）而缓解。

近年有人指出，本病可有多种发病因素，包括神经节变性、各种（腐蚀剂、胃液反流）刺激因素、贲门梗阻（癌、良性肿瘤、括约肌功能不良等）以及神经肌肉病变等，但也有为特发性者。因此不应仅仅考虑为功能性疾病。吞咽动作时食管体部的蠕动收缩波增强，高达 24kPa（180mmHg）以上者，称 Nutcracker 食管，患者可有胸痛与吞咽异常，服用硝酸甘油可缓解症状。

3. 胃食管括约肌过敏　在罕见的情况下，胃食管括约肌的静止时压力远远超出正常高值（40cmH_2O），自发地出现或因情绪激动引起。X 线检查与液压计测量均指示括约肌有不同程度的"痉挛"，但不伴有食管体部的蠕动障碍，此外还有剑突水平部位的阻塞感觉。如伴有弥漫性食管痉挛或食管裂孔疝，这种情况长期存在时疼痛更甚，且出现吞咽困难。如排除其他食管器质性疾病，基本上可按精神生理学的原则治疗。

（邝贺龄）

参考文献

1. 罗金燕等. 食管测压的临床应用. 中华消化杂志，1993，13:135
2. 王其彰. 食管功能检查. 中华外科杂志，1992，30:397
3. 罗金燕等. 胃-食管反流的临床研究. 中华消化杂志，1991，11:137
4. 徐巧莲等. 良性食管溃疡. 中华内科杂志，1993，32:324
5. 徐乐天. 食管结核 5 例报告. 北京医学，1984，6:367
6. 中国医学科学院等. 食管癌的早期诊断. 中华医学杂志，1973，53:450
7. 伯运宽. Barrett 食管——附 19 例报告. 中华消化杂志，1986，6:149
8. 钟福万. 食管异物并发症（附 123 例）报告. 新医学，

1992, 23:519

9. 戴滨泉等. 食管异物 1106 例临床分析. 新医学, 1981, 12:395

10. 汪以信. Plummer-Vinson 综合征一例报告. 中华内科杂志, 1986, 25:271

11. 吴可光. 主动脉性吞咽困难七例报告. 中华内科杂志, 1984, 23:622

12. 尹兴等. B 型超声诊断贲门失弛缓症. 中华外科杂志, 1990, 28:352

13. 柯美云等. 52 例心绞痛样胸痛的诊断和治疗. 中华内科杂志, 1993, 32:295

第三节 呕 吐

呕吐（vomitus 或 vomiting）是人体的一种本能，可将食入胃内的有害物质排出体外，从而起有利的保护性作用，但大多数情况并非如此。频繁而剧烈的呕吐，可妨碍饮食，导致失水、电解质紊乱（如低钠、低钾血症）、酸碱平衡失调（幽门梗阻时常导致代谢性碱中毒）、营养障碍，有时甚至发生贲门粘膜撕裂综合征（Mallory-Weiss 综合征）等并发症，对机体引起许多有害的后果。呕吐多伴有恶心（nausea）的先兆，其时患者有欲吐的感觉，伴咽部或心窝部特殊的不适感，并常伴有头晕、流涎、血压下降等迷走神经兴奋症状。

呕吐首先须与食管性反流相区别。后者发生于食后一段期间，而无恶心的先兆；这是由于潴留于食管狭窄近端的扩张部、或扩张的食管憩室中的食团，反流经口吐出，吐出物不含胃酸与胃蛋白酶。

呕吐中枢位于延髓。延髓有两个不同作用机理的呕吐机构：其一是神经反射中枢——呕吐中枢，位于第四脑室尾的笔尖附近；其二是化学感受器触发带，接受引起呕吐的各种化学性刺激。呕吐中枢主宰呕吐的实际动作，它接受来自消化道和其它躯体器官、大脑皮质、前庭器官以及化学感受器触发带的传入冲动。引起呕吐的大多数冲动，直接经由内脏传入神经至呕吐中枢，而非经由化学感受器触发带。在传入通路中，迷走神经纤维较交感神经纤维所起的作用更大，例如腹部器官的膨胀性冲动便可引起呕吐。主要传出通路为迷走神经（支配咽肌）、脊神经（支配膈肌、肋间肌、腹肌）以及内脏传出神经（支配胃与食管），通过一系列复杂而协调的神经肌肉活动而引起呕吐。

化学感受器触发带本身不能直接引起呕吐的动作。此机构可受多种药物如吗啡、阿朴吗啡、洋地黄、雌激素、氮芥等所兴奋，发出对延髓呕吐中枢的传入冲动，然后引起呕吐动作。吩噻嗪类药物有拮抗上述药物对此机构的作用，因而具有镇吐的疗效。

对呕吐患者须注意下列的检查：

1. 问诊　详细询问患者呕吐有无恶心的先兆，与食物、药物、精神因素等的关系，有无酗酒史、晕车船史、已往同样的发作史。呕吐时间与进食时间的关系。呕吐物的质和量。腹部疾病与腹部手术史，颅脑疾病或外伤史，以及高血压、心脏病、肾脏病、糖尿病与内分泌疾病等病史。生育期妇女要询问月经史。细菌性食物中毒有不洁饮食史。急性中毒有误服有关毒物的历史。晨间呕吐多见于妊娠呕吐与酒精性胃炎。颅内肿瘤的呕吐特点为呈喷射性，伴头痛，呕吐与饮食无关，吐后头痛可减轻。在第四脑室肿瘤时，呕吐更为严重与频繁。呕吐量大，呈喷射性者，常见于幽门狭窄合并胃扩张与潴留。呕吐物含有大量胆汁者，表明有胆汁逆流入胃，常为较剧烈的呕吐，可见于高位小肠梗阻、胆囊炎胆石症，有时也见于妊娠剧吐、晕动病等。呕吐物带粪臭气者，常见于下段小肠的肠梗阻。吐泻交作者，须注意细菌性食物中毒、霍乱与副霍乱、急性中毒等。呕吐伴高热者，须注意急性感染。呕吐伴剧烈头痛者，须注意颅内高压症、青光眼等。呕吐伴耳鸣、眩晕者，须注意迷路疾病、晕动病。

2. 体格检查　细致作腹部物理检查，如腹部压痛与反跳痛、胃肠蠕动波与肠型、腹块、肠鸣音、振水音等。有指征时作神经系统、耳科与眼科检查。

3. 实验室检查　有指征时作尿常规、血糖、血 pH 值、血尿素氮等检查，呕吐物的毒理学分析。

4. 器械检查　诊断不明病例首选腹部 B 超扫描、X 线腹部透视或平片。有指征时钡餐胃肠透视、纤维胃十二指肠镜检、颅脑 CT 扫描、MRI 等。

呕吐的病因繁多，一般原因如表 2-4-6 所示，按临床惯例将之区分为反射性呕吐、中枢性呕吐、前庭障碍性与神经官能性呕吐四组，这些初步的划分可提供呕吐病诊断的方向。

一、反射性呕吐

呕吐患者有恶心的先兆及其他消化系症状，或患者腹部疾病者，一般为反射性呕吐，诊断不明者考虑作胃肠 X 线、B 超、纤维胃十二指肠镜以及其它影像学检查。

表 2-4-6　呕吐的一般原因

一、反射性呕吐
　（一）消化系统疾病
　　1. 咽刺激
　　2. 胃十二指肠疾病
　　3. 其它消化系统疾病
　（二）急性中毒
　（三）呼吸系统疾病
　（四）泌尿生殖系疾病
　（五）循环系统疾病
　（六）结缔组织病
二、中枢性呕吐
　（一）中枢神经疾病
　（二）药物毒性作用
　（三）内分泌代谢障碍、体内毒素作用、物理性损害
　　1. 低钠血症
　　2. 糖尿病酮中毒
　　3. 甲状腺危象
　　4. 甲状旁腺危象
　　5. 肾上腺危象
　　6. 急性全身性感染
　　7. 妊娠呕吐
　　8. 物理性损害
　（四）青光眼
三、前庭障碍性呕吐
　（一）迷路炎
　（二）美尼尔病
　（三）晕动病
四、神经官能性呕吐

（一）消化系统疾病

1. 咽刺激　以压舌板搔抓被检者的咽与舌根部，可刺激舌咽神经而诱发反射性呕吐。

2. 胃十二指肠疾病　胃十二指肠疾病所致呕吐较为多见，常伴恶心的先兆，吐后常感觉轻快。吐出物为咽下的食物、胃液、胆汁等，也可混有血液或为纯血（呕血）。

(1) 胃粘膜刺激或炎症：胃粘膜受刺激或急性胃（肠）炎、或慢性胃炎的急性发作时，均可引起呕吐。其病因可为：①细菌性，如细菌性食物中毒。②化学性，如某些化学物品（如烈酒）或药物（如阿司匹林、磺胺类、抗癌药、氨茶碱、四环素族抗生素等）的刺激。药物过敏所致呕吐常与个体耐受性有关。③物理性：如急性胃扩张时对胃粘膜的直接刺激。

(2) 各种原因的幽门梗阻：幽门痉挛所致，呕吐常呈周期性发作，于食后一段期间出现，多呈喷射性。病因为消化性溃疡、胃癌、胃粘膜脱垂症、胃肉芽肿（多由血吸虫引起）以及罕见的胃肿瘤等。梗阻可能由于：①幽门括约肌痉挛，多发生于消化性溃疡、胃癌或重症胃炎的基础上，常伴有幽门管粘膜充血与水肿，而单纯由于幽门括约肌痉挛所致梗阻少见。②幽门管瘢痕性狭窄，一般由消化性溃疡引起，常不致引起完全性梗阻。③幽门管被肿瘤、脱垂的胃粘膜或肉芽肿所梗阻。幽门痉挛所致呕吐通常在进食后几小时内发生，痉挛可在阿托品注射后缓解，胃排空障碍得以解除，呕吐也停止，这种情况可见于消化性溃疡的活动期与慢性胃炎急性发作时。幽门器质性狭窄所致的呕吐，常并发胃扩张与胃潴留，常在食后 6～12 小时左右发生，多呈喷射性，呕吐量大，甚至含有隔宿的食物。器质性狭窄大多由于溃疡病瘢痕形成引起，发病多在中年。呕吐物中胃酸增高；少数由胃癌引起，发病多在中年以上，胃内容物常呈低酸，甚而缺酸。器质性梗阻由罕见的胃肿瘤（肉瘤、淋巴肉瘤、何杰金病等）、胃肉芽肿、胃结核等引起者甚为少见。

(3) 非溃疡性消化不良（NUD）：凡患者有三个月以上的、持续或反复发作的慢性中上腹痛（或不适感），或伴有饱胀感、烧心、嗳气、恶心、呕吐等消化不良症状，经各项检查已除外胃肠器质性疾病、食管反流、肠寄生虫病、肝胆胰疾病、结肠激惹综合征等疾病者，可诊断为非溃疡性消化不良，并须经详细随诊以明确之。

(4) 肠系膜上动脉综合征：本综合征并非太少见。发病以体型瘦长的女性为多，罹患年龄多在 20～40 岁。任何原因导致肠系膜上动脉与腹主动脉之间的距离变小，致夹在其中的十二指肠受压而造成排空困难，即可产生本综合征的临床病象。主要临床表现为逐渐发生的上腹胀痛、恶心与呕吐，于食后数小时发作，采取俯卧位时可使症状缓解。X 线钡餐透视检查可见十二指肠近段扩张，钡剂淤滞，胃与十二指肠排空延缓。

(5) 输出袢综合征：本综合征以周期性大量胆汁性呕吐为临床特征，由于部分胃切除术后空肠输出袢的功能性梗阻引起，发生原理未明。典型症状常于手术后第 8～12 天出现，表现为上腹部饱胀或胀痛，特别在食后，伴恶心、呕吐。呕吐后或插入胃管抽空胃内容物，则症状缓解，但几小时后症状又可再现。X 线钡餐透视检查显示胃内有大量空肠滞留液。多数病例经对症治疗一段时期后症状消失。由于手术瘢痕收缩、手术误差等引起的空肠输出袢器质性狭窄，如反复出现机械性梗阻的表现，而保守疗法失效，则往往需手术治疗。

(6) 结核及其它原因的十二指肠梗阻：十二指肠梗阻可因肠外病变压迫或肠内病变阻塞所引起，

表现为十二指肠病变部位肠腔的局限性狭窄以及其上部肠段的扩张，最常见的症状是间歇性腹痛与呕吐。腹痛多位于上腹部正中或偏右，可为间歇性隐痛乃至阵发性剧痛，伴恶心、呕吐，可呕出隔餐的宿食，有时呕血与便血。

病因以结核最多见，国内报告其临床特点是：①女性较多见；②青年患者较多，2/3 在 35 岁以下；③腹痛与呕吐的梗阻症状间歇出现；④部分病例有微热、盗汗等结核病中毒症状，腹部炎症体征不明显，血象白细胞计数多在正常范围内，伴不同程度的贫血与血沉加快；⑤抗结核治疗试验（1～3 个月）的疗效、颈淋巴结活检、纤维十二指肠镜下活检或必要时剖腹探查，对本病诊断价值甚大。

原发性十二指肠恶性肿瘤少见，以上腹部隐痛或胀痛为主要症状，可伴有呕吐。X 线钡餐透视可发现肠腔内肿块，纤维十二指肠镜下活检或剖腹探查可确诊。其他原因的十二指肠梗阻，如非特异性炎症性粘连所致肠腔狭窄、环状胰、肉芽肿等均少见。

3. 其它原因的消化系统疾病

（1）腹腔脏器急性炎症：急性腹膜炎早期呕吐轻微而时发时止，但病情发展时则呕吐成为持续性，早期呕吐为反射性，继之则为中毒性。急性阑尾炎早期常有脐周或中上腹痛，伴恶心、呕吐与食欲不振，易被误诊为急性胃炎。急性胆囊炎、急性胰腺炎伴恶心、呕吐者亦常见，但非显要症状。

（2）胆道蛔虫病：胆道蛔虫病绞痛发作时，亦常伴恶心、呕吐。患者呕吐后病情未见减轻。如有蛔虫呕出，则诊断意义较大。

（3）肠梗阻：本病的主要症状是呕吐、肠绞痛与停止排便排气。呕吐常剧烈，并伴恶心。早期呕吐为神经反射性，呕吐物初为食物、胃液，继而为黄绿色的胆汁。反射性呕吐停止后，隔一段时间而出现典型肠梗阻的反流性呕吐——两种呕吐间隔时间的长短，取决于梗阻部位的高低。梗阻部位愈高，间隔时间愈短。低位回肠梗阻时，间隔时间较长。反流性呕吐是由于肠内积液不能通过梗阻部位，积集于梗阻上部的肠段，达到相当大量时引起肠逆蠕动而吐出所致。呕吐物早期呈胆汁样液体，继而呈棕色或浅绿色，晚期呈较稠厚带粪臭气的液体，这是由于食物在低位肠道内较长时间的潴留，受肠内细菌作用而腐败分解所致。

（二）急性中毒

急性中毒常有反射性呕吐出现，须根据不洁饮食史、误服毒物史而作出初步诊断，但须依靠呕吐物的细菌学或毒理学检查而确定之。

（三）呼吸系统疾病

急性肺炎在发病初期可有呕吐，小儿尤为多见。百日咳的痉挛期，在痉挛性咳嗽发作之后，常有反射性呕吐，将胃内食物大量吐出。

（四）泌尿生殖系疾病

急性肾炎的高血压脑病，呕吐突然发生（中枢性呕吐）。慢性肾炎尿毒症时，胃肠道症状是最早出现和最突出的症状，包括厌食、恶心、呕吐、腹泻乃至消化道出血等，这是由于尿毒症性胃炎所致。急性肾盂肾炎以恶心、呕吐为初发症状者亦有之。肾结石绞痛发作时，呕吐多与绞痛同时出现。

妇女内生殖器官的急性炎症（急性附件炎等），炎症刺激经由植物神经的传入纤维，将冲动传至呕吐中枢而引起反射性呕吐。

（五）循环系统疾病

急性心肌梗塞的早期，特别是当疼痛剧烈时，常发生恶心、呕吐，可能由于心肌病灶的刺激引起迷走神经对胃肠的反射性作用所致。偶尔疼痛定位于上腹部而呕吐剧烈者，可被误诊为急腹症。

（六）结缔组织病

系统性红斑狼疮不少有消化系统症状，国内一组报告达 42%，其中伴恶心呕吐者 31.4%。

二、中枢性呕吐

呕吐无恶心的先兆伴有剧烈头痛者，或发生于某些药物疗程中者，或患有内分泌代谢障碍者，常为中枢性呕吐。

（一）中枢神经系统疾病

1. 脑血管病变　高血压脑病时，由于血压急剧升高，脑血循环急剧障碍，导致脑水肿与颅内压升高，致出现剧烈头痛、眩晕、恶心、呕吐，甚至惊厥、昏迷等症状。高血压动脉硬化症患者突然发生剧烈头痛与呕吐，须警惕脑出血的来临。

脑出血，特别是小脑出血，常出现剧烈头痛、呕吐。呕吐是由于出血穿透第四脑室，或血肿压迫第四脑室，直接刺激呕吐中枢所致。以暴发性后脑部疼痛、呕吐为前驱症状，继而出现脑膜刺激征，脑脊液呈血性者，可诊断为蛛网膜下腔出血。Wallenberg 综合征发病通常在 40 岁以上，病变主要由椎动脉血栓闭塞引起，出现眩晕、恶心、呕吐等前庭神经刺激症状。

椎—基底动脉供血不足大多发生于中年以上，男性罹患者高于女性一倍以上。临床表现多种多样，最常见者为眩晕，或伴恶心、呕吐，提示前庭

功能障碍。

2. 中枢神经感染　颅内感染可因炎症性渗出导致颅内压增高，致出现头痛，呕吐等症状。乙型脑炎罹患大多为儿童，常有呕吐，多发生于病程第1～2天，呕吐次数不多，仅少数呈喷射性，如不注意可被误诊为急性消化不良。其它原因的病毒性（脑膜）脑炎发生呕吐者也不少见。脊髓灰质炎的前驱期与麻痹前期，也常有头痛、咽痛、呕吐，与流行性感冒相似。流行性脑膜炎常以寒战、高热、头痛、恶心、呕吐急性起病，呕吐是由于颅内压增高、呕吐中枢受刺激，以及脑膜受刺激而产生的反射性作用所引起。

脑脓肿常为继发性，大多由于邻近化脓性病灶的直接蔓延，例如耳源性脑脓肿，起源于慢性化脓性中耳炎或乳突炎，少数病例则起源于血行性或外伤性感染。耳源性脑脓肿多位于颞叶或小脑，多为单发性。血行性脑脓肿常为多发性。如有颅内压增高及/或脓肿直接刺激呕吐中枢时，则除感染症状之外，还有头痛、呕吐等症状。脊髓痨是晚期神经梅毒，当发生胃危象时，则出现闪电样痉挛性胃痛、呕吐等症状。

3. 偏头痛　本病以阵发性半侧头痛为临床特征，女性罹患较多，症状多于青春期开始，至中年或闭经后自行停止。病因未明。30岁以前起病者多有遗传性。精神刺激、妊娠、饮酒、吸烟等均可为发病诱因。发作前常有乏力、嗜睡或烦躁不安等症状，头痛前常有同侧偏盲、眼前闪动性光点和颜面感觉异常等前驱症状。头痛剧烈时可出现呕吐，吐后头痛减轻。麦角制剂治疗可使症状迅速缓解。

4. 脑肿瘤　脑肿瘤常有三种主要症状：①头痛；②呕吐；③视力障碍，眼底检查常见有视乳头瘀血。此外还常有不同程度颅神经损害症状等。呕吐原因是由于：①肿瘤发生在脑脊液通路或其附近，引起颅内压迅速增高；②肿瘤直接压迫和刺激延髓呕吐中枢、或前庭神经、迷走神经等。幕下肿瘤引起呕吐者较幕上肿瘤早而多见。脑肿瘤所致呕吐，与饮食关系不大，常发生于头痛剧烈之时，呕吐后头痛可暂时减轻。无明显消化系疾病的顽固性呕吐，须考虑颅内尤以脑室占位性病变的可能性。早期脑瘤常易被误诊为神经官能症。小儿脑瘤往往表现为不伴有头痛的喷射性呕吐。

5. 畸形性脑疾病　脑积水常由脑脊液循环阻塞引起，以脑室扩张与脑脊液量增多为特征。其发生原因为：①脑脊液循环通路受阻；②脑脊液吸收的缺陷；③脑脊液产生过多。由此引起一系列颅内压增高的症状，如头痛、呕吐、视力障碍、视乳头水肿等。成年人脑积水由于骨缝已闭合，常于早期即出现上述症状。脑B超扫描、颅骨平片、MRI等有助于诊断。

6. 呕吐型癫痫　此型癫痫罕见，其特征为：①长期反复呕吐而无任何疾病为发病基础；②呕吐常突然发作，呈阵发性发作，严重时一天多次；③抗癫痫药有疗效；④脑电图有异常。

7. 头部外伤　脑震荡之后，如意识障碍在6小时内消失，则可出现头痛、呕吐、眩晕，这并非脑有器质性损伤，而是呕吐中枢受物理性刺激所致。脑挫裂伤常引起明显的头痛、呕吐；如为持续性剧烈头痛伴喷射性呕吐与意识障碍加重者，须考虑有颅内血肿形成。

（二）药物毒性作用

阿朴吗啡、吗啡、洋地黄、吐根碱、雌激素、甲基睾丸素等，以及氮芥、环磷酰胺、溶肉瘤素、甲基苄肼、5-氟脲嘧啶、丝裂霉素C等抗癌药物，均可兴奋化学感受器触发带，引起呕吐。洋地黄疗程中最早出现的中毒症状常是食欲不振、恶心、呕吐，如兼有心律失常，更可肯定洋地黄中毒的诊断。

（三）内分泌代谢障碍、体内毒素作用、物理性损害

1. 低钠血症　重度低钠性失水患者常有乏力、恶心、呕吐、肌肉痉挛、腹痛等症状，甚至神志淡漠、嗜睡、血压下降与昏迷，病因多为重症急性胃肠炎、大面积烧伤、肾上腺危象、糖尿病酮中毒、失盐性肾炎等。稀释性低钠血症（如水中毒、抗利尿激素分泌异常症）也常引起频频的呕吐。

2. 糖尿病酮中毒　糖尿病酮中毒的诱因多为感染、创伤、手术、麻醉、中断胰岛素治疗等，患者常以厌食、恶心、呕吐为早期症状。由于厌食、呕吐与多尿，致加重了失水与失钠，又使呕吐加剧，促进酮血症性昏迷。

3. 甲状腺危象　本症是甲状腺机能亢进的严重并发症，诱因为感染、创伤、未经充分准备而施行手术、精神刺激等，^{131}碘治疗甲状腺机能亢进时也偶尔诱发。本症主要症状为高热或过高热、心动过速、不安或谵妄、大汗、呕吐与腹泻等，如不及时救治，往往危及生命。

4. 甲状旁腺危象　甲状旁腺机能亢进当血清钙增高至3.7mmol/L（15mg/dl）以上时，即可产生甲状旁腺危象，临床表现为高度脱水、口渴、多尿、厌食、乏力、恶心、呕吐、高热等症状，严重

者发生昏迷与死亡。

5. 肾上腺危象 慢性肾上腺皮质机能减退症（艾迪生病）可因感染、创伤、手术、过度劳累、中断糖皮质激素治疗等而诱发危象，此即肾上腺危象。其主要临床表现为体温降低、恶心、呕吐、失水、血压下降与周围循环衰竭，最后可陷入昏迷。由于患者常有吐泻交作，曾见有长期被误诊为急性胃肠炎发作者。

6. 急性全身性感染 许多急性全身性感染疾病的初期，可发生恶心、呕吐，尤以重症病例为多。其原因可能由于发热与毒血症状态时，胃蠕动与胃分泌减少，消化功能减退，未消化的食物易潴留于胃内，引起胃逆蠕动而吐出。儿童的呕吐中枢兴奋阈限低，在急性感染时尤易发生呕吐。

最常引起呕吐的急性感染，首先是中枢神经急性感染、胃肠道急性感染、其他腹腔脏器的急性感染等。病原体可为细菌性、病毒性、立克次体、疟原虫等。细菌性食物中毒时，呕吐多发生于腹泻之前；霍乱与副霍乱时，呕吐多发生于腹泻之后。

7. 妊娠呕吐 素来健康的已婚生育期妇女，忽于清晨起床后呕吐，连续多天，须注意妊娠呕吐。妊娠呕吐约见于半数的孕妇，多发生于妊娠期5～6周左右，但最早可见于妊娠第二周，一般持续数天而消失，发生原理未明，有认为与血中雌激素水平增高有关，精神因素可能有一定的关系。患者常有困倦思睡，嗜食酸味的食品。呕吐之前常有恶心。分散患者的注意力可使呕吐减轻或暂止。体检乳头颜色加深。尿液妊娠试验反应阳性。症状轻重各有不同。轻症者不影响日常生活与健康，称妊娠呕吐。重症者可引起失水、电解质紊乱、酸碱平衡失调、营养障碍，称为妊娠剧吐。

妊娠毒血症发生于妊娠期第24周以后，罹患多为年轻初产妇，主要症状为血压升高、蛋白尿、水肿与视力减退，恶心呕吐常是先兆子痫的表现。

8. 物理性损害 在深部X线治疗、镭照射治疗、^{60}钴照射治疗等之后，均可发生食欲减退、恶心、呕吐等症状。急性放射病的初期表现为神经系统的过度反应，致出现头晕、头痛、乏力、恶心、呕吐等症状。重症中暑如日射病、中暑高热，患者往往发生乏力、头痛、晕厥、恶心、呕吐等症状。

（四）青光眼

闭角型青光眼是原发性青光眼较常见的一种类型，患者以女性为多，发病多在40岁以后，患者头痛剧烈，可因眼压增高，经三叉神经的反射作用而引起呕吐。偶尔可因忽略眼科检查而被误诊为内科疾病。

三、前庭障碍性呕吐

呕吐患者伴听力障碍、眩晕等耳科症状者，须考虑为前庭障碍性呕吐。

（一）迷路炎

迷路炎是急性与慢性化脓性中耳炎较常见的并发症，临床病理学上可区分为迷路周围炎、局限性迷路炎、弥漫浆液性迷路炎与弥漫性化脓性迷路炎四种类型，而以后者病情最为严重。本病主要表现为发作性眩晕、恶心、呕吐、眼球震颤等症状，诊断主要根据病史和耳科检查。

（二）梅尼埃氏病（耳性眩晕病）

本病以男性罹患较多，发病多在中年。典型的临床表现为突然发作的旋转性眩晕（多为水平性）、耳聋和耳鸣。眩晕发作时意识清醒，常伴有面色苍白、出汗、恶心、呕吐、血压下降等反射性迷走神经刺激症状。发作历时数分钟乃至数小时以上，间歇期久暂也各有不同。

（三）晕动病

晕动病症状发生在航空、乘船、乘汽车或火车时，以苍白、出汗、流涎、恶心、呕吐等为主要临床表现。原因未充分明了。由于反复的俯仰运动、旋转或上下颠簸所致的迷路刺激，明显地起重要的作用。迷路功能丧失之人常不致罹患晕动病。精神因素可能有重要关系。有些身体健康之人对乘飞机、乘汽车、乘船完全不耐受，有的虽能耐受，但在车船或飞机上嗅到不愉快的气味或听到震耳的噪音等不良刺激，即可发生眩晕、恶心与呕吐。

四、神经官能性呕吐

呕吐可为胃神经官能症或癔病症状之一。其特点是呕吐发作和精神刺激有密切的关系。呕吐可在食后立即发生。呕吐全不费力，每口吐出量不多，吐毕又可再食，虽长期反复发作而营养状态受影响甚小。凡嗅到不愉快的气味、听到震耳的噪音、或见到厌恶的食物而发生的呕吐，称条件反射性呕吐，也属神经官能性呕吐范畴。女性和植物神经不稳定之人，其呕吐中枢兴奋阈限可能较低，因而受各种不良刺激的作用时，较易发生呕吐。

（邝贺龄）

参考文献

1. 吴铁镛. 贲门粘膜撕裂综合征28例分析. 北京医学, 1992, 14:323

2. 唐光佐等. 肠系膜上动脉综合征. 中华外科杂志, 1982, 20:478
3. 张铁梁. 输出袢综合征. 中华医学杂志, 1978, 58:435
4. 曹涛等. 十二指肠结核16例分析. 中华内科杂志, 1993, 32:330
5. 王连原等. 原发性十二指肠恶性肿瘤12例报告. 新医学, 1992, 24:25
6. 牛秀风. 系统性红斑狼疮的消化系统表现. 北京医学, 1990, 12:7～9
7. 姜泗良等. Meniere病. 中华耳鼻喉科杂志, 1992, 27:116

第四节　急性腹泻

急性腹泻（acute diarrhea）系指起病急骤，排便频繁，病程较短，一般在2个月以内治愈的腹泻。其特点是：排便次数增多，粪质稀薄，容量增加，带有不消化的食物、脓血等，它是消化系统疾病中最常见的症状之一。急性腹泻可导致水、电解质大量丢失，引起失水、酸中毒，甚至失液性休克和急性肾功能衰竭。

一、病因与分类

1. 急性肠疾病　①急性肠道感染：病毒性、细菌性、霍乱、副霍乱、真菌性等；②细菌性食物中毒：由沙门菌、金黄色葡萄球菌、变形杆菌、嗜盐菌、肉毒中毒等引起；③急性肠寄生虫病：阿米巴、人芽囊原虫、血吸虫病等。

2. 急性全身性感染　如伤寒或副伤寒、败血症、流行性感冒等。

3. 急性中毒　①植物性：如桐油、毒蕈；②动物性：鱼胆、河豚；③化学毒物：砷、有机磷等。

4. 其它　①变态反应性疾病：如变态反应性肠病、过敏性紫癜；②内分泌性疾病：慢性肾上腺皮质功能减退危象、甲状腺危象；③药物作用：如哌乙啶，新斯的明、5-氟尿嘧啶、利血平等。

二、发病机制

急性腹泻的机制与慢性腹泻类似，其发病基础是胃肠道的分泌、消化、吸收和运动等功能出现障碍，使分泌量增加，食物不能完全分解，吸收量减少和肠、胃蠕动加速等，最终导致粪便性状稀薄，次数增加而形成腹泻，不同机理引起腹泻的特点如下：

1. 渗透性腹泻　①禁食后腹泻停止；②肠腔内的渗透压增高，超过血浆渗透压，粪便中的电解质只组成渗透压的部分；③粪便中含有大量未被完全吸收或消化的食物。

2. 吸收不良性腹泻　①禁食后腹泻可减轻；②粪便的渗透压全由电解质所组成。

3. 分泌性腹泻　①禁食后腹泻不停止；②排出大量的水样便，每日可达数升之多；③粪便的渗透压全由电解质组成；④粪便无脓血；⑤一般无腹痛。

4. 胃肠道运动性腹泻　①肠鸣音增强；②可伴有腹痛；③粪便稀烂或水样而无渗出物。

上述病因中，以急性肠道感染、中毒、以及过敏性因素等最常见。肠粘膜分泌旺盛、水分吸收减少或完全不吸收，肠蠕动亢进是急性腹泻主要发病机理。此外，同一种疾病产生的腹泻常有多种机制参与，且腹泻的病因并不单纯，可同时或先后有几个病因并存。

三、临床表现

急性腹泻起病急骤，每天排便可达10次以上，粪便量多而稀薄，常含有病理成分，如致病性微生物，食入的毒性物质、红细胞、脓细胞、大量脱落肠上皮细胞、粘液等。排便时常伴有腹鸣，腹绞痛或里急后重。由于肠液为弱碱性，大量腹泻时可引起脱水、电解质紊乱与代谢性酸中毒。

四、诊断方法

（一）病史

1. 年龄与性别　病毒性胃肠炎和大肠杆菌性肠炎见于婴幼儿；细菌性痢疾以儿童、青壮年为多见；阿米巴痢疾以成年男性居多；功能性腹泻、甲亢和服用泻剂所致腹泻多见于女性；而结肠憩室与结肠癌多见于男性，尤以中年或老年为多见。

2. 发病情况　急性食物中毒性感染常于进食后2～24小时内发病，常一家数人或群体多人短时内发生腹泻。故急性腹泻均应询问摄入或接触不洁食物史、起病与演变过程。由功能性腹泻、炎症性肠病，血吸虫病等所引起的腹泻，可反复发作长达数年。另外，功能性腹泻、结肠憩室炎和吸收不良综合征所致腹泻常呈间歇性发作。手术后发病，尤其是长期接受抗生素治疗者应考虑金黄色葡萄球菌性肠炎、难辨梭状芽胞杆菌性肠炎等。

3. 排便与粪便性状　肠道易激综合征时有大量的粘液；结肠炎症粪便带脓血；吸收不良综合征

时粪便有食物残渣，未消化或发酵物，有奇臭；急性菌痢轻型者，腹痛不剧，腹泻每日不超过10次，大便成糊状或水样，含少量粘液，里急后重感亦不明显，可有呕吐，病程3～6天。普通型早期可有呕吐，继以阵发性腹痛及腹泻，每日排便10～20次，呈脓血便，量少，失水不显著，里急后重常较显著，病程持续10～14天。食物中毒大便稀水样，无里急后重感，食后6～12小时发病，以沙门菌属、产气荚膜梭状芽胞杆菌、变形杆菌的可能性大；金黄色葡萄球菌感染多在2～5小时发病，伴有剧烈呕吐；霍乱患者呕吐物和腹泻呈米泔水样，严重脱水；急性坏死性肠炎的粪便带有恶臭，呈紫色血便；尿毒症腹泻时为血便。

4．伴随症状

（1）伴皮疹：可见于败血症、伤寒与副伤寒、麻疹、过敏性紫癜；

（2）伴重度失水：常见于霍乱或副霍乱、慢性尿毒症、沙门菌食物中毒等；

（3）伴发热：见于伤寒与副伤寒、急性细菌性痢疾、败血症、急性血吸虫病、甲状腺危象、局限性肠炎、小肠恶性淋巴瘤、结肠癌等；

（4）伴里急后重：见于急性痢疾、慢性痢疾急性发作、直肠癌等；

（5）伴明显体重减轻：可见于消化系统癌肿、吸收不良综合征等。

（二）体格检查

对腹泻患者应作全面体格检查，如腹部触及包块，应疑及炎症性疾病或肿瘤。肿块位于右下腹应想到肠结核、克隆病、右侧结肠癌。肿块位于左下腹，应疑及单纯的粪块壅积或癌肿引起的肠腔狭窄使粪块壅积于梗阻的近端肠腔，乙状结肠憩室炎。如腹部压痛明显，见于盆腔或阑尾脓肿、结肠憩室炎、克隆病。肛门指检应作为常规检查，应注意有无压痛、狭窄和包块。

（三）实验室和特殊检查

1．血液检查　菌痢急性期白细胞总数和中性粒细胞中度增加；伤寒与副伤寒白细胞总数多低于正常，嗜酸性粒细胞减少最明显，可用绝对计数确认；肉毒中毒25%～40%患者血红蛋白＞14g%，白细胞总数和分类正常。

2．粪便检查　它有助于急性肠道感染、细菌性食物中毒以及其它肠道疾病的鉴别，除流行病学调查外，应重视此项检查，尤其是致病菌培养检查须在抗菌药物治疗前即先送检。另外，上述检查对急性腹泻的诊断有重要意义。急性细菌性痢疾大便呈脓血或血性粘液。细菌性食物中毒呈糊状或水样便，仅少量或全无红、白细胞。“痢疾样”大便见于嗜盐菌食物中毒、白色念珠菌性肠炎、胃肠型恶性疟疾、空肠弯曲杆菌肠炎、急性血吸虫病等。出血坏死性肠炎有恶臭的血样便。另外，阿米巴痢疾，结肠、直肠癌亦可出现上述大便改变。肠道滴虫感染、轻型菌痢有带粘液的糊状便。霍乱、副霍乱及急性砷中毒有米泔水样便。粪便检查除外观外，亦应重视虫卵、原虫和细胞的检查。细菌培养和涂片染色检查等。

3．血清学检查　用已知的抗原测定抗体的血清学方法，如诊断阿米巴病目前常用凝胶扩散沉淀法、间接红细胞凝集试验（IHA）、对流免疫电泳（CIEP）、免疫荧光抗体试验（IFA）、酶联免疫吸附试验（ELISA）等。如空肠弯曲菌肠炎患者，当大便培养困难或大便培养未生长空肠弯曲菌，或患者已用过抗生素时，可测定其特异性抗体。测定方法有：凝集试验、补体结合试验、杀菌力试验、间接免疫荧光试验、放射免疫测定、酶联免疫吸附试验（包括微量间接酶联免疫吸附试验、凝胶扩散-酶联免疫吸附试验、酶联免疫吸附试验等）。

4．乙状结肠镜检查　对明确腹泻原因有诊断价值，不仅可取组织活检，而且取粘膜渗出物作细菌培养可提高阳性率。然而，此检查在急性期插镜痛楚而有危险性，一般不宜采用。

5．X线检查　胃肠道X线检查所见的某些特征性表现已被重视，对肠道良、恶性疾病的鉴别有重要意义。另外，可观察小肠的吸收分泌功能状态和胃肠动力功能。

6．胃肠道激素的测定　对分泌性腹泻的诊断有决定性意义。如血管活性肠肽、胃泌素、甲状腺素、5-羟色胺等。

五、常见急性腹泻疾病

（一）急性肠道疾病

1．急性肠道感染

（1）病毒性肠炎

1）轮状病毒：是我国近几年来发生在夏秋季婴幼儿和成人腹泻的主要病原之一。起病急，呕吐、腹泻、腹痛、发热。呕吐常先于腹泻，平均持续2～4天，腹泻每日可达十余次，为草绿色或黄色水样便，粪便中白细胞不常见。少数病人病程中仅有呕吐而无腹泻，或仅有发热而无肠道症状，腹泻时间长于呕吐时间，平均约5天。常有代谢性酸中毒及等渗性脱水。失水多呈轻度，严重病例有重

度失水。本病为自限性疾病，平均病程5～7天。但上述症状可复发，个别严重病例因严重失水、水电解质平衡失调和酸中毒而死亡。

2）诺瓦克病毒：从每年9月至次年4月间，在密切接触的集体单位内突然暴发腹泻及/或呕吐的患者，潜伏期及病程短暂，类似食物中毒者，应考虑本病。大多数以腹泻或腹部痉挛性疼痛开始。每日排便4～8次，量中等。呈水样或稀粪便，无粘液及血液。常伴有恶心、呕吐。少数病例仅有腹泻或仅有呕吐。12岁以上患者腹泻较多见。半数病例有中度发热或低热。可有全身不适、头痛、肌痛。病程持续1～2天，恢复后无后遗症。

上述两种病毒性肠炎的确诊有赖于检测粪便中轮状病毒、诺瓦克病毒的抗原和血清中抗体。

（2）细菌性痢疾：该病潜伏期为数小时至7天，多数为1～2天。症状的轻重缓急与菌量和菌群、人体的健康状况和其它反应有关。宋内氏菌引起者较轻，志贺菌Ⅰ型感染较重，福氏菌感染介于两者之间，但易成为慢性。本病分急性期与慢性期，又分若干临床类型。

1）急性期：①普通型（典型菌痢）：病多急起，畏寒、发热，早期有恶心、呕吐，继之阵发性腹痛、腹泻。大便先为稀便，迅速转为典型的脓血便，每天十数次到数十次不等，失水不多，有里急后重。腹泻常持续1～2周缓解或自愈，或逐渐转为慢性。②轻型（非典型菌痢）：多无全身毒血症状，有微热或不发热，腹泻每日3～5次，大便呈稀便或粥状便，偶含少量粘液而无脓血。镜下有少许红、白细胞，病程3～7日，可不治而愈，或呈慢性化。③中毒型：多见于2～7岁体质好的儿童。突然发病，高热达40℃以上，迅速出现呼吸衰竭和/或休克。腹胀、可有咖啡色呕吐物。粪检可见大量红、白细胞。本型按其主要表现又分以下三型，即休克型（周围循环衰竭型）、脑型（呼吸衰竭型）和混合型。

2）慢性期：病程迁延二个月以上者为慢性。临床上分为三型：①慢性迁延型：急性菌痢后，病情长期迁延不愈。患者有不同程度的腹胀，腹痛或腹泻与便秘交替，或有长期腹泻，或经常解脓血或粘液便。左下腹可触及肠索、腹部有压痛。②急性发作型：某种因素使原来症状已静止的病人再次出现急性发作，或迁延的病人症状加剧，脓血样便，其程度不如急性期严重。③慢性隐匿型：一年内有菌痢史，临床上无症状，大便培养痢疾杆菌阳性或乙状结肠镜检查有异常发现。

本病依靠流行病学资料、临床表现、实验室检查（血象、粪便检查、荧光抗体染色、免疫荧光菌球法）、乙状结肠镜和钡剂灌肠X线检查等明确诊断。然而，急性期普通型应与细菌性食物中毒、急性阿米巴痢疾、霍乱、空肠弯曲菌肠炎、轮状病毒肠炎、侵袭性大肠杆菌肠炎等作出鉴别。急性期中毒型菌痢应与脑型痢疾、流行性乙型脑炎鉴别。慢性期各型须与肠结核、结肠癌、慢性血吸虫病、非特异性溃疡性结肠炎鉴别。

（3）致病性大肠杆菌肠炎：本病的潜伏期数小时至8天，临床表现轻重不一，轻者仅数次腹泻，迅速痊愈。重者可因严重腹泻、脱水、酸中毒而死亡。临床上表现如下四型：

1）痢疾型：主要见于肠侵袭性大肠杆菌（EIEC）感染患者，部分肠致病性大肠杆菌（RPEC）感染亦可呈类似表现。其特点为腹泻起病，急性腹痛，有发热，一日腹泻数次至数十次，呈脓血便或粘液便，伴腹痛与里急后重。大便镜检有大量红细胞和脓细胞。

2）肠炎型：起病急，有腹痛、腹泻、发热。体温呈弛张热、持续3～5天。腹泻每日6～8次，量多。大便呈糊状或黄色稀水样便，或带少许粘液。伴有呕吐，粪检偶见有红细胞与脓细胞。

3）肠出血型：为肠出血性大肠杆菌（EHEC）感染的临床表现。急性起病，以剧烈腹痛、腹泻开始。不发热，伴恶心。大便开始为黄色稀水样，迅速转为血便，色鲜红，无粪质，病程2～3天，平均4天。白细胞及中性粒细胞分类呈轻—中度升高。

4）类霍乱型：常见于产肠毒素性大肠杆菌（ETEC）和EPEC感染的患者。起病急，以剧烈呕吐、腹泻起病，可有低热。每日大便可达十余次或更多，量多，呈草绿色或黄色水样便，严重患者有脱水、酸中毒、休克。

EHEC和EPEC所致肠炎，特别是前者可发生溶血性尿毒症综合征，其特点有血小板减少、急性肾功能衰竭和微血管溶血性贫血三联症。

（4）耶氏菌肠炎：本病系由小肠、结肠炎耶森菌（*Yersinia enterocolitica*，简称耶氏菌）引起的急性传染病。临床上以小肠炎最为常见，但临床症状因年龄不同而异、成人常有肠外表现，婴幼儿以肠道症状为主。潜伏期4～10天左右，无明显前驱症状，婴幼儿主要症状为腹痛、腹泻、发热等急性肠炎的表现。大于5岁的儿童和青少年可出现阑尾炎样症状。除上述症状外，亦有恶心、呕吐、纳差、

无力、头痛、体重减轻等。免疫功能抑制或原有其它疾病者，可发生败血症，预后较差，死亡率达50%，临床表现为：①急性中毒表现；②亚急性感染表现，败血症病程中并发其它器官脏器的炎症，病程中亦可出现结节性红斑，关节炎、关节痛、偶而并发眼部炎症、Reiter综合征或心脏炎。本病完全不同于炎症性肠病和其它原因的肠炎。凡进食疑有被污染的食物，或与感染的动物接触后出现腹泻、腹痛、发热、结节性红斑、关节炎，或有局灶脓肿形成的患者，应疑有本病可能。诊断主要依据从肠内容物中分离出本菌或血清抗体滴度测定。确定本菌感染最可靠方法是细菌培养，检查程序一般是通过增菌分离培养，挑选可疑菌落进行鉴定。

(5) 空肠弯曲菌肠炎：本病系由胎儿弯曲菌空肠亚种（campylobacter fetus subspecies jejuni，简称空肠弯曲菌）引起的肠道传染病。潜伏期1～7天，平均4天。起病急，仅极少数病人有前驱症状（如全身不适，头痛、肌肉痛等）。其主要症状有发热、腹痛、腹泻、呕吐等，程度不一。腹泻初为水样便，粘液便。2～4天后多为血性或脓血便。腹痛剧烈，常呈阵发性绞痛，有因剧烈腹痛疑为急腹症而施行剖腹探查者。本病常有肠外感染，如脑膜炎、胆囊炎、心包炎、败血症等。个别病例，特别是免疫缺陷患者常表现出反复菌血症和慢性肠炎的经过。另外，本病常并发反应性关节炎、溶血性尿毒症综合征和Reiter综合征。当地流行情况如有无家禽、家畜接触史，是否摄入可疑污染的食物，血液厌氧菌培养可分离出本菌。急性期和恢复期血清凝集效价≥4倍亦有诊断价值。

(6) 霍乱：霍乱是由霍乱弧菌引起的、以剧烈腹泻和呕吐为基本特征的烈性传染病。副霍乱由Eltor弧菌引起，其流行特点多为散发性流行。

1) 典型 ①潜伏期：其长短与细菌量有关，菌量大者潜伏期短；②前驱期较短：一般无此期，有轻微乏力、腹胀、腹泻、腹鸣、厌食等症状，持续数小时；③吐泻期：首先出现突发性、无痛性腹泻，开始为棕黄色水样便，后变为灰白色淘米水样或米泔水样便，内有大量病原菌，无粪质，呈絮状粘液，少数呈洗肉水样便。每日腹泻10～20次或无法计数，便量多，从数百毫升至1升以上，甚至达10升以上，无里急后重感。腹泻后几小时内即开始呕吐，吐前多无恶心感，初为胃内容物，后为米泔水样物。此期多不发热或仅有低热，持续数小时至3天不等。④脱水期：由于频繁的腹泻与呕吐，在短期内大量丢失液体和各种电解质而出现不同程度的脱水症状，甚至出现低血容量性休克与周围循环衰竭，尿少甚至尿闭，代谢性酸中毒等。本期持续约数小时至2～3天。⑤恢复期：经过1～6天，吐泻停止，脱水得到纠正后，尿量增加，病情逐渐恢复。仅部分病例出现发热反应，持续1～3日后自行消退。

2) 非典型 ①轻型：与典型相比，本型的特点如下：总病程短、腹泻轻（每日腹泻次数少、无米泔水样大便、持续时间短），呕吐少（无脱水现象），恢复快、预后较好。②重型：吐泻频繁、脱水严重，急性循环衰竭出现早而重，可迅速导致死亡。③暴发型：极少数病例在吐泻之前即可发生猝死的所谓“干性霍乱”。酸中毒与急性肾功能衰竭系本病最常见的并发症，亦是主要死亡原因。有时可见到低钾综合征、肺水肿、肺炎、胆囊炎及心力衰竭等。轻型霍乱的临床表现与某些以腹泻、呕吐为主要症状的消化道感染有共同之处，临床上不易区别，有赖于实验室检查（粪便的细菌学检查和血清学检验）。

2. 细菌性食物中毒

(1) 沙门菌属食物中毒：系最常见的食物中毒之一。常因食物污染而暴发大小流行。往往同席多人或在集体食堂中多人发病。鼠伤寒沙门菌系主要的致病菌，本病的潜伏期为4～24小时，短者于食后2小时即发病。其临床表现如下：

1) 胃肠炎型：此型较多见，起病急、发热、恶心、呕吐、腹部不适、肠鸣音亢进，继而出现腹痛并逐渐加重，呈阵发性绞痛，伴头昏、头痛、乏力等。腹泻轻重不一，每日数次至数十次，初起为黄色稀水便，后为粘液或脓血便。少数严重吐泻可出现脱水，电解质紊乱。大便常规类似细菌性痢疾，大便培养可找到致病菌。

2) 败血症型：多见于小儿及体弱者，有高热或热型不规则，可伴有寒战，大汗，腹泻较轻，每日仅数次。个别病例出现低血压表现，本型病程短。大便和血培养可有鼠伤寒沙门菌生长。

3) 混合型：有上述两型的症状。

(2) 变形杆菌属食物中毒：此杆菌系革兰阴性杆菌，一般情况下不易致病，某些特定条件下才引起感染。如卫生条件极差，细菌严重污染食品，并在其中大量繁殖，人体抵抗力下降。多数变形杆菌食物中毒发病急，恢复快，预后良好，病程约2～3天。临床上分以下类型：

1) 胃肠型：本型多见，起病急，有发热、畏寒、恶心、呕吐、腹痛、腹泻，全身酸痛、嗜睡

等。每日排便数次至十数次不等。大便恶臭，呈稀水粘液或脓血便。严重病例出现脱水、酸中毒。

2）过敏型：较少见，有轻度胃肠道症状、全身不适、充血、憔悴面容、偶有心悸、不适、周身有瘙痒。少数病例有荨麻疹。

（3）葡萄球菌食物中毒：本病系毒素型食物中毒，食入被此菌毒素所污染的食品而引起症状。临床上本病较常见。①潜伏期短，一般在2～3小时，最短1小时左右。②病例暴发集中，来势凶猛，恢复迅速，预后良好。③起病时仅有流涎、恶心、呕吐、上腹不适或疼痛，呕吐剧烈而突出。呕吐物初为胃内容物，后为胆汁，腹泻呈水样便，次数不多。个别病例出现脱水、酸中毒或休克，病程一般1～2天。单从粪便和食物中分离出此菌不一定有诊断意义，故本病的诊断务必慎重，须结合流行病学调查，典型的临床表现以及细菌学检查结果，并排除其它原因所致的急性胃肠炎而确定之。

（4）副溶血弧菌食物中毒：本病的病原为嗜盐杆菌或致病性嗜盐菌。其主要传染源是海产品，亦可通过各种污染的盐腌制品或咸菜、腌肉、咸蛋、酱菜等传播。潜伏期平均6～12小时，短者不到1小时，长者可达100小时。起病急骤，初期有腹部不适，全身寒战，有阵发性加剧且部位不定的腹痛，伴恶心、呕吐，继之发热、腹泻，便次不一，多为每日7～8次，为水样便、糊状便、洗肉水样便或脓血便。重者可出现脱水、酸中毒、休克。白细胞总数轻度增加，中性粒细胞略升高。大便常规类似细菌性痢疾，大便及呕吐物病初1～2天可培养出此菌生长。可疑食品中亦可分离出该弧菌。多数病例的病程3～5天，除老、弱患者外，一般预后良好。

本病与细菌性痢疾的区别是　①前者有集体发病史，并食过海产品；②前者腹痛较剧烈，一般多在脐周，少有里急后重，发热不如后者严重，但脱水现象较后者多见。后者腹痛多在左下腹或中、下腹，程度较轻。另外，伴有血水样便时须与过敏性紫癜与急性出血坏死性肠炎鉴别。除血性便与腹痛外，常有其它症状，如关节症状、皮肤紫癜与血中嗜酸性细胞增高者应考虑为过敏性紫癜。除血性便外，腹痛较严重并有左上腹或左中腹较固定的压痛与肌紧张，肠鸣音常减弱及有中毒性休克表现时，高度疑及急性出血坏死性肠炎。其它细菌性食物中毒并发休克较少见。霍乱患者脱水严重，腹泻次数多，大便量多，呈米泔水样，腹痛轻或缺如，常无发热。

（5）肉毒中毒：本病由进食被肉毒杆菌的毒素污染食物引起，多数病例潜伏期为12～36小时，潜伏期愈短，则病情愈重，死亡率愈高。其临床特点是：①前驱症状一般较轻，极少数有胃肠道症状，可能与食品种类有关。多数患者起病缓慢，有纳差、乏力、头晕、头痛等。少数有恶心、呕吐、腹胀、腹泻或便秘等胃肠道症状；②神经系统症状：患者体温、血压正常，神志清楚，感觉无障碍。典型症状及体征为对称性多数颅神经麻痹，可与前驱症状同时发生，多在其后出现眼部、口咽症状，面肌及呼吸肌等麻痹症状，它们并非单独出现，而是先后或交替出现。经抗毒治疗后其症状消失顺序与出现顺序恰好相反。本病诊断依据是　①有进食可疑食物史；②出现进行性颅神经对称性麻痹；③可疑食品、血及大、小便均检出肉毒毒素，大便及可疑食品中能分离出肉毒杆菌；④可疑食品做动物试验可呈阳性结果。

3．急性肠寄生虫病

（1）阿米巴痢疾

本病潜伏期长短不一，自1～2周至数月，甚至数年不等，可有不同的临床类型：

1）无症状型：阿米巴一般不侵袭组织，当条件适宜时可侵入组织造成病变，引起症状，此型占90%。带虫者可在整个感染期间排出包囊。

2）普通型：起病较慢，常不发热，或仅有低热，缺乏或仅有轻度中毒症状。大便稀薄带脓血或粘液，每日数次至10次以上。可有腹痛、里急后重，或伴腹胀等。腹部压痛以两侧下腹部为甚，尤以右侧为明显。

3）暴发型：起病急，多见于营养不良和体弱者。少数以恶寒、高热起病。大便每日十余次以至失禁。呈脓血便，有奇臭，有时为大量血便，呕吐，剧烈腹痛、呈绞痛，里急后重感、腹胀明显，全腹部有压痛。有不同程度脱水与电解质紊乱，迅速出现谵妄、虚脱等中毒症状。本型常并发肠穿孔、肠出血以致发生腹膜炎。白细胞计数增加，粪检可见大量溶组织内阿米巴滋养体。病死率高，如不积极抢救常于发病2周内死亡。

4）慢性型：系因普通型未得到彻底治疗迁延而来，病程持续数月甚至数年不愈。腹泻反复发作，发作时每日腹泻不超过3～5次，呈黄糊状或软便，有腐臭，带少量粘液。间歇期无症状或仅有腹胀、便秘、腹部不适等。粪检可见少量红、白细胞及滋养体。久病后有不同程度消瘦、营养不良、乏力、贫血等。肝有肿大和压痛，本型易并发肝脓

肿、阑尾炎。此型有肠内、外并发症。肠内并发症有肠出血、肠穿孔 其特点是：①有腹泻、脓血便史、发病后常有腹泻、稀血水样便或脓血便；②腹痛由局限逐渐波及全腹部，有压痛、伴明显腹胀；③迅速进展的毒血症状；④腹腔穿刺液镜检可找到溶组织内阿米巴滋养体。其它并发症有阑尾炎、肠狭窄、肠梗阻、中毒性巨结肠等。肠外并发症有阿米巴肝脓肿，肺、胸膜阿米巴病、泌尿道阿米巴病、生殖系阿米巴病、皮肤阿米巴病等。

本病依据临床表现、粪便检查、乙状结肠镜检、X线钡剂灌肠检查、血清学检查、凝胶扩散沉淀法（GDP）、间断红细胞凝集试验（IHA）、对流免疫电泳（CIEP）、免疫荧光抗体（IFA）及酶联免疫吸附试验（ELISA）以及诊断性治疗确诊。

（2）血吸虫病：本病可分为急性、慢性和晚期三种类型及异位损害。

急性血吸虫病：多急性起病，发热为本病必有症状，发热期中可见四肢有广泛或局限的荨麻疹，半数以上病例有腹痛、腹泻，多见于中、高热者。腹泻每日2～5次，大便稀薄，可带血和粘液。部分病例可仅有便秘。绝大多数有肝肿大伴压痛。少数病例肝区痛显著。部分病例轻度咳嗽、胸痛、痰少，很少带血。少数患者有蛋白尿（+～卅不等）。本病的病程不超过6月，可分为轻型、普通型和重型。

慢性血吸虫病：①普通型：无任何症状和体征，常于普查时经实验室检查而确诊。部分患者诉乏力、腹痛、间歇性腹泻或痢疾样大便，间或粪便中带血。②肝脾肿大型：病程长或病变进展，有乏力、消瘦、劳动力减退，进而发展为肝硬化。

晚期血吸虫病分为四型，即巨脾型、腹水型、结肠增殖型和侏儒型。其中结肠增殖型患者除晚期血吸虫病其它表现外，肠道症状较突出，如原因不明的腹痛、腹泻、便秘、大便变细或不成形、不全性肠梗阻、左下腹痞块等。

本病依据血象（嗜酸粒细胞增多）、肝功能检查、内分泌检查、免疫学检查（急性患者IgG、C_3水平高于正常，植物血凝素、淋巴转化率低于正常）、X线检查、B超、粪便检查（涂片镜检法、孵化法、集孵透明法等）、直肠粘膜活体组织检查及血清学检查（环卵沉淀试验、冻干血球间接血凝法、酶联免疫吸附试验等）等。采取以血清学诊断为主的综合查病方法具有重要的实用价值。

（二）急性中毒

1．植物类急性中毒

（1）毒蕈中毒：毒蕈种类繁多，外观与无毒者相似，误食者易引起中毒。常于误食后数分钟出现症状，表现为急性胃肠炎（恶心、呕吐、腹痛、腹泻）、中毒性肝炎与中枢神经损害的症状。本病早期出现流涎、流泪、瞳孔缩小、大汗等迷走神经兴奋症状。重症病例发生便血、呕血、黄疸、紫癜、谵妄抽搐与昏迷，预后不佳。

（2）白果中毒：多发生于儿童、潜伏期1～12小时不等。主要表现为腹泻、呕吐、发热、呼吸困难、发绀、烦躁不安、惊厥、瞳孔对光反射减弱或消失、昏迷等。少数病例出现末梢神经功能障碍的症状。脑脊液可见细胞增多与蛋白阳性反应。

（3）发芽马铃薯中毒：食用发芽马铃薯后可引起中毒，其症状表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、头晕、头痛、喉干、发热等。严重中毒可出现呼吸困难、惊厥与昏迷，可因呼吸中枢麻痹而死亡。

2．动物类急性中毒

（1）鱼胆中毒：近年来鱼胆中毒的病例逐渐增加。进食鱼胆后首先出现胃肠道症状（腹痛、腹泻、呕吐，大便多为黄色水样便或稀烂便，无脓血），继之出现肝肾损害症状（中毒性肝损害、不同程度的急性肾功能衰竭）。本病早期须与其它原因急性胃肠炎和细菌性食物中毒鉴别。后期出现黄疸、少尿与肝肿大时，须与其它原因的肝肾综合征区别。

（2）动物类急性中毒：进食大量的动物肝可引起中毒，症状的轻重与进食量多少有关。多在进食后2～5小时发病，表现出恶心、呕吐、腹痛、腹泻、乏力、厌食、头痛、皮肤潮红、灼热与皮肤脱屑等。

（三）急性全身性感染

1．伤寒与副伤寒 典型伤寒分为五期：①潜伏期：一般8～14天；②前驱期与发病初期：逐渐起病、发热逐渐升高，发热前有全身与消化道症状。进食后常有腹部不适、腹胀、易便秘，偶有轻度腹泻，呈糊状便，每日1～3次不等；③极期（发热、玫瑰疹、神经精神症状，消化系统表现、肝脾肿大），此期易出现肠出血、肠穿孔、中毒性心肌炎及肝脏损害的表现；④缓解期；⑤恢复期。

非典型伤寒：起病缓急不一，弛张热，以不规则热居多，热程多短于四周，玫瑰疹少见，全身中毒症状较轻或缺如，表情淡漠、听力减退、谵妄、摸空与中毒性肠麻痹等均不如以往常见或持续时间有所缩短。白细胞总数正常或略有升高。并发症及死亡率均有所下降。

2. 败血症等感染性疾病 败血症、大叶性肺炎、钩端螺旋体病、急性病毒性肝炎等在病程早期常可发生轻重不等的腹泻，粪便呈水样或糊状，无脓血，亦无腹痛症状。当胃肠症状明显时，常易误诊为细菌食物中毒。

3. 麻疹 典型麻疹分三期（前驱、出疹和恢复期），主要症状为发热和上呼吸道卡他症状，起病2～3日内可于双侧近臼齿颊粘膜处出现麻疹粘膜斑，为本病的早期特征，幼儿常呕吐、腹泻，次数不定。成人麻疹的临床特点为：①表现出胃肠道症状，腹泻、呕吐、腹痛者较多见；②伴肌痛、背痛、关节痛者居多；③86%出现肝功能损害；④麻疹粘膜斑存在时间较长，约3～5天；⑤仅诉眼病而少畏光。

（四）其它

1. 变态反应性疾病

（1）变态反应性胃肠炎（gastroenteropathia allergica）：系指进食一般人能耐受的食物如蛋、乳类、海产类、虾、鱼等后引起胃肠道或全身出现过敏症状。发病与个体过敏体质有关，可出现荨麻疹、偏头痛、血管神经性水肿等。胃肠症状表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。

（2）过敏性紫癜：本病主要见于儿童及青年，首起症状以皮肤紫癜最常见，半数病例有关节痛或腹痛，病程中以反复出现紫癜为本病的特点。50%病例出现腹痛、腹泻伴恶心、呕吐、解粘液便或粘液脓血便，有关节症状和肾脏病变，1/2～1/3患者表现有血尿、蛋白尿、水肿、高血压等。

2. 内分泌疾病

（1）甲状腺危象（thyorid crisis）：系本病严重表现，可危及生命，早期时患者原有症状加重，伴中等发热，体重锐减，恶心、呕吐，以后发热可达40℃或更高，心动过速、大汗、腹痛、腹泻、甚至谵妄、昏迷。

（2）慢性肾上腺皮质功能减退危象：本病食欲不振为早期症状之一，较重者有恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻、每日3～8次不等，粪便呈糊状，便秘较少见。腹痛位于上腹部，多隐痛、似消化性溃疡。患者因创伤、感染、分娩、手术或饮食失调而发生腹泻、失水，或中断激素治疗，或过度劳累，或大量出汗等应激状态下，均可诱发危象发生。临床上表现出高热、烦躁不安，恶心、呕吐、腹泻、失水等症候群，甚至休克、昏迷而死亡。

3. 尿毒症 胃纳下降，恶心、呕吐常为本病之首发症状，且常随病情进展而加剧，由此而对造成的水、盐代谢和酸碱平衡紊乱及负平衡加剧，反过来又加重尿毒症的症状。60%～70%病例有胃、十二指肠症状，亦有肠粘膜出血，溃疡和穿孔发生。腹泻系因尿毒症性结肠炎所致，呈水样大便，每日数次，一般不伴有腹痛。腹泻由于尿素分泌引起增加，细菌分解成氨刺激粘膜引起，也与胃肠道内多肽类激素水平增高和代谢障碍引起粘膜屏障机能降低有关。酸中毒、低血钠及中枢神经系统受损亦可引起或加重原有胃肠道症状。

（王天才 梁扩寰）

参考文献

1. 邝贺龄. 急性腹泻. 见：邝贺龄. 内科疾病鉴别诊断学（第三版）. 北京：人民卫生出版社，1994. 308
2. 叶志雄. 1,446例腹泻患者病原学和流行病学研究. 中华预防医学杂志，1986，26:5
3. 梁钧鸿，庄明摘译. 药物性肠炎. 新医学，1987，18:193
4. 刘为轮. 细菌性痢疾. 见王季午，主编. 传染病学. 上海：上海科学技术出版社，1979. 128
5. 胡士琦. 细菌性食物中毒. 见李梦东主编. 实用传染病学. 重庆：科学技术文献出版社重庆分社，1989. 107
6. Binder HJ. Absorption and secretion of water and electrolytes by small and large intestine. In: Steisenger MH, Fordteran JS, eds. Gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management, 4th ed. philadelphia: Saunders, 1989. 1022.
7. Yamada T, et al. Textbook of Gastroenterology. Phidelphia: Lippincott, 1991. Vol 2, 114:2292
8. Powell DW. Approach to the patient with diarrhea, In: Yamada T, et al, eds. Textbook of gastroenterology, Philadelphia: Luncott, 1991. 732.

第五节 慢性腹泻

腹泻系指排便次数增加，粪便有质和量的变化，呈液状、稀软或糊状，含有异常成分，如未经消化的食物、粘液、脓血及脱落的肠粘膜等。一般认为，如病程持续或反复发作超过2个月，称为慢性腹泻（chronic diarrhea）。

正常人排便次数因人而异，每日2～3次或隔2～3日一次不等。但排出的水量每日不应超过200ml。粪便成形，不含有异常成分。

一、病因与分类

腹泻依据病程可以分为急性及慢性两种，病程

短于2个月者为急性腹泻，否则为慢性腹泻。

（一）消化系统疾病

1. 肠源性 ①肠寄生虫病：如阿米巴痢疾、钩虫病、肠鞭毛原虫病、结肠小袋毛虫病；②慢性肠道细菌感染：慢性细菌性痢疾、肠结核；③炎症性肠病：溃疡性结肠炎、克隆病；④吸收不良综合征；⑤肠恶性肿瘤；⑥其它原因的肠炎。

2. 胃源性 胃大部切除术后、慢性萎缩性胃炎。

3. 肝胆源性 阻塞性黄疸、肝硬化。

4. 胰源性 慢性胰腺炎、胰腺切除术后。

5. 胃肠道激素瘤 胃泌素瘤、血管活性肠肽瘤、类癌综合征。

（二）全身性疾病

1. 药物副作用 药物过敏、变态反应性肠病、利血平、胍乙啶等。

2. 内分泌代谢障碍性疾病 糖尿病性肠病、甲亢、糙皮病、尿毒症。

3. 其它原因 食物过敏、低丙种球蛋白血症、艾滋病等。

4. 神经官能性腹泻 结肠激惹综合征。

二、发病机制

腹泻的发病机制比较复杂，涉及到消化脏器的分泌、消化、吸收及运动功能的障碍。许多慢性腹泻的疾病以某一功能障碍为主，也常有其他功能障碍因素参与。

（一）消化功能障碍

某些病理情况下，胃、胰液分泌减少，如慢性胰腺炎、慢性萎缩性胃炎等，胃大部切除术后“倾倒”综合征，胰管因寄生虫、结石、肿瘤等所致的梗阻，而使胰液排泌障碍均可引起消化障碍，使食物不能吸收，肠内容物呈高渗状态，吸收水分而导致腹泻。糖类吸收障碍、乳糖酶缺乏亦属于这类腹泻。

（二）分泌功能障碍

各种刺激因素使大、小肠分泌大量液体超过肠粘膜吸收能力时，便会引起腹泻。肠道非感染或感染性炎症，如阿米巴肠炎、细菌性痢疾、溃疡性结肠炎、克隆病、肠结核以及放射性肠炎、肿瘤溃烂等均可使炎症性渗出物分泌增多而致腹泻。一些具有分泌功能的肿瘤，使某些肠道激素分泌增加，如胃泌素瘤、类癌及甲状腺髓质癌等，可分别分泌胃泌素、5-羟色胺及前列腺素等，这些物质均可刺激胃肠道分泌，使分泌增加而致腹泻。霍乱弧菌内毒素作用于肠粘膜上皮细胞，兴奋腺苷酸环化酶的活性，致细胞内环腺苷酸（cAMP）升高，氯化钠分泌增多，引起腹泻，大肠杆菌耐热性内毒素所致腹泻的机理也大致相同。此外，尿毒症、某些药物（抗菌素、抗肿瘤药物、利血平等）及胆源性腹泻亦为肠管分泌增加而导致腹泻。

（三）吸收功能障碍

原因有：①肠粘膜病变或因某些疾病（如小儿乳糜泻，成人热带及非热带脂肪泻等），使小肠绒毛减少或变形；②肠粘膜正常，但由于肠系膜血管或淋巴管因淋巴瘤或炎症而发生梗阻；③肠粘膜正常，因某种因素（如胰腺分泌减少）引起食物的消化不良。

（四）运动功能紊乱

肠蠕动过快，食糜在肠管内停留时间缩短，没有充分时间吸收导致腹泻。其原因有：①甲状腺机能亢进及糖尿病等全身性疾病；②肠道感染，炎症刺激使肠管蠕动增强；③植物神经功能失调，致结肠痉挛、蠕动增加。

三、诊断方法

（一）病史

详细地了解病史对慢性腹泻的临床诊断和鉴别诊断甚为重要。

1. 年龄与性别 功能性腹泻多见于女性；炎症性肠病及双糖酶缺乏见于青壮年及儿童；结肠癌或胰腺癌多见于男性、中老年患者。

2. 起病与病程 功能性腹泻一般不在夜间发生，影响睡眠的腹泻见于器质性疾病。腹泻时发时止可能为慢性非特异性溃疡性结肠炎或阿米巴痢疾；腹泻在胃肠手术后发生，则应考虑肠间或胃结肠瘘、“倾倒”综合征、盲袢综合征；病程超过2年以上者，结肠癌的可能性较小；腹泻有放射治疗史者应考虑放射性肠炎。

3. 腹泻特点 了解起病为缓慢或急骤、持续性、间歇性或复发性，自限性或进行性，有无腹泻与便秘交替现象；腹泻与精神和生活节律的关系，禁食后腹泻是否好转，每日大便次数及总量，每次大便量，为脓血便或水泻。小肠性腹泻每次粪便量多，腹泻次数相对较少，一般不伴里急后重等直肠刺激症状；结肠性腹泻大便次数较多、量少，常有直肠刺激症状。

4. 粪便性状 脓血便见于炎症性肠病、血吸虫病及癌肿；附着于粪便表面的脓血便，则提示直肠或乙状结肠病变。以血便为主应考虑小肠平滑肌

瘤和结肠癌。水样便见于各种分泌性腹泻，如大便量每日大于5L，则应考虑霍乱或内分泌性肿瘤。蛋花样便见于难辨梭状芽胞杆菌引起的伪膜性肠炎。米汤样便见于霍乱。果酱样便见于阿米巴痢疾或升结肠癌。洗肉水样便见于某些急性细菌肠炎或重症溃疡性结肠炎。大便量多油腻泡沫样，且有恶臭，则提示脂肪泻。酸臭的糊状便见于糖吸收不良，粪便中仅见粘液呈透明状，且无脓血者常为肠激惹综合征，大便中有鲜血应注意和痔核出血作出鉴别。

5. 全身疾病和服药史　注意有无阿狄森病、甲状腺功能亢进、糖尿病及长期服用导泻药物史。

6. 家族史　多发性结肠息肉、乳糖酶缺乏、非热带斯泼卢等常有家族史。

7. 流行病学史　血吸虫病见于流行地区的农民或渔民，或有疫水接触史。

8. 伴随症状

(1) 发热、贫血及体重减轻：见于溃疡型肠结核、肠淋巴瘤、肠恶性组织细胞病、炎症性肠病(克隆病与溃疡性结肠炎)。

(2) 腹痛：病变在结肠者疼痛多在下腹部，便后腹痛常可减轻或缓解；小肠疾病时腹痛位于脐周；持续上腹痛牵涉到背部者，多考虑慢性胰腺炎及胰腺癌；有阵发性绞痛者提示部分肠梗阻。

(3) 哮喘和皮肤潮红：可见于类癌综合征。

(4) 皮肤结节性红斑、坏疽性脓皮病、关节炎、关节疼痛者，可见于炎症性肠病。

(5) 肛周脓肿或瘘管：可见于肠结核、克隆病或性病性淋巴肉芽肿。

(二) 体格检查

全面体检包括肛门指检非常重要，有腹部手术疤痕者应想到术后引起的几种腹泻疾病；腹腔内结核、肿瘤、克隆病、肠扭转、肠套叠等常有腹内包块和腹痛；有明显消瘦者提示肠结核、吸收不良、甲亢、肾上腺皮质功能减退、胃肠道恶性肿瘤等；关节炎和皮肤损害常应想到炎症性肠病，有黄疸、腹水、肝肿大等体征提示腹泻与肝病有关。肛门指检时扪及狭窄或肿块则高度提示直肠癌。

(三) 实验室检查和特殊检查

1. 粪便检查　应注意粪便外形、量、粘液、脓血等，频作潜血、镜检细胞、原虫、虫卵等常规检查。粪便脂肪的定性和定量检查。必要时进行粪便电解质浓度和24小时排量测定、粪便渗透压和血浆-粪便溶质差测定。

2. 血液检查　检查红细胞压积容量、血红蛋白、白细胞及其分类（嗜酸性细胞）、血清铁、血糖、凝血酶原时间、血电解质、血浆$VitB_{12}$和叶酸浓度，血尿素氮和肌酐以及血气分析等。

3. X线检查　依据病情需要选择钡灌肠、小肠注钡和全胃肠道造影等。用以观察胃肠粘膜有无增厚、溃疡、肠腔有无狭窄、扩张，观察小肠吸收分泌功能状态以及胃肠动力功能。必要时作腹部超声、CT、血管造影等检查以发现原发和转移瘤。

4. 纤维结肠镜及活检　对炎症性肠病（溃疡性结肠炎、克隆病）和阿米巴结肠炎的诊断很有帮助。溃疡性结肠炎的粘膜病变呈连续性，而克隆病为间断性，亦要注意粘膜脆性、溃疡、脓血、息肉及肿瘤，对肠粘膜病变可取组织活检。

5. 小肠粘膜活检　用一种特制的吸引式活检钳进行。如多种原因引起的小肠吸收不良病人，其特征性的粘膜改变为小肠粘膜绒毛萎缩变平。在无麦胶饮食治疗后萎缩的绒毛恢复正常，则可作为诊断成人乳糜泻的依据，小肠活检对下述疾病诊断有重要价值，如某些寄生虫感染、克隆病、Whipple病、热带性乳糜泻、胶原性乳糜泻、嗜酸性肠炎、小肠淋巴瘤、先天性小肠淋巴管扩张症、放射性肠炎等。

6. 小肠吸收功能试验　诊断胰源性吸收不良的试验如胰功定试验（BT—PABA试验）、促胰液素胰腺外分泌功能试验、双标记Schilling试验、粪便脂肪定量测定、同位素标记（^{13}C或^{14}C）、脂肪或脂肪酸呼气试验等；乳糖或其它糖类氢呼气试验、D—木糖吸收试验以及小肠刷状缘双糖酶测定、小肠粘膜活检及组织学检查用以诊断小肠吸收不良。有关肠道细菌生长的试验如乳果糖氢呼气试验、胆酸呼气试验、短链脂肪酸气相色谱分析、肠液细菌培养及计数等。

7. 血清胃肠道激素测定　血浆激素和介质测定对分泌性腹泻的诊断有重要价值。如：胃泌素(卓艾综合征)、血管活性肠肽（VIP瘤）、甲状腺素（甲状腺机能亢进）、降钙素（甲状腺髓样癌）、尿五羟吲哚乙酸（类癌）、以及5-羟色胺、P物质、组胺、前列腺素等。

8. 小肠灌注试验　将一根带有灌注孔和近端及远端收集孔的三腔管插入空肠，输入一定量的含有已知浓度标记物和电解质的溶液，自近端和远端孔收集肠液并测定电解质成分，再按染料稀释公式计算该肠袢实际分泌和吸收的水与电解质的量，从而确定患者是否为分泌性腹泻。此试验复杂，一般只作专门的研究。

四、各种慢性腹泻疾病的临床特征与诊断要点

(一) 肠源性腹泻

1. 慢性细菌性痢疾 临床上分为三型:

(1) 慢性迁延型:急性菌痢后迁延不愈,有轻重不等的痢疾症状,大便不成形或稀便,带有粘液、偶有脓血。左下腹压痛,伴有乙状结肠增厚。久病可导致健康状况下降、贫血、乏力、维生素缺乏或营养不良等。

(2) 急性发作型:半年内有菌痢病史,因受凉进食生冷或劳累等诱因而发生急性发作。有腹泻、腹痛和脓血便,而发热等毒血症状较轻。

(3) 慢性隐匿型:一年内有痢疾史,但临床无症状,大便培养阳性,或乙状结肠镜检查发现菌痢呈慢性期变化。本病诊断主要依据过去有急性病史及大便检查的阳性结果。大便培养有重要价值,应采取脓血粘液部分立即送检,选用适当培养基及反复多次培养可提高阳性率达70%以上。目前已建立了不少检测粪便中志贺菌属抗体的免疫学技术,如对流免疫电泳法、玻片固相抗体吸附免疫荧光技术、荧光抗体染色法等。纤维结肠镜有助于本病与其它结肠疾患的鉴别。慢性期粘膜充血、水肿较轻,散在粘膜粗糙颗粒,可见疤痕、息肉和溃疡。在肠镜直视下取溃疡部位渗出物作细菌培养阳性率高于粪便培养。本病须与阿米巴痢疾、炎症性肠病、直肠或结肠癌相鉴别。可根据病史、钡剂灌肠造影、纤维结肠镜、血清学和痢疾杆菌的细菌学检查等进行鉴别。

2. 慢性阿米巴痢疾 该病是由致病性溶组织阿米巴侵入结肠壁后所致的以痢疾症状为主的消化道传染病。病变多在回盲部,易于复发变为慢性。慢性型常为不明显的轻型腹泻的发展,症状可持续存在,或反复发作,在间歇期中可以健康如常,或有腹泻与便秘交替,或有腹胀、腹痛或便秘,排出带有包囊的成形或软质大便。有时因劳累、饮食不当或受凉腹泻加剧,甚或出现痢疾样症状,排出滋养体。本病大便呈血性粘液便,或粪便与血分开,有时可完全为血性便。若次数不多则粪便为暗红色或果酱样,有奇臭。

本病可出现以下几种合并症:①阿米巴性阑尾炎;②肠穿孔造成腹膜炎;③肠狭窄;④阿米巴瘤;⑤溃疡性结肠炎。该病的诊断主要是粪便检查和乙状结肠镜检查。一旦找到了活动的吞噬有红细胞的溶组织阿米巴滋养体,即可确诊。乙状结肠镜检查对诊断,特别是鉴别诊断很有帮助,病变处取活体组织送病理检查,进一步确定其性质。

3. 溃疡型肠结核 该病的特点是:①青壮年患者,原有肠外结核,特别是开放性肺结核或原有病灶好转而出现结核病全身症状;②有腹痛、腹泻、便秘等消化道症状,并伴发热、盗汗等全身症状;③腹部检查发现右下腹有肿块、伴或不伴压痛,或出现不明原因肠梗阻的表现;④胃肠钡餐X线检查显示溃疡型回盲部炎症所致激惹征象;⑤纤维结肠镜检查可观察升结肠、盲肠及回肠末端的病变,活体组织检查发现干酪化肉芽肿,可见到结核杆菌。缺乏上述临床表现时,可给予试验性抗结核药物治疗3周。本病须要鉴别的疾病有:

(1) 克隆病:①其病程一般比肠结核更长、且有发作和缓解交替出现的现象;②肠梗阻、瘘管形成等并发症比肠结核多见;③不伴有肺结核或肠外结核的证据,抗结核治疗无效;④X线表现以回肠末端为主,有边缘不齐的线样征,病变呈节段分布;⑤纤维结肠镜检查可见结肠病变粘膜呈慢性炎症、铺路卵石样、沟槽样溃疡、肠腔狭窄等改变,病变肠段之间的粘膜正常。活体组织检查证实为非干酪化肉芽肿。

(2) 溃疡性结肠炎:本病以脓血便为主,病变累及回肠者,其病变必累及整个结肠,且以乙状结肠、直肠最为严重,纤维结肠镜与活组织检查有助于明确诊断。

(3) 阿米巴肠病和肠血吸虫病:依据流行病学和感染史,通过纤维结肠镜或从粪便中检出病原体或虫卵可确诊。

(4) 右侧结肠癌:发病年龄较大,无肠外结核的证据,病情进行性发展,一般无结核毒血症表现,肠梗阻更常见且出现早。腹块呈结节感、质地坚硬、常有压痛。X线钡灌检查表现为局限性钡剂充盈缺损,纤维结肠镜可见肿块、直视下活组织检查可证实之。

4. 炎症性肠病

(1) 克隆病:其特点如下:①右下腹或脐周疼痛,发作性或持续性腹泻伴间歇性发热。腹泻一般不重,大便呈水泻或糊状。腹痛为阵发性绞痛,排便后缓解。除非累及升结肠,很少有粘液、脓血。多无里急后重感。②因肠粘膜水肿、纤维组织增生而形成肠段狭窄,或因继发性脓肿穿破而有瘘管形成。右下腹肿块引起不全性肠梗阻症状。③X线钡餐检查的典型改变为节段性,末端回肠狭窄、变

硬、呈边缘不齐的线条状阴影称线样征，常有肠腔变窄或有瘘管形成，粘膜皱襞增粗、紊乱、或消失征象。④纤维结肠镜可见节段性病变，粘膜呈卵石样，有较深的沟槽样溃疡。

(2) 溃疡性结肠炎：有如下特点：①主要表现为左下腹痛、腹泻。排便每日数次至十余次，多为糊状便，混有粘液和脓血，但量不多，约1/3病例出血很严重或仅表现为出血。如病变累及直肠则有里急后重。可有发热、肝肿大、关节疼痛、贫血等肠外表现；②发作期间常可触及痉挛增厚的乙状结肠，病变肠段有明显的触痛；③纤维结肠镜显示肠粘膜呈连续性病变、有散在浅溃疡、糜烂。并有充血、水肿、触之易出血；④X线钡灌肠可见正常粘膜皱纹粗乱，肠壁边缘呈锯齿状，后期结肠袋消失，肠腔变硬、肠管缩短变窄，呈铅管状。

5. 肠道菌群失调　正常肠道菌群中，常驻菌占90%以上，其中普通大肠杆菌与肠球菌各占一半；过路菌（如变形杆菌、产气杆菌、类大肠杆菌、绿脓杆菌、肺炎杆菌等）不超过10%。芽胞菌与酵母菌虽亦为常驻菌，但数量不多。如过剩菌（包括过路菌、芽胞、酵母菌）繁殖显著超过正常值（40%以上），则出现肠道菌群失调引起肠内食物的消化吸收紊乱。临床上表现为急、慢性腹泻。诊断依据如下：①诱发因素：长期应用广谱抗生素、激素、抗代谢药物以及维生素缺乏、糖尿病、手术、全身衰竭等易于发病；②表现为发酵性消化不良、肠内有碳水化合物的异常分解。大便呈水样或糊状、多泡沫，呈酸性反应，每日数次或十数次伴有肠鸣、排气增多与腹胀；③大便培养有过剩菌显著繁殖；④消除过剩菌和修复正常菌群的治疗后，腹泻及其它消化不良的症状随之缓解。肠菌群失调严重者可引起葡萄球菌性肠炎、真菌性败血症。小儿和成人长期肠功能紊乱的发病机理之一是双歧杆菌属减少，此菌产生醋酸和乳酸，在小肠内造成酸性环境、抑制致病的腐败菌和产气菌群繁殖，消除胀气、保持肠功能正常。

6. 吸收不良综合征

(1) 原发性吸收不良综合征

1) 本病的临床表现有三联征：①脂肪泻：典型者为灰白色油脂或泡沫样、浮于水面、且有恶臭，也可为浅黄色或黄色的水样或糊状便；②贫血，多为巨细胞性，热带斯泼卢多有巨细胞性贫血的骨髓象；③营养差或恶液质，常有腹胀、腹部不适、纳差、胃酸减少、舌炎或电解质紊乱、营养障碍和维生素缺乏。

2) 诊断主要依靠X线钡餐检查等，80%病例有典型改变。

3) 脂肪平衡试验常为阳性，D-木糖耐量试验有助于诊断（本病排出量减少）。

4) 同位素^{131}碘-油酸与^{131}碘-油酸酯试验有助于本病诊断，并可与胰性脂肪泻相鉴别。

5) 有必要除外内分泌代谢障碍、胃原性、胰原性、胶原性疾病、肠道梗阻及慢性肠炎引起的腹泻。

6) 小肠活检：有特征性病理改变。

(2) 继发性吸收不良综合征

1) 吸收面积减少：小肠切除过多或肠瘘。

2) 炎症影响小肠吸收：克隆病和其它非特异性肉芽肿。

3) 小肠粘膜弥漫性病变：Whipples病、淋巴瘤等。

4) 肝胆疾病（因胆盐不足、脂肪不易乳化吸收）、胰腺疾病（胰酶缺乏所致消化不良）等，这类疾病有消瘦、贫血、腹胀或水肿、腹水的特点，大便次数不多，但粪便量大、恶臭带有泡沫。

7. 大肠癌　大肠癌以男性多见，好发于30～50岁，发病高峰年龄在45岁左右。在我国发病年龄比欧美约早10年，且青中年大肠癌亦不少见。本病发病隐匿，早期症状不明显，多有不易察觉的大便习惯改变，以后出现的症状与肿瘤部位不同及产生机理有关。①肠道功能紊乱如腹泻、便秘，或两者交替，粘液便等；②肠梗阻所产生的腹胀、便秘、腹鸣、肠绞痛等；③癌肿溃烂所产生的血便或脓血便、贫血等；④癌肿坏死及并发感染所产生的畏寒、发热；⑤癌肿转移所产生的腰骶尾部持续性疼痛、肝肿大、腹水、黄疸；⑥全身症状如消瘦、营养不良、乏力、恶病质等。

(1) 右侧大肠癌：主要表现为肠功能紊乱、腹痛、腹胀、腹部压痛及腹块。病变进展时可有发热、进行性贫血、消瘦等。

(2) 左侧大肠癌：主要表现为慢性进行性肠梗阻、多有顽固性便秘，亦可间以排便次数增加，腹胀、腹痛、肠鸣音及肠型明显。晚期解血便或脓血便。

(3) 直肠癌：主要表现为大便次数增加、粪便变细、血便或带血及粘液，伴有里急后重或排便不净感觉，病变累及骶丛神经者有剧痛。

(4) 肛管癌：主要表现为便血及疼痛，且疼痛于排便时加剧，当癌肿侵犯肛门括约肌时，可有大便失禁。

早期发现大肠癌主要在于提高警觉性。青中年及以上病人出现血便或粪便带血，应注意大肠癌的可能性。多次粪便隐血检查可作为诊断线索，直肠指检是不可忽视的诊断方法，约 40%～50%病人可发现直肠肿块；X线钡剂灌肠、直肠乙状结肠镜或纤维结肠镜检查，大多可得到确诊。

8. 梨形鞭毛虫（兰氏贾第鞭毛虫）、人肠滴虫和迈氏鞭毛虫感染 上述感染均引起急、慢性腹泻，但易误诊为慢性细菌性痢疾或阿米巴痢疾。一般腹泻较轻，呈稀便，有时带粘液或不消化食物，每日 3～5 次。有时亦较顽固，严重感染时呈水样腹泻。采取粪便和十二指肠液检查可明确诊断，患者 IgA 或 IgM 免疫缺损性肠病时，常伴有梨形鞭毛虫感染，它能引起吸收不良综合征。人肠滴虫病多急性起病，并反复发作，且经久不愈，有时甚至和菌痢、肠阿米巴病难以区别。大便镜检发现此虫而确诊，灭滴灵治疗有效。

9. 肠道放射性损伤 本病系因放射治疗腹腔、盆腔或腹膜后肿瘤所引起的并发症。可分别累及小肠、结肠和直肠，故又称为放射性小肠（结肠或直肠）炎。早期症状，腹泻多在放疗第 2 周出现，但常在放疗结束时好转。结肠和直肠在照射 4000 拉得以上者几乎均有不同程度的大便次数增加或粘液血样便，累及直肠者可伴有里急后重。回肠粘膜受累者可有暂时性腹胀和血样腹泻。部分病例出现脂肪泻和蛋白丢失性肠病。体检可扪及腹块。

10. 嗜酸细胞性胃肠炎 此病是一种特异性的变态反应性胃肠病，它发生在进食某种特异性食物后，以胃和/或小肠壁的嗜酸性粒细胞浸润、周围血液的嗜酸性粒细胞增加为其病理特点。浸润可累及某一组织层，或累及全壁，当累及粘膜层时，其主要表现为发作时出现腹泻、腹痛、呕吐等。少数患者有腹水（嗜酸性细胞性腹水），胃、小肠粘膜活检，可见粘膜与粘膜下层有广泛嗜酸性粒细胞浸润，肾上腺皮质激素治疗有效。

（二）胃源性慢性腹泻

胃源性腹泻主要表现为腐败性消化不良，晨起或餐后大便次数增多，糊状便多于水样便，排气量多，且有臭味，粪便呈碱性反应，镜检有横纹肌纤维，尿中尿蓝丹试验常呈阳性。产生腹泻的原因有：①胃内未充分消化的食物（主要是蛋白质）在肠内引起腐败性消化不良；②胃手术后，胃内未消化的食物大量倾泻入肠内，引起肠蠕动增加；③胃酸分泌减少或缺如影响胰腺外分泌功能，从而导致脂肪泻发生。

（三）肝、胆道疾病所致的慢性腹泻

肝硬化门脉高压时可出现不同程度的腹泻，这与胃肠道有淤血所致的消化吸收功能障碍有关。肝癌患者常可出现腹泻、纳差、消化不良、恶心、呕吐等症状，因缺乏特异性而易被忽略。长期胆汁淤积性黄疸和重症肝病患者，因胆汁形成减少或引流不畅可导致脂肪的消化吸收不良。

（四）胰源性慢性腹泻

本病常发生于慢性胰腺炎、胰腺癌、囊性纤维化和胰腺广泛切除术后。慢性胰腺炎常有反复发作的上腹痛、胰腺外分泌不足的症状，如不耐油腻食物，食后上腹饱胀不适、腹泻、营养不良、体重减轻。每日大便 3～5 次，粪便量多，色淡而发油光，有恶臭、多气，显微镜下有脂肪球，亦有未完全消化的肌肉纤维。

胰性脂肪泻的诊断依据以下的检查 ①胰腺消化功能试验可证明有脂肪、肌肉与淀粉的消化障碍；②十二指肠引流液中胰腺分泌的消化酶和其它成分减少或缺如；③胰泌素试验无消化酶分泌或缺乏正常的分泌；④^{131}碘-油酸试验正常，而^{131}碘-油酸酯试验粪便放射性排量增加（正常为 0～4%）；⑤给予大量胰酶替代治疗，能改善蛋白与脂肪的消化与吸收不良；⑥木糖吸收试验和小肠粘膜组织活检正常。不论何种胰腺疾病引起的吸收不良，粪便中的脂肪排量增加，以中性脂肪为主，每日常在 25g 以上。而吸收不良综合征患者粪便的脂肪成分以脂肪酸与结合脂肪酸为主。

（五）胃肠道激素瘤

1. 胃泌素瘤 1955 年 Zollinger 和 Ellison 首先报道二例严重的消化性溃疡合并胰腺非 B 细胞肿瘤，称为 Zollinger-Ellison 综合征（ZES），至 1969 年 Gregory 证实这种肿瘤能分泌大量胃泌素，现称为胃泌素瘤（gastrinoma）。有人亦证实胃窦 G 细胞异常增殖，也可出现 ZES 的临床表现。胃泌素瘤的临床特点为：①非典型部位的顽固性、多发性消化性溃疡，常并发出血或穿孔，手术切除溃疡后容易复发；②高胃酸分泌，夜间 12 小时胃液分泌量＞1000ml，基础胃酸分泌（BAO）＞15mmol/h；③血清胃泌素异常增高；④约 1/3～1/4 病人因大量胃泌素所致胃肠蠕动亢进、胃酸过度分泌引起胰脂酶活性降低而伴有水样腹泻或脂肪泻。本病诊断依据为：BAO＞15mmol/h、BAO/MAO＞0.6、血清胃泌素＞1000pg/ml，定位诊断可依赖 B 超、CT、腹部血管造影或剖腹探查发现肿瘤。

2. 血管活性肠肽瘤 本病于 1958 年由 Verner

和 Morrison 首先报道（Verner-Morrison 综合征），其特点为大量水泻、严重低血钾、无胃酸或低胃酸及胰岛非 B 细胞瘤，称为 WDHA 综合征（watery diarrhea hypokalimia and achlorhydria syndrome）。现已证实肿瘤 80%以上发生在胰腺，D_1 细胞分泌大量的血管活性肠肽（VIP）等介质所致的霍乱样腹泻，故现称血管活性肠肽瘤（VIP 瘤）。VIP 瘤的临床表现主要为严重分泌性水泻，每日排便量平均约 3L，病人几天内出现脱水、消瘦和代谢性酸中毒，同时伴有显著低血钾，血清钾可低至 2mmol/L。这些表现主要由高 VIP 血症引起，其它多肽类物质如肠抑胃肽（GIP）、前列腺素 E_2 等也可增高，起辅助致病作用。VIP 等物质的生物作用有①促进小肠粘膜细胞的环磷酸腺苷（cAMP），使肠液过量分泌，引起水、电解质（K^+、Na^+、HCO_3^-）大量丢失；②刺激胰液、胆汁分泌增加，③抑制胃酸分泌致低胃酸或无胃酸；④引起血管扩张和血糖增高等。诊断本病除有突出临床表现外，血 VIP 浓度测定是决定的条件；腹部 B 超和血管造影或手术探查多可作出肿瘤的定位诊断。

3．类癌与类癌综合征（carcinoid syndrome）　类癌是一种少见、生长缓慢的肿瘤，具有恶变倾向。原发肿瘤常发生在胃肠道，起源于粘液腺体腺管的 Kultschityky 细胞，恶性类癌瘤可能转移至肝脏，使血中 5-羟色胺等物质增多。临床表现有皮肤潮红、腹痛、腹泻、哮喘和心瓣膜病变等征象称为类癌综合征。本病原发肿瘤可单发或多发，大多继发于小肠类癌，半数以上发生在阑尾。上述表现与类癌嗜银细胞产生的 5-羟色胺、缓激肽及前列腺素有关。类癌的诊断常较困难，临床上易误诊为局限性肠炎、阑尾炎、肠癌或肉瘤等疾病。当出现类癌综合征时，诊断则较容易。依据上述临床表现，常可提示本病。确诊本病须有血清素含量增加和尿中 5-羟吲哚乙酸（5-HIAA）排出增多。为作出肿瘤定位诊断和确定有无转移，尚需要依据病情选作钡灌肠、X 线胃肠钡餐、纤维结肠镜检查、胃肠或支气管纤维镜检查，胸片、B 超、CT 和 MRI 检查等，直肠指检有助于直肠类癌的诊断。

（六）内分泌代谢障碍性疾病

1．糖尿病性腹泻　糖尿病患者发生腹泻的原因有：①伴胰腺外分泌功能障碍；②近端小肠细菌过度生长；③同时存在麦胶性肠病；④伴有肝、胆疾病或合并内脏植物神经变性。为确定腹泻的病因可作如下检查：①空肠粘膜活检，除外麦胶性肠病；②胰腺外分泌功能试验，有无胰腺功能障碍；③作十二指肠液及上段小肠液培养，观察有无细菌过度生长；④内脏植物神经变性引起的顽固性腹泻及脂肪泻并不少见，常见于严重失控制性糖尿病患者，并发周围血管病变者亦不少见，主要表现为顽固性腹泻、膀胱功能失调、严重营养不良、胃排空障碍和脱水等。

2．甲状腺机能亢进症（甲亢）　甲亢引起的腹泻多较轻，通常不伴有肠痉挛性疼痛，但过多甲状腺素可兴奋肠蠕动，以致大便次数增加，有时因脂肪吸收不良而呈脂肪泻。个别病例腹泻较重，这时甲状腺机能亢进的症状与体征可不明显，但高度疲乏与衰弱，偶尔无明显甲状腺肿大，可致漏诊。

3．甲状旁腺功能减退症　本病可引起脂肪泻，且有类似吸收不良综合征的 X 线征，其腹泻的原因可能与低钙血症所致的神经肌肉应激性增高有关。甲状腺手术后发生手足搐搦者诊断容易，特发性而症状隐潜者易被忽略，误诊为神经官能症或癫痫者并不鲜见。但如能提高警惕而进行多次血和尿检验，则大多数均能及时发现血钙过低性搐搦，诱发试验可帮助诊断。如能进一步排除肾功能不全或假性甲状旁腺机能减退症，可作出本病诊断。

4．慢性肾上腺皮质功能减退　食欲不振系早期症状之一，病情较重患者常有恶心、呕吐、腹胀、腹痛及腹泻，腹泻每日 3～8 次不等，粪便呈糊状。腹痛位于上腹部，系隐痛，似消化性溃疡。胃肠 X 线检查仅示小肠功能紊乱。如病人有原因未明的腹泻，特别是伴有衰弱与神经衰弱症状时，应疑及本病的可能，进行有关的特殊内分泌机能检查很有帮助。

5．尿毒症　是多种慢性肾脏疾病晚期的严重综合症群，因肾脏排泄和调节功能失常，临床上出现许多代谢紊乱的表现，常危及生命。目前认为尿毒症症状与多种物质代谢紊乱有关。除水盐代谢及酸碱平衡紊乱产生的症状外，亦可出现胃肠、血液、心血管、神经精神系统及肺部的各种症状，其中胃肠系统，患者常有显著的食欲不振，腹泻常见，一日数次至十数次不等，大便稀薄，偶带粘液或血，病理检查有尿毒症性结肠炎。此外亦可有晨起及饭后恶心、呕吐，易有口腔炎、口腔粘膜溃疡、牙龈红肿等。上述症状与尿素经细菌作用后产生氨刺激肠道粘膜有关。

6．糙皮病　系因烟酸缺乏引起。其特点有：①腹泻，常伴腹胀，大便呈糊状，水样伴有恶臭，有时呈脂肪泻，严重者每日腹泻数十次，舌炎出现较早，可有牛肉样舌，半数患者胃酸减少或缺乏，

常有不同程度的贫血；②皮炎：见于身体裸露部位，呈两侧对称性分布；③精神神经症状和神经衰弱相似。重者出现精神失常。诊断主要依据上述特点，除外克隆病、肠结核及单纯性吸收不良综合征及对烟酸的良好治疗效果而确诊。X线钡餐检查可发现小肠功能与粘膜形态的改变。

（七）免疫缺陷

1.免疫球蛋白A（IgA）重链病 它是近年明确的一种浆细胞病，系一种异常免疫球蛋白血症。其主要临床表现以慢性腹泻、吸收不良和进行性消瘦为特征。小肠粘膜活检为固有膜异常浆细胞的大量浸润。小肠X线钡餐检查提示小肠皱襞增粗、分节和肠袢扩张。骨骼摄片呈中等度弥漫性骨质疏松，但无骨质破坏。小肠吸收功能试验可有葡萄糖、乳糖、维生素B_{12}以及脂肪吸收不良。血清免疫电泳显示免疫球蛋白A重链（α链）明显增多，结合上述临床表现可确诊。

2.低丙种球蛋白血症 本病亦有腹泻症状，呈脂肪泻，其发病机理目前尚不完全清楚，可能与小肠内反复感染有关。定期注射丙种球蛋白可使病情改善。

3.艾滋病 当前，威胁人类健康的艾滋病，正在许多国家迅速传播。50%～90%艾滋病患者发生腹泻，其发生率因危险人群的种类而异。本病胃肠道症状不仅常见，且反映多种机会性感染和卡波济肉瘤，这些感染最初可表现为腹泻-消瘦综合征。确定感染艾滋病有两种方法：①病毒分离，阳性率30%～40%，操作繁复；②血清HIV病毒蛋白抗体检查，有ELISA，IFA及Western印迹检测法等。

（八）食物过敏性、药物性腹泻

变态反应性腹泻是由于进食对患者有特异性并具有变态原性质的食物引起，腹泻原因尚不十分清楚，但不少与肠壁水肿有关，病史可提示此病，常有腹泻、腹痛、呕吐等症状，肠蠕动多亢进，胃肠道出现水肿，平滑肌痉挛及粘液分泌增多。本病多与进食含有异性蛋白食品有关，停止有关食物，腹泻即停止。药物性腹泻因药物不同而异，如长期应用广谱抗生素可致肠道菌群失调，有些药物（如利血平、呱乙啶、新斯的明、秋水仙碱等）对胃肠道有刺激性，或通过兴奋迷走神经而引起腹泻，长期服用新霉素可引起吸收不良综合征等。

（九）神经官能性腹泻

1.结肠激惹综合征（irritable colon syndrome，ICS） 本病分三种临床类型：①结肠痉挛引起慢性便秘和腹痛；②便秘与腹泻交替；③慢性间歇性、无痛性水泻。本症的发病与结肠动力障碍有关。本病多见于青壮年，主要表现为慢性腹泻、便秘，或腹泻与便秘交替。腹泻常以清晨或早餐后有便意，排3～4次粘液稀便后，其余时间感觉良好，一般无白天或夜间腹泻。腹泻可反复发作。诊断主要靠排除其它器质性疾病。X线钡剂灌肠一般无特异性改变，但发作期可见结肠袋形成增多、乙状结肠痉挛或降结肠呈管状。另外，有些患者有急性痢疾（或肠炎）的病史，以后结肠呈敏感状态。与慢性痢疾的区别为粪便中无脓血、培养无致病菌，钡剂灌肠和乙状结肠镜检查均无器质性病变。

2.神经官能性腹泻 本病腹泻特点为反复发作，但无消化系或消化系外的有关病变。它是一种功能性疾病，多表现为餐后腹泻。系胃肠反射引起，即进食后有便意需排便。当精神紧张时尤易发生，除有不成形稀便外无任何病理成分。另外，胃肠道X线、纤维结肠镜检查均无器质性病变。亦无引起慢性腹泻的全身性疾病存在。

（王天才 梁扩寰）

参考文献

1. 邝贺龄．慢性腹泻．见：邝贺龄内科疾病鉴别诊断学．第三版．北京：人民卫生出版社，1994．333
2. 施作榕．慢性腹泻的病因探讨——附433例分析．中华内科杂志，1986，25:165
3. 裴项．克隆病与肠结核的鉴别．中华消化杂志，1988，8:181
4. 桂海泉．肠菌群失调的现代观点及其细菌学诊断．第三届全国微生物学术讨论会论文专辑．1985．130
5. 中华医学会上海分会消化组．炎症性肠病专题座谈．中华消化杂志，1981，1(1):44
6. 陈元方．消化系统主要症状——病理生理与鉴别诊断——第2章，腹泻．潘国宗，曹世植，主编．现代胃肠病学．科学出版社，1994．255
7. Blaser MJ, et al. Infectious diarrhea: acute, chronic, and iatrogenic. Ann Intern Med. 1986, 105:785
8. Fine KD, et al. Diarrhea. In: Steisenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal disease, pathophysiology diagnosis, management, 4th. ed. Philadelphia: Saunders, 1989. 290

第六节 便 秘

便秘（constipation）是临床常见的症状，它是指排便频率减少，每2～3天或更长时间排便一次，

粪便量少且干硬，有的如羊粪，并常有排便困难感觉。正常人每日排便1～2次，亦有2～3日或更长时间排便一次，但无异常感觉，故不能以每日排便一次作为正常的排便标准，而应以各人的排便习惯来确定是否便秘。食物在消化道经消化吸收后，剩余的食糜残渣运抵结肠，在结肠内大部分的水及电解质再被吸收，最后形成粪团，输送至乙状结肠及直肠。粪团在直肠内积聚膨胀产生机械性刺激，当其超过一定阈值时引起便意冲动，冲动经盆腔神经、腰骶脊髓排便中枢，再传入大脑皮质。当大脑响应此冲动，则产生一系列的排便激动，包括直肠平滑肌的推动性收缩，肛门内、外括约肌的松弛，骨盆底肌提升，腹肌与膈肌收缩，使腹压增高等，最后将粪便排出体外。睡醒及餐后结肠的动作电位活动增强，结肠蠕动增加，粪便向前推进，常引起便意，餐后的便意是由胃结肠反射引起的。

一、便秘的发病机制

根据上述的正常排便过程，除肠腔内应有足够容积的粪便刺激外，还要依靠神经系统及肌肉的活动来完成，如果神经系统及肌肉（主要是平滑肌）发生病变，则可导致排便障碍，发生便秘。

（一）神经系统病变

①肠壁以外神经系统的病变，包括各种原因引起的骶神经、腰骶脊髓、高位脊髓的损害，使结肠和直肠的张力下降，直肠感觉障碍，虽然有粪便积存，但无便意，或须大量积存时，才能引起便意；②肠壁内神经病变，如先天性巨结肠（Hirschsprung's disease）系由胚胎发育异常，肛门内括约肌、直肠和结肠肌层缺乏神经节细胞，对上面传送下来的正常冲动不起反应，肠平滑肌不能放松，肠段收缩狭窄，狭窄上方肠段因粪便充盈而扩张，粪便大量积存。也有仅因肛门内括约肌的神经节细胞缺如，致内括约肌收缩而出现长期顽固的便秘。

（二）肠道平滑肌病变

某些全身性疾病，如结缔组织病、内分泌、代谢疾病，可累及结肠的平滑肌，导致张力的减低，蠕动减弱，引起便秘。

（三）消化道腔内病变

肠腔内病变引起肠道阻塞，肠内容物通过受阻，达直肠的粪便量少，不能引起便意。另外肛门及直肠周围的病变，压迫肠道造成肛门狭窄，导致排便障碍而出现便秘。

二、便秘的病因及分类

便秘按起病的快慢可分急性便秘和慢性便秘。按有无器质性病变可分为功能性及器质性便秘。按积粪部位可分为结肠性便秘与直肠性便秘。

（一）功能性便秘

1. 单纯性便秘，系由进食量少，食物缺乏足够的纤维质或水分不足，粪便容量少，缺乏对结肠及直肠的刺激，导致的便秘。

2. 由生活习惯改变，打乱了正常的排便习惯造成便秘。也可因情绪抑郁，精神过度紧张等因素的影响导致便秘。

3. 滥用泻药，造成对泻药的依赖，形成慢性便秘。如某些患者常因大便稍不通畅，即服泻药以冀清除粪便，如是反复使用，形成对药物的依赖。有认为长期应用泻药，尤其是蒽醌甙类导泻剂，可引起黑色或棕色素在结肠粘膜沉着，即所谓结肠黑变病（melanosis coli），它可使肠平滑肌萎缩，肌层神经丛破坏，令便秘更为加重。

4. 结肠运动功能紊乱，常见于肠易激综合征（irritable bowel syndrome），系由结肠及乙状结肠痉挛引致便秘和结肠绞痛。部分病人则可表现为便秘与腹泻交替。

5. 经常应用某些药物也可引起便秘，如阿片制剂、麻醉剂、肌肉松弛剂、抗惊厥剂、抗抑郁剂、抗帕金森药、神经节阻滞药、某些制酸剂（氢氧化铝、次碳酸铋）、降压药和利尿剂等。

6. 腹肌及盆肌张力不足，排便推力不足，难于把粪便排出体外。

（二）器质性便秘

1. 直肠与肛门病变引起反射性肛门括约肌痉挛，排便疼痛，造成惧怕排便，故也称排便困难。见于痔疮、肛裂、肛周脓肿和溃疡、直肠炎等。

2. 降结肠完全或不完全梗阻，如良性或恶性肿瘤、克隆病、各种原因的肠粘连、肠扭转、肠套迭等。

3. 先天性或获得性巨结肠病。前者从婴儿期开始发病，系由先天性结肠粘膜肌缺乏神经节细胞所致；后者则神经节细胞绝大多数为正常，系因其他疾病而发生。

4. 腹腔或盆腔内肿瘤的压迫，如子宫肌瘤或其他肿瘤的压迫。此外腹股沟疝，小肠向直肠生殖器窝内脱垂，亦可造成便秘。

5. 神经系统病变，如脑血管意外、大脑肿瘤、帕金森病、截瘫、多发性硬化、马尾肿瘤等亦可引

起便秘。

6. 全身性疾病引起的便秘有：①内分泌代谢疾病：全垂体功能减退症、甲状旁腺功能亢进、甲状腺机能减退、糖尿病酮症、尿毒症、卟啉病、淀粉样变性；②肌肉疾病：进行性系统性硬化病、皮肌炎、肌强直性营养不良。

三、便秘的临床表现

多数慢性便秘患者仅表现为排便困难，粪便干结，数天甚至一周才排便一次，排便时可有左腹痉挛性痛与下坠感，部分病人诉口苦、食欲减退、腹胀、下腹不适、排气多或有头晕、头痛、疲乏等神经官能症状，但一般都不重。急性者则在原有规则的排便习惯下，无特别的原因，于短期内发生便秘，尤其在中老年人则应特别注意直肠和结肠的癌肿。在伴有剧烈腹痛、呕吐或有便血者，则应考虑急性肠道阻塞所引起的便秘。一般体检，常可在降结肠或乙状结肠部位触及痉挛的肠管或粪块，但在排便后则消失。肠梗阻者则常有腹胀、腹痛、肠型及肠蠕动波。

四、便秘的诊断

根据病史及体格检查，便秘的诊断一般并不困难，但重要的是须明确病因，以进一步指导治疗。下列各项检查对鉴别功能性便秘与器质性便秘以及确定其病因，有重要的帮助。

（一）粪便检查

应观察便秘者排出粪便的形态及有无粘液或血液粘附。直肠性便秘为大块形质硬的粪便，由于常伴直肠炎症及肛门损伤，粪便常有粘液及少量血液粘附。对中老年患者经常出现少量的血液，应特别注意大肠癌。结肠痉挛性便秘者，粪便坚硬呈块粒状如羊粪。肠易激综合征者，常排出多量的粘液，但粘液中极少有红、白细胞。

（二）直肠指检

有助于确定影响排便的肛门及直肠病变，如痔疮、肛裂、直肠炎症、直肠癌及肠外压迫等病变。如为直肠性便秘，尚可触及坚硬的粪块塞满直肠。

（三）直肠、乙状结肠及结肠镜检查

有助于确定直肠、乙状结肠及其它结肠有无器质性病变，肠粘膜活检还可进一步明确病变的性质。

（四）X线检查

肠梗阻或狭窄所致的急性便秘，腹部平片，显示肠腔扩张及液气平面。对无可疑肠梗阻的患者，钡餐检查还可了解胃肠的运动功能。正常情况，口服钡剂后12～18小时可达结肠左曲，24～72小时则全部排出结肠，若排空延迟提示便秘。钡剂灌肠及低张双重造影，对了解便秘的原因可能有帮助，除可发现肿瘤外，对诊断巨直肠和巨结肠也有重要的意义。后者显示结肠远端有一狭窄段，呈漏斗状，并与扩张的结肠段相连接。本病的最后确诊仍有赖于肠粘膜的病理学检查，确定有无神经节细胞存在。

（五）特殊检查

对便秘患者，经上述各项检查，均无异常发现，又经治疗无效者，可进一步作胃肠运动功能检查，以明确便秘的原因及部位，为治疗提供依据。

1. 胃肠通过时间测定，口服两种不同形态的不透X线标志物，并定时腹部拍片以了解标志物在肠内的分布及运行时间。据北京协和医院对56名便秘患者胃肠道通过时间的测定，显示有三种情况：慢通过便秘占1/4，排出道阻滞，即标志物积聚于乙状结肠和直肠者占1/4，而1/2为混合型。通过本测定可大概了解肠运动功能改变的部位。

2. 利用气囊法或灌注法测定肛门内、外括约肌的功能，以了解便秘是否与括约肌功能改变有关。

（章天予）

参考文献

1. 潘国宗、曹世植主编．现代胃肠病学．北京：科学出版社，1994．269～275
2. 黄铭新主编．内科理论与实践．上海：上海科学技术出版社，1983．730～732
3. 戴自英主编．实用内科学．北京：人民卫生出版社，1993．1405～1407
4. 钱惠、郑伟如主编．临床症状鉴别诊断学．上海：上海科学技术出版社，1981．469～474

第七节 急性上消化道出血

急性上消化道出血（hemorrhage of upper digestive tract）是指屈氏韧带以上器官，包括食管、胃、十二指肠、上段空肠、胆道和胰腺等器官的疾病引起的急性出血。常见的病因是胃及十二指肠溃疡，食管胃底静脉曲张破裂及慢性胃炎引起的出血。及时确定出血部位及病因，迅速采取有效措施，对预后有重要意义。急性上消化道出血的表现是呕血兼有黑便或仅见黑便，以及由失血引起的全身症状，

包括软弱、乏力、头晕、昏厥、心跳、出冷汗、脉搏细速、血压下降及休克等周围循环衰竭症状。

一、病因及发病机制

急性上消化道出血的病因甚多，见表 2-4-7。其中以胃十二指肠溃疡、食管及胃底静脉曲张破裂、慢性胃炎等出血最为常见。其发病机理与下列因素有关：

表 2-4-7　急性上消化道出血的病因

（一）消化系统疾病
- 1．食管疾病
  - （1）食管与胃底静脉曲张破裂
  - （2）其他食管疾病
    - 1）食管炎
    - 2）食管憩室炎
    - 3）食管消化性溃疡
    - 4）食管癌
    - 5）食管异物
    - 6）食管贲门粘膜撕裂伤出血（Mallory-Weiss 综合征）
- 2．胃及十二指肠疾病
  - （1）胃、十二指肠溃疡
  - （2）急性及慢性胃炎
  - （3）胃癌
  - （4）胃粘膜脱垂症
  - （5）胃动脉硬化
  - （6）少见胃疾病
    - 1）胃扭转
    - 2）胃结核
    - 3）胃血吸虫病
    - 4）少见的胃肿瘤
  - （7）十二指肠憩室
  - （8）非特异性十二指肠炎
  - （9）杜（Dieulafoy）氏损害
- 3．胆道、胰腺疾病
  - （1）胆道疾病
  - （2）胰腺癌与壶腹周围癌
  - （3）异位胰腺
  - （4）急性胰腺炎
- 4．药物所致的上消化道损伤
  - （1）肾上腺皮质激素
  - （2）非类固醇抗炎药
  - （3）萝芙木制剂
  - （4）抗生素
  - （5）其他药物

（二）全身性疾病所致的急性上消化道出血
- 1．血液病
- 2．尿毒症
- 3．应激性溃疡（Stress ulcers）
- 4．心血管疾病
  - （1）心脏病
  - （2）腹主动脉瘤向肠腔穿破
  - （3）血管瘤
  - （4）遗传性出血性毛细血管扩张症
- 5．钩端螺旋体病
- 6．结缔组织病
- 7．弹性假黄瘤

（一）炎症

系由胃肠粘膜受到某种致病因子的作用，局部产生炎症性改变，甚至糜烂与溃疡形成导致出血。这些致病因子包括：①胃酸的过度分泌或胃粘膜本身的防御能力降低，粘膜被消化而形成溃疡；②药物的作用，如酒精、非甾类的消炎止痛药、肾上腺皮质激素等对胃粘膜产生的损害；③幽门功能紊乱，胆汁反流，胆盐破坏胃粘膜屏障，引起炎症；④幽门螺杆菌（helicobacteria pylori，HP）感染，HP 在胃粘膜定植后，其代谢产物、毒素、酶类，特别是氨、磷脂酶 A_2 和 C 引起上皮细胞的损伤，HP 还可吸引吞噬细胞引起急慢性炎细胞浸润和抗体反应，最终导致慢性胃炎及溃疡形成；⑤应激状态导致急性胃粘膜的损害，引起消化道出血。

（二）损伤

物理与化学因素的损伤均可引起出血。在剧烈呕吐时，由于幽门括约肌与胃窦部痉挛、膈肌及腹肌收缩，使胃内压力突然增加，造成胃与食管连接处的粘膜撕裂，引起大量出血，即所谓食管贲门撕裂伤（Mallory-Weiss syndrome，马-维综合征）。此外食管裂孔疝、胆道结石、食管异物及器械检查的损伤也可引起出血。吞服强酸、强碱腐蚀食管及胃粘膜，令组织坏死，也可导致出血。

（三）血管病变

最常见的血管病变是门脉高压症引起的侧支循环形成，食管及胃底静脉曲张破裂的大出血。门脉高压常见于肝硬化，亦见于肝外门静脉梗阻、肝静脉后阻塞（Budd-Chiari 综合征）。此外梅毒性或动脉硬化性的胸、腹主动脉瘤破裂入食管或十二指肠时可造成致命的出血；遗传性毛细血管扩张症（Osler-Weber-Rendu 综合征）、过敏性紫癜、流行性出血热、猩红热等，可因毛细血管壁的异常或通透性增加而引起出血；杜氏损害（Dieulafoy 's lesion）或称杜氏溃疡（Dieulafoy 's ulcer）是少见的消化道致命大出血的疾病，其发病与胃粘膜血管的病变有关。被认为系粘膜下血管先天发育异常，在胃粘膜发生糜烂或损伤时，累及粘膜下层，使恒径动脉破裂而出血。

（四）全身性疾病

①血液疾病，如血小板数量与质量的改变、血浆凝血物质的异常等均可引起消化道出血，发生呕血与黑便；②尿毒症，由于胃肠道分泌大量的尿素，腐蚀胃肠粘膜，致消化道出血；③结缔组织病，如系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎等，因中小动脉壁的炎症，类纤维蛋白性坏死及血栓形成，

使局部缺血致粘膜坏死及出血。

（五）肿瘤 食管及胃的良性或恶性肿瘤，均可因肿瘤表面糜烂或溃疡而出血。

二、临床表现

急性上消化道出血是以呕血及/或黑便和血容降低，周围循环衰竭为主要表现。一般而论，幽门以上出血表现为呕血，幽门以下出血则以排黑便居多。若幽门以下出血量多，并反充至胃，也可出现呕血。出血量多且迅速则呕出鲜红或暗红的血液或兼有凝块。若血液在胃内停留时间稍长，与胃酸起作用，则呈咖啡渣样棕黑色。一般呕血多伴黑便。上消化道出血量超过 60ml 时，便可出现黑便或柏油样便，它是由血红蛋白的铁与肠内硫化物结合成为硫化铁而呈黑色。当出血量多，而排出较快时则粪便可呈暗红色。有下列情况提示有严重的出血：①患者须卧床才不头晕；②心率每分钟超过 120 次；③收缩压低于 12kPa（90mmHg）或较基础血压低 25%以上；④血液的红细胞数低于（2～3）$\times 10^{12}$/L（200～300 万 mm^3），血红蛋白值低于 70g/L（7g/dl）。急性大出血，血容量减少时，首先表现是心搏加快其次是血压下降，而红细胞总数与血红蛋白量的降低则较迟，故早期不能片面根据后两者来估计失血量。少数患者虽有周围循环衰竭表现而无呕血或黑便，可能大量血液仍滞留于胃肠道内，此时表现为肠蠕动增加及腹胀，稍后则可排出大量红色血便及呕血。故对原已有胃肠疾病的患者，突然出现循环衰竭而无内脏破裂的可能，无过敏性、感染性及心源性休克者则应考虑上消化道大出血。老年患者，因器官储备功能低下并常有脑动脉硬化、冠心病及高血压病，有时出血量虽不大，也可引起严重的多器官功能衰竭。

三、诊断

有上述临床表现者诊断不难，但必须与咯血鉴别并除外其他原因所致的黑便。对已确定为上消化道出血者，还必须了解下列几点：

（一）出血量的估计

肉眼所见的呕血及黑便量虽可大略估计出血量，但不够准确和可靠，因有时大量的血液可滞留于胃肠道内，并未呕出或排出，造成似乎出血量不多的假像。故出血量应根据患者的全身表现、心率的快慢及血压的高低等来评估。临床上把出血分为轻度、中度和重度：①成人出血量少于 500ml 为轻度。心率和血压基本正常或仅有头晕、腹部不适；②失血量在 800～1500ml 为中度。此时患者可出现眩晕，坐位尤为明显，并有恶心、心悸、口干、尿少、血压降低，收缩压在 13kPa（100mmHg）以下，心率超过 100 次/分；③失血量超过 1500ml 者为重度。患者表现头晕，面色苍白，手足冷厥，出冷汗，不安，神志恍惚，甚至昏倒，脉搏细速，超过 120 次/分以上，收缩压降低至 12kPa（90mmHg）以下，此时患者已进入休克状态。

（二）出血持续或停止的判断

可根据下列表现来确定：①意识由模糊转为清晰，心率由快转慢，血压升高至正常范围，表示出血好转或停止，反之则表示仍在出血；②肠鸣增加，不断排暗红色粪便也表示出血未止；③定期从监测的胃管或三腔二囊管中抽吸胃液，也可了解出血是否停止；④从血红蛋白、红细胞总数、红细胞容积及血浆尿素氮含量测定来了解出血是否停止。

（三）出血部位及病因的确定

如表 2-4-7 所示，上消化道出血的病因甚多，但大部分是上消化道本身疾病所致，小部分由全身性疾病引起。通过详细了解病史，全面的体格检查，正确地利用辅助检查，大部分病人可以获得明确的诊断。

1. 病史 有慢性上腹疼痛史，痛带周期性与节律性，与饮食有一定关系，进食或服用制酸剂可令疼痛减轻或缓解者，或原有溃疡病史，近来症状加剧者，提示出血可能与溃疡病有关。45 岁以上患者，上腹无规律的疼痛，不被制酸药所缓解，食欲减退，消瘦，出现呕血或持续黑便者，应考虑胃癌。有肝炎、血吸虫病、肝硬化及长期饮酒史者，急性上消化道出血可能与门脉高压食管或胃底静脉曲张破裂有关。在剧烈的呕吐后，随之呕血，提示可能为贲门撕裂伤。长期服用肾上腺皮质激素或非甾类消炎退热药者，亦可引起上消化道突然出血。偶有短期应用亦可发生。伴有吞咽困难的呕血多源于食管癌、食管炎或食管溃疡。右上腹绞痛、黄疸、恶寒发热而伴呕血者，提示可能胆道出血。在严重败血症、烧伤或颅脑手术后的上消化道出血可能与应激状态引起的急性胃粘膜病变有关。

2. 体格检查 消化性溃疡的体征一般不多，仅有上腹部轻度或中度压痛。上腹触及包块，应考虑为进展期胃癌。有蜘蛛痣、肝掌、脾肿大、腹壁静脉曲张及腹水等征象，有助于肝硬化食管及胃底静脉曲张破裂出血的诊断。胆囊肿大有触痛或伴黄疸者，出血可能来自胆道或壶腹周围癌。出血伴左锁骨窝上淋巴结肿大者应考虑胃癌并伴转移。遗传

性出血性毛细血管扩张症出血者，在皮肤及口腔粘膜等处有毛细血管扩张的表现。

3. 化验检查 肝功能检查异常，有助于肝硬化合并门脉高压食管及胃底静脉曲张破裂出血的诊断。红细胞计数、血红蛋白及红细胞容积测定有利于评估出血的程度。血小板计数及各种凝血障碍的检查，对全身性出血性疾病引起的上消化道出血的诊断有较大的帮助。

4. X线检查 多在出血停止后二周进行，吞钡检查对诊断食管静脉曲张、消化性溃疡及胃癌有重要价值。对慢性胃炎、贲门撕裂伤及某些少见的血管疾病如遗传性出血性毛细血管扩张症、杜氏损害等则往往帮助不大。应用气钡双重造影及特殊的体位进行检查可提高某些疾病的诊断率。如用头低位或俯卧位及腹部加压等较易发现食管裂孔疝等。

5. 其他辅助检查

(1) 消化道内镜检查：对上消化道出血病因确诊率可达95%。紧急内镜应在出血后12～24小时内进行，因时间过长、往往出血灶已愈合，此时不易确定病因，即使存在溃疡或胃炎，但无活动出血的证据也不易据此而下结论。故及时进行检查是获得正确结论的重要契机。内窥镜能发现钡餐不易发现的一些浅表性粘膜病变，如急性胃粘膜病变、贲门撕裂伤及血管性病变，如杜氏损害、遗传性出血性毛细血管扩张症等。此外尚可在直视下进行治疗。故消化道内窥镜的广泛应用对提高急性上消化道出血的确诊率和治疗起到重要的作用。

(2) 超声波检查：B型超声波检查对肝硬化脾肿大，门脉高压及胆囊疾病的诊断有较大的帮助。

(3) 放射性核素扫描检查：对上消化道出血原因未明，虽经上述各种检查仍未能确定病因者，可用放射核素^{99m}锝胶体静脉注射后，在腹部作扫描以探索核素有否从血管内溢出及其溢出的大致部位。对进一步进行腹腔内动脉造影有定向的帮助。

(4) 选择性动脉造影：经X线及消化道内镜检查，未能确诊病因的隐原性急性上消化道出血，可作选择性腹腔动脉、肠系膜上动脉造影检查。它对血管异常、血管发育不良、血管扩张、血管瘤和动静脉瘘的诊断有较大的帮助。一般检查须在活动性出血及出血速度在0.5ml/min以上时才可发现出血病灶。

上消化道急性出血的病因，通过详细的病史询问与认真的体格检查及X线与内镜等的检查多可查出病灶，尤其在急诊内镜广泛应用以来，对某些过去不易确诊的病例或容易混淆诊断的病例获得明确的诊断，例如某些血管性病变。对一些原有门脉高压的病人，发生上消化道出血时往往归因于曲张静脉破裂出血。约15%肝硬化患者伴有慢性消化性溃疡，合并糜烂性胃炎者也不少见，紧急内镜检查也证实，某些门脉高压病人的出血确非来自曲张的静脉。据近年内镜检查显示上消化道出血以胃及十二指肠溃疡占首位，慢性胃炎占第二位，再次为食管及胃底静脉曲张破裂出血。故对急性上消化道出血的患者，应首先考虑常见的病因，如与临床不符时再考虑其他少见或罕见疾病。

四、引起急性上消化道出血的疾病

(一) 消化系统疾病

1. 食管疾病

(1) 食管与胃底静脉曲张破裂出血：由肝硬化或其他原因引起门脉高压所致，是最常见的急性上消化道出血之一。常为突然发生的呕血及解黑便。呕血多汹涌，血色鲜红或暗红，但也可无明显呕血，而有持续的暗红色或黑色粪便。于呕血的同时常有腹胀及肠鸣增加。于短时间内出血量较多者常有周围循环衰竭的表现。

本病常有肝炎、黄疸、血吸虫病及酗酒史。部分病人无明显病史，而以突然呕血为首发症状。存在黄疸、蜘蛛痣、肝掌、门脉高压征象及肝功能损害、是支持食管、胃底静脉曲张破裂出血的重要依据。在特发性非硬化性门脉高压症，则仅有门脉高压表现而无明显的肝功能损害和肝硬化的组织学改变，本病临床少见。

通过紧急内窥镜检查，不仅可以明确诊断还可以进行治疗，达到止血的目的。紧急内镜检查，必须在呕血停止，无周围循环衰竭或在紧急处理后情况稳定才进行。

(2) 食管炎与食管溃疡：反复的胃液反流，可损伤食管粘膜，形成反流性食管炎，并在此基础上发生食管消化性溃疡。其临床表现为胸骨后的烧心感或烧灼痛，前屈或平卧体位时症状明显，反胃也较常见。食管炎可以有少量呕血，而食管溃疡则可突然呕血与黑便。

(3) 食管癌：出血为晚期表现，一般呕血量较少且为持续性。此时常有吞咽困难。确诊主要根据吞钡餐检查或食管镜检查。

(4) 食管贲门撕裂伤 (Mallory-Weiss Syndrome，马-维综合征)：本病的诱发因素多为反复剧烈的呕吐，偶也可由腹压的突然增加引起，如咳

嗽，喷嚏或举重等。有上述诱发因素，无明显消化道疾病史，而突然呕血者，即应考虑本病。本病确诊有赖于紧急的内镜检查。内镜下可见病变发生在胃与食管交界处，该处有纵行的粘膜撕裂，一般长3～20mm，宽2～3mm，撕裂深度可达粘膜下层，甚至可达肌层，并常有血凝块粘附在撕裂的粘膜上。

2. 胃及十二指肠疾病

(1) 胃及十二指肠溃疡（溃疡病）：是引致上消化道出血最常见的疾病，据我国资料显示，上消化道出血约48.7%～52.75%由溃疡病所致，其中以十二指肠溃疡占大多数。诊断主要依据是：①慢性反复的上腹痛史，疼痛有周期性与节律性；②过去有呕血或黑便史；③过去经钡餐或内镜检查证实有溃疡存在；④出血前症状加剧，对抑酸药疗效欠佳，出血后疼痛减轻。确诊仍有赖于钡餐及内镜的检查。

十二指肠球后溃疡的出血率可高达60%～70%，较十二指肠球部溃疡的出血率高出2～3倍，出血量也较多且常反复。一般多为血便，呕血较少。疑为溃疡病出血，而又未能在胃及十二指肠球部发现出血病灶时，应特别注意球后溃疡。球后溃疡的症状与十二指肠球部溃疡类似。但疼痛较严重而顽固，且多夜间发生。发生部位常在壶腹之上的十二指肠降段后壁和内侧壁。确诊的依据是十二指肠镜或钡剂低张造影检查。

无胃痛史或溃疡病史，而以上消化道出血为首发症状的溃疡病者诊断比较困难。中山医科大学的3124例消化性溃疡中，此类病人48例（约占1.5%）。确诊主要依靠内镜及钡餐。

(2) 胃炎：也是急性上消化道出血的常见病因。急性单纯性胃炎少有大量出血，由慢性胃炎引起的出血量则较多，一般以黑便为主。诊断的依据是内镜检查。急性胃粘膜病变，包括急性糜烂性胃炎、应激性溃疡等。多数无明显胃病史而突然呕血或排柏油样便。也可仅有少量出血，潜血持续阳性。急性胃粘膜病变可为广泛性或局限性。表现为粘膜充血、水肿及糜烂，糜烂中心稍凹陷，周边隆起如脐状，表面有灰白色坏死物覆盖，形如痘疹，这种糜烂实为浅在性溃疡。急性胃粘膜病变的发生，被认为系各种原因破坏了胃粘膜屏障，导致H^+的回渗，回渗的H^+破坏了粘膜的毛细血管而引起出血。糜烂病变一般在2～8天内逐渐消失，极少数可存在很长时间。故应在出血后24小时内进行胃镜检查以明确诊断。急性胃粘膜病变，可由下列原因引起：①服用某些药物，如肾上腺皮质激素、非类固醇抗炎药（阿司匹林、保泰松等）以及某些口服抗菌药物；②大面积烧伤（Curling溃疡）、颅脑手术（Cushing溃疡）；③严重的感染性疾病（败血症、肺炎等）、休克以及急性呼吸功能衰竭。②③二种可能与应激状态有关。

(3) 胃癌：呕血也较常见，呕吐物多为咖啡渣样，由于在呕血前已有贫血存在，故其出血量与实际存在的贫血不相称，因此对这类起病时间短，出血量不大而贫血明显，年龄在40岁以上的患者，应特别警惕胃癌的可能，尽早作钡餐及内镜检查，明确诊断。

胃的淋巴肉瘤、平滑肌肉瘤等少见恶性肿瘤溃破或形成溃疡者，亦可引起上消化道的急性出血。其临床表现除有上腹不规则的疼痛外，常无其他特殊表现，难与胃癌鉴别。确诊根据胃镜检查及活检。

(4) 杜（Dieulafoy）氏损害或杜氏溃疡：本病又称恒径动脉（Calibre persistence）出血，是一种少见的上消化道出血疾病。出血突然发生，出血量大，常导致失血性休克。近年国内有8例报告，多为男性，发病年龄在40岁以上，其发病机制被认为系粘膜下血管先天性发育异常，形成曲张样的动脉瘤，当胃粘膜发生糜烂或损伤，累及粘膜下层的小动脉瘤，便可引起严重的动脉出血。组织学研究表明，这种阔口径的变形小动脉常伴有内膜增厚、硬化及中层肌肉肥厚。本病80%以上的病灶在胃内，位于食管胃连接处以下6cm，并以小弯侧为多见，偶可发生于十二指肠、空肠及结肠。本病确诊有赖于紧急胃镜检查及动脉血管造影术。胃镜所见的特点是：①胃粘膜局灶性缺失伴有喷射性出血；②胃粘膜浅表溃疡中有血管行走，表面附有血块；③偶尔可见小血管突出于正常粘膜表面，并有搏动性出血。

3. 胆道及胰腺疾病

(1) 胆道疾病：由胆道疾病引起的上消化道出血一般较少见，它可由胆道感染、结石、蛔虫及肿瘤引起，也可由肝内疾病，如肝内血管瘤或脓肿所致。首先表现为上腹及右上腹的绞痛，随之出现消化道出血，出血后绞痛消失，并常伴寒战与发热。约1/4～1/3患者有黄疸，若胆囊本身正常，则此时胆囊可明显增大。上述症状可周期性发作。严重出血者可发生休克。

(2) 胰头癌及壶腹周围癌：以壶腹周围癌引起出血比较多见，胰头癌次之。以黑便为主，出血量

多时也可呕血，但较少见。此外尚有上腹慢性持续性疼痛、黄疸及消瘦等。十二指肠镜、B型超声波及CT检查具有重要的诊断价值。

急性重症胰腺炎及异位胰腺（异位于胃及十二指肠）偶也可引起出血。

（二）心血管疾病

1．心肺功能不全　急性心肌梗死、充血性心力衰竭、慢性肺原性心脏病等均可引起胃及十二指肠粘膜的糜烂及急性溃疡形成而导致出血，尤以慢性肺原性心脏病的发病率为高，且常为隐袭，无典型的消化性溃疡症状，而突然出血。

2．胸、腹主动脉瘤穿破　由动脉瘤穿破食管、胃或肠道，可引起出血，这种出血来势急骤、凶猛，常造成死亡，但也有少数病例表现为多次反复出血。

3．血管瘤　反复出血是胃肠道血管瘤最常见的症状，病变常见于小肠，但也可分布于胃及结肠，有的伴有皮肤及粘膜的改变，有的则无。前者如遗传性出血性毛细血管扩张症（Osler-Rendu-Weber病），可引起反复的上消化道出血，其诊断依据是颜面皮肤、口腔、鼻咽部粘膜及上肢皮肤等处有多发性毛细血管扩张，家族中常有同样病史者。胃镜检查，可见高出粘膜表面的鲜红色或深红色的毛细血管扩张出血病灶。

（三）全身性疾病

1．血液疾病　血小板数量及质量的改变及凝血物质的异常导致的全身出血倾向，也可引起胃肠道的出血。

2．尿毒症　由尿素分解产物氨与铵盐对胃肠粘膜的损害，致胃肠粘膜糜烂及溃疡形成，均可引起出血。

3．严重感染及创伤所致的应激性溃疡引起的出血。

4．各种感染　如败血症、流行性出血热、钩端螺旋体病均可发生胃肠道出血。

5．结缔组织病　系统性红斑狼疮、皮肌炎与结节性多动脉炎等疾病，少数病人也可出现胃肠道出血。其发生原因可能与肠道血管的炎性改变、梗死及肠壁缺血有关，这些变化可导致出血或穿孔。

6．弹性假黄瘤　为一罕见的遗传性疾病。病变是体内弹力纤维变性，主要为动脉中层弹力性纤维变性及内膜代偿增厚。病变多累及皮肤、眼及胃肠，当后者受侵犯时，则可发生胃肠道出血。其临床特点是颈、腕、腹股沟、脐周皮肤松弛、起皱、增厚，并有淡黄或褐色的针头至豌豆大的扁平隆起小结节。

（章天予）

参考文献

1．邝贺龄主编．内科疾病鉴别诊断学．第3版，北京：人民卫生出版社，1993．284～295
2．黄铭新主编．内科理论与实践．（第一卷），上海：上海科学技术出版社，1983．745～752
3．戴自英主编．实用内科学．第9版，北京：人民卫生出版社，1993．1347～1351
4．周殿元等主编．幽门螺杆菌与胃十二指肠疾病．上海：上海科学技术文献出版社，1992．90～99
5．北京医学院附属第一医院等．Mallory-Weiss综合征—17例临床分析及文献复习．中华内科杂志，1981，20(3)：62
6．邝贺龄主编．消化性溃疡．北京：人民卫生出版社，1990．253～267
7．邝贺龄．Dieulafoy损害．国外医学内科学分册，1993，20：16
8．杜文礼，刘健波．隐源性消化道出血五例病因分析．中华消化杂志，1994，14(5)：299

第八节　便　　血

便血（hematochezia）系指消化道出血，血液从肛门排出，由于出血的部位不同，出血量的多寡及血液在消化道内停留时间的长短等差异，便血可呈鲜红、暗红或黑色。出血量少，且血液已与粪便混和，无肉眼可见的改变，须经隐血试验才能肯定者，是为隐血便。进食某些食物或药物亦可令粪便的颜色发生改变，若不详细询问病史及认真观察粪便或作隐血试验，易误诊为便血，如食用过多的动物血、猪肝等可使粪便呈深褐色或黑色，隐血试验也呈阳性，但素食后则阴转；服用某些中草药、骨炭粉、铁剂及铋剂也可使粪便呈黑色，但一般为灰黑或深褐色不呈炭黑或柏油样，且隐血试验为阴性。口服酚酞缓泻剂，由于在肠内与碱性肠液作用，使粪便形成红色也易误认为血便，但粪便隐血试验阴性，显微镜下也无红细胞，可资鉴别。便血多为下消化道出血。可为急性大量出血、慢性少量出血及间歇性出血。

一、病因及发病机制

下消化道出血的病因较复杂，各家报道各病种的发病也不一致，有的以恶性肿瘤占首位，有的则以炎症为主。便血的原因可归纳为表2-4-8。其发

表 2-4-8 便血病因

(一) 下消化道疾病
- 1. 肛管疾病
  - (1) 痔
  - (2) 肛裂
  - (3) 肛瘘
- 2. 直肠疾病
  - (1) 肛管、直肠损伤
  - (2) 非特异性直肠炎
  - (3) 结核性直肠溃疡
  - (4) 直肠肿瘤
    - 1) 直肠息肉
    - 2) 直肠乳头状瘤
    - 3) 直肠癌
    - 4) 直肠类癌
  - (5) 邻近恶性肿瘤或脓肿侵入直肠
  - (6) 放射性直肠炎
- 3. 结肠疾病
  - (1) 急性细菌性痢疾
  - (2) 阿米巴痢疾
  - (3) 慢性非特异性溃疡性结肠炎
  - (4) 结肠憩室
  - (5) 结肠息肉病
  - (6) 结肠癌
- 4. 小肠疾病
  - (1) 急性出血性坏死性肠炎
  - (2) 肠结核
  - (3) 克隆病
  - (4) 空肠憩室炎或溃疡
  - (5) 回肠远端（美克耳）憩室或溃疡
  - (6) 肠套迭
  - (7) 小肠肿瘤
  - (8) 黑色素斑-胃肠息肉病
  - (9) 小肠血管瘤
  - (10) Dieulafoy 损害

(二) 上消化道疾病（见上节）

(三) 腹腔内血管阻塞性疾病
- 1. 缺血性"结肠炎"
- 2. 急性门静脉血栓形成

(四) 全身性及中毒性疾病
- 1. 血液病
- 2. 急性传染病与寄生虫病
  - (1) 流行性出血热
  - (2) 暴发型病毒性肝炎
  - (3) 斑疹伤寒
  - (4) 恙虫病
  - (5) 伤寒、副伤寒
  - (6) 败血症
  - (7) 副霍乱
  - (8) 钩端螺旋体病
  - (9) 回归热
  - (10) 钩虫病
  - (11) 血吸虫病
- 3. 维生素缺乏症
  - (1) 维生素C缺乏症
  - (2) 维生素K缺乏症
- 4. 中毒或药物毒性作用
  - (1) 细菌性食物中毒
  - (2) 有毒植物中毒
  - (3) 化学性毒物中毒
  - (4) 尿毒症
- 5. 遗传性出血性毛细血管扩张症
- 6. 白塞病
- 7. 弹性假黄瘤

病机制主要是：①由各种原因引起的肠道粘膜炎症性改变；②肠粘膜的化学或物理性损伤；③血管的病变；④全身性疾病导致的血管通透性增加或凝血机制障碍；⑤良性或恶性肿瘤的溃破或坏死。

二、便血的诊断

(一) 年龄

患结肠与直肠癌者以中老年人居多，患结肠憩室者也多为老年人，而患结肠息肉病、溃疡性结肠炎及克隆病者则以青壮年为多。儿童便血则常由结肠息肉引起。

(二) 全身症状

了解伴随的症状，具有重要的诊断意义。肠伤寒、痢疾的出血常伴有相应的感染症状。肠套迭、出血性坏死性肠炎或肠系膜动脉栓塞，除血便外多有腹痛、腹胀甚至休克。全身性疾病或血液疾病所致的便血常伴全身出血倾向及血液学的改变。

(三) 血便的颜色、性状与便血过程

便血多为下消化道出血，可以表现为急性大出血、慢性少量出血及间歇性出血。观察血便的颜色及其性状可推测其出血的部位。便血常发生于肛管、直肠或结肠，有时也发生于小肠。肛门及直肠下端出血，如痔、肛裂、血便颜色多鲜红，血附于粪便表面，亦可在排便后排出鲜血。结肠上段出血，如溃疡性结肠炎、结肠癌，血液常与粪便混和并呈暗红色。当上段结肠或下段小肠出血，量多而迅猛时，也可排鲜红血便或带有血块，急性出血坏死性肠炎常排出暗红色或鲜红色糊状血便。如血液在肠内停留时间较长可呈柏油样便。血便中混有粘液或脓液，提示结肠有炎症或溃疡性病变。

溃疡性结肠炎及憩室炎，在发作期可发生便血而缓解期则无，故为间歇性血便。直肠及结肠癌则便血多为持续性，出血量可多可少。结肠癌，尤其是升结肠癌，常有与便血不相称的贫血。结肠息肉的便血，也多为间歇性，肠血管畸形或血管瘤的出血，可突然发生，出血量也较多。

(四) 体格检查

腹部触及包块，对血便病因的诊断有一定帮

助。右下腹包块常见于回盲部结核及克隆病。右侧结肠癌也可在局部触及肿块，肿块边缘多不规则，质地坚硬，当触及肿块时病变多属晚期。左侧结肠癌也可触及不规则条状、质硬的包块，且常伴不完全性肠梗阻。左侧结肠的慢性溃疡性结肠炎，由于肠壁的增厚及痉挛，有时在左下腹可触及香肠状的肿块。小肠套迭时腹部肿块见于脐周，移动度大，回盲部肠套迭则包块在右下腹，疼痛发作时肿块变硬但表面光滑，在无痛间歇期则包块变软，并可推动。原有心脏病患者突然发生便血，伴明显腹部疼痛及压痛应考虑肠系膜动脉栓塞。遗传性毛细血管扩张症者，在颜面皮肤及口腔、鼻咽等处粘膜有毛细血管扩张。黑色素斑—胃肠息肉病（Peutz-Jeghers 综合征）在口周及口颊粘膜可见圆形、椭圆形或不规则形的棕色或黑色大小不一的斑点。血便系肠道的息肉出血所致。

直肠指检是便血病人既简单而又重要的检查方法，但常被一些临床医生所忽略而导致误诊，它对肛门、肛管及直肠的疾病诊断具有重要的意义，如痔疮、肛裂、肛瘘，直肠息肉，直肠癌等多数可能通过指检而获得明确的诊断。一组 3417 例手术治疗的大肠癌病例统计的资料表明，结肠癌发生在直肠者占 66.9%，而且近 80%其位置在直肠的下段，故绝大部分直肠癌可被指检所触及，是早期发现直肠癌的重要检查方法。指检时可触及凹凸不平呈菜花样的肿块，或中间凹缩形成溃疡，或肠腔环状狭窄，拔出的指套常粘附血液。

（五）化验及其他检查

1. 粪便检查　常规化验、孵化及细菌培养对感染疾病引起便血的病原确定有重要意义，如反复多次检查，均未发现病原体，则便血可能非感染所致。

2. 血液检查　便血伴有全身性出血倾向者，应作与出、凝血机制有关的血液学检查及骨髓检查，以明确是否存在血液疾病。疑有全身感染者，多次血液细菌培养，对确定病因有重要意义。

3. 内镜检查　直肠镜及结肠镜检查，对确定便血的病因，具有重要的作用。它可直接观察直肠至回盲部，甚至回肠的末段的肠腔内病变的情况，并可在病变部位取活组织作病理检查，对确定诊断价值极大。对慢性间歇性或持续性小量出血的病人，一般检查不能确定病因者、结肠镜检查是最有效的手段。据国内一组 1093 例下消化道出血者，经结肠镜检查未能肯定病因者仅 8.4%，有阳性结果者达 90%。对原因未明的急性下消化道大出血的患者，还可作紧急结肠镜检查。检查的条件是设法使出血暂时停止或减慢，清洗肠腔内的积血，使视野清晰，再作结肠镜检查。对少数病人，经各种检查均未能确定诊断者，还可在剖腹探查时配合内镜检查，常可获得明确的诊断。据报告，紧急纤维结肠镜检查，阳性诊断率可达 77.3%。

4. X 线检查　尽管结肠内镜在诊断便血比 X 线钡剂造影优越，但后者至今仍是常规的检查方法，目前常用的气钡对比造影对小的病灶（0.5cm～1cm）也能显示出来，故对结肠肿瘤及憩室等的诊断仍有重要意义。在透视过程中还可了解病变部分与其邻近器官的关系，狭窄肠段的局部情况。缺点是不能在出血期进行检查，也不能作活检，且有些结肠段互相重迭，影响诊断，对一些小的或浅表病灶，如早期结肠癌或血管畸形等不易发现。对于小肠出血的诊断，至今仍有一定的困难，有人应用吞少量钡剂并分段观察小肠，或小肠插管，分段吸取肠液，当发现血液时注入钡剂，进行检查，可以提高诊断的阳性率。

5. 放射性核素扫描　当应用各种常规及内镜检查均不能确定便血的原因时，可应用经^{99m}锝标记的红细胞，从病人的静脉注入，然后用扫描方法，便可显示出血部位。注射一次^{99m}锝核素可监视病人消化道出血 24 小时，是一种简便而无痛苦的检查方法。缺点是有一定的假阴性，阳性的出血病例定位也有错误，有报告错误可达 40%以上。

6. 选择性动脉造影　当包括内窥镜及 X 线等检查仍未能明确便血病因时，可在再次出血期间进行选择性动脉造影，它对小肠平滑肌瘤及血管畸形的诊断有很高价值。实验证明一般出血速度须在每分钟 0.5ml～10ml，才能显示出造影剂外溢的影像，以确定出血的部位。据报告阳性率可达 40%～86%。选择造影的动脉为肠系膜上动脉及下动脉。

7. 吞线试验　本法虽属古老方法，但方法简单，又不痛苦，易为病人接受。对持续中、少量出血而又未能明确出血部位者，应用本法有时确能定出出血位置，为进一步治疗提供依据。

三、引起便血的疾病

（一）下消化道疾病

1. 肛管疾病　最常见的疾病为痔，其次为肛裂及肛瘘。内痔出血的特点是在排便时或排便后有新鲜血液喷射而出或滴出，血液与粪便不相混合。一般痔出血量不多，约 5～10ml，但如长期反复出

血则可导致贫血。痔出血常在大便秘结，粪块摩擦痔疮；排便用力使痔内静脉丛压力升高；食用刺激性食物或局部感染时发生。痔的确定不难，肛门视诊可见各类型外痔，用肛门镜观察内痔可见暗红色圆形的痔核突入肠腔内，应当注意是否同时存在其他疾病，如直肠息肉及直肠癌。往往由于查出了痔而忽略了其他疾病存在而贻误了诊断，应引起注意。

肛裂系由坚硬粪便强行通过，撕裂肛管，或因肛周瘙痒抓破感染而形成。由于感染的扩大可产生溃疡。肛裂可深及全层皮肤，典型的症状是排便时及排便后肛门疼痛，并伴少量鲜血附于粪便表面。检查时轻拉开肛门皮肤并同时嘱病人用力使肛管外翻即可见肛裂或形成的溃疡。肛裂多位于肛管后中线，痔核间沟平面或以上。肛瘘一般便血不多。可在肛门周围见其外口，用肛窥或指检可发现肛瘘内口，若用手指挤压肛瘘处则有脓性分泌物自外口流出。肛瘘常继发于肛管直肠周围脓肿，少数为结核所致。

2. 直肠疾病

1）非特异性直肠炎：为慢性非特异溃疡性结肠炎的一个特殊类型，病变仅局限于直肠。主要症状为左下腹不适感、疼痛，便秘或腹泻，排出少量血便，混有粘液或脓液。腹泻多在早晨发生是其特点；乙状结肠镜检查，可见直肠有炎症性改变，粘膜充血表面呈颗粒状，小血管行径模糊，有时可见浅表性溃疡并有粘液或脓性分泌物附着，病变与正常粘膜分界清楚，除直肠病变外，其它各段结肠多正常。

2）直肠息肉：为肠道良性肿瘤，据报告大肠息肉约占肠道息肉的80%，而其中大多数(50%～75%）位于乙状结肠或直肠，大多数是单个，少数为多个。主要症状是间歇性的血便，血色鲜红，血量不多，且附于粪便表面，不相混合，有时在成形的粪便一侧可见凹陷的压迹。其他腹部的症状不多。诊断除根据上述鲜血便外，直肠指检可触到有蒂或无蒂的圆形、卵圆形，表面光滑的软质小肿物。但位置较高的息肉则不易触及，需进一步作肠镜检查才能确定。

3）直肠癌：大肠癌最好发部位是直肠与乙状结肠，国内一组3417例经手术治疗的大肠癌的资料表明，直肠癌占比例最高，为总数的66.9%。发生部位多在直肠上1/3和直肠乙状结肠交界处，发病年龄以30～70岁多见，年轻患者也非少见，男女比例为1.65∶1。便血、腹泻、里急后重是最常见的症状。除便血外，有时还附有粘液及脓液，常误诊为痢疾，但粪便化验无病原体。由于长时间的便血及腹泻，导致贫血及消瘦，此时癌肿已非早期。诊断主要根据直肠指检及直肠、乙状结肠镜检查。必须强调的是直肠指检是简单和有重要意义的方法，在我国绝大部分直肠癌可在指检时被触及。故对反复便血及腹泻者，应常规作直肠指检。对肠腔狭窄，肠镜不易通过者，钡剂灌肠X线检查，对了解狭窄以上肠段情况有一定帮助。直肠类癌一般多无明显症状，部分病人则有便血、便秘、腹泻及直肠痛的表现。直肠镜检查可见类癌呈黄灰色乃至浅棕红色的球状或扁豆状肿物，一般无溃疡。国内报告的36例中良性者占61.2%，恶性者占38.8%。

3. 结肠疾病

1）细菌性及阿米巴性痢疾：急性细菌性痢疾起病急，排便频繁，有里急后重及腹痛，常有发热等毒血症状。粪便呈脓血样，量少。阿米巴痢疾排便次数及里急后重较细菌性痢疾为轻，粪便呈暗红色果酱样，带粘液并有恶臭。急性痢疾临床确诊不难。慢性反复发作者，须与炎症性肠病及大肠癌相鉴别。

2）溃疡性结肠炎：本病在我国发病率较低，病情也较轻，严重者仅为少数。发病年龄多数在20～50岁，男女无大差别。主要表现为反复发作的腹泻，也有便秘与腹泻交替，腹泻每日数次至10余次不等。粪便呈糊状，常混有脓液、血及粘液，也可为血水样便，偶有大量出血。北京一组80例溃疡性结肠炎，大出血占10%。发作期常有轻至中度左下腹痛，腹痛常在排便后缓解。慢性反复发作者，可出现贫血及营养障碍。少数病人(10%以下）可有肠外表现，如关节炎、结节性红斑、虹膜炎、口疮性溃疡等。结肠病变呈倒灌过程，从直肠及乙状结肠开始，逐渐向降、横、升结肠扩展，为连续性改变。病变主要累及粘膜及粘膜下层，极少侵入肌层及浆膜层。诊断的依据是：①反复腹痛、腹泻、血便，粪便无病原体；②X线钡剂灌肠检查（或气钡双重造影）：病变肠段粘膜皱襞粗大紊乱，并有深浅不同的溃疡，肠壁边缘呈锯齿状或毛刷样，结肠袋消失，肠管变硬、狭窄，有时可见假息肉；③结肠镜检查：病变肠段粘膜弥漫性充血、水肿，变脆易出血，并有糜烂及大小不等、深浅不一的溃疡，其表面常附有粘液、脓液及血性分泌物、肠壁变厚、僵硬，有时可见假息肉。

3）结肠憩室：多发生于体型肥胖的中老年人，

部位多在乙状结肠，但也有报告大部分发生在右半结肠。若无憩室炎，则一般多无症状，据报告约20%病例有间歇性轻度血便，国外也有报告6%～10%发生大出血。出血可突然发生，事前也无憩室炎的症状，值得注意。诊断主要依据钡剂灌肠造影及结肠镜检查，后者的优点还在于观察憩室口周围粘膜的情况，有无炎症及憩室出血等。

4）结肠息肉病：是一种有家族性、遗传性疾病，少数无明显家族史。多发生于青年，儿童次之，其特点是结肠与直肠粘膜布满大小及形状不一的腺样小乳头状息肉，数目可多达100枚以上。临床表现为腹泻，粪便带粘液及鲜血，因反复出血而导致贫血。本病确诊有赖于钡剂结肠造影及结肠镜检查。

结肠息肉病伴有肠外病变称腺瘤病综合征：①Gardner综合征：除结肠息肉病外伴有骨瘤病、纤维瘤病与脂性囊肿；②Turcot综合征：结肠息肉病伴有脑瘤。

5）结肠癌：为常见的消化道恶性肿瘤，其临床表现因发病部位不同而异。左半侧结肠癌除因癌瘤溃破粪便出现脓、血、粘液外，还常发生亚急性或慢性肠梗阻；右半结肠癌的血便少为鲜血，血液常与粪便相混。右下腹常可触及包块，并有不规则发热及贫血。无肉眼便血者，潜血试验常持续阳性，不少结肠癌患者，在出现症状之前，已有较长时间有微量的出血，不为肉眼所觉察。故对结肠癌高危人群应定期作粪便潜血试验，及时发现早期病例。本病确诊有赖于钡剂灌肠造影及结肠镜检查。

4．小肠疾病

1）急性出血性坏死性肠炎：发病原因仍未完全清楚，有认为是过敏性炎性病变，也有认为与感染有关。患者以青少年与儿童居多。病变多在小肠，尤以空肠上段。临床特点是急性起病，出现腹痛、腹泻、便血和毒血症。腹痛部位可在左上腹或左中腹，甚至全腹痛。腹泻初为黄色水样，继之出现暗红色或鲜红色糊状血便，并有特殊的腥臭气味是其特点。与此同时并有发热、寒战和不同程度的脱水。腹部有不同程度的鼓肠、左上腹、左中腹及脐部有明显压痛，有时局部有肌紧张及反跳痛，显示已有局部腹膜炎存在。X线腹部平片可见肠曲充气扩张，粘膜皱襞肿胀模糊，肠壁水肿增厚，对辅助诊断有重要意义。粪便中无溶组织阿米巴及痢疾杆菌等可与阿米巴痢疾及细菌性痢疾相鉴别。

2）克隆病：本病为一肉芽肿性炎症病变，可发生于消化道从口腔至肛门的任何部位，但以回肠末端及邻近的结肠最为常见。病变呈节段分布。临床以腹泻、腹痛、发热及瘘管形成为主要表现，病变在小肠者无肉眼可见的血便，但可有潜血。病变侵及结肠者，则可出现便血，但一般量不多，亦偶有大量出血。病变侵犯胃及十二指肠者偶有呕血及血便，此时须与消化性溃疡及肠结核等的大出血相鉴别。本病出血前常有发热、腹泻、右下腹疼痛及压痛，有时可触及包块。少数病人有肠外表现，如口腔鹅口疮样溃疡、杵状指、关节炎、虹膜睫状体炎、结节性红斑等。X线钡餐及结肠镜检查对本病的诊断有较大的帮助，若病变在回盲部及结肠则以结肠镜检查最为准确。

3）美克耳（Meckel）憩室：为小肠的先天性畸形，系由胚胎时期卵黄管闭合不全所致。憩室内有正常的回肠粘膜，也可含有异位组织，最常见为异位胃粘膜，其次为结肠、十二指肠粘膜及胰腺组织。由于异位的胃粘膜分泌胃酸，可令憩室内及邻近的肠粘膜发生溃疡，导致出血甚至穿孔。出血量多少不等，偶有大量出血。出血可反复发生。对小儿及年轻的便血患者，伴有类似阑尾炎的症状，则应考虑本病。本病大多无症状，有症状者显示有合并症存在。临床一般检查不易发现本病。钡餐及钡灌肠X线造影，有时也不能发现，原因是憩室排空力强，钡剂不易在憩室内停留，且肠曲间常有重叠，造成诊断困难。有人主张在出血期间作肠系膜上动脉造影，Meckel憩室出血者，回肠远端有造影剂浓集区。亦有主张应用核素^{99m}锝扫描，因异位的胃粘膜对^{99m}锝具有浓聚作用，故对诊断有重要价值。

4）肠套迭：多发生于2岁儿童，急性起病，国内报告伴有便血的发生率为56%～62.5%，多无明显病因可查。成人起病多呈亚急性或慢性，有便血者约30%，多为继发性，病因为肠道肿瘤（良性或恶性）、肉芽肿、多发性息肉、美克耳憩室等。肠套迭的主要表现有腹痛、呕吐，腹部包块及血样粘液便，腹痛为间歇性疼痛，可发生于任何部位，但以右下腹为常见，有时可摸及包块，但不恒定，成人肠套迭常不典型，症状也较轻，可延绵数周至数月。诊断主要依据症状及体征，X线腹部平片显示有肠梗阻征象，钡灌肠可明确梗阻部位，但常不能肯定性质。

5）小肠肿瘤：原发于小肠的肿瘤的发病率较低，良性肿瘤一般为平滑肌瘤、腺瘤，而恶性肿瘤则以恶性淋巴瘤多见，其次为腺癌。良性肿瘤无全身症状，但在肿瘤增大时，可有便血及肠梗阻。恶

性肿瘤除消瘦、食欲减退等全身症状外，并有腹痛、腹部包块及血便，血量一般不多，可为黑便或暗红色便。诊断的依据是反复发生的肠梗阻及便血；经X线、内镜检查，除外上消化道及大肠病变，则应考虑小肠的肿瘤。X线钡餐检查，一般帮助不大。有认为插入 Milles-Abbot 管并注入少量钡剂，对小肠粘膜逐段详细地检查搜索，发现肿瘤及其所在部位的机会较多。选择性腹腔动脉造影的诊断价值也很大，尤其是对血管瘤及血管畸形者帮助更大，B型超声检查及CT扫描也有一定帮助。对活动性出血者静脉注射^{99m}锝标记的示踪红细胞作腹部扫描还可确定肠道出血的部位。

6）黑色素斑-胃肠息肉病（Peutz-Jeghers 综合征）：本病具有家族性，为显性常染色体遗传疾病。特点是：①皮肤及粘膜有色素沉着，色素斑多发生于口周，唇、颊部粘膜，面及手足等处，大小不一，直径约1～5mm或更大，颜色为灰、褐、蓝或黑。②消化道多发性息肉，部位多在小肠尤以空肠为多见。息肉为腺瘤性。本病大多无症状，部分病人可有腹痛、呕吐、便血及贫血等症状。临床上有上述皮肤粘膜变化，并有肠梗阻、肠套迭或有便血者则应考虑本病。钡餐胃肠透视及胃肠内镜检查，可确诊本病。

5. 肠道血管性疾病

1）缺血性"结肠直肠炎"是由急性肠血运不足引起的肠道缺血性疾病。其发生原因有二，一是由动脉粥样硬化或血栓形成，引起血液供应不足；另一原因是某些慢性疾病的终末期，由休克或弥散性血管内凝血等情况造成肠道的血液灌注不足引起。任何部位的大肠均可罹病，但以脾曲、乙状结肠及直肠较为常见。临床上根据缺血情况可区分为：①坏疽性缺血性"结肠炎"。系由肠系膜血管闭塞所致，病情严重，常导致死亡；②非坏疽性缺血性结肠炎，系由肠道血运不足，致所属结肠部分粘膜与粘膜下缺血，引起粘膜糜烂、浅表溃疡以及出血。

2）遗传性出血性毛细血管扩张症（Oslen-Rendu-Webes 病）：是一种常染色体显性遗传性的血管畸形性疾病。特点是皮肤及粘膜有成簇的、极细小的毛细血管扩张，呈紫红或鲜红色点状或斑片状，直径在1～3mm，境界清楚，无分支。部位可在手背部、足底、面部皮肤以及口腔、鼻、唇、舌等处的粘膜。同样病变也存在于胃及小肠和结肠粘膜。当扩张的毛细血管破裂时则可引起严重的出血。对于下消化道出血的病人，如不能用常见的原因解释者，应特别注意皮肤及粘膜是否存在上述的毛细血管扩张，胃肠内窥镜检查若能证实胃及结肠粘膜毛细血管扩张与出血，则诊断可以成立。

（二）血液疾病

很多血液疾病，均可引起凝血机制的障碍而导致出血倾向，如再生障碍性贫血、急性白血病，各类型紫癜，肠型恶性网细胞病，血友病等均可引起血便，血便可呈鲜红色、暗红色或黑色，量多少不一，病人除血便外同时有其他器官的出血现象，并有血液学方面的改变。

（三）急性传染病

不少急性传染病除本身特有的症状与体征外，尚可出现胃肠道的出血。如流行性出血热、暴发型病毒性肝炎、恙虫病、伤寒、副伤寒、败血症、钩端螺旋体病等，这些传染病伴有血便者常显示病情严重。

（章天予）

参考文献

1. 邝贺龄主编. 内科疾病鉴别诊断学. 第三版. 北京：人民卫生出版社，1993. 296～307
2. 刘家纯等整理. 关于下消化道出血的诊断和治疗问题（座谈纪要）. 中华外科杂志，1983，19:115
3. 周殿元，徐富星主编. 纤维结肠镜临床应用. 上海：上海科学技术出版社，1987. 205～212
4. 戴自英主编. 实用内科学. 第九版，北京：人民卫生出版社，1993. 296～307
5. 张震寰. 消化道类癌 36 例分析. 中华外科杂志，1992，30:478
6. 潘国宗，曹世植主编. 现代胃肠病学. 北京：科学出版社，1994. 238～243

第九节 黄 疸

黄疸(jaundice)是一种常见的临床表现，是由于血清内胆红素浓度增高(高胆红素血症)，使巩膜、软腭、皮肤、粘膜、体液和其他组织被染成黄色。正常成人，每日约有50ml血液的红细胞被单核巨噬细胞系统破坏，形成胆红素总量约 340μmol～510μmol (200～300mg)平均 425μmol。正常血清总胆红素浓度为1.7～17.1μmol/L。女性略低于男性。血清总胆红素浓度大于 34μmol/L 时，临床可见黄疸；浓度超过正常范围，而肉眼看不出黄疸时，称为隐性黄疸。黄疸虽多见于肝胆疾病，但在其他系统疾病，尤其是溶血性疾病时也可出现。

一、胆红素的代谢

正常胆红素的代谢过程包括胆红素的来源及产

生、胆红素在血循环中的运输、肝细胞对胆红素的结合（酯化）与排泌、以及胆红素的肠肝循环等多个环节。胆红素代谢中某个环节或多个环节受致病因素的影响而发生改变或障碍，即可导致血清中总胆红素浓度升高，进而出现黄疸（图 2-4-1）。

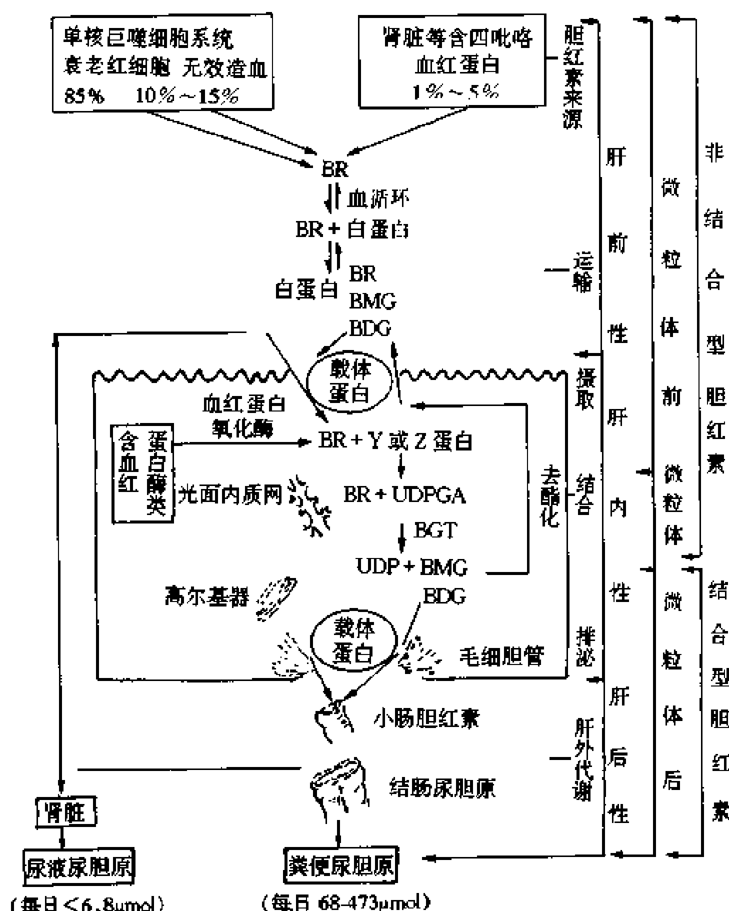


图 2-4-1 胆红素的代谢示意图

BR：胆红素 BMG：胆红素单葡萄糖醛酸酯 BDG：胆红素单葡萄糖醛酸酯 BGT：葡萄糖醛酸转移酶 UDPGA：尿苷二磷酸葡萄糖醛酸 UDP：尿苷二磷酸

（一）胆红素的来源、产生和运输

正常红细胞的平均寿命约为 120 天，衰老红细胞主要为脾脏、骨髓及肝脏的单核巨噬细胞破坏，数分钟内即降解为血红蛋白。衰老红细胞所释放的血红蛋白为胆红素的主要来源，占 80%～85%。血红蛋白在组织蛋白酶的作用下形成血红素和珠蛋白。血红素由微粒体血红素加氧酶催化转变为胆绿素，胆绿素再由胆绿素还原酶还原为胆红素。有研究证实，由血红素转变为结合胆红素分泌进入胆道仅需时 1～2 分钟。每克血红蛋白约可产生 36.2mg 胆红素。正常人，约有 10%～15%胆红素来源于骨髓中未成熟红细胞内的血红蛋白（即无效造血）或血红蛋白和血红素在成为红细胞成分之前的少量分解。用核素示踪法研究，此部分胆红素于给药后 1～3 天出现于粪便中，又称为“早标记”胆红素或旁路胆红素。另有 1%～5%胆红素来自肝脏中的游离血红素及含血红素的蛋白质（如细胞色素 P450、过氧化氢酶、肌红蛋白等）。它们代谢率较高，因而在注入核素标记物后最早出现于胆汁内，注药后约 1～3 小时即可在胆汁内见其高峰。这部分胆红素中约 60%未进入血循环，而直接经肝脏处理进入胆道。

游离血红蛋白如进入血循环（如血管内溶血时），则主要被肝实质细胞摄取。由于血红蛋白的降解速度通常大于血红蛋白的释放速度和胆红素的清除速度，因此，溶血状态下显著的血红蛋白血症并不常见，常见的是非结合胆红素血症。非结合胆红素又称为非酯型胆红素或间接胆红素。

在血液中，胆红素与白蛋白结合运输至肝脏。血液中有很多物质影响白蛋白与胆红素的结合，其机理可能是与胆红素具有相同的结合位点，或与白蛋白结合后改变了白蛋白的构象。这些物质中最重要的是磺胺类、脂肪酸、水杨酸盐等。其血清浓度升高时可使胆红素从白蛋白结合位点上分离，使游离的非结合性胆红素浓度升高。pH 值对胆红素在血浆中的溶解度影响也很大，酸中毒时可促使胆红素进入组织细胞内。

尚有一部分胆红素与白蛋白呈共价键结合，非常牢固，凡登白试验呈直接反应。只有白蛋白被破坏之后，与之结合的胆红素才能从血浆中清除，成为肝功能恢复后或胆道阻塞解除后，黄疸仍然存在一段时间才消退的原因。

（二）肝细胞对胆红素的代谢

肝细胞对胆红素的代谢可分为三个步骤：即摄取、结合（酯化）和排泌。其中排泌过程为胆红素代谢的限速步骤，肝细胞受损时，胆汁的排泌最易发生障碍（图 2-4-2）。

1. 胆红素的摄取　胆红素未进入肝细胞之前即与白蛋白分子分离，其机理尚不清楚。

对胆红素跨肝细胞膜的移动，有证据表明，存在着特异性载体系统。胆红素和其他有机阴离子如 BSP、ICG、玫瑰红等可能利用同一通道并可相互

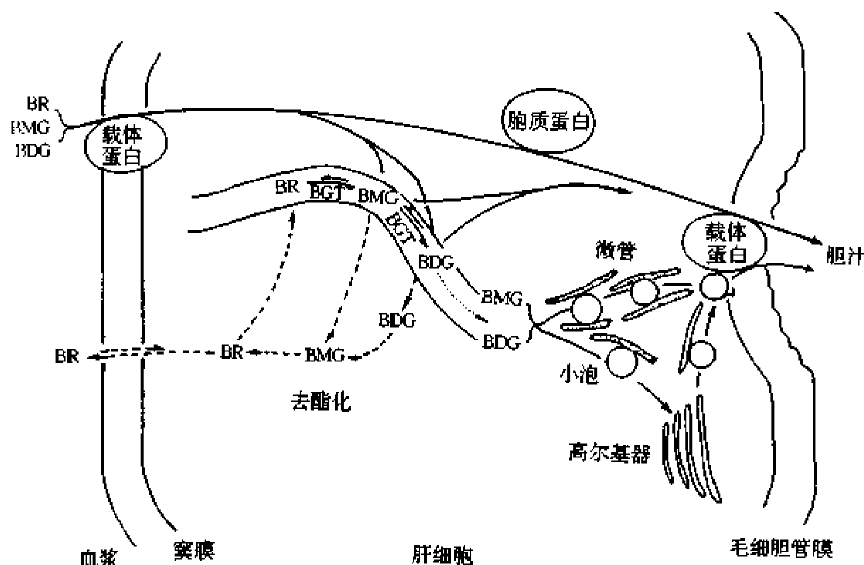


图 2-4-2 肝细胞对胆红素的摄取、结合、排泌
BR：胆红素 BMG：胆红素单葡萄糖醛酸酯 BDG：胆红素双葡萄脂醛酸酯 BGT：葡萄糖醛酸转移酶

竞争抑制。结合胆红素与非结合胆红素为同一机制，且前者被摄取的速度更快。胆红素的跨细胞膜转运是双相的，单次肝脏循环被肝细胞摄取的胆红素，约40%返流入血浆。胆红素进入肝细胞后，除返流入血浆的部分胆红素外，其余部分则与胞质液中的阴离子结合蛋白结合（Y蛋白或Z蛋白）形成复合物，运送到内质网。在光面内质网上，胆红素被酯化（结合），形成胆红素葡萄糖醛酸酯。Y蛋白和Z蛋白的意义在于防止胆红素返流入血，避免胆红素与细胞内的亚细胞结构结合。

2．胆红素的酯化 随胆汁排泌的胆红素均为酯型（结合）胆红素，其中75%为胆红素葡萄糖醛酸酯，15%为胆红素硫酸酯，还有9%～10%可能为与葡萄糖、木糖、双糖、甲基或甘氨酸的结合物。在胆红素葡萄糖醛酸酯中，90%为胆红素双葡萄糖醛酸酯，10%为胆红素单葡萄糖醛酸酯。非结合胆红素被转运至肝细胞光面内质网后，由胆红素葡萄糖醛酸转移酶催化，与葡萄糖醛酸基结合，形成胆红素单葡萄糖醛酸酯；后者在单葡萄糖醛酸转移酶的催化下，生成胆红素双葡萄糖醛酸酯。与硫酸基结合的化学反应则通过硫酸转移酶催化。

3．肝细胞对胆红素的排泌 在肝细胞内，酯型胆红素部分与胞质蛋白结合转运；部分与胆盐一起经细胞内微管系统进行转运；极小部分可去酯化生成非酯型（非结合）胆红素返流入血液。有人将后一种机制用于解释胆汁淤积性肝病时的血清非结合胆红素增加。

结合胆红素的排泌在胆红素代谢过程中是一个限速步骤，易受各种因素的影响而发生障碍。

（三）胆红素的肠肝循环

结合胆红素由肝细胞排泌入毛细胆管后，经肝管、胆总管或胆囊浓缩后排入肠道。在回肠末端及结肠经细菌酶的分解与还原作用，形成尿胆原。尿胆原大部分从肠道排出，又称粪胆原。小部分（10%～20%）经肠道吸收，通过门静脉血回到肝脏，或转化为胆红素，或未经转变再次随胆汁排入肠内。这一过程称为胆红素的“肠肝循环”。有很少部分尿胆原（每日不超过6.8μmol）进入体循环，经肾脏排出。肠道尿胆原重吸收增加及肝功能障碍，可使经肾脏排出的尿胆原增加。

二、黄疸的病因、分类与发病机制

在正常情况下，胆红素的生成与排泌处于动态平衡，血清胆红素含量相对稳定。在病理情况下，胆红素代谢过程中的某一环节或多个环节发生障碍，则胆红素生成与排泌失去平衡，致血清胆红素含量升高，临床上即可出现黄疸。

产生黄疸的病因很多，分类也不统一。过去有人按疾病的解剖部位分为肝前性、肝内性及肝后性黄疸；以胆红素在肝细胞内酯化的部位分为微粒体前性、微粒体性和微粒体后性黄疸；也有以治疗方法将黄疸归纳为内科性黄疸和外科性黄疸。目前多主张病因学或根据黄疸的病理生理和发病机理进行

分类，病因学上分为①溶血性黄疸、②肝细胞性黄疸、③胆汁淤积性黄疸（旧称阻塞性或梗阻性黄疸）及④先天性非溶血性黄疸。临床上以前三类为常见，尤其是肝细胞性和胆汁淤积性黄疸。从胆红素的代谢过程来看，这种分类方法界限不明确，但病因及疾病的解剖部位直观清楚，可用于大多数临床黄疸的诊断与鉴别诊断。从黄疸的病理生理和发病机理可分为以非结合型胆红素增高为主的黄疸和以结合型胆红素增高为主的黄疸二大类。这种分类方法界限比较清楚，有助于从胆红素代谢的各个环节去理解各种黄疸的病因和发病机制。高胆红素血症被确定之后，首先应按其以非结合型胆红素增高为主抑或以结合型胆红素增高为主加以归类；再根据胆红素代谢的几个主要环节，前者可分为胆红素生成增加、肝细胞对胆红素摄取转运障碍和胆红素结合障碍三类，后者则可分为肝细胞排泌胆红素功能障碍和肝内外胆管阻塞两大类。临床上不少黄疸的发病机理涉及胆红素代谢的多个环节，黄疸后期亦有多种因素参与，有学者将这种黄疸归类为多因性黄疸（表 2-4-9）。

各类黄疸的发生机理分述如下：

（一）溶血性黄疸

其发生机理为①溶血时，胆红素的来源及生成增加。红细胞大量破坏，单核巨噬细胞的功能增强，血中非结合胆红素生成大量增加，当超过肝脏代谢能力时即导致血中非结合胆红素潴留；②大量

表 2-4-9　黄疸的分类与病因

一、以非结合型胆红素增高为主的黄疸
（一）溶血性黄疸
1. 先天性溶血性黄疸
(1)细胞膜异常：遗传性球形细胞增多症等
(2)红细胞酶异常：丙酮酸激酶缺乏等
(3)血红蛋白中珠蛋白链异常：海洋性贫血等
2. 后天获得性溶血性黄疸
(1)免疫性溶血：自身免疫性溶血、血型不合的输血后溶血、新生儿溶血等
(2)机械性溶血：创伤性心源性溶血等
(3)药物及化学毒物所致溶血：磺胺药、苯等
(4)物理因素所致溶血：大面积烧伤、放射等
(5)生物因素所致溶血：疟疾、溶血性链球菌感染、蛇毒等
(6)脾机能亢进
(7)原因不明：阵发性睡眠性血红蛋白尿
（二）先天性非溶血性黄疸
1. Gilbert 综合征
2. Crigler-Najjar 综合征
3. Lucey-Driscoll 综合征
（三）肝炎后高胆红素血症
二、以结合型胆红素增高为主的黄疸
（一）肝细胞性黄疸
1. 感染
(1)肝炎病毒感染（甲型、乙型、丙型、丁型、戊型），其他病毒感染累及肝脏（EB 病毒、巨细胞病毒、柯萨奇病毒等）
(2)细菌感染：细菌性肝脓肿、伤寒、败血症、肺炎球菌感染等
(3)血吸虫病、阿米巴肝炎与肝脓肿、钩端螺旋体病、Q 热等
2. 酒精性肝病
3. 药物性肝损害
4. 中毒性肝损害
5. 代谢与营养因素：甲状腺功能亢进、血色病、Wilson 病等
6. 心源性黄疸：缩窄性心包炎、充血性心力衰竭等
7. 静脉阻塞性疾病：Budd-chiari 综合征、肝小静脉阻塞性疾病等
8. 肝硬化：各种原因所致肝硬化及胆汁性肝硬化晚期
9. 原发性妊娠期急性脂肪肝
10. 新生儿生理性黄疸、哺乳性黄疸
（二）胆汁淤积性黄疸
1. 肝内胆汁淤积
(1)病毒性肝炎（胆汁淤积型）
(2)药物性肝损害（胆汁淤积型）
(3)酒精性脂肪肝和酒精性肝炎合并肝内胆汁淤积
(4)良性家族性复发性肝内胆汁淤积
(5)妊娠期复发性肝内胆汁淤积
(6)良性手术后黄疸
(7)原发性胆汁性肝硬化
(8)何杰金病、淋巴肉瘤等并胆汁淤积
2. 肝内胆管机械性梗阻
(1)肝内胆管结石
(2)胆管炎症：硬化性胆管炎、肝内急性化脓性胆管炎等
(3)肿瘤：胆管细胞性肝癌、转移性肝癌、肝门原发或继发性肿瘤等
(4)先天性肝内胆道闭锁、先天性节段性胆管扩张
(5)其他：华支睾吸虫病等
3. 肝外胆管机械性梗阻
(1)胆石症
(2)肿瘤：胰头癌、壶腹周围癌、原发性胆管癌等
(3)炎症：急性化脓性胆管炎、硬化性胆管炎、急性胆囊炎等
(4)狭窄：手术及外伤后胆管狭窄
(5)先天性：先天性胆道闭锁、先天性胆总管囊性扩张
(6)其他：胆道蛔虫症、华支睾吸虫病等
（三）先天性非溶血性黄疸
1. Dubin-Johnson 综合征
2. Rotor 综合征

溶血引起贫血、缺氧及红细胞破坏释出毒性物质，损害肝细胞功能。溶血性黄疸时，若肝脏清除胆红素的功能正常，血清胆红素浓度一般不超过 85μmol/L (5mg/dl)，即使是严重的溶血性黄疸，血清胆红素浓度也在 153.9μmol/L(9mg/dl)以内。

（二）肝细胞性黄疸

各种病毒性肝炎、肝硬化、肝癌以及钩端螺旋体病、败血症等，若肝细胞广泛损害或大片坏死，其对胆红素的摄取、酯化及排泌功能均发生障碍，可导致血中结合胆红素和非结合胆红素浓度增高而出现黄疸。其机理为①由于胆红素的排泌是胆红素代谢过程中的限速步骤，涉及许多细胞器的耗能过程，肝细胞损害时排泌功能最易发生障碍，致结合胆红素潴留于受损害的肝细胞内；②相邻肝细胞的坏死，可引起毛细胆管破裂或通透性增加，致胆汁成份反流入血；③毛细胆管和胆小管因肝细胞肿胀压迫，炎性细胞浸润或胆栓的阻塞，致胆流受阻，或甚至反流，④结合胆红素排泌障碍时，可反馈性抑制葡萄糖醛酸转移酶活性和肝细胞对非结合胆红素的摄取；⑤溶酶体释放β-葡萄糖醛酸酶将结合胆红素水解为非结合胆红素，并反流入血中；⑥肝病时，红细胞寿命缩短，非酯型胆红素来源增加等。

（三）胆汁淤积性黄疸

此类黄疸可分为肝外阻塞、肝内阻塞和肝内胆汁淤积性黄疸三种。

1. 肝外阻塞性胆汁淤积　各种病变（如结石、肿瘤）引起胆总管阻塞或压迫胆总管，可导致阻塞部位上端的胆管内压力不断增高，其结果是各级胆管逐渐扩大，最后使肝内胆管胆汁淤积，使连接胆小管和毛细胆管的 Hering 壶腹破裂，胆汁乃进入淋巴液，继而进入血液，结果血中结合胆红素增高，引起黄疸。肝外胆管部分梗阻也可引起黄疸，但必须伴有胆道内压升高。当胆管内压接近胆汁的最大分泌压力(约为 250mmHg)时，胆红素的排泌才会减少；如果胆管部分梗阻伴有胆道感染或肝细胞损伤，在胆管内压较低的情况下也可发生黄疸。

2. 肝内阻塞性胆汁淤积　可由肝内泥沙样结石、原发性肝癌侵犯肝内胆管或华支睾吸虫病等引起。肝脏的储备功能很大，动物实验表明，当75%以上肝实质的胆汁排泌受阻时，黄疸才会发生。左右肝管中任何一个单独梗阻不会引起黄疸。

3. 肝内胆汁淤积　见于病毒性肝炎、药物性黄疸(如氯丙嗪、甲基睾丸素和口服避孕药等)、原发性胆汁性肝硬化及妊娠期复发性黄疸等。肝内胆汁淤积的发生机制较为复杂，可能与以下几个因素有关：①肝细胞质膜结构、物理特性和功能改变，质膜中液态胆固醇与类脂比例失常，从而影响了质膜的流动性与微粘度，以及 Na^+-K^+-ATP 酶(钠泵)的活性降低，导致胆汁的生成和分泌减少；②微丝和微管功能障碍，使胆汁酸的转运和钠、水向毛细胆管腔移动作用降低；③毛细胆管膜和紧密连接(tight junction)通透性增加，胆汁中溶质分子向周围弥散或反流，致胆汁中水分减少；④胆汁酸代谢异常，羟化不完全而生成具有毒性作用的单羟胆酸或石胆酸，使肝细胞和细小胆管上皮坏死，加重胆汁排泌的障碍。

（四）先天性非溶血性黄疸

此类黄疸为肝细胞对胆红素的摄取、酯化及排泌有先天性缺陷所致，黄疸多出现于青少年时期，往往有家族病史。Gilbert 综合征大多有肝内葡萄糖醛酸转移酶活性低下，其他肝内酶活性正常，但肝细胞对胆红素的摄取或细胞内转运有缺陷；Dubin-Johnson 综合征系肝细胞胆汁分泌器对结合胆红素排泌障碍；Roter 综合征时，肝细胞摄取非结合胆红素和排泌结合胆红素具有先天性缺陷；Grigler-Najjar 综合征分为Ⅰ型和Ⅱ型，Ⅰ型系肝脏中葡萄糖醛酸转移酶完全缺乏，Ⅱ型为肝脏葡萄糖醛酸转移酶活性降低或部分缺乏。

三、诊断注意事项

黄疸的识别要在充分的自然光线下进行，首先应和假性黄疸鉴别。长期服用阿的平、进食含有过量胡萝卜素的胡萝卜、南瓜、西红柿、柑桔等食物可引起假性黄疸。阿的平所致黄染以皮肤及巩膜周围为主，胡萝卜素只引起皮肤黄染，巩膜正常。老年人球结膜下脂肪堆积时，其黄染不均匀，以内眦明显，皮肤无黄染。假染黄疸时血清胆红素浓度正常。

对黄疸进行鉴别诊断时，应详尽采集病史、询问症状及细致的查体，有的放矢地进行实验室检查和其他检查，将所得的结果认真地综合分析，才能得到正确诊断。

（一）病史

1. 性别与年龄　婴儿时期黄疸的常见原因有新生儿生理性黄疸、新生儿肝炎、先天性胆道闭锁等。儿童时期至 30 岁以前以病毒性肝炎为多见。40 岁左右为胆石症的好发年龄，尤其女性。30～50 岁的男性黄疸患者应多考虑肝硬化或原发性肝癌；50～60 岁以上发生的黄疸，常见于癌肿，男性以胰头癌，女性以胆管癌多见。

2. 接触史　黄疸型病毒性肝炎患者常有与肝炎患者接触史，其周围人群中可有类似发病，或有

近期输血、血浆制品、注射史；服用氯丙嗪、避孕药、甲基睾丸素、硝硫氰胺、利福平等药物或有接触四氯化碳者，应考虑药物性肝病或中毒性肝炎。此外，还应了解有无血吸虫、钩端螺旋体病流行地区居住或疫水接触史。在华支睾吸虫地方病区要了解有无进食未煮熟的生鱼片史。

3．家族史　家族中除肝炎外，要想到先天性溶血性和非溶血性黄疸以及其他遗传性肝病。

4．过去史　有胆绞痛者见于胆结石及胆道蛔虫病。对曾作胆道手术者，应考虑结石是否完全消除或再发、术后胆管狭窄、术中错误结扎或切断胆管、输血后病毒性肝炎或麻醉药所致中毒性肝病等。肝移植后发生急性或慢性排斥反应时，常出现黄疸。

5．妊娠史　妊娠期可发生与妊娠有关的黄疸，如妊娠期复发性黄疸、妊娠期急性脂肪肝以及严重妊娠期高血压综合征所致的黄疸。妊娠期尚可合并常见的肝胆疾病。

6．饮酒史与冶游史　长期大量饮酒或慢性酒癖，可发生酒精性肝病，出现黄疸。同性恋、异性恋或宿娼等性乱行为者均可传播或罹患病毒性（乙型、丙型、丁型）肝炎。

7．病程　甲型病毒性肝炎的黄疸病程一般为3～4周左右；胆石症的黄疸往往呈间歇性发作；癌肿所致的阻塞性黄疸发生较慢，为时较长，呈进行性发展；药物性黄疸有相应的用药史，停药后可消退。

（二）症状

1．发热　病毒性肝炎在黄疸出现前常有低热，少数病例可发生高热。胆管炎发热一般在中等度以上，多伴有寒战，常发生在上腹剧烈绞痛之后，接着出现黄疸。肝癌因癌组织坏死或继发感染常有发热。

2．腹痛　肝区隐痛或胀痛时，常提示病毒性肝炎；持续性胀痛见于慢性肝炎及肝癌；胆石症或胆道蛔虫症发作常有右上腹阵发性绞痛，亦有少数胆石症患者可无明显腹痛；上腹及腰背痛提示胰头癌。

3．消化不良　病毒性肝炎在黄疸前期一周左右常有较突出的消化不良症状。如黄疸发生前已有较长时期的消化不良，特别在老年患者，首先要考虑肿瘤。长期厌油腻饮食或进脂餐后易诱发右上腹不适或绞痛者，常见于慢性胆囊疾病。

4．皮肤瘙痒　胆汁淤积性黄疸常有明显的皮肤瘙痒，且持续时间较长；肝细胞性黄疸也可有轻度瘙痒；溶血性黄疸则无瘙痒。

5．体重改变　由癌肿所致的胆汁淤积性黄疸体重呈进行性减轻，肝细胞性黄疸患者，体重减轻相对不显著。

6．尿、粪颜色的改变　胆汁淤积性黄疸时尿如浓茶，粪色浅灰或陶土色；肝细胞性黄疸时，尿色加深，粪色浅黄；胆汁淤积型肝炎时，粪也可呈陶土色。溶血性黄疸急性发作时可排出酱油色尿，粪便颜色亦加深。

（三）体征

1．黄疸的色泽　黄疸时皮肤的颜色主要与黄疸的种类及持续的时间有关。溶血性黄疸皮肤呈柠檬色，病毒性肝炎呈浅黄或金黄色，胆汁淤积性黄疸持续时间较长者呈黄绿色、深绿色或褐色。

2．皮肤改变　除黄疸外，在肝硬化可见色素沉着、肝病面容、肝掌、蜘蛛痣或毛细血管扩张、出血点、腋毛脱落、腹壁静脉曲张及下肢浮肿等；胆汁淤积性黄疸时可见皮肤瘙痒抓痕、色素沉着与眼睑黄瘤；在溶血性黄疸常见皮肤苍白。

3．肝脏肿大　急性肝炎时，肝脏轻度或中度肿大，质地软而有压痛；肝硬化肝脏常先大后小，质地坚硬，边缘较薄，表面可触及颗粒；肝癌时亦显著肿大，质坚硬并有压痛，表面有不规则结节；急性肝坏死时肝浊音界缩小。

4．脾肿大　肝硬化伴门脉高压时脾脏明显肿大；急性黄疸型病毒性肝炎时，脾脏轻度肿大；胆汁性肝硬化、先天性溶血性黄疸时，脾脏中度以上肿大。

5．胆囊肿大　癌性阻塞性黄疸时（如胰头癌、壶腹周围癌、胆总管癌）的胆囊肿大，具有表面平滑，可移动与无压痛的特点，即所谓 Courvoisier 征。胆囊癌及胆囊底部巨大结石，肿大的胆囊坚硬而不规则。

6．其他　如腹水、男性乳房发育等。

（四）实验室和其他检查

1．肝功能试验

（1）胆红素代谢试验：包括血清胆红素定性与定量测定、尿胆红素和尿胆原试验及粪便粪胆素测定。为了鉴别不同类型的黄疸，应测定并计算血清中 1 分钟胆红素（1′B）和总胆红素（TB）之比值（1′B/TB×100%）。一分钟胆红素大致相当于结合型胆红素，是血清与试剂混合后在一分钟准时测定的胆红素含量，一般约占总胆红素量的 20%。三种黄疸的胆红素代谢检查结果总结于表 2-4-10。

（2）血清蛋白测定与蛋白电泳：在慢性肝细胞性黄疸，特别是晚期患者，血清总蛋白和白蛋白减少，球蛋白增高，致白/球蛋白比值低于正常或倒置；有时球蛋白显著增高，总蛋白可正常甚至超过正常。在早期胆汁淤积性黄疸时，血清总蛋白正常。

表 2-4-10 三种黄疸时胆红素代谢检查结果

黄疸类型	血清胆红素			尿液		粪便
	结合性	非结合性	1'B/TB	胆红素	尿胆原	粪胆素
溶血性	轻度增高	明显增高	<20%	−	明显增加	明显增加
肝细胞性	中度增高	中度增高	>35%	+ +	轻中度增加、正常、减少或无	轻度增加、正常或无
胆汁淤积性	明显增高	中度增高	>60%	+ + +	有或无(随胆汁淤积程度而定)	有或无(随胆汁淤积程度而定)

在急性肝炎时，血清蛋白电泳测定可见到白蛋白轻度降低，β及γ-球蛋白轻度升高；肝硬化时，常有白蛋白显著降低，及β、γ-球蛋白明显升高。在原发性胆汁性肝硬化，白蛋白降低，α_2、β及γ-球蛋白增高；在早期胆汁淤积性黄疸时，蛋白电泳无明显改变以后α_2及β球蛋白增高。

(3) 血清酶活性测定：

1) 血清转氨酶：在急性黄疸型病毒性肝炎时，谷丙转氨酶(ALT)及谷草转氨酶(AST)活性明显升高；胆汁淤积性黄疸时二者仅轻度升高。在重症肝炎患者，有时可见转氨酶活性反而降低，血清胆红素明显上升，呈"胆-酶"分离现象，提示预后险恶。胆总管结石伴有胆管炎者转氨酶活性亦可明显升高。

2) 碱性磷酸酶(AP)：在肝外、肝内阻塞性黄疸及肝内胆汁淤积时，AP明显增高。当其活性大于正常值的三倍，如无骨病存在，则应高度怀疑胆汁淤积。原发性肝癌时AP亦可增高，以AP-Ⅱ同工酶增高为主。肝细胞性黄疸时AP正常或轻度增高。

3) γ-谷氨酰转肽酶（γ-GT）：急性肝炎时，γ-GT仅轻度或中度增高，不如ALT敏感。肝内、外胆汁淤积时，γ-GT明显增高。原发性肝癌时，γ-GT显著增高，常大于500单位，γ-GTⅡ同工酶阳性。

4) 乳酸脱氢酶（LDH）：大多数急性肝炎患者LDH增高；单纯良性胆汁淤积性黄疸，LDH一般稍增高，如LDH明显增高，应考虑癌肿阻塞或同时伴有肝实质损害。

5) 5'-核苷酸酶（5'-NT）：是AP的一种同工酶，对诊断肝胆疾病的意义与AP相同，但在骨病和妊娠期酶活性无改变，因此5'-NT特异性较高。对原发性肝癌、癌性胆管阻塞、先天性胆管闭锁的诊断和鉴别，5'-NT优于AP。肝细胞性黄疸时5'-NT活性正常或轻度升高。

(4) 血清总胆固醇、胆固醇脂、脂蛋白-X(LP-X)测定：胆汁淤积性黄疸时总胆固醇增高；肝细胞性黄疸时，特别是有广泛肝细胞坏死，胆固醇脂降低。

胆汁淤积性黄疸时，血清中可出现一种特殊脂蛋白，取名为脂蛋白-X（LP-X）。正常人血清中不出现LP-X。在肝外阻塞性黄疸和肝内胆汁淤积，绝大多数甚至全部阳性。在肝细胞性黄疸而无肝内胆汁淤积者极少阳性。但LP-X阴性时不能排除胆汁淤积。

(5) 血清铁和铜含量测定：正常血清铁浓度为14.3～2 3.3μmol/L，血清铜为15.1～22.0μmol/L；铁/铜比值为0.8～1.0。胆汁淤积性黄疸时血铜增高，铁/铜比值小于0.5；肝细胞性黄疸的急性期血清铁增高，铁/铜比值大于1。

(6) 凝血酶原时间测定及其对维生素K的反应：凝血酶原由肝脏制造。在肝实质损害或肠内缺乏胆汁使维生素K吸收障碍，即肝细胞性黄疸和胆汁淤积性黄疸时，凝血酶原产生减少，因而凝血酶原时间均延长。如注射维生素K 2～4mg后24小时复查凝血酶原时间，如较注射前明显缩短，表示肝脏功能正常，黄疸可能为胆汁淤积性；如无改变，表示肝脏制造凝血酶原的功能受损，黄疸可能为肝细胞性。

(7) 肝纤维化血清标记物测定：肝硬化患者血清Ⅲ型前胶原（PCⅢ）、透明质酸（hyaluronic acid, HA）、板层素（laminin）等显著升高，且与肝纤维化的活动度呈正相关。

2. 血液学检查　主要用于协助诊断溶血性黄疸。如在先天性溶血性黄疸，有贫血，周围血中出现晚幼红细胞和网织红细胞明显增多，骨髓红系统细胞明显增生活跃。遗传性球形红细胞增多症有红细胞脆性增加；地中海贫血时，红细胞脆性降低。抗人体球蛋白试验（Coombs试验）在自体免疫性溶血性贫血及新生儿溶血性贫血时呈阳性反应。

3. 免疫学检查　各型肝炎病毒引起的急慢性肝炎可检测其标记物，对各型病毒性肝炎的诊断及病情判断很有帮助；慢性活动性肝炎所致肝硬化有血清IgM和IgG增高；酒精性肝炎可有IgA增高；原发性胆汁性肝硬化则见IgM明显增高。胆管阻塞性黄疸时，免疫球蛋白正常。原发性胆汁性肝硬化时，血清内抗线粒体抗体（AMA）、抗平滑肌抗体（SMA）及其他非特异性抗体多呈阳性；肝外阻塞性黄疸时则呈阴性。

原发性肝癌时，AFP多呈阳性，AFP定量多超过500ng/ml。AFP反应阳性对鉴别新生儿肝炎与先天性胆道闭锁有一定帮助，在前者绝大多数病例呈阳性反应，而后者则为阴性。

4.影像学检查

(1)超声波：B型超声波检查对肝脏的大小、形态改变、肝内占位性病变或弥漫性损害、有无门脉高压症及黄疸的鉴别等，可提供宝贵的资料，对肝外胆管阻塞与肝内胆汁淤积的鉴别很有帮助。在前者可见胆总管和肝内胆管扩张，而后者无此种现象。此外，还能对肝外胆管阻塞的病因(结石或肿瘤)、病变的部位作出有价值的判断。直径在2cm的原发性肝癌在B超上便可检出。彩色多普勒超声波检查可显示肝占位性病变及其血流供应特点，为鉴别诊断提供帮助。超声内镜检查对胰腺及壶腹部病变引起的黄疸有一定诊断价值。超声波检查无创伤性，可反复应用，可作为首选检查方法之一。

(2)X线检查

1)食管吞钡胃肠钡餐检查：如发现食管或胃底静脉曲张，对诊断肝硬化有帮助。十二指肠肠曲增宽提示胰头癌。Vater壶腹癌时，利用十二指肠低张造影，可见十二指肠降部充盈缺损，呈反"3"字型，尚可有粘膜皱襞中断或充盈缺损等改变。

2)胆囊造影术：可了解胆囊有无结石阴影，胆囊壁有无充盈缺损，静脉胆道造影可了解胆管是否增粗，胆管壁是否光滑，有无狭窄梗阻甚至截断征象。但若有肝功能显著损害或黄疸，口服或静脉造影一般均受限制。

3)经十二指肠镜逆行胰胆管造影（ERCP)：对了解胰管及胆管系统有重要帮助，可区别肝内或肝外胆管阻塞以及阻塞部位，十二指肠镜可直接窥见壶腹区与乳头部有无病变，并可作活组织检查。

4)经皮肝穿刺胆管造影（PTC)：可清楚显示肝内外整个胆道系统，可区分肝外胆管阻塞与肝内胆汁淤积性黄疸，如造影剂显示胆管分支扩张、说明是肝外阻塞；若穿刺不易进入胆管或胆管显影正常，则为肝内胆汁淤积。此外，对胆管阻塞的部位、程度、病变范围等亦能准确显示，但对病变性质判断有时较难。

5)CT：CT能同时显示肝脏、胆管、胰腺等器官的图像，对黄疸的鉴别提供重要资料。对胰腺及肝脏占位性病变的诊断准确性较高。CT可同时观察肝内、外胆管有无扩张，能较准确地判断肝外胆道的阻塞部位，为阻塞病因的判断提供有价值的依据。

6)肝血管造影：特别对于原发或转移性肝脏恶性肿瘤、肝血管瘤等，有定性、定位诊断价值。

(3)放射核素扫描：^{131}碘玫瑰红扫描对鉴别肝外阻塞性黄疸与肝细胞性黄疸有一定帮助，如无放射性核素进入肠腔，说明有肝外胆管阻塞。

(4)磁共振成像（MRI)：原发性肝癌时T_1加权像上有时可见囊壁影，T_2加权象上呈"镶嵌式"高信号灶。病灶内脂肪变引起的高信号（T_1）及病灶包膜呈弧线状低信号（T_1）为肝癌特征性表现。MRI诊断胆管扩张不比CT优越，但诊断胆石症相当敏感。结石处无MRI信号呈黑色。MRI对胰腺及壶腹部病变的诊断与CT相当。

5.肝穿刺活组织检查及腹腔镜检查　肝活组织检查能协助诊断肝细胞性黄疸和肝内胆汁淤积性黄疸及Dubin-Johnson综合征等。在肝外阻塞性黄疸病例，肝穿刺时可能发生胆汁性腹膜炎及出血，故应慎用。

急性肝炎时，腹腔镜下可见大红肝，胆囊松弛，脾脏肿大；肝外阻塞性黄疸时肝呈绿色，胆囊因淤胆肿大；肝内胆汁淤积时，肝呈绿色花斑状，胆囊松弛。在腹腔镜下作肝活组织检查或作胆道造影检查，有助于黄疸的鉴别。

6.其他检查　十二指肠引流液如无胆汁，则提示胆道完全阻塞，引流液常规检查发现大量或成堆白细胞，说明胆道有炎症；如发现较多红细胞则提示壶腹部有癌肿可能。此外，还可发现癌细胞及华支睾吸虫卵与蛔虫卵。由结石引起的黄疸可在引流液内发现胆红素钙或胆固醇结晶。

7.治疗性试验

(1)强的松（龙）治疗试验：患者口服强的松（龙）10～15mg，每日三次，共服5～7天，服药前后检查血清胆红素浓度。胆汁淤积型肝炎时，服药后可使血清胆红素降低至原有水平的40%～50%以上，而在肝外阻塞性黄疸则否，或血清胆红素下降甚微。有人用本试验来鉴别肝内胆汁淤积和肝外阻塞性黄疸，但经临床应用有假阳性发现，判断其意义时应慎重。

(2)苯巴比妥治疗试验：苯巴比妥对肝细胞微粒体酶有诱导作用，促进胆汁输送排泄，可减轻肝内胆汁淤积性黄疸。用苯巴比妥30～60mg，每日3～4次口服，共服7天，其临床意义与估价同强的松（龙）治疗试验。

8.剖腹探查　有极少数患者，经细致检查、观察(包括反复仔细询问病史、体格检查、反复必要的化验和其他检查等)和积极治疗4周后，黄疸不退而疑有肝外胆管阻塞可能时，应考虑剖腹探查，以免贻

表 2-4-11 常见黄疸的鉴别诊断表

鉴别项目	肝细胞性黄疸	胆汁淤积性黄疸		
		肝内胆汁淤积	肝外结石阻塞	肝外癌肿阻塞
病史	青中年，性别无差异，有肝炎接触、血制品注射或服药史	同左	中年、女性多见有绞痛或黄疸史	50～60岁、男性、短期内体重减轻
症状				
黄疸	持续时间不等	同左	间歇性黄疸	进行性黄疸
腹痛	肝区钝痛或无	常无	右上腹绞痛	持续性隐痛
瘙痒	罕有	较明显，可在黄疸前出现	可有	常有
体征				
黄疸色泽	金黄色	深绿或黄绿色	深黄色	暗黄或黄绿色
肝脏	轻度肿大有压痛	轻中度肿大早期压痛	有时肿大	常肿大、无压痛
胆囊肿大	无	无	可触及	常肿大、无压痛
腹水	可有(肝硬化)	无	无	可有、血性
实验室检查				
尿胆原	常增加	减少	减少，感染时增加	完全阻塞时缺如
粪胆素	正常	减少	间歇减少	减少或缺如
粪便隐血	阴性	阴性	阴性	阳性
ALT	明显增高	增高	正常，轻度增高	正常，轻度增高
AP	轻度增高或正常	增高	增高	明显增高
胆固醇	正常，可降低	增高	正常或增高	增高
铁/铜比值	>1.0	<0.5	<0.5	<0.5
LP-X	阴性	阳性	阴性或阳性	阳性
凝血酶原时间、对维生素K反应	延长，不能纠正	延长能纠正	延长能纠正	延长能纠正
影像检查				
B型超声波检查	无胆管扩张	无胆管扩张	肝内、外胆管扩张回声光团及声影	肝内、外胆管扩张有光团，无声影，
X线钡餐检查	正常，肝硬化时可见食管静脉曲张	正常	正常，平片有时可见结石阴影	可见肿瘤征象
CT	肝硬化时可见门静脉扩张，脾肿大	正常	肝内、外胆管扩张可见结石征象	肝内、外胆管扩张可见肿瘤征象
PTC与ERCP	正常	正常	可见结石阴影肝内胆管扩张	可见肿瘤阻塞肝内胆管扩张
强的松(龙)治疗试验	部分有效	有效	无效	无效
苯巴比妥治疗试验	无效	有效	无效	无效

误病情。

综上所述，产生黄疸的疾病很多，鉴别黄疸的方法也很多，应将所有临床资料加以综合分析，才能将误诊率减少到最低限度。下面将几种常见黄疸的鉴别，扼要归纳以供参考（表2-4-11）。

四、各类型黄疸疾病

(一) 溶血性黄疸

溶血性黄疸有以下共同特征：①皮肤粘膜轻度黄染，呈浅柠檬色。在急性发作时(溶血危象)，有发热、腰背酸痛，由于贫血，皮肤粘膜常明显苍白；②皮肤无瘙痒；③骨髓有增生旺盛的表现，周围血网织红细胞增多，出现有核红细胞，骨髓红系统增生活跃；④脾肿大；⑤血清总胆红素增高，但一般不超过85μmol/L，其中主要为非结合胆红素，一分钟胆红素基本正常，胆红素定性试验呈间接反应阳性；⑥尿中尿胆原增加而无胆红素，溶血急性发作时尿呈酱油色(血红蛋白尿)；⑦血清铁及尿内含铁血黄素增加；⑧24小时粪中尿胆原排出量增加；⑨血管内溶血时血浆内出现游离血红蛋白及高铁血红素白蛋白，血浆结合珠蛋白显著减少或消失；⑩在遗传性球形红细胞增多症时，红细胞脆性增加，海洋性贫血时脆性降低；自身免疫性溶血常有Coombs试验阳性；阵发性睡眠性血红蛋白尿则Ham试验阳性。

溶血性黄疸的诊断可参考本篇第七章第一节溶血性贫血。

（二）肝细胞性黄疸

肝细胞性黄疸的特征是：①皮肤和粘膜呈浅黄至深金黄色，皮肤有时瘙痒；②血中结合和非结合胆红素均升高，胆红素定性试验呈直接或双相加速反应；③尿中胆红素阳性，尿胆原常增加，但如伴有肝内胆汁淤积，则尿胆原可减少甚至缺如；④粪中尿胆原含量视肝内淤胆程度而定，可正常、减少或缺如；⑤血清转氨酶明显增高；⑥肝活组织检查对弥漫性肝病的程度及其病因诊断有重要意义。

1．病毒性肝炎　病毒性肝炎主要由肝炎病毒引起，组织学特点是急性肝细胞坏死及炎症反应。目前已分离出5种类型的病毒：①甲型肝炎病毒（HAV）；②乙型肝炎病毒（HBV）；③丙型肝炎病毒（HCV）；④丁型肝炎病毒（HDV）和⑤戊型肝炎病毒（HEV）。还可能有已型（HFV）和庚型（HGV）等，但未能确定。

（1）甲型病毒性肝炎：甲型肝炎病毒经粪一口传播，水源和食物污染可引起爆发流行。儿童易感性强，学龄前儿童发病率最高；甲型肝炎潜伏期为2～6周，平均4周。临床可分为急性黄疸型、急性无黄疸型、亚临床型和急性淤胆型。其急性黄疸型有如下临床特点：①起病急，多有畏寒发热，乏力明显；②有较突出的消化道症状，如食欲不振、厌油、恶心、呕吐，上腹胀或轻度腹泻；③热退黄疸出现，此时自觉症状反而减轻；④肝区隐痛，肝脏肿大，触诊有充实感及压痛；⑤尿中尿胆原排出量增加，尿胆红素阳性；⑥血清谷丙转氨酶（ALT）明显增高；⑦血清IgM型甲型肝炎病毒抗体(抗-HAV-IgM)阳性。用PCR技术可检测到粪便及血清中的HAV-RNA。少数患者以上呼吸道感染症状或以发热、多发性关节痛为主要表现者，应予以注意；避免误诊为急性上呼吸道感染或风湿热。

（2）乙型病毒性肝炎：乙型肝炎病毒主要通过血清、日常生活密切接触、母婴传播(垂直传播)等传染。任何年龄均可感染，一般呈散发，发展中国家发病率较高。乙型肝炎潜伏期28～160日，平均70～80日。乙型肝炎临床类型较多，其中急性乙型病毒性肝炎分为急性黄疸型，急性无黄疸型和急性淤胆型。慢性乙型肝炎则分为慢性迁延性肝炎和慢性活动性肝炎。此外乙型肝炎尚有重症型，分为急性重型、亚急性重型、慢性重型三种。急性黄疸型乙型肝炎临床表现与甲型肝炎相似，多数呈自限性。

1）慢性乙型肝炎：乙型肝炎病程超过半年而无病情改善者为慢性肝炎。过去按组织学特征将慢性肝炎划分为慢性持续性肝炎、慢性活动性肝炎和慢性小叶性肝炎。鉴于决定病理改变和病程演变的主要因素是病原，因此1994年9月第十届世界消化系病学术大会提出了以病原学为基础的慢性肝炎诊断命名，同时建议以组织学进行分级(炎症活动性)和分期(纤维化程度)，用以估价疾病的严重程度和进展，慢性乙型肝炎症状轻微，缺乏特异性，常见有乏力、疲劳等，发作期可有恶心、腹胀、肌肉及关节痛、尿色加深、瘙痒、体重减轻等，严重者体征较明显，可有肝病面容、蜘蛛痣、肝掌、黄疸等，肝脏肿大、质地偏硬，可有脾肿大。肝功能检查可有血清总胆红素浓度轻度升高，AST、ALT持续或反复升高，血浆γ-球蛋白升高等。肝活组织检查可见肝细胞不同程度的坏死，如点状坏死、融合性坏死、桥样坏死和小叶周围区碎屑样坏死，炎性细胞浸润以淋巴细胞为主。病情隐袭、长期无症状者应引起注意。

2）重型乙型肝炎：乙型肝炎发展迅速，出现严重肝功能不全，胆红素浓度增高迅速而ALT反而下降(胆-酶分离)，凝血酶原时间极度延长或其活动度降至40%以下，胆碱脂酶活性显著降低，则称之为重型。本型可分为①急性重型肝炎　又称为暴发性肝炎，于发病后10天之内出现明显的肝性脑病症状(肝性昏迷达Ⅱ度)，甚至神志完全丧失。常有肝臭和扑翼样震颤。黄疸急剧加深，出血倾向明显，体检可发现肝浊界缩小。凝血酶原时间延长1倍以上。常于近期内死于脑水肿或脑疝等并发症。②亚急性重型肝炎：于发病10日之后出现肝功能衰竭，肝性昏迷达Ⅱ度者。其特点是：高度乏力、食欲极度下降，明显腹胀及出血倾向，黄疸严重，血清胆红素浓度大于171μmol/L(10mg%)，出现腹水，晚期出现肝性脑病，主要致死原因为肝肾综合征、严重感染、上消化道出血及颅内出血、脑水肿等。③慢性重型肝炎为慢性肝炎或肝硬化基础上恶化所致。病程较长，兼有慢性肝病的临床特点。

除上述临床特点外，乙型肝炎血清学标志物的检查对病因的诊断极有帮助。主要项目有HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗HBc及抗HBc-IgM、HBV-DNA、HBV-DNA多聚酶，前S_1和前S_2蛋白等，采用多聚酶链反应（PCR）技术，测定标本中HBV-DNA，则灵敏度更高。现将乙型肝炎血清学标志物阳性时的临床意义总结于表（表2-4-12）。

（3）丙型病毒性肝炎：丙型肝炎病毒(HCV)主要通过输血或血制品、密切接触或母一婴垂直传播等方式传播。任何年龄对HCV无免疫力者均易感

表 2-4-12 HBV 血清学标志物的临床意义

HBsAg	急性或慢性 HBV 感染、HBV 携带者，当抗 HBs 阳性时，提示不同亚型的 HBV 再感染
HBeAg	提示 HBV 复制及传染性，见于急性、慢性 HBV 感染，持续阳性提示病情转向慢性化
抗 HBc-IgG	急性或慢性 HBV 感染、HBV 携带者，HBV 感染恢复阶段，HBV 既往感染
抗 HBc-IgM	近期或慢性 HBV 感染，HBV 携带者，感染后恢复阶段。也反映 HBV 复制活跃，一年内不降至正常则提示慢性化。对 HBsAg 阴性急性乙型肝炎有确诊意义(窗口期)
抗-HBe	急性或慢性 HBV 感染、感染后恢复阶段。表示 HBV 无明显活动性复制，传染性较弱
抗-HBs	HBV 感染后恢复阶段，或病后及接种疫苗后
前 S_1、前 S_2	蛋白和 PHSA(多聚人血清白蛋白)受体与 HBsAg 意义相同，可作为 HBV 感染的新标志高滴度示 HBV 复制，前 S_1 蛋白、前 S_2 蛋白和 PHSA 受体的抗体见于 HBV 近期感染，示 HBV 正在或已经被清除，预后良好
HBV-DNA 和 DNAP(DNA 多聚酶)	见于 HBV 急性、慢性感染及 HBV 携带者，是 HBV 存在和复制的最可靠指标。
HBV-DNA(PCR)	可检测血清学标志物常规方法检测阴性的 HBV 感染，变异病毒株感染；对 HBsAg 阴性及抗-HBe 阳性时 HBV 的复制及传染性进行更准确评价。

染。除输血或血制品可引起爆发流行外，多为散发。输血后丙型肝炎潜伏期约为 2～26 周，平均 8 周。急性丙型肝炎约 1/3 出现黄疸，临床症状较轻，发热不多见，血清胆红素浓度轻度增高，一般不超过 52μmol/L(3mg%)，血清 ALT 仅轻中度升高。少数病例症状明显，肝功能改变较重。丙型肝炎更易趋于慢性化，亦有慢性型和重型者，其临床特点与乙型肝炎类似。丙型肝炎血清学检查目前主要是测定血清中抗-HCV 和 HCV-RNA，有助于丙型肝炎的诊断，其中 IgM 型抗-HCV 有早期诊断价值。用逆转录多聚酶链反应技术(PCR)可检测血清中的 HCV-RNA，敏感性和阳性率均高，可用于早期诊断。

(4)丁型病毒性肝炎：丁型肝炎病毒(HDV)传染源为急、慢性丁型肝炎患者和 HDV/HBV 携带者，传播方式与 HBV 相同。感染丁型肝炎需是 HDV/HBV 同时感染或先感染 HBV 而后感染 HDV，已感染 HBV 的患者易感性更强。HDV/HBV 同时感染者，潜伏期约 6～12 周，多为急性黄疸型肝炎，病程呈自限性，但病程中可有二个转氨酶和胆红素高峰，较少向重型肝炎、慢性肝炎或 HDV/HBV 携带者发展。HDV 与 HBV 前后分别感染者，潜伏期较短，约 3～4 周，有慢性化倾向。临床表现复杂多样。急性型者血清转氨酶持续升高，可为时数月，亦可表现为血清胆红素和转氨酶呈双峰曲线；慢性型和重型则与慢性乙型肝炎及重型乙型肝炎相似。确诊丁型肝炎需依靠血清学检查。目前可检测 HDAg、HDV-RNA 和抗-HD，其中抗-HD-IgM 可用于早期诊断，有较高的敏感性和特异性。

(5)戊型病毒性肝炎：戊型病毒性肝炎流行特点与甲型肝炎病毒相似，经粪-口传播。易感人群年龄偏大。16～35 岁居多数。潜伏期 15～75 天，平均约 6 周。大多数为急性型，症状轻、黄疸亦较短暂，多于一周内消退，肝功能轻度异常。罕见或无慢性型及慢性携带者。妊娠后期感染本病者易发生重症肝炎，预后不佳。确诊依据血清病原学检查，抗 HEV 一般于感染后 2 周转为阳性，3～5 周达高峰，于 12 周后转为阴性；还可用免疫电镜检测粪便及胆汁中 HEV 抗原。

2. 传染性单核细胞增多症 传染性单核细胞增多症是由 EB 病毒(Epstein-Barr virus)感染所致的淋巴细胞增生性疾病。传染源为隐性感染及现症患者，口-口传播为其主要传播途径。隐性感染高出显性感染者约 2～4 倍，感染对象多为 35 岁以下青少年。患病后可获得较稳固的免疫力，再次患病者极其少见。但约 20%左右的患者唾液中可长期或间歇地排放 EB 病毒。感染 EB 后，少数患者可有肝脏受累，并出现轻度黄疸(5%～10%)，因此在鉴别黄疸时，尤其是青少年患者，应与肝炎病毒(病毒性肝炎)所致黄疸区别。

本病潜伏期在儿童为 5～15 天，大多数为 9 天左右，成人则为 4～7 周。其临床特点是：中等度发热，咽喉炎明显，消化道症状如乏力、纳差、恶心、呕吐、腹泻等相对较轻；黄疸持续时间短，淋巴结肿大常见，尤以颈后三角区为甚；部分患者出现皮疹，有丘疹、斑疹、出血点等；可有肝脾轻度肿大；血象显示白细胞升高，其中单核细胞比例可达 60%以上，异型淋巴细胞可达 10%～30%；如异型淋巴细胞超过 10%或其绝对数超过 $1.0\times10^9/L$ 具有诊断意义。感染 EB 病毒后患者血清中可出现 IgM 嗜异性抗体，病程第一周阳性率即可达 40%左右，三周以后可达 80%以上，如效价达 1:56 以上即有诊断意义。血清 EB 病毒抗体可用于嗜异性抗体阴性病例的诊断；其中 IgM 型抗体约 85%阳性，持续 3～6 月；IgG 型抗体则持续数年甚至终身。抗 EB 病毒壳抗原(Viral capisid antigen, VCA)抗体(VCA-IgG 及-IgM)检测是目前推崇的用于嗜异性抗体阴性病例的诊断方法，VCA-IgM 早期增高，以后逐步下降，VCA-IgG

≥1∶320(IF)或双份血清4倍以上有诊断意义。

3. 巨细胞病毒感染 本病又名巨细胞包涵体病，病原体为人类巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)。传染源以病毒携带者最为普遍。传播途径中以母婴传播意义最大，成为新生儿黄疸的重要原因之一。成人亦普遍易感，但多发生于免疫功能低下、缺陷或免疫抑制状态下(如化疗或免疫抑制剂治疗时)或多次输血之后。感染后所致肝脏病理改变有小叶内胆汁淤积、肝细胞水肿、多灶性坏死。汇管区单核细胞浸润，严重者可出现肝细胞广泛坏死，造成重症肝炎。本症依年龄、感染方式、免疫状态等不同而表现各异。

新生儿巨细胞病毒感染所致黄疸常有单核-巨噬细胞系统和中枢神经系统受累表现，儿童常有无黄疸型肝炎，青少年及成人则主要表现为单核细胞增多症，常见症状有长期发热、肌痛、乏力、肝功能异常，血象中淋巴细胞增多，且见大量异型淋巴细胞，但嗜异性凝集反应多在1∶64以下。血清学检查可显示抗HCMV抗体阳性，抗HCMV-SIgM阳性提示为原发感染，再发感染者阴性(HCMV-S 人类巨细胞病毒短股DNA)。多聚酶链反应(PCR)技术用于检测HCMV灵敏度及特异性均高。此外，尿内上皮细胞可找到包涵体；尿、唾液、其他体液或组织内分离到病毒亦是确定诊断的依据。

4. 钩端螺旋体病 钩端螺旋体病是由一组致病性钩端螺旋体引起的急性全身性感染性疾病，简称钩体病。我国南方钩体污染水源后，易感人群与之接触而发生感染。农民为主要易感人群。钩体病有多种临床类型，其中黄疸出血型易与急性黄疸型病毒性肝炎相混淆，应注意鉴别。接触疫水感染钩端螺旋体后，一般潜伏期为7～14天，最长者可达4周。起病急骤，常见高热、畏寒、明显乏力；全身肌痛，尤以腓肠肌明显，眼结合膜充血，但无明显畏光及分泌物增多；浅表淋巴结肿大，以腹股沟淋巴结明显，且有轻触痛；发病4天以后出现进行性黄疸、出血倾向及肾功能损害，甚至发生肝功能衰竭、消化道大出血或肺出血以及肾功能衰竭。血象显示白细胞总数升高及左移；尿常规可有血尿、蛋白尿及管型尿；血沉增快；血清学检查最常用的是显微镜下凝集试验，抗体效价＞1/400时有诊断意义。多聚酶链反应(PCR)技术可用于早期诊断。血及体液标本培养分离出钩端螺旋体有确诊价值。

5. 肝硬化 肝硬化是常见的慢性进行性肝病，系由一种或多种病因长期或反复作用，引起广泛的肝细胞变性坏死，肝细胞结节性再生、结缔组织增生及纤维膈形成，出现假小叶，使肝脏逐渐变形、变硬而发展为肝硬化。它是引起黄疸的常见疾病，应注意鉴别。

肝硬化的病因很多，在我国以病毒性肝炎所致的肝硬化最常见，主要是乙型肝炎，其次是丙型肝炎。酒精性肝硬化近年国内亦有增加趋势。我国南方水网地区尚常见血吸虫病性肝纤维化，由于预防工作的加强，数量正逐渐减少。

肝硬化多数有轻度黄疸，少数有中度或重度黄染，临床上有以下特点可资诊断与鉴别：①有肝功能减退的临床表现，且病程较长，达数年之久；常见症状及体征是乏力、纳差、腹胀、腹泻、肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、面部毛细血管扩张，皮肤粘膜(如牙龈)出血，乳房发育等；②有门脉高压症的临床表现：脾肿大、侧支循环开放和腹水。其中食管胃底静脉曲张可破裂，引起呕血或黑粪。胃镜或钡餐检查可确定有无食管胃底静脉曲张。腹水是肝硬化最突出的临床表现，腹水常规常呈漏出液；③体检肝脏质地坚硬，表面有颗粒感，一般无压痛或轻微压痛；④化验检查常示血浆白蛋白降低，凝血酶原时间(或活动度)延长(降低)；⑤肝穿刺活组织检查可见假小叶形成。结合过去肝炎病史或饮酒史等可进行诊断。

关于肝硬化病因的确定除详细询问有关病史及体检之外，下列检查可有帮助：①乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒血清学标志物测定；②血吸虫卵孵化试验及血清环卵沉淀试验，血清特异性抗体IgM、IgG等测定，直肠粘膜活检做压片镜检；③血清中IgA增高及肝组织细胞中检出乙醇性透明小体，可有助酒精性肝硬化的诊断；④血清IgM增高，抗线粒体抗体阳性，则支持原发性胆汁性肝硬化的诊断。

6. 酒精性肝病 慢性酒癖或大量饮酒可直接损害肝脏，引起脂肪肝、酒精性肝炎和酒精性肝硬化。酒精(乙醇)代谢过程中产生的乙醛是造成慢性进行性肝损害的主要因素，尚可能有免疫因素参与。酒精性肝病的发生与饮酒量密切相关，但不同个体差异很大，女性对酒精更加敏感。酒精性肝病时可出现黄疸。大多数酒精性脂肪肝患者可无症状，亦无黄疸；酒精性肝炎或肝硬化常有轻至中度黄疸，少数可有重度黄疸，后者则常伴有肝内胆汁淤积。确定黄疸是否由酒精性肝炎所致应注意以下几个方面：①详细询问病史十分重要，应注意饮酒的时间、酒的种类和量；②腹痛及肝脏肿大，压痛比较明显，部分患者可有明显的腮腺肿大或Dupuytren掌挛缩；③血清酶学检查AST/ALT比值＞2.0及r-GT/ALP比值＞5有助于酒精性肝病的诊断；④酒精性

肝病时常伴有叶酸缺乏，因此血液中可出现巨幼红细胞，红细胞容积测定(MCV)常大于95μm³；⑤血清IgA明显增高；⑥明显脂肪肝时，B超和CT检查有一定参考价值；⑦肝组织活检见乙醇性透明小体则诊断价值较大。

少数酒精性肝病患者可出现黄疸、高脂血症和溶血性贫血为主的症状群，由Zieve首先报道(1958)，故称之为Zieve综合征。停止饮酒后，症状可消失。

7. 药物性和中毒性肝病　可引起不同程度肝损害及黄疸的药物和环境毒物很多，大致可分列如下：

(1) 药物性肝损害（肝细胞损伤型）可由于：

1) 抗结核药：异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、环丝氨酸等。

2) 解热镇痛药：水杨酸类、扑热息痛、消炎痛、辛可芬、异丁苯乙酸、保太松等。

3) 麻醉剂：氟烷、甲氧氟烷、氯仿、三氯乙基乙烯醚、环丙烷等。

4) 非肼类抗郁剂：丙咪嗪、阿米替林、苯环丙胺。

5) 肼类单胺氧化酶抑制剂：异丙烟肼、异唑肼苯、异丙肼、苯乙肼、烟肼酰胺。

6) 抗癌药：门冬酰胺酶、氨甲蝶呤、硫唑嘌呤、阿霉素、光辉霉素、亚硝脲、链脲霉素、6-巯嘌呤、更生霉素、丝裂霉素、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等。

7) 抗生素：四环素、氯霉素、土霉素、金霉素、链霉素、新生霉素、青霉素、灰黄霉素等。

8) 激素：乙烯雌酚

9) 其他：三价锑剂、甲基多巴、罂粟碱、丙基硫脲嘧啶、苯妥英钠等。

(2) 中毒性肝损害（肝细胞损伤型）可由于：

1) 金属类：锑、铅、汞、钡、锰、铍、铜、铬、砷。

2) 芳香类碳氢化合物：苯、溴苯、苯肼、二硝基氯苯、三硝基甲苯、二硝基酚、苯酚、苯胺、二胺甲苯、萘。

3) 氯化碳氢化合物：四氯化碳、氯甲烷、二氯甲烷、二氯乙烷、二氯丙烷、六六六、一氯化氮、氯仿、水合氯醛、三氯乙烯、四氯乙烷、氯乙烯、氯萘、乙烯、乙醚、环丙烷、丙烯醛、有机磷、二甲基甲酰胺。

4) 植物毒素：蕈毒

上述的药物或毒物可直接损害肝实质细胞或通过其代谢产生的亲电子基、自由基等干扰肝细胞正常代谢的某一个或多个环节或作为半抗原引起过敏反应等而产生药物性和中毒性肝病。其肝损害的类型复杂多样，有急性型、慢性型；有肝细胞型、胆汁淤积型。病理检查可出现肝细胞脂肪变性；肝细胞点状、带状或大块性坏死；纤维结缔组织增生，甚至假小叶形成；肝小叶中心区胆汁淤积、毛细胆管内胆栓阻塞等。除肝细胞性和胆汁淤积性黄疸外，还包括某些药物引起溶血所致的溶血性黄疸。鉴别药物性和中毒性黄疸首先应详细询问服药史或毒物接触史，了解所用药物或接触的毒物对肝脏有无损害作用，服药(接触)的时间、剂量及其距离发病的时间有无合并用药等，对于环境毒物有时尚需现场调查，了解环境毒物的浓度、接触毒物的人群中有无类似发病等。药物性和中毒性黄疸一般认为有如下临床特点：①潜伏期　急性药物性肝病多于服药后1～4周内出现肝损害的表现，只有少数药物性肝损害潜伏期较长，如睾丸酮类激素等；急性中毒性肝病的潜伏期仅为数天。慢性中毒时，潜伏期长短不一，可长达数月或更长。②部分药物性肝病初发时可有过敏现象如发热、皮疹、瘙痒，血常规嗜酸性粒细胞大于6%；中毒性肝病时则往往可见其他脏器中毒的临床表现，尤其是神经系统、造血系统及泌尿系统症状多见。③有肝功能损伤临床表现及化验异常，这些异常可于停止给药(或脱离接触毒物)后有一定程度的缓解恢复。有少数形成不可逆性肝损害者则是例外。④中毒性肝损害时，可对排泄物及生物组织内毒物或其代谢产物进行检测，如血、尿、头发、指甲等。⑤部分药物性肝病患者可有巨噬细胞移动抑制试验和淋巴母细胞转化试验阳性。⑥再次应用相同药物或再度接触相同毒物，可重复出现相似的临床表现和肝功能异常。⑦排除其他疾病引起的肝功能异常，肝炎病毒血清学标志物均为阴性。

8. 自身免疫性慢性肝炎　此类肝炎系指血清中无肝炎病毒感染标志物而存在各种自身抗体，有明显自身免疫现象的慢性肝炎。真实病因现仍不清楚。本病以女性多见，10～20岁为发病高峰，绝经期为一小高峰年龄。大多起病缓慢隐匿，但约1/4～1/3患者可起病较急，类似急性病毒性肝炎。除慢性肝病的非特异性症状外，常有关节痛、皮疹、痤疮、闭经等，甚至可出现满月脸、男性乳房发育。常有肝外多系统脏器损害，如内分泌失调(甲状腺功能亢进、糖尿病、桥本甲状腺炎)；肾小球肾炎、肾小管酸中毒；胸膜炎、间质性肺炎；结肠炎；心包炎、心肌炎；皮肤有面部红斑、结节性红斑、紫癜。血象中出现轻度贫血，白细胞、血小板减少。少数病例可有干燥综合征。肝功能检查见γ-球蛋白和IgG明显升高。自身抗体阳性为本病特征，其中抗核抗体(ANA)阳性见于大多数病例，可达80%，滴度多在1∶160以下；抗平滑肌抗体(SMA)约70%阳性，滴度高；抗线粒体抗体(AMA)则约见

于30%病例，多为中或低滴度；抗肝细胞膜抗体(LSP抗体和LMA)阳性者可达半数以上。皮质类固醇激素治疗效果良好，症状改善明显。

9. 妊娠期急性脂肪肝　本病病因不明。虽少见，但死亡率甚高，易与暴发性肝炎相混淆，应注意鉴别。本病多见于首次妊娠36～40周。起病突然，发展迅速，除黄疸外，常伴有恶心、呕吐、头痛、腹痛及出血倾向，而无发热。部分病例有妊娠水肿、蛋白尿及高血压。脑病及急性肾功能衰竭较早出现，可有昏迷、少尿。血清总胆红素浓度多为85～171μmol/L，而尿中胆红素阴性；ALT明显升高；血常规白细胞总数常大于$10\times10^9/L$；血尿酸明显升高，常为正常数倍；血中尿素氮、肌酐升高；常于24～48小时出现凝血酶原时间延长、血小板减少，以至发生弥漫性血管内凝血；血淀粉酶可升高；肝炎病毒标志均为阴性。B超和CT可发现典型脂肪肝征象；肝穿刺活组织检查可见弥漫性肝细胞脂肪变性。病程少则3日，多至1～2周；如能早期诊断，应立即中止妊娠。

(三) 胆汁淤积性黄疸

胆汁淤积性黄疸的特点是①肤色暗黄、黄绿或绿褐色；②皮肤瘙痒多见，是因胆盐或其他胆汁成分反流入体循环内，刺激皮肤周围神经末梢所致；③血清中结合胆红素增高，胆红素定性试验呈直接反应阳性；④粪中尿胆原减少或缺如，粪便呈浅灰色或陶土色；⑤尿内有胆红素，但尿胆原减少或缺如；⑥血清总胆固醇、碱性磷酸酶等升高，脂蛋白-X阳性。

1. 胆汁淤积型病毒性肝炎　胆汁淤积型病毒性肝炎分为急性型和慢性型。急性型者，以甲型、乙型、丙型病毒性肝炎多见，戊型则相对少见。急性胆汁淤积型病毒性肝炎有以下几点在临床鉴别中可有帮助：①有与病毒性肝炎患者密切接触史或输血史等；②有急性病毒性肝炎临床表现，如起病初可有发热、畏寒、乏力、纳差、恶心、呕吐、腹胀等；③随病程进展，有黄疸加深，皮肤瘙痒加重，但消化道症状减轻；④血清胆红素浓度增高，其中1分钟胆红素可占胆红素总量的60%以上；⑤AST和ALT早期即可明显升高，但至血清胆红素浓度达高峰、黄疸加深时反而下降，甚至可接近或达到正常；⑥同时伴有血清总胆固醇、γ-GT、ALP增高，血清脂蛋白-X阳性，但凝血酶原时间延长不明显；⑦血清学检查有肝炎病毒标志物阳性；⑧肝活组织检查可见肝细胞的点状坏死或见单个细胞坏死，小叶中央区域胆汁淤积、毛细胆管内胆栓形成等。

慢性型则多见于慢性乙型肝炎(淤胆型)和肝炎后肝硬化患者，其他原因所致者少见。除有慢性肝炎及肝硬化的临床特点(如前所述)外，尚具备有胆汁淤积性黄疸的特点。有时鉴别非常困难，需作肝活组织检查。

2. 药物性肝病　很多药物都可引起急性或慢性肝内胆汁淤积，而出现黄疸。临床上可分为以下三种类型：

(1) 单纯淤胆型：多由同化激素、避孕药等引起。以甲基睾丸酮引起者最多见，常于服药后3～4月内出现；口服避孕药引起者则多于服药后1～2月内出现。起病隐匿，多无前驱症状，亦无发热、皮疹及血中嗜酸性粒细胞增多；黄疸轻、停药后数天或数周即可消退，再次用药可再发；血清转氨酶轻至中度升高，高峰出现于胆红素及黄疸高峰之后，全身症状轻，血清肝炎病毒标志物阴性；胆固醇和碱性磷酸酶可正常。肝穿刺活组织检查示肝内胆汁淤积而无炎症反应。

(2) 淤胆并炎症型：多由氯丙嗪、三氟拉嗪、安定、磺胺嘧啶、他巴唑、硫脲嘧啶、甲磺丁脲、氯磺丙脲、降糖灵、呋喃旦啶、PAS、新生霉素、红霉素、灰黄霉素等引起。常于服药后1～4周内出现黄疸，常伴有发热、畏寒、恶心、腹胀、乏力和皮疹，随后出现瘙痒，粪色变浅；肝脏肿大且有压痛；血清结合胆红素增高，同时伴胆固醇及碱性磷酸酶增高；转氨酶中度升高；血常规可见嗜酸性细胞增高；停药后多于1～4周内黄疸消退，再度用药后可再发黄疸。肝穿刺活组织检查除见肝内胆汁淤积外，尚可见汇管区周围嗜酸性粒细胞浸润。

(3) 慢性肝内胆汁淤积：有些药物如氯丙嗪、甲磺丁脲、甲基睾丸酮、磺胺等还可引起慢性肝内胆汁淤积。临床上表现为长期黄疸、瘙痒、皮肤黄疣、粪色变浅、脂肪泻、出血倾向等；体检可有肝脾肿大；肝功能检查有胆固醇和碱性磷酸酶增高，结合胆红素及转氨酶增高，凝血酶原时间延长等。停药后黄疸可逐渐消退，但需时较长，约数月至1年以上。肝穿刺活组织检查除见肝内胆汁淤积外，尚可见肝细胞和枯否细胞内色素沉着，小胆管增生及假性小胆管生成。

3. 胆石症　胆石症是我国的常见病之一，亦是引起黄疸的常见疾病。一般来说，胆石症所致黄疸有如下临床特点：①女性多见，女性与男性的比例约为2～3∶1，中年肥胖女性则最为多见；②大多数病例过去有右上腹不适、隐痛、进食后饱胀、及进油脂食物后症状加剧等病史；③急性发作时可有进油脂食物、精神情绪变化等诱因；④胆绞痛，为上腹或右

上腹阵发性痉挛样剧痛，数分钟即达高峰，可于1～2小时后逐渐缓解，但仍留有隐痛或不适；⑤结石阻塞伴发胆汁感染时可出现典型的Charcot三联征，即上腹痛、发热及寒颤、黄疸；⑥间歇性黄疸，当结石处于嵌顿位置时，出现黄疸；当阻塞部位以上胆管扩张，结石飘浮起来，远端的炎性水肿消退时，黄疸则减轻或消失。随黄疸的波动，腹痛、发热、寒颤随之起伏波动，具有相当的特征性；⑦右上腹压痛、肌紧张见于急性发作时，Murphy征阳性；⑧血常规检查可见有白细胞升高，重症者可显著升高并有核左移；⑨血清总胆红素浓度升高，多为34.2μmol/L～68.4μmol/L(2～4mg/dl)，超过170.1μmol/L(10mg/dl)者不多，以1分钟胆红素为主；⑩其他实验室和特殊检查：转氨酶轻度至中度升高，伴有感染者可明显升高，随阻塞的解除及感染的控制而下降，且下降速度较快，48小时内即可减低；同时伴有ALP、γ-GT、5′-NT、血清铜、LP-X的增高或阳性；影像诊断首推B超检查，B超可发现回声增强的结石，其常伴声影，还能对胆管是否扩张进行判断，但对胆总管下端的阻塞性质的诊断常有一定困难；X线腹部平片可见不透X线的结石影，但此种不透X线结石所占比例不大(约10%～20%)；CT可同时显示肝内外胆管及其周围组织器官，有较高诊断价值；PCT胆管扩张时成功率很高，可清楚显示阻塞部位及其以上胆管，并可置引流(PTCD)；ERCP可清楚显示阻塞部位及其以下胆管、胰管，可为诊断或排出胰腺疾病所致黄疸提供有价值资料。黄疸不严重者可行口服或静脉胆囊或胆管造影，临床上有人提出以68.4μmol/L(4mg/dl)为界，大于此值者不宜行此项检查。

4. 胆道感染　胆道感染是一种常见病，可引起黄疸；如病情严重，诊断处理不及时，可危及生命。引起胆道感染的病因很多，常见有结石阻塞、细菌感染、寄生虫感染（如蛔虫、华支睾吸虫）、胆囊血管病变、创伤（包括手术创伤等）、胰液返流、肿瘤阻塞等。急性胆道感染以急性胆囊炎、急性胆管炎、急性梗阻性化脓性胆管炎多见，它们症状相似，但有轻重不同，故一并叙述。

1）疼痛：常发生于进食高脂食物之后或夜间，疼痛位于右上腹，呈持续性胀痛伴阵发性加剧，疼痛多向右肩或右肩胛骨下放射。

2）黄疸：急性胆囊炎约1/4病例出现黄疸，以隐性黄疸多见。急性胆管炎尤其是急性梗阻性化脓性胆管炎，多数早期即出现轻度至中度黄疸，少数呈重度黄疸。

3）寒战、发热：体温与炎症范围及程度有关，如寒战明显，伴弛张型高热，则提示病情严重（如急性化脓坏疽型胆囊炎），可伴神志淡漠、谵语等。

4）恶心、呕吐：为常见症状，尤其多见于结石及蛔虫引起之梗阻，阻塞解除或炎症消退后大多于短时间内缓解。呕吐严重而持续者应考虑伴有胰腺炎的可能。

5）休克：见于急性梗阻性化脓性胆管炎

6）腹部体征：腹式呼吸运动受限，右上腹有腹肌紧张和压痛，反跳痛明显、Murphy征阳性，有时可扪及肿大有压痛的胆囊或包块。

7）末梢血白细胞升高可达40～50×10^9/L，并可出现核左移及中毒颗粒。

8）血清总胆红素浓度增高：如超过85μmmol/L（5mg/dl）应考虑胆总管结石存在。血清转氨酶轻至中度增高，多在400u以下，少数可明显增加，但随感染控制及梗阻解除而迅速下降或恢复正常。碱性磷酸酶增高。

9）B超：可见胆囊肿大扩张，胆囊壁水肿，胆管扩张，还可显示结石等病变；X线腹部平片可见不透光结石。CT可清楚显示肝、胆囊、胆管、胰腺等部位病灶影像。

10）其他：十二指肠引流可见脓汁；血培养部分病例可呈阳性；口服及静脉胆道造影，可提供有无胆囊显影、胆管扩张及结石负影等有价值资料；^{99m}Tc（锝）核素扫描能为胆囊管是否堵塞提供依据。慢性胆囊炎罕见有黄疸者。慢性缩窄性乳头炎少数可出现黄疸，如伴感染，波及胆总管等出现寒战、高热，可有明显黄疸。

5. 胆囊、胆管和壶腹周围肿瘤　胆囊、胆管和壶腹周围的肿瘤，无论是良性或恶性，如阻塞胆管或影响胆流进入十二指肠，即可引起淤胆性黄疸。

（1）胆囊、胆管的良性肿瘤：胆囊的良性肿瘤有腺肌瘤病、息肉、乳头状腺瘤以及血管瘤、脂肪瘤、纤维瘤等；胆管的良性肿瘤有乳头状瘤、腺瘤、纤维瘤。胆囊良性肿瘤多无症状或仅有慢性胆囊炎的症状，无特异性；B超可显示胆囊内有小回声光团，其后无声影；X线胆囊造影可发现充盈缺损，腺肌瘤可见有不透光斑点，不随体位改变而变动。术前诊断有时很困难。胆管的良性肿瘤通常亦是引起胆管梗阻时才出现症状，可有右上腹痛、黄疸及胆管炎的症状；X线静脉胆道造影、PTC可显示充盈缺损。确诊往往依靠术后病理诊断。

（2）胆囊、胆管及壶腹周围癌：胆囊癌常发生于胆囊底和颈部，扩散迅速，局限于胆囊者少见。

其临床特点如下：①老年人多见，女性与男性的比例约为3:1；②腹痛，晚期呈持续性；③黄疸呈进行性加重，亦多为晚期表现；④消瘦；⑤胆囊肿大且质地坚硬；⑥转移灶所致症状及体征，如腹部肿块、幽门梗阻等；⑦B超、CT发现胆囊中有占位性病变或胆囊壁不规则增厚；⑧口服胆囊造影见胆囊内有不规则充盈缺损；⑨确诊依靠手术探查及病理检查，尤其早期更是如此。晚近有人在B超引导下作胆囊直接穿刺造影并吸取胆汁作细胞学及癌胚抗原检查，据称有助于诊断早期胆囊癌。

胆管癌发生于肝管交叉处者最多见，大多数生长缓慢，常在胆管壁内上皮下扩散性生长；小部分呈广泛型生长，生长迅速，早期即出现转移；如仅累及一侧肝管可不引起症状。其临床表现特点为：①多40岁以后发病，60岁以上男性较多见，男性与女性比例为2:1；②黄疸为主要症状，且常为首发表现，随病程进展而进行性加重；③瘙痒多发生于黄疸之后；④半数病例有中上腹或右上腹疼痛；⑤纳差、消瘦常见；⑥癌肿如位于肝管，则胆囊空虚，不肿大；如位于胆总管则胆囊肿大；⑦血清胆红素浓度进行性升高，其中1分钟胆红素占60%～70%；ALP、γ-GT、血清总胆固醇、血铜明显升高；肝实质未受影响时，ALT、AST、血清白蛋白正常；粪便检查可有脂肪泻和陶土色粪，隐血可呈阳性；⑧B超示梗阻部位以上胆管扩张；核素肝扫描，注射^{131}碘玫瑰红后十二指肠无放射性积聚提示有胆管梗阻；PTC及ERCP可分别显示梗阻部位上、下胆道系统，通过对胆管轮廓观察及有无充盈缺损为诊断提供有价值资料。早期病例有时与硬化性胆管炎鉴别相当困难，需手术取活组织检查证实。

壶腹周围癌指环绕Vater壶腹部发生的癌肿，包括壶腹乳头癌、乳头周围十二指肠癌、下端胆总管癌及胰头癌。其中以胰头癌和壶腹乳头癌为多见，男女患者比例2～3:1。这些肿瘤解剖部位相邻，多有共同的临床特点：①黄疸与瘙痒，为肿瘤浸润、压迫和阻塞胆总管下端所致；②持续性腹痛与背部放射痛，表明肿瘤浸润胰腺周围的神经丛；③食后饱胀与呕吐宿食，为肿瘤侵犯十二指肠或胃幽门部所引起；④肿瘤侵犯破坏十二指肠粘膜或自身溃破引起出血与贫血；⑤消瘦；⑥胆囊肿大但无触痛（Courvoisier征）；⑦肝脏肿大；⑧血清总胆红素浓度多大于171.0μmol/L(10mg/dl)；⑨同时伴有ALP、γ-GT、5′-NT，血清总胆固醇、血铜的升高，ALP常大于30u；ALT升高，但一般不大于200u；⑩十二指肠引流液中有较多红细胞提示壶腹周围肿瘤，脱落细胞学检查可能找到癌细胞。⑪影像学检查，十二指肠低张造影可见十二指肠肠曲扩大或受压变形、充盈缺损、部分梗阻或呈反“3”字型等；十二指肠镜与活组织检查，对可窥见的病变具有确诊价值；B超因肠气影响，对胆总管下端、壶腹部及十二指肠降部显示不清，但对胰头癌为理想的首选检查方法，可见胰头增大，边缘不光整，呈不均匀低回声及胰管扩张等；如在B超下作细针穿刺活检可提高诊断符合率；CT与MRI可清楚显示胰头部、胆总管下端及壶腹乳头部肿瘤或结石，MRI分辨率更高；对壶腹乳头癌及下端胆总管癌，PTC比ERCP为优，因为此时ERCP常不易成功；对于十二指肠癌及胰头癌则ERCP更佳，它能同时显示胆管和胰管，并可对十二指肠病变进行活检，有确诊价值；突出于十二指肠肠腔的壶腹乳头癌亦可窥见并取活组织检查确诊；超声内镜对壶腹周围胰腺肿瘤诊断率较高；选择性动脉造影可示相应部位肿瘤血管、肿瘤染色或血管推移。部分病例需在B超、CT引导下穿刺活检，或剖腹探查取组织作病理检查才能确诊。

6．原发性胆汁性肝硬化　系肝内胆管非化脓性破坏性炎症，致肝内胆汁淤积，临床表现为进行性黄疸及肝硬化。其临床特征如下：①大多发生于女性，尤其是中年妇女；40～60岁者占病例的85%～90%；②起病隐匿，发展缓慢；③瘙痒为最常见的首发症状，常于黄疸发生前数月至二年左右即可出现，少数病例瘙痒与黄疸同时出现，但先有黄疸而后出现瘙痒者少见；④黄疸逐渐加深，尿色深黄，粪色变浅；⑤黄色瘤与皮肤色素沉着，黄色瘤为血清脂类总量及胆固醇持续升高所致。斑状者多位于眼睑内眦附近及后发际；结节状者则多见于掌、跖、胸背皮肤及四肢伸侧；末期肝功能衰竭，黄色瘤可缓慢消失；⑥脂肪泻及脂溶性维生素吸收障碍征象，可有皮肤粗糙、夜盲症、骨软化、骨质疏松、甚至病理性骨折，此为维生素A、D缺乏所致；当维生素K缺乏时则有出血倾向；⑦肝脏中度至显著肿大；⑧ALP、γ-GT、5′-NT升高明显，甚至在黄疸及血清胆红素升高前即明显升高，伴有血清总胆固醇升高；⑨血清IgG明显增高，血清抗线粒体抗体阳性者达80%以上，且滴度常在1:128以上，具有特征性意义；部分患者尚有抗平滑肌抗体、抗核抗体、类风湿因子等阳性。此外，B超、PTC、ERCP有助于明确肝外胆管有无阻塞，确诊则依靠肝穿刺活组织病理检查。

7．急性和慢性胰腺炎　急性胰腺炎可因胆总管或乳头部嵌顿性结石或胰头炎症水肿压迫胆总管而出现黄疸。本病常有饮酒、暴食等诱因，发作突

然。腹痛为主要表现，常位于上腹中部，呈持续性剧痛，并可向腰背部放射呈带状。黄疸出现于约10%～20%的病例，其他尚有恶心、呕吐、发热、腹胀等症状。体检上腹中部压痛明显。血清淀粉酶多超过500单位（Somogyi）；淀粉酶、肌酐清除率比值增加达正常3倍，血清脂肪酶亦可增高但出现较晚，无早期诊断价值。B超及CT可示胰腺弥漫性增大，胰周轮廓不清。

慢性胰腺炎时可因胰头周围炎性硬化、囊肿压迫或急性发作时水肿压迫胆总管下端而出现黄疸，见于约10%～30%的病例。初期常为发作时一过性黄疸，以后为间歇性或变化不定的黄疸，常于疼痛发作后出现或加剧。本病主要症状多为上腹痛，时间长，可达数年，疼痛呈持续性，强度不变，并向背、两肋等处放射。发作亦常有饮酒、饱餐等诱因。其他症状有脂肪泻、厌食、腹胀、消瘦等。血淀粉酶于急性发作时增高；胰腺外分泌试验可有显著减低；胰腺内分泌功能减退可出现糖耐量异常及糖尿病。腹部X线平片可有胰区钙化、结石影；B超和CT可显示胰腺形态改变、钙化斑、结石和囊肿等；ERCP可显示胰管狭窄、囊性扩张及假性囊肿。本病主要应与胰头癌鉴别，有时需手术行病理检查才能确诊。

8．妊娠期复发性肝内胆汁淤积　仅见于妊娠期的黄疸疾病有妊娠期复发性肝内胆汁淤积，妊娠期急性脂肪肝及妊娠合并症所致黄疸（如妊娠毒血症等）。

妊娠期复发性肝内胆汁淤积原因尚不明了。有家族性，可能与遗传有关。本症多发生于妊娠的中、晚期，小部分发生于早期。常先出现瘙痒，1～2周后发生黄疸。一般无发热，自觉症状轻微。肝脏可明显肿大而脾脏不肿大。血清胆红素多在85.5μmol/L以下，同时有碱性磷酸酶、胆固醇升高。但转氨酶正常或仅轻度升高。血清胆酸可达正常10～100倍，症状一般于分娩后1～2周内消失。肝组织活检示肝内胆汁淤积，无实质细胞变性及坏死。再次妊娠可复发，或不复发。

9．手术后黄疸　手术后黄疸的原因很多，因而黄疸类型也有所不同。手术后黄疸常见的原因有：①既往有慢性肝脏疾病、Gilbert综合征；②大量或多次输血、血肿吸收等，使胆红素来源增加。心脏直视手术后或瓣膜置换术后可有溶血现象；③手术后药物性肝病如麻醉药所致药物性肝炎等，围手术期药物性胆汁淤积，如磺胺、异烟肼等；④手术后输血所致病毒性肝炎；⑤术中低血压或休克所致肝细胞损害，或肝内胆汁淤积；⑥败血症；⑦术后胃肠外高营养；⑧术中误扎胆管或损伤胆管、术中遗漏胆总管结石、术后肝脓肿、胆管炎、胰腺炎、术后胆管疤痕性狭窄等。

术后良性肝内胆汁淤积多出现于术后1～2天，经过2～3周而消退；无发热、瘙痒及肝脾肿大；血清胆红素浓度升高，尿胆红素阳性；碱性磷酸酶增高，但转氨酶仅轻度升高或正常；肝活组织检查为单纯胆汁淤积改变而无实质性炎症。病因可能为术中低血压或缺氧等。

（四）先天性非溶血性黄疸

先天性非溶血性黄疸是一组胆红素代谢病，因遗传性缺陷致肝细胞对胆红素的摄取、转运、结合或排泌发生障碍而引起黄疸的疾病。本组疾病除少数非结合型高胆红素血症可引起核黄疸外，其他症状多轻微或缺如，一般健康状况良好，无需治疗，预后亦佳。但本组疾病易被误诊为病毒性肝炎或胆囊疾病而进行不必要的治疗，应注意鉴别。

1．Gilbert综合征　又名先天性非溶血性黄疸—非结合胆红素增高型，是较常见的一种家族性非溶血性黄疸，属常染色体显性遗传。发病机理有多方面：①肝细胞葡萄糖醛酸转移酶活性减低；②肝细胞摄取非结合胆红素能力下降；③载体蛋白（Lagandin Y、Z）缺陷等。

患者主要为青少年，男性多见。胆红素浓度＜85.5μmol/L，主要为非结合型。多无自觉症状或仅诉乏力、肝区不适等；其他肝功能检查正常，但胆红素廓清试验异常。采用下列方法有助于本病诊断：①服用酶诱导剂苯巴比妥钠2周，血清胆红素显著下降；②给低热量饮食（每日400kcal）3日，血清胆红素浓度较正常人上升至少1倍；③肝穿刺活组织检查无病理性改变，但葡萄糖醛酸转移酶活性降低。本病预后良好，无需治疗。

2．Crigler-Najjar综合征　又称先天性葡萄糖醛酸转移酶缺乏症，表现为严重黄疸。根据酶缺乏程度分为Ⅰ型与Ⅱ型。

Ⅰ型属常染色体隐性遗传，为酶完全缺乏所致。患儿生后1～4日即有显著黄疸，胆红素浓度高达290.7～820.8μmol/L，90%为非结合型胆红素。短期内出现惊厥、角弓反张、核黄疸致死。患儿无溶血现象，肝穿刺组织学检查无特异改变。Ⅱ型属常染色体显性遗传，为葡萄糖醛酸转移酶部分缺乏。病情较Ⅰ型为轻，胆红素浓度在85.5～376.2μmol/L，核黄疸少见。用苯巴比妥钠治疗或光照疗法，可使黄疸减轻、症状改善，有的轻型患者可活至成年。

3．Dubin-Johnson综合征　又称先天性非溶血

表 2-4-13 先天性非溶血性黄疸鉴别

	Gilbert 综合征	Crigler-Najjar 综合征Ⅰ	Crigler-Najjar 综合征Ⅱ	Dubin-Johnson 综合征	Rotor 综合征
发生率	相对多见	罕见	不常见	并非少见	少见
遗传方式	常染色体显性	常染色体隐性	常染色体显性	常染色体隐性	常染色体隐性
发病年龄	青少年	出生后 1～3 天	1 岁以内	青少年	少年
症 状	偶见黄疸	黄疸	黄疸	黄疸	黄疸
核黄疸	无	常死于核黄疸	少见核黄疸	无	无
葡萄糖醛酸转移酶活性	降低	缺乏	明显降低	正常	正常
胆红素排泄	(摄取减慢) —	—	—	障碍	障碍
溶 血	50%病例，轻度	无	无	无	无
血清胆红素	<51.3μmol/L,	>342μmol/L	<342μmol/L	<119.7μmol/L	<119.7μmol/L
胆汁胆色素分析	未结合型为主 胆红素单葡萄糖醛酸酯比例增加	均为未结合型 仅见微量胆红素双葡萄糖醛酸酯	未结合型为主 单糖型 60% 双糖型 30% 未结合型 10%	60%为结合型 —	60%为结合型 —
口服胆囊造影	正常	正常	正常	模糊或不显影	多正常
BSP 廓清率	部分病例轻度异常,45 分钟<15%	正常	正常	双峰 45 分钟<20%	无双峰 45 分钟 30%～50%
尿卟啉				Ⅰ型>80%	Ⅰ型<80%
苯巴比妥治疗试验	有效	无效	有效	微效	—
肝组织学	可见脂褐质	正常	正常	黑色素沉着	多正常
预后	良好	极差，多死于核黄疸	可成长至成年	良好	良好

性黄疸一结合胆红素增高Ⅰ型，是一种慢性间歇性黄疸，属常染色体隐性遗传，一家可多人患病。发病机理为先天性肝细胞胆红素排泌功能障碍，同时对一些非水溶性有机阴离子如溴磺肽钠（BSP）、碘造影剂的排泄也有缺陷。多在青少年期发病，黄疸轻微呈持续或间歇性，胆红素浓度多在 85.5μmol/L 以内，50%以上为结合胆红素；平素无自觉症状或诉乏力，肝区隐痛；当劳累、饮酒、感染或手术后，黄疸和症状可略加重；一般肝功能检查正常，但 BSP 试验在 45 分钟和 120 分钟均有上升潴留，呈双峰现象。口服法胆囊造影时胆囊不显影；腹腔镜检查可见肝外观呈特异的黑褐色(black liver)；肝活组织检查发现肝细胞内有黑色素颗粒沉着。尿中粪卟啉测定其总排泄量正常，但分布异常，其中异构体Ⅰ占 80%、异构体Ⅲ占 20%（正常人Ⅰ占 20%、Ⅲ占 80%）。本病预后良好，无需任何治疗。平日应避免上述诱因。

4.Rotor 综合征　又称先天性非溶血性黄疸——结合胆红素增高Ⅱ型，是由于肝细胞摄取非结合胆红素和排泌结合胆红素有先天性缺陷所致，亦为常染色体隐性遗传。发病情况和临床表现与 Dubin-Johnson 综合征很相似，但有以下不同：①肝细胞内无特异色素颗粒沉积；②BSP 试验 45 分钟时显著潴留，但无双峰现象；③口服胆囊造影显影良好；④尿中排出粪卟啉总量明显增高，但其异构体Ⅰ、Ⅲ分布同正常人。本病预后良好，无需治疗。

有关先天性非溶血性黄疸的鉴别见表 2-4-13。

（田德安　梁扩寰）

参考文献

1. 邝贺龄. 黄疸. 见：邝贺龄主编. 内科疾病鉴别诊断学. 第三版. 北京：人民卫生出版社，1993. 384～404
2. 戴希真. Lemmel 症状群 5 例分析. 中华消化杂志，1991，11:355
3. 楼仁尧. Zieve 综合征一例. 中华消化杂志，1991，11. 72
4. 侯世荣. 慢性家族性非溶血性黄疸文献复习（附 Rotor 综合征一例报告）. 中华医学杂志，1994，50:308.
5. 姚集鲁. 几种新命名的病毒性肝炎. 新医学，1991，22:4.
6. 梁扩寰. 黄疸的鉴别诊断. 见：陈灏珠，李宗明，主编. 内科学. 北京：人民卫生出版社，1990. 434～444
7. 过晋源. 黄疸的鉴别诊断. 见：过晋源，主编. 内科讲座—肝胆胰疾病. 北京：人民卫生出版社，1982. 16～24
8. 孙秉庸，王鉴文. 黄疸. 见：李楚杰，卢兴，主编. 临床病理生理学. 广州：广东科技出版社，1990.

331～356
9. 李宗明，黄疸．见：黄铭新，主编．内科理论与实践（第四卷）．（第一版）．上海：上海科技出版社，1988．257～270
10. 王宝恩．慢性肝炎的诊断、分级与分期的新动态．肝脏病杂志，1995，3:4
11. Paul D. Berk, Charles Noyer. Hepatic Uptake, Binding, Conjugation and Excretion of Bilirubin. Seminars in liver Disease, 1994, 14 (4):331～343
12. Paul D. Berk, Charles Noyer. Hyperbilirubinemia: General Considerations. Seminars in liver Disease, 1994, 14 (4):352～355
13. Hess G. Virushepatitiden vom Typ C, D und E: Virologische Diagnostik, Epidemiologie und Klinisoher Verlauf. Der Internist, 1991, 32 (5):244～48

第十节 腹部肿块

腹部肿块的发生率甚高，恶性的并非少见。常见的肿块原因有炎症性、肿瘤性、先天性以及脏器的位置异常和肿大等。上述肿块可经腹部检查触及者，称腹部肿块。

一、腹部肿块的病因

腹部肿块的病因很多。一般按解剖部位归纳，详见下表2-4-14。

1. 炎症　炎性肿块在腹部较多见，以结核性为常见（如肠结核、腹内淋巴结结核、结核性腹膜炎等）。另外，腹腔脓肿（阑尾脓肿、盆腔脓肿、髂窝脓肿、肾周围脓肿等）、克隆病、肾盂积脓、胆囊周围脓肿、胆囊积脓、胰腺假性囊肿、慢性溃疡穿孔。少见的有放线菌病等。

2. 肿瘤　腹部肿瘤可来自腹壁组织、腹内各个脏器、腹膜后间隙组织以及盆腔。如带状瘤（腹壁硬纤维瘤）、脂肪瘤、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、小肠肿瘤、肾癌、平滑肌肉瘤、卵巢肿瘤、子宫肌瘤、腹膜后肿瘤等。

3. 梗阻　肠扭转、肠套叠、绞窄性肠梗阻、肠蛔虫症、尿潴留。

4. 先天性　肾囊肿、肾下垂、异位肾、游走肾、肠系膜囊肿、胆总管囊肿等。

5. 其它　妊娠子宫、膀胱结石、乙状结肠粪块等。

二、腹部肿块鉴别诊断应注意的问题

（一）与腹壁肿块和腹膜后肿块作出鉴别

1. 腹壁肿块位置表浅，容易发现，也便于检查。如腹壁脓肿、脂肪瘤、脐部囊肿等，位置表浅，可随腹壁移动。当患者收紧腹肌或坐位时，肿物更显著，腹肌松弛时，肿块不明显。

2. 腹膜后肿块的临床表现

（1）症状：①全身症状有消瘦、发热等一般症状。②占位症状：当肿块增长较快较大时，常有腹胀、隐痛等。③肿块压迫症状：如压迫胃肠道、可产生消化功能紊乱，肠梗阻。压迫胆道可出现黄疸；压迫神经可引起疼痛；压迫大血管可导致腹壁静脉及下肢静脉曲张、下肢浮肿；压迫泌尿系可产生血尿、排尿困难等。

（2）体征：约80%～95%患者因腹块而就诊。肿块因位于腹膜后一般均较固定。良性肿瘤一般全身情况较好，肿瘤生长缓慢，表面光滑，多呈囊性。恶性肿瘤全身情况较差，肿瘤增长较快，外形不规则，质地坚硬，表面凸凹不平，常有压痛、肌紧张、腹水和双下肢浮肿等。

（二）腹部肿块的形成过程

肿块如在高热、寒战、腹痛与白细胞增多情况下发生者，提示腹腔内有脓肿形成。短时间内出现腹部肿块，且有明显症状者，应疑及肿瘤可能。长时间存在，且生长缓慢而无症状者，多为良性肿瘤。腹部外伤后，迅速出现的肿块常为内出血，并有血块形成。若肿块时而增大，时而缩小，伴疼痛起伏，常提示空腔器官的间歇性、部分性梗阻。

（三）腹部肿块的位置

肿块的位置可通过视诊和触诊来确定。位置确定后可判断腹块可能起源于何种脏器，但肿块过小时不易触及，过大时则难以确定其起源部位。尤其恶性肿瘤，腹腔内炎性包块，往往因部位不一，范围广泛，不易确定其起源部位。一般说来，腹部某区的包块来源于该区的脏器。多发而散在者常见于肠系膜淋巴结结核、腹腔转移癌或腹膜结核。带蒂包块或肠系膜、大网膜包块部位不定。肠管分布区的较大包块，若不伴有肠梗阻、多来源于网膜、肠系膜、腹膜或腹膜后的脏器。

（四）腹部肿块的轮廓大小

以囊性为主的巨大包块多见于卵巢、肝、肾、胰和子宫等实质器官。腹膜后肿瘤和淋巴结结核亦可形成较大的包块。肿块呈结节状或不规则，体积虽不大，但已有侵入器官的表现者，提示恶性肿块。反之，肿块虽大，但表面光滑，无内脏管道梗阻或无明显疼痛者，多为良性肿块。炎性肿块的轮廓多不清楚。如肿块上缘界线清楚，而下缘模糊不

表 2-4-14 腹部肿块的部位与病因

(一) 右上腹肿块	(1) 肠系膜囊肿	1. 直肠肿块
1. 肝右叶肿大	(2) 肠系膜淋巴瘤	(1) 血吸虫性肉芽肿
(1) 肝癌	(3) 肠系膜淋巴结核	(2) 阿米巴肉芽肿
(2) 肝脓肿	(4) 大网膜囊肿	(3) 直肠癌
(3) 肝海绵状血管瘤	6. 腹主动脉瘤	2. 乙状结肠肿块
(4) 肝炎	7. 腹膜后肿瘤	(1) 乙状结肠粪块
(5) 瘀血肝	(三) 左上腹肿块	(2) 阿米巴肉芽肿
(6) 多囊肝	1. 肝左叶肿块	(3) 血吸虫性肉芽肿
(7) 肝包虫病	2. 胃癌	(4) 溃疡性结肠炎
2. 肝曲部结肠癌	3. 胰腺肿块	(5) 乙状结肠癌
3. 胆囊肿块	(1) 胰腺囊肿	(6) 乙状结肠憩室
(1) 胆囊癌	(2) 胰尾癌	3. 左卵巢肿瘤
(2) 胆囊积液(积水、积血)	4. 脾曲结肠癌	(七) 中下腹肿块
(3) 胆囊周围脓肿	5. 脾肿大	1. 妊娠子宫
(4) 胆管癌	(1) 脾脓肿	2. 子宫肌瘤
(5) 总胆管囊肿	(2) 脾囊肿	3. 尿潴留
(6) 淤胆性胆囊肿大	(3) 游走脾	4. 膀胱巨大憩室
(7) 胆囊扭转	(4) 血液系统疾病	5. 盆腔脓肿
4. 肾脏肿块	(5) 感染性疾病	6. 骶前肿块
(1) 右肾囊肿	(6) 肝硬化门脉高压症	7. 子宫肉瘤
(2) 右肾积水	6. 肾肿块	8. 子宫癌
(3) 右肾肿瘤	(1) 肾盂积水	9. 膀胱肿瘤
(4) 肾上腺囊肿	(2) 左肾肿瘤	(八) 左、右腰腹部肿块
5. 膈下脓肿	(3) 左肾上腺瘤	1. 肾肿块
(二) 中、上腹肿块	(四) 脐部肿块	(1) 先天性多囊肾
1. 肝左叶肿大	1. 脐尿管囊肿	(2) 巨大肾盂积水
(1) 肝癌	2. 脐膨出	(3) 肾下垂、游走肾
(2) 肝囊肿	3. 脐转移性癌肿	(4) 异位肾
(3) 肝脓肿	(五) 右下腹肿块	(5) 蹄铁形肾
(4) 肝血管瘤	1. 回盲部肿块	(6) 肾包虫囊肿
2. 胃部肿块	(1) Crohn 病	(7) 肾盂癌
(1) 胃癌	(2) 回盲部结核	(8) 肾肉瘤
(2) 胃肉瘤	(3) 阿米巴肉芽肿	(9) Wilms 瘤
(3) 幽门梗阻	(4) 血吸虫性肉芽肿	(10) 肾上腺囊肿
(4) 胃下垂	(5) 回盲部癌	(11) 嗜铬细胞瘤
(5) 胃扭转	(6) 放线菌病	(12) 肾癌
(6) 其它原发性胃肿瘤	2. 阑尾肿块	2. 原发性腹膜后肿瘤
3. 胰腺肿块	(1) 阑尾脓肿	3. 特发性腹膜后纤维增殖症
(1) 胰腺癌	(2) 阑尾肿瘤	(九) 广泛性或不定性肿块
(2) 胰腺假性囊肿	(3) 阑尾类癌	1. 蛔虫性肠梗阻
(3) 胰腺囊腺瘤	3.Krukenberg 瘤	2. 结核性腹膜炎
(4) 壶腹周围癌	4. 右卵巢肿瘤	3. 肠套叠
4. 小肠肿块	5. 右游走肾	4. 肠扭转
(1) 小肠癌	6.Meigs 综合征	5. 腹膜转移癌
(2) 小肠恶性淋巴瘤	7. 髂窝脓肿	6. 腹壁肺吸虫病
(3) 其它小肠恶性淋巴瘤	8. 大网膜扭转	7. 腹部包虫囊肿
5. 肠系膜与网膜肿块	(六) 左下腹肿块	

清者多为卵巢的肿瘤。呈香肠形的肿块见于肠套叠、蛔虫性肠梗阻。

(五) 腹部肿块的压痛

有明显压痛的肿块为炎性肿块，常伴有腹肌紧张、发热、白细胞增高，多见于急性过程，如肝脓肿、阑尾周围脓肿、结核性腹膜炎等。慢性炎性肿块可仅有压痛，有时压痛不明显。绞窄性肠梗阻出现的包块亦有压痛。肿瘤一般无压痛或仅有轻度的深部压痛。

(六) 腹部肿块的质地

肿块表面呈结节状或不规则而质地坚硬者，常提示为腹腔恶性肿瘤。表面光滑呈囊性感者见于腹部包虫病、肾盂积水、胆囊积水。亦可见卵巢、胰腺、胆总管等器官的囊性肿物。表面光滑，质硬而

有弹性，下极呈半球形者为肾脏。右上腹梨形肿块常为胆囊疾病。肿块有膨胀性搏动，见于主动脉瘤与三尖瓣关闭不全所致的肝搏动。

（七）肿块的移动性

起源于胰、腹膜后淋巴结、下腹部脏器的肿块及腹主动脉瘤、一般不随呼吸移动。肿块在未与周围组织粘连或尚未蔓延至附近组织时、可随呼吸上、下移动者，多起源于肝、脾、肾、胃等。如包块边界清楚、表面光滑、质地不坚、压痛不显著，活动度较大，可能是良性肿瘤；如包块巨大，边界模糊、表面不平、质地坚硬、移动差，则极可能为恶性肿瘤。

（八）腹部肿块的伴随症状与体征

1.腹块伴黄疸　提示肝、胆、胰腺疾病。伴恶液质者、肿块常为恶性。

2.腹块伴腹水　腹膜转移癌、结核性腹膜炎、原发性或继发性肝癌。

3.腹块伴黑粪或血便　见于胃或小肠肿瘤、炎症性肠病、结肠肿瘤以及肠套叠。

4.腹块伴腹痛、腹泻或便秘及呕吐腹胀　多见于肠结核、肠梗阻、肠恶性肿瘤。

5.腹块伴阵发性高血压、多汗　应考虑嗜铬细胞瘤。

6.腹块伴阴道出血或闭经者　应注意子宫、卵巢肿瘤，妊娠等。

7.腹块伴尿潴留、膀胱刺激征、脓尿或血尿者　多为泌尿系统疾病，如肾结核、肾肿瘤、多囊肾、膀胱肿瘤等。

三、腹部肿块的诊断方法

（一）病史

如肠结核患者，除有临床表现外，特别要询问有无肺部或身体其他部位的结核病灶。急性粘连性肠梗阻、主要是小肠机械性肠梗阻，患者多有腹腔手术、创伤或感染的病史，以往有慢性肠梗阻症状和多次急性发作者，多为广泛粘连引起的梗阻；急性小肠扭转常有饱食后剧烈活动诱发因素；阿米巴肝脓肿部分病例有阿米巴痢疾史；胰腺假性囊肿可有胰腺炎或上腹损伤的病史；肝癌患者常有乙肝或肝硬化病史；大肠癌患者可能有长期、反复排便习惯改变，伴腹痛、便血等病史。

（二）体格检查

腹部触诊如发现有包块时，应鉴别为何种脏器组织，在腹壁上还是在腹腔内。因此，腹部触诊应重视包块的位置、大小、形态、硬度、质地、压痛、移动度以及与邻近的关系等。另外，尚有胸腔大量积液时，下垂的脏器（如硬化的肝脏）可认为是腹部包块。亦应重视肛门指诊。另外，疑有妇科肿瘤时应请妇科医师会诊。

（三）实验室检查和特殊检查

1.血液检查　白细胞计数在腹部炎性肿块患者可见升高。嗜酸性白细胞增多提示寄生虫感染。细菌感染者有中性白细胞增多表明为脓性病变。血中儿茶酚胺测定诊断嗜铬细胞瘤。血液亦可测定下列标志物：

（1）抗原标志物　如肝癌 AFP 升高，肠道肿瘤 CEA 升高。

（2）激素标志物　如卵巢绒癌患者 β-HCG 升高。

（3）酶的标志物　卵巢恶性肿瘤乳酸脱氢酶升高。

2.粪便检查　发现蛔虫，将支持肠及胆道蛔虫症的诊断。长期大便隐血试验阳性应疑有胃、肠道肿瘤可能。少数肝阿米巴病患者粪便中可找到溶组织阿米巴。胆管癌患者粪便潜血持续阳性等。

3.小便检查　尿常规有助于泌尿系肿块的诊断。另如嗜铬细胞瘤患者测定 24 小时尿中 3-甲氧基-4-羟基苦杏仁酸（3-methoxy-4-hydroxy-mandelic acid，简称 VMA）、24 小时尿儿茶酚胺、24 小时甲氧基肾上腺素及去甲氧基肾上腺素等。

4.X 线检查　腹部平片所提供的 X 线征象较少，如畸胎瘤有时可见钙化、牙齿或骨片阴影。X 线钡餐检查胃癌患者可观察到充盈缺损或癌性溃疡、粘膜中断等征象；胰头癌的主要表现为十二指肠曲扩大、受压征象，十二指肠降部内侧有压迹或呈反“3”形等改变。胆囊癌行胆囊造影时，由于造影剂为肿瘤所阻，胆囊常不能显影。阿米巴肝脓肿早期常有右侧膈肌抬高和运动受限、胸膜反应及肺底炎症较常见。腹膜后充气造影可显示肾脏移位及肿块阴影。

5.超声检查　广泛用于肝、胆、胰腺疾病的诊断，不仅可对病变的物理性质作出诊断，图像典型者可进一步分析属于良性还是恶性的可能性。近年来由于彩超的发展，对肿瘤良、恶性鉴别可提供重要的依据，如原发性肝癌、胆囊癌、卵巢癌等有较高的确诊率。超声显示癌结节周围有丰富的血流信号，呈高速低阻型。而血管瘤或囊肿则无此征象，有助于两者的鉴别。此外，亦可在超声引导下穿刺活组织检查或抽吸细胞学检查。胃肠道疾病的超声诊断不如肝、胆、胰实质性脏器的诊断的价值

大，但利用胃造影剂检查来观察胃、肠病变，其正确诊断率可达82.4%，特别对儿童胃肠道疾病诊断意义更大。

6.内镜检查 内镜不仅能清晰观察胃、小肠、结肠的良、恶性病变，而且可摄像、活检及细胞学检查，对胃肠道肿瘤性疾病的诊断有重要的价值。

7.腹腔镜的检查 由于超声、CT、核磁共振和选择性血管造影等影像检查技术的进步，近年来腹腔镜检查的应用减少，但临床实践证明，它对腹部肿块的诊断仍有重要意义。它能直视观察病变，并取活检，往往可使诊断更为清楚，可避免一次剖腹探查术。

8.内镜超声检查 它的开发利用更加有助于早期发现胃肠道肿瘤，如诊断消化管粘膜下肿瘤及壁外压迫性病变、诊断胃癌浸润深度、周围浸润范围及发现周围肿大的淋巴结。此外，对诊断胰腺、胆管肿瘤及判断癌肿浸润的深度亦有帮助。

9.CT检查 CT对肝、胆、胰腺实质性脏器病变的诊断有重要价值，可清晰显示病灶大小、鉴别其良、恶性。

10.MRI和放射性核素检查 放射性核素检查主要用于肝、胆、胰实质脏器的显像（肝网状内皮细胞显像、肝实质细胞显像、肝血流显像、肝癌阳性显像、肝癌放射免疫显像、肝受体显像、肝单光子计算机断层显像）等，对肝内占位性病变的诊断及其良、恶性的鉴别有重要作用。如肝血流显像诊断肝血管瘤的准确性95%。MRI主要用于肝内占位性病变的鉴别诊断（肝癌、肝血管瘤、肝囊肿等）以及直肠癌的诊断分期。

11.血管造影检查 消化系血管造影的主要适应证为：①肝内占位性病变的鉴别诊断；②术前对胰腺及腹膜后肿块可切除性的估计；③术前了解肿块的血供及血管变异；④对动静脉畸形和动脉瘤可提供最终诊断。

四、各种腹部肿块的临床特征与诊断要点

（一）右上腹部肿块

1.肝肿大 参见本章第十一节肝肿大。

2.胆囊肿大

（1）急性胆囊炎：本病的初发和慢性胆囊炎的急性发作，均有较典型的过程。检查时，常可在右上腹触及肿大而有触痛的胆囊（Murphy征阳性）。如大网膜包裹形成胆囊周围炎性团块时，则右上腹部肿块界线不清，活动受限。

（2）胆道蛔虫病：蛔虫有爱钻孔的习性，当钻入胆道后，除可引起绞痛症状外，还会引起穿孔、感染等一系列并发症。合并胆道感染时，会出现畏寒、高热和黄疸。感染严重时，胆囊可触及肿大并有压痛。实验室检查白细胞计数轻度升高，嗜酸粒细胞计数增加。胃十二指肠液和粪便中多可查到蛔虫卵。对不典型或可疑病例，可行B超或X线胆管造影协助诊断。粪便中如能查到蛔虫体黄染或有环形压痕，这是蛔虫曾钻入胆道的佐证。

（3）先天性胆管囊肿：可发生于胆管任何部位，以胆总管远端为多见，常伴有肝内胆管扩张。亦可伴随先天性肝纤维化。临床上腹痛、黄疸、腹块的三联症状仅见于少数病例。早期往往只有腹痛与黄疸。腹块常位于右上腹，表面光滑，可以发展也可退缩，时大时小。B超最具诊断价值，它可辨明囊肿与胆管的解剖关系。PTC或ERCP检查有重要的诊断价值。口服胆囊造影和静脉胆道造影可用于无黄疸的病例。

（4）原发性胆囊癌：胆囊癌是老年人的疾患，主要表现有腹痛、恶心呕吐、黄疸、消瘦，疼痛由间歇性转为持续性是一重要迹象。出现畏寒发热、消瘦、腹块、黄疸已是晚期征象。胆囊增大伴有黄疸易被误诊为壶腹周围癌。胆囊癌的胆囊增大，质地硬并有压痛。黄疸的发生提示胆囊颈梗阻、胆总管或肝门淋巴结转移。前者常突然发生且较早，后两者发生较慢。采用B超、胆囊直接穿刺造影，对增厚和不透光的胆囊壁穿刺针吸胆汁作细胞学检查，胆汁CEA测定等可提高胆囊癌的早期诊断率。

（5）胆管癌：黄疸常为首发症状，同时有尿色深黄、陶土色大便。多数黄疸为进行性，瘙痒发生于黄疸之后。亦有纳差、消瘦、乏力和恶心等。寒战、发热见于晚期伴发胆管炎的患者。胆囊管癌患者胆囊肿大，且有积液。下端胆总管癌见胆总管和肝内胆管均扩张、胆囊增大。本病的诊断有赖于B超、PTC和ERCP，它们能显示胆管梗阻的部位及范围，其中直接穿刺胆管造影是唯一具有确诊意义的诊断方法。可疑病例作局部淋巴结活检与冰冻切片对继发性癌肿有诊断价值。采用胆管镜亦有助于窥视肝内胆管病变和钳取活组织检查。

（6）壶腹周围癌：其临床表现为：①腹痛常为首发症状，疼痛可放射至背部，但不如胰腺癌剧烈。它可与黄疸同时或先后出现；②多数为持续性（少数波动性）、进行性黄疸加深是晚期表现；③出血较常见；④反复寒战、发热；⑤消瘦、瘙痒、背

痛。体检有黄疸、贫血、消瘦，胆囊与肝脏肿大。粪便隐血可呈阳性，有失血性贫血。有胆汁淤积性黄疸的实验室变化。另外，B超可显示肝内、外胆管扩张，胆囊肿大。低张十二指肠造影可提高诊断率。

3．肝曲部大肠癌　结肠癌的早期症状不明显，多有大便习惯改变，有腹泻或便秘，或两者交替，大便变细，便血、腹痛、腹胀。右侧中上腹常可扪及坚实的结节性条索状包块。亦有发热和贫血。

（二）中、上腹肿块

1．胃部肿块

（1）溃疡病：慢性穿透性溃疡与周围组织粘连时，上腹部常可触及一界限不清的包块。患者有较剧烈的腹痛，无节律性，疼痛向背部放射，制酸药物疗效欠佳。纤维胃镜和X线胃肠钡餐检查有助于本病的诊断。当溃疡病并发幽门痉挛时，脐上方可发现有轻压痛的包块，痉挛缓解后包块消失。

（2）胃潴留：是指胃内容物不能如常人一样通过幽门，致在胃囊内积聚，引起胃内胀痛，呕吐后才缓解。本病轻者无症状，重者常有恶心、呕吐。由溃疡病引起者常先有长期溃疡病病史，发生幽门梗阻后疼痛的节律性发生改变。本病的诊断要点：①呕吐陈腐食物，反复呕吐，常呈喷射状或发生于晚间。②胃型膨胀，见蠕动，餐后4小时或清晨有振水音。③餐后4小时胃内残留量超过300ml或清晨空腹胃液量超过200ml。④X线钡餐检查后4小时，有50%以上的潴留或见有胃扩大，有液平。

（3）胃癌：本病早期，临床症状多不明显，可能类似慢性胃炎或胃、十二指肠溃疡。以后可出现上腹持续疼痛、纳差、消瘦、体重减轻。可有幽门梗阻症状、上消化道出血或急性穿孔。晚期出现上腹包块或其它转移引起的症状。包块多呈结节状、质硬、略有压痛。结合临床表现、粪便隐血试验、胃液酸度分析、细胞学检查、X线钡餐检查和纤维内窥镜检查的结果，多可确诊本病。

（4）胃的其他肿瘤：

1）胃淋巴瘤：胃淋巴瘤比胃癌少见得多，主要为非何杰金淋巴瘤（组织细胞性淋巴瘤），其症状与良性胃溃疡或胃癌者难以区别。约1/3病例在上腹部可触及肿块，呕血（20%）和穿孔（10%）较胃癌为多见。半数有缺铁性贫血，隐血试验呈阳性。胃镜并活检病理学检查或细胞学检查可作出正确诊断。必要时须手术切除标本病理检查证实诊断。

2）胃平滑肌肉瘤：肿瘤一般较大、呈球形，好发于胃的上半部，其中心易坏死，表面易发生溃疡。临床表现有上腹痛、缺铁性贫血、上消化道出血。约半数可扪及到肿块。X线显示一圆形缺损，表面光滑，中央有溃疡。有时见瘘道通向肿瘤中心。胃镜并活检病理学检查有助于本病的诊断，但有引起消化道出血危险。

（5）其他少见的胃疾病：

1）胃扭转：其临床症状为发作性上腹痛、呕吐、亦可呕血或黑粪。主要体征是上腹可触及肿块，质软、边缘欠清楚，有振水音。X线检查有助于明确诊断。

2）胃放线菌病：主要表现是上腹肿块，腹痛、腹胀、伴有食后不适，返酸、呃逆。肿块质韧实、表面平滑、边界不清，可移动，无明显压痛。纤维胃镜和手术探查病理活检有助于本病的诊断。

2．胰腺脓肿　它是急性胰腺炎的严重并发症，一般发生在急性胰腺炎3～5周后，常见的发病方式为急性胰腺炎持续不愈而出现寒战、高热、上腹剧痛等表现，上腹有显著压痛及腹肌紧张，可触及界限清楚的肿块。脓肿可向腹腔穿破形成腹膜炎。亦可穿入其他脏器形成内、外瘘。血液检查白细胞升高。B超、CT动态观察，可明确胰脓肿的部位、大小及范围。

3．胰腺囊肿　分为真性囊肿与假性囊肿两类，以后者为多见。本病多有胰腺炎或上腹损伤的病史，亦可缺乏这些病史。主要是上腹部逐渐膨隆和胀感。伴有恶心、呕吐、消化不良、腹泻或黄疸等。主要体征是上腹肿块，近似半球形，表面光滑，无移动性。有的可触到囊性感或引出波动感。胰腺囊肿破裂后，肿块触不清楚，可出现胰源性腹水。腹水淀粉酶异常增高。B超、CT、X线钡餐检查有诊断价值。

4．慢性胰腺炎　其临床表现：①反复发作至持续性上腹痛，多伴有背脊痛，上腹深部有触痛，一般无肌紧张和反跳痛；②消化不良、纳差、饱胀、呃逆、腹泻、消瘦等；③部分有肿块或腹水；④黄疸、可伴有肝肿大和胆囊肿大；⑤糖尿病表现，如多饮、多尿。复发性胰腺炎有明确的病史和反复发作，不难诊断。不典型病例通过实验室检查、B超、CT和ERCP检查有辅助诊断的价值。部分患者上腹部X线平片可见胰腺内结石影或钙化灶。

5．胰腺癌　临床表现取决于癌肿初起时的部位、胆管或胰管梗阻的情况、胰腺破坏的程度以及有无转移癌。本病整个病程短、病情迅速发展和恶

化。当患者有腹痛、体重减轻、进行性黄疸等典型症状时，虽易作出诊断，但多已属晚期。大多数胰腺癌的早期表现不典型，实验室检查结果又缺乏特异性。常规X线钡餐检查常为阴性。因此，早期诊断十分困难。近年来，随着影像诊断技术迅速发展，尤其是B超、CT等应用，提高了胰腺癌的检出率。目前，综合应用各种胰腺癌标记物（如 CA_{19-9}、CA_{50} 等）及影像诊断技术，必将提高本病的早期诊断率。

6.肝左叶肿块　系因左叶阿米巴脓肿，左叶肝癌，左叶肝囊肿所致。上述疾病有时不易与巨大胰腺囊肿相鉴别。B超和X线钡餐检查有助于它们之间的鉴别。

7.腹主动脉瘤　本病较少见，大多发生于中年以后男性，老年人常为动脉硬化性动脉瘤。中年人常为外伤性，亦可为梅毒性。症状较隐匿，腹痛为其主要症状之一，可在脐周、上腹或下腹部出现程度不同的持续性触痛，且向腰背部放射、亦可出现中上腹剧烈疼痛。此部位可触及有压痛、局限性、膨胀性的肿块，有搏动，不随呼吸移动。

其诊断依据是：①有动脉硬化、梅毒或外伤的病史，肿块有膨胀性搏动、有震颤和滚筒样杂音；②梅毒所致者，梅毒血清反应常呈阳性；③X线平片可见动脉瘤钙化斑、B超、CT可见腹主动脉增宽。

8.小肠肿瘤

（1）小肠良性肿瘤：较罕见，小肠肿瘤好发于回肠，其次空肠，十二指肠最少见。发病序列依次为平滑肌瘤、脂肪瘤、腺瘤和血管瘤，其他肿瘤更罕见。临床表现取决于肿瘤的类型、并发症、瘤体大小、部位等。一般认为消化道出血、腹痛、腹块和肠梗阻是主要的临床表现。

（2）小肠恶性肿瘤：以肉瘤为最多见，癌罕见。其中小肠恶性淋巴瘤最常见，其次是网状细胞肉瘤和何杰金病。临床上主要表现为腹痛、腹块、间歇性黑便伴长期不规则发热。肠段如被广泛浸润或肿瘤压迫，淋巴管被阻塞则可出现吸收不良综合征。小肠腺癌呈息肉样增生或浸润，并可引起腹块、梗阻、出血或黄疸4个主要临床表现症状。类癌和平滑肌肉瘤的发病率较上述疾病为低。本病因无特异性症状，故早期诊断甚为困难。小肠系列钡餐检查仍有一定价值。近年来，十二指肠或小肠纤维内镜通过窥视、照相、刷洗脱落细胞和活检等多项检查，确诊阳性率为50%。选择性腹腔动脉造影对本病的诊断有重要价值。

9.肠系膜及网膜肿块

（1）肠系膜淋巴结结核：本病常与结核性腹膜炎或肠结核合并存在，多见于儿童与青少年，但壮年亦可罹患此病。这类疾病多继发于肠结核或输卵管结核。故临床表现不典型。患者常诉有脐周疼痛，伴有发热、盗汗、乏力、纳差等全身中毒症状。或有腹胀、腹泻。肿大的肠系膜淋巴结节互相粘连成较大的团块，脐周或右下腹可触及边界不清、中等硬度、压痛不明显、且活动性小的包块。病变干酪化时有高热，伴右下腹或脐周剧痛。

儿童或青少年有原因未明上述症状，即使未触及腹部肿块，亦应考虑此病的可能性。结核菌素试验呈强阳性反应、腹部平片有钙化有助于本病的诊断。可疑病例应作抗结核诊断性治疗，如疗效不佳时，宜考虑手术探查以明确诊断。

（2）大网膜囊肿：本病较为罕见，囊肿为单房或多房性，囊液呈乳糜性、血性或浆液性。主要临床表现有腹块、腹痛或下坠感，伴腹泻、消瘦、贫血等。巨大的囊肿常误为腹水。B超、X线检查有助于本病的诊断。手术探查可以确诊。

（3）肠系膜囊肿：多为淋巴管囊肿，常发生于小肠系膜。临床上多无症状或仅有腹部不适或下坠感。巨大的囊肿压迫肠腔时，可出现腹痛与肠梗阻。腹块多位于脐部。当囊肿较小时，触诊有囊样感，可活动，囊肿增大或与周围组织有粘连时，则囊肿无活动性。同样，B超、胃肠钡餐检查有助于发现此病，确诊须手术证实。

（三）左上腹肿块

1.脾肿大（参见本篇第五章第四节脾肿大）。

2.游走脾　本病多发生于中年妇女，尤其是多次妊娠的经产妇或内脏下垂的患者。其临床症状因附近器官受牵引与压迫的情况而定。胃被牵引可出现恶心、呕吐、呃逆、腹痛；压迫肠道引起便秘；压迫膀胱有排尿困难；检查脾脏时，发现正常脾脏所在部位的浊音区消失，腹腔其它部位可触及表面光滑、能活动、有切迹的肿块。B超对发现本病有重要作用。

3.脾血肿　脾脏是腹部内脏中最易受外力损伤的器官，其发病率几占各种腹部损伤的40%～50%，被膜下血肿患者，常有左上腹疼痛，可触及左上腹有肿块、压痛。

4.脾脓肿　系脾脏的化脓性感染，一般都是继发的。其特点有：①以寒战、高热及左上腹疼痛为主要特点。同时可伴恶心、呕吐及纳差等症状。左上腹可触及肿大的脾脏或出现一边缘及界线不清的肿块。局部往往有较明显的压痛、反跳痛或腹肌

紧张现象；②白细胞和中性粒细胞常显著升高；③B超可提示脾肿大，内有一病灶存在。

5. 胰腺肿瘤与胰腺囊肿 （如前所述)。

6. 脾曲结肠癌 此病易发生慢性进行性肠梗阻。患者多诉有顽固性便秘，或间有腹泻、腹胀、腹痛、肠鸣及肠型明显。解粘液、血便，甚至肠道大出血。X线钡灌肠和纤维结肠镜检可发现病变。

7. 左肾肿块 肾脏肿瘤并不常见，分良性和恶性。良性肿瘤不足10%，一般较小。恶性肿瘤中，83%为肾实质肿瘤，约15%为肾盂肿瘤。肾实质肿瘤中，成人90%以上为肾癌，儿童多为肾胚胎瘤。另有10%为错构瘤、错构肉瘤、淋巴瘤等。而肾盂肿瘤多为乳头状瘤和移行上皮细胞癌。血尿、腰部疼痛和腰腹部肿块是恶性肾脏肿瘤的典型临床表现。此三个症状系晚期表现，且同时出现机会少。肾盂癌发生血尿较肾癌多，腰腹部出现肿块机会则后者比前者多见。另外，体积增大的良性肿瘤亦可出现腹块及压迫附近器官引起症状，如腹痛、胃肠道症状。显象诊断手段可发现本病，并可作出鉴别诊断。

(四) 左、右腰腹部肿块

1. 多囊肾 本病分成人和婴儿型。成人型早期无任何症状，婴儿型常早期夭折。患者常诉有腹腰部钝痛、间歇性血尿，囊肿合并感染可出现发热、肾区疼痛和脓尿等症状。晚期可出现高血压及肾功能不全症状。体检发现有对称性肿块，表面不平。尿道造影、同位素扫描和B超检查的典型图像均为诊断的重要依据。

2. 异位肾 多为单侧，系因胚胎期异常血管阻碍肾脏上升至正常位置所致。患者多无症状，当本病并发感染、结石时，出现尿频、脓尿、局部疼痛等症状。异位肾因压迫直肠、子宫等，可引起相应的症状。腹部触及有包块时，易误诊为卵巢囊肿、回盲部肿瘤或阑尾炎等。B超和分泌性尿路造影可明确显示肾盂的位置。

3. 蹄铁形肾 此先天性异常是由于两侧肾脏的上、下极在中线融合成峡部。峡部可压迫腹腔神经丛引起腰痛、腹痛和消化道症状。由于输尿管被推移引起尿道不畅，易继发感染、结石或肾盂积水。腹部触诊时易误诊为腹部肿瘤。尿路造影和B超检查可提示本病的诊断。

4. 肾脏肿瘤 （如前所述)。

5. 肾盂积水 尿路梗阻后发生的肾盂扩大或同时伴有肾实质萎缩，称之为肾盂积水，其原因可以是机械性或动力性。前者有结石、肿瘤、先天性畸形和炎症等。积水的量，少者仅十余毫升，大量则可达数千乃至上万毫升。本病的主要表现为腹部囊性肿块伴有腹痛、腰痛、血尿等症状。其诊断依据为：①腹部有一侧性逐渐胀大的囊性肿块；②肿块向后延至骶棘肌外缘，有波动感；③小便检查无异常；④超声提示有囊性肿块；⑤静脉肾盂造影患侧不显影，健侧显影正常，逆行性肾盂造影显示输尿管向对侧移位及输尿管上端有梗阻。

6. 嗜铬细胞瘤 发源于肾上腺髓质、交感神经节、旁交感神经节或其它部位的嗜铬组织中。由于瘤细胞阵发性或持续性分泌大量去甲肾上腺素和肾上腺素，临床上有阵发性或持续性高血压、头痛、出汗、心悸及代谢紊乱症候群。少数病例可出现低血压及休克、消化道症状、膀胱内或邻近有肿瘤、高基础代谢率、糖尿病症候群、红细胞增多症等。约15%患者可触及巨大的肿块。

7. 原发性腹膜后肿瘤 腹膜后间隙较大、组织多、肿瘤种类也较多。本病虽发病率不高，但诊断困难。以男性多见，大多数（约70%）为恶性肿瘤。其临床表现：

(1) 症状：①全身症状：有发热、消瘦等一般症状；②占位症状：当肿块增长较快较大时，常有隐痛、腹胀等。③肿块压迫症状：压迫大血管可导致腹壁静脉及下肢静脉曲张、下肢浮肿；压迫胃肠道可引起消化功能紊乱、肠梗阻；压迫胆道可产生黄疸；压迫泌尿系可出现血尿、排尿困难等。

(2) 体征：约80%～95%有腹块，一般较固定。恶性者全身情况较差，肿块外形不规则、表面不平、质硬，常有压痛、腹水、下肢浮肿等。良性者全身情况较好，肿块生长缓慢，表面光滑，多呈囊性。B超、CT对诊断有重要的帮助。手术探查可确诊。

(五) 右下腹肿块

1. 克隆病 由于病变部位不同，在临床上有很大的差异。其主要症状为腹泻、腹痛、腹部包块(大约1/3的病人可扪及，主要在右下腹，或在直肠或阴道检查时发现)，肛周疾病、内外肠瘘、发热、体重减轻、呕吐等。临床上常分为肠梗阻型、急性阑尾炎型、穿孔性腹膜炎型、出血型、肠炎型和腹块型。日本消化系疾病学会（1976年）拟定的诊断标准如下：①非连续性或区域性病变；②卵石样表现或纵行溃疡；③全层性炎性病变（肿瘤或狭窄)；④类肉瘤样非干酪性肉芽肿；⑤裂沟或瘘孔；⑥肛门部病变。X线和内窥镜检有诊断价值。

2. 肠结核 起病缓慢，早期症状不明显，常

伴有活动性肠外结核，其临床表现可被遮盖而忽略。腹痛系本病的主要症状之一，多位于右下腹，常伴有腹泻。约2/3的增生型肠结核在回盲部可扪及腹块，中等硬度，不易推动，多无压痛。另外，有大便习惯改变，发热、盗汗、消瘦、贫血和全身乏力等全身症状。钡餐X线检查和纤维结肠镜检查有助于本病的诊断。

3. 右侧大肠癌 发病年龄常在40岁以上，无肠外结核的证据。病程呈进行性发展，一般无结核毒血症状。腹块表面呈结节状，质硬有压痛。本病常较早出现肠梗阻。X线表现为回盲部钡剂充盈缺损，涉及范围局限，多不累及回肠。纤维结肠镜可窥见肿瘤，直视下活组织检查可证实诊断。

4. 阿米巴肠病和肠血吸虫病肉芽肿 依据流行病学和感染史，通过纤维结肠镜检查或从粪便中检出病原体或虫卵，可帮助确诊。

5. 阑尾周围脓肿 在阑尾周围形成的为阑尾周围脓肿，亦可发生于腹腔内其它部位，尤其是在盆腔、膈下或肠间隙发生。临床表现有压痛性包块、全身感染中毒症状、麻痹性肠梗阻、腹膜刺激征象等。B超检查可明确脓肿的部位。

6. 阑尾癌 多见于中、老年患者，其症状与阑尾炎类似。右下腹可触及腹块，伴有腹泻、偶有便血。手术探查和病理活检可证实诊断。

7. 卵巢肿瘤 可发生于任何年龄，以育龄妇女多见，占女性生殖器肿瘤的32%。良性者发展缓慢，早期多无症状，中等大肿瘤常感腹胀不适，可触及轮廓清楚的腹块。以粘液性囊腺瘤、浆液性囊腺瘤为多见，呈球形，表面光滑，有囊样和波动感。巨大腹块可产生压迫症状，如尿频、便秘、气急、心悸等。上述疾病应与卵巢瘤样病变、子宫肌瘤、妊娠子宫、充盈膀胱鉴别。

卵巢的良性肿瘤有：①浆液性囊腺瘤：较常见，占卵巢良性肿瘤的25%，多为单侧，大小不一，表面光滑，分单纯型和乳头型，后者恶变率为50%。②粘液性囊腺瘤：亦较常见，占20%，95%为单侧性，体积较大或巨大。恶变率为5%～10%。③畸胎瘤：成熟畸胎瘤属良性肿瘤，绝大多数为囊性，又称皮样囊肿。好发于生育年龄，单侧为多见，通常中等大小，表面光滑，壁薄质韧。囊内含各种组织成分。本型恶变率为2%～4%，它随年龄增长而增加，多发生于绝经后妇女，预后差，5年存活率为15%～31%。非成熟畸胎瘤多发生于青少年，几乎都是单侧性实性肿瘤，体积较大，表面呈结节状，转移及复发率均高。④卵巢纤维瘤 多见于中年妇女，多为单侧性，中等大小，表面光滑或结节状，实质性较坚硬。伴胸、腹水者称麦格综合征（Meigs sydrome），手术切除后胸、腹水自行消失。

恶性肿瘤多为癌，肉瘤罕见，常伴有腹水。恶性者应与转移性卵巢肿瘤、子宫内膜异位症、盆腔结缔组织炎、结核性腹膜炎及生殖道以外的肿瘤作出鉴别。恶性出现症状已属晚期，症状轻重取决于：①肿瘤大小、部位、侵及邻近器官的程度；②肿瘤的组织类型；③并发症的有无。

卵巢恶性肿瘤除粘液性、浆液性囊腺瘤恶变外有下述疾病：

(1) 无性细胞瘤（dysgerminoma）：主要发生于儿童及青年妇女。80%～90%为单侧性，好发于右侧卵巢。肿瘤中等大小，圆形或椭圆形，有时呈分叶状，触之似橡皮、包膜光滑。本病对放疗特别敏感，5年生存率可达90%。

(2) 颗粒细胞瘤（granulosa cell tumor）：为低度恶性肿瘤，以50岁左右妇女多见。肿瘤多为单侧性，大小不一，表面光滑或呈分叶状，半数呈囊性变。

(3) 卵巢转移性肿瘤：约占卵巢恶性肿瘤的1/5。其常见原发部位是胃肠道、乳腺及生殖器。本病的预后恶劣。库肯勃瘤（Krukenberg tumor）系一种特殊类型的转移性腺癌，有能产生粘液的印戒细胞（signet ring cell）。凡年轻的女性，原有胃肠道肿瘤、乳腺癌者，B超发现双侧卵巢有中等大小肿块，且与周围肿块无粘连者应高度疑及本病。

总之，通过临床征象，结合超声检查、放射学诊断、细胞学检查、腹腔镜检查及肿瘤标志物测定有助于卵巢良、恶性肿瘤的诊断（参见表2-4-15）。

（六）下腹部肿块

1. 子宫肌瘤 本病系妊娠生殖道最常见的肿瘤。多见于中年妇女。临床症状有：①月经改变最常见，肌瘤发生坏死、溃疡、感染，可持续性或不规则阴道流血；②压迫症状。压迫输尿管可导致肾盂积水；压迫直肠可致便秘、里急后重；压迫膀胱可出现尿频、排尿障碍，尿潴留等；③腰背酸痛、下腹坠胀等；④阴道分泌物增多。肌瘤较大时，可在腹部扪及质硬、不规则、结节状块状物。本病需与妊娠子宫、卵巢肿瘤、子宫腺肌瘤、子宫畸形及盆腔炎性肿块鉴别。

2. 子宫肉瘤（sarcoma of uterus） 系一种较罕见的恶性程度极高的妊娠生殖器官肿瘤，好发于绝经后的妇女。早期症状不明显。最常见症状为不

表 2-4-15 良性与恶性卵巢肿瘤的鉴别

	良性卵巢肿瘤	恶性卵巢肿瘤
病 程	病程长，常自觉下腹部肿块逐渐增大	病程短，迅速长大
症 状	早期一般无症状	早期即出现压迫症状
肿块性质	肿块多为囊性，表面光滑	肿块凸凹不平，结节状
移动性	肿块可移动	肿块固定，移动性小
腹 水	多无腹水，或偶有澄清的液体	多有腹水，且以血性为多见
全身情况	全身情况良好	进行性消瘦与体力减退
血 沉	正常	增快
B 超	为液性暗区，可有间隔光带，边缘清晰	液性暗区内有杂乱光团、光点，肿块周界不清

规则阴道流血，合并感染、坏死时，有大量发臭的脓性分泌物排出。下腹有迅速增大的包块。短期内发现腹块迅速长大伴不规则阴道流血者，应疑及本病可能。晚期肉瘤侵润周围组织可引起腰痛和下腹痛或出现有关脏器的压迫症状。另外，有恶液质、消瘦、继发性贫血等全身衰竭现象。诊断性刮宫是有效的辅助诊断方法。B超、CT亦可用于协助诊断，但最后的诊断尚需根据病理切片检查的结果。

3. 子宫体癌（子宫内膜癌） 绝大多数为腺癌，是老年妇女的疾病。>80%发生于50岁以上的妇女。本病的症状有阴道流血、阴道排液、下腹及腰骶部疼痛，并向下肢及腿部放射。晚期常伴有全身症状，如贫血、消瘦、恶液质、发热及全身衰竭等。体检可在耻骨上部深处触及形状不规则、呈结节状、质坚硬肿块。分段诊断性刮宫、刮取内膜组织送病理检查系可靠的诊断手段。

4. 膀胱肿瘤 系比较常见的肿瘤之一，是泌尿系最常见的肿瘤。本病高发年龄50～70岁。绝大多数患者以无痛性血尿就医，偶有以尿频、尿痛、排尿困难、尿潴留和下腹肿块为起始病状就医者多数已属晚期。盆腔广泛侵润时腰骶部疼痛、下肢浮肿。尿内脱落肿瘤细胞检查、膀胱镜检查、X线及B超检查对本病有诊断价值。

（七）左下腹肿块

1. 溃疡性结肠炎 本病以溃疡为主，主要累及直肠和远端结肠，可向近端扩展，以至遍及整个结肠。主要症状有血性腹泻或脓血便、腹痛、里急后重。病程长，病情轻重不一，常反复发作。体征上左下腹常有压痛，伴有肠鸣音亢进，常可触及如硬管状的降结肠或乙状结肠，提示肠壁增厚。本病应与结肠癌、结肠克隆病鉴别。本病多次粪检无病原体发现，内镜检查及X线钡剂灌肠显示结肠炎病变，伴有溃疡和息肉形成。

2. 阿米巴性结肠肉芽肿 本病的好发部位依次为盲肠、升结肠、直肠、乙状结肠、其余为结肠、阑尾和回肠末端。急性期以较小的、散在的浅表糜烂，进而形成阿米巴病特有的口小底大的烧瓶样溃疡，基底为粘膜肌层。严重病例的病变可深及肌层，甚至穿破浆膜层。该病的慢性期可见肠粘膜上皮增生、溃疡底部出现肉芽组织、溃疡周围有纤维组织增生。组织破坏与愈合常并存，从而使肠腔狭窄、肠壁增厚。结缔组织有强烈的反应时，可出现大块肉芽组织呈肉瘤样增生，形成阿米巴肉芽肿。除盲肠最多见外、亦可在乙状结肠触及包块。

3. 乙状结肠血吸虫性肉芽肿 血吸虫病的肠道病变，一般都在肠系膜下静脉分布的范围内，以结肠（尤以直肠、降结肠与乙状结肠）为显著。小肠病变极少，仅见于严重病例。感染较重病例，其病变较广泛，受累结肠壁明显增厚，肠粘膜增生呈颗粒状，甚至形成息肉。另外，结肠壁因弥漫性纤维化而广泛增厚，病变部位的肠系膜也纤维化而增厚，两者一起形成肿块。结肠镜可见粘膜增厚、粗糙、息肉形成或肠腔狭窄。X线显示袋形变浅、消失、钡剂充盈缺损、粘膜纹理紊乱。

4. 乙状结肠、直肠癌 国内77.7%的结肠癌发生在直肠和乙状结肠。与宽大的右半结肠相比，左侧结肠肠腔狭小，且与直肠形成锐角，故此处易发生慢性进行性肠梗阻。患者常诉腹胀、腹痛、肠鸣音亢进及肠型明显。常解脓血便，甚至解血及粘液。部分病例有肠穿孔、肠道大量出血及腹腔内脓肿形成。腹部检查可扪及左下腹包块，直肠指检约近50%病例可触及高低不平质硬的肿块，指套上有血迹。钡灌肠X线检查、纤维结肠镜检查可作出本病的诊断。

5. 左侧卵巢肿瘤 （参见前述右下腹肿块）。

（八）广泛性或不定位性腹部肿块

1. 结核性腹膜炎 典型病例一般无困难，主要诊断依据有：①中青年女性患者；②有腹膜外结

核或肺结核病史；③发热伴腹痛、腹泻、腹胀、乏力、消瘦、纳差等症状；④腹壁柔韧，伴或不伴腹水、腹块等症状；⑤腹部超声有不规则液平或提示有粘连性肠管；⑥胃肠钡餐X线检查及腹部平片有肠粘连、肠梗阻、散在钙化点等征象；⑦腹水呈草黄色渗出液，白细胞数＞0.5×10^9/L（500/mm^3），以淋巴细胞为主。本病的腹块多见于粘连型与干酪型患者，常位于脐周，也可在其他部位。腹块大小不一、边缘不整、表面不平、呈结节状、有压痛，易误诊为肿瘤。

2.蛔虫性肠梗阻　多见于6～8岁的学龄儿童。其临床表现为急性发作的中腹部阵发性疼痛、腹胀、呕吐、便秘等。半数病例有呕吐蛔虫史。腹部扪诊可触及条索状块物，按之有活动感，或表面不平，有粗绳团样感觉，系缠结成团的蛔虫所致。本病的诊断依靠蛔虫排虫史，或粪便涂片镜检发现蛔虫卵。

3.肠套叠　是小儿肠梗阻常见病因，80％发生于2岁以下儿童。以回肠末端套入结肠最多见。急腹痛、果酱色血便和腹部肿块系本病三大典型症状，腹部检查常可扪及腊肠形、表面光滑、稍可活动、有压痛的肿块，常位于脐右上方，而右下腹扪诊有空虚感系本病的特点。B超或空气、钡剂灌肠、X线检查有诊断价值。后者可见空气或钡餐剂在结肠受阻，阻端钡剂呈“杯口”状，甚至呈“弹簧状”阴影。

4.肠扭转　依其发生的部位不同，其临床症状各异。常有脐周突然发作剧烈的腹部绞痛，呈持续性伴阵发性加剧；患者呕吐频繁、腹胀明显，腹部可扪及有压痛的包块。同样，B超和钡剂灌肠X线检查可确诊。

5.腹膜转移癌　常起源于腹腔内各器官组织，如肝、胰、胃、结肠、直肠等消化系肿瘤，以及女性患者的卵巢癌。腹部可触及形状不规则、质硬和大小不等的肿块。当肿瘤有弥漫性播散时常引起大量的血性腹水出现，并伴有贫血和进行性消瘦。

（王天才　梁扩寰）

参考文献

1.邝贺龄．腹部肿块．内科疾病鉴别诊断学．第三版．北京：人民卫生出版社，1994．414

2.郑显理等．胰腺囊肿的诊断与外科治疗．中华外科杂志，1979，17(4):238

3.陈炳荣．肠结核．见：彭卫生，王英年，肖成志主编．新编结核病．中国医药科技出版社，1993．255

4.王锡甫．结核性腹膜炎．见：彭卫生，王英年，肖成志，主编．新编结核病．中国医药科技出版社，1993.260

5.胡绍绪．腹部肿块的诊断．见：张青萍，王新房，主编．B型超声诊断学．上海：上海科学技术出版社，1992．149

6.朱世亮．腹部肿块超声诊断和鉴别诊断．腹部疾病超声诊断．上海：上海医科大学出版社，1990．317

7.顾建人，巫协宁．原发性肝癌．见：江绍基，主编．临床肝胆系病学．上海：上海科学技术出版社，1991．387

8.江绍基．胃良性肿瘤．见：黄铭新，主编．内科理论与实践．第四卷．上海：上海科学技术出版社，1988．128

9.Capella C, et al. Gastric parietal cell carcinoma-a newly recognized entity: Light microseopic andultranstructural features. Histopathology, 1984, 8:813

10. Grag GM, et al. Lymphoma involving the gastrointestinal tract. Gastroenterology, 1981, 82:143

11.Winawer SJ, et al. Screening for colon cancer: A overview. Cancer, 1980, 45:1093

12.Hermann RE, et al. Cancer of pancreas. N Engl J Med, 1979, 301:482

第十一节　肝　肿　大

正常成人的肝脏一般触不到，腹壁松软的瘦人深吸气时右肋缘下可触及肝脏下缘，但在1～2cm以内，剑突下多在3cm以内。其表面光滑、质地柔软、无压痛。当肝下缘超出上述标准时，可能是肿大的肝脏，亦可能是肝脏下移，此时用叩诊法叩出肝上界，如肝上界相应下降，则为肝下移；反之，肝上界升高或正常，则为肝肿大。

一、肝肿大的病因与发病机制

（一）感染性肝肿大

各种病原侵犯肝脏可引起肝肿大，如病毒、细菌、寄生虫、真菌等。肝肿大的机理是：①肝细胞变性、肿胀；②肝内、外梗阻引起的胆汁淤积；③炎症所致的血管充血、组织水肿、炎性物质渗出及炎性细胞浸润；④肝脏单核巨噬细胞系统因感染而增生等。

（二）淤胆性肝肿大

胆汁淤积系多种病因引起胆汁分泌障碍及胆汁流出受阻所致的黄疸，病变发生在肝细胞胆汁分泌器至十二指肠乳头之间的任何部位。作为一个临床综合征，它不仅包括肝内、外胆管的机械性梗阻，亦包括肝内非梗阻性病变，涉及肝细胞胆汁分泌而

致胆红素排泌障碍。肝脏常因淤胆而肿大。

(三) 淤血性肝肿大

肝静脉血进入下腔静脉后回流至右心房，当右心功能不全、缩窄性心包炎、心包积液和急性心包填塞时，肝脏淤血肿大。肝小叶中央因淤血或出血而呈红色，周围脂肪变性呈黄色，即所谓槟榔肝。长期肝淤血，结缔组织自中央静脉向外延伸，并和邻近肝小叶的中央静脉周围的结缔组织相衔接，最后逐渐形成心源性肝硬化。

(四) 中毒性肝肿大

各种肝毒素（如药物和化学毒物）引起的肝损害亦可发生肝肿大，共同特点是：①肝损害程度与毒素剂量的大小有关；②同一种肝毒素引起的肝组织学变化是相同的；③施行动物实验可复制；④接触后可预知发病。各种全身性感染亦可累及肝脏引起中毒性肝炎。

(五) 代谢障碍性肝肿大

某些代谢障碍可引起肝损害，如铜代谢障碍引起遗传性肝豆状核变性，铁因先天性缺陷吸收过多或长期反复输血可引起血色病，酒精中毒或营养不良可导致脂肪肝等。

(六) 免疫损伤所致肝肿大

药物和病毒均可引起肝脏的免疫损伤，其特点是：①发病率、病变程度与剂量无关；②接触病原至发病时间因人而异；③少数患者发病；④常伴有全身过敏反应；⑤不能在动物实验中复制；⑥组织学改变酷似病毒性肝炎或表现为胆汁淤积。

(七) 良、恶性肿瘤所致肝肿大

各种良、恶性肿瘤（不论原发性抑或转移性肝癌）大多可引起肝肿大。

二、肝肿大的诊断方法

(一) 病史

重视肝肿大的病史对诊断有重要价值。如静脉输血或应用血浆制品、血吸虫病流行区疫水接触史等。病毒性肝炎常有肝区不适；肝癌、肝脓肿等因累及肝被膜而有肝区持续性疼痛；胆囊炎、胆管炎的疼痛位于中上腹或右上腹，呈阵发性，且向肩、背部放射。肿瘤引起的黄疸常发生于年龄较大患者，起病缓慢，黄疸进行性加深，大便陶土色，皮肤瘙痒等。药物性肝炎有服药史。酒精性肝病患者有长期大量饮酒史。

(二) 体格检查

肝肿大而质地软者见于急性肝炎、脂肪肝；质地中等见于肝淤血、慢性肝炎；质地硬则见于肝硬化、肝癌、多囊肝，且可触及肝表面有大小不等的结节。肝病患者常有肝病面容、蜘蛛痣、肝掌、男性乳房肿大等。淤胆性黄疸可见皮肤瘙痒的抓痕、长期胆汁淤积有皮肤黄色瘤。肝脓肿的压痛明显、右下肋间有压痛点。充血性心力衰竭、心包填塞或心包缩窄时，可引起呼吸困难、心率增速、心脏病理性杂音或心音遥远、颈静脉怒张、双下肢水肿等。

(三) 实验室检查

1. 血液检查　肝脓肿时血白细胞增多，“三少”（红细胞、白细胞及血小板减少）系肝硬化脾亢，严重肝病时可出现棘细胞（齿轮细胞），同时有贫血与溶血，表示预后不良。

2. 粪便检查　华枝睾吸虫病或血吸虫病等应粪便查找虫卵及孵化，阿米巴肝病时在粪便或脓液中可找到溶组织阿米巴滋养体。

3. 肝功能检查　①蛋白质代谢试验：当肝脏有病变时，主要表现白蛋白减少、球蛋白增多、纤维蛋白原等含量亦可减少；②胆红素代谢功能试验：一分钟胆红素、尿胆红素与尿胆原测定对鉴别肝细胞性和淤胆性黄疸有一定帮助；③肝脏病的酶学检查：如 ALT、AST、AKP、5-NT、γ-GT、5-核苷酸酶、胆碱酯酶、醛缩酶、亮氨酸氨基肽酶及谷氨酰脱氢酶等；④免疫学检查：包括用于诊断病毒性肝炎的血清标志物检查，免疫球蛋白的检查及甲胎蛋白的检查等。

4. 影像学检查

(1) X 线检查：肝癌、肝脓肿可见右侧膈肌抬高，活动受限，腹部平片可发现胆道结石或可测量肝脏大小。胃肠钡餐检查对壶腹癌或胰头癌引起的胆道梗阻有诊断价值。如肺野内有转移灶、结核病、纵隔淋巴结肿大或心影搏动异常有助于提示引起肝肿大的可能原因。

(2) B 型超声：对肝内弥漫性和局限性病变诊断有重要价值；可了解肝脏大小、形态和位置；了解腹部肿块与肝脏的关系；有无恶性肿瘤的肝内转移；以及对淤胆性黄疸的鉴别诊断。

(3) 超声内镜：它对各种肝脏疾病，尤其是第一肝门区和肝左叶、胆总管、胆囊、胰腺等脏器的多种病变可作出诊断（炎症、结石、肿瘤等）。

(4) 肝脏声学造影：双氧水直肠灌注肝声学造影有助于肝癌和肝血管瘤的鉴别。

(5) 放射性核素显像：它对了解肝脏形态和功能、尤其是对肝脏占位性病变的诊断具有一定临床价值。

(6) CT和磁共振 (MRI)：二者对发现肝肿大的原因有一定的优点，如CT可满意显示超声难于检测的膈顶、被肋骨掩盖部分或伴中等量腹水患者。另外，对于区别良、恶性病变、尤其是位于左叶者，MRI较CT为优，且无胃内杂影。

(7) 血管造影：包括肝动脉造影和门腔静脉造影。影像诊断技术虽有很大发展，但在小肝癌诊断的敏感性方面，血管造影仍是最高的。据统计<2cm的肝癌，CT仅能发现14%～30%，MRI为33%，ECT为18%～40%，US为29%～75%，血管造影为90%，最小病灶为3mm。

5. 肝穿刺抽脓　对所取得的脓液作显微镜检查，以寻找蛔虫卵或阿米巴原虫以及细菌学检查等。

6. 肝穿刺活组织检查　对肝脏弥漫性和局灶性病变可作出病因学诊断，对黄疸性质可作出判别。用采取组织作生化、酶学、金属（铁、铜）等检查可确定某些先天性代谢性疾病。

7. 腹腔镜检查　有助于鉴别黄疸性质，腹腔镜下活检对不明原因肝肿大的诊断有重要价值。

三、各种肝肿大性疾病

(一) 感染性肝肿大

1. 病毒性肝炎　病毒性肝炎是指由多种肝炎病毒引起的一组传染病，包括甲、乙、丙、戊型肝炎以及由丁型与乙型肝炎病毒合并感染所致的肝炎。此外，嗜肝病毒如巨细胞病毒、EB病毒、柯萨奇B组病毒、腺病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒等感染时亦可引起肝脏病变。

各型病毒性肝炎可经血清肝炎标志物检测或其它免疫学改变作出诊断。

(1) 急性肝炎：①急性黄疸型肝炎：根据患者急性起病、出现无其它原因可解释的乏力、纳差、厌油等症状，黄疸、肝肿大及肝功能检查结果，以及病程的规律性经过，结合流行病学资料，不难作出诊断。②急性无黄疸型肝炎的临床症状及肝功能损害均较轻，须对流行病学资料、症状、体征及实验室检查结果进行综合分析，排除其他疾病后，才能作出诊断。

(2) 慢性肝炎：由乙型、丙型、丁型、肝炎病毒或自身免疫所致者，既往有明确或不明确的肝炎病史，目前有较明显的肝炎症状、肝肿大、质地中等硬度以上，或伴有黄疸、肝掌、肝病面容、蜘蛛痣或脾肿大；血清ALT持续增高或反复波动，或血清胆红素长期或反复增高，丙种球蛋白升高，白/球蛋白比例倒置，肝活检符合慢性肝炎的组织学表现。

(3) 淤胆型肝炎：急性肝炎（黄疸型）具有3周以上的肝内胆汁淤积性黄疸的症状和体征，但肝炎症状较轻，常伴较明显的肝肿大，肝功能检查主要为淤胆性黄疸的检验结果，能除外肝内、外胆管梗阻的黄疸者，可诊断为淤胆型肝炎。

2. 传染性单核细胞增多症　传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis) 是一种急性的单核-巨噬细胞系统增生性疾病，病程常具有自限性。临床上表现为不规则发热，淋巴结肿大、皮疹、神经系统症状和肝脾肿大。约10%病例有肝肿大，肝功能异常者可达2/3，约5%～10%出现黄疸、血中淋巴细胞增多并有异常淋巴细胞出现，血清中可测得嗜异性凝集素及抗EB病毒抗体。

3. 细菌性肝脓肿　本病通常较阿米巴肝脓肿严重，病死率较高，尤其是胆原性者常为多发性，病死率高达76%～100%。该病可能有原发病的临床表现，或有败血症或菌血症症状，多数患者起病较急，有发热（占67%～100%），恶寒，病情进展快，伴乏力、纳差、腹胀、恶心呕吐等，肝区多有持续性钝痛，常在发病2～3周时出现。肝肿大是本病的常见体征（60%～90%），而肝区压痛者达100%。黄疸出现通常较晚，而且多为轻度，如伴有化脓性胆管炎或胆道狭窄者黄疸发生早而重。一般说来出现黄疸者预后较差。脓肿接近膈肌可出现各种胸部表现，主要为右膈抬高、运动受限、右下肺炎、反应性胸膜炎等。少部分病例可出现腹水，脾肿大不多见。上述临床症状、体征和实验室检查结果可作为本病的臆诊依据，下述措施有利于诊断。①影像学检查：包括B超和CT，对本病的存在都能提出影像依据，但缺乏特异性。②肝脏穿刺抽脓，对细菌性肝脓肿的诊断有很重要的价值，对疑为本病者应及时穿刺并抽出脓液进行培养。

4. 布氏杆菌性肝病　它是一种全身性感染，每易累及肝脏，其中有不少病例临床上以不同类型的肝脏疾病为其表现形式，且易与其它肝脏疾病相混淆。下列几点有助于本病的诊断：①在牧区凡遇有原因不明的肝脾肿大的病例，应详细询问与牛羊接触史；②急性型，发热较高较长，慢性型有间歇性低热，如同时伴有睾丸炎和关节炎，可作为本病的佐证；③脾肿大率较高；④细菌学及血清学检查阳性者，可拟诊本病；⑤确诊有赖于肝活检。

5. 肝结核　临床表现缺乏特异性，且常为肝

外结核的症状所掩盖。临床诊断十分困难。但遇有原因不明的长期发热、伴进行性肝肿大、持续性肝区疼痛、压痛者，要警惕肝结核的可能性。肝结核不是一个独立的疾病，常系全身性结核播散的一部分，易误诊为其它疾病，多数病例通过肝穿刺活组织检查（50%）、剖腹探查（14%），甚至于尸体解剖（30%）才能作出诊断。

6. 急性梗阻性化脓性胆管炎 本病系指胆总管、肝管及肝内胆管在急性梗阻基础上发生化脓性感染。多数病例反复急性发作，部分病例有胆管手术史，症状有畏寒、发热、右上腹或剑突下疼痛，伴顶胀感，腹痛向右肩或后腰部放射。此外，可有神志模糊及休克等。体检有肝肿大、边缘不清、压痛、右上腹肌紧张、压痛明显。如有胆囊积脓、胆囊肿大，亦有轻重不等的黄疸，大便灰白色，小便色黄。肝肿大是本病累及肝脏的重要体征。以下所列可作为诊断本病时的重要参考：①既往有反复急性发作的胆道感染史；②典型临床表现；③白细胞升高明显，血胆红素增高，尿胆红素阳性；④B超和CT的阳性结果。

7. 肝梅毒 本病在我国相当罕见，尽管50年代末和60年代初仍可偶见肝梅毒树胶肿，但以后本病近绝迹。约80%先天性梅毒累及肝脏。肉眼观可见肝表面有黄色点状树胶样肿，镜下可见间质纤维化从汇管区伸向肝小叶，将萎缩的肝细胞分隔。早期肝梅毒的特点是弥漫性肝炎，多有黄疸、肝肿大的症状。本病与病毒性肝炎的区别是，病人有梅毒接触史或感染史、缺乏明显的胃肠道症状，其它二期梅毒病征，血沉增加，血清梅毒反应阳性，驱梅治疗有效，亦有助于诊断。有树胶肿形成的后期肝梅毒病人，肝脏呈分叶肝。腹腔镜示灰白色，易与肝肿瘤混淆。亦可伴有肝周围炎。临床上常无症状，偶在剖腹或尸解时发现，这类患者可有发热、腹痛、黄疸、腹水，门脉高压罕见。肝肿大有压痛及结节者，需与肝肿瘤鉴别，偶呈钙化。肝梅毒本身不发展为肝硬化，早年梅毒患者伴随的肝硬化可能是砷剂治疗或伴随乙型肝炎病毒感染所后遗。

8. 肝放线菌病 本病系肠道放线菌病的后果，尤其是阑尾和盲肠放线菌病。放线菌可直接扩散、或经门静脉散布至肝脏。病变呈灰白色肿块，液化后形成脓肿，被纤维隔所分开，呈蜂窝状。临床表现除有发热、出汗、消瘦及贫血等中毒症状外，有肝肿大，有时呈不规则隆起并有压痛。

9. 血吸虫病 血吸虫病临床表现多种多样，依据感染轻重、病期早晚、虫卵沉积部位及人体免疫反应不同，就其病程发展过程与主要临床表现可分为：

（1）急性血吸虫病：潜伏期长短不一，起病急骤、发热、消瘦、营养不良性水肿、早期有荨麻疹、血管神经性水肿、淋巴结肿大等，半数病人有腹痛、腹泻，解脓血便者仅占10%左右。90%以上病人有肝肿大，黄疸少见，半数有脾肿大。亦有肺部症状，如咳嗽、气喘、咯血痰，或胸痛。

（2）慢性血吸虫病：以腹泻为最常见症状，亦有肝脏肿大，病程长者进入肝硬化，质地坚硬，表面不平，有结节。

（3）晚期血吸虫病：以肝硬化与门脉高压、脾功能亢进为主要表现。消瘦、乏力显著，此期肝脏多已缩小，部分病人仍可触及肝脏。可出现腹水、脾肿大、食管胃底静脉曲张大出血等现象，并常有双下肢浮肿。此时病人易发生感染，如肺炎、败血症等。

10. 阿米巴肝脓肿 本病为阿米巴性肠病最常见的严重并发症，是溶组织内阿米巴自肠道经门静脉侵入肝脏形成的脓肿、临床以发热、右上腹或肝区疼痛、进行性衰竭及白细胞总数增高等为主要表现。常因继发细菌感染和/或脓肿穿破而加重病情。男性比女性多见，好发于青壮年。

80%肝脓肿发生于肝右叶顶部，10%位于肝左叶，累及两叶者占10%。临床表现取决于脓肿的部位、大小、发展快慢及有无并发症。发热最常见，呈不规则或弛张热型，常伴寒战及大汗；次为肝区或右上腹持续性胀痛或钝痛；肝脏显著肿大，上界可达第4～3肋间，肋下可平脐，肝脏压痛明显、右季肋部叩击痛或有肋间压痛；病程较长者有消瘦、贫血、下肢水肿及衰竭。辅助检查有周围白细胞总数增高及核左移；X线胸部透视常见右侧膈肌抬高、活动受限及右侧胸腔积液等；超声波检查90%以上可见肝内液性暗区，并可确定脓肿部位、大小和数目；单纯阿米巴肝脓肿的脓液呈特征性的巧克力色，伴有细菌感染者呈黄绿色。湖北省地区报道一宗1078例阿米巴肝脓肿的临床资料，其主要临床表现有发热（92.8%）、肝区及上腹痛（89.2%）、肝肿大（87.8%）、白细胞升高（72.7%）、右侧膈肌抬高（41.9%）及运动受限（38.2%）、胸腔积液（15%）、超声波提示肝脓肿（89.2%）、巧克力色脓液（72.4%）、黄绿色脓液（27.1%）等。

诊断除上述主要临床表现外，凡有下述任一项

者即可确诊：①肝穿刺抽出脓液呈巧克力色；②用灭滴灵（甲硝唑）治疗短期内（数天）热退、肝区疼痛和肝肿大迅速减轻和缩小。应当着重指出，由于本病的早期、或表现不典型、或有并发症存在等，亦常发生误诊。

11. 华枝睾吸虫病 临床表现与感染轻重有关。早期及轻、中度感染无症状、或纳差、食后上腹胀满、腹泻或便秘。本病的特点为长期的病程，严重感染可有黄疸。胆囊和肝外胆管亦可有成虫栖居，胆管梗阻时有发热、胆绞痛、黄疸。肝脏肿大、压痛。本病可并发胆管细胞肝癌、胆管梗阻继发感染、胰腺炎、胆管结石等。本病的诊断主要根据粪便中查到虫卵。临床有食生鱼或生烤鱼史，症状非特异，血内有嗜酸性粒细胞增多。十二指肠引流液内亦可找到虫卵。有黄疸者转氨酶、AKP 和血清胆红素均升高。逆行性胆管造影可显示胆总管扩大及由成虫堆积构成的充盈缺损。

12. 肝包虫病 是我国西北地区常见的寄生虫病，尤以少数民族地区为多见。症状视囊肿分布部位、大小、数目、病期和包虫囊有无并发症而定。病程缓慢为本病的特点，常诉有右上腹胀、沉重感、或有钝痛，体检常有肝脏肿大。其它为邻近器官与组织受压的症状；①压迫门脉、引起门脉高压症，有脾肿大或腹水；②压迫肺有呼吸短促；③压迫下腔静脉可引起下肢浮肿；④压迫胃、十二指肠，则有幽门、十二指肠梗阻；⑤压迫肾盂引起肾盂积水；⑥压迫胆管，引起黄疸；⑦压迫肋间神经，引起神经痛。该病肝脏质地软、局部偶有“包虫震颤感”，或有硬结节感，无感染则无压痛。全身情况良好。

（二）非感染性肝肿大

1. 胆汁淤积性肝肿大（参见本章第九节黄疸）。

2. 淤血性肝肿大 淤血性肝肿大是心包炎或右心衰竭的重要病征。急性心包炎时，表现有心前区疼痛，心包填塞症状和全身症状。心包积液迅速发生时，表现为心动过速，心排出量明显下降，可导致休克。缓慢发生的心包积液或缩窄性心包炎，除心率加快外，可见静脉压显著升高，肝肿大伴触痛、腹水、颈静脉怒张、皮下水肿、肝颈静脉反流征阳性等循环淤血表现，收缩压下降、脉压减少、脉搏细弱、出现奇脉。

肝肿大和压痛系右心衰竭早期表现，多发生于皮下水肿之前。肝肿大以剑突下为明显，且有触痛。右心衰突然加重时，肝脏急剧肿大，随心力衰竭好转而缩小。长期慢性右心衰竭引起心源性肝硬化时，肝脏扪诊质地较硬，压痛不明显，常伴黄疸、腹水及慢性肝功能损害。

3. 非寄生虫性肝囊肿 该病分为多囊肝、孤立性肝囊肿、创伤性肝囊肿及梗死软化性囊肿变。多囊肝又分为成人纤维多囊性肝病、幼儿纤维囊性疾病和先天性肝纤维化三种类型，而成人纤维多囊性肝病症状视囊肿体积大小与发生部位而定。一般常无自觉症状。

囊肿增大压迫周围器官时才出现症状，如压迫胆总管可发生黄疸或右上腹痛；压迫胃十二指肠可有食后腹胀、恶心、呕吐；上腹持续性隐痛。80%病例有肝肿大，其肿大程度不一，增长速度较慢。凡有肝肿大而肝功能正常并伴有多囊肾家族史者，应疑有本病可能。它与肝包虫病的鉴别依赖流行病学史、后者有囊壁钙化、嗜酸性粒细胞增多，Casoni 试验阳性及包虫补体结合试验阳性，均有鉴别价值。

4. 良性肝肿瘤

(1) 肝细胞腺瘤：是一种多见于女性的肿瘤，多为口服避孕药的育龄妇女。临床上有肝肿大、腹块、急性腹痛，系因肿瘤内出血或向腹腔破裂所致，部分病人有发作性腹痛。近来有报道本病可发展为肝细胞癌者。停服避孕药后肿块缩小，甚至消失。血管造影显示肿瘤内血管增多，CT 可见肿块为边界清楚、圆形低密度区，少数为等密度，强化后无明显增强，个别病例有相当于癌包膜的透明环。

(2) 肝血管瘤：为海绵窦状或硬化性两种类型。可发生于任何年龄。当瘤体较小时多无明显症状，瘤体较大时有肝肿大、腹痛、或肝区隐痛不适。血栓反复形成引起肝包膜牵拉是肝痛的可能原因。肿大的肝脏表面光滑、质地软、呈囊性感。诊断以 B 超、彩色多普勒及 CT 最方便，而血池扫描与肝动脉造影为确诊的手段。

5. 原发性肝癌 原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤之一，死亡率高，仅次于胃食管癌而居第三位。依据国内 500 例肝细胞肝癌尸检材料分析，其具体分型有块状型、结节型、弥漫型和小癌型。肝癌的症状取决于肝癌病期、发展速度与并发症的发生。起病常隐匿，早期可无症状，一旦出现症状多进入中、晚期。最常见的症状为肝区疼痛、纳差、乏力、发热及消瘦等全身症状和转移灶症状。进行性肝肿大为最常见的特征性体征之一。肝质地坚硬，表面及边缘不规则，常见结节状，少数肿瘤深

埋于肝实质内者，则肝表面光滑伴或不伴明显压痛。肝右叶膈面的癌肿可使右侧膈肌明显抬高。当肝癌组织坏死，液化可致自发性破裂或因外力而破裂。如限于包膜下可有急骤疼痛，肝迅速增大，若破入腹腔引起急腹痛，腹膜刺激征，严重者可致出血性休克或死亡。肝脏进行性肿大、压痛、质地坚硬和表面有结节隆起时已属中晚期肝癌。亦可有脾肿大、黄疸、肝区杂音等。该病的诊断一般不难。

6. 血液病所致肝肿大　红细胞系统病变，如真性红细胞增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿、蚕豆病、血红蛋白病、遗传性铁粒幼细胞性贫血等均可引起轻重程度不同的肝肿大。白细胞系统病变，如白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、恶性组织细胞病等均可导致肝损害、肝肿大。上述疾病所致肝肿大均有原发病的表现。

7. 结缔组织病所致肝肿大　本病有肝功能异常者不多见，仅系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎的某些类型、系统性硬化、干燥综合征及多发性风湿肌病有轻度肝肿大。如系统性红斑狼疮约1/3病例有肝肿大，肝功能异常表现为转氨酶升高，偶有AKP及胆红素增高。类风湿性关节炎伴Felty综合征者，有脾肿大及粒细胞减少、肝脏有结节增生。干燥综合征有多种组织和器官抗体的自身免疫现象，可有抗核抗体、壁细胞抗体、抗甲状腺抗体阳性等。

8. 弥漫性肝病变

(1) 肝硬化

1) 小结节型、大结节型、混合型及不完全分隔型肝硬化：引起肝硬化的原因甚多，如病毒、酒精、血吸虫、营养不良等。一种病因可引起不同类型肝硬化，不同病因可引起同一类型肝硬化，我国以病毒性肝炎最常见。肝硬化的临床表现可分为两期，两期之间无明显的界线，或有重叠现象。代偿期（早期）症状轻，有纳差、乏力、消化不良、恶心、呕吐、腹胀、上腹不适或隐痛以及大便不规则等症状。失代偿期时，除上述症状加重外，并出现肝功能明显减退和门脉高压所致的临床表现，亦可有内分泌、血循环、皮肤、肾脏和造血等系统的功能紊乱。病程早期肝脏呈轻重不等肿大，晚期缩小，一般无压痛，但在肝细胞坏死过程或并发炎症时则可有压痛。其诊断依据：①有病毒性肝炎、长期饮酒、血吸虫感染等病史；②肝脏先肿大后缩小，质地硬、表面有颗粒感以及肝功能减退与门脉高压的临床表现；③失代偿期患者肝功能常呈阳性结果，白蛋白减少，γ-球蛋白增高；④X线检查有食管、胃底静脉曲张；⑤B超有肝硬化及/或门脉高压症的声像图改变；⑥肝穿刺活体组织检查有假小叶形成等。

2) 原发性胆汁性肝硬化：本病是肝脏小叶间或间隔胆管的慢性胆汁淤积性、肉芽肿性和破坏性炎症病变发展而来的肝硬化，由自身免疫反应所致。常见的临床表现有：慢性进行性淤胆性黄疸，瘙痒在前、黄疸在后，少数病例两者可同时出现。因肠道缺乏胆盐可引起脂肪泻、营养不良、骨质软化、骨质疏松等。长期胆汁淤积，肝脾常明显肿大。晚期有门脉高压症和肝功能衰竭的各种表现。凡50岁左右女性，有长期深度黄疸、肝脾肿大，实验室检查有IgM，γ-GT和ALP增高，线粒体抗体强阳性，即应考虑本病的诊断，不典型病例可作肝穿刺活检病理学检查可确诊。

3) 继发性胆汁性肝硬化：系因肝外胆管长期梗阻（反复发作的胆石症、胰头癌、壶腹部肿瘤等）所致，其临床表现和实验室结果与上述疾病相似，本病的特点是①发病年龄与原发病有关；②线粒体抗体阳性率低；③本病是继发性疾病，除肝硬化症状外，尚有原发病的各种症状、体征和实验室结果；④由癌肿、慢性胰腺炎引起者可触及肿大、平滑、可移动的胆囊；⑤影像学检查（B超、ERCP、PTC、CT等）对病因定性、病变部位的确定很有帮助。

(2) 中毒性及药物性肝炎：系指多种化学毒素或药物进入人体引起的毒性肝损害和过敏反应。中毒性肝炎一般有肝毒物质的直接接触史，病变严重程度与剂量有直接关系，对所有接触者均可致病；药物过敏性肝损害系药物过敏所致；某些药物可造成胆汁分泌功能障碍而引起黄疸；长期过量用药所致的肝损害可能是过多的药物增加了肝脏代谢负担。这类疾病的特点是：①中毒性肝炎潜伏期较短，而药物性肝炎则长短不一；②临床表现与病毒性肝炎类似，有黄疸、肝肿大并有压痛、有时脾大。伴有恶心、呕吐、纳差、乏力、尿黄等。严重者可有亚急性肝坏死等。停药后大都于短期内恢复；少数患者可形成肝硬化；③中毒性肝炎无黄疸前期的发热及周身症状，而药物性肝炎常迅速出现过敏反应性周身症状，如发热、腹泻、皮疹、瘙痒、关节痛等，并常伴以纳差、恶心、呕吐、腹痛等。黄疸往往与其它过敏症状相继出现，严重者有白细胞减少、血小板减少、血管神经性水肿、剥脱性皮炎等。

药物性肝病的诊断标准可归纳如下：①投与药

剂后，大多于1～4周内出现肝损害的表现（但也有例外，如睾丸酮类激素等）；②初发症状可能有发热、皮疹、瘙痒等；③周围血液内嗜酸性粒细胞显著增高；④有肝内胆汁淤积或肝实质细胞损害的病理和临床征象；⑤巨噬细胞或淋巴细胞转化试验阳性；⑥各种病毒性肝炎血清标志阴性；⑦偶然再次给药又发生肝损害。

(3) 脂肪肝：脂肪肝是指各种原因引起的肝细胞内脂肪过量沉积，是一种常见的临床疾病。正常肝脏脂肪含量约占肝重的5%，在脂肪肝时，可高达肝重的40%～50%。临床上以肝肿大为最常见的症状，其次是肝区痛及触痛，临床症状与肝脏脂肪浸润的程度成正比，黄疸少见。患者常无自觉症状，有些类似轻型肝炎。脂肪肝的诊断依据是：①长期大量饮酒、未得到控制的糖尿病、慢性肝炎休养期内体重明显增加，或长期营养不良史；②血清胆固醇明显增高，轻、中度BSP潴留，尿内尿胆原排出量增加；血清蛋白电泳β球蛋白增加，轻、中度ALT升高（通常不超过200单位）。B超对脂肪肝诊断有一定的价值，确诊有赖于肝穿刺活组织检查。

(4) 肝豆状核变性：又称为Wilson病，是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍性疾病，其病理生理基础是铜代谢呈正平衡，乃因铜自胆汁中排出障碍和铜蓝蛋白与铜结合减少，致大量血清铜进入体循环，使铜沉积于肝内、脑（基底节、下丘脑）、肾、角膜等器官。

本病多见于儿童和青少年，发病年龄在10～25岁。一般起病缓慢，典型表现为肝硬化或慢活肝（约占10%～30%病例）、锥体外系统症状（如震颤、流涎、构音困难、手足徐动、特殊步态等）、角膜色素环；少数急性发病，进行性黄疸、腹水及肝功能衰竭、并有血管内溶血。

诊断本病依据：①有明显家族史，多见于近亲联姻子女；②血清铜和铜蓝蛋白浓度降低；③尿铜排出量显著增加；④裂隙灯下发现角膜后弹力层有棕绿色或黄棕色铜颗粒沉积；⑤肝铜含量异常增加（正常每克肝湿重含铜量＜10μg）；⑥肝细胞内有铜颗粒沉积。

(5) 特发性血色病：本病是铁代谢障碍引起铁在体内过度沉积的遗传性疾病，属常染色体隐性遗传，具有明显家族性，多见于HLA-A3、HLA-B14及HLA-B7。正常人每日自小肠仅吸收小量的铁（约1mg），排出铁总量亦约1mg左右，表明机体排铁能力非常有限。当小肠对铁的摄入量增加，为时超过一年，即可出现铁过量沉积。铁过量吸收的原理仍不清楚。

起病隐匿，进展缓慢，发病多在40－50岁，男性远多于女性。小结节性肝硬化（100%）、皮肤色素沉着（90%）与糖尿病（80%）三联征为典型表现；其它症状有心肌损害、脾肿大、内分泌紊乱、神经系统障碍与骨关节病。化验检查主要改变有血清铁浓度、转铁蛋白饱和度以及血清铁蛋白增高或显著增高，肌肉注射去铁敏后，6小时尿中排出铁量4～6mg，正常人则≤1mg；CT或MRI检查见腹腔脏器（肝、胰）有铁过量沉积改变；肝穿刺或皮肤活检可见含铁血黄素或黑色素沉积，诊断则可确定。确诊后应对患者同胞兄弟、第一代子女作有关上述检查及HLA检测，以发现纯合子和杂合子。

(6) 肝糖原累积病：糖原累积病是一类少见的遗传性糖中间代谢障碍性疾病，系因糖原代谢过程中某些特定酶的先天缺陷所致，有结构正常或异常结构的糖原累积于肝、肾、骨骼肌、心及中枢神经系统等组织。根据不同酶的缺乏，目前已知糖原累积病有10型，主要累及肝脏（肝糖原累积病）者有Ⅰ～Ⅳ及Ⅵ型，其中Ⅰ型最多见。

肝糖原累积病患儿多有肝脾肿大、发育障碍、肌张力减低、肌痉挛或肢体僵硬、饥饿性低血糖、高脂血症等；注射胰高糖素或肾上腺素后血糖不升高。多数患儿不能存活至成年。肝脏、肌肉或小肠粘膜活组织检查，可见大量糖原颗粒累积，并证实某些特定酶的缺乏。

(7) 肝淀粉样变性：它是一种先天性碳水化合物代谢紊乱的疾病，淀粉样物质沉积于心、肾、胃肠道、肝、脾、肾上腺和皮肤，大量沉积可影响有关脏器功能，引起衰竭。肝淀粉样变性多见于伴有血清球蛋白增高的慢性感染，如慢性化脓性骨髓炎、结核病、肺化脓症、类风湿性关节炎等。肝肿大显微镜下有四种类型（小叶内、血管周围、汇管区周围和混合型）。广泛小叶内型可见肝脾肿大、黄疸、腹水、并伴心、肾淀粉样物质浸润。主要症状随受累器官而定，可表现为肾病综合征、充血性心力衰竭、小肠吸收不良、周围神经病等。半数以上病例有肝肿大，表面光滑、质如橡皮样、无压痛。脾常不肿大。皮肤呈蜡黄色、巨舌颇为特异。组织学检查系最可靠的诊断方法。肝、小肠、皮肤和直肠粘膜活检有诊断价值。组织学染色，可用刚果红，呈紫色结晶。

（王天才　梁扩寰）

参考文献

1. 邝贺龄. 肝肿大. 内科疾病鉴别诊断学. 第三版. 北京：人民卫生出版社，1994. 430
2. 单渊东. 我国22例血色病综合分析. 中华内科杂志，1990，29:155
3. 陈玉泉. 非寄生虫性肝囊肿. 中华内科杂志，1983，3:11
4. 曹振华，梁扩寰. 非寄生虫性肝囊肿. 见：过晋源主编. 内科讲座5. 北京：人民卫生出版社，1982. 167
5. 湖北省消化系病学会. 1078例阿米巴肝脓肿临床分析. 中华消化杂志，1983，1:5
6. Demling L, et al. Klinische Gastroenterologie. Stuttgart. New-York: Georg Thieme 1984. 388
7. Hornbostel H, et al. Innere Medizin in Praxis und Klinik. Stuttgart. New York: George Thieme, 1986. 215

第十二节 腹 水

正常人腹腔内有少量液体，对肠管等腹腔内脏器起润滑作用。病理状态下，腹腔内积聚的液体量超过200ml时，称为腹水（ascites）。当积液量超过1000ml时，腹部叩诊可有移动性浊音，小量腹水可经超声检查测出。腹水是一种常见的临床征候，病因很多，常相互影响。腹水可单独存在，亦可为全身性水肿的表现之一。

一、发病机制

正常情况下，体液由毛细血管动脉端溢入组织间隙，并由毛细血管静脉端及毛细淋巴管再回流入血循环，两者保持动态平衡。任何原因使腹腔内液体产生的速度超过吸收的速度，即可形成腹水。腹水的发生常是各种因素共同作用的结果。

（一）血浆胶体渗透压降低

按照Starling液体平衡理论，腹水的产生取决于以下公式：

血浆胶体渗透压－静脉端毛细血管静水压≥腹水胶体渗透压－腹腔内液体静水压

公式左侧数值决定腹腔内液体的吸收，右侧数值则决定腹腔内液体的产生。当血浆胶体渗透压降低时，则腹腔内液体产生与吸收的平衡被打破而出现腹水。血浆胶体渗透压主要取决于分子量较小的血浆白蛋白的浓度，当血浆白蛋白浓度低于25～30g/L时（如肝硬化、肾病综合征），容易出现腹水。但有证据表明，单纯低蛋白血症，可有全身浮肿，而无腹水出现，临床上亦有血浆白蛋白浓度正常而出现腹水者。

（二）门静脉系毛细血管和肝窦内的静水压增高

根据上述液体平衡原理，门脉系统的毛细血管静水压增高是腹腔内液体产生增加，吸收减少的原因之一。正常情况下，肝窦静水压较低，约为0.27kPa（2mmHg），肝窦前后阻力比为50:1，而毛细血管前后阻力比为4:1，毛细血管内静水压达2.67kPa（20mmHg）。窦后阻力增加致肝窦内压上升，甚至达门静脉压水平，使肝窦内静水压梯度明显改变，致液体由肝窦内漏出进入组织间隙或腹腔，形成腹水。

（三）肝脏淋巴液生成增加和/或回流受阻

肝硬化时，淋巴管吸收面积缩小，而淋巴液生成增加，约为正常20倍。当淋巴流量增加超过胸导管引流能力时，则出现淋巴液淤滞、漏出，经腹膜脏层或肝脏表面进入腹腔形成腹水。

（四）钠、水潴留

肝硬化时存在有钠、水潴留。有关其在肝硬化腹水形成中的地位，目前有三种学说：①充盈不足（under-fill）学说认为，肝硬化时体液重新分布，腹水形成，有效循环血量减少，后者激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统等，从而使肾小管对钠、水重吸收增加，亦即钠、水潴留是继发性的。②泛溢学说（overflow theory）：由于肝硬化患者血容量均高于非肝硬化者，且有研究表明，肾钠潴留与门脉压力升高有关，后者激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，而与体循环动力学无关，因而提出泛溢学说。其要点是肝硬化致肝功能改变和肝窦内压增高，通过神经体液因素致肾脏钠水潴留，最后形成腹水，亦即钠水潴留及血容量的扩张在腹水形成之前。③周围动脉扩张学说，由Schrier于1988年首先提出。该学说亦认为肝硬化时钠水潴留在先，腹水发生在后，但该学说具有“充盈不足”与“泛溢学说”双重特征，认为肝硬化时血管扩张物质（如一氧化氮、胰高糖素、前列腺素等）增加，血管对内源性缩血管物质敏感性降低，致有效循环血量降低，通过神经体液因素如交感缩血管系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、血管加压素等，调节肾脏血循环与肾小管功能，促使钠水潴留，进而形成腹水。在血管舒、缩平衡中，舒血管因素占主导地位，使钠水潴留及腹水持续存在。

（五）腹膜毛细血管通透性增加及腹腔内脏器破裂

腹膜的炎症、癌肿浸润、腹腔内空腔脏器穿孔

或实质性脏器破裂，均可刺激腹膜毛细血管，致其通透性增加，大量液体、蛋白质、细胞渗入腹腔形成腹水；空腔脏器穿孔时可有其内容物积聚于腹腔；实质性脏器破裂则可见血腹；囊肿破裂则其内容物亦进入腹腔。

（六）其他因素

如肾素-血管紧张素-醛固酮系统、激肽释放酶-激肽系统、前列腺素、心钠素、肾血流异常分布等均可能参与某种病理状态时（如肝硬化）腹水的形成。

二、临床表现

腹水可突然发生，亦可逐渐发生。突然发生者常有诱因，例如临床上常见肝硬化者上消化道出血后迅速出现的腹水。另外，感染、饮食含钠盐过多、饮酒等亦为常见诱因。逐渐发生的腹水则常无明显诱因。腹水出现前常先有腹胀，而后出现腹水，临床上称之为“先风后雨”。腹水量较少者，临床症状与体征可不明显；大量腹水则出现腹胀、腹部膨隆、脐平甚至脐突出、脐疝；压迫膈肌或并发胸水时可出现呼吸困难。主要体征有移动性浊音阳性，腹壁可触及液波震颤（或称为波动感），大量腹水时可出现颈静脉充盈，此乃由于腹内压升高，膈肌上移，使胸腔内压力上升，影响到右心房及右心室所致。此时肝颈静脉回流征阴性。

腹水应与其他原因所致腹部膨隆相区别。肥胖患者腹部呈球形，脐下陷，无移动性浊音。胃肠胀气全腹叩诊呈鼓音，无移动性浊音。巨大卵巢囊肿时腹部向前膨隆明显，脐向上移位，外形多不对称，两胁腹叩诊多呈鼓音，阴道检查提示囊肿起源于卵巢。腹腔内其他囊肿和肾盂积水有起病缓慢，腹部外形不对称，一侧或双侧胁腹部叩诊呈鼓音等特点。此类患者多无明显全身症状，B超、X线钡餐和静脉肾盂造影对鉴别诊断及了解囊肿部位有意义。

三、诊断方法

（一）病史

1. 年龄　青年人应多考虑结核性腹膜炎、恶性淋巴瘤等；中年及老年患者最常见原因为肝硬化，其次为腹腔肿瘤。

2. 性别　男性以肝硬化多见，女性尚应考虑妇科肿瘤、宫外孕破裂、黄体及卵巢囊肿破裂等。

3. 既往史　有血吸虫疫水接触史者，应考虑血吸虫病肝纤维化的可能；有乙型病毒性肝炎病史者，常为肝炎后肝硬化；长期慢性充血性心力衰竭者可能为心源性腹水；有结核病史者应考虑结核是否复发及结核性腹膜炎的可能；慢性肾炎或肾病综合征病史可作为肾脏疾病所致腹水的依据之一。

（二）伴随症状与体征

1. 水肿　慢性充血性心力衰竭、心包炎、下腔静脉阻塞常见先有下肢水肿，继而出现腹水。腹水单独出现，或在其他部位出现水肿之前多考虑为肝硬化或腹腔内肿瘤、结核等；全身水肿伴腹水则多见于慢性充血性心力衰竭、心包炎、肾病综合征、慢性肾炎肾病型及营养障碍。

2. 发热　应考虑急性腹膜炎、结核性腹膜炎、急性胰腺炎、阿米巴肝脓肿溃破、恶性淋巴瘤、系统性红斑狼疮并发腹膜炎等。

3. 呕血与黑粪　常见于肝硬化门脉高压症、胃癌、原发性肝癌、胰头癌、胆总管癌、壶腹周围癌，慢性肾功能不全尿毒症时亦可见呕血、黑粪。

4. 黄疸　轻度黄疸见于肝硬化、慢性充血性心力衰竭、下腔静脉阻塞、慢性胰腺炎等；深度黄疸多见于重症肝炎、原发性或转移性肝脏肿瘤和胆道肿瘤。

5. 肝肿大　见于慢性充血性心力衰竭、下腔静脉阻塞及肝静脉阻塞所致肝淤血。原发性肝癌时肝脏可明显肿大。肝硬化者多为轻度肿大，晚期肝脏缩小。

6. 脾肿大　常见于肝硬化；肝静脉阻塞、门静脉血栓形成或肿瘤侵犯门静脉致门静脉高压亦可见脾肿大。

7. 腹壁静脉曲张　血流呈离脐方向者多见于肝硬化门静脉高压；血流自下而上者多为下腔静脉阻塞。

8. 出血倾向　多见于肝病晚期及尿毒症时。

9. 肝掌、蜘蛛痣　多见于慢性肝病。

10. 腹痛　多见于腹腔脏器炎症、穿孔或肿瘤。

11. 腹水伴有腹部肿块　应考虑腹腔肿瘤及结核、女性病人尚应考虑妇科肿瘤及 Meigs 综合征。

12. 呼吸困难和颈静脉怒张　见于心源性腹水及大量腹水压迫膈肌时。

13. 胸水　肝硬化时可出现右侧胸水或双侧胸水；胰腺炎时可合并有左侧胸水；充血性心力衰竭时亦可有胸水且多为右侧；多发性浆膜炎、Meigs 综合征、全身性结核时可见胸水。

14. 恶病质　见于肿瘤、结核或重度营养不良。

（三）腹水检查

腹水的检查对确定腹水的病因有重要价值，尤其在良性、恶性腹水的鉴别中作用不可缺少。腹水化验检查的各项指标在不同病因的腹水中有较大重叠，宜综合临床各项检查进行综合分析，方能得出较正确结论。腹水各项指标见表 2-4-16 与表 2-4-17。

表 2-4-16 漏出液和渗出液的区别

	漏出液	渗出液
外观	澄清或微浊	混浊或澄清，可为脓性
凝固性	一般不凝固	可自行凝固
比重	常低于 1.018	常高于 1.018
pH	7.47±0.07	7.25±0.06
Rivalta 试验	阴性	阳性
蛋白定量	常低于 25g/L	常高于 25g/L
葡萄糖含量	约与血糖相等	常低于血糖
LDH	小于 200IU	大于 200IU
腹水/血清 LDH	小于 0.6	大于 0.6
血清-腹水白蛋白梯度	大于或等于 11g/L	小于 11g/L
细菌检查	无	有感染者可找到（涂片）或培养出细菌
细胞数	常小于 100/μl，主要为间皮细胞	常高于 500/μl，主要以中性粒细胞或淋巴细胞为主（结核病或肿瘤）
肿瘤细胞	无	反复检查可见肿瘤细胞（肿瘤所致腹水时）

腹水外观的清与浊仅供对腹水性质作粗略判断。非感染性腹水可呈微浊；感染性腹水、细胞数达 1 万以上的个别患者，腹水仍可澄清。比重和蛋白含量对腹水性质的判断价值有限。比重和蛋白含量均高者主要见于胰源性腹水、肿瘤、结核及乳糜性腹水；但少数肝硬化腹水比重可较高，尤其是利尿剂治疗之后；部分肿瘤病例，腹水蛋白可低于 20g/L（约占 30%），比重低于 1.016。当腹水内有感染时，酸性物质增加，因此常有 pH 的降低；但如腹水白细胞总数不高时，pH 的敏感性则极低。腹水感染时，腹水中葡萄糖含量可低于空腹血糖，自发性细菌性腹膜炎时，腹水糖含量可不降低。Rivalta 试验（浆膜粘蛋白定性试验）与腹水蛋白总量有关，蛋白含量在 30g/L 以下时多为阴性，高于 30g/L 时阳性率在 80% 以上，但亦有例外。综上所述，单项指标对腹水性质的评判价值是有限的。近来有人提出以腹水 LDH 小于 200IU、腹水/血清 LDH 比值小于 0.6、腹水/血清白蛋白比值小于 0.5为界限判断腹水为漏出液抑或为渗出液，准确

表 2-4-17 恶性腹水化验指标参考

* 比重	常大于 1.018
* 蛋白定量	常大于 30g/L
* 血清/腹水白蛋白梯度	<11g/L（或腹水/血清白蛋白比值>0.5）
* 腹水/血清 LDH	>0.6，尤其是>1.0 者
腹水 LDH	>200IU
* 纤维连接蛋白	>75μg/L
* 腹水胆固醇	>1.24mmol/L
* CEA	>15μg/L
* 腹水铁蛋白	100μg/L 尤其>500μg/L 者
* 腹水/血清铁蛋白比值	>1.0
* 腹水溶菌酶	<23mg/L
* AFP	肝癌所致腹水
酸性可溶性蛋白(SAP)	腹水/血清比值>0.5
细胞计数	RBC>10 万/mm³，RBC/WBC>10:1
细胞学	可找到肿瘤细胞（40%～60%）
* 染色体	较多染色体分裂象、非整倍体细胞、多倍体或畸变

性可达 80%～90%。

腹水白细胞计数与分类目前仍然是鉴别漏出性和渗出性腹水的最重要指标。现在多以细胞数 $<0.1\times10^9$/L，蛋白含量<25g/L 为漏出液，反之为渗出液，准确性可在 90% 以上。细胞分类中以中性白细胞为主者见于腹膜炎症、感染、肿瘤、胰源性腹水等；以淋巴细胞为主者主要见于结核性腹膜炎等。血性腹水主要见于肿瘤及结核。腹水的白细胞计数超过正常，而未达到上述诊断标准时，除可能为非典型肝硬化、肾病、充血性心力衰竭腹水外，尚应仔细寻找潜在的腹腔肿瘤或感染，以免漏诊或误诊。

腹水细菌学检查中，沉渣涂片做细菌染色阳性率低（不到 1/4 阳性）；细菌培养常规方法阳性率亦常在 50% 以下。最近有人用床边无菌操作法抽取腹水，立即注入血液培养瓶内培养，使白细胞数（PMN）≥250 个/mm^3 的腹水细菌培养阳性率由 43% 提高到 91%。

血性腹水的诊断标准各家不一；Harrison 标准为红细胞数大于 1×10^4/μl，Netelson 标准为 5×10^4/μl；国内有人定为 1.2×10^4/μl；血性腹水外观淡红或暗红色，血细胞压积大于 0.5%；血性腹水最常见于原发性肝癌及卵巢癌时腹膜转移，偶见于结核性腹膜炎及肝硬化。

严重血性腹水是由于内脏破裂（原发性肝癌结节破裂、自发性脾破裂、宫外孕、黄体破裂、外伤

等）引起，腹腔穿刺可确诊。

乳糜性腹水是由肿瘤、结核、丝虫病、创伤或手术等原因压迫、阻塞或损伤腹膜后淋巴管所引起。肝硬化门脉高压症时，淋巴管过度充盈而破裂产生淋巴液漏，亦是乳糜性腹水的常见原因。腹水呈乳白色，腹水中甘油三酯含量升高，加入乙醚振荡静置片刻后，腹水变为澄清，是为乙醚试验阳性；或加入苏丹Ⅲ酒精溶液呈红色。乳糜性腹水，需与假性乳糜腹水（乳糜样腹水）鉴别，后者见于慢性腹腔化脓性感染、腹水中卵磷脂、胆固醇含量较高、可见变性白细胞，但乙醚试验阴性。急性乳糜性腹水常由外伤或肠扭转所致。

胆固醇性腹水很少见，腹水呈黄色、淡黄色或褐色，并可见浮游发亮的结晶，比重多在1.020～1.030之间，Rivalta试验大多呈阳性，镜检可见扁平、长方形或棱形的胆固醇结晶体，病因多与结核有关。

胆汁性腹水发生于PTC穿刺损伤、胆道手术、胆管自发性破裂和胆囊穿孔等。腹水呈胆染色，其胆红素含量高于血清胆红素含量。

在鉴别良性及恶性腹水中，比重及蛋白定量意义不大，单项LDH测定，价值亦有限，现多采用数项指标联合测定，以提高诊断准确率。1988年全国腹水会议推荐了一系列指标，用于良性与恶性腹水的鉴别诊断（表2-4-17带有*号者）。

腹水/血清LDH比值大于1.0时，高度提示癌性腹水；但如腹水呈血性，LDH则无诊断意义。肿瘤时腹水LDH以同工酶LDH_3、LDH_4、LDH_5为主；肝硬化时则以LDH_2为主。纤维连接蛋白(FN)升高见于恶性腹水及结核；但肝硬化合并肝癌时腹水FN可较低。腹水胆固醇大于1.24mol/L时肿瘤可能性大；自发性腹膜炎和结核性腹膜炎腹水胆固醇水平也可较高。有人认为，血清/腹水白蛋白梯度(SAAG)大于11g/L时，多为恶性腹水，特异性和敏感性均高达90%以上。$CA_{19\text{-}9}$和CA_{50}在恶性腹水中可超过正常血清值高限；CA_{125}在卵巢癌腹水中升高，但在肝病腹水时有假阳性出现。

最近，国内有人将α_1-抗胰蛋白酶（AAT）和芳香基酰胺酶用于恶性腹水的诊断与鉴别，同时测定，敏感性和特异性均达到90%以上。

腹水细胞学检查常规方法敏感性低，反复穿刺并每次抽腹水不少于50毫升送检，可提高阳性率。腺癌时应与腹水中的间皮细胞相区别。晚近，用流式细胞计数、成像分析和细胞学单克隆技术可提高恶性腹水的检出率。癌细胞常有染色体明显异常，如腹水中发现明显的非整倍体细胞，即可作出恶性腹水的诊断，其敏感性高于细胞学检查（约为80%）。

（四）其他实验室检查及特殊检查

1. 血、尿、粪化验检查　肝炎病毒（乙型或丙型）所致重症肝炎或肝硬化腹水时，血清转氨酶(ALT、AST)、胆红素、白蛋白、白/球蛋白比值、凝血酶原时间、乙型及丙型肝炎病毒血清学标志常呈异常或阳性改变。血吸虫疫区病例可查血清中抗血吸虫抗体（如血凝试验、环卵试验等），直肠镜下取粘膜组织压片镜检具有确诊意义。甲胎球蛋白(AFP)测定可用于诊断或排除原发性肝癌。谷氨酰转肽酶（γ-GT）和碱性磷酸酶明显升高，如能排除良性胆道阻塞及骨病存在，常提示肝脏或胆道肿瘤。血清CEA含量升高或持续大便潜血阳性常提示消化道肿瘤。急性或慢性胰腺炎所致腹水时，腹水淀粉酶显著增高。慢性肾炎肾病型或肾病综合征常有大量蛋白尿、低蛋白血症及高胆固醇血症。结核性腹膜炎腹水时血沉明显增快，结核菌素试验呈强阳性。血清T_3、T_4及TSH和TRH兴奋试验有助于诊断粘液性水肿。系统性红斑狼疮伴腹水时血中有时找到狼疮细胞，抗核抗体、抗平滑肌抗体等可呈阳性。

2. 纤维内镜检查　如见食管及胃底静脉曲张，则肝硬化门脉高压症的可能性最大。此外，对胃肠肿瘤有较大诊断价值。

3. 超声检查　除确定有无腹水外，尚可引导穿刺检查。B超检查尚可了解腹腔实质性脏器及盆腔有无病变；门脉高压症时可了解门静脉、脾静脉内径及脾脏大小等。多普勒超声对心脏及血管阻塞所致腹水有较大价值。有人用B超测定胆囊壁厚度作为鉴别良性、恶性腹水的指标，大于3mm者为肝硬化腹水，小于或等于3mm者为恶性腹水，简单而实用，据称有一定鉴别意义，但仍需临床积累更多的经验。

4. X线检查　腹部平片见斑点状钙化提示肠系膜淋巴结核。胃肠道钡剂造影检查有助于胃肠道肿瘤或肠结核的诊断。食管下段及胃底发现静脉曲张提示肝硬化门静脉高压症。CT常可发现腹腔及盆腔肿瘤，对肝脏、胰腺疾病的诊断有较大帮助。血管造影对下腔静脉阻塞、Budd-Chiari综合征、门静脉阻塞有确诊价值，对实质器官肿瘤如肝脏肿瘤等亦可准确诊断。

5. 内镜超声　对胰腺疾病和壶腹周围癌肿有较高诊断价值。

6. 磁共振成像 与CT类似，对腹腔及盆腔肿瘤的诊断很有帮助。

7. 腹腔镜与腹膜活检 腹腔镜可直接观察腹腔脏器和腹膜，并可在直视下做肝脏、腹膜等活组织检查，对鉴别诊断困难的弥漫性肝病、肝癌、腹膜间皮瘤、腹膜结核等价值极大。

四、引起腹水的疾病

(一) 心血管疾病

1. 慢性心功能不全（充血性心力衰竭） 慢性心功能不全晚期，出现右侧心力衰竭后，可发生腹水。最常见的病因是冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）、高血压性心脏病（高心病）、风湿性心瓣膜病、心肌病和肺心病。除肺心病外，其他病因所致右侧心力衰竭常由左侧心力衰竭引起。因此，此类腹水时常有原发心脏疾病、左侧和/或右侧心力衰竭的症状与体征。由于慢性持续淤血，常同时合并心源性肝硬化，且其他部位伴有水肿。患者常有呼吸困难。体检可发现颈外静脉充盈，心脏增大、奔马律，肺部湿性罗音，肝脏肿大并有压痛，肝颈静脉回流征阳性。除腹水外全身水肿最先出现于身体的下垂部位，根据体位不同可出现于脚、踝内侧（起床活动者）、骶部（仰卧者）或一侧肢体（侧卧者）；严重者可发展至全身。腹水检查多为漏出液。X线示心影增大。肘静脉压大于1.4kPa（$14cmH_2O$）。

三尖瓣关闭不全时常有颈静脉搏动及肝搏动，晚期出现腹水。三尖瓣狭窄时，肝肿大显著，腹水出现较早。

2. 心包炎

(1) 渗出性心包炎：常见病因为结核性、非特异性、化脓性和风湿性等。除原发疾病的症状之外，常有心前区疼痛、呼吸困难等。当静脉压显著升高时，可出现腹水，并伴有颈静脉怒张、肝脏肿大压痛、肝-颈静脉反流征阳性及下肢水肿。此外体检尚可发现心浊音界向两侧扩大、相对浊音区消失且随体位改变而变化，心音遥远，脉压减小，出现奇脉。心电图示低电压及T波低平、倒置。X线检查心脏正常轮廓消失呈水滴状或烧瓶状，透视下可见搏动减弱或消失。超声波检查可见液性暗区。心包穿刺液检查有助于确诊。

(2) 慢性缩窄性心包炎：病因多为结核性，其次为非特异性心包炎。起病隐匿，青壮年多见，最早期症状常为劳累后呼吸困难。腹水较周围水肿出现早、且量大，这种现象与慢性心力衰竭时不同。另一突出表现是心脏无明显扩大，但体循环淤血现象明显。体检可发现颈静脉怒张、肝脏肿大、下肢凹陷性水肿、脉压差变小、奇脉、心音减弱、遥远。X线透视可见心脏搏动减弱或消失，胸片可见心包钙化。心电图示QRS波低电压，T波低平或倒置。CT或磁共振可显示心包有无增厚。

3. 慢性克山病（或称痨型克山病） 克山病主要发生于我国东北、西北、四川、云南等地区。病因尚未阐明。多见于农村育龄期妇女和学龄前儿童。起病隐匿缓慢、北方多于冬季、西南方则多于春夏季发病。腹水为本病较晚期的表现。患者常有头晕、胸闷、心悸、气短及呼吸困难等心功能不全的症状。体检有慢性病容，颈静脉怒张，心脏明显增大，第一音低弱，奔马律及心律不齐。常见肝脏肿大，下肢浮肿等。血清心肌酶活性增高，如AST、LDH、CPK等。心电图示心肌损害，有ST-T波改变、Q-T间期延长、低电压等，心律失常多见，有室性过早搏动、心动过速、心房颤动及束支或房室传导阻滞等。X线检查主要表现为心脏明显增大，搏动减弱等。超声心动图主要有左房、左室、右室内径扩大，室壁及室间隔多数变薄，尤其左室不增厚，右室下部功能明显减弱。心内膜心肌活组织检查，有时可得到特征性克山病病理改变的信息，有助于诊断。

4. 原发性限制型心肌病 在我国多数见于南方，呈散在分布。病因迄今未明，可能与嗜酸性粒细胞增多有关。除浸润性病变外，非浸润性限制型心肌病有二种：热带心内膜-心肌纤维化和温带嗜伊红细胞增多症（Löffler's综合征）。病变以右心室为主或左、右心室混合型者常以右心衰竭为主要表现而出现腹水。起病比较缓慢。早期可有发热、头晕、气短，以后有右心回流受阻的表现，如颈静脉怒张、肝脏肿大、下肢浮肿及腹水等。心脏增大，可有奔马律及心律失常。心电图检查示低电压，心房或心室肥大，束支传导阻滞，ST-T改变等。X线检查示心影扩大，有时可见心内膜心肌钙化。超声心动图可见心内膜增厚，心尖部心室腔闭塞。心室造影可见心室腔缩小。疑难病例可行心内膜心肌活检，如有阳性的特异性发现，有助于诊断。

5. 下腔静脉阻塞及Budd-Chiari综合征 系指肝静脉和/或邻近的下腔静脉部分或完全阻塞引起肝脏淤血，主要表现为肝肿大（尤其是尾叶）伴压痛、大量腹水的临床综合征。常见病因为先天性发育异常（隔膜）、血栓形成、转移性肿瘤或肝脏原发性肿瘤压迫或阻塞肝静脉或下腔静脉、纤维粘连

带压迫等。临床上主要表现为上腹痛，肝脏进行性肿大伴压痛，且肝肿大较脾肿大显著；腹水生长迅速，且量大；有侧支循环形成如食管胃底静脉曲张。当同时合并下腔静脉回流障碍时，可出现下肢静脉压升高、浮肿、胸腹部浅表静脉曲张、血流方向自下而上；肝颈回流征阴性。化验检查示肝功能损害比较轻微（晚期或伴有其他肝病除外）。B超、CT等影像学检查显示肝脏尾叶增大。选择性肝静脉造影及下腔静脉造影具有重要意义，结合测压可确定阻塞部位、范围、性质等。对上腹痛、肝肿大、顽固性腹水、肝功能损害轻微，应考虑本病的可能性。

（二）肝脏疾病引起的腹水

1．肝硬化 各种类型肝硬化为引起腹水最常见的原因。在各种病因所致肝硬化中，又以肝炎病毒所致者占大多数；在血吸虫病流行地区，血吸虫病性肝纤维化所致腹水可占较大比例。肝硬化肝功能代偿期不发生腹水；而出现腹水常作为肝硬化失代偿期的标志之一，且常于上消化道大出血之后出现或加重。患者常有乙型或丙型肝炎病史，最常见症状为乏力、纳差、腹胀等，体检常有肝功能减退及门静脉高压症表现如轻度黄疸、面色灰暗、肝掌、蜘蛛痣、脾脏肿大、腹壁和脐周静脉曲张及腹水等，肝脏一般先大后小，质地坚硬。化验检查示血清白蛋白减少，凝血酶原时间延长等。B超可显示肝脏大小、外形改变、脾脏肿大及门静脉和脾静脉内径增宽；X线食道吞钡或胃镜检查可见有食管或胃底静脉曲张。对疑难病例可行肝穿刺活组织检查或腹腔镜检查，可明确诊断。

2．原发性肝癌 原发性肝癌并发腹水者常见，主要由于原发性肝癌患者大多发生于肝硬化的基础之上。其次为门静脉受压、门脉癌栓或腹膜转移所致。原发性肝癌腹水有发生迅速、进行性加剧之特点。部分可为血性腹水，为血性腹水常见原因之一；亦可为渗出液或漏出液，但多数肝癌腹水时细胞数及蛋白增多。腹水铁蛋白、α_1-抗胰蛋白酶、5′-核苷酸磷酸二酯酶同工酶V测定对肝癌腹水的鉴别有一定价值。腹水检测AFP（甲胎球蛋白）敏感而准确。除此之外，原发性肝癌患者尚有以下临床特点：①半数以上患者有肝区疼痛，肝肿大呈进行性；②γ-谷氨酰转肽酶（γ-GT）、碱性磷酸酶（ALP）显著升高，而血清胆红素和转氨酶正常；③血清AFP含量升高，常达500ng/ml以上；④B超、CT等影像检查方法提示肝内有占位性病变；⑤部分病例需血管造影检查证实；⑥超声或CT引导下细针穿刺作活组织检查，阳性者可以确诊。

3．其他肝脏疾病

（1）病毒性肝炎：见于重症型和慢性肝炎。腹水多呈一过性，随病情好转腹水也消退。重症型肝炎中，以乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒所致者占大多数，甲型肝炎病毒及戊型肝炎病毒所致者相对少见。有认为，乙型肝炎基础上同时或重叠感染丁型肝炎病毒者易发展为重症型肝炎。患者以青壮年居多数。腹水的产生与病情严重程度有关，常出现于肝功能严重损伤之后。全身情况极差，高度乏力，食欲严重减退，黄疸进行性加深，恶心、呕吐频繁，高度腹胀，出血倾向明显，性格改变或意识障碍等；肝浊音界进行性缩小；肝功能检查提示胆-酶分离现象。腹水化验检查常呈漏出液，其中胆红素浓度增加而呈胆染色。

（2）肝小静脉闭塞症：本病国内罕见报道，多由某些草药、化学药品如乌拉坦、硫唑嘌呤等引起，为肝小叶下静脉和肝小静脉支的内膜炎，导致管腔狭窄、闭塞。1980年国内首次报道两例系因服过量土三七所致。临床表现为肝肿大伴压痛、腹水及脾肿大；肝静脉造影无阳性发现；确诊依据病理检查结果。

（3）门静脉血栓形成：临床上可分为两种类型：①急性型少见，多发生于脾切除术后、门-腔静脉吻合术后及门静脉感染或创伤；②慢性型较常见，多发生于肝硬化患者；其他原因尚有血液病、腹腔内恶性肿瘤、门静脉炎等。门静脉主干阻塞时，血流经食管静脉、奇静脉、半奇静脉引流至上腔静脉，因而形成食管下端静脉曲张；当脾静脉发生栓塞时，血流经胃网膜左静脉、胃短静脉、胃左静脉引流至门静脉，因此表现为胃底静脉曲张，可以不出现食管下端静脉曲张；如整个脾静脉、门静脉均为血栓占据，则血流经腰静脉引流，而无食管静脉曲张。急性型主要临床表现为急性剧烈腹痛、腹胀、呕血、血便、腹膜炎等；慢性型则表现为门静脉高压症：腹水、侧支循环形成和脾肿大。肝脏很少肿大。超声检查可发现部分门静脉血栓；经皮肝穿刺门静脉造影或脾门静脉造影可以确诊；少数病例需手术探查方能确定诊断。

（三）腹膜疾病引起的腹水

1．腹膜炎症

（1）结核性腹膜炎：结核性腹膜炎渗出型者可并发腹水。大多发生于40岁以下，青壮年最多见，女性比例相对较高。常合并有肠系膜淋巴结结核、胃肠道结核、女性输卵管结核等。少数可合并有结

核性多浆膜炎、粟粒型结核、结核性脑膜炎等。腹水以少量至中等量者为多，一般起病缓慢，症状较轻。本病的诊断依据是：①青壮年患者，有肺结核、肠结核或胸膜结核及其他器官结核病证据；②有中低度发热、盗汗、食欲不振、腹胀、腹痛、腹泻、腹壁柔韧感或腹部肿块；③腹水为渗出液，少数为血性，偶为乳糜性，腹水细胞分类以淋巴细胞为主；④红细胞沉降率显著增快，结核菌素试验强阳性；⑤有游离腹水者，腹腔镜检查直视下取腹膜活组织检查有确诊价值；⑥腹水浓缩后涂片找结核杆菌及结核菌培养阳性，但阳性率很低；⑦抗结核治疗效果良好。

近来，有认为腹水 pH<7.35，腹水葡萄糖<3.4mmol/L 或腹水/血液葡萄糖比值<0.96 者提示结核性腹膜炎；亦有研究表明，腹水 ADA（腺苷脱氨酶）以 33U/L 作为诊断临界值具有较高的特异性和敏感性，结核性腹水 98%在此值以上。肝硬化腹水合并结核性腹膜炎时，ADA 的诊断价值有限。结核性腹膜炎治疗后随病情好转，腹水 ADA 活力也逐渐下降。

近来，由于多聚酶链反应技术发展，使临床上有可能使用此技术测定腹水中微量的 TB-DNA，但其敏感性仅约 50%。

(2) 自发性细菌性腹膜炎（SBP）：本病为肝硬化腹水的常见并发症，多系肠道细菌经门静脉、肝窦、肝淋巴液或肠壁进入腹腔所致。病原菌以革兰氏阴性细菌占绝大多数。由于炎性渗出液被漏出液稀释，腹水常呈漏出液或介于渗、漏出液之间改变。基于同样的原因，SBP 的临床表现常不典型，因而易被忽视。患者多有发热、腹痛、腹部压痛；严重者甚至出现休克和弥漫性血管内凝血。SBP 最敏感的诊断指标仍然是腹水白细胞计数。当白细胞计数大于 250 个/mm³（0.25×10^9/L），多形核白细胞大于 50%时，结合临床可考虑诊断 SBP。腹水 pH 下降和乳酸值升高过去被视为诊断 SBP 的有用指标，但目前有研究表明，腹水 pH 和乳酸值诊断 SBP 敏感性甚低，尤其在多形核细胞不增高的细菌性腹水更是如此。腹水沉渣涂片染色找细菌阳性率不高，约 1/4 病例呈阳性。有人用床边无菌法抽取腹水 10ml，立即注入血液培养瓶内培养，阳性率可大大提高。腹水中细胞因子（如白介素-6 和 α-肿瘤坏死因子）的测定有待积累更多的经验。

肝硬化腹水患者出现下列情况时，应怀疑有自发性腹膜炎：①不明原因发热；②不同程度腹痛及腹部压痛；③腹水进行性增长或难治性腹水；④突然出现休克；⑤出现肝性脑病或短期内黄疸明显加深。不典型病例，对腹水常规进行动态观察有早期诊断价值。

(3) 多发性浆膜炎：指腹膜、胸膜、心包膜等各浆膜先后或同时发生渗出性炎症。主要见于结核病及结缔组织病和风湿热等。临床表现取决于原发疾病，腹水为渗出液。

(4) 嗜酸粒细胞性腹膜炎：本病罕见，病因未明。有自发性缓解与周期性发作的倾向。腹水为渗出液，腹水中有大量嗜酸性粒细胞。血中嗜酸性细胞也增多。呈慢性经过。ACTH 静滴可缓解病情，但不能阻止病变的进行与复发。

(5) 糖衣肝：糖衣肝罕见，病因不明。病理见肝脏表面覆盖一层发亮坚硬的厚纤维膜，类似冻糖。腹腔镜检查有助于诊断。国内报告的病例经手术探查方确诊。不宜行肝穿刺活检。

2. 腹膜肿瘤

(1) 腹膜转移癌：主要由胃、肝、胰腺、结肠、卵巢等脏器的癌肿转移播散所致。大多为腹腔脏器癌肿的晚期表现，但亦有很早期的癌肿转移至腹膜而找不到原发病灶者。临床表现主要为原发癌的症状、恶病质和腹水。腹水大多生长迅速，部分为血性，穿刺放腹水后有迅速再行渗聚的倾向，利尿剂治疗效果常不满意。其腹水特征参见表 2-4-17。

(2) 腹膜间皮瘤：非常少见。局限性间皮瘤多为良性，弥漫性间皮瘤常为恶性。主要表现为腹部肿块、腹水（常呈血性）、及恶病质等，诊断依据腹水中发现大量间皮瘤细胞、腹膜活检或剖腹探查行活组织病理检查。

（四）肾源性腹水

见于慢性肾小球肾炎肾病型和肾病综合征。临床上常见有面部、眼睑及下肢浮肿。腹水蛋白含量低，有大量蛋白尿、低蛋白血症及高胆固醇血症。

（五）胰源性腹水

胰源性腹水常见于各种胰腺炎、胰腺假性囊肿、胰管结石和胰腺肿瘤等。最多见者为急性出血坏死性胰腺炎。慢性胰腺炎和假性囊肿可出现腹水，常有长期嗜酒和上腹部疼痛的病史。少数胰源性腹水由胰腺癌所致。胰源性腹水多进展迅速、量多，利尿剂效果不佳。腹水外观可清亮或混浊，亦可为血性或乳糜性，蛋白浓度多在 30g/L 以上，仅极少数小于此值。细胞计数有多量红细胞、白细胞；分类以中性粒细胞为主。腹水淀粉酶明显升高，一般均高于血清淀粉酶值。有认为，腹水淀粉酶大于 300 Somogyl 单位即可认为系胰源性腹水。

腹水脂肪酶亦升高，且高于血清脂肪酶水平。部分病例可伴有左侧胸腔积液。腹部X线平片可发现胰腺部位结石、钙化；B超和CT可提供有价值的诊断资料，如囊肿位置、大小等；ERCP可显示胰腺导管破裂的部位或假性囊肿的裂隙。超声内镜检查对胰腺肿瘤等有较高的诊断价值。

（六）营养障碍疾病

各种原因的营养障碍（恶性营养不良、蛋白丢失性胃肠病）均可引起全身性水肿，严重时出现腹水。腹水为漏出液，营养改善后迅速消失。主要由于低白蛋白血症等所致。

（七）其他原因所致腹水

1．粘液性水肿　甲状腺功能减退症有时可出现腹水，是由于血管通透性增加及粘多糖局部累积所致。腹水量可较大。有低基础代谢率症状群和粘液性水肿面容等特征。化验检查示甲状腺功能低下。甲状腺激素替代治疗后，症状可缓解，腹水亦消退。

2．梅格斯综合征（Meigs syndrome）　此综合征包括三个病症：盆腔肿瘤、腹水和胸水。其中盆腔肿瘤多为卵巢纤维瘤。由于本综合征治疗效果及预后较好，因此鉴别诊断具有重要意义。

（田德安　梁扩寰）

参考文献

1．邝贺龄．腹水．见：邝贺龄主编．内科疾病鉴别诊断学．第三版．北京：人民卫生出版社，1993，405～413

2．管珩．布加综合征58例报告．中华医学杂志，1991，71:144

3．梁扩寰．肝硬化并发原发性腹膜炎．见：过晋源主编．内科讲座（5）．北京：人民卫生出版社，1982．96～102

4．李振广，姜俊启，韩丽君，等．肝硬化腹水并细菌性腹膜炎腹水乳酸值及其动态变化．中华消化杂志，1990，10(3):184～5

5．赵跃青，孟宪镛，倪润洲，等．一种新的腹水鉴别诊断指标——芳香基酰胺酶．中华消化杂志，1994，14(6):346～48

6．赵跃青．腹水诊断的若干进展．国外医学内科学分册，1993，20(5):213～16

7．中华医学会．第四次全国消化系疾病学术会议论文摘要汇编．北京，1991

8．Gerbs AL，Jungsi D，et al．Ascitic fluid analysis for the differentiation of malignancy-related and nonmalignant ascites．Cancer，1991，68(10):1808～14

9．James B．Wyngaarden，Lloys H．Smith，J．Claude Bennett．Cecil Textbook of medicine．19th edition．Philadelphia：W．B．Saunders，1992

10．J．Passual，A．Sureda，D．Boixeda．Culture-Negative Neutrocytic Ascites is a Variant of Spontaneous Bacterial Peritonitis．Am．J．Gastroenterol，1990，55(1):101

11．TH．Lingenfelser．Peritoneal tuberculosis．Gut，1991，32(4):457

第五章 血液系统症状

第一节 贫 血

贫血（anemia）是指单位容积循环血中血红蛋白的浓度和/或红细胞数量和/或红细胞比积峰值低于同年龄、同性别、同地区健康人的低限，其中又以血红蛋白浓度最为重要。世界卫生组织（WHO）诊断贫血的血红蛋白标准（按氰化高铁血红蛋白法测定值）为：成人男性低于130g/L，成人女性低于120g/L，孕妇低于110g/L。据国内各地资料表明，沿海和平原地区诊断贫血的血红蛋白标准为：成人男性低于120g/L，成人女性低于110g/L，孕妇低于100g/L。以上数字对婴幼儿及长期居住于海拔高地区的居民不适用。此外当失水、水潴留或急性大量失血后血液总量尚未恢复正常时，血红蛋白浓度不能准确反映出贫血的真实程度。

贫血是多种疾病所共有的一种症状，而不是具体的疾病。引起贫血的原因繁多，故临床力求查清贫血病因、类型以得到正确治疗。

一、贫血发病机制

红细胞是由多能干细胞经多次分化而形成的。在具有造血功能的红骨髓内，20%～30%的有核细胞是幼红细胞，当幼红细胞脱核进入网织红细胞期，易穿过窦状隙的内皮细胞层进入血窦。故骨髓发生纤维化或骨髓被异常细胞浸润，可导致骨髓结构和功能的破坏，同时伴有髓外造血灶（包括脾脏、肝脏及淋巴结等）建立。临床上出现贫血、外周血中出现幼稚红细胞称骨髓病性贫血。

骨髓造血活动与造血组织中造血干细胞（CFU-S）的存在有密切关系。造血干细胞具有自我复制和分化成各系列祖细胞的能力。造血干细胞的增殖和分化，又和造血微环境有密切关系。造血微环境有促使CFU-S落户、生长、定向和增殖的功能。当某些化学、物理、病毒感染和免疫等因素损伤造血干细胞，使其自我复制和分化发生障碍；或由于骨髓微环境的缺陷致使CFU-S不能增殖和分化，均可引起造血障碍，表现为外周血全血细胞减少，临床称之为再生障碍性贫血。

CFU-S在造血微环境影响下先分化为定向祖细胞，后在相应血细胞生成素作用下，向各系列细胞分化。红系定向祖细胞在红细胞生成素（erythropoietin，EPO）的刺激下分化为原红细胞，经过连续4次增殖分裂，最后生成16个成熟红细胞。红系祖细胞和幼红细胞的免疫性损伤，或红细胞生成素的免疫性破坏，均可导致选择性红系细胞生成障碍，临床上外周血象有严重贫血而白细胞和血小板大致正常，称为单纯红细胞再生障碍性贫血。

在正常造血活动中还必须有足够的造血物质，如某些微量元素（铁、钴、铜、锰等），维生素（维生素B_{12}、叶酸、维生素C、维生素B_6、维生素B_2，泛酸和维生素B_1等）和蛋白质（某些氨基酸）。临床上以铁、维生素B_{12}、叶酸缺乏所致的造血不良性贫血最为多见。自红系祖细胞至中幼红细胞，细胞不断分裂增殖，而DNA合成和倍增是细胞分裂期前所必需的。维生素B_{12}和叶酸又是DNA合成的重要辅酶，所以无论是维生素B_{12}和叶酸的缺乏，或由于其它因素影响DNA合成，均可导致核分裂延迟甚至停滞，形成核和胞质发育不平衡，核染色质疏松，出现形态巨大而畸形的巨幼红细胞，称为巨幼红细胞性贫血。

在幼红细胞不断增殖过程中，于早幼红细胞阶段就开始合成微量血红蛋白。至中幼红细胞阶段血红蛋白合成达到高峰，一直持续到网织红细胞。血红蛋白合成需要铁，铁来自单核-巨噬细胞系统内的铁蛋白及血浆中的转铁蛋白。铁蛋白的分子附于幼红细胞表面，进入细胞质内输送到线粒体和原卟啉合成正铁血红素。珠蛋白是在幼红细胞内核糖体上合成的。正铁血红素与珠蛋白结合成为血红蛋白分子。所以任何原因引起的血红蛋白的合成障碍，不论缺铁或铁代谢紊乱（慢性系统性疾病贫血），还是珠蛋白的合成障碍（血红蛋白病）以及卟啉代谢紊乱（铅中毒等）等都可导致造血不良性贫血。外周血中出现大量小红细胞（细胞质不足）及低色素（血红蛋白的含量减少）的成熟红细胞，统称为低色素性贫血，其中缺铁贫血是临床最多见的。

红细胞的平均寿命为120天，衰老的红细胞被单核-巨噬细胞吞噬、破坏，其中尤以脾脏在破坏红细胞中占重要地位。红细胞的生命期和红细胞膜的结构、红细胞内酶系统活力及血红蛋白分子等有

密切关系。红细胞内在的任何一种缺陷（如红细胞膜缺陷、红细胞酶的缺陷、血红蛋白病等）均可导致红细胞寿命缩短，破坏加速，如超过了骨髓代偿潜在能力则将出现溶血性贫血。这类溶血性贫血绝大多数是遗传性疾病，如遗传性球形细胞增多症等。另外红细胞本身虽正常，但由于某些外在因素（包括感染、化学、物理、机械、免疫等）也可导致溶血性贫血，如自身免疫性溶血性贫血；心脏手术体外循环后或人造心脏瓣膜，由于红细胞的机械性损伤所致的溶血性贫血；肿大的脾脏可阻滞和吞噬过多的红细胞，造成临床上脾大性溶血性贫血。总之红细胞外在因素所致的溶血性贫血均系获得性疾病。

不论急性或慢性出血都是临床上造成贫血的最常见原因（慢性失血性贫血实质上就是缺铁性贫血）。

此外各种非造血系统疾病，常显示不同血液学变化，尤以贫血更为常见，如肾功能衰竭的贫血、内分泌疾病的贫血、慢性炎症性贫血、结缔组织病性贫血等。总之贫血的病因繁多，发病机理复杂且往往是综合性的，如淋巴瘤性贫血不仅可侵犯骨髓造血组织引起骨髓病性贫血，也可同时导致自体免疫性溶血性贫血。另外同一类型贫血也可有不同发病机制并存，如巨幼细胞性贫血既有 DNA 合成障碍所导致的红细胞生成不良，又有红细胞破坏过多和骨髓内溶血等因素。

二、贫血病人的检查诊断

（一）全面采集病史

病史对贫血的病因诊断有重要的参考价值，并为诊断提供重要的线索，因此应注意下列各点：

1. 饮食及消化情况　偏食易致营养性贫血，慢性腹泻、胃大部切除等可致缺铁性贫血和/或巨幼红细胞性贫血。

2. 服药史　多种药物如氯霉素、磺胺药、镇痛解热药类（非那西丁）、伯氨喹啉、以及某些镇静及安眠药等均可诱发或加重不同性质的贫血，如再生障碍性贫血、多种溶血性贫血疾患（G-6-PD 缺乏症、不稳定血红蛋白病、免疫性溶血性贫血等）。

3. 失血史　溃疡病出血（呕血、便血或黑便）史、月经过多史、生育失血史以及痔出血等。

4. 尿色异常　有无深茶色、醋色、酱油色及红葡萄酒色尿史，如有提示血红蛋白尿的存在，应进一步询问发生的情况，是否与睡眠、寒冷、长途行走、心脏手术以及服药等有关。

5. 职业和生活环境　是否接触过有害物质（如苯、铅、农药、杀虫剂等）及放射性物质等。

6. 慢性病史　如慢性感染，慢性肝、肾功能不全，结缔组织病以及伴有巨脾的各种疾病，寄生虫病及内分泌病史等。

7. 家族遗传病史　家族中有贫血或相似症状的病人则应考虑遗传性疾病，尤其是贫血同时存在黄疸、脾大者临床见于遗传性球形红细胞增多症，G-6-PD 缺乏以及异常血红蛋白病。

（二）体格检查

以衡量贫血对机体的影响和寻找与病因有关的征象。

1. 皮肤、粘膜　除苍白外可有皮肤干燥、发皱和萎缩。如有黄染则以溶血性贫血为多见，皮肤有出血点和瘀斑多发生于再生障碍性贫血及骨髓增生异常综合征（MDS）。

2. 毛发　贫血病人毛发多干燥、脆断及脱落且无光泽。

3. 指甲　指甲扁平、不光整、脆薄易裂、甚至出现反甲，多发生于严重缺铁性贫血。

4. 舌乳头、舌质变化　舌乳头萎缩、舌质绛红呈瘦牛肉色表现者，可见于巨幼红细胞性贫血，如伴有位置或振动感觉异常者则应考虑恶性贫血。

5. 淋巴结肿大　单纯贫血无淋巴结肿大，如表浅淋巴结肿大、无触痛、质硬且进行性发展者多提示有恶性淋巴瘤、白血病或恶性组织细胞病等。左锁骨上窝淋巴结肿大多为腹腔脏器转移癌。

6. 脾肿大　常是引起贫血的原发病体征之一，临床可见于慢性溶血性贫血、原发性骨髓纤维化、白血病和恶性组织细胞病等。

7. 骨骼改变　如颅骨增厚、颧骨隆起、鼻梁塌陷、眼距增宽而构成的特别面容是重型β珠蛋白的生成障碍性贫血的特殊表现。多处骨压痛可见于白血病、骨髓瘤以及骨转移癌。

（三）实验室检查

可对贫血有定量的概念并进一步确定贫血的性质。

1. 常规检查，仔细观察周围血片　为最基本和重要的检查。血片中红细胞的大小、形态、染色等对提示贫血性质和病因具有重要意义。如红细胞大小不等，以小型红细胞为主且中心苍白区加大提示为小细胞低色素性贫血，缺铁的可能性大。如球形红细胞增多常见于遗传性球形红细胞增多症。靶形红细胞增多见于海洋性贫血。异形红细胞（梨

形、哑铃形、三角形以及红细胞碎片等）见于微血管病性溶血。泪滴状红细胞见于骨髓纤维化。此外于成人血片中出现有核红细胞，均属病理现象，常见于各种溶血性贫血、造血系统恶性疾患。在红细胞中出现异常结构如 Cabot 环、Howell-Jolly 小体、嗜碱性点彩，可见于巨幼细胞性贫血、骨髓增生异常综合征等疾患。血片中除观察红细胞外还应注意粒系统核形态及比例的变化。

2. 网织红细胞计数　此类细胞是介于晚幼红细胞与成熟红细胞之间的尚未完全成熟的红细胞，网织红细胞计数可帮助了解幼红细胞增生程度。在溶血性贫血时网织红细胞可显著增多；在再生障碍性贫血或单纯红细胞再生障碍性贫血时，网织红细胞可显著减少。由于网织红细胞的百分数和红细胞总数有一定关系，因此必须计算网织红细胞的绝对值，才能正确判断幼红细胞增生情况。网织红细胞还可作为贫血疗效的早期指标，如缺铁性贫血和叶酸缺乏的巨幼细胞性贫血，一般于治疗开始后第5~7天网织红细胞开始升高，至10~14天达高峰，说明铁剂和叶酸治疗有效。而溶血性贫血如治疗有效，网织红细胞数可从高值降至正常。

3. 红细胞的形态学分类　根据血红蛋白量、红细胞数和红细胞压积测定可计算出红细胞指数，有助于贫血的形态学分类（表 2-5-1）。这是贫血实验室检查中最基本的项目。临床上用以判断贫血的类型，尤其适用于一些不明性质的贫血。

表 2-5-1　贫血的细胞形态学分类

类　型	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	临床类型
大细胞性贫血	>94	>32	31~35	巨幼细胞性贫血、正常幼红细胞性大红细胞性贫血
正常红细胞性贫血	80~94	26~32	31~35	急性失血性贫血、溶血性贫血、再生障碍性贫血、骨髓病性贫血
单纯小红细胞性贫血	<80	<26	31~35	慢性感染性贫血
小红细胞低色素性贫血	<80	<26	<30	缺铁性贫血，铁粒幼细胞性贫血，海洋性贫血和异常血红蛋白病

如小细胞低色素性贫血，提示血红蛋白合成减少，多数为缺铁性贫血，可进一步检查血清铁或血清铁蛋白加以证实，如贮存铁并不缺乏则提示为非缺铁性低色素性贫血，包括海洋性贫血等，应进一步做血红蛋白电泳和碱变性试验等加以证实；如红细胞分类属于大红细胞型贫血，则必须进行骨髓涂片检查以分清之，巨幼细胞贫血须做血清维生素 B_{12} 及叶酸浓度测定；如形态学分类属正常红细胞型贫血，若网织红细胞增高则溶血性贫血可能性大，应进一步测定血清胆红素、尿胆原、粪胆原含量，以及血清结合珠蛋白等以确定诊断。继之应做抗人球蛋白试验等以明确溶血性贫血的性质；如形态学分类属正常细胞型，而网织红细胞明显减少且外周血象呈全血细胞减少者，应进一步作骨髓检查以了解骨髓功能，明确是否为再生障碍性贫血等。

4. 骨髓象检查　对明确贫血的性质有重要价值。根据骨髓增生程度可将贫血分为增生性贫血及增生不良性贫血两大类。根据幼红细胞形态改变可分为巨幼细胞性贫血、低色素性贫血等。骨髓象检查对确定白血病、骨髓瘤、恶性组织细胞病和恶性肿瘤骨髓内转移有重要确诊价值。但骨髓象检查必须配合临床及周围血象检查作综合分析才更有意义。有时还必须进行骨髓活检或细胞化学染色以协助诊断。

除上述检查外还需结合病人的具体情况进行下列各项检查。尿、粪便检查，肝、肾功能检查，血清铁及血清铁蛋白、叶酸及血清维生素 B_{12} 的检查，生化检查（如胆红素、结合珠蛋白、游离血红蛋白测定等）。免疫功能检查、红细胞渗透脆性试验、Ham 试验、Commbs 试验以及血红蛋白病检查等溶血性贫血的实验室检查。内分泌有关功能测定。必要时还应配合 B 超、X 线、消化道造影、胃镜、肠镜及胃液分析等检查。

三、贫血的分类及临床表现

贫血可依据病因或形态学进行分类，但两者均有其不足之处，下面按病因进行分类（表 2-5-2）。

（一）红细胞丢失性贫血

1. 急性失血后贫血　在短时间内大量失血造成，随着血容量的补充血液稀释则红细胞与血红蛋白的浓度降低，组织缺氧。临床特点是口渴、气促、头晕甚至短暂意识丧失，脉快而无力，面色苍白，尿量少，血压降低，心输出量及中心静脉压均降低，严重者可出现休克。如为内出血，早期诊断

表2-5-2 贫血的分类

（一）红细胞丢失性贫血
1．急性失血性贫血
2．慢性失血性贫血
（二）红细胞过度破坏性贫血
1．红细胞内异常
（1）红细胞膜的缺陷
1）遗传性球形红细胞增多症
2）遗传性椭圆形红细胞增多症
3）遗传性热异型细胞增多症
4）遗传性口形红细胞增多症
5）棘形细胞增多症
（2）红细胞酶缺陷
1）无氧糖酵解途径酶缺陷
①丙酮酸激酶缺乏的溶血性贫血
②其它酶缺乏的溶血性贫血
2）磷酸戊糖旁路酶缺陷
①葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的溶血性贫血
②谷胱甘肽酶异常的溶血性贫血
3）参与核苷酸代谢的酶缺陷
①嘧啶-5'-核苷酸酶缺乏的溶血性贫血
②腺苷酸激酶缺乏的溶血性贫血
（3）血红蛋白病
1）血红蛋白的肽链合成量的异常
①β海洋性贫血
②α海洋性贫血
2）血红蛋白肽链合成质的异常
①镰形细胞血红蛋白病
②血红蛋白C病
③血红蛋白D病
④血红蛋白E病
⑤不稳定血红蛋白病
⑥具有异常氧亲和力的血红蛋白
2．红细胞外异常
（1）自身免疫性溶血性贫血
1）温抗体型自身免疫性溶血性贫血
2）冷抗体型自身免疫性溶血性贫血
①冷凝集素综合征
②阵发性冷性血红蛋白尿
（2）同种免疫性溶血性贫血
1）ABO血型不合溶血性输血反应
2）Rh血型不合溶血性输血反应
3）新生儿溶血病
①新生儿Rh溶血病
②新生儿ABO溶血病
（3）药物性溶血性贫血
（4）化学物品性溶血性贫血
（5）感染性溶血性贫血
（6）脾大溶血性贫血
（7）阵发性睡眠性血红蛋白尿
（8）微血管病性溶血性贫血
（9）机械损伤性溶血综合征
（10）动植物因素所致的溶血性贫血
（三）造血不良性贫血
1．血红蛋白合成障碍性贫血
（1）缺铁性贫血
（2）铁幼粒细胞性贫血
1）遗传性铁粒幼细胞性贫血
2）原因不明性铁粒幼细胞性贫血
3）继发性铁粒幼细胞性贫血
（3）载铁蛋白缺乏性贫血
2．核成熟障碍
（1）恶性贫血
（2）营养性巨幼红细胞性贫血
（3）并发于胃癌或胃切除术后的巨幼红细胞性贫血
（4）慢性肠病性巨幼红细胞性贫血
（5）肠寄生虫病性巨幼红细胞性贫血
（6）维生素B_{12}或叶酸治疗无效的巨幼红细胞性贫血
3．骨髓造血功能障碍性贫血
（1）再生障碍所致贫血
1）再生障碍性贫血
2）单纯红细胞再生障碍性贫血
3）先天性再生障碍性贫血
（2）骨髓病性贫血
1）骨髓增生异常综合征
2）白血病
①急性的白血病
②慢性的白血病
3）多发性骨髓瘤
4）恶性组织细胞病
5）骨髓纤维化
6）石骨症
（3）慢性炎症性贫血
（4）肾原性贫血
（5）恶性肿瘤所致贫血
（6）内分泌疾病性贫血
1）甲状腺疾病性贫血
2）垂体机能减低性贫血
3）肾上腺皮质功能减低性贫血
4）性腺性贫血
（7）结缔组织病性贫血
1）类风湿性疾患所致贫血
2）系统性红斑狼疮所致贫血
3）其它结缔组织病性贫血
（8）老年性贫血
（9）中毒性贫血
（10）其它贫血
1）脾机能亢进
2）妊娠期贫血

可有困难，临床应警惕。以上表现的轻重程度与出血速度及出血量呈正相关，且与个体状态有关。

急性失血后贫血的血象是正细胞正色素性贫血，红细胞计数与血红蛋白平行下降，血色指数保持为1，网织红细胞于失血后24～48小时开始升高，可高达5%以上。

急性失血后血象首先应与轻度溶血性贫血鉴别，后者常有血浆非结合胆红素增高、血红蛋白尿及其它溶血征象，但应该注意如出血于体腔内或囊肿内也可伴轻度高胆红素血症。其次急性失血后可出现中等度发热伴白细胞总数增加，此需与急性感染区分。临床根据贫血征象明显而感染灶缺如不难

鉴别。

2. 慢性失血后贫血　由反复、多次少量的失血(如上消化道出血、痔出血、妇女月经量过多、钩虫病等)最终导致体内贮铁量不足,血红蛋白合成的速度落后于红细胞新生的速度,血红蛋白降低较红细胞降低明显,出现小细胞低色素性贫血。血象可见红细胞大小不等、异形红细胞及嗜多染红细胞,网织红细胞中等度增加,血清铁蛋白、血清铁及饱和铁减少,血清总铁结合力增高,骨髓外可染铁消失。红细胞游离原卟啉(FEB)或锌原卟啉增多。

慢性失血后贫血须与下列几种贫血鉴别:

(1) 海洋性贫血:有家族史,周围血片可找到多量靶形红细胞,胎儿血红蛋白或血红蛋白 A_2 增加,血清铁蛋白及骨髓可染铁均增多。

(2) 慢性炎症性贫血:可有原发病灶。用 ^{59}Fe 测定可见铁利用率低,血清铁浓度低但血清总铁结合力并不增加,甚至降低,血清铁蛋白测定多正常或增高,与缺铁性贫血有明显差别。

(3) 铁粒幼细胞性贫血:较少见,以中老年人为多。外周血片中可见到正色素性及低色素性两类红细胞,而以低色素为主。骨髓中幼红细胞可见到粗、多的环形铁粒幼细胞是其特点。血清铁蛋白高而总铁结合力低。无失血病史。

(二) 红细胞过度破坏性贫血

1. 红细胞内异常

(1) 红细胞膜缺陷:

1) 遗传性球形红细胞增多症:多数为常染色体显性型,男女均可发病,临床特征为贫血、黄疸及脾肿大。血片中可见胞体小、染色深的小球形红细胞增多,网织红细胞增高,红细胞渗透脆性增高,自身溶血试验阳性,加入葡萄糖后可以纠正等。本病须与 Gilbert 综合征鉴别,后者脾不大,红细胞大小正常。此外免疫性溶血性贫血也可有球形红细胞增多,红细胞脆性也增高但无家族史,多成人发病,抗人球蛋白试验阳性。

2) 遗传性椭圆形红细胞增多症:是一种少见的常染色体显性遗传性病,男女均可发病,以杂合子型(隐匿型)多见,临床多无溶血、贫血和脾大,仅有红细胞形态的异常。纯合子型者则呈严重溶血性贫血、黄疸、脾大,微小型椭圆形红细胞明显增多,占红细胞的25%以上。自溶试验多数不增高。

3) 遗传性热异型细胞增多症:是常染色体隐性遗传性疾病,多见于黑人。临床上有严重的溶血性贫血,脾切除有明显疗效。实验室特点是小异形细胞及小球形细胞增多,此类红细胞对热不稳定(于46℃即呈现破碎现象,而正常红细胞加热>49℃才出现破碎现象)。本病网织红细胞轻度升高。

4) 遗传性口形红细胞增多症:是常染色体显性遗传疾病,临床有贫血、黄疸,肝、脾肿大。轻度低色素性贫血,血片可见红细胞内有一条似口型的裂隙,此种口形红细胞>5%,网织红细胞增高、多数患者红细胞渗透脆性增高。

5) 棘形细胞增多症:为常染色体隐性遗传性疾病,较罕见。患者父母多有近亲结婚史,患者生长迟缓,有脂肪痢,进行性共济失调而累及锥体束和脊髓后柱的神经系统病变,并可有色素性视网膜炎。血片中可见大量棘形红细胞,网织红细胞轻度增高,血脂低,小肠活检若粘液细胞内充满脂肪则可肯定诊断。本病应与家族性脂蛋白缺乏症鉴别,但后者无棘形红细胞。此外还需与肝脏疾病所致的溶血性贫血鉴别,此症外周血中虽可有棘形红细胞,但血脂增高。

(2) 红细胞酶的缺陷:

1) 无氧糖酵解途径酶缺陷所致的溶血性贫血:

①丙酮酸激酶缺乏的溶血性贫血:本病为常染色体隐性遗传。临床特点是患者多有家族史,慢性溶血性贫血,轻度黄疸及肝、脾肿大,可伴发育障碍、骨骼改变及胆石症。血片中可见到钝锯齿形或异形红细胞,自身溶血试验阳性,红细胞丙酮酸激酶活性降低。本病应与其它慢性溶血性贫血相鉴别,如球形红细胞增多症,G-6-PD 缺乏及血红蛋白病等。

②其它酶缺陷的溶血性贫血:表 2-5-3。

2) 红细胞磷酸戊糖旁路酶缺陷所致的溶血性疾患

①葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷的溶血性贫血:本病系 X 伴性不完全显性遗传,男性缺乏者为半合子,女性缺乏者多为杂合子。目前已知 G-6-PD 变异型在190种以上,约半数其酶活力与正常无异且无临床表现。现按疾病严重程度及诱因的有无把 G-6-PD 缺陷的溶血性贫血分为四种类型:

无诱因的溶血性贫血:患者常有轻、中度贫血,脾常肿大,溶血可因感染、服药而加重。孵育后自体溶血试验阳性,加入葡萄糖及 ATP 后,溶血可部分被纠正。红细胞 G-6-PD 活性明显减低,可降低至0。

蚕豆病(胡豆黄):本病临床特点是有家族史及多次反复发作的既往史,多在食鲜蚕豆后急骤发病,出现发烧、黄疸、食欲不振、恶心、呕吐、肝

表 2-5-3 其他无氧糖酵解途径酶缺陷所致溶血性疾病的特点

缺陷酶	遗传方式	临床表现	实验室检查
己糖激酶(HK)	常染色体隐性	中至重度贫血，新生儿高胆红素血症，较轻病例溶血可完全代偿而无贫血；某些病例有 Fanconi 贫血，伴先天畸形	HK 活性降低，某些病例白细胞及血小板 HK 也降低，自体溶血试验（+）Ⅰ型
葡萄糖磷酸异构酶（GPI）	常染色体隐性	可较早发生，表现为新生儿高胆红素血症和胎儿水肿，随年龄增长，症状可有改善；药物或感染可诱发溶血；智能低下及肌无力为常见症状	GPI 活性下降至 14%～30%，白细胞和血小板 GPI 可降低，自体溶血试验（+）Ⅰ型
磷酸果糖激酶（PFK）	X 伴性	为糖原累积病Ⅶ型，轻度溶血，发作性肌无力	PFK 下降至 50%～60%，肌红蛋白尿
醛缩酶（ALD）	常染色体隐性	慢性溶血，肝肿大，伴轻度智能发育不全	ALD 活性降低
丙糖磷酸异构酶（TPI）	常染色体隐性	除溶血外，有进行性痉挛和运动障碍；可有心肌损害及心律失常	TPI 降至 6%，白细胞及肌肉中 TPI 也降低，自体溶血试验（+）Ⅰ型
磷酸甘油酸激酶（PGK）	X 伴性	溶血男重女轻，发病较早，可伴有智能发育不全、抽搐、行为异常，反复感染	男性 PGK 活性显著降低，可为正常；白细胞 PGK 也低，自体溶血试验(+)Ⅱ型
二磷酸甘油酸变位酶(DPGM)	常染色体显性（?）	主要为代偿性溶血，但个别溶血严重，新生儿高胆红素血症	DPGM 活性和 2,3-DPG 水平中度或完全缺乏（50%左右），有红细胞增多症

表 2-5-4 谷胱甘肽代谢异常所致溶血疾患的特点

缺乏酶	遗传方式	临床表现	实验室检查	发病情况及防治
γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶	常染色体隐性	慢性非球形细胞溶血性贫血，药物性溶血性贫血，可发生脊髓小脑变性及氨基酸尿	酶活性下降至 10%，白细胞酶也下降，红细胞 GSH 下降至 5%以下，自体溶血试验Ⅱ型	仅有 3 例报道
谷胱甘肽合成酶	常染色体隐性	慢性非球形细胞溶血性贫血，轻至中度；药物及蚕豆可诱发贫血	酶活性降低，红细胞 GSH 在 10%以下，海因小体生成增多，可有 5-羟脯氨酸尿及代谢性酸中毒	已有 10 例以上报道
谷胱甘肽还原酶	常染色体隐性	遗传型有慢性溶血，可伴全血细胞减少、智能发育不全、肌强直、白内障等；核黄素缺乏型在药物等诱发作用下溶血	遗传型酶活性降低，白细胞酶活力及红细胞 GSH 稳定性降低；核黄素缺乏型酶活性降低至 38%～60%	切脾可改善溶血过程
谷胱甘肽过氧化物酶	常染色体隐性	杂合子出生后可有严重溶血，3 月左右血象恢复，药物可诱发溶血；纯合子有轻度慢性溶血，可有血小板无力症	杂合子酶活性降至 70%，纯合子降至 36%；血海因小体生成增加	极为少见

脾肿大、血红蛋白尿、嗜睡甚至昏迷等急性血管内溶血表现。网织红细胞增多，红细胞膜上可出现海因小体。红细胞 G-6-PD 活性减低，约为正常值 10%以下，是本类溶血特点。

药物诱发的溶血性贫血：病人 2 天内有明确的服用伯氨喹啉、磺胺、阿司匹林、非那西丁、对氨基水杨酸钠等致病药物史，出现急性溶血表现。溶血常呈自限性，但感染、酸中毒、肾功能不全者可诱发及加重。实验室检查，高铁血红蛋白还原速率迟慢，红细胞海因小体阳性，且 G-6-PD 活性下降，约为正常值的 10%～60%。

酶活性轻度减低或正常的溶血性贫血：临床一般无症状，溶血为代偿性的。G-6-PD 酶下降较轻，约为正常值的 60%以上。

②谷胱甘肽代谢异常所致的溶血性贫血：（表 2-5-4）。

3）参与核苷酸代谢的酶缺陷的溶血性疾患

①嘧啶-5′-核苷酸酶（P-5′-N）缺乏的溶血性疾患：是常染色体隐性遗传。临床特点有新生儿高胆红素血症及中度非球形细胞溶血性贫血。患者可智力低下。血片红细胞内出现显著的嗜碱点彩。

②腺苷酸激酶缺陷的溶血性疾患：为常染色体隐性遗传，杂合子也有一定表现。临床有轻度的代偿性溶血，可合并 G-6-PD 缺陷。红细胞总腺嘌呤核苷酸浓度降低约为正常值的 25%～50%。

（3）血红蛋白病：异常血红蛋白是由于遗传缺陷所引的珠蛋白肽链结构异常而产生。根据血红蛋白肽链质或量的异常将血红蛋白病分为：

1）血红蛋白肽链合成量的异常：由于染色体的遗传缺陷造成控制珠蛋白肽链的mRNA量缺乏，致珠蛋白肽链合成减少或不能合成。根据缺陷发生在α链或β链而将海洋性贫血分为：

①β海洋性贫血：为低色素性贫血，外周血出现众多的靶形红细胞。根据遗传学特点临床分两型：

重型：又称Cooley贫血，为纯合子型，多见于小儿。其临床特点是有家族史或地域史，进行性贫血，生长迟缓，面容呆滞（颧骨隆起、鼻梁塌陷和眉间距增宽），肝中度肿大，脾明显肿大。实验室检查为低色素小细胞性贫血，血片可见大量靶形红细胞，并可见到有核红细胞，网织红细胞增多，红细胞脆性降低，血中胆红素增高，血红蛋白电泳：HbF＞30%。

轻型：为杂合子型，多见于成人，可无明显临床症状或有轻度低色素小细胞性贫血，血片中可见到多量靶形红细胞，红细胞脆性降低。HbF＜5%，HbA_2＞3.5%。本病应与缺铁性贫血鉴别，后者无靶形红细胞，红细胞脆性降低不明显，以及血清铁低，无家族史及溶血征象等可以区分。

②α海洋性贫血：临床又分

血红蛋白Bart's病：是纯合子型α链海洋性贫血，红细胞内含有多量血红蛋白Bart's(γ_4)，具高氧亲和力故造成组织缺氧严重，患者为死胎或早产后数小时即死亡。患儿体重不足、苍白、黄疸、明显水肿、肝脾肿大。血片中红细胞大小不等，异形、靶形红细胞和大量幼红细胞。网织红细胞明显增高。红细胞内含有多量血红蛋白Bart's(γ_4＞80%)。

血红蛋白H病：本病临床症状差异很大，多数病情较轻，约半数在20岁后发病，贫血轻至中度，约2/3以上病人肝、脾肿大，重者可轻度黄疸。实验室检查常见到明显小细胞低色素性红细胞，靶形和嗜碱性点彩红细胞及红细胞碎片。网织红细胞轻度增高。在活体染色条件下可见红细胞内有包涵体，Hb电泳出现HbH区带。

血红蛋白H复合Bart病：是杂合子型α链海洋性贫血，红细胞含有血红蛋白H（β_4）和血红蛋白Bart（γ_4）。临床症状轻微，重要体征是巩膜黄染，肝、脾肿大。实验室检查红细胞正常或稍低，网织红细胞增多，红细胞脆性减低。

含有血红蛋白H的红细胞，在活体染色下可见红细胞包涵体，活化孵育的红细胞可见海因小体，红细胞内含血红蛋白的Bart，以上三项阳性则可确定本病的诊断。

2）血红蛋白肽链合成质的异常：

①镰形细胞血红蛋白病（HbS病）：是遗传性疾病，其红细胞含有血红蛋白S。又分：

镰形细胞贫血：是HbS的纯合子状态，童年早期发病特别危险，多数患儿7岁前死亡。临床特征为溶血、贫血、血管闭塞症状。急性发作表现为发热、腹痛和关节痛，脾于早期肿大，而后期不肿大（由于反复梗塞和弥漫性纤维化及萎缩）。还可发生溶血危象。实验室检查，血片可见镰形细胞，红细胞渗透脆性降低，镰变性试验阳性，血红蛋白溶解试验阳性，血红蛋白电泳大部分为HbS，其次HbF，HbA缺如。

镰形细胞特征：是HbS基因的杂合子状态，由于HbS量少于总血红蛋白量的50%。所以一般情况下无症状，仅在合并严重心肺疾患及呼吸道阻塞，麻醉意外等才引起镰变，出现血尿，肾功能损害及脾梗塞等症状。镰变试验和血红蛋白的溶解试验阳性，血红蛋白电泳示HbS＜50%，无其它异常血红蛋白。

镰形细胞—海洋性贫血：亦称HbS—海洋性贫血。是HbS和海洋性贫血的双重杂合子状态，以HbS—β海洋性贫血较多见。其临床表现因所遗传的β海洋性贫血基因不同而异：

HbS—β°海洋性贫血：症状较重，出现早，贫血显著，发育障碍，肝、脾肿大，骨关节与肌肉疼痛常见，儿童期死亡率高。患者的血红蛋白主要为HbS、HbF和HbA_2轻度增高，HbA极少或消失，易误诊为镰形细胞贫血，家系调查有助于确诊。多见于地中海地区。

HbS-β^{+}海洋性贫血：多数患者无明显症状，偶有疼痛现象，约半数肝、脾大。患者血红蛋白含HbS外尚有HbA和轻度增高的HbF及HbA_2。

②血红蛋白C病：是HbC的纯合子状态，很少见，以黑人为多。患者常无明显症状或仅有轻度贫血，但有脾肿大。血片中可见许多靶形细胞和小球形细胞。血红蛋白HbC含量增高可占总血红蛋白的28%～44%。

③血红蛋白D病：HbD Punjab（$\alpha_2\beta_2^{121}$谷—谷胺）是HbD最常见的变异型。纯合子HbD Punjab病罕见，临床有轻度或中度贫血，血片中可见到许多靶形细胞。杂合子HbD特征一般无症状，HbD占总血红蛋白的35%～50%，血片中可见少量靶形细胞。

④血红蛋白E病：纯合子HbE病表现为轻度小细胞正色素贫血，常无脾大，血片中可见到大量

靶形红细胞。杂合子 HbE 的特征是无贫血或其它症状，只在血红蛋白的电泳中发现。混合杂合子型多数合并地中海贫血（地中海—HbE 病）。

⑤不稳定血红蛋白病：此类患者均为不稳定血红蛋白和 HbA 的杂合子，多为常染色体显性遗传。本病临床特征是低色素贫血，网织红细胞增高，溶血性黄疸并有脾大，红细胞含海因氏小体，尿中含有棕色或黑色的双吡咯色素，血红蛋白呈热不稳定性且部分病例血红蛋白电泳可检出异常血红蛋白。

本症须与 G-6-PD 缺乏及 HbH 病鉴别，前者有 G-6-PD 活性降低，而 HbH 病可根据血红蛋白电泳予以区分。

⑥具有异常氧亲和力的血红蛋白：HbM 患者自幼即有紫绀，与体力劳累无关，部分病例可有轻度溶血性贫血。此外 HbKansas 患者亦表现紫绀，此种紫绀是由于毛细血管和小静脉的血液中脱氧血红蛋白浓度增高所致，HbKansas 对氧具有低亲和力，有利于氧在组织中的释放。

2. 红细胞外异常　根据血浆内有无免疫抗体分：

（1）自身免疫性溶血性贫血：又可分

1）温抗体型自体免疫性溶血性贫血（WAIHA）：此型继发性型较原发性型多见，常见继发原因有单核巨噬细胞系统肿瘤、结缔组织病及淋巴细胞增生性疾病等。

临床特点是患者多为女性，年龄不限，起病急，具急性溶血性贫血表现，周围血片中可见球形及幼红细胞，网织红细胞增多。部分病例直接抗人球蛋白试验阳性，部分病例有温型自身凝集素和温型自身溶血素。有的患者病程中表现血小板减少，临床称之为 Evans 综合征。

本病应与慢性特发性温抗体免疫性溶血性贫血区别，后者急性型多见于小儿，病情重，抗人球蛋白试验不一定阳性。此外还应与继发性温抗体免疫性溶血性贫血区别，但后者同时有原发病作为发病的基础。

2）冷抗体型自体免疫溶血性贫血

①冷凝集素综合征（CAS）：临床特征是患者受寒诱发耳廓、鼻尖、手指及足趾发绀和肢端疼痛（雷诺现象），但室温升高后即可消失。患者体征很少，仅可见贫血和黄疸，以中老年患者为多。实验室检查有轻、中度贫血，球形红细胞增多，渗透脆性增加，轻度高胆红素血症，含铁血红素尿可阳性，冷凝集素试验阳性具诊断价值，抗人球蛋白试验阳性。临床应注意的是某些疾病，如肺炎支原体肺炎、传染性单核细胞增多症、SLE、螺旋体病、多发性骨髓瘤等，也可引起症状性冷凝集素综合征。

②阵发性冷性血红蛋白尿（PCH）：本病是以全身或局部受冷后，突然出现急性溶血的临床症状及血红蛋白尿为特征。实验室检查冷热溶血（Donath-Landsteiner）试验阳性，为诊断本病的重要依据。抗人球蛋白的试验阳性。

（2）同种免疫性溶血性贫血：

1）ABO 血型不合溶血性输血反应：溶血型式多属血管内溶血，输入少量血液后即可发生寒战、发热、剧烈腰痛、背痛、头痛、血尿、少尿和黄疸等。如为全身麻醉病人则手术野可出血不止。偶尔溶血反应轻微，可无症状，仅于输血后血红蛋白量达不到预期上升水平，或在输血后一周内血红蛋白量比输血前的水平更低。疑为本病者应重做血型鉴定及配血试验以资证实。

2）Rh 血型不合溶血性输血反应：Rh 阴性人的血浆内并无相应的（抗 Rh）抗体，但当输入 Rh 阳性的红细胞后或女性妊娠 Rh 阳性的胎儿时则有抗 Rh 抗体形成，如将 Rh 阳性的血液再输给上述 Rh 阴性的病人或孕妇，则抗原（存于供血者的红细胞内）与抗体（存在于受血者血浆内）相结合，使输入的红细胞发生溶血。红细胞主要在网状内皮系统内破坏，即血管外溶血。故曾接受多次输血的人或孕妇，因输血而发生溶血现象时，应考虑此种反应的存在。可作 Rh 血型鉴定及直接或间接抗人球蛋白试验加以证明。

3）新生儿溶血病：通常分为

①新生儿 Rh 溶血病：本病以水肿、黄疸、贫血、肝脾肿大及血液中出现多量的有核红细胞为特征。实验室检查，母亲和新生儿 Rh 血型不同（即母 Rh 阴性，新生儿 Rh 阳性），病儿红细胞直接抗人球蛋白试验阳性，产妇血清与其丈夫或病儿红细胞木瓜酶试验、间接抗人球蛋白试验、胶体介质试验均呈阳性。

②新生儿 ABO 溶血病：新生儿黄疸而母亲和新生儿的血型不同（通常母亲为 O 型而新生儿为 A 或 B 型），强烈提示有本病可能。实验室检查，病儿红细胞直接抗人球蛋白试验阳性（须用较高效价的抗人球蛋白的血清），产妇溶血素试验阳性等。

新生儿溶血病黄疸应与新生儿生理性黄疸和感染性黄疸鉴别，后二者黄疸出现时间较晚，感染所致者且可找到感染灶。先天性胆道畸形所致梗阻性黄疸于出生后2～3周起病，表现阻塞黄疸而无贫

表 2-5-5 三型药物引起免疫性溶血性贫血的临床表现和实验室检查

临床和血液特征	免疫复合型（stibophen 型）	半抗原细胞型（青霉素型）	自体免疫型（甲基多巴型）
药物剂量	常很小	大剂量（青霉素） 一般剂量（头孢菌素）	长期用药
起病	急性	稍快但非急性	慢
病程持续	几天	常 1～2 周	几周
血管内溶血	常有但非一定有	无	无
球形细胞	常有	少见	并不多见
直接抗人球蛋白试验	（+）	（+）	（+）
间接抗人球蛋白试验			
未加药物	（-）	（-）	常（+）
加入药物	（+）单纯药物加入	（+）吸附在红细胞上药物	（+）
抗体	IgG 或 IgM，常结合补体	IgG	IgG
发病机理	免疫复合物	半抗原-细胞	未肯定

血不难区分。

（3）药物性溶血性贫血：患者近期内有应用以下各种药物的病史，如对氨基水杨酸钠、异烟肼、利福平、奎尼丁、奎宁、非那西丁、氨基比林、甲基多巴、左旋多巴、甲灭酸、安他心、氯丙嗪、氯磺丙脲及胰岛素等。

此种溶血发病急，停药后迅速缓解，如确定有服药史，一般诊断常可确立。实验室检查仅用以肯定溶血性质或协助诊断溶血与药物的关系。现将以上药物所致的溶血性贫血的临床特点及实验室检查列表 2-5-5。

（4）化学物品性溶血性贫血：常见化学物品有苯、苯肼、苯胺、硝基苯、铅、砷、铜等，可直接损害红细胞。此类溶血起病一般较慢，特点是有关的化学物品接触史，急性血管内溶血的临床表现，红细胞有海因氏小体，直接抗人球蛋白试验阳性，高铁血红蛋白的还原试验还原速率减慢。

（5）感染性溶血性贫血：此类贫血见于疟疾、病毒、支原体、及细菌感染（如溶血性链球菌、葡萄球菌、大肠杆菌、伤寒杆菌、产气荚膜杆菌等）。临床特点是感染病人尤其是败血症者出现进行性贫血、黄疸等溶血性贫血的表现，于感染得到控制后，溶血亦随之消退，否则诊断应慎重。

（6）脾大性溶血性贫血：系由多种原因引起脾明显肿大所致，发病机制未明。临床表现与自身免疫溶血贫血相似，每周须二次输血予以支持者，提示有溶血发生的可能性。实验室检查，可发现网织红细胞增高，尿胆原排量增高，骨髓呈明显增生性贫血。应弄清脾大原因，如慢性白血病、恶性淋巴瘤、骨髓纤维化、高雪病、结节病及门脉高压症等。

（7）阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）：临床有慢性溶血的表现，血红蛋白尿尤为突出（轻型可无），发作与熟睡有关。全血减少但网织红细胞增多，骨髓有核细胞增生活跃（亦可减低），Ham 试验阳性具有确诊意义，Rous 试验、热溶血试验和蔗糖水试验阳性具辅助诊断价值。

PNH 须与阵发性冷性血红蛋白尿（PCH）及冷凝集素综合征（CAS）鉴别，后两者发病与寒冷有关。在 PNH 不发作期必须与再生障碍性贫血区分，Ham 试验阳性，有确诊意义。本病较常出现全血细胞减少和/或骨髓增生不良，临床称之为再生障碍性贫血—阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征（AA—PNH 综合征）。其与再生障碍性贫血区分点：①PNH 出血少见而血栓形成较多，再障则以出血多见；②PNH 有皮肤及巩膜黄染而再障无；③两者虽都有全血细胞减少，但 PNH 的网织红细胞增高及骨髓中幼红细胞较多；④PNH 患者血浆与红细胞内胆碱脂酶活性及血液和骨髓的中性粒细胞碱性磷酸酶活性均明显降低；⑤24 小时尿排铁量，本综合征＞3mg%而再障贫血时＜2mg%；⑥Ham 试验及 Rous 试验在再障贫血呈阴性而本综合征为阳性。

（8）微血管病性溶血性贫血（MAHA）：临床见于恶性高血压、急性肾功能衰竭、转移癌、妊娠中毒症、胎盘早期剥离、溶血性尿毒症综合征、血栓性血小板减少性紫癜、暴发型紫癜、肝肾移植排斥、败血症及海绵状血管瘤等。其特点是：①临床有诱发本病基础疾病的临床表现；②溶血多较突然而严重（可有发热、黄疸、贫血），可伴有不同程度的皮肤粘膜出血；③血片中出现较多碎片、畸形红细胞，如三角形、锯齿形红细胞等；④血浆胆红

素增高，结合珠蛋白减少或消失，非结合胆红素增高，出现血红蛋白尿或含铁血黄素尿；⑤网织红细胞增高；⑥血小板减少，严重病例外周血可出现有核红细胞和多染红细胞。本症尚须与其它类型的血管内溶血相鉴别，但后者无原发病的临床病史及表现。血片中出现的碎裂红细胞是诊断微血管病性溶血性贫血的主要依据。

（9）机械损伤性溶血性贫血：

①行军性血红蛋白尿：其特点是患者有长距离步行或赛跑史，随后出现血红蛋白尿，但少有黄疸，无肝、脾肿大。实验室检查，网织红细胞增高，血浆游离血红蛋白增高及结合珠蛋白降低。血红蛋白尿阳性且血红蛋白管型也常见。

②心源性溶血性贫血：其特点是有心瓣膜病或大血管异常的基础上，特别是人工修复或瓣膜置换术后发生。贫血程度不一，多属正细胞正色素性，网织红细胞增高，血片中可见红细胞碎片及畸形红细胞。具有血管内溶血的实验室证据。作者曾见一例源于左房粘液瘤，经手术证实且治愈。

（10）动植物因素所致的溶血性贫血：毒蛇咬伤后临床可发生溶血性黄疸及血红蛋白尿，因毒蛇（蝰蛇、五步蛇）的蛇毒有溶血作用，蛇毒中所含的磷脂酶作用于人体的卵磷酯，使之成为溶血卵磷酯，后者具有溶血的作用。临床有毒蛇咬伤史，诊断不难。

毒蕈中毒是植物因素造成溶血最多见的一种。毒蕈种类较多，常见的是马鞍蕈中毒，毒蕈所含的毒物具溶血作用，一般于进食后6～12小时发病。除恶心、呕吐、腹痛等胃肠道症状外，还有溶血现象，可出现黄疸、血红蛋白尿及溶血性贫血等。

（三）造血不良性贫血

1．血红蛋白的合成障碍性贫血　这类贫血包括缺铁性贫血和非缺铁所致的低色素性贫血。

（1）缺铁性贫血：是血红蛋白合成障碍贫血的主要原因。临床特点是①有生长、发育或哺乳等需铁量增加的情况或慢性失血史；②体检发现外胚叶改变尤其是反甲，以及贫血的其它临床表现；③低色素小细胞性贫血，且往往出现嗜多染与嗜碱点彩红细胞；④骨髓检查，铁染色显示骨髓小粒可染铁消失，铁粒幼红细胞<15%，符合铁缺乏特征；⑤血清铁和运铁蛋白饱合度降低，血清总铁结合力明显增加或血清铁蛋白降低；⑥铁剂治疗有显效。

本病需与海洋性贫血、慢性炎症性贫血、铁粒幼细胞贫血及慢性铅中毒等鉴别。这几种贫血与缺铁性贫血共有的不同点是体内贮备铁含量是增加的，血清铁蛋白及骨髓可染铁增加而总铁结合力减低。此外海洋性贫血，血红蛋白电泳可测出血红蛋白F与A_2含量增加；铁粒幼细胞贫血的骨髓幼红细胞中可见粗而多的环绕核周围的铁蛋白的颗粒；而慢性铅中毒性贫血的突出特点是点彩红细胞增多（超过70%），尿中类卟啉半定量阳性和尿中δ-氨基酮戊酸增多。

（2）铁粒幼细胞性贫血

1）遗传性铁粒幼细胞性贫血：多为男性，为伴性隐性遗传性疾病，临床表现轻重不一，可在婴儿期死亡，亦可长至成年才被诊断。可有脾大，高铁血症及骨髓中环状铁幼粒细胞增多（超过40%），后者对诊断有决定意义。

2）原因不明性铁粒幼细胞性贫血：多见于中老年，男女均可发病，轻至重度贫血，肝脾可肿大，较易感染，白细胞及血小板亦可减少。少数病例可转化为急性非淋巴细胞性白血病。

3）继发性铁粒幼细胞性贫血：可继发于铅中毒和抗结核药物使用后，亦有继发于骨髓瘤的报道。铅抑制血红素合成，抗痨药异烟肼等可能是维生素B_6的拮抗物，而骨髓瘤可能是一种白血病前期的变化。血片可见到铁粒幼细胞及嗜碱性点彩细胞，骨髓片铁染色可见到环形铁粒幼细胞是最主要的形态学特征。此外还有血清铁高、血浆总铁结合力减低，以及红细胞脆性降低等表现。本病须与海洋性贫血鉴别，因海洋性贫血常同时伴发本病，但海洋性贫血有靶形红细胞及血蛋白量的异常可资区别。

（3）载铁蛋白缺乏性贫血（atransferrinemia）：本病罕见。先天性者，贫血严重，常有含铁血黄素沉着症。而获得性者，见于肾病综合征、低蛋白血症、渗出性肠疾病及感染等疾病。上述疾病有载铁蛋白的丧失、合成障碍、分解增加及转移入炎症组织中，故可引起载铁蛋白缺乏，而使铁转运功能降低，血红蛋白合成障碍。临床特点是出现低色素小细胞性贫血，血清铁及总铁结合力非常低，血清蛋白电泳显示载铁蛋白含量明显下降，骨髓铁含量降低，对铁剂治疗无效等。

2．核成熟障碍性贫血

（1）恶性贫血：国内较少见，本病的基本缺陷是胃内因子分泌障碍，可能与自身免疫或遗传因素有关。临床特点是①贫血症状；②消化道症状及舌炎；③周围神经病变与脊髓后侧索联合病变；④血片呈大细胞性贫血，红细胞多数为卵圆形，白细胞和血小板可减少，中性粒细胞核分叶过多。骨髓出

现巨幼红细胞系列，其比率>10%，粒细胞系统和巨核细胞系统也呈现巨幼样变；⑤血清维生素 B_{12} 缺乏，大部分病人血清（或胃液）内因子抗体阳性。胃酸缺乏，虽注射组织胺后亦无游离酸分泌。本病须与骨髓有巨幼样变的一些疾病鉴别，如红血病、红白血病、骨髓异常增生综合征（MDS）、维生素 B_1 反应性巨幼细胞贫血等。少数病例由于神经系统症状突出而首先就诊于神经科。

(2) 营养性巨幼红细胞性贫血：我国西北地区较多见，以青壮年为多，诊断依据是①营养缺乏史；②营养性水肿、末梢神经炎、口炎；③巨幼细胞贫血的血液学改变，血清及红细胞叶酸值降低。临床常见类型还有妊娠期巨幼细胞贫血及婴儿期营养不良性巨幼细胞贫血。

本症与恶性贫血的鉴别是：①胃游离酸大多存在；②无脊髓联合变性的神经系改变；③维生素 B_{12}、叶酸治疗有效且治疗后不给药也不复发；④常合并缺铁性贫血（称低色素性巨幼红细胞性贫血）。

(3) 并发于胃癌或胃切除术后的巨幼红细胞性贫血：因胃癌与胃切除导致胃内因子分泌不足，影响维生素 B_{12} 的吸收而发病，亦称无胃性巨幼红细胞性贫血，其临床特点与恶性贫血相似。

(4) 慢性肠病性巨幼红细胞性贫血：由于各种小肠功能障碍和疾病，致维生素 B_{12} 吸收障碍而引起，如：①肠狭窄、肠瘘管、肠切除术或吻合术后、慢性腹泻等；②热带性和非热带性口炎性腹泻；③肠手术后的盲袋形成和小肠憩室炎；④应用某些药物如对氨柳酸钠、新霉素、秋水仙碱等引起远端回肠的粘膜损伤等。

(5) 肠寄生虫病性巨幼细胞性贫血：某些肠道寄生虫如短二叶裂头绦虫，因长期寄生在空肠内并与宿主争夺食物中的维生素 B_{12}，致维生素 B_{12} 缺乏。本病的血象和骨髓象改变与恶性贫血相似，但病情较急且无神经系统症状及胃酸缺乏等。

(6) 维生素 B_{12} 或叶酸治疗无效的巨幼细胞贫血：由于药物及遗传等因素干扰了人体内叶酸代谢，致 DNA 合成障碍所造成。①许多抗代谢药物，如 6-巯基嘌呤、氟尿嘧啶、羟基脲及阿糖胞苷等干扰人体内叶酸代谢所致的巨幼红贫血；②某些遗传性疾病，如乳清酸尿症、Lesch-Nyhan 综合征、亚氨甲酰基转移酶或同型半胱氨酸-5-甲基四氢叶酸甲基转移酶的缺乏合并的巨幼红细胞贫血；③维生素 B_6 反应性巨幼细胞性贫血和维生素 B_1 反应性巨幼细胞性贫血。

有人将 MDS、恶性肿瘤、某些感染性疾病及慢性肾功能不全等所致巨幼红细胞性贫血归入“难治性”巨幼红细胞贫血范畴。虽骨髓象有巨幼红细胞表现，但血片不一定是巨幼红细胞。诊断时必须首先除外维生素 B_{12} 或叶酸缺乏所致的巨幼红细胞性贫血。

3. 骨髓造血功能障碍性贫血

(1) 再生障碍所致贫血：

1) 再生障碍性贫血（再障）：是由多种病因（包括造血干细胞受损、骨髓微环境缺陷以及抑制性淋巴细胞和体液抑制因子的存在等）引起的骨髓造血功能衰竭，全血细胞减少的一组综合病征。临床特点为进行性贫血、体表及内脏出血、反复感染。诊断依据是：①全血细胞减少、网织红细胞绝对值减少；②一般无脾肿大；③骨髓至少一部位增生减低或重度减低；如增生活跃，须有巨核细胞明显减少，骨髓小粒成分中应见非造血细胞增多；④能除外引起全血细胞减少的其他疾病。临床将再障贫血分成急性与慢性两型。急性型起病急、进展迅速，常以出血和感染发热为主要表现，预后较差。慢性型起病和进展缓慢，以贫血为首发及主要表现，不少患者可获长期缓解以至痊愈，但也有部分病人迁延多年不愈。

再障应与全血细胞减少的疾病鉴别，如阵发性睡眠性血红蛋白尿、骨髓异常增生综合征中的难治性贫血、低增生性急性白血病、骨髓纤维化、自限性急性再障综合征、营养性巨幼细胞性贫血、系统性红斑狼疮等。上述诸病可根据病史、体征及骨髓涂片等检查加以区分，有困难时可做骨髓活检以鉴别之。

再障的几种特殊类型：

①药物性再障：以应用氯霉素、保泰松及直接抑制骨髓药物（如抗代谢药物）等引起为多。约半数病人于停药 1 月后，也有 4～5 月以后发病，少数可在疗程中发病，预后亦差。

②肝炎后再障：临床以甲型肝炎占多数，一般肝炎临床表现轻而再障却较严重，预后亦差。乙型肝炎占少数，生存期亦较长。

2) 单纯红细胞再生障碍性贫血：本病贫血发展缓慢，除贫血外，无出血、发热及肝、脾肿大。有的虽为重度贫血，但症状可不甚明显，周围血象呈正细胞正色素性，网织红细胞显著减少或缺如，白细胞和血小板一般正常。骨髓中幼红细胞显著减低或缺如，但有核细胞数和巨核细胞数正常甚至增多。血清铁增高，血清转铁蛋白饱和度增加，血清

EPO增加。本病应与再障性贫血鉴别，因某些急性型纯红细胞再障，可呈全血细胞减少。骨髓象中出现巨型原始细胞，系因感染后发生急性造血功能停滞，但经一般性治疗后可恢复为纯红细胞再障。

3）先天性再生障碍性贫血（Fanconi贫血）：本病罕见，系常染色体隐性遗传性疾病，临床特点是：具全血细胞减少、骨髓再生障碍及伴有多发性先天性畸形三联征。绝大多数病人具有一种先天畸形，如拇指短小或缺如、桡骨缩短、色素沉着、体格矮小、小头、眼裂小、斜视、耳聋、肾脏畸形及先天性心血管畸形，亦有睾丸发育不全报道。家族中一些成员可有先天性再生障碍性贫血而无畸形或者有畸形而无贫血。

（2）骨髓病性贫血

1）骨髓增生异常综合征（MDS）：属克隆性血液疾病，由于造血干细胞功能异常而产生无效造血。通常起病缓慢、隐袭、病程较长，发病年龄较高，以50岁以上多见，男性多于女性，临床以贫血为主要症状，兼有发热或出血。周围血象多为全血细胞减少，或任何一、二系血细胞减少，可有巨大红细胞，巨大血小板及有核红细胞等病态造血现象。骨髓象多为增生象，可有三系血细胞或任何两系血细胞的病态造血，如巨核细胞常增生可伴有淋巴样小巨核细胞等病态造血现象。部分病例骨髓及外周血中原始细胞不同程度的增高，临床可按百分比的多少进一步分型。本病应与其它病态造血的疾病，如巨幼红细胞性贫血、红白血病、骨髓纤维化、原发性血小板减少性紫癜等鉴别。MDS预后不理想，据报道约15%～70%病例转化为急性非淋巴细胞白血病，但转化为急性淋巴细胞白血病的则很少。

2）白血病：贫血是白血病的一个主要症状，常为提示性诊断的线索。当患者有不明原因的进行性贫血，不论有无肝、脾、淋巴结肿大，均应考虑白血病的可能性。白血病临床类型很多，根据白血病细胞不成熟的程度及其自然病程可分为急性白血病和慢性白血病。

①急性白血病：起病急者多见，常以高热、贫血、出血及浸润为主要表现。贫血为进行性，病情明显时贫血已达中至重度，此种贫血可无出血史或出血量与贫血程度不相称。贫血产生的机理主要由于幼红细胞的代谢受到异常增生的白血病细胞的干扰；此外无效红细胞的生成，红细胞寿命的缩短，以及不同部位的出血等均与贫血有关。疾病晚期贫血可极严重。临床体征可有肝、脾、淋巴结肿大，骨和关节疼痛等浸润症状。血象显示正细胞正色素性贫血，血小板减少，白细胞数量及质量的变化。血片中幼红细胞、网织红细胞减少。白细胞分类以原始和幼稚细胞为主。骨髓象有核细胞的增生程度为活跃、明显活跃至极度活跃，少数可增生减低。根据白血病细胞的形态，又可分为急性淋巴细胞白血病和急性非淋巴细胞白血病。

急性淋巴细胞白血病（急淋）：根据膜表面标记又分三类：即T细胞急淋（T-ALL），B细胞急淋（B-ALL）和非T非B型急淋。

急性非淋巴细胞白血病（急非淋）：包括以下几种类型：急性粒细胞白血病（包括FAB分类中的M_1与M_2）急性早幼粒细胞白血病（M_3）、急性粒-单核细胞白血病（M_4）、急性单核细胞白血病（M_5）、急性红血病与红白血病（M_6）及急性巨核细胞白血病（M_7）等。此外尚有少见类型白血病，如急性嗜酸粒细胞白血病、急性嗜碱粒细胞白血病、肥大细胞（组织嗜碱细胞）白血病、急性浆细胞白血病、淋巴肉瘤细胞白血病、幼淋巴细胞白血病、成人T细胞白血病及不能分型的急性白血病等（各型临床特点详见白血病篇）。临床根据症状、体征、血象及骨髓象的检查，急性白血病的诊断及鉴别诊断一般无困难，但有些少见类型急性白血病，急性嗜酸粒细胞白血病，肥大细胞白血病、干细胞白血病，易被忽略应予注意。

②慢性白血病：常见有

慢性粒细胞白血病（CML）：起病较缓慢，逐渐出现乏力、消瘦、多汗、体重减轻，贫血和发热多在后期出现，肝、脾肿大，尤以脾大明显，巨脾者可占满腹部且达盆腔，淋巴结可轻度肿大，胸骨压痛亦较常见。实验室检查呈正细胞正色素性贫血，白细胞数明显增高，其中晚幼粒、杆状核比例增高，嗜酸、嗜碱粒细胞亦增多，骨髓象增生明显至极度活跃、粒细胞系显著增多，原、早幼粒细胞一般＜20%，嗜酸、嗜碱细胞易见，约85%患者有Ph′染色体。

鉴别诊断主要是脾肿大应与肝硬化、血吸虫病及淋巴瘤引起的脾大区分，由于本病的特殊血象及骨髓象鉴别常无困难。

慢性淋巴细胞白血病（CLL）：以老年男性多见，起病缓慢，可有疲乏、消瘦、低热、贫血或出血。淋巴结、肝、脾肿大。血象白细胞$>10\times10^9/L$，以成熟淋巴细胞为主。贫血及血小板减少为晚期表现。骨髓象增生活跃或明显活跃，淋巴系列增生，成熟淋巴细胞≥40%，红系一般增生低下。临

床应与淋巴腺结核、各类淋巴瘤等鉴别，除血象、骨髓象外，淋巴结的病理检查在鉴别诊断上有重要意义。在淋巴细胞增多方面，本病还应与传染性单核细胞增多症、传染性淋巴细胞增多症等鉴别。

多毛细胞白血病（HCL）：是一种独特类型的白血病，国内1976～1986年已报道50例。临床特点是患病以40岁以上者居多，男多于女，起病隐袭，多有贫血、发热及脾大。实验室检查，血象约2/3有中度全血细胞减少。骨髓增生活跃，可有"干抽"。诊断依据是外周血或骨髓中能见到特征性的多毛细胞。电镜观察多毛细胞更有意义。本病应与慢淋、慢粒、皮肤T细胞淋巴瘤等鉴别。通过血象、骨髓象及肝、脾等组织活检有助区别。

3）多发性骨髓瘤：是浆细胞异常增生的恶性肿瘤。起病多缓慢，患者可数月至数年处于无症状期，但临床上贫血是其主要症状之一，亦可为首发症状。贫血多为中度，后期严重。少数病例亦可无贫血。造血组织的浸润损害还表现在血小板减少伴出血症状。白细胞多正常，偶见增多。此外尚有多种多样的临床表现，如骨痛、骨骼变形和病理性骨折、髓外浸润（以脾、肝、淋巴结、肾常见）及神经系统病变等。常易误诊，故成年人有多发性骨骼病变，病理性骨折、尿内凝溶（本斯·琼斯氏）蛋白阳性，背痛或兼有早期截瘫症状，不明原因的贫血，慢性肾炎合并氮潴留而血压不高，显著的高球蛋白血症等应想到多发性骨髓瘤。

实验室检查，周围血象呈现中度正细胞正色素性贫血，血片上红细胞常排列成钱串状。骨髓片可见到分布不匀、呈小堆状聚积的骨髓瘤细胞，且超过10%。纸上蛋白电泳有M蛋白，免疫电泳可分出各型（IgG、IgA、凝溶蛋白或轻链型、IgD、IgE、IgM），X线有溶骨破坏等表现。

本病的鉴别诊断①骨髓中浆细胞反应性增多：见于急性传染性单核细胞增多症、急性风湿热、类风湿性关节炎、骨髓内肿瘤转移等，但上述疾病中，浆细胞一般不超过10%，且形态无异常。②高球蛋白血症：淋巴瘤、白血病、转移癌、巨球蛋白血症、重链病等均可有球蛋白增高，但一般$<1g/dl$且无骨骼变化。③骨骼病变：须与癌肿骨转移、老年性骨质疏松、甲旁亢等鉴别，但血清蛋白电泳正常，骨髓浆细胞不增高等不难区分。

4）恶性组织细胞病（恶组）：是组织细胞及其前身细胞异常增生的恶性疾病，主要累及淋巴和造血器官。任何年龄均可发病，综合国内文献以15～40岁占多数（68.4%）。男女之比为3:1。由于恶组病理改变的多样性，临床表现亦错综复杂，主要表现为长期发热且以高热为主，伴进行性全身衰竭，淋巴结、脾、肝大，还可有黄疸，全血细胞减少，皮肤损害和浆膜腔积液等。病情凶险，预后不良。实验室检查，全血细胞尤其是中性粒细胞进行性减少，血片中可有少量异常组织细胞及/或不典型的单核细胞。骨髓涂片可发现数量不等的多种形态的不正常组织细胞，并伴各种血细胞被吞噬现象。其中异常组织细胞及/或多核巨组织细胞是诊断本病的细胞学主要依据。但阴性并不能排除恶组的可能性，应在其它部位重复骨髓穿刺检查及骨髓活检，可提高恶组诊断的阳性率。另外，淋巴结的病理学改变亦显著，对浅表肿大的淋巴结作活检也有助诊断，但有时仍需多部位检查方能确定。

恶组须与急性白血病、粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血、骨髓癌肿转移等相区别。通过骨髓涂片检查可与急性白血病、再生障碍性贫血、粒细胞缺乏症等相区别。骨髓中转移癌细胞与恶性组织细胞两者形态不同，且癌细胞形态较一致，常聚集成堆，罕见吞噬现象。通过淋巴结活检，可与淋巴瘤鉴别。

5）骨髓纤维化：是一种骨质增生性疾病，多见于中、老年患者，起病缓慢，临床主要表现是贫血症状和脾大以及后者造成的脾压痛及压迫症状。周围血中显示正色素型贫血，但成熟红细胞明显大小不一，出现畸形红细胞、幼稚红细胞及幼稚粒细胞。如多次骨髓穿刺出现"干抽"现象则应考虑本病。此时应做骨髓活检，若正常骨髓被纤维组织所替代则可确诊。X线检查约30%～50%有骨质硬化的表现。

骨髓纤维化须与其它原因引起的脾肿大鉴别：①慢性粒细胞白血病：常有发热，白细胞数增高，骨髓涂片有异常形态学改变，染色体Ph′常阳性，中性粒细胞碱性磷酸酶常减少或消失；②真性红细胞增多症：有脾大但无贫血面容，红细胞增多及骨髓增生活跃或明显活跃，尤以幼红细胞为甚。骨髓纤维化与真性红细胞增多症及慢性粒细胞型白血病三者之间关系密切可互相转化。

6）石骨症（大理石骨症）：目前病因不清，可能与遗传和近亲婚配有关。较罕见。临床特点是广泛性骨质硬化，骨髓腔闭锁均变成大理石样骨质、骨脆性增加，贫血。通常于小儿期已贫血明显，肝、脾肿大，并发佝偻病，部分患儿可耳聋及失明，易感染，死亡率高。成人则症状多轻，国外文献报道约1/4病人出现骨髓痨性贫血，常有脾大及

呆滞和起皱的面容。自发性骨折也较常见，故部分病例由放射科作骨骼 X 片检查时才发现。

(3) 慢性炎症性贫血：此类贫血包括感染性疾病、非感染性疾病及恶性肿瘤所发生的贫血。凡持续 1~2 个月以上的感染、炎症和恶性肿瘤常伴随有轻至中度的慢性炎症性贫血。这类贫血以伴有低铁血症、总铁结合力降低和单核—巨噬系统铁质沉着为特点。临床常见于肺结核、亚急性感染性心内膜炎、肺脓肿、脓胸、慢性肾盂肾炎、慢性骨髓炎、溃疡性结肠炎、癌肿等。贫血的发病机理是：①红细胞寿命期缩短；②铁代谢障碍；③骨髓造血功能缺乏代偿能力。

临床表现贫血一般不严重，血红蛋白很少低于 8g/dl，多为正细胞正色素型亦可有正细胞低色素型。成熟红细胞可大小不等，网织红细胞正常或降低，骨髓片检查基本正常，经铁染色后，骨髓涂片细胞外铁增加但铁粒幼细胞显著减少，此点很少在其它贫血中见到。血清铁、总铁结合力、铁饱和度均低于正常，而血清铁蛋白正常或增加。

须鉴别疾病：①稀释性贫血，恶性肿瘤后期可发生；②慢性失血或肠粘膜铁吸收障碍导致的缺铁性贫血，一般可通过转铁蛋白、总铁结合力和血清铁蛋白测定而区别之；③肾原性贫血，血尿素氮及肌酐明显增多可帮助确定肾功能不全；④骨髓转移癌或淋巴瘤浸润所致贫血，有时不易区别，但血清铁多增高，周围血有幼红—幼粒细胞贫血且成熟红细胞有显著畸形，血清碱性磷酸酶测定和骨骼 X 线检查有助于诊断。

(4) 肾原性贫血：贫血是慢性肾功能衰竭的最具特征性的表现，贫血程度与肾功能衰竭的程度多呈正相关。肾原性贫血原因：①肾脏的排泄功能衰竭、红细胞寿命缩短、缩短程度与血中尿素氮水平成直线关系，于透析治疗后，红细胞寿命期可恢复正常；②尿毒症患者红细胞易破坏，原因是红细胞的磷酸戊糖旁路，膜 ATP 酶及谷胱甘肽的稳定性都发生了变化。另外铁的利用率下降及对红细胞生成素（EP）治疗的反应差；③肾脏的内分泌功能障碍：红细胞生成素来自肾脏，肾功能不全时 EP 分泌减少，导致骨髓造血功能减低，故积极透析亦不能改善贫血。

慢性肾功能衰竭的贫血较严重，多数病人血红蛋白在 50～100g/L，属正细胞正色素性贫血。如出现低色素性贫血时，应想到有慢性失血的可能。红细胞形态可无变化，约半数患者血片中有钝锯齿形细胞（echinocyte 或 burr cell)。红细胞寿命缩短而幼红细胞生成能力低下。贫血类型以再生低下性贫血最多见，系由红细胞生成素减少所致；另外可见到部分患者有溶血性贫血，轻重不一。文献报导个别患者可较严重，应考虑溶血—尿毒综合征。

(5) 恶性肿瘤所致贫血：贫血为恶性肿瘤最常见的血液学表现，可做为肿瘤的首发表现发生于早期；亦可出现在疾病的晚期，程度轻重不一，病因多为综合性，常见原因如下：

1) 急、慢性失血所致铁缺乏：胃肠道及妇科肿瘤时，因瘤肿的坏死和溃疡形成而出血，胃癌、结肠癌等尤为多见。由于胃酸和小肠功能对铁的吸收关系密切，故胃、胰腺和近端小肠肿瘤更易并发缺铁。另外恶性肿瘤产生的恶心、呕吐、食欲减退、腹泻等也影响铁的吸收。

2) 蛋白质缺乏：恶性肿瘤患者因摄入量不足及消耗增加，常致蛋白质缺乏，红细胞生成素分泌不足，若同时伴其它造血物质如铁、叶酸、维生素 C 等的缺乏时则易发生贫血。

3) 叶酸或维生素 B_{12}缺乏：患者摄入量少，加上恶性肿瘤播散时，叶酸的需要量增加而造成。但应注意的是在急性淋巴细胞白血病，尤其是小儿，如给予叶酸偶可令病情加剧。维生素 B_{12}缺乏主要发生于胃癌、胃大部切除或全回肠部分切除后。确诊须经血清维生素 B_{12}测定。

4) 溶血性贫血：肿瘤播散，红细胞寿命缩短。溶血主要来自细胞外因素。脾大者与脾功能亢进有关，恶性肿瘤患者单核—巨噬系统功能过分活跃也是溶血因素之一。此外恶性肿瘤的骨髓转移亦可造成微血管病性溶血等。

5) 红细胞生成异常：合并慢性炎症的恶性肿瘤较易发生，在造血系统恶性肿瘤时可合并铁粒幼细胞性贫血。骨髓被肿瘤细胞浸润或骨髓发生纤维化时还可见到幼红细胞再障。

6) 骨髓病性贫血：骨髓是转移癌好发部位，常见原发癌有乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、甲状腺癌、胃癌等。骨髓转移好发于扁平骨如肋骨、脊柱、盆骨、颅骨等处。周围血片可出现幼粒—幼红细胞贫血。如有骨髓纤维化则血片中可见泪滴状畸形细胞。骨髓片则可见到癌细胞。

7) 血容量增加：为贫血原因之一，机制尚有待探讨。

(6) 内分泌疾病性贫血：

1) 甲状腺疾病性贫血：甲状腺机能亢进性贫血（甲亢性贫血）

甲亢性贫血一般为轻度或中度贫血，血象表现

为小细胞性、正细胞性或大细胞性贫血（由于不同的发病机制所致），骨髓象多呈增生性改变或正常。发病机制①营养不良：由于代谢亢进营养消耗增加及补充不足所致。②铁代谢紊乱：甲亢性贫血者，铁指标随甲亢控制及贫血纠正随之恢复正常，另据报道此类患者铁利用障碍，血清铁、铁饱和度增高，总铁结合力减低，于甲亢控制后可逆转。③维生素 B_{12} 和叶酸代谢紊乱：甲亢患者血浆维生素 B_{12}、叶酸浓度正常或偏低；另有报道甲亢患者存在胃壁细胞抗体，该抗体使胃壁内因子缺乏，造成维生素 B_{12} 吸收不良等。④红细胞寿命期轻度缩短。

甲状腺机能减低性贫血（甲减性贫血）

甲减性贫血多为正细胞正色素性，伴红细胞轻度大小不等，未治疗者可有少量棘细胞，Tudehope 及 Wilson 曾报道 116 例甲减者，其中贫血占 32%；单纯由甲减引起的占 6%，缺铁占 9.5%，恶性贫血及其它类型占 16.5%。发病机制①甲状腺激素有促进红细胞生成素的功能，甲减时红细胞生成素减少致骨髓造血功能减低；②甲减患者因厌食及胃酸缺乏引起营养不良性贫血；③甲减时血容量减少，月经量多。

2）垂体机能减低性贫血：贫血机制①垂体机能低下的发病诱因多为产后大出血（席汉综合征），故可致失血性贫血；②若干垂体激素（GH、ACTH、TSH 等）可刺激分泌促红细胞生成等，故机能减低时造成贫血；③感染型垂体机能减低。因缺乏多种激素，抵抗力下降易感染发热，久之造成慢性炎症性贫血；④由于垂体机能减低、靶腺功能障碍，内分泌激素调节紊乱致胃肠功能紊乱，吸收障碍导致营养不良性贫血。故贫血可为小细胞性、正细胞性或大细胞性。

3）肾上腺皮质功能减低性贫血：轻至中度贫血，为正细胞正色素型。发病机制：①肾上腺皮质功能减低时，糖皮质激素分泌下降致消化酶分泌降低，患者食欲不振而致贫血。②结核感染是肾上腺皮质功能减低的重要病因，故可能同时存在慢性炎症导致贫血。

4）性腺功能减低性贫血：雄性激素低下性贫血：因雄性激素对红细胞生成有三种作用：①红细胞生成素增加；②对红细胞生成素有反应的干细胞群的增加；③对造血干细胞的直接作用。故当肾上腺皮质机能减低致使雄性激素水平低下时或当睾丸功能低下（如无睾症、隐睾症等）时可并发贫血。

雌性激素至少有抑制红细胞生成素的活性及抑制肝内 α 球蛋白与肾内红细胞生成因子的作用，所以卵巢肿瘤和男性女性化者可伴有贫血。

（7）结缔组织病性贫血：

1）类风湿性关节炎所致的贫血：一般多不严重，贫血为正细胞低色素性贫血，多为中度贫血，贫血程度与疾病活动性有关，与病程长短无关。贫血主要由红细胞数量减少造成，而 MCHC 仅轻度下降。在疾病活动期，血清铁降低而总铁结合力并不增加，骨髓中之幼红细胞无相应增生。目前认为贫血可能与下列因素有关：即红细胞相应增生不足；铁在体内沉积；血中存在抗红细胞生成素的抑制物。还有因叶酸缺乏，引起的巨幼细胞贫血。类风湿性关节炎患者的贫血除铁及叶酸代谢紊乱外，少数患者可能与脾大及轻度溶血有关。

2）系统性红斑狼疮所致的贫血：约有 57%～78%的患者，有程度轻重不一的贫血。造成贫血的原因：①免疫因素为主，如自身免疫性溶血性贫血。SLE 产生的抗红细胞自身抗体多为温抗体 IgG 及 C_3 的混合型，单纯 IgG 的少见。SLE 所致溶血性贫血偶尔与冷凝集素的作用有关。SLE 所致免疫性再生障碍性贫血较少见。②非免疫因素造成的贫血，可能与铁代谢异常、失血、红细胞生成素不足以及蛋白质代谢异常有关。

3）其它结缔组织病的贫血：发病机制大多与铁代谢障碍有关，少数患者因胃肠道毛细血管扩张，引起出血、或因小肠及肠淋巴管硬化性病变影响铁吸收造成缺铁性贫血，如系统性硬化病（硬皮病）。结节性多动脉炎贫血虽不多见，但可在肾功能不全或胃肠道失血后出现贫血。

（8）老年性贫血：老年人贫血发病率的研究报道不多，根据有关资料，发病率约为 20%～26%。老年人贫血虽属常见，但临床缺乏特征性。骨髓活检的研究支持造血组织随年龄的增长而减少，减少的原因被认为与脂肪组织的增加和网状骨质的减少有关。有学者提出人类进入老年后，雄性素分泌减少，加之活动能力降低，氧消耗量减少因而红细胞生成素的产生也因之受到影响。目前暂订老年人贫血标准为红蛋白＜105g/L，红细胞＜3.5×10^{12}/L。

老年人出现轻度贫血，应予以重视，因临床及实验的资料均不支持由于年龄增加而发生贫血，故对老年人贫血需进行细致的检查，深入探讨贫血的病因及观察疗效，特别注意有无恶性肿瘤、慢性感染和营养缺乏等隐匿性因素的存在。尤其特别强调老年人的营养缺乏性贫血常是多种造血因子的合并缺乏。如低色素性贫血患者可合并有维生素 B_{12} 或叶酸缺乏症。老年人贫血，临床多无明显主诉，起

病缓慢，体征不明显。

（9）中毒性贫血：

1）中毒性再生障碍性贫血：

①苯引起的再障贫血：是慢性中毒特征之一，临床表现虽可多样化，如早期中毒以中性粒细胞减少为主，亦可血小板减少，或有巨幼细胞生成等，但最终结果为全血细胞减少及骨髓再生障碍。实验室尚缺乏特异性诊断方法。白细胞减少和显著的退行性变化（中毒颗粒）可作为诊断指标之一。临床常见造成苯类中毒性再障的还有三硝基甲苯（TNT）。

②砷引起的再障贫血：砷为抑制骨髓造血原因之一。临床呈正细胞正色素性贫血，白细胞及血小板均减少，骨髓象符合再障贫血，但红系可见少量幼红细胞并有巨幼样变。

③四氯化碳接触后的再障：虽报道不多，但作者认为四氯化碳接触的蓄积作用，是造成再障的病因。

④杀虫药引起再障：国内外均有报道，主要为二二三和六六六，其它尚有敌敌畏等。对于有机磷酸酯杀虫药与再障关系，尚须今后进一步探讨。

2）中毒性铁粒幼细胞性贫血（铅中毒性贫血）：铅中毒性贫血多发生于疾病后期或中度以上的中毒患者。贫血多为正细胞低色素型，为轻至中度贫血，本病以出现众多的嗜碱性点彩红细胞、多色性红细胞和网织红细胞为特征。其产生机制是由于原卟啉与亚铁结合受到阻滞，珠蛋白过剩，导致合成珠蛋白的核糖核酸堆积，这些核糖核酸就构成了上述三型幼稚红细胞中的嗜碱性物质，而形成所谓环形铁幼粒细胞。铅中毒与其它疾病鉴别诊断较为重要的试验是尿卟啉半定量阳性，尿中δ-氨基酸酮戊酸增多及尿铅含量增加。

3）中毒性溶血性贫血：临床按发病机制把引起溶血的生产性毒物分为：

①氧化剂类毒物：可直接使血红蛋白氧化为高铁血红蛋白，产生海因（Heinz）小体，造成溶血。包括中毒性高铁血红蛋白血症，中毒性硫血红蛋白血症及中毒性海因小体溶血性贫血。造成以上溶血的化学物质有：亚硝酸戊酯、亚硝酸钠、硝酸甘油、硝酸银、苯醌、苯肼、苯胺、非那西丁、磺胺类药物、利多卡因等。

②非氧化作用的溶血药物：有砷化氢、铜、硫酸铜等。以上药物中毒均可产生血管内溶血及血红蛋白尿，其中砷化氢中毒临床表现除腹痛、血红蛋白尿及黄疸外还可发生急性肾功能不全，应予重视。

（10）其他贫血：

1）脾机能亢进（脾原性贫血）：是一种综合征。临床表现为脾肿大，一种或多种血细胞减少，而骨髓造血细胞相应增生。主要诊断依据是：①脾脏肿大：脾亢时脾几乎均肿大，呈中等或显著肿大。即使体检时未触及亦可依靠B型超声波或放射性核素脾区扫描证实。但脾大与脾亢的程度并不一定成比例，脾肿大多发生于血象改变之前。②血象：贫血常为正细胞正色素性，很少有红细胞的大小不等及畸形改变（有合并症者例外），网织红细胞不增加。应用^{51}Cr放射核素方法检查，显示红细胞寿命明显缩短。白细胞及血小板均可减少。③骨髓象：多为造血细胞增生象。④脾切除后血细胞可接近或恢复正常。

鉴别诊断：脾大伴一种或几种血细胞减少可发生于系统性红斑狼疮、亚急性细菌性心内膜炎等，这些表现与脾亢无关。此外还应注意脾亢患者的血细胞减少是否还有其它原因，如淋巴瘤骨髓浸润，即使脾已切除血象亦不能正常。因而脾亢必须通过切脾后才能明确诊断。

2）妊娠期贫血：妊娠期间母体为了孕育胎儿，准备分娩，血液中会出现一系列的生理改变，其间妊娠期血浆容量的增加比较突出。于妊娠第6周开始至妊娠中期增加较快，到妊娠9个月增加达到高峰，以后持续到足月。而红细胞容量的增加于妊娠第6个月开始到妊娠最后1个月。

由于血浆容量的增加早于并超过红细胞容量的增加，故妊娠的血液呈现稀释。血液稀释现象由妊娠的第3个月开始出现，在第5到第8个月比较明显，以后逐渐减轻。此时红细胞压积及血红蛋白的含量的测定值均比未妊娠时为低，临床称之为妊娠期的生理性贫血，但其血红蛋白测定值仍在10g/L以上。

妊娠期除生理性贫血外，较常发生的是缺铁性贫血与巨幼细胞性贫血，其它如再生障碍性贫血、溶血性贫血等均极少见。

（程毓蒨）

参考文献

1. 黄象谦等主编．内科临床与新进展．天津科技翻译出版公司，1993．348～357
2. 丁训杰等主编．实用血液病学．上海医科大学出版社，1992．20～116
3. 杨天盈等主编．临床血液学进展．北京：北京医科大

学、中国协和医科大学联合出版社，1992.196～215

4. 任兆瑞等.15例非典型β地中海贫血杂合子分析.中华血液学杂志，1994，15(8):399

5. 杨子文等.八例病毒性肝炎合并急性造血功能停滞.中华血液学杂志，1994，14(4):181

6. 刘蕴华等.慢性疾病贫血患者红细胞生成素缺乏.国外医学输血及血液学分册，1992年，15(3):180

7. 邝贺龄主编.内科疾病鉴别诊断学，第三版.北京：人民卫生出版社，1993.475～514

8. 张远慧等主编.老年内科常见疾病.重庆出版社，1991.189～194

9. 张之南主编.血液病诊断及疗效标准.天津科技出版社，1991.29～193

第二节 出血倾向

出血倾向（hemorrhagic tendency）是指由于某种疾病或某一因素引起机体自发性出血或轻微外伤即出血不止的一种临床表现。正常情况下，血液在循环系统血管管道中运行，一方面必须保持流体状态，不发生凝固；另一方面，一旦局部发生创伤，即可通过正常止血机制而达到止血目的。

正常止血机制应包括血管（尤其是小血管）作用、血小板作用及凝血作用三个重要环节共同完成。另外，机体尚有一种抗凝机制，包括机体存在天然抗凝物，对凝血各阶段起拮抗作用，以保证不在血管内发生凝血；还有纤维溶解系统。生理情况下，体内可能有小量纤维蛋白不断生成，但又不断被溶解、清除。凝血及抗凝在正常情况下保持均衡状态。任何疾病或任何因素影响小血管功能，血小板数量与质的改变，凝血机制某环节障碍，病理或人为因素增加抗凝血作用，均会造成出血倾向。

一、止血机制

现简述正常止血机制中所涉及的小血管、血小板、凝血、抗凝等有关重要环节及其对止血的作用。

（一）血管在止血功能中的作用

创伤后小血管通过自主神经轴突反射，使有关小血管收缩，伤口血流变慢，关闭伤口止血；这仅限于极小伤口。血流流经伤口，血小板粘附凝聚时释放出的5-羟色胺及花生四烯乙酸代谢物血栓素（TXA_2），对小血管均有较强的收缩作用。小血管组成成分中的结缔组织胶原纤维和内皮细胞层下的基底膜弹性蛋白对血小板具有较强的亲和力，增加血小板在伤口处聚集，相互粘附、凝聚，继而发生释放反应，形成血小板堵塞物（白色血栓），机械性堵塞伤口，起到初步止血作用。小血管在止血过程中发挥作用必须：

1. 小血管本身结构正常 胶原分子结构正常。合成胶原所需的羟化酶活性及维生素C正常。

2. 小血管对神经体液调节反应正常。

3. 血小板数量和功能正常，以保持小血管完整性和功能正常。

（二）血小板在止血功能中的作用

血小板的功能除上述保持血管内皮层完整性外，尚具有粘附功能、聚集功能、分泌功能（释放反应）等复杂而多方面的作用。体内外很多物质可使血小板聚集，如ADP、肾上腺素、凝血酶、胶原、5-羟色胺、前列腺素环内过氧化物（PGG_2及PGH_2），进一步代谢成血栓素A_2（TXA_2）。环氧化酶先天性缺乏或用阿司匹林抑制此酶时PGG_2，PGH_2，TXA_2形成减少可引起出血。血小板聚集作用与cAMP，及cGMP系统有关。α肾上腺素能阻断剂，β肾上腺素能兴奋剂，PGE_2，PGD_2，咖啡因，茶碱，潘生丁等均可抑制血小板聚集。在诱导剂刺激下，血小板能将细胞器（主要是致密颗粒，α颗粒）中的生物活性物质释放出，称为血小板释放反应。血小板释放物初发时释放5-羟色胺，ADP，儿茶酚胺等，进一步释放α颗粒内容物包括酸性水解酶，纤维蛋白原，K^+，血管通透因子，趋化因子、β血栓球蛋白、组织蛋白酶、胶原酶、硬蛋白酶、促平滑肌增殖因子、抗纤溶酶及抗尿激酶，血小板因子等。血小板因子已知有10余种。血小板因子1（PF-1）：与凝血因子Ⅴ相同。PF-2存在于血小板颗粒中可提高纤维蛋白原对凝血酶敏感性。PF-3存在于血小板各部分，主要是在血小板膜内侧及α颗粒内，参与凝血过程。PF-4有中和肝素作用。PF-5即血小板纤维蛋白原。PF6-存在于血小板透明区，为纤溶酶抑制剂。PF-7凝血活酶辅因子。PF-8抗凝血活酶，PF-9加速球蛋白稳定因子，这些血小板因子全部生理作用还不太清楚。其中PF-3最重要。此外血小板还有通过因子Ⅻ等启动凝血作用、激活因子Ⅺ及加速血管收缩等作用。根据上述血小板在止血、凝血作用中可归纳为：

1. 血小板可保持小血管内膜完整、血管壁受损，血小板流经伤口粘附、聚集堵塞伤口、达到初步止血目的。

2. 聚集的血小板发生释放反应，释放出许多

具有生物活性物质，以加强小血管收缩，及参与各阶段凝血过程达到凝血，止血目的。

血小板在止血作用中起重要作用，因此数量上减少或功能缺陷均可引起出血倾向。

（三）凝血因子在止血功能中的作用

凝血机制是止血作用中重要的环节。血浆中各种固有凝血因子受某种因素影响被激活后，通过一系列生物化学反应，最终形成纤维蛋白凝块，即血栓，牢固的堵塞在伤口上，达到止血的目的。

二、凝血机制

（一）凝血过程必须有凝血因子的参与

已知血浆中除钙离子及组织中的组织因子外共有10个凝血因子。由于过去同一因子同义名很多，比较混乱，自1962年国际已统一用罗马数字命名凝血因子，并已沿用至今（参见表2-5-6）。

（二）凝血机制

有两个主要步骤：

1.凝血酶生成　主要有两步，即Ⅹ因子活化和凝血酶原转变为凝血酶。

（1）Ⅹ因子活化（Ⅹa）：有两条途径进行，即内在途径及外在途径（参见图2-5-1）。

内在途径：血液与伤口接触后，创伤面内皮下辅因子包括胶原，微纤维和基底膜等激活Ⅻ成为Ⅻa，Ⅻa可激活前激肽释放酶变成激肽释放酶。

表2-5-6　凝血因子国际罗马数字命名

罗马数字命名	常用名称
Ⅰ	纤维蛋白原
Ⅱ	凝血酶原
Ⅲ	组织因子
Ⅳ	钙离子 Ca^{++}
Ⅴ	前加速素，易变因子
Ⅵ	现已确定无此因子，实是Va
Ⅶ	前转变素，稳定因子
Ⅷ	抗血友病因子，抗血友病球蛋白
Ⅸ	血浆凝血活酶成分（PTC）
Ⅹ	Stuart-Prower因子
Ⅺ	血浆凝血活酶前质（PTA）
Ⅻ	Hegeman因子，接触因子
ⅩⅢ	纤维蛋白稳定因子

Ⅻa使纤维蛋白溶酶原前活化素水解成活化的纤维蛋白溶酶原活化素。Ⅻa并能使Ⅺ因子酶原水解成活化的Ⅺ因子（即Ⅺa）。经Ⅻa水解生成的上述三种酶均可转而促进血液内Ⅻ因子酶原水解成Ⅻa。反复自动催化，以产生更多的Ⅻa。Ⅻa在钙离子协同下可使Ⅸ因子激活成Ⅸa。Ⅸa在血小板磷脂、Ⅷ因子及 Ca^{++} 参与下通过蛋白水解Ⅹ因子，活化成Ⅹa。

外在途径：组织因子（即Ⅲ因子）是附在不同体细胞表面的一种膜结合糖蛋白，在与血浆密切接

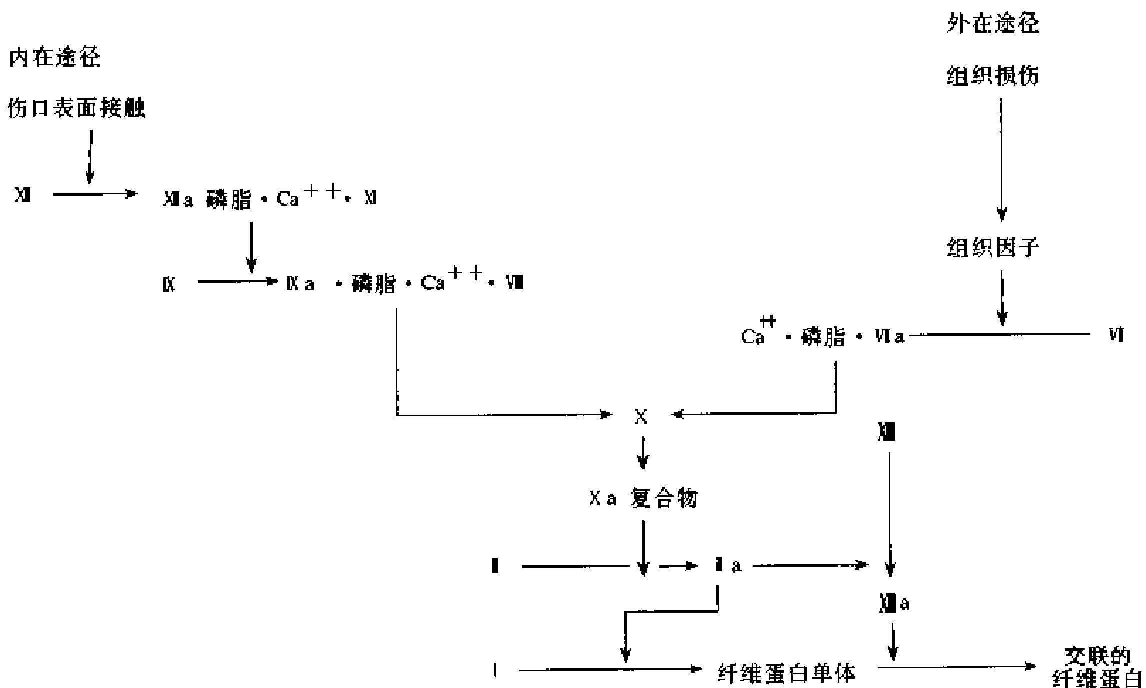


图2-5-1　凝血机制示意图

触的内皮细胞和白细胞表面也常有此组织因子。当组织受损后即可释出组织因子。Ⅶ因子在组织受损后即与受损血管表面的组织因子接触，在钙离子参与下使Ⅹ活化成Ⅹa。

(2) 凝血酶原活化及凝血酶生成：凝血酶原是一种单链糖蛋白，Ⅹa能使凝血酶原的N-终端水解释出F_A和F_B分段。或使F_A和F_B区之单一多肽链断离，使凝血酶原转变成中间产物。此后Ⅹa又使凝血酶原中间产物残余C-终端内的肽链内部发生解离生成具有酶活性的双链组份——凝血酶（丝氨酸蛋白酶）。此酶在体内由于与Ca^{++}结合的Ⅴ因子和血小板磷脂参与，反应可显著加速进行。自我催化。

2. 纤维蛋白凝块形成　凝血酶生成后，作用于纤维蛋白原，先切断α(A)链中的甘-精链，使之分解出两个分子量为1,800的强酸纤维蛋白肽A断片，继而凝血酶又使纤维蛋白原的另二个β(B)链中的甘-精链裂解，放出二个分子量为1,500的强酸纤维蛋白肽B断片。自纤维蛋白原中分解了纤维蛋白肽后，即形成纤维蛋白单体，继而单体聚合成多聚体。ⅩⅢ经凝血酶作用激活成ⅩⅢa。纤维蛋白多聚体在Ca^{++}参与下与ⅩⅢa交叉联结形成高度不溶性、坚实的纤维蛋白凝块，发挥有效的止血作用。

凝血机制过程中涉及到很多的凝血因子及环节。任何一个凝血因子缺乏，任何一个环节障碍均不能完成最终凝血——纤维蛋白凝块形成。最后影响止血功能，造成临床出血倾向。

三、抗凝机制及纤维蛋白溶解机制

体内有各种天然的抗凝物质，对凝血各阶段起拮抗作用。各种抗凝物质来源不同，有的已证明有重要意义，有的尚未完全肯定。有的抗凝物是对某凝血因子有灭活作用，以防止血管内凝血。有的则是对一旦发生小凝块时起吞噬、清除、溶解作用，以防止凝血在血管内进一步扩大。现将抗凝机制及纤维蛋白溶解机制归纳为以下几项：

（一）抗凝血酶物质

有抗凝血酶Ⅰ—Ⅵ，但目前公认比较重要的是抗凝血酶Ⅲ，它使凝血酶灭活，并能使Ⅸa，Ⅹa，Ⅺa，Ⅻa和激肽释放酶等灭活。另有α_2巨球蛋白，当凝血酶与生理量的α_2巨球蛋白孵育20分钟后，二者即可形成不可逆的复合物，凝血酶完全灭活。

（二）肝素

人体所有组织尤其是肝、脾、肌肉都含有肝素，肝素亦存于血管周围的肥大细胞内。一些因素刺激肥大细胞颗粒脱落时，肝素即被释放至组织及血液中。肝素可干扰凝血各阶段，可使凝血酶灭活，阻止纤维蛋白肽"A"和"B"解离，从而影响纤维蛋白原转变为纤维蛋白单体。可干扰凝血酶对ⅩⅢ的激活和对Ⅷ和Ⅴ激活及抑制血小板因子3的释放等。

（三）其他促凝物质抑制素

如Ⅹa抑制素、凝血酶原激酶及组织因子抑制物等。

（四）动物实验证明

肝脏不仅能产生许多凝血因子，还能对血循环中被激活的促凝物质包括凝血活酶及Ⅹa等有消除作用。

（五）纤维蛋白溶解系统

生理情况下可能常有小量纤维蛋白凝块生成，但又不断被溶解，这种过程为纤维蛋白溶解系统，这是机体一种保护性措施，以保障血液在血管内畅通。纤溶系统包括纤溶酶原，纤溶酶原活化素，纤溶酶和纤溶抑制物四个方面。通过纤维蛋白溶解机制、最终将纤维蛋白凝块溶解成纤维蛋白降解产物。纤溶酶原活化素存在于血液、不同组织中，也可由微生物产生，对纤溶酶原具有特异活性，能激活纤溶酶原，使其转为纤溶酶。纤溶酶原活化素按其生物特性可分为三种（参见图2-5-2）：

1. 直接作用纤溶酶原使其激活、如尿激酶、组织活化素等。

2. 同时具有蛋白水解酶作用，如糜蛋白酶等。

3. 使体内无活性的前活化素转变为具有活性的活化素如链激酶，组织溶酶激酶等。

生理性抗凝物质存在及正常抗凝机制能保持血液在血管内呈流体状态，血管畅通；任何病理原因抗凝物质增多或纤溶亢进，均会导致发生出血倾向。过分的抗凝疗法亦可产生出血倾向。

四、诊断注意事项

以出血倾向为临床表现的疾病既包括出血性疾病，也包括种类繁多的各系统疾病伴有的出血倾向和药物所致出血倾向。出血倾向疾病的诊断与鉴别诊断，因此必须根据临床表现和实验室检查结果密切结合考虑。可能最后是以临床表现为重要线索，以实验室为主要诊断根据。在确定出血倾向病因

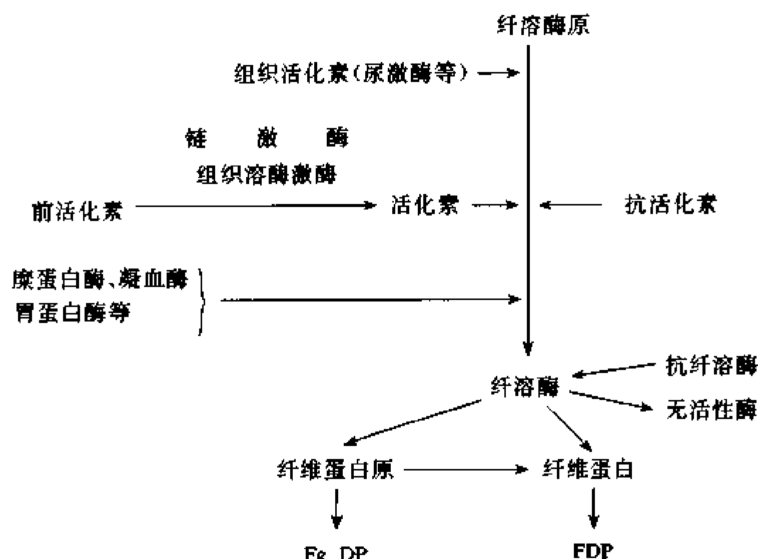


图 2-5-2　纤溶系统示意图

前，必须排除因局部病变引起的出血，如因鼻粘膜病变引起的鼻衄，牙龈炎引起之牙龈出血等，通过病史、查体、及常规检查不难区别。此类不属出血倾向范围。

对每个出血倾向患者在全面了解病史，系统查体及常规化验时应注意：

(一) 病史

应详细了解出血史，是否多个部位反复出血。鼻衄，牙龈出血，皮肤，粘膜出血点与紫斑情况。出血倾向诱因，出血与食物、接触物的关系，药物应用史，尤其是镇痛解热药、磺胺类药、抗癌药、抗凝血药如潘生丁，蛇毒，肝素等。有无过敏史，发生紫斑同时有否出现象荨麻疹等历史。有无急性发热性传染病或慢性疾病尤其是肝、肾疾病有关症状及病史。职业史、家族史，家族中直系家属及有血缘关系家属有无出血疾病等。

(二) 查体

注意皮肤、粘膜紫斑形态、分布是否对称。有无毛细血管扩张，有无关节（关节腔积血）肿胀、关节畸形，有无伴有内脏出血如消化道出血、泌尿道出血、月经过多等。有无其他疾病体征如发热，贫血，黄疸，蜘蛛痣，胸骨压痛，淋巴结、肝、脾肿大等。

(三) 实验室检查

1. 血常规化验　血红蛋白，红细胞计数有无贫血，白细胞计数是否增高或减少，分类有无异常，阳性发现对某些恶性血液病提供重要线索。尿常规对肾疾患等提供诊断依据。

2. 出血倾向常规初步化验　血小板计数、出血时间、凝血时间（最好采用试管法）、血块回缩、束臂试验，对确定出血倾向是由于血管因素，血小板因素或凝血因素引起提示初步分析（参见表 2-5-7）。

3. 凝血障碍凝血因子初步筛选试验　查凝血酶原时间（PT），白陶土部分凝血活酶时间（KPTT），凝血酶时间（TT），结果有以下可能（参见表 2-5-8）：

4. 血小板功能检查　上述检查如血小板计数正常、亦不缺乏凝血因子、临床上有类似血小板减少的紫斑、出血点，应检查血小板功能，如血小板粘附功能，血小板聚集功能，PF_3 活性，血小板释放试验等，以确定有无血小板病。

5. 疑有血循环中存在病理抗凝物质　复钙时间延长，加等量正常血浆可纠正即可确定。

6. 疑原发性或继发性（如 DIC）纤溶亢进　可进一步作 3P 试验，优球蛋白溶解时间、乙醇胶试验、FDP、纤溶酶原测定等检查。

(四) 其他检查

根据出血倾向其他临床表现考虑对原发疾病的进一步检查。骨髓涂片检查，对恶性血液病如白血病、骨髓瘤、恶性组织细胞增多症、骨髓增殖症、骨髓增生异常综合征（MDS）等有决定性意义。对再生障碍性贫血等亦有诊断意义。作肝功能、肾功能检查，有助对肝硬化、尿毒症等诊断。作免疫学抗体检查，有助自身免疫性疾病诊断。必要时作家族遗传学调查，有助于了解与遗传疾病的关系。

表 2-5-7 出血倾向初步常规化验

血小板计数	出血时间	凝血时间	血块回缩	束臂试验	提示诊断	应进一步检查
正常	正常	正常	正常	(+)或(-)	血管因素出血如单纯性紫斑，过敏性紫斑等	进一步除外轻型凝血因子缺乏症
正常	延长	正常	正常或不佳	(+)或(-)	遗传性出血性毛细血管扩张症、血小板功能障碍，血管性假血友病	毛细血管镜 血小板功能检查及有关血管性假性血友病检查
减少	延长	正常	不佳	(+)	原发或继发性血小板减少症	骨髓检查巨核细胞计数形态。查清血小板减少原因
正常	正常	延长	正常	(-)	中或重型凝血因子缺乏症	进一步检查何种凝血因子缺乏，并排除抗凝物质
减少	延长	延长	不佳	(+)	DIC	凝血酶时，FDP，三P试验

表 2-5-8 凝血因子初步筛选试验

PT	KPTT	TT	提示缺乏的凝血因子	应进一步检查
延长	正常	正常	Ⅶ	凝血酶原纠正试验
正常	延长	正常	Ⅻ Ⅺ Ⅸ Ⅷ	KPTT纠正或凝血酶原消耗试验，凝血活酶生成试验
延长	延长	正常	(1) Ⅱ Ⅴ Ⅹ (2) 内外凝血系统因子均少	PT纠正试验 蝰蛇毒时间
正常	正常	正常	应排除ⅩⅢ缺乏	30%尿素或1%单氯醋酸溶解血块试验
正常	正常	延长	纤维蛋白原明显减少，纤溶。类肝素抗凝物质	纤维蛋白定量，优球蛋白溶解时间，甲苯胺兰纠正试验

五、出血倾向的一般病因(参见表 2-5-9)

六、出血倾向疾病诊断要点

(一) 血管因素所致出血倾向疾病

1. 遗传性出血性毛细血管扩张症（hereditary hemorragic telangiectasia, HHT） HHT是由于遗传性间质发育不良，引起毛细血管平滑肌和弹力组织的缺乏、收缩力差，致毛细血管扩张，易损伤而出血。本病为常染色体显性遗传，家族中男女得病机会大致相等。临床表现为在同一部位反复出血，薄血管壁呈现细小紫红色瘤样扩张，聚合成片，扁平或高出皮表，散在分布全身各处，粘膜如鼻、口腔、唇、上颚、颊、牙龈、舌背、舌缘以及结合膜等处。鼻衄、牙龈出血常为首发症状。出血程度亦轻重不等，可内脏出血。消化道出血最常见，也可咯血、血尿、月经过多、眼底出血或蛛网膜下腔出血。化验检查：少数病例出血时间延长，多数患者束臂试验阳性，毛细血管镜检查可见毛细血管扩张、畸形改变。常伴有小细胞低色素性贫血。临床表现、家族史、毛细血管功能检查、毛细血管镜检查有助诊断。

2. 遗传性结缔组织缺陷（Ehlers-Danlos二氏综合征） 本综合征是一种先天性遗传间叶发育异常、结缔组织缺陷，伴有血小板粘附胶原机制障碍引起的出血性疾病，常染色体显性遗传。罕见。临床特点为皮肤过度松弛、弹性过强。关节伸展过度。血管脆性增加，易出血、易有骨隆突成假肿瘤状畸形及伴有先天性畸形，如尺、桡骨近端融合，足畸形。化验除伴有先天性Ⅻ或Ⅺ因子缺乏可使凝血时间、KPTT延长外，凝血象一般均正常，束臂试

表 2-5-9　出血倾向一般病因

一、血管因素
（一）血管本身结构异常
1. 遗传性出血性毛细血管扩张症
2. 遗传性结缔组织缺陷（如 Ehlers-Danlos 综合征）
3. 获得性结缔组织缺损（坏血病，皮质醇性紫斑、机械性紫斑）
（二）免疫性血管性紫斑
1. 过敏性紫斑
2. 药物性紫斑
（三）感染性血管性紫斑　由细菌、病毒、立克次体、原虫等引起
（四）其他　异常蛋白血症，高球蛋白血症、冷球蛋白血症，原发性球蛋白血症。单纯性紫斑、淀粉样变性
二、血小板因素
（一）血小板量改变
1. 血小板减少症
血小板生成减少：先天性，获得性
血小板破坏过多：先天性，获得性
血小板分布异常：阻滞在脾内血小板过多引起血小板减少；见于肝硬化、晚期血吸虫病、淋巴瘤、血管瘤、骨髓硬化症、其他巨脾症、脾功能亢进
2. 血小板增多症：原发性、继发性
（二）血小板功能缺陷　先天性，获得性
三、凝血机制异常
（一）凝血活酶生成障碍
1. Ⅷ因子缺乏症　先天性：血友病甲。获得性：见于 DIC
2. Ⅸ因子缺乏症　先天性：血友病乙、获得性：见于 DIC，严重肝脏病、肾病综合征，维生素 K 缺乏等
3. Ⅺ因子缺乏症　先天性：血友病丙。获得性：见于 DIC
4. Ⅻ因子缺乏　先天性：Hegeman 因子缺乏症
（二）凝血酶形成障碍
1. 凝血酶原缺乏症，先天性：少见。获得性：见于维生素 K 缺乏、严重肝病、DIC 等
2. 第Ⅴ因子缺乏症：先天性：少见。获得性：见于严重肝病、DIC 等
3. 第Ⅶ因子缺乏症：先天性：少见。获得性：见于维生素 K 缺乏、严重肝病、DIC 等
4. 第Ⅹ因子缺乏：先天性：少见。获得性：见于严重肝病、维生素 K 缺乏、淀粉样变性、DIC 等
（三）纤维蛋白形成障碍
纤维蛋白原缺乏：先天性：少见。获得性：见于严重肝病、DIC 等
四、抗凝物质及纤维蛋白溶解亢进所致出血倾向
（一）血循环中有病理性抗凝物质：抗纤维蛋白原、类肝素抗凝物、抗Ⅴ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ、ⅩⅢ、Ⅷ因子
（二）纤维蛋白溶解亢进：原发性：见于肝病。继发性：见于 DIC
五、复合因素引起出血倾向
（一）播散性血管内凝血
（二）肝脏疾病
（三）某些遗传性联合凝血因子缺乏症

验阳性。

3. 坏血病　由于维生素丙缺乏所致。维生素丙缺乏时胶原分子的羟脯氨酸及羟赖氨酸合成减少，影响结缔组织坚韧性，使毛细血管通透性、脆性增加，易于出血。某些地区饮食习惯不佳、产妇、海员等进食新鲜蔬菜、水果很少，缺乏维生素丙易致此病。临床表现主要为皮肤、粘膜和运动器官部位出血，牙龈出血最常见。重者亦可其他部位广泛出血。化验出凝血时、血块回缩时均正常，束臂试验阳性。诊断根据职业、饮食习惯、临床表现及有关化验结果确定。

4. 机械性紫斑　患者常因肌肉剧烈收缩运动，血管内压力增加而致血管壁损伤出血，也是直立性紫斑、老年性紫斑的主要原因。老年人不仅静脉机能不全，且皮肤胶原组织日趋萎缩，缺乏对血管床的支持力，因而引起出血。好发部位常在运动部位，四肢尤其是下肢多见，常遗留下皮肤暗褐红色斑。患者无症状，维生素 C 治疗无效。

5. 过敏性紫癜或称 Schönlein-Henoch 综合征　是常见变态反应性出血性疾病。属免疫血管病。过敏原可能为细菌、病毒、寄生虫、食物、药物等。上呼吸道感染、肺炎、菌痢、结核病、脓疱疮、流脑、流感、水痘、麻疹、腮腺炎、肝炎等急慢性炎症，寄生虫病如蛔虫、丝虫、血吸虫等代谢产物，食物如鱼、虾、蟹、蛤、蛋、奶类，药物如青霉素、链霉素、异烟肼、安基比林、丙酸睾丸酮、种

症等及一些物理因素，均可作为过敏原引起发病。临床表现常有发作先兆，微热、不适、似上感症状。继而皮肤出现紫癜。紫癜多稍高出皮表。红色斑丘疹，米粒至黄豆粒大小，分批出现，常对称性分布，四肢较躯干多，伸侧面较多，有时出现荨麻疹。可有关节损害，主要为大关节、肿胀、疼痛，亦可出现腹部症状，腹痛部位不固定，肾损害常见，约占1/3。可有蛋白尿、血尿。长期发作可致肾功能不全。化验：血小板计数正常，出、凝血时间、血块回缩均正常，多数病例毛细血管脆性试验阳性。本病根据病史、过敏史及临床表现、化验检查结果诊断可确定。应与风湿性关节炎、急腹症、肾小球肾炎鉴别，尤其是在紫斑出现前更要注意。

6. 药物性紫斑　许多药物可引起紫斑，可能是药物对血管直接损害、亦可能是通过免疫机制，药物作为过敏原引起血管损害，使血管通透性增加。药物中如异烟肼、PAS、奎尼丁、奎宁、利血平、克尿塞、硝酸甘油、安定、鲁米那、氯丙嗪、硫脲嘧啶、水杨酸、非那西丁、磺胺类药物、砷剂、碘剂、铋剂、金盐等，均可引起药物性紫斑，根据用药史确诊。

7. 感染性紫癜　许多感染可引起血管损伤，如麻疹、风疹、天花、水痘、传染性单核细胞增多症、腮腺炎、登革热、流行性出血热、斑疹伤寒、伤寒、流脑、亚急性感染性心内膜炎、败血症等病原体毒素可增加毛细血管通透性。有的表现为出血性皮疹、瘀斑，有的表现皮肤粘膜明显出血倾向。其中以流行性出血热更为突出。

8. 其他　单纯性紫癜，病因及发病机理不明，多为儿童及女性罹病，常无其他任何病征，单纯皮肤粘膜出现瘀斑，主要分布四肢，尤其下肢部位，很少出现在躯干，无内脏出血，瘀斑多自行消退。根据临床特点确定诊断，并与过敏性紫癜区别。后者有过敏原诱发史，有关节、内脏损害。巨球蛋白血症、冷球蛋白血症引起出血倾向，除IgM吸附影响凝血因子，使丧失活性外，高粘滞血症血粘稠过度可引起微循环障碍，影响血管功能，亦是出血原因。

（二）血小板因素所致出血倾向疾病

1. 血小板减少（先天性）

(1) 先天性再生障碍性贫血（Fanconi综合征）：本病为先天性家族隐性遗传疾病。罹患常为男孩，临床表现为乏力、苍白、贫血貌、反复感染及出血倾向。发育不全，常合并各种先天畸形。如小头、小眼、斜视、耳聋、侏儒、生殖器发育不全等。化验检查呈全血细胞减少，骨髓增生低下，巨核细胞减少，粒系及红系亦减少。诊断可根据家族史、全血细胞减少，畸形及骨髓增生低下。

(2) 类脂质沉积病：Gaucher病及Niemann-Pick病，均为显性常染色体遗传病，前者由于葡糖脑苷脂过度堆积于各组织细胞内，后者由于鞘磷脂酸缺陷，神经鞘磷脂大量堆积于肝、脾、骨髓、淋巴结组织细胞内影响骨髓造血、血小板生成减少，临床晚期出血倾向明显。

(3) 先天性无巨核细胞性血小板减少症：罕见。患者出生后即血小板明显减少，伴皮肤或胃肠道出血，骨髓细胞巨核细胞极少或缺如，肝、脾、淋巴结肿大，可有骨骼畸形如双侧桡骨缺如。另一类型三体性染色体畸形综合征（Trisomy Syndrome），有三体型（E组）伴桡骨发育不全，食管闭锁。另一类型为三体呈13～15异常伴无巨核性血小板减少及先天性多发畸形。另一类型为胎内母体感染巨细胞病毒或风疹等，生后不仅有黄疸、肝脾大，且有紫斑及其他部位出血倾向。化验血小板减少，骨髓巨核细胞极少或无巨核细胞。

(4) 胎儿或新生儿血小板减少：本病与母亲妊娠期服用噻嗪类药物有关，骨髓巨核细胞很少或无巨核细胞，血小板减少，临床出现紫斑或因颅内出血死亡。如未死，生后1～12周内出血倾向可恢复正常，可能是与药物对骨髓造血抑制有关。

2. 血小板减少（获得性）

(1) 原发性再生障碍性贫血：原因未明，可能与干细胞损伤，或造血微环境障碍或免疫机制有关。临床表现为贫血、出血倾向、感染、发热，肝、脾、淋巴结不大。血象全血细胞减少。骨髓细胞增生低下，粒细胞、红细胞及巨核细胞系统均减少。慢性型骨髓可呈灶性造血损害。

(2) 原发性骨髓硬化症：原因未明，主要是原纤维细胞分化失控，导致纤维细胞过度增生引起。起病缓慢，表现为贫血，出血倾向，肝、脾、淋巴结肿大。骨髓造血细胞减少而代之以肝、脾、淋巴结髓外造血。针刺活检上述组织可见典型髓样化生。诊断依据临床表现及骨髓造血细胞减少，淋巴结穿刺活检有髓外造血。应与慢粒及再障鉴别。

(3) 骨髓恶性肿瘤转移：有些恶性肿瘤骨髓转移，影响骨髓造血，造成贫血，血小板减少及粒细胞减少。临床表现为贫血明显，出血倾向。诊断应积极寻找原发灶。骨髓穿刺活检，如未查见转移肿瘤细胞，亦不能排除此病可能。有条件，必要时可作^{99}Tc核素显影ECT检查，可查见全身骨髓转移

癌灶。

(4) 恶性血液病：如各类型白血病、多发性骨髓瘤、恶性组织细胞增多等可引起血小板减少（或合并有其他出血因素）而有出血倾向。

(5) 物理化学因素：物理因素如X线，化学因素如各种化学物质或多种药品均可引起血小板减少。临床表现有出血倾向，发病机制可能由于理化因素直接损害骨髓造血功能，药物也可能是通过免疫机制过多的破坏血小板而引起此倾向。诊断须考虑职业、接触史、服药史，并排除其他因素所致血小板减少而确定之。

(6) 生物因素　病毒感染如传染性单核细胞增多症：部分患者可有皮肤出血点瘀斑，化验可有血小板减少或全血细胞减少。流行性出血热出血是多方面因素造成的，血管损害是广泛出血主要原因，血小板减少亦是出血因素之一。恶性疟发病病情凶险，可有皮下出血，可有血小板减少，甚至发生DIC。

(7) 血栓性血小板减少性紫癜（TTP)：原因未明。已知为多因性疾病，可发生于任何年龄。病程分急性与慢性，临床表现五联征或三联征，即微血管病变，溶血性贫血，血小板减少性紫斑症（或其他出血倾向），神经系统症状及肾病变、发热。但亦可仅出现三项表现，称三联征，化验检查血浆有溶血现象，血小板减少。应与Evan综合征及溶血尿毒综合征相鉴别。

(8) 溶血尿毒综合征（HUS)：病因未明。本病与TTP不同之处在于HUS神经系统症状罕见而肾损害严重，多发生在婴幼儿，成人少见。本病除突出表现尿毒症、溶血外，90%以上患者有血小板减少。出血点、瘀斑等出血现象明显。

(9) 特发性血小板减少性紫癜（ITP)：亦称免疫性血小板减少性紫斑症。临床表现分急性、慢性两型。急性型多见于儿童，起病急，常有病前病毒感染史，皮下出血广泛，10%～20%可有轻度肝、脾肿大。慢性型多见于成人，青年女性多见，起病缓慢，皮肤、粘膜出血，鼻衄，牙龈出血。重者可有内脏出血、子宫出血。颅内出血较少见。化验检查急性型血小板常重度减低，骨髓巨核细胞数正常或增多，多为幼稚型巨核细胞。慢性型血小板在10～75×10^9/L之间，有巨大血小板，骨髓巨核细胞计数正常或增多，多为不产血小板的成熟巨核细胞（颗粒型巨核细胞)。其他如测定血小板表面相关IgG（platelet associated IgG，PAIgG)，94%ITP患者PAIgG增高，少数为PAIgA，PAIgM等增高，有助于诊断。

(10) Evan综合征：即特发性获得性自身免疫性溶血性贫血合并特发性血小板减少性紫癜。

3．血小板减少（由于分布异常）　由于阻滞在脾脏内的血小板过多，以致周围循环中血小板减少，而引起出血如肝硬化、晚期血吸虫病，这些疾病由于门静脉高压所致脾肿大，脾功能亢进，均可导致大量血小板在脾内滞留而引起循环血小板减少。这些疾病可能还存在其他出血因素，如肝硬化、慢性肝病还有凝血因子生成减少，凝血障碍。脾功能亢进的存在，抑制骨髓巨核细胞的血小板成熟及释放，并在脾内过度破坏，均是造成出血倾向的原因。

4．血小板增多　原发性出血性血小板增多症是一种以巨核细胞系统增殖为主的骨髓增殖性疾病。临床表现血小板持续异常增多，既可引起栓塞又可发生出血现象。出血机理尚未完全了解，与血小板功能缺陷如粘附功能减低，血小板因子-3释放减少，血小板膜异常，血小板破坏物形成，血浆促凝物质使凝血因子消耗过多等诸多因素有关。临床出血倾向表现多于栓塞。皮肤、粘膜出血，关节腔、消化道等内脏亦可出血。化验血小板计数常＞1000×10^9/L，白细胞计数略高。骨髓巨核细胞增多，原始巨核增多，大片成堆血小板易见。出血时间延长，凝血时正常、束臂试验阳性。患者临床有出血或/和栓塞现象，化验血小板异常增高，＞800×10^9/L，骨髓巨核细胞增生为主，有大量血小板形成即可作出诊断。

5．血小板功能缺陷病

(1) 血小板无力症：是一种常染色体隐性遗传病，血小板粘附凝聚功能缺陷，少见。本病主要由于血小板内缺乏甘油醛-3-磷酸脱氢酶和丙酮酸激酶，ATP含量减少引起。临床表现为皮肤、粘膜自发性出血，女性月经过多，偶有颅内出血。化验出血时间延长、凝血因子正常、血块回缩不佳、对各种浓度ADP不发生凝聚反应、对瑞托霉素和牛凝聚性正常、血小板因子-3活性及Ⅻ活化试验均异常。

(2) Ehlers-Danlos综合征：上文已提及本病时皮肤及血管胶原纤维异常，血管脆性增加。血小板粘附于胶原的粘附功能亦产生障碍，可引起出血。

(3) 贮存池病　本病是一种血小板释放缺陷病、血小板内贮存ADP的特异性致密体池减少，致血小板含ADP量减少，导致本病血小板释放功能缺陷。患者一般出血较轻，妇女月经过多，外科

手术时止血困难。化验检查显示出血时间延长，血小板计数正常。对肾上腺素诱发凝聚次波减弱或缺如。生化测 ADP、ATP 含量均减少。血小板因子-3 亦异常。

(4) 轻型血小板病（阿司匹林样缺陷）：本病是先天性常染色体显性遗传病，血小板释放反应异常、血小板致密体颗粒内生物活性物质正常，ADP、ATP 含量正常，但释放机制障碍。临床表现为皮肤、粘膜出血，女性月经过多，出血时间延长，血块回缩正常，血小板对胶原不发生凝聚反应，患者对阿司匹林极敏感，通过阿司匹林耐量试验阳性可作出诊断。

(5) Wiskott-Aldrich 综合征：本综合征为性联隐性遗传，仅见于男性，主要为血小板结构异常，颗粒减少，贮存池内 ADP 减少，血小板因子-3 释放功能减低。临床表现为三联征：湿疹，反复感染，血小板减少。皮肤、粘膜出血常见，亦可有消化道、泌尿道等部位出血。化验血小板和淋巴细胞减少，嗜酸粒细胞增多，骨髓巨核细胞数正常或增多，但形成血小板少，出血时延长，血块回缩不良，束臂试验阳性，血小板对胶原凝聚性降低，血小板因子-3 活性正常或减低，血小板结构异常、颗粒减少，血小板第 3 因子释放减低。

(6) 获得性血小板功能缺陷病：尿毒症时血小板粘附与凝聚功能异常，其功能缺陷主要与氮质血症有关，透析后可好转。骨髓增殖症如原发性出血性血小板增多症，其出血主要与血小板功能缺陷，如肾上腺诱导血小板凝聚功能明显减低，ADP 诱导亦降低。真性红细胞增多症时血小板因子-3 活性降低，5-羟色胺减少。白血病时血小板因子-3 有效性降低。异常蛋白血症时如骨髓瘤、巨球蛋白血症，显著出血症状不仅与凝血因子异常及血小板减少有关，且与血小板功能异常有关，粘附、凝聚功能均异常。慢性肝病出血亦是复合性因素，除凝血因子缺乏、血小板减少因素外，血小板功能缺陷、血小板粘附、凝聚功能降低，血小板因子 3 有效性降低，亦是出血原因之一。作用于血小板环氧化酶的药物如阿司匹林，作用于血小板膜的药物如右旋糖酐、肝素、双香豆素、青霉素等，作用于血小板血栓收缩蛋白的药物如长春新碱、秋水仙碱等，均可影响血小板功能，引起出血倾向。

（三）凝血机制异常所致出血倾向疾病

1. 凝血活酶生成障碍

(1) Ⅷ因子缺乏症（血友病甲）：属性联隐性遗传，男性发病，女性携带。发病以婴幼儿及学龄前儿童常见，出血症状多在 5 岁内发生，全身各处可自发性出血。肌肉出血多见，皮肤粘膜次之，关节腔出血不少见。反复出血，关节可变畸形。泌尿道、消化道、腹腔出血亦可见到。颅内出血少见。化验：反复出血可致贫血，血块回缩、血小板计数、毛细血管脆性试验均正常，出血时间绝大多数亦正常，凝血时间（CT）延长（轻型不延长）。过筛试验：白陶土部分凝血活酶生成时间（KPTT）是血友病最敏感的过筛试验，明显延长。Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ、Ⅴ、Ⅹ凝血酶原和纤维蛋白原缺乏时 KPTT 均延长，应进一步鉴别。确诊试验：凝血酶原消耗试验（PCT）消耗不佳。简易凝血活酶生成试验（STGT）延长，凝血活酶生成试验（TGT）延长。临床上结合三项试验之纠正试验，还可将血友病定型。正常人血清含有因子Ⅸ及Ⅺ而无Ⅷ，正常人 $BaSO_4$ 吸附血浆含有因子Ⅷ及Ⅺ，不含因子Ⅸ，故可利用此特点纠正患者血液凝固之缺陷，就能对三型血友病作出鉴别（参见表 2-5-10）。

(2) Ⅸ因子缺乏症（血友病乙）：性联隐性遗传，其遗传特点与血友病甲类似。临床表现与血友病甲类似，单纯凭临床两者难以鉴别。轻者临床多无症状，外伤或做手术时才显出出血倾向，重者可有显著出血及关节血肿，皮肤、粘膜出血，消化道、泌尿道出血。关节畸形较血友病甲轻。化验检查与血友病甲类似。应用纠正试验与甲型及丙型血友病区别。

(3) Ⅺ因子缺乏症（血友病丙）：也是一种先天性家族性出血性疾病。过去认为本病系常染色体显性遗传，致病基因携带在常染色体上，故男女得病机会相等，近年认为Ⅺ缺乏实系常染色体不完全隐性遗传，临床分杂合子与纯合子两种，前者Ⅺ因

表 2-5-10 凝血活酶生成纠正试验

纠正物			凝血活酶生成试验		
$BaSO_4$ 吸附血浆	血清	血小板	Ⅷ因子缺乏	Ⅸ因子缺乏	Ⅺ因子缺乏
患者	患者	正常人	异常	异常	异常
患者	正常人	正常人	异常	正常	正常
正常人	患者	正常人	正常	异常	正常

子水平在20%～70%，后者在3%～15%。临床出血倾向较血友病甲，乙显著为轻，自发出血轻。肌肉出血和内脏出血及月经过多亦较轻，关节血肿少见。化验：血小板计数，出血时间，血块回缩，凝血酶原时间均正常。毛细血管脆性可阳性，说明常伴血管因子缺陷。凝血时间可正常或轻度延长，重症凝血酶原消耗不佳。白陶土部分凝血活酶时间延长，轻者可正常或接近正常。STGT及TGT不佳，纠正试验可确诊。

（4）获得性因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ缺乏症：见于DIC、严重肝病（参见下文）

2. 凝血酶生成障碍

（1）遗传性凝血酶原（因子Ⅱ）缺乏症：罕见，属常染色体隐性遗传，双亲均可遗传，男女均可患病。本病主要是凝血酶原生物合成减少，临床以粘膜出血多见，其次为皮肤，少数病例有类似血友病样出血。化验：凝血酶原时间延长，部分凝血活酶时间延长，而凝血活酶生成试验和凝血酶时间均正常，应与因子Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ缺乏症鉴别，应用凝血酶原时间纠正试验可区别。此外还有一种凝血酶原质的异常，称异常凝血酶原血症，临床表现可呈轻型血友病样出血，实验室检查特点为凝血酶原活性减低而免疫学方法检查浓度却正常，对诊断具有重要意义。

（2）遗传性Ⅴ因子缺乏症：常染色体隐性遗传，男女均可得病，病因未明，认为是由于生物合成障碍所致，可能还有Ⅴ因子分子结构缺陷。患者生后即有出血倾向，粘膜、皮肤出血，关节肌肉出血少见，自发出血少见。化验：凝血时间延长，凝血酶原时间延长，部分凝血活酶时间延长。

（3）遗传性Ⅶ因子缺乏症：属常染色体不完全性隐性遗传，两性均可发生，临床一般出血倾向较轻的一类为新生儿脐带出血，另一类为手术、外伤出血。其他出血比血友病轻，可合并因子Ⅹ或凝血酶原复合因子缺乏。化验：凝血时间可正常，凝血酶原时间明显延长，KPTT、TGT出血时间、血小板计数均正常，凝血酶原纠正试验有助于鉴别。

（4）遗传性Ⅹ因子缺乏症：常染色体隐性遗传，患者大多数出生后即有严重出血倾向。可有血友病样出血，出血程度与Ⅹ因子活性减低程度有关。化验检查：凝血时间延长、凝血酶原时间延长、蝰蛇毒凝血时间异常、出血时间、血小板计数，其他凝血因子活性均正常。

3. 纤维蛋白生成障碍　遗传性无纤维蛋白原血症为常染色体不完全性隐性遗传，男性患者较多，出血倾向仅见于纯合子型。杂合子型血浆纤维蛋白原浓度仅中度减低。本病与纤维蛋白原生物合成障碍有关，患者终生可有不同程度出血。约50%～60%出生后脐带出血为首发症状，粘膜、皮肤、内脏均可出血。化验：主要为血液不凝结，故部分凝血活酶时，凝血酶原时，凝血酶时均延长，但可用正常血浆或正常纤维蛋白原纠正。

4. 遗传性凝血因子联合缺乏症　指二个或二个以上凝血因子同时缺乏，归纳为三组：

（1）凝血酶原复合因子缺乏症：已报告有：

凝血酶原、因子Ⅶ、Ⅸ缺乏症

凝血酶原、因子Ⅶ、Ⅺ、Ⅹ缺乏症

因子Ⅶ、Ⅸ缺乏症

因子Ⅶ、Ⅴ缺乏症

因子Ⅶ、Ⅹ缺乏症

因子Ⅸ、Ⅹ缺乏症

（2）遗传因子Ⅴ和Ⅷ联合缺乏症

（3）血友病组联合因子缺乏症

因子Ⅷ和因子Ⅶ缺乏症

因子Ⅷ和因子Ⅸ缺乏症

因子Ⅷ和因子Ⅺ缺乏症

因子Ⅷ、因子Ⅸ和因子Ⅺ缺乏症

因子Ⅷ缺乏和异常纤维蛋白原血症

临床表现以主要缺乏因子所致出血症状为主，凝血酶原复合缺乏组，以粘膜出血为主，可伴肌肉出血和月经过多，血友病组则以关节出血和肌肉出血为主。

5. 严重肝脏疾病所致获得性凝血因子缺乏　因大部凝血因子是由肝脏合成；可合成纤维蛋白原、因子Ⅶ和Ⅹ。部分因子Ⅷ是在肝脏合成，因子Ⅸ和因子Ⅴ也由肝合成，另因子Ⅺ、Ⅻ、ⅩⅢ合成场所未定，但肝病时亦减少。而Ⅷ减少较少见。另肝病时合成抗纤溶酶和抗纤溶酶原活化素功能受损，清除血浆活化素和组织活化素功能亦受损，致出现纤溶亢进。严重肝病时继发性纤溶亢进也进一步消耗纤维蛋白原，因子Ⅴ、Ⅷ、ⅩⅢ等，使之更加减少。肝病时类肝素物质增加，此外肝病尚使血小板减少，血小板功能异常。故肝病出血倾向是多因素作用的结果。

（四）抗凝因素所致出血倾向

获得性循环抗凝物质症　正常人体存在某些抗凝物质，但不影响血液凝固，参与凝血、抗凝生理过程，使二者处于动态平衡。一些疾病如系统性红斑狼疮、肝病、尿毒症、淋巴瘤、浆细胞病等，可产生病理性抗凝物，对正常凝血因子有抑制作用。

临床表现有原发病临床表现，其出血倾向与各凝血因子缺乏症表现类似，诊断须以原发疾病为线索，化验检查：凝血时和血浆复钙时均延长，正常全血或血浆往往不易纠正。

（五）弥散性血管内凝血（DIC）

DIC是多种原因引起的一种病理过程，由于某种原因使血液先处于高凝状态，使多部位微血管广泛发生纤维蛋白和/或血小板血栓，故称DIC。随着凝血过程继续发展，大量消耗血小板、凝血因子，同时伴有继发性纤溶亢进，导致低凝状态而出血。DIC病因很多，常见于妊娠并发症如胎盘早剥、羊水栓塞、死胎滞留、子痫、流产感染等，又可见于流行性出血热、出疹性病毒感染、传染性单核细胞增多症，革兰氏阴性杆菌感染、败血症、流脑、恶性疟等感染，以及大面积烧伤、大手术、恶性肿瘤、恶性血液病如各类型白血病尤其是早幼粒细胞白血病，溶血急性发作等。此外还可见于心、肺、肝、肾、肠、胰等重症患者，各种原因休克，输血、输液反应，中暑，药物反应等。患者出血程度轻重不等，重者广泛出血，内脏出血、血尿、便血、呕血、咯血、手术切口出血不止，休克，溶血表现。化验：凝血时高凝状态下易凝，低凝状态下明显延长，凝血酶原时间，凝血酶时间明显延长，纤维蛋白原定量大部患者减少。血小板呈动态减低。反映纤溶亢进的纤维蛋白原降解产物（FDP）测定如3P试验阳性，应注意假阳性。DIC诊断标准如下：

1. 存在可以诱发DIC原发病及易引起DIC的发病诱因。

2. 临床表现多部位出血倾向，出血不止，低血压，休克状态。

3. 实验室检查：凝血时间明显延长（试管法），血小板进行性降低，凝血酶原时明显延长，（比对照延长3秒以上），纤维蛋白原低于150mg/dl，纤溶亢进表现FDP增多，如3P试验阳性等。

（刘文会）

第三节 淋巴结肿大

淋巴结肿大（lymphnode enlargement）是一种病理状态。淋巴结是周围性淋巴器官，它在淋巴液循环中不仅具有滤过功能，且有参与免疫机制，构成机体防御体系。淋巴结属于淋巴-网状细胞（LR）系统的一部分。

一、淋巴结肿大的检查

淋巴结肿大是一种病态特征。正常情况下淋巴结很小，即使浅表淋巴结一般亦不易触到，尤其是体质较胖、皮下脂肪较厚的患者。淋巴结肿大多数是医生查体时发现的，少数可能是由于患者自行扪到"肿物"而就医的。肿大的淋巴结可能是一般局部病变如化脓性扁桃腺炎或牙龈炎引流而引起的颌下淋巴腺肿大等，也可能是提示重要的全身疾病的线索。如锁骨上窝淋巴结肿大可能来自胃或肺癌引流转移而来。因此淋巴结肿大的诊断应在全面病史询问、系统体格检查、常规化验及在有关检查基础上作出，尤应注意以下各方面，以期获得正确病因诊断：

（一）问诊

应详细了解患者发病急缓、病程长短、病程中有无发热、热型改变如长期微热、高热、不规则发热。结核病常长期微热、恶性血液病或免疫母细胞淋巴结病常伴高热或不规则发热。传染性单核细胞增多症亦称"腺热病"，主要症状即为淋巴结肿大伴发热。是否伴有其他症状，如局限性淋巴结肿大，有的由于局部炎症引起，化脓性扁桃腺炎引起颈部淋巴结肿常有咽痛症状。左锁骨上窝淋巴结肿大多由胃癌转移引起，常有胃部相应症状，如食欲不振、呕吐、消瘦等。右锁骨上窝淋巴结肿大常由于肺癌转移所致，常有咳嗽，痰中带血等症状。因此，除全身性淋巴结肿大疾病各有其特有症状外，对局限性淋巴结肿大应就其所在部位详细了解附近与其有淋巴引流连系的器官情况和相应症状。

（二）体格检查

临床上一般只能检查身体各部表浅淋巴结，这些淋巴结正常时很小，不易触到，直径多在0.1～0.5cm之间，质地柔软，表面光滑、与毗邻组织无粘连，无压痛。检查时一定要按顺序进行，以避免遗漏，顺序如下：耳前、耳后、乳突区、枕骨下区、颈后三角、颈前三角、锁骨上窝、腋窝、滑车上、腹股沟、腘窝等。并应注意左右对称检查。检查到肿大淋巴结时应注意其大小、数目、硬度、压痛、活动度，有无彼此或与邻近组织粘连。局部皮肤有无红肿、疤痕、瘘管等。在查到肿大淋巴结同时还应注意寻找引起淋巴结肿大的原发病灶。尤其是与此肿大淋巴结有引流关系的组织器官有否病灶。例如颈部淋巴结肿大常发现口腔有化脓性扁桃腺炎、牙龈炎等病灶存在，滑车上淋巴结肿大常发现前臂有外伤感染灶，腹股沟淋巴结肿大常有足癣

继发感染，右锁骨上窝淋巴结肿大有可能存在肺癌转移等。对全身性淋巴结肿大应注意检查是否还同时伴有其他阳性病灶体征如肝、脾肿大、贫血、出血倾向等。这些对淋巴结肿大病因诊断均可提供重要线索。

（三）实验室与器械检查

血常规检查：血红蛋白、红细胞有无减低，恶性血液病如急性白血病、恶性组织细胞增多等常有贫血，消化道恶性肿瘤、胃癌、结肠癌亦常伴有贫血。急性化脓性病变白细胞计数可提高。白细胞分类尤其重要，有时可为淋巴结肿大患者早期即提供重要诊断依据或线索。如各型急慢性白血病可查见大量幼稚白细胞，传染性单核细胞增多症血涂片可见一定量异型淋巴细胞，其中部分即是 Downey 细胞（泡沫样异型淋巴细胞）。持续性大便潜血检查阳性结果应考虑到肠道存在恶性肿瘤的可能性。

血清学检测：如怀疑传染性单核细胞增多症患者应作嗜异凝集试验，若阳性结果，即＞1∶56 且逐渐升高应同时作吸附试验，以与血清病及其他病毒引起的疾病进行鉴别。

血清免疫学检查有指征时作免疫功能检测，有关抗体检测，对自身免疫性疾病如系统性红斑性狼疮等及多发性骨髓瘤患者可提供重要线索和诊断依据。

骨髓穿刺涂片检查：有指征时作骨髓穿刺涂片检查，对各类型白血病、恶性组织细胞增多、骨髓瘤、骨髓转移癌等阳性发现，有决定性诊断意义。

X 线检查：疑肺癌作胸部正侧位 X 线胸片或/及 CT 检查。疑消化道癌肿作消化道造影检查。

纤维内窥镜检查：疑肺癌有指征时作纤维支气管镜检查。疑胃癌、肠癌应作胃镜、肠镜检查。在作内窥镜检查进行肉眼直观同时，对病变处应作活体组织病理检查以助确定诊断。

淋巴结穿刺涂片、淋巴结活检印片、病理组织切片检查：对肿大淋巴结病因未明时，应有选择地作淋巴结活检病理检查、尤其是怀疑恶性疾病时，通过淋巴结活检病理检查能早期确定诊断，对确定病变范围、了解病情预后，及确定治疗方案均有其重要意义。

二、淋巴结肿大的原因

（一）局限性淋巴结肿大

1．非特异性炎症，由引流所属部位区域组织或器官某些急慢性炎症引起，例如：

（1）化脓性扁桃腺炎，齿龈炎等常引起颈部淋巴结肿大。

（2）颅顶头皮、耳廓后皮肤炎症可引起耳后淋巴结肿大。

（3）面部炎症可引起颌下淋巴结肿大。

（4）手和前臂感染可引起肘淋巴结肿大。

（5）躯干上部、乳腺，胸壁等部位炎症可引起腋窝淋巴结肿大。

（6）会阴、小腿、足部感染可引起腹股沟淋巴结肿大。

恙虫病、一期梅毒、性病性淋巴肉芽肿常引起腹股沟淋巴结肿大。

这些淋巴结肿大特点是肿大的淋巴结与炎症病灶有淋巴引流连系。淋巴结肿大初肿时多柔软、有压痛、表面光滑、无粘连、肿大到一定程度即停止，应用抗生素治疗多能很快消失；慢性者稍硬，但最后仍能缩小或消退。

2．淋巴结结核　淋巴结结核常发生在颈血管周围，大小不一，可互相粘连，或与周围组织粘连。如发生干酪样坏死，亦可触到波动，晚期常溃破，流稀薄脓液，不易愈合而形成瘘道，抗结核治疗后可逐渐好转，愈合后形成不规则瘢痕。

3．恶性肿瘤淋巴结转移　转移肿大的淋巴结质地常坚硬或韧感，一般无压痛，由引流部位器官恶性肿瘤原发病灶转移而来，如：

（1）右锁骨上窝或腋窝肿大淋巴结：常由原发灶肺癌转移而来。

（2）左锁骨上窝肿大淋巴结常由胃癌转移而来。

（3）腋窝淋巴结肿大常由乳腺癌转移所致。

（4）肛门周围淋巴结肿大，由指肛检查发现，常为结肠癌、直肠癌转移而来。

淋巴结转移癌不仅限于临床诊断，而应尽可能作活检病理检查，与原发病灶病理检查对照确立诊断。

（二）全身性淋巴结肿大（病因见表 2-5-11）

三、全身性淋巴结肿大疾病诊断要点

（一）感染

1．病毒感染

（1）传染性单核细胞增多症：主要表现普通型为发热，淋巴结肿大，脾大。化验：白细胞计数可增高亦可正常或减少，分类以淋巴及单核细胞居多，形态可见异常淋巴细胞（＞10%）。其中部分呈胞浆泡沫样淋巴细胞（即 Downey 细胞），血清

表 2-5-11 全身性淋巴结肿大一般病因

一、感染	三、造血组织疾病
(一) 病毒	(一) 白血病
1. 传染性单核细胞增多症	(二) 骨髓纤维化
2. 传染性淋巴细胞增多症	(三) 骨髓增生异常综合征 (MDS)
3. 艾滋病 (AIDS)	(四) 恶性淋巴瘤
(二) 细菌	(五) 浆细胞病
1. 布氏杆菌病	1. 多发性骨髓瘤
2. 白喉	2. 巨球蛋白血症
3. 结核病 (血行播散型肺结核)	3. 淀粉样变性
4. 麻风病	4. 重链病
5. 兔热病 (土拉伦斯菌热)	(六) 血管-免疫原始细胞淋巴结病
6. 鼠疫	(七) 组织细胞病
7. 皮肤炭疽	1. 恶性组织细胞病
8. 鼻疽病	2. 组织细胞增生症 X
(三) 螺旋体	1) 勒-雪 (Letterer-Siwe) 病
1. 梅毒	2) 韩-薛-柯 (Hand-Schüller-Christian) 病
2. 钩端螺旋体病	3. 类脂质沉积病
(四) 原虫 黑热病	四、其他
(五) 丝虫病	(一) 结节病
二、结缔组织病系统性红斑狼疮	(二) Felty 综合征

嗜异凝集试验病后 4～5 天至 2 周内可阳性 (此种抗体抗羊红细胞，不被豚鼠肾细胞吸附)、病程约 2 周。并有内脏损害病例临床复杂多样、病程延长。根据临床表现、血涂片的细胞形态改变及血清嗜异凝集试验可作诊断依据。

(2) 传染性淋巴细胞增多症：儿童多见，可暴发流行，亦有散发病例。半数有发热，常伴腹泻、呕吐及上呼吸道症状，少数病例可有淋巴结肿大。化验：白细胞计数增高，淋巴细胞可占 60%～90%，均为形态正常，小淋巴细胞，嗜异凝集试验，百日咳菌培养等均阴性。根据流行病学，临床表现及血象变化即可诊断。

(3) 艾滋病 (AIDS) 是通过不洁性交，输血及血浆制品等途径传播感染的，病原体为 HIV。存在机体免疫功能严重缺陷，尤以 T 细胞功能缺陷为显。临床表现有全身浅表淋巴结肿大伴发热，脾大等全身症状。可合并各种感染。诊断依据病史，流行病学，血清免疫 (WB-stripRIA) 及检测 HIV 抗体等有助确诊。

2. 细菌感染

(1) 布氏杆菌病 (Brucellosis)：本病由革兰阴性球状杆菌引起，通过家畜 (牛、羊、猪) 传染，人接触病畜或食污染食物引起。本病是牧民、兽医、屠宰、皮毛加工工人职业病。临床表现为发热。1/3 病例呈波浪热型，肌肉、关节、神经疼痛，常有肝、脾、淋巴结肿大。重症半数有肝损害，亚急性期可出现局限性病灶、男患者 1/3 有睾丸炎。有的进入慢性期可持续 1～2 年，表现微热，贫血、关节肌肉疼痛等。实验室检查发热期血培养可阳性，布氏杆菌凝集试验 1:160 或更高有诊断意义。

(2) 白喉：白喉杆菌通过飞沫传染引起的急性呼吸道传染病，1～5 岁儿童最多。临床表现为发热、咽喉痛、扁桃腺上有假膜形成，不易剥下。并发症有心肌炎、颈淋巴结肿大如“牛颈状”。化验检查白细胞计数增高。假膜涂片染色镜检或细胞培养有助确诊。本病须与化脓性扁桃腺炎鉴别，后者扁桃腺脓性分泌物易拭去，培养为链球菌、葡萄球菌。

(3) 结核病 (血行播散型肺结核)：结核菌经体循环播散引起全身急性粟粒性结核，肺部和其它脏器如肝、脾肾、脑、骨、浆膜、淋巴结均可出现粟粒性结核，各脏器受累程度不一。临床表现多样，体征双肺早期即使患者呼吸困难听诊亦不明显，晚期重症可听到湿性细罗音。肝、脾、淋巴结肿大。X 线胸片两肺均匀分布粟粒状阴影为确立诊断依据。

(4) 麻风：主要分布在粤、川、滇、闽、浙、鲁、台湾等省。临床表现主要为皮肤病变，可表现结核样皮疹、瘤型及不定皮疹。瘤型皮疹可有眼、鼻、睾丸损害，淋巴结、肝、脾肿大，秃发，眉毛脱落。诊断须根据流行病学、临床表现及皮肤、粘膜麻风杆菌检查、活体组织检查、麻风菌素试验等。

(5) 兔热病 (土拉伦斯菌热)：病原菌为土拉伦斯杆菌、人类患病主要是与病兔接触或食污染兔

肉引起。临床表现有发热、肌肉酸痛。重者高热、可持续一个月。肝、脾可肿大、少数患者可出皮疹。根据损害部位临床分淋巴结型（局部或全身淋巴结肿大）、肺型、眼型、胃肠型。诊断依据接触史、血培养、动物接种培养。血清学检查于起病8～10天滴度在1:160以上有意义。

（6）鼠疫：由鼠疫杆菌引起，列为甲类传染病之一。起病急骤，全身中毒症状重，高热、头痛、肌肉痛，重症有中枢神经系统功能障碍，循环衰竭、全身出血。腺鼠疫最常见，淋巴结肿大、多在腋窝、腹股沟处。肺鼠疫除全身中毒症状外有咳嗽、咯血痰、胸痛、呼吸困难。鼠疫败血症型病情凶险、病后迅速发生谵妄、昏迷、全身广泛出血，可并发脑膜炎、肺炎。其他尚有皮肤型、眼型等。诊断依据流行病学史，淋巴结穿吸分泌物或痰作涂片、培养、动物接种检查鼠疫杆菌。解放后我国大力防治，已绝迹。

（7）皮肤炭疽：是食草动物疾病、人接触病畜或其皮毛而感染，病原菌为炭疽杆菌。临床分皮肤炭疽、肺炭疽、肠炭疽型，均可并发败血症，病情凶险。皮肤炭疽最多见，常在面手、前臂处皮肤发痒，周围水肿，有小水泡形成，破溃形成溃疡。表面有黑色焦炭样痂覆盖，局部淋巴结肿大。诊断须依据职业接触史及细菌学检查。

（8）鼻疽病：由鼻疽杆菌引起，人接触病畜（马类）而感染。临床症状有发冷发热，头痛，局部鼻、口腔甚至气管发生蜂窝组织炎及溃疡，排出血性脓汁，淋巴结肿大。常并发肺炎。诊断结合接触史，临床表现及细菌学检查等确定。

3．螺旋体感染

（1）梅毒：全身淋巴结肿大主要发生在早期梅毒二期阶段，此期出现梅毒疹，淋巴结肿大，骨、关节痛等。诊断依据不洁性交史、临床表现及血清梅毒试验。

（2）钩端螺旋体病　由多种抗原结构不同，但形态相同的钩端螺旋体引起，通过皮肤、粘膜侵入体内，其次是经过消化道感染。临床表现多样，轻重不一，与全身中毒症状轻重及受损害最重器官有关。起病急，发冷、寒战、高热、伴其他全身中毒症状。颈抵抗、疼痛、肌肉疼常见。部分病例咽痛、明显呼吸道炎症状，部分病例有出血倾向。半数病例有全身淋巴结肿大。重型即威尔氏病（Weil's Disease），除上述表现外有肝、肾损害，外周循环衰竭。临床诊断须依据接触疫水史，临床表现如发热，头痛，骨、关节痛，淋巴结肿大，出血倾向，黄疸，肝、肾损害，循环衰竭等。病原体分离：起病一周内血、脑脊液病原体暗视野检查。血清学检查，病后二周凝集溶解试验及补体结合试验可确诊。

4．原虫感染　黑热病起病多缓慢、早期发冷、出汗、发热，典型热型为双峰热。脾大、晚期脾肿大明显，肝、淋巴结亦肿大。诊断须依据患者在流行区居住过，临床表现发热，脾大，肝，淋巴肿大，全血细胞减少，血浆球蛋白增高，骨髓或肝脾淋巴结穿刺涂片查见利-朵小体可确诊。补体结合试验阳性率达90%以上。

5．丝虫感染　本病由班氏丝虫、马来丝虫引起，流行于热带、亚热带地区。临床表现早期为过敏反应及淋巴系统炎症表现。有微热，乏力，荨麻疹，神经血管性水肿，急性淋巴管、淋巴结炎，腹股沟、腋窝、肘部处淋巴结肿大、疼痛、压痛，继而"红线自近心向远心扩展，可多次发作。腹腔淋巴管、淋巴结炎可引起腹痛酷似外科急腹症。精索、副睾及睾丸炎由于班氏丝虫引起，晚期淋巴管、淋巴结炎反复出现引起堵塞，出现淋巴液水肿、橡皮肿、乳糜尿等。橡皮肿多见于下肢。微丝蚴引起症状很轻微偶有肺部浸润病变，亦可出现全身淋巴结肿大。诊断来自流行区淋巴管炎，淋巴结炎，精索、副睾、睾丸炎，橡皮肿，乳糜尿等应考虑本病。夜间取血查微丝蚴或淋巴积液，胸、腹水，乳糜液（尿）查见微丝蚴即可确诊。

（二）结缔组织病

系统性红斑性狼疮：本病为自身免疫性疾病，女性多见，常多器官受累，累及皮肤，肌肉，关节，浆膜，肾脏，心脏，肝脏，中枢神经系统。肝、脾、淋巴结肿大，产生各器官相应症状。诊断依据临床表现多脏器、多系统损害及化验免疫学检查如狼疮细胞，抗核抗体，抗Sm抗体，循环免疫复合物（CIC），皮肤狼疮带荧光免疫检查等阳性有助诊断。

（三）造血组织疾病

1．白血病

（1）急性白血病：各类型急性白血病临床表现均类似，起病急、进展快，早期即可有高热，贫血，出血倾血，肝、脾、淋巴结可肿大，但亦可不大。其中急性淋巴细胞白血病脾大及淋巴结肿大常较其他类型常见和明显，常为全身各部淋巴结肿大。白细胞计数可明显增高、正常或减少，约1/2病例白细胞计数低于正常，分类中可见大量原始及早幼细胞。红细胞及血小板计数早期即可明显减

少。骨髓涂片分类以某系列原始及早幼细胞为主，其他系列均减少。根据细胞形态可进一步分型，如分型常规染色方法分辨困难者，可进一步利用细胞组织化学，免疫单克隆抗体检查方法确定。

（2）慢性粒细胞性白血病：慢性期无症状，经查体发现，或有微热、多汗、乏力、体重减轻、脾肿大、部分病例有淋巴结肿大，血浆白细胞计数明显增高，常数万至数十万，主要为中、晚期，杆状核，分叶核粒细胞，原始及早幼粒亦可见到，一般较少，原粒＜5%～10%。嗜酸及嗜碱粒细胞亦增多。骨髓增生明显至极度活跃，以粒细胞系统为主，各阶段粒细胞增多，但以中幼粒以下阶段更明显，原始粒≤10%。细胞遗传学检查95%为ph′阳性细胞。加速期及急变期病情急剧恶化、诊断须依据临床表现、血象、骨髓象。

（3）慢性淋巴细胞白血病：少见、约占我国白血病发病率2%，早期常无症状，病情进展缓慢。有人认为本病是老年良性慢性淋巴增生。进展中淋巴结、肝、脾可肿大，晚期可出现贫血及出血倾向。血象：白细胞增多，$30.0 \sim 80.0 \times 10^9/L$，60%以上为成熟小淋巴细胞，少量为幼淋巴细胞。

（4）幼淋巴细胞白血病：本病为淋巴细胞白血病的少见特殊类型。少见，多发生在老年患者。临床表现为贫血，脾可中度至高度肿大，淋巴结肿大，全身表浅及深部淋巴结常不同程度肿大。血象：白细胞增多，可见大量幼淋巴细胞，常＞60%。骨髓象有核细胞增生明显活跃，以淋巴细胞系统为主。有核仁的幼淋巴细胞可占17%～80%。

（5）毛细胞白血病：为淋巴细胞白血病一种特殊类型。少见、多发生在老年人。临床表现常有贫血表现。出血倾向多在晚期，易并发感染。体征常有肝、脾、淋巴结肿大，脾大较突出，半数可呈巨脾。血象：全血细胞减少，分类淋巴细胞增多，光镜、相差镜及透射电镜下可见有特征性长枝状突起的多毛状白血病细胞。

2．骨髓纤维化　由于骨髓造血场所大量纤维组织增生，影响造血功能，髓外（肝、脾、淋巴等）造血代偿所致。临床表现为贫血，出血，肝、脾、淋巴结肿大，以脾大为突出。血象：全血细胞减少，分类可见少量幼稚粒细胞及有核细胞。骨髓穿刺常多次“干抽”或增生减低。骨髓活检示胶原纤维和网状纤维增多，造血细胞减少。肝、脾、淋巴结活检可见造血灶。须排除其他血液病如白血病等所致继发性骨髓纤维化。

3．骨髓增生异常综合征（MDS）　临床表现以贫血为主，兼有出血或微热。体征可有轻度脾肿大，少数有淋巴结肿大。血象：全血细胞减少、形态有巨大细胞、巨大血小板等病态细胞、偶有少量幼稚白细胞或有核红细胞。骨髓检查原始或早期细胞稍高或不高，但可查见三系或任何1～2系血细胞呈病态造血，如巨幼样红细胞、小巨核细胞等。鉴别应除外慢性粒细胞白血病，红白血病，骨髓纤维化等等引起之病态细胞。

4．恶性淋巴瘤　本组疾病可分为何杰金病与非何杰金病两大类。何杰金病临床常有无痛性淋巴结肿大，颈部淋巴结肿大常见。不同部位淋巴结肿大引起邻近器官压迫现象出现相应症状。常伴有发热、消瘦、盗汗等，随病程进展可侵犯肝、脾、骨髓等结外组织而引起相应症状与体征。确诊依据淋巴结活检病理学检查结果，发现R-S细胞。非何杰金病亦以无痛性淋巴肿为主，胃肠道、睾丸、腹腔脏器多处受累较何杰金病多见，病变开始即广泛，临床表现为淋巴结、肝、脾肿大腹肿块多见，组织活检病理学检查为确诊依据。何杰金与非何杰金二者病理细胞组成不同，须依靠病理组织学检查分辨。

5．浆细胞病

（1）多发性骨髓瘤：罹患多为中老年，临床表现以骨痛最为突出，其次为贫血、出血。由于瘤细胞分泌“副蛋白”而引起易感染、肾功能受损、高粘滞综合征、淀粉样变性，侵及各组织包括心、胃肠道、舌、皮肤、周围神经、肝、脾、淋巴结、肾上腺等引起病变。化验血常规红细胞、白细胞减少。骨髓涂片查见一定量骨髓瘤细胞及浆细胞增多。90%病例尿中本-周氏蛋白阳性。骨X线片扁骨可见钻孔样溶骨改变及骨质疏松。免疫学异常：某株免疫球蛋白增高，不分泌型者不增高。

（2）巨球蛋白血症：临床表现为乏力、消瘦、发热、反复感染，约1/3～2/3患者有肝、脾、淋巴结肿大。由于高粘滞血易致粘膜、视网膜出血。血象有贫血。骨髓象淋巴细胞及浆细胞增多，形态可见浆细胞样淋巴细胞及淋巴样浆细胞，但无骨髓瘤细胞。免疫电泳可见一强的IgM带（病理性IgM巨球蛋白）。此种病理球蛋白尚可见于原发性高球蛋白血症及继发性巨球蛋白血症、应鉴别。

（3）淀粉样变性：本病主要是由均一性嗜酸性淀粉样蛋白在全身各脏器沉积引起。分原发性及继发性。原发性主要累及舌、心、肾、消化道、神经系统、皮肤，而继发性多与慢性感染、自身免疫性疾病、何杰金病、瘤肿等并发，多损害肝、脾、淋

巴结、肾等而引起肝、脾、淋巴结肿大。经特殊染色方法于组织样本中有淀粉样蛋白存在即可确诊。

(4) 重链病：是由于Ig生成细胞恶变后使完整的Ig分子合成障碍引起，血清及尿中出现大量Ig重链之Fc片段，属于一种特殊类型的副蛋白血症。临床表现常为反复感染，肝、脾、淋巴结肿大。多数患者有不同程度贫血、白细胞和血小板减少。骨髓象浆细胞、淋巴细胞及嗜酸细胞增多。有IgG (γ) 型、IgA (α) 型及IgM (μ) 型，纸上电泳可诊断。

6. 血管-免疫原始细胞淋巴结病　为介于良性淋巴组织增生及恶性淋巴瘤之间的一组疾病，目前认为是一种独立性疾病。临床特点为发热，常为高热，淋巴结、肝、脾肿大，皮疹，血象白细胞可增多、正常或减低。晚期可有贫血、可出现肝损害。肝损害可出现黄疸、腹水。免疫学检查常有多种不正常抗体阳性，如Coombs试验阳性，类风湿因子阳性等。淋巴结活检病理学检查为确诊依据。病理特点包括原始免疫细胞在内的细胞浸润。小血管呈树枝样增生及间质有不定形结晶沉积，呈甲绿-基宁染色（此种物质呈粉红色结晶）阳性。

7. 组织细胞病

(1) 恶性组织细胞病：临床表现发病多急骤、进展快，持续高热、贫血、出血，伴全身衰竭，肝、脾，淋巴结肿大，可有黄疸。化验血常规全血细胞减少。分类偶见异常组织细胞。骨髓象可查见"恶组细胞"。此种细胞在受累之肝、脾、淋巴结及其他器官亦可找到。因病变呈灶性分布，故骨穿一次未找到不能排除此病。恶组细胞形态极不规则，可分为异常组织细胞、多核巨异常组织细胞、吞噬型异常组织细胞、单核样异常组织细胞及淋巴样异常组织细胞五种。后二种单独存在意义不大，不能作为确诊依据。

(2) 组织细胞增生症X

1) 勒-雪（Letterer-Siwe）病：罕见，发病年龄多在1岁以内，起病急，发热，皮疹，肝、脾、淋巴结肿大。皮疹、淋巴结或其他病灶局部穿刺抽吸物或刮出物病理检查有助确诊。

2) 韩-薛-柯（Hand-Schüller-Christian）病：少见、多发生在3～4岁小儿、偶见成人。本病以颅骨性缺损、突眼、尿崩症三联征为临床表现。可出现肝、脾、淋巴结肿大。病理活检可确诊。

(3) 类脂质沉积病

1) Niemann-Pick病：罕见，是一种先天性溶酶体病、常染色体隐性遗传、主要发生于2岁内儿童。临床表现为消瘦，肝、脾显著增大，淋巴结肿大，肤部膨隆，发育迟缓，肌肉乏力，智力低下。骨损害少见。化验血涂片淋巴细胞及单核细胞空泡多。电镜下示空泡内充满脂质的溶酶体。骨髓可见到特异性尼曼-匹克泡沫样细胞，肝、脾、淋巴结活检也可找到此种细胞，诊断即可据此确定。

2) Gaucher病：常染色体隐性遗传病，临床表现肝、脾、淋巴结肿大。主要是由于上述器官及骨髓组织内有大量葡糖脑苷脂堆积引起。临床分三型（参见本章第四节）。

(四) 其他

1. Felty综合征　本综合征原因未明，临床表现为类风湿关节炎，并发肝、脾、淋巴结肿大，有脾功能亢进的表现（参见本章四节）。

2. 结节病　结节病可引起浅表性淋巴结肿大，可发生于颈部、滑车上，腋窝等处的淋巴结，质较硬，永不软化，与皮肤无粘连，彼此亦不互相粘连。淋巴结活检有助于确诊。

（刘文会）

第四节 脾 肿 大

脾肿大（splenomegaly）是一种病态体征，其中多数是经医生检查而被发现，少数是健康查体时发现，或是患者自行触到"左上腹肿块"而就医，被诊为脾肿大。由于脾有调节血容量、造血、储血、参与免疫等多方面功能，故较易受到很多系统疾病的影响和侵袭造成脾肿大。查到脾肿大也对很多系统疾病提示重要诊断线索，结合全面病史及系统查体，有关化验等检查，对疾病诊断有重要意义。

脾是实质性器官，位于左季肋部深部，在胃底与膈之间，恰与第9～11肋相对，长轴与第10肋一致。脾为腹膜内器官，除脾门与胰面外，均被以腹膜。脾与腹膜皱襞构成脾胃韧带、膈脾韧带、脾肾（左）韧带和膈结肠韧带支持和固定。我国成人男性脾长平均13.86cm，宽8.64cm，厚3.07cm，重174.08g。成年女性脾长平均13.09cm，宽8.02cm，厚3.05cm，重149.62g。脾的大小和重量有较大的个体差异，立位较卧位略低约2.5cm。无论何种体位，正常脾在肋弓下，是不能触及的。脾脏触诊患者一般采取仰卧位，两腿屈起并稍分开，缓缓作腹式呼吸，使腹肌松弛。如肿大脾位置较深可采用双手触诊法进行检查。如脾轻度肿大仰卧不易触知，可嘱患者右侧卧位，右下肢伸直、左

下肢屈曲，肋缘深部触诊，如能触到脾下缘亦属脾肿大。由于脾韧带及脾蒂过长形成“游走脾”，或因左侧胸腔积液、积气及内脏下垂所致脾位置下移均不属脾大。“游走脾”活动范围很大。左侧胸腔积液、积气、内脏下垂各有其特殊体征、不难鉴别。脾触诊除注意其大小外，还应注意脾的形态，中度以上脾肿大还应注意检查“脾切迹”。应注意脾脏质地、软硬度、有无压痛及其与周围器官的关系。脾触诊有压痛常表示肿大脾伴有脾周围炎或脾梗塞。有些情况易误诊为脾肿大，如：①肿大肝左叶——沿肿物边缘向右触及隐没于右季肋部或与右肝叶相连则为肿大之肝左叶。②肿大的右肾，边缘钝，位置深，且无切迹。③胰腺尾部囊肿，位置深，无切迹，不随呼吸运动。可能还有其他左上腹肿物易与脾肿大混淆，仔细检查不难区分。如确属难以鉴别者可进一步作腹部B超，核素^{99m}锝(^{99}Tc)脾显影，有助对脾位置、大小、形态判断。

脾肿大测量是从左锁骨中线与左季肋弓缘交点至脾脏下缘间距离长度（即AB线或甲乙线，以cm表示），明显肿大时应加测左锁骨中线与左季肋弓缘交点至最远脾尖端之距离（AC线或甲丙线）及肿大脾的右缘至身体正中线的距离（即MN线或丁戊线）。

一、诊断

临床常将脾肿大分为轻度、中度、高度肿大。深吸气时无论仰卧位或右侧卧位刚可触及至肋下3cm以内属轻度肿大，3cm至脐水平位置为中度肿大，超过脐水平则为高度肿大或称巨脾，有的患者巨脾下极延伸可至盆腔内。

脾肿大病因诊断和鉴别诊断在全面询问病史，系统查体及常规化验的基础上尤应注意：

（一）问诊

详细了解脾肿大患者发病急缓、距就诊时病程长短、病程中有无发热、热型改变。如急性白血病，恶性组织细胞增多等恶性血液病常高热稽留不退。恶性淋巴瘤常为不规则发热，典型伤寒发热开始时缓慢增高呈梯形上升，以后始呈稽留热。间日疟、三日疟呈48小时，72小时周期发热并伴有寒战、退热后出汗等附加症状。亚急性感染性心内膜炎则是在心瓣膜病或先天性心脏病的基础上表现为长期“不明原因”微热或中度发热。询问患者有无食欲不振、腹胀、黄疸等有关慢性肝病病史。慢性肝炎、肝硬化多有慢性肝病症状。询问有无疲乏、无力、贫血症状。全身出血倾向常见于急性白血病、恶性组织细胞增多等及慢性白血病、骨髓瘤等晚期表现。黄疸、血红蛋白尿为溶血性贫血提供线索。地区流行病学史、家族遗传病史对诸如疟疾、黑热病、血吸虫病及某些遗传性溶血性疾病提供重要启示。

（二）体格检查

脾肿大除注意其肿大程度外还应注意有否压痛。触诊肿大脾有压痛提示有脾周围炎或脾梗塞。是否伴有肝肿大，肝肿大程度、软硬度、表面是否光滑。是否伴有淋巴结肿大，局部肿大抑全身表浅淋巴结多处肿大。全身状况有无贫血貌，巩膜有无黄疸，睑结膜、甲床有无贫血征，皮肤、粘膜有无出血点紫斑，这些体征在恶性血液病及溶血性贫血比较常见。另外，面部双颊部皮肤损害，对系统性红斑性狼疮诊断提供线索。腹壁静脉曲张、腹水常为门脉性肝硬化表现。白血病、骨髓瘤常有胸骨或其他部位扁骨压痛。

（三）实验室检查

血常规及血小板计数除注意其数量增多或减少改变外，尤应注意其质量、形态改变。红细胞及血红蛋白在急性感染性疾病数量常无改变。明显增多则见于真性红细胞增多症，但应除外继发性红细胞增多疾病。贫血则常见于急性恶性血液病、晚期慢性白血病，多发性骨髓瘤、各类型溶血性贫血及一些慢性消耗性疾病如肝硬化、结核病等。白细胞增多常见于急性化脓性感染疾病，异常增高见于慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、半数急性白血病及类白血病反应病例。白细胞减少见于伤寒、部分急性白血病、系统性红斑性狼疮、肝硬化、骨髓增生异常综合征（MDS）、恶性组织细胞增多症等。血涂片细胞分类尤为重要。涂片查见疟原虫、大量幼稚白细胞（白血病细胞）、病态造血细胞、大量球红细胞等对诊断有决定意义。血常规显示一系减少还是三系均减少——全血细胞减少，亦有助于疾病诊断的思考。

有指征时作骨髓穿刺涂片检查，对白血病、骨髓瘤、恶性组织细胞增多、Gaucher病、Niemann-pick病，黑热病，骨髓增生异常综合征（MDS）等诊断有决定性意义；对传染性单核细胞增多症、溶血性贫血，提供符合性诊断。如穿刺出现“干抽”现象，应加作穿刺活检病理检查，以确定是否为骨髓纤维化。有指征时作肝功能检测以确定慢性肝损害、肝硬化等。有指征可作免疫功能，血清抗体检查对系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病，多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症等有诊断意义，有指征时作

CT或MRI，显示肺门、纵隔淋巴结是否肿大，有助对恶性淋巴瘤深部淋巴结侵害，及其他恶性浸润性疾病对肺部及纵隔部位损害的了解。扁骨X线片如发现有穿凿样溶骨性损害对多发性骨髓瘤、Hand-Schüller-Christian病有重要诊断意义。扁骨或管状骨X线片表现骨质密度增加、骨髓腔变狭窄有助骨髓纤维化、骨髓硬化症诊断。确定溶血性贫血应进一步根据指征作有关确定溶血性贫血类型的特殊血试验，如Ham试验、Coomb's试验、盐水脆性试验，乏氧试验等。对原因未明的表浅淋巴结肿大，有指征作淋巴结活体组织病理检查，对恶性淋巴瘤、血管免疫母细胞淋巴结病、恶性组织细胞增多等疾病诊断有决定性意义。血培养对败血症，亚急性感染性心内膜炎的诊断有重要意义。

二、脾肿大的一般原因

脾肿大原因相当繁多，一般原因为感染、结缔组织病、门脉高压症、浸润增生性疾病等（见表2-5-12）。为了缩小思考范围，下文按不同程度脾肿大进行讨论。但应指出，脾肿大程度与不同种类疾病及病程有关，一般情况急性感染性疾病发生脾肿大常表现为轻度肿大，有自限性。而慢性增生浸润性疾病、病程越长，脾肿大常越明显，可中度甚至重度肿大；但这些疾病早期初诊时脾亦为轻度肿大，随着病程逐渐延长，晚期始发展到中度，高度肿大。

表2-5-12　脾肿大的一般原因

一、感染	系统性红斑性狼疮	3．淀粉样变性
（一）病毒	三、门脉压增高	4．重链病
1．传染性单核细胞增多症	（一）脾或门静脉血栓形成	（七）组织细胞增生症
2．艾滋病	（二）门脉性肝硬化	1．恶性组织细胞增多
（二）细菌	（三）Budd-Chiari综合征	2．组织细胞增生症X
1．亚急性感染性心内膜炎	四、浸润增生性疾病	（1）Letterer-Siwe病
2．败血症	（一）白血病	（2）Hand-Schüller-Christian病
3．伤寒	（二）骨髓增殖症	3．类脂沉积病
4．结核病	1．真性红细胞增多症	（1）Niemann-Pick病
5．细菌性肝脓肿	2．特发性出血性血小板增多症	（2）Gaucher病
6．梅毒	3．骨髓纤维化	五、慢性溶血性疾病
7．麻风	（三）骨髓增生异常综合征（MDS）	六、其他
（三）寄生虫病	（四）恶性淋巴瘤	（一）血色病
1．疟疾	（五）血管-原始免疫细胞淋巴结病	（二）结节病
2．血吸虫病	（六）浆细胞病	（三）特发性肺含铁血黄素沉着症
3．黑热病	1．多发性骨髓瘤	（四）脾功能亢进
二、结缔组织病	2．巨球蛋白血症	（五）Felty综合征

三、不同程度脾肿大疾病诊断要点

（一）轻度肿大

1．传染性单核细胞增多症　主要症状为发热、淋巴结肿大、咽痛、脾大，多为轻度肿大。化验白细胞可升高，也可正常或减低，淋巴及单核细胞增多，可见到异型淋巴细胞（>10%），其中可见到泡沫样淋巴细胞。血清抗体嗜异凝集试验在病后4～5天至二周内可阳性（此抗体抗羊红细胞，不被豚鼠肾细胞吸附）。自然病程多为两周，并发内脏损害者病程延长。临床表现、血常规白细胞分类改变及血清嗜异凝集试验可作为诊断依据。

2．亚急性感染性心内膜炎　有先天性或风湿性心瓣膜病史，不同程度发热，伴乏力、肌肉、关节痛。60%以上伴轻度脾肿大。皮肤瘀点及其他栓塞现象，脑栓塞可见于病程后期、肾栓塞可出现血尿、脾梗塞伴左上腹剧痛。多次血培养可获阳性结果。病原体亦有厌氧菌、立克次体、真菌者，血培养时应考虑。

3．败血症　局部感染在致病菌毒力强，机体抵抗力低，长期营养不良、贫血、长期应用糖皮质激素，或局部感染灶处理不当情况下，均易产生败血症。病原菌可为革兰阳性或阴性菌、亦可为真菌。起病多急骤，寒战后出现高热，皮肤出现瘀点，脾可轻度肿大，可出现感染性休克。后期体内各部可出现转移性脓肿。根据在原发病灶基础上出现败血症典型症状，即可作初步诊断，并可根据病灶性质、特征判断属哪一类型败血症。作血培养，必要时作骨髓细菌培养以明确诊断，怀疑厌氧菌感染时应作厌氧菌培养。发生败血症前即已接受抗生素治疗者往往影响血培养结果。

4．伤寒　典型病例为初期体温逐步上升，5～

7天后呈高热稽留不退，约二周，中毒症状亦较重，相对缓脉。有显著神经系统症状，表情淡漠、嗜睡、甚至谵妄、昏迷。腹胀、轻度腹痛。脾大多在肋下1－4cm，质软。发病初7～10天可有少量淡红色皮疹，病后4～5周发热渐退。并发症可有肠穿孔、肠出血、心肌炎、胆囊炎等。临床尚有轻型、暴发型、顿挫型等不典型表现。诊断除临床表现外，及时作血、骨髓的伤寒杆菌培养。另作血清凝集试验即肥达反应，一周后即可出现阳性反应，O抗体＞1:80，H在1:60以上，尤其是多次作检查，抗体滴度逐渐上升时诊断意义更大。

5.结节病 一种原因未明，多系统非干酪性肉芽肿为主的疾病，常侵及纵隔淋巴结、肺、心脏、肝、脾、眼、骨、指（趾）、扁桃腺、腮腺、神经等产生相应症状和体征。轻者病变局限，重者广泛。50%～75%有肝、脾肿大，确诊主要依靠皮肤、淋巴结等活检。

6.细菌性肝脓肿 为全身细菌性感染，尤其是腹腔感染，侵及肝脏所致。细菌侵入途径为：①胆道（尤以胆道蛔虫病为多）；②肝动脉，身体任何部位化脓性病灶的细菌经肝动脉入肝；③门静脉，少见。临床表现为寒战、高热、右上腹（肝区）痛、肝肿大。脾常轻度肿大。依据临床表现、肝肿大、压痛、血培养、腹部B超与诊断性肝穿刺可确定诊断。

7.梅毒 脾肿大主要发生在二期梅毒，此期硬下疳出现后7～8周后有的患者出现皮肤、粘膜损害（二期梅毒疹），此外尚有全身淋巴结肿大，伴骨、关节痛、咽痛、周身不适。可因梅毒侵犯内脏而有头痛、贫血、脾肿大、黄疸或蛋白尿。眼可发生梅毒性虹膜炎、骨可发生骨炎、骨膜炎而疼痛。诊断：有不洁性交史、临床表现及血清梅毒试验，包括沉淀反应及补体结合反应同时对比检验，有助确诊。

8.麻风 在我国主要分布在广东、四川、云南、福建、浙江、山东、台湾诸省，解放后我国对此病防治已取得很大成绩。临床表现主要为皮肤病变，可出现结核样皮疹、瘤型皮疹及不定型皮疹。瘤型皮疹麻风尚有眼部、鼻部、睾丸损害及淋巴结、肝、脾肿大，秃发，眉毛脱落等。诊断须依据流行病学、临床表现，及皮肤、粘膜麻风杆菌检查，活体组织检查，麻风菌素试验等。

9.系统性红斑狼疮 为自身免疫疾病，女性多见，常累及许多器官，如皮肤、肌肉、关节、浆膜、心脏、肾脏、消化道、中枢神经、眼等。20%～30%患者可有肝、脾肿大，肝功损害。诊断可依据临床表现多脏器损害，及血中发现狼疮细胞，阳性抗核抗体、抗Sm抗体、循环免疫复合物（CIC），皮肤狼疮带免疫荧光检查等。

10.急性白血病 起病急、进展快，早期即可有高热、贫血、出血，肝、脾、淋巴结可肿大亦可不大，如肿大多为轻度。周围血白细胞计数可明显增高或正常，亦可减少，分类有大量原始及早幼细胞；红细胞（红白血病例外）及血小板减少。骨髓分类亦有大量原始及早幼细胞。依据细胞形态可进一步分型，依据临床表现＋血象＋骨髓象可确诊。对细胞形态分型困难者可用细胞组织化学及单克隆抗体检查确定类型。

11.骨髓增生异常综合征（MDS） 临床表现主要以贫血为主，兼有出血或发热。体征可有轻度脾大。血象全血细胞或一或二系细胞减少，有巨大红细胞、巨大血小板，有核红细胞等病态造血。骨髓有三系或任何二系如小巨核及巨幼样红细胞等病态造血，诊断应除外慢性粒细胞白血病，红白血病，骨髓纤维化等引起之病态造血。

12.真性红细胞增多症 临床有多血症表现如皮肤、粘膜绛红，脾肿大，高血压或发生过血栓形成。血象血红蛋白及红细胞计数明显增多。血红蛋白＞180g/L（男），＞170g/L（女）。红细胞＞6.5×10^{12}/L（男），＞6×10^{12}/L（女）。红细胞容量绝对值增加，＞39ml/kg（男），＞27ml/kg（女），红细胞压积增高：≥0.54（男）≥0.5（女），白细胞计数及血小板亦轻度增高。骨髓象、粒及红系均增多，尤以红系明显。

13.原发性出血性血小板增多症 临床主要有出血、脾大，血栓形成引起的症状及体征。血小板计数常＜1000×10^9/L，白细胞中性粒细胞可增多。血涂片可见大片成堆血小板并有巨大血小板。骨髓巨核细胞增多，体大浆多，大片成堆血小板易见。

14.血管-原始免疫细胞淋巴结病 临床表现为发热，淋巴结、肝、脾肿大，皮疹。血象白细胞可增多、正常或减低。晚期贫血。免疫学常有多种不正常抗体阳性。淋巴结活检病理学检查为确诊依据，病理特征为：①包括原始免疫细胞在内的细胞浸润；②小血管呈树枝样增生；③间质有无定形结晶沉积、甲绿-派基宁染色阳性。

15.多发性骨髓瘤 多见于中老年。突出的临床表现为骨痛。由于瘤细胞分泌“副蛋白”，引起易感染、肾功能受损，高粘滞综合征，及淀粉样变性沉积于各组织，包括心、胃肠道、舌、皮肤、周

围神经、肝、脾、肾上腺等引起病变。化验检查有不同程度贫血、白细胞减少，骨髓中查见骨髓瘤细胞可确诊。90%尿中可有本-周氏蛋白。骨骼X线片可见钻孔样溶骨改变及骨质疏松。免疫学分型IgG型多见（76%），IgA、IgM少见，IgE，IgD极少，亦有“不分泌型”。

16.巨球蛋白血症　临床表现为乏力、消瘦、发热、反复感染。1/3～2/3患者有肝、脾、淋巴结肿大。由于血粘滞易致粘膜、视网膜出血。与骨髓瘤比较，本病骨痛、骨损害少见。血象多有不同程度贫血。骨髓象淋巴细胞及浆细胞增多。伴有浆细胞样淋巴细胞及淋巴样浆细胞。免疫电泳可见一强的IgM带。病理性IgM巨球蛋白除本病外，尚可见于原发性高球蛋白血病及继发性巨球蛋白血症。

17.重链病　是由Ig生成细胞恶性变致使完整Ig分子合成障碍，血清及尿内出现大量Ig重链之Fc片段，故属于一种特殊类型的副蛋白血症。临床表现为反复感染，肝、脾、淋巴结肿大，多数有不同程度贫血。白细胞和血小板减少。骨髓浆细胞、淋巴细胞及嗜酸细胞增多。报导有IgG（γ）型，IgA（α）型及IgM（μ）型，重链病纸上电泳可作诊断。

18.恶性组织细胞增多　临床表现发病多急骤，进展快，长期高热，伴全身衰竭，淋巴结、肝、脾肿大，可有黄疸、出血等。化验全血细胞减少。血涂片中偶见异常组织细胞。骨髓象可见“恶组细胞”。此种组织细胞在肝、脾、淋巴结及其他受累组织切片亦可发现。因病变呈灶性分布，故骨穿一次未找到不能排除本病。恶组细胞形态分异常恶组细胞、多核巨异常组织细胞及吞噬异常组织细胞，另外还有单核样、淋巴样组织细胞，但意义不大，不能作诊断依据。

19.溶血性贫血　如遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、不稳定血红蛋白病、自身免疫性溶血性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿、溶血尿毒症综合征等，均可有轻度乃至中等度脾肿大。

20.血色病　由于原发或继发于多次反复输血等原因，有过多铁广泛沉积于许多器官组织，造成相应器官受累。皮肤色素沉着，肝、脾轻度肿大，心脏扩大，心功能不全，糖耐量减低，化验血清铁、铁蛋白升高、病理活检皮肤含铁血黄素沉着。

21.特发性肺含铁血黄素沉着症　原因未明、罕见、特点为肺泡大量出血、肺组织大量含铁血黄素沉着并伴缺铁性贫血。反复咯血、气急及贫血，晚期肺动脉高压可出现心功能不全，杵状指，肝、脾肿大多见。诊断可根据临床表现及查痰见大量含有含铁血黄素的巨噬细胞。有条件可作肺活检。

22.艾滋病　3/4患者有脾肿大（参见本章第三节）。

（二）中度肿大

1.结核病　结核病可累及肝、脾，其原因主要由全身粟粒性结核所致。起病多缓慢，一般症状如发热、乏力、消瘦、厌食、衰弱、体重减轻、恶心、腹胀、腹痛。黄疸少见，肝大可达肋下5～10cm，脾大可达肋下5cm，有的可有腹水。肝、脾外结核，如肺粟粒性结核，可作为诊断旁证。肝穿刺活检，腹腔镜有助确诊，但不易被接受。可疑病例作诊断性抗结核治疗，如疗效明显，包括全身症状减轻，肝、脾明显缩小，亦可确定诊断。

2.疟疾　间日疟、三日疟典型发作经历寒战、高热、出汗三阶段，每隔48、72小时重复发作，脾渐大，病程越长，发作次数越多，脾肿大越明显，甚至形成巨脾。患者曾在流行区居住过，有典型临床症状、脾大、血涂片查见疟原虫，则可确诊。

3.血吸虫病　脾肿大多见于慢性血吸虫病。慢性血吸虫病多由于多次小量反复感染引起，病程短则数月，长可达十余年至数十年，表现为肝硬化、腹胀、腹泻、食欲不振，营养不良，肝脾肿大、肝大不如脾大明显。腹水，上消化道出血常见。诊断须根据流行区疫水接触史，临床表现，用沉淀集卵法及毛蚴孵化法查粪便虫卵、二法兼用、反复检查、阳性率高。

4.门静脉血栓形成　门静脉主干血栓形成多由腹腔内感染造成，临床表现主要为门静脉高压表现，少见。

5.门脉性肝硬化　临床表现为肝功损害症状，如乏力、食欲不振、恶心、消瘦、右上腹不适、皮肤蜘蛛痣等。失代偿时症状加重，有门静脉高压、侧枝循环形成，脾肿大，并有水潴留（腹水、胸水、水肿）、黄疸、脾功能亢进、肝功能异常等表现。

6.Budd-Chiari综合征　由血栓或肿瘤引起肝静脉梗阻。急性发病者突发腹痛、伴恶心、呕吐。慢性发病者则有进行性肝肿大，腹水，下肢水肿，脾轻中度肿大，偶见黄疸、肝功异常。B超扫描、选择性血管造影等有助诊断。

7.幼淋巴细胞白血病　少见，突出表现为贫

血，脾中度至高度肿大。血象淋巴细胞增多、大量幼淋巴细胞（约60%以上），骨髓象中以淋巴细胞为主，有核仁的幼淋巴细胞可占17%～80%。

8. 慢性淋巴细胞性白血病 少见，多发于老年人，早期可无症状，病情进展慢，进展中淋巴结、肝、脾渐肿大，晚期可有贫血及出血。血象白细胞多在30～80×10^9/L，60%以上为成熟小淋巴细胞。骨髓小淋巴细胞明显增多（>40%），少量幼稚淋巴细胞。

9. 毛细胞白血病 少见，常有贫血症状，出血常不严重，易并发感染。体征脾大突出、3/4患者脾大，半数呈巨脾。血象全血细胞减少，光镜、相差及电镜下可见有特征性长枝状突起的多毛状白血病细胞。

10. 恶性淋巴瘤 分为何杰金病与非何杰金病两类。何杰金病临床表现常为无痛性淋巴结肿大，不同部位淋巴结肿大可能引起相应器官压迫症状，可伴有发热、消瘦、盗汗等。随病程进展侵犯肝、脾、骨、骨髓等结外组织，引起相应症状及体征。确诊依据组织病理学检查，淋巴结活检结果必须查见R-S细胞。非何杰金病以无痛性淋巴结肿为主，胃肠道、睾丸、腹腔多处受侵，较何杰金多见，病变开始即分布广泛，临床表现为淋巴结、肝、脾肿大，腹部肿块多见，组织活检病理学检查为确诊依据。

11. 镰状细胞性贫血 常见于热带非洲、杂合子型发生率20%，在我国各民族罕见。临床除慢性溶血性贫血、黄疸外，脾肿大明显。全身痛、X线骨骼照片呈“鱼口形”椎体改变有意义。作血涂片封闭乏氧试验可见大量镰状红细胞。

12. Letterer-Siwe病 发病年龄多在1岁内，起病急，发热，皮疹，肝、脾、淋巴结肿大。X线片可有溶骨改变，贫血多见。作皮疹、淋巴结或病灶局部穿刺物或刮出物病理检查有助确诊。

13. Hand-Schüller-Christian病 多发生3～4岁小儿，偶见成人。以颅骨缺损、突眼、尿崩症三联征为突出表现，也可出现肝、脾、淋巴结肿大，病理活检为确诊依据。

（三）高度肿大（巨脾）

1. 慢性疟疾 可进展至巨脾。

2. 黑热病 起病缓慢，早期发热、发冷、出汗。热型不定，典型为双峰热。脾肿大。可出现全血细胞减少，血浆球蛋白增高及有关球蛋白增高试验阳性。发热可反复发作达数月至一年以上，脾渐增大，病程越长，脾越大，可呈巨脾，占全腹2/3以上。诊断须依据患者曾在流行区居留过，长期发热，脾大，全血细胞减少，血浆球蛋白增高，骨髓或肝、脾、淋巴结穿刺涂片查见利-朵氏小体可确诊。补体结合试验阳性率90%以上。

3. 淀粉样变性 本病主要是由均一性嗜酸性淀粉样蛋白在全身各脏器沉淀引起，分原发性及继发性。原发性主要累及肾、心脏、舌、消化道、神经系统、皮肤，而继发性则以肝、脾、肾为主而引起肝、脾肿大及肾损害。继发性者多与慢性感染、自身免疫性疾病，何杰金病、癌肿等并发。经适当染色方法于组织中证实淀粉样蛋白存在即可确诊。

4. 骨髓纤维化 脾肿大，可有贫血，外周血中可见少量幼稚粒及有核红细胞。骨穿多次常“干抽”或增生减低。骨髓活检示胶原纤维和网状纤维增多。肝、脾、淋巴结病理活检可见造血灶。应注意排除其他血液病所致继发骨髓纤维化。

5. 慢性粒细胞白血病 慢性期无症状或有微热、乏力、多汗、体重减轻、脾肿大。血象白细胞计数明显增高，主要为中、晚、杆状核粒细胞、原始细胞<5%～10%，有ph^1染色体。加速期有逐渐出现的贫血、出血、骨骼痛、脾进行性肿大，血及骨髓中原始细胞>10%。急变期临床急骤恶化加重，外周血原始细胞≥20%～30%，骨髓中原始+早幼≥50%。急变期原始细胞中为粒系或单核细胞系或淋巴细胞系。

6. Felty综合征 原因未明，临床表现为进行性类风湿性关节炎，并出现脾大，肝轻度肿大，表浅淋巴结肿大，有脾功能亢进的症状。

7. Niemann-Pick病 是一种先天性溶酶体病，常染色体隐性遗传。临床罕见、主要见于2岁内儿童。患儿消瘦，肝、脾显著增大，腹膨隆，发育迟缓，智力低，肌肉无力，骨损害少见。周围血中淋巴细胞与单核细胞胞浆可见空泡。电镜下示空泡内充满脂质的溶酶体。骨髓可见特异性尼曼-匹克泡沫细胞，肝、脾、淋巴结活检也可见到此种细胞。

8. Gaucher病 常染色体隐性遗传病，临床表现是因肝脾和骨髓的组织细胞内葡糖脑苷脂过度堆积引起。Ⅰ型（慢性成年型）进展缓慢，脾进行性肿大、肝大、骨骼损害广泛而有骨痛。Ⅱ型（急性婴儿神经病变型）常自1岁内起病，患儿神经退行性变迅速，意识障碍，角弓反张，吞咽困难，肝、脾肿大。Ⅲ型（亚急性神经病变型）见于成人，进展缓慢，伴肝、脾肿大，后期始有神经症状。三型多数有贫血，白细胞减少，骨髓象查见高雪细胞可确立诊断。

为了便于脾肿大疾病的病因诊断，按脾肿大程度分为三组，即轻、中、高度肿大进行讨论。一般而言，许多急性感染性疾病脾常轻度肿大、质软，提示由于脾充血。慢性增殖性疾病或慢性感染的脾常中度或高度肿大、质变硬，提示有增殖性变。但因患者就医时病程长短不同，一些中度甚至巨脾疾病早期时亦可能是轻度脾肿大，随着时间推移，病程逐渐延长而脾逐渐由轻度而中度甚至高度肿大，且硬度亦随之增加。脾肿大程度与曾否治疗亦有关，治疗后可改变自然病程，亦可能病程很长，而脾仍轻度肿大。故在诊断时除注意脾的大小之外，还须注意其硬度，并结合临床其他方面综合考虑、分析。

（刘文会）

参考文献

1. 张之南等．血液病诊断与疗效标准．天津科技出版社，1991.63～315
2. 王长青等．急性白血病患者血浆，细胞内纤溶酶原激活物及抑制物的变化及其临床意义．中华血液学杂志，1992，(9):471
3. 武永吉等．125 例多发性骨髓瘤临床分析．中华血液学杂志，1992，(7):349
4. 陈辉树等．戈谢氏病脾脏病理形态及免疫组化特征．中华血液学杂志，1992，(2):65
5. 陈辉树等．毛细胞白血病与慢性淋巴细胞性白血病病理形态比较．中华血液学杂志，1992，(8):414
6. 黎则骥等．124 例原发性结外淋巴瘤的临床病理研究．中华血液学杂志，1992，(2):75
7. 祁静慧等．多发性骨髓瘤合并淀粉样变一例．中华血液杂志，1991，(7):353
8. 王晓明等．以柏-查综合征为首发表现的幼淋细胞白血病一例．中华血液学杂志，1994，(1):33
9. 温春光等．真性红细胞增多症 37 例临床分析．新医学，1992，23(2):68
10. 王春森节译．尿毒症获得性血小板功能障碍．国外医学输血及血液学分册，1991，15(4):214
11. 朱雄鹏等．Evan 综合征 40 例分析．中华血液学杂志，1993，14(3):139
12. 朱康儿等．先天性凝血因子Ⅰ和Ⅴ联合缺乏症一例．中华内科杂志，1993，32(12):854
13. 王镜等．临床艾滋病．第 1 版，北京：联合出版社，1991.387～408

第六章 泌尿系统症状

第一节 排尿功能异常

一、排尿困难、尿频、尿急、尿痛

排尿困难（dysuria）是指排尿时障碍，常伴有尿频、尿急、尿道烧灼痛，是一很常见的症状，尤其是女性多见。所谓“尿频”（frequency of micturition）是指在单位时间内排尿次数明显超过正常范围。正常成人日间平均排尿4～6次，夜间就寝后0～2次。尿频可分为生理性与病理性。如饮水过多、精神紧张或气温降低所致的尿频，属生理性；如因泌尿生殖系统病变或其他病因所致的尿频，则属病理性。病理性尿频常伴有尿急或尿痛。所谓“尿急”（urgency of micturition）是指尿意一来即需立即排尿的症状。所谓“尿痛”（urodynia）是指排尿时作痛的感觉，可出现于会阴部，耻骨上区和尿道内，呈挛缩样疼痛或烧灼痛。严重尿痛时每次尿量甚少，伴有明显尿频、尿急，甚至淋漓不尽，称为痛性尿淋。

（一）病因与发病原理

病理性尿频、尿急、尿痛的病因很多（见表2-6-1）。但主要是膀胱及尿道疾病。其发病原理如下：①膀胱容量减少：由于膀胱有占位性病变的肿瘤、结石或膀胱外肿块压迫，或由于肿瘤或结核病变浸润，使膀胱壁变硬或挛缩而致膀胱缩窄，使有效容量减少，每次排尿量变少，每日排尿次数增多，但全日总尿量并不增多。若同时存在病变本身对膀胱的刺激，则尿频更为严重；②膀胱受激惹：如膀胱、尿道的炎症、结石、肿瘤、异物刺激膀胱，兴奋尿意中枢而致出现反射性尿频。这种类型的尿频临床上最常见；③膀胱神经调节功能失常：如精神紧张、癔病及各种引起膀胱调节功能障碍的周围或中枢神经疾病，均可使膀胱排尿功能障碍而致尿频。其原因可能是：排尿反射神经功能紊乱，产生异常感觉或异常尿意；由于尿潴留或假性尿失禁。

表2-6-1 尿频、尿急、尿痛的病因分类

1. 泌尿系统疾病		
肾脏疾病		肾盂肾炎、肾积脓、肾结核等
膀胱及尿道或生殖器官疾病		
	炎症	感染性：膀胱炎、尿道炎、前列腺炎、尿道旁腺炎、尿道憩室炎、龟头炎、阴道炎、尖锐湿疣等（普通细菌、结核杆菌、真菌、病毒、寄生虫等）
		非感染性：间质性膀胱炎、放射性膀胱炎、化学性膀胱炎（如环磷酰胺、避孕剂、泡浴）等
	结石	膀胱结石、尿道结石、输尿管下1/3段结石等
	肿瘤	膀胱、尿道、前列腺肿瘤等
	异物	膀胱或尿道内异物
	其他	膀胱瘘、瘢痕收缩、尿道狭窄、肉阜、尿道口过小、处女膜伞异常、包茎、尿成分异常（浓缩高酸性尿、磷酸盐尿、草酸盐尿等），雌激素水平低下等
2. 膀胱、尿道邻近器官疾病		
子宫、卵巢、输卵管、结肠、直肠或阑尾的炎症、脓肿、肿瘤等，妊娠子宫（在早期或分娩前）		
3. 精神神经系统疾病		
癔病、精神紧张及神经性膀胱等		
4. 全身性疾病		
Reiter 综合征、Behcet 综合征等		

（二）诊断步骤

根据病人主诉及临床观察即可确定为尿频。但尿频首先需与多尿相鉴别。尿频是排尿次数的增多而每次尿量并不多，常伴有尿急、尿痛等症状；多尿是排尿次数及每次尿量均增多，无/或有尿急、尿痛等症状。如糖尿病，尿崩症等。尿频确定后应

找寻原发病。

1. 问诊　应注意发病年龄，性别，尿频严重程度、呈持续性或间歇性，有无伴其他排尿功能异常（如尿急、尿痛、尿流异常、尿潴留等）、尿异常（如血尿、脓尿、乳糜尿等）、肾区痛或肾绞痛、膀胱区或尿道疼痛、盆腔器官（如子宫、卵巢、输卵管、结肠、直肠、阑尾等）疾病的表现以及全身感染中毒症状等。此外，还需了解过去有无泌尿道感染史、抗菌治疗史、尿路机械检查史、结核病史、尿路结石史、接受放射线史、应用化学药物（如环磷酰胺）史、糖尿病史、地方流行病史、中枢神经系统及盆腔神经损伤史，以及尿频与性生活、月经、应用避孕药、盆浴、妊娠、精神因素的关系等。

2. 体格检查　除全身体检外，特别要注意泌尿生殖系统检查，包括肾脏大小、形状、硬度、压痛与叩痛，膀胱大小，有无尿潴留、压痛、肿块等，尿道有无结石、肿瘤、压痛、尿道口异常、包茎，有无脓血性分泌物流出，女性尿道膀胱畸型、处女膜伞、外阴或阴道等，成人男性的前列腺大小，硬度、结节、肿瘤、压痛、前列腺液异常等，此外还需作全面神经系统（包括阴部神经）检查。

3. 实验室检查　包括尿常规、前列腺液检查、尿细菌学（包括结核菌）、寄生虫（血丝虫、蛲虫、滴虫、血吸虫、包虫、阿米巴等）及尿细胞学检查等。

诊断需结合病史，体格检查及实验室检查，进行综合分析，一般可确定诊断。如尿频伴有明显的膀胱刺激症状、脓尿或血尿、菌尿者，可考虑泌尿道感染，有肾区痛或压痛、伴有发热，多为上尿路感染；痛的部位于膀胱区，尿痛较突出，则多为膀胱尿道炎；阴唇痛为主，排尿时疼痛加重，则为阴道炎。中段清洁尿细菌培养（$>10^5$/ml），对尿路感染的确诊有重要价值。如多次尿培养细菌阴性，则需考虑沙眼衣原体或结核菌感染，此外，生长缓慢或 L 型细菌或尿素分解尿素原体（ureaplasma urealyticum）及病毒感染也应注意。阴道炎常伴恶臭的阴道分泌物，外阴瘙痒、不适、性交困难等。最常见的病因是白色念珠菌、阴道毛滴虫、淋病双球菌，常规尿细菌培养阴性者，应作相应检查以确诊之。此外，老年绝经期妇女因雌激素不足或萎缩性阴道炎，可出现上述类似症状，可作阴道细胞涂片及激素水平测定以排除之。男性除考虑泌尿道感染外，还应注意前列腺炎。男性淋病，约 80% 有排尿困难及尿道脓性分泌物，尿道脓液涂片找细胞内双球菌可助确诊。尿频伴有肉眼血尿者，应考虑结石、结核、肿瘤等。肾输尿管结石常伴有一侧发作性绞痛，膀胱或尿道结石有排血尿时剧烈的膀胱区或尿道痉挛性痛，可有尿流中断或尿潴留，泌尿系统结核早期尿频较轻，晚期侵犯膀胱，使膀胱壁硬化，产生挛缩膀胱，引起严重的尿频、尿急、尿痛，患者常有肺结核病史和全身性结核中毒症状，男性患者如发现附睾结核更支持诊断。尿结核杆菌阳性可确诊。膀胱肿瘤所致的尿频多呈持续性，且进行性加剧，伴有明显的尿急、尿痛。肿瘤阻塞膀胱出口可引起尿潴留；如为老年男性患者，还应考虑前列腺肿瘤。如患者只有长期持续性尿频，伴有尿急、尿痛，甚至出现尿淋漓不尽，膀胱膨胀时剧痛，排空后则缓解，而尿常规始终正常或少许红、白细胞，尿细菌学检查亦阴性，应考虑慢性间质性膀胱炎的可能，如膀胱镜检查早期可见多发性斑点状出血，如发现膀胱顶部有特征性浅表出血性呈星状粘膜溃疡（Hummer 溃疡），活组织免疫荧光检查发现免疫球蛋白及补体成分沉积，可助诊断。如尿频与接受放射线治疗膀胱区的肿瘤有关，则应考虑放射性膀胱炎；如尿频发生于应用化学药品（如环磷酰胺）之后，则应注意化学性膀胱炎的可能性，停药后可自愈。妊娠早期或分娩前，增大的子宫压迫膀胱可引起尿频，常误诊为泌尿道感染；但尿常规检查正常，也无菌，可助鉴别。此外，有些女性患者，或因膀胱尿道粘膜的非特异性炎症或易兴奋状态而出现明显的尿频（常伴有尿痛）尿常规无异常，尿培养无细菌生长，称为尿道综合征。其原因可能是膀胱括约肌松弛机制不协调，可对化学制剂过敏（如盆浴、尼龙裤、避孕药、去臭剂等）所致，应详细询问病史，有些也可能因尿道畸形或处女膜伞所致。如患者表现有尿流阻抗，如排尿迟蹄、排尿费劲、尿流细小、滴尿等。应考虑尿道狭窄、疤痕、尿道肉阜、尿道憩室等，跨骑动作损伤或性交致暂时性尿道水肿也可引起。如尿频与盆腔器官疾病（炎症、脓肿、Crohn 病、肠憩室炎、肿瘤等）有密切相关者，应考虑盆腔器官疾病波及膀胱或尿道所致。如尿频与中枢神经系统疾病或盆腔神经受损伤有关，则应注意神经性膀胱。全身性疾病如 Reiter 综合征、Behcet 综合征可引起泌尿生殖系统粘膜损害，出现尿路刺激症状，应根据该两种疾病的临床典型特征进行诊断。此外，部分患者的尿频可能与精神因素有关，精神越紧张，尿频越明显，但不伴有其他尿路刺激症状，应注意鉴别。

4. 特殊检查　作出初步诊断后，可选择下列

检查，以助确诊：①肛门直肠指检：可了解直肠，前列腺及其他盆腔器官病变；②妇科检查：可了解妇科病变及盆腔器官情况；③B型超声检查：对膀胱结石、肿瘤、尿潴留等有诊断价值；④X线腹部平片：可发现泌尿道结石、金属异物；⑤膀胱、尿道镜检查：对膀胱或尿道炎症、憩室、结石、结核、肿瘤、异物有诊断意义；⑥膀胱造影：对膀胱结石、憩室、肿瘤诊断有意义；排尿性膀胱造影对返流性肾病有诊断价值；⑦肾盂造影：对慢性肾盂肾炎、肾结核、肾结石、肾肿瘤等的诊断有意义；⑧膀胱内压测定、尿流速度、膀胱残余尿等，对神经性膀胱诊断有价值。

二、尿潴留

尿潴留（retention of urine）是指尿排出障碍，潴留于膀胱内。按尿潴留的程度分为完全性和部分性；按发病的快慢又分为急性和慢性。各种尿潴留均属病理性。

（一）病因与发病机理

1. 尿道狭窄、梗阻　尿道炎症、外伤、结石、肿瘤或异物，引起尿道狭窄以至阻塞；前列腺增生、炎症、肿瘤、尿道口过小以及包茎等，均可使尿排出障碍，造成尿潴留。

2. 膀胱疾病或功能障碍　膀胱结石、炎症疤痕、肿瘤，膀胱颈肥厚等使尿道开口变窄或梗阻，造成排尿障碍而引起尿潴留。胆碱受体阻断剂如阿托品类、氯丙嗪等可使膀胱逼尿肌乏力而排尿障碍，造成尿潴留。

3. 神经性膀胱　临床上很常见。神经病变发生的部位有：①上运动神经元损伤；病变发生在脊髓骶2～4段的排尿中枢之上，使排尿中枢失去大脑的支配，致患者不能自主排尿，只有当膀胱内尿量增至400～500ml以上，内压较高时，才通过膀胱反射弧的感觉支反射性刺激排尿中枢，向运动支发出冲动，使膀胱逼尿肌收缩而排尿（称反射性膀胱）。这种排尿因缺乏其他肌群的协作，故不能将膀胱完全排空，故有部分性尿潴留。若上运动神经元的损害较轻，大脑与排尿中枢的联系没有完全隔断，则来自大脑的冲动可不断下传，使排尿中枢兴奋，膀胱逼尿肌张力升高，这时即使膀胱内尿量不多，亦会引起反射性排尿，但每次排尿亦不能将膀胱完全排空，结果是频频排尿而又有尿潴留称为尿急性尿潴留；②下运动神经元损伤：病变发生在脊髓骶2～4段或以下。若病变破坏了排尿中枢，使膀胱失去排尿中枢的支配，则患者无膀胱胀满感，亦无排尿要求。当膀胱内尿量增多，内压升至超过尿道开口阻力时，尿即从膀胱溢出（称自律性膀胱），但多数也不能完全排空，因而产生尿潴留。若损害只累及排尿反射弧的运动神经支，则患者有膀胱胀满感和尿意，但因逼尿肌不能收缩，故不能排尿，称瘫痪性膀胱。若损害只累及尿反射弧的感觉神经支，则患者无膀胱胀满感，亦无排尿要求，称麻痹性膀胱。后二者所引起的尿潴留，临床上少见。

（二）诊断步骤

根据病史、膀胱胀满的症状及体征，而尿不能排出或不能完全排空时即可确定为尿潴留。排尿后作膀胱区超声检查或导尿检查，如膀胱内仍残存较多尿液（>10ml），可认为有部分性尿潴留。

尿潴留的病因诊断，则需通过病史、症状、体征及实验室检查作综合分析。尿道狭窄、梗阻所致的尿潴留：如由尿道炎症或结石所致者，过去多有尿道炎（如淋病）或尿路结石史，尿频、尿急、尿痛、尿血等；如由尿道肿瘤所致者，则多有尿道痉挛性疼痛，尿道出血；尿道异物所致者，则有人为的异物塞入或寄生虫（如蛔虫）钻入等病史。沿尿道作细致触诊，常可摸到狭窄部位的结石、疤痕、肿物或异物，必要时可作尿道造影以助确诊。前列腺病变通过直肠指检可证实。作尿道插管术可证实狭窄的存在与部位。膀胱疾病所致的尿潴留：膀胱结石可有明显血尿，膀胱区剧痛及尿流中断等表现，X线照片可助诊断；膀胱肿瘤，则常有持续性不断加重的尿频、尿急、血尿，膀胱镜检查或膀胱造影可助确诊。神经性膀胱所致的尿潴留：伴有中枢神经系统或脊髓损害的病史，如由上运动神经元损害所致的尿潴留，因兼有明确的大脑或腰胸脊髓损伤或病变表现，故容易确诊；如由下运动神经元损害所致的尿潴留，除具有自律性膀胱等特征性表现外，还可能存在骶髓神经损害的其他表现，如受其支配的部位（会阴部和大腿内侧）呈马鞍形的感觉障碍；若损害仅累及排尿反射弧的运动或感觉支者，膀胱异常胀满，潴留尿液可达1000ml，作膀胱测压检查时，膀胱内压不随注入液量增多而升高，压力始终保持在20cm水柱以下，可助确诊。

尿潴留的危害性在于：①继发返流性肾病：因尿潴留使膀胱内压升高，尿液沿输尿管返流，造成肾盂积液，继之肾实质受压、缺血、甚至坏死，最后导致慢性肾功能不全；②继发尿路感染：因尿潴留有利于细菌繁殖，容易并发尿路感染，感染后难以治愈，且易复发，加速肾功能破坏。例如男性前

列腺肥大和女性尿道狭窄患者，常出现部分性尿潴留，但无自觉排尿障碍，对这类病者需及早诊治，清除残留尿、有效控制尿路感染，保护肾功能。

三、尿失禁

膀胱的正常排尿功能是受大脑和骶髓的排尿中枢调节的。当膀胱内尿液达一定量后，膀胱内压才上升，产生神经冲动经骶髓排尿中枢传入大脑皮质引起尿意，然后大脑中枢发出冲动使膀胱逼尿肌收缩，后尿道腔开放，尿液乃从膀胱排出。若因某些原因使膀胱不能保持正常的节制功能，尿液不自主地流出，称为尿失禁。由于病因与发病原理不同，可分下列几个临床类型。

（一）临床类型

1. 真性尿失禁　由于膀胱逼尿肌持续性张力增高及/或尿道括约肌过度松弛，以致尿液不能控制，从膀胱溢出。病因：①膀胱及尿道病变：膀胱及尿道炎症、膀胱结石、膀胱肿瘤等刺激膀胱，使膀胱逼尿肌持续性张力增高，膀胱内压力上升，引起明显的膀胱激惹症状，使尿液不能控制，乃从膀胱流出，严重者尿液淋漓，故又称为“尿急性”尿失禁。膀胱结核或慢性间质性膀胱炎，由于产生炎症性“挛缩性小膀胱”，膀胱容量减少，加上炎症刺激，引起严重的尿急以至尿失禁；②上尿路阻塞性病变：输尿管结石、肾迷走血管压迫输尿管等所致的上尿路阻塞有时也可产生“尿急性”尿失禁。其发病原理可能与输尿管及膀胱的解剖结构特点有关。双侧输尿管的纵行肌纤维向下延伸至膀胱，在膀胱三角区处互相交叉形成Bell肌，当输尿管受刺激而蠕动增加时，就不断激动膀胱三角区而致膀胱肌张力增高，引起“尿急性”尿失禁；③神经性膀胱功能障碍：参见“尿潴留”节；④尿道括约肌松弛：在分娩、会阴部外伤或手术、骨盆骨折、前列腺切除或膀胱颈术后等可致尿道括约肌损伤而引起尿失禁。此外，主管尿道括约肌的下运动神经元的损伤也可使其松弛而出现尿失禁。

2. 假性尿失禁　由于下尿路梗阻或膀胱逼尿肌无力、麻痹，引起尿潴留，导致膀胱过度膨胀、膀胱内压逐渐增高，尿液可随时被迫溢出所致，故又称为“溢出性”尿失禁。病因：①尿道狭窄、前列腺肥大或肿瘤等所致的下尿路梗阻；②神经性膀胱功能障碍。主要是由于调节的下运动神经元损害所致，可见于骶反射弧病变，如先天性畸形（如隐性脊柱裂、脊髓脊膜膨出），损伤性病变（如下胸椎、第一腰椎骨折导致脊髓损害、骶神经损伤、盆神经丛损伤等）。肿瘤与炎症性病变（如圆椎肿瘤、急性脊髓灰质炎、脊髓痨、糖尿病性周围神经病变、马尾肿瘤或炎症等）。亦可见于骶髓以上病变，如急性脊髓横贯性病变常引起神经性膀胱功能障碍，产生尿潴留。参见：“尿潴留”节。老年人尿失禁：是原因未明的膀胱胀感或膀胱收缩所致的“主动性”尿失禁，可能是脑部抑制功能减弱的结果。

3. 应力性尿失禁　是由于尿道括约肌松弛，在用力咳嗽、大笑、打喷嚏、举重物等时，骤然增加腹内压，造成少量尿液不随意溢出。病因：①妊娠：常发生于妊娠后期，可能是妊娠增大的子宫压迫膀胱，使膀胱后尿道角消失，尿道缩短所致。分娩后尿失禁即消失；②分娩：可能因分娩时尿道肌肉、膀胱颈部和结缔组织损伤所致。也有人认为是由于分娩时近端尿道下降低于盆腔，增加的腹内压不再作用于近端尿道（正常时同等作用于膀胱及近端尿道），故作用于膀胱的压力大，超过后尿道的阻力以致尿失禁；③难产或盆腔手术损伤尿道括约肌；④绝经期妇女，骨盆、阴道和会阴部肌肉及组织松弛、变弱；⑤巨大子宫纤维瘤或卵巢囊肿：可能由于在骤然增加腹内压时，盆腔肿物压挤膀胱，突然增加膀胱内压，超过正常括约肌的阻力，引起尿失禁。肿瘤摘除后尿失禁即消失。

4. 先天性尿失禁　见于各种先天性尿路畸形，如尿道下裂、尿道上裂、脐尿管未闭、膀胱外翻、输尿管异位开口（开口于外括约肌下或阴道）等。

5. 尿瘘所致的尿失禁　见于膀胱、尿道阴道瘘、膀胱阴道瘘、膀胱子宫颈瘘、膀胱子宫瘘及输尿管阴道瘘等。

（二）诊断步骤

根据病史及体格检查即可确诊，但必须注意以下几点：

1. 确定是否尿失禁　尿失禁应与遗尿鉴别。遗尿症是夜间熟睡后不自觉地排尿于床上，多见于儿童，无任何神经系统及泌尿系统器质性病变，在日间意识清楚情况下能够控制排尿，可与尿失禁相区别。此外，尿失禁还需与尿后反滴区别。

2. 确定尿失禁的临床类型及病因　根据病史、体格检查及有关的实验室检查，可明确临床类型和病因。如患者出现真性尿失禁，“尿急性”尿失禁，应考虑为膀胱或尿道感染、结石、结核、肿瘤等所致；如老年男性呈假性尿失禁，有明显尿潴留者，则应考虑前列腺肿瘤或肥大所致；如中年以上经产妇呈应力性尿失禁应注意可能妊娠、分娩、产伤、

盆腔或会阴部手术有关。体格检查应着重泌尿生殖系统及神经系统，对于先天性尿路畸形、尿瘘、盆腔疾病及神经系统疾病等都大致可以明确。经过上述初步筛滤诊断后，再进行尿常规、尿细菌学检查、前列腺检查、尿道镜及膀胱镜检查、尿路造影、膀胱测压、尿流速度、膀胱残余尿量和冷热感觉测定、应力试验。

应力性尿失禁诊断试验：国际尿控制学会(ICS)倡导1小时尿定量试验加补助试验，对轻度尿失禁有协助诊断价值。方法①暂不排尿，垫尿布(已测重量)；②饮水500ml后休息15分钟，③行走半小时；④15分钟内，起坐活动10次，用力咳嗽10次，跑步1分钟，弯腰活动5次，洗手1分钟，整个试验时间1小时；⑤测尿布重量。如上述试验后，无尿排出，重新垫上原来尿布。然后在双腿分开的体态跳跃20次，跳绳60次，再测尿布重量，比较试验前、后尿布重量来判定：①可控制：尿布重量＜2g/h；②轻度失禁：尿布重量2.1～5g/h；中度失禁：尿布重量5.1～10g/h；重度失禁：尿布重量10～50g/h；极重度失禁：尿布重量＞50g/h等，可进一步明确诊断。

(尹培达)

参考文献

1. 邝贺龄．中国医学百科全书·症状学．上海：上海科学出版社，1985．58～60
2. 阎春华．老年妇女应力性尿失禁38例分析．中华老年医学杂志，1991，3:148

第二节 尿量异常

一、少尿与无尿

病人尿量全日(24小时)＜400ml或每小时尿量持续＜17ml者，(儿童＜0.8ml/kg)，称为少尿(oliguria)；全日尿量＜100ml或在12小时内完全无尿者，称为无尿(anuria)。超过1天的少尿或无尿应积极找出原因，加以处理。持续少尿、无尿患者常伴有血尿素氮及肌酐升高、水电解质紊乱或代谢性酸中毒等。

(一) 病理生理 正常成人24小时尿量为500～2500ml(平均约1500ml)。尿量与液体的摄入和丢失量(包括腹泻、呕吐、渗出以及从皮肤、呼吸中散失的水分等)有关，更重要的则取决于肾小球滤过率(GFR)和肾小管重吸收量，以及两者的比率。正常成人24小时从肾小球滤过的原尿量约180L(125ml/min)，当其通过肾小管时，99%以上的水分被重吸收，在原尿量与重吸收量之间，维持着一定的比例关系，称为球-管平衡。通过这种调节，使每日尿量保持在正常范围，从而稳定了机体内的体液平衡。如某种病理因素破坏了这种平衡，就会产生少尿。

肾小球滤过率的影响因素：①肾血流量(特别是肾皮质血流量)；②动脉血压和肾内小动脉(特别是入球和出球小动脉)的紧张度；③肾小球滤过膜的质(通透性)和量(面积)；④血浆胶体渗透压；⑤肾小球囊内压力等。如这些因素发生改变，则会影响GFR而导致少尿。

肾小管重吸收功能的影响因素：①肾小管本身的完整性：正常在近端小管中，原尿中的水分70%随着钠、钾、氯、磷酸盐、葡萄糖、氨基酸等被重吸收。10%～15%则在肾小管襻的降支和远端小管近端被重吸收。剩下的10%～15%是在远端小管远端和集合管中，按机体对水分的需要，在抗利尿激素和醛固酮的调节下被重吸收。尿液的浓缩和尿量的多少，主要取决于肾小管(特别是远端小管远端和集合管功能的完整性。若肾小管对水分的重吸收功能受到损害，浓缩功能减退，则尿量增多；②抗利尿素和醛固酮的作用；若抗利尿素或继发性醛固酮分泌增多，则重吸收水分增多，尿量减少；反之，则尿量增多；③肾小管中液体的溶质浓度：当溶质浓度增多时(如糖尿)，则渗透压高，可妨碍肾小管上皮细胞对水分的重吸收，致尿量增多；④肾小管阻塞(如尿酸结晶、炎症分泌物、色素管型等)或肾小管壁破溃发生管腔内液体渗漏回肾间质时，可导致少尿。

(二) 病因与临床分类

少尿与无尿的原因可分为肾前性、肾性及肾后性三类(表2-6-2)。

1. 肾前性少尿(功能性肾衰竭) 常见的病因有：休克、低血压、心功能不全、脱水与电解质紊乱、重症肝病(如黄色肝萎缩、肝功能衰竭、肝肾综合征等)、重症低蛋白血症等。这些病因可引起全身有效血容量减少，及/或肾脏血液灌流量不足，肾小动脉收缩，肾小球滤过压及GFR降低，导致尿量减少，甚少无尿。在其发展过程中，可伴有继发性醛固酮增多，抗利尿激素分泌增加及交感神经兴奋等因素参与，使尿量更加减少。若这些因素能及时得以纠正，血容量或肾脏血液灌流量恢复正常后，尿量可迅速复原，否则可进一步发展为肾性少

表 2-6-2　少尿或无尿的病因分类

一、肾前性少尿或无尿（功能性肾衰竭）
二、肾性少尿或无尿（器质性肾衰竭）
　（一）肾小球疾病
　　1. 急性肾炎综合征
　　2. 急进性肾炎综合征
　　3. 慢性肾炎综合征急性发作
　（二）肾小管-间质疾病
　　1. 急性肾小管坏死
　　2. 双侧肾皮质坏死
　　3. 急性重症肾小管-间质炎症
　　4. 肾髓质坏死（坏死性肾乳头炎）
　　5. 急性高尿酸血症肾病
　（三）肾血管疾病及肾血循环障碍疾病
　　1. 恶性小动脉性肾硬化
　　2. 急性双侧肾动脉阻塞
　　3. 肾静脉血栓形成
　　4. 肝肾综合征
　　5. 溶血性尿毒症综合征
　　6. 血栓性血小板减少性紫癜
　（四）其他慢性肾脏病所致肾功能衰竭期
　（五）肾移植后急性排异反应
三、肾后性少尿或无尿（梗阻性肾衰竭）
　（一）肾盂或输尿管结石
　（二）肾盂或输尿管内血块、脓块、乳糜块、组织块等阻塞
　（三）输尿管炎症性水肿、瘢痕、狭窄等梗阻
　（四）肾或输尿管损伤
　（五）输尿管外部压迫（肿瘤、特发性腹膜后纤维增殖症等）
　（六）膀胱结石、肿瘤所致梗阻
　（七）膀胱功能障碍所致的尿潴留
　（八）前列腺增生或肿瘤

尿。此外，有些生理性因素也可导致暂时的肾前性少尿，这是机体缺水的一种代偿反应，应予以鉴别。

2. 肾性少尿（器质性肾衰竭）　各种肾实质性疾病均可引起少（无）尿。常见的有：①急性肾炎综合征：是由于肾小球急性炎症，滤过膜被损害，肾内小动脉发生收缩，毛细血管腔变窄、阻塞，导致GFR下降，而肾小管病变较轻，重吸收功能相对尚好，造成所谓球-管失衡，以致少尿。这种少尿的特点是高渗性少尿（比重>1.018，渗透压>600mmol/kg）。②急进性肾炎综合征：引起少尿的原因主要是由于广泛的肾小球（>50%）的球囊腔内新月体形成，GFR进行性降低所致。其少尿的特点与急性肾炎综合征相似，但呈进行性少（无）尿；③慢性肾炎综合征急性发作：可能由于某种应激因素（如严重感染、休克、失血或脱水与电解质紊乱、手术、外伤、各种过敏与中毒等）加重慢性肾病的肾脏负担所致；也可能是原来肾小球病变加重或广泛新月体形成。使原来代偿的肾功能呈急剧恶化，导致GFR的明显降低，而发生少（无）尿。④各种慢性肾脏病的慢性肾功能衰竭期：GFR极度降低，可出现少（无）尿。其少尿的特征为低渗性少尿，尿比重低而固定（在1.010左右）；⑤急性肾小管坏死（ATN）：是由于肾缺血（尤其肾皮质），入球小动脉痉挛，肾小球毛细血管内皮肿胀，肾间质水肿，肾小球囊内压升高，导致GFR极度下降（常<5ml/min）。此外，肾小管上皮细胞因缺血或毒素作用而坏死，管壁溃破，致原尿外溢，渗向肾间质；脱落的上皮细胞聚结或因色素管型（如血、肌红蛋白）等阻塞管腔，使原尿不能排出。这些因素的共同作用下，乃引起少（无）尿。这种少尿的特点是低渗性少尿（尿比重<1.015，渗透压300～400mmol/kg）。⑥双侧肾皮质坏死：是由于双侧肾皮质缺血坏死，GFR极度下降，尿量持续减少，常发生无尿。⑦急性重症肾小管-间质炎症：是由于肾间质炎症、水肿、出血等使肾小球囊内压升高，致GFR减低；同时，肾小管上皮细胞坏死，引起原尿回漏、管腔阻塞妨碍尿排出，引起少尿。其特点亦呈低渗性少尿。⑧恶性小动脉性肾硬化：恶性肾硬化时肾小叶间动脉和入球小动脉的管壁广泛增厚、局灶坏死，肾小球毛细血管内皮增生肿胀，致GFR严重下降，而产生少（无）尿。⑨肾移植后急性排异反应：主要是由于免疫反应，致GFR下降而产生少尿。

3. 肾后性少尿（梗阻性肾衰竭）　常见的病因有：①各种原因所致的上尿路梗阻：如输尿管结石、血块、坏死组织、乳糜块、炎症、水肿、瘢痕、狭窄、外部压迫（腹膜后肿瘤）、粘连以及肾下垂、肾扭转等引起梗阻。病变可为双侧性；或一侧肾已受累，对侧发生梗阻；或是一侧梗阻，引起对侧反射性无尿，这种情况一般为暂时性，经1～2天可复原；②特发性腹膜后纤维增生症（retroperitoneal fibrosis）：是由于腹膜后有广泛性纤维增生，包围输尿管，当疤痕收缩时，可致输尿管扭曲、狭窄甚至阻塞，导致双侧肾盂积液，严重者可引起无尿；③膀胱结石，肿瘤所致梗阻；④前列腺增生或肿瘤所致下尿路梗阻。

（三）诊断

在确定少（无）尿前，应首先排除机械性下尿路梗塞（如前列腺肥大等）或膀胱功能障碍所致的膀胱尿潴留。如摸到膨胀的膀胱，或病人排空膀胱后作B超检查发现膀胱内仍残存较大量尿液（正常人<10ml），或直接导尿引出大量尿液，即可确定为尿潴留。

确定为少（无）尿后，其病因的诊断则要根据病史、体征及有关的实验室检查，进行综合性分析、拟诊。应注意以下几个问题：

1. 病史　注意病人发病前有无失血、脱水、休克、心衰、慢性肝、肾疾病，急性中毒、肾结石绞痛、血尿等病史。这对鉴别肾前性、肾性或肾后性肾衰竭有助。

2. 体征　病人呈休克状态、严重感染、中毒状态，提示为肾前性肾衰竭的可能，如持续时间过长则有发展为肾小管坏死的可能；如病人伴有蛋白尿、浮肿、高血压等，则考虑急性、急进性或慢性肾小球肾炎所致；如病人伴有微血管性溶血、出血倾向，则考虑溶血性尿毒症综合征或血栓性血小板减少性紫癜的可能；如病人伴有黄疸、肝硬化、肝功能衰竭的表现，则提示肝肾综合征的可能性。如有肾绞痛、血尿则应考虑梗阻性肾衰竭。

3. 实验室检查　尿常规检查很重要，尿量测量是关键，功能性或器质性肾衰竭一般为少尿，肾后梗阻性肾衰竭多呈突然无尿。尿比重也有鉴别诊断价值，功能性肾衰竭时尿比重增高；急性肾小管坏死尿比重低于 1.015。如尿中出现大量蛋白，则应考虑为肾炎；如出现大量血红蛋白或肌红蛋白尿，表示有溶血或挤压伤。此外，少尿病人应及时测定血、尿的指标，如钠、尿素氮、肌酐、钾、二氧化碳含量等，计算出肾衰指数、滤过钠排泄分数，有助于功能性肾衰竭和急性肾小管坏死的鉴别诊断。

4. 其他特殊检查　如血容量测定、中心静脉压测定，不但对功能性肾衰竭与急性肾小管坏死有鉴别诊断意义，而且对防治也有指导作用。X 线泌尿系统检查、B 型超声、CT 及膀胱镜、肛门前列腺指检等对梗阻肾衰竭有诊断价值。

5. 诊断性治疗　如补液、静脉输注甘露醇等扩容诊断性治疗，对鉴别功能性肾衰竭和急性肾小管坏死有价值。功能性肾衰竭时液体或甘露醇输注后，可使尿量增多，而急性肾小管坏死则否。

（四）鉴别诊断

1. 肾前性少尿　常有明确的病因（如上所述），并有相应的各自特征性的临床表现，尿检查一般较少异常，尿量轻～中度减少，一般不出现无尿，尿比重＞1.020，尿渗透压＞600mmol/kg，肾功能可有暂时性损害，但多在正常范围。当病因已矫治，血压或血容量恢复正常后尿量可迅速增多。如疾病继续发展可进展为肾性少尿（如急性肾小管坏死），此时应与其进行鉴别（参考表 2-6-3）。

2. 肾性少（无）尿：确定肾实质性疾病性质较复杂。

(1) 急性肾小球肾炎：本病呈急性发病，临床表现为蛋白尿、浮肿、高血压，可出现暂时性肾功能不全，它与急进性肾小球肾炎常难于鉴别，急性肾炎的少尿期时间较短，经 1～2 周后，尿量会逐渐增多，症状也随之减轻，绝大部分均可痊愈。

(2) 急进性肾炎：少尿持续时间长，病情呈进行性，肾功能急剧恶化，经数周至数月，即进入尿毒症期，需靠透析维持生命，有时还需进行肾活组织病理检查才能鉴别。

(3) 慢性肾小球肾炎急性发作：可根据病人过去肾炎病史如浮肿、高血压及蛋白尿等，近期内有促发因素存在或肾病本身恶化，一般诊断不难。

(4) 各种慢性肾脏病所致肾功能衰竭期：病人多存在各种肾脏病的临床特征。但亦有些病人平时无明显肾脏病表现，在某种应激状态下，可突然发生少（无）尿，类似于急性肾功能衰竭。这类病人在诊断上应通过详细的询问病史、细致检查，发现一些慢性肾脏病的迹象，如水肿、血压高、不可解释的贫血、蛋白尿、血尿、低蛋白血症及长期夜尿增多等，中年以上的病人应注意心、脑、眼底等器官有否动脉硬化表现，同时可选择有关特殊检查以助确诊。

(5) 双侧肾皮质坏死：多见于妊娠后期妇女，尤其合并胎盘早期剥离病者，或严重创伤病者。少尿时间长，多出现无尿，肾功能呈进行性急剧恶化，不出现多尿期，据此可与 ATN 鉴别。必要时可作肾活检以确诊。

(6) 重症急性肾盂肾炎、肾乳头坏死：常伴有高热、明显肾区痛、尿频，尿中白细胞数多，常有白细胞管型，尿细菌检查阳性。肾乳头坏死者可从尿中找到坏死乳头组织。

(7) 急性间质性肾炎：可根据药物过敏或毒性，或感染史。药物过敏引起者可有发热、皮疹、关节痛、血嗜酸性粒细胞增多等。本病与 ATN 的鉴别诊断较困难，肾活检有助诊断。

(8) 恶性肾小动脉硬化：多见于患有高血压的中年人，血压明显升高达 27/16kPa（200/120mmHg）以上，常伴有心力衰竭、高血压脑病、眼底视乳头水肿、视网膜出血等全身小动脉受累的表现。

(9) 系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、全身性坏死性血管炎、过敏性紫癜、高尿酸血症、肾动脉血栓形成或栓塞、肾静脉血栓形成、糖尿病、溶

表 2-6-3　功能性少尿与急性肾小管坏死的鉴别诊断

项　目	功能性少尿	急性肾小管坏死
尿比重	>1.018	<1.018，多数<1.015
尿常规	一般正常	有少量蛋白，红、白细胞，肾衰管型
尿渗透压（mmol/kg）	高渗性，>600	低渗性，<300
尿钠（mmol/L）	<30	>30，甚至 60
尿尿素（g/L）	>1	<1
尿肌酐/血肌酐（mg/dl）	>20	<15，甚至 10
尿渗透压/血渗透压	>1.8～2.0	<1.5，多数仅 1.1
肾衰指数（RFI）*	<1	>2～3
钠排泄分数（FENa）**	<1	>2～3

计算公式：

$$^{*}RFI=\frac{尿钠\ (mmol/L)}{尿肌酐\ (mg/dl)\ /血肌酐\ (mg/dl)}$$

$$^{**}FENa=\frac{尿钠\ (mmol/L)\ /血钠\ (mmol/L)}{尿肌酐\ (mg/dl)\ /血肌酐\ (mg/dl)}\times 100$$

（尿钠、血钠、尿肌酐及血肌酐均为同时收集的一次标本）

血性尿毒症综合征及血栓性血小板减少性紫癜所致的肾损害造成的少（无）尿，可根据各原发病的固有的特征性表现进行诊断（参考有关章节）。

（10）ATN：病人多有原发病因如休克、中毒、严重感染、外伤或血管内溶血等，一般诊断不难。但常需与肾前性（功能性）少尿相鉴别，因两者的治疗和预后完全不同，及时诊断十分重要。这时可根据患者的血生化和尿改变以作鉴别。当肾小管已发生坏死时，对原尿中的钠、水重吸收减少，故尿钠排量升高，溶质减少，水分比例增多，尿比重下降，渗透压减低，尿中尿素和肌酐浓度降低，其鉴别参考（表 2-6-3）。

如临床上一时难以判断时，可进行治疗性诊断。当休克已纠正，血容量已补足，尿量仍<20ml/h，对无心功能不全的患者可静脉滴注 20%甘露醇 200～250ml（按每公斤体重甘露醇 1 克计），半小时注完，若注射后尿量增多，>40ml/h，并能保持者，为功能性少尿；若注射后尿量不增多，则不宜再注射，以免甘露醇滞留于血循环中，加重心脏负担。这时可改用速尿 80～500mg，稀释后静脉滴注，注射后若尿量持续增加，>40ml/h，则可诊为肾前性少尿。否则应诊为 ATN。

3. 肾后性少（无）尿　在临床上，如病人原来尿量正常而突然出现完全无尿，或少（无）尿与多尿交替出现，则应考虑肾后梗塞性少（无）尿。如伴有肾绞痛、血尿或肾盂积液，或触到肿大的肾脏，一般诊断容易确立。对诊断困难的病例或需明确梗阻的部位，可作腹部平片、静脉肾盂造影、逆行肾盂造影、放射性核素肾图、B 型超声或 CT 等以助诊断。

二、多尿

多尿（polyuria）是指成人全日（24 小时）经常排泄尿量超过 2500ml 者。健康人当饮水过多或食用含水分较多的食物时，可出现暂时性生理性多尿。持续性多尿属于病理性。

（一）病理生理

尿液排量取决于肾对水和溶质（电解质和尿素）的排泄。

1. 肾脏对水的排泄　正常人水的排泄与渗透性调节机制，即水摄入（烦渴）和肾脏浓缩机制，有密切关系，受血浆渗透压（Posm）改变（小如 1%～2%改变）的影响。Posm 升高会刺激下丘脑的渗透压感受器而引起烦渴和释放抗利尿激素（ADH），这些刺激改变水的平衡以保持 Posm 的恒定；因为血浆钠浓度（PNa）是 Posm 的主要决定因素，故这意味着保持 PNa。这种敏感的渗透性调节机制在健康人中是最重要的。但也有其他非渗透性因素如有效细胞外液量或血容量减少 5%～10%以上，也会引起烦渴和 ADH 分泌，而增加摄水量和减少排尿量。这些刺激似乎是通过心房（低压）和大血管（高压）的压力感受器来调节的，虽然不太敏感，但在某些病理状态下也起极其重要作用。因为这些作用与渗透性调节无关，更多与容量保存有关，故可能引起严重低渗性（低钠血症）。

正常情况下，ADH 是水排泄的主要决定因素，但其他一些激素、神经和血液动力学因素也同样重要。正常肾脏对 ADH 的反应决定于：①肾髓间质

溶质浓度高渗性的形成；②集合管上皮细胞的水通透性。前者取决于髓袢升支厚段的氯化钠的转运系统，在此段重吸收氯化钠而无水的重吸收，故产生低渗性尿液进入远端肾单位。此外，尿素对肾髓质的高渗性的形成也起重要作用。在缺乏ADH时，从髓袢逸出的稀释尿，在远端肾小管及集合管继续重吸收更多的盐，排出更加大量低渗性尿。此外，其他影响肾浓缩和稀释机理的因素包括有：GFR、近端肾小管盐的重吸收、营养（蛋白质摄入）、利尿剂及其他影响肾小管盐转运的制剂等也影响水的排泄。

2. 肾脏对溶质的排泄 在一定水平的尿浓度和稳定的血液动力学的情况下，实际尿排量与必需的溶质排泄率有密切的关系。因此，健康年轻人，24小时溶质排量为800mmol，包含400mmol的钠、钾、氯，及400mmol的尿素。典型例子，渗透性调节机制产生24小时平均尿浓度为500mmol/kg，导致尿量1600ml。在这种情况下，如尿是等渗性（300mmol/kg），则需尿量达2667ml（800mmol/300mmol/kg）。如这种渗透性调节机制受损害，则最高尿渗透压（Uosm）仅为200mmol/kg，而24小时尿量一定会是4000ml（800mmol/200mmol/kg），已明确达到多尿范围。这种情况在缺乏ADH或肾对ADH无反应（即部分中枢性或肾原性尿崩症）的条件下可见到。在完全性尿崩症中，其最高Uosm可能<80mmol/kg，必需尿排量可高达10L/日以上。在渗透性调节机制健全的人中，高溶质负荷会引起必需的尿排量增多，这与溶质负荷的性质（盐或有机物如尿素或甘露醇）及溶质负荷在肾功能方面的复杂影响（如GFR，电解质和水的转运，以及肾血流量等）有关。例如，肾小管高溶质负荷会损害髓质产生最大梯度的能力，有机溶质负荷会抑制肾小管对盐的转运以及可能增加髓质血流量。这些因素均对溶质所致的多尿起一定作用。

（二）病因、发病机理及分类

1. 按病理生理分类 可分为三大类

（1）水利尿性多尿：由于①摄水增加：可见于精神性多饮、多尿，精神分裂症，高钙血症，低钾血症，高肾素血症或器质性原发性多尿（烦渴中枢受损害）；②因ADH分泌减少或缺如：见于原发性或继发性尿崩症；③肾脏对ADH的反应性障碍所致，见于遗传性或继发性肾性尿崩症及药物毒性（如碳酸锂、两性霉素B）等。此型多尿的尿特点：尿呈低渗性，Uosm/Posm<0.9，24小时溶质排量<900mmol，24小时溶质清除率（Cosm）〔即Uosm/Posm×V（尿量）〕<3.0ml/min，溶质排泄分数（Cosm/GFR）<3.0%。

（2）溶质利尿性多尿：由于增加肾的溶质负荷导致多尿。包括①有机溶质增加（尿素、葡萄糖和甘露醇）；可见于高分解代谢、高蛋白饮食及鼻胃管喂饲等情况。肾脏病：如肾梗阻后利尿、急性肾功能衰竭恢复利尿期、肾移植后利尿等，糖尿病、肾性糖尿，输注葡萄糖、尿素或甘露醇等；②盐增加：可见于各种损害肾小管重吸收功能的肾脏病：如肾梗阻后利尿、急性肾小管坏死多尿期、肾移植后利尿、慢性小管-间质性肾病（梗阻性肾病、肾囊肿、痛风肾等），心房利钠多肽分泌增多（阵发性心动过速时），利尿剂或输注生理盐水等。此型多尿的尿特点：尿浓度接近等渗或更高，Uosm/Posm>0.9，24小时溶质排量>900mmol，24小时Cosm>3.3ml/min，Cosm/GFR>3.0。

（3）水-溶质利尿性（混合性）多尿 由于溶质负荷增多及ADH功能（分泌及肾反应性）障碍所致。可见于上述两型情况的联合病变。其尿特点：尿呈低渗性，Uosm/Posm<0.9，24小时溶质排量>900mmol，24小时Cosm>3.3ml/min，Cosm/GFR>3.0。

2. 按临床分类 可分为四类。

（1）内分泌-代谢障碍性疾病：

1）尿崩症：是由于原发性或继发性下丘脑-神经垂体损害，抗利尿激素（ADH）分泌减少或缺如，影响远端肾曲管及集合管对水分重吸收而致多尿。

2）糖尿病：是由于血糖过高，肾小球滤过糖增多，尿中含糖高，肾小管腔内渗透浓度增高，限制了水分的重吸收，因而出现多尿，多饮也是其重要原因之一。

3）原发性甲状旁腺功能亢进：是由于甲状旁腺激素分泌增多，引起持续性高钙血症，引起烦渴，多饮，同时可损害肾小管的浓缩功能，加之近端肾小管重吸收磷酸根也受抑制，大量磷酸根从尿中排出而引起多尿。

4）原发性醛固酮增多症：是由于肾上腺皮质分泌醛固酮增多，作用于远端曲管，引起潴钠排钾作用，血钠增高刺激下视丘烦渴中枢而致烦渴、多饮多尿；另一方面也可因从尿中大量失钾，引起严重低钾血症，以致失钾性肾炎，影响小管-间质的浓缩尿液功能，以致多尿。

（2）肾小管-间质功能障碍性疾病：各种原发性或继发性肾小管-间质损害的疾病。继发性者包

括：慢性间质性肾病、慢性肾盂肾炎、慢性肾炎、肾功能不全、急性肾小管坏死、低血钾性肾病、高钙性肾病、肾小动脉硬化症、失盐性肾病、先天性肾畸型等，均可导致多尿。大概与以下因素有关：①肾小管对ADH反应性减低或无反应；或对某些溶质重吸收的先天性或后天性障碍；②肾小管、髓袢、肾髓质的高渗功能障碍，以及肾直小血管的血循环的障碍，影响肾小管浓缩功能；③肾小管重吸收碳酸氢盐及/或酸化功能障碍。现将以多尿为突出表现的疾病分述于下：

1）近端肾小管功能异常疾病：①肾性糖尿：由于尿糖增多，造成溶质性多尿；②肾性氨基酸尿：由于大量氨基酸从尿中丢失而致多尿；③Fanconi综合征或Lowe综合征：由于大量氨基酸、葡萄糖、磷酸盐等重吸收障碍所致；④抗维生素D佝偻病：由于对磷酸盐重吸收障碍而致多尿。

2）远端肾小管功能异常疾病：①肾性尿崩症：由于远端肾小管的先天性缺陷或因各种慢性肾病（如慢性肾盂肾炎、慢性间质性肾炎、失钾性肾炎、高尿钙症、多囊肾或髓质囊性病等）影响肾小管上皮细胞，使之对ADH的反应降低，甚至无反应，不能按机体对水分的需要而重吸收，以致水从尿中大量排出，造成多尿；②Liddle综合征（假性醛固酮增多症）：由于远端肾小管先天缺陷对醛固酮的反应性减低，甚至无反应，产生类似于原发性醛固酮增多症的多尿；③Bartter综合征：可能是由于髓袢升支厚段重吸收氯和钠离子功能缺陷，致钠、钾、氯大量从尿中丢失，影响尿浓缩功能而致多尿。

3）近端及/或远端肾小管功能异常疾病：①近端或远端肾小管性酸中毒：由于遗传缺陷或继发性疾病对近端及/或远端肾小管功能损害。前者是由于重吸收HCO_3^-障碍；后者是由于泌氢、产氨、排氨功能障碍以致尿不能酸化，导致大量钠、钾、钙、磷等离子丢失，影响尿浓缩功能而导致多尿；②特发性尿钙增多症：由于肾小管对钙重吸收功能障碍及/或肠道吸收钙亢进以致尿钙增多，导致病人烦渴、多饮、多尿；③急性肾小管坏死的多尿期及慢性肾功能不全氮质血症期：除了体内氮质过多造成溶质性利尿外，也存在肾小管功能不全的因素；④药物（如抗生素、青霉胺）、重金属（如金、汞、铋）对肾小管的损害：由于肾小管对水重吸收功能降低而致多尿。

（3）精神因素：精神性多饮多尿，精神分裂症等。

（4）排水性多尿：体内过剩水分需排出时会产生多尿。例如心力衰竭的恢复期，水肿吸收、消退期，注射甘露醇或高渗糖溶液时等。这种多尿均为暂时性，一俟体内过多的水分排除后，尿量即恢复正常。

诊断与鉴别诊断

1．确定多尿　准确收集每日总尿量，连续3次，每日总量均超过2 500ml，可诊断为多尿。但要排除尿频、尿急所致排尿次数增多，其全日总量不足2 500ml。检查期间要停用利尿剂、输注葡萄糖或其他溶液。

2．确定多尿的病因　一般根据详尽的病史、细致体检及有关的实验室检查，进行综合分析。临床上以多尿为突出症状者，主要是糖尿病、尿崩症、遗传性肾性尿崩症、精神性多饮、多尿症，以及各种原发性或继发性肾小管-间质损害的疾病等。典型糖尿病症状、尿糖阳性，血糖增高，一般诊断糖尿病不难。精神性多饮、多尿症患者，多为女性，伴有神经官能症症状，尿量波动大，禁水试验，尿量会逐渐减少，尿比重随即上升（>1.018）、渗透压升高，必要时可作高渗盐水试验，若滴注后尿量明显减少，尿比重上升至1.018以上，尿渗透压升高，即可诊断为精神性多饮、多尿症。尿崩症多尿的尿量较多，常达8000～10000ml以上，饮水量常与尿量相等，尿比重低（1.001～1.005），尿渗透压低（50～200mmol/L）。禁水试验后尿量不减少，尿比重与渗透压上升不多，一般不超过1.010，尿渗透压一般不超过血浆渗透压。注射加压素，则可使尿量明显减少，甚至接近正常，尿比重及尿渗透压可进一步升高，但对高渗盐水试验则无反应，或者尿量仅轻度减少（不能减至原来尿量50%以上）。血浆ADH测定有助于确诊。遗传性肾性尿崩症多尿，病人多从幼年起病，均为男性，临床表现与尿崩症相似，但较轻，多有家族病史，对禁水试验、注射加压素试验和高渗盐水试验均无反应，但血浆ADH明显升高。若为继发于其他各种慢性肾脏病所致的肾性尿崩症多尿，可根据各种肾脏病的临床特征，结合注射加压素试验作出诊断，注射后尿量轻度减少，因继发性者肾小管还可能存在一定的对ADH的反应性。关于肾小管-间质功能障碍性疾病引起的多尿，有原发性和继发性者，除了上述肾性尿崩症外，以多尿为突出症状者有：近端或远端肾小管性酸中毒；约50%患者有多尿，甚至误为尿崩症。但本病有高氯性代谢性酸中毒，水、电解质平衡失调，肾结石或肾钙化

及/或肾性骨病等表现，一般诊断不难。肾性糖尿和肾性氨基酸尿虽有多尿表现，但一般不是主要表现。原发性醛固酮增多症患者约92%有多尿，84%有烦渴，尿量可高达4 000ml/日，但患者主要临床表现是高血压、低钾血症、碱血症等，血、尿醛固酮增高，安体舒通试验可使血压下降、血钾恢复正常，B超或CT检查肾上腺可助确诊。甲状旁腺功能亢进引起高血钙性多尿（约1/3病例），不是本病突出症状，主要表现是高血钙、尿路结石、骨质疏松或纤维性骨炎等，细致检查颈部发现肿大的甲状旁腺可确诊。对于体内有过剩水分排出的多尿，则有水肿、腹（胸）水等体征或心力衰竭表现，故不难诊断。

（尹培达）

参考文献

1. 邝贺龄．肝肾综合征（综述）．新医学，1981，12(1):34
2. 斯崇文等．严重肝病继发肾循环功能不全（肝肾综合征）问题探讨．1980，19(4):283
3. 邱向南．肝肾综合征68例临床分析和病理观察．中华内科杂志，1984，28:558
4. 北京积水潭医院．挤压综合征（综述）．中华外科杂志，1977，(2):49
5. 李守柔．产后溶血性尿毒症性综合征．中华妇产科杂志，1980，15:8
6. 董德长．肾小管酸中毒48例临床分析．中华内科杂志，1983，22:548
7. 尹培达等．肾小管性酸中毒——附10例临床报告．新医学，1978，9:434
8. 张孝骞等．间叶瘤合并抗维生素D的低磷软骨病一例报告．中华医学杂志，1980，60:150
9. 侯积寿．肾性失盐性综合征二例报告．中华内科杂志，1963，11:494
10. 卢君健等．高钙血性肾病（综述）．国外医学（内科学分册），1979，6(7):303
11. 庄晶．Liddle综合征2例报告．北京医学，1991，13:122
12. 何戎华．Liddle综合征．中华内分泌代谢杂志，1985，1:69
13. 黄夜明．Liddle综合征一例．中华内科杂志，1988，27:891
14. 王丽琛等．巴特（Bartter）综合征一例报告．中华内科杂志，1979，10:386
15. 尹培达等．远端肾小管酸中毒4报告．广东医学，1982，3(12):21
16. 尹培达．特发性尿钙增多症一例．中华内科杂志，1986，3:169
17. 程蕙芳等．急进性肾小球肾炎的诊断及治疗进展．中华内科杂志，1991，30(4):222
18. 汪关煜等．我国急性肾衰现状．中华内科杂志，1994，8:566
19. 邵丙扬译．原发性甲状旁腺机能亢进症：附154例临床分析．德国医学，1991，2:96
20. 张亩．腹膜后淋巴结结核伴发的纤维化致梗阻性肾病1例报告．中华肾脏病杂志，1993，1:41
21. 邹瑞麟．蝮蛇咬伤致急性肾功能衰竭48例报告．中华外科杂志，1994，2:119
22. 郑龙洙等．Fanconi综合征伴远端肾小管性酸中毒3例．延边医学院学报，1993，2:120
23. 尹广．药物性硬性间质性肾炎的临床及病理．中华内科杂志．1993，12:833
24. 赖宏．巴特综合征的诊断与治疗．山东医药，1993，11:24
25. 曹书华等．成人溶血尿毒综合征的诊断及综合治疗探讨．中华肾脏病杂志，1995，4:233

第三节 尿色异常

正常尿色呈黄色，可浅可深，主要是由于含有尿黄素（urochrome）所致。在生理状态下，尿色的深浅与尿量、尿反应、食物和药物等有关。大量饮水使尿量增多，尿色淡黄或无色；尿量少，尿色深黄呈浓茶；酸性尿色深，碱性尿色浅；某些食物和药物如胡萝卜、山道年（在酸性尿中）、核黄素或金霉素等可使尿呈深黄色；刚果红、氨替比林、山道年或大黄（在碱性尿中）等可使尿呈红色。在病理状态下，如血尿、血红蛋白尿、脓尿、乳糜尿等，均可使尿色发生显著异常。尿色异常的原因及其生理、病理状况见表2-6-4。

一、血尿

尿液含有较多的红细胞，称为血尿。正常人尿液中无红细胞，或偶有微量红细胞（每高倍镜视野0～2个）。在剧烈运动、重体力劳动或久站后，尿中可能出现一时性微量红细胞，亦可认为正常。但如尿中经常出现较多的红细胞则提示异常，应密切加以检查。血尿的诊断标准是：①新鲜晨尿不沉淀直接作涂片镜检，每2～3个高倍视野中红细胞>1个；②尿沉渣镜检（尿10ml离心沉淀5分钟，转速1500/分），每高倍视野红细胞>3个；或用牛包华氏计算盘计数红细胞>8000个/ml，或每小时尿红细胞排泄率>10万个；③12小时尿沉渣红细胞

表 2-6-4　常见尿色异常的原因及其生理与病理因素

尿颜色	原因	生理与病理因素
浅黄或无色	尿稀释或正常色素减少	大量饮水、尿崩症、糖尿病等
黄色至橙黄	尿浓缩、正常色素增加	饮水少，食用红萝卜或胡萝卜、其他食物染料等
	药物色素	核黄素、阿的平、氨基比林、呋喃妥因、金霉素、吡啶姆、山道年（在酸性尿中）、苦味酸、非那西汀等
	病理性色素增加	发热病、失水及其他代谢增高情况时
黄褐色、黄绿色至棕绿色	尿胆素、胆红素或胆绿素增多	肝细胞性、阻塞性或溶血性黄疸
	药物色素	大黄、番泻叶、美鼠李皮等（在酸性尿中）
棕色至棕黑色	正铁血红素	尿路出血（在酸性尿中）
	尿黑酸	尿黑酸尿（在停留尿中）
	黑色素	黑素瘤（在停留尿中）、其他伴有黑素沉着的疾病
	氢醌与儿茶酚	酚中毒
	药物色素	左旋多巴、焦没食子酚、鞣酸、来苏、甲酚、苯肼等
淡红、粉红、红色、棕红至紫红色	红细胞、血红蛋白	血尿、血红蛋白尿
	肌红蛋白	肌红蛋白尿
	尿卟啉	血卟啉病及其他继发尿卟啉增多的疾病
	食物色素	甜菜、某些食物染料色素等
	药物色素	酚红、酚酞、磺溴酞、刚果红、氨基比林、氨苯磺胺、苯茚二酮、三乙眠砜及大黄、山道年、番泻叶、美鼠李皮（在碱性尿中）、利福平等
暗绿色或蓝色	试剂、染料色素药物	亚甲蓝、靛卡红 木馏油、水杨酸苯酯、雷琐辛、石炭酸、黄素衍生物等
	尿蓝母、靛蓝生成过多	小肠阻塞，霍乱、伤寒、腹膜炎引起肠蠕动障碍，或胃疾病如慢性胃炎、胃癌、胃酸分泌减少，肠内蛋白质腐败分解增加时，先天性肾性中性氨基酸尿（Hartnup 病）、蓝尿布综合征等
淡绿色乳白色	绿珠蛋白	绿脓杆菌败血症
	乳糜尿	丝虫病或其他原因所致尿路乳糜瘘
	脓尿	泌尿生殖系化脓感染
	脂肪尿	在骨折、糖尿病、磷中毒、砷中毒、CO中毒时、肾病综合征
	大量盐尿	磷酸盐、尿酸盐或碳酸盐尿

引自中国医学百科全书《症状学》第一版，1986:68

计数（Addis 计数）＞50 万个。达到上述标准均可诊断为血尿。此外，浸条试验阳性率高，较方便、简单，可作为初筛试验，但常出现假阳性或假阴性。若尿比重过低，尿呈碱性或尿标本放置过久，则尿中红细胞会被破坏，虽有血尿，而尿沉渣中亦可检不出红细胞。

血尿可轻可重，轻者仅在显微镜下见红细胞增多，称为“镜下血尿”；重者肉眼即见尿呈血色（一般 1000ml 尿液中含 1ml 血量以上即呈血色），称为“肉眼血尿”。如镜下血尿仅出现 1～2 次红细胞＞3 个/高倍视野（HPF），称为“一时性镜下血尿”，一般认为无重要的临床意义，可能与月经、轻度运动损伤、病毒感染、过敏等有关。如多次尿检＞3 个红细胞/HPF，或一次＞100 个红细胞/HPF，则认为多有泌尿系统疾病，应详细检查。按照血尿发作的时间可分为“持续性血尿”和“间歇性血尿”；持续性镜下血尿可并发间歇性肉眼血尿；或间歇性肉眼血尿后伴随持续性镜下血尿，例如 IgA 肾病就是如此。根据血尿发作时伴有的症状，可分为“痛性血尿”和“无痛性血尿”。这与血尿的原发病因、出血部位和出血量的多少有关，如肾结石可伴有同侧肾绞痛。血尿的程度和痛与不痛均和引起血尿的疾病的严重性与否无平衡关系。

（一）血尿的病因

可分为：泌尿系统疾病（包括肾脏及下尿路疾病）；全身性疾病；尿路邻近组织疾病和其他原因。一般认为，最常见的是泌尿系统疾病，其中以结石、感染（包括结核）、肾小球肾炎为最多见，肿瘤次之（参考表 2-6-5）。据 Murakami 等对 1034 例无症状的镜下血尿的研究，约占半数能查明原因，其中以肾小球疾病、肾囊肿、结石、尿路感染、前列腺增生、恶性肿瘤为多见。此外，Sutton 观察对 200 例肉眼血尿和 1689 例镜下血尿的成人患者，其中，恶性肿瘤占肉眼血尿的 23%，而镜下血尿者仅 5%。且多见于 50 岁以上的男性，40 岁以下发生率低。

（二）诊断步骤

对于血尿病人的诊断，首先是根据病史、体格检查及尿检查等基本资料，确定是否为血尿以及出血的可能部位。然后根据其伴随症状，估计可能是哪一类疾病（如炎症、结石、肿瘤等）。经初步筛选后，进行必要的检查，如尿液细菌学检查，膀胱

表 2-6-5 血尿的病因

一、泌尿系统疾病

（一）肾脏疾病

- 结石　肾、输尿管结石
- 感染　急性或慢性肾盂肾炎、肾结核及其他感染
- 肾炎　原发性：急性、急进性（包括肺出血-肾炎综合征）、慢性或隐匿性肾炎（或 IgA 肾病）以及各种继发性肾小球疾病和间质性肾炎等
- 肿瘤　良性或恶性肿瘤、转移癌
- 血管疾病　肾梗塞、肾皮质坏死（血栓性血小板减少性紫癜、溶血性尿毒症性综合征）、肾动脉硬化、肾动静脉瘘、肾静脉血栓形成、肾动脉瘤等
- 先天性疾病　先天性多囊肾、薄基底膜肾病（家族性良性血尿）、遗传性肾炎、海绵肾、遗传性出血性毛细血管扩张症等
- 损伤　外伤、器械检查、手术或运动所致血尿等
- 其他　肾下垂、游走肾、肾盏-静脉通道等

（二）下尿路疾病（包括男性生殖系统）

- 结石　膀胱、尿道结石
- 感染　膀胱、前列腺、精囊、尿道感染
- 肿瘤　良性或恶性膀胱肿瘤、转移癌、前列腺肥大、前列腺癌等
- 损伤　外伤、器械检查、手术、导尿、运动挫伤等
- 血管疾病　膀胱静脉曲张、遗传性出血性毛细血管扩张症
- 其他　膀胱或尿道息肉、憩室、尿道肉阜、膀胱内子宫内膜异位症、膀胱前列腺移位症、膀胱或尿道内异物等

二、全身性疾病

（一）血液病　血小板减少性紫癜、再生障碍性贫血、白血病、血友病、恶性网状细胞病、镰状细胞病等

（二）感染性疾病　亚急性感染性心内膜炎、流行性出血热、猩红热、钩端螺旋体病、丝虫病、埃及裂体血吸虫病等

（三）免疫性疾病　系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、皮肌炎、风湿热、过敏性紫癜等

（四）心血管疾病　高血压病、动脉硬化症、充血性心力衰竭等

（五）内分泌-代谢性疾病　痛风、甲状旁腺功能亢进症、糖尿病、Fabry 病、淀粉样变等

（六）理化因素损伤　磺胺、抗凝剂、盐酸氯胍、卡那霉素、杆菌肽、保泰松、山道年、汞、砷、环磷酰胺、噻替哌、斑蝥、毒树碱、天花粉、放射线等

三、尿路邻近组织疾病

- 感染　急性阑尾炎、盆腔炎或脓肿、输卵管及卵巢炎、子宫颈或阴道炎等
- 肿瘤　直肠、结肠、宫颈、卵巢等恶性肿瘤

四、其他

- "特发性"血尿

镜检查，泌尿系 X 线平片或造影检查等，进一步明确病变的部位及性质。血尿诊断的步骤如下：

1．确定真血尿抑或假血尿

（1）血尿要与月经，子宫、阴道出血或痔出血等污染尿液以及与其他因素所造成的血尿相区别。

（2）血尿要与血红蛋白尿相区别。血尿的红色可鲜可暗，每呈混浊，震荡时呈云雾状，放置后可有少量红色沉淀，镜检发现多量的红细胞。血红蛋白尿一般呈均匀暗红色，如含大量血红蛋白时可呈酱油样，震荡时不呈云雾状，放置后无红色沉淀，镜检无红细胞或仅发现少数红细胞，而联苯胺试验阳性。

（3）血尿要与卟啉尿相区别。由于吡咯新陈代谢障碍所致的血卟淋病或铅中毒时，可产生大量卟啉而引起卟啉尿。尿放置或晒太阳后尿色变为红色或棕红色或葡萄酒色，均匀不混浊，镜检无红细胞，联苯胺试验阴性，尿卟胆原试验阳性。

（4）血尿要与肌红蛋白尿相区别。肌红蛋白尿呈均匀暗红色，镜检无红细胞，联苯胺试验可呈阳性，尿蛋白电泳可确定。

（5）血尿要与某些药物、染料试剂、食物如氨替比林、山道年或大黄（在碱性尿中）、利福平、大仑丁、刚果红、氨苯磺胺、酚磺酞（酚红）、磺溴酞钠（四溴酚酞钠）等药物及其代谢产物所致的红色尿，以及食物（如甜菜、番茄汁等）的色素所致的红色尿相区别。后者尿液虽呈红色，但镜检无红细胞，联苯胺试验阴性。

2．判断出血的部位及确定病变性质

（1）按照血尿与排尿先后的关系进行分析：血尿依其排尿先后可分为初血尿、终末血尿和全程血

尿。初血尿为尿道病变引起，如尿道损伤、肿瘤、肉阜、前列腺炎等，无排尿时出血称尿道流血；终末血尿为膀胱颈部和三角区或后尿道病变所引起，如急性膀胱炎，膀胱肿瘤或结石、前列腺病变等；全程血尿则来自上尿路或膀胱。作尿的三杯试验可大概了解血尿的来源。如第一杯（即前段）尿呈血色或镜下有较多红细胞表示病变位于尿道；如第三杯（即后段）尿呈血尿或血色较明显或镜下有较多红细胞，表示病变在膀胱颈和三角区或后尿道（包括前列腺、精囊）等部位，如三杯尿均呈均匀血色，表示病变在上尿路或膀胱。

（2）尿红细胞形态检查：用位相显微镜观察尿沉渣，如为肾小球疾病所致的血尿，其红细胞形态大多数为畸形红细胞，形态大小及血红蛋白含量异常，且尿畸形红细胞数≥8000/ml。而非肾小球性血尿（包括肾盏、肾盂、输尿管、膀胱、前列腺及尿道出血），其红细胞形态、大小绝大多数是正常的。此项检查的敏感性为80%，特异性为92%。

（3）尿红细胞平均容积检查：用Coulter计算分析仪（自动血细胞计算仪）测定和描记新鲜尿中红细胞平均容积和分布曲线，如平均容积<72fl，分布曲线呈小细胞性分布，则说明血尿多来源于肾小球。对肾小球性血尿的诊断，敏感性为94%，特异性为96%，且可避免检查者主观误差。

（4）尿Tamm-Horsfall蛋白包裹游离细胞（THP-CFC）检测：如为肾实质性病变（肾小球病或间质性肾病）则明显阳性（84%）。正常人、下尿路疾病及肾盂、输尿管结石（无伴发尿路感染者）为阴性。

（5）根据出血部位的不同进行分析：

1）肾脏病变血尿常有下述特点：

①血尿为全程性，均匀，颜色常为暗棕色，常伴发肾区钝痛或绞痛。

②尿蛋白含量多，轻度肉眼血尿，若尿蛋白>1.0g/24h尿，或定性>+ +，多提示肾小球性血尿。

③血块每呈条状（输尿管铸型），三角形，多提示非肾小球性血尿。如发现红细胞管型或其他管型，多提示血尿来自肾实质病变，主要见于肾小球肾炎。

④一般无明显排尿不适症状，如伴有膀胱病变时，可出现排尿不适症状，当血块堵塞尿道时，可发生排尿困难。

2）膀胱或膀胱颈部病变血尿特点：

①常伴有排尿不适的症状，但肿瘤出血也可无排尿不适；

②血尿颜色较鲜红，可能为终末血尿，血块也不规则。

③尿蛋白量少，无管型及THP-CFC等。

除根据上述特点进行鉴别外，尚可用经导尿管冲洗膀胱的方法以判断血尿来源。如为膀胱出血，经连续冲洗膀胱，还可见血性液体回流；如为肾脏出血，当膀胱内的血尿被冲洗净后，再注入生理盐水随即抽出，回流液体可至澄清；如将生理盐水停留于膀胱内片刻然后才抽出，则可因血尿在此间歇自输尿管排入膀胱，污染生理盐水而显血色。

3）前列腺、尿道病变引起的血尿的特点：

①血尿呈鲜红色，前列腺及后尿道出血为终末血尿，前尿道出血可呈尿道滴血或初血尿；

②多伴有尿急、尿频、尿痛及排尿困难等表现。

（6）结合血尿的伴随症状及发病年龄进行分析。

1）血尿伴随症状

①疼痛　肾绞痛，沿输尿管向同侧下腹部、同侧大腿的内侧、同侧阴部放射，是肾、输尿管结石的特征；排尿时痛、尿流突然中断或排尿困难，为膀胱或尿道结石的症状。

②尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状如病程较长，病情起伏，但症状始终未能消除者，以泌尿系结核和膀胱肿瘤的可能性大；如病程短，两次发作间症状完全消除者，多为非特异性膀胱炎、前列腺炎等；如同时伴有高热、寒战、腰痛，则考虑为肾盂肾炎。

③浮肿、高血压　应考虑为肾炎，高血压性肾病。

④肾脏肿块　如肾肿块为单侧性应考虑肾肿瘤，肾囊肿，输尿管肿瘤、肾结石、肾结核所致的肾积水，肾下垂及异位肾等；如为双侧性，则多考虑为先天性多囊肾。

⑤合并有生殖系结核（如附睾结核）者提示肾结核的可能性，尤其是有活动性肺结核者。

⑥伴有身体其他部位出血　应考虑血液病、感染性疾病及其他全身性疾病等。

⑦合并乳糜尿者　应考虑丝虫病，尤其在有丝虫病地区更应注意。

2）血尿的发病年龄

①小儿时期的血尿多见于尿路感染、先天泌尿系统异常、膀胱结石、高钙尿症等。

②青少年或中年出现血尿，应考虑为泌尿系一

般细菌感染（尤其生育期妇女）、结核、结石或肾炎等。

③40岁以上无痛性血尿男性应多考虑膀胱或肾肿瘤，女性以尿路感染、结石常见。

④60岁以上男性以前列腺肥大或癌肿及肾或膀胱肿瘤为多见，女性以尿路感染、肾或膀胱肿瘤多见。

(7) 特殊检查：根据上述分析和判断，一般即可作出血尿的出血部位和病变性质的初步估计。如诊断尚未明确，可按照病人的具体情况，选作下列几种常用的特殊检查：

1) 尿液病原学检查：泌尿系感染性疾病如肾盂肾炎、结核等，可作尿细菌定量培养、真菌培养、尿找抗酸杆菌和结核菌培养。寄生虫感染可尿中找寄生虫卵（埃及吸虫卵）、包虫体等。

2) 泌尿系X线检查：腹部平片对泌尿系结石，了解肾形态、大小和位置有较大帮助。静脉肾盂造影（IVP）对尿路解剖学结构如肾盏形态、肾盂、输尿管和膀胱等的检查较有价值，对慢性肾盂肾炎、肾结核、多囊肾、肾占位性病变、肾乳头坏死、肾盂积液及输尿管狭窄、肿瘤或外压迫病变等诊断均有帮助。逆行肾盂造影对尿路梗阻性病变、IVP疑收集系统有充盈缺损或观察肾盂肾盏不满意时可作此项检查。对肾盂肾盏的小肿瘤、轻微病损及尿路的细小结石的诊断有价值。近年推广应用的经皮穿刺肾盂造影以代替逆行肾盂造影。对IVP不显影的重度肾盂输尿管积液或积脓，膀胱挛缩、尿道狭窄及儿童不宜施行逆行造影者可作此项检查。排尿性膀胱尿道造影（MCU），对膀胱肿瘤、前列腺肥大或肿瘤、膀胱输尿管返流等诊断有价值。

3) B型肾超声显像、对机体无痛苦、无损害。对肾肿瘤、肾囊肿、肾盂积液、X线未能检出的细小肾石等诊断有帮助。其中以区分肾的囊性肿块和实质性肿块价值很高，对多囊肾的诊断较X线和CT检查的诊断准确率更高。B超对肾肿块最小2.5cm、囊肿直径0.5～1cm即可检出。

4) CT扫描及磁共振影像学（MRI）：CT对肾肿瘤与肾囊肿的鉴别诊断，对肾盂积液、梗阻部位确定，对多囊肾、海绵肾、肾动脉瘤、肾静脉血栓形成的诊断有价值。MRI诊断价值与CT相仿。可检出直径0.3～0.5cm的小囊肿。

5) 核素肾图和肾扫描：肾图能决定尿路梗阻的存在，肾扫描可了解肾病灶的位置、大小和肾功能改变。对膀胱输尿管反流的诊断可作为初筛检查方法。

6) 膀胱镜检查：在肉眼血尿发作期间作膀胱镜检查，对无伴随症状的血尿有诊断价值，可确定血尿来自哪一侧肾脏；如出血病灶位于膀胱，则可直接发现病灶及其病变性质，有助于确诊。

7) 肾动脉造影：对鉴别肾肿块性质的诊断有帮助，特别是对肾细胞癌的诊断。对于原因未明的血尿患者，可能发现肾血管异常引起血尿。

8) 尿细胞学检查：对膀胱、尿道或肾盂肿瘤的诊断有特殊意义。特别对老年血尿者更应反复作此项检查。

9) 肾穿刺活检：对肾小球性血尿患者的诊断有确诊价值。可避免上述各项检查。但要鉴别是原发性抑或继发性肾小球疾病，则应作进一步检查，如免疫学检查等。

根据上述的检查，分析和判断，一般即可明确产生血尿的部位与原因。如经上述全面检查及分析仍未能确诊，则应作出一个最大可能的诊断，给予治疗，并继续密切观察，以期落实正确的诊断。

总之，引起血尿的疾病繁多（参见表2-6-5），但以泌尿系疾病引起的血尿常见（占90%），其中又以泌尿系结石、结核、一般细菌感染及肾炎等为最多。

（三）引起血尿的各种疾病

1. 泌尿生殖系疾病

(1) 泌尿系结石：

1) 肾、输尿管结石：肾、输尿管结石是引起血尿最常见的疾病。典型的临床表现为突发性肾区绞痛，呈刀割样痛，且沿输尿管行径向下放射至同侧阴部，甚至同侧大腿内侧；也有呈间歇性或持续性肾区钝痛者。在疼痛发作期间或发作后出现不同程度的血尿，镜下血尿多于肉眼血尿。少数无尿路梗阻的肾、输尿管结石病人可呈无痛性血尿，故青壮年人运动后出现无痛性全程血尿，首先应除外肾结石。急腹症病人尿常规检查，如尿中有红细胞，也应考虑肾、输尿管结石的可能性。对怀疑为肾结石而尿常规检查阴性时，在病人病情许可的情况下，可嘱病人按耐受程度作适当的跳跃运动，然后再作尿常规检查，如发现尿液中有红细胞存在，则提示泌尿系结石的可能。过去肾绞痛、血尿、排尿石史是重要的诊断根据。

X线检查是诊断肾、输尿管结石的重要方法。绝大多数（约95%）病人在腹部平片上可显示结石的致密阴影，但少数（5%）由于结石太小（<2mm）或为可透X线的结石（如尿酸石）而呈阴

性。因此，腹部平片无结石阴影发现也不能完全排除结石的存在。B超肾显像或CT检查对细小肾结石有较大诊断价值。腹部平片上的结石阴影，应注意与肾钙化灶、钙化淋巴结、静脉石、阑尾结石、肠结石、粪石或骨岛等相鉴别。必要时可作静脉肾盂造影（在肾功能尚好的情况下）或逆行肾盂造影。血和尿的钙和尿酸定量测定对诊断也可有所帮助。在诊断上要着重于全面的临床综合分析，不要单凭X线检查来决定，因为不恰当的选用X线检查或不正确的X线投照技术，常造成诊断的错误。对X线检查阴性或在无X线检查的条件时，可嘱病人在肾绞痛发作后，每次排尿时注意有无砂石排出，如有砂石排出，则为泌尿系结石的有力证据。

2）膀胱结石或尿道结石：膀胱或尿道结石多由肾、输尿管结石下降而来，也可原发于膀胱或尿道。老年人和10岁以下的男童较为多见。由于结石对膀胱、尿道粘膜的刺激、损伤可引起出血，因此血尿是其主要症状。膀胱与后尿道结石多呈“终末血尿”，有时滴出数滴鲜血。此外，病人常伴有耻骨上或会阴部钝痛或剧痛，明显的尿频、尿急、尿痛；病儿于排尿时常因疼痛而用手握阴茎哭闹不已是其特征；有时出现尿流中断，甚至排尿困难，自尿道排出小石等。探子探查、肛门指检、X线透视或照片检查有助于诊断；极少数为可透X线的结石，需作膀胱镜检查或膀胱造影才能确诊。

3）草酸盐尿：草酸盐结晶阻塞及损伤肾小管引起血尿者文献有报告。国外文献报告有些病人的症状与尿路结石相似，尿沉淀有大量草酸钙结晶与红细胞，尤其进食大量西红柿、菠菜之后易于发生，但症状在运动后不加剧，X线检查也未能证明尿路结石的存在。

（2）泌尿生殖系感染：

肾盂、输尿管、膀胱、尿道、前列腺、尿道旁腺的细菌、病毒或寄生虫感染，使尿路粘膜产生炎性病变，可引起镜下血尿，甚至肉眼血尿。下面重点叙述肾盂肾炎、肾结核、膀胱尿道炎及前列腺炎。

1）肾盂肾炎：一般情况下，肾盂肾炎引起血尿，以镜下血尿为常见。少数重症急性肾盂肾炎或慢性肾盂肾炎急性发作的病人，可产生肉眼血尿，称之为“出血性肾盂肾炎”。此外，病人常同时伴有畏寒、发热、明显腰痛和膀胱刺激症状，出现脓尿，尿培养细菌阳性等现象。

2）肾结核：肾结核发病年龄最多在20～40岁之间，男性约为女性的二倍。早期病变约80%以上侵犯双侧肾，以后绝大多数（约85%以上）为单侧性；如为双侧性，则一侧往往较重。发病过程比较缓慢，早期常无特殊不适，只于尿常规检查时发现异常。据国内文献报告1011例肾结核临床分析，首发症状最常为尿频（78.9%）、血尿（77.6%）和尿痛（46.3%），而且进行性逐渐加重，是由于脓液刺激或结核杆菌侵犯膀胱所致。血尿可来自肾脏或膀胱，但以后者为主，故临床上多呈“终末血尿”，少数可呈大量全程血尿；因此血尿和尿频对本病的诊断有相当重要性。此外，病人多伴有肺结核或肺外其他结核，约有50%～80%的肾结核的男性病人伴有男性生殖系统结核，因此附睾结核在肾结核病人中是常见的。附睾结核可发生于肾结核出现症状之前或同时，故可作为肾结核诊断的线索。同时所有病人几乎都有不同程度的全身性结核中毒症状，如微热、盗汗、衰弱、贫血等。在诊断上，典型病例一般不难。有下列情况者则提示肾结核的可能性。

①肺结核或肺外结核（尤其附睾结核）病人，如有血尿出现，则有肾结核存在的可能；如同时伴有膀胱刺激症状，则可能性更大。

②病人有慢性逐渐加重的膀胱刺激症状，出现脓血尿，尿呈强酸性反应，尿沉渣镜检所见以红细胞为主，而尿普通细菌培养反复多次为阴性（阳性也不能排除，因可合并感染），用普通抗菌药物（链霉素除外）治疗无效者，应考虑肾结核的可能；如为男性病人，则可能性更大。

③青、壮年人（40岁以下）出现无其他症状的严重血尿，应考虑肾结核的可能。

④单侧的慢性腰痛伴有原因未明的间歇发热，如同时有尿改变者，应考虑肾结核的可能。

如有上述情况，应按常规步骤进行24小时尿沉渣直接涂片抗酸染色，寻找结核杆菌［注意与耻（包皮）垢杆菌区别］，阳性率约70%。必要时可作尿结核杆菌培养与豚鼠接种（阳性率达90%），这对肾结核的确诊有决定性意义。在怀疑病例未能确诊时，可进行静脉肾盂造影检查；如仍未能确定，则进一步作膀胱镜检查；可见膀胱粘膜充血、水肿、结核结节或结核性溃疡等，同时可进行逆行肾盂造影术。据国内统计，91%的病例逆行肾盂造影可发现典型的结核性破坏现象，但只有42.5%的病例能作这种造影。X线照片上的典型改变为，肾盏阴影模糊、变形、边缘不整齐如虫蚀状或破坏缺损，严重者可见空洞形成、肾盂狭窄、僵直、变形等。少数钙化型肾结核，在X线腹部平片可见

钙化阴影，但须注意与肾结石、肾肿瘤等所致的钙化影区别。肾结石阴影位于肾盂、肾盏内，密度均匀，呈完整结石状，而肾结核的钙化影在肾实质，密度不均匀，呈斑点状。

肾结核应与慢性肾盂肾炎、肾肿瘤、肾结石等相鉴别。

3）膀胱尿道炎：本病是最常引起血尿的疾病。女性多见，尤以生育期妇女为多。血尿多为终末血尿，严重者可呈全程血尿，同时伴有明显膀胱刺激症状，如尿频、尿急及尿痛等。发病多为急性，也可呈慢性而反复急性发作。此病常易被误诊为肾结核、肾盂肾炎等。本病一般无发热，很少有腰痛，肾功能正常，尿改变时有时无，阴道指检压尿道有脓液流出，脓液培养细菌阳性等可资鉴别。

4）前列腺炎：本病也是引起血尿的一种常见而易于忽略的疾病。多为终末血尿。必须强调，原因未明的血尿病人，虽患有前列腺炎，也不一定是血尿的病因。本病有明显膀胱刺激症状，排尿困难等，肛门指检作前列腺液检查可确诊。

（3）原发性肾小球疾病：

1）急性肾小球肾炎（简称急性肾炎）：是一组病因不同，临床表现为急性起病，以血尿、蛋白尿、高血压、水肿及肾小球滤过率下降等为特点的肾小球疾病，故也常称为“急性肾炎综合征”。多见于小儿及青少年，偶也见于老年人。其中大多数为急性链球菌感染后肾小球肾炎。其临床特点是：①发病前1～3周（平均10天）有过链球菌感染的病史（如呼吸道感染、咽峡炎、扁桃体炎、猩红热，或皮肤感染等）；②尿改变：几乎均有血尿（约50%为肉眼血尿，为肾小球性畸形红细胞）、蛋白尿（0.2～2.0g/d）；③水肿；④高血压；⑤预后大多良好，约80%～90%可完全痊愈。在急性期6～8周内血清C3及总补体显著减低。肾活检可见典型的毛细管内增生及特征性的免疫复合物的驼峰病变，则可确诊。临床上须与慢性肾炎的急性发作相区别，后者过去有慢性肾炎病史、贫血、血压较高、血尿较少、低蛋白血症、肾功能减退较持久、眼底有肾炎视网膜病变或动脉硬化等可资鉴别。

2）急进性肾小球肾炎（急进性肾炎）：是一组病因不同的临床综合征，故称为急进性肾炎综合征。临床上较少见，发病原因很多，包括：①原发性：特发性广泛性半月体性肾小球肾炎（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型）；其他原发性肾小球疾病的基础上，突发广泛新月体形成；②继发性：继发于红斑性狼疮、过敏性紫癜、全身性血管炎等。临床特征：起病急骤，类似急性肾炎表现，但症状较重，中等蛋白尿，血尿较明显（肉眼血尿），水肿，高血压，严重贫血、尿少，病情进行性恶化，经数周或数月迅速发生肾功能衰竭，如不进行透析治疗，大多数病人于半年内死于尿毒症。肾B超检查，双肾影明显增大（约占50%以上）。这可与慢性肾功能衰竭相鉴别。肾活检病理改变为广泛新月体形成，故又称为新月体性肾小球肾炎。按免疫学发病原理又可分为三型，血清抗肾小球基膜（GBM）抗体阳性者为Ⅰ型（阳性率约70%）；抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）阳性者为Ⅲ型（阳性率达80%，故有人认为此型实际上是一种缺乏肾外表现的血管炎。Ⅱ型为免疫复合物（IC）所介导，如能发现IC的抗体，则有鉴别诊断价值（如抗DNA抗体、抗链球菌“O”抗体或冷球蛋白抗体等）。

3）慢性肾小球肾炎（慢性肾炎）：是多种病理类型的原发性肾小球疾病发展而成。一般认为少数慢性肾炎可能是由急性肾炎演变而来、或临床痊愈后若干年重新出现。但潜隐发病而无明显急性肾炎史者亦不少。其典型特征为水肿、高血压、蛋白尿、血尿（以镜下血尿为主）、肾功能减退、继发性贫血、血生化学异常等。临床上通常可表现以下三种类型：普通型、高血压型和急性发作型。诊断应首先排除继发性慢性肾炎，其中特别是狼疮性肾炎，然后才考虑原发性，此外，还需与慢性间质性肾炎、急性肾炎及原发性高血压等鉴别。

4）隐匿性肾炎（无症状性血尿及/或蛋白尿）：是一组各种病因所致的共同表现。其主要临床特点是反复或持续性血尿（肉眼或镜下，肾小球性畸形红细胞），伴有或不伴轻度蛋白尿，而无其他临床表现如水肿、高血压及肾小球滤过率减低等。病人常于体检或其他原因作尿检查而发现。确诊靠肾活检。反复发作性血尿需与其他泌尿系统疾病所致的血尿鉴别，如肾结石、肿瘤、感染、过敏等。其他全身性疾病如系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、早期糖尿病、感染性心内膜炎等均可有类似隐匿性肾炎的临床表现，可根据各自原发病的特征进行鉴别。

5）IgA肾病（Berger病）：本病是原发性肾小球肾炎中最常见的临床类型（约占20%～40%）。多发病于儿童和青年，男性为主，其临床特征是：反复发作性肉眼血尿，或肉眼血尿与镜下血尿交替出现，伴有少量蛋白尿，血尿多见于上呼吸道感染后发生，亦有少数病人在消化道或泌尿道感染后发作，间隔时间多为24～48小时。肉眼血尿可持续

数小时至数天，此后可有不同程度的镜下血尿及/或蛋白尿。以后可因呼吸道感染之后而复发血尿。另一类病人为无症状性尿异常，表现为持续性或间歇性镜下血尿，轻度蛋白尿。常于常规尿检查有镜下血尿而发现本病。实验室检查，尿位相检查均以畸形红细胞为主，血清 IgA 增高（50%），以多聚体 IgA 为主。肾活检病理改变以弥漫性系膜细胞及基质增生，系膜区扩大；确诊靠免疫病理发现以 IgA 为主在系膜区沉积。由于有许多疾病可引起系膜区 IgA 沉积，故应首先排除继发性疾病如 SLE、过敏性紫癜及肝病等，然后才能确诊本病。

6）其他原发性肾小球性血尿：病人反复血尿，无其他特征表现。最常见的是局灶性节段性肾小球肾炎，但也可为轻度和非特异性肾小球病变。本病常发生于 20～30 岁，男性比女性多见。血尿可呈肉眼或镜下，最常发生于发热性疾病之后，少数也可见于重体力劳动后，但也可无明显诱因。血尿常在青春期开始，一年中可发作数次，而持续 20～30 年。蛋白尿及管型较不显著，无水肿、高血压，肾功能正常。预后良好。本病常须与轻型急性链球菌感染后肾炎相区别。

（4）泌尿生殖系肿瘤：

1）肾肿瘤：肾肿瘤在临床上比较少见，可分为良性及恶性，约 95% 属于恶性。恶性肾肿瘤包括有肾癌、肾盂癌、肾胚胎瘤（Wilm 瘤）、肾血管瘤等。其中以肾癌为最常见。B 超及 CT 均有确诊价值。

①肾癌、肾盂癌：多见于成年人，40～60 岁之间发病率最高，男性多于女性。临床上，在早期，如肿瘤体积小，可无特殊症状。典型症状为血尿、腰痛与腰部肿块三大主征，但多数不全部同时出现。病人常以血尿为首发症状。血尿的特点为无痛性全程血尿，量较少，呈间歇性。但也有出现大量血尿者。周期性血尿的间歇期自数周至数月不等。血尿通常持续 1～2 天，但有时持续达数周之久。血尿的出现，多数是由于肿瘤侵犯肾盂，乃是晚期现象。半数以上病人伴有腰痛，多为持续性钝痛，有时也可因血块通过输尿管引起剧烈的肾绞痛，注意与肾、输尿管结石相区别。腰部肿块仅有 20%～30% 病人可触到。

②肾胚胎瘤（Wilm 瘤）：是婴儿及幼年儿童最常见的恶性肿瘤之一，多发生于三岁以内的小儿。腹部肿块是其主要症状；血尿则较少见，且是晚期的症状。

③肾血管瘤：临床上少见，国内仅有少数病例报告。此病多发生于 40 岁之前，以血尿为主征，而无其他排尿异常或排尿困难症状。血尿可轻可重，通常为间歇性，持续 2～3 天至一周，间歇期自数天至数年。诊断较为困难。肾盂造影或为阴性，或填充不全，或边缘欠整齐，难与结核或其他肿瘤相区别。故凡 40 岁以下的病人，长期反复发作血尿，临床上无其他症状，血尿检验证实为单侧性，而又查不出任何原因，应考虑此瘤的可能性。如病人身体别处同时有多发性血管瘤，则可能性更大。肾动脉造影术可有助于诊断。

2）输尿管肿瘤：

①输尿管原发性肿瘤：此病在泌尿系统中少见，可为良性或恶性，而良性者又更少。发病年龄多见于 50～70 岁之间，男性多于女性。主要症状为血尿、疼痛与腹块，其中以血尿为主。但也有无痛性者。好发部位为输尿管下段，常累及膀胱。膀胱镜检及 X 线尿路造影术对本病的诊断有重要帮助。如 X 线肾盂造影显示肾积水而原因未明时，应考虑此瘤的可能性。

②输尿管息肉：输尿管息肉也甚少见。主要症状为血尿，多为间歇性无痛性血尿。其次为肾区痛及腹部肿块，乃由于输尿管阻塞引起肾积水所致。因息肉不易产生完全阻塞，故腹部肿块多不明显。X 线肾盂造影和膀胱镜检查对诊断有帮助。本病与输尿管原发肿瘤难以鉴别，但后者常为恶性，而息肉为良性。

3）膀胱肿瘤：膀胱肿瘤在泌尿系统中很常见，可分为原发性与继发性。原发性又可分为膀胱上皮细胞性与非上皮细胞性肿瘤两大类，绝大多数为上皮细胞性肿瘤（97.5%）。膀胱上皮细胞性肿瘤男性多于女性，发病年龄绝大多数在 40～60 岁之间，多发生于膀胱的三角区及两侧壁。血尿为最常见和首发的主要症状，呈肉眼血尿或镜下血尿，但以肉眼血尿多见，可为持续性或间歇性，可为“初血尿”，也可为“终末血尿”或全程血尿，有时排出血块；晚期由于肿瘤增大，坏死或继发感染，引起膀胱刺激症状；也可由于肿瘤或血块阻塞尿路而致排尿困难，产生急性尿潴留。在诊断上，有人报告 40 岁以上大量血尿病人，约有半数以上是由于膀胱肿瘤所致。对于中年以上血尿并伴有膀胱刺激症状的病人，如体格检查不能发现有明显的上泌尿系的病变，前列腺检查正常，尿反复检查结核杆菌阴性，X 线腹部平片或肾盂造影显示无明显病变，应考虑膀胱肿瘤的可能性。需进一步作膀胱镜检查或膀胱造影术以明确诊断。尿的细胞学检查可能有助

于膀胱上皮细胞性肿瘤的诊断。临床上常须与肾结核和泌尿系结石相区别。

4）前列腺肿瘤：前列腺肿瘤多见于老年人（50岁以上），可分为良性（即前列腺肥大）和恶性（即前列腺癌），均可发生血尿。血尿轻重不一，可为肉眼血尿，也可为镜下血尿，为间歇性，多数出现于排尿后，呈"终末血尿"。前列腺肥大早期可无特殊症状，但在血尿发作前多有较长时间的尿频、排尿困难病史，血尿多因感染所致。经常发作肉眼血尿者，常为并发膀胱结石所致。前列腺癌早期的临床特点与前列腺肥大相似，发生血尿者占10%，后期常伴有后背或腰部疼痛和恶病质现象。

直肠指检是重要的诊断方法。绝大多数前列腺肥大和前列腺癌病人均有前列腺增大，指检时可触及。前者质呈中等硬度，有弹性感；后者则质坚硬，结节状且固定，如硬结很大则诊断当无问题，如硬结较小则须与前列腺结核或结石相区别。血清酸性磷酸酶测定也有诊断价值，前列腺癌多增高，有转移者更明显（不增高不能除外），但应除外骨病、骨转移癌、血小板减少症、高雪病及肺栓塞等。必要时可作后尿道、膀胱造影、膀胱镜检查、前列腺活组织检查以助诊断。

（5）其他泌尿系疾病：

1）肾下垂或游动肾：肾下垂是指病人在吸气时检查者用双手可触到半个以上肾脏者；游动肾则指病人的肾脏能在腹部各方向自由活动者。本病多见于瘦长体型的女性，多数发生于右侧肾。有时可由于肾静脉暂时性弯曲以致肾瘀血或继发肾盂感染而引起血尿。病人主要症状为腹部包块，肾区于劳动或站立后疼痛（卧床休息后好转），须与腹部其他肿块，肾肿瘤，肾结石、肾结核等所致的肾积水，先天性多囊肾等相区别。X线肾盂造影（平卧与站立位比较）可明确诊断。

2）先天遗传性肾异常：

①先天性多囊肾：此病是由于先天性肾发育异常所致。部分病人以血尿为主征，血尿轻重不一，常为间歇性。此病多在35岁以后发现。多囊肾绝大多数为双侧性，常较正常肾增大5～6倍，故可触及两侧增大的肾脏，表面不平滑，稍有囊样感。肾区常感钝痛，偶可引起绞痛，大部分病人伴有高血压。晚期在包块进行性增大的同时，出现进行性肾功能不全。临床上如遇有原因未明的血尿，肾区痛，高血压，触及肿大的肾脏（双侧），有肾功能衰竭的表现者，则先天性多囊肾的可能性很大，但常常误诊为肾肿瘤、肾结核、肾结石、游动肾、单囊肾、肾包虫囊肿及腹部其他肿瘤等，须注意鉴别。肾B超检查，提示腰部囊性包块；肾盂造影见肾盂变长、变窄，肾盏呈新月形压迹；对本病诊断有重要意义。

②海绵肾：海绵肾为先天性疾病。乃由于肾集合管呈囊状或梭形扩张，肾锥体内出现很多囊腔而呈海绵状所致。本病多发现于40岁以上的男性。病变多为双侧性（约占80%），少数为单侧或局灶性。本症的临床特征：早期可无任何症状，但由于本病容易并发结石或感染，故可有血尿、尿路阻塞、肾绞痛及泌尿系感染症状等，病程中可出现高血压。本病多为泌尿系X线检查所发现。静脉肾盂造影可见到类似海绵状、葡萄状、花朵状及分枝状影。如囊腔内合并结石时，在X线平片中可见到相当于肾髓质部位有多数小钙化影，并于多次检查时可发现钙化影的排列发生改变。CT对确诊更有意义。

③先天性孤立肾：此病是由于胚胎时期一侧生肾组织或输尿管芽发育障碍所致的一侧肾缺如。占肾畸形的15%。病人常以血尿为主诉，但一般无症状。如发现一侧代偿性肿大的肾脏，即应考虑先天性孤立肾的可能，但须与肾肿瘤或其他腹部包块相区别。X线肾盂造影有助于诊断。B超及CT更有意义。

④薄基底膜肾病（良性家族性血尿）：本病于1966年首次报告。临床特征是反复血尿、肾功能正常和阳性家族史。肾病理改变的主要特征是电镜超微结构检查发现基底膜弥漫性变薄，肾小球内无电子致密物沉积，光镜检查基本正常，免疫荧光检查无免疫复合物沉积。本病发病主要见于儿童和青少年，但近年发现可发生于任何年龄，女性多于男性2～3倍。临床表现主要为持续性镜下血尿，可伴有或不伴有轻度蛋白尿，少数（<10%）可表现为单纯性轻度蛋白尿。本病是一种遗传性疾病，遗传方式为常染色体显性遗传。诊断根据其典型临床表现，有阳性家族史。确诊靠肾活检电镜检查。本病需与遗传性肾炎相鉴别，后者有耳聋、眼病、肾功能进行性减退等可作鉴别。

⑤遗传性肾炎（Alport综合征）：本病是一种少见的遗传病。临床主要表现有：

肾损害：反复血尿（镜下或肉眼）是其最主要最早的表现，自幼即出现血尿，常只有镜下血尿，在患上呼吸道感染或运动后可诱发肉眼血尿，腰痛或肾绞痛。蛋白尿和管型尿也常存在，晚期可有高血压，肾功能衰竭等。须与上述的肾小球疾病鉴

别。因有家族血尿史，故需与薄基底膜肾病鉴别。

耳疾病：神经性耳聋（30～50%），男性多见且较重，为高频型，双侧对称性，呈进行发展，60%病人出现于30岁之前，但听力减退于10岁前已存在，需作听力检查才能发现。女性多见中耳炎。

眼疾病：发生率为3～20%，常见是圆锥形晶体和球形晶体、眼球震颤、高度近视、色素性视网膜炎、白内障等。

肾活检电镜发现肾小球基膜的致密层分离、破碎并有电子致密颗粒沉积等，有特征性诊断价值。

3）膀胱内子宫内膜异位症：本症是由于子宫内膜异位于膀胱内粘膜所致。以周期性血尿为主诉。血尿与月经来潮有明显关系，经期过后血尿即停止。此外还有膀胱刺激症状。

（6）泌尿系损伤：肾、输尿管、膀胱、尿道等受外伤、器械检查或手术等，均可引起创伤出血而出现血尿。可根据病史、体征以及其他有关检查以确定损伤部位。

（7）化学物品或药物对肾脏的损害：磺胺类药物引起的血尿临床上有报告，尤其大量静脉注射更常见。主要由于其晶体沉积于肾小管内，阻塞及损伤肾小管所引起。其特点为尿沉淀中有大量磺胺晶体。

盐酸氯胍（百乐君）、斑蝥、山道年、酚、乌洛托品、松节油、汞、砷、抗凝剂、环磷酰胺、放射线、异物等可损害肾脏或膀胱而致血尿。大量甘露醇或山梨醇静脉注入，也有引起血尿的报告。

此类血尿的特点是：有应用化学药品或药物史，血尿为短暂性，停药则可自愈。

2. 全身性疾病

（1）血液病：如血小板减少性紫癜、过敏性紫癜、再生障碍性贫血、白血病、血友病、恶性网状细胞病等可因血小板减少、毛细血管通透性增加或凝血机制障碍等因素而引起血尿。此外，病人全身各处均可出血。诊断时可根据各原发病特征进行鉴别。此外，近年来也注意到血浆性病因引起血尿。是由于尿液中的尿激酶促使前纤维蛋白溶解酶形成纤维蛋白溶解酶，再作用于纤维蛋白，使其溶解而引起凝血机制障碍所致。对原因未明的血尿应考虑之。应用6-氨基己酸治疗可奏效。

（2）感染性疾病：如钩端螺旋体病、流脑、流行性出血热、猩红热、亚急性感染性心内膜炎、天花等均可引起血尿，但多见于严重感染病人，诊断时可根据各原发病特征进行鉴别，原发病治愈后血尿即消失。

丝虫病所致的乳糜血尿，在丝虫病区常见。若病人尿中含乳糜不多，而以血尿为主时，常被误诊为膀胱肿瘤或其他泌尿系疾病。因此在诊断时应予以注意。详细询问病史可获得过去有过乳糜尿或丝虫病感染史。脂肪餐后留尿检查，呈乳糜尿阳性。

肾膨结线虫病罕见，主要表现为肾绞痛与血尿。人类感染是由于进食含该虫幼虫的生鱼肉或半生鱼肉引起。

（3）结缔组织及变态反应性疾病：如红斑狼疮性肾炎、结节性多动脉炎性肾病、皮肌炎性肾病、风湿性肾炎等，常常损害肾脏而产生血尿。此外病人全身性多系统受累是此类疾病的特征。诊断时可根据各原发病特点进行鉴别。

肺出血-肾炎综合征（Goodpasture综合征）　本病属变态反应疾病，可能是由于肺及肾小球毛细血管基底膜同时受免疫反应损害所致，但病因未明了。本病在临床上罕见。其临床特征是：反复咯血是首发症状，咯血常很严重，而导致呼吸困难及急性失血等表现，X线胸部检查见双侧点状或絮状阴影；于数天或数周后出现肾炎症状，血尿最常见，多为镜下血尿，也可有蛋白尿及管型尿，早期肾功能可正常，但病势发展迅速，一般于短期内产生尿毒症。皮质激素治疗可有暂时缓解效果，但预后不良，常死于大量肺出血。

（4）心血管疾病：高血压动脉硬化并有高血压性肾病时，可引起镜下血尿；肾小动脉破裂或肾小球瘀血时，可导致大量血尿。充血性心力衰竭也可因肾瘀血而引起镜下血尿。遗传性出血性毛细血管扩张症也可引起血尿。

（5）内分泌-代谢障碍性疾病：痛风肾可引起血尿，血尿的轻重不一，主要是由于尿酸损害肾脏，或尿酸结晶通过尿路损害尿路粘膜所致。多见于晚期的老年痛风病人。在血尿出现之前多有反复发作的关节痛或皮下痛风结节等表现，血尿酸增高。

糖尿病肾病也可引起轻度血尿，但较少见。

甲状旁腺功能亢进症合并肾结石时可引起血尿。

3. 尿路邻近器官疾病　急性阑尾炎如炎症波及泌尿系统时可引起血尿，一般为短暂的镜下血尿。

女性盆腔器官发炎也可引起血尿。

直肠癌、结肠癌、宫颈癌、卵巢恶性肿瘤等均可侵犯泌尿系统而引起血尿。

可根据各原发病的特征进行鉴别诊断。

4. 其他原因

(1) 运动后血尿：有时健康的运动员在剧烈运动后可出现血尿。其原因乃由于剧烈运动时肾脏血管收缩，肾血流量减少，氧供应暂时不足，致肾小球毛细血管壁的通透性增加，而引起轻度的血尿。或因剧烈运动致肾蒂扭转肾脏瘀血，亦可因轻微外伤或运动使膀胱前后壁挫伤而引起血尿。运动后血尿的特点为经休息后肉眼血尿很快转为镜下血尿和恢复正常，通常约需3～7天，除血尿外自觉良好，也无肾脏疾病的表现。

(2) 腰痛-血尿综合征 (loinpain-hematuria syndrome)：本病是一组以腰痛及血尿为表现的临床综合征。多见于应用口服避孕药物的青年妇女。病理检查：肾小球正常，病变主要发生于肾下极，表现为局部或广泛的血管分支扩张、扭曲、狭窄、阻塞、中断及串珠样结构，集中表现在叶间动脉、弓形动脉和叶间小动脉，荧光检查可见动脉壁C3沉着，但无免疫球蛋白沉积。临床特征为发作性肉眼血尿及一侧或双侧腰部钝痛。可有少量蛋白尿，无明显高血压，肾功能正常。肾动脉造影可见终末分枝动静脉狭窄、扭曲。停用口服避孕药可改善症状，预后未定。

(3) "特发性"血尿：临床上有少数以血尿为主诉的病例，病人全身状况良好，无泌尿生殖系病的其他症状，各项检查均未发现血尿的原因，可称为"特发性"血尿。约占血尿的6%～8%。

"特发性"血尿实质上是尚未查出血尿病因的一种情况。可能是疾病处于极早期，或因目前所用的检查方法未能得以确诊。如肾结石、肾结核、早期肾囊肿、肾肿瘤，在严密随访过程中，常经数月或数年才被发现。某些慢性肾炎如IgA肾病、局灶性增生性肾炎，临床表现不典型，病人常因并发感染或劳动而导致肉眼血尿，经多年观察也无肾功能减退，确诊须靠肾活体组织检查。此外，也有少数血尿病人为家族性的，称为"良性家族性血尿"(见上文)，询问病史时应加以注意。确诊也需靠肾活检。

有人认为出血严重的"特发性"血尿，可归纳为下列几种原因：①肾血管病变包括肾的小血管瘤或血管扩张，如肾盂、输尿管静脉曲张，肾内动静脉瘘，下腔静脉或肾静脉先天性畸形，肾静脉血栓形成，肾盏-静脉通路；②微结石；③小儿特发性高钙尿症（在小儿血尿中的发病率为2.9%～6.2%）；④肾血管通透性增加性出血，并认为大多数特发性血尿可能因肾瘀血、血管神经功能紊乱、轻微的慢性炎症或过敏反应引起的肾血管通透性增加所致。在诊断时应注意体内有无感染灶，病史中有无过敏性疾病，血尿与运动的关系，以及有无植物神经系统功能紊乱的临床表现。立位时作同位素肾图检查，注意肾脏血流量有无降低。详细观察泌尿系造影像，注意肾的位置、旋转度，以及肾盏、乳头、回流及钙化等微细的改变。上述资料对诊断"特发性"血尿有一定帮助，必要时还可作CT，并定期随诊，以免忽略可能存在的其他器质性疾病。

肾紫癜症是"特发性"血尿的一种疾病。血尿是其唯一症状，出血都来自瘀血的毛细血管，突然发病，常为单侧性，无出、凝血时间，血小板及其他血液病变化，临床上也无全身性紫癜。病理检查可出现或不出现肾病变。其病因可能是由于过敏反应所致，但也有认为与先天性肾血管脆弱、感染、药物、食物或内分泌障碍有关。国内有多例报告。

二、血红蛋白尿

尿内含有游离的血红蛋白称为血红蛋白尿，这是血管内溶血的证据之一。正常血浆中含有少量血红蛋白（750～1750mg/L）与结合珠蛋白（haptoglobin）结合，因其分子量大（280 000），不能从正常的肾小球滤过膜滤过，故正常人尿中不出现。当急剧溶血时，大量红细胞破坏，血红蛋白浓度超过结合珠蛋白所能结合的量，使血浆内的游离血红蛋白含量超过150～250mg/L，则游离血红蛋白从肾脏排出，而发生血红蛋白尿。血红蛋白尿与血尿颜色颇为相似，但前者呈酱油色而后者呈洗肉水色。取新鲜尿标本离心、沉淀，镜检不见有红细胞或仅有少许红细胞，而联苯胺试验强阳性时，即可诊断为血红蛋白尿。

此外，血红蛋白尿还须与以下情况相区别：

1. 卟啉尿（紫质尿）：此尿也可呈暗红色或葡萄酒色，但联苯胺试验阴性，而尿卟胆原试验阳性。

2. 肌红蛋白尿：肌红蛋白尿可发生在某些病理过程中所引起的肌肉组织变性、炎症与广泛损伤及代谢紊乱，致肌红蛋白自受损肌肉组织中渗出；肌红蛋白分子量小(17 500)，易从肾脏排出而发生肌红蛋白尿，并可导致肾损害。

肌肉疼痛、无力，伴有暗红色尿，或严重肌肉损伤伴有暗红色尿，提示肌红蛋白尿的可能性。确诊有赖于实验室检查。如尿液呈暗红色及联苯胺试验阳性而镜检无红细胞，则可能为血红蛋白尿或肌

红蛋白尿，二者需加以区别。在尿液分光光度计检查时，二者显示不同的吸收带为重要区别之一。用淀粉凝胶或醋酸纤维纸进行尿液电泳，能分离出肌红蛋白即可确诊为肌红蛋白尿。

3. 黑酸尿（alkaptonuria）：黑酸尿罕见，国内仅有少数病例报告。此病可与血红蛋白尿相混淆。尿液长期暴露于空气中颜色变黑，提示本病。其原因乃由于尿中有尿黑酸存在。病人有先天缺陷，根据“一基因一酶”假说，由于病人缺乏K基因，因而缺乏尿黑酸氧化酶，体内尿黑酸就不能转化为乙酰乙酸而从尿中排出。尿黑酸的存在可加碱以证明之：取病人新鲜尿液20ml，加10%氢氧化钠溶液10滴，如有尿黑酸存在，尿液于30秒钟内逐渐由黄色→深黄色→红色，最后变为黑色。

尿黑酸长期积聚于身体各器官中，可引起褐黄病。黑色尿，皮肤棕黄色色素沉着与关节炎，是褐黄病独特的三联征。

4. 黑色素尿：尿中含有大量黑色素可呈黑色，有时误为血红蛋白尿，需加区别。可见于广泛恶性黑色素瘤、慢性肾上腺皮质功能减退症、慢性肠梗阻伴有明显色素沉着等情况。

有时服用左旋多巴、焦没食子酸也因药物色素而使尿呈黑棕色。

（一）血红蛋白尿原因　主要有下列三项：

1. 在尿路中发生溶血　血尿时如尿比重低于1.006，则红细胞在尿液中溶解，致形成血红蛋白尿（所谓假性血红蛋白尿）。

2. 肾梗塞所致的血红蛋白尿　肾梗塞时可发生血红蛋白尿。溶血发生于梗塞形成的肾实质区域内，血红蛋白从此处排入尿中。在单侧肾梗塞时，膀胱镜检查可见棕色至深棕色尿从一侧输尿管排出，也有助于诊断。

上述两种情况极为罕见，其与血管内溶血的主要区别点为血浆游离血红蛋白与结合珠蛋白的含量均为正常。

3. 血管内溶血所致的血红蛋白尿　此型血红蛋白尿常见，其发病原因很多（参见表2-6-6）。

（二）诊断步骤

表2-6-6　血管内溶血引起血红蛋白尿的病因分类

病　　因	疾　　病
一、红细胞内在缺陷遗传性	遗传性溶血性贫血、遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、6-磷酸葡萄糖脱氢酶（G-6PD）缺乏（如蚕豆病、伯氨喹啉型药物性溶血性贫血）、丙酮酸激酶缺乏、海洋性贫血、血红蛋白病等
二、红细胞外在因素	
（一）免疫因素	
	自身免疫性溶血性贫血、血型不合输血反应（如ABO、Rh血型不合）、新生儿溶血症等
（二）非免疫因素	
1. 感染	疟疾、伤寒、猩红热、传染性单核细胞增多症、肺炎支原体肺炎等
2. 化学药品或毒物	伯氨喹啉、奎宁、阿司匹林、安替比林、氨基比林、非那西丁、阿的平、奎尼丁、磺胺类、对氨水杨酸钠（PAS）、甲基多巴、呋喃类、氯霉素、苯、苯肼、苯胺、硝基苯、萘、砷、砷化氢、铅等
3. 动、植物毒素	蜂刺、蛇咬伤、蜘蛛毒、毒蕈中毒、招鸟棒中毒等
4. 损伤	重度大面积烧伤、电烧伤、人工心脏瓣膜、人造血管及微血管病性贫血（血栓性血小板减少性紫癜、溶血性尿毒症综合征）等
5. 其他	阵发性睡眠性血红蛋白尿、阵发性行军性血红蛋白尿、脾功能亢进、胶原病、肝病、恶性肿瘤、输注低张性溶液、其他未分类的溶血素等

确定血红蛋白后，首先要除外尿路中或肾脏内溶血所致的血红蛋白尿，然后才考虑为血管内溶血所致的血红蛋白尿。根据病史、临床表现及实验室检查进行鉴别诊断。

问诊应注意是否存在以上各种引起溶血的病因、贫血的家族史等。

临床表现应注意起病急慢，有否贫血、黄疸、肝脾肿大、感染的表现以及各种化学或动植物毒素中毒的表现等。

实验室应做以下检查：红细胞数和血红蛋白量测定常有不同程度下降，末梢血出现幼红细胞，网织红细胞增多；血胆红素测定，主要为非结合（间接）胆红素增多，尿胆红素阴性；粪胆原、尿胆原排泄量增加；血清结合珠蛋白减少（正常值为700～1500mg/L）；含铁血黄素尿阳性或/及高铁血红蛋白尿阳性；血浆游离血红蛋白和高铁血红素白蛋白含量增高；用^{51}铬核素标记红细胞测定显示红细胞寿命缩短；骨髓检查呈增生性贫血骨髓像等。

确定溶血性贫血的主要实验室证据：

1. 红细胞寿命缩短

2. 红细胞破坏过多的表现：包括血非结合胆红素增多，出现黄疸，尿胆原增多，血浆结合珠蛋白减少或消失，血浆游离血红蛋白或/及高铁血红素白蛋白增高，血红蛋白尿或高铁血红蛋白阳性（急性溶血），含铁血黄素尿阳性（慢性溶血）等。

3. 红细胞代偿性增生表现：包括网织红细胞增多，骨髓像及末梢血幼红细胞明显增多等。

进一步确定溶血性贫血的性质及病因：可根据需要选作有关试验以证实之。详见有关章节。

（三）诊断与鉴别诊断 详见有关章节。

三、肌红蛋白尿

肌红蛋白尿是由各种原因的肌肉组织破坏(变性、炎症、广泛创伤或代谢紊乱)，产生大量肌红蛋白，从尿中排出引起的。因其分子量小(17,500)，易从肾小球滤过膜滤过，从尿中排出。肌红蛋白尿呈红棕色，镜检无红细胞，可与血尿相区别。肌红蛋白在联苯胺或愈创木脂试验时阳性，需与血红蛋白尿鉴别。除临床表现不同外；可根据下列检查进行鉴别：①肌红蛋白不与结合珠蛋白结合，易从尿排出，故在急性肌红蛋白尿时，血浆肌红蛋白含量不高，血浆色泽正常或轻度变色，血浆结合珠蛋白浓度亦正常，而血红蛋白尿时，血浆呈红色或粉红色，血浆游离血红蛋白及结合珠蛋白浓度增高。②加硫酸铵2.8g于5ml尿标本中，如有异常色素沉定，即为血红蛋白尿，无沉淀即为肌红蛋白尿；再作肌红蛋白尿定性试验呈阳性反应。③血清胆红素：在血红蛋白尿时增高；肌红蛋白尿时正常。④网织红细胞计数：血红蛋白尿时升高；肌红蛋白尿时正常。如需更明确区分，则可作尿蛋白电泳(用淀粉凝胶或醋酸纤维膜等方法)或作分光镜检查。

肌红蛋白尿的临床表现，除有原发疾病的症状外，患者常伴有剧烈肌痛和肌无力。

引起肌红蛋白尿的病因：

1. 家族性肌红蛋白尿 与遗传缺陷有关。可能由于肌肉磷酸化酶、磷酸果糖激酶（phosphofructokinase）或肉毒碱软脂酰基转移酶（carnitine palmithyl transferase）缺乏所致。成人多于运动后、儿童则常于急性感染后发生肌红蛋白尿。

2. “行军性”肌红蛋白尿 与行军、剧烈运动有关。

3. 创伤 挤压综合征(包括其他原因所致的昏迷后肌肉压伤)、重度烧伤、电灼、打伤、弹伤等。

4. 结缔组织病（或感染） 如皮肌炎、肌萎缩或急性多发性肌炎等。

5. 中毒 如毒蛇咬伤、蜂毒、酒精中毒，纤维素厂所产生的化学毒物污染的鱼中毒（Haff病），海洛因中毒，两性霉素B及甘草中毒等。

6. 其他 各种原因引起的动脉闭塞、缺血、坏死（如急性心肌梗死），剧烈痉挛或抽搐后、糖尿病酸中毒，低血钾症，急性全身性感染，恶性高热等。

诊断步骤是首先要确定肌红蛋白尿，然后根据可能产生的病因，询问有无家族史，肌肉的严重创伤、中毒、长途行军或剧烈运动史，有无皮肌炎、肌萎缩、多发性肌炎、急性心肌梗死、全身性感染等疾病，结合临床表现和进行有关的实验室检查以确定诊断。

四、卟啉尿

卟啉尿也称紫质尿，是由于体内卟啉代谢紊乱，卟啉产生过多，从尿排出所致。卟啉是一种环四吡咯色素，是血红蛋白及细胞色素的前质，包含有δ-氨基-γ-酮戊酸（δ-amino levulinic acid, ALA）、卟胆原（porphobilinogen, PBG）、尿卟啉Ⅰ、Ⅲ（uroporphyrinⅠ、Ⅲ）及粪卟啉Ⅰ、Ⅲ（coproporphyrinⅠ、Ⅲ）等。正常尿中含有极少量卟啉。如尿中含有大量卟啉，尿可呈红色，也可在尿排出时色泽正常，但尿标本放置或暴露于阳光后，无色的PBG会变成有色的尿胆素及卟啉，而呈红色、暗红色或紫红色。尿沉渣镜检无红细胞，联苯胺试验阴性，可与血尿、血红蛋白尿及肌红蛋白尿等相区别。尿卟胆原试验、尿卟啉或粪卟啉试验阳性，可确诊为卟啉尿。如要更准确鉴定尿中的卟啉，则需进行分光镜检查。

引起卟啉尿的疾病：

1. 血卟啉病 因病的类型不同，尿中排出的卟啉类型也不同。红细胞生成性血卟啉病，尿中含大量尿卟啉Ⅰ型及小量粪卟啉Ⅰ型，尿呈粉红至紫红色；急性间歇性肝性血卟啉病，是较常见类型，尿中含ALA、PBG、尿卟啉或粪卟啉Ⅰ型，尿常呈红色，但也可在排出时尿色泽正常，放置、暴露阳光或酸化煮沸后变成红色或紫红，迟发性皮肤型肝性血卟啉病，尿中含有大量尿卟啉Ⅰ型及粪卟啉Ⅰ型，尿呈红色。

2. 症状性卟啉尿 肝病（如肝硬化、肝癌、活动性肝炎等），血液病（如溶血性贫血、恶性贫血、再生障碍性贫血、白血病、红细胞增多症、血

色病、淋巴网状细胞肉瘤等)，化学品及药物中毒(如铅、砷、硒、磷、双苯骈蒽、磺胺、甲磺丁脲、巴比妥类、眠尔通、利眠宁、导眠能、苯妥英钠、麦角衍生物、苯琥胺、氯霉素、酒精等）以及糙皮病和发热等时，均可有卟啉尿。

卟啉尿的诊断主要是鉴别血卟啉病与症状性卟啉尿。卟啉尿病人如同时伴有原因未明的腹痛、神经精神症状和光感性皮肤损害等临床表现，应考虑血卟啉病的可能性。症状性卟啉尿则根据原发病的特征进行鉴别诊断。

五、脓尿

尿液中含有大量脓细胞时，称为脓尿。所谓脓细胞是指已变性的白细胞，内部结构不清。脓尿分为镜下脓尿和肉眼脓尿，前者仅显微镜下发现；后者尿中出现大量脓细胞，肉眼即见尿混浊或乳白色，甚至出现脓块，与乳糜尿相似。正常尿中可含少量白细胞，新鲜清洁中段尿，离心沉淀后镜检，一般<3～5个/高倍视野（或者不离心均匀尿液，每3～5个高倍视野<1个)。目前脓尿的诊断指标是：(1) 新鲜清洁中段尿，离心沉淀镜检，白细胞计数>5个/高倍视野，但视野中可见到成堆的白细胞也可视为脓尿；或用血细胞计数盘检查>10个/mm^3为脓尿。(2) 12小时尿白细胞计数（Addis计数）>100万个。(3) 一小时尿白细胞排泄率；收集2小时的全部尿液，均匀离心沉淀，计算一小时尿白细胞排泄率，<20万者为正常;20万～30万者为可疑；>30万者为脓尿。Addis计数及一小时尿白细胞排泄率主要用于尿常规正常或处于临界值的病例，结果比较准确、可靠。

尿中含白细胞数多少除与病变的严重程度有关外，还受下列因素影响：①大量饮水、尿稀释或尿渗透压低，使尿中白细胞解体，尿中白细胞数相对减少。②尿 pH>6.8时，白细胞容易破坏；如尿pH>8.4时，则白细胞可于数分钟内被破坏。③尿标本放置于高温环境或放置时间过久，使白细胞破坏。④女性非清洁留取的尿标本，易受外阴分泌物或白带污染，造成假阳性。⑤脓尿可呈间歇性，在间歇期内尿白细胞数可正常。故在检查及分析尿检结果时，应注意这些因素的影响。

(一) 病因

大多数是由于泌尿、生殖系统或其邻近器官、组织的感染性炎症病变所致。非感染性病变，如肾小球肾炎、间质性肾炎、结石、肿瘤、尿路梗阻、理化因素、结缔组织病、过度运动、发热性疾病等也可使尿白细胞排泄率增多，但尿白细胞含量较感染性者为少。引起脓尿的疾病参考表2-6-7。

表 2-6-7　脓尿疾病的分类

一、泌尿系统疾病
　(一) 上尿路疾病
　　1. 肾盂肾炎（急性、慢性)
　　2. 肾皮质多发性脓肿
　　3. 肾脓肿
　　4. 肾积脓（脓肾）
　　5. 肾结核
　　6. 肾髓质坏死（坏死性肾乳头炎）
　　7. 肾或输尿管肿瘤合并感染
　　8. 泌尿系寄生虫病（丝虫病、肾包虫囊肿、阿米巴病)
　(二) 下尿路疾病
　　1. 膀胱炎
　　2. 膀胱憩室合并感染
　　3. 膀胱肿瘤合并感染
　　4. 埃及血吸虫病
　　5. 尿道炎
　　6. 尿道憩室合并感染
　　7. 尿道旁腺炎或脓肿
二、生殖系统疾病
　(一) 前列腺炎
　(二) 前列腺脓肿
　(三) 前列腺肿瘤合并感染
三、泌尿生殖系统邻近器官和组织疾病
　(一) 肾周围蜂窝织炎和肾周围脓肿
　(二) 输尿管周围炎和输尿管周围脓肿
　(三) 阑尾周围脓肿
　(四) 输卵管卵巢炎和输卵管卵巢脓肿
　(五) 盆腔脓肿

(二) 诊断步骤

要注意以下两方面：

1. 确定“真性脓尿”抑或“假性脓尿” “假性脓尿”是由于女性白带或其他化脓性疾病（如肛瘘、阴道炎、会阴部疖肿等）的脓性分泌物污染尿液所致，采取清洁中段尿或导尿检查即可区别。

肉眼脓尿呈混浊乳白色时，则需与乳糜尿及大量盐尿相鉴别，乳糜尿加乙醚振荡后即澄清，盐尿镜下可见大量盐类结晶，加热加酸后即澄清，可资鉴别。

2. 判断脓尿的病变部位及性质

(1) 脓尿的特征：按尿三杯试验结果可将脓尿分为初脓尿、终末脓尿和全程脓尿。初脓尿示病变位于尿道；终末脓尿示病变位于膀胱颈部、三角区或后尿道、前列腺等；全程脓尿则示病变位于膀胱颈以上尿路，如膀胱、输尿管及肾等。

(2) 脓尿伴随的症状与体征：

1) 膀胱刺激症状：下尿路感染（如膀胱或尿道、前列腺感染）症状较突出，而上尿路感染（如肾盂炎或肾结核等）在未侵犯膀胱之前或脓液不多时一般症状较轻。

2) 疼痛：脓尿伴有肾绞痛者，应考虑病变在肾或输尿管；如伴有腰背肾区痛及该区皮肤红肿热

及压痛者，应考虑肾周围蜂窝织炎或脓肿；如伴有膀胱区痛者，则提示病变位于膀胱；如伴有尿道烧灼痛者，则病变可能位于尿道或前列腺。

3）痛性肿块：如痛性肿块位于肾区，应考虑肾积脓、肾脓肿、肾肿瘤、肾周围脓肿等；如肿块位于膀胱区，则应考虑巨大膀胱憩室或肿瘤合并感染等；如肿块位于右（左）下腹部，应考虑阑尾周围脓肿，输卵管或卵巢脓肿等。

3. 实验室检查

1）尿常规检查：如尿中有管型，尤其是白细胞管型，则提示病变位于肾脏，如肾盂肾炎。如脓尿合并血尿则应考虑肾结石、结核或肿瘤合并感染的可能，如脓尿合并乳糜尿，则应考虑丝虫病所致。

2）尿病原学检查：包括尿沉渣涂片染色直接找细菌（普通细菌、真菌、抗酸杆菌、淋球菌等）、寄生虫或虫卵（如微丝蚴、滴虫、埃及血吸虫虫卵或成虫、包虫小钩或头部等），作尿培养（包括定量培养、结核杆菌培养等），对确定病因有决定性意义。

3）尿路感染的定位诊断：可用以下方法：

①消毒膀胱后取尿作细菌培养或经膀胱镜插入输尿管收集肾盂尿作细菌培养，此法较复杂，对病人有一定的痛苦。

②尿液抗体包裹细菌（antibody coated bacteria，ACB）检查，应用荧光标记的免疫球蛋白处理尿沉淀中的致病细菌，如发现细菌有荧光抗体包裹，则可确定为肾盂肾炎，阴性则为膀胱炎。但必须注意，慢性前列腺炎和尿标本受白带或大便污染时尿中也可发现抗体包裹细菌。肾盂肾炎初期，抗体未生成时可呈假阴性。

③尿 N-乙酰-β-氨基酸葡萄糖苷酶（NAG）增多、尿 β_2 微球蛋白升高、尿渗透压低等均提示为肾盂肾炎。

④尿 Tamm-Horsfall 蛋白包裹游离细胞阳性（>12%），提示肾实质病变，而膀胱病变则阴性。在这些方法中，临床上较实用的还是以头二种方法。

4. 特殊检查　根据上述临床表现及一般实验室检查，对脓尿的病变部位及性质常可作出比较正确的初步判断。如诊断尚未明确，则可有目的地、有步骤地选作有关特殊检查，如膀胱镜检查、X 线腹部平片及尿路造影术（包括静脉或逆行肾盂造影及排尿性膀胱尿道造影）、超声波、同位素肾图或 CT 等检查，此类检查对确定病变部位及性质均有一定的诊断价值。

（三）引起脓尿的各种疾病

1. 泌尿系统疾病

（1）上尿路疾病：

1）肾盂肾炎：肾盂肾炎为常见的泌尿系感染性疾病。多见于生育期女性，尤其多发生于妊娠或产褥期。各种能引起尿路梗阻和尿潴留的疾病，如结石、妊娠子宫压迫输尿管、前列腺肥大、肾下垂、游动肾、肿瘤等，是其最常见的诱因。临床上可分为急性和慢性肾盂肾炎。

急性肾盂肾炎典型的临床表现为：①急起畏寒、发热；②有明显的腰酸痛、尿频、尿急、尿痛等尿路症状；③明显肾区压痛及叩击痛；④不同程度的脓尿（可有白细胞管型），轻度蛋白尿约 + ～ + +（不超过 1g/24h）；⑤尿培养细菌阳性。

脓尿是本病诊断的关键，几乎全部病人均有不同程度的脓尿，但多数为镜下脓尿（白细胞多为 + + + ～ + + + +），结合临床表现一般即可确诊。

慢性肾盂肾炎　慢性肾盂肾炎系指症状迁延不愈，间歇出现脓尿和无症状细菌尿，尿频、排尿不适等下尿路症状，胁部或胁腹部轻度不适，或间歇低热，有些病人尿路症状不多，但慢性肾小管间质损害表现较显著，如出现尿浓缩功能差，多尿、夜尿，易发生脱水，低钠或高钾血症和酸中毒的倾向等，有些病人可发生高血压。这种病人多发生于伴有膀胱-输尿管返流、尿路梗阻等情况。诊断靠静脉肾盂造影典型的肾盂、肾盏疤痕形成的特殊征象和尸解的病理表现。

2）肾皮质多发性脓肿：此病实际上是血行性感染性肾盂肾炎。病变多为双侧性、肾皮质内多发性小脓肿，也可侵犯肾髓质，如病变继续发展，小脓肿可互相融合、扩大而形成肾脓肿或肾痈。本病多继发于皮肤化脓性感染或上呼吸道感染，细菌经血道而感染肾脏。致病菌大多数为金黄色葡萄球菌。其临床特点与急性肾盂肾炎表现稍有不同，有突然高热、寒战、白细胞增高等菌血症表现，但无膀胱刺激征，有较明显腰痛、腰肌痉挛及肾区压痛和叩击痛；早期一般无脓尿，但当病变侵犯肾小管时，才发现镜下脓尿。尿沉渣涂片染色检菌及/或尿培养可发现葡萄球菌。如有上述典型表现，诊断即可成立。有时由于无明显泌尿系症状和脓尿，尤其部分呈亚急性或慢性过程的病人，临床表现不典型而导致延误诊断。故在临床上，如病人有化脓感染的原发病史，突然高热、寒战，同时伴有腰痛及明显肾区压痛和叩击痛，尿中有镜下脓尿者，即应

考虑本病的可能，但须除外肾周围蜂窝织炎及肾周围脓肿。此外本病常与腹腔器官（如胆囊、阑尾等）或腹膜的急性感染疾病相混淆，尿沉渣中白细胞增多和涂片染色或尿培养检菌是其重要的鉴别方法。

3）肾脓肿：肾脓肿是由肾皮质多发性脓肿发展、融合扩大而成。如肾脓肿向肾盂穿破时即可引起明显肉眼脓尿，但临床上较少见；向肾周围穿破形成肾周围脓肿者则较多见。其临床特征与肾皮质多发性脓肿相同，但较严重且有大量肉眼脓尿，由于尿路受脓液刺激或继发感染，可出现明显膀胱刺激症状，与此同时，因脓液向肾盂引流，腰痛可显著缓解，肾压痛及叩击痛也相应减轻。较大的肾脓肿超声波检查可协助诊断。静脉肾盂造影见肾盂肾盏变形或充盈缺损等征象，也有助于诊断。

4）肾积脓（脓肾）：肾积脓是一种极严重的肾化脓感染，多并发于肾结核、肾结石、肾盂肾炎及肾积水合并感染等疾病。脓尿是其突出的表现，在输尿管与脓肾相通时，可出现持续大量肉眼脓尿，如果输尿管因脓块或炎性瘢痕、水肿、痉挛而引起阻塞时，则脓尿可不明显或消失，也可呈间歇性脓尿。此外，本病发病过程有急、有慢，临床表现也有不同。如为急性感染引起者，除有全身感染中毒症状外，还有明显的局部症状，如腰痛、腰肌紧张，肾区明显压痛及叩击痛等，腰部检查可触及肿大的肾脏；如为慢性感染引起者，则呈慢性感染中毒现象，如微热、盗汗、消瘦、贫血等，局部症状较轻。根据上述的临床表现，一般诊断不难。肾超声检查对较大肾积脓有一定诊断意义。同位素肾图检查也有诊断价值。静脉肾盂造影，可见患肾不显影，表示肾功能丧失，也有助于诊断。

由于肾积脓的原发疾病的治疗和预后均有很大不同，故原发病的鉴别诊断更为重要。如肾结核合并感染所致的脓肾，多为慢性过程，多有其他器官的结核病，如肺结核、附睾结核等，脓尿中有干酪样物质，呈米汤样混浊，尿中有大量结核杆菌。肾结石继发感染引起的脓肾，多有反复肾绞痛、血尿病史。肾盂肾炎引起脓肾，多由于严重血行性感染性肾盂肾炎、肾皮质多发性脓肿病变侵犯肾盂所致，多呈急性过程，有明显全身性菌血症症状。肾积水继发感染所致的脓肾，多有肾结石或肾结核、或其他尿路阻塞的病史，腹部可摸到肿大的肾脏。

5）肾结核：肾结核病人几全部都有不同程度的脓尿，早期仅于镜下发现少量白细胞及红细胞，后期如发展为结核性肾积脓时，则尿中可出现干酪样物质，使尿呈米汤样混浊。其他临床特点参见血尿节。

6）肾髓质坏死（坏死性肾乳头炎）：本病是肾盂肾炎的严重并发症。病势凶险，症状严重，死亡率很高，故有人称之为“暴发型肾盂肾炎”。本病较少见，多发生于40岁以上，约有57%病人并发于糖尿病。尿路梗阻也为重要的诱发因素（如前列腺肥大、输尿管梗阻、先天尿路畸形等），其他肾脏病变如肾血管病变等也可并发此病。国外文献报告，大量长期服用镇痛剂如非那西丁等可直接损害肾脏，故称为“镇痛药性肾病”，当其发生继发感染时可产生本病。其病理解剖特点为双侧性及广泛性肾乳头炎症、化脓、坏死，且肾实质也有小脓肿形成。偶也可见单侧性或局限性病变。

临床特征　多数病人起病急骤，呈重型肾盂肾炎的临床表现，腰剧痛，大量脓尿、蛋白尿、管型尿及不同程度血尿，尿培养细菌阳性，尿中有时可见有坏死脱落的肾乳头组织块，严重者可发生少尿或无尿，进一步出现尿毒症、酸中毒，甚至引起昏迷及休克等危笃现象。部分病人可呈亚急性经过，病程稍长，数周至数月，感染症状较轻，但常有进行性肾功能减退，有时因坏死组织脱落阻塞输尿管而致肾绞痛，与肾结石相类似。此外，还有少数病人呈慢性经过（多见于“镇痛药性肾病”病人），病程可达数年，临床表现类似慢性肾盂肾炎，各种症状可间歇出现，或无任何症状，以后逐渐出现肾功能减退。

在临床上由于本病病情危重，早期诊治甚为重要，根据上述典型表现，结合病人原发病病史，发现尿中脱落的坏死乳头组织块等，即应考虑此病存在的可能。静脉肾盂造影有助于诊断。

7）肾或输尿管肿瘤合并感染：肾、输尿管肿瘤引起尿路梗阻或因肿瘤本身溃烂、坏死，容易合并细菌感染而出现不同程度的脓尿。但这些病人起初常以血尿为主，其临床特征参见血尿节。

8）泌尿系寄生虫病：

①丝虫病　当丝虫病引起乳糜尿时，乳糜可刺激尿路或引起尿路梗阻，常合并感染而出现乳糜脓尿。参见乳糜尿节。

②肾包虫囊肿　本病少见，国内仅有少数病例报告，多伴有身体其他脏器包虫囊肿。肾包虫囊肿向肾盂穿破或继发感染时，可出现脓尿及膀胱刺激症状。其主要特征为腹部检查可触及肿大的肾脏，偶尔尿中发现包囊蚴头节即可确诊。一般病例结合流行病学史、皮内抗原试验、超声波、X线腹部平

片及肾盂造影检查等可明确诊断。根据上述情况并可与单囊肾、多囊肾及肾积水并发感染相区别。

③泌尿系阿米巴病 病人有阿米巴痢疾史，出现发热、腰痛、膀胱刺激征，尿呈果酱色，镜检大量脓细胞，并有阿米巴滋养体。

（2）下尿路疾病：

1）膀胱炎：膀胱炎几乎全为继发性。可继发于泌尿系疾病，如肾感染、尿道感染、结石、结核、肿瘤等，也可继发于泌尿系外的疾病，如生殖器官炎症、神经系疾病、胃肠道疾病等。女性较多见。急性期可有明显肉眼脓尿，膀胱刺激症状显著，但一般无发热；慢性期症状较轻，但反复发作。

对慢性反复发作、经久不愈的慢性膀胱炎病人，应仔细寻找原发病因。慢性膀胱炎常继发于肾盂肾炎、肾结核、前列腺炎、泌尿系结石等疾病。

2）膀胱憩室合并感染：膀胱憩室一般无症状，如合并感染时可出现脓尿及膀胱刺激症状。少数病人可因感染产生炎症溃疡而出现血尿。部分病人可有“二段排尿”现象。膀胱镜或膀胱造影检查可确诊。

3）膀胱肿瘤合并感染：当膀胱肿瘤产生溃疡或引起尿路梗阻时，常并发尿路感染而产生脓尿。主要的临床表现为血尿及膀胱刺激症状。参见血尿节。

4）埃及血吸虫病：本病主要侵犯膀胱，其次为输尿管下段。当炎症病变发生溃疡或合并细菌感染时可出现明显脓尿。其主要表现为血尿、膀胱刺激症状及尿中找到埃及血吸虫卵。国内未见有此病报告。

5）尿道炎：尿道炎很常见，淋病双球菌、大肠杆菌、链球菌和葡萄球菌所致的尿道炎为最常见。极少数病例可为赖（Reiter）氏综合征表现的一部分。

女性尿道炎最常见。由于女性尿道短而直，常向上侵犯膀胱，故称之为“女性膀胱尿道炎”。常为蛲虫病和阴道滴虫病的并发症，小儿尿道远端梗阻、膀胱颈梗阻、后尿道瓣膜等解剖异常可诱发本病；成年妇女多于新婚期或生育期发病，常为尿道周围腺感染所引起；绝经期后的老年性尿道炎，则为雌激素活性降低、尿道粘膜萎缩所致。发病多为急性，也可呈慢性反复急性发作。其主要特点为：脓尿与显著的膀胱刺激症状，如尿频、尿急、尿痛等，严重者可出现血尿。临床上常误诊为肾盂肾炎，但本病一般无发热，很少有腰痛，肾功能正常。此外，部分慢性发作、经久不愈的病人，常须与泌尿系结核、膀胱结石或肿瘤等相区别。可作尿液结核菌检查、腹部X线平片、肾盂造影和膀胱镜检查等以除外之。

男性尿道炎的临床表现也以脓尿、膀胱刺激征和尿道压痛为特点，可分为前尿道炎和后尿道炎。后尿道炎与前列腺炎常同时并存。采用尿三杯试验有助于前、后尿道炎的鉴别诊断。

由于男性慢性尿道炎多与各种原因的尿道梗阻，泌尿生殖系其他部分或其邻近器官炎症等同时并存，故在临床上，不要满足于单纯慢性尿道炎的诊断；必要时，还须作前列腺检查及膀胱尿道镜检查以进一步明确诊断。尿道脓性分泌物的细菌及寄生虫检查，对确定病因及治疗也有重要意义。

6）尿道憩室合并感染：尿道憩室女性多见。临床表现与慢性尿道炎和膀胱炎相似，如尿频、尿急、尿痛、尿潴留、血尿、脓尿等，阴道检查于阴道前壁可触及一软性肿块，局部有压痛，可挤出脓液。尿道镜检查及尿道造影术有助于诊断。

7）尿道旁腺炎或脓肿：女性尿道旁腺炎症或脓肿形成，均可由腺管排出脓液而成脓尿。症状与尿道炎相似。注意尿道口两侧尿道旁腺的检查，一般较易诊断。

2．生殖系统疾病

（1）前列腺炎：本病是成人男性较常见的疾病。绝大多数是由于前列腺长期充血、腺泡郁积、腺管水肿所致；少数病人也可由细菌感染所引起。本病多呈慢性经过，但也有急性发作者。在急性发作时可出现脓尿，甚至出现终末血尿，常伴有畏寒、发热。如炎症累及尿道或膀胱三角区时，则出现明显膀胱刺激症状如尿频、尿急、尿痛等，而误诊为肾盂肾炎、肾结核、输尿管或膀胱结石、膀胱肿瘤等；此外，常伴有会阴部、腰骶部及直肠内胀痛及剧痛（大便时加剧）；如并发精囊炎时，有时可因邻近器官伴发感染引起腹部疼痛，需与急性阑尾炎、急性胆囊炎或肾绞痛等急性腹痛相鉴别；因此，在诊断时要注意区分。在慢性期，一般症状较轻，脓尿较少甚至尿完全正常，但常伴有不同程度的性功能异常和变态反应性疾病，如关节炎、神经炎、虹膜炎等。

前列腺炎的诊断、尿三杯试验有一定的帮助；此外，直肠指检和前列腺液检查有助于确诊。直肠指检在急性期可扪及前列腺肿胀、压痛；在慢性期则腺体较硬，表面不规则。前列腺液检查：白细胞显著增加或成堆分布，而卵磷脂小体减少（正常前

列腺液在每高倍视野下含白细胞少于10个，有多量卵磷脂小体)。借此，也可与肾盂肾炎、肾结核等鉴别，但前列腺炎常与泌尿系疾病同时并存，即使已确诊为前列腺炎，也不能武断地排除其他泌尿系更重要的疾病，而延误治疗，必须加以注意。

（2）前列腺脓肿：本病较少见，多数由急性前列腺炎恶化发展而来。临床上可出现大量脓尿，明显排尿异常症状，如尿频、尿急、尿痛、排尿困难与急性尿潴留等，以及显著的全身感染中毒症状。直肠指检发现前列腺肿胀、波动感、剧烈压痛，并有脓液被压出；必要时局部前列腺穿刺可抽出脓液，这对诊治均有实际意义。

（3）前列腺肿瘤合并感染：前列腺肿瘤可并发感染而引起脓尿，本病特点参见血尿节。

3. 泌尿生殖系统邻近器官和组织疾病

（1）肾周围蜂窝织炎和肾周围脓肿：肾周围蜂窝织炎和肾周围脓肿可来自肾脏化脓感染（如肾皮质脓肿、肾积脓、肾盂肾炎等）直接的蔓延，也可来自肾外感染（如皮肤化脓病变、阑尾积脓、肝脓肿等）经血源或直接扩散。肾周围蜂窝织炎与肾周围脓肿的临床表现相似，但以肾周围脓肿为重。二者的临床特点为：①全身感染中毒症状如寒战、高热等，尤以肾周围脓肿为显著；②患侧明显腰痛，腰肌紧张或强直，患侧肾区皮肤凹陷性水肿或红、肿、热及压痛和叩击痛，尤以肾周围脓肿为严重；③病人向健侧弯腰时可引起剧痛，但向患侧弯腰时痛减轻，故病人腰椎常向患侧弯曲；④肾周围脓肿可于腰部或胁腹部触及痛性肿块。肾周围蜂窝织炎一般不引起尿改变，惟因常有肾感染，故尿中可有脓细胞，但临床表现远超出尿改变的程度。如肾周围脓肿向肾盂穿破时，则出现大量脓尿，而全身症状及局部表现可明显减轻，肿块很快缩小或消失。

（2）输尿管周围炎和输尿管周围脓肿：当输尿管周围炎和输尿管周围脓肿侵犯输尿管时可出现脓尿，但其为腹腔内局部炎症，应有局限性腹膜炎的表现。

（3）阑尾周围脓肿：阑尾周围脓肿向右侧膀胱壁穿破时可出现大量脓尿。病人于出现脓尿之前，都有明显急性阑尾炎病史，右下腹剧痛，发热；体检右下腹肌痉挛，阑尾压痛点有明显压痛、反跳痛及可触及边缘较清楚的肿块。出现脓尿后，肿块往往较前缩小，而同时伴有明显膀胱刺激症状。

（4）输卵管卵巢炎和输卵管卵巢脓肿：当输卵管卵巢炎症累及膀胱壁或输卵管卵巢脓肿向膀胱穿破时，可出现不同程度的脓尿，但临床上较少见；前者通常仅为镜下脓尿，后者则常为突然出现的肉眼脓尿。右侧输卵管卵巢脓肿于出现脓尿之前先有右下腹痛，同时伴以发热，右下腹明显压痛，须注意与急性阑尾炎区别。妇科检查：盆腔内有压痛，如有脓肿形成则于患侧摸到痛性肿块。如脓肿向膀胱穿破，肿块可明显缩小，脓尿刺激膀胱可引起膀胱刺激症状。

（5）盆腔脓肿：盆腔脓肿向膀胱穿破时，可产生大量肉眼脓尿，但病人于出现脓尿之前，先有下腹痛、发热、耻骨上区域有明显压痛；妇科检查可于盆腔内触及肿块，特别在子宫直肠陷窝处，有波动感，明显压痛。如脓肿向膀胱穿破，脓肿常明显缩小，可伴有显著的膀胱刺激症状。

六、乳糜尿

从肠道吸收的乳糜液（脂肪皂化后的液体）不能按正常淋巴道引流至血液，而逆流至泌尿系淋巴管中，以致该淋巴管内高压、曲张、破裂，乳糜液溢入尿中，使尿呈乳白色，临床上称此种尿为乳糜尿。

乳糜尿的混浊度及颜色可因乳糜含量的多少而异，而乳糜含量又常受病人运动强度、食入脂肪量、淋巴管破裂程度等因素所影响。乳糜尿可呈乳白色、乳酪样或色泽稍混浊。其主要成分为卵磷脂、胆固醇、皂及少量纤维蛋白原和白蛋白等。此外尚含有多少不等的血液；如含血液较多，呈粉红色，则为乳糜血尿。如合并泌尿系感染，可呈乳糜脓尿。

乳糜尿在体外容易凝结成白色透明胶状凝块。较严重的乳糜尿静置后可分三层：上层为脂肪；中层为乳白色或色泽较清的液体，常有小凝结块混悬于其中；下层为红色或粉红色的沉淀物，内含有红细胞及白细胞等。实验室鉴定：加乙醚于乳糜尿中，充分混合后，如能使尿液转澄清，即为乳糜尿。

乳糜尿多数是间歇性，间歇期从数天至数月，偶有间隔数年发作者，这类患者可作高脂饮食试验，诱发乳糜尿进行诊断。少数病人可呈持续性。

乳糜尿应与脓尿、含多量盐类尿及脂肪尿相区别。脓尿于显微镜下可见大量脓细胞，临床上有泌尿生殖系感染表现；盐类尿于加热加酸后即转澄清；脂肪尿不含纤维蛋白原，无凝结现象，离心沉淀后脂肪浮于尿液的上层，镜检可见大量脂肪球，临床上常见于各种原因所致的肾病综合征，特别是类脂性肾病，其次亦可见于糖尿病，狼疮性肾病，

骨折，或磷、砷、一氧化碳中毒，Fabry病等。

（一）发病机理

乳糜尿的形成可有以下两方面的解释：

1.广泛的腹部淋巴道阻塞　正常从肠道吸收的乳糜液经肠干淋巴管达腹主动脉前淋巴结而至乳糜池。当腹主动脉前淋巴结或肠干淋巴管阻塞时，则乳糜液不能进入乳糜池，而通过腹主动脉前淋巴结与腹主动脉旁淋巴结之间的通路，流入腰干淋巴管而至乳糜池。如腰干淋巴管同时也有阻塞时，则乳糜液即逆流至泌尿系淋巴管，使其内压增高，曲张，终至破裂而产生乳糜尿。

2.胸导管阻塞　当胸导管下端阻塞时，则乳糜池内压增高，乳糜液经腰干淋巴管返流至泌尿系淋巴管，使其内压不断增高，终至破裂而成乳糜尿。

除上述淋巴道机械性阻塞的因素以外，淋巴管的先天异常（如淋巴管畸形及淋巴管瓣膜功能障碍等），也是产生乳糜尿的原因之一，但临床上极少见。

泌尿系淋巴管破裂的部位，最常见于肾盂（因肾脏的淋巴管最脆弱），其次为输尿管，有时也可见于膀胱、后尿道等处。

（二）乳糜尿的诊断应注意以下两问题

1.定位诊断　乳糜尿的定位诊断包括乳糜液溢出部位和淋巴系阻塞病变部位两方面。在乳糜尿无特殊症状时，单凭临床表现以估计乳糜尿的来源较困难。当乳糜合并全程血尿或乳糜块经过输尿管而引起肾绞痛时，则可提示乳糜尿来自肾脏。至于来自单侧或双侧肾脏，则膀胱镜检查有一定的帮助。在间歇期，无乳糜尿时，膀胱镜检查意义不大。逆行肾盂造影术，如见有肾盂淋巴逆流现象，可能对乳糜液溢出的定位诊断有参考价值；但有人指出，正常逆行肾盂造影时可因肾盂内压力增高，使肾穹窿部破裂，而出现同样逆流现象，故对定位诊断意义不大。

近年来开展淋巴系造影术检查，能直接了解肾内、肾周、盆腔及腹腔的淋巴管和淋巴结，乳糜池和胸导管，肾盂、肾盏、输尿管及膀胱等的显影情况；对淋巴系异常改变及瘘道形成的定位诊断很有价值。此外，对治疗方法的选择及临床疗效的观察，也有一定的指导意义。

2.病因诊断　乳糜尿的病因大致可分为寄生虫性和非寄生虫性两大类。国内报告，绝大多数是由于班氏丝虫所致；有极少数病人也可由于结核，肿瘤、胸、腹部创伤或手术，原发性淋巴管系统疾病（包括先天畸形）等所致，偶也见于妊娠、肾盂肾炎、肾结核、肾淋巴瘤等。诱因多为过度运动、大量进食脂肪食物等。现分述于下。

（1）丝虫病所致的乳糜尿：乳糜尿是慢性期班氏丝虫病的主要表现之一。这是由于丝虫在淋巴系统中引起反复炎症发作，大量纤维组织增生，使广泛的腹部淋巴道及胸导管阻塞所致。

丝虫病的乳糜尿多为间歇发作性，过劳、妊娠、分娩等是其常见的诱发因素。可间歇数周、数月或数年发作一次，但也有少数病人呈持续性。大多数间歇发作的乳糜尿病人，于发作时可有畏寒、发热，腰部钝痛或下腹不适等症状，休息后自行缓解。长期持续性乳糜尿病人，可因脂肪大量丢失而有明显消瘦，部分病人因大量乳糜血尿、营养不良以致贫血、低蛋白血症和水肿，也可因乳糜凝块阻塞输尿管而引起肾绞痛，这时需与肾结石相区别；如凝块阻塞膀胱出口，可导致尿潴留。乳糜尿病人常并发肾盂肾炎，故常出现乳糜脓尿和膀胱刺激症状。极少数病人可合并乳糜腹水、乳糜腹泻、乳糜胸水或象皮肿及睾丸鞘膜积液等现象。

在诊断上，乳糜尿是慢性期丝虫病的重要证据。在丝虫病病区或曾到过病区的乳糜尿病人，首先应考虑此病；如过去有丝虫病急性期者则可能性更大；若在血或尿中找到微丝蚴则可确诊。慢性期病人在血中常常找不到微丝蚴，此时，可结合病史，在排除结核病、肿瘤、创伤或手术等所致的乳糜尿之后，作出临床诊断。必要时可选择肿大的淋巴结作活体组织检查，或进行诊断性治疗，对诊断也有一定的帮助。

（2）腹腔结核所致的乳糜尿：广泛性腹腔结核累及腹部淋巴道时可引起乳糜尿，但临床较少见。临床特点为：有全身性结核中毒症状及腹腔结核（如腹膜结核、肠系膜淋巴结结核等）的局部表现；病人可能还有肺结核。胃肠钡餐及胸片检查有助于诊断。

（3）肿瘤所致的乳糜尿：原发于腹腔、腹膜后、纵隔等部位的肿瘤或转移癌，可因压迫或阻塞腹腔淋巴道或胸导管而引起乳糜尿，其中以淋巴肿瘤较易发生，但临床极少见。

（4）胸、腹部创伤或手术所致乳糜尿：乳糜尿发生于创伤或术后，而能排除丝虫病或其他原因所致者，即可确诊。

（5）原发性淋巴管系统疾病所致乳糜尿：此类疾病是由于胸导管先天性畸形、或腹部无功能的巨大淋巴管畸形、或广泛淋巴管发育不全，使肠道吸

收的乳糜液不能经正常途径，乃逆流至泌尿系淋巴管而产生乳糜尿，也可引流至其他组织或器官的淋巴系统而致乳糜腹水、乳糜胸水、子宫乳糜溢、关节腔乳糜积液、象皮肿、皮下小淋巴管扩张成小白色囊肿及乳糜溢出等。淋巴系造影对诊断有意义。

(6) 其他原因所致的乳糜尿：如肾盂肾炎、妊娠、包虫病、疟疾等也可致乳糜尿。

七、胆色素尿

胆色素尿包括胆红素尿、胆绿素尿、尿胆原尿及尿胆素尿等。

胆红素尿是尿中结合胆红素含量增加所致。胆红素试验呈阳性反应。胆红素是红细胞破坏后的代谢产物，正常血液中 10mg/L，这种未经肝脏处理的非结合胆红素，不能从尿中排出。经肝脏处理的结合胆红素，正常血液中<2mg/L，能从尿排出，而正常含量低于肾阈，故尿中无胆红素。胆红素在尿中呈深黄或黄褐色，停留一段时间后可因氧化变成胆绿素，而使尿呈黄绿色或棕绿色，大量胆红素尿时，尿呈深绿色。胆红素临床上常见于各种原因引起的肝细胞性黄疸或阻塞性黄疸。如同时作尿胆原试验，则肝细胞性黄疸时，尿中胆红素和尿胆原均阳性；完全阻塞性黄疸时，尿中只有胆红素，而无尿胆原，如部分阻塞性黄疸，除有胆红素外，还有少量尿胆原。溶血性黄疸尿中无胆红素，但有大量的尿胆原。因此，胆红素尿的检查对黄疸的诊断与鉴别诊断有重要意义。

尿胆原尿是尿中尿胆原大量增加所致。但尿胆原本身无色，在尿胆原试验时呈强阳性反应。尿胆原是胆红素在肠道内被细菌还原作用后转变而成的，大部分随粪便排出体外，每日量为 100～250mg；小部分经肠道吸收通过门静脉到达肝脏。回到肝脏的尿胆原大部分被肝脏处理转变为胆红素再随胆汁排出，少量随血循环通过肾脏由尿排出体外，每日排出约 4mg，因此、尿胆原试验正常人仅在尿稀度 1/20 时呈弱阳性。尿中增多时，称为尿胆原尿。尿胆原在暴露阳光或在酸性尿中变为深黄色或橙色的尿胆素。尿胆原尿临床上常见于溶血性黄疸及肝细胞性黄疸，而完全阻塞性黄疸时则呈阴性。

尿胆素尿是由尿胆原排出体外后经氧化转变而成。正常尿中含量极微。阳性反应的临床意义与尿胆原相同。

（尹培达）

参考文献

1. 李效忠．血尿座谈会纪要．中华医学杂志，1975，55：207
2. 杨松森等．肾结核 1011 例分析．中华外科杂志，1964，12：1192
3. 黎磊石．IgA 肾病（IgA-IgG 肾病）．国外医学（内科学分册），1980，7（6）：241
4. 覃智民．输尿管息肉．中华外科杂志，1964，12：1072
5. 李诚．海绵肾．中华医学杂志，1974，54：393
6. 杨鸿宾．海绵肾的 X 线诊断（附 9 例报告）．北京医学，1984，6：353
7. 崔光莹．膀胱内子宫内膜异位症．中华外科杂志，1965，13：418
8. 郑华山．急性斑蝥中毒．中华内科杂志，1966，14：265
9. 张森康等．肾膨结线虫病（附 4 例报告）．中华医学杂志，1981，6（3）：167
10. 张尚志等．肺出血肾炎综合征（附一例报告）．中华内科杂志，1980，12：425
11. 刘兴汉等．肺出血肾炎综合征二例报告．中华结核和呼吸系统疾病杂志，1979，2：179
12. 刘平等．尿酸肾病 20 例报告．中华内科杂志，1981，20（4）：221
13. 梁景钰．运动后血尿五例．中华内科杂志，1960，8：481
14. 沈绍基．特殊原因的肾出血．中华外科杂志，1962，10：740
15. 尹培达．血尿：一种简单鉴定肾小球出血的方法．国外医学（内科学分册），1982，11：562
16. 翟德佩．紫癜性肾炎（附 23 例临床分析）．天津医学院学报，1979，1：69
17. 章友康等．血尿，肾功能良好和阳性家族史——国内首例薄基底膜肾病报告．中华肾脏病杂志，1990，6（6）：375
18. 叶任高等．应用尿中红细胞容积分布曲线诊断肾小球性血尿的价值．中华肾脏病杂志，1992，2：78
19. 张雅萍等．尿红细胞平均体积鉴别肾小球性与非肾小球性血尿．中华肾脏病杂志，1992，2：76
20. 周建华等．儿童单纯性血尿与特发性高钙尿症的关系．中华肾脏病杂志，1992，3：162
21. 崔晓玲．遗传性进行性肾炎（Alport 综合征）6 例报告附病理结果．中华肾脏病杂志，1989，3：161
22. 杨劲，等．无症状性镜下血尿的初筛．实用医学杂志，1989．14
23. 陈久．肾血管畸形引起严重血尿 1 例报告．中华肾脏病杂志，1991，4：239
24. 郑主恩．膀胱内异物 12 例报告．福建医药杂志，1991，2：封 3

25. 徐虹等．紫癜性肾炎的病理和临床分析．中华肾脏病杂志，1991，5:290
26. 白铁男．尿石症患者尿钙及尿草酸的排泄．中华泌尿外科杂志，1993，(1):77
27. 胡大雄．肾紫癜症3例报告．医师进修杂志，1993，8:24
28. 侯连泉．近10年门诊乳糜尿3700例分析．中国寄生虫病防治杂志，1993，3:176
29. 胡明昌．遗传性肾炎（Alport综合征）研究进展（综述）．国外医学（泌尿系统分册），1993，6:269
30. 张甘雄等．肾动脉栓塞2例报告．临床泌尿外科杂志，1993，3:149
31. 陈志勇．常见毒蕈引起的肾损害（综述）．中华肾脏病杂志，1993，2:170
32. 张学海等．急性肾功能衰竭150例临床分析．实用内科杂志，1993，5:280
33. 刘玉春等．成人型多囊肾病多器官损害205例临床分析．中华内科杂志，1995，9:612
34. 郭怡清等．小儿单纯性血尿的临床和病理．中华肾脏病杂志，1995，4:200
35. 王育新等．腰痛血尿综合征．中华肾脏病杂志，1995，4:244
36. 肖惠根．黑酸尿症三例报告．中华放射学杂志，1983，17:216
37. 梁晋全等．黑酸尿症一例报告．中华内科杂志，1980，19:371
38. 孙宏训等．阵发性冷性血红蛋白尿一例报告．中华内科杂志，1956，4:558
39. 周学章等．黑尿热10例临床分析．中华内科杂志，1965，13:436
40. 何碧芬．伤寒并发血红蛋白尿（附三例报告）．中华医学杂志，1965，51:442
41. 杨天楹等．94例阵发性睡眠性血红蛋白尿的临床观察．中华内科杂志，1965，13:866
42. 侯普秋．阵发性行军性血红蛋白尿一例．中华内科杂志，1960，8:482
43. 康雄飞．行军性血色蛋白尿一例．中华内科杂志，1960，8:484
44. 樊苏培等．烧伤患者血红蛋白尿的临床观察．中华外科杂志，1963，11:899
45. 张伯君．运动性血红蛋白尿一例报告．中华医学杂志，1982，21:57
46. 白景文．行军性血红蛋白尿（三例报告及红细胞电镜观察）．天津医药，1985．407

第七章　内分泌代谢系统症状

第一节　甲状腺肿

一、甲状腺肿的局部检查

正常人甲状腺分左、右两叶，位于甲状软骨下方和气管的前方，两叶之间由狭窄的峡部相连。成人甲状腺重约20～25g，视诊一般不易发现，如视诊可看到甲状腺的外形，提示甲状腺肿大（goiter），重量大多超过30g。甲状腺肿大可呈弥漫性肿大，亦可呈结节性肿大，或两者兼而有之。肿大的甲状腺多可随吞咽活动时看到其上下移动，较大的甲状腺常能看到其外形发生改变，呈不规则或偏向气管某侧移位。

检查甲状腺应采取坐位，被检者面向光源，头稍向后仰，眼向前望，这时可看到肿大的甲状腺外形，部分较大的结节也可被显现。在观察甲状腺时应注意其大小、形状、表面有无红肿，以及有无随吞咽动作而上下移动。一般非甲状腺组织肿物不会出现这样的移动，但巨大甲状腺、慢性侵袭性纤维性甲状腺炎（Riedel甲状腺炎）、甲状腺癌因与周围组织粘连，也常不随吞咽而移动。有怀疑舌后甲状腺者，可嘱病人张口，伸舌观察其咽部，常可看到咽部的甲状腺。

甲状腺触诊可弥补视诊的不足。正确的甲状腺触诊应站在病人的背后，嘱病人双眼平视，头稍向前伸，检查者双手拇指放在病人颈后，其余手指轻贴颈前柔和触诊。触诊时，首先确定环状软骨位置，甲状腺峡部上方位于环状软骨之下，峡部在气管的前面，连接左、右两叶甲状腺，部分病人可在峡部上方触到锥体叶。触诊应注意甲状腺大小、形状、性质、压痛、表面情况（平滑或有无分叶）、有无结节、震颤、吞咽时是否上下移动以及局部淋巴结有无肿大和气管移位。正常甲状腺大小相当于病者的拇指末节，肿大的甲状腺可据此来估计其重量，如比正常增加一倍可估计其重量约40g。甲状腺正常的硬度和肝脏相似，甲状腺功能亢进者因血流丰富而变得柔软。相反，慢性淋巴细胞性甲状腺炎甲状腺质地较硬并可伴有结节状。坚硬且固定的甲状腺常提示甲状腺癌或慢性侵袭性纤维性甲状腺炎。亚急性或急性甲状腺炎的甲状腺则柔软伴压痛。

临床上把甲状腺肿大分为三度：

Ⅰ度（轻度肿大）　吞咽时才看出甲状腺肿大，触诊时能触及。

Ⅱ度（中度肿大）　能看到肿大的甲状腺并能触及，但肿大的甲状腺在同侧胸锁乳突肌内。

Ⅲ度（显著肿大）　肿大的甲状腺超过同侧胸锁乳突肌或使颈部外观变形。

甲状腺肿大的检查除视诊、触诊外，还应包括听诊。甲状腺血管杂音是在甲状腺表面听到的一种连续性、收缩期增强的杂音。此杂音和震颤的产生相同，是由于甲状腺血管增多、血管扩张、血流加速、血液供应增加所致。它的出现可见于弥漫性甲状腺肿伴甲状腺机能亢进症（Graves病），抗甲状腺药物过量使用和先天性甲状腺酶系异常所致的甲状腺肿大。甲状腺血管杂音应与颈静脉音和颈动脉杂音鉴别。颈静脉音在收缩期不增强，用手压迫颈静脉时会消失或减弱。颈动脉杂音是颈动脉狭窄或硬化产生，一般杂音比较粗糙，用手压迫颈动脉时可消失。

甲状腺肿大应与下列颈前肿块相鉴别：

1. 颈前脂肪堆积　多见于较肥胖者，肿块常呈长条状，质较柔软，轮廓不清，不随吞咽上下运动。

2. 甲状旁腺腺瘤或囊肿　甲状旁腺位于甲状腺之后，如发生腺瘤可使甲状腺隆起，也随吞咽移动，仅从局部体征不易与肿大的甲状腺区别，但结合临床、生化检验可予鉴别。

3. 畸胎瘤　从胸腔上口延伸至颈前部的畸胎瘤与甲状腺肿大相似，根据胸部X线检查发现肿物来自前纵隔部，甲状腺^{131}I扫描和病理活检等可鉴别。

4. 鳃发性囊肿　临床罕见，是鳃间隙积液形成的囊肿，常发生在下颌角后，胸锁乳突肌上三分之一前缘的皮下组织内，呈圆形，无痛，大小与积液量有关。积液可向咽部或经漏管向颈部排出。因囊肿与周围组织粘连，故不随吞咽移动，有时可合并感染。

5. 甲状舌管囊肿　小儿多见，成人偶有发现。

正常在胚胎3～4周甲状腺开始发育时，甲状腺舌导管逐渐萎缩，最后成为一纤维索。甲状舌管囊肿是甲状腺舌导管发育异常，部分导管中的分泌细胞发育成长而形成的囊性肿物。根据肿物多位于舌骨下，表面光滑，边缘清楚，相对较固定，无压痛以及无其它不适等可予鉴别。

6. 颈部淋巴结肿大 炎症性的淋巴结肿大具有局部红、肿、热、痛特征，结核性者多位于胸锁乳突肌后缘，常呈串珠状，病程长者可有漏管。恶性肿瘤颈部淋巴结转移可见于淋巴肉瘤、白血病、何杰金病，以及其它癌肿。一般结节质较坚硬，根据病史鉴别不难，必要时可进行病理检查。

二、实验室检查

甲状腺肿大的病因很多，根据甲状腺功能的正常、亢进和减退可分为三类（如表2-7-1），应酌情给予下列8项实验室检查中的某些项目检查。

（一）与甲状腺有关的激素测定

表2-7-1 甲状腺肿大的病因分类

功能大致正常甲状腺肿	功能过高甲状腺肿	功能过低甲状腺肿
1. 单纯性甲状腺肿 散发性 地方性 生理性	1. 弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进（Graves病）	1. 特发性甲状腺功能减退症
2. 甲状腺肿瘤 甲状腺癌 甲状腺腺瘤（单发、多发）	2. 多结节性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进（毒性结节性甲状腺肿）	2. 慢性淋巴性甲状腺炎（晚期）
3. 甲状腺炎 急性甲状腺炎（细菌性、病毒性） 亚急性甲状腺炎 慢性淋巴性甲状腺炎（早期）	3. 单结节甲状腺肿伴甲状腺功能亢进（毒性甲状腺腺瘤）	3. 先天性甲状腺酶系缺陷所致的甲状腺功能减退症
	4. 亚急性甲状腺炎及慢性淋巴性甲状腺炎（早期）	4. 地方性呆小病
	5. 外源性甲状腺激素摄入过多	5. 缺碘性
	6. 垂体TSH瘤	6. 致甲状腺肿物质（药物）
	7. 异位分泌类TSH样物质肿瘤（绒癌、葡萄胎、睾丸胚胎瘤）	7. 碘甲状腺功能减退
	8. 伴有甲状腺功能亢进的甲状腺癌	8. 甲状腺手术、^{131}I治疗后、抗甲状腺药物过量
	9. 碘甲状腺功能亢进	9. 垂体性（继发性）
		10. 下丘脑性（三发性）
		11. 受体性（周围性）

1. 甲状腺激素 包括血清总甲状腺激素（TT_4）和总三碘甲腺原氨酸（TT_3），反T_3（rT_3）。甲状腺功能亢进（甲亢）时，血TT_4、TT_3、rT_3升高，甲状腺功能减退（甲减）者降低。rT_3主要是外周T_4经5-脱碘酶作用转换而来，由于代谢快，能迅速反映甲状腺功能改变。甲状腺肿大伴rT_3升高，可能是甲亢或甲亢复发早期，治疗中的甲亢病人，rT_3降低慢于TT_4、TT_3，如TT_4和TT_3正常、rT_3仍高，提示病情未缓解。甲亢治疗过度时rT_3降低早于TSH升高，有助于用药过程的监测。血游离T_3（FT_3）和游离T_4（FT_4）测定，其意义与TT_3、TT_4同，但较灵敏且不受血甲状腺激素结合球蛋白（TBG）水平的影响，因此在妊娠、肝病、肾病综合征和雌激素避孕药等影响TBG水平的情况时，能真实反映甲状腺功能。

2. 促甲状腺激素（TSH） TSH测定可区别原发性和继发性甲减。原发性甲减血清TSH升高而T_4、T_3下降。若TSH升高，而T_3、T_4正常，可能为亚临床型原发性甲减；TSH、T_4、T_3均降低为垂体性（继发性）甲减。甲亢病人因自主性分泌甲状腺素，反馈抑制垂体TSH释放，故血TSH降低。甲亢病人治疗后，如T_4、T_3正常，TSH仍低，提示停药后容易复发。TSH、T_4、T_3同时升高可见于垂体性甲亢和异位TSH分泌综合征。TSH的测定目前广泛使用的放射免疫分析法，因灵敏度的原因，难以观察由甲状腺本身病变所致甲亢时的TSH降低，对原发性甲减诊断意义较大；近年采用免疫放射分析法（IRMA）测定，其灵敏度明显提高，能反映TSH降低的水平，可用于上述疾病的诊断。

3. 降钙素（calcitonin） 为甲状腺C细胞分泌，甲状腺髓样癌来源于C细胞，因此可分泌大量的降钙素。对有甲状腺肿的病人，测定其血清降钙素水平，可对甲状腺髓样癌作出早期诊断。

4. 甲状腺^{131}I摄取率和T_3抑制试验 空腹口服64kBq的放射性^{131}碘化钠后，于服后3h和24h用盖革计数管在甲状腺部位测定其脉冲数，然后与标准源比较，计算出吸碘百分率。正常人3h的吸碘率为5%～25%，24h为20%～45%，高峰在24小时。T_3抑制试验是服三碘甲状腺原氨酸20μg，每8h1次，连服6日（或干甲状腺素片180mg，连续8日），于服药前和服药后测^{131}I摄取率，比较服T_3后吸碘率受抑制的百分率。正常人可被抑制50%以上。甲亢病人吸碘率3小时>25%，24小时>45%，高峰前移；甲减者吸碘率明显降低，碘甲状腺功能亢进症吸碘率亦可以降低；散发性单纯

性甲状腺肿吸碘率可正常或升高，但无高峰前移，T_3抑制试验受抑制；地方性甲状腺肿者吸碘率也升高，也无高峰前移，吸碘率也受T_3抑制；先天性甲减合并甲状腺肿大者的吸碘率升高，但无高峰前移；甲状腺腺瘤、甲状腺囊肿、甲状腺癌病者的吸碘率大多正常；亚急性甲状腺炎早期因甲状腺受破坏，吸碘率降低，与血T_3、T_4升高成分离现象，于恢复期以后可回复正常；慢性淋巴性甲状腺炎早期吸碘可正常，少部分甚至轻度升高，但后期出现甲减时降低。

5.促甲状腺素释放激素（TRH）试验　TRH可促进垂体合成和释放促甲状腺素（TSH），正常人静脉注射TRH200μg后20分钟，血TSH水平上升达高峰，如60分钟水平高于20分钟为延迟反应。原发性甲减基础TSH比正常高，注射TRH后进一步升高。垂体性（继发性）甲减因垂体功能减退，血TSH基础低于正常，注射TRH后TSH无反应。下丘脑性甲减（三发性），垂体功能正常，注射TRH后原来降低的TSH会呈延迟反应。甲亢者原来TSH低于正常，注射TRH后无反应。

（二）甲状腺疾病的免疫学检查

1.甲状腺刺激性抗体（TSAb）　亦称甲状腺刺激免疫球蛋白（TSI），为TSH受体抗体（TRAb）一部分。TSAb有TSH样作用，可与甲状腺细胞膜上的TSH受体结合，产生TSH样效应，刺激甲状腺合成和释放甲状腺激素，其作用较TSH长。未治疗的Graves病病人约90%可检出TSAb。其浓度高低与病情无关。单纯性甲状腺肿、结节性甲状腺肿、甲状腺癌以及甲状腺炎等TRAb均呈阴性。

2.甲状腺球蛋白抗体（TGAb）、甲状腺微粒体抗体（TMAb）　甲状腺球蛋白是甲状腺滤泡腔中蛋白，甲状腺微粒体是甲状腺细胞浆中高尔基复合体与光面内质网中的脂蛋白。TGAb和TMAb属器官特异性抗体，是甲状腺自身免疫现象的重要标志，因此自身免疫性的甲状腺疾病可明显升高。其中慢性淋巴性甲状腺炎病人95%TMAb和50%～60%TGAb明显升高。特发性甲减TMAb和TGAb可呈轻度升高。Graves病部分病人可有轻至中度升高，如高度升高的Graves病要警惕合并局灶性慢性淋巴性甲状腺炎。甲状腺癌、甲状腺腺瘤、单纯性甲状腺肿TGAb和TMAb大多不会升高。

（三）甲状腺球蛋白（TG）　合成的甲状腺激素以TG的形式储存于甲状腺滤泡内，是滤泡内胶质的主要成分。正常人可有微量TG被释放入血中，当甲状腺受到破坏时，释放到血液的TG增多。亚急性甲状腺炎、放射性甲状腺炎、甲状腺手术后TG可呈短暂升高，随着病情好转会逐渐恢复正常。慢性淋巴性甲状腺炎的TG升高大多是持续性。Graves病可轻度升高，但经治疗随病情改善会下降。甲状腺滤泡癌病人TG可明显升高，这除与肿瘤可分泌TG外，也与其破坏甲状腺使TG释出有关。

（四）甲状腺同位素扫描　甲状腺可聚集^{131}I及其同族元素^{99m}锝（^{99m}Tc），因此可用作示踪剂进行扫描，显示甲状腺位置、形状、大小、功能和结节情况。临床上甲状腺同位素扫描主要用于帮助了解甲状腺结节的性质和对异位甲状腺组织定位。一般热结节和温结节多为良性甲状腺腺瘤，凉结节和冷结节提示局部功能被破坏，可以是无功能甲状腺腺瘤、囊肿积液、坏死、出血或癌肿组织，因此可为良性或恶性。如单个冷结节，边缘不清者应注意恶性可能，尤其是男性病人。多发性结节如边界清楚者，则良性的可能性较大。

（五）甲状腺B型超声显像　甲状腺腺瘤大多呈圆形，边界清楚的实质性肿块，部分肿块因囊性变，可显示结节内液性暗区。甲状腺癌可呈边界不清，回声不均匀。

（六）甲状腺CT扫描　对甲状腺癌的诊断有帮助。如果肿瘤边界不规则，有局部转移，以及向气管、喉和食管浸润现象，提示甲状腺癌可能。因CT扫描不能对甲状腺的功能以及病变的性质作出判断，所以只能是一辅助检查方法。

（七）甲状腺磁共振成像（MRI）检查　能清楚显示甲状腺大小、位置、与周围组织关系以及结节与腺体关系，可区别结节是否为实质性或囊性。临床应用价值与CT相似。

（八）甲状腺细针抽吸细胞学检查（FNAB）

通过细胞学检查提示病变的性质是恶性、可疑恶性或良性，对甲状腺肿的诊断有一定的参考价值。但有16%～20%左右病例仍难以作出诊断，也有一定的假阳性和假阴性，这与技术因素和病变性质有关。本法操作简便、安全，如积累经验，必要时重复进行抽吸检查，可提高诊断率。

三、临床常见的甲状腺疾病

（一）单纯性甲状腺肿

1.散发性　散发于非流行区的单纯性甲状腺肿，甲状腺多呈轻到中度肿大，质较软，无压痛。少数病程长者甲状腺可逐渐增大和出现结节。本病

除甲状腺肿大外，多无其它症状，明显增大时可出现局部压迫症状，亦可摸到结节。致甲状腺肿物质如萝卜、黄豆、白菜等食物，SCN^-、ClO_4^-、磺胺类、保泰松和秋水仙碱等药物，以及碘摄入不足等与本病发病有关，但部分可无明显的原因发现。血T_4、T_3在正常范围，TSH可正常或轻度升高，TG、TRAb、TMAb、TGAb正常，甲状腺吸碘率可升高，但无高峰前移，并可被T_3抑制。

2.地方性　凡12～14岁的儿童其甲状腺肿大患病率达20%以上的地区，可认为是地方性甲状腺肿的流行地区。发病与地区缺碘有关，遗传因素和地区存在致甲状腺肿物质，以及土壤、饮水中锌、镁等元素减少等也有关系。甲状腺肿大多属轻度，质较柔软，呈弥漫性肿大或分叶状，可伴有结节。临床上分为①弥漫型：肿大的甲状腺呈弥漫性组织增生，触不到结节。是较多见类型，占63.3%。②结节型：甲状腺大多正常或轻度增大，可触到一个或多个结节，占23.9%。③混合形：在较明显弥漫性肿大的甲状腺基础上，可触到一个或多个结节，占12.5%。本病临床症状与甲状腺肿大的程度有关。一般轻度肿大者往往无症状，明显肿大者可出现局部压迫症状，如压迫食管发生咽下困难，压迫气管发生呼吸困难，压迫喉反神经出现声音嘶哑等。实验室检查T_3、T_4正常，TSH正常或轻度升高。甲状腺吸碘率大多增高，但无高峰前移，亦能被T_3抑制。弥漫型的甲状腺同位素扫描同位素呈均匀分布，结节型者结节可表现为有功能或无功能。可根据地方流行病学资料，甲状腺功能正常等作出诊断。TSAb、TGAb、TMAb等正常有助于和功能正常的Graves病、慢性淋巴性甲状腺炎鉴别。结节合并出血引起局部疼痛和增大时应注意和亚急性甲状腺炎及癌变区别。前者发病前有感染史，可有甲亢症状，T_3、T_4升高与吸碘功能低下的分离现象；后者多为单结节，边界不清，可伴有附近淋巴结肿大，必要时可针刺活检。

3.生理性　因生理需要甲状腺激素增加和碘摄入不足引起，多见于生长发育期女性，妊娠期、哺乳期妇女。甲状腺多呈轻度肿大，柔软，无临床症状。少数甲状腺吸碘率可轻度升高，无高峰提前，也可被T_3抑制，其它甲状腺功能检查正常。

（二）甲状腺功能亢进症

1.弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症（Graves病）　Graves病在甲状腺功能亢进症（甲亢）中最常见。属自身免疫性疾病。其自身免疫抗体TSAb可刺激甲状腺增生、合成和释放甲状腺激素。发病机理仍不清楚，遗传易感性和精神创伤与发病有关。本病可发生于任何年龄，但以20～40岁发病较多，女性与男性的比例约为4～6∶1。起病大多缓慢，甲状腺肿大伴有突眼、高代谢与神经兴奋性增高是本病的典型表现，但三者的出现可有先后，不一定同时发生。甲状腺大多呈弥漫性中度肿大，一般两叶对称，部分可有分叶状，质较柔软，表面光滑，无压痛。在原有结节基础上发病者可扪及单个或多个小结节。由于血流丰富，在两叶甲状腺上、下极多有震颤和血管杂音，尤以上极多见，是本病特征之一。因此，当伴有怕热、多汗、易饥饿、消瘦、激动、手震颤、心悸、心动过速和大便次数增多等高代谢与神经兴奋增高症状应注意甲亢。如伴有突眼并排除由于球后肿瘤或海绵窦静脉栓塞引起的眼球突出，Graves病的初步诊断大多可以成立。但应注意和植物神经功能紊乱、其它原因的心脏疾病和慢性腹泻，以及慢性结肠炎等鉴别。Graves病T_3、T_4、rT_3升高，TSH（IRMA）降低，TSAb升高；甲状腺摄^{131}I率增高，波峰前移。

Graves病患者TGAb、TMAb一般不高，部分病者可升高较明显，但多随治疗后病情改善而逐渐降低，如长期不下降，甚至升高应注意合并慢性淋巴性甲状腺炎，必要时可进行细针穿刺抽吸细胞学检查。

Graves病与垂体性甲亢的甲状腺肿鉴别可借助血TSH和TRAb检查，前者TSH水平比正常明显降低，TRAb呈高滴度阳性，后者则相反，即TSH水平明显升高，TRAb为阴性。

2.多结节性甲状腺肿伴甲亢（毒性多结节性甲状腺肿）　是在原有多结节性甲状腺肿的基础上起病，发病年龄较Graves病大，多见于40～50岁以上，女性较男性多见。起病缓慢，肿大的甲状腺可触及数个结节，也可随吞咽上下活动。引起甲亢的症状多较轻，但心血管系统症状，如心律失常、心房纤颤、心功能不全等较常见，容易误诊为冠心病。但只要注意甲状腺改变多能提示本病，如血T_3、T_4升高可作出诊断。甲状腺同位素扫描，显示功能增高而分布不均匀，放射性同位素集中结节，周围组织受抑制。Graves病当伴有多结节时与毒性多结节性甲状腺肿十分相似，尤其在年龄较大的患者。但后者多无突眼（可有上眼睑挛缩），血TSAb、TGAb、TMAb等不高，同位素甲状腺扫描具有上述的特点。

3.毒性甲状腺腺瘤（单结节甲状腺肿伴甲亢）

较少见，据统计占甲亢总发病数不到10%。起病缓慢，大多先有颈部结节，数年后随结节的增大出现甲亢症状。结节多呈圆形或椭圆形，表面光滑，边缘清楚，质较坚实，可随吞咽活动。甲状腺无震颤和血管杂音。甲亢症状多较轻，如病情长时，腺瘤发生出血、坏死、囊性变，甲亢症状会消失。甲状腺摄^{131}I率升高不被T_3抑制，但部分摄^{131}I率也可正常。同位素甲状腺扫描显示结节的功能较周围的甲状腺组织强，如作T_3抑制试验，甲状腺组织聚集放射性同位素的功能受抑制，但结节不受抑制。本病不伴突眼，结合血TRAb水平不升高等可与Graves病区别。

4. 亚急性甲状腺炎及慢性淋巴性甲状腺炎早期可出现甲亢症状，其临床表现及鉴别诊断要点详见下文。

5. 垂体TSH瘤　临床少见。病人有甲亢表现，血清TSH浓度升高，注射促甲状腺激素释放激素（TRH）后血清TSH或TSH-α链没有改变，TSH/TSHα链的克分子比值增高。后二者可与垂体对三碘甲腺原氨酸抑制耐受所致的不适当TSH分泌过多鉴别。

6. 异位分泌类TSH样物质肿瘤　较罕见。绒毛癌、葡萄胎、肺癌和胃、结肠、胰等处的癌肿，可分泌类TSH样物质。除甲亢症状外，还有原发病的临床表现。

7. 甲状腺癌　甲状腺滤泡癌和髓样癌可有甲亢的症状，血清降钙素和/或甲状腺球蛋白升高，其临床表现详见下文。

8. 碘甲亢　多发生在缺碘地区的地方性甲状腺肿的病人中，也可发生在原来正常的甲状腺人群。碘化食盐、X线造影剂、含碘药物如乙胺碘呋酮等是引起本病的常见原因。一般碘甲亢多发生于年龄较大的患者，起病多在应用碘剂后1～4个月，有最早于使用X线造影剂后第4天发生者，长期服用乙胺碘呋酮的发病高峰约为1～3年。临床表现与Graves病相似，唯症状较轻，多无突眼。甲状腺肿大程度不一，质中等，可伴有结节，无震颤和血管杂音。由于甲状腺内已聚集了大量碘，故^{131}I摄取率明显降低，血T_3、T_4、rT_3升高，TSAb一般不升高。根据有长期或大量用碘病史和上述临床表现诊断不难。本病大多数病人停用碘制剂5个月左右可自行恢复，短期应用心得安等β受体阻滞剂即可控制症状，少数需短期合并使用抗甲状腺药物。

（三）甲状腺功能减退症（甲减）

1. 地方性呆小症（又名克汀病）　见于地方性甲状腺肿流行区，多发生于父母均有地方性甲状腺肿的患儿。由于环境缺碘，本身的甲状腺功能已处于低水平妇女，妊娠后生理需要增加，甲状腺激素合成更显得不足，直接影响胎儿生长发育，尤其是中枢神经系统。出生后如甲状腺功能降低未能得到纠正，生长发育会严重受损，骨骼发育落后，身材矮小，以及精神和神经异常。本病甲状腺可肿大，也可萎缩。诊断依据是①有精神发育不全，主要是智力障碍。②神经系统症状：如听力障碍、语言障碍、运动神经障碍。③甲减症状：发育障碍，克汀病的呆傻，鼻梁塌陷，唇厚，舌大，粘液性水肿。④血T_4低下、TSH升高以及X线骨龄落后与骨骺愈合延迟。

2. 特发性甲减（原因不明粘液性水肿）　起病缓慢、隐袭，多见于年龄较大的女性。因病因不明而称为特发性，目前认为可能系慢性淋巴性甲状腺炎后期的一种表现。甲状腺可呈轻度肿大，质较坚韧，无压痛，可随吞咽活动，怕冷、乏力、皮肤毛发干燥、声音低沉，虚肿面容和非凹陷水肿等，甲减表现可轻重不一。结合血清T_3、T_4降低，TSH升高，甲状腺同位素吸碘率低下，排除其它原因的甲减可作出诊断。亚临床型可无或仅有十分轻微的临床症状，且血T_3、T_4正常，容易误诊或漏诊。但只要注意到血TSH升高和rT_3降低，不难作出判断。

3. 先天性甲状腺合成酶系异常　属常染色体显性或隐性遗传病，因甲状腺激素合成过程中某一环节受阻，如碘化物穿透酶、过氧化物酶、碘转移酶、联合酶、脱碘酶或蛋白水解酶缺陷等。甲状腺激素合成障碍，TSH分泌增加，导致甲状腺腺泡增生、肿大，若甲状腺增生肿大仍不能合成足够的甲状腺激素来维持生理需要，便发生甲减。这类病人可呈家族倾向，幼年起病。甲状腺多为轻至中等度肿大，可有震颤和杂音，甲状腺吸碘率可升高，但无高峰前移，也能被T_3抑制，血T_3、T_4降低、TSH升高等与其它甲减相似，参考病史不难作出初步诊断，进一步诊断有赖于一些特殊检查，如过氯酸钾试验阳性提示过氧化物酶缺陷。过氧化物酶和碘转移酶缺陷，致部分有机碘生成减少，临床表现甲状腺肿大、出生后聋哑，称为甲状腺肿-耳聋综合征（Pendred综合征）。用层析方法分析发现甲状腺内的甲状腺球蛋白含大量碘化酪氨酸（一碘酪氨酸和二碘酪氨酸），提示为联合酶缺陷；用同位素吸碘试验后如血浆和尿液有较多量的同位素标记

的碘化酪氨酸，则为脱碘酶缺陷。

4. 碘甲减 碘摄入过多可引起甲亢，也可引起甲减，其发病机理仍未阐明，可能与甲状腺的自身调节功能障碍有关。正常人给予碘负荷后，早期可增加甲状腺有机碘合成，达一定程度后，有机碘合成明显被抑制，甲状腺激素合成与分泌降低，称为 Wolff-Chaikoff 效应。一般这种抑制作用是很短暂的，如果这种功能发生障碍，成为持久抑制，就发生甲减。碘甲减多发生于沿海或内陆低洼盐碱地带，长期服用含碘药物（乙安碘呋酮，含碘祛痰药等）的病人约有 3%～4% 会发生甲状腺肿，其中部分伴有甲减。甲状腺肿大的特征是质较坚实，也可随吞咽活动。同位素摄碘率明显降低，血 T_3、T_4 降低，TSH 升高等和其它甲减相似。根据临床有甲低表现及病史，如尿碘排出明显升高（常高于 1000 微克/g 肌酐），可作出诊断。慢性淋巴性甲状腺炎甲减，甲状腺球蛋白抗体（TGAb），微粒体抗体（TMAb）等自身抗体检查阳性，无碘摄取过多史，可予鉴别。

5. 继发性甲减 常见于席汉综合征（Sheehan 综合征）、垂体手术或放疗后、垂体肿瘤和原因不明的垂体功能低下（特发性）。因垂体前叶功能不全，TSH 分泌低下所致。甲状腺可萎缩，也可呈轻度肿大。病人除有甲减的临床表现外，可有程度不一的肾上腺皮质功能与性腺功能低下表现。偶有单一的垂体 TSH 分泌低下者，值得注意。下丘脑性甲减的临床表现和血 T_3、T_4、TSH 同样降低，与本病相似，但 TRH 试验本病基础 TSH 水平低，注射 TRH 后无反应，如呈现延迟反应，提示为下丘脑性甲减（三发性），结合病史可予鉴别。

6. 碘缺乏或致甲状腺肿物质性甲减 碘缺乏和/或致甲状腺肿（goitrogenic）物质（包括一些食物和药物），均可使甲状腺激素合成不足，导致甲状腺代偿性肿大，严重时出现甲减。如萝卜、卷心菜、大豆、白菜、胡萝卜等可阻止甲状腺聚碘或使酪氨酸不能碘化；他巴唑、丙基硫氧嘧啶等硫脲类抗甲状腺药、对氨水杨酸、碳酸锂、保泰松等能阻止甲状腺激素合成；过氯酸盐、硫氰酸盐、硝酸盐通过与碘竞争进入甲状腺而抑制碘摄取等。临床上最常见的是甲亢治疗过程中，因使用硫脲类药时间过长，剂量过大时，甲状腺短期内明显肿大，杂音加重，轻者仅 TSH 升高，rT_3 下降，表现为亚临床甲减，严重时可有甲减症状，血 T_3、T_4 也降低，调整药量后多短期内改善。

7. 同位素治疗或手术后、肿瘤转移等均可使甲状腺组织受到破坏，发生甲减。甲亢同位素碘治疗后发生甲减多于用药后 5～10 年，手术切除过多一般在术后 5～6 个月出现甲减。根据病史，服用同位素碘史，甲状腺手术疤痕等诊断不难。肿瘤转移则有原发病的临床表现，γ 核素甲状腺摄像可见稀疏区。

（四）甲状腺炎

1. 急性甲状腺炎 十分罕见，多并发于全身感染性疾病或传染病。病人有发热，甲状腺肿大多呈单侧，伴明显疼痛，向下颌部和枕部放射，可有吞咽困难和声音嘶哑。甲状腺表面红肿，质硬，压痛显著，如脓肿形成可有波动感，穿刺能抽出脓液，涂片染色或培养可发现细菌。

2. 亚急性甲状腺炎 本病又称 De Quervain 甲状腺炎，发病与病毒感染有关。过去认为很少见，其实临床并不少。多见于 20～50 岁女性，发病常较突然，多在起病前 1～2 周有上呼吸道感染史，继而发热，甲状腺肿大、疼痛并可向下颌部和耳后放射。甲状腺肿初期常为单侧弥漫性，以后可发展为双侧，亦可以两侧交替出现，可有结节，边缘不清，局部有明显触痛。病程可以是几周，个别病人可迁延数月至数年，多次复发。发病时血白细胞数和血沉升高，TGAb、TMAb、TG 也有不同程度升高。因甲状腺遭破坏，血 T_3、T_4 释出而升高，并出现甲亢症状。同位素碘摄取率大多降低，与 T_3、T_4 升高呈分离现象，是本病的特点之一。随着病情改善，甲状腺激素耗竭，甲状腺功能未能完全恢复合成足够激素维持生理需要，可有短暂的甲减出现，随后大多能恢复正常。本病时有被误诊为 Graves 病者，尽管两者均有甲亢的临床和实验室相似表现，但根据亚急性甲状腺炎起病突然，甲状腺局部疼痛和压痛，无突眼，吸碘率降低等可予以区别。

3. 慢性淋巴细胞性甲状腺炎〔桥本甲状腺炎（Hashimoto thyroiditis）〕 本病为自身免疫性甲状腺炎。好发于 40～60 岁女性。起病缓慢，部分甚至是偶然发觉甲状腺肿大，多无疼痛。甲状腺呈中等度、弥漫性肿，质坚硬，无压痛，表面不平，可呈分叶状，或有结节，常与周围组织固定，容易误诊为结节性甲状腺肿和甲状腺癌。本病早期可有轻度甲亢，后期多为甲减。血清 T_3、T_4 降低，TSH 升高和其它原发性甲减相似。同位素碘摄取率降低，扫描呈放射性不规则浓聚和稀疏区域，TMAb 和 TGAb 明显升高为其特点。必要时可进行针刺活检。

4. 慢性侵袭性纤维性甲状腺炎〔木样甲状腺炎（Riedel thyroiditis）〕　本病较罕见，以 32～55 岁女性多见，原因不明。甲状腺肿常为单侧，也可双侧，不对称，质硬如石、无压痛，无结节感，边缘不清，并与周围组织广泛粘连、固定，压迫症状明显。甲状腺功能检查在广泛病变时可偏低，甲状腺扫描在侵袭区域不出现放射性图像。本病诊断有赖于病理组织学检查，临床上应注意与桥本甲状腺炎、结节性甲状腺肿、甲状腺癌等鉴别。

（五）甲状腺肿瘤

1. 甲状腺腺瘤　本病为甲状腺的良性腺瘤，女性多见。典型腺瘤常为单个圆形或椭圆形肿物，边缘清楚，表面光滑，质较正常甲状腺组织稍硬，除腺瘤出血或坏死时会有压痛外，多无压痛，能随吞咽活动。肿瘤生长十分缓慢，虽起病多年但增大不明显。用甲状腺制剂治疗后因正常甲状腺组织缩小，肿物可显得更突出。实验室检查甲状腺功能正常，甲状腺扫描约三分一为凉结节，三分二为热结节。

2. 甲状腺癌　甲状腺癌可以是由原来的良性结节恶变发生，也可开始发生时即为癌。据报道多发性结节甲状腺肿癌变率为 4%～17%，单发结节为 3.4%～24.5%。甲状腺癌主要有乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌和未分化癌等 4 个类型。甲状腺癌因病理类型与发展阶段不同而临床表现不一样，如分化良好其临床发展可十分缓慢，早期容易误诊。提示诊断的线索是：①结节形态不规则、质硬、与周围组织粘连、短期内增大较快。②颈部淋巴结肿大。③有周围被侵犯表现，如声音嘶哑、吞咽困难。④甲状腺扫描为无功能冷结节。⑤血清降钙素水平增高。甲状腺针刺细胞学检查对诊断有帮助。

（1）甲状腺乳头状癌：占甲状腺癌的 68%，是最常见的一种。属低度恶性癌。好发于青少年，女性多见。肿物常为单个，质硬，生长缓慢。小的肿瘤多无症状，如增大可引起局部压迫症状，发生声音嘶哑、吞咽困难、呼吸困难等。乳头状癌可早期向颈淋巴结转移，因此肿大的淋巴结活检结合肿物穿刺细胞学检查有助于诊断。

（2）甲状腺滤泡癌：属低度恶性肿瘤。好发于 40 岁以上中年以上女性。肿瘤呈圆性或椭圆形，如未向周围组织浸润也可随吞咽活动、触诊质较硬，无压痛。肿瘤生长缓慢，但可早期向骨和肺部等远处转移，并由此作出诊断。滤泡状癌也可向颈淋巴结转移，但较乳头状癌晚。本病的甲状腺功能检查多正常，但血 TG 可明显升高，这与滤泡癌可分泌 TG 有关。

（3）甲状腺髓样癌：为分泌降钙素肿瘤，约占甲状腺癌症 1.3% 左右，属中度恶性肿瘤，常有家族发病倾向。男女发病相近，好发于中年，70 岁后罹病少见。肿瘤一般为圆形或椭圆形结节，质较坚硬，边缘清楚，可有压痛。肿瘤发展慢，常不为病人注意，但可早期淋巴结转移，最早可先侵犯一侧颈淋巴结，以后可向对侧淋巴结转移，也有一开始即为双侧性，随后可侵袭纵隔淋巴结或肝脏。因肿瘤可分泌 5-羟色胺（5-HT）和前列腺素（PGE_2、PGF_2），所以常伴有顽固性腹泻、面部潮红、头晕、心动过速等类癌综合征表现。甲状腺功能大多正常。血清降钙素升高，5-HT 升高，甲状腺穿刺细胞学等检查对诊断有帮助。诊断除要排除消化系统与呼吸系统类癌外，还应注意有无合并嗜铬细胞瘤、甲状旁腺瘤（或增生）及多发性神经瘤（Sipple 综合征），因甲状腺髓样癌是常见的多发性内分泌肿瘤（MEN）。

（4）甲状腺未分化癌：为高度恶性肿瘤。多见于老年男性。病情发展迅速，在 1～2 个月内可侵袭双侧甲状腺和周围组织，使肿瘤变得固定、边界不清、质硬、可出现局部压迫症状。早期可向颈部和远处淋巴结转移。诊断有赖于淋巴结活检、甲状腺穿刺细胞学检查。

（余斌杰　梁奕铨）

参考文献

1. 邝安堃主编．临床内分泌学（上）．第 1 版，上海：上海科学技术出版社，1979.193～328
2. 邝贺龄主编．内科疾病鉴别诊断学．第 3 版，北京：人民卫生出版社，1993.600～607
3. 李士梅主编．简明内科学．北京：人民卫生出版社，1987.399～413
4. 高妍，荣文，李华，等．以血清 rT_3 作为判断甲亢病情变化及预后指标的探讨．中华内分泌代谢杂志，1988，4（4）:215
5. 高再荣，叶维新．Elisa 检测血清甲状腺刺激性抗体（TSAb）水平-抗 TSAb 单克隆抗体的初步应用．中华内分泌代谢杂志，1993，9（2）:112
6. 王国华，林延德，刘剑萍，等．甲状腺细针吸取细胞学检查 1154 例分析．中华内分泌代谢杂志，1993，9（2）:86
7. 王聆，郑武飞．Elisa 测定 TMAb 和 TGAb 的临床意义．中华内分泌代谢杂志，1989，54（2）:70
8. 王铸钢，陈家伦，许曼音，等．TSH 受体抗体与 Graves'病患者甲状腺功能及甲亢缓解或复发关系．中

华内分泌代谢杂志, 1993, 9(3):146

9. 于志恒. 高碘甲状腺肿的诊断和治疗. 中华内科杂志, 1985, 24(9):568

第二节 体型异常

一、体型及其相关因素

体型与身高、体重、肌肉和脂肪量、肢体长短、头颅和躯干形态，以及它们之间的比例等有密切关系。在正常情况下，体型发育受地区、种族、年龄、性别和环境因素影响。因此，体型异常是指与同一地区、种族、年龄和性别的群体比较有显著差异者。不少学者采用体型中的各个测量参数大于或小于同一群体平均值3个标准差作为诊断体型异常的标准。

儿童和青少年正处于生长发育十分旺盛阶段，其体型发育除受生理因素影响外，环境与体育锻炼也十分重要。正常成年人体型相对恒定，临床上习惯把正常人体型分为三型：

(1) 中间体型：身高与体重的比例适中，躯干和四肢匀称。在同一人群中占大多数。

(2) 壮实体型：体重与身高相比前者占优势，四肢与躯干较粗短，肌肉较发达。较多见于一些运动员。

(3) 瘦弱体型：体重与身高相比后者占优势，四肢和躯干显得较细长，肌肉较少。

常见的体型异常包括体型过高、体型过矮、肥胖和消瘦。体型异常的发生与遗传、环境与营养、内分泌代谢异常以及中枢神经系统疾病等有密切关系。

1. 遗传因素　种族和家族的遗传特性直接影响体内物质代谢、器官和效应细胞的生长发育、神经及内分泌的调节功能，对体型发育起着重要的作用。一些影响体型发育的遗传性染色体和基因疾病，临床上往往表现出明显的体型异常。

2. 环境与营养因素　良好的营养供给不但可促进个体的生长发育，而且可影响下一代。国内外不少研究证明，随着营养的改善，人群的身高和体重平均值较过去明显提高。相反，营养不良可引起矮小和消瘦。胎儿期与出生后不良的生活环境，营养缺乏，急、慢性疾病也直接影响着生长发育，如碘缺乏引起的地方性呆小症，维生素D缺乏引起的佝偻病，血吸虫病等可使体型矮小。

3. 内分泌代谢异常　与生长发育有关的激素分泌增加或减少，均会使体型发生异常。生长激素过多可引起巨人症或肢端肥大症，生长激素不足引起垂体性侏儒；甲状腺激素不足引起呆小症；甲状腺激素过多引起消瘦；肾上腺皮质激素过多引起向心性肥胖，不足则引起消瘦；性激素不足，使骨骺闭合延迟引起体型过高。胰岛素可促进蛋白质和脂肪合成，也是生长发育所必需的激素，儿童和青少年发病的胰岛素依赖型糖尿病（IDDM）如病情控制不好可影响生长发育而致体型矮小。

4. 中枢系统功能异常　下丘脑功能性或器质性病变如脑炎、结核、肿瘤、脑膜炎等可直接影响机体的摄食与代谢，引起肥胖或消瘦。

二、体型的检查

体型异常常是个体的健康状况和某些疾病的表现，往往可提供有意义的诊断线索和根据。因此在对体型异常的诊断和鉴别诊断时应注意下面各项检查：

(一) 病史

体型改变发生的年龄和速度，出生时的情况，儿童发病者要了解母亲妊娠期的营养、疾病、服药史，出生后各阶段生长发育，精神和智力发育，以及性发育等情况。呆小症常于出生后不久就出现症状，垂体性侏儒则出生时正常，出生后头2～3年生长发育正常，以后生长发育出现较同龄儿童缓慢，随年龄增大而变得越来越明显，但智力发育与年龄相符合。性早熟者女性于8岁以前、男性于10岁以前开始性发育，早期体型较同龄儿童比较显得成熟，但成年后呈矮小体型。消瘦应注意询问与营养有关的胃肠道疾病史，手术史和个人饮食史。此外，家族史、内分泌疾病与糖尿病史等与体型改变关系十分密切，也应详细询问。

(二) 体格检查

除了内科的一般体格检查外，体型异常的诊断常须准确地对下面各项参数进行测量：

1. 身高和体重　身高和体重是人体测量中最常用的参数。身高是指立正姿势，枕部、肩、臀与背后的垂直平面平行测量从足部到头顶之间的最大距离。考虑到人体长度在一日之内可有变动，故主张早上测定。体重测量时成人应只穿内衣裤，儿童则仅穿内裤，必要时也可以穿衣称量后减去衣服的重量获得。目前不同地区、种族均通过大量人群调查得出当地的身高-年龄-体重的平均值。个体可通过与相同年龄人群比较，得知是否过高、过矮、过重或消瘦。表2-7-2是我国的身高-年龄-体重表。

目前较常用评价身高的标准是：如身高超出或低于同年龄组平均值的3个标准差可认为过高或过矮。亦有认为成年男性身高少于145cm，女性少于135cm为过矮；成年男性身高超过200cm，女性超过185cm为过高。从年龄-身高-体重表可查出该地区的体重平均值，也称理想（标准）体重。我国的理想体重也可通过以下公式粗略估计，即理想体重≈身高(cm)－105；或男性体重=〔身高(cm)－100〕×95%（女性×90%）。正常人体重可在理想体重±5%中变动，如超出理想体重±10%以外可认为不正常。

体重指数（body mass index，BMI）是通过测

表2-7-2　我国正常男性的身高与体重（kg）

身长（cm）	年龄（岁）								
	15～19	20～24	25～29	30～34	35～39	40～44	45～49	50～60	平均值
153	46.5	48.0	49.1	50.3	51.1	52.0	52.4	52.4	50.3
154	46.8	48.5	49.6	50.7	51.5	52.6	52.9	52.9	50.7
155	47.3	49.0	50.1	51.2	52.0	53.2	53.4	53.4	51.2
156	47.7	49.5	50.7	51.7	52.5	53.6	53.9	53.9	51.7
157	48.2	50.0	51.3	52.1	52.8	54.1	54.5	54.5	52.1
158	48.8	50.5	51.8	52.6	53.3	54.7	55.0	55.0	52.6
159	49.4	51.0	52.3	53.1	53.9	55.4	55.7	55.7	53.1
160	50.0	51.5	52.8	53.6	54.5	55.9	56.3	56.3	53.6
161	50.5	52.1	53.3	54.3	55.2	56.6	57.0	57.0	54.3
162	51.0	52.7	53.9	54.9	55.9	57.3	57.7	57.7	54.9
163	51.7	53.3	54.5	55.5	56.6	58.0	58.5	58.5	55.5
164	52.3	53.9	55.0	56.3	57.4	58.7	59.2	59.2	56.3
165	53.0	54.5	55.6	56.9	58.1	59.4	60.0	60.0	56.9
166	53.6	55.2	56.3	57.6	58.8	60.2	60.7	60.7	57.6
167	54.1	55.9	56.9	58.4	59.5	60.9	61.5	61.5	58.4
168	54.6	56.6	57.6	50.1	60.3	61.7	62.3	62.3	59.1
169	55.4	57.3	58.4	59.8	61.0	62.6	63.1	63.1	59.8
170	56.2	58.1	59.1	60.5	61.8	63.4	63.8	63.8	60.5
171	56.8	58.8	59.9	61.3	62.5	64.1	64.6	64.6	61.3
172	57.6	59.5	60.6	62.0	63.3	65.0	65.4	65.4	62.0
173	58.2	60.2	61.3	62.8	64.1	65.9	66.3	66.3	62.8
174	58.9	60.9	62.1	63.6	65.0	66.8	67.3	67.4	63.6
175	59.5	61.7	62.9	64.5	65.9	67.7	68.4	68.4	64.5
176	60.5	62.5	63.7	65.4	66.8	68.6	69.4	69.5	65.4
177	61.4	63.3	64.6	66.5	67.7	69.5	70.4	70.5	66.3
178	62.2	64.1	65.6	67.5	68.6	70.4	71.4	71.5	67.1
179	63.1	64.9	66.4	68.4	69.7	71.3	72.3	72.6	68.0
180	64.0	65.7	67.5	69.5	70.9	72.3	73.5	73.8	69.0
181	65.0	66.6	68.5	70.6	72.0	73.4	74.7	75.0	69.8
182	65.7	67.5	69.4	71.7	73.0	74.5	75.9	76.2	70.7
183	66.5	68.3	70.4	72.7	74.0	75.2	77.1	77.4	71.6

女性各组的体重平均约较男性少2.5kg

量身高和体重计算出来的另一个常用指标，用以衡量体重是否异常。其计算方法是：BMI＝体重(kg)/身高(m)^2。我国BMI的正常范围为18.5～24。BMI＜18.5为低体重，BMI＞25为肥胖。

使用标准体重和BMI来评价体重时，其不足之处是不能区分体重过高是脂肪贮积所致，抑或是肌肉发达引起，因此最好能结合体脂肪含量测定来判断。

2．身体上部量和下部量　人体上部量是指头顶到耻骨联合上缘的长度，下部量是身高减上部量（或耻骨联合上缘至足底的长度）。正常新生儿出生

时上部量与下部量之比约1.7:1，随后下肢生长较躯干迅速，10岁时上部量与下部量之比达1:1，到青春期上部量与下部量比例为0.9～0.95:1，成年后二者的比例又回复至1:1。甲状腺功能低下的侏儒、软骨发育不良等病人可维持在婴幼儿上部量比例较大的体型。类无睾症因骨骺融合延迟，下肢发育得较长而使下部量较上部量大。

3. 身高与指距比例　指距是指两手左右平伸时两手指尖之间的最大距离。正常人身高与指距大约相等。甲状腺功能低下、性早熟、软骨发育不良等病人上部量较长、而指距与四肢较短。性功能低下、青春期延迟、Marfan综合征等病人则四肢较长、指距较大、上部量较小。

4. 体脂肪和去脂组织测定　体脂肪和去脂组织占人体体重的比例测定，为衡量人体是否有脂肪组织贮积过多或消瘦的一个最好的指标。使用同位素示踪剂如重水(D_2O)、^{42}K稀释法，天然核素^{40}钾(^{40}K)或人体比重测定等可较准确地测量体脂肪占体重的比例。一组用重水和溴化钠多示踪剂稀释法对健康中国人体脂肪进行测定，结果为男性的体脂肪占体重19.6±1.8%，女性为25.5±1.4%。由于方法较繁琐，要一定的设备，因此多用于研究。近年有采用双能量X线来测定体脂肪与去脂组织含量，因方法简便，耗时少，已较广泛应用于临床。

由于体脂肪50%以上分布在皮下，故临床上可通过简单的测量皮下脂肪厚度来估计是否有脂肪贮积正常、过多或不足。测量皮下脂肪厚度应用具有$10g/mm^2$重量压力皮褶计。测量时用拇指和食指将要测量部位的近侧端约3cm处，捏起皮肤和皮下脂肪，抖动数次，确定没有牵起肌肉、肌腱，并保证捏起点的两边皮肤对称，然后用皮褶计的两边测量臂在测量点测量，所得读数（mm）为该测量点的皮脂厚度。一般测量三次，取其均值。临床上常用测量部位是三头肌皮脂厚度（TSF）：即肩峰与鹰咀突之间中点平面处。被测者立位，上肢自然下垂，测定者站在被测者后面，在距该点上2cm处顺臂的长轴捏起皮褶，进行测量。大多学者主张以左侧为代表，一般男性青年为13.1±6.6mm（中位数为11.4mm），女性为21.5±6.9mm（中位数为20.8mm）。此外也有测量肩胛骨下皮脂厚度（肩胛内角下与水平线呈45°处），二头肌皮脂厚度（被测者坐位，上肢置于大腿上，二头肌的肌腹中点处）和髂骨上皮脂厚度（被测者立位时髂骨嵴上方与腋中线的交界处）。由于个体脂肪分布有差异，有提出皮脂厚度使用上面四处的和来评价，更有通过四处皮脂厚度的和来计算体脂%，但因与实际测定相差较大，其意义有待进一步观察。

5. 并发体型异常以外的畸形　伴有蜘蛛足样指（趾）畸形的高瘦体形提示Marfan综合征，Turner综合征除表现身材矮小外常伴有特殊面容、颈蹼和先天性悬型掌纹。

6. X线的骨骼和骨龄检查　X线骨骼摄片检查是诊断原发性骨病引起的体型异常的重要依据。一些骨骼X线改变则为临床诊断提供线索。例如指骨骨膜下骨质吸收提示甲状旁腺功能亢进；颅骨内外板变薄伴有垂直条纹如头发直立，提示矮小可能是先天性血红蛋白病引起。

骨龄检查结合身高来分析，有助于矮小或巨人症诊断。垂体性侏儒的骨龄和身高落后于年龄的程度大致相等；性早熟性矮小，身高落后于骨龄；巨人症的身高发育明显超过骨龄。

7. 脑与肾上腺计算机X线体层扫描（CT）和磁共振显像　脑CT和磁共振显像可发现中枢，尤其是下丘脑和垂体器质性病变，如钙化灶，肿瘤。肾上腺检查可发现肾上腺肿瘤。

（三）实验室检查

各种基础内分泌激素水平测定，激素贮备功能试验、染色体检查，以及组织活检的病理学检查可根据病人诊断的需要进行。

三、体型异常的病因

表2-7-3　体型异常的常见病因分类

一、矮小体型
　（一）青春期延迟
　（二）遗传性
　　1. 体质性和原基性
　　2. 染色体异常
　　　(1) 性染色体异常
　　　(2) 常染色体异常
　（三）营养不良、代谢紊乱或全身性疾病
　（四）内分泌疾病
　　1. 垂体前叶功能减退
　　2. 甲状腺功能减退
　　3. 性早熟
　　4. 其它：甲状旁腺功能亢进、假性甲状旁腺功能减退、皮质醇增多症、慢性原发性肾上腺皮质功能减退等
　（五）神经系统疾病
　　　(1) 下丘脑疾病：肥胖性生殖无能、Laurence-Moon-Biedl综合征
　　　(2) 大脑障碍：

续表

（六）骨骼疾病
　　（1）先天性骨病：软骨发育不良、软骨-骨营养障碍、先天性成骨不全、脂肪-软骨营养障碍、先天性钙化性软骨营养不良
　　（2）获得性骨病：佝偻病、大骨关节病、脊椎结核
（七）其它：早老症、Cockayne 综合征
二、高大体型
（一）体质性
（二）青春期提前
（三）内分泌疾病
　1．垂体、下丘脑病变
　2．性腺功能减退
　　（1）原发性（促性腺激素增高性）
　　（2）继发性（促性腺激素减低性）
（四）其它
　1．Marfan 综合征
　2．高胱氨酸尿症（Homocystinuria）
三、肥胖
（一）单纯性
　1．食饵性
　2．体质性
（二）下丘脑性
（三）内分泌代谢疾病性
　1．垂体前叶功能减退症
　2．甲状腺功能减退症
　3．皮质醇增多症
　4．高胰岛素血症
　　（1）X 综合征
　　（2）胰岛素瘤
　5．性腺功能减退症
（四）药源性
（五）先天性异常及其它原因
　1．Laurence-Moon-Biedl 综合征
　2．糖原贮积病（von Gierke's disease）
　3．Prader-Willi 综合征
　4．额骨内板增生症（Morgagni-Stewart-Morel syndrome；hyperosteosis frontalis interna）
　5．痛性肥胖症（Dercum's disease）
四、消瘦
（一）体质性
（二）神经-内分泌疾病性
　1．甲状腺功能亢进症
　2．糖尿病
　3．慢性肾上腺皮质功能减退症
　4．垂体前叶功能减退症
　5．松果体瘤
（三）慢性消耗性疾病
（四）慢性消化道疾病
（五）严重创伤、烧伤
（六）药物
（七）精神神经性厌食

四、临床常见的几种异常体型

（一）矮小体型

矮小体型是指身高低于同一种族、性别、年龄正常人的第 5 百分位数以下，或成年人身高男性少于 145cm，女性少于 135cm 者。

1．青春期延迟　是成年前矮小体型中最为常见的原因，多属生理性，部分与环境不良有关。男性和女性均可出现青春期延迟，但男性较多见。常有家族史，其父母或亲属往往也有生长和性发育延迟的情况。患者出生时身高、体重如常，但儿童期身高及骨龄常较同龄儿童正常均值低 20％以上，显得较矮小。身高与骨龄也常较同龄正常儿童晚 2～3 岁，青春发育年龄往往在正常范围高限，一般常落后 2～3 年，因此到正常儿童青春期时，由于其他正常同龄儿童迅速长高，并开始性发育，而青春期延迟者仍停留在原来状态，身高和性发育与同龄儿童比较差异更明显，因而引起家长注意。但患者一旦进入青春期，由于骨骺未融合，长骨迅速生长，身高和性发育可迅速追上同龄正常人标准，因此青春期延迟者成年后大多不会造成矮小体型。青春期延迟在青春期前或青春期作促黄体生成激素释放激素（LHRH）试验可出现反应，绒毛膜促性腺激素兴奋试验后尿 17-酮类固醇也升高，可与下丘脑-垂体疾病以及原发性性腺疾病所致的矮小体型鉴别。

2．遗传性矮小体型　这是一组包括已知的或未知的病因所引起与遗传有关的体型矮小。部分属生理性，部分则为正常变异或病理性。

（1）体质性矮小：与种族或家族遗传有关。世界上有一些部族与当地同一环境下生活的其他部族相比，其身材较为矮小，但在该部族来说则属正常。因为其生长率、骨和牙的发育、性发育以及生育能力等均正常，临床和实验室检查亦无任何内分泌功能异常的表现，故亦称为种族性矮小。

（2）原基性矮小：在身高正常的种族或家族中，不是由于内分泌、代谢疾病引起而出现个别身材特别矮小者，称原基性矮小。其病因不明，多为散发。临床上的特点是这些个体出生时体格已较小，以后的生长也较缓慢，但骨发育、性发育、生育能力以及身体各部比例均正常。除身材较矮小外，智力与外貌与年龄相符，无神经、内分泌代谢异常，因此属正常变异。

少数原基性矮小病人可伴有其它畸形，如两眼距离增宽、耳和颈畸形，先天性心脏畸形、智力障

碍、鸟头畸形、类早老症等。属病理性，其病因不明，可能与母亲妊娠期患病，影响胎儿发育有关。

(3) Turner综合征：又称性腺发育不全综合征，是性染色体异常所致。正常人男性的性染色体组成为XY，女性为XX。本病60%患者性染色体却少一个X或Y，而染色体总数仅45个。由于性染色质为XX染色体组成，因此只出现在女性，男性只有一个X染色体，故其性染色质为阴性。本病因只有一个X染色体。故无论口腔或阴道粘膜上皮细胞核染色质检查均阴性。

女性Turner综合征特点是女性外观，身材矮小，身高多在1.3m以下，很少超过1.5m。有颈蹼（颈肩之间呈翼状相联）、发际低、肘外翻、原发性闭经。体格检查第二性征常缺如。卵巢和外生殖器不发育。部分可伴有主动脉狭窄、肾畸形、先天性淋巴水肿等。典型者染色体检查呈XO核形。不典型的女性Turner综合征病者核染色质检查可阳性，核型可有XO、XX，XO、XXX，XO、XXY嵌合型。临床以XO、XX嵌合型较多见，其矮小程度较轻，可有月经甚至可生育，XO、XXX嵌合型约20%可有月经。XO、XXY嵌合型则除身材较矮小外，可无其它异常。其它还有XXqi、XXp-、XXqi-核型，可通过染色体检查发现。

男性Turner综合征，其表现为身材矮小、有颈蹼、性发育不全、睾丸细小、或为隐睾。染色体为XO、XY嵌合型，核染色质检查呈阴性。

(4) 常染色体异常所致矮小：以21三体综合征（Down综合征）较为常见，本病除矮小体型外，几乎都伴有智力障碍。患者较爱活动，皮肤细嫩，头小，眼裂向外上倾斜，小指短而向内弯，中指特短。偶有13三体综合征和18三体综合征，但大多青春期前死亡而难以达到成年。Noonan综合征（假性Turner综合征，为常染色体异常所致，临床表现与Turner综合征相似，但染色体女性为46XX，男性为46XY，并有三角形脸，漏斗胸，右位心，智力发育不全。男性病人可有睾丸未降，生殖细胞和间质细胞不同程度的功能障碍。

3. 营养不良、代谢紊乱、全身性疾病所致矮小 在成年前由于蛋白质-热量提供不足或营养素不平衡，各种原因导致的食欲减退，消化吸收障碍，养分损失过多或消耗过多，先天性心脏病或肺部疾病引起长期氧供不足等，均可影响生长发育，造成矮小。病人往往伴有明显的营养不良，如缺乏皮下脂肪，低体重，BMI常低于18.5。实验室检查可有缺铁性贫血，淋巴细胞$<2.0\times10^9/L$，前白蛋白、转铁蛋白、总蛋白等明显降低。本病若能尽早改善营养或治疗原发病，身高常能获得一定程度改善。

代谢紊乱的疾病如糖原累积病、肾小管性酸中毒、儿童糖尿病病情未能获得良好的控制，慢性全身性疾病如结核病、血吸虫病、心脏病和严重肝脏疾病等都可以影响生长发育而致矮小。

4. 内分泌疾病所致矮小

(1) 垂体性侏儒（垂体性矮小症）：

1) 特发性：病因不明，以男性居多，为垂体性侏儒中最常见者。可以是单一性生长激素缺乏，少数可同时有其它垂体前叶激素缺乏。单一生长激素缺乏者出生时身长和体型一般正常，少数出生时稍小，但大多于出生后1～2岁开始出现生长发育障碍。起病后，生长速度逐渐变慢，身高随着年龄增大变得与同龄儿童差距更明显。患者智力发育一般与年龄相符，但性发育常延迟使青春期延迟出现。身体各部分比例大多较年龄幼稚但尚匀称，骨龄常较年龄小。结合临床，胰岛素诱发低血糖、精氨酸、胰升糖素等生长激素兴奋试验中的基础与兴奋后的生长激素水平明显低下可作出诊断。如为特发性多种垂体前叶激素缺乏的患者，可以是全垂体前叶激素缺乏，也可以是伴有1～2种垂体前叶激素缺乏。一般以同时伴有促性腺激素缺乏多见，其次是促肾上腺皮质激素（ACTH）和促甲状腺激素，可根据相应的临床表现和实验室检查作出诊断。

2) 遗传性：较罕见，可分为家族性单一生长激素缺乏和家族性多垂体前叶激素缺乏。前者仅生长激素缺乏，患者出生时身长正常，以后生长发育较缓慢，骨龄亦延迟，表现面圆、躯干肥胖、幼稚面容、肢体较短、说话音调高。生长激素的基础水平很低，对低血糖或精氨酸兴奋试验不起反应。由于垂体其它激素并不缺乏，因此可出现青春期（较延迟），女性可正常妊娠和哺乳。其中Ⅰ型可能与常染色体隐性遗传有关，同时有胰岛素分泌功能低下和对外源性胰岛素反应敏感，呈延迟低血糖反应。Ⅱ型为常染色体显性遗传，胰岛素分泌功能正常，甚至升高，对外源性胰岛素无过度反应，也不引起低血糖。家族性多垂体前叶激素缺乏的临床表现与家族性单一生长激素缺乏相似，除生长激素缺乏外，可伴有一个或多个垂体前叶激素缺乏。其遗传方式有两型，一种是常染色体隐性遗传，另一种是X连锁隐性遗传，男性发病。

3) 生长激素增高性矮小症：较罕见。为肝脏

生长激素受体对生长激素不敏感，生长介素生成障碍所致，又称 Laron 侏儒症。本病生长激素的基础和兴奋试验后的水平均升高，但生长介素水平低且对生长激素不起反应。病者出生时身长较一般稍短，随后的生长发育，如骨成熟、出牙、前囟闭合等均较同龄者慢，出现身材矮小体型。由于面部骨生长较头颅骨慢，患者表现头大、小脸、鞍鼻等貌，躯干四肢较短。儿童期倾向肥胖，智力发育一般较差。另一类是由于靶组织对生长介素不敏感而导致的矮小症，患者可能存在生长介素受体或受体后缺陷，生长介素水平显著升高。

4）其它病因所致的垂体性矮小症：由肿瘤、感染、创伤等损伤垂体、下丘脑或垂体门脉系统，直接或间接造成包括生长激素在内的多种垂体激素合成和分泌缺乏，可导致生长障碍而矮小。其中以颅咽管瘤较多见。生长发育受影响的程度和发病年龄有关，起病年龄越早受影响越重，但一般较特发性垂体性侏儒起病晚。由于本病多有原发病的临床表现，诊断多无困难。

(2) 甲状腺功能减退性矮小症（呆小症）：可由于甲状腺先天性发育不全、甲状腺激素合成过程中某些酶的缺乏、缺碘等病因，致甲状腺激素合成不足，而又没有及早给予充分的治疗引起。甲状腺功能减退发生越早，对生长发育影响越严重。出生后起病者常伴容貌愚蠢，身材矮小，前囟闭合迟，出牙晚，身体上部量大于下部量。智力发育常受影响，表情呆滞、反应迟钝，智商较同龄者明显低下，与垂体性矮小症易于鉴别。青春期起病者则停止进一步发育，表现为成年后身材矮小和性发育延迟。根据流行病学、临床表现，结合血清甲状腺素(T_4)、三碘甲状腺原氨酸（T_3）水平低下，促甲状腺激素（TSH）明显升高，甲状腺核素^{131}I 吸收率检查和骨龄落后于实际年龄等可与其它矮小症鉴别。

(3) 性早熟：女性于 8 岁以前、男性于 10 岁以前开始性发育者为性早熟。在雄激素的作用下，骨骼发育加速，因此初期的生长发育较同龄儿童快，显得身材较高，但由于骨骺提早融合使长骨生长停止，造成成年矮小，体型不匀称，上部量大于下部量。引起性早熟的原因可以是脑部疾病如松果体瘤、下丘脑或乳头体病变、Albright 综合征，内分泌腺体病变如睾丸间质细胞瘤、卵巢粒细胞瘤、肾上腺皮质肿瘤或增生等。

(4) 其它：

1）假性甲状旁腺功能减退症：由于先天性肾小管异常，对甲状旁腺激素缺乏反应，尿磷排出减少，因而导致血磷升高、血钙降低。本病多见于 10 岁以下儿童，女性发病多于男性。临床表现为矮小、圆脸、第四和第五指骨短小、慢性发作性抽搐、软骨发育障碍和精神异常等。实验室检查血磷升高、低血钙，甲状旁腺激素正常或升高可与甲状旁腺功能减退鉴别。假-假性甲状旁腺功能减退也可引起矮小，但多见于成人，不发生抽搐，血钙、磷正常。

甲状旁腺功能亢进症因骨质疏松导致脊椎病理性骨折，使躯干缩短或后凸而变得矮小，注意病史与实验室检查多不难诊断。

2）肾上腺皮质功能亢进症：因分泌糖皮质激素增多，或儿童期长期服用较大量的糖皮质激素均可影响骨生长发育，导致矮小。

3）慢性原发性肾上腺皮质功能减退：肾上腺皮质功能受损，糖、盐皮质激素分泌不足。常见病因有结核、自身免疫等。前者为慢性消耗性疾病，后者可同时伴有甲状旁腺功能减退、淋巴细胞性甲状腺炎，加以肾上腺皮质激素分泌减少，影响营养代谢使生长发育受阻，致身材矮小。病者皮肤色素沉着，血压偏低，容易发生低血糖，血皮质醇水平低下，促皮质激素浓度升高。

5. 神经系统疾病所致的矮小

(1) 下丘脑病变：

1）肥胖性生殖无能：可能与肿瘤、感染、或外伤等累及下丘脑有关。临床特征是生长发育迟缓，肥胖和性发育不全。

2）Laurence-Moon-Biedl 综合征：约 10% 可有矮小。患者常伴有肥胖、色素性视网膜炎、智力低下和性发育不良等症状。

(2) 先天性或获得性大脑损害：部分与生长激素的合成和分泌受损有关，部分可能与大脑或下丘脑功能受损通过非激素途径影响生长发育而导致矮小。

6. 骨骼疾病所致矮小

(1) 先天性骨病：

1）软骨发育不良（软骨营养障碍）：由于软骨骨化不全，而骨膜骨化正常甚至增加，使四肢长骨纵向生长受阻而向横发育，故病者呈身材矮小、四肢粗短、头大、腰椎前凸、臀后凸。智力与性发育大多正常。X 线骨照片特征性表现有助于诊断。

2）软骨-骨营养障碍（Brailsford-Morquio 病）：主要累及脊柱和长骨，因骨骺畸形和碎裂而出现各种畸形，脊柱后凸、颈短、鸡胸、四肢短小、身材

矮小。X线可看到长骨粗短、骨端膨大呈蕈状，骨膜有明显条索，由于腓骨长、胫骨短而成弯曲状，具特征性，有别于其它骨病。

3）先天性成骨不全：主要病变是骨质发育不良，骨皮质变薄，骨海绵质疏松，故骨骼脆弱，容易发生多发性骨折而出现畸形。由于体格发育延迟，青春期后呈矮小体型。患者常伴有先天性耳聋，蓝色巩膜。前者与耳硬化有关，后者是由于巩膜薄而透明，显现出蓝色的脉络膜所致。骨X线检查可见骨质疏松、多发性骨折、同时存在新旧骨痂和长骨弯曲畸形等，对诊断有帮助。

此外，脂肪-软骨营养障碍，先天性钙化性软骨营养不良由于软骨发育不全，均可致身材矮小，其临床特点可参阅有关专著。

（2）获得性骨病：

1）维生素D缺乏性佝偻病：维生素D缺乏导致钙、磷代谢异常，影响骨骼生长发育而矮小。患者常伴有方颅、鸡胸、肋骨串珠、下肢弯曲畸形成"O"或"X"型腿、脊柱后凸或侧弯等畸形。根据临床结合实验室检查，低血磷，血钙正常或降低，血钙磷乘积少于30，碱性磷酸酶升高，骨X线检查等常能作出诊断。

2）抗维生素D佝偻病：可为家族性或散发性。是由于肾脏不能把维生素D转变为1,25双羟维生素D(1,25$(OH)_2D$)和/或肾小管磷转运缺陷，肾小管重吸收磷减少，尿磷排出过多，血磷降低，影响钙磷代谢而发病。临床和骨骼改变与佝偻病同。根据临床无明显肾脏病史，常规剂量维生素D治疗无效而需要大剂量维生素D或1α$(OH)D_3$，或1,25$(OH)_2D_3$治疗方有效，大多可作出诊断。有条件可进行1，25$(OH)_2D_3$测定。

3）肾性佝偻病：发生在儿童期的各种慢性肾炎、慢性肾盂肾炎、多囊肾、肾积水等所致肾功能不全，因磷排出障碍，造成高磷、低钙血症，从而导致肾性佝偻病，影响生长发育而成矮小症。由于原发病均较明显，诊断多无困难。

4）第-汤-德伯尔-范可尼（De-Toni-Debré-Fanconi）综合征：又称"血磷酸盐减少性佝偻病的肾病性-糖尿病侏儒症"。本病是近端肾小管重吸收氨基酸、磷酸盐和葡萄糖障碍，造成低血磷、高血钙，影响骨骼发育以致生长停顿，并有严重佝偻病和骨质疏松，以及氨基酸尿，葡萄糖尿等表现。

5）大骨节病：为地区性疾病，病因不明，好发于7～18岁青少年。主要累及管状骨，使骨髓过早骨化，关节软骨破坏，骨骺过早融合以及不规则骨生成。临床表现除矮小体型外，有明显的关节肿大、畸形、疼痛，运动障碍，四肢粗短以及短指畸形等。

6）脊椎结核：并不少见，病较常累及胸椎中段。由于椎体前部受破坏萎缩，以致脊柱后凸、形如驼背。病者身高变矮。儿童发病，除脊柱驼背变形使身高缩小外，并可影响生长发育而致身材矮小。

7. 其它

（1）早老症（progeria）：十分罕见。病人出生时正常，几个月后至几岁时生长发育停止，骨骺融合，停止长高而成侏儒。由于皮下脂肪缺乏，皮肤萎缩，容貌迅速变老，体力衰退成老人状，故有"小老头"之称。可伴有全身动脉粥样硬化，一般寿命不长，多于20岁前死亡。

（2）Cockayne综合征：为常染色体隐性遗传。病者身材矮小，凸颌，早老，耳聋，视网膜萎缩，智力迟钝。

（二）高大体型

1. 体质性高身材（constitution tall stature）可能与种族或家族遗传有关，其特点是身高和体重明显高于常人，但身高与体重以及身体各部位比例正常，骨龄与年龄也相符合，体力良好，生育能力正常，无下丘脑-垂体轴及其它内分泌腺功能异常的表现。体质性巨人属正常变异，其双亲身材多较高。本病没有青春期提早出现的临床表现而有别于青春期提前。

2. 青春期提前　正常女性在8～14岁，男性在10～16岁开始出现性发育，其表现为女性出现乳房发育，月经初潮，男性开始睾丸发育，出现第二性征等。如女童在8岁以前，男童在10岁以前开始性发育者可认为青春期提前。由于性发育同时伴有生长加速，因此青春期提前的儿童，其身材往往较同龄儿童为高，形成巨大体型。青春期提前大多与体质或遗传有关，女性85%为生理性，男性则约为35%，其余多为病理性的性早熟。生理性青春期提前的性发育很少早于7岁，身体各部比例正常，没有内分泌功能异常，成年后身高与正常人相当，这些均与性早熟有所区别。

3. 内分泌疾病所致的高大体型

（1）巨人症和肢端肥大症：是垂体生长激素瘤或生长激素细胞增生、生长激素合成与分泌增多引起，病因不明。部分与下丘脑病变使生长激素释放激素和生长激素释放抑制激素失衡有关。青春期前发病，由于骨骺未融合，生长激素过多使骨骼、软

组织、内脏迅速增长，身材高大特别明显，称巨人症（gigantism）。青春期后起病，骨骺已融合，身高一般不再增高，出现肢端肥大，称肢端肥大症。巨人症半数以上病人在骨骺融合后病情仍继续发展则成肢端肥大巨人症。根据突出的巨大体型与外貌，代谢异常，生长激素明显升高，不受高血糖抑制，受促甲状腺激素释放激素（TRH）兴奋，或生长介素C、生长激素释放激素明显升高等有助于本病诊断。计算机X线体层扫描（CT）或磁共振可发现垂体、垂体外、下丘脑、第三脑室等处的伴有生长激素升高肿瘤，以及少见的异位生长激素或生长激素释放激素瘤，对病变部位的诊断有帮助。

（2）性腺功能减退所致的高大体型：由于青春期性激素不足，骨骺融合推迟，骨骼生长过度所致。其特征是下部量大于上部量，指距大于身高，肌肉不发达，呈瘦高体型，缺乏第二性征，性器官幼稚。部分男性脂肪较多且呈女性分布，甚至有乳房发育。根据病变部位可分为原发性（促性激素增高性）和继发性（促性激素低下性）两类。

1）原发性性腺功能不全：

①睾丸曲精管发育不全症（Klinefelter 综合征）：为遗传性性染色体异常性疾病。表现为男性外貌，四肢细长，体型高瘦，可有乳房发育。睾丸细小而坚硬，无或甚少精子生成，睾丸活检可见曲精管玻璃样变与 Leydig 细胞呈腺样增生。血和尿促性腺激素水平明显升高。体细胞细胞核染色质检查与外表性别相反，呈阳性。性染色体检查核型为47,XXY 型具诊断意义。不典型的 Klinefelter 染色体核型可有 48，XXYY、48，XXXY、49，XXXXY、47，XYY、46，XY/47，XXY 嵌合体。XXYY 者常同时有精神发育异常；XXXY 和 XXXXY 常同时伴有精神发育障碍、智力低下；XYY 者可伴有情绪不稳定、暴力倾向和不道德性行为。

②无睾症：又叫睾丸发育不全或功能性青春期前去生殖腺综合征。部分为胎儿期睾丸发育障碍引起，部分与青春期前的睾丸炎症、创伤、手术切除或误伤等获得性因素有关。病者性功能低下，睾丸细小或缺如，促性腺激素升高，结合病史多不难诊断。

2）继发性性腺功能不全：垂体、垂体周围，以及下丘脑的肿瘤、炎症、脱髓鞘病变等均可引起促性腺激素低下，导致继发性性腺功能不全。患者可为单一促性腺激素不足，也可同时伴有多个垂体促激素低下。如发病年龄早可引起高大体型。临床表现为高瘦体型、睾丸细小、男性乳房发育等。如同时有嗅觉低下或消失，或色盲、神经性耳聋等，称 Kallman 综合征，为遗传性疾病。如病变在下丘脑可有情绪不稳定、睡眠障碍、肥胖或消瘦、体温调节障碍等下丘脑病变的表现。促性腺激素及性激素水平低下对诊断有较大意义。

4．其它

（1）Marfan 综合征：为先天性结缔组织异常的疾病。常有家族病史。患者除身材高瘦外，还有四肢细长，蜘蛛足样指（趾），下部量大于上部量，指间距大于身高，可有胸廓畸形如鸡胸、漏斗胸，常伴有先天性心血管病和眼部病变。

（2）高胱氨酸尿症（homocystinuria）：为常染色体隐性遗传病。其骨骼与心血管病变和 Marfan 综合征相似。临床表现为精神发育不全，晶体脱位，头发稀少，四肢细长常伴膝外翻，易发生动脉或静脉血栓形成。尿氰化物-硝普盐试验呈特异性的品红色反应有诊断意义。

（三）肥胖

肥胖（obesity）是指体内脂肪贮存过多而使体重增加超出正常标准的 20%，或体重指数大于 25 者。诊断时应注意体重或体重指数的增加是脂肪的贮积抑或是去脂组织或水分的增加，如运动员往往有较高的体重和体重指数，但不是肥胖。体成分测定是判断有无脂肪贮积的最好方法。男性体内脂肪含量约为体重的 $19.6 \pm 1.8\%$，女性为 $25.5 \pm 1.4\%$，如体重的增加是由于体内的脂肪贮积引起，即为肥胖。临床上更为常用的是测量皮下脂肪厚度来估计体内脂肪有无过多，如三头肌皮脂厚度男性超过 20mm，女性超过 28mm 者可认为体内脂肪贮积过多。由于体脂肪分布部位在每个人不一样，因此皮脂厚度的测量应用有其局限性，但应用方便，采用多个部位测定可弥补其不足之处。

1．单纯性肥胖　临床上最常见。单纯性肥胖的体脂肪分布较均匀，又按其中脂肪分布部位的差异，分为苹果样肥胖（apple-shaped obesity），梨形样肥胖（pear-shaped obesity）。前者以下腹部为主，腹围与臀围之比 >0.9，后者脂肪分布以臀部、大腿为主，腹围与臀围之比 <0.9。近年已发现苹果样肥胖更易发生胰岛素抵抗而引起高胰岛素血症、动脉粥样硬化、冠心病、高血压、血脂质代谢紊乱以及糖耐量异常，甚至糖尿病。肥胖因体重过重而出现行动不便，容易疲倦，负重关节酸痛和易于退行性变。如肥胖严重，可有肺换气不足，二氧化碳潴留，活动气促，嗜睡，下腹部紫纹和红细胞增多

等。单纯性肥胖无神经、内分泌、代谢等系统的功能或器质性异常。因体表面积大，尿17-羟皮质类固醇、17-酮类固醇、游离皮质醇等可轻度升高，但可受小剂量地塞米松抑制，血皮质醇分泌有昼夜规律。单纯性肥胖又可分为以下两个类型：

(1) 体质性肥胖：肥胖发生在18岁以前，具有家族性倾向，父母均肥胖者更易发病，且出现肥胖的年龄较早。本型是由于婴幼儿期特别是出生后第一年热量供应不加限制，营养过剩，使脂肪细胞增生所致。如热量一直不限制，成年时50%～80%仍然肥胖，在脂肪细胞增多的基础上同时伴有脂肪细胞肥大，使治疗困难增加。

(2) 食饵性肥胖：肥胖发生于18岁以后，是由于进食过多，使营养过剩，脂肪细胞肥大所致。患者食欲良好，或有喜欢零食、甜食，或肥腻食物习惯，有意或无意的摄取过多热量而起病。改变饮食习惯，限制热量摄取，加强运动，常可恢复正常体重。

2. 下丘脑性肥胖　是由于下丘脑的功能异常或因外伤、炎症、肿瘤等器质性损害引起。除肥胖外，患者往往同时有神经-内分泌功能紊乱的表现，如嗜食与厌食交替，嗜睡或睡眠节律改变，体温调节障碍，汗腺分泌异常，心律、血压波动，性功能异常，尿崩症等。肥胖的脂肪分布均匀。颅脑的X线照片、CT，脑电图鼻咽电极检查以及下丘脑功能检查有助于本病诊断。

肥胖性生殖无能症是下丘脑内隆突和内侧核的炎症、肿瘤、创伤或先天性异常所引起。临床特征是肥胖与生殖器不发育。本病多于3～6岁起病，青春期症状明显，表现为肥胖，脂肪分布以胸部、下腹及臀部等部位为主，常有肘外翻和膝外翻，性器官幼稚。个别成年后起病，患者表现除肥胖外，可出现性功能消失，停经，无精子和不育。

3. 内分泌代谢疾病性肥胖

(1) 垂体前叶功能减退：垂体前叶功能减退所致的肥胖与促性腺激素和促甲状腺激素低下有关，因此临床表现亦和性腺功能低下、甲状腺功能低下所致肥胖相似。多见于产后大出血的妇女引起的轻度垂体前叶功能低下病人。患者除肥胖外，有产后无乳汁分泌、闭经、毛发脱落等症状。实验室检查可发现垂体-甲状腺、垂体-肾上腺、垂体-性腺等轴的促激素和激素低下。

(2) 甲状腺功能减退：甲状腺功能减退可因代谢降低，能量消耗减少，以及粘多糖沉积而肥胖。患者表现面貌臃肿、萎黄，怕冷，乏力，体重呈轻至中度增加。血总的或游离甲状腺素 (T_4)、三碘甲状腺原氨酸 (T_3) 测定，核素^{131}I吸收试验等检查可作出诊断。血促甲状腺激素测定，原发于甲状腺者升高，继发于垂体者降低。

(3) 皮质醇增多症：肾上腺皮质增生、腺瘤、腺癌或异位ACTH综合征等均可导致体内皮质醇增多，使体内脂肪重新分布，出现满月面，背、胸、腹等处脂肪堆积的向心性肥胖和特征性紫纹。由于蛋白质的消耗、脂肪的转移，四肢显得相对瘦小。患者常伴有高血压、糖耐量异常甚至糖尿病。结合实验室检查24小时尿游离皮质醇增高，不受小剂量地塞米松抑制，血皮质醇的昼夜规律消失等不难诊断。早期不典型病人容易与单纯性肥胖混淆，但后者增高的尿游离皮质醇，或17-羟皮质类固醇，可受小剂量地塞米松抑制，或午夜1mg地塞米松抑制试验可抑制升高的血皮质醇达50%以上。

(4) 高胰岛素性肥胖：

1) X综合征：又称胰岛素抵抗综合征。主要表现为肥胖、胰岛素抵抗和高胰岛素血症、动脉粥样硬化、冠心病、高血压、葡萄糖耐量降低或糖尿病。患者表现为单纯性肥胖、其中尤以苹果样肥胖（腹围/臀围比>0.9）常见，部分病人的体重不一定增加。病人常伴有脂质代谢异常，如高甘油三酯血症，高胆固醇血症，低高密度脂蛋白胆固醇血症等，使其心血管疾病的发病率及死亡率增加。本综合征的病因仍未完全明了，胰岛素抵抗可能是起病的主要原因。控制饮食，适当运动，改善体重，减轻腹部脂肪堆积，纠正糖、蛋白和脂肪代谢紊乱，能有效地增加胰岛素受体数目，增加胰岛素敏感性，是改善胰岛素抵抗的最有效的方法。

2) 胰岛素瘤：胰岛素瘤或胰岛B细胞增生分泌大量胰岛素，致使食欲亢进，加上患者为避免低血糖发生，增加进食的次数和份量，从而引起体重增加和肥胖。肥胖的表现如单纯性肥胖，但有原发病的临床特征，即：容易出现饥饿时低血糖；低血糖症状经进食或注射葡萄糖可迅速缓解；低血糖时血胰岛素和C肽水平不低。

(5) 性功能低下性肥胖：先天性或获得性的性功能低下常出现肥胖。其发病可能与植物神经功能紊乱与活动减少有关。病人表现以下腹、臀和大腿等处为主的皮下脂肪积聚。由于缺乏雄激素，去脂组织（lean body mass）也减少，故体重或体重指数不一定显著增加。伴有性功能低下的症状、体征以及实验室性激素水平的低下可作出诊断。

4. 药源性肥胖 长期服用肾上腺皮质激素类药物可引起医源性皮质醇增多症，出现向心性肥胖、多血质外貌、紫纹、高血压等表现。同化代谢药物、氯丙嗪、胰岛素等长期使用亦可引起，多为均匀性肥胖。药源性肥胖停药后多逐渐消退。

5. 先天性异常及其它原因肥胖

（1）性幼稚-色素性视网膜炎-多指（趾）畸形综合征（Laurence-Moon-Biedl 综合征）：较罕见。表现为肥胖，多指（趾）或并指（趾），色素性视网膜炎三联征。患者常同时合并有性幼稚，智力发育不良，矮小体型。本病有家族倾向，男性发病居多。

（2）糖原贮积病（von Gierke 's disease）：为酶缺陷所致的先天性糖原代谢紊乱性疾病。婴幼儿发病，肝脏肿大为其特征，可出现低血糖，常需频频进食始能避免。面容丰满，向心性肥胖，下腹部脂肪堆积较多，四肢则相对较少。生长发育迟缓，身材矮小，呈侏儒状。年龄渐长，可出现高尿酸血症及痛风。

（3）Prader-Willi 综合征：病因未明，可能为下丘脑功能紊乱所致。出生时肌张力低下，以后逐渐增进。多食，肥胖，身高发育迟缓，低智能。性发育不全、男性阴茎小，双侧或单侧隐睾，无第二性征，女性青春期延迟或缺如。可出现糖尿病，并有小颌，耳、手和指畸形。

（4）颅骨内板增生综合征（Morgagni-Stewart-Morel 综合征）：十分罕见。多发生于绝经期妇女，表现为肥胖、头痛、颅骨内板增生、多毛和精神异常。未绝经的病者，多伴有月经稀少或闭经。病因不明。可能与植物神经功能紊乱，基础代谢降低与碳水化合物代谢障碍有关。X 线颅骨照片显示。额骨或其它颅骨内板增生，有诊断意义。

（5）痛性肥胖（Dercum 病）：在肥胖的基础上脂肪呈团块状分布于皮下，压迫末梢神经引起疼痛。多见于经绝期妇女，可能因痛阈降低有关。病人常有性功能早衰表现。如脂肪团块数量多、体积大，也可呈现出不均匀性肥胖。脂肪团块可多年不变，除疼痛外，多无其它全身性症状，可与其他皮下结节性疾病鉴别。

（四）消瘦

消瘦或称体重不足是指体内脂肪和肌肉过度消耗，以致体重低于正常标准的 10%，或体重指数（BMI）低于 18.5。如体重与以前体重恒定时比较明显下降者，称体重减轻。消瘦除体质性外，均与能量的摄入不足或消耗过多，或两者同时存在有关。消瘦的病人临床表现特征是皮下脂肪少，皮脂厚度低下，肌肉萎缩，臀肌围低于正常，骨骼显露。血清白蛋白、前白蛋白（proalbumin）、视黄醇结合蛋白（retinol-binding-protein）以及转铁蛋白（transferrin）等可反映蛋白质营养状态。白蛋白的半寿期约 20 天，其低下可反映较长一段期间的蛋白缺乏。转铁蛋白的半寿期为 8～9 天，前白蛋白的半寿期为 2～3 天，视黄醇结合蛋白的半寿期为 0.5 天，可反映近期的蛋白缺乏情况。

1. 体质性消瘦 为生理性，与家族及饮食习惯有关。临床上除体重较标准体重稍轻外，不会出现进行性的体重下降，也无其它疾病以及营养不良的实验室表现，体重多维持在一恒定水平。

2. 神经-内分泌疾病性

（1）甲状腺功能亢进症：是内分泌疾病引起消瘦的最常见病。无论是 Graves 病、毒性结节性甲状腺肿、毒性甲状腺腺瘤、或亚急性甲状腺炎中的早期，由于基础代谢升高，分解代谢旺盛，尽管病人出现食欲亢进，但终因能量摄取不能满足身体消耗而引致消瘦。由于常伴有明显的心悸、怕热、多汗、甲状腺增大等改变，一般容易与其他原因引起的消瘦区别。血甲状腺素、三碘甲状腺原氨酸浓度水平测定有助于对本病的确诊。

（2）糖尿病：由于体内胰岛素的绝对或相对不足，糖利用障碍与丢失，蛋白质和脂肪分解增加，因而导致消瘦，尤以胰岛素依赖型明显。患者主要表现体重下降、多饮、多尿，并具有特征性的血糖升高。

（3）嗜铬细胞瘤：临床上除了有发作性血压升高或持续性血压升高发作性加剧外，由于体内儿茶酚胺分泌增高使代谢升高，常有消瘦、多汗、心率增快等表现，其中尤以分泌肾上腺素的嗜铬细胞瘤更为突出。血儿茶酚胺浓度水平升高、尿儿茶酚胺及其代谢产物香草扁桃酸（VMA）在尿中的排出亦增加，腹部 CT 扫描可发现肾上腺或腹主动脉旁神经节肿瘤。

（4）慢性肾上腺皮质功能减退症：因肾上腺皮质分泌皮质激素不足，胃肠功能紊乱，食欲不振，慢性失钠、失水，肌肉消耗以及脂肪合成受阻等使体重下降。消瘦的程度与病情的轻重、病程长短有关。病人常伴有低血压，容易发生低血糖，皮肤粘膜色素沉着。实验室检查可有尿游离皮质醇、17-羟皮质类固醇和 17-酮类固醇降低。

（5）垂体前叶功能减退症：垂体前叶功能减退症中部分轻症病人由于甲状腺功能低下出现粘液性

水肿而表现为虚肿外貌，甚至体重会增加。但严重的垂体前叶功能减退病人和慢性肾上腺皮质功能减退症者一样，由于食欲不振以及胃肠道症状，使进食少而出现消瘦。

（6）松果体瘤：较罕见。儿童期发病主要表现为性早熟，少数病例则出现青春期延迟。成年起病早期可侵犯垂体后叶出现尿崩症，以后可进一步侵犯垂体前叶，引起垂体前叶功能不全，这时尿崩症症状会改善。如前叶功能减退病情严重，或松果体瘤为恶性，病人可有消瘦。CT 可发现肿瘤。

3. 慢性消耗性疾病 恶性肿瘤，血液病，慢性传染性疾病如：肝炎、结核病、血吸虫病、疟疾等。由于营养消耗多，原发病引起的症状折磨，对食欲的影响，消化道的消化吸收功能障碍等又使营养的摄取不足，使消瘦常为其早期的主要表现。因此，对不明原因的消瘦应警惕是由于慢性消耗性疾病引起。

4. 慢性消化道疾病 慢性口腔和咽喉部、胃肠道、肝胆以及胰腺的疾病均可因局部的病变，吞咽困难，呕吐、腹泻，食欲下降等，影响进食和食物的消化与吸收。因长期的氮负平衡而引起营养不良，消瘦，甚至恶液质。其中较为常见的如非特异性溃疡性结肠炎、局限性肠炎、吸收不良综合征、肠结核、尿毒症、慢性肝炎、肝硬化和慢性胰腺炎等。

5. 严重创伤、烧伤 严重的创伤和烧伤因大量失血和/或血浆渗出、感染中的发热以及毒素作用，分解代谢加速，如营养治疗未能跟上，常出现消瘦。

6. 药物所致的消瘦 甲状腺素制剂可使代谢增加，苯丙胺、芬氟拉明等一类食欲抑制剂使食欲下降，均可因身体出现氮负平衡而使体重下降。如用药不当也可引起消瘦。

7. 精神神经性厌食 发病与严重的情绪障碍有关，亦可由下丘脑功能性或器质性病变引起，但器质性病变轻微而不被发现，部分是因盲目的节食减肥所致。绝大部分发生在年龄少于 25 岁的青少年女性。其特点是厌食，体重较起病前下降 25% 以上，对进食、营养和体重有顽固的偏见，无引起体重降低的器质性疾病，无明显的精神病，其活动能力与体重严重下降不相称，实验室检查除有营养不良的表现外，无内分泌，肝胆或其它消化系统等疾病发现。

（余斌杰 梁奕铨）

参考文献

1. 黄铭新主编. 内科理论与实践（第一卷）. 上海：上海科学技术出版社，1983.485～499
2. Pi-Sunyer FX, Obesity. In: Shils ME, Olson JA, eds. Modern nutrition in health and disease, 8th ed. London: Lea & Febiger Co, 1994. p984～1006
3. Ge K, Weisell R, Guo X, et al. Body mass index of Chinese adults in the 1980s. Asia Pacific J Clin Nutr, 1994, 3 (3): 135
4. Jiang ZM, Yang N, Marc R, et al. Body composition of Chinese compared with data from North America. Asia Pacific J Clin Nutr, 1994, 3 (3): 141
5. Rosenberg IH, Mason JB, Olefsky JM. Nutrition. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. eds. Harrison's principls of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994.437～458

第八章　神经系统症状

第一节　眩　晕

眩晕（vertigo）是一种症状，是机体对于空间关系的定向感觉障碍或平衡感觉障碍；是一种运动错觉。病人感受外境或自身在旋转、移动或摇晃。在眩晕症状出现的同时，常伴有平衡失调、站立不稳、眼球震颤、指物偏向、恶心、呕吐、面色苍白、出汗及心率和血压的改变。

临床上可将眩晕分为前庭系统性眩晕（亦称真性眩晕）及非前庭系统性眩晕（亦称头晕）。前者由前庭神经系统病变（包括前庭末梢器、前庭神经及前庭的中枢连结）所引起，为真性眩晕，表现为有运动错觉的眩晕，例如觉旋转、摇晃、移动感。后者常为头昏（头重脚轻、眼花、头脑昏昏沉沉、颅内在转动等诉说），但并无外境或自身旋转的运动觉，常由心血管系统疾病、全身中毒性、代谢性疾病、贫血、眼病等疾患所引起。

一、解剖生理基础

机体平衡的维持、定向功能的正常，是藉视觉、本体觉（肌腱、关节中）及前庭平衡觉的协同作用而完成的，而后者对机体姿位平衡的维持更为重要。各种外界的刺激（信息），通过上述诸感受器如视觉、本体觉、前庭平衡觉传入前庭核群、红核、网结构、皮质下中枢、小脑等，不断反射性调节机体对各种姿位的平衡，各种加速度的反应，使机体在运动中与外界环境保持协调与平衡。神经冲动由皮质下中枢再向上传入大脑皮质。多数学者认为皮质平衡中枢在颞叶，Penfield为患者作脑部手术时，电刺激颞上回，引起“头晕”，“旋转”和摇摆感。应用电生理方法在动物实验中测定了前庭皮质投射区，罗猴的前庭皮质投射区位于第一体感区口代表区之后，介于第一体感区和第二体感区之间的中央后回为Brodmann第二区稍后处。前庭的皮质投射似乎从感觉—运动皮质移向顶叶的联合皮质，皮质区接受两侧前庭投射。综上所述，皮质前庭代表区不甚确切，但一般认为在颞上回的后、上半部，颞顶交界处及岛叶的上部。丘脑后下腹核很可能为前庭传入的丘脑核原站。后下腹核位于后外侧腹核和后内侧腹核之间的底部。

前庭系统包括内耳迷路末梢感受器（半规管中的壶腹嵴、椭圆囊和球囊中的位觉斑），前庭神经、脑干中的前庭核群，小脑，内侧纵束，前庭脊髓束、前庭皮质代表区。三个半规管中的壶腹嵴，其顶状感受器在半规管中内淋巴流动时接受角加速度的刺激，而椭圆囊、球囊的位觉斑则接受直线加速度、重力加速度的刺激，冲动沿着前庭神经传入中枢，反射性地调节机体平衡。在正常情况下，从前庭器官传入中枢的有关平衡觉的信息并不为人们感知，只是当前庭器官或其中枢连结受到较大刺激或病理性损害时，前庭感受的刺激（信息）与来自肌肉关节的本体觉及视觉感受器的关于空向定向的冲动不一致时，于是产生眩晕，亦即运动错觉。由于前庭核通过内侧纵束与动眼神经核之间有密切的联系，因此当前庭感受器、前庭神经及前庭核群受到病理性刺激或破坏时常出现眼球震颤，这种前庭性眼球震颤的特点为眼球有一慢相与一快相交替的有规律的来回颤动。慢相系由前庭-动眼反射通路实现，偏向前庭兴奋性相对较低的一侧。快相则为皮质下中枢、脑干网状结构向相反方向调节眼球运动的现象。因快相容易观察，通常即以此代表眼震的方向。与眩晕的感觉方向一致。前庭诸核通过内侧纵束、前庭脊髓束及网状脊髓束、前庭→小脑→红核→脊髓等通路，与脊髓中的前角运动细胞相连结，所以前庭病损时或前庭器受到较大的刺激时，除出现眼震外还可出现躯体向一侧倾倒及肢体错定物位（指物偏向）等体征。前庭核还与脑干网状结构中的血管舒缩中枢、迷走神经核等联结，所以前庭器病变时在眩晕的同时常伴有恶心、呕吐、苍白、出汗甚至血压、呼吸、脉搏等改变。

二、病因分类

眩晕的病因分类有多种方法，各家不甚统一，各有其优缺点，作者认为根据神经系统疾病的诊断步骤是定位再定性的方法，较为实用，即根据病变的解剖部位及结合病因予以分类，现将常见的疾病列举如下：

（一）前庭系统性眩晕

包括前庭末梢感受器、前庭神经、前庭诸核、

内侧纵束、小脑、前庭皮质代表区之各种病损所产生之真性眩晕。

1. 耳源性病变　例如外耳道耵聍、急与慢性中耳炎、咽鼓管阻塞、鼓膜内陷、耳硬化症、迷路炎、慢性中耳炎内耳并发症（瘘管形成）、梅尼埃病、运动病、良性位置性眩晕、迷路动脉血供障碍、内耳震荡等。

2. 前庭神经病损　前庭神经元炎、听神经鞘膜瘤、桥小脑角其他肿瘤、前庭神经炎、前庭神经外伤（岩锥骨折）或中毒性损害。

3. 脑干病变　桥延脑的血管性和肿瘤性病变、脑干脑炎、多发性硬化、延髓空洞症、第四脑室肿瘤及囊肿。

4. 小脑病变　肿瘤、脓肿、出血及损伤。

5. 大脑病变　颞叶肿瘤或血管性病变，颞叶癫痫。

6. 颈椎病变　颈椎肥大性改变及颈椎间盘突出。

（二）非系统性眩晕

1. 眼性眩晕　如眼外肌麻痹、屈光不正、先天性视力障碍等。

2. 心血管病变　如高血压、低血压、心律不齐、心力衰竭、大脑动脉硬化。

3. 全身中毒性、代谢性、感染性疾病。

4. 各种原因引起的贫血。

5. 神经官能症。

三、各种眩晕症的临床特点

（一）前庭系统性眩晕

1. 梅尼埃病（Ménière disease）　梅尼埃病系内耳病变，为中年以上阵发性眩晕的最常见的原因。临床表现为典型的三联症状：发作性眩晕，波动性、渐进性、感音性的听力减退和耳鸣。眩晕发作时常伴有恶心、呕吐、出汗、面色苍白、眼球震颤。眩晕常突然发作，发作前耳鸣增加、听力骤减，耳内有饱胀感。每次眩晕发作数小时至数天（多数 1～2 天）而自行缓解。发作间歇期长短不一，大多为数月一次，亦有一周数次者。眩晕发作往往随耳聋的进展而减少，至完全耳聋时，迷路前庭功能消失，眩晕发作亦常终止。在眩晕发作间歇期间检查，仅可发现单侧（少数为双侧）感音性耳聋，作电测听检查部分患者重振试验（recruitment test）呈阳性。前庭功能变温试验于一部分病例中显示功能减退。本病产生的原因可能是支配前庭器官的交感神经功能失调引起迷路动脉痉挛，从而使内淋巴产生过多或吸收障碍，导致迷路水肿及内淋巴系压力增高，内淋巴腔扩大及内耳末梢器缺氧、变性等病理变化。

2. 良性发作性位置性眩晕病　本病多见于中年以上患者，多数学者认为是耳石器病变所致，故又称为耳石病，患者常诉说当头部处于某一位置时即引起头晕，有些患者诉说翻身时突然发生眩晕，若再回复头位又即再发生，因而患者尽可能回避该头位。眩晕严重时伴有恶心、呕吐。常无听力障碍。作头部位置检查，常能在患者所诉说的那个头位引出眩晕，同时可见有短暂的水平兼旋转性眼震，眩晕与眼震一致，持续 10～20 秒自行缓解。重复该头位可再出现眩晕与眼震。但于短期内连续数次重复检查，则可逐步适应而不出现眩晕症状与眼震。变温试验提示前庭功能正常。病情常为自限性，数周至几个月后可自愈。近年来一些学者研究认为其基本病理机理系椭圆囊斑上耳石脱落，游离的耳石在头位变动时刺激后壶腹嵴，乃产生短时间的眩晕。至于耳石器病变的原因主要有：①前庭动脉前支血栓形成。②颅脑外伤致内耳震荡。在作头部位置试验时，重复数次检查后之所以出现适应（疲劳）现象是由于耳石散落在内淋巴腔，一时未能沉积在后壶腹顶部，故不再引起症状，但待耳石沉积在壶腹顶部时可再度诱发位置性眩晕与眼震。

3. 前庭神经元炎　起病较急，表现为突起的剧烈的眩晕，伴有恶心、呕吐，但无耳蜗症状。起病时常伴有感染（多为上呼吸道）症状。可能是一种病毒感染。发病时有自发性水平性眼球震颤，躯体平衡失调，变温试验显示病侧前庭功能减退或缺失，有时双侧均有损害。预后良好，一般在数周后眩晕症状逐日减轻，但变温试验显示前庭功能呈永久性损害。多数学者认为病变主要为病毒侵犯前庭神经的 Scarpa 神经节，但也有少数学者认为有时脑干内的前庭纤维也受侵犯。

4. 迷路炎　单纯性中耳炎由于炎症刺激使迷路充血可引起眩晕。眩晕程度较轻，中耳炎好转后眩晕亦即解除。中耳炎并发弥漫性化脓性迷路炎时，眩晕最严重，伴恶心、呕吐、眼震及病侧听力严重丧失，病侧前庭功能消失。此外还有耳痛、耳漏、头痛、发热等中耳感染症状与体征。慢性中耳炎侵蚀骨迷路有瘘管形成时，常有反复发作的眩晕，瘘管试验（以希格尔镜利用橡皮球增减外耳道压力、通过瘘管影响迷路，产生前庭反应）呈阳性反应。提示内耳有瘘管存在。

5. 药物性眩晕　在临床药物应用中，有些药

物使用不当，因毒性作用而致眩晕，如链霉素，有些是难以避免的副作用，如某些镇静药和安眠药，有些是过敏所引起。

（1）耳毒性抗生素类：以氨基甙类为主，如链霉素（尤其是硫酸链霉素）、新霉素、卡那霉素、庆大霉素、丁胺卡那霉素。其它尚有万古霉素、多粘菌素 B。其中有些药物性损害主要影响前庭部分，但大多数前庭与耳蜗均有影响。链霉素是最常见者。引起眩晕症状通常于疗程第 4 周出现，但亦有仅应用 4 天即有眩晕症状者。在年老患者或有肾功能不全的患者，更易出现毒性作用。眩晕症状持续，而在患者行走、头部转动或转身时症状更为明显。于静止时头部不动时，上述症状明显好转，甚至消失。而一旦活动后上述症状又复出现。前庭功能检查，大多数患者均无自发性眼球震颤，闭目难立征阳性，向左右前后摇晃方向不定。变温试验示双侧前庭功能均明显减退或消失。如伴有耳蜗损害，则尚有双侧感音性耳聋。眩晕症状消失较为缓慢，需数月甚或 1－2 年之久，前庭功能则更难恢复。

新霉素对耳蜗的剧烈毒性作用，已为临床医生重视，它对前庭器官亦有严重损害。卡那霉素和庆大霉素所引起的前庭症状与链霉素相似，通常较轻，但由于这两种抗生素近年来临床应用较广，因此其发病率增加，已受到临床重视。

（2）抗痫药：在抗痫药中苯妥英钠与扑痫酮是引起眩晕的最常见者。尤其是苯妥英钠，因应用广，应用时间又长，如不注意服用剂量及检测药物血液浓度，则可引起中毒性损害。主要损害前庭末梢器，可累及小脑，均可导致眩晕，平衡失调，眼球震颤，共济失调，因此对于这些患者应定期随访，必要时检测药物血液浓度，调整药物剂量。扑痫酮用于抗痫治疗，虽较少用，但初服此药时，其剂量应减少至甚小量（成人常规用量之 1/3 至1/4）然后缓慢增加，才可避免眩晕。

（3）其他药物：如水杨酸类（水杨酸钠）、噻嗪类利尿剂（双氢克尿塞）、降压药（利血平、降压灵）及某些磺胺类药物可致眩晕。在临床应用时应予注意。

6. 血管性眩晕　椎-基底动脉血循环障碍

（1）迷路卒中：由于动脉粥样硬化或伴有血液粘稠度增加，血压偏低，导致内听动脉血栓形成，常产生急骤的、严重的眩晕，伴恶心、呕吐，若耳蜗分支同时受损，则伴有耳聋及耳鸣。患者年龄较大，起病甚快，有身体其它部位动脉硬化的征象，既往（青、中年时）无类似的眩晕发作史等特点，均有助于与其它急性眩晕相鉴别。但有的患者表现短暂性的眩晕发作，伴有或不伴有耳蜗症状，持续数分钟至数小时即缓解，对于这些中、老年患者，若除外耳源性眩晕的其它疾病，可诊断为迷路动脉供血不足。

（2）小脑后下动脉血栓形成：亦称延髓外侧综合征（Wallenberg's syndrome），其典型症状与体征包括突起眩晕，伴恶心、呕吐，眼球震颤；病侧肢体共济失调及颈交感神经麻痹综合征；吞咽困难及同侧软腭麻痹，声带麻痹；病侧面部及对侧躯体、肢体的痛温觉减退或消失。

（3）颈椎病变：颈椎退行性病变导致椎间狭窄、及由于颈椎关节骨质增生刺激或压迫椎动脉，使椎动脉痉挛、阻塞，当转颈时一侧之椎动脉更易受压。若椎动脉本身已有粥样硬化，一侧椎动脉受压后，对侧椎动脉无法代偿，引发症状。临床常见之症状为发作性眩晕、其发病与头颈转动有密切关系。此外，这些患者尚可伴有枕部头痛、猝倒、视觉症状（闪光、视野缺失）及上肢麻痛。颈椎 X 线片及颈椎 CT 可显示颈椎形态学变化。

7. 颅内肿瘤　由于颅内肿瘤所产生的眩晕有两种机理：一是由于肿瘤直接压迫，浸润前庭神经或其中枢连结；另一是由于颅内压增高，尤其是由于肿瘤阻塞脑脊液循环而产生脑积水，引起第四脑室底部前庭核的充血和水肿。

（1）桥小脑肿瘤：特别是听神经瘤，有轻度眩晕和耳鸣、耳聋，这是听神经瘤的早期症状。病变进一步发展可出现邻近颅神经受损的体征，如病侧角膜反射减退、面部麻木及感觉减退，外展神经麻痹、周围性面瘫、眼球震颤，同侧肢体共济失调。在听神经瘤的早期通常并没有自发性眼球震颤，当肿瘤增大压迫脑干或小脑时才会发生，但一经出现就一直存在。听神经瘤至病程后期还可出现颅内压增高症状，头痛、视神经乳头水肿。对于听神经瘤的早期诊断可根据单侧性听力渐进性减退、听力检查为感音性耳聋；同侧前庭功能早期即消失；邻近神经（三叉、外展、面神经）中有一根受累即应考虑为听神经瘤，若脑脊液中蛋白质含量增加，X 线片上示病侧内听道扩大，诊断即可肯定。近年来由于应用头颅 CT 及 MRI 检查，更易得到早期确诊。

（2）脑干（延髓桥脑）肿瘤：因病变累及前庭神经核，常有眩晕及持久的眼震，可有一侧或双侧听力减退，水平性眼震的方向通常为双向性，向左侧注视时快相向左，向右侧注视则快相向右，也可

能兼有旋转性眼震。当眼震明显时，眩晕症状不一定很重。还可以有其他颅神经障碍（主要为第Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅹ、Ⅺ）及对侧肢体瘫痪。

（3）小脑半球肿瘤：常有眩晕，早期即出现明显的振幅粗大的眼球震颤，及病侧肢体共济失调，水平性眼震的方向通常是两侧性的，但主要是向病变一侧。前庭功能试验示病侧肢体偏斜反应不明显。

（4）小脑蚓部肿瘤及第四脑室肿瘤（或囊肿）：眩晕为常见症状，眩晕的发生或加重有时与头部位置有关，作头部位置试验，可见有中枢型位置性眼球震颤，并有早期颅内压增高及固定头位等临床表现。

（5）天幕上肿瘤　通常并不出现眩晕，如有，则可能与颅内压增高有关，颞叶肿瘤有时可出现以眩晕为主要表现的癫痫样发作。脑电图上可以有痫样发放。

8. 外伤性眩晕　脑外伤时可因内耳迷路、第Ⅷ颅神经、中枢前庭核及其中枢联结受损而产生眩晕。这些结构可单独或合并受损。迷路内外伤性出血的患者有周围型的前庭紊乱症状，常有颞骨骨折及听力同时受损的征象。亦有内耳并无出血而为迷路震荡者，则眩晕症状持续时间短、恢复较快，听力障碍程度亦较轻。部分患者可由于耳石器损伤而出现短期的位置性眩晕。颞骨横行骨折、骨折线横过岩锥，可产生听神经直接受损，出现明显的眩晕，自发性眼震、听力丧失，于4～6周内前庭症状逐渐消失，但听力常难以恢复。

严重的颅脑损伤患者，在第四脑室及导水管周围可见有点状的小量出血，损伤涉及前庭核及其中枢联结。脑干损伤后产生眩晕的同时常伴有脑干损伤的其他体征，如复视、面瘫、瞳孔不等、肢体运动或感觉障碍等。眩晕症状持续较久，可达数月以上。颈部鞭索样损伤后亦常有眩晕症状，在头部运动时，特别是向着颈部鞭索样受损的方向运动时，眩晕症状更易出现。每次眩晕发作数秒至数分钟。头部位置试验可有位置性眼震，常发生于头部转向鞭索样损伤侧，可能是由于内耳耳石器受损所致。

（二）非系统性眩晕

1. 麻醉、镇静和催眠药作用　这类药物引起眩晕的机理，主要是对中枢的抑制作用。皮层中枢受抑制时表现为头晕及轻度失平衡，但并无运动错觉。应用麻醉剂后，由于皮层中枢的强抑制，有关平衡的各种传入信息，不能在中枢获得综合与分析，因而患者出现头晕症状，诉说昏昏沉沉。这类药物除麻醉药外，还有非那更、安宁、鲁米那、利眠宁等，均不属于真性眩晕范畴。

2. 精神性眩晕　精神性眩晕在本质上是神经官能症的一种表现，大多感觉头昏脑胀，非真性眩晕，无运动错觉，患者诉"眩晕"，"眩晕"时无自发性眼震或自发性倾倒，往往伴有神经官能症其他表现，如失眠、焦虑、紧张、记忆力减退、注意力难集中等。无前庭系或非前庭系器质性疾病。起病诱因以情绪、精神因素为主。

四、诊断步骤

（一）详细询问病史

病史中应详细了解眩晕的性质、程度、时间、诱发因素、伴随症状以及可能引起眩晕的有关病史（药物中毒、外伤史）及包括神经科、内科、耳鼻喉科的有关疾病。

（二）体格检查

应当包括神经科、内科、耳科等诸方面检查：

1. 神经系统：除一般的神经系统检查外，特别应注意有无自发性眼球震颤、共济失调、听力障碍及颅内压增高征。

2. 内科检查：应当注意血压、心脏，有无高血压、低血压、心律不齐、心功能不全、有无贫血、全身感染、中毒、代谢紊乱等。

3. 耳科检查：应检查外耳道、鼓膜、中耳、鼻咽部，注意有无耵聍阻塞外耳道，有无胆脂瘤性中耳炎及耳硬化症，疑有迷路瘘管时应作瘘管试验。

（三）辅助检查

1. 听力学检查　应用表、音叉试验法可以大致了解听力情况，听力障碍的性质（传导性、感音性）及程度，必要时作电测听检查，包括作短增量敏感指数（SISI）试验，复聪（recruitment）试验。

2. 前庭功能检查　包括自发性眼震、倾倒、指物偏向、变温（caloric）试验、旋转试验、直流电试验、位置试验、视动性眼震试验、必要时还需作眼震电图（ENG）检查。

3. 影象学检查　可根据病情作必要的影象学检查，例如头颅X线摄片、乳突摄片、脑电图、经颅Doppler超声（TCD）检查，头颅CT，头颅磁共振成像（MRI）等。疑为颈椎病者则需作颈椎摄片或颈椎CT。有颅内炎症可能者需作腰穿（检查脑脊液）。

经过病史分析，体格检查后，拟诊为眩晕，但仍不能肯定眩晕性质者应作适宜的前庭功能检查。

（四）前庭功能检查的临床意义

前庭功能检查对于眩晕症的诊断有肯定的价值。有助于确定病损的部位，鉴别眩晕的性质。前庭系统性眩晕常有前庭功能异常，而非系统性眩晕则多数均无明显的前庭功能异常。前庭功能检查项目繁多，兹将这些检查的临床意义叙述于下：

1. 自发性眼球震颤　前庭系统性眩晕常伴有眼震，而非系统性眩晕一般均无自发性眼震。前庭周围性病变及前庭中枢性病变时所出现的自发性眼震的鉴别大致有如下几点：①前庭周围性，眼震常为一种方向，多为水平性，多呈突发性，伴有明显眩晕且与眼震程度一致，闭目后眩晕症状并不减轻，固视可使眼震减弱，眼震之快相通常为向病损的对侧。闭目时向前伸出的两个上肢偏向病损侧，躯体常向眼震的慢相倾倒。常伴有听力减退。眼震持续时间一般不超过3周。如梅尼埃病，急性迷路炎，急性前庭神经损伤等。②前庭中枢性：眼震方向不一，可为水平、旋转、垂直、斜向。持续时间较长。不一定伴有明显眩晕，眩晕与眼震程度不一致。指物和倾倒方向并不恒定，与眼震方向无肯定关系。可以无听力障碍。眼震常不能被固视抑制（减弱）。病变多数累及桥脑、延脑或小脑，因天幕上病变直接引起眼震者罕见。

至于眼源性眼震，其特点是眼震呈摆动性，尤其当眼球在正中位时，眼震呈对称钟摆样；眼球移向侧方时转为跳动样眼震，其快相向侧视方向，闭目时眼震消失；眼震持续时间长；不伴旋转性眩晕，若诉有"眩晕"，常觉为外境来回摆动或"眼花"，闭目后症状即消失，无听力障碍、无自发性倾倒。眼源性眼震可见于先天性白内障，先天性角膜云翳、白化病，眼震在幼小时即已存在。也偶然发生于成年后罹患黄斑变性患者。

2. 变温试验（caloric Test）　常用的方法是微量法或冷热交替法，其临床意义如下。

（1）单侧功能减退或消失（半规管轻瘫或瘫痪），常提示该侧前庭器有病变。例如听神经瘤、梅尼埃病等。

（2）一侧前庭功能减退或消失，并伴有持久的自发性眼球震颤，则病变已累及脑干或小脑。如桥脑小脑角有占位性病变已侵犯及桥脑或小脑。

（3）双侧性前庭功能减退，提示两侧前庭器（或前庭神经）病变，常见于中毒性病损（链霉素中毒）、感染性病损（前庭神经元炎或桥小脑角蛛网膜炎）。

（4）变温试验反应消失而前庭直流电试验反应存在，提示病损位于前庭神经末梢器。例如迷路炎。

（5）有自发性眼震及眩晕，但变温试验时诱发出之眩晕反应及迷走兴奋反应不明显，常提示病变位于颅后窝。

（6）变温试验所诱发的眼震、眩晕、指物偏向，在它们的彼此程度上，性质上有分离现象或不一致；诱发的眼震为反常性（眼震的性质错乱，如原应出现水平性眼震却出现垂直性者）或反向性（眼震与应出现的方向相反）者；变温试验时诱发的眼震只出现在慢相方向上的双眼偏斜而无明确的快相，均提示病变位于脑干。

（7）前庭功能亢进有两种情况：①单侧性亢进提示该侧前庭神经（前庭器）有刺激性病变存在，例如迷路炎的早期、梅尼埃病的初期。②双侧性亢进可能为神经官能症，是由于植物神经功能失调等因素所引起，亦可能由于颅内某些疾病使小脑对前庭的正常抑制作用减退、中枢前庭神经兴奋性增高所引起，无定位价值。

（8）用冷热交替法检查前庭功能：除可发现半规管功能是否正常，有无半规管麻痹（反应低下或消失）外，并可发现有无优势偏向。所谓优势偏向是指所诱发出的眼球震颤反应向一侧的眼震时向另一侧的眼震时程明显增大，例如以温水刺激均引起向右的眼球震颤。两个反应时程均大于使眼震向左的相应变温刺激反应时即称为右向的优势偏向。通常认为向一侧方向的眼震时程总和大于向对侧者的总和40秒以上者，即为有优势偏向。在椭圆囊及其与前庭神经尾端部分连结的紧张性前庭机制发生病变时即可引起向对侧方向的优势偏向。但大脑颞叶后部病变时有时亦可发现有朝向病侧的优势偏向。

3. 位置试验：眩晕患者，尤其是眩晕症状的发生与头部处于某种特定位置有关者（此种眩晕可称位置性眩晕）、作位置试验有一定的临床诊断价值。通过检查可以了解眩晕出现时是否同时伴有眼震，并可进一步鉴别此种位置性眩晕、位置性眼震系由前庭周围性病变抑或中枢性病变所引起。

位置性眩晕与位置性眼球震颤的检查方法：①嘱患者坐于检查床上，观察其有无自发性眼震。②检查者立于患者的右侧，嘱患者头向右侧偏转45°，躯体亦向右侧轻度偏转。检查者用两手扶住患者的左、右侧头部，然后嘱患者迅速躺下，头仍维持于向右侧偏转的位置。事先作好测试让患者躺下后头部越过检查床一端并悬垂于检查床沿之外。检查者

始终用两手扶持其头部，以维持其头部向右侧偏转的位置。观察有无眩晕症状及眼球震颤。观察15秒如无眩晕症状及眼震出现，则让患者恢复原坐位，亦观察15秒有无眩晕与眼震。③重复以上检查，嘱头向左偏转45度，然后再躺下观察。如果在上述检查中出现眩晕或眼球震颤，则需要观察眼球震颤的详细情况，包括眼震出现的潜伏期、眼震持续时程、眼震的方向及类型，并了解眩晕的程度，观察植物神经反应情况。对于有位置性眩晕及位置性眼球震颤的病例尚需在短期内连续检查数次（4～5次）。使其症状与体征重复出现，观察连续检查数次后有无疲劳、适应现象（即原有的位置性眩晕与位置性眼震因连续反复检查而渐减退及消失）。

周围型与中枢型位置性眩晕、眼震的鉴别见下表（表2-8-1）：

表2-8-1 周围型与中枢型位置性眩晕、眼震的鉴别

眼震特征	周围型	中枢型
眼震潜伏期	5s左右	无
眼震持续期	15s左右	长或持续
眼震类型	水平兼旋转，快相向低位耳一侧	可垂直，水平、斜向，方向不肯定
眼震与眩晕程度	一致	不一致
连续检查后疲劳、适应现象	有	无
植物神经反应（恶心、呕吐）	明显	不明显
神经系统其他阳性体征	无	常有

周围型位置性眩晕、眼震的常见疾病有良性阵发性位置性眩晕（即耳石病）、梅尼埃病、耳硬化症、内耳开窗术后、浆液性迷路炎、内听动脉供血不足、药物性内耳损害等。中枢性位置性眩晕、眼震的常见疾病有小脑蚓部肿瘤、第四脑室肿瘤或囊肿，椎-基底动脉供血不足，桥小脑角肿瘤、颅脑外伤等。

4. 直流电试验　应用直流电检查前庭神经，电流不仅刺激前庭末梢器也能直接作用于前庭神经节及前庭神经。方法为将直流电阴极置测验耳的耳屏处或乳突处，阳极置于前额或手中，电流逐渐缓慢增加，分别观察出现眩晕感、眼震及倾倒的毫安数，通常于正常人2～4mA即有眩晕感觉，4～6mA出现倾倒反应，6～8mA出现眼震。眼震之快相向阴极侧，而倾倒则向阴极之对侧。直流电试验主要的临床价值可协助鉴别前庭末梢器与前庭神经本身的病变，例如前庭末梢器病变（梅尼埃病、迷路炎）变温试验可能显示病侧前庭功能减退或消失，而直流电试验仍属正常反应。若病变累及前庭神经，例如听神经瘤，则变温试验无反应时，直流电试验亦无反应。

5. 视动性眼震试验（optokinet test）　视动性眼震由固视连续移动景物所引起而非前庭刺激所引起。试验原理：当两眼注视眼前连续而迅速通过的一系列物体时，每一物体在后一物体出现于视野中以前，受到两眼的注视与跟随。而当下一物体的影像落于视网膜的周边部时，眼球即反射性反跳，以便使后一物体像落于黄斑上。眼球如此快慢交替地运动，遂形成视动性眼球震颤，这是一种生理现象。此项检查之所以引入神经耳科学是因为：①视动性眼震亦快相与慢相的交替运动，与前庭性眼震形成类似；②此项检查对各种自发性眼震鉴别及颅内病变的定位诊断有一定价值。检查方法：应用视鼓或视伞或带尺诱发眼球震颤。正常人所诱发之视动性眼震之慢相与视鼓旋转之方向一致，眼震之快相与视鼓旋转之方向相反，所诱发出之视动性眼震向左、右侧是对称的。

一般认为视动性眼球震颤的神经通路为：起自视网膜右半侧之神经纤维→右侧膝状体→视放射→视皮质（Brodman18区、角回和缘上回）的视动中枢。再自视动中枢通过视放射后部深处前行，经视放射→大脑脚→上丘→经内侧纵束→桥脑眼球同向运动中枢→眼球运动核。

因此，皮质视动中枢至脑桥同向运动中枢间任何部位之病变累及视动通路，即可消除或减弱向对侧之视动性眼球震颤，亦即出现向病侧之视动性眼震优势偏向。根据作者研究的资料分析，右大脑半球占位性病变中，出现视动性眼震优势偏向现象多数与后颞、顶枕部（尤其是顶部）有关。如果病变累及脑干内的视动反射纤维，亦常有异常反应，多数为不对称性异常。在眼源性的自发性眼球震颤病例中，视动性眼震反应多数表现为同向性异常（即眼震的快相与视鼓或视伞旋转的方向相同，或无反应）。

6. 眼震电图（ENG）检查　对于眩晕病作前庭功能检查，其中自发性眼球震颤与诱发性眼球震颤都是检查中的一项重要体征。除肉眼观察外，应用眼震电图记录，可以使眼球震颤的各种特点（速度、频率、幅度、方向）客观记录下来，以供比较分析研究。通常所见到的节律型、水平性（或垂直性）眼震在眼震电图上表现为一不对称的峰形波，由迅速上升（或下降）的快相与缓慢回复至基线的慢相所组成。

眼震强度可用眼震时程、幅度、频率、慢相速度等表示，其中以时程和慢相速度为可靠。

慢相速度的测量方法如下：①正常眼震电图测量法，见图 2-8-1。②眼震强度-慢相速度计算法：其中几何作图法（见图 2-8-2 系延长慢相斜边成 AC，使 BC 等于纸速 1 秒，是测得 AB = 22mm，定标值 $10^c = 11mm$，按：

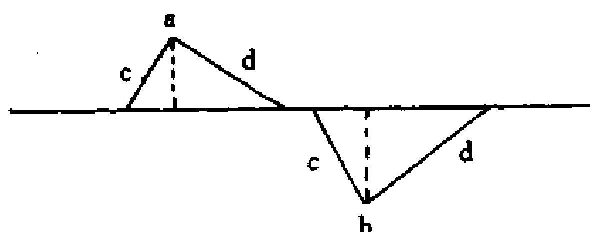


图 2-8-1　正常眼震电图
a. 右向眼震　b. 左向眼震　c. 快相　d. 慢相

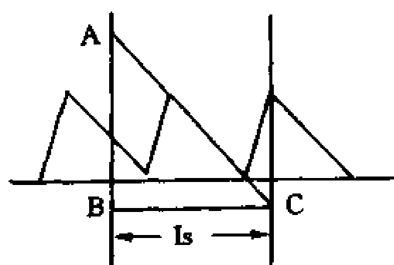


图 2-8-2　几何作图法

$$速度 = \frac{距离}{时间} \quad 得慢相速度 = \frac{10}{11mm} \times \frac{22mm}{1s} = 20^{\circ}/s$$

另为极盛期价值法（culmination value），于变温试验中，取反应高潮期 10 秒内之眼震，计算其幅度和频率，以慢相速度表示之。其公式如下。

$$慢相速度 = 平均幅度 \times 平均频率 = \frac{总幅度}{总次数} \times \frac{总次数}{时间} = \frac{总幅度}{时间}$$

例如：10s 内眼震总幅为 150mm，总次数为 20 次，定标值 $10^c = 11mm$，则

$$慢相速度 = \frac{10^c}{11mm} \times \frac{20次}{11s} \times \frac{150mm}{20次} = 13.6^{\circ}/S$$

利用眼震电图可以记录各种自发性眼震，并通过各种诱发试验记录变温性、位置性、视动性、凝视性眼球震颤。并可作扫视试验（saccade test）、平稳跟踪试验（pursuit test），于检查中可进一步观察在睁眼（明亮条件下），暗室中、闭眼条件下眼震的变化。这些客观资料，均有助于对眩晕、眼震、前庭系统疾病的诊断。

五、鉴别诊断

眩晕是一个常见症状，对于临床医师而言，诊断与鉴别诊断时可先从以下三方面考虑：

1. 前庭系统性眩晕还是非系统性眩晕　一般而言，凡属前庭系统性眩晕均具有空间定向的感觉异常，具有运动错觉的特点，或觉外境或觉自身在运感（旋转、摇晃、向一侧移动）；而非系统性眩晕则没有上述的特点，大多数患者对"眩晕"描述为头昏、头胀、头重脚轻、头脑内转动等。

2. 对于前庭系统性眩晕应进一步鉴别是前庭周围性病变还是前庭中枢病变，两者鉴别的主要点见表 2-8-2。

3. 更进一步的诊断需根据各疾病的临床表现的特点及必要的辅助检查。

表 2-8-2　前庭周围性眩晕与前庭中枢性眩晕的鉴别

	前庭周围性眩晕	前庭中枢性眩晕
眩晕性质	多为旋转性，或多为向上下，左右、摇晃的运动幻觉	旋转性或为固定物体向一侧运动的感觉
持续时间	较短，数小时至数天（最多数周）	较长，可数月以上
眼球震颤与眩晕程度	一致	可不一致
倾倒（闭目难立）	常倒向眼震之慢相侧，与头位有一定的关系	倾倒方向不定，与头位无一定的关系
听觉障碍	常有	不明显
迷走神经兴奋反应（恶心、呕吐）	常有，明显	不明显

（朱文炳）

参考文献

1. 史玉泉．实用神经病学．第二版．上海：上海科学技术出版社，1994

2. 钱惠．临床症状鉴别诊断学．第二版．上海：上海科学技术出版社，1991

3. Troost, BT. Dizziness and vertigo. In: Bradley WG, et al. Neurology in clinical practice. Vol 1. Bufferworth Heinemann, 1991

第二节 晕 厥

晕厥（syncope）来源于希腊字“synkope”，词意为阻断，表示突然发生的全身肌肉无力、姿势张力丧失、不能站立和意识丧失的一组症状群。其主要原因为各种原因所致之弥漫性脑缺血缺氧。临床上每次发作持续数秒至数分钟，伴发全身不适、视力模糊、面色苍白、出汗和恶心，发作间歇期体检正常，不留后遗症为特征。详细询问病史，多数患者可找到一定诱发因素。

大脑的重量约占体重的2%左右，但它所需要的血液供应量却高达心总输出量的20%左右。在正常大气压力、正常血糖含量的情况下，机体为了维持正常的生理功能、保持意识清醒，必须依赖于大脑供血供氧系统的连续供给，并保持一定的脑血流量。应用Kety-Smith方法测定的结果提示，为保证机体的正常功能，一般健康人的脑血流量为54～65ml/（100g·min）；应用^{133}Xe检测结果为43.3～60.21ml/（100g·min）。当脑血流量在短期内降至30ml/（100g·min）左右时，即可发生晕厥。另一方面，由于大气压力和过度换气所致的二氧化碳分压（$PaCO_2$）、氧分压（PaO_2）和血糖含量的改变均可导致晕厥的发生。

一、晕厥的病因与分类

引起脑血流突然减少的原因很多，按其次序大致如表2-8-3所示。

下述诸多原因中，最重要的是心搏出量减少或停止。实验证明，脑血流完全终止1～2秒钟后，直立状态的人即感头昏；3～4秒后即可引起意识丧失；5秒钟以后，即使平卧者亦可出现意识丧失。无论是心源性、心后性引起心搏出量减少；不管是中枢性或外周性所引起血管外周阻力降低，血容量分布不正常而引起的脑血灌流减少；以及脑灌流量虽然正常，但灌流血液成分的改变等均可引起

表2-8-3 晕厥的病因

一、循环性的脑血流降低
- 1．明确由血管舒缩机制障碍所致
  - 1）迷走性（迷走压迫）
  - 2）体位性低血压
  - 3）原发性植物神经功能不足
  - 4）交感神经切除术（包括药物性阻断，如抗高血压药物甲基多巴、胼苯达嗪等，或外科手术切除）
  - 5）中枢和周围的植物神经疾病
  - 6）颈动脉窦晕厥
  - 7）高缓激肽血症
- 2．心搏出量减少
  - 1）左室搏出血流受阻：如主动脉狭窄、肥厚性主动脉瓣下（hypertrophic subaortic）狭窄
  - 2）肺血流受阻：肺动脉狭窄，原发性肺高压，肺栓塞
  - 3）心肌病：大块心肌梗死伴搏出不良
  - 4）心包病：如心包填塞（cardiac tamponade）
- 3．心律失常
  - 1）心动过缓：
    - ①房室传导阻滞：Ⅱ-Ⅲ度房室传导阻滞，伴阿-斯综合征（Adams-Stoke syndrome）
    - ②室性无收缩
    - ③窦性心动过缓，窦房阻滞，窦性停搏，病态窦房结综合征
    - ④颈动脉窦晕厥
    - ⑤舌咽神经痛
  - 2）心动过速：
    - ①阵发性室性心动过速，伴或不伴徐缓性心律紊乱
    - ②不伴房室传导阻滞的室上性心动过速

二、其他原因
- 1．供脑血液成分改变
  - 1）低氧血症
  - 2）贫血
  - 3）过度换气所致之CO_2降低
  - 4）低血糖
- 2．脑源性
  - 1）脑血管病变
    - ①颅外血供不足（颈动脉，椎动脉供血不足）
    - ②弥漫性脑动脉痉挛
  - 2）情感障碍，焦虑发作，癔病

脑血流减少而晕厥。根据引起晕厥的原因和表现，可将晕厥作如下分类（表2-8-4）。

二、各类晕厥的临床特征

（一）反射性晕厥

反射性晕厥最常见，占晕厥总数80%～90%，分布于各年龄组。由于压力感受器反射弧传入通路上的功能障碍，通过血管迷走反射引起心率减慢、

表 2-8-4　晕厥的分类

一、反射性晕厥　迷走性或迷走抑制性晕厥
1. 血管减压性晕厥
2. 体位性晕厥
3. 颈动脉窦综合征
4. 咳嗽性晕厥（tussive syncope）
5. 排尿性晕厥（micturition syncope）
6. 吞咽性晕厥
7. 疼痛性晕厥
8. Valsalva 晕厥（Valsalva-maneuver syncope）
9. 心因性晕厥
二、心源性晕厥
1. 心律失常
1）心动过缓与心脏停搏（病窦综合征）
2）房室传导阻滞Ⅱ～Ⅲ度
3）阵发性室上性、室性心动过速，心房颤动，心室颤动
2. 急性心排出量受阻
1）主动脉瓣狭窄
2）肺动脉瓣狭窄
3）左心房粘液瘤或活瓣样血栓形成
3. 右左分流性心脏病-法乐四联症
4. 急性心肌病
1）急性心肌炎
2）心绞痛与心肌梗死
三、脑源性晕厥
1. 脑动脉弥漫性硬化
2. 脑血管痉挛（高血压脑病）
3. 大动脉炎（无脉病）
4. 延髓心血管中枢病变
5. 神经系统变性病，如 Shy-Drager 综合征
四、血液代谢性成分改变
1. 低血糖综合征
2. 过度换气综合征
五、心因性晕厥

全身血管扩张、和心输出量降低、脑灌流量急骤下降而发生晕厥。

1. 血管减压性晕厥　又称血管迷走性晕厥或单纯性晕厥，是最常见的一种晕厥。由于某种刺激引起迷走神经兴奋，反射性周围血管阻力突然丧失，血管扩张，血压下降至 3.3kPa（25mmHg）以下，回心血量和心输出量减少，脑灌流量减少，则脑缺血导致晕厥。这类晕厥多见于体弱的青年女性，起病诱因多为情绪紧张、恐惧、疼痛、疲劳、饥饿、闷热、愤怒、站立过久、妊娠、轻微外伤、看见血或自身抽血、针灸、手术等引起患者精神紧张的任何刺激。在发病前有数 10 秒～数分钟的先兆症状如全身无力、出汗、上腹部不适、头昏、视力模糊、恶心、呕吐、心悸、面色苍白、全身发麻等。部分患者在先兆期若立即坐下或平卧，可避免一次发作。晕厥发作期的特征取决于发作的严重程度、意识丧失的持续时间，主要表现为突然跌倒，血压下降，心跳变慢，每分钟 40 次以下，脉搏微弱，面色苍白，皮肤发冷，瞳孔散大，意识丧失。部分患者有大小便失禁，四肢强直或阵挛抽动。意识丧失的时间，一般为数秒至数分钟，患者很快恢复知觉，无严重后果。但若当患者恢复知觉后立即坐起或站立时，常可导致复发。

2. 体位性低血压（直立性低血压）　患者由卧位或蹲位突然起立，或持续站立后发生晕厥。一般无前驱症状，血压急骤下降至收缩压在 8kPa（60mmHg）以下，而突然跌倒，意识丧失。体位性低血压发生于以下数种情况：

（1）长期卧床的慢性患者或孕妇：突然起立时发生晕厥，这是由于压力感受器反射弧中断，丧失了在站立时促进静脉回流的调节作用，血流淤积于下肢，使回心血量减少，继之心输出量减少而发生晕厥。

（2）血容量减少：诸多原因可引起血容量减少，如大量的失血，大剂量利尿剂和脱水剂的应用。当血容量减少时，交感神经兴奋，心室壁张力增高，则引起心室内压力感受器的减压反射，引起心输出量减少，动脉压降低，晕厥发生。

（3）药物及交感神经切除术后：如应用氯丙嗪，交感神经阻滞剂降压药物均可导致直立性低血压性晕厥；交感神经切除术后常并发体位性低血压导致晕厥。

3. 颈动脉窦综合征　又称颈动脉窦晕厥，是颈动脉窦过敏引起的晕厥。诱发原因常有：突然转头、穿过硬的高领衣或用手压迫颈部等。颈动脉窦附近的病变压迫和刺激颈动脉窦或颈动脉窦反射功能亢进均可引起晕厥。如肿大的淋巴结、肿瘤、手术疤痕等都可压迫颈动脉窦。晕厥发作时心率减慢、血压下降，但无恶心、面色苍白等先兆症状。按发生形式又可分为三种型式：

（1）血管迷走型：发作时反射性窦性心动过缓或房室传导阻滞，或两者同时存在，故心输出量减少，脑血流量下降，引起晕厥。此型多见，占颈动脉窦晕厥的 70%。此型用阿托品类药物治疗有效。

（2）减压型：发作时反射性血压骤降，心率无变化，亦无房室传导阻滞。此型少见，可用升压药，如肾上腺素或麻黄素治疗有效。

（3）中枢型：发作时心率和血压均无改变，只有短暂性晕厥。这是由于一过性脑血管痉挛引起。

阿托品及升压药均无效，一般用镇静剂治疗。常为突然转动头位或衣领过紧而诱发。

颈动脉窦对血循环起着调节作用，当窦内压力增强时，则起相反作用。当颈动脉窦附近有病变时，或用手轻压该区或转动头部即可引起血压下降，脉搏减慢，晕厥发生。因此颈动脉窦区的按摩不能随便使用，尤其是双侧同时按摩极危险，可造成心跳停搏死亡。这种患者应避免衣领过紧，并及时治疗局部病变。

4. 吞咽性晕厥　患者常有吞咽神经痛，食管、咽、喉、纵隔疾患，严重房室传导阻滞。病态窦房结综合征的患者可因吞咽动作激惹迷走神经，引起反射性心率减慢而晕厥。吞咽性晕厥发作与体位无关，亦无先兆。胆绞痛、胸膜或肺受刺激以及支气管镜检查时亦可诱发类似发作。阿托品可制止发作。心脏起搏器可防止发作。治疗原发病非常重要。

5. 咳嗽性晕厥　见于慢性支气管炎、百日咳和支气管哮喘患者，在剧烈咳嗽后突然意识丧失，历时短暂，迅速恢复。偶有头晕眼花、出汗等前驱症状，但无后遗不适。此类晕厥的发病机制是由于剧烈咳嗽引起胸内压和腹内压增高，阻碍静脉回流，继发回心血量减少，心搏出量降低，引起脑供血不足而发生晕厥；咳嗽时，反射性引起颅内压急剧增高，减少脑灌血量，引起意识丧失。咳嗽性晕厥的治疗主要是消除引起咳嗽的原因，抑制咳嗽反射，控制剧烈、频繁和持久的咳嗽。

6. 排尿性晕厥　排尿性晕厥好发于青壮年男性，常在夜间或午睡后起床排尿过程中或排尿结束时发病，偶亦于白天排尿时发病。发病前无任何先兆，偶有头昏眼花。发病时突然摔倒，意识丧失，持续约1～2分钟后恢复，无任何后遗症，但常有跌伤且可反复发作。排尿性晕厥发病机制是多方面的，包括：①夜间迷走神经亢进，心率缓慢；②体位改变，由卧位到立位时反射性周围血管扩张；③膀胱收缩产生强烈的迷走反射，导致心脏抑制和心律失常；④膀胱排空，腹内压骤然降低，使静脉回心血量减少；⑤睡眠时肌肉松弛，血管扩张等均使心搏出量减少，引起暂时性脑缺血缺氧而致晕厥。极度充盈的膀胱在迅速导尿后，或腹水大量引流后均可发生类似晕厥。夜间排尿时不要急起站立，或取蹲位或坐位排尿，可避免排尿性晕厥的发生。排尿性晕厥发作时应立即平卧，用肾上腺素类药物治疗，如有心动过缓或心律紊乱则应用阿托品。

7. 疼痛性晕厥　剧烈疼痛可发生晕厥，这是由于剧痛刺激，反射性引起血管舒缩中枢抑制，周围血管突然扩张，回心血量减少，血压骤降，脑血流减少，晕厥发生。类似情况也发生于过份悲伤或强烈的恐怖刺激，这是由于强烈的精神打击，反射性引起一过性血管舒缩功能障碍所致。

8. 过度换气引起的晕厥　持续过度换气后出现晕厥发作是由于过度换气，血液中二氧化碳含量和酸度降低，周围血管扩张，回心血量减少，血压下降，脑血流减少，以及血红蛋白对氧的亲和力增加，脑组织供血供氧减少所导致的晕厥发作。这类晕厥好发于青年女性，诱发因素多为精神紧张，晕厥前期常有头昏、心悸、乏力、出汗、面部潮红和发热、手足发麻及焦虑不安，先兆症状持续数秒钟或数分钟。晕厥发作时患者有一种遥远感，接着意识丧失数秒钟或数分钟。晕厥恢复后，四肢显著乏力和不安感等残余症状持续较长时间，有时可达数小时。

9. 仰卧位低血压晕厥　发生于妊娠后期孕妇仰卧时，也可发生于腹腔内巨大肿瘤的患者。表现为血压骤降，心率加快，头昏晕厥。改变体位使症状缓解。这种晕厥系由于仰卧时，下腔静脉受到机械性压迫，使回心血量突然减少所致。侧卧位可防止发作。

(二) 心源性晕厥

因心脏疾病引起心排出量突然减少，导致脑供血障碍而发生短暂意识丧失，称为心源性晕厥，严重者可导致心源性脑缺氧综合征或阿斯（Adams-Stokes）综合征。心源性晕厥最严重，严重者甚至在晕厥发作时，导致猝死。心源性晕厥常在活动或用力时诱发，与体位无关，发作前一般无前驱症状，发作时伴有紫绀、呼吸困难、心律不齐或停搏，心音微弱以及相应的心电图异常。部分患者有心脏病的病史和体征。引起心源性晕厥的心脏病可分为心律失常，心脏排血受阻和心脏本身病变和先天性心脏病所致。

1. 心律失常　是引起心源性晕厥最常见的原因。心脏起搏或传导障碍达到一定严重程度时，心率极度减慢甚至停搏，或心率变快而无效收缩，都可使心搏出量减少，导致脑缺血性晕厥发作。

(1) 心动过缓与心脏停搏：病窦综合征引起严重窦性心动过缓或停搏；不完全的房室传导阻滞可突然转变为完全性房室传导阻滞，也可由心脏传导抑制药物如奎尼丁、心得安等肾上腺素能β受体阻滞剂引起；由于麻醉诱导，手术过程，纵隔疾患，颈动脉窦综合征，胸膜、腹膜等受刺激时反射性引

起。心率缓慢，房室传导阻滞及停搏，导致脑灌流减少而意识丧失，晕厥发作。一般而言，心脏停搏5～10秒钟即可引起晕厥发作，15秒即可发生抽搐，呼吸暂停。心率到40次/分以下，晕厥可反复发作。

（2）房室传导阻滞，主要是Ⅱ～Ⅲ度，尤其当Ⅱ度转为Ⅲ度传导阻滞时，由于心率很慢，心搏出量减少，因脑缺血而发生晕厥。房室传导阻滞是常见的晕厥原因，其病因有如冠心病、风湿病、心肌炎、洋地黄毒性反应等。

（3）心动过速、房颤及室颤：阵发性心动过速是一种快速型心律失常，可分为室上性和室性二种，患者常感心悸和胸闷。因心率过速，心室得不到充分舒张和完全充盈，使心排出量减少，导致晕厥发生。室性心动过速常伴发心源性休克，阿-斯综合征。心房颤动是心房内快而不规则的异位冲动引起的心房肌不协调的乱颤状态，房颤率可达300～600次/分。这样快的房率传入心室后，引起心室率快而不规则，使心室不能得到充分的充盈，也就是心室处于无效或低效的收缩，心排出量显著减少而产生脑缺血缺氧，严重时晕厥发作。阵发性心动过速和房颤引起的晕厥，发作前常突然出现不规则心跳、头晕、眼花和出汗等症状。心室纤颤是最严重的心律失常类型，可并发于急性心肌梗死、严重低血钾、洋地黄中毒、心脏手术、电击、窒息等。心室纤颤在心功能上是无效的心脏跳动，无心搏出量，实际上与心脏停搏无区别，因此一旦发生，常常预示临终前状态。

2. 心排出受阻　由于心瓣膜病变而导致心瓣膜扩张受限或心腔内占位病变，使心脏排血发生急性机械性梗阻时，心排血量突然减少，晕厥发作。可见于以下几种情况：

（1）主动脉瓣狭窄：主动脉瓣狭窄使心输出量维持在低水平，仅能维持机体低活动的需要，当活动度增加或用力或激动时，心排出量不能满足脑供血要求而造成脑缺血，导致晕厥。故称为用力性晕厥。晕厥时常伴头昏、眼花、心悸、无力、出汗，半数患者可伴发心绞痛或短暂呼吸困难。由于心排出量减少，不仅引起脑缺血、晕厥发作，同时冠状动脉血流量亦明显减少，导致严重心肌缺血。因此这类晕厥发作持续时间较长，发作后常有胸闷、呼吸短促、乏力和心绞痛。

（2）心排出量减少：引起脑缺血和心肌缺血，心输出量进一步下降，晕厥发生，伴心绞痛、紫绀、窒息性呼吸困难甚至肺栓塞死亡。

（3）左心房粘液瘤或活瓣样血栓：在体位改变时，粘液瘤或血栓突然堵塞于房室瓣口，造成机械性梗阻，阻碍心脏排血，心脏排血突然中断，导致脑缺血，晕厥发作。晕厥发作时或间歇期可出现类似二尖瓣狭窄的心尖部舒张期杂音，此杂音随体位改变而变动。左心房粘液瘤常引起晕厥发作，发作后完全恢复。左心房血栓很少引起晕厥发作。发作常同时伴有脑栓塞。

（4）肥厚性梗阻型心肌病：由于心室肌和室间隔肥厚，直接阻碍心室血流出，使心排血减少，尤其是兴奋或用力，心肌收缩加强，梗阻加重，脑缺血导致晕厥发作。这类晕厥亦属用力性晕厥。晕厥发作时常伴头昏、乏力、呼吸困难或心绞痛，严重者可在发作期猝死。

3. 心肌病变　心肌炎、心肌缺血、心绞痛或急性心肌梗塞等心肌病，使心肌收缩力降低，心排血明显减少，导致脑缺血，晕厥发生。心肌病变常伴严重的心律失常和房室传导阻滞，因此心肌病变引起的晕厥预示病情危重，也是猝死的重要原因。心绞痛和心肌梗塞引起的晕厥持续时间较长，发作后有后遗症状，无力明显。

4. 血含氧量减低　先天性心脏病伴有右至左分流时，心排出量之血中含有静脉血成分，含氧量低，可发生低氧性晕厥，常见于法乐四联症患儿，哭闹或用力时诱发。

（三）脑源性晕厥

由于脑部血管病变、痉挛或被挤压引起一过性广泛脑供血不足，导致意识丧失者称为脑源性晕厥。

1. 弥漫性脑动脉硬化　脑动脉硬化时，脑供血维持正常生理功能在低界水平，当血压突然降低或心律失常或体位改变时，脑供血突然进一步减少，引起晕厥发生，如常见于椎基底动脉粥样硬化。

2. 脑血管痉挛　高血压病及症状性高血压患者如肾性高血压、妊娠毒血症和嗜铬细胞瘤患者，血压突然升高时，脑血管发生痉挛，患者头痛呕吐，称高血压脑病，有时可发生晕厥，这种晕厥持续时间较长，常伴有神经系统体征和视乳头水肿。

3. 主动脉弓综合征　是一种多发性大动脉炎，病变多发生于颈动脉、无名动脉和锁骨下动脉等大动脉，受累血管狭窄甚至闭塞，出现相应的症状与体征，当上肢剧烈活动时，椎动脉血液通过侧枝逆流至臂，导致椎动脉系统供血不足，引起眩晕或晕厥。

4. 延髓心血管运动中枢病变或功能障碍　延髓病变如延髓肿瘤、空洞症、第四脑室囊虫或肿瘤以及 Shy-Drager 综合征常影响到延髓心血管中枢而发生晕厥。某些镇静剂、安眠药、抗抑郁药和麻醉剂对延髓血管运动中枢有直接抑制作用，也可导致晕厥。

（四）血液成分改变引起的晕厥

由于血液成分改变，引起脑血氧、糖和能量供应障碍等所致的意识障碍，称为血液成分改变引起的晕厥。

1. 低血糖　脑储糖储能的能力差，需要不断地通过血液输送糖和能量物质，当血糖降低至 2.8mmol/L 时便出现低血糖的一系列症状如头昏、乏力、饥饿感、出汗、神志恍惚，甚至晕厥、抽搐和昏迷。这种晕厥发生缓慢，恢复亦慢，可见于用胰岛素或降糖药过量时，也可发生于胰岛细胞瘤患者。低血糖性晕厥发作时，测血糖明显降低，并且通过注射葡萄糖即可终止发作。

2. 贫血　红细胞携带氧供应脑。在贫血时，血液中红细胞数明显减少，血氧浓度显著降低，脑处于低氧供应状态，当突然站立或用力时，脑需氧量增加，则脑进一步缺氧、大脑对缺氧最敏感，因此发生晕厥。

3. 低二氧化碳血症　因任何原因呼吸过度或呼吸急促时，体内二氧化碳排出过多，发生呼吸性碱中毒，引起脑毛细血管收缩，脑细胞缺血、缺氧，患者头昏不适，甚至晕厥。这种晕厥发作，前驱期较长，发作常与情绪有关，情绪稳定后发作亦终止。

（五）心因性晕厥

心因性晕厥系指在一定精神刺激和紧张的情绪下突然晕倒。这种晕厥的发生，必须有一个强烈的精神因素刺激，发作时不伴脉搏、血压、皮肤颜色或出汗等改变。

三、诊断与鉴别诊断

详细了解病史和全面的体格检查，是诊断晕厥和寻找晕厥病因的基本手段，需要时还作有关的实验室和器械检查。

（一）病史采集

应注意下列诸因素

1. 诱发因素　如体位改变、剧烈咳嗽、排尿、外伤出血、用力、疲劳、紧张或站立过久等。体位性低血压引起的晕厥，常由于卧位或蹲位突然站立时诱发。咳嗽性晕厥和排尿性晕厥是由咳嗽和排尿诱发。疲劳、紧张或用力常诱发心源性晕厥。体弱者站立过久可诱发血管减压性晕厥。

2. 前驱症状　血管减压性晕厥发作前常先出现头昏眼花、不适、四肢乏力、面色苍白和出汗等。排尿性晕厥和咳嗽性晕厥，一般无前驱症状或短暂（数秒钟）头昏眼花，接着发生意识丧失。心源性晕厥和广泛的脑血管痉挛引起的晕厥常无明显的前驱症状。高血压脑病引起的晕厥，在晕厥发生前有剧烈头痛和呕吐。低血糖性晕厥和过度换气后低二氧化碳血症引起的晕厥，前驱期较长，表现头昏乏力，低血糖时出冷汗明显。

3. 发作情况　不同原因引起的晕厥，持续时间和伴随的体征亦不同。反射性晕厥持续时间短，一般在数秒钟；心绞痛和心肌梗死引起的晕厥持续时间较长；主动脉瓣狭窄引起的晕厥，意识丧失持续时间长达 10 分钟之久。体位性低血压引起的晕厥发作时，收缩压可低于 60mmHg 以下；心源性晕厥发作时，常伴有心脏病变的体征如心律失常、血压下降、紫绀、呼吸困难，甚至抽搐发作。脑源性晕厥伴有神经系统受损的体征。

4. 发作后伴发症状　血管减压性晕厥、体位性低血压、吞咽性晕厥、咳嗽性晕厥、排尿性晕厥等反射性晕厥发作后迅速恢复，极少数有片刻软弱无力。心源性晕厥发作后常有胸闷、呼吸急促、乏力，严重者呼吸困难，心绞痛等，极严重者可发生猝死。

（二）必要的理学检查

对晕厥患者均应立即测量脉搏、心率、心律、血压，并作必要的理学检查以明确是否晕厥和晕厥发生的可能原因。并尽可能进行常规心电图检查。疑为心源性晕厥，而常规心电图检查不能发现异常时，应作 Holter 检查和超声心动图，了解心脏情况。拟有植物神经功能异常时可作植物神经功能检查。疑有器质性神经系统疾病时应作脑电图与癫痫区别；作头颅 CT、MRI 等神经影象学检查明确中枢神经系统病变性质。疑有肺功能不全、低血糖时应作动脉血气分析和血糖测定。

头向上倾斜试验：可用于血管抑制性晕厥的诊断。正常人头向上倾斜 60°时，只引起轻度收缩压下降和心率增快。晕厥患者头向上倾斜 60°左右 10～30 分钟后，即可出现晕厥。

有了详细的病史采集和体格检查后，一般说晕厥的诊断并不困难。但仍需与癫痫及癔病等相鉴别。鉴别要点如下：

1. 癫痫　癫痫发作和晕厥在发作时，均有短

暂意识丧失，而在临床上有时易引起诊断混淆。多数患者借助脑电图上有无痫性放电，或尖波、棘-慢波等可予鉴别。若脑电图无异常时，诊断更具一定困难，此时下列临床特征可供参考：

（1）癫痫发作多有先兆，晕厥发作无先兆。

（2）癫痫的肢体抽搐发生在意识丧失之前或同时，肢体抽搐分强直期和阵挛期二个相，抽搐持续时间较长，而晕厥的肢体抽搐发生在意识丧失后10分钟以上时，抽搐的形式为全身痉挛，持续时间短。

（3）癫痫大发作与体位改变无关，不分场合和时间，而晕厥发作多数与体位改变有关。

（4）癫痫发作后常有意识模糊状态，少则几分钟，多则几小时，部分患者发作后嗜睡或精神错乱。晕厥发作后一般迅速恢复，极少伴发精神紊乱。

2. 癔病　晕厥与癔病的鉴别不是最困难，因为后者的意识障碍并非意识丧失而为意识范围的缩小，发作时无面色改变亦无血压和脉搏变化，更无心脏或神经系统病损的体征，患者多为青年女性，发病前多有精神因素存在。

（徐醖宜　吕传真）

参考文献

1. 钱惠主编. 临床症状鉴别诊断学. 上海：上海科学技术出版社，1991

2. 史玉泉主编. 实用神经病学. 第二版. 上海：上海科学技术出版社，1994

3. Scof. DF, et al. Recognition and diagnostic aspects of nonepileptic seizures. In: Priley and Roy. Pserdosejures. London: Willians Dilsins Baltimore, 1982. 21～23

4. Gates JR, et al. Nonepileptic Events. Seminars in Neurology. 1995, 15(2):67～174

第三节　颅内压增高

定义　侧卧位测量平均脑脊液压力超过1.76kPa时，即被认为有颅内压增高。颅内压增高是临床常见的、许多疾病共有的一组症候群。共有两种类型，一种是弥漫性的颅内压增高，另一种是先有局部的压力增高，通过扩散再波及全颅。

一、病因（表2-8-5）

二、发病机制

颅腔作为一个不能伸缩的容器，其总容积是不变的。腔内有三种内容物即脑实质（包括组织间隙的液体）、脑脊液、脑血管床（动脉、静脉）和其内的血液。在一定的生理条件下，三种内容物的体积的变动幅度很有限，在颅腔与脑之间只有8%～12%的活动空间。当三种内容物中的任何一个体积增加时，通过生理调节，另外两种内容物就一定以代偿性的缩减与颅腔容积相适应，从而保证颅腔容积与内容物体积之间的动态平衡，即维持一定的正常颅内压。对于脑实质来说，其体积被大量、迅速地压缩来达到颅内压的调节是困难的，而颅内液体量的变化（脑脊液和脑血流量）较大，所以它在颅内压调节中起主要的作用。颅内压的波动主要受脑血流量变化的影响。在正常生理状态下，脑血管的阻力与脑血管半径4次方成反比。当脑动脉灌注压升高时，脑血管马上收缩使脑血管阻力增加，限制了过多的血液进入颅内。反之，当动脉压下降时，脑血管口径开大，阻力下降使血流通过较为顺利，保证了脑血流量不致有过多的下降。脑血管的这种固有的生理反应在一定范围内保证了脑血流量的稳定，称之为脑血管的自动调节反应。

在疾病情况下，通过生理调节作用以取得颅内压的代偿的能力是有限度的。当颅内病变的发展超过了这一调节的限度，就可产生颅内压增高，常见于下列几种情况：

（一）脑脊液增多

脑脊液数量的增多为颅内压增高最常见的原因之一。在这种症例，除压力改变以外，还可引起脑积水。其增多的原因包括产生过多、循环阻塞和吸收障碍。

1. 脑脊液产生过多

（1）单纯的脑脊液分泌过多：可能有各种不同的原因，例如渗透压平衡的障碍、毛细血管通透性的异常、组织代谢的障碍和维生素摄入的障碍等。儿童缺乏维生素A时可产生颅内压增高。婴儿对四环素有特殊的反应，可引起颅内压增高。

（2）脉络丛的病变：原因为脑室脉络丛的乳头瘤和增生，由于分泌细胞的肥大而引起脑脊液分泌过多。

（3）脑膜的炎症：由于炎症的结果，脉络丛、室管膜和蛛网膜下腔都呈现液体产生的异常增多。

2. 脑脊液循环阻塞　当脑脊液的循环路径发生阻塞时，脑室内继续产生脑脊液，颅内压乃逐渐增高，阻塞上方的脑室也逐渐因受压而扩大，形成阻塞性脑积水。

（1）脑脊液循环路径的发育异常：以大脑导水

表 2-8-5 引起颅内压增高的各种原因

引起颅腔狭小的原因		1. 先天性颅骨病变 （1）各类狭颅畸形；（2）颅底凹陷或扁平颅底 2. 颅骨的异常增厚 （1）向内生长的颅骨骨瘤；（2）颅骨纤维结构不良；（3）畸形性骨炎 3. 颅骨损伤颅骨广泛性凹陷骨折
引起颅内容物体积增加的原因	脑组织本身的体积增加（脑水肿）	1. 脑组织间隙内的水分增加，又称血管源性脑水肿 （1）脑损伤的反应：1）急性颅脑损伤；2）颅脑手术后 （2）脑的炎症性反应：包括各种生物原性颅内疾病，如病毒、细菌、真菌、原虫及寄生虫性病变所引起者 （3）脑血管意外：如脑出血、蛛网膜下腔出血等 （4）各种脑肿瘤引起的血管源性脑水肿 2. 脑细胞内水分的增加，又称细胞中毒性水肿 （1）各种原因引起的脑缺血、缺氧 （2）各种原因引起的毒血症，包括尿毒症、肝昏迷、药物中毒、职业中毒、食物中毒、各种原因引起的酸中毒 （3）物理因素：如放射性坏死 3. 混合性脑水肿 （1）脑部疾病的晚期 （2）全身性水肿的一部分，包括心、肾功能衰竭，营养不良性水肿及神经血管性水肿等
	脑血供增加的原因	1. 各种原因引起的高血压 2. 颅内血管性疾病如毛细血管扩张症、颅内血管瘤、动静脉血管畸形等 3. 胸、腹、四肢等处的严重挤压伤后引起的脑血管扩张 4. 各种原因引起的碳酸血症 5. 各种原因引起的静脉压增高
	脑脊液过多的原因（脑积水）	1. 婴儿先天性脑积水 2. 由于先天性畸形引起的脑积水如良性导水管狭窄、脑膜膨出、先天性延脑及扁桃体下疝畸形、中孔闭锁（Dandy-Walker）综合征、脑室穿通畸形、脑发育不全性脑积水等 3. 后天性脑积水： （1）阻塞性：各种原因引起的室间孔的阻塞、第三脑室的阻塞、大脑导水管的阻塞、第四脑室的阻塞、第四脑室正中孔与侧孔的阻塞、小脑延髓池的阻塞 （2）交通性： 1）各种原因引起的脑蛛网膜粘连如各种脑膜炎、蛛网膜炎的后遗症、损伤或自发性蛛网膜下腔出血后 2）脑脊液的吸收障碍，如静脉窦的血栓形成、耳源性脑积水 3）脑脊液的分泌增多，如脉络丛乳头状瘤、某些药物的作用 4）由于血脑屏障破坏后引起的组织间液渗出过多（见于严重颅脑损伤及各类晚期疾病中的中毒症 4. 假脑瘤（良性颅高压）综合征可由于静脉窦阻塞、内分泌失调、血液病、维生素 A 增多、药物反应及代谢性疾病引起，也有无原因可查者
	颅内占位性病变	1. 损伤引起的各类颅内血肿，包括硬膜外，硬膜下、蛛网膜下、脑内出血及血肿 2. 各种自发性颅内出血、脑出血、蛛网膜下腔出血等 3. 颅内新生物： （1）原发性肿瘤，包括各种胶质瘤、脑膜瘤、神经瘤、颅咽管瘤、巨大的垂体瘤、松果体瘤、皮样及上皮样囊肿、脊索瘤等 （2）继发性肿瘤，包括各种转移瘤、肉瘤、中耳及鼻咽部侵入的肿瘤、白血病等 4. 颅内脓肿：耳源性、血源性（包括先天性心脏病引起的）、鼻源性及损伤等 5. 颅内肉芽肿，包括结核瘤、树胶瘤、真菌性肉芽肿、嗜酸性肉芽肿、结核病、黄色瘤病等 6. 颅内寄生虫病：脑血吸虫病、脑囊虫病、脑包虫病、脑肺吸虫病等

管的先天性狭窄、闭锁（隔膜）和导水管周围的神经胶质细胞增生为多见。先天性中孔闭锁并伴有小脑蚓体发育不全者称为中孔闭锁综合征（Dandy-Walker 综合征）。小脑扁桃体的先天性过长和下移（Arnold-Chiari 畸形）也使脑脊液在枕大孔处受到部分的或完全的阻塞。

（2）颅骨畸形：引起脑脊液循环阻塞的颅骨畸形，最重要者为扁后颅，因颅后窝变小，小脑延髓池及其附近受压迫而阻碍脑脊液的循环。

（3）颅内肿瘤：肿瘤对脑脊液的循环路径直接或间接阻塞。

（4）粘连性阻塞：粘连的部位多见于大脑导水管、小脑延髓池、脑底部、环池和大脑半球凸面，其范围可能局限于某一部位，但多数较为广泛而在某处较重，故常伴有吸收的障碍。在粘连的部位可能合并水囊肿形成。可起到与肿瘤相同的压迫作用而成为颅内压增高的附加因素。粘连的原因很多，但可归纳为出血、炎症和外伤三种。

3. 脑脊液吸收障碍 脑脊液主要经蛛网膜粒进入静脉窦中，所以蛛网膜颗粒的闭塞、静脉窦的血栓形成性静脉炎和闭塞皆可引起脑脊液的吸收障碍。由于蛛网膜下腔也有吸收脑脊液的能力，脑底和大脑半球表面的广泛粘连除阻塞脑脊液的循环以外，还妨碍了脑脊液的吸收。

（二）颅内血液容积的增加

动脉和静脉血压的增高都可使颅内血管系统中的血液容积增加而引起颅内压增高，特别是静脉压的影响尤为重要。因颅内静脉压升高而引起颅内压升高者多见于脑部静脉血液的主要回流路径即静脉窦和颈内静脉的阻塞，在这种阻塞中，主要是因郁血引起血液容积增加而使颅内压增高。颅内主要静脉窦阻塞时可引起重度的颅内压增高。重度的颅内压增高常引起脑血管自动调节功能的障碍，发生脑血管麻痹和扩张，血液容量增加，致使颅内压进一步增高。

（三）脑容积的增加

由脑水肿和脑内占位性病变所引起，脑水肿可能单独存在，也可与各种占位性病变同时存在。根据血-脑屏障是否损害，水肿液蛋白含量及其治疗反应，一般可将脑水肿分为血管源性脑水肿，细胞性脑水肿和间质性脑水肿。

毛细血管内皮层屏障损害所引起的血管源性脑水肿见于脑损伤、炎症和肿瘤等症，是临床上最重要和最多见的类型。由于毛细血管通透性增加，水、钠、氯和血清蛋白质渗到血管外间隙，形成细胞外水肿，在白质中最明显。在这种血-脑屏障的损害中，内皮细胞本身并无损害，只是内皮细胞之间的“紧密连结”受到破坏和部分地分开。当全身血压升高时，水肿的发生即大为加速和加重。当病变继续发展时，由于水肿液压迫毛细血管而引起供血障碍和缺氧，于是毛细血管周围的星形细胞也因缺氧损害和细胞膜的通透性增加而发生肿胀，使这一胶质膜屏障也被破坏，妨碍了脑的氧供应，阻断了物质交换的通道，使代谢产物存积，加重了血-脑屏障的损害，再加上缺氧使酶系统紊乱，能量缺乏而影响钠泵的运转，因而不能将细胞内的钠离子排出，大量的水分乃进入细胞，发生细胞内水肿。

细胞性脑水肿见于缺氧、缺血性脑梗死、脑中毒等症。由于细胞的直接损害，细胞膜的通透性增加，水分容易进入细胞内。同时因缺氧而使酶系统活动紊乱，钠泵运转因能量缺乏而受到抑制，钠离子不能排出细胞外而在细胞内存积，与自由通过细胞膜的氯离子结合成为氯化钠，使细胞内的渗透压增高，过多的水分乃进入细胞而使之肿胀甚至破裂，形成细胞内水肿。这种细胞内脑水肿也可继发细胞外脑水肿，因为毛细血管周围的胶质细胞（特别是星形细胞）的肿大压迫了附近的毛细血管，加以毛细血管内皮细胞产生很多小泡并脱落到毛细血管腔，充满了血管，与肿大的胶质细胞的压迫一起阻碍了血液的流通。同时还由于胶质细胞（星形和少枝）这道屏障的本身就具有自动的运输系统的作用，这些细胞损害时因运输功能的障碍而引起脑组织代谢障碍、继发性缺氧和二氧化碳、乳酸等代谢产物的存积，从而损害毛细血管内皮层的屏障功能，引起细胞外水肿。

（四）颅内占位性病变

在密闭而不能扩张的颅腔内，肿瘤本身的体积能引起颅内压增高，较大的肿瘤多伴有脑水肿而成为局部性或普遍性颅内压增高的重要原因。同时肿瘤可阻碍脑脊液的循环和静脉血液的回流而导致颅内压增高。

三、症状

颅内压增高有三大主要症状，即头痛、呕吐、眼底变化。

（一）头痛

头痛是颅内压增高的主要症状，也可能是唯一的早期症状。头痛常呈持续性，以前额部为重。早期头痛多不严重，但颅内压急剧增高者，头痛程度可较剧烈。清晨起床时头痛明显，或可在夜间痛醒，但起床活动后可见减轻，这可能是与平卧时颈静脉的回流较差有关。任何可使颅内压增高的因素如咳嗽、喷嚏、大便用力等均可使头痛加重。随着病情的发展，头痛也逐渐加重。一般认为头痛的机理是由于颅内压增高，刺激、牵拉或压迫了脑膜和颅内血管壁的疼痛结构所致。婴幼儿颅内压增高的患者，由于颅缝分离，囟门高隆得到代偿，其头痛症状不如成人明显。

（二）呕吐

呕吐常在清晨空腹时发生或于剧烈头痛的同时伴发，常与饮食无关，一般不伴恶心，可呈喷射性呕吐，呕吐的原因可能是迷走神经核受刺激所致，也有人认为是由于颅内压增高，脑组织缺氧、延髓呕吐中枢缺血所致。

（三）眼底变化

在颅内压增高时由于视神经鞘内脑脊液回流和眼静脉回流发生障碍，因而出现眼静脉瘀血、视网膜水肿及视神经乳头水肿、出血等变化。视神经乳头

水肿是颅内压增高最可靠的体征，但并非所有颅内压增高者均具有此体征。一般认为约有 60%～80%双侧视神经乳头水肿为颅内肿瘤所引起。颅内肿瘤是否出现视神经乳头水肿取决于肿瘤的位置和生长速度，生长愈快，愈容易发生视神经乳头水肿，生长慢的则可不出现视神经乳头水肿。出现视神经乳头水肿早期变化约需 1～2 天，而至充分发展的水肿则至少需一周时间。视神经乳头水肿双侧常不对称，特别是在早期。水肿明显的一侧常为病变侧，但也偶可见到病变对侧水肿明显者。幕下肿瘤引起视神经乳头水肿的发生率比幕上肿瘤高，但额顶区的幕上占位性病变也常发生视神经乳头水肿。根据颅内压增高的病程，视神经乳头水肿可分为：

1. 早期视神经乳头水肿　表现为视神经乳头充血，边缘模糊（多在鼻侧），视神经乳头上下极有放射状条纹，静脉充盈，静脉搏动消失等。

2. 充分发展型视神经乳头水肿　此时除上述变化更为明显外，尚有出血和渗出物或缺血梗塞区，视盘完全性肿胀，生理凹陷消失。

3. 慢性型视神经乳头水肿　颅内高压持续几个月以上，由于连续的血流瘀滞，逐渐出现神经细胞变性及胶质细胞增生，视神经乳头仍隆起，且渐变苍白、出血和渗出物消失。

4. 慢性萎缩性视神经乳头水肿　由于颅内压增高持久存在，此时出现视神经萎缩，视神经乳头明显苍白，有不同程度的视力减退。

颅内压增高除三大症状外，尚可出现其他症状如：

1. 外展神经麻痹及复视　外展神经在颅底部行走较长，颅内压增高时，易受压迫而发生单侧或双侧的不全麻痹，出现复视。

2. 抽搐　一般多在颅内压增高后期出现，可为局限性或全身性抽搐发作，但急性颅内压增高者也可出现频繁癫痫样抽搐发作，多发生于昏迷患者，这是由于大脑皮质运动区缺氧及炎症水肿刺激所致。

3. 意识障碍　由于颅内压增高及脑水肿，导致大脑皮质缺氧以及脑干网状结构受损，可出现不同程度的意识障碍，如躁动不安、淡漠、迟钝、呆板，继而嗜睡以至进入昏迷，这类病人多伴有脑血流量的障碍、脑干损害及脑疝。

4. 瞳孔变化　见于严重颅内压增高者。早期瞳孔可缩小或忽大忽小变化不定。如瞳孔由小变大而固定不变时，说明已有脑干受损。如单侧瞳孔对光反应减弱或消失或瞳孔不等大时，提示有颞叶疝，这是由于脑移位时动眼神经被同侧大脑后动脉或小脑上动脉所压，但也可为疝出的沟回将同侧或对侧的动眼神经推移压迫在天幕缘上，因此约 90%的病人出现肿瘤同侧的瞳孔扩大，而 10%的病人出现对侧瞳孔扩大。如双侧瞳孔扩大，对光反应消失，则表示脑干受压严重，导致中脑动眼神经核的功能障碍。

5. 生命体征的变化　颅内压急剧增高时，常出现血压、脉搏和呼吸的变化，这些变化提示已有脑干的损害。有人提出颅内压增高愈快，则血压上升愈高。关于出现血压升高的机制有多种解释，一般认为是延髓血管运动中枢对缺血缺氧的反射性代偿作用，动脉血压增高的目的是为了维持脑血流，特别是延髓的血流，晚期血压下降是延髓功能衰竭的表现。多数人认为缓脉是颅内压增高的一个重要表现，颅内压增高愈快，缓脉也愈显著，而颅内压逐渐增高者一般不引起缓脉现象。急性颅内压增高者，常出现呼吸深而慢，如疾病进一步发展，出现延髓衰竭，则呼吸浅、慢而不规则，或出现叹息样呼吸，最后呼吸突然停止。

6. 耳鸣、眩晕　部分病人有耳鸣、眩晕，这是因颅内高压使迷路神经和前庭神经受刺激以及内耳充血所致。

四、类型

颅内压增高根据发病缓急及临床特征可分为下列亚型：

（一）急性颅内压增高

在极短的时间内发生的颅内压增高为急性颅内压增高。多见于脑外伤引起的硬膜外、硬膜下、脑内血肿、脑挫裂伤或脑弥漫性损害引起的严重脑水肿、脑出血，尤其是小脑出血或脑室出血、靠近脑室系统的肿瘤或脑脓肿等，其临床表现：

1. 头痛　常见于脑室系统急性梗阻产生的颅内压增高的患者，头痛极为剧烈，并伴有喷射性呕吐。

2. 视神经乳头水肿　急性颅内压增高可在较短时间内出现高度视神经乳头水肿，乳头周围出血，但有时在急性颅内压增高时不一定都发现视神经乳头水肿。可见视神经乳头水肿是颅内压增高的肯定依据，但没有视神经乳头水肿却无否定的意义。在脑动脉破裂引起的急性蛛网膜下腔出血的病例，可伴有视网膜出血，这种出血甚至可以在视神经乳头周围也发生，而乳头却无水肿。

3. 意识障碍　意识障碍是急性颅内压增高最

重要的症状之一，常常是脑疝压迫脑干的一种结果。在颅内静脉闭塞时，脑脊液回流受阻，脑容积增大，甚至出现脑组织移位，而脑组织的移位又进一步产生脑血流循环障碍与脑脊液的回流障碍，造成脑水肿的进一步恶化，更促进颅内压的增高，形成恶性循环，意识障碍逐渐增重。

4. 脑疝　急性颅内压增高可较快地引起脑疝，有时数小时就可出现。

（二）慢性颅内压增高

慢性颅内压增高起病缓慢，早期症状并不明显，随着病情的进展，头痛、呕吐和视神经乳头水肿这三种主要的症状才逐渐突出，但不一定同时出现。

1. 早期的头痛呈周期性，夜间或清晨加重，持续时间不长，由数分钟至数小时，此时如无其他体征，很容易误诊为血管性头痛。

2. 呕吐是慢性颅内压增高的另一个重要症状，有时是唯一的主诉。在乳幼儿出现频繁呕吐时，提示第四脑室或后颅窝有占位性病变，有时也见于脑积水或硬膜下血肿。

3. 视神经乳头水肿是最具有诊断价值的体征。有视神经乳头水肿者意味着有颅内压增高，但如果没有视神经乳头水肿者也不能否定有颅内压增高的可能性。视神经乳头水肿早期发生于视神经乳头鼻侧，边缘“发毛”、模糊不清，乳头色淡红，视网膜静脉因瘀血增粗，搏动消失。继续发展则乳头生理凹陷消失，出乳头处血管迂曲呈蛇形。值得注意的是，视神经乳头水肿虽然有典型的眼底所见，却多无明显的自觉症状，因而主诉中只有一过性的视力模糊、色觉异常，或有短暂性的视力丧失。这些视觉症状只持续数秒，少数可长达30秒左右，叫做弱视发作。弱视发作常见于慢性颅内压增高的晚期，并与头痛程度相平行。如果弱视发作频度增加时，提示颅内压增高持续存在，最终可导致视力永久性丧失。颅内压增高波及黄斑部并发生水肿时，出现中心暗点，中心视力低下。如果黄斑部发生出血，中心视力很快减低或完全丧失。病情进一步发展，出现继发性视神经萎缩，周边视野呈向心性缩窄，并以鼻侧视野缺损明显，最后可导致完全性失明。颅内肿瘤是导致慢性颅内压增高的常见原因。约有75%的颅内压增高为肿瘤引起，其中以小脑和第四脑室的肿瘤最多。垂体肿瘤很少引起视神经乳头水肿。距离脑室系统较远的肿瘤，如额叶肿瘤，尽管瘤体很大，却可以没有视神经乳头水肿。颅内压增高时是否出现视神经乳头水肿，这与年龄有很密切的关系。在乳幼儿或小儿颅内压增高时，因为容易引起颅腔的扩大，或有囟门的调节，常无视神经乳头水肿的出现，而以囟门膨隆、头皮静脉怒张、容易激惹及呕吐等为主要症状。

4. 意识障碍　慢性颅内压增高中不一定有意识障碍。晚期病者可出现嗜睡或各种不同程度的意识障碍，但意识障碍的程度与脑内压增高不一定成正比，例如丘脑肿瘤或脑干挫伤，并不一定有颅内压增高，而意识障碍的程度却可以很重。

5. 外展神经麻痹　慢性颅内压增高时常常有一侧或两侧外展神经麻痹。由于外展神经自脑桥出脑到达眼窝之前行走较长，颅内压增高时，压迫脑底动脉的分支小脑前下动脉，使此动脉受到牵扯紧张，造成外展神经的压迫。也可以由于颅内压增高使脑干向下方移位，外展神经受到牵扯而引起麻痹。所以外展神经麻痹在慢性颅内压增高时容易见到，但无定位诊断的价值。

（三）亚急性颅内压增高

亚急性颅内压增高介乎上述两型，发病后迅速加重，常于数天至十数天内症状达到高峰。视神经乳头水肿常较明显，并可伴有视网膜出血，常见的原因有颅内转移癌、化脓性脑部感染、病毒性或真菌性颅内感染以及部分颅脑损伤等。

（四）慢性颅内压增高急性加重

初起时病程进展缓慢，突然于短期内迅速加重，或出现脑疝前驱症状。常见的原因有占位性病变的晚期、颅内空间代偿衰竭期、肿瘤发生坏死或出血、颅内慢性病变有躯体病并发症时引起脑的供血和供氧不足或其他毒性症状等。

（五）伴有脑疝的颅内压增高

当颅内占位性病变或弥散性脑水肿引起颅内压不断地增高，使脑组织的某一部分移位，受到挤压，并被挤入附近的硬脑膜裂隙或枕骨大孔中，发生嵌顿，压迫部分脑组织、颅神经及血管而产生一系列紧急的临床综合征，称为脑疝。临床上常见的脑疝有以下几种：

1. 天幕疝　天幕疝或称小脑幕切迹疝、天幕裂孔疝、颞叶沟回疝。整个颅腔被大脑镰和小脑天幕分隔成三个基本互相隔开但又有裂孔相通的分腔。小脑天幕是一个横张于颅腔后部的硬脑膜，它把颅腔分为幕上和幕下二部分，有小脑幕裂孔相通，幕上为枕叶及颞叶后部的底面，幕下为小脑。正常时颞叶之海马沟回及海马回位于小脑幕切迹游离缘的上方，并向内侧稍超出于天幕缘。脑干的中脑部分、动眼神经及血管均由小脑幕裂孔通过，中

脑与小脑幕裂孔之间为脑池所在处，前面为脚间池，两侧为环池，后方为四叠体池。当一侧幕上占位性病变或以一侧为重的脑水肿造成颅内压增高不均衡时，颅压较高一侧的脑组织向压力较低的对侧推移，因此幕上的海马沟回或海马回就被挤入小脑幕裂孔而形成天幕疝。疝入的脑组织早期是水肿、瘀血，晚期则出血、梗塞、软化、体积增大，进一步阻塞环池并压迫中脑，使中脑移位、变形、出血、水肿，导水管因而闭锁，颅内压更为增高。其他还能使动眼神经及大脑后动脉受压和移位，从而在临床上产生一系列的紧急情况，如不及时抢救，可危及病人的生命。天幕疝的临床表现有：

(1) 意识障碍：常先出现前驱症状，如烦躁不安、剧烈头痛、呕吐、血压升高、呼吸深快等，继而意识模糊而逐渐进入昏迷，也可突然发生昏迷，昏迷愈深，病情愈严重。一般认为意识障碍是由于脑缺氧，尤其是中脑被盖部的缺氧、出血，使脑干内的上行性网状结构受损所致。

(2) 瞳孔变化：由于动眼神经的压迫与牵拉，首先是病侧的缩瞳纤维受到刺激，继而是缩瞳纤维麻痹，因此先出现同侧瞳孔缩小（但历时不长），继而病侧瞳孔扩大，对光反应减弱以至消失，因此出现两侧瞳孔不等大的现象，这是天幕疝可靠的诊断依据。最后，在脑疝衰竭期时，双侧瞳孔均扩大，对光反应均消失。

(3) 肢体瘫痪：是由于沟回疝压迫大脑脚使锥体束受损所致。

(4) 去大脑强直：是由于中脑红核水平的网状结构受损所致，表现为阵发性或持续性的四肢伸直性强直。

(5) 体温变化：脑疝形成后，由于植物神经系调节障碍，体温可上升到40℃以上。

(6) 生命体征的改变：在脑疝代偿期，颅内压虽继续增高，但尚能通过呼吸和循环中枢的调节作用维持生命活动，因此血压更升高，脉搏缓慢，呼吸深而慢。到了最后脑疝衰竭期，生命中枢受损严重或同时出现枕大孔疝，调节作用丧失，因而呼吸变浅、不规则，脉搏细弱，血压下降，最后呼吸停止，而心跳、血压尚可维持一段时间。

2. 枕骨大孔疝（小脑扁桃疝） 枕骨大孔为位于后颅凹中央的骨孔。上方为延髓，下缘为延髓与脊髓交界处，后上邻近小脑扁桃体及小脑延髓池，孔内还有副神经、椎动脉、脊前和脊后动脉通过。各种原因引起的颅内压增高进一步发展，特别是后颅凹的占位性病变，可使小脑下方的扁桃体向下移位推入枕骨大孔及椎管内而形成枕骨大孔疝。由于疝下的扁桃体压迫延髓，使延髓发生水肿、郁血、出血、软化等，同时堵塞了第四脑室出口，颅内压力进一步增高，脑疝更为严重，可迅速出现延髓功能衰竭现象。枕骨大孔疝一般分为急性和慢性两种。

(1) 急性枕骨大孔疝：病情进展十分危急，其临床症状表现为双侧瞳孔先缩小，继而散大，对光反应消失，眼球固定；呼吸抑制，表现为呼吸缓慢、不规则，发展迅速可突然呼吸停止；血压短暂上升后，逐渐下降，脉搏变细快，最后循环衰竭；可出现双侧锥体束征，由于小脑受损，肌张力和深反射均消失。

(2) 慢性枕骨大孔疝：其临床症状除有颅内压增高的表现外，还常有枕颈部疼痛、颈肌强直、强迫头位等高位颈神经刺激症状，某种诱因（如腰穿放液后）可突然出现延髓危象而死亡。

3. 大脑镰下疝（扣带回疝） 大脑镰是硬脑膜的一部分，状似镰刀状的中隔，由鸡冠伸至枕内隆凸，分隔大脑两半球，起固定大脑半球的作用，防止大脑半球左右摆动。当一侧幕上占位或一侧大脑水肿时，使大脑向对侧移位，使镰下的部分脑组织疝入对侧，并使大脑镰突向对侧，由于大脑镰前部较小，故大脑镰下疝时以前部较明显。

由于在此部位压迫了大脑内静脉，因而产生血液循环障碍，出现脑水肿并使颅内压更为增高。单纯大脑镰下疝时一般无意识障碍，此疝常与小脑幕疝并发，故临床上不易诊断。由于同时大脑前动脉受大脑镰压迫，对侧肢体主要是下肢有轻瘫及锥体束征，从健侧脑室放液，可以促使大脑镰下疝的发展并能诱发脑干移位，产生昏迷。

（六）不伴有局灶性症状的颅内压增高

颅内压增高时只表现有一般的症状而无局灶性症状也很常见，其原因可能有下列几种：

1. 病变在颅内中线部位时，即其病灶在两半球之间，包括大脑中央部位的静脉窦、胼胝体、丘脑下部、蝶鞍区、第三及第四脑室和小脑蚓部等，常见为上矢状窦血栓形成、脑室出血或肿瘤、垂体病变等。

2. 病变在大脑的“静区”，病变的容积增大可引起颅内压增高，但由于其病变所在的部位不会引起大脑功能损害的症状，因此就缺乏局灶性的症状，如前额部占位性病变、颞叶脓肿等。

3. 颅内弥散性的病变，如脑炎、脑膜炎、蛛网膜下腔出血等。多发性腔隙性脑梗塞有时也没有

局灶性症状。

4. 弥散性的脑水肿往往也缺乏局灶性症状，常见为脑缺血、缺氧、呼吸循环骤停后、颅脑外伤、全身代谢中毒性疾病等。

（七）伴有局灶性症状的颅内压增高

颅内压增高同时伴有局灶性症状时，多为占位性病变，这是因为病灶损害了大脑局部的功能而出现的症状。急性发生的颅内压增高常为颅内血肿、严重的脑挫伤等。亚急性或慢性出现的颅内压增高需注意为肿瘤、转移性肿瘤、肉芽肿、脓肿及硬膜下血肿等。

（八）伴有感染的颅内压增高

具有颅内压增高而有感染时，如能排除躯体其他原因所引起的感染外，应注意有中枢神经系统感染性病变。急性发生的颅内压增高多为脑炎、脑膜炎或脑膜脑炎，如病毒性脑炎、病毒性脑膜炎、化脓性脑膜炎等。亚急性或慢性出现的颅内压增高应考虑有隐球菌性脑膜炎、结核性脑膜炎或寄生虫性脑膜炎等。然而有一些颅内出血性病变、恶性肿瘤、转移性肿瘤等亦常合并发热等类似感染性的症状。

（九）发作性颅内压增高

颅内压增高有时也呈阵发性的表现，头痛呕吐的发生可突然加剧，但亦可缓解，如脑室系统（第三脑室或第四脑室）中活瓣样囊肿或肿瘤可因头部位置的改变而突然阻塞脑脊液循环通路，使颅内压力急剧增高而出现剧烈头痛，甚至昏迷，但往往又因头部位置的改变，使脑脊液循环再通而头痛减轻，此种现象也称Bruns综合征。

另外，头痛的突然缓解可能是出现了颅缝分裂，暂时缓解了颅内压升高。另一种可见于蝶鞍内的肿瘤，当突破鞍隔后，头痛也可以缓解。

（十）良性颅内压增高

良性颅内压增高没有局灶症状、没有抽搐、没有精神症状，在神经系统检查中除见有视神经乳头水肿及其伴同的视觉障碍外，没有其他阳性神经系统体征。

良性颅内压增高的诊断应建立于排除颅内占位性病变、特殊炎症、阻塞性脑积水及其他脑部的器质性病变之后。临床上可以根据腰椎穿刺时脑脊液压力增高、细胞及生化检查正常、视神经乳头水肿、脑电图无明显异常、头颅X线摄片示颅内压增高性改变、增强前及增强后的CT扫描和MRI检查未能发现有颅内占位性病变、脑血管造影正常等特点而作出诊断，但仍需与颅内占位性病变，特别是“静区”和浸润性病变相鉴别，并注意与内科疾病所引起的脑并发症如肺性脑病、肝性脑病等相区别。用^{131}I标记的血清白蛋白作鞘内注射测定脑脊液的吸收速度，可发现吸收是缓慢的，同时放射性物质可在一侧横窦或乙状窦处有积聚或长期停留，提示有静脉回流障碍，从而确立良性颅内压增高的诊断。

良性颅内压增高的主要病理改变为颅内静脉系统的阻塞、脑肿胀、脑水肿和脑脊液分泌过多等。

有关良性颅内压增高的病因方面有两种意见，有认为是神经系统的中毒或过敏反应；也有认为是内分泌失调而致水及电解质平衡失调，脑脊液分泌过多以及脑组织肿胀。在CT脑扫描中可见两种情况，一种是脑室小，脑凸面的蛛网膜下腔充气减少，脑中线结构没有偏移，脑组织密度普遍降低，这种变化是由脑水肿、脑的容积增加所引起；另一种是脑室略有扩大，脑凸面蛛网膜下腔较宽大，认为是脑脊液分泌增加所致。良性颅内压增高常见的病因有以下几种：①颅内静脉窦的回流障碍，见于中耳炎并发横窦血栓形成。②妊娠偶可有颅内压增高。③肥胖女性病人常有月经失调或闭经，并可有溢乳。④慢性肾上腺皮质功能减退，引起原因不明的脑水肿。⑤肾上腺皮质激素治疗过程中，在停服或减服激素用量时。⑥甲状旁腺功能不足，可由于脑组织蓄水而致颅内压增高。⑦维生素A过多也会产生颅内压增高。⑧缺铁性贫血，以儿童较多见。⑨药物，婴儿服用四环素后偶可致颅内压增高。

良性颅内压增高预后较好，多数在半年内自行缓解，但亦有持续达1～2年者，病程久者可因继发性视神经萎缩而失明。

五、诊断

应重视病人的自觉症状及病史的诉述，如病人经常出现头痛及呕吐，即应考虑有颅内压增高的可能，但必须区别由神经系统功能障碍所引起的头痛与颅内压增高所引起的头痛，后者的特点如下：

（1）头痛经常发生于清晨睡醒的时候。

（2）其部位多半在额部及两颞。

（3）常牵涉到后枕部及颈后，颈稍呈强直，屈颈活动时可使头痛加重。

（4）疼痛常呈搏动性，体位改变、蹲下、用力时可加重。

（5）疼痛程度逐渐加重，并有注意力不集中、智能减退、意识迷糊，甚至去脑强直发作。

为明确诊断，尽可能排除各种原因引起的头痛如紧张性头痛、神经性头痛、副鼻窦炎、血管性头痛，并可试用高渗脱水药物，如静脉注射高渗葡萄糖、滴注 20% 甘露醇等，若头痛明显缓解，则颅内压增高当可确定。

眼底检查如有视神经乳头水肿则诊断亦较明确，若无视神经乳头水肿也不能排除颅内压增高的可能。有时病人已经出现脑疝征象，但眼底检查还看不到视神经乳头水肿。眼底检查应反复多次地观察，为了不妨碍病情的观察，眼底检查时不要扩大瞳孔。

如出现视神经乳头水肿，仍需与下列疾病进行鉴别：

（一）视神经炎

视神经炎时，其眼底变化与视神经乳头水肿极为相似，有时很难区别，在这种情况下主要鉴别要点是：视神经炎时视力丧失迅速且严重，可见于一侧或双侧，往往在眼底改变出现之前即有视力障碍，呈中心性暗点，瞳孔随视力减退而扩大，有胀痛，眼球转动时疼痛加剧和压痛。视神经乳头水肿的视力障碍在晚期才出现，并逐渐加重，常常是视神经乳头水肿已很严重而视力和瞳孔仍然正常，视野正常或早期仅有生理盲点扩大，或呈向心性视野缩小，一般为两侧性，无眼痛或眼球压痛，此外，视神经乳头水肿尚伴有其它颅内压增高及神经系统局限体征。

（二）假性视神经乳头水肿

假性视神经乳头水肿见于先天性异常所致的先天性视神经乳头水肿及某些屈光异常。眼底变化为视神经乳头颜色稍红，边缘模糊，与视神经乳头水肿的早期相类似，但假性视神经乳头水肿无静脉扩张及充血，生理盲点不扩大，假性视神经乳头水肿的儿童较成人更为多见。

（三）视神经乳头炎

大多数无明确的病因，可由于感染或中毒引起。多侵袭一侧，表现为突然起病，视力障碍，可在 1～2 天内完全失明，急性期可有畏光，眼内或眼球周围疼痛，尤其当眼球转动时疼痛明显。眼底的变化与视神经乳头水肿极相似，鉴别如上述，大多数视神经乳头炎的患者在 8～12 天内开始好转，6～8 周内基本恢复，有时在眼底遗留视神经乳头苍白。

腰穿测压有助于颅内压增高的诊断，脑脊液压力应超过 1.8kPa（13mmHg）以上才符合颅内压增高的诊断，同时脑脊液常规及生化等的检查对病因的确定有一定的帮助。腰穿对颅内压增高的患者有诱发脑疝的危险，故一般列为禁忌，但如果为了明确诊断必须进行此项检查时，一定要按腰穿的颅高压操作法，即穿刺针宜细，用测压表，并尽量少放脑脊液，术后立即给予强烈的脱水剂治疗，并密切观察病情的变化。在腰穿测压并不高时，不能否定有颅内压的增高，特别是在枕骨大孔疝，出现部分或完全阻塞枕骨大孔疝时，脊液压力的传递受阻而表现脑脊液压力不升高，对此应特别警惕。

如果颅内压增高已引起脑干功能受影响，或脑血流量明显缩减，或出现脑疝的前驱症状时都应认为是颅内压增高已达严重程度。此外，病程进展迅速，虽然一时还没有上述的各种不良迹象，但由于代偿功能跟不上增长很快的颅内压，随时可以出现中枢衰竭，因此也应列为严重情况。根据以上的原则，如果有下列情况时就应认为颅内压增高已到达较严重的地步。

1. 头痛发作频繁而剧烈，伴有反复呕吐，在一天数次的眼底检查中发现视神经乳头水肿进行性加重。

2. 血压上升、脉搏减慢、呼吸不规则等，表示脑干功能已受到影响。

3. 意识逐渐迟钝、呆滞、嗜睡，甚至昏迷，表示脑血供及脑干功能已有障碍。

4. 出现颞叶疝或枕骨大孔疝的前驱症状，如瞳孔不等、轻偏瘫、颈项强直、枕下压痛等。

5. 脑血管造影时发现颅内动脉远端充盈困难，说明脑灌注压已下降很多。在婴幼儿时期，由于颅缝的分离，容易引起颅腔的扩大或有囟门的调节，所以无典型的头痛或视神经乳头水肿的症状，而以囟门膨隆、头皮静脉怒张、容易激惹及呕吐等为主要症状。老年人也因脑组织萎缩，相对颅内容积也较大，所以不表现出典型的颅内压增高症状，这都是要特别注意的。

怎样鉴别颅内压增高的各种原因是诊断的核心问题。首先区别颅内压增高是由于颅内原因造成的还是仅仅属全身病症的一部分，可从病史及体检中找到解答。心血管、肺、肝、肾等疾病引起的脑水肿都可以从病史中得到线索，并可从系统检查中加以核实。药物及有机金属盐中毒可从病人的职业及接触史中得到线索，其他各种中毒性脑病可从各项化验中得到诊断的依据。然后根据病史及体检来排除颅脑本身的病变，例如颅脑损伤应有损伤史及损伤的痕迹；颅内炎症多有发热、脑膜刺激征以及血象的改变；脑血管意外应有高血压史、发病急起等特征；脑肿瘤病程较长而且呈进行性发展等。

通过以上分析，然后通过各种特殊的辅助检查，如脑 CT 扫描、脑核磁共振成象检查、脑血管

造影、脑超声图等来确定病因。对于经过以上步骤进行分析检查而最终仍不能明确原因的病例应注意观察，间隔一些时日后再进行复查，而不要轻易地诊断为假脑瘤。

（刘焯霖）

参考文献

1. 史玉泉等．实用神经病学．第二版．上海：上海科技出版社，1994.1090～1105
2. Feldman Z, Kanter MJ, et al. Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients. J-Neurosurg, 1992, 76 (2): 207～211
3. Horne M. Neurology quiz. Pseudo tumour cerebri or benign intracranial hypertension. Aust-Fam-Physician, 1994, 23 (6): 1139～1142
4. Radhakrishnan K, Ahlskog JE, et al. Idiopathic intracranial hypertension. Mayo-Clin-Proc, 1994, 69 (2): 169～180
5. Tehindrazanarivelo AD, Bousser MG. Idiopathic intracranial hypertension and cerebral dural sinus thrombosis. Am-J-Med, 1994, 97 (2): 200～201

第四节　抽　　搐

抽搐（convulsion）是骨骼肌肉节律性的不自主抽动，伴或不伴意识障碍，是临床上常见的症状。抽搐形式上包括有全身性和局灶性抽搐。前者为全身骨骼肌肉的抽动，常伴意识丧失；后者局限于一侧肢体，一个肢体或仅面部肌肉的抽动，一般不伴意识丧失。从疾病单元来说抽搐包含有痫性发作和惊厥两大内容。伴发有肢体和肌肉疼痛的抽搐称为痛性抽搐。

癫痫（epilepsy）是大脑皮质神经元异常放电所引起的发作性疾病，常伴肢体抽搐、意识丧失或行为障碍。由大脑皮质异常放电所致的肢体抽搐、意识/精神异常，称为痫性发作（epileptic seizure）。反复多次发作者称为癫痫（epilepsy）病。因此，抽搐、痫性发作和癫痫病之间存在一定差异。应当清楚地说：抽搐不等于癫痫发作；癫痫发作可有抽搐，但不一定都有抽搐；一次或二次痫性发作不等于癫痫病，但有癫痫病者常有全身或局灶性抽搐。

一、抽搐的解剖生理基础

抽搐可由中枢神经系统疾病、周围神经疾病和代谢性疾病所引起。引起抽搐的发生原理和解剖基础相关。分述如下：

（一）脑源性抽搐

由神经元兴奋性的异常同步放电引起。其原因为：大脑神经元缺氧、缺血；酸中毒和急性脑水肿所致的神经细胞膜电位异常；神经细胞变性坏死以及遗传素质等。近年实验癫痫模型研究表明，抽搐大致有下列数种情况：①抽搐时伴有意识丧失。在人和动物的脑缺氧时，出现强烈的肌肉抽搐、角弓反张。这种急性缺氧时，动物的端脑和人类大脑皮质的电活动向间脑，桥脑、延脑网状结构扩散而抽搐和呼吸深沉。若破坏实验动物的延脑网状结构，缺氧性抽搐则不出现。由此可见，缺氧抽搐的发生与脑干尾端网状结构的活动密切相关。②抽搐不伴意识丧失。例如马钱子能引起整个脑干、脊髓网状结构的高度同步放电，但不会扩散到大脑皮质而引起意识丧失。戊四氮引起动物抽搐是通过引起间脑和端脑放电的同步化引起。由此可知，全身强直性痉挛和个别阵挛性抽搐完全决定于脑干尾端的网状结构的电活动，并通过红核脊髓束和前庭脊髓束而效应于骨骼肌肉来完成。

上述解剖结构与抽搐的关系是通过神经元的异常兴奋传递所完成的。脑源性抽搐是大脑皮质神经元的过度同步化放电所引起，这种异常放电又是由神经元膜电位的不稳定所引起。代谢、营养、皮质疤痕、化学物质及物理因素均可诱发这些神经元膜兴奋性异常。然而，确切的异常神经元放电的原因尚不清楚。脑内化学研究表明，神经递质的失平衡可能是其重要诱发因素：①乙酰胆碱（acetylcholine）能降低神经元的兴奋阈值，有人发现癫痫患者脑内的乙酰胆碱含量较正常人提高2.5倍，在动物脑内注入乙酰胆碱可诱发痫性脑电发放。因此认为这种兴奋性介质的过量可继发神经元膜上钠通道过度开放，细胞肿胀和膜电位的过度兴奋而致痫性发作和抽搐。②谷氨酸和γ-氨基丁酸的代谢紊乱。谷氨酸是一种兴奋性氨基酸，γ-氨基丁酸为抑制性介质。由于谷氨酸的含量过多，通过作用于细胞膜NMDA受体引起神经元的过度放电和抽搐发作。实验性痫性模型和脑缺血所致之抽搐均由此原理解释。除乙酰胆碱、谷氨酸、γ-氨基丁酸之外，脑源性抽搐还与脑内去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺等单胺类递质水平改变有关。

（二）非脑源性抽搐

系指由于脊髓网状结构兴奋引起下运动神经元的γ-纤维兴奋传出而致肢体的强直收缩，如马钱子，士的宁中毒引起的肢体抽搐。周围神经病的面

神经炎后遗症，可出现面肌抽搐。钙离子代谢障碍和甲状旁腺手术后发生的手足搐搦等，均是肌细胞膜兴奋性增高所引起的肢体抽搐。

二、病因

引起抽搐的原因很多，大致上可分为由脑部疾病和非大脑疾病所致的抽搐两大类（参见表 2-8-6）。

表 2-8-6 抽搐的病因

病因
一、脑部疾病（脑源性抽搐）
（一）颅内占位病变 大脑半球额叶、中央皮质区的肿瘤均可引起抽搐。按肿瘤性质为少突胶质细胞瘤、星形胶质细胞瘤Ⅰ～Ⅱ级、脑膜瘤、脑转移瘤等
（二）脑血管病
1. 脑动静脉血管畸形
2. 脑动脉瘤
3. 脑栓塞—心源性、外伤性气栓、脂肪栓等
4. 脑动脉血栓形成
5. 弥漫性脑动脉硬化
6. 无脉病
7. 高血压脑病
（三）脑感染性疾病
1. 病毒感染：单疱病毒脑炎，日本乙型病毒脑炎，病毒性脑膜脑炎
2. 细菌感染：化脓性脑膜炎，脑脓肿，结核性脑膜炎等
3. 真菌感染：隐球菌性脑膜炎、毛霉菌病
4. 脑寄生虫病：脑血吸虫病，脑猪囊虫病，肺吸虫病，脑包囊虫病，弓形体病，脑型疟疾
5. 肉芽肿
（1）结核性肉芽肿
（2）真菌性肉芽肿
（3）寄生虫性肉芽肿
（4）血管炎性肉芽肿
（5）结节病（sarcoidosis）
（四）外伤性
1. 颅内血肿后
2. 脑挫裂伤
3. 脑穿通伤，火器伤
4. 产伤
（五）先天性
1. 小头畸形，狭颅症
2. 脑发育不全
3. 先天性脑穿通畸形
4. 先天性脑积水
5. 先天性胼胝体发育不全
（六）遗传、代谢性疾病
1. 脂质累积病 家族性黑矇性痴呆、脑白质营养不良症，肾上腺皮质营养不良症
2. 糖原累积病
3. 结节硬化（tuberous sclerosis）
4. 氨基酸代谢障碍病：苯丙酮尿症
二、非脑部疾病
（一）全身代谢病的神经系统并发症
1. 发热性疾病—发热惊厥
2. 肺性脑病
3. 肾性脑病
4. 肝性脑病
5. 糖尿病性脑病
6. 甲状旁腺病和钙代谢障碍病
7. 中毒性疾病
（二）缩窄性周围神经病
面肌抽搐
痛性肌痉挛
（三）破伤风
（四）僵人综合征
三、功能性抽搐—假性抽搐

三、抽搐的临床类型

按照抽搐发作时的临床表现可分为下列数种抽搐形式：

（一）全身强直-阵挛性抽搐

是临床最常见的一种形式。主要特征为突然意识丧失、跌倒抽动，先强直、摒气，继之发生阵挛性抽动，每次2～5分钟，阵挛后进入昏睡，然后逐步清醒的过程。这种形式的抽搐是癫痫大发作的典型临床表现，亦见于脑炎、脑膜炎、中毒性脑病、发热惊厥等。

（二）全身强直性抽搐

系指抽搐发作时全身肌肉张力持续性增高，四肢呈伸性强直，头后仰，上肢内旋，下肢挺直，呈角弓反张状。抽搐时多数意识丧失，但偶亦有意识清醒。这类抽搐见于急性脑缺氧，脑炎、士的宁中毒、破伤风等，亦见于原发性癫痫病者。

（三）全身阵挛性抽搐

以儿童较为多见。病者往往突然跌倒，先有肌张力降低，继之出现不规则性全身肢体肌肉节律性抽动，节律快慢可变化。发作时意识丧失为多。轻度的全身肌肉抽动，可能意识清醒，如肌阵挛性癫痫，发热惊厥等发作。

（四）局限性抽搐

局部肌肉或局部肢体发生抽搐，抽搐时意识清醒。如癫痫的局限性发作，面肌抽搐，手足搐搦症等。

四、各类抽搐的临床特征

抽搐是一个症状，可见于许多疾病。现就几个主要疾病简单介绍如下：

（一）癫痫

癫痫是抽搐中最常见的疾病。它本身亦是一个临床症状群，而不是单一的疾病。癫痫患者包括抽搐发作和非抽搐发作两种形式。前者可有局灶性亦可有全身性抽搐，后者呈无抽搐，但有意识丧失，有感觉，行为障碍等多种不同的表现形式。根据发作形式可分为下列数种：

1. 大发作 是最常见的癫痫发作形式，或称强直-阵挛性抽搐发作。典型病者表现为意识丧失，突然跌倒，四肢强直，摒气，继之而出现阵挛性肢体抽动，伴口吐白沫或咬破舌头，尿失禁。每次抽搐时间均持续2～4分钟。阵挛抽动停止后，出现深呼吸和昏睡时间长短不等。首次发作者昏睡时间较长，多次反复发作者，昏睡数分钟至数十分钟后

逐步清醒。清醒后主诉头痛和疲倦，但不能回忆发作时的情况。继发性癫痫或有明显原因的癫痫病者，发作前多有先驱症状或先有局部抽搐然后发展至全身抽搐的局限-全身发作形式。先兆形式多样，如闪光，幻嗅、幻听……等，一般均因癫痫病灶部位而异。

癫痫大发作时，头后仰或侧向一侧抽动。发作早期，眼球凝视抽动侧肢体，随阵挛发作过程，眼球逐步转向癫痫病灶侧凝视。发作时瞳孔散大，光反应迟钝或消失。癫痫发作后四肢腱反射活跃，并可出现短暂性病理锥体束征阳性。

2. 局限性运动发作　由大脑皮质运动区的局灶性病损所引起的抽搐。临床上表现为从一侧拇指或一个肢体，或局部肌肉的阵挛性抽搐，抽搐时患者意识清晰。从躯体某一局部抽搐开始逐步扩展同侧其他部位抽搐者称为杰克逊氏发作。从局部肢体抽搐开始发展到全身发作者称为局限-全身发作，有强烈的癫痫病灶定位意义。

3. 肌阵挛型发作，比较少见。主要临床表现为短促的不自主肌肉收缩，可为一块肌肉或一部分肌肉，重者表现为整个身体的不自主惊跳，突然出现的点头，屈臂、屈身等抽动，重则病者跌倒，但一般不伴意识障碍，每次发作持续数秒钟，一日发作数次。入睡或唤醒时发作更多。

4. 婴儿痉挛　常在3～6个月的婴儿中发生。发作时头、颈、躯干和臂的突然屈曲而出现点头状，两臂则同时外伸似展翅状。发作时意识丧失，可以跌倒地上或头部撞伤，每次时间极短，整个过程仅为数秒。还可在10分钟之内发作数十次之多，每天可以发作1～数百次。这种小孩多数伴有智能低下。

非抽搐性癫痫包括失神小发作，精神运动性发作及部分复杂性发作等。由于这些癫痫的发作不伴抽搐，因此不在此赘述。

(二) 高热惊厥

高热惊厥（febrile convulsion）系指体温突然升高出现的肢体抽搐，是婴幼儿童常见的发热性疾病。国外曾有人认为，凡体温高达38℃以上时出现的肢体抽搐均称为高热惊厥。国内1983年全国儿科学术会议通过的决议认为，凡有下列情况者，不属高热惊厥：①有明确的中枢神经系统感染；②有肯定的中枢神经系统疾病，如颅内占位病变、外伤、出血或脑发育异常等证据；③有严重的全身代谢性紊乱，如缺氧、水电解质紊乱、内分泌紊乱、低血糖、维生素缺乏……等；④有明确的遗传性疾病，如结节硬化，苯丙酮尿症的神经节脂病等。

高热惊厥的发生与年龄有密切关系。几乎均发生在婴儿期。其中75%发生在5岁之内，但不发生在新生儿期。据我国流行病学调查结果提示，0～4岁的幼儿中，3.9%曾患有高热惊厥，发病率为4.7%。随年龄增长，发热惊厥逐步不再发生。若在5岁之后仍有发热惊厥发生者，很可能即是癫痫的一种发作。

高热惊厥发生的机理并不很清楚。可能与：①出生后头2～3年内大脑皮质的神经功能没有发育完全，此时的脑细胞结构简单，髓鞘生成不完善，树状突和轴突分支尚不完全，因此细胞对惊厥阈值较低。②可能与遗传因素有关。据统计高热惊厥的患儿中一级亲属中有抽搐发作史者平均占30%。此外，高热惊厥儿童的家族中，癫痫的患病率亦比较高，据统计，高热惊厥儿童的父母患癫痫者高达0.7%～4.3%。若以家族论，其发生率可高达5.6%。

高热惊厥的典型发作为，当体温突然升高至39～40℃或以上时出现全身性强直性或强直-阵挛性抽搐发作。发作时病孩口唇青紫，伴或不伴口吐白沫，发作时间为数分钟。发作后小孩昏睡，一般在10分钟之内。在一次发热性疾病中，高热惊厥一般仅发作1次，少数发生2～3次，很少（<5%）发生3次以上。一般来说，高热惊厥病孩除原发病的阳性发现之外，神经系统体格检查和脑电图检查等均无异常发现。高热惊厥可由许多发热性疾病促发，上呼吸道感染、细菌性痢疾、预防接种等均可为促发因素，以上呼吸道感染为最常见。Livingston（1968年）曾建议将高热惊厥分为单纯性和复杂性两种临床类型：

1. 单纯性高热惊厥　常发生在6个月至3岁之间，惊厥常发生在发热的头24小时内，以全身抽搐时间不超过10分钟为特点。清醒后无神经系统体征。

2. 复杂性高热惊厥　可发生于儿童的任何年龄，于出生后6个月内或5岁后发病。起始时发热后才发生抽搐；但此后，体温在38℃以下或无发热时均可发生抽搐。并可有反复发作，发作清醒后可遗留神经系统体征。若在24小时内数次发作者脑电图有异常。这种类型的高热惊厥常常是继发癫痫。

临床中的单纯型和复杂型高热惊厥的诊断并非固定，尤以单纯型向复杂型转化的机会很多。因此，凡5岁之内有高热而伴有抽搐者诊为高热惊厥；若在5岁之后仍有高热伴发抽搐者则继发癫痫

的可能性很大；5岁后不伴发热而发生抽搐者应当诊断癫痫而不是高热惊厥。

（三）手足搐搦症

手足搐搦是由于血清钙浓度降低所引起的骨骼肌肉兴奋性增高所产生的手部肌肉抽搐，主要临床表现为肘腕及手掌掌指关节屈曲，指关节伸直，大拇指内收，整个手部形状呈现特殊的产科手，或称"鹰爪手"；两足跖屈，膝、髋关节亦呈屈曲状。本病主要见于儿童，佝偻病、甲状旁腺功能减退以及肾功能衰竭或肾功能衰竭作肾透析的病者。

手足搐搦症也称低钙性抽搐，轻症表现为最常见，即以产科手或鹰爪手为特征。严重病者较少见，一旦出现即表现为全身骨骼肌及平滑肌的痉挛、呼吸摒气、暂停等，临床表现与癫痫大发作极为类似。这种类型的低钙性抽搐常见于甲状旁腺机能减退及Fahr氏综合征者。实验室检查可见血清钙降低至70mg/L（1.75mmol/L）以下，血磷增高，血清磷酸肌酸增高；心电图提示Q-T时间延长。骨骼X片可见低钙性改变。面肌叩击可见面肌抽搐的表现。

（四）代谢病性抽搐

由钙代谢障碍、维生素B_6缺乏、低血糖、低血钠、高血钠及低血镁、糖尿病性昏迷、尿毒症、肝昏迷等均可引起抽搐，但各自的特点不同。

1. 维生素D缺乏引起的抽搐　有三种形式：①手足搐搦，以6个月内的婴儿和儿童多见；②痫样抽搐，多见于婴儿期，表现为全身抽搐；③喉头痉挛和支气管痉挛，有呼吸困难和哮喘发作。

2. 维生素B_6缺乏引起的抽搐　见于与遗传有关的先天性维生素B_6依赖症，常在出生后几周至10个月内发生抽搐，应用抗惊厥药物不能控制发作，静脉滴注维生素B_6以后症状可以控制或减轻。

3. 低血糖性抽搐　见于胰岛细胞瘤、糖尿病患者用药过度、或应用胰岛素治疗中出现，亦可在长期饥饿的患者中发生肢体或局灶性抽搐，以清晨为多见。抽搐发生时可出现混身出汗，焦虑、脸色苍白，意识朦胧或昏迷。一般是血糖降低至2.22～3.30mmol/L时发生抽搐。胰岛细胞瘤产生的低血糖可反复多次发作，并继发癫痫病。

4. 高血糖性抽搐　常见于非酮症性高渗性糖尿病性昏迷，患者由于血浆渗透压的改变引起神经原水肿而抽搐。此类抽搐的抗惊厥药物治疗效果很差。

5. 水、盐代谢紊乱抽搐　由低血钠或高血钠所产生的抽搐，低血镁常与低血钙并存，亦是水盐代谢紊乱引起抽搐的原因。

6. 尿毒症　是产生抽搐的常见原因。可由高肌酐血症、低血钙、或高钾血症所引起。尿毒症病者出现抽搐常常提示预后不良。

7. 肝昏迷　可发生抽搐或扑翼样震颤，常伴肝臭和血氨增高。

（五）癔症性抽搐

癔症性抽搐亦称为假性抽搐发作，属心因性疾病之一种，因此亦被称为癔病性癫痫，非痫性抽搐，精神性发作等名称。主要临床特点为青年女性、尤以15～35岁的女性多见。突然发生类似全身强直-阵挛发作性抽动。病者往往是突然跌倒，手指伸直，拇指内收，腕及掌指关节屈曲，下肢伸直或全身僵直，伴肢体抽动或抖动，有时呈角弓反张状抽动。但抽动时病者意识始终清楚，不伴咬破舌头，跌伤身体或小便失禁等状况。抽搐症状常有戏剧性，随医师检查时语言，或暗示，症状可减轻或加重。发作持续时间长短不定，但远比癫痫或昏厥时间为长，有的患者可连续反复肢体抽搐数十分钟至数小时，而且反复发作而不能自限。神经系统体格检查可见发作时眼睛紧闭，眼睑分开后眼球游动，或眼球上翻，瞳孔等大，光反应良好。四肢肌张力检查不合作，发硬。腱反射对称而活跃。病理锥体束征阴性。若仔细询问病史，可能有某些心理刺激或类似发作病史。脑电图检查可见较多量的β波，过度换气时偶有少量θ波出现。

癔症性抽搐典型发作者容易诊断，但不典型患者则诊断极为困难，易与真性痫性发作相混淆。据资料统计，约有30%～40%的假性发作者为癫痫同时合并，反之，在癫痫发作病例中，特别是顽固性癫痫患者中约有20%出现癔症性抽搐发作，临床工作者应特别注意。

五、诊断过程

凡有抽搐者均应有如下诊断过程以明确性质。

（一）病史询问

①病史中应注意发作时有否意识丧失，发作过程是否能够回忆。②若发作时意识丧失者，应进一步询问发作前有否先兆？何种先兆？是幻嗅、幻视或闪光等。③询问首次发生抽搐的年龄，发作频度，每次发作的持续时间以及家族中有无类似发作史者。④发作抽搐的姿势如何？有否因抽搐而伤害身体？如咬破舌头，跌破头部等，以及发作时有否伴随出汗、心慌、脸色苍白还是潮红等。⑤询问伴

随疾病，如伴随高血压、糖尿病、内分泌疾病、心脏病等情况。⑥用药情况。

（二）体格检查

详细的内科和神经系统体格检查，及一般智能检查，以便了解患者的智能情况、生长发育情况。神经系统体格检查的重点是了解有否肢体不对称性、局灶性神经系统损害的阳性体征，为抽搐的病因作出参考性诊断意见。

（三）必要的辅助检查

血、尿常规检查，肝肾功能检查，特别是尿素氮及肌酐。查血糖，血清钙、磷等以了解是否由代谢病所致的抽搐。

辅助检查还包括脑电图检查，头颅 CT、MRI 等以了解颅内疾病。

六、鉴别诊断

抽搐发作的鉴别诊断应首先肯定是否抽搐，即是真性抽搐还是假性抽搐，然后鉴别何种原因所致之抽搐。

（一）真性抽搐还是假性抽搐

真性抽搐是由颅内疾病，周围神经和脊髓疾病所致之抽搐，假性抽搐为癔病性抽搐。若经详细的内科体格检查和血液检查不能发现内科代谢病或其他器质性疾病，经详细神经系统体格检查不能发现颅内疾病，脑电图正常、头颅 CT、MRI 又无异常发现，而抽搐时意识清醒并持续时间长达数十分钟或数小时之久者应考虑为假性抽搐。

（二）何种类型的抽搐

明确是否属于痫性。

1. 痫性抽搐与癔性抽搐、昏厥的鉴别，下表（表 2-8-7）可供参考：

2. 痫性抽搐与高热惊厥的区别　高热惊厥必须发生在婴儿或 5 岁以内的小儿，抽搐必须与发热密切相关。若抽搐不与发热密切联系或在 5 岁以后首次发生抽搐，抽搐时虽然发热，仍不能诊断为高热惊厥，而必须诊断为癫痫。

表 2-8-7　痫性抽搐与昏厥及癔病的鉴别

	癫　痫	昏　厥	癔　病
诱因	无明显诱因	失血，心律减慢，排尿	精神刺激，情绪波动
起病情况	突然，不分场合	突然，多数与体位有关	较慢，人多地方发病
先兆	短暂，声音，脚气上升等	眼前发黑，出汗	无
意识状况	意识不清	短暂不清	清（心中明白）
抽搐形式	强直-阵挛，抽动时拇指在拳内	无抽搐或有抖动	乱动或肢体僵硬握拳时拇指在外
面色	青紫	苍白	正常或潮红
瞳孔	散大，光反应差	无明显变化	正常，光反应灵敏
大小便失禁	常有	无	无
发作持续时间	在 5 分钟之内	1～2 分钟	不定，可长达数小时
自伤状况	多见	可见	无
发作终止	自发终止	自发终止	暗示或治疗
脑电图检查	多数异常	正常	有快波或正常

3. 痫性抽搐与脑炎的区别　癫痫大发作后患者继发意识丧失、昏迷。一般在一次发作后出现数分至数十分钟的意识丧失。然而，有些患者在一次全身强直-阵挛抽搐后昏迷数小时，至 1 天时，易被诊断为病毒性脑炎。凡一次抽搐发作后昏迷数小时后清醒，或连续多次抽搐发作，发作间歇期意识不清，并在抽搐终止后继续昏迷数天者不能随便诊断为脑炎。仅当脑脊液检查异常，弥漫性脑电图改变，头颅 CT 或 MRI 异常信号者才能诊断为脑炎。

（三）何种病因所致之抽搐

血糖降低者为低血糖抽搐，要考虑胰岛细胞瘤之可能。血钙降低者考虑甲状旁腺功能低下或 Fahr 病性低钙性抽搐。肾功能异常，尿毒症者为代谢性抽搐。妊娠晚期伴高血压和尿毒症者考虑子痫。局灶性抽搐常有定位意义，常能根据抽搐部位作颅内相应部位的定位诊断，经检查确定疾病性质。凡痫性抽搐者，一般认为，新生儿、婴儿期发生的抽搐常与先天发育或产伤有关；学龄期开始至 20 岁之前首次发生抽搐发作者以原发性多见；20～50 岁首次发生抽搐者以中枢神经系统感染（病毒脑炎、寄生虫）、外伤、肿瘤等因素为多见；50 岁以上者则应首先考虑血管性病变之可能。因此须注意抽搐在不同年龄组中有不同的病因。

（吕传真）

参考文献

1. 沈鼎烈主编．癫痫病学．上海：上海科学技术出版社，1994
2. 赵明伦主编．神经系统感染性疾病．上海：上海科学技术出版社，1995.40～49
3. 钱惠主编．临床症状鉴别诊断学．上海：上海科学技术出版社，1991.132～138
4. Dreifuss FE. Role of Intensive Monitoring in classification. In：Advancein Neurology. Raven Press. 1987.69～84
5. Lothman EW. Basic Mechanisms of the epilepsies. Current Opinion in Neurology & Neurosurgery. 1992.216～223

第五节 昏　迷

昏迷（coma）是高级神经活动的极度抑制状态，是最严重的意识障碍，表现为持续性意识完全丧失。

意识是大脑高级功能，是人对自身及外界环境的认识，并以语言和躯体行为等进行适宜反应的重要功能。思维活动、随意动作和意识行为是意识活动的具体表现。

一、解剖生理基础

正常的意识状态，有赖于脑组织结构和功能的完整性，通常认为大脑皮层对这些机能起维持作用，而脑干网状结构则起调节作用。

（一）大脑皮质

是进行高级神经功能活动产生意识内容的解剖基础。如注意力、记忆力、定向力、思维及情感活动，还有通过语言、视听、技巧活动及复杂的应变与外界环境保持联系的灵敏力等，这些功能都取决于大脑半球的完整性。

近年来的研究提出，大脑皮层是由柱组成，这种柱由 $10^3\sim10^4$ 个互相联系的神经元构成，与软脑膜面垂直并贯穿于整个皮层，称为垂直柱（即皮层柱），成为大脑皮层的基本功能单位。实验证明同一柱状区域内的皮层神经元对某一特定的传入冲动如触觉、关节位置觉、听觉和视觉都具有大体上相似的单位放电反应。在大脑皮层运动区可以观察到同一运动柱内的贝兹细胞投射到不同的运动神经元群。同一运动柱内的锥体细胞都与同一关节的运动肌群有关。因此，运动柱代表的是某类运动，而不是某块肌肉。

从生理功能来看，每个柱通过其内在的神经元连接使传入冲动能在柱内进行放大、调制和整合，因此每一个柱在实质上是一个功能单位，它通过锥体细胞发放冲动，将信息传递到中枢神经系统的其他部位，同时还能对邻近其他柱的活动产生抑制作用。每个柱能对成百个其他柱发生作用，同时也接受由相似数目的其他柱输送来的冲动。这些柱的活动一直处于竞争状态。当某个柱的兴奋累积到一定强度时，就可使近旁一些柱发生抑制；相反，当周围各柱的活动增强时，它本身就被抑制。因此，大脑皮层无时无刻不处于兴奋、抑制的相互制约之下，这些柱的活动构成了整个大脑皮层活动的基础，脑电图的波型变化就是这些综合活动的结果。

大脑皮质主要传入纤维有：

（1）起于丘脑的投射纤维；

（2）发自本侧半球其它皮质区的联络纤维；

（3）始于对侧半球的连合纤维。来自丘脑腹侧核，内侧膝状体和外侧膝状体的特异性传入纤维投射到皮质的特定区域，产生特定的感觉，并对皮质意识觉醒有一定的作用。

（4）非特异性投射纤维起自丘脑的板内核、正中核等弥散投射到皮质广大区域。非特异性投射纤维在髓质内即分出侧支，通过这些侧支和终支纤维，可达到几个不同的皮质区。在皮质内上行的过程中，发出侧支至皮质各层，特别是浅四层。与意识相关的大脑皮质传出纤维包括出至脑干网状结构的纤维，这些纤维主要起自皮质的额叶弓状回、顶下小叶、颞上回后部，经过边缘系统的扣带回，最后终止于中脑网状结构，维持皮质下觉醒状态。这一下行纤维通路称为皮质边缘网状激活系统。

弥漫性皮质损害常常造成病人的昏迷。但是慢性广泛皮质病变虽然可造成记忆力、注意力、定向力、思维、情感活动、行为等功能紊乱，但不出现昏迷，如 Alzheiner 病。

（二）上行网状激活系统

分布于桥脑下 1/3 直至间脑中央部的脑干中轴两旁、脑室系统的腹侧。其内神经纤维纵横穿行，交织成网，并散布各种大小不等的神经元。

一般地说，起自桥脑和延髓的网状上行纤维大多行于被盖中央束内、止于丘脑的非特异性核，如板内核、中线核、腹前核等，弥散地影响整个大脑皮质；而始于中脑网状结构的纤维多经背侧纵束、乳头脚和前脑内侧束等上行，抵达下丘脑，经内囊弥散地投射至大脑皮质。上行网状激活系统为一复杂的多突触的传递通路，与维持机体觉醒有十分密切的关系。

根据细胞的结构和机能，网状结构被分为三个

纵长核柱或区：（1）正中区或旁正中区：由中缝核群组成，其神经元含较高的5-羟色胺；（2）内侧区：占被盖内侧的2/3，包括延髓的腹侧网状核和巨细胞网状核、桥脑尾侧网状核和首侧网状核、桥脑被盖核、中脑的楔形核、底楔形核等。其轴突直接参与上行网状激活系统，组成中央被盖束。此外，有人（Westes，1978）把蓝斑和蓝斑下核也归入此区；（3）外侧区：由延髓中央外侧网状核、小细胞网状核、内侧与外侧臂旁核、桥脑被盖网状核等组成。主要是接受特异性传导通路的侧支联系，并发出较短的轴突终止于内侧网状区。

研究结果表明，反复刺激正在睡眠猫的延髓、桥脑和中脑网状结构的内侧区，可使其迅即觉醒，脑电图也由睡眠时的慢波很快转变为清醒时的快波。如果破坏了中脑被盖中央区的网状结构，而未伤及周边部的特异性上行传导束，动物可进入持续性昏睡状态，脑电图亦呈现持续的慢波。

（三）网状结构内存在不同神经递质的神经元

5-羟色胺神经元主要集中在中缝核区。中缝核与边缘系统以及大脑皮质的色胺能上行通路都和精神活动有关。它也发出纤维进入脑干网状结构、蓝斑等。破坏中缝核可发生失眠。

网状结构内有许多胆碱能神经元，主要分布在延髓和桥脑下段的内侧2/3区、中脑的楔形核区及黑质内。胆碱能的网状上行纤维可能是网状上行激活系统的一个组成部分。研究发现，清醒时脑内Ach释放较睡眠时为多。昏迷的人及动物给予胆碱能药物可引起觉醒行为及脑电改变。

去甲肾上腺素能神经元只见于延髓和桥脑的被盖部，似不存在于中脑。其中最大的核群就是蓝斑。它起自延髓和桥脑的一些核群上行投至下丘脑、杏仁核及边缘叶等处。蓝斑的传出非常广泛，几乎遍及全脑的各个水平。它发出的纤维参与网状上行激活系统，与脑内整合作用有关。

多巴胺能神经元主要位于中脑内，黑质的致密部是多巴胺能神经元胞体最密集处，Tsai氏被盖腹侧区及中脑网状结构的腹侧部也有多巴胺能神经元。除黑质纹状体系统外，一些多巴胺能上行纤维也止于嗅结节、杏仁核和额叶皮质。研究表明，若破坏中脑黑质或腹侧被盖部，脑内多巴胺降低则动物表现为清醒行为和运动的丧失。如将左旋多巴注入动物体内，可引起行为上的觉醒。显然，行为觉醒的维持与中脑黑质-纹状体的DA系统功能有关。

（四）上行网状抑制系统

此系统起始于延髓孤束核周围和桥脑下部内侧的网状结构。电刺激猫的此二区，都可使其迅即入睡，并出现睡眠慢波的脑电图。相反，如在桥脑中段切断脑干，动物可出现不眠状态。该区接受特异性感觉传导径路侧支的冲动，亦可为体液因素所触发，并发出上行纤维将抑制性冲动投射到尾状核，再由尾状核向皮质弥散性传递。综上所述，在正常生理状态下，皮质细胞的兴奋性必须有脑干上行网状激活系统和皮质边缘网状激活系统的循环往复的作用，也受到上行抑制系统的影响。皮质觉醒与皮质下觉醒就是在激活系和抑制系的相互作用调节下产生的。

二、病因

脑部的原发性病变或颅外的疾病直接或间接导致大脑半球或脑干网状结构的功能损害或破坏；或全身其他系统病变继发代谢、中毒因素而致的神经递质异常，神经细胞功能抑制等原因导致昏迷。

引起昏迷的病因众多，从临床实际出发，基本上可分为颅内疾病和全身性疾病两大类。

（一）颅内疾病

1. 幕上局限性病变

（1）脑出血如内囊出血

（2）脑栓塞

（3）脑血栓形成

（4）硬膜下血肿

（5）硬膜外血肿

（6）脑肿瘤

（7）脑脓肿

（8）脑寄生虫病

2. 幕下局限性病变

（1）小脑或桥脑出血

（2）脑干梗塞

（3）小脑脓肿

（4）小脑或脑干肿瘤

3. 颅内弥漫性病变

（1）颅内感染（脑炎、脑膜炎）

（2）广泛性脑挫伤

（3）蛛网膜下腔出血

（4）高血压脑病

（5）癫痫持续状态

（二）全身性疾病

1. 缺氧、缺血　各种原因所致的肺泡换气不足（如肺炎、肺水肿）、窒息、呼吸肌麻痹（如肌无力危象等）、严重的心律失常、充血性心力衰竭、心肌损害、心跳骤停等。

2. 急性感染性疾病 细菌性（中毒型痢疾、大叶性肺炎）、病毒性（登革热、流行性出血热）、螺旋体（钩端螺旋体等）、立克次体感染等。

3. 内分泌及营养代谢障碍性疾病 甲状腺危象、垂体性危象、粘液性水肿、糖尿病、低血糖血症、维生素或辅酶缺乏、水电解质及酸碱平衡紊乱等。

4. 外源性中毒 工业毒物（二硫化碳、硫化氢）、药物（巴比妥类等）、农药（有机磷农药等）、重金属（砷中毒等）。

5. 内源性脏器功能衰竭 肝昏迷、尿毒症、肺性脑病等。

6. 体温调节障碍 重症中暑、低温昏迷。

三、临床表现

昏迷是多种疾病引起的严重意识障碍，临床表现复杂多样，大体上可分为基本征象和各类型的特征。

（一）基本临床征象

觉醒状态、意识内容以及躯体运动的严重丧失，是昏迷最基本的临床特征。

1. 觉醒状态丧失 表现为患者的觉醒—睡眠周期消失，处于持续的“深睡”之中不能觉醒。

2. 意识内容丧失 呈现为患者的知觉、注意、思维、情感、定向、判断、记忆等许多心理活动全部丧失，对自身和外界环境毫不理解，对外界刺激无或异常反应。

3. 躯体运动丧失 临床表现为患者的头部、躯干及四肢的随意运动或自发性运动丧失。严重者给予强烈的疼痛刺激亦不能引出自发性运动。

（1）意识障碍程度：根据昏迷时意识障碍的程度，分为嗜睡、昏睡、浅昏迷、中度昏迷与深昏迷五种类型。

1）嗜睡：为病理性持续性的睡眠状态。患者易被语言唤醒，并有适当的运动和语言反应，如执行简单的命令性动作，简略叙述病情等。当除去外界刺激时，患者不久又进入睡眠状态。

2）昏睡：患者呈深度睡眠状态，难于唤醒，须用较强的刺激，如大声呼叫姓名，较剧的痛觉刺激才可以唤醒，反应迟钝，且其持续时间缩短，只能简短、模糊、不完全的答话，一旦外界刺激停止，迅即又进入昏睡。各种随意运动极少或消失，对痛觉刺激呈防御性回避动作。

3）浅昏迷：患者的随意运动丧失，对周围事物及声、光等刺激全无反应，眼睑半开，但对强烈刺激如疼痛有反应。吞咽反射、咳嗽反射、角膜反射以及瞳孔对光反射仍然存在。呼吸、脉搏、血压等一般无明显改变。

4）中度昏迷：对周围事物及各种刺激均无反应，对强烈刺激的防御反射、角膜反射及瞳孔对光反射均减弱，此时呼吸、脉搏、血压均已有改变，大小便潴留或失禁。

5）深昏迷：对一切外界刺激，包括剧烈的疼痛刺激均无反应。尚有瞳孔散大、瞳孔对光反射、角膜反射、吞咽及咳嗽反射等均消失，肌张力降低，大多数引不出深浅反射及病理反射，呼吸不规则，血压可下降，大小便多失禁，偶有潴留。

（2）昏迷特殊类型：

1）去大脑皮质状态：大脑皮质的广泛性损害引起皮质功能丧失，而皮质下结构的功能仍保存或部分恢复，形成意识丧失，肢体强直等。临床表现为病人能无意识地睁眼闭眼，眼球能活动，瞳孔对光反射、角膜反射存在，四肢肌张力增高，双上肢呈屈曲，双下肢伸直，病理反射阳性。有吸吮反射、强握反射，甚至喂食也可引起无意识的吞咽，但无自发动作，对外界刺激不能产生有意识的反应，大小便失禁，存在睡眠—觉醒周期。

2）无动性缄默症：基本上是脑干或丘脑的网状激活系统损害，而大脑半球及其传出通路则无病变。病人主要表现缄默不语、肢体不动，检查无锥体束征，但对疼痛刺激有躲避反应；也有睁眼若视，吞咽等反射活动，存在睡眠—觉醒周期。

3）持续性植物状态：主要为前脑结构，尤其大脑皮质的广泛损害。基本表现为睁眼昏迷，存在睡眠—觉醒周期，但无任何意识心理活动，保存吸吮、咀嚼、吞咽等原始反射，对有害刺激可有肢体屈曲躲避活动。患者的基本生命功能持续存在，大小便失禁。

（二）各类昏迷临床特征

1. 颅内疾病昏迷 原发病变位于颅内，随着病情进展，导致脑功能衰竭引起昏迷。因此，临床上先有大脑或脑干受损的定位症状和体征，较早出现意识障碍和精神症状，伴明显的颅内高压症状和脑膜刺激征。

（1）脑血管病：常见于严重脑梗塞、脑出血和蛛网膜下腔出血等，引起脑组织缺血、缺氧，脑组织水肿或颅内压升高，导致昏迷。其特点有：①起病急，症状可在几秒、几分钟、几小时或几天达高峰；②既往多有高血压、心脏病、动脉硬化、大动脉炎、糖尿病、高胆固醇血症等病史，也可以伴有

心肌梗塞或短暂性脑缺血发作病史；③昏迷时多有局限脑损害的症状和体征或脑膜刺激征。

（2）脑肿瘤：颅内脑肿瘤逐渐发展，向下或向上压迫、推移，致使间脑中央部或中脑、桥脑上段受压，损及上行网状激活系统，导致昏迷。其特点有：①起病多较缓慢，可有癌肿的病史，症状逐渐进展和加重，少数可呈中风样起病；②昏迷前常先有头痛、呕吐、视乳头水肿、颅高压和局限脑损害定位症状和体征；③昏迷时脑功能监测可见间脑中央部或中脑受压的体征。

（3）脑外伤：由于头部外伤，使大脑半球发生急性广泛器质性损伤或脑干网状结构损害引起昏迷。其特点是：①一般为急性起病，多有明显的头部外伤史；②脑挫伤于外伤后即持续意识障碍，硬膜下或硬膜外血肿，可先有短暂意识障碍，以后清醒，继之又出现意识障碍；③可有局限性脑部受损症状和体征，严重者可继发脑水肿，出现间脑中央部或中脑受压的功能障碍；④颅底骨折可有耳、鼻、口腔出血。

（4）颅内感染：常由于细菌、病毒、螺旋体等感染，引起脑组织广泛充血、水肿、炎症细胞浸润、胶质细胞增生，使大脑皮质、皮质边缘网状激活系统等遭破坏，或局限性病变发展，压迫、损害脑干网状结构，导致昏迷。其特点是：①急性或亚急性起病，病情多于数日或数周达高峰；②有感染症状如发热、血象升高等；③昏迷前有脑膜刺激征或脑实质受损症状和体征；④可找到原发感染灶或具有一定的流行季节和病原接触史。寄生虫感染引起的昏迷，起病前可有疫水接触史。

2．非颅内疾病昏迷　非颅内疾病，即全身性疾病，通过影响脑代谢或引起继发性脑弥散性损害，称为继发性代谢性脑病，是引起昏迷原因最常见的一组疾病。通常先有颅外原发性疾病的临床征象及相应的实验室阳性发现，后才出现脑部受损的表现。

（1）糖尿病昏迷：多由于酸中毒、酮血症等因素对上行网状激活系统的抑制而引起的昏迷。其特点：①常见于糖尿病合并感染、胃肠功能紊乱，或停用胰岛素；②有多饮、多尿、失水表现，有烂苹果气味。

（2）低血糖昏迷：由于代谢底物供给受限，引起脑组织能量代谢障碍，传导递质合成紊乱等，导致昏迷。其特点：①多发生于Ⅱ型糖尿病病人，此外，也可见于肾上腺皮质机能减退、胰岛β-细胞病变、功能性低血糖等；②昏迷前病人常有饥饿感、震颤、心慌、大汗、乏力等症状以及行为改变、精神错乱等神经精神症状；③昏迷时脑功能障碍呈自上而下发展的下行性恶化规律。

（3）肝性脑病：是严重肝病所致的一种常见代谢性脑病。其发病机制与氨、氨基酸、糖、脂肪及硫醇等代谢失衡有关。其特点：①肝病史，如急性暴发性肝炎、肝硬化、肝癌、门体循环分流晚期；②肝功能急性或慢性衰竭征象，如黄疸、腹水、蜘蛛痣；③有高蛋白饮食、上消化道出血等诱因；④昏迷前有发作性或持续性精神神经症状，扑翼样震颤，肝臭。

（4）肺性脑病：其病机主要是由于二氧化碳潴留所致。其特点：①常见于慢性支气管炎、肺气肿、肺心病等慢性肺部疾病的晚期，尤其合并感染时，常导致低血氧和二氧化碳潴留而发生昏迷；②昏迷前可有嗜睡、谵妄或精神错乱，部分病人可伴有颅内压增高症状（头痛、呕吐、视乳头水肿）及运动功能障碍（扑翼样震颤、肌阵挛、癫痫发作等）；③口唇、四肢末端有明显紫绀，视网膜充血。

（5）尿毒症昏迷：是慢性肾功能衰竭的晚期，由于脑组织氮代谢障碍及神经传导物质异常等所致的一种代谢性脑病。其特点：①有慢性肾炎、慢性肾盂肾炎、肾结石等病史；②有贫血，眼睑或全身浮肿等肾功能损害表现，昏迷前有注意力不集中、情感淡漠、嗜睡、谵妄、肌阵挛、抽搐等神经精神症状、体征；③昏迷时可有多脏器功能衰竭的症状体征，潮式呼吸，瞳孔缩小。

（6）感染中毒性脑病：是机体对病毒感染或细菌毒素产生变态反应或毒素本身所致的脑功能障碍。其特点：①严重感染病史，高热等感染征象；②昏迷前有躁动、谵妄、惊厥等表现；③昏迷时可有上脑干受损的功能障碍。

（7）毒物中毒性脑病：外源性毒物对脑组织代谢、神经介质传递等干扰，引起脑功能障碍，导致昏迷。其特点：①有摄入某种毒物或吸入某种毒气史，如巴比妥类药物、农药、一氧化碳等；②昏迷时伴有血压低、呼吸困难、也可有特殊气味。

（8）中暑昏迷：见于重症中暑，即热射病和严重热衰竭。由于高温或烈日曝晒，引起体温调节发生障碍，导致脑、心、肝、肾等重要脏器细胞及线粒体代谢障碍。其特点：①有在高温环境下生活工作或烈日曝晒病史；②昏迷前有头晕、头痛、恶心、呕吐、意识模糊或谵妄；③昏迷时可有高热、抽搐、间脑中央或中脑受损的征象，并常伴有多脏器功能衰竭的表现。

3. 脑疝 颅内疾病和全身性疾病均有脑水肿及伴发颅内高压症的共同病理生理基础。随着病程进展，当颅内代偿空间丧失时，就会发生脑组织的移位而形成疝。

(1) 小脑幕切迹疝：常见幕上病变引起大脑半球向下移位，疝入小脑幕切迹。主要特点：①颅内高压症状加重；②疝侧动眼神经麻痹；③颈项强直；④呼吸节律不整；⑤锥体束征，多为疝侧的对侧偏瘫。

(2) 枕骨大孔疝：最常见于后颅窝占位性病变，还可由于幕上病变产生小脑幕切迹疝时继发所致。特点是：①呼吸衰竭及血压下降，常突然呼吸骤停，其后心跳停止；②短暂瞳孔对称性缩小，继而扩大，光反射消失，瞳孔及眼球固定不动；③颈项强直；④后组颅神经受损；⑤四肢弛缓，各种反射消失。

四、诊断过程

昏迷病人往往病情危重，必须紧急诊治，检查应按一定顺序，掌握鉴别方法。首先判断是否需要紧急抢救，如有呼吸循环障碍，必需先作对症处理，然后进行必要的检查。

(一) 病史询问

1. 注意昏迷发生的缓急，持续时间及演变。

(1) 急起、历时短暂：颅脑外伤、阿-斯综合征、癫痫发作等。

(2) 急起、持久：颅脑外伤、脑卒中、急性脑炎、脑膜炎、急性药物中毒。

(3) 缓起、持久：脑瘤、某些中毒性脑病，以及各种慢性器官功能衰竭所致的代谢性脑病。

2. 重视现病史和既往原发性疾病史。

(1) 外伤史：外伤之后出现昏迷，提示脑震荡、脑挫伤；有中间清醒期，可能为硬膜外血肿，而数天至数月前有外伤史，要考虑硬膜下血肿。

(2) 高血压史：高血压脑病、脑卒中、尿毒症性昏迷。

(3) 心脏病史：脑栓塞、心脑综合征（阿-斯综合征）。

(4) 肺部疾病史：肺性脑病、结核性脑病、二氧化碳麻醉（吸入过高浓度氧、使用镇静剂）。

(5) 肝脏病史：肝性脑病、门脉侧支循环性脑病。

(6) 肾脏病史：尿毒症性昏迷，透析性脑病，合并高血压脑病、脑血管病、心脏病。

(7) 糖尿病史：糖尿病昏迷、低血糖昏迷、合并脑血管病、肾脏病、心脏病。

(8) 内分泌病史：垂体卒中、垂体前叶功能减低、肾上腺功能不全危象、甲状腺机能亢进危象、嗜铬细胞瘤。

(9) 癌症病史：脑转移、癌性脑病。

(二) 体格检查

1. 体温 体温升高常见于颅内外严重感染性疾病，下丘脑等体温调节中枢功能紊乱所致中枢性高热，以及癫痫持续状态、中暑等。体温下降见于巴比妥类药物中毒、酒精中毒、一氧化碳中毒、低血糖、溺水、严寒受冻或体温调节功能障碍。

2. 呼吸 为昏迷患者常见征象，是中枢神经系统功能障碍的重要表现，根据病变性质和部位的不同，可出现下列呼吸节律和频率改变：

(1) 呼吸减慢：见于吗啡和巴比妥类药物中毒、甲状腺机能减退、颅内压增高以及脑疝早期。

(2) 呼吸增快：有肺部感染、心力衰竭、肝性脑病、糖尿病酸中毒或神经源性疾病。

(3) 呼吸困难或窘迫：可发生于呼吸道分泌物堵塞、喉头水肿或声带麻痹、气胸、呼吸肌麻痹。

(4) 呼吸不整：提示脑干呼吸中枢病损或抑制，多见于昏迷晚期。

(5) 呼吸气味：昏迷病人有时可出现特殊的气味。如酒精中毒时呼气呈酒精味，糖尿病酸中毒时出现烂苹果味，尿毒症时呼气有氨味，肝昏迷时常出现肝臭味。

3. 脉搏 表现为缓脉（房室传导阻滞）、脉搏增快（室上性或室性心动过速）以及严重心律失常（心房纤颤或停搏）。可见于各种心脏病、高热感染、缺氧、中毒、电解质紊乱、颅内压增高、心脑综合征等。

4. 血压 升高可见于高血压脑病、脑卒中、子痫、嗜铬细胞瘤等；降低见于心肌梗塞、各种休克、急性失血、药物过敏或中毒、阿狄森病等。

5. 皮肤、粘膜 昏迷患者常有皮肤、粘膜色泽等异常。如缺氧的口唇和指甲紫绀。口唇樱桃红色为一氧化碳中毒。皮肤、粘膜黄染提示肝昏迷、钩端螺旋体病或溶血性疾病。皮肤擦伤或头皮软组织肿胀，有时伴耳鼻流液、流血或眼眶青紫，大多有颅脑外伤或颅底骨折。面色苍白或皮肤湿冷可能内出血或休克、贫血、尿毒症。皮肤干燥、灼热或皮肤皱缩、弹性减退，表示有高热、中暑或脱水。皮肤过度出汗提示低血糖或休克。皮肤斑丘疹或出血点，多是严重感染、药物过敏或流脑的可能。皮肤呈灰黄色或伴有色素沉着，提示肾上腺皮质功能

减退。粘液水肿表示甲状腺功能低下或垂体机能减退。

6. 眼部检查

(1) 眼睑：昏迷病人的眼睑一般是完全或几乎完全闭合，此时应拨开其眼睑以了解眼睑张力与再闭合的速度。深昏迷时眼睑张力低，扳开眼睑后再闭合缓慢且不完全，较轻的昏迷则眼睑张力正常或稍低，扳开眼睑后能较快的再闭合。

(2) 瞳孔：瞳孔大小及对光反应常反映病情的变化，通常随着昏迷加深，瞳孔相应扩大，光反应减弱至消失。

1) 瞳孔扩大：单侧瞳孔扩大常见于动眼神经麻痹，中脑不全损害（颞叶钩回疝早期），球后视神经炎或视神经萎缩等。双侧瞳孔扩大见于颅内压增高、脑疝晚期、脑干损伤、心搏呼吸停止后严重脑缺氧、脑死亡、药物中毒（阿托品、苯丙胺等）。

2) 瞳孔缩小：单侧瞳孔缩小见于丘脑、丘脑下部、桥脑被盖部、延髓外侧部病变（出血或缺血）以及颈部外伤、肿瘤、颈淋巴结核所致交感纤维损害时。双侧瞳孔缩小及光反射存在可见于吗啡、巴比妥类、氯丙嗪、有机磷农药等中毒以及代谢性脑病，还可见于丘脑、下丘脑受损、小脑出血。双瞳孔小如针尖，见于桥脑被盖大范围的病变。

(3) 眼位：浅昏迷时可有眼球自发活动，提示脑干机能尚存在，而深昏迷则消失，系中脑及桥脑被盖部受损所致。双眼同向偏斜：若双眼向偏瘫对侧凝视（注视病灶），提示病损在大脑半球；若两眼向偏瘫侧凝视（注视偏瘫肢体），则病损在脑干。两眼向下偏斜见于丘脑、丘脑底部病变（如出血、梗塞），也可发生于广泛中脑损害或代谢性脑病；双眼垂直性凝视麻痹，为中脑顶盖部受损所致；双眼分开斜视提示中脑水平损害，而垂直性散开见于后颅窝病变。眼球浮动又称周期性垂直运动，常见于下脑干的急性病变。

(4) 反射性眼球运动障碍：反射性眼球运动的检查可帮助判断病变水平，在昏迷状态时，从大脑皮质来的影响消失，此时若使头上下左右转动，眼球立即向活动方向的对侧偏移，称为眼脑反射。当屈颈时，眼睑会自动张开，称为玩偶眼睑现象。此种反射减弱或消失，表示脑干损害或抑制较深，当头俯仰时，眼球不能向上下活动，显示为脑干上端的损害，若头向一侧作水平性转动，眼球不能转向对侧，则为双侧性脑干破坏性病变。另一种反射性眼球运动检查为眼前庭反射（又称冰水灌耳试验），其意义同眼脑反射。如果反射性眼球运动有障碍，则提示脑干损害，如早期出现多为原发性病变，而病程晚期发生则常是继发性脑干损害（如小脑幕切迹疝所致）。眼脑和眼前庭反射有助于预后判断。一般说来，两者全部消失，往往预后不良。

(5) 眼底：脑或眼眶部病变常可通过眼底检查发现视乳头等变化，某些代谢性疾病（如糖尿病、尿毒症）也可出现眼底变化，故观察眼底变化可对昏迷病人的诊断提供重要信息。

1) 视乳头水肿：当颅内压增高时可出现视乳头水肿，表现为乳头充血、色泽变红、边缘模糊，生理凹陷消失，静脉怒张、搏动消失，可伴有出血或渗血。

2) 视网膜血管变化：视网膜动脉变细，静脉有压迹，视网膜出血、渗出，可见于糖尿病、尿毒症、高血压脑病、血液病。

7. 运动障碍或姿势异常　昏迷病人常无自主运动，给予疼痛刺激，浅昏迷者可出现防御性运动反射，深昏迷时则无，且可出现全身肌张力低下，腱反射消失。有时昏迷病人尚可出现姿势异常或特殊体位以及不自主动作，故注意观察昏迷患者肢体的姿势、位置、不自主运动，有利于进一步了解昏迷程度以及病变的部位和性质。如一侧下肢外旋，常提示该侧肢体瘫痪。一侧上肢屈曲、下肢外旋提示偏瘫可能。扶起肢体，然后任其跌落，下落快的一侧为瘫痪侧。

去大脑强直典型表现为牙关紧闭，颈后伸呈角弓反张，四肢伸直、内旋，腕及手指屈曲，足跖屈。可自发（如吞咽时）或被强痛刺激所诱发。可呈单侧性、双侧对称或不对称性，或先一侧后发展为双侧。常见于小脑幕切迹疝、后颅窝病变、脑缺氧、代谢性脑病等。

去大脑皮质强直，主要表现为双上肢屈曲，内收状态，前臂紧贴于前胸部，双腕及手指屈曲，双下肢强直性伸直、内收，足跖屈。可见于大脑广泛性病变或机能的代谢抑制。

昏迷病人出现持续性抽搐状态，多见于严重脑缺血、缺氧、脑水肿、脑部炎症、代谢中毒性脑病、抗癫痫药中断时。出现扑翼性震颤多为肝昏迷病人。

8. 脑膜刺激征　为脑膜病变征象，临床表现为颈项强直，Kernig 及 Brudzinski 征阳性，常见于各种脑膜炎、颅内出血（尤其是蛛网膜下腔出血和脑室出血）、颅内压急剧增高发生脑疝时。昏迷病人因中枢神经系统抑制较深，各种反射均可消失，

此时脑膜刺激征可不明显或消失。此外，在蛛网膜下腔出血的最初数小时甚至24小时内可无脑膜刺激征，故诊断时应注意。

(三) 辅助检查

昏迷可由许多病因引起，且病情危重，病情变化急剧，使诊断和治疗经常处于既紧急又复杂的境况。因此，及时选择合理、可靠的辅助检查并加以监测是非常重要的，不但有助于临床诊断和查明原因，判断病理生理的变化，而且更有利于指导治疗。

1. 血液检查　一般常规的血液检查对感染、贫血及出血疾病的判断是很重要的。白细胞总数和中性粒细胞数的增高常表明存在细菌性感染。血红蛋白过低表明有贫血或出血性疾病。此外，血小板计数、纤维蛋白原降解产物测定、血浆鱼精蛋白副凝固试验（3P试验）等检查，有助于DIC的诊断。血糖测定是最紧迫的血液检查之一，它能迅速明确低血糖昏迷或糖尿病昏迷的诊断，并对各种继发或应激的糖代谢障碍提供诊断线索。血电解质测定对电解质紊乱所致昏迷的诊断很重要，而且对某些内分泌脑病的判别也有帮助。

血液pH受血液缓冲系统、肺呼吸和肾脏三方面的调节，血液气体分析能表明这三大调节系统的代谢状态。因此，血液气体分析对了解肺功能动态变化及肺性脑病和代谢性昏迷的病因诊断有帮助。

肝功能的检查是判断肝昏迷的主要手段之一。血清总胆红素、GPT的测定是直接反映肝细胞功能的可靠指标。凝血酶原是肝脏合成的一个主要凝血因子，严重肝功能衰竭时明显降低。血氨和游离色氨酸的升高以及氨基酸比例失衡均与肝昏迷有关。临床观察血氨超过200μg%时，即可出现意识障碍。

血尿素氮或非蛋白氮、肌酐等的测定，以及酚磺酞（PSP）试验，都可反映肾功能状况，在尿毒症性脑病时均有显著改变。

2. 尿液检查　尿常规检查、尿量及比重对确定肾炎、泌尿系统感染及判断肾功能等有帮助。尿胆红质阳性，尿胆原大于1:20者，提示有肝损害。尿糖、尿酮阳性提示糖尿病可能。尿液毒物、药物或其代谢产物监测，有助于判断中毒的原因。

3. 脑脊液检查

(1) 脑脊液的实验室检查：当腰池与颅内蛛网膜下腔之间自由相交通时，腰穿的脑脊液压力基本上反映颅内压力。若脑脊液循环的蛛网膜下腔连续性受阻断，腰穿的脑脊液压力可正常或降低。通常脑部病变时，谨慎地腰穿对诊断有一定参考价值，但对于有后颅窝占位性病变或脑疝征象时，腰穿是非常危险的，应禁忌检查。

脑脊液中细胞及各种生化成分（如蛋白质、糖、氯化物等）的改变，多种酶（如乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、磷酸肌酸激酶等）活性的增高，神经介质或代谢物浓度的变化，常因原发病变的性质而不同。病原学检查如发现致病的细菌、螺旋体、肿瘤细胞等，有助于病因诊断。

(2) 颅内压监测：正常情况下颅内压力是相当恒定的。脑损害后常出现颅内压增高，而后者又反过来加重脑损害。既往根据临床表现和腰穿脑脊液压力测定，往往不能准确可靠地持续反映颅内压力的改变，待颅内高压的临床征象明显时，继发性脑损害多已发生。因此，对颅内压力的连续监测，有可能早期发现颅内高压，从而在严重脑水肿和脑疝发生之前采取相应措施，避免或减轻脑损害，降低病死率。

目前临床上常用的有下列三种：①脑室液压力监测。②蛛网膜下腔压力监测。③硬脑膜外压力监测。

由于颅内压监测属创伤性检查，故临床上必须慎重，结合病人情况选择应用，目前，颅内压监测多用于严重颅脑损伤、自发性颅脑内出血、脑肿瘤、缺氧性脑损害、脑炎及脑手术后等中、重度昏迷患者。

4. 脑电图　正常成人在觉醒闭目时的脑电图，主要以α波为主，频率8～13次/秒的正弦波，波幅10～15μV。在昏迷病人，脑电呈慢波化，α波周期逐渐延长，频率降低，波幅增高，并逐渐消失，同时掺入一些低频的θ波或δ波，有的全部取代α波。深昏迷时，脑波甚至全部低落下来，几乎接近平坦，即所谓脑波消失。但并非所有昏迷病人脑电图都呈慢波像，某些昏迷病人也可出现快波像图。如癫痫性昏迷，脑电呈现多发性棘、尖波；巴比妥类或苯二氮䓬类中毒者，是在慢节律中杂以广泛性快活动，有的呈爆发一抑制型（低慢波背景上突然出现高幅的慢波、尖波）。

5. 脑诱发电位　临床上常用的有体感、听觉及视觉诱发电位。而对昏迷病人多进行脑干听觉诱发电位，如脑外伤、脑卒中、脑炎、脑膜炎及代谢中毒性脑病等。若脑干功能尚好，听觉诱发电位可正常存在。部分或弥漫性脑干病损时，大脑皮质无明显结构性损害，但听觉诱发电位消失。在麻醉剂或药物中毒所致的深昏迷时，只要听觉诱发电位存

在，即使是平坦波型的脑电图，仍有抢救价值。双侧脑干听觉诱发电位消失或无Ⅳ、Ⅴ波，均提示预后不佳，也有人把此作为脑死亡的标准之一。

6. 超声波检查　颅脑超声波主要观察中线波及脑室波的变化，一侧大脑半球病变，如肿瘤、血肿、囊肿、大梗塞灶等，可显示中线波和第三脑室波移位。多普勒血流仪包括经颅超声多普勒、彩色超声多普勒和脑血管功能检测仪，主要有反映脑血流状态、脑血管弹性、脑血管管床阻力的指标。适用于颈动脉系统血管病变检测。昏迷病人如出现颈总动脉、甚至颈内动脉返流到颈外动脉时，提示脑循环停止或脑死亡。

7. 脑血管造影　观察脑血管有无异常、闭塞、移位等变化，以明确有无脑血管疾病或颅内占位性病变，外伤性血肿等。

数字减影血管造影（DSA）可使血管造影的分辨率明显增高，从而清楚地显示脑血管动态的变化。

8. 放射性同位素脑血流测定　可较准确反映脑血流量变化及各区域的差异。在弥散性脑水肿、颅内高压、乳酸中毒、蛛网膜下腔出血等，全脑血流量明显降低。在肿瘤、血肿、脓肿、梗塞灶等可见局部脑血流量减少。

9. 颅脑影像检查

（1）头颅平片：对脑外伤、颅内肿瘤、脑寄生虫病等的诊断均有一定价值。可发现颅骨骨折，如见脑回压迹（又称指印）、颅缝增宽，表明颅内压增高的存在。垂体窝的扩大可能为垂体瘤引起。松果体钙化移位，可作为大脑移位的间接依据。颅骨局部骨质吸收应考虑脑膜瘤、肉瘤和胶质瘤的可能性。

（2）头颅电子计算机断层扫描（CT）和磁共振（MRI）：均能较好地将颅内结构成像显示出来，可明确原发病变的部位、范围、性质，尚可观察脑水肿、脑积水、脑疝等。也有助于脑血管病（缺血性或出血性）、占位性病变（如肿瘤或脓肿）、局限性水肿同原发病灶等的鉴别。对后颅窝病变、尤其是脑干、小脑以及头部软组织的病变，MRI 优于 CT。磁共振血管造影和螺旋 CT 尚可显示脑动脉，更有助于了解脑血管病变。

10. 发射计算机断层（ECT）　ECT 有两种：单光子发射扫描（SPET）和正电子发射扫描（PET）。两者均可测定脑血流量，后者还可测定脑氧和葡萄糖代谢以及对脑内受体、递质、镇静安眠药、抗癫痫药及各类疾病的生化改变进行监测。对脑卒中、脑肿瘤、痴呆、精神病、癫痫、帕金森病等诊断提供帮助。

五、鉴别诊断

临床上，面临昏迷病人时，必须迅速而正确地作出诊断，及时抢救处理。

（一）判断是否昏迷

临床上通过病史询问、体检、神经系统检查及有关实验室检查，判断是否昏迷，一般不困难。但须与下列几种貌似昏迷的状态鉴别：

1. 癔病性昏睡　其临床表现为深睡眠状态，患者卧床不动，呼之不醒，双目紧闭，扳开上眼睑有抵抗，见眼球转动（多向上），瞳孔大小正常，光反射灵敏。多数出现呼吸急促，也有屏气而变慢。检查四肢肌张力常增高，对被动活动多有抵抗，对痛觉刺激的反应可迟钝或消失，眼脑反射正常或不存在，眼前庭反射正常。常呈阵发性发作，多属一过性病程，经适当处理，特别是暗示治疗后可迅速恢复。

2. 闭锁综合征　主要是桥脑腹侧的局限性病变，使双侧皮质脊髓束和皮质延髓束（多在支配三叉神经核水平以下）受损害所致。大多数为缺血性梗塞，也可见于桥脑的肿瘤、炎症、外伤以及桥脑中央髓鞘溶解症等。临床表现为病人意识清醒，能理解语言，对别人提问能用眼睑的睁开或闭合及眼垂直运动来示意，但四肢瘫痪，无法转头及耸肩，不能说话和吞咽，表情缺乏，舌不能动，咽反射消失。

3. 木僵　木僵是一种综合征，临床表现为不言、不动、不食，甚至对强烈刺激也无反应。常伴有蜡样屈曲、违拗症等。还可有紫绀、流涎、体温低、尿潴留等自主神经功能失调。脑干反射如角膜反射、瞳孔光反应、眼脑反射等均存在。最常见于精神分裂症，也可见于癔病、反应性精神病等。木僵同昏迷的区别，在于前者意识清醒，且在木僵缓解后可清楚地回忆当时见闻的一切事物。

4. 失语　完全性混合性失语病人、尤其是伴有嗜睡、瘫痪时，对外界刺激失去反应能力而易被误认为昏迷。失语而非昏迷的病人，对声音、疼痛等刺激的反应存在；对言语以外的示意动作、表情等能领会、理解，而且有适当的表情反应，说明意识清醒。

（二）脑功能障碍水平的判断

不论是颅外疾病或是颅内病变引起的昏迷，在脑内均引起一系列的病理过程，可累及不同部位的

表 2-8-8 昏迷时主要脑功能障碍水平

脑受损水平	意识	呼吸	瞳孔	眼位改变	睫脊反射	眼脑反射	眼前庭反射	运动反应
大脑半球	嗜睡 昏睡 昏迷	正常 潮式呼吸	正常	游动或侧向凝视	(+)	(+)	(+)	瘫痪，类肌强直，强直性颈反射，去皮质强直
间脑	嗜睡 昏睡 昏迷	潮式呼吸	小，光反应存在	同上	(+)	(+)	(+)	瘫痪，类肌强直，去皮质强直
中脑	昏迷	中枢性过度换气	大，光反应迟钝或消失	向下外分开斜视	(-)	(±)	(±)	去大脑强直
桥脑	昏迷	失调性长吸式呼吸，丛集性呼吸	针尖状，光反应弱或消失	侧向凝视或浮动	(-)	(-)	(-)	去大脑强直减轻，下肢屈曲反应
延脑	昏迷	失调性呼吸、抽泣样或叹息样呼吸	极度扩大，光反应消失	浮动或固定	(-)	(-)	(-)	弛缓状态

结构及功能，呈现各种临床征象。临床上分析脑受损的部位及其功能障碍水平是非常重要的，对指导治疗、判断预后有较大价值（见表 2-8-8）。

（三）病因诊断

昏迷的病因众多，首先依据主要的临床征象，区别颅内病病和全身性疾病，通常前者的颅内高压症、脑膜刺激症、精神障碍等均较严重，且较早出现。常有局限脑损害定位症状和体征，如大脑半球病损可有偏瘫、单瘫、偏盲、失语等；小脑、脑干受累，可有眩晕、眼震、共济失调、交叉性瘫等。后者常先有颅外原发疾病的临床征象，后才有全脑弥散性损害的表现，缺乏脑局限病灶的体征。随着病情发展，其后才出现脑部受损的表现。多呈对称性、多灶性、不完全性脑损害，常先为精神症状，肌阵挛或扑翼性震颤，后才发展为严重意识障碍。其后根据临床提示的各类疾病昏迷的特征进一步选择相应的实验室检查，大多数可获得确诊。常见疾病的主要辅助诊断依据：

1. 颅内疾病昏迷

（1）脑血管病：脑出血、尤其蛛网膜下腔出血腰穿脑脊液呈血性，压力升高。颅脑 CT 检查：脑出血呈现脑实质内均匀一致高密度区，呈圆形或卵圆形；脑梗塞可见供血动脉区的低密度灶，典型者呈扇形，并有脑回样强化；蛛网膜下腔出血的特征性表现为基底池、侧裂池及脑沟内较为广泛的高密度影。MRI 显示血肿为高信号；脑梗塞在 T_1 加权图像上呈低信号，T_2 为高信号，优于 CT。

（2）颅内肿瘤：腰穿脑脊液压力增高，细胞数、蛋白可轻至中度升高，有的可查到肿瘤细胞。颅脑 CT 和 MRI 检查，可以直接显示肿瘤情况，主要是占位影像，除了密度（信号）改变和造影增强，尚可提示有无出血、坏死、囊变、钙化等，同时可伴有颅内正常结构的移位、瘤周水肿和脑积水征象。脑膜瘤常呈较大卵圆形；胶质瘤则大小不定、外形常为不规则；转移瘤常为多发、较小的类卵圆形。

（3）脑外伤：脑挫裂伤、硬膜下血肿的脑脊液压力升高，且呈血性或黄变症。颅脑 CT 和 MRI 检查，脑挫伤者显示挫伤部位边界较清楚的低密度区，其内出现多数散在斑点状高密度出血灶；急性硬膜外血肿表现为颅骨内板下方局限性双凸形或单凸形高密度影；急性或亚急性硬膜下血肿则呈现颅骨内板与脑表面之间的新月型高密度影。

（4）颅内感染：脑脊液压力升高，细胞数、蛋白不同程度增加，细菌性（包括结核、真菌）炎症还有糖和氯化物降低，细胞学的分类对提示感染的性质也有帮助。免疫学检查对区分感染的病原有一定参考价值。脑脊液涂片、培养及分离等检查，可发现致病的细菌、病毒、螺旋体等。

2. 非颅内性昏迷

（1）糖尿病性昏迷：血糖升高（>13.88mmol/L），尿糖阳性，尿酮阳性或阴性。

（2）低血糖性昏迷：血糖明显降低，低于 1.67～2.77mmol/L。

（3）肝性昏迷：肝功能损害严重，浊度试验阳性，白/球蛋白倒置，丙种球蛋白增高、血氨增高。

（4）肺源性昏迷：血气分析显示呼吸性酸中毒，pH<7.25，$PaCO_2$>12kPa。

（5）肾性昏迷：血尿素氮、肌酐及尿酸升高，内生肌酐清除率明显降低，血气分析示代谢性酸中毒，且尿量少，24 小时尿量多在 400ml 以下，20～100ml 者也不少见，比重在 1.010 左右，尿沉

渣检查可见有形成分。

(6) 中毒性脑病：①感染中毒性脑病：血白细胞增高，血培养可发现致病菌。②毒物中毒性脑病：血尿药物、毒物或其代谢产物监测可发现异常，如铅中毒的血、尿铅分别超过 0.05mg% 和 0.08mg/L；汞中毒时，尿汞含量超过 0.05mg/L（双硫腙测定法）；有机磷农药中毒的血胆碱酯酶活性下降；一氧化碳中毒的血液碳氧血红蛋白定性阳性或定量超过 10% 以上。

（黄如训）

参考文献

1. 黄如训．急性脑衰竭与复苏．第一版．广州：广东科技出版社，1988
2. 张培林．神经解剖．第一版．北京：人民卫生出版社，1987
3. 张基漢．昏迷的基础与临床．第一版．上海：上海科学技术出版社，1985
4. 童道明．昏迷的诊断与处理．第一版．北京：人民军医出版社，1992
5. 王笑中等．神经系统疾病症候学．第一版．北京：人民卫生出版社，1979.3～21
6. 史玉泉主编．实用神经病学．第二版．上海：上海科学技术出版社，1994.1129～1139
7. Plum F and Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. 3rd ed. Philadelphia：FA Davis CO，1980
8. Plum F and Posner JB. Disorders of consciousness and arousal. In：Wyngaarden JB and Smith LH. Cecll Textbook of Medicine. 18th ed. Philadelphia：Saunders Company，1988．2061～2076

第六节 不自主运动及共济失调

不自主运动（involuntary movement）系指患者不能随意控制躯体的骨骼肌肉阵发性收缩，产生震颤、舞蹈动作、肌张力障碍、颤动等运动障碍，多数在运动时加重，安静时减轻，睡眠时消失的一组症状群；解剖学上与基底节病变有密切关系。共济失调（ataxia）是指躯体骨骼肌肉在运动时不能协调同步，运动时出现，平卧安静时不出现的一组神经症状群；解剖学上与小脑、脊髓后索和前庭系统的功能障碍有关。为便于介绍，现分述如下。

一、不自主运动

不自主运动是指患者不由自主地产生无目的的一组异常运动，包括震颤、舞蹈、手足徐动、抽动、扭转痉挛、偏侧投掷、肌阵挛、肌束和肌纤维颤动等表现。就病理解剖来说，锥体外系的基底节病变和黑质-纹状体系统的白质传递障碍是不自主运动发病的主要解剖部位。然而有些不自主运动可由其它解剖部位损害而造成，如原发性震颤、肌阵挛可由小脑疾病造成。

锥体外系是由多部位组成的一个系统，主要是基底节（又称纹状体）组成，它包括尾核和豆状核。豆状核又分为壳核和苍白球。纹状体又有旧纹状体（也即苍白球），新纹状体（尾核、豆状核中的壳核二者）之分（见图 2-8-3）。另外，锥体外系尚包括丘脑底核（Luys）、黑质、红核、网状结构、丘脑、小脑齿状核、前庭神经核和橄榄核等。上述的锥体外系的各结构之间，以及这些结构与脑和脊髓之间的联系极为复杂（见图 2-8-4）。以基底节为核心的主要投射纤维有传到基底节和从基底节传出到达脑不同部位的两大类纤维。

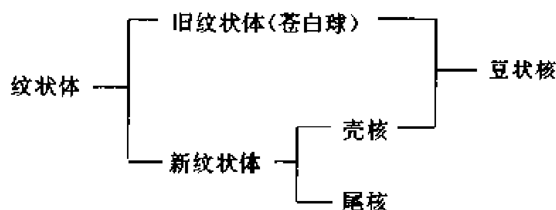


图 2-8-3 纹状体组成

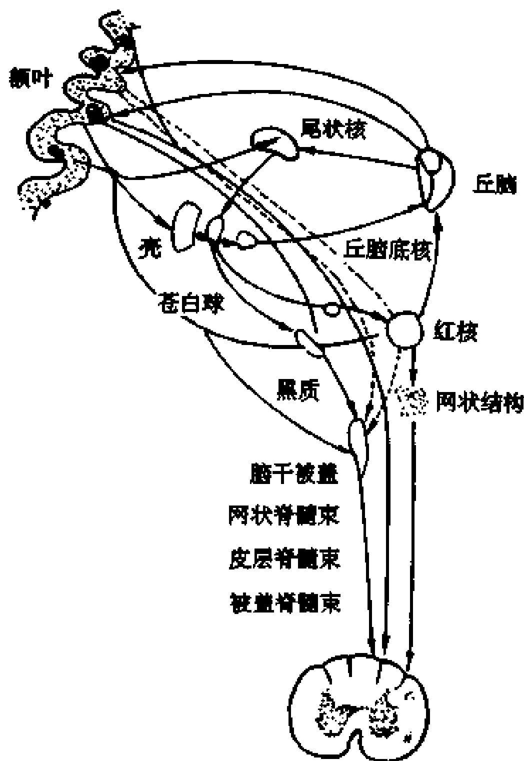


图 2-8-4 锥体外系的结构及其与脑和脊髓的联系

(1) 传入基底节的主要神经纤维 ①从额叶来的皮质纹状体束。②从丘脑来的丘脑纹状体束。③从中脑黑质来的黑质纹状体束。

(2) 从基底节传出的神经纤维 ①纹状体豆状核束，包括从尾核到豆状核、从壳核至苍白球外节和内节的纤维。②纹状体到黑质的纹状体黑质束。当然，尚有纤维与黑质、红核、丘脑底核、脑干网状结构、前庭核和齿状核等联系。

对于不自主运动中各类表现到底是上述哪一种结构损害后产生的，精确的定位判断有一定困难。来自大脑额叶的抑制性神经冲动经纹状体、苍白球、丘脑、再返回额叶的这一环路中任何一个环节阻断，使锥体外系的抑制性冲动消失而出现释放症状均可造成舞蹈、手足徐动和扭转痉挛等释放症状。

纹状体是受皮质运动区控制的下级中枢，主要是维持及调节身体的姿势和运动时肌肉必须的肌张力，并担负一些半自动性的反射运动，如行走时两上肢的前后摆，面部自然表情等。纹状体黑质经路中有损害可造成肌强直-少动综合征，也产生静止性震颤。用γ-氨基丁酸（GABA）的拮抗剂荷包牡丹碱（bicucul-line）注射到丘脑底核，此时丘脑底核苍白球内节的代谢活动降低，可产生实验性多动。使苍白球-丘脑经路的抑制减少，丘脑-皮质经路的兴奋性增高而发病。同样药物损害苍白球外节和壳核产生对侧偏身舞蹈；同样也证实偏身舞蹈和偏身投掷是同一部位的损害，只是损害程度轻重不等而已，也即后者损害比前者严重。药物注射到苍白球内侧可产生肌张力障碍和扭转。

从人类疾病和动物实验中可了解到，使传入纹状体的多巴胺能抑制性冲动受障碍，可出现少动-强直综合征和静止性震颤。舞蹈病的确切损害部位不十分清楚，但新纹状体的病变可产生舞蹈病（Huntington 舞蹈病）。丘脑底核病变有多动，亦可能是纹状体病变产生投掷动作的病变基础。纹状体损害，特别是壳核损害，常常引起张力障碍（dys-tonia）和扭转痉挛。

随着神经生化的发展，发现许多神经元与一定的神经递质有关。在以不自主运动为表现的疾病中存在着脑内神经递质的和与这些递质相关的神经元异常。目前知道，从黑质到纹状体的传入神经纤维的递质为多巴胺，这些神经元为多巴胺能神经元；传入到外节和内节的递质为抑制性的GABA，这些神经元为GABA能神经元。此外，也有兴奋性谷氨酸能性神经元。

纹状体的传出纤维：从纹状体传出的以GABA为递质的抑制性神经元纤维，包括：①从壳核传到苍白球外节的GABA和脑啡肽递质神经元以及传到苍白球内节的GABA和P物质的递质神经元。②苍白球外节到丘脑底核的GABA递质的神经元。③苍白球内节到丘脑的GABA递质神经元。（图2-8-5）④从尾核到黑质旁网状结构，再到上丘深部的GABA递质神经元。

图2-8-5 基底节的联系及其传递递质
•— —< GABA

内节和外节的传出纤维有谷氨酸为递质的兴奋性神经元纤维到黑旁网状结构。丘脑到皮质也有类似兴奋性递质纤维。所以基底节的生化联系和功能相当复杂。一旦发生紊乱就产生不自主运动。

在以强直-少动，静止性震颤为特点的帕金森病患者中，纹状体内多巴胺含量减少，脑脊液和尿中多巴胺代谢产物高香草酸也减少。因而乙酰胆碱系兴奋性增强，成为帕金森病的主要发病机理。

用1-甲基-4-苯基-1，2，3，6-四氢基吡啶（1-methy1-4 pheny1-1′，2，3，6-tetrahydropyridine，MPTP）注射灵长类动物后造成的帕金森动物。证实在代谢方面，苍白球外节、丘脑和皮层代谢减退，而丘脑丘核、苍白球内节代谢亢进。在神经元电活动中苍白球内节、丘脑底核神经球元释放率增加，苍白球外节释放减少。所以近来认为多动均有苍白球丘脑的抑制减弱，苍白球内节对丘脑激活作用减弱。少动均有丘脑底核活动过度，苍白球丘脑的抑制作用增强。

舞蹈病研究中，在Huntington舞蹈病脑内催化

谷氨酸代谢的γ-氨基丁酸谷氨酸脱羧酶活性降低，继而引起抑制性作用的γ-氨基丁酸（GABA）含量减少。其它递质变化见表2-8-9：

表2-8-9 Huntington舞蹈病的递质变化

含量减少的神经递质	含量不变的神经递质	含量增加的神经递质
GABA	多巴胺	多巴胺*
乙酰胆碱	5-羟色胺	甲状腺激素释放激素
P物质	去甲肾上腺素	生长激素
脑啡肽	血管活性肠肽	神经紧张素
胆囊收缩素		

*有报道不增高

纹状体投射到苍白球外节的神经元最早脱失，其中含GABA/脑啡肽的神经元最先变性，造成丘脑底核的过分抑制，导致正常的丘脑底核-苍白球调节活动失平衡，不能抑制异常的不自主运动的发生，而出现舞蹈动作。

（一）不自主运动的分类

1．震颤

（1）生理性震颤（physiologic tremor）

1）生理亢进性震颤

2）原发性震颤

（2）功能性震颤

1）意向性震颤（attention tremor）

2）书写痉挛（writting spasm）

（3）病理性震颤

1）静止性震颤（rest tremor）

2）动作性震颤（action tremor）

① 运动性震颤（kinetic tremor）

② 等长性震颤（isometric tremor）

2．舞蹈

（1）慢性舞蹈病（Huntington's chorea）

（2）小舞蹈病（Sydenham's chorea）

（3）妊娠舞蹈病（chorea gravidarum）

（4）老年舞蹈病（senile chorea）

（5）偏侧舞蹈动作（hemichorea）

（6）舞蹈指划动作

3．肌阵挛（myoclonus）

（1）节律性肌阵挛

（2）非节律性肌阵挛

1）多发性肌阵挛

2）局灶性肌阵挛

① 软腭阵挛

② 膈肌阵挛

3）症状性肌阵挛

4．肌张力障碍（dystonia）

（1）全身性肌张力障碍

1）扭转痉挛或称变形性肌张力不全

2）姿位性肌张力障碍（postual dystonia）

3）迟发性肌张力障碍（tardive dystonia）

（2）局限性肌张力障碍

1）痉挛性斜颈

2）口-面部异常运动

3）喉部肌张力障碍

4）痉挛性肌张力障碍

5．手足徐动

6．纤动

（1）肌纤动

（2）肌束颤动

（3）肌纤维颤动

7．抽搐（详见抽搐节）

8．抽动症（tic）

（二）常见不自主运动的临床特征

1．震颤　震颤（tremor）是指部分躯体和肢体的一个或数个关节的不随意的节律性震荡。

震颤至今尚未有很好的分类方法。按Marsder（1984）、Jan-Shin（1993）的改良方法有二种分类方法，即：按震颤形式和病因分类。

（1）震颤的形式：就震颤形式可分为：①静息状态有明显震颤的静止性震颤（rest tremor）。②动作状态有明显震颤的动作性震颤（action tremor）。动作性震颤又可分为位置性震颤、意向性震颤或称运动性震颤（kinetic tremor）等长性震颤（isometric tremor）三种。

静止性震颤指肢体或受累的躯体完全受支撑时，并且无肌肉收缩而出现的震颤。在随意运动时这种震颤可消失。动作性震颤是发生于肌肉作随意收缩时的震颤。位置性震颤是指处于完全受支撑重量的位置下，肢体产生的震颤；或者是肢体肌肉完全随意收缩处于某一位置时出现的震颤。意向性震颤或运动震颤是指肌肉收缩过程中或突然随意肌收缩时产生的震颤。对于意向性震颤的这一个概念，Gilman等（1976）认为是含糊的。因为这种震颤可以出现在打算做某一动作时，可在动作开始时，也可在动作过程中或结束动作时的瞬间。等长性震颤指肌肉用力收缩，但不伴有肢体位置变化和震荡时的一种极细微的震颤。

一般说，尚不能根据某一种类型的震颤作出疾病的定位和定性，只能作为疾病的论断中的一种参

考。最后必须根据不同种疾病其它重要诊断依据，作为最后诊断。

在各种原因造成的小脑损害中，均可产生位置性震颤、运动性震颤和蹒跚（titubation）三种形式。令患者平举双臂时有轻微扑翼样震颤，平卧举腿时也有类似表现，这些都是一种位置性震颤。在指鼻试验和跟膝胫试验时有震颤，而且动作开始时和接近物体时特别明显，但动作过程中不明显，这就是动作性震颤。蹒跚是头和躯干向前后或侧向摇晃。所以不能根据震颤这些表现来判断小脑的损害的原因，各种原因的小脑损害，均可造成上述这些表现，只是轻重不同而已。

此外，Lechtenberg 等（1978）分析了 162 例小脑病变，其中 90% 小脑疾病的患者没有震颤的诉述。急性小脑损害时震颤一般不明显，慢性小脑损害时可出现震颤。Gilman 等（1981）在 50 例小脑疾病病损中分析一侧性的意向性震颤可由同侧的小脑半球的疾病造成。但 40% 患者为非同侧小脑半球损害造成。一侧小脑半球损害也可造成两侧肢体的动作性震颤。小脑扁桃体损害患者有这样的双侧动作性震颤。所以也不能根据震颤的形式特点来作出小脑损害的定位论断。

（2）震颤的病因及与疾病的关系：

1）震颤形式及其意义　参考表 2-8-10：

表 2-8-10　震颤的分类

	静止性震颤	位置性震颤	运动性震颤
生理性震颤	－	＋	±
生理亢进性震颤	－	＋＋	＋
典型原发性震颤	＋	＋＋＋	＋
严重原发性震颤	＋＋	＋＋＋＋	＋
帕金森病	＋＋＋＋	＋＋＋	＋
中脑性震颤	＋＋	＋＋＋	＋＋＋＋
小脑性震颤	－	＋	＋＋＋

2）三种形式震颤的可能病因

①位置性震颤：生理性震颤

生理亢进性震颤—焦虑、甲状腺功能亢进、停酒、汞中毒，药物（丙戊酸钠、锂盐、三环抗忧郁剂等）

原发性震颤

肝豆状核变性

小脑变性疾病

神经梅毒

脱髓鞘性周围神经病

帕金森综合征和叠加征，锥体外系变性病

②静止性震颤：各类帕金森病

③运动性震颤：各类脑干和小脑的变性，脱髓鞘病、肿瘤、血管性疾病肌张力障碍，书写震颤

（3）各类震颤的临床特点

1）生理性震颤（physiologic tremor）是一种最常见的震颤类型。通常不对称地出现在四肢，但手部更明显。震颤频率通常为 4～6Hz。许多生理情况均可能是生理性震颤的原因。如心搏的冲击力等。

①生理亢进性震颤（enhanced physiologic tremor）。这也是一种生理性震颤，具有生理性震颤的特点，但震颤较生理性震颤为大，是由于躯体的 β-肾上腺能神经元功能的亢进。一般出现在甲状腺功能亢进、低血糖、寒冷、焦虑、疲劳、极度体力活动后；服用 β-肾上腺素类药物和多巴胺药物、激素、锂盐、三环抗抑郁药、环胞霉素、咖啡因、丙戊酸等药物后。

②原发性震颤一般起病于 30 岁。在 30 岁以前起病的仅占 14%。40 岁以后的患者尤为多见，在 70 岁以后的发生率更高，男女均可累及。原发性震颤分为典型的原发性震颤、严重性原发性震颤和症状性原发性震颤。无论何种原发性震颤均有下列特点：在静止情况下不出现震颤。有反复发生震颤的病史，以四肢和/或头部震颤为主。主要为位置性或动作震颤，有时也有轻微的意向性震颤。有家族史更支持诊断。饮酒试验后减轻大部分原发性震颤患者的震颤。除外神经系统疾病和药物造成的震颤。

原发性震颤中的位置性震颤与小脑疾病和帕金森病中的位置性震颤不一样。原发性震颤患者手臂在不同位置时（如水平伸展或肘部伸直等），所出现的震颤的震幅无变化。但小脑疾病和帕金森病时有变化。

2）静止性震颤，主要在帕金森病和帕金森综合征中可见。主要表现为前臂，拇指和其余手指，呈明显的“搓丸样”动作。频率通常为 4～6Hz。由于协同肌和拮抗肌的交替收缩而造成，睡眠中可消失。在轻微活动或动作时震颤可变弱或消失。当然在诊断时应注意静止性震颤不是帕金森病所特有的，在严重的原发性震颤的晚期和中脑性震颤均可有静止性震颤。

3）中脑震颤（midbrain tremor）也可称之为红核性震颤（rubral tremor）。在中脑、红核及其附近的小脑传出部位损害时出现。不管是由于中风、肿瘤、脱髓鞘、外伤等因素均可引起中脑性震颤。一般认为一侧的齿状核-红核-丘脑经路和黑质的损害

所造成。震颤常出现在损害对侧的肢体。可有静止性、位置性和动作性震颤三个成分合并。

4）心因性震颤（psychogenic tremor）：对此类震颤的诊断须慎重，因为它能区别患者的震颤是功能性障碍造成。精神性震颤具有下列特点：①震颤均为突然发生。②震颤的震幅和频率在不同的时间、不同情况变化十分大。③注意力集中时震颤十分明显，注意力分散时震颤不明显。④震颤的成分分类十分困难。静止性震颤、位置性震颤和动作性震颤均可出现在心因性震颤中，而且存在着不断的变化和转换。⑤患者无神经系统体征发现。⑥可以自发缓解。⑦抗震颤药物无效，心理治疗和安慰剂有效。⑧有时有一定的诱因。

2. 舞蹈和投掷症（chorea and ballismus） 舞蹈实际是一个综合征，故称之为舞蹈综合征（choreatic syndrome）。其特征为：①肢体的某一部分或全身明显的不规则的、急速的无目的舞蹈样的不自主运动。②无法有同样的动作的重复。③舞蹈动作的严重程度和频度因人而异，累及部位的关节交替伸直、屈曲、扭转等动作，手指不停动作。上肢伸手、舞动、举臂、前屈和后伸变换多样。下肢不自主运动出现步态颠簸、易跌倒。躯干也可旋转，过伸或卷曲。面部成“鬼脸”、撅嘴、眨眼、吐舌等。舌和咽喉肌不自主抽动，出现构音、咀嚼和吞咽障碍。呼吸肌的不规则活动造成呼吸不规则。舞蹈样动作因精神因素和情绪激动可加剧、安静时可减轻、睡眠后消失。尽管舞蹈动作是无目的的，但患者也可集中思想把随意动作和不自主运动结合在一起、去完成有目的的运动，这种运动显得十分笨拙和摇幌。舞蹈病的病因分类见表 2-8-11。

表 2-8-11 舞蹈病的病因分类

1. 原发性变性
   - Huntington 舞蹈病
   - 良性遗传性舞蹈病
   - 神经棘红细胞增多症（neuroacanthocytosis）
2. 继发性
   - 小舞蹈病
   - 弓形体病
   - 系统性红斑狼疮
   - 真性红细胞增多症
   - 昏睡型脑炎
   - 高钠血症，高血糖
   - 甲状旁腺功能减退
   - 药物性舞蹈症（精神药物，左旋多巴及其复方制剂，抗胆碱药）
   - 脑血管病
   - 肿瘤
   - 外伤
   - 多发性硬化
   - 丘脑切开术后、妊娠

（1）慢性舞蹈病：慢性舞蹈病又称 Huntington 舞蹈病，系一种家族性遗传性疾病。临床特征为慢性进行性的全身舞蹈动作，伴有进行性智能减退，最终痴呆。近年的分子生物学技术研究结果证实，本病的遗传基因位于第 4 染色体的长臂上。呈典型的常染色体显性遗传。

临床上，患者常在 20～50 岁之间起病，以 35～40 岁间首发最多，少数患者早至十几岁或晚至 50 岁以后起病。动作笨拙和不安是本病最常见的首发症状。随疾病发展出现肢体不规则而无目的之舞动，步行时跌跌撞撞，严重时不能走路。面部表情多变而不定，皱眉、伸舌、张口、扭转等各种怪状均可出现，故有“鬼脸”之称。记忆力减退，注意力极不集中，无法完成某一固定的指令动作。少数病者还可出现幻觉、妄想和情绪不稳等精神症状。如此持续数至十年后，逐步进入痴呆。

慢性舞蹈病的发生与基底节和大脑皮层的损害有关，以尾核和壳核受累最为严重。头颅磁共振（MRI）检查，揭示尾核头部萎缩和侧脑室额角扩大是 Huntington 舞蹈病最常见和特征的影像学改变。正离子扫描（positionemission tomography, PET）提示 Huntington 舞蹈病患者尾核区利用率（LCMRG）显著降低。目前虽然不能肯定 LCMRG 降低是疾病的原因还是结果，但它提示额叶皮质早期受累的依据。

慢性舞蹈病的诊断依据：①肯定的遗传史；②中年起病；③典型的舞蹈动作，并进行性加重；④神经系统体格检查可见肌张力降低；⑤伴有智能减退、精神异常或痴呆者；⑥神经影像提示尾核萎缩，测定额角扩大者。当然，在诊断本病过程中应与小脑病变、遗传性共济失调、肝豆变性、以及功能性舞蹈样动作相区别。

（2）小舞蹈病（Sydenham 's 舞蹈病）：小舞蹈病又称风湿性舞蹈病，多见于儿童，是急性风湿病的神经系统并发症之一。

本病多见于 5～15 岁的儿童，女性略多于男性。70%～75%患者在第一次发病时伴有心肌炎，60%～70%最后亦出现风湿性心肌病的证据。病变常常损害基底节和小脑。由于疾病的严重程度不同，临床表现可有差异。早期病变儿童表现为不安定、易激动、注意力分散、学习成绩下降，肢体动作笨拙，写字歪斜，手持物品容易跌落等。父母或教师常常认为小孩顽皮。症状严重后，逐步出现舞蹈样动作，表现极不规则的、无目的性的、不能控制的大幅度的肢体运动。当医师或家长令病孩手指放在某处不要动并持续一定时间，此时，即可见病

孩有极难控制的伸舌、扭腿、动躯干、并见到手的快速离去并迅速放回的动作。与患者握手时可感到捏紧又立即放开，用力时大时小的现象，称为“挤奶工捏力征”。严重病孩不能站立，躺卧床上，并在床上不停地舞动。神经系统检查可见肌张力降低，腱反射偏低，不出现锥体束损害症。75%病孩脑电图异常。

本病的诊断依赖于：①5～15岁起病的儿童；②有风湿病证据：血清抗“O”、粘蛋白增高，风湿热、风湿性心肌病的存在；③典型的舞蹈动作。随着居民生活条件的改善，本病的发生率正日趋减少。

(3) 妊娠舞蹈病：妊娠舞蹈病（chorea gravidarum）是一种少见的妊娠并发症。通常认为是由妊娠激发的小舞蹈病。约40%有小舞蹈病病史。本病常见于25岁之前的初产妇，其发生率约为1/2000～3000分娩。舞蹈动作常在妊娠早期（前三个月）发生，极少见于晚期妊娠。临床症状与小舞蹈病同。

(4) 老年舞蹈病：发生于老年的舞蹈动作，病程较轻而且无遗传史。舞蹈动作通常局限于面颊部、舌等部，较少出现全身性不自主的舞蹈动作。这一点可用于与Huntington舞蹈病区别。Meige's综合征亦见于年龄较大的患者，但主要表现为两眼轮匝肌痉挛，伴口轮匝肌的痉挛，应与之区别。

(5) 半侧舞蹈病（hemichorea）：半侧舞蹈病亦称半侧肢体投掷动作（hemibalismus）是丘脑底核受累出现的一组特异性动作。本病见于年轻人或老年人。年轻人常为风湿脑病的一种表现，与小舞蹈病无别。年长者起病可为慢性舞蹈病的一种表现。但临床上亦有起病突然的半侧舞蹈动作病者，急性脑梗塞常常是这组病症的原因。临床表现与舞蹈病的一般表现无别；唯一特点为半侧肢体的舞蹈动作。

(6) 舞蹈指划动作：系指手指的不自主动作与肢体的大关节舞蹈动作同时存在，常见于小舞蹈病和慢性舞蹈病患者。偶见于遗传性阵发性肌张力不全和阵发性运动性指划动作的患者，舞蹈指划动作亦可能为肝豆状核变性的一种临床表现。

3. 肌阵挛　肌阵挛（myoclonus）是指一种强烈而突然闪电样的非随意的无目的的肌痉挛。

肌阵挛从分布范围和发作情况可分为多种形式。简单肌阵挛仅是一块肌肉的部分或该肌全部痉挛。复杂的肌阵挛则包括几块肌肉的部分或完全痉挛，也可全身肌的肌阵挛。累及全身肌的肌阵挛称为全身性肌阵挛（general myoclonus），呈全身对称性和双侧性的累及肢体和躯干的大部分肌肉，肢体的近端最易累及。面部也可累及。少部分肌阵挛为非对称性的仅局限于某一肌肉的反复阵挛，如皮层源性部分性癫痫，仅为手指部肌阵挛，称为部分性肌阵挛。影响几个神经节段区域的肌肉的肌阵挛称为多灶性或节段性肌阵挛（segmental myoclonus）。肌阵挛可有节律性和非节律性之分。节律性肌阵挛（rhythmic myoclonus）是以腭肌阵挛为代表，它可以不伴有其它骨骼肌的阵挛。在其它脑炎或脑病中也可有节律性肌阵挛。非节律性肌阵挛（arhythmic myoclonu）在肌阵挛发作的分布、发作间歇、程度之间有明显变化。肌阵挛有同步的或不同步的。

进入睡眠期时可以发生肌阵挛。肌阵挛大多为自发性的（spontaneous myoclonus），自发地出现于静息清醒的人或昏迷患者，心理应激状态者。也有非自发性的肌阵挛。意向性肌阵挛（intention myoclonus）或动作性肌阵挛（action myoclonus）是指肌阵挛出现于运动动作的开始。位置性肌阵挛（postural myoclonus）指肌阵挛出现于肢体等维持于某一体位时。反射性肌阵挛则由视觉、听觉、躯体的外源性刺激（触觉、痛觉）或其它感觉（肌肉牵拉）而诱发。在肌肉进行随意运动时肌阵挛可减轻或消失。

肌阵挛可引起关节的小动作。整个肢体的肌阵挛可造成病人的跌倒。肌肉的轻挤压等刺激和注射新斯的明不会引起肌阵挛的发作。肌阵挛可以是一次阵挛，也可是反复地不断发生。肌阵挛可不同程度地累及躯干、四肢、面部肌、下颌、舌、咽、喉等处，其节律可以从10～50次/min不等，阵挛十分急速。

大脑皮质的灰质、丘脑、黑质、基底节、齿状核、小脑、脑干等某一部位或几处的损害均可引起肌阵挛。这些部位的神经元出现异常的电活动发放至下运动神经元，引起肌肉的肌阵挛。局限性肌阵挛（focal myoclonus）可在周围神经到皮质之间联系的任何部位损害所造成。节段性肌阵挛可以是脊髓或脑干的损害造成。全身性或多灶性肌阵挛一般由皮质或皮质下损害造成。

肌阵挛的病因十分复杂，它可为生理性，亦可为病理性。归纳为表2-8-12。

夜间生理性肌阵挛，发生在睡眠中累及下肢，出现拇趾伸展、踝背曲、膝和髋部的伸直。这些人常伴有不安腿综合征。随着年龄增加，肌阵挛和不

表 2-8-12　肌阵挛的病因

类别	病因
原发性肌阵挛	遗传性原发性肌阵挛。夜间性肌阵挛
肌阵挛性癫痫	婴儿痉挛症。良性婴儿性肌阵挛，青少年型肌阵挛性癫痫光敏性癫痫性肌阵挛。原发性全身性癫痫
非进行性肌阵挛性脑病	缺氧，外伤，卒中后脑病。新生儿肌阵挛脑病
进行性肌阵挛性脑病	代谢性，如线粒体脑肌病，Lafora 体病，GM_2 神经节苷脂累积病、高雪病，鞘样质-脂褐血沉积症，Sialidosis Biotio 缺乏症，Unverricht-Lundborg 病，青少年神经轴索营养不良，尿毒症，肝昏迷，脊髓小脑变性，Alpers 病，低钠血症，低钙血症。感染，如亚急性硬化性全脑炎，昏睡型脑炎。变性病，如皮质纹状体脊髓变性，Alzheimer 病，Huntington 舞蹈病

安腿综合征发作日趋频繁。在许多疾病中可发生肌阵挛。所以在肌阵挛的人中首先应根据病史、体征和有关化验等检查区分是生理性还是病理性。拟诊为病理性肌阵挛者，须作进一步检查以明确何种疾病所致。

脑电图和肌电图的检查十分重要。凡在脑电图上出现阵发性高波幅棘慢波者，应拟诊为肌阵挛性癫痫，否则为非痫性的肌阵挛。

4. 肌张力障碍　肌张力障碍（dystonia）是一组由骨骼肌肉的协同肌和拮抗肌的不协调，并持续收缩而引起的不自主运动和异常扭屈姿势的症状群。根据患者的发病年龄分为儿童型、少年型和成年人肌张力不全。按肌张力不全受累的范围分为全身性肌张力不全和局限性肌张力不全两大类型。但从神经症状学出发，以全身性和局限性肌张力不全较易认识，并易区别和诊断。现将常见数种肌张力不全简介如下：

（1）扭转痉挛或称变形性肌张力不全：是全身性肌张力不全最常见的临床类型。临床表现为四肢、躯干乃至全身肌肉的剧烈而不能控制的扭转。按病因分为原发性和继发性两大类型，前者病因不明，又称变形性肌张力障碍；后者为感染、中毒、代谢障碍、外伤、肿瘤等原因所引起。

原发性肌张力不全多数为常染色体隐性遗传，常在儿童期起病，表现为一侧或两侧下肢运动障碍，足内翻，行走时足跟不能着地。随疾病发展逐步出现一侧肢体和躯干的不自主扭转。这种扭转动作在情绪激动时加重，安静时减轻，睡眠时消失。扭转痉挛的诊断并不困难。依赖典型的躯干、肢体，特别是在机体躯干长轴上的扭动即可诊断。

（2）痉挛性斜颈：痉挛性斜颈（spasmodic torticollis）为颈肌阵发性的不自主收缩，并引起头向一侧的阵挛性倾斜或扭转。临床表现因人而异。多数起病缓慢，表现为颈部深浅肌群的不自主抽动，以胸锁乳突肌的抽动最为明显。痉挛性斜颈可为精神性，颈段脊神经根病变和基底节病所致。局部肌肉纤维化、颈淋巴结炎，颈部肌炎以及颈椎先天性缺如或融合等均可能为其原因。

（3）口面部异常运动

1）口-舌-面颊部异常运动：是一种发生在口、面和舌头的一种局限性肌张力不全性不自主运动，这种不自主运动含有舞蹈与扭转痉挛伴发的非意志性动作。表现为口内舌头不自主卷动，伸舌至口外并不停地舔唇，时有扭歪；下颌不时地颤动；面肌不规则地凌乱收缩，并出现怪相。按病因可分为原发性、症状性和药物性数种类型。原发性者见于老年人，亦可为老年性舞蹈病的一种表现。症状性者常为肝豆状核变性、慢性肝病、系统性红斑性狼疮的表现之一。药物性者为口服药物所诱发，如美多巴等抗震颤麻痹药物所致。

2）gunn 综合征：亦称为睑痉挛-口下颌部肌张力障碍。通常在中老年起病。临床表现眼轮匝肌痉挛和口面部异常运动同时存在，多数患者在发病后2个月左右发展至高峰，少数拖至 10 余年。确切病因不清。外伤，精神刺激和抗精神药物可能为本病之诱发因素。

5. 肌束颤动和肌纤维颤动　临床上常有人把肌束颤动和肌纤维颤动（fasciculations and fibrillations）作为一种同义词来使用，这是不够确切的。实际上肌纤维颤动（fibrillation）是指单一肌纤维或几根肌纤维的收缩；这种收缩极其细微和持续，颇似肌纤维的“震颤”，均在失神经支配的肌纤维中出现；肉眼看不到这种颤动。肌电图中十分明显的出现肌纤维颤动电位，这种电位为短时程（小于 1～2ms）和低电压（小于 50μV）。肌束颤动（fasciculation）是一组肌纤维的收缩。通常至少由一个前角细胞支配的一个运动单位的肌肉束收缩。这个运动单位的肌纤维多少不等，至少有 200 根以上的肌纤维。所以肌束颤动比肌纤维颤动的累及范围更大。肌束颤动肉眼可见，肌电图中的肌束颤动电位时程长（8～12ms），电压高（0.5～1mV）。肌束颤动在临床上的表现是病人常诉“肉跳”感，用肉眼仔细检查时才发现皮肤表面的细微、快速、短时的抽跳或麦浪样波动，范围细小。这种颤动的范围和程度多变，不规则，不持续，或隐或现，不引起关节和肌肉的活动。有时肌束颤动十分细微，用手轻

触皮肤时才感到皮下的“抽跳”感。肌束颤动常在一定诱因下较易出现。用叩诊锤等机械性刺激或肢体放在张力体位时出现。或在疲劳和寒冷时出现。女性、肥胖等皮下脂肪多时不易发觉。肌束颤动不易受情绪和精神因素的影响，在睡眠中也可出现。在前角细胞损害造成的肌束颤动时用胆碱能性药物可使颤动更明显。脊髓麻醉和周围神经阻滞不会消失。用箭毒（curare）或局部麻醉剂直接注射到肌束颤动处的肌肉中可使颤动消失。奎尼丁（quinidine）也可使肌束颤动消失。

肌束颤动在多种疾病中均可出现。在慢性疾病中比急性疾病更易出现。在脊髓前角细胞或脑干运动核的慢性变性病（如运动神经元病）、脊髓空洞症中十分多见。但一旦肌肉完全萎缩即完全消失。在肌炎、脊髓灰质炎、Guillain-Barre综合征的急性损害中，由于前角细胞及其神经纤维的急性完全性损害，不易出现肌束颤动。在周围神经炎、周围神经和脊神经根受压、脊髓髓内外肿瘤、甲亢性肌病、癌性或尿毒症性肌病、脊髓麻醉造成肌肉的失神经支配时均可出现肌束颤动。在重金属中毒如锰、钙、镁、钾代谢障碍累及肌肉和神经肌肉接头时，有肌束的颤搐，十分类似于肌束的颤动，但这是时间较长、范围较大、程度较重的一种抽动，与肌束颤动不十分相同。尽管上述许多疾病均可出现肌束颤动，若能结合病史、症状和体征，则在疾病的定性上仍有一定的价值。在以前角细胞和脑干运动核变性的运动神经元的各种类型疾病的诊断中，肌束颤动和肌纤维颤动电位的出现，就有一定的定性意义。

肌束颤动也可见于正常人。所以有人称之为自发性良性肌束颤动（spontaneous benign fasciculation）。

肌束颤动是由下运动神经元的经路中遭受刺激和损害所引起。它见于脊髓前角细胞、脑干的运动神经核、神经根和周围神经的损害。肌束颤动可发生于全身各处如舌肌、肩、上肢、手、腿部等。在运动神经元病中，肌束颤动的出现常提示其运动细胞的损害和严重度。故患者常诉“肉跳”到哪里，无力就随之到哪里。肌肉全部萎缩后，肌束颤动就消失。肌束颤动的机理并不清楚，可能由于前角细胞刺激造成周期性发放的电活动或者神经细胞的变性改变了神经冲动的发放电位。但神经细胞变性，造成失神经支配的肌肉并不使肌肉颤动消失，这说明周围神经，甚至神经肌肉的接头部分也起着重要的作用。

6. 手足徐动症　手足徐动症（athetosis）以前又称指划动作，实际上是一个综合征（手足徐动综合征，athetotic syndrome)。它是不自主运动和异常姿势结合在一起的一种异常运动，具有无法固定体位和多变性。患者无法保持手指、足趾和身体的任何部位在某一位置。维持的位置被一种相当缓慢、连续不断地和无目的移动性动作所干扰。徐动性动作主要出现在上肢远端（指）、面、舌、喉，但全身各处均可出现。手指出现不规则“蠕虫样”徐动性运动，过度伸展和弯曲交替出现可呈“佛手”样的特殊姿势。诸趾扭转，过度背屈和跖伸。面肌缓慢变换，呈现各种怪脸；口唇不断收嘴；舌头时而缓慢伸出，时而缩回；头部向左右两侧缓慢扭来扭去。有时咽喉肌亦可受累，发生吞咽和构音困难。手足徐动症可累及四肢。可呈不对称，尤其是儿童偏瘫侧的手足徐动。这些不自主运动在安静时减轻，睡眠时停止，精神紧张或随意动作时加重。许多患者伴有不同程度的运动缺陷如锥体束损害造成肌张力的不同程度的增高。

手足徐动症在肌电图的研究中证实，由于整个运动过程中有主动肌和拮抗肌的强直现象；在运动过程中某些肌肉又收缩。强直性收缩造成运动的断续和停顿以及奇怪姿势。如果在手足徐动症患者出现较急速的大动作，则称之为舞蹈手足徐动症(choreoathetosis)。

手足徐动症和舞蹈病不一样。手足徐动症的不自主动作十分缓慢，动作十分难模仿，不自主动作的变换模式较少。而舞蹈动作十分迅速，动作可模仿性，变换模式多样性。手足徐动症的动作肌肉之间明显不协调，而舞蹈动作有一定协调性。手足徐动症在某一时间有肌张力暂时增高，故它不像舞蹈病那样有动作的连续性。

儿童偏侧的手足徐动症患者大多有脑电图的异常表现。

手足徐动症可在许多疾病中出现，详见表2-8-13。

7. 抽动症　抽动症（tics）为固定或游走性的单处或多处肌肉群的急速收缩动作。累及范围和频度因人而异，表现为急速格眉、瞬目、弄嘴、耸肩胛、转颈等。每次动作均急速完成。有时喉中如清喉时发出“哼”音。动作可重复出现。注意力集中、意愿控制时，抽动减少或短时消失，但意愿忽视时即重复出现。有些患者可假扮这种动作为“自然”动作，显得“若无其事”样子。睡眠后抽动可消失。

表 2-8-13　手足徐动症的病因分类

病因分类
一、先天性疾病
婴儿脑性瘫痪。先天性双侧手足徐动症。髓鞘有形成障碍状态（status dysmyelinatus）。各种先天性畸形伴发手足徐动症（先天性脑积水、偏侧萎缩症，小头畸形、结节性硬化等）
二、症状性手足徐动症
脑炎、中毒性脑病后，进行性豆状核变性（progressive lenticular degenaration，Hallervorden-Spatg 病），肝豆状核变性、苯丙酮酸尿症、高尿酸血症，进行性苍白球萎缩，Paigaeus-Mergbacher 病，弥漫性脑硬化，Tay-Sachs 病、Pick 病，慢性精神性舞蹈手足徐动症，发作性舞蹈手足徐动症，家族性毛细血管扩张小脑共济失调症

抽动症可在许多疾病中出现，如抽动-秽语综合征（Gilles dela Tourette Syndrome）、抽动-秽语综合征的变异型（没有喉中发音）、脑炎后（如昏睡型脑炎等）、神经棘红细胞增多症、脑血管病、外伤、药物性抽动（左旋多巴、卡马西平、多巴胺拮抗剂、精神性药物）等。

抽动症应与习惯性多动相区别。习惯性多动见于5～6岁的男孩。多动表现单一和局限，可在眼部、颈部、肩部、面部等。某一动作很少持久存在，一般数周后又变为另一动作。这易与抽动症区别。

二、共济失调

共济失调（ataxia）是主动肌、拮抗肌、协同肌及固定肌等在随意动作时发生协调障碍，主要表现为动作笨拙和不规则，姿势维持与躯体平衡障碍等。典型者表现为爆破语言，步态蹒跚，醉酒状态，写字间距增大不等，眼球震颤等症状。

共济失调实际上是一种运动功能上的异常，从周围神经系到中枢神经通路的许多部位病变均可出现共济失调。其中小脑是最重要结构，它与前庭、周围神经、皮质、丘脑、脑干、脊髓等有着广泛联系。兹以小脑为核心，简述如下。参见图 2-8-6。

小脑的传入纤维有：①脊髓小脑束：将来自肌腱、关节的本体觉和深感觉由周围神经经后根束传导至脊髓后角，换元后，其轴突构成脊髓小脑后束。②前庭小脑束：前庭末的神经纤维到脑干前庭核细胞，前庭核细胞的轴突经小脑下脚进入同侧的小脑；但有些纤维直接由前庭神经进入小脑。③橄榄小脑束：起自对侧下橄榄核，交叉后经小脑下脚终止于小脑皮质和蚓部。④皮质桥脑小脑束：起自额中回、颞中回及枕叶皮质，经内囊前肢下行，到桥脑后组成桥脑小脑束交叉至对侧，经小脑中脚进入对侧小脑皮质。

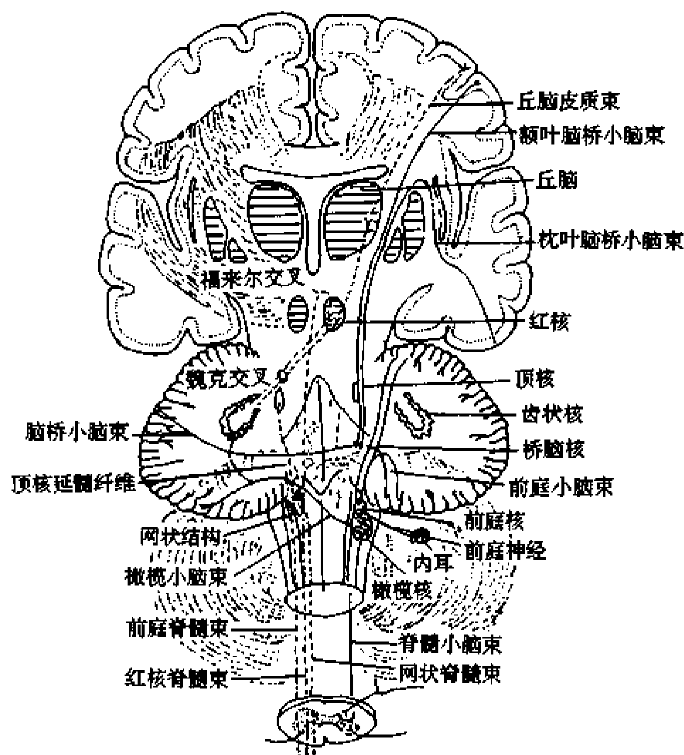


图 2-8-6　小脑的传入、传出纤维

小脑的传出纤维：通过小脑上脚离开小脑，均起自齿状核，它们分别为：①齿状核红核脊髓束：从齿状核发出纤维交叉到对侧红核；以后从红核发出纤维再交叉，沿脑干和脊髓侧索下行，终止于前角细胞，与周围神经与躯体由肢肌肉联系。②齿状核红核丘脑束是从齿状核发出纤维，交叉到对侧红核，由红核再到丘脑，然后到运动皮质，与锥体束和锥体外系发生联系。③顶核延髓束：从脑顶核发出纤维，经小脑下脚到达延髓网状结构和前庭核，再由网状脊髓束终止于前角细胞，由周围神经与躯体，四肢肌肉联系；通过前庭核，小脑借内侧纵束和眼肌的各神经核相联系，再由动眼神经、外展神经、滑车神经与眼球运动的肌肉发生联系。

从中脑上下丘发出的顶盖小脑束，传递视觉和听觉的冲动，对于身体的定向有密切关系。

从上面叙述可知前庭器官传来的冲动，与身体平衡有关，损害时表现为共济

失调。小脑前叶，后叶和蚓部主要接受来自脊髓本体感觉，维持身体的姿势和肌张力，损害时也出现共济失调。小脑后叶（蚓锥和蚓垂除外），接受皮质桥脑小脑束的传入冲动，损害时也有共济失调。皮质、红核、脊髓、周围神经均参与平衡动作的冲动传导，故其各部的损害均可有共济失调的临床表现。

根据病损部位，共济失调可区分为感觉性共济失调、小脑性共济失调和前庭性共济失调。

（一）感觉性共济失调

是由于深感觉（主要是位置觉）障碍、周围神经的传入纤维、脊髓的后索损害引起。当然，有时脑干的丘系（lemniscal system）、丘脑到顶叶皮质感觉投射经路的病损也会造成。

1. 周围神经和神经根损害的感觉性共济失调有下列特点 ①双侧肢体对称性，如四肢性共济失调或双侧下肢共济失调；下肢症状较上肢为明显；②位置觉障碍比振动觉明显；③腱反射减退或消失，有时伴有对称性的下运动神经元性瘫痪或轻瘫；④步态跨度大、踏步过度用力；⑤暗处行走困难、闭目直立困难。后根损害时有时伴根痛或周围神经的疼痛（如疼痛性糖尿病性多发性神经病）。中毒性、代谢性或炎症性脱髓鞘性病为最常见的原因。

2. 脊髓后索损害的感觉性共济失调有下列特点 ①为非双侧性的损害，偶而有双下肢对称性的损害表现；②位置觉的影响比振动觉严重；③暗处行走困难，闭目直立困难等与周围神经损害性感觉性共济失调相似；④腱反射存在或亢进，若合并侧索损害则可出现 Babinski 征。但在脊髓压迫时振动觉损害比位置觉障碍更严重。造成本组病损的最常见的疾病为亚急性合并变性，脊髓痨或脊髓压迫症。

脑干丘系的损害与脊髓后柱损害大致相同，但通常是不对称性，以偏身的感觉性共济失调表现为多见，位置觉损害比振动觉损害为明显，可伴脑干病变的其它症状和体征。常与小脑性共济失调合并，易于分清。

3. 丘脑病损造成的感觉性共济失调 呈不对称性。尤其以一侧上肢为重，深浅感觉障碍明显而躯体共济失调较轻，位置觉损害比振动觉明显。可伴有丘脑综合征的其它表现（自发性疼痛等）。肿瘤或血管性病变为多见原因。

4. 顶叶病损造成的感觉性共济失调 呈不对称性，以一侧肢体为明显，其中上肢更重；深感觉较轻，但由于合并“失空间定向”症状，而使共济失调症状更明显。位置觉损害比振动觉明显。脑血管意外、肿瘤或外伤为最常见病因。

（二）小脑性共济失调

是由于小脑本身及其传入和/或传出纤维病变造成的共济失调。小脑性共济失调的临床表现，以小脑病损部位是中线结构还是半球损害，有无邻近结构的损害而不同。

1. 小脑中线结构的损害（蚓部为主） 有躯干性共济失调，四肢共济失调不明显，尤其上肢更不明显。躯干不能保持直立姿势，站立和行走不稳，步态蹒跚呈酒醉状。言语障碍明显。可无眼球震颤，肌张力正常。在后颅窝中线占位病变中常见。

2. 小脑一侧半球的损害 产生小脑病损同侧的肢体的共济失调，上肢比下肢重，远端比近端明显，精细动作比粗糙动作受累更明显，有动作性震颤。行走步态尚可，易向病损侧倾倒。病侧上肢和下肢的快复节律活动（拍手等）；指鼻和跟膝胫试验明显异常，常伴水平性眼震。眼球向病灶侧侧视时，眼球震颤更粗大。

3. 小脑弥漫性病损 系指蚓部和小脑半球均受累。慢性弥漫性损害时，只表现躯干性共济失调和构音不清，四肢共济失调可不明显。急性损害时有躯干性和四肢的共济失调、眼震、构音不清、动作性震颤。慢性损害以变性多见，急性者以炎症性为多见。

（三）前庭性共济失调

是指从前庭器、前庭神经到前庭神经核及其中枢联系通路的损害所引起的共济失调。前庭周围部（前庭器和前庭神经）病变造成眩晕，站立和步态不稳；躯体偏斜与伸指试验时手指偏斜以及眼震的慢相方向相一致。眼球震颤与眩晕程度一致。发作时间不长并有反复发作的倾向。伴有迷走神经刺激症状如恶心、呕吐、出汗、面色苍白等。眼震图可提示前庭器的病损。

前庭中枢部（前庭神经核及其中枢联系和中枢）病变引起平衡障碍较轻，眩晕轻，但病程长、迷走神经刺激症状轻、眼震与眩晕和躯体偏斜方向无一定关系。

混合性共济失调是由于深感觉、小脑、前庭传导通路的合并损害。可在炎症、中毒、变性和脱髓鞘病的广泛病变中出现。下表（表 2-8-14、表 2-8-15）对临床病因和诊断方面有参考价值。

表 2-8-14　小脑性共济失调的常见病因

一、先天性 　Chiari 畸形 　Dandy-Walker 综合征 　失平衡综合征 　Gillespie 综合征 　Joubert 综合征 　小脑发育异常 二、代谢性 　(一) 持续性共济失调 　无β脂蛋白血症或低β脂蛋白血症 　维生素 E 缺乏症 　氨基己糖酶缺乏症 　脑白质营养不良 　芳基硫酸酯酶 C 缺乏症 　Sialidosis 　(二) 间歇性共济失调 　高血氨症（精氨酸琥珀酸酶缺乏症） 　氨基酸尿(Hartnup 病,间歇性枝链酮尿症,异戊酸血症) 　丙酮和乳酸代谢病(丙酮酸脱氢酶缺乏症,丙酮酸羧化酶缺乏症，Leigh 综合征，多种羧化酶缺乏症）	三、DNA 复制障碍 　共济失调毛细血管扩张症 　Cokayne 综合征 　着色性干皮病 四、20 岁以前发病的变性病 　Friedreich 共济失调 五、20 岁以后发病的变性病 　(一) 有眼肌麻痹/视神经萎缩/痴呆/锥体外系症状的常染色体显性遗传的小脑共济失调（包括 Machado-Joseph 病） 　(二) 有视网膜色素变性和/或眼肌麻痹/锥体外系症状的常染色体显性遗传小脑性共济失调 　(三) 50 岁以后发病的常染色体显性遗传小脑性共济失调 　(四) 有肌阵挛和耳聋的常染色体显性遗传小脑性共济失调 　(五) 晚发性常染色体隐性遗传的小脑性共济失调 　(六) 周期性常染色体显性遗传的小脑性共济失调

表 2-8-15　三种共济失调的临床鉴别

临床症状	小脑性共济失调	感觉性共济失调	前庭性共济失调
深感觉障碍（振动觉，位置觉）	—	+	—
迷路试验（旋转试验，耳蜗试验）	—	—	+
前庭反应协调性*	—	—	+
睁眼和闭眼时共济失调差异	—	—	+
Romberg 征	—	+	+
步态异常	酒醉样	双足分开，重踏地面	步行试验（多次前进，倒退 10 步）呈星形步态
四肢共济失调	辨距过度，变换运动失调	难保持静止姿势	—
构音	吟诗状爆发音	—	—
书写和笔迹	越写越大	—	或写字偏斜
眼震	+	—	—
肌张力降低	+	+	—

*前庭的各种诱发症状和自发症状（眼震，眩晕，躯体偏斜、错指物位及植物神经功能障碍症状）均以一定强度同时出现

三、诊断过程

不自主运动和共济失调均是神经系统的严重症状，引起这些症状的疾病繁多，必须作详细的病史询问、神经系统体格检查和必要的辅助检查，才能提供诊断依据。

(一) 详细的病史询问

1. 家谱分析　Huntington 舞蹈病为常染色体显性遗传性疾病。凡有典型舞蹈动作的成年人，有阳性家族史者当可诊断。遗传性共济失调，不管单纯小脑型或小脑脊髓混合型均有阳性家族史。

2. 询问起病情况　病前感染和合并病，如合并风湿热，病前发热感染出现舞蹈动作者多为小舞蹈病，共济失调者须考虑小脑炎之可能。

3. 毒物或药物情况　长期服用苯噻嗪类药物者考虑迟发性运动障碍（tardive dystonia)。CO 中毒者、缺 O_2、汞中毒、锰中毒、铜中毒等均可出现不自主运动。

4. 伴发病史　甲状旁腺机能亢进者伴发 Fahr 病；肝硬化伴发肝豆状核变性；牛皮癣、耳聋等伴发共济失调等。

(二) 详细神经系统体格检查

眼球运动受限者，如眼球上视不能者可能为核上性眼肌麻痹；内斜视者共济失调常可伴发眼球震颤，为小脑、前庭病变重要的特征。角膜色素环的出现常常是肝豆状核变性的特征体征。构音障碍是不自主运动和共济失调的特征。吟诗状语言为基底节病变的特点。爆破语言是小脑性共济失调的特点。肌张力增高、铅管样僵直是基底节病变的特点，伴有置位性肌张力不全和病理束征者是核上性眼肌麻痹的特点；肌张力降低、动作增多或共济失调是尾状核或小脑病变的特点。

(三) 辅助检查

1. 内科的血液检查　血清抗“O”，粘蛋白，血清钙、磷、血清铁等一般检查可鉴别风湿病、甲状旁腺功能等。血清铜氧化酶活力降低，铜蓝蛋白降低可为肝豆状核变性提供诊断依据。

2. 特殊检查拟为肌阵挛癫痫者可作脑电图检查。拟为肌纤维颤动者可作肌电图检查，以便明确有无脊髓前角损害，必要时可作磁刺激诱发电位(motor evoke potential, MEP)以明确诊断。拟为脑干病变时可作脑干诱发电位，视觉诱发电位和躯体诱发电位以明确诊断。为除外颅内占位病变，临床上常常进行头颅CT和头颅MRI检查。除基底节钙化，铜沉积等疾病在头颅CT中可明确诊断之外，多数的不自主运动和共济失调患者的头颅CT改变均非特异性或看不清楚。为此，凡有条件地区，对这种病例进行头颅MRI检查或许更易明确病因。

四、鉴别诊断

不自主运动和共济失调均为不受意志控制而发生的骨骼肌不协调性运动。鉴别诊断过程必须解决是否不自主运动或共济失调；何种形式的不自主运动，以及由何种疾病引起的不自主运动或共济失调。

(一) 是否为不自主运动或共济运动

所有的不自主运动，不管是震颤、舞蹈等运动，都必须是紧张时症状加重，安静时减轻，睡眠中消失；若睡眠时仍有不规则的肢体运动者则不属于自主运动范畴。共济运动为肢体或躯干在运动时发生不协调，如平卧于床上或静坐时出现肢体不能控制的无目的运动，或惊跳样坐立不宁的症状时，应当考虑不属于共济失调，而是某种形式的不自主运动，如舞蹈病等。

(二) 何种形式的不自主运动

不自主运动有两个主要特征，即动作增多还是减少？肌张力增高还是降低？典型的不自主运动，可分为肌张力增高动作减少，或者是肌张力降低动作增多。前者以震颤麻痹为典型代表，后者以舞蹈病为代表。同时存在肌张力高低不定和动作多少不定的有手足徐动症，肌张力障碍症等。因此，观察不自主运动时应同时检查肌张力，以便明确何种形式的不自主运动。即震颤、舞蹈、手足徐动，肌张力障碍扭转痉挛等。

(三) 何种疾病

首先必须明确是锥体外系统病变还是小脑系统病变。凡不自主运动者病变均定位于锥体外系，如静止性震颤见于帕金森征；舞蹈病者见于尾状核、苍白球病变；半侧投掷动作见于丘脑底核病变；手足徐动者可见于肝豆状核变性；扭转痉挛，见于纹状体变性；肌阵挛见于锥体外系或小脑齿状核病变；意向性震颤见于小脑病变。凡共济失调以两侧肢体对称性共济失调者为小脑半球病变；以肌体躯干为主的共济失调为小脑蚓部病变；伴有肢体深感觉差和肢体肌张力改变者常为脊髓后索病变；凡有听觉障碍或有眩晕者为前庭性共济失调。总之，在观察不自主运动和共济失调时，必须搞清是锥体外系性还是小脑性或脑干性的病因。多数患者的体征，只要仔细检查和研究是可以分清的，但有时亦能见到同时存在锥体外系和脑干或小脑的损害，在诊断时亦须注意。

(蒋雨平　吕传真)

参考文献

1. Adams. R D, Vitor M. Degeneration disease or the nervous system. principles of neurology. 5th ed. New york: McGraw-Hill. 1994.921
2. Harding A E. Movement disorders. In: Waltown J. Brain's diseases of the nervous system. 10th ed Oxford. New York. 1993.393
3. 刘道宽、汪无级. 运动系统神经病学. 上海：上海医科大学出版社，1991
4. Beal MF, Fink J. S, Martin J B. Parkinson's disease and other extrapyramidal disorders. In: Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994.2275
5. Jankovic J. Extrapyramidal disorders. In: Cecil textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia. London: Saunders, 1992.2130

第七节　瘫　痪

瘫痪(paralysis)是运动的反义词，系指随意

运动功能的减弱或丧失，是神经系统常见的症状之一。运动的减弱者称为轻瘫或不完全性瘫痪；运动功能丧失者称为完全性瘫痪或者麻痹。

瘫痪要和许多原因所致的肢体活动障碍相区别。疼痛或骨关节病而引起的肢体活动受限，如急性关节炎患者因疼痛限制了肢体的活动，慢性肩关节周围炎患者的上肢活动障碍及肌肉萎缩可被误诊为瘫痪。锥体外系病损由于肌张力过高所致的活动不灵活；小脑损害患者所表现的平衡障碍和共济失调；精神病患者呈不食、不动的木僵状态等均不属瘫痪范畴。本节不作讨论。

一、解剖生理基础与发病机制

骨骼肌（随意肌）的运动是受神经支配的。随意肌的运动受锥体系统运动神经所支配和调控。正常的生理情况下，骨骼肌能否随意运动依赖于：①骨骼肌本身状况；②神经-肌肉连接点（神经肌肉接头）功能完整；③支配骨骼肌的周围神经传导正常；④脊髓前角或脑神经核的神经元功能正常；⑤从大脑皮质到达脊髓前角或脑干各运动神经核的神经通路完整性；以及⑥大脑半球中央前回运动神经细胞的功能正常。上述六个环节中的任何部位病变均将出现骨骼肌的瘫痪。由骨骼肌本身和神经肌肉接头病变所引起的瘫痪称肌源性瘫痪。由支配肌肉的周围神经和脊髓前角或脑干运动神经核的运动神经元病变所引起的瘫痪称为下运动神经元瘫痪。由大脑皮质中央前回运动神经元及其传导束病变所引起的瘫痪称为上运动神经元性瘫痪。

（一）上运动神经元性瘫痪的发病机理

上运动神经元性瘫痪系指脊髓前角及脑干运动神经核以上的病变所引起的瘫痪，亦称锥体系病变性瘫痪。从神经解剖和运动神经元功能上说，上运动神经元包括锥体束和锥体外系两大部分。锥体外系统也不是一个独立的系统，广义的讲，除了锥体束以外的所有中枢运动纤维通路，都称为锥体外系统。根据这个定义，小脑及前庭系统也包括在锥体外系内。在临床上主要是指基底节（包括豆状核及尾状核）、丘脑底核、中脑的红核及黑质、脑干的网状结构、小脑的齿状核以及它们之间的复杂的纤维联系。起源于皮质的锥体外系纤维几乎来自整个大脑皮质，但主要是额叶和顶叶的各个皮质运动区。因此，锥体外系统的皮质起源和锥体系统亦相互重迭。除4区第Ⅴ层的大锥体细胞（Betz 细胞）外，几乎无法从皮质分区或神经元的形态确认何者属于锥体系统，何者属于锥体外系统。皮质起源的锥体外系统纤维主要传出至基底节、丘脑和脑干网状结构，通过红核脊髓束、网状脊髓束、前庭脊髓束和顶盖脊髓束等主要作用于脊髓前角内的 γ 运动神经元，影响紧张性牵张反射，精细调节肌张力、协调肌肉活动，调整姿势，以利进行随意活动，并且也参与引起随意运动。因此要确定皮质损害的运动症状是锥体系统或锥体外系统所致也就极为困难。即使是延髓锥体病损的运动障碍，严格地讲，也只能说是锥体损害的表现而不代表单纯锥体系统损害的表现。

锥体束纤维不仅来自4区，也来自额叶和颞叶广大区域（8区、6区、3-1-2区、5区和7区）。内含约3%较为粗大的神经纤维，可能来源于4区的大锥体细胞，其余直径较细的神经纤维，则来自于上述各区的中、小型锥体细胞。4区为皮质运动区，人体在该区的功能定位恰如倒置的人像。下肢代表区位于半球内侧面的旁中央小叶，在半球外侧面，自上而下依次为躯背部、肩、臂、颈背、头颅、额眉和面部的运动代表区。手、足、指、趾、喉、口肌的代表区位于中央沟内。皮质代表区的面积与肌肉体积的大小并不成一定比例。因此，进行精确动作的指、趾、面、舌和咽喉的肌肉代表区，不相称地远大于身体其他部分的运动代表区。通常认为一侧运动区皮质支配对侧躯体运动，但上面部、咀嚼与咽喉运动是受双侧支配的。高等动物和人能够执行有目的、高度复杂的动作。究竟是由哪个神经结构组织编制程序和发动，目前尚难以定论。皮质运动区可以认为是实现随意运动的最后通路。至少有两组与主动动作有关的重要回路，最后通过皮质运动区而传出。一组始自皮质的大部分区域，通过基底节，再经丘脑外侧腹核而投射至第Ⅰ运动区（4区及6区）。另一组回路也是从广泛的大脑皮质发出，通过桥脑核、橄榄下核、小脑和红核，最后也是经丘脑外侧腹核会聚至第Ⅰ运动区。皮质运动区作为实现随意运动的最后共同通路，受整个皮质、基底节、丘脑、小脑等结构的指令后，传出下行冲动。对正常人进行电生理研究发现，受试者在预定动作开始执行前85ms左右，头部两侧的幅度较正常侧为低。脑部弥漫损害的患者，准备电位则普遍抑制。综上所述，临床上所见瘫痪患者，除了因为执行随意动作的障碍外，依据病变累及的范围及严重的不同，同时还可能存在不同程度的动作发动障碍。

锥体束含皮质脑干束与皮质脊髓束。它们在皮质下白质内组成放射冠，然后，进入内囊的膝部及

后肢的前2/3。皮质脑干束（来自中央前回下部）在最前面，随后是皮质脊髓束（来自中央前回上部2/3），由前向后其排列依次为至上肢、躯干及下肢的纤维。在中脑水平，锥体束经过大脑脚中部的3/5处，皮质脑干束位于内侧稍偏背侧，支配下肢的皮质脊髓束则位于最外侧。然后向下经过脑桥的基底部，锥体束分散成许多小束，在桥脑本身的纤维之间通过。大部分皮质脑干束的纤维，在支配相应的颅神经运动核前交叉至对侧，但是除了面神经核的下部和部分舌下神经核以外，其它的脑干运动神经核都是接受双侧皮质脑干束支配的。皮质脊髓束在延髓腹侧最下部形成一对隆起，称为锥体，其大部分纤维（75%～90%）在延髓下端交叉至对侧，而后在脊髓侧索中下行，称为皮质脊髓侧束，支配对侧脊髓的前角细胞，大约50%的皮质脊髓束终止于颈髓，20%终止于胸髓，30%终止于腰髓。皮质脊髓束在锥体的小部分纤维不交叉，在同侧脊髓前索内下行，常不超过胸髓的中部，组成皮质脊髓前束与皮质脊髓前侧束。在脊髓内，皮质脊髓前束通过前连合交叉至对侧，与对侧皮质脊髓侧束，共同支配该侧前角的α运动神经元。不交叉的皮质脊髓前侧束含神经纤维很少，支配同侧前角α运动神经元。这些不交叉的纤维，通过前角细胞支配躯干肌，而这些前角细胞又是接受来自对侧脑半球支配的，而肢体肌是受对侧大脑半球控制的。目前知道80%～90%的锥体束纤维与下运动神经元之间有一个以上的中间神经元接替，只有10%～20%的纤维与下运动神经元发生直接的单突触联系，这种上、下运动神经元之间的直接联系，与动物在进化过程中技巧性活动能力的发展有关。猫和犬没有这种直接的单突触联系，大多数灵长类的锥体束有单突触联系，而以人的数量最大。电生理研究指出，皮质运动神经元与脊髓前角α运动神经元的单突触联系以与指、腕关节运动肌有关者为最多，对运动愈精细的肌肉，大脑皮质的支配具有愈多的单突触联系。这种联系可使α运动神经元产生兴奋性突触后电位，并使神经元发放冲动以发动肌肉收缩。锥体束下行纤维也与脊髓前角γ运动神经元有联系，并可激活α运动神经元，但没有证据说明，锥体束下传冲动发动肌肉运动是通过γ运动神经元环路的。锥体束激活γ运动神经元在于调整肌梭的敏感性以配合运动。此外，锥体束下行纤维与脊髓中间神经元的联系，可以改变脊髓拮抗肌运动神经元之间的对抗平衡，使肢体运动具有合适的强度，保持运动的协同性。

临床上因外伤、血管性疾病、炎症、肿瘤及变性等因素均可引起皮质运动区及锥体束的损害，不管损害的平面在皮质、内囊、脑干或脊髓的不同断面，所产生的症状都是瘫痪。常表现为随意运动麻痹、肌张力增高、腱反射亢进以致出现阵挛、巴彬斯基征、部分浅反射减退或消失等，称为“锥体束综合征”（pyramidal tract syndrome）。这些现象的发生机理，临床上传统认为系由于正常大脑皮质运动区及其锥体束对脊髓前角细胞经常有一种“抑制”作用，当大脑皮质运动区或其锥体束有病变时，则这种“抑制”作用消失，前角细胞自皮质的控制下释放出来，因此出现肌张力增高，腱反射亢进，病理征阳性。由于这种关系，临床上称大脑皮质运动区细胞及锥体束为上运动神经元，前角细胞与脑干运动神经核及它们发出的纤维为下运动神经元。实验研究证明：单独破坏锥体束后，并不总是出现锥体束综合征的全部体征，唯一肯定会发生的只是巴彬斯基征；切除运动皮质引起对侧肢体瘫痪，主要是影响远端关节的精细及技巧运动，对近端关节的运动影响较少。目前认为所谓锥体束综合征应是锥体系和锥体外系合并损害的结果，其中远端肌肉的瘫痪是锥体束损害的真正症状，而肌张力增高主要是锥体外系机能障碍的结果。

（二）下运动神经元性瘫痪的发病机制

下运动神经元是指位于脊髓前角与脑干颅神经运动核内的运动神经元。躯体运动最基本的反射中枢在脊髓。在脊髓前角灰质中，除α及γ运动神经元外，尚有中间神经元。正常人体的骨骼肌纤维，经常发生轮流交替收缩，致使骨骼肌处于一种轻度的持续收缩状态，使它产生一定张力，临床上称之为肌张力或肌紧张。肌紧张对于维持躯体的姿势非常重要，全身骨骼肌的肌紧张不同而又互相配合，才能使人体保持某种姿势，动物和人类的各种随意活动基本上都可以认为只不过是从一个姿位转为另一姿位。而且，身体不直接参与某个活动的肌肉，为了支持、配合活动部分的肢体，有些需要起抗重力的作用，有些需要固定其它的关节。维持人体正常的肌张力通过γ反射回路来实现，所谓γ回路是由γ运动神经元、肌梭、Ⅰa（快传）传入纤维、α运动神经元和横纹肌纤维组成。γ运动神经元的活动使肌梭处于容易对肌纤维长度变化及肌纤维长度变化率（速度）发生反应的状态。它对肌梭的控制有两种不同的形式，一种表现为γ_1神经元持续或缓慢波动的紧张性放电，它与骨骼肌运动神经元（α运动神经元）的放电并无关联，构成了行动或

动作的一般状态，在时间上并不和特定的动作相联系。另一类则表现为γ_2神经元和α运动神经元共同激活，在时间上和某特定的动作相关联。当梭外肌收缩时，梭内肌也收缩而维持肌梭的稳定放电。γ运动神经元在很大程度上受皮质脊髓束、前庭脊髓束和网状脊髓束等下行传导束的调节，这样就能通过γ运动神经元改变身体各个部分肌梭的敏感性，调整牵张反射的阈值以适合于对姿位控制的需要。支配骨骼肌的α运动神经元为反射弧的传出部分。影响肌肉收缩的所有各种神经因素，最后均需通过α运动神经元才能作用于肌肉，所以称作最后共同通路。脑部关于执行随意运动的指令既传至有关骨骼肌的α运动神经元，也传至γ运动神经元。两类运动神经元的伴同激活，使肌梭传入能“反馈”作用于α运动神经元，以增强后者的作用。在发生牵张反射时，主动肌收缩而拮抗肌松弛，这是因为主动肌的Ⅰa传入纤维发出侧支通过Ⅰa抑制性中间神经元而投射至支配拮抗肌的α运动神经元。当Ⅰa传入冲动兴奋主动肌的α运动神经元时即交互抑制拮抗肌的α运动神经元，这样才能保证随意运动的准确快速进行。临床上，任何病因只要影响α、γ运动神经元及其γ环路的神经纤维联系，便会导致不同部位的下运动神经元性瘫痪。

（三）肌源性瘫痪的发病机理

肌源性瘫痪是指神经-肌肉接头或肌肉本身病变影响肌肉收缩，从而引起不同程度的瘫痪而言。

正常人的神经-肌肉兴奋传递机理为：①神经冲动到达突触前膜的神经终末时，突触小泡中的乙酰胆碱（ACh）释放至突触间隙。②ACh经突触间隙弥散至突触后膜。③Ach与突触后膜上的AchR结合，引起突出后膜对钾、钠和钙离子通透性的改变。④钠离子的大量细胞内移及钾离子的细胞外移而产生肌细胞膜的去极化和终板电位形成。⑤终板电位沿肌膜向邻近扩散而产生动作电位，沿横管系统传导，引起终池内钙离子经纵管间肌浆内扩散，并与细肌丝中的肌钙蛋白暂时结合而改变其分子结构，使肌凝蛋白与肌动蛋白暂时结合而引起肌纤维的收缩，许多肌原纤维的同时收缩则产生了肌肉的兴奋（收缩）。整个过程均需肌肉自身产生三磷酸腺苷（ATP）提供能量。⑥神经兴奋终止后，与AChR结合的Ach很快被突触后膜上的胆碱酯酶水解而清除，膜通透性和膜电位相继恢复正常，并能接受下一次冲动的到来。肌质网内的肌钙蛋白亦迅速解离钙离子而被泵回终池。粗、细肌丝亦重新分离，肌肉松弛。

肌源性瘫痪的发病机制可涉及上述正常肌肉萎缩的不同环节：肉毒中毒、高镁血症和癌性类肌无力综合征（Eaton-Lambert综合征）可引起突触前膜ACh合成或释放减少。有机磷农药中毒时，突触间隙中胆碱酯酶活性受到抑制，以致ACh的作用过度延长，则神经-肌肉兴奋传递的去极化延长，阻断了复极化和再兴奋的接受。重症肌无力目前认为是一种体液介导的补体参与的自身免疫病。是一种在特定遗传素质的个体中，可能由于病毒或其它非特异性因子感染胸腺后，导致胸腺内肌样上皮细胞的n-AChR（烟碱型-AChR）致敏，产生循环抗体，经体循环，并在补体激活和参与下，破坏突触后膜，导致突触后膜溶解、破坏，AChR数目减少和突触间隙增宽等形态学改变和肌无力症状的发生。D-青霉胺诱发的肌无力征群可能与激发机体产生种种自身抗体有关，其中包括产生的AChR-ab破坏突触后膜，停药后症状常自行缓解，AChR-ab也同时下降。某些药物引起的肌无力征群则与突触后膜受体阻滞有关。如：多粘菌素、四环素类、新霉素、链霉素、卡那霉素等。周期性麻痹则因为肌细胞膜的功能失调而致通透性异常，国内多属低钾性。因终板电位暂时不能发生而致瘫痪。某些糖原累积病、甲状腺功能亢进性肌病、溶酶体肌病等因肌细胞内能量供应系统病变，使肌质网内钙离子转运不良而致肌肉松弛时间延长。肌纤维本身全面性病变引起随意肌瘫痪的有先天性肌肉发育异常（如先天性肌肉缺失、先天性肌肉挛缩）、家族性与遗传性肌肉疾病（如进行性肌营养不良症、强直性肌营养不良症）、肌肉炎症（如皮肌炎、多发性肌炎）、药物性肌病及缺血性肌病等。

二、病因与分类

（一）瘫痪的病因

临床上引起真性瘫痪的病因很多，可以是炎症性的（如细菌、病毒感染）也可因外伤、占位、变性、脱髓鞘或遗传等因素所引起。只要致病因子损害了与运动有关的神经解剖及肌肉组织，均可引起各种类型的瘫痪。下表2-8-16列出常见病因引起常见瘫痪型式。

（二）瘫痪的分类

瘫痪有很多分类方法，其中主要有按引起瘫痪的病变部位、瘫痪的程度、瘫痪时肌张力的状态、瘫痪的分布及按造成瘫痪时的神经元的相对功能等分类。下面分别说明：

1. 按引起瘫痪的病变部位　从大脑皮质运动

表 2-8-16 常见疾病引起的瘫痪类型

Ⅰ、上运动神经元性瘫痪（中枢性瘫痪）
- 一、脊髓病变
  - （一）脊髓横贯性损害
    1. 急性脊髓炎
    2. 视神经脊髓炎
    3. 脊髓蛛网膜炎
    4. 脊髓型寄生虫病
    5. 脊椎结核
    6. 硬脊膜外脓肿
    7. 椎管转移癌
    8. 白血病性脊髓病
    9. 脊髓外伤
    10. 放射性脊髓病
  - （二）脊髓半侧损害（半切征）
    椎管内原发性肿瘤
  - （三）脊髓选择性损害
    1. 原发性侧索硬化
    2. 家族性遗传性痉挛性截瘫
    3. 肌萎缩侧索硬化
    4. 亚急性联合变性
    5. 脊髓空洞症
  - （四）其他
    脊髓血管性疾病
- 二、脑干病变
  - （一）脑干肿瘤
  - （二）脑干型脑炎
  - （三）桥脑出血
  - （四）脑干梗塞
- 三、大脑病变
  - （一）血管性疾病
    1. 短暂性脑缺血发作
    2. 颈内动脉血栓形成
    3. 脑动脉血栓形成
    4. 脑栓塞
    5. 血栓性闭塞性脑脉管炎
    6. 脑出血
    7. 颅底异常血管网症（烟雾病）
    8. 其他脑血管疾病
  - （二）感染性疾病
  - （三）占位性疾病
    颅内肿瘤
  - （四）脱髓鞘疾病
    1. 多发性硬化
    2. 弥散性硬化（Schilder 病）
    3. 急性播散性脑脊髓炎
  - （五）外伤性疾病
  - （六）白血病性脑病
  - （七）中毒性疾病
  - （八）放射性脑坏死

Ⅱ、下运动神经元性瘫痪（周围性瘫痪）
- 一、核性病变
  - （一）急性脊髓灰质炎（小儿麻痹症）
  - （二）急性上行性麻痹（Landy 麻痹）
  - （三）进行性脊肌萎缩症
- 二、神经根病变
  格林-巴利（Guillain-Barré）综合征
- 三、周围神经病变
  - （一）臂神经丛病变
    1. 胸廓出口综合征
    2. Pancoast 综合征
    3. 臂神经丛外伤
    4. 臂神经炎
  - （二）单神经病变
  - （三）多发性神经炎
  - （四）腓骨肌萎缩症
  - （五）颅神经核及其神经病变
    1. 动眼、滑车、外展神经麻痹
    2. 三叉神经麻痹
    3. 面神经麻痹
    4. 舌咽、迷走、副、舌下神经麻痹

Ⅲ、肌源性瘫痪
- 一、重症肌无力
- 二、周期性麻痹
- 三、进行性肌营养不良症
- 四、多发性肌炎
- 五、线粒体肌病
- 六、先天性肌强直症与强直性肌营养不良症
- 七、其他获得性肌病
- 八、生物毒素中毒
  - （一）肉毒中毒
  - （二）河豚中毒

Ⅳ、功能性瘫痪

区直到效应器-骨骼肌的整个运动神经传导路径上的任何部位病变均可导致瘫痪，称神经原性瘫痪；神经肌肉接点部位病变引起的瘫痪叫做神经肌肉接点性瘫痪；肌肉本身的病变引起的瘫痪则称为肌源性瘫痪。

2. 按瘫痪的程度　分为完全性瘫痪和不完全性瘫痪两种。肢体随意运动功能完全丧失称为完全性瘫痪，肢体的肌力有某种程度减低，但尚能作一定的随意运动叫不完全性瘫痪，又称轻瘫。为了比较精确地判断瘫痪的程度，临床上通常使用 5 度六级肌力评定标准：0 度为完全瘫痪；1 度可见肌肉收缩但不能产生关节运动；2 度能在床面移动，但不能抗地心引力；3 度能克服地心引力而作主动运动，即肢体能抬离床面而举起，但不能克服外加阻力；4 度能作对抗阻力的运动；5 度为正常肌力。

3. 按瘫痪时的肌张力状态　分为弛缓性瘫痪与痉挛性瘫痪。弛缓性瘫痪又称软瘫，肌张力低下，肢体被动运动时抵抗力减退或无抵抗力，腱反射减低或丧失。痉挛性瘫痪又称硬瘫，肌张力显著增高，肢体被动运动时抵抗力大并有僵硬感，腱反射亢进。

4. 按瘫痪的分布　常见者有眼肌瘫痪、面肌瘫痪。延髓肌瘫痪、单瘫、偏瘫、交叉性偏瘫、截瘫及四肢瘫。

（1）单瘫：一个肢体或肢体的某一部分瘫均属于单瘫的范围。单瘫可能为大脑皮质运动区的病变

引起，也可能为相应的脊髓、神经根、脊髓神经丛的病变所引起，还可能为偏瘫或截瘫的病程中某一阶段的表现。

(2) 偏瘫：一侧上下肢的瘫痪。如果包括同侧面肌在内的一侧上下肢的瘫痪，叫做脑性偏瘫。如果没有颅神经麻痹，仅仅表现一侧上下肢瘫痪者，称为脊髓性偏瘫。

(3) 交叉性偏瘫：一侧脑干病损，出现损害同侧颅神经运动核与未交叉的皮质脊髓束，引起病损侧颅神经瘫及对侧偏瘫，称为交叉性偏瘫。

(4) 截瘫：双下肢瘫称为截瘫。多为两侧锥体束损害引起，但在双侧腰髓前角以下的下运动神经元损害也可以造成截瘫。

(5) 四肢瘫：双侧上、下肢瘫为四肢瘫，或叫双侧瘫。

5. 按瘫痪时神经元相对的功能损害　分为上运动神经元性瘫痪及下运动神经元性瘫痪两种。

将上述五种分类归纳为：

(1) 按瘫痪的病变部位：

神经原性

神经肌肉接头性

肌原性

(2) 按瘫痪的程度：

完全性

不完全性（轻瘫）

(3) 按瘫痪时的肌张力状态：

弛缓性（软瘫）

痉挛性（硬瘫）

(4) 按瘫痪的分布：

眼肌瘫痪

面肌瘫痪

延髓肌瘫痪

单瘫

偏瘫—脑性

　　—脊髓性

交叉性偏瘫

截瘫

四肢瘫

(5) 按瘫痪时神经元相对的功能损害：

上运动神经元性

下运动神经元性

在上述五种瘫痪分类法中，在临床上最常用、使用最方便的要属按瘫痪的分布分类法。另外，尚有不常用的分类方法，如：按病程进展快慢而分为进行性瘫痪、发作性瘫痪及隐袭性瘫痪。对于病变性质明确者，尚有按病变性质而称之为卒中性瘫、肿瘤性瘫、外伤性瘫、炎症性瘫及癔病性瘫痪等等。

三、临床特征

（一）上运动神经元瘫痪

1. 瘫痪分布符合神经解剖规律　由于皮质运动区及其发出的纤维比较集中，上运动神经元性瘫痪常累及整个肢体的肌肉，而不像下运动神经元性瘫痪多累及某块肌肉或合作肌群。

一侧锥体系损害引起的偏瘫，即使非常严重，也从不侵犯偏瘫对侧的肌肉。偏瘫常限于对侧下部面肌、舌肌及上、下肢。眼肌、咀嚼肌、咽喉肌、颈肌及躯干肌肉受双侧锥体束纤维支配，而不发生瘫痪。

皮质运动区局灶病损，常引起对侧单肢瘫，或为对侧下部面瘫伴上肢瘫。半卵圆区的运动神经纤维越近皮质越为分散，该处局灶病损亦常表现为类似皮质病损的对侧单肢瘫。皮质下病损部位较深时，常导致对侧上、下肢程度不等的偏瘫，往往上肢（或伴下半面部）瘫痪重于下肢，远端重于近端。恢复时，肌力的进步也从下肢肌和近端肌开始。内囊处运动纤维集中，即使病灶较小也足以损害整个皮质脑干束和皮质脊髓束，造成对侧中枢性面瘫和较完全的对侧上、下肢瘫痪。一侧脑干病损产生交叉性瘫，表现为病灶水平的同侧颅神经下运动神经元性瘫痪与病灶水平以下的对侧颅神经及对侧肢体的上运动神经元性瘫痪。颈膨大水平以上的颈髓病变，累及双侧皮质脊髓侧束时，产生上运动神经元性四肢瘫。颈膨大病损，因累及双侧脊髓前角及皮质脊髓侧束，常表现为两上肢的下运动神经元性瘫痪及两下肢的上运动神经元性瘫痪。胸髓病变如累及双侧皮质脊髓侧束时则导致上运动神经元性瘫痪。脊髓半切综合征的临床表现为同侧病变水平以下的上运动神经元性瘫痪、深感觉障碍与对侧病变水平以下的痛、温觉障碍。

2. 瘫痪肌的选择性　锥体束病变所产生的肌肉瘫痪，在各个肌群的受累程度不平衡。一般来说，上肢伸肌群比屈肌群瘫痪程度重，外旋肌群比内收肌群重，手的屈肌比伸肌重。而下肢由于进化发育的关系恰好与上肢相反，屈肌群比伸肌群重（实际与上肢相同，因为下肢的伸即为屈，而屈恰好是伸），并呈现一种特殊姿势。具体表现为上肢常紧靠躯干，肘关节屈曲、旋前，腕、指关节也处屈曲位；下肢的髋关节及膝关节伸直并内收，踝关

节跖屈，足跖内转，如能行走，则呈划圈步态。

3. 牵张反射增强　表现为肌张力增高和腱反射亢进。但是急性病损时常表现为下运动神经元的症状，即下运动神经元在突然失去来自上运动神经元控制后，暂时处于抑制状态，临床表现为瘫肢的肌张力降低和腱反射消失。待下运动神经元功能恢复后，逐步出现牵张反射，瘫痪肢张力增高呈“折刀样”，这是由于持续牵张后的牵拉刺激了肌腱中的感受器（GolGi 器），使 GolGi 器发出冲动，通过向心传入，抑制相应的 α 运动神经元从而降低牵张反射活动，遂使该肌张力迅速明显减退，而表现为“折刀样”肌张力改变。

4. 瘫痪肌无明显萎缩　上运动神经元病变不直接损及肌肉，也不影响下运动神经元对肌肉的营养作用，所以瘫痪肌常无萎缩。但是，长期瘫后可出现瘫痪肌的废用性萎缩。大脑皮质和丘脑病变，特别是顶叶病变时，可导致对侧偏侧肌肉萎缩，称为偏侧萎缩症，原因不明。

5. 浅反射减退　腹壁反射和提睾反射减弱或消失。浅反射减退的原因可能是脊髓反射弧的中断，或是与浅反射有关的脊上神经通路受损有关。如腹壁反射除了脊髓节段性的反射弧以外，尚有冲动经脊髓传至大脑皮质（可能达中央前回、中央后回）后再下传（经锥体束）至前角细胞的反射弧，所以皮肤浅反射减退或消失。常能反应中枢神经，特别是锥体系早期损害的指征。

6. 病理性联带运动　正常人当从事某些随意运动时，可以伴有不自主的联合运动，使身体姿式改变，以配合目的运动的完成。例如行走时的两上肢的前后摆动、躯干后仰时膝关节的屈曲、头颈转动时伴随的眼球运动等。这些情况属于正常的生理性联合运动。锥体束损害时可出现多种病理性联带（合）运动。例如腱侧握手时，患侧手指出现不自主的屈曲活动。患者用力屈曲健侧下肢时，瘫痪侧的下肢也出现一定程度的屈曲。患者屈颈时伴随前臂屈曲，仰卧位两臂置于前腹作仰卧起坐时，有锥体束损害侧可出现伴随屈股，并有瘫痪侧下肢的不自主抬高。上述这些病理性联带运动认为是由于脊髓兴奋扩散的结果。这些现象在正常情况下是受大脑皮质抑制的，锥体束损害致抑制解除，脊髓兴奋扩散性表现特别强烈而有联带运动的出现。

7. 病理反射阳性　锥体系抑制原始的屈曲回缩反射。锥体束病变时，屈曲回缩反射因失去抑制而过分活跃，表现为脊髓的释放症状，上肢可能出现反射亢进，下肢可见 Babinski 征。病理锥体束征的出现，提示随意运动的锥体束受到损害。该体征的出现是上运动元性损害的主要指征。一般情况下，病理束征的出现提示锥体束系统中病损的存在。但亦可见于儿童发育过程中的生理状态（2 岁以下正常儿童）。

8. 感觉障碍　常可合并存在传导束型感觉障碍。上运动神经元损伤可伴上运动神经不同解剖部位相应的感觉障碍。如半球病变的皮层性感觉缺失；内囊病变的偏身感觉缺失；脑干病变的交叉性感觉障碍；脊髓病变的横贯性传导束性，节段性或分离性感觉障碍等特点。

9. 实验室检查　血清肌酶、肌电图或电刺激试验等均无明显异常。

（二）下运动神经元瘫痪

1. 瘫痪发布符合神经解剖规律　主要是肌群或单块肌肉的瘫痪，瘫肌的分布符合脊髓节段性、神经丛性、神经干性或周围神经性支配规律。

2. 瘫痪肌常有萎缩　下运动神经元对其支配的随意肌有营养作用，肌肉去神经后，蛋白质合成率降低，分解率加快，蛋白质代谢呈现负平衡，渐致瘫肌萎缩，通常发生于去神经支配后 1～2 周。在 2～3 个月内，失神经支配的肌肉其体积可缩减至原有容积的 30% 左右。最后，可几乎全由结缔组织代替，终致挛缩，关节固定。

3. 常伴肌纤维颤动和肌束颤动　无论是脊髓前角、前根病变或者周围神经病变，都可以在肌电图上显示纤颤电位。当病情发展，亦可表现为肉眼可见的肌束颤动。纤颤电位产生的机理尚不明。有人认为失神经后肌纤维的神经肌肉接头处乙酰胆碱受体增多。乙酰胆碱敏感性增加；也有人认为去神经后肌纤维静息膜电位较正常下降，降低后的肌纤维膜缺乏稳定电位，出现缓慢自发去极倾向，当达到一定程度时成为一个可传播电位，引起肌纤维收缩，产生纤颤电位；另有作者认为去神经后 Ca^{++} 浓度下降，损伤了肌膜，产生纤颤。当整个肌束有类似变化时，就致肉眼可见肌束颤动。

4. 牵张反射减退或消失　下运动神经元病损阻断了牵张反射弧，故瘫痪肌张力降低，腱反射减退，甚至消失。这种瘫痪称弛缓性瘫痪或者软瘫。睡眠、昏迷或小脑病变时，上神经元对下运动神经元的易化影响减退，抑制作用增强也可致肌张力降低与腱反射减弱，应注意区别。

5. 病理反射阴性　病理锥体束征为上运动神经元病征。

6. 伴有感觉障碍和植物神经功能障碍　在神

经丛、干与周围神经内，除含有运动神经纤维外，还存在感觉纤维和植物神经纤维。因此，神经丛、干与周围神经病变时，除发生有关的随意肌瘫痪外，尚可伴有相应的感觉障碍及植物神经受损的临床症状，表现为局部皮肤变嫩，多汗，细腻或干燥，角化过度等。

7. 实验室检查　电变性反应检查时，下运动神经元瘫痪者出现电变性反应。即运动神经元纤维变性或坏死时，肌肉出现"失神经"现象，肌纤维也继发变性或坏死，脂肪和结缔组织增生。肌肉对感应电的刺激无反应，直流电刺激时缓慢收缩，且阳极通电时的肌收缩反比阴极通电时为大，这种现象常在神经损伤2周后出现。肌电图和肌肉活检均呈现神经性改变。

（三）肌源性瘫痪

肌源性瘫痪的特征为：

1. 瘫痪分布不符合神经解剖规律　受累肌肉不能用锥体束损害或者周围神经病变的支配规律来解释。骨骼肌瘫痪呈特殊分布形式，如肢带型，面-肩-肱型或单纯眼肌、延髓肌等。

2. 肌无力与萎缩相伴存　各型肌营养不良症都表现为相应部位的肌肉萎缩，一些少见的原发性肌病，随着病程进展，肌肉萎缩均渐趋明显，一般与肌力减退程度大致平行。多发性肌炎，周期性麻痹，重症肌无力等，早期不伴肌肉萎缩，但久病者亦可见患肌萎缩。

3. 病肌强直与假肥大　肌肉首次用力收缩后不能立即放松，称为肌强直。局部肌肉的肥大，触诊时有坚韧感，实为脂肪结缔组织增生代替了坏死的肌纤维，故肌力减退，这种肥大称为假肥大。前者见于强直性肌营养不良症，后者见于Duchenne型肌营养不良症，假性肥大部位可见于腓肠肌、臀肌、股四头肌、冈下肌、三角肌、肱三头肌等。

4. 牵张反射减低　由于运动效应器即随意肌病损而致牵张反射减退或消失。表现为肌张力降低，腱反射减退或者消失。

5. 病理反射阴性

6. 无感觉障碍　肌肉病变不累及周围神经，故不应存在局部感觉障碍。周期性麻痹病者可伴肢体发胀，轻度肢体远端感觉减退，但无明显感觉平面或类型。

7. 实验室检查　肌营养不良，肌炎者常伴血清肌酶升高，以肌酸磷酸激酶（CPK）最为灵敏，乳酸脱氢酶（LDH）最有意义。周期性麻痹者血清钾浓度降低。肌电图检查常可为肌病性瘫痪作出定性诊断，但多发性肌炎，重症肌无力者，除以肌源性改变为主外，常有正尖波，纤颤电位等神经改变特征，应予注意。

归纳上述数种瘫痪的特点见表2-8-17供参考：

表2-8-17　三种瘫痪的特点比较

鉴别要点	下运动神经元性瘫痪	上运动神经元性瘫痪	肌源性瘫痪
瘫痪范围	肌群或单个肌肉瘫痪	以整个肢体瘫痪为主（单瘫、偏瘫、截瘫）	多为两侧对称的局部性或全身性瘫痪，不符合神经解剖规律
肌萎缩	明显	无(可出现轻度废用性肌萎缩)	多有
肌肉假性肥大	无	无	可有，多见于肌营养不良症
肌束颤动	有	无	一般无
肌张力	降低，呈弛缓性瘫痪（软瘫）	增高，呈痉挛性瘫痪（硬瘫）	降低
腱反射	减弱或消失	亢进	减退或消失
病理反射	无	有	无
电测验	呈变性反应	无变性反应	呈变性反应
肌电图	神经传导异常，有失神经支配电位（纤颤波，束颤波，正相尖波）	神经传导正常，无失神经支配电位	呈肌病性变
血CPK	正常或轻度增高	正常	升高
肌肉活检	去神经性变	正常，后期呈废用性肌萎缩	特征性肌病性改变

四、诊断与鉴别诊断

（一）确认是否为真正的瘫痪

临床上有许多疾病或者原因可引起骨骼肌随意运动限制，但这些活动不能或限制并不符合锥体系统或神经肌肉生理解剖损害的特点，因而，不属于

轻瘫痪范畴，例如，骨、关节疾病时，因疼痛及关节畸形强直等可致肢体活动受限。

震颤麻痹患者因肌张力呈铅管样或齿轮样强直而致运动困难或不灵活，表现为震颤、运动减少、表情呆滞，起步困难等，称为运动障碍，而非瘫痪。

小脑病变，如急性小脑炎症、小脑占位病变及遗传性共济失调症等出现的共济失调而不能完成随意动作。

精神病患者的不食、不动的木僵状态，全身肌肉紧张，随意运动几乎完全消失，亦非真正的瘫痪。脑部弥漫性病变，如中毒、动脉硬化性脑病或者缺血及出血性中风累及优势半球顶叶后部和缘上回或胼胝体时，可产生失用症，患者对已往形成的习惯性动作运用不能。然而，上述各种情况不属瘫痪范畴。

（二）进行定位与定性诊断

在确认真性瘫痪肌的分布与属性（肌源性、下运动神经元性或上运动神经元性），对临床作出正确的定位诊断进而作出定性诊断，均具有重要价值。如果尚存在感觉障碍等其它神经系统阳性体征、结合病史及必要的辅助检查，多能准确的确定病变的部位和性质。

1. 眼肌瘫痪

（1）肌源性眼肌瘫痪　可见于重症肌无力、眼肌型肌营养不良症及先天性眼外肌缺陷等。

全身性重症肌无力除眼外肌瘫痪外，尚伴有延髓肌、颈肌及四肢肌的无力，症状的轻重常有明显的波动性。单纯眼肌型重症肌无力则仅表现为一侧或两侧的眼肌瘫痪，常为左右交替出现睑下垂，眼外肌无力、复视、斜视、重则眼球固定不动。眼内肌一般不受影响，瞳孔对光反射多正常。重症肌无力一般疲劳试验阳性，应用抗胆碱酯酶药多能改善症状。诊断有困难时，选择一些辅助检查有助于鉴别诊断。如重复电刺激受累肌，动作电位振幅呈衰减现象，单纤维肌电图颤抖（Jitter）增加，血清中AchR抗体多数增高。

眼肌型肌营养不良症临床上比较少见。与遗传有关，但遗传类型尚不清楚。多为30岁左右发病。病程进展缓慢，主要累及眼外肌而致上睑下垂、复视，严重者出现眼球固定。血清抗AChR抗体阴性，重复电刺激正常，抗胆碱酯酶药物无效和肌电图检查呈肌源性改变有助于诊断。

（2）下运动神经元性眼肌瘫痪：指动眼、滑车和外展神经的核下性损害所致的眼肌瘫痪。两者的共同表现为眼球运动受限或完全不能、斜视和复视。动眼神经麻痹时，尚出现上睑下垂、瞳孔扩大、对光反应及调节反应消失。核性眼肌麻痹时常伴有邻近组织的损害，如动眼神经核性麻痹累及内侧纵束时伴有两眼的同向运动障碍，脑干眼球运动神经核性损害亦常合并有长束（锥体束、感觉束）损害的体征。引起下运动神经元性眼肌瘫痪的病因很多，常见者为：①动脉瘤：脑底动脉环的大脑后动脉、后交通动脉的动脉瘤经常引起动眼神经麻痹；颈内动脉的动脉瘤可引起动眼和/或外展神经麻痹；海绵窦内的颈内动脉瘤可引起动眼、滑车、外展神经及三叉神经眼支的麻痹，称海绵窦综合征。由动脉瘤引起的眼神经麻痹，几乎均伴有瞳孔扩大及眼球固定（90%～96.8%）。动脉瘤的确诊有赖于CT增强扫描、MRI、DSA管造影。②头部外伤：外伤可致Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对颅神经损害，如：眼外肌挫伤、眼眶骨折、眶尖骨折、外伤性颈内动脉海绵窦瘘、床突及颞骨岩尖部位骨折等，均可致多种型式的下运动神经元性眼肌瘫痪。骨折及其所致的眶内血肿可用X摄片或CT扫描确诊。③感染：由各种病原体所引起的颅底脑膜炎（结核性、化脓性、真菌性、梅毒性）、眶内和眶后的炎症都可引起各眼球运动神经的麻痹而致眼肌瘫痪，脑干炎症可致核性眼肌瘫痪。面部疖痈、眼眶脓肿、蝶窦炎、筛窦炎、额窦炎、上颌窦炎、中耳炎、乳突炎或拔牙感染等可引起海绵窦血栓形成或血栓性海绵窦炎，临床表现为海绵窦综合征。眼眶内软组织、上下眼睑、球结膜充血水肿，眼球突出，眼球各方运动麻痹，瞳孔扩大，对光反应消失，额部麻木，伴有寒战和发热，部分伴视乳头水肿，视力减退。④脑肿瘤：颅内原发性或转移性肿瘤均可引起眼球运动障碍。原发性肿瘤中的脑干胶质瘤是引起动眼、滑车、外展神经核性麻痹的常见原因。大脑半球的肿瘤可因天幕裂孔而致同侧动眼神经麻痹及对侧肢体偏瘫。蝶骨嵴内侧脑膜瘤累及眶上裂，鞍旁脑膜瘤压迫海绵窦，斜坡上的脊索瘤、松果体瘤、垂体瘤、颅咽管瘤等，均可因肿瘤的扩大压迫Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对颅神经而发生眼肌的核下性瘫痪。在转移癌中，鼻咽癌经颅底破裂孔的直接蔓延，引起眼肌瘫痪者最为常见。CT及MRI是诊断颅内肿瘤的最方便及准确可靠的方法。⑤脑动脉硬化性血管病：有高血压及动脉硬化的老年病人，常可突然发生眼肌瘫痪。一般认为系供应神经干或神经核的血管发生梗塞所致，亦可因邻近硬化或扩张的血管压迫而引起，脑干内出血亦可致核性眼肌麻痹。CT增强

扫描或 MRI 检查有助于诊断。⑥糖尿病性眼肌瘫痪：以动眼神经及外展神经麻痹最为多见。因缩瞳纤维居于动眼神经的上方周边部，不易受糖尿病性神经病缺血损害的影响，故动眼神经麻痹时瞳孔大小正常，此点与动脉瘤引起的动眼神经麻痹都有瞳孔（扩大）不相同，有助于鉴别诊断。眼肌瘫痪常随糖尿病的被控制而好转或恢复。⑦眼肌麻痹性偏头痛：病人在头痛发作时或发作后出现同侧动眼或外展神经麻痹，常伴有复视。持续数日或数月后恢复。少数病例眼肌麻痹反复发生，持续时间延长，眼肌麻痹可呈永久性。眼肌麻痹性偏头痛的病因不明，一般认为可能与颈内动脉虹吸部痉挛、血管壁炎症细胞浸润，或与颅内动脉瘤压迫动眼神经有关。必要时可作 CT 或脑血管造影检查。⑧痛性眼肌麻痹（Tolosa-Hunt 综合征）：一侧海绵窦和蝶骨嵴的硬脑膜非特异性肉芽肿性炎症，并延伸至眶上裂，引起眼眶疼痛并出现Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ及三叉神经第1支功能障碍。肾上腺皮质激素治疗效果较好。与眼肌麻痹性偏头痛的鉴别要点为：无家族史，较少有反复发作史，一般均有三叉神经第1支受累。⑨Wernicke 脑病：慢性酒精中毒、妊娠呕吐和胃癌病人，可因维生素 B_1 缺乏而引起脑干损害，除引起眼肌核性麻痹外，尚伴有复视、眼球震颤、共济失调及精神混乱等症状，大剂量维生素 B_1 治疗，症状可迅速消失。

（3）上运动神经元性眼肌瘫痪　核上性眼肌瘫痪时，产生两眼球联合运动障碍，而单眼活动都是正常的。急性脑血管病患者病灶累及大脑凝视中枢（大脑额中回后部）时，则两眼不能联合向病灶对侧凝视，而向病灶侧注视；但如果病灶为刺激性的（如在癫痫发作时），则两眼球向病灶对侧凝视。桥脑肿瘤或梗塞质瘤患者，因病变累及两眼同向凝视的桥脑中枢（位于桥脑旁正中网状结构），则两眼不能向病灶侧凝视，而转向对侧注视。上述情况均称为同向凝视麻痹。但大脑凝视中枢或由其发出至桥脑凝视中枢的纤维受损所引起的凝视麻痹一般都是暂时的，临床上常于数天之内得以恢复。而桥脑性凝视麻痹常是持久性及双侧性的。中脑四叠体上丘部的病变可引起两眼同向垂直运动麻痹（Parinaud 综合征），常见者为两眼向上运动不能，向上下或单独向下运动瘫痪者比较少见。脑炎后帕金森综合征可发生动眼危象，即两眼反复同时向上窜动的痉挛性动作，发病机理不明。枕叶病变时，可引起眼球的跟随动作消失，产生所谓自发性定视（automatic fixation）。核上性眼肌瘫痪的病因多与脑血管病、肿瘤及炎症有关，除详细询问病史外，CT 及 MRI 对鉴别诊断的价值较大。

2．面肌瘫痪

（1）肌源性面肌瘫痪：可见于面-肩-肱肌营养不良症。呈常染色体显性遗传，亦可散发。面部肌肉首先受累，呈肌病面容。肩、肱部肌群受累时，肌肉萎缩，上肢上抬困难，屈肘无力。常见翼状肩。血清肌酶可增高，肌电图多呈肌源性改变，偶有纤颤电位等神经源性肌电图改变。

（2）下运动神经元性面瘫：见于面神经核性、面神经管内和面神经本身疾病，如面神经炎、桥-小脑角病变等。临床诊断不难，桥-小脑角占位病变需依靠 CT 或 MRI 明确诊断。

（3）上运动神经元性面瘫：引起中枢性面瘫最常见的病因为大脑半球肿瘤及脑卒中，常伴有面瘫同侧的肢体偏瘫，有关鉴别诊断要点参看偏瘫部分内容。

3．延髓肌（球肌）瘫痪　延髓肌是指后组颅神经（舌咽、迷走、舌下神经及副神经延髓根部分）所支配的随意肌。经常同时受损，导致延髓肌瘫痪。

（1）肌源性延髓肌瘫痪：见于重症肌无力、多发性肌炎与眼咽肌营养不良症。除依据各自不同的临床表现外，血清肌酶及肌电图检查有助于鉴别诊断，重症肌无力患者血清 AchR 抗体数增高。多发性肌炎和肌营养不良者血清肌酶增高，尤以前者为最。

（2）下运动神经元延髓肌瘫痪：由延髓颅神经运动核或下组颅神经病变引起。常见病因为延髓血管性病变、延髓空洞症、进行性延髓麻痹症、多颅神经炎、急性感染性多发性神经炎、多发性硬化、脑干脑炎或脑干肿瘤等疾病。诊断除依据不同疾病的临床表现外，选择脑脊液检查、诱发电位、肌电图、CT 及 MRI 检查有较大的鉴别诊断价值。

（3）上运动神经元性延髓肌瘫痪：又称假性球麻痹。系两侧皮质脑干束损害所产生。常见于数次或数处脑卒中的后遗症、肌萎缩侧索硬化症、多化性硬化等。临床表现为延髓支配肌肉瘫痪致软腭、咽喉、舌肌运动困难，吞咽、发音、讲话困难。与下运动神经元性延髓肌瘫痪的鉴别在于前者无肌肉萎缩、咽反射存在、下颌反射增强、并可出现强哭、强笑。与肌源性延髓麻痹的鉴别在于后者无感觉障碍及舌肌颤动等。病因诊断也需根据各个疾病的临床特点及必要的辅助检查。

4．单瘫　临床一般仅表现为上运动神经元及

下运动神经元性单瘫。

（1）下运动神经元性单瘫：呈软瘫状态，多伴有明显的肌萎缩，腱反射减弱或消失。病变可在颈膨大或腰膨大的脊髓前角、前根、神经丛及神经干。上臂的单瘫见于婴儿的臂丛神经损伤、脊髓前角灰质炎、脊髓空洞症、肌萎缩侧索硬化症、臂丛神经炎等。下肢单瘫可由胸、腰髓外伤、椎管肿瘤、椎间盘突出、急性脊髓灰质炎、运动神经元病、腰骶神经炎及腹膜后肿瘤压迫腰骶神经丛或干所引起。诊断应结合神经系统检查，脊椎X线摄片、脊髓碘油、碘水造影，CT及MRI检查等加以鉴别。

（2）上运动神经元性单瘫：大脑皮质或皮质下白质的局限性急性损害所引起的单瘫可为弛缓性，病理反射可不明显。如不仔细检查易误诊为臂丛神经或腰骶神经丛病变，但常为血管性、外伤性或占位性病变引起，故可能合并皮质型感觉障碍、局限性癫痫或单瘫侧中枢性面瘫有助于鉴别诊断。脊髓的占位性病变早期引起的半切综合征表现为病变同侧下肢的上运动神经元性瘫，则以硬瘫为多，且伴有脊髓半横断损害的感觉障碍特征，临床上较易鉴别。CT及MRI检查对鉴别上运动神经元性单瘫的病变部位与性质有较大的价值。

5. 偏瘫　临床上一般仅表现为上运动神经元性偏瘫。肌源性偏瘫与下运动神经元性偏瘫仅在某些疾病的特殊表现（周期性麻痹、急性脊髓灰质炎）中方可见到。

上运动神经元性偏瘫为一侧锥体束损害所致。病损部位可在大脑皮质、皮质下白质、内囊和颈髓。足以引起偏瘫的运动区病变，其病损的范围应较为广泛，往往伴有皮质型感觉障碍或局限性癫痫。由于人体在运动区的功能位置是以倒置形状排列，运动区上部与旁中央小叶为主的病损，则引起以下肢为重的偏瘫，可并有括约肌功能障碍。运动区下部为主的病损，则引起对侧上肢较下肢为重的偏瘫，常合并对侧中枢性面瘫。锥体束纤维在内囊区最为集中，故此处病变常引起对侧包括下面部在内的肢体完全性偏瘫。若病损累及内囊后肢的后部与视放射，则更伴有偏瘫侧的偏身感觉障碍与同向偏盲，出现典型的三偏征。皮质与内囊之间的白质病变，偏瘫的严重程度介于皮质与内囊损害之间。高颈髓一侧损害，引起病侧上运动神经元性偏瘫；颈膨大脊髓半横断损害可导致病侧上肢下运动神经元性瘫与下肢上运动神经元性瘫。上运动神经元性偏瘫多见于脑血管疾病，其次有脑外伤、脑肿瘤、脑脓肿、脑炎、脱髓鞘病等。鉴别诊断依赖于病史及详细的神经系统检查，脑脊液检查、脑电图、脑血管造影和CT及MRI的重要发现。

6. 交叉性偏瘫　病损侧颅神经瘫与对侧偏瘫，称为交叉性偏瘫。病损侧下运动神经元性颅神经瘫痪体征常能帮助推断脑干病损的水平。如脑干上端中脑大脑脚病损，可出现病灶侧动眼神经麻痹与对侧偏瘫，称为Weber综合征。桥脑基底部内侧病损，出现病灶侧外展神经麻痹与对侧偏瘫，并常伴有两眼向病灶侧水平协同运动障碍，称Foville综合征，见于基底动脉旁正中支闭塞、炎症及肿瘤。下桥脑基底部外侧病损，表现病灶侧外展和面神经麻痹与对侧偏瘫，称Millard-Gubler综合征，见于桥脑炎症、血管病或肿瘤。延髓前部橄榄体内侧病损，出现病灶侧舌下神经麻痹与对侧偏瘫，称Jackson综合征，多由脊前动脉阻塞所引起。交叉性偏瘫的病因诊断除依据病史及体检外，DSA及头颅MRI检查的价值较大。

7. 截瘫

（1）肌源性截瘫：肢带型肌营养不良症，重症肌无力，轻症的周期性麻痹，可能仅表现为两下肢瘫痪。肌营养不良症的早期、药物性肌病、慢性甲状腺毒性肌病、肾上腺皮质功能亢进性肌病等，常见下肢近端肌力减退。

（2）下运动神经元性截瘫：表现为两下肢弛缓性瘫痪。见于双侧性腰骶段脊髓前角、前根腰骶周围神经的病变。如脊髓灰质炎、马尾圆锥部肿瘤、椎间盘突出、腰骶神经根炎、及脊髓网膜炎等。特殊情况下糖尿病性多发性神经炎及格林-巴利综合征亦可仅表现为两下肢瘫。鉴别诊断根据各疾病的临床表现、脑脊液检查、X线摄片、腰骶椎CT及MRI检查。

（3）上运动神经元性截瘫：

1）脊髓病变：病灶多在胸髓。多为痉挛性，表现为肌张力增高，腱反射亢进，Babinski征阳性。但若为脊髓休克期则表现为软瘫。常见于急性横贯性脊髓炎、外伤、脊髓压迫症、脊髓白血病、放射性脊髓病、脊髓型多发性硬化等。病史、神经系统体格检查、脑脊液检查、脊髓血管造影、CT及MRI有助于鉴别诊断。

2）脑部病变：两侧旁中央小叶的病变可引起脑性瘫痪。见于颅脑外伤、矢状窦旁脑膜瘤等。矢状窦旁脑膜瘤可能尚伴有皮质型感觉障碍、头痛、癫痫与颅压增高，头颅CT、MRI可帮助识别。上矢状窦血栓形成时，亦有上述征象，静脉窦造影多

有诊断价值。

8. 四肢瘫

(1) 肌源性四肢瘫：见于假肥大型与肢带型肌营养不良症、重症肌无力、多发性肌炎、周期性麻痹、药物性肌病及内分泌性肌病等。上述疾病，四肢随意肌常非同等受累，四肢近端肌受累常较远端为重。起病方式与病程发展亦有差别：肌营养不良症、慢性多发性肌炎、某些药物性肌病及内分泌性肌病，多隐匿起病、病程进展缓慢。复发的多发性肌炎则起病较快。周期性麻痹为急性起病，并呈周期性发作，发作间期完全正常；重症肌无力病情轻重常有波动。在临床诊断有困难时，肌电图、血清钾测定、血清肌酶、心电图、AchR 抗体测定等有助于鉴别诊断。

(2) 下运动神经元性四肢瘫：见于多发性神经炎、急性感染性多发性神经根神经炎（格林-巴利综合征）、进行性脊肌萎缩症等。多发性神经炎及格林-巴利综合征常有手套—袜子型感觉障碍，但后者脑脊液检查多呈蛋白-细胞分离现象。两者肌电图检查均有运动及感觉神经传导速度减慢。进行性脊肌萎缩症无感觉障碍，肌束颤动尤为明显。肌电图呈神经源性损害，有纤颤波、束颤波、并常出现巨大运动电位。

(3) 上运动神经元四肢瘫：最常见于颈髓损害。颈髓的血管畸形出血、颈髓压迫症、外伤、运动神经元病及髓鞘病、颈髓炎症均可致四肢瘫。可表现为四肢痉挛性瘫痪，亦可表现为上肢软瘫。常合并有传导束型感觉障碍与尿便障碍。除病史外，颈髓 CT、MRI、DSA 及椎管造影常有重要的鉴别诊断价值。

大脑及脑干的双侧锥体束损害，可出现痉挛性四肢瘫，多见于脑血管病变，尤其是反复发作者。尚可见于脑炎、脑缺氧、脑外伤及多发性硬化等。鉴别诊断依据病史及 CT、MRI 等辅助检查。

（李乃忠）

第九章 精神症状

第一节 绪 论

精神疾病的临床表现为精神症状，人类的脑功能在内外环境不利因素影响下可发生失调，出现神经心理、生理或组织结构变化，产生精神疾病或精神障碍。其临床表现主要通过人的心理活动变化、神经系统和躯体功能改变反映出来。心理活动过程的变化主要表现为认知、情感、意志活动和行为的异常，称为精神症状。观察、评定、记录精神症状，研究其起因、症状相互间的关系，以及分析症状对诊断的意义是学习症状学的主要任务。

每一个精神症状有其明确的定义，并具有以下特点：①症状的出现不受病人主观意识的控制；②症状一旦出现，很难通过转移注意令其消失；③症状内容与外界客观存在不相符合；④症状出现多伴有情绪反应；⑤症状会给病人带来某种程度的社会功能损害；⑥精神症状可以通过交谈检查和观察予以表露和确定。

人的精神活动是一个很复杂的过程，精神活动的异常表现更是如此，并具有异病同症和个体差异的特点。一般来讲，精神症状表现受个体和环境二个方面的影响。个体因素包括性别、年龄、躯体状况、以及人格特点，均可能使同一疾病的症状表现有所不同。环境因素包括病人的经历环境、社会地位及周围文化背景，亦可影响病人的症状表现。临床工作中应注意具体情况具体分析。

由于目前多数精神疾病的病因尚不完全清楚，诊断主要依靠临床精神表现的特点，因此掌握好精神症状的特点，科学地分析症状与疾病诊断的关系，在精神病学临床工作中至关重要。频繁出现的，明显影响病人行为社会功能的症状，或一组相关症状同时出现，对诊断具有重要价值，需予以重视。

精神症状与精神活动一样具有主观性、多变性，临床医师要准确掌握精神症状有一定难度，但如果能注意症状定义、掌握检查技巧，勤与病人接触、多交谈、多观察，善于进行症状比较，综合分析各种症状间的关系等，学好症状学并不困难。

第二节 常见精神症状

人的精神活动按心理学概念分为认知、情感和意志行为三方面。正常精神活动是整体不可分割的密切配合相互协调的活动过程。兹将精神活动的各个心理过程障碍分述如下：

一、认知障碍（cognitive disorders）

认知活动包括感知觉、思维、注意和记忆力，是精神活动中最为复杂的过程。精神障碍，认知活动出现异常。其常见类型如下：

（一）感知觉障碍（disorders of sensation and perception）

感觉（sensation）是人脑对客观事物个别属性的反映；知觉（perception）是人脑对客观事物的整体反映。人类的感知觉活动与人体感觉器官、大脑各种感觉区、边缘系统和丘脑的活动有密切关系，如这些部位受损时可出现各种感觉异常、错觉和幻觉。常见症状有：

1. 癔症性感觉缺失（hysterical anaesthesia） 由于情绪冲突引起，不符合生理解剖特性的感觉脱失，如“失聪”、“失明”、“袜套样”感觉脱失等，是癔症的特征性临床表现。

2. 视物显大症（macropsia）和视物显小症（micropsia） 前者指病人感觉到物体较实际要大；后者指感觉到物体较实际要小，二者均为错觉，属知觉障碍。

3. 幻觉（hallucination） 是一种没有现实刺激作用于感官时发生的虚幻知觉体验。幻觉的特点为：①出现与消失是不随意的；②感知清晰、生动、具体；③知觉对象来源于外界，似是通过特殊感觉器官而被感知；④确信其真实性，幻觉是精神科常见而重要的精神病性症状。常见的幻觉有：

（1）听幻觉（幻听，auditory hallucination）：为虚幻的听觉体验，病人在并无外界声源的情况下清晰地听见各种声音，如音乐、鸟鸣声、敲击声；更重要的是听见言语声，如声音在漫骂、威胁、命令自己；或听见数人在评论和议论自己。病人对幻听

确信不疑，常在幻听基础上产生妄想，强烈的情感反应，以及自伤、伤人、毁物等行为异常。幻听可见于各种器质性、功能性、精神疾病。其中命令性幻听和评论性幻听对诊断精神分裂症具有重要意义。

（2）视幻觉（幻视，visual hallucination）：为错误的、虚幻的视觉体验，病人能看见别人所不能见的事物，如诉说看见眼前有单色光或七色光、或不成形的图像，亦可看见山林水景、人物形象。幻视需与表象和错视区别：表象为随意的，形象比较模糊，属正常心理活动。错觉中存在客观实体，只是形象反映被歪曲了，如把一条绳子看作一条蛇等。幻视可见于各种精神疾病。

（3）嗅幻觉（幻嗅，olfactory hallucination）：为错误和虚幻的嗅觉体验，病人诉说闻到周围或自身散发出一种特殊的气味，可以是奇香怪味，患者坚信所闻气味确实存在，并加以妄想性解释，如认为是有人对他（她）施放毒气。幻嗅可见于癫痫及其他精神疾病。

（4）味幻觉（幻味，gustatory hallucination）：为虚幻的、错误的味觉体验，病人诉说吃东西时或喝水时尝出一种奇怪的味道。幻味常伴有解释性被害妄想，可引起病人拒食、拒饮。常见于精神分裂症及其他精神病。

（5）触幻觉（幻触，tactile hallucination）：是一种虚幻的、错误的触觉体验，病人感到皮肤上有虫爬感、蚁走感、蠕动感。截肢者感到断肢处有原肢体存在，称为幻肢。幻触见于多种精神疾病。

（6）内在性幻觉（internal hallucination）：病人感知到声音或影像来自体内或脑内，缺乏外部投射性质，而又具有生动性和具体性，病人诉说听见的声音，看见的影像"发生在脑子里"，亦称假性幻觉。多见于精神分裂症。

4. 人格解体（depersonallsation）　是一种以自我意识或自我知觉与情感相分离为特点的症状，病人感到自我意识失去了情感色彩，是非真实感的一种。病人诉说"自己好像在演戏"，"自己好像是一个真人的影子"，"自己好像已经死去"，"好像生活在另一个世界"，病人知道这是不正常的。如果对此缺乏自知力，则构成"人格解体妄想"。可见于抑郁症、焦虑状态、惊恐发作、神经症。在重大情绪激动时、疲劳时、重大事件发生时，人格解体现象可短时出现于正常人中。

5. 现实解体（derealisation）　是一种与人格解体相关的症状，亦是非真实感的一种，病人感到周围的一切，人、街道、房子、汽车等等变得像一个舞台的布景，不真实了，失去了光彩。病人对此具有自知力，如自知力缺乏，则考虑为"现实解体妄想"。

（二）思维障碍（thinking disturbance）

思维是人脑对客观事物的间接的概括的反映，是人类认识活动的最高形式。其神经生理学基础极复杂，大脑皮层、丘脑、边缘系统、脑干网状激活系统等参与了思维过程。常见思维障碍有：

1. 思维联想障碍（disturbances of association）　思维联想发生紊乱，表现为：

（1）思维和言语的不连贯（incoherence of thought and speech）：病人讲话语法反常，句与句之间，或句子中的部分词组之间缺乏逻辑联系，思维变得模糊、无目的、无逻辑、内容令人难以理解。各段主题之间缺乏联系为思维松弛；句与句之间缺乏联系为破裂性思维，常见于精神分裂症。在意识障碍的背景上，病人言语出现词组与词组之间无联系，思维不连贯，见于器质性精神障碍。

（2）病理性赘述（circumstantiality）：病人在交谈时不能分清主次，回答问题思路不清，在无意义的细节上过于详细描述，远远超出实际需要，但终能回到原来的主题。见于器质性精神障碍、精神分裂症及某些老年人。

（3）观念飘忽（flights of idea）：思维量增多，病人根据词意或音韵把词组不恰当地连在一起，表现为音连意连，以致使言语失去它的目的，原来的话题越扯越远，无法进行有效交谈，如医生问病人"你姓什么？"答"我姓刘，刘雨来，来到北京城，城市真美好，好好表现……"。见于躁狂状态。

（4）言语内容贫乏（poverty of content of speech）：反映思维量的减少，病人言语内容单调，用词量亦不多，不能提供多少有意义的信息，使人掌握不了他想些什么。

2. 思维逻辑障碍（illogical thinking）　思维缺乏合理的推理过程，得出错误的或相互矛盾的结论，令人不理解。

（1）语词新作（neologism）：病人因病理原因创造新词并赋与一定的意义，如病人创造"血"字解释为一昼夜，别人无法理解。见于精神分裂症。

（2）病理性象征性思维（symbolic thought）：病人将抽象的字词以独特的方式与具体事物相联系，并赋予特殊的意义，如走路靠左走，东西放在左边，代表自己是左派。不同于一般性象征性思维之处，在于其"象征"的含义只有病人能给予解

释。见于精神分裂症。

3．主观描述的思维障碍（subjectively described thought disorders） 病人主观体验到自我思维不通过言语及其他表达方式，即可与外界沟通，或感到自己的思想被人洞悉或外界思维不通过任何中介，能直接进入自己头脑中。此种思维障碍的特点为：它完全是一种主观体验，缺乏推理过程，没有幻觉或其他心理过程作为基础，但可引发多种解释性妄想，是精神分裂症的特征性症状。常见者有：

（1）思维插入（thought insertion）：病人体验到不属于他自己的思维强行进入其脑中（心灵），不受其意志控制，病人对此可能解释为：外界的思想是某个集团通过雷达或尖端技术塞进自己脑中的。

（2）思维化声和思维被广播（loud thought and thought broadcast）：病人感到他的思想在脑中"讲得很响"，好象思想被广播出去，周围的人都能听见，为他人所共享。须与幻听、思维被洞悉区别。

（3）思维回响和思维评论（thought echo and thought commentary）：思维回响是病人感觉到自己的思想被复诵或引起回响。思维评论是病人感到自己脑中有二套思想，一套是自己的，一套是异己的，异己思想对自己的思想进行评论。

（4）思维中断和思维被夺（thought block and thought withdrawal）：病人感到在流畅的思考过程中思维突然停顿，脑中一片空白，为思维中断。如病人感到其思想被某种外力所吸走、摄走、称思维被夺。思维中断须与注意力不集中区别。

（5）意志被取代的体验（experience of replacement of will）：病人体验到他们的意志被某些力量（或人物）的意图所取代或控制，属被动体验，自我意志是不能控制的。思想、情感、言语、动作或行为均可被取代、被控制。须与命令性幻听、强迫观念相区别。

4．思维内容障碍（disturbances in content of thougt） 包括妄想、超价观念和强迫思维。

（1）妄想（delusion）：是一种错误的病理的信念，与病人的智力和文化背景不相称。妄想具有以下特点：①大多数妄想发生在意识清晰的情况下；②妄想性信念是病人用自己的话加以描述的；③妄想是主观的确信，无事实根据，在未经治疗情况下，不能亲身体验和用事实来纠正，不能被说服；④妄想的内容通常是与事实不符合的、荒谬的、令人不能理解的；⑤妄想具有个人的独特性，涉及个人的需要和安危，不同于一般社会群体所共有的信念，如宗教观念、迷信等。

就妄想的发生来讲可分为：

原发性妄想（primary delusions）：是一种不是继发于幻觉或心境障碍的妄想，是突然发生的。

继发性妄想（secondary delusion）：是指在其他病理心理变化之后，如幻觉、思维障碍、其他妄想、情感障碍等基础上出现的妄想。

就妄想的内容来讲，可分为：

1）关系妄想（delusion of reference）：是最常见的一种妄想。病人认为他人的言行，如咳嗽、关门、说话与自己有关；认为外界事物均在影射、暗示某种特殊的信息，如病人感到公共汽车上的乘客都在注视、议论自己，有被监视、被跟踪感；或认为电视中某个节目在暗示自己的未来。见于各种精神疾病。

2）被害妄想（delusion of persecution）：是常见的一种妄想。病人坚信有人或某个集团正在采取各种手段，如投毒、利用射线、电脑仪器迫害自己。见于多种精神疾病。

3）被洞悉妄想（delusion that thoughts are being read）：病人感到自己的思想能被他人所知晓。被洞悉妄想往往与关系妄想和幻听等症状并存，病人诉说听见别人议论自己正在想的事；或看见别人表现出自己的企图、想法。多见于精神分裂症。

4）夸大妄想（delusion of grandeur）：对个人重要性的不符合实际的夸张，病人认为自己有非凡的才智，具有"特异功能"，能担负特殊的使命，称夸大才能妄想。病人坚信自己是名人、领袖、王族之后，并认为其父母是非亲生父母，称为非血统妄想或出身名门妄想。病人认为自己是世界海军司令、某国总统、宇宙之王，称夸大身份妄想。夸大妄想可见于精神分裂症、躁狂症、麻痹性痴呆等。

5）钟情妄想（delusion of love）：病人坚信某异性钟情于自己，尽管对方丝毫无意于她（他），常与关系妄想并存，如病人认为某异性身着红衣是暗示要与自己结婚。多见于精神分裂症和偏执性精神病。

6）嫉妒妄想（delusion of jealousy）：病人坚信配偶不忠实于自己而另有所欢。常伴有关系妄想、情绪障碍、跟踪监视配偶的行踪和检查配偶的衣物等行为问题，甚至与臆想中的情敌大打出手或伤害对方。多见偏执型精神分裂症和偏执性精神障碍。须与正常人嫉妒心理相区别。

7）罪恶妄想（delusion of sin）：病人认为自己罪恶极大，给全人类传播了细菌，给地球带来了灾

难，是天下第一罪人等。常见于重性抑郁症和其他精神病。

根据妄想内容的不同，还可以列出各种不同名称的妄想，如妊娠妄想、疑病妄想、虚无妄想、贫穷妄想、被偷窃妄想等等。

(2) 超价观念（over valued idea）：不属于妄想的一种错误信念，在意识中占主导地位。具有以下特点：①有一定事实基础，往往与其切身利益有关；②逻辑推理并不荒谬；③带有强烈的感情色彩；④影响其行为，例如某人因为做错某事受到领导批评之后，坚持认为领导和同事对己歧视、不信任、刁难，为此经常与领导或同事发生争执。多见于人格障碍和心因性精神障碍。须与妄想区别。

(3) 强迫思维（obesession）：又称强迫观念（obsessive idea）。强迫思维是一种病理的、反复持续的、不可控制的观念，病人深知此种观念是自己的思想，不是外力强迫的，也深知是不对的，没有必要的，病人具有一种被迫感，存在有意识的对此种观念的阻抗，极欲摆脱而不能。强迫思维常以相应的强迫行为（compulision）表现出来，并伴有焦虑不安和痛苦的情绪。强迫思维的内容可以是某种想法，或某句话，或一个口号，或某些表象，或是对某些往事的回忆，如病人认为尖锐的物件，像针、剪刀等可能会刺入自己的眼睛；或认为自己可能会用刀伤害自己的亲人，病人确知不会发生此种事情，但控制不住地反复出现这种想法，为此病人远离一切尖锐的物品，并强迫家人将之收藏起来，否则即焦虑不安。有些病人出现带有猥亵性内容的强迫观念或表象（脑中浮现有关情景）不能摆脱，亦可伴有不可控制地去注意他人身体下部的强迫意向。病人对此惶恐不安，常伴有自责自罪感。常见怕沾染细菌、病毒、脏物的强迫观念，伴有反复洗手、重复检查、过份换洗衣物等强迫行为。有的强迫思维内容表现为对某一深奥问题或定律，或某些毫无意义的问题，如为什么 1+1=2 而不等于 3，太阳为什么从东边升起而不从西边出来等的穷思竭虑。也有的强迫思维表现为对往事的强迫性回忆；对电线杆、窗户格等的强迫性计数；或对自己作过的事情不放心而重复检查，或采取仪式化动作，以减轻这种不放心。强迫思维和行为常见于强迫性神经症、强迫型人格障碍、以及其他精神疾病，如抑郁症和精神分裂症等。

(三) 注意障碍 (disturbances of attention)

注意是指心理活动对一定对象的指向性和集中。注意与感觉、记忆、思维、意识、智能等活动密切相关。大脑皮层、额叶、丘脑、脑干网状激活系统的兴奋性在注意过程中起重要作用。各种精神障碍均可出现注意障碍，常见注意障碍，有：

1. 注意增强（hyperprosexia） 病人对某事物特别容易引起注意，而其他事物难转移其注意，如妄想病人特别注意其妄想对象的一举一动；疑病症的病人过份关注其各种身体感觉。

2. 注意减弱（hypoprosexia） 注意的兴奋性减弱，注意力不易集中，影响记忆减退。见于衰弱状态和意识障碍。

3. 注意转移（transference of attention） 病人的注意对象不断转移；外界事物的变化均可吸引病人，如躁狂症的随境转移。

4. 注意涣散（divergence of attention） 病人注意力不集中。

5. 注意衰退（deterioration of attention） 指病人不能留意观察和主动将注意力集中于外界客观环境。见于精神分裂症。

(四) 记忆障碍 (disturbances of memory)

记忆是将储存在脑中的信息重新唤起的功能，是认知活动的一个重要成分。记忆对于智能具有重要意义。记忆的神经生理基础涉及整个大脑皮层和皮层感觉联络区、额叶和丘脑，以及边缘系统特别是颞叶和海马回，这些部位受损将累及记忆功能，发生记忆障碍。主要见于器质性精神障碍，亦可见于某些心理障碍。记忆包括识记、保存、认识（再认）和回忆（再现）四个过程。识记即记住，为事物或经验在脑中留下痕迹的过程；保存为痕迹免于消失的过程；认识为现实刺激与以往痕迹的连系过程；回忆是痕迹的复现。根据记忆的机理，可分为瞬时记忆、短时记忆和长时记忆。记忆障碍可表现为上述记忆过程发生障碍，常见的记忆障碍为：

1. 遗忘（ammesia） 部分的或完全的不能回忆过去的经历和体验。可以是瞬间遗忘（刚经历的事件不能回忆），近事遗忘和远事遗忘。常见的遗忘有：

(1) 顺行性遗忘（anterograde amnesia）：对疾病（或创伤）后一断时间的经历不能回忆。

(2) 逆行性遗忘（retrograde amnesia）：对疾病（或创伤）前一段时间的经历不能回忆。时间跨度多为发病（创伤）前几秒钟、几分钟或几小时；也可长达数月、数年，称为长期逆行遗忘。遗忘可以是完全的或部分的。

(3) 心因性遗忘（psycogenic amnesia）：在应激情况下或癔症病人可表现为对某一特定情景的遗

忘，如对急性创伤性情景或不愿回忆的情景的遗忘。

遗忘主要见于意识障碍和痴呆。

2. 错构症（记忆错误，paramnesia） 由于回忆的歪曲而发生的记忆错误，属真实经历的回忆，但病人附加了错误的细节，且对之坚信。

3. 虚谈症（虚构，confabulation） 用印象或不真实的体验填补记忆空白，病人自己也相信，并非故意骗人。

4. 似曾相识症（D'eja vu） 病人对新情景感到是过去经历的重现。

5. 旧事如新症（jamais vu） 病人对过去体验过的真实情景感到不熟悉，陌生。

6. 有关记忆障碍的检查和确定

(1) 病人主观描述记忆有问题：有的记忆障碍的病人能主动描述自己有记忆问题，应进一步检查确定其记忆障碍的性质，注意是否为器质性疾病所引起，如意识障碍、痴呆；是否为其他精神病所致，如心因性记忆障碍；是否因为病人注意力不集中、担心、焦虑所致的记忆问题。

(2) 可以通过让病人重复说出刚刚告诉过他(她)的三样物品，或大夫的姓名，以了解病人是否存在有瞬时记忆障碍；让病人复述近日来发生的事情，近日看过的电视节目，以确定病人是否有近时记忆障碍；让病人叙述生日日期或经历，可以判断有无远时记忆障碍。

(3) 特殊记忆量表的检查：如考虑病人有记忆问题，应进一步进行记忆量表检查（详见有关心理测验手册）。

如确认有记忆障碍，首先应考虑病人是否有意识障碍或智能障碍。

（五）智能障碍（disorders of intelligence）

智能是一个复杂的概念，心理学家对之尚无统一的定义，有人认为智能（intelligence and ability）是智能和能力的总称；也有人称智能（intelligence）即智力。智能包括将既往获得的知识、经验来适应新环境、解决新问题、形成新概念的能力，其表现为理解力、计算力、分析能力、想象力、创造力，其核心成分是抽象思维能力。智能活动与思维、记忆、注意关系密切，智能障碍时上述各方面的能力均有不同的减退。常见有以下几种表现：

1. 精神发育迟滞（mental retardation） 在发育成熟前发病，特征为智力低下和社会适应困难。智商低于70%，智商55%～69%为轻度；智商40%～54%为中度；智商25%～39%为重度精神发育迟滞。

2. 痴呆（dementia） 是器质性原因引起的脑功能损害，痴呆可分为：①全面性痴呆，智能活动各个方面受损，如阿尔采木痴呆。病人对智能受损，无自知力。常伴有人格改变。②部分性痴呆(或称限局性痴呆)，人格基本良好，常见于动脉硬化性精神病。病人表现定向、记忆、理解、计算、学习、分析、判断能力减退。

3. 假性痴呆（pseudodementia） 临床表现类似痴呆，但无器质性脑功能损害的证据。通常由于重性抑郁引起，抑郁好转后智能恢复正常。

4. 刚赛尔综合征（Ganser's syndrome） 是假性痴呆的一种。其特征为意识范围狭窄，常伴有选择性遗忘。病人对一些简单问题回答荒谬，但回答切题，如2+1=？，答9；父亲年龄，答："18岁，我46岁"。见于癔症。

智能障碍的检查和确定：智能障碍可以通过与病人交谈检查其定向力、记忆、计算、理解、分析、判断和综合能力来发现，或通过有关智能量表检查来予以确定。简易精神状况检查表（mini-mental state examination，MMSE），简单适用，已广泛应用于筛查痴呆病人。该表共20项30题，每题回答正确评1分，总分低于23分应考虑痴呆的可能性，低于17分为中度痴呆。包括①定向力(检查10题)：询问病人今天几月几号？哪年？(时间定向)；这是什么城市？单位？楼层？（地点定向)；②记忆力：说出三样物品让病人记住（识记)，几分钟后重复询问（回忆)；③计算力和注意力：100－7，连续减5次；④言语：检查病人有无失语（出示手表和铅笔，让病人说出名称)；⑤理解力：说出一个指令，看病人能否执行。

二、情感障碍

人类情感活动有情绪（emotion)、情感（affect）和心境（mood）的划分，是对客观事物态度的体验。情绪是与个体生物学需要相连系的体验，是暂时性、比较强烈的态度体验，持续时间较短，带有情景性，伴有明显的生理功能和外部表现的变化。情感与人的高级社会性需要相连，如友谊、爱国情感等，具有情景性、稳固性、和长期性。心境是一种较微弱而持续的情感状态，是一段时间内个体精神活动的基本情绪背景。大脑皮层在情绪和情感活动中起主导作用，丘脑、下丘脑、边缘系统、网状结构有重要作用，各种精神疾病均可发生情感障碍（disorders of affect)。常见症状有：

（一）情感高涨（elated affect）

病人体验到与环境相称的过分欢乐、愉快、洋洋得意、无忧无虑，甚至狂喜。常伴有炫耀、夸大、联想增多、活动增多和易激惹。多见于躁狂症。

（二）欣快（euphoria）

病人表现高兴，但又说不出为什么高兴，给人以愚蠢可笑的印象。常见于器质性精神障碍。

（三）易激惹（irritability）

对外界轻微刺激反应强烈，表现烦恼、不满、发怒，可伴呐喊、冲动、毁物等行为。

（四）情感低落（depression）

病人体验到持续性的忧伤、悲哀、沮丧、绝望，表情忧愁、痛苦、流泪、叹息，常伴有话少、思维迟钝及活动减少。见于抑郁症。

（五）情感迟钝（blunted affect）

为情感反应减退，情感体验冷淡，病人面部无表情，言谈无抑扬顿挫，对所谈话题无情绪反应，对一切漠不关心。无动于衷，见于抑郁症和精神分裂症。

（六）情感淡漠（apathy）

情感活动缺乏，表情呆板，内心体验贫乏，对周围环境缺乏情感联系。见于精神分裂症。

（七）情感不协调和倒错（inappropriate affect and parathymia）

情感活动与思维、言语、行为之间不协调，病人有情感外露，但与人们期待的情感反应不一致。如所表现的情感反应与外界情境相反，则为情感倒错，如谈论高兴的事病人表情悲伤；谈及伤心事却发笑。常见于精神分裂症。

（八）病理性激情（pathological affect）

为发作性情感障碍。病人表现情感反应极度强烈和残酷，常伴有意识障碍，事后不能回忆。见于癫痫和脑外伤病人。

（九）焦虑（anxiety）

一种不愉快的、烦恼的、恐惧的情绪体验，病人表情紧张、忧虑、恐惧、烦躁，常伴有植物神经系统功能亢进症状，如手颤、出汗、心动过速，及运动性不安，见于多种精神障碍。

三、意志行为障碍

意志是指人们自觉地确定目的并克服困难去实现目的的心理过程。行为是指有动机、有目的的行动。意志对行为有发动、坚持、制止、改变的调节作用。意志和行为与认识和情感活动紧密相连并相互影响。多种精神障碍可出现意志行为障碍（disorders of volition and behavior）。常见症状有：

（一）病理性意志增强（hyperbulia）

在病理情况下意志活动增强，如躁狂状态时活动增多、好管闲事、行为不考虑后果等；又如偏执状态时，病人受妄想支配可持续出现对妄想对象的跟踪、控诉、伤害等活动。

（二）意志减退（hypobulia）

病人的意志活动减退、行为的动力减少、行动迟缓。见于抑郁症。

（三）意志缺乏（abulia）

病人缺乏活动的主动性和积极性，表现被动、懒散、无所事事、独处、孤僻。见于精神分裂症。

（四）精神运动性兴奋（excitement）

为不可控制地活动增多。包括：

1. 协调性精神运动性兴奋　病人的活动增多，与其认识活动、情感活动及外界环境相一致，见于轻躁狂状态。

2. 不协调性精神运动性兴奋　病人活动增多与其认识、情感活动及外界环境不协调，表现活动行为杂乱无章，并带有冲动性或刻板性。见于急性躁狂、精神分裂症青春型和紧张型及其他严重精神疾病。

（五）木僵（stupor）

为运动性抑制。病人表现肢体不动，呆立僵卧，无主动行为和要求，缄默不语，对外界刺激无反应。轻者表现少动、少语，对外界环境反应迟钝，称亚木僵。木僵及亚木僵见于急性应激状态、重度抑郁症、精神分裂症紧张型以及器质性精神障碍。

（六）蜡样屈曲（waxy flexibility）

身体的姿势按别人摆放的位置长时间的僵持不变，如蜡塑样，让人随意弯曲成角弓反张或空中枕头姿势。见于精神分裂症紧张型。

（七）违拗症（negativism）

病人对提出的要求缺乏相应的行为反应或加以拒绝，甚至作出相反的行为反应，如令之张嘴，病人反而闭嘴。与违拗相反，病人可以表现为被动服从，如别人让她（他）干什么就干什么。

四、意识障碍

在临床工作中，意识是指人对周围环境和自身状态的识别和觉察能力。清晰的意识活动有赖于大脑皮层、脑干网状激活系统的兴奋。意识障碍见于急性器质性精神障碍。根据意识障碍时意识清晰度

的不同，意识范围和意识内容的变化可分为以下常见的几种意识障碍（disturbances of consciousness）：

（一）以意识清晰度降低为主的意识障碍

1. 嗜睡或呆滞（drowsiness） 意识清晰度降低，表情淡漠，缺乏主动性活动和言语，可表现口吃或呫哝，有定向障碍，病人对疼痛刺激有躲闪反应，嗜睡，大声呼唤能醒，生理反射存在，但肌张力、吞咽、咳嗽反射减低。

2. 意识模糊或混浊（clouding or daze） 意识清晰度下降，病人不能恰当地感知和理解外界刺激或事件，注意力和定向力受损，对问题回答困难，此时病人的思维、注意和记忆均受到影响。在意识混浊的情况下，常伴有知觉障碍，如错视和幻视；思维缓慢，很难形成复杂的概念，思维的逻辑性和合理性受损，导致思维支离破碎、不连贯，可短暂性出现关系和被害妄想。意识混浊时可出现精神运动性抑制，或精神运动性兴奋。

3. 昏迷（coma） 是最严重的意识障碍，病人闭目卧床，无自主活动，不能被唤醒，对外界刺激无反应，肌张力减低，随昏迷程度加深而生理反射逐渐丧失。

（二）以意识范围改变为主的意识障碍

1. 意识朦胧状态（twilight state） 为意识清晰度降低伴有意识范围狭窄，可伴有片断幻觉、错觉和妄想，病人受其支配而发生攻击行为和伤害周围人，常突然发生、突然终止。多见于癫痫和癔症。

2. 漫游症（fugue） 病人离开通常居住的或工作的地方漫游，漫游症具有以下特点：①于白天、醒觉时突然发生；②从日常生活和工作环境中出走；③事先无任何目标构想；④出走前不打招呼；⑤事后有遗忘或身份障碍；⑥有一定程度的意识混浊。见于器质性精神疾病和心因性障碍。后者多有身份障碍。

3. 精神错乱（amentia） 为较严重的意识障碍。病人的思维及言语极不连贯，字与字之间无联系，对周围事物如时间、地点、人物的定向力发生障碍；自我定向亦丧失，说不出自己的名字、年龄、工作、职业，可伴有无规则的肢体抖动、抓摸等动作。

以上各种意识障碍见于急性脑病，如感染、中毒、脑外伤等。

（三）以意识内容改变为主的意识障碍

谵妄（delirium） 为非特异性脑器质性综合征。特点是意识障碍伴有恐怖性错觉和幻觉、妄想及精神运动性兴奋，病人表现恐惧和不安谵妄具有昼轻夜重的特点，持续数小时至数日，意识恢复后部分遗忘或完全遗忘。

五、自知力

是指病人对自己精神疾病认识的判断能力。精神病人一般表现自知力（insight）部分完整或缺乏，如精神分裂症病人不承认有病，拒医、拒药。经治疗病情痊愈，自知力恢复。

六、定向力

指一个人对周围环境和本人状况的认识能力。对周围环境的定向力（orientation）包括时间定向力（对年、月、日期、钟点的认识能力），地点定向力（对所处地点：城市、单位、楼层的认识能力），人物定向力（对周围人物的姓名、与本身关系的认识能力）。对本人状况的认识包括对自己的姓名、性别、身份、家庭的认识能力。定向力障碍多见于器质性精神障碍，是确定有无意识障碍的重要指标之一。精神分裂症可出现双重定向，即保留了正确的定向，同时又认为所处地点、人物另有意义，如认识到是住在医院，周围有医生、护士，但又认为住在监狱中，医生、护士是法院的人，多与其被害妄想相联系。

第三节 常见精神症状群

临床中，于疾病发作时认知、情感和意志行为多方面症状可同时出现，形成一种或多种症状群（或综合征），症状群与单项症状比较，对于诊断更具有重要性，它从多维角度反映病人临床特点，常见症状群有：

一、幻觉症（hallacinosis）

是一种急性或慢性精神病状态。临床特点为：在意识清晰情况下反复或持续出现幻觉，主要是言语性幻听和幻视及受其支配的思维、情绪、行为障碍。

二、妄想综合征（delusional syndrome）

意识清晰情况下，病人存在多种或系统性妄想，成为疾病主要临床表现。病人的情感、意志行为、社会功能，受妄想影响，亦有明显异常。如幻觉亦同时为其突出表现，可称为幻觉妄想综合征。

三、躁狂状态（manic state）

明显的情感高涨、思维奔逸、活动增多、伴夸

大、易激惹、睡眠需要减少、随境转移症状，表现为一种知情意协调，与外界环境配合的协调性精神运动性兴奋状态。主要见于躁狂症。

四、抑郁状态（depressive state）

明显的持续性的心境抑郁、思维迟缓、活动减少，伴自责自罪、自杀行为或自杀观念、早醒为主的睡眠障碍、食欲减退、体重减轻。见于抑郁症。

五、紧张性综合征（catatonic syndrome）

是一组包括有木僵、缄默、违拗、蜡样屈曲的木僵状态与不协调的、单调的、刻板的举动或模仿言语和动作的冲动行为的紧张性兴奋状态，或二者交替出现的综合征。典型的紧张综合征见于精神分裂症紧张型，器质性精神疾病如脑炎。药物所致的精神障碍亦可见木僵或亚木僵状态。

（舒　良）

参考文献

1. 沈渔邨主编．精神病．第三版．北京：人民卫生出版社，1994.167～214
2. 许又新著．精神病理学．长沙：湖南科学技术出版社，1993.
3. 朱智贤主编．心理学大词典．北京：北京师范大学出版社，1989.298～299
4. Kaplan H I, Sadock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 4th ed. Baltimor: Williams & Wilkins, 1985. 482～501
5. Gelder M, Gath D, Mayou R. Concise Oxford Textbook of Psychiatry. Oxford University Press, 1994.1～18

第三篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

诊断基础和治疗原则

戚仁铎

戚仁铎，汉族，1924年12月出生于山东省烟台市。1947年参加中国共产党。同年考入华东白求恩医学院。因战争需要于1948年肄业。经调动转入山东医学院，1953年毕业。经统一分配于山东医学院附属医院，任内科助教。1956年考入莫斯科中央血液病研究所作副博士研究生。1957年毕业归国，仍在原单位工作。历任讲师、副教授、教授、教研室主任。从事临床血液病学科研及教学工作。自79年来培养硕士学位研究生20余名。发表了学术论文30余篇。1978年主编了第一版统编教材《诊断学》。连续主编了四版推荐教材和规划教材《诊断学》。其中第二版获卫生部优秀医学教材奖及山东省教委教材建设一等奖。由人民卫生出版社出版了规划教材及配套教材5部。由山东科技出版社出版了医学参考书3部。1995年任卫生部高等医学院校诊断学教学咨询委员会主任委员。主持修订了79年《诊断学教学大纲》。创办并主编了高等医学院校内部交流刊物《诊断学通讯》，推动了全国《诊断学》教学、教改工作的进展。享受国务院特殊津贴。

第一章　诊断基础

第一节　病史采集与体格检查

诊断是由希腊文借用而来，其原意是通过辨认去识别或判断某种事物的实质，医生借用了这个词来表示通过病情学（nosography），体征和其他医学检查手段来判断疾病的本质，或确定疾病的属性，这项结论即称为诊断。病人的实际病情往往错综复杂，变化多样，在这种临床表现纷繁，令人眼花缭乱的情况下抉择出疾病的科学属性，是对一个医生所具有的医学知识和临床经验的考验。临床诊断的确定，无论是对病人还是对医生都是十分重要和严肃的。一个确切的、早期的诊断，能使疾病得到及时的、合理的处理，从而达到中断自然病程，早期康复的目的；一个模棱两可，似是而非的诊断，势必使疾病由隐匿到彰著，由轻微到重笃，由单纯的症候发展为多种复杂的病症，甚至危及生命。在临床中，病人个体间存在很大的差异，机体的反应状态和抗病能力也有很大的不同，同一疾病发生在不同病人身上，会有不同的表现。因此，临床医生在进行诊断思维时，除考虑到一般疾病病情发展的规律外，还要同时重视患者个体全面反应和特殊的病理生理以及心理反应状态。

病人的病情可在典型的症状和特有的体征表现中察(查)得外，神经类型、性格特点或心理社会因素的影响，都是不可忽视的。症状是病人患病后对机体生理功能异常的自身体验和感受，如痛、痒、胀、恶心、眩晕等。这些异常感受出现的早期，在临床上往往尚不能客观地检查出来，但在问诊中却可由病人的陈述中获得。症状感受为病人主诉中的重要成分、研究症状的发生、发展对形成初步诊断或印象起着重要的主导作用。体征是患病后机体的体表或身体内部结构发生了可以观察到或感触到的客观变化，如肝、脾肿大，肺部啰音，心脏杂音等。症状和体征在患病后都可单独出现，也可同时出现，症状和体征的表现是对疾病诊断重要的依据。

证明疾病的存在和揭示疾病实质的诊断手段其发展是非常迅速的，但传统的基本体格检查方法仍然是临床医生必需首先娴熟掌握的。

一、病史采集

问诊是医生通过对病人或有关人员的系统询问而获取病情资料的一种诊断方法。问诊是采集病史的重要手段。病史的完整性和准确性对疾病的诊断和处理有很大的影响，问诊在确定诊断的过程中有着重要的地位。通过问诊所取得的资料对了解疾病的发生、发展情况，诊治的经过，既往的健康状况和曾患疾病的情况以及对现病的诊断具有极其重要的意义。一个具有深厚医学知识和丰富临床经验的医生常常在单独的问诊中，就能对许多疾病作出相当准确的诊断。特别当疾病尚在发生的早期，机体还只是处于功能或病理生理改变的阶段，此时还缺乏器质性或组织器官外观方面的改变，而病人却可以更早地陈述某些特殊的感受，如头晕、乏力、食欲不振、疼痛、失眠、焦虑等症状。此时，体格检查，实验室检查，甚或特殊检查均无阳性发现存在，问诊所得资料却能及早地作为诊断的依据。实际上在临床诊断中有相当一部分疾病，如感冒、支气管炎、心绞痛、消化性溃疡、糖尿病、癫痫、疟疾、胆道蛔虫症等，往往只是通过问诊就可以基本确定。相反，忽视问诊，必会造成对病史采集的疏漏，致使对病情了解不够详细和确切，在临床工作中造成漏诊或误诊的事例是屡见不鲜的。对病情复杂而又缺乏典型症状和体征的病例，深入、细致的问诊更为重要。

由于对医疗环境的生疏或临诊前的紧张情绪，病人在医生询问病史的开始，往往不能顺畅，自然地陈述自己的感受及病情演变的经过。临诊的医生应当熟知此种情况、要主动创造一种宽松和谐的环境，以解除病人的不安心情、使病人能平静地有条理地陈述所罹疾病的感受和经过。

（一）问诊注意事项

1．问诊前先进行过渡性交谈，医生要先向病人作自我介绍，并向病人表示愿意为解除他的疼痛和满足病人的要求尽自己的所能。这样的交谈很快就会缩短医患之间的距离，改善互不了解的生疏局面。要以言行使病人感受到医生的诚挚可信，自然就会产生乐意提供真实、详细的病情经过。愿意配合检查和服从治疗的心态对顺利进行问诊是十分有

利的。

2. 问诊一般由主诉开始，逐步深入进行有目的、有层次、有顺序地询问。如病人主诉头痛，应问："头痛是从什么时候开始的?""从前是不是有类似的发作?" "一侧还是两侧?" "哪一部位最明显?""多在什么情况下发作?""除头痛外还有什么其他不适的感觉?""你了解自己的血压情况吗?"

3. 先由简易问题开始，待病人对环境适应和心情稳定后，再问需要思考和回忆才能回答的问题。如病人主诉上腹痛，可问："你上腹痛有多长时间了?""能说出疼痛的时间和特点吗?""多在什么情况下发病?""什么情况下疼痛加重?""按你的经验怎样就可以使疼痛减轻?""疼痛发作时还有什么其他症状伴随?""经过些什么方法治疗？你认为效果怎样？…"。

4. 问诊时医生的态度要诚恳、友善，对病人回答不确切和不满意时，要耐心启发病人思考回忆。要注意随时安抚病人，如"不用焦急，再想一想，能不能再确切些？如发病时间、病情发展中的变化等"。

5. 避免诱问和逼问，当病人回答的问题与实际病情有距离时，不应诱导和逼问。如"你头痛发作时伴有恶心呕吐吗?""你上腹痛时，向右肩放射吗?""你的粪便发黑吗?"在询问中要随时观察病人的表情，注意病人回答问题时的声音和态度。但可以提供某些线索，让病人用自己的言语、自己的感受在思考后作回答。

6. 避免重复提问，提问时要注意系统性、目的性和必要性。医生要全神贯注地倾听病人的回答，不应问过又问。杂乱无章的提问，是医生漫不经心的表现，这样必会降低病人对医生的信心和期望。

7. 避免使用有特定意义的医学术语，如鼻衄、隐血、谵妄、里急后重，间歇跛行…等。因这些医学上的专用词语，对即使文化程度较高的病人也难免发生错误或不确切的理解，以致使回答的内容有随声附和的表现。不确切的回答会给医生的诊断思维带来不必要的困扰。

8. 要及时核实病人陈述中不确切或有疑问的情况。如时间与病情发生之间的相关关系，以免含糊地记录于病历之中，降低了病史的真实性。

（二）问诊内容

问诊的内容即规范住院病历所要求的内容，一般应包括：

1. 一般项目　姓名、性别、年龄、籍贯、出生地、民族、婚姻、住址、工作单位、职业（工种)、入院日期、记录日期、病史陈述者及可靠程度等。若病史陈述者并非本人，则应注明其与病人的关系，记录年龄时应填写实足年龄、不可以"儿"或"成"代替，因年龄本身亦具有诊断参考意义。

2. 主诉（chief complaints）　主诉为病人所感受到的最主要的痛苦或最明显的症状及体征，也就是本次就诊最主要的原因。确切的主诉常可以提供对某些系统疾病的诊断线索。主诉应用一两句话加以概括，并同时注明主诉发生到就诊的时间。如"咽痛、高热两天"，"畏寒、发热、右胸痛、咳嗽三天"，"活动后心慌气短两年，下肢水肿两周余"。记述主诉要简明，要有显著的意向性，尽可能用病人自己的言词而不是医生对疾病的诊断用语。如患"糖尿病一年"或患"心脏病二年"，而应记述"多食、多饮、多尿、消瘦"或"心悸"、"气短"等症状的时间。然而病程长，病情比较复杂的病例，由于症状、体征变化较多，临诊时的主诉可能并非现症的主要表现，因此还需结合病史分析，以选择出更贴切的主诉。对当前无症状表现，诊断资料和入院目的又十分明确的病人，也可以用以下方式记述主诉。如"经检查白血病复发，要求入院化疗"或"经超声检查发现胆囊结石，入院接受手术治疗"。

3. 现病史　现病史是病史中的主体部分，它记述病人患病后，机体发生的对生命中有医学意义的全部经历，即症状、体征发生、发展、演变的全过程。医生应尽可能让病人充分地陈述和强调他认为重要的情况和感受。有时病人的陈述似乎偏异，然而对以后的诊断的确定却可能发挥出意想不到的作用。只有病人的陈述离病情主诉太远时，才需要根据陈述过的主要线索，灵巧地把话题转回，切不可生硬地打断病人的思路。并用医生自己想当然的推测去取代病人的亲身体验，这样就会歪曲了实际的病情经过，在诊断步骤中埋伏上人为的障碍，只有病人自己亲身的感受和病情变化的实际经历才能为诊断提供客观的依据。病程较长的病例更须眉目清晰，在采取现病史时可按以下的程序准确的加以询问。

(1) 起病情况与患病的时间：每种疾病的起病或发作都有各自的特点，详细询问起病情况，对疾病病因的探索具有重要的鉴别作用，有的疾病起病急骤，如脑梗塞、急性心绞痛等。疾病的起病常与某些因素有关，如脑血栓形成常发生于睡眠时；脑出血、高血压危象常发生于情绪激动或紧张状态

时。患病时间是指起病到就诊或入院的时间。如先后出现几个症状则需按顺序询问后分别记录，如“心悸3个月，劳累后呼吸困难2周，下肢水肿3天”。由以上的患病时间，可以看出是心脏病患者逐渐出现心力衰竭的发病过程。时间长短可以按数年、数月、数日计，发病急骤者可以按数分、数小时计。

（2）主要症状的特点：包括主要症状出现的部位、性质、持续时间和程度、缓解或加剧的因素。了解这些特点对探索疾病所在的系统或器官以及病变的部位范围和性质很有帮助。如上腹部痛多为胃、十二指肠或胰腺的疾病，右下腹急性腹痛多为阑尾炎症；若为妇女还应考虑到卵巢或输卵管疾病；若为全腹痛则提示病变广泛或腹膜受到牵累。对症状的性质也应作有鉴别的记述，如灼痛、绞痛、胀痛、隐痛以及症状的特点为上腹部疼痛，可持续数日或数周，在几年之中可表现为时而发作时而缓解，有秋末春初加重等特点。

（3）病因与诱因：问诊时应尽可能地了解与本次发病有关的病因（如外伤、中毒、感染等）和诱因（如气候变化、环境改变、情绪、起居饮食失调等）。问明以上因素有助于明确诊断与拟定治疗措施。病人对直接或近期的病因容易提出，当病期长或病因比较复杂时，病人往往难于言明，并可能提出一些似是而非或自以为是的因素。这时医师应进行科学的归纳，不可不加分析地记入病史。

（4）病情的发展与演变：包括患病过程中主要症状的变化或新症状的出现，都可视为病情的发展与演变。如慢性肺结核合并肺气肿的患者，在衰竭、乏力、轻度呼吸困难的基础上，突然感到剧烈的胸痛和严重的呼吸困难，应考虑自发性气胸的可能。如有心绞痛史的患者本次发作疼痛加重而且持续时间较长时，则应考虑到发生心肌梗死的可能。如肝硬化患者出现表情、情绪和行为异常等新症状，可能是发生了早期肝昏迷。

（5）伴随症状：在主要症状的基础上又同时出现一系列的其它症状，这些伴随症状常常是鉴别的依据。如腹泻可能为多种病因的共同症状，单凭此点则诊断不易，如问明伴随的症状则诊断的方向会豁然明朗。如腹泻伴呕吐，则可能为饮食不洁或误食毒物引起的胃肠炎，腹泻伴有里急后重、结合季节很容易考虑有痢疾。又如急性上腹痛，原因可以很多，若患者同时伴有恶心、呕吐、发热，特别是出现了黄疸和休克，即很容易想到急性胰腺炎的可能。反之，按一般规律在某病应出现的伴随症状实际上没有出现时，也应记述于现病史当中以备进一步观察，因为这种阴性表现往往具有重要的鉴别意义。一份好的病史是不应放过任何一个主症之外的细小伴随迹象的，因为它们往往在明确诊断方面起着不可忽视的作用。

（6）诊治经过：病人于本次就诊前已经施行过什么诊断措施及获得什么结果；若已进行治疗，则应问明使用过的药物名称、剂量和疗效，以备本次制定治疗方案时参考。

（7）病情中的一般情况：在现病史的最后应记述病人患病后的精神、体力状态、食欲及食量的改变、睡眠与大小便的情况等，这部分内容对全面估量病人的预后以及采取什么辅助治疗措施是十分有用的。

4．既往史 既往史包括病人既往的健康状况和过去曾经患过的疾病（包括各种传染病）、外伤手术、预防接种、过敏、特别是与现病有密切关系的疾病。例如对风湿性心脏病患者应询问过去是否反复发生过咽痛、游走性关节痛等；对肝肿大的病人应了解过去是否有过黄疸；对慢性冠状动脉粥样硬化性心脏病和脑血管意外的患者应询问过去是否有过高血压病。在记述既往史时应注意不要和现病史发生混淆，如现患肺炎，则不应把数年前也患过肺炎的情况记述于现病史中。而对消化性溃疡患者，则可把历年发作的情况记述于现病史中。此外，对居住或生活地区的主要传染病和地方病和外伤、手术、预防接种以及对药物、食物和其他接触物的过敏等，也皆应记录于既往史中，记录顺序一般按年月的先后排列。

5．系统回顾 按身体的各系统进行详细的询问可能发生的疾病，是规范病历不可缺少的部分，它可以帮助医师在短时间内扼要地了解病人的某个系统是否发生过疾病，以及这些已经发生过的疾病与本次主诉之间是否存在着因果的关系，如系现病史以外的本系统疾病也应记述。系统回顾涉及的临床疾病很多，医学生在学习采集病史之前，必须对各系统可能出现的症状和体征的病理生理意义有比较清晰的理解，这样才能利用这些询问出的症状进一步探索和判断是某系统发生了什么疾病。

系统回顾问诊提要如下，特别应注意与现病有关的系统病史。

（1）呼吸系统：咳嗽的性质，发生和加剧的时间，咳嗽程度、频率与气候变化及体位改变的关系。咯血痰的特点、颜色、粘稠度和气味等，咯血的性状、颜色和量。呼吸困难的性质、程度和出现

的时间。胸痛的部位、性质以及与呼吸、咳嗽、体位的关系，有无发冷、发热、盗汗、食欲不振等，既往有无呼吸系统疾病，有无与肺结核病人密切的接触史。并了解职业性质，工作环境和居住条件，是否吸烟和吸烟量的多少。

（2）循环系统：心悸发生的时间与诱因，心前区疼痛的性质、程度以及出现和持续的时间，有无放射及放射的部位，引起疼痛发作的诱因和缓解方法。呼吸困难出现的诱因和程度，发作时与体力活动和体位的关系。有无咳嗽、咯血、咯痰等；水肿，特别是下肢水肿，曾否出现腹水、肝区疼痛、头痛、头晕、晕厥等。既往是否有过类似的症状，有无风湿热、心脏疾病、高血压病、动脉硬化等病史。女性病人应询问妊娠、分娩时情况。

（3）消化系统：有无口腔疾病、食欲改变、嗳气、反酸、腹胀、腹痛、腹泻，以及出现的缓急程度、持续的时间及进展的情况。上述症状与食物种类、性质的关系及有无精神因素的影响。呕吐发生的时间、诱因、次数；呕吐物的内容、量、颜色及气味。呕血的量及颜色。腹痛的部位、程度、性质和持续时间，有无规律性，是否向其他部位放射，与饮食、气候及精神因素的关系，按压后疼痛减轻或加重。排便次数、粪便颜色、性状、量和气味。排便时有无腹痛和里急后重。病人是否伴有发热与皮肤粘膜黄染。体力、体重的改变。此外，还应询问饮食卫生及习惯，有否饮酒嗜好及摄入量多少。

（4）泌尿系统：有无排尿困难、尿痛、尿频、尿急；尿量（尿液量）多少，尿的颜色（洗肉水样或酱油样），清浊度、有无尿潴留及尿失禁等。是否有咽炎、高血压、水肿、出血等病史。有无铅、汞化学毒物中毒史。

（5）造血系统：有无乏力、头晕、眼花、耳鸣、烦躁、记忆力减退、心悸、舌痛、吞咽困难、恶心、食欲异常（异嗜症）。有无皮肤粘膜苍白、黄染、出血点、瘀斑、血肿及淋巴结、肝、脾肿大，骨骼痛等情况。营养、消化和吸收情况。有无化学药品、工业毒物、放射性物质的接触史。

（6）内分泌系统及代谢：有无畏寒、怕热、多汗、乏力、头痛、视力障碍、心悸、食欲异常、烦渴、多尿、水肿等。有无肌肉震颤及痉挛、性格、智力、体格、性器官发育、骨骼、甲状腺、体重、皮肤、毛发的改变。有无外伤、手术产后出血。亲属的健康状况。

（7）神经系统：头痛的部位、性质、时间、失眠、嗜睡、记忆力减退、意识障碍、晕厥、痉挛、瘫痪、视力障碍、感觉及运动异常、性格失常、感觉与定向障碍如疑有精神状态改变，还应了解情绪状态、思维过程、智能、能力、自知力等。

（8）肌肉骨骼系统：有无肢体肌肉麻木、疼痛、痉挛、萎缩、瘫痪等。有无关节肿痛、运动障碍、外伤、骨折、关节脱位、先天缺损等。

6. 个人史　个人史包括以下内容：

（1）社会经历：包括出生地、居住地区和居留时间（尤其是疫源地和地方病流行区）、受教育程度、经济生活和业余爱好等。

（2）职业及工作条件：包括工种、劳动环境、对工业毒物的接触情况及时间。

（3）习惯与嗜好：起居与卫生习惯、饮食的规律与质量，烟酒嗜好与摄入量，以及其他异嗜物和麻醉毒品等。

（4）冶游史　有无不洁性交，有否患过淋病性尿道炎、尖锐湿疣、下疳等。

7. 婚姻史　记述未婚或已婚，结婚年龄，对方健康状况，性生活情况，夫妻关系等。

8. 月经史　月经初潮的年龄，月经周期和经期天数，月经的量和色，经期症状，有无痛经与白带，末次月经日期，闭经日期，绝经年龄。记录格式如下：

$$\text{初潮年龄}\frac{\text{行经期（天）}}{\text{月经周期（天）}}\text{末次月经时间或绝经年龄}$$

9. 生育史　妊娠与生育次数和年龄，人工或自然流产的次数，有无死产、手术产、产褥热，计划生育状况等。对男性患者也应询问有无患过影响生育的疾病。

10. 家族史　询问双亲与兄弟、姐妹及子女的健康与疾病情况，特别应询问是否有与患者同样的疾病，有无与遗传有关的疾病，如血友病、白化病、先天性球形细胞增多症、遗传性出血性毛细血管扩张症、家族性甲状腺功能减退症、糖尿病、精神病等。对已死亡的直系亲属要问明死因与年龄。某些遗传性疾病还涉及到父母双方亲属，也需问明。若在几个成员或几代人中皆有同样疾病发生，可绘出家系图示明。

二、体格检查

体格检查的基本方法有下列五项：

（一）视诊

是医师用视觉来观察病人全身或局部表现的诊断方法。视诊能观察到全身一般状态和许多全身或局部的体征，如年龄、发育、营养、意识状态、面

容、表情、体位、步态、姿势等。局部视诊可了解病人身体各部分的改变，如皮肤、粘膜、舌苔、头颈、胸廓、腹部、四肢、肌肉、骨骼、关节外观等，但对特殊部位（如鼓膜、眼底、胃肠粘膜等）则需用某些仪器（如耳镜、眼底镜、内窥镜等）帮助检查。视诊适用范围很广，能发现重要的诊断资料，有时仅用视诊就可以明确一些疾病的诊断。

（二）触诊

是医生通过手的触觉进行判断的一种方法。触诊适用的范围亦很广，可遍及身体各部，尤以腹部（肝脾等）更为重要。触诊可以明确视诊所不能明确的体征。如温、湿度、震颤、波动、摩擦感，以及包块的移动度、压痛、位置、大小、轮廓、表面性质、硬度等。

（三）叩诊

是用手指叩击身体表面的某部，使之震动而产生音响，根据振动和音响的特点来判断被检查部位的脏器状态有无异常。

（四）听诊

是用听觉听取身体各部发出的声音而判断正常与否的一种诊断方法。广义的听诊包括话语声，呼吸声、咳嗽、呃逆、嗳气、肠鸣、关节活动音、骨擦音、呻吟、啼哭、呼（尖）叫等身体各部所能发出的任何声音，这些声音有时对临床诊断会提供相当有用的线索。尤其对局部听诊，一般用听诊器（stethoscope）进行，以心、肺、腹部的听诊最为重要。此外，还可以听其他部位的血管音、皮下气肿音、肌束收缩音、关节活动音、骨折处摩擦音等。用听诊器听诊是临床医生的一项必须切实掌握的基本功。

（五）嗅诊

是以医生的嗅觉来判断发自病人的异常气味的诊断方法。这些异常气味一般来自病人的皮肤、粘膜、呼吸道、胃肠道、呕吐物、排泄物、分泌物、脓液、血液等。医生在临床工作中通过运用嗅诊往往能迅速取得具有重要意义的诊断线索。进行体格检查的医生除对解剖学、病理学有深刻的理解外，还须要具备进行体检的灵活的技艺修养。一个医学知识深邃，临床检查技艺训练有素的医生，动作轻柔、协调，既不致使病人感到不适，又能获取明确的检查结果。相反，一个不注意检查技艺素养的操作者，动作笨拙、粗疏，往往几经反复还是病健难辨，甚至引起病人的不安和疑虑，影响了被检查者的信心，这对医患之间的良好合作关系的建立是不利的。

临床实验室诊断与临床检体诊断是建立临床诊断的两项相辅相成的重要手段。实验诊断是运用物理学、化学和生物学等实验室技术和方法，对病人的血液、体液、分泌物、排泄物以及组织细胞等标本进行化验检查，以获得反映机体功能状态、病理变化和病因等客观资料。以此与临床资料结合起来进行综合分析，对辅助临床明确疾病诊断，观察病情动态变化，制定防治措施，评价预后均有重要意义。同时，对开展医学基础研究和临床研究提供科学的数据资料。近年来，基础医学科学，如分子生物学、细胞学、免疫学、酶学、核医学、医用电子学等基础医学理论与实验技术飞速发展，它们之间相互交叉、相互渗透、日益广泛深入，使疾病诊断的符合率不断提高。

（戚仁铎）

参考文献

1. 戚仁铎主编．诊断学，第3版．北京：人民卫生出版社，1990

2. Richard D, Jude D, Jude MD. Clinical diagnosis. Boston: Little Brown, 1985

第二节 实验诊断

实验诊断（即检验诊断）的任务是应用各种仪器，通过各种技术和方法，对病人的血液、体液、粪便和分泌物等标本进行形态和功能的检测，并将所得的结果作科学的分析，从而为诊断疾病、了解病情、观察疗效和判断预后提供客观的数据和依据。现代检验诊断学，按检验性质和技术的不同，大致上可分为一般临床检验、血液学检验、临床生化检验、临床微生物检验、临床免疫学检验、细胞生物学检验和分子生物学检验等，所以检验诊断是一门涉及多种基础理论、仪器、试剂、实验技术和应用范围的高度综合性的临床学科。

现代检验诊断学，不仅仪器先进，标本、试剂配套，方法简便、快速，结果精确、可靠，试验灵敏、特异，而且应用电子计算机控制，这就大大地提高了工作效率和检验质量，又减轻了劳动强度。因此，检验诊断是临床医学不可缺少的组成部分，也为研究基础医学和预防医学提供了有力的武器。

一、一般临床检验

一般临床检验是应用物理学、化学、生物学和形态学等检验原理和方法，对病人外周血细胞、体

液、粪便和分泌物等，进行定性和定量检测，为临床提供某些初步诊断的基本指标或参数。本类检验包括的项目较多，在此仅述以下几种。

（一）血细胞计数和白细胞分类计数

长期以来，血细胞（红细胞、白细胞、血小板）计数都沿用目视或人工计数法。这种计数法不仅存在着固有的和技术的误差，而且工作效率低，劳动强度大。近年来，各种血液分析仪相继进入各级医院，主要是电阻法血液分析仪。

1. 血细胞计数　仪器的主要测试部分是传感器（transducer 小孔管），小管下方有一小孔。测白细胞时小孔直径为 100μm，测红细胞和血小板时则为 70～80μm。小管内外有正负电极，将小孔浸在血细胞悬浮液中，小孔管内外有电流通过，当负压作用可使待测细胞从管外经小孔进入管内瞬时间，由于细胞产生了电阻，使仪器产生了电压变化，也即产生计数结果的脉冲信号。由于细胞的大小不同，产生的脉冲也不同，因此，就产生了血小板计数（PLT）、平均血小板体积（MPV）、血小板比积（PCT）、血小板体积分布宽度（PDW）；红细胞平均体积（MCV）、血红蛋白含量（Hb）、红细胞比积（HCT）、红细胞血红蛋白浓度（MCHC）、红细胞平均血红蛋白含量（MCH）、红细胞体积分布宽度（RDW）以及白细胞计数（WBC）等参数。

2. 白细胞分类计数　血液分析仪，可以根据白细胞的大小及其出现的频率绘制出白细胞分类计数的直方图，并用计算机计算出各类白细胞所占的百分率和绝对值。白细胞分类计数的基本原理是加入的溶血剂作用于细胞膜，把细胞浆挤出细胞外，细胞膜皱缩在细胞核上。此时在直方图上出现了三个群体：体积最小的是淋巴细胞（35～98fl）、中等大小的是中间细胞（包括单核细胞、原始细胞、幼稚细胞和嗜酸（碱）性粒细胞（98～135fl），最大的是粒细胞（135～150fl）。

在白细胞分类的直方图上，X 轴下方有 4 处分别表明 35、90、160 和 450fl。在淋巴细胞群体和中间细胞群体之间有一个低谷，这些部位是用来判断白细胞分布可能存在的异常性质的。正常时淋巴细胞出现在 35～98fl 区域，而低于 35fl 的区域应是无颗粒的细胞，若有颗粒存在则表示可能是聚集或巨大血小板、有核红细胞、蛋白或脂质颗粒，此时仪器将用 R_1 来报警。R_2 区域是淋巴细胞和中间细胞群体之间的部位，大于正常的淋巴细胞，如非典型淋巴细胞、异常淋巴细胞、某些原始细胞、浆细胞、嗜酸性和嗜碱性粒细胞增多，可于此区产生干扰，仪器上产生 R_2 警告信号。R_3 区域是中间细胞和粒细胞群体之间的部位，幼稚细胞或其他异常细胞（原始细胞或嗜酸性粒细胞增多）可于此区产生干扰，此时仪器产生 R_3 警告信号。曲线最右侧部位有异常将产生 R_4 警告信号，通常表示粒细胞绝对值增高。若上述几个区域不止一个受到干扰，则可产生一多区域警告信号，即为 RM，需仔细分析，并加以判断。

着重指出，尽管多方位检测同一细胞的高档血液分析仪相继问世，但迄今尚无一台血液分析仪能完全替代显微镜进行白细胞分类计数。为了避免漏检和误检，必须在仪器检测出现警告信号时，再作显微镜分类计数！

血液分析仪除可提供多参数外，电脑使仪器具有多种辅助功能，如①数据的储存与分析；②试剂的自动控制；③仪器的自动校正；④质量控制和预报；⑤仪器的定期清洗和维护；⑥故障的自动报警等。这些功能使仪器更为精确，使用更为简便。

（二）尿液检验

1. 尿红细胞形态学检测　近年研究表明，新鲜尿中红细胞形态学对鉴别肾小球源性血尿和非肾小球源性血尿有重要价值。在相差显微镜下，肾小球源性血尿的红细胞呈多形性：红细胞大小不等、有畸形、胞膜残缺、胞浆内含无聚集和红细胞内血红蛋白含量不一等变化，主要见于急性或慢性肾小球肾炎、IgA 型肾病的急性期或发作期以及使用大量利尿剂等。非肾小球源性血尿的红细胞呈均一性：红细胞的大小和形态正常，个别情况下可见红细胞内血红蛋白含量减少或胞膜有棘突的圆凿状红细胞，主要见于泌尿系肿瘤、肾结核、尿路结石、外伤和尿路感染等。

2. 尿蛋白检测

（1）微量白蛋白（MA）检测：正常情况下，肾小球不能滤过分子量＞7.0 万的蛋白质，可以滤过分子量＜4.0 万的蛋白质。正常人尿蛋白的排出量为 20～120mg/24h，其中白蛋白约占 20%～40%，滤过的白蛋白又几乎全部被近曲小管重吸收。若白蛋白排出量＞200μg/min，则称为显性白蛋白尿。目前可通过放射免疫法（RIA）检测 MA，正常参考值为 5.24±3.13μg/24h 尿，排出量为 $8.23 \pm 4.75 \times 10^{-5}$mg/min。尿 MA 增高主要见于糖尿病性肾病，见于 80% 的胰岛素依赖糖尿病（IDDM）和 20% 的非胰岛素依赖糖尿病（NIDDM）；追踪研究表明，长期伴尿蛋白的 IDDM 的患者，其病死率为一般人群的 37～80 倍，从出现

尿蛋白到发生肾功能衰竭的平均病程为17年，其中6年之内约占20%，10年之内者约占50%，15年之内者约占75%，由此可见，尿MA检测可作为判断糖尿病性肾病病人肾功能异常和预后的指标。除此之外，尿MA检测也有助于鉴别肾小球与肾小管损害，估计高血压所致肾小球损害程度和肾移植后的监测。

（2）Tamm-Horsfall蛋白（THP）检测：是一种分子量为1×10^5的糖蛋白，它由肾小球髓襻升支厚壁段上皮细胞所合成，并在此段和远曲小管的上皮细胞膜上表达，可作为此段肾小管的抗原标志物。正常THP尿排出量约为0.5g/L。慢性肾小球肾炎、肾盂肾炎、狼疮性肾炎、糖尿病性肾炎和慢性肾功能衰竭THP增高；还见于肾病综合征和镉中毒肾病等（THP呈一过性升高），见于肾移植急性排斥所致的肾小管损伤。

（3）尿β_2-微球蛋白（β_2-MG）检测：它由肾小球滤过，肾小管重吸收。可用免疫酶标法检测，正常参考值为0.016～0.518mg/L。尿中β_2-MG增高，见于肾移植排斥、间质性肾炎、药物和重金属对肾的损害、肾盂肾炎。尿MA/β_2-MG比值在肾小球病变较肾小管病变为高。

（4）β_2-糖蛋白Ⅰ（β_2-GPⅠ）检测：它由尿中排出，其尿中含量增高见于肾小管疾病，如成人范可尼综合征、洛氏综合征和家族性肾小管疾病等。研究发现，β_2-GPⅠ较β_2-MG更为敏感、特异，是肾小管损伤的重要而有价值的指标。

3. 尿酶检测　尿酶的来源复杂，大致可分为两种：其一是由肾小管上皮细胞分泌的酶，其二是经尿排出的体内其他的酶。应用灵敏度高的方法可以检测几十种酶，对确定肾小管上皮细胞损伤有帮助的酶是：N-乙酰-β氨基葡萄糖苷酶（NAG）、β-半乳糖苷酶（βGal）、β-葡萄糖醛酸酶（β-GA）和乳酸脱氢酶（LDH）等。各种肾疾病可供选择的尿酶检测列于表3-1-1。

表3-1-1　各种肾疾病尿酶检测的选择

肾疾病	尿酶选择
肾肿瘤	GGT、MDH
急性肾小球肾炎	β-GA、LAP、LYS、ALP、AST
肾病综合征	GGT、α-GLU、ALP
肾药物损伤	LAP、NAG、β-GA、GAL
膀胱癌	ASA及其同工酶
肾移植急性排斥	NAG、β-GA、AAP、GGT、LDH、GAL
肾盂肾炎	β-GA、LAP、ALP及同工酶
肾下垂	MDH及同工酶

GGT：γ-谷氨酰转移酶；MDH：苹果酸脱氢酶；ASA：芳香基硫酸酯酶；LAP：亮氨酸氨肽酶；LYS：溶菌酶；AST：丙氨酸氨基酶；AAP：丙氨酸氨肽酶；α-GLU：α-葡萄糖苷酶；ALP：亮氨酸氨肽酶

（三）肿瘤性胸腹水检验

临床多种疾病，如恶性肿瘤、结核病、化脓性炎症、肝硬化、肾脏疾病和心力衰竭等都可引起胸、腹水，其中以恶性肿瘤最为常见。

1. 细胞学检测　胸水中常见的癌细胞有肺癌细胞（多为腺癌）、间皮瘤细胞、多发性骨髓瘤细胞等；腹水中常见的癌细胞有胃癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌和粘液性癌等。这些癌细胞的共同特征是细胞体大，形态不规则，胞核大而可见核仁，胞浆染色深，呈单个或堆集分布。据Hirscch等分析300例胸水，其中肺癌为39%，结核为17.6%，细菌感染为12.6%。

2. 生化检测　恶性肿瘤的胸腹水中LDH含量比血清高。Thomas报道，腹水中LDH＞400IU，腹水LDH/血清LDH比值＞0.96，腹水蛋白/血清蛋白含量比值＞0.5，其中两项增高即可考虑恶性肿瘤；腹水中LDH同工酶、LDH3、LDH4、LDH5或仅LDH5单项增高也可考虑恶性肿瘤。胸、腹水中纤维连接蛋白（Fn）水平的升高是恶性胸、腹水的重要标志，Schomerich等指出，恶性腹水中Fn为173.9±6.5μg/ml，非恶性腹水中Fn为13.4±6.8μg/ml，故腹水的Fn检测是鉴别恶性或非恶性腹水的准确性达100%。

3. 免疫学检测　癌胚抗原（CEA）是浆膜腔渗出液中的肿瘤标志物，Martinez VCA等报道，良性腹水中CEA为3.4±0.5ng/ml，恶性腹水中为303±154ng/ml，对腺癌所引起的腹水诊断价值最高。肿瘤多肽抗原（TPA），原发性肺癌的检出阳性率为40%，转移性肺癌的检出阳性率为60%，它是诊断癌性胸水的有效指标。CA125是苗勒管（Muller's duct）而来，故在癌肿胸膜转移、卵巢癌、输卵管癌所引起的胸、腹水中，CA125增高。CA19-9在胰腺癌性腹水中增高，在卵巢癌和粘液性腺癌约90%增高，转移性卵巢癌则100%升高。

二、临床化学检验

生物化学是用化学的理论和方法，研究生物体的化学组成和化学变化的规律，也是生命生理的化学。临床化学是由化学、生物化学与临床医学广泛而有机的结合所组成。它不仅研究器官、组织、体液的化学组成和化学过程，而且研究疾病和治疗对

这一化学过程的作用和影响。

临床化学检验的范围甚广，不仅涉及糖、蛋白质、核酸、脂类、维生素、矿物质、水、电解质、酸碱平衡、激素和酶的代谢及其紊乱，而且涉及肝、胆、肾、心和血液等器官、组织的功能和损伤。应用各种仪器和设备，通过各种技术和方法，对病人上述各方面进行检测，为诊断疾病、观察疗效、判断预后和保障健康提供可靠的信息和依据。因此，临床生化检验是临床检验中的重要组成部分。

当前，随着基础医学和现代技术的迅速发展，临床化学检验也不断的推旧出新。它，不仅在检验仪器上出现了各种自动生化分析仪，而在检验技术上也有更大的发展，例如用酶法检测脂蛋白、用放免法检测激素、用酶免疫法作治疗药物的监测、用电极法测定矿物质等等。这不仅为研究临床化学的变化规律，而且为疾病的诊治提供了更为灵敏和特异的指标。

（一）特殊蛋白质检测

1. 前白蛋白（PAB） 是由肝脏合成的一种糖蛋白，电泳时迁移在白蛋白之前。检验 PAB 的意义：①早期肝细胞损害：比白蛋白和 ALT 为灵敏。多数肝病病人，血清白蛋白未改变之前，PAB 已降至正常人的 50%以下，在坏死性肝硬化时几乎下降至零。②营养不良：蛋白质缺乏所致营养不良时 PAB 含量减低，严重者可低于 80mg/L，对治疗反应良好；③急性反应时相：PAB 含量减低，若持续降低，提示预后不良。

2. 白蛋白（ALB） 在肝脏中合成，血浆浓度高，容易检测。在肝细胞损伤、营养不良、大量丢失、血液稀释等都会使血浆白蛋白含量减低。脑脊液中的白蛋白来自血浆，其含量增高与血脑屏障通透性增高有关。

3. α_1-酸性糖蛋白（AAG） 由肝脏和白细胞合成。在各种急性炎症反应和肝癌患者中升高，AAG 可以结合药物，从而干扰药物的有效浓度。

4. α_1-抗胰蛋白酶（α_1-AT） 由肝脏合成，它是一种急性反应相蛋白质，又是一种蛋白酶抑制剂。在急性炎症、肿瘤和妊娠、雌激素治疗时，α_1-AT 水平升高。

5. 触珠蛋白（HP） 它是一种 α_2-糖蛋白，也是一种急反应相蛋白质，在组织坏死（如烧伤、组织坏疽）时升高，在大量蛋白丢失（如肾病综合征）、血管内溶血和肝细胞严重损伤时则降低。

6. 抗凝血酶Ⅲ（ATⅢ） 由肝脏和血管内皮细胞合成，它是体内重要的抗凝蛋白，与肝素结合形成复合物后，抑制以丝氨酸为活性中心的蛋白水解酶，故在 DIC、肝脏病、应用肝素治疗时降低。

7. α_2-巨球蛋白（α_2-MG） 由肝脏合成，是一种急性反应相蛋白质，也是一种蛋白酶抑制剂。在肝脏病、DIC 时降低，在肾病综合征、急性炎症时升高。

8. 铜蓝蛋白（CER） 它是体内铜的载体蛋白，血清中 90%的铜离子与 CER 结合，输送到各种组织中释放铜离子，以合成含铜的酶蛋白。CER 检测对诊断 Wilson 病最有意义，严重肝病时降低，急性炎症时升高，妊娠期也升高。

9. 转铁蛋白（TF） 属 β_1-糖蛋白，是体内铁原子的载体，每一分子的 TF 可以结合 2 个铁原子。生理情况下，TF 结合铁的饱和度（铁总结合力）是 20%～45%，未结合铁的 TF 称为未饱和铁结合力。人体缺铁时 TF 升高，蛋白丢失和急性炎症时 TF 降低。

10. β_2-微球蛋白（β_2-MG） 它是一种小分子量蛋白质，可以通过肾小球滤过，又可被肾小管重吸收。β_2-MG 对恶性肿瘤有诊断价值，对估计肾小管重吸收功能也有帮助，在自身免疫性疾病时 β_2-MG 升高。

（二）肝细胞损伤的标志物检测

近年研究表明，能更早、更特异和更灵敏地反映肝细胞损伤的标志物检测，对肝脏病的诊断和鉴别具有很大的实用价值。

1. 血清 F 蛋白的检测 F 蛋白的分子量为 44000，由 15 个氨基酸组成，等电点为 6.5～6.7，在免疫电泳中位于 β_2-球蛋白。它主要存在于肝细胞浆内，在肾、心、脑等组织中也含少量。应用放射免疫法可以检出正常人血清 F 蛋白含量为 260ng/ml。

在肝细胞损伤时，肝细胞内的 F 蛋白便释放至血液中，血清 F 蛋白不受肝酶诱导药物的影响。血清 F 蛋白是比谷氨酰转肽酶（GGT）和 ALT 更灵敏、特异的早期肝细胞的损伤指标。

2. 谷胱甘肽-S-转移酶（GSTs）检测 按性质不同，GSTs 可分为 GSTA（又分 GSTA1、GSTA2 二个亚型）、GSTM、GSTP 和 Theta 等四型，GSTA由肝和肾细胞合成和表达。利用夹心时间分辨免疫荧光法测定（TR-IFMA）。血清 GSTA 的参考范围是男 0.7～14μg/L，女 0.7～6.0μg/L。

血清 GSTA1 浓度测定，可作为肝细胞早期损伤的灵敏和特异的指标。主要见于急性肝损伤，如

表 3-1-2 常用的反映肝细胞损伤和肝硬化的酶学检验

名 称	正常参考值	临 床 意 义
丙氨酸氨基转移酶(ALT,GPT)	0～35U	肝炎和其他原因所致肝损伤
天门冬氨酸氨基转移酶(AST,GOT)	0～35U	心肌损伤和肝胆疾病
AST/ALT	>1.0	急性肝炎<1.0,慢活肝、肝硬化>1.4,心肌>2.0
谷氨酸脱氢酶(GMD)	4.5IU/L	各种肝病时升高
醛缩酶(ALD)	0～6μ/L	原发性肝癌时,B型减低,A、C型升高
山梨醇脱氢酶(SDH)	0～2.55IU/L	急慢性肝炎、阻塞性黄疸
黄嘌呤氧化酶(XO)	<0.5mIU/L	敏感而特异地反映肝细胞急性损伤
嘌呤酶(GD)	2.0±1.4U	急性肝损伤显著升高,慢性轻度升高
精氨酰琥珀酶	0～50U/L	急性肝炎和肝癌明显升高,慢性轻度升高
精氨基琥珀酸裂解酶(ASAL)(Takahara)	0～3.8U/dL	急性肝炎显著升高,肝癌和胆道疾病亦可升高
单胺氧化酶(MAO)	<30U(伊藤法)	肝硬化、慢性肝炎、肝癌
前胶原Ⅲ型多肽(PⅢP)	8.9±2.0ng/ml	肝硬化、慢活肝

药物中毒、肝移植、新生儿窒息、肝脏低灌流等以及慢性肝损伤，如慢性肝炎、肝硬化等。仅有微量肝损伤（损伤仅累及肝小叶肝细胞），GSTA 即可升高，较 ALT 和 AST 灵敏得多。

3. 肝型精氨酸检测 精氨酸酶在肝细胞（肝型精氨酸酶）含量丰富，在红细胞（红细胞精氨酸酶）也含有，当肝细胞受到轻微损伤后，肝型精氨酸酶即释放到血液，故血清含量升高。

利用 ELISA 法测定血清肝型精氨酸酶，其正常参考范围为 1～5μg/L，但是溶血对测定有影响。血清肝型精氨酸酶测定可作为急、慢性肝损伤的灵敏、特异的标志物之一。

4. 其它肝细胞损伤标志物检测 精氨琥珀酸合成酶和鸟氨酸氨基甲酰转移酶都由肝细胞合成，参与尿素合成的鸟氨酸循环中的酶，在肝细胞损伤时由肝脏释放至血液中，是肝细胞早期的特异和灵敏的诊断指标。然而目前临床常用的反映肝细胞损伤和肝硬化的酶学检验则如表 3-1-2 所列。

（三）血栓前状态标志物的检测

血栓前状态（Prethrombotic state）或血栓前期，是指血液的有形成分和无形成分的生化学和流变学发生某些变化，从而使血液有利于发生又不一定会发生血栓形成的一种病理状态。它包括高凝状态和易栓症等。

1. 血管内皮细胞受损标志物的检测

（1）内皮素-1（ET-1）测定：ET-1 是唯一由内皮细胞合成和分泌的内皮素（ET），它的血浆水平升高特异地反应血管内皮细胞受损。通常参考值各家报道不一，可能与测定的方法学不一有关。在人群分布中，老年人 ET-1 的水平较青少年为高；在血栓前状态和血栓性疾病中，患者血浆 ET-1 水平明显升高。

（2）凝血酶调节蛋白（TM）测定：TM 是存在于血管内皮细胞表面的糖蛋白，它与凝血酶结合形成复合物，使蛋白 C（PC）转变为活化蛋白 C（APC），APC 灭活因子Ⅷa 和Ⅴa。血浆 TM 的正常参考值：功能活性（TM-a）为 100±1.3%，抗原含量（TM：Ag）为 292±60mg/ml。在急性心肌梗死（AMI）、心绞痛、SLE 等血栓性疾病中，TM 水平升高。

2. 血小板激活标志物的检测

（1）β-血小板球蛋白（β-TG）和血小板第 4 因子（PF_4）测定：β-TG 和 PF_4 是唯一由血小板 α 颗粒合成和分泌的特异蛋白质，它们的血浆水平升高，特异性地反映血小板的激活。正常参考值，β-TG 为 23.1±－9.2ng/ml，PF4 为 3.72±3.44ng/ml，β-TG/PF4>1.5:1。在血栓性疾病如 AMI、脑梗塞、糖尿病、高血压、深静脉血栓形成（DVT）、DIC 时，则明显升高。

（2）血小板 α 颗粒膜蛋白-140（GMP-140）测定：GMP-140 存在于血小板 α 颗膜上的一种糖蛋白，在血小板被激活时释放至血浆并融合至血小板膜上。正常参考值，血小板表面为 780±480 分子数/血小板，血浆中为 1.16±0.72 分子数/10^{10} 血小板。在 AMI、糖尿病、脑血栓、肾病综合征、DVT、DIC、体外循环、支气管哮喘时，GMP-140 升高。

3. 凝血因子活化标志物检测

（1）凝血酶原片段$_{1+2}$（F_{1+2}）测定：在凝血活酶的作用下，由凝血酶原的分子中释放出 F_{1+2} 片段，因此，F_{1+2}的血浆水平升高可特异地反映凝血酶原被激活。正常参考值为 0.40±0.23nmol/L。

在DVT、DIC、恶性肿瘤、白血病、妊高征和AMI、脑血栓、糖尿病等患者，血浆F_{1+2}明显升高。在口服抗凝药时则明显减低。

(2) 纤维蛋白肽A（FPA）和肽B（FPB）测定：在凝血酶作用下，纤维蛋白原由α（A）链和β（B）链先后裂解释放出纤维蛋白肽A（FPA）和肽B（FPB）。正常参考值，血浆FPA为19.17±3.42μg/L，尿FPA为1.67±0.1μg/24h。在AMI时，血浆FPA高出正常0.5～2.0倍，但不稳定性心绞痛则正常；在转移性癌肿时，95%的患者血浆FPA升高，无转移者升高仅为27%，缓解者仅9%升高。有助于鉴别诊断和病情观察。

4. 抗凝系统活化的分子标志物检测

(1) 蛋白C活化肽（PCP）测定：在凝血酶和TM复合物作用下，PC裂解释放出PCP，故血浆PCP水平特异地反映PC活化和凝血酶-TM复合物的活性。正常参考值报道不一。在血栓前状态和血栓性疾病，如：AMI、DVT和DIC时，血浆PCP水平升高；在先天性和获得性PC缺乏症时，则血浆PCP水平降低。

(2) 凝血酶-抗凝血酶复合物（TAT）测定：凝血酶与抗凝血酶形成复合物（TAT），TAT灭活凝血酶，是反映凝血酶早期生成的特异标志物之一。正常参考值为7.32±4.37μg/L。在AMI和心绞痛时，TAT明显升高；在DVT、脑梗塞，TAT高出正常值的5～10倍；在DIC，TAT的阳性诊断率为95%～98%，敏感性为88%，特异性为63%；肝素治疗后，原先升高的TAT则明显降低。

5. 纤溶系统活化的分子标志物检测

(1) D-D二聚体（D-D）测定：D-D是经因子ⅫⅠa作用后生成的交联纤维蛋白，在纤溶酶裂解后所生成的纤维蛋白降解产物（FbDP-D二聚体）。正常参考值为131±2.5μg/L。在DIC的继发性纤溶期，血浆D-D水平升高，阳性率100%；原发性纤溶时，它的水平略升高或不升高，有助于鉴别诊断。此外，D-D升高也是见于AMI、心绞痛、脑血栓、DVT、糖尿病、肾炎、肝脏病等。溶栓治疗后，D-D也升高。

(2) 纤溶酶-抗纤溶酶复合物（PIC）测定：纤溶酶与α_2-抗纤溶酶结合生成复合物（PIC），从而灭活纤溶酶。正常参考值为<0.8mg/L。在DIC和血栓性疾病，血浆PIC水平升高。在溶栓治疗AMI患者，PIC水平升至678～1027mmol/L，此较单纯测定α_2-抗纤溶酶为优越。

（四）红细胞酶病的检测

红细胞酶病或红细胞酶缺乏所致溶血性贫血，是参与红细胞代谢的酶活性降低或性质改变所引起的溶血性疾病。临床主要见于己糖磷酸旁路（HMP）中的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症（G6PD）和无氧糖解途径（EMP）中的丙酮酸激酶（PK）缺乏症。它们的诊断主要依赖酶活性的检测。

1. G6PD缺乏症的检测

(1) 初筛试验：简便、快捷、易于推广应用（表3-1-3）。

(2) 活性定量测定：

1) Zinkham法（WHO推荐，一步法）：本法测定的效果不仅包括G6PD本身的活性，也包括6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶（6PGD），但由于6PGD极为罕见，故基本上可代表G6PD活性。正常参考值为12.1±2.1IU/gHb（37℃），G6PD缺乏症时，则减低。

2) Glock-Mclean法（ICSH推荐，二步法）：本法同时测定总酶活性及6PDG活性，然而G6PD活性＝总酶活性－6PGD活性。正常参考值为8.34±1.59IU/gHb（37℃），G6PD缺乏症时，则减低。

3) 硝基四氮唑蓝（NBT）定量法：本法可用微量法测定。正常参考值，G6PD活性正常为13.1～30.0NBT单位，中等缺乏为6.1～13.0NBT单位，严重缺乏为0～6NBT单位。

4) Ojo和Ayeni快速分光光度法：本法是测定反应体系中在一定时间内生成的NADPH的量，从而反映红细胞的G6PD活性。正常参考值，成人为3.1～7.3IU/gHb，新生儿为5.3～8.9IU/gHb，G6PD缺乏症则减低。

5) G6PD/6PGD比值法：通过同时测定G6PD

表3-1-3 G6PD检测的初筛试验

试验	活性正常	中等缺乏	严重缺乏
高铁血红蛋白还原试验（还原率%）	>75	74～31	<30
荧光斑点试验（出现荧光时间，min）	<10	10～30	>30仍无荧光
四唑氮蓝（NBT）纸片法（颜色）	紫蓝色	淡紫蓝色	红色
细胞化学染色法（阴性细胞，%）	<20	40～60	78～96

和 6PGD 活性来计算 G6PD/6PGD 比值，可较好地反映 G6PD 的活性。G6PD 缺乏症的判断值：G6PD/6PGD < 0.95（WHO 法）；G6PD/6PGD < 0.98（NBT 法，成人），< 1.09（NBT 法，新生儿）。

红细胞 G6PD 缺乏症的诊断主要依赖检测红细胞 G6PD 活性。在有 G6PD 缺乏所致的临床类型任何一项的基础上，加上以下各条中任何一条均可作出诊断：①一项初筛试验的活性属严重缺乏；②一项初筛试验的活性属于中等缺乏，加上 Heinz 小体试验阳性；③一项初筛试验属于中等缺乏，伴有明显的家族史；④二项初筛试验活性均为中等缺乏；⑤一项 G6PD 活性定量测定其活性较正常平均值降低 40% 以上。

2．PK 缺乏症的检测

（1）检测试验：

1）荧光斑点法：作为初筛试验，PK 活性正常时，25min 荧光消失；PK 活性缺乏时，25min 荧光不消失。

2）PK 活性定量测定（ICSH 推荐的 Blume 法）：正常参考值为 15.0 ± 1.99IU/gHb（37℃）。PK 缺乏症的纯合子型常低于正常值的 25%，杂合子型常为正常值的 25%～35%。

3）ATP 测定：正常参考值为 4.23 ± 0.29μmol/gHb，PK 缺乏时较正常值降低 2 个标准差以上。

4）2，3-二磷酸甘油酸（2，3-DPG）测定：正常参考值为 12.27 ± 1.87μmol/gHb，PK 缺乏症较正常值增加 2 倍以上。

5）磷酸烯醇式丙酮酸（PEP）测定：正常参考值为 12.2 ± 2.2μmol/LRBC，PK 缺乏时较正常值增加 2 个标准差以上。

6）2-磷酸甘油酸（2-PGA）测定：正常参考值为 7.3 ± 2.5μmol/LRBC，PK 缺乏时较正常值增加 2 个标准差。

（2）实验诊断标准：

1）PK 荧光斑点试验示 PK 活性减低；

2）PK 活性定量测定属于纯合子型范围；

3）PK 活性定量测定属于杂合子型范围，伴有明显的家族史和（或）2，3-DPG 较正常增高 2 倍以上，或有其他检测异常。

符合以上 3 项中的任何一项，结合临床均可诊断为 PK 缺乏症。若临床高度怀疑 PK 缺乏症，但 PK 活性测定正常，应进一步作低底物系统（低 PEP 浓度或低 PEP 浓度加 FDP 刺激后）的 PK 活性测定，以确定有无 PK 活性缺乏。

（五）心肌细胞损伤的检测

目前，急性心肌梗死（AMI）的诊断，主要根据心电图（EKG）和血清酶学检查指标。但是，对 AMI 可疑病例，EKG 诊断的符合率仅为 75%，血清酶学检测虽然灵敏度高，但假阳性率也高。下列指标具有早期、灵敏和特异的特点：

1．血清肌红蛋白（Mb）测定　Mb 是心肌和骨骼肌细胞中含量丰富的氧合血红蛋白，当肌细胞受损时，Mb 就释放至血液中，引起血中 Mb 水平明显升高。乳胶比浊法测定血清 Mb 的含量。正常参考值为男性 18～74ng/ml，女性为 18～66ng/ml。在 AMI 症状出现后 1.5～4h，Mb 在血清中的含量异常升高，4～12h 达峰值，72h 后开始恢复。比肌酸激酶（CK）早 4～12h，是一种理想的早期诊断指标。

2．血清肌球蛋白测定　肌球蛋白是心肌的主要收缩蛋白，由 2 条重链和 2 条轻链（轻链Ⅰ、Ⅱ）构成。应用免疫酶测定技术检测肌球蛋白轻链（Ⅰ、Ⅱ）及其碎片，已用于诊断 AMI。正常人血清轻链的含量为 0～2.8ng/ml。其临床意义在于：①AMI 发生后 4～12h，轻链（Ⅰ、Ⅱ）即在血中升高，3～5d 后达峰值，具有早期诊断意义；②若轻链持续性升高，提示心肌在持续性的损伤；③轻链峰值与心肌梗死面积呈正相关关系，对观察病情有价值。

3．血清肌钙蛋白 TnT 测定　肌钙蛋白是肌细胞中所含的一种收缩蛋白，心肌细胞中独特的含有一种称为 TnT 的肌钙蛋白。应用夹心酶免疫分析法测定 TnT 血清含量为 0.17ng/ml。在心肌缺血和梗死时，血清肌钙蛋白 TnT 含量升高，其敏感性高达 100%，特异性达 84%。

4．血清肌酸激酶（CK）同工酶测定　人体多种组织中都含 CK，但不同组织中 CK 的氨基酸不同，带电荷也不同，可用电泳法分离出 3 种 CK 同工酶，即向阳极泳动最快的是 CK-BB（CK-1），其次是 CK-MB（CK-2），在阴极一侧的是 CK-MM（CK-3）。CK-BB 100% 存在于脑组织中；CK-MB 30% 存在于心肌中；CK-MM 存在于骨骼肌中。在 AMI 症状出现后 4～6h，血清 CK-MB 活性开始升高，12～24h 达峰值，24～48h 恢复正常。若梗死 3～4d，血清 CK-MB 持续在高水平，表明心肌持续在梗死；若 CK-MB 恢复正常后，再次升高，提示原梗死部位扩大或有新梗死出现。但是，在其他心肌相关性疾病，如心绞痛、心颤动、心肌炎、

表 3-1-4 常用心肌酶在 AMI 诊断中的敏感性和特异性比较

	敏感性	特异性	诊断率	阳性预测率	阴性预测率
AST	94.1	93.2	93.5	82.6	97.9
LDH	92.2	92.0	92.0	79.7	97.2
LDH_1	100.0	96.0	97.0	89.5	100.0
CK	96.1	94.0	94.5	84.5	98.6
CK-BM	100.0	96.7	97.5	91.1	100.0
HBDH	100.0	96.6	97.4	92.3	100.0

AST：天门冬氨酸氨基转移酶；HBDH：α-羟丁酸脱氢酶

冠脉造影、心脏手术等，甚至于感染、恶性肿瘤和高温、低温时，CK-MB 也可升高，故它的特异性不高。

5. 乳酸脱氢酶（LDH）同工酶测定　AMI 症状出现 12h，LDH 开始升高；但 LDH_1/LDH_2 比值 <1，以后逐渐升高，至第三天达峰值，且 LDH_1/LDH_2 >1；再后活力逐渐下降，10 天后又恢复至 LDH_1/LDH_2 <1。正常参考值为 LDH_1/LDH_2 <1。$LDH_1/LDH_2 \geq 0.76$ 提示 AMI，LDH_1/LDH_2 >1 可确诊 AMI。

6. 其他心肌细胞损伤的酶学测定　列于表 3-1-4。

（六）血清脂蛋白和载脂蛋白的检测

血清脂质包括胆固醇（cho，又分为胆固醇酯 CE 和游离胆固醇 FC）、甘油三酯（TG）、磷脂（PL）和游离脂肪酸（FFA）。由于这些脂质难溶于水，所以它们与蛋白质形成亲水性较强的脂蛋白，蛋白质部分称为载脂蛋白（apolp）。按照密度分离法可将脂蛋白分成：乳糜微粒（CM）、极低密度脂蛋白（VLDL）、低密度脂蛋白（LDL）、高密度脂蛋白（HDL）等四种。胆固醇主要依靠 LDL（LDL-C）和 HDL（HDL-C）来运输。

1. 血清高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）测定　高密度脂蛋白（HDL）可将外周组织细胞内多余的胆固醇运输至肝脏处理，因此有利于防止动脉硬化的发生。正常参考值为男性 0.80～1.80mmol/L，女性 0.80～2.35mmol/L。已知 HDL-C 的水平与冠心病（CHD）的发病率呈负相关。若 HDL-C 每增加 1mg，CHD 的发病率降低 2%～3%；若 HDL-C <350mg/L，CHD 发病的危险性明显增加。若 HDL_2-C/HDL-C 比值对 CHD 的预报有更大的临床意义。

2. 血清低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）测定　低密度脂蛋白（LDL）携带胆固醇至外周组织细胞，通过细胞膜上的 LDL 受体介导摄取胆固醇。正常参考值为 1.3～4.9mmol/L 或以 Friedewald 公式计算：LDL-C = 总胆固醇（TC）－（HDL-C + 甘油三酯（TG）/5）（TG<4.6mmol/L）。LDL-C 的水平升高与 CHD 的发病呈正相关。若 LDL-C 每升高 1mg，CHD 的发病危险性增加 1%～2%，当 LDL-C>1.6g/L 时，CHD 的发病危险性明显增加。

3. 血清载脂蛋白 AⅠ（Apo-AⅠ）测定　Apo-AⅠ由肝细胞合成，为 HDL 的主要载脂蛋白（66%）。可将外周组织细胞内多余的胆固醇形成胆固醇酯输送至肝脏处理。正常参考值男性为 1.33±0.18g/L，女性为 1.43±0.14g/L。Apo-AⅠ的水平与 CHD 的发病率呈负相关，特别是 Apo-AⅠ/Apo-AⅡ比值升高时，CHD 的发病率减低；反之，则 CHD 的发病率增高。

4. 血清载脂蛋白 B_{100}（Apo-B_{100}）测定　Apo-B_{100}由肝脏合成，为 LDL 的主要载脂蛋白（93%）。Apo-B_{100}与外周细胞膜上的 LDL 受体结合，介导 LDL 进入细胞内。正常参考值男性为 0.68±0.12g/L，女性为 0.66±0.14g/L。Apo-B_{100}水平的升高与 CHD 发病呈正相关。它是预报 CHD 发病危险性的敏感指标之一。

5. 血清 Apo-AⅠ/Apo-B_{100}比值测定　Apo-AⅠ为 HDL 的主要成分，Apo-B_{100}为 LDL 的主要成分。目前，已知 HDL-c 水平降低或 LDL-C 水平升高是引起 CHD 的重要危险因素。因此，应用 Apo-AⅠ/Apo-B_{100} 比值预报 CHD 的危险性，较 TC、TG、HDL-c 和 LDL-c 更加敏感和特异。该比值以 1.325 为界限点，观察这一比值对冠脉疾病（CVD）的敏感性为 87%，特异性为 80%。

6. 氧化修饰低密度脂蛋白（OxLDL）测定　OxLDL 是沉积于血管壁中的血浆 LDL 经过氧化修饰而形成，故对 CHD 的辅助诊断价值优于 TC、TG、Apo-B_{100}和脂蛋白（a）[Lp（a）]。正常参考值为 <50μg/L。在 CHD 时，OxLDL 明显高于非

CHD；在脑中风患者时也明显高于非脑中风患者。

7.脂蛋白（a）[Lp（a）]测定 Lp（a）是一种大分子蛋白质，经二硫键与Apo-B_{100}相连接，是一种与纤溶酶原有同源性的糖蛋白。是预测动脉粥样硬化和CHD的独立危险因素。据报道，在Lp（a）>300mg/L者CHD的危险性增加一倍，若同时伴有LDL-c增高，则CHD的危险性增加5倍。若LDL-c>35mg/L，Lp（a）的水平是判断CHD的最佳指标。若Lp（a）>450mg/L，心血管疾病死亡率增加2.6倍，发病率增加4倍。因此，Lp（a）是诊断早期动脉粥样硬化及其并发症的重要标志。

上述指标临床选用指征：主要用于Apo-Lp异常病例的诊断、动脉粥样硬化性疾病危险性的预测和血脂调节药物治疗中的观察。

1.选用Apo-B的指征 ①LDL-c处于危险边缘（3.4～4.1mmol/L，或130～160mg/dl）或高水平需药物治疗时；②高TG血症，而LDL-c不高者；③高脂蛋白血症、高Apo-B在服用降脂药物治疗时；④LDL-c和（或）TC很低者。

2.选用Apo-AⅠ的指征 ①疑有CHD或确诊的CHD患者LDL-c正常而HDL-c降低者；②高TG血症而无LDL-c升高者；③测出HDL-c低值或疑有遗传性低HDL者（少见的α脂蛋白血症、Tangier病、家族性ApoAⅠ-APO-CⅡⅢ缺乏症、Apo-AⅠ分子变异等）。

3.选用Lp（a）的指征 LDL-c和HDL-c正常的CHD和CVD患者，疑有这二种疾病及有阳性家族史者。

（七）糖尿病的临床化学检测

1.酶法血浆葡萄糖含量测定 测定方法包括多种酶，目前多用葡萄糖氧化酶-过氧化物酶比色（GOD-POD）法。本法稳定、简便、准确。空腹血浆血糖的正常参考值为3.9～6.1mmol/L（70～110mg/dl）。若空腹血糖<6.1mmol/L时，临床可排除糖尿病；若>7.8mmol/L时，可诊断为糖尿病。若>28mmol/L有出现糖尿病性昏迷之可能。若随机测血糖>11mmol/L可诊断为糖尿病。

2.口服葡萄糖耐量试验（OGTT） 需按WHO推荐的标准化方法进行试验。其测定结果是：正常糖耐量：空腹血浆血糖<5.5～6.1mmol/L，口服葡萄糖后30～60min<7.8mmol/L。糖尿病糖耐量（OGTT）：空腹血浆血糖≥7.8mmol/L；峰值>11.1mmol/L并出现尿糖。若空腹血浆血糖介乎6.1～7.8mmol/L，及OGTT2h后血糖在7.8～11.1mmol/L时，诊断为糖耐量减低。

3.胰岛素释放试验 在进行OGTT时，同时测定血浆胰岛素浓度，以反映胰岛β细胞的贮备功能。正常参考值为9.59±12.4μu/ml，口服葡萄糖后30min可增至空腹时的10倍，至3h时降至空腹时水平。Ⅰ型糖尿病患者，空腹胰岛素释放减低，口服葡萄糖后胰岛素释放明显不足；Ⅱ型糖尿病患者，空腹胰岛素释放可正常，口服葡萄糖后胰岛素释放呈延迟反应。这有助于两型糖尿病的诊断和鉴别诊断。

4.C肽释放试验 由胰岛β细胞产生的胰岛素原，经胰蛋白酶及羧肽酶的作用，分解出一分子的胰岛素与一分子的C肽。C肽无生物活性，但由于它与胰岛素以等克分子的比例从胰岛β细胞中释放至血液，故测定C肽的血清水平可反映胰岛β细胞的功能。在进行OGTT时，同时测血清C肽的浓度。正常人空腹血清C肽为0.40±0.20pmol/ml，口服葡萄糖60min后C肽达峰值（2.24pmol/ml），以后缓慢下降。Ⅱ型糖尿病患者（空服血糖<200mg/dl），空服血清C肽水平常高于正常，服葡萄糖后C肽高峰延迟，下降也缓慢；Ⅰ型糖尿病患者（空服血糖>200mg/dl），空腹和少服葡萄糖后C肽水平都明显低于正常。

5.糖基血红蛋白（GHb）测定 葡萄糖（G）与血红蛋白（Hb）结合形成糖基血红蛋白（GHb）。在生理情况下，正常人外周血中的GHb的浓度主要取决于血糖的水平。由于Hb的半寿期为60日，故测定GHb可反映测定前30～60日的血糖平均水平，正常参考值为10.89±2.11%。糖尿病患者GHb增高。随机测定GHb，若<8%多不考虑糖尿病；若>9%诊断准确率为78%，灵敏度为68%，特异性为94%；若GHb>10%，则诊断准确率为89%，灵敏度83%，特异性99%。GHb是评价糖尿病在较长时间内是否被控制的指标，未被控制者GHb升高，被控制后则降低。

三、临床微生物学检验

迄今，临床上疑有细菌感染时，需进行细菌的分离、培养和鉴定。所需时间至少2～3天；疑有病毒感染时，需进行血清学检测，观察有无相应的抗体存在，但抗体的出现及其效价的升高需要一定的时间，难以用于早期诊断。近年来，随着分子生物学的发展，相继涌现出多种新的检测技术，它们可以快速、简便、敏感和特异地检测微生物，为临床病原学诊断开辟了一个广阔的前景。

(一) 聚合酶链反应 (PCR) 技术的应用

PCR又称体外基因扩增法，能在体外将所要研究的DNA片段通过反复地变性-退火-延伸的循环过程，在数小时内扩增几万乃至千百万倍，经过电泳后肉眼可直接观察和判断基因或DNA片段的存在。若配以适当的限制性内切酶，就可直接分析基因的结构。

PCR技术对感染的病原诊断，特别适用于不能培养或培养困难，培养要花费很长时间或带菌者，以及其他方法难以确认的病原体的检验。目前，已应用PCR技术检测病毒，如单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒、肠道病毒群、人类免疫缺陷病毒和人类乳头瘤病毒等；还可检测细菌，如结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌、痢疾志贺菌、伤寒沙门菌、产气大肠埃希菌 (ETE-LT、ST) 和淋病奈瑟菌等；也用于检测其他病原体，如沙眼衣原体、肺炎支原体、生殖道支原体、梅毒螺旋体和立克次体等。

(二) 钳式均匀电场电泳 (CHEF) 技术的应用

进行CHEF时，需有一个六边形排列的电极装置，这些电极都被钳制在预定的电位上，由此而产生的电场，随凝胶的位置和电极极性的不同而生成120℃或60℃。传统的电泳电流为同一方向，而脉冲电场凝胶电泳电极排列在凝胶周围，产生交变脉冲电场。

目前，CHEF技术已用于细菌、霉菌、分枝杆菌等的流行病学调查和放线菌引起的院内感染等。

(三) 核酸探针技术的应用

核酸探针技术又称DNA-DNA杂交技术，该技术可以识别由于染色体DNA酶切后所产生的众多片段的特异性基因和区域。

本技术已用于检测病原微生物，鉴定菌种和毒种，以及流行病学调查。特别有利于快速鉴定一些生长缓慢或难以生长的微生物，如结核分枝杆菌、鸟分枝杆菌等。目前也有人用于将各种需氧菌和厌氧菌作鉴别，也可鉴定多种病毒和真菌。

本技术也用于细菌耐药基因的检测。例如，庆大霉素耐药基因与革兰阳性和阴性菌不同种属都有关系，它们常通过质粒或移位而传递，庆大霉素基因和β-内酰胺酶基因常常同时在葡萄球菌、肠球菌的耐药中起作用。

(四) 质粒指纹图分析技术的应用

质粒指纹图分析技术需要抽提、纯化质粒DNA，经琼脂糖凝胶电泳后的DNA片段按分子量的大小而分离，经溴乙锭染色后，在紫外灯下呈现一条或几条条带，多条质粒带所构成的图谱即为质粒指纹图。

本技术不仅能分析质粒在革兰阴性菌不同属、种间的传递，而且已用于革兰阳性球菌如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和肠球菌的分型。由于凝固酶阴性葡萄球菌常含多个质粒，质粒图谱分析除了能分析株间关系，还能区分分离的菌株是病原菌还是污染菌。

(五) 染色体DNA指纹图分析技术的应用

本技术包括限制性内切酶分析技术和探针指纹图分析技术两种。前者是提纯的DNA经相应的限制性内切酶消化，凝胶电泳分离，构成酶切图谱，并根据图谱相似程度来判断菌株的关系。后者是将电泳分离的片段转印至硝酸纤维素琼脂膜上，然后用相应的探针杂交，杂交后呈现的特异、重复性好的片段所构成的图谱。

本法适用于缺乏质粒的细菌、病毒、分枝杆菌、霉菌等的鉴定和流行病学调查。目前也应用rRNA指纹图为菌种定性和近缘菌鉴定提供了一种新技术，该技术已成功地应用于流感嗜血杆菌、洋葱假单胞菌、大肠埃希菌、斯氏普罗威登菌和伤寒沙门菌的分析和鉴定。

(王鸿利)

参考文献

1. 李家增，王鸿利，韩忠朝主编．血液实验学．上海科学技术出版社，1997.16～27，182～210，463～502
2. 王鸿利，宋善俊．分子标志物在诊断血栓前状态中的意义．国外医学·输血及血液学分册，1995，18(2):68
3. 冯仁丰主编．实用医学检验学．上海科学技术出版社，1996. 360～388，421～473，792～806
4. 李影林主编．中华医学检验全书．北京：人民卫生出版社，1996.724～750，828～860，1173～1216
5. Bick, RL. Hematology. Clinical and Laboratory Practice. St. Louis. 1993. 291～301, 1421～1435, 1539～1549, 1625～1633
6. Henry JB. Clinical Diagnosis and Management by Ladoratory Methods. Philadelphia: Saunders, 1996. 208～253, 268～296, 1210～1335
7. Peter JB. Use and interpretation of tests in Clinical immunology. 8th ed. Santa Monica: Speeialty Laboratories, 1991. 344～428
8. Tietz NM. Testbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: Saunders, 1986. 216～264, 325～348, 435～501

四、临床免疫学检验

应用免疫学技术作为临床检测指标之一，始于血清学技术，从凝集、沉淀反应、补体结合试验发展到荧光抗体，经过了半个多世纪。由此反应带动了一系列标记技术的开展。标记技术的特点乃是采用各种可能的标记试剂，如荧光素、辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、放射性同位素、生物素亲和素等标记抗原/抗体，或能与细胞膜上的抗原/受体起反应的抗体或配体，使本来难以观察到的各种反应显示出来，此法较敏感且可保持它的特异性。

上述标记技术多用于体液中相关分子的检测；而细胞免疫功能测定则以细胞本身的增殖、对靶细胞的效应为测定指标。检测超敏反应，既包括以体液为主的速发型超敏反应（immediated hypersensitivity），亦包括细胞免疫介导的迟发型超敏反应（delayed hypersensitivity），以皮肤超敏反应为主。由于分子生物学的迅速发展，免疫学检测手段亦随之进步，核酸探针及分子杂交技术已日益成为诊断疾病的一种重要手段。

（一）临床免疫学检测材料的来源及处理

临床免疫学检测的目的是尽可能准确、全面地了解患者的免疫应答能力有无异常，并据此分析其与疾病的关系。由于疾病的临床表现和发病机理非常复杂，病损的具体部位也各不相同，因此，检测材料的来源及正确检测方法的选择是非常重要的，要注意局部与整体的关系。例如，类风湿性关节炎主要的损伤部位为关节的滑膜，对关节液的检测更能说明病损的实际情况。此外，免疫学检测的物质如补体、细胞因子等，对温度或某些抑制物的影响极为敏感，标本必须经过适当处理，否则将干扰检测结果。

1. 血清、血浆的分离与保存

（1）血清：一般根据受检对象，检测项目和所需血量来选择采血的部位和方法。微量实验用血量少，可在成人的耳垂或手指，婴幼儿的大趾或足跟部，用毛细管采集。但是，大多数细胞免疫实验需血量较大，以静脉采血为宜。血液采集后，应置无菌容器存放，4℃冰箱待凝，离心分离后低温保存。由于免疫学实验多需无菌，因此应注意无菌操作。

（2）血浆：注意事项同血清，但为了防止纤维蛋白原形成纤维蛋白而致血液凝固，需加入适量抗凝剂，常用者如肝素，乙二胺四乙酸（EDTA）等，离心分离后，收集上清即血浆，低温保存备用。

2. 免疫活性细胞的分离与培养　人外周血中含有丰富的免疫活性细胞，是临床免疫学检测中最常见的细胞来源，具有含量丰富，种类多，采集方便等优点。

（1）人外周血单个核细胞的分离：单个核细胞包括淋巴细胞和单核细胞，由于其比重（1.075～1.090）低于红细胞和多形核白细胞（约为1.092），因此可利用一种比重介于1.075～1.092之间且近于等渗的溶液（也称分层液）进行密度梯度离心，从而将各种血细胞分离。单个核细胞可满足一般细胞免疫学检测的需要，如淋巴细胞转化（增殖）试验，E玫瑰花结试验等。

（2）纯淋巴细胞的分离：用分层液分离的单个核细胞，除含大量淋巴细胞外，还混杂有为数不等的单核细胞和血小板，将干扰T、B细胞计数的准确结果，在进行细胞相互反应的研究如混合淋巴细胞培养时，亦需要纯淋巴细胞，为此，应去除混杂的单核细胞。由于单核细胞具有较强的吞噬和粘附能力，可采用磁铁吸引法、塑料平皿贴附法、凝胶过滤法、玻璃纤维柱法去除单核细胞。

（3）T、B细胞的分离：淋巴细胞主要分T、B细胞两大类，根据功能及表面标志的不同，T、B细胞又可再分为若干亚群，它们之间的相互反应构成了复杂免疫调节网络，细胞亚群的比例失调与临床疾病关系密切。因此，有时我们需要获得纯的T细胞或B细胞，用于细胞免疫功能的检测。根据人类T细胞表面具有绵羊红细胞受体的特性，可采用花环沉降分离法获得T细胞；根据B细胞的粘附特性，可采用尼龙纤维分离法。由于对细胞表面标志的深入认识和单克隆抗体技术的发展，有条件的实验室，目前大多采用荧光激活细胞分类仪（FACS）直接分离T、B细胞或其亚群。

3. 细胞培养的基本技术及细胞培养上清的获得　在严格无菌条件下，从机体内分离出细胞，模拟机体生理条件进行细胞离体培养，使之生存和生长，称之为细胞培养。由于免疫系统的效应最终都通过免疫活性细胞完成，因此，细胞培养是现代免疫学实验中常用的研究手段之一，常用于以下研究：

（1）细胞因子的检测：许多免疫学效应是由细胞因子介导的，如白介素2介导免疫调节；白介素1、白介素6和肿瘤坏死因子介导炎症反应；白介素3介导骨髓干细胞的增殖等。由于这些因子的体内含量极微，很难由血液标本中直接检出，因此，需要分离外周血淋巴细胞或单核细胞，经适当的丝裂原刺激后，测定培养物上清中的细胞因子含量。

(2) 细胞毒活性测定：免疫活性细胞可表现多种细胞毒活性，如天然杀伤细胞（NK）毒、补体依赖细胞毒（CDC）、混合淋巴细胞反应（MLR）等，这些细胞毒活性的检测，不仅需要效应细胞（免疫活性细胞）的体外培养，还需要培养传代的靶细胞（如某些肿瘤细胞株），并在体外培养系统中按适当比例混合，才能对其细胞毒活性进行分析。

(3) 单克隆抗体的制备：1975 年 Kohler 和 Milstein 首先报道用细胞体外杂交技术使小鼠骨髓瘤细胞和绵羊红细胞免疫的小鼠脾细胞相融合，建立能定向产生抗绵羊红细胞单克隆抗体的杂交瘤细胞株。这些细胞可在体外大量培养并持续产生高度特异性、高度均一性的单克隆抗体。迄今，全世界已研制成功数以千计的单克隆抗体，在疾病诊断、预后判定、治疗、预防及发病机理研究方面起着巨大的促进作用。单克隆抗体制备的基本技术就是细胞培养技术，而且对于培养条件的要求更加严格。

4. 其它待检材料　血清、血浆、体内采集或体外培养的细胞及细胞上清是免疫学测定中最常用的标本。但是由于病损部位的不同，某些体液的免疫学检测对疾病的诊断可能有特殊的帮助。

(1) 关节液：关节部位出现炎症性病变，由于渗出增加，可通过关节穿刺取得关节液（膝关节）。近年研究表明，关节液中细胞因子的含量（尤其是白介素 1、白介素 6、肿瘤坏死因子等炎性因子）与类风湿性关节炎的症状、治疗反应、预后等密切相关。关节液中浸润细胞的亚群测定和活性分析，则有助于类风湿性疾病发病机理的研究。

(2) 脑脊液：曾经认为中枢神经系统是免疫隔绝系统，意即由于血脑屏障的阻挡作用，免疫活性细胞和免疫活性物质如免疫球蛋白不能进入中枢神经系统，因此在中枢神经系统内不能发生免疫反应。近年研究证实，中枢神经系统并非免疫隔绝部位，许多脱髓鞘疾病与中枢神经系统内免疫反应有关。因此，对此类疾病患者可检测其脑脊液中免疫球蛋白或细胞因子含量，也可经过离心分离出炎性浸润细胞，对其活性进行分析。与外周血相比，脑脊液的检测结果，更接近中枢神经系统内免疫反应的实际情况。

(3) 尿液：机体的许多代谢产物需经肾脏由尿液排出，免疫系统的一些产物也由尿液排出，如免疫球蛋白的轻链（即本-周蛋白），β2 微球蛋白（MHC Ⅰ类抗原的轻链），可溶性白介素 2 受体等。因此，尿液蛋白的检查对于骨髓瘤、同种异体肾脏移植的免疫排斥及某些自身免疫疾病具有重要意义。

其它：唾液、胸水、腹水等，在某些情况下也可用于免疫学检测。

(二) 体液（血液、脑脊液、关节液、唾液等）中免疫相关分子测定

1. 免疫球蛋白测定　详见第六篇

2. 自身抗体检测原则及其结果分析　检测自身抗体的方法很多，目前仍以免疫荧光技术、免疫酶染技术或酶联技术为主，免疫荧光联合筛选技术在临床检验科已普遍采用，同时免疫印迹技术亦受到重视并被采用。

自身抗体的测定并无大困难，问题在于结果的分析。当由病人体内检出自身抗体时，尚需根据以下几点进行分析。

(1) 年龄和性别：由于健康人体内常会出现自身抗体，它的出现率与年龄有着密切的关系，随着年龄增长，自身抗体的检出率增高。在 60 岁以上的健康人中，约 50% 以上皆具有一种或多种自身抗体，而且女性多于男性，可出现抗核抗体、类风湿因子、平滑肌抗体等。

(2) 自身抗体的效价：一般来说，自身抗体的效价在健康人常是很低的，其滴度在 1:10 左右，而在自身免疫病患者则较高，高者达 1:80～1:2560。但是，在自身免疫病的病程中，自身抗体的效价波动很大。例如，在 SLE 活动期，其抗核抗体效价较高，在缓解期则降低，复发期又升高。因此，检出此抗体可作为疾病发作的预测，以便适时应用药物。但亦有例外，如 Hashimoto 甲状腺炎患者，病人抗甲状腺球蛋白抗体的效价持续增高，仅当甲状腺因自身免疫过程完全破坏时才降低。

(3) 其它免疫学指标：除检查自身抗体外，应考虑到其它免疫学指标的改变，如①血清中丙球含量是否增高，如 SLE、胆汁性肝硬化、Hashimoto 甲状腺炎患者，血清中丙球比正常人高 5～6 倍；②在组织中是否有免疫复合物沉着；③应用激素和免疫抑制剂是否已收到疗效；④患者本身是否伴有其它自身免疫病或家族中伴有其它自身免疫病。

(4) 特异性及交叉反应性自身抗体：血清学诊断一种特定的自身免疫病时，常有赖于检查出一种特异性自身抗体，而且此抗体效价要比其它自身免疫病者高，如 SLE 的抗天然 DNA 抗体和抗 Sm 自身抗体；重症肌无力的抗肌样细胞抗体；恶性贫血的抗胃壁细胞抗体；甲状腺中毒症的甲状腺细胞抗体，上述各种抗体的效价都很高。在此尚应注意

到，自身免疫病所出现的自身抗体常有交叉，如抗核抗体不仅出现于 SLE，而且在某些活动性慢性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、类风湿关节炎病人中亦可检出。但其效价较低，出现率亦低。

正是由于自身免疫病所出现的自身抗体有交叉反应，因之将自身免疫病的自身抗体分为两类疾病群集（cluster），其中一类称之为甲状腺-胃群集；另一类称之为狼疮群集。

1）狼疮群集：以系统性自身免疫病为主，包括有 SLE、硬皮病及类风湿关节炎等。①90% SLE 患者体液中可检出抗核抗体，以往检测抗双股 DNA 抗体采用绿蝇短膜虫法或放免法，而现在越来越多地采用酶联法，其滴度＞1:80，70%～90% 患者检测到 DNA 抗体；同时抗 Sm 抗体对 SLE 也有很高的特异性，但检出率较低，仅为 30% 患者阳性。②硬皮病、多发性肌炎、口眼干燥角结膜综合征：硬皮病与抗 Scl-70 抗体及抗着丝点抗体有诊断价值，90% 存在于 Crest 综合征患者；口眼干燥角结膜综合征与抗 SS-A、抗 SS-B 抗体有关，用免疫印迹法亦可检出此 Ab；25% 多发性肌炎患者可检出抗 JO-1 抗体。③类风湿性关节炎：52%～92% RA 病人中可查出抗球蛋白自身抗体。此外应用免疫荧光和免疫印迹法可测出抗角蛋白、抗核抗体等。

2）甲状腺-胃群集：包括 Hashimoto 甲状腺炎、甲状腺中毒症、糖尿病、恶性贫血、自身免疫性肝炎等。①Hashimoto 甲状腺炎：抗甲状腺球蛋白抗体是甲状腺炎引起的自身抗体，采用琼脂双扩法，出现沉淀线即为阳性。间接血凝效价可达 1:20～1:2560。②甲状腺中毒症患者出现甲状腺上皮细胞抗体达 52%～88%，抗胃壁细胞抗体为 22%～48%，健康对照组仅为 9%。③Ⅰ型糖尿病：与本病相关的抗体是抗胰岛细胞抗体，85%病人早期出现此抗体，属 IgG 类，用间接免疫荧光法可检测出来，若有补体存在时可破坏胰岛细胞。④自身免疫性肝炎：Ⅰ型（特发型）多见于女性，表现为慢性活动性肝炎，本病除伴随高 Ig 血症外，还可检出各种自身抗体，以抗平滑肌自身抗体出现率最高，一般可达 80% 以上，抗体滴度 1:10 以上即有意义。Ⅱ型与抗肝、肾微粒体自身抗体有关，免疫印迹法显示这种自身抗体识别细胞色素 P450。⑤重症肌无力：阻止乙酰胆碱与受体结合的自身抗体，称抗乙酰胆碱受体抗体，可采用放免法进行检测。⑥原发性胆汁性肝硬化：90% 以上抗线粒体 Ab 阳性，1/2 患者滴度可达 1:1280；⑦恶性贫血：可用免疫荧光法检测，阳性反应见胃粘膜壁细胞浆内呈明亮的细颗粒，该病阳性率可达 80%。

3．补体检测　可分为总补体活性检测（CH_{50}、$AP\text{-}H_{50}$），完整成分的测定及在激活过程中各分解成分的检测。

（1）总补体活性测定：包括 CH_{50} 和旁路活化途径溶血活性测定。

①CH_{50} 测定：此为检测补体活性的一个最简便方法，本法主要是反映经典补体活化途径的溶血功能。以致敏羊红细胞为抗原抗体复合物，激活待测血液中的 C1q，进而引起补体活化的连锁反应，最终导致红细胞的溶解。溶血程度与补体量呈正相关，反应呈 S 型，故常以曲线的中间部分（50%）溶血来判定终点。检测 CH_{50} 时可采用试管法，或在微量血凝板上所进行的微量快速法。

②旁路活化途径溶血活性（$AP\text{-}H_{50}$）测定：本法采用非致敏兔红细胞，它可激活 B 因子，因而引起 AP 活性，导致兔红细胞溶血。按下列公式计算 $AP\text{-}H_{50}$：

$$\text{血清 } AP\text{-}H_{50}(u/ml)=\frac{1}{\text{血清用量}}\times\text{血清稀释倍数}$$

（2）补体单个成分测定：补体单个成分测定可分为免疫学法和溶血法。根据文献报告，在 20 多种补体组分中，一般只需检测 C3、C4、C1q、B 因子和 C1 酯酶抑制物五种成分。现多采用免疫学方法，该法首先须制备各相应成分的特异性抗体，常采用琼脂单扩散及火箭电泳对标准品先绘制出标准曲线，再测待检血清中补体的含量，其结果乃根据沉淀环的大小及沉淀峰的高低，与标准曲线相比，即可计算出待测补体各成分的含量。

（3）补体激活过程中所分解的补体成分：通过检测补体激活过程中所分解的碎片、多分子复合物等，更能直接地反映补体激活状态。在此实验中特别应重视者，即为标本的采集和处理，因为标本中酶的自发激活可能使结果发生错误。一般可将标本直接加入 10mmol EDTA 中，它可与钙和镁结合，从而抑制经典和旁路途径的激活。检测技术多采用放免分析或酶联方法，后者以单抗捕获补体各成分为佳。检测过敏毒素 C3a、C4a、C5a 多应用放免分析。C3、C4 和 B 因子的分解产物，有 C3dg、iC3b、C4d、Ba 和 Bb，由于 C3dg 碎片在体液中浓度较高，半寿期又长，因此常测定此碎片作为激活分解产物之一，方法为用 PEG 使 C3、C4b、iC3b 沉淀后取上清，用多克隆抗体通过酶联或电泳即可测出。在判定补体检测的意义时，应注意动态和连

续观察，孤立的一次性检测很难说明问题。在有条件情况下，最好对数种补体成分的结果进行综合分析。

4. 细胞因子及其可溶性受体检测　体外培养的人体免疫细胞经过诱导，其上清中所含细胞因子水平，常可作为机体细胞免疫状态指标之一，同时细胞因子及其受体表达的异常又与疾病的发生发展有着一定关系。目前，临床工作者对此项检测亦给予相当重视。一般概括为生物学检测及免疫学检测两类，分述如下。

(1) 生物学活性检测：该法主要目的是测某种细胞因子特定的生物活性水平，常用以下方法：①细胞增殖或抑制法，即利用某一细胞因子特异地刺激或抑制某些指示细胞（特定的依赖株或其它靶细胞）的增殖，现今多用^{3}H-TdR 掺入法，计算其 cpm 值，反映待检细胞因子水平，多用于白细胞介素检测；②集落形成法，主要测定不同造血因子的活性，采用骨髓干细胞体外半固体培养系统，加上经诱生含有造血因子的上清，观察其集落形成种类和数量，以反映待检样品中集落刺激因子的种类和水平；③直接杀伤靶细胞，$TNF_α$、$TNF_β$ 皆有直接杀伤瘤细胞或传代 L929 细胞的作用，通过^{3}H-TdR/MTT 即可测待检样品中的 TNF 活性；④保护靶细胞免受病毒的攻击，检测干扰素常用此方法，干扰素可保护靶细胞（羊膜上皮细胞、Hep2 细胞株）免受或少受病毒（水泡性口炎病毒，VSV）损害，根据其抑制病毒致细胞病变的程度，计算出待测样品中干扰素的活性单位。上述各种生物学活性检测，基本代表了四大类细胞因子的检测方法，但白细胞介素 8（IL-8）具有特殊趋化活性，可用小室或软琼脂，视其对多核白细胞/淋巴细胞的趋化程度，以此反映样品中 IL-8 水平。

(2) 免疫学检测法：其基本原理即为抗原（细胞因子、可溶性细胞因子受体）与其特异性抗体相结合，再以酶联/放免分析加以放大显示，可定性或定量显示细胞因子/可溶性受体的水平。该法较活性测定法省时，一次能检测大量标本，易标准化。常用的方法为酶联法，包括多抗-单抗夹心法、单抗-多抗夹心法、双单抗夹心法等；放免分析则采用竞争法。

5. 粘附分子测定　细胞粘附分子多为细胞膜上糖蛋白，且有可溶性者，现今已发现的粘附分子有 50 种以上，分属于 Ig 超家族、整合素家族、选择凝集素家族、钙粘附家族等，详见有关章节。粘附分子与许多疾病有关，除参与白细胞粘附功能不全综合征、类风湿关节炎、移植排异发生外，还与败血症、糖尿病、肾病、某些癌症以及 SLE 有关，上述疾病患者血浆中可溶性粘附分子水平皆上升。检测方法如下。

(1) 免疫荧光测定法：将待测细胞吸附于固相载体，分别加入抗粘附分子单抗和荧光标记的二抗，若阳性结果，则结合成粘附分子-单抗-荧光素标记的二抗复合物，通过测量荧光素的强度，可测出粘附分子数量。亦可采用流式细胞仪（FCM）分析检测单个细胞表面粘附分子的数量。

(2) 酶联免疫吸附测定法：同上将细胞吸附于固相载体，分别加入抗粘附分子单抗和酶标记二抗，再加底物显色，于分光光度计下测光吸收值，计算酶活性结果，即代表粘附分子数量。

(3) 亲和素-生物素-酶复合物测定法：将细胞吸附于固相载体，分别加入抗粘附分子单抗，再加亲和素-生物素-酶复合物，加底物显色，测光吸收值，计算酶活性，其结果代表粘附分子的数量。

（三）细胞免疫功能测定

细胞免疫功能测定包括体内实验和体外实验，体内实验的主要方法是将抗原直接注射于体内（如前臂皮下），根据注射部位出现的反应情况，判断细胞免疫功能的强度，可用于试验的抗原种类较多。体外实验则需从体内采集淋巴细胞，在体外培养系统中经过适当的处理或活化，观察其功能，常用方法包括：

1. 淋巴细胞增殖试验　现代免疫学重要发现之一是证明淋巴细胞不是终末细胞，当与相应抗原接触后可出现明显的增殖、活化，重新成为具有多种免疫潜能的淋巴母细胞，释放多种细胞因子，并表达多种细胞因子受体。因此，淋巴细胞母细胞化的能力，与机体免疫反应能力密切相关。临床检测淋巴母细胞的方法称为淋巴细胞转化试验（淋转），又称淋巴细胞增殖试验。

淋转试验的样品，一般为外周血单个核细胞，由于单个核细胞的分离较为费时，也可采用全血进行实验。实验方法以前多为镜检法，即将细胞涂片染色后在显微镜下直接观察，可见淋巴母细胞的体积增大，细胞核内出现核仁，部分细胞有核分裂现象。根据形态学的特征，可直接计算淋巴母细胞的数量，但此种方法耗时、费力、主观误差大，目前临床已很少采用而逐渐被同位素掺入法代替。淋巴细胞转化为淋巴母细胞的过程，也就是由 G_0 期进入细胞增殖周期（G_1-S-G_2-M）的过程，细胞进入 S 期时大量合成 DNA，若此时在培养液中加入同

位素标记的 DNA 前体如^{3}HTdR，后者即掺入新合成的 DNA 中，根据掺入细胞内的同位素的量，可推测细胞增殖的活化状态和程度，据此建立了同位素掺入法的淋巴细胞转化试验。

淋巴细胞的体外增殖需要适当刺激物的活化，这些刺激物可分为抗原特异性和抗原非特异性两类。后者又称丝裂原，如植物血凝素（PHA），刀豆蛋白 A（ConA）、革兰阴性菌菌壁脂多糖（LPS）等，它们分别刺激 T 细胞或小鼠 B 细胞的增殖，并诱导细胞因子的分泌，是促使淋巴细胞体外增殖的重要手段。抗原特异性刺激物需根据具体疾病选择，如结核病患者的淋巴细胞可因结核菌素的刺激而增殖，对于疾病的诊断有一定参考价值。

某些患者体内还存在血清免疫抑制因子，即其血清中出现抑制免疫反应的物质，例如肿瘤、骨折、慢性肾炎、慢性肝炎乃至妊娠妇女等。如在淋转试验系统中加入病人血清，根据细胞增殖受抑的程度，可推测抑制因子的活性，并可对其性质进一步分析，此项实验适用于临床研究工作。

2. 淋巴细胞的细胞毒性检测　淋巴细胞具有杀伤靶细胞的细胞毒作用，这是机体免疫反应的重要功能之一，它能杀伤外来细胞或异常细胞包括病毒及其它微生物感染的细胞及肿瘤细胞。在自身免疫病患者，它也可能杀伤自身组织细胞，在移植物排斥反应中它能杀伤同种异体的移植物细胞，因此细胞毒活性是介导免疫保护效应和免疫损伤效应的重要环节，其活性的检测有明显的临床应用价值。淋巴细胞的细胞毒作用按其作用机理可分为三类：一类为淋巴细胞直接参与的细胞毒效应，由天然杀伤细胞（NK）和细胞毒性 T 细胞（CTL）所引起；另一类为抗体依赖性细胞参与的细胞毒作用，即 ADCC，由“K”细胞介导；还有一类为抗体介导补体参与的细胞毒作用，它不是严格意义上的淋巴细胞毒效应，应属于体液免疫范畴。

（1）天然杀伤细胞（NK）毒活性的检测：NK 细胞为大颗粒淋巴细胞（LGL），具有杀伤靶细胞的作用，它既不需要抗原的预先致敏，也不需要特异抗体的参与，因而称为天然杀伤细胞，它的重要生物学活性之一就是识别肿瘤细胞并将其杀灭。由于 NK 细胞具非特异性杀伤作用，因此其抗瘤谱广泛，可杀灭多种肿瘤细胞，是机体抵御肿瘤的重要防线。它也具有杀伤病毒感染细胞的作用，许多药物如干扰素、白介素 2 等可促进其细胞毒活性。NK 细胞毒的检测需采集外周血淋巴细胞，与体外培养的肿瘤细胞株（靶细胞）混合培养后，淋巴细胞中的 NK 细胞可杀伤靶细胞，由于靶细胞已用同位素标记，因此，根据靶细胞释放同位素的量可推算出 NK 细胞的活性。

（2）细胞毒性 T 细胞（CTL）活性检测：CTL 是 T 细胞经过靶细胞（如肿瘤细胞，病毒感染的细胞）抗原在体内或体外刺激（即致敏）后所产生的一种效应性 T 细胞，当再次接触同一抗原时，可表现出破坏、溶解靶细胞的活性。CTL 活性的测定经常用于判断肿瘤患者的预后，观察肿瘤治疗效果。检测方法与 NK 细胞检测类似，但效应细胞需经丝裂原 PHA 诱导为母细胞，靶细胞亦应选择对 NK 细胞不敏感株，方可保证结果的可靠。

（3）抗体依赖细胞介导细胞毒（ADCC）：由“K”细胞介导，该细胞的许多特性与 NK 细胞基本相同，也属于 LGL，它与 NK 细胞的主要区别，在于对靶细胞识别方式的不同。NK 细胞为非特异性识别，而“K”细胞与靶细胞的结合需借助特异性抗靶细胞抗体的参与，抗体的一端（抗原识别部位）与靶细胞结合，另一端（Fc 段）与 K 细胞膜表面的 Fc 受体结合。因此，在 ADCC 活性的检测中，除需要制备单个核细胞（效应细胞）和肿瘤细胞（靶细胞），还必须用特异性抗靶细胞抗体预先包被靶细胞，然后观察效应细胞对靶细胞的杀伤作用。K 细胞对某些微生物感染有保护作用，如某些病毒性感染或原虫感染。另有报道 K 细胞能消除肿瘤，AKR 小鼠（自发性 T 细胞白血病小鼠）静脉接种抗白血病细胞膜抗原的抗体，可保护动物不发病。

（4）补体依赖细胞毒试验：细胞性抗原与特异性抗体相互作用后，可激活补体，引起细胞膜受损，通透性改变而吸收染料（如台盼蓝），使细胞着色、胀大而失去正常的折光性，即为阳性反应，根据细胞死亡的程度判断结果，此即补体依赖细胞毒试验的基本原理。目前，此方法多用于组织器官移植的配型试验，应用一系列已知抗原特异性的标准 HLA 分型血清，若待检细胞 HLA 抗原型别与某种标准血清相符，则在加入补体和染料后，出现阳性反应。该法简单、实用、用血量少，是常用方法。若用供者外周血淋巴细胞为靶细胞与受者血清进行反应，则可观察受者体内是否存在针对供者 HLA 的预存抗体，避免移植后发生超急排斥反应。

3. 吞噬细胞功能检测　吞噬细胞是指体内具有吞噬功能的细胞群体，根据细胞形态的差别，分为大吞噬细胞和小吞噬细胞两类。大吞噬细胞即单核、巨噬细胞，小吞噬细胞常指血液中的中性粒细

胞。小吞噬细胞的功能以吞噬为主，参与较原始的非特异性免疫防御过程，而单核/巨噬细胞不仅有吞噬功能，还积极参与抗原提呈，杀灭肿瘤细胞，并分泌多种细胞因子（也称单核因子）参与多种免疫过程和炎症反应，因此，对巨噬细胞功能的检测已日益为临床所重视。

(1) 小吞噬细胞的检测：目前已经成熟的检测技术可以检测白细胞运动功能、白细胞吞噬功能和白细胞胞内杀伤功能。

白细胞的运动分为随意运动和定向运动。随意运动类似布朗运动，可将收集到的白细胞滴于玻片上，在显微镜下直接观察。定向运动表现为趋化运动，即在趋化因子（细菌毒素，补体成分，细胞因子等）作用下作定向运动，其检测方法较为复杂，均需制备细胞小室，再加入趋化因子，观察白细胞由小室内向趋化因子部位的移动情况。趋化运动障碍可见于一些反复细菌感染的患者，此外糖尿病、类风湿患者都可有不同程度的白细胞运动障碍。

吞噬功能的检测一般可将抗凝全血1至2滴与菌液等量混合，经过温育，推片，固定染色，可在显微镜下直接观察粒细胞吞噬细菌的情况。

吞噬细胞可通过溶酶体酶消化降解吞入的颗粒，胞内杀伤过程涉及一系列生物化学物质，如过氧化物酶、氧化酶、6-磷酸葡萄糖脱氢酶、丙酮酸激酶的缺陷都可使患者丧失正常的杀菌功能，患者表现为反复感染，慢性肉芽肿。检测胞内杀伤功能的方法有白细胞杀菌试验和四唑氮蓝还原试验（NBT试验），NBT试验还可用于器官移植后发热反应的鉴别诊断，细菌性感染发热可见阳性百分率升高，因排异反应而发热时则保持正常范围。

(2) 巨噬细胞功能检测：单核-巨噬细胞的种类繁多（如库否细胞，尘细胞，小胶质细胞等），且在外周血中含量极低，纯化困难，因此，许多检测技术均建立于动物实验上，较少列入临床检测的范围。由于对巨噬细胞参与免疫反应的认识愈加深入，已有一些方法用于临床检测。

1) 血清溶菌酶测定：溶菌酶是单核/巨噬细胞分泌的一种溶细胞酶，溶菌酶的测定原理是根据此酶可在体外溶解细菌的特性设计的，若将血清样品与一定量的菌液混合，并通过光电比色记录每分钟内光密度的变化，可得出溶菌酶的含量。也可将菌液与琼脂倾注平皿混合，加入待检血清，根据溶菌环的大小推算溶菌酶含量。实验证明，经巨噬细胞激活因子处理的动物血清溶菌酶含量明显上升，若单核/巨噬细胞系统受到抑制时，血清溶菌酶含量明显降低，因此，该指标可在一定程度上反映巨噬细胞的功能状态。

2) 白介素1（IL-1）测定：IL-1是重要的单核因子，它参与抗原提呈，还具有极为强烈的致炎活性，是重要的炎性因子。巨噬细胞数目、活性的变化都影响IL-1的合成和释放。因此IL-1的测定有助于研究巨噬细胞与疾病的关系。

3) 吞噬功能测定：巨噬细胞对颗粒性抗原有强大的吞噬功能，因此，常采用较大的细胞型抗原作为吞噬颗粒，如鸡红细胞、白色念珠菌、酵母细胞等。将采集的巨噬细胞与颗粒型抗原混合培养，观察颗粒被吞噬的情况，可判断巨噬细胞的吞噬能力。据统计，正常人巨噬细胞吞噬百分率约为62%～77%。恶性肿瘤病人的吞噬百分率皆低于45%，当手术切除肿瘤后，吞噬功能尚可出现不同程度的回升。故本实验可用作肿瘤疗效的判断。

4) 巨噬细胞促凝血活性测定：目前认为激活的巨噬细胞可产生一种结合于细胞膜上的凝血活性因子-组织因子，可使正常血浆凝固加速。据此，可通过促凝血活性测定，检测巨噬细胞的生理功能。实验方法是将37℃预热的正常兔血浆加入粘附有单核/巨噬细胞的试管中，立即放入37℃水浴箱，开动秒表，记录血浆凝固时间。由于此法稳定、方便，可作为测试不同疾病患者巨噬细胞功能的指标之一。

5) 其它：巨噬细胞表面有Fc受体和C3b受体，可利用抗体包被的绵羊红细胞与之结合形成"玫瑰花结"，检测巨噬细胞数量。巨噬细胞胞内杀伤功能的测定原理及方法，与中性粒细胞基本相同。

4. 淋巴细胞数量及亚群的测定　由于淋巴细胞功能检测和细胞因子测定方法的广泛使用，一些淋巴细胞计数的传统方法已基本淘汰，如曾经广泛开展的E玫瑰花结和酯酶染色试验等。E玫瑰花结试验的基本原理是人的T淋巴细胞膜表面有羊红细胞受体，因此可与羊红细胞结合，由于一个T细胞往往结合数个羊红细胞，因此形象地称之为玫瑰花结试验，在此基础上，又衍生出多种玫瑰花结试验，如微量玫瑰花、稳定玫瑰花、活性玫瑰花和用于B细胞检测的EAC等。由于这些方法重复性差，主观误差大，已很少在临床应用，但在基础理论研究及T细胞分离的工作中，人类T细胞表面的羊红细胞受体（E受体）仍是有兴趣的课题。

由于单克隆抗体技术发展和激发荧光细胞分类仪（FACS）的问世，淋巴细胞亚群测定进入了新

阶段。已经证明，淋巴细胞实际上是由多种细胞亚群汇合而成的细胞群，这些亚群数量的相对比例（如辅助性T细胞/抑制性T细胞）是决定免疫效应最终结果的重要因素，利用FACS技术，不仅能区别淋巴细胞及其亚群，而且可对正常血细胞、白血病细胞、神经系统的细胞，培养的正常细胞和培养的肿瘤细胞进行区分。对白血病细胞的分类，有助于诊断和设计合适的治疗方案；对妊娠早期母体血液中少数胎儿细胞的分离和试验，有助于进行遗传病的产前诊断。因此，FACS技术在生物学和医学各个领域都可应用。

（四）变态反应（超敏反应）皮肤试验

在超敏反应中，最常用者为皮肤变态反应检测，一方面是为了检查患者是否对所采用药品或接触的物质过敏；另一方面是为了测定机体的免疫功能，特别是细胞免疫功能。

1. 测定机体的过敏状态　目前在临床上常用的有：①药物变态反应，如青霉素、链霉素、以及其它药物用药前的皮试；②血清性皮肤试验，用于白喉、肉毒中毒、气性坏疽、蛇毒等抗毒素治疗前检测；③检查哮喘和某些哮喘性气管炎病人的过敏原因，以及用于脱敏治疗。

当将上述各种试剂（变应原）注入致敏者皮内，即可引起皮内肥大细胞脱颗粒，并释放一系列介质，短时间即产生血管性反应，表现为局部毛细血管扩张，通透性增高，出现红斑，有时出现风团，并有瘙痒感。此即为Ⅰ型变态反应皮试阳性反应特征。Ⅰ型变态反应尚可检测IgE含量及肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒试验。

2. 测定细胞免疫的皮肤试验　现知人体的细胞免疫功能与迟发变态反应有密切关系，临床应用有下列几方面：①测定患者细胞免疫功能是否降低或有缺陷。当患者感染病毒（如麻疹）或细菌（重症结核）在急性期时，细胞免疫功能常下降，迟发型变态反应（结核菌素试验，DNCB……）降低或转阴，疾病恢复期细胞免疫功能亦随之恢复，迟发型变态反应可由阴性转为阳性；②考核免疫治疗效果，多种实体瘤患者，当病程晚期或广泛转移时，细胞免疫功能显著降低或呈免疫无能，若用生物反应调整剂（BRM）治疗有效时，则细胞免疫功能回升，迟发型变态反应亦可出现弱阳性；③追踪疾病的发展过程，以肝癌为例，OT反应阳性率随病程发展而下降，Ⅰ期患者的阳性率为93.7%，Ⅱ期为65.4%，Ⅲ期则为48.9%。从预后来看，OT反应阳性者的生存率显著高于OT反应阴性者，OT动态观察与临床病情变化有显著关系，两者的符合率达66.67%。因此皮试是一简单、方便、易于重复的体内试验。

（五）分子生物学的常用技术

1. Southern印迹杂交　此法为检测特异性DNA片段的分子生物学技术。方法为将DNA分子用一种或多种限制性内切酶消化，以琼脂糖凝胶电泳使消化的产物分离，分离的DNA经碱变性后被转印到硝酸纤维素膜或尼龙膜上，在膜上用特异的核酸探针做核酸分子杂交，最后以放射自显影或其它方法显示结果。

这种技术是诊断遗传性疾病的有力手段，因为多种遗传病都可表现出限制性片段长度多态性的变化。

此外，以Southern印迹杂交对人类小卫星DNA的检测对于器官移植前的组织配型、亲子鉴定及案件侦破中的个体识别都是很好的方法。

2. Northern印迹杂交　此为一种检测特异性的mRNA的分子生物学技术。方法为将mRNA分子经变性，琼脂糖凝胶电泳分带后被转印到硝酸纤维素膜上，在膜上用核酸探针做核酸分子杂交，最后以放射自显影或其它方法显示结果。Northern印迹杂交被广泛应用于基因表达，特异性mRNA的组织分布的研究。

3. 斑点杂交　这种方法是将DNA或RNA样品点种在固相支持物（如硝酸纤维素）上，然后以特异性的核酸探针做核酸分子杂交，最后以放射自显影等方法显示结果。该法被广泛用于病毒等病原微生物的检测。用作探针的核酸可以是DNA，也可以是RNA。标记探针的方法有随机引物，缺口平移等方法，所采用的标记物多为^{32}P，也可采用一些非同位素物质。

4. Western印迹杂交法　Western印迹法是检测特异性蛋白质的技术。方法为将待检样品经聚丙烯酰胺凝胶电泳分带，以电转移的方法把分开的区带转至硝酸纤维素膜上，用特异的抗体识别结合于膜上的特异蛋白，最后以同位素或酶标记的第二抗体显示结果。该法除可以检测蛋白质的特异性外还可以确定其分子量。在爱滋病的诊断方面，Western印迹法是可信度最高的方法之一。

（杨贵贞）

参考文献

1. 杨贵贞（主编）．免疫生物工程纲要与技术．长春：吉林科学出版社，1991

2. Lefkovits I (ed): Immunological Methods, Academic Press, Inc. 1990
3. Nakamura RM, Kasahara Y and Rechnitz GA (eds): Immunochemical Assays and Biosensor Technology for the 1990s, American Society for Microbiology, Washington, D. C. 1992
4. Ternynck TH and Avrameas S (eds): Immunoenzymatic Techniques, VolI, Elsevier, 1990
5. Thompson RA (ed): Techniques in Clinical Immunology, 2nd ed, Blackwell Scientific Publications, 1988

第三节 仪器检查原理

一、心电图学检查原理

心电图学是最早的一项研究心脏电活动的科学，至今仍是临床心脏病学的基础检查项目。心脏激动的每一周期的电活动均发源自窦房结，传布到心房肌，通过特殊房室交界区-希浦传导系统激动心室。心电活动在体表的记录即为心电图。

（一）心电发生原理

1. 心脏各类细胞的动作电位（图 3-1-1） 心脏各部分不同的纤维的电活动有明显的区别。窦房结细胞主动除极，主动由负变为正向值。动作电位的最大负值约为 -60mV。窦性心率的快慢决定于动作电位自发除极的频率。与窦房结邻近的心房细胞也有自发除极的性能，远离窦房结的心房细胞却是静息的，没有自动除极性能。静息电位约为 -80mV，只有受到刺激时才发生动作电位。

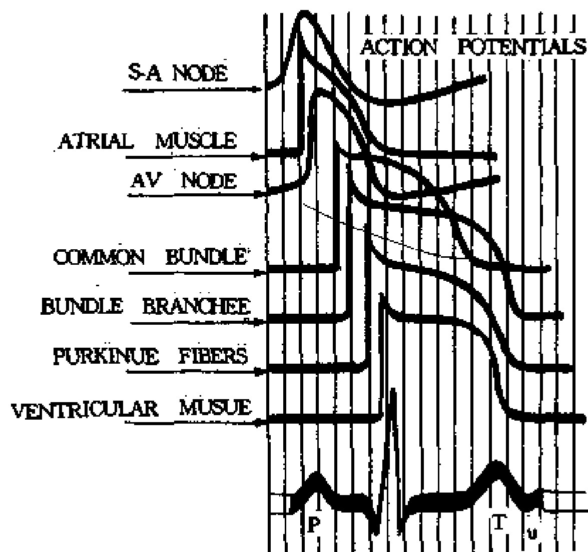


图 3-1-1 心脏各部位动作电位
由上向下为窦房结、心房、房室结、希氏束、束支浦肯野氏纤维、心室肌、莫氏心电图

心室特殊传导细胞膜的动作电位，受到激动由 -90mV静息电位除极，上升极为迅速，并可反转为正值。开始复极迅速，正值迅速下降到 0 值，继而缓慢复极形成“平台期”，逐渐加快复极，恢复静息电位。多数情况下膜电位保持安静状态，受到刺激才除极；即使有轻度的自动除极，起始电位也偏负向，在 -90mV 左右。

心室肌的膜电位除极迅速，复极缓慢，有一个“平台期”。复极从动作电位高峰开始，没有初始的迅速复极期。成年心室肌细胞没有自动除极性能。

心肌动作电位时间最短约为 200ms，长则达 500ms 以上，与骨骼肌动作电位时间仅 1ms 之差。心肌较长的动作电位时间有利于心脏泵功能的特征。较长的动作电位时间易于适应多变的心率，并且有相应较长的不应期，只有当动作电位结束后细胞才能应激，避免了过快应激产生颤动。

2. 心肌细胞的除极和复极 心肌细胞动作电位的形成由于 Na^{+}、K^{+}、Ca^{++} 和 Cl^{-} 离子流通过细胞膜。详细的膜离子流将在另章中讨论。静息状况时心肌细胞膜内外有一电位差但是平衡的，膜内电位相对为负值，膜外为正值。当受到刺激，膜通透性改变，阳离子流入膜内，减少膜内电位的负值，细胞进行除极。一个正在除极的细胞，较早除极和邻近尚未除极的两点之间，以及除极细胞与相连的邻近细胞之间都存在电位差。电流由较高电位流向较低电位。电位之差可视为一对电源和电穴形成的电偶（dipole）。心脏激动时，无数个细胞几乎同时除极，这些同时除极的电偶组成一个总的电偶，电偶随着激动方向而移动。若是电偶移动方向朝着电极记下正向屈折的波群，方向背着电极移动则记下负向屈折（图 3-1-2）。用放置在体表的电极记录下的波群即为心电图。

心脏除极完毕电活动消失，细胞回复到静息状态。经过一段不应期，离子流的恢复和代谢能量的聚集，细胞复极后又能够应激。

3. 心电图学中的几个概念 心电图学发展过程中，学者试图用生物物理原理解释体表记录到的心电波群形成原理，及其与心脏激动的关系和临床意义。

（1）电偶及容积导体：心电图学发展的早期，Einthoven 提出容积导体假设学说。假设人体是一个巨大的、均匀一致的导体，心脏是一对电偶位于容积正中。此假设与人体实际情况相差甚远，但提供临床心电图学一个共同概念，即心脏是一对电偶，一个“发电机”，所产生的电流形成电场，传

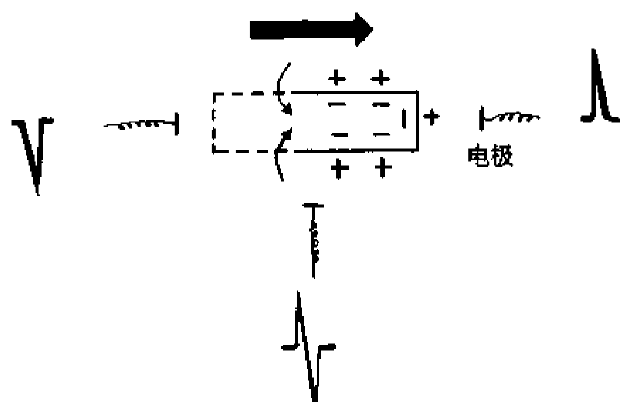


图 3-1-2 心肌细胞除极

图示心肌细胞受到刺激，膜通透性改变，阳离子流入细胞内（弯箭头）造成已除极处膜电位降低。粗箭头示电偶移动方向与记下电图屈折正负

播到体表各点，在不同点记下强度不等的电位。

（2）心电向量及综合向量：心脏激动的一对电偶有强度并按一定方向移动，为心电向量。激动的每一瞬间无数细胞产生无数个向量，相互累加或抵消形成瞬间综合向量。整个心脏电活动周期，又由无数连续的瞬间向量互相累加或抵消形成一综合心电向量。连接瞬间向量构成向量环。心脏是三维脏器，综合向量或向量环均应是立体形。但在实际工作中仅能用二维表达，分别为额面，水平面和左矢状面的综合向量及向量环。

心电向量图的导联系统采用按 Burger 三角学说设计的 Frank 导联系统。由此建立的心电向量图学，其理论，检查操作，和图像计算都很繁复。心电向量概念有助于认识心电图图形产生的原理，有助于提高对心电图学原理的认识。向量图有限地补充心电图对心肌梗塞，室内传导异常，或心室肥厚等诊断的不足之处，但是临床实用价值不多。

（3）影响体表心电图记录的因素　体表记录到的心脏电活动受多种内外在的因素的影响，使记录到的电位值仅占心肌细胞所产生的极小的一部分。

例如心肌细胞排列方向，细胞的直径（如肥厚）影响传导使在不同方位记录到不同的电位。心肌细胞是不对称结构的长条状，激动沿长轴传导时阻抗仅为短轴的 1/10，传导速度约为短轴的两倍。包裹并隔离心肌细胞的结缔组织有利于纵向传导，沿长轴传导的速度更为增快，甚至为短轴传导的 3～4 倍。又如细胞内和组织间隙离子浓度的改变都可影响膜内外电位差和传导，从而影响体表记录。又如心腔血液具有很高的传导性能，Brody 作用反映心腔血量增多时电压振幅增强，可能是贫血及失血时的心电图改变的部分原因。

电极与电源间的物理关系也很重要。一是电极与电源的距离。心肌细胞激动形成的电子界面，沿着传导顺序方向移动，移动时所产生的电压决定于界面细胞内外的电位差，与界面大小有关。设界面传导系数均匀一致，则探测电极记到的电位相当于该电极与界面夹角的大小。这就是固体角的概念（solid angle）。固体角的度数与电极到电偶间距离的平方成反比。固体角概念与向量概念都有助于阅读心电图时理解各波群形成的原理。心脏为多个电偶的激动，实际记到的电位值比单个电偶衰减倍数更高，衰减的不均匀程度也更明显。实验研究示不同方向的激动相互抵消，心室除极的 66% 及复极的 90% 的电活动被抵消，说明心电图是心脏激动的综合反映，同时也可以理解心电图对于局部或细小的改变是不敏感的。

（二）心电图记录的导联系统

电极和连接电极的导联是心脏和心电图机间的联系。电极放在体表各点，从不同的角度反映心脏电活动。

1. 常规体表心电图导联　由 6 个肢体导联和 6 个胸部导联，共 12 个导联组成。电极分别放置于四肢和胸部的规范部位。电极放置部位随意常可影响记录的准确性。

（1）肢体导联：为标准双极肢体导联和加压单极肢体导联（肢导），各 3 组。

标准双极肢导为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ导联，由三对电极组成，用于临床已近一个世纪。

单极肢导指 VR、VL、VF，但记出的图形振幅很小。经验发现将每个肢体电极通过一个5000Ω电阻后再连接一起形成一个终点电站（中心电站）。在整个心动周期中此中心电站的电位几乎保持为零。将中心电站分别与各肢体脱离连接后再记到的图形振幅明显增大，故称为单极加压肢导。前面冠以“加压”缩字（a）。

肢导各导联间差角 30°。两组肢导组成额面六轴系统，反映心电活动在额平面的投影。额平面导联轴用以计算心电轴，对于诊断分支型阻滞，束支阻滞，或下壁心肌梗塞都有重要意义。若将 6 个额面肢导也像胸导一样由上至下顺钟向排列，波群顺序变化直观，有利于理解和记忆（图 3-1-3）。

（2）胸部导联：探查电极放在胸前规定部位，1～6 点，与中心电站连接形成胸前单极导联（V1、V2、V3、V4、V5、V6）。胸导可以粗略视为心电活动在水平面的投影。胸导因较近心脏可能获得稍多的就近心腔信息，但仍属远距电极反映心脏的综

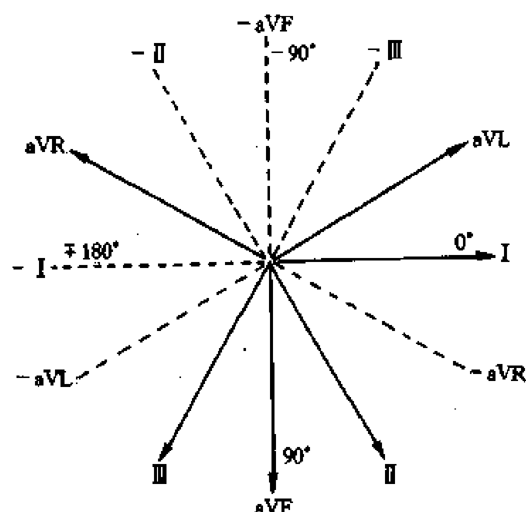


图 3-1-3 肢体导联额面六轴系统

合电活动。

近年来为了更多地了解右心和心脏后部情况，胸导扩展记录右侧胸部（V3R、V4R、V5R、V6R）和背部左侧与胸骨左缘第五肋间水平的腋后线，肩胛后线，脊柱旁（分别称 V7、V8、V9）导联，其波群的形态和比值与左胸导联相同。因此称以胸部导联代替狭义的"心前导联"更为适宜。

2. 辅助导联 辅助导联根据需要而设。剑突下（E 点）及胸骨右缘第三肋间（A 点）可以记录到较清楚的 P 波，对于监测心律效果较好。

心电图监护时将电极安放在胸前便于操作，无干电极放在任何部位（右肩或右髋）。固定一种连接法的导联不足以获取多方面的信息，可以根据监测目的选择最适导联。如 CL1 导联，正极在 V1 部位，负极在左肩，能较清楚分别左或右 BBB，记到的 P 波也较清晰有助于识别心律失常的性质。若将正极放在 V5，V6 部位，形成 CL5 或 CL6，与左胸导联相似，有利于监测心肌缺血情况。

（三）基于心电图的其它无创性检查

心电图学系心脏的基本检查，随电子仪器的发展衍生了新的分支，如心电图运动试验，药物试验，动态心电图，晚电位检测，体表电位标测等，丰富了心脏病症的检查诊断。将在心电学章节中介绍。

（吴 宁）

二、超声诊断

超声诊断从 1948 年开始，经历了研究、发展阶段，已在临床普遍应用。而且不断形成新的专业，发展新的分支。目前临床常用者有：B 型（或二维）超声，频谱多普勒超声，彩色多普勒超声血流成像。最新的三维超声等技术亦已开始在临床应用。

（一）二维超声

二维（2D）超声是指利用超声设备形成各种声学切面的技术。广义地说，二维超声包括 B 型、C 型及 F 型等。但现今国内外通称的二维超声即指 B 型超声。

1. 简单原理 二维超声系应用声束在一个平面内扫切人体内脏或组织，而获得诸多回声小点所组成的声学图形……声像图（sonogram）。声像图的组成根据人体组织间的声阻抗差别以及声衰减等物理参数所形成。在多数情况下，声像图与大体解剖图形有相符处，因此属于形态学诊断。但，声像图在原理上与实际中不能真正代表病理状态，只能在某些情况下根据图像规律而推测为某种疾病。

体表探头声束从体表向深部扫切，所得声像图其上方代表皮肤；腔内探头则由某一体腔向其周围结构扫切，在声像图最上方代表各该腔室的内壁或粘膜层。

进行诊断操作时，一般应在某一区域作系列性多组连续切面，反复往来观察，使多幅声像图在脑内空间组合，形成被检区的三维信息图；然后，在该一空间内寻找典型病变图像，并予记录。

2. 二维超声设备类型与主要特点

(1) 实时（real-time）与静态（static）显示：二维超声分实时与静态两类。实时显示声像图帧频在 24f/s 以上，静态显示已基本淘汰。

(2) 灰阶（gray scal）与彩阶（color scal）显示：两者均用以区分声像图上回声强度的等级。灰阶显示最常用，64 灰阶为最低要求，目前最高为 256 阶；彩阶分多种彩序系列，彩阶可根据人眼对色觉敏感度大于灰阶的生理特点，而使检查者容易识别病灶。然而，彩阶并不增加声像图上回声信息量。

(3) 各种扫查方式与声像图：线扫（linear scan）、凸弧扫（convex scan）、扇扫（sector scan）及径向圆周扫（P.P.I.）等模式。系仪器的声束形成与电子扫查系统与探头设计之间的密切结合而成。①线扫获得矩形声像图，其浅、中、深部的图形较为均匀，但需提供较大的"透声窗"。常用于腹部脏器如肝、肾、膀胱、子宫等以及甲状腺、乳腺等检查。②扇扫获得扇形声像图，其浅部扫线过密而深部过稀，图形常不均匀。但仅需提供甚小的透声窗，声束经窗口后在体内扩大其视野。常用于

从肋间观察胸腔、心脏及膈下，从肠曲间观察腹深部与后腹壁，从耻骨联合上方观察为耻骨遮盖的前列腺等等。扇扫的缺点是近区结构显示过少，在此区容易漏诊。③凸弧扫可视为扇扫与线扫两者的结合设计。它在一定程度上扩大了近区显示范围，而在深部又向两侧扩展以增大视野。可更广泛地适用于全身各部脏器检查。④圆周扫：探头处圆心部作360度旋转。声束从圆心沿半径指向圆周，作360度扫切而获得圆切声像图。常用于直肠内前列腺检查、血管内导管式超声成像等。

（4）各种频率的超声成像：目前临床应用二维超声频率的范围在2MHz～40MHz。2MHz～2.5MHz适用于过度肥胖病人，某些心脏检查与经颅超声成像，穿透较深，但图像较粗；3MHz～5MHz适用于大多数全身软组织脏器，穿透深度大致在10cm～16cm，其图像较细；6MHz～10MHz适用于浅表脏器（小器官），图像细洁但穿透力下降，约仅达3～5cm；13MHz～18MHz用于显示浅部中、小动脉；20MHz～30MHz用于研究皮肤的分层及烫伤后各层的改变；20MHz～40MHz导管式探头则可用于血管腔内及非血管腔内成像。

（5）各种性能综合的超声诊断仪：①单纯二维超声仪；②二维与M型综合；③二维与频谱多普勒综合双功仪；④二维、M型与频谱多普勒综合；⑤二维、彩色多普勒成像与频谱多普勒综合（三功仪），等等。

3.临床适应证　二维超声在临床诊断中应用的范围很广，从颅脑、眼球、甲状腺、乳腺、胸腔、心脏、肝、胆、及其它腹部脏器、泌尿系、妇产科、周围血管与肌肉、关节等疾病。可集中归纳为14类：

（1）先天性异常：如肝叶发育异常，肝内血管分布异常、多囊肾、马蹄肾、先天性髋脱位等。

（2）炎症性病变：如急性胰腺炎、胆囊炎、阑尾炎、心包炎等。可显示脏器肿大、水肿、壁增厚、渗液等。

（3）液性病变：①体腔积液：如胸腔、腹腔、盆腔、心包腔、小网膜囊积液；②含液脏器积液：如胆囊肿大、肾盂积水等；③实质脏器积液：如血肿、囊肿、脓肿、包囊虫病或具分泌性能的转移性肿瘤等。液性病变分澄清及混浊液两类。澄清液其液区全无回声，表现为暗区，伴后壁及后方回声增强；混浊液其液区内出现细小至条状回声，稍不注意可误认为实质性。靠变动体位、加压等观察其内容物的旋转、游戈，混浊液的后壁及后方均伴回声增强。

（4）实质性占位：在脏器或组织内出现一个占有一定空间（立体）的肿物；具清晰包膜、边界或包膜不清；内部回声较周围组织高（高回声区）或低（低回声区），极少数情况下相似（等回声区）；内部回声分布均匀或者不均，等等。实质性占位可为良性、恶性、炎症性、脂肪浸润等等。一般认为，良性病变内部回声较为均匀，而不均匀回声倾向于恶性，但较多例外。如低回声小肝癌结节内部回声常较均匀，恶性淋巴瘤及肉瘤早期亦多显示为低回声实质性占位。故应密切结合其它资料进行分析判断。加强定期随访以测定占位病变的生长速度有助于诊断分析。可每隔3～4周随访一次，连续4～6次。

（5）纤维化：纤维组织主要为胶原蛋白组成。在蛋白质中声速最高，密度亦较高，故声阻抗变大；因而反射系数最高而声像图上回声变亮。从其纤维组织的密集程度在图像上可表现为点状、线状、网状或块状回声增强。纤维化病变可在肝、胰、肾、子宫、前列腺及肌肉等处检出。脏器重度纤维化后可发生纤维收缩，影响血管或其它管道、结构产生一系列继发性改变。如肝硬化致肝静脉变细、门静脉增宽，进一步在声像图上显示脾容积增大、腹水形成，肝圆韧带内的脐静脉重开等等。

（6）钙化：包括实质内部的钙化、管壁钙化、腔内结石形成等。钙化物的声速与密度甚大于软组织（及水），其界面反射系数超过50%，故呈现其表明甚亮的前缘。钙化物又具甚高的吸收系数，在钙化斑或结石的后方伴清晰声影。声影阻碍了钙化物后方一切组织的显示。如拟观察该区组织必须另选声束入射途径，以免遗漏检查。声影的形成与钙化斑尺寸有关。在2mm以下的钙化斑块后方，因两侧声束绕射现象，致使声影抵消。从这一点上考虑，不能以后方无声影而否定小钙化斑或微钙化斑的存在。

（7）含气：正常情况下肺部、胃肠道内含气。气体对超声呈强烈反射（反射系数达99.95%以上）。致使强反射的下方遮盖一切显示。因而超声必须在消除气体之后方可检查上述脏器。但某些情况下可利用气体作诊断分析，如胆囊、肠道内瘘时，于胆囊内发现气体；肝内胆管气体示产气菌感染或总胆管下端切开术或总胆管、十二指肠吻合术后；膀胱内或肾盂内气体示产气菌感染。近年来研究发展了超声造影剂，而绝大多数的造影剂均为含大量气体微泡的各种微囊包裹剂。

(8) 阻塞性病变：指各种管道受阻（完全性或不完全性）后的改变。典型阻塞改变表现为阻塞段内腔变窄或消失、阻塞段近端的扩张及阻塞段远端的变窄。造成阻塞的原因甚多，如炎症性、纤维收缩、先天性（迷走血管压迫、肌肉肥厚、无孔处女膜等）、代谢性（动脉粥样硬化）、动力性（肠梗阻等）、机械性、结石或异物、肿瘤等。常发生于：血管（动脉或静脉）；胆管；胰管；幽门；肠道；输尿管；输卵管；阴道等。

(9) 瘘：指各种管道之间不应存在的相通。例如：血管之间的动、静脉瘘；胆囊、肠道瘘；膀胱—阴道瘘；直肠—膀胱瘘；肾透析病人的前臂“人工动、静脉瘘”；人工血管间分流（如门、腔静脉分流）；人工金属血管支架分流（如经颈静脉肝内门静脉、肝静脉间金属支架分流）；内脏、皮肤瘘（感染或手术后造成）。各种“瘘”的声像图表现不同。

(10) 异物：非正常体内、组织内物体的存在称作异物。异物可从外界射入、摄入、自行置入或者医疗工作中遗留所致。如铁屑、玻璃、竹木、橡胶、塑料、纱布、针或器械、极难消化食物、毛发以及各种其它物体。超声可检出眼内异物（金属、竹木、玻璃）、胃柿石、胃毛发石、胃及十二指肠异物（从外界进入）、膀胱内异物（多为自行置入）、阴道内异物（子宫帽遗留未取出或妇科检查后遗留纱布等）；注射针折断（常在肌肉内）；手术时遗留（针、钳、剪、纱布等）物。枪伤、火器伤（伤部金属碎屑），以及少见的心脏内异物（铁屑或静脉内营养塑料管折断，从静脉流入心腔），等等。在声像图上，金属异物为甚亮斑块，伴后方彗星尾；橡胶、塑料等异物回声与软组织相似；纱布等异物常为较低回声团块，无定形。

宫腔内节育器在声像图上表现规律同上。除根据形态外，可分出其为金属或非金属性。但不应误诊其为异物，致使病员心理紧张。

(11) 活动体：除妊娠外，体内外加的活动体较少。可能发现胆囊内、胆道内或肠道内蛔虫的蠕动。随体位变化而活动的结石应称作重力转移，不称作活动体。

(12) 脏器功能：根据其收缩、舒张期的体积改变或者动作节奏或活动幅度以评估脏器功能。已用于临床的有：心功能、胆囊收缩功能、排尿功能等；进行观察研究中的有：胃蠕动、射精、宫颈纤毛蠕动、正常子宫收缩、肌肉收缩、骨关节活动等。用超声监测胎儿心率变化研究胎儿听力产生及发展等。

(13) 生理周期：用超声观测育龄妇女在月经周期中的卵巢、滤泡、黄体、子宫内膜变化及排卵时间，帮助妇科内科内分泌研究，并指导避孕及治疗妇女不孕症。

(14) 妊娠生理：用经腹超声或经阴道超声观察从早孕至围产期间的胚胎生长发育。如中枢神经系统的发育、心脏与大血管的发育等等。为人类胚胎学及遗传学、优生学（及早发现胚胎畸形）等方面提供客观资料。然而，要重视超声剂量学，严格掌握每次检查时射入胚胎的总能量，过高声能的输入不能保证对胎儿安全的影响。这一工作必须由经过严格正规培训的、具良好道德品质的超声诊断研究人员控制进行。

4. 操作手法

(1) 体外经皮超声检查一般不需行检查前准备；查胆囊者应低油饮食 1～2 天，当天禁食；查胰腺者晨起排空大便；肠气胀者应服用驱气药或加作清洁灌肠；查膀胱、子宫及附件者应先饮水，使膀胱呈半充盈状态。检查前在皮肤表面涂布确切符合医学要求及不损害探头的超声耦合剂，以增加声束至皮肤间的声能穿透。操作时应遵守：1）系列顺序超声扫切法；2）对称脏器左右比较法；3）多切面病灶确定法；4）依靠超声解剖学知识的分区定位法；5）病灶的细致观察、显示与分析，等等法则。

(2) 腔内或导管式超声检查必须根据要求，如消毒、加保护套、加水囊或其它条件后进行。术中超声检查其探头与电缆线必须专为手术用设计，严格消毒及遵守无菌操作。

(3) 妇科超声检查必须有护士或另 1 名女医生在旁；行阴道探头超声检查前必须先经病人同意签字。

5. 前沿研究　近年来超声诊断发展极为迅速，其前沿研究为：

(1) 血管腔内及非血管腔的导管式超声成像。已有报道用导管式探头从尿道经膀胱插入输尿管，并发现由迷走血管压迫近端输尿管所致的肾盂积水及嵌入输尿管肌层的小结石（静脉肾盂造影及膀胱镜均未发现）。

(2) 小器官超声成像：在甲状腺、乳腺内可发现 1mm 直径的小病灶；可分清皮肤各层。

(3) 胃肠道超声造影成像：在服用“胃造影剂”或开水后，可显示胃至十二指肠（偶可至第三段）；在清洁灌肠后再用 1500ml 生理盐水保留灌

肠，可显示升结肠至直肠段。可检出某些炎症、溃疡、息肉、肿瘤、憩室等病变。

(4) 运动系统：肩关节、髋关节、肘关节、跟腱、各部肌肉的病变均有研究报道。

(5) 超声造影：除心腔造影、心肌造影外，全身有关脏器的超声造影研究不断发展。可分属两大类：①微囊包裹的微泡（最新一种为液⋯气转换型微泡）使微小血管显影，从而根据血管分布及血供情况以分析、诊断疾病；②注入为网状内皮系统吞噬后即超声回声增强的造影剂。某些疾病的病灶内不存在网状内皮细胞（如肝癌），则可获得负性显影结果。

(6) C型超声成像：为与B型超声切面相垂直的切面显示。通常C型切面系与放置探头处的皮肤面平行，C型扫查又名等深扫查（constant depth scan）。

(7) F型超声成像：为介于B型与C型切面间的任何角度的可调切面。此种图形必须先用大容量计算机构成三维图形后，从这个三维图中选出显示，F型扫查又名随切扫查（flexible scan）。

(8) 三维超声成像：用B型扫切多幅（通常80～250幅）声像图并将信息存储入计算机，作出三维空间重组图形。具丰富的立体感，可任意选择显示其表面观、透视观、鸟视观等。三维图又可分为：①静态；②动态（即目前俗称的四维）；③实时三维显示。三维超声成像可用于心血管、全身脏器及胎儿立体成像研究。

(9) 谐频成像（harmonic imaging）：在微泡造影剂遇到入射超声主频率的能量后，它不仅散射与入射频率相同的回声，还由于非线性声学中的谐频效应，产生为入射超声频率的2倍、3倍或更高倍数的回声。其中以2倍的频率（1次谐频）回声的能量最大。发射主频后接收其1次谐频的声像图，则可抑制原图中的噪音而清晰显示谐频图形。利用谐频成像进行超声血流造影时，可特别清晰地显示微小血管中的血流流动。

（徐智章）

参考文献

1. 王快雄主编．影像诊断学．第一版，上海：上海医科大学出版社，1991
2. 朱世亮，周永昌，徐智章主编．腹部疾病超声诊断．第一版，上海：上海医科大学出版社，1992
3. 王纯正主编．超声学．第一版．北京：人民卫生出版社，1993
4. 徐智章．超声诊断学进展．引进国外医药技术与设备，1994，试刊号(10月):6
5. 曹海根，王金锐主编．实用腹部超声诊断学．第一版，北京：人民卫生出版社，1994

（二）多普勒超声诊断

多普勒超声（Doppler ultrasound）是利用超声波的多普勒效应研究心血管血流动力学的一门诊断技术。目前临床上常用的多普勒超声技术主要包括三种类型：脉冲波多普勒（pulsed-wave Doppler）、连续波多普勒（continuous-wave Doppler）和彩色多普勒血流显像（color Doppler flow imaging）。

1. 技术原理

(1) 多普勒效应：多普勒效应（Doppler effect）是指各种类型的波源和接收器之间相对运动而引起的接收频率与发射频率之间差别的一种物理学效应，在日常生活中经常可以观察到。例如，当远处静止的火车鸣笛由远而近驶来时，尽管笛声本身的音调保持不变，但人耳仍感到笛声变尖，即声波频率升高，反之，当火车鸣笛由近而远驶去时，人耳即感到笛声变粗，即声波频率降低。多普勒超声检查时，探头发射的超声波以频率 f_0 入射到血流的红细胞，部分能量被红细胞反向散射至探头，假设红细胞静止不动，则探头的发射与接收频率应相等。但事实上红细胞在流动，若方向朝向探头，探头的接收频率（f_0+f_d）将大于发射频率，f_d 称为多普勒频移，其值由如下的多普勒方程给出：

$$f_d=\frac{2f_0}{c}\cdot v\cdot\cos\theta \qquad (1)$$

式中 f_0 为探头的发射频率，c为超声波在人体组织中的速度，v为血流速度，θ为声束与血流方向之间的夹角。由于 f_0 和c为已知数，当探查声束与血流方向平行即 $\theta=0°$ 时，$\cos\theta=1$，故已知 f_d，即可求出v，这就是多普勒超声技术能以定量测定血流速度的原理。由上式可见，为了测得最大血流速度，必须使声束方向与血流方向尽可能地平行。

(2) 脉冲波多普勒：这一技术在很多方面相似于影像超声心动图技术。探头作为声源发出一组超声脉冲波之后，即作为接收器接收反射的回声，但与影像超声技术不同的是，脉冲波多普勒的接收器并不接收所有反射的回声，而是在选择性的时间延迟后，才开始接收回声信号。由于声速为常数，人为地改变时间延迟，就可以得到不同深度的超声反射信号，这种沿超声束的不同深度对某一区域的多普勒信号进行定位探查的能力称为距离选通，此区域称为取样容积。取样容积是一个三维的体积，其

长度取决于脉冲波的波长与数目的乘积，其宽度和高度则取决于探查区域处超声束的横截面积。仪器通过改变发射脉冲波的数目可调节取样容积的长度，使之适合于所要探查的解剖结构，这就使脉冲波多普勒可在二维超声切面内的每条扫描线、每条扫描线的不同深度以及每个深度的不同长度上进行定位调节，从而保证了血流定位探查的准确性，这对于心脏和血管疾患的定位诊断，是一个十分重要的优点。脉冲波多普勒的主要缺点，是所测流速值受到取样频率的限制。根据取样定理，取样频率必须大于多普勒频移的两倍，才能准确地显示频移的方向和大小，取样频率的 1/2 称为 Nyquist 频率极限。如果多普勒频移值超过这一极限，脉冲波多普、勒所检出的频率改变就会出现大小和方向的伪差，称为频率混淆（frequency aliasing）。由于这一缺点，脉冲波多普勒不能定量测定多种心血管疾病时所见到的高速血流。

(3) 连续波多普勒：这种技术使用双晶片探头，一个晶片连续地发射脉冲波，另一个晶片连续地接收反射的回声。由于脉冲波的发射无时间延迟，其取样频率理论上应等于探头的发射频率，一般高达 2MHz 以上，去除信号转换和电路计算造成的延误，目前新型连续波多普勒技术所能检出的最高流速可高达 10m/s 左右，这已能完全满足临床上高速血流的测量的需要。连续波多普勒测量高速血流的能力，对于定量分析心血管系统中的狭窄、返流和分流性病变，是一个非常重要的优点。连续波多普勒的主要缺点是缺乏距离选通的能力，这一技术将声束内的所有信号均记录下来，无法确定不同回声信号的来源，因而不能进行定位诊断。然而，将脉冲波多普勒与连续波多普勒技术相结合，则可取长补短，相得益彰，达到定位和定量诊断的双重目的。

在现代仪器中，脉冲波和连续波多普勒技术对回声信号的频率分析均采用快速 Fourier 转换 (FFT) 的方法，并以频谱显示作为多普勒频移信号图象输出的主要方式。在这种显示中，横坐标代表频移持续的时间，纵坐标代表频移值即血流速度的大小，零位基线区分频移方向，基线以上和以下的频移信号代表朝向和背离探头的血流，频谱灰阶代表信号的振幅，即脉冲波多普勒取样容积或连续波多普勒探查声束内具有相同流速的血细胞相对数量的多少，频谱在纵坐标上的宽度代表某一瞬间取样容积或探查声束内血细胞速度的分布范围。因此，频谱显示实际上是多普勒信号振幅、频率和时间的三维信息，这对于反映取样部位血流动力学的变化，是一种较为理想的方法。

(4) 彩色多普勒血流显像：彩色多普勒血流显像是一种较新型的多普勒超声技术。前述的脉冲波和连续波多普勒仅能提供一维方向上的血流信息。为了获得二维超声切面内的全部血流，彩色多普勒技术在每帧图像内设立 32～128 条扫描线，每条扫描线上约有 250～500 个取样点，故每帧图像内的取样点可达一万个以上，这就要求仪器在 30ms 的时间里必须分析 15 000 个以上取样点的多普勒频移信号。如仍采用频谱分析的方法，则计算速度远远达不到实时显示的要求。为了解决这一问题，彩色多普勒采用了新的频率分析方法——自相关技术。所谓自相关技术是将不同时刻的信号取值进行相互关联的技术，即对比同一取样部位的两个连续的多普勒信号，提取并分析相位差。这一技术可在 2ms 的时间里迅速处理来自众多取样点的大量多普勒频移信号，迅速测出血流速度、血流方向和速度方差。为了适时和直观地显示大量的取样数据，彩色多普勒技术将频谱信号以色彩显示，流速的大小以色彩的亮度表示，流速越高，色彩越亮；流速的方向以红蓝两色的区别来表示，朝向探头的血流显示为红色，背离探头的血流显示为蓝色；血流的性质以绿色表示，层流各点速度间的差别小，湍流各点速度间的差别大，当这种差别超过仪器规定的阈值时，图像中则出现附加的绿色斑点，表明有湍流存在。由于彩色多普勒本质上属于脉冲波多普勒，其所测流速同样受到 Nyquist 频率极限的影响，当所测流速超过这一极限时，则发生频率混淆，称为彩色逆转，即红色血流变为蓝色，反之亦然。此外，这一技术的大量数据处理造成时间延迟。为了保证足够的帧数，必须缩小图像的扇形角度，这样就减小了二维图像的显示范围。

2. 临床应用　多普勒超声技术的临床应用主要涉及三个方面：异常血流的定性诊断、射流速度的定量测定以及体积血流的定量测定。

(1) 异常血流的定性诊断：在心血管疾病中，血流的异常主要表现在以下四个方面：①血流速度异常：系指所测流速高于或低于正常范围，大多数心血管疾病产生血流速度的异常。例如，二尖瓣狭窄的患者二尖瓣口舒张期流速明显升高，而扩张型心肌病的患者各个瓣口的前向血流速度明显降低。在脉冲波多普勒的频谱图中，通过测量流速的大小即可识别流速的异常升高或降低，在彩色多普勒血流图像中，通过观察色彩亮度的大小即可估测流速

的异常变化；②血流时相异常：系指血流的持续时间长于或短于正常，或者血流出现于正常情况下不应出现的时相。例如，主动脉瓣狭窄使收缩期主动脉血流的持续时间延长，而肺动脉高压使收缩期肺动脉血流的持续时间缩短。在正常情况下，左室流出道内无舒张期血流信号，而主动脉瓣返流时，左室流出道处可出现全舒张期的返流信号。在脉冲波和连续波多普勒的频谱图中，通过观察血流频谱与心电图之间的关系即可明确有无血流异常。在彩色多普勒血流显像技术中，采用二维图像的逐帧分析或血流显像的M型显示，亦可确定有无血流时相异常；③血流性质异常：系指血流失去正常的层流状态而变为湍流状态。例如，二尖瓣返流在左房内产生明显的收缩期湍流，而主动脉窦瘤破入右室时则在右室内出现连续的湍流信号。在脉冲波多普勒检查中，湍流表现为多个粗糙的音频信号和低频双向的频谱增宽或充填。在彩色多普勒血流图像中，湍流表现为多个黄、绿、青色的斑点。然而，在利用上述表现诊断湍流时，必须排除频率混淆、低滤波阈值、增益过强等技术因素所造成的伪象。由于湍流中的红细胞向各个方向流动，湍流的探查并不需要声束与血流方向的平行。相反，只要将脉冲波多普勒的取样容积置于湍流区或只要彩色多普勒血流显像中包含了湍流区，无论声束与血流方向的夹角多大，总是可以检出湍流信号。因此，湍流的定性诊断并不困难，但重要的是进一步探查湍流的来源，因为一个部位的湍流可以通过连续和诱导效应导致其他部位的湍流，亦可通过掩盖效应掩盖其他部位的湍流；④血流途径异常：系指血流流经正常心脏和血管中不存在的血流通道。例如，左房的血流通过房间隔缺损进入右房，降主动脉的血流通过未闭动脉导管进入肺动脉。在脉冲波和连续波多普勒超声检查中，血流途径的异常表现为正常情况下无血流信号的部位出现高速射流或显著的湍流。在彩色多普勒血流图像中，血流途径异常表现为通过心腔或管腔之间异常通道的彩色血流束。

(2) 射流速度的定量测定：在大多数情况下，湍流的出现是由于高速射流的存在。当利用脉冲波多普勒或彩色多普勒血流显像技术检出湍流之后，必须追根求源，进一步探查是否存在高速射流。由于大多数射流的速度超过脉冲波多普勒或彩色多普勒的 Nyquist 极限，因此必须应用连续波多普勒进行探查，一旦发现有高速射流，则应努力测得最大流速，以进行血流动力学的定量分析。近年来的许多实验和临床研究均已证明，在高速射流病变时，射流速度和压力阶差之间的关系遵循如下的简化的柏努利方程：

$$\Delta P = 4Vp^2 \qquad (2)$$

应用这一方程，可将连续波多普勒测定的最大射流速度（Vp）转化为最大压力阶差（ΔP），由此可计算出心血管疾病定量诊断所需的多种血流动力学指标。例如，在二尖瓣狭窄的患者，若连续波多普勒测量的二尖瓣口舒张期最大流速为 2m/s，代入上述方程，可计算出舒张期最大跨瓣压差为 $4 \times 2^2 = 16$mmHg（2.13kPa）；在三尖瓣返流的患者，若连续波多普勒测量收缩期最大返流速度为 3m/s，则可计算出最大返流压差为 36mmHg（4.79kPa），加上估测的右房压（一般取 10mmHg 即 1.33kPa），即可计算出肺动脉收缩压为 46mmHg（6.12kPa）；在室间隔缺损的患者，若连续波多普勒测量的经室缺口的收缩期最大分流速度为 4m/s，则可计算出最大分流压差为 64mmHg（8.51kPa），以肱动脉收缩压代替左室收缩压并减去这一分流压差，即可得出右室收缩压。由此可见，射流速度的准确测量，对于心血管疾病的定量诊断具有极为重要的临床意义。

由前述的多普勒方程可知，为了测得最大流速，必须尽可能地使声束平行于射流的方向，否则将导致流速的低估。由于流速和压差间的平方关系，流速测量的误差在计算压差时将被进一步放大。例如一个 20°的声束-血流夹角仅产生 6%的流速低估，但产生 12%的压差低估。当声束一血流夹角达到 40°时，流速低估为 24%，但压差低估为 41%。在引导连续波多普勒声束定向的各种方法中，以二维超声图像所显示的解剖结构的方向作为血流的方向是不可靠的，因为解剖结构的轴向并不一定代表血流的方向。当出现高速射流时，射流方向常在空间发生转折，难以从二维图像中预测。彩色多普勒血流显像技术的出现使血流的直接显示成为现实，在彩色血流图像中，可直接观察到声束与血流的夹角，然而，这一技术所显示的平面角仍不等于三维方向上的声束-血流夹角，以前者代替后者仍可造成流速测值的低估。因此，在测量高速血流时，必须寻找一切可能的透声窗口，从多个探头位置和角度进行探查，以求获得最大速度。

(3) 体积血流的定量测定：在对心血管疾病进行血流动力学的定量分析时，经常需要测量心腔和大血管中的体积血流（volumetric flow），即一次心动周期中通过心脏瓣口或大血管的血流量，由此可计算出心搏量、心输出量、返流量和分流量等一系

列重要的血流动力学指标。按照流体力学的原理，在单位时间流经刚性管道的流量（Q）等于管腔横截面积（A）与管腔平均流速（$\bar{V}$）乘积，即：

$$Q = A \cdot \bar{V} \quad (3)$$

应用二维超声心动图可测量出心脏瓣环和大血管的横截面积，应用脉冲波多普勒技术可测量出上述部位的血流速度，从而可应用以上原理计算出体积血流。然而，这一方法的应用必须符合三个基本假设：①管腔横截面积固定不变；②截面流速分布一致；③声束与血流方向的平行。心脏瓣环处的流量测定较符合上述假设，因而准确性较高，而在周围血管由于流速分布不一致且声束-血流夹角较大，血流量测定的准确性较低。在无心内返流或分流的患者，计算一次心动周期中通过任一瓣环的血流量即为心搏量，后者乘以心率即为心输出量；在瓣膜返流如二尖瓣返流的患者，舒张期二尖瓣血流量代表了左室全部血流量，收缩期主动脉血流量代表了左室有效心搏量，二者之差即为二尖瓣返流量；在心内分流如室间隔缺损的患者，收缩期主动脉血流量代表了体循环血流量，收缩期肺动脉血流量代表了肺循环血流量，二者之差即为分流量。由此可见，多普勒超声的体积血流测量技术对于心血管疾病的定量诊断具有十分重要的意义。

（张 运）

参考文献

1. 张运．多普勒超声心动图学．青岛：青岛出版社，1988．3～58
2. Hatle. L, Angelson B. Doppler. Ultrasound in cardiology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985. 32～74
3. Nanda NC. Textbook of color Doppler echocardiography. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989. 7～68

（三）介入性超声

1．简介 介入性超声是以超声诊断的技术与设备作为中介，在声像图显示的基础上进行穿刺、插管或其它技术作更进一步诊断或达到治疗等目的者。

介入性超声的涵义甚广。利用一切超声诊断仪的“液性…实质性”判别能力及超声测距（ultrasonic range detection）技术，对所需体内的靶标进行导引穿刺。①在A型超声仪中，用以作肾活检定位（Berlyne，1961）、胸腔穿刺（Joyner，1967）、肝穿刺（Holm，1972）、羊膜囊穿刺（Bang，1972）等。②M型超声仪，亦可用作胸腔穿刺（Joyner，1967）；③二维超声进入临床应用后，于1979年至1980年间利用实时声像图引导下有效地对体内靶标进行穿刺。而取代了先前的A型与M型两种方法。④多普勒超声可测出血流信号，曾有利用该种设备加以附加装置使颈静脉穿刺置入塑料细管提高成功率。⑤彩色多普勒超声诊断仪（三功仪）兼具软组织成像及血管流道彩色显示能力，完全可取代第④种方法。且可在介入性超声操作时使穿刺针避开血管或使之有效地命中血管。

2．对仪器设备的要求 一般说，在要求不高的场合，所有的B型超声仪均可用于介入性超声技术。但为了提高穿刺命中率，减少穿刺中的组织损伤，减少多次试穿，降低并发症，应对仪器设备提出要求：

（1）分辨力：其轴向分辨力在1～1.5mm；侧向分辨力（焦区）1.5～2.0mm。否则，靶标边缘模糊。

（2）距离刻度误差：垂直距离差应<4%；侧向距离误差应<6%。否则，刻度误差再加以声束折射效应，常使穿刺针明显偏离靶标，不能一次成功。

（3）穿刺引导线：应与探头实际针刺角度严格调正，以减低不同步误差。

（4）穿刺探头：专为穿刺设计的线阵探头。又分2种。1种在探头晶片群中抽去数片形成一裂隙，该处供穿刺针横向置入；1种系在探头的纵轴开槽，凡开槽所及部位的晶片均被切割成2段小片，穿刺针纵向置入。后1种探头较易显示穿刺针的针尖。

（5）探头穿刺附加器：在探头外壳某部加一夹具，夹具上设计小型穿刺引导架及针槽，或作固定角度或可调节变动角度。

（6）针具：穿刺针种类甚多。如经皮穿刺细针（Chiba针，21～23G），经皮穿刺粗针（17～19G），组织学检查针（Sure-cut，21～23G），组织切割槽针（Tru-cut，14～18G），Vacu-cut（18～22G）等。另有加针尖显示的穿刺针及针尖加置超声接收显示报警的专用针等。

（7）置管引流用具：包括各种直型、弯型、猪尾型、单孔型、多孔型导管及导管针、PTCD引流管等。

（8）其它特殊用具：包括导管鞘、转向金属导丝、气囊导管、金属支架等。

3．操作手法 分为6个步骤：

（1）显示靶标，确定穿刺皮肤点及针刺途径。避免选择包膜下入路（需至少经过脏器正常组织

1cm 以上)；避免经血管、胆管或其它管道后进入病灶（穿刺靶标为管道者例外)；避免经胃、肠道穿刺（但胰腺穿刺可允许用 22G 细针在空腹无胃内容时，经胃穿刺进行)；避免穿刺伤肺或心壁(行心肌活检时例外)。

(2) 穿刺点定位及皮肤消毒。消毒液禁用酸、碱、盐及金属化合物（$HgCl_2$，红汞酊，柳汞酊等)。不得使用有机溶剂。

(3) 取用已消毒的穿刺探头（或附加器)、针具及其它用具。

(4) 1%～2%普鲁卡因局麻。

(5) 预计穿刺针最大刺入深度。加入探头针路距离后，用深度限制夹予以固定。

(6) 针刺进入靶标区后，根据原定需要或作抽液检查、吸取细胞学检查、活组织检查等；或利用穿刺针进入某些管、腔后进行注药 X 线造影；或作抽液、抽脓、置引流管达到治疗要求；或在病灶内注入药物作介入性治疗。亦有穿刺胎儿脐带血管行 Rh 因子胎儿换血治疗者，穿刺取卵试管婴儿工作获很大成功。

4. 适应证　适应范围甚广。可用于颅脑、眼、甲状腺、纵隔、胸腔、心脏、肝、胆、胰、胃肠道、肾脏、前列腺、阴囊、妇产科及四肢、骨关节等。除上述诊断工作外，介入性治疗通常用于积液抽吸，脓肿引流，抗生素或特效药物注射，抗癌药注入，硬化剂，血管栓塞剂，放射性同位素的直接注入，以及通过较粗内径的穿刺针（通常 14G）引入 Nd-YAG 激光、微波、电极等物理因子治疗或经细针注入煮沸的高温生理盐水行热凝固治疗。

5. 禁忌证　介入性超声的禁忌证如下：

(1) 未经纠正出、凝血因子异常的病人或有严重出血倾向者。

(2) 休克病员未纠正者。

(3) 极度衰竭病员。

(4) 神志不清或高度不合作病员。

(5) 酒精过敏者（注意不能行酒精注入治疗及注意选择皮肤消毒液)。

(6) 碘过敏者（不能行碘油栓 Èü 及注意选择皮肤消毒液)。

6. 并发症　介入性超声可产生并发症。应注意操作手法并在术后进行观察：

(1) 出血：病人烦躁不安、脉率变速、搏动减弱、血压下降，需输血或紧急手术。

(2) 渗液：如胆道穿刺后胆汁沿针孔渗入腹腔；注入酒精或其它药物后沿针道进入体腔，造成剧痛。

(3) 扩散感染：感染灶穿刺后病原沿穿破小血管或针道扩散，造成菌血症。

(4) 肿瘤种植：恶性肿瘤经穿刺后沿针道扩散、生长或种植至脏器包膜、体腔内。

7. 注意点　介入性超声应该认为是超声引导下的一种小手术，与一般手术具有同等的风险。因此应注意以下各点：

(1) 必须由训练有素的超声专业人员操作。

(2) 必须备好各种抢救设备，包括给氧与输液。

(3) 必须以外科临床医师为后盾，出现严重出血时便于紧急手术。

(4) 必须熟悉超声解剖，手法熟练，操作轻柔，减少损伤。

(5) 根据不同病人的具体情况与穿刺不同脏器的实际过程，以确定穿刺后的留察时间。预计可能发生并发症的病人应留院加强观察，不可抱侥幸心理，放走应观察的病人。

(6) 应开设介入性超声门诊。根据适应证挑选病员并作穿刺后随访。

（徐智章）

参考文献

1. Holm HH and Kristensen JK. Interventional Ultrasound. lst ed, Copenhagen: Munksgaard. 1985
2. 曹海根主编. 超声导向穿刺诊断与治疗. 第一版. 北京：人民卫生出版社, 1989
3. 董宝玮主编. 临床介入性超声学. 第一版. 北京：中国科学技术出版社, 1990
4. 吕国荣, 张武主编. 腹部介入性超声学. 第一版. 香港：香港新世纪出版社, 1993

三、X 线成像

(一) 传统 X 线成像

1. 基本原理　X 线具有穿透性及荧光、感光和电离作用。不同密度和厚度的物质，对 X 线的吸收能力不同。当以 X 线投照人体时，被投照部位天然存在的或人工造成的组织、器官的密度差别，将使 X 线发生不同程度的衰减。以荧屏 [包括影像增强器 (intensifier) 输入屏]、充电硒板或感光胶片直接感知透过人体，带有组织、器官密度差别信息的 X 线，并在其中形成组织、器官的影像或影像潜影 (latent image)，此即传统 X 线成像的基本原理。

2. 临床分类　按是否使用造影剂，传统X线检查可分为非造影检查和造影检查两类，后者包括支气管造影、心血管造影、关节造影、消化道造影、胆系造影、泌尿系造影、子宫输卵管造影、脊髓造影、脑血管造影、周围血管造影等。按所用影像显示手段不同，传统X线成像可分为透视检查和摄片检查。透视检查又可分为普通透视检查及影像增强器——电视透视检查，摄片检查又可分为普通摄影及特殊摄影，后者包括体层摄影、软X线摄影、放大摄影、记波摄影、高千伏摄影、立体X线摄影及荧光缩影等。硒静电X线摄影是采用充电特制硒板代替胶片进行的X线摄影，原理上既可用于普通摄影也可用于特殊摄影，但因其步骤较多，成像效果不如胶片，目前已很少使用。

3. 应用

(1) 普通透视检查：原理上可用于人体任何部位的检查，但由于其影像亮度通常较差，使其在较厚或密度对比较差部位的检查方面受到限制。

(2) 影像增强器-电视透视检查：可用于人体任何部位的检查。由于其影像亮度足够，允许在明室条件下工作，不仅方便了诊断工作，而且为开展介入治疗提供了条件。

(3) 普通摄影：可用于人体任何部位的检查。透视检查中的点片摄影，亦属普通摄影。

(4) 体层摄影（tomography）：常用于检查平片难于显示、重叠较多及位于较深部位的病变。

(5) 软X线摄影（soft ray radiography）：用于软组织摄影，如肢体软组织和乳腺摄影。

(6) 放大摄影（magnification radiography）：用于显示被检部位的细节，以查明有无早期和细微病变。

(7) 记波摄影（kymography）：主要用于记录心脏大血管的搏动，协助心包、心肌、心瓣膜疾患及主动脉瘤的诊断，也可用于记录膈肌和胃肠道的活动情况。

(8) 高千伏摄影（high KV radiography）：用于显示可能被致密结构掩藏的病变。最常用于胸部，在获得气管、支气管、肺和纵隔病变更多的诊断信息方面很有帮助。

(9) 立体X线摄影（stereoradiography）：主要用于结构复杂或体层较厚部位病变的观察，对于了解病变的立体形态及其与邻近结构的关系有所帮助。

(10) 荧光缩影（fluororadiography）：使用普通相机拍摄透视荧屏上影像的普通荧光缩影适用于肺部的集体检查。使用具有连续摄片功能的相机拍摄影像增强器输出屏影像的特殊荧光缩影，适用于活动脏器或动态影像的观察。

(二) 数字X线成像（digital x-ray imaging）

1. X线CT成像（x-ray computerized tomography）

(1) 基本原理：一定厚度的人体横断面，可以看作是由众多体积和厚度相同的组织块（体素）组成的平面结构。当X线管及与其相对的探测器绕体轴同步运动时，探测器测到的X线强度将因其穿过的组织密度不同而变化。此种变化由光电转换器转变为电信号，再经模/数转换器转变为数字，送至计算机处理后，就能得到反映各组织块在真实空间中位置和密度的数字矩阵（matrix）。此数字矩阵可暂存于磁盘或磁带中，并能在计算机控制下自磁盘或磁带中读出，经数/模转换器，转变为按数字矩阵排列的由众多黑白不等的小方块（象素）组成的图像，即X线CT图象。

(2) 临床应用：一般来说，X线CT可用于人体任何部位的检查。无组织结构重叠问题的断面图象、高的密度分辨力、可用CT值对组织密度进行定量分析、可用不同的窗技术显示组织对比、可进行对诊断和鉴别诊断有价值的增强扫描——所有这些X线CT的特点，使它比传统的X线成象技术，能够提供更多的诊断信息，从而在确定病变有无、病变的定位、定量乃至定性诊断方面，对传统X线成象技术做出有价值的补充。

头面部X线CT检查主要用于颅内及五官疾病的诊断。前者包括脑瘤、脑血管意外、脑外伤、颅内炎症及寄生虫病、脑先天畸形与新生儿疾病以及其它脑实质病变，如多发性硬化、白质营养不良等。后者则主要包括眶内、鼻及鼻窦、喉部、唾液腺肿瘤、听骨及内耳疾病特别是内耳发育异常。

颈部X线CT主要用于甲状腺病变，甲状旁腺肿瘤，颈部软组织如颞下窝、翼腭窝、侧咽间隙病变、咽部肿瘤以及颈部淋巴结病变的诊断。

X线CT可以显示胸片上难以发现的纵隔淋巴结肿大，肺内隐匿部位的病变，肺内细小的病变以及胸膜结节病变。对于胸片上已发现的肺及纵隔病变，X线CT可进一步帮助确定其性质。X线CT可以显示肺叶及肺段支气管的狭窄或截断，这对肺癌的诊断很有帮助。近年来开展的肺部高分辨力CT扫描，可以显示胸片上不能显示的弥漫性肺间质病变。

X线CT在诊断心脏大血管疾病方面的能力受

设备条件的限制。常规的CT设备目前主要用于心包及大血管（主动脉、腔静脉）病变的观察，在使用心电门控的X线CT检查时，可以显示心动周期中心壁运动情况，心肌厚度变化，心腔大小变化，从而有助于室壁瘤、心肌病的诊断和判断心室的射血功能。对心脏大血管病变详细的解剖结构、心肌灌注及血流的研究，则须依靠超高速CT（ultrafast CT）。

X线CT在检查肝、胆、胰、脾、肾、输尿管、膀胱、盆腔内器官及腹膜、网膜、肠系膜病变方面优于传统X线成象技术。它可以确定肿瘤的存在、位置、大小，对临近结构的侵犯，有无淋巴结和其它器官转移，从而有助于肿瘤分期，帮助制订治疗方案和估计预后。X线CT虽可观察胃肠壁，有助于肿瘤范围估计，但是由于肠管的运动和纡曲，使准确的检查受到影响，诊断常须结合钡剂检查。

X线CT在诊断脊柱及脊髓病变方面有一定的价值。前者主要包括脊椎损伤、椎间盘脱出、椎管狭窄，后者主要包括脊椎管内肿瘤。四肢骨关节疾病多可由平片做出诊断，较少行X线CT检查，但在骨或软组织肿瘤时，CT可帮助分辨肿瘤的侵犯范围。此外，X线CT还可用于骨矿物质的定量研究。

X线CT定位准确，可用于立体定位手术，对器官病变的活检，血肿、囊肿等的穿刺引流起引导、监视作用。

2．数字减影血管造影（digital subtraction angiography）

（1）基本原理：数字减影血管造影的基本原理，包括两个主要内容，一是数字X线成象技术，二是减影技术。

数字X线成象技术是在影象增强器——电视透视基础上发展起来的X线成象技术。在这种技术中，影象增强器输出屏的影象由高分辨力摄象管进行序列扫描，所得到的连续视频信号被转变为间断的、各自独立的信号，有如把输出屏上的图象分割成许多小方块，即像素（pixel）。这些间断的、各自独立的信号经模/数转换器转变为数字，并按序列排列成数字矩阵，亦即将输出屏影象数字化。数字矩阵的每个数字经数/模转换器转变为模拟灰度并于监视器上显示，这个图象即为经数字化处理后的图象。

数字X线成象技术问世以前，血管造影的减影处理是利用光学原理进行的，即利用一张非造影片和与之完全对合的血管造影片，经再次曝光后，获得另外一张仅保留血管影象的胶片。数字X线成象技术问世后，减影工作改由计算机完成，即所谓电子减影（electronic subtraction）。其工作原理是：被选作减影对的两幅图象经模/数转换后形成两个不同的数字矩阵，经计算机处理，使两个数字矩阵中代表骨骼及软组织的数字被抵消，而代表血管的数字被保留，经数/模转换器转变为模拟灰度并于监视器上显示，便获得了只有血管影像的减影图像。

（2）临床应用：与常规血管造影相比，数字减影血管造影的突出优点，是提供了无骨骼软组织影的血管造影图像、明显高的密度分辨力、大得多的信息储存量、独特的后处理功能以及允许进行血流动力学方面的研究。但目前数字减影血管造影的空间分辨力，尤其在小血管方面，尚不如常规血管造影，且其视场较小，再加上可能产生的运动伪影的影响，在显示血管细微变化方面，尚不能取代常规血管造影。

头颈部的数字减影血管造影主要用于颈动脉及椎-基底动脉系统血管病变的检查及静脉窦的观察。在颅内肿瘤的病人，可用于显示肿瘤供养和引流血管的数目、位置，肿瘤血管的多少、结构以及相应静脉窦的情况。数字减影血管造影还可用于发现甲状旁腺腺瘤及作为颅内病变、颈部血管术后（包括介入性治疗术后）的随访手段。

胸部的数字减影血管造影可以用于研究心脏的功能，如收缩与舒张末期左心室大小的测量、左心室射血分数的计算、局部左心室壁运动的评价以及心肌体积的测量，也可用于冠状动脉、主动脉、锁骨下动脉、腔静脉狭窄、阻塞或扩张性病变如动脉粥样硬化、大动脉炎、主动脉缩窄、腔静脉梗阻、肺动脉栓塞、动脉瘤及夹层动脉瘤、Marfan syndrome的检查。数字减影血管造影还可用于肺动脉瘤、肺动脉起源异常、肺动静脉瘘、心脏肿瘤、室壁瘤、主动脉弓发育异常及某些先天性心脏病的诊断。

在腹部的数字减影血管造影中，腹主动脉造影主要用于显示腹主动脉瘤的部位和范围，显示腹主动脉的粥样硬化性病变以及区分夹层动脉瘤和假性动脉瘤。肝与脾动脉造影主要用于诊断肝脏肿瘤、外伤、可疑的门静脉疾病。肠系膜动脉造影主要用于严重腹痛，疑有肠系膜动脉闭塞或栓塞的病人以及门静脉病变。肾血管造影在腹部数字减影血管造影中应用最多，如肾动脉狭窄所致的高血压病人，

可明确病变的部位、范围及严重程度。肾移植术前，可对供肾者的肾血管进行详细了解，术后可鉴别急性肾小管坏死、急性排斥和手术并发症。肾肿瘤术前肾血管造影可了解下腔静脉、肾静脉受累情况，识别肿瘤供养血管，鉴别肾肿瘤的起源和范围，肿瘤发展阶段和血管闭塞情况。

数字减影血管造影可用于检查多种四肢血管的疾病，例如动脉粥样硬化性疾病、动脉瘤以及外伤引起的血管闭塞、假性动脉瘤、动静脉瘘。设置动-静脉透析瘘管或施行带蒂组织转移术前，数字减影血管造影可帮助了解血管的解剖情况。它也适用于正在接受瘘管透析治疗的病人，尤其是需要对流入动脉进行评价者。对先天性动静脉畸形及腘内陷等血管异常的诊断，数字减影血管造影也有帮助。

数字减影血管造影在介入放射学中应用广泛。血管成形术前，可以用它了解拟施术血管是否在诊断性造影后病变发生有意义的变化。血管成形术中，可以用它迅速观察远侧的血流情况，及时判断有无血管痉挛或血栓形成。血管成形术后，它可帮助了解有无手术并发症，包括血管痉挛及完全闭塞。实质性肿块，动静脉瘘、支气管动脉栓塞术前，可用数字减影血管造影了解血管的解剖。栓塞术中，可用它判断栓塞的完成情况，避免栓塞物返流入正常血管或引起其它并发症。在经导管药物灌注特别是动脉内溶栓治疗前，数字减影血管造影可清楚显示阻塞血管远侧的血流情况。灌注过程中，它可帮助了解灌注效果。动脉内灌注化疗药物前必需详细了解灌注血管的情况，以避免因灌注不当引起的并发症。在这方面，数字减影血管造影亦很有帮助。在采用灌注泵进行连续动脉内化疗的病人，数字减影血管造影可显示导管位置及有无并发症发生。在为控制胃肠道出血而行加压素灌注时，数字减影血管造影可帮助防止因导管安放不当引起的不良后果。

四、磁共振成像

(一) 基本原理

具有奇数个质子或中子的原子核具有自旋(spin)和磁矩(moment of magnetism)。氢原子核内含有一个质子，属于这样的原子核，且在人体内十分丰富。在缺少强的外部磁场的情况下，氢质子的磁矩方向杂乱无章，它们的磁性互相抵消，整个人体不显磁性。若将人体置于一强而稳定的磁场内，各氢质子的磁矩将受此外部磁场的影响而改变方向，或与外部磁场的方向一致，或与其相反。由于和外部磁场方向一致的质子数多于和外部磁场方向相反的质子数，在外部磁场的方向上（Z轴），就会出现一个被称为纵向磁化的净磁化（net magnetization）。

质子的磁矩与外部磁场的方向并非是完全一致的。因此，外部磁场就会对质子的磁矩产生一个力矩，使它环绕外部磁场的方向作回旋运动，即"进动"。进动的频率或称共振频率，等于氢质子的旋磁比与外部磁场强度的乘积。

在外部磁场中的氢质子的进动频率虽然相同，但它们的相位不一致，因此在垂直于Z轴的X-Y平面上不产生横向磁化。当在垂直于外部磁场的方向上以共振频率施加一短暂的射频脉冲（radio-frequency pulse）时，将引起各共振氢质子在离开Z轴更大的开角上进动且相位趋向一致，90°射频脉冲使各质子在X-Y平面上产生相位一致的进动，即产生最大的横向磁化，而横向磁化的振荡可在接受线圈中引起电信号。

在射频脉冲作用下，氢质子不但发生相位变化，而且吸收能量，跃迁至高能状态。射频停止后，氢质子的相位和能级均恢复到激发前状态，此一过程称为弛豫。处于不同物理和化学状态下的氢质子在射频激发及激发停止后的相位变化、能量传递和复原各不相同，这段时间称为弛豫时间（relaxation time）。有两种弛豫时间，即T_1和T_2。前者反映的是90°射频脉冲后纵向磁化恢复到平衡状态所需的时间，它涉及到高能级氢质子向晶格中低能级氢质子的能量传递。后者反映的是90°射频脉冲后横向磁化维持的时间或氢质子保持在相位中进动的时间，它涉及到共振氢质子间的相互磁性作用。

不同组织的氢质子密度、T_1和T_2值不同，在磁共振成象中它们产生的信号强度亦不同。液体流动如血液流动对磁共振信号强度的影响比较复杂，但一般可归纳为正常或高速流动的血液不产生或只产生很低的信号，流动慢的血流产生的信号强于静止血流（流动相关增强）。磁共振血管造影即是利用流动相关增强现象和快速扫描技术进行的血管成象技术。

磁共振成象与X线CT一样，都是在电子计算机帮助下进行的人体断面成象技术，不同者是，磁共振成象利用的是被检部位组织的氢质子密度，T_1、T_2值和血流速度的不同，而X线CT利用的是组织密度的不同。磁共振成象中，共振质子的空间位置是通过分析所接收的射频信号的频率来确定

的。如前所述，氢质子的进动频率取决于它们所处外部磁场的强度。尽管此外部磁场在设计上是均匀的，但仍可在其内叠加另一磁场。每个叠加的磁场都会造成在外部磁场内的空间变量，并形成一磁场梯度变化曲线。在此曲线的每一点上，氢质子均以略有不同的进动频率进动。借助于互相垂直的、在X、Y、Z三个方向上的梯度场，可以准确地对氢质子的空间位置进行定位。这种用于二维傅里叶转换影象重建技术中的三个梯度，分别称为切面选择梯度、相位编码梯度和频率梯度。变化切面选择梯度的方向，可以得到横断的、冠状的或矢状的磁共振切面图象。

（二）临床应用

磁共振成象和X线CT一样，可用于身体各部位的检查，但是由于磁共振成象具有的无电离辐射、无需移动病人可作多方位扫描、无骨骼伪影的影响，软组织的分辨力高、利用流动效应可评价血液和脑脊液的流动以及增强扫描所用造影剂无毒性反应等优点，使它在以下方面优于X线CT：

1．脑部

（1）脑内肿瘤的定位诊断。

（2）颅神经的小肿瘤。

（3）靠近头顶部、后颅窝和颅底的脑肿瘤。

（4）脑挫裂伤。

（5）脑梗塞。

（6）亚急性硬膜下、蛛网膜下腔及脑内出血。

（7）脑动静脉畸形特别是隐性血管畸形。

（8）脱髓鞘及髓鞘形成障碍。

（9）脑白质病。

（10）脑先天畸形。

2．头颈部

（1）肿瘤的发现与定位。

（2）区别血管断面和淋巴结。

3．脊柱

（1）脊髓肿瘤的发现、定位及囊实性肿瘤的区分。

（2）脊髓空洞症。

（3）椎间盘变性疾病。

（4）先天畸形。

（5）外伤后脊髓与神经根间的关系。

4．心脏及大血管

（1）心内及心旁肿块。

（2）缺血性心脏病。

（3）心肌病。

（4）先天性心脏病。

（5）夹层动脉瘤。

5．肺及纵隔

（1）先天性肺隔离症。

（2）纵隔、肺门淋巴结肿大。

（3）纵隔肿块与心肺大血管的关系。

6．腹部

（1）肝癌、肝血管瘤、肝囊肿和肝转移瘤的鉴别。

（2）鉴别肾上腺肿瘤的良、恶性，发现肾静脉、下腔静脉内瘤栓。

（3）妇科肿瘤的分期。

（4）前列腺肿瘤的侵犯范围及瘤内变化。

7．骨关节及软组织

（1）关节软骨、肌肉及肌腱病变。

（2）无菌坏死的早期诊断。

（3）软组织肿瘤。

8．磁共振血管造影的临床应用

（1）颅脑和颈部：可用于显示动脉瘤、血管硬化、动静脉畸形，了解肿瘤对血管的侵犯和压迫情况，显示静脉窦阻塞、静脉血管瘤、侧支循环来源，测定血流速度及方向。

（2）胸部：夹层动脉瘤及血流情况。

（3）腹部：主动脉瘤及血栓形成，腹主动脉硬化、肾动脉狭窄、下腔静脉及肾静脉内血栓、癌栓的显示；估计门静脉高压时的侧支血管；显示门静脉阻塞及门腔静脉分流情况，测定分流量。

（4）四肢：诊断较大血管的阻塞，血管成形术或血管移植术后的随访。

（陶慕圣）

参考文献

1．荣独山主编．X线诊断学，第二版．上海：上海科学技术出版社，1993

2．刘玉清，李铁一，陈炽贤，主编．放射学．北京：人民卫生出版社．1993

3．祁吉主编．数字减影血管造影的基本原理．北京：人民卫生出版社，1991

4．陈星荣，沈天真，殷承祥，等．全身CT和MRI．上海：上海医科大学出版社，1994

5．Stark DD，Btadley WG．Principles of magnetic resonance，2nd ed．St Louis：Mosby，1992．3～20

6．陈星荣，林贵，夏宝枢，等．介入放射学．上海：上海医科大学出版社，1989

7．Arina VB，et al．Digital Subtraction Angiography．Thorofare：Slack，1986

五、放射性核素显像

放射性核素或其标记物，在被引入体内后，或是被某一脏器的某种细胞摄取或聚集，或是经某一脏器的某种细胞清除和排除，或是参与某一代谢过程，或是简单的在某一生物区通过或积存等，由于它们能发射穿透组织的核射线，利用脏器显像装置，在体表很容易地探测它们在脏器的所在，把上述种种过程定时、定位、定量的显示出来，以实现脏器和病变的显影，根据显影的规律和特点对某些疾病进行诊断，对某些脏器功能作出判断。这种显像技术称作放射性核素显像。

（一）显像原理

放射性核素显像是一种以脏器内、外或脏器与病变之间的放射性浓度差别为基础的脏器显影方法。其显影技术基本条件有二：其一有用于脏器或病变显像的显像剂，显像剂由放射性核素或其标记物制成，能够选择性聚集或流经特定脏器或病变部位，使该脏器或病变部位与临近组织之间的放射性浓度差达到一定程度，这种浓度差取决于血流量、细胞数量、细胞功能、代谢率和排泄引流等因素，因此，放射性核素显像不仅能显示脏器和病变的形态、结构改变，更重要的是同时提供有关脏器和病变的血流、功能、代谢和受体等方面的信息。其二是有核医学显像装置，目前最常用的有γ照像机，SPECT、PET，显像装置主要由探头、电子线路、数据处理等三部分组成。利用这些仪器可以探测脏器和病变的放射性浓度差别，并根据需要以一定方式显示并成像，即脏器或病变的影像。

（二）显像分类

1. 按显像装置分类

（1）γ照像机显像：这是一种大型放射性核素成像装置，探测灵敏度高，显像速度快，能显示和拍摄进入人体脏器的核素分布图像，并能快速连续显示核素分布的动态变化，因此能把脏器功能和形态结合起来进行观察，尤其是配以上百种数据处理程序或成像处理系统，可做一次性全身显像、图像增强和感兴趣等各种数据处理，主要用于心、脑、肾、肺等器官的功能研究及几乎全身各脏器的疾病诊断。

（2）单光子发射计算机断层显像（SPECT）：有两大类型：一类是多头环型，其结构与X线CT类似，由于有数量众多的探头同时分别探测到各方面的射线投影，具有断层灵敏度高、空间分辨率高，成像时间短等优点，但不能同时兼用于平面显像和全身显像，因此而未能推广应用。另一类是γ照像机型，最常用的方法是使γ照像机探头围绕身体旋转360°或180°，进行完全角度或有限角度取样，所得投影量丰富，可以重建各种方向的符合临床要求的断层影像，这一类型的SPECT可同时兼有平面显像、断层显像和全身显像的功能，为了提高成像速度，现已有双探头、三探头STECT，成像质量也大有提高。主要用于心肌灌注断层显像、脑功能断层显像、体内各脏器断层显像及功能动态显像，有X线CT和超声断层不及之处。

（3）正电子发射计算机断层显像（PET）：是专门探测体内湮没辐射并进行断层的显像仪器，探头是由数百个成对分布的小型γ闪烁探测器组成的环形装置，人体置于环中，体内湮没辐射产生的成对光子仍可投影到相应的成对探测器中，四周众多探测器获得的这些投影信息就可以重建断层影像。影像重建原理和方法与X线CT基本相同。PET显像所用的放射性核素多为人体组织天然元素的同位素。加之定量分析精度高之优点，故PET已成为当前最理想的定量代谢显像技术，是当今在分子水平上利用显像技术研究人体心、脑代谢和受体功能的唯一手段，显示着核医学的巨大优越性。但它造价昂贵，必须就近配置生产正电子核素的加速器和标记热室，故推广应用有一定困难。随着1992年我国高能物理研究所试制的一台二环PET已用于临床，1994年山东从美国引进我国首台PET，此项技术在我国已开始得以应用。

2. 按显影方式分类

（1）静态显像与动态显像：当显像剂在脏器内或病变处的浓度处于相对稳定状态时进行显像称为静态显像，多用作观察脏器和病变的位置、形态、大小和放射性分布，根据放射性多少对脏器功能作出判断，根据放射性分布异常判断有无病变存在。动态显像是指显像剂随血流流经或灌注脏器或被脏器不断摄取和排泄或在脏器内反复充盈或射出等过程造成脏器内放射性在数量上或在位置上随时间而变化，用显像仪器连续采集这些变化影像，便成为反映上述各种变化的动态显像，以诊断器官疾患和脏器功能。

（2）局部显像和全身显像：局部显像指只显示身体某一部位或某一脏器的影像。全身显像是指探头沿体表作均匀运动，从头至足采集全身各部位的放射性并成像，常用全身骨骼、骨髓显像，在寻找转移瘤或炎性灶等有重要临床价值。

（3）平面显像与断层显像：将探头置于体表的

一定位置，采集某脏器的放射性成像，称为平面显像。平面显像常掩盖脏器内放射性分布微小差异，特别是较深的病变不易发现，常用多种体位显像来克服这一不足。断层显像是用特殊的显像装置，在体表连续或间断采集众多体位的平面影像数据，再由计算机重建各种断层影像，如横断像、冠状像和矢状像等。断层显像提高了对深层病变的分辨力，并可进行较为精确的定量分析，是研究局部血流和代谢率不可少的方法。

（4）阳性显像和阴性显像：阳性显像又称热区显像，是指异常放射性增高的影像，如肝血池显像显示肝血管瘤，骨显像显示转移瘤等，这种显像能较容易地发现异常病灶。阴性显像又称冷区显像，是指异常放射性减低的影像，如心肌灌注显示梗死区、肾显像显示占位病变等均属此类。

（三）临床应用

1．神经系统

（1）局部脑血流灌注显像：常用显像剂有^{99m}Tc-HMPAO、^{99m}Tc-ECD，采用静脉注入法。显像剂能通过完整的脑血屏障，进入脑细胞的核素量与局部脑血流成正比，经断层显像，可得到大、小脑局部脑血流（TCBF）影像，不仅可直接评价脑血流灌注情况，而且能反映脑功能代谢状态，对很多神经精神疾病诊断有重要意义。临床主要用于：①脑梗死：诊断阳性率近100%，并能作出早期诊断；②短暂性脑缺血发作（TIA）：诊断阳性率达50%左右，较X线CT灵敏；③癫痫：诊断阳性率达60%，较X线CT阳性率高；④偏头痛：X线CT和MRI检查常为阴性，TCBF显像则较灵敏，阳性率达50%左右；⑤精神病：已有报道在不同类型精神病有阳性发现，但研究尚少，特征性改变有待进一步总结；⑥脑肿瘤：分辨率不如X线CT和MRI，但在反映良、恶程度和肿瘤复发有重要价值；⑦脑功能研究：脑功能活动与TCBF之间存在着密切关系，故可用TCBF显像研究各种生理负荷与局部功能的应答关系，已有报道结果说明TCBF研究脑功能是可行的。

（2）PET脑代谢显像：常用显像剂^{18}F-氟化脱氧葡萄糖（FDG），采用静脉注入法。进行PET断层显像及数据处理，求出局部和全脑葡萄糖代谢率，并获得脑局部葡萄糖代谢功能图。由于脑的生理功能和病理过程都伴随着葡萄糖代谢水平的变化，故通过PET显像分析，可判断脑生理或病理的功能变化。该技术的应用，使得人类历史上第一次无创伤性地在人体上观察到视物、听音乐、肢体运动、记忆、焦虑等生理活动状态下，中枢神经系统相应特定功能区的脑代谢变化，并且已有报道精神分裂症、抑郁症、老年性痴呆等神经精神疾病代谢变化特点，为这些疾病的诊断、研究提供了最先进手段。

（3）神经受体显像：显像常用核素有^{11}C、^{18}F、和^{123}I制备高亲和力、高比活度的标记配体，由静脉引入体内，进行PET或SPECT脑受体显像。该显像技术为研究中枢神经受体分布数量和功能提供了唯一的无创伤性手段，现已用于神经、精神病人的脑化学研究，用于神经、精神药物的药理研究和指导用药。

（4）脑显像、核素脑血管造影和脑池显像：脑显像、核素脑血管造影显像剂$^{99m}TcO_4^-$，采用“弹丸”静脉注射法，动态显示显像剂在脑血管充盈、灌注和流出的影像，借助影像可分析脑血管的形态和血流动力学的变化。脑静态多体位显像或断层显像以观察颅内形态结构变化。该技术主要用于诊断：①颈动脉闭塞或狭窄；②脑缺血性疾患：TIA、脑缺血、脑血栓与脑梗死；③动脉瘤、动静脉畸形；灵敏度可达80%以上；④脑肿瘤：阳性率不如X线CT，如采用肿瘤阳性显像剂或单克隆显像剂，可提高诊断的特异性和灵敏度；⑤脑死亡的客观指标。

脑池显像：显像剂^{99m}Tc-DTPA由椎管内注入，动态显示蛛网膜下腔影像，包括各脑池影像。临床主要用于诊断交通性脑积水、脑脊液漏、椎管阻塞、脑穿通性畸形等。

2．心血管系统

（1）心肌灌注显像：常用显像剂^{201}TlCl、^{99m}Tc-MIBI、采用静脉注入法，行心肌断层显像，必要时加做运动负荷或药物负荷显像。心肌灌注显像正常心肌显像，而病变心肌呈冷区显影，经平面像、断层像、极坐标靶心图分析，可作定位、定量的心肌供血状态判断。临床主要用于诊断：①冠心病：灵敏度、特异性明显高于ECG，是目前除冠状动脉造影以外最为灵敏、可靠的无创性诊断冠心病方法、是心肌梗死部位、大小及预后判断的重要指标；②评价心肌细胞活力，对指导临床治疗及判断预后有重要意义；③评价药物对冠心病的治疗效果；④心肌病的辅助诊断；⑤室壁瘤的辅助诊断。

（2）心肌受体显像：常用显像剂^{123}I-MIBG，由静脉注入引入体内，观察心肌肾上腺素能β受体分布影像，以判断心肌交感神经支配状态，用以研究某些病理情况下的受体变化及某些受体拮抗剂药

物作用及疗效。该技术是目前核医学在活体进行细胞分子水平的研究方法，但尚属初级研究应用阶段。

(3) 心肌代谢断层显像剂：常用显像剂有两种，一是脂肪酸代谢显像剂^{11}C-PA，二是葡萄糖代谢显像剂^{18}F-FDG，由静脉引入体内，进行PET显像。该技术能在活体上观察到正常心肌的缺血心肌和能量代谢特点，能较灵敏地判断心肌细胞的存活，正确率达85%，对决定是否采取再灌注治疗可提供有力的依据。本法也用于心肌再灌注的研究，并有重要的实用价值。

(4) 心功能测定：测定方法分首次通过法和平衡门控法两种，以平衡门控法应用最广泛。常用显像剂^{99m}Tc-RBC，由静脉注入引入体内，待相对平衡后进行显像。如需了解心脏储备功能。可结合进行运动负荷试验或药物负荷试验。心功能分析指标：①整体及局部射血分数（EF）、峰射血率（PER）、峰充盈率（PFR）等；②室壁运动：勾边图、局部射血分数图、振幅图、室壁运动电影等，可直观显示室壁运动异常状态；③心肌运动时相分析：直方相位图、相位图、动态相位图、矛盾运动图等，用于分析心肌传导、兴奋、激动顺应性及协调性观察。临床主要用于诊断：①冠心病的早期诊断，负荷试验有较高的特异性，并能判断心肌贮备功能及评价各种治疗效果；②心室壁瘤；③药物或心外科手术前后心功能的判断，并可用于药物作用机理的研究；④心肌兴奋、传导的异常；⑤肺心病的诊断及心功监测；⑥心肌病和心肌炎的辅助诊断。

(5) 心脏大血管核素造影：常用显像剂$^{99m}TcO_4^-$或其标记化合物，静脉“弹丸”注射法，进行快速连续显像，以获得核素流经心脏各腔室及大血管的系列影像，根据流经时相及各腔室大小、形态等分析，对心脏或大血管疾病作出诊断，临床主要用于诊断：①先天性心脏病；②上腔静脉畸形及阻塞综合征；③纵隔肿物的鉴别诊断；④心功能监测；⑤分支动脉、下肢静脉造影，可诊断相应动脉或静脉疾患。

3. 呼吸系统

(1) 肺灌注显像：常用显像剂^{99m}Tc-MAA由静脉注入，放射性微粒灌注并栓塞双肺毛细血管床，肺局部栓塞量与该处血流量成正比，当某支肺动脉狭窄或完全阻塞时，其供血区放射性微粒减少或缺如。临床主要用于：①肺栓塞的诊断，灵敏度和特异性达90%左右，是一种无创伤性检查；②肺肿瘤诊断，不如X线CT；③慢性阻塞肺疾病分期和疗效观察。

(2) 肺灌注-通气显像：常用显像剂^{133}Xe生理盐水，行静脉“弹丸”注射，快速连续采集，获得右心相、肺灌注相和肺通气相。临床主要用于：①肺栓塞的诊断；②慢性阻塞性肺疾患病情分期；③测定局部肺功能。

(3) 肺通气显像：常用^{133}Xe混合气体吸入法，通过^{133}Xe肺分布影像分析，以判断呼吸道的通畅情况，测定局部通气功能，并可估价药物或手术后的肺功能变化程度，结合肺灌注像对肺栓塞和肺不张作出鉴别诊断。

4. 消化系统

(1) 肝实质显像：常用显像剂^{99m}Tc-植酸钠。肝血流、肝血池显像，常用显像剂^{99m}Tc-RBC。临床主要用于：①肝占位性病变的诊断，分辨率不如X线CT，但结合血流、血池像对良恶性质鉴别诊断有重要价值；②肝血管瘤的诊断，假阳性很少，特异性近100%；③肝硬变及脾脏功能的判断指标；④肝实质局部放射性增高，常见于腔静脉梗阻、布-查综合征及肝局部增生结节。

(2) 肝胆联合显像：常用显像剂^{99m}Tc-EHIDA，静脉注射法，动态采集肝、胆系、肠道影像。临床主要用于：①急性胆囊炎诊断的首选检查，诊断正确率达97.6%；②新生儿胆道疾病的鉴别诊断；③肝细胞性和阻塞性黄疸的鉴别诊断；④胆道手术并发症诊断；⑤移植肝的监测。

(3) 肠道出血显像：常用显像剂^{99m}Tc-RBC，静脉注射法，动态观察肠道有无核素浓集区，浓集部位为肠道出血部位。临床用于活动期肠道出血部位及出血量的诊断。

(4) 美克尔憩室显像：显像剂$^{99m}TcO_4^-$静脉注射法，动态观察下腹部有无核素浓集区，诊断阳性率达80%，是诊断本病极有价值的方法。

5. 泌尿系统

(1) 肾静态显像：常用显像剂^{99m}Tc-DMSA，静脉注入法，行肾静态显像或断层显像。

(2) 肾血流灌注、肾动态显像：常用显像剂^{99m}Tc-DTPA、^{99m}Tc-EC，静脉“弹丸”注射法，快速采集血流像，动态采集肾动态像。以上检查，临床主要用于：①肾实质功能的判断；②高血压的鉴别诊断；③尿路梗阻诊断及追踪观察；④移植肾监测，对肾栓塞，急性排异反应可作出早期诊断；⑤占位性病变及良恶性鉴别诊断。

6. 骨骼系统常用显像剂^{99m}-MDP，静脉“弹

丸”注射法，行快速连续采集获得血流像、血池像。2小时行骨静态显像，局部或全身骨显像。以上技术，临床主要用于：①骨转移瘤的早期诊断；②骨三相显像对良恶性病变鉴别有重要价值，可判断原发肿瘤累及范围；③急性骨髓炎的早期诊断；④骨股头坏死的早期诊断及分期；⑤移植骨的成活判断；⑥骨代谢疾病的诊断及发病机制的研究；⑦骨关节疾病的高灵敏度的筛选方法。

7．甲状腺显像常用显像剂$^{99m}TcO_4^-$，静脉注射后行甲状腺显像。异位甲状腺或甲状腺癌转移灶检查，显像剂常用^{131}I，口服一定时间后进行显像。

以上检查，临床主要用于：①甲状腺结节功能状态的判断，结节一般分四类：热结节、温结节、凉结节、冷结节。因结节功能与良恶性关系密切，所以为临床诊断的重要参考指标；②功能自主性甲状腺瘤的诊断；③甲状转移灶的探测；④颈部肿物与甲状腺的关系；⑤估计甲状腺的质量。

8．骨髓显像：显像剂多用$^{99m}Tc_2$-S_7胶体，行静脉注射法，进行全身骨髓显像。临床主要用于：①骨髓增生或再生不良性疾病的诊断；②急性白血病骨髓功能判断及疗效观察；③骨髓梗塞诊断；④多发骨髓瘤的诊断。

9．淋巴系统显像：常用显像剂^{99m}Tc-植酸钠，根据检查部位的要求，采取不同的注射部位和注射方法，注射后进行特定部位的淋巴动态显像。临床主要用于：①了解正常条件下淋巴系统的引流功能；②恶性淋巴瘤的分期诊断；③肿瘤淋巴转移诊断；④协助放疗布野判断及手术切除范围；⑤其他良性淋巴系统疾病的诊断。

（任长征）

参考文献

1．潘中允．临床核医学．北京：原子能出版社，1994年10月
2．Shinotoh，et al．Dopamine D1 and D2 receptor imaging in Parkinson's disease and striato-nigral degeneration by PET．J Nucl Med，1992，33:917
3．Wagner HN，et al．Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography．Science，1983，221:1264～1266
4．Maddachi J，et al．Myocardic perfusion imaging with Technetium-99m sestamibi SPECT in the evaluation of coronary artery disease．Am J Cardiol，1990．66
5．Silberstein EB．The role of tumor-image radiopharmaceutical．Am J Med，1976，60:226
6．李伟等，放射性核素三相骨显像对原发性骨肿瘤良恶性的鉴别诊断．中华核医学杂志，1990，4:193
7．Cave CL，Sciagra R，et al．assessment of kidney function with renal sequential scintigraphy for tecognizing renal involvement in children affected by urinary tract infection Eur J Med，1990，16（Suppl）:s97
8．傅敏等．闪烁显像对非溃疡性消化不良的胃和胆囊运动研究．中华核医学杂志，1992，12:195

第四节　诊断思维方法与步骤

疾病的表现虽是复杂多样，但客观病情的发展是有其规律性的，疾病演变与发展的规律性最终也是可以被认识的。医生从对病人的诊查开始到提出临床诊断必需经过一段过程，这段过程需要医生敏锐的观察，细致的检查，结合临床经验进行全面的思考才能完成。建立临床诊断，一般要经过调查研究，收集资料；归纳分析，形成印象；临床实践，确立诊断这样三个基本步骤。

一、调查研究，收集材料

这道程序通常是通过与病人交谈，进行体格检查，通过特殊检测和检验等方法来完成的。调查研究中的关键是真实性，系统性和完整性。唯有真实的，系统的和完整的临床资料才是建立正确的先决条件和基础。

1．真实性　即疾病的存在、发展中客观表现。对待疾病进程容不得丝毫主观、片面和虚假。如在病史采集时不能为病人陈述的琐碎、零乱和情感感受色彩的牵制而偏离实际演变。临床医生要随时客观地分析与综合病情，使病史资料避免陷入随意性。在体温、脉搏、呼吸、血压检测及体格检查时，要以明晰、确切、认真的态度进行，避免主观或外来因素的干扰使结果失去真实性。虚假不确的病史或检查结果，必然会影响诊断的正确性。

2．系统性　疾病的病情进展和变化像一般事物一样，存在着相互联系和相互制约的规律。病史的陈述本应反应疾病的客观进程，但由于病人对病痛的体验或知识能力的影响，常使病史的陈述缺乏条理，以致反映的病情纷乱随意，缺乏连贯性和关联性，不利于进行临床分析。医生与病人交谈时应及时把病情的关键所在核实弄清；这对进一步归纳，综合分析形成初步诊断构想是有很大帮助的。

3．完整性　病人从患病到就诊往往已经历了一段或长或短的时间，病情的演变，所接受的检查

和检验，治疗的结果、对本次就诊的分析都有很大的影响和重要性。收集这些资料应当尽可能作到详细全面和完整，某些疾病，如免疫性疾病可以同时损害多个器官，患者的临床表现即可能是多方面的。如既有体温改变、关节症状，又有心脏、肝脏和肾脏方面的症状、体征。若资料收集的不全面、不完整，漏诊和误诊的情况就难免发生。

二、归纳分析，形成印象

将病史询问，体格检查，临床多方面的检查、检验中所获得的资料进行归纳分析，反复比较病人的资料与哪些疾病的症状、体征、病情相似或相同，结合医生掌握的医学理论和临床经验再进行进一步的分析综合，形成诊断构想或印象（impression），也就是初步诊断（primary diagnosis）。初步诊断带有某种程度的概然性成分，这是由于在认识疾病属性过程中医生只提取了某些认为特异的部分，这部分征象又受病情发展不充分和医生的临床认识水平的影响，暂时尚不能达到十分肯定的程度。因此，印象或初步诊断只能作为进一步诊断的前提或试验性治疗的方向。了解初步诊断的概然性特点，有助于临床医生自觉的克服主观、偏颇，从而使提出的诊断能更好地建立在确切、客观、科学的基础上。

三、临床实践，明确诊断

实践是检验真理的标准，初步诊断是否正确，要在以后的临床实践中作进一步验证或深化，如在临床观察中去继续发现不断涌现的阳性或阴性症状及体征，或在初步诊断的基础上主动进行更具有针对性的检查及检验，甚至剖腹探查，取样活检，以求达到明确病名，揭示病因，为临床治疗确定方向。

由于病情会不断地变化，病人和医生均不能等待，也不允许在无控制措施的情况下，任凭病情在自然进展中去证实诊断的正误，因此，根据初诊提供的方向，进行实验性治疗是医疗上公认的准则。实验治疗的正性或负性结果都可以作为明确诊断的依据。疾病是复杂的，受多种因素的影响和制约，不是一次性诊断就能完全正确和全面概括的。疾病的诊断还会因时间推移，外在环境或病人体质、代谢、应激、免疫等因素的影响而发生变化，因此还要在以后的临床观察与治疗中再行修正或补充。实践是认识的源泉，临床的再实践仍然是进一步揭示疾病本质的途径。

临床思维方法是医生认识疾病和判断疾病过程中所采用的推理和逻辑方法，也就是临床医生将疾病的一般规律运用到判断特定个体所患疾病的思维过程。临床医生所服务的对象是病人，在医疗实践中要有所发现、有所发明、有所创造、有所前进，就必须运用好科学的逻辑思维方法。运用的程度，可直接反映在一个医生认识疾病和处理疾病的能力上，运用科学的临床思维方法，不啻为掌握了一把启开诊断和治疗大门的钥匙。临床思维能力是建筑在医学知识和科学的逻辑思维方法的基础之上的，在进行临床思维时，必须做到以下几点：

1. 实事求是　在疾病的发展过程中，脱离一般规律的个体化表现是常常存在的，医生在临诊时，必须尊重现实、认真观察、深入分析、全面综合、实事求是地对待客观临床资料。不能任意根据自己的知识范围和经验倾向取舍客观表现，以牵强附会地纳入自己理解的框架之中。

2. 简化思维程序　临诊时所遇病情不一，有时正值紧急状态，争取时间进行抢救是临诊医生的首要任务。为尽早决定治疗方向，迅速建立诊断构想势在必行，这时，医生就不可能按部就班地去参照疾病的多种表现逐一对照，逐一排除，然后再确立诊断。实际上每每简捷地把多种多样的诊断倾向，迅速直接归纳到一个最小范围中去选择最大可能的诊断。这种简化程序，缩小诊断倾向性的思维方法，有利于更快地抓住临床表现的因果关系。这也是有学识、有经验的医生常常运用的诊断思维方法。

3. “一元化”推理　即尽量用一个疾病去解释多种临床表现的方法。在选择或确定诊断时，同时出现多种可能性的困扰，也是选择临床诊断中常常遇到的问题。但临床实际中，同时存在多种关连性不大的疾病之机率是很少的，此时医生应尽可能用一个疾病去概括或解释疾病的多种表现。如一病人出现长期发热、皮肤、关节、心、肝、肾各方面都有病态表现，诊断时就不应并列风湿、结核、肝炎、肾脏疾患等许多疾病的诊断。在这种情况下，系统性红斑狼疮一个诊断就可能是最佳的选择。当经证实确有几种疾病同时存在时，也应实事求是，不可勉强地去捏合。

4. 用发病率观点去选择诊断　疾病的发病率可受多种因素的影响，即使条件大体相同，也还存在个体的特异因素。当几种诊断可能同时存在的情况下，要首先选择多发病的诊断，其次再考虑罕见病的诊断，这种选择方法是符合临床实际的。

5．按发病机制和治疗需要去选择诊断 确认诊断时，一般是首先考虑器质性疾病，然后再考虑功能性疾病，以免因先诊断为功能性疾病而延误了器质性疾病的诊断与治疗。与此同时，也要警惕见病不见人的弊端，因疾病的表现虽各有自身的规律，但患病的主体是人，病人是具有能动性的，同样的疾病在不同的病人身上，表现是会有明显差异的。如病人的年龄、性别、体质、生活环境、营养条件、心理素质、文化程度都会作为疾病背景产生影响，只考虑疾病本身而忽略了人的因素是难以设计出完善的诊断计划和治疗方案的。扬弃单一的生物医学模式，采纳生物-心理-社会医学模式的新观点会使临床思维更深化。

临床诊断的确立是要经过多次反复实践才能达到的，再实践的结果会发现原先的诊断有误差，需要修正。了解误诊的原因，又是防止误诊的基础。临床上常见误诊的原因如下：

(1) 病史资料不完整，不确切。医生在问诊时易满足于所获得的一鳞半爪，未能随时核实，分析病人的叙述。以致为病人认识上和感觉上的倾向性导入诊断思维的误区。

(2) 观察不细致或检验结果有误差。临床观察和检查中遗漏关键征象，不加分析地依赖检验结果，也是误诊的重要因素。

(3) 先入为主，主观臆断。缺乏深入全面地了解病情，习惯于把客观表现去迎合自己的原有认识。使某些印象或固定思路占据了思维的主导地位，致使判断偏离了疾病本质。

(4) 医学知识不足，缺乏临床经验。对一些病因不确、表现复杂、临床罕见的疾病知识匮乏，把思路限制在自己所熟悉的疾病范围之中，缺少临床实践经验是构成误诊的常见原因之一。

(5) 缺乏全心全意为病人服务的思想，工作责任心不强，医疗作风粗疏，对临床表现视而不见，对病人陈述置若罔闻，也是造成临床误诊不可忽视的原因。

综合诊断是临床医生制定处理方案的依据，它必需是全面概括的和重点突出的。包括：病因诊断、病理解剖诊断、病理生理诊断（功能状态诊断）以及对并发症和合并症的诊断。有些疾病一时难以明确诊断，临床上常以其突出症状为主题的“待诊”方式来处理。如发热待诊、腹泻待诊、腰痛待诊、血尿待诊……等。

（戚仁铎）

参考文献

1．戚仁铎主编．诊断学．第3版．北京：人民卫生出版社，1990

2．Richard D, Jude D, Jude MD. Clinical diagnosis. Boston: little Brown, 1985

3．John W, Burnside. MD, Adams' physical Diagnosis Baltimore, 1977

第二章 临床治疗原则

第一节 药 物 治 疗

药物治疗系一种依靠药物对人体或病原体生理功能和生化过程的影响，纠正人体病理生理变化或消除致病因素，以达到控制疾病发展，促进身体康复目的的治疗方法，是人类与疾病作斗争的重要手段之一，在防治疾病、保障人类健康中，发挥着积极作用。但药物作为机体的外源性物质，在一定条件下，又可能干扰机体的生理生化过程，成为新的致病因素，不仅贻误病情，还可能引发药源性疾病，甚至造成灾难性药害事件。鉴于此，充分认识药物临床作用规律，实施临床合理用药，是临床药物治疗成功的基础。临床实践中，从认识疾病现状出发，针对性地选取药物，个体化地制定用药方案，科学地进行治疗药物监测，以保证最大限度地发挥药物的治疗作用，减少或避免药物的不利影响。

一、药物治疗的分类

药物治疗根据药物的药理性质以及临床用药预期影响的疾病病理生理过程特征，可分为药物病因治疗及药物对症治疗两类。

（一）药物病因治疗

不同的疾病有着不同的病因。有的疾病可由单一致病因素引发，有的疾病则为多种病因联合所致。通过消除病因达到治疗疾病目的药物治疗，即药物病因治疗。

感染性疾病皆因病原体感染所致。根据诊断，选用不同疾病的特定病原体敏感的抗感染药物治疗，以杀灭或抑制病原体，即可得到良好治疗效果。结核杆菌感染所致结核病，曾是广泛流行、危害极深的传染性疾病。抗结核杆菌化学药物的发现和应用，使人类得以有效遏制其肆虐蔓延，体现了药物病因治疗的重要意义。

临床上，调节和维持机体生理功能和生化代谢的激素或化学元素的缺少，也是导致疾病的重要病因。妇女在绝经期因体内雌激素水平过低，机体功能紊乱，出现潮热、夜汗、阴道干燥、情绪波动等临床表现，即绝经期综合征；机体长期缺碘，则可引发地方性甲状腺肿，出现多种甲状腺功能低下的症状。对前者针对性应用雌激素，可有效减轻绝经期综合征症状，达到改善因绝经期及绝经后妇女生活质量的目的；对后者，人们在地方性甲状腺肿流行区广泛使用加碘食盐，可有效地防止发病，使用小剂量碘化钾，亦可得到治疗效果。这种对机体的所缺物质的补充疗法，也是一种有效的药物病因治疗。

随着分子生物学理论和技术的发展，人们已逐步认识遗传性疾病及血友病和一些后天性疾病如肿瘤的发病和发展与相关组织细胞基因的缺失有关，有针对性地向相关组织输注重组 DNA，使之在机体内表达，从而控制疾病的发展。这种新兴的基因治疗（gene-based therapy），也是一种针对病因进行的药物治疗。

（二）药物对症治疗

临床症状是疾病病理生理变化的外在表现，严重症状的发生和发展，有可能进一步加重病理生理过程的紊乱，导致疾病发展的恶性循环。以消除临床症状为目的的药物对症治疗，不仅有利于减轻疾病的痛苦，而且有利于遏制疾病发展的恶性循环。因此在纠正临床病理生理过程的紊乱，促进疾病恢复中，同样具有重要意义。如高血压病是一种发病机理未明的常见病，动脉血压增高为其主要临床体征，并由此产生头晕等症状，长期血压过高，并可损害心、脑、肾等重要脏器，以致危及患者生命。采用降低血压药物，进行药物对症治疗，不仅能有效控制血压，减轻临床症状，并保护实质器官，从而达到改善生活质量，延长患者寿命的治疗目的。临床常见症状发热是机体的重要防御性反应，但热度过高或持续发热，则可能大量消耗机体能量，甚至诱发惊厥，造成功能衰竭。这种状况下适量应用解热药以降低体温，则有利于避免机体能量消耗，并缓解高热引起的并发症，使患者得以顺利接受药物病因治疗。临床上对病体虚弱的患者，补充葡萄糖、氨基酸和脂肪乳等营养成分，这种支持疗法亦属药物对症治疗的范畴。

二、影响药物治疗效应的因素

临床药物治疗，主要依据正确的临床诊断和各

类药物的药理作用和适应证，选取相应药物。当用药方案合理，多数患者可望获得预期治疗效果。但临床治疗用药对各个不同的患者，其治疗效应可有一定差异，甚至呈现十分显著的差异。这是因为临床药物治疗中，所用药品的质量，受治患者的生理与病理特征，致病病原体对药物反应的差异以及各种环境因素，都可能不同程度地影响临床药物治疗效应。鉴于此，实施临床药物治疗时，务必熟悉影响药物效应的诸多因素，重视药物治疗的个体化原则。

（一）药品剂型

临床所用药物的不同剂型，是根据不同给药途径的需要和不同用药目的而设计制备的。不同的注射剂型，分别适用于皮下、肌肉注射或静脉注射，可较迅速而准确地达到有效血浓度，有利于急重患者的治疗。

药物的口服剂型，临床最为常用。对经胃肠道可吸收的药物而言，口服剂型使用方便、安全可靠。但药物剂型及其制备工艺水平，可影响药品的崩解度和药物的溶出速率。同一药物的相同剂型，可因不同药厂制备工艺的差异，导致药品剂型质量差异，进而使机体对药物的吸收程度发生改变。临床上，以药品剂型的生物利用度（bioavailability）来表示不同剂型药物经吸收和首过代谢后进入体循环的相对份量及速度。一种药品剂型的生物利用度高，则该剂型用于临床的效应相对较强；反之，则临床效应减弱。故不容忽视药物剂型因素对临床药物治疗效应的影响。

（二）年龄与性别

患者年龄是影响临床药物治疗效应的重要因素。老年患者肝脏药酶活性减弱，相关药物经肝摄取率降低，使一些具有高首过效应的药物如普萘洛尔、拉贝洛尔的口服生物利用度明显增高；老年患者肾脏清除率逐年减退，甚至可能降至健康成人的50%，一些主经肾排泄的药物如地高辛、氨基甙类抗生素及锂盐等排泄延缓，易致蓄积。故此老年患者按成人剂量用药，较易引起药物毒性反应。另外老人对多种药物如苯二氮草类、阿片类、吩噻嗪类及三环抗抑制药物较敏感，常用量亦产生更强大的药理效应，且维持时间延长，故应十分重视个体化地调整用药剂量。

性别对临床用药效应的影响亦渐为人知。早期对安定类药物的临床药代动力学研究表明，女性应用羟基安定的半衰期平均17小时，清除率1ml/min·kg^{-1}，而男性则分别为12小时和1.35ml/min·kg^{-1}，两性间药代动力学差异显著。对去甲羟安定和氯氮草的研究，亦得相似规律，表明男性对一些药物的处置和消除能力较女性强[2]。临床用药亦应注意性别差异的影响。

妊娠期妇女处于特殊的生理阶段。妊娠前三月内，宫腔内胚胎器官迅速发育，此期妇女临床用药，有可能干扰胚胎组织细胞的正常分化，甚至导致胎儿畸形，故这段时间被视作药物致畸敏感期。一些具有致畸作用的药物如雄激素、糖皮质激素、抗癫痫药、抗甲状腺药及口服降血糖药等，应避免使用，以消除潜在的致畸因素。另外，妊娠妇女生理状态的改变，导致细胞外液容量增加，血浆蛋白浓度降低，药物血浆蛋白结合率下降，一些血浆蛋白结合率高的药物如非甾体抗炎药、华法令及茶碱的血中游离浓度升高，临床药物效应可能增强。因此，妊娠妇女处方用药时，务必考虑这些特殊生理因素的影响。

（三）疾病与遗传

患者的疾病状态显著影响临床药物治疗效应。对主要经过肾脏排泄的药物而言，患者肾脏功能受损时，这类药物的肾清除率下降，临床使用通常剂量，即可导致药物体内储积，甚至产生毒性反应。故根据患者肾排泄功能受损的程度，相应调整用药方案，对保证药物疗效，避免药物不良反应，至为重要。肝功能严重不良时，一些主要依靠肝脏代谢失活的药物，作用可能延长，而一些依靠肝代谢产生活性的药物，则作用减弱，从而影响药物治疗效果。

患者遗传因素的变异，亦是产生药物代谢动力学差异的重要原因。药物氧化和乙酰化代谢等重要代谢途径都存在遗传多态性现象，即人群受遗传因素的影响，存在有快代谢型和慢代谢型的差异。慢代谢型者药物消除缓慢，不注意相应调整临床用药方案，易致原形药物体内蓄积，产生毒性反应。故临床用药不可忽视遗传因素的差异。

（四）饮食与环境因素

食物及其它来自外界环境的物质如药物、农药、杀虫剂以及烟酒等亦可以不同方式影响药物治疗效应。

饮食对药物经胃肠吸收有明显影响。一般情况下，胃中存在食物，胃排空延缓，从而影响药物吸收速度，甚至吸收的程度。餐后即服抗感染药物如口服青霉素剂型、利福平、林可霉素、酮康唑等，它们的生物利用度都有不同程度的降低。但有些药物于餐后服用，生物利用度却有明显提高，如β阻

滞剂普萘洛尔、美托洛尔，抗癫痫药苯妥因钠，利尿药氢氯噻嗪等，这与进食后内脏血流速度加速，而肝血流加速，可降低肝首过效应的影响，使药物生物利用度提高。食物亦可能影响药物的代谢或消除。如高蛋白饮食可增强茶碱等药物在肝脏的代谢，而低蛋白食物则可能降低别嘌醇等药物的肾脏清除率。

此外，烟酒所含化学物质亦可能影响临床药物治疗作用。随烟吸入人体的多环碳氢化合物可诱导肝微粒体药物氧化酶系，增强药物氧化代谢，促进药物清除；酒中所含乙醇亦可诱导肝脏药物氧化酶系，促进药物代谢，故经常饮酒者，对某些药物如巴比妥类催眠药的耐受性明显增强。

药物相互作用对临床药物治疗效应的影响十分重要，本书第八章临床药物将有专章论述。

三、药品处方

在对患者的疾病作出明确诊断后，书写药物处方是实施临床药物治疗的重要步骤。医生以疾病的诊断和病情的分析为依据，结合患者的实际情况，综合考虑前述影响药物治疗效应的因素以及其它与药物治疗相关的心理社会因素，制定个体化的药物治疗方案。药品处方以及住院患者病历中的医嘱则是贯彻执行所定药物治疗方案的书面记录，是医师向护理人员和药剂工作者通告患者具体用药办法的技术文件，因此，也是医药工作者实施药物治疗方案的重要依据，在医疗实践中发挥着重要的作用。合理的处方有助于提高临床药物治疗效果，有效地避免药物误用和滥用。

药物处方实践包括合理选药、规范处方及治疗药物监测等过程。

(一) 合理选药

合理选药是成功的进行临床药物治疗的第一步。主要依据正确的疾病诊断以及对疾病所处状态、影响药物作用诸因素的综合分析进行，在此基础上制定个体化用药方案。

1. 患者疾病状态的分析　根据对患者病情所处状态的分析，比较在这种临床状态下，各种可选用药物的有效性和安全性特点，权衡不同药物临床应用可能产生的利弊关系，决定所选药物。对疾病状态严重的患者，迅速有效控制病情，是矛盾的主要方面，所选有效治疗药物虽有潜在副作用，但与救治疾病比较，则为次要方面，预期用药后果，利弊比值高，应属合理选药。反之，对病情轻微的患者，选用药物疗效不突出而可能引发严重副反应的药物，则用药利弊比值偏低，不宜选用。

2. 分析影响药物作用的因素　通过病史询问和体格检查充分认识和判断各种可能存在的影响药物作用的因素，如患者年龄、性别、种族、遗传、生理状态等特征，所患并发症及肝肾功能状态等内在影响，并应熟悉所选药物剂型的特征。在此基础上，选用疗效高、不良反应较少，且医药费用较低的有效治疗药物。

3. 确定个体化临床用药方案

(1) 按疾病状态选定适当给药途径和药品剂型。对病情危重者，需迅速保证药物血浓度达到有效治疗水平，应选用注射剂，经肌肉注射或静脉注射给药；而慢性病患者需长期用药物治疗，为方便患者，应减少每日用药次数，并保证药物血浓度稳定，选用口服缓释剂型较为适宜。

(2) 确定个体化用药剂量、用药频率及用药时间。在对患者疾病状态和各种影响药物作用的因素进行综合分析的基础上，确定符合患者具体情况的剂量，并根据所选药物的体内过程特征及剂型特性和患者肝肾功能状态确定每日用药频度。一般半衰期长的药物或缓释剂型，每日仅用药 1～2 次。肝肾功能不全的患者，药物消除过程相对延缓，每日用药次数应相应减少。用药时间则根据临床用药目的及药物药理特性而定，如临床需长期口服糖皮质激素的患者，为适应人体糖皮质激素分泌的昼夜规律，采用每日上午八时一次服药的方法，可望减轻外源性皮质激素对人体肾上腺皮质功能的抑制；为控制失眠症使用催眠药，则应在睡前服用；若为减少阿司匹林等非甾体抗炎药对胃肠道的刺激，则药物宜在饭后或饭间服用。

(二) 规范处方

处方作为医务人员和药剂工作者具体执行药物治疗方案的书面文件，其质量的高低直接影响药物治疗效果。处方错误或处方书写的潦草引起的误解，有可能酿成严重事故。在医政管理上，处方常作为考核医疗工作质量，分析医疗事故不可缺少的临床资料，具有一定法律意义。因此，处方务必要求规范、严谨。

1. 处方结构　我国各级医疗单位都制备标有本单位名称的专用处方。这种处方由本医疗单位业经医师资格认可的医师负责开写，由本单位药剂部门负责调制核发，具备以下必要组成部份。

(1) 患者基本情况：姓名、年龄、性别及门诊号。必须准确填写，以利核实处方接受人，防止药品分发混淆、造成工作失误。

(2) 处方内容：在符号R（取药之意）下，写明药物名称、剂型规格、剂量及单位（法定计量单位）以及药品配发总量；同时说明用法包括给药途径、用药时间或每日用药次数。处方含多种药物时，应按主次排列。

(3) 签名与日期：负责医师及药剂部门调剂及核发药师均分别签名以示负责，并在处方规定部位写明处方日期。

2. 规范要求　处方字迹务必清晰；药品名称应使用正式注册药名或国际非专用药名（INN）。不可使用含意不清的药名缩写，以免混淆，造成误解。用药方法的文字叙述，应准确明白。一次处方的总药量应仅满足患者下次就诊前治疗所需用药量，因一次处方总药量过大，患者有较多药品保留，会为以后患病不经医疗诊断自行用药造成条件，增加药品误用、滥用和引发药物临床毒性反应的危险，同时也会造成医药资源的浪费。

处方一经签名，不应随意涂改。若处方经认真复核，需作必要修正，应在修正处由处方医师复加签名，以示负责。

(三) 治疗药物监测

医生书写处方，并向患者说明用药方法和注意事项，只是临床药物治疗的开始。在处方实践中，有计划地监测药物治疗的有效性、安全性，患者用药的依从性以及对所用药物可能发生的耐受性，是医务人员必须履行的责任。

治疗药物监测应从患者主觉症状和客观表现两方面进行，其中，按药物药理特性，选定临床客观指示，如体温、心率、心律、血压、血糖、血中药物浓度等尤为重要，以期及早发现药物效应或不良反应，并相应作出是否调整剂量和用药间隔时间的决定。对临床用药经验尚少的新药，尤应重视临床监测。当药物治疗已获预期疗效时，应考虑适时停药，以免患者不必要地使用过多药物。若用药时间已超过预定疗程，仍未收到预期效果，应重新考虑临床诊断和选药的合理性，并及时调整药物治疗方案。

药物治疗中患者的依从性（compliance）指患者执行处方、医嘱所定用药方案的合作程度。处方医嘱确定后，患者依从性的高低，对临床药物治疗的成败，会产生重要的影响。据统计表明，门诊患者实施药物治疗，用药依从性良好者仅75%，慢性病需长期药物治疗的患者，其用药依从性良好者仅50%，说明确有不少患者未能按医嘱用药。为提高临床药物治疗效应，注意改善患者用药依从性，是一不容忽视的问题。临床上通过加强患者用药知识的宣教、改进药品包装，简化用药方案，开展用药咨询和药物治疗随访，可有效改善临床用药依从性。必要时进行血中药物浓度检测，有助于准确判断用药情况。

四、基本药物和非处方药

为全面提高临床药物治疗水平，实施基本药物政策和药品分类管理有着十分重要的意义。我国现已着手具体实施国家基本药物政策，并加强制定药品分类管理办法，以保证非处方药物的合理应用。

(一) 基本药物的概念及意义

在医药科技迅速发展的今天，同时存在因药业的竞争，导致药品加速更新换代，同类药品多样并存，药品消费额不断上扬以及一些新药有效性安全性评价基础不足等问题，发展中国家至今尚未摆脱缺医少药的严重困扰。为改变这种现状，实现全世界到“2000年人人享有卫生保健”的目标，联合国世界卫生组织1981年提出基本药物行动计划（action programme on essential drugs），旨在通过基本药物的选定和实施，促进合理用药、降低医药费用，使成员国、特别是发展中国家大部分人口得到基本的药物供应。我国政府积极响应这一倡导，于1992年由卫生部颁布《制定国家基本药物工作方案》，逐步实施符合我国实际的国家基本药物计划。

我国《制订国家基本药物工作方案》将国家基本药物定义为“国家基本药物系指从我国目前临床应用的各类药物中经过科学评价而遴选出的，在各类药品中具有代表性的药品。其特点是疗效好，不良反应少，质量稳定，价格合理，使用方便等。列入基本药物的品种要保证生产和供应，并属于公费、劳保医疗范畴。”制定国家基本药物，目的在于加强药品生产，使用环节的管理，既保障广大人民群众安全、有效、合理地用药，又完善公费医疗制度，减少药品的浪费，使国家有限的卫生资源得到有效的利用，达到最佳的社会效益和经济效益。

(二) 基本药物的遴选标准

基本药物的遴标应具备以下条件和标准：

1. 充分调查本国疾病的发生和流行现状。并以此为据，制定利用有限医药资源，保证最有效药物的供应，以获取最高效益的计划。

2. 遴选药品应具有经科学临床试验获得的有效性、安全性的评价，并具有在不同临床情况下通常使用时，对其性能的充分认识。

3. 遴选药品的质量包括其生物利用度应有明

确保证，并已确认在不同贮藏条件下的稳定性。

4. 两种以上药品符合上述要求，应根据药物的有效性、安全性、质量、价格以及药品供应状况进行综合评价，以便在同类药中择优选之。

5. 比较药品消费，不仅考虑药品单价高低，而且应考虑总的治疗费用。并结合考虑各药代谢动力学特征及地区内制药设备及储存设施的利用情况。

6. 基本药物一般选用单方药品。复方制剂经证明其各单一成分剂量符合适用人群的需要，并证明其有效性、安全性及用药依从性均优于单一药物应选用。

根据以上要求，我国基本药品遴选提出“临床必需、安全有效、价格合理、使用方便，并保证大部分人口医疗卫生保健需要”的原则，对防治、诊断各类疾病的药物进行遴选，已列入国家基本药物品种的药占现有品种的 31%，为实施基本药物政策打下了基础。

实施基本药物政策，对促进临床合理的药物治疗有重要意义。通过提高医药工作者的医疗责任感和业务水准，才能保证基本药物政策的实施，达到安全、有效、简便、及时、经济的合理药物治疗的目的。

（三）非处方药

国际上，对现有上市药品实行处方药与非处方药分类管理已有成熟的经验。药品实行分类管理在促进民众实行自我保健，保障药品安全使用，减轻国家医药负担等方面都发挥了积极作用。在我国国民文化素质不断提高的形势下，随着医疗制度改革的深化，我国正着手实施上市药品分类管理，这无疑对加强群众初级卫生保健，完善医疗制度改革，提高药物治疗水平，发挥重要作用。

1. 非处方药的概念　非处方药（nonprescription, over-the-counter, OTC）系无医师处方，可自行从药店选购的药品。非处方药可有效地解除或减轻常见病初始症状，防止或缓解慢性病的病痛，或用于疾病的预防，或用于营养保健。一些含药食品，用于自我诊断的试剂以及用于人体的含药日用品亦属此列。

实行处方药与非处方药的分类管理，明确界定非处方药的范围，并对有强烈药理作用较易引起不良反应的处方药，实行严格的凭医师处方购药的管理办法，就可有效地杜绝选药不当，药品误用滥用等现象。这是安全合理用药的有效制度保证。

2. 非处方药的基本特性及药品范围　非处方药可在无医师监护的情况下自行使用，必须具备以下基本特性：药理作用明显，在药物对症治疗中作用易被感知；作用平缓，合理应用时不易引起毒性反应，较长时期使用，亦不易引发蓄积性毒性，不至产生耐药性和药物依赖；药品性质稳定，室温下保存，使用期限超过 2 年；与相似作用的处方药比较，药价相对低廉。根据这些基本特性，以下类别药品可列入非处方药范围：解热镇痛药、治疗感冒药、镇咳祛痰药、胃肠疾患用药（制酸药、腹泻药、止泻药）、驱蠕虫药、解除粘膜充血药、抗过敏药、维生素及微量元素类药、滋补营养品、体外自我诊断试剂、含药食品、用于人体的含药日用品。

3. 非处方药潜在性不良反应不容忽视　非处方药虽可不经医师处方自行购用，但医疗实践中，医师却不可避免地要妥善处理各种与非处方药临床应用相关的实际问题。

（1）重视非处方药应用的咨询与指导：非处方药可有效地解除或减轻常见病的初始症状，减轻或缓解慢性疾病的病痛，仍是有价值的治疗药物。医师有责任在明确诊断的基础上重视非处方药应用的咨询，指导患者合理应用这类药品。在我国药品分类管理制度尚不健全，群众合理用药知识尚不普及的情况下，尤应重视用药的咨询和指导。

（2）非处方药临床安全性的相对性：非处方药临床用药安全性较高，这是相对于处方药所言，不能误解为没有毒性作用。非处方药的潜在性不良反应可表现为以下两方面。

1）加重基础疾病，引起药物相互作用：如治疗感冒药、镇咳祛痰药、解除充血药中常含有拟交感类药物，用于伴发有高血压、心绞痛、甲状腺机能亢进以及胰岛素依赖性糖尿病患者，可能引起这些基础疾病的病情加重；含阿司匹林的非处方药可能使活动性胃溃疡患者病情加重，与抗凝血药合用，可能加重对凝血机制的影响；抗组胺药与催眠药、安定类药物合用，则可加强中枢抑制，引起嗜睡、倦怠等反应。

2）长期应用或过量应用的不良反应：如制酸药氢氧化铝长期应用可致便秘，甚至低磷血症；老年患者长期使用导泻剂过量过频致肠痉挛，甚至水、电解质紊乱；使用含咖啡因或拟交感胺类非处方药过量可致失眠、兴奋不安；使用含咖啡因的镇痛剂时间过长，一旦停药可致反跳性头痛；阿司匹林或对乙酰氨基酚服用过量亦可能引起严重的毒性反应；含解除充血剂的喷鼻剂连续多日使用一旦停

药可引起反跳性鼻粘膜肿胀充血；含对氨苯甲酸、局部麻醉药、防腐剂、除臭剂等的外用非处方药剂型有可能引发过敏性反应。

可见，使用非处方药进行药物治疗，患者需要十分重视合理选药、自我观察用药反应，适时适量，避免药物不良反应。医务人员的咨询指导，责任亦在于此。

（曾繁典）

参考文献

1. 陈敏章．在国家基本药物审定会上的讲话．中国临床药理学杂志，1993，9（1）:1～2
2. 国进，王振纲．我国国家基本药物遴选概述．中国药房，1995，6（2）:4～6
3. Goodman and Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Nineth Edition, New York: Pergamon Press, 1995. 77
4. Gibaldi M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. Third Edition Philadelphia: Lea & Febiger, 1984. 218～219
5. Americam medical Association. Drug Evaluation Annual, 1994. 1～16
6. Couper MR. The Selection of essential drugs: A review. 中国临床药理学杂志，1993，（1）:1～2
7. Katzung BG. Basic and Clinical pharmacology. 4th ed. Connecticut: Appleton and Lange, 1989. 810～815

第二节　临床免疫治疗

一、免疫治疗的适应证

应用免疫学理论或措施防治临床上所见疾病，无论从历史上看，还是由当前来看，其措施"治"多于"防"。在预防传染病方面，已取得重大成就，有专章介绍，在此不再赘述。在其它非传染免疫性疾病方面，则尚无在预防方面的显著成就。

免疫治疗亦并非适应于所有的疾病，目前认为较适合的病种有免疫缺陷病、免疫增殖性疾病、恶性肿瘤、自身免疫病，以及器官移植排斥反应等。

由于机体免疫系统先天发育不全，或后天遭受损害而造成的免疫功能障碍所致之免疫缺陷病是免疫治疗最恰当的适应证。由于其发病原因不同，常分为原发性（遗传性）免疫缺陷病、继发性（原因明确，大多继发于重病后免疫活性物质大量丧失，如病毒感染、恶性肿瘤、大剂量射线、免疫抑制剂的应用等）免疫缺陷病，以及获得性免疫缺陷综合征（艾滋病）。且其缺陷因素亦各异，有体液（如免疫球蛋白、补体）、细胞（T细胞）、混合型（T、B或干细胞）、吞噬细胞、补体系统成分缺陷等。因此，其治疗措施各异。正因如此，对免疫缺陷病的治疗方法代表了免疫治疗各种疾病主要原则。

恶性肿瘤的发生发展和器官的排斥反应，其机理皆与免疫学有着密切关系。前者是由于恶性肿瘤细胞逃逸免疫监视，而使其在体内生长增殖，甚至造成原位转移，因此应当加强免疫监视功能，使癌细胞能被体内免疫系统所识别，产生免疫应答加以杀灭。与此相反，移植物进入异体，则会很快被免疫系统所识别，发生移植物被排斥现象。简而言之，在治疗恶性肿瘤时，是想方设法将肿瘤由体内清除出去；而在器官移植时，是设法使供者的移植物能在体内长期存活，并发挥正常功能。两者所采用的免疫治疗措施显然是不同的，前者要增强免疫功能，杀灭癌细胞；后者是应用免疫抑制剂或诱导免疫耐受，延长移植物存活时间。免疫增殖性疾病大部分属于恶性增殖，因此，其治疗措施与恶性肿瘤雷同。

自身免疫病所包括的范围极广，病因及发病机制又都比较复杂，故治疗措施亦各异。但自身免疫病患者体内有一个显著的免疫指标改变，即无论是全身自身免疫病或器官特异自身免疫病，患者体内皆能产生一种或多种自身抗体。因之，采用免疫抑制剂抑制其产生是治疗措施之一。由于对其发病机制认识逐渐深入，当前已有报道应用细胞（T细胞为主）接种在自身免疫性疾病治疗上的实验研究，称之为T细胞接种治疗。该法已用于临床实验性治疗类风湿性关节炎（RA）和多发性硬化症(MS)，前者T细胞取自患者关节滑膜液，用抗CD3抗体活化，形成T细胞克隆，脱毒后由皮下输入RA患者；后者由患者外周血分离出MBP特异性T细胞克隆，体外活化扩增，射线处理后，皮下接种给MS患者。接种后检查外周血淋巴细胞，发现自身反应T细胞被抑制或清除。其机理可能是通过激活了克隆型调节网络，诱导产生抗克隆型T细胞所致。

二、免疫治疗的一般措施

（一）抗感染免疫

包括人工自动免疫和人工被动免疫，详细内容另有专章介绍，不再赘述。

（二）非感染免疫性疾病的治疗

免疫系统的紊乱可引起多种疾病。有许多药物

可改变机体的免疫能力，根据其对免疫应答能力的影响，可分为免疫抑制剂，免疫增强剂和免疫调节剂。

1.免疫抑制剂 在治疗大多数自身免疫病和控制移植排斥时，抑制免疫仍是目前唯一有效的方法。近年来，出现了一些具有选择性免疫抑制作用的药物，即只限于影响免疫反应的某一环节，而保留了其它的免疫反应能力，这也是免疫抑制剂的发展方向。

(1) 细胞毒性药物：许多细胞毒性抗癌药物具有免疫抑制作用，但其治疗免疫性疾病的疗效差别很大。常用于免疫抑制治疗的药物是环磷酰胺、硫唑嘌呤和氨甲蝶呤，它们在动物实验中均可抑制初次和再次体液免疫反应、迟发型超敏反应、皮肤移植排斥和自身免疫病，临床应用的疗效也较明显，其中以环磷酰胺作用最强。但由于细胞毒性药物作用的选择性差，可造成体细胞的广泛损伤，因此其副作用也是明显的，有时甚至危及病人生命。因此，此类药物必须根据病情，在有经验的医师指导下使用，并注意观察造血功能、抗感染功能等，随时调整剂量。

(2) 激素：此类药物主要是来源于肾上腺皮质的糖皮质类固醇激素及人工合成的类似物如强地松龙等。激素作为免疫抑制剂应用于临床已积累了许多经验，也确实能缓解病情，挽救生命。激素免疫抑制的作用机理主要是导致快速而明显的免疫细胞减少症（即T细胞、B细胞和吞噬细胞的耗竭），因此其免疫抑制的作用是广泛而强大的，其副作用和注意事项与细胞毒药物相似。

(3) 环孢霉素A (cyclosporin A, CsA)：CsA来源于真菌的代谢产物，是由11个氨基酸组成的环肽，它的问世被誉为免疫治疗学的革命，称CsA为里程碑式的药物，至今仍是抗移植排斥反应的必备药物。CsA引起如此重视的主要原因是它的选择性免疫抑制作用，它只选择性作用于T细胞，尤其是辅助性T细胞，可抑制T细胞依赖性的体液免疫和细胞免疫反应，而保留了正常的B细胞免疫应答，感染的发生率明显减少，对体细胞的毒性作用也较弱。CsA除用于排斥反应，近年来亦有治疗自身免疫病的报道。

(4) 新型免疫抑制剂简介：

1) FK506：日本学者由土壤链霉菌分离出一种大环内酯抗生素，可与T细胞结合蛋白结合，阻止白介素2等细胞因子的合成，对细胞免疫有明确抑制作用，体外实验作用较CsA强100倍，目前已用于多种自身免疫病的治疗及预防移植物排斥反应，毒副作用明显小于CsA。

2) 雷帕霉素 (rapamycin)：结构与FK506类似，但其作用较FK506强3倍，与CsA联合使用有协同作用。

3) 15-去氧精胍素：抑制巨噬细胞功能，抑制淋巴细胞的克隆扩增，抑制抗体的生成，因此其免疫抑制作用极为强烈，甚至可逆转已经发生的排异反应。

4) 布雷青霉素 (brednin)：主要作用机理为抑制DNA、RNA的合成，其作用强度类似硫唑嘌呤，但毒副作用较小。

5) 钙通道拮抗剂：钙通道拮抗剂维拉帕咪 (verapamil, Ver)、硝苯啶 (nifedipine, Nil)、尼卡地平 (nicardipine, Nie) 等通过对钙离子通道的抑制，干扰免疫活性细胞的功能。动物实验可发现给药后免疫器官萎缩，淋巴器官和淋巴组织的增生被抑制，对小鼠细胞免疫、体液免疫、吞噬功能均有明显的抑制作用，还可抑制人外周血T、B细胞的增殖及细胞因子的分泌。

2.免疫增强剂和免疫调节剂 免疫增强剂的作用是强化某些免疫反应能力，免疫调节剂的作用是使异常的免疫反应趋于正常，即高者降低，低者升高，正常者不变。免疫调节剂当然是最理想的免疫治疗剂，但目前尚未发现理想的免疫调节剂。鉴于许多免疫增强剂同时也具有程度不等的免疫调节作用，因此将两者一并介绍。

(1) 细菌来源的免疫调节剂：死菌体和细胞来源的几种物质，能活化免疫活性细胞的功能，常用者如卡介苗 (BCG) 和短小棒状杆菌 (CoP)，由于它们的佐剂作用而广泛用于临床以刺激抗肿瘤免疫机制，这些菌苗主要在细胞水平活化巨噬细胞。结核杆菌细胞壁提取的一种二肽成分，称为胞壁酰二肽，它既刺激巨噬细胞，也能活化T细胞。

(2) 化学合成的免疫调节剂：主要有左旋咪唑和ISO。

1) 左旋咪唑 (levamisole)：左旋咪唑是兽用抗蠕虫药，近年发现其具有免疫刺激作用，它能加强大鼠的移植物抗宿主反应，在一些动物疾病模型，能明显提高宿主的抗肿瘤效应。左旋咪唑作用于免疫系统的细胞组分，且可使受损的细胞免疫反应恢复正常，但对正常的免疫功能无刺激作用。因此，左旋咪唑具有真正的免疫调节活性。左旋咪唑有很多副作用，如恶心、流感样不适或皮疹，停药后消失，最严重的副作用是粒细胞减少，停药后可恢

复，尽管如此，对于长期用药病人，应定期检查白细胞计数。

2）异丙基腺苷（isoprinosine，ISO）：ISO为人工合成的免疫调节剂，其结构中含有一个肌苷组分，肌苷为存在于淋巴细胞内的天然嘌呤，可通过正常生化途径代谢生成尿酸。毒性、致畸和致癌实验表明，即使在长期应用的情况下，ISO仍是安全、耐受性强和几乎无任何副作用的药物。在美国已批准临床应用。

ISO对多种病毒性疾病有效，在体外能促进免疫功能如T细胞增殖，巨噬细胞活化等，也能在体内提高病人的T细胞活性。体外实验表明，ISO在组织培养中可抑制DNA和RNA病毒的复制，这些病毒包括单纯疱疹病毒、腺病毒、痘苗病毒和脊髓灰质炎病毒、流感病毒、鼻病毒等。ISO在体内增强细胞介导的免疫反应，具有抗病毒感染作用。抗病毒作用的主要机制是它可阻止由于病毒感染所致的细胞免疫功能下降，而且持续4～6周。ISO临床疗效已被双盲试验证实。例如，ISO可明显缩短大多数毒性疾病的病程，显著减轻临床症状，这些疾病包括流感、鼻病毒感染、唇及外阴疱疹、带状疱疹、病毒性肝炎、风疹和病毒性耳炎等。ISO治疗亚急性硬化性全脑炎（SSPE）的结果格外引人注目，它可阻止80%的SSPE病人疾病的发展，对艾滋病的治疗也可能有一定效果。

（3）生物制剂：传统的免疫调节生物制剂包括转移因子、胸腺肽等。随着生物高新技术的发展，基因工程产品已经基本替代了传统工艺的制品，目前临床广泛使用的干扰素、白介素2、造成生长因子等都已表现了确切的免疫调节作用，详见本书第六篇。

3．替代疗法

输血和成分输血：血液是生物进化到一定阶段形成的一种体液，是高等动物为维持其正常生命活动所必需的内环境，它有复杂的组成成分，并在全身不停地运行，起着联结和支持身体各种结构的重要作用，因此又称为“生命之河”，视为生命的象征。血液中含有丰富的免疫活性细胞和免疫活性物质，因此，对于某些免疫功能障碍病人，输血的治疗效果是极其明显的。

尽管输血是行之有效的治疗手段，但大量输注全血可增加血容量，加重心脏负担，血液中多种多样的细胞和蛋白质，均可作为抗原诱发机体的免疫反应，因而限制了输血技术的临床应用。将全血（包括血细胞和血浆）分离并制备成各种较浓和较纯的制品单独使用，则具有提高疗效，减少反应，合理经济地利用血资源等优点，因此，成分输血已成为重要的临床治疗手段。成分输血是否广泛开展，已列为衡量一个国家或地区输血技术是否先进的重要标志，也是衡量临床医师水平的标志之一。以下举例说明与免疫治疗有关的输血疗法。

1）冰冻红细胞治疗免疫缺陷：输注红细胞治疗先天性核苷酸代谢酶缺乏所致的免疫缺陷病，是替代疗法应用的典型例证。由于腺苷酸脱氨酶或嘌呤核苷磷酸化酶缺乏，造成毒性核苷代谢中间产物在淋巴细胞内大量积累，抑制淋巴细胞的增殖，分化，严重损伤免疫功能。定期输入浓缩红细胞可及时改善病情，使患者得以生存。治疗机理是正常人红细胞中富含上述两种酶。值得指出的是，此种方法最大的优点在于避免了大量输注淋巴细胞可能引起的移植物抗宿主反应。

2）输血改善肾移植的存活率：1973年首次发现肾移植前接受输血可提高移植物存活率，其后大量的临床应用证明，移植前输血患者的移植物一年存活率明显高于未输血者，且随输血次数的增多而增加。因此，输血成为肾移植患者术前准备的常规内容。80年代，由于环孢霉素（CyA）的问世，未输血患者的存活率也大大提高，因此输血的益处似乎不太明显，许多移植中心放弃了移植前的输血。然而进一步研究表明，CyA与输血有互补性，即输血减少CyA用量，而CyA明显减少输血引起的免疫反应，从而有可能只进行1次输血获得满意的免疫抑制效应，因此肾移植前输血仍在普遍采用。

有关这一现象的成因目前尚未完全阐明，初步研究表明可与下列因素有关：循环白介素2的降低，前列腺素（PGE2）的上升，抗独特型网络的形成，细胞克隆的灭活，抑制性T细胞的诱导等。

3）治疗性血液成分置换术与自身免疫病的治疗：治疗性血液成分置换术（therapeutic blood components exchange，TBCE）是输血医学的新技术，适用于临床各科有关疾病的治疗或辅助治疗，其基本原理是采集患者血液，经过离心、膜滤或吸附柱处理，去除其中的病理性成分后再还输给患者。去除的病理性成分包括：①来自造血系统异常增殖产生的过量或功能异常的血细胞（白血病，血小板增多症，真性红细胞增多症等）。②功能异常的血浆蛋白成分（如低密度脂蛋白、异常免疫球蛋白，同种或自身抗体，免疫复合物）。③毒性物质如药物，代谢性毒性物质等。目前用以治疗的自身免疫病包括Guillain-Barre综合征，重症肌无力，系

统性红斑狼疮，急性肾小球肾炎，Rh 血型抗原不符引起的新生儿溶血等。其主要治疗机理是患者血液经亲和层析柱处理后，其中所含的自身抗体或循环免疫复合物被吸附于柱上，再还输给患者，由于致病物质已被去除，可使病情迅速缓解。

4）血浆蛋白成分的应用：输注血浆蛋白制品是现代成分输血的重要内容，在输血技术发达国家，对血浆和多种血浆蛋白制品的需求量很大。大量的临床资料证明，白蛋白、凝血因子(第Ⅷ因子)和免疫球蛋白等都具有肯定的治疗价值。免疫球蛋白的临床应用，也是免疫治疗的重要手段之一。

被动免疫疗法的本质就是免疫球蛋白替代治疗，即把免疫球蛋白所含的大量抗体输给受者，使之从无或低免疫状态迅速获得免疫保护能力，免疫球蛋白既可用于对易感人群的被动免疫预防，也可用于健康人群（用于狂犬病，肝炎，风疹）及免疫缺陷患者的治疗和预防。必需强调指出的是，将免疫球蛋白作为补药而用于临床是很危险的，免疫球蛋白分子有丰富的抗原决定簇，可能引起严重的超敏反应，此外，肌肉注射免疫球蛋白可能引起注射部位疼痛和硬结，严重者可能出现荨麻疹，头痛、发热等全身反应。

目前，可供临床使用的免疫球蛋白制剂包括正常人免疫球蛋白，静脉注射免疫球蛋白和特异性免疫球蛋白。

正常人免疫球蛋白：国内亦称丙种球蛋白，它是由上千人份混合血浆中纯化而得，含有多种抗体，而特异性抗体的含量则因不同批号而异。国内一般应用 10% 的免疫球蛋白，主要含 IgG，具有抗病毒，抗菌和抗毒素的活性，而 IgA 和 IgM 的含量甚微，正常人免疫球蛋白只供肌肉注射，禁止静脉输注。

静脉注射免疫球蛋白：它是应用某些技术将 IgG 中的聚合体去除或降低其抗补体活性后制备的，适宜静脉注射。静脉输注免疫球蛋白能使血液中抗体水平迅速上升，同时使大剂量 IgG 治疗某些疾病成为可能。

特异性免疫球蛋白：它含有大量的特异性抗体，它是预先用相应的抗原免疫或超免疫后，从含有高效价特异性抗体的血浆中制备的，因此比正常的免疫球蛋白富含更多的特异性抗体，对某些疾病的治疗优于正常的免疫球蛋白，目前可供临床使用的特异性免疫球蛋白有抗牛痘，抗乙型肝炎，抗破伤风、抗蛇毒、抗 Rho D（Rh 血型抗原）等。

4．器官移植与免疫重建 以免疫重建为目的的器官移植主要用于治疗严重的免疫缺陷如各种先天免疫缺陷病，急性放射病，严重的血液疾病如白血病，再生障碍性贫血等。移植物通常为富含免疫活性细胞或其前体的组织或器官，常用者如胸腺、骨髓和胎肝。

（1）胸腺是 T 细胞发育、成熟的场所，先天性胸腺功能障碍可导致严重的细胞免疫缺陷，对于某些免疫缺陷病人可采用胸腺移植术予以纠正。胸腺移植也曾试用于治疗毛细血管扩张症，慢性念珠菌病，原发性细胞免疫缺陷伴小脑共济失调等，也取得一定疗效。胸腺移植的效果可能与胸腺网状上皮细胞产生多种胸腺激素，促进患者 T 细胞成熟有关。值得指出的是，目前胸腺移植为异位移植，即将胸腺组织埋于皮下或腹腔内，因此其存活期较短。亦有人提取胸腺内的活性物质（如胸腺素）或将胸腺细胞体外培养后输入体内，也可用于改善免疫缺陷状态。

（2）正常的骨髓中含有丰富的淋巴样干细胞，因而骨髓移植是免疫重建的理想措施。自 1968 年骨髓移植治疗重症联合免疫缺陷病患儿获得成功以来，骨髓移植已得到广泛应用，成为治疗重症联合免疫缺陷病、白血病、重症再生障碍性贫血等疾病不可缺少的手段。由于骨髓中含有丰富的免疫活性细胞，而受者常处于严重的免疫缺陷状态，如供、受者之间的移植抗原型别不符，极易发生移植物抗宿主反应（GVHR）。由于存在治疗矛盾，对 GVHR 尚无有效的治疗方法。因此，应尽量避免 GVHR 的发生，具体措施包括骨髓尽量采自血缘人群，用抗 T 细胞抗体预先处理骨髓等。

（3）人类 3 至 6 个月胎龄的肝脏也是造血组织，其中含有极为丰富的造血干细胞，与骨髓中的造血干细胞相比，有着类似的增殖分化和重建骨髓造血功能的能力。此期胎肝的淋巴细胞数量少于 2%，多为效应 T 细胞，无前体 T 细胞，移植后 GVHR 的发生率低且轻，因此，胎肝作为造血干细胞的又一来源日益受到重视。

5．过继免疫疗法与肿瘤的治疗 过继免疫疗法是通过输入具有免疫活性的淋巴细胞，以使患者获得或增加细胞免疫能力的方法，是肿瘤免疫治疗的重要组成部分，目前多用于肿瘤的辅助治疗，根据淋巴细胞的来源和处理方法可分为以下三种：

（1）淋巴因子活化的杀伤细胞（LAK）：1980 年美国学者首先观察到荷瘤小鼠的淋巴细胞，经含 IL-2 的培养基短期培养后，可获得杀伤肿瘤的细胞毒活性而对自身正常细胞毫无损伤，其后用于肿

瘤患者也取得较满意效果，在世界各地得到广泛应用。主要制备方法是分离患者自身外周血淋巴细胞，在体外经IL-2诱导活化数日后，回输给患者，同时注射适量IL-2以提高疗效。目前认为LAK细胞主要来源于NK细胞，其杀伤作用没有MHC限制性，故可用异体淋巴细胞或胎儿脾细胞代替自身淋巴细胞。

应该注意的是，LAK疗法虽然在部分病例效果较好，但同时也有一些缺点，如IL-2在体内半衰期较短，需多次大剂量注射，而大剂量的IL-2不但价格昂贵，还可引起发热，钠水潴留，及毛细血管渗出综合征等不良反应。LAK细胞对于转移癌疗效较好，而对于原发肿瘤作用较弱，因此，对LAK细胞治疗的适应证和局限性应有所认识，以免盲目应用。

(2) 肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）：从切除的肿瘤组织或癌性胸、腹水中分离淋巴细胞，在体外经小量IL-2培养数日后，细胞增殖、活化后回输给病人，据称，TIL对肿瘤细胞的杀伤活性高于LAK细胞50～100倍，对LAK治疗无效的肿瘤亦可收效，细胞诱导所需IL-2剂量亦较小。

(3) 细胞毒性T细胞（CTL）：取出的肿瘤细胞经丝裂霉素处理后作为刺激细胞，与患者外周血淋巴细胞加少量IL-2共同培养以诱导特异性CTL，再回输给患者，本法操作手续繁杂，影响因素较多，制备过程容易发生污染，其疗效未见明显优于LAK，故临床使用不多。

（杨贵贞）

第三节　放射治疗

一、放射治疗概述

放射治疗学现在统称之为放射肿瘤学（radiation oncology），主要是指对恶性肿瘤使用放射线手段进行医疗，而使用放射线治疗良性疾病的情况，已经大部分不再应用。

放射治疗（简称放疗）至今已经有90年的历史，在居里夫人发现镭和伦琴发明X线以后，它们很快被应用于肿瘤的治疗。起初由于对放射线的认识不够，在临床试用中发生了不少问题，直到1920年Coolidge运用了放射线量的测量方法，确定了以Roentgen (R) 命名的放射线剂量单位，推动了放射治疗的进展。同时还开展了放射线生物效应的研究。Coutard开始建立了每日1次的分次治疗的方法，30年代初Paterson-Parker和Quimby提出了两种镭疗剂量计算体系，使子宫颈癌的放疗有了长足的发展。随着科学技术的进步，从50年代初期在加拿大建成了世界上第1台^{60}钴远距离治疗机，由于其射线穿透力较强，使用方便而迅速发展，成为全世界普遍采用的远距离放疗设备。但由于^{60}钴是放射性同位素，半衰期为5.26年，换源麻烦，废源处理困难，因此从50年代以后，医用加速器逐步发展起来，在发达国家感应加速器、电子直线加速器、电子回旋加速器所产生的高能X射线及高能电子射线，都先后投入临床应用，而逐步取代了^{60}钴治疗机。在发展中国家特别是我国，目前^{60}钴治疗机仍在普遍使用。

电子计算机的飞速发展，也同样渗入了放射治疗设备的进步，现代的医用加速器都配有计算机操控系统、确认及病员资料管理系统，使放射治疗的精确程度明显提高。随之而来的是放疗定位模拟X光机、治疗计划电子计算机（RTPS）、三维放射野剂量扫描系统等等形成了一个庞大的放疗器械家族。最近几年更有像多叶光栅、立体放疗（γ刀及X线刀）等新技术投入临床使用。

放射治疗的队伍，过去一直是靠医生而现在则必须有放射物理人员、技术员及维修工程技术人员共同组成，有机结合，才能较好地完成病员的全程医疗。

近距离放射治疗也从镭疗的徒手操作，发展到一般的后装治疗机（afterloading），又进到现在使用的计算机遥控的近距离治疗，能进行各种体腔内的放疗及实质性脏器的组织间插植治疗。

我国近十年来放疗设备发展很快，除可以大批生产^{60}钴治疗机外，还可以生产低能的直线加速器、现代近距离治疗机、模拟定位机及放射治疗计划系统等，已形成了规模生产能力，放射治疗的专业队伍也成长壮大起来，放射肿瘤学作为一门学科，在国内已经有了广泛的基础。

国际上高LET（线性能量传递）射线的研究都在积极开展，已经总结了上万的病例，快中子、质子、π负介子、重离子等射线均已用于临床。由于回旋加速器价格昂贵设施复杂，目前国内尚没有专门医用的回旋加速器。

二、放射治疗的原理

放射线对生物体的作用，一般分作直接作用（direct action）和间接作用（indirect action）两种。直接作用是指放射线照射生物体，直接作用于生物

组织的靶细胞，造成其核膜及细胞核内 DNA 的损伤甚至死亡。而间接作用是指射线进入细胞中，由于水的存在，水分子被电离，而间接作用于关键的靶并造成损伤，不论是直接作用或是间接的作用，都是指生物体吸收了放射线后而发生的变化。放射线的生物效应是一个十分复杂的问题，涉及到临床放射生物学的领域。主要研究的内容有：①细胞杀灭的机理。②放射敏感性及放射可治愈的探讨。③放射线增敏与减轻正常组织损伤的研究等。

三、放射治疗的基本原则

依据肿瘤的不同病理类型及临床分期，按施行放疗的目的不同，把放疗分成为根治性放疗及姑息性放疗。

1. 根治性放疗　是应用放射线治疗全部而长期地消灭恶性肿瘤的原发灶及转移灶。例如鼻咽癌临床Ⅰ期，Ⅱ期及部分Ⅲ期的病例，放疗所给的肿瘤剂量应达到根治剂量，使病人长期存活并有好的生存质量。

2. 姑息性放疗　是应用放射线治疗晚期恶性肿瘤的原发灶和/或转移灶，以达到减轻痛苦改善症状的目的。可依据病人的耐受力，给予放疗根治剂量的 2/3、1/2 或 1/3。姑息性放疗的适应证有：①止痛：常用于肿瘤骨转移及软组织浸润所引起的疼痛；②缓解压迫：常用于肿瘤引起的呼吸道、消化道、腔静脉及泌尿系统的压迫及梗阻；③促进溃疡性癌症病灶的清洁、缩小、甚至愈合。

3. 放射线的选择原则　既要保证足够的肿瘤剂量，又要保护正常组织，减少其损伤，是选择放射源的出发点。要考虑到肿瘤的部位、距体表的深度、与周围重要器官组织的关系（如：骨髓、大血管等）来选择放射源，有条件时，可以在专用放疗计算机（TPS）上选择和比较不同放射线的等剂量曲线分布，以作出最优方案。也要在内外远近的放疗方法中，作出恰当的选择或搭配。

4. 放疗的反应及处理

(1) 全身反应：常见食欲下降、恶心、呕吐、全身乏力、轻度头痛。全身反应与放疗照射的解剖部位及容积剂量相关，大面积野，胸腹部照射、头颅照射发生全身反应的机率大，而肢体照射反应小。处理方法是及时调整射野和剂量，适当予以镇静剂、维生素，恶心呕吐严重者可服用枢复宁（zofran）等药物，或静脉输液治疗以补充水分及营养，预防或控制感染。

(2) 血象反应：骨髓造血系统及淋巴系统对放射线极为敏感，在放射治疗过程中，常可见到白细胞血小板减少，而对红细胞系影响较小。放疗的血象反应与化疗相比，一般并不严重。但如果射野在脾区、大血管区、体深部照射时，应多注意，每周查白细胞血小板计数。如白细胞不低于 3×10^9/L、血小板不低于 80×10^9/L 时，放疗可以继续进行，如计数再低于此下限，则应及时予以升血药物、输新鲜血或注射重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）。同时注意检查肝肾功能，预防感染等处理。

(3) 局部反应：射野针对的局部组织器官，尤其是多野照射时的剂量热点区域，常可表现不同的局部反应，如肺癌照射时，可发生放射性纵隔反应或放射性肺炎，一旦发生应及时处理。关键在于采取预防措施，避免严重的放射局部反应或损伤发生。体腔粘膜受照射时，常可发生粘膜发炎及溃疡，一般予以抗感染，对症处理，不致影响放射治疗的进行。

四、放射治疗的临床应用及评价

1. 放射治疗效果现在有了显著的提高，从表 3-2-1 可以看出，放疗可以使鼻咽癌、子宫颈癌、Hodgkin 病、喉癌等取得根治性疗效，放疗后长期存活，尤其是对早期病人。

表 3-2-1　一些肿瘤的放射治疗治愈率

肿瘤种类	五年治愈率(%)	统计资料来源
食管癌(中晚期)	8～16	国内各地
早期	80*	林县,河南
宫颈癌(各期)	65	北京
Ⅰ期	96	北京
鼻咽癌(各期)	53	上海
Ⅰ期	94	上海
上颌窦鳞癌 $T_{3,4}N_0$	38	北京
鼻腔筛窦癌	40	北京
口咽癌	37	北京
舌癌Ⅰ期	86	上海
舌根癌	53	北京
中耳癌	66	上海
扁桃体癌	40	北京,重庆
何杰金病	80*	世界各国
前列腺癌	60*	美国
直肠癌(早期)	80*	法国
喉癌(声带癌Ⅰ期)	81～97	国内、外

（引自谷铣之：肿瘤放射治疗学）

2. 从事临床放射肿瘤学工作应具备四门基础

知识。

(1) 临床知识：癌患者除本身的癌病外，往往也还合并有其他的疾病，尤其是老年患者，由于伴有糖尿病、心血管疾患、肺部感染、泌尿系统病等，而使诊疗工作变得较为复杂。另外，在肿瘤放疗过程中，也还会产生一些并发症。这些都要求一个放疗医生必须有足够的临床知识，方可及时发现并正确处理上述合并症。

(2) 临床肿瘤学知识：第一，应熟悉各种常见肿瘤的诊断与鉴别诊断，掌握运用好各项常规检验（尤其是肿瘤标记物）的常规，能分析检查结果。当前各种医学影像学检查发展很快，对正确诊断肿瘤的部位、浸润范围及与周围脏器的关系等都很有助益。一般应在常规X线诊断的基础上，再考虑作CT、MRI检查。B型超声检查应用十分广泛又节约开支，应提倡应用。第二、病理诊断及细胞学诊断属于Ⅰ级诊断，每1例病员都应争取作到。尤其是用于总结研究的病例，原则上须有Ⅰ级诊断。大体病理分型对判断放射治疗的效果预后很有帮助，同样是Ⅲ期的子宫颈癌，菜花型的放疗效果比溃疡型好得多。蕈伞型食管癌比缩窄型放疗效果好。另外同样的病理类型其分化程度亦是临床应考虑到的问题，其病理类型分化情况常常可以判别肿瘤的生物学行为。第三，临床分期特别是国际上常用的TNM分期，既可以说明病情的早晚，亦是采取合理治疗方案的重要依据，临床医生必须熟练掌握。

(3) 临床放射物理学：放射物理学是放疗的重要基础知识，放射剂量的定义及演变、射野的均匀对称、射线在机体内的等剂量曲线分布、肿瘤剂量及其分割等因素，都离不开放射物理知识。放射源的选择以及放疗设备的不断发展，更是放射物理科学技术进步的结果。

(4) 临床放射生物学知识：放疗医生应当熟悉射线对肿瘤及其周围正常组织的作用效应，从而作到既要使肿瘤组织得到足量的照射又降低正常组织的反应及损伤，临床放射生物学的研究，需要一定的实验室条件，我国放疗增敏的研究、时间-剂量分割的研究、高线性能量传递射线等的研究工作，都取得了一定进展。

3. 放疗与综合治疗

(1) 术前放疗：术前放疗可以为外科医生创造手术机遇，使原来不能切除的病例变为可以手术的病例，术前照射可以消灭大块肿瘤病灶周围的亚临床灶，使肿瘤退缩，缩小手术范围、还可以降低肿瘤细胞的活力，减少局部手术种植转移及远处转移。目前做得比较多的是上颌窦癌、直肠癌、食管癌等。由于术前照射可以提高切除率又不增加手术并发症而逐渐被外科医生所接受，积极进行临床研究。

(2) 术中放疗：采用电子束照射对手术切除后的瘤床（亚临床病灶），或未能切除的瘤体进行术中一次性较高剂量（一般在2000CGY—3000CGY）放疗。其优点在于：a. 手术直视下照射部位准确。b. 选择适当能量的高能电子束可保护正常组织。c. 可保护照射野外的组织器官，如小肠。d. 减少了容积剂量。目前术中放疗用于胃癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌等。术中放疗需较好的直线加速器及相配套的术中放疗手术室，或者是直接在加速器机房中进行手术，因此要求外科、放疗、手术麻醉人员的团结协作方可完成。最近国际上新推出了一种专门用作术中放疗的小型机械手操控的电子束加速器，设计思路新颖；但国内正在研制实验中，目前尚未见临床报告。

(3) 术后放疗：往往是针对手术残留病灶进行放疗，应有病理证实具备一定放射敏感的肿瘤，最好是外科医生在手术中，对须照射的部位置以银夹，便于术后实施。放疗的剂量只要手术中有可见残存病灶，应予根治剂量或接近根治剂量。术后放疗应用较广，头颈部癌、肺癌、软组织肉瘤等均有报道术后放疗有一定的效果。

至于保守手术后加放射治疗乳腺癌的研究，已有选择地用于部分病例，由于提高了乳腺癌患者的生存质量，而被广泛接受，从而取代了延续百年的乳腺癌根治手术，并且在肿瘤局部控制率、生存率、无病生存率方面达到相同的结果。

(4) 放疗与化疗及其他药物的综合治疗：目前开展工作较多的是小细胞肺癌、肾母细胞瘤、尤文瘤、恶性淋巴瘤等。

（田国栋）

参考文献

谷铣之篇主编．肿瘤放射治疗学．第一版，北京：北京医科大学．中国协和医科大学联合出版社，1993.12

第四节 介入治疗

介入治疗（interventional therapy）是指以影像诊断为基础，在影像学手段监视下，利用穿刺、导管等技术进行的临床治疗方法。介入治疗是介入放

射学的重要组成部分。由于介入放射学还包括了在影像学手段监视下，利用介入技术，取得组织学、细胞学、细菌学、生化和生理资料，以便进行临床诊断的内容，故介入治疗在概念上不同于介入放射学。介入治疗可分为血管性介入治疗和非血管性介入治疗两类。以下简介它们的基本原理和临床应用。

一、血管性介入治疗

（一）经导管栓塞术

1. 基本原理　经导管向病变血管或病变器官的供应血管内有控制地注入或置放栓塞物，以达闭塞血管病变、控制出血、治疗肿瘤、消除器官功能的目的。未闭动脉导管堵塞术亦可归入经导管栓塞术的范畴。

2. 临床应用

（1）头颈部疾病如动脉瘤、动静脉畸形、动静脉瘘、脑膜瘤、外伤出血、鼻衄、鼻咽血管纤维瘤。

（2）胸部疾病如动脉导管未闭、肺动静脉畸形、肺动脉瘤、咯血。

（3）肝脏疾病如肝癌、肝血管性病变、肝外伤。

（4）胃肠道疾病如胃粘膜出血、溃疡病出血、下胃肠道出血、食管静脉曲张。

（5）脾脏疾病如脾功能亢进、脾出血、脾肿瘤、食管胃底静脉曲张破裂出血。

（6）泌尿生殖系统疾病如肾肿瘤、精索静脉曲张、子宫卵巢肿瘤、肾外伤出血、子宫膀胱出血。

（7）四肢疾病如血管畸形、恶性肿瘤。

（二）经导管灌注药物

1. 基本原理　向相关血管内灌注血管收缩、化疗或溶栓药物，以达控制胃肠道出血、治疗肿瘤或溶解血栓的目的。

2. 临床应用

（1）血管收缩治疗：用于胃食管静脉破裂出血、胃粘膜弥漫性出血、结肠憩室出血；

（2）化学药物灌注治疗：常用于脑瘤、肺癌、肝恶性肿瘤、骨及软组织恶性肿瘤；

（3）溶栓治疗：多用于冠状动脉血栓、周围血管血栓或栓塞。

（三）经皮经腔血管成形术（percutaneous transluminal angioplasty，PTA）

1. 基本原理　应用球囊导管、血管内支架、电凝、旋切刀、激光等，扩张或再通狭窄、闭塞的血管。心脏瓣膜病如二尖瓣狭窄、肺动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄的介入性成形术，亦可归于此范畴。

2. 临床应用

（1）球囊成形术：目前主要用于冠状动脉狭窄、旁路血管狭窄、肾动脉狭窄、周围动脉狭窄、主动脉狭窄、主动脉弓分支狭窄、二尖瓣狭窄、肺动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄以及系统静脉狭窄的治疗。

（2）血管内支架：用于治疗冠状动脉、肾动脉、肢体动脉、静脉狭窄。

（3）动脉粥样硬化物质切除术：常用于治疗冠状动脉及周围动脉的粥样硬化。

（4）激光成形术：用于治疗冠状动脉及周围动脉的狭窄或闭塞。

（四）经皮治疗血栓

1. 基本原理　采用滤器、抽吸、球囊导管、旋切刀、激光等，防止血管内血栓移向重要血管，或去取血管内血栓。

2. 临床应用

（1）腔静脉滤器：用于防止下肢深静脉血栓移至肺循环；

（2）经皮抽吸血栓：用于治疗下肢动脉血栓、肾动脉血栓及肠系膜上动脉血栓。

（五）经皮移除血管内异物

1. 基本原理　使用导管或其它抓取装置，经皮抓取血管内异物如折断的导管、导丝等，并将其移出体外。

2. 临床应用　用于处理各种血管腔内操作中因折断而遗留于血管内的异物。

二、非血管性介入治疗

（一）经皮引流

1. 经皮肝穿刺胆道引流术

（1）基本原理：经皮肝穿刺胆道引流术，可分为外引流、内外引流及永久性涵管引流。外引流是在经皮肝穿刺胆管造影的基础上，将头端有多个侧孔的引流导管置入梗阻上方的扩张胆管内，将胆汁引流至体外，以减低胆系压力，缓解黄疸。内外引流与外引流基本相同，但导管头端越过梗阻处，置于梗阻以远的胆管或十二指肠内，使梗阻近端扩张胆管内的胆汁经导管侧孔流入远侧胆管及十二指肠。永久性涵管引流是将一段塑料导管置于梗阻处胆管腔内，以便胆汁通过。

（2）临床应用：胆道梗阻不能马上手术或不能手术者，均可采用经皮肝穿刺胆道引流术作术前减

压或永久性姑息治疗。

2. 经皮肾造口尿路引流术

(1) 基本原理：经皮肾造口尿路引流术可分为外引流、内外引流及输尿管内置管引流。外引流是在经皮肾盂造影的基础上，将头端有多个侧孔的引流导管置入梗阻上方的肾盂或输尿管内，将尿液引流至体外。内外引流与外引流基本相同，但导管头端通过梗阻处，置于梗阻处以远的输尿管内。输尿管内置管引流是将一段塑料导管置于梗阻处输尿管腔内，以便尿液通过。

(2) 临床应用：

1) 各种原因引起的肾后梗阻；

2) 输尿管损伤与尿瘘；

3) 肾盂积脓；

4) 作为非手术性肾、输尿管结石取出术或溶石术的第一步；

5) 输尿管狭窄扩张或支撑术前。

3. 经皮脓肿、囊肿、血肿引流术

(1) 基本原理：在影像学手段的监视下，对已明确部位的脓肿、囊肿、血肿行经皮穿刺抽吸或置管引流。

(2) 临床应用：在引流与穿刺途径安全的前提下，可用于身体任何部位的脓肿、囊肿与血肿的抽吸或引流治疗。例如颅内硬膜下血肿，6cm 直径以上的脑深部血肿，腹腔单房脓肿，囊性淋巴管瘤、尿液囊肿、假胰腺囊肿等。

4. 经皮穿刺胃造瘘术

(1) 基本原理：在影像学手段监视下，经皮穿刺胃腔，然后采用类似血管造影的操作，经皮经胃腔和幽门，将导管头端送入十二指肠第三段或置于十二指肠屈氏韧带处，以便经位于体外的导管尾端，向肠内灌注营养品。

(2) 临床应用：

1) 各种神经系统疾病引起的吞咽运动失常；

2) 口、咽、喉疾病引起的进食困难；

3) 食管穿孔或各种良、恶性病变所致的食管梗阻；

4) 需作胃肠减压者。

(二) 结石处理

1. 经 T 管窦道残余结石取出术

(1) 基本原理：胆囊和胆管手术后胆道内可能仍有残余结石。对于这些残余结石，可在影像学手段监视下，借助于某些特殊器械如取石钳或取石篮，经 T 管窦道将其取出。

(2) 临床应用：适用于总胆管、总肝管、左右肝管内的残余结石。

2. 经皮肾造口肾/输尿管结石取出术

(1) 基本原理：在影像学手段的监视下，经皮肾造口，应用内窥镜、取石钳或取石篮，将肾或输尿管结石取出。

(2) 临床应用：主要用于肾脏与输尿管近段结石，特别是过去已有过几次肾手术史，再次手术估计有困难者或病情重不能接受再次手术者。已做肾造口术，正在进行溶石治疗但效果不著者，亦可采用此法治疗。肾盂鹿角状结石拟行体外震波治疗的病人，事先可做经皮肾造口，以便震波后取出结石，或为处理可能发生的急性尿路梗阻做好准备。

(三) 扩张术

1. 上胃肠道狭窄扩张术

(1) 基本原理：经鼻或口腔插入带囊导管，在影像学手段监视下，使球囊位于狭窄部位，然后以压力充涨球囊，达到扩张狭窄的目的。

(2) 临床应用：可用于先天性食管狭窄，腐蚀性化学药物、异物、外伤、放射治疗或炎症引起的食管狭窄，上胃肠道外科手术后吻合口狭窄，贲门失弛缓症以及幽门梗阻的治疗。食管癌晚期或放疗后复发不能手术的病人，亦可试用此法治疗。

2. 输尿管狭窄扩张术

(1) 基本原理：经皮肾造口顺行或经膀胱镜逆行插入带囊导管，在影像学手段监视下，使球囊位于输尿管狭窄处，然后以造影剂充涨球囊，达到扩张狭窄的目的。

(2) 临床应用：可用于先天性输尿管狭窄，外伤、炎症所致输尿管狭窄，良、恶性肿瘤所致输尿管狭窄，手术后输尿管狭窄的治疗。

3. 胆道狭窄扩张术

(1) 经皮肝穿刺胆道狭窄扩张术：

1) 基本原理：在影像学手段监视下行经皮肝穿刺胆管造影明确狭窄部位、程度、范围，然后置入导引钢丝，并沿导引钢丝送入球囊导管，使球囊位于狭窄段胆道，以造影剂充盈球囊达到扩张狭窄的目的。由于狭窄段常需反复扩张才能达到比较满意的结果，最好选用带侧孔的球囊导管，以便在两次扩张间可留置于胆道内进行引流。使用无侧孔的球囊导管时，应于扩张后放置引流导管。为防止狭窄复发，还可以插入支撑导管。

2) 临床应用：主要用于肝外胆管的短段良性狭窄，亦可用于肝内较大胆管的短段良性狭窄。

(2) 经 T 管窦道胆道狭窄扩张术：

1) 基本原理：经 T 管行胆管造影，明确狭窄

的部位，程度和长度。在影像学手段监视下，沿T管向狭窄处插入导引钢丝，并使其越过狭窄。拔出T管，沿导引钢丝先后插入8－18F扩张导管扩张狭窄段胆道，并将最后使用的18F扩张导管留置，以便行胆道引流和利用其支撑作用，减少狭窄复发。

2）临床应用：经T管窦道插管能够达到的总胆管和较大肝内胆管的局限性良性狭窄，均可采用此法治疗。

（陶慕圣）

第五节 康复治疗

一、概念

康复（rehabilitation）一词的译法不尽妥切。因为英文原词强调过程（process），强调行为（act），在台湾、香港均以动名词方式译出，分别为复健、复康。

康复的定义：综合地、协调地应用各种措施，使病伤残者丧失或减弱的身、心功能，尽快、尽最大可能地恢复或重建，使其能重返生活、重返工作、重返社会，发挥其社会职能，提高其生活质量(quality of life，QOL)。与以治病、救命为目标的二维思考方式不同，康复强调病伤残者的功能，从而构成三维医学哲学。康复是以功能为导向，以问题为导向，着重点在于改善、恢复与重建功能，按生物-心理-社会模式要求，人体功能包括运动功能、感知功能、日常生活活动功能、语言交流功能、认知功能、心理功能和社会功能等。对功能障碍的理解、评测、治疗训练、代偿与适应，构成康复治疗的主要内容，其基本战略是预防或矫正继发性功能障碍，加强健康部分的代偿能力，强化整体代偿，改进行为心理素质和采用适当的器具辅助功能。

为此康复治疗与一般治疗不同，既着眼于改变病理变化，更着重于改变因病损而导致的功能障碍。

按照世界卫生组织的意见，康复还应是所有临床医学家所必须掌握的一种先进指导思想——为改善病后、术后功能而努力。

二、治疗前后的功能评定

康复治疗始于功能评定，止于功能评定。在整个过程中，还须定期进行功能评定。不仅康复医师要进行功能评定，所有为该病员进行治疗的各类治疗师均应进行各种专项的功能评定。

功能评定是制定康复治疗计划的依据、是修正与强化各类治疗的依据。

康复中的功能评定有三个层次：单项评定、个体评定与全面评定。

单项评定包括运动、感觉、步行、心理、语言等。个体评定包括日常生活活动（activity of daily living，ADL），如Katz指数、Kenny指数，Barthel指数等。全面评定包括个体与社会功能评定如PULSES量表和FIM评定等。

康复评定除使用临床常用的心肺功能测定外，还使用：关节活动范围测定（range of motion，ROM），徒手肌力检查（MMT），步态分析（GA），日常生活活动能力评定（ADL），电诊断与肌电图检查（EMG），诱发电位检查（EP），语言功能评定，心理测验，疼痛评定等。

在ADL评定中最常用的有Katz指数，Barthel指数，Kenny指数。

（一）Katz指数

Katz指数将ADL分为洗澡、穿衣、入厕、床、轮椅转移、大小便控制、进餐6大项。根据功能情况分为7个等级：

6大项均按独立完成和完全依赖定级，分别为：

1. 洗澡（淋浴或在浴盆） 独立完成表示不依赖他人或仅须他人帮助洗身体的某一部分；完全依赖说明自己不能独立洗，或需别人帮助洗大部分身体，出入浴需别人帮助。

2. 穿衣 独立完成指能从箱柜里取出衣服，自己穿脱内外衣，完全依赖即自己不能穿脱。

3. 入厕 独立完成指自己去厕所，并能进行便后清洁；完全依赖指要别人扶持上厕所，在床使用便器。

4. 转移 独立完成指能自己上床下床，或从坐位站立（或支撑）；完全依赖即需别人帮忙。

5. 大小便控制 独立完成指能完全控制大小便；完全依赖指大小便部分或完全失禁，或持续或定时使用导尿。

6. 进餐 独立完成指能把食物从碗盘内取出，送入口中；完全依赖指需别人喂食。

功能总评定分A—G7个等级：A各项均能独立完成；B上述各项只有一项不能独立完成；C不能独立洗澡和另外任何一项；D不能洗澡、穿衣和另外任何一项；E不能洗澡、穿衣与入厕加上另外

任何一项；F不能完成洗澡、穿衣、入厕、转移和另外一项；G各项均不能完成需完全依赖。

（二）Kenny指数

包括6个方面活动，每种活动分为数项，总计17项，分0～4五个功能等级。

1. 床上活动（含床上移动与床上坐起等2项）；

2. 体位转移（包括坐位、站立位与去厕所等3项）；

3. 活动（包括行走，上楼梯和轮椅活动等3项）；

4. 穿衣（包括上衣、裤子、鞋袜的穿脱等3项）；

5. 个人卫生（包括洗脸、洗头及上肢；洗躯干与会阴区；下肢；大便控制、小便控制等5项）；

6. 进餐。共含6类17项。

其评分标准为：各项均能独立完成为4分；有1～2项需别人帮助的为3分；可以独立完成2项或在监督和帮助下完成为2分；只能完成1项或在监督和帮助下完成1～2项为1分；所有各项均不能完成的为0分。

（三）Barthel指数

将日常生活活动分为10项，各项因复杂程度、其自理、依赖计分不同。

1. 进食　自理10分，部分依赖5分，大部分依赖和完全依赖为0分；

2. 洗澡　自理5分，部分依赖为0分；

3. 洗漱（包括洗脸、梳头、刷牙、刮脸）自理为5分，部分依赖为0分；

4. 穿衣（包括系鞋带）　自理10分，部分依赖为5分，大部分依赖为0分；

5. 大便控制　能自控为10分，大部分控制5分，大部分不能控制为0分；

6. 小便控制　能自控为10分，大部分能控制为5分，大部分不能控制为0分；

7. 上厕所　能自理为10分，部分依赖为5分，大部分依赖为0分；

8. 床椅转移　能自理15分，部分依赖为10分，大部分依赖为5分，完全依赖为0分；

9. 平地移动45米　能独立完成为15分，需别人帮助为10分，只能用轮椅为5分，不能移动为0分；

10. 上下楼梯　能自理为10分，部分依赖为5分、大部分依赖为0分。

10项分别评分后再计总分，功能正常者总分为100分，总分大于60分为良，总分在60～41分间为中等，有功能障碍，须帮助；总分小于40分为差，说明大部分需人帮助至完全依赖别人。

近年来在整体评定中，国际上广泛采用功能独立性测定（functional independence measures, FIM）。该测定分6类18项，按7级计分。

第一类为生活自理，有进餐、梳洗、洗澡、穿脱上衣、穿脱鞋裤、排便6项。

第二类为二便控制，有小便控制、大便控制2项。

第三类为体位转移，分自床移至坐椅或轮椅、进出厕所、进出浴室（盆）3项。

第四类为行走，分平地行走或轮椅活动，上下楼梯2项。

第五类为交流能力，分理解与表达2项。

第六类为社交与认知能力，分社会交流能力、问题解决能力与记忆力3项。

各项基本定分法为：1分为完全依赖别人，主动率为0%，2分大部分依赖别人，主动率25%；3分为部分依赖别人，主动率50%；4分为还需要别人帮助，主动率50%；5分为只需别人少量帮助或在监护下完成，主动率75%；6分是需借助某些器械；7分为完全自理。1分～5分需别人帮助，6～7分则无需别人帮助，每项均有详细解说以定等级。以上18项如均正常则为126分。障碍愈显则得分愈少，一目了然。

三、康复治疗方法与作用

康复治疗方法甚多，针对病理与功能障碍情况，加以综合协调地应用。最常用的方法有：

（一）物理治疗（physical therapy, PT）

物理疗法包括使用一切物理因子如声、光、电、水、热、磁等，也包括各种方式的体格训练和牵引、按摩等方法，治疗疾病，改善功能。包括理疗体疗在内，形成一个统一体。各种物理因子，灵活运用可以达到消炎、消肿、止痛、促进组织生长与修复，促进免疫功能，改善与促进运动功能，改善心肺功能等诸多作用。使用强剂量有抑制肿瘤生长作用。

1. 电疗方面　有直流电疗，药物离子导入疗法，各种脉冲与低频电疗法（间动电疗、超刺激电疗、抑制痉挛疗法，经皮电刺激，功能性电刺激，神经肌肉刺激，肌电反馈疗法等），中频电疗法（音频电疗法、调制中频电疗法，各类干扰电疗法等）高频电疗法（长波、中波、短波、超短波、分

米波、微波、厘米波、毫米波等治疗），高频电疗有热效应与热外效应，因而可制成持续与脉冲式输出，强量短波，微波可用以治疗肿瘤病人。

2. 光疗方面　有远红外线治疗，近红外线治疗，紫外线疗法，激光治疗，近年又衍化出血液光量子疗法（血液经紫外线照射后回输疗法），血管内弱激光疗法，可以治疗多种内科疾病。

3. 超声疗法方面　有持续或脉冲式，输出0.8、1（1.5）、3MHz的超声波，治疗多种多层次的病变。超声还可与低频或中频电疗结合，能进一步加强治疗作用。

4. 运动疗法方面　在康复治疗中特别强调病人主动参与、强调动静结合（不只“在于运动”）强调运动处方。运动量不能过分，以免造成意外。运动疗法已远非以往所说的医疗体操，康复研究表明脑损伤后肢体活动功能恢复过程，经历六个期：第一期出现弛缓性瘫痪，无随意运动；第二期出现痉挛与共同运动；第三期可随意引出共同运动（synergy）；第四期脱离共同运动，痉挛减轻；第五期痉挛明显减轻，出现独立或分离运动；第六期出现协调运动，痉挛基本消失。各期持续时间因病因人而异，须经检查确定。运动治疗应按不同阶段有区别地进行。由于深入研究了神经生理和神经发育学，从而发展了神经生理疗法、神经发育疗法。其中有Bobath，Brunnstrom，Vojta，Rood等易化、促进方法。近年又发展了“运动再学习方法”，对中枢神经系统伤病所造成的运动障碍有较快、较佳的效果。

运动治疗还包括：关节松动技术、关节活动技术、增强肌力与耐力技术、肌肉牵拉技术等等，训练中又有辅助（力）运动、被动运动、主动运动、抗阻运动、耐力运动等方式。

5. 其他物理疗法　各种水疗特别是水中运动，水下洗肠。各种冷热疗法，各种方式与强度的磁疗法，各种牵引疗法，各种按摩、推拿疗法等。

（二）作业疗法（occupational therapy，OT）

运用职业技能，日常生活活动与认知活动中的某些项目作为训练方法，以改善、恢复或重建功能、缓解症状的一种治疗方法，由于具有一定任务量和有某些物质成果，乐于为病人所接受，能激励其坚持训练。

作业疗法按训练类别分别称为：木工作业、编织作业、金工作业、皮革作业、粘土作业、制陶作业、手工艺、电气装配维修、日常生活活动、游戏、书画、园艺、文书工作、电脑作业等。按治疗目的可分为：减轻疼痛的作业，增强肌力的作业，改善关节活动度的作业、增强协调能力的作业，增加耐力的作业，改善整体功能的作业、调节精神或转移注意力的作业，认知训练性作业等。

作业疗法根据治疗目的与病人情况加以处方。比如需进行日常生活活动能力训练，要求病人练习解开扣子和重新扣上，系鞋带，拿碗筷、绞毛巾等，处方可为每日1～2次，每次训练40分钟至50分钟，可在治疗室进行，并布置家庭作业。又如手法指功能训练，处方可拧螺帽每日一次每次30分钟，或电脑键盘操作每日一次，每次40分钟，电脑可以配合繁简适宜的游戏，以提高训练的兴趣，增加其坚持性。

作业疗法与物理疗法中的运动治疗有某些部分相交叉，重叠，近年来二者有不成文的分工，作业疗法趋向于上肢尤其是手脑功能的训练，而物理疗法趋向于整体尤其是下肢运动功能的训练。作业疗法中的日常生活活动尤其是日常起居与家务活动训练成为病床与家庭中的桥梁。

（三）言语治疗（speech therapy，ST）

亦称言语矫治。针对不同病因对言语交流障碍者进行言语训练，提高其交流能力，这在脑部、喉部疾患病人具有极其重要的意义。

言语治疗包括以下几个主要方面：

1. 失语症的治疗　包括听理解训练，阅读理解训练，言语表达训练，书写训练，计算能力训练等，训练中常结合一项辅助治疗如药物、物理治疗、针灸等。可以用单独训练或集体训练和家庭训练，家庭训练又有特别意义，是能长期坚持，提高效果的关键。

2. 言语失用症的治疗　主要帮助病人重新学习言语运动模式，刺激的方式为视听同时进行，听言语治疗师说，看言语治疗师口型，让病人跟着复述、进一步改用文字刺激视觉，直至使用角色扮演方式诱导病人讲话。

3. 构音障碍的言语治疗　可用交流增强法来补充言语，用松弛疗法，生物反馈疗法等减轻肌紧张，再逐步加以训练。口腔发音器官的基本训练有：舌运动训练、唇运动训练、腭运动训练等。此外还可应用行为代偿，假体代偿以提高交流能力。

（四）其他疗法

有康复心理咨询、假肢与矫形器使用、文体治疗，音乐治疗、舞蹈治疗，园艺治疗，骑术治疗，并有各相应的具有学士以上学位的专职治疗师。近年来，在整个康复过程中矫形器（orthosis）的运

用，在预防与矫治易于并发的功能障碍方面，有十分重要的作用，如中风病人的踝托，垂腕病人的腕托等。

在我国各医院的康复工作中，还可吸收针灸按摩等专业参与。

四、康复治疗的方式

由于康复治疗是由多学科多工种的共同努力，许多专业、工种易于各行其事，造成工作重叠、无序，影响效果，为此在康复治疗中强调组织建设，以治疗组形式组成为一个整体，各方面协调进行，使工作有条不紊地推进。治疗组的组长是康复医师(physiatrist)，由其进行组织协调，并以定期召开讨论会的方式来互通情况，根据各治疗师所作的功能评定情况，共同商定对某一病员的治疗总方针与分阶段的治疗目标，各工种的分工，并从治疗时间上加以协调安排，不致使被治疗者疲于应付。视不同病种及功能障碍性质与程度，在康复治疗2周或1月后，再进行一次治疗组会议，检查治疗进展情况，发现新的问题，再讨论对策或要求其他专科医师会诊，制定下一步康复治疗方案，分头负责，按序进行，如此反复螺旋式进行，逐步解决问题，直至结束康复治疗。在整个过程中，各种治疗重点分布不同，初期物理治疗分量较大，作业治疗少，其后物理治疗分量减少而作业疗法分量加大。其安排取决于康复过程的需要，也取决于治疗组的有机安排和病人的合作与主动。

五、康复治疗的最佳时机

综合医院不仅是疾病诊断治疗的重要场所，而且也是康复的最佳场所，最佳时机，许多功能障碍可消灭于萌芽阶段，以最短最少的治疗，取得功能的恢复。Hellertein 研究表明心肌梗死早期康复介入，其出院后死亡率低于未介入者36%。为了病人的整体利益康复必须早期在床边进行，从而达到："病而不残，残而不废。"

（南登昆）

参考文献

1. DeLisa JA. Rehabilitation Medicine: principles and practice. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Co. 1993, p. 1～50
2. Kottke FJ & JE Lehmann. Krusen's handbook of physical medicine and rehabilitation. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1990, p. XVII-XXXVIII, 20～171, 234～450
3. Goodgold J. Rehabilitation medicine. Louis: C. V. Mosby Co. 1988, p. 1～106, 727～814
4. Kottke FJ & EA Amate. Clinical advances in physical medicine and rehabilitation. Washington, DC: Pan American Health Organization, 1991, p. 101～118, 245～262, 358～401, 414～429.
5. 卓大宏. 中国康复医学，北京：华夏出版社，1990, p. 1～22
6. 南登昆，缪鸿石. 康复医学. 北京：人民卫生出版社，1993, p. 1～7, 37～201

第六节 心理治疗

一、心理治疗在医疗工作中的意义

心理治疗（psychotherapy）又称精神治疗，是应用心理学的原则和技巧，通过医护人员的言语或行为以及人际关系的交往，来纠正或解决病人的心理、情绪、认识与行为有关的问题。治疗的目的在于解决病人所面对的心理困难，减少焦虑、忧郁等精神症状，改善病人的非适应行为，包括对人对事的看法，人际关系，并促进人格成熟，能以较有效且适当的方式来处理心理问题及适应生活。因为治疗过程主要依赖心理学的方法来进行，所以称之为心理治疗，以便与药物治疗和其他方面的躯体治疗相区别。

在临床工作中，对心理治疗还存在着一些误解，如有的把它与随意聊天或单纯的好心劝说相提并论，也有的把正常人的思想教育和心理治疗等同起来，片面夸大心理治疗的作用，并用它来代替一切。还有的在医疗工作中只重视躯体的变化，仅从药物上兜圈子，忽视了心理因素的影响。这种种片面的观点和作法，都在实践中被否定了。因此，对心理治疗在医疗工作中的作用必须正确对待，既不可忽视，也不能无限夸大。

心理治疗的重要性在于心理因素与疾病过程有着十分密切的关系。首先，心理因素是一种重要的发病因素，不仅在心因性疾病中是主要的，就是在器质性疾病中有时也可成为重要的诱发因素；其次，在患病的过程中，病人会产生各种心理反应，这会对疾病的预后发生重要的影响，心理治疗并不是作用于局部的器官，而是影响到整个机体、有时甚至还包括患者与家庭及环境的关系；再次，在巩固和提高疗效方面，心理治疗更显得重要，它能帮

助病人增强自我克制能力，提高药物的疗效和增强社会适应能力，对各种难治的病例就显得更为重要，所以要使医疗质量有进一步的提高，就必须重视心理治疗的开展。

在医学发展史上，无论国内外各种社会文化如何，都有着关于心理治疗内容的记载。从巫师、祭司、牧师、术士到民间疗病者（healer）等，他们通过社会性的劝导给患者以安全的感受，这些都包含了原始的心理治疗成份。在祖国的医学典籍中就有不少有关心理治疗的精辟论述，提出治病“必先治神”（《素问·宝命全胜形篇》)。所谓治神，大概就是现代的心理治疗。《黄帝内经》还提出了“告之、语之、导之、开之”等心理治疗原则。“告之以其败”，就是指出疾病的危害性和严重性，以引起患者思想上的重视，认真对待疾病。“语之以其善”，就是建立良好的医患关系，指出患者与医生配合的重要性。“导之以其所便”，就是要向患者交代治疗的过程和措施，引导患者调养心身。“开之以其所苦”，就是要消除患者痛苦忧伤的情绪，恢复正常心理状态。

心理治疗的发展速度在各国是不同的。一些发达的国家，心理治疗已广为开展，许多发展中国家正处于起步阶段，有的甚至基本上还未开展心理治疗工作，心理治疗的发展要求一定的社会条件，只有当一个国家经济发展到相当程度后，心理治疗的工作才可能被重视。在人民衣不蔽体、食不果腹、生命都朝不保夕的情况下，当然谈不上心理治疗。我国的心理治疗在过去未受重视，到 80 年代开始已大有改观。

二、心理治疗的种类

在心理治疗方面，由于我国还没有建立自已独立的理论和学派，主要还是引进国外的一些心理治疗理论和方法，结合我国情况而加以学习和运用。

在国外，心理治疗的种类繁多，现选择其中目前较为流行的几种作简要介绍：

（一）按理论和学派来区分

1．精神分析治疗　精神分析学派是迄今为止最为盛行的一个学派。它起源于 Freud 的精神分析理论。这种理论包括：无意识论、心理结构论、心性发展论及自我防御机制等。

（1）无意识论：这种理论认为，人的精神治疗包括欲望、冲动、思维、幻想、判断与决定等，它会在不同的意识层次里发生与进行。不同的意识层次包括“意识”、“下意识”及“潜意识”三个层次，平时我们所知、所识的精神活动都是在“意识”的层次里发生的，但是有本能性的欲望、冲动或生命力，却在不知不觉的潜在境界里发生，这种意识不到的层次，被称为“潜意识”或“无意识”。有时一些不愉快或痛苦的感觉、思潮或回忆，常被压存于“下意识”的层次，以免因意识到而痛苦、尴尬或不愉快。下意识是界于“意识”与“潜意识”之间的层次。

（2）心理结构论：个人的精神活动不但会存在于有意识及无意识的不同层次中，其作用可归属于“原我”、“自我”及“超我”。“原我”，就是最原始的我，表现本能及欲望；“自我”，是对内应付原我的需要及超我的管制，去适应外在的现实情况；“超我”，是按社会规范与道德来管制自己。这说明一个人内心含有不同功能的自己，和为什么有时人们的内心会有冲突和矛盾以及内心的审核和压抑心理。

（3）心性发展论：Freud 发现，病人所描述的心理症结，往往归根到早期的心理经验，并常与心性的发展有关。提出了所谓的口欲、肛门、性蕾、潜伏及异性等层层不同阶段，并提出患者的特殊心理疾患是和某阶段的心性停滞有关。

（4）自我防卫机制：是把潜抑、压抑、外射、隔离、升华作用等各种自卫机制，按原本、不成熟或成熟的程度归类，并与人格发展程度相适应，还间接地强调治疗的目标是促进个人的自我适应程序。

Freud 的精神分析法就是根据这套理论体系去了解人类复杂的心理病理现象，并提出了系统的解释，其中有些现象是客观存在的，因而受到了精神病学家们的普遍赞同。但是其中也夹杂了不少自圆其说的内容和纯属主观的臆测，使这一学说带上了牵强附会的色彩，既机械而又武断，也是这个学派的致命弱点。在治疗方法上，他通过催眠、自由联想及梦境分析，要求病人将其脑中任意想到的一切告诉心理分析学家，然后由心理分析专家据此对病人作专门的分析和解释，帮助病人把被压抑到无意识中的本能的欲望挖掘出来，得到精神疏泄。治疗的另一个目的就是对患者的“自我”进行结构上的改造，用移情的方法把患者早年形成的病理情境加以重现，通过自由联想，以克服来自患者内部的阻力，帮助他解释这些矛盾冲突的性质，使患者改用新的方法和态度去适应生活，战胜矛盾和解决好移情。用这种方法治疗神经症，在西方某些国家一度是十分盛行的，但由于费时费钱，而疗效仍不理

想，故风行一时后，已有逐渐下降的趋势。

Freud 学说在其发展过程中不断受到批评与修正，特别重视了社会文化和人际关系的作用。经过修正后的精神分析治疗的基本原则是：要以动态的眼光来了解人的心理、行为及病情的形成；要把注意点从意识层次推广到非意识境界，以便能较有深度的了解人的动机和行为表现；并且能经过指点解释来提高病人对自己的心理与病情的领悟，以便促进行为反应的改进与成熟。

2．非指导性心理治疗　非指导性心理治疗又称为以求诊者为中心的非直接性心理疗法。它于本世纪三十年代由 Rogers 创立。他采用了求诊者一词，以强调治疗对象内心世界的重要性。他认为，只要医生能正确领会求诊者讲话的实际含义，通过意思更明确的复述，从而帮助求诊者认识自己，就能消除障碍，使他澄清思路，向着健康和成熟的方向发展。这种治疗方法包括以下几个特点：

(1) 治疗者的态度是使治疗获得成功的重要条件，在与求诊者的接触过程中应立即被认为是可信的和可以接近的。

(2) 要把注意力始终集中在求诊者的内心世界中，要使求诊者体会到治疗者已经对他产生了共鸣，完全接受了他的一切想法。

(3) 要把人类机体的自我现实化（self actualization）的品质作为治疗过程中的动力，必须经常加以重视。

(4) 这种治疗方法注重于人格发展过程的改变，而不是人格结构的改变，同时还十分强调要经常研究和改进心理治疗的方法，他还认为这种心理治疗原则不仅适用于精神病人、神经病（neurosis）患者，还可作为处理一般人与人之间关系的一种特殊方法。

总之，这种治疗方法是建立在求诊者的意志和情绪的自我控制上，就是说，这种方法不能把治疗者的意志强加在求诊者的身上，而是通过治疗者的中间媒介作用，把就诊者的正确意见加以诱导和综合，帮助求诊者弄清自己的问题，引导他们增加自我了解和适应能力，以达到治疗的目的。这种方法不受时间的限制，即使在较短的时间内，也可产生人格和行为的显著改变。

3．行为治疗　行为治疗是把治疗的着眼点放在可观察到的外在行为或可具体描述的心理状态上，根据学习心理学的理论和心理学实验确立的原理，对个体反复训练，达到矫正适应不良性行为的一种心理治疗。

这种治疗方法，是根据 Pavlov 的经典条件反射、Watson 的学习理论和 Skinner 的操作性条件反射发展起来的。

行为治疗的基本观点是认为人的行为，不管是功能性或非功能性的，正常或病态的，都是经过学习而获得，而且也能经过学习而更改、增加或消除。并且还认为行为的后果会决定行为的频度，行为可以是为了获得奖赏或是为了逃避惩罚，因此操作这些奖赏或处罚的条件，就可控制行为朝预期的方向改变，这称为行为的塑造。

行为治疗常用的方法有：

(1) 系统脱敏法：Wolpe 根据交互抑制和想象暴露总结出来的一个基本治疗模式，它主要是在有系统的程序下，运用“对抗条件”的原理，逐步地把过敏的情绪或行为反应减除，主要用于恐怖症。

(2) 冲击或满灌疗法（flooding therapy）是根据物极必反的原理，鼓励患者接触引起恐怖或焦虑的情境，一直坚持到紧张感消失。

(3) 厌恶疗法（adverse therapy）这是一种通过轻微的惩罚来消除不适行为的治疗方法。

行为治疗的特点是着重人所表现的行为，因此它打破了精神分析治疗的传统看法，证实不了解心理问题的症结也可就其行为来施行治疗工作，但是两者也并不冲突，可以相补相助。

4．认知治疗（cognitive therapy）认知治疗是近年来新发展的一种心理治疗。它根源于“现象心理学”，该理论认为个体对己或对四周现象所持有的看法是该个体所采取或表现的行为的基本根据。我们会发现，一个人的心理与行为常与其本人对己、对人、对事的“认知”与看法有关。而且其非适应或非功能的心理与行为，常是因为受不正确或扭曲的认知而产生的。假如更改或修正其曲解的认知，就可改善其心理与行为，由于这种心理治疗的重心是在矫正扭曲的“认知”，所以称之为“认知治疗”。

5．森田疗法（Morita therapy）创始人是日本的森田正马（MasatakeMorita）。他把 Mitchell 的安静及其隔离疗法、Binswanger 的生活疗法、“作业疗法”以及中国道教中有关“顺应自然”等结合起来，通过合理的扬弃而建成。它是一种具有东方特色的心理治疗，其基本内容是强调改变病人的认知、矫正适应不良行为，与认知疗法有很大相似之处。

6．松弛疗法　由 Jacobson 及 Schultz 创立。它主要用于消除紧张与焦虑，打破由于“焦虑-肌肉

紧张-进一步焦虑”所形成的恶性循环。它除了教会病人一般的松弛方法外，还教会病人在严重应激状态时的应急处理方法，每次让病人松弛肢体的一组肌肉，然后做到全身松弛，这和祖国医学中的放松功十分类似。

（二）按治疗的参与对象和治疗手段的不同来分

1．个别心理治疗（individual psychotherapy）是以单个病人为对象的心理治疗，其治疗重心放在与个人有关的心理问题上。过去较多采用长程治疗，可延续数年以上，近年来较多主张用短程的方法。

2．婚姻治疗（marital therapy） 也称夫妻治疗。是以一对夫妻，就他们的夫妻关系及婚姻问题为主要焦点而进行的治疗模式，内容包括夫妻之间的感情、相处关系、沟通情况或所扮演的角色等。

3．家庭治疗（family therapy） 是以家庭为对象而施行的心理治疗。其特点是不去太注意成员个人的内在心理构造与状态，而把焦点放在家庭各成员之间的人际关系上。

4．集体治疗（group therapy） 是将一些经过选择的患者安排成一个小组，定期在治疗师的引导、启发和帮助下进行治疗性聚会，同时，在每个小组成员的积极参与下，利用集体对参与者的相互影响、诱导和帮助，促进各成员对自己的问题有所领悟和自我认识，从而解决心理冲突和郁结情绪，矫正不良行为，消除精神症状。它的最大特点是除了个别心理治疗中发挥作用的诸因素外，再加上了集体的作用。

5．音乐治疗（music therapy） 是利用音乐对人体心理和生理功能的影响来教育、训练病人，纠正其生理缺陷，或缓解患者的精神和情绪失调。因为音乐具有能给人安慰、调整情绪和心境、摆脱烦恼的特性，所以是一种较好的辅助治疗方法。

6．催眠治疗（hypnosis） 催眠是一种治疗手段，可在心理治疗中加以有效利用。它是经过催眠师诱导使受试者进入一种特殊意识状态的技术。在催眠状态中，被试者可以随着催眠师的指令产生感觉缺失或感觉增强，产生遗忘或唤起早已遗忘的经历，从而达到消除精神症状和恢复功能等治疗作用。

7．生物反馈治疗（biofeedback therapy） 就是利用电子仪器，把人们在一般情况下不能意识到的生理功能，如血压、心跳、脑电波活动、肌电、皮肤电阻、皮肤温度等，经过探查、放大，再通过记录和显示系统，将这些信息转变为信号，使病人能看到、听到或感到这些反应。如此反复训练，病人就能把自己上述感觉与躯体的功能联系起来，从而学会了在一定程度上调节这些功能，以达到控制病理过程，促使功能恢复的治疗目的。

三、心理治疗的理论基础

上面所介绍的各种心理治疗学派，都是在一定的理论指导下提出的。这些理论虽然也包括某些合理的成份，但还没有一种能完整地反映心理治疗本质的学派，有的还保留了不少主观唯心主义的内容。根据我们的实践和吸取国外各种研究成果，应用辩证唯物论的观点，认为心理治疗的理论应当建立在生理与心理辨证统一关系认识的基础上。因为心理是脑的功能，所以生理是心理的物质基础，在一定条件下，心理又对生理功能会产生重大影响。心理因素既可以成为致病的原因，也可能作为治病的手段。心理治疗就是应用心理因素对病理过程的影响，以及心理和生理，机体和环境辨证统一的原则，以达到改善病人的精神和躯体的状态。以下从几个主要方面加以论证。

（一）情绪与躯体功能

情绪与疾病、健康的关系，有过许多实验研究。情绪对胃肠道、心血管、肌肉、呼吸、泌尿、新陈代谢和内分泌等功能也都存在着相互的关系。情绪可以调节机体功能已被大量近代的研究所证实。

心理治疗就是建立在良好医患关系的基础上，通过支持性帮助和提高认知水平来调节情绪的。人类在很大程度上是有能动性的。心理治疗可以帮助病人抑制不良情绪，或以一种情绪去克服另一种情绪，以及把认知、动作和情绪结合起来达到对情绪的控制，从而获得良好的治疗效果。

（二）条件反射和学习理论

Pavlov 的条件反射实验认为，只要把无关因素与食物强化反复结合，就可以使无关因素变成食物的信号。由此可见，应用条件反射的原理，可以改变客观刺激的性质，以致产生完全相反的作用。

学习理论则认为个体的行为是从社会环境中学习得来的反应形式，人类的行为都被看成像动物一样是自动学习的结果，他们的自由行为仅仅是一种外表现象。在个体成长过程中，每个人都被其他人教育着，用各种不同方式控制和减轻本身欲望（饥饿、渴、好奇和性欲）的程度。当外界条件能满足这些欲望时，便成为行为的动机，至于行为障碍的形成也同样是受学习原则所造成的。既然疾病的症

状是通过学习而形成的，那么也可应用再学习的方法来加以消除，行为治疗就是帮助病人学习新的、有效的适应反应，去除旧的、失败的适应反应。

（三）语言在治疗中的重要作用

语言是人类所特有的。它是一种十分特殊和广泛的信号。无论在质和量上，都比其他任何刺激重要。

由于人类在整个生活历程中所形成的条件联系，既受到外界各种物质信号的影响（被称为第一信号系统），也受到语言和文字的影响（被称为第二信号系统）。在一定条件下，语言的刺激有着更为重要的影响。它可以替代甚至超越各种客观物质刺激，而引起相类似的反应。所以适当运用言语解释，可以消除躯体的不适感。在医疗实践中，由于医务人员言语使用不当也会引起病人产生某种症状，即所谓医源性疾患。

（四）认知可改变情绪和行为

不良的行为及情感都和不良适应的认知有关。心理治疗过程就是帮助病人认识和理解他们的种种不合理的或错误的信念。由于认知有了改变，歪曲信念就可得到纠正，态度就会有变化，它直接影响到反应的后果。因此，在各种心理治疗方法中，有不少都把重点放在认知方面。不仅认知疗法中主要在找出患者的不良性认知，改变其基本设想和态度，就是Freud的心理分析也是着眼于“顿悟”，存在主义分析是着眼于改变患者对经验的态度，森田疗法中强调顺其自然也是包含着通过改变认知而消除精神交互作用。

（五）神经系统的巨大潜力和可塑性

人们的行为和感受，并不是单纯由外部刺激直接决定的，每个人的内部因素，包括以往的历史经验和已经形成的个性特征等，都决定着他对周围世界的反应特点。所以在同一种环境因素的刺激下，由于各人的内部因素不同，可产生十分不同的反应。即使是同一个人，也可以由于躯体状况、认识程度和情绪状态的不同而引起不同的反应。

现代神经科学的知识表明，神经细胞虽然在破坏后不会再生，但大脑具有巨大的代偿潜能，即使是慢性神经精神病患者，如果采取一定的有效措施，以提高他们的社会适应能力，也是一项十分重要而又可以实现的任务。

四、心理治疗中的共同因素

各种心理治疗虽在理论和方法上有很大差异，但多数的方法都能取得一定的效果，分析它们各自的特点，就可发现其中有一定的共同点，这些是：

（1）病人对治疗者的信任。它包括来自于某著名学者或医院所推荐的疗法，或者经互相介绍的治疗措施，特别是已经治疗好转病员的推荐。

（2）有良好的医患关系。医生对患者热情关怀和耐心帮助，病人则把医生当作良师益友，感到有安全感，从而产生希望和信心。

（3）要能帮助病人解决某些症状。病人对治疗的依赖程度，取决于治疗能否解除或减轻他们的症状和痛苦。

（4）要有一个安静的环境。给病人有倾诉发泄内心郁闷的良好条件。

（5）要对疾病的原因和性质提供能为病人所接受的解释，包括帮助详细地回顾以往的经历和生活事件，一定的心理知识以及对病情的解释。

（6）要当参谋，而不当主宰或救世主，要调动病人的主观能动性。

（7）要反复进行帮助。在找到与疾病有关的原因以后，还要让病人找到目前的症状和以往心理问题的联系，以便获得所谓的“病识”或“自知力（insight）”，从而改变态度，纠正非功能性的“认知”，消除或避免那些不利于健康的因素，加强有利于恢复的因素。

（8）重视社会适应或康复。心理治疗的目的不仅在于解除目前的症状，更重要的要使病人的社会适应功能得到恢复。因此，要让病人在监护下回到社会中去，接受环境的经验、重新适应社会。

五、几种常用的心理治疗方法

（一）耐心地倾听病人诉述

耐心地倾听病人诉述是心理治疗的关键。因为诱导病人畅所欲言，可以达到两个目的：①从病人口中复核有关方面所提供的病史材料；②使病人心情舒畅，建立起良好的医患关系，为做好心理治疗创造有利条件。听话也是一种艺术，要善于引导，虚心倾听，并不带任何框框。

让病人把心灵中的积郁倾吐出来，是心理治疗常用的疏导方法。大部分患者的内心是很苦闷的，有的由于幻觉、妄想或歪曲了现实，因而疑心重重，有的因不能很好地适应环境而焦虑紧张，这些情绪上的矛盾如果长期郁闷在心中，就会影响脑的功能。情绪上的问题只要把它谈出来，心情就会感到舒畅，并起到一定的安定作用。

（二）解释

解释（interpretation）是心理治疗最基本的方

法。人们患病后，由于对自己所患疾病的性质缺乏认识和了解，容易产生焦虑不安和紧张情绪。同时病人若不能主动配合，又会给治疗带来不必要的麻烦。因此，医务人员及时向病人进行解释极为重要。解释就是向病人说明道理，帮助病人解除顾虑，树立信心，加强配合，为继续治疗创造良好的条件。为了做好解释工作，必须详细地收集材料，根据科学的原理，运用通俗易懂的言语，采取摆事实讲道理的方法，把疾病的性质规律讲清楚，不要使病员发生曲解和误会。在解释时，必须避免和病人发生争辩，不要强迫病人接受医生的意见。在病人不能接受医生的意见时，可暂时调换主题或不作结论，不要操之过急，要允许病人的思想有反复。解释还可动员病人家属、亲友和组织领导，甚至已被治疗的病人共同来进行，以提高效果。

（三）保证

病人对自己的疾病经常出现多疑和焦虑紧张情绪，特别对自己的健康和前途等提心吊胆，医生要及时以充分的事实为依据，用充满信心的态度和坚定的语调，向病人提出保证，甚至承担责任，以消除病人的紧张与焦虑情绪，唤起希望和信心。保证必须在详细了解病史和必要的检查之后才能使病人接受，随便下结论、轻易作保证，是不负责任的表现。

（四）鼓励与安慰

鼓励与安慰主要是在病人情绪低落、悲观失望、缺乏自信心和具有强烈自卑感时施行。帮助病人振作精神，建立信心，鼓起勇气，提高与疾病作斗争的能力和应付危机的本领。

（五）暗示

暗示（suggestion）是通过言语使病人不经逻辑判断，直觉地接受医生灌输给他的观念来消除症状的方法。病人的受暗示性与其人格特点、所患疾病的类型、医务人员的态度以及所采用的医疗措施是否恰当有关、其中病人的情绪是极为重要的，如果病人对医生比较信任，情绪良好，就容易无条件地接受暗示，假如情绪对立，就会无条件地拒绝暗示。在催眠状态下，最易接受暗示。我们掌握了暗示的特点和规律，就可应用其为治疗服务。

（严和骎）

参考文献

1. 严和骎.医学心理学概论.上海:上海科技出版社,1983
2. 弗洛伊德. 精神分析引论. 北京：商务印书馆，1984
3. 曾文星等. 心理治疗理论与分析. 北京：北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，1994
4. Marks I. M. Review of behavioral psychotherapy. Am. J. Psychiatry, 1981. 584~592
5. Rogers. C. R. Client-centered therapy. Boston: Houghtom MifflinCo., 1951
6. Beck A. T. et al. Cognitive therapy for depression. New York: Guilford, 1979

第四篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

医学分子生物学基础

赵修竹

1920年7月出生于河北省武安市，1946年毕业于原国防医学院大学部。先留校任生理学助教，后转入武汉大学医学院任职。50年代初院系调整，乃转至同济医科大学工作至今，现任病理生理学教授。他创建和领导过该校病理生理学教研室，并与其他同事共同筹划于1990年组建了该校免疫学教研室。他共发表科研论著百余篇，其中关于中国人补体分子遗传多态性的研究进行过四次成果鉴定，均被评为“国际先进水平”。因此荣获国家教委科技进步二等奖一项、三等奖一项及卫生部科技进步三等奖两项。他主编的书籍有《补体学》、《临床病理生理学》、《病理生理学丛书》等，参编的书籍与辞典十余部。担任《国外医学分子生物学分册》主编至今，还担任另外6种期刊的副主编或编委。他曾任卫生部学术委员会病理学与病理生理学专业委员会委员、武汉市科学技术顾问委员会医药学组委员、中国病理生理学会副理事长、中国免疫学会常务理事、湖北省及武汉市病理生理学及免疫学会理事长等职。

第一章 分子生物学的发展及其与医学的关系

由于分子生物学的渗透，全面推动了生物学，包括医学和农学的各个方面的改革。医学开始在一新的高水平——分子水平来研究生命现象和处理疾病，进入了一个崭新的“生物医学”（biomedicine）或“分子医学”（molecular medicine）的新时代。在工农业生产中人们有可能从某一生物体的 DNA 分子上切下某一基因，连接到别种生物的 DNA 或载体中去或在基因水平进行有目的的定向诱变，从而诞生了基因工程和蛋白质工程。基因 DNA 进入了社会生产，人们有可能按着社会的需求改造可表达的基因，以制备各种具有生物活性的大分子，如蛋白质和核酸。在农业上，分子生物学正开始应用于快速育种，改良品种，以提高作物的产量、质量。例如，抗病虫害，抗干旱和抵抗除莠剂的副作用，以及水果、蔬菜的长期贮藏等能力。

第一节 生命科学及其前沿

一、生命科学的前沿

生命科学是研究生命现象的本质和生命活动规律的综合性学科，它是以生命为研究对象的各学科间的相互交叉和渗透，在理论上的大综合和大发展。生命科学主要研究生命物质的结构与功能，生物与生物，及其与环境之间相互关系的科学，生命科学的前沿包括：分子生物学、细胞生物学、神经生物学和生态学。因分子生物学正以其理论和技术全面渗透，推动了细胞生物学、神经生物学和生态学向分子水平发展，才使其成为生命科学的真正前沿，它们已不再是原来的经典学科，而成为了分子细胞生物学、分子神经科学和分子生态学。可以认为生命科学的各前沿学科的核心仍属分子生物学。正如我国著名生物化学家邹承鲁院士在论述“生物学走向二十一世纪”中提出：“分子生物学的研究涉及生命现象最本质的内容，把各个层次的生命活动有机地联系起来，在新的高度上揭示了生命的奥秘”。

二、生命现象的多样性和生命本质的一致性

分子生物学概括地说是在分子水平研究生命现象本质的学科。生命现象尽管在数以百万计的不同种属中表现的形式多种多样和千姿百态，但是生命活动的本质在不同生物中却是高度一致的。例如生物遗传的分子基础绝大多数决定于 DNA（少数病毒为 RNA）；遗传密码除少数例外，在整个生命世界中都是一致的；又如核酸结构与蛋白质的有序合成及与蛋白质结构的对应关系，也具有高度一致性。

正由于生命本质的高度一致性，分子生物学就有可能深入研究多种多样的生命现象，从而对生物学的各个领域渗透，产生广泛的影响，使之进入分子水平，形成了一系列的分子学科，特别是有关医学的各学科，如分子遗传学、分子免疫学、分子生理学、分子病理学、分子血液学、分子内分泌学、分子肿瘤学、分子心脏学、分子流行病学……。即使生物学中最古老的学科分类学和进化论也不例外，分子生物学的兴起，正在改变生物学（包括医学）的面貌，它确实已深入到生命现象的核心或本质，成为推动生命科学发展的动力。

三、分子生物学的定义

给分子生物学具体地下定义，确难全面地说明。从生物科学的发展来看，它是由于数学、物理学和化学广泛渗入生物学，特别是使生物化学深入到生物大分子的结构与功能的研究，而发展起来的生命科学的一门前沿学科。它是生物化学发展的必然结果，也是生物学各重要领域如遗传学、细胞生物学以及物理学、有机化学和生物物理学等相互交叉和渗透的结果。从广义上看，分子生物学可定义为在分子水平研究生物大分子（主要是核酸和蛋白质）的结构、组织和功能的学科，也可说是研究基因型和表型的结构和功能，称之为“结构分子生物学”；从生物学观点来看，可认为它主要研究生命现象包括细胞的生长、分化、增殖和程序死亡以及

遗传变异、遗传信息的传递和细胞内信息传导的分子基础，以探讨基因型与表型的相互关系，称之为“信息分子生物学”。

四、重组 DNA 技术

分子生物学的发展正是由于分子生物学技术或重组 DNA 技术的发明推广才有可能的。分子生物学技术也是由传统生物化学、生物物理学、细胞学、遗传学、应用微生物学及免疫学等各专业技术的渗透、综合，也含有数学（包括计算机学）、物理学方法技术的渗入而构成的；并有新技术的发明创造，例如 DNA 及 RNA 的印迹杂交、DNA 克隆或重组 DNA、基因扩增和 DNA 测序等等，形成独特的重组 DNA 及其相关技术。当然还包括研究蛋白质一级结构和三维结构与功能的技术，这些技术统称为“分子生物学技术”。重组 DNA（recombinant DNA）技术是近代分子生物学技术的核心，又称为基因操作（gene manipulation），有时也称为分子克隆或基因克隆（molecular or gene cloning）。由于这些名词也存在某些微小的差别，因此在不同情况下常交换使用。这些不同名词不过是人们对“基因操作”有不同的理解，但在多数西方国家对基因操作或重组 DNA 有其明确的法定定义，因政府法律需要控制它的应用。在英国将“基因操作”定义为“通过任何方法在细胞外构建的 DNA 分子（或片段）插入任何病毒、细菌或其它载体系统形成遗传物质的新组合，并使它们能转移进入宿主细胞内，它在天然宿主中，原来并不存在，但它能在其中继续扩增”。其它国家所采用的定义大多类似或相同。而重组 DNA 技术狭义上也具基因操作相同的含义，但它涉及更广泛，甚至用以泛指分子生物学中与 DNA 水平研究有关的技术。因此分子生物学技术已成为推动生物科学的各个领域向分子水平发展的重要工具或手段，也是服务于人类和社会推动医药和工、农业发展的动力。

第二节 分子生物学发展简史

早在 1950 年 Astbury 首先在 Harvey Lecture 上应用过“分子生物学”一词，用以说明它是研究生物大分子的化学和物理学结构。但现代分子生物学并不是从那时开始，因为“分子生物学”兴起的重要里程碑是在 1953 年在剑桥大学工作的 Watson 和 Crick 提出的“DNA 双螺旋结构学说”，它为分子生物学和重组 DNA 技术奠定了理论基础，并启动了分子生物学及重组 DNA 技术的发展。时至今日，分子生物学已成为生命科学中的核心前沿。从分子生物学的发展中的重要事件中，大致可将其发展史人为地分为三个阶段：

1. 1944～1970 年　DNA 和遗传信息的研究和认识阶段

2. 1970～1975 年　重组 DNA 技术的发明和发展阶段

3. 1975～至今　分子生物学的渗透、应用和大发展阶段

在每一阶段曾发生一系列重要事件或里程碑，标志着分子生物学在近半个世纪，特别是最近 20 年来的高速发展。

一、DNA 和遗传信息的研究和认识阶段（1944～1970 年）

在此阶段，人们开始认识遗传信息存在于 DNA 分子之中，排除了长期将染色体上蛋白质看成是遗传信息的携带者的错误观点。在此阶段有四个重要的里程碑：

1. 1944 年 Avery 及同事发现从致病的肺炎双球菌（光滑型）中，分离、纯化的 DNA，可使一不致病的肺炎双球菌（粗糙型）吸收后转化为致病菌株（光滑型），并可传代遗传，表明正是 DNA 携带着遗传信息。

2. 1953 年在英国剑桥大学工作的 Watson 和 Crick 从分析 DNA 的 X 光衍射的数据，提出 DNA 分子的双螺旋结构的学说，并在《Nature》（1953, Apr.25, p737）杂志上发表一篇震动生物学界的论文“脱氧核糖核酸的结构”。Watson 和 Crick 的 DNA 双螺旋结构学说已普遍地被认为是分子生物学发展的重要里程碑。它也是分子生物学及其技术的重要理论基础。

3. 1961 年在美国国立卫生研究院（NIH）工作的 Nirenberg 和 Matthaei 首先破译了遗传密码，证明 DNA 分子中的遗传信息是以三联密码的形式贮存，并全部破译了 20 种氨基酸的密码子，确定 UAG, UAA 和 UGA 是肽链合成的终止信号，称为“终止密码”或“无意义密码”，从而确立了 DNA 序列和蛋白质的合成相对应的关系。

4. 1970 年 Khorena 等首次在体外合成一完整含遗传密码的基因——酵母丙氨酸 tRNA 的全合成，几乎同时我国上海生物化学研究所王德宝教授领导研究小组也独立完成酵母丙氨酸 tRNA 的合成。以上四项研究成果均获批准授予诺贝尔生理

学、医学奖。

二、重组DNA技术的发明和发展阶段(1970~1975年)

这阶段也可概括四个里程碑:

1. 1970年Smith在微生物中发现一组目前称之为限制性核酸内切酶Ⅱ型酶类,简称限制性酶(restriction enzyme)。这些酶具有很高的特异性,要求切割的DNA分子具有4~6个特定的核苷酸序列。因其特异性高,人们誉之为"核酸分子手术刀"。这一发现意味着可能从基因组DNA制备含某特定基因的DNA片段,这在重组DNA技术中有重大的应用价值。同时Temin等在Rous肉瘤病毒中发现一种逆转录酶(reverse transcriptase),它是依赖RNA的DNA聚合酶,能催化以RNA为模板合成DNA的酶促反应,其产物称为cDNA(complementary DNA)。它可用以进行cDNA克隆和制备探针,也可用以定量分析基因表达水平,进行cDNA序列分析,还可从此推导出其编码蛋白质的氨基酸序列(图4-1-1)。这些工具酶的首次发现者分别在1975和1978年获诺贝尔生理学、医学奖。

2. 1972年Berg和Jackson等首次连接(或重组)了两个不同生物体的、并经限制性内切酶制备的DNA片段,产生第一个重组DNA分子。此过

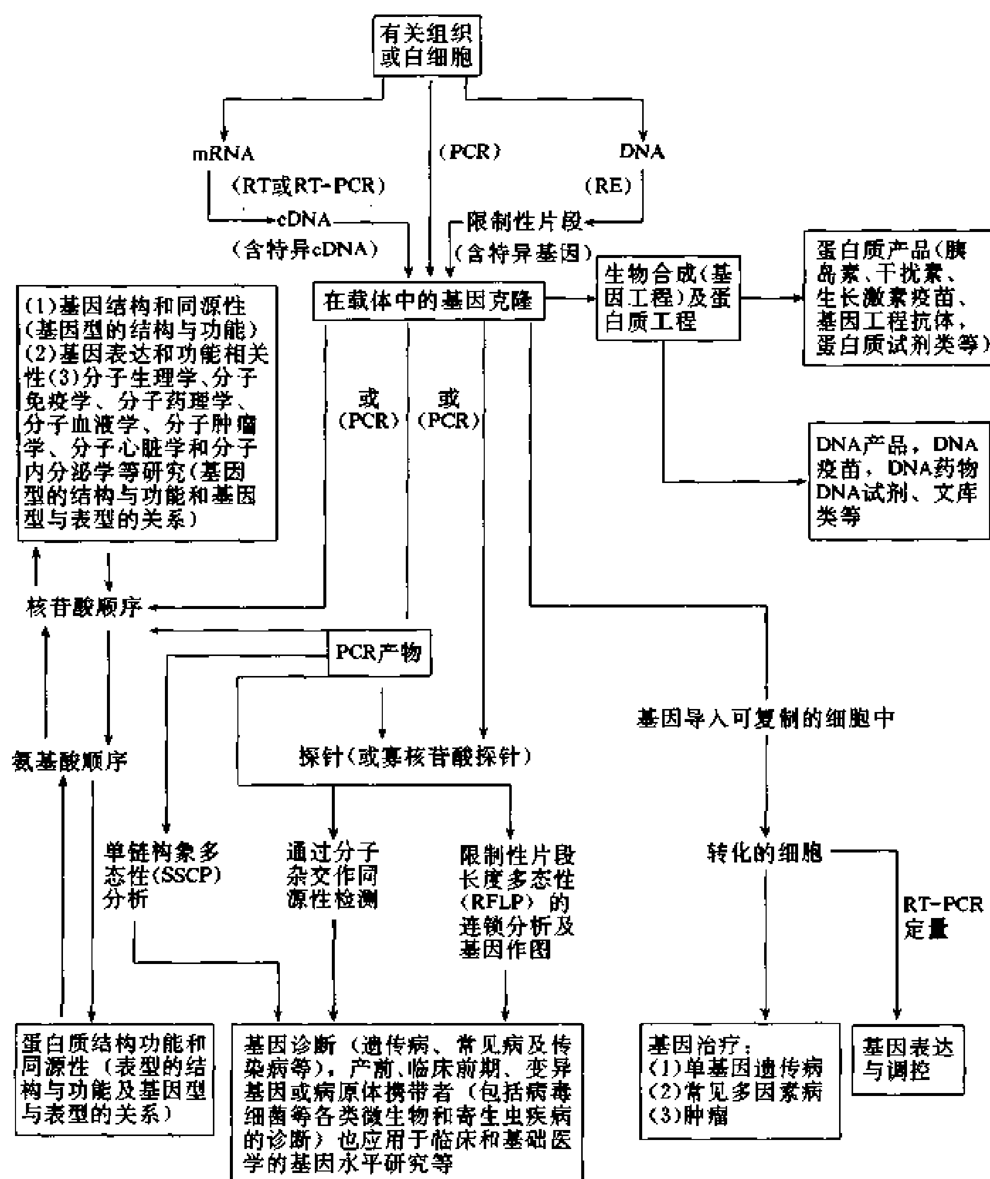


图4-1-1 分子生物学技术在医学中的应用及其程序示意图
RT—逆转录反应 RE—限制性内切酶反应 PCR—聚合酶链式反应
SSCP—单链构象多态性 RFLP—限制性片段长度多态性

程称之为分子克隆，即指将其外源性基因DNA片段插入，或连接至DNA载体（vector）中去的过程。也有称之为“重组DNA技术”或“基因操作”，它是在DNA分子水平研究基因结构组织、及其表达和功能的一种重要手段。此研究成果获1980年诺贝尔化学奖。

3. 1973年Cohen，构建了第一个可用于DNA分子克隆的载体质粒，称为pSC101（p代表质粒，SC为构建创始者姓氏缩写，数字代表实验编号）。

4. 1975年Southern发明一种印迹杂交技术，称为Southern印迹或Southern转移技术，使有可能从生物体的任何细胞中提取的基因组DNA（含有10^5个基因中）通过分子杂交鉴定出某一特异的基因片段或核苷酸序列。

三、分子生物学的渗透、应用和大发展阶段（1975-至今）

由于重组DNA技术的创建，广泛应用于生命现象基因水平的研究，从而渗透至生物科学各领域。现仅就意义重大、影响广泛的主要进展或事件简述如下：

1. 1975年Bishop和Vermus在Rous肉瘤病毒中首次发现第一个癌基因v-src。它存在于所有小鸡细胞中，后来将宿主中癌基因称为原癌基因或c-癌基因，而病毒中的癌基因称为v-癌基因。细胞中的原癌基因是一类与真核生物生长和分化调控有关的基因，而v-癌基因却系来源于其宿主c-癌基因，此发现在癌发生机理研究中具有重要意义，因此获1989年诺贝尔生理学、医学奖。

2. 1976年Kam应用重组DNA技术即用cDNA探针进行核酸杂交检测α珠蛋白基因的缺失。首次成功地进行一例α-地中海贫血纯合子胎儿（胎儿水肿）的产前诊断。这也是首例单基因遗传疾病成功的基因诊断。

3. 1977年，剑桥大学Sanger等创建了双脱氧核苷酸链末端终止法测定DNA序列，同时美国Maxam和Gilbert发明了化学裂解法或部分降解法测定DNA序列。从此可能对基因DNA片段的一级结构或序列进行快速分析，从而导致一系列重大发现，譬如断裂基因（split gene）的发现，这是1977年Sharp及Roberts几乎同时发现又同获1993年诺贝尔生理学医学奖。二种DNA序列分析法也获1981年诺贝尔化学奖。

4. 1978年人类基因文库（gene libraries）的建立。基因文库是指某生物体完整的基因组DNA的全克隆至载体中，它包含该种属基因组DNA中全部遗传信息，并随机地包含多个基因的大片段（~20kb）的克隆（Maniatis等，1978）。这是人类基因研究用的目的基因的“贮存库”，需用时通过特异探针杂交即可筛选取用。

5. 1979年Goeddel等报道了他们成功地用“基因工程”合成人类胰岛素的工作，随后Eli Lilly公司在1982年获准销售基因工程生产的胰岛素，商品名为“Humulin”。这是人类首次成功的“基因工程”产品，是生物高技术产业的开端。

6. 1981年Cech和Altman同时发现RNA具催化自我剪接的酶活性，称为ribozyme（核酶）。核酶系从四膜虫（tetrahymena thermophilia）（一种纤毛原生物）的核糖体RNA前体中发现的，即RNA前体可在本身RNA的催化下，并确无蛋白质存在时，明确地可将其内含子切去。这一重大发现为生物催化剂增添一RNA成员。打破了传统的“酶必定是蛋白质”的概念，并提出“在蛋白质尚未出现前，展望有一RNA世界（RNA World）”，为生命的起源提出新的假说。二人分享1989年诺贝尔化学奖。

7. 1985年Mullis首创聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR），在体外模拟细胞DNA的复制过程，成百万倍地进行体外“基因扩增”。PCR已进入生物学各领域和医学各学科的分子水平研究。PCR发明者荣获1993年诺贝尔化学奖。

8. 1989年9月经美国食品和药物管理委员会（FDA）批准美国NIH Blaese和Anderson等首次将腺苷脱氨酶（ADA）基因导入至一患严重复合免疫缺陷（SCID）（腺苷脱氨酶缺乏症）的4岁女孩，至今小孩存活，并取得一定疗效，标志人类基因治疗成功的首例，为临床治疗学开辟了一新纪元。

9. 1993年，Lee等与Wightman等发现小分子RNA象调节蛋白那样对真核生物mRNA翻译起阻抑作用，这是继ribozyme发现以来又一件RNA具有蛋白质功能的事件，即RNA参与真核基因的表达调控作用，这一新发现无疑地为“RNA世界”提供又一证据，也许RNA还具有其他类似蛋白质的功能，有待更深入广泛的研究。

10. 人类基因组计划（1990～2005年） 人类基因组研究课题是1986年美国能源部（DOE）提出的，美国国立卫生研究院（NIH）于1989年建立国家人类基因组研究中心，随之英、法、日等也已设立专门机构，联合国和欧洲共同体也设立了相

应的机构以推进此项研究计划。人类基因组作图和序列分析在全世界已开始对多种模式生物基因组进行探索性的大规模测序，并取得一些著名的进展。1989年1月至1991年5月欧洲共同体生物技术部协调17个国家35个实验室147位科学家，首次完成了第一条完整染色体（酵母3号染色体）315Kb的制图与测序，并测得该染色体全长为315，357bp。1992年4月Sulston等发表了线虫C.elegans基因组中的121Kb DNA片段的测序。1993年Venter小组对人类染色体19q 13.3区段长度为106Kb的DNA进行了自动化测序和分析，为人类基因组测序开创了自动化测序及计算机序列软件分析，人类基因组计划任务虽很艰巨，但前景仍较乐观。

由于分子生物学的迅速发展，影响生物学各分支学科发生了空前的变革。它本身发展也日新月异，它在发展中的每一发明和进展都对生命科学有着重要意义。

第三节 分子生物学与医学的关系及其在医学中的应用

分子生物学及其技术的发展和渗透，使生物学各分支学科产生许多冠以"分子"的新兴学科，特别对医学影响更为巨大。图4-1-1简要概括分子生物学在医学中与有关学科的关系及其应用简要程序。很明显，医学包括基础医学和临床医学、医药工业和相关生物技术产业等，都发生了深刻的变革。

医学中应用分子生物学的核心问题仍是特异性基因DNA或cDNA在载体中的克隆。在医学上由于分子生物学的渗透影响，导致基础医学中进入基因或DNA分子水平的研究，有可能探讨多种多样的生命现象及生理功能的基因型和表型的关系，以及它们的结构与功能；同时在临床医学中的基因诊断和基因治疗的发展是分子生物学在医学中应用的典范，使临床医学开始进入了一个崭新的"生物医学"或"分子医学"的新时代。至于医药工业和生物技术产业也主要通过基因克隆及/或定点突变，然后才可能进入当今生物高技术产业。另一方面由于聚合酶链式反应（PCR）的发明和发展，能在体外成百万倍地扩增基因DNA片段，乃至整个基因，使分子生物学技术发展进入一个新的阶段，使近代分子生物学技术更为简化、快速和易普及，甚至取代过去某些必需的基因克隆过程。即是克隆，也可借助于PCR，使克隆效率大大增加。并已由PCR衍生出许多快速、准确、简便的新技术，如RT-PCR、PCR-RFLP、PCR-SSCP和竞争性PCR等等，使非分子生物学专业研究者，也能迅速应用分子生物学技术以发展和加速本专业的分子水平的研究，推动了基础和临床医学的改革，向着"分子"学科发展（图4-1-1）。

基础医学是整个医学的基石，分子生物学不仅是生命科学的前沿，无可非议的也是基础医学的前沿。当今总的趋势仍是分子生物学向医学，特别是向基础医学广泛渗透和影响，根据1988年10月在上海召开的"全国生命科学前沿研讨会"纪要中曾提出下列概述：

1. 对人的生理功能和疾病机制的研究，已由整体器官水平进入细胞和分子水平，对生命的了解，由现象进入了本质的探讨。

2. 基础医学中不断出现新的边缘学科——分子学科，如分子生理学、分子药理学、分子病理学、分子遗传学、分子免疫学、分子神经科学等等。

3. 传统按"形态"和"机能"来进行基础医学学科划分的界限已日趋模糊，出现各学科的综合趋势。

4. 开始改变传统生物学的研究方法及/或策略，形成从基因水平入手，研究基因型和表型的结构与功能及其相互关系，曾有人称之为"反向生物学"或"反向遗传学"研究途径。

兹就基础医学中部分有代表性的学科扼要说明如下，以作示例。至于分子生物学在临床医学中的应用，主要是对疾病的基因诊断和基因治疗，本篇已另列专章论述（参见本篇第七、八两章，在此不详述）。

一、分子生物学与生物化学

分子生物学虽系生物化学发展的必然结果，但它却是生命科学的一门崭新学科。在当前国际、国内已将此学科与生物化学并列在同一学术组织——生物化学与分子生物学学会中，但并不等于就是同一学科，二者间仍存在某些重要差别，表4-1-1比较了传统生物化学与现代分子生物学在研究对象、方法、内容及研究途径等方面的主要差异。此外在实验研究条件和专业词语等方面也存在明显差别。另一方面现在从事分子生物学研究的工作者，虽多来自原生化工作者，但现却已经包括所有基础医学和临床医学的工作者，这说明分子生物学与生命科

表 4-1-1 传统生物化学与近代分子生物学的比较

比较内容	传统生物化学	现代分子生物学
研究对象	中、小生物分子，蛋白质	生物大分子，包括核酸和蛋白质等
研究方法	化学、物理学方法，以化学分析技术为主	生物化学、生物物理学、细胞学、遗传学、微生物学（含免疫学）等专业技术渗透综合形成一整套新的分子生物学技术，并以重组 DNA 为核心包括基因克隆、测序、印迹杂交、基因扩增和表达调控的研究等，还包括物理、数学（计算机学）等技术和理论的渗入或应用（特别是生物大分子的一级和三维结构的研究）
研究内容	生物机体的化学组成及其变化（代谢过程）	生物细胞遗传、变异、生长、增殖、分化、衰老和凋亡等生命特征的分子基础，遗传病和常见病的基因型和表型的结构与功能的关系及/或核酸和蛋白质的结构与功能及其相互关系
研究途径	基本属细胞与亚细胞水平，多从表型入手，并以表型研究为主，很少涉及基因 DNA 的研究	属生物大分子和基因水平研究，主要从基因型入手，探讨基因型与表型的关系。虽以研究 DNA 为核心，但仍必须结合研究其表达的蛋白质结构与功能，以更深入了解基因型与表型的关系，和生命现象的分子基础及本质

学（包括医学）各分支学科存在着密切的联系和面临各学科大综合和大发展的时期。

二、分子生物学与遗传学

遗传学（genetics）即指研究生物的遗传和变异的科学。由于分子生物学的兴起和发展，传统遗传学（或经典遗传学）开始进入了分子水平的研究，诞生了分子遗传学。很明显，遗传学是受分子生物学发展影响最大的学科之一。

分子遗传学是分子生物学发展和渗透的结果，但并不能说它就等于分子生物学，因分子生物学研究范围更广泛，几乎包括生物学各学科领域在分子水平的研究，而且还包括了蛋白质分子的结构与功能水平的研究。医学分子遗传学（medical molecular genetics）则是从 DNA 或基因水平研究遗传规律、遗传疾病的发病机制，揭示基因突变与遗传疾病的关系，建立基因水平的诊断和治疗，以求达到根本治疗和消灭遗传疾病的目的。随着医学进入 DNA 分子水平的研究，过去认为某些常见病如肿瘤、心血管病与遗传病有完全不同的概念，随研究的深入，这种差异正在逐渐消灭。基因水平的研究也不再只是局限在遗传疾病的研究，而正扩展至常见病，甚至将可能涉及几乎所有疾病的研究，分子遗传学的研究范围也随之扩展，从而使遗传学与其他基础和临床医学学科的界限也愈来愈模糊。随着分子生物学的发展和渗透，各种生理和病理现象都有可能从基因水平找到答案。如肿瘤发生的癌基因及/或抑癌基因、药物对人体的耐药性也与抗药基因以及肿瘤的易感基因等；即使营养，在不同种属，以至不同个体也都存在对营养的需要和耐受性的差异，故有人称之为“营养基因”；甚至还发现有所谓“酗酒基因”，具有此基因的人“好酒贪杯，酗酒成性”。也报道有致“肥胖病”的“肥胖基因”及/或减肥的“苗条基因”的发现。表明生物机体各种各样的生命现象或生理和病理表现，几乎都可能与基因有关。为深入了解生命现象和人类疾病的分子基础，也就必须从 DNA 或基因出发，结合蛋白质进行结构与功能的研究，才有可能实现。

三、分子生物学与生物技术

“生物技术”可被定义为生物机体、生物系统或生物加工过程在制造业和服务性工业中的应用。20 世纪以来生物学的发展和进步，特别是分子生物学的重组 DNA 技术，引入生物技术领域，推动生物技术深入至生物大分子水平，而导致现代生物技术作为一门交叉学科的出现。现代生物技术主要包括二个方面：酶及/或蛋白质工程以及基因及/或核酸工程。它们力求应用分子生物学、微生物学、细胞生物学、生物化学和生物加工技术等学科的理论和技术，相互交叉和渗透，故有倾向将上述二方面的生物技术统称为“分子生物学工程”。换言之现代生物技术是分子生物学在生物加工过程中的应用，及时和充分地反映了现代分子生物学的研究进展。例如基因工程在临床医学上的应用，已发展成为基因治疗；核酸工程正在发展形成新一代的核酸产业或 DNA 药物产业，使疾病的治疗等开始进入利用人类自身基因或其 DNA 分子的新时代。现阶段生物技术发展的方向和主要内容概述如下：

(1) 酶工程及/或蛋白质工程：将游离的酶应用于工业和医药学方面，同时还运用基因定向诱变和重组 DNA 技术改造酶及/或蛋白质的结构和功能，以更好满足人类社会的需求。

(2) 基因工程及/或核酸工程：即应用重组 DNA 技术扩大和提高活性蛋白质的生产，并在不

同生物间或个体间进行基因信息的传递，如用转基因动物大规模生产活性蛋白质，达到基因工程生产和基因治疗疾病的目的。

四、分子生物学与生理学

从一般的意义来讲，大多数生命现象或生理功能是通过蛋白质及其相互作用来执行的，如收缩蛋白、激素、受体和载体，参与物质代谢的酶、细胞生长、分化、增殖的因子等。

分子生物学在生理学中的应用：①对编码功能蛋白质的基因 cDNA 和 DNA 克隆、测序，并推演相应蛋白质的氨基酸序列，建立起与生理功能相关的结构模型，从而有可能探讨基因型和表型的结构与功能及其相互关系；②通过对特异基因转录的 mRNA 和/或翻译的蛋白质定量分析，可以估计基因转录与翻译在生理调控系统中的作用，同时也可用于研究基因表达调控的机制。但是，分子生物学的发展，特别是对生物学的全面渗透，使传统生理学遇到不可抗拒的挑战。仅举一例，1989 年诺贝尔医学和生物学奖授予研究癌基因（oncogene）的两位学者。实际上细胞的癌基因表达的产物是决定正常细胞生长、分化、增殖所必需的蛋白因子，这就打破了生理现象和病理现象的界限，向习惯于从细胞、器官水平研究细胞机能的生理学家提出了“生理学向何处去？”的重大论题。有人认为生命科学的前沿也就是作为生命科学“母科学”的生理学的前沿，未来生理学所面临的三大挑战是如何在系统、整体、综合的水平上，解决①人脑工作原理，②发育原理，③人类基因组“生理语言”或称“遗传语言”的破译，这并不是分子水平或其它单一层次或单一方面的特征和事件的重叠和简单组合，这也要求未来的生理学者打破传统的分析方式，思维方式和狭窄的学科分界，掌握包括数学、新物理理论在内的新兴学科，这样才能迎来生理学的新曙光。

当分子生物学的理论和技术的渗入，完全改变了外科病理学和实验医学的各个方面，开始采用基因水平的核酸检测以诊断遗传疾病。广义的分子病理学还包括应用核酸技术来诊断和研究更广泛的人类疾病，如传染疾病及各种常见疾病，包括肿瘤、心血管疾病等，甚至还包括非疾病性检测，例如应用 DNA 指纹图（finger-print）作为法医和亲子鉴定。

过去的十余年来应用于病理学的基因诊断技术，揭开了认识疾病发生的分子事件和研究范畴，但更重要的是已有可能建立某种疾病的动物模型。现在已能在动物（如小鼠）的基因组中导入经突变的或去除某一基因，从而构建成一转基因动物（如转基因鼠），对分子病理学发展提供了许多有益的资料：①转基因动物为疾病的分子机制，提供了毫不含糊的证据，并可阐明某一特殊基因在此疾病的发生过程中所导致的病理变化；②它们也可提供剖析导致疾病状态所发生的连续事件的系统；③能提供一常规研究用的某疾病的整体动物模型，以便观察病情的转归，各种潜能治疗手段的效应和研究如何进一步治疗；④许多有关疾病中基因表达和基因功能的新资料和新观点，多来自对转基因动物的研究。总之可认为转基因动物的研究已为分子病理学提供了许多新概念，而且尚在发展中。（有关分子病理学的专述参见第六章）。

（朱定尔）

参考文献

1. 沈允钢．试谈生命科学的前沿，我国生命科学的前沿问题．上海科学技术出版社，1994．1～23
2. 王钦南．与人类基因组计划相关的模式生物作图进展．生命科学，1994，6(1):4～6
3. 朱定尔．从生物化学和分子生物学发展史谈学会更名．生命的化学，1993．13(3):42～44
4. Freifelder, D. Molecular biology. 2nd edition. Boston: Jones and Bartlett. 1987
5. Grody, WW. The coming era of cancer genetic screening. Diag. Mol. Pathol. 1994, 3 (3):145～146
6. Grody WW. "DMP News and Comment". Diag. Mol. Pathol, 1994, 3 (2):71
7. Kappel, CA, Bieberich, CJ and Jay, G. Evolving Concepts in molecular pathology. FASEB J. 1994, 8:583～592
8. Lehninger, AL, Nelson, DL and Cox, MM. Principles of Biochemistry, 2nd edition. New York: Worth Publishers, 1993
9. Mckie, R. The Genetic Jigsaw, Oxford: Oxford University Press, 1988
10. Salomon, RN. Out of the past. Diag Mol Pathol, 1994, 3 (3):147

第二章 核酸、基因和染色体

多细胞生命机体的每一个细胞中都含有相同的遗传物质，即携有细胞基因的DNA分子，它是细胞中最大的大分子，通常包装成有一定结构或形态的细胞器——染色体（chromosome）。多数细菌、病毒只有一条“染色体”，而真核生物则常有许多条染色体，一条典型的染色体可认为含一巨大分子DNA，携带成千上万个基因。在一细胞内所有不同染色体所含全部基因和基因与基因间的DNA的总和，称之为细胞基因组（genome）。它携有细胞中几乎全部的遗传信息（线粒体中DNA在外）。

核酸是一类最重要的生物大分子，包括DNA和RNA二大类，但对它们的认识经历了较漫长和坎坷的道路。直到1953年Watson和Crick提出DNA双螺旋结构模型后，DNA的携带和贮存遗传信息的作用才普遍被接受，从而确定了细胞DNA分子或片段即系百余年前（1865年）Mendel提出的遗传因子，后由Johnason（1909年）命名为“基因”的遗传物质。这为分子生物学的发展奠定了理论基础。

第一节 核酸——DNA和RNA

生物界存在的核酸可分为二类：脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）和核糖核酸（ribonucleic acid，RNA）。核酸主要由三种基本成分构成：即①含氮有机碱（或碱基）；②戊糖和③磷酸。DNA中所含戊糖为2′-脱氧-D-核糖，简称脱氧核糖（deoxyribose），故称为“脱氧核糖核酸”；RNA所含的戊糖为D-核糖（D-ribose）故名为“核糖核酸”。核酸中的碱基携带遗传信息，而戊糖和磷酸则起一结构作用。DNA是遗传信息的贮存和携带者。RNA参与遗传信息表达的各个过程，主要参与蛋白质的生物合成。

核酸又叫多（聚）核苷酸（polynucleotide），是由上百成千以至数以万计的核苷酸（nucleotide）以共价键连接而成的很长的线性大分子。正如氨基酸是蛋白质的组成单位一样，核苷酸则是各种核酸组成的基本单位。

一、核苷酸的组成和结构

核苷酸与核酸一样，根据所含戊糖不同也分为二大类。组成DNA的基本单位称为脱氧核糖核苷酸（deoxyribonucleotide），RNA的基本单位是核糖核苷酸（ribonucleotide），二类核苷酸的差别还存在含氮碱基不同。DNA中的脱氧核糖核苷酸所含四种特有的碱基有：嘌呤衍生物——腺嘌呤（A）和鸟嘌呤（G）及嘧啶衍生物——胞嘧啶（C）和胸腺嘧啶（胸嘧啶，T）；而RNA所含的碱基仅以尿嘧啶（U）替换DNA中的胸嘧啶，其他碱基，包括腺嘌呤、鸟嘌呤和胞嘧啶，均与DNA相同。图4-2-1表示二大类核苷酸的结构。

核苷酸经水解去掉磷酸基后，残余的碱基-戊糖结构称为核苷（nucleoside），因此各种核苷酸即系相应的5′磷酸-核苷类。细胞中常含有各种常见的游离的核苷（如腺苷）的各类磷酸酯分别称为：一磷酸腺苷（腺苷酸，AMP）、二磷酸腺苷（ADP）和三磷酸腺苷（ATP）；而相应的脱氧腺苷的磷酸酯分别称之为一磷酸脱氧腺苷（脱氧腺苷酸，dAMP）；二磷酸脱氧腺苷（dADP）和三磷酸脱氧腺苷（dATP）。核苷三磷酸酯分子上第一、二和三位磷酸基分别标记为α、β和γ（图4-2-1）。

此外，核酸分子中曾发现数十种被修饰的碱基，称之为“稀有碱基”，系指五种主要碱基环上某一位点被某些化学基团（如甲基、甲硫基等）修饰后的衍生物。一般它们在各类核酸中较罕见，分布也不均一。DNA中的修饰碱基多见于噬菌体DNA，在RNA中，则以tRNA含修饰碱基较多。

由许多核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸通过3′→5′磷酸二酯键连接，即形成多（聚）核糖核苷酸（polyribonucleotide）或多（聚）脱氧核糖核苷酸（polydeoxyribonucleotide），此即不同分子大小的RNA或DNA片段，或总称为多（聚）核苷酸，即通常所谓的核酸。在3′，5′磷酸二酯键主链的二个末端不对称，其5′端有一磷酸残基，而在3′-末端则有一个自由羟基，习惯上在书写时常将5′-端放在左侧（或上方）；将3′-端放在右侧（或下方）。

如多（聚）核苷酸分子中连接的核苷酸数目为2～10个则常称之为寡核苷酸（oligonucleotide）。但

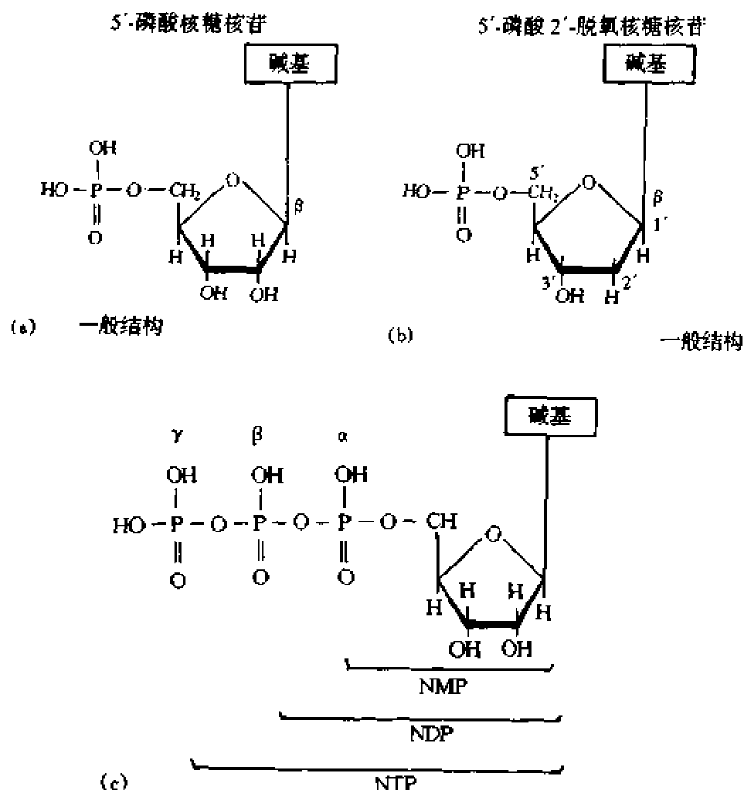


图 4-2-1　主要核糖核苷酸（a）、脱氧核糖核苷酸（b）和三磷酸核苷（c）的结构

缩写 N 表示不同碱基的任一种或多种碱基混合物，如具体指明某一种碱基，则分别用各碱基缩写字符表示：如 A、G、C、T（或 U）

名　称

5'-磷酸腺苷（腺苷酸；AMP）

5'-磷酸鸟苷（鸟苷酸；GMP）

5'-磷酸胞苷（胞苷酸；CMP）

5'-磷酸尿苷（尿苷酸；UMP）

5'-磷酸脱氧腺苷（脱氧腺苷酸；dAMP）

5'-磷酸脱氧鸟苷（脱氧鸟苷酸；dGMP）

5'-磷酸脱氧胞苷（脱氧胞苷酸；dCMP）

5'-磷酸脱氧胸苷（脱氧胸苷酸；dTMP）

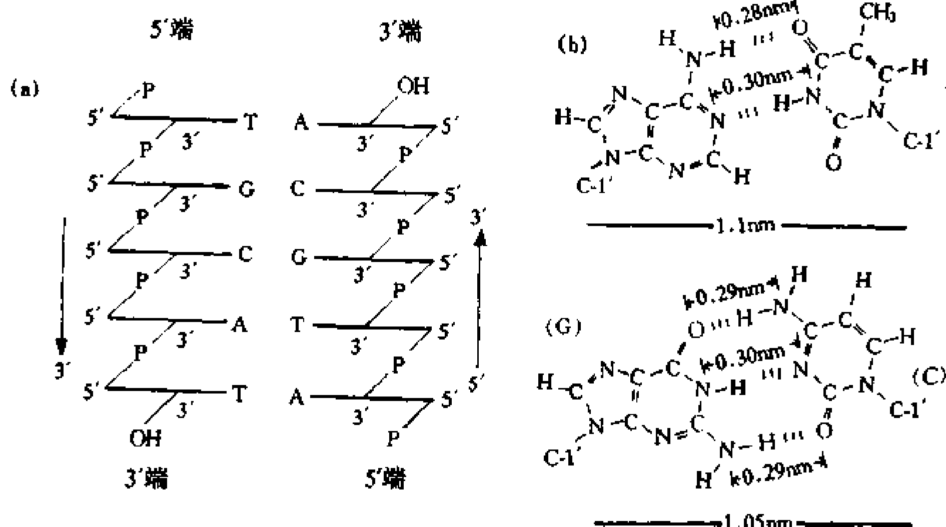


图 4-2-2　DNA 双链的主链（a）和碱基配对的氢键（b）模式图

（a）图表示二条互补链反向而行，5'→3'表明每条链的方向

（b）图中碱基配对的氢键系 Watson 和 Crick 确定的模式

由于分子生物学技术中常用的探针和引物等，多系天然及/或人工合成的＞10 个核苷酸甚至达数十个核苷酸，彼此连接构成的多（聚）核苷酸，有时也习惯称之为“寡核苷酸”。这样一来，对组成寡核苷酸的核苷酸数目已无严格规定了。

图 4-2-2 表示脱氧核糖核酸（即 DNA）的共价主链连接方式和碱基配对的模式。两个核苷酸之间是以 3'，5'-磷酸二酯键连接。图中表示的是一段 DNA 的双链片段的结构简式。为了简便起见常用字符书写一条多核苷酸链，即用碱基的英文大写符号，如 DNA 链中为 A、C、G、T；RNA 为 A、C、G、U；用小写英文字母 p 或Ⓟ代表磷酸残基。核酸分子中的糖基，糖苷键和酯键可省略不标明，也不需注明“核糖”或“脱氧核糖”。凡简写式中出

现T，表明为DNA链；如出现U，则认为是RNA链；有时连磷酸残基p也省略。例如：5′pACTTGAACG 3′或5′ACTTGAACG。

二、DNA的结构与功能

（一）DNA的碱基组成当量比

某些不同细胞和病毒的DNA和RNA分子，其四种主要核苷酸（单体）或碱基的克分子比不同，有如下特点：①不同种属的DNA或RNA的碱基组成比例均有所不同；②同一种属的不同组织中分离的DNA样品具有相同的碱基组成；③同一种属的DNA碱基组成不随年龄和营养或环境变化而改变；④在几乎所有测定的DNA中，腺嘌呤（A）=胸嘧啶（T）；鸟嘌呤（G）=胞嘧啶（C）。由此可推知A/T=G/C≈1和A+G=C+T。而在RNA中未见有这种明确的嘌呤/嘧啶的比例关系。⑤进化较接近和相关种属细胞中DNA具有相似的碱基组成，而进化上差异较大的种属，很可能含有大不相同的碱基组成。

据此可设想A和T，G和C（即嘌呤和嘧啶）间的等当量关系中可能存在某种配对的关系。这一推论现已完全证实，并已成为DNA双螺旋结构的重要的实验基础之一。

（二）DNA的双螺旋结构模型

1953年Watson和Crick根据X-射线衍射的数据以及DNA中嘌呤、嘧啶碱基的等当量关系，假设了DNA的一种精确的三维结构模型——即DNA的双螺旋结构模型（图4-2-3），它用分子术语阐明了基因的结构和功能。这一模型已经被证明是完全正确的，其主要的要点是：

1. 两条螺旋的多核苷酸链围绕一共同轴盘绕，两条链反向而行，都是右手螺旋。

2. 嘌呤和嘧啶碱基位于螺旋的内侧，而磷酸残基和脱氧核糖基位于外侧，碱基平面与螺旋轴垂直，糖的平面与碱基平面间呈近似直角。

3. 螺旋直径为2.0nm，相邻碱基平面沿螺旋轴相距0.34nm（或3.4Å），相当有一36度的转角，因此每隔10个碱基残基在每一条链上螺旋转一周（即含10对碱基），螺距为3.4nm（或34Å）。

4. 两条链通过配对碱基间的氢键连接将其联系在一起，以维持螺旋的横向稳定性，这种碱基配对总是腺嘌呤（A）配胸嘧啶（T），鸟嘌呤（G）配胞嘧啶（C）。

5. 沿多核苷酸链的碱基顺序不受任何限制，碱基的精确顺序携带着遗传信息。

DNA双螺旋最重要的一点是碱基配对的特异性。Watson和Crick推导认为腺嘌呤（A）必须与胸嘧啶（T）配对，鸟嘌呤（G）与胞嘧啶（C）配对，这是由于空间位阻的约束和氢键数目所决定了的［见图4-2-2（b）］。

Watson-Crick的DNA双螺旋是所谓的B型DNA（B-DNA）。DNA还可表现有不同的螺旋形式，譬如A-DNA和Z-DNA。但在生理条件下，DNA几乎全以B-型形式存在。

A-DNA像B-DNA一样，是由反向平行的两条多核苷酸链，通过碱基配对以维系构成的右手双螺旋。A-螺旋比B-螺旋宽和短些，碱基配对是倾斜的，而不是与螺旋轴正交。

Z-DNA是一左手螺旋，其中主链的磷酸酯是呈锯齿形（zigzag），故称为Z-DNA。这种锯齿形成是由于其重复单位是二核苷酸，而不是单核苷酸所带来的结果。

DNA的双螺旋是核酸二级结构的重要形式，它的确立是科学上的重大发现，它启动了分子生物学的发展，对生命科学的发展作出了空前的辉煌贡献。

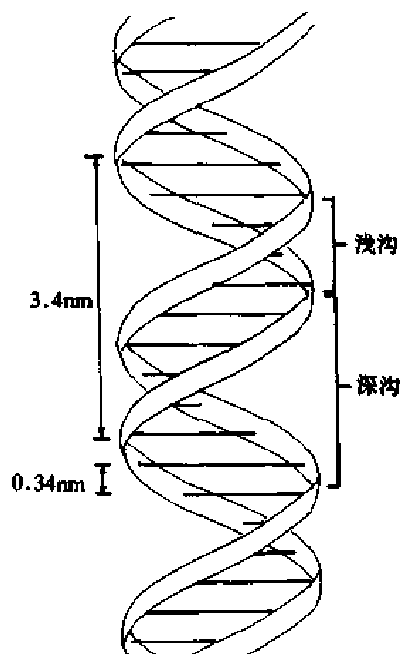


图4-2-3 Watson和Crick DNA双螺旋结构模型

（三）DNA的超螺旋

DNA的三级结构是指双螺旋的扭曲，超螺旋是DNA三级结构的一种形式，DNA的超螺旋可定义为："沿自身DNA轴的扭曲"（图4-2-4）。DNA在核小体中的扭曲也是一种超螺旋结构。显然，DNA在染色体中的压缩是包含着多层次的超螺旋

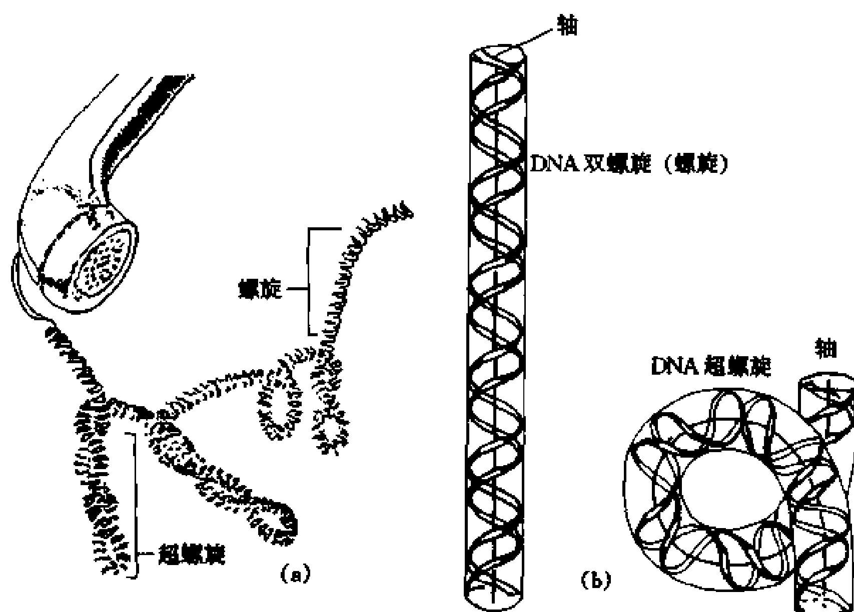


图 4-2-4　DNA 的超螺旋示意图
(a) 超螺旋：典型的电话线是一条螺旋，当其扭曲则形成超螺旋，1965 年发现病毒中小环形 DNA 的超螺旋　(b) DNA 的超螺旋——"沿自身 DNA 轴的扭曲"

(详后)，并且在 DNA 的复制或转录时也必须诱导某种程度的超螺旋。

在细胞中 DNA 超螺旋的形成是一精确调控过程，并影响 DNA 代谢的各个方面。在每个细胞中有一些酶，它们唯一的功能是环绕及/或松弛 DNA，从而增加或减少 DNA 的环绕程度，这些酶称为拓扑异构酶（topoisomerase）。它们的作用在于改变超螺旋 DNA 的特征——拓扑环绕数 LK。这在 DNA 的复制和组装过程中起有特殊重要的作用。在真核细胞中有二类拓扑异构酶——Ⅰ型和Ⅱ型拓扑异构酶。Ⅰ型拓扑异构酶又称松旋酶或松弛酶等，它能切断 DNA 双链中的一股链，使 DNA 在解链旋转中不致缠结，在超螺旋解除后，又可将切口封闭，使 DNA 变为松弛态，此反应不需 ATP。Ⅱ型拓扑异构酶在原核生物中又称旋转酶（gyrase），它可切断 DNA 双链的一股，待超螺旋形成后将断头连接上，此反应需 ATP 供能。

(四) DNA 变性和复性

在某些物理的（如加热，极度 pH 变化）或化学因素（如变性剂，包括尿素、酰胺及相似溶剂）的作用下，可使 DNA 的双螺旋的氢键断裂，双链解离和形成单链 DNA 分子的过程称为"变性"；DNA 变性可导致 DNA 溶液的粘度降低；260nm 的光吸收增加（增色效应）；旋光向负值变化以及浮力密度增加等性质的改变。DNA 的变性没有共价键的破坏，而只是 DNA 双螺旋结构的松开和分离。有两组维持 DNA 双螺旋结构的力：①碱基对之间的氢键和②相邻碱基堆集的相互作用。当其中某一组或两组力被破坏后，则天然的双螺旋结构跃迁至一种随机形成的圈环形式，这即称为单链或变性 DNA。

DNA 热变性又叫做"熔解"，而 DNA 热变性的温度称为熔点，以 Tm 或 t_m 表示，即熔解曲线的中点所示的温度（图 4-2-5）。不同种类细胞 DNA 样品具不同特征的融点。Tm 随 G-C 碱基对的含量呈线性增加，因 G-C 碱基对有三个氢键，比 A-T 碱基对更稳定，G-C 含量愈高，则结构愈稳定，变性所需的热能就愈多。因此测定 DNA 样品的熔点，能对其碱基组成作出一估计。

在去除变性条件后，变性的单链 DNA 可在适当条件下重新结合，形成双链，恢复原有的物理学特性和生物活性，这就是 DNA 的"复性"（renaturation）或称"退火"（annealing）。DNA 的变性与复性（退火）常是分子生物学中核酸技术的重要基础，例如 PCR 等。

三、RNA 的结构与功能

核糖核酸（RNA）是细胞中第二类主要的核酸，在将遗传信息传递至具功能的蛋白质的过程中起重要的中间作用。原核和真核细胞中都含有三类

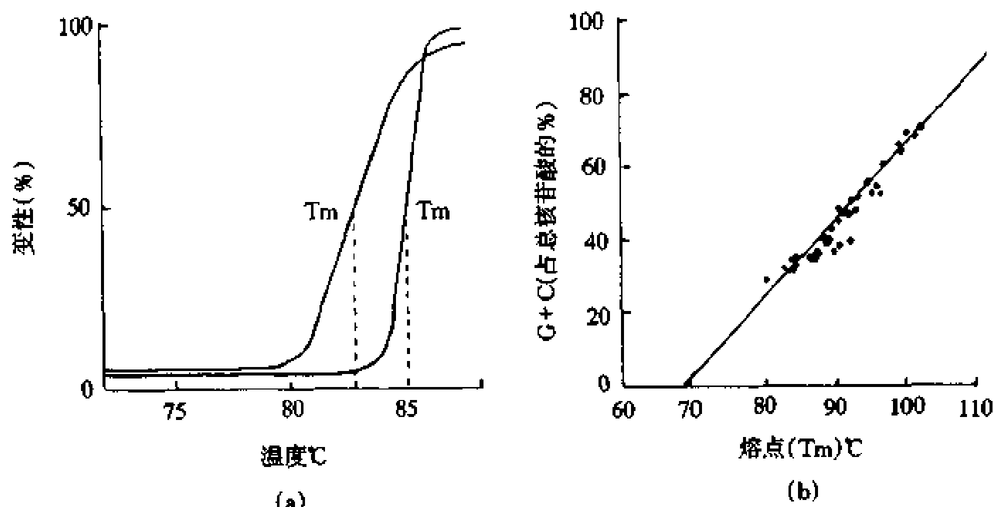


图 4-2-5 DNA 的熔点（Tm）及其与 G三C 碱基对比关系
(a) 二种 DNA 样品的变性或解链曲线 (b) DAA 的 Tm 与其 G三C 含量的关系曲线

主要的 RNAs，包括：①核糖体 RNA（rRNA）；②转移 RNA（tRNA）和③信使 RNA（mRNA)。它们的主要生理功能是参与蛋白质的生物合成，此外尚存在许多种其他大小不一，含量较少的 RNAs。每一类 RNA 都有自己特异的分子量和沉降系数。

第一类 rRNA 在细胞中含量最多，原核生物中有三种（5S、16S 和 23S rRNAs)，在真核生物中有四种（一般是 5S、5.8S、18S 和 28S rRNAs)。这些 RNAs 分子在代谢上十分稳定，是构成生物体内蛋白质合成的“机器”——核糖体的重要成分。第二类是 tRNA，生物体内存在着与 20 种氨基酸相对应的 tRNA 分子（连同简并密码子编码氨基酸约共 60 种)。它们在代谢上也是稳定的，在蛋白质生物合成的过程中起着接受、转运和掺入氨基酸的作用。第三类是 mRNA，它的生物功能是从 DNA 上把遗传信息传递给蛋白质，即在蛋白质合成时 mRNA 起一模板作用，从而决定蛋白质分子中氨基酸的排列顺序。细胞中的 mRNAs 和其蛋白质数目一样高达数百或几千种。来自不同基因 DNA 的 mRNAs 分子长度差别甚大，但来自同一特异基因的 mRNA，一般具有相同的分子大小。mRNAs 在代谢上是不稳定的。

在真核细胞的线粒体和叶绿体里存在着独立的蛋白质合成体系，也有这几类 RNA 分子，但是其分子大小和结构与细胞浆中不完全相同。此外生物体内尚存在多种具有特定生物功能的 RNA 分子。例如，参加启动复制的引物 RNA；在某些肿瘤病毒中存在一些类似 tRNA 分子是作为反转录酶引物参与 DNA 的合成；某些细菌中有的 tRNA 分子作为氨基酸的载体而参与细胞膜的合成；某些 RNA 分子还是一些酶不可缺少的组成成分，如兔肌 1，4-α-葡萄聚糖分支酶含有 31 个核苷酸的 2.5S RNA；特异地作用于 tRNA 前体的 RNase P 中有 77%的成分是 RNAs。真核细胞核内存在着多种代谢的小分子 RNA（snRNA)，其大小从 4S 到 8S 不等，大约由 80 到 260 个核苷酸构成，其中有些 snRNA 在 RNA 成熟过程中起着重要作用；在胞浆中也有一些小分子，只有 22 或数十个核苷酸组成，象调节蛋白一样对 mRNA 起阻抑作用。另外还有一些与染色质结合的 RNA（chRNA)，其生理功能尚不十分清楚。RNAs 不仅从 DNA 上携带遗传信息，同时还类似蛋白质一样，具有特殊的生理功能，甚至本身就是一种酶如 ribozyme（核酶）和酶的活性部分或是调节因子。

RNAs 具有较复杂的结构，不论是那一类 RNA，其合成的转录产物常是一单链 RNA，但并不等于它们的结构是随机的。这种单链趋向形成右手螺旋构象，主要因为碱基堆积的相互作用所致，特别在嘌呤与嘌呤之间的相互作用最强；在复杂的自身互补序列中常因配对导致更复杂和更特异的结构。其标准配对原则与 DNA 相同，即 G-C 和 A-U（或 T）配对；但有一不同之处，即在 RNA 中存在一种不平常的碱基配对——鸟嘌呤（G）与尿嘧啶（U）间配对，特别在二条 RNA 链之间较多见，配对的 RNA 或 RNA-DNA 都是反向平行的。

RNA 不同于 DNA 双螺旋结构，它没有一种简单的有规则的二级结构。许多 RNAs 的空间结构，类似蛋白质，是较复杂和独特的。碱基堆积（疏水

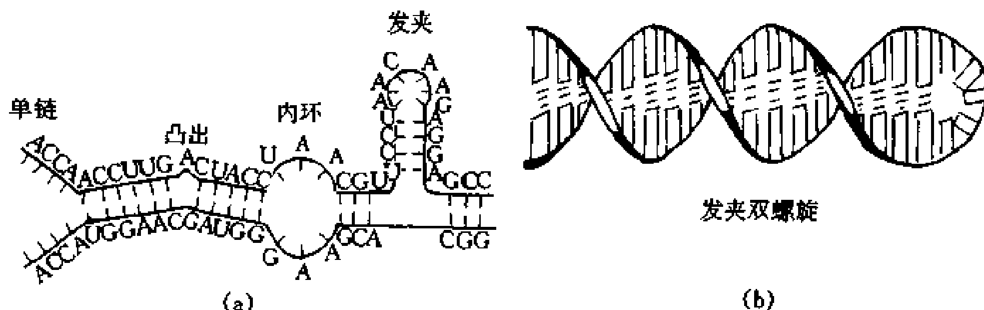


图 4-2-6　RNA 中所见的二级结构（a）及发夹双螺旋结构（b）
RNA 的配对区一般是右手螺旋，譬如：发夹双螺旋

的）相互作用，在稳定空间结构中起一主要作用。主要的双链结构是 A 型右手双螺旋；在实验室的特殊高盐浓度和高温条件下可形成 Z 型螺旋，但尚未发现 RNA 有 B 型结构存在。由于在 A 型螺旋的一条或二条链上发生碱基错配或未配对，常导致形成凸出（bulge）或内环（internal loop）或在 RNA 链中的互补序列间形成发夹结构（hairpin）（图 4-2-6）。发夹结构是 RNAs 最常见的二级结构，某种短碱基序列 UUCG 常见存在于发夹的末端，并已知它参与形成特别紧密和稳定的环形（loops）结构。这种序列可能是 RNA 折叠的核心，在形成准确空间结构中起着重要作用。某些非标准碱基配对的氢键，对结构形成也起着重要的补充作用，譬如核糖的第二位羟基可与其他基团形成氢键。

第二节　真核生物的基因结构及其组织

不同生物细胞的基因组 DNA 分子中不同区域的序列具有不同的功能，有些序列为编码蛋白质（或 mRNA）的结构基因，有些是编码 rRNA 和 tRNA 的顺序，有些序列的功能至今尚不十分清楚。在原核生物中结构基因占整个基因组的绝大部分，而在真核生物中则只占小部分（约占 10%）。作为依赖宿主细胞进行复制的一类最小微生物——病毒，它仅含有一类核酸，DNA 或者是 RNA，作为其遗传信息的载体。此外，原核生物和病毒细胞的基因结构和组织，也各具有与真核生物不同的特征：①原核生物和病毒的基因绝大多数没有内含子或插入序列，因而是“连续基因”；但也有极个别基因也有内含子，而属“断裂基因”。而真核生物细胞基因则多属“断裂基因”，但也有个别例外（如组蛋白基因）；②病毒的主要结构基因如 env 多系重叠或部分重叠，即具“基因重叠”的特征。这种重叠基因并不是简单重复编码，生成顺序相同的多肽片段；而类似“移码阅读”（frame-shift reading）即同时存在二个阅读框架在共同的一段 DNA 片段中，这样同一基因可编码二种不同序列的蛋白质，这符合最经济、最有效地利用病毒本身短小的 DNA 序列；③在原核生物中例如大肠杆菌，常见几个功能相关蛋白质是由同一条 mRNA 翻译生成的，是因为这些功能相关的几个蛋白质基因是和一个共同的基因调控区组成的一段联合的 DNA 序列，可同时转录生成一条 mRNA。这种基因结构组织称之为“操纵子”（operon）。在大肠杆菌中，基因组许多基因常是以操纵子的形式组织起来的，这是原核生物基因组织的一个特点，与病毒基因组中相关基因丛聚一起的特征似有相似之处。

一、人类基因组研究计划

在真核生物基因组中，人类染色体基因组 DNA 是研究较深入和最复杂的基因组，它较原核生物及其他真核生物基因组都要复杂。人类基因组研究计划（human genome project）包括基因作图和测序（mapping and sequencing），虽正在令人鼓舞地顺利进行，但任务仍很艰巨。人类染色体平均约含 130Mb（megabase pairs，每 1Mb 为 10^6bp），直接进行测序几乎是不可能。1987 年 Olson 等构建成酵母人工染色体 YAC（yeast artificial chromosome）克隆载体，其容量已可达 1Mb 以上，将 YAC 克隆染色体 DNA 和测序，已成为基因组研究中开始的关键步骤。为完成基因组全序列分析，需采取主要步骤有：①单染色体的分离纯化；②单染色体单拷贝 DNA 探针库的制备；③YAC 分子克隆库的构建；④YAC 克隆筛选，YAC 大尺度物理图谱及专一序列位点（sequence tagged sites，STS）图谱分析；⑤YAC 重叠群的构建及重叠群（contig）的串联；⑥cosmid（粘粒）亚克隆和 cosmid 精细物理图谱分析；⑦核苷酸顺序分析。从 1987 年至 1994 年经全世界科学家共同努力，整个基因组的 YAC 克

隆覆盖率已达到了80%；第21号和Y染色体已完成YAC克隆及克隆排序；目前已构建STS11 216个，它是一种DNA短顺序（200～500bp），用作克隆筛选探针；已定位的基因座位31 058个，大约已有29 638 075bp的基因组DNA已被测序。人类基因组研究的最终目标应是一张综合的、包括有基因结构、功能及致病突变基因的图谱，其中包含所有基因的位置、顺序和表达方式，以绘制一转录图。

二、真核生物基因组的特点

真核生物基因组具某些与原核生物基因组不同的特点，如：

1. 真核生物基因多系单拷贝，除少数蛋白质（如组蛋白）外，真核生物的蛋白质绝大多数系由单拷贝基因编码的，少数也仅有几个拷贝。单拷贝编码的产物，多数是细胞很需要或具重要功能的蛋白质。例如各种酶蛋白基因和血红蛋白中的珠蛋白（如β-珠蛋白）基因都是单拷贝，并属单顺反子型基因。

2. 真核生物基因组中的相关基因多是彼此隔离，而不串联一起，有的还相隔甚远。各条肽链的基因也常由内含子（或插入顺序，IVS）隔成几段，成为“断裂基因”。例如血红蛋白是由二条α-珠蛋白链和二条β-珠蛋白链构成一完整的血红蛋白（$\alpha_2\beta_2$，即HbA）。α和β珠蛋白基因，在染色体上均存在有一系列具不同个体发育阶段特征的珠蛋白基因及某些假基因等，成簇分布在同一染色体上，分别称为α或β珠蛋白基因簇，其组织、结构见图4-2-7（b）。在α珠蛋白基因簇中包括二个重复α基因（α_1和α_2），有一胚胎期类α基因（ζ_2），三个假基因（$\psi\zeta_1$、$\psi\alpha_2$、$\psi\alpha_1$）和一个功能不明的基因（θ_1）；而在β珠蛋白基因簇中，有二个成人型基因（β和δ），二个胎儿期基因（Aγ和Gγ），以及一个胚胎期基因（ε）和一个假基因（$\psi\beta_1$）。人类α珠蛋白基因簇位于16号染色体短臂末端（16p13.3）；而β珠蛋白基因簇位于11号染色体短臂（11p12）。α或β类珠蛋白基因均又分别被二个内含子或IVS将编码一条多肽链基因分裂成三个编码外显子。各自串联位于同一条染色体上（图4-2-7）。

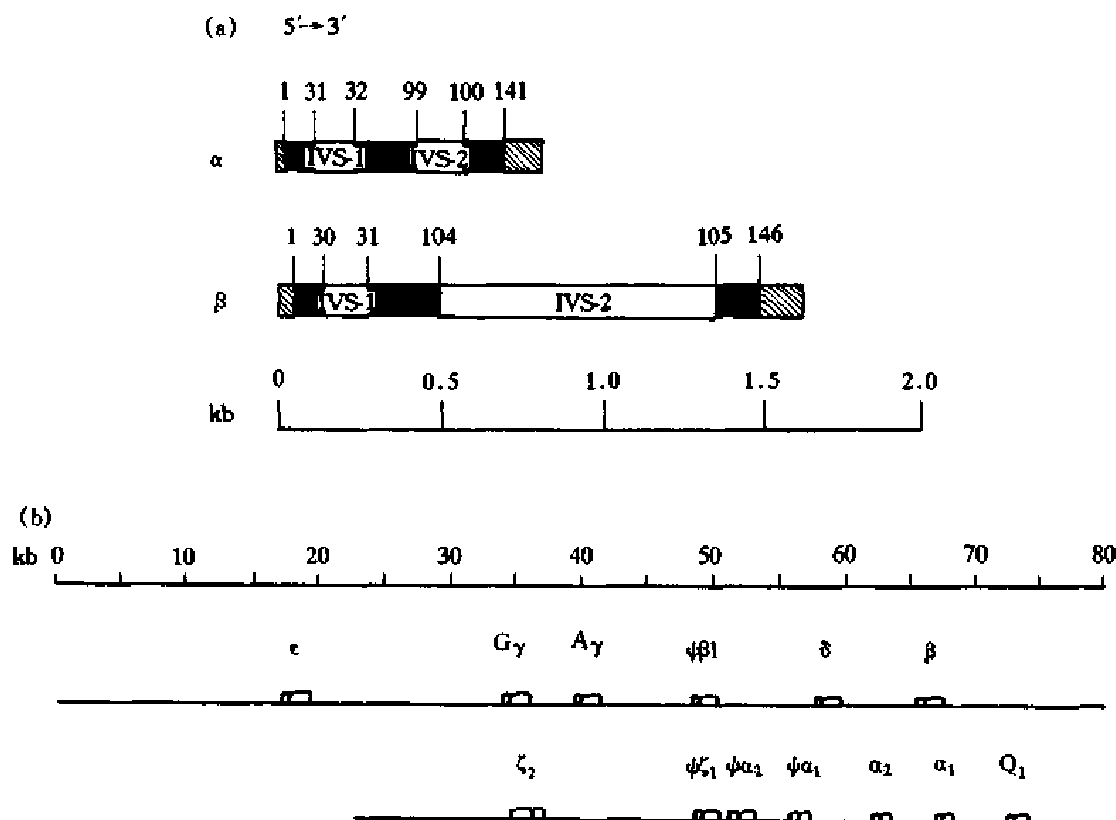


图4-2-7 人类α和β-珠蛋白基因的组织结构图

(a) 人类α和β珠蛋白基因的组织结构
黑方块表示编码区（外显子）；虚线方块表示5′和3′端非翻译区；空白方块IVS表示插入序列（内含子），基因图上所标数字表示密码子序号

(b) 人类α和β珠蛋白基因簇的组织结构

3. 真核生物基因都属单顺反子转录，即一个基因转录表达一种蛋白质或多肽链，各自具有独特的调控元件。只有个别多肽激素类的基因是以几个多肽基因一同转录，翻译后经加工剪切形成不同的活性多肽。例如脑垂体中促皮质（激素）β-促脂解激素前体（ACTH-β LPH）的表达。但这很少见，并与原核生物和病毒类基因的多顺反子转录也不相同。从真核生物的一个基因，如ACTH-β LPH前体基因，转录生成一条mRNA，再翻译产生一条多肽链，经过肽链加工，然后生成几条不同的多肽，再经复杂加工才形成具一定功能的各种活性蛋白质，如ACTH-β LPH前体基因及表达后加工生成ACTH、β-LPH（β-促脂解激素）、γ-LPH、α-、β-和γ-MSH（促黑激素）、β-内啡肽、脑啡肽以及CLIP（促皮质激素样中叶肽）等。这一过程远比原核生物和病毒类多顺反子转录生成活性蛋白质的过程要复杂得多（见图4-2-8）。

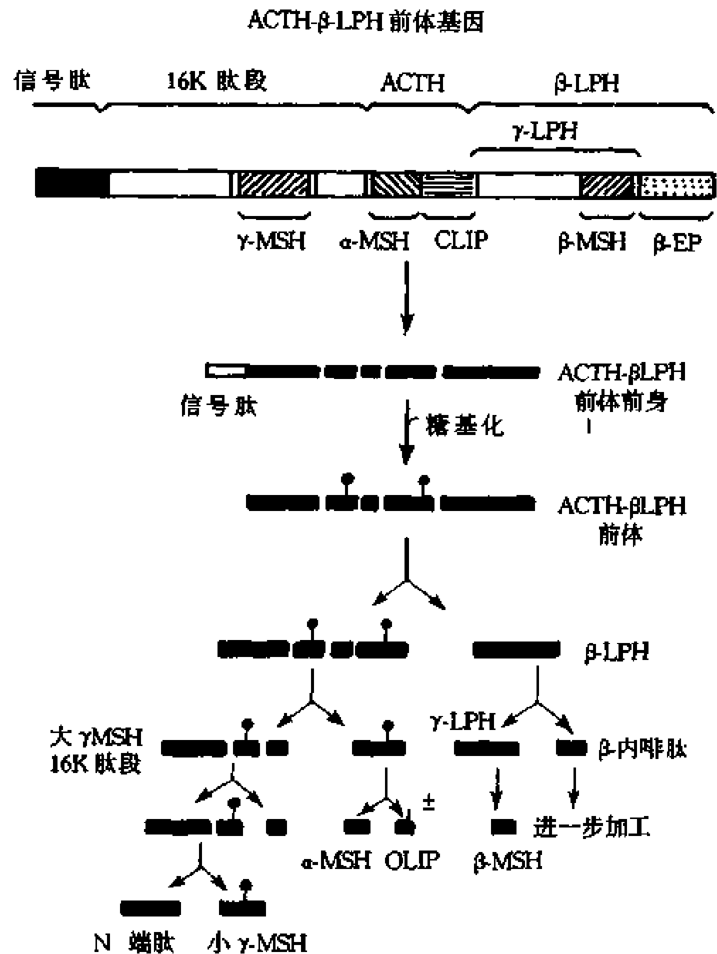


图4-2-8 ACTH-β-LPH前体基因结构及其表达产物的加工成熟过程

4. 真核生物基因组中存在不同的重复顺序。据复性动力学分析，在真核基因组中确含有许多重复顺序。根据复性的Cot值的不同和重复顺序出现的频率的差异，可将它们分为三类：①一类是高度重复顺序；②二类是中等重复顺序；和③三类是低拷贝和单拷贝基因（出现频率<10）。

(1) 高度重复顺序：在真核生物染色体DNA中含有高度重复顺序，其含量从1%～50%不等，在人类基因组中约占20%。重复顺序DNA的长度差异很大，短的只有几个bp，长的可达几十到几百个bp或更长。重复频率也有较大差异，可高达10^6～10^7次。高度重复顺序DNA中G-C含量较细胞总DNA高。用CsCl密度梯度离心时，在主峰前或后，可出现一小峰。这部分DNA称为“卫星”DNA（satellite DNA）或叫“随体”DNA。实际上卫星DNA并不是单一组成，而是一种含许多重复顺序的混合物，或含有不同类型的卫星DNA。其中有些分布在染色体着丝点附近，与维持着丝点的结构与功能有关。1980年Wyman和White在进行人类基因文库研究中，偶然发现人类基因组DNA的一个高变异位点，该位点上的等位基因数多达8个以上，随后他人又发现人基因组的数个高变区（hypervariable region，HVR）称为小卫星体（minisatellite）如α-珠蛋白基因、胰岛素基因，脂蛋白基因，c-Ha-ras癌基因，ζ珠蛋白基因等基因旁侧和肌红蛋白的第一内含子区都含这类HVR。它们的共同特点是由一些富含G-C的短序列，即重复单位，串联重复而成。HVR是多态信息含量较高的分子标记，具高度多态性和较多的杂合度。

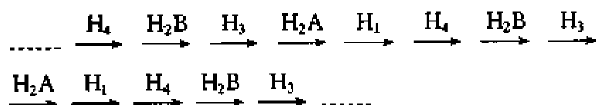
1985年用PCR从模板上扩增出一些DNA的短片段，1989年并用PCR证明这是简单序列的串联重复，称为“微卫星体”（microsatellite），并曾称为“简单串联重复顺序”（simple tandem repeat，STR）。它常短于100bp，它是由1～6bp为重复单位的10～50次拷贝的串联重复顺序构成，随机分布在真核DNA中（酵母除外）。在真核基因组每10kb DNA序列中至少有一个微卫星体。它类似小卫星体的排列，也是呈“数量可变的串联重复序列”（variable number of tandem repeat sequence，

VNTR)。但小卫星体的多态性比微卫星体少，而且还有长达1000bp较大序列结构，不易进行PCR分析。小卫星体和微卫星体都可应用于法医学中亲子鉴定和犯罪证据的指纹图分析的探针。也可应用于对遗传病的异常基因和其他常见病的易感基因进行连锁分析，并作为人类基因定位和基因作图的DNA标记。它较其他标记如RFLP具有独特的优越性，譬如具高变异性（或高多态性）、高杂合率和稳定遗传性等特征。

(2) 中度重复顺序：中度重复顺序一般是分散的，每种顺序重复的次数不等，多的可达5×10^5，多数中度重复顺序与单拷贝顺序相间排列。这类重复顺序占人类基因组约12%。

Alu家族是人类基因组含量最多的中度重复顺序。Alu串联重复序列长约300bp，由串联的二个140bp基本单位（单体）组成，在距一端170bp处有AluⅠ限制性酶切位点，故名Alu重复顺序。两个Alu片段的间隔距离约3kb，此重复单位在基因组中约有5×10^5拷贝，占人类基因组的约6%，分散在人基因组中，平均每5kb DNA有一个Alu顺序。已建立的人类基因克隆中，90%以上的克隆能与Alu探针杂交，表现Alu顺序对人类基因组具有高度特异性。现已知除"Alu"家族外，还有"K"家族、"O"家族和"KpnI"家族等。

中度重复顺序基因还包括有：rRNA基因、tRNA基因和少数编码蛋白质的基因。例如编码蛋白质的中等重复顺序基因有组蛋白、肌动蛋白及角蛋白等基因。组蛋白共有五种：H_1、H_2A、H_2B、H_3和H_4，它们的基因是间隔串联的，形成一个重复单位，并成簇分布在一条染色体上，构成一"多基因家族"如



在海胆中，组蛋白基因簇约有5.4kb，在基因组内重复约200次。现已知各类组蛋白基因均系单顺反子转录，而且经测序分析证明组蛋白基因中没有内含子存在。

第三节 染 色 体

染色质（chromatin）是一细胞形态学名词，指真核细胞有丝分裂间期核内被碱性染料染色的物质（Flemming，1982年）。它含有大致等量的蛋白质和DNA构成的纤维细丝，并含少量RNA（约相当DNA含量的0.05%）。染色质和染色体是由相同的物质组成。染色质中的DNA牢固地与一类碱性蛋白质——组蛋白结合。它们再组装和有序地排列，形成染色体的结构单位，称为核小体（nucleosome）。在染色质还存在许多非组蛋白的蛋白质，称之为"非组蛋白"。

一、染色体的化学组成

真核细胞核中染色质及/或染色体都含有四种主要成分：组蛋白、非组蛋白、DNA和少量RNA。

（一）组蛋白

组蛋白（histone）是染色体内主要的结构蛋白之一，是所有真核生物体细胞中与DNA结合的碱性蛋白质。组蛋白仅出现在真核细胞中，原核细胞中没有。组蛋白的分子量约在11 000和21 000之间，极富含碱性氨基酸——精氨酸和赖氨酸，几乎组成组蛋白氨基酸残基的1/4。在所有真核细胞中，发现有五类主要的组蛋白，其分子量和氨基酸组成彼此不同。

在高等生物的不同组织细胞中，组蛋白的含量是相对恒定的，不论细胞和染色质活动与不活动或在不同代谢期，组蛋白的含量相似，也没有组织特异性；在细胞核中，组蛋白与DNA的比例几乎相等，组蛋白中氨基酸顺序在不同高等生物都很近似，发生突变的机率也很少。组蛋白是在胞浆中合成，并与DNA复制紧密联系在一起，都在细胞周期中DNA合成期同时合成；DNA复制停止，组蛋白合成也即停止。

（二）非组蛋白

非组蛋白（non-histone）仅出现在真核细胞中，带负电荷，含天门冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸，故为"酸性蛋白质"。它的组成很复杂，用聚丙烯酰胺双向电泳可将小鼠肝细胞中的非组蛋白分离成500种。

非组蛋白具有组织和种属特异性。非组蛋白在胞浆中合成，在整个细胞周期都能合成，但在DNA合成期前，合成速度最高。非组蛋白周转的速度比组蛋白要快，但在有丝分裂期最高，在DNA合成期最低，表明它们与细胞增殖有关。

二、真核生物染色体的结构

60年代以来，已在电镜下可见染色体中有直径为30nm和10nm左右的细丝结构，曾称之为"染色质纤丝"。后来研究证明染色质纤丝（后又称

为染色纤丝）的基本结构并不是均一的，而是由若干重复的亚单位所组成，在电镜下可见球形小体被细纤维相连成一串珠状结构，即像在一条细线上串连着许多有一定间隔的小珠。这些小珠状的颗粒，被称为核小体（nucleosome）。

进一步通过酶学方法，即用一种小球菌DNA酶消化提取的染色质，可以获得单个的核小体，其中所含DNA长度总是稳定在200bp左右；核小体就是染色体的基本结构单位；核小体细丝是由若干重复亚单位（即核小体单体）有间隔和有规律地排列而成直径为11nm的串珠结构，一般称它为10nm纤维或核小体细丝（或纤维）。

现已知核小体是由一核心颗粒和一连结区DNA二部分组成。每一单体中含有H_2A、H_2B、H_3和H_4各二分子，它们构成一个八聚体，位于核心颗粒的中间，盘绕在核心周围的是约1.75圈，链长146bp的DNA；连接区则主要包含组蛋白H_1，它靠近核心颗粒。此外尚有一些非组蛋白和20～100bp（一般为60bp）长短不一的"裸露"的DNA，它们连接二个核心颗粒。连接区的DNA较核心颗粒易被消化（图4-2-9）。

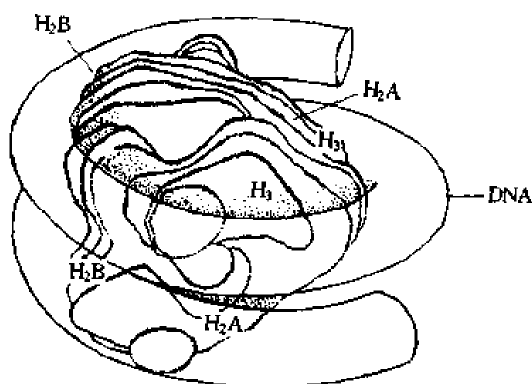


图4-2-9 核小体核心及外围环绕的DNA

至于核小体如何包装和怎样形成各种不同直径的核酸-组蛋白细丝及染色体，有各种不同假说说明。其中较多被引用的是"螺线体假说"。实际上它是指胞核DNA在双螺旋结构的基础上进一步发生结构变化，以形成多层次的超螺旋结构或不同直径的纤维，将巨大的DNA分子包装及/或压缩形成具一定形态的染色体。上述核小体，可视为染色体的一级包装，即由直径2nm的DNA双螺旋链盘绕组蛋白八聚体，形成直径为11nm的核小体"串珠"结构。若以为每一碱基对沿螺旋中轴上升距离为0.34nm，200bp的DNA（即一核小体DNA片段）的伸展长度则为68nm，形成核小体后仅为11nm，其长度压缩为原来的1/6～1/7。在低离子强度和去H_1组蛋白的条件下，可在电镜下清晰见到染色体一级包装的核小体纤维。

若增加离子强度，保留组蛋白H_1，在电镜下可见10nm纤维折转成较粗的30nm纤维。这种纤维即染色体DNA的二级包装。二级包装结构的模型是螺线体纤维（solenoidal fiber）。它是由核小体纤维盘绕形成的一种中空螺线管状结构；其外径为30nm，内径为10nm，螺距为11nm，每一周螺旋含6个核小体（称为30nm纤维）。因此螺线体（solenoid）的形成使DNA一级包装又压小为原来的1/6，如以充分伸展的DNA双螺旋链的长度而论，每个螺线体包含了408nm（即6×68nm）长的DNA链。而每一周螺线体的长度（或厚度）接近于核小体的直径，即11nm。故染色体的二级包装相当于将DNA长度压缩为原来的1/40，总计一、二两级将DNA长度共压缩为原来的1/1680。

电镜观察进一步提示：更高一层的包装结构是30nm纤维缠绕在一个由某些非组蛋白构成的中心轴骨架上形成的。即螺线体纤维的每隔一定间距的区段被"拉拢"固定在蛋白质轴上，从而从骨架上伸出许多纤维环（loops）。而构成超螺线体（super-solenoid），直径为300nm，相当于中期伸展的染色单体部分。动物细胞中每个纤维环包含了$5\sim10\times10^4$bp DNA，这显然使螺线体纤维进一步得到了较大程度的压缩。纤维环的形成是基因表达较理想的结构，这些环状区也许是基因表达的活性单位。从DNA双螺旋经三级包装形成超螺线体的过程参见图4-2-10。

上述三级包装仍远不足以形成能被细胞核容纳的染色体。具环形区的超螺线体纤维尚需进一步盘绕、折叠，直至包装成在细胞生长、分裂的不同时期的染色单体，包括细胞分裂中期进一步压缩形成的染色单体和最终形成完整的姊妹染色体，直径分别为700及1400nm（见图4-2-10）。但目前对这种更高层次的复杂包装方式，尚无定论。无疑的，只有从超螺线体包装成压缩的染色单体，才可能使染色体中约数cm长的DNA（人）分子能容纳在数微米直径的细胞核中。

如果把核小体看成是染色质的一级结构，那么螺线体就是染色质的二级结构，30nm直径的螺线体又进一步包装或压缩形成300nm直径的超螺线体，有人认为这种超螺线体是染色质的三级结构，而压缩的染色单体及/或染色体是四级结构。人体每条染色体的DNA平均长度约有数厘米，而总长

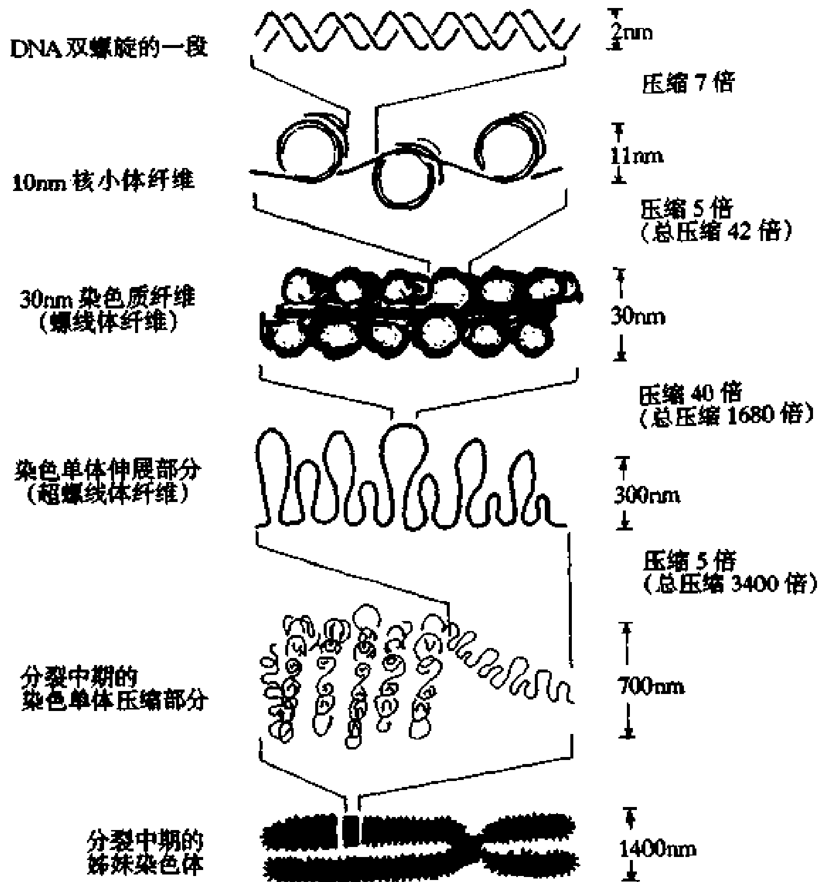


图 4-2-10 染色质DNA的包装、压缩模型
示意图说明染色质的多层次包装、压缩
形成高度压缩的有丝分裂染色体的模式

度约为2米，所以2nm直径DNA分子卷曲成染色单体时，其总压缩程度达1/8400。

(朱定尔)

参考文献

1. 赵寿元. 人类基因的克隆和分析. 见：我国生命科学的前沿问题. 中国国家自然科学基金委员会生命科学部，中国科学院上海文献情报中心编. 上海科学技术出版社，1993. p24～27
2. 李恂编著. 染色体遗传导论. 长沙：湖南科技出版社，1990
3. 王德宝，祁国荣主编. 核酸——结构、功能与合成. 北京：科学技术出版社，1986
4. 徐钤，彭朝晖主编. 基因分子生物学. 北京：中国科学技术出版社，1992. p1～28
5. 宋后燕、朱远松主编. 医用分子遗传学. 上海：上海医科大学出版社，1990. p20～49
6. 陈兆聪主编. 医学分子生物学. 武汉：武汉大学出版社，1988. p1～18
7. 杜国清. DNA指纹技术及应用. 国外医学遗传学分册，1994，17(5):225～229
8. 任波（编译著）. 微小卫星与遗传特性的连锁分析. 国外医学遗传学分册，1994，17(2):84～87
9. 蔡良琬主编. 基因分子生物学. 济南：山东科学技术出版社，1990. 15～75
10. 柴建华. 人类基因组研究路线、方法及进展. 见：敖世洲主编. 基因分子生物学研究进展. 上海：上海科技出版社，1992. 168～178
11. 吴学军，柴建华. 人类基因组研究——新的尚未知基因的寻找与识别. 生命科学，1995，7(2):11～16
12. Albert B, et al. Molecular Biology of the Cell. 3rd ed. New York & London: Garland Publishing, 1994. 335～399
13. Freifelder, D. Molecular Biology. 2nd ed. Jones and Bartlett Publishers, Boston: 1987. 79～119
14. Lehninger A L, et al. Principle of Biochemistry. 2nd ed. New York: Worth Publishers, 1993. 791～811
15. Stryer, L. "Biochemistry". 3rd ed. New York: W. H. Freeman and Company, 1988. 71～90

第三章　遗传信息的复制和传递

1953年Watson和Crick提出DNA双螺旋结构模型，使遗传学研究从细胞和染色体水平深入到分子水平，促进了经典遗传学向分子遗传学的跨跃，深入揭示了生长、分化、遗传、变异乃至疾病等生命现象的本质。生命活动的意义不仅在于有机体自身从出生到死亡的自然代谢过程中动态平衡体系的建立和完善，更重要的还在于有机体与环境，有机体之间相互平衡体系的建立和完善。在长期的自然选择过程中和遗传变异的不断冲突中，优胜劣汰才有了今日相对平衡稳定的自然界。在漫长进化过程中，遗传的稳定性始终起着主导作用，它的实质内容就是本章所论述的遗传信息的复制和传递的方式和稳定性。这个问题具有双重含义，其一为生命个体本身如何完成从基因型向表型，从遗传到代谢的转变，其二即是生命个体如何完成从上一代向下一代稳定地传递遗传物质的过程。下面将分节阐述。

第一节　中　心　法　则

蛋白质是生命现象的物质基础。细胞合成蛋白质的遗传信息是由DNA携带的。50年代DNA双螺旋结构模式及60年代遗传密码（genetic code）三联体（triplet）形式的提出和破译密码的研究，为阐明遗传信息流动的“中心法则”（central dogma）奠定了重要基础。

1958年，Crick首先提出“中心法则”以阐明基因（DNA）和蛋白质合成的关系，主要内容为：DNA携带的遗传信息首先传递给mRNA，蛋白质则以mRNA作为中间模板进行生物合成；另外，DNA还通过自身复制又能将遗传信息稳定地传给子代细胞。1965年，RNA复制酶的发现及1970年从RNA病毒侵染的宿主细胞中分离出逆转录酶（reverse transcriptase）补充和修改了中心法则，使其更趋完善，可参见图4-3-1中“第一战略”所示内容。

随着分子生物学的发展，进一步扩充了对“中心法则”的认识，认为从DNA到蛋白质多肽序列，属于一维信息传递过程，已被揭示得比较清楚。但是遗传信息从一维线性结构向三维空间延伸的信息处理和扩展过程，可能还存在着迄今尚未被揭示的内在规律（图4-3-1）。

通常将mRNA中蕴藏遗传信息的碱基顺序称为遗传密码，它以三联体形式的密码构成（表4-3-1）。一维信息的流动是借助碱基配对来实现的。越来越多的迹象表明，蛋白质折叠可能是生物遗传信息传递的一个重要环节。在肽链从一级结构到三维结构转变的过程中，有人推测会受到某种与折叠有关的密码的支配，一旦这种密码破译，蛋白质一级结构和空间结构关系的规律将彻底揭示。

表4-3-1　遗传密码

第一位	第　二　位				第三位
（5′端）	U	C	A	G	（3′端）
U	苯丙氨酸	丝氨酸	酪氨酸	半胱氨酸	U
	苯丙氨酸	丝氨酸	酪氨酸	半胱氨酸	C
	亮氨酸	丝氨酸	终止	终止	A
	亮氨酸	丝氨酸	终止	色氨酸	G
C	亮氨酸	脯氨酸	组氨酸	精氨酸	U
	亮氨酸	脯氨酸	组胺氨	精氨酸	C
	亮氨酸	脯氨酸	谷氨酰胺	精氨酸	A
	亮氨酸	脯氨酸	谷氨酰胺	精氨酸	G
A	异亮氨酸	苏氨酸	天冬酰胺	丝氨酸	U
	异亮氨酸	苏氨酸	天冬酰胺	丝氨酸	C
	异亮氨酸	苏氨酸	赖氨酸	精氨酸	A
	甲硫氨酸	苏氨酸	赖氨酸	精氨酸	G
G	缬氨酸	丙氨酸	天冬氨酸	甘氨酸	U
	缬氨酸	丙氨酸	天冬氨酸	甘氨酸	C
	缬氨酸	丙氨酸	谷氨酸	甘氨酸	A
	缬氨酸	丙氨酸	谷氨酸	甘氨酸	G

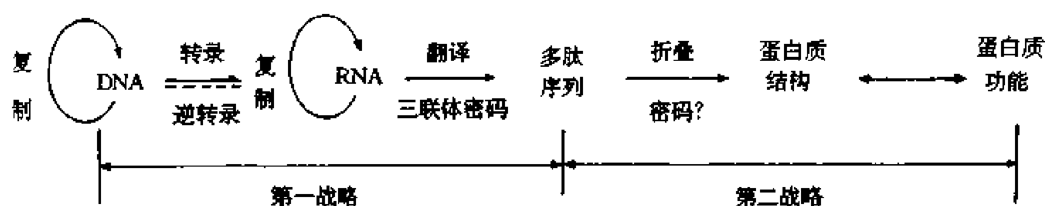


图 4-3-1 分子生物学的中心法则

第二节 DNA 复制

DNA是绝大多数生物遗传的物质基础，也是遗传信息的携带者。它通过转录和翻译，指导蛋白质合成，从而决定蛋白质结构和功能的特征。另外，通过自身复制，将遗传信息从上代传给下代，或从亲代细胞传给子代细胞。

DNA双螺旋结构和两条链碱基互补的原则（腺嘌呤 A 与胸腺嘧啶 T，鸟嘌呤 G 与胞嘧啶 C，即 A＝T，G≡C）决定了 DNA 的复制（DNA replication）特点是以半保留（semiconservation）方式进行的。复制时，两条核苷酸链间的氢键断裂以后，每一条单链都可以作为模板再合成与原来 DNA 完全相同的 DNA 分子，即每个子代 DNA 的一条链来自亲代 DNA，另一条链是新合成的互补链。

DNA复制过程分为起始，复制叉延伸和复制叉终止三个阶段。DNA 复制起始于特殊位点，称复制起点（origin）。复制起始区双链解开形成复制泡，然后双相分成 DNA，复制叉不断延伸增大。DNA 聚合酶是催化 DNA 的合成的主要酶类，但它只能催化多核苷酸链的延长，却不能起始新链的合成。因此，DNA 合成的起始，必须先由 RNA 聚合酶或引物酶复合体催化合成一段约 10 个核苷酸左右的 RNA 片段作为引物，然后再由 DNA 聚合酶在此基础上进行延伸反应。由于 DNA 合成酶是以 5′→3′方向合成 DNA 的，因此复制叉延伸时，其中一条模板链的方向是 3′→5′，合成则按 5′→3′方向进行，与复制叉移动方向一致，可以连续合成，这条链称为引导链（leading strand）。另一条链仍是沿 5′→3′方向合成，但与复制叉前进方向相反，这条链不能连续合成，必须先以亲代链为模板合成一段 RNA 作为 DNA 聚合酶的引物，合成许多短的 DNA 片段（冈崎片段），然后由 DNA 连接酶将冈崎片段连接成一条完整的 DNA 链，称之为随从链或滞后链（lagging strand）。这种合成方式称之为

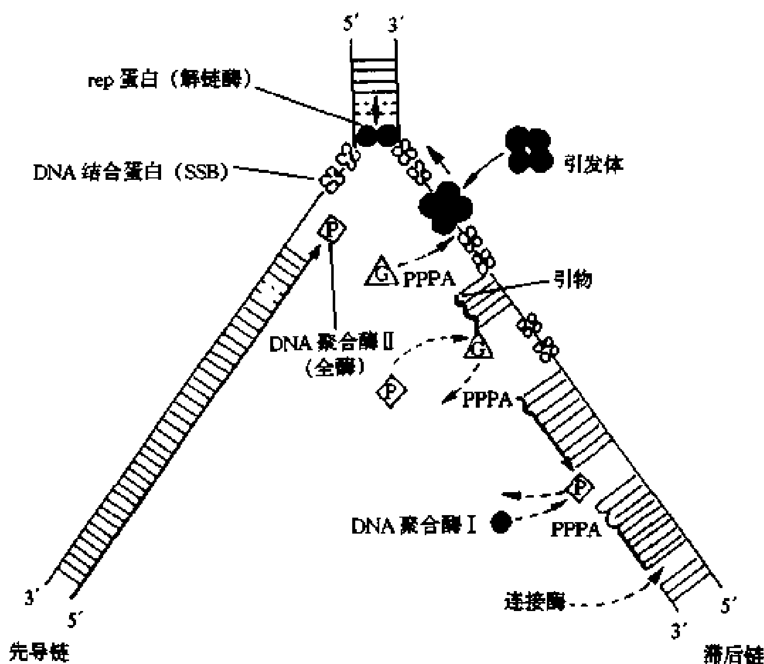


图 4-3-2 DNA 复制过程中各种酶的作用

半不连续复制(semidiscontinuous replication)。一般而言,DNA链延长的终止,不需要特定信号,线性DNA复制时,复制叉达分子末端,复制即告终止。

参与DNA复制的酶类,除DNA聚合酶(DNA polymerase)Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ型之外,还有DNA单链结合蛋白(DNA SSBP),DNA解链酶(DNA helicase)和拓扑异构酶(topoisomerase)Ⅰ,Ⅱ及起引发作用的蛋白因子Dna B和Dna C等,复制过程概括于图4-3-2中。

DNA复制的抑制剂可分为两类,一种能与DNA共价结合的,如丝裂霉素,烷化剂之类,另一类作用于DNA复制酶类,如DNA聚合酶,拓扑异构酶Ⅱ。DNA复制的抑制剂通过阻止DNA复制而达到有效地抗菌、抗病毒和治疗肿瘤的作用。

第三节　转录及转录后加工

以DNA为模板合成RNA的过程称为转录(transcription)。转录是生物界RNA合成的主要方式。根据"中心法则",转录是遗传信息从DNA向RNA传递的过程,也是遗传信息表达的第一步。

与DNA复制不同的是转录只发生在某一基因组的一部分基因,而且每个基因的转录都受到相对独立的控制。转录是不对称的,即DNA双链中仅有一条链或其中某个区段可作为模板指导转录,该链称为有意义链(sense strand),另一条互补链称为反意义链(anti-sense strand)。转录过程是连续的,由依赖DNA的RNA聚合酶催化,合成RNA不需要特定的引物。

转录过程分为三步①识别与起始;②链的延长;③链的终止。现简述如下:①起始:DNA分子上可与RNA聚合酶特异结合而使转录开始的部位称为启动子(promoter),但它本身并不被转录。真核生物的启动子主要包括三个功能部位:起始部位,结合部位和上游-70~-80bp处的CAAT盒。其中结合部位是RNA聚合酶与启动子牢固结合的位点,位于-25bp处,富含A、T碱基对,称Hogness box。CAAT盒可能与RNA聚合酶的识别和结合有关。基因转录的启动首先需要形成一个起始复合物,由各种转录起动因子和RNA聚合酶组成,复合物的稳定程度决定转录活性的高低。DNA指导的RNA聚合酶是由具催化活性的核心酶和具识别启动子部位的σ亚基组成。②延长:转录起始后,σ亚基从起始复合物上脱落,核心酶由5′→3′方向,沿着一条DNA链并以其为模板催化RNA链的延伸。③终止:当RNA聚合酶滑行至DNA分子上的终止信号部位时,作用受阻,释放出RNA和RNA聚合酶,转录过程终止,见图4-3-3。

真核细胞生物中,DNA与组蛋白结合成染色质。因此,需被转录的区域必须在非组蛋白的影响下经裸露和活化后才能指导RNA聚合酶启动的特定转录过程。真核细胞基因结构具有不连续性,有外显子(exon,基因中的编码部分)和内含子(intron,夹在外显子之间的非编码序列)之分。因此,

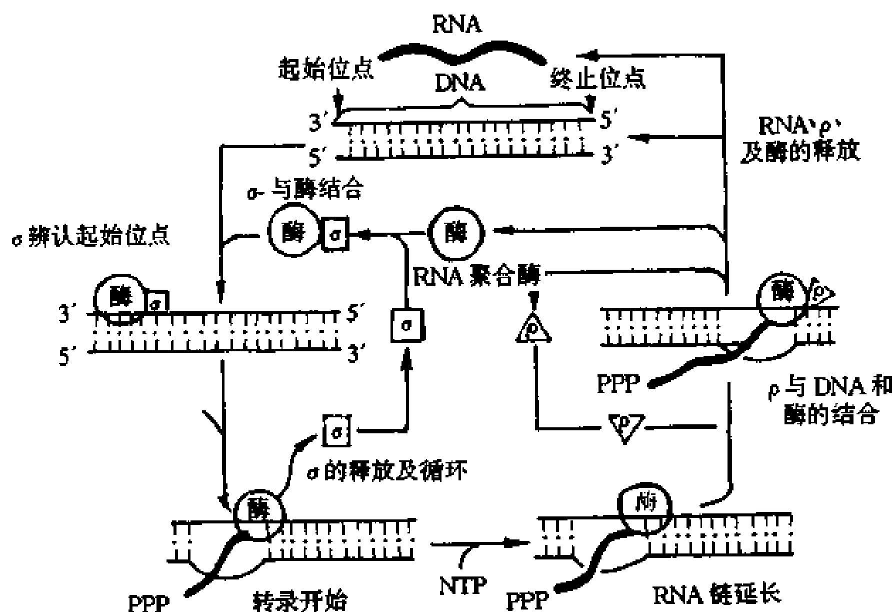


图4-3-3　转录过程示意图

在细胞核中，首先转录出 mRNA 前体（pre-messenger RNA），然后经过转录后的加工修饰过程（post-transcriptional processing），才能成为成熟的 mRNA。这个过程对基因表达的调控和细胞分化起着重要作用。它包括①拼接（splicing），指从 mRNA前体中切除内含子，并将外显子连接的过程。②末端修饰，指 5′端加帽和 3′-端加多聚腺苷酸尾（poly（A）$_n$ 尾）。前者是 mRNA 的 5′-端加上具有特定甲基化末端的寡核苷酸，而第一个核苷酸总是甲基化的鸟嘌呤核苷酸，m^7G、$m_3^{2,2,7}G$、或 $m_2^{2,7}G$；poly（A）$_n$ 尾也是转录后被加上去的，不是 DNA 上编码的。

RNA 转录抑制剂常被用于转录机理的研究，某些还可作为药物治疗疾病，特别是恶性肿瘤。按抑制剂作用的性质可分为两类：一类抑制 RNA 聚合酶活性，如利福平（rifampicin）和 α-鹅膏蕈碱（α-amanitin）；另一类通过与模板 DNA 非共价结合，削弱或阻断模板功能，最熟悉的是放线菌素 D。

第四节 翻译和多肽链合成

在生物界遗传密码是通用的，它们具有共同的特点①三联体（triplet）。指 mRNA 分子中，每相邻的三个核苷酸代表一个氨基酸，这三个核苷酸构成一个密码子（codon）；②方向性。由于 mRNA 的核苷酸排列顺序是从 5′端→3′端，这就决定了多肽链合成的顺序是从 N 端→C 端；③简并性（degeneracy）。指一个氨基酸有好几个密码子，其中任何一个密码子的第三个碱基，甚至第二个碱基的改变都不会改变编码氨基酸的性质。简并性使密码子具有自身校正体系，将单一碱基突变引起的蛋白质结构改变的机率减至最小；④无意义密码子的存在。它可作为肽链合成的终止密码子，在现有的 64 个密码子中，有三个是终止密码（UAA，UGA，UAG）；⑤密码子在生物界的通用性。当然不同的生物也有其各自偏爱的密码子，但这些密码子的编码氨基酸不会改变，只有在哺乳动物的线粒体中，密码会有所改变。

要使密码子的信息翻译为蛋白质一级结构需要转运 RNA（tRNA）和核糖体 RNA（rRNA）参加。tRNA 分子曾被比喻为蛋白质合成的接头（linker），含有特异的反密码子，它能与 mRNA 中的密码子以碱基配对的方式连结。胞浆中游离的氨基酸与其对应的 tRNA 结合后，立即向核糖体转运，并根据

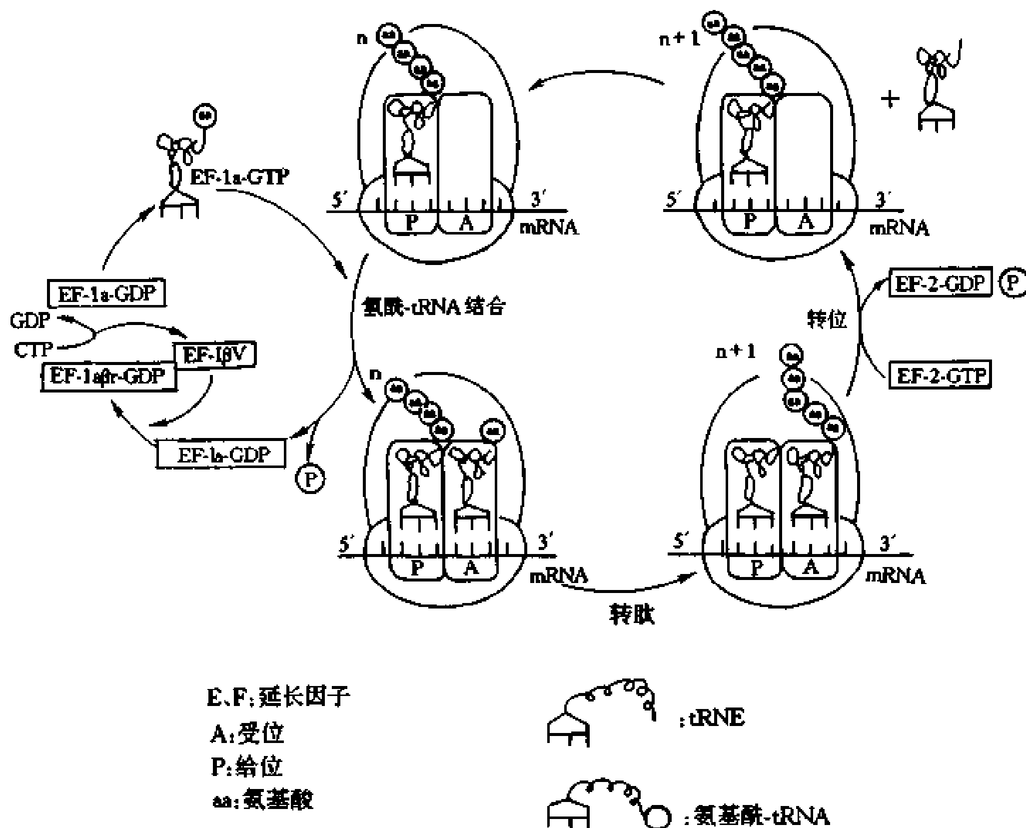


图 4-3-4 真核蛋白合成的肽链延伸过程

mRNA上的遗传密码子的顺序排列到mRNA分子上。核糖体则作为蛋白质合成的场所，由大、小两个自由亚基聚合起来，其上有容纳mRNA的通道。

翻译过程共分三阶段：起始、延长和终止。

(1) 起始：首先40S核糖体亚基沿mRNA的5′端向3′端方向滑行并识别第一个三联码2K—起始密码AUG，然后与60S亚基核糖体结合生成80S起始复合体，mRNA则位于大、小亚基间所形成的通道内。起始密码子处于P位（peptide site，给位）所对应的部位，P位上连结着起始tRNA。参与起始过程的tRNA是蛋氨酰tRNA，它与肽链延伸过程中携带蛋氨酸的tRNA有相同的反密码子，但两者结构又有区别，只有前者才能与起始因子作用而参与起始过程，故称为起始tRNA，以符Met-tRNAi表示。80S核糖体起始复合物中，除P位外，还存在A位（acceptor site，受位）。当翻译起始时，P位上结合着起始tRNA，A位空出，并与mRNA上第二个密码子处于相对应的部位，使该密码子所决定的氨基酸进入A位。此外，GTP和某些起始结合因子也参与了翻译的起始过程。

(2) 延长：在此阶段，核糖体催化转肽反应。第一个蛋氨酰tRNA的羧基从起始tRNA末端转移到进入A位上的氨基酰tRNA的氨基上形成肽键（酰胺键），于是在A位上形成了二肽酰tRNA。（见图4-3-4）P位上的脱氨基酰tRNA释放下来，P位空出，二肽酰-tRNA及其相应密码子从A位移到P位，A位继而空出，核糖体沿mRNA由5′向3′末端移动一个密码子的距离，下一个待翻译的密码子进入A位。GTP和延长因子参与肽链延长作用。此后，在多肽链上，每增加一个氨基酸，都经过进位（氨基酰tRNA进入A位），转肽（肽键形成）和移位（肽酰-tRNA从A位到P位）三个基本步骤，往返循进，肽链亦逐渐从N端→C端方向延长，直至所需长度。

(3) 终止：肽酰tRNA转至P位，终止密码进入A位，终止因子和GTP也与核糖体A位结合，核糖体的转肽酶活性改变为水解酶活性，催化肽酰-tRNA酯水解，然后，GTP水解，释放因子(RF)和最后一个脱酰tRNA释放，mRNA与核糖体解离，80S核糖体亦随之解聚，恢复为自由核糖体大，小两个亚基。

在蛋白质生物合成过程中，一条mRNA链上往往有几条肽链同时合成，这样一个mRNA分子与多个核糖体形成的聚合体称为多核糖体（polyribosome）。

第五节　肽链翻译后的修饰加工

氨基酸根据mRNA分子上的遗传信息在核糖体上合成多肽链只是蛋白质合成的第一步，被合成的多肽链还须经过一系列的加工才能形成具有一定构象，一定稳定性和可溶性的蛋白质，从而具有识别、转运、酶解、结合等生物功能活性。这些加工修饰反应包括①非共价修饰，指三维结构形成；②共价修饰，又可分为两类，一类是改变肽链长度，从肽链的末端或内部切除部分氨基酸，从而改变其结构和功能，如信号肽的切除，酶原激活等均属此类。另一类是改变氨基酸的侧链基因，如甲基化，磷酸化，核苷酰化，ADP核糖基化和羧化等，其中有些是双向可逆修饰，可在代谢调控中起开关作用，如磷酸化和脱磷酸化的可逆性反应，使酶活性处于不断地失活和复活的调节中；而某些又属于单向不可逆修饰，这是属于永久性修饰，赋于蛋白质一定的理化特性，如溶解性，表面标记。

第六节　蛋白质折叠及其调控

从多肽链的氨基酸序列到形成具有正确三维空间结构的蛋白质的过程，称为蛋白质折叠（protein folding)。70年代，White和Anfison根据蛋白质一级结构决定高级结构思想，提出“自装配”（self assembly）学说，认为蛋白质生物合成中，多肽链不需要任何辅助因子和能量帮助而自发地折叠，形成自由能最低的天然构象状态；折叠过程是一个受热力学规律驱动的过程。但是，生物体内其它环境中的因素也能影响蛋白质折叠。1987年Ellis提出“辅装配”（assisted assembly）学说，认为许多辅助因子参与蛋白质的折叠，两者相互作用常需要ATP水解供能。两者相互作用能抑制不正确折叠途径产生或无功能蛋白质结构产生。细胞内存在的辅折叠蛋白，引起了人们极大兴趣，如蛋白质二硫键异构酶（proteindisulfide isomerase, PDIase）能帮助二硫键的正确形成、肽链脯氨酰顺反异构酶（peptidyl prolinyl cis/trans isomerase, PPIase）催化脯氨酰的顺反异构化。

分子伴侣（molecular chaperone）的发现是有关蛋白质结构和功能研究中的重大进展。分子伴侣是一类分布很广泛的蛋白质，其功能是介导其它蛋白质的折叠和装配，阻止多肽链之间的错误装配，但

分子伴侣本身却不是有功能的蛋白质折叠和装配终产物的组成成分，根据它的"中介作用"故称"伴侣"(chaperone)。分子伴侣在蛋白质跨膜转运，多聚蛋白复合体各亚基间的组装，细胞器蛋白亚基定位，对环境压力的应激反应中都起着重要作用。目前已知的分子伴侣可分为三类，伴侣素（chaperomin, Cpn)，应激蛋白-70类（stress protein-70, S-70）和应激蛋白-90类（S-90或HSP-90）。

分子伴侣的发现，对现代医学和生物工程也有许多重要启示，例如当装配蛋白中与识别有关的序列或分子伴侣本身序列发生变异时，常导致某些特定的蛋白质不能正确装配而引起的各种"分子伴侣病"将会不断地被发现，线粒体肌病就是明显的例子。某些噬菌体的复制也需要宿主细胞的分子伴侣的帮助，因此，利用宿主伴侣分子的突变或伴侣功能的抑制剂，使病毒不能复制而又不损害宿主本身，这将为抗病毒研究找到一条新途径。基因工程的重组蛋白在异源系统中，特别在原核生物中表达常常由于表达产物的不能正确装配或形成包涵体而受到限制，例如重组IL-Ⅱ基因在E.Coli中的表达。因而可采用伴侣基因在同一表达系统中与目的基因共表达的办法来高效表达构象正常的蛋白质。

除分子伴侣外，近来，又发现一种分子内伴侣(intramolecular chaperone)，起着辅折叠作用。分子内伴侣属于一种"前肽"，位于信号肽（siqnal peptide）与成熟多肽之间，较成熟多肽先合成出来，并以共价键形式（肽键）在蛋白质合成过程中短暂地与成熟多肽相连接，介导蛋白质正确折叠。分子内伴侣与成熟多肽一般由同一结构基因编码，两者的DNA序列在基因组中紧密相连。分子内伴侣所介导的蛋白质折叠是高度特异性的，作用过程不需要ATP水解供能。

第七节 蛋白质的分泌和转运（信号肽和导肽）

生活细胞中的蛋白质是在胞浆中的核糖体上合成的，随后被定向地，准确地运送到细胞各个部位，包括线粒体，溶酶体，核膜等。因此，蛋白质的分泌和运送，一直是生物膜研究中的活跃领域。

真核细胞中，蛋白质跨膜运送主要有三种类型：①通过胞吞（endocytosis）通过质膜进入胞内，还包括受体介导的胞吞作用。②通过内质网膜分泌至细胞外。③通过线粒体膜或过氧化物体膜等定位于各种亚细胞器内。本节主要讨论第②和③种情况，即由信号肽和导肽牵引的蛋白质跨膜运输。

分泌蛋白需跨过内质网膜运输至胞外，信号肽(signal peptide)，信号识别蛋白体（signal recognition particle, SRP）和停泊蛋白（docking protein, DP）等都参予了跨膜分泌过程。信号肽是指分泌蛋白前体的N端的一段序列，一般由15～30个氨基酸残基组成。信号肽的N端序列含带正电荷的碱性氨基酸残基，而C端则富含丙氨酸残基，其中还含有信号肽酶的水解位点，信号肽中段是由12～14个氨基酸残基组成的疏水片段。1975年提出的"信号肽假说"对分泌蛋白跨膜运输机制解释为：分泌蛋白质的生物合成起始于核糖体，当翻译进行到大约50～70个氨基酸残基后，信号肽开始从核糖体大亚基露出，立即被胞浆中的SRP识别和结合，并将形成的SRP-信号肽-多核糖体复合物引向内质网膜上存在的SRP的受体—停靠蛋白(DP)并与其结合在一起，见图4-3-5。在信号肽穿越过膜脂双层暂时形成的孔道后，立即被内质网腔上的信号肽水解酶水解，正在合成的新生肽链仍继续通过孔道，直到肽链合成停止，翻译体系解散，膜通道消失，内质网膜也恢复完整的脂双层结构。综上所述，"信号肽假设"的要点是：多肽链的合成（即翻译过程）与跨膜运送（即分泌过程）是同时进行的，即边合成，边跨膜运送，这也是分泌蛋白的运输特点。当然，某些蛋白前体中，信号肽的位置不一定都位于N末端，可以在中部，称为内含信号肽，如脂蛋白前体；也有的前体蛋白含有一个以上的信号肽，但为数极少。

由导肽（leading peptide, targeting sequence）牵引的蛋白质属于另一种运输方式，是先合成后运输。例如线粒体蛋白，在运送前，即在胞浆中以"前体"形式存在，亦即在成熟形式的蛋白质的N末端伸出一段称为导肽或引肽的序列。导肽的长度不一，约20～80个氨基酸残基。在导肽的序列中，不同片段含有不同的识别线粒体的信息，如有导向"基质"的序列，"水解位点"序列，"停止进入内膜"序列等，能将线粒体蛋白牵引跨过内膜，外膜或到基质中定位。用基因重组的办法将非线粒体蛋白与线粒体蛋白的导肽部分组成融合蛋白，结果导肽依然能将非线粒体蛋白牵引跨越线粒体膜，并按照导肽中所含的信息将该蛋白定位于线粒体的不同位点。由此可见，导肽可被比喻为"火车头"，被牵引的蛋白质如同"车厢"，不管是客车还是货车，都能被车头牵引至不同的地方，显然，导肽具有识别和定向的功能。

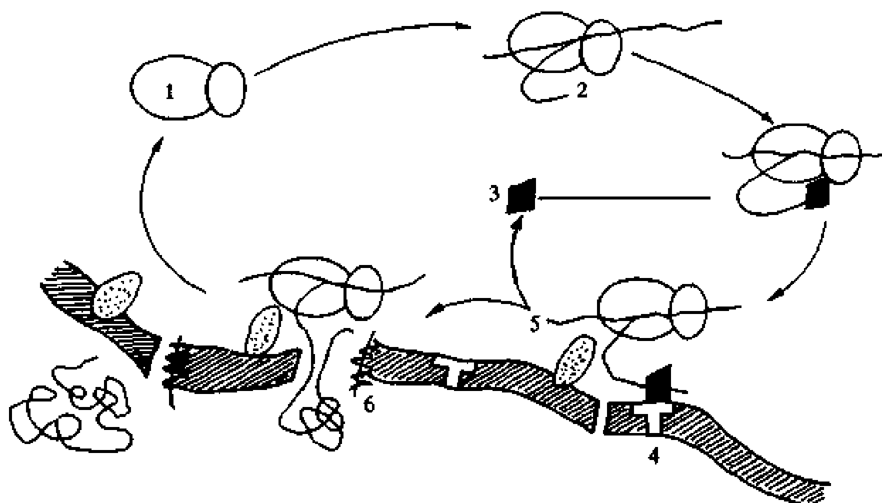


图 4-3-5 蛋白质跨越内质网膜的示意图
1. 自由核糖体 2. 信号肽 3. 信号识别蛋白体
4. 停靠蛋白 5. 核糖体受体 6. 信号肽水解酶

无论是信号肽还是导肽，就被牵引的蛋白质分子来说，在跨膜运输过程中，必须维持一种疏松的解折叠状态的构象。分子伴侣蛋白，如应激蛋白S-70，S-90在稳定这种适宜于跨膜运输的疏松构象方面起了关键的作用。

（杨渝珍）

参考文献

1. 陈兆聪等．医学分子生物学．第一版．武汉：武汉大学出版社，1987
2. 卢圣栋，等．现代分子生物学实验技术．第一版．北京：高等教育出版社，1993
3. 胡红雨．蛋白质折叠一分子生物学上空的一朵乌云．自然杂志，1993，17(11~12)：13
4. 罗忠训．分子生物学与分子克隆概论．第一版．武汉：湖北科学技术出版社，1991
5. 刘东远，方福德．断裂基因研究进展．生命的化学，1994，14(4)：11
6. 陈德权．蛋白质折叠与装配新进展．国外医学·分子生物学分册，1995，17(4)：145
7. Mathews CR. Pathway of Protein folding. Ann Rev Biochemstry, 1993, 52：635
8. Hendrick JP and Hardt Fu. Molecular Chaperone functions of heat-shock protein Ibid, 1993, 62：349

第四章 细胞内的信使分子及细胞的信息传递机制

细胞与细胞之间信息的沟通（communication）与细胞接受外部刺激后的应答反应（response）是细胞生命活动的主要表现，因此细胞的信息传导系统一直是分子生物学的一个重要研究领域。

第一节 细胞的信息传导系统

整个信息传导系统可以概括为受体-信息放大器-效应器三大组成部分。受体主要识别和接受各种外界信号或刺激，继而激活信息放大系统，再由胞内信息分子将传导后的信号传递至靶分子，引起包括酶活性、基因表达，膜特异性通透性的改变等一系列生理或病理效应。

换个角度说，细胞的信号传导系统是在三个层次上来进行信息传递的，即信号传导的上游、下游途径及中间环节。上游途径是指外部信号在细胞膜上经由受体介导而转化为胞内能够识别和进行再传递的过程。受体可以两种方式涉入上游过程：①受体本身或胞内的受体结合蛋白具有内源性酪氨酸激酶活性，一旦被激活后，便能触发或启动信号胞内传递过程；②配体与细胞表面受体结合后，通过G蛋白偶联，产生中间介质（或第二信使）活化胞内相应的串激酶系统，发生一系列的可逆磷酸化和去磷酸化变构调节效应，从而使信号传递畅通。下游过程则专指胞内信使分子，即刺激细胞表面受体产生的瞬时信号，通过信号调控的转录因子而转变成为基因表达的较长期的变化过程，从而介导细胞多种功能的发挥。中游过程则是指上、下游信号传导间的桥梁，如转录因子的易位活化等过程。在上述的复杂信号转导系统中，蛋白质可逆磷酸化作用就如“分子开关”一样调节信号传递的畅行流通。

总之，从分子生物学意义上讲，细胞内信息传导系统是一系列以胞内蛋白质构象和功能改变为基础的级联反应，一个细胞外信号逐级经过这类瀑布似的酶促级联放大作用，迅速扩散和传递至整个细胞（见图4-4-1）。

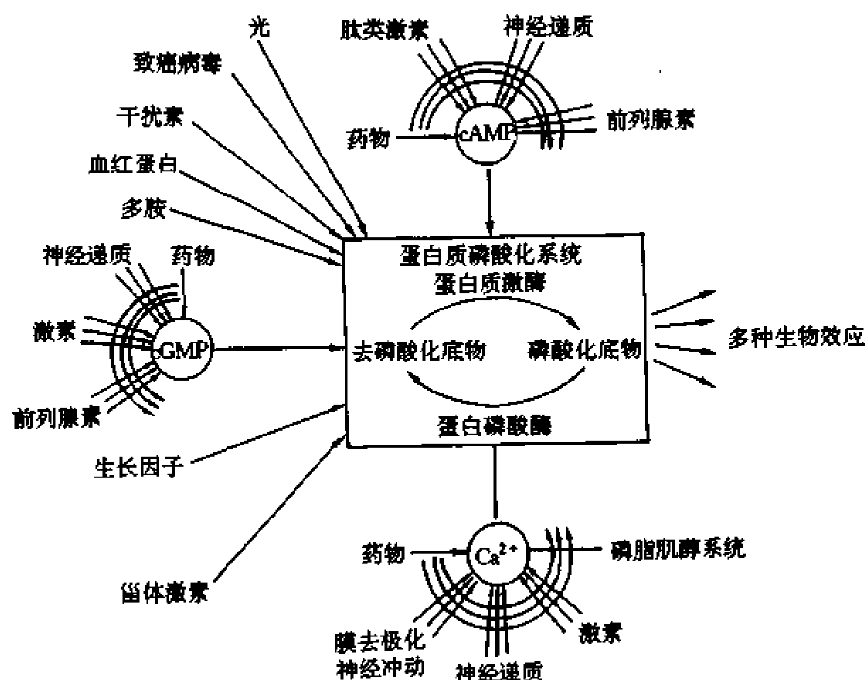


图4-4-1 蛋白质磷酸化在介导信使物质生物效应中的作用

第二节 生物体内的信息物质

生物体内的信息物质有两大类，一类为甾体激素，具疏水特性，易透过脂双层自由进入细胞内与胞浆或核内相应受体结合，继而影响基因的表达。另一类信息物质，包括蛋白质，肽类，生物胺等，加上目前研究的比较热门的各类细胞生长因子，它们均不能直接穿过膜脂双层，而是通过细胞膜上的受体介导信息传递的。受体起到识别和激活双重作用，其本身也参与信息物质的产生和放大过程。

第一信使：一般将细胞外的信息分子称为第一信使，如激素、神经递质、生长因子等。

第二信使：经由细胞膜上发生的信号转导反应(signal transduction)，胞外第一信使携带的信息就转载在胞内的信息分子上，进而触发胞内信息的放大和传递过程（其中涉及到蛋白激酶系统和离子通道），直到细胞产生相应的生物学反应。这种胞内的信息分子称为第二信使。它们通常是小分子物质，如cAMP、cGMP等。

第三信使：指一类专在胞浆和细胞核间进行信息传导的信使分子。它们多半是DNA结合蛋白或转录调控因子，参与基因的表达调控。例如，脑内一类即刻早期基因（immediate-early gene，IEG）诱导后能迅速表达，如c-fos，c-jun基因，它们表达的蛋白Fos，Jun蛋白均属一类核蛋白，在胞浆中合成后，转运至细胞核内，调节靶基因的表达，把短暂的、快速产生的信号转变为长时程的反应。这类核蛋白又可称之为“核内第三信使”。

下面重点介绍细胞内主要的几种第二信使。

一、cAMP

激活后的受体通过G蛋白的偶联和介导，使Gα（G蛋白的α亚基）和GTP结合并活化膜胞浆侧的效应分子—腺苷酸环化酶（AC）（详见第三节）。AC催化ATP环化为cAMP，由它再激活cAMP依赖的蛋白激酶A（protein kinase，A，PKA)。该酶是2个调节亚基（R）和2个催化亚基(C）组成的四聚体。cAMP可催化下述反应：$R_2C_2 + 2cAMP \rightarrow R_2 \cdot cAMP + 2C$。游离的催化亚基能催化许多蛋白质（包括酶）磷酸化，将ATP末端的磷酸基团转移到受体蛋白的丝氨酸/苏氨酸残基的羟基上。受体蛋白磷酸化或去磷酸化状态的变更决定它们自身功能活性状态。

不同组织中的依赖于cAMP的蛋白激酶的催化亚基相同而调节亚基不同，故不同组织中磷酸化反应的蛋白也不同，产生不同的应答反应。cAMP不仅通过激活蛋白激酶催化磷酸化反应，还可抑制磷蛋白磷酸酶的活性，加强磷酸化修饰效应。

二、Ca^{2+}

胞浆中Ca^{2+}浓度变化是传递信息的重要信号。Ca^{2+}广泛参加体内多种生理效应的调节，尤其在IP3/Ca^{2+}和DG/PKC第二信使系统中具有重要地位，Ca^{2+}、IP3、DG三者已经被确证为第二信使联合体。从现有的资料可见，有些受体激活后，通过G蛋白（如Go）的偶联直接打开钙通道（受体敏感钙通道，导致胞内Ca^{2+}升高，产生效应；二磷酸肌醇磷脂（PIP_2）降解的关键酶-磷脂酶C（PLC）的活化需要Ca^{2+}，Ca^{2+}可反馈调节IP3的产生；另外，细胞外钙内流所诱发的胞内钙储释放机制在传递和放大外来刺激信号中的重要性也日受重视，上述事实都可把Ca^{2+}看成独立的第二信使。

细胞内、外相差悬殊的Ca^{2+}浓度形成Ca^{2+}的跨膜梯度，是Ca^{2+}发挥第二信使作用的生理基础。细胞外液Ca^{2+}浓度为mmol/L数量级；胞浆内游离Ca^{2+}浓度为0.1μmol/L。内质网、肌质网以及线粒体都有聚Ca^{2+}能力，它们内部的Ca^{2+}浓度与细胞外Ca^{2+}相当，胞浆Ca^{2+}浓度上升1μmol/L便能触发各种不同的细胞效应。许多激素如儿茶酚胺，加压素，血管紧张素等都可调节胞内Ca^{2+}浓度及分布。

细胞中有多种钙结合蛋白（CaBP），以钙调蛋白（calmodulin，CaM）最受重视。Ca^{2+}和CaM结合后，空间构象发生变化，形成$Ca^{2+}\cdot$CaM活性复合物，可识别并与不同靶酶结合，影响靶酶活性，使细胞产生不同应答反应。Ca^{2+}浓度的微小变化就能引起CaM活性改变，形成不同构象，从而识别不同酶系统。现在认为CaM就是细胞内的钙受体。例如，通过CaM，低浓度的钙激活AC，高浓度则抑制AC活性并同时激活磷酸二酯酶（PDE)，从而控制cAMP和cGMP的浓度。Ca^{2+}与CaM一起参与环核苷酸、蛋白甲基化、磷脂甲基化和蛋白磷酸化各个环节的调节。

Ca^{2+}浓度的变化体现了Ca^{2+}的第二信使作用，因而Ca^{2+}浓度测定很重要，近年来发展的新一代Ca^{2+}荧光显示剂，Quin-2，Fura-2，Indo-2已能精确、灵敏地测定单个细胞Ca^{2+}水平的变化。

三、IP_3和DG

80年代就发现细胞内还存在一条非环状核苷

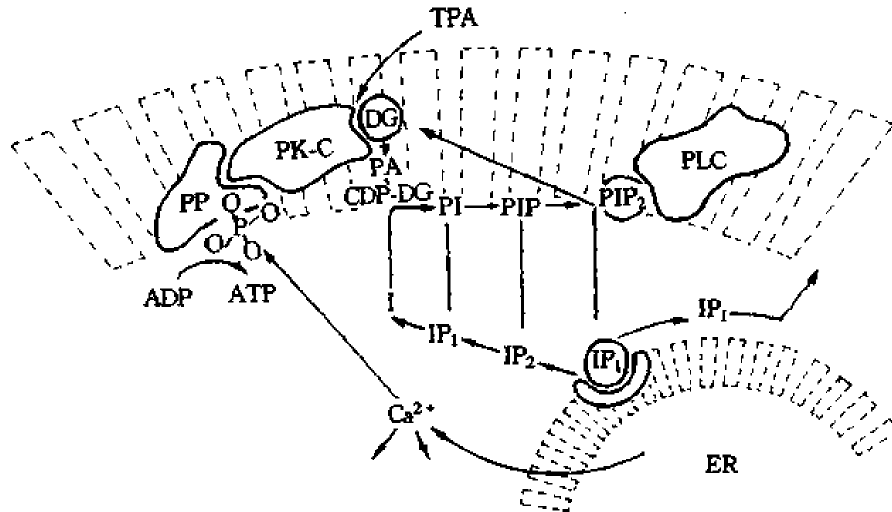


图 4-4-2 肌醇磷脂循环

PLC 催化 PIP_2、PIP、PI 分别生成 DG 和 IP_3、IP_2、IP_1。DG 激酶催化 DG 为 PA，PA 与 CTP 形成 CDP-DG，并与游离肌醇生成 PI，PI 进一步磷酸化为 PIP 最终转化为 PIP_2。PA：磷脂酸 DG kinase：甘油二酯激酶 CTP：胞苷三磷酸 CDP-DG：二磷酸胞苷-甘油二酯 PI：磷脂肌醇 PLC：磷脂酶 C ER：内质网 TPA：佛波醇脂 PP：焦磷酸

酸类的第二信使通路，即钙动员—肌醇磷脂代谢通路，并将肌醇脂质代谢过程中产生的肌醇三磷酸（inositol-1，4，5-triphosphate，IP3）和甘油二酯（diglyceride，DG）确认为第二信使。

肌醇磷脂代谢包括肌醇磷酯的合成，分解及第二信使的产生和降解，见图 4-4-2。代谢过程形成一个周而复始的肌醇磷酯循环（phosphoinositide cycle），而该循环是以 PIP2 的合成和水解为两个第二信使（IP_3 和 DG）为中心环节的。影响循环的每一因素，都会干扰肌醇磷脂信使系统的正常功能。细胞膜上存在的磷脂酶 C（PLC）激活后，在 Ca^{2+} 存在下，催化底物 PIP2 生成 IP3，而肌醇磷酸酶水解 IP3 为无活性的 IP2 终止信使的作用，这两种酶是肌醇磷脂循环的主要调节者。

IP3 的作用部位是在依赖 ATP 的非线粒体 Ca^{2+} 库上，主要是内质网中对 IP3 敏感的钙库上。内质网膜上有与 Ca^{2+} 通道偶联的 IP3 受体，IP3 与之结合后，打开钙通道（3 个 IP3 打开一个钙通道），导致内质网系膜内 Ca^{2+} 释放，最后使胞内 Ca^{2+} 升高，进一步激活 Ca^{2+}/CaM 蛋白激酶，引起特异的蛋白质磷酸化而介导细胞效应。但是，在高的 Ca^{2+} 浓度下，Ca^{2+} 又是 IP3 与受体结合的强烈抑制剂，反馈抑制内质网中 Ca^{2+} 的进一步释放。

蛋白激酶 C（PKC）是肌醇磷脂代谢的另一产物 -DG 发挥信使效应的主要靶酶。该酶广泛分布于各种组织细胞，大脑含量较多。PKC 为一单体蛋白，以无活性形式存在于胞浆中，分子中含有一个具调节活性的疏水区和具催化活性的亲水区，前者含有 DG、磷脂和 Ca^{2+} 结合部位。DG 能增加 PKC 对 Ca^{2+} 的亲和力，肿瘤促进剂佛波醇酯也能激活 PKC。PKC 的底物蛋白有表皮生长因子（EGF）受体、组胺、髓磷脂碱性蛋白、胰岛素受体、癌基因 $PP60^{src}$ 和 $P21^{ras}$、5-磷酸酯酶和 PKC 本身。各种原因造成的 Ca^{2+} 浓度降低或 DG 与 PKC 分离，都能降低 PKC 活性，一般认为 IP3/Ca^{2+}，DG/PKC 两个反应系统共同调节 PKC 的活化和失活。

在某些组织中，如血小板等，DG 在脂酶作用下释放出花生四烯酸（AA），使得被钙动员受体激活后的肌醇磷脂代谢与花生四烯酸代谢联系起来，DG 与 AA 的代谢产物是前列腺素（PG），硬脂酸和甘油。它们又进一步把胞外信号继续传递下去，调控更多的细胞效应，如 PG 可刺激 AC 活性，并能激活鸟苷酸环化酶活性使 cGMP 水平升高。

DG 和 IP3 相伴而生，但又分别作为第二信使，构成两条独立的信号通道，称为"分叉信号道路"（Crosstalks of signal transduction pathways），它们必须协同作用，才能完成跨膜信号传递任务。

四、cGMP

其代谢和 cAMP 类似，但是它不存在于膜上而存在于细胞浆及细胞颗粒中。细胞内 cGMP 的含量仅为 cAMP 的 5%。cGMP 依赖的蛋白激酶可对靶蛋白进行磷酸化修饰。一般来说，cGMP 依赖的蛋

白激酶是同一亚基的二聚体，激活后并无亚基解聚，如公式所示：E_2 + 2cGMP（无活性）→ E_2·cGMP（有活性）。Ca^{2+} 通过激活鸟苷酸环化酶或抑制 cGMP 磷酸二酯酶活性，提高胞内 cGMP 的浓度。故 cGMP 功能之一是介导，由于胞浆中 Ca^{2+} 浓度升高所致的应答反应。有人认为 cGMP 的作用与 cAMP 相反。近来，cGMP 的促生长和促有丝分裂的作用也受到重视。

五、NO

这是近年来发现的气体性新型的具有细胞信使作用的物质。这种结构简单的气体物质，易扩散，反应性强，在许多组织中介导信息传递。例如在中枢神经系统，它们并不储存在突触囊泡中，释放后，也不作用于膜受体，而自由地穿透细胞膜。胞浆中的游离鸟苷酸环化酶是它们的受体之一。它们亦能使细胞内 cGMP 水平提高，从而与中枢神经系统中兴奋性神经传导发生关联。

NO 合成酶的基因已被克隆，在脑内的分布有特异性。该酶能催化精氨酸产生 NO 及果氨酸。Ca^{2+} 和 CaM 能诱导和激活该酶的活性。

六、Cer（神经酰胺）

神经酰胺（Ceramide，Cer）是生物膜的组分之一鞘磷酯（sphin-gomyelin，SM）的分解产物，可作为第二信使，激活 Cer 依赖的蛋白激酶使表皮生长因子受体（EGFR）的 Thr/ser 磷酸化，从而介导一系列的细胞效应。SM 的代谢通路与 PIP2 的肌醇磷酯循环代谢途径十分类似，进一步研究还有待深入。

第三节　受体介导的信息传递

知道了胞内信息物质的种类和性质，它们到底如何行使功能、亦即细胞是怎样将外界信息传递到细胞核内，最后又如何转变成细胞代谢活动的变化，一直是人们关心并不断探索的问题。目前对受体介导的跨膜信息传递过程认识得比较深入，可将其概括为三种形式，介绍如下。

一、受体酪氨酸激酶-Ras-MAPK 信号传导途径

这条途径是将外界刺激信号传递到细胞核内的最重要途径，其基本途径为具有蛋白酪氨酸激酶（protein tyrosine kinase，PTK）活性的生长因子受体→含有 SH_2 和 SH_3 结构的接头蛋白→鸟嘌呤核苷酸释放因子（GNPR）→Ras 蛋白→Raf-1→MAPKK→MAPK→底物→DNA 合成。下面分别对通路的各个环节作简单说明。PTK 是一类催化 ATP 上 r-磷酸基团转移到蛋白质中酪氨酸残基上，使之发生磷酸化从而改变蛋白构象及活性的激酶。具有 PTK 活性的蛋白质至少已发现 30 多种，可分为两大类，受体型和非受体型，前者大多属于与细胞生长分化有关的生长因子的受体。许多细胞癌基因的产物也都具有 PTK 活性，但属于非受体型 PTK 蛋白。生长因子与其相对应受体的胞外域结合后，使受体发生二聚化，进而激活位于细胞膜内侧面的受体结构域，这部分具有 PTK 活性，能使受体自身的酪氨酸残基磷酸化，进而触发下一步反应。非受体型 PTK 活化后，也能参与受体下游的信号传递过程。

这条信号传导途径中的另一重要成分 Ras 蛋白是 ras 原癌基因的表达产物，属于一类低分子量的 G 蛋白，具有鸟苷酸结合活性和水解活性（即 GTP-ase 活性），又称为 $P21^{ras}$ 蛋白。Ras 蛋白具有两种构象，即 GTP 结合构象（Ras·GTP）及 GDP 结合构象（Ras·GDP），一定条件下可以互变。只有呈 Ras·GTP 构象时才能激活 Ras 以下的信号传递过程，故 Ras 蛋白在信号传递途径中起着一种犹如“开关”样的功能。Ras 蛋白本身不含有疏水片段，它可通过翻译后的一系列化学修饰过程，使其 C 末端的半胱氨酸残基被脂肪酰基所修饰，借此与细胞膜结合。故 Ras 蛋白同细胞膜的结合为其功能所必需。

Grb2 即生长因子受体结合蛋白-2（Grb 蛋白）的发现是信号传递途径研究中的重大突破。Grb 分子中不含明显的催化区域，也不是 PTK 的生理性底物；分子中仅含有一个 src 同源区 2（src homology2，SH-2）及两个 src 同源区 3（SH-3）。SH_2 结构区，可同酪氨酸磷酸化蛋白结合；SH3 结构区可与富含脯氨酸区域的蛋白（如 Sos 蛋白）以高亲和力结合，这样就使 Grb2 蛋白承上启下，起着类似“接头”的作用（adaptor），把酪氨酸磷酸化蛋白与富含脯氨酸的 GNRP 连结起来。

GNRP 可使 Ras·GDP 释放出 GDP，然后 Ras 蛋白迅速与 GTP 结合，形成 Ras·GTP 活化形式，故 GNRP 是 Ras 蛋白的直接调控者。目前在哺乳动物细胞中克隆到的 sos 基因的 Sos 蛋白都是 GNRP 的同源蛋白。另外还有一种 GTP 水解酶的激活蛋白（GAP），可与 Ras·GTP 结合，并激活其 GTPase 活

性,促使 Ras·GTP 转变为 Ras·GDP。如果无 GAP, Ras·GTP 本身的 GTPase 活性非常低。因此 GNRP 和 GAP 分别是 Ras 蛋白正、负调控因子,在不同的条件下分别起调节作用。

在信号传递过程中,当 Grb2 中的 SH3 区域与 Sos 蛋白结合后,形成 Grb2/Sos 复合物,Grb2 中的 SH2 区域则与受体 PTK 所催化的自身磷酸化的某些位点结合,形成受体-Grb2-Sos 复合物,从而使胞浆中分散的 Grb2/Sos 富集于膜内侧,由于 Sos 具有鸟苷酸释放活性,故形成了局部浓度升高的鸟苷酸释放因子活性,即使与膜结合的 Ras 蛋白释放 GDP,并与 GTP 结合,Ras·GTP 含量增高,打开了信息传递通路中的"开关"。

关于信号传导系统中,Ras 蛋白的"下游"通路,则与蛋白质丝氨酸和苏氨酸的磷酸化反应有关,现已证明,从酵母到哺乳类动物的细胞中,存在着非常相似的蛋白质磷酸化级联反应系统,涉及 Raf-1、MAPKK(mitogen-activated protein kinase kinase)及 MAPK 的串激酶系。

Raf-1 是 c-raf-1 基因的表达产物,是 PKC 的天然底物,又是一个潜在的 Ser/Thr 蛋白激酶。分子中有三个以上的磷酸化位点。Raf-1 可由两条途径被激活:活化的 Ras 蛋白介导的途径和 PKC 介导的途径。PKC 可使 Raf-1 第 499 位点的 Ser 磷酸化,从而激活 Raf-1。最近在离体实验中,也找到了 Ras 和 Raf-1 直接作用的证据。Raf-1 蛋白 N 末端的 81 个氨基酸残基部分是与 Ras 相互作用的区域、活化的 Ras 蛋白通过蛋白质-蛋白质相互作用同 Raf-1 形成复合物,并激活 MAPKK。在完整细胞上,Raf-1 还接受 PKC 的调节。但是 Ras 蛋白到 Raf-1 的信号传递可被 PKA 所抑制,PKA 使 Raf-1 的第 43 位点的 Ser 磷酸化,降低了 Ras 和 Raf-1 的亲和力,这是与前面提到的 DG 和 IP3 信号通路类似的"分叉信号通路"相互作用的又一个例子。

MAPKK 在不同的组织、细胞中都存在,同源性极高,分子量约为 45kD 是 MAPK(丝裂原激活的蛋白激酶)的激酶。活化的 MAPKK 可使 MAPK 第八分区结构域的(subdomain Ⅷ)的"TEY box"中的苏氨酸和酪氨酸磷酸化。有趣的是MAPKK既可被Raf-1这一丝氨酸/苏氨酸蛋白

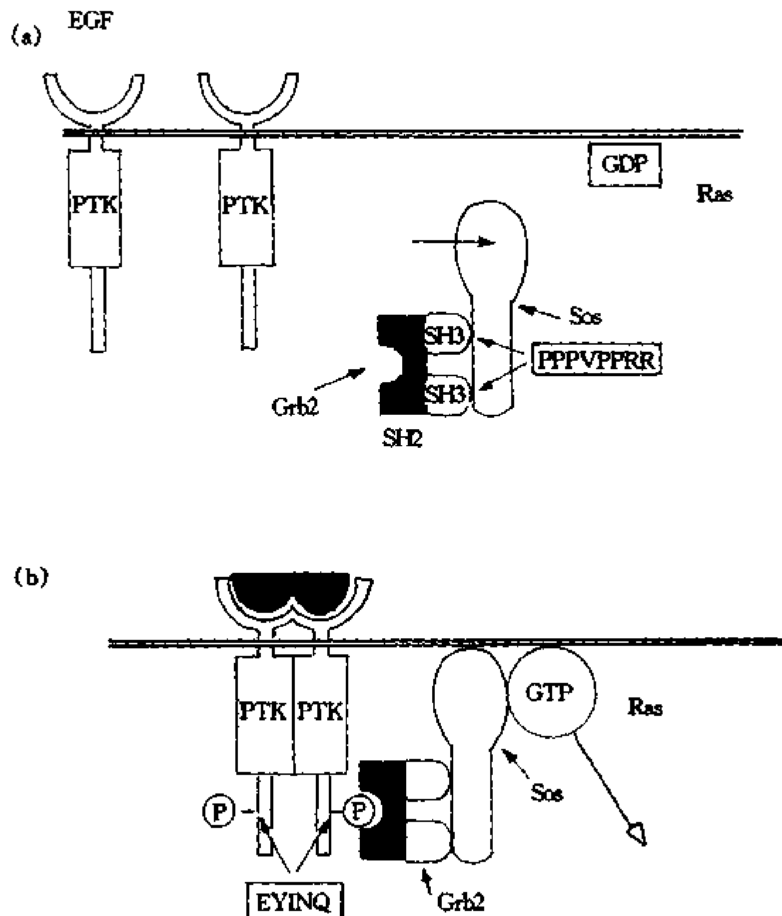


图 4-4-3 表皮生长因子(EGF)受体激活 Ras 的机制

激酶磷酸化并激活，同时又可接受其底物 MAPK 这另一个丝裂酸/苏氨酸蛋白激酶的反馈调节。现将上述过程概括于图 4-4-3 中，并以表皮生长因子（EGF）为例说明之。当 EGFR 激活后，可激活受体胞内域中至少 5 个酪氨酸残基自身磷酸化，只有第 1068 位的酪氨酸残基才是 Grb2 中 SH2 结构的高亲和力结合位点，通过 Grb2-Sos 复合物的形成，使 Sos 富集于膜内侧提高 Sos 的膜侧局部浓度，进而激活 Ras 蛋白，活化的 Ras 蛋白再直接或间接激活胞浆中的 Raf-1 蛋白激酶，由此引发蛋白激酶 MAPKK 磷酸化级联反应，当 MAPK 的丝氨酸和酪氨酸残基都被磷酸化后就能去激活某个特定蛋白质底物的磷酸化反应，对 DNA 合成或转录进行调控。

随着蛋白质磷酸化及其激酶研究的逐步深入，磷酸化蛋白去磷酸化过程也成为关注的热点。可以把磷酸化和去磷酸化理解为对某种蛋白活性的正/负或负/正调控，从而对信号传递等生命活动基本过程施予重要影响。例如 PTK 的调节作用，还同时受到蛋白质磷酸化酪氨酸磷酯酶（PTPP）的制约。PTPP 在胞浆中的活性可为 PTK 的几倍乃至几十倍，已发现在人类急性早幼粒白血病细胞系 HL-60 细胞发生逆转并被诱导分化时，胞浆蛋白质酪氨酸磷酸化水平呈下降趋势。实际上，细胞内 PTK 和 PTPP 活性均增加，只是由于 PTPP 活性增加远远超过 PTK 的增加，故总的磷酸化水平反而表现为下降。已发现白细胞表面的一个共同抗原 CD45，具有受体性质，位于胞内的 C-末端有两个氨基酸组成极为相似的重复结构，具有内在的 PTPP 活性。CD45 可介导 T 淋巴细胞的增殖和分化功能。当外部信号激活 CD45 的胞内端时，PTPP 活性表现出来，使 PP^{56LCK}（PTK 的 Src 家族中的成员）脱去第 505 位的酪氨酸残基上的磷酸化基团，而使 PP^{56LCK}的内在 PTK 功能激活，从而引起一系列级联反应，促使 T 细胞的增殖和分化。

二、受体-G 蛋白介导的信号传导途径

位于细胞膜上的偶联蛋白是受体和效应器之间的中介者。当膜受体被相应配体激活后，即与各自的膜上偶联蛋白结合，使其释放出活性因子（如第二信使）以调节效应器的活性。以这种方式传递信息的受体和效应器种类繁多，但是，目前已知的偶联蛋白却都属于结构和功能都极为类似的一个家族，由于它们都能结合并水解 GTP，所以统称为 G 蛋白。

（一）受体

几乎所有与 G 蛋白偶联的受体都有相似氨基酸序列，也都有七段跨膜 α 螺旋的结构。图 4-4-4 示意它们的共同结构。受体的 N 端肽链在膜外侧，含有 N-糖基化位点，（a）是糖蛋白激素的结合区域；（b）β_2 肾上腺受体（β_2-Adr-R）与视紫红质表达所必需，含有半胱氨酸；（c）包括有跨膜的七个 α 螺旋，含有肾上腺素受体及烟碱样乙酰胆碱受体（nAch-R）与配基结合的位点；（d）及（f）结构域参与和 G 蛋白的结合；（e）决定与 G 蛋白结合的专一性。

（二）G 蛋白

多数 G 蛋白都位于膜上，由 α、β、γ 三个不同的亚基组成。β、γ 亚基通常紧密结合，各种 G 蛋白的差别主要在 α 亚基。大多数 G 蛋白按效应器的不同而分类，如根据对腺苷酸环化酶的激活或抑制作用，可将 G 蛋白分为 Gs 和 Gi 两类，即兴奋型和抑制型 G 蛋白。

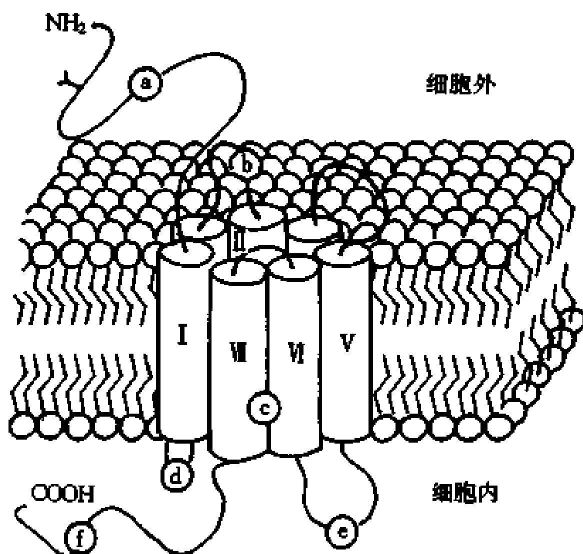


图 4-4-4　G 蛋白偶联体的结构域与功能域

G 蛋白的三个亚基各有许多种，每一种又有许多亚型，因此体内可能存在着上千种 G 蛋白多聚体，从而调节各种跨膜信息传递系统。哺乳动物中，至少已有 20 种 Gα 亚基被鉴定。一般称 Gαs 为激活性 Gα；Gαi 为抑制性 Gα；Gαolf 与嗅觉信息传递有关；Gαt 为视觉过程中的换能蛋白，可以激活 cGMP 磷酸二酯酶；Gαp 与磷酯酶 C 偶联有关，Gα11、Gα14、α16 也属于 Gαp 家族；Gαo 代表其它 Gα 亚基，可以产生百日咳杆菌毒素导致的一系列效应。一般

α亚基与GTP的水解和结合有关。Gβ亚基至少有4种、Gr亚基至少有6种。Gβr有抑制激活作用,它不仅使GDP从Gα上解离速度下降,延长无活性Gα-GDP形式;还由于Gβr与Gα之间的解离和聚合,Gβr可以在不同的Gα之间交换,从而在信息传递过程中起到更深一层的作用;也有实验表明,较高浓度的Gβr也可直接调节效应分子。

(三) G蛋白循环

G蛋白激活机理也具有共同规律,现以Gs蛋白为例说明之。如图4-4-5所示,与配体(L)结合以前,受体(R)与G蛋白分离;G蛋白三个亚基呈聚合态;α亚基与GDP结合(Gαβr·GDP);受体呈低亲和力状态(R_L)。当受体与配体结合受到激活后,形成L·R_H·Gαβr复合物,其中R_H表示受体已从低亲和力转为高亲和力结合状态,同时GDP从α亚基上释放出来。在Mg^{2+}存在时,GTP将取代GDP与Gα亚基结合,并使整个复合体解聚为三部分:R_L(低亲和力受体)、Gβr复合体,被激活的Gαs·GTP,再由后者进一步激活效应器—腺苷酸环化酶。Gαs亚基本身具有GTP水解酶活性,将GTP水解为Gαs·GDP后再与Gβ·r亚基形成Gs的三聚体。可见,以GTP-GDP的转换为开关,调节着受体与配体的亲和力,而Gαs亚基所具有的GTP水解酶活性是调节的关键,也是所有G蛋白超级家族的共同特点之一。

(四) G蛋白偶联的效应系统

1. 与腺苷酸环化酶相关的传递系统 Gs和Gi蛋白通过不同的机制激活或抑制膜上腺苷酸环化酶(AC)体系。β-肾上腺能受体,通过Gαs蛋白与AC偶联并激活AC活性,使cAMP含量增加。目前已发现6型腺苷酸环化酶的同工酶。阿片受体则是抑制AC活性的受体,通过Gi蛋白与之偶联。当抑制性受体激动后,L·RH复合物与Gi结合,释放GDP,结合GTP,Gi继而解离为Gβri和Gαi·GTP,后者直接与AC作用,抑制其活性,使细胞内cAMP水平下降。所不同的是Giβr也能和细胞内游离的Gαs·GTP结合,从而减低来自兴奋性受体方面的作用。又由于细胞内Gi蛋白的含量大约是Gs蛋白含量的5～10倍,因此Gi蛋白释放的Gβr亚基可能会明显地中和Gαs的作用,结果对Gi蛋白来说,Gαi和Gβri共同作用而使AC活性降低。如果AC活化后,可使cAMP水平升高,进而激活依赖于cAMP的蛋白激酶A(PKA)。蛋白激酶A的底物含有RRXSY氨基酸序列,其中S是磷酸化位点,X与Y是可变的氨基酸残基,就这样,通过一系列的磷酸化或去磷酸化反应,调节了细胞内的代谢反应。

2. 与cGMP磷酸二酯酶相关的传递系统 视网膜中,感光细胞之一的视杆细胞,其胞膜的电兴奋状态受细胞内cGMP水平的调节。黑暗中,cGMP含量增高;光照后,cGMP含量减少。参与光感传导的G蛋白称为Gt蛋白,它可通过对cGMP磷酸二酯酶活性的调节来控制视网膜的光感传导。感光物质视紫红质(R)存在于杆状细胞膜及其盘状体上,是一类跨膜蛋白。光照后,其C-末端被视紫红质蛋白激酶激活(R^*),R^*与Gt结合后,释放GDP而结合GTP,形成R^*GTP·Gαt·Gtβγ复合物,随后释放R^*、Gtβγ亚基、Gαt·GTP则进一步与cGMP磷酸二酯酶结合并激活它,使cGMP水解,降低胞内cGMP浓度。一个被光激活的R^*,可能被反复使用500多次,光信号可被放大500倍。此间,Gt蛋白的调节也循环往返,不断地产生光感的传入冲动。

3. 与磷脂酶C相关的传递系统 细胞膜上的肌醇磷脂是很多第二信使物质的前体。多数激素和神经递质都是通过受体介导而激活磷脂酶C(PLC)的,G蛋白在其中起到偶联调节作用。近年来,大量实验表明了这点。例如一些能促进磷脂酰肌醇(PI)水解的激素受体的亲和力受鸟嘌呤核苷酸的影响;在某些组织或细胞中,百日咳毒素能明显地影响受体→IP3产生的系列化过程,而另一些组织细胞则不受影响,很可能参与调节的G蛋白有组织细胞特异性;或者有新的G蛋白类型参与调节,如Gp,但目前尚未分离出纯化的Gp蛋白。

所有对肌醇磷脂专一的磷脂酶C都需要Ca^{2+},它能专一性水解PI、PIP、PIP2。在哺乳动物细胞内,PLC至少有三种同工酶,分别为PLC-β、γ与δ。每种同工酶又有多种形式,它们都是单链蛋白。

PLC是将PIP2水解后生成甘油二酯(DG)和肌醇三磷酸(IP3),DG和IP_3作为第二信使将进一步传递信息。

4. 与受体门控离子通道相关的传递系统(见下)。

(五) 细菌毒素对G蛋白的修饰作用(见第五章)

三、受体门控离子通道

近来研究表明离子通道也受激素或递质调节,如钾通道和钙通道。与通道有关的信息传递途径以

N-胆碱（NAch-R）受体，r-氨基丁酸受体（GABA-R）及甘氨酸受体（Gly-R）为典型。与此同时，人们也注意到给予乙酰胆碱后，膜电流的变化并非即刻发生，延搁的原因是M-胆碱受体与钾通道之间偶联还需要G蛋白介导，这类G蛋白对百日咳毒素敏感。

以心房肌和心脏节律细胞为例，迷走神经释放Ach后，激活这两种细胞膜上的NAch-R，导致钾通道开放，形成细胞膜超极化状态，从而使细胞的节律性去极化减慢。其中，可将参与反应的膜受体分为两类；一类受体本身就是由配体结合部位和离子通道两部分组成，这就是前面提及的经典的递质受体。当激动剂与受体结合时，离子通道开放，细胞膜通透性增加；另一类通道与受体间的偶联需要G蛋白介导。目前，G蛋白与离子通道的研究多采用电生理学的方法，如全细胞电压钳或膜片钳技术，有的研究认为Gi的α亚基可直接激活膜片段上的钾通道，而β、γ亚基则无明显作用；有的则认为βγ亚基参与激活，尽管结论不一，均表明其中有G蛋白的参与。G蛋白对钙通道的调节，除上述G蛋白的直接调节外，还有间接的方式，如儿茶酚胺类及乙酰胆碱等对心肌节律及收缩力的调节，当β-肾上腺受体被激活后，通过Gs蛋白使AC活性增加，产生大量cAMP，从而激活蛋白酶A（PKA），恰好钙通道是蛋白激酶A的底物，被磷酸化后而改变活性。

（杨渝珍）

参 考 文 献

1. 陈兆聪，等．医学分子生物学．第一版．武汉：武汉大学出版社，1987
2. 卢圣栋等．现代分子生物学实验技术．高等教育出版社，第一版．1993
3. 敖世洲，等．蛋白质可逆磷酸化对细胞活动的调节（国家高技术研究发展计划生物技术领域战略研讨会文集）．第一版．上海：上海科学技术出版社，1994
4. 韩济生等．神经科学纲要．第一版．北京：北京医科大学．中国协和医科大学联合出版社，1993
5. 傅红等．受体酪氨酸激酶-Ras-MAPK信号转导途径研究进展．国外医学·分子生物学分册，1994，16(6)：245
6. 张德昌．G蛋白与跨膜信息传递机制的研究进展．国外医学·分子生物学分册，1992，14(3)：103
7. 杨理邦等．信号传导中的离子通道．国外医学·分子生物学分册，1992，14(3)：117
8. Fantl WJ, et al. Signalling receptor tyrosine kinases. Annu. Rev. Biochem, 1993, 62:453
9. Dekker LV and Parker PJ, J. TIBS. 1994, 19:73～77
10. Mc cormick F. Nature. 1993, 363:15
11. Lowenstein EJ, et al. Cell. 1992, 70:431
12. Eqan S E, et al. Nature. 1993, 363:45
13. Strader CD, et al., Structure and function of G protein-coupled receptor. Ann Rev Biochemistry, 1994, 63: 101
14. 王波．神经生长因子作用机理研究进展．国外医学·分子生物学分册，1995，17(4)：152

第五章 基因表达的调控

第一节 概 述

"基因表达"是指基因所携带的遗传信息经过一系列分子生物学程序最终产生出具有生物学功能的基因产物蛋白质这一完整过程。简言之，就是基因的转录和翻译过程。这一完整过程的各级调控就是基因表达的调控。

基因表达调控是当今分子生物学的中心问题。1961年法国科学家Jacob与Monod在研究大肠杆菌Lac基因调节的基础上，提出了乳糖操纵子模式，从此揭开了基因表达调控研究序幕。30余年来，人们对原核细胞中基因表达的研究愈来愈多，愈来愈深入，至今已悉，原核细胞和单核细胞生物（如酵母菌）的基因调控，主要是调节酶的有或无，量的多或少，以此去适应外界环境的变化，通过基因转录调节，控制基因的开放或关闭，以达到生长和繁殖的目的。

真核生物的基因表达调控远比原核生物复杂，在本篇第二章中已述，人的基因甚多，但在特定时间里，细胞中仅有2%～15%的基因在进行转录，且因细胞功能及时空的不同，表达的基因也各异。在真核细胞千差万别的基因表达过程中，没有严格而有序的调控是不可想象的。

基因表达的调控是一个多层次、多因素和具有时空特点的协同作用过程。在每个水平上都有信息补充、修正的必要性与可能性，因此才满足了人体10^{13}个各具特色的细胞及其组成复杂整体所需的大量信息。就分子水平而言，基因表达调控涉及到核酸-核酸，蛋白质-蛋白质、蛋白质-核酸多方面的相互作用，调节的环节多，又互有重叠。为了叙述方便，这里依转录前调控、转录水平的调控、转录后调控、翻译水平的调控及翻译后调控的次序叙述。

第二节 转录前调控

由于真核细胞基因组中表达的基因的百分率很低，且细胞高度分化，不同的细胞表达的基因有所不同，因此真核生物的基因在进入表达的第一阶段——转录之前，基因须要进行调整，要表达的基因被"动员起来作好准备"，而不该表达的基因也要妥善"安置"，这就是基因转录前的调控。这类调控具体内容十分庞杂，大致可分为下列几项。

一、基因削减或丢失

早在一个世纪以前，Boveri就发现线虫在发育过程中有基因丢失现象，继后在其他动物也发现了染色体数量减少或丢失情况。这种情况只见于将要发育成体细胞的细胞，不见于发育成生殖细胞的那些细胞，这样有利于种的延续。所以基因削减或丢失是和生殖细胞的分化决定性密切关联的。不过这似乎不是基因调控的普遍机制，因为这种变化是不可逆的，会造成无可挽回的后果。

二、基因扩增

基因扩增（Gene amplification）是指细胞在某一时期特异地增加某种基因的拷贝数，例如非洲爪蟾卵母细胞rRNA基因的数量是一般体细胞的10^5倍。这种rRNA的大量扩增可以适应胚胎发育时核糖体的大量需要。此外肿瘤细胞也常有基因扩增现象。基因扩增往往伴有细胞内出现双微染色体（double minute chromosome, DMC）和染色体匀染区（homogenously staining region, HSR），前者是一种缺少着丝粒的小染色体片段，后者是在有着丝粒染色体中由整合到线状染色体的DNA内形成的区带。基因扩增的结果往往引起该基因的高度表达。

三、基因重排

基因重排（gene rearangement）是通过调整有关基因片段的衔接顺序，使之重排为一个完整的转录单位。典型的例子是免疫球蛋白基因在B淋巴细胞分化和浆细胞生成过程中的重排。编码免疫球蛋白分子的许多DNA片段进行重排和原始转录物的拼接加工，奠定了免疫球蛋白分子多样性的基础（参考第六篇）。

四、基因修饰与变构

活跃转录的基因对DNA酶1（DNase-1）敏感，这是一种普遍现象，它反映基因可以被转录的

潜在能力。DNase-1敏感区的界线十分精确，邻近不转录DNA都不敏感。对DNase-1敏感的DNA主要是编码mRNA的DNA区段。在活性染色质中除了有DNase-1敏感区外还有DNase-1的超敏感部位（DNase-1 hypersensitive sites，DH），它比活化基因区对DNase-1更敏感几倍，比不活化基因区敏感两个数量级以上。DH区一般含200bp，常存在于基因的5′端，但也可存在于3′端。此区无染色质的超螺旋结构，也极少甲基化，拓扑异构酶的活性对DH位点的形成具有重要性。

DNA甲基化程度与基因表达调控作用有关。DNA甲基化常使基因表达受抑，而DNA去甲基则活化基因表达。失活的X染色体，当阻止其DNA甲基化时可使其基因重新恢复活动；肿瘤组织DNA具有普遍的低甲基化特点。甲基化影响基因表达的机制，目前提出的有：①直接作用：基因甲基化可直接改变基因的构型，影响DNA特异序列与核内转录蛋白的结合，使基因转录不能启动；②间接作用：基因调控区甲基化与核内一种甲基化的CpG序列结合蛋白（methyl CpG binding protein，MeCP）结合，阻止转录因子与基因形成转录复合物；③DNA低甲基化为基因表达创造了一个良好的染色体环境。DNA低甲基化常与DNase-1高效区同时出现，后者为染色质活动的标志（下述）；④还有报告称，CpG序列中的C残基的甲基化使该局部区域取Z-DNA构型，甲基化的Z-DNA比B-DNA稳定，不易被转录。Z-DNA在活细胞中是一种动态结构，所以有人提出，DNA构型的B-Z转换实际是一种基因表达的调控机制，其中Z-DNA有利于转录过程的进行，而B-DNA则具有转录抑制作用。

此外，DNA拓扑成环可对邻近DNA发挥作用，影响基因表达，不过结论不多，有待深入。

五、基因的开放与封闭—染色质的结构与功能

真核细胞DNA以染色质的形式存在于细胞核中，所以基因的转录与否与染色质的结构与性质密切相关。染色质有开放的区域，这是能进行转录的活性部分，这是常染色质的特征，结构疏松，不处于核小体结构上，也不存在超螺管结构，各种酶可与之相互作用，使该基因表达。染色质也有封闭的区域，这是异染色质的特征，此外基因存在于形成超螺旋管的染色体上，那里有组蛋白H_1存在，H_1能使超螺旋管结构稳定，在这里基因不能与RNA聚合酶起反应，因此无法工作。总之，不表达的封闭区染色质呈串球状，活跃表达的染色质呈单一纤维状。当基因活动时，组蛋白可以发生一系列的化学修饰，如磷酸化、甲基化、乙酰化、ADP-磷酸化等，以降低其对DNA的抑制作用。

在染色质中除了组蛋白外还有非组蛋白（NHP），一般讲来，NHP的作用在于阻碍组蛋白对基因表达的抑制作用，从而促进基因转录。当NHP磷酸化后，磷酸根的负电荷可吸引带正电荷的组蛋白，结果使组蛋白与DNA分离，被遮盖的这部分基因乃可进行转录。此外，组蛋白只有五种，而NHP约有450种甚至500种，因此组蛋白的基因抑制作用是非特异的，而NHP则可表现种属与组织特异性。

第三节 转录水平的调控

一、概述

在由DNA到RNA，再到蛋白质的信息流中，RNA是中心环节。转录是在RNA聚合酶的催化下，以DNA为模板合成RNA的全过程。转录是基因表达的第一步，也是最关键的一步。在有些情况下甚至是唯一的机制。

原核生物只有一种RNA聚合酶，全酶由5个亚基$\alpha_2\beta\beta'\delta$组成，依δ因子的不同以满足不同生理状态下RNA合成的需要。真核生物有三种RNA聚合酶，依其结构与功能的不同可将基因分为三类：Ⅰ类基因为rDNA，由RNA聚合酶Ⅰ（A）转录，其产物为rRNA；Ⅱ类基因为编码蛋白质的基因，由RNA聚合酶Ⅱ（B）转录，其产物为mRNA前体，Ⅲ类基因为tDNA、5SDNA、SnDNA等，由RNA聚合酶Ⅲ（C）转录，其产物为tRNA、5sRNA、SnRNA等。

从不同真核生物分离纯化的聚合酶Ⅱ已达20余种，它们都是由8～12个亚基组成。真核生物RNA聚合酶Ⅱ最显著的特征是它们最大亚基的羧基末端结构域CTD含有多拷贝的Tyr-Ser-Pro-Thr-Ser-Pro-Ser七个氨基酸组成的重复单位。CTD的长度随生物基因组的复杂性增加而加长，人已有52个之多。CTD有磷酸化和非磷酸化两种形式，在转录起始过程中可能具有重要调节作用。真核生物的转录启动和进行转录是由顺式作用元件（cis-acting elements）与反式作用因子（trans-acting factors）间的复杂作用所控制。顺式作用元件是指具

有调节作用的 DNA 基序（DNAmotif），反式作用因子是指具有调控转录作用的蛋白质因子。

二、顺式作用元件（cis-acting element）

（一）启动子（promotor）元件

启动子是 RNA 聚合酶Ⅱ正确转录起始所需的顺序，它由下列两个 DNA 片段组成：

1. TATA 盒，在多数真核Ⅱ类基因的转录起始点上游约 -25～-30 位核苷酸处有 AT 富含区，此即 TATA 盒，又称 Goldberg-Hogness 顺序。转录起动时，RNA 聚合酶Ⅱ和这个区域结合成一个起动复合体，TATA 盒对转录起动的定位十分重要，并可影响基因转录的效率。

2. 上游元件（upstream elements）沿 TATA 盒往 5′端延伸，尚存在两个保守性较大的 DNA 序列，一个位于 -50 到 -70 核苷酸处，它的结构是 5′GG $^{C}_{T}$CAATCT3′，通常称之为 CAT 盒。另一顺序是分布在 -80～-110 之间，其顺序特点 5′ $^{G}_{T}$GGGCGG$^{GGC}_{AAT}$ 3′，称 GC 盒。这两个元件目前认为也是启动子组分，它对转录的影响是通过和两个已被纯化的转录因子 CTF 及 SP_1（见表 4-5-1）相互作用而产生的。上游元件决定基因转录的专一性。

（二）增强子（enhancer）元件

在真核Ⅱ类基因转录起始点的上游区，还存在对基因转录具有重要影响的另外 DNA 序列，体外诱变这一序列会降低基因转录速度，把它重新插入，能显著恢复转录的效率，这一顺序称为增强子。它的作用特点有：①增进邻近基因的表达与它所在的位置及方向无关，即在邻近基因的上游、下游、乃至 2kb 远处都起作用；②只有与所作用的基因在同一 DNA 序列中才能起增强作用，否则无效；③不仅与同源基因组相连时有功能，而且与异源基因相连时也有作用；④具有宿主特异性与细胞特异性。⑤各种真核基因增强子核苷酸序列不存在广泛的同源，但有相似的序列。它们的核心序列是 TGGAAG。

增强子还有细胞特异性增强子与诱导性增强子之分，前者如免疫球蛋白轻链的 J-C 内含子中的 κB，后者如金属硫蛋白基因 MTⅡA 的启动子可在多种组织中转录，又可受甾体激素、重金属和生长因子多种因素所诱导。

（三）其它元件

DNA 序列上各种各样的反应元件是很多的，如激素反应元件（HRE）、热休克反应元件、CRE（cAMP responsive element）、TRE（TPA responsive element）等等。

三、反式作用因子（trans-acting factor）

真核细胞的 RNA 聚合酶并不能识别 DNA 上的顺式作用元件，直接启动与进行转录。但当 DNA 上的启动子结合有多个 DNA 结合蛋白时，才是有功能的启动子，才能被 RNA 聚合酶所识别。DNA5′端其它调控区也必须有结合蛋白才能进行转录。这些反式作用于 DNA 上的结合蛋白，称为转录因子（transcription factor，TF）。三类不同的 RNA 聚合酶，各自需要不同的转录因子，因此有 TFⅠ、TFⅡ与 TFⅢ之分，这里只介绍 TFⅡ。

真核细胞的 TF 依据其功能可分为两类：通用转录因子及序列特异性转录因子，今分述之。

（一）通用转录因子（general transcription factor）

这类转录因子主要作用于启动子，决定转录的起始位点与方向，维持基因的基础水平转录。它们普遍存在于各种细胞，无基因特异性，故称为通用转录因子，也称为基础转录因子。

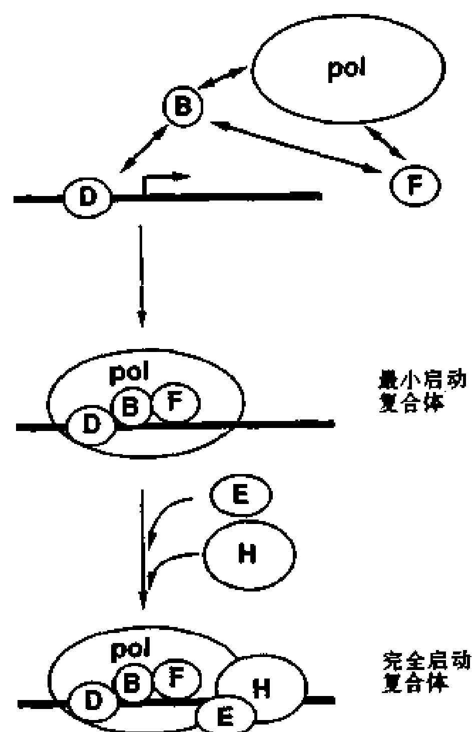


图 4-5-1 基因转录起动复合体的组装
pol：RNA 聚合酶Ⅱ，B、D、E、F、H 为通用转录因子

表 4-5-1 特异性转录因子示例

因子	结合部位（5′→3′）和大小（kD）	特征
GR	GGTACAN3-TGTTCT 87.5	糖皮质激素或糖皮质激素依赖型转录因子
SP_1	GGGCGG 80	DNA 结合域是 Cys2-His2 锌指型，多个活性结构域，最强活性域富谷氨酰胺
CTF/NF_1	GCCAAT ≤55	具有富脯氨酸活性结构域
c-Jun	TGAC/GTCA 36	属于结合 AP-1 位的蛋白家族，受 TPA 诱导
AP-2	CCCCAGGC 48	AP-2 位提供 TPA 和 cAMP 诱导位点，SV_{40}大T抗原可抑制它的活性
CREB	TGACGTCA	供 cAMP 诱导结合位点和 E_1A transactivation 结合位点，其亮氨酸-拉锁结构有 61% 与 c-Jun DNA 结合域相同
OCT-1	ATTTGCAT 76	普遍存在于哺乳动物细胞中
OCT-2	ATTTGCAT 51	主要在 B 和 T 淋巴细胞中表达，激活 Ig 基因
SRF	GATGTCCATA-TTAGGACATC 51.6	结合血清反应元件，引起对血清，上皮生长因子，TPA 及胰岛素的反应

Ⅱ类基因通用转录因子至今已发现TFⅡA、TFⅡB、TFⅡD、TFⅡF、TFⅡH、TFⅡI、TFⅡJ、TFⅡS等多个。一般来说，先是 TFⅡD结合到TATA盒上，这一复合体是 TFⅡB 的结合部位，而 TFⅡB 可以募集 RNA 聚合酶Ⅱ（polⅡ）及 TFⅡF，最后形成一个最小的转录起动复合体。继后TFⅡE及 TFⅡH结合上去后，即可形成一个完整的起动复合体。一旦完整的起动复合体组装完毕，就需要 ATP-依赖性活化步骤去进行转录了。

（二）特异性转录因子（specific transcription factor，sTF）

自从 Tjian 实验室首先发现并成功地克隆了第一个反式作用因子 SP_1 以来，陆续报道了许多这样的因子。表 4-5-1 是一些最常见的这类因子。通用转录因子主要作用于启动子，而 sTF 则主要作用于启动子上游序列，决定转录的增强、抑制和组织特异性表达，所以也可称为转录调节因子。

真核细胞的转录仅依赖结构基因上各种反应元件的有限变异不可能提供如此多种细胞的表型差别。近年研究表明，sTF 的基因大都不与靶基因存在于同一染色体上，因此可以认为基因表达各层次的反式调节作用能最有效地在质和量上改造遗传信息，并导致所谓遗传信息的“非忠实”传递。因此可以说，蛋白质对基因特异性表达调控起着关键性作用，这也就是反式作用因子的研究愈益引起人们的极大兴趣和广泛重视的原因。

转录因子在真核细胞中大多数以无活性形式微量存在，当细胞受到激动后，经过细胞内信号转导的级联反应，对无活性的转录因子磷酸化修饰而活化，再经过自发进行的二聚化、核转位和特异性结合顺式元件，调控基因转录，影响细胞的分化、增殖和代谢等功能。

sTF 的结构特征　通过对多种特异 sTF 的分析研究，发现这些因子的基本结构至少包含三个结合基团或功能域：DNA 结合基团、转录活性基团及可用于结合其它调控蛋白的基团，今分述之。

（1）sTF 的 DNA 结合基团　TF 和 DNA 结合基团常由 60～100 个氨基酸构成，这种基团现知有下列四种形式，不同的 sTF 各自可能具备其中一种。

1）锌指结构模块（zinc finger motifs）：锌指结构是由四个氨基酸残基嵌合一个金属锌离子（Zn^{2+}）组成。依据四种氨基酸的组成，锌指又可分为两种，一种是由 2 个半胱氨酸和 2 个组氨酸（Cys2/His2）中间嵌以 Zn^{2+} 构成的能识别富含 GC 序列的转录因子，SP_1 具有这种锌指；第二种是由 4 个半胱氨酸（Cys2/Cys2）中间嵌以 Zn^{2+} 构成的，广泛存在于 SP_1、某些甾体激素受体等分子中（图 4-5-2（a））

2）同源(异位)盒(Homeobox)　同源盒是由同源盒基因所编码的一种区域特异性转录调控因子，由长约 60 个氨基酸组成，在不同物种中高度保守，在其一级结构中含有类似于细菌转录抑制因子“螺旋-转折-螺旋”(helix-loop-helix，HLH)结构。同源盒蛋白具有 DNA 结合活性，对于高等生物的个体发育与细胞分化具有重要意义(图 4-5-2(b))。

3）亮氨酸拉链（Leucine zipper）：这种蛋白质的C端有一段由30～35个氨基酸组成α螺旋，每隔6个氨基酸出现一个亮氨酸残基，这样在八个螺旋内至少出现4个平行排列，侧链向外伸出的亮氨酸。两个这样结构的肽链可以通过齿状排列的亮氨酸侧链借助疏水作用交错对插，构成一个拉锁状聚合到一起形成二聚体。两个亚单位所形成的碱性区域构型，能特异地与靶DNA序列相作用，并扩大其对基因的调控范围，现知癌基因产物Fos、Jun、Myc及转录因子C/EPB、GCN_4等中含有这种亮氨酸拉链（图4-5-2（C））。

4）其它结合基团：如CTF/NF-1，其DNA结合基团位于分子氨基端1/3处，此外，转录因子AP-2和血清反应因子（serum responsive factor, SRP）中的DNA结合基团与上述类型均不相似。

（2）sTF的转录活性基团：TF对基团转录的调节除了上述的DNA结合基团外，还有赖于转录活性基团。后者一般由30～100个氨基酸组成，在一级结构上和DNA结合基团是分开的。一个sTF可以同时具有几个转录活性基团。现知转录活性基团有三种类型：

1）酸性氨基酸基团：这种转录活性基团由酸性氨基酸组成，负电荷集中，能形成一个中极二向α-螺旋（amphipathic α-helix），见于转录因子GALA4和GCN4中，近来也发现于人糖皮质激素受体（GR）及转录活化蛋白AP-1/Jun等分子中（图4-5-3（a））。

2）富含谷氨酰胺基团：SP_1有4个与转录活性有关的基因，其中两个活性最强的基团的氨基酸组成约有25%的谷氨酰胺，该区几乎不带任何电荷，后证明此处就是SP_1分子中转录活化基因。哺乳动物的OCT-1、OCT-2、Jun、AP-2和SRF等一些sTF中都已发现这些富含谷氨酰胺基团（图4-5-3（b））。

3）蛋白质-蛋白质结合（sTF的二聚体效应）：现已知悉，和转录控制区顺式作用片段相互作用的sTF往往不是一种，而是一个家族。每个家族是由一些有结构上彼此相关的sTF组成的，如Jun/Fos家族由至少6个成员组成，ATF/CREB家族由至少7个成员组成等。特别是sTF的二聚体在与

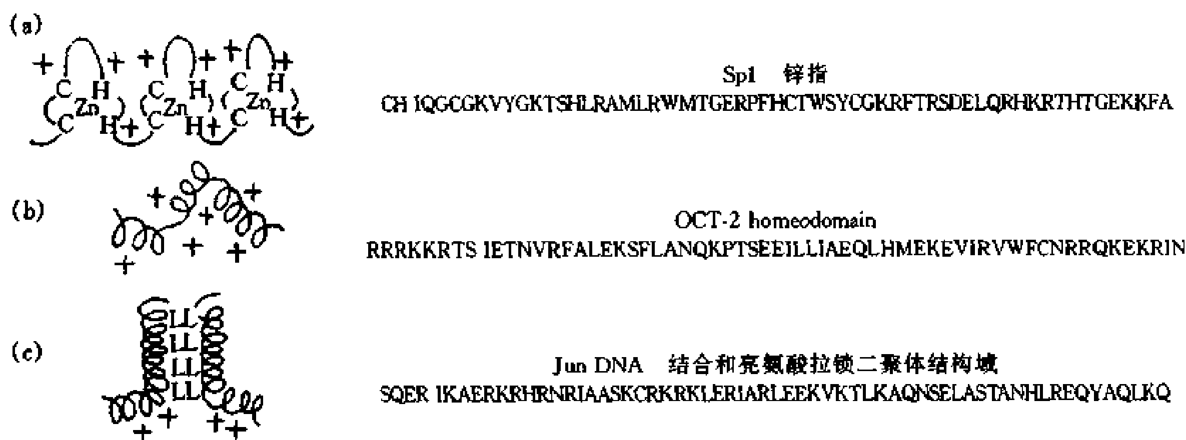


图4-5-2 转录因子的3种与特异DNA结合的结构域
右面是结构域的保守氨基酸序列

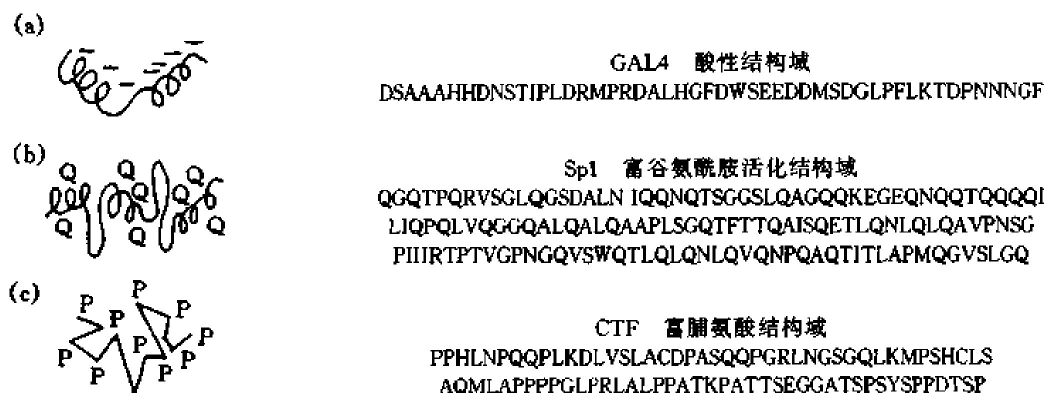


图4-5-3 转录因子的3种活性结构域[6]

DNA特定序列结合并表现转录调控作用的发现，大大增加了人们对sTF多样性的认识及对转录机制的深入了解。首先不同sTF二聚体对相同的DNA序列具有不同的亲和力，这种差异也许对于控制基因转录的量具有意义；其次，二聚体组成的不同可以影响以sTF与DNA结合的特异性，由于不同组织中所含sTF的种类不同，不同的异源性sTF二聚体在识别DNA序列方面的差异，可能与基因转录的组织特异性控制有关，且使转录激活方式复杂多样。异源二聚体DNA结合效率明显高于同源二聚体，但可以因氨基酸组成的不同而表现出转录抑制效应。总之，同一种DNA序列可与多种不同的sTF二聚体发生相互作用，就可以对基因转录的调控产生多方面的影响。所谓TF二聚体或多聚体效应实际上就是机体通过蛋白质-蛋白质相互作用多方面调节基因转录的一种表现形式。这种二聚体的分子结构基础已提出五、六种之多。目前知悉清楚的有亮氨酸拉链、螺旋-转折-螺旋、同源盒等。

第四节　转录后调控

在生物信息流动过程中发挥重要作用的RNA（mRNA、tRNA及rRNA），在其转录后还须经过修饰、切除、剪切和拼接等步骤，除去非编码序列，才能形成成熟的有功能的RNA分子，对Ⅱ类基因转录的mRNA来讲，戴帽、多聚腺苷酸（poly A）化及拼接均为转录后的修饰与调节过程。Ⅱ类基因的转录，有简单转录单位与复杂转录单位之分，在后一种情况下，选择不同的Poly A添加位点和不同的拼接方式就构成转录后加工调控的一种机制。此时同一种转录产物，在不同细胞中可以进行差别性加工（differential processing），产生不同的mRNA。例如在经过抗原初次致敏的B淋巴细胞，有一部分发育成为分泌抗体的浆细胞，而另一部分则成为记忆细胞，只在细胞膜上表达对抗原特异性的膜Ig，而不产生分泌型抗体。此外，这种情况还见于降钙素（calcitonin）与降钙素基因相关产物（calcitonin gene-related product）、α肌原蛋白与肌钙蛋白T等时。

第五节　翻译水平的调节

基因表达在翻译水平的调节主要可归纳为下列两个方面：

一、mRNA稳定性的调节

真核生物的转录位于细胞核，而翻译则在胞浆，所以mRNA通过核孔进入胞质的速度及细胞内降解情况，可以影响mRNA的翻译。mRNA从胞核向胞质移行时一般与某种蛋白质结合，即以核蛋白形式存在，以增加其稳定性。mRNA的半寿期越长，被翻译的机会就越多，生成的多肽链浓度就越大。影响mRNA稳定性的因素目前知道的并不系统，首先mRNA降解速度与Poly A尾的有无有关，缺乏Poly A尾则易受核酸酶切割，稳定性较差。3′端有否特定序列A（UnA），也影响其降解，原癌基因产物及生长因子的mRNA常含这一序列，故半寿期短。看来mRNA的结构及有无保护可能影响mRNA与核酸酶的接近情况。有些蛋白质（如微管蛋白）的浓度对自己的mRNA有反馈自身调节作用，细胞内铁的浓度也可通过负反馈作用调节转铁蛋白受体mRNA的稳定性。此外还有报道，某些激素（如雌激素、催乳素等）也对mRNA的稳定性具有某些调节作用。

二、翻译效率的调节

翻译起始复合物的形成是调节翻译效率的一个关键步骤。蛋白质合成起动时，需要一组蛋白质因子识别mRNA分子5′端的帽结构，然后解开mRNA的主干环形结构，才能被40S小亚基起始复合物识别mRNA上的起始密码子AUG。许多实验证明，mRNA 5′端的二级结构愈大，起动翻译就愈困难，对起动因子活性的需求就愈高。如处于磷酸化状态的eIF没有活性，翻译效率低下。细胞在热休克时选择性地翻译热休克蛋白，某些正常蛋白的合成受到抑制，热休克过后，正常蛋白又恢复合成。这可能是由于热刺激使eIF脱磷酸化造成的。干扰素能抑制RNA病毒颗粒的复制，也是使eIF磷酸化造成的。

此外，mRNA有其结合蛋白伴随时，细胞处于有丝分裂期，反义RNA等对mRNA的翻译效率也降低。

第六节　翻译后调节

原始翻译产物是一种新生的单纯多肽链，大多数都要经过翻译后加工、修饰才能成为有活性的蛋白质，这在本篇第三章已有论述。在有关肽酶催化下的水解剪切作用，是一种常见的翻译后修饰方

式，其结果可以产生长短不同或相互重叠的种种肽段，各具有特殊的活性。因此对这种水解剪切有影响的因素也就构成基因表达调控的一环。虽然真核DNA组织中都是单顺反子结构，也就是说一个基因对应一个mRNA，一个mRNA对应一条多肽链，但也偶见一个多肽链经过翻译后加工可以生成几种不同的蛋白质或多肽（参见本篇第二章）。例如垂体前叶促肾上腺皮质激素（ACTH）、α和β促黑激素（MSH）、β脂肪酸释放激素（lipotropin，LPH）以及β内啡肽（endorphins）等可能都来自同一原始翻译产物阿片皮质原（pro-opio-cortin）。它是由265位氨基酸组成的一条多肽链，由于不同的特异肽酶的作用，此原始翻译产物可被水解加工成多种激素（见图4-2-8）。

第七节 关于基因表达的负调控问题

以上我们就基因表达的正调控问题进行了讨论。但在基因表达过程中，负性调控（选择性抑制）的重要性绝不亚于正性调控（选择性活化）。真核细胞基因组DNA含量非常大，既需要大量的活化因子，也需要大量的抑制因子。只有正负两个方面的基因表达调控相互拮抗，而又相互转化，生命才显得规律定型，而又灵活机动。

一、转录前负调控

如前所述，在基因转录前调控中，有许多因素参与，而这些因素的大多数可以表现正、负两个方面的作用。例如①DNA去甲基化活化基因表达，而DNA甲基化则使基因表达受抑制。②DNA的DNase-1水解敏感部位（DH位点）具有转录活性，而非DH位点则抑制基因表达。③B-DNA向Z-DNA转换较利于基因转录，而Z-DNA向B-DNA转换则反之。④染色体上无核小体区易于转录，而有核小体区则转录困难。⑤组蛋白与非组蛋白有磷酸化与非磷酸化、乙酰化与脱乙酰化等两个方面，这就代表着正、负两个侧面的调控作用。

在基因表达的负调控中，有些是正常基因活动的伴随现象，如DNA复制时不仅可以破坏转录复合体，还可有效地抑制转录复合体的形成。旺盛分裂的细胞尽管含有大量的核因子，包括转录因子和各种组蛋白，但无转录发生。若抑制这些细胞中的DNA复制过程，就可导致转录活化。事实上，DNA复制对活化的或抑制的染色质都具有破坏性，就其对转录的抑制功能而言，只不过为基因表达程序的编排又提供了一个潜在的更改机会。有证据表明，在DNA复制后的染色质组装过程中，如果转录因子也大量存在，就会抢先与调控元件结合以活化转录，而这时各转录因子有效浓度的大小就成为它们是否与DNA稳定结合并激活转录的限制因素。否则DNA调控区中完整的核小体一旦形成，基因转录就会受到抑制。

二、转录水平的负调控

犹如基因转录水平的正调控，转录水平的负调控也是全部基因表达调控中的最重要一环，而且也有DNA上的顺式反应元件与反式蛋白质调节因子。

（一）负调节DNA反应元件

自从1984年Wood等首先报道了癌基因mos上游0.8～1.8kb处DNA序列不为逆转录病毒长末端重复序列（LTR）的插入所激活以来，连续在许多基因的DNA上发现了进行转录水平负调节的DNA序列，并且证明这些负调元件均位于基因转录起始点的5′侧，但有的基因这种元件在3′侧也可发挥作用，所以不太受距离和指向的影响。而且有人提出，负调DNA序列还表现组织、细胞特异性。目前各实验室报告的负调DNA序列长短不一，短者仅有数拾bp，长的超过1kb，相互间也无明显的同源性。负调节DNA反应元件在报告中有不同的命名，如dehancer、silencer等，中文对它们的翻译也未统一，如前者有减弱子、衰减子的译名，后者有静息子、沉默子的译名。

甾体激素除可促进靶基因的表达外，还可抑制某些基因的转录过程。如糖皮质激素不仅通过抑制某些细胞因子的表达发挥免疫调节作用，还可抑制Ⅰ型及Ⅳ型胶原蛋白，前阿黑皮素、催乳素、α甲胎蛋白等基因的表达，这是通过DNA上的dehancer而起作用的。为了和激素反应元件区别与对照，这一dehancer又称为负性激素反应元件（negative hormone response element，nHRE）。nHRE与HRE的一个重要区别是不具有反向重复序列特性。nHRE往往和其它转录因子结合位点重叠存在，在没有激素时，转录因子与其结合位点结合后可促进基因表达，但当激素-受体复合物与nHRE结合后，竞争性地抑制了其它转录因子的结合，或形成一种无活性复合物，从而使基因转录过程受到抑制。

（二）转录抑制因子（负性转录因子）

与正性转录因子比较起来，人们对负性转录因

子的认识还比较肤浅。在有些反式调节因子方面，如生肌调节因子（MRF），已知正性与负性调节可以相互作用，形成一个非常复杂的调节网，共同控制肌肉基因转录，决定肌细胞的生长与分化。在正性调节方面，多数具有碱性 HLH（bHLH）结构，而且常与 MRF 形成二聚体发挥作用。细胞分化与生长为相互排它的过程，肌细胞是分化还是生长，似取决于 MRF 产生的正性信号和外源性生长因子（GF）负信号的平衡；高浓度 GF 阻止肌肉基因表达，而高水平 MRF 则抑制细胞生长，导致分化。其中有一个 DNA 结合抑制因子（inhibitor of DNA binding, Id）是介导 GF 分化负效应的重要因子。Id 为一种没有碱性区的 HLH 蛋白，不能与 DNA 结合，但仍能与其它 bHZH 蛋白聚合成无功能的异二聚体。Id 与 MRF 聚合直接抑制其作用，或与其它蛋白结合形成竞争性抑制。增殖的骨骼肌的成肌细胞中，Id 高水平表达。肌肉基因转录下调，分化过程中，Id 表达下降，MRF 表达上调。上述情况提示，正效应的 bHLH 蛋白因子与 Id 及其它负效应调节因子的相对含量，决定肌肉基因的转录是否活化。此外，原癌基因产物 Fos 和 Jun 与 MRF 也有相互拮抗作用。

Cowell 最近将转录抑制因子分为主动与被动两类，今分别加以简述。

1. 主动的转录抑制因子　主动的转录抑制因子系指具有内源性转录抑制作用的蛋白质因子，主要是直接抑制转录的起始。主动的转录抑制因子的作用机制现提出三点：①抑制基础转录过程；②对抗增强作用；③引起染色质变化。

2. 被动的转录抑制因子　被动的转录抑制因子系指那些具有下向调节一个或几个正性调节因子作用的蛋白质，Levine 等曾将这些因子的作用归纳为下列四种情况。

(1) 竞争作用（competition）：真核基因转录的启动需要转录激活因子对转录复合体本身或与转录激活因子相互竞争与启动子的结合，从而下向调节转录活性。

(2) 平抑作用（淬灭作用 quenching）：抑制因子结合于 NDA 上，阻止已结合的转录因子发挥效应。糖皮质激素受体（GR）对催乳素基因的抑制作用可能也有这种机制在起作用。

(3) 直接抑制作用（direct repression），转录抑制因子与特异性 DNA 序列结合后，可能通过其分子中的抑制基因干扰转录起始复合体的形成或降低复合体的稳定性。有报告称，当甲状腺素受体（erbA 产物）与融合在异源性启动子的 TRE（thyroid hormone receptor responsive elements）序列结合之后，通过其分子中抑制基因的作用，有可能直接影响转录起始复合体的形成，使异源体启动子活性降低。

(4) 封闭作用（隐蔽作用，迫离作用 squelching）：由于一种不需与 DNA 结合的因子（封闭因子）过度表达，而将原有的活化因子隔离于启动子区外，阻断后者与转录起始复合体组分之间的联系，转录受到抑制。雌激素对催乳素基因具有转录抑制作用，这种抑制作用不依赖于雌激素受体（ER）中 DNA 结合基团的活性，却与 ER 的过剩表达有关。封闭作用的特点是抑制性因子不需要与 DNA 结合，它主要影响正性转录因子的活性基团的功能。

三、转录后负调控

对转录后负调控的一个明显的例证是反义寡核苷酸对翻译过程的调控。

反义核酸系指用人工合成或生物体合成的特定 DNA 或 RNA 序列互补的寡聚 DNA 或 RNA 片段或其化学修饰产物。这些反义分子能干预目标基因表达，使 mRNA 前体剪接和翻译受阻，达到封闭或阻断特异基因的表达。

一般讲来，反义核酸对基因表达的负调作用通过下列几条途径：

1. 形成 mRNA-RNA 或 mRNA-DNA 双螺旋的主体效应，阻止翻译起始因子的结合或阻止核糖体的移位。因为反义 RNA 可阻止翻译的起始，却难以阻止翻译的延伸，而在胞核中，由于阻止mRNA 的剪接和运转，所以互补于 3′端的反义 RNA 也有明显的抑制作用。

2. 激活 RNase H，mRNA-DNA 杂合体链中的 mRNA 被降解。

3. 阻止 mRNA 从核内向外运输。

4. 形成的 mRNA-DNA 或 mRNA-RNA 双链可以是某种核酸酶的靶分子，从而易被降解清除。

（赵修竹）

参考文献

1. 郑仲承，李敏棠．基因表达的调控机制．上海远东出版社，1992
2. 陈诗书，汤雪明．医学细胞与分子生物学．上海医科大学出版社，1995
3. 陈飞．转录活化基因的 DNase-1 超敏感性．国外医学

分子生物学分册，1994，16(6):272～274
4. 蒋达和，刘子铎. 真核普通转录因子. 国外医学. 分子生物学分册，1994，16(6):272～274
5. 胡美浩. 真核细胞中基因的转录调控. 生物化学与生物物理进展. 1994，21(2):117～122
6. 李明义，贾弘提. 蛋白质-DNA相互作用与真核基因转录. 生物化学与生物物理进展. 1994，21(2):117～122
7. 程炜中，余其兴. 真核基因转录的负调控机理. 国外医学分子生物学分册，1994，16(4):156～161
8. 王东林，毛宝龄. 生肌调节因子及其作用机理. 国外医学分子生物学分册，1994，16(4):156～161
9. Buratowski S. The basis of basal transcription by RNA polymerase Ⅱ. Cell 1994，77(1):13
10. Conaway RC and Conaway JW. General initiation factor for DNA polymerase Ⅱ，Ann Rev Biochemistry 1993，62:161～190
11. Paranjape SM，Kamakaka PT and Kodonaga JT. Role of Chromatin structure in the regulation of RNA polymerase Ⅱ. Ibid 1994，63:265～297
12. Razin A and Cedar H. DNA methytation and genomic imprinting. Cell 1994，77(4):473～476
13. Workman JL and Buchman AR. Multiple functions of nucleosomes and regulatory factors in transcription. TIBS 1993，18:90～95
14. Cowell IG. Repression versus activation in the control of gene transcription. Ibid 1994，19:38～42
15. Levine M and Manley JT. Transcriptional repression of eukaryotic promotor. Cell 1989，59:405～408

第六章　分子病理学概论

第一节　概　　述

病理学是研究患病机体生命现象的科学，即研究疾病的发生、发展及转归规律并提供疾病防治理论基础的科学。研究患病机体的生命现象可以从不同的水平与层次进行，如生物层水平、群体水平、个体水平、系统水平、器官水平、组织水平、细胞水平等等。过去通过这些水平的研究，使基础医学过渡到临床医学的桥梁学科——病理学得到了发展，逐渐深化了人们对疾病的认识，就是在今后，这些层次的研究依然必要，还会进一步揭示疾病的本质。

由于学科发展的限制，病理学曾多注意形态研究，很少谈"分子"。譬如由大体病理学至显微病理学（即外科病理学），又进一步发展为组织化学和电镜病理学，保留了较多的形态内容，而仍缺"分子"内容。在临床病理学中则常牢固地基于生化学和免疫学的应用，多进行糖、酶和抗体的研究，却很少研究过核酸。一直到1949年Pauling等发现镰状细胞贫血是由于红细胞中含有一种异常血红蛋白（HbS），从而提出"分子病"（molecular disease）这一概念。60年代初Ingram等证实Hbs是由于Hbβ链第6位谷氨酸由缬氨酸替代，而这种替代又是核酸密码子GAA变为GUA突变所致，才使核酸的变化与疾病的因果关系从分子水平上确定下来。

分子病理学研究的对象与范围，至今并未确切划分。从理论上讲，没有哪种病没有分子变化，但因这样范围过广，目前还是依据分子生物学主要研究对象——信息大分子核酸与蛋白质变异划为分子病理学的典型领域。本章选择了酶、非酶蛋白质、生物膜、受体、信息转导分子、DNA修复等的分子障碍略予概述。还有些内容，如线粒体DNA突变和肿瘤等某些疾病多有典型的基因变异，因本书有专篇论述，本章不一一论述了。

第二节　基因突变——分子病发生的重要基础

基因突变（mutation）是指基因的碱基组成或排列顺序发生改变而言。基因突变学说是1901年Devries提出的，长期认为这一现象神秘而不可知，实际上也是有因有果、合乎自然规律的事件。突变可分为自发突变与诱发突变，前者至今尚少了解，后者多由电离辐射与化学诱变所致。

一、基因突变的分子基础

基因突变有多种形式，大的损伤有缺失、重复与重排（易位、倒位等），小的损伤有碱基替换、移码突变与动态突变等。分子机理所要讨论的重点，是一类小的DNA损伤，至于动态突变这种形式是最近才阐明的。

1. 碱基替换　在DNA的碱基顺序中一个碱基被另一个碱基所代替称为碱基替换。以嘌呤代替嘌呤（A代G，或G代A）或嘧啶代替嘧啶（T代C，或C代T）的替换过程称为转换（transition），以嘌呤代替嘧啶（G代T，或A代C）或嘧啶代替嘌呤（T代G，或C代A）的替换过程称为替换（transversion）。5-溴尿嘧啶、氨基嘌呤等可引起碱基替换。

2. 移码突变（frameshift mutation）　在碱基序列中增加或减少一个或几个（常不是三个）碱基称为移码突变，增加碱基称为插入，减少碱基称为丢失。一个基因如果发生移码突变，引起密码子分别向右或向左移动三的倍数除外的一个或几个碱基，因此使它后面的所有密码子编排都会发生变化，并一直延伸到整个序列的末端。这样一般不会生成原来的蛋白质，而变为一个新的、甚至无用的蛋白质。如果在某一段DNA分子上同时出现插入或丢失，则称双移码突变。嘧啶类、烷化剂、亚硝酸盐等具有导致移码突变的作用。

3. 动态突变（dynamic mutation）　亦称三核苷酸重复片段扩增突变（trinucleotide repeat expansion mutation，TREM）。这一突变是造成脆性X综合征（fragile-X syndrome，FraX）的原因，该征主要表现是家族性智力低下。自从1943年Martin等首次清楚地描述了表现为X连锁智力低下的家系后，经过长年研究认为是由于X染色体上脆性部位造成的。近年分子遗传学研究才知，这个脆性部位实际上是由于该处一段不稳定区域三核苷酸重复（CGG）n拷贝数高度膨胀所致。在正常人群

(CGG)n存在多态性，拷贝数（n）为6～46（平均29）。当此重复数超过52后，此区域呈现不稳定性，后代n数大幅度增加，并出现体细胞的异质性，即含有不同n数的细胞群体。当n为52～200时，不出现智力低下，此时CGG所含的CpG岛无异常甲基化，称为“前突变”；n大于200时，表现智力低下，相邻序列中出现异常甲基化，称为“全突变”，此时基因即不转录。到目前为止，此三核苷酸重复序列膨胀形式出现的动态突变已发现7种：除FraX两种（FRAXA、FRAXE）外，还有强直性肌营养不良（myotonic dystrophy，DM）、Huntington病（Huntington disease，HD）、Kennedy病（Kennedy disease）或称X-连锁脊髓延脑肌萎缩（X-linked spinal and bulbar muscular atrophy，SBMA）、脊髓小脑共济失调Ⅰ型（*spinocerebellar* ataxia type 1，SCA1）及齿状核红核苍白球丘脑底萎缩症（dentatorubral-pallidoluysian atrophy，DRPLA）。这几种病全为神经系统疾病，因此动态突变可能在神经精神性遗传病中扮演重要角色。

二、基因突变的后果

基因核苷酸组成或顺序的改变，将使氨基酸的组成或顺序发生改变，这种改变的意义有下列三种：

1. 同义突变（synonym mutation） 由于遗传密码的简并性，绝大多数氨基酸的密码不止一套，故三联密码子中一个碱基的替换不一定会改变多肽链中氨基酸的组成。有人算过，这种突变约占36%。

2. 错义突变（missense mutation） 原来的密码子决定一个氨基酸，改变了的密码子决定另一个氨基酸，因此原肽链中换了一个氨基酸。这在基因突变中非常普遍。

3. 无义突变（nonsense mutation） 这是由于终止密码子突变为一般密码子或一般密码子突变为终止密码子，使肽链延长或缩短所致，改变后的肽链失去生理意义。移码突变或动态突变也常改变肽链的意义。

其它突变形式见“医学遗传学基础篇”。

基因突变和基因重复贯穿在整个生物进化过程中，这两者相辅相成，提供生物进化所需的遗传变异。突变可能给个体的生育能力和生存带来一定的好处，例如HbS突变基因杂合子比正常的HbA纯合子更能抵抗恶性疟疾，有利于个体生存。

基因突变造成蛋白质的同种型（isotype）与别型（同种异型，allotype）在扩充遗传信息量方面起着重要作用，这种型别的不同是在疾病大流行、大灾难中的物种得以保存的重要措施。但因此要求治疗手段更严格，故有时不利于对疾病的治疗，如不同血型间的输血、同种器官移植排异反应等。

基因突变可导致对疾病易感性的差别，疾病的易感性由两方面造成的：遗传的与后天环境的。遗传易感性是指由遗传决定的易于罹患某种或某类疾病的倾向性，即过去人们常谓的“素质”（diathesis）。

突变反映到整体水平上可以导致生物个体对环境适应能力的降低，甚至出现疾病，这就是分子病的发生基础，是本章讨论的重点。这类突变所产生的生物体还可能最终被环境所淘汰。突变严重的个体在子宫内就可死亡。

在人体内除核DNA外，线粒体也有DNA（mtDNA），且突变率较高，也能引起疾病，称为线粒体病。本章仅述核DNA突变所致的疾病，至于线粒体病参见“医学遗传基础”篇。

第三节 遗传性酶病（遗传性代谢病）

由于酶蛋白的各种遗传性改变所致的疾病称为遗传性酶病。这是提出最早、研究较详细的一类分子病。1902年，Garrod提出“先天性代谢缺陷”就属于这一类疾病，但在大约半个世纪以后，相继证实NADH-高铁血红蛋白还原酶、葡萄糖-6-磷酸酶等的遗传性缺乏确能引起疾病后，他的设想才得到证实。此后对遗传性酶缺乏病逐年有新的报道。至今已达数百种以上。由于基因突变使酶活性增高的情况也有报道，如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的Hektoen变型、一种假胆碱酯酶变型等。但与酶缺乏情况比较起来为数极少，故这里以介绍酶的遗传性缺乏为主。归纳起来约有下列多种情况：

1. 代谢最终产物缺乏，如白化病、家族性甲状腺肿、先天性肾上腺生殖综合征。

2. 代谢中间产物的堆积，如半乳糖血症、枝链酮尿症、尿黑酸尿症，胱氨酸沉积症等。

3. 代谢前身物质的堆积，如第Ⅰ型糖原堆积症（Von Gierke病），多糖沉积症等。

4. 代谢途径转向副产物堆积，如苯丙酮尿症、高草酸尿症、半乳糖血症引起的白内障等。

5. 反馈抑制减弱或失效，如Lesch-Nyhan综合征（自毁容貌症）、家族性高胆固醇血症、急性间

歇性卟啉症等。

6. 药物反应失常，如“黑血症”、异烟肼灭活失常、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症等。这部分内容甚多，构成了一个新兴学科药物遗传学（pharmacogenetics）的研究内容。

7. 辅酶结合或生成缺陷（维生素依赖性遗传病）　如维生素进入细胞缺陷、维生素转变为辅酶缺陷，全酶生成缺陷、酶-底物复合物不稳定半寿期缩短等。这类疾病如胱硫醚尿症、婴儿性惊厥、吡哆醇有效型贫血、维生素 B_{12} 有效型甲基丙二酸尿症等。

8. 多种酶缺陷　如先天性蔗糖不耐受症、枫糖尿症等。

关于上述8种遗传代谢病的发病情况，下篇“医学遗传学基础”还要论述，至于各种遗传代谢详情本书各论部分有关章节还要介绍，这里就不再细为讲述了。

第四节　遗传性蛋白质缺陷

估计人的染色体上共有5～10万个结构基因，其中除了以千计的基因是为酶蛋白编码外，还有数万个基因是为酶以外的蛋白质编码的。蛋白质的基因也会出现缺失、突变等变化，导致有关蛋白质量的或质的改变，从而引起疾病，而且这些遗传性蛋白质病的数目应比遗传性酶病的数目为多。蛋白质也是带信息分子，人体内重要的生命过程，如物质转运、能量转换、神经内分泌活动、免疫应答等等都是主要由蛋白质所承担，一旦此类基因突变，影响巨大，因此对此类疾病的研究，一向受到重视。但由于蛋白质种类繁多，无处不在，且缺乏条理分明的分类，故在论述上不如遗传性酶病那样系统。总之，蛋白质是普遍存于生物界的一大类重要的高分子化合物，生物体内各种功能的完成都离不开蛋白质。全面论述蛋白质遗传性异常是一部巨著，在本书其它章节中也会有蛋白质遗传性缺陷的描述，这里就不赘叙了。

第五节　生物膜与疾病

一、生物膜属于生物超分子体系

生物膜属于生物超分子体系，主要由脂质和蛋白质组成，脂质分子呈液晶态镶嵌模型结构，因此，既有液体的流动性与连续性，又具有晶体的有序性。膜上的蛋白质与脂质呈非共价键结合，依据其位置可分为外周蛋白与主体蛋白。外周蛋白位于膜的内表面或外表面，与脂质的亲水性头或主体蛋白结合着。主体蛋白嵌入膜双层，可一端露在膜的内表面，也可以穿过细胞膜，两端分别露在内表面与外表面，可以穿膜一次，也可多次穿过细胞膜。新近发现了一类膜蛋白，它位于膜的外表面，肽链不跨膜，就其位置而言属于外周蛋白，但与一般的外周蛋白不同，而是通过共价键与脂质成分中的糖基磷脂酰肌醇（glycosyl phosphatidyl inositol，GPI）结合，这是蛋白质在质膜上“抛锚”的一种新方式，称为GPI锚，它分布很广，如 CD_{14}、CD_{29}、CD_{48}、CD_{55}、CD_{59}、N-CAM、LFA-3、Thy-1、Ly-6、Qa-2、C8bP、FcrRⅢ、碱性磷酸酶、乙酰胆碱酯酶、猪肾二肽酶、大鼠RT-6、锥虫可变表面糖蛋白（VSG）、肝瘤细胞糖蛋白、癌胚抗原等分子上均有，所以功能甚为广泛。

总之，细胞膜蛋白不仅与细胞吞噬、吞饮、变形运动、分裂过程中的分隔等功能有关，且执行着酶、电子传递体、载体、通道、阀门、泵、受体、联系中介体等重要任务。

二、膜损伤与膜病概况

近年由于分子生物学的巨大进展，膜与疾病关系的研究得以入手，并日益广泛。目前已初步认识到，膜受损与膜病的情况异常复杂，人们对它的认识也不一致，了解的也不完整，原发与继发的情况有时也不能明确划分，这都有待进一步研究。

目前对膜损伤与膜病的分类概况是从不同侧面提出的，因此有些重叠：

1. 依据主要受损的化学成分区分

（1）膜脂质异常：还可细分为：①膜脂组分的变化；②膜两侧膜脂不对称分布的变化；③膜脂流动性的变化，等等；

（2）膜蛋白异常：以下再依蛋白质功能细分；

（3）膜骨架异常：也再分为内骨架与外骨架两种异常情况论述。

2. 依膜的部位区分

（1）质膜异常；

（2）细胞器膜异常：如线粒体膜、溶酶体膜等。

3. 依据病变范围区分

（1）局限性膜损伤：如红细胞膜病、血小板膜异常、受体异常、刷状缘病等；

(2) 泛发性膜损伤：如进行性肌营养不良、囊性纤维化、衰老等。

4. 依据膜功能受损区分

(1) 膜的识别功能受损；

(2) 膜的信息转导功能障碍；

(3) 膜的能量转换功能障碍；

(4) 膜的物质转运功能障碍；

(5) 膜表面免疫功能障碍；

(6) 其它。

5. 其它分类方法　如依照机体的组织系统区分及依照原发与继发区分等等。

在多种多样的膜损伤与膜病中，补体所致的溶膜作用具有特殊的意义。众所周知，补体两条前端反应激活后均可导致末端补体复合体组装为攻膜复合体（MAC），并将细胞膜钻通，导致细胞膜的溶解破裂。但这种细胞溶破现象并不见于正常自我细胞，而仅见于"异己"细胞，这一现象称为补体的"同种限制作用"（homologous restriction）。显然这是一项重要的防御机能。这种防御机能的机制在于正常细胞具有一些补体抑制因子，如 CD_{59}、衰变加速因子（DAF）、C_8 结合蛋白（C_8bp）、膜辅蛋白（MCP）等，其中前三个都是具有 CPI 锚的分子。目前发现一类补体同种限制作用受损的疾病，此时自己的细胞可被自己的补体所溶破，导致症状的发生。其中具有代表性的疾病是阵发性夜间血红蛋白尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH），它是由于骨髓干细胞后天突变，产生一个或多个干细胞克隆，致使红细胞、粒细胞、血小板及其前体细胞缺失含有 GPI 锚的分子，不能抑制补体 MAC 的作用所致。其它细胞也有因补体同种限制因子缺乏遭受损伤的报告。

第六节 受体与受体病

一、受体概述

受体是靶细胞中存在的能识别和专一地结合相应配体（激素、递质、细胞因子、代谢物、药物、毒素等）并引起生物效应的重要功能蛋白，依其定位与结构可分为膜受体和核受体两大类。

(一) 膜受体

这类受体一般为跨膜糖蛋白，由胞外区、跨膜区及胞内区部分构成。绝大多数受体位于细胞膜上，历史上曾有不同的分类方法，目前多依其功能分为三类：

1. 转导信息的受体　这类受体依其转导信息的方式不同又可分为三种：

(1) 构成离子通道的受体：现知属于此类的受体有 N-乙酰胆碱受体（N-AchR），γ-氨基丁酸 A 受体（$GABA_AR$）和甘氨酸受体。这类受体蛋白就是离子通道，未与配体结合时通道关闭，一旦与配体结合，受体蛋白的构象改变，离子通道开放（参阅本篇第四章）。

(2) 与 G 蛋白偶联的受体：这类受体与细胞外信息分子结合后，并不直接与细胞膜内的效应分子或靶分子相结合，而是通过与之偶联的起信号转导作用的鸟苷酸结合蛋白（G 蛋白）结合调节效应分子的活性，以引起生物效应。这类受体种类很多，有人提出至少有 150 种，这些受体包括激素受体、神经递质受体、化学介质受体、生长因子受体等。这类受体蛋白为单链，N 端在细胞外，C 端在细胞内，并反复 7 次穿过质膜，故称为 7 次穿膜受体（参本篇第四章）。

(3) 具有酪氨酸蛋白激酶活性的受体：酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinase, PTK)是一类催化 ATP 上 γ 磷酸转移到蛋白质酪氨酸残基上的激酶，能催化多种底物蛋白质酪氨酸残基磷酸化。PTK 有受体型与非受体型两种，前者如胰岛素受体(IR)、巨噬细胞集落刺激因子受体(M-CSFR)及众多的生长因子受体(如表皮生长因子 EGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、成纤维细胞生长因子(FGF)等。后者见于许多癌基因编码的蛋白质，如 $P60^{src}$、$P56^{lck}$、$P59^{fun}$、$P59^{Yes}$等。此处所述的前者结构多数为单体，少数为寡聚体，只有一个跨膜段。上述受体与相应的配体或生长因子结合时均能诱导受体酪氨酸残基自身磷酸化，然后经过多级步骤将信息传至 DNA，促进细胞生长，增殖与转化(参阅本篇第四章)。

2. 选择性摄取细胞外成分的受体　这类受体包括低密度脂蛋白受体(LDLR)、转铁蛋白受体(TfR)等。胆固醇、铁离子等是以与特异性载体，如低密度脂蛋白、转铁蛋白等结合形式在血中运输的，这类受体能特异性地识别和结合载体蛋白，通过受体介导性内吞过程(receptor-mediated endocytosis, RME)将与载体蛋白结合的细胞外成分摄入细胞内进行代谢并完成一定功能。

3. 细胞粘附受体　这类受体亦称细胞粘附分子（cell adhesion molecules, CAM）。CAM 是指由细胞产生，存在于细胞表面或细胞外基质中介导细胞与细胞间或细胞与基质间相互接触和结合的一类分子。这类分子以配体-受体相对应的形式发挥作

用，导致细胞与细胞间、细胞与基质间、或细胞-基质-细胞之间的粘附，参与细胞信号转导与活化、细胞的伸展和移动、细胞的生长及分化、炎症、血栓形成、肿瘤转移、创伤愈合、免疫应答等一系列重要生理和病理过程。

(二) 核受体（细胞内受体）

在受体的类别中，有一类甾体受体超家族，它包括糖皮质激素受体（GR）、盐皮质激素受体（MR）、雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）、雄激素受体（AR）、甲状腺素受体（TR）、维生素 D_3 受体（VDR）及维甲酸受体（RAR）。因为这些受体均位于细胞核内，所以也常称核受体（NR）或细胞内受体。现知这类受体在胞浆合成，进入核内定位。未与配体结合的核受体与两分子热休克蛋白 90（hsp90）组成寡聚体，不能与 DNA 结合，当与配体结合后，hsp90 解离，即可与激素反应元件（HRE）结合，调节基因转录。

但近日有关于甾体激素的膜受体及其非基因作用的报导，这是由于在微粒体膜上发现了甾体激素的结合位点，并对神经系统具有快速电生理活动之故，而且有人认为，这种效应在调节离子通道的开闭、神经递质的释放等方面确有作用。具体情况如何，有待进一步研究。

二、受体病概况

受体病一词是 Roth 等在 1973 年首先使用的。

表 4-6-1 受体异常症

疾病名称	累及的受体
(1) 遗传性受体病	
雄激素抵抗症	雄激素受体（AR）
甲状腺激素抵抗症	甲状腺激素受体（T_3R）
糖皮质激素抵抗症	糖皮质激素受体（GR）
维生素 D_3 抵抗性佝偻病	1,25-$(OH)_2D_3$ 受体
假性低盐皮质激素症 I 型	盐皮质激素受体（MR）
假性黄体功能不全	孕酮受体（PR）
A 型胰岛素抵抗症	胰岛素受体（INSR）
Laron 型侏儒症	生长激素受体（GHR）
家族性高胆固醇血症	低密度脂蛋白受体（LDLR）
(2) 自身免疫性受体病	
B 型胰岛素抵抗症	胰岛素受体（INSR）
重症肌无力	乙酰胆碱受体（nAChR）
甲状腺功能亢进症（Graves 病）	促甲状腺激素受体（TSHR）
甲状腺功能低下症（部分桥本病）	促甲状腺激素受体（TSHR）
变态反应性鼻炎、哮喘	β-肾上腺素能受体（β-AdrR）
原发性慢性肾上腺皮质功能低下(Addison 病)	促肾上腺皮质激素受体（ACTHR）
恶性贫血	胃泌素受体（GastrinR）
部分缺铁性贫血	铁转运蛋白受体（TfR）
毛细血管扩张性运动失调症	5-羟色胺受体（5-HTR）
(3) 受体疾病	
1) 继发性受体异常	
肥胖和糖尿病	INSR
衰老	雌激素受体（ER）、GR、多巴胺受体（DAR）、TRHR、脑啡肽受体（Enkephalin·R）
阳虚	GR
应激与休克	GR、α-、β-adrR、AChR、阿片肽受体(Opioid·R)、TRHR、P 物质受体
心衰	$β_1$ 受体
帕金森病	DAR
2) 精神分裂症	多巴胺 D_2 受体
3) 慢性舞蹈病	DAR
4) 老年性痴呆症（Alzheimer 病）	5-HTR，多巴胺 D_2 受体
5) 新生儿呼吸窘迫综合征	GR
6) 肿瘤的受体异常	
(4) 受体异常或受体后异常不明	
部分假性甲状旁腺功能低下症	
肾性尿崩症	
Lane 型侏儒症	
肾上腺皮质 ACTH 抵抗症	
TSH 抵抗症	
促性腺激素抵抗症	

当时他们发现,某些重症糖尿病并非由于缺乏胰岛素或胰岛素活性降低,而是由于胰岛素受体异常所致。后来陆续发现,某些病人血中激素或递质的水平并不低,生物活性也正常,但对某种内源或外源激素或递质的反应性降低。这种不反应的原因大部分是由于受体失常,故亦称"受体异常症"。目前认为,受体病或受体异常症系指受体数量、结构或功能异常,使之不能介导配体在靶细胞中应有的效应所致的疾病。受体病按其病因及发病机制一般分为遗传性受体病,自身免疫性受体病及继发性受体病三种,但在实际进行归类时又存在一些困难,今引卢健女士综合的受体病一览表(表4-6-1)以供参考。

第七节 信息转导分子G蛋白与疾病

各种细胞信息转导分子已于本篇第四章论述,它们在疾病发生发展中的作用可能是今后研究的热点领域之一,目前有关G蛋白的资料较多,于此略予叙述。

一、G蛋白与肿瘤

原癌基因实质上是与控制细胞增殖分化密切相关的细胞基因,它们在创伤愈合、免疫反应、神经功能、形态发生等具有重要的作用。对于疾病发生而言,原癌基因不仅与肿瘤的发生有关,而且在某些非肿瘤性疾病,如心肌肥大、动脉硬化、高血压、长QT综合征等也可查到癌基因的异常表达。

恶性肿瘤的一个基本特征是细胞增殖失控。多数癌基因实质上是生长因子基因、生长因子受体基因、信号蛋白基因、转录因子基因等。在正常机体中,生长信号在特定的时间和空间有限地传入,细胞呈限制性生长。如果信号转导异常、而使生长信号不断传入,则细胞生长失控。哺乳动物细胞内存在ras原癌基因族,它们的产物均为$P21^{ras}$。这一产物的生化和生物学性质极其类似G蛋白,能与GDP或GTP结合,也具有GTP酶活性。在一般情况下,$P21^{ras}$与GDP结合而成非活化形式($P21^{ras}$-GDP),当GTP置换GDP而成$P21^{ras}$-GTP则为活化形式,即能传递细胞生长信号。$P21^{ras}$虽具有GTP酶活性但活性很低,对$P21^{ras}$-GTP中GTP的水解需借助于GTP酶激活蛋白(GAP)对GTP酶的激活。GAP为一分子量为12kDa的蛋白,当它与$P21^{ras}$相互作用时,可提高$P21^{ras}$内部GTP酶活性100倍。原癌基因ras的12及61位密码子易发生点突变,编码变异的$P21^{ras}$,这时降低了其内部GTP酶活性,更重要的是使其对GAP的敏感性降低,使$P21^{ras}$上的GTP不能被水解,继续维持$P21^{ras}$-GTP活化状态,不断传入生长信号,导致细胞化和肿瘤形成。还有些癌基因(abl、src、fps)被激活后其产物癌蛋白都具有PTK活性,它们可使$P21^{ras}$内GTP酶磷酸化而抑制其水解GTP的酶活性。因此,PTK是$P21^{ras}$的上游信息分子,而$P21^{ras}$改变后才降低了GAP的作用,故GAP是$P21^{ras}$的下游效应分子。对数千例恶性肿瘤病人癌基因进行的分析显示,有ras激活的占20%~25%。现知有ras基因激活的有胰腺癌、肺癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌、宫颈癌等多种人类常见肿瘤。

现已证实,G蛋白基因突变也可引起肿瘤发生,特别是α亚单位基因突变,致使α亚单位表达缺失。这种突变在一些内分泌腺肿瘤常见于$G\alpha s$基因上,称为gsp突变。这种突变主要是单碱基置换,如201位Arg换为His,或227位Gln换为Arg,也有227位Gln被Leu置换者。$G\alpha s$的这类置换可引起内源性GTP酶活性下降,含有这类突变G蛋白的细胞在缺乏刺激的情况下也可持续产生cAMP。具有αs变的生长激素瘤的病人与无此突变病人比较,在临床特点上无明显差别,但电镜观察前者瘤细胞内有致密颗粒出现和粗面内质网增多,对生长抑素、多巴胺抑制生长激素分泌的反应更为敏感。此外,在甲状腺肿瘤、肾上腺瘤病人细胞中也发现了gsp突变。至于这些突变与肿瘤发生的关系现在还不明确,不过在名称上常把这类突变基因命名为gsp致肿瘤基因。

在部分肾上腺瘤和卵巢瘤中还可检到$Gi\alpha$突变,这种突变是179位Arg换为Cys,205位Gin换为Leu,这一突变基因常称为gip2致病基因。

二、G蛋白基因缺失与Albright病

Albright病主要症状为骨骼畸形(如指、趾)及皮下骨化,所以常称为Albright遗传性骨营养不良症(AHO),也称为假性甲状旁腺机能减退症(PPHP)。本病的发生机制是Gs蛋白α亚单位的N端第59位氨基酸缺失,这是α亚单位与β-γ亚单位连系的部位,所以有人认为AHO是一种通过$G_{s\alpha}$基因缺陷传递引起的常染色体显性遗传性疾病。AHO常伴有一种或多种激素抵抗,如对胰高血糖素、促甲状腺激素和促性腺激素等,由此常称为假

性甲状旁腺机能减退症（PHP），这些均是通过 Gs 偶联激活腺苷酸环化酶的激素。

此外还有一种 McCune-Albright 综合征（MAS），它是由于 Gs 蛋白活性过低引起的，此时 Gsa 基因突变，失去了与 β-γ 亚基相互作用。病人表现为色素沉着、骨纤维发育不良和性早熟等。G 蛋白 β-γ 基因异常可产生脑畸形。

三、G 蛋白与霍乱及百日咳

霍乱（cholera）是由于霍乱弧菌附于小肠粘膜进行繁殖，产生霍乱毒素，从而引起急性腹泻（参见本书各论部分）。霍乱毒素是由 A、B 两个亚单位组成的，其中 B 亚单位与细胞膜上的受体结合，A 亚单位是酶，能穿过细胞膜进入细胞质，催化细胞内的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+）上的 ADP-核糖基不可逆地转移至 Gs 的 α 亚单位上，使 α 亚单位与 β、γ 亚单位分离并与 GTP 结合，此时 α 亚单位丧失了 GTP 酶活性，不能把结合在 Gsa 上的 GTP 水解为 GDP，所以 G 蛋白处于持续激活状态。这样由 ADP 核糖基化了的 Gs 蛋白所激活的腺苷酸环化酶将持久地维持在活化状态，从而使细胞中的 cAMP 大量增加，可高达正常值的 100 倍以上，促使大量的 Cl^- 和 HCO_3^- 从细胞内进入肠腔、继而 Na^+、水涌入肠腔，造成剧烈腹泻。

百日咳（pertussis）毒素可使 Gi 蛋白 α 亚单位上半胱氨酸残基被 ADP-核糖基化而阻止 G 蛋白与受体的相互作用，从而抑制信号的传入引起疾病。

由于上述两个毒素对 G 蛋白具有选择性作用，因此常作为研究 G 蛋白的主要工具。

第八节　DNA 修复与修复不良

一、DNA 的损伤与修复

DNA 的损伤与修复是细胞的重要分子事件。各种物理、化学的、以及自身产生的多种因素均可造成 DNA 结构不同类型的损伤，如形成嘧啶二聚体、碱基共价结合物、碱基烷基化、碱基脱落、碱基错配、碱基修饰、糖基氧化、DNA·DNA 交联、DNA-蛋白质交联、单链断裂、双链断裂等等。

DNA 损伤修复的形式很多，一般按修复的方式分为：①直接修复②切除修复③复制后修复三种，细分还可分为：①光修复②诱导修复③核苷酸切除修复④碱基切除修复⑤碱基丢失的修复⑥复制后修复⑦适应修复⑧DNA 交联的修复⑨碱基错配的修复⑩DNA 链断裂的修复等等。

近些年来，人们对于 DNA 修复基因的研究获得了初步成果，在大肠杆菌、酿酒酵母、鼠、人中已对一些 DNA 修复基因相继进行了克隆和鉴定，特别对于切除修复基因研究的较多，这些基因统称为 ERCC（excision repair cross complementing）基因，在人已鉴定出十余种，其产物有的是 DNA 解旋酶、有的是 DNA 连接酶、有的是 DNA 聚合酶，还有尿嘧啶 DNA 糖苷酶、O^6-甲基鸟嘌呤-DNA 转移酶、泛素结合酶等等。

业已证实，人群中不同个体 DNA 修复能力存在一定差异因而造成生活在同一环境中的个体对外界反映的差别。当 DNA 修复能力降低到一定程度，不能有效地修复外界因子对 DNA 的损伤，就会出现基因突变率增高、肿瘤易感性增加、免疫功能缺陷、神经反应异常等症状。由于基因修复所需少量 DNA，一般不是在 S 期合成，所以称为非程序 DNA 合成（unscheduled DNA synthesis，UDS）。

二、DNA 修复不良性疾病

有一类分子病是由于 DNA 修复酶基因突变影响受损 DNA 的修复而引起的，这类疾病即称为 DNA 修复不良性疾病。这类疾病有着色性干皮病（xeroderma pigmentosum，XP）、Fanconi 贫血、毛细管扩张共济失调症（ataxia telangiectasia）、蝴蝶状红斑综合征（Bloom's syndrome）、Cockayne 综合征、光化角化病（actinic keratosis）、疣状表皮发育不良症（epidermodyspasia verruciformis）、Werner 综合征等。因突变的基因不同，影响修复的类型及环节也异，故症状也不尽相同。今以其中最常见，且研究得比较清楚的 XP 为代表略予介绍。

着色性干皮病是一种人类常染色体隐性遗传病。患者的皮肤对光照过度敏感，照射后出现红斑、水肿、继之出现色素沉着、干燥、角化过度，可以导致癌变，并伴神经异常、眼部损害等多种病患。患者多在 20 岁前夭折。

紫外线（UV）为 10～400nm 波长的光波，它照射皮肤后，细胞 DNA 中可以形成一些环丁烷嘧啶二聚体等，这些二聚体可使 DNA 结构局部变形，影响 DNA 的复制及转录。在正常情况下由于前述的各种 DNA 修复作用而复原。但 XP 病人细胞对 UV 线异常敏感，伤害大，修复困难，经检查发现，这些细胞缺乏 DNA 修复的各种酶，不能把 DNA 受损部位嘧啶二聚体切除而修复。不同患者

的成纤维细胞有相互纠正作用，表明人与人的缺陷各不相同，这种互补组已发现8组，表4-6-2列出了这些组间各方面的异同。

在DNA修复不良性疾病中，关于其DNA修复基因及其突变情况，也以XP病的资料为最多。1990年田中龟代次（K Tanaka）成功地实现了用鼠基因组DNA补偿XP-A组细胞的切除修复缺陷，克隆了XPAC切补修复基因。现已知XPAC基因定位于染色体9q34.1位置上，长度约25kb，编码一个273位氨基酸组成的多肽，分子量31kDa。它具有一个高度酸化区，一个典型的锌指结构和一个核定位信号。将XPAC基因转入XP细胞中，可以特异性地纠正XP互补群A的DNA修复缺陷。有人对XPAC mRNA表达水平进行分析发现，几乎所有XP-A病人均有表达异常。进一步分析表明，有4个部位的突变导致终止密码形成，最常见的C末端突变在228位密码子上，引起轻微XP症状，而其它密码子的突变则后果严重。

表4-6-2 人XP细胞互补亚型的比较

互补组	人的基因	分子量(kDa)	基序	功能活性	临床症状		发病率	修复特征	
					皮肝癌变率	神经异常		相当正常细胞UDS百分率	对UV的敏感性
XP-A	XPA	31	锌指	DNA结合	+	++	高	<5%	+++
XP-B	XPB/$ERCC_3$	89	核苷酸-结合折叠螺旋酶HLH	损伤识别 螺旋酶/切除修复TFⅡH亚基，酵母必需	+/-	+++/+	仅3例	<10%	++
XP-C	XPC	125	亲水蛋白	ATPase（?）	+	-	高	15~30%	+
XP-D	XPD/$ERCC_2$	87	核苷酸-结合折叠螺旋酶	螺旋酶/切除修复b因子亚基酵母必需	+/-	+	中	15~50%	++
XP-E			两亚基	同XPA（?）	+/-	-	少	>50%	±
XP-F	$ERCC_4$			DNA内切酶	+/-	-	少	15~30%	+
XP-G	XPG/ERCCS	133	HCH	单链DNA内切酶	+/-	++/-	少	5~25%	++
XP-H					+/-	+	仅1例	15~50%	++

（赵修竹）

参考文献

1. 刘道生，徐永富等. 实用遗传性代谢病学. 中华医学会湖北分会，1984
2. 赵修竹. 分子生物学与分子病理学. 见：白希清主编. 病理学. 上册. 北京：科学出版社，1987. 70~95
3. 赵修竹. 分子病理学概论. 见：李楚杰等主编. 临床病理生理学. 上册. 广州：广东科学技术出版社，1990. 1~38
4. 傅四东，沈岩. 分子遗传学研究的新焦点——动态突变与脆性X综合征. 国外医学. 分子生物学分册，1994，16(2):78~82
5. 孙志贤，陈惠鹏. 真核细胞DNA碱基损伤及切除修复酶. 同上1993，15(3):120~123
6. 汪箴，赵修竹. 补体溶破的同种限制作用及其失调. 病理生理学进展. 第五册. 北京：科学技术文献出版社，1993. 24~38
7. 卢建. 受体与受体病. 见：王迪浔主编. 病理生理学. 北京：人民卫生出版社，1994. 54~70
8. 孔宪寿. G蛋白研究进展. 自然杂志，1995，17(1):18~22
9. Horst A. Molecular pathology. Boston: CRC Press, Boca Raton Ann Arbor 1991
10. McGee JO'D, Isaacson PG, Wright NA. Oxford Texbook of pathology, Vol 1. Oxford·New York·Torkyo: Oxford University Press, 1992
11. Cleaver JE. It was a very good year for DNA repair. Cell, 1994, 76(1):1~4
12. Drapkin R, Sancar A and Reinberg D. Where transcription meets repair. Cell, 1994, 77(1):9~12
13. Broughton BC, Thompson AF, Harcourt SA, et al. Molecular and cellular analysis of the DNA repair defect in a patient in xeroderma pigmentosum complemention group D. Who has the clinical features of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome. Am J Hum Genet, 1995, 56(1):167~174
14. Feng Y, Lakkis L, Devys D, et al. Quantitative comparison of FMRI gene expression in normal and premutation alleles. Ibid 1995, 56(1):106~113

第七章　基因诊断

第一节　基因诊断的意义及特点

基因诊断就是用基因检测技术和方法检查与致病有关的内源性基因的异常或外源性基因的存在，以达到诊断疾病的目的。

基因是细胞内遗传物质的功能单位。它带有细胞所有的遗传信息。基因通过其基本物质DNA的复制将信息传给下一代细胞，并以它具有的修复功能维持遗传的稳定性。基因所携带的信息按信息传递的中心法则，经过转录及翻译表达为信使核酸及蛋白质，从而履行它的正常生理功能，保证生命的一切活动。这是基因功能的一个方面。另一方面基因还有变异的功能。基因变异主要是指DNA序列可发生个别碱基替代的点突变；序列片段的插入或缺失；序列的重排；重复序列片段的重复增加或减少等。这些变化可引起遗传密码阅读框架或调控序列的改变。基因变异是生物进化的基础，但也可以是某些遗传性疾病的分子根源或后天获得性疾病的根本原因。

近20年来，特别是近10年，分子生物学研究迅速发展，其理论和技术已逐渐渗透到医学的各个有关领域，推动了对人类重要疾病发生、发展机理的研究，尤其是对疾病相关基因的研究，认为这些疾病是遗传信息在贮存和传递中发生错误的必然结果，是DNA结构和表达与环境因素矛盾的产物。已知的人类遗传病有5000余种，目前已发现的遗传病有关基因才不到30种。80年代后期开始兴起的人类基因组研究计划正在实行。组成人类基因组DNA的10万个基因将通过这计划逐个被定位、分离和破译，以便探索人类进化过程中基因密码的变化，追踪某些基因的变异引起的有关疾病。分子生物学技术的发展促进了某些病相关基因的克隆及分析，为疾病的基因诊断打下了理论及技术基础。目前基因诊断技术已从实验室研究逐渐进入临床应用。与疾病诊断的常规技术相比，基因诊断有如下的特点：①特异性强、灵敏度高、操作省时。②取材一般不受限制，如陈旧组织蜡块标本DNA亦可进行检测。被检标本用量微，如一滴血、微量残留细胞均可用于测定。③可用于无症状前早期诊断、产前诊断、疗效及疾病复发的监测等。④应用范围广，除用于遗传病诊断外，还可用于病毒、细菌或寄生虫等引起的传染性疾病的诊断，比常规培养法既快速又灵敏、特异。此外在恶性肿瘤的早期诊断、预后判断中亦可开展基因的检测。

第二节　基因诊断的基本途径

基因诊断的基本途径可归纳如下三种：

1. 检测特定基因的存在和/或变异　直接分析结果作出判断。进行基因的检测至少要有两个条件，一是有被检的基因即目的基因，它存在于细胞核的基因组中，需从一定数量细胞中分离DNA，经过酶消化和/或变性处理成单链，固定后待检；二是要有检测基因用的相应探针，基因探针又可分为：①基因组探针，是从基因组分离得到的能与目的基因序列互补结合杂交的序列，它可以是基因的全序列也可以是一部分序列。②cDNA探针是由已知的RNA经过逆转录合成的互补DNA（cDNA）能与目的基因序列互补杂交。③寡核苷酸探针是人工合成的20bp左右的寡核苷酸，其序列根据要求可与正常的目的基因序列互补，也可以是与有突变序列互补的。用不同的寡核苷酸探针杂交可区别正常的与有突变的序列。④RNA探针亦可探测相应的基因DNA。此外，基因探针必须用放射性同位素（如^{32}P）或非放射性化合物（如生物素、地高辛等）标记用以检测杂交信号，根据杂交信号的出现判断被检基因的存在和有无突变。

具体分析方法有斑点杂交法和内切酶长度多态性图谱分析。

斑点杂交法：将标本处理后或分离的DNA样品经变性处理直接点在硝酸纤维膜或尼龙膜上与特定基因探针杂交，放射自显影、酶标检测或光化学自显影分析目的基因的存在或是否有突变（图4-7-1）。

RFLP图谱分析：限制性内切酶长度多态性是指染色体DNA经一定的限制性内切酶（RE）切割成不同长度的限制性片段在人群中呈现多态性分

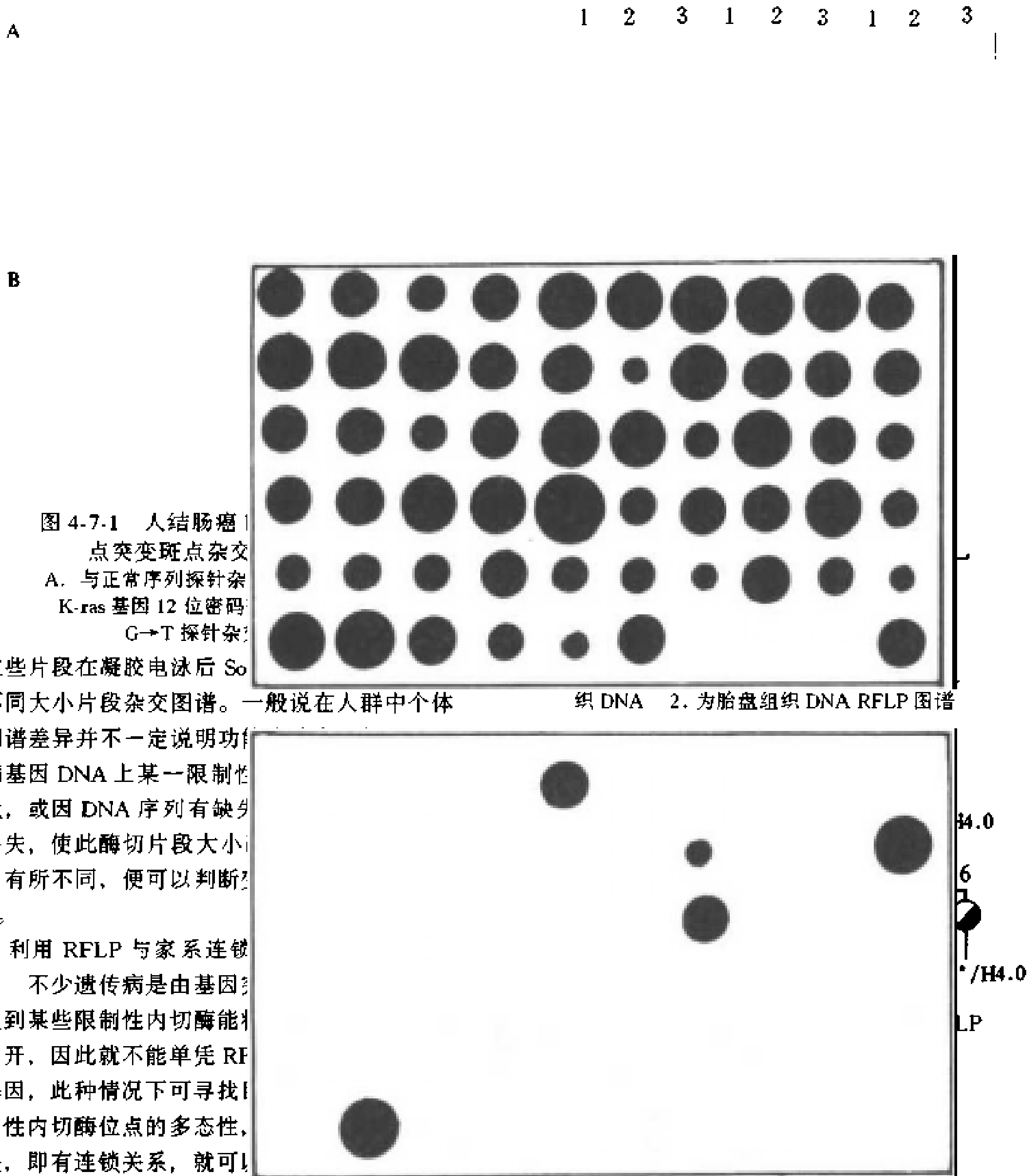


图 4-7-1 人结肠癌
点突变斑点杂交
A. 与正常序列探针杂
K-ras 基因 12 位密码
G→T 探针杂

织 DNA 2. 为胎盘组织 DNA RFLP 图谱

布，这些片段在凝胶电泳后 So
显示不同大小片段杂交图谱。一般说在人群中个体间的图谱差异并不一定说明功
某疾病基因 DNA 上某一限制性
基取代，或因 DNA 序列有缺失
位点丢失，使此酶切片段大小
正常的有所不同，便可以判断
4-7-2)。

2. 利用 RFLP 与家系连锁
病基因 不少遗传病是由基因
尚未找到某些限制性内切酶能
因区别开，因此就不能单凭 RF
疾病基因，此种情况下可寻找
的限制性内切酶位点的多态性，
病有关，即有连锁关系，就可
示正常与疾病基因间的差异，以此位点多态性作为遗传标志，结合家系中发病情况分析，判断哪种图谱说明是患病者，从而作出诊断（图 4-7-3）。

3. 检测特定基因转录产物—mRNA 或以 RNA 为模板的病原体基因 对于那些基因突变情况不清楚，但由于其表达异常引起疾病的基因的检测可以用标记的探针进行斑点杂交或 Northern blot 杂交，直接分析该基因 mRNA 表达，如被检标本量少或以 RNA 为模板的病毒被检时可通过逆转录反应得到相应的 cDNA，用特异引物进行体外扩增（PCR 技术，见后述）加以检测。

第三节 基因诊断主要技术、方法和原理

近 10 年来，为了建立特异、灵敏、快速揭示疾病相关基因序列中发生的点突变、插入、缺失和重排以及基因拷贝的扩增，表达异常的一系列方法，科学家们作出了极大的努力。各种有关方法层出不穷、日新月异。1985 年 Kary Mullis 及其同事发明的聚合酶链反应（Polymerase Chain Reaction, PCR）技术是核酸分析史上的一次革命。这种技术

可以检测少到一个拷贝的特异基因序列，比原有核酸检测技术灵敏百万倍，并已逐渐用于科研及医疗中对疾病的诊断。由此 K.Mullis 及 M.Smith 荣获1993年度诺贝尔化学奖，随后基于 PCR 技术相继衍生出多种有用的基因检测方法，现简述如下：

1. 斑点杂交 此法原理前已述及，用特异探针（正常序列或含点突变位点序列）与膜上固定的被检总 DNA 杂交，可检测特异基因是否突变。用特异探针与膜上固定的总 RNA 杂交，可检测特异基因表达情况。

2. Southern 印迹杂交 DNA 经一定的限制性内切酶消化后，形成不同长度的 DNA 片段，在琼脂糖电泳中分离，变性后电泳的 DNA 片段转移至硝酸纤维膜（或尼龙膜）上，与放射性标记的基因探针杂交，放射自显影的影片上可见被检基因的相应酶切片段图谱，比较正常与疾病有关基因图谱差异，此法可检基因的点突变、重排等变异。

3. PCR 技术 简单说，PCR 就是试管内的酶促基因扩增反应，在有 DNA 模板、有特异引物、dNTP、Mg^{2+} 及一定缓冲系统条件下，反应分三步进行。第一步使模板双链 DNA 变性解链。第二步两个合成的引物（20bp 左右寡核苷酸）与模板 DNA 两条链相应区域序列分别退火。第三步两个引物分别沿着模板序列延伸，其合成的 DNA 片段长短由两引物限定。三步反应的温度和时间随具体情况而定，一般情况下反应温度和时间依次分别为94℃、30秒，55℃、30秒和72℃、1分钟。依此循环25～40次，最后延伸72℃ 5分钟，扩增片段按几何级数增加即基因扩增拷贝数为 2^n（n 为循环次数）。如扩增循环20次，即为 $2^{20}=1\times10^6$。反应产物可进行1.5%琼脂糖电泳，溴乙锭染色后紫外光下观察电泳带，以鉴定被检基因的存在，突变与否（图 4-7-4）。

4. PCR-分子杂交法 PCR 产物点在尼龙膜上，与 ^{32}P 标记的含有点突变序列的寡核苷酸探针杂交，放射自显影后观察结果，如有杂交反应即可证明被检基因含有探针中所含点突变。但这种方法对某些突变位点比较少，所在区域较集中，且突变碱基性质是已知的基因较为适宜，因此有一定局限性，现已有其他较好方法取代。

5. PCR-SSCP（PCR-Single-Strand Conformation polymorphism）分析法 1989年 Masato Orita 报告了一种检测点突变的简单、快速方法。DNA 用限制性内切酶消化，继而变性，再行非变性条件下的聚丙烯酰胺电泳，电泳后与探针杂交，根据电泳迁移率的改变，可以查出包括单碱基替代的突变。认为在非变性条件下单链 DNA 有一种折叠构象；链内的相互反应能稳定这种构象；构象又取决于序列组成；构象的改变影响迁移率；因此可以根据构象引起的迁移率改变发现基因序列的变化。Orita 称这种技术为单链构象多态性(SSCP)分析，用此法可以快速简单地检测包括单个核苷酸替代的多种序列改变。如被检 DNA 先经有标记的引物，或有标记的脱氧核苷酸底物参与 PCR 反应，变性后进行 SSCP 分析即 PCR-SSCP 分析法。该两种方法结合使检测特异、灵敏而简单快速地先筛选出有突变的样本，经 DNA 序列分析确定其突变性质(图 4-7-5)。

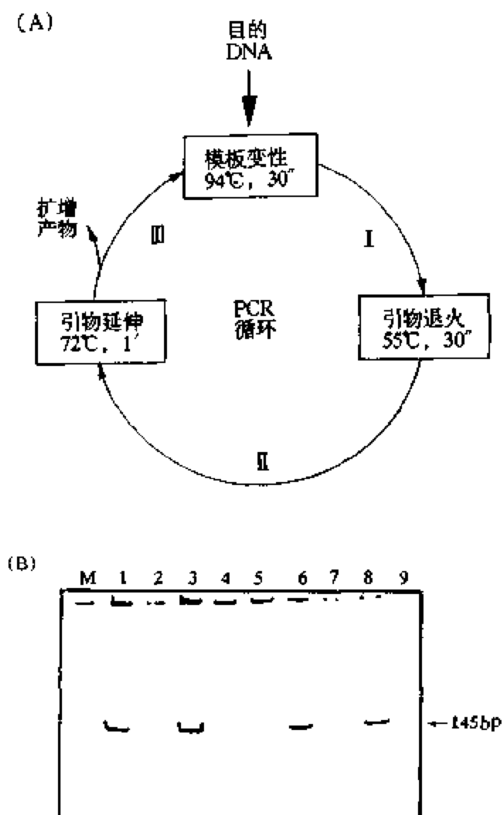


图 4-7-4 (A) PCR 流程图 (B) PCR 扩增产物电泳图谱

M. PBR322/HaeⅢ分子量标记 1. 阳性对照 2. 阴性对照 3～9 被检标本（3、6、8. 阳性，4、5、7、9. 阴性）

6. PCR-SSCP-序列分析法（PCR-SSCP-sequencing） 通过 PCR-SSCP 分析只能发现是否有突变或其他序列变化发生，并不能了解 DNA 序列变化的性质及位点，解决此问题的方法是将已知有改变的样本的 PCR 产物直接进行 DNA 序列分析。

7. PCR-DGGE 分析法（PCR-denaturing gradient gel electrophoresis，PCR-变性梯度凝胶电泳）

虽然分析 RFLP 图谱可使不少基因因为丢失或获得内切酶断裂位点，或因缺失，插入改变了片段长度使突变得到鉴定，但有时单个碱基替代并不能改变内切酶位点，因此这种突变就不能单用 RFLP 来鉴别，近年又发展了一种检测所有可能的碱基突变方法，即 PCR-DGGE 分析法。

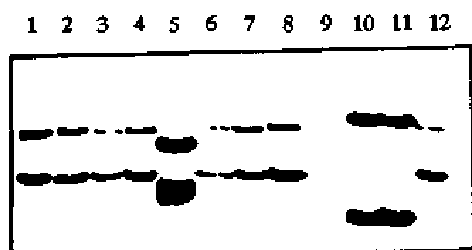


图 4-7-5 SSCP 法检测人肿瘤细胞系 P53 基因第 7 外显子片段点突变
（1～12. 不同的肿瘤细胞系 5、10、11. 有突变 9. 两个等位基因丢失）

DGGE 是根据不同 DNA 片段有不同的融点（Tm）的性质，当 DNA 片段在线性梯度变性凝胶中电泳时，DNA 分子在不同部位发生解链，此解链部位叫解链区（melting domains），每个区各在不同温度下或在相当于该区融点（Tm）温度的某一变性剂浓度的凝胶处其双链 DNA 解链。也就是说在某一变性剂浓度下可引起较低温度解链区（lower-temperature melting domain，LTMD）发生解链。DNA 分子部分解链形成分枝结构，减慢了在凝胶中的泳动速度。由于 DNA 链上邻近的碱基间的相互作用有碱基替代的 DNA 片段就会引起 Tm 改变，因而其解链的温度或要求的变性剂浓度就有不同。在凝胶中泳动度也有所差别，因此能将突变的与野生型片段分开。

但 DGGE 尚不能区别高温度解链区的单碱基改变。因为完全解链的片段已失去凝胶中泳动度与序列的依赖关系，有人设计在 PCR 扩增被检片段时人为地在一引物上加一段 40～45bp 的 GC 序列，提高完全解链的温度或变性剂浓度，因而使单碱基突变的检测达 100%。PCR-DGGE 信号的检测只需要 EB 染色，不需要放射性同位素标记探针杂交检查，这是本方法的又一优点（图 4-7-6）。

8. RT-PCR（逆转录 PCR，reverse transcription PCR） RT-PCR 是以 RNA 为模板，先经过逆转录酶作用生成相应的 cDNA，再进行 PCR 反应，此法可用于以 RNA 为模板的病毒（如 HCV）的检测。

9. 定量 PCR PCR 由于其高度灵敏性及特异性故可用于检测微量生物标本中的核酸的存在，但对于定量来说，不易准确，因为检测仪器工作状态、反应条件、标本存在的抑制剂、样品制备中的少许不同及核酸纯化以及 PCR 产物指数增长等特点都使 PCR 的效率重复性较差，因此一般的 PCR 难用于定量测定。特别是对低丰度核酸的标本，要解决定量问题可采用以下方法。

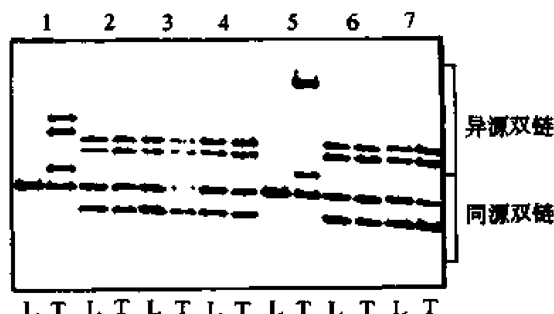


图 4-7-6 DGGE 法分析胃癌患者（1－7）白细胞（L）及肿瘤组织（T）P53 基因第 6 外显子突变
（结果显示 1 及 5 号标本有体细胞突变）

（1）被检基因与对照基因在同一系统中通过各自的引物同时进行 PCR 扩增。PCR 产物经限制性内切酶消化后行琼脂糖凝胶电泳，从电泳图谱上可以区别二种 PCR 产物的电泳图谱，EB 染色后根据紫外光吸收作相对定量。

（2）用竞争性 PCR 和竞争 RT-PCR 分别检测扩增前被检标本中模板 DNA 和转录产物 mRNA 的水平，其原理是用具有长度相似，有相同引物识别序列，扩增动力学及扩增效率的已知量竞争模板与被检模板同时扩增。扩增后产物可在电泳 EB 染色图谱上加以区别。根据紫外光吸收检测的二者相对比例，计算出被检模板扩增前原有水平。如模板为 mRNA，先用逆转录酶将其逆转为 cDNA 再进行上述 PCR 扩增，此方法在监测病毒感染疾病的病毒活性及疗效观察很有用（图 4-7-7）。

10. 原位杂交（in situ hybridization） 用细胞学方法制成细胞核或染色体组织切片，使其 DNA 固定在玻片上，保持原来的细胞学位置，将 DNA 变性后与放射性同位素标记的与被检 DNA 互补的 RNA 或单链 DNA 探针杂交，放射自显影后显微镜观察被检 DNA 在染色体上的分布，即原位分子杂交。

原位杂交技术是从 southern blot 及 northern blot 技术衍生而来的，其唯一的优点和不同之处在于它可检测完整细胞组织切片、分散的细胞或制备的染色体中特异基因组 DNA 或 mRNA。这是分子

图 4-7-7　竞争 RT-PCR 定量检测患者血标本中HIV-1基因组DNA(用不同复制数的竞争模板与未知量的被检模板同时扩增，分别得到不同强度的97bp及115bp扩增带)

生物学技术与形态学技术结合的结果，使有可能在不均质的细胞群中研究基因结构及表达情况。而且它可在单个细胞水平或染色体中单个基因拷贝的水平上检测杂交信号，因而在病理学上是一项非常有用的技术。

11. DNA 指纹图谱　生物个体间差异的本质是携带遗传信息 DNA 分子的差异，DNA 序列的差异用 RFLP 可以检测，但产生 RFLP 的原因大部分是由于 DNA 序列个别碱基突变引起某种限制性内切酶识别位点的获得或丢失。如果突变不发生在酶切位点上其 RFLP 就反映不出这种序列变化，因此 RFLP 作为遗传标记提供遗传信息是很有限的。相继对人类基因文库的研究发现了基因组的高变异区 (hypervariable region, HVP)，又称其为小卫星 DNA (minisatellite DNA)，其特点是该序列由一些短序列串联重复组成，此串联重复单位的长度和序列不完全相同，但都有相同的核心序列，具有高度多态性和较高杂合度，因此 HVR 是多态信息量很高的遗传分子标记。如用 HVR 的核心重复序列作为探针，与人基因组 DNA 的限制性内切酶片段进行 southern blot 杂交，放射自显影得到 10 多条杂交带，不同个体其杂交图谱不同，就象人的指纹一样千差万别，故称之为 DNA 指纹图谱 (DNA finger print)。

DNA 指纹图谱的特点是：

(1) 该检测特异地反映基因组的变异性，因为 DNA 指纹图谱中的谱带大部分来自随机分布在基因组上的高变异位点，同一图谱中呈紧密连锁遗传的带所占比例极少，因而一个 DNA 指纹能同时提供 10 多个独立的遗传标记。

(2) 有高度个体特异性，由于 DNA 指纹图谱由 HVR 上等位基因高度变异所形成，两个随机个体具有相同的 DNA 指纹图谱的概率的估算约为 3×10^{-11}。因此有完全相同的 DNA 指纹谱的个体概率是极少的。

(3) 具有简单、稳定的遗传性，DNA 指纹图谱的杂合带符合孟德尔遗传规律，双亲的每条杂合带平均传递给 50%的子代。

(4) 有细胞稳定性，同一个体的不同组织的 DNA 指纹图谱是完全相同的。DNA 指纹的检测可用于法医学、遗传病连锁分析、肿瘤基因变异的研究、以及人类基因定位等多方面，是一种有广泛用途的基因检测技术。

12. 微卫星不稳定性检测 (microsatellite instability, MI)　微卫星是指基因组中普遍随机存在的由 2～6 个核苷酸组成的重复单位串联排列的序列，其长度大多 < 200bp 真核生物基因组中每 10Kb 的 DNA 序列中至少有一个微卫星，存在于结构基因的内含子、基因间隔区，或启动子序列中。由于重复单位数目的变异，故在多数人群中有多态性。MI 的多态性能稳定地遗传给下一代，这些多态性的变异与某些疾病相关，因此是连锁分析中非常有用的遗传标记。用 PCR 在体外扩增微卫星片段，经 DGGE 分析，比较正常与病人 DNA 的 MI 图谱作家系连锁分析，可以对患者作出诊断。

第四节　基因诊断的临床应用

一、遗传病的基因诊断

随着基因重组技术的发展，有可能对人类的遗传性疾病作基因分析，进行产前诊断。通过绒毛膜穿刺或取绒膜绒毛标本得到胎儿 DNA 作限制性内切酶消化，电泳分析，与特异探针杂交。将 RFLP 图谱与家系成员发病情况连锁分析可以对胎儿作产前诊断。

例如：α-地中海贫血纯合子水肿胎儿可用 α-珠蛋白探针杂交法证明是哪种 α-珠蛋白基因的缺失，又如 β-地中海贫血等位基因纯合子患者亦可以用 southern blot 与寡核苷酸探针杂交证明。镰状贫血症是由 β-珠蛋白基因等位基因 (βS) 纯合性所引起。与野生型等位基因 (βA) 的差别在于 β-链基因的第六密码子的第二位核苷酸碱基 A 被置换为 T，引起了谷氨酸为缬氨酸所取代，亦可用检测点突变的方法加以鉴定，进行产前诊断 (详见第五篇)。

二、传染性疾病的基因诊断

除了由于内源性基因变异引起的疾病可以进行基因诊断外，病原体（如细菌、病毒、原虫等）入侵机体引起传染性疾病亦可以通过基因检测进行诊断。

用核酸探针诊断传染性疾病基于三个基本原理：①所有传染原含有一个由 DNA 或 RNA 组成的基因组。②基因组中被检的核酸序列对病原体来说应是特异的。③所设计的与被检序列互补的探针可在无关核酸背景中识别被检序列并与之结合。

DNA 探针分析与抗原分析法类似，它们可直接鉴定病原体的成分，而不是宿主对病原体的反应，因而可确定是否有现行的活性感染。抗体分析法则是了解宿主对病原的反应。

国外最早用 DNA 探针法于传染病的检查是在 1980 年，虽然 80 年代中期 DNA 探针分析试剂盒已有商品供应，但直至 80 年代末还未见真正的推广使用。因为早期 DNA 探针分析法太费时、太繁琐，要用放射性同位素标记探针进行检测，而且在灵敏性及特异性方面都有限。PCR 技术的出现克服了这些缺点，即增加了 DNA 探针分析中的信噪比，至今经过 10 年的发展，PCR 技术已逐渐广泛用于传染病的诊断。

（一）病毒感染的疾病基因诊断

目前已发现不少人类的疾病与某些已知的人逆转录病毒（如人免疫缺陷病毒Ⅰ型（HIV-Ⅰ）、Ⅱ型（HIV-Ⅱ）、人 T 细胞淋巴瘤/白血病病毒Ⅰ型（HTLV-Ⅰ）、Ⅱ型（HTLV-Ⅱ）等和一些尚未鉴定的病毒感染有关。虽然对这些病毒的抗体血清学分析在诊断该病毒感染中起一定作用，也是目前仍然被采用的诊断方法，但还需要有直接检测病原体的理想方法。检测逆转录病毒遇到的困难是：①原病毒基因组是以转录体形式存在。②在外周血中被感染的细胞数较少。③每个感染细胞中原病毒拷贝数少。④有多种相关的，但明显不同的其他病毒存在。⑤储存在脑组织及淋巴结中的感染细胞不易被检出。常规的培养方法需要从临床标本培养的感染细胞中分离感染病毒，用特异抗体或核酸杂交法鉴定病毒。虽然这种方法仍不失为分析病毒的好方法，但非常费时。PCR 技术用于这种病毒感染的检测是一种理想的方法。因为它的灵敏性和特异性使有可能检测和快速确定临床被检标本中的致病病毒，并及时作出治疗感染性疾病的治疗方案。虽然目前真正有效的抗病毒药物还很少，但检查用于人器官移植的器官中病毒的存在、血液及血制品中病毒的污染仍然有非常重要意义。

1. 人免疫缺陷病毒的检测　人免疫缺陷病毒（HIV）的感染可引起获得性免疫缺陷综合征（AIDS）。该病是目前对人类危害极大的严重疾病之一。HIV 感染常规诊断是鉴定其血清中的特异抗体，但用病毒分离法及抗原分析法直接检查临床标本的 HIV 更为早期及准确。近年用 PCR 技术检测临床标本 HIV-Ⅰ型特异 DNA 序列，这对一些疑为原发 HIV-Ⅰ感染的病例在还没有血清学反应时或其母为 HIV 感染者，并已获母体抗体，尚未感染的小孩是非常有用的。而且有报导 HIV-Ⅰ感染的个体可长期表现为血清学阴性。PCR 法比其他直接检测 HIV-Ⅰ方法有许多优点，有很高灵敏度，可在 10^5 细胞中检出一个病毒分子，一般在被感染个体外周血单核细胞（PBMC）中病毒的存在频率为<1:10000，其他检测方法中只有病毒分离的方法与之能比较，但此法操作远比 PCR 法费时多。Albert 等（1992）建立一种简单的巢式引物 PCR 法检测 HIV-1 及 HIV-2，用此检测结果与 HIV-1 血清学阳性病人符合率为 97%。在其配偶及小孩未被感染的 HIV 感染患者中，其 PCR 检测阳性率有所减低（79%），说明传染性与病毒荷负量多少有关。

2. 乙型肝炎病毒（HBV）的检测　乙型肝炎病毒（HBV）的感染是涉及全球性的问题，粗略估计，全世界有 3 亿多人是 HBV 的慢性携带者。因此当临床遇到有可疑乙型肝炎患者及要排除供血者的 HBV 感染，或确定对 HBV 感染的易感性，或监测接种疫苗的反应性等均需有灵敏、特异、快速检测 HBV 的方法及时检出 HBV。

近年在乙型肝炎诊断中逐步开展了 HBV DNA 的检测，可直接指示活性病毒的复制及感染性，特别是对血清 HBsAg 阴性的慢性乙型肝炎病人及在筛选正常献血者时，需要用更灵敏的方法检测 HBV 的复制及感染者。分子杂交法虽然是较灵敏的方法，但仍不够灵敏，PCR 法体外扩增微量标本的特定 DNA 片段、检测 HBV 的灵敏度至少比斑点杂交高 10^4 倍。有实验证明用 PCR 扩增的产物与特异探针杂交可检出 0.1fg 的 DNA。有人报导在 HBsAg 阴性的，且丙氨酸转氨酶正常的献血者中用斑点杂交法血清中均未检出 HBV DNA，但用双重引物 PCR 法检测这 206 例被检中有 9 例检出 HBV DNA，因此 PCR 法检测 HBV 提高了乙型肝炎及 HBV 携带者的诊断水平。

3. 丙型肝炎病毒（HCV）的检测　丙型肝炎（非甲非乙型肝炎）是一种世界范围内存在的疾病，也是引起输血后肝炎的主要原因。引起丙型肝炎的丙型肝炎病毒（HCV）已经得到了克隆，它是一种约10Kb大小的正链RNA病毒。已知HBV可以感染人白细胞，而尚未发现HCV的肝外感染。但近来在慢性丙型肝炎病人肝及血清中检出了HCV RNA的复制型（即负链RNA）。HCV感染后相关抗体的分析表明感染后约24周左右有HCV抗原的抗体产生，HCV RNA不仅在特异抗体尚未形成以前就能被检出，而且在HCV感染的极早期即可检出，输血一周以内的病人，血浆中即有可检出水平的HCV。PCR法检测HCV感染对HCV特异抗体形成不足或不形成抗体的个体（如新生儿或免疫缺陷病人）特别有用。有人报导10个HCV抗体阳性的母亲生的8个婴儿有可检出水平的HCV，虽然也有其他方法如免疫荧光法亦可直接检查HCV抗原，但肝脏活检标本不如取血浆（或血清）那么容易，且制备抗体比PCR法的引物、探针来的更困难，所以PCR对HCV的检测非常有用。由于HCV是RNA病毒，检测时采用RT-PCR，即先经过逆转录反应从HCV mRNA得到cDNA后再进行特定DNA片段的扩增，使病人血清（或血浆）中微量的HCV得以检出。

4. 人巨细胞病毒（HCMV）的检测　HCMV属疱疹病毒的一种，其基因组由一240Kb线性双链DNA组成。

HCMV感染是免疫缺陷病人发病及死亡的一个主要原因。原发感染或潜伏HCMV的活化可能引起多种严重的临床综合征，其中包括脉络膜视网膜炎、胃肠炎、肺炎及脑炎。这些病人中HCMV感染的临床诊断比较困难，不易与其他感染或免疫排斥相鉴别。实验室的检测HCMV是非常必要的。在免疫缺损的病人中用免疫诊断不太实际，因为不是都能检出IgM抗体而且需要一定时间产生IgG抗体。此外有CMV感染而无症状的免疫缺损病人的尿及唾液中常可检出CMV。这种标本的阳性培养可能与临床症状不相关。与临床疾病相关出现的HCMV感染标记是病毒血症。传统的病毒培养方法检测HCMV血症虽然有高度特异性，是一种常用的诊断方法，但不仅费时，而且只有中等灵敏度。另一种培养方法即Shall-Vial Assay（SVA），虽然较为方便，但亦不够灵敏。快速、特异、灵敏检测HCMV感染对及时给病人作出恰当的处理非常重要，因而1988年有人开始用PCR技术对HCMV感染作基因检测，Souza等（1994）用PCR法结合非放射性标记探针的杂交检测了72例免疫损伤病人（包括器官移植、血癌病人）172份外周血细胞标本的CMV，并与常规培养和SVA分析做了比较，证明PCR法比其他两种方法检测HCMV更灵敏，而且可更早检出病毒血症，能检出培养法漏检的阳性标本。

（二）细菌感染疾病的基因诊断

1. 结核杆菌（MTB）的基因检测　临床对结核病的诊断一般根据临床症状、X线检查、直接镜检、皮试和抗结核菌诊断性治疗等进行初步诊断。虽然镜检下查抗酸杆菌，继而进行培养鉴定的方法简单易行，并已广泛为临床应用，但细菌培养的阳性率很低，且费时多，一般要4～8周。如不慎污染，又要化长时间重做，对确诊治疗非常不利。近年用PCR法直接检测MTB DNA既快速又灵敏、特异，大大改进了结核病的诊断工作。过去由于分离标本中的MTB DNA较为麻烦，影响了临床检验常规应用。现已将处理标本操作简化，只需加热处理，破坏MTB菌，释放的DNA可用于PCR。根据MTB序列设计的引物，扩增MTB重复序列的一特定片段，经电泳，EB染色，鉴定特定片段的扩增产物即可判断MTB菌的存在，此法可以分析病人痰、尿、胸水、腹水等标本中的MTB DNA。有报导用PCR法检查痰标本中MTB DNA与常规细菌培养及涂片抗酸杆菌（AFB）检查MTB比较，证明PCR法能检出后两种方法为阴性但临床可疑的标本中的MTB。认为PCR扩增法是诊断MTB感染的灵敏、特异的有效方法。

2. 沙眼衣原体（CT）　是一种可感染宫颈、尿道、直肠、鼻咽、眼结膜等粘膜表面的细胞内细菌。在欧美国家沙眼衣原体感染是性传播疾病的重要原因之一，近年，我国也证实有一些非淋菌性的泌尿生殖系的感染中主要原因是沙眼衣原体的感染。由于大多数沙眼衣原体感染者临床症状不明显或无症状，加之采取男性尿道标本对患者有一定损伤和不便，因而常被延误或忽视。传统的检查方法是用尿道或阴道拭子取标本，采用荧光抗体法检查CT抗体或酶联免疫法检查CT抗原。后有人改用酶联免疫法测尿中CT。现在可用PCR法分析尿中CT。该法用一定引物扩增CT质粒保守序列区DNA片段，经电泳分析，特异探针杂交，检测CT的灵敏度可达10^{-17}g DNA，相当于一个拷贝的质粒DNA，与细胞培养比较其灵敏度为100%，特异性为99%。

（三）原虫感染的基因诊断

随着基因检测技术的逐渐推广应用，原虫感染的检测中近年也应用了基因检测方法，现以弓形体病的基因诊断为例来看，基因检测使原虫感染疾病的诊断水平有很大提高。

弓形体病（toxoplasmosis）是由刚地弓形虫（toxoplasma Gondii）感染引起的人畜共患疾病。该病世界各地均有流行，以欧美国家多见，与家庭多养宠物有关。我国近些年随着豢养狗猫增多，弓形体的发病亦见增加，其感染率平均在10%左右。有人报导据弓形体发病率推算，我国由于对此病尚未引起重视，该病有隐性感染存在和尚未普遍开展实验室检测等原因，故有不少误诊和漏诊的患者没有及时被查出。弓形虫是一种寄生于细胞内的原虫，感染后引起多种临床症状及组织器官的损害，对孕妇来说，可通过母婴垂直传播，导致胎儿畸形、神经系统发育障碍、胎儿停育，成人感染后多为无症状的隐性感染。在机体免疫功能低下时，特别是在免疫抑制状态（如器官移植病人使用免疫抑制剂）或获得性免疫缺陷（如AIDS病人）情况下弓形虫感染可作为最普遍的机会感染因素引起致命性的后果。如引起严重神经系统疾病，脑炎及视网膜脉络膜炎等，成为该类病人死亡的重要原因之一。因此及早诊断和监测弓形体感染或复发，对防治该病引起的严重并发症是非常重要的。国外有的国家已将弓形虫感染检查列为婚检必查项目。

诊断弓形体病常用方法有①涂片镜下检查弓形体。②细胞培养。③检查弓形体抗原。④检查感染后出现的抗体。⑤弓形体DNA检测。其中以DNA检测最为灵敏、特异。特别是对免疫功能缺陷的病人不宜用血清学方法检查。因为多数这样的病人（如AIDS）不能产生抗弓形体IgG或只有很低滴度的IgG。用PCR扩增弓形体B1基因特定片段，与放射性标记的特异探针杂交可检出该扩增片段，证明有弓形体DNA存在，作出基因诊断。这种方法可对外周血白细胞、脑脊液，眼房液，活检组织的弓形体DNA进行检查，并可通过羊水的检查作产前诊断。该方法通过弓形虫B1基因片段的扩增可从10个原虫/10^5人外周血白细胞中检出弓形虫的感染，其灵敏度远比免疫学方法和培养法高，非常适用于免疫缺陷宿主及先天性感染胎儿的弓形体感染的基因诊断。

三、恶性肿瘤的基因诊断

恶性肿瘤是多基因变异引起的疾病。这些变异常与肿瘤类型有关。而另一些DNA的变异是与肿瘤发展相关。基因变异可以发生在染色体水平如转位（translocation），缺失（deletion）或重复；或更细微的分子改变如DNA缺失、点突变、重排或扩增。染色体转位常引起杂合蛋白的形成（如两种基因的融合）常发生在淋巴瘤、白血病及肉瘤中。而在癌中有比血液肿瘤更复杂的基因组成、遗传物质常从一个染色体上丢失，形成杂合性丢失。另一等位基因发生突变。

两类基因与恶性肿瘤相关。一类是原癌基因（protoncogenes）。由于DNA序列点突变，小片段插入及缺失、染色体的转位及倒位等改变使原癌基因激活为癌基因。其过度表达引起癌变。另一类肿瘤基因是抗癌基因，是隐性作用基因。目前是由实体瘤中分离而得，原本亦为正常基因。当等位基因的丢失、突变而具有癌基因作用时，有可能利用这些基因结构变异和表达差别作为早期检测和监测恶性肿瘤的标记，而且可以用DNA及抗体探针检测正常与肿瘤组织间的差异，随着对癌基因的深入了解将对肿瘤诊断提供更好的检测手段。

（一）恶性肿瘤早期诊断的现状

恶性肿瘤的早期诊断对未曾诊断的无症状病人及过去诊断并经治疗而又复发的病人是非常重要的。因为最小的局部肿瘤治疗效果最好，复发病人在无症状时就被检出，及时治疗、防止侵润转移，会有很好效果。为此科学家企图用细胞学、生化学及遗传学技术设计肿瘤早期检测方法，但至今尚未完全成功。

（二）恶性肿瘤现有的检测标记

现有的检测标记是非特异的，临床上的应用很有限。其中最广泛应用的是巴帕尼科拉乌涂片检查脱落细胞。虽然此试验不太准，但在提高宫颈癌的早期诊断率及减少死亡率中起到一定作用。用生化方法可检查癌胚抗原（CEA）。这种抗原在胚胎组织中大量存在，而在正常人组织中很少。肠胃道肿瘤病人血清中有CEA的升高，其含量与这些肿瘤的缓解复发相关。在手术除去肿瘤后CEA水平突然降低，CEA的回升意味着肿瘤复发。因此检查病人CEA水平可判断有无恶性肿瘤。但CEA是几乎在所有成人中少量存在的一种正常的糖蛋白，而且这种蛋白在许多非恶性肿瘤情况下可以升高，而在某些肿瘤情况下并未升高，因此它还不是理想的肿瘤标记。另一种与CEA相似的肿瘤标记是甲胎蛋白，在胚胎组织中有少量的这种蛋白，胃肠道恶性肿瘤（包括肝癌）时甲胎蛋白水平升高，其水平

与肿瘤的复发缓解相关，但用它来筛选恶性肿瘤及监测已诊断的肿瘤其灵敏性及特异性均不理想。

用于筛查、诊断或监测恶性肿瘤的理想标记应有以下特点：对恶性肿瘤是特异的；在恶性肿瘤发病过程中能早期检出；从易得到的体液中（如尿、血、脑脊液）或无创性取得的细胞中（如穿刺活检、胃镜活检等）检出；可检出的标记物量与恶性肿瘤大小成比例。

目前符合上述标准的是人绒毛促性腺激素（β-HCG），此蛋白存在于孕妇血清中，是妊娠的一种有用标记，可在尿中检出。在绒毛膜上皮癌中有很高含量，血清学检测可以指导癌的治疗，虽然这种癌恶性程度很高，但是一种较容易治愈的癌，其部分原因是因为有通过检测 β-HCG 及时了解病情发展情况的方法，因而有利于及时治疗。

（三）癌基因在癌瘤诊断中的潜在应用价值

由于癌的发展及转移与癌基因及其表达产物的变异有密切关系，癌基因及其产物与正常的原癌基因及其产物间的差异、理论上说应该可用分子生物学、生物化学及免疫学技术加以鉴别，因而有可能作为癌瘤诊断标记。

1. 用 DNA RFLP 筛查恶性肿瘤　此种方法最先应用于镰状贫血的产前诊断（前遗传病基因诊断节已述及）。

2. RFLP 分析癌易感性　许多研究证明与视网膜神经母细胞瘤（Rb 瘤）相关的位点在染色体 13q14。Rb 瘤病人有 13q 缺失、染色体重排。回顾性发现有染色体 13 缺失的 Rb 瘤病人普遍有 q14 的缺失。在染色体 13q14 定位的一种酯酶 D 是一种由不同基因编码的多种形式的同功酶。对一个体来说该基因可是纯合子或杂合子等位基因。酯酶 D 的特殊表达图谱可与患 Rb 病风险性相连锁。有人证明 Rb 瘤家族的 Rb 瘤细胞 DNA 的染色体 13 相关 RFLP 显示了纯合子等位基因图谱，而相应病人白细胞的 DNA 显示了杂合子图谱，说明在 13q14 位点上突变等位基因的纯合性与 Rb 瘤有关，可能是 Rb 瘤发生的先决条件。Cavand 等（1986）用酯酶 D 同功酶与特异 RFLP 联锁分析可追寻来自父母的易感 Rb 瘤的染色体（称单倍体）。用此法分析胎儿羊水细胞成功地预测了风险胎儿以后是否会发生肿瘤。

3. 肿瘤 DNA 重排的检测　某些肿瘤相关的 DNA 重排造成肿瘤基因的多态性，在 Burkitt's 淋巴瘤中基因的重排使内切酶酶谱产生差异。实验证明在早期 B 细胞淋巴瘤病人外周血淋巴细胞 DNA 中有克隆的免疫球蛋白基因的重排。滤泡性淋巴瘤其染色体有转位重排（t14:18）即染色体 14 上的 Ig 重链基因转位至染色体 18 上邻近于 bc 1-2 基因。Weiss 等人（1987）发现所有的滤泡性淋巴瘤及 28%扩散型大细胞淋巴瘤有 bcl-2 的重排，这一发现对鉴别这两种淋巴瘤有参考价值，因为它们的预后及治疗是不同的。bc 1-2 重排可作为淋巴瘤分类的分子标记。根据癌基因 DNA 重排来诊断人类肿瘤疾病的另一例子是慢性髓细胞白血病（CML）。用染色体 22 的 bcr 基因探针检测发现 abl 基因从染色体 9 转位至染色体 22 上，即染色体 22 的 bcr 基因与转位来的 abl 基因重排形成融合基因（图 4-7-8）它代表了这种白血病的特异序列，可用来鉴定在骨髓移植后的残留白血病细胞，将被检标本 RNA 经逆转录合成 cDNA，用巢式 PCR 扩增融合基因，如图所示。采用引物 1、2 先扩增 b2—a3 片段（273bp），再用引物 3、4 扩增 b2—a2 片段（198bp）经电泳后，用标记的寡核苷酸探针杂交鉴定扩增产物，通过融合基因的检测诊断 CML。

Sawyers 等（1990）用 RT-PCR 检测 19 例骨髓移植后 CML 患者。此法可检出临床认为尚未发现复发的病人，说明分子水平的检测复发比细胞水平要更为灵敏。

4. 癌基因扩增与肿瘤标记　正常组织与恶性组织之间某些癌基因拷贝有所不同，因为癌基因扩增与某些肿瘤有一定相关，可以作为体细胞遗传类型的一种特异肿瘤标记。基因扩增可用染色体分带技术、内切酶图谱杂交带差异加以测定，如儿童神经母细胞瘤，N-myc 基因扩增与疾病的严重程度有关。N-myc 基因扩增的检测及定量可能作为神经母细胞瘤病程及治疗效果的有用标记。神经母细胞瘤的临床预后指标是临床分级。一般说Ⅰ、Ⅱ级预后较好，75%～90%术后两年无病存活，而Ⅲ、Ⅳ级则只有 10%～30%病人可存活二年，预后不良。有报导指出临床Ⅲ、Ⅳ级病人与 N-myc 扩增有明显相关。在有 N-myc 扩增的Ⅰ、Ⅱ级病人中，虽常规检测认为预后良好，但后病情发展死亡。另有一种有自然消退特点的Ⅳ级病人很少有 N-myc 的扩增。由上述资料可见 N-myc 扩增是判断神经母细胞瘤的可靠的预后指标。有人认为凡有免疫球蛋白基因克隆重排的肿瘤可考虑是淋巴增殖性疾病及非 Hodgkin 淋巴瘤。如没有免疫球蛋白重排而是 N-myc 基因扩增，就应考虑神经母细胞瘤或小细胞癌的诊断。

5. 癌基因及抑癌基因突变与肿瘤临床相关性

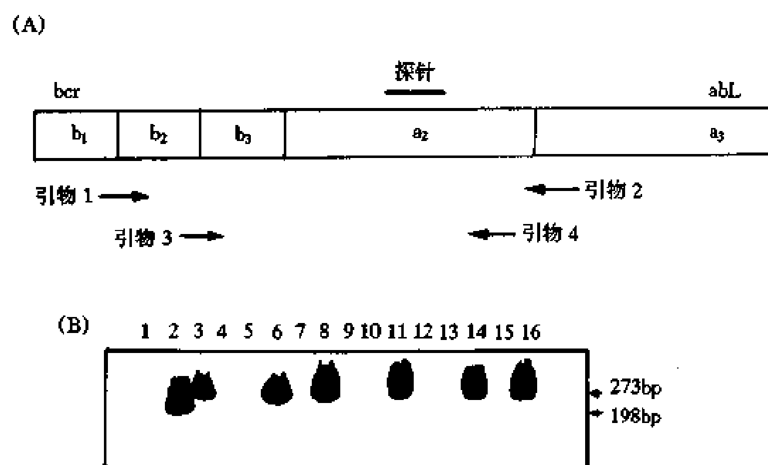


图 4-7-8 bcr/abl 融合基因（A）mRNA 结构示意图（B）扩增产物的电泳鉴定
1.4.5.7.9.10.12.13.CML 阴性标本 2.3.6.8.11.14.CML 病人标本，有融合基因扩增带 15. 阴性对照 16. 阳性对照

人类恶性肿瘤不少与癌基因和/或抑癌基因点突变有关，其中尤以 ras 基因家族癌基因及 P53 抑癌基因的点突变多见（表 4-7-1）。

表 4-7-1 人类恶性肿瘤中 ras 及 P53 基因点突变

肿瘤	H-ras	k-ras	N-ras	P53
胰腺癌		+		+
结肠癌		+	+	+
肺癌		+		+
乳腺癌		+		+
卵巢癌		+		+
膀胱癌	+	+		+
肾细胞癌				+
胃癌	+			
前列腺癌				+
神经母细胞瘤		+	+	+
黑色素瘤			+	
纤维肉瘤			+	
畸胎瘤			+	
白血病			+	

ras 基因家族包括 N-ras，K-ras 及 H-ras 基因。人类某些恶性肿瘤与这些基因的点突变有关，已有资料发现 ras 基因可在 12、13 及 61 位密码发生单个核苷酸的替代而被激活，并引起其蛋白产物 P21 的功能异常。点突变常见于血癌，如急性粒细胞白血病（AML），脊髓增殖异常综合征（myelodysplastic syndrome MDS）。MDS 被认为是白血病癌前期。40％以上的 MDS 病人发展成白血病。虽然其机制尚不明了，但现有资料认为 N-ras 的激活在此过程中起着重要作用，所以 N-ras 基因突变的检测可作为 MDS 癌变可能性的预测指标。

K-ras 基因点突变在多种恶性肿瘤中有所发生，其中以胰腺癌发生率最高，据报导其频率为75％～90％。其次为结、直肠癌、肺腺癌。在乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌亦有发现，基因点突变在胃癌中偶有发现。

P53 抑癌基因的突变是人类癌瘤中最常见的遗传变异，P53 基因编码是一种抑瘤的核磷蛋白 P53，定位于染色体 17P13，其两个等位基因功能的丢失常产生转化活性，其中一个发生缺失，另一个有点突变。该点突变常发生在外显子 5，6，7，8。结、直肠癌，肺癌，食管癌，膀胱癌，慢性粒细胞白血病（CML）的急转，神经纤维瘤发展成神经纤维肉瘤等均有 P53 基因的点突变。虽然目前 P53 点突变尚未能作为临床可用的指标，但已有资料提示 P53 基因的点突变在恶性肿瘤发生发展中的出现必然是因为它在此过程中起着重要作用。

检测基因点突变常用方法可有如下几种：a.PCR-内切酶图谱分析；b.PCR-SSCP 分析；c.PCR-分子杂交检测；d.PCR-序列分析。

四、心血管病有关基因检测的临床意义

分子心血管病的研究虽然起步较晚，但近年的研究结果指出一些基因结构和表达的异常是心血管病的根本原因。例如高血压病与肾素和血管紧张素

原基因突变引起表达异常有关。并证明一些致高血压因子如儿茶酚胺、血管紧张素、内皮素、加压素等可通过促进 ras, myc, fos 等基因的表达引起平滑肌细胞增殖。这是高血压的主要病理特征。高血压是一种多基因疾病，近年来人们正在探索高血压易感基因和抗高血压基因，以图找到高血压的致病相关基因，为该病的基因诊断及治疗寻找靶基因。动脉粥样硬化（As）与高脂血症有密切关系。该病有一定家族性及遗传性。其发生与有关基因的变异有关。其中载脂蛋白及其受体基因的变异起重要作用。已有人证明 ApoA-1 基因编码区插入一片段可引起高脂血症并诱导 As，或者在 ApoA-1 有点突变影响了 ApoA-1 蛋白的合成。血浆 ApoA-1 的缺乏可促进血栓的形成。另外，ApoB 基因点突变影响 LDL 与受体的结合，因而产生高脂血症。又如心肌肥厚的发生与癌基因的变异有密切关系。当因一些生长因子的作用诱导了 ras、myc 及 fos 基因异常表达时可引起心肌肥厚。总之，有关基因结构和表达的异常是许多心血管疾病发病的基础。但由于目前尚处在积累资料的阶段，很多分子机理尚不足以作为疾病诊断的指标。随着研究的不断深入，将会逐步弄清心血管系统有关疾病的分子机理并为该类疾病的基因诊断、治疗提供依据。

（范慕贞）

参考文献

1. Burg J. L. et al. Direct and sensitive detection of pathogenic protozoan, Toxoplasma Gondii by PCR, J. Clin. Microbiol 1989, 27:1787
2. Cooper D. N. et al. DNA restriction fragment length polymorphisms and heterozygosity in the human genome, Hum. Genet. 1984, 66:1
3. Hughes, T. P et al. Detection of residual leukemia after bone marrow transplant for chronic myeloid leukemia: Role of PCR in predicting relapse, Blood, 1991, 77:874
4. Jan. A and Eva M. F. Diagnosis of HIV infection by PCR. In frontiers of virology 1, Diagnosis of Human virus by PCR technology, Becker, Y and Darai G., eds. 1992, P. 3
5. Massimo, c. et al. Competitive polymerase chain reaction and analysis of viral activity at the molecular Level, GATA, 1994, 11:1
6. Mayers, R. M. et al. Detection and localization of single base changes by denaturing gradient gel electrophoresis, Methods Enzymol. 1987, 155:501
7. Minoru T. et al. Detection of ras Gene mutation in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma, Cancer Res., 1993, 53:2472
8. Morris, B. J. et al. Identification of essential hypertension genes, J. Hypertens., 1993, 11:115
9. Nicole F. et al. Application of a new protocol for Nested PCR to the detection of minimal residual bcr/abl transcripts, Leukemia, 1994, 8:1411
10. Persing, D. H and Landry, M. L. In vitro Amplification Techniques for the Detection of Nucleic Acids: New tools for the diagnostic laboratory, Yale J. Biol. Med., 1989, 62:159
11. Rubin, E. M., et al. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI, Nature, 1991, 353:265
12. Sambrook, J. et al. Molecular Cloning., Cold Spring Harbor Laboratory Press., 1989
13. Singer, R. H. et al. Optimization of in situ hybridization using isotopic and non-isotopic detection methods., Biotechniques, 1986, 4:230
14. Tanil K. et al. Detection of mycobacterium tuberculosis in sputum samples by PCR using a simplified procedure., J. Clin. Microbiol., 1993, 31:1435
15. Winer, A. J., et al. Application of PCR to hepatitis C virus research and diagnosis, In frontiers of virology I., Diagnosis of human virus by PCR technology, Becker, Y and Darai G., eds., 1992, P. 86

第八章　基因治疗

分子生物学的发展、基因工程技术的不断更新，大大推动了分子医学的研究，使我们对人类多种疾病的病理发生及其与基因结构、表达调控及产物功能关系不断加深认识。目前基因工程技术不仅逐渐应用于一些疾病的基因诊断，而且疾病基因治疗的基础和临床应用研究近几年来也取得了飞速的发展。所谓基因治疗就是将外源性基因导入靶细胞替代有缺陷的基因或与之共存产生正常基因产物，以补充缺失或失去正常功能基因产物，或纠正某些基因表达调控，保证基因正常表达及功能，达到治疗疾病的目的。简单说，就是通过基因操作，在基因水平治疗由基因变异引起的遗传性或后天获得性疾病的疗法叫做基因治疗。基因治疗可包括生殖细胞及体细胞的基因治疗，前者是将外源性基因导入受精卵，使导入的遗传物质传给下一代，发育成为正常个体。后者是将外源性基因导入体细胞弥补原有缺陷，使机体恢复正常。由于导入的基因在受体细胞染色体上随机整合，导入生殖细胞后遗传引起的问题不能预测，涉及伦理学问题，所以目前只考虑体细胞的基因治疗问题，因为它只涉及治疗受体本人的问题。

第一节　基因治疗的基本策略

体细胞基因治疗的基本策略有三，一是基因修正，即用基因转移的方法将正常外源性基因导入带有缺陷基因的细胞中，并经同源重组将缺陷基因取而代之，这种定点整合可受正常基因调控序列操纵，能正常表达，但基因转移效率低（10^{-5}～10^{-7}）及一些有关技术难题尚未解决，所以此种方法用于基因治疗还有一些困难。如能解决有关技术问题，同源重组方法进行定点整合将是一个较理想的基因治疗途径。二是基因添加，即用基因转移方法将外源性基因导入以纠正原有的功能缺陷。这种方法导入的基因在宿主细胞基因组上整合是随机的，因此其表达不易控制，但这种方法用于单基因疾病的治疗研究已取得较好效果，故已是基因治疗中被采用的策略之一。三是基因表达调控即控制致病相关基因的表达，目前较多的采用反义 RNA 或反义寡核苷酸抑制目的基因的表达和转运，这在肿瘤治疗中有潜在的应用前景。

第二节　基因转移手段及途径

一、目的基因

用来弥补缺损基因的外源性正常基因叫目的基因，可有以下几种来源：①基因组 DNA 或一定的限制性内切酶酶切 DNA 片段。②已克隆的某特定基因。③从基因组总 RNA 逆转录得到的 cDNA。④人工合成的寡脱氧核苷酸片段。转移的目的基因要在转移后能整合在染色体上或游离在胞浆中，并随细胞分裂而稳定的复制。

二、基因转移手段

（一）化学法

用磷酸钙与 DNA 分子共沉淀法，通过细胞对沉淀物的吞饮作用使 DNA 分子进入细胞并整合到染色体上达到外源性基因转移的目的，此法简便易行，但转染效率很低。

（二）电穿孔法（electroporation）

此法是将被转 DNA 和受体细胞置一特制的电穿孔仪的反应槽中，在高压短脉冲作用下，受体细胞膜形成瞬时的孔隙，使一定大小的 DNA 分子进入细胞，达到基因转移目的，该法亦简单快速，但转移效率不高，因为不少细胞在此过程中被杀死，且此法只能在体外进行。

（三）病毒载体法

1. 逆转录病毒（RV）介导的基因转移　作为基因转移载体目前用得较多的是小鼠白血病病毒（MOMLV）。该病毒的基因组包括编码病毒蛋白区（gag. pol. env）及病毒复制调控区（LTR 及包装序列 ψ）的基因（图 4-8-1）。用于基因转移载体时 RV 前病毒 DNA 中编码病毒蛋白区序列全部被切除。将外源的基因重组于这一载体上，成为复制缺陷型逆转录病毒载体，它只有在含有病毒蛋白编码基因但没有包装序列 ψ 的辅助病毒（包装细胞）提供病毒蛋白的情况下才能形成完整的具有感染性的重组病毒颗粒。这种病毒颗粒感染受体细胞后将目

的基因整合进入受体细胞的染色体基因组，达到外源基因转移的目的。此转移的基因可随细胞分裂稳定地表达。逆转录病毒载体的优点是转染率高、可高效大量感染受体细胞，但也有安全问题需要考虑。一是所使用的RV的前病毒DNA不是人工合成的，从细胞中分离而来需排除污染的可能性。二是载体病毒与辅助病毒间的重组可能导致产生有完整复制能力的病毒，因而不少实验室提出了改进办法。有人建立了含有二种辅助病毒的包装细胞。一种是除去 ψ，gag 和 pol，另一种则除去 ψ 及 env，这样可避免完整病毒的产生。三是外源性目的基因在受体细胞中的整合是随机的，如随机整合引起的插入突变有可能使转移基因失活或激活某些基因表达（如癌基因）将造成不良后果。因此解决定点整合是要解决的技术难题。另外逆转录病毒只能将其cDNA整合到能分裂的细胞染色体中，因而对不正常分裂的细胞类型（如成熟的神经元细胞）将不能用逆转录病毒载体进行基因转移。

2. 腺病毒（AV）介导的基因转移　腺病毒是线性双链DNA（36Kb）病毒，分许多种亚型，是人类呼吸道感染的一种病原。它之所以被用作转基因载体，因为它比逆转录病毒有更高的滴度，能感染多种类型的非分裂的受体细胞，不整合进宿主细胞核，大大减少了整合会带来的危险性。腺病毒的基因组一般组成如示意图所示（图4-8-2），常用的腺病毒有Ad-2及Ad-5。

腺病毒载体的构建常用目的基因片段替代E1A及EB部分，有时亦可替代E3部分，除去的E1A及EB包括了病毒外壳所需序列及复制起始点。用重组载体感染人胚肾培养细胞293，该细胞有E1A及E1B蛋白表达，提供了腺病毒载体复制条件。经过筛选得到大量的AV重组载体，滴度可达10^9～10^{10}/ml。由于腺病毒可使无论是分裂的或不分裂的多种类型细胞感染，所以其基因转移方式可用直接注射法给予不同的组织细胞，如肌肉内、颅内及静脉内注入。甚至有人用烟雾吸入人肺中获得成功。用AV作载体转移的基因表达开始水平很高，但较快下降，维持时间一般为2～4周。其可能的危险性在于因为野生型腺病毒普遍存在，腺病毒重组体有可能与野生型AV发生重组。前者原本是复制缺陷型，与后者重组后可提供复制所需的蛋白，因而有可能产生病毒复制。这种情况在免疫缺陷病人易于发生。此外，由于转移基因表达持续时间不长，需反复补充，将引起机体的免疫应答，影响转导效果。

（四）生物法

1. 脂质体（liposome）介导的基因转移　脂质体是由脂质双分子层组成的环形封闭式囊泡，根据需要可用不同的脂质成分制备出不同大小（0.03～50μm），不同电荷，不同流动性，及对不同酸度敏感或热敏感的脂质体。以此为载体包裹目的基因DNA分子，并将通过受体细胞的胞饮作用进入细胞，释放内含物至细胞浆中表达，可有效地进行目的基因转移。这种方法不仅可以大量制备载有目的基因的载体，而且无毒，无免疫原性，不会有病毒为载体的基因转移带来的传染性、致瘤性等隐患。因此有许多优点吸引了人们逐渐广泛应用它。目前已有的报导表明以脂质体作载体的基因转移不仅在体外细胞转基因获得成功，而且有人证明直接注入肝内、门静脉及静脉内可达到基因转移的目的。为提高这种方法的转染效率及其它外周血中的半衰期，不少改进的工作正在进行。如在脂质体上偶联

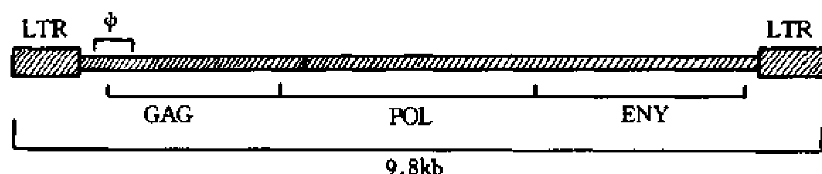


图4-8-1　小鼠白血病病毒基因组结构示意图

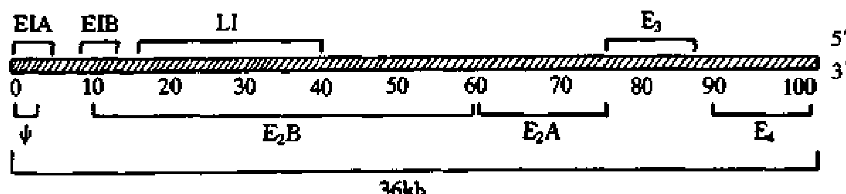


图4-8-2　腺病毒基因组结构示意图

抗靶细胞表面抗原的抗体或表面受体的配体，增加脂质体的靶向性及细胞对脂质体的胞饮作用，使脂质体组成中加入带正电荷的脂类使其对负电荷的肿瘤细胞表面的结合力加强。又如改变脂质体组成成分延长在外周血中半衰期和有利于逃避网状内皮系统的吞噬，从而提高转染效率。

2. 受体介导的基因转移 将目的质粒 DNA 与某些蛋白质结合能使 DNA 靶向进入含有该蛋白受体的细胞，从而达到目的基因转移的目的，如已有体外体内实验证明与非唾液血清类粘蛋白/聚赖氨酸复合物结合的质粒 DNA 通过肝细胞表面的非唾液血清粘蛋白受体而被肝细胞所摄取。体内通过门静脉注射达到外源基因转移目的。

（五）直接注射法

此法是将目的基因直接注射进单个细胞或组织中进行基因转移。直接注射法过去主要是指用显微注射法将目的基因 DNA 通过极细毛细管（<1μm）在显微镜下注入受精卵中，以培育转基因动物。但对其他单个体细胞的基因转移，该法的应用是非常困难的。这不仅需要昂贵的特殊仪器设备，而且基因转移要一个个细胞进行，不适于大量细胞的转染。近年所用的直接注射法是将目的基因直接注入动物体内，不需要逆转录病毒，能在体内长时间表达。

1. 用阳离子脂质体介导 如 lipofectin 即一种带正电荷的脂质体可促进受体细胞对目的基因摄取及表达。用 lipofectin 包裹氯霉素乙酰转移酶（CAT）基因质粒并静脉注射给小鼠，在肺中有 CAT 的表达。

2. 非脂质体介导 不用脂质体介导，直接将含有目的基因的表达质粒注射给小鼠体内骨骼肌中，亦可得到目的基因的表达。这是 Wolfe 等人 1990 年报导的结果。说明不需要任何特殊的运载工具，而且这种方法转移的基因如 β-半乳糖苷酶基因和荧光素酶基因在小鼠骨骼肌中表达至少维持了两个月。

3. 微粒轰击装置介导 1990 年 Ning-Sun Yang 设计了一种微粒轰击（particle bombardment）用来转导基因进入体细胞中。该方法是将 CAT 及半乳糖苷酶标记基因包被在极细的（1～3μm）金微粒上，利用轰击装置高压电弧给 DNA 包被金微粒高速动力，将微粒打进被击的组织细胞内，并在体外（人上皮、内皮、成纤维及淋巴等细胞系）及体内（小鼠肝、皮肤及骨骼肌等组织）证明有该标记基因的暂时表达。其基因转移效率约为 10^{-4}～10^{-3}。这种直接注射遗传物质给活体组织并能表达的方法，不仅大大简化了基因转移的操作，而且质粒 DNA 无感染和致癌风险。虽然表达短暂，但可反复注入。如不需要时，可随时停用，比其他方法更灵活。这种类似给药的方式进行基因治疗有人称之为基因治疗学。

三、基因转移途径

从以上提到的各种基因转移手段，可见目的基因导入体内可有两种途径。

（一）间接基因导入

将目的基因先在体外转移至离体培养的体细胞即中介细胞，被转染的细胞再输回受体体内，即间接体内法（ex-vivo）。例如将人腺苷脱氨酶（ADA）基因由逆转录病毒载体转移给猿猴造血干细胞后再输回至猿猴体内，可在其外周血细胞中表达人的 ADA；含有人的凝血因子Ⅸ cDNA 的重组逆转录病毒感染小鼠原代成纤维细胞后有人因子Ⅸ的表达。将此感染细胞包埋于骨胶原内，移植于小鼠皮下，小鼠血清中出现人的因子Ⅸ的蛋白表达，至少维持二周。又如 β-半乳糖苷酶（β-gal）的逆转录病毒重组体感染猪血管内皮细胞，并将其植入猪髂股动脉内膜内，有标记基因 β-gal 的表达 2～4 周，这种实验的成功为心血管有关疾病的基因治疗提示了一种新的途径。

根据现有资料表明可作为中介细胞的除了淋巴细胞外有造血细胞、肝细胞、皮肤成纤维细胞、角化细胞、血管内皮细胞等。这些细胞的特点是增殖快、易于体外培养、易转染、易再植。

（二）直接基因导入

间接基因导入法虽然在研究基因转移中说明了许多问题，在实际应用中亦有所尝试，但毕竟通过中介细胞向体内导入基因不仅操作繁琐，而且要中介细胞来自受体本身。实际应用受到限制。另外这种间接体内的方法易于带来污染的问题，对临床应用上不利。因此近年人们着重开发直接基因导入的方法，就是不通过中介细胞直接将目的基因转移至靶器官并获得表达。例如 Leiden 等（1990）将含有 β-gal DNA 质粒注入大鼠心室壁内，2～3 天后在心肌细胞中可检出 β-gal 的表达，又如 Nabel（1990）用含 β-gal 逆转录病毒重组体用导管滴注入猪髂股动脉内，在血管内皮细胞及平滑肌细胞中有 β-gal 表达，而其他脏器如肺、肝、肾、脾内无表达，说明有表达组织特异性，可用于心血管疾病的基因治疗。

第三节　基因治疗的临床应用

一、遗传病的基因治疗

遗传性疾病比其他疾病最先开始了临床基因治疗。1990年9月14日一名患有重症联合免疫缺陷并伴有腺苷脱氨酶（ADA）缺陷的患儿得到了基因治疗。ADA的作用是催化腺嘌呤核苷（A）和脱氧腺嘌呤核苷（dA）脱氨，ADA缺陷导致dA代谢受阻，最终使DNA复制不能进行，影响T细胞及B细胞功能，引起联合免疫缺陷。过去曾采用异体骨髓或淋巴细胞移植、ADA酶替代疗法，但由于不易找到组织相容性抗原相配的骨髓或淋巴细胞供体，需要长期供以ADA，治疗受到限制且不稳定。随着基因治疗基础研究获得可喜进展，美国马里兰州国家肿瘤研究所（NCI）在历史上进行了首例临床基因治疗。方法是将ADA缺陷患儿的白细胞取出在体外培养，并用带有正常ADA基因的逆转录病毒重组体感染后再输回患儿体内。该处理的白细胞有ADA表达。经多次输给转染的白细胞不到一年时间，其体内ADA量已达正常的25%，并已有抗体产生能力。说明免疫功能恢复，未见明显副作用。1991年2月第二例ADA缺陷患者又开始了基因治疗，亦得到满意的效果。虽然全世界ADA缺乏患者只不过20名，但ADA缺乏病的基因治疗初见成效为人类遗传病的基因治疗带来了希望，因此有重要意义。

我国在遗传病基因治疗的研究近年已有所报导，而且在临床治疗上已开始起步。上海复旦大学遗传学研究所的科学家们已在血友病B的基因治疗方面开始了尝试。他们以成纤维细胞为受体细胞经有正常凝血因子Ⅸ的逆转录病毒重组体转染，用胶元包埋，注入患者背部皮下，血中因子Ⅸ表达维持一年多，取得初步成功，目前正进一步扩大临床研究。

二、恶性肿瘤的基因治疗

恶性肿瘤是多基因疾病，它的发生牵连着与细胞增殖、分化相关基因的变异（点突变、缺失、重排等），因此在基因治疗时目的基因的选择是关键问题之一。近年在这方面的基础研究归结起来选择目的基因的思路有如下几个方面：

（一）控制癌相关基因的表达

已知原癌基因的突变、缺失、重排导致激活成为癌基因。抑癌基因的缺失、突变使抑癌作用失活而激活癌基因的作用。因而可采用抑制癌基因表达或转移正常野生型抑癌基因替代突变型的抑癌基因作为治疗肿瘤的方案。

1. 野生型抑癌基因的转移　在P53抑癌基因缺失或突变的肿瘤细胞系中导入野生型P53基因，可抑制肿瘤细胞的增殖。胚胎细胞中P53基因缺失与遗传性Li-Fraumeni综合征（家族性癌症综合症）相关。用野生型P53基因转染替代胚胎细胞中的缺陷基因有可能治疗这种综合征。在某些肿瘤中如组织细胞瘤、乳腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、膀胱癌等有RB抑癌基因的缺失和失活，将RB基因转染入RB阴性或有突变的细胞中可抑制癌的恶性表型。如有人将RB基因cDNA重组到逆转录病毒载体中，转染没有RB表达的视网膜母细胞瘤可降低细胞生长速度，抑制其在软琼脂上形成集落的能力和在裸鼠体内的致瘤性，以上资料说明P53及RB基因有可能用于肿瘤的基因治疗。

2. 反义核酸技术的应用　反义核酸是指按目的基因序列人工合成与之互补的DNA/RNA反义分子，可定向抑制或阻断目的基因的复制和/或表达。反义技术提供了疾病治疗的新手段。这种核酸分子间的相互反应与蛋白质（抗体与抗原）间的相似，成为一种micRNA（mRNA-interfering complementary RNA）“免疫”模式。用这种技术已有人成功地抑制了疱疹病毒、流感病毒、HIV、肉瘤病毒等对组织细胞的侵袭。反义分子特异地封闭肿瘤细胞中某些癌基因的过度表达，从而抑制肿瘤的生长，诱导细胞分化，使恶性表型发生逆转，致瘤性减弱或消失。这些成功的类似结果已在一些研究中观察到（表4-8-1）。

反义分子导入细胞可分两类。一是反义RNA表达重组质粒，即在适当的启动子下游反向插入一段目的基因，构建人工反义基因表达载体。用转移基因的方法转染靶细胞，使反义分子整合进靶细胞染色体基因组中持续表达，封闭内源性相应基因的表达，达到抑制肿瘤生长的目的。另一种反义分子是人工合成寡聚核苷酸（ODN），一般是15～25bp组成的寡核苷酸，可直接注入细胞或体内靶器官。

反义分子有可能最早应用于造血系统癌症的治疗，因为造血细胞增殖能力强，分化过程明显，而且取材较易。近年美国已有人用反义寡核苷酸清除白血病患者骨髓中的恶性细胞，开始了用反义寡核苷酸阻断P53基因异常表达治疗急性髓性白血病患者的尝试。由于反义寡核苷酸应用尚有一些问题

表 4-8-1 癌基因反义分子的抑癌作用举例

目的癌基因	反义分子	靶细胞	对细胞的影响
c-myc	反义 RNA 逆转录病毒重组质粒	人食管癌细胞 EC8712	生长速度↓* DNA 合成↓ 致瘤性↓
	反义 RNA 表达质粒	HL60 及人肺鳞癌细胞胃癌细胞	生长速度↓ 生物大分子合成↓ c-myc 表达↓ 致瘤性↓
c-Ha-ras	15bp 寡核苷酸 反义 RNA 表达质粒	HL60，Ha-ras 转化的 NIH 3T3 细胞	c-myc 表达↓生长↓ 生物大分子合成↓ P21 表达↓ 致瘤性↓
N-myc	反义 RNA 表达质粒	人周围神经上皮癌细胞 CHP100	生长速度↓ DNA 合成↓ 致瘤性↓
bcl-2	反义 RNA 表达质粒	人 T 淋巴细胞瘤 Jarkat 细胞	细胞生长↓ 致瘤性↓

* ↓减低

需解决（如细胞的摄取，体内稳定性）目前主要还处于基础研究阶段，但可以期望在不久的将来反义分子将成为治疗肿瘤、病毒、细菌传染病的重要手段之一。

（二）选择性地保护正常细胞，杀伤肿瘤细胞

有资料表明有些病毒或细菌的酶能使对人体低毒或无毒的核苷类似物代谢，并在其他代谢过程中最终形成细胞毒产物，导致细胞死亡。而哺乳动物细胞中不含有此酶（如疱疹病毒的胸苷激酶）。将此酶基因（或称“自杀”基因）导入肿瘤细胞，并在肿瘤细胞中特异表达，当给药治疗时（如 gancyclovir）此酶将无毒药物转变为有细胞毒性药物，可特异地杀伤肿瘤细胞。

研究工作发现人类肿瘤细胞有多重耐药基因 MDR，其编码的 P-糖蛋白能将药物从胞内泵出胞外，因而降低了细胞内抗癌药物浓度，癌细胞产生耐药现象。如将 MDR 基因导入骨髓细胞可避免药物毒性作用，保护骨髓细胞造血功能，使患者能耐受化疗、增强化疗效果。

（三）肿瘤细胞的免疫修饰

用白细胞介素 2（IL-2），γ-干扰素（IFN-γ）等细胞因子基因转移对肿瘤细胞进行修饰，改变其免疫原性可增强机体的抗肿瘤免疫反应。如将细胞因子基因导入那些可定位于肿瘤的细胞，可在局部持续产生大量细胞因子，高效低毒地发挥抗癌功能。在这方面 Rosenberg 等（1990）首先报导将报告基因（新霉素磷酸转移酶基因）导入肿瘤浸润性淋巴细胞（TIL）作为示踪，发现 TIL 定位于肿瘤并持续表达外源基因 10 个月之久。这证明此种基因转移在肿瘤组织中能定向表达。后又将对肿瘤细胞有高度杀伤力的肿瘤坏死因子（TNF）转染 TIL，用于治疗恶性黑色素瘤患者的临床试验，已从 1990 年开始计划进行 50 例这种治疗的试探。

又如细胞因子转染的细胞，其主要组织相容性抗原复合体Ⅰ型和Ⅱ型（MHC Ⅰ及 MHC Ⅱ）可被诱导，或直接转染 MHC 基因提高肿瘤的免疫原性。

近年有人用激活的 B 淋巴细胞与肿瘤细胞在体外融合，形成杂交细胞。该杂交细胞失去了致瘤性，而增强了其免疫原性，注射了此种杂交细胞的同种动物能抗亲本肿瘤细胞的致瘤作用，可使长瘤动物体内肿瘤消退，说明这种经过免疫修饰的肿瘤细胞刺激了抗肿瘤的免疫应答，是一种肿瘤治疗的途径。

三、心血管疾病的基因治疗

动脉粥样硬化症（AS）的发生与载脂蛋白（APO）及/或低密度脂蛋白受体（LDL-R）基因异常有关，因此可用基因转移方法将正常 APO 或 LDL 受体导入靶细胞表达，可抑制高脂血症和动脉粥样斑块的形成。有人已将 LDL-R 基因逆转录病毒载体导入肝细胞，促进了 LDL 的清除，用于临床治疗高脂血症。血管平滑肌细胞的增殖在 AS 发生中起重要作用，因此抑制平滑肌细胞增殖的有关基因的转染将有可能抑制 AS 的发生。例如有报道将反义 ras 基因、γ-干扰素、TGF-β、IL-8 等基因分别导入高血压大鼠增殖的平滑肌细胞，有效地抑制内皮素和血管紧张素引起的细胞增殖效应。另外，血栓形成是心肌梗塞的常见原因之一。将重组的组织纤维蛋白溶酶原激活剂（tPA）基因或反义的 PA 抑制剂（PAI）基因导入内皮细胞，可防止血栓形成和血管的再狭窄。又如高血压形成中一些蛋白质或多肽类激素起重要作用。心钠素可舒张血管，降低血压，有人将心钠素基因导入实验动物，得到了降压效果。

四、神经系统疾病的基因治疗

（一）神经变性疾病

是一类由于一定区域的神经细胞功能缺损、生理和行为改变，从而造成残疾和死亡。最常见的这类病如早老性痴呆（AD）和帕金森病（PD）。AD 患者胆碱能神经元丧失，移植表达胆碱乙酰转移酶（CHAT）的转基因细胞可在损伤部位产生乙酰胆碱。PD 患者由于中脑黑质多巴胺能神经元变性，分泌的多巴胺减少，引起震颤麻痹等症状。酪氨酸

羧化酶（TH）基因导入细胞，使酪氨酸转化为多巴，后者脱羧生成多巴胺。有人将TH表达质粒在lipofectin介导下直接注入PD鼠纹状体内，可表达外源性TH基因产物，取得显著疗效。

（二）获得性神经系统疾病

如头部创伤、颅内出血或脊髓损伤可移植神经营养因子基因转导的细胞。如将神经生长因子基因转导的成纤维细胞移植于受损脊髓可得到治疗效果。脑肿瘤的基因治疗可利用肿瘤细胞分裂活跃的特点，用高滴度的单纯疱疹病毒（HSV）突变株感染棵鼠胶质瘤细胞而不影响不分裂的正常神经细胞，明显延长肿瘤动物的存活期并使肿瘤消退。亦可用前所述及的“自杀基因”HSV-TK转染加抗病毒药特异地杀伤肿瘤细胞而不影响正常细胞。

（三）神经系统的代谢病

例如溶酶体贮积病是由于某种溶酶体水解酶缺陷造成相关代谢物异常贮积导致的严重疾患，并伴有神经病变。有希望采用正常有关酶基因导入骨髓的基因治疗方法根治此病。又如Lesch-Nyham综合征，是因为缺乏次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)，可考虑用转移正常的HGPRT基因进行基因治疗。

（范慕贞）

参考文献

1. Bruno C., Inhibition of protooncogene expression by antisense oligodeoxynucleotides: Biological and Therapeutic implications, Cancer Res, 1991, 51:4505
2. Feigner, P. L. and Rhodes, G., Gene Therapeutics, Nature, 1991, 349:351
3. Liu, T. J., et al., Growth suppersion of human head and neck cancer cells by the introduction of a wild-type P53 gene via a recombinant adenovirus. Cancer Res, 1994, 54:3662
4. Louis D. ST. and Verma I.M., An alternative approach to somatic cell gene therapy, Proc Natl Acad Sci, USA, 1988, 85:3150
5. Morgan, J.R. et al., Expression of an exogenous growth hormone gene by transplantable human epidermal cells, Science, 1987, 237:1476
6. Nable E. G. et al., Recombinant gene expression in vivo within endothelial cells of the arterial wall. Science, 1989, 244:1342
7. Rubin, E. et al., Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human Apo-I. Nature, 1991, 353:265
8. Toshiyoshi F. et al., Induction of chemosensitivity in human lung cancer cells in vivo by adenovirus-mediated transfer of the wild -type P53 Gene. Cancer Res, 1994, 54:2287
9. Tseng B. Y and Brown K. D., Antisense oligonucleotide technology in the Development of cancer therapeutics. Cancer Gene Therapy, 1994, 1:65
10. Weigler M. et al., Biochemical transfer of single copy eukaryotic genes using total cellular DNA as donor. Cell, 1978, 14:729
11. Williams R. S. et al., Introduction of foreign genes into tissues of living Mice by DNA-coated Microprojectiles, Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88:2726
12. Wilson J M et al, Temporary amelioration of hyperlipidemia in low density lipoprotein receptor-deficient rabbits transplanted with genetically modified hepatocytes. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87:8437
13. Wolf, J A et al, Direct gene transfer into Monse muscle in vivo. Science, 1990, 247:1465
14. 吴旻．基因治疗研究的历史、现状与未来．中国肿瘤生物治疗杂志，1995，2:1
15. Yang N S et al, In vivo and in vitro gene transfer to mammalian somatic cells by particle bombardment. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87:9568

第五篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

医学遗传学基础

刘希贤

1930年5月出生。福建省福州市人。现任同济医科大学医学遗传研究室教授。曾任中国遗传学会教育工作委员会副主任，中华医学会医学遗传学会委员。现为湖北省遗传学会副理事长，中华医学会湖北分会医学遗传学会主任，中国优生科学协会理事。分别担任中华医学遗传学杂志、国外医学遗传学分册及分子生物学分册以及同济医科大学学报编委。从事医学遗传学教学、科学研究以及硕士研究生导师工作。在国内外杂志发表医学遗传学有关科研论著50余篇。参加卫生部规划教材《医学遗传学基础》协编工作。科研成果荣获全国首届优生优育优教展览银奖，分别荣获湖北省人民政府及武汉市人民政府颁发的科学技术进步二等奖及三等奖。

第一章　概　论

医学遗传学（medical genetics）是运用遗传学的原理和方法研究人类遗传性疾病的病因、病理、诊断、治疗和预防的一门学科，包括研究人类（个体和群体）病理性状的遗传规律及其物质基础。它不仅与基础医学密切相关，而且已经深入临床医学各学科之中。研究临床各种遗传病的诊断、产前诊断、预防、遗传咨询和治疗的分支学科称为临床遗传学（clinical genetics）。

医学遗传学主要由下列主要分支学科组成。

（一）人类细胞遗传学（human cytogenetics）

它是研究人类染色体的结构、畸变类型、频率及其与疾病的关系。

临床细胞遗传学（clinical cytogenetics）的任务是鉴别染色体异常，阐明它们与表型之间的关系，并提出正确的诊断和咨询，必要时施行人工流产以防止遗传病患儿的出生。通过研究，目前已认识100余种染色体综合征和10000余种异常的核型。

近年来由于新技术的应用，又形成微细胞遗传学（microcytogenetics）和分子细胞遗传学（molecular cytogenetics），前者是由于高分辨染色体显带技术的应用，对染色体畸变的认识达到了亚带、次亚带甚至更小的水平；后者是综合利用细胞遗传学及分子遗传学有关技术或结合其他某种技术以解决单独应用细胞遗传学技术无法解决的染色体畸变或变异。现在已能用显微切割（microdissection）的方法，切下染色体特定区带进行微克隆，进而认识某区带所含有的基因或DNA序列的本质，从而可以揭示遗传病特别是染色体病发生的奥秘。

（二）人类生化遗传学（human biochemical genetics）

它主要建立于对血红蛋白和先天性疾病的研究。是应用生物化学方法研究人类性状变异的物质基础的学科。

自从Pauling（1949年）发现镰形细胞贫血患者的血红蛋白（HbS）与正常人的血红蛋白（HbA）的电泳行为不同提出分子病（molecular disease）的概念以后，至今已认识分子病有100多种，已证实的遗传性酶病有200多种。现在已能对镰形细胞贫血，α和β地中海贫血，G6PD缺乏症，血友病，苯丙酮尿症（PKU）等严重危害人类生命的遗传病进行产前基因诊断，从而能有效地预防其发生。

分子遗传学是生化遗传学的继续和发展。它用DNA分析法进行基因诊断，特别是对基因结构不清，产物不明，发病机理不详的遗传病进行逆向诊断（reverse diagnosis），如对Duchenne型肌营养不良（DMD），Huntington舞蹈症（HD）等的致病基因均能应用相应探针和技术进行产前基因诊断。由于广泛应用分子生物学技术，在分子代谢病的突变性，癌基因和肿瘤抑制基因的研究方面取得了惊人的进展。另一方面通过改造载体，将目的基因的DNA插入其中，形成重组病毒，转移至缺陷的细胞后，可得到该目的基因的表达，从而使遗传病的基因治疗成为现实，为根治和消灭人类遗传病展现了光辉的前景。

综上所述，以上二个主要分支学科互相补充，使人们能从基因水平揭示各种遗传病本质，从而使遗传病的基因诊断、预防和治疗的措施趋于完善。

在医学遗传学发展过程中还建立起其他分科，如人类群体遗传学（human population genetics），免疫遗传学（immunogenetics），药物遗传学（pharmacogenetics），辐射遗传学（radiation genetics），遗传毒理学（genetic toxicology），体细胞遗传学（somatic cell genetics），行为遗传学（behavioral genetics），发育遗传学（developmental genetics），肿瘤遗传学（cancer genetics），基因诊断（gene diagnosis）。

第一节　遗传性疾病的概念

遗传性疾病（hereditary disease, inherited disease或genetic disease）简称遗传病，是由于遗传物质（染色体或基因）发生突变所引起的疾病，通常在上、下代之间按一定方式垂直传递（vertical transmission）。其特点为：

1. 在有血缘关系的个体之间有一定的发病比例，这是由于通过生殖细胞或受精卵继承了突变了的遗传物质从而呈垂直传递，也是遗传病区别于其他疾病的主要依据之一。

2. 在无血缘关系的个体之间，例如配偶、婶娘、舅母等虽然属于同一家庭，但可以无发病者。

3. 某疾病有特定的发病年龄和病程，如先天性发病或在新生儿期、婴儿期、幼儿期、儿童期、青春期、成年期发病等；病程特点和发展状态也具有特征性。

4. 疾病的发生在单卵双生（monozygotic twins）较异卵双生（dizygotic twins）者为高。这是由于单卵双生有相同的遗传物质所致。

此外，还应弄清遗传病与先天性疾病、家族性疾病之间的关系和区别。

（一）遗传病不一定都是先天性疾病（congenital disease）

先天性疾病是指出生前即已形成的畸形或疾病。如果表现为形态结构异常，则称为先天畸形（congenital malformation）。当一种畸形或疾病是由于胎儿出生前染色体畸变或基因突变并已表达或形成，这种遗传病当然是先天性疾病，例如白化病、先天愚型，先天性聋哑等。但是在胎儿发育过程中由于环境因素的影响，引起胎儿形态或机能的改变所致的先天畸形或出生缺陷（birth defect），这不是遗传物质改变造成的，而是胚胎发育过程受到环境因素的影响所致，虽是先天的，但并非遗传病。如果母亲在妊娠前三个月感染风疹病毒，可使胎儿患先天性心脏病或先天性白内障，这种由环境因素作用引起的疾病很像是遗传物质改变的效应，在遗传学上称为表型模拟（phenocopy）。反之，有些后天的疾病，也可以是遗传病。所谓后天性疾病（acquired disease）是指出生以后，在漫长的生命过程中逐渐形成的疾病。例如，遗传性小脑性共济失调症，出生时一切正常，到 35～40 岁才发病；Huntington 舞蹈病要到几十岁才发病；原发性血色病 80%病例发病年龄在 40 岁以后。所以先天性疾病与遗传病不是同义词，但先天性疾病的含义比遗传病要广泛些。

目前，先天性疾病中，已肯定主要为遗传因素引起的仅占 10%左右，主要在子宫中或产程中后天获得的也仅占 10%左右，尚不能分清（包括遗传与环境因素共同作用）的约占 80%。

（二）遗传病也不一定都有家族性

家族性疾病（familial disease）是指在一个家庭中不止一个成员罹患，表现出某种疾病呈家族聚集现象，这是由于从共同祖先继承了同一致病基因所致。许多遗传病，特别是显性遗传病常见家族聚集现象。例如并指，家族性多发性结肠息肉症等常染色体显性遗传（AD）病常有发病的家族性。然而，同一家族的不同成员由于生活条件相同，某些环境因素所引起的疾病也可表现出发病的家族性，例如麻风，肝炎，梅毒以及由于维生素 C 缺乏而致的坏血病等，就不能认为是遗传病。反之，遗传病也可以是散发的，即所谓散发性疾病（sporadic disease）。例如，一些常染色体隐性遗传（AR）病由于致病基因频率很低，而且只有在致病基因纯合时才发病，所以常常是散发的，如果一对夫妇表型正常但都是某致病基因的杂合子（携带者），出生一个苯丙酮尿症患儿，这种情况下往往是散发的，而且是一个典型的遗传病。即使是常染色体显性或 X 连锁隐性遗传（XR）的疾病，也可以由于患者是首次基因突变产生的，因而可以是散发的；有的遗传病特别是染色体异常的患者由于活不到生育年龄或不育以致观察不到垂直传递而呈散发病例，所以不能认为散发的疾病就不是遗传病。

第二节 遗传病的分类

遗传病可分为五大类。即染色体病（chromosome disorders），单基因病（single-gene disorders），多基因病（polygenic disorders），线粒体基因病（mitochondrial genic disorders），和体细胞遗传病（somatic cell genetic disorders）。

在遗传病的分类中遇到一个重要问题，就是遗传异质性。所谓遗传异质性（genetic heterogeneity）是指表现型一致的个体可具有不同的基因型；应用在遗传病上，则指具有相同或相似临床表现的遗传病（往往诊断为同一疾病），可有不同的遗传基础。目前已知的单基因病病种不断增加，其原因许多是由于诊断技术的进步或又发现不同遗传方式的疾病，这样从原来的疾病中又分出了若干亚型。造成遗传异质性的原因：①是单一基因座位上发生的不同突变造成了复等位基因，例如不同血型（ABO 血型）的人相互输血造成的溶血反应；②是由于不同基因座位的突变，造成相同或相似的表型效应（临床症状和体征）。例如一个代谢过程往往受多个不同座位的基因决定的多种酶所控制，不同座位基因突变所造成的各种酶的变异，均可影响这一代谢过程的进行，因而临床上有相同或相似表现。比如糖原贮积病现已知有 12 种类型，反映出是由于糖原降解过程中 12 种酶或激酶的遗传性缺乏引起的。

认识遗传病的遗传异质性，可以帮助人们发现更多遗传病的亚型；正确理解和诊断有相同临床表现的不同遗传病，对遗传病的预后、预防和治疗都

是重要的。例如同一遗传病的两个隐性致病基因携带者婚配，他们出生患儿的风险是1/4，如果仅有相同临床表现但是不同遗传基础所致的遗传病，则这两种隐性致病基因携带者婚配，他们就无出生患儿的风险。随着研究的深入，一旦弄清各种遗传病的病因，它们之中的一部分，目前属于某一大类的一种遗传病，也许可以划入另一大类中去。

目前已认识的人类单基因病或性状有6678种（1994年）；人类染色体异常综合征已确认近100种，罕见的异常核型约1000余种；已认识的多基因病也不少于100种，总的估计，人群中大约20%～25%的人受某种遗传病的影响。目前遗传病的治疗已有了很大的进展，不仅应用药物治疗，手术治疗，饮食控制治疗，酶的替代治疗等，近年来，还进行了基因治疗的探索，遗传病的根治已是指日可待的事，所以遗传病并不罕见，而且可以预防，也并非“不治之症”，目前只是难治而已。

（刘希贤）

参考文献

1. Connor JM., Ferguson-Smith MA. Essential Medical Genetics. Fourth ed. Blackwell scientific publications, 1993, Chapter 1

2. Thompson M., McInnis R., Willard H. Genetics in Medicine. Fifth ed. Philadelphia: Saunders, 1991, Chapter 1

3. 杜传书，刘祖洞主编．医学遗传学．第二版．北京：人民卫生出版社，1992

第二章 遗传物质——基因和染色体

从细胞水平来看，染色体是遗传信息的载体，也就是遗传的物质基础，从分子水平来看，染色体上的 DNA（deoxyribonucleic acid，DNA）是遗传信息的载体，基因（gene）是有一定遗传效应的 DNA 片段。在 DNA 分子的碱基顺序编码中、贮存着遗传信息（genetic information），遗传物质（genetic material）就是 DNA。真核细胞的遗传物质除染色体 DNA 外，还有线粒体 DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）。由染色体携带的基因，在世代传递中是遵循孟德尔定律的，而线粒体基因是遵循母系遗传的传递规律。遗传病是由于 DNA 序列改变所引起的。为了便于理解遗传病的染色体及基因分析、诊断及防治方法，本章将介绍一些有关染色体和基因的基础知识。

第一节 基 因

一、基因的结构

真核生物的基因基本上都是由编码顺序和非编码顺序两部分组成。编码顺序是不连续的，被非编码顺序分隔开来，形成镶嵌排列的断裂形式，故称断裂基因（split gene）

（一）外显子和内含子

编码顺序称外显子（exon），非编码顺序称内含子（intron）。二者间插排列。不同基因的结构复杂程度不同，所含内含子的数目和大小相差非常悬殊。如人的血红蛋白β链上的每个珠蛋白基因，都是由 3 个外显子和 2 个内含子组成，全长 1.8kb，共编码 146 个氨基酸。其中短的内含子只有 125～150bp，长的可达 800～900bp。内含子在基因的表达调控上有重要意义。

基因中的内含子，在转录后被切掉，这样编码肽链不同区域的外显子就拼接起来，翻译成一定基因产物（图 5-2-1）。

每一个断裂基因在第一个外显子和第末个外显子的外侧，都有一段不被转录的非编码区，称为侧翼序列（flanking sequence）。

（二）外显子与内含子接头

断裂基因虽含有多数外显子和内含子，但是每个外显子和内含子接头区，都是一段高度保守的共有序列（consensus sequence），这是 RNA 剪接的信号。每个内含子的 5′端开始的两个核苷酸都是 GT，3′端末尾的两个核苷酸都是 AG。这种接头形

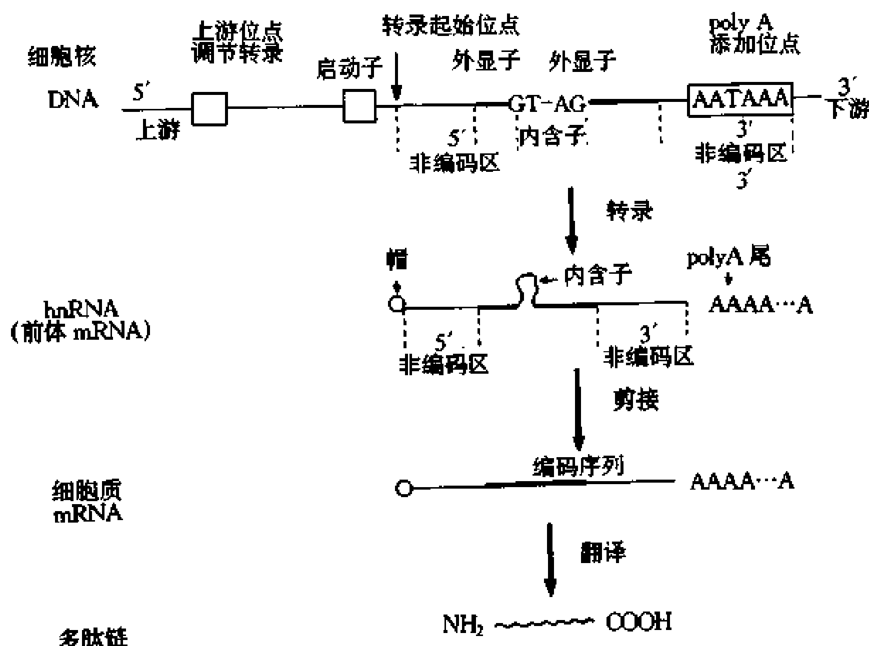


图 5-2-1 断裂基因及其表达示意图

式称为GT-AG法则，普遍存在于真核生物的基因中，这表明真核生物中存在着内含子剪切和外显子拼接的共同机制。

（三）侧翼序列

侧翼序列虽不被转录和翻译，但是，它常常含有基因调控序列，对该基因的活性有重要影响。

1. 启动子　启动子（promoter）包括几种不同的序列，能促进转录过程。

（1）TATA框：TATA框又称Hogness框（TATA box or Hogness box）位于转录起始点上游，-19～-27bp处，它是一段高度保守序列，由7个碱基组成，即TATA $\frac{A}{T}$A $\frac{A}{T}$，其中只二个碱基可有变化。TATA框的存在能与转录因子TFII结合、再与RNA聚合酶Ⅱ形成复合物，从而准确识别转录起始点，促进转录水平。

（2）CAAT框：CAAT框（CAAT box）位于转录起始点上游-70～-80bp，也是一段保守序列，由九个碱基组成，即GG $\frac{C}{T}$CAATCA，其中只有一个碱基可变化。CAAT框能与转录因子CTF结合。CAAT框有促进转录的功能。

（3）GC框：GC框（GC box）是由GGCGGG组成，位于CAAT框的两侧。GC框能与转录因子Sp1结合。GC框也有激活转录的功能。

2. 增强子　增强子（enhancer）是一段DNA序列，可在转录起始点上游或下游，能增强启动子的转录效率，其作用方向可以是5′→3′，也可以是3′→5′。增强子的核心序列是TGGAAG，是真核基因高效转录必不可少的。

3. 终止子（terminator）是由回文序列及特定保守序列AATAAA所组成。AATAAA是多聚腺苷酸化附加的信号。此信号的下游为一回文顺序，是转录终止信号。

二、基因的复制

基因的复制（replication）是以DNA复制为基础的。

（一）复制子

真核生物每条染色体都是由一个DNA分子组成，DNA复制方式与原核生物基本一致。DNA复制的单位叫复制子（replicon），每个复制子都有一个复制起点（origin）。但在DNA分子上有多个复制起点。从起点开始双向复制，在起点两侧各形成一复制叉（replication fork），随着复制叉的移动，相邻复制子汇合相联在一起（图5-2-2）。当所有复制子都汇合连接成两条连续的DNA分子时，则复制完成，复制的顺序有先后不同。常染色质部分复制较早。异染色质部分复制较晚，称为迟复制（late replication）。

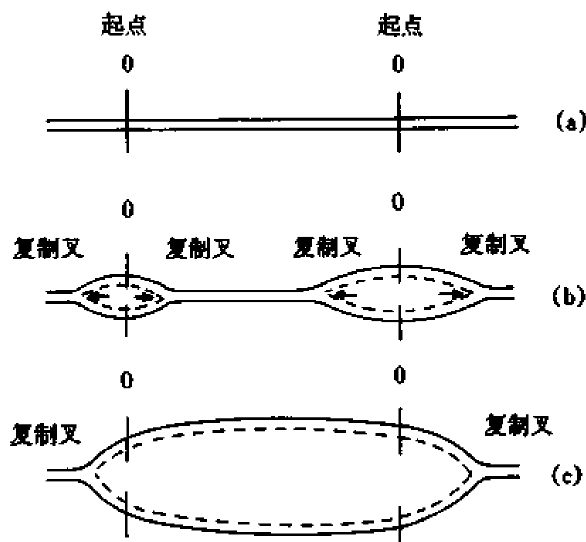


图5-2-2　真核生物DNA的双向复制
（a）DNA双螺旋示起点　（b）两个复制子由起点双向复制　（c）相邻复制子汇合

（二）半不连续复制与半保留复制

DNA的复制是从起点开始，双向复制，也就是说，起点的一侧为3′→5′方向，另一侧为5′→3′方向，因此，每一股以亲链为模板所合成的互补链是以起点为分界的。一侧为沿5′→3′方向连续合成的前导链。另一侧则为反5′→3′方向的后随链。后随链是以5′→3′冈崎片段不连续方式合成的（图5-2-3），故DNA复制是半不连续复制（semidiscontinuous replication）。前导链和后随链均以亲链为模板，各合成了1股新的互补链，组成的两个DNA分子，所以DNA复制是半保留复制（semiconservative replication）。

三、基因的表达

基因表达（gene expression）是DNA分子贮存的遗传信息经过转录（transcription）为RNA分子所携带，再由mRNA将所携带的遗传信息翻译（translation）成特定的蛋白质多肽链。所以基因的表达包括转录和翻译两个过程。

（一）转录

基因的转录是在核中进行的，以DNA的反编码链（anticoding strand）即模板链为模板。从起始点（initiation site）开始，按碱基互补的方式，合

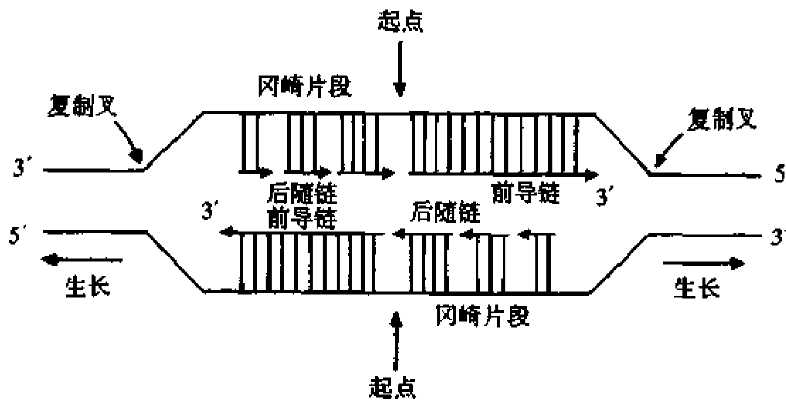


图 5-2-3 真核生物 DNA 半不连续复制

成一个 RNA 分子，这种 RNA 称为核内异质 RNA（heterogeneous nuclear RNA，hnRNA）又称前信使 RNA（pre-mRNA）。hnRNA 经过戴帽（capping）、加尾（tailing）及剪接（splicing）等加工过程，才能形成成熟的 mRNA。hnRNA 在核内的时间很短，只有 5～15 分钟，经加工后，mRNA 才被释放到细胞质内进行翻译。

1. 戴帽　所有真核生物的 mRNA 在 5′端都有一甲基化帽（methylated cap），即 7 甲基鸟嘌呤核苷酸帽（m7′G），形成了帽 0（cap0）。但在所有的真核生物中（单细胞有机体除外），都紧接着在起始的第一个核苷酸的核糖 2′-OH 上也甲基化。这样，就又形成了帽 1（cap1）。

mRNA 戴帽的作用有三：一是有效地封闭了 RNA5′末端，使之免受降解，增强了 mRNA 的稳定性；二是帽的结构提供核糖体识别位点，促使 mRNA 和核糖体的结合，为蛋白质的合成所必需，三是可加快剪接速度。

2. 加尾　mRNA 在进行 5′端戴帽的同时，在 3′端进行修饰。真核基因的 3′端有一段序列 AATAAA。这个序列是 mRNA3′端附加 polyA 的信号。当转录到这一序列的下游区，核酸酶识别这一序列，并在这一序列下游 10～15 碱基处切断磷酸二酯键，在 polyA 聚合酶催化下，在 3′OH 处加上 100～200 个腺嘌呤核苷酸，形成 polyA 尾，这一反应称多聚腺苷酸化（polyadenylation）反应真核生物 mRNA3′端多聚腺苷酸化反应的作用尚不清楚，可能使 mRNA3′末端稳定，不受酶的破坏，并可促使 mRNA 由核转运到细胞质中。

3. 剪接　剪接（splicing）是指将 hnRNA 中的内含子切掉，然后把各个外显子拼接起来形成 mRNA。

剪接过程的完成有赖于核内小 snRNA（small nuclear RNA，snRNA）的作用。snRNA 约含 250 个核苷酸，与 30 多种蛋白质分别结合后形成不同的 snRNP。不同的 snRNP 被称为 U_1、U_2、U_4、U_5、U_6 等。snRNP 通过 RNA-RNA 互补，可识别内含子中 RNA 特定序列。各种 snRNP 在剪接过程中，形成剪接体（spliceosome），使内含子以套索（lariat）形式被切掉，并将两个外显子的断头连接好。

差别剪接或变异剪接（differential splicing or alternative splicing）：在细胞中经常发生不按常规进行的剪接，可形成不同的 mRNA，合成不同的蛋白质，这种剪接方式称为变异剪接或差别剪接。如第一个内含子与第二个内含子组装形成剪接体，这样 mRNA 上就少了一个外显子，某一外显子可保留也可剪除，也可部分保留，所产生的蛋白质，就会是多种多样的。肌钙蛋白 T（troponin-T）基因可产生 64 种变异蛋白。同一基因在不同组织和细胞中通过变异剪接产生不同的蛋白质，使这些分化的细胞执行特异的功能。同一基因可在不同的发育阶段，表达不同的蛋白质产物，使细胞进入不同的分化方向。基因的变异剪接在机体发育过程中对一些基因的启动或关闭有调控作用。

（二）翻译

翻译是在细胞质中核糖体（ribosome）上进行的。mRNA 作为蛋白质合成的模板，tRNA 转运氨基酸阅读 mRNA 中的遗传密码，将氨基酸转运到特定位置并相连成多肽链这个过程称为翻译（translation）。

mRNA 分子中碱基顺序就是组编的遗传密码。生物界有统一的遗传密码。3 个相邻的核苷酸碱基组成一个三联体，特定的 3 个碱基顺序构成 1 个密

码子（codon）。一个密码子对应一种氨基酸。U、C、A、G四个碱基，随机组合可以组成 $4^3=64$ 种密码子，其中61种是各种氨基酸的编码，有3种密码子UAA、UAG、UGA是多肽链合成的终止信号。AUG是甲硫氨酸的密码，也是蛋白质合成的起始信号。因为只有20种氨基酸，所以大多数氨基酸都有二种以上的密码子（表5-2-1）。如CAU、CAC为组氨酸编码、CGU、CGC、CGA、CGG、AGA、AGG都为精氨酸编码。

表5-2-1　遗传密码

5′第一核苷酸	第二核苷酸				3′第三核苷酸
	U	C	A	G	
U	苯丙氨酸 苯丙氨酸 亮氨酸 亮氨酸	丝氨酸 丝氨酸 丝氨酸 丝氨酸	酪氨酸 酪氨酸 终止 终止	半胱氨酸 半胱氨酸 终止 色氨酸	U C A G
C	亮氨酸 亮氨酸 亮氨酸 亮氨酸	脯氨酸 脯氨酸 脯氨酸 脯氨酸	组氨酸 组氨酸 谷氨酰胺 谷氨酰胺	精氨酸 精氨酸 精氨酸 精氨酸	U C A G
A	异亮氨酸 异亮氨酸 异亮氨酸 甲硫氨酸	苏氨酸 苏氨酸 苏氨酸 苏氨酸	门冬酰胺 门冬酰胺 赖氨酸 赖氨酸	丝氨酸 丝氨酸 精氨酸 精氨酸	U C A G
G	缬氨酸 缬氨酸 缬氨酸 缬氨酸	丙氨酸 丙氨酸 丙氨酸 丙氨酸	门冬氨酸 门冬氨酸 谷氨酸 谷氨酸	甘氨酸 甘氨酸 甘氨酸 甘氨酸	U C A G

1. 多肽链的合成　真核生物中是由核糖体40S小亚基和甲硫氨酰（met）-tRNA的复合物，通过与mRNA的5′端帽结合蛋白（cap-binding protein）的作用结合到mRNA上。找到起始信号AUG后，与核糖体60S大亚基结合成完整的核糖体时开始翻译。沿着mRNA向3′方向运行，tRNA按顺序带来相应的氨基酸，在肽基转移酶（peptidyl transferase）的催化下，形成肽键，当核糖体移至mRNA的终止信号时，多肽链合成终止。

2. 翻译后修饰　多肽链形成后，需要进一步加工，才能成为有功能的成熟的翻译产物。加工的方式有脱甲酰基、乙酰化、多肽链磷酸化、糖基化及多肽链切割等。如胰岛素的合成，胰岛素基因的初级翻译产物为胰岛素原（proinsulin），是由86个氨基酸组成的多肽链，包括A、B、C三段。切除C段后就形成二条多肽链：A链及B链，再以二硫键相连，折叠成有功能的胰岛素，这时的胰岛素只含有51个氨基酸。

（三）DNA转录及蛋白质合成的抑制剂

医学中常用的抗生素，往往都能抑制细菌的DNA转录与蛋白质合成，阻断从DNA到蛋白质过程中的特定步骤。如利福平是细菌RNA聚合酶的强烈抑制剂，四环素阻止氨基酰tRNA结合到核糖体上，放线菌素D与DNA紧密结合从而阻断DNA聚合酶的移动、阻止RNA链的延长。所以这些抗生素已广泛用于医学领域中。

四、基因重组

基因重组（gene recombination）是生物遗传的基本现象。

基因重组可分二种类型：同源重组（homologus recombination）与专一性位点重组（site-specific recombination）。

同源重组是指DNA序列同源性依赖的重组，遗传交换发生在同源DNA序列之间，是在二个亲本DNA分子间相互交换对等的部分，如真核生物减数分裂过程中同源染色体之间的联会交换以及真核生物细胞分裂过程中姐妹染色单体交换（SCE），细菌的转化、接合、转导及某些病毒的重组等都属于这种类型。同源重组可发生在二条同源DNA顺序中的任何一点，但有重组热点。

专一性位点重组是不依赖于DNA的同源性，只是在二个参加重组的DNA分子一条链或二条链上特异核苷酸序列处发生交换，但必须有位点专一性的蛋白质因子来介导。λ噬菌体的整合和切除是典型的专一性位点重组。λ噬菌体可在大肠杆菌染色体上出出进进。这是由于编码的λ整合酶可识别两段非同源的DNA序列：一段在噬菌体环状DNA上，一段在大肠杆菌染色体DNA上。重组酶使细菌和噬菌体DNA中同样切割末端重接。这样λ DNA就整合到细菌基因组中。反之，λ噬菌体也可以从特定位点上切割下来。这个特异的核苷酸序列为15个核苷酸5′-GCTTTTTTATACTAA-3′，为富含AT的序列。

第二节　染色体

染色体（chromosome）是基因的载体，是细胞中遗传物质的存在形式，细胞有丝分裂中期形成典型的结构。染色体数目和形态结构相当稳定，一旦染色体数目或形态发生改变，都将形成严重的遗传病，称染色体病（chromosome disease）。

一、染色质的分子组成

染色质的基本成分除DNA外，还有组蛋白

(碱性蛋白)，少量的 RNA 和一定量的非组蛋白(酸性蛋白)，DNA 与组蛋白的重量比，较为稳定，总是接近 1:1。DNA 与非组蛋白的比例因生理状态而异，且变化较大。

每个体细胞中染色质所含的 DNA，构成两个基因组 (genome)。每个基因组的 DNA 约含 3.2×10^9 个碱基对。这些 DNA 在结构和功能上是不相同的。

(一) 单一序列

在人类基因组中，单一序列 (unique sequence) 约占 DNA 的 60%～65%，这种序列在一个基因组中只有一个拷贝。它构成编码蛋白质或酶的基因，称为结构基因 (structural gene)。一个人类基因组含 5～10 万个结构基因。其中一部分可以形成有几个或十几个拷贝的基因家族。单一序列常被重复序列隔开。

(二) 重复序列

重复序列 (repetitive sequence) 在一个基因组中有多数拷贝，又可分为几类：

1. 高度重复序列 (highly repetitive sequence) 其长度只有 2、4、6、8 等几个 bp，最长的序列也只有 200bp，但重复次数为 10^6～10^8。例如，$(GC)^n$、$(CA)^n$ 和 $(GATA)^n$。在氯化铯密度梯度离心中，由于 G-C 重于 A-T，当重复序列的 G-C 与 A-T 比率有差异时，可在 DNA 主峰旁形成卫星 DNA 峰，称为卫星 DNA (satellite DNA)，卫星 DNA 构成着丝粒、端粒和 Y 染色体长臂上的异染色质区。

高度重复 DNA 不能转录，它们参与染色体结构的维持，形成结构基因的间隔，还可能与减数分裂中同源染色体的联合配对有关。

2. 中度重复序列 (moderately repetitive sequence) 重复频率在 10^3～10^5 之间，复性速度慢于高度重复序列，而快于单一序列。有种的特异性。

人类中度重复序列的长度和拷贝数很不一致。长度小于 500bp，拷贝数约 10^5 次以上，分散在整个人类基因组中，平均间隔距离约为 2.2kb，这些短重复序列称为短序列型 (SINEs)。长度大于 1000bp，拷贝数约 10^4 次左右，称为长序列型 (LINEs)。在结构基因之间、基因簇中以及内含子和卫星 DNA 之内，都已发现这些短、长二种中度重复序列，但还未在编码区发现这种序列。

(1) Alu 家族：Alu 家族 (Alu family) 是人类基因组中特有的含量最丰富的中度重复序列家族。由 300bp 的短序列构成，拷贝数约为 5×10^5。300bp 的 Alu 顺序中含有一个限制性内切酶 Alu Ⅰ 识别的特异序列 AGCT，因此 Alu 序列可被 Alu Ⅰ 裂解为 170bp 和 130bp 二个片段。平均每 5kb DNA 中就有一个 Alu 序列，散在地分布于整个人类基因组中。每一个 Alu 序列的 3′端都富含 dAMP。

由于人类 Alu 序列大量分布于 hnRNA 中，因此，Alu 序列可能是在 RNA 聚合酶Ⅱ的作用下与其它邻近基因一起转录，在 RNA 加工过程中被切除。Alu 序列可能与转录调节、DNA 复制的启动子及 hnRNA 加工有关。

(2) Kpn Ⅰ 家族：Kpn Ⅰ 家族 (Kpn Ⅰ family) 是中度重复序列中仅次于 Alu 家族的第二个大家族。用限制性内切酶 Kpn Ⅰ 消化人的 DNA 时，可分为 4 个长度不同的 DNA 片段，分别为 1.2、1.5、1.8、1.9kb。Kpn Ⅰ 家族成员的序列较长，属于长序列型。它与 Alu 家族相似，是由 RNA 聚合酶转录物，经反转录成互补 DNA (cDNA)，然后又重新插入人类基因组 DNA 中形成的。

总之，绝大多数重复序列只不过是过剩的 DNA，但有一些重复序列具有特殊的功能。可能与基因表达的调节，同源染色体配对和重组的促进，染色体结构的维持，mRNA 前体加工的调节及 DNA 的复制等有关。

(三) 多基因家族

多基因家族 (multigene family) 是指由某一祖先基因 (ancestral gene) 经过重复和变异所产生的一组基因。多基因家族成员可以成簇地分布于几条不同的染色体上，也可以成簇地集中于一条染色体之内。如珠蛋白、干扰素、管蛋白、肌动蛋白以及 rRNA 等都是多基因家族。

珠蛋白基因家族是由 α 珠蛋白基因簇和 β 珠蛋白基因簇组成。α 珠蛋白基因簇是由五个相关基因组成，它们排列在第 16 号染色体上，顺序是 5′-ζ-ψζ-ψα_1-α_2-α_1-3′。胚胎基因 ζ 有功能，胚胎基因 ψζ 和成人基因 ψα_1 是假基因，基因 α_1 及 α_2 为 α 基因的二个拷贝，均有功能，编码相同的蛋白质。α 珠蛋白基因簇的总长度约为 28kb。β 珠蛋白基因簇是由 6 个相关基因组成，它们排列在第 11 号染色体上，顺序是 5′-ε-Gγ-Aγ-ψβ-δ-β-3′。胚胎基因 ε、胎儿基因 Gγ、Aγ 及二个成人基因 δ、β 均有功能。ψβ 是一个假基因。α 和 β 珠蛋白基因簇有共同的特点，不同的基因在顺序上有高度的一致性。这就提示它们是由一个祖先珠蛋白基因经过重复复制而来的，因此它们属于一个多基因家族。

（四）假基因

多基因家族的某些成员并不产生有功能的基因产物，这些基因称为假基因（pseudogene）。假基因的核苷酸顺序组成与具有活性相应的基因非常相似，但不能表达，不具有正常功能。假基因与有功能的基因是同源的，起初可能也是有功能的基因，后来由于小的插入或缺失或点突变等原因，失去了活性，或只产生无功能的基因产物。

（五）超基因

人类基因组中有几个大的基因簇。在一个簇内含有几百个功能相关的基因，它们位于特殊的染色体区段。这些基因簇称为超基因（supergene）。如免疫球蛋白重链和轻链复合体和人类主要组织相容性复合体 MHC 等都是超基因。

人类免疫球蛋白是由两个重链和两外轻链连接而成，轻链有二种类型，即 κ 和 λ。κ 轻链基因簇位于第 2 号染色体短臂，λ 链基因簇位于第 22 号染色体臂。重链基因簇位于第 14 号染色体长臂。它们分别含有几百个 V 基因、几个 J 基因和 D 基因及一或几个 C 基因。

二、染色体的分子结构

每条染色体无论是在间期或分裂期，都是由一条双螺旋 DNA 分子盘绕折叠所构成。人类一个基因组 DNA 含 3.2×10^9 碱基对，分布在 23 条染色体上，平均每条染色体的 DNA 含 1.3×10^8 碱基对。一个基因组 DNA 的总长度以每碱基对相距 0.34nm 计算，共长约 110cm，每条染色体上 DNA 的总长度平均约为 5cm，这么长的 DNA 分子怎样包装到微小的细胞核和染色体中呢？这是由于存在着复杂的包装过程。

（一）染色质的结构单位-核小体

染色质是间期核中染色体的存在形式，基本上由无数个重复的结构单位构成，这些结构单位称为核小体（nucleosome）。核小体由一条 DNA 双螺旋分子串联起来（图 5-2-4），形成一串念珠。每个核小体分为核心（core）和连接区（linker）二部分。核心是由组蛋白 H_2A、H_2B、H_3、H_4 各二分子形成的组蛋白八聚体及围绕在八聚体周围的 DNA 所组成。这段 DNA 称为核心 DNA，约有 140 个碱基对，象带子一样，绕其外周 $1\frac{3}{4}$ 圈。两个核心之间的 DNA 链称连接区。这段 DNA 一般长约 60 个碱基对。组蛋白 H_1 位于连接区 DNA 表面。连接区 DNA 的长度差异很大。

（二）核小体包装成染色质与染色体

间期核中，染色质中可见到松散成串相连的核小体形成直径约 11nm 的细丝。这种结构中，DNA 的长度已压缩成 $\frac{1}{7}$，但是其螺旋化程度低，相当于常染色质。常染色质的 DNA 有转录活性。核小体近一步螺旋化，每 6 个核小体形成一旋，就形成外径约 30nm 的螺线管（solenoid）。螺线管的 DNA 长度又压缩了 6 倍，螺旋化程度高，相当于异染色质。异染色质的 DNA 无转录活性，其复制时间也晚于常染色质区。

在分裂期中，螺线管进一步盘曲，折叠，构成染色单体的不同部分。两条染色单体所形成的染色体直径约为 1400nm。这样，经过几级包装，染色体 DNA 的长度已压缩到原始长度的万分之一（图 5-2-5）。

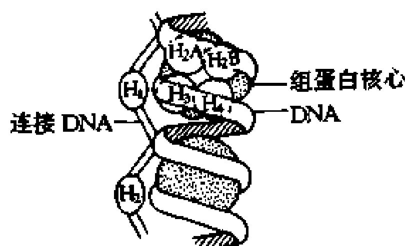


图 5-2-4 核小体模式结构

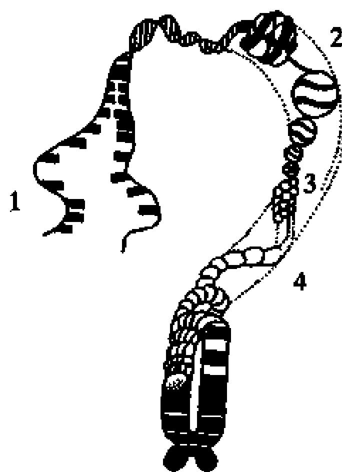


图 5-2-5 由 DNA 分子到染色单体的包装过程

1. DNA分子（直径2nm） 2. 核小体（直径10nm） 3. 螺线管（直径30nm） 4. 超螺线管（直径400nm）

三、中期染色体

（一）染色体的形态结构和类型

染色体在细胞间期是丝状结构，能被碱性染料

着色，所以叫染色质。当细胞进入分裂期时，伸展的染色质经过高度螺旋、紧密盘曲折叠后，才显示出一定形态结构的棒状染色体。在细胞分裂的中期，染色体轮廓结构清楚，因而最有利于观察。每一中期染色体是由两条染色单体（chromatid）组成。两条染色单体在着丝粒（centromere）处相连，该处为染色体的缢缩处，故又称为主缢痕。着丝粒将染色体横向地分为长臂和短臂（图 5-2-6）。两臂末端部分为端粒（telomere）。细胞分裂时，纺锤丝并不是与染色体的着丝粒直接相连，而是与着丝点或动原粒（kinetochore）相连。着丝点是附着于染色体着丝粒两侧的盘状结构，是由蛋白质组成的。着丝点在细胞分裂中与染色体的运动密切相关。失去着丝点的染色体片段通常不能在分裂后期向两极移动而丢失。

根据着丝粒的位置，人类染色体可以分为三种：①近中着丝粒染色体，着丝粒位于或靠近染色体中点，将染色体分为长度相近的两个臂；②亚中着丝粒染色体，着丝粒偏于一端，将染色体分为长短明显不同的两个臂；③近端着丝粒染色体，着丝粒靠近一端，人类没有真正的端着丝粒染色体（图 5-2-6）。

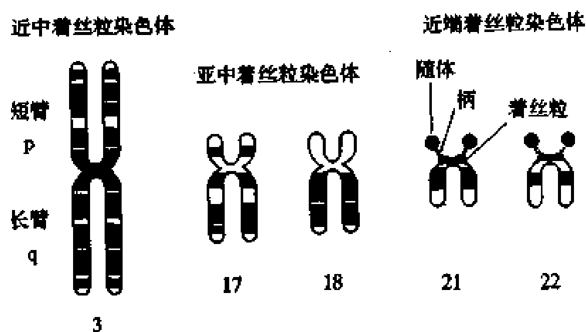


图 5-2-6 染色体一般形态与着丝粒不同位置的类型模式图

在中期染色体上还可以看到如下的结构：

次缢痕：为染色体上狭窄和浅染的区域，它比较常见于 1、9、16 号及 Y 染色体，但并不是这些染色体必有的特征。

随体：在近端着丝粒染色体的短臂上，由于常有次缢痕（又称随体柄）的存在，致使末端的染色体物质与其余部分仅以一丝相连，而呈小球状，称为随体（satellite）。任何近端着丝粒染色体均可有随体，随体的形态和数量是按孟德尔方式遗传的。在个体的所有细胞都是一致的，但在群体中各人不同。

近端着丝粒染色体短臂上的次缢痕（随体柄）区是核糖体 RNA 基因所在之处。它们产生含 RNA 的核仁，因而被称为核仁组织区（nucleolus organizer region，NOR）。可用特殊的银染法深染。

（二）染色体的数目

人体体细胞具有 46 条染色体，其中 44 条（22 对）为常染色体，另两条与性别分化有关，为性染色体，性染色体在女性为 XX，在男性为 XY。体细胞中有两个染色体组，每个染色体组为 23 条染色体，1 组来自父源，1 组来自母源，为二倍体（diploid），用 2n 表示。每对染色体的成员是同源的，一条来自父源，一条来自母源，称为同源染色体（homologous chromosome）。卵细胞和精子有 23 条染色体，分别为 22 + X 和 22 + Y 或 22 + X。性细胞中只有一个染色体组，为单倍体（monoploid），用 n 表示。

（三）核型和分组

任何一条染色体最重要的形态特征是其着丝粒的位置和相对长度。着丝粒将一条染色体分为短臂（以 p 表示）和长臂（以 q 表示）。着丝粒的位置可在显微镜下直接观察，并作精确的测量。将一个细胞内的染色体按照一定的顺序排列起来所构成的图像称为该细胞的核型（karyotype）。这通常是将显微摄影得到的染色体照片剪贴而成（图 5-2-7）。通常一个细胞的核型可代表该个体的核型。核型如用模式图的方式表示，则称为组型（idiogram）。

非显带染色体核型　在显带技术发明以前，人们主要根据丹佛会议所规定的两条原则对染色体进行排列：一是染色体的大小（即长度），二是着丝粒的位置。根据大小将人类染色体顺次由 1 编到 22 号，并分为 A、B、C、D、E、F、G 等 7 个组。后来发现，仅根据大小和着丝粒的位置，要准确地鉴别多数组内染色体的号数是困难的。按照大小，当时将 X 和 Y 染色体分别归入 C 组和 G 组。图 5-2-7 为一个未显带的核型图。

A 组：包括第 1～3 对，1 号为大的近中着丝粒染色体。2 号为亚中着丝粒染色体。3 号为近中着丝粒染色体。根据大小和着丝粒位置彼此易于区别，1 号染色体长臂有一次缢痕。

B 组：包括第 4～5 对。为大的亚中着丝粒染色体，彼此不易区别。

C 组：包括第 6～12 对及 X 染色体。为中等大小的亚中着丝粒染色体。9 号长臂有一次缢痕，C 组染色体彼此不易区别。X 染色体大小介乎 7～8 号之间。

D 组：包括第 13～15 对。为中等大小的近端着丝粒染色体，在它们的短臂上都具有随体。

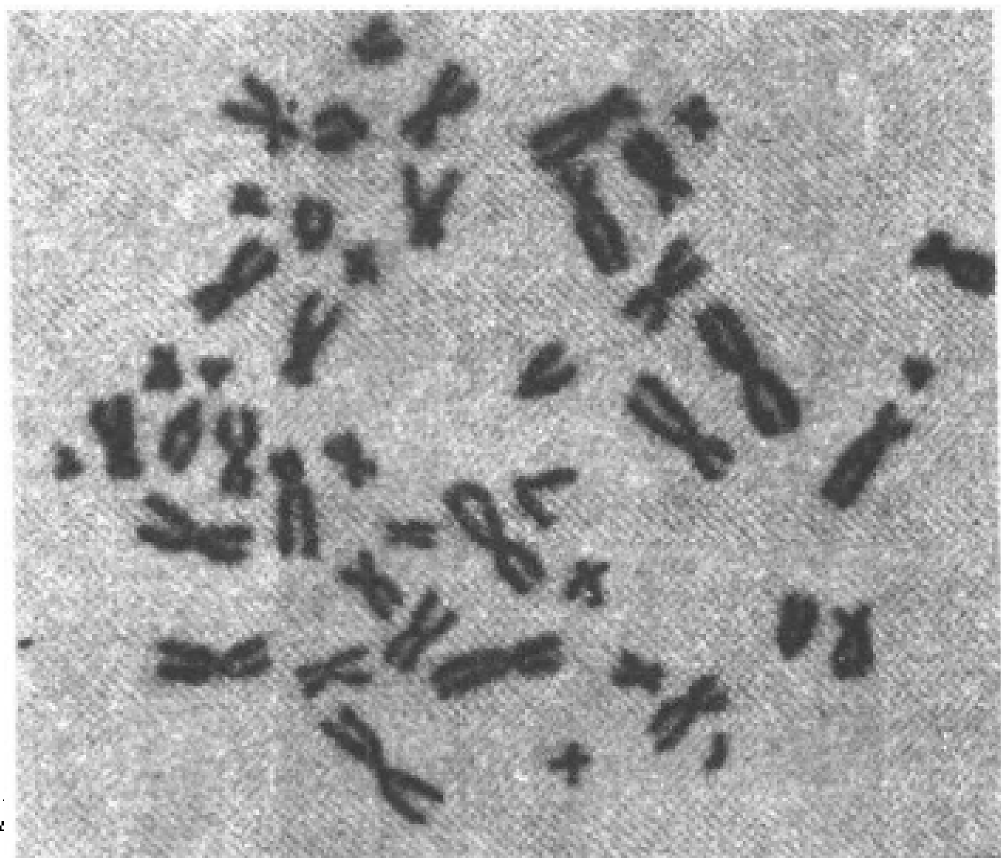


图 5-

E 组：包括第 16～18 对。较短。16 号属近中着丝粒染色体，带有一次缢痕，17 号和 18 号为亚中着丝粒染色体。

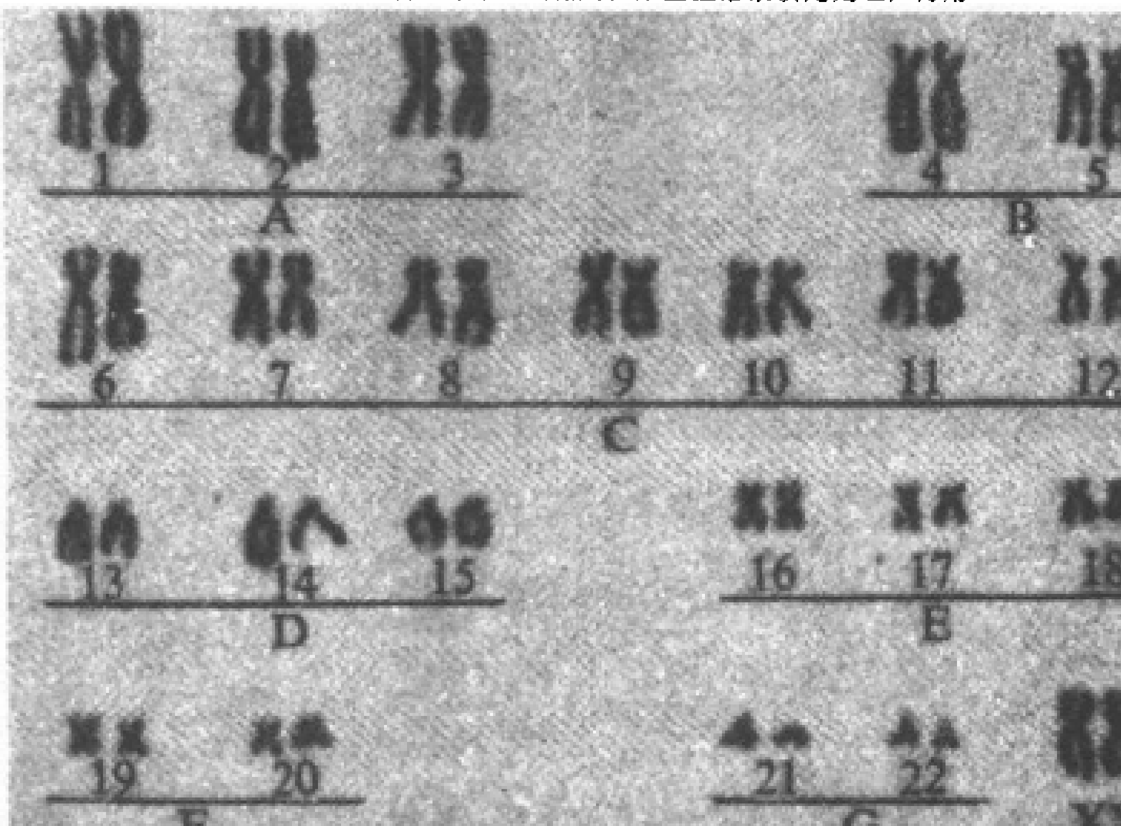
F 组：包括第 19～20 对，为短的近中着丝粒染色体。

G 组：包括第 21～
的近端着丝粒染色体，
体上无随体。

显带染色体：在末
染色体的形态识别 1、
还可以识别 Y 染色体，
大多数染色体。因之 7
发明是细胞遗传学发展
学家卡斯柏逊（Casper
子奎吖因（quinacrine
发现在荧光显微镜下，
窄和亮度不同的辉纹，
其独特的带型。借助于

每一条染色体。

用奎吖因显带的方法为 Q 显带。但很快就发现，将染色体标本用热、碱、多种蛋白酶（如胰酶等）、尿素、去垢剂及某些盐溶液预先处理，再用



1978，并几经修改。我国一些实验室协作也公布过G显带模式图和识别参考图。

染色体带的命名：把明显和稳定的形态学特征，如着丝粒、端粒和明显的染色体深染带或浅染带作为染色体的界标（landmark），界标可将染色体臂（p表示短臂、q表示长臂）分成若干区。区（region）的定义是一个染色体上位于两个相邻的界标之间的任一区段。每个区又分成若干个带（band）。每个区和带的序号是从着丝粒开始，沿着短臂或长臂向远端连续编号。例如，1号染色体的

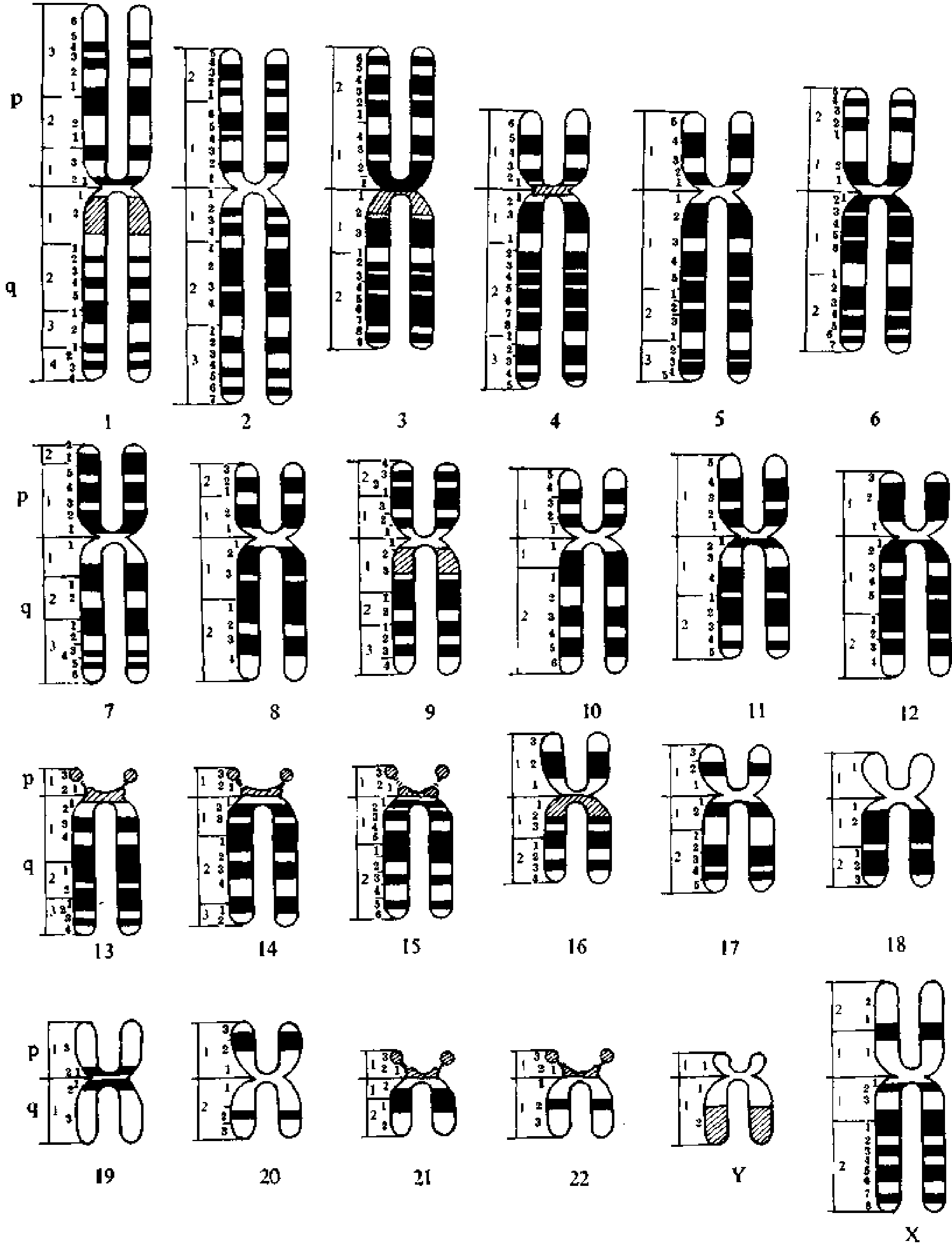


图5-2-8（1） 显带染色体模式图（巴黎会议，1971）

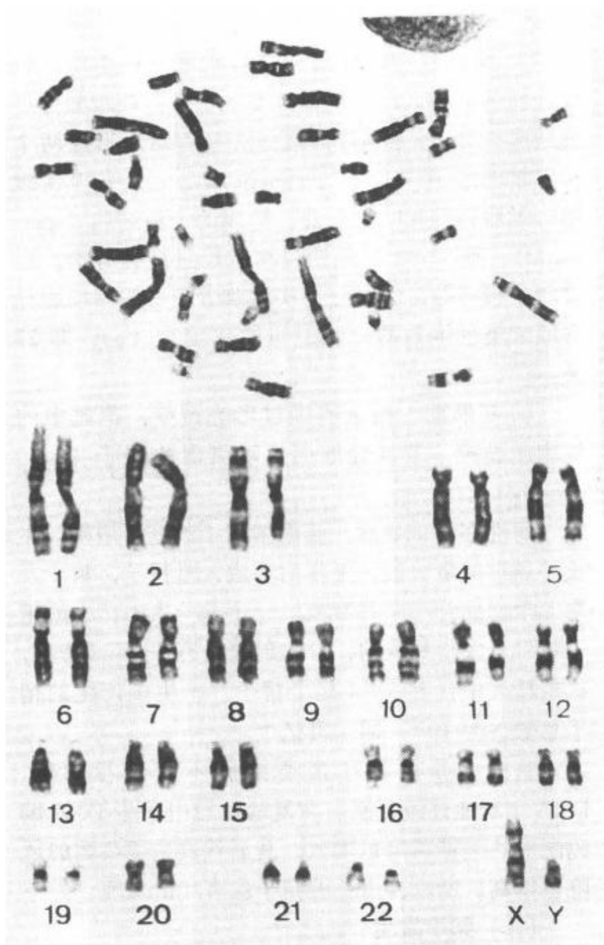


图 5-2-8（2）　一个男性 G 显带的中期分裂象

短臂（p）有 3 个区；1 区有 3 个带，2 区有 2 个带，3 区有 6 个带。长臂（q）有 4 个区；1 区有 2 个带，2 区有 5 个带，3 区有 2 个带，4 区有 4 个带（图 5-2-9）。当要指出某一特定染色体带时，必须依次写出染色体号数、臂的符号、区号和在该区的带数，不要空白或标点。如 1p31 表示 1 号染色体短臂 3 区 1 带。如果 1 个带需要再分，则原来带名之后加小数点，再写上亚带号。亚带也是由着丝粒向远端依次编号。如 1p31.1 即表示 1 号染色体短臂 3 区 1 带 1 亚带。

高分辨显带染色体：中期染色体经历了收缩变短和带纹融汇的过程，因而显示的带纹数有限。例如巴黎会议模式图中，一套单倍染色体共有 322 条带。70 年代后期，由于细胞同步化方法的应用和显带技术的改进，人们已能得到更长和带纹更加丰富的染色体。这种染色体称为高分辨显带染色体。它能提供染色体及其畸变的更多细节，有助于发现更多细微的染色体异常，使染色体结构畸变的断点定位更加准确，因而能为临床应用提出可靠的指标，运用这些知识，可以检测各种有害射线，药物，病毒以及环境污染对人体危害，可以检测人体细胞内染色体上微细变化与遗传性疾病和肿瘤的关系，供临床上诊断、治疗、预后和预防的参考。

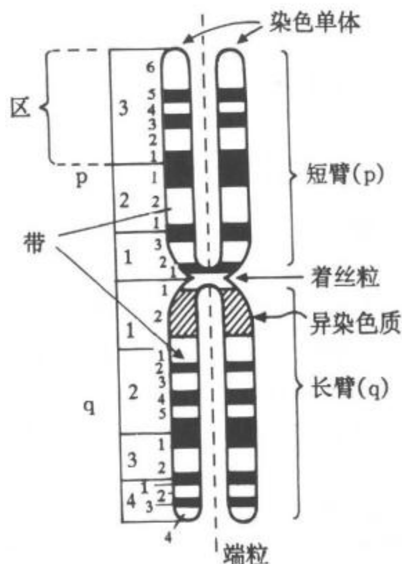


图 5-2-9　染色体区带的划分

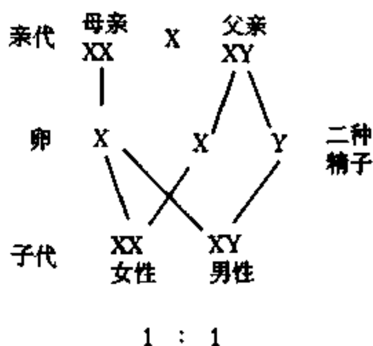


图 5-2-10　性染色体与性别关系图解

（四）染色体与性别

人类有 23 对染色体，其中 22 对为常染色体（autosome），一对为性染色体（sex chromosome）。女性的一对性染色体大小、形态、成分相同，称 X 染色体，故女性为 XX；而男性的一对性染色体大小、形态、成分不同，其中一个与女性 X 染色体相同，另一个极小，称 Y 染色体，故男性为 XY。在生殖细胞成熟过程中，两条性染色体分离，分别进入两个子细胞中。因此，女性只产生一种含 X 染色体的卵细胞，而男性则产生两种精子：一种含 X 染色体，另一种含 Y 染色体，根据精卵随机结合的原则，如卵细胞与含 X 染色体的精子结合，子代为 XX，发育为女性；如卵细胞与含 Y 染色体的精子结

合，子代为XY，发育为男性。因此，女性受孕后，每胎生男生女的概率均为50%(图5-2-10)。

在人群中男女的比率大致相等。Y染色体与睾丸发育有关。如性染色体发生异常，就会导致性别分化异常、不育等临床症状。

第三节 配子发生和减数分裂

一、配子发生

配子发生（gametogenesis）是指精子和卵子的形成过程。精子和卵子一方面是父体和母体的产物，一方面又是子体的来源，成为联结上下两代的桥梁，也是传递遗传信息的唯一媒介。它们的发生过程有时间性和空间性，并且有共同的特点和规律——减数分裂。这在遗传学中是非常重要的事件。

（一）精子发生

精子发生（spermatogenesis）一般分为增殖、生长、成熟和变形四个阶段（图5-2-11），全部过程是在男性睾丸的曲精细管中进行的。

1.增殖期　睾丸的曲细精管上皮中的精原细胞（spermatogonium）是通过有丝分裂来增殖的，它们的染色体数目与其它的体细胞一样，都是二倍体（2n）。人的精原细胞具有23对（46条）染色体。

2.生长期　精原细胞经过多次分裂后，进入生长期。这时，精原细胞体积增大成为初级精母细胞（primary spermatocyte）。染色体数仍为2n，即23对。

3.成熟期　初级精母细胞在成熟期中经过两次连续的分裂，但染色体只复制一次，叫成熟分裂或减数分裂（meiosis）。第一次分裂后，形成两个次级精母细胞（secondary spermatocyte）。每个次级精母细胞再经第二次分裂，形成两个精细胞（spermatid）。所以一个初级精母细胞经过减数分裂，形成四个精细胞。经过这两次连续分裂后的精细胞只含原来染色体数的一半，叫做单倍数（n），即23条。

4.变形期　精细胞经过形态改变，把过多的细胞质抛掉，变成轻装而运动灵活的精子（spermatozoon）。

男性在性成熟后，精原细胞不断进行增殖、生长并通过减数分裂，变形后形成大量精子，精子发生一个周期约二个月左右。一个人一生中产生的精子数目是大得惊人的，一次射精，有3～4ml精液，这些精液中含有3～4亿个精子。一生中产生的精子总数约为10^{12}，即一万亿个。

这样大量的精子需要细胞不断进行增殖、DNA不断地连续复制。在复制过程中发生DNA编码配对的差错风险也增大，其后代发生遗传病的风险也增高。所以，男性的精子也有年龄效应。

（二）卵子发生

卵子发生（oogenesis）的基本过程与精子发生相似，但无变形期，且生长期特别显著（图5-2-11）。

1.增殖期　卵巢的生发上皮中的卵原细胞（oogonium）经过有丝分裂增殖，具有二倍数染色

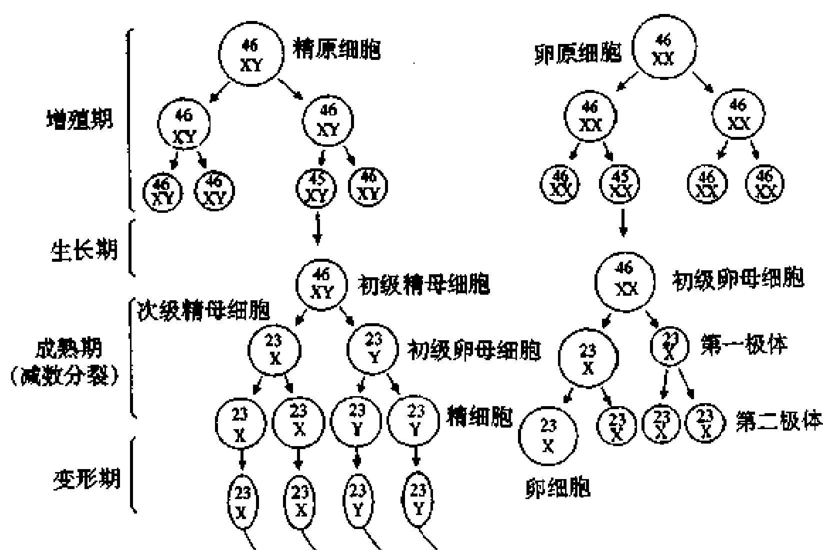


图5-2-11 精子和卵子的发生图解

体，2n=46。

2. 生长期 时间较长，体积显著增大成为初级卵母细胞（primary oocyte），其细胞质中积累了大量卵黄、RNA和蛋白质等营养物质。染色体数仍为2n=46。

3. 成熟期 在成熟期中，初级卵母细胞也进行减数分裂。经过第一次分裂形成两个细胞：一个是次级卵母细胞（secondary oocyte）；另一个称第一极体（first polar body），体积很小。次级卵母细胞经过第二次分裂，也形成大小不同的两个细胞：一个是卵细胞（ovum），体积较大，具有单倍数染色体（n）；另一个叫第二极体（second polar body），体积很小。另外，第一极体也进行第二次分裂，形成两个第二极体。极体以后不能继续发育而退化、消失，但是，它们都具有单倍数染色体（n）。这样，一个初级卵母细胞经过减数分裂形成一个卵细胞和三个极体。

人的卵子发生中，卵原细胞的增殖是在胚胎发育早期的卵巢中进行的。卵原细胞总数约400万～500万，大约六个月时，卵原细胞就生长形成初级卵母细胞。出生后大部分初级卵母细胞退化只有大约400个得到继续发育，但停止于减数分裂前期Ⅰ的双线期。待性成熟后，每月只有一个卵泡成熟排放，其中的次级卵母细胞停留在减数分裂的中期Ⅱ，受精后才完成第二次分裂；如未受精，次级卵母细胞就不能完成减数分裂而死亡。初级卵母细胞长期处于减数分裂前期Ⅰ，排卵进入输卵管内，受精后才完成减数分裂过程。故女性年龄效应更为明显。孕妇年龄愈高，出现在减数分裂过程中，染色体不分离的数目差错也越多，胎儿及新生儿患染色体病的风险也相应增高。

二、减数分裂

有丝分裂是在DNA复制一次后，经过一次细胞分裂产生2个子细胞。每1个子细胞所含的染色体数目（2n）都和亲代细胞（2n）一样。减数分裂则不同，它是在生殖细胞成熟过程中DNA复制一次后，细胞连续分裂两次，结果形成的4个配子都只含单倍数的染色体（n），染色体数目减少了一半。由于这两次连续分裂发生在配子形成的成熟期，故减数分裂又称成熟分裂（maturation division）。

减数分裂的过程，包括以下各期：

（一）减数分裂Ⅰ

1. 间期Ⅰ 与有丝分裂间期相似，染色体完成了自我复制，即每一条染色体自我复制为两条姐妹染色单体，每条染色单体含一条DNA双链。细胞核增大一倍。

2. 前期Ⅰ 减数分裂第一次分裂的前期时间长，可达几周、几月、甚至几年、几十年，而且染色体形态变化较复杂。根据染色体的变化，前期Ⅰ又可分为细线期（leptotene）、偶线期（zygotene）、粗线期（pachytene）、双线期（diplotene）、和终变期（diakinesis）5个时期（图5-2-12）。

（1）细线期：染色体极其纤细，互相交织呈网状。染色体丝逐渐开始凝缩，在细线上可见深染的由染色体丝盘曲而成的染色粒（chromomere）。每一条染色体丝中已含有两条染色单体，两条染色单体之间有蛋白质性的物质，使两条染色单体紧密结合，故每条染色体只表现为1条线。染色体端粒部开始与核膜附着斑（attachment plaque）相连，这样，有利于同源染色体配对。此期核体积增大。

（2）偶线期：同源染色体的同源片段彼此配对。同源染色体在相同位点上准确地配对过程称联会（synapsis）。在联会过程中，配对的同源染色体之间形成了一种蛋白质的复合结构，称为联会复合体（synaptonemal complex）。同源染色体联会的结果，每对染色体形成一个紧密相伴的二价体（bivalent）。有n对染色体的细胞中将形成n个二价体。

（3）粗线期：染色体进一步螺旋化变得短粗，使得在光学显微镜下可以清楚地看到n个二价体。每个二价体都是由两条同源染色体组成，每一同源染色体含两条复制而来的姐妹染色单体，两条姐妹染色单体仍由一个着丝粒相连。这样，每个二价体由四条染色单体组成，称四分体（tetrad）。同源染色体的染色单体之间互称为非姐妹染色单体。在此期间，同源染色体间的非姐妹染色单体发生片段交换叫交换（crossing-over）。

（4）双线期：随二价体的进一步螺旋化而缩短，同源染色体之间的联会复合体解体，联会的染色体相互排斥，发生分离，使交换后的染色体间出现交叉（chiasma）。交叉沿着丝粒两侧向两端移动，此即交叉端化（terminalization of chiasmata）。

（5）终变期：二价体高度螺旋化，染色体更加变粗变短。由于交叉端化继续进行，使交叉明显，但数量逐渐减少，往往只在染色体端部尚留交叉。核仁、核膜消失，纺锤体开始形成。

总之，前期Ⅰ是整个减数分裂的核心。

3. 中期Ⅰ 二价体排列在赤道面上，纺锤体形成，纺锤丝与着丝粒处的着丝点相连，使两条同

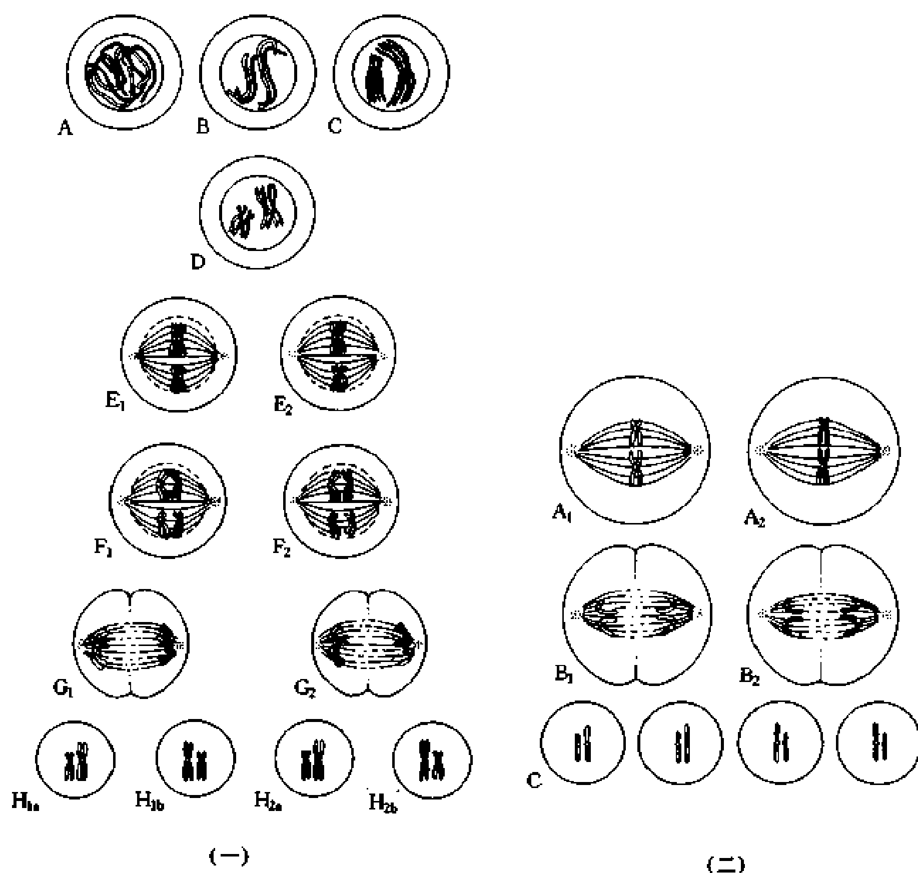


图 5-2-12 减数分裂图解

(一) 第一次减数分裂 (二) 第二次减数分裂

A. 细线期 B. 偶线期 C. 粗线期 D. 双线期 E_1、E_2 中期Ⅰ F_1、F_2 早后期Ⅰ G_1、G_2. 晚后期Ⅰ H_{1a}、H_{1b}、H_{2a}、H_{2b} 末期Ⅰ A_1，A_2 中期Ⅱ B_1，B_2 后期Ⅱ C 末期Ⅱ

源染色体的着丝点朝向两极。这时二价体仍有交叉联系着。

4. 后期Ⅰ 二价体中的两条同源染色体彼此分开，分别向两极移动。每一极只获得每对同源染色体的一条。每条同源染色体是由二条姐妹染色单体组成。但由于在粗线期同源染色体的非姐妹染色单体之间发生了交换，使每条同源染色体的姐妹染色单体的基因组成彼此并不相同。每极的染色体数比亲代细胞少了一半，为 n 个染色体。

5. 末期Ⅰ 有些生物没有末期Ⅰ，而由后期Ⅰ直接进入第二次减数分裂的前期，有末期Ⅰ的生物，核膜重建，染色体解旋松展。

第一次分裂后，产生为二个细胞：二个次级精母细胞或一个次级卵母细胞和一个级体。

(二) 减数分裂Ⅱ

1. 间期Ⅱ 间期很短，不进行 DNA 合成复制和染色体加倍。往往没有间期Ⅱ，直接进入前期Ⅱ。

2. 前期Ⅱ-末期Ⅱ 第二次减数分裂基本上与普通有丝分裂相同。不同点在于次级精母细胞或次级卵母细胞中仅含有 n 个染色体，每个染色体由两条染色单体所组成，通过第二次分裂后成为完全的单倍体细胞。

经过减数分裂形成的成熟配子具有单倍数 (n) 染色体，受精后形成的受精卵中又恢复二倍数 (2n) 的染色体。由受精卵经有丝分裂形成的体细胞中都具有二倍体数 (2n) 的染色体。从而使子代获得了父母双方的遗传物质，同时也保证了亲代与子代之间染色体数目的稳定性。由于同源染色体联会、交换、分离；非同源染色体之间的自由组合，增加精子和卵细胞的多样性。人类细胞中有 23 对染色体，经过减数分裂可以形成 $2^{23}=8,388,608$ 种染色体组合的不同生殖细胞。

(金 明)

参考文献

1. Lewin, Benjemin. Gene Ⅳ. 4th edition Oxford: Oxford University Press. 1990. Chapter 3、4、5、6
2. Alberts B., et al. Molecular Biology of Cells. New York: Gerland Pub Inc, 1992. Chapter 8
3. An International System for Human Cytogenetics (1981), ISCN (1981). Cytogenet Cell genet, 1981, 31:1
4. 李璞主编．医学遗传学．第二版．北京：人民卫生出版社，1993
5. 宋今丹主编．中国医学百科全书．细胞生物学分册．上海：上海科技出版社，1992

第三章 遗传的基本规律

遗传是生命现象中的一个核心问题。在日常生活中，人们很早就认识到孩子总是像他们的父母，不仅在容貌、体格、行为等特征方面体现出亲子间的相似，而且在某些疾病特征上也相似。这些疾病和特征是怎么传递给后代的？如何预防和治疗这些遗传性疾病？这就需要借助于遗传的基本规律来阐明一些问题。近年来分子遗传学进展很快，加强了我们对遗传病的认识，但经典的规律至今没有改变，仍然被反复的应用并指导着医学遗传学前进。

第一节 孟德尔定律

孟德尔（G. J. Mendel 1822～1884）以严谨的科学方法进行了大量的豌豆杂交实验。从精密可靠的实验结果中发现了控制机体性状发育的遗传单位即遗传因子（Genetic factor）；总结出遗传因子在亲子世代中传递的规律，奠定了遗传学的理论基础。

一、分离律

孟德尔选择了豌豆鲜明而易于区别的七对相对性状进行杂交实验。如种子的圆滑与皱缩、植株的红花与白花、高与矮、子叶的黄色与绿色、花位的腋生与顶生等等。豌豆在自然状态下为自花授粉。每种性状皆为纯种。把高植株和矮植株作为亲本进行杂交，子1代植株全部都是高的。也就是说：杂种子1代仅只显示了一个亲本的高的性状，而另一种性状矮的则被掩盖了起来。但它并没有消失，只是在一定条件下没有得到表现。人们一般称高的为显性，矮的为隐性。再让杂种子1代高的植株自花授粉，子2代中有高的，也有矮的。两种亲本的性状在子2代又同时出现了。但矮的比高的少得多。孟德尔作了统计，他发现在总的收获量1064粒豌豆中，高的787粒，约占总数的75%，矮的只有277，约占总数的25%，高植株与矮植株的比例为3:1。

孟德尔在豌豆中除了研究高矮一对性状外，还研究了其他六对相对性状。杂交后，在子1代中可看到显性现象，子2代大体上也都是3:1的比例（表5-3-1）。说明了这种遗传现象是规律性的，绝不是偶然发生的。怎么解释遗传现象的这种规律性呢？孟德尔提出了下面的假设：

表 5-3-1 豌豆杂交试验的子2代中的结果

性状	显:性	显性数目	隐性数目	总数	显隐性比例
子叶颜色	黄:绿	6022	2001	8023	301:100
豆种形状	圆:皱	5474	1850	7324	296:100
花的颜色	红:白	705	224	929	315:100
豆荚形状	凸:凹	882	299	1181	295:100
豆荚颜色	绿:黄	428	152	580	282:100
花的部位	腋:顶	651	207	858	314:100
植株高矮	高:矮	787	277	1064	284:100

1. 生物体的各种遗传性状都有它们的遗传单位。这种遗传单位就是遗传因子。

2. 遗传因子在体细胞中是成双存在的，在生殖细胞中是成单存在的，豌豆纯种高植株是由体细胞的一对高因子（D，D）所决定。它的生殖细胞中只有一个高因子（D）。纯种矮豌豆的体细胞中有一对矮因子（d，d），它的生殖细胞中只有一个矮因子（d）。那么在杂交的时候，一个带高因子（D）的生殖细胞和一个带矮因子（d）的生殖细胞相结合，成为合子。由合子发育成高的杂种新个体。因子又恢复成对一高一矮 Dd，这两个因子是相对的，相对性状的遗传因子在杂种体内的作用是一显一隐，起作用的高因子 D 叫显性因子，没有表现的矮因子 d 叫隐性因子。

3. 子1代杂种的二个相对因子高矮 Dd 在形成生殖细胞过程中彼此分离，分别进入不同的生殖细胞中，这样半数的精子或卵子得到高因子 D，另半数得到矮因子 d。杂种自花授粉时，二种精子和二种卵子随机结合，子2代就有四种组合：即高 D 与高 D 结合为纯合子高 DD，高 D 与矮 d 结合为杂合子高 Dd，矮 d 与高 D 结合成杂合子高 Dd，矮 d 与矮 d 结合成纯合子矮 dd。从基因型（genotype）来看，子2代为1纯高 DD；2杂高 Dd；1纯矮 dd。从表现型（phenotype）来看，纯高 DD 与杂高 Dd 外表完全一样，都是高的，因此比例就成为 3:1（图 5-3-1）。

由杂种子1代产生的子2代，又可用棋盘格式

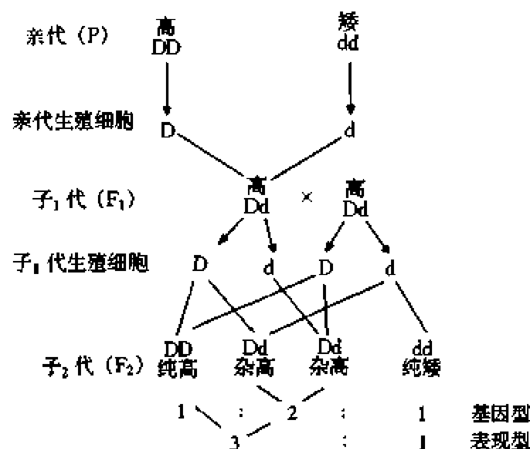


图 5-3-1 高豌豆与矮豌豆的杂交图解

的图来表示。

卵	精	
	D	d
D	DD	Dd
d	Dd	dd

具有DD或dd的植株，成对的二个因子（基因）是相同的，这样基因型的个体叫纯合子（homozygote），就相对性状高矮来讲，这是纯种高或纯种矮。如果成对的二个因子是不同的Dd，这样基因型的个体叫杂合子（heterozygote），就相对性状高矮来讲，这是杂种高。

通过反复的验证，成对因子的分离规律是普遍的规律。简单地讲，分离定律（law of segregation）是生物在形成生殖细胞时，成对的因子彼此分离，分别进入不同的生殖细胞。

孟德尔学说的细胞学证据：1903年Sutton和Boveri同时提出了遗传的染色体学说，认为基因是位于染色体上。基因在染色体上的特定位置叫基因座（locus）。基因D和相对基因d位于同源染色体上同一位置，因此叫做等位基因（allele）。分离律不仅适用于动物、植物，在人类正常性状或遗传病的传递中也起着作用。在目前已发现的六千多种遗传病或遗传缺陷都可以根据等位基因的分离律来进行家族中各成员的分析以及对后代的预测。例如：人类中有一种遗传病叫白化病。这种性状是由隐性基因（recessive gene）所控制，与之相对的正常基因A是显性基因（dominant gene），它的遗传规律完全符合分离律（图5-3-2）。如果父母中有一方为白化病患者aa，另一方为正常个体AA，其子女全部为Aa，不出现白化病患者。如果父母双方都是杂合子正常个体（Aa），则其子女中有1/4为白化病患者（aa），1/4为正常纯合子（AA），2/4为正常杂合子（Aa）。

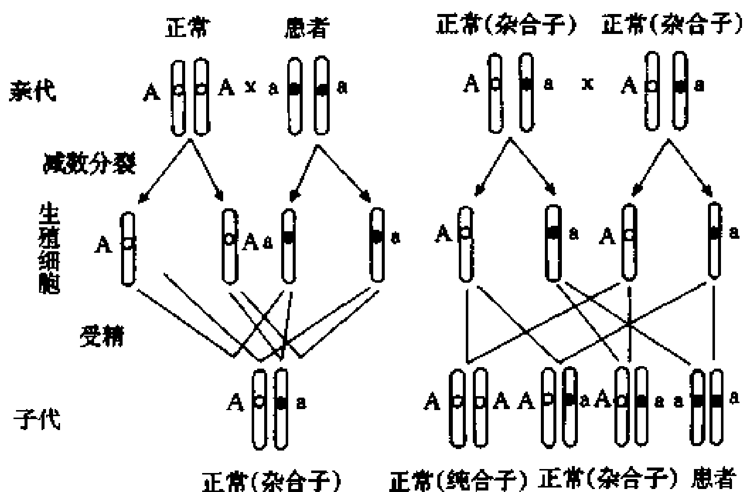


图 5-3-2 人类白化病的遗传

二、自由组合律

孟德尔又进一步研究二对、二对以上性状的遗传规律。现用二对性状的遗传，来说明不同对因子之间的关系。

孟德尔选用了一个亲本是子叶黄色和种子圆形的纯合型豌豆，另一亲本是子叶绿色和皱型的纯合型豌豆进行杂交。子1代全部都是黄圆的种子。子1代自花授粉，子2代种子出现四种类型：黄圆、黄皱、绿圆、绿皱。比例为9:3:3:1。

子叶黄色和绿色是一对相对性状。黄是显性，绿是隐性。决定这对性状的相对基因用Y和y表示。

圆皱又是一对相对性状。圆是显性，皱是隐性，决定这对性状的相对基因用 R 和 r 表示。这样，从一对黄和绿性状来说，子 1 代全为杂种黄的 Yy，子 2 代 556 粒豌豆中，416 粒是黄的（YY 和 Yy），140 粒是绿的（yy），比例为 3:1。在从另一对圆皱来说，子 1 代全为杂种圆的 Rr，子 2 代 556 粒中，423 粒是圆的 RR 和 Rr，133 粒是皱的（rr）。比例也是 3:1（图 5-3-3）。

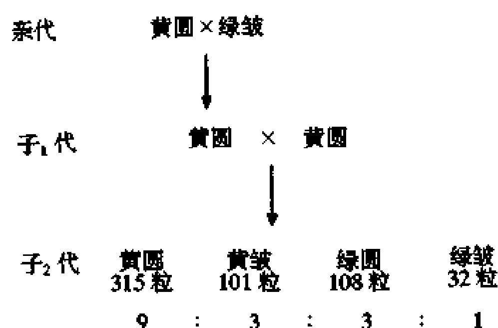


图 5-3-3 黄圆豌豆与绿皱豌豆杂交的遗传

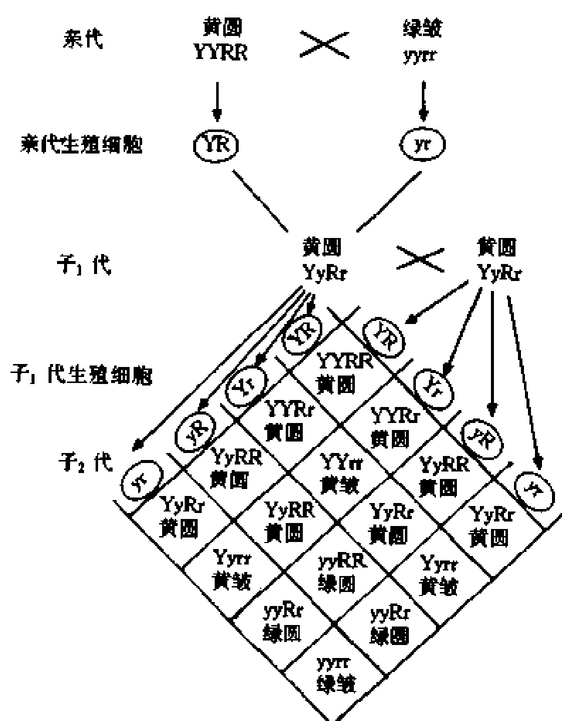


图 5-3-4 黄圆豌豆与绿皱豌豆杂交图解

黄圆：	YYRR，2YyRR，2YYRr，4YyRr	9
黄皱：	YYrr，2Yyrr	3
绿圆：	yyRR，2yyRr	3
绿皱：	yyrr	1

那么二对相对性状的关系又是怎样的呢？孟德尔作了一个假设：杂种生殖细胞成熟过程中，不同对的因子，独立行动，可分可合，随机组合，机会均等。这就是自由组合定律又叫做独立分配定律（law of independent assortment）。

亲代纯种黄圆基因型为 YYRR。绿皱的基因型为 yyrr。子 1 代杂种黄圆的基因型为 YyRr。在杂种子 1 代生殖细胞成熟过程中，按分离律来分析 Y 一定与等位基因 y 分离。R 一定与 r 分离。这是因为同源染色体在减数分裂中彼此分开，但不同基因（非等位基因）位于不同的染色体上，可以随机结合。这就是说，Y 可以与 R 在一起形成 YR，也可以与 r 在一起形成 Yr。同样情况，y 可以与 R 在一起形成 yR，也可以与 r 在一起形成 yr，即 Y 或 y 可以与 R 或 r 自由结合，并且结合的机会均等。因此形成了数目相等的四种生殖细胞（精子和卵子）。子 1 代杂种自花授粉，精卵随机结合。用棋盘格表示子 2 代情况。如图所示出现了 16 种组合，比例为 9:3:3:1（图 5-3-4）。

第二节 连锁与交换律

摩尔根（T. H. Morgan 1866～1946）和他的学生们在孟德尔遗传规律研究的基础上，从 1909 年起开始果蝇的杂交实验。不仅证实了孟德尔遗传规律的科学性，同时又揭示了遗传的新规律——连锁与交换律（law of linkage and crossing-over）。摩尔根采用了 1909 Johannsen 提出的基因代替孟德尔的遗传因子。

野生果蝇身体为灰色，两翅很长。摩尔根在培养果蝇中发现了黑身的和残翅的突变型。杂交实验证明，灰身 B 是显性，黑身 b 是隐性，长翅 V 是显性，残翅 v 是隐性。将纯种灰身残翅 BBvv 的雄果蝇与纯种黑身长翅 bbVV 的雌果蝇杂交，子 1 代全部是灰身长翅 BbVv，符合孟德尔定律。但将子 1 代灰身长翅 BbVv 杂种雄果蝇与黑身残翅 bbvv 双隐性的雌果蝇进行杂交。如按自由组合律来预测：BbVv 可产生四种精子 BV、Bv、bV、bv。bbvv 只可能产生一种卵细胞 bv。那么后代应为 BbVv 灰身长翅、Bbvv 灰身残翅、bbVv 黑身长翅、bbvv 黑身残翅四种类型，且其比例应为 1:1:1:1。可是实验结果与预期结果并不一致。后代中只有灰身残翅和黑身长翅两种类型，比例为 1:1。这说明杂种子 1 代 BbVv 只能产生精子 Bv 及 bV。与卵细胞 bv 结合后，只能形成灰身残翅 Bbvv 及黑身长翅 bbVv 二种。这就意味着 B 与 v 是位在同一条染色体上，而 b 与 V 则位在另一条同源染色体上。因此，B 与 v 在一起联合遗传，b 与 V 在一起联合遗传，这种现

象叫完全连锁。(也就是说，在同一条染色体上的基因相互联合的遗传现象叫连锁)(图 5-3-5)。

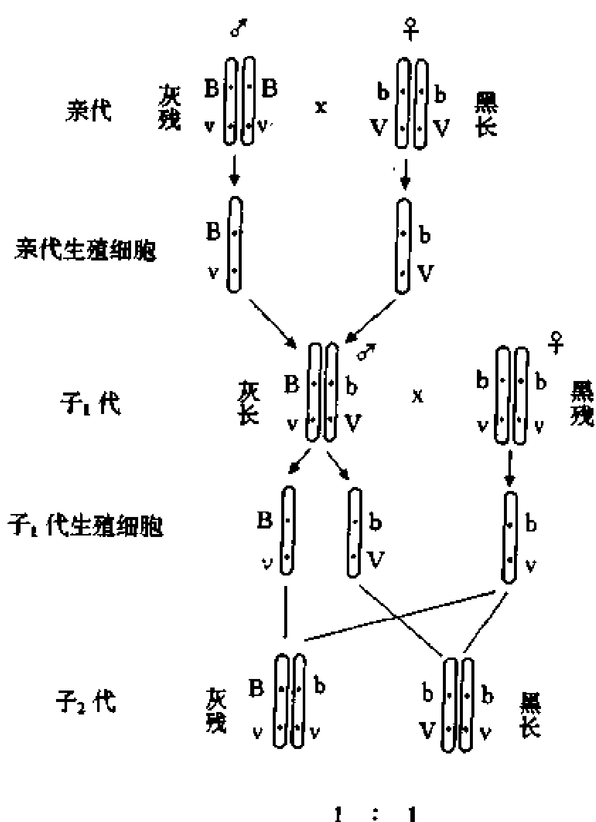


图 5-3-5　果蝇的完全连锁

如果将子 1 代灰身长翅 BbVv 的雌果蝇与双隐性黑身残翅 bbvv 的雄果蝇进行杂交，后代中就出现四种类型：灰身残翅 Bbvv 占 41.5%，黑身长翅 bbVv 占 41.5%，灰身长翅 BbVv 占 8.5%，黑身残翅 bbvv 占 8.5%。这里的四种类型。虽然和自由组合律的四型相同，但比例上相差甚为悬殊，亲组合型比数特大，重组合型比数特小。

亲组合型是连锁现象。但如何解释重组合型呢？摩尔根认为子 1 代雌果蝇在生殖细胞成熟中，Bv 与 bV 所在的两条同源染色体之间发生了交换。细胞学研究证明：在第一次减数分裂前期，同源染色体配对时，二条非姐妹染色单体之间出现了交叉现象。说明二者间相应片段发生了交换。这就导致了连锁在一条染色体上的二个基因发生了重组(图 5-3-6)。

连锁与交换律就是位于同源染色体上的一些等位基因作为一个整体进行传递，各对等位基因之间不能进行自由组合、但在生殖细胞发生过程中，各对等位基因之间都可能发生交换。

连锁与交换是生物界普遍存在的遗传现象。了解到人类某些性状之间的连锁关系及其互换率，对预测这些性状的遗传有一定的意义。往往由于基因连锁，一种疾病常常伴随着另一种遗传性状或疾病而出现；也就是说，这两种性状是伴随遗传。例如，人类的 Rh 阳性血型基因与椭圆形红细胞增多症致病基因都位于第 1 号染色体上，而且位点距离非常近，所以常常是两种性状的连锁伴随出现。这样，Rh 血型就可以作为遗传标记(genetic marker)，但往往某一疾病常常伴随着一种普遍存在的遗传性状出现，二者不是由于基因连锁关系，而是由于关联(association)。例如，人类 HLA 抗原系统，是人类普遍存在的遗传性状，它位于第 6 号染色体短臂上。HLA-B6 与少年型糖尿病、HLA-B27 与强直性脊柱炎等都有原因不明的明显关联。HLA 抗原系统就可作为遗传标记。又如消化道溃疡为 O 型血的关联伴随性状。O 型血就可作为遗传标记。用作伴随性状或疾病研究的遗传标记，除 HLA 系统、ABO 血型、Rh 血型外还有分泌型、尝味型等。

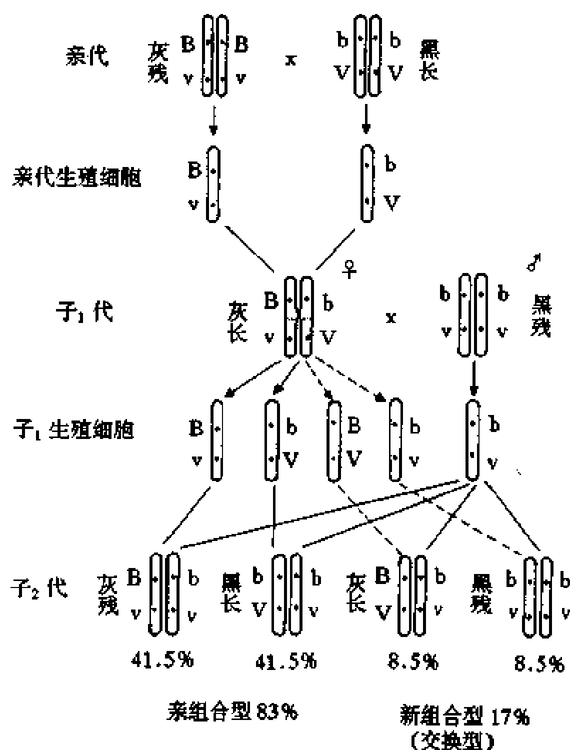


图 5-3-6　果蝇的不完全连锁
(有部分交换)

第三节　遗传平衡定律

1908 年英国数学家 G.H.Hardy 和德国内科医

生 W. Weinberg 分别用数学的方法建立了遗传平衡定律（law of genetic equilibrium）：在一定条件下，每一个群体内基因频率（gene frequency）和基因型频率（genotype frequency）代代相传，保持不变。遗传平衡定律又称 Hardy-Weinberg 定律。

在每一个群体内总的遗传信息或全部基因的总和，在无特殊情况影响下是不会减少或增多的，是保持 Hardy-Weinberg 平衡状态的。保持遗传平衡的条件是种群比较大、群体内随机婚配、没有选择、没有突变、没有大规模的迁移。

基因频率是指在基因库中某一等位基因的数量。群体中等位基因的频率可从基因型频率推算出来。同时基因型频率也取决于等位基因的频率。例如 MN 血型是共显性遗传，有三种基因型：MM（M 血型）、NN（N 血型）、MN（MN 血型）。如果二个等位基因 M 和 N 的频率分别为 p 和 q。

$$p=\frac{MM+\frac{1}{2}MN}{100} \qquad q=\frac{NN+\frac{1}{2}MN}{100}$$

p 与 q 之和代表整体即 $p+q=1$，那么 $(p+q)^2=1$，MM、MN 和 NN 三种基因型的频率就是 $p^2+2pq+q^2=1$。MM 基因型的频率为 p^2、MN 基因型频率为 2pq、NN 基因型的频率为 q^2。

如果调查一个群体 6129 人中 M 血型 1787 人占 29.16%，MN 血型 3039 人占 49.58%，N 血型 1303 人占 21.26%。那么在群体中等位基因 M 和 N 的频率是多少？

$$p=\frac{29.16+\frac{1}{2}49.58}{100}=\frac{29.16+24.79}{100}=\frac{53.95}{100}$$

$$q=1-p=1-\frac{53.95}{100}=\frac{46.05}{100}$$

又如人群中隐性基因病白化病 aa，大约在 20，000人中有 1 人患白化病 aa。也就是说白化病在某一人群的发病率为 1/20，000，那么怎样计算正常纯合子 AA 及表面正常但携带白化病基因的杂合子 Aa 的频率。

白化病隐性基因 a 的频率可以从 $aa=q^2=1/20，000$ 计算出来 $a=q=\sqrt{1/20，000}=0.007$。

非白化病的等位基因

$$A=p=1-q=1-0.007=0.993$$

白化病携带者 Aa 的频率就是

$$2pq=2\times0.007\times0.993=0.013902=0.014$$

计算结果说明白化病 aa 发病率为 1/20，000 时，在每 71 人中就有 1 人为携带者。携带白化病隐性基因的人是白化病患者的 280 倍。这样，可以看出，在一个群体中隐性致病基因主要是以携带者状态存在，且不断向后代传递；纯合的患者是很少的。

如果致病基因位于性染色体上，在 X 连锁遗传病中，男性只有一条 X 染色体，所以男性发病率就直接代表致病基因频率，女性为二条 X 染色体，女性致病基因纯合型频率为男性的平方。如红绿色盲在男性中的发病率为 7%，即 $q=0.07$，女性色盲患者为 $qq=(0.07)^2=0.0049$。所以女性色盲患者要比男性少得多，但女性携带者频率 2pq 较高。$p=1-q=0.93$，$2pq=2\times0.93\times0.07=0.1302$，女性携带者为 13.02%，即在女性中每 7.67 人中就有 1 人携带色盲基因。

Hardy-Weinberg 平衡定律就是应用数学公式 $p+q=1$ 及 $(p+q)^2=1$ 即 $p^2+2pq+q^2=1$ 来分析群体中（或人群中）的遗传结构。测知群体中等位基因频率及基因型频率。在医学中就是测知某种疾病的频率以及携带者的频率，这对如何消灭有害基因，控制某些遗传病在群体中的发生有重要意义。

（金 明）

参考文献

1. 严仁英主编．实用优生学．第二版．北京：人民卫生出版社
2. 刘祖洞主编．遗传学．下册．人民教育出版社，1979
3. Thompson M., et al. Genetics in Medicine. 5th ed. Saunders, 1991

第四章　染色体畸变和染色体病

第一节　人体染色体畸变

一、染色体的数目畸变

正常人的体细胞具有 2n=46 条染色体，配子细胞（精子和卵）具有 n=23 条染色体，前者称为二倍体，后者称为单倍体。染色体偏离上述正常数称为染色体数目异常或数目畸变。

多倍体和多倍性：体细胞染色体倍数超过二倍，即不是 2n=46，而是 3n=69，4n=92 等时，这些细胞称为多倍（3 倍，4 倍）体细胞。而这种状态称为多倍性。在人类，全身多倍性是致死的，因而极为罕见。但三倍性在流产胎儿中十分常见，并构成了流产的重要原因之一（表 5-4-1）。全身四倍性更为罕见。但四倍体和其它高倍体细胞在一些组织如肝、支气管上皮、子宫内膜、膀胱上皮、骨髓细胞、瘤组织和培养细胞中并不罕见。

异倍性或非整倍性（aneuploidy）：细胞的染色体数不是 23 的整倍时，称为异倍体细胞。如细胞具有 44，45，48，67，90 条染色体，这些数都不是 23 的整倍，因之这些细胞都是异倍体细胞，44 和 45 略少于 46，故可称为亚二倍体；47，48 略多于 46，称为超二倍体。异倍体细胞在肿瘤组织十分常见。

三体性和单体性：正常体细胞的染色体除男性性染色体为 XY 外，都是成双（二体）的。但如减数分裂时发生某号染色体的不分离，则导致该染色体增多或减少一条，亦即导致其三体或单体性。最常见的常染色体三体性（trisomy）是 21-三体性（先天愚型），但 13，18 和 22 三体也偶尔可见。其它染色体的三体性多导致流产，故极少见于活产婴儿。性染色体的增多要常见一些，活产女婴中有 X-三体者约为 1/1250。

常染色体的单体严重破坏基因的平衡，因而是致死的。但 X 染色体单体的女性（Turner 综合征患者）不仅见于流产儿（见表 5-4-1），也见于儿童或成人。

三体性和单体性形成的机制：如果某一染色体的两条单体在分裂后期不能正常地分开而同时进入某一子细胞，则必然导致该子细胞增多一条染色体而另一子细胞缺少该染色体，这称为染色体的不分离（nondisjunction）。不分离如发生在减数分裂，形成的异常二体或缺体配子与正常配子受精后，就会出现合子细胞中某一染色体的三体性或单体性，由之而来的全身细胞都具有该种异常。不分离可以发生在第一次减数分裂，也可以发生在第二次减数分裂（图 5-4-1）。

表 5-4-1　1863 例染色体异常的自发流产儿中各种异常的频率

染色体异常	频率（%）
三体性	52
45，X	18
三倍性	17
四倍性	6
其它（主要是易位）	7

另一种情况是，合子细胞最初是正常的，但在以后的某次有丝分裂（如第一次，第二次……卵裂时）发生不分离现象，导致染色体数目异常。这种异常细胞如能存活和继续分裂，将构成异常的细胞系，并与正常细胞系并存。具有染色体组成不同的两种或两种以上细胞系的个体称为嵌合体（mosaic）（图 5-4-2）。

还有一种造成个别染色体数目异常的原因是染色体的丢失。这是由于有丝分裂后期染色单体的迟留（anaphase lagging）所致。当本应向子细胞移动的某一染色体（此时为单体状态）未能与其它染色体一起移动而进入子细胞，并随后丢失。这就导致某一子细胞及其后代中该染色体减少一条。

二、染色体的结构异常

许多物理的、化学的和生物的因子可以引起染色体断裂。染色体也能发生自发断裂。断裂端被认为具有“粘性”，即易与其它断端接合或重连。通常一次断裂产生的两个粘性末端重连而修复如初。但有时出现非正常的重连，结果导致多种染色体结构异常。

根据断裂发生时染色体是否已复制，结构异常可分为两大类型，即染色体型和单体型。如断裂发

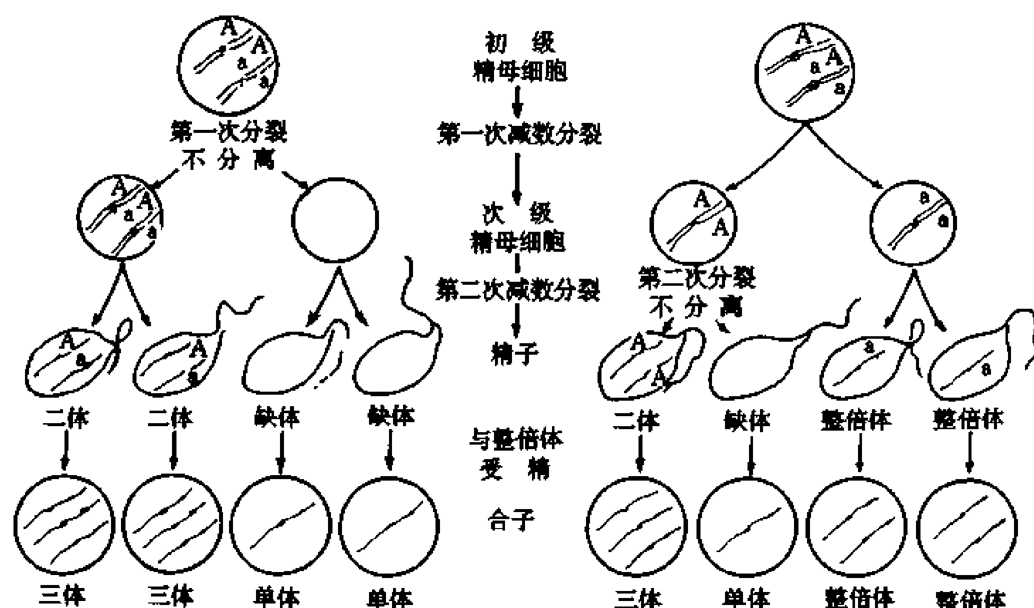


图 5-4-1 减数分裂不分离及其后果

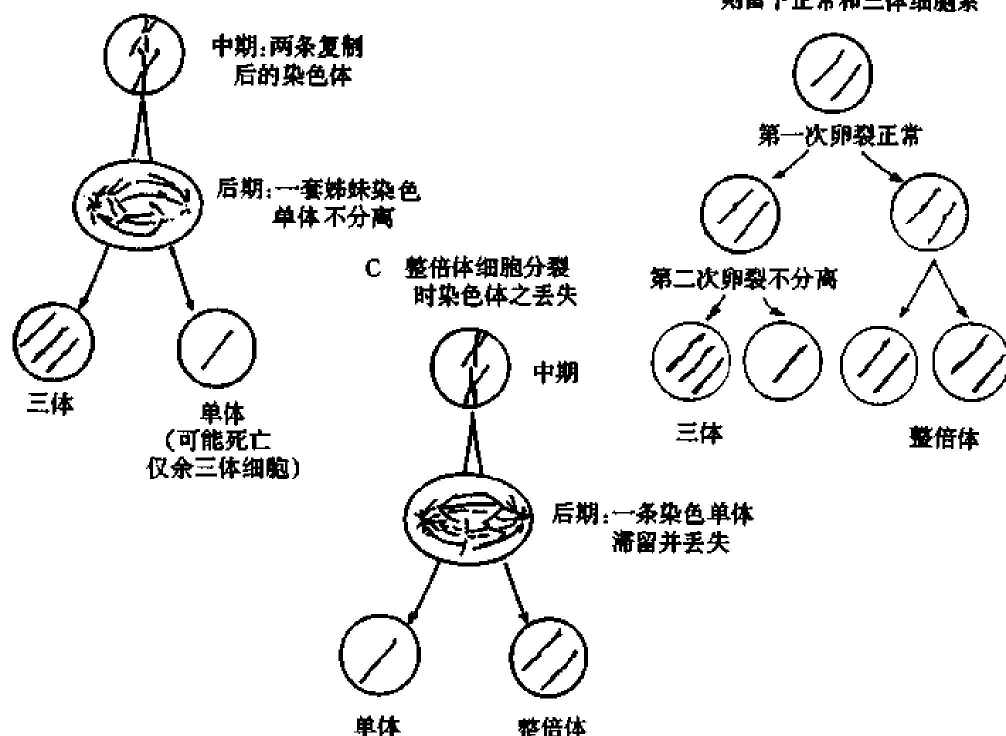


图 5-4-2 嵌合体形成的机制
由于有丝分裂不分离（A，B）及由于染色体的丢失（C）

生于 G_1 期，即染色体尚未复制而只有一条单体，断裂通过 S 期时的复制而影响到两条单体，将导致染色体型的异常。如断裂发生在 G_2 期，此时染色体已完成复制，由两条单体组成，断裂通常只涉及其中一条单体，导致单体型的结构异常。以下将着重介绍染色体型结构异常。

常见的染色体型畸变有以下几种：

缺失（deletion，del） 染色体部分丢失称为缺

失（图 5-4-3)。当一条染色体发生两次断裂，其间的片段丢失，称为中间缺失（图 5-4-3A)。

环状染色体（ring chromosome, r）　当一条染色体的两臂各有一次断裂，有着丝粒节段的两个断端如彼此重新连接，可形成环状染色体（图 5-4-3B)。这在辐射损伤时尤为常见。

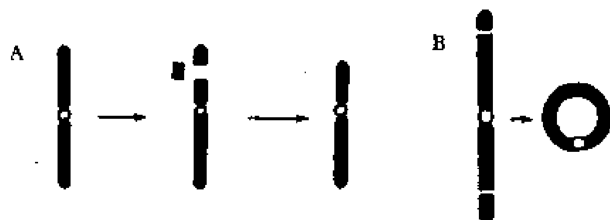


图 5-4-3　缺失和环状染色体的形成

等臂染色体（isochromosome, i）　一次染色体断裂如果发生在着丝粒区，使着丝粒横断，则两个臂的姊妹染色单体可分别互相连接，结果形成两条与短臂和长臂相应的等臂染色体（图 5-4-4)。等臂染色体还可能有其它的形成机理，如通过两条同源染色体着丝粒融合，然后短臂和长臂分开，两条短臂和两条长臂借着丝粒分别各自连接而成一条等臂染色体。

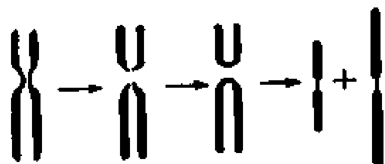


图 5-4-4　等臂染色体形成

倒位（inversion, inv）　如果两次断裂形成的片段倒转 180 度后重新接合，那么虽然没有染色体物质的丢失，但基因的顺序却颠倒了。倒位如果发生在同一臂内，称为臂内倒位；如果两次断裂分别发生在长臂和短臂，则称为臂间倒位（图 5-4-5)。倒位因无染色体物质的增减，一般没有明显的表型效应。

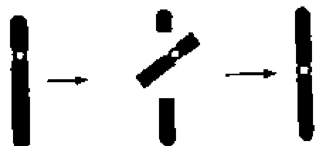


图 5-4-5　染色体的臂间倒位

易位（translocation, t）　染色体片段位置的改变称为易位，它伴有基因位置的改变。易位可以发生在一条染色体内，也可发生在两条染色体之间。后者可分为转位和相互易位。前者指一条染色体的某一片段转移到了另一条染色体上，而后者则指两条染色体间相互交换了片段。

（1）相互易位（reciprocal translocation, rcp）两条染色体发生断裂后相互交换无着丝粒断片形成两条新的衍生染色体称为相互易位（图 5-4-6)，相互易位比较常见，在各号染色体间都可发生。在新生儿中的频率约 1～2/1000。

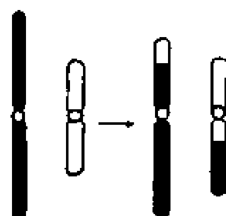


图 5-4-6　相互易位示意图

相互易位引起染色体片段位置的改变，没有可见的染色体片段的增减，这种易位称为平衡易位（balanced translocation)。它通常没有明显的遗传效应。然而平衡易位的携带者与正常人婚后生育的子女中，却有可能得到一条衍生的异常染色体，导致某一易位节段的增多（部分三体性）或减少（部分单体性)，并产生相应的效应。

（2）罗伯逊易位（Rober tsonian translocation, rob）　为相互易位的一种特殊形式。两条近端着丝粒染色体（D/D, D/G, G/G）在着丝粒处或其附近断裂后融合形成两条衍生染色体。一条由两者的长臂构成，几乎具有全部遗传物质，而另一条由两者的短臂构成（图 5-4-7)。由两个短臂构成的小染色体由于缺乏着丝粒或因几乎全由异染色质组成，故常丢失，它的存在与否不引起表型异常。

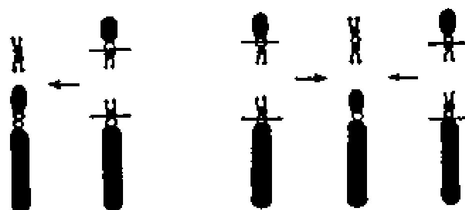


图 5-4-7　罗伯逊易位的机理及结果

罗氏易位通常又称为着丝粒融合（centric fusion)。在减数分裂同源染色体联会时将形成三价体（trivalent）（图 5-4-8)。三价体的分离结果形成三种参与受精的配子：正常的、带有平衡易位的和导致三体者。

罗氏易位的携带者尽管只有 45 条染色体，但除偶有男性不育外，没有什么表型异常。这是因为易位染色体几乎包括了两条长臂的全部，没有基因

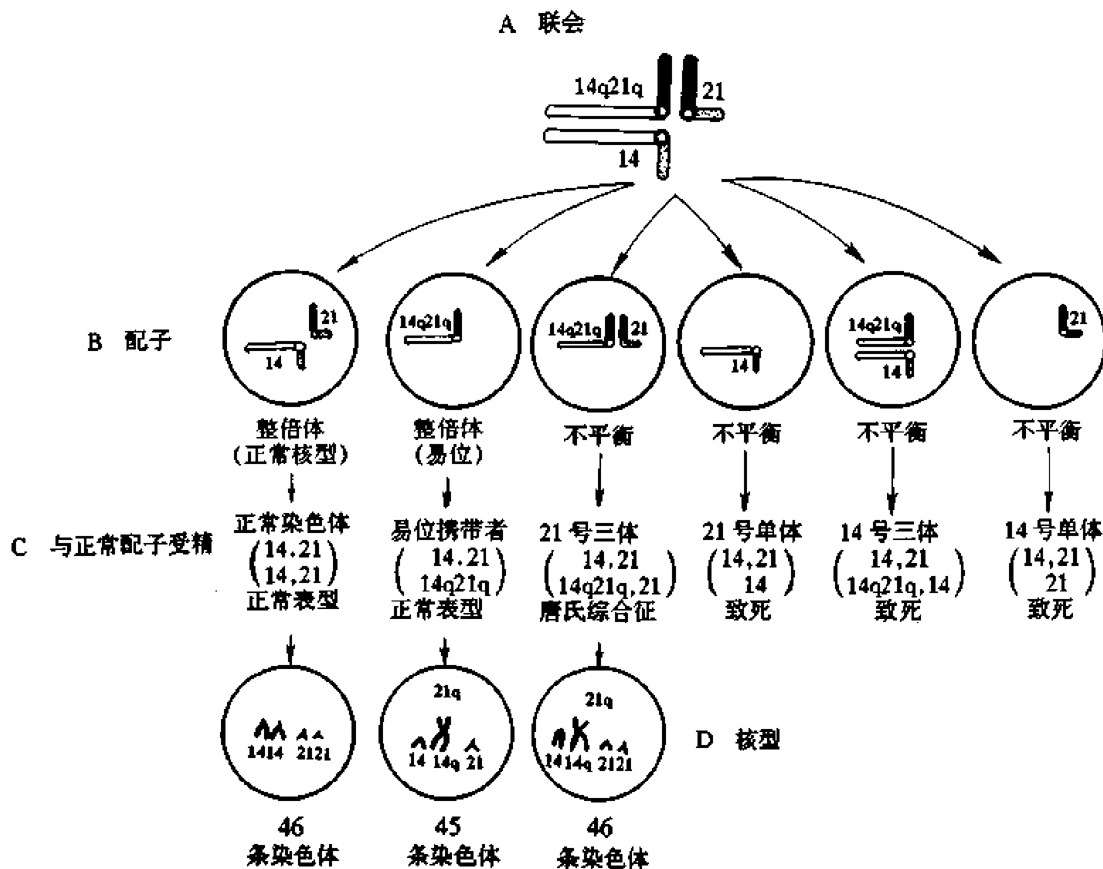


图 5-4-8 14q21q 罗伯逊易位杂合体减数分裂时染色体之联合（A）、分离（B）与正常配子受精结果（C）及某些具有代表性的核型（D）

的大量丢失，而丢失了的两条短臂几乎全是结构异染色质，但其后代却可能出现三体患儿。

双着丝粒染色体（dicentric chromosome，dic） 两条染色体断裂后，具有着丝粒的两个片段相连接，即形成一个双着丝粒染色体（图 5-4-9）。无着丝粒片段则通常在以后细胞分裂中丢失。双着丝粒染色体常见于电离辐射后，且易于识别。和环状染色体一样，它们都是两次断裂的产物，在辐射遗传学中常用以估算受照射的剂量。

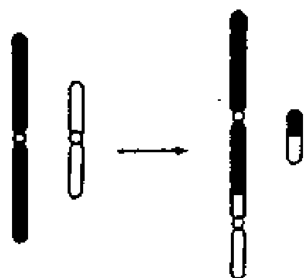


图 5-4-9 双着丝粒染色体的形成

插入（insertion，ins） 一条染色体的某一节段插入另一染色体中称为插入，显然，只有发生了一共三次断裂时插入才有可能（图 5-4-10）。插入可以是正位的，也可以是倒转 180 度后反向的。插入如发生在同源染色体间，则导致一条染色体中发生重复，而另一条同源染色体中同一节段的缺失。

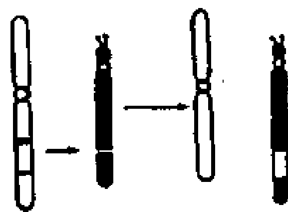


图 5-4-10 插入示意图

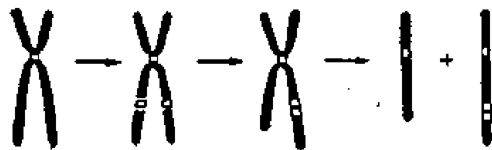


图 5-4-11 重复形成的一种机制

重复（duplication，dup） 染色体上个别区段

多出一份，称为重复。除相互易位外，插入也是导致重复的主要原因。如，当一条染色体两次断裂后，其中一条单体的断片可以插入另一单体的断口。细胞分裂后导致一条染色体缺失该节段，而另一染色体却有该节段的重复（图 5-4-11）。类似的插入也可发生在减数分裂过程中两条同源染色体间，造成全身性的重复和缺失。

第二节　染色体畸变综合征

染色体病或染色体畸变综合征是一大类严重的遗传性疾病，通常伴有发育畸形和智力低下，同时也是导致流产与不育的重要原因。一般估计染色体畸变见于 0.5%～0.7% 的活产婴儿，7.5% 的胎儿。而自发流产儿中约 1/2 有染色体异常。现今已知的染色体综合征超过一百余种，描述的染色体数目和结构异常在 500 种以上。随着高分辨显带及其它细胞遗传学新技术的应用，今后还会发现更多的染色体综合征和异常。

了解染色体畸变综合征具有现实意义。这是因为，这类疾病通常都很严重，而迄今又缺少有效的疗法。其次，染色体疾病的发病率不低，其中一些以千分率计，对于我国这样一个人口大国来说，它们构成了严重的医学和社会问题。再者，由于染色体诊断技术已比较完善和普及，染色体病的诊断问题已经解决，已有可能通过产前检查来避免患儿的出生。

一、染色体畸变综合征的分类

按照畸变所涉及的染色体，可分为常染色体综合征和性染色体综合征。前者如 21 号染色体三体综合征，后者如克氏综合征。

按照综合征是由染色体数目增减所致还是由结构异常引起，又可分为染色体数目异常综合征和染色体结构畸变综合征。前者包括各种三体或单体综合征，后者包括各种易位、重复、缺失等引起的综合征。

当染色体的增减不涉及整条染色体而只是其中某一片段时，根据该染色体片段比正常的二倍体细胞是增加了一份还是减少了一份，可以区别染色体部分三体或部分单体综合征。部分三体或单体是染色体断裂、局部重复、易位和倒位等结构畸变的结果。因之有时又可直接按结构畸变类型来命名综合征。如染色体缺失综合征，易位综合征等。

二、染色体异常发生的频率

染色体异常发生的频率可以通过对流产胚胎或死产儿、新生儿、普通成年人或普通人群进行筛查获得，也可以从一些特殊人群，如流产或不育夫妇的调查获得。综合许多国家的资料，大约有 15% 的妊娠发生流产，而其中一半为染色体异常所致。换言之，约有 5～8% 的胚胎有染色体异常。不过到出生以前，90% 以上有异常者已通过自然流产或死产淘汰。流产愈早，有染色体异常的频率愈高。新生儿染色体调查的资料较多，因为这种调查比较简易可行，而且能得到各种染色体异常在人群中的发生频率。调查结果表明，不同地区染色体异常发生的频率相差不大，波动于 0.47%～0.84% 之间。Hook 与 Hemerton（1977）根据 5 万余名新生儿调查结果，得出总异常率为～0.62%，其中性染色体异常发生率为 0.223%，常染色体异常发生率为 0.397%，各类畸变的发生率见表 5-4-2。

表 5-4-2　56,952 名新生儿细胞遗传学检查结果

染色体异常类型	异常人数	%	近似发病率
性染色体-男性	98	0.26	1/400
47,XXY	35	0.093	1/1,000
47,XYY	35	0.093	1/1,000
其它	28	0.074	1/1,300
性染色体-女性	29	0.151	1/700
45,X	2	0.010	1/10,000
47,XXX	20	0.014	1/1,000
其它	7	0.037	1/3,000
常染色体三体	82	0.144	1/700
+D	3	0.005	1/20,000
+E	7	0.12	1/8,000
+G	71	0.125	1/800
其它	1	0.002	1/50,000
平衡的结构重排	110	0.193	1/500
不平衡结构重排	34	0.5969	1/2,000
总计	353	0.620	1/160

鉴于不同地区染色体异常发生率相异不大，张思仲等曾用表 5-4-2 中的发病率对我国新生儿中染色体异常发病率作了外推估算（见表 5-4-3）。

普通成人染色体调查的资料很少。在 1986—1987 年间，我国四川省曾进行过大规模的遗传病流行病学调查，结果发现普通人群中有明显症状的染色体病患者的患病率如下（表 5-4-4）：

表 5-4-3 我国新生儿染色体异常人数的估算
（按 1981 年出生人口外推计算）

异常类型	异常频率%	外推值(名/年)
性染色体异常	0.223	46,138
常染色体数目异常	0.144	29,793
染色体结构重排		
平衡的	0.193	39,931
不平衡的	0.060	12,414
总计	0.620	128,276

表 5-4-4 四川省普通人群中染色体病的患病率

病 名	患病率
21-三体	0.14
其它常染色体病	0.02
先天性卵巢发育不全	0.07
先天性睾丸发育不全*	0.07
其它染色体异常	0.01
总计	0.315

*先天性睾丸发育不全的可能因为筛查困难而数值偏低

上述两表中发病率与患病率的巨大差别表明，绝大多数患者在新生儿或婴幼儿时期已经死亡。

三、染色体检查

一部分染色体综合征可以根据临床症状作出初步诊断，但大多数染色体异常的诊断有赖于染色体检查。因为许多染色体畸变都有类似的临床表现，而不一定有特异病征。

染色体检查最常用的材料是外周血淋巴细胞，其次是骨髓细胞和皮肤成纤维细胞，而在作产前诊断时则需用胎儿羊水脱落细胞或绒毛膜细胞。除了用分裂细胞较多的组织（如骨髓）可直接制备染色体标本外，一般均需将取得的细胞或组织培养一段时间，以获得较多的分裂相细胞。如从外周血淋巴细胞需培养 3～4 天，然后制备染色体标本。标本制成后，经过显带和染色，就可以进行核型分析。

四、常染色体异常综合征

（一）三体综合征

1. 先天愚型 先天愚型是最重要的染色体疾病。英国医生 Langdon Down 首先描述了它的临床表现，故称为唐氏综合征（Down syndrome）。1959 年 Lejeune 证实此病的病因是多了一个小的 G 组染色体（后来确定为 21 号），故此病又称为 21-三体综合征。

发病率 在新生儿中约为 1/800，或 1.25‰，世界各地区波动不大，但男性患儿多于女性。母亲年龄是影响发病率的重要因素。图 5-4-12 展示了 Down 综合征发病率与母亲年龄的关系。

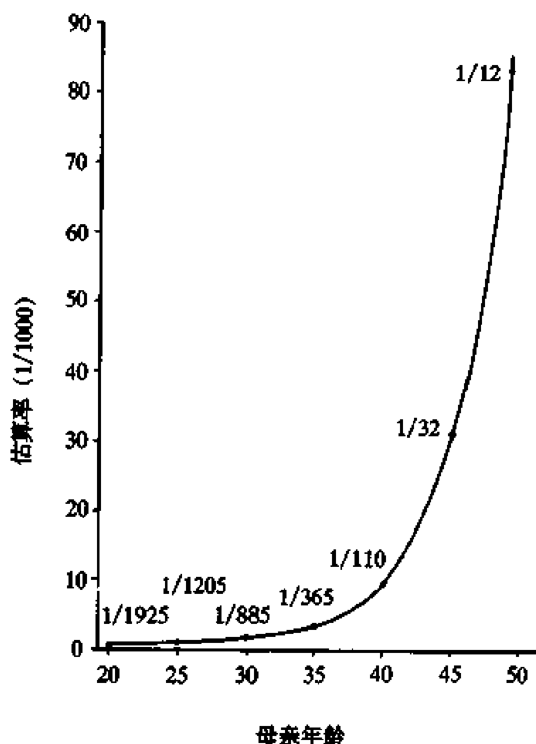


图 5-4-12 21 三体综合征发病率与母亲年龄的关系

临床表现 唐氏综合征的体征非常多样，许多器官组织都有异常。但发育畸形通常没有严重到危及生命的程度。患儿出生时一般平均体重和身长偏低，肌张力低下，突出的是颅面部的畸形（图 5-4-13）。头颅小而圆，枕部扁平，脸圆，鼻扁平；睑裂细且向上外倾斜、眼距过宽，内眦赘皮明显，睫毛短而稀疏，常有斜视，虹膜时有白斑点，常见晶体混浊。嘴小唇厚、舌大、常外伸（伸舌样痴呆之

图 5-4-13 唐氏综合征患者

名由此而来），耳小、耳位低，耳廓畸形。颈背部短而宽，有多余的皮肤。

患者四肢较短。手宽而肥，通贯掌，指短，第5指常内弯，短小或缺少指中节（图 5-4-14）。腹部由于肌张力低下而膨胀，故常有腹直肌分离或脐疝。约1/2以上的患者有先天性心脏病，主要是室间隔缺损、房室道联通、房间隔缺损和动脉导管未闭。消化道的畸形也偶尔可见。男性患者常有隐睾。睾丸中有生精过程，但精子常减少，性欲下降，尚未见有生育者。女性患者通常无月经，但有少数能妊娠和生育者。

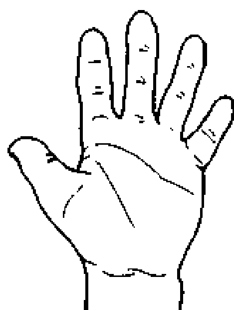


图 5-4-14 唐氏综合征患儿手，可见通贯掌及小指缺少中节

精神发育迟滞是本病最突出最严重的表现，但其程度在各患者不完全相同。智商通常在25～50之间，高于50的很少。患儿的性格活泼，喜欢模仿，爱听音乐，但行为、动作倾向于定型化。相比之下，抽象思维的能力受损最大。

核型 Down综合征按核型可分为三型，各型的比例是：典型的（游离的），即47+21占95%，嵌合型即46/47+21占1%～2%，易位型占3%～4%。游离型患者全身体细胞均多一条21号染色体（图 5-4-15），临床症状典型而且显著。嵌合型患者通常具有两个细胞系，即为46/47+21其症状表现如智力迟钝等取决于异常细胞所占的比例，故差异很大，但一般较典型者为轻。如果三体细胞很少，则表现与正常人无异。

易位型的核型有多种，最常见的是一条21号染色体的长臂易位到一条D组染色体上，其次是易位到了一条G组染色体的长臂上。其它易位则很少见。一般说来，易位型患者的症状比典型的21三体要轻些。无论何种易位，患者虽然只有46条染色体，但因一条21号易位到了另一条D组或G组染色体上，加上正常的两条21号，仍多了一条额外的21号长臂，故临床上仍表现出21三体的症状。

遗传学 典型的21三体几乎都是新发生（de novo）的，只有极少一部分是遗传的，即由于母亲是三体性的患者，而绝大多数与父母的核型无关。它是减数分裂时不分离（non-disjunction）的结果。不分离常发生在母方生殖细胞，约占病例数的95%，而且主要发生在第一次减数分裂。

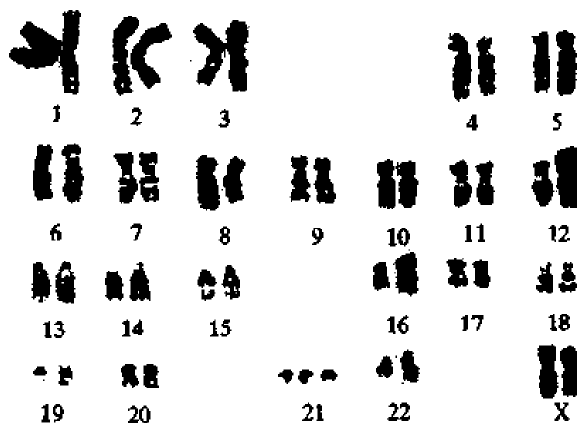


图 5-4-15 唐氏综合征核型，可见额外的21号染色体（3个染色体）

嵌合型的21三体患者有两个或两个以上的细胞系，它们是合子后（post-zygotic）有丝分裂不分离的结果（图 5-4-2）。如果第一次卵裂时发生不分离，那么就会产生47，+21和45，-21两个细胞系。而后一种细胞是很难存活的。因此，导致嵌合体的不分离多半发生在以后的某次有丝分裂，而所有嵌合体内都有正常的细胞系。

易位型患者细胞中有一条易位的染色体，后者通常由一条D组或G组染色体与21号染色体长臂通过着丝点融合（罗氏易位）而成。Dq21q易位中，55%是新发生的，45%是由于双亲之一有平衡易位。21qGq易位几乎全部（96%）是新发生的，由遗传而来的仅占4%。

各种易位的遗传学后果不同。Dq21q平衡易位的携带者通过减数分裂可以形成6种配子，而受精后除不能发育者外，可以产出正常胎儿、易位型三体患儿、和平衡易位携带者三种胎儿（图 5-4-8）。因之，检出平衡易位携带者的双亲具有重要的意义。

21qGq易位中，21q22q和21q21q易位的遗传学意义不完全相同。如果双亲之一为平衡21q21q携带者，那么就没有可能娩出表型正常的胎儿，因为他们只能产生三体或单体的合子。21q22q易位的遗传学后果与Dq22q相似，只是前者更多通过父亲传递而后者多由母亲传递得来。

遗传咨询　估计21-三体再发的风险具有非常现实的意义。咨询门诊中许多就诊者正是为此而来的。各种类型的21三体的复发风险不同。

对于游离型的21-三体来说，已经有一个患儿并不增加再出生一个患儿的风险，即再发风险率与年龄特异风险率相近（35岁以下约为0.5%，35岁以上约为1%）。换言之，一对夫妇生产第二个愚型儿的风险是很小的。对易位型而言，如上所述，大约1/2的病例是新发生的，另1/2是由于双亲之一有平衡易位引起的。前者复发的可能性很小，而平衡易位导致的再发风险率则可以根据实际经验估计。理论上如双亲之一为平衡易位携带者，其产出患儿的风险率为33.3%。但实际风险率要低得多，而且与双亲哪一方为携带者明显相关。Dq21q易位携带者若是母亲，生产一位患儿的风险为10%～15%，如为父亲，则风险为5%或更小。21q22q易位的情况与之大体相同，但易位染色体由父方传递的百分比D/G易位要多，有资料表明风险率在10%以下。21q21q平衡易位携带者的后代100%均是三体性患儿，携带者不宜生育。自从可以进行产前细胞遗传诊断以来，先天愚型的遗传咨询已不再仅依靠统计资料。在有较高风险情况下，可通过羊水或绒毛染色体检查作出确切的诊断。

预防和治疗　除了母亲年龄以外，迄今与21-三体发病有关的因素所知甚少，故有针对性的预防措施仍然有限。对于35岁或40岁以上高龄产妇可以根据条件考虑作羊水产前诊断。对于已有一个患儿的双亲，应进行染色体检查，以排除易位携带者或嵌合体。如果已证明双亲之一是易位携带者，尤其携带者是母亲时，妊娠时应作产前羊水或绒毛膜细胞染色体检查。一旦发现为患儿即可人工流产。

目前对Down综合征尚无有效的疗法。比较可行的是对成长中的儿童加强训练，发展其自理生活和从事某些简单劳动的能力，以减轻家庭和社会的负担。

预后　对于Down综合征的患者的自然淘汰在出生后仍在继续进行。根据国外资料，患者的平均寿命只有16.2岁，50%的患儿在5岁以前即死亡。在出生后由于多种原因还有人工淘汰因素。其它年龄组患者的死亡率也比一般人群高5～6倍。其结果是：只有8%的患者超过40岁，2.6%超过50岁。根据我国四川省遗传流行病学调查结果，人群中唐氏综合征的患病率仅为1.42/10000（参见表5-4-4），约为出生时的发病者的1/10。在欠发达的国家中，患者的死亡率更高。由于发病机理不明，预防缺乏针对性，有效的治疗实际还不存在，唐氏综合征仍然是医学遗传学中的重大课题。

2. 13-三体综合征　又名Patau综合征。它在新生儿中的发病率约为1:25，000，女性明显多于男性。患儿的发育畸形和其它临床表现比21-三体时要严重得多，故平均寿命仅130天。智力低下见于所有存活较久的患者，且程度更加严重。患者的核型为46，XX（或XY），+13，即多了一条13号染色体，少数为嵌合型或易位型。与13-三体发生有关的因素所知甚少，母亲高龄可能是其中之一。

3. 18-三体综合征　1960年Edwards等首先描述了一名具有额外E组染色体的病儿，后来证明额外的染色体为18号。故本病又名Edwards综合征。它在新生儿中的发病率约为1∶3500～8000。女性明显多于男性，两者之比为4∶1。和13-三体一样，18-三体导致严重的颅面、肢体和内脏畸形，并多在出生后不久死亡。患者的智力有明显缺陷，但因存活时间很短，多数难以测量。

80%的患者核型为47，XY(或XX)，+18，即有一条额外的游离的18号染色体。其余患者为嵌合体或18号染色体与D组染色体的易位携带者。

4. 染色体部分三体综合征　染色体部分三体性可分为两大类。一类有某一染色体片段的三体性（重复），同时又伴有涉及其它染色体的异常（如缺失、易位），这一类部分三体性的表型比较复杂，常常同时兼有有关片段重复-缺失的某些症状，并最终取决于重复或缺失的基因。另一类为染色体某一片段的单纯重复或三体性，这在人类极为少见，其临床症状取决于额外的染色体片段的性质和大小。单纯重复由于无其它染色体的干扰，可以清楚地勾画出由于某一染色体节段增多而出现的临床表现，并可用于人类基因的三体性定位（trisomy mapping）。图5-4-16为作者报告的世界首例3号短臂单纯部分连续重复的智低患儿及其局部核型。

（二）常染色体单体及部分单体综合征

整条常染色体的丢失通常是致死的，因而极为罕见。由于易位、环形成、或缺失导致的染色体部分单体则比较多见。现以5p-综合征，即猫叫综合征为例介绍如下。

猫叫综合征　发病率约为1:50，000，女性多于男性。婴幼儿时期患儿的哭叫声非常典型，如小猫的咪咪声。患者发育迟滞，智力低下（IQ常低于20）。常见的其它临床表现还有小头、满月脸、眼裂过宽、内眦赘皮、下颌小且后缩（图5-4-17）。一些患者有先天性心脏病，主要是室间隔缺损和动

图 5-4-16
重复的患

图 5-

脉导管未闭等。

患者有 5 号染色体短臂缺失，症状主要是由 5p15 的丢失引起。畸变大多数是新发生的。由亲代染色体重排导致的 5p-综合征不多见。

患者的死亡率低，许多能活到成年，但由于智力障碍，构成了严重的社会和家庭负担。

（三）常染色体异常的遗传咨询

表 5-4-5　亲代平衡易位携带者再出生
位患儿的机率(%)(引自 Jacobs P

易位类型	先证者
平衡的相互易位	不平衡
平衡的相互易位	平衡
D/G 罗氏易位	不平衡
D/G 罗氏易位	平衡
D/G 罗氏易位	平衡或不平衡

常染色体异常通常导致智力低下和
重后果。一般说来，对于已生过一个游
双亲来说，再生患儿的风险不超过 1%～

所导致的部分三体综合征，其再发的风险则因易位的类型、已出生先证者的易位是否平衡，和携带者是父方或母方而有所不同。表 5-4-5 可供咨询时参考。

由表可见，染色体易位再发的风险比较高，但仍远低于理论推导值。例如，双亲之一为 14；21 平衡易位，根据随机分离的原则，活产的后代中 1/3 应是易位型唐氏综合征的患儿（另 1/3 为平衡
者，1/3 为正常儿）但表中所列的经验
。由表还可以看出，已出生过一名不平
儿，则再出生同类患儿的风险要高得
种不平衡易位胎儿可以存活至出生。

性染色体综合征

性别和性染色体

决定　人类有 X 和 Y 两种性染色体。
的表型性别是 Y 染色体。从临床上看，
是女性，尽管少一个 X 染色体；XXY
性，尽管多了一个 X 染色体。简言之，
，凡有 Y 者皆为男性，否则均为女性。
染色体上有决定睾丸发育的睾丸决定
s determining factor，TDF)。而睾丸的存
体的性别。

体的失活　X 染色体上有许多重要的基
两条 X 染色体而男性只有一条，但女性 X
基因产物并未比男性多一倍。这种男女 X-连锁基因产物相等的现象在遗传学上称为剂量补偿(dosage compensation)。对这一现象的解释是：虽然女性有两条 X 染色体，但其中一条是失活的，结果无论男女都只有一条有功能活性的染色体。

失活的 X 染色质在间期细胞呈固缩状态，称为性染色质（sex-chromatin）。在口腔颊粘膜细胞
查见（图
目减 1。这
通过用性

染色质检查作出初步诊断。例如，X染色质数在XO时为0，正常女性为1，XXY患者为1，XXX患者为2。

（二）性染色体数目异常综合征

1. 克氏综合征（Klinefelter syndrome） 又称为先天性睾丸发育不全、原发小睾丸症。患者性染色体为47，XXY，即比正常男性多了一条X染色体，因之本病亦常称为47，XXY综合征。

克氏综合征的发病率相当高，男性新生儿中达到1.2‰，或850名中有一名患者。又根据白种人的资料，身高180cm的男性人群中其患病率为1/260，在精神病患者或刑事收容机构人群中为1/100，在因不育而就诊者中约为1/20。克氏综合征在青春发动期以前很难根据临床表现确诊。但在青春期后患者有如下临床表现。

睾丸小而质硬，体积通常为正常人的1/3或长度小于2cm，曲细精管萎缩，呈玻璃样变。由于无精子产生，故97%患者不育。患者男性第二性征发育差，有女性化表现，如无胡须、体毛少、阴毛分布如女性、阴茎龟头小等。约25%的患者有乳房发育（图5-4-19）。患者身材高，四肢长，双手平举时两中指间距常超过身长，皮肤细嫩，易于发胖。一部分患者有智力低下，在47，XXY患者中约占1/4。一些患者还有精神异常，及患精神分裂症倾向。

实验室检查的主要发现是雌激素的产生和随尿排出量增高，以及19羟黄体酮增高。激素的失调与患者的女性化可能有关。通常用睾丸酮治疗可以收到明显的效果，可促使第二性征发育并改善患者的心理状态。

绝大多数克氏综合征患者的核型为47，XXY。但大约有15%患者为两个或更多细胞系的嵌合体，其中常见的为46，XY/47，XXY；46，XY/XXXY。克氏综合征额外的X是由于亲代减数分裂时X染色体不分离的结果。

2. XYY综合征 在男婴中的发生率为1∶900。XYY男性的表型是正常的，他们身材高大，常超过180cm。偶尔可见隐睾、睾丸发育不全并有生精过程障碍和生育力下降、尿道下裂等，但大多数男性可以生育。XYY个体易于兴奋，易感到欲望不满足，厌学，自我克制力较差。XYY核型是父亲精子形成过程中第二次减数分裂时发生Y染色体不分离的结果。

3. 特纳（Turner）综合征 又称为45，X或45，XO综合征、女性先天性性腺发育不全或先天性卵巢发育不全综合征等。在新生女婴中的发病率约为0.2‰～0.4‰，即5000或2500名中有一名。但在自发流产胚胎中Turner综合征的发生率可高达7.5%。

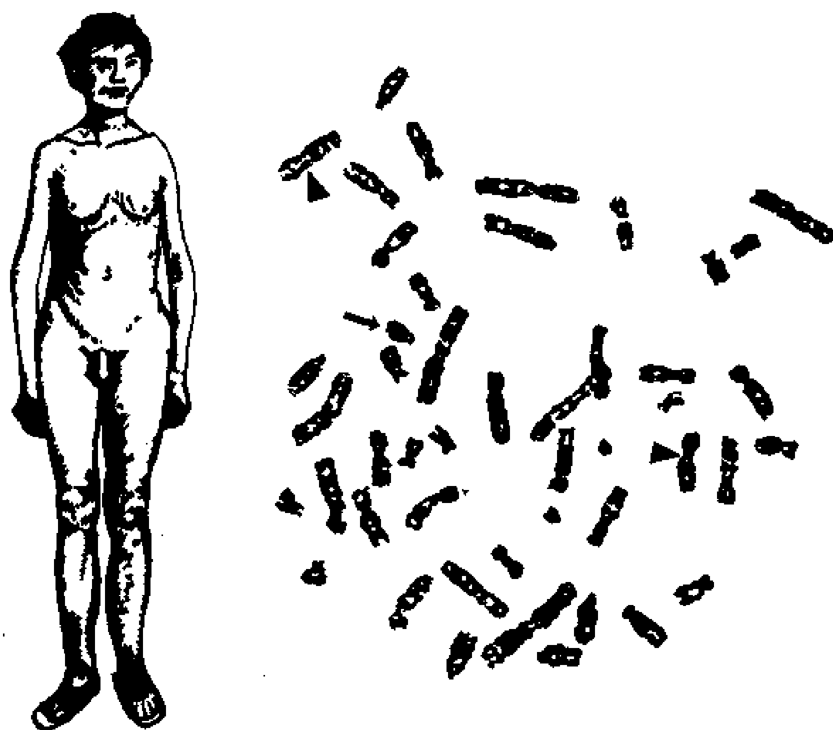


图5-4-19 克氏综合征患者（左）及其核型
（→示Y染色体▲示X染色体）

患者的表型为女性，身材矮小，智力一般正常，但常低于其同胞。面呈三角形，常有睑下垂及内眦赘皮等。上颌窄、下颌小且后缩，口角下旋。颈部的发际低，约50%患者有颈蹼，即多余的翼状皮肤。双肩径宽，胸宽平如盾。乳头和乳腺发育差，两乳头距宽。肘外翻即提携角增大在本病十分典型（图5-4-20）。第四、第五掌骨短而内弯，并常有指甲发育不全。在婴儿时期，足背部的淋巴样水肿十分特殊，为非感染性水肿，但一般在次年消退。患者皮肤还常有色素痣。泌尿生殖系统的异常主要是卵巢发育差（索状性腺），无滤泡形成，子宫发育不全。由于卵巢功能低下，患者的阴毛稀少、无腋毛，外生殖器幼稚。此外，大约有1/2患者有主动脉狭窄和马蹄肾等畸形。

实验室检查可以确定性腺功能不全的程度。通常尿中缺乏雌激素及孕二醇，而卵泡素（FSH）水平增高，17-酮水平降低。

Turner综合征患者的核型十分复杂，除典型的45，X（约占55%）外，还有各种嵌合体和结构异常的核型。其中最常见的是嵌合型46，XX/45，X和46，X，i（Xq）。一般说来，嵌合体的临床表现受到45，X以外细胞系的影响，如46，XX/45，X的症状因有正常细胞系而减轻，而有Y染色体的嵌合体可表现出男性化的特征。身材矮小和其它Turner症状主要是由X短臂单体性决定的，但卵巢发育不全与不育则更多与长臂单体性有关。

Turner综合征的发病机理是配子形成过程中的不分离。其中约75%的染色体丢失发生在父方。约有10%的丢失发生在合子后早期卵裂时。

患者除少数由于严重畸形在新生儿期死亡之外，一般均能存活，并只是在青春期才被检出。其智力发育障碍也较轻微。应用激素在14岁以前开始治疗可以促进第二性征和生殖器官的发育，月经来潮，心理状态改变，但不能促进长高。个别患者可生育。

4．47，XXX和多X女性　又称之为“超雌”。发病率约为0.8‰或1250名中有一名。

多数具有三条X染色体的女性无论外形、性功能与生育力都是正常的。只有少数患者有月经减少、继发闭经或过早绝经等现象。大约有2/3病人智力稍低，并有患精神病倾向。

除了47，XXX外，一些患者的核型为嵌合体，即47，XXX/46，XX。和常染色体三体一样，在XXX的病因中，母亲的平均年龄增高可能是一个原因。这表明不分离主要发生在母亲一方。

少数患者有四条甚至五条X染色体。一般来说，X染色体愈多，智力损害和发育畸形愈严重。

（三）性染色体的结构畸变

1．X染色体的结构异常　常见的X染色体结构异常有各种缺失、易位和等臂染色体。它们的临床表现比较多样，主要取决于异常涉及X染色体上的什么区段，而有身材矮小、性腺发育不全、原发闭经、不育。

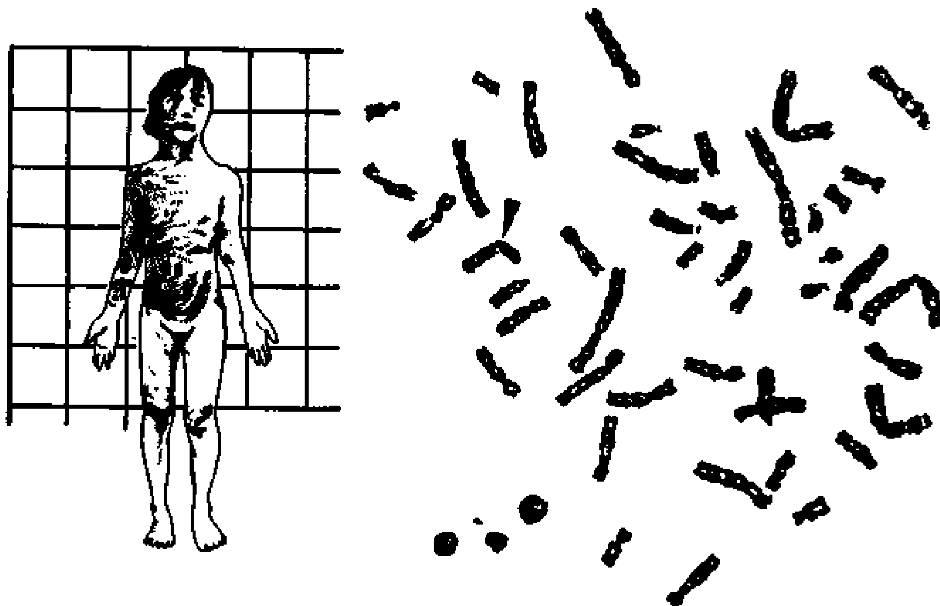


图5-4-20　Turner综合征患者（45，X）　▼示X染色体

2. 脆性X染色体综合征 本世纪初一些学者注意到智力低下患者中男性多于女性。1943年Martin和Bell在一个家系两代人中发现11名男性患者和两名轻度智力低下的女性，认为该家系中智力低下是X连锁的，因此X-连锁智力低下又称为Martin-Bell综合征。

1969年Lubs首先在男性智力低下患者及其女性亲属中发现了长臂具有“随体和呈细丝状次缢痕”的X染色体。以后证明细丝部位位于X染色体长臂2区7带（Xq27），且X连锁的智力低下与此“脆性部位”（Fragile sites）有关。现今把在Xq27处有脆性部位的X染色体称为脆性X染色体（fragile X，简称fra X）（图5-4-21），其所导致的疾病称为脆性X染色体综合征。

脆性X染色体综合征在男性中的发病率为1/1000～1/1500，仅次于先天愚型，但各国的发病率可能有一些差异。临床表现主要是中度到重度的智力低下。其它常见的特征尚有身长和体重超过正常儿，发育快；前额突出，面中部发育不全、下颌大而前突、大耳、高腭弓、唇厚、下唇突出。另一个重要的表现是大睾丸症，但睾丸组织和内分泌组织均无异常。一些患者还有多动症，攻击性行为或孤癖症，癫痫发作等。过去曾认为由于女性有两条X染色体，因此女性携带者不会发病。但由于两条X染色体中有一条失活，女性杂合体也可能表现出症状。现知道约1/3的女性携带者有轻度的智力低下。

脆性X染色体综合征是一种动态突变疾病。在X脆性部位已发现了致病基因FMR-1，它含有$(CGG)_n$三核苷酸重复序列，后者在正常人约为30拷贝，而在正常男性传递者（NT）和女性携带者增多到150—500bp，称为前突变（premutation），此时还没有或只有轻微临床症状。但女性携带者的CGG区不稳定，在向受累后代传递过程中扩增，以致在男性患者和脆性部位高表达的女性达到1000～3000bp，相邻的CpG岛也被甲基化。这种完全突变（full mutation）可关闭相邻基因的表达，从而出现临床症状。前突变转化为完全突变只发生在母亲向后代传递过程中。现今已可用RFLP连锁分析、DNA杂交分析、PCR扩增等方法来检出三核苷酸重复序列的拷贝数，从而作出发病前诊断。

3. Y染色体及其结构异常 与X染色体不同，Y染色体上定位的基因很少。已定位在Y上的有睾丸决定因子（TDF），它位于Y短臂远端与拟常染色质相邻处，称为SRY基因。在长臂上还有与身材有关的基因（STA）等。

Y最重要的功能在于决定性别的分化。一般只要有Y存在，不论X染色体的数目如何，个体的表型即为男性（睾丸女性化例外）。现知SRY基因决定胚胎生殖腺原基向睾丸分化，而睾丸产生雄激素，从而决定男性表型。

Y染色体的数目异常包括前已述及的XYY男性。Y染色体的结构异常包括Y的长臂或短臂缺失、等臂染色体i(Yq)和i(Yp)、环状染色体和双着丝粒染色体（为两条Y的短臂相连或两条Y的长臂相融合）、倒位和各种涉及Y的易位，即Y与常染色体，Y与X染色体的易位等。此外性反转综合征46,XX男性是Y上的SRY基因易位到一条X染色体所致，而46,XY女性是SRY基因缺失或突变的结果。

图5-4-21 脆性X染色体（Fra X）综合征
左图：脆性X染色体 中图：患者大耳、大颌
右图：患者大睾丸

（张思仲）

参考文献

1. Ford E. Human Chromosomes. London and New York: Academic Press, 1973
2. Therman E. Human chromosomes. Berlin. Heidelberg. New York. Tokyo: Springer Verlag, 1980
3. Schwarzacher H, Wolf U. Method in Human Cytogenetics. Berlin: Springer, 1974
4. 张思仲．人体染色体及其畸变．见：周焕庚等编，人类染色体．北京：科学出版社，1987
5. Paris Conference (1971): Standardization in human cytogenetics, Birth Defects: Original Article Series. Vol. 8, No. 7. The National Foundation, New York, 1972. Also in Cytogenetics, 1972, 11:313
6. An International System For Human Cytogenetics (1981), ISCN (1981), Cytogenet Cell Genet, 1981, 31:1
7. 张思仲，丘建春，高秀坤．人体染色体G显带方法．中华医学杂志，1979，59:210
8. 张思仲．人体高分辨染色体—原理、方法及其在医学中的应用．中华医学杂志．1981，61:774
9. 张思仲，王堇．人类3号染色体短臂部分连续重复．中华医学杂志，1984，64:18

第五章 基因突变

第一节 基因突变的概念

突变（mutation）是指遗传物质发生可遗传的变异。广义的突变可分为两大类：①染色体畸变（chromosome aberration），即染色体数目和结构的改变；②基因突变（gene mutation），指基因的核苷酸顺序或数目发生改变。仅涉及DNA分子中单个碱基改变者称为点突变（point mutation）。涉及多个碱基突变的还有缺失、重复和插入。狭义的突变仅指基因突变。

1. 体细胞突变和生殖细胞突变　基因突变可发生在个体发育的任何阶段、以及体细胞或生殖细胞周期的任何分期。如果突变发生在体细胞中，突变的变异只能在体细胞中传递。因此体细胞突变不能直接遗传到下代。

生殖细胞的突变率比体细胞高，主要因为生殖细胞在减数分裂时对外界环境具有较高的敏感性。如果显性突变基因在生殖细胞中发生，它们的效应可能通过受精卵直接遗传到后代并立即在子代中表现出来；如果突变基因是隐性的，则其效应就可能被其等位基因所遮盖。如果突变发生在某一配子中，那么，在子代中只有某一个体有可能承继这个突变基因。如果突变发生在配子发生的早期阶段（如发生在成熟分裂的性母细胞），则多个配子都有可能接受这个突变基因，因此，突变基因传到后代的可能性就会增加。携带突变基因的细胞或个体叫做突变体（mutant）。没有发生基因突变的细胞或个体称为野生型（wild type）。

2. 自发突变和诱发突变　引起突变的物理因素(如X射线等)和化学因素(如亚硝酸盐等)称为诱变剂(mutagen)。诱变剂诱发的突变称为诱发突变(induced mutation)由于自然界中诱变剂的作用的结果，或由于偶然的复制、转录、修复时的碱基配对错误所产生的突变称为自发突变(spontaneous mutation)。人类单基因病大都为自发突变的结果。

3. 突变热点　从理论上讲，DNA分子上每一个碱基都可能发生突变，但实际上突变座位并非完全随机分布。DNA分子上的某些部分有着不同的突变频率，即DNA分子某些座位的突变频率大大高于平均数，这些座位就称为突变热点（hot spots of mutation）。

第二节 基因突变的种类

从DNA碱基顺序改变来分，突变一般可分为碱基置换突变、移码突变、整码突变及染色体错误配对和不等交换四种。

一、碱基置换突变

一个碱基被另一碱基取代而造成的突变称为碱基置换突变。凡是一个嘌呤被另一个嘌呤所取代，或者一个嘧啶被另一个嘧啶所取代的置换称为转换(transition)；一个嘌呤被另一个嘧啶所取代或一个嘧啶被另一个嘌呤所替代的置换称为颠换(transversion)，这样可能有4种不同的转换和8种不同的颠换（图5-5-1（一））。但自然界的突变，转换多于颠换。碱基置换会导致蛋白质一级结构的氨基酸组成的改变而影响蛋白质或酶的生物功能。

由于碱基置换导致核苷酸顺序的改变，对多肽链中氨基酸顺序的影响，有下列几种类型：

（一）同义突变

由于密码子具有兼并性，因此，单个碱基置换后使mRNA上改变后的密码子与改变前所编码的氨基酸一样，肽链中出现同一氨基酸。例如DNA分子模板链中GCG的第三位G被A取代而成GCA，则mRNA中相应的密码子CGC就改变为CGU，CGC和CGU都是精氨酸的密码子，翻译成的多肽链没有变化，这种突变称为同义突变(samesense or synonymous mutation)。同义突变不易检出。据估计，自然界中这样的突变频率占相当比例。

（二）错义突变

是指DNA分子中的核苷酸置换后改变了mRNA上的遗传密码，从而导致合成的多肽链中一个氨基酸被另一氨基酸所取代，这种情况称为错义突变(mis-sense mutation)。此时在该氨基酸前后的氨基酸不改变。例如mRNA分子正常编码顺序为

UAU　GCC　AAA　UUG　AAA　CCA　当第
—酪　—丙—　赖—　亮　—赖　—脯—

三密码子A颠换为C时，则AAA(赖)→ACA(苏)，即

UAU GCC ACA UUG AAA CCA，错义突变
—酪— 丙— 苏— 亮— 赖 —脯—

结果产生异常蛋白质和酶。但也有不少基因由于错义突变而产生部分降低活性和异质组分的酶，从而不完全抑制了催化反应，这种基因称为漏出基因(Leaky gene)，如果由于基因错义突变置换了酶活性中心的氨基酸，因此合成了没有活性的酶蛋白，虽不具有酶活性但具有蛋白质抗原性，其所产生的抗体乙可与正常蛋白质伴生交叉反应。有些错义突变不影响蛋白质或酶的生物活性，因而不表现出明显的表型效应，这种突变称为中性突变(neutral mutation)。

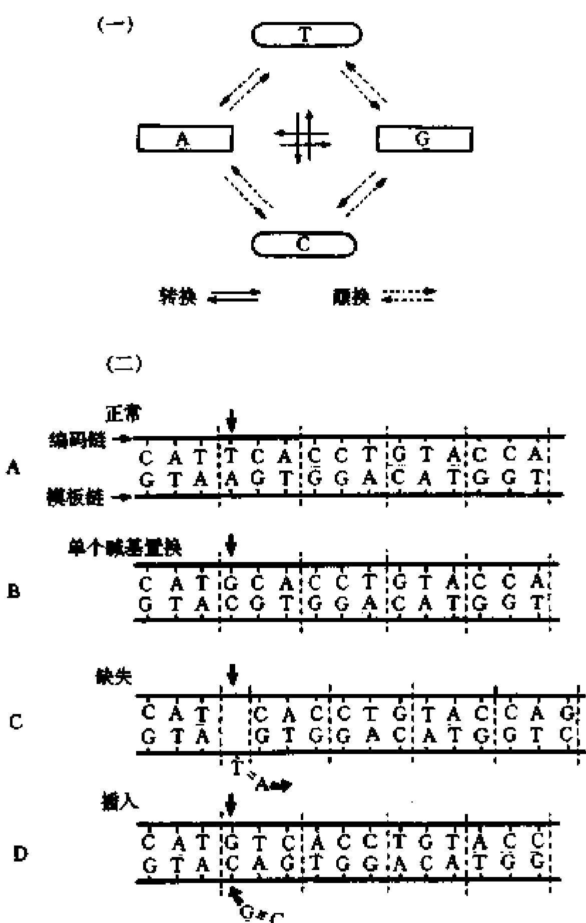


图 5-5-1 (一)碱基置换类型，(二)基因突变类型
A. 正常 DNA B. 单个碱基置换(颠换)
C. 缺失 D. 插入 C、D. 为移码突变引起阅读框移位

(三)无义突变

当单个碱基置换导致 mRNA 上出现三个终止密码子(UAG、UAA、UGA)中的一个时，多肽链将提前终止合成，所产生的蛋白质失去活性或丧失正常的功能，称为无义突变(nonsense mutation)。例如，DNA 分子模板链中 ATG 的 G 被 T 代替时，相应的 mRNA 上的密码子便从 UAC 变成终止信号 UAA，因此翻译便到此为止，使肽链缩短。

(四)终止密码突变

当 DNA 分子中的一个终止密码发生突变，成为编码氨基酸的密码子时，多肽链的合成将继续进行下去，肽链延长直到再遇到下一个终止密码子时方停止，因而形成了延长的异常肽链，这种突变称为终止密码突变(termination codon mutation)，这也是一种延长突变(elongation mutation)。

(五)抑制基因突变

当基因内部不同位置上的不同碱基发生了两次突变，其中一次抑制了另一次突变的遗传效应，这种突变称为抑制基因突变(suppressor gene mutation)。例如 Hb Harlem 是 β 链第 6 位谷氨酸变成缬氨酸，同时第 73 位天冬氨酸变成天冬酰胺；如果单纯 β^6 谷氨酸→缬氨酸，则可产生 HbS 病，病情严重往往造成死亡。但 Hb Harlem 临床表现却较轻，即 β^{73} 的突变抑制了 β^6 突变的有害效应。

二、移码突变

移码突变(frameshift mutation)是指 DNA 链上插入或丢失 1 个、2 个甚至多个碱基(但不是三联体密码及其倍数)，在读码时，由于原来的密码子移位，导致在插入或丢失碱基部位以后的编码都发生改变，结果翻译出的氨基酸顺序也发生了相应改变。移码突变造成肽链的延长或缩短，这决定于移码后终止密码子推后或提前出现(图 5-5-1(二))。

三、整码突变

如果在 DNA 链的密码子之间插入或丢失一或几个密码子，则合成的肽链将增加或减少一个或几个氨基酸，但插入或丢失部位的前后的氨基酸顺序不变，称为整码突变(codon mutation)，或密码子插入或丢失(codon insertion or deletion)(图 5-5-2)。

四、染色体的错误配对和不等交换(mispaired synapsis and unequal crossing-over)

减数分裂期间，同源染色体间的同源部分发生联会和交换，如果联会时配对不精确，会发生不等交换，造成一部分基因缺失和部分基因重复。这种突变常用来解释大段多核苷酸的丢失和重复(图 5-5-3)。

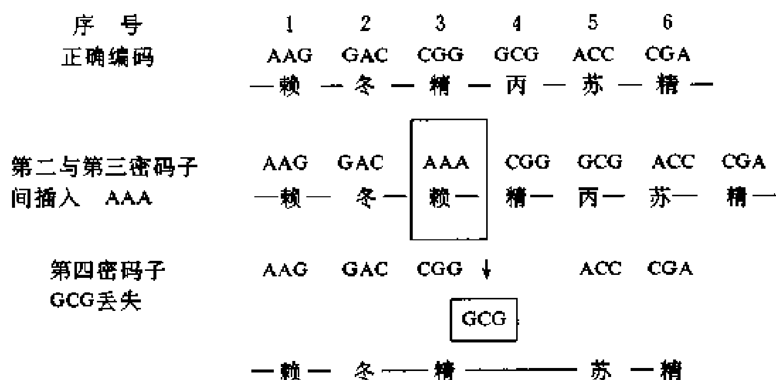


图 5-5-2 整码突变示意图（密码子插入或丢失）

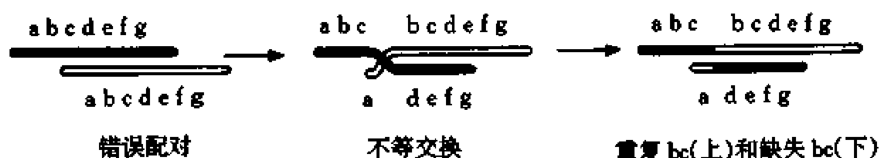


图 5-5-3 错误配对和不等交换

第三节 调控基因突变对结构基因表达的影响

所有细胞都是全能核，但不是全部基因都有活性，所以必定有一种能抑制某些基因活性和启动另一些基因活性的机制。对于基因调控机制，1961年 Jacob 与 Monod 对大肠杆菌进行研究并提出乳糖操纵子假说（Lac operon hypothesis），认为基因的作用单位是操纵子（operon），它由一个操纵基因和相邻的结构基因构成，它们按一定的线性顺序排列，并产生一系列相关的酶。操纵基因可以启动全组结构基因的活性，但它又被调节基因激活或抑制。调节基因能合成一种物质（阻遏物），抑制操纵基因，当调节基因起作用时，有关的结构基因不合成蛋白质。只有在阻遏物被一种特殊代谢物（诱导物）灭活后，调节基因关闭的情况下，结构基因才起作用。真核细胞的基因调控还未完全阐明。如果这一模式能应用在人类，即假设有不止缺乏一种相关酶的那些遗传病，有可能是由于调控系统基因突变的结果。又如有些酶活性缺乏或增加，或蛋白质合成量有改变，但从结构基因水平未发现有任何碱基改变。这样推测突变可能发生在调控基因部分，例如腺苷脱氨酶（adenosine deaminase, ADA）遗传性酶活性过高（相当于正常的 45～70 倍）可引起溶血，但该突变酶结构没有改变，故一般认为是调控基因突变的结果。又如 Crigler-Najjar 综合征Ⅱ型，表现为先天性黄疸，为肝葡萄糖醛酰转移酶缺乏，血中非结合胆红素增高，如用苯巴比妥可诱导此酶活性升高，黄疸消失，故认为此病可能是调节失控所致。

如果调节基因突变失去活性，操纵基因不再被控制，结果蛋白质合成就会增加。但在杂合子中，由于同源染色体上的正常调节基因所产生的阻遏物足够抑制两条染色体上的蛋白质合成，所以只有在纯合子才表现出来。另一种情况是由于调节基因发生突变，合成了异常的阻遏物，它不能被诱导物所灭活，导致蛋白质合成的减少。由于阻遏物是可以扩散的，它将有可能在同源染色体上起作用，因此杂合子即可表现出来。因此，尽管一般认为，遗传性代谢缺陷是由于结构基因突变造成的，但应考虑到调控基因突变也可引起表型相同的遗传病。近年来分子遗传学的发展，已从 DNA 序列的改变证明了这一点。例如地中海贫血有些突变发生在调控基因部分。

由于一些遗传病不是出自异常蛋白质产物，而是来自基因活性调节失控，因此在人类有可能发现一些能开启或关闭调控基因的化学物质而使遗传病取得治疗效果。

第四节 基因突变后果

根据基因突变对机体影响的程度，可分为下列几种情况。

1. 变异的后果轻微，对机体不产生可察觉的效应。从进化观点看，这种突变称为“中性突变”（neutral mutation）。

2. 造成正常人体生物化学组成的遗传学差异，这种差异对人体并无影响。例如血清蛋白类型、ABO血型、人类白细胞抗原（HLA）类型以及各种同工酶。但在某种情况下也会发生严重后果，例如不同血型间输血，不同HLA型间的同种移植产生排斥反应等。

3. 可能给个体的生育能力和生存带来一定的好处。例如，HbS突变基因杂合子比正常的HbA纯合子更能抗恶性疟疾，有利于个体生存。

4. 产生遗传易感性（genetic susceptibility）。

5. 引起遗传性疾病，导致个体生育能力降低和寿命缩短。这包括基因突变致蛋白质异常的分子病及遗传性酶病等。据估计，人类有50,000个结构基因，正常人的基因座位处于杂合状态的可占18%，一个健康人至少带有5～6个处于杂合状态的有害突变，这些突变如在纯合状态时就会产生有害后果。

6. 因致死突变而造成死胎、自然流产或出生后夭折等。

（刘希贤）

参考文献

1. Emery AEH, Rimoin DL. Principles and Practice of Medical Genetics. 2nd ed. Churchill Livingstone, 1990. Ⅰ－4
2. Thompson M., McInnis R., and Willard H. Genetics in Medicine. Fifth ed. Philadelphia: Saunders, 1991, Chapter 6
3. 杜传书，刘祖洞主编．医学遗传学（第二版）．北京：人民卫生出版社，1992

第六章 单基因遗传病

第一节 遗传病的遗传方式

单基因遗传病简称单基因病（monogenic disease, single-gene disorders），是涉及一对染色体（同源染色体）上单个基因或一对等位基因发生突变所致的疾病。单基因病符合孟德尔遗传方式，所以称为孟德尔式遗传病。由于致病基因位于常染色体上也可位于性染色体上，所以单基因遗传病依不同遗传方式可分为常染色体显性遗传（AD）、常染色体隐性遗传（AR）和性连锁遗传（SL）三大类；性连锁遗传又可分为X连锁显性遗传（XD）和X连锁隐性遗传（XR）二种，此外还有Y连锁遗传、限性遗传和从性遗传。

目前已知，单基因遗传病或性状有6678种，其中AD占4458种，AR占1730种，XL占412种（1994年）。

由于人类疾病和性状不能如动物、植物那样通过杂交试验研究其遗传规律，因而必须采取适合于人类的特点和可能性来研究其遗传方式。家系调查和系谱分析是判断某种遗传性疾病遗传方式最常用的方法。家系调查应包括先证者（proband, propositus，即指在该家系中首先被确认的遗传病患者），近亲、正常者和受累者的年龄、婚姻状况和健康状况，以及母亲历次怀孕史（包括流产、新生儿死亡或婴儿期死亡）。所谓系谱分析（pedigree analysis）是指将调查某一家族成员所得到的有关某病或某种性状发生情况的资料，按一定格式绘制成图解（系谱图），以便据此系谱分析资料，对某种遗传病的遗传方式得出初步认识。对某种病或性状遗传方式的判断必须进行多个系谱综合分析后才能作出结论。

绘制系谱图时采用统一的符号，以表示家系中各个成员情况的相互之间的关系（图5-6-1）。

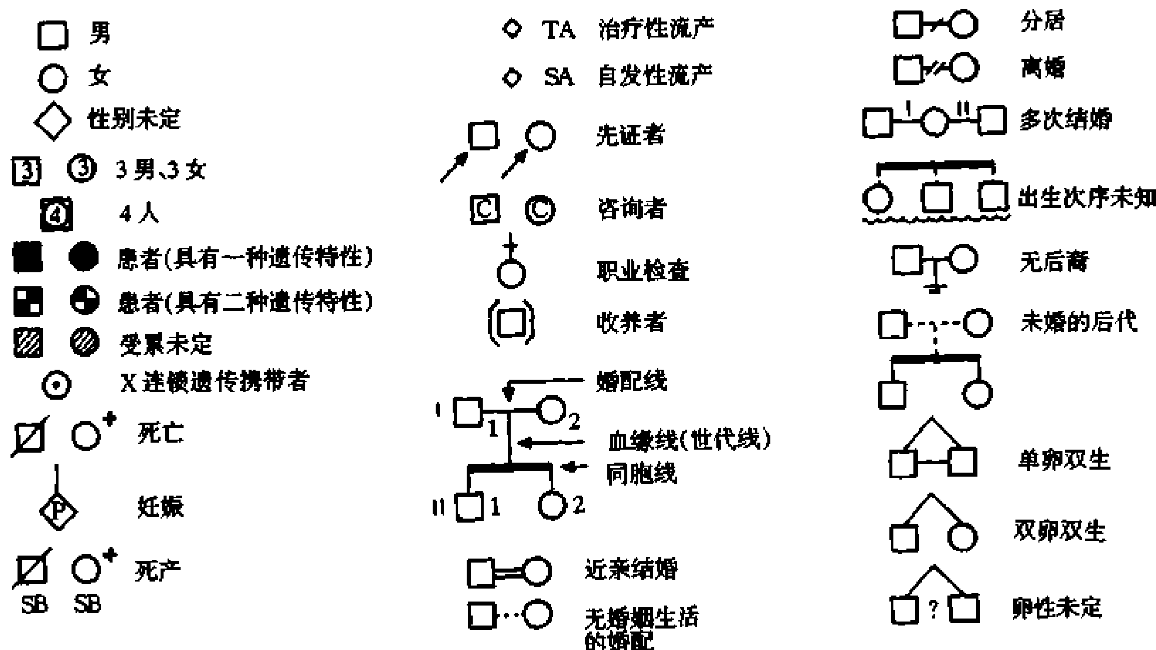


图5-6-1 系谱常用符号

一、常染色体显性遗传病

一种遗传性状或遗传病有关的基因位于常染色体上，其性质是显性的，这种遗传方式称常染色体显性遗传（autosomal dominant inheritance, AD），由这种致病基因导致的疾病称为常染色体显性遗传病。致病基因有显性和隐性之分，其区别标准是看等位基因（allele）在杂合状态（Aa）时，是否表现

出相应的性状或遗传病。若在杂合子（Aa）时能表现出与显性基因A有关性状或遗传病，其遗传方式叫做显性遗传。

（一）完全显性

凡是致病基因（A）在杂合状态（Aa）时象纯合子（AA）一样，表现出显性性状或遗传病者，称为完全显性（complete dominance）。

遗传性椭圆形细胞增多症（hereditary elliptocytosis, HE）可作为完全显性遗传实例，其致病基因 EL_1 定位于1p36.2-p34，EL_2 定位于1q2。

从系谱分析（图5-6-2），男女性都可发病，与

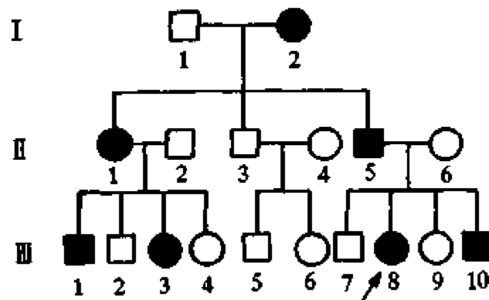


图5-6-2 一例遗传性椭圆形细胞增多症系谱

性别无关。所以本病是由常染色体上基因决定的。如果把有关等位基因称为A和a，假定在杂合状态时（Aa），只有致病基因A控制的性状显示出来，呈现出某种临床症状，而正常基因a的作用没有表达出来，此时基因A称为显性基因（dominant gene），它的等位基因a称为隐性基因（recessive gene）。临床症状是表现出来的性状称为表型（phenotype），控制各种表型的遗传组成称为基因型（genotype）。设该病病人的基因型是Aa，两个基因不同，称为杂合子（heterozygote）。正常人的基因型是aa，两个基因相同，称为纯合子（homozygote）。椭圆形细胞增多症基因型有两种，纯合子（AA）和杂合子（Aa），它们在临床表现上无区别，但临床上常见情况都是杂合子患者（Aa）和正常人（aa）之间的婚配，后代中患者与正常人的比例为1:1，即后代将有1/2子女发病，当两个杂合子患者婚配时（Aa×Aa），其后代约3/4的子女将发病，只有1/4是正常者。图5-6-2是一例椭圆形细胞增多症系谱。基本反映了完全显性遗传的特点。表现在：1）患者的双亲之一是患者（除非患者是当代基因突变结果），而且都是杂合子。2）双亲无病则子女中无患者。致病基因由患者直接传给患者，表现出连续几代都有病人。3）理论上，患者所生之子女中约1/2发病。4）男女性发病机会均等。

（二）不完全显性

有的性状或遗传病受显性基因控制，但纯合子（AA）和杂合子（Aa）的表现型有明显差异，杂合子（Aa）为轻症，介于显性纯合子（AA）重症和隐性纯合子（aa）正常人之间。这种遗传方式称为不完全显性（incomplete dominance）或半显性（semidominance），也称中间型遗传（intermediate inheritance）。这种情况的杂合子（Aa），显性基因A和隐性基因a的作用都有一定程度的表达。β地中海贫血可作不完全显性遗传实例。致病基因 β^0 纯合子，基因型为 β^0/β^0 者病情严重，杂合子基因型为 β^0/β^A 者病情较轻，而正常基因 β^A 纯合子基因型为 β^A/β^A 者无症状。从临床症状轻重来看，杂合子 β^0/β^A 病情介于 β^0/β^0 与 β^A/β^A 之间。

（三）共显性

一些常染色体上的等位基因，彼此间没显性和隐性的区别，在杂合状态，两种基因都能表达，分别独立地产生基因产物，这种遗传方式称为共显性（codominance）。

ABO血型的遗传可作共显性遗传实例。ABO血型决定于一组复等位基因（multiple alleles），所谓复等位基因是指在一个群体中，一对特定的基因座位上的基因不是两种（如A和a），而是三种或三种以上，有时可达数十种。但是，对每一个人来说只能具有其中的任何两个等位基因。复等位基因是一个座位基因发生多种突变，从而产生多种基因型，是基因突变多方向性的结果。ABO血型的基因定于9q34，在这一座位上由 I^A、I^B 和i三种基因组成复等位基因。

基因 I^A 对i为显性，I^B 对i也是显性。基因型 I^AI^A 和 I^Ai 都决定红细胞膜上抗原A的产生，这种个体为A型血；基因型 I^BI^B 和 I^Bi 都决定红细胞膜上抗原B的产生，这种个体为B型血，基因型ii则决定H物质的产生而不产生抗原A和抗原B，这样的个体是O型血；基因型 I^AI^B 的个体既能产生抗原A，又能产生抗原B，这种人是AB型血，是共显性遗传的结果。如果纯合子（I^AI^A）A型血的人与纯合子（I^BI^B）B型血的人结婚只能出生杂合子（I^AI^B）AB型血的子女。如果两个杂合子（I^AI^B）AB型血的人结婚则会导致1（I^AI^A）:2（I^AI^B）:1（I^BI^B）的比率，这样，3:1的比值就会被1:2:1的比值所代替，这是两个等位基因共显性遗传的结果。

根据孟德尔分离律的原理，已知双亲血型，就可以估计出子女中可能出现的血型和不可能出现的血型（表 5-6-1），这在法医学和亲子鉴定中有一定意义。

表 5-6-1 双亲和子女之间血型遗传的关系

双亲的血型	子女中可能出现的血型	子女中不可能出现的血型
A×A	A, O	B, AB
A×O	A, O	B, AB
A×B	A, B, AB, O	-
A×AB	A, B, AB	O
B×B	B, O	A, AB
B×O	B, O	A, AB
B×AB	A, B, AB	O
AB×O	A, B	AB, O
AB×AB	A, B, AB	O
O×O	O	A, B, AB

此外，人类 MN 血型（基因定位于 4q28-q31），人类白细胞抗原（human leucocyte antigen, HLA）系统（基因定位于 6p21）等都是共显性遗传例子。决定 HLA 系统的抗原有 100 多个复等位基因，各座位上的等位基因都没有显性和隐性区别，都能产生各自的基因产物而表现出各自的表现型，导致人类各个体组织相容性抗原的差异。

二、常染色体隐性遗传病

控制遗传性状或遗传病的基因位于常染色体上，其性质是隐性的、在杂合状态时不表现相应性状，只有当隐性基因纯合时（aa）方得以表现，称为常染色体隐性遗传（autosomal recessive inheritance, AR），由这种致病基因所引起的疾病称为常染色体隐性遗传病。

白化病（albinism）可作为常染色体隐性遗传病的实例。白化病患者因酪氨酸酶缺乏，导致全身黑色素细胞均缺乏黑色素，所以皮肤、毛发呈白色。本病患者只有当隐性致病基因纯合时（aa）才发病，所以患者的基因型都是纯合子（aa）。当一个体在杂合状态（Aa）时虽然本人不发病，但为致病基因携带者，他（她）能将致病基因 a 传给后代，因此患者的父母双方都是致病基因肯定携带者（obligatory carrier）、（Aa），如果两个杂合子（Aa）婚配，后代子女中患者（aa）占 1/4，表型正常者占 3/4。但表型正常人中有 1/3 基因型为纯合子（AA），2/3 为杂合子（Aa）是致病基因的可能携带者（probable carrier）。

图 5-6-3 是白化病一家系，这个系谱反映了常染色体隐性遗传的特点，表现在：1）患者（$Ⅳ_{1,3,4,11}$）的双亲（$Ⅲ_{2,3}$和$Ⅲ_{7,8}$）表现型均正常，但均为致病基因肯定携带者。2）系谱中看不到连续遗传现象，患者常为散发（有的系谱中只见先证者）。3）同胞中约 1/4 个体发病，男女性发病机会均等，患者大部分出现在同胞之间，子女和其他亲戚往往正常。4）近亲婚配的后代中发病概率显著增高（$Ⅲ_2$ 和 $Ⅲ_3$、$Ⅲ_7$ 和 $Ⅲ_8$ 都是近亲婚配），所以禁止近亲结婚是预防隐性遗传病发生的重要措施之一。

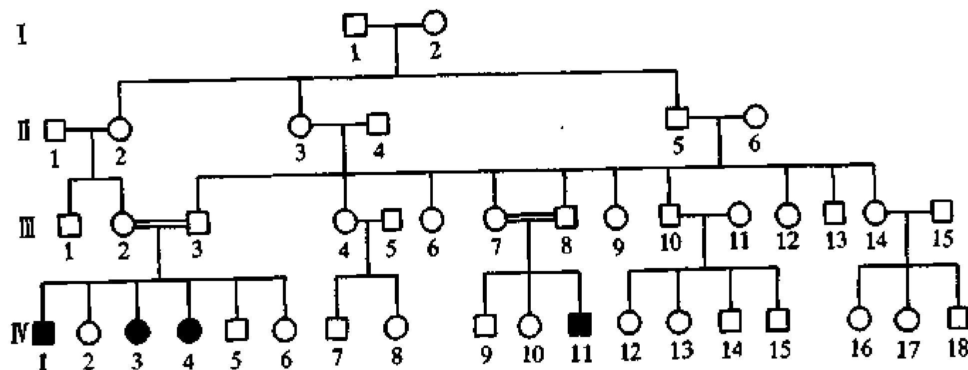


图 5-6-3 一例白化病的系谱

三、X 连锁遗传病

性染色体上的基因所控制的遗传性状或遗传病，在遗传上总是和性别相关联的，如男人的 X 染色体的致病基因只能随着 X 染色体传给女儿，而不传给儿子；Y 染色体上的基因只传给儿子，却不传给女儿。我们把一种性状或遗传病有关的基因位于 X 或 Y 染色体上，并与性别相关联的遗传方式称为性连锁遗传（sex-linked inheritance, SL）。目前已知的性连锁遗传的致病基因大都在 X 染色体上。

（一）X 连锁显性遗传病

一些性状或遗传病的基因位于 X 染色体，其性质是显性的，这种遗传方式称为 X 连锁显性遗传（X-linked dominant inheritance, XD），这种疾病称为 X 连锁显性遗传病。

由于致病基因是显性的，并位于 X 染色体上，因此，不论男性（X^AY）和女性（X^AX^a）只要有一个致病基因 X^A 就会发病。与常染色体显性遗传不同之处在于女性患者既可将致病基因 X^A 传给儿子，又可以传给女儿，而且机会均等；而男患者只能将致病基因 X^A 传给女儿，不传给儿子。

由于致病基因（A）位于 X 染色体上，男性细胞中只有一条 X 染色体，女性细胞有二条 X 染色体，所以群体中女性发病率为 2pq，由于 q 近于 1，所以女性发病率近于 2p，即为男性发病率的两倍，因而一般人群中，女患者的频率高于男性，但从临床上看，女性患者大多数是杂合子，病情一般较男患者轻，而男患者病情则较重。

抗维生素 D 佝偻病（vitamin D resistant rickets, VDRR）可以作为 X 连锁显性遗传病的实例。VDRR 是一种以低磷酸血症导致骨发育障碍为特征的遗传性骨病。从临床观察，女性患者的病情一般较男性患者轻，多数只有低血磷，佝偻症状不太明显，表现为不完全显性，这可能是女性患者多为杂合子，其中正常基因还发挥一定的作用。

图 5-6-4 是一例抗维生素 D 佝偻病系谱，可以反映出 X 连锁显性遗传特点，表现在：1）女性患者多于男性，但女性患者病情较轻；2）患者双亲之一是患者，女患者都是杂合子，她们的致病基因可传给儿子和女儿，但男患者的致病基因只传给女儿（因此系谱中男患者的女儿全部发病）；3）可看到连续两代以上都有患者。

（二）X 连锁隐性遗传病

一种性状或遗传病有关的基因位于 X 染色体上，基因性质是隐性的，并随着 X 染色体行为而传递，这种遗传方式称为 X 连锁隐性遗传（X-linked recessive inheritance, XR），由其所致疾病称为 X 连锁隐性遗传病。

当 X 连锁隐性遗传时，在女性（X^AX^a），为表型正常的致病基因携带者，只有纯合子（X^aX^a）才发病。在男性，细胞中只有一条 X 染色体，Y 染色体上缺少同源节段，所以只要 X^aY 就发病，这样，男性细胞中只有成对的等位基因中的一个基因，故称为半合子（hemizygote）。血友病 A 可作为 X 连锁隐性遗传病实例。该致病基因定位于 Xq28。

因此，男患者双亲都无病，但男患者的致病基因必定来自携带者母亲，将来一定传给女儿；女性

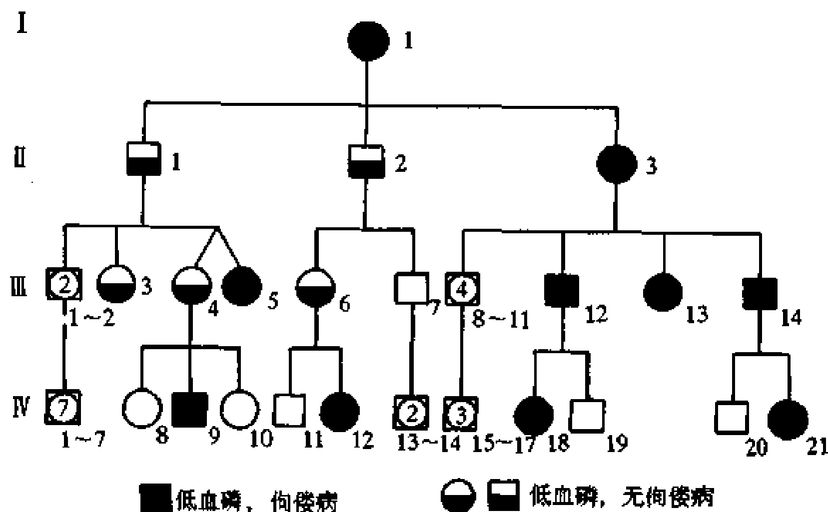


图 5-6-4　一例抗维生素 D 佝偻病系谱

男性患者×正常女性：$X^h/Y \times X^H/X^H$

男性配子＼女性配子	X^H	X^H	
X^h	X^H/X^h	X^H/X^h	女儿：全部杂合子（肯定携带者）
Y	X^H/Y	X^H/Y	儿子：全部正常

正常男性×携带者女性：$X^H/Y \times X^H/X^h$

男性配子＼女性配子	X^H	X^h	
X^H	X^H/X^H	X^H/X^h	女儿：1/2 正常，1/2 携带者
Y	Y^H/Y	X^h/Y	儿子：1/2 正常，1/2 患者

患者的父亲一定是患者，其母亲是致病基因携带者，这里可见“父传女，母传子”的交叉遗传（crisscross inheritance）现象。如果女性携带者（X^H/X^h）与男性患者（X^h/Y）结婚，后代中，女儿1/2可能发病，1/2可能为携带者，儿子中发病者和正常者各占1/2。

从图5-6-5血友病A系谱分析，可反映出X连锁隐性遗传特点，表现在：①病人几乎都是男性；②男性患者的双亲都无病，其致病基因来自携带者母亲；③由于交叉遗传，男患者的同胞、舅父、姨表兄弟、外甥中常见到患者；④由于男患者的子女都是正常的，所以代与代间可出现不连续现象（隔代遗传）。

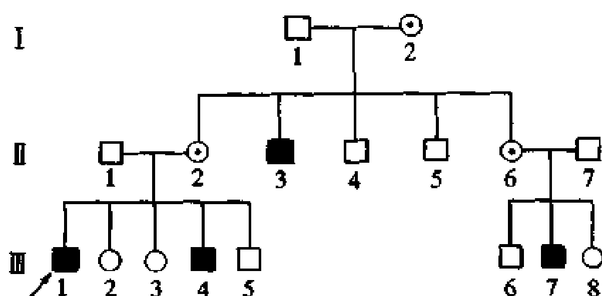


图5-6-5 一例血友病A系谱

四、Y连锁遗传

由于致病基因位于Y染色体上，并随着Y染色体而传递，故只有男性才出现症状。这类致病基因只由父亲传给儿子，再由儿子传给孙子，女性不会出现相应的遗传性状或遗传病，这种遗传方式称为Y连锁遗传（Y-linked inheritance），这种现象又称限雄遗传（holandric inheritance）。目前还很少发现Y连锁遗传病典型例子。

五、限性遗传与从性遗传

（一）限性遗传

一种遗传性状或遗传病的致病基因位于常染色体上或性染色体上，其性质可以是显性或隐性，但由于性别限制，只在一种性别得以表现，而在另一性别完全不能表现，但这些基因都可以向后代传递，这种遗传方式称为限性遗传（sex-limited inheritance）。例如，子宫阴道积水（hydrometrocolpos）由常染色体隐性基因决定，因此女性只有在纯合子时方能表现出相应症状，男性虽有这种基因但不能表现该症状，然而这些基因都可向后代传递。

（二）从性遗传

致病基因位于常染色体上，其性质有显性和隐性区别，这种常染色体上的基因所控制的性状，在表型上受性别影响而显出男女性分布比例或表现程度上的差别的遗传方式称为从性遗传（sex-influenced inheritance），亦称偏性遗传。

原发性血色病（primary hemochromatosis）是一种遗传性铁代谢障碍，呈常染色体隐性遗传，其致病基因（HFE）定位于6p21.3。该疾病特征为含铁血黄素在组织中大量沉积，造成多器官（肝、脾、垂体、肾上腺、胰、心等）损害。典型症状是皮肤色素沉着、肝硬化、糖尿病三联征。由于铁质蓄积达到15～30g才产生症状，所以80%病例症状发生较迟，在40岁以后。但男性多于女性10～20倍，而且女性发病较迟，这是因为女性通过月经、妊娠和哺乳，一生中可丧失铁质10～35g，故难以表现铁质沉着症状之故。

遗传性早秃（hereditary alopecia）为常染色体显性遗传，男性显著多于女性，女性仅表现为头发稀疏，极少全秃，杂合子（Bb）男性出现早秃；相反，女性杂合子（Bb）不出现早秃，只有纯合子（BB）时才出现早秃。

从上述从性遗传和限性遗传特点可见并非所有表现出性别差别的遗传性状和遗传病都是性连锁遗传，在常染色体遗传病也可见到性别差异，应注意加以区别。

六、二对基因的相互作用引起的遗传病

先天性聋哑是一种较常见的二对基因相互作用的例子。假定在不同座位上有两套以上的隐性基因中，只要任何一个座位是隐性纯合子，就出现聋哑。

（一）聋哑双亲生育的子女可以是全部聋哑或全部正常。

DDee × DDee→DDee } 全部聋哑
ddEE × ddEE→ddEE }
DDee × ddEE→DdEe 全部正常

（二）不同家系的聋哑双亲所生育的正常听觉后裔相互结婚，有较高机会出现聋哑儿女。

DdEd × DdEe→
- 3/4 D_
  - 3/4 E_ → 9/16 D_ E_ 正常听觉
  - 1/4 ee → 3/16 D_ ee } 聋哑
- 1/4 dd
  - 3/4 E_ → 3/16 ddE_ } 聋哑
  - 1/4 ee → 1/16 ddee } 聋哑

即正常听觉占9/16，聋哑占7/16。

七、单基因病的遗传异质性与遗传方式

遗传异质性（genetic heterogeneity）是指表型一致的个体或同一种疾病临床表现相同，但可能具有不同的基因型。因此同属一种病，由于遗传基础不同，它们的遗传方式、发病年龄、病程进展、病情严重程度、预后以及复发风险等都可能有所不同。研究表明，遗传病病种增多的原因不仅是由于发现了新的疾病，而且是从已知的综合征中分出了亚型，即遗传异质性所致。遗传异质性几乎成为遗传病的普遍现象。例如，视网膜色素变性（retinitis pigmentosa，RP）是最常见的致盲的单基因遗传眼病之一，主要表现为视网膜萎缩，夜盲和视野缩小，进展缓慢，多为双眼发病，致中年或老年完全失明。

RP遗传方式具明显遗传异质性，可以有AD、AR和XR。遗传方式不同的RP，一般说来，其遗传基础也不同，因而伴随的综合征以及始发年龄（XR平均5.0岁，AR为22.9岁，AD为18.1岁），主要病情变化特征（XR常伴高度近视，AR和AD多为低度近视），病程进展（AD快，AR慢），预后情况（AD较轻，AR致盲）也有差异，甚至还可区分为其他不同亚型。现知，X连锁隐性遗传的RP（XL RP_2）基因定位于Xp11.4-11.23，XL RP_3基因定位于XP21.1，常染色体显性遗传的RP（$ADRP_1$）基因定位于8p11-q21。由此，普遍认为，RP是由多个基因座位上RP基因所引起的一组具有临床亚型的视网膜退行性病变的遗传性疾病。多基因座位所致的RP是RP遗传异质性的根源，从而导致生化和临床异质性。因此在实际工作中，将临床表现和遗传分析相互印证，做出正确判断是十分重要的。不同的遗传方式应采用不同方法进行诊断、判定预后、开展咨询和治疗。

八、不同于孟德尔遗传规律的遗传现象

（一）母系遗传

母系遗传（maternal inheritance）是指核外染色体所控制的遗传现象。例如Leber's遗传性视神经病（Leber's hereditary optic neuropathy，LHON），也称Leber病。由于线粒体DNA（mtDNA）为母系遗传，因此由mtDNA基因突变所致的Leber病也遵循母系遗传的传递规律，即患者都与母亲有关，男性患者的后代中尚未见有直接传代者，但并非女性患者的后代全部发病，而且发病年龄也不一致，甚至一些女性患者本身表型正常，但可将致病基因传给下一代。以上现象可以从mtDNA为母系遗传特点得到合理解释。

1. 母亲将她的mtDNA传递给儿子和女儿，但只有女儿能将其mtDNA传递给下一代。

2. 人的细胞里通常有上千个mtDNA拷贝，在突变体和正常mtDNA共存的细胞中，mtDNA在细胞的复制和分离过程中发生遗传漂变，可导致子细胞出现三种基因型：(a) 纯合的突变体mtDNA，(b) 纯合的正常mtDNA及 (c) 突变体和正常mtDNA的杂合。这是由于mtDNA的遗传不遵循孟德尔定律，被随机分配到子细胞中所致。

3. 线粒体病发病有一"阈值"，只有当异常的mtDNA超过"阈值"时才发病。女性携带者的细胞里突变的mtDNA未达到一定"阈值"或在某种程度上受核基因的影响而未发病，但仍可以通过mtDNA突变体向下代传递本病。女性患者细胞里mtDNA同样可能存在杂合性，子女中得到较多突变mtDNA的个体发病，得到较少的则病情较轻或不发病。

（二）遗传印记

根据孟德尔的遗传定律，当一个"性状"从亲本传给子代，无论携带这个性状的基因或染色体来自父方和母方，所产生的表型效应是相同的。但是目前发现同一种染色体（或基因）的改变由于不同性别的亲本传给子女时可以引起不同的疾病。例如，Prader-Willi综合征（PWS）和Angelman综合征（AS）是两种不同的遗传病，但都有共同的15q11～13缺失，父源染色体缺失时临床上表现为PWS，而母源染色体缺失时表现为AS，这提示来源不同的等位基因有不同的表达。某些常染色体显性遗传遗传病的发病年龄和病情轻重似乎与传递基因的亲本有关。如Huntington病的患者发病年龄一般在30～50岁，但有5%～10%患者发病在20岁以前，且病情严重，这些患者致病基因均由父亲遗传。如果该致病基因由母亲遗传，子女发病年龄则在40～50岁。囊性纤维化（cystic fibrosis，CF）是一种常染色体隐性遗传病，CF基因定位于7q22.3-q22.1，已发现某些CF患者的2条7号染色体均来自母亲，即单亲二体性（uniparental disomy，UPD）。人类的胚胎发育也有类似现象，拥有父源两套染色体的受精卵发育成葡萄胎，而拥有母源两套染色体的发育成卵巢畸胎瘤。此外，无论是双雄三倍体还是双雌三倍体都发育成畸胎儿。因此，正

常的胚胎发育必须是亲代双方的染色体或基因组。一些胚胎性肿瘤中也存在亲源性非随机的染色体或基因丢失现象，而且主要是母源染色体的丢失，如散发的 Wilms 瘤均有 11P13～15 的基因丢失，且皆来自母方，而遗传型的基因丢失多来自父方。遗传型视网膜母细胞瘤（Rb）中有 13q14 杂合性丢失（LOH），且丢失的多为母源 Rb 基因。目前已知，至少有数十种遗传病存在着印记现象。

以上这种现象很难用经典的孟德尔定律来解释，也不能应用性连锁遗传、线粒体遗传及多基因遗传来回答。近年来，揭示了一种新的遗传现象，即基因组印记（genomic imprinting），亦称遗传印记（genetic imprinting），是指来自双亲的基因或染色体存在着功能上的差异，因而子女来自父方与来自母方的基因表达不同的现象。这是由于基因在生殖细胞分化过程中受到不同的修饰的结果。换言之，遗传印记是一种依赖于配子起源的某些等位基因的修饰现象。一些基因在精子生成过程中被印记，另一些基因在卵子生成过程中被印记，“被印记了”的基因，它们的表达受到抑制。

遗传印记现象已在哺乳动物和人类中被确认，但对印记的机理仍了解很少。据推测 DNA 的甲基化可能是遗传印记的分子机理之一。基因在精子和卵子的甲基化程度不同，高度甲基化的被印记的基因不表达或表达程度降低。当胚胎发育过程中，发生去甲基化时，这些基因即开始表达。总之，基因的印记影响到性状或许多遗传病和肿瘤的发生，影响发病年龄、外显率、表现度，甚至遗传方式。它是一种不同于经典孟德尔定律的遗传现象，它引起同源等位基因的不同表达，这种表达取决于该基因来自父方还是母方。

九、单基因病与致病基因的表达

人体种种遗传性状都由基因决定。对性状形成来说，基因只是提供产生某种性状的内在可能性，是否形成某种性状则取决于外界环境对基因环境（遗传背景）的影响。基因是遗传来的，性状是基因表达来的。基因的表型效应是基因和环境相互作用形成的。一个基因型并非只决定一种表型，它可以在不同环境因素影响下，经过不同发育途径形成几种表型。表型相同的个体可能有相同的或不同的基因型。有些致病基因，它的表型效应在胎儿期即出现，有的要到个体一定发育阶段才出现，即使有某一基因存在，也不一定都出现相应的表型效应。

（一）外显率和表现度

外显率（penetrance）是指具有某种致病基因的人群中，出现相应病理表型的人数百分率，即遗传易感者中实际患者的百分率。如果一群具有某种致病基因的个体 100% 发生相应的遗传病，就是完全外显；如果只有一部分人发生相应的遗传病，另一部分人并未发生遗传病，就是外显不全或不完全外显。

表现度（expressivity）是指基因表达的程度。大致相当于临床严重程度，如轻度（mild）、中度（moderate）和重度（severe）。当一种畸形或综合征的表现极为轻微而无临床意义时，称为顿挫型（forme fruste）。如 Marfan 综合征（AD），致病基因定位于 15q21.1，家系中有的患者有骨骼症状和眼球晶状体移位，有的患者除这二种症状外还有心脏症状，病情严重者可因严重心脏病而致死。葡糖 6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症是一种主要表现为溶血性贫血的遗传病。G6PD 致病基因定位于 Xq28，呈 X 连锁不完全显性遗传。男性为半合子呈显著缺乏，女性杂合子酶活性变异范围很大，可接近正常，亦可显著缺乏。酶活性严重缺乏者在无诱因作用下可呈反复发作的慢性溶血；酶活性中度缺乏（<60%），仅在服用伯氨喹啉等药物或食蚕豆后溶血；酶活性轻度降低者一般不溶血，故临床上具有不同的表现度。

（二）基因多效性

一个或一对突变基因产生的多种继发效应（仅指症状），称为基因多效性（pleiotropy，pleiotropism）。基因多效性现象极为普遍，许多由基因突变引起的遗传性综合征都能说明之。

（三）发病年龄

有些遗传病在出生时就已出现，是先天的。但遗传病不一定都是先天的。某些遗传病有特殊的发病年龄（onset age）。如先天性肾上腺增生综合征出生时已有症状，表现为先天性。又如苯丙酮尿症、半乳糖血症均于出生后不久发病。Tay-sachs 病（黑矇性白痴）、Duchenne 肌营养不良症在出生后最初几年内发病。肢带型肌营养不良（limb-girdle muscular dystrophy）要接近青春期才发病。还有些遗传病的发病年龄可变动，如遗传性舞蹈病（Huntington chorea）发病年龄在 15～60 岁；面肩肱型肌营养不良（facio-scapulo-humeral muscular dystrophy）发病年龄在 2～45 岁；糖尿病（diabetes mellitus）（非胰岛素依赖型 NIDDM）发病年龄在 40 岁以上。

第二节　基因突变致蛋白质合成异常

人类的遗传性状千变万化，归根结蒂都和蛋白质的特性有关。蛋白质分子是由DNA分子上碱基数量和顺序决定的。如果DNA分子的碱基数量或顺序发生变化，由它编码的蛋白质结构就会发生相应的改变。由于基因突变导致蛋白质分子的质和量异常所引起机体功能障碍的一类疾病称为分子病(molecular disease)。由于组成人体的蛋白质种类繁多，分子病的种类也很多，从理论上讲人体内有多少种蛋白质，就可能有多少种分子病。根据各种蛋白质的功能，可将分子病主要分为下面几大类，即运输性蛋白病、凝血及抗凝血因子缺乏症，免疫蛋白缺陷病，膜蛋白病，受体蛋白病，胶原蛋白病等。本节主要介绍血红蛋白病（为运输性蛋白病的一种），这是因为人类珠蛋白基因是人类基因组中最具有代表性的基因，它不仅是研究人类基因组结构的理想材料，而且珠蛋白基因突变的多样性所导致的血红蛋白合成异常能反映出基因的结构和功能关系，血红蛋白病所确立的概念和研究方法能应用于人类其他遗传病，它是人类孟德尔式遗传病中研究得最深入、最透彻的分子病，也是研究人类遗传病分子机理的最好模型。血红蛋白病(hemoglobinopathy)是指由珠蛋白分子结构或合成量异常所引起的疾病。据估计，全世界有一亿多人携带血红蛋白病的基因，我国南方发病率较高，因此，血红蛋白病是最常见的遗传病之一。

一、正常血红蛋白的组成、结构及遗传控制

（一）人类血红蛋白的组成和发育变化

每个红细胞含有约28，000万个血红蛋白分子。每个血红蛋白分子由四个亚单位构成，每一个亚单位（单体）由一条珠蛋白肽链和一个血红素辅基组成，即各个血红蛋白分子由二对（4条）珠蛋白链构成球形四聚体（图5-6-6），其中一对是类α链（α链和ξ链），由141个氨基酸组成；另一对是类β链（ε、β、γ和δ链），由146个氨基酸组成。由这六种不同的珠蛋白链组合成人类的六种不同的血红蛋白，即Hb Gower 1（$\xi_2\varepsilon_2$）、Hb Gower 2（$\alpha_2\varepsilon_2$）、Hb Portland（$\xi_2\gamma_2$）、HbF（$\alpha_2G\gamma_2$ 或 $\alpha_2A\gamma_2$）、HbA（$\alpha_2\beta_2$）和 HbA_2（$\alpha_2\delta_2$）。（Gγ链的第136位氨基酸为甘氨酸，Aγ链为丙氨酸）。

上述各种血红蛋白在人体发育的不同阶段先后交替出现（图5-6-7）。在胚胎发育早期，合成胚胎血红蛋白Hb Gower 1、Hb Gower 2和Hb Portland。胎儿期（从8周至出生为止）主要是HbF。成人有三种血红蛋白：HbA（$\alpha_2\beta_2$），占95%以上；HbA_2（$\alpha_2\delta_2$），占2%～3.5%；HbF（$\alpha_2\gamma_2$），少于1.5%。这说明人类各种不同珠蛋白链的合成，是随着个体发育的进程有规律地发生、发展演变过程。

（二）人类珠蛋白基因

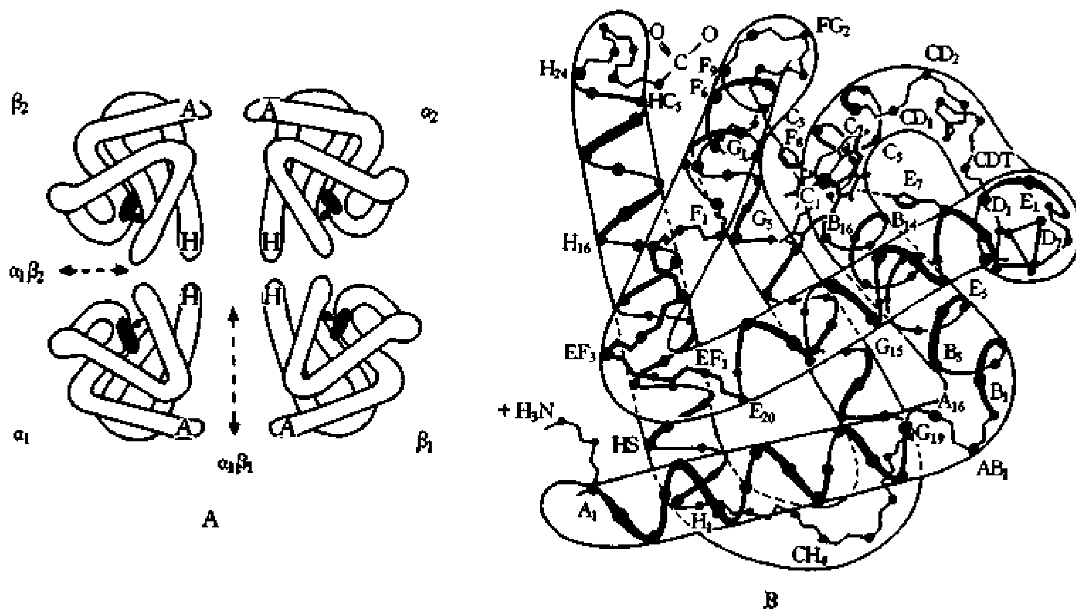


图5-6-6　血红蛋白结构示意图
A．血红蛋白的四聚体　B．血红蛋白单体的三维空间结构

人类的六种珠蛋白链各由相应的珠蛋白基因编码。人类珠蛋白基因分为两类：一类是类α珠蛋白基因簇（α-like globin gene cluster），包括ξ和α基因；另一类是类β珠蛋白基因簇（β-like globin gene cluster），包括ε、γ（Aγ和Gγ）、δ和β基因。

1. 类α珠蛋白基因 人类α珠蛋白基因簇位于16P13，每条16号染色体上均有两个α珠蛋白基因，因此，二倍体细胞中共有4个α基因。每一个α基因几乎产生等量的α珠蛋白链。在类α珠蛋白基因簇中，还包括ξ基因和假基因Ψξ、Ψα，这些基因紧密连锁，其排列顺序如图5-6-8所示。

2. 类β珠蛋白基因 人类β珠蛋白基因簇分布于11P15，每条11号染色体上只有一个β珠蛋白基因，因此二倍体细胞中共有2个β基因，基因簇内各成员也都紧密连锁，其排列顺序如图5-6-8。类β珠蛋白基因簇也有两个假基因 $\Psi\beta_1$、$\Psi\beta_2$。类β珠蛋白基因簇的排列顺序与发育过程中的表达次序完全一致。

3. 珠蛋白基因的结构 类α与类β珠蛋白基因的结构相似，都含有3个外显子和两个内含子（IVS_1 和 IVS_2）。α珠蛋白基因中的 IVS_1 由117碱基对（bp）组成，位于31和32密码子之间，IVS_2 由149bp或140bp组成，位于99和100密码子之间。类β基因中的 IVS_1 含130bp，位于30和31密码子之间，IVS_2 大约含850bp，位于104和105密码子之间（图5-6-9）。

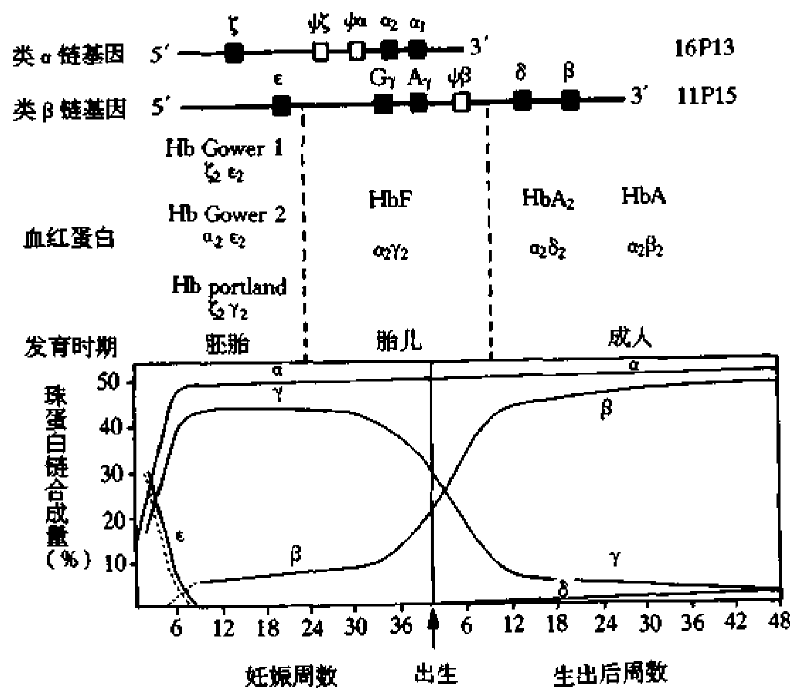


图5-6-7 人类血红蛋白类型及其发育过程中的演变

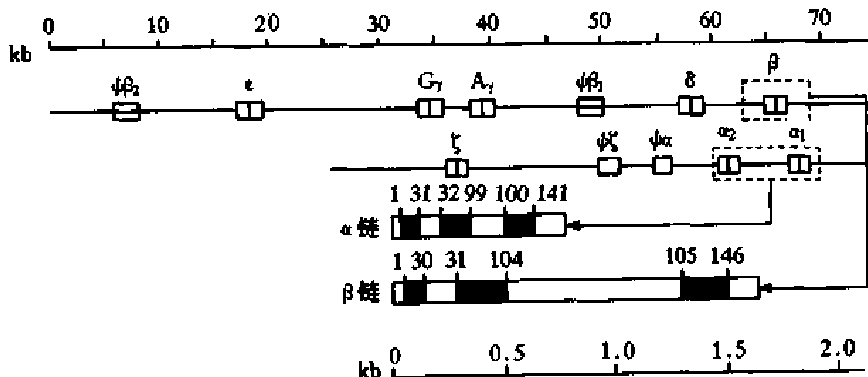


图5-6-8 人类α珠蛋白基因簇和类β珠蛋白基因簇结构及排列顺序

二、血红蛋白病的分类和分子基础

（一）异常血红蛋白病的分类

异常血红蛋白（abnormal hemoglobin）是指由于珠蛋白基因突变导致珠蛋白肽链结构异常，如有临床表现者称为异常血红蛋白病或异常血红蛋白综合征。至今全世界已发现异常血红蛋白471种。国内已发现60多种，其中20种是世界首次报道的新类型。尽管异常血红蛋白种类繁多，但仅约40%的异常血红蛋白对人体有不同程度的功能障碍。异常血红蛋白病主要类型有：

1. 镰形细胞病（sickle cell disease）　该病主要见于黑人，我国发现的病例很少。该病系由于β链第6位谷氨酸被缬氨酸取代形成HbS，导致电荷改变，在脱氧情况下HbS聚合形成长棒状聚合物，使红细胞镰变。由于镰变引起血粘度增高，导致血管梗阻性继发症状，一过性剧痛（肌肉骨骼痛、腹痛），急性大面积组织损伤，心肌梗塞可致死。另一方面，镰变细胞的变形性降低可引起溶血。HbS纯合子（Hb^sHb^s）为镰形细胞性贫血；杂合子（Hb^AHb^s）表现为镰形细胞性状，大部分无症状，但也可有轻度慢性贫血。

2. 不稳定血红蛋白病（unstable hemoglobinopathies）　已发现的不稳定血红蛋白在80种以上。由于Hb不稳定容易自发（或在氧化剂作用下）变性，形成变性珠蛋白小体（Heinz小体）。Heinz小体粘附红细胞膜上，导致阳离子通透性增加；另外，由于变形性降低，当红细胞通过微循环时，红细胞被阻留，导致血管内、外溶血。

不稳定血红蛋白病一般呈常染色体显性遗传（不完全显性），杂合子可有临床症状，纯合子可致死。但临床表现与血红蛋白不稳定程度、产生高铁血红蛋白的多少以及不稳定血红蛋白的氧亲和力大小有关。轻者仅在服用磺胺等药物或有感染诱因时溶血；重者需反复输血才能维持生命。

3. 血红蛋白M病（HbM）　HbM是因肽链中与血红素铁原子连接的组氨酸或邻近的氨基酸发生了替代，导致部分铁原子呈稳定的高铁状态的异常血红蛋白。从而影响了正常的带氧功能，使组织供氧不足，导致临床上出现紫绀和继发性红细胞增多称为HbM病。本病呈常染色体显性遗传，杂合子HbM含量一般在30%以内，并引起紫绀症状，但患者日常活动及体力劳动均属正常。

4. 氧亲和力改变的血红蛋白病　这类血红蛋白病是指由于肽链上氨基酸替代，而使血红蛋白分子与氧的亲和力增高或降低引起运输氧功能改变的异常血红蛋白病。若因为血红蛋白与氧亲和力增高而致输送给组织的氧量减少，可引起红细胞增多症。若引起血红蛋白与氧亲和力降低，可使动脉血的氧饱和度下降，严重者可引起紫绀症状。

（二）异常血红蛋白的分子基础

异常血红蛋白的发生涉及基因突变的各种类型，概括举例如下。

1. 单个碱基置换　大多数异常血红蛋白是由于珠蛋白基因发生单个碱基置换所致，其中多为错义突变。

（1）错义突变　例如镰形细胞贫血是β链第6位的谷氨酸被缬氨酸替代。其原因是由于β基因第6位密码子GAG变成GTG。中国人较常见的HbE是β链第26位的谷氨酸被赖氨酸替代，相应的密码子由GAG（谷）→AAG（赖）所致。

（2）无义突变　例如Hb Mckees-Rock，其β链只有144个氨基酸组成，原因是β基因第145位酪氨酸密码子TAT改变为终止密码子TAA，转录的mRNA密码子为UAU（酪）→UAA（终止），使肽链合成提前终止，产生了丢失C端2个氨基酸（145位的酪氨酸、146位的组氨酸）的异常血红蛋白（图5-6-9C）。

（3）终止密码突变　例如Hb Constant Spring就是由于α基因第142位终止密码子TAA（mRNA为UAA）突变为CAA（谷氨酰胺），结果α链延长为172个氨基酸组成的异常血红蛋白（图5-6-9A）。这种突变基因转录形成的mRNA不稳定，所以导致α链合成减少，表现为α^+地中海贫血。

2. 移码突变　例如Hb Wagne是由于α链第138位丝氨酸密码子UCC丢失一个C，致使其3′端碱基顺序依次位移、重新编码，原正常的第142位终止信号变为可读密码，致使翻译至147位才终止（图5-6-9B）。

3. 整码突变　例如Hb Gum Hill是β链缺失第91～95氨基酸（亮—组—半胱—门冬—赖—），但其前后氨基酸顺序正常（图5-6-9D）。

4. 融合基因　例如Hb Lepore的类β链是由δ和β链联接而成，肽链的N端象δ链，C端象β链，故称为δβ链。相反，Hb反-Lepore（Hb anti-Lepore）其N端象β链，C端却象δ链，称为βδ链。这是由于染色体的错误配对和不等交换而形成融合基因（fusion gene）δβ和βδ（图5-6-10），从而合成了融合肽链的异常血红蛋白。

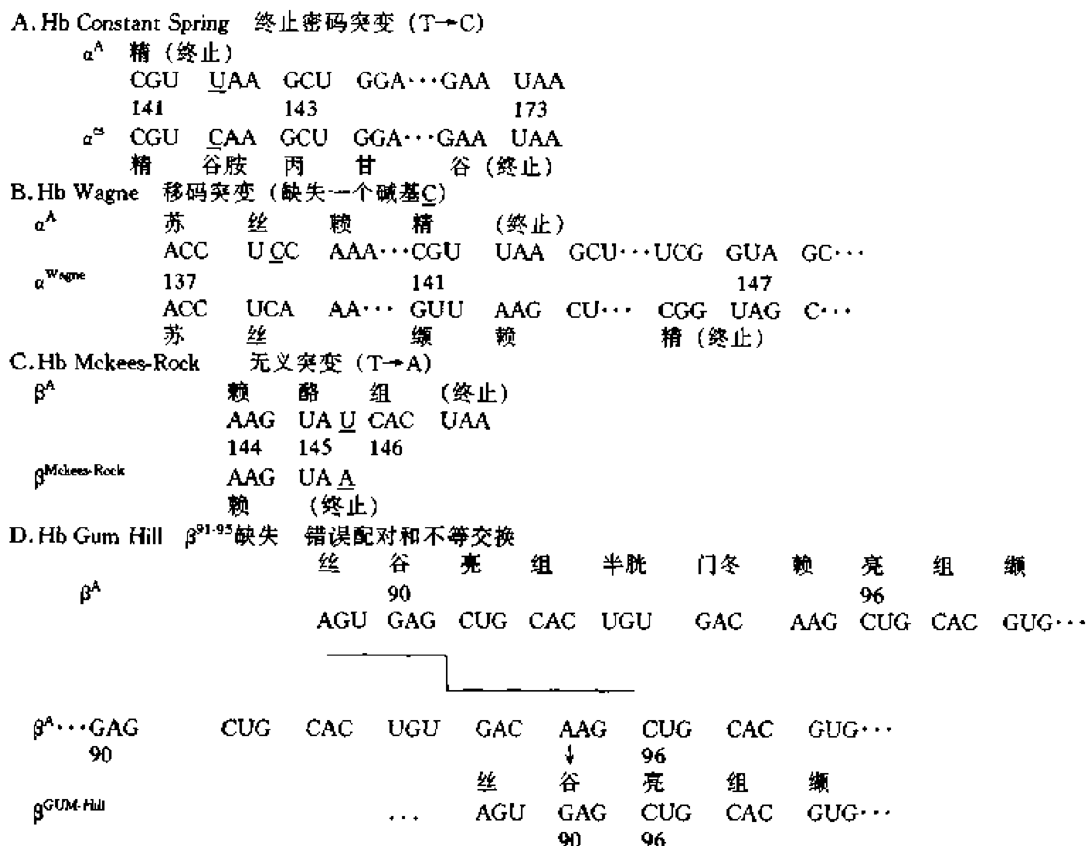


图 5-6-9 人类α珠蛋白链和β珠蛋白链 mRNA 的不同突变类型

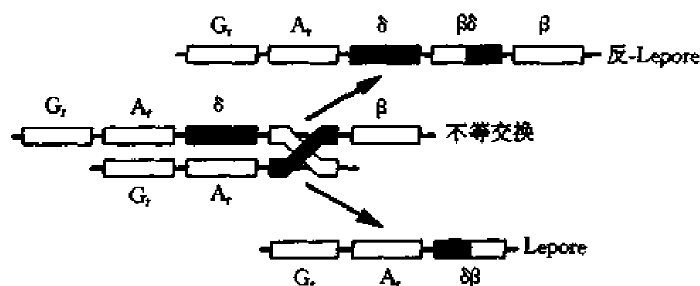


图 5-6-10 融合基因 δβ 和 βδ 的形成机制

（三）地中海贫血

由于珠蛋白基因缺失或突变导致某种珠蛋白链合成障碍，造成类α链和类β链合成失去平衡而导致的溶血性贫血称为地中海贫血（thalassemia）。根据合成障碍的肽链不同可把地中海贫血分为α和β地中海贫血两类。此外还有少见的δβ和γδβ地中海贫血。

1. α地中海贫血

α地中海贫血（α-thalassemia，简称α地贫）：是由于α珠蛋白基因的缺失或缺陷使α珠蛋白链（简称α链）的合成受到抑制而引起的溶血性贫血。

如果一条16号染色体（单倍型）缺失一个α基因者称为α^+地贫（亦称α地$_2$），缺失两个α基因者称为α^0地贫（亦称α地$_1$）。α^0地贫$_1$的基因型可写作$--/\alpha\alpha$，α^+地贫$_2$的基因型可写作$-\alpha/\alpha\alpha$。

以上每种α地贫单倍型与正常型配合可构成各种α地贫杂合子。每种α地贫单倍型与其相同单倍型配合可构成各种纯合子。各种地贫的单倍型的相互配合可构成各种双重杂合子。α地中海贫血在我国多见于南方各省。

（1）α地贫的临床类型：因临床表现程度，受累的α基因数量不同而有差异，基本上可分为四种类型。

1）Hb Bart's胎儿水肿综合征（Hb Bart's hydrops fetalis syndrome）：是两条16号染色体的4个α基因全部缺失或缺陷，基因型为α^0地贫纯合子（$--/--$），完全不能合成α链，不能形成胎儿HbF（$\alpha_2\gamma_2$），相对过多的γ链形成γ四聚体（γ_4）称为Hb Bart's(γ_4)。Hb Bart's(γ_4)对氧亲和力非常高，因而释放给组织的氧比较少，造成组织严重缺氧导致胎儿水肿，引起死胎或新生儿死亡。患儿血红蛋白60%以上为Hb Bart's，其余为Hb Portland。

患儿父母均为α^0地贫杂合子，基因型为

$\alpha\alpha$/－－。如果他们再生育，则胎儿有1/4的机会为Hb Bart's水肿胎儿，1/4为正常人，1/2为α^0地贫杂合子。

2）血红蛋白H病：是α^0地贫和α^+地贫的双重杂合子，即4个α基因中的3个α基因缺失或缺陷，基因型为－α/－－或α－/－－，亦可为$\alpha\alpha^T$/－－。因缺失3个α基因，只能合成少量α链，β链相对过多，形成β四聚体（β_4），易被氧化，导致β_4解体成游离的单链，游离β链沉淀聚积形成包涵体，附着于红细胞膜上，使红细胞膜受损，失去柔韧性，易被脾破坏，导致中等度或较严重的溶血性贫血，称为血红蛋白H病（HbH disease）。

患者双亲的基因型多为α^0地贫杂合子（$\alpha\alpha$/－－）和α^+地贫杂合子（α－/$\alpha\alpha$）或为α^0地贫杂合子（$\alpha\alpha$/－－）和非缺失型地贫杂合子（$\alpha\alpha^T$/$\alpha\alpha$）。婚配后其子女有1/4机会为正常人，1/4为α^+地贫杂合子，1/4为α^0地贫杂合子及1/4为HbH病。

α^T表示该α基因并未缺失，但由于基因突变导致合成无功能或不稳定的α链，例如Hb Constant Spring不稳定，易于降解，从而使α链不足，非α链相对过剩，所以$\alpha\alpha^{cs}$/－－仍相当于3个α基因缺失，可导致非缺失型HbH病。

3）轻型（标准型）α地中海贫血：为α^0地中海贫杂合子（－－/$\alpha\alpha$）或α^+地贫纯合子（α－/α－）。缺失两个α基因，表现有轻度贫血。我国主要是α^0地贫杂合子。

轻型α地贫患者之间婚配，生育子女中可有1/4机会为Hb Bart's水肿胎儿综合征。

4）静止型α地中海贫血：仅缺失一个α基因，为α^+地贫杂合子（－α/$\alpha\alpha$）。无症状。静止型α地贫与轻型地中海贫血个体婚配，可有1/4机会生育HbH病患儿。

（2）α地中海贫血的分子基础：从基因缺陷程度来区分，可把α地贫分为缺失型和非缺失型（点突变）两种类型。

1）缺失型：是指人类正常的一对16号染色体上4个α珠蛋白基因发生不同程度（1-4个）的缺失，导致不同程度的α肽链合成障碍和不同的临床表现，为缺失型α地中海贫血。又可区分为α^+和α^0地贫两种。

α^+地贫：有两种基因型①左侧缺失（leftward deletion），是指缺失一个包括α_2基因在内的DNA片段；②右侧缺失（rightward deletion），是指缺失范围包括α_2基因3'端和α_1基因的5'端，结果形成了由α_1的3'端和α_2的5'端构成的融合基因。其发生机制是类α基因发生不等交换的结果。

α^0地贫：α^0地贫基因缺失范围大小差别很大（图5-6-11）。

2）非缺失型（点突变）：类型见表5-6-2。

2．β地中海贫血

β地中海贫血（β-thalassemia，简称β地贫）是由于β珠蛋白基因的缺失或缺陷使β珠蛋白链（简称β链）的合成受到抑制而引起的溶血性贫血。完全不能合成β链者称β^0地贫；能部分合成β链者（约正常的5%～30%）称β^+地贫。此外，还有$\delta\beta^0$地贫。它们可以有不同的组合，即β^0地贫纯合子（β^0/β^0）、β^0地贫双重杂合子（β^0/β^+）、β^0地贫杂合子（β^0/β^A）、β^+地贫纯合子（β^+/β^+）和β^+地贫杂合子（β^+/β^A）。β地贫在我国南方较常见。

（1）临床分类：β地贫大致可有四种主要类型。

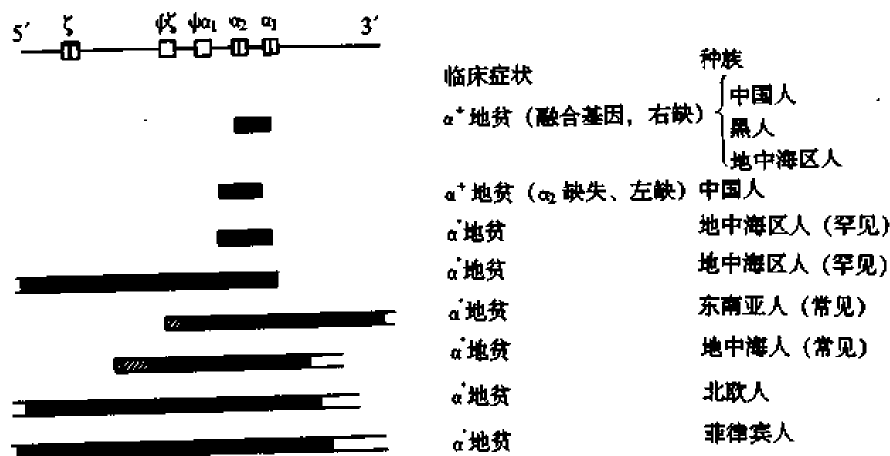


图5-6-11　类α基因簇缺失类型

表 5-6-2 点突变引起的 α 地中海贫血

分子缺陷类型	分子缺陷类型
Ⅰ. 生成无功能或稳定性降低的 mRNA ①无义突变 α_2，外显子Ⅲ，α116 GAG→TAG，（G→T） ②移码突变 $-\alpha_1$，外显子Ⅰ，α30/31，-4bp ③终止密码突变 α_2，α142 TAA→CAA（T→C）形成 Hb Constant Spring ④起始密码突变 α_2，ATG→ACG（T→C）	Ⅱ. RNA 加工突变 ①剪接改变 α_2，IVS-2 供体部位处缺失 5 个核苷酸 GAGGTGAGG→GAGG ②poly（A）信号缺陷 α_2，AATAAA→AATAAG Ⅲ. 产生不稳定血红蛋白 α_2，外显子Ⅲ，α125 CTG（亮）→CCG（脯）（T→C），阻碍 α-β 二聚体形成，如 Hb Quong Sze

1）重型 β 地中海贫血：患者是 β^+ 地贫、β^0 地贫或 $\delta\beta^0$ 地贫的纯合子（基因型分别为 β^+/β^+、β^0/β^0 和 $\delta\beta^0/\delta\beta^0$）或是 β^+ 和 β^0 地贫的双重杂合子（基因型为 β^0/β^+）。这些患者的 β 链几乎不能合成，或合成量很少以致无 HbA 或量很低。γ 链的合成相对增加，使 HbF 和 HbA_2 比率升高。由于 HbF 较 HbA 的氧亲和力高，在组织中不易释放出氧，所以 β 地贫患者有组织缺氧症状。组织缺氧促使红细胞生成素大量分泌，刺激骨髓的造血功能，使红骨髓大量增生，骨质受侵蚀致骨质疏松，可出现一种"地中海贫血面容"（头大，颧突，额顶及枕部隆起，鼻梁塌陷，上颌及牙齿前突，眼距宽，眼睑浮肿）。由于 β 链合成受抑制，引起 α 与 β 链之间的不平衡，过剩的游离 α 链形成 α 链包涵体，引起溶血性贫血。患者靠输血维持生命。

2）轻型 β 地中海贫血：患者是 β^+ 地贫、β^0 地贫或 $\delta\beta^0$ 地贫的杂合子，基因型分别为 β^+/β^A、β^0/β^A 和 $\delta\beta^0/\beta^A$。这类患者由于还能合成相当量的 β 链，所以症状较轻，贫血不明显或轻度贫血。本病特点是 HbA_2 升高（可达 4%～8%）或（和）HbF 升高。

3）中间型 β 地中海贫血：患者通常是某些 β 地贫变异型的纯合子，如 β^+ 地贫（高 F）/β^+ 地贫（高 F）或两种不同变异型地贫的双重杂合子，如 β^+ 地贫/$\delta\beta^+$ 地贫。其症状介于重型和轻型之间，故称为中间型 β 地中海贫血。

4）遗传性胎儿血红蛋白持续增多症：患者是由于 β 基因簇中某些 DNA 片段的缺失或者点突变，使 δ 和 β 链的合成受抑制，而 γ 链的合成明显增加，使成人红细胞内 HbF 含量持续增多，故称为遗传性胎儿血红蛋白持续增多症（hereditary persistance of fetal hemoglobin，HPFH）。HPFH 的特点是 HbF 在成年人仍持续较高水平，无明显的临床症状。

（2）β 地中海贫血的分子基础：β 地中海贫血迄今已发现 160 多种突变类型，其中中国人占 21 种。除少数为缺失型，其余均为点突变。

点突变：绝大多数 β 地中海贫血是由于 β 基因发生点突变所致，突变涉及基因结构及表达的各个环节，主要突变类型有 5 种。

1）编码区的无义突变、移码突变和起始密码突变：使生成的 mRNA 的稳定性降低或形成无功能的 mRNA，从而不能合成正常 β 珠蛋白链，多数产生 β^0 地贫和少数 β^+ 地贫。例如无义突变：密码子 17（A→T）、43（G→T）都产生 β^0 地贫；移码突变：密码子 41/42，-4（TCTT）、71/72，+1（A）的 β^0 地贫；以及起始密码突变：ATG→AGG 导致的 β^0 地贫都属于这类，见于中国人。

2）非编码区 IVS-1 和 IVS-2 突变：影响前 mRNA 剪接等加工过程不能准确进行，形成异常的 mRNA，以致不能合成正常的 β 链或 β 链合成量减少，导致 β^0 或 β^+ 地贫。（a）RNA 拼接处改变（GT 或 AG 处改变）：IVS-1 的 1 位 G→T 导致 β^0 地贫（中国人），IVS-2 3′（A→G）导致 β^0 地贫（美国黑人）；（b）内含子中由于碱基置换形成了一个新的裂解信号，影响正常位点剪接，产生异常的 mRNA：如 IVS-1 的 110 位（G→A）导致 β^+ 地贫（地中海区人），IVS-2 的 654 位（C→T）导致 β^0 地贫（中国人）。（c）内含子中剪接位点的通用顺序上的同义突变，从而激活内含子或外显子中隐蔽裂解位点，如 IVS-1 的 5 位（G→C）导致 β^+ 地贫（印度人，中国人）。

隐蔽裂解位点（cryptic splicing site，CSS）是指 DNA 的一段顺序在点突变后可以形成剪接识别顺序如 CCTATTGGT 的第 7 个碱基 G 变为 A，则产生新的切点，即 CCTATTAG ↓ T（图 5-6-12）。

3）影响转录的突变：这类突变主要集中于起

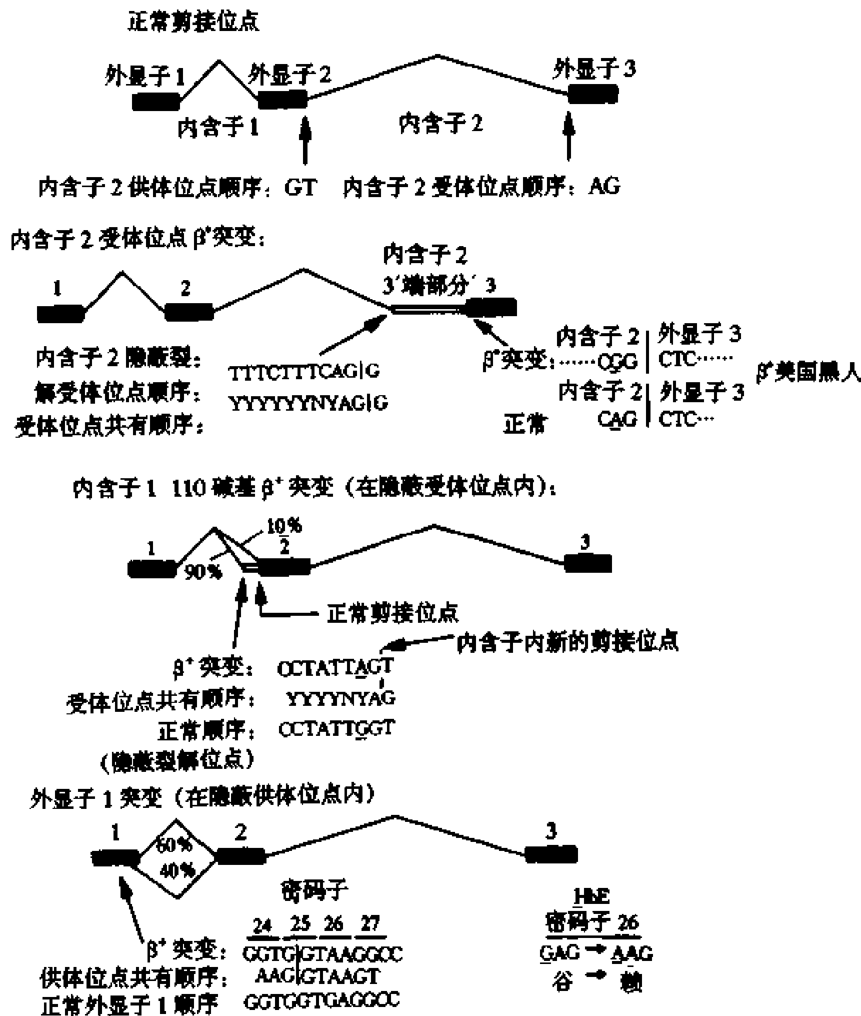


图5-6-12　干扰正常β珠蛋白基因前mRNA剪接的突变举例

始位点上游的启动子TATA框（CATAAA顺序），使转录效率降低，mRNA生成量减少而产生β⁺地贫。

启动子ATA框突变　-31　A→G

-31 -30 -29 -28　-31 -30 -29 -28　β⁺　日本人

A　T　A　A→　G　T　A　A

-29　A→G　β⁺　中国人

-28　A→G　β⁺　中国人

4）RNA裂解部位缺陷：这类突变是由于异常的RNA加帽部位和多聚腺苷酸化信号的突变，从而影响RNA转录物不能准确裂解，产生不稳定的mRNA，使正常β链生成量减少，导致β⁺地贫。例如：

（a）异常的RNA加帽部位：如在mRNA加帽部位发生A→C颠换，引起β⁺地贫（亚洲人）。

（b）多聚腺苷酸化信号缺陷：如加尾信号AA TAAA→AA CAA，引起β⁺地贫（美国黑人）。

5）编码区的外显子突变引起剪接作用的改变：这类突变是由于编码区的单碱基突变（错义突变或同义突变）激活邻近的隐蔽裂解信号活化，影响IVS正常位点的剪接，产生异常的mRNA。如东南亚常见的HbE，是一种轻型的β地贫，其原因是当β链第26位谷氨酸密码子错义突变G→A时，使其相邻的隐蔽裂解信号激活，生成异常mRNA，生成β⁺地贫。例如

HbE：密码子26（G→A）

错义突变　谷→赖　β⁺　β^E　东南亚人

GAG→AAG（HbA 60%，HbE 40%）

类β基因缺失型：

1）按类β珠蛋白基因簇缺失长短大致可分为4种，即β^0、δβ、γδβ地中海贫血及遗传性胎儿血红蛋白持续增多症（图5-6-13）。

2）单纯由于β基因缺失引起的β地中海贫血是罕见的。

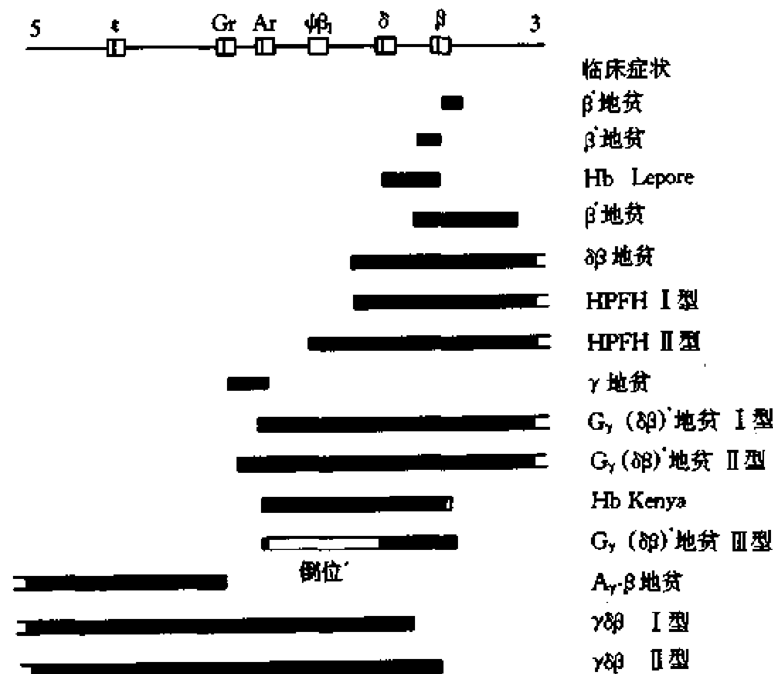


图 5-6-13 类β基因簇缺失类型

3）融合基因：如 Hb Lepore，是类β基因缺失 7kb 导致 δβ 融合基因 β^{Lepore}，导致 β^0 地贫。

第三节 基因突变导致酶活性异常

由于基因突变导致先天性酶活性降低或增高所引起的疾病称为遗传性酶病（hereditary enzymopathy）。遗传性酶病与分子病的共同分子基础皆源于基因突变，其区别在于后者引起机体功能障碍的是蛋白质分子变异的直接后果，而前者则系编码酶蛋白的基因突变导致合成酶蛋白结构异常，或调控系统突变导致酶蛋白合成数量减少，通过酶的催化作用间接导致代谢紊乱所引起的机体功能障碍。

基因突变导致酶的遗传变异可表现为酶活性降低、酶活性正常（同义突变或突变部位不影响酶活性中心）及酶活性增高。绝大多数遗传性酶病是由于酶活性降低引起的，仅少数表现为酶活性增高。

据估计，人类的酶有10,000种左右，但目前已明确的酶病仅200多种，只占酶总数的2%左右。遗传方式以常染色体隐性遗传为多见，常染色体显性和X连锁隐性遗传者较少。杂合子所产生酶量往往等于正常纯合子所含酶的半量，这种现象称为基因的剂量效应（gene dosage effect）。

一、酶活性降低引起的遗传性酶病

酶活性降低的原因 基因突变引起酶活性降低的可能原因包括：①结构基因突变，其结果使酶动力学特性改变（表现为酶与底物亲和力降低，与抑制物的亲和力增高）和酶的稳定性降低（表现为酶降解速率加快）；②调节基因突变，结果使酶合成速率减慢；③基因突变影响翻译后修饰和加工（包括影响翻译后磷酸化，糖基化，肽链裂解与聚合等）。

酶活性降低的发病机理 人类体内一般代谢过程如图 5-6-14 所示：代谢底物（S_1）进入细胞后，底物（S_1）在一系列酶（$E_{1\text{-}2}$，$E_{2\text{-}3}$，$E_{3\text{-}P}$）催化下经过一系列中间产物（S_2、S_3），最后形成代谢产物（P），同时代谢产物（P）可对一定的酶（如 $E_{1\text{-}2}$酶）起反馈抑制作用。另外，在正常代谢过程中还可能存在代谢旁路（$S_2 \rightarrow S_6 \cdots\cdots \rightarrow S_7 \cdots\cdots$）。当控制酶蛋白合成的基因发生突变时，正常代谢受阻，可通过不同代谢环节引起不良后果。

（一）酶缺乏致代谢中间产物堆积和排出引起的疾病

当代谢途径某步骤发生阻断（$E_{2\text{-}3}$缺乏），中间产物 S_2 不能转变为 S_3，它在血和尿中的浓度就会增加，如果中间产物是无毒的，可由肾排出或通过其它方式降解，则不会严重危害人体，如尿黑酸尿

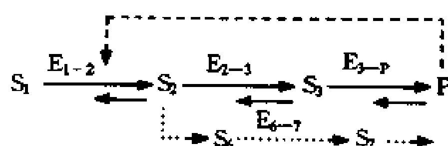


图 5-6-14 假设的典型代谢途径示意图

S_1：底物 S_2，S_3：中间产物 P：终产物 E_{1-2}，E_{2-3}：不同代谢环节的酶 E_{3-P}：形成终产物的酶 E_{6-7}：旁路代谢的酶 S_6，S_7：旁路代谢产物 ……▸旁路代谢途径 ……▸反馈抑制

症患者，酪氨酸代谢中间产物（尿黑酸）虽在体内堆积，可大量由尿排出，对人体无影响。但如果中间产物具有毒性，则会引起疾病。

半乳糖血症可作实例。半乳糖血症(galactosemia)表现为婴儿哺乳后呕吐、腹泻，对乳类不能耐受，继而出现肝硬化、白内障、智力发育不全等症状。

乳类含有乳糖，它经消化道乳糖酶分解产生葡萄糖及半乳糖，半乳糖通过一系列酶促反应产生葡萄糖而被组织利用（图 5-6-15）。

典型的半乳糖血症患者是由于基因突变导致半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶(galactose-1-phosphate uridyl transferase，简称转移酶)缺乏(图 5-6-15②)，致使半乳糖-1-磷酸(Gal-1-P)及半乳糖积聚在血中，部分随尿排出。Gal-1-P 在肝的积聚可引起肝功能损害，甚至肝硬化；在脑的积聚引起智力障碍；血中半乳糖升高可使葡萄糖释出减少，出现低血糖症。半乳糖在醛糖还原酶作用下产生半乳糖醇，能改变晶体的渗透压，使水分进入，影响晶体代谢而致白内障，同时妨碍了成长中的神经细胞膜的形成。

患者都是隐性纯合子(gg)，杂合子表型正常，转移酶活性约为 50%。活性低于 10% 时，可以出现典型症状。

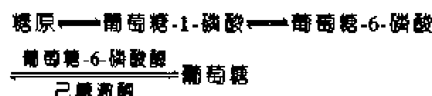
另一类半乳糖血症为半乳糖激酶缺乏所引起，症状较轻，主要表现为青年型白内障，血中半乳糖增高，但无肝及脑损害。

半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶基因(GALT)定位于 9p13，半乳糖激酶基因(GALK)定位于 17q21.0～q22.0。半乳糖血症为常染色体隐性遗传病。

（二）酶缺乏致代谢底物堆积引起的疾病

当一系列生物化学反应可逆时，一处的阻断常导致代谢的底物（S1）贮积。贮积的物质如果溶解度高，则在血和尿中浓度增高；若溶解度低时，则在组织中贮积引起疾病。

糖原贮积症（glycogen storage disease，GSD）是一组由糖原合成和降解酶缺陷引起的疾病，至少有 12 种类型。糖原贮积症主要累及肝或肌肉，但有的也可伴有心、肾和神经系统的损害。糖原贮积症不同类型之间，其严重性和预后都不全相同。例如，Von Gierke 病（Ⅰ型）症状非常严重，而 Hers 病（Ⅵ型）较轻。此类疾病发病机理可用糖原贮积症Ⅰ型（GSDⅠ型，Von Gierke 病）为例，本病是由于肝内葡萄糖-6-磷酸酶（glucose-6-phosphatase，G6Pase）缺乏引起。在正常人，肝糖原在一系列酶的作用下生成葡萄糖，这个反应的各个步骤都是可逆的，故葡萄糖也可合成糖原。其主要步骤如下：



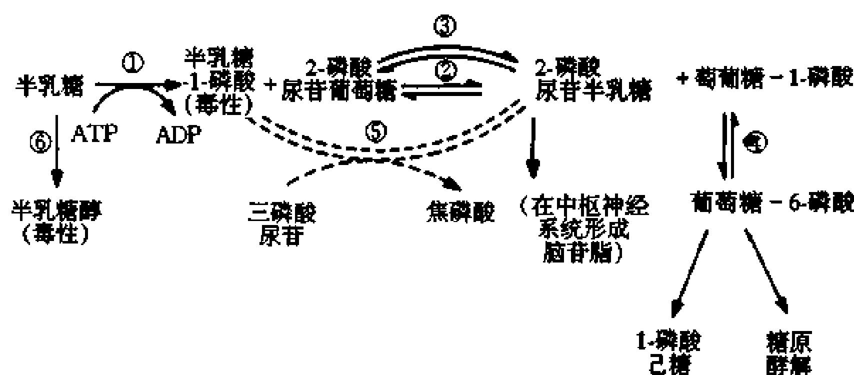


图 5-6-15 半乳糖代谢途径

虚线表示年长以后才发展起来的代偿途径

①半乳糖激酶 ②半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶 ③半乳糖尿苷-2-磷酸-4-异构酶 ④磷酸葡萄糖变位酶 ⑤2-磷酸尿苷半乳糖（或葡萄糖）焦磷酸化酶 ⑥醛糖还原酶

患者由于葡萄糖-6-磷酸酶缺乏，所以 G6P 不能转变为葡萄糖供组织利用，乃转而合成过多的肝糖原，引起患儿肝肿大。当不进食时极易发生低血糖。由于动用脂肪可以出现酮血症；葡萄糖-6-磷酸通过无氧酵解，生成大量乳酸，导致酸中毒。所以患者表现为巨大肝伴低血糖，发育不良，消瘦，身体矮小，常有出血倾向。肝活检见糖原含量增加（底物堆积）。

本病呈常染色体隐性遗传。患者 G6P 酶完全缺乏，多数患者父母表型正常，但 G6P 酶活性为中间值。同胞中可出现患者。

（三）酶缺乏致代谢终产物缺乏引起的疾病

这是一类由代谢途径 $E_{2\text{-}3}$ 酶缺乏，导致后面的所有产物（包括终产物 P）的缺乏所引起的疾病。白化病就是实例。白化病（albinism）是由于黑色素（melanin）形成障碍所引起的疾病。白化病分全身型及局部型。全身型白化病最为常见。患者皮肤呈白色，毛发银白或淡黄色。虹膜及瞳孔呈淡红色，视网膜无色素，羞明、眼球震颤等。白化病遍及全世界，发病率约为1/10，000～1/20，000，呈常染色体隐性遗传。

正常人体中的黑色素由黑素细胞合成，这些细胞中有特殊的细胞器-黑素小体(melanosome)，其中有含铜的酚氧化酶，即酪氨酸酶(tyrosinase)。此酶将酪氨酸转变成黑色素(图 5-6-16)。白化病人有黑素细胞，但酪氨酸酶缺乏，使黑色素不能形成，从而病人因无黑色素而白化。已知白化病存在遗传异质性。酪氨酸酶基因至少有 20 种不同类型的病理突变，包括错义突变 15 种，无义突变 1 种，移码突变 4 种。酪氨酸酶基因(TYR)定位于 11q14～q22。

属于此类遗传病的例子尚有遗传性甲状腺肿，它是由于偶联酶、脱碘酶或碘过氧化酶缺乏导致甲状腺素生成减少引起的，患者身材矮小，智力低下，面貌粗陋。

（四）酶缺乏致旁路产物增多引起的疾病

当酶的缺乏导致主要代谢途径受阻断时，过量的前体物 S_2 通过另一旁路代谢引起某些副产物的堆积。如果增多的旁路产物是无毒的，则可排出体外不致危害人体，但如果旁路产物或其分解产物有毒，则可危害机体，引起疾病。

苯丙酮尿症（phenylketonuria，PKU）可作为实例。本病以智能发育不全为主要特征，呈常染色体隐性遗传，估计群体发病率约 1/16，000，主要由苯丙氨酸羟化酶（phenylalanine hydroxylase，PAH）遗传性缺乏引起。现已知苯丙氨酸羟化酶基因定位于 12q24.1，此基因全长约 90kb，含 13 个外显子，在中国人中已发现 11 余种点突变，这是造成酶活性缺乏的原因。

典型 PKU 患儿出生时，外貌正常，约到 3～4 个月时，渐出现智能发育不全，患儿步伐小，姿似猿猴。肌张力增高，易激动，甚至惊厥。90％以上患者毛发发黄，肤白，甚至虹膜呈黄色（白种人呈蓝色）。此外，患儿尿、汗有一种特殊的腐臭。苯丙氨酸在体内代谢如图 5-6-16 所示。

正常人苯丙氨酸在体内主要是通过苯丙氨酸羟化酶的作用转变成为酪氨酸，经过一系列酶促反应生成黑色素（图 5-6-16）。苯丙氨酸羟化酶主要存在于肝中，它的作用需要辅因子四氢生物蝶啶

图 5-6-16 苯丙氨酸代谢及有关的遗传性酶病的发病机制

(BH_4) 的参与，如果苯丙氨酸羟化酶缺乏（活性<正常人的 1/10）可阻断苯丙氨酸转化为酪氨酸，即产生典型的苯丙酮尿症。酶活性部分缺乏可导致轻度高苯丙氨酸血症 (hyperphenylalaninemia)。

典型 PKU 患者肝内苯丙氨酸羟化酶几乎完全缺如，致血清苯丙氨酸浓度增高（正常人 1%～3mg%，患者可达 50%～100mg%）。过多的苯丙氨酸在体内通过转氨酶作用生成苯丙酮酸，再经氧化、脱羧产生苯乳酸、苯乙酸等异常产物，由尿和汗液排出，致患儿的尿、汗呈特殊的腐臭。可能由于旁路产物抑制了脑组织内 L-谷氨酸脱羧酶活性，使谷氨酸脱羧基生成 γ-氨基丁酸减少，而后者对脑细胞的发育及功能起重要作用。也有人认为苯丙氨酸和旁路产物可影响 5-羟色胺的生成，而影响脑功能。由于正常产物酪氨酸是黑色素前体，所以酪氨酸不足加之旁路产物可以抑制酪氨酸酶活性，使患者皮肤、毛发色素减少，因而色泽都较浅。

（五）酶缺乏致反馈抑制减弱引起的疾病

有些代谢过程中，某些代谢产物对整个反应过程具有反馈调节作用。因此，某种酶的遗传性缺陷，使该代谢产物减少，致使反馈调节机能失调。自毁容貌综合征可作为实例。

自毁容貌综合征亦称 Lesch-Nyhan 综合征 (Lesch-Nyhan syndrome, LNS) 是由于遗传性次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase, HGPRT）缺乏所引起。本病的特征是智力发育不全，舞蹈样活动和强迫性自残行为，并伴有高尿酸血症、尿酸尿、血尿、尿道结石和痛风。患者可活至 20 余岁，多死于感染和肾功能衰竭。

LNS 呈 X 连锁隐性遗传，患者均为男性（半合子）。LNS 发病率为 1/380,000。

正常情况下，HGPRT 的功能是将次黄嘌呤转变为次黄苷酸（即 IMP，肌苷酸），将鸟嘌呤转为鸟苷酸 (GMP)。鸟苷酸及腺苷酸可以反馈抑制磷酸核糖焦磷酸 (PRPP) 合成 1-氨基-5-磷酸核糖，从而控制 IMP 的自发合成速度（图 5-6-17）。这一过程 HGPRT 的催化起到反馈抑制作用。当 HGPRT 缺乏时，这一反馈抑制作用减弱或消失，IMP 和 GMP 的生成量大为减少，嘌呤合成速率就大大增快，致使患者体液内的尿酸浓度增高，出现高尿酸血症和尿酸尿。典型患者无 HGPRT 活性。酶仅部分缺乏时，患者往往出现痛风，而无 LNS 症状。

现已知，次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶基因 (HPRT) 定位于 Xp26～q27.2。

（六）维生素依赖性遗传病

这是由于基因突变改变了某种酶蛋白，使之与辅酶的相互作用受到损害而引起该酶活性降低，这类辅酶多数为维生素，故称为维生素依赖性遗传病 (vitamin-responsive hereditary disorders)。如维生素 B_6 就是一个典型例子。

图 5-6-17　HGPRT 缺陷导致 Lesch-Nyhan 综合征
HGPRT：次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶　PRPP：磷酸核糖焦磷酸
ADA：腺苷脱氨酶　5-PR-1-amine：1-氨基-5-磷酸核糖　PRPP-syn：磷酸核糖焦磷酸合成酶
……反馈抑制

在体内，吡多醇-5-磷酸 (PLP) 是维生素 B_6 的活性形式，它是多种酶蛋白的一种辅酶，参与脂肪酸、氨基酸和糖原分解代谢的调节。因此，某些酶蛋白的突变能引起多种遗传性代谢病（图 5-6-18）。例如谷氨酸脱羧酶基因突变致使酶蛋白和 PLP 的相互作用受损，将导致 γ-氨基丁酸缺乏和痉挛。胱硫醚合成酶基因突变使酶蛋白与 PLP 的结合部位发生改变而导致胱硫醚尿症。胱硫醚合成酶的缺乏可导致同型胱氨酸尿症。

图 5-6-18　吡多醇-5-磷酸 (PLP) 作为多种酶的辅酶形式示意图

（七）多种酶缺陷引起的疾病

有些遗传性代谢缺陷，在某一患者身上不只一

种酶缺陷。例如先天性蔗糖不耐受症（congenital sucrose intolerance），患者异麦芽糖酶和蔗糖酶都缺乏；而枫糖尿症（maple syrup urine disease）病人体内则同时缺乏缬氨酸脱羧酶、亮氨酸脱羧酶和异亮氨酸脱羧酶。这种现象可作如下解释：①有缺陷的几种酶均有一条共同的多肽链。当编码这条多肽链的结构基因发生突变时，就会使凡含有这条共同多肽链的各种酶蛋白结构改变而失活；②由于一个酶缺陷，致使由这种酶催化生成的代谢物缺乏，因此以这种代谢物来诱导的各种酶也相应缺乏；③由于一个控制基因发生突变，关闭了2个或几个邻近的结构基因，使这些结构基因控制的酶不能产生。

二、酶活性增高引起的遗传性酶病

这是由于基因突变，致使酶蛋白结构改变，导致酶活性增高，酶促生成的代谢产物增多而引起疾病。例如有一类痛风(gout)是由于患者体内的磷酸核糖焦磷酸合成酶(phosphoribosyl-pyrophosphate synthetase, PRPP-syn)结构变异，使酶活性升高3倍，磷酸核糖焦磷酸(PRPP)的生成大大加快(图5-6-17)，结果PRPP分解的终产物尿酸在体内大量增加，并从尿中排出。由于尿酸的溶解度低，结果过多的尿酸盐在结缔组织中沉积，出现痛风性关节炎，日久可造成关节变形。大量尿酸可形成尿路结石。

目前已知PRPP-syn活性增高有三种情况：①酶分子合成正常，但每分子酶的活性增高2～3倍；②PRPP-syn与底物5′-磷酸核糖的亲和力增高；③酶与抑制物的亲和力降低。本病呈常染色体显性遗传方式。

现已知，磷酸核糖焦磷酸合成酶基因（PRPS1）定位于Xq22～q26。

酶活性过高导致产物过多引起的一类疾病又称为生产过剩病（overprod-uction disease）。

第四节 三核苷酸重复片段扩增突变所致的遗传病

现已在50多个基因中发现有三核苷酸重复序列（trinucleotide repeats, TNRs），这些TNRs均能被转录，有些能编码蛋白质，但有些则不编码蛋白质，而位于非翻译区的5′端或3′端，TNRs是不稳定的DNA序列，其数目在某些遗传病有扩增现象，并与某些遗传病发生密切相关。TREM能导致一种特殊的遗传现象称为期预（anticipation），是指常染色体显性或X连锁隐性遗传的疾病发病、临床表现逐代严重，发病年龄逐代提早和发病率逐代升高。期预现象与TNRs拷贝数呈线性关系。

TREM所致的遗传病见表5-6-3，从表可见FRAXA，DM都由于基因3′或5′非翻译区三核苷

表5-6-3 三核苷酸重复片段扩增突变（TREM）所致的遗传病

疾病	基因定位	遗传方式	TREM及其所在的基因区域	正常值	疾病值	致病机制	期预及其它
1) 脆性X综合征(FRAXA)又称脆性X连锁的智力低下（FMR-1）	Xq27.7	X连锁不完全显性	FMR-1基因，5′非翻译区 $(CGG)_n$	6～60，前突变为60～200（携带者）	200～1500（全突变）	转录关闭，异常DNA甲基化	
2) Huntington舞蹈病（HD）	$4p^{16.3}$	AD	Huntington蛋白基因编码区，$(CAG)_n$ (Gl_n)	11～34	42～100（2%的HD突变基因CAG拷贝数处于正常值的高限）	异常蛋白质致功能改变	发病年龄逐代提早，突变基因通常由男性传递给后代发病，而女性患者的后代不发病，可能与遗传印记有关。少年发病的拷贝数最高，但<50时发病与拷贝数无关
3) 强直性肌营养不良（DM）	19q13.3	AD	肌强直激酶基因，3′非翻译区，$(CTG)_n$	20～35，前突变为50～100	100～2000（全突变）	mRNA，蛋白质水平改变	发病年龄逐代提早，临床症状逐代严重。通常由母亲传递后代，可能与遗传印记有关
4) 脊髓小脑共济失调Ⅰ型（spino-cerebellar ataxia-1, SCA-1）	6p24	AD	未知功能蛋白基因编码区，$(CAG)_n$ (Gl_n)	25～38	43～81	异常蛋白质致功能改变	迟发型的 SCA_1 患者至少重复43次，而少年型患者重复59～81次。在连续几代患者中可见重复次数不断增加并伴有发病年龄提前

续表

疾病	基因定位	遗传方式	TREM及其所在的基因区域	正常值	疾病值	致病机制	期预及其它
5) X连锁脊髓延髓肌萎缩症(spinobulbar muscular atrophy, SBMA),又称肯尼迪病(Kennedy's disease)	Xq21.3	XR	雄激素受体基因编码区,$(CAG)_n$ (Gl_n)	11~31	40~62	异常蛋白质致功能改变	发病年龄逐代提早
6) 齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩(DRPLA)	12p12	AD	大脑表达蛋白基因编码区,$(CAG)_n$ (Gl_n)	7~25	49~75	异常蛋白质致功能改变	拷贝数越高,发病年龄越早,病情越严重

酸重复序列拷贝数扩增所致,这种发生在非翻译区的TREM似很少受到约束。但HD, SCA-1, SBMA和DRPLA的不稳定TREM都位于基因的编码区,上述基因的正常结构中其拷贝数通常为7-38,突变基因的拷贝数很少超过100,而且突变基因都是由于CAG重复序列的扩增所致。CAG是谷氨酰胺(Gln)的密码子,肽链中的谷氨酰胺残基是谷氨酰胺转移酶作用的底物,谷氨酰胺残基的扩增可能导致肽链之间的非特异性交联,形成难以降解的聚集体。谷氨酰胺转移酶是神经突触膜结合的蛋白之一,当谷氨酰胺转移酶的底物发生改变时导致非特异性结合的肽链聚集在突触表面影响了正常的生理功能,这可能是上述四种进行性神经性病变异常原因。这就提示,上述这些常染色体显性神经变性疾病的致病基因虽不相同,但TREM导致临床表现过程的机理或病因是相同的,可能都是由于TRME造成的。

(刘希贤)

参考文献

1. Connor JM, Ferguson-Smith MA. Essential Medical Genetics. Fourth ed. Blackwell Scientific Publications, 1993. Chapter 7, 8, 14
2. Thompson M, McInnis R, and Willard H. Fifth ed. Genetics in Medicine. Philadelphia: Saunders, 1991. Chapter 4, 11, 14
3. Emery AEH, Rimoin DL. Principles and Practice of Medical Genetics. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990. Ⅰ~4, Ⅰ~6, Ⅱ~3, Ⅱ~78
4. Mckusick VA. Mendelian Inheritance. In: Man. Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive, and X-Linked Phenotype. 11th ed, Baltimore: Johns Hopkins University press, 1994
5. 杜传书,刘祖洞主编. 医学遗传学. 第二版. 北京:人民卫生出版社, 1992
6. 吴冠芸,方福德主编. 基因诊断技术及应用. 北京:北京医科大学,中国协和医科大学联合出版社, 1992.
7. Hall JG. Genomic imprinting: Review and relevance to human diseases. Am J Hum Genet, 1990, 46:857
8. Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. Cell, 65:905~914
9. Richards RI, Sutherland GR. Dynamic Mutations: A new class of mutations causing human disease. Cell, 70:709~712

第七章 多基因遗传病

很多遗传性疾病和数量性状的特征是受遗传因素影响的，但却不能简单地遵循孟德尔遗传规律。这类性状表现为围绕某一均值的连续分布。如人的身高。在人群中进行身高测量，可看到其变异是连续的，身高变异的分布呈正态曲线。很矮的和很高的个体占少数，大部分个体是接近于平均值的（图5-7-1）。遗传学分析，提示这类性状是受多对基因的作用积累形成的。每一对基因的作用是微小的，称微效基因（minor gene）。各对微效基因作用累加起来，形成特定性状，因而又称加性基因（additive gene）。但非遗传的或环境因素也会影响这些特定性状的形成。诸如饮食和一般健康状态等环境因素会影响身高的变异。这种多基因与环境相互作用的遗传方式称多基因遗传（polygenic inheritance）或多因子遗传（multifactorial inheritance）。

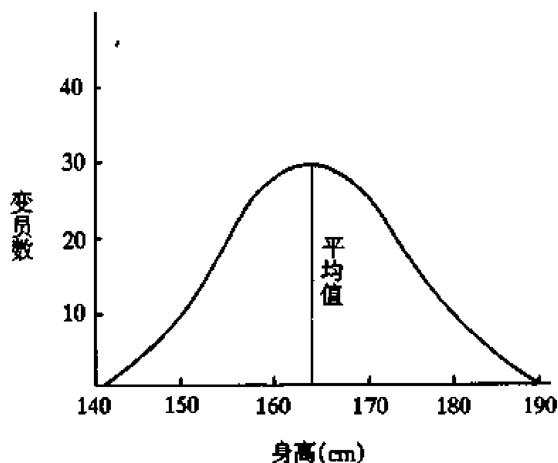


图 5-7-1 人身高变异的分布

第一节 多基因遗传病的特点

单基因遗传病多为罕见的，多基因遗传病为常见的。常见病的概念是发病率高于1/1000。多基因遗传病可分为二类：一类为出生缺陷或先天畸形。如唇裂、腭裂、脊柱裂、无脑儿、畸形足等。另一类为出生后在不同的年龄出现明显症状的常见病。如高血压、冠心病、糖尿病、精神分裂症等。

多基因遗传病有家族聚集倾向，但同胞中的发病率远低于1/2或1/4，不符合任何一种单基因遗传方式。

多基因遗传病的亲属发病率与群体发病率有关。亲属关系愈近，发病率愈高。一级亲属（父母、子女、兄弟姐妹）＞二级亲属（姑叔、姨舅、半同胞（指同父异母或同母异父的兄弟姐妹）、祖父母、外祖父母）＞三级亲属（堂表兄弟姐妹）＞一般群体。如唇裂的发病率：一级亲属为4%，二级亲属为0.7%，三级亲属为0.3%，一般群体为0.1%。

多基因遗传病的发病率因种族及性别不同而有差异。如唇裂在黑人中发病率为0.4‰，白人中为1‰，而黄种人中为1.7‰，且男性发病率高于女性。又如无脑儿在英国发病率为0.2%，美国为0.05%，日本为0.06%，且女性高于男性。

第二节 易患性、发病阈值和遗传率

在多基因遗传基础和环境因素双重作用下，决定个体是否易于患病，称易患性（liability）。多基因遗传病的易患性都呈常态分布。当易患性增高到一定的限度时即可发病，这个限度称阈值（threshold）。阈值代表在一定环境作用下，发病所必需的易患基因数量。这样，阈值就把群体中连续分布的易患性变异分成两部分：一部分为正常个体，另一部分为患病个体（图5-7-2）。

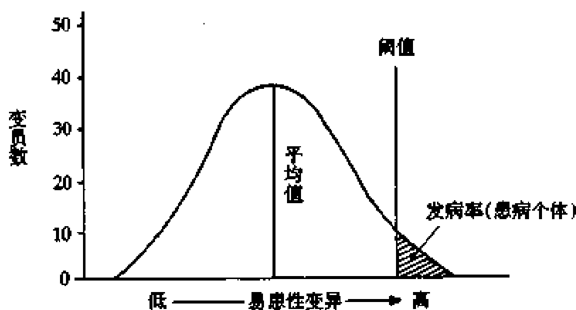


图 5-7-2 群体易患性变异分布图

一个个体的易患性高低是无法测量的，但一个群体易患性的平均值可以根据群体的发病率作出估计，按正态分布的特点推导出来。以正态分布的标准差作为衡量单位。如果阈值与易患性平均值距离

为2个标准差时，群体发病率约为2.3%。当二者相距为3个标准差时，群体发病率约为0.13%（图5-7-3）。由此可见，一种多基因遗传病的易患性阈值与平均值相距愈近，群体易患性平均值愈高，阈值愈低，那么群体发病率则愈高。反之，群体发病率则愈低。因此，从群体发病率的高低就能计算出阈值与平均值之间的距离。已知冠心病群体发病率为2.3%，可以估计，其阈值与易患性平均值相距2个标准差。

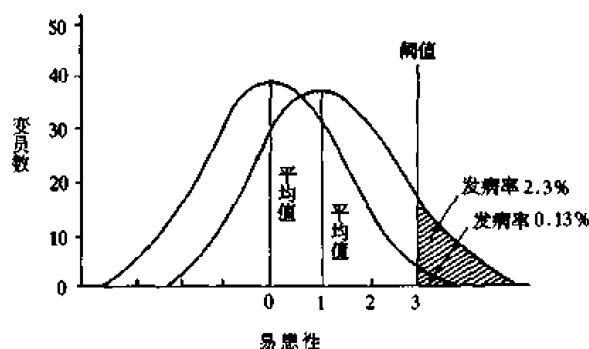


图5-7-3　易患性阈值和平均值距离与发病率关系图解
1、2、3为标准差（σ）值

遗传率（heritability）是指多基因遗传病中遗传因素所占的比重，常用百分率表示。遗传率是从对比一般群体发病率和患者亲属中发病率的差异，按变量分析方法推论出。计算遗传率的公式为h=b/r。h为遗传率，b为患者亲属对患者的回归系数，r为亲属系数（如为一级亲属、亲属系数为1/2）。但在求h时，应先用求b的公式：

$$b=\frac{Xg-Xr}{a}$$

Xg为一般群体易患性平均值与阈值之差，Xr为患者亲属易患性平均值与阈值之差，a为一般群体易患性平均值与患者易患性平均值之差。如已知一般群体发病率及亲属发病率即可查X值和a值表，找出Xg、Xr及a值，代入公式计算。

总之，计算遗传率的方法是先作普查，得到群体中某一种病的发病率。然后对一组患者进行家系调查，分别统计其一级亲属的发病率，应用上述二个公式就可算出。

一种遗传病如果完全由遗传基础决定，其遗传率就是100%，在多基因遗传病中这种情况是非常罕见的。凡遗传率超过60%者，为遗传率较高的疾病，表明遗传基础在决定易患性变异和发病上有重要作用，环境因素作用较小；如果遗传率小于40%者，为遗传率较低的疾病，表明在决定易患性变异和发病上，环境因素有重要作用，遗传基础作用较小。一些常见多基因遗传病的遗传率见表5-7-1。

表5-7-1　一些常见多基因遗传病的遗传率

病　名	群体发病率（%）	患者一级亲属发病率（%）	男:女	遗传率（%）
唇裂或并发腭裂	0.17	4	1.6	76
腭裂	0.04	2	0.7	76
先天性髋关节脱臼	0.1~0.2	4	0.2	70
先天性幽门狭窄	0.3	男性先证者2 女性先证者10	5.0	75
先天性畸形足	0.1	3	2.0	68
先天性巨结肠	0.02	男性先证者2 女性先证者8	4.0	80
脊柱裂	0.3	4	0.8	60
无脑儿	0.5	4	0.5	60
先天性心脏病（各型）	0.5	2.8	—	35
精神分裂症	1.0	10	1	80
糖尿病（青少年型）	0.2	2~5	1	75
高血压病	4~8	15~30	1	62
冠心病	2.5	7	1.5	65
消化性溃疡	4	8	1	37
哮喘	4	20	0.8	80
强直性脊椎炎	0.2	男性先证者7 女性先证者2	0.2	70

第三节 多基因遗传病发病风险的估计

多基因病发病风险的估计有重要实践意义。在相当多的多基因病中，群体发病率为0.1%～1%，遗传率为70%～80%，这时，可应用 Edward 公式 $f=\sqrt{p}$求出患者一级亲属的发病率。这里 f 代表患者一级亲属发病率，P 代表群体发病率。例如精神分裂症的群体发病率为1%，遗传率为80%，患者一级亲属的发病率 $f=\sqrt{p}=\sqrt{1/100}=1/10=10\%$。有了群体发病率和该病的遗传率时，可估计出患者亲属的发病率；有了群体发病率和亲属的发病率，也可估计该病的遗传率。根据这些数据，计算出他们之间相关绘出一个图解（图 5-7-4）。从图 5-7-4 中可以查出相应的数值。如原发性高血压的群体发病率为6%（横坐标），遗传率为62%（斜线），患者一级亲属发病率从图 5-7-4 中很易查出约为16%（横坐标与斜线相会交点处划一横线到纵坐标）。如某种疾病群体发病率为0.4%（横坐标），一级亲属发病率为4%（纵坐标），可估测遗传率为60%（纵横坐标交点相会的斜线代表遗传率%）。

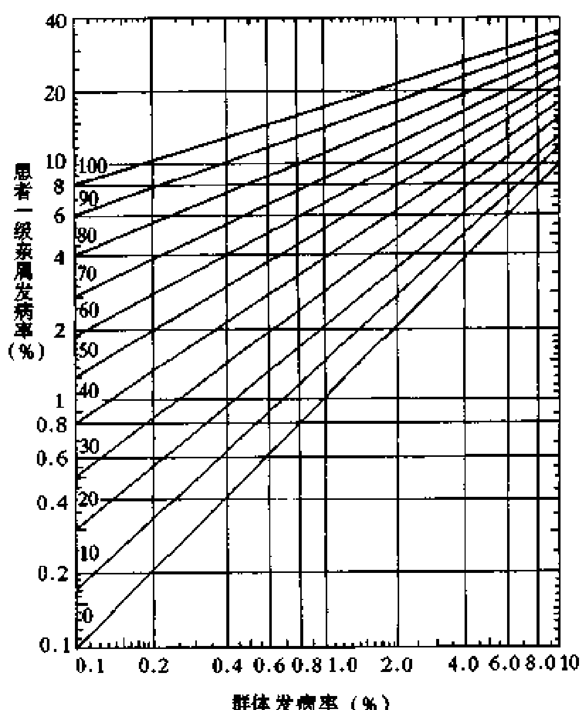


图 5-7-4 群体发病率、遗传率与患者一级亲属发病率的关系

注：斜线代表遗传率（%）

多基因遗传病的发病风险是随着亲属级别的降低而迅速降低。这与常染色体显性遗传病中，亲属级别依次递减 1/2 是不同的。例如唇裂一般群体发病率为0.1%，患者一级亲属的发病率为4%，二级亲属为0.7%，三级亲属仅为0.3%（表 5-7-2）。

表 5-7-2 一些多基因遗传病患者各级亲属的发病风险对比

亲属级别	发病风险		
	唇裂	先天髋关节脱位	先天性幽门狭窄
一般群体	0.001	0.002	0.005
一级亲属	0.04 (x40)	0.05 (x25)	0.05 (x10)
二级亲属	0.007 (x7)	0.006 (x3)	0.025 (x5)
三级亲属	0.003 (x3)	0.004 (x2)	0.007 (x1.5)

多基因遗传病的发病风险与家族中患者多少有关。一个家庭中的患病人数越多，则再发风险愈高。例如唇裂患儿的双亲，再次生育的再发风险为4%，如果患儿的双亲生出第二个唇裂患儿之后，下次生育的再发风险率就增高 2～3 倍，接近10%。说明他们的双亲虽然都未发病，但都带有更多的易患基因，其易患性更靠近阈值。所以，再发风险就相应地增高。又如一个患哮喘的病人，她的舅舅也患哮喘，她与正常人结婚。其子女患哮喘的风险应按20%的2倍计算（查表 5-7-1）。

多基因遗传病的发病风险与患者的病情有关。病情严重的患者，其亲属中发病风险增高。表明患者带有更多的易患性基因。例如一侧唇裂患者一级亲属的再发风险为2.46%，一侧唇裂并发腭裂者为4.21%，两侧唇裂并发腭裂者为5.74%。

多基因遗传病发病风险与该病有无性别差异有关。当一种多基因遗传病的发病率有性别差异时，表明不同性别的发病阈值是不同的。群体发病率低的性别患者带有易患性基因较多，阈值也较高，后代中发病风险也相应地增高；群体发病率高的性别患者，后代发病风险则较低。例如先天性幽门狭窄，男性发病率为0.005，女性发病率为0.001，男性发病率高于女性5倍。但男性患者的子女发病率大大低于女性患者的子女。男性患者的儿子发病率为0.055，而女儿发病率为0.014。女性患者的儿子发病率为0.20，而女儿发病率为0.07。

多基因遗传病在人群中普遍存在，呈现家族聚集性，单卵双生一致率为25%～50%。在估算发病风险时要考虑家庭成员患者数目、发病年龄、严重程度、性别比例等复杂因素，进行综合判断，才能得到切合实际的数据。在缺乏确切数据时，可使

用本章所附图表进行估算。

（金　明）

参考文献

1. 李璞主编，医学遗传学，第二版，北京：人民卫生出版社，1993
2. Lynn B, et al. Medical Genetics. Mosby-Year Book, 1995

第八章 线粒体基因病

线粒体中含有DNA，表明线粒体中有遗传信息，其表达对维持细胞正常生理功能至关重要。线粒体DNA的突变可导致线粒体基因病。

第一节 线粒体基因组

人类线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)是独立于细胞核染色体外的又一基因组，它能自主复制。细胞中线粒体的数目因组织能量需求量程度而异，在皮肤细胞中大约100个，肝细胞中有1000个左右，心肌细胞最多达20,000个，人的线粒体含有mtDNA分子。平均每个细胞有上千个线粒体，因此每个细胞有上千个mtDNA分子，每个mtDNA分子由16,569个碱基对组成，为环状双链DNA分子，外环为重链，内环为轻链(图5-8-1)。基因组含有37个基因，编码氧化磷酸化(OXPHOS)过程所涉及的13种多肽，包括：①编码氧化磷酸化复合物Ⅰ(NADH脱氢酶)的7种亚单位：ND_{1-6}、ND_4L；②编码复合物Ⅲ中的细胞色素B(CYB)；③编码复合物Ⅳ(细胞色素C氧化酶)中的CO1、CO2及CO3亚单位；④编码复合物Ⅴ(ATP合成酶)中的亚单位(ATPase6和ATPase8)。此外，还编码两个rRNA(16S和12S)及22种线粒体蛋白质合成所需的tRNA。

与核中DNA相比，mtDNA具有下列特点：

1. 人类线粒体的基因排列得非常紧凑，除与mtDNA复制及转录有关的一小段区域外，不含内含子序列。在37个基因之间，基因间隔区总共只有87bp，只占DNA总长度的0.5%，有些基因之间没有间隔，有时基因间有重叠，即前一个基因的最后一个碱基与下一个基因的第一个碱基相衔接，也有重叠较大的。因此，mtDNA的任何突变都会累及到基因组中的一个重要功能区域。

2. 高效利用DNA。有五个阅读框缺少终止密码子，仅以U或UA结尾。

3. mtDNA的突变率高于核中DNA，并且缺乏DNA修复能力。

4. mtDNA为母系遗传（见第六章第一节）。

5. mtDNA的部分密码子不同于核内DNA密码子。

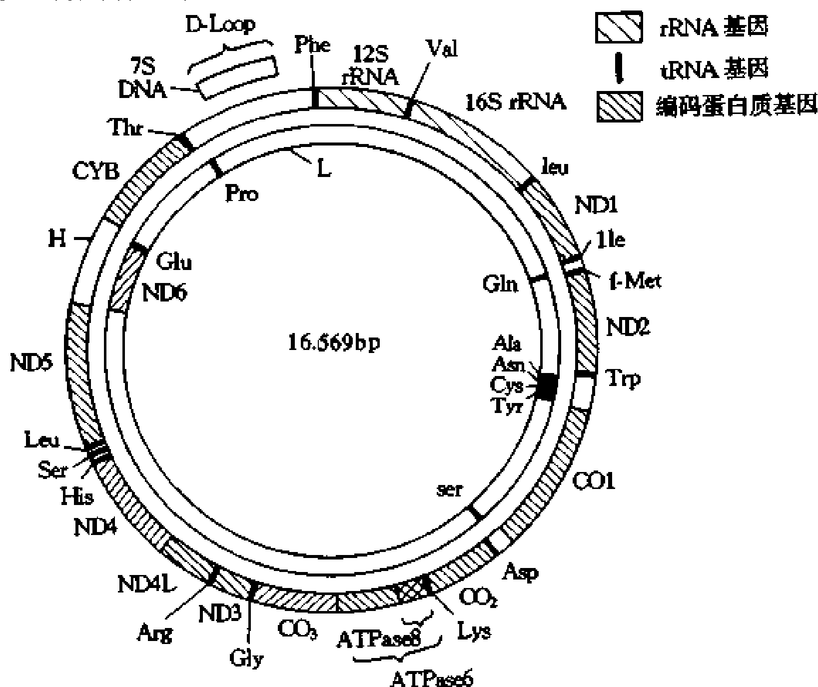


图5-8-1 人类线粒体基因组

H. 重链 L. 轻链 ND1－ND6：基因编码NADH脱氢酶亚单位1－6 CO_1-CO_3：基因编码细胞色素C氧化酶亚单位1－3 CYB：基因编码细胞色素B

第二节　人类线粒体基因病

由线粒体DNA突变引起的疾病，称为线粒体基因病，简称线粒体病（mitochondrial disease，mtD)。mtDNA与人类疾病的关系研究较多的是中枢神经系统和骨骼肌系统的疾病。由于氧化磷酸化异常导致能量代谢障碍可以引起所有器官和组织产生临床症状，所以线粒体病常呈多个器官受累。

目前，已知线粒体DNA突变类型包括点突变、缺失和DNA顺序的重复，其中以点突变和缺失为主要。

（一）mtDNA点突变所致线粒体病

1．Leber's遗传性视神经病（Leber's hereditary optic neuropathy，LHON）LHON简称Leber病，是一种由于mtDNA点突变累及视神经功能异常的线粒体基因病。Wallace（1988）首先证实LHON与mtDNA点突变有关。此病发病机理一般认为LHON患者大约40%～60%是由于mtDNA点突变导致ND_4第11778位G→A（精氨酸→组氨酸）；大约20%患者为ND_1第3460位G→A（丙氨酸→苏氨酸）；其余病例为ND_1第4160位G→A（亮氨酸→脯氨酸）；ND_2基因的第4633位C→G（丙氨酸→甘氨酸），ND_5基因的第13637位A→G或T（谷氨酸→亮氨酸）和细胞色素B第15257位G→A（天冬氨酸→天冬酰胺）点突变引起的。其中最常见是mtDNA第11778位核苷酸由G→A，该基因座位的突变使编码氧化磷酸化复合物Ⅰ中的ND_4亚单位第340位的精氨酸被组氨酸所取代，改变了ND_4空间构型，导致NADH脱氢酶活性降低，线粒体产能下降，从而减少对视神经ATP的供应，久之导致视神经细胞退行性变化，直至萎缩。

2．肌阵挛性癫痫和碎红纤维病（myoclonic epilepsy and ragged red fiber disease，MERRF）MERRF发病年龄通常在10～20岁左右。主要临床症状为：骨骼肌的不自主阵挛；全身性的强直与阵挛发作；失神、晚期出现精神异常。用一种特殊染料可将肌纤维和异常增生的线粒体染成红色，故称为碎红纤维（RRF)。研究结果表明，MERRF患者mtDNA第8334位的A→G。此点突变位于编码赖氨酸特异tRNA（$tRNA^{lys}$）的TΨC环内，导致蛋白质合成障碍。

3．线粒体脑肌病-乳酸酸中毒-中风样综合征（mitochondrial encephalomyopathy，lactic acidosis，stroke-like episodes syndrome，MELAS)。MELAS临床症状表现为线粒体肌病，低张力心肌病，酸中毒等。是由于mtDNA中亮氨酸tRNA（$tRNA^{leu}$）基因的第3243位T→C突变所致。

（二）mtDNA缺失所致线粒体病

mtDNA缺失是指mtDNA中部分碱基的丢失。最常见的有二个缺失区：1）是5kb的缺失，它发生在第8470到13447碱基序列之间，缺失区边缘有13bp的正向重复序列（5'-ACCTCCCTCACCA)；2）是7.4kb的缺失区，它发生在8637到16073碱基序列之间，缺失区边缘有12bp的正向重复序列（5'-CATCAACAACCG)。

mtDNA缺失主要引起Kearns-Sayre综合征，简称KSS。KSS是一种累及全身多个系统的线粒体病。临床症状表现为眼肌麻痹和色素性视网膜炎，通常在20岁以前发病。伴有心脏传导系统异常，脑脊液蛋白浓度增高、共济失调等。目前已知KSS患者骨骼肌细胞mtDNA分子中含有大片段缺失，缺失范围在2.0～7.0kb之间。但是mtDNA缺失的大小和位置、缺失的数目与正常mtDNA数目之比，在不同患者间均有差别，与疾病的表型无明显关系。但缺失均发生在含有呼吸链结构单元的线粒体基因组区域，大约有1/3KSS患者mtDNA的缺失发生在同一区域，此区域长约4977个碱基对，断裂位点分别位于ATPase8亚单位基因中的第8483位核苷酸和ND_6基因中的第13460位核苷酸，缺失后形成的融合基因编码出异常肽链。

（三）mtDNA重复所致线粒体病

mtDNA重复是指碱基序列的重复。由于mtDNA重复引起线粒体病的报道很少。主要是线粒体肌病患者的mtDNA基因组中发现一串联重复序列。其中包括断裂点位于细胞色素C氧化酶亚单位1和细胞色素B蛋白的阅读框架，$tRNA^{thr}$、$tRNA^{pro}$或D环区的阅读框架。推测由于重复序列所编码过多的某些蛋白质产物，与正常的线粒体蛋白质相互竞争，影响线粒体呼吸链的组装和功能而导致疾病。

在研究mtDNA突变与神经肌肉病和心脏病的关系同时，目前正在研究mtDNA突变与退行性疾病（如Huntington舞蹈病，Parkinson's病）和衰老形成的关系。随着研究的深入，mtDNA与人类疾病的关系将进一步得到阐明。

（刘希贤）

参考文献

1．Strachan T．The Human Genome．Bios Scientific Pub-

lishers, 1992. 2~7

2. Thompson M, McInnis R, and Willard H. Genetic in Medicine. Fifth ed. Saunders, 1991. Chapter 4
3. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature, 1981, 290:457
4. Wallace DC, Lott MT, Torroni A, et al. Report of the committee on human mitochondrial DNA. Cytogenet Cell Genet, 1991, 58:1103
5. Wallace DC. Mitochondrial DNA mutations and neuromuscular disease. Trends Genet, 5:9
6. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, et al. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA $tRNA^{lys}$ mutation. Cell, 1990, 61:931
7. Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science, 1988, 242:1427

第九章　肿瘤的遗传基础

在人们生活的环境中存在着各种致癌因子，它们在一定条件下可以诱发肿瘤。但是，尽管人们都接触各种致癌因子，却远非人人都发生肿瘤。这表明还存在个体的易感性差异，而后者在很大程度上是遗传因素决定的。遗传因素是指个体的遗传物质，即染色体或基因及其功能状态。可见，肿瘤的发生是环境和遗传因素共同作用的结果。环境因素只有改变遗传物质的结构或功能才能使正常细胞转变为癌细胞。但对不同的肿瘤，环境因素和遗传因素所起的作用的大小不完全相同。

近年来发现一些与细胞的生长和分化有关的基因在癌变过程中起着关键作用，这些基因称为肿瘤相关基因，包括癌基因和抑癌基因，它们的结构或功能异常使细胞得以无控制生长，并最终导致肿瘤发生。

因此，肿瘤可以认为是一种体细胞遗传病，因为在其发生发展中基因及基因异常起着重要的作用。已知一些肿瘤是按照孟德尔方式遗传的，而另一些肿瘤是遗传的“易感基因”和环境因素共同作用的结果。还有一些肿瘤是由于特定基因发生体细胞突变引起的。这种突变虽然不是遗传得来的，但却发生在遗传物质。

以下将首先列举一些事实说明肿瘤发生中的遗传因素，然后再介绍瘤细胞的染色体和基因异常以及肿瘤发生的遗传机理。

第一节　肿瘤发病中的遗传因素

一、肿瘤的家族聚集现象

（一）癌家族

癌家族（cancer family）是指一个家系中恶性肿瘤的发病率高（约 20%），发病年龄较早，通常按常染色体显性方式遗传，以及某类肿瘤（如腺癌）发病率很高等。图 5-9-1 为一个癌家族的部分系谱图。

（二）家族性癌

家族性癌（familial carcinoma）是指一个家族内多个成员患同一类型的肿瘤。例如，12%～25% 的结肠癌患者都有结肠癌家族史。许多常见肿瘤（如乳癌、肠癌、胃癌等）通常是散发的，但一部分患者有明显的家族史。此外，患者的一级亲属中发病率通常高于一般人群 3～4 倍。这表明一些肿瘤有家族聚集现象，或家族成员对这些肿瘤的易感性增高。

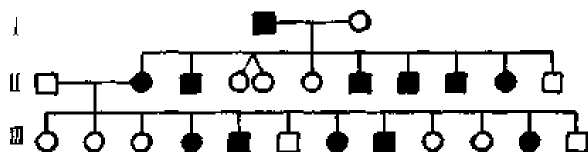


图 5-9-1　癌家族 G 部分系谱图

再者，同卵双生者肿瘤发病一致率非常高。且常患同一部位的同样肿瘤。这些都说明遗传因素在肿瘤发病中的作用。

二、肿瘤发病率的种族差异

某些肿瘤的发病率在不同种族中有显著差异。在新加坡，中国人、马来人和印度人鼻咽癌的发病率的比例为 13.3∶3∶0.4。移居到美国的华人鼻咽癌的发生率也比美国人高 34 倍。其它一些肿瘤也有类似情况。如黑人很少患 Ewing 骨瘤、睾丸癌、皮肤癌。日本妇女患乳癌比白人少，但松果体瘤却比其它民族多十余倍。种族差异主要是遗传差异，这个也证明肿瘤发病中遗传因素起着重要作用。

三、遗传性肿瘤

一些肿瘤是按孟德尔方式遗传的，亦即由单个基因的异常决定的。它们通常以常染色体显性方式遗传，并有不同程度的恶变倾向，故也称为遗传性癌前改变。现举例如下。

（一）家族性结肠息肉症（familial polyposis coli，FPC）

又称为家族性腺瘤样息肉症，在人群中的发病率为 1∶100 00，表现为青少年时结肠和直肠即有多发性息肉，其中一些早晚将恶变。90% 未经治疗的患者将死于结肠癌。FPC 的基因现定位于 5q21。

（二）1 型神经纤维瘤病（neurofibromatosis，NF1）

患者沿躯干的外周神经有多发的神经纤维瘤，

皮肤上则可见多个浅棕色的“牛奶咖啡斑”，腋窝有广泛的雀斑。在少数患者肿瘤还有恶变倾向。现已知本病是抑癌基因 NF1 异常的结果。

此外，基底细胞痣综合征（basal cell nevus syndrome），恶性黑素瘤（malignant melanoma）等也属于遗传性肿瘤。

还有一些肿瘤既有遗传的，也有散发的。前者临床上按常染色体显性方式遗传，属遗传型，常为双侧性或多发性，发病早于散发型病例。这些肿瘤大多来源于神经或胚胎组织，虽然比较罕见，但在肿瘤病因研究上具有重要意义，故择要介绍如下。

（三）视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤（retinoblastoma），为眼球后部视网膜的恶性肿瘤。多见于幼儿，大部分患者（70%）2 岁前就诊。发病率为 1:15,000～28,000。肿瘤的恶性程度很高，可随血液循环转移，也能直接侵入颅内（图 5-9-2）。

图 5-9-2 双侧视网膜母细胞瘤（右眼已萎缩）

视网膜母细胞瘤可分为遗传型和散发型。大约 40% 的病例属遗传型，即由于父母患病或携带有突变基因，或父母的生殖细胞发生突变，在患儿出生时全身细胞已有一次视网膜母细胞瘤基因 Rb1 的突变。另 60% 则是患者本人视网膜母细胞 Rb1 基因两次体细胞突变的结果，属非遗传型。遗传型的患者常有双侧或多发肿瘤，平均发病年龄也较散发型者为早（15 个月:30 个月）。双侧性患者中还有少数患者有一条 13 号染色体异常，主要是其长臂 1 区 4 带的缺失。13 号长臂的这一区带正是视网膜母细胞瘤基因所在之处。

（四）神经母细胞瘤

神经母细胞瘤（neuroblastoma）

于儿童的恶性遗传性胚胎性瘤，起源

婴中的发病率为 1:10,000 。

（五）Wilms 瘤

即肾母细胞瘤（nephroblastoma）是一种婴幼儿肾脏的恶性胚胎性肿瘤。活婴中的发病率约 1:10,000 。3/4 的肿瘤均在 4 岁以下发病。分为遗传型（38%）和非遗传型（62%）。前者双侧性肿瘤较多，发病年龄较早，呈常染色体显性遗传，有明显的家族聚集现象。现已知 11p13 和 11p15 上有两个与肿瘤有关的基因，其中一个（WT-1）是调节基因，另一个（WT-2）是转化基因。它们的异常都可以引起 Wilms 瘤。

四、染色体不稳定综合征

一些隐性遗传病患者易患肿瘤。与此同时还有全身染色体容易断裂或对紫外线特别敏感。这表明肿瘤与染色体不稳定性有关。这一类疾病被称为染色体不稳定综合症，后者包括范可尼贫血、Bloom 综合征、毛细血管扩张性共济失调、着色性干皮病等。

五、肿瘤的遗传易感性

以上列举的许多事实都说明肿瘤发病中遗传因素的存在。因此肿瘤可以认为是基因-染色体异常引起的疾病，其中一些遗传性肿瘤按照经典的孟德尔方式传递，但在更多情况下遗传的只是肿瘤的遗传易感性，即易感基因。在个体易感状态下如再发生体细胞突变，那么突变细胞就容易转化为癌细胞。

个体对肿瘤的遗传易感性是由其特定的基因-染色体组合决定的。有一些事例表明易感性可能通过生化的、免疫的和细胞分裂的机制促进肿瘤的发生。

（一）酶活性异常

它可以影响致癌化合物在体内的代谢和灭活。例如芳烃羟化酶（arylhydrocarbon hydroxylase, AHH）能在体内活化许多致癌的多环芳烃，包括从吸烟获得的各种芳烃，从而促进癌的发生。这种酶的可诱导性在人群中是多态的，并按常染色体显性遗传。按酶的可诱导性可以把人群分为高、中、低三组。高活性组患肺癌的风险比低活性组高出 36 倍。另一方面酶的缺乏也可以导致对肿瘤的易感状态。如着色性干皮病患者易患皮肤癌，这是由

的 DNA 不能

rveillance）系

统不仅能抵御外来抗原的侵入，同时也能识别成为“异己”的突变细胞并加以排斥。但免疫缺陷却使突变细胞得以逃脱这种监视而发展成为肿瘤。

许多免疫缺陷患者都有易患肿瘤的倾向。例如婴儿型无丙球蛋白血症（Bruton 型），患者易患白血病和淋巴系统肿瘤；毛细血管扩张性共济失调和严重复合型免疫缺陷症患者的细胞和体液免疫功能都有缺陷，这些患者都有易患白血病和淋巴瘤的倾向。

（三）染色体异常

先天愚型患者急性白血病的发病率比正常人群要高 15～18 倍。这两种疾病可能有共同的发病机制，即细胞分裂机制的紊乱。染色体不稳定综合征患者易患肿瘤也是明显的例子。

除前面已提到的一些肿瘤和疾病外，现今已知至少有 200 余种单基因决定的性状或疾病具有不同程度的易患肿瘤的倾向，这类疾病可统称为遗传性癌前疾病。

第二节　肿瘤和染色体异常

许多肿瘤细胞都有染色体异常。这说明肿瘤与遗传有关。自 1960 年在慢性粒细胞白血病患者发现了 Ph 染色体后，对肿瘤的染色体异常的研究已发展为遗传学的一个分支，即肿瘤细胞遗传学。它的任务是阐明染色体畸变与肿瘤之间的关系，同时把获得的知识用于临床。如通过染色体检查来协助肿瘤的诊断、鉴别和指导治疗。

一个肿瘤的瘤细胞染色体常有许多共同的异常，这可以用它们都来源于一个共同的突变细胞，即肿瘤发生的单克隆学说来解释。但是癌细胞群体又受内外环境的影响而处于不断变异之中，因此这些细胞的核型常常不完全相同，而且在肿瘤的发展过程中，核型还可以不断演变。

一、肿瘤的染色体数目异常

正常人体细胞为二倍体细胞，有 46 条染色体。肿瘤细胞多数为非整倍体。非整倍体有两种情况：

1. 染色体数不是 46，但在 46 上下。比 46 多的称超二倍体（hyperdiploidy），比 46 少的称亚二位体（hypodiploidy）。瘤细胞染色体的增多或减少并不是随机的。例如许多肿瘤比较常可见 8、9、12 和 21 号染色体的增多或 7、22、Y 染色体的减少。

2. 染色体数成倍地（3 倍、4 倍）增加成为高倍体，但它通常不是完整的倍数，故称为高异倍性（hyperaneuploidy）（图 5-9-3）。许多实体肿瘤染色体数或者在二倍体数上下，或在 3～4 倍数之间，而癌性胸腹水的染色体数变化更大。

图 5-9-3　一个癌细胞的染色体 104 条（包括许多异常染色体）

二、肿瘤的染色体结构异常

现今在 56 种人类肿瘤中已发现 3152 种染色体结构异常，包括易位、缺失、重复、环状染色体和双着丝粒染色体等。结构异常的染色体又称为标记染色体（marker chromosome）。标记染色体分为两种：一种是非特异的，它只见于少数肿瘤细胞，对整个肿瘤来说不具有代表性。另一种是特异性的标记染色体，它经常出现在某一类肿瘤，对该肿瘤具有代表性。特异标记染色体的存在支持肿瘤起源于一个突变细胞的设想。见于慢性粒细胞白血病（CML）时的 Ph 染色体和见于柏基特淋巴瘤（BL）时的 $14q^+$ 染色体，是最重要的特异标记染色体，兹介绍如下。

（一）Ph^1 染色体（费城 1 号染色体）

由 Nowell 及 Hungerford 首先在美国费城（Philadelphia）发现，因而得名（图 5-9-4）。这是一个小于 G 组的染色体，是 9 号和 22 号染色体长臂易位的结果。易位使 9 号染色体长臂（9q34）上的原癌基因 abl 和 22 号染色体（22q11）上的 BCR（breakpoint cluster region）基因断裂，然后重新组合成融合基因，后者具有增高了的酪氨酸激酶活性。这是慢性粒细胞白血病的分子病因。

Ph 具有重要的临床意义。大约 95% 的慢粒病例都是 Ph 阳性，因此它可以作为诊断的依据，也可

以用以区别临床上相似，但 Ph 为阴性的其它血液病（如骨髓纤维化等）。有时 Ph 染色体先于临床症状的出现，故又可用于早期诊断。此外，已知 Ph 染色体阴性的慢粒患者对治疗反应差，预后不佳。

（二）14q+染色体

在 90%的柏基特淋巴瘤（非洲儿童恶性淋巴瘤）病例中可以见到一个长臂增长的 14 号染色体，即一个 14q+染色体。这也是一种易位，即一条 8 号染色体长臂末端的一段（8q24）易位到了 14 号长臂末端（14q32），形成了 8q－和 14q+两个异常染色体。（图 5-9-5）。

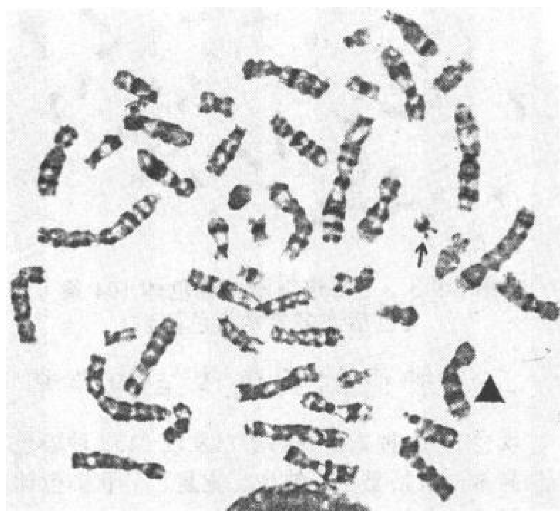


图 5-9-4 Ph[1] 染色体，示 9.22 染色体易位

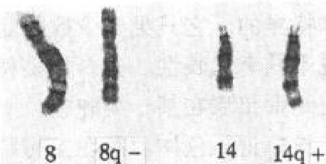


图 5-9-5 Burkitt 淋巴瘤 14q+染色体

除了上述两个高度特异的标记染色体外，其它肿瘤特异的染色体异常有：脑膜瘤的 22 号染色体长臂缺失（22q－）或整个 22 号丢失（－22）；少数视网膜母细胞瘤患者的 13 号染色体长臂缺失（13q－）等（详见表 5-9-1）。另有一些标记染色体和染色体结构异常不是某一肿瘤所特有，例如巨大亚中着丝粒染色体、巨大近端着丝粒染色体、双微体、染色体粉碎等。

现在知道，染色体异常可以导致癌基因激活、扩增而表达异常，也可以使肿瘤抑制基因丢失或失活，这两种机制都可以促进细胞的恶性转化。见于慢性粒细胞白血病和柏基特淋巴瘤的特异染色体异常就是明显的例子。至于各种非特异的染色体畸变则可能对肿瘤的进一步发展起着促进作用。

表 5-9-1 一些肿瘤常见的染色体异常

病 名	染色体异常
慢性粒细胞白血病	Ph，即 t(9;22)
Burkitt 淋巴瘤	t(8;14)，t(2;8)，t(8;22)
急性非淋巴性白血病	+8;7q－，5q－或－5，t(8;21)，t(15;17)，t(9;22)
慢性淋巴细胞白血病	t(11;14)，+12
急性淋巴细胞白血病	t(?;11)，t(1;9)，(7;12)，(9;13)，t(8;14)，t(4;11)，+21 t(4;11)，+12
恶性淋巴瘤	14q+，+12
小细胞肺癌	del(3)(p14-23)
卵巢乳头状腺癌	t(6,14)
神经母细胞瘤	del 或 t(1;?)(p32-36;?)
视网膜母细胞瘤	13q－
脑膜瘤	－22，22q－
Wilms 瘤	11p－
混合腮腺瘤	t(3;8)
睾丸瘤	i(12p)
畸胎瘤	i(12p)

第三节 肿瘤发病的遗传机制

一、体细胞突变

肿瘤可以看作是在个体遗传素质的基础上，尤其是在个体对肿瘤的遗传易感性的基础上，致癌因子引起细胞遗传物质结构或功能异常的结果。这种异常大多数不是由生殖细胞遗传得来的，而是在体细胞中新发生的基因突变所致。发生突变的癌前细胞继后在一些促癌因素的作用下发展为肿瘤。因此，现今认为：多数肿瘤是一种体细胞遗传病。

在自然界，基因突变是经常发生的。突变如果发生在与细胞增殖有关的基因，就可能导致细胞摆脱正常的生长控制，表现出恶性细胞的表型性状。

许多致癌物都是致突变物，它们大多数都能引起 DNA 的损伤。这些损伤可以修复，也可以导致细胞死亡。如果 DNA 的修复不正常，细胞虽可继续存活，但却成了潜在的癌细胞。例如在着色性干皮病时，细胞由于缺乏 DNA 修复酶，在 DNA 被紫外线损伤后不能正常切除修复，结果导致皮肤癌发生。

二次突变说 一些细胞的恶性转化需要两次或两次以上的突变。第一次突变可能发生在生殖细胞或由

父母遗传得来，为合子前突变；也可能发生在体细胞。第二次突变则均发生在体细胞本身。二次突变说对一些遗传性肿瘤，如视网膜母细胞瘤的发生作出了合理的解释。遗传型的视网膜母细胞瘤发病很早，并多为双侧性或多发性。这是因为患儿出生时全身所有细胞已有一次基因突变，导致成对的抑癌基因 Rb 中一个的功能丧失，但尚不足使细胞癌变。在此基础上，如果出生以后某个视网膜母细胞再发生第二次突变，使两个 Rb 基因均丧失功能，这一细胞就会转变成为癌细胞。如同时有双侧的视网膜母细胞或有多个细胞突变时，肿瘤就表现为双侧性或多发性。非遗传型的视网膜母细胞瘤的发生则需要一个细胞在出生后积累两次突变，而且两次都发生在同一位点，因而机率很小，发病较晚，不具有遗传性，并多为单侧性。

一些学者认为，体细胞癌变并不一定有基因的结构性改变。基因外的蛋白质、RNA、生物膜的改变也能使与生长、分化有关的基因异常关闭或启动，导致细胞转化，这称为基因外调节学说。近年来对遗传印记的研究表明，基因的修饰如甲基化能影响肿瘤相关基因的表达，从而促进细胞的转化。

二、癌基因

与肿瘤发生相关的基因可分为两大类。一类称为癌基因(oncogenes)，它们能促成细胞的生长和增殖；另一类称为肿瘤抑制基因(tumor-suppressor genes)，它们能调节细胞的生长和分化而抑制肿瘤的发生。这两类基因的作用相反，它们的异常或增强细胞的生长和增殖，或去除正常的生长抑制，结果都会导致肿瘤发生。

(一) 癌基因

在致瘤病毒、人体和动物肿瘤都发现了能导致细胞恶性转化的核酸片段，称之为癌基因(oncogenes)。来自病毒的称为病毒癌基因(v-onc)，来自细胞的称为细胞癌基因(c-onc)或原癌基因(proto-oncogenes)，它们具有转化的潜能，可被激活成为癌基因。

最早发现的病毒癌基因是鸡 Rous 肉瘤病毒的 v-src 基因，以后又发现了与之同源的、见于正常鸡细胞的细胞癌基因 c-src。许多癌基因都以最先见于的病毒来命名。如见于猴肉瘤病毒（Simian sarcoma）的称为 sis 基因，见于鸟类髓细胞增多症病毒（myelocytomatosis）的称为 myc 基因等。最早发现的人类癌基因是 H-ras 基因，它是通过用人膀胱癌 EJ 细胞系提取的 DNA 片段转染小鼠细胞，引起后者恶性转化证实的。以后在其他许多肿瘤和白血病也证明了人癌基因的存在。

(二) 癌基因的功能和分类

已知的原癌基因已近 100 种，其中许多已定位到不同的染色体区带。这些基因与细胞的生长、增殖等基本功能有关。它们或编码生长因子、生长因子受体和蛋白激酶而在生长信号的传递和细胞分裂中发挥作用；或编码 DNA 结合蛋白而参与基因的表达或复制的调控。癌基因也可以按其产物分为若干类型（表 5-9-2）。原癌基因在个体发育或细胞分裂的一定阶段十分重要，但在成体或平时却不表达或表达受到严格的控制。当其发生突变或被异常激活时，产生的癌蛋白在性质或数量上异于正常，就可能导致细胞发生恶性转化。

(三) 癌基因的激活

癌基因可以通过多种方式被激活而过度表达。

1. 突变激活　体细胞内的原癌基因可以因点突变而成为癌基因，产生异常的基因产物；也可由

表 5-9-2　一些重要的癌基因

癌基因	来　源	染色体定位	生化性质
信号传导蛋白			
abl	Abelson 鼠白血病病毒	9q34	蛋白激酶
src	鸡 Rous 肉瘤病毒	20q12-13	蛋白激酶
trk	人大肠癌	1q32	蛋白激酶
H-ras	Harvey 大鼠肉瘤病毒	11p15.5	GTPase
N-ras	各种人类肿瘤（如神经母细胞瘤）	1p13	GTPase
生长因子			
sis	猴肉瘤病毒	22q12.3-13.1	血小板生长因子（PDGF）β链
生长因子细胞表面			
受体 erb-A		17q21-22	固醇受体
核结合蛋白			
myc	鸡肉瘤	8q24	结合 DNA
N-myc	人神经母细胞瘤	2p24	未知

于点突变使基因摆脱正常的调控而过度表达。例如在膀胱癌细胞株由于癌基因 ras 有一个碱基对发生了突变（12 位的密码子 GGC 变为 GTC）使甘氨酸变为缬氨酸，结果导致细胞转化。

2. 易位激活 染色体易位是癌基因激活的另一种方式。易位导致癌基因的重排或融合，产生异常的蛋白而使细胞转化。例如在慢性粒细胞白血病（CML）时可见 9；22 易位，形成 Ph 染色体。此时原癌基因 ABL 由 9 号染色体易位转移到 22 号染色体，与其上 BCR 基因 5′端融合，形成一种结构与功能异常的融合基因，后者编码的蛋白能促成细胞的恶性转化。

原癌基因也可因易位到强有力的启动子附近而被激活。在柏基特淋巴瘤细胞有 8；14 染色体易位。此时癌基因 c-myc 由 8 号染色体易位到 14 号染色体上免疫球蛋白重链基因附近，易使 c-myc 失去自身的启动子并转而置身于免疫球蛋白 H 链基因的启动子控制之下。免疫球蛋白的基因是一个非常活跃的基因，为了抵抗进入体内的各种抗原，这一基因不断编码各种各样的抗体蛋白。在其启动子的作用下，易位的 c-myc 基因转录活性明显增高，增多的 myc 蛋白质使一些控制生长的基因活化，最终导致细胞恶变。

3. 癌基因扩增 原癌基因还可以通过自身的扩增而过度表达。在一些肿瘤细胞见到的双微体（double minutes）和染色体上的均染区（homogeneously staining region）就是原癌基因扩增的表现。在肿瘤细胞中癌基因 c-myc 扩增可达数百到数千倍。

三、肿瘤抑制基因

又称为抑癌基因。它们的正常功能是抑制细胞的生长和促进细胞的分化。当两个等位基因都因突变或缺失而丧失功能，即处于纯合失活状态时，细胞就会因正常抑制的解除而恶性转化。视网膜母细胞瘤的 Rb 基因就是一个典型的例子。遗传型视网膜母细胞瘤患者出生时 Rb 基因的一个等位基因由于生殖细胞突变而丧失功能。出生后如视网膜母细胞中另一个等位基因发生了体细胞突变，那么这个细胞就会转化为癌细胞。现今在不少的肿瘤均已证实了相应的抑制基因的存在、缺失及其在肿瘤发病中的作用（表 5-9-3）。

表 5-9-3 肿瘤抑制基因及其产物

肿瘤抑制基因	染色体定位	基因产物及其功能	基因异常引起的肿瘤	
			家族性	散发性
Rb1	13q14	p110，细胞周期调节	视网膜母细胞瘤	小细胞肺癌、肺癌
WT1	11p13	锌指蛋白，结合 DNA	Wilm 瘤	肺癌
TP53	17p13.1	P53，细胞周期调节	Li-Frameni 综合征	肺癌，乳癌
NF1	17q11.2	GTP 酶活化蛋白	神经纤维瘤病 I 型	不清楚
DCC	18q21	参与细胞间接触抑制	未知	结肠直肠癌
APC	5q21		家族性腺瘤息肉病（FAP）	
MCC	5q21-22		家族性腺瘤息肉病（FAP）	

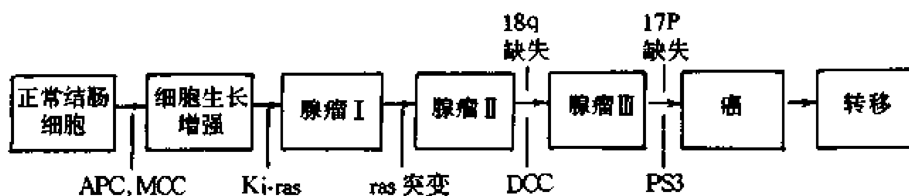


图 5-9-6 结肠癌发生的各个阶段和肿瘤相关基因的异常

视网膜母细胞瘤 Rb 基因定位于 13 号染色体 1 区 4 带，全长约 200kb，有 27 个外显子，编码一个长 924 个氨基酸的核磷蛋白（Rb 蛋白），后者的分子量为 110kd，具有抑制肿瘤细胞增殖生长的作用。Rb 基因的缺失或功能缺失不仅见于视网膜母细胞瘤，而且还见于骨肉瘤、小细胞肺癌、肺癌等。

并非所有抑癌基因都像 Rb 基因一样，必需在两个基因丧失功能的情况才导致肿瘤。现已知 APC 基因是以显性形式起作用的，即丢失一个基因也可致病，换言之保留单个正常抑癌基因的产物尚不足起抑癌作用。

肿瘤发生是一多阶段的过程，通常涉及到的基因也不止一个。图5-9-6以结肠癌为例，显示了由正常细胞演化为结肠癌的一些阶段，以及肿瘤抑制基因和癌基因在这一过程中的作用。由图可见，在肿瘤发生发展的过程中既有肿瘤抑制基因的丢失，也有癌基因的活化，而且失活或丢失的癌基因不止一种。如在家族性结肠腺瘤发展为结肠癌的过程中，有多个基因的异常，其中包括ras抑癌基因和P53、APC和MCC等几个抑癌基因。这些改变中任何一种基因异常如果是遗传性的，后者就构成了对该肿瘤的家族性易感性的基础。

（张思仲）

参考文献

1. Thompson M, McInnis R, Willard H. Genetics in Medicine. Fifth ed. Philadelphia: Saunders, 1991. Chapter 16
2. 杜传书，刘祖洞主编．医学遗传学．北京：人民卫生出版社，1992．第23章
3. 李璞主编．医学遗传学．第二版．北京：人民卫生出版社，1993
4. 张思仲．染色体畸变和肿瘤．见：周焕庚等编著．人体染色体．北京：科学出版社，1987
5. 张思仲．肿瘤与遗传．见：杜传书主编．医学遗传学基础．第二版．北京：人民卫生出版社，1995

第十章 遗传病的基因诊断

长期以来，遗传病的诊断主要靠临床观察和生化检查。当疾病的表现十分典型时，临床观察常可作出诊断。但由于遗传病病因的异质性，仅靠对临床观察通常难以对原发的遗传缺陷作出正确诊断。生化检查对于一些遗传病的诊断能提供很有价值的信息。但它要求有相应基因表达的体液或细胞。此外还需对基因产物或代谢异常机理有所了解。对大多数遗传病而言，目前还远未达到这种认识。

比较理想的诊断方法是对患者基因或DNA本身直接进行分析，因为这种分析摆脱了上述各种限制。机体各种组织的有核细胞均有全套基因组DNA，都可以作为分析的材料而不必考虑表达产物问题。例如，淋巴细胞、皮肤细胞、绒毛细胞均可用来分析β珠蛋白基因而不一定要采用骨髓细胞。DNA诊断的另一个优点是方法相对规范和简单，通常可采用标准的程序来检查不同的异常基因，需要改变的只是探针或引物而已。

第一节 基因诊断的原理

核酸分子杂交是基因诊断的最基本的方法之一。它的基本原理是：互补的DNA单链能够在一定条件下结合成双链，即能够进行杂交。这种结合是特异的，即严格按照碱基互补的原则进行的。它不仅能在DNA和DNA之间进行，也能在DNA和RNA之间进行。因此，当用一段已知基因的核酸序列作为探针，与变性后的单链基因组DNA接触时，如果两者的碱基完全配对，它们即互补地结合成双链，从而表明被测基因组DNA中含有已知的基因序列。由此可见，进行基因检测有两个必要的条件，一是必需有特异的DNA探针，二是必需有待查基因的DNA，当二者都变性呈单链状态时，就能进行分子杂交。

一、基因探针

基因探针就是一段与待查基因或DNA互补的特异核苷酸序列，它可以包括整个基因，也可以仅仅是基因的一部分；可以是DNA本身，也可以是由之转录而来的RNA。DNA探针根据其来源有三种：一种来自基因组中有关的基因本身，称为基因组探针。另一种是从相应的基因转录获得的mRNA，再通过逆转录得到的，称为cDNA(互补DNA)探针。与基因组探针不同，cDNA探针不含内含子序列。此外，还可在体外人工合成碱基数不多的与基因序列互补的DNA片段，称为寡核苷酸探针。

为了确定探针是否已与相应的基因DNA杂交，需将探针加以标记，以便在杂交结合处获得可识别的信号。为此常采用放射性同位素^{32}P来标记探针的某种核苷酸的α磷酸基。但近年来已发展了一些用生物素，地高辛配体等作为标记物的非同位素标记方法。

二、限制性核酸内切酶

限制性核酸内切酶（restriction endonucleases），又简称限制酶，是基因操作和基因诊断最重要的一类工具酶，能水解DNA的磷酸二脂键，特异地识别和切割特异的核苷酸序列，将双链DNA切割成较小的片段，酶切后目的基因可能完整地保存于某一DNA片段上，并被分离出来。

迄今已发现的限制酶有数百种，分为三类，在基因操作中使用的主要是第二类。限制酶根据其来源命名。例如，限制酶EcoR Ⅰ来源于大肠杆菌E. coli的RY13菌株，Ⅰ指在该菌株中分离的第一个限制酶。

限制酶在基因诊断中的具有重要的用途。首先，人类的基因组很大，不切割无法分析其中的基因。限制酶能把基因组在特异的部位切开，即切割不是随机的，因而从每个细胞的基因组得到的是相同的一组长度各异的片段。这些可能含有某一基因的片段可用电泳分离并加以检测。其次，由于限制酶的特异性，如果识别位点的碱基发生了改变，限制酶将不再能切割，或者由于碱基的改变导致出现新的限制位点。而切点的消失或出现将影响获得的DNA片段的长度，表现为限制性片段长度多态性(RFLP)，后者在基因的连锁诊断中具有极重要的意义。

三、限制性片段长度多态性

（一）RFLP

每一种限制酶能识别和切割特定的核苷酸序列。后者通常为4～6个核苷酸对，称为限制性位点（restriction sites）或切点。例如，限制酶EcoR

Ⅰ的识别序列和切点是GAATTC，基因组中DNA凡有此序列处均可被EcoR Ⅰ切开。但碱基的变异可能导致切点的消失或新的切点的出现，从而引起DNA片段长度的差异（图5-10-1）这种由于内切酶切点变化所导致的DNA片段长度的差异，称为限制性片段长度多态性（restriction fragment length polymorphism，RFLP）。RFLP是按照孟德尔方式遗传的。检出RFLP需先通过电泳将长度不同的片段分开，并印迹于硝酸纤维膜上，然后再与相应的探针杂交（秦森印迹杂交）。

用Southern杂交检出RFLP时，如探针跨越切点，则被切开的两个片段均可与探针杂交，从而显示两条杂交带（见图5-10-2）。

（二）VNTR

数目变异的串连重复（variable number tandem repeats，VNTR） 上述经典的碱基改变所致的RFLP一般只能检测到一种杂合性的两种形式，即有还是没有某种限制酶切位点。而当被测个体处于纯合状态时，就没有多态的信息供诊断使用。

但人类基因组中还广泛存在一类DNA重复序列，被称为小卫星DNA。每一个小卫星区由短的DNA重复列序串联而成。每一重复单位通常只有16～28个bp长，但其拷贝数在人群中是高度变异的，故它们被称为数目变异的串连重复（VNTR）。这种拷贝数的变异决定了小卫星DNA区长度的高度变异性。当用限制酶切割VNTR区域时，只要酶切位点不在重复区内，就可能得到各种长度不同的片段。它们是新的一类RFLP。（图5-10-3）。

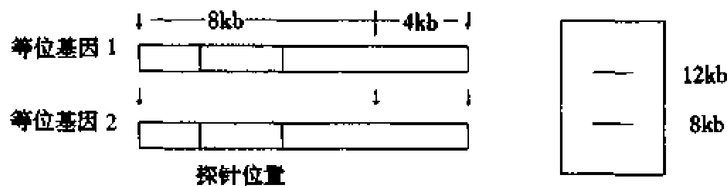


图5-10-1 RFLP示意图。↓示酶切位点，等位基因2由于出现新的切点（左图），DNA片段缩短至8kb（右为DNA片段电泳后杂交图）

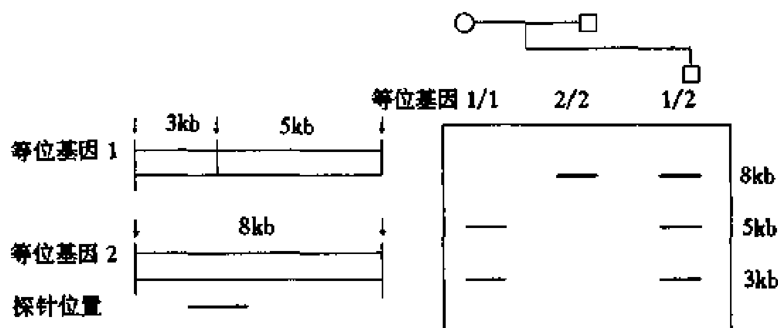


图5-10-2 RFLP的检出。等位基因1因有额外切点而导致产生两个长短不同的DNA片段（3kb及5kb）且均能与探针杂交

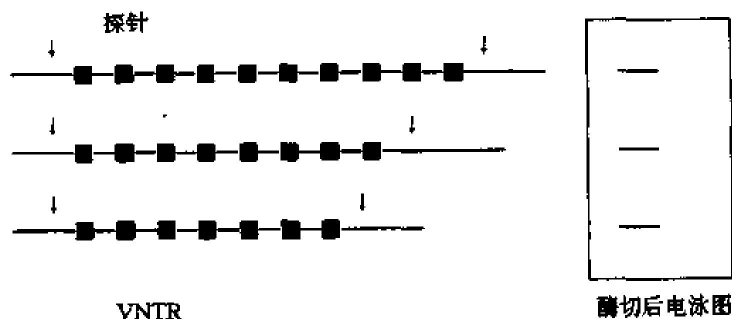


图5-10-3 VNTR导致的RFLP。重复次数的变异导致了酶切位点的移动和DNA片段长度的变异

与小卫星DNA类似，另一类重复序列称为微卫星DNA，只是它们的基本序列只有1～6bp，如$(TA)_n$、$(CGG)_n$等，重复通常为10～60次，并在人群中呈高度的多态性。

VNTR具有高度的变异性，同时也是按照孟德尔方式遗传的，因此是很好的遗传标记，由于它们类型众多和在基因组中分布广泛，因而在基因连锁诊断中应用日益广泛。

第二节 常用基因诊断技术

常用的遗传病基因诊断技术包括斑点杂交、索森印迹杂交、聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)、扩增片段长度多态性(Amplified fragment length polymorphism, Amp-FLP)检测、等位基因特异的寡核苷酸探针杂交、单链构象多态性(single strand conformation polymorphism, SSCP)检测、变性梯度凝胶电泳(Denaturing gradient gel eletrophoresis, DGGE)以及由它们发展而来的一些变法。

第三节 遗传病的基因诊断和产前诊断

一、直接诊断和间接诊断

遗传病的基因诊断可分为两类。一类是直接检查致病基因本身的异常，它通常使用基因本身或紧邻的DNA序列作为探针或PCR扩增引物，以探查基因有无点突变、缺失等异常，这称为直接基因诊断。它适用于基因异常已知的疾病。

另一类是基因间接诊断。当致病基因尚属未知，或基因虽然已知，但其异常尚属未知时，可通过对受检者及其家系进行连锁分析，以推断前者是否获得了带有致病基因的染色体。连锁分析是基于紧密连锁的基因或遗传标记通常一起传给子代，因而考察相邻DNA标记是否传递给了子代，可以间接地判断致病基因是否也传递给了子代。连锁分析多使用基因组中广泛存在的各种DNA多态性位点，特别是基因突变部位或紧邻的多态性位点作为标记。RFLP, VNTR、SSCP、AMP-FLP等多态性均可用于连锁分析。

二、基因异常与诊断方法的选用

各种遗传病的基因异常是不同的，同一遗传病也可以有不同的基因异常。但这些异常大体可分为基因缺失和"点"突变两大类型，后者包括单碱基置换，微小的缺失或插入。近年来还发现一些遗传病可由基因内的三核苷酸重复序列增加引起。根据对基因异常类型的了解，可以采用不同的诊断方法(表5-10-1)。如基因缺失可用基因探针杂交，PCR扩增直接检测；点突变可用等位基因特异的寡核苷酸(ASO)探针杂交，单链DNA构象多态性(SSCP)等方法检查，一般无需对家系成员进行分析，但条件是必需知道基因异常的性质，并肯定该异常与疾病之间的关系。然而，由于许多疾病的遗传异质性，以及多数遗传病的基因异常尚属未知，目前能直接诊断的病种虽日益增多，但仍然是比较有限的。

表5-10-1 遗传病的基因诊断方法

基因异常	方法	探针、引物或限制酶
基因缺失	基因组DNA印迹杂交	缺失基因的探针
	PCR扩增	引物包括缺失或在缺失部位内
点突变	RFLP分析	突变导致其切点消失的限制酶
	ASO杂交	正常和异常的ASO探针
	PCR产物的多态性分析(RFLP, SSCP, DGGE)	引物包括突变部位
基因已知但异常不明	基因内或旁侧序列多态性(RFLP, AMP-FLP, SSCP)连锁分析	基因内或旁侧序列探针或引物
基因未知	与疾病连锁的多态性，如SSCP, AMP-FLP连锁分析 RFLP位点单体型连锁分析	与疾病连锁的多态位点探针或引物

许多遗传病的基因尚未分离克隆，或基因异常尚不清楚，因此还不能根据突变的性质直接进行诊断。但如果通过家系分析能证明某一DNA标记(无论是等位基因或片段、或多态性位点)与致病基因连锁，那么，凡带有该标记的成员都可能带有致病基因，从而可作出间接的连锁诊断。

应用连锁诊断时应注意如下几个问题：一是基因与DNA标记之间可能发生重组，因此连锁诊断的准确性取决于DNA与致病基因连锁的紧密程度，连锁愈紧密，可靠性愈高。故应采用最靠近致病基因，即连锁紧密的标记，或采用多个遗传标记以尽可能排除重组。由于重组的可能，连锁诊断不能百分之百地确定致病基因是否存在，而是指出存在可能性或概率的大小。如果标记距基因有5cM

即重组率为 5%，则作出诊断时尚有 5%误差的可能，或只有 95%的把握作出肯定或否定的结论。

二是人群中选用的遗传标记的杂合度，如果标记的杂合度在人群中很低，即多数个体为纯合体，则这种标记用处不大，因为假如家系中关键成员不能提供致病基因在哪一条染色体上的信息，常使连锁分析无法进行。因此需选用人群中杂合度高的标记、或使用更多的其它标记。

三是在连锁分析时，有时只分析一个多态位点还不能把某一家系中带有致病基因的染色体与正常染色体区分开来，这通常是由于关键成员如待诊者的父母是纯合子，不能提供必要的信息。这时可同时分析更多的多态位点，即作单体型（haplotype）分析。单体型是指一条染色体上两个或两个以上多态位点的组合状态。两条同源染色体多个位点全都纯合的机率是很小的，因此单体型有助于区分两条同源染色体，阐明致病基因在哪一条染色体上。

三、遗传病的基因诊断举例

（一）基因缺失型遗传病的诊断

1. α地中海贫血的基因诊断 α珠蛋白链的基因位于 16 号染色体上，每条染色体上有两个基因，α地贫主要是由基因缺失引起的，缺失的基因可以由 1～4 个。正常基因组用 BamHI 切割，可以得一个 14kb 的片段，而缺失一个α基因时切点向 5' 端移位，得到一条 10kb 的带。因此，当用α基因探针与基因组 DNA 进行 Southern 杂交时（图 5-10-4 右），在正常人可见一条双份的 14kb 的电泳带，在α地贫 1 可见一条单拷贝的 14kb 带，在α地贫 2 可见一条 14kb 和一条 10kb 的带，在血红蛋白 H 病时可见一条 10kb 的带；而在 Hb Barts 胎儿水肿时则无任何杂交带。

一种更简便的诊断方法是斑点杂交，即将 DNA 直接滴在硝酸纤维膜上，不经酶切、电泳和印迹转移而于变性后直接与α探针进行杂交。自显影后根据斑点深浅的不同对α地贫作出诊断。

PCR 诊断 在α基因缺失范围内设计一对引物，然后 PCR 扩增胎儿的 DNA，如有 Hb Barts 胎儿水肿时则无扩增产物，电泳后无任何带纹，从而可建议进行人工流产。但此法不能诊断其它类型的地贫。

2. 杜氏/贝氏进行性肌营养不良的缺失诊断 进行性肌营养不良症是一种 X-连锁隐性遗传的神经肌肉系统疾病。其发病率为 1/3000 男婴。根据起病早迟和临床表现的严重程度，可区分杜氏肌营养不良（Duchenne muscular dystrophy, DMD）和贝氏肌营养不良（Becker muscular dystrophy, BMD）。还在幼儿时期，DMD 的患儿就表现出骨骼肌无力的各种症状，如鸭行步态，上楼困难，由蹲位起立时需用双手支撑双膝和双腿（Gower 征），腓肠肌假性肥大等。30%患儿还有智力低下。生化检查可见血清中磷酸肌酐激酶（CPK）活性增高。患儿通常在 12 岁前已丧失行走能力，并在 20 岁左右因呼吸衰竭等并发症而死亡。BMD 起病较晚，征状也较轻。

DMD/BMD 的基因定位于 Xp21。它是人类迄今发现的最大的基因，全长约 2300kb，共 79 个外显子。编码一种 75kd 的细胞骨架蛋白，称为肌营养不良蛋白（dystrophin）。

DMD/BMD 基因的异常以缺失为主，约占 70%的病例。由于基因很大，缺失可发生在不同部位，因此应尽可能采用多对引物进行 PCR 扩增（多重 PCR）来检测。如扩增产物电泳后发现有带纹的缺失，即可作出诊断并对缺失定位（图 5-10-5）。

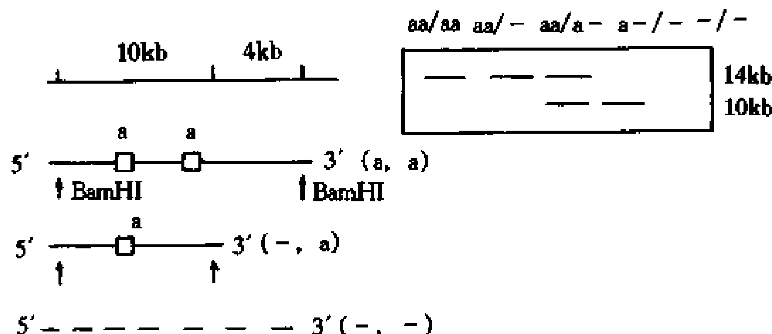


图 5-10-4 α地贫基因缺失的诊断

左图示 16 号染色体上携有数目不同的基因，箭头示 BamHI 之切点；右图为 a 用基因探针杂交的结果

外显子	bp	N	P	
Pm	535	—	—	
3	410	—	—	
43	357	—		←
50	271	—	—	
13	238	—	—	
6	202	—	—	
47	181	—	—	
60	139	—	—	
52	113	—	—	

图 5-10-5 DMD 基因缺失的多重 PCR 诊断
共采用 9 对引物，可见患者（P）有电泳带的缺失。Pm 为启动子

在进行产前或发病前诊断时，一般可先通过检查家系中有关成员，以确定先证者的缺失，然后有针对性地 PCR 扩增包括缺失的片段，以判断胎儿或待诊成员是否也有相同的基因缺失。

（二）点突变型遗传病的基因诊断

镰状细胞贫血的基因诊断　镰状细胞贫血是美国黑人中最常见的遗传病，在北非和中非，沙特阿拉伯和地中海地区也比较常见。患者的红细胞在体外氧压降低时（如将血标本密闭数小时后）呈典型的镰刀状。

由于红细胞反复变形和恢复导致了细胞膜损伤，患者通常呈轻度慢性溶血性贫血，而镰状变性的红细胞淤塞小血管也导致一系列临床症状，包括肢体、腹部疼痛、骨或脾栓塞等。但镰状细胞贫血的纯合子和杂合子的临床症状轻重不同，分别呈镰状细胞贫血和镰状细胞性状。

镰状细胞突变的基因异常是编码 β 珠蛋白链的第 6 位密码子由 GAG 变为 GTG，从而使缬氨酸取代了谷氨酸。因此可用如下方法进行诊断。

（1）RFLP 诊断：限制酶 Mst Ⅱ的识别和切割部位是 CCT NAG G，它能切割正常 β 链中的 CCT GAG G 序列，但不能切割突变了的 CCT GTG G。突变消除了一个切点，使内切酶长度片段发生了改变，通过电泳，就可以区别正常的 β^A 和 β^S（如图 5-10-6）。

除 Mst Ⅱ外，限制酶 Dde Ⅰ（识别序列为 CTNAG）也能够把正常的 β 基因与镰变了的 S 基因区别开来，并用于诊断。

（2）ASO 探针诊断：由于镰状细胞贫血的突变的部位和性质已完全明了，因而也可用 ^{32}P 标记的寡核苷酸探针来进行诊断。此时需要合成两种探针，一种与正常 β 基因序列完全一致，能与之稳定地杂交；另一种与突变基因序列一致，能与 β^S 基因序列稳定杂交，但不能与正常的 β 基因杂交。根据杂交结果，就可以把发生了突变的 β^S 基因检测出来。

PCR 技术问世以来，镰贫的 ASO 诊断又有新的改进，即可先将长约 110bp，包括突变部位在内的基因片段进行 PCR 扩增，然后再与 ASO 探针杂交。这样可大大地降低与基因组 DNA 杂交时的非特异性信号，同时也减少了对目的基因 DNA 的用量。

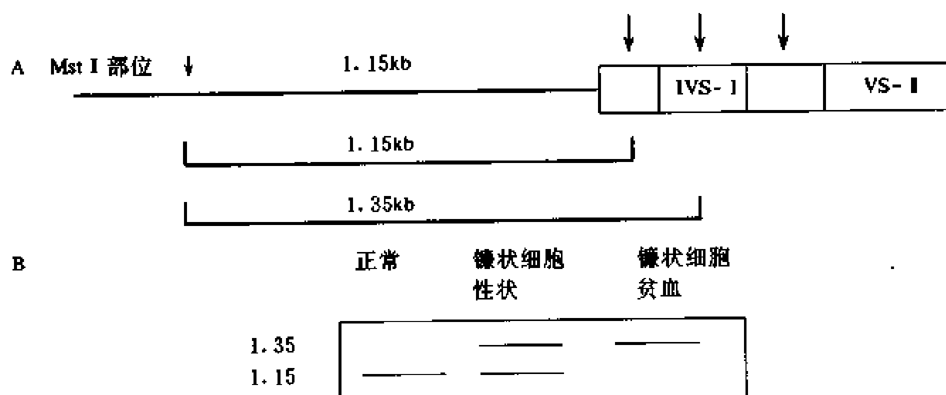


图 5-10-6 镰状细胞贫血的基因诊断
A 示一个限制酶切点的消失导致酶切片段的增长；
B 为酶切片段的电泳图

四、基因异常不明的遗传病的诊断—连锁诊断举例

如果通过家系分析能证明某一 DNA 标记，无论是等位基因还是多态性位点或片段与疾病连锁，那么，凡带有该标记的成员都可能带有致病基因，这种判断是一种间接判断，其准确性取决于连锁的紧密程度，连锁愈紧密，可靠性愈高。尽管诊断是间接的并取决于连锁的紧密程度，连锁诊断的优越性在于，它可以对基因异常尚属未知的遗传疾病作

出诊断，为此只需要找到一个与致病基因连锁的DNA标记就行了。以下举成年型多囊肾病为例说明之。

成年型多囊肾病（adult polycystic kidney disease, APKD）是一种常见的常染色体显性遗传病，它的发病率较高，约1000人中就有一名致病基因的携带者。APKD的起病较晚，一般多在30岁以后。病变主要为肾脏和肝脏中出现多发性的囊肿，临床上表现为腰疼、蛋白尿、血尿、高血压、肾盂肾炎、肾结石等，最终可导致肾功能衰竭和尿毒症。成年型多囊肾病的基因定位在16号染色体短臂1区3带，与α-珠蛋白基因3′端相邻。但致病基因的异常及其产物的生化性质尚未阐明。

由于基因的异常不明，目前只能采用连锁分析来进行基因的发病前诊断和产前诊断。通过家系分析已证实，APKD的致病基因PKD1与α珠蛋白基因3′端附近的一段小卫星DNA序列3′HVR（3′ hypervariable region）紧密连锁，而后者在人群中具有高度多态性，因之可以通过RFLP连锁分析进行诊断（图5-10-7）。

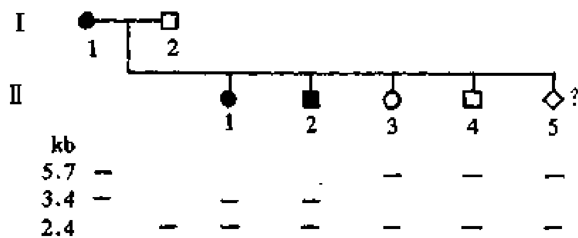


图5-10-7 成年型多囊肾病的连锁分析诊断

当用3′HVR作为探针与PvuⅡ酶切后的家系有关成员的DNA杂交时，可见5.7、3.4和2.4kb的3种等位片段。患者的母亲有5.7和3.4两种片段，父亲为2.4kb纯合子，其子女凡有3.4片段者为患者，而凡无此片段者都不是患者。因此可知致病基因伴随3.4等位片段分离，即与之相连锁。图中待诊成员Ⅱ5的有5.7和2.4而无3.4片段，故不是患者或致病基因携带者。

（张思仲）

参考文献

1. Thompson M, McInnis R, Willard H. Genetics in Medicine. Fifth ed. Saunders, 1991
2. Davies K. Human Genetic Diseases. IRL Press, 1986
3. 黄培堂，俞炜源等编译. PCR技术原理和应用. 北京：中国科学技术出版社，1990
4. 吴冠芸，王申五主编译. 基因诊断. 北京：人民卫生出版社，1988
5. Walker J, Gaastra W, Croom Helm. Techniques in molecular biology. 1983
6. White B, et al. PCR Protocols. Humana Press, 1993
7. 杨军，张思仲，罗德儒等. 用18对引物进行假性肥大型肌营养不良的基因诊断. 中华医学遗传学杂志，1992，3:132
8. 张思仲，余裕炉. 成人多囊肾病的基因诊断. 遗传与疾病，1989，6:155

第六篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

临床免疫学基础

杨贵贞

白求恩医科大学教授，国家教委“全国普通高校免疫学重点学科点”荣誉主任，中国免疫学杂志主编，中国免疫学会副理事长。

1945年毕业于北大理学院，1947年毕业于北京辅仁大学研究生院，1956年毕业于苏联列宁格勒第一医学院研究生院，获苏联医学副博士学位。曾任北京医学院助教(1947~1950)，参军后在第一军医大学、吉林医大、白求恩医大(同一单位不同时期校名更换)工作至今。1963年晋升为副教授，1978年晋升为教授。

多年从事免疫学研究，建立了独具特色的研究体系，包括神经内分泌免疫调节，中药免疫调节、细胞因子及其受体三个相互交叉渗透的领域。在国内外发表文章300余篇，其中原著203篇，评述55篇，综述54篇，主编或参与编写学术专著20余部，获部委级奖7项。已培养40名硕士生，38名博士生，获国家级教学成果奖及全国优秀教师称号及奖章。1988年，杨贵贞教授主持的白求恩医科大学免疫学教研室被评为第一个国家教委“全国普通高校免疫学重点学科点”。

免疫学与神经生物学、分子生物学并列为现代医学生物学三大支柱学科。免疫学突飞猛进的发展为临床各科疾病的诊断、防治开拓了全新的局面。因此，内科临床专业人员有必要了解当代免疫学进展，及免疫学与内科学之间的密切关系。

本篇结合临床实践概述当代免疫学发展的新领域、新理论、新技术，既介绍现状，也关注其前瞻性发展趋势，以期有助临床工作者从免疫学角度分析疾病的发生机理，采取适当的免疫学诊断和防治措施。

本篇第一章概述免疫学发展历程、当代免疫学特点、对疾病免疫学发病机制的新认识、免疫生物工程与临床实践的关系。其后四章结合内科疾病，分述免疫球蛋白、免疫细胞及细胞因子、补体系统和主要组织相容性复合体，它们均是最基本但又发展十分迅速的领域。最后一章以自身免疫病为代表，概述与免疫有关疾病的主要内容。

第一章　当代免疫学进展概述

免疫学是研究免疫系统（器官、细胞及分子）的结构和功能，以及免疫异常与疾病关系的科学。在疾病预防、诊断和治疗上，现代免疫学的理论和方法起着越来越重要的作用。本章重点阐述当代免疫学进展及与疾病的关系。

第一节　免疫学科的形成及当代免疫学特点

一、免疫学科的形成

（一）免疫学科的开创与发展

16～17世纪，我们祖先应用“人痘苗”预防天花，首先建立了人工免疫，这可视为开创了免疫学科。18～20世纪初，抗传染免疫得到迅速发展，取得如下进展：

1.免疫学分类的确定　英国Jenner制备牛痘苗预防天花，法国Pasteur研制炭疽减毒活疫苗分别预防炭疽病及防治狂犬病，均称为自动免疫。被动免疫开始于德国Behring和日本的北里，他们首先从动物制备抗白喉毒素用于防治白喉。自动和被动免疫又称为特异免疫，它们均针对病原体或其毒素而产生免疫效应。

继之，人们亦开始研究人体免疫系统的解剖结构和生理功能。除皮肤粘膜屏障外，比利时Bordet发现了补体的功能，俄国Mechnikov发现了巨噬细胞清除异物的功能，后二者是非特异免疫功能的基础。

2.体液免疫与细胞免疫学说的提出　19世纪初，德国Ehrlich和俄国Mechnikov分别提出抗体产生的侧链学说及细胞免疫学说。前者认为机体的免疫功能是以抗体为主，而后者则认为以细胞免疫为主。这两个学说推动了免疫学的发展，但在抗传染免疫领域，长期以来仍以体液免疫学说占主导地位，并在临床实践中得到广泛应用。

3.对免疫效应双重性的认识　免疫效应可以是生理性的，表现为抗感染免疫，即对传染性病原体的抵抗力；也可以是病理性的，表现为各种变态反应性疾病、自身免疫病、同种免疫病等。故“免疫”不仅可能对机体有利，也可能对机体有害。

4.血清学技术的建立　免疫学发展早期，建立了最基本的血清学技术，如凝集反应、沉淀反应、中和作用及补体结合反应等。这些技术不仅在当时对传染病的诊断及流行病学调查发挥了重要作用，而且为以后其他免疫学技术的建立奠定了基础。

抗感染免疫理论与技术的发展，有力地推动了非传染免疫的研究工作。20世纪初，奥地利Landsteiner进行对血型抗原的研究，为人类输血术开创了新局面；以后又借助偶氮蛋白人工结合抗原，研

究了半抗原、抗原-抗体反应等诸多免疫学问题。免疫学科正是在抗感染免疫的基础上逐步形成的。

(二) 免疫学科的形成

从20世纪中叶至今，免疫学理论与技术飞速发展，并形成为一门独立的学科。免疫学的研究范围极其广泛，其中免疫系统与免疫应答是最重要和基本的研究内容。现已证实，免疫系统是机体极其多样的免疫现象的物质基础；免疫应答是免疫系统在体内外各种因素影响下的动态变化。

1. 免疫系统的确立　淋巴结、脾脏、骨髓作为免疫器官早已被人们所承认，而迟至60年代初期才证实胸腺的免疫功能。在60年代后期，对免疫系统的研究有如下重要发现：①确认胸腺是中枢性免疫器官，是T细胞分化、成熟的场所，可产生胸腺激素；②小淋巴细胞不是终末细胞，可转化为母细胞，进而分裂增殖，且有短寿命与长寿命两类；③骨髓中具有多潜能干细胞，可分化成各种类型的免疫细胞；④小淋巴细胞可再循环，从而广泛接触各种抗原，产生免疫应答；⑤免疫细胞是不均一的群体，可分为多种类型和亚型，免疫细胞还可产生多种免疫分子。

2. 对免疫应答过程及其效应的认识　免疫应答始于免疫细胞对抗原的识别、激活、分化，并以产生生理性与病理性效应而告终。免疫系统往往仅针对某一特定抗原物质产生反应，此为特异性免疫应答，反之则为非特异性免疫应答。

抗原作用于机体后，并不必然都产生免疫应答。1945年英国Owen发现，异卵双生的小牛体内具有两种不同血型的红细胞，称为血型嵌合体。据此；Burnet于1949年提出免疫耐受理论。1953年英国Medawar在小鼠胚胎期注入异型小鼠脾细胞，诱导出终生耐受，从而证实了Burnet的假说，确认了免疫耐受，即特异性免疫无反应性的存在。

显然，伴随生物学和其它相关学科的迅速发展，免疫学已成为独立的学科，其概念与理论已远远超越了抗感染免疫的范畴，并广泛涉及生物医学的各个方面。

二、当代免疫学科特点

当代免疫学发展的特点，表现为以下几个方面：

(一) 学科的交叉性

从上述免疫学科的形成过程可见，免疫学科广泛与其他学科交叉。早期免疫学是以免疫化学及免疫生物学为基础。随着分子生物学、细胞生物学及分子遗传学的发展，已形成了分子免疫学、免疫遗传学等新的免疫学分支学科。在应用基础领域，形成了免疫药理学、免疫病理学、免疫生理学、心理神经免疫学、神经内分泌免疫学等。

临床免疫学分支学科很多，且学科的分类尚无统一标准，一般包括免疫缺陷、免疫增殖、移植免疫学、肿瘤免疫学、血液免疫学、老年免疫学、生殖免疫学、变态反应及自身免疫病等。另外，在临床各科或各系统疾病的诊断与防治等方面，也都涉及不同的免疫学问题。

综上所述，免疫学是一门与多个基础及临床学科有广泛交叉的新兴学科。

(二) 研究深度的多层次性

随免疫学科的发展，免疫学研究已从整体水平深入到细胞及分子水平。在国内，70年代起开展的“玫瑰花结”试验是细胞免疫学研究的起点。其后，细胞免疫功能测定逐渐普及，突破了以抗体为主的免疫功能评价体系。由于分子免疫学的飞速发展，分子免疫学的基础理论及实践已成为当代免疫学进展的主流。目前已形成以基因（DNA）研究为主线，向RNA、蛋白质分子、细胞及整体水平多层次渗透的新思路。

(三) 学科发展的高速度

以相关学科的进展为依托，当代免疫学科获得飞速发展。近年来，新的免疫学研究热点不断涌现，典型的实例有：①细胞因子研究进展日新月异，自1983年以来，数十种细胞因子已建立了cDNA克隆，并不断发现新的细胞因子；②对CD分子系列的认识不断深化，1982年仅鉴定出CD 1～15；1984年为CD1～25；1986年为CD1～49；1989年为CD1～78；1996年为CD1～166。

由于免疫学科发展迅速，其专业覆盖面日益宽广，以及免疫学理论与技术对其他学科的重要促进作用，自70年代以来，多名免疫学专家获得诺贝尔奖，在整个医学生物学界占了显著地位。

(四) 神经内分泌免疫网络理论的建立

长期以来，普遍认为免疫系统内存在自我调节及自我控制机制，是一个独立的系统，其功能的发挥不受其他系统影响。70年代后期，越来越多的实验结果证实，免疫系统与神经内分泌系统间存在紧密的双向联系，构成了复杂的神经内分泌免疫网络，从而维持机体内环境的平衡，该网络功能紊乱可导致多种疾病的发生。

1. 精神分裂症与免疫　有关精神分裂症的病因及发病机理已提出许多学说。随着发现精神分裂

症患者具有细胞与体液免疫功能障碍，从而认为该症与免疫损伤有关，其主要机制为：①自身抗体　患者血清中可出现多种针对非神经组织的自身抗体，其中以抗胸腺抗体（ATAb）升高最为明显，目前认为ATAb是精神分裂症遗传素质之一；②脑特异性蛋白质　中枢神经系统的一种酸性蛋白质S-100属脑特异性蛋白质，它在精神分裂症发病中起重要作用。已发现，患者脑区神经胶质细胞增生可刺激S-100蛋白的合成和分泌；患者大脑的黑色素神经原退化也可导致与之相关的S-100蛋白释放。S-100进入血循环，作为隐蔽抗原刺激免疫系统，产生抗脑抗体及致敏淋巴细胞，导致脑部出现迟发型变态反应及炎性损伤。

2．应激与免疫　应激是内外环境中各种因素作用于机体所产生的神经-内分泌-免疫系统非特异性反应，表现为一种特殊症状群。应激反应与许多疾病及症候的发生有关，也对免疫系统有明显影响。

现代医学模式正从身心医学转向心身医学，其主要特征之一就是强调精神神经因素对健康的重要作用。不是孤立地分析患者的病情，而是将患者置于其所生活的环境中，观察包括各类应激事件在内的诸因素对患者的影响，及其与疾病发生的关系。已发现，二次大战中胃溃疡发病率较之和平时期高数倍，其原因是紧张、恐惧、丧失亲人后的悲伤等心理性应激，破坏了体内免疫和消化等系统功能的平衡，导致胃溃疡的发生。其它应激事件，如学生经历重大考试、过度拥挤、失业、大手术、亲人死亡等，也可造成机体免疫系统严重障碍，抗病能力显著削弱，易患各种疾病（如肿瘤与感染等）。如何保持积极健康的心理状态，正确对待各类应激事件，已成为精神免疫学的重要研究课题。

3．神经-内分泌-免疫网络的联络机制　该网络的密切联系是通过两个途径而实现的：①神经-内分泌-免疫活动通路，如下丘脑-垂体-肾上腺-免疫系统轴。在应激状态下，此轴被激活，产生大量肾上腺皮质激素，导致免疫功能降低；②神经、内分泌、免疫系统具有共同的信息分子。神经、内分泌系统的信息分子主要是各类神经肽与激素，包括下丘脑的促皮质激素释放激素（CRF）、神经肽Y（NPY）、垂体的阿片肽系统、促肾上腺皮质激素（ACTH）、促性腺激素（FSH）等。免疫系统的信息分子主要是由免疫细胞所分泌的免疫递质，即各种细胞因子。已证实，神经系统可产生多种细胞因子，免疫系统亦可产生某些神经内分泌肽（如免疫ACTH、脑啡呔、甲状腺激素、生长激素等）；另一方面，神经细胞可表达多种细胞因子受体，免疫细胞也可表达多种神经内分泌肽受体。藉此，各类信息分子均可通过相应的受体发挥作用，从而实现三个系统之间的紧密联络。正是在上述基础上，开拓了神经、内分泌、免疫网络研究领域，并建立了一门新的学科——心理神经免疫学。

第二节　分子免疫学进展与临床

分子免疫学主要涉及抗原分子的结构与功能；免疫细胞膜受体及膜分子（如MHC、粘附分子等）的结构与功能；免疫细胞合成分泌的生物活性物质（如细胞因子、Ig、补体分子）等。本节仅介绍超抗原、补体受体、细胞因子、粘附分子与疾病的关系。

一、超抗原与人类某些疾病

1989年White等提出超抗原（superantigen，SAg）的概念。与一般多肽抗原诱导T细胞激活的方式不同，超抗原是以分子氨基末端与MHC-Ⅱ类分子α链裂沟以外部位结合，而无需抗原提呈细胞（APC）参与；其分子另一端则与TCR β链上V区基因编码产物V_β结合，游离的超抗原不能连接V_β。因此，超抗原发挥作用需两类细胞参与，即表达V_β链的$CD4^+$T细胞和表达MHC-Ⅱ类抗原的辅佐细胞，但无严格的MHC限制性。

超抗原的刺激能力远大于一般多肽抗原，后者仅能活化$1/10^5$左右的T细胞，而超抗原则能激活5%～25%的T细胞。超抗原的刺激能力比丝裂原（mitogen）小。因为丝裂原可与5个可变区成分（V_α、J_α、V_β、D_β、J_β）结合，而超抗原只与V_β结合，而且每种超抗原皆吸附于特定的V_β亚型。例如某种肠毒素识别$V_{\beta 5,12}$；而另一种则识别$V_{\beta 12,15,18}$。现知人和小鼠$TCRV_\beta$约有20～30种不同片段。

与人类疾病发生有关的超抗原多来自微生物，如金黄色葡萄球菌所产生的肠毒素（SE）、毒性休克综合征毒素（TSST）、表皮剥脱毒素（ExT）、A族链球菌M蛋白和致热外毒素（SPE）、小肠类耶氏菌膜蛋白、关节支原体丝裂原（MAM）等。

下面仅举两例，介绍超抗原与疾病发生的关系。

1．金黄色葡萄球菌肠毒素超抗原（SEA）与食

物中毒 葡萄球菌常致食物中毒，其病变特点是受累的肠组织出现大量 T 细胞浸润。其发病机制主要是大量 T_H 细胞被超抗原激活，继而产生 IL-2。高浓度的 IL-2 作用于中枢，引起发热、恶心、呕吐和腹泻等中毒症状，肠毒素持续产生则可导致中毒性休克综合征。实验已证实，人工制备 SEA 片段的合成肽，将其与 MHC 分子结合，可阻断超抗原与 MHC 分子结合，使之不能活化 T 细胞，从而防止食物中毒及中毒性休克的发生。

2. 化脓性链球菌 5 型 M 蛋白超抗原与急性风湿热及类风湿关节炎 由于体内自身抗原水平较低，或自身抗原未与免疫细胞接触等原因，机体在胚胎期不能将自身反应性 T 细胞消除或“禁闭”。若有与自身抗原交叉的超抗原进入体内，就可能激活自身反应性 T 细胞，继而识别相应的自身抗原，发生自身免疫反应。

化脓性链球菌 5 型 M 蛋白具有与关节或心脏组织抗原相似的结构。该超抗原进入体内，可能激活相应的自身反应性 T 细胞，后者与关节、心脏组织发生自身免疫反应，导致风湿热和关节炎的发生。

二、细胞因子与肿瘤的发生

细胞因子具有促进细胞生长的特性。细胞因子与静止期细胞表面的相应受体结合，通过受体后信号传递，促进细胞发生分裂增殖。多种恶性肿瘤细胞与正常细胞的区别在于，它可“自分泌”某些细胞因子，从而介导瘤细胞自主地分裂和增殖。早期观察到的癌细胞自分泌生长因子有血小板衍生生长因子（PDGF）、转化生长因子 α、β（TGF-α，TGF-β）等。

体内外实验均已证明，骨髓瘤细胞的生长依赖 IL-6 的自分泌，IL-6 与 IL-6 受体表达失调是骨髓瘤发生的主要机制。Lennertis T 淋巴瘤为一种何杰金淋巴瘤，IL-6 也是该肿瘤细胞系的主要增殖因子。还有证据发现，TGF-β 是慢性 B 淋巴细胞白血病的自分泌生长因子。在体外，TGF 可增强肿瘤细胞的生存时间，促进 DNA 合成和原癌基因产物表达。由此表明，细胞因子过度表达在某些肿瘤生长过程中起关键作用。

肿瘤细胞膜表达多种细胞因子受体，应用针对相应受体的单抗，有可能阻断自分泌细胞因子的效应，从而遏止肿瘤细胞过度增生。现已证实，抗 IL-2、IL-6、PDGF 等细胞因子受体的单抗均可在体内外抑制相应细胞因子所诱导的肿瘤细胞增殖。

三、补体受体与艾滋病感染

长期以来认为，HIV 包膜蛋白 gp120 以 CD4 分子作为结合的靶分子，故 HIV 主要感染 $CD4^+$ 细胞，特别是 $CD4^+$ T 细胞。近期发现，HIV 也可感染 $CD4^-$ 细胞，如人脑细胞、巨噬细胞、B 细胞等，后二者亦表达低密度 CD4 分子。此外，HIV 尚可通过与其它膜分子结合而进入靶细胞，如脑苷脂类分子（galactosyl ceramide）、Fc 受体及补体受体（CR）。

1. 补体介导 HIV 感染单核/巨噬细胞 单核/巨噬细胞表达 CR1 和 CR3。CR1 为多糖蛋白，是 C3b 和 C4b 的受体；CR3 为异二聚体蛋白，是 C3bi 受体。CR1 和 CR3 可介导补体促进 HIV-1、HIV-2 对外周血单核细胞和单核细胞系的感染，且这种效应不依赖于抗体和 CD4 分子。抗 CR1 或 CR3 单抗的 $F(ab')_2$ 片段可完全阻断补体促 HIV 感染的效应。单核细胞上的 CR1 和 CR3 还与 HIV 的复制有关。有报导，刺激 CR1 可诱导调节基因转录的核蛋白因子（nuclear factor of kappa B，NF-κB）的高度易位性，并诱导不同单核细胞系中 HIV 的高度复制。在 HIV 基因的长末端重复序列（LTR）中有 NF-κB 的易位，表明 CR1/CR3 与其配体 C3b/C3bi 的相互作用可能刺激单核细胞中 HIV 前体的复制。

2. 补体促进 HIV 感染 B 细胞 所有正常成熟的 B 细胞均表达 CR1 和 CR2，补体可显著促进 HIV 感染正常人外周血和扁桃体的 B 细胞。抗 CR1 或 CR2 单抗可使 gp24 的产生减少约 25%，二者联合作用可完全抑制 HIV 的感染。对 CD4 表达水平低以致难以被感染的 B 细胞，CR2 也可促进 HIV-1 进入靶细胞。深入研究补体及其受体在 HIV 感染中的作用，不仅有助于进一步阐明 HIV 感染过程及机理，且可能为艾滋病的防治提供线索。

四、粘附分子与免疫相关疾病

粘附分子（adhesion molecule，AM）是一类能介导细胞间、以及细胞与细胞外基质间粘附的糖蛋白或糖脂。它广泛参与一系列免疫生理和病理过程，并与某些疾病的发生发展有密切关系。兹举数例，简述如下。

1. 白细胞粘附不全症（leukocyte adhesion deficiency，LAD） LAD 属遗传性疾病，该病特征是末梢血白细胞数达正常的 5～10 倍，但其膜上缺乏 LFA-1、Mac-1、p150/95 三种粘附分子。LFA-1 表

达于全部白细胞表面，其配体为血管内皮细胞表面的ICAM-1，二者结合介导白细胞与内皮细胞粘附并穿越血管；Mac-1、p150/95表达于单核细胞、粒细胞及大颗粒淋巴细胞表面，其配体为补体C3bi，二者结合可促进粒细胞吞噬被补体调理化的细菌。LAD患者由于粘附分子表达缺陷，白细胞向感染灶迁移以及吞噬细菌的功能障碍，临床表现为好发感染、感染灶经久不愈，易形成溃疡等。

2. 粘附分子与类风湿关节炎（RA） RA关节滑膜下有大量T细胞浸润、聚集，RA病变与浸润细胞的类型、数量及所表达的粘附分子有关。

（1）AM在RA病变关节局部的表达：正常情况下，血管内皮细胞只低水平表达P-选择素等几种AM。当RA时，内皮细胞表面AM表达量增加，且与白细胞粘附力亦增强。P选择素、E选择素在RA病变早期关节局部的白细胞浸润中起作用；VCAM-1、ICAM-1在病变的稍后期发挥作用。

RA关节病变部位T、B细胞和巨噬细胞表面L-选择素、ICAM-1、CD31、IFA-1、CD44等粘附分子表达量增加，同时某些整合素家族成员亦有程度不同的增加。

此外，病变部位滑膜组织A型、B型细胞以及纤维母细胞表面多种粘附分子（除选择素家族成员外）表达亦增加。

（2）AM与RA的发生：RA病变早期，粘附分子表达增加促进循环白细胞与内皮细胞粘附，并向病灶浸润增多，导致滑膜增生。血管翳的形成是RA发病过程中的关键环节。粘附分子通过参与新血管增生，直接或间接地促进血管翳的形成。炎症早期，内皮细胞表达P选择素、E选择素及CD31，通过与白细胞粘附而活化；内皮细胞表达的整合素亦增加，可介导与基质形成广泛交联；整合素胞浆内功能区可与细胞骨架相作用，从而传递跨膜信号，调节细胞分裂、增殖和游走，促进血管的发生。新生的血管与间质的纤维母细胞和浸润的炎症细胞共同构成血管翳。

粘附分子也参与RA患者关节的永久破坏。首先，粘附的中性粒细胞在细胞因子刺激下发生呼吸爆发，释放活性氧、蛋白水解酶、过氧化物酶等引起关节损伤。其次，粘附分子参与T细胞、B细胞、巨噬细胞的活化，所产生的细胞因子和免疫复合物也可加重骨关节的破坏。

3. 粘附分子与移植排斥反应 器官移植的主要制约因素仍然是免疫排斥反应。虽然各种新型免疫抑制剂不断问世，但其效果不尽如人意，且易导致免疫缺陷及恶性肿瘤的发生。近年来已证实，粘附分子可通过下列机制参与急性同种移植排斥反应的发生：①粘附分子促进白细胞穿过内皮并浸润到移植物局部；②粘附分子参与T细胞对APC表面MHC分子-移植物抗原复合物的识别；③粘附分子协同效应细胞对移植物细胞的溶解反应，尤其是增强NK细胞杀伤靶细胞的作用。

实验研究已表明，抗粘附分子单抗可阻断白细胞向移植物迁移与浸润；干扰T细胞与APC，或T细胞与靶细胞的结合，使杀伤效应细胞丧失活性。另外，抗粘附分子的单抗还可诱导受体对同种移植物产生耐受，其机制尚不清楚。在动物试验中，预先给受者应用抗LFA-1或抗ICAM-1单抗，可延长心脏移植物存活时间，这为排斥反应的防治提供了新的线索。

第三节 免疫生物工程进展与临床

一、免疫生物工程概述

免疫学作为生命科学前沿学科之一，首当其冲地受到生物工程技术的冲击。生物工程包括基因工程、细胞工程、酶工程和发酵工程。

细胞工程在70年代迅速兴起，它包括在细胞整体水平上进行的细胞融合；细胞器水平上的核移植；改变染色体倍数或组成；通过细胞拆合技术而进行的细胞器体外重组。其中最具有突破性意义的是杂交瘤技术的建立，和转基因细胞与动物的问世。

基因工程的诞生有赖于理论上的三大发现和技术上的三大发明。1944年Avery通过肺炎双球菌转化试验提出DNA是生物遗传的物质基础；1953年Watson和Crick提出了DNA的双螺旋结构模型；1966年Renberg破译了64个遗传密码，弄清了生物遗传信息的传递方式。上述三大发现为基因工程的诞生奠定了理论基础。1959年在日本发现一类新的质粒——细菌的R因子；1970年Smith等首先分离纯化了限制性内切酶HindⅢ；同年Baltimore和Temin各自独立地发现了逆转录酶。上述三项技术的建立为基因工程诞生提供了技术保证。与此同时，1960年发现mRNA和1967年发现连接酶也为基因工程的诞生起了重要的促进作用。此后，Monde和Jacob提出基因调控操纵的学说，加深了人们对生命基本现象本质的认识。1973年

Boyer等研制出第一个重组DNA分子后，分子生物学技术，尤其是DNA重组、分子杂交、基因克隆等基因工程技术得到蓬勃发展，并进一步在产业化方面取得进展。

由于DNA重组技术对酶学研究的渗透，酶工程有了质的飞跃，同时也进一步拓展了酶学研究的新领域，抗体酶的研究即为一例。抗体酶（antibody enzyme）亦称催化抗体（catalytic antibody），系指既可识别抗原，同时又对一定化学反应具有催化能力的活性抗体。1986年首次报道用磷酰苯类化合物诱导产生的抗体，可催化脂链的水解反应。目前，随着抗体酶研究的不断深入，有可能研制出生物体内不存在的新酶源（如消化血栓的酶等），用于疾病的防治。

发酵工程是整个生物技术中的重要组成部分，基因工程、细胞工程和酶工程的产品均需借助发酵工程，才有可能扩大生产规模，成为可供应用的生物制品。特别是70年代以来，由于其他生物工程技术的发展与规范化，更显示了发酵工程的重要性。

免疫学科与生物工程技术相结合，开拓了现代免疫学科的新领域——免疫生物工程。本章侧重介绍细胞工程及基因工程产品、技术在临床医学中的应用。

二、细胞工程和基因工程单抗的临床应用

（一）细胞工程单抗

融合细胞杂交瘤技术的建立，使抗体的研究与应用出现突破性进展。单抗用于临床诊断和防治，已显示其重要价值。尤其将单抗与化学药物、同位素、毒素偶联，借助单抗的特异性识别，可有效地将治疗性药物运送至靶部位，从而用于治疗肿瘤、自身免疫病等，此即导向疗法。目前所能提供的主要是鼠源性细胞工程单抗，其临床应用尚存在一些问题。由于人、鼠间遗传背景的差异，鼠源蛋白多肽可能导致受者产生人抗鼠抗体（human anti-murine antibody，HAMA），一般发生在静脉注入小鼠单抗后二周左右。HAMA会迅速清除再次由静脉注入的鼠源单抗，从而降低疗效；HAMA也可能导致患者产生变态反应。

由于人-人杂交瘤在技术上存在诸多问题，迄今人源性细胞工程单抗尚未研制成功。为此，近年来人们将制备单抗的细胞工程与基因工程、蛋白质工程技术相结合，尝试改造鼠源性单抗，使之人源化；或进一步将抗体与其它生物活性分子（如酶、毒素等）连接，制备成“Ig相关分子”等。

（二）基因工程抗体

基因工程抗体又称重组抗体，它是借助重组DNA和蛋白工程技术对抗体基因进行改造和重新装配，然后转染高效表达的载体细胞所获得的抗体分子。其目的是保留鼠源性抗体原有的特异性和主要生物活性，减少无关结构，或以人源结构代替之。

1. 嵌合抗体（chimeric Ab） 又称杂交抗体，即在同一抗体分子中含有不同种属来源抗体片段的抗体。目前构建的多为“鼠-人”类型，即抗体的Fab或F（ab′)$_2$来源于鼠类，而Fc段来源于人，由此减轻受者体内的抗鼠Ig反应。

2. 重构型抗体（reshaping Ab） 上述鼠-人嵌合抗体中仍含有近50%的鼠源成分，从而限制了它的反复应用。为了尽量减少鼠源性成分比例，可在人抗体可变区基因序列内嵌入鼠源抗体超变区基因序列。这种重构型抗体仅含有很少部分的鼠源成分，且对靶抗原具有较高的特异性和亲和力，故更具有临床应用前景。

3. 重组单链抗体或可变区片段（FV） 借助肽链连接物可将氨基酸VL区和VH区的氨基酸序列相连接，制备成单链抗体或FV分子，此乃更小的具有结合抗原能力的抗体片段。单链抗体分子量较小，易于进入病灶（如肿瘤）周围的微循环。

4. Ig相关分子 将抗体的部分片段（V区或C区）与药物、毒素、同位素等连接，所制备的Ig相关分子具有“生物导弹”作用，可用于临床诊疗。

（三）细胞工程及基因工程抗体在临床治疗中的应用

1. 抗肿瘤 通过基因重组或化学偶联而制备的Ig相关分子，其中的抗体片段可选择性识别和结合瘤细胞，所结合的药物、毒素或同位素可在局部发挥杀瘤效应。

2. 抗排斥反应 抗T细胞表面标志的单抗可特异性清除介导同种排斥反应的效应T细胞，抑制排斥反应的发生；某些粘附分子参与排斥反应的发生，相应抗粘附分子抗体可防治排斥反应，或诱导对移植物的免疫耐受。

3. 抗Ⅰ型变态反应 应用重组Fc片段竞争性同嗜碱性粒细胞FcεR结合，或应用重组Fab片段竞争性同变应原结合，均可阻断变应原特异性IgE介导的脱颗粒反应。

4. 解毒作用　应用特异性解毒药是治疗药物中毒的最佳方案。但由于药物种类繁多，化学结构复杂，作用机理各异，给特异性拮抗剂的筛选带来很大困难。通过制备高度特异性的抗药物单克隆抗体，可有效地用于药物解毒治疗，从而大大简化了拮抗剂的筛选。例如，应用抗强心甙的单抗，可成功地治疗实验性地高辛中毒；应用抗梭曼单抗，可治疗有机磷类农药中毒。

三、重组细胞因子及其抑制剂

80年代以来，借助分子克隆等分子生物学技术，有可能提供大批量、高纯度的重组细胞因子，并在临床得到广泛应用。目前，细胞因子主要用于治疗肿瘤，此外，对某些免疫缺陷病、病毒感染、造血功能障碍及自身免疫病等也有一定疗效。细胞因子疗法还存在下列问题：①由于细胞因子效应的多样性、双向性及网络性，难以预计并控制其体内作用及后果，故体内疗效往往不如体外实验；②由于细胞因子作用的高效性与复杂性，且半寿期过短（一般以分钟计），故不易掌握其治疗剂量，在有效剂量水平往往同时具有较严重的毒副作用；③细胞因子及其受体的表达异常可能参与疾病的发生，如某些自身免疫病、肿瘤、神经系统疾病、血液病、肾脏疾病等。

由于细胞因子具有生理及病理的双重作用，因此在重视细胞因子治疗作用的同时，也必须考虑细胞因子抑制剂的临床应用。现已开始实验研究的有：①抗细胞因子及其受体的抗体，如应用抗IL-6单抗治疗类风湿关节炎；应用抗IL-2受体单抗或抗TNF-α单抗治疗移植排斥反应；应用抗IL-6受体单抗治疗多发性骨髓瘤等；②重组可溶性细胞因子受体，可竞争性阻断细胞因子介导的效应，如可溶性TNFαR和可溶性IL-1R用于抗炎或抗休克；③细胞因子受体拮抗剂，如1985年Areud发现的IL-1受体拮抗剂（IL-1ra），可阻断IL-1α和IL-β与受体结合，经三期临床试验证实，应用IL-1ra可使败血症休克患者病死率由45%降至16%。

四、基因治疗的现状与展望

基因治疗乃以所需要的正常基因置换或替代致病或缺陷的某一基因，以达到治疗疾病的目的。基因治疗的方式很多，仅举数例：①反义核酸法，以阻止癌基因转录；②移入抗癌基因，以弥补抗癌基因缺失；③移入抗癌效应分子基因，常用者为将细胞因子基因转染到免疫细胞（如LAK细胞）或非免疫细胞（如成纤维细胞），使细胞因子得以在患者体内表达并发挥杀瘤效应。基因疗法的主要技术手段包括目的基因的获得，靶细胞的选择和培养，以及将目的基因导入靶细胞。

目前，基因治疗已开始试用于遗传病、原发性免疫缺陷病及恶性肿瘤。如缺乏半乳糖转移酶基因者，不能分解吸收乳中的半乳糖，使之在体内各脏器积累，从而导致疾病的发生。已报道，分离大肠杆菌半乳糖酶基因，用噬菌体作为载体，转入患者的成纤维细胞中，可有效地改善半乳糖的分解代谢。又如将腺苷脱氨酶（ADA）转入患儿淋巴细胞，可近期治愈ADA缺乏引起的重症联合免疫缺陷病。

五、重组疫苗与疾病的预防

借助基因工程技术制备重组疫苗是现代免疫预防的主要方向之一。迄今，已制备出针对多种重要传染病的重组疫苗，如百日咳、甲、乙型肝炎、单纯疱疹、淋病、轮状病毒、B型流感嗜血杆菌疫苗，对麻风、痢疾、霍乱、疟疾等也已取得初步成功。

基因工程疫苗不仅解决了抗原的来源，且可制备出只具保护作用而无感染性的疫苗，如基因工程乙肝疫苗即为一例，可避免血源性疫苗可能造成的疾病播散。此外，借助基因工程技术，可根据特定的核苷酸顺序，合成特定的基因片段，制备理想的亚单位疫苗，亦称第三代疫苗。

由于多肽疫苗和基因工程疫苗仅含抗原决定簇全长的部分片段，其分子量小，免疫原性亦较弱，因此往往需要与有效的免疫佐剂联合应用，以刺激机体产生足够强的保护性免疫应答。利用细胞因子的佐剂效应，可提高疫苗接种的成功率，尤其适用于各种原因造成的免疫缺陷个体。其机制为：①逆转免疫缺陷个体对疫苗的低/无反应性　如已发现，乙肝疫苗接种失败者存在免疫抑制状态，再次接种若同时给予IL-2，可有效地增强患者免疫应答能力，产生高滴度保护性抗体；②改变免疫应答类型　某些病毒性疾病疫苗接种失败的原因在于，疫苗不能诱发有效的抗体反应。利用IL-10增强体液免疫并抑制细胞免疫反应的作用特点，通过改变个体对疫苗接种的免疫反应类型，从而获得更理想的保护效应；③终止由遗传限制的无反应状态由于特定免疫应答基因（Ir基因）的缺失或表达障碍，机体可对某种抗原表现为完全或部分无反应性。联合给予IL-2与抗原，可终止这种MHC限制的抗原特异性

无反应状态。如对疟原虫孢子多肽无反应的小鼠，联合注射该多肽与 IL-2 的混合乳化剂后，可有效地产生特异性抗体。

（杨贵贞）

参考文献

1. 杨贵贞主编．免疫生物工程纲要与技术．吉林科学技术出版社，1991，12 月
2. 龙振洲主编．自然科学学科发展战略调查报告-免疫学，科学出版社，1994
3. 金伯泉主编．细胞和分子免疫学．世界图书出版公司，1995
4. 李求是，杨贵贞．细胞因子免疫佐剂效应在疫苗接种中的应用．国外医学免疫学分册，1994，17（2）:92
5. Abbas, A. K., Lichtman, A. H. and Pober, J. S. Cellular and Molecular Immunology, W. B. Saunders Company, 1994
6. Johnson, B. A., Haines, G. K., Harlow, L. A. et al. Adhesion molecular expression in human synovial tissue. Arthritis and Rheumatisum 1993, 36 (2):137
7. Heemann, U. W,. Tulliius, S. G., Kupiee-Weglinski,. J. W. et al Early events in acute allograft rejection: Leukocyte/endothelial. cell interaction. Clin. Transplantation 1993, 7:82
8. Herman Waldmann and Stephen Cobbold. The use of monoclonal antibodies to achieve immunological tolerance. Immunology Today 1993, 14 (6):247
9. Orosz, C. G. Lymphocyte-endothelial interactions and tolerance induction. Clin. Transplantation 1994, 8:188

第二章　免疫球蛋白和免疫球蛋白增殖性疾病

第一节　免疫球蛋白的基本结构

50年代由于从骨髓瘤及本-周蛋白尿患者发现了均一性的 Ig，且结构均一，易纯化，使得 Ig 性质的研究取得飞速进展。目前有关 Ig 结构和基本性质的知识，绝大多数由此得来。

一、Ig 的四肽链模式结构

1959 年 Edelman 和 Porter 分别提出了 Ig 结构的四肽链模式。Ig 分子是由 2 条相同的重链 (heavy chain，H 链）和 2 条相同的轻链（light chain，L 链）借助链内和链间二硫键连接而成的 "Y" 型分子。H 链分子量约 50～77kDa，L 链分子量 22kDa，Ig 单体的分子量约 160～200kDa。H 链由约 450 个氨基酸组成，L 链由约 210 个氨基酸组成。H 链和 L 链靠近 N-端部分的 110 个氨基酸序列变化较大，称为可变区（variable region，V 区），靠近 C-端部分的氨基酸序列比较稳定，称稳定区 (constant region，C 区)。H 链和 L 链的 V 区和 C 区分别简写为 V_H、C_H 和 V_L、C_L。V_H 和 V_L 中的某些部位，氨基酸的变化更具多样性，称为高变区 (hypervariable region，HV)，如 V_L 中的 24～34、50～55 和 89～97 氨基酸和 V_H 中的 31～35、50～65、81～85 和 95～102 氨基酸。这些高变区都在 Ig分子的抗原结合部位，因此又叫互补决定区 (CDR)。L 链和 H 链的 V 区是 Ig 分子与抗原的结合区，并决定了抗体与抗原结合的特异性。高变区以外的 V 区序列称为框架区（framework region，FR)。每个 V 区有 4 个 FR 区。因此，V 区可以用 HV 和 FR 亚区表示为 FR_1-HV_1-FR_2-HV_2-FR_3-HV_3-FR_4。以后叙述拼接时将涉及这些亚区。L 链含有两个链内二硫键，一个位于 V 区、三个位于 C 区内。二硫键将周围的约 110 个氨基酸连接成一个环形的区段，每个区段均有一定的功能。L 链具有 2 个功能区（V_L 和 C_L），H 链有 4 个功能区（V_H、C_H1、C_H2 和 C_H3）。IgM 和 IgE 多一个 H 链内二硫键，因此多一个功能区 C_H4。V 区中氨基酸排列顺序有一定的同源性，C_H 区的氨基酸排列顺序也具有一定的同源性，但 V 区与 C 区无同源性。

C_H1 和 C_H2 之间的区域称为绞链区（hinge region)，重链间的二硫键多集中在该区，呈平行排列，并含有相当多的脯氨酸，而其它功能区中脯氨酸很少。

二、Ig 分子的酶解片段

用木瓜酶（Papin）水解 Ig 分子，可获得三个片段：两个相同的 Fab 段和一个 Fc 段。Fab 段因具有抗原结合活性而得名（fragment for antigen binding，Fab)，Fc 段因可以结晶析出而得名 (crystalliable fragment，Fc)。木瓜酶的作用部位在 H 链 N-端和连接两条重链的二硫键之间，每个 Fab 段只有一个抗原结合位点（单价)，虽能结合抗原，但只能形成简单的小分子复合物，不能形成肉眼可见的凝集和沉淀。利用 Fab 段可封闭或阻断大分子复合物的形成。Fc 段的分子量为 50kDa 在冷的中性缓冲液中可以自身形成结晶，它是由两条 H 链的 C 端（C_H2，C_H3）组成的。Ig 分子的很多生物学活性（主要为非特异性的）与 Fc 段有关系，如激活补体，结合巨噬细胞，淋巴细胞和通过胎盘等。

Nisonoff 等在 pH4～4.5 条件下用胃蛋白酶 (pepsin) 水解 Ig 分子可产生两个片段，$F(ab')_2$ 和 Fc'，其作用位点在连接 2 条 H 链的二硫键 C-端。若继续用还原剂如巯基乙醇处理，$F(ab')_2$ 可进一步还原为 Fab'，较木瓜酶水解产生的 Fab 略大一些。

三、Ig 分子中的糖基

Ig 是一种糖蛋白分子，各类 Ig 分子中含糖量不一，IgG 约为 2%～3%，IgA 约为 7%，而 IgM、IgD 和 IgE 则可高达 12%。常见的糖基有甘露糖、半乳糖、氨基葡萄糖和唾液酸，也含有少量岩藻糖。Ig 分子上糖基的功能还不清楚，可能与其溶解度，分泌以及构象等有关。

四、L链的结构和功能

1966年Dutnam首先搞清楚了κ链的一级结构，证明κ型L链含214个氨基酸。人和动物Ig分子中含2种型别的L链，单个Ig分子中的两条L链都是同型的，或κ型或λ型，至今尚未发现在一个Ig分子中存在两种不同型别的L链。

L链与H链在V区紧密相连，组成了一个识别抗原并与之结合的功能区。据认为L链在其中提供了一个细微识别功能，就象显微镜的细调节一样，藉此能够更准确地找到靶抗原。

五、H链的结构和功能

H链的结构在不同Ig分子基本上是相同的，大约含有450个氨基酸。按H链C区氨基酸组成和抗原性的差异，Ig分子分成5个型别，分别以γ、α、μ、δ和ε表示IgG、IgA、IgM、IgD和IgE的H链。同样，按H链和L链间连接的二硫键位置和数目的不同以及抗原性的细微差别，各类Ig分子可以分成不同的亚类，如人类IgG可分成IgG1、G2，G3和G4四个亚类，IgA可分成IgA1和IgA2两个亚类，IgM可分成IgM1和IgM2两个亚类。IgD和IgE尚未发现有亚类。

H链的生物学功能较多，主要有以下四个方面。

（一）识别抗原并与之结合

这主要是V区中的高变区的作用。高变区不但氨基酸组成高度变异，而且立体构型也不同。

（二）激活补体

当Ig分子与相应抗原结合后，Ig分子的绞链区发生扭曲，C_H2区暴露出来，其上的补体结合位点与C1q结合，启动补体激活过程。

（三）结合细胞

Ig的Fc段通过细胞表面的Fc受体与细胞相结合，从而发挥识别、吞噬和清除抗原等作用。正常的IgG分子Fc段不能通过受体与细胞结合，说明抗原与抗体结合后改变了Fc段的构型，使其“活化”。通过Fc受体的介导，可产生很多生物活性作用，如ADCC（抗体介导细胞毒性作用），反馈性抑制Ig产生等等。

（四）通过胎盘

人类5类Ig分子中只有IgG能通过胎盘，因而在新生儿免疫系统防御中占重要地位。IgG通过胎盘是一种非被动扩散作用。

六、绞链区及其功能

H链C_H1和C_H2区之间的一段肽段较长，这一肽段除半胱氨酸外，还富含脯氨酸。脯氨酸具有使Ig分子易于发生变构，便于与各种抗原呈不同形式的结合。

七、J链的结构和功能

Halpern和Kosaland（1970）在多聚体IgM和SIgA（分泌型IgA）发现了一种新的亚单位，称为“J”链。其生物学功能尚不完全清楚，推测可能在多聚体产生中起连接亚基的作用。

八、Ig的合成与代谢

Ig也是一种蛋白质，其生物合成和代谢的基本规律与一般蛋白质相似，但又有其特殊性。首先，抗体的产生需要有抗原的刺激，并且要有免疫细胞的相互作用（抗原提呈细胞、B细胞和T细胞）；其次，接受刺激的细胞（B细胞）必须经过活化、增殖成为浆细胞才能产生Ig。

Ig合成的初始信号是抗原刺激。抗原依其作用方式不同可分为胸腺依赖性抗原和非依赖性抗原。前者刺激Ig产生需要T细胞辅助，如血清蛋白质、白喉类毒素、卵清蛋白等。后者可直接刺激抗体产生，如细菌脂多糖、聚合鞭毛蛋白及人工合成大分子聚合物等。这类抗原所刺激产生的抗体只有IgM，且不引起细胞免疫反应，亦不产生免疫回忆现象。据认为，这类抗原分子量大，重复结构多，故而能使B细胞表面受体（SIg）发生桥联，使细胞活化、增殖、分化成浆细胞而产生抗体。胸腺依赖性抗原刺激产生抗体则先要由抗原提呈细胞吞噬处理抗原，并将处理过的抗原与MHCⅡ类抗原分子形成复合物呈递给T辅助细胞。T辅助细胞表面的受体识别抗原决定簇和Ⅱ类MHC分子，受到激活，产生白细胞介素（IL-4～IL-6）等，向B细胞提供辅助信号，从而激活B细胞，产生Ig分子。

人IgG的合成率是31mg/kg·d，其中47%在血管内分布，53%分布于体内其它部位。每天的代谢率为血管内IgG的6.8%左右。5类Ig中IgG的半寿期最长，平均约23天，分解率则最低。IgA合成率虽与IgG相近，但半寿期短，分解率高，所以血浓度并不高。IgE的合成率最低而分解率最高，半寿期最短，因而其血中浓度升高（如过敏患者）依赖于每天大量的合成。Ig各亚类的代谢率

也不完全相同，IgG1、G2 和 G4 基本一致而 G3 则较短。

影响血液中 Ig 含量的因素很多，如疾病、营养、肿瘤和抗原（过敏原）刺激等。某些病理情况还会造成 Ig 亚类的变化，如毛细血管扩张共极失调综合征、自身免疫病、支气管哮喘、肾脏疾病等。

第二节　免疫球蛋白的基因结构和抗体多态性

一、Ig 基因结构

Ig 基因有三类，即 κ 链基因、λ 链基因和 H 链基因。每一类基因都由一组基因组成。小鼠的 κ, λ 和 H 链编码基因在 6、16 和 22 号染色体上，人类则是在 2，22 和 14 号染色体上，每条染色体上的基因都含有编码 C 区和 V 区的全部信息。

经典的观点认为一个基因合成 1 条肽链，但 Ig 分子则是分别由 C 基因和 V 基因编码的，这是不同的结构基因连接形成一个有功能产物的典型例子。

二、Ig 基因的拼接

κ 链基因可以和任一个 J 基因片段结合，结合以后的 V-J 基因组成一个外显子，编码 Ig 分子 κ 链的 V 区。

λ 链基因的拼接并不呈随机性。V_1 基因和 J_1C_1 或 J_3C_3 拼接，V_2 区基因与 J_2C_2 拼接。拼接后的 V-J-C 转录出相应的 mRNA，并在 mRNA 水平去掉内含子结构而成为成熟（或功能性）mRNA，合成相应的 L 链。

H 链基因的拼接较 L 链复杂。V 区基因可以和任意一个 D 区拼接成 V-D，而 D 区又可和任一个 J 区拼接成 V-D-J，然后又和 C 区基因拼接。靠近着丝点的 C 区 μ 基因首先拼接，然后依次向远端转换，δ，γ_3，γ_1，α_1，γ_2，γ_4，ε 和 α_2，这种转换顺序称之为下游规律。因此浆细胞合成的第一个 Ig 总是 IgM。

三、Ig 多样性的产生

抗体分子的一个显著特点是同抗原分子的特异性结合，每种抗原都可以刺激机体产生特异性的抗体。据估计人体可产生 10^8 ~ 10^{11} 种不同的抗体（尽管有些抗体-抗原之间可发生一定的交叉反应）。如果每个抗体由不同的基因编码，那么一个细胞中的 DNA 必须有相当一部分用于抗体合成。但实际情况却并非如此，每个肽链的编码基因都是有限的，并不足以产生如此多的抗体。那么抗体的多样性是怎样产生的呢？目前公认的观点是体细胞突变学说。该学说认为，V 区种系基因大约相当于 V 基因亚群的数目，在个体发育过程中，通过体细胞突变，使不同的细胞产生不同的突变和重组，总数达到产生全套抗体的基因数目。提出并证实了该理论的日本学者利根川为此获得了 1987 年诺贝尔医学奖。

除以上因素外，尚有另外两个机制增加了抗体产生的多样性，即功能位点插入多样性和体细胞突变多样性。

四、抗体的多样性

抗体多样性指 Fv 的结构而言。五类 Ig 结构特点和功能见表 6-2-1。

表 6-2-1　五类 Ig 结构特点和功能

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
分子量 × 10^4	16	16~35	90	18	20
沉降系数	7S	7S (9~15)	19S	7S	8S
糖含量 %	3	7	12	12	12
轻链型	κ 或 λ	κ 或 λ	κ 或 λ	κ 或 λ	κ 或 λ
重链型	γ_1，γ_2，γ_3，γ_4	α_1，α_2	μ_1，μ_2	δ	ε
血清浓度 %	1.2	0.4	0.1	0.003	0.00004
相对含量 %	70	23	6	0.17	
各亚类相对含量 %	γ_1：65 γ_2：23 γ_3：8 γ_4：4	α_1：90 α_2：10			
重链间二硫键	γ_1：2	α_1：2	2	1	2

续表

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
	γ_2:4	α_2:2			
	γ_3:5				
	γ_4:2				
同种异型专一性 Gm	γ_1:+				
	γ_2:+	−	−		
	γ_3:+				
	γ_4:1				
InV	+	+	+		
电泳迁移率	γ	快 γ-β	快 γ-β	快 γ	快 γ
生物半寿期（d）	γ_1:11.6-23				
	γ_2:12.4-23	6	5	2.8	2
	γ_3:8.2-16				
	γ_4:11.3-23				
产量（g/d）	70	23	6	0.17	
代谢率（%/d）	6.7	25	18	37	71
功能					
固定补体	γ_1，γ_2，γ_3:+				
	γ_4:−	−	++++	−	−
价数	2	2	5～10		2
穿过胎盘	+	−	−	−	−
分泌	−	+	−	−	−
致敏同种组织	−	−	−		+
致敏异种组织	γ_1，γ_3，γ_4:+	−	−	−	
	γ_2:−				
结合 A 蛋白	γ_1，γ_2，γ_4:+				
	γ_3:−				
抗细菌	+	+	+++		
抗病毒	+	+++	+		
亲合细胞					
巨噬细胞	γ_1，γ_3:+	−	−	−	−
	γ_2，γ_4:−				
肥大细胞	−	−	−	−	+

五、Ig 类型的转换

一般而言，一个淋巴细胞在一定时间内只产生一类 Ig，但在整个生命周期中可以产生其它类型的 Ig。这是由 C_H 功能区的转换造成的。Ig 表达类型的改变叫类型转换（class switch），仅与 C_H 基因有关，而 V_H 基因的表达总是相同的，因此同一 V_H 基因可以与一种以上的 C_H 基因顺次拼接，而 L 链在整个细胞生命周期中的表达都是相同的。类型转换使得一个 Ig 分子的抗原结合区（V_H 基因编码）保持相同，而生物学功能（C_H 基因编码）不同。

所有的淋巴细胞在尚未成熟时合成的 Ig 分子均是 IgM。表达 IgM 细胞的 C_H 基因排列方式与胚胎细胞相同，V-D-J 拼接本身就可激发 C_{μ} 基因的表达。例外的情况是成熟 B 细胞可同时表达 IgM 和 IgD。两者除 C_{μ} 和 C_{δ} 外，其它均是相同的。这可能是 RNA 不同剪接造成的。C_{δ} 紧挨着 C_{μ}，在转录过程中，如果由 C_{μ} 持续转录到 C_{δ} 的话，那么 V-D-J 就可以与一系列的 C_{δ} 剪接。这种情况与腺病毒晚期转录表达类似，并由不同的多聚 A 末端控制着某种 C_H 基因与 V-D-J 剪接。

六、抗原特异性 Ig 的产生

机体细胞经过上述的突变和重组过程后可产生大量的抗体产生细胞，每个细胞可产生一种不同的抗体。那么针对某一特定的抗原而言，相应的特异性抗体是怎样产生的呢？目前公认的观点是 Burnet 1958 年提出的克隆选择学说（clone selection theory）。机体在出生时并不具有产生某一特定抗体的功能性基因，V 和 C 基因的重组在一部分未成熟的 B 细胞中产生了功能性的基因位点，每个细胞产生一种抗体。每个细胞都发生了一种可产生 Ig 的 L 链基因和 H 链基因的重排。由于每个细胞所拼接的 V 基因和 C 基因都不同，因此所产生的抗

体也不相同。当某一抗原进入机体以后，能够产生与其结合的抗体的细胞便受到刺激（选择），进而增殖分裂，产生许多相同特性的细胞并产生大量的抗体，甚至可以成为 Ig 中主要的一种抗体。这种变化过程都发生在体细胞，而不发生在生殖细胞，所以并不能遗传。就某一特定抗原而言，不同机体所产生的特异性抗体在 Ig 类别，轻链型别等各方面都是可以不相同的。但这些抗体有一个共同的特性，即与刺激抗原发生特异性结合。某一抗原选择出的细胞，除大部分增殖、分裂，产生大量抗体外，一小部分转变为免疫记忆细胞。记忆细胞是永久性的，不断循环的静止细胞，但已经激活并带有膜结合型抗体分子。当同一抗原再次进入机体时，这些记忆细胞便可以识别抗原，在短期内大量增殖，产生抗体，产生第二次抗体反应。

第三节　非特异性免疫球蛋白增殖症

免疫球蛋白增殖症有良性单株性、良性多株性、恶性单株性几大类。恶性单株性可见于骨髓瘤、重链病、轻链病等。而良性单株、多株性免疫球蛋白增殖症又称为非特异性免疫增殖病。

免疫球蛋白多克隆性升高常见于以下六种疾病：慢性肝病、自身免疫性疾病、慢性感染、恶性肿瘤、AIDS、免疫母细胞淋巴结病。血清蛋白电泳中出现一宽的丙种球蛋白峰对于免疫球蛋白多克隆性升高具诊断意义。不同疾病 Ig 升高的种类不同，如 IgG 升高可见于结缔组织病、自身免疫病；IgM 升高可见于急性病毒感染、先天性及新生儿感染、疟疾等；IgA 升高可见于急性胃肠、呼吸道感染、类风湿性关节炎等；IgG、IgA 均升高可见于肝硬化、慢性呼吸道感染等；IgG、IgM、IgA 均升高可见于慢性细菌感染如感染性心内膜炎等。但是这种 Ig 升高种类的诊断特异性并不高，仅对个别疾病的诊断、分类、活动性及并发症监测具有一定价值。下面重点介绍慢性肝病和与 IgE 异常有关的疾病。

一、肝病

几乎所有肝病均有一种或多种 Ig 升高，结合其它免疫学及生化检查，Ig 升高的类型有诊断价值。多种肝病时均有 IgG 升高；甲型急性肝炎 IgM 升高，IgG 亦升高，IgA 下降；急性乙型肝炎 IgM 升高更多，其它如甲肝。有人报告 IgG/IgM 比值更有诊断价值（甲肝＞6，乙肝＜6）。慢性肝炎 IgA 升高有较大的参考价值；小结节性肝硬化时 IgA 升高最为显著；多聚 IgA 的升高提示肝脏清除功能降低。血清 IgA 浓度与肝损伤程度有关。IgA 升高也可见于肝外梗阻性疾病。80%原发性胆管硬化症血清 IgM 升高，其原因不清楚，急性甲型肝炎亦可有 IgM 升高。由此可见，血清 Ig 测定对急慢性黄疸及其它疾病的鉴别具重要价值。

二、与 IgE 异常有关的疾病

前述的 Ig 异常增殖主要指 IgG、IgA、IgM，由于正常时血清 IgE 较低，IgE 升高具特殊意义，故将 IgE 异常（升高）作单独叙述。

（一）Ⅰ型（速发型）变态反应

Ⅰ型超敏反应又称速发型超敏反应，IgE 类过敏性抗体是其主要的介导成分。

正常人血清中也有少量 IgE，其生理作用尚不太清楚，但对其作为过敏介质，在Ⅰ型变态反应中的作用已有详尽的了解。近年来的研究还表明，在Ⅰ型变态反应中，众多细胞因子参与了这一过程。

1. 发生原理及过程　外界抗原（个体特异性）经皮肤、粘膜进入机体，由局部的抗原提呈细胞（APC）摄取，经内加工处理后提呈给 T 辅助细胞（T_H），后者激活并释放一系列可溶性因子，引起 B 细胞增殖、分化，形成 IgE 分泌细胞，产生 IgE。IgE 分子通过 Fcε 受体与肥大细胞结合，使之成为致敏态的细胞。当相同致敏原再度进入机体并与已结合在肥大细胞表面的 IgE 交联结合，引起细胞内 Ca^{2+} 增加，激发细胞脱颗粒，释放已合成的细胞介质，如组织胺，蛋白酶和脂衍生介质等，这些介质可引起血管扩张，通透性增加和局部的炎症反应，导致局部或全身性过敏反应。

IgE 引起的过敏反应，首先是局部的，发生在抗原侵入部位，如局部的粘膜、皮肤，当局部肥大细胞已被 IgE 饱和后，多余的 IgE 则经血液、淋巴液溢到全身，引起广泛性的致敏态。游离 IgE 在血中代谢很快，但与受体结合的 IgE 可存在数周甚至数月。

2. IgE 产生及与疾病的关系　尽管在某些疾病时 IgE 会明显升高，但 IgE 测定通常并不能预测Ⅰ型超敏反应的发生，因为 IgE 类免疫球蛋白并不等同于引起超敏反应的特异性 IgE 抗体。总 IgE 升高不一定发生Ⅰ型超敏反应，而 IgE 正常亦不能排除Ⅰ型超敏反应的可能性。

早期研究提示 T 淋巴细胞在控制 IgE 产生及

Ⅰ型变态反应中作用极其重要。胸腺切除或经放射线照射处理的动物，血中 IgG，IgM 的水平受影响甚小，但 IgE 反应却明显减弱。最近的研究进一步阐明，T_H 细胞能够产生众多淋巴因子，对 IgE 的产生起重要的调控作用，如 T_H2 亚群产生的 IL-4 能够明显地促进 IgE 产生，而 T_H1 亚群产生的 γ-干扰素则对 IgE 产生起明显的抑制作用。

遗传因素也明显影响 IgE 的反应能力。早在1920年就有人发现，单亲或双亲为过敏体质者，其子代出现Ⅰ型超敏反应的比率明显高于正常人群。以后的研究证实，超敏反应的发生与 HLA 关联。

3. 肥大细胞及其 IgE 受体　肥大细胞是Ⅰ型变态反应的重要效应细胞。一般认为，肥大细胞并非是一个均一的细胞系。从组织学上可见，结缔组织的肥大细胞（CTMCs）与粘膜组织的肥大细胞（MMC）有所不同。CTMCs 多围绕血管分布，而 MMC 多分布于肠粘膜和肺粘膜组织，但两者皆来源于相同的前体细胞。

已知有二种 IgE 受体，即高亲合力受体（FcεRⅠ）和低亲合力受体（FcεRⅡ）。高亲和力受体分布于肥大细胞和嗜碱性粒细胞，低亲和力受体则分布于白细胞和淋巴细胞，两者在结构上差异明显。高亲和力受体与 IgE 的重链末端结合，立即激发肥大细胞和嗜碱粒细胞的脱颗粒反应。此外，补体激活所产生的水解产物也是强有力的脱颗粒剂。低亲和力受体又有二种形式，分别为 FcεRⅡa 和 FcεRⅡb，两者在细胞分布上又有不同，这种受体差别有助于阐明多变的变态反应形式。

目前，对Ⅰ型超敏反应的研究已深入到细胞与分子水平，如某些 T 细胞亚群缺陷对超敏反应的影响，介质反馈，环境因素的影响等。这些研究有助于进一步阐明超敏反应的本质，并为临床诊治、预防提供线索。

（二）过敏性疾病

除Ⅰ型变态反应外，其他过敏性疾病亦可伴 IgE 的变化。IgE 在过敏性疾病中具有免疫病理作用。一般情况下过敏性疾病常伴血清 IgE 升高，如复合型过敏性疾病、特应性湿疹。过敏性疾病的诊断依赖于采集详尽病史，皮试，必要时测定血清 IgE 总量及特异性 IgE。

（三）寄生虫感染

寄生虫感染时血清 IgE 通常较高，IgE 在机体抗寄生虫感染免疫反应中具有重要作用。这种 IgE 抗体多为非特异性，系寄生虫或其代谢产物激活多克隆 B 细胞所致。测定 IgE 有助于诊断及疗效判断。

（四）免疫缺陷综合征

某些免疫缺陷综合征可出现 IgE 升高。以高血清 IgE、湿疹、复发性葡萄球菌脓肿、中性粒细胞功能（主要是趋化作用）缺陷为特征的免疫缺陷综合征，血清 IgE 升高尤具意义。此综合征可表现为多种不同的临床疾病，如 Job 综合征、高 IgE 综合征。可有家族史，免疫缺陷包括体外淋巴细胞增殖降低、中性粒细胞其它功能缺陷、抗原-抗体反应缺陷，临床可表现为过敏性疾病。

（五）高 IgE 综合征

高 IgE 综合征是一种始发于婴幼儿，以皮肤、下呼吸道顽固性感染为表现的一种罕见的疾病。其原发损伤及作用机制尚有待于进一步研究。

第四节　特异性免疫球蛋白异常的临床疾患

一、多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）

MM（又称浆细胞骨髓瘤，骨髓性白血病）是由于某一突变的浆细胞克隆在骨髓增殖，丧失其正常功能并侵犯邻近骨组织而导致的广泛性恶性疾病。该病常伴有广泛的骨质破坏、高钙血症、贫血、肾功能损害、免疫缺陷、易于感染等，有时有淀粉样变性、凝血异常等。瘤细胞常分泌一种均一的免疫球蛋白。主要特征为：血清中出现 M 蛋白（>80%）；尿液中出现 M 蛋白（>50%）；非骨髓瘤性免疫球蛋白减少；反复感染；骨髓中出现恶性的不成熟浆细胞等。

发病原因迄今不详，遗传因素、致瘤病毒、感染和慢性抗原刺激以及环境因素、电离辐射、自身免疫等都可能与发病有关。

白细胞介素-6（IL-6）与 MM 有密切关系。MM 患者骨髓瘤细胞体外培养时，可自发性增殖，抗 IL-6 单克隆抗体能够抑制这种增殖，而且骨髓瘤细胞生长完全依赖于内源性 IL-6。

活动期的 MM，尤其在终末期，血清 IL-6 增高，骨髓细胞的 IL-6 mRNA 亦升高，但体内骨髓瘤细胞不表达 IL-6 mRNA，证明 IL-6 是一种主要的旁分泌骨髓瘤细胞生长因子。近年研究还发现，IL-10 也可促进骨髓瘤细胞增殖，其通过独立的信号传递途径发挥作用。其它细胞因子对骨髓瘤细胞

的作用与 IL-6 信号传递有关，如 α-IFN 诱导骨髓瘤细胞自分泌 IL-6；IL-3 可促进骨髓瘤细胞表达高亲和力 IL-6 受体；GM-CSF 可提高骨髓瘤细胞对 IL-6 敏感性；G-CSF 与 IL-6 有协同作用。IL-4 能阻滞 IL-6 分泌，γ-IFN 能下调细胞表达 IL-6R，因此这二种细胞因子可抑制骨髓瘤细胞增殖。

骨髓瘤细胞的表型具有明显的异质性，至今尚未发现骨髓瘤细胞特征性表型。骨髓瘤细胞常见的表型为 CD38、CD54、CD56、cIg。其中 CD38 抗原无论正常浆细胞还是骨髓瘤细胞均表达，而 CD56 抗原绝大多数骨髓瘤细胞可表达，正常浆细胞几乎不表达，是鉴别正常浆细胞和骨髓瘤细胞最有价值的表型。

骨髓瘤细胞分泌的单克隆免疫球蛋白即 M 蛋白，常见为 IgG、IgA（约各占 20～25%）；游离轻链约占 3～5%，IgD 约占 1%，IgE 比较罕见；IgM 型有两个形式，7SIgM 约占 0.5%，常见的为 19S IgM（占 10～20%），称巨球蛋白血症。

二、巨球蛋白血症

巨球蛋白血症以分泌 IgM 蛋白的淋巴样浆细胞恶性增生、积聚为特性，B 细胞生发部位包括骨髓、淋巴结、脾脏常常受累，主要表现为大分子球蛋白浓度过高导致高粘度血症引起的相关症状。

巨球蛋白血症免疫学检查可有如下特点：

1. 全血或分离血清可出现血清分离不良（血块不收缩）或血清出现胶冻状，尤多见于夏季存放冰箱者。此时，将全血或冻状血清放 37℃ 水箱可迅速液化，再放冰箱又呈冻状；

2. 血清膜电泳或琼脂电泳不易泳动，甚至大部分集中于原点。电泳后 M 带易呈波浪状；

3. 免疫电泳后在样品孔前出现白色沉淀，呈尖角形、片形或不均匀的粗线形。当加抗血清扩散、洗脱后，在孔周围呈现洗脱不清的不规则模糊状片区。以上两现象皆由于 IgM 易聚合所致；

4. 加入抗 IgM 抗体扩散后，沉淀线由 γ-β 位可出现大弧状、不对称弧状或呈波状。该现象是由于 IgM 可出现 19S、24S、30S、34S 等多种不同的聚合体；

5. IgM 型 M 蛋白由于 IgM 含量常比一般 M 蛋白超过正常更多，易出现抗原过量。IgM 区不出现沉淀弧或出现模糊沉淀的现象可见于四种情况：①高脂蛋白血症；②循环免疫复合物（CIC）；③冷球蛋白（尤其是在室温低于 25℃ 时）；④巨球蛋白血症。

6. IgM 型 M 蛋白轻链型极难确定，因其结构呈五聚体，抗原决定簇位于凹陷中，只有打开二硫链和 J 链，使 19S IgM 转化成 7S IgM，暴露出重链 Fc 段才容易与抗体结合。

三、重链病

重链病是一类淋巴细胞和浆细胞的恶性肿瘤或淋巴浆细胞样的（lymphoplasmacytic）恶性肿瘤。它不同于多发性骨髓瘤，也有异于淋巴细胞瘤，而是一种原因不明的免疫球蛋白合成障碍，导致重链的部分却失；也可能组装障碍，细胞只合成不完整的片段。已有证据，编码重链合成的基因在人的第 14 号染色体上，该基因若发生重排、易位或部分却失，则表达出来的重链是不完整的片段，如绞链区的二硫键无法结合，出现自由重链和自由轻链并存的现象（部分 μ 链病）。也有报告，恶性的浆细胞只合成异常的重链，而不合成轻链，血液只含重链而无游离轻链（γ、α 重链病皆是）。

四、轻链病

1845 年 McIntyre 在检查一患者的尿液时，发现了一种蛋白，在酸性条件下加温，40～58℃ 时出现蛋白质沉淀，到 100℃ 时沉淀消失，冷却后又重现，后被 Bence Jones 鉴定并命名为本周蛋白（BJP）。

BJP 除具有热溶特点外，还有部分属于冷球蛋白，在 4℃ 出现胶冻状，37℃ 再溶解。经研究，只有二聚体的 BJP 有此性质，单体则无。

正常情况下，浆细胞合成 Ig 时，轻链的合成较重链要快，新合成的轻链略多于重链，在浆细胞内可发现有游离的轻链，称之为轻链库。新合成的轻链总是先进入贮备库，替换出已贮备的轻链与新的重链装配 Ig。由于正常 Ig 合成时，总有多余的轻链存在，所以在正常人的尿中可以有少量的多克隆的轻链，浓度一般不超过 5μg/ml，最高者 24 小时可达 40mg。

在系统性红斑狼疮、慢性肝病时，由于多克隆 B 细胞增殖，轻链也相应增多，其中 κ 链与 λ 链比例维持在 2:1 的水平，尿中浓度一般在 20μg/ml 左右。在多发性骨髓瘤及巨球蛋白血症中，由于有一型的 B 细胞或浆细胞增殖，也可表现为一种轻链相对增多，两种轻链之间不成比例。而轻链病则是由于某些未知机理致使基因变化，轻链产生增多而重链产生减少，显示出绝对的轻链过剩。

与BJP有较明显关系的病理损害主要有肾脏损害及淀粉样变性。

五、半分子免疫球蛋白病

1964年Potter等在诱发小鼠骨髓瘤的尿中，发现了一种和二条重链、二条轻链完整结构不同的产物，即只有一条重链和一条轻链的半分子免疫球蛋白。该病是一种罕见的疾患，到目前为止，全世界只有几例报道。国内只发现一例。

半分子免疫球蛋白病和多发性骨髓瘤的临床表现相同，唯不同的是尿中出现的M蛋白皆为小分子，是一种罕见的M蛋白类型。国内孔宪涛发现的一例是A2亚型，轻链属Lambda型，为一罕见类型。

IgA型半分子和其他M蛋白一样，是一个单株峰，一个轻链型，甚至是一个个体基因型。血清醋纤膜电泳时异常成分出现在α_2位置，而免疫电泳时则在阳极端出现一快速移动的短而浓的沉淀线。

IgG型半分子免疫球蛋白病发现的例数较少，该病一个突出的特点是尿中出现大量异常的M蛋白，而IgA型则不同，只有部分患者尿中出现异常的半分子免疫球蛋白。临床上对半分子免疫球蛋白病的诊断和鉴别，主要依靠实验室检查，对M蛋白病患者应警惕有此病的发现。

六、良性M蛋白血症

1961年Waldenstrom根据球蛋白电泳结果，把一部分没有多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症或其它疾病的高丙球蛋白血症命名为“良性单克隆丙球血症”或简称为“良性M蛋白血症”（benign monoclonal gammopathy，BMG）。

BMG的诊断尚无统一标准。Osby等提出的标准如下：1.血清免疫电泳示静止性单株峰免疫球蛋白存在，其含量IgG＜3.0克/100ml，IgA＜2.0g/100ml，IgM不定。

2.骨髓涂片计数500个有核细胞，浆细胞数＜10%。

3.X线示骨骼系统无明显疏松或溶骨改变。

4.尿中无本周氏蛋白或浓缩后有少量本周氏蛋白。

（孔宪涛）

参考文献

1. Nisonoff S. Intoduction to Molecular Immunology. 2nd ed. Baltimore: Sinauer Associates Inc, 1984
2. Balkwill FR. Cytokines in Cancer Therapy. Oxford: Oxford University Press, 1989
3. Koprowski H, Rovera G. Cancer. Curr Opin Cancer 1990, 2:681~682
4. Gordon JR, Burd PR, Galli ST. Mast cells as a source of multifunctional cytokines. Immunol today, 1990, 11: 458~64
5. Sites DP, Terr AI. Basis and Clinical Immunology 7th ed. California: Lange Medical Publications, 1991
6. Sandberg AA. Chromosoma Changes in Leukimia and Cancer and Their Molecular Limning. In: Kirsch IR. The causes and consequences of chromosomal aberrations. Boca Raton FL: CRC Press, 1993
7. Kyle RA, Lust JA. Monoclonal Gammopathies of Undetermined Significance. In: Wiernik PH, Canellos GP, Kyle R, et al. Neoplastic diseases of the blood. 2. ed New York: Churchill Livingstone, 1991
8. Epstein J, Xiao HQ, He XY. Markers of multiple hematopoietic-cell lineages in multiple myeloma. N Eng J Med, 1990, 322:664

第三章　免疫细胞及细胞因子

机体免疫系统是由中枢淋巴器官、外周淋巴器官、免疫细胞和免疫分子所组成。免疫应答过程有赖于免疫系统中细胞间的相互作用，其中包括细胞间直接接触和通过释放细胞因子或其它介质的相互作用。本章主要介绍免疫细胞的表面标记，淋巴细胞的种类和分化，以及细胞因子及其受体。

第一节　免疫细胞及其表面标记

一、细胞表面标记

细胞表面标记（cell surface marker）是免疫细胞分类和判定其不同分化阶段的主要依据。免疫细胞的表面标记种类繁多，主要有T细胞受体，B细胞识别抗原的膜表面免疫球蛋白，NK细胞受体主要组织相容性复合体抗原，白细胞分化抗原，粘附分子，结合促分裂素的分子，细胞因子受体，免疫球蛋白Fc段受体以及其它受体和分子等。

（一）人白细胞分化抗原

白细胞分化抗原是白细胞（还包括血小板、血管内皮细胞等）在正常分化成熟不同谱系和不同阶段以及活化过程中，出现或消失的细胞表面标记。它们大都是穿膜的蛋白或糖蛋白，含胞膜外区、穿膜区和胞浆区；有些白细胞分化抗原是以糖基磷脂酰肌醇（glycosylphos phatidylinositol，GPI）连接方式“锚”在细胞膜上。少数白细胞分化抗原是碳水化合物抗原。

1. 人白细胞分化抗原的分类　80年代初以来，应用以单克隆抗体鉴定为主的聚类分析法，将识别同一分化抗原的来自不同实验室的单克隆抗体归为一个分化群，简称CD（cluster of differentiation）。在许多场合下，抗体及其识别的相应抗原都用同一个CD序号，因此在参阅教科书和文献时需加注意。迄今为止，人CD的序号已从CD1命名至CD166，可大致划分为T细胞、B细胞、髓系细胞、NK细胞、血小板、非谱系细胞、粘附分子、内皮细胞和细胞因子受体九个组。

2. 白细胞分化抗原参与的主要功能　CD分子参与的免疫功能十分广泛，可包括：①细胞受体（T细胞受体、B细胞膜表面免疫球蛋白、转铁蛋白受体以及某些补体和细胞因子受体）；②细胞间和细胞基质间相互识别分子；③参与白细胞激活的膜表面分子；④某些细胞膜表面酶；⑤某些病毒受体。

（二）粘附分子

粘附分子（adhesion molecule）是指由细胞产生、存在于细胞表面、介导细胞与细胞间或细胞与基质间相互接触和结合的一类分子。粘附分子大多为糖蛋白，少数为糖脂，分布于细胞表面或细胞外基质（extracellular matrix，ECM）中。粘附分子以配体-受体相对应的形式发挥作用，参与细胞的信号转导与活化、细胞的伸展和移动、细胞的生长及分化、炎症、血栓形成、肿瘤转移、创伤愈合等一系列重要生理和病理过程。

1. 粘附分子的种类和结构　按粘附分子的结构特点可将其分为以下四类：①整合素家族（integrin family）的粘附分子；②免疫球蛋白超家族（immunoglobulin superfamily，IgSF）的粘附分子；③选择素家族（selectin family）；④钙离子依赖的细胞粘附素家族（Ca^{2+}-dependent cell adhesion molecule family）的粘附分子或称Cadherin。此外，还有一些其它未归类的粘附分子。

（1）整合素家族：此家族的粘附分子主要介导细胞与细胞外基质的粘附，使细胞得以附着而形成整体（integration），故得名。

1）整合素分子的基本结构：整合素家族的粘附分子都是由α、β两条链借助非共价键连接组成的异源双体（heterodimer），均为穿膜蛋白。不同的α链或β链氨基酸组成和序列有不同程度的同源性及共同的结构特点。

2）整合素超家族的组成：目前已知至少有14种α亚单位和8种β亚单位，绝大多数整合素α或β亚单位均有CD命名。两种亚单位组合构成整合素分子并不是随机的，多数α亚单位只能与一种β亚单位结合构成异源双体，而大部分β亚单位则可以结合数种不同的α亚单位。目前按β亚单位的不同可将整合素家族分为8个不同的组，在同一组中不同整合素分子成员的β链相同，α链不同。

3）整合素分子的分布：整合素分子在体内分

布很广泛，多数整合素分子可以表达于多种组织细胞，而一种细胞亦可同时表达数种不同的整合素分子。某些整合素分子的表达具有明显的细胞类型特异性，如 gpⅡb/Ⅲa（Ⅱb/β3）主要表达于巨核细胞和血小板；LAF-1、Mac-1、P150/95 表达在白细胞表面。

（2）免疫球蛋白超家族：在粘附分子中，某些分子具有与免疫球蛋白 V 区或 C 区相似的折叠结构，其氨基酸组成也有一定的同源性，属于免疫球蛋白超家族（IgSF）的成员。IgSF 粘附分子的配体多为 IgSF 的其他粘附分子或整合素家族的分子。粘附分子中 IgSF 的大多数成员均有 CD 命名。

（3）selectin 家族：

1）selectin 分子的基本结构：selectin 分子为穿膜糖蛋白，其胞膜外部分有较高的同源性，结构类似，均由三种功能区构成：①外侧氨基端为钙离子依赖的 C 型外源凝集素结构域，可以结合碳水化合物基团，是 selectin 分子的配体结合部位；②紧邻外源凝集素结构域是表皮生长因子样结构域（epidermal growth factor-like domain），对维持 selectin 分子的构型是必需的；③近胞膜部分是数个补体调节蛋白重复序列，它们与补体受体（如 CR1、CR2 等）和 C4 结合蛋白（C4bp）等结构同源。

2）selectin 家族的组成：目前已发现 selectin 家族中有三个成员，L-selectin、P-selectin 和 E-selectin（分别命名为 CD62L、CD62P 和 CD62E），L、P 和 E 分别表示 leukocyte，platelet 和 endothelium，这三种细胞是最初发现相应 selectin 分子的细胞。

3）selectin 分子识别的配体：与其它粘附分子不同，selectin 分子识别的配体是具有唾液酸化的路易斯寡糖（Sialyl-Lewis）或具有类似结构的分子。这些配体广泛存在于白细胞、血管内皮细胞、某些肿瘤细胞表面及血清中某些糖蛋白分子上。

（4）Cadherin 家族：Cadherin 家族的粘附分子对于生长发育过程中细胞的选择性聚集具有至关重要的作用。

1）Cadherin 家族的结构：Cadherin 分子均为单链穿膜糖蛋白，胞膜外区 N 端部分为配体结合部位。Cadherin 分子的胞浆区高度保守，并与细胞骨架相连，在介导细胞粘附中可能具有重要作用。

2）Cadherin 家族的组成、分布和识别的配体：目前已知 Cadherin 家族共有 E-Cadherin、N-Cadherin 和 P-Cadherin 等多个成员，不同的 Cadherin 分子在体内有其独特的组织分布，它们的表达随细胞生长、发育状态不同而改变。Cadherin 分子的配体是与自身相同的 Cadherin 分子。

除了上述四类粘附分子外，还有一些粘附分子目前尚未归类，包括一组作为 selectin 分子配体的寡糖决定簇或含有这类寡糖决定簇的糖蛋白（如 CD15、S-Lewis^x、S-Lewis^a）和 CD44 等。

2. 粘附分子参与的生理和病理过程

（1）参与炎症过程：炎症过程的一个重要特征就是白细胞粘附，穿越血管内皮细胞，向炎症部位渗出。此过程一个重要的分子基础是白细胞与血管内皮细胞粘附分子的相互作用。L-selectin 分子与其配体 E-selectin 的结合对于中性粒细胞与血管内皮细胞的最初粘附发挥重要的作用。在随后发生的中性粒细胞与血管内皮细胞加强粘附并穿越血管内皮细胞的过程中，CD11/CD18 与其配体 ICAM-1 和 ICAM-2 的相互作用上升为关键地位。阻断白细胞与血管内皮细胞的粘附和白细胞的渗出有可能成为预防和治疗炎症性疾病的一种新的手段。

（2）参与淋巴细胞归巢：淋巴细胞归巢（homing）是淋巴细胞迁移的一种特殊形式，包括：①淋巴干细胞向中枢淋巴器官的归巢；②淋巴细胞向外周淋巴器官的归巢；③淋巴细胞再循环；④淋巴细胞向炎症部位的渗出。淋巴细胞归巢过程的一个显著特点是不同群或亚群的淋巴细胞在上述迁移过程中具有相对的选择性，即某一特定的淋巴细胞群或亚群定向归巢到相应的组织或器官。淋巴细胞归巢过程的分子基础是淋巴细胞与各组织、器官血管内皮细胞粘附分子的相互作用。一般将淋巴细胞的粘附分子称为淋巴细胞归巢受体（lymphocyte homing receptor，LHR），而将其对应的血管内皮细胞的粘附分子称为地址素（addressin）。

（3）参与免疫细胞的识别：在免疫细胞相互作用及杀伤细胞识别靶细胞的过程中，除了需要对特异性抗原的识别外，还需要粘附分子的相互作用。辅助性 T 细胞与抗原提呈细胞相互作用时，T 细胞受体（TCR/CD3）识别抗原提呈细胞表面的特异性抗原与 MHC 分子的复合体，而 CD4/MHC-Ⅱ类抗原（非多态部分）、LFA-1/ICAM-1、LFA-2/LFA-3、CD28/CD80 的相互作用则可以使两者紧密接触，并参与 T 细胞的活化。杀伤性 T 细胞杀伤靶细胞时，其特异受体识别靶细胞抗原与 MHC-Ⅰ类抗原的复合物，CD8/MHC-Ⅰ类抗原（非多态部分）、LFA-1/ICAM-1、LFA-2/LFA-3 的相互作用

导致效-靶细胞紧密接触，使杀伤细胞的细胞毒作用得以有效地发挥。

(4) 参与细胞的附着和移动：在胚胎发育过程中，不同类型的细胞及细胞外基质按既定的规律附着，有序地组合在一起构成不同的组织和器官。在这一过程中，粘附分子发挥着重要作用。

(5) 粘附分子与肿瘤：

1) 参与肿瘤的浸润和转移：目前已知肿瘤的浸润和转移与其粘附分子表达的改变有关。一方面肿瘤细胞某些粘附分子表达的减少可以使细胞间的附着减弱，肿瘤细胞脱离与其它细胞的附着，这是肿瘤浸润及转移的第一步；另一方面，肿瘤细胞表达的某些粘附分子使已入血的肿瘤细胞得以粘附血管内皮细胞，造成血行转移。如大肠癌、乳腺癌等肿瘤细胞 E-Cadherin 分子表达水平降低与其恶性程度显著相关。已知黑素瘤细胞表达的 CD44 分子可以促进黑素瘤细胞在肺部形成转移灶，用相应粘附分子的抗体或可溶性配体则可减少黑素瘤肺部转移灶的形成。此外慢性炎症部位往往是肿瘤转移灶的好发部位，可能与炎症产物、细胞因子作用于局部血管内皮细胞，促进其粘附分子表达，而有利于肿瘤细胞的粘附有关。

2) 对杀伤细胞杀伤肿瘤细胞的影响：杀伤细胞与肿瘤细胞接触的过程中，LFA-I/ICAM-1 的相互作用具有重要意义。细胞因子如 IFN-γ、IFN-α、IL-4、TNF-α 可促进某些肿瘤细胞 ICAM-1 分子的表达，从而增强其对杀伤细胞作用的敏感性。毛细胞白血病细胞不表达 LFA-1 分子，ICAM-1 分子表达水平也很低，IFN-α 和 IL-4 可诱导毛细胞白血病细胞表达 LFA-1 和 ICAM-1 分子，使其对 CTL 的杀伤作用更为敏感。

3. 可溶性粘附分子　白细胞、血管内皮细胞或其它细胞表面的粘附分子可以被内吞进入细胞，也可以脱落下来进入血液成为可溶性粘附分子。此外，某些粘附分子 mRNA 翻译后的产物直接分泌到细胞外，成为可溶性粘附分子的另一个重要来源。除血清外，某些可溶性粘附分子还可在脑脊液、肺泡灌洗液、尿、滑膜液及腹水中出现，反映了局部粘附分子的表达和代谢状况。可溶性粘附分子通常具有粘附分子的结合活性，因此可能参与调节细胞粘附作用。此外，某些疾病状态下，粘附分子的表达或脱落增加，导致血清中可溶性粘附分子的水平显著升高，可作为监测某些疾病状态的指征（表 6-3-1）。

表 6-3-1　血浆中可溶性粘附分子水平及其与疾病的关系

粘附分子	细胞来源	正常人水平	下列疾病时升高（举例）
L-selectin	白细胞	1.6～1.9μg/ml	败血症、HIV 感染
P-selectin	血小板、内皮细胞	98～262ng/ml	血红蛋白尿、血栓性血小板减少性紫癜
E-selectin	内皮细胞	9～75ng/ml	糖尿病、败血症、疟疾、全身性红斑狼疮
VCAM-1	内皮细胞、上皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞	230～1400ng/ml	肾癌、膀胱癌、肾功不全、血管炎、类风湿性关节炎、败血症、肾移植后
ICAM-1	白细胞、内皮细胞、上皮细胞、肝细胞、平滑肌细胞	102～450ng/ml	肾移植后、败血症、肾功不全、肿瘤转移、白细胞粘附缺陷综合征、溃疡性结肠炎

二、T 淋巴细胞

(一) 成熟 T 细胞的膜表面分子

T 细胞表面有多种膜表面分子，这是 T 细胞识别抗原，与其它免疫细胞相互作用，接受信号刺激等的分子基础，也是鉴别和分离 T 细胞和 T 细胞亚群的重要依据。

1. CD 分子　成熟 T 细胞表达的主要 CD 分子有 CD2、CD3、CD4、CD8 和 CD28 等。

(1) CD2：CD2 分子又称绵羊红细胞受体 (erythrocyte receptor，ER) 或淋巴细胞功能相关抗原 2 (LFA-2)，为单链糖蛋白，胞膜外区有 2 个免疫球蛋白样结构域。CD2 分子分布于 95% 的 T 细胞、50% ～ 70% 胸腺细胞和大颗粒淋巴细胞 (LGL/NK)。CD2 分子的配体是 LFA-3，两者之间的粘附对于 T 细胞 TCR 识别外来抗原与 APC 表面 MHC 抗原复合物、肿瘤抗原、病毒感染靶细胞以及同种异体抗原均有重要的辅助作用。用抗 CD2 McAb 可抑制丝裂原、同种异体抗原、可溶性抗原等诱导的 T 细胞增殖反应，抑制 T 细胞 IL-2 的合成和分泌，抑制 CTL 效应相杀伤功能和 NK 细胞的杀伤活性。在一定的体外实验条件下，绵羊红细胞可与 T 细胞 CD2 分子结合，形似玫瑰花，称 E 花环形成试验 (rosette formation test)，为一种细胞免疫功能的检测方法。

(2) CD3：CD3 分子分布于成熟 T 细胞表面，

至少由 γ、δ、ε、ζ 和 η 五种多肽链组成，与 TCR 共价相连接。CD3γ、δ 和 ε 链均为穿膜糖蛋白，胞膜外区都有一个免疫球蛋白样结构域。CD3ζ（zeta）和 η（eta）链结构相似。在体外，抗 CD3 McAb 可促进 T 细胞表达 IL-2R，分泌 IL-2、TNF、IFN-γ 和 IL-4 等多种细胞因子，诱导和促进 CTL、NK 和 LAK 细胞的细胞毒活性。体内应用 CD3 单克隆抗体可明显抑制机体的免疫功能，临床上已用于治疗同种移植后发生的急性排斥反应。

(3) CD4：为膜表面单链糖蛋白，胞膜外有 4 个免疫球蛋白样结构域。CD4 分子主要分布于部分 T 细胞和胸腺细胞表面。在人类成熟的胸腺细胞、外周血和周围淋巴器官中，CD4 阳性 T 细胞为辅助细胞诱导亚群/抑制细胞诱导亚群（helper inducer/suppressor inducer）。CD4 分子的主要功能是：①胞膜外区与 MHCⅡ类分子的非多态部分结合，可以稳定 CD4 阳性 T 细胞与带有 MHCⅡ类分子与抗原复合物的抗原提呈细胞（APC）相互作用，抗 CD4 McAb 可阻断 T 细胞的辅助活性；②胞浆部分与酪氨酸激酶 $P56^{LCK}$ 相联，参与 T 细胞信号的转导。CD4 分子胞膜外第 1 个结构域是人类免疫缺陷病毒（HIV）外壳蛋白 gp120 的识别部位，因此 CD4 分子是 HIV 受体，HIV 感染机体可选择性引起 CD4 阳性 T 细胞数量减少和功能降低。应用基因工程生产的重组可溶性 CD4（rsCD4）治疗 ARC（AIDS related complexes）、艾滋病正在进行临床试验。最近报道用抗 CD4 McAb 治疗类风湿性关节炎（RA），临床症状明显改善。

(4) CD8：CD8 分子由 α、β 两条多肽链借助二硫键相连组成，为穿膜糖蛋白，每条链胞膜外区各有 1 个 Ig 样结构域。部分 CD8 分子是由同源 α 链双体（α/α）组成，如在 CD8 阳性的 TCRγδT 细胞表面。CD8 分子主要分布于部分 T 细胞和胸腺细胞，外周血及周围淋巴器官中 $CD8^+CD4^-$ T 细胞主要包括杀伤性 T 细胞（cytotoxic T lymphocyte，CTL）和抑制性 T 细胞（suppressor T lymphocyte，Ts）。CD8 分子的主要功能是：①胞膜外区与 MHCⅠ类分子结合可以稳定 CD8 阳性 T 细胞（主要是 CTL）与带有 MHC Ⅰ类分子与抗原复合物的靶细胞结合。CD8McAb 可封闭 CTL 的活性；②胞浆区与 PTKase $P56^{LCK}$ 相联，在 T 细胞增殖和分化的信号转导中起重要作用。最近发现，通过细胞分泌或/和胞膜外分子脱落的机制，在血清中存在着可溶性 CD8 分子（sCD8）。白血病、何杰金病、艾滋病、急性传染性单核细胞增多症、再生障碍性贫血、同种异体移植、类风湿性关节炎和全身性红斑狼疮等患者血清中 sCD8 增高，其水平与疾病的严重程度、病情变化、治疗反应以及预后有较密切的关系。抗 CD8McAb 可预防骨髓移植后移植物抗宿主反应（GVHR）。

(5) CD28：CD28 分子是由二硫键连接的同源二聚体，胞膜外区有一个 Ig 样结构域。CD28 分子分布在外周血大部分淋巴细胞，CD28 在 $CD8^+$ T 细胞中表达与其功能有一定的关系，$CD8^+CD28^+$ T 细胞表现出 MHC 限制的细胞毒功能，而 $CD8^+CD28^-$ 细胞可抑制抗体产生以及同种异体抗原所诱导的细胞增殖效应。CD28 分子的主要功能有：①T细胞活化的辅助信号，抗 C28 可促进 PHA、ConA、抗 CD2McAb、抗 CD3McAb 等诱导 T 细胞增殖、活化的效应。②CD28 的天然配体是 B 细胞活化抗原 CD80 和 CD86，CD28 与 CD80 的结合是 T-B 细胞相互协作的主要方式，并刺激 B 细胞活化。

2. MHC 抗原　MHCⅠ类抗原表达在所有发育阶段的 T 细胞表面；静止 T 细胞无 MHCⅡ类抗原，但 T 细胞活化后即可表达。

3. 膜表面受体　T 细胞表面有多种受体，主要有以下几类。

(1) T 细胞受体（T cell receptor，TCR）：根据 TCR 多肽链结构不同可分为 α、β、γ 和 δ 四种多肽链，均由一个可变区（V 区）和一个恒定区（C 区）组成，与免疫球蛋白 V 区和 C 区的结构相似。TCR 异源双体的组成可分为 TCRαβ 和 TCRγδ 两种类型。TCRαβ 和 TCRγδ 均具有多态性，因此具有特异性识别抗原的功能，TCR 识别抗原后刺激信号是通过 CD3 分子传递的。CD4 阳性 TCRαβT 细胞可识别非己的 MHC Ⅱ类抗原，以及自身 MHC Ⅱ类抗原与外来抗原组成的复合物；CD8 阳性 TCRαβT 细胞则可识别非己的 MHCⅠ类抗原，以及自身 MHCⅠ类抗原与外来抗原组成的复合物。目前已知，TCRαβ 和 TCRγδ 两类 T 细胞的组织器官分布、表型、以及参与的功能有所差别。在正常外周血中，$CD4^+CD8^-$ 和 $CD4^-CD8^+$ 两个亚群 T 细胞主要为 TCRαβ 型，$CD4^-CD8^-$ T 细胞主要为 TCRγδ。以下疾病可见外周血或局部 TCRγδ 细胞数量或比例升高：①重症联合免疫缺陷、常见可变型免疫缺陷、Wiskott-Aldrich 综合征、DiGeorge 综合征等；②少数急性 T 细胞白血病、T 细胞恶性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、大颗粒淋巴细胞（LGL）白血病；③肾移植患者排异反应晚期；④

类风湿性关节炎患者关节腔滑液中；⑤经结核杆菌免疫后的局部淋巴引流液和麻风结节病灶中；⑥HIV 和 EBV 感染。

(2) 补体受体：T 细胞表面有 CR1 (CD35)，其生物学功能尚不明了。

(3) 病毒受体：CD4 分子胞膜外第一个结构域是 HIV 包膜 gp120 的受体，因此 HIV 可选择性感染 CD4 阳性 T 细胞。此外，人类嗜 T 细胞逆转录病毒 (human T lymphotropic retrovirus, HTLV) 或称人 T 细胞白血病病毒 (human T-cell leukemia virus, HTLV) 主要感染 T 细胞，与 T 细胞白血病发病有关。

(4) 刺激 T 细胞丝裂原：刺激 T 细胞的丝裂原有刀豆素 A (concanavalin A, ConA) 和植物血凝素 (phytohemagglutinin, PHA)。在临床上常用 PHA 来刺激人外周血 T 细胞，观察 T 细胞增殖的程度，称为淋巴细胞转化试验 (lymphocyte transformation test, LTT)，是一种细胞免疫功能的体外检测方法。

(5) 细胞因子受体 (cytokine receptor, CKR)：T 细胞表面表达多种细胞因子受体，如 IL-1R、IL-2R、IL-3R、IL-4R、IL-6R、IL-7R、IL-8R、IL-9R、IL-12R、TNF-αR、G-CSFR 和 TGF-βR 等。静止和活化 T 细胞表面细胞因子受体的数目和亲和力可有很大差别，如静止 T 细胞 IL-2R 一般只表达 β 链，T 细胞活化后可同时表达 IL-2R 的 α 链，并与 β 链、γ 链组成 IL-2 高亲和力受体。

此外，T 细胞表面还具有生长激素、雌激素、甲状腺素、肾上腺皮质激素、肾上腺素、前列腺素 E、胰岛素等激素受体，内啡肽、脑啡肽、P 物质等神经肽受体，5-羟色胺、多巴胺等神经递质受体。免疫细胞表面的激素、神经肽和神经递质受体是机体神经内分泌免疫网络中的一个重要环节。

(二) T 淋巴细胞亚群

应用 CD4 和 CD8 单克隆抗体可将外周淋巴器官或外周血中的 T 细胞分为 $CD4^+CD8^-$ 和 $CD4^-CD8^+$ 两个主要亚群。每个亚群因其某些表面标志和功能不同又可分为不同的功能亚群。

1. CD4 阳性细胞群　$CD4^+CD8^-$ T 细胞亚群对多种免疫细胞具有辅助作用，根据 CD4 阳性 T 细胞表面标志的差别以及辅助功能的不同，又可分为抑制细胞诱导亚群和辅助细胞诱导亚群(表 6-3-2)。

2. CD8 阳性细胞群　根据 CD28 阳性或阴性可将 $CD8^+$ 细胞分为细胞毒性 T 细胞 ($CD8^+CD28^+$) 和抑制性 T 细胞 ($CD8^+CD28^-$)。

表 6-3-2　抑制细胞诱导亚群和辅助细胞诱导亚群的比较

		抑制细胞诱导亚群	辅助细胞诱导亚群
表型	CD4	+	+
	CD45	CD45RA	CD45RO
	粘附分子	+	+ + +
刺激增殖	CD2McAb	+	+ + +
	CD3McAb	+	+ + +
	ConA	+ + +	+
	抗原刺激再次反应	−	+ + +
	同种异体抗原	+ + +	+ + +
	自身 MLC	+ + +	+
诱导和辅助功能			
	辅助 B 细胞产生抗体	±	+ + +
	诱导 Ts	+ + +	−
	诱导细胞介导的淋巴细胞溶解作用 (CML)	±	+ + +
细胞发育阶段		天然	记忆

(1) CTL：静止的 CTL 以前体细胞(precursor) (CTL-p) 形式存在。外来抗原进入机体被抗原提呈细胞 (APC) 加工处理，形成外来抗原与 APC 自身 MHC Ⅰ类抗原的复合物，被相应 CTL 细胞表面 TCR/CD3 所识别。在抗原刺激信号和 APC 释放的 IL-1 共同作用下，CTL-p 被活化。继而在 IL-2、IL-4、IL-6、IFN-γ 等细胞因子诱导下，迅速增殖，并分化为效应杀伤性 T 细胞 (effector CTL)，能杀伤具有特定的非己抗原 (如病毒抗原) 与自身 MHC Ⅰ类抗原复合物的靶细胞。从肿瘤组织周围分离获得的 CTL 称为肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL)。TIL 在体外加 IL-2 培养后，具有很强的杀伤肿瘤作用，目前已用于临床的肿瘤治疗。CTL 的杀伤效应目前认为主要是通过释放穿孔素、淋巴毒素等介导的。

1) 穿孔素 (perforin)：又称成孔蛋白 (pore-forming protein, PFP) 或溶细胞素 (cytolysin)，贮存于电子稠密胞浆颗粒，与补体 C9 有一定的同源性。在杀伤靶时，CTL 细胞脱颗粒，穿孔素从颗粒中释放，在 Ca^{2+} 存在下，插入靶细胞膜上，形成多聚穿孔素 (polyperforin)，为穿膜的管状结构。这种异常的通道使 Na^+、水分进入靶细胞内，K^+ 及大分子物质 (如蛋白质) 从靶细胞内流出，改变细胞渗透压，最终导致细胞溶解。此过程与补体介导的溶细胞过程类似，溶解细胞比较迅速。

2) 淋巴毒素 (lymphotoxin, LT)：又称肿瘤

坏死因子-β，LT可直接杀伤靶细胞，但杀伤过程较慢。

(2) Ts细胞：抑制性T细胞对免疫应答有重要的调节功能。抑制性T细胞功能的异常，常与自身免疫病、Ⅰ型超敏反应等的发生有关。

三、B淋巴细胞

（一）B细胞的膜表面分子

B细胞有多种膜表面分子，藉以识别抗原，介导免疫细胞和免疫分子相互作用，也是分离和鉴别B细胞的重要依据。

1. CD分子 成熟B细胞表达CD19、CD20、CD21和CD80等。

(1) CD19：是一种穿膜糖蛋白，与B细胞活化和信号的转导有关。

(2) CD21：又称2型补体受体（CR2）即EB病毒受体，是补体激活调节剂（regulators of complement activation, RCA）家族中的一员。CD21主要分布在成熟的B细胞、淋巴滤泡内树突状细胞、部分T细胞，此外，口咽、鼻咽以及宫颈上皮细胞也表达CD21分子。CD21的功能主要有：①促进B细胞增殖，CD21单抗可加强TPA刺激的B细胞增殖；②介导EBV转化B细胞，EBV与CD21结合后激活B细胞持续高水平表达CD21和CD23，CD23脱落后形成的可溶性CD23是自分泌的BCGF，与CD21结合并引起CD21分子的酪氨酸蛋白激酶活化，从而导致B细胞的转化和增殖；③病原微生物或蛋白质抗原上覆盖有C3dg时，可与淋巴滤泡内树突状细胞表面CD21结合，在诱导免疫记忆过程中起重要作用。

(3) CD80 (B7/BB1)：为单链穿膜蛋白，是B细胞活化抗原。CD28是CD80的配体，CD28与CD80的结合可同时引起T细胞和B细胞的活化，在T、B细胞协作中发挥重要作用。

2. MHC抗原 B细胞不仅表达MHCⅠ类抗原，而且表达较高比例和密度的MHCⅡ类抗原。除了浆细胞外，从前B细胞至活化B细胞均表达MHCⅡ类抗原。B细胞表面的MHCⅡ类抗原在B细胞与T细胞相互协作时起重要作用，还参与B细胞的抗原提呈作用。

3. 细胞膜表面受体

(1) 膜表面免疫球蛋白（surface membrane immunoglobulin, mIg)：这是B细胞特异性识别抗原的受体，也是B细胞重要的特征性标志。最近发现，mIg与Igα和Igβ两种多肽链（分别命名为CD79a和CD79b）共同与mIg形成BCR复合物。

(2) 补体受体（CR)：B细胞膜表面具有CR1和CR2。CR1（CD35）可与补体C3b和C4b结合，从而促进B细胞的活化。CR2（CD21）的配体是C3d，C3d与B细胞表面CR2结合亦可调节B细胞的增殖和分化。

(3) EB病毒受体：CR2（CD21）也是EB病毒受体，这与EB病毒选择性感染B细胞有关。在体外用EB病毒感染B细胞，可使B细胞永生化（immortalized）而建成B淋巴母细胞样细胞株，在人单克隆抗体技术和免疫学中有重要应用价值。在体内，EB病毒感染与传染性单核细胞增多症、Burkitt淋巴瘤以及鼻咽癌等的发病有关。

(4) 丝裂原受体：美洲商陆丝裂原（pokeweed mitogen, PWM）对T细胞和B细胞均有致有丝分裂作用。在小鼠，脂多糖（lipopo lysaccharide, LPS）是常用的丝裂原。此外，金黄色葡萄球菌Cowan Ⅰ株因含有金黄色葡萄球菌A蛋白（staphylococcal protein A, SPA），可通过与mIg结合刺激人B细胞的增殖。

(5) 细胞因子受体：B细胞的细胞因子受体主要有IL-1R、IL-2R、IL-4R、IL-5R、IL-6R、IL-7R、IL-11R、IL-12R、IL-13R、IL-14R、IFN-γR、TNF-αR和TGF-βR等。

（二）B细胞的分化

B细胞的分化过程主要可分为前B细胞、不成熟B细胞、成熟B细胞、活化B细胞和浆细胞五个阶段。其中前B细胞和不成熟B细胞的分化是抗原非依赖性的，其分化过程在骨髓中进行。抗原依赖阶段是指成熟B细胞在抗原刺激后活化，并继续分化为合成和分泌抗体的浆细胞，这个阶段的分化主要是在外周免疫器官中进行的。

1. 前B细胞（pre-B cell） 前B细胞是由淋巴干细胞分化而来，只存在于骨髓和胎肝等造血组织，胞浆中可检测到IgM的重链μ链，但无轻链，也无mIg的表达，因此缺乏对抗原的反应能力。末端脱氧核苷酸转移酶（terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT）以及共同型急性淋巴母细胞白血病抗原（common acute lymphoblastic leukaemia antigen, CALLA）即CD10可表达在前B细胞，进入不成熟B细胞后这两种标志即消失，因此TdT和CD10标志可用于区分前B细胞与B细胞。CD19、CD20和MHCⅡ类抗原在此阶段开始表达。

2. 不成熟B细胞（immature B cell） 不成熟B细胞开始表达mIgM，如与抗原结合则产生负应

答，这是形成自身免疫耐受的机制之一。不成熟 B 细胞 CD19、CD20 和 MHCⅡ类抗原表达量增加，并可开始表达 CD21 抗原。

3. 成熟 B 细胞（mature B cell） 骨髓中发育成熟的 B 细胞经血液迁移至外周淋巴器官，此时膜表面同时表达 mIgM 和 mIgD，mIgD 的表达防止了 B 细胞与抗原结合后所引起的免疫耐受。成熟 B 细胞表达补体受体 1（CR1）、丝裂原受体以及多种细胞因子受体。

4. 活化 B 细胞（activated B cell） 成熟 B 细胞被相应抗原或多克隆刺激剂刺激后成为活化 B 细胞，继而发生增殖和分化。在此过程中，mIg 水平逐渐降低，而分泌型 Ig 逐渐增加，并可发生免疫球蛋白基因重链类别的转换。活化 B 细胞中的一部分可分化为小淋巴细胞，停止增殖和分化，并可存活数月至数年，当再次与同一抗原接触时，很快发生活化和分化，产生抗体的潜伏期短，抗体水平高、维持时间长，这种 B 细胞称为记忆 B 细胞（memory B cell）。

5. 浆细胞（plasma cell, PC） 又称抗体分泌细胞。成熟 B 细胞接受抗原刺激后，在抗原提呈细胞和 T_H 细胞的协同下成为活化 B 细胞，进而分化为浆细胞，合成和分泌各类免疫球蛋白，同时表达 PC-1（plasma cell antigen-1）等浆细胞特异性标志，而 mIg、MHC Ⅱ类抗原、CD19、CD20、CD21 等标记消失。

四、NK 细胞

自然杀伤细胞（natural killer cell, NK） 是机体重要的免疫细胞，不仅与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关，而且在某些情况下参与超敏反应和自身免疫性疾病的发生。一般认为 NK 细胞直接从骨髓中衍生，其发育成熟依赖于骨髓的微环境。NK 细胞主要分布于外周血中，占 PBMC 的 5%～10%，脾脏、淋巴结和骨髓中也有 NK 细胞活性，但水平较外周血低。

（一）NK 细胞的表型

与 T 细胞、B 细胞相比，NK 细胞表面标志的特异性是相对的。人 NK 细胞 mIg 阴性，部分 NK 细胞 CD2、CD3 和 CD8 阳性，表达 IL-2 受体 β 链（CD122）。目前常用于检测 NK 细胞的标记有 CD16、CD56、CD57、CD69、CD94 和 CD158a、CD158b 和 CD161。

（二）NK 细胞的生物学活性

1. 自然杀伤活性 由于 NK 细胞的杀伤活性无 MHC 限制性，不依赖抗体，因此称为自然杀伤活性。NK 细胞胞浆丰富，含有较大的嗜天青颗粒，颗粒的含量与 NK 细胞的杀伤活性呈正相关。NK 细胞的靶细胞主要有某些肿瘤细胞、病毒感染细胞、某些自身组织细胞、寄生虫等。参与 NK 细胞自然杀伤效应的介质主要有穿孔素、NK 细胞毒因子和 TNF 等。

（1）穿孔素：穿孔素是一种具有杀伤细胞活性的介质。IL-2 可提高穿孔素基因的转录。IL-6 可以促进 IL-2 对穿孔素基因转录的诱导作用。

（2）NK 细胞毒因子：NK 细胞可释放可溶性 NK 细胞毒因子（NK cytotoxic factor, NKCF），NKCF 与靶细胞表面 NKCF 受体结合后可选择性杀伤和裂解靶细胞。

（3）TNF：活化的 NK 细胞可释放 TNF-α 和 TNF-β，TNF 通过①改变靶细胞溶酶体的稳定性，导致多种水解酶外漏；②影响细胞膜磷脂代谢；③改变靶细胞糖代谢，使组织中 pH 降低；④激活靶细胞核酸内切酶，降解基因组 DNA，从而引起程序性细胞死亡杀伤靶细胞。TNF 引起细胞死亡过程要明显慢于穿孔素溶解细胞的过程。

2. ADCC（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity） NK 细胞表面具有 IgG Fc 段受体，在针对靶细胞的特异性 IgG 抗体介导下可杀伤相应靶细胞。

3. 分泌细胞因子 活化的 NK 细胞可合成和分泌多种细胞因子，如 IFN-γ、IL-3、GM-CSF、M-CSF、INF-α 和 TNF-β 等，发挥免疫调节、造血或直接杀伤靶细胞等功能。

第二节 细胞因子及其受体

细胞因子是多种细胞所分泌的能调节细胞生长分化，调节免疫功能，参与炎症发生和创伤愈合的小分子多肽的统称。免疫球蛋白、补体不包括在细胞因子之列。

一、细胞因子的种类

细胞因子可根据其主要功能的不同而进行分类。

（1）白细胞介素（interleukin, IL）：由淋巴细胞、单核细胞或其它细胞产生的细胞因子，在细胞间相互作用、免疫调节、造血以及炎症过程中起重要调节作用，凡命名的白细胞介素其 cDNA 基因克隆和表达均已成功，目前已报道 IL-1～IL-16。

（2）集落刺激因子（colony stimulating factor,

CSF)：根据不同细胞因子刺激造血干细胞或分化不同阶段的造血细胞在半固体培养基中形成不同的细胞集落，分别命名为G（粒细胞）-CSF、M（巨噬细胞）-CSF、GM（粒细胞、巨噬细胞）-CSF、Multi（多重）-CSF（IL-3）等。不同CSF不仅可刺激不同发育阶段的造血干细胞和祖细胞增殖和分化，还可促进成熟细胞的功能。

(3) 干扰素（interferon，IFN)：1957年发现，某一种病毒感染的细胞能产生一种物质，可干扰另一种病毒的感染和复制，因此而得名。根据干扰素产生的来源和结构不同，可分为IFN-α、IFN-β和IFN-γ，它们分别由白细胞、成纤维细胞和活化T细胞所产生。各种不同的IFN生物学活性基本相同，具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等作用。

(4) 肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF)：最初发现这种物质能引起肿瘤组织坏死。根据其产生来源和结构不同，可分为TNF-α和TNF-β两类，前者由单核/巨噬细胞产生，后者由活化T细胞产生，大剂量TNF-α可引起恶病质，因而TNF-α又称恶病质素（cachectin)。

(5) 转化生长因子-β家族(transforming growth factor-β family, TGF-β family)：由多种细胞产生。该家族成员主要包括TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3以及骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)等。

(6) 趋化因子家族（chemokine family)：包括两个亚族：①C-X-C/α亚族，主要趋化中性粒细胞，主要的成员有IL-8、黑素瘤细胞生长刺激活性(GRO/MGSA)、血小板因子-4（PF4)、炎症蛋白10（IP-10)、ENA-78；②C-C/β亚族，主要趋化单核细胞，这个亚族的成员包括巨噬细胞炎症蛋白1α（MIP-1α)、MIP-1β、RANTES、单核细胞趋化蛋白-1)（MCP-1/MCAF)、MCP-2、MCP-3等。

(7) 其它细胞因子：如表皮生长因子(EGF)、血小板衍生的生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、IGF-Ⅱ、白血病抑制因子(LIF)、神经生长因子(NGF)、抑瘤素M(OSM)、血小板衍生的内皮细胞生长因子(PD-ECGF)、转化生长因子-α(TGF-α)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)等。

二、细胞因子的作用特点及生物学活性

(一) 细胞因子的作用特点

细胞因子的种类繁多，作用广泛，但众多的细胞因子有以下共同的作用特点。

(1) 绝大多数细胞因子为分子量小于25kDa的糖蛋白，多数细胞因子以单体形式存在。大多数编码细胞因子的基因为单拷贝基因（IFN-α除外)，并由4～5个外显子和3～4个内含子组成。

(2) 主要与调节机体的免疫应答、造血功能和炎症反应有关。

(3) 通常以旁分泌（paracrine）或自分泌（autocrine）形式作用于附近细胞或细胞因子产生细胞本身。在生理状态下，绝大多数细胞因子只在产生的局部起作用。

(4) 高效能作用，一般在pM（10^{-12}M）水平即有明显的生物学作用。

(5) 通过结合于细胞表面的相应高亲和力受体发挥作用。

(6) 多细胞来源，一种IL可由多种不同的细胞在不同条件下产生，如IL-1除由单核细胞、巨噬细胞或巨噬细胞系产生外，B细胞、NK细胞、成纤维细胞、内皮细胞、表皮细胞等在某些条件下均可合成和分泌IL-1。

(7) 多重的调节作用，细胞因子不同的调节作用与其本身浓度、作用靶细胞的类型以及同时存在的其它细胞因子种类有关。有时动物种属不一，相同的细胞因子的生物学作用可有较大的差异，如人IL-5主要作用于嗜酸性粒细胞，而小鼠IL-5还可作用于B细胞。

(8) 重叠的免疫调节作用，如IL-2、IL-4、IL-9和IL-12都能维持和促进T淋巴细胞的增殖。

(9) 以网络形式发挥作用，主要是通过以下三种方式：①一种细胞因子诱导或抑制另一种细胞因子的产生，如IL-1和TGF-β分别促进或抑制T细胞产生IL-2；②调节同一种细胞因子受体的表达，如高剂量IL-2可诱导NK细胞表达高亲和力IL-2受体；③诱导或抑制其它细胞因子受体的表达，如TGF-β可降低T细胞IL-2受体的数量，而IL-6和IFN-γ可促进T细胞IL-2受体的表达。

(10) 与激素、神经递质共同组成了细胞间信号分子系统。

(二) 细胞因子的生物学作用

1. 白细胞介素的种类和主要生物学活性（参见表6-3-3)。

2. 集落刺激因子 包括G-CSF、M-CSF、GM-CSF、IL-3。有人将IL-5称为嗜酸性粒细胞集落刺激因子（Eo-CSF)。此外，干细胞因子（SCF)、IL-1、IL-6和IL-11在骨髓多能干细胞早期分化中也有重要的作用。

表 6-3-3　白细胞介素（IL）种类和主要生物学活性

IL	主要产生细胞	氨基酸数目	分子量(kDa)	主要生物学活性
IL-1	单核细胞 巨噬细胞	IL-1α159 IL-1β153	17.5 17.3	(1) 促进胸腺细胞、T细胞活化、增殖和分化 (2) 增强 CTL 和 NK 杀伤活性 (3) 协同 IL-4 刺激 B 细胞增殖、分化和 Ig 产生 (4) 协同 CSF 促进造血功能 (5) 刺激干细胞产生 SCF
IL-2	活化 T 细胞	133	15.5	(1) 促进活化 T 细胞增殖、分化和产生细胞因子 (2) 增强 CTL、NK 和 LAK 杀伤活性 (3) 促进 B 细胞增殖、分化和 Ig 分泌 (4) 活化巨噬细胞
IL-3	活化 T 细胞	133	15	(1) 促进多能干细胞、定向祖细胞、髓样、红样、巨核、前单、单核、中性、嗜酸、肥大细胞增殖和分化 (2) 促进 T 细胞增殖 (3) 增强外周血 PMN、Mϕ、Eo 的数量，促进嗜酸性粒细胞 ADCC
IL-4	活化 T 细胞(T_H2)	129	20	(1) 促进活化 B 细胞增殖、Ig 产生和类别转换为 IgE 和 IgG1 (2) T 细胞生长因子 (3) 促进肥大细胞增殖 (4) 增强巨噬细胞功能 (5) 协同 CSF 刺激造血细胞
IL-5	活化 T 细胞(T_H2)	115×2	45	(1) 诱导 B 细胞分化为 Ig 分泌细胞、IgA 合成 (2) 协同 IL-2 促进 CTL 分化 (3) 促进 Eo 激活、增殖和分化
IL-6	单核细胞 巨噬细胞 成纤维细胞	184	26	(1) 刺激 T 细胞、B 细胞、杂交瘤细胞和干细胞增殖 (2) 促进 B 细胞 Ig 产生 (3) 促进 CTL、NK、干细胞和巨核细胞分化
IL-7	骨髓和胸腺中基质细胞	152	25	(1) 刺激 B 细胞前体、前 B 细胞的增殖 (2) 促进前 T 细胞、胸腺细胞和 T 细胞增殖 (3) 诱导 LAK 活性
IL-8	单核细胞 内皮细胞	69,72,77,79	8～10	趋化中性、嗜碱性粒细胞和 T 细胞
IL-9	活化 T 细胞	126	14.2	(1) T 细胞生长因子 (2) 协同 IL-3 刺激肥大细胞
IL-10	活化 T 细胞(T_H2)	160×2	35～40	(1) 抑制 T_H1 细胞分泌细胞因子 (2) 促进胸腺细胞和肥大细胞增殖 (3) 协同 IL-2 促进 CTL 分化
IL-11	基质纤维样细胞	178	23	(1) 促进 B 细胞 Ig 分泌 (2) 促进浆细胞瘤生长 (3) 协同 IL-3 等刺激骨髓干细胞和巨核细胞生长
IL-12	B 细胞	197/306	35/40	(1) 协同 IL-2 促进 CTL、NK、LAK 分化 (2) 促进 PHA 活化 T 细胞增殖 (3) 促进 B 细胞 Ig 产生和类型转换
IL-13	活化 T 细胞	112	17	(1) 刺激 B 细胞增殖和 CD23 表达 (2) 抑制单核/巨噬细胞炎症性细胞因子产生
IL-14	活化 T 细胞 B 淋巴瘤	483	60	(1) 刺激活化 B 细胞增殖 (2) 抑制丝裂原诱导的 B 细胞 Ig 的分泌

体内应用 CSF 可提高循环血液中的血细胞，纠正贫血，减少感染等并发症，可明显改善症状，降低病死率。其主要适应症是下列原因引起的血细胞减少：①肿瘤化疗、放疗引起的血细胞减少；②骨髓移植后重建造血功能；③再生障碍性贫血以及慢性肾衰、肿瘤及失血引起的贫血；④艾滋病、骨髓发育异常综合征（MDS）患者的血细胞减少；⑤烧伤等。

3. 干扰素　目前已知干扰素并不能直接杀伤病毒，而是诱导宿主细胞产生数种酶，干扰病毒的

基因转录或病毒蛋白组分的翻译。

(1) IFN-α和IFN-β：IFN-α和IFN-β有许多相似之处，如：①两种IFN基因来自同一个祖先基因（common ancester gene）；②由相同的细胞在相同的刺激物诱导下产生；③结合相同的受体，并发挥相似的生物学效应。IFN-α/β以往称为Ⅰ型IFN，主要由白细胞、成纤维细胞等在细菌、DNA或RNA病毒、Poly I:C、多核苷酸等刺激物诱导下产生。IFN-α/β在pH2或pH11以及热（56℃）条件下仍稳定，而IFN-γ则很易丧失活性。IFN-α分子不同亚型由166～172个氨基酸组成，无糖基，分子量约19kDa左右。人IFN-β分子含166个氨基酸，有糖基，分子量为23kDa。

IFN-α/β的生物学作用主要有以下几个方面。

1）抗病毒作用：IFN-α/β具有广谱的抗病毒作用，其作用机理是：①抑制某些病毒的吸附、脱衣壳和最初的病毒核酸转录、病毒蛋白合成以及成熟病毒的释放；②通过活化的NK、CTL和巨噬细胞杀伤病毒感染靶细胞。

2）抑制某些细胞的生长：如抑制成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞和造血细胞的增殖，其机理可能是使细胞周期停留在G_0/G_1期，降低DNA合成，下调c-myc、c-fos等细胞原癌基因转录水平，下调某些生长因子受体表达等。

3）免疫调节作用：促进大多数细胞MHC Ⅰ类抗原的表达，活化NK细胞和CTL。

4）抑制和杀伤肿瘤细胞：IFN-α/β杀伤肿瘤细胞主要是通过促进机体免疫功能，增强巨噬细胞、NK和CTL的杀伤效应。

(2) IFN-γ：IFN-γ主要由活化T细胞产生。抗原、PHA或ConA刺激T细胞分泌IFN-γ，活化NK细胞也可产生IFN-γ。人IFN-γ受体分布广泛，具有种属特异性。

IFN-γ生物学作用有较严格的种属特异性，人IFN-γ只作用于人或灵长目动物的细胞。其主要的生物学活性有：

表6-3-4 CSF的种类、生物学功能及临床应用

CSF	分子量(kDa) 鼠	人	主要产生细胞	主要集落刺激作用	促进吞噬细胞功能	临床治疗疾病	使用情况
G-CSF (CSF-β)	25	30	Mo、En、Fb	髓样、中性粒细胞集落形成、分化成熟	PMN的吞噬和杀伤功能，ADCC	增加化疗作用，艾滋病，白血病，再生障碍性贫血	FDA已批准
M-CSF (CSF-1)	70 (同源二聚体)	45	Mo、En、Fb	前单核、单核	Mϕ吞噬和细胞毒功能，ADCC，促进IL-1、TNF-α的产生	癌症，骨髓移植	Ⅰ期临床试验
GM-CSF (CSF-α, CSF-2)	23	22	Tact、Fb、En、Mo	多能干细胞、髓样干细胞、单核、嗜酸、中性粒细胞增殖	增加Mϕ、Mo、PMN、Eo的数量，提高吞噬功能	化疗所致中性粒细胞减少症，异体和自体骨髓移植，再生障碍性贫血，烫伤	FDA已批准
IL-3 (multi-CSF)	25	18	Tact	多能干细胞、多种定向祖细胞、前髓、髓样、红样、巨核、前单、单核、中性、嗜酸、肥大细胞	体内注射IL-3增加外周血中PMN、Mo、Eo的数量，促进Eo ADCC	骨髓功能衰竭，血小板减小	Ⅰ、Ⅱ期临床试验

Mo：单核细胞；Mϕ巨噬细胞；Eo：嗜酸性粒细胞；En：内皮细胞；Fb：成纤维细胞；Tact：活化T细胞

1）诱导：多种细胞表达MHCⅡ类抗原。此外，IFN-γ可上调内皮细胞ICAM-1（CD54）表达，促进巨噬细胞FcγR表达，协同诱导TNF并促进巨噬细胞杀伤病原微生物。

2）促进LPS体外刺激小鼠B细胞分泌IgG2a，降低IgG2b、IgG3和IgE的产生；抑制由IL-4诱导的小鼠B细胞增殖、IgG1和IgE产生以及FcεRⅡ表达；促进SAC诱导的人B细胞的增殖。

3）协同IL-2诱导LAK活性，促进T细胞IL-2R表达。

4）诱导急性期蛋白合成，诱导髓样细胞分化。

(3) IFN的临床应用：IFN是第一个应用于临床的基因工程产品，主要用于肿瘤、病毒性感染等治疗。

1）治疗病毒性感染：IFN对慢性活动性乙型肝炎、慢性活动性丙型肝炎、单纯疱疹病毒性角膜炎、带状疱疹、慢性宫颈炎、肛门-生殖器扁平湿疣、尖锐湿疣、新生儿巨细胞病毒性脑炎以及鼻病毒和冠状病毒引起的普通感冒等有一定疗效。

2）抗肿瘤：IFN对多种肿瘤有良好的近期疗效，如毛细胞白血病、慢性髓样白血病、淋巴瘤、

Kaposi肉瘤、黑色素瘤、皮肤癌、肾肉瘤、神经胶质瘤和骨髓瘤等。

3）其它：如类风湿性关节炎、Behcet综合征和慢性肉芽肿等。

三、细胞因子受体

细胞因子发挥广泛多样的生物学功能是通过与靶细胞膜表面的受体相结合，并将信号传递到细胞内。

（一）细胞因子受体的分类及结构

根据细胞因子受体cDNA序列以及受体胞膜外区氨基酸序列的同源性和结构特征，可将细胞因子受体分为四种类型：

1.免疫球蛋白超家族 该家族成员胞膜外部分均具有一个或数个Ig样结构域，如IL-1Rt Ⅰ（CD121a）、IL-1Rt Ⅱ（CD121b）、IL-6Rα链（CD126）、gp130（CD130）、G-CSFR、M-CSFR（CD115）、SCFR（CD117）和PDGFR等。

2.造血细胞因子受体超家族（haemopoietic cytokine receptor superfamily）可分为红细胞生成素受体超家族（erythropoietin receptor superfamily, ERS）和干扰素受体家族。

(1) ERS：ERS所有成员胞膜外部分与红细胞生成素（erythropoietin, EPO）受体在氨基酸序列上有较高的同源性，分子结构上也有较大的相似性。属于ERS的成员有EPO R、IL-2Rβ链（CD122）、IL-2Rγ链、IL-3Rα链（CD123）、IL-3Rβ链、IL-4R（CD124）、IL-5Rα链、IL-5Rβ链、IL-6α链（CD126）、gp130（CD130）、IL-7R、IL-9R、IL-12 40kDa亚单位，G-CSFR、GM-CSFRβ链、LIFR等。

(2) 干扰素受体家族：其成员有IFN-α/βR和IFN-γR，其结构与红细胞生成素受体家族相似。

3.神经生长因子受体超家族 其结构特点是胞膜外区由3～4个约40个氨基酸富含Cys的区域所组成。属于该家族成员的除神经生长因子受体（NGFR）外，还有TNF-R Ⅰ（CD120a）、TNF-R Ⅱ（CD120b）、CD30、CD40、CD27和Fas（CD95）。

4.趋化因子受体家族部分趋化因子的受体结构已基本搞清，它们都属于G蛋白偶联受体（GTP-binding protein coupled receptor），有7个穿膜区。已发现的趋化因子受体有IL-8RA、IL-8RB、MIP-1α/RANTES R、MCP-1R和红细胞趋化因子受体。

（二）可溶性细胞因子受体

在自然状态下，除膜结合细胞因子受体（mCKR）外，还有一种可溶性细胞因子受体（soluble cytokine receptor, sCK-R）。

1. sCK-R的产生 大多sCK-R来自膜受体的脱落，因此将膜受体阳性细胞溶解是获得sCK-R的一种方法。大多数sCK-R氨基酸序列与mCK-R胞膜外区同源，只缺少跨膜区及胞浆区。另一种产生sCK-R的机理是通过受体mRNA不同剪接，产生分泌型mRNA，翻译后直接分泌到细胞外，如sIL-4R、sIL-5Rα链、sIL-6Rα链、sIL-7R以及sG-CSFR等。

2. sCK-R的生物学作用 多数sCK-R与相应细胞因子的亲和力较mCK-R为低，可能与sCK-R为单链结构或缺少某些区域有关。sCK-R通过不同机制发挥其独特的免疫学功能：①作为细胞因子转运蛋白，将细胞因子运至机体有关部位；②是膜受体正常代谢途径，有利于处于活化状态细胞恢复至正常水平；③竞争性地结合mCK-R相应配体，抑制mCK-R所介导的生物学作用。

3. sCK-R与临床 检测某些sCK-R水平可辅助临床对某些疾病的早期诊断，了解病程的发展与转归，并可以对患者免疫功能状态及预后进行评估。如sIL-2R在血清及其他体液中水平的变化与临床多种疾病如器官移植排斥反应、病毒性感染、恶性肿瘤、创伤及自身免疫病等的病情、病程密切相关。最近，应用IL-1R基因工程产品治疗关节炎、糖尿病以及防治器官移植后排斥等已进入临床验证。

（金伯泉）

参考文献

1. 陈璋，沈德诚，汤美华．第五届国际人类白细胞分化抗原会议简介．单克隆抗体通讯，1994，10（3）:70
2. Andrew JH, et al. Circulation adhesion molecules in disease. Immunol Today, 1993, 14（10）:506
3. Cosman D, et al. A new cytokine receptor superfamily. TIBS, 1990, 15 July:265
4. Hogg N. The leukocyte integrins. Immunol Today, 1989, 10（4）:111
5. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. Cell, 1992, 69:11
6. Picker LJ. Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. Annu Rew Immunol, 1992, 10:561
7. Pinto A, et al. New molecules burst at the leukocyte surface A comprehensive review based on the 5th international

workshop on leukocyte differentiation antigen. Boston, USA. 3-7 November 1993. Leukemia, 1994, 8 (3): 347

8. Ralop O. A Summary of cytokine aspects of the international symposium of molecular hematology. Lymphokine and cytokine Research, 1991, 10 (1):77

9. Robertson MJ and Ritz J. Biology and clinical relevance of human natural killer cells. Blood, 1990, 76 (12):2421

10. Taub DD and Oppenheim JJ. Review of The chemokine meeting the third international symposium of chemotactic cytokines. Cytokine, 1993, 5 (3):175

第四章　补体系统和炎症

第一节　概　　述

19世纪末，在研究溶菌现象时，补体即被作为新鲜血清中某种单一成分而被发现和命名。通过长期深入的研究，目前已知它是由近40种蛋白质组成的多分子系统，故名补体系统。根据各分子的功能不同，可将它们分为三组。第一组为补体系统固有成分，共14个蛋白分子，即C1（含三个亚组分：C1q、C1r和C1s）、C2～C9、B因子、D因子和P因子。第二组为调节与控制补体活化的分子，其中属于可溶性血清蛋白分子的有：C1抑制物(C1INH)、C4结合蛋白（C4bp）、H因子、I因子(C3bINA)、血清羧肽酶N、S蛋白（C8结合蛋白，C8bp)、Sp40/40；属于膜结合性蛋白分子的有：膜辅因子蛋白(MCP)、促衰变因子(DAF)、CD59及同种限制因子(HRF)。第三组为补体受体分子，包括C1q受体(C1q-R)、Ⅰ～Ⅴ型补体受体(CR1～CR5)、C3α受体(C3α-R)及C5α受体(C5α-R)等。

在正常生理情况下，绝大多数补体固有分子均以酶原或非活化形式存于血清中。当受到某种激活剂的作用后，即出现一系列级联反应，各种补体成分依次活化，最终产生溶细胞效应。补体分子在活化过程中不断形成具有酶活性的分子（可在其字母上加一横线表示，例如具有酶活性的C1可用$C\overline{1}$或$C\overline{1s}$表示），也可由其裂解片段组装成具有酶活性或其它活性的复合体（例如$C\overline{4b2b}$、$C\overline{4b2b3b}$、$C\overline{3bBb}$、C5b～9等）。

补体系统是一个具有高度生物学活性和快速放大的系统，可直接或间接产生多种生物学效应，主要为促进吞噬和溶解靶细胞（针对侵入的病原体），从而表现出强大的免疫防御功能。另一方面，它们也能引起炎症，并能影响血浆中凝血、纤溶和激肽系统，导致组织损伤。此外，它们还参与免疫调节。因此，补体系统是机体免疫系统的一个重要的组成部分。

自80年代以来，由于分子生物学的迅速发展，对补体的研究已从蛋白质水平进入基因水平。迄今为止，对绝大多数补体成分已成功地进行了cDNA克隆化，获得了大量基因序列和氨基酸序列的资料，从而有可能对补体分子的结构与功能进行深入的探讨，有可能从基因水平对补体系统分子间的同源性进行计算机分析，并有可能从基因水平阐明补体的多态性和遗传缺陷的分子基础。

第二节　补体系统的分子结构与功能

一、补体固有分子

补体固有分子分别由肝细胞、巨噬细胞、肠粘膜上皮细胞及脾细胞等产生，其化学组成均为糖蛋白，约占血浆球蛋白总量的10%（W/W），其中以C3含量最高（1～1.2mg/ml），D因子最低（1μg/ml）。分子量差异很大，以C1q最大（460kD），D因子最小（25kD）。绝大多数分子的电泳迁移率属β球蛋白，少数为α或γ球蛋白。目前对其结构和功能已有较深入的了解，见表6-4-1。

二、补体调节分子

补体级联反应的调控包括两个方面，即自身衰变失活及血浆中或细胞膜上一些抑制物的灭活作用。前者指已活化的补体分子片段均不稳定，如不及时与靶细胞结合，即迅速衰变失活；后者是指通过抑制物的作用，使已活化的分子失去膜结合活性。各种补体调节分子的特性见表6-4-2。

三、补体受体分子

补体受体是表达于各种类型细胞膜上的糖蛋白分子，其主要功能在于识别补体分子酶解片段，并将信号转入细胞内，诱导细胞应答。补体激活后所产生的一系列生物效应大多是由补体受体介导的。另一方面，如前所述，补体受体对补体活化亦可产生调节作用。不同类型的细胞可具有不同的或多种补体受体，其表达程度亦有所不同。各种补体受体分子的特性见表6-4-3。

四、关于补体分子的遗传学

已知C4是由C4A和C4B两个基因座位编码，因此血清中有两个类型，即C4A和C4B，两者均

表 6-4-1 补体系统固有成分的结构与功能

补体成分	分子量 (kD)	血清浓度 (μg/ml)	亚单位链每条分子量 (kD)	激活产物	生物学功能
经典途径(CP)					
C1	900				启动 CP 活化
C1qr2s2					
C1q	410	75	A6 条;24		识别 IgG、IgM Fc 的补体结合点
			B6 条;23		
			C6 条;22		
C1r	85	50	1	$C\bar{1r}$	$C\bar{1r}$是一种丝氨酸蛋白酶;裂解 C1s
C1s	85	50	1	$C\bar{s}$	$C\bar{s}$是一种丝氨酸蛋白酶;裂解 C4、C2
C4	210	200~500	α1 条;90	C4a	C4a 有弱的过敏毒素作用
			β1 条;78 γ1 条;33	C4b	C4b 是 CP 中 C3 和 C5 转化酶的组成成分;有促吞噬、参与防止 IC 沉积、中和病毒、免疫识别、免疫自稳等作用
C2	110	20	1	C2a	C2a 有弱的过敏毒素作用
				C2b	C2b 是 CP 中 C3 和 C5 转化酶的组成成分
C3	195	550~1200	α1 条;110	C3a	C3a 有过敏毒素作用、趋化作用及抑制抗体反应
(亦参与 AP)			β1 条;85	C3b	C3b 是 CP 中 C5 转化酶和 AP 中 C3 和 C5 转化酶的组成成分;有调理吞噬、免疫粘附及免疫调节作用
旁路途径(AP)					
β因子	95	200	1	Ba	抑制人 B 细胞增殖
				Bb	丝氨酸蛋白酶,AP 中 C3 和 C5 转化酶的组成成分
D因子	25	1~2	1	$\bar{D}$	丝氨酸蛋白酶,以活性形式存在于血浆中,裂解 B因子
P 因子(备解素)	220	25	4条,各 55		加固C3b与Bb间的结合并封闭H因子的抑制作用,稳定 AP 中的 C3 和 C5 转化酶
末端成分					
C5	190	70	α1 条,115	C5a	强的过敏素作用、趋化作用
			β1 条; 85	C5b	促代谢作用及免疫调节作用,形成 C 5b67,具有趋化作用,启动 MAC 组装
C6	128	60	1		组成 MAC 的成分,触发淋巴细胞母细胞化
C7	121	60	1		组成 MAC 的成分
C8	155	60	α1 条; 64		组成 MAC 的成分,促进 C9 聚合
			β1 条; 64		
			γ1 条; 22		
C9	79	60	1		组成 MAC 的成分,可聚合形成膜孔道

MAC:攻膜复合体

具有高度多态性。已发现 C4A 有 13 个同种异型,C4B 有 22 个同种异型。我国学者在检查 180 例汉族人中发现 C4A 有 5 个同种异型,C4B 有 6 个同种异型。C4 基因常有不表达情况,称为零基因(null gene),在血清中查不到其产物,常用 QO(quantity zero)表示。C4AQO 相当多见,有好发自身免疫病的倾向。C2 也有多态性,由 C2A、C2B 和 C2C 三个等位基因编码。C3 有两种较常见的同种异型,即 C3S 和 C3F,其基因定位于第 19 对染色体上。编码 C6 的两个等位基因,C6A 和 C6B 已经确定。C7 在白种人几乎不显多态性,但在东方人则有高度多态性。C7 的 cDNA 已克隆成功,发现其与 C8 和 C9 有同源性。

C4、C2 和 B 因子的基因定位于人第六对染色体短臂主要组织相容性复合体的 HLA-B 和-DR 座位之间,被称为Ⅲ类组织相容性基因。C4、C2 和 B 因子之间有一定的分子结构同源性,特别是 C2 和 B 因子的同源性更高,它们的分子功能区是相同的。与 C4b 和 C3b 相互作用的许多调节蛋白的基因是连锁的,定位于第 1 对染色体上,属于一个超家族,编码 H 因子、C4bp、DAF、CR1 和 CR2。此超家族的基因产物具有由 60 个氨基酸组成的短同源性重复单位(SCR),它在分子结构中可多次重复出现参见(表 6-4-2)。

表 6-4-2 补体调节分子的特性

调节分子	分子量（kD）（分子特征）	血清浓度（μg/ml）或细胞分布	特异性相互作用的分子	生物学活性
可溶性血清蛋白分子：				
C1INH	104（丝氨酸蛋白酶）	200	$C\overline{1r}$，$C\overline{1s}$	与$C\overline{1r}$和$C\overline{1s}$共价结合，使C1失活 与C1结合，阻止其自发激活，抑制激肽释放酶、纤溶酶及凝血因子Ⅺa、Ⅻa
C4bp	550（8个SCR）	250	C4b	加速$C\overline{4b2b}$的衰变 作为辅助因子促进I因子裂解C4b
H因子	150（20个SCR）	480	C3b	加速$C\overline{3bBb}$的衰变 作为辅助因子，促进I因子裂解C3b
I因子	88	35	C4b，C3b	利用C4bp、H因子、CR1或MCP作为辅助因子，裂解和灭活C4b和C3b
过敏毒素灭活剂	310（羧肽酶N）	35	C3a、C4a C5a	水解C末端精氨酸残基，灭活过敏毒素
S蛋白	83(体外粘连蛋白)	505	C5b-7	与C5b-7结合，防止MAC插入膜内
SP40/40	80（异二聚体）	50	C5b-9	调控MAC的组装
膜蛋白分子：				
MCP（CD46）	45～70（4个SCR）	除红细胞外的血细胞、上皮细胞、内皮细胞	C3b、C4b	辅助I因子裂解C3b和C4b
DAF	70（4个SCR）	绝大多数血细胞	C4b2b C3bBb	与C4b结合，抑制C3转化酶形成，促进已形成的C3转化酶解离
HRF（C8bp）	65	红细胞、淋巴细胞单核细胞、中性粒细胞、血小板	C8、C9	抑制无关细胞溶解（反应性溶解）阻断C9与C8结合，防止MAC插入自身细胞膜和溶解，作用限于同种的C9、C8
MIRL（CD59）	18	红细胞、淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞、血小板	C7、C8	抑制无关细胞溶解，阻断C7、C8与C5b、6结合和细胞溶解，作用限于同种的C7、C8

SCR：短同源性重复单位；MAC：攻膜复合体；C4bp：C4结合蛋白；MCP：膜辅因子蛋白；DAF：促衰变因子；HRF：同种限制因子；MIRL：膜反应性溶破抑制物

表 6-4-3 补体受体分子的特性

类　型	分子量(kD)	配　体	细胞分布	生　物　学　功　能
C1q-R	65	C1q-胶原蛋白（尾部）	血小板	调节血小板聚集和释放
			B细胞	促进细胞产生Ig
			NK细胞	促进ADCC效应
			中性粒细胞 单核/巨噬细胞	促进吞噬作用
			成纤维细胞	刺激趋化，损伤修复
CR1（CD35）	190～280(多态性）胞外区含34个SCR	C3b、C4b、iC3b	红细胞	循环性IC清除 加速经典和旁路C3转化酶解离 协助I因子裂解C3b和C4b
			中性粒细胞	增强Fc受体的吞噬作用
			单核细胞 巨噬细胞	介导不依赖Fc受体的吞噬作用
			嗜酸性粒细胞	?
			B细胞	?
			T细胞	?
			肾小球上皮细胞	? 溶解陷入的IC
			滤泡树突状细胞	? 结合IC

续表

类 型	分子量(kD)	配 体	细胞分布	生 物 学 功 能
CR2 (CD21)	145 胞外区含 154SCR	iC3b、C3dg、C3d C3b(弱) EBV	B 淋巴细胞	? B 细胞活化 EBV 侵入部位
			鼻咽上皮细胞	EBV 侵入部位
			滤泡树突状细胞	? 结合 IC,记忆 B 细胞活化
CR3	α:165	iC3b	单核/巨噬细胞	表面粘附所需的细胞粘附分子
(CD11b/CD18 Mac-1)	β:95 粘合素	(依赖阴离子)	中性粒细胞,NK 细胞,淋巴细胞	趋化作用,吞噬作用,HIV 侵入部位
	与 CR4、IFA-1 的 β 链相同		脾树突状细胞	?
CR4 (CD_{11c}/CD_{18} P150,95)	α:150 β:95 粘合素	iC3b	中性粒细胞,单核细胞,血小板	增强 FC 受体介导的吞噬作用介导不依赖 FC 受体的吞噬作用
C3a/C4a-R	?	C3a, C4a	肥大细胞、嗜碱细胞	脱颗粒,释放组胺和其它炎症介质
			平滑肌细胞	收缩(? 依赖组胺)
			淋巴细胞	?
C5a-R	47	C5a, 去精 C5a	肥大细胞,嗜碱细胞	脱颗粒,释放组胺和其它介质
			内皮细胞	增加血管通透性
			中性粒细胞,单核/巨噬细胞	促进趋化作用
C3e-R	?	C3e	中性粒细胞	导致中性粒细胞从骨髓释放

SCR：短同源性重复单位；LFA：白细胞功能相关抗原；EBV：Epstein-Barr 病毒；HIV：人类免疫缺陷病毒

第三节 补体系统的激活与调控

一、经典途径

以抗原-抗体复合物为主要激活物，使补体系统从 C1～C9 连续发生级联反应，最终产生溶细胞效应的这一补体活化途径称为经典途径（classical pathway, CP）。已发现其它一些非免疫性物质，如变性 DNA、酸性粘多糖、肝素、鱼精蛋白、尿酸盐结晶、某些 RNA 病毒的包膜蛋白、胰蛋白酶、纤溶酶等也能直接激活经典途径。

（一）补体前端成分（C1～C3）的激活与调控

游离免疫球蛋白（Ig）与补体共同存在体液中，并不相互作用。一旦抗体与相应抗原结合而成免疫复合物（IC），抗体构型因聚集而发生改变。如果抗体属 IgG1～3 和 IgM，此时它们重链恒定区（Cr2/Cu3）上的补体结合部位暴露，C1q 头部识别该部位的位点得以与之结合。

在正常情况下，血浆中 C1 分子的亚基（C1q-C1r-C1s）结合较松；但在 C1q 与 IC 中的 Ig 结合后，通过 Ca^{2+} 的稳定作用，这些亚基结合得非常紧密，导致 C1q 构象发生改变，促使结合于其头部未活化的 2 分子 C1r 水解和激活，形成 $C\overline{1r_2}$。活化的 $C\overline{1r_2}$ 具有丝氨酸蛋白酶活性，能切断 C1s 分子内的一个肽链，C1s 便被激活。活化的 $C\overline{1s}$ 也具有丝氨酸蛋白酶活性，可激活 C4。血清中的 C1 抑制物（C1INH）可与活化的 $C\overline{1r}$ 或 $C\overline{1s}$ 结合成稳定的复合物，从而导致 C1 丝氨酸蛋白酶失活。

实验证明，一个分子与抗原结合的 IgM 即可激活 C1；而与抗原结合的 IgG 则需要两个临近的分子共同与一个 C1q 分子"桥联"才能使 C1 活化。C1q 对 IgG 亚类的亲和力不同，依次为 IgG3>IgG1>IgG2。IgG4 和 IgA、IgE 或 IgD 不能与 C1q 结合，亦即不能通过经典途径活化补体。单个的天然 Ig 分子不能激活 C1，可见抗原与抗体结合导致抗体构型改变是补体经典途径活化的基础。

C4 是经典途径中第二个被激活的补体分子。当一个天然的 C4 分子与活化的 $C\overline{1}$ 接触时，$C\overline{1s}$ 在 C4α 链 N 端将 C4 裂解为一个可溶性小片段即 C4a，和一个大片段即 C4b。C4a 游离在液相中，具有较弱的过敏毒素活性。活化的 C4b 片段 α 链 N 端出现一个短命的高度反应性的结合点（酰基），可与临近的抗原-抗体-C1 复合物以共价形式结合到膜上。C4b 在液相中迅速丧失活性，这是一种重要的调控机制，它能防止 C4b 非特异性攻击邻近的宿

主细胞。

在 Mg^{2+} 的存在下,C2 可与结合在固相抗原上的 C4b 结合,然后被 C $\overline{1s}$裂解为 C2a 和 C2b 两个片段。C2a 释放到液相中,可直接提高毛细血管通透性,导致水肿。C2b 含有激活 C3 和 C5 的酶活性部位。C2b 必须与邻近结合在抗原表面的 C4b 结合,形成稳定的 C $\overline{4b2b}$复合物,才具有酶活性。由于C $\overline{4b2b}$能水解并活化 C3,故称之为经典途径 C3 转化酶(C3 convertase)。C $\overline{4b2b}$必须很快结合到抗原表面 IC 的周围,否则由于 C2b 的自发衰变而失去活性。

经典途径 C3 转化酶的形成受几种因子的抑制。C4bp 和 CR1 均能与 C4b 结合,竞争性抑制 C2b 的结合,防止 C $\overline{4b2b}$的组装,并加速其裂解;C4bp和 CR1 均可作为辅助因子,加强 I 因子对 C4b 的酶解作用,使其丧失组成 C $\overline{4b2b}$的活性。MCP 也能作为 I 因子介导的 C4b 裂解作用的辅助因子。DAF 亦能与 C2 竞争结合 C4b,抑制 C $\overline{4b2b}$的形成,并在其形成后加速其裂解,但 DAF 不作为 I 因子介导的 C4b 裂解作用的辅助因子。

如前所述,C1q-C1r-C1s 相互作用需要 Ca^{2+},而 C4b-C2 的相互作用需要 Mg^{2+}。在 Ca^{2+} 和/或 Mg^{2+} 缺乏(如加入金属螯合剂)情况下,经典途径则被阻断。

C $\overline{4b2b}$将 C3 酶切为 C 3a和 C3b。小片段的 C3a 游离在液相中,具有多种生物学效应(表 6-4-1);大片段 C3b 的 α 链的半胱氨酸和谷酰基之间有一个内硫脂键,此环状结构水解后形成一个高反应性酰基,可与靶细胞表面形成的 C $\overline{4b2b}$呈共价结合,而其半胱氨酸则分别接受一个质子,出现一个自由的硫氢基(-SH),从而获得转移性。这就是 C3b 从液相结合到固相上的生化机制,也是导致其构型改变从而能与 B 因子结合的基础。

应当指出,上述高反应性酰基极不稳定,若在 60 秒钟内未与碳水化合物发生转酯反应,则反应性酰基即与水分子反应成羧基,从而使 C3b 失去共价结合的能力,C3b 的 α 链很快被 I 因子系统(包括 H 因子和 CR1)裂解。如果 C3b 与外源性物质表面结合,则 C3b 失活缓慢,此时 C3b 与 I 因子系统反应形成 iC3b。iC3b 失去与其它补体的结合部位,但暴露出其它两个部位,即 α 链上的 CR2 和 CR3 的结合部位。I 因子继续降解可使 iC3b 失去与 CR3 的结合部位,形成 C3dg 和 C3c。这也就是 C3 的灭活过程。

(二)攻膜复合体的形成和调控

几个 C3b 分子(C3bn)与 C $\overline{4b2b}$复合物结合,所形成的 C $\overline{4b2b3bn}$复合物被称为经典途径 C5 转化酶。该转化酶与 C5 结合,使 C5 的 α 链 N 末端被裂解为小片段的 C5a 和大片段的 C5b。C5a 释放到液相中,具有过敏毒素作用;C5b 首先与 C6、C7 结合,继而借助 C7 暴露出的疏水基团使 C5b-6-7 复合物与外源细胞膜结合。膜上的 C5b-6-7 首先与 C8 结合,C8 的 α 和 β 链插入细胞膜中,形成与细胞膜牢固粘附的 C5b~8 复合物。后者进而与多聚体 C9 结合,形成 C5b~9 复合物,称为攻膜复合体(membrane attack complex, MAC)。MAC 插入胞膜,形成一个直径为 10nm 的膜通道(图 6-4-1),使细胞肿胀破裂。这一机制可导致许多外源细胞快速溶解,但许多革兰阴性细菌对 MAC 不敏感,因其表面有一层特殊结构的细胞壁。对于这类微生物的清除,则须借助补体介导的促吞噬作用。

正常人细胞对人补体的溶解作用有天然的抵抗性。其机制在于:①人细胞内吞作用快,可破坏与膜结合的补体成分;②人细胞膜上表达控制补体反应的各种调节分子,例如 CR1、DAF、MCP、C8bp、CD59 等,可防止补体活化对自身细胞的破坏。C8 bp和 CD59 可能是保护正常无关(bystan-

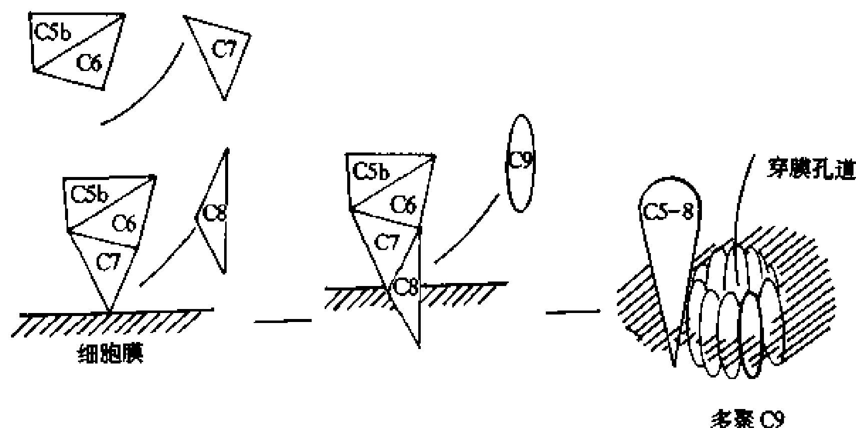


图 6-4-1 攻膜复合体的形成

der）细胞免遭活化补体所介导的溶解作用的最重要因子，但两者均具有同种限制的特性；MAC的溶细胞作用还受可溶性SP40/40和S蛋白的调控（参见表6-4-2）。

二、旁路途径

（一）旁路途径的激活与调控

不通过C1、C4、C2而直接由CP所产生的C3b或由C3缓慢自发水解而形成的C3（H_2O）两者启动的补体激活途径称旁路途径或替代途径（alternative pathway，AP）。参与这一途径的补体固有分子，除C5～C9外，还包括C3、B因子、D因子和P因子，后三者是AP所特有的。

C3b和C3（H_2O）都能与B因子结合。结合之后，复合体中的B因子变得对D因子蛋白水解作用敏感。D因子是一种丝氨酸蛋白酶，以活性形式和极低浓度循环于血清中。$\overline{D}$因子使结合的B因子裂解，释出一个小片段Ba，保留一个大片段Bb于C 3b或C3（H_2O）上。如此产生的复合物$C\overline{3bBb}$或$C\overline{3(H_2O)Bb}$是APC3转化酶，其中$\overline{Bb}$具有裂解C3功能；但$C\overline{3bBb}$不稳定，很快衰变，除非有P因子的结合才得以稳定。应当指出，CP和APC3转化酶包含某些同源性蛋白和基本类似的结合情况。例如，B因子的结构与C2有同源性；B因子与C3b或C3（H_2O）的结合类似于C2与C4b的结合。

起始于C3分子内硫酯键自发水解、在液相中形成的C3转化酶（$C\overline{3(H_2O)Bb}$）不断产生低水平C3b的过程，称为慢速运转（tickover）。

C3分子内硫脂键自发水解，在液相中形成C3转化酶［$C\overline{3(H_2O)Bb}$］，并不断产生低水平C3b，这一过程称为慢速运转（tickover）。在慢速运转中所产生的C3b快速（几分之一秒内）失活，仅极少数C3b随机与颗粒表面结合。沉积在自身细胞表面的C3b迅速被调节蛋白灭活（见下述）。若C3b附着于许多微生物表面（缺乏调节蛋白），则不被灭活而与B因子结合，导致固相的AP C3转化酶形成，启动后续的补体激活过程。

AP是补体系统一个重要的放大机制。因为稳定的C3bBb可产生大量C3b分子，后者又沉积在同一表面形成更多的C3转化酶。故C3b既是C3转化酶的组成成分，又是其作用产物，从而显示AP的正反馈放大效应。

AP产生的C3b沉积在邻近的细胞膜表面，与C3转化酶结合，形成$C\overline{3bBb3b}$（$C\overline{3bnBb}$），即AP的C5转化酶。后者可裂解C5，此后启动与CP相同的末端序列反应。

AP过程也受多种调节蛋白的调控。例如，H因子可与B因子或Bb竞争结合C3b；CR1和DAF也能结合C3b，并竞争性抑制B因子的结合，阻止AP C3转化酶的组装；CR1和DAF还可加速Bb从已形成的C3转化酶中解离；H因子、CR1和MCP均可作为辅助因子增强I因子对C3b的裂解；MCP和CR1还可增强C3b对H因子的亲和力，进一步减少$C\overline{3bBb}$的形成。

由于机体绝大多数正常细胞表达高水平的MCP和CR1，故可免遭补体介导的损伤。反之，许多外来颗粒和病原体表面缺乏MCP和CR1，C3沉积在这些表面后不被灭活，且与B因子高亲合力结合，形成$C\overline{3bBb}$，有效地激活补体，出现溶细胞反应。此外，细菌表面表达的唾液酸水平比哺乳动物细胞低，从而与B因子有更强的亲合力，也更易发生补体激活。

（二）旁路途径的生物学意义

旁路途径的激活具有重要的保护作用。因为在感染初期，正常机体对多数细菌只产生低水平的抗体，仅能诱发有限程度的经典途径激活。在足够量的抗体产生之前，沉积于细菌表面的C3b可有效地活化旁路途径，从而发挥溶菌作用。绝大多数的细菌、真菌和病毒均可激活补体旁路途径，但其激活效率因微生物的种和菌株不同而各异。待抗体大量形成之后，补体经典途径与旁路途径同时激活，旁路途径进一步对经典途径发挥放大效应。

第四节 补体系统与凝血、纤溶和激肽系统的相互作用

在人血浆中除补体系统外，尚存在其它一些多分子酶系统，如凝血系统、纤溶系统和激肽系统。它们与补体系统有着许多共同特性，并可相互影响，共同在炎症发展中起重要作用。此四系统间相互影响和反馈作用如图6-4-2所示。

凝血因子Ⅻ激活是上述四个系统共同的始动环节。随凝血系统激活，可产生凝血酶、纤维蛋白降解产物；活化的Ⅻ因子及其片段作用于激肽释放酶原使之转化为激肽释放酶，促进激肽最终形成，并反馈性激活Ⅻ因子；凝血酶和激肽释放酶又可直接激活补体经典和旁路途径；活化的Ⅻ因子还能促使纤溶酶的生成，后者可反馈性激活Ⅻ因子，也能激活补体C1和裂解C3。另一方面，补

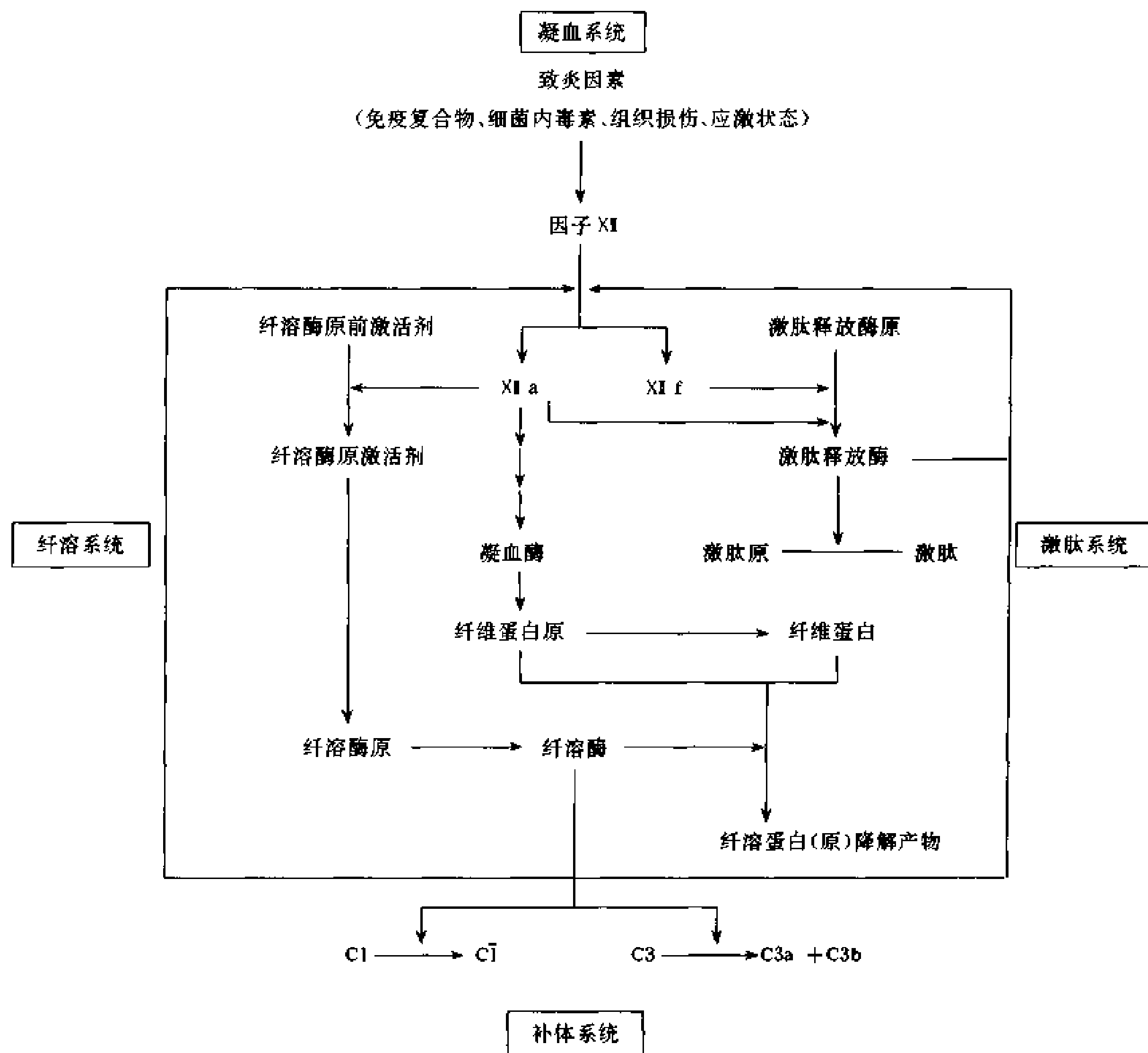


图 6-4-2　补体、凝血、纤溶、激肽四个系统间的相互影响与反馈作用

体激活产生的活性物质又能促进血小板因子的释放，反馈性激活凝血系统。如此交叉激活，周而复始，从而大大扩大了炎症效应。

上述四个系统还有共同的抑制物，即C1 INH。XII因子、凝血酶、纤溶酶、激肽释放酶和C1均可与C1 INH结合，并被C1 INH抑制。因此，在研究补体激活所介导的生物学效应及临床表现时，还应考虑补体系统与凝血、纤溶和激肽系统之间的相互关系。

第五节　补体系统激活产物及其介导的炎症反应

补体系统在经典途径和旁路途径中形成的产物，如C2a、C3a、C4a、C5a、C3b、C5b～7、以及C5b～9，均可作为炎症介质，参与炎症反应。

一、补体激活产物的炎症效应

(一) 激肽样作用

C2a具有激肽样作用，故亦称补体激肽。它能扩张小血管（以微静脉为最显著），增高微血管的通渗性，促进水肿形成。其作用不受抗组织胺药物抑制。

(二) 过敏毒素作用

C3a、C4a和C5a均有过敏毒素作用。它们通过C3a-R和C5a-R的介导，可使肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放组胺，引起血管通透性增高、平滑肌收缩和支气管痉挛。三者的活性强度依次为C5a＞C3a＞C4a。此外，它们还能与中性粒细胞和单核/巨噬细胞表面的C5a受体或C3a受体结合，导致细

胞聚集，增强其与血管内皮细胞粘附，促进细胞脱颗粒和溶酶体释放，以及促进 IL-1、前列腺素（PGs）、白三烯（LTs）和血小板活化因子（PAF）等的释放，从而成为重要的炎症介质。

（三）趋化作用

C3a、C5a、和 C5b～7，都具有趋化作用，可吸引白细胞向炎区游走和聚集，增强炎症反应。

（四）调理作用

C3b(包括 iC3b)和 C4b 亦称调理素。它们与吞噬细胞表面 CR1 受体有特殊的亲和力，因此，包被有 C3b 或 C4b 的细菌、病毒和 IC 等，容易被中性粒细胞和肝、脾中的单核/巨噬细胞吞噬和清除。

（五）溶细胞或细胞毒作用

攻膜复合体可引起靶细胞膜穿孔，发生不可逆损伤，导致细胞溶解，也可通过致死量钙离子被动透入而导致细胞死亡。

二、补体激活产物在变态反应中的致炎作用

变态反应是机体对抗原刺激产生的炎症性免疫应答，其临床特征是器官和组织免疫性炎症的反映，一般与抗原的理化性质无关。按 Cell 和 Coombs 分类，Ⅱ型和Ⅲ型变态反应与补体有关。

（一）Ⅱ型（细胞毒型）变态反应

Ⅱ型变态反应是由于特异性抗体（多为 IgG，少数为 IgM）与靶细胞表面抗原结合，通过激活补体而损伤靶细胞，其机制为：①激活补体经典途径形成攻膜复合体，进而溶解靶细胞；②补体 C3b 促进吞噬细胞对靶细胞的吞噬。兹举两例加以说明。

1. 自身免疫性溶血　这是一种典型的细胞毒反应。患者体内产生针对自身红细胞的抗体，后者可与红细胞结合，通过两种机制引起溶血：①攻膜复合体直接破坏红细胞，造成血管内溶血；②吞噬细胞借助其 Fc 受体和 C3b 受体，捕捉并吞噬被抗体和 C3b 包被的红细胞，并溶解破坏之，这一过程主要在肝脏和脾脏进行。对重症患者，脾切除可能有疗效。

2. 肺肾综合征　此征是由抗肺泡基底膜和肾小球基底膜抗体所引起。组织中的免疫复合物激活补体，产生 C3a 和 C5a。补体活性片段可趋化中性粒细胞，并增加血管通透性，使中性粒细胞渗出和在病灶中聚集。一旦中性粒细胞与附着在组织上的 Fc 段和附着在 IC 上的 C3b 结合，即可释放溶酶体酶，造成组织损伤。已证明，将由肺或肾中获得的富含 Ig 的灌洗液注入灵长类动物，可诱发与人肺肾综合征相似的病变。

本病可能与某些病毒（如 A2 型流感病毒）感染有关。患者通常先出现肺部病征，提示病毒感染使肺泡基底膜抗原发生改变或解除机体耐受性，可能是本病发生的始动环节。由于肺泡和肾小球基底膜有共同抗原，故抗肺泡抗体不仅可与肺泡基底膜结合，亦能与肾小球基底膜结合。

（二）Ⅲ型（免疫复合物型）变态反应

血循环中经常出现循环性 IC，一般并不致病。IC 的致病作用取决于：①IC 固定于某些组织的能力；②IC 激活补体系统的能力；③IC 与某些能释放炎症介质和酶类的细胞相互作用的能力。所有这些能力都与 IC 的理化性质有关，如 IC 的大小，抗原抗体反应的亲和力和形成 IC 的抗体类型与亚类等。

IC 在组织中的固定（沉积）是通过 C3b 受体（肾小球上皮细胞）、C1q 受体（内皮细胞）、Fc 受体（肾间质细胞、损伤的内皮细胞）以及 IC 中的抗体对特定组织的亲和力（如对肾小球基底膜的 DNA 和胶原蛋白）而实现的。IC 可通过 IgG Fc 受体与血小板结合，而与红细胞的结合还涉及 C3b 受体。红细胞通过与 IC 结合，把 IC 转运至肝、脾，使之被单核/巨噬细胞吞噬，而红细胞本身并不遭破坏，这是机体从血循环中清除 IC 的重要途径。

可溶性 IC 致病潜力同其与补体相互作用的能力密切相关。这种潜力部分是来自与细胞膜的相互作用（如前所述），部分是来自补体的激活，导致 C3a 和 C5a 的释放。由于它们的趋化作用，中性粒细胞被吸引到 IC 沉积区。另一方面，C3a 和 C5a 又有过敏毒素效应，可导致嗜碱性粒细胞和肥大细胞释放组胺和血管活性胺，使血管通透性增加，加剧了 IC 在血管外沉积处介导的炎症反应。再者，C5a 也能诱导嗜中性粒细胞的聚集和释放其内含物，引起不依赖于组胺的血管通透性增加。血管通透性增加是造成 IC 血管外致炎作用必需的第一步。从补体激活的角度看，由 IgM、IgG1 和 IgG3 组成的 IC 具有最强的致病作用。

另外，IC 还通过其它机制导致Ⅱ型变态反应的发生，例如：IgG 类 IC 与血小板 Fc 受体结合可导致血小板聚集和释放活性介质；IC 与吞噬细胞结合可促使后者释放 PAF 或 IL-1。中性粒细胞可释放蛋白酶、胶原酶等造成组织损伤，从而在 IC 沉积的早期和后期均起重要的致炎作用。再者，补

体C5可被上述酶类直接裂解，产生C5a片段，更加剧了炎症反应。

1. 血清病　该病是由于给予大量含抗体的异种血清而引起的全身性反应。在初次注射后7～10天，患者可出现皮疹、发热、关节痛、轻度肾小球肾炎和心肌炎等症状。这是由于残存的抗原（异种血清）与产生的抗体结合形成可溶性IC，在相应器官组织中沉积并激活补体，造成炎症反应。本病常见于应用抗淋巴细胞单抗治疗排斥反应，或使用单抗导向药物治疗肿瘤，亦可见于使用青霉素等药物的患者。

2. 过敏性休克样反应　此乃由于血流中形成大量IC，沉积在全身各处，激活补体，产生大量过敏毒素，而引起类似Ⅰ型变态反应中过敏休克的表现。

应用青霉素治疗钩端螺旋体病和梅毒时所发生的Hexheim反应，可能即是大量病原螺旋体被破坏，释出抗原，在血管内与相应抗体结合，形成大量IC，通过激活补体产生过敏毒素而导致疾病发生。

此外，全身性红斑狼疮和类风湿关节炎所出现的多器官病变，也是由于IC的反复沉积和激活补体所致。

第六节　补体系统的异常与疾病

一、补体代谢水平的异常

补体蛋白是代谢速率最快的血浆蛋白之一。血清中补体成分的水平取决于其代谢速率与合成速率的相对平衡。在正常情况下，血清中补体含量是相当稳定的；但在各种疾病及每一疾病的发生过程中，由于补体的代谢速率（包括经典途径和旁路途径的激活程度，激活产物从循环中的清除等）和合成速率（主要由肝细胞和单核/巨噬细胞产生，其调控机制尚不清楚）的动态平衡受到各种因素的影响，以致出现补体水平的异常。

据临床检测，在化脓性感染和某些恶性肿瘤时可出现高补体血症，患者血清中补体总活性（CH_{50}）可较正常人高2～3倍，并可伴有个别成分（C4、C3、C2、C9）的升高。其机制不明，可能与传染因子或其代谢产物刺激补体合成有关。

一般而言，在补体成分消耗增多（如自身免疫病）、大量丢失（如大面积烧伤）和合成不足（如肝脏疾病）及营养不良的病人，补体总量及其个别成分可明显降低，出现低补体血症。

二、补体先天性缺陷

临床所见的补体成分遗传缺陷，大多为常染色体隐性遗传（P因子为X-连锁隐性遗传）。组成补体C1的各亚单位（C1q、C1r、C1s）是由各个基因单独编码，其先天缺陷也呈常染色体隐性遗传。大多数情况下，杂合子个体表现型正常。纯合子个体由于某一补体成分完全缺失，补体无溶细胞作用，补体活性（CH_{50}）为零。补体遗传缺陷的主要特征见表6-4-4。

（一）补体先天性缺陷与自身免疫病

补体成分特别是前端成分缺陷常导致自身免疫

表6-4-4　补体遗传性缺陷的特征

成分	正常值（μg/ml）	异常值	主要临床表现
C1q	75	低下	SLE、肾小球肾炎
C1r	50	不能检出	SLE样综合征
C1s	50	不能检出	SLE
C2	20	<正常值	幼年型类风湿性关节炎、肾小球肾炎、盘状红斑狼疮
C3	1200	<正常值	反复性化浓性感染、肾小球肾炎
C4	200～500	显著下降	SLE样综合征
C5	70	不能检出	SLE、反复播散性奈瑟菌感染
C6	60	不能检出	反复播散性奈瑟菌感染
C7	60	不能检出	反复播散性奈瑟菌感染 Raynaud综合征
C8	60	不能检出	反复播散性奈瑟菌感染
C9	60	约为正常值的30%～35%	尚未鉴定
P因子	25	低下	反复化脓性感染、暴发性脑膜炎球菌菌血症
H因子	480	<正常值	肾小球肾炎
CR1		红细胞CR1数量减少	SLE 白细胞增多症、反复化脓性感染

病发生，尤其SLE和肾小球肾炎发病率明显增高。近年认为，IC激活补体，通过与CR1结合而粘附于循环的红细胞膜上，从而难以逸出血管，易被清除。故红细胞CR1表达减少易患自身免疫病。

C4基因缺陷较为常见。已证实，C4表达缺失，尤其是C4Q0的个体易发生自身免疫病。

（二）C1 INH先天性缺陷

C1 INH缺陷是遗传性血管性水肿（hereditary angioneurotic edema，HAE）的病因，属于常染色体显性遗传，患者多为杂合缺陷。该病以反复发作局部皮肤粘膜水肿为特征，可涉及四肢、面部、颈部、喉部和胃肠道，故可发生腹痛、呕吐，喉部水肿阻塞气道时可致窒息。患有先天性C1 INH缺陷者，在外伤、手术或应激状态下可自发发病。

如前所述，免疫复合物及其它具有蛋白酶活性的因子（如外伤或应激状态下活化的Ⅻ因子、激肽释放酶、纤溶酶等）均可直接激活C1，而C1 INH则是控制液相C1活化的关键成分。在缺乏C1 INH的情况下，持续存在的C1引起C4和C2持续地自发激活，产生过量补体活性片段，导致HAE发病。同时，C4和C2由于过度激活而完全耗竭，患者可出现血浆C4水平低下。

HAE可分为两型。Ⅰ型患者约占85%，其血浆中C1 INH水平仅及正常人的5%～30%。Ⅱ型患者C1 INH水平正常，但其中75%的分子无功能，不能抑制C1活性。鉴于Ⅰ型患者血浆中C1 INH含量很低，据认为乃由于C1 INH调节基因缺陷，而非结构基因缺陷所致。目前在Ⅰ型患者中已发现C1 INH基因的部分缺失或插入，包括第4外显子及第七外显子或5′端大部分的缺失，以及第4外显子的重复出现。Ⅱ型患者血浆中既有功能性C1 INH，又有无功能C1 INH，故必定存在结构基因缺陷。

实验研究表明，C1 INH浓缩制剂、IFN和TNF可用于治疗C1 INH缺乏症。

（三）I因子（C3bINA）先天性缺陷

此病患者血中C3b和D因子含量正常，但B因子和C3含量下降。原因在于C3b INA缺乏，C3b不被灭活，不断与B因子结合，并在D因子参与下形成C3转化酶（$C\overline{3bBb}$），使旁路途径持续处于自发激活状态，形成正反馈放大回路。并导致C3与B因子含量下降。

据检测，此类患者C3代谢率达正常人的4倍；注入B因子在体内迅速被分解；若给予正常血浆，可阻止B因子的分解，并恢复血中C3水平。C3是补体系统的关键分子，其水平低下势必削弱机体清除微生物的能力，故患者易反复发生化脓性感染。此外，由于C5a的持续释放，患者有时可有“过敏样”表现。

（四）补体受体先天性缺陷

此症较为少见，已鉴定一组儿童不表达CR3。CR3属于整合素（integrin）家族成员，其β链参与蛋白运输。患儿CR3的β链缺陷，使已合成的CR3 α链不能转运至膜表面，表现为吞噬细胞丧失粘附功能，出生后脐带不易脱落，常出现皮肤感染。此病又称白细胞粘附不全症。

（五）膜性调节蛋白分子的缺陷

DAF可控制C4b2b和C3bBb在自身细胞膜上形成；HRF（C8bp）和CD59可阻止MAC的组装。上述膜性调节蛋白分子均通过磷脂酰肌醇键锚定于胞膜上，使自身细胞对补体介导的无关攻击具有天然的抵抗能力。阵发性夜间血红蛋白尿（PNH）患者的红细胞和其它细胞的磷脂酰肌醇着锚系统（achoring system）缺损，不能表达上述膜性调节蛋白，尤其使最为敏感的红细胞易遭补体介导的无关攻击，发生溶细胞反应。PNH属于一种获得性造血细胞和红细胞紊乱，而非遗传性疾病。

三、与补体过度活化相关的病理状态

（一）肺血管白细胞滞留（血液透析的副作用）

血液透析过程中，透析膜可激活新鲜血液中的补体成分：中介层（固-液相或气-液相）可直接或通过聚集的Ig结合C1q而激活CP；透析膜上结合的C3b又可介导AP活化。补体激活产生的C5a有强趋化作用，并能增强吞噬细胞的粘附作用，从而导致白细胞短暂性减少和在肺毛细血管的可逆性聚集，出现所谓肺血管白细胞滞留状态。白细胞的聚集和粘附还可刺激细胞的氧化代谢和溶酶体释放，因此重复血液透析可引起肺纤维化。给予抗凝剂如柠檬酸或肝素，可能抑制凝血和补体激活。

（二）肺窘迫综合征（pulmonary distress syndrome，PDS）

除肺的直接损伤外，其它导致大量C5a释放至血液中的任何机制，例如败血症、休克、弥散性血管内凝血、过敏反应、大面积烧伤和某些治疗措施（如血液透析、体外循环、用尼龙丝去除白细胞等）均可导致大量白细胞在肺内聚集和PDS的发生。如前所述，C5a不仅对白细胞有很强的趋化作用和

促氧化代谢作用，而且还能使中性粒细胞表面粘附分子 Mac-1 表达增加（参见第一章），促进其与血管内皮细胞间的粘附，导致大量氧自由基和溶酶体中蛋白酶的释放，引起肺泡-毛细血管通透性增高和肺水肿，因而介导 PDS 发生。

实验证明，甾类物质可防止和逆转中性粒细胞的聚集，已用于阻止其介导的这种损伤作用。

（程松高）

参考文献

1. 钱玉昆主编．临床免疫学．北京医科大学、协和医科大学联合出版社，第 1 版，1994
2. Boackle BJ. The Complement System, Charpter 9 in Introduction to Medical Immunology ed. by Virella G, Goust JM and Fudenberg HH, 2nd ed. 1990, Marrcel Dekker Inc
3. Frank MM. Complement and Kinin, Charpter 14, and Complement Dificiencieo, Charpter 28, in Basic and Clinical Immunology, ed by Stites DP and Terr AL, 7th ed 1991 Appteton and Lange
4. Abbas AK. Lichtmen AR and Pober J. Cellular and Molecular Immunology, Charpter 13, The Complement System, 1991, W. B. Saunders Company

第五章 人类主要组织相容性复合体

本世纪初即发现，在不同种属或同种异体间进行组织或器官移植会出现排斥反应。其后证明，排斥现象本质上是一种免疫反应，引起这种反应的抗原被称为移植抗原或组织相容性抗原（histocompatibility antigen)。机体内存在多种与排斥反应有关的抗原，根据它们引起排斥反应的强弱，可分为主要组织相容性抗原和次要组织相容性抗原。主要组织相容性抗原包括多个系列，组成复杂的抗原系统。编码这一系统的基因位于同一染色体片段上，是一组紧密连锁的基因群，称为主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC)。在不同种属的哺乳类动物中，MHC编码的抗原系统命名各异，但它们的组成结构、分布和功能等却很相似。现已证实，控制免疫应答能力和免疫调节功能的基因即免疫应答基因（immune response gene, Ir gene）也位于MHC中。因此，MHC不仅与移植排斥反应有关，而且也与免疫应答和调节有关。小鼠由于具有繁殖快、易于饲养、可选择特定的遗传背景等特点，成为进行MHC研究最重要的动物模型。迄今对人类MHC的研究大多借鉴于小鼠MHC（H-2复合体）的资料。

第一节 人类主要相容性复合体概述

一、HLA的概念

50年代即已发现，肾移植以及多次接受输血的患者血清中含有能与供者白细胞发生反应的循环抗体，它们所针对的靶分子即人类主要组织相容性抗原。这类抗原分布在人体所有有核细胞表面，但由于它们首先在白细胞表面被发现，并且白细胞是进行研究工作最适宜的材料来源，故人类主要组织相容性抗原称为人白细胞抗原（human leucocyte antigen, HLA)；编码HLA抗原的基因群称为HLA复合体。

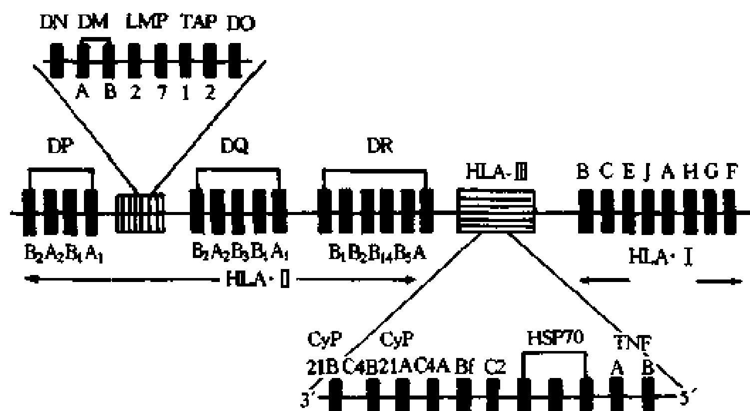


图6-5-1 HLA-复合体结构示意图

二、HLA复合体定位及结构

HLA复合体位于人第6号染色体的短臂上。该区DNA片段长度约3000～4000kb，占人体整个基因组的1/3000。HLA复合体共有约100个基因座位，传统上按其产物的结构、组织分布与功能可将它们分为三类。图6-5-1显示HLA复合体结构。

（一）HLA-Ⅰ类基因

Ⅰ类基因区共包括30余个座位，已识别并命名的有10个，其中HLA-A、HLA-B、HLA-C为经典的Ⅰ类基因，其它基因的产物分布有限，且其功能不明。另外还有许多属于伪基因，或尚未命名的基因。

（二）HLA-Ⅱ类基因

已识别并命名的HLA-Ⅱ类基因座位共27个，经典的Ⅱ类基因一般指HLA-DR、HLA-DP和HLA-DQ，它们编码的产物均为双肽链（α、β）分子。某些Ⅱ类基因可有2个或2个以上的β链功能基因，但一般只有一个α链功能基因。此外，Ⅱ类基因座位尚包括DO、DM、DN，它们的编码产物已被检出。近年来，还发现了一些新的Ⅱ类基因，它们包括：①肽链转运基因即TAP1和TAP2，其产物与细胞内的肽转运有关，已被命名为抗原处理相关的转运蛋白（transporter associated with antigen processing, TAP)；②蛋白酶体基因即LMP2和LMP7，其产物参与内源性抗原处理和提呈，已被命名为低分子量多肽（low molecular weight polypeptide, LMP)。

（三）HLA-Ⅲ类基因

Ⅲ类基因区位于Ⅰ、Ⅱ类基因区之间，该区也已发现30余个基因座位，其中C2、C4A、C4B、Bf座位分别编码相应的补体成分。另外，21羟化酶基因（CYP21A、B）、肿瘤坏死因子基因（TNFA、B）以及热休克蛋白70基因（heat shock protein, HSP70）等也位于HLA-Ⅲ类基因区。

HLA复合体是目前已知的最复杂的人类基因复合体，各基因座位均有众多的等位基因（allele）。按1996年的最新资料，HLA-A座位有71个等位基因，HLA-B有118个，HLA-C有40个，HLA-DRA有2个，DRB1有137个，DRB2有1个，DRB3有5个，DRB4有5个，DRB5有5个，DRB6有3个，DRB7有2个，HLA-DQA1有16个，DQB1有25个，HLA-DPA1有8个，DPB1有63个等等。此外，各个HLA-Ⅲ类基因座位也具有众多的等位基因。

三、HLA复合体的遗传方式及多态性

（一）单体型遗传方式

HLA复合体是一组紧密连锁的基因群。这些连锁在一条染色体上的等位基因很少发生同源染色体间的交换，构成了一个单体型（haplotype）。在遗传过程中，HLA单体型作为一个完整的遗传单位由亲代传给子代。这里有必要区分HLA表型、基因型和单体型这三个概念。某一个体所表达的HLA抗原特异性称为表型（phenotype）；HLA等位基因在体细胞两条染色体上的组合称为基因型（genotype）；HLA等位基因在同一条染色体上的组合称为单体型。

人体内每一细胞均有两个同源染色体组，分别来自父母双方，故子女的HLA单体型也是一个来自父方，一个来自母方。在同胞之间比较HLA单体型型别只会出现下列三种可能性：①两个单体型完全相同的机率为25%；②两个单体型完全不同的机率为25%；③有一个单倍型相同的机率为50%。至于亲代与子代之间则必然有一个单体型相同，也只能有一个单体型相同。这一遗传特点在器官移植供体的选择以及法医的亲子鉴定中得到了应用。

（二）多态性现象

多态性（polymorphism）是指在一随机婚配的群体中，染色体同一基因座位有两种以上基因型，即可能编码二种以上的产物。HLA复合体是迄今已知人体最复杂的基因系统，有高度的多态性。HLA的多态性现象乃由于下列原因所致：

1. 复等位基因（multiple alleles）位于一对同源染色体上对应位置的一对基因称为等位基因。由于群体中的突变，同一座位可能出现的基因系列称为复等位基因。HLA复合体的每一座位均存在为数众多的复等位基因，即使仅以6个主要的Ⅰ、Ⅱ类功能基因（HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1、-DPB1）计算，目前已知共有470个等位基因。这是HLA复合体高度多态性的最主要原因。由于各个座位等位基因组合是随机的，故人群中的HLA基因型可达10^9之多。

2. 共显性（codominant）一对等位基因同为显性称为共显性。HLA复合体中每一个等位基因均为共显性。借助目前的分型技术，A座位可检出的抗原特异性为27个，B座位为59个，C座位为10个，DR为24个，DQ为9个，DP为6个，此外，HLA-Dw抗原有26个特异性。共显性大大增加了人群中HLA表型的多样化，达到10^8数量级。

HLA的高度多态性显示了人类遗传背景的多样性，这可能是高等动物抵御不利环境因素的一种适应性表现，从而对维持种群的生存与延续具有重要的生物学意义，但也给组织移植过程中选择配型合适的供体带来很大的困难。

四、HLA抗原的分子结构

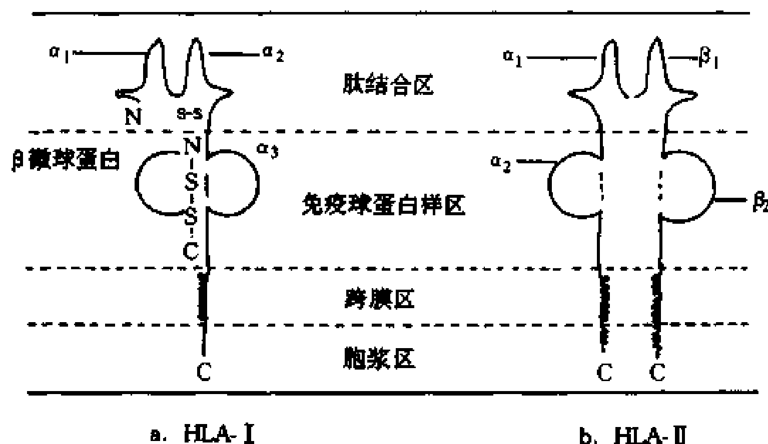
HLA-Ⅰ、Ⅱ类分子主要以细胞膜表面抗原的形式存在。借助X射线晶体衍射技术已弄清了HLA分子的立体结构，从而对这些分子的生物学功能提供了较确切的解释。

（一）HLA-Ⅰ类分子

所有的HLA-Ⅰ类分子均含有二条分离的多肽链，一条是由HLA基因编码的α链（44kD），另一条为非HLA基因编码的β链（12kD）。Ⅰ类分子可分为四个区（图6-5-2a）：

1. 胞外多肽结合区　该区位于α链的氨基端，由二个相似的各包括90个氨基酸残基的片段组成，分别称为α1和α2。HLA-Ⅰ类分子与抗原结合的部位以及Ⅰ类分子被TCR识别的部位即位于α1和α2片段。该部位呈深槽状，长约2.5nm、宽1nm、深1.1nm，其大小与形状适合于已被处理的外来抗原片段，约容纳8～12个氨基酸残基。Ⅰ类分子的多态性也位于该区域。

2. 胞外免疫球蛋白样区　该区又称为重链的α3片段，包括90个氨基酸残基，其序列高度保守，与Ig恒定区具有同源性。Ⅰ类分子与Tc细胞



a. HLA-Ⅰ b. HLA-Ⅱ

图 6-5-2 HLA-抗原分子结构示意图

表面 CD8 分子的结合部位即在 α3 片段，这种结合可促进 Tc 细胞与靶细胞的粘着。Ⅰ类分子的 β 链又称 β2 微球蛋白（β2 microglobulin，β2m），也结合于该区。β2m 由人第 15 号染色体的基因编码，它以非共价键与重链的胞外部分相互作用，不插入胞膜而游离于胞外。β2m 与 α1、α2、α3 片段的相互作用对维持Ⅰ类分子天然构型的稳定性及其分子的转运和表达有重要意义。

3．跨膜区　该区由 25 个氨基酸残基组成，它们形成螺旋状穿过浆膜的脂质双层，并因此将Ⅰ类分子锚定在膜上。

4．胞浆区　Ⅰ类分子 α 链的羧基末端部分含有大约 30 个氨基酸，位于胞浆中，该区可能参与调节Ⅰ类分子与其它膜蛋白或细胞骨架成分间的相互作用，也与细胞内外信息传递有关。

（二）HLA-Ⅱ类分子

所有的Ⅱ类分子均由二条以非共价键连接的多肽链组成。二条多肽链由不同的 HLA 基因编码，均具有多态性。α、β 链的基本结构相似，氨基端在胞外，羧基端在胞内，也可分为四个区（图 6-5-2b）：

1．肽结合区　α 链与 β 链的胞外部分均可再分为二个各含 90 个氨基酸残基的片段，分别称为 α1、α2 和 β1、β2。肽结合区包括 α1 和 β1 片段，它们构成肽结合的沟槽（cleft），约可容纳 12～18 个氨基酸残基。Ⅱ类分子的多态性残基主要集中在 α1 和 β1 片段，这种多态性决定了多肽结合部位的生化结构，也决定了Ⅱ类分子与多肽结合以及被 TCR 识别的特异性和亲合力。

2．Ig 样区　此区由 α2 和 β2 片段组成，二者均属于 Ig 基因超家族（Ig gene superfamily，IgSF）。在抗原提呈过程中，T_H 细胞表达的 CD4 分子与 APC 表面Ⅱ类分子结合的部位即位于该 Ig 样非多态区域。

3．跨膜区和胞浆区　该二区分别含有 25 个和 10～15 个氨基酸残基，其结构和功能与Ⅰ类分子的相应区域相似。

五、HLA 抗原的表达与调控

（一）HLA 抗原的分布

各类 HLA 抗原的组织分布不同。Ⅰ类抗原广泛分布于体内各种有核细胞表面，包括血小板和网织红细胞。成熟的红细胞一般不表达 HLA 抗原，但某些特殊血型的红细胞也能检出Ⅰ类抗原。不同的组织细胞表达Ⅰ类抗原的密度也各不相同。白细胞和淋巴结、脾脏细胞所表达的Ⅰ类抗原量最多，其次为肝、肾、皮肤、主动脉和肌肉。神经细胞和成熟的滋养层细胞不表达Ⅰ类抗原。Ⅱ类抗原的分布不如Ⅰ类抗原广泛，主要表达在某些免疫细胞表面，如 B 细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞、激活的 T 细胞等。内皮细胞和某些组织的上皮细胞也可检出 HLA-Ⅱ类抗原。另外，在血清、尿液、唾液、精液及乳汁等体液中还可检出游离的可溶性 HLA-Ⅰ、Ⅱ类抗原。HLA-Ⅲ类抗原一般指几种补体成分，它们均分布于血清中。

（二）HLA 抗原表达的调控

多种因素可调控细胞表面 HLA 抗原的表达。

1．组织细胞的分化阶段　HLA 抗原是造血干细胞和某些免疫细胞的分化抗原，在细胞分化、成熟的不同阶段，各类 HLA 抗原的表达可有改变。例如，DR、DP 抗原几乎表达在所有单核细胞表面，但 DQ 抗原仅表达在部分成熟的单核细胞亚群表面，造血干细胞也不表达 DQ 抗原；红细胞系和髓细胞/粒细胞系祖细胞表达 DR 和 DP 抗原，但成熟的红细胞和粒细胞不表达Ⅱ类抗原。

2．某些疾病状态　某些传染性疾病、免疫性疾病、造血系统疾病以及肿瘤等均可影响 HLA 抗原表达。如 AIDS 病患者单核细胞 HLA-Ⅱ类抗原表达明显减少，某些肿瘤细胞表面 HLA-Ⅰ类抗原表达缺失或减少。

3．某些生物活性物质　体内许多生物活性物质可调节 HLA 抗原的表达，包括①激素类物质，如胰岛素、甲状腺素、雄激素可促进 HLA-Ⅱ类抗原表达，前列腺素、糖皮质激素可抑制Ⅱ抗原表达；②神经递质和神经肽类，如去甲肾上腺素、乙

酰胆碱、内啡肽、脑啡肽等均可调控 HLA-Ⅱ类抗原表达；③细胞因子，如各类干扰素（α、β、γ）均可促进 HLA-Ⅰ类抗原表达，而具有Ⅱ类抗原诱生能力的细胞因子包括 IFN-γ、TNF-α、IL-6 及 GM-CSF 等。

HLA 抗原是一类参与免疫应答的关键成分，故各种因素对 HLA 抗原表达的调控可能是体内免疫调节网络的重要组成部分。同时，受各种调节因子的影响，HLA 抗原的异常表达也参与某些疾病的发病机制。

第二节　HLA 的生物学功能

HLA 不仅在排斥反应中起关键作用，也在多个环节参与免疫应答与调节。有关对 HLA 功能的了解很大程度上是从对小鼠 H-2 系统的研究资料获知。

一、参与对免疫应答的遗传控制

60 年代发现，小鼠对人工合成抗原的免疫应答能力受单个常染色体显性基因的控制。这种控制免疫应答的基因称为 Ir 基因，它位于小鼠 H-2 复合体的Ⅰ区（相当于人的 HLA-Ⅱ类基因区）内。有关人的 Ir 基因定位目前尚无充分的直接证据，但一般认为也位于 HLA-Ⅱ类基因区内。Ir 基因编码的产物即 Ia 抗原（immune-associated antigen），它决定了个体对特定外来抗原应答能力的高低。目前已发现，MHC-Ⅱ类基因区内还存在着所谓免疫抑制基因（Is 基因），它控制 Ts 细胞对免疫应答的抑制性调节功能；其次，有证据表明，某些 MHC-Ⅰ类基因也参与对免疫应答的遗传控制。

二、限制免疫细胞间相互作用

70 年代中期发现，Tc 细胞只能杀伤具有同一 MHC 表型的靶细胞。以后证实，不仅 Tc-靶细胞间，而且 Mϕ-T_H，T_H-B 以及 T_H-Tc 间的相互作用也受同样限制。这一现象，即具有同一 MHC 表型的免疫细胞才能有效地相互作用，称为 MHC 限制性（MHC restriction）。

巨噬细胞（Mϕ）与 T_H 细胞间的相互作用受 MHC-Ⅱ类抗原的限制，即 T_H 只能被具有相同Ⅱ类表型的 Mϕ 激活。外源性抗原被 Mϕ 摄取、处理，所形成的多肽片段与 Mϕ 内Ⅱ类分子的肽结合区结合成复合物，转运至 Mϕ 膜表面。T_H 的 TCR 识别并结合多肽片段的表位（epitope）以及Ⅱ类分子 α1、β1 区的多态性决定簇。同时，T_H 细胞表面的 CD4 分子识别Ⅱ类分子 α2、β2 区的非多态性决定簇，由此启动免疫应答。因此，只有 MHC-Ⅱ类抗原阳性的 APC（如单核/巨噬细胞、树突状细胞等）才具有抗原提呈能力。

Tc 细胞与病毒感染的靶细胞间相互作用受 MHC-Ⅰ类抗原的限制。Tc 细胞表面的 TCR 联合识别靶细胞表面的病毒抗原以及 MHC-Ⅰ类分子 α1 和 α2 区的多态性决定簇。同时，Tc 细胞表面的 CD8 分子识别Ⅰ类分子 α3 区的非多态性决定簇。现已发现，体内还存在一种不受 MHC 限制的 Tc 细胞亚类，它们参与对同种异体移植物的排斥反应。

TCR 对抗原和 MHC 分子识别的模式见图 6-5-3。

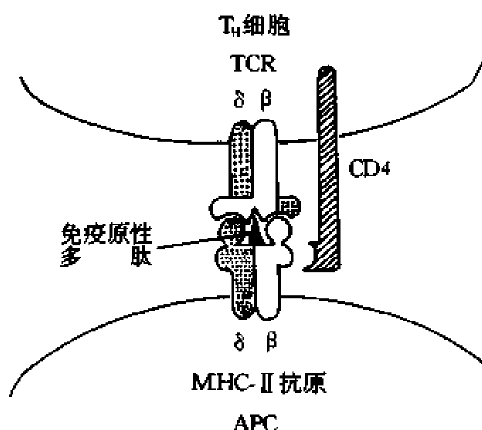


图 6-5-3　TCR（T_H）对抗原-MHC-Ⅱ类分子复合物识别模式图

三、参与抗原的处理

位于 HLA-Ⅱ类基因区的肽链转运基因（TAP）和蛋白酶体相关基因（LMP）在内源性抗原处理过程中起了关键作用。LMP2 和 LMP7 编码的产物具有蛋白水解活性，可选择性地将胞浆中的内源性抗原水解为多肽；TAP 则参与多肽由胞浆向内浆网的转运。内源性多肽必须在内浆网中与新合成的 HLA-Ⅰ类分子结合成稳定的复合物，然后才能表达于细胞表面并提呈给 Tc 细胞。TAP 与 LMP 也具有多态性，不同个体表达的 TAP 与 LMP 产物结构各异，这可能是造成免疫应答强度以及疾病易感性个体差异的原因之一。

四、参与免疫调节

如上所述，MHC 分子可参与抗原提呈并制约免疫细胞间的相互作用，而位于 MHC 中的 Ir 基因

可控制免疫应答的发生及其强度，这表明 MHC 在多方面参与了免疫调节。此外，已发现非 T 细胞（Mϕ、B 细胞等）表面的 HLA-Ⅱ类分子在体外能诱导自身 T 细胞发生增殖反应，此为自身混合淋巴细胞反应（autologous mixed lymphocyte reaction, AMLR）。一般认为，AMLR 代表体内免疫细胞间的一种调节机制，有助于维持免疫自稳，故 HLA-Ⅱ类分子可通过诱发 AMLR 而参与免疫调节。

五、参与免疫细胞分化

MHC 参与 T 细胞在胸腺中的分化过程。胸腺皮质的胸腺细胞前体最初为 $CD4^-$、$CD8^-$ 双阴性细胞，随后发育为 $CD4^+$、$CD8^+$ 的双阳性细胞。后者表面的 TCRαβ 若能与胸腺上皮细胞表达的 MHC-Ⅰ类或Ⅱ类分子结合，则可分别分化为 $CD8^+$ 或 $CD4^+$ 细胞，否则发生细胞凋亡（apoptosis），此为 T 细胞的阳性选择（positive selection）。在胸腺皮质与髓质交界处存在树突状细胞（DC）与巨噬细胞（Mϕ），经过阳性选择的胸腺细胞若能识别 DC 或 Mϕ 表面的 MHC 分子-自身抗原复合物，即产生自身耐受并停止发育，而不能识别该复合物的胸腺细胞才能继续发育，此为 T 细胞的阴性选择（negative selection）。经历上述与 MHC 有关的选择过程，T 细胞才分化成为能与外来抗原发生反应的 $CD8^+$ 或 $CD4^+$ 单阳性细胞，并进入外周循环。

综上所述，HLA（MHC）具有多方面的功能，尤其 MHC 分子参与对抗原的处理，与之结合并将其提呈给 T 细胞，这是免疫识别和免疫调节的最基本点。

第三节 HLA 与医学的关系

HLA 领域的研究工作在医学实践中有十分重要的意义。

一、HLA 与疾病关联

在某些相同的外因作用下，不同个体对疾病的易感性各异，这种差异在很大程度上是由遗传因素所决定。在群体中比较患者与正常人某些特定等位基因及其产物的频率，这是研究遗传决定的对疾病易感性的主要方法。

HLA 是具有最复杂多态性的人类基因系统，且调控免疫应答的 Ir 基因正位于 HLA 复合体内，因此人们考虑到 HLA 与某些疾病（特别是免疫性疾病）易感性的关系。60 年代末通过群体调查发现了某些疾病与特定的 HLA 表型呈非随机分布。最典型的例子是北美白人强直性脊柱炎患者有 91% 以上携带 HLA-B27 抗原。这种现象，即二个遗传学性状在群体中同时出现呈非随机分布，称为关联（association）。HLA 是第一个被发现与疾病有明确联系的遗传系统。迄今，已发现 60 余种疾病与 HLA 有关联（表 6-5-1）。这些多属病因或发病机理未知，与免疫异常有关，或有家族倾向及环境诱发因素的疾病。特定疾病与某种 HLA 抗原型别的相关性可通过相对危险性（relative risk, RR）来评估，其计算公式为：$RR = P^+ \times C^- / P^- \times C^+$。式中 P^+ 代表携带某种抗原的病人数；C^- 代表不带此抗原的对照组人数；P^- 代表不带此抗原的病人数；C^+ 代表带有此抗原的对照组人数；RR 表示带某种型别 HLA 抗原的个体与无此种抗原的个体在患某种疾病的危险性上的比值。RR = 1 时，二者无关联；若 RR>4，则认为此病与某种 HLA 抗原肯定有关联；RR 值越大，表示带此抗原的人患某病的危险性越大。反之，若 RR<1，表示带某抗原者对某病有抵抗性。

表 6-5-1 HLA 与疾病的关联

疾病	关联的 HLA 抗原	相对危险性 RR
强直性脊柱炎	Ⅰ类 B27	>100
青少年类风湿性关节炎	B27	24
Reiter 病	B27	30～50
沙门菌感染后关节炎	B27	30
眼色素层炎	B27	15
寻常型牛皮癣	Cw6	13
亚急性甲状腺炎	B35	14
Behcet 综合征	B51	10～15
特发性血色素沉着病	A3	8
发作性睡眠	Ⅱ类 DR2	20
疱疹样皮炎	DR3	56
慢性活动性肝炎	DR3	14
寻常天疱疮	DR4	24
Ⅰ型糖尿病	DR3/DR4	20
多发性硬化症	DR2	4
肺-肾综合征	DR2	13
干燥综合征	DR3	10
全身性红斑狼疮	Ⅲ类 C4AQ0	6
全身性硬化症	C4BQ0	11

在评估 HLA 与疾病的相关性时须注意下面几点：①发现 HLA 与某种疾病有关联，并不意味着携带某抗原一定患某病。HLA 抗原一般并不是病因，而仅仅是一种遗传标志；②HLA 抗原在群体

中的分布与民族、人种、地理环境等有关，在研究与疾病的关联时应综合分析才有参考价值；③研究对象须是随机选择，无亲缘关系的；对照组与疾病组应取自同一地区，其籍贯、性别分布应相近；另外，样本数应充足。

近年来，对HLA与疾病相关性的研究不再限于个别的基因或其编码产物，而是扩展到整个HLA基因区的某一段，即扩展的HLA单体型(HLA extended haplotype，HLA-EH)。后者是指补体型（complotype，包括C2、C4、Bf基因）及与其连锁不平衡的HLA-B、-DR等位基因组成的单体型。研究HLA-EH与疾病的相关性可能比单个表型更有意义。例如，北美白人中DR4和B62抗原携带者患类风湿性关节炎的RR分别为5.0和2.5；而HLA-B62-Bfs-C4A3-C4B2-DR4扩展单体型在患者和对照组中出现的频率分别为9%和0.6%，该单体型携带者患类风湿性关节炎的RR为16.1，远高于B62与DR4二者RR之和。

目前，随着分子生物学技术的进展，已有可能在DNA水平上探讨HLA与疾病的相关性。例如，Ⅰ型糖尿病（type 1，insulin-dependent diabetes mellitus，IDDM）患者中DR3/DR4杂合子频率升高，RR为14.3。但借助PCR/RFLP技术（见下述）发现，DR3/DR4杂合子携带者若检出DQ TaqI 1.8kb片段，则RR为400。可以预期，随DNA水平的研究工作不断深入，最终有可能在HLA复合体中发现某些疾病的易感基因。这将有助于阐明某些疾病的机理，并在此基础上制订全新的防治措施。

HLA与疾病关联的机理尚不清楚，已提出的一些学说包括分子模拟学说、受体学说、免疫应答基因学说、连锁不平衡学说等。一般认为，不同病种与HLA的关联可能有不同的机制。

二、HLA与器官移植

移植物存活率很大程度上取决于供者和受者之间的HLA型别是否相符。在HLA不相符的情况下，宿主可针对移植物细胞表面的HLA抗原产生免疫应答，并通过体液免疫或细胞免疫机制对移植物靶细胞发动攻击，导致排斥反应。在肾脏移植中，各HLA座位配合的重要性依次为HLA-DR、HLA-B、HLA-A。近年来特别重视HLA-DP型别相符对移植器官长期存活的意义。在骨髓移植中，由于移植物中含有大量免疫活性细胞，而受者一般处于严重的免疫缺陷状态（如放射病、白血病等），因此在HLA不相符的情况下，骨髓移植物中的免疫细胞可能对受者发动免疫攻击，从而导致严重的移植物抗宿主反应（graft versus host reaction，GVHR），甚至危及患者生命。

三、HLA与输血

多次接受输血的患者体内可产生抗HLA抗体，从而发生因白细胞或血小板受到破坏而引起的输血反应。故对多次接受输血的患者应尽量选择HLA相同的供血者。

四、HLA与母胎关系

成熟的胎盘滋养层细胞不表达经典的HLA-Ⅰ类抗原，从而保护了携带父方HLA单体型的胎儿不被母体排斥。另一方面，原因不明的习惯性流产也被认为与HLA有关。目前已报道通过输入第三者或丈夫的淋巴细胞，诱导孕妇同种异体反应来治疗习惯性流产。

五、HLA与法医

由于HLA复合体的高度多态性，在无关个体间HLA型别全相同的机率极低，故HLA型别被看作是伴随个体终生的特异性遗传标记。法医可借助HLA基因型和/或表型的检测进行个体识别。另外，由于HLA复合体具有高度多态性以及单体型遗传的特点，使HLA分型成为鉴定亲子关系的重要手段。

第四节　HLA分型技术

HLA分型不仅是一种应用性的临床检测指标，也是免疫遗传学赖以发展的主要技术手段。60年代起建立并不断完善的血清学及细胞学分型技术主要侧重于分析HLA产物特异性，而80年代起建立的DNA分型方法则侧重于基因本身的多态性。

一、血清学分型技术

该技术又称微量淋巴细胞毒试验（microlymphocytotoxicity test），或称补体依赖的细胞毒试验(complement dependent cytotoxicity test)。方法为取HLA分型血清，加入外周血淋巴细胞及兔补体，根据细胞是否溶解死亡，判断待检淋巴细胞表面有无分型血清所针对的抗原。血清学技术适用于鉴定全部HLA-Ⅰ类抗原及部分Ⅱ类抗原（-DR、-DQ)，它虽是一项“古老”的技术，但目前仍是HLA

（尤其是Ⅰ类抗原）分型的基础。

二、细胞学分型技术

HLA-Dw与-DP分子特异性可分别通过纯合子分型细胞（homozygote typing cell，HTC）及预致敏淋巴细胞试验（primed lymphocyte test，PLT）检测。两种方法均以混合淋巴细胞培养（MLC）为基本技术，通过测定淋巴细胞在识别非己HLA抗原后发生的增殖反应来分析型别。由于分型细胞来源困难以及操作手续繁琐，细胞学分型技术难以作为临床常规检测手段。

三、DNA分型技术

（一）限制性片段长度多态性（restriction fragment length polymorphism，RFLP）

蛋白质大分子的抗原特异性是由编码基因的碱基顺序不同所致。这种碱基顺序的差别造成限制性内切酶识别位置及酶切位点数目的不同，从而可产生数量和长度不一的DNA酶解片段。通过鉴定整个基因组DNA酶解片段，即可分析限制性片段长度多态性。已发现，一定的内切酶组合所得到的HLA-RFLP可以和传统方法测定的HLA抗原特异性相关。目前，将基因组DNA经PCR扩增后再进行RFLP分析，可明显提高HLA分型的灵敏度。

（二）PCR/SSO（序列特异的寡核苷酸，sequence specific oligonucleotide）

此法乃用HLA型别特异的寡核苷酸片段作为探针，与经PCR扩增的基因组DNA杂交，从而分析HLA型别。PCR技术可将HLA复合体上特定基因片段扩增5～6个数量级；而专门设计的SSO探针又能探测出等位基因间1～2个核苷酸的差异，故PCR/SSO技术具有灵敏度高、特异性强、需样本量少等优点。

（三）PCR/SSP（序列特异的引物，sequence specific primer）

上述PCR/RFLP、PCR/SSO等分型技术，最终均需使用标记的特异性探针与扩增产物进行杂交，然后分析结果。SSP方法乃设计出一套等位基因组特异性引物，通过PCR技术获得HLA型别特异的扩增产物，然后借助电泳法分析带型，直接判定HLA型别，从而大大简化了实验步骤。

此外，目前还建立了其它HLA基因分型技术，如PCR单链构象多态性分析（PCR/SSCP，single strand conformational polymorphism）和PCR异源二聚体电泳多态性即PCR指纹图（PCR fingerprinting）等。DNA分型技术使HLA型别分析达到了更精细的水平，并因此在基因水平发现了更多的HLA多态性。目前，HLA-Ⅱ类分子的DNA分型技术已几乎取代血清学方法。

第五节 HLA与内科临床

一、HLA与内科疾病的发生

HLA分子可能通过多种机制参与某些内科疾病的发生。

（一）HLA表达异常

1.HLA-Ⅰ类抗原表达异常　在多种人类肿瘤或肿瘤衍生的细胞株均已发现HLA-Ⅰ类抗原表达缺失或密度降低。若将Ⅰ类基因转导入肿瘤细胞株，则后者的致瘤性与转移性即消失或降低。这可能是由于HLA-Ⅰ类抗原缺失的肿瘤细胞不能被Tc细胞识别并攻击，从而导致肿瘤的免疫逃逸（sneaking through）。

2.HLA-Ⅱ类抗原表达异常　器官特异性自身免疫病的靶细胞可异常表达HLA-Ⅱ类抗原。诸如Grave病患者的甲状腺上皮细胞、原发性胆管肝硬化患者的胆管上皮细胞、Sjogren综合征患者的唾液腺上皮细胞、Ⅰ型糖尿病患者的胰岛β细胞等均可发现HLA-Ⅱ抗原的异常表达。其机理可能是局部非特异性感染诱生IFN-γ，后者诱导Ⅱ类抗原表达。异常表达Ⅱ类抗原的组织细胞可起APC的作用，可能以组织特异性方式将靶细胞自身抗原提呈给T_H细胞，从而启动自身免疫反应。激活的自身反应性T_H继而分泌大量IFN-γ，诱导更多的靶细胞表达Ⅱ类抗原，加重和延续自身免疫反应，最终导致迁延不愈的自身组织损伤。

一种常染色体隐性遗传的重症联合免疫缺陷称为裸淋巴细胞综合征（bare lymphocyte syndrome，BLS），其特征为患者抗原提呈细胞（APC）表面HLA-Ⅱ类（或/和HLA-Ⅰ类）抗原表达减少或缺失，且对HLA抗原诱导剂IFN-γ的刺激无反应。已知正常情况下体内存在一种DNA结合蛋白，后者可通过与HLA-Ⅱ类基因5′端“X box”调节成分结合而刺激HLA基因的转录。该综合征患者体内这种结合蛋白结构异常、合成减少或活性降低，以至APC由于HLA抗原的表达缺失而出现功能障碍，导致机体免疫缺陷，不能对致病微生物产生正常的免疫应答。

此外，前已述及，在某些免疫性疾病、传染性

疾病或内分泌疾病均可发现 APC 表面 HLA-Ⅱ抗原表达的改变，从而通过影响抗原提呈功能参与疾病的发生和发展。

（二）HLA 分子可能作为某些致病因子（微生物、代谢产物）的受体

例如巨细胞病毒基因与 HLA-Ⅰ类分子 α 链编码基因有相似序列，故病毒侵入人体可作为配体与 HLA-Ⅰ类分子的 β 链（β_2m）结合，介导免疫性或非免疫性损伤；

（三）HLA 抗原与致病因子有相似的分子结构

已发现 HLA-B27 分子与克雷白杆菌有共同抗原，HLA-B27 分子与肺炎杆菌蛋白也有一段包括 6 个氨基酸残基的共同序列。因此，机体针对上述病原微生物产生的抗体可与 HLA-B27 分子出现交叉反应，从而导致强直性脊柱炎或其它疾病的发生。

（四）HLA 分子的结构特征决定对疾病的易感性或抗性

已发现在携带 HLA-DR3/DR4 的白种人群中，凡 HLA-DQβ 链 57 位为天冬氨酸者，该链不能与 DQ-α 链第 79 位精氨酸形成盐桥，均表现对 IDDM 有抗性；所有 HLA-DR3/DR4$^+$ 的 IDDM 患者其 HLA-DQβ 链 57 位均为天门冬氨酸以外的中性氨基酸（如丙氨酸、缬氨酸、丝氨酸）。另外，在白种人群中，HLA-DRβ 链第 70 和 71 位均为碱性氨基酸者表现对类风湿性关节炎有易感性，而此二位置为酸性氨基酸者表现为对该病的抗性。这一现象的机理为，HLA-Ⅱ类分子肽链的分子结构决定其能否与特定自身靶抗原结合，从而影响 T 淋巴细胞在胸腺中的阴性选择，使得某些自身反应性 T 细胞得以存留，导致较高的自身免疫应答水平以及对疾病的易感性。

（五）HLA 作为同种抗原诱导免疫性损伤

在输血或器官移植过程中，型别不相符的 HLA 分子可能作为同种抗原诱发受者产生免疫应答，对输入的血细胞或移植物发动免疫攻击，导致输血反应或移植排斥反应。

二、HLA 与内科疾病的诊断

（一）疾病的辅助诊断

HLA 分型一般仅作为某些疾病的辅助诊断指标。例如检测 HLA-B27 抗原可用于强直性关节炎的辅助诊断，但可能出现 10% 左右的假阳性和假阴性；100% 的发作性睡眠患者携带 HLA-DR2 抗原（基因型 DRB1*1501），故阴性者一般可排除该病的可能。

（二）某些疾病的鉴别诊断

例如，在白人中 21-羟化酶 B 基因缺失与 HLA-B47-BfF-C4A1-C4BQ0-DR7 单体型连锁，故 HLA 型别检测可用于先天性肾上腺增生的鉴别诊断；在一组血清学阴性的脊柱关节病中，强直性脊柱炎、Reiter 综合征、牛皮癣性关节炎、肠性关节炎等与 HLA-B27 有强关联（B27 基因频率分别为 91%、90%、50%、80%），可与其它关节炎相鉴别。

（三）某些疾病的分型

HLA 与疾病关联为划分某些疾病的亚型提供了线索，从而有助于临床采取不同的防治措施。例如，青少年型糖尿病、寻常型牛皮癣、结核型麻风均与 HLA 有关联，但成年型糖尿病、脓疱型牛皮癣、瘤型麻风则与 HLA 无关联。从而，HLA 型别分析可作为区分上述疾病亚型的辅助诊断指标之一。

三、HLA 与内科疾病的防治

（一）HLA 分型用于骨髓移植供体的选择

骨髓移植是某些血液病（如再生障碍性贫血、急性白血病）、放射病、免疫缺陷病（如重症联合免疫缺陷）的有效治疗手段。为防止骨髓移植后可能出现的移植物抗宿主反应，一般从同胞中选择 HLA 全相同的供体。HLA 分型（尤其是 HLA-Ⅱ类分子的 DNA 分型）是选择供体的关键实验依据。为解决供者来源困难，近年来国内外都提出建立无关供者（unrelative donor，URD）骨髓库。在 URD 选择过程中，扩展单体型的概念受到了重视。已发现，HLA-HE（DR-complotype-B）相同的个体，其 HLA 复合体上其它座位的基因型别相似程度较大；同时，在 HLA-HE 相同的无关个体间进行混合淋巴细胞反应（MLR），其结果与同卵双生者相似。因此，可以考虑在无关个体中优先选择 HLA-HE 相同者作为供体。

（二）HLA 分型对于疾病预测、预防及预后的意义

在某些疾病中，HLA 分型可用于患者家属的遗传学咨询或疾病的预测。如特发性血色素沉着症或先天性肾上腺增生症患者可携带与疾病有关联的 HLA 单体型（前者为 HLA-A3、B14；后者为 HLA-B47、C4BQ0、DR7），其家族中具有与患者相同 HLA 单体型的成员患该病的可能性极大。又如对携带 HLA-B27 抗原的个体，应积极防止某些细菌感染，以避免诱发强直性脊柱炎等疾病的发

生。另外还发现，携带 HLA-A19、B5 单体型的支气管鳞癌、腺癌患者其二年生存率较高，从而有助于判断预后。

（三）通过拮抗 HLA 分子防治自身免疫病

TCR 联合识别自身多肽-HLA 抗原复合物是诱发自身免疫反应的基础。利用某些模拟分子或竞争物干扰 TCR 对 HLA 分子的识别，有可能阻断自身免疫损伤的发生。目前这种疗法还处于动物实验阶段，已设计的方案有：①给予具有高亲和力的抑制物，竞争性占据 HLA 分子的多肽结合部位，干扰自身抗原-HLA 分子复合物的形成；②给予外源性的可溶性 HLA 抗原，占据 TCR 对 HLA 分子的识别部位；③给予抗 HLA-Ⅱ类抗原的抗体，干扰 T_H 的 TCR 对 HLA 分子的识别。

（四）预防因 HLA 不相符所致的输血反应

HLA 不相符的血细胞可诱发受者产生抗 HLA 抗体，从而导致输血反应。一般认为，宿主须同时接触不相符的 HLA-Ⅰ、Ⅱ类抗原才会被致敏。由于 HLA-Ⅱ类抗原仅分布在单核细胞及某些淋巴细胞亚群表面，而不表达于红细胞和血小板表面，故采用成分输血，尽量避免白细胞污染，可能是减少同种输血反应的有效手段。

HLA 是目前所知人体最复杂的遗传多态性系统。迄今，HLA 研究已达到相当深入的水平，并在诸多方面取得显著进展，包括 HLA 复合体结构；HLA 分子结构及其表达的调控；HLA 分子功能，尤其是在抗原处理、提呈及 T 细胞识别中的作用；HLA 的 DNA 分型及多态性研究；HLA 与疾病的关系；HLA 与移植的关系等。在 HLA 领域取得的研究成果不仅促进了器官移植的临床应用，并极大地推动了基础与临床免疫学的发展。

（龚非力）

参考文献

1. Abbas AK, Lichtmen AR and Pober J. Cellular and Molecular In: Immunology, Philadelphia: Saunders Company, 1991
2. Bailliere T. Bailliere's Clinical Haemotology. New York: Mcgraw-Hill, 1991
3. Bodmer JG, et al. Nomenclasture for factors of the HLA system. Tissue Antigens, 1995, 46: 1～18
4. Lechler R. HLA and Disease. Academic Press, 1994
5. Roitt I. Essential Immunology. 6th Edition. London: Blackwell Scientific Publications, 1991
6. Wilson JD, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th Edition. New York: McGraw-Hill, 1991
7. Buyse LA, et al. Association of Particular HLA Class Ⅱ Alleles, Haplotype and Genetypes with Susceptibility to IDDM in the Belgian Population. Diabetologia, 1994, 37: 808～817
8. Thonnard J, et al. HLA Class Ⅱ Genetyping: Two Assaay Systems Compared. Clin Chem, 1995, 41 (4): 553～556

第六章　自身免疫与疾病

第一节　名词的由来与认识的演变

一、自身免疫与自身耐受的经典概念

本世纪初著名免疫学家 Ehrlich 首先提出"horror autotoxicus"（可怕的自身中毒）一词。他根据动物只对异种动物红细胞产生抗体而对自身红细胞不产生抗体的实验结果推断机体在正常情况下不会产生自身抗体，即无自身免疫发生；而一旦出现自身抗体，将对机体造成可怕的损害。

本世纪 60 年代医学诺贝尔奖获得者 Burnet 继承和发展了 Ehrlich 的上述观点，根据当时胚胎期输注异种抗原可建立实验性免疫耐受的研究成果，提出了机体在正常情况下对自身抗原处于无应答状态，即自身耐受的经典概念。他的克隆选择学说认为，抗原进入机体后通过对相应免疫细胞进行克隆选择活化而诱生相应抗体，而能识别自身抗原的免疫细胞在动物胚胎发育阶段因接触相应自身抗原而被清除，成为禁株（forbidden clone），从而使机体在出生后不会再产生自身免疫应答，即处于自身耐受的状态。一旦禁株突变，自身耐受崩溃，自身免疫产生，就会导致疾病。

二、生理与病理性自身免疫

自身免疫的现代概念泛指机体免疫系统产生针对自身抗原的自身抗体和/或自身致敏淋巴细胞的现象，它既可能是病理的，也可能是生理的。当自身抗体或自身致敏淋巴细胞攻击自身靶抗原（自身细胞和组织），使其产生病理改变和功能障碍时，形成自身免疫病。

（一）天然自身抗体与病理性自身抗体

由于测定技术的进步，近二十年来获得的资料证明正常健康者体内可测出多种天然自身抗体。这些抗体所针对的自身抗原包括细胞内、细胞膜或分泌成分，诸如肌动蛋白、肌凝蛋白、角蛋白、DNA、细胞色素 C、胶原、髓鞘碱性蛋白、β_2 微球蛋白、白蛋白、铁蛋白、IgG、各种细胞因子、激素及其它小分子物质等。

这种天然自身抗体的产生并不依赖于外源性抗原的刺激；多为 IgM 类，偶见 IgG、IgA 类；具有广泛的交叉反应性；与自身抗原的亲合力低。上述特点均有别于病理性自身抗体，后者是受抗原刺激生成的，多为 IgG，特异性强，与自身抗原的亲合力高。天然自身抗体被认为参与清除降解的自身抗原及衰老的细胞，从而在维持自稳中起重要作用；病理性自身抗体则引起自身免疫病。

（二）自身反应性 B 细胞与 T 细胞

与 Burnet 经典观点不同，现代免疫学证明正常成人或动物体内依然存在着大量自身反应性 B、T 细胞，它们并未被全部清除。

通过基因分析及抗体生成试验等研究，现已肯定，正常人或动物免疫库中存在无数能产生自身抗体的 B 淋巴细胞。未成熟 B 细胞种系基因片断可编码天然自身抗体的重链、轻链可变区。$CD5^+$ B 细胞是 B 细胞的亚群，占人胎儿 B 细胞总数的 40%～60%，占成人淋巴结 B 细胞的 2%～3%。这群 B 淋巴细胞能分泌 IgM 类天然自身抗体，亦参与某些自身免疫病的发生。

已知大量能与自身抗原反应的 T 淋巴细胞在胸腺分化成熟过程中通过阴性选择而死亡，发生克隆清除，但从胸腺中迁移到外周血的成熟 T 细胞中仍然存在着一些能对自身抗原产生免疫应答的群体。在体外实验系统中，它们能对髓鞘碱性蛋白、乙酰胆碱受体、血清白蛋白等自身抗原起增殖反应。这类细胞在体内生理条件下不会被大量激活，多处于静止状态，如在某些病理条件下（见下节）被大量激活则可导致自身免疫病。

第二节　病理性自身免疫的诱因

一、自身抗原与其它激活剂

（一）释放的隐蔽抗原

隐蔽抗原是指体内某些与免疫系统在解剖位置上处于隔绝部位的抗原成分。按 Burnet 学说，由于这些抗原在胚胎期未曾与免疫系统发生过接触，故体内能与这些抗原起反应的免疫活性细胞未消

失。在手术、外伤或感染等情况下，隐蔽抗原释入血流或淋巴道与免疫系统接触，从而发生自身免疫。精子、眼晶体、神经髓鞘磷脂碱性蛋白，某些器官、细胞（如甲状腺、胃壁细胞等）特异的微粒体抗原属此类型。实验证明，将眼晶体或精子抗原注入动物自身体内，可诱生自身抗体。人体输精管结扎后可形成抗自身精子的抗体，眼球损伤后则可发生交感性眼炎。

（二）修饰的自身抗原

一系列生物、物理、化学因子均可使自身抗原成分改变以至引起病理性自身免疫反应。

微生物感染机体，破坏组织细胞造成自身组织抗原改变，使之成为"非己"的物质而诱生自身抗体。例如肺炎支原体感染可改变红细胞表面的I抗原，产生抗红细胞的冷凝集素。另在感染过程中，中性粒细胞吞噬细菌后释放出溶酶体酶，改变了自身IgG分子结构。这种变性的IgG可作为"非己"物质刺激机体产生抗IgG抗体，这种抗体主要是IgM成分，形成IgG-IgM凝聚体，即类风湿因子。类风湿因子在少部分正常人（老年人）中以及在很多慢性病如梅毒、瘤型麻风、结核、乙型肝炎以及一些寄生虫感染患者体内均可发现。此外，溶酶体酶也可改变自身细胞表面抗原，使产生抗粒细胞抗体，引起粒细胞减少。

在病毒感染如乙型肝炎病人中还常发现抗核抗体、抗线粒体、抗平滑肌抗体等多种自身抗体。现已知病毒感染宿主时，在病毒进入细胞复制、繁殖的过程中，病毒抗原DNA能整合到宿主细胞，使宿主细胞膜抗原或组织相容性抗原、微丝肌动蛋白等成分发生改变。

化学药物引起自身抗原的改变也并不少见。如长期服用α甲基多巴的患者中有10%～15% Coombs试验阳性，约有1%可发生自身溶血性贫血。这种病人在红细胞成熟过程中受药物影响改变了红细胞膜上Rh系统的e抗原，产生抗红细胞抗体。又如长期服用肼苯达嗪、普鲁卡因酰胺、异烟肼等药物可引起红斑狼疮样综合征，常可测得抗核抗体。这些药物能与细胞内组蛋白或DNA结合，改变自身组织成分产生自身抗体。长期来观察到组织损伤也可引起自身免疫反应，推测可能是由于组织抗原受到部分酶解，使天然分子中原处于隐匿部位的抗原决定簇暴露，被机体作为新抗原加以识别。这种看法有一定的实验根据，例如兔甲状腺球蛋白经胰酶消化处理后可使兔产生免疫反应，经白细胞蛋白酶消化的兔甲状腺球蛋白也能引起兔的甲状腺炎。

（三）交叉抗原

某些微生物的抗原与自身组织成分有共同抗原性。因此在感染这些微生物后，机体所产生的抗体和致敏淋巴细胞对有关的自身组织也可产生免疫反应。如A群溶血性链球菌某些型别的胞壁抗原和胞浆膜抗原与人肾脏基底膜及心肌瓣膜成分相同，也与人心肌、骨骼肌、小动脉平滑肌相同，因此溶血性链球菌感染与风湿病和肾小球肾炎有密切关系。又如大肠杆菌O14与结肠粘膜有类似的抗原性，它与溃疡性结肠炎的发生有关。除此之外，尚发现有许多其它交叉抗原（表6-6-1）。

表6-6-1 交叉抗原举例

微生物抗原	自身抗原
链球菌M蛋白	心肌球蛋白
Yersinia菌氯化酶	HLA-B27
逆转录病毒P30 GAG	U_1 RNA
EB病毒GP110	HLA-DW4
EBV EBNA-1	类风关滑液细胞
EBV BBLF1蛋白	HLA-DQW8
乙肝病毒多聚酶	髓鞘碱性蛋白
结核菌热休克蛋白（HSP）	人HSP
细胞磷脂	DNA

（四）非特异免疫细胞刺激剂

上述自身抗原只激活相应抗原特异的淋巴细胞克隆。而非特异免疫细胞刺激剂，如佐剂、T、B细胞多克隆激活剂、近年来发现的超抗原等，通过激活静止的多克隆自身反应性T、B淋巴细胞，促进自身免疫应答甚至自身免疫病的形成。福氏完全佐剂联合自身组织匀浆或已知纯化自身抗原，被广泛用来诱发实验性自身免疫病并获满意结果。

二、机体因素

（一）遗传因素

临床上早就发现自身免疫性疾病的发生有家族史倾向。实验研究中陆续发现了几种自身免疫性疾病的高发株（NZB、NZB/NZW F1小鼠、OS来亨鸡等）的事实进一步提示遗传与自身免疫病的关系。70年代以来，对人白细胞抗原（HLA）的研究有了很大的进展，发现HLA与某些疾病，特别是某些自身免疫性疾病的发生密切相关。如强直性脊椎炎的病人中有90%以上带有HLA-B27抗原；凡带有HLA-B8、DW3、DRW3单体型的人发生多种自身免疫病的危险性比带有其它型的人高得多；

艾迪生病（Addison disease）与 B8、DR3、DR4、DR3/4 有关。新近人们对 MHC 与疾病关联的研究深入到了分子序列水平。糖尿病抵抗者 DQβ 链第 57 位是天门冬酸，而易感者常出现丝氨酸、缬氨酸或丙氨酸。

近年来，对于自身免疫病易感基因的研究正迅速向广度发展。已发现易感基因与免疫球蛋白（Ig）同种类型及独特型基因、T 细胞抗原受体（TCR）基因、细胞因子基因、细胞凋亡（apoptosis）基因等有不同程度的关联性。例如在类风湿性关节炎与 SLE 病人中发现 IgV_H 基因缺失。细胞因子及其受体的基因结构、转录及其功能的缺陷在多种自身免疫综合征中发现。细胞凋亡是一种由基因引导的细胞死亡过程，被 bax、bcl-Xs、ICE、Fas/APO-1、c-myc、nur77、$ich\text{-}1_L$、P53 等基因激活，bcl-2、$bcl\text{-}X_L$、ich-1s 等基因抑制。Fas〔APO^1（CD95)〕基因的缺陷导致 SLE 样变化。并且发现某一自身免疫病的易感性与多基因有关。如人类 IDDM 与 GAPI、MHC、SODZ、GAD_2、INS 等有关。

（二）机体免疫系统功能失常

统计数字表明体液或细胞免疫缺陷者自身免疫病的发生率高于正常随机人群。先天性或后天获得性低丙球蛋白血症者自身免疫病的发生率可高达 14%，而正常人群（指无免疫缺陷者）中的发生率仅 0.001%～0.01%。细胞免疫缺陷常同时伴有肿瘤与自身免疫病的高发现象。

胸腺功能不全、慢病毒感染、增生性变化等与自身免疫病的发生有关。SLE 患者血清中胸腺激素含量下降、胸腺萎缩，试用胸腺素治疗曾观察到症状缓解。摘除胸腺对某些重症肌无力者有显著疗效。

（三）性别、内分泌

临床观察发现一些自身免疫病好发于妇女（表 6-6-2）。

表 6-6-2 自身免疫病发生率的性别差异

疾病	女性:男性
慢性甲状腺炎	50:1
SLE	9:1
干燥综合征	9:1
甲状腺机能亢进	8:1
Ⅰ型糖尿病	5:1
类风湿性关节炎	4:1
重症肌无力症	2:1

动物实验证实了性激素在自身免疫发展中的作用。将雄性 NZB 小鼠进行阉割，可加速病变，病情加剧，寿命缩短。而雌性病鼠接受雄激素治疗则可延长寿命。

本世纪 50 年代之前，现知的自身免疫病被分类列入“原因不明性疾病”。几十年来，科学虽有进步，但对每一位自身免疫病患者确诊其具体诱因仍为难题。

第三节 病理性自身免疫发生机理

总的来说，病理性自身免疫的发生机理是通过种种途径使体内自身反应性 T、B 细胞异常激活所致。前已述及，正常机体识别自身抗原的 T 细胞在胸腺中发育分化时被阴性选择而清除；未被清除的克隆也因缺乏刺激信号或受体内免疫抑制、抗独特型网络的调控等因素而处于静止状态。在各种机体内、外诱因作用下，这些自身反应 T、B 细胞可通过以下主要机制被病理性地激活。

1. 隐蔽抗原与自身反应 T、B 细胞接触 释放的隐蔽抗原一旦有机会与自身反应 T、B 淋巴细胞接触，它们就会象异种抗原那样刺激后两者，使之活化而有效地产生自身免疫应答。

2. 辅助活化信号出现或增多 一些器官特异的自身抗原，它们表达在体细胞表面，有机会与自身反应性 T、B 细胞接触，但由于这些细胞表面（如胰岛 β 细胞、甲状腺细胞等）平时不表达 MHC Ⅱ类抗原，故这些自身抗原不会被提呈而被识别。一旦这些器官受局部感染因子、细胞因子如干扰素（IFN）等作用而使其细胞表面出现或增多 MHC Ⅱ类抗原时，便具备了活化 T、B 细胞的必要信号。

3. T_H 细胞旁路激活 所有自身免疫应答（包括 T、B 效应）几乎都是 T 细胞（T_H）依赖的。通常 T 细胞较 B 细胞易于被小量抗原作用，出现快速而持久的耐受状态，使相应有免疫应答潜能的 B 细胞因失去 T_H 的辅助作用而无力活化。修饰的自身抗原、交叉抗原可能提供激活新的 T_H 克隆的活性基团，绕过已耐受的 T_H 克隆，即通过旁路，对特异性 B 淋巴细胞克隆提供有效的辅助活化信号，从而产生自身免疫应答。

4. 自身反应淋巴细胞多克隆激活 B 细胞和/或T 细胞多克隆激活均有可能参与自身免疫病的发生。许多微生物抗原是 T、B 细胞多克隆激活剂。动物实验最好的例子是注射 B 细胞多克隆激

活剂 LPS 后可诱导生成多种多样特异性的抗体，其中包括多克隆自身抗体。系统性免疫性疾病常测出多种自身抗体即可能与此有关。细菌、病毒的超抗原激活的多克隆 T 细胞可与 B 细胞表面的 MHC Ⅱ抗原-超抗原复合物反应，使 B 细胞呈多克隆激活而生成多克隆自身抗体。大剂量白介素 2（IL-2）治疗肿瘤病人后出现自身免疫性甲状腺炎及抗红细胞自身抗体，可能与 IL-2 对 T 细胞多克隆激活有关。

5. 免疫调节紊乱　免疫调节功能紊乱参与自身免疫病的发生也屡有证明。具有不同调节功能的 T 细胞亚群可参与诱导或抑制自身免疫病的发生。例如，若去除糖尿病抵抗型大鼠（BB 亚系）的 $RT6.1^+$ T 细胞可使动物转变为对疾病易感；反之，对疾病易感动物输入 $CD4CD45RC^{Lo}$T 细胞可抑制疾病。给实验变态反应性脑炎（EAE）动物去除 $CD8^+$ 细胞（通过去掉基因或用抗 CD8 抗体）后可使病情发生明显变化，死亡率显著降低。Ts 细胞能抑制自身反应细胞的激活，若 Ts 细胞数量或功能降低，T_H 和/或 Tcs（反抑制 T 细胞）细胞数量增多或活跃，致使自身反应细胞发生脱抑制而功能亢进，都可导致自身免疫的发生。

早期系统的实验资料主要从研究 SLE 样综合征自发品系 NZB 鼠获得。对 NZB 及 NZB/NZW 小鼠自出生后逐月进行免疫功能检测。从时间顺序看，这种动物体内最早出现的是 T 细胞调节功能紊乱。约在出生后 1 个月，动物血清中胸腺激素活性下降、Ts 细胞功能减退。T 细胞对诱导免疫耐受呈抵抗，然后再出现 B 细胞功能亢进。接近 3 月龄时，血清中才出现抗核抗体、抗淋巴细胞表面抗原抗体、其它抗血细胞抗体等多种自身抗体。

受动物实验启示，临床免疫工作者测定各种自身免疫病患者外周血 T 细胞亚群，也发现类似变化。应用抗 T 细胞分化抗原单克隆抗体测定时，发现 SLE 和类风湿关节炎患者在病情活动时，Ts 细胞比例下降，用 ConA 在体外刺激病人淋巴细胞不能诱发非特异的 Ts 细胞。

$CD4^+$T 细胞具有重要的免疫调节功能。近年发现，$CD4^+$ T 细胞可分为 Th1、Th2 两类。Th1 参与器官特异性自身免疫病的发病；Th2T 细胞则能防止这些疾病。应用 Th1 抑制物（如抗 IL-2 受体、抗 IFN-γ 或 IL-12 的单抗）或 Th2 分泌的细胞因子（如 IL-4、IL-10）等可抑制疾病；反之，Th1 刺激剂（IFN、IL-12）或 Th2 抑制物（如 IFN-γ、抗 IL-4）则可促进疾病发生。

第四节　自身免疫病的基本特征与分类

一、基本特征

自身免疫性疾病往往同时具有以下特点：①患者血液中可测得高效价自身抗体或/和与自身组织成分起反应的致敏淋巴细胞；②自身抗体和/或自身致敏淋巴细胞作用于靶抗原所在组织细胞，造成相应组织器官的病理性损伤和功能障碍。换句话说，患者组织器官损伤的范围取决于自身抗体或致敏淋巴细胞所针对的自身抗原分布；③在动物实验中可复制出相似的病理模型，并能通过患者的血清或淋巴细胞使疾病被动转移；④病情转归与自身免疫反应强度密切有关；⑤除一些病因明了的继发性自身免疫性疾病可随原发疾病的治愈而消退外，多数原因尚不明的自身免疫病常呈反复发作和慢性迁延趋势；⑥疾病的发生有一定的遗传倾向。

二、分类

至今，已有数十种疾病被认定为自身免疫病。

（一）按受累的系统分类

表 6-6-3　自身免疫病按受累系统分类

不同系统疾病	自身免疫病举例
结缔组织疾病	类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、皮肌炎、硬皮病
神经肌肉疾病	多发性硬化症、重症肌无力、脱髓鞘疾病
内分泌性疾病	原发性肾上腺皮质萎缩、慢性甲状腺炎、青少年型糖尿病
消化系统疾病	慢性非特异性溃疡性结肠炎、慢性活动性肝炎、恶性贫血、萎缩性胃炎
泌尿系统疾病	自身免疫性肾小球肾炎、肺肾出血性综合征
血液系统疾病	自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、特发性血小板减少症

（二）按器官特异或非特异分类

表 6-6-4 的上端列举的器官特异性疾病伴有器官特异性自身抗体，病理损伤局限在相应靶组织。例如慢性甲状腺炎患者血清中仅有甲状腺球蛋白特异的自身抗体，病理损伤亦局限于甲状腺局部。从该表由上向中看，这些疾病的病理损伤仍主要局限于单个器官，但检出的抗体已呈非器官特异性。如

表 6-6-4　自身免疫病按器官特异与非特异分类

器官特异	慢性甲状腺炎（Hashimoto 甲状腺炎） 原发性粘液性水肿 毒性甲状腺肿 恶性贫血 自身免疫性萎缩性胃炎 原发性肾上腺皮质萎缩（Addison 病） 过早停经（少数病例） 男性不育（少数病例） 重症肌无力 青少年糖尿病 肺肾综合征（Goodpasture 综合征） 寻常天疱疮 类天疱疮 交感性眼炎 晶体状葡萄膜炎 多发性硬化 自身免疫性溶血性贫血 特发性血小板减少性紫癜 特发性白细胞减少 原发性胆汁性硬化 活动性慢性肝炎（乙型肝炎） 溃疡性结肠炎 干燥综合征（Sjogren 综合征） 类风湿性关节炎 硬皮病 多发性肌炎
非器官特异	全身性红斑狼疮（SLE）

原发性胆汁性硬化时，病变主要表现为小胆管炎性细胞浸润，但血清中抗体主要针对线粒体，并非肝脏特异。在表格的下端则为非器官特异的，病变和抗体均广泛。此外，同一自身免疫病患者可能同时患有表 6-6-4 某一谱区中的几种疾病。如慢性甲状腺炎患者较同龄同性随机人群中恶性贫血的发病率明显增高（10%:0.2%）。与此同时，恶性贫血者中自身免疫性甲状腺炎的发病率亦高于期望值。自身免疫病患者血清抗体谱的交叠(overlap)现象更为明显。如 30% 自身免疫性甲状腺病人血清中可查出抗胃壁细胞抗体，而高达 50% 恶性贫血患者中可查得抗甲状腺抗体。业已证明，这些抗体并非交叉反应抗体，甲状腺特异抗体并不与胃组织起反应，反之亦然。

第五节　自身抗体与自身免疫病

一、已知自身抗体所针对的自身抗原

见表 6-6-5。

表 6-6-5　人自身免疫病中的自身抗原

疾病名称	自身抗原
慢性甲状腺炎	甲状腺球蛋白
原发性粘液性水肿	第二胶质抗原（CA2）、胞浆或胞膜表面的甲状腺过氧化酶
毒性甲状腺肿（甲亢）	甲状腺细胞表面 TSH 受体
恶性贫血	内因子、壁细胞胃泌素受体
原发性肾上腺皮质萎缩	肾上腺细胞胞浆
过早停经	胞浆皮质激素生成细胞
部分男性不育	精子
青少年型胰岛素依赖型糖尿病	胰岛细胞胞浆及胞膜
伴共济失调-毛细血管扩张的胰岛素抵抗型糖尿病	胰岛素受体
重症肌无力	乙酰胆碱受体
多发性硬化	神经末梢钙通道
肺肾综合征	肺、肾小球基底膜Ⅳ型胶原
自身溶血性贫血	红细胞膜蛋白
特发性血小板紫癜	血小板膜蛋白(如 gpIIb/IIIa)
原发性胆汁硬化	线粒体(焦葡萄酸盐脱氢酶)
溃疡性结肠炎	直肠“脂蛋白”、直肠上皮细胞表面蛋白
干燥综合征	SS-A（Ro）、SS-B（La）导管/线粒体/细胞核/甲状腺
类风湿性关节炎	IgG
全身性红斑狼疮	DNA、核蛋白、血液有形成分的抗原、凝血因子、IgG、心磷脂

二、自身抗体造成病理损伤的机理

（一）抗体介导的细胞毒作用

自身抗体（主要是 IgG 类）与细胞膜表面自身抗原相结合，然后通过三个不同途径杀伤靶细胞：①固定并激活补体，C1q 是可溶性的 Fc 受体，能与 IgG 或 IgM 的 Fc 段结合，启动补体激活级联反应，最后使细胞发生不可逆性破坏，细胞内容物漏出，细胞溶解；②通过免疫调理，使靶细胞粘附于吞噬细胞表面，然后被吞噬。③靶细胞表面所结合的抗体的 Fc 段与 K 细胞 Fc 受体结合，使 K 细胞活化，发挥细胞外非吞噬杀伤作用，使靶细胞破坏，此效应称为抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)。自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、特发性白细胞减少症、自身免疫性甲状腺炎等的发病与这种机理有关。

（二）抗体刺激靶细胞

其特点是自身抗体与细胞膜表面的靶抗原结合后，不结合补体，细胞不受损伤，反而受刺激而功能亢进。某些甲状腺功能亢进症患者血清中含有长效甲状腺刺激素（LATS），这是一种抗甲状腺组织抗原的 IgG 类抗体，能通过胎盘进入胎儿体内发挥同样作用。电镜查见 LATS 与甲状腺细胞表面抗原结合，细胞内蛋白合成增加，高尔基体增大，LATS 促进甲状腺分泌增加，造成甲状腺亢进症。近年来进一步发现，促甲状腺激素抗体在甲亢症的发病中较 LATS 的作用更重要，它在甲状腺亢进患者中的检出率更高。

（三）抗体中和作用

抗体与体内有重要生理活性的抗原物质或受体结合，使其灭活、丧失功能，从而出现相应病症。临床已经证实的有：抗血凝物质抗体使抗凝物质失活；重症肌无力症者出现的抗乙酰胆碱受体抗体，青年型糖尿病时抗胰岛素受体的抗体均使相应细胞受体的生物效应丧失。

（四）与抗原形成免疫复合物后的损伤作用

自身抗体与游离于细胞外的抗原相结合形成抗原抗体免疫复合物，在一定条件下可沉积于全身或局部血管壁基底膜或滑液囊、组织间隙。免疫复合物在局部激活补体，释放 C3a、C5a、$C\overline{567}$。后者具有趋化中性粒细胞造成局部细胞浸润、局部组织分解坏死；激活内源性凝血系统造成微血栓，而使局部缺血出血；使嗜碱性粒细胞、肥大细胞脱颗粒，使血小板激活而释放血管活性肽类，使毛细血管通透性增加，局部水肿。

促进免疫复合物沉积于组织间隙的因素有：①循环中不断有免疫复合物形成，这与自身抗原的不断刺激，自身抗体不断形成有关；②清除免疫复合物的机能减退或促沉着因素增强。

抗原呈单价或双价、抗体亲和力低、抗原量略高于抗体时形成中等分子量（8.5～19s）可溶性免疫复合物，单核/巨噬细胞功能低下，血管通透性增加，上述因素均使免疫复合物清除不良。SLE 时的肾小球炎、类风湿关节炎、血管炎等的发生与本机理有关。

第六节 自身致敏 T 淋巴细胞与自身免疫病

自身致敏淋巴细胞是由自身反应性 T 淋巴细胞受自身抗原刺激后，经活化、转化、增殖和分化而成，能识别并攻击带有相应特异自身抗原的靶细胞。

一、致敏 T 淋巴细胞参与自身免疫病的证据

（一）疾病转移试验

疾病转移试验可以提供 T 细胞是否具有致病作用最可靠而直接的证据（表 6-6-6）。

表 6-6-6 抗原特异性 T 细胞参与自身免疫病的证据

疾病	T 细胞克隆针对的特异抗原	自病损局部或血液取得 T 细胞克隆		在动物模型中转移疾病的能力
		病人	动物模型	
实验变态反应性脑脊髓炎	髓鞘碱性蛋白	否	是	是
实验变态反应性神经炎	外周神经髓鞘 P2 蛋白	否	是	是
重症肌无力症	乙酰胆碱受体	是	是	是
某些甲状腺机能亢进，自身免疫性甲状腺炎	甲状腺滤泡上皮细胞	是	是	是
病毒性心肌炎	病毒（如柯萨奇）	否	是*	是

* $CD8^+$ T 淋巴细胞克隆；表中所列的其它 T 细胞克隆均属 $CD4^+$

（二）T 淋巴细胞局部浸润的证据

胰岛素依赖型糖尿病（IDDM）又称青少年型或Ⅰ型糖尿病。病人缺乏胰岛素的病理基础在于胰岛 β 细胞的破坏。这种病理损伤虽有抗胰岛细胞自身抗体的参与，但从早期活动期典型胰岛炎病变局部可检出大量 $CD4^+$，$CD8^+$ T 淋巴细胞浸润，存活胰岛细胞表面常异常地表达 MHC Ⅱ类分子，局部尚有大量巨噬细胞浸润，推测这些变化都继发于局部 T 细胞释放的各种淋巴因子的作用之后。

类风湿性关节炎患者炎症滑膜局部的浸润细胞中除了激活的 B 细胞、浆细胞外，尚有 $CD4^+$ T 细胞、巨噬细胞。后两类细胞释放的淋巴因子（IL-1、TNF 等）可刺激滑液细胞产生水解酶，降解胶原，破坏软骨、筋膜等。现有资料提示类风关炎症

局部致敏T细胞大多能在体外试验中对保守的热休克蛋白（HSP）出现增殖反应，外源性的HSP与自身HSP或其它抗原常有交叉反应。

此外，慢性甲状腺炎、甲状腺机能亢进患者局部、多发性硬化症患者脑脊液及血液中，重症肌无力患者血液中，牛皮癣皮损局部等均能查见自身抗原特异性的T淋巴细胞。

（三）疾病阻断试验

小鼠、大鼠、豚鼠实验性变态反应性脑脊髓炎（EAE）是迄今为止最好的T细胞介导的器官特异性自身免疫病，所针对的自身抗原分子已明确为髓鞘碱性蛋白（MBP）。已知介导EAE的T细胞是Vβ8或Vβ13CD4⁺，受MHC Ⅱ类分子约束。MBP分子的氨基酸序列已知。动物接受10～100剂量的MBP变构体与致病剂量的MBP混合注射后，EAE的发病率显著降低。提示抗原相互竞争阻止了MBP特异性T细胞激活从而防止了疾病。这不但证明了T细胞的致病作用，而且对疾病的防治有很好启示。

在实验性IDDM模型的研究中发现，若预先使动物特异性T细胞获得耐受性，则原来IDDM典型的胰岛炎病变不再出现。

二、自身致敏T淋巴细胞造成自身免疫病理损伤的机制

CD4⁺、CD8⁺自身致敏T淋巴细胞作为效应细胞认别与攻击带有特异自身抗原靶细胞，其机制与这两种细胞针对带有异种抗原靶细胞时的作用相同。

（一）CD4⁺T细胞的作用机制

CD8⁺T淋巴细胞受抗原提呈细胞表面的抗原肽段-MHC Ⅱ类复合物刺激后，经一系列过程分化为致敏CD4⁺T细胞。这些细胞再次与特异抗原结合可释放多种多样的具有不同效应功能的淋巴因子，从而辅助体液（抗体生成）免疫或介导细胞免疫。现知不同效应是由不同CD4⁺T细胞亚群完成的：T_H2CD4⁺T细胞主要分泌IL-3、4、5、6等，辅助特异性抗体的产生；T_H1CD4⁺T细胞主要分泌IL-2、IFN-γ、淋巴毒素（LT）即（TNF-β）等，诱导局部迟发型炎症反应，前述各种自身免疫病的炎症变化主要由这类细胞介导。TNF使血管内皮细胞表达内皮白细胞粘附分子-1（ELAM-1）、细胞间粘附分子-1（ICAM-1）及血管细胞粘附分子-1（VCAM-1）。这些分子的相应配体位于多形核细胞、淋巴细胞与单核细胞表面，故高表达上述分子的血管内皮表面依次与上述细胞粘附。TNF还促进内皮细胞分泌低分子量炎性细胞因子如IL-8、单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1），可增加白细胞移动，促使这些细胞向血管外移动，向炎症局部聚集，是为炎性浸润细胞。某些细胞因子可使炎性细胞活性增加，如IFN-γ使静止巨噬细胞转为活化巨噬细胞，具有更强的吞噬能力，并更多地释放出炎性介质如血小板活化因子（PAF）、前列腺素、白三烯、脂类等，从而加重炎症。此外，活化巨噬细胞还释放一些破坏组织细胞而促进结缔组织增生的细胞因子，如转化生长因子-β（TGF-β）有助胶原合成，导致局部组织产生形态多样性的炎症变化。

（二）CD8⁺T细胞的作用

CD8⁺细胞毒T细胞（CTL）的前体细胞经MHC Ⅰ类抗原-抗原肽复合物及CD4⁺T细胞分泌的淋巴因子（IL-2、IFN、IL-6）两种信号激活，分化成有杀伤活性的CTL。CD8⁺CTL的功能就是识别、杀伤、溶解带有相应MHC Ⅰ类抗原-特异抗原肽复合物的靶细胞。这个过程主要经下列步骤：①CTL识别靶细胞表面抗原，并相互结合；②CTL活化；③CTL给靶细胞传递致死性攻击信息，如穿孔素、蛋白酶等可使靶细胞膜出现直径约20nm孔洞，促进靶细胞核DNA碎裂成段；④CTL脱离靶细胞；⑤受攻击靶细胞死亡，造成组织损伤。完成上述过程后，CTL本身并不受损，尚能进而以同样方式杀伤一连串靶细胞。

（马宝骊）

参考文献

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, Charpter 12. Effector cells of cell-Mediated Immunity, charpter 18. Diseases caused by Humoral and cell-Mediated Immune Reactions. Philadelphia: Saunders, 1991. 245～258, 354～375
2. Bach JF. Organ-specific autoimmunity. Immunology Today, 1995, 16 (7):353
3. Liblau RS, singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4⁺T cells in the pathogenesis of Organ-specific Autoimmune Diseases. Immunology Today, 1995, 16 (1):34
4. Roitt Ivan M. Essential immunology, 7th ed. London: Blackwell scientific publications, 1991. 305 ～ 324, 325～346
5. Rose NR, Bona C. Defining Criteria for Autoimmune Diseases (Witebsky' s Postulates Revisited). Immunology Today, 1993, 14 (9):426
6. Schwartz RS. Autoimmunity and Autoimmune Diseases. In: William E, Paul. Fundamental Immunology. 3rd

ed. New York: Raven Press, 1993. 1033～1097
7. Theofilopoulos AN. The Basis of Antoimmunity: part Ⅰ, Immunology Today, 1995. 16 (2):90
8. Theofilopoulos AN. The Basis of Antoimmunity. part Ⅱ. Immunology Today, 1995, 16 (3):150
9. Wicks I, McColl G, Harrison L. New Perspectives on Rheumatoid Arthritis. Immunology Today, 1994, 15 (12):553

第七篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

临床肿瘤学基础

管忠震

1932年10月生，安徽安庆人。1954年毕业于岭南大学医学院，1963年在中国医科院血液病研究所进修结业，1982年作为访问学者在美国德克萨斯州立大学癌症中心—M. D. Anderson医院考察研究，并被该院聘任为客座副教授。曾任卫生部肿瘤防治研究领导组成员，中山医科大学肿瘤医院院长。现任中山医科大学肿瘤内科学教授、博士导师、卫生部属抗肿瘤药物临床研究基地主任，并受聘为卫生部抗肿瘤药物审评委员会主任委员，香港中文大学医学院肿瘤研究所科学顾问。

管忠震教授系第七届、第八届及第九届全国政协委员，中国抗癌协会常务理事，广东省抗癌协会理事长。主要从事肿瘤临床化疗研究，致力于开创及发展我国肿瘤临床化疗学科和抗肿瘤药物临床研究。受卫生部委托负责起草〈抗肿瘤药物临床研究指导原则〉。主持长春花碱、长春地辛、诺维本、紫杉醇、卡铂、乐铂、健择(Gemzar)、CPT-11、呋喃阿霉素、Topotecan等多种抗癌药的临床研究，发表有关论文60余篇。创办了我国唯一的肿瘤化疗专科杂志——《癌症 化疗专辑》,迄今已出版19辑。

第一章 概 论

第一节 我国恶性肿瘤发病概况与趋势

恶性肿瘤已成为我国最常见的疾病之一，严重危害我国人民的健康与生命。我国有关部门对70年代至80年代末期的统计资料提示，我国城市癌症死亡率为128.03/10万人口，占死亡总人口的21.88%，在各类死因中占第一位。我国农村癌症死亡率为112.36/10万人口，占死亡总人口的17.47%，在各类死因中占第二位。据估算，全国每年新发生的癌症病人约160万，现症患者约200万，每年约有130万人死于癌症，大约每死亡5人中就有1人死于癌症。随着人口老化、城市人口增长、环境污染及吸烟人口众多等因素，全国癌症的发生与死亡人数将会继续增加。据国内外专家预测，在未来10年中，我国肺癌发病数将有明显上升，乳癌也有上升趋势，鼻咽癌、胃癌、食管癌趋向稳定，子宫颈癌发病数下降。

第二节 癌症治疗方法的发展与变化

在本世纪50年代以前，癌症主要采取外科治疗或/及局部放射治疗。除采用改变内分泌状态控制癌症，例如卵巢去势治疗乳腺癌及睾丸切除术治疗前列腺癌外，几乎谈不上癌的系统（全身）治疗。在过去二、三十年间，此一情况已有了巨大的变化。目前，已有近50种有效的抗癌药物，包括传统的细胞毒性抗癌药、激素类药物，以及新近发展的单克隆抗体及各种细胞因子等。治疗手段的变化，使癌症的预后有所改观，不少过去的不治之症目前已有可能治愈。据美国国立癌症研究所癌症监测、流行病学及治疗效果资料（SEER Program），美国60年代癌症5年存活率为39%，70年代为43%，80年代为50%。有15至20个部位的癌症5年生存率有逐渐改善。

癌症化学治疗药物的不断发展及临床应用的日渐广泛，使越来越多的内科医师参与癌症的临床治疗工作。由于对癌症本质的研究越来越深入，抗癌药物不仅数量不断增多，且经常涉及新的治疗靶点，并逐渐深入到分子水平，这就要求从事癌症药物治疗的内科医师具有坚实而广泛的科学知识基础；癌症药物治疗往往伴有多种不良反应，特别是造血功能及免疫功能的抑制，治疗过程中往往出现机会菌感染，需要密切临床监测及进行相应的处理。这样，癌症的内科治疗逐步形成一门专门的学科——肿瘤内科学。

第三节 内科医师在癌症防治中的作用与责任

一、癌症的诊断

恶性肿瘤可发生于全身各个系统及各不同器官，其临床表现复杂多样。因原发肿瘤或转移病灶所致的组织浸润、压迫、梗阻可致疼痛、呕吐、腹泻、黄疸、声嘶、咳嗽、呼吸困难等各种各样的症状，往往容易与各器官的非恶性疾患混淆；恶性肿瘤还可有发热、消瘦、衰弱疲倦等全身症状，有时还可伴有癌伴随综合征，(Para-neoplastic Syndrome)包括异位内分泌综合征，临床表现复杂及多样化。内科医师亟有必要掌握丰富的肿瘤学知识，并随时警惕癌症存在的可能性，以便在日常诊治工作中，及时发现并进一步确诊癌症。这是提高癌症治疗效果的前提。

二、恶性血液疾患的治疗

肿瘤内科学常把恶性疾患区分为恶性血液疾患与实体瘤两大类。恶性血液疾患以白血病为代表，是一种全身性的恶性疾患，其治疗主要依靠全身化疗，当然是属于内科疾患。本书将主要在〈血液系统疾病〉篇中讨论。其他恶性血液疾患，如恶性淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、恶性组织细胞病等，虽与白血病有所区别，有的也可在身体某部位发生局部肿块，但一般也具有容易发生全身多部位侵犯的特点，而且由于恶性细胞增殖比率较高，化疗比较敏感，常以化学治疗为主要治疗手段，故一般均将恶性血液疾患视为内科疾患，内科医师在其诊断治疗工作中起主导作用。

三、实体肿瘤的综合治疗

所谓实体肿瘤（Solid Tumors）系指除白血病等恶性血液疾患以外的，从各器官发生的肿瘤。它们多以器官局部的实质肿块为主要表现，但并不绝对如此，例如，有时可表现为局部的糜烂、溃疡；或原发灶并不明显，以广泛的转移病灶为首发症状等等。

实体瘤发生发展的一般规律，往往是先在某种组织（例如消化道或呼吸道粘膜）少数细胞发生恶变，形成‘原位癌’，随之癌变细胞增多、范围扩大，在局部浸润形成‘浸润癌’，在浸润、发展的过程中，癌细胞可侵入淋巴道形成淋巴道转移，或侵入血循环形成血道转移，可在远隔器官发生转移病灶。也就是说，实体瘤往往有一个从局灶，到区域（引流淋巴结受犯），然后发展到全身广泛转移的过程。当肿瘤病变仍限于局部时，应可通过局部手术切除达到治愈。即使肿瘤已侵犯到区域淋巴结，仍有可能通过‘联合根治术’，即将原发灶连同淋巴转移的通道以及区域淋巴结整块广泛切除，也有治愈的可能。当然，如肿瘤已发生广泛血道转移，外科治疗已无能为力。

基于以上认识，传统认识常将实体瘤视为外科疾患，将手术切除视为治愈恶性实体瘤的唯一希望，已发生远处转移的病例被认为已失去治疗时机，仅给予一般的对症治疗。迄今，仍有人把肿瘤学列为外科学下的一个分支学科。

但是，随着肿瘤学的进步，人们对实体瘤的发生、发展规律以及治疗策略有了一些新的认识。

首先是发现，并非所有实体瘤都按照先局部浸润扩展、继之淋巴道转移、最后才发生血道播散的模式发展。有时，原发病灶很小甚至不明显，已发生广泛全身转移。更多的情况下发现，尽管就诊时病变似乎仍在可以手术清除的范围之内，实际上早已发生了‘亚临床’的远处转移。例如，下肢骨肉瘤的患者，尽管胸片无异常病灶发现，但截肢治疗后仍有80%患者术后出现肺转移病灶。Ⅱ期乳腺癌患者，临床检查似乎病变限于乳腺及腋窝淋巴结，但术后5年内，可有50%～80%患者出现远处转移病灶。小细胞肺癌患者，尽管临床检查病变仍局限于肺部，但病灶切除后，约80%最终出现远处转移。这些例子都说明，有些癌症病例可在癌症发生的很早期就已发生远处转移。单纯着眼于扩大手术切除的范围，并不能明显提高癌症的治愈率。大部分癌症治疗的失败，并非由于切除的范围不够广泛而致局部复发，而是由于癌症的转移、扩散未能控制所致。

在实体瘤的综合治疗中，有所谓的诱导化疗（Induction Chemotherapy），也有时被称为初始化疗（Primary Chemotherapy）或新辅助化疗（Neo-Adjuvant Chemotherapy）即在手术前先给予化学治疗；以及常在手术后进行的辅助化疗（Adjuvant Chemotherapy）等，将在后文中分别讨论。

四、癌症综合治疗中的主诊医师

上节已述及，癌症的合理治疗应为综合治疗。有些患者需行手术切除，往往在术前、术后甚至术中需进行化学治疗或放射治疗，有些尚需进行生物治疗。对不需要或不可能手术切除的患者，应视病种、病情的不同情况，分别给予放射治疗、化学治疗或对症支持治疗。不论采用何种治疗手段，癌症患者均需长期随诊，有些尚需定期给予巩固治疗。

癌症病人还需有经常的心理辅导以及对其生活起居、职业、婚姻生活等各方面的指导。可见，癌症的治疗并不是任何一个医师有能力包办的，整个治程及随诊过程，牵涉到外科医师、放射治疗医师及肿瘤化疗医师。但在其中，应有一名起主诊作用的医师，此名医师应从头到尾负责整个治程及随诊观察过程的组织与安排，负责联络各有关专业的医师，共同商讨，以决定何时需进行某一专业的处理，精心组织及落实具体的综合治疗。这位主诊医师，应了解各种癌症的自然史及转归、各种治疗手段的适应症和后果，以及综合治疗的合理应用。按国外经验，此一起主诊作用的医师，应由经过专门训练的临床肿瘤学家（Clinical Oncologist）来担任，通常是由肿瘤内科专家（Medical Oncologist）担任。

第四节 临床肿瘤学与肿瘤内科学

所谓临床肿瘤学（Clinical Oncology）及临床肿瘤学家（Clinical Oncologist），其定义并无十分精确的界定。原则上说，临床肿瘤学应系包括整个肿瘤诊断治疗的临床学科，‘临床肿瘤学家’（Clinical Oncologist）应系肿瘤外科专家（Surgical Oncologist）、肿瘤内科专家（Medical Oncologist）和肿瘤放射治疗专家（Radiotherapeatic Oncologist）的总称。但目前在欧美国家大部分综合性癌症中心（Comprehensive Cancer Centers），对癌症患者自始

至终全面负责，起主诊作用者，往往是肿瘤内科医师，肿瘤外科医师及放射治疗医师，仅在患者需要进行手术治疗或放射治疗的特定阶段负责相应治疗，而手术以前及手术以后的长期监测随诊及需要的辅助治疗，仍由肿瘤内科医师负责。因此，也有些人把临床肿瘤学家（Clinical Oncologist）与肿瘤内科专家（Medical Oncologist）视为等同。

从以上的讨论中可以看到，内科医师在癌症诊治中起非常重要的作用，而内科学的分支——肿瘤内科学专科，正在成为内科范围内从业人员最多的专科之一。据美国及欧洲的统计，目前，肿瘤内科学已成为内科各专科（Sub-Specialty）中仅次于心血管内科的第二大专科。美国于1972年起承认肿瘤内科学为内科学中的一个专科，并通过考试颁发专科医师证书。欧洲于1982年起成立了欧洲肿瘤内科学会（European Society of Medical Oncology, ESMO），并于1989年起首次举行专科考试，颁发专科医师证书。

我国目前绝大部分省及直辖市已设有专门的肿瘤医院或肿瘤中心，肿瘤专科医院中一般均设有肿瘤内科。部分大城市的综合医院中也设有肿瘤内科。虽然从80年代以来，我国曾多次举办肿瘤内科学习班，但仍需进一步努力，规范肿瘤内科培训方案，完善专科医师资格认定和注册制度，加强学术交流，以提高我国肿瘤内科学水平。

（管忠震）

参考文献

Franco Cavalli. Textboot of Medical Oncology. London: Martin Dunitz, 1997

第二章 肿瘤流行病学

肿瘤流行病学是一门研究恶性肿瘤在人群中发生、发展、分布和流行规律的学科。肿瘤流行病学研究对探索肿瘤病因及发病相关因素、制定预防和控制方案提供重要依据，是肿瘤防治研究中重要的组成部分。

第一节 肿瘤流行病学研究对象和范畴

肿瘤流行病学研究的对象是人群而不是单个的病例。在人群中有典型恶性肿瘤，亦有处于亚临床的恶性肿瘤，还有处于易患恶性肿瘤的高危人群，这些人群年龄、性别、职业特征都不一样，他们生活方式、疾病状态也不一样。因此流行病学的研究对象既有病者，又包括健康者。对他们研究往往可以找出不少病因线索或危险因素。

肿瘤流行病学的研究范畴

（一）肿瘤的发病情况和分布规律

调查研究肿瘤在人群中的发生水平、动态变化及分布特点，对探讨肿瘤病因，正确组织和评价肿瘤防治工作质量有重要作用。掌握肿瘤病情的基本方法为调查统计方法。通过调查统计，按照人群的自然和社会特征来确定其发病水平和分布规律，包括在不同时间、不同地区、不同人群的分布规律。目前国内外非常重视肿瘤病情的统计分析，开展发病和死亡登记报告、死亡调查、患病普查以及病理检查材料和临床病例统计，作为掌握肿瘤病情信息及其变动规律的基本来源。我国肿瘤调查工作以点带面，应用适合我国特点的肿瘤死亡回顾调查方法，开展了广泛的肿瘤流行病学调查，基本摸清了我国常见恶性肿瘤的发病情况和分布规律，为探讨肿瘤病因和预防提供了科学依据。并在一些城市和农村肿瘤防治点建立了肿瘤发病和死亡登记报告制度，为今后肿瘤动态积累丰富资源。

（二）肿瘤流行原因和条件

目前已有充分证据说明，肿瘤在人群中流行原因和条件十分复杂，主要由病因、环境条件和机体反应三个方面的因素相互作用，相互制约所形成。流行病学的研究任务在于分析与查明流行原因和条件，并提出有针对性预防措施，以便在较短期间内控制流行、降低发病率。

（三）肿瘤预防措施

近年来国内外对肿瘤预防措施研究均进行了一定的工作，取得一定进展，但与其他疾病研究比较起来，肿瘤预防措施的研究还相当薄弱，远不能满足需要。这方面研究应包括：

1. 消除或避免致癌因素
2. 保护及改善环境
3. 增强机体的抗癌能力
4. 加强肿瘤早期诊断、筛查研究
5. 易感人群发现与处理

（四）预防效果的考核

肿瘤流行病学的基本任务之一是为肿瘤预防提供有效措施。然而措施是否有效、效果如何、是否值得大规模推广应用等，没有科学的评价是无法确定的。目前用于考核预防措施效果的方法很多，但主要的是通过高发现场预防的各项工作，进行综合评价。预防效果的考核在性质上属于前瞻性研究，在组织实施时应注意以下方面：

1. 观察点的确定
2. 对照组的选择
3. 观察样本的大小
4. 效果的核算指标和方法
5. 观察时间
6. 地区之间比较与人群之间比较

第二节 肿瘤流行病学研究方法

肿瘤流行病学研究方法可分为描述性研究、分析性研究、实验和干预性研究与及理论研究四个部分。前两种方法属于非控制性的观察研究，可按研究时暴露或研究前暴露而分为现状和病例对照研究；亦可从暴露特征出发进行队列或历史性队列研究。后一种实验和干预研究可分为随机性临床与社区或现场干预研究和非随机性临床试验研究。将上述研究结果概括、抽象，上升到理论数学模型即为理论流行病学研究。

（一）描述性流行病学

流行病学的研究是以群体为研究对象，所以其最基本和最重要方法是现场观察和现场实验。现场观察包括描述性流行病学和分析性流行病学两大类。人类肿瘤的描述性流行病学研究是一种探索性的研究，观察不同的地区、不同人群中肿瘤的发病率、死亡率，其分布差异，以此描述肿瘤地理分布和人群分布特点。并且可以把一个城市不同区域，或在一个国家内不同省、市、甚至不同国家或国内、外研究资料进行比较，从而提出一个探索性的病因假设。

1. 肿瘤统计资料来源

（1）肿瘤登记报告制度：这是一种掌握肿瘤发病、死亡动态的基本方法。自美国 1934 年在 Connecticut 州和 1942 年丹麦全国首先建立癌症登记以来，恶性肿瘤登记制度日益发展，遍及五大洲，国际癌症登记协会（ICRA）和国际癌症研究中心（IARC）共同定期出版的《五大洲恶性肿瘤发病汇编》，为肿瘤研究提供了很有价值的情报，是研究国际肿瘤流行病学重要参考文献。我国上海市最早建立了肿瘤登记制度，目前只有上海和天津定期向 ICRA 和 IARC 报告。国内一些肿瘤高发区亦有建立肿瘤登记制度者，但不够完善而未能列入汇编。

（2）肿瘤死亡回顾调查：在大部分恶性肿瘤死亡率仍属较高情况下，死亡调查基本上可以反映恶性肿瘤的发病水平，分布规律及其动态。1973～1975 年我国动员成千上万调查员，在全国范围内对 3 年内死者采取死因回顾推断方法，并经公安部门所掌握死亡人数死因与医院死亡人数和死因进行校对，共调查了 8.5 亿人口。调查结果：死于恶性肿瘤每年 70 万，其中胃癌 16 万，食管癌 15.7 万，肝癌 10 万，宫颈癌 5.3 万，肺癌 5.1 万，结/直肠癌 3.8 万及白血病 2.4 万。由于中国人口众多，恶性肿瘤病例占全世界比重亦大。如食管癌占全世界病例 53.9%，肝癌占 44.7%，胃癌占 30.1%，宫颈癌占 28%，白血病占 21.5%。可见在还没有完善的疾病登记和生命统计情况下，死亡回顾调查尚为实际可行办法，它可以在较短时间内获得较大范围地区居民死亡情况和死因全部资料，尤其对恶性肿瘤流行病学调查有很大帮助，对主要恶性肿瘤高死亡率地区的发现，肿瘤早期发现、早期诊断、早期治疗及开展现场防治研究提供了科学依据。食管癌、肝癌、鼻咽癌等在这方面研究取得比较大成果。肿瘤死亡回顾调查，由于时间间隔，部分材料为回忆所得，故影响材料准确性。

（3）肿瘤病理学检查资料：尸检、活检材料诊断可靠，在既无登记报告资料又无肿瘤普查资料的情况下，尸检材料有时可为流行病学研究提供有用线索。

（4）肿瘤病例资料：对门诊、住院的肿瘤病例统计分析，可以了解各种肿瘤大致比例情况，但不能真实反映该地区肿瘤发病情况。

2. 常用统计指标

（1）死亡率：在我国当前肿瘤流行病学研究中仍为一个重要指标。而在国际上由于肿瘤诊断水平提高，治疗方法改进，1/3 的恶性肿瘤已可以治愈，因此较少使用。恶性肿瘤死亡率为某年内因恶性肿瘤死亡的例数与同年该地区平均人口数之比。

$$\text{恶性肿瘤死亡率}=\frac{\text{某年某地恶性肿瘤死亡人数}}{\text{该地区同年平均人口数}}\times 10\text{万}$$

死亡率可按癌种、地区、年龄、性别、职业等分别计算，称死亡专率。

（2）发病率：常用来描述肿瘤分布，探索发病因素，提出病因假设和评价防治措施效果。表示在一定期间内（一般为 1 年）某一人群内某一肿瘤新发生病例数。

$$\text{恶性肿瘤发病率}=\frac{\text{某年某地区内恶性肿瘤新例病数}}{\text{该地区同年平均人口数}}\times 10\text{万}$$

（3）患病率：在现况调查中，由于难以区分新老病例，因此只能计算某一时期或时点的患病率，表示某时期或时点内，某一地区全部人口中存在某一恶性肿瘤总例数（包括新、老病例）与调查期内人口数之比。

$$\text{恶性肿瘤患病率}=\frac{\text{某时期内某恶性肿瘤例数（新、老病例）}}{\text{该地区同期平均人口数}}\times 10\text{万}$$

（4）年龄调整发病（死亡）率：由于恶性肿瘤在不同年龄组发病（死亡）率差别甚大，不同地区不同人群中各年龄组比例亦不相同。因此比较不同人群或不同时间恶性肿瘤发病（死亡）率时要进行年龄调整，调整后称为年龄调整发病（死亡）率。

调整方法有直接和间接的区别。间接标化法可参阅有关统计学教科书。这里仅介绍直接调整法。直接法用一标准人口构成（如中国人口构成，世界人口构成），按每一年龄组标准人口数乘以年龄别发病（死亡）率，再除以标准人口数，即可得到该年龄调整发病（死亡）率。

（5）人年发病（死亡）率：当进行队列研究时由于暴露的人群，随时有加入或退出的可能，当计算他们发病（死亡）率时，年平均人口很难计算，

因此需将随访者的随访时间折算为人时间，常用为人年。

计算人年时常用

1）精确法：按照队列研究中暴露人数乘以随访期限。如10个暴露对象观察1年为10人年；1个暴露对象观察10年亦为10人年。

2）近似法：即按初期观察人数乘以观察期限。

3）寿命表法：按初期观察人数减去1/2失访人数，再乘以随访时间求出暴露人年数，方法虽繁但较准确（参考有关统计教科书）。

（6）性别比：表示同期内不同性别人群肿瘤危害程度的一种比较指标。

$$\text{恶性肿瘤发病（死亡）性别比}=\frac{\text{某年男性某肿瘤发病（死亡）率}}{\text{同期女性某肿瘤发病（死亡）率}}$$

（7）累积发病率：从出生至74岁的发病专率相加，其和为累积率、通常按5岁分组，各组发病率相加再乘5，可得到0—74岁的累积率。

3. 肿瘤的发病和分布规律

（1）发病和死亡水平：一般以发病率、死亡率和患病率来衡量一个国家、地区的发病水平。70年代中期WHO公布：恶性肿瘤死亡率最高为西柏林，达353.6/10万，最低为泰国13.3/10万。至80年代全世界估计每年有635万新发病例，其中发达国家为313万，发展中国家为322万；发达国家主要癌瘤为肺癌，直/结肠癌、乳腺癌、胃癌和前列腺癌；而发展中国家主要为宫颈癌、胃癌、口/咽癌、食管癌和乳腺癌。

（2）时间分布：掌握各种恶性肿瘤在人群中发病动态，能提供影响肿瘤发生原因重要线索。近几十年来国内外资料均表明恶性肿瘤发病率死亡率有明显增加趋势。美国1930～1987年恶性肿瘤按世界人口调整死亡率趋势看：总的说癌症死亡率上升，1930年为143/10万，1940年为152/10万，1950年为158/10万，1984年达171/10万。主要上升者为肺癌，其它大部分处于平稳或下降趋势。

（3）地理分布：不同肿瘤在世各国分布是不均匀的，即使在同一个国家，不同地区也有较大差异。各部位的肿瘤，都有其独特的地理特点。某些肿瘤可广泛分布而有些则集中高发。例如中亚里海沿岸、南非及中国华北为食管癌世界三大高发区；中国南方五省为鼻咽癌高发区，其中广东省为最高发，为肿瘤中唯一冠以地方名称的肿瘤（CANTON TUMOR）。我国幅员广阔，肿瘤分布具有地理上的独特性。华东：肝癌；华南：鼻咽癌；华北：食管癌；东北：胃癌为首，其次肺癌、宫颈癌；西北：消化癌瘤为主。

（4）人群分布：

1）年龄：任何年龄均可患肿瘤，但就大多数肿瘤而言，发生肿瘤危险性随年龄增长而增大。

2）性别：一般恶性肿瘤，男性比女性高发。发病率随年龄增长，在两性间又有所差异。在各部位肿瘤中，男性显著高于女性的有上消化道和呼吸道肿瘤；两性发病率相近的有网状内皮系统和造血组织恶性肿瘤；女性多发的肿瘤有乳腺、生殖器官、胆囊和甲状腺肿瘤。

3）职业：研究和分析恶性肿瘤在不同职业人群中分布规律，对肿瘤病因研究具有重要意义。如从事扫烟囱工人好发阴囊癌，苯胺工厂工人膀胱癌多发，铬、镍冶炼工业、毒气制造与肺癌；石棉工人多发肺癌、间皮瘤等，研究证实均与相应化学致癌物有关。

4）婚姻状况：婚姻状况与某些恶性肿瘤有关。如早婚、过早性生活或性生活紊乱、多配偶及多产与子宫颈癌高发有关；未婚者、修女宫颈癌低发。

5）种族：不同种族、民族的肿瘤发病分布不同。如原发性肝癌在非洲班图族人中高发而其它非洲人则否；皮肤癌在欧洲白种人多发；鼻咽癌在讲广州方言人群中高发。

6）移民：对国与国间、一个国家内移民肿瘤发病变化研究，去探讨环境因素和遗传因素在肿瘤发生上作用及影响。

（二）分析流行病学

根据描述流行病学研究结果，我们了解到哪些肿瘤高发与低发；肿瘤高发地区与低发地区；肿瘤在不同时期动态变化以及肿瘤在不同人群中高发与低发，然后就去寻找高发与低发原因。根据描述流行病学所提出假设，用分析流行病学方法进行检验，不论接受或拒绝原先假设，都可以重新提出假设或对原先假设的补充和修改。

分析流行病学方法主要包括病例一对照研究（回顾性研究）和队列研究（前瞻性研究）。

1. 病例对照研究　是选择一组某种恶性肿瘤患者作为病例组，寻找一组或几组未患该肿瘤的可比者作为对照组，然后比较两组暴露情况，计算病例组与暴露组的暴露优势，从而估计患病的优势比，用以推测一个或数个因素为该病可能病因。这是一种从果到因的研究方法，从时间上看是回顾

性，故又称回顾性研究。

病例的选择上，肿瘤诊断必须明确（具病理诊断）；从普查中发现的病例为病例组样本，由于其来源是以人群为基础，故选择偏倚较少；最好选择新发确诊病例。对照者原则上应与病例选自同一人群。可包括一般人群，医院住院或门诊病例，病例的亲属、同事或邻居。

2. 队列研究　在研究开始时，按人群是否暴露于某一危险因素或不同危险水平，将人群分为暴露组与非暴露组，对两组随访一定时间，观察、收集两组肿瘤发生情况，计算和比较两组发病和死亡率。这是一种从因到果研究方法，时间上是前瞻的，故又称前瞻性研究。

队列研究包括

(1) 回顾前瞻性研究：其特点是在研究时暴露和肿瘤均已发生，根据已有资料来确定暴露与对照组，并从各途径来收集和查明队列中各个体的生存、死亡或肿瘤情况。由于在研究开始时肿瘤已经发生，不需等较长时间来等待肿瘤发生，其花费相对低，并可较快地完成前瞻性研究。

(2) 前瞻性研究：研究开始时仅暴露已经存在但肿瘤尚未发生，必须等待随访收集病例、且还可用新的检测手段确立新的检测指标，故其研究设计近似实验研究。

(3) 双向前瞻性研究：是在一项队列研究中，同时具有回顾前瞻性研究和前瞻性研究性质。

(4) 套入病例——对照研究：它是在前瞻性研究中插入一个病例——对照研究。

（三）实验和干预流行病学

研究的设计类似于队列研究，它以随机分配原则，将研究人群分为实验组与对照组，人为地以某种因素或措施给实验组，另一组则不给予该因素或措施，作为对照组，然后随访观察一定时间，比较两组肿瘤发病率或死亡率。一般多用于验证疾病的病因，发病因素和评价各项干预措施效果。一般包括①临床试验；②现场干预试验；③社区干预试验。

（四）理论流行病学

理论流行病学即用数学模型来反映流行规律，即使用各种符号代表有关病因、机体与环境的各项因素，用数学式显示各种不同时期疾病分布与各项因素内在的数量上关系。也就是将恶性肿瘤流行病学研究结果，即通过描述、分析及实验流行病学的研究结果提炼、概括、抽象形成一个数学模型，用数学符号来描绘出致癌过程中各种参数关系、肿瘤自然病史、肿瘤筛查数学模拟……。理论流行病学虽然已有几十年历史，但实际应用的还不多。

第三节　我国主要癌瘤的地区分布特点

鼻咽癌——高发为广东、广西、湖南、福建及江西。有非常明显的地区分布特征，由南向北死亡水平渐低。

食管癌——高发地区为：①河南、河北和山西三省交界地区；②四川北部地区；③鄂皖交界（大别山）地区；④闽南和广东省北部地区；⑤苏北地区；⑥新疆哈萨克族聚居地区。多数高发区都有不规则的同心圆分布。

胃癌——主要集中于西北及沿海各省，尤以甘肃、青海、宁夏、上海、江苏、浙江、福建、辽东半岛和山东半岛更突出。

肝癌——集中于东南沿海地带，以上海、广西、福建、江苏、浙江、广东等省市为著。其中广西扶绥和江苏启东最为突出。

肺癌——高发区主要见于京、沪、津和辽宁、吉林、河北等省；其次是黑龙江、内蒙、山西、山东、江苏、浙江和福建。一般城市多见于农村，是否与工业污染有关值得探讨。西南省份少见，但云南个旧市和宣威县肺癌死亡率突出，宣威县女性尤甚。

宫颈癌——山西、内蒙、陕西、湖北、江西、鄂西、陕南、晋东南和湘赣交界地区最明显。

肠癌——较集中在浙江和长江下游。东北和西北局部也有高死亡区，但没有明显的地理规律。

乳腺癌——全国呈散发分布状态，无明显高发区。

白血病——除江、浙有部分集中地区外，主要呈散发分布。

第四节　我国主要癌瘤的死亡率及位次

见表 7-2-1。

表 7-2-1 中国主要癌瘤死亡率（/10 万）及其位次

肿瘤	男 死亡率 （中国标化）	位次	女 死亡率 （中国标化）	位次
胃	20.93	1	10.16	1
食管	19.68	2	9.85	3
肝	14.52	3	5.61	4
肺	6.82	4	3.20	5
大肠	2.49	6	1.76	8
乳腺	0.06	8	2.61	6
宫颈	—		9.98	2
白血病	2.79	5	2.23	7
鼻咽	2.49	7	1.27	9
合计	80.17		54.27	

（黄腾波、管忠震）

第三章　肿瘤诊断学总论

肿瘤的诊断，与其他疾病的诊断一样，应依靠询问病史、体格检查、常规化验和特殊检查（包括影像学检查、内窥镜检查，病理组织学或细胞学检查等）。

但肿瘤诊断亦有其特殊规律：通常先由临床表现作出初步临床诊断（拟诊），然后应通过病理组织学或细胞学检查获得确诊。还必须查明肿瘤侵犯的范围，作出分期诊断（Staging）。

以下加以简要的叙述。

1．拟诊　即首先从患者的临床表现及临床检查所见，提出肿瘤的诊断。这种诊断系根据临床资料综合分析所作出的判断。有时临床上认为比较肯定，有时仅仅提出肿瘤的可能性，但均不能认为已经确定无误，通常必须进一步设法取得病理组织学或细胞学确诊。

临床诊断虽然仅仅属于拟诊，但十分重要。经常因为临床上没有想到肿瘤的可能性，也就不可能再进一步寻求病理学确诊而延误了诊断。

2．确诊　取活体组织（Biopsy），经病理组织学检查证实为某种肿瘤，或细胞学检查确实发现了恶性细胞，通常认为即得到确诊。当然，必须注意的是，组织学检查式细胞学检查也是由病理医师或细胞学专家作出判断，也有误诊的可能，但毕竟比单纯从临床上作出判断更具有客观依据。主诊医师应重视组织学或细胞学诊断，但也应参照临床表现全面考虑，如有可疑，可提请病理学家/细胞学专家进行复核。

病理组织学检查除了提供确诊的依据外，还可提供组织学分型、分化程度等进一步的资料，使诊断更为具体确切。这些资料对拟定治疗方案具有重要意义。

由于恶性肿瘤的治疗往往采用破坏性较大的根治性手术、毒性较大的化学治疗或对健康组织也可要造成损伤的放射治疗，故通常应在取得病理组织学或细胞学确诊后才宜进行治疗。

3．分期诊断　对一个病人临床诊断为某种癌症，并已获病理组织学或细胞学确诊证实还是不够的，还必须通过全面细致的体检、影像学检查、实验室检查甚至必要的手术探查，了解肿瘤侵犯的范围，这就是分期诊断。国际上多采用 TNM 系统，即肿瘤原发病灶（T），要了解其大小及侵犯、浸润的范围；淋巴结（N）有无转移，受侵的范围如何，以及有无远处转移（M），其部位，大小、侵犯的范围如何。

有了清楚的分期诊断，才可能制定出适宜的治疗方案。

第一节　肿瘤的临床诊断

肿瘤的临床诊断，即从患者的临床表现综合分析作出肿瘤的初步诊断（拟诊）。

一、肿瘤的临床表现

肿瘤患者因肿瘤发生的部位和性质不同，其临床表现多种多样，归纳如下：

1．局部表现

（1）肿块：此为肿瘤患者常见的主诉，病者常常由于自己摸到或发现身体某部有肿块就诊。肿块可发生于身体的任何部位，位于或邻近体表者，如皮肤、软组织、乳房、睾丸、肢体、口腔、鼻腔、肛管、直肠下段均可扪及。有时可在颌下、锁骨上、腋窝、腹股沟处扪及转移淋巴结。内脏肿瘤较大时也可扪及。

（2）肿瘤引起的阻塞症状：多见于呼吸道、消化道患者，如喉癌、舌根癌引起呼吸困难；肺癌完全或部分阻塞支气管引起肺不张和各种呼吸道症状；食道癌引起吞咽噎感、吞咽疼痛、吞咽困难；胃窦癌引起幽门梗阻，病者发生恶心、呕吐、胃胀痛；肠肿瘤阻塞肠腔时，引起肠梗阻症状（腹痛、腹胀、恶心、呕吐、肠鸣音亢进，甚至不能排便、排气）。

（3）肿瘤引起的压迫症状：纵隔肿瘤，如恶性淋巴瘤、胸腺瘤，畸胎瘤或纵隔转移癌压迫上腔静脉时，出现头、面、颈、上胸壁肿胀，胸壁静脉怒张、呼吸困难、紫绀等症状；甲状腺癌压迫气管、食管、喉返神经时，可引起呼吸困难，吞咽困难、声嘶；腹膜后原发或继发肿瘤压迫双侧输尿管，可导致尿少、无尿和尿毒症；前列腺癌压迫尿道口时，引起尿频、尿痛、排尿困难和尿潴留。

（4）肿瘤破坏所在器官结构和功能：骨恶性肿

瘤破坏骨，影响邻近关节功能障碍，甚至引起病理性骨折，使患肢功能丧失；脑肿瘤压迫破坏患处脑组织功能，引起相应的定位症状（抽搐、偏瘫、失语等）与颅内压增高症状（头痛、呕吐、视力障碍）；肺癌、胃肠道癌、膀胱癌等破坏所在器官，患者发生咯血、呕血、便血、血尿。

（5）疼痛：亦为患者就诊时常见的主诉。肿瘤初起一般无疼痛，但发生于神经的肿瘤或肿瘤压迫邻近神经，或起源于实质器官以及骨骼内肿瘤生长过速，引起所在器官的包膜或骨膜膨胀紧张，产生钝痛或隐痛；肿瘤阻塞空腔器官，如胃肠道，泌尿道产生疼痛、甚至剧痛；晚期肿瘤，侵犯神经丛、压迫神经根可发生顽固性疼痛；腹腔肿瘤大出血，或引起胃肠穿孔发生急性腹痛；肿瘤骨转移可产生骨痛。

（6）病理性分泌物：发生于口、鼻、鼻咽腔、消化道、呼吸道、泌尿生殖道等器官的肿瘤，如向腔内溃破或合并感染，常有血性、脓性、粘液性或腐臭性分泌物自腔道排出。如鼻咽癌涕血、肺癌血痰、泌尿道癌血尿、直肠癌便血等。

（7）溃疡：发生于皮肤、粘膜、口腔、鼻咽腔、呼吸道、消化道、宫颈、阴道、外阴等处肿瘤、常易溃烂、合并感染，有腥臭分泌物或血性液排出。皮肤癌患者多以溃疡为主诉就医。

2. 全身表现　肿瘤的早期无明显的全身症状，随着肿瘤的发展，可出现下列症状：

（1）发热：不少肿瘤患者以发热为主诉。发热常见于恶性淋巴瘤、肝癌、肺癌、骨肉瘤、胃癌、结肠癌、胰腺癌及晚期癌患者；热型不一，一般持续低热，亦有持续性高热和弛张热。恶性肿瘤合并发热的机理有：肿瘤细胞、白细胞和体内其他正常细胞产生“内原性致热原”，作用于丘脑下部，引起体温调节障碍；肿瘤内出血、坏死，产生毒性物质，使机体对异性蛋白过敏；合并感染；少见的体温调节中枢直接受肿瘤侵犯，等等。

（2）进行性消瘦、贫血、乏力：为晚期癌症患者多见的症状。食道、胃、肝、胰、结肠的癌症患者，因进食、消化、吸收障碍，较多发生此类症状。凡40岁以上主诉为进行性消瘦、贫血的患者，均应细心检查。

（3）黄疸：如病人主诉为黄疸，首先应考虑胰头、总胆管下段、胆胰管或十二指肠乳头等处发生肿瘤的可能，为肿瘤压迫与阻塞胆总管末端所致。原发性肝癌、转移至肝的癌结节压迫肝门区肝管，亦可出现黄疸。

（4）内分泌器官肿瘤可出现特殊功能异常的症状，如胰岛细胞瘤可致低血糖，甲状腺腺瘤可致甲亢症状，肾上腺皮质肿瘤可表现为 Cushing 综合征等。

3. 肿瘤伴随综合征（Paraneoplasfic Syndrome）

有些肿瘤会发生与肿瘤病灶浸润无关的特殊症状，往往是由于肿瘤组织产生某种类激素样体液因子所致。举例如下：

库欣综合征	肺癌
男性乳腺发育	肺癌
肺性骨关节肥大症	肺癌
低血糖	肝癌
继发性红细胞增多症	肝癌
高血钙症	乳癌、肾癌、淋巴瘤
重症肌无力	胸腺瘤
皮肌炎	肺癌、乳癌、鼻咽癌
黑棘皮症	胃癌、腹腔内癌
视神经脊髓炎	何杰金病
亚急性小脑变性	肺癌、卵巢癌、何杰金病
抗利尿激素异常分泌综合征（SIADH）	小细胞肺癌

了解肿瘤伴随综合征，可帮助临床注意肿瘤的可能性。例如重症肌无力患者均应仔细检查有无胸腺瘤，皮肌炎患者应注意检查是否患有某种癌症，等等。

4. 从临床表现诊断肿瘤存在的困难及对策

（1）早期癌症往往并无症状：如前述肿瘤浸润、压迫、梗阻所致的症状，多系中晚期癌症的症状。例如，早期胃癌，病变局限于粘膜、粘膜下层，未侵入肌层，又未有溃破出血时，可以完全无症状。早期周围型肺癌也多无症状。这些无症状的早期癌症，根本就不求医，难以发现。但癌症的早期诊断又十分重要，如能在早期无症状期诊断，即有很大的可能性得到治愈。

无症状期肿瘤的诊断，只有依靠健康人群的癌症普查（见后文）。

（2）肿瘤的症状往往缺乏特异性：例如胃癌的症状，与慢性胃炎、溃疡病很难区分。肺癌可有咳嗽、血痰等症状，与肺支气管炎症，结核亦难以区别。

随诊观察，了解治疗后症状的动态变化有助于鉴别诊断。通常认为，持续性，特别是进行性加重的症状，须特别警惕癌症的可能性。例如慢性上腹

疼痛，通过饮食调节，适当的休息及药物治疗，慢性胃炎及溃疡病症状多能缓解，如持续不愈甚至进行性加剧，应注意胃癌的可能。但必须注意，此一规律并不是绝对的。由于癌症病灶往往伴有炎症水肿，经一般治疗后也有症状暂时好转甚至消失的可能性。

(3) 由上述可见　完全根据临床症状诊断肿瘤，特别是早期诊断有一定的困难。最重要是随时要有警惕癌症的观念，对有可疑的病例及时采取影像学、内窥镜、肿瘤标记物检查（见下文）等，甚至必要时考虑手术探查。

二、体格检查

(一) 全身检查

任何拟似肿瘤患者均须作全面系统的体格检查。这一方面为鉴别诊断，作出正确的临床诊断所必要，如确为肿瘤患者，也可通过全面体检了解肿瘤侵犯的范围，有无合并症或同时存在的其他疾患，了解患者的一般状态（performance status）等，这些对患者的全面诊断和治疗决策都至关重要。应注意不可遗漏某些简便而重要的检查，如肛门指检、仔细的口腔检查、鼻咽镜和间接喉镜检查等。

(二) 局部检查

局部检查的目的在于确定肿瘤发生的部位与周围组织的关系，着重检查肿块与区域淋巴结受累情况。

1. 肿块　为肿瘤患者最常有的临床表现，注意检查肿块下述几项特点：

(1) 肿瘤部位：以视诊、触诊明确肿瘤发生部位及肿瘤侵袭范围。内脏肿瘤除触诊外，通常须作特殊检查（如影像学检查、内窥镜检查）来确定部位。

(2) 肿瘤大小：肿瘤的长度、宽度和厚度以厘米记录，一般仅能测量肿瘤的长度和宽度（肿瘤的最长径和最大垂直直径)。

(3) 肿瘤的形状：良性肿瘤多为圆形或椭圆形，如纤维瘤、神经纤维瘤、腺瘤，而脂肪瘤呈分叶状；恶性肿瘤多呈不规则。

(4) 肿瘤边界：良性肿瘤有完整的包膜，边界清楚，恶性肿瘤浸润生长，边界不清。

(5) 肿瘤的硬度：癌多坚硬或韧实，其中央坏死有囊性感；脂肪瘤质软；纤维瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤等质韧实；恶性淋巴瘤如橡皮样硬度，略带弹性；甲状腺、乳腺及卵巢囊性肿瘤呈囊性感，但囊内充满液体则韧实；骨肉瘤一般坚硬；海绵状淋巴管瘤质软有压缩性。

(6) 肿瘤表面：注意肿瘤表面皮肤颜色是否正常或潮红，有无结节、平滑或凹凸不平，肿瘤与皮肤或基底有无粘连，皮肤及皮下静脉怒张情况，有无溃疡。良性肿瘤表面多平滑。恶性肿瘤表面多凹凸不平，静脉怒张明显或溃疡；皮肤基底细胞癌溃烂后多呈鼠咬状溃疡。

(7) 活动度：良性肿瘤与周围组织无粘连，活动度好；恶性肿瘤早期多可活动或活动度受限，中后期活动度低或完全固定。

(8) 压痛：如肿块有压痛，通常为炎症、外伤或血肿；肿瘤肿块一般无压痛，如溃烂、感染或压迫邻近神经者多有轻、中度或重度压痛。

(9) 皮肤温度：肿块局部皮肤温度升高，提示为炎症或血管性肿瘤；某些富于血管的肿瘤，如骨肉瘤、血管肉瘤、妊娠哺乳期乳腺癌，其患部皮肤及皮下血管充血，局部皮肤温度多较高。

(10) 搏动和血管杂音：主动脉瘤、动静脉瘘、蔓状血管瘤以及富于血管的恶性肿瘤（如骨肉瘤）的患部，可触到搏动和听到血管杂音。肝癌肿块表面腹壁亦可听到血管杂音。

2. 体表淋巴结检查　体表淋巴结的检查，对于区别淋巴结肿大的原因，了解肿瘤患者有无区域淋巴结转移和制订治疗方案有重要意义。体表淋巴结主要有左右侧的颈部、腋窝和腹股沟六大淋巴结群，还有左右肘部和腘窝淋巴结。对于肿瘤发生部位的淋巴引流区域，要仔细检查有无淋巴结肿大，淋巴结硬度、大小、数目、分散或融合等。

三、常规化验

应包括血液、尿、大便常规检查，血沉、肝肾功能、血清电解质水平、心电图等。这些对了解患者全身健康状况、有无合并症、是否适宜或能否耐受必要的手术、放疗、化疗等，都有重要的意义。

四、特殊检查

根据患者的病史及体检，有目的的选择某些检查项目。临床医师应熟悉各项检查的意义、指征、价值和局限性，避免过多的、不必要的检查。

1. 影像学检查　对了解肿瘤病灶或其转移病灶的有无、数目、大小、形态以及非恶性病变的存在与鉴别诊断，以及治疗效果的评定等，均有重要意义。

包括常规 X 线照片、超声扫描、CT 扫描、磁共振显像（mRI)、放射性核素扫描等，均为肿瘤

临床诊断中经常使用的工具。

2. 内窥镜检查　对发现和诊断腔道器官的病变、确定是否肿瘤以及浸润的范围，可提供有价值的资料，并可通过内窥镜取材进行病理组织学或细胞学诊断。种类有食道镜、胃镜、结肠镜、支气管镜、膀胱镜、阴道镜、子宫腔镜、纵隔镜、胸腔镜、腹腔镜等。在肿瘤诊断中具有特殊重要意义。

3. 肿瘤标记物（tumor marker）　除了直接找到肿瘤病灶，通过组织学或细胞学确诊外，有些肿瘤可释放某种产物，可为化学物质，或特异性抗原，或细胞遗传学标志可帮助肿瘤的诊断或随诊，也可用于健康人群普查以发现无症状的早期肿瘤患者。这些产物被称为肿瘤标记物。这方面的研究很多。较常用的简述如下：

（1）甲胎蛋白（αFP）：正常人 1～20μg/L（放免法）。患肝癌 60%～70%增高，故可用于早期诊断，病情监测。但有 2%假阳性：生殖系胚胎性癌，良性肝病、妊娠时均可出现假阳性。特别是成年人甲胎蛋白持续阳性，多能确诊为肝细胞癌。我国利用甲胎蛋白检测在人群肝癌普查，及肝癌早期发现方面取得了世界瞩目的成绩。但也应了解，有些肝癌患者甲胎蛋白阴性，也有些非肝癌患者出现甲胎蛋白阳性，特别是一过性阳性，不宜轻易断定为肝癌。

（2）癌胚抗原（CEA）：不少人类肿瘤特别是胃肠道腺癌、乳腺癌等，可分泌一种在胚胎肠道中也存在的糖蛋白，称之为癌胚抗原（CEA）。CEA 迄今仍相当广泛地被临床用作诊断癌症的参考指标，但其特异性较差，假阳性及假阴性较多。对胃肠道癌术后的随诊监测可能更具有意义。健康人 97%＜2.5μg/L。升高可见于大肠癌、肺癌、胰腺癌、胃癌及乳腺癌等。

（3）CA125：健康成人＜35μ/ml。上皮性卵巢癌 80%阳性，可用于监测疗效及随诊。

（4）绒毛膜促性腺激素（HCG）：正常值（放免法测定）为 HCG＜12μg/L，βHCG＜3μg/L。滋养叶肿瘤时明显升高，脑转移时脊液中 HCG 升高。

（5）前列腺特异性抗原（PSA）：正常值＜2.5mg/L。前列腺癌时 80%～95%升高，而其他癌症时罕有升高，因此有助于临床诊断。但良性前列腺肥大时也可升高。

（6）Ph^1 染色体：早在 60 年代就发现大部分慢性粒细胞白血病患者可见特征性染色体变化即（22q－）。现已了解，缺失的部分移位到第 9 号染色体的长臂上，即（22q－9q＋），已被认为系慢粒的一种标记染色体。

（7）CA1q-q：正常值＜30，000μ/L。消化道癌，特别是胰腺癌患者，70%明显升高，故有助于诊断。

（8）EB 病毒壳抗原的 IgA 抗体（VCA-IgA）：鼻咽癌患者 80%升高，且可早于临床症状及体征出现，故可有助于筛查及早诊，但不宜用于治疗后监测。

肿瘤标记物的研究仍在不断发展，以上仅列举了一些临床应用较广泛者，它们可作为肿瘤早期诊断的有价值的手段之一。

第二节　肿瘤的病理组织学及细胞学诊断

前文已述及，肿瘤的临床诊断只能作为初步拟诊，通常均需从肿瘤取材，进行病理组织学或细胞学检查，以进一步确诊。

（一）细胞学检查

主要是收集胃液、痰液、胸水、腹水、尿液和阴道分泌物离心沉淀涂片或直接涂片，用特殊染色法在显微镜下找癌细胞。也可对肿瘤病灶作细针穿刺取材作细胞学检查。

此法具有简便、快捷、经济实用的优点。但是，根据脱落细胞的形态进行肿瘤诊断需有经专门训练的专家，否则容易漏诊或误诊。因细胞学检查不能了解病变的组织结构，故尚不能完全取代必要的病理组织学检查。

（二）病理组织学诊断

首先获得必要的组织作检查。常用的方法有：

1. 咬取活检：皮肤或粘膜上的肿块，用活检钳在肿瘤边缘与正常组织之间咬取标本。

2. 切取活检：在肿瘤边缘切取少量组织，淋巴结活检：要求取出有完整包膜的淋巴结。

3. 切除活检：体表肿瘤很小者，应将肿块全切除，切除时应包括肿瘤周围少许正常组织。

4. 针吸活检：用特制的针穿刺吸取组织送病理作组织学检查或作细胞涂片检查。常用于体表肿块、淋巴结、口腔、甲状腺、乳腺肿块等。

5. 刮取活检：多用于肿块表面，瘘管，子宫颈等处的肿瘤。用刮匙在肿块表面刮下组织，可作细胞学检查。

6. 手术探查活检　位于体内的肿块，使用目前可应用的方法检查后，仍不能确诊时，为了及时明确诊断及治疗，可考虑手术探查。在探查手术

中，根据病变情况，可作肿瘤切除或部分切取活检。

（三）病理组织学诊断　由病理科专家用常规H-E染色或再加用特殊染色，包括免疫组化方法，作出病理学诊断。有时，病理材料还可进行电镜检查或分子遗传学标记、或用PCR技术进行基因重排的检测，均有助于进一步明确诊断。送检标本应及时，避免挤压变形，并向病理医师提供必要的临床资料作为诊断时的参考。

第三节　肿瘤的分期诊断

病人经前述各种检查方法确诊为癌症后，必须准确估计肿瘤侵犯的范围，这种估计称为"分期"。只有明确肿瘤的分期，才有可能制定正确、合理的治疗方案。

分期可分为临床分期（Clinical Staging）和病理分期（Pathologic Staging）两种。

所谓临床分期，即从临床体检及各种影像学检查方法所了解的肿瘤病变侵犯范围。有时会遗漏内脏的微小病灶。

所谓病理分期，即不仅采用各种临床检查方法，包括影像学检查，而且经过必要的手术探查，及对可疑病灶取材活检后所了解的肿瘤侵犯范围，往往比临床分期更为准确和完备。例如，在何杰金病时，临床检查方法往往不易彻底查明腹腔内和腹膜后病变情况。有些病人需作剖腹探查，对所有可疑淋巴结切取活检，并作脾切除及肝楔形活检以准确地了解病变范围，称为病理分期。准确的病理分期曾对何杰金病提高治愈率发挥重要作用。

分期诊断的标准　目前多应用UICC（国际抗癌联盟）提出的TNM系统。

T　表示原发肿瘤，T_0表示未见原发肿瘤，Tis表示原位癌，T_1、T_2、T_3、T_4表示肿瘤大小和范围，Tx示没有最低限度的临床资料判断肿瘤大小。

N　表示区域淋巴结，N_0表示无淋巴结转移，N_1、N_2和N_3表示淋巴转移的程度，N_4表示邻区淋巴结有转移，N_x表示对区域淋巴结不能作出估计。

M　表示远处转移，M_0表示未见远处转移，M_1表示有远处转移，M_x表示对远处转移不能作出估计。

对各种不同的肿瘤，UICC制定了具体的TNM分期标准。

第四节　健康人群癌症筛查

前已述及，真正早期肿瘤患者常常并无症状。要在此阶段早期发现癌症，以便取得良好的治疗效果，有赖于健康人群癌症筛查，或称癌症普查。

防癌普查主要需考虑两方面的问题：

1. 代价/效益比　人群普查由于需要检查的人数众多，需要耗费大量人力物力，但能真正检出的癌症例数却很有限。因此，平均每检出一例所花费的代价颇高。

通常应先研究某种癌症的高危因素，再将普查局限于一定的高危人群内。以期提高普查的效率，降低代价和费用。

2. 普查的方法　特别是考虑侵入性或非侵入性方法。前者因造成受检者一定的痛苦或不便，往往难以大范围推行，例如日本为早期发现胃癌，曾在某些地区推行中老年健康人群普遍进行胃镜或胃照像检查，以及在我国河南省林县地区推行的健康人群食管拉网检查。

非侵入性普查方法简便易行，无痛苦，较易为患者所接受。这方面主要是一些癌症标记物检查，如健康人群αFP检查以早期发现肝癌，或健康人群VCA—IgA滴度检查早期发现鼻咽癌，分别在我国的上海和广东省取得明显成绩。

可见，健康人群癌症普查的关键在于研究发现更多特异性，可靠性高的肿瘤标记物。在这方面，国内外均在进行积极的研究。

健康人防癌普查目前较成功的项目，除上述αFP普查肝癌及VCA—IgA普查鼻咽癌外，还有以下一些例子：

1. 妇女乳腺自我定期检查（BSE）　在国内外推行，提倡30岁以上妇女每月定期按一定标准程序进行乳腺自我视诊及触诊，对早期发现乳癌作出贡献。

2. 已婚妇女定期妇科检查，包括子宫颈视诊及刮片细胞学检查、已证明对早期发现子宫颈癌有重大意义。

3. 结合防痨普查，定期作健康人群胸部缩影片照片，对早期发现肺癌亦有意义。

第五节　防癌宣传

根据我国特点，全国肿瘤防办提出了我国常见肿瘤的十大警告信号，这可作为人们考虑癌症征兆

的参考：

（1）乳腺、皮肤、舌部或者身体任何部位有可触及的或不消的肿块；

（2）疣（赘瘤）或黑痣明显变化（如颜色加深、迅速增大、瘙痒、脱毛、渗液、溃疡、出血）；

（3）持续性消化不良；

（4）吞咽食物时梗噎感、疼痛、胸骨后闷胀不适、食管内异物感或上腹部疼痛；

（5）耳鸣、听力减退、鼻塞、鼻衄、抽吸咳出的鼻咽分泌物带血、头痛、颈部肿块；

（6）月经期不正常的大出血，月经期外或绝经后不规则的阴道出血，接触性出血；

（7）持续性嘶哑、干咳、痰中带血；

（8）原因不明的大便带血及粘液或腹泻、便秘交替，原因不明的血尿；

（9）久治不愈的伤口、溃疡；

（10）原因不明的较长时间体重减轻。

肿瘤十大警告的宣传，可能有助于促使患者及时就诊，减少延误时间，实际上，十大警告列出的症状已不是早期征兆，有些已是晚期癌症的临床表现。

（管忠震）

第四章 肿瘤治疗学总论

患者一旦被确诊为恶性肿瘤，其生命已受到威胁。及时采取合理有效的治疗措施，部分患者有治愈的可能性。对已失去治愈机会的患者，也应采取正确的治疗措施，争取达到延长存活期，缓解症状、减轻痛苦的目的。延误必要的治疗措施、或采取了不正确的治疗决策，可能使患者失去治愈的机会，甚至增加痛苦。特别是首次治疗的决策至关重要，在很大程度上决定治疗的成功与否。

目前对恶性肿瘤的有效治疗手段主要有外科手术治疗、放射治疗、化学药物治疗和生物治疗（免疫治疗）等。必要的对症支持治疗也十分重要。通常，应根据患者的肿瘤类型、病期、全身状况等因素，合理地综合应用上述各治疗手段。理想的办法，是在患者经全面诊断后，由肿瘤外科、放射治疗、化学治疗的各科专家及肿瘤病理专家共同研究，制定出合理的治疗方案。

第一节 外科治疗的基本原则

（一）明确诊断

肿瘤外科治疗往往创伤较大且致残率较高，在术前通常应有病理诊断结果，以免误诊误治，给病人带来严重后果。有些病例在术前难以取得病理诊断，应在术中取材作快速切片检查。

术前还应有临床分期，以决定治疗方案，包括外科手术是否应该进行。医生还应依据术中所见作出外科分期（Surgical staging）及术后的病理分期（Pathological staging），决定术后的辅助治疗及判断预后。

（二）制定合理的综合治疗方案

一般的总则是：早期癌肿，争取手术根治；局部晚期估计难以切除的病变，先作术前化疗或术前放疗，又称为新辅助治疗（Neoadjuvant tharapy），待肿瘤缩小后再手术；术后病理证实有癌残留或多个淋巴结转移者，作术后辅助治疗；病理为鳞癌者辅助治疗多用放疗，病理为腺癌者多用化疗（或加局部放疗）；肿瘤细胞分化很差或未分化癌，几乎总要作术后化疗；肉瘤对放疗、化疗的敏感性均很差，应尽量争取手术切除干净，必要时可加局部放疗。因此，制订合理的治疗方案，除肿瘤外科医生本身应具备病理、综合治疗等方面的知识外，常需要邀请放疗、化疗等学科的医生共同会诊决定。

（三）选择合理的术式

应根据各种肿瘤类型的生物学特性、患者的年龄与全身状况等因素决定。例如，上皮癌常有淋巴道转移，应将其区域淋巴结清除干净（原位癌和早期浸润癌可除外）；肉瘤易局部复发而很少发生淋巴道转移，应作广泛切除而不作常规区域淋巴结清除；食管癌、胃癌、大肠癌等有多中心起源的特点，其切除的范围应尽量扩大；肌肉的肉瘤易沿肌间隙扩散，应将该肌肉连同筋膜从起点到止点全部切除。

总的来说，应保证足够的切除范围，不宜过于保守，这样才有争取手术治愈的机会。但同时又应最大限度地保存正常组织，以减少机体的伤残。应根据患者的具体情况，辨证地处理好这一对矛盾。

（四）应采用不接触隔离技术

减少术中对肿瘤的挤压，以减少或避免医原性肿瘤播散。

（五）各种术式的临床应用

1. 诊断性手术　包括细针抽吸、穿刺活检、切取活检、切除活检等。

2. 探查性手术　多系通过探查进一步明确肿瘤情况，争取手术切除、或取得病理诊断，为化疗或放疗提供依据。

3. 治愈性手术　目的是彻底切除肿瘤以期治愈。凡肿瘤局限于原发部位和邻近区域淋巴结，或肿瘤虽已侵犯邻近脏器但尚能与原发灶整块切除者皆应选用治愈性手术。治愈性手术的最低标准要求切缘在肉眼及病理上未见肿瘤。

治愈性手术对上皮癌来说为根治术。所谓根治术是指将肿瘤所在器官的大部分或全部连同其区域淋巴结整块切除。例如乳腺癌根治术，必须将全乳腺及其基底部的胸大肌、胸小肌及锁骨下和腋窝淋巴脂肪组织连续整块切除。

治愈性手术对肉瘤来说指广泛切除术。所谓广泛切除应包括肉瘤所在组织的全部及其邻近深层软组织整块切除。例如肢体的横纹肌肉瘤需将受累肌肉自起点至止点及其深层的筋膜一起切除。又如骨肉瘤，原则上应切除整条骨骼以免肿瘤在髓腔内播

散，因而在临床上常需作超关节的截肢术（少数病灶小、无明显侵犯髓腔的病例可考虑瘤段切除、骨移植，术后配合大剂量 MTX 等化疗）。

4. 姑息性手术　对不可能根治性切除的病例，有时可作姑息性手术，包括减轻肿瘤负荷而作为减量手术（debulking operation），为进一步化疗、放疗创造条件；为减轻症状（如疼痛、出血、梗阻），提高生活质量而作的减状手术。

5. 远处转移癌切除术　远处转移实为晚期，难以治愈。但近年来对转移癌的切除越来越受到重视。本手术的前提是原发灶已经控制或能够控制（如肺癌脑转移，在脑转移癌切除后能作肺癌切除），并且没有其他部位的远处转移。一般认为手术切除对孤立转移者的治疗效果较好，同一解剖区域多个转移灶者的效果较差；从原发灶切除至转移的间隔时间较长者效果较好，较短者较差；肿瘤倍增时间长者效果较好，短者较差。

第二节　肿瘤放射治疗的基本原则及临床应用

放射治疗是肿瘤治疗的重要手段之一。据统计，在所有癌症患者中，约 60%～70% 需作放射治疗。

（一）放射治疗原则

1. 明确诊断　由于放射线对正常的或病理的组织同样产生损害作用，因此治疗前必须持审慎态度，务必通过病理组织学或细胞学检查明确诊断方可进行治疗，少数病例不能取得病理组织或作细胞学检查时也应根据临床表现、各项血清学或影像学检查作出明确诊断。

2. 选择疗效最佳的方案　给每个具体病例制订治疗方案时，应根据具体病情考虑手术、放射、化疗或综合治疗以获得肿瘤的根治又能保存机体功能的效果。

3. 按照临床情况决定放射治疗方针

（1）根治性放疗：估计放射治疗可以达到消灭肿瘤的原发和转移病灶、病员可以恢复健康，给予不同肿瘤相应的根治量。包括皮肤癌、鼻咽癌、头颈部大多数癌瘤、乳癌、淋巴瘤、宫颈癌、前裂腺癌、精原细胞瘤等。

（2）姑息性放疗：对于晚期不能根治的病例，以放射治疗抑制肿瘤生长、减轻痛苦，改善生活质量为目的，例如止血、止痛、缓解肿瘤压迫（如上纵隔压迫、肺不张等）、促进癌性溃疡好转甚至愈合等，根据病人一般情况给予根治量的 1/3～2/3 的放射剂量。

（3）综合性放射治疗：通过与手术、化疗综合治疗提高疗效（乳癌、儿童肿瘤……等），和最大限度地保存肢体或器官的功能（如肢体软组织肉瘤、乳腺癌等）。

4. 制订放疗计划　要力求符合临床剂量学原则。治疗前必须对病情有详尽了解，通过各种检查确定治疗的范围：肿瘤区——是指肿瘤的临床灶，经临床检查和影像学诊断了解到的可见肿瘤形状和大小范围。照射靶区——是包括肿瘤区、亚临床病灶和肿瘤可能侵犯的范围。

5. 做好放射治疗前的必要辅助治疗　以保证放疗顺利进行，避免并发症发生，如头颈部放疗前的常规口腔处理、喉癌有呼吸困难时的气管造瘘术、上颌窦癌的开窗引流、脑肿瘤的减压术等，对感染病灶需加强抗炎治疗以及纠正贫血、治疗其他内科病等。

（二）放射治疗禁忌证

（1）病程晚期的严重贫血、恶液质、广泛转移；

（2）因肿瘤侵犯出现严重合并症诸如食管癌瘘道形成、中耳癌穿破鼓室盖、肺癌广泛胸水、脑瘤昏迷、宫颈癌的阴道直肠瘘……等等；

（3）外周血像过低（如白细胞数 $<3\times10^9/L$，Hb $<60g/L$，血小板数 $<30\times10^9/L$）；

（4）伴有严重肺结核、心脏病、肾脏病或其他使病人随时发生危险的疾病，常因放疗加剧病情而致命者；

（5）接受过根治量放疗的组织器官已有放射损伤时一般不宜再进行放射治疗。

（三）放射治疗反应和处理

放射反应是指在射线作用下出现的全身或局部反应，常规治疗条件下这些反应是暂时的、可恢复的、放射损伤则指射线作用下发生组织器官不可逆的永久性损伤。

1. 全身反应　表现为头晕、头痛、失眠或嗜睡、疲乏或易激动、食欲下降、恶心呕吐。血像反应是由于白细胞、骨髓细胞对放射线高度敏感，表现为白细胞、血小板减少等。全身反应的程度受多方面的影响：放射剂量大小、照射的体积、照射的部位（如脑、肝、脾、胃肠等反应更为明显）、病人全身情况以及个体耐受性等。处理包括适当调整放射计划和剂量，充分摄入水分、给予 B 族维生素、镇静剂、或配合中药、针灸治疗；定期检查血

象，白细胞数下降时应用升血药物。全身反应严重病例可给予输液、输血或暂停放射治疗。

2. 皮肤反应（以常规 X 线照射为例） 急性皮肤反应分三度：

Ⅰ度——又称干性皮炎，表现为红斑、色素沉着、毛囊扩张、毛发脱落、皮肤脱屑，自觉皮肤搔痒、灼热感、应用不含金属（氧化锌等）粉剂如冰片或薄荷淀粉、滑石粉涂撒。

Ⅱ度——又称湿性反应，在Ⅰ度反应基础上，出现明显的充血、水肿、水疱形成，水疱穿破后表皮糜烂、渗液，使用不含金属基质软膏如 10% 合霉素羊毛脂、龙胆紫、严重的用雷佛奴尔湿敷、暴露创面，禁止用手抓痒、热水烫或涂搽红汞、碘酒等，10 天左右逐渐趋向愈合。

Ⅲ度——放射溃疡，为过量照射所致，真皮层受损、经久不愈，在正常治疗情况下是不应该出现的，常需切除、植皮治疗。

慢性皮肤反应：照射区域皮肤萎缩、变薄、毛细血管扩张、色素沉着或色素减退而呈花斑状、表皮干燥、变脆弱、皮下组织萎缩，弹性消失，易受损伤而形成溃疡，难以愈合。个别病例于放射皮肤疤痕基础上，多年后发生皮肤癌。

3. 粘膜反应 首先是充血、水肿；继而在粘膜表面出现白点或散在白斑，十分疼痛，继而白斑连成一片称为白膜（为白血球、渗出物、脱落的粘膜上皮和细菌形成）、出血点等。治疗期间应加强局部清洁如口腔含漱、阴道冲洗、鼻腔、鼻咽用抗菌及润滑剂滴鼻。

粘膜的远期反应为粘膜干燥、萎缩，如软腭硬化收缩、食管狭窄、阴道粘膜粘连闭锁等。

4. 放射性损伤 血管和结缔组织主要表现为血管内膜炎、由渗透性增加至血管闭塞；结缔组织由纤维组织增生代替；骨骼发生破骨细胞性骨质吸收，表现骨质疏松，骨骼发育停止、骨的放射性骨髓炎可因坏牙引起，经久不愈；脑脊髓过量照射易发生坏死；晶体的损伤发生白内障，仅 800～1200CGy 即可发生，临床治疗时尤需注意保护；肺的照射可引起放射性肺炎，远期出现放射性肺纤维化等。

（四）放射治疗与其他治疗手段的综合应用

1. 放射与手术综合治疗

(1) 术前放射：放射可抑制肿瘤生长，使肿瘤缩小，提高手术切除率。一般用 30～45Gy/3～4 周，放疗结束后 2～3 周手术。

(2) 术后放疗：可消除手术野区或区域淋巴结的亚临床病灶，减少术后局部复发。

一般在手术后尽快进行，放射剂量约为 35～60Gy。

(3) 术中放疗 对术中暴露的肿瘤、肿瘤切除后的瘤床、以及淋巴引流区作一次性高剂量放射。可采用电子线或组织间插置。由于靶区明确，又便于保护正常组织，有助于提高手术的疗效。

2. 放疗与化疗综合治疗，或手术、放疗、化疗综合治疗 在何杰金病、非何杰金淋巴瘤、Wilm 瘤、多发性骨髓瘤等经常采用。

第三节 化学治疗的基本原则

上述的外科治疗和放射治疗都是属于局部治疗措施，目的在于清除或摧毁恶性肿瘤病灶。恶性肿瘤所致的淋巴结转移，有时也可通过根治性手术切除或区域淋巴结的放疗而得到治疗。但是，恶性肿瘤还常发生经血道的远处转移(Remote metastasis)。远处转移虽也可能是孤立的、局灶性的，但经常是多发的。远处转移病灶几乎可发生于身体任何部位，但最常见者为双肺、肝、骨、骨髓、脑或脑膜等部位。已发生远处器官转移的晚期肿瘤病例，显然不能单靠手术及/或放射治疗达到有效的控制，需要进行全身治疗或称为系统性治疗(Systemic therapy)，化学药物治疗是主要的系统治疗方法。

有些病例，临床分期似乎还属于局灶性或仅有淋巴结转移而未能发现远处转移病变，但实际上已发生隐匿性的、亚临床的（Subclinical）血道转移。此种肿瘤病例，应在外科治疗或放射治疗之外，再加以全身化疗以消除亚临床转移病灶，此种化疗称之为辅助化疗（Adjuvant chemotherapy）。

有时，将辅助化疗安排在外科手术或放疗之前进行，这样不仅有助于消除亚临床转移病灶，且也可作用于肿瘤原发病灶，使肿瘤体积缩小，从而使外科手术或放射治疗更便于进行。此种化疗称之为新辅助化疗（Neo-adjuvant chemotherapy）。

不论是晚期或转移性肿瘤病人的系统化疗，还是手术、放疗前后的辅助化疗，都是肿瘤内科医师的主要责任。因此，本篇设有专门的篇幅（见第五、六章）详加讨论，此处不再赘述。

肿瘤的生物治疗及免疫治疗是通过提高宿主的免疫功能而起到抗肿瘤作用，近年来受到普遍的重视，但其实际临床应用仍处于初级阶段，详见本书免疫学基础有关章节。

（管忠震）

参 考 文 献

1. 中山医科大学肿瘤学教研室．临床肿瘤学．广州：1997年1月

2. Philip Rubin (ed), Clinical Oncology 7th ed., Saunders, 1993

3. Franco Cavalli (ed), Textbook of Medical Oncology, Martin Dunitz, 1997, London

第五章　抗肿瘤药的药理学基础

药物治疗肿瘤已有悠久的历史。但以化学药物治疗肿瘤作为一门较系统的学科是从本世纪40年代逐步形成的。氮芥是最早被发现的抗肿瘤化学合成药物，随后环磷酰胺、甲氨蝶呤等相继被合成并用于临床。经过50余年的发展，抗肿瘤药的研究已取得不少成绩，现在已有50多种药物应用于临床，用抗肿瘤药得以治愈的癌症已达十余种，抗肿瘤药在肿瘤的综合治疗中正发挥着越来越大的作用。

第一节　细胞增殖动力学

根据细胞生物学和细胞药理学的深入研究，各种抗肿瘤药对增殖周期中的各期有不同的影响，因而有必要对细胞增殖动力学有所了解。

一、两类细胞群

细胞增殖动力学研究细胞群体生长、繁殖、分化、丢失和死亡等运动变化的规律。对它的研究既能深入认识肿瘤细胞繁殖过程和药物作用原理，又可对药物治疗方案的制订提供理论根据。按肿瘤细胞的生长繁殖特点，可将其分为以下两类细胞群（图7-5-1）。

（一）增殖细胞群

指增殖周期中的细胞，能不断按指数分裂繁殖，是肿瘤增长的指标。这部分细胞在肿瘤全细胞群中的比率称生长比率（GF）。增长迅速的肿瘤，GF较大（接近1），对药物较敏感，如急性白血病、何杰金病和绒毛膜上皮癌等；增长缓慢的肿

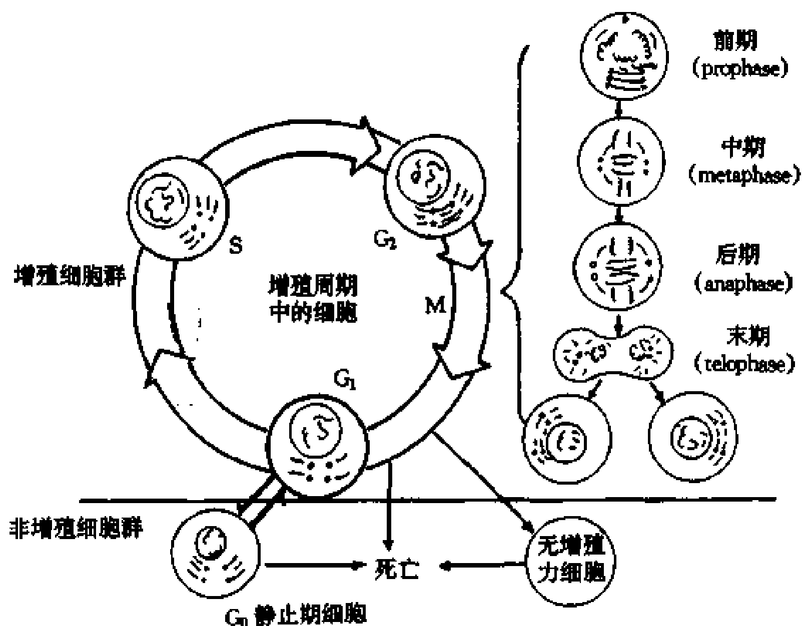


图7-5-1　细胞增殖周期示意图

瘤，GF值较小（0.5～0.01），对药物较不敏感，如慢性白血病和多数实体瘤。一般早期肿瘤，GF值大，晚期肿瘤GF小，故药物对早期肿瘤的疗效较好。

（二）非增殖细胞群

主要包括静止期（休止期）细胞、无增殖力细胞或已分化细胞和死亡细胞等三部分：①静止（G_0）期细胞，指暂不增殖的后备细胞。当周期中的细胞被药物杀灭后，此期的细胞即可进入补充。在肿瘤，G_0期细胞是复发的根源，且对药物不敏感，应设法消灭之。②无增殖力或已分化细胞。在肿瘤中，这部分细胞很少，也无治疗上的意义。③死亡细胞。

二、增殖周期中的细胞分期

按细胞内DNA含量的变化，可将增殖细胞群

中细胞的生长繁殖分为：M期（分裂期），G_1期（DNA合成前期），S期（DNA合成期）和G_2期（DNA合成后期）等四个期，称细胞周期。G_1期和G_2期分别为S期和M期准备条件。S期主要合成新的DNA，使DNA含量加倍，也仍继续合成RNA和蛋白质。经此期然后进入G_2期。M期又分为前、中、后、末4个时相。经此期后，每个细胞即分裂成2个子细胞。新生成的细胞，一部分直接进入增殖周期，另一部分则暂时静止或休止不分裂（即G_0期细胞），等待一定条件，才进入增殖周期。特别是生长缓慢的实体瘤，许多细胞长时间停留在G_0期。因此，深入了解调节G_0期细胞进入增殖周期的因素和规律，对开展抗肿瘤药的研究具有重要意义（图7-5-1）。

三、细胞增殖周期的调控

多种细胞增殖反应忠实性的维持，有赖于细胞周期素（cyclin）和检查点控制（checkpoint control）的协调作用。前者是特定时相短暂出现的基因表达产物，与细胞周期密切相关。后者为增殖周期中控制细胞能否进入下一个时相的关键部位，如位于G_1-S处和位于G_2-M处的检查点，它的功能是保证基因组复制和分离的忠实性。现已发现不少检查点调控基因。深入探讨增殖周期调控的机理将会推动抗肿瘤药的研究。

第二节 抗肿瘤药的基本作用方式及药物分类

抗肿瘤药的主要作用是杀伤癌细胞，阻止其分裂繁殖。其基本作用方式包括以下两个方面：对细胞增殖动力学的影响及对生物大分子的作用。

一、对细胞增殖动力学的影响及药物分类

按药物对各期肿瘤细胞的影响，可将抗肿瘤药分为两大类：

（一）周期非特异性药物

1. 周期非特异性药物（CCNSA）主要作用于增殖细胞群中各期细胞并杀灭之。如烷化剂和抗癌抗生素等。这类药物多能与细胞中的DNA发生共价或非共价结合，阻碍其功能。

2. 本类药物对小鼠骨髓干细胞和淋巴瘤细胞的量效曲线都呈指数性。其中氮芥和丝裂霉素选择性低，骨髓与瘤细胞的量效曲线斜度很接近。而多数其它烷化剂如环磷酰胺、苯丙氨酸氮芥、N-甲酰溶肉瘤素、消瘤芥、噻替派以及抗生素放线菌素、柔红霉素、阿霉素和博莱霉素等都比氮芥的选择性高，骨髓与瘤细胞的量效曲线斜度相差较大（图7-5-2）。

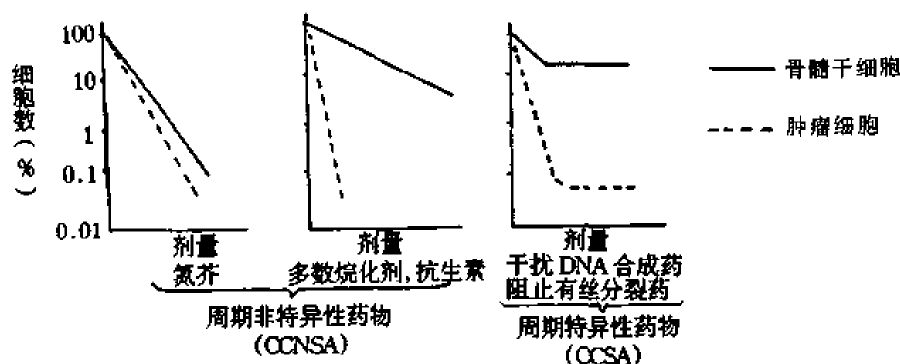


图7-5-2 各类药物对骨髓干细胞及淋巴瘤细胞的量效曲线

（二）周期特异性药物

1. 周期特异性药物（CCSA）仅对增殖周期中的某一期有较强作用。如羟基脲、阿糖胞苷、甲氨蝶呤等抗代谢类药物对S期细胞作用显著；长春碱、长春新碱、秋水仙碱等植物药主要作用于M期。

2. 这类药物对骨髓及瘤细胞的量效曲线也随剂量增大而下降，但达到一定剂量时即向水平方向转折，形成一个坪，此时即使再增加剂量，也难奏效，总有一部分细胞不敏感（图7-5-2）。

二、对生物大分子的作用及药物分类

细胞增殖之前必须使染色体中携带遗传信息的DNA进行复制，再以DNA为模板合成RNA（转录过程），然后由RNA指导合成各种蛋白质（翻译过程），大多数抗肿瘤药作用于这一过程的不同环节，见图7-5-3。

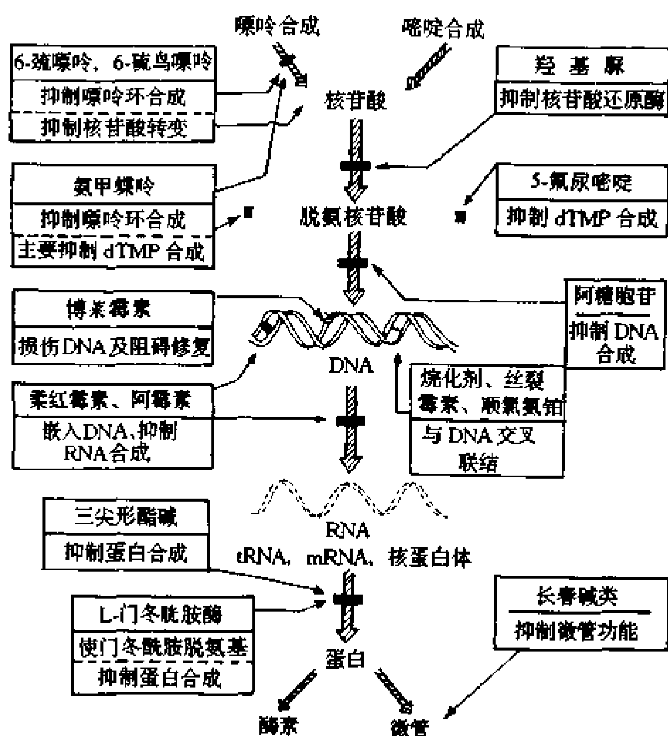


图 7-5-3　抗肿瘤药对生物大分子的作用示意图

按药物对生物大分子的作用，可将抗肿瘤药分为五大类。

1．影响核酸（DNA 及 RNA）生物合成的药物　核酸由许多核苷酸组成，而核苷酸的合成需要嘧啶类前体和嘌呤类前体及其合成物。所以，这一类药物又可分为：①抑制二氢叶酸还原酶的药物，如甲氨蝶呤等。②阻止嘌呤类核苷酸形成的抗代谢药，如 6-巯嘌呤。③阻止嘧啶类核苷酸形成的药物，如 5-氟尿嘧啶等。④抑制核苷酸还原酶的药物，如羟基脲等。⑤抑制 DNA 多聚酶的药物，如阿糖胞苷等。

2．直接破坏 DNA 并阻止其复制的药物　如烷化剂、丝裂霉素、博莱霉素、顺氯氨铂等。

3．干扰转录过程，阻止 RNA 合成的药物　多数抗癌抗生素，如放线菌素 D 及阿霉素等。

4．影响蛋白质合成的药物　这类药物主要包括：①影响纺锤丝形成的药物，如长春碱类等。②干扰核蛋白体功能的药物，如三尖杉酯碱等。③影响氨基酸供应的药物，如 L-门冬酰胺酶。

5．调节体内激素平衡的药物　如肾上腺皮质激素、雄激素、雌激素、三苯氧胺等。

此外，生物反应调节剂可加强、调节或保存机体有效的抗肿瘤能力，其与化学药物联合应用已形成化学免疫疗法这一新的治疗模式，其实际应用价值正在临床进一步评价。

第三节　抗肿瘤药的新作用靶点

一、微管

微管是一中空的管状结构，主要构成细胞网架，维持细胞形态，固定与支持细胞器的位置。它还参与细胞的收缩和伪足运动，是纤毛与鞭毛等运动器官的基本结构成分。微管还参与细胞器的位移活动，尤其是染色体的分裂和位移需要在纺锤丝（微管）的帮助下进行。

当前临床上常用的抗肿瘤药物例如秋水仙碱、秋水仙酰胺、长春碱类等，均对微管有抑制作用，这说明微管是这类药物的作用靶点。根据药物与微管结合的位点不同，可将现有的抗微管药分为三类：①在微管蛋白上有一个结合位点的药物，包括秋水仙碱、秋水仙酰胺和鬼臼毒素等。这些药物均抑制微管聚合，并具有相同的结合位点。②在微管蛋白上有两个结合位点的药物，包括长春新碱、长春碱和美登素等。在微管蛋白上有两个结合位点，而且均与秋水仙碱的结合位置不同，也是抑制微管聚合。③紫杉醇是一新的抗癌药。其作用机制与上述两类均不相同，是目前唯一能促进微管聚合、抑制微管解聚的药物。

二、DNA 拓扑异构酶

DNA 拓扑异构酶有两种，分别称为Ⅰ型和Ⅱ型。Ⅰ型在细胞内的作用步骤如下：①与 DNA 结合；②结合后的酶使 DNA 产生短暂的单链断裂，然后酶与断裂处形成共价键；③酶通过断裂的单链 DNA 移行到对应链，并使已断裂的 DNA 链重新连接；④酶学反应过程中构象发生改变，终了即回到活性状态。Ⅰ型酶参与 DNA 的空间构型变化、复制、重组、转录、切割与再连接和细胞染色质的组织以及有丝分裂等过程。Ⅱ型酶有两种形式，分别为酶Ⅱa 和Ⅱb，它们有不同的染色体定位和药理特性。酶Ⅱa 与新复制 DNA 关系密切，是核基质的成分，在静止期细胞中的活性很低，当细胞由静止转向增殖的过程中活性明显增强。它的表达和磷酸化在细胞周期中有明显变化，早 G_2 期达高峰。酶Ⅱb 在静止期细胞中亦存在，活性也很低。它与

核糖体 RNA 转录有关。因此，静止期细胞对针对拓扑异构酶Ⅱ的细胞毒药物高度耐受。

以 DNA 拓扑异构酶为靶点的药物有：喜树碱类（包括喜树碱和羟基喜树碱等）、VP-16、VM-26、阿霉素、玫瑰树碱、新生霉素，喜树碱类以拓扑酶Ⅰ为靶点，其余药物以拓扑酶Ⅱ为靶点。它们的作用机制是：①促进拓扑酶介导的 DNA 链断裂。喜树碱类只有在拓扑酶Ⅰ存在的情况下，才能引起 DNA 链断裂，说明喜树碱类是通过拓扑酶Ⅰ而起作用的。已有研究证明：拓扑酶抑制剂并非直接抑制酶活性，而是影响可切割的 DNA 复合物，使肿瘤细胞不能继续增殖而死亡。②影响基因转录。DNA 空间构型、超螺旋密度等控制着转录部位、转录时与启动子的结合过程。拓扑酶Ⅱ直接影响 DNA 的构型，故拓扑酶抑制剂能通过改变 DNA 的构型而影响基因转录过程。

三、肿瘤细胞分化诱导

细胞分化是指同一来源的细胞通过分裂逐渐产生结构和功能上稳定性差异的过程。肿瘤是一种细胞分化异常的疾病。然而，近年来发现，某些恶性细胞如畸胎瘤、鳞状细胞癌、神经母细胞瘤、白血病及黑色素瘤等可在体外被某些化学物质诱导分化为正常细胞或近似正常的细胞，这就为抗肿瘤药的研究开辟了一条新的途径。目前已有十多种分化诱导剂进入临床试验。所试病种以急性非淋巴细胞白血病及前白血病为最多，因为其疗效指标清楚、客观、易于检测细胞的成熟程度。小剂量阿糖胞苷及维甲酸是临床研究最多的两种分化诱导剂。前者对急性非淋巴细胞白血病及前白血病有效。后者（全反式维甲酸）对人早幼粒白血病有明显疗效。最近在寻找维甲酸衍生物的过程中又发现维胺酯和维胺酸对人早幼粒白血病细胞也有明显的分化诱导作用，而且毒副反应较维甲酸明显减少，现已进入临床研究，晚近发现，α-双炔失碳酯的抗肿瘤作用也与诱导肿瘤细胞分化有关。

四、癌转移

转移是指瘤细胞侵入淋巴管和/或血管的过程。具体地说：①侵袭，瘤细胞离开瘤母体后占据邻近正常组织；②瘤细胞进入循环中；③在循环中存活；④在毛细血管或淋巴窦内滞留增殖；⑤穿出血管壁；⑥在继发部位生长，形成继发瘤（转移瘤）。相继可再转移。过去传统地认为癌从局部开始，进而侵袭周围组织，再发展为远处转移。现在已知并非如此，肿瘤细胞存在广泛的异质性，许多癌症在一开始就有远处转移。因此，虽然近年来对转移过程的具体细节以及每步骤的发生机制等尚缺少深刻的认识，但抗转移药的研究与开发已引起广泛重视，也找到了几种具有一定治疗效果的抗转移药，如丙亚胺以及丙亚胺的衍生物吗丙嗪、丁氧哌烷、乙双吗啉等。还值得一提的是，新形成的肿瘤血管为癌转移提供了一个理想的通道。因此，抗肿瘤血管形成可抑制癌转移。晚近发现，鲨鱼软骨对肿瘤血管的增生有明显抑制作用，已引起注意。

五、癌基因与抑癌基因

癌基因是指其编码的蛋白能引起细胞表型改变呈恶性生长或引起动物肿瘤发生的一类基因。癌基因产物大致可分为生长因子、生长因子受体、信号转导物及转录激活物等几大类。抑癌基因是指其编码的蛋白能抑制肿瘤生长的一类基因，其发现较晚，但近年来的进展十分迅速，其在癌变和正常的增殖、分化中的作用与癌基因同等重要。经典的抗肿瘤化疗机制较少涉及细胞的表型（生物学行为）。因此，抗肿瘤药对肿瘤细胞的优势杀伤效应主要取决于肿瘤细胞与正常细胞之间生长比率的不同，而不是针对非肿瘤细胞所不具有的特征性遗传学（基因）的改变。所以，经典的抗肿瘤化疗是非选择性的，不能在特异性杀伤肿瘤细胞的同时不影响正常组织的生长与功能。癌基因与抑癌基因的发现将肿瘤细胞的遗传学特征与细胞生物学行为联系在一起，从而可使治疗所针对的靶点严格地限制于导致肿瘤细胞获得生长优势的异常癌基因或与之相关的途径上，这就有可能设计出选择性更高、更为合理的抗肿瘤治疗方案。例如，可采用抗生长因子受体的单克隆抗体治疗肿瘤；用药物阻断癌基因表达或活化抑癌基因；用反义寡聚核苷酸序列与特定癌基因或 mRNA 形成互补链，从而选择性“封闭”或抑制癌基因表达等。参见本书“分子生物学与遗传学”部分。

六、信号转导

晚近分子肿瘤学的发展揭示了肿瘤细胞在调控细胞增殖信号从细胞表面向核内转导过程中某个或某些环节发生病变，失去对正常生理信号调控的反应，从而产生肿瘤的各种生物学和病理特征。因此，可以认为肿瘤是一种胞内信号病。以病变信号

转导系统为靶点设计抗肿瘤药物近年来已成为一个热门的研究领域。这些靶点包括突变信号蛋白的构象、配基受体结合、信号蛋白的相互作用以及与信号转导有关的酶等。从理论上讲，作用于信号转导系统的新一代抗肿瘤药物干扰的是引起病变的基本分子机制，比作用于由病理改变引起的后继事件的传统的化疗药物要更有效，且低毒，因而具有广阔的发展前景。蛋白酪氨酸激酶（PTK）、蛋白激酶C（PKC）和法呢基转移酶（FTase，主要参与Ras蛋白的脂化修饰）等酶的抑制剂、受体结合拮抗剂等抗信号药已显示出较好的抗肿瘤活性，有望发展成为新型抗肿瘤药。此外，晚近发现，α-双炔失碳酯的抗肿瘤活性也可能与其抑制细胞外钙离子向癌细胞中转运和钙调蛋白的功能有关。

七、细胞凋亡

细胞凋亡被认为是一种主动的、由基因介导的细胞自身破坏过程，有别于坏死。已知，肿瘤细胞是由于细胞程序性生长分化被阻断，而具有不死性的细胞。近年来研究发现，多种抗肿瘤药可引起一个共同的肿瘤细胞死亡模式——凋亡。因此，如果对凋亡机制进行深入的研究，弄清能够启动肿瘤细胞凋亡的信号，就有可能设计或筛选出能特异性引发肿瘤细胞凋亡的高效抗肿瘤药物。一些仅存在于病毒或细菌体内的酶能将对人体无毒或低毒的核苷类似物代谢为细胞毒药物，从而抑制细胞DNA的合成，导致细胞迅速凋亡。这些核苷类似物作为药物前体，通常称为前药；将前药代谢为有毒产物的前药转换酶基因称为自杀基因。如果将这类基因选择性导入肿瘤细胞，使其在肿瘤细胞内特异性表达，在使用前药进行治疗时，这类基因编码的酶便能把前药转变为细胞毒药物，再利用“邻近者效应”即可大量杀伤肿瘤细胞，达到肿瘤化疗增效减毒的目的。可见，此法用细胞凋亡理论优化了化学治疗，是对目前肿瘤化疗方法的重大改进，现已进入临床研究，参见本书“分子生物学与遗传学”部分。

第四节　抗肿瘤药物体内过程的特点

五十多种常用抗癌药物在体内的吸收、分布和排泄及代谢过程是多种多样的，其特点在每个药物项下有所描述，但从总的体内代谢规律看，应注意以下几个特点：

一、吸收情况不一

烷化剂中环磷酰胺、甲基苄肼、甲氧芳芥、氮甲、消瘤芥、氯乙亚硝脲，抗核酸合成药类甲氨蝶呤、6-巯嘌呤和激素类泼尼松等易吸收，且较完全。许多烷化剂静脉注射时都易在短时内降解。口服的烷化剂应注意剂量与有效浓度之间的关系，每种药物的情况不一，要区别对待。抗核酸合成药类的5-氟尿嘧啶口服受肝脏首过效应影响，吸收不规则，疗效的个体差异较大；阿糖胞苷及门冬酰胺酶在消化道中被破坏，口服无效；更生霉素、柔红霉素、阿霉素等抗癌抗生素在消化道中也不稳定；长春碱、长春新碱等植物成分吸收不良；故这些药物多采用注射途径给药。

二、多数缺乏分布的特异性

许多抗癌药静脉注射后，在血中的浓度消失很快，于几分钟内血中药物浓度即降至底量；更生霉素、丝裂霉素、博莱霉素、长春碱、长春新碱在血中水平也迅速降低，30～60分钟于血中就难以测出；环磷酰胺、6-巯嘌呤、5-氟尿嘧啶、羟基喜树碱和三尖杉酯碱等在血中维持时间较长，但其生物半衰期一般都在几小时以内。多数抗癌药在体内广泛分布，在迅速增殖的组织（骨髓、血细胞、肝和肾）中的含量较高，在肿瘤中的含量也较高，有的维持时间较长，能产生持续的后作用，往往以此解释其对肿瘤细胞的杀伤性能，但选择性都不够高，其中少数如亚硝脲氮芥（BCNU）能透过血脑屏障，多数则不能透过，故治疗脑瘤时，一些药物需直接注入脑脊液中。大剂量的甲氨蝶呤在骨髓中经甲酰四氢叶酸解救后的浓度于4天后恢复正常，但在骨瘤组织中可维持9天，故可利用这一特点治疗骨癌。

三、排泄较快

氮芥类药在尿中于短时内即可测出多种不同的代谢产物。甲氨蝶呤、6-巯嘌呤、5-氟尿嘧啶在尿中的排泄也很快，多数呈分解形式。更生霉素、长春碱、长春新碱和羟基喜树碱在胆汁中含量很高，大部分通过粪便排出。

第五节　肿瘤细胞的抗药性

抗药性通常指肿瘤细胞对抗肿瘤药的敏感性降低或消失。多药抗药性（MDR）则是指肿瘤细胞

对一些并未接触过的、结构和机制均不相同的药物产生交叉抗药的现象。已发现，抗药性细胞膜上的糖蛋白水平与抗药性及细胞内药物积聚减少程度呈正相关，因此把这种膜糖蛋白称为P-糖蛋白，编码此蛋白的基因即称为MDR基因。MDR表型在临床上有两种情况：一种是先天性MDR，即有些肿瘤未经化疗就具有MDR表型，其特征是原来的正常组织有P-糖蛋白的高表达，如结肠癌、脑膜瘤等；另一种是获得性MDR，指经过一段化疗之后才出现的MDR，如白血病、卵巢癌等。MDR产生的机制可归纳为四个方面：①发生在细胞膜水平的药物摄取减少和外排增多，引起细胞内药物的绝对浓度降低；②发生在细胞质和细胞器水平的药物亚细胞分布的改变，使药物无法接近其作用靶点，引起药物有效浓度降低；③细胞解毒系统和DNA修复系统功能加强，使药物迅速被灭活，并且药物引起的癌细胞DNA损伤得以及时修复；④药物靶点在质和量上的改变，主要指拓扑异构酶Ⅱ表达减少，且发生点突变，活性下降，减弱了以此酶为靶点的药物的细胞毒性。

利用核酶和反义核酸可在mRNA水平减少P-糖蛋白表达，逆转MDR，但目前临床广泛应用的MDR逆转剂还是各种化疗增敏剂。除了研究较多的钙拮抗剂外，近来发现，P-糖蛋白单抗与环孢霉素A及其衍生物联用有协同作用，乙胺碘呋酮不但是P-糖蛋白的有效调节剂，也可逆转非P-糖蛋白机制的MDR。不过，临床上在应用化疗增敏剂时需注意以下几个问题：①使用中要连续监测患者MDR表型的变化；②不但要考虑增敏剂本身的毒性，还要考虑增加的化疗药物的毒性，因为P-糖蛋白功能被抑制会使受其保护的组织（如脑）中的药物增多；③体外结果移用于体内要慎重，体内要远比体外细胞培养时复杂。临床治疗中若采用以下措施也可延缓MDR发生：①化疗早期采用大剂量联合化疗；②短期集中化疗；③对肿瘤病人在用药前进行药敏试验，选择肿瘤敏感药物组成化疗方案；④化疗期间进行药物代谢动力学测定，以及时调整治疗方案，实现个体化治疗；⑤骨髓移植等。

第六节 抗肿瘤药的常见毒性与联合用药原则

目前使用的抗癌药物选择性不高，在杀伤癌细胞的同时，对正常细胞，特别是对增殖旺盛的细胞如骨髓也有杀伤作用。许多药物对肝、肾、心、肺等都有毒性，使其功能受损，严重者甚至危及生命。此外，很多药物还有抑制免疫作用或有潜在的致畸和致癌作用。抗肿瘤药的常见毒性包括：

① 局部刺激作用。氮芥、丝裂霉素、阿霉素、长春新碱等静脉注射时，如溢于血管外，可致组织坏死。有些药还可引起静脉炎或栓塞性静脉炎。所以，静脉用药要注意浓度，尽量稀释后注入。万一漏出血管外，应及时处理。

② 骨髓抑制。多数抗癌药均可引起不同程度的骨髓抑制，表现为粒细胞、血小板和红细胞减少。其抑制程度、出现的早晚和持续时间不尽相同。环磷酰胺表现为近期毒性，在大剂量冲击治疗3～4天后，白细胞减少，6～7天后开始回升。表现为中期毒性的有长春新碱、甲氨蝶呤等，多在用药后10～14天白细胞开始下降，第20天又开始回升。而丝裂霉素、环己亚硝脲等在用药后3周才出现白细胞下降，4～6周有所回升，表现为延期毒性作用。所以，用药应尽量避免把近期、中期和延期毒性反应的药物联合使用，以免造成白细胞长期下降。白细胞和血小板严重下降时应停药，输入新鲜血液或给予小量糖皮质激素及抗生素预防感染等。

③ 消化道反应。多数抗癌药都有程度不等的消化道反应如食欲不振、恶心、呕吐、腹痛和腹泻，严重者有血性腹泻。烷化剂和抗癌抗生素用药后几小时内即可出现消化道反应。5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤等常可引起频繁腹泻和弥漫性腹痛。顺氯氨铂、环磷酰胺有较严重致吐作用。多采用肠溶剂型以减少药物对胃粘膜的刺激，或调整给药时间，尽量睡前给药，并同时加服小剂量镇静剂。

④ 肝、肾功能损害。长期使用甲氨蝶呤、6-巯嘌呤可发生中毒性肝炎或胆汁瘀积，重者致肝硬化；大剂量甲氨蝶呤和顺氯氨铂易产生肾毒性；久用环磷酰胺可引起出血性膀胱炎。故肝、肾功能不全者应慎用抗癌药或合用保肝药以及巯乙基磺酸钠，以减轻肾毒性作用。

⑤ 心、肺毒性反应。阿霉素早期可致心律失常，迟发的可引起心衰、心肌病。长期用博莱霉素，在停药后2～4个月可发生间质性肺炎和肺纤维化。因此，用药时要严格掌握适应证。

⑥ 神经系统毒性反应。抗癌药神经毒性少见；但长春新碱对周围神经有明显毒性，应用时应予重视。

⑦ 其它。药物抑制机体免疫力易致感染；毛囊生长受抑制，则引起脱发；长期用药还可引起闭经、不孕、畸胎、色素沉着以及其它肿瘤等。目前

研究把某些抗肿瘤药连接在单抗上，使抗肿瘤药能准确击中肿瘤细胞而不损伤正常细胞，从而大大提高疗效，显著降低对正常细胞的毒性。以动脉插管为代表的介入化疗特别是化学栓塞疗法亦是减轻抗肿瘤药毒性的有效措施，现已被临床广泛采用。

联合用药有两种方式，即先后应用不同药物的序贯疗法和同时采用几种药物的联合疗法。不论采用哪种方式，要求在疗效上出现协同或相加，而毒性不增加，或合用后能保持疗效，降低毒性。但不合理的组合反比单用效果为差。一般可参照以下原则设计：

① 细胞增殖动力学。增长缓慢的实体瘤 G_0 期细胞比较多，一般先使用周期非特异性药，杀灭增殖期及部分 G_0 期细胞，使瘤体缩小而驱动 G_0 期细胞进入增殖周期。继用周期特异性药物杀伤之。相反，生长比率高的肿瘤如急性白血病等，则先用杀灭 S 期或 M 期的周期特异性药物，以后再用周期非特异性药物杀伤其他各期细胞。待 G_0 期细胞进入周期时，可重复上述疗程。此外，由于瘤细胞群中，细胞往往处于不同时期，若将作用于不同时期的药物联合应用，还可收到各药分别打击各期细胞的效果。同步化疗是一种特殊的序贯疗法。先用作用于 S 期的药物（如阿糖胞苷等），使细胞齐集于 G_1 期，然后采用主要作用于 G_1 期的药物（如放线菌素 D 或放射治疗），可使疗效提高。

② 抗肿瘤作用原理。不同作用原理的药物合用，一般都可增强疗效。如烷化剂环磷酰胺或卡氮芥与抑制 DNA 合成的药物甲氨蝶呤合用，往往可产生协同作用。此外，合用能干扰生物大分子合成中两个相继环节的两种药物，往往可以增效，如先用甲氨蝶呤以减少 5，10-甲烯四氢叶酸，6 小时内再用 5-氟尿嘧啶阻断脱氧胸苷酸合成，可增加疗效。

③ 药物的毒性。多数抗肿瘤药抑制骨髓，而泼尼松，长春新碱和博莱霉素等较少抑制骨髓，将它们联合应用，可望降低毒性而提高疗效。

④ 抗瘤谱。胃肠道腺癌宜用 5-氟尿嘧啶，也可用喜树碱、噻替哌、环磷酰胺、丝裂霉素、羟基脲等。鳞癌可用博莱霉素、消瘤芥、甲氨蝶呤等。肉瘤可用环磷酰胺、顺氯氨铂、阿霉素等。

⑤ 给药方法。无论联合用药或单药治疗，一般采用机体能耐受的最大剂量。特别是对病期较早，健康状态较好的肿瘤病人，多数药物如环磷酰胺、阿霉素、卡氮芥、甲氨蝶呤等采用大剂量间歇用药法，往往较小量连续法为佳。这是因为，大剂量一次所杀灭的瘤细胞数远远超过该量每次用药所能杀灭的瘤细胞数之和。而且大剂量间歇用药一般更有利于造血系统等正常组织的修复，因为骨髓和肠等正常组织的修复较许多实体瘤迅速，保存在 G_0 期的造血干细胞较瘤细胞多，在间歇期间可以较快补充，从而有利于骨髓和免疫功能的恢复，发挥机体的抗瘤能力，并减少抗药性的产生。

⑥ 合用非抗肿瘤药。如使用化疗增敏剂等。甲酰四氢叶酸可增加 5-氟尿嘧啶与胸苷酸合成酶的结合，合用亦可增强疗效。

第七节 抗肿瘤药的研究方向

一、抗肿瘤药临床应用的研究

现有的许多抗肿瘤药的作用机制已从分子水平得到了较为深刻的阐明，这将有助于设计更为合理而有效的联合化疗方案。肿瘤的综合治疗仍是今后的发展方向，应继续探讨抗肿瘤药与手术、放射治疗合用的最佳方案。在多途径化疗、介入化疗、化学免疫治疗、增敏解毒、药敏试验以及化疗药血药浓度监测等方面也要加强研究，使抗肿瘤药的临床应用更趋合理化和个体化。

二、寻找新型抗肿瘤药

过去曾错误地认为癌细胞比正常细胞增殖快，凡对迅速增殖的癌细胞有杀伤作用的药物即可作为抗癌药。近年来已明确，造血细胞和上皮细胞的增殖速度比肿瘤细胞更快。这就提示细胞毒类药物虽然有效，但会不可避免地影响正常尤其是分裂旺盛的细胞，从而给病人带来严重的毒副作用。不过，紫杉醇的研究成功表明继续寻找有新的作用机制和独特化学结构的细胞毒类药物仍有重要意义，但其开发范围不应仅局限于传统的以核酸及其组成成分为靶点的细胞毒类药物，在寻找抗肿瘤新药的策略上要多样化。特别要着力于研究基于新的作用机制和新的化学结构之上的药物以弥补传统化疗药物的诸多不足。在新药的研究思路和筛选方法上也要不断更新和改进。对合成药的研究，应强调从药物的生化作用机制和体内过程中提出新的设计路线，不要追求化合物的数量多少。除继续注意合成药外，应加强对海生生物、热带雨林植物及土壤和水中微生物的筛选；应建立健全快速、微量和自动化的体外筛药系统和鼠人癌模型，以期寻找对人体特定肿瘤如肺癌、结肠癌和卵巢癌等有效的药物，真正实

现从“药物本位”的筛选向“疾病本位”的筛选的转变。

三、进一步应用新技术和新概念

细胞分子生物学理论和技术的不断发展，为抗肿瘤药的研究打开了新的局面。生物反应调节剂、分化诱导剂、单克隆抗体导向治疗、抗微管药、拓扑异构酶抑制剂、抗转移药和抗信号药等陆续在临床上得到应用。建立在细胞凋亡理论基础上的自杀基因联合化学药物靶向治疗肿瘤的研究已进入临床试验阶段，用反义核酸“封闭”或抑制癌基因表达将使肿瘤的根治成为可能。肿瘤研究的根本目的是降低死亡率和发病率。降低死亡率主要靠治疗，而降低发病率要靠预防。过去认为治疗要靠药物，预防是流行病学家的事。这种看法已经过时。现在知道肿瘤是一种特殊的疾病；不仅治疗离不开药物，其预防也离不开药物，而且是最有希望的手段之一。这是因为由正常组织转变为癌一般都经过癌前阶段，而癌前疾病的治疗是癌的药物预防的理想靶点。临床研究已证明，维胺酸对口腔粘膜白斑、子宫颈不典型增生有明显疗效。在食道癌高发现场的高风险人群干预试验中也证明维胺酯可减少食道癌的发生，且副作用很小。因此，今后应继续开展癌化学预防药物的研究与开发。

总之，抗肿瘤药的研究虽仅几十年的历史，进展却十分迅速，现已进入一个崭新的发展阶段。它正面临着理论的更新、技术的更新和思路的更新。相信随着新技术、新理论的广泛应用和各学科之间的相互渗透，抗肿瘤药的研究必将得到更大的发展。

（胥　彬　王兴旺）

参考文献

1. 马仲才，胥彬．细胞信号转导与抗癌药物研究．见：苏定冯主编．药理学进展．北京：人民卫生出版社，1996
2. 马仲才，胥彬．肿瘤多药抗药性及其临床逆转．实用肿瘤学杂志，1995，10(4):204～205
3. 王兴旺，胥彬．信息药物与人类疾病的基因治疗．中国药理学通报，1996，12(4):289～292
4. 王兴旺，胥彬．前药转换酶基因联合化学药物靶向治疗肿瘤．见：苏定冯主编．药理学进展．北京：人民卫生出版社，1996
5. 王兴旺，胥彬．原发性肝癌化学免疫治疗的研究进展．癌症，1996，15(3):232～233
6. 胥彬，韩锐，潘启超．我国肿瘤药理学研究十年进展．中国药理学通报，1996，12(1):7～10
7. 楼丽广，胥彬．细胞程序死亡与肿瘤发生及药物治疗．见：曹世龙主编．肿瘤学新理论与新技术．上海：上海科学技术出版社，1996
8. Wang XW, Xu B. Recent progress of studies on antitumor drugs in China. Bio/Pharma Quarterly (USA), 1995, 1(4):30～31

第六章　恶性肿瘤的化学治疗

第一节　癌症化学治疗的历史及发展概况

人类试图使用化学药物治疗癌症由来已久。然而，现代化学治疗的历史较短。一般认为，氮芥的发现可认为系现代的肿瘤化疗的开端。第二次世界大战期间，芥子气曾被用于战争，受难者骨髓及淋巴组织受抑制，1942年耶鲁大学的 Gilman, Goodman, Lindskog 等首先将氮芥试用于淋巴肿瘤使肿瘤明显缩小，开始揭示了化学药物用于治疗恶性肿瘤的可能性。另一突破性的发展是1948年 Farber 成功地应用叶酸类似物氨甲蝶呤治疗一例小儿急性淋巴性白血病获得缓解，开创了抗代谢药物研究的历史。随后，1952年 Elion 及 Hitchings 报告了嘌呤拮抗剂 6-巯基嘌呤，同期 Heidelberger 合成了 5-氟尿嘧啶。此后，新的抗肿瘤药物不断涌现。

60年代以后，各国不仅加强抗癌药物的筛选研究，逐渐建立和完善抗癌药物的研究发展体系，使新的、有效的抗癌药物不断涌现，而且开始注意到正确使用抗癌药物的临床研究，包括合理地确定剂量、用药时间，毒副反应的监测及防治，抗癌药物的联合使用等。这就促进了临床肿瘤化疗学科的发展。由于合理的化学治疗，既需要了解肿瘤的生物学特征，各类肿瘤的临床表现及发展规律、各类抗肿瘤药物的药理学及毒理学，又需要严密监测、防治及处理各种临床毒副反应，特别是骨髓抑制及免疫功能受损及其所常伴发的严重感染等，使临床肿瘤化疗逐步形成一门内科学分支的专门学科——肿瘤内科学。1972年美国首次进行了肿瘤内科的专科考试及发给专科证书。1977年美国内科学会（American Board of Internal Medicine）制定了肿瘤内科培训指南，1987年美国国家癌症研究所也出版了培训肿瘤内科学医师的专门手册。1989年欧洲肿瘤内科协会（ESMO）在伦敦举行了首次专科证书考试。医师队伍的专业化进一步推动了临床肿瘤化疗的发展，通过严密设计的临床研究（Clinical Study），使肿瘤化疗的疗效不断进步。

目前，已有不少癌症有可能通过化学治疗治愈（表7-6-1）。

表 7-6-1　化疗可能治愈的癌症

辅助化疗后达到治愈
乳癌
骨肉瘤
软组织肉瘤
大肠癌
晚期癌化疗后达到治愈
滋养叶癌
急性淋巴白血病
何杰金病
中、高度恶性非何杰金淋巴瘤
睾丸癌
急性粒细胞白血病
Wilm 瘤
胚胎性横纹肌肉瘤
尤文（Ewing）瘤
神经母细胞瘤
小细胞型肺癌
卵巢癌

但是也应看到，临床最常见的实体瘤，如非小细胞肺癌、胃肠道癌、肝癌、胰腺癌、头颈部癌等，目前化疗的疗效仍不满意。

目前，化学治疗的临床应用有四种方式：

（一）晚期或播散性癌症的全身化疗

此类癌症患者，除化疗外，通常缺乏其他有效治疗方法，常常一开始就采用化学治疗，近期的目标是取得缓解。这种化疗，有人命名为诱导化疗，(induction chemotherapy)。如开始采用的化疗方案治疗失败，需换用其他方案化疗时，常称之为补救治疗（salvage treatment）。

（二）辅助化疗（adjuvant chemotherapy）

指在采取有效的局部治疗（手术或放疗）后，主要针对可能存在的微转移癌，为防止复发转移而进行的化疗。例如，骨肉瘤手术后辅助化疗已被证明能明显改善疗效，并有助于保存患肢，在部分病例避免截肢。在高危乳癌病人，大系列病人随机对照研究也证明辅助化疗改善生存率及无病生存率[7,8]。

（三）新辅助化疗（Neoadjuvant Chemotherapy）**或称之为起始化疗**（Primary Chemotherapy）[1]

指对临床表现为局限性肿瘤，可用局部治疗手段（手术或放疗）者，在手术或放疗前先使用化疗。其目的有二，一是希望化疗后局部肿瘤缩小，从而可减少切除的范围，缩小手术造成的伤残；其

次是化疗可清除或抑制可能存在的微转移灶，从而改善预后。现已证实新辅助化疗能在肛管癌、膀胱癌、乳癌、喉癌、骨肉瘤及软组织肉瘤减少手术范围，并提示以后可能在非小细胞型肺癌、食管癌、鼻咽癌及其他头颈癌的治疗中产生效益（参考文献9，PP277～278）。

（四）特殊途径化疗

1. 胸腔内、心包腔内化疗，治疗癌性渗液。腹腔内化疗治疗卵巢癌及胃肠道癌所致癌性腹水，5-FU，阿霉素及顺铂尤适宜腹腔内使用（9，P278）。

2. 通过腰椎穿刺鞘内给药，或在头皮下埋置Omaya注药囊（Omaya's Reservoir），可将抗癌药注入脑脊液。常用于治疗脑膜白血病或淋巴瘤，或其他实体癌的中枢神经系侵犯。

Omaya囊系一蘑菇形的硅胶囊，直径约3.4cm，下端接通一硅胶管。使用时通过手术将Omaya囊埋置头皮下，硅胶管刺入侧脑室，缝合头皮。通过头皮注入Omaya氏囊的药物可到达侧脑室并随脑脊液分布循环。

3. 动脉插管化疗。如颈外动脉分支插管用于头颈癌及颅内肿瘤的治疗，肝动脉插管用于原发性肝癌或肝转移癌的治疗。

4. 还可以将抗癌药物制成脂质体微球(liposomes)，使药物更集中到达肿瘤靶点。但总的来说，此种剂型并未取得明显的成功，其价值有限[11]。

近年来，在根治性化疗的实施中，认识到疗效与剂量强度有密切相关。自1989年起，基因重组人粒细胞集落刺激因子及粒一单核细胞集落刺激因子（rh G-CSF及rhGM-CSF）投入临床使用，加上自身骨髓移植及末梢血造血干细胞移植（PBSCT）的应用，已有可能使用高剂量化疗。通过高剂量或超常规剂量化疗提高化疗疗效，特别是对有治愈可能的肿瘤提高治愈率，日益引起重视。本章对这方面的进展将加以简要的叙述。

第二节 癌症化疗的药理学基础及临床意义

本篇第五章已有详细论述。但是，为了更好地了解临床化疗的原则及其所存在的问题，此处仍有必要加以简要的复习。

一、抗癌药物作用机制概要

现阶段临床使用的抗癌药物，大部分系作用于干扰或阻断细胞的增殖过程，因此亦常被称为细胞抑制性药物（cytostatic drugs）。恶性肿瘤在病程中，肿瘤细胞常不断进行增殖。细胞增殖的过程是一个在复杂的酶系统控制下由核酸合成（包括DNA与RNA的合成）到蛋白质合成，最后进行丝状分裂的复杂过程。

从作用原理分，化疗药物大致可分为以下几类：

1. 通过阻碍脱氧嘌呤核苷或脱氧嘧啶核苷的合成、互换、还原，干扰DNA的合成。大部分抗代谢类药物如MTX、6MP、6TG、5FU、HU、Ara-C，及DTIC等属此类。

2. 损伤纺锤体，使丝状分裂停滞：如VLB、VCR、秋水仙碱等。

3. 通过烷化作用与DNA交叉联结，以破坏DNA的结构与功能。各种烷化剂如氮芥、环磷酰胺、噻替派、瘤可宁、马利兰等属此类。甲基苄肼使DNA链解聚，博来霉素可使DNA链断裂，亦系直接损伤DNA。丝裂霉素、DDP、亚硝脲类亦可有类似烷化作用。

4. 干扰核酸合成中的〔转录〕过程，阻碍RNA的合成。放线霉素-D、阿霉素、红比霉素等的主要作用机制可能在此。

由于目前使用的抗癌药物并非特异性地杀伤肿瘤细胞、而仅仅是阻滞细胞的增殖，这就产生了两个方面的问题：

1. 由于某些正常组织细胞也不断进行更新，许多正常细胞经常处于增殖过程。如造血细胞、淋巴细胞、口腔及胃肠道粘膜上皮细胞、毛囊细胞及生殖细胞等。在应用化疗药物时，这些活跃增殖的正常细胞也不可避免地将受到药物的损伤，而发生白细胞与血小板下降、免疫抑制、口腔溃疡、胃肠道反应、脱发、闭经、致畸胎作用等。也就是说，许多抗癌化疗药物选择性较差、毒性较大。为最大限度地杀伤肿瘤细胞而尽量减少正常组织细胞的损伤，必须研究肿瘤细胞及正常细胞的增殖规律、利用两者增殖特点的差异，设计合理的用药方案。

2. 肿瘤系由许多肿瘤细胞构成，这些细胞群体，通常只有一部分经常处于活跃增殖状态，其他细胞则处于相对静止的非增殖状态。活跃增殖细胞占总体细胞数的比率，称之为增殖比率（generation fraction，简称GF）。GF很高的恶性肿瘤，如绒癌、白血病、淋巴病等，对化疗药物比较敏感，可望取得较好的疗效，甚至可能通过化疗达到治愈；但对那些GF小的肿瘤，如大部分实体瘤（包括临床很常见的肺癌、肝癌、胃肠道癌等），由于

大部分细胞处于非增殖状态，往往对化疗不甚敏感，疗效常不满意。即使是 GF 较高，化疗较敏感的肿瘤，由于少数不敏感的非增殖细胞的存在，往往成为复发的根源，因为在敏感细胞被杀灭后，原来的非增殖细胞可重新进行繁殖。

这两方面的问题，就是目前肿瘤化疗往往毒性大，而又不容易达到根治的主要原因。

二、细胞增殖周期与抗癌药物的类型

从图 7-5-3 可知，细胞在进行丝状分裂之前，必须先进行 DNA、RNA 与蛋白质的合成。一般系在 DNA 倍增后，细胞进行丝状分裂。

丝状分裂后产生的子代的细胞，先经过长短不等的休止期（G_1）期，进入 DNA 合成期（S 期）。完成 DNA 合成到达到倍增后，再经短暂的休止期（G_2 期）、细胞又再进行丝状分裂（M 期）。有时，G_1 期明显延长，细胞长期处于静止的非增殖状态，常称为 G_0 期。在细胞被大量杀伤后，原处于 G_0 期的细胞可重新进行增殖周期，见图 7-5-1。

从上述抗癌药物作用机制概要的论述，可知，不同的抗癌药物可有不同的作用机制。有些药物主要作用系阻碍 DNA 的生物合成，它们仅作用于细胞增殖的 S 期，称为 S 期特异性药物；如 MTX、6MP、Ara-C 等。另外有些药物，主要损伤纺锤体，使丝状分裂停滞于分裂中期如 VLB、VCR、秋水仙碱等，这些药物仅作用于细胞增殖的 M 期，称之为 M 期特异性药物。S 期特异性药物与 M 期特异性药物均系作用于某一特定的时相，故通称时相特异性药物。而直接破坏或损伤 DNA 的药物，如各种烷化剂、甲基苄肼、DDP、亚硝脲类等，则不论细胞处于哪一时相，包括 G_0 期，均可起杀伤作用，称之为时相非特异性药物。

一般来说，时相非特异性药物杀伤能力较强，特别是它们对 G_0 期细胞亦有杀伤作用，故对 GF 小的肿瘤也有一定作用。而时相特异性药物因仅对某一时相的细胞有杀伤作用，故其作用较弱，单独使用时，很难达到较彻底的杀伤，特别是对 GF 小的实体癌作用较小。但时相非特异性药物的血液毒性亦较大而持久，因它们不仅可杀伤处于活跃增殖状态的造血细胞，亦可损害通常处于 G_0 期的造血干细胞，使造血功能较难恢复。认识时相特异性与时相非特异性药物的疗效与毒效特点，对合理使用抗癌药物有重要意义。

常用抗癌药的作用时相见表 7-6-2

表 7-6-2 常用抗癌药的作用时相

时相非特异性	时相特异性			
	G_1 期特异性	S 期特异性	G_2 期特异性	M 期特异性
Busulfan	L-ASP	Ara-C	BLM	VLB
Carboplatin		FUdR	VP-16	VCR
BCNU		5FU		
Leukeran		HU		
CDDP		6-MP		
CTX		6-TG		
DTIC		MTX		
Act-D				
Daunorubicin				
ADR				
HMM				
IFO				
CCNU				
HNz				
Melphalan				
MMC				
Mitoxantrone				
PCZ				

三、化疗药物的抗药性

癌细胞对某一种或多种抗癌药物发生抗药性，是化疗失败的重要原因之一。抗药性可以是固有的，也可以是在化疗过程中，敏感细胞被杀灭，不敏感的抗药细胞增殖成为细胞群的主体，从而获得抗药性。发生抗药性的生物化学机制可有多个方面，例如：

细胞对抗癌药物的摄取减少；

药物活化酶的量或活性减低；

药物去活酶含量或活性增加；

药物作用靶向酶的含量增高或与药物的亲和力改变；

DNA 修复增加；

代谢替代途径的建立；

细胞对药物的排除增加，等等。

Goldie 及 Coleman 曾从细胞动力学的角度论述抗药性的产生。他们认为，肿瘤细胞在增殖过程中，有较固定的突变率（约 10^{-5}）每次突变均可导致抗药瘤株的出现。因此，倍增次数愈多（亦即肿瘤负荷愈大）、抗药瘤株出现的机会愈大。每次突变，可导致对某种药物发生抗药，同时对多种药物发生抗药的机会远较小（例如，对两种药物同时抗药的机率为 $10^{-5}\times10^{-5}=10^{-10}$）。因此他们主张，为防止抗药性的产生，应尽早在肿瘤负荷最低时，短期内使用多种有效抗癌药足量，以便及时充分杀灭

敏感的及对个别药物抗药的瘤细胞，防止抗药细胞增殖形成优势。按照他们的理论，70年代出现了两种无交叉抗药作用化疗方案的序贯交替治疗（例如用MOPP/ABV治疗何杰金病），或尽早使用多种有效药物（例如PROMACE-MOPP，PROMACE-CytABOM，MACOP-B等方案用于治疗非何杰金淋巴瘤），取得了一定的效果。

已知有些肿瘤（主要为实体瘤）对化疗不敏感，是由于多量瘤细胞处于非增殖的G_0期。由于肿瘤负荷愈大，增殖比率愈低，G_0细胞所占比率愈高。故防治此类抗药性的关键在于尽早治疗，并应用一切手段（包括手术、放疗）减少肿瘤负荷。并有人试用持续长时间静脉输注抗癌药来克服此类抗药性。

为克服前述各种生化机制所致的抗药性，除强调使用联合化疗，从多个靶点代谢途径打击肿瘤细胞外，近来发展了一些“药物修饰”（Drug Modudation）的治疗方法，例如5FU并用醛氢叶酸[13,14]，5FU与尿嘧啶合用（Kimura等），MTX与5FU序贯使用[15]等。

近年来又发现了两种类型的多药抗药性，即患者同时对多种作用机制不同的药，如抗癌抗菌素，长春碱类，足叶乙甙（VP-16）及放线菌素-D均发生抗药。有些患者被发现癌细胞带有MDR-1基因，细胞膜上有过量的P糖蛋白，此种糖蛋白能使多种抗癌药物从细胞内泵出，造成抗药性[16]。已发现钙通道阻滞剂如Verapamil及Quinidine有助于克服此种抗药性，但由于心脏毒性，限制了临床使用。更安全的可逆转多药抗药性的药物也正在研究中（Ford and Hait 1990）。

另一类多药抗药性系源于拓朴异构酶Ⅱ（TopoisomeraseⅡ）的活性变化或含量过低，常导致患者对蒽环类药物、VP-16及m-AMSA等耐药。

此外，肿瘤细胞产生过量谷胱甘肽（Glutathione，GSH）或谷胱甘肽S转移酶（GST）亦可致对多种烷化剂抗药。抑制GSH或GST活性的药物，如丁硫氨酸亚砜胺（buthionine sulfoxime，BSO）及利尿酸（ethacryni acid）正在试用于逆转此类抗药性。

总的说来，抗药性研究许多仍停留在实验研究的阶段，临床上仍未能很好地解决此一重要问题。

四、剂量强度概念

Hryniuk等在80年代提出了剂量强度的概念。他们所指的“剂量强度”（Dose Intensity，DI），是不论给药途径，用药方案如何，疗程中单位时间内所给药物的剂量，以mg/m^2/周来表示。“相对剂量强度”（RDI）则指实际给药剂量强度与一人为的标准剂量强度之比。如系联合化疗，则可计算出几种药物的剂量强度及平均相对剂量强度。表7-6-3举例示范剂量强度的计算方法。由于剂量强度系整个疗程中平均每周所接受的剂量，故在临床化疗

表7-6-3 剂量强度，相对剂量强度及平均相对剂量强度

		剂量强度（DI）	相对剂量强度（RDI）
剂量强度（DI）的计算方法			
假设标准用药剂量			
CTX 80mg/m²·d（每天连续使用）即560mg/m²周			
相对剂量强度（RDI）计算方法			
标准用药剂量			
CTX 80mg/m²·d（每天连续使用）		560mg/m²/周	
使用化疗方案			
CTX 100mg/m²·d（第1～14，每28天）		350mg/m²/周	350/560＝0.62
平均相对剂量强度（Average RDI）计算方法			
假设标准CMF剂量（从每公斤剂量换算为每m²剂量，×40）			
CTX 2mg/kg/日		560mg/m²/周	
MTX 0.7mg/kg/周		28mg/m²/周	
5FU 12mg/kg/周		480mg/m²/周	
使用化疗方案			
CTX 100mg/m²/d	dl-14	350mg/m²/周	350/560＝0.62
MTX 40mg/m²/d	dl，8	20mg/m²/周	20/28＝0.71
5-FU 600mg/m²	dl，8	300mg/m²/周	300/480＝0.62
			平均RDI0.65

中，不论减低每次给药剂量，或延长间隔时间，剂量强度均有降低。

动物实验治疗中可见，减低治疗药物的剂量强度，常明显降低完全缓解率及治愈率。表 7-6-4 示小鼠 Ridgway 骨肉瘤用左旋苯丙氨酸氮芥(L-PAM)及 6-MP 联合实验治疗时剂量强度对疗效的影响。

表 7-6-4　小鼠 Ridgway 骨肉瘤的实验治疗 L-PAM 剂量强度与疗效的关系

相对剂量强度（RDI）		比例		观察到的疗效	
L-PAM	6MP	(L-PAM/6MP)	平均	%CR	%治愈
0.82	0.49	1.7	0.66	100	60
0.73	1.3	0.56	1.0	90	50
0.55	1.0	0.56	0.78	90	20
0.55	0.33	1.7	0.44	80	20
0.36	0.67	0.54	0.52	56	0
0.27	1.5	0.18	0.89	70	0
0.24	0.44	0.57	0.35	0	0
0.24	0.15	1.6	0.20	0	0
0.18	1.0	0.18	0.59	0	0
0.12	0.67	0.18	0.50	0	0
0.08	0.44	0.18	0.26	0	0

（自 Skipper 1986）

从表中可见，剂量强度减低时，CR 率及治愈率均明显降低，尤以 L-PAM 的剂量强度对疗效的影响最为明显，L-PAM 的 RDI 低于 0.55 时，即不能治愈，即使提高 6MP 的 RDI 作为补偿也不能改善疗效。

在人类肿瘤的临床化疗中，也已有很多资料证明化疗剂量强度与治疗效果明显相关，这已在卵巢癌、乳癌、大肠癌及淋巴瘤的治疗经验中得到证实。DeVita 指出，文献报告 MOPP 方案治疗何杰金病的治愈率各有不同，系由于所用药物的 RDI 不同所致。

在临床治疗中，对有治愈可能的患者，应尽可能使用可耐受的最大剂量强度的化疗以保证疗效。近年来，在粒细胞集落刺激因子(G-CSF)，自身骨髓移植(ABMT)及/或末梢血液造血干细胞移植(PBSCT)的支持下，使用高剂量强度化疗以提高化疗疗效，已日益引起重视，将在本章下文中述及。

第三节　合理使用抗癌药物的一些原则

虽然目前已有至少 30 多种常用的有效抗癌药，新的抗癌药物仍在不断发展，但化疗要取得良好的疗效，还必须有合理的治疗方案，包括用药的时机、药物的选择与配伍、剂量、疗程、间隔时间等等。如何合理使用抗癌药物，牵涉到药物的药理作用及其代谢动力学、肿瘤的生物特征、包括肿瘤在体内分布的情况，肿瘤细胞增殖动力学，如增殖周期时间的长短，增殖比率（GF）的大小等等；许多临床用药方案，是从大量病例的临床研究中总结出来的。本章不可能对此作全面论述，仅提出合理用药需考虑的一些重要的原则。

一、根治性化学治疗

必须杀灭所有的恶性细胞，此即所谓〔完全杀灭〕(total kill)概念。此一概念是目前根治性化疗的重要理论基础。其基本理论是认为，要治愈一例癌症患者，必须清除体内所有恶性细胞。如体内有残存的活的恶性细胞，即使是单个细胞，亦将经若干次的增殖而使肿瘤复发。图 7-6-1 简要地表示癌症的发生发展过程中肿瘤细胞数及化疗可能发生的作用。

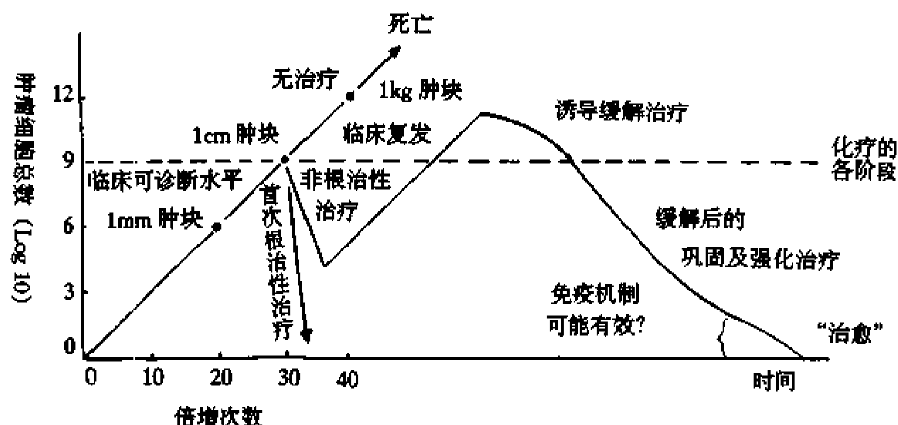


图 7-6-1　肿瘤细胞负荷（体内肿瘤细胞总数）

图7-6-1显示，一个体细胞恶变后，一般经30次倍增（分裂增殖），细胞数达10^9，可形成约1cm直径的肿块，成为临床可诊断的肿瘤病灶。这一过程约需数月至数年，视不同肿瘤细胞增殖的速度（倍增时间的长短）不同而定。当然，有些类型的肿瘤，在很早期，肿瘤细胞就在体内弥散分布，临床出现可见的肿瘤病灶时，其体内的肿瘤细胞负荷已远超过10^9。若早期经有效的根治性治疗，将所有恶性细胞清除，则肿瘤治愈。如不经治疗，约再经10次倍增，肿瘤细胞负荷可达10^{12}，约相当于1kg重量的肿瘤组织，往往可以致死。若经非根治性治疗，肿瘤细胞被杀灭99.999%，即达5个对数杀灭，体内仍残瘤10^4肿瘤细胞。此时临床并不能查出任何肿瘤病灶，可称为"完全缓解"或"临床治愈"。但停止治疗后，残瘤的10^4肿瘤细胞又开始增殖倍增，经若干时间后，经将超出10^9，达到临床复发。因此，有效的根治性化疗可分为几个阶段①诱导缓解化疗，使肿瘤细胞数降至10^9以下，以达到临床完全缓解；②缓解后的巩固与强化治疗，使肿瘤细胞继续受到杀伤，直至全部消失，方达到真正的治愈。当然，也有些学者相信，化学药物将恶性细胞大量杀灭后，最后残存的少量恶性细胞（至多不超过$10^4 \sim 10^5$）也有可能通过机体本身的免疫机制被清除而达到治愈。因此，在化疗达完全缓解并经巩固强化治疗后，再加用促进免疫的药物可能有助于提高治愈率。

认识上述规律对临床治疗十分重要。必须充分认识到，临床上的完全缓解（所有肿瘤病灶消失）并不等于真正的治愈，只是完成了化疗的第一阶段，必须继续给予充分的巩固强化治疗，才有可能达到真正的治愈。因抗癌药物杀灭肿瘤细胞遵循"一级动力学"（first order kinetics）的规律，即一定量的抗癌药物杀灭一定比率，而非固定数量的恶性细胞，而且经反复给药后，肿瘤细胞往往产生抗药性，使治疗敏感性降低，因此，虽然诱导缓解期已杀灭了99%以上的恶性细胞，但巩固强化期的治疗常常更为困难，往往需要反复强烈的多疗程化疗，有时需换用或加用与原诱导方案无交叉抗药性的、新的有效治疗方案才有希望取得成功。

试举急性白血病的治疗为例。小儿急性淋巴性白血病，在一些国家已可达60%～70%的治愈率，但在我国不少地区，虽然也取得很高的完全缓解率，但长期无病生存或治愈者并不多，这主要由于对缓解后的巩固强化治疗不够充分所致。一切有可能取得根治性疗效的肿瘤，都要注意在临床完全缓解后，继续给予足够疗程的，强烈有效的巩固强化治疗，以达到肿瘤细胞的完全杀灭，而达到真正的治愈。

二、尽量使用多种药物的联合化疗

前已述及，不同药物作用于细胞周期的不同时相。在一个肿瘤细胞群中，细胞分别处于不同时相，单用一种药物很难达到完全杀灭。如将作用于不同时相的药物联合使用，则可望达到一次大量杀灭癌细胞，这样又可促使G_0期细胞时入增殖周期，有助于提高化疗敏感性从而增高疗效。临床的实践中也有大量材料证明联合化疗能明显提高疗效（表7-6-5）。

联合化疗方案的组成，应考虑以下几项原则：

1. 构成联合化疗方案的各药，应该是单独使用时证明对该各癌症有效者；

2. 应尽量选择几种作用机制、作用时相不同的药物组成联合化疗方案，以便更好地发挥协同作用；

3. 应尽量选择毒性类型不同的药物联合，以免重复毒效相加，使患者难以耐受；

4. 最重要的是，所设计的联合化疗方案应经严密的临床试验证明其使用价值者。

三、注意处理化疗药物的毒副反应

上文已述及，在有效的抗癌化疗中，毒副反应几乎是不可避免的。毒副反应与疗效一样，通常是剂量依赖性的，增加剂量强度，可能提高疗效，毒性也随之增加。化疗的成功与否，在很大程度上决

表7-6-5 单一药物与多种药物联合化疗的完全缓解率比较

	何杰金病	急性淋巴性白血病	急性粒细胞白血病
单一药物	烷化剂，长春碱或甲基苄肼约25%	VCR或prednisone 50%	ara-C或DNR＜25%
两种药物联合化疗	VLB + Leukeran 63%	VCR + prednisone 85%	ara-C + DNR或ara-C + 6TG 50%
三种以上药物联合化疗	MOPP 75%	VCR + pred + DNR 95%	ara-C + DNR + 6TG 50%

定于如何解决好疗效与毒效间的关系。

如何才能在取得最大疗效的同时尽可能使毒效限制在可恢复与可耐受的水平？主要是使用适宜的剂量、疗程与疗程间隔（这一般是从临床研究中确定）；但因不同的个体药物的吸收、分布、代谢、排除可有差异，故在治疗过程中还要密切观察与监测疗效与毒性的出现，必要时需要监测血药浓度，并在必要时据以调整给药剂量。

为了减轻药的毒性，曾采用过多种措施：

1. 改变给药途径，在某些病人，可采用胸、腹腔内给药，动脉内灌注，肿瘤内局部注射等方法，以提高肿瘤内药物浓度，降低系统循环中的血药浓度。有时还可采用肢体体外循环灌注，或阻断腹主动脉血流使药物限于上半身循环的"半身化疗"等。这些方法，在某些情况下有其一定用途，但应看到许多肿瘤系一全身性疾患，化疗不同于手术和放疗的优势正在于它是一种作用于全身的，系统治疗方法，故局部给药只能在特定情况下应用。

2. 给与适当的解毒剂配伍应用。例如使用超大剂量的甲氨蝶呤（MTX）、每次可达 3 至 10g 甚至更大剂量，6～12 小时后再给与醛氢叶酸（citrovorum factor）解救，在骨肉瘤及淋巴瘤、白血病等的治疗中可发挥一定作用；又如在治疗恶性胸腹腔积液时，腔内给与大剂量顺氯氨铂（cisplatin），全身再给与硫代硫酸钠解毒，有可能提高疗效、减低毒性。

3. 成分输血的使用。在肿瘤化疗的毒性反应中，血液毒性（白细胞减少，血小板减少）是最常见、最重要的，可诱发严重感染或出血。化疗中，必要时输注浓缩血小板或白细胞对防治严重出血或感染有一定价值。

4. 无菌病房的使用。强烈化疗后，常引起粒细胞缺乏及免疫抑制，病者易于感染。将患者置于无菌病房，如空气层流病房（laminar air flow units），并给与预防性抗生素，对减少感染有一定价值。

5. 造血生长因子的使用，有助于促进化疗后中性粒细胞的尽快恢复。

6. 骨髓移植　包括自体骨髓移植与同系骨髓移植。前者是在强烈化疗前，先抽出患者本人的骨髓液低温保存，化疗后再将骨髓回输，这样可使一部分骨髓造血干细胞免受抗癌药物的损害，有助于造血功能的恢复。同系骨髓移植系在强烈化疗（或加放射）后输入 HLA 配型适合的同种骨髓（通常取自同胞兄弟姊妹）。骨髓移植对提高肿瘤与白血病的疗效有相当价值。

四、注意根据不同的治疗目的分别设计不同的治疗方案

癌症治疗的目的，当然应该是治愈病人，但目前并非每一病例均有此现实可能。对化疗不能治愈，也不能有效延长存活期的患者，盲目使用强烈化疗，徒增病人的痛苦，并可能反而加速病人的死亡。因此，应根据治疗可能达到的效果、确定不同的治疗目的，并制定相应的策略与具体方案。

1. 根治性化疗（curative chemotherapy）有些肿瘤经积极的化学治疗后有治愈可能，如急性白血病（特别是小儿急淋白血病）、绒癌及恶性葡萄胎、何杰金病、非何杰金淋巴瘤、睾丸癌等。此类肿瘤，应尽早开始给与正规的强烈的足够剂量的化疗，并应使用足够的疗程，不可因顾虑毒副反应而随意减低剂量，不可任意延长化疗后的间歇期，不可在取得临床完全缓解后即中止治疗，须坚持完成根治性的全程治疗方案。姑息或半途而废将使患者失去治愈的机会。强烈化疗常产生种种毒副反应，应鼓励患者忍受暂时的痛苦与不便，坚持治疗，争取胜利。这些疾病如不进行有效治疗，均以死亡告终，故长程强烈化疗中，为了争取治愈即使冒致死性毒副反应的风险也是值得的，当然，应尽最大努力防止与处理各种毒副反应。

2. 姑息性化疗（palliative chemotherapy）与上述情况相反，有不少肿瘤，目前的化疗并不能达到治愈的目的，有些甚至也不一定能达到延长存活期的目的。此时应认真的权衡化疗可能带来的好处与其毒副反应可能给病人造成的痛苦与危险，决定治疗策略。例如，对晚期非小细胞型肺癌、结肠癌、食管癌等，化疗敏感性差，只有部分患者化疗后肿瘤可获暂时性缩小。化疗不能治愈，也不一定能延长存活期。对这些肿瘤，若有压迫、梗阻症状，化疗有可能取得暂时缓解症状的疗效，若并无压迫梗阻症状，则化疗不一定对患者有何帮助，故除为研究的目的外，有人主张不一定需用积极化疗，或仅给与安慰性治疗。晚期乳腺癌、胃癌、鼻咽癌等，对化疗的敏感性稍优于非小细胞肺癌及结肠癌，除可缓解症状外，有可能延长患者的存活期，但不能治愈。因此可使用稍积极的化疗，但仍应与根治性化疗区别，不必过分追求治疗的彻底性，应同时考虑到患者毒副反应的大小及生活质量的高低，应以反应小、痛苦小，能带病延年为治疗目的。

值得注意的是，不恰当的过分积极的姑息治

疗，有可能反而缩短存活期，由于化疗毒副反应， 生活质量也可能下降（图 7-6-2）。

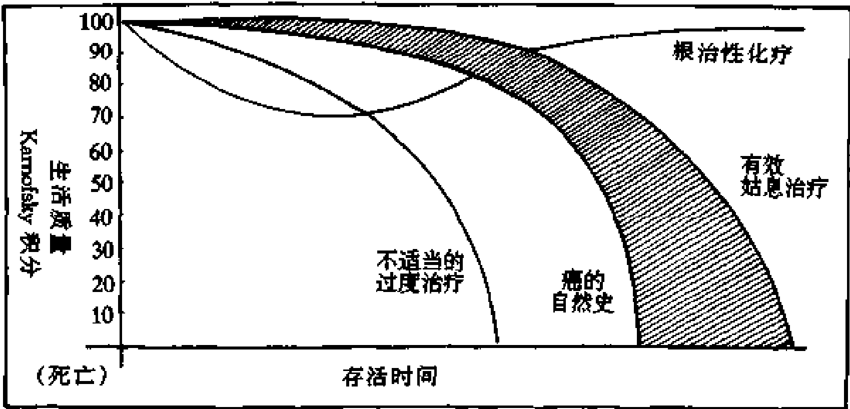


图 7-6-2 治疗后患者的存活期及生活质量曲线
深色面积代表有效姑息治疗取得的效益

表 7-6-6 血象过低或肝肾功能不全时化疗药物的剂量调整

化疗当日血象		建议用药剂量%			
白细胞数（×1000/mm³）	血小板数（×1000/mm³）	Nitrosoureas	Other myelotoxic drugs	Vincristine	Other non myelotoxic drugs
>4	>150	100	100	100	100
3.5-4	120-150	50	75	100	100
3.0-3.5	100-120	0	50	100	100
2-3	>100	0	25-50	100	100
2-3	50-100	0	25	100	100
1-2	>50	0	0	50	100
1-2	>50	0	0	0	100
<1	>50	0	0	0	0

血细胞最低数		建议用药%比例数
白细胞（permm³）	血小板（×1000/mm³）	
1000-2000	75-100	75
500-999	50-75	50
<500	<50	25

如上一疗程血象降至危险水平，则应减低化疗剂量

肝（或）肾功能不全时药物剂量改变

Drug class	肾功能不全		肝功能变化	
	减量	慎用	减量	慎用
烷化剂	Cisplatin*	Cyclophosphamide Melphalan	-	Cyclophosphamide
抗代谢物	Methotrexate* Mercaptopurine Thioguanine	Fluorouracil	Azacytidine Mercaptopurine Thioguanine	Fluorouracil Cytarabine
肿瘤抗生素	Actinomycin D Mitomycin-C	Mithramycin Bleomycin Adriamycin* Daunomycin*	Actinomycin D Mitomycin-C	Mithramycin
植物生物碱		VP-16-213	Vincristine* Vinblastine* Vindesine*	VP-16-213
其他	Procarbazine Dacarbazine Streptozocin*	Hydroxyurea	Procarbazine Dacarbazine Mitotane	Hydroxyurea Hexamethylmelamine

3. 研究性化学治疗（investigational chemotherapy） 肿瘤化学治疗还是一门发展中的年青学科，仍在不断进行临床研究，以求提高疗效。特别是对目前治疗效果仍不满意的肿瘤，探索新的治疗方案，不断创造新的（治疗）经验、是一项十分重要的任务。因此，如上面提及的非小细胞型肺癌，虽然目前并还没有十分有效的治疗方案，但也有不少癌症中心为研究的目的而设计试用非常强烈积极的化疗方案。当然，研究性的治疗试验应符合公认的医疗道德准则，通常应取得受试者的同意并努力保障受试者的安全，且应有严密设计的研究方案，使试用的结果确能达到科学的目的。

4. 辅助性化学治疗（adjuvant chemotherapy） 这通常是指手术或放射治疗消除原发肿瘤或主要肿瘤病灶后，再补充给予化学治疗。不少实体癌，临床检查似乎还是局部性的、有可能用外科手术作根治切除，事实上已有亚临床的微转移灶（micrometastatic foci）存在，因此单用手术或局部放疗并不能治愈，远处的转移灶终将表现出来。例如Ⅱ期乳腺癌，作"根治性"切除后10年，远处出现转移者可高达50%～80%。骨肉瘤在截肢治疗后，1年内约有85%患者出现肺转移。在这些病例，实际上微转移灶早已存在。手术后加以系统辅助化疗，在Ⅱ期乳腺癌、骨肉瘤以及软组织肉瘤，小儿Wilm瘤等，均已取得肯定的改善疗效的结果，对胃癌术后辅助化疗也有一定效果。近年来，Dake's C期大肠癌术后辅助化疗的疗效也得到肯定。

但并非所有肿瘤均已证明术后加辅助化疗能改善予后。例如，迄今为止，非小细胞肺癌尚未被证实术后化疗是否有肯定的价值。因此，实体瘤手术后是否需要采用辅助化疗应视具体情况而定，对作用不肯定者，可考虑作随机对照临床试验加以明确。

5. 新辅助化疗（Neo-Adjuvant Chemotherapy） 即手术或放疗前先给化学治疗，其原理及作用已见本章第一节，不再赘述。

第四节　临床工作中如何决定选用化疗方案

目前，可供选用的有效化疗药物达30～40种。在实际临床工作中，病者是否适宜化疗？应该选择单药化疗还是联合化疗？应选用什么药物？应用多大剂量？疗程应多长？这些都是十分实际的问题。虽然不同的临床化疗学家可有不同的经验，但一般均应遵循下列原则。

（一）充分了解患者的情况

首先应明确患者的诊断，通常应取得组织学或细胞学诊断。因为化疗药物常具有较明显的毒副反应，包括致畸，致突变及致癌的潜在可能性，因此，只有经病理组织学或细胞学确诊的患者，才宜考虑给与化学治疗。仅有临床拟似诊断就轻率地给与化疗或作试验性化疗，是不适宜的。在少数情况下，确实难以取得组织学/细胞学材料，也应在临床及实验室检查有十分确实肯定的诊断证据下，才适宜化疗。

组织学诊断的目的不仅仅是为了确诊，有时，组织学分型对于决定化疗药物的选择，预测治疗结果的优劣及制定整个治疗方案都具有决定性意义。例如，小细胞型及非小细胞型肺癌，具有完全不同的生物学规律及治疗选择；在睾丸生殖细胞瘤中，精原细胞瘤及非精原细胞瘤，对治疗的反应不同；恶性淋巴瘤的不同组织类型，更有着完全不同的临床经过及治疗选择。

其次应了解患者肿瘤侵犯的范围，即分期（Staging）。不仅从临床表现及体检来了解，还应采用现有的各种影像学检查等实验手段，来了解肿瘤在体内侵犯范围。有时，肿瘤在体内已有播散形成了微转移灶，现有的诊断方法尚无法确诊，需要医师具有丰富的知识和经验，了解各种癌瘤的发展规律来加以判断。例如，小细胞型肺癌，不论临床检查发现的病变范围如何，均应视为全身性的病变进行全身系统治疗（Systemic treatment），又如乳癌症如腋窝淋巴结受犯，特别是超过4个以上淋巴结阳性时，应考虑有50%～80%的机会已存在远处亚临床转移灶。了解及判断肿瘤侵犯的范围，对决定有无化疗的必要、判断局部治疗手段（外科手术及/或放射治疗）是否已能治愈该例患者，有决定性的意义。

此外，还必须了解患者的一般健康状况。这包括两个方面。其一是了解患者是否同时患有其他全身疾病，如糖尿病，冠心病，高血压病，结核病等，并了解患者的肝、肾、心脏等主要脏器功能有无受损。如并有其他全身疾患，或重要脏器功能不全者，应认真权衡化疗的必要性、化疗可能取得的疗效及化疗可能造成的毒副反应或不良后果、决定是否适宜化疗，或是否需要减低化疗药物的剂量，或在选用药物时是否需要避免某种药物。

在骨髓或肝肾功能不全时，可考虑减低化疗药的用量。当然，非足量化疗，会影响对肿瘤的疗效。

表 7-6-7 病人的活动状况（PS 计分）performance Status

ECOG（美乐地区肿瘤协作组）	指标		卡劳夫斯基（karnofsky）
活动自如，能无约束进行发病前全部活动	0	100 90	一切正常，无不适或病征能进行正常活动，有轻微病征
体力活动受影响，但不用卧床，并能进行较轻或坐着做的工作，如轻的家务，办公室工作	1	80 70	勉强可进行正常活动，有一些症状或体征 生活自理，但不能维持正常活动或积极工作
不用卧床，生活亦能自理，但不能进行任何工作活动，白天过半时间仍可行走坐立	2	60 50	生活偶需帮助，但能照顾大部分私人的需求 需要颇多的帮助及经常的治疗护理
生活能部分自理，白天过半时间要卧床或坐椅	3	40 30	失去活动能力；需要特别照顾和帮助 严重失去活动能力；要住医院，但暂未有死亡威胁
完全失去活动力，完全不能自理，强迫卧床或坐椅	4	20 10	病重；需住院及积极支持治疗 垂危
死亡	5	0	死亡

评价患者一般健康状况的另一指标是评价其活动状态（Performance Status）。活动状态是从患者的体力来了解其一般健康状况和衰弱程度的指标。国际常用的有 Karnofsky 活动状态评分表（见附表 7-6-7）。通常，Karnofsky 活动状态评分若在 40% 以下，治疗反应常不佳，且往往难以耐受化疗反应。美国东部肿瘤协作组（ECOG）则制定了一个较简化的活动状态评分表（见附表 7-6-7）。

将患者的活动状态分为 0 至 4 共 5 级。活动状态 3，4 级的病人一般不适宜进行化疗。

（二）确定治疗目标

根治性化疗？姑息性化疗？研究性化疗？还是辅助化疗、新辅助化疗？详见本章第三（四）节。

（三）了解患者的治疗史

初治抑复治？

患者过去的治疗史，对估计本次化疗的疗效及决定用药十分重要。对过去从未用过化疗的病人，往往对化疗药物比较敏感，可望取得较好的疗效。此时一般应选用一线标准化疗方案治疗。如过去已经用过一线化疗方案并取得较好疗效，现又复发，可考虑重复原方案治疗，但疗效往往较首次治疗为差。若已使用一线化疗方案无效，则应考虑改用二线化疗方案，观察疗效。

癌症往往容易对抗癌药物产生抗药性，首次治疗即采用足量的一线标准方案，用足疗程，如有治愈希望者，应在首次治疗取得完全缓解，并继续给与巩固强化治疗，争取达到根治。治疗后复发，或对一线方案已发生抗药的病例，采用二、三线化疗方案，通常只有可能取得短时间的姑息疗效，很少取得长期持续缓解的满意效果。

（四）治疗的性质

是纳入临床试验（Clinical Trial）的病例？还是不纳入临床试验，完全以治疗为目的？

由于癌症化学治疗的疗效仍不满意，新的化疗药物和新的治疗方案正在不断的研究中，癌症化学治疗是一门发展十分迅速、研究十分活跃的学科。不论是研究新的抗癌药物，或发展新的化学治疗方案，都离不开临床试验。毫无疑问，这对肿瘤治疗的进步，从而造福人类是十分必要的。但临床试验的病例选择，应有严格的伦理学及科学原则。一般来说，凡应用现有标准疗法能够取得明显疗效，特别是有治愈希望的患者，不宜选作临床试验的对象。只有缺乏有效治疗方法或已用标准治疗失败的病例，才适宜选用进行临床试验。

选作临床试验的病例，其治疗方法当然应遵循临床试验的计划。凡未列入临床试验的病例，均应选用标准治疗方案。可参照患者过去治疗的历史，分别选用一线、二线或三线治疗方案。

所谓标准治疗方案，是指已经过足够病例的临床研究，疗效已得到充分证实，且可以重复，得到普遍承认的治疗方案。美国国家癌症研究所（NCI）将这些方案列入供医师查阅的电脑数据库 PDQ（Physician's Data Query）并鼓励临床医师使用。在许多经典的教科书及化疗手册中，均列有这些标准治疗方案。本书也选列部分标准治疗方案供读者参考。

读者在使用这些标准方案时，最好查阅方案报告时的原文，以便确切地了解其正确剂量、时间、疗程，必须的支持治疗等。应注意，如患者合并放疗可能需减少化疗剂量。必要时也需按前文所述，根据患者的活动状况，血象、肝肾功能，并考虑患者的年龄，治疗目标等，对治疗方案中的用药剂量及间隔时间给与适当的调整。

值得注意的是，标准治疗方案，并非长期固定不变的。临床化疗系一非常活跃的学科，世界各国学者不断在进行临床试验进行新的探索，希望用更

好的、新的药物与治疗方案来取代老的治疗方案，从而提高疗效。从事化学治疗的临床医师，应经常注意新的研究动态，了解什么是最新认可的标准治疗方案。在检索文献时，应区别哪些是新的探索性研究（Pilot Study），哪些是已经普遍承认的新的标准治疗方案。探索性研究，需经反复重复验证，有时在复验中发现并不优于原有的标准治疗方案而被搁置或否定，只有经重复验证普遍确认的方案，才能成为新的标准治疗方案。

（五）化疗药物敏感性试验与肿瘤化疗的个体化

上文所述标准治疗方案是从较大系列病例的临床试验中删选出来的。但癌症患者对治疗的反应个体差异很大。同一化疗方案对同一种病理类型的癌症，有些患者可获明显疗效，另外一些患者则完全无效。这是确实存在的一个重要问题。

能否像治疗感染性疾患进行致病菌药敏试验，决定选用抗菌药物那样，利用每个病人自身的肿瘤组织筛选出有效药物，进行有针对性的个体化药物治疗？这种设想是颇具吸引力的。近 30 年来各国学者设计了许多体外及体内肿瘤药物敏感性试验方法。体外试验以 1977 年 Hamburger 及 Salmon 报告的体外肿瘤集落形成试验为代表，在体外琼脂平皿培养肿瘤细胞，肿瘤干细胞连续分裂形成集落，观察药物对集落形成的抑制效果，反映肿瘤细胞增殖能力的变化。采用此一方法的报告很多，对卵巢癌、骨髓瘤及恶性黑色素瘤的检测较为成功，据报告，此法预测抗药（化疗不敏感）的准确率达到 96%，但预测药物有效的准确率仅达 62%。此法虽试用者很多，但存在不少问题，如①难以区别肿瘤细胞团块及真正的集落形成；②许多实体瘤如乳腺癌、肺癌、大肠癌细胞在体外难以生长，形成集落者少，可能低于 1%；③需 2～3 周方能获得结果，不方便临床使用；④检测药物能力差，特别是需要代谢活化的药物，而环磷酰胺、六甲嘧胺、甲基苄肼等，则不适宜用此法检验；⑤体外药物接触难以模拟体内药物的浓度及药物作用时间等等。体内试验则将病人的肿瘤细胞接种到无胸腺裸鼠或免疫抑制后的正常小鼠的皮下或肾包膜下，观察药物治疗后肿瘤的大小及病理变化。其缺点为裸鼠试验费用昂贵，正常小鼠则移植瘤受宿主免疫力影响，可造成假阳性或假阴性；试验时间长，不便临床使用等。试验结果与临床治疗实际效果的符合率也并不高，据沈靖南综合，仅有 61%，且获取肿瘤标本后能完成试验者（标本利用率）仅 36%。

总的来说，肿瘤药敏预测试验仍是一个活跃的研究领域，但目前仍未达到临床常规使用的阶段。大部分研究资料属于回顾性研究，真正按测敏的结果来治疗病人的前瞻性研究还很少。

结论：在实际临床工作中如何选择化疗方案？目前，除进行临床试验的病例外，应选用标准治疗方案。因标准治疗方案是经过较大宗病例临床试验，并常经重复验证证实疗效，为国内外肿瘤化疗界所公认，最有希望取得尽可能好的疗效。不应该无依据地随意选择几种化疗药物拼凑成自拟的联合化疗方案给病人进行治疗。当然，我们可以设想某些药物的组合可能具有优越性，但这种设想只有经过仔细设计并认真组织施行的临床研究所证实，才能成为新的，可应用于临床治疗的方案。而且，应通过随机对照临床研究，才能说明新拟的方案是否优于原有的标准化疗方案。

第五节　常见癌症的标准治疗方案

上文已述及，标准治疗方案是经过临床试验和治疗实践，为多数学者所公认的治疗方案，但并没有任何权威机构予以规定。此章我们参照多种经典著作结合自己的体会，主要参照 1993 年 M. D. Anderson 医院 Robert S Benjamin 等主编的治疗手册，推荐各主要癌瘤最常用的标准治疗方案供读者参考。对各种癌瘤的治疗，读者当然还应参阅本书各论各章，并经常注意新的治疗进展。

（一）乳腺癌（转移性）

CMF

CTX　400mg/m^2 iv day 1
MTX　30mg/m^2 iv day 1 and 8
5FU　400mg/m^2 iv day 1 and 8
每 28 天重复

CAF

CTX　500mg/m^2 iv day 1
ADR　50mg/m^2 iv day 1
5FU　500mg/m^2 iv day 1
每 21 天重复

FAC

5FU　500mg/m^2 iv day 1，8
ADR　50mg/m^2 iv day 1
CTX　500mg/m^2 iv day 1
每 28 天重复

CMFVP

CTX　400mg/m^2 iv day 1

MTX 30mg/m² iv day 1 and 8
5FU 400mg/m² iv day 1 and 8
VCR 1mg iv day 1 and 8
Pred 20mg qid.P.O.day 1 to 7
每28天重复

乳癌辅助化疗

CMF CTX 100mg/m² PO day 1 to 14
MTX 40mg/m² iv day 1 and 8
5FU 600mg/m² iv day 1 and 8
每28天重复

60岁以上病人，MTX改为30mg/mm²，5FU改为400mg/m²

说明：

1. 转移性乳癌化疗通常是姑息性化疗。

2. 初次化疗者，在部分治疗反应为PR，约5-38%可能取得CR。取得缓解者，生活质量可改善。

3. 取得缓解后应维持治疗多长时间，尚无统一意见。

4. 治疗方案中，以含阿霉素的FAC及不含阿霉素的CMF为代表。通常含阿霉素的方案缓解率较高。

5. 治疗失败后的挽救治疗（Salvage Therapy）可考虑用：

MMC 20mg/m² iv day 1
VLB 4.5mg/m² iv day 1, 21
每6～8周重复
或DDP iv 20mg/m² day 1～5
VP-16 iv 60mg/m² day 1～5
每3周重复

（二）小细胞肺癌

VP-16/DDP
DDP 80mg/m² iv day 1
VP-16 100mg/m² iv day 1～3
每3周重复

CAV
CTX 750～1000mg/m² iv day 1
ADR 40～50mg/m² iv day 1
VCR 2mg iv day 1
每3周重复

CEV
CTX 750～1000mg/m² iv day 1
VP-16 80mg/m² iv day 1～3
VCR 2mg iv day 1

说明：

1. 小细胞肺癌的治疗以化疗为主。一般情况差者，主要为姑息治疗。全身情况良好者，应争取根治或长期存活。

2. 有多种有效联合化疗方案，但通常承认DDP+VP-16可作为标准治疗方案。

3. 如给与足够剂量，联合化疗可望取得60%～80%的总缓解率，包括20%～40%CR率。

4. 取得CR者，联合化疗6疗程以上可考虑停药。

5. 缓解者多数在10～12个月内复发。第二线化疗疗效较差，通常20%～25%缓解率，维持3～4个月。

（三）非小细胞肺癌

DDP/VP-16
DDP 60～120mg/m² iv day 1
VP-16 80～120mg/m² iv day 1～3
每3周重复

DDP/NAVELBINE
DDP 120mg/m² iv day 1、29，以后每6周一次
NAVELBINE 25mg/m² iv day1，8、15各注一次 每4周重复疗程

MVP
MMC 12mg/m² iv day 1，29，以后每6周一次
VLB 4～6mg/m² iv 每周一次×5，以后每2周一次
DDP 60mg/m² day 1，29，以后每6周一次

说明：

1. 单药有效率＞15%者包括DDP，MMC，VLB，IFO，VP-16，NAVELBINE TAXOL，TAXOTERE等。

2. 联合化疗有效率30%左右，多为PR，缓解期不长，毒副反应较明显，存活期是否延长不肯定。

3. 对高度选择的病例，采用多学科辅助治疗或新辅助化疗可能有利于延长存活期。

（四）头颈部鳞癌

DDP 100mg/m² iv day 1
5-FU 1000mg/m²/日 day 1～5持续静滴注
每21天重复

有效率25%～70%，存活期26～35周。缓解期通常较短，单用化疗不能治愈。

（五）食管鳞癌

DDP/5FU
DDP 100mg/m² iv day 1
5-FU 1000mg/m²/日（持续滴注）day 1～5
每4周重复

DDP/VP-16/FU

DDP $20mg/m^2$ iv day 1～5
5FU $900mg/m^2$/日 iv 持续滴注 day 1～5
VP-16 $90mg/m^2$ iv day 1，3，5
每4周重复

DDP/MTX/CF

DDP $20mg/m^2$ iv day 1～5
MTX $200mg/m^2$ iv day 1，15
CF 15mg im 注 MTX 后24h起，每6小时共4天
每28日重复

说明：有效率约40%～60%，存活期16～40周
对较局限患者，化疗加放疗可延长存活期
手术前新辅助化疗值得研究
以上几个方案的优劣尚缺乏评价资料

（六）胃癌

FAM

5FU $600mg/m^2$ iv day 1，8，29，36
ADR $30mg/m^2$ iv day 1，29
MMC $10mg/m^2$ iv day 1
每8周重复

FAP

5FU $300mg/m^2$ iv day 1，8，15，22
ADR $30mg/m^2$ iv day 1
DDP $100mg/m^2$ iv day 1
每4周重复

EAP

VP-16 $120mg/m^2$ iv day 4，5，6
ADR $20～30mg/m^2$ iv day 1，7
DDP $40mg/m^2$ iv day 2，8
每3～4周重复

ELF

VP-16 $120mg/m^2$ iv day 1～3
5FU $500mg/m^2$ iv day 1～3
CF $300mg/m^2$ iv day 1～3
每3～4周重复

EFP（手术前新辅助化疗）

VP-16 $80mg/m^2$ iv day 1，3，5
5FU $900mg/m^2$/日 iv 持续滴注 day 1～5
DDP $20mg/m^2$ iv day 1～5

说明：

胃癌对化疗较敏感。近年来胃癌化疗有较大进展。可参阅

Douglass HO, Oncology 1989，3:61～77
Ajani JA et al, Cancer 1991，67:260～265
Gohmann JJ et al, Cancer Invest 1989,7:39～52

（七）大肠癌

ADJUVANT THERAPY(辅助化疗方案)

5-Fluorouracil-Levamisole

5 Fluorouracil $450mg/m^2$ iv. 日 × 5, then $450mg/m^2$周 × 48 周
Levamisole 50mg every 8 hours daily × 3 days every 14 days 共1年

来源：Moertel CG, Fleming TR, MacKonald JS et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 1990; 322:352～238.

METASTASTIC DISEASE（晚期大肠癌治疗方案）

5-Fluorouracil-Leucovorin（高剂量）

5-Fluorouracil $600mg/m^2$ i.v. weekly for 6 weeks, 休2周
Leucovorin $500mg/m^2$ i. v. weekly for 6 weeks, 休2周
Repeat every 8 weeks

来源：Petrelli N, Douglass MO Jr, Herrera L et al. The modulation of Fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase Ⅲ trial. J Clin Oncol 1989;7:1419～1426.

5-Fluorouracil-Leucovorin（低剂量）

5-Fluorouracil $370mg/m^2$ i.v. daily × 5
Leucovorin $20mg/m^2$ i.v. daily × 5
Repeat at 4 week, 8 weeks, then every 5 weeks

来源：Poon MA, O'Connell MJ, Moertal CG et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1989; 7:1407～1417.

说明：

辅助化疗方案，可使 Duke's C 患者复发率降低41%，病死率降低33%，3年半存活率71%，但对 Duke's B 患者，复发率及存活率均无改善。

（八）膀胱癌

CISCA（CAP）

Cyclophosphamide $650mg/m^2$ i.v. day 1
Doxorubican $50mg/m^2$ i.v. day 1
Cisplatin $100mg/m^2$ i.v. day 2
Repeat every 21～28 days

来源：Stemberg JJ, Bracken RB, Handel PB, Johnson DE. Combination chemotherapy (CISCA) for advanced urinary tract carcinoma: a preliminary re-

port.JAMA 1977; 238:2282~2287.

MVAC

Methotrexate 30mg/m^2 i.v. days 1, 15, and 22

Vinblastine 3mg/m^2 i.v. day 2, 15 and 22

Doxorubicin 30mg/m^2 i.v. day 2

Cisplatin 70mg/m^2 i.v. day 2

Repeat cycle every 28 days

来源：Sternberg CH, Yagoda A, Scher HI et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 1985; 133: 403~407.

说明：

1. 最有效药物为 DDP 及 MTX（单药物效率约 25%~30%），其次为 ADR, VLB, CTX, 5FU

2. 联合化疗优于单药化疗

（九）睾丸癌

BEP

Cisplatin 20mg/m^2 i.v. 一连 5 天 day1~5

Etoposide 100mg/m^2 days 1~5

Bleomycin 30units i.v. day 2, 9, and 16

Repeat every 21 days

来源：Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 1987; 316:1435~1440.

PVB

Cisplatin 20mg/m^2 i.v. day 1~5

Vinblastine 0.15mg/kg i.v. day 1 and 2

Bleomycin 30 units i.v. days 2, 9and 16

Repeat every 21 days

来源：Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Lochrer JP. Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 1987; 316:1435~1440.

第二线挽救治疗：

VLB 0.2mg/kg day 1

IFO 1200mg/m^2 day 1~5

mesna 400mg iv 在 IFO 注射同时及 4 小时，8 小时后各注一次

DDP 20mg/m^2 iv day 1~5

说明：

1. 睾丸癌为化疗疗效最明显的肿瘤之一。

2. 主要化疗方案为含 DDP 方案。

3. 有些病人，化疗后肺内残存病灶可手术切除。

4. CR 患者不需要维持治疗。

5. 肿瘤负荷不太大者，CR 率可达 90%，并取得长期生存。开始化疗 24 个月以后再复发者不多见。

6. 较广泛转移者，约 20~30 化疗不能达到持久 CR。

（十）前列腺癌

首次治疗

leuprolide 1mg H QD

或 goserelin implant 3.6mg q 28d

或 leuprolide 混悬液 7.5mg im q 28d

Flutamide 750mg 分次口服 QD

内分泌治疗无效者，可试用

estramustine 10~15mg/kg QD

VLB 4~6mg/m^2 iv 每周一次

说明：

1. D2 期前列腺癌的首选治疗方法是外科切除睾丸或药物去势。大部分患者有明显疗效。

2. 雌二醇因有心血管副作用，且已有更好的替代去势药，已不推荐使用。

3. 内分泌治疗后无效或复发者，全身化疗疗效多不满意。

（十一）宫颈癌

PF

DDP 100mg/m^2 iv day 1

5-FU 1000mg/m^2/日 iv 持续滴注 day 1~5

每 4 周重复

CMB

DDP 75~100mg/m^2 iv day 1,

MMC 10mg/m^2 iv day 1

BLM 10u/m^2 iv day 1,

每 4 周重复

BIP

Bleomycin 30 units i.v. 24 小时持续静脉滴注 day 1

Ifosfamide 5g/m^2 24 小时持续静脉滴注 day 2 并用 mesna 减毒

Cisplatin 50mg/m^2 iv day 2

每 3 周重复

说明：

1. 化疗对宫颈癌有姑息治疗作用，有效率约 30%~40%，其中 CR5% 左右。盆外转移病灶较敏

感，盆内经放疗后的病变化疗效果最差。

2. 以 DDP 为最有效药物。

3. 术前术后辅助化疗的价值尚不明。

（十二）卵巢癌

CHAD

Cyclophosphamide	600mg/m^2 i.v. day 1
Hexamethylmelamine	200mg/m^2 p.o. day 8～22
Doxorubicin	25mg/m^2 i.v. day 1
Cisplatin	50mg/m^2 i.v. day 1

Repeat every 28 days

来源：Greco FA, Juliane CG, Richardson RL et al. Advanced ovarian cencer brief intensive combination chemotherpy and second lood operation. Obstet Gynecol 1981; 58:199～205

CHAP

Cyclophosphamide	150mg/m^2 p.o. days 2 to 8
Hexamethylmelamine	150mg/m^2 p.o. days 2 to 8
Doxorubicin (Adriamycin)	30mg/m^2 i.v. day 1
Cisplatin(DDP)	50mg/m^2 i.v. day 1

Repeat every 28 days

来源：Bruckner HW, Cohen CJ, Wallach RC et al. Prospecitve controlled randomized trial comparing combination chemotherapy of advanced ovarian carcinoma with Adriamycin and cis-platinum ± cyclophosphamide and hexamethylmelanmine. Proc Am Soc Clin Oncol 1979;20:414.

CP

Cyclophosphamide	1000mg/m^2 i.v. day 1
Cisplatin(Platinum)	50mg/m^2 i.v. day 1

Repeat every 21 days

来源：Decker DE, Flemin TR, Malkasian GD, Webb Mj, Jeffries JA, Edmonson JH. Cyclophosphamide plus cisplatinum in combination: treatment program for stage Ⅲ of Ⅳ ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1982; 60:481～486

Hexa-CAF

Hexamethylmelamine	150mg/m^2 p.o. ×14 days
Cyclophosphamide	150mg/m^2 p.o. ×21 days
Methotrexate	40mg/m^2 i.v. days 1 and 8
5-Fluorouracil	600mg/m^2 i.v. days 1 and 8

Repeat every 28 days

来源：Young RC, Chabner BA, Hubbard SP. Advanced ovarian adenocarcinoma: a prospective clinical trial of melphalan (L-PAM) versus combination chemotherapy. N Engl J Med 1978; 299:1261～1266.

PAC-1

Cisplatin	50mg/m^2 i.v. day 1
Doxorubicin (Adriamycin)	50mg/m^2 i.v. day 1
Cyclophosphamide	750mg/m^2 i.v. day 1

Repeat every 3 weeks

来源：Ehrlich CE, Einhorn L, Williams SD, Morgan J. Chemotherapy for stage Ⅲ-Ⅳ epithelial ovarian cancer with cis-dichlorodiamminoplatinum (Ⅱ) Adriamycin, and cyclphosphamide. A preliminary report. Cancer Treat Rep 1979; 63:281～288.

说明：

1. 临床试验证明以含 DDP 或含卡铂的联合化疗方案疗效较好。

2. 化疗通常用 6 个疗程。增多疗程并不提高疗效。

3. 对治疗无效或复发病例，六甲嘧胺(HMM) 可用于挽救治疗。

（十三）滋养叶恶性肿瘤

单药化疗

1. MTX 1mg/kg i.m. day 1, 3, 5, 7
   CF 1mg/kg i.m. day 2, 4, 6, 8
   (160 例Ⅰ期患者，90%获长期 CR)
2. Act-D 1.25mg/m^2 iv q2WK
   (90 例Ⅰ期患者，90%获长期 CR)

Ⅰ期及低危Ⅱ、Ⅲ期患者，可先用单药化疗。高危患者，及单药无效者，改用联合化疗。

对脑转移，可用放疗。

联合化疗

VPB

VLB	9mg/m^2 iv day 1
DDP	20mg/m^2 iv day 1～5
BLM	20μ/m^2 iv day 1, 7, 14
	每 3 周重复

EMA-CO

VP-16	100mg/m^2 iv day 1, 2
Act-D	500mg iv day 1, 2
MTX	100mg/m^2 iv bolus day 1
	100mg/m^2 iv drip, 12 小时
	CF, 15mg i.m. q 12h×4（注 MTX 后 24 小时开始）
VCR	1mg/m^2 day 8
CTX	600mg/m^2 day 8
	每 2 周重复，至少 10 周，至 β-HCG 阴

性为止

本方案首次治疗治愈率 77%～91%

第二线治疗治愈率 57%～78%

(十四) 肾癌

内分泌治疗（很少达客观缓解，但可缓解症状）

Medroxy-progesterone 800mg im QWK

或 megestrol acetate 160mg QD

或 Tamoxifen 10mg p.o. Bid

化疗

VLB 5～6mg/m^2 iv 每周一次

或 FUdR 0.25mg/kg/日 iv 持续滴注×14 天

说明：肾癌属化疗不敏感。未有任何药物或联合化疗方案肯定有效。

生物治疗

α-interferon 9～18 百万 μ 每周 3 次皮下注射

或 IL-2 20～40 万 μ iv drip 或皮下注射

每周注 3～4 次，共 4 周为一疗程

说明：α-interferon 曾报告有效率达 31%，但尚不能作肯定结论。

大剂量 IL-2 有效率约 15%，其中 4%CR，治疗相关死亡 4%，有效病例，疗效可能持续达 2 年以上。但对 IL-2 的确切评价仍有争议。

(十五) 霍奇金病

MOPP

Nitrogen mustard	6mg/m^2 i.v. days 1 and 8
Vincristine (Oncovin)	1.4mg/m^2 i.v. days 1 and 8
Procarbazine	100mg/m^2 p.o. days 1～14
Prednisone	40mg/m^2 p.o. days 1～14(仅用于第 1,第 4 疗程)

每 4 周一疗程。

共 6～8 疗程

Repeat every 28 days

来源：DeVita VT Jr., Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advenced Hodgkin's disease. Ann intern Med 1970; 73: 881～895.

ABVD

Doxorubicin (Adriamycin)	25mg/m^2 i.v. days 1 and 14
Bleomycin	10units/m^2 i.v. days 1 and 14
Vinblastine	6mg/m^2 i.v. days 1 and 14
Dacarbazine (DTIC)	150mg/m^2 i.v. days 1 to 5

Repeat every 28 days

(Dacarbazine was later changed to 350 mg/m^2 i.v. days 1 and 14)

来源：Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De-Lena M, Uslengli C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with Adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide vs MOPP. Cancer 1975; 36: 252～259.

MOPP/ABVD 每月交替

初步材料显示对Ⅳ期患者此交替方案可能优于单用 MOPP

MOPP/ABV HYBRID

Mechlorethamine (氮芥)	6mg/m^2 i.v. day 1
Vincristine	1.4mg/m^2 i.v. day 1(maximun dose 2mg)
Procarbazine	100mg/m^2 p.o. days 1～7
Prednisone	40mg/m^2 p.o. days 1～14
Doxorubicin	35mg/m^2 i.v. day 8
Bleomycin	10 units/m^2 i.v. day 8, preceded by hpdrocortisone 100mg i.v.
Vinblastine	6mg/m^2 day 8

Repeat every 28 days

如果发生难控制的静脉炎，可用 CTX 600mg/m^2 代替 HN2。

来源：Conners JM, Klimo P. MOPP/ABV hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. Senmin Hematol 1987; 24: 35～40.

MVPP

Nitrogen musetard	6mg/m^2 i.v. days 1 and 8
Vinblastine	6mg/m^2 i.v. days 1 and 8
Procarbazine	100mg/m^2 p.o. days 1 to 14
Prednisone	40mg/m^2 p.o. days 1 to 14

Repeat every 28 days

来源：Nicholson WM, Beard MEJ, Crowther D et al. Combination chemotherapy in generalized Hodgkin's disease. Br Med J 1970; 3: 7～10.

B-CAVe

Bleomycin	5units/m^2 i.v. days 1, 28, and 35
Lomustine (CCNU)	100mg/m^2 p.o. day 1
Doxorubicin	60mg/m^2 i.v. day 11
Vinblastine	5mg/m^2 i.v. day 1

Repeat every 28 days

来源：Harker GW, Kushlan P, Rosenberg SA. Combination chemotherapy for advanced Hodg-

kin's disease after failure of MOPP: ABVD and B-CAVE. Ann In tern Med 1987; 101:440～446.

说明：

1. 目前治疗方案对Ⅲ、Ⅳ期初治患者约可获80%～95%CR.，其中1/3日后复发，需补救化疗(Salvage therapy)，约再有10%～15%经补救治疗治愈。总的来说，约75%病例可治愈。

2. 通常需治疗6个疗程，以后再延长疗程或维持治疗并不改善疗效。

3. 近年来发现VCR剂量与疗效有关。不一定要限量不超过2mg，可按实际计算量使用。

(十六) 非何杰金淋巴瘤（中高度恶性）

CHOP

Cyclophosphamide (Cytoxan)	750mg/m² i.v. day 1
Hydroxydaunorubicin (Adriamycin)	50mg/m² i.v. day 1
Vincristine (Oncovin)	1.4mg/m² i.v. day 1 (max-imum 2mg)
Prednisone	100mg p.o. days 1～5

Repeat every 21 days

来源：McKelvey EM, Gottleib JA, Wilson HE. Hydroxydaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. Cancer 1976; 38:1484～1493.

CHOP-BLEO

Cyclophosphamide	750mg/m² i.v. day 1
Hydroxydaunorubicin (Adriamycin)	50mg/m² i.v. day 1
Vincristine(Oncovin)	2mg i.v. days 1 and 5
Prednisone	100mg p.o. days 1～5
Bleomycin	15units i.v. days 1～5

Repeat every 21 or 28 days

来源：Rodriguez V, Cabanillas F, Burgess M. Comb-ination chemotherapy (CHOP-Bleo) in advanced (non-Hodgkin's) malignant lymphoma. Blood 1977; 49:325～333.

C-MOPP

Cyclophosphamide	650mg/m² i.v. days 1 and 8
Vincristine(Oncovin)	1.4mg/m² i.v. days 1 and 8
Procarbazine	100mg/m² p.o. days 1～14
Prednisone	40mg/m² p.o. days 1～14

Repeat every 28 days

注意：强的松第1、4疗程使用。

来源：DeVita VT Jr, Canellos GP, Chabner B, Schein P, Hubbard SP, Young RC. Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. Results with combination chemotherapy. Lancet 1975; 1:248～250.

BACOP

Bleomycin	5units/m² i.v. days 15 and 22
Doxorubici (Adriamycin)	25mg/m² i.v. days 1 and 8
Cyclophosphamide	650mg/m² i.v. days 1 and 8
Vincristine (Oncovin)	1.4mg/m² i.v. days 1 and 8
Prednisone	60mg/m² p.o. days 15～28

每28天重复

来源：Schein PS, DeVita VT Jr, Hubbard S. Bleomycin, Adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (BACOP) combination chemotherapy in the treatment of advanced histocytic lymphoma. Ann Intern Med 1976; 85:417～422.

COMLA

Cyclophosphamide	1500mg/m² i.v. day 1
Vincristine (Oncovin)	1.4mg/m² i.v. days 1, 8, and 15
Methotrexate	120mg/m² i.v. days 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, and 71
Leucovorin	25mg/m² p.o. every 6 hours ×4doses；开始注MTX后24小时开始服用
Cytarabine(ara-C)	300mg/m² i.v. days 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, and 71

Repeat every 85 days

来源：Berd D, Cornog J, DeConti RC, Levitt M, Bertino J. Long-term remission in diffuse histologic lymphoma treated with combination sequential chemotherapy. Cancer 1975; 35:1050～1054.

m-BACOD

Methotrexate	200mg/m² i.v. days 8 and 15 with leucovorin rescue
Calcium leucovorin rescue	10mg/m² p.o. every 6 hours × 8dosesbeginning 24 hours after each methotrexate dose
Bleomycin	4units/m² i.v. day 1
Doxorubicin	45mg/m² i.v. day 1
Cyclophosphamide	600mg/m² i.v. day 1
Vincristine	1mg/m² i.v. day 1
Dexamethasone	6mg/m² day 1～5

Repeat every 21 days

来源：Shipp MA, Harrington DP, DP, Klatt MM et al. Identification of major prognostic subgroups of patients with large cell lymphoma treated with m-BACOD or M-BACOD. Ann Intern Med 1986; 104: 757~765.

M-BACOD

Methotrexate	3000mg/m² i.v. day 8 and 15 with leucovorin rescue
Calcium leucovorin rescue	10mg/m² p.o. every 6 hours ×8doses beginning 24hours after each methotrexate dose
Bleomycin	4units/m² i.v. day 1
Doxorubicin	45mg/m² i.v. day 1
Cyclophosphamide	600mg/m² i.v. day 1
Vincristine	1mg/m² i.v. day 1
Dexamethasone	6mg/m² days 1~5

Repeat every 21 days

来源：Shipp MA, Harrington DP, Klatt MM et al. Identification of major prognostic subgroups of patients with large cell lymphoma treated with m-BACOD or M-BACOD. Ann Intern Med 1986; 104: 757~765.

MACOP-B

Methotrexate	400mg/m² i.v. weeks 2, 6, and 10
Leucovorin rescue	15mg/m² p.o. q 6 hours×6 (24hours after methotrexate)
Doxorubicin	50mg/m² i.v. week 1, 3, 5, 7, 9, and 11
Cyclophosphamide	350mg/m² i.v. week 1, 3, 5, 7, 9, and 11
Vincristine	1.4mg/m² i.v. week 2, 4, 6, 8, 10, and 12
Bleomycin	10units/m² i.v. week 4, 8, and 12
Prednisone	75mg p.o. daily; dose tapered over the last 15 days
TMP/SMX	2tablets p.o. twice daily throughout
Ketoconazole	200mg p.o. once daily throughout

来源：Connors JM, Klimo P. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large cell lymphoma: 1985 update. In: Skarin AT, (ed). Update on treatment for diffuse large cell lymphoma. New York: John Wiley & Sons, 1986: 37~43.

ProMACE-MOPP（ProMACE-MOPP）

Etoposide	120mg/m² i.v. days 1 and 8
Cyclophosphamide	650mg/m² i.v. days 1 and 8
Doxorubicin (Adriamycin)	25mg/m² i.v. days 1 and 8
Methotrexate	1.5mg/m² i.v. day 14
Prednisone	60mg/m² i.v. p.o. days 1~14
Calcium leucovorin rescue	50mg/m² i.v. every 6hours ×5doses beginning 24 hours after methotrexate

每28天重复，MOPP（见何杰金病部分）在ProMACE完成后开始。

来源：Fisher RI, Devita VT Jr, Hubbard SM et al. Diffuse aggressive lymphomas: increased survival after alternating flexible sequences of ProMACE and MOPP chemotherapy. Ann Intern Med 1983; 98: 304~309.

ProMACE-CytaBOM

Cyclophosphamide	650mg/m² i.v. push day 1
Doxorubicin	25mg/m² i.v. push
Etoposide(VP-16)	120mg/m² i.v. infused slowly over 60 minutes, day 1
Prednisone	60mg/m² i.v. days 1~14
Cytarabine	300mg/m² i.v. push day 8
Bleomycin	5units/mg/m² i.v. push day 8
Vincristine	1.4mg/m² i.v. push(maximum of 2mg) days 8
Methotrexate	120mg/m² i.v. push
Leucovorin rescue	25mg/m² i.v. p.o. q 6 hours×6 day 9

注意：至少要用6个疗程和临床完全缓解后再用2个疗程，每21天重复疗程。

来源：Fisher RI, DeVita VT Jr, Hubbard SM et al. Randomized trial of ProMACE-MOPP vs ProMACE-CytaBOM in previously untreated, advanced stage, diffuse aggressive lymphomas (abstr.) Proc Am Soc Clin Oncol 1984; 3: 242.

对诱导化无效或复发患者补救治疗，常用的标准补救治疗（Salvage therapy）方案：

IMVP-16

Ifosfamide	1000mg/m² continuous i.v. infusion over 24 hours, days 1~5
Mesna	每日注IFO前，注IFO后4小时，8小时，各静脉注射Mesna200mg，共注3次

Methotrexate	30mg/m² i.v. days 3 and 10
Etoposide	100mg/m² i.v. days 1～3

Repeat every 21－28 days

来源：Cabanillas F, Burgess MA, Bodey GP, Freireich EJ. Sequential chemotherapy and late intensification for malignant lymphomas of aggressive histologic type. Am J Med 1983; 74; 382～388.

说明：

1. 低度恶性淋巴瘤通常采用单药化疗或局部放疗。强烈的联合化疗并不延长存活期。

2. 中、高度恶性淋巴瘤治疗的关键是首次治疗取得 CR。

3. 通常需用 6 个疗程。维持治疗无助于改善疗效。

4. CHOP 为标准治疗方案，较复杂的"第三代化疗方案"与 CHOP 比较生存率无明显改善。但对高危患者如淋巴母细胞型及小无裂细胞型，CHOP 治疗仍嫌不足，需要更强烈的治疗。

5. 为防止毒副反应而减少剂量将损害获得 CR 的机会。

6. 年老衰弱者不适宜太强烈的治疗方案。

（十七）多发性骨髓瘤

MELPHALAN AND PREDNISONE

Melphalan	0.15mg/kg, p.o., for 7 days
Prednisone	20mg p.o., 3 times daily for 7 days

Repeat every 6 weeks

来源：Kyle RA, Greipp PA. Plasma cell dyscrasias. Current status. CRC Crit Rev Oncol/Hematol 1988; 8:93～152.

也有人每 4～6 周用以上方案用药 4 天，至少治疗 4 个月。为了提高疗效，有人使用较强的联合化疗：

M-2 (VBMCP)

Vincristine	0.03mg/kg i.v. day 1
Carmustine(BCNU)	0.5mg/kg i.v. day 1
Cyclophosphamide	10mg/kg i.v. day 1
Melphalan	0.25mg/kg p.o. ×4days or 0.1mg/kg for 7～10 days
Prednisone	10mg/kg/day p.o. ×7 days, then taper to 0

Repeat every 35 days

来源：Case BC Jr, Lee BJ Ⅲ, Clarkson BD. Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vincristine, and BVNU; M-2 protocol. Am J Med 1977; 63:897～903.

对 melphalan 抗药者，可以使用含阿霉素的联合化疗方案：

VAD

Vicristine	0.4mg continuous i.v. infusion days 1～4
Doxorubicin	9mg/m² continuous i.v. infusion days 1～4
Dexamethasone	40mg p.o. days 1～4, 9～12, and 17～20

Repeat every 28 days

来源：Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma retractory to alkylating agents. N Engl J Med 1984; 310:1353～1356.

或用含 VP-16 及 DDP 的方案：(主要用于 VAD 无效的病例)

EDAP

VP-16	100mg/m²/日连续 iv.drip	day1～4
Dexamethasone	40mg/m²	day1～5
Ara-C	1 000mg/m²iv	day5
DDP	25mg/m²/日连续 iv.drip	day1～4

来源：Barlogie B, et al. J. Clin. Oncol 1989; 7:1514～1517

α 干扰素治疗（主要用于化疗后的维持治疗）

α 干扰素 1～3×10⁶μ/m² 皮下注　每周 3 次

说明：

1. 化疗客观缓解率约 32%～72%。强烈的联合化疗缓解率较高，血液毒性也较大，但生存期通常并不优于间歇使用 melphalan-Prednisone。

2. 患者达稳定的缓解 4 个月以上，可考虑停止化疗。中数缓解期约 21 个月。

3. 可考虑在缓解后用 α-干扰素维持治疗，可能有助于延长缓解期及生存期。

（十八）恶性黑色素瘤单药治疗

DTIC	250mg/m² iv QD day 1～5/每 3 周重复
α-Interferon	9～12×10⁶μ/m² 皮下注，每周 3 次，疗程 10～12 周，有效率约 15%。

联合化疗：

DTIC	220mg/m² iv	day 1～3
DDP	25mg/m² iv	day 1～3
BCNU	150mg/m² iv	day 1

Tamoxifen	10mg 口服	QD

每3周重复（BCNU每6周用1次）

或

DTIC	$800MG/m^2$ iv	day 1
VLB	8～10mg	day 1，5
DDP	$40mg/m^2$ iv	day 2～5

每3周重复

说明：黑色素瘤对化疗不敏感。但近年来DTIC加DDP为主的方案，曾报告有效率可达50%，干扰素及IL-2亦可试用。

（十九）软组织肉瘤

AD

骨髓功能良好者，

Doxorubicin(Adriamycin)	$60mg/m^2$ i.v.day 1
Dacarbazine(DTIC)	$250mg/m^2$ i.v.days 1 to 5

骨髓功能不全者，

Doxorubicin(Adriamycin)	$45mg/m^2$ i.v.day 1
Dacarbazine(DTIC)	$200mg/m^2$ days 1 to 5

Repeat every 22 days

来源：Gottlieb JA, Baker LH, . O'Bryan RM. Adriamycin (NSC-123 127) used alone and in combination for soft tissue and bony sarcomas. Cancer Chemother Rep 1975; 6:271～282.

Cy-VA-DiC

骨髓功能正常者

Cyclophosphamide	$500mg/m^2$ i.v.day 1 only
Vincristine	$1mg/m^2$ i.v.days 1 and 5 (maximumdose 2mg)
Doxorubicin (Adriamycin)	$50mg/m^2$ i.v.days 1 only
Dacarbazine (DTIC)	$250mg/m^2$ i.v.days 1 to 5

骨髓功能不良者，

Cyclophosphamide	$400mg/m^2$ day 1
Vincristine	$1mg/m^2$ days 1 and 5 (maximum dose 2mg)
doxorubicin (Adriamycin)	$40mg/m^2$ i.v.day 1
Dacarbazine (DTIC)	$200mg/m^2$ days 1 to 5

来源：Gottlieb JA, Baker LH, O'Bryan RM. Adriamycin (NSC-123 127) used alone and in combination for soft tissue and bony sarcomas. Cancer Chemother Rep 1975; 6:271～282.

HDMTX

Methotrexate	$8\sim12gm/m^2$ i.v.
Calcium leucovorin rescue	15 ～ 25mg i.v.or p.o.every 6hours for at least 10 doses beginning 24 hours after methotrexate.

每周重复，共用2～4周可与其他联合化疗方案交替使用

病人必须充分水化，尿呈碱性，监测血MTX水平，大剂量治疗在小儿方案中更为常见。

MAID

Mesna	$2500mg/m^2$ i.v. days 1～4 by continuous infusion
Adriamycin (Doxorubicin)	$20mg/m^2$i.v. days 1～3
Ifosfamide	$2500mg/m^2$ i.v. days 1～3
DTIC	$300mg/m^2$ i.v. days 1～3

Repeat every 21 days

来源：Elias AB, Ryan L, Antman KH. Doxorubicin, ifosfamide, and DTIC (AID) for advanced untreated sarcomas. Proc Am Soc Clin Oncol 1987; 6:134.

说明：

1. 阿霉素是治疗软组织肉瘤最有效的药物。有效联合化疗方案多为阿霉素加其他药物，如DTIC、VCR、CTX等。

2. 近年来发现IFOSFAMIDE对软组织肉瘤系一有效药物。常与ARR、DTIC等并用（如MAID)。

（二十）成骨肉瘤

术前诱导化疗：

DDP $90mg/m^2$ iv drip.6小时滴完，并水化（也有人作动脉内灌注）

ADR $75mg/m^2$ i.v.（注DDP后48小时注）

每3～4周重复，共4次后手术。

手术后病理检查。如肿瘤组织>90%坏死，术后再重复上述方案化疗3～4疗程。

如肿瘤组织坏死<90%，则术后改用以下化疗：

MTX $8g/m^2$ iv 第1，3，19，21周

注MTX开始后24小时，注CF 12～$25mg/m^2$Q6h至少10次，最好监测至MTX血浓度降至5×10^{-8}M以下。

ADR $75mg/m^2$ i.v. 连续滴注 第5,9,23,27周

DTIC $750mg/m^2$ iv 连续滴注 第5,9,23,27周

Act-D 0.6mg iv 一连两天 第13,16,31,34周

BLM $15\mu/m^2$ iv 一连两天 第13,16,31,34周

CTX $600mg/m^2$ iv 一连两天 第13,16,31,34周

另一治疗方案为 T10(术前后辅助化疗)

T10

手术前

MTX　8～12g/m^2 第 1, 8, 15, 22, 64, 71, 99 及 106 天

CF　10～15mg m Q6h×10 次, 每次注 MTX 后第 20 小时开始注

第 29 天手术

手术后: MTX + CF at day 64, 71, 99 106

(见上)

ADR 30mg/m^2 iv QD×2, day 78, 79

BLM 15μ/m^2 iv QD×2, day 43, 44

CTX 600mg/m^2 iv QD×2, day 43, 44

Dactinomycin 600μg/m^2 iv QD×2, day 43, 44

DDP 60mg/m^2 iv×2 day 78, 79

每 3 周重复，共 3 疗程

手术后根据病理检查所见，术后治疗稍有不同。

此方案较复杂。参阅：

Rosen G, et al. Cancer 49: 1221～1230, 1982

转移性骨肉瘤：纽约 Sloan-Kettering 纪念医院治疗方案

第 1, 2, 3, 6 疗程化疗（每疗程间歇 16～22 天）

CTX　2100mg/m^2 iv　day 1, 2

mesna　360mg/m^2 iv　滴注 3 小时，第 6, 9, 12, 15, 18 小时各重复静注一次 day 1, 2

ADR　25mg/m^2/日 iv 连续滴注 ×3 天　day 1～3

VCR　1mg/m^2/日 iv×3 连续滴注　day 1～3

1.5mg/m^2 iv day 9

第 4, 5, 7 疗程每疗程之间间歇 16～22 天

VP-16　100mg/m^2 iv×5　day1～5

Ifosfamide　1.8g/m^2 iv×5 day1～5

mesna 360mg/m^2 iv 与 IFO 同时注射，以后第 5, 8, 11, 14, 17 小时各再注射一次

说明：

1. 对未有转移的病例，已证明手术前后辅助化疗有助于防止复发。2 年无病存活率已从 72 年的 20%提高至目前的 75%。

2. 术前化疗取得 CR 者（病理检查坏死≥90%），术后存活期明显改善。

3. 转移性骨肉瘤联合化疗方案与术前后辅助化疗方案相似，但疗程较长，常并用手术及放疗。转移性骨肉瘤经积极多学科治疗仍有治愈可能。

4. 骨肉瘤治疗方案强烈、复杂、花费大，远期效应尚未完全了解。应在有经验的癌症中心进行。

第六节　肿瘤化疗的毒副作用及其处理

近几十年来，随着抗癌药物的不断涌现，肿瘤化疗的广泛合理应用，使肿瘤的疗效有了较大的改善。然而，多数抗癌药物在杀伤或抑制癌细胞的同时，对正常组织、器官有损害或毒性作用，成为限制用量、阻碍疗效发挥的障碍。本节将概述肿瘤化疗常见的毒副作用及其预防和处理方法。

（一）骨髓抑制

抗癌药物对骨髓的抑制作用与血细胞的半寿期有关。化疗后通常先出现白细胞减少，然后出现血小板减少，而且通常前者比后者严重。化疗通常不会引起严重贫血。

1. 粒细胞减少　粒细胞减少的主要后果为严重感染的危险性增加。如果白细胞的最低值在 1000/mm^3 或以上，发生感染的机会很少，但是，如果白细胞数在 1000/mm^3 以下持续 7 至 10 天，尤其是粒细胞绝对数低于 500/mm^3 持续 5 天以上，发生严重细菌感染的机会明显增加。此时病人如果有寒战和体温高于 38.5℃，应做血培养和可疑感染部位的培养。并尽快用有效的广谱抗生素治疗，多数病人用抗生素治疗有效。对于持续粒细胞减少和抗生素疗效差的病人，输粒细胞可能会改善疗效。近年来对粒细胞减少的病人也有用抗生素进行预防感染，常用药物为口服复方新诺明（TMP + SMZ）。新一代的喹诺酮类口服制剂，也可以用于预防性治疗。

最近研究显示粒细胞-单核细胞集落刺激因子（GM-CSF）或粒细胞集落刺激因子（G-CSF）能促进骨髓干细胞的分化和粒细胞的增殖，减轻化疗引起的粒细胞降低程度及缩短粒细胞减少持续的时间。由中山医科大学肿瘤医院为负责单位组成的 G-CSF 临床研究协作组，对 96 例接受联合化疗的各种癌症病人进行了对照观察，发现 G-CSF 可减轻化疗后 ANC 降低的程度，加用 G-CSF 组 ANC 最低值为 $1.5 \sim 4.0 \times 10^9$/L，不用 G-CSF 的对照组 ANC 最低值为 $1.1 \sim 1.9 \times 10^9$/L，化疗并用 G-CSF 的病人，多于化疗后第 10 至 15 天 ANC 恢复正常，

单用化疗的病人，约在第20至24天ANC恢复正常，证明G-CSF能提早中性粒细胞的恢复。

2. 血小板减少 化疗药物抑制骨髓导致血小板降低，但是如果根据病人的年龄和以往放疗等情况，选用恰当的药物剂量和联合用药方案，化疗诱发血小板减少而导致严重出血的并发症并不常见。当血小板数减少至低于50,000/mm³时，会有出血危险；当血小板低于20,000/mm³，出血危险很大；当血小板数于10,000/mm³时，容易发生危及生命的中枢神经系统出血、胃肠道大出血和呼吸道出血。当严重的血小板减少的病人出现出血症状或血小板数低于15,000/mm³时，通常需要输血小板。根据血小板数的变化和病情，通常成年人每次输血小板5至10单位（每单位平均包含6×10^{10}个活血小板），每4至5天输1次。

最近研究发现了一些能促进血小板生成的细胞因子，例如促血小板生成素（TPO）、白介素-3（IL-3）、白介素-11（IL-11）等，初步临床试验表明能减轻化疗引起的血小板减少，促进血小板的恢复。

3. 贫血 化疗引起严重贫血而需要输血的情况不常见。如果血红蛋白低于9或10g/dl，要排除其他可引起血红蛋白降低的原因，例如溶血、失血等。当出现贫血症状或血红蛋白低于8g/dl以下，往往需要输血治疗，多数采用成分输血，输红细胞。

促红细胞生成素可调节骨髓红细胞的产生，临床研究显示促红细胞生成素（EPO）能增加化疗诱发贫血病人的血红蛋白水平，明显减少了输血的需要，从而改善了病人的生活质量。

（二）胃肠道毒性

1. 恶心和呕吐 恶心和呕吐是化疗药物引起的最常见的早期毒性反应，严重的呕吐可导致脱水、电解质失调、衰弱和体重减轻，可能使患者拒绝有效的化疗。除了化疗药物直接刺激胃肠道引起呕吐外，血液中的化疗药可引起肠道壁嗜铬细胞释放5-羟色胺（5-HT），后者作用于小肠的5-HT3受体，被激活后通常迷走神经传至位于第四脑室最后区的化学感受诱发区（CTZ），5-HT也可直接激活CTZ的5-HT3受体，CZT接着激活位于延脑的呕吐中枢，从而引起呕吐。表7-6-8列举了25种药物的致吐性。

常用的止吐药及其剂量和用法见表7-6-9，其中5-HT3受体拮抗止吐疗效最好，不良反应最轻。此类5种药中目前以枢复宁和康泉应用较为广泛，

表7-6-8 25种药物的致吐可能性

呕吐发生率	药物
呕吐发生率最高	顺铂
	氮烯咪胺
	放线菌素D
	氮芥
	六甲密胺
	环磷酰胺*
	卡铂*
	环己亚硝脲
	氯乙亚硝脲
	阿霉素
	柔红霉素
	去甲氧柔红霉素
	异环磷酰胺
	阿糖胞苷
	去碳长春花碱（Vinorelbine）
	丝裂霉素C
	鬼臼乙叉甙
	长春花碱酰胺
	博莱霉素
	氨甲蝶呤
	5-氟尿嘧啶
	福可宁
	长春新碱
	长春花碱
呕吐发生率最低	三苯氧胺

*呕吐可较迟发生（化疗后9-18小时才发生）

但是初步临床研究表明，这5种药的止吐疗效相似，对于中等剂量到大剂量顺铂和其他致吐性化疗所引起呕吐的完全控制率为40%～60%，基本控制率（major control）为60%～80%。Hain Sworth等报告枢复宁与大剂量灭吐灵随机对照治疗大剂量顺铂化疗所致的呕吐，对呕吐的基本控制率分别为65%和51%（P=0.016），以枢复宁为优，用枢复宁的病人没有发生锥体外系症状，而用灭吐灵的病人锥体外系症状发生率为10%。国内也有报告用枢复宁或康泉防止化疗所致的恶心、呕吐，并取得了较好的疗效。

2. 粘膜炎 化疗药物会影响增殖活跃的粘膜组织，所以容易引起口腔炎、唇损害、舌炎、食管炎和口腔溃疡，导致疼痛和进食减少。最常引起粘膜炎的药物包括氨甲蝶呤、抗癌抗生素（尤其是放线菌素D）、丙脒腙和5-氟尿嘧啶等。氨甲蝶呤引起口腔炎发生率和严重程度与该药剂量和用法有关，氨甲蝶呤30mg/m²每周用1次极少产生粘膜炎，而20mg/m²连用5天几乎所有病人都会发生粘膜炎。静脉用大剂量5-氟尿嘧啶所引起的粘膜炎可并发血性腹泻，危及生命。5-氟尿嘧啶每周给药1次对粘膜的毒性比连续5天给药的毒性轻。

粘膜炎的治疗以对症治疗为主，口腔炎或口腔溃疡疼痛可用局麻药止痛，例如20%利多卡因液15ml含漱30秒钟，每3小时1次，或于饮食前

表 7-6-9 常用止吐药及其剂量与用法

止吐药	分类	剂量与用法
枢复宁 (Ondansetron)	5-羟色胺受体抗剂	0.15mg/kg iv×3 次，每 2～4 小时 1 次 8mg IV×1 次 32mg IV×1 次 各种口服剂量
康泉 (Granisetron)	5-羟色胺受体拮抗剂	10～40μg/kg IV×1 次 3mg IV×1 次
呕必停 (Tropisetron)	5-羟色胺受体拮抗剂	5～10mg IV×1 次
Dolasetron	5-羟色胺受体拮抗剂	1.8～3.0mg/kg IV×1 次
RG 1295	5-羟色胺受体拮抗剂	5～25mg PO×1 次
灭吐灵 (Metoclopramide)	苯甲酰胺取代物	1～3mg/kg IV×2～3 次，每 2 小时 1 次
氟哌啶醇 (Haloperidol)	丁酰苯	1～3mg IV×2～3 次，每 2～4 小时 1 次
普鲁氯哌嗪 (Prochlorperazine)	酚噻嗪	10～20mg PO 每 3～6 小时 1 次 25mg PR 每 4～6 小时 1 次 10mg IV 每 4～6 小时 1 次
地塞米松	皮质类固醇	10～20mg IV×1 次
Dronabinol	大麻硫类	2.5～5mg PO 每 3～6 小时 1 次

用；也可用温盐水含漱。可用吸管吸取液体，必要时给予静脉营养支持治疗。如果合并念珠菌感染，可用制霉菌素液含漱及吞服 300,000 单位，每天 3 至 4 次。

3. 腹泻和便秘 最常引起腹泻的化疗药包括阿糖胞苷、放线菌素 D、氮杂胞苷、5-氟尿嘧啶、羟基脲、氨甲蝶呤、丙脒腙和亚硝脲类药，其中以 5-氟尿嘧啶引起腹泻最常见。5-氟尿嘧啶普通剂量每周用一次极少产生腹泻，但是大剂量或连续给药可导致粘膜炎甚至血性腹泻。持续腹泻需要治疗以减少脱水、电解质失调、衰弱、热量摄取不足和体重减轻等并发症的发生。应避免刺激性饮食，进食少渣含蛋白质、钾和热量高的食物，补充水分（每天 3,000ml 液体）。根据病情使用止泻药。

长春碱类药尤其是长春新碱可影响肠道的运动功能而产生便秘和麻痹性肠梗阻，老年人和长春新碱用量高的病人较易发生。症状于用药后 3 天内发生，不一定伴有周围神经病变。用保守治疗症状通常于 2 周内消失。应注意长春新碱的给药剂量，避免剂量过高。便秘的预防措施包括增加饮食中的纤维含量，饮充足的液体，适当的身体活动，使用大便软化剂。如果上述方法无效，可考虑用轻泻药。

（三）肺毒性

有文献报告 19 种化疗药可引起肺损害（见表 7-6-10），较常见的药物有博莱霉素、白消安、亚硝脲类、丝裂霉素和氨甲蝶呤等。

表 7-6-10 可引起肺损害的化疗药

烷化剂	抗代谢类
白消安	氨甲蝶呤
环磷酰胺	硫唑嘌呤
噻可宁	6-巯基嘌呤
米法兰	阿糖胞苷
亚硝脲类	其他药
氯乙亚硝脲	甲基苄肼
环己亚硝脲	长春花碱
甲环亚硝脲	长春花碱酰胺
	鬼臼噻吩甙 (VM-26)
抗生素类	
博莱霉素	
丝裂霉素	
新制癌菌素 (Neocarzinostatin)	

1. 博莱霉素 肺毒性是博莱霉素最严重的副作用，发作隐匿和迟缓，于停药后一个月以上发生。临床表现为干咳和呼吸急促，早期肺部可闻细啰音。血气分析显示动脉低氧血症，肺功能检查显示弥散能力降低及限制性肺病变；X 线片表现为肺弥漫性间质性病变及肺底片状浸润。肺活检可发现非典型肺泡细胞、纤维性渗出和透明膜等急性期病变，这些改变可发展成为广泛的间质纤维化和肺泡纤维化。博莱霉素引起的肺改变属于非特异性，早期诊断比较困难，要与肺部机会性感染或肿瘤发展鉴别。

肺毒性的发生率与博莱霉素的剂量和病人的年龄有关，当博莱霉素总剂量在 450mg 以下时，肺毒性的发生率为 5%～10%，当总剂量超过 550mg，10% 的病人可发生致命性的肺毒性。70 岁以上病人较容易发生博莱霉素肺毒性。以往接受过胸部放疗的病人也容易发生肺毒性。肺毒性的治疗

措施包括停用博莱霉素，给予皮质类固醇药物。

2. 白消安（马利兰） 用于治疗慢性粒细胞白血病的白消安，是第一个被发现可引起肺毒性的化疗药物。肺毒性的临床特征为发作隐匿，咳嗽、呼吸困难和低热。这些症状在较长的潜伏期后发生，平均时间为4年。白消安肺毒性的发生率约4%，治疗措施包括停用白消安，给与皮质类固醇治疗，但是预后较差。

3. 亚硝脲类 氯乙亚硝脲（BCNU）肺毒性与累积剂量有关，累积总量低于960mg/m^{2}时，极少肺毒性发生；累积量到达或1500mg/m^{2}时，毒性发生率可高达30%～50%。一次大剂量用BCNU也可引起肺毒性。皮质类固醇治疗无效，因此，要早期发现肺毒性，及时停药。其他亚硝脲类药如环己亚硝脲（CCNU）和甲环亚硝脲（MeCCNU），由于累积用量较低，很少引起肺毒性。

4. 丝裂霉素 丝裂霉素肺毒性的发生率差别较大，从3%至36%不等，毒性发生与剂量无关，它通常发生于治疗后6～12个月，但是也可于停药后短期内发生。丝裂霉素可引起胸腔积液和毛细血管渗漏肺水肿综合征，一旦发现有可疑的肺毒性，应及早停用丝裂霉素，尽快应用皮质类固醇，后者可产生显著疗效。

（四）心脏毒性

抗肿瘤治疗诱发的心脏毒性包括可导致充血性心力衰竭的心肌病、心电图改变、严重心律失常、心包炎、心肌缺血和心肌梗塞（详见表7-6-12）。

蒽环类药是最常引起心脏毒性的化疗药物之一，心脏毒性是这类药物剂量限制毒性。有11%接受阿霉素的病人会发生短暂性的心电图改变，包括窦性心动过速，ST段低下、T波变平和偶发性室性早搏，这些急性异常与阿霉素总剂量无关，在静脉给药期间或刚给药后发生，停药后心电图改变通常恢复正常。这是一种可逆性急性心脏毒性，无远期后遗症。

充血性心力衰竭是一种与剂量有关的心脏毒性，其发作与两侧心室心力衰竭的典型症状和体征相似。心脏组织学和超微结构研究显示局灶性心肌损伤和变性、线粒体肿胀和包涵体，核染色质改变。其发生与阿霉素的总剂量有关，Von Hoff等报告4000例病人的分析结果，阿霉素的总剂量为400mg/m^{2}时，心力衰竭的发生率为3%，总剂量为550mg/m^2，发生率为7%，总剂量为700mg/m^2，发生率为18%。虽然剂量达到550mg/m^{2}时心力衰竭的曲线斜率增加，但是阿霉素诱发的充血性心力衰竭可发生于所有剂量水平，包括低于200mg/m^{2}的剂量水平。为了预防出现严重的心脏毒性，目前推荐阿霉素的累积总剂量不超过500mg/m^2。心脏毒性增加的危险因素包括老年人，15岁以下儿童，有心脏病病史的患者。心脏放疗例如纵隔放疗或左侧乳腺放疗可增加蒽环类药的心脏毒性，如果这些部位过去接受过放疗，阿霉素的总剂不应超过350mg/m^2。

动物实验或体外试验显示一些药物可降低蒽环类的心脏毒性，例如维生素E、辅酶Q10、乙酰半胱氨酸、钙通道阻断剂和药物脂质体等，但是，临床上没有证实这些药物对心脏有保护作用。阿霉素每周一次给药的心脏毒性比每三周一次给药的心脏毒性轻，48至96小时连续静脉滴注也可以降低心脏毒性，这可能是由于血浆峰浓度降低的关系。

（五）肝脏毒性

一些抗癌药物可引起肝脏损伤，这些损伤包括3种形式，肝细胞性功能障碍和化学性肝炎，静脉闭塞性疾病（VOD），慢性肝纤维化。

1. 肝细胞功能障碍 肝细胞功能障碍通常由药物或其代谢物直接作用引起，是一个急性过程，血清转氨酶升高，随着病情发展可产生脂肪浸润和胆汁郁积。容易引起转氨酶异常的药物为左旋门冬酰胺酶、大剂量氯乙亚硝脲、阿糖胞苷、diaziquone、鬼臼乙叉甙、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、大剂量氨甲蝶呤、光神霉素、链脲霉素和长春新碱。所有这些药物都可引起血清谷草转氨酶和谷丙转氨酶升高以及血清胆红素升高，但是硫唑嘌呤和6-巯基嘌呤最常引起胆汁郁积性黄疸。左旋门冬酰胺酶引起的肝脏异常最广泛，而且肝毒性发生率最高，它引起肝酶改变和肝蛋白质合成障碍，导致血浆白蛋白、脂蛋白及凝血因子降低，凝血酶和凝血酶原时间延长，肝脂肪变性也较常见。

2. 静脉闭塞性肝病 静脉闭塞性肝病是由于肝小叶下小血管阻塞，静脉回流障碍所引起，其发病机理为肝静脉内皮细胞受损，血栓形成和肝细胞坏死。严重的静脉闭塞性肝病的临床表现为：血清肝酶显著增高、腹水、肝肿大和肝性脑病。普通剂量的一些化疗药物（例如氮烯咪胺6-巯基嘌呤和6-硫鸟嘌呤）可引起肝VOD，其中以氮烯咪胺最常见。当白消安、氯乙亚硝脲、环磷酰胺和丝裂霉素等药物大剂量应用于骨髓移植的时候，也可产生肝VOD。

3. 肝慢性纤维化 长期连续应用氨甲蝶呤治疗非恶性肿瘤性疾病（例如银屑病和类风湿关节

表 7-6-11　可引起肾毒性的抗肿瘤药

引起肾毒性可能性高的药物	
氮杂胞苷	氨甲蝶呤（高剂量）
顺铂	丝裂霉素
异环磷酰胺	Pentostatin
白介素-2	光神霉素
	链脲霉素
引起氮质血症不伴肾毒性的药物	
氮烯咪胺	
左旋门冬酰胺酶	
偶然引起不可逆性肾毒性的药物	
顺铂	丝裂霉素
硝酸镓	链脲霉素
环己亚硝脲	
引起肾毒性可能性低的药物	
硫唑嘌呤	环己亚硝脲
卡铂	6-巯基嘌呤
干扰素	氨甲蝶呤（低剂量）

炎）的时候，可引起肝纤维化和肝硬化。

（六）肾和膀胱毒性

1. 肾毒性　许多抗肿瘤药物及其代谢物经肾脏排出体外，所以肾脏容易受到损害，临床上可表现为无症状性血清肌酐升高或轻度蛋白尿，甚至无尿和急性肾功能衰竭。表 7-6-11 列出了曾经报告过的可引起肾脏损害的抗肿瘤药物。

（1）铂类化合物：肾脏毒性是顺铂的剂量限制性毒性，主要表现为血清肌酐升高，偶然伴有短暂性蛋白尿和高尿酸血症，血清肌酐升高在用药后 3 至 14 天达到高峰，可能是不可逆的。组织学表现为急性肾小管坏死，顺铂单一剂量低于 $40mg/m^2$ 通常很少引起肾损害，但是更高的剂量则需要大量水化，否则可发生不可逆性的肾功能衰竭，用生理盐水水化效果最好，因为高氯化物浓度可抑制顺铂在肾小管水解，使肾脏得到保护。甘露醇可用于利尿，但是无证据表明甘露醇是必需的。在用顺铂 $40 \sim 75mg/m^2$ 前 2～4 小时及后 4～6 小时使尿量至少保持 100ml/小时，可降低肾毒性；如果顺铂剂量更高，则需要更强烈的水化措施。另外，对肾小管有损伤的药物例如氨基甙类抗生素等可加重肾小管损害，应避免同时应用。

卡铂是顺铂的替代药物，它肾毒性较轻，但是并非没有肾毒性，尤其是应用于过去接受过肾毒性药物的病人或卡铂大剂量用药时，也可能产生肾毒性。通常用敏感的方法检测尿中肾小管酶的分泌或肾小球滤过率才能发现卡铂诱发肾功能障碍，而血清肌酐和肌酐清除率变化不大。

（2）丝裂霉素：丝裂霉素的肾毒性没有铂化合

表 7-6-12　可能引起心脏毒性的抗肿瘤治疗

药　物	急性——亚急性			慢　性
	心律失常	心包炎	心肌缺血	心肌病
胺苯吖啶（AMSA）	+		+/-	+
博莱霉素		+/-		
硫唑嘌呤	+/-			
环磷酰胺		+		+
阿糖胞苷		+/-		
放线菌素 D		+/-		
柔红霉素	+	+	+	+
表阿霉素	+	+	+	+
去甲氧柔红霉素	+	+	+	+
米托蒽醌	+	+/-		+
鬼臼乙叉甙			+/-	
氟尿嘧啶			+	
白介素-2			+	
氮芥	+/-			
氨甲蝶呤	+/-			
纵隔心包区域放疗	+	+	+	+
长春花碱			+	
长春新碱			+	
长春花碱酰胺			+	

符号解释：+有确实关系；+/-少数病例报告

物常见，但是，有时可引起威胁生命的毒性反应。临床即可以表现为缓慢发展的血清肌酐升高，又可以为暴发性的微血管病溶血性贫血（microangioathic hemolytic anemia，MAHA）。MAHA的发生与丝裂霉素的累积剂量有关，有报告当丝裂霉素的累积剂量超过 $70mg/m^2$ 时，MAHA的发生率高达25%～30%。MAHA发病急，临床经常表现为严重溶血性贫血，后者通常在肾功能障碍以前1～2周发生。周围血涂片可看到裂红细胞，随着肾功能衰竭的发生会出现血小板减少。其他临床表现包括皮疹、发热、动脉性高血压、中枢神经功能障碍、心包炎、间质性肺炎、血尿和蛋白尿及非心原性肺水肿。尽管进行积极治疗，但是死亡率高达50%以上。输血可促发或加重这种临床综合征，所以丝裂霉素给药时应避免或尽量减少输血。MAHA的治疗措施包括血液透析和血浆交换，用含有葡萄球菌蛋白A的滤器过滤血浆，除去血中的免疫复合物，是目前最有效的疗法[44]。

（3）氨甲蝶呤：常规剂量的氨甲蝶呤极少引起肾毒性，但是大剂量用药可产生急性肾毒性。氨甲蝶呤从尿中排出，原形药物及其主要代谢物，7-羟基氨甲蝶呤，经肾小球滤过后由肾小管主动分泌。在酸性环境下（pH<5.7），它们的离子化减少，溶解性降低，在肾小管形成沉淀，导致急性肾功能不全血清肌酐和血尿素氮迅速增加，病人感到肋脊角区疼痛，出现脱水、少尿甚至无尿。通过预防药物在肾小管发生沉淀，可降低肾毒性的发生率。方法是水化和尿液碱化。当氨甲蝶呤用量高达需要甲酰四氢叶酸解救的剂量时，应给予碳酸氢钠碱化尿液(pH>8)，保持尿量大于100ml/小时，监测血清氨甲蝶呤水平，直到给药后24至48小时血药浓度降至10～8克分子以下。以往用过顺铂治疗可增加氨甲蝶呤肾毒性危险。不管氨甲蝶呤是低剂量还是高剂量用药，同时给予非类固醇抗炎药，可增加肾毒性危险。血液透析和腹膜透析治疗大剂量氨甲蝶呤引起的急性肾毒性疗效不满意，用治疗巴比妥酸盐过量的病人的炭血过滤（charcoal hemofiltration）法治疗氨甲蝶呤肾毒性，取得了较好的疗效。

（4）亚硝脲类：此类药物以链脲霉素引起肾毒性最常见，是该药的剂量限制性毒性，随着用药时间延长，毒性发生率增加。其他亚硝脲药BCNU和CCNU较少产生肾毒性，CCNU累积用量大时才偶然产生肾毒性。

（5）异环磷酰胺：异环磷酰胺与环磷酰胺的结构相似，但是环磷酰胺不引起明显的肾毒性，而异环磷酰胺可产生多样的肾异常，其中一些是致命性的。早期研究发现异环磷酰胺单次大剂量用药后几天内会引起急性肾小管坏死和肾功能衰竭，后来发现把剂量分成5天给与，可降低肾和膀胱毒性。巯乙磺酸钠（mesna）可预防出血性膀胱炎的发生，但是不能预防肾毒性。异环磷酰胺肾毒性的发生率从百分之几到33%不等，儿童发生率高。临床表现包括肾小管功能障碍、Fanconi综合征以及血清肌酐升高导致肾功能衰竭。肾小管损伤表现为糖尿、肾小管酸中毒、低钾血症、蛋白尿和低磷血症，在儿童会导致佝偻病。

2. 化学性膀胱炎

（1）环磷酰胺和异环磷酰胺：环磷酰胺和异环磷酰胺在体内的代谢物如丙烯醛，可损伤泌尿道上皮尤其是膀胱粘膜上皮，引起泌尿道毒性。口服环磷酰胺可引起高达24%的病人出现泌尿症状（尿频、尿急、排尿困难和夜尿症），7%～53%的病人发生镜下血尿，0.6%～15%的病人发生肉眼血尿。长期用药可导致慢性膀胱纤维化，环磷酰胺和异环磷酰胺诱发的膀胱炎通常在静脉给药（尤其是大剂量给药）后早期发生，而口服药治疗后通常几周才发生膀胱炎。以往盆腔放疗可加重膀胱炎。一旦出现膀胱炎，应立即停药，通常停药几天后膀胱炎消失，但是偶然可持续一个月以上。水化和利尿可稀释尿中的药物代谢产物降低毒性。大剂量应用环磷酰胺和异环磷酰胺的时候，还需给予泌尿道保护剂，常用药物为巯乙磺酸钠。巯乙磺酸钠与药物代谢产物形成对泌尿道无毒性的复合物，从而发挥保护作用。巯乙磺酸钠每次给药的剂量相当于异环磷酰胺剂量的20%，于异环磷酰胺用药前15分钟及用药后每4小时静脉给药，共3～5次；用于环磷酰胺的给药方法相似，但是巯乙磺酸钠每次用量相当于环磷酰胺剂量的60%～120%。巯乙磺酸钠的副作用很轻，主要是腹泻、头痛和肢体疼痛。

（2）骨髓移植：不包含环磷酰胺的骨髓移植预处理方案引起出血性膀胱炎的发生率为2%，经常与血小板减少有关。包含环磷酰胺的方案引起出血性膀胱炎的发生率为13%～56%。巯乙磺酸钠为有效的预防用药，用量应加大，在儿童每次用量为环磷酰胺剂量的60%，成年人每次用量为环磷酰胺剂量的120%～160%。

（3）膀胱内化疗：膀胱内灌注化疗药物或生物反应调节剂治疗膀胱表浅肿瘤可引起化学性膀胱炎。用噻替派后膀胱炎的发生率为2%～49%，其中三分之一病人发生血尿；阿霉素引起膀胱炎的发

生率为26%～50%；丝裂霉素引起膀胱炎的发生率6%～33%，其中三分之一病人出现血尿。血尿大多数为显微镜下血尿，明显的出血性膀胱炎不常见。大部分接受卡介苗灌注的病人会发生泌尿道刺激症状，为所有膀胱内治疗中最严重的一种症状。病理活检可显示急性和慢性炎症改变及肉芽肿形成。应用止痛药和解痉药治疗有效。如果症状持续，可用异烟肼和扑热息痛或布洛芬治疗，直到症状消除。由于毒性反应而停止膀胱内治疗的情况下常见。

（七）皮肤毒性

化疗可引起局部和全身性皮肤毒性，局部毒性是指发生于药物注射部位周围组织的反应包括静脉炎、静脉变化、疼痛、红斑和继发于药物外渗的组织坏死；全身性毒性包括脱发、皮疹、瘙痒、皮炎和皮肤色素沉着等。

1.脱发　脱发是很多种化药常见的副作用，与化疗药的药物选用和剂量及治疗周期的重复频率有关。长期化疗除了引起脱发以外，还可引起阴毛、腋毛和胸毛脱落。脱发通常在用药后1～2周发生，在2个月内达到最显著。化疗引起的脱发为可逆性的，通常在停药后1～2个月头发开始再长。通过头皮止血带或冰帽局部降温防止药物循环到毛囊，可能对脱发起预防作用。但是有人担心这些方法可能会引致头皮肿瘤转移或减少头颅和脑的血药分布。

2.药物外渗　化疗药在静脉给药过程中意外外渗的发生率为0.1%～6%。外渗的后果有多种，可表现为轻度红斑，局部不适或疼痛、组织坏死、皮肤溃疡以及深部结构如肌腱和关节损伤。药外渗后发生组织损伤的时间也有差异，蒽环类药、氮芥和长春碱类药引起损伤缓慢。蒽环类药外渗时经常会感到刺痛，7～10天后红斑、发热和疼痛可发展成溃疡，2～3个月内溃疡渐增大，不能自愈，需要手术治疗。

药物外渗的预防措施最重要。化疗给药必须由有经验的人员执行，应在前臂近侧选容易暴露的大静脉作为注药部位。如果静脉选取有困难。可进行静脉插管给药。切勿在近期静脉穿刺点的远侧注药，否则可能会引起药物外渗。在给药期间应细心观察注射部位。告诉病人在给药期间如果有疼痛应大声说出。如果怀疑有药物外渗，应立即停止药物输注。

（八）神经毒性

抗肿瘤治疗引起神经系统损伤并非少见，放疗、化疗、生物反应调节剂或联合治疗都可引起神经毒性。随着综合治疗和高剂量强度化疗以及试验性治疗的应用增加，神经系统毒性的发生将会上升。以下将简述其中几种药物的神经毒性。

1.长春新碱　末梢神经病变是长春新碱的剂量限制性毒性、典型的表现为最初发生跟腱反射消失，再发展为全反射消失、肢端对称性感觉异常、肌无力、垂足和肌萎缩。自主神经病变可产生便秘麻痹性肠梗阻、阳萎、尿潴留和体位性低血压。颅神经病变包括视神经病变、复视和面瘫偶然会发生。药物注射后偶然会发生急性下颌和腿部肌肉疼痛，症状可持续数小时至数天，偶然症状严重需要减少长春新碱用量或停药。神经毒性通常是可逆性的。神经系统毒性是由于长春新碱抑制轴突的轴浆运输所引起，其发生与长春新碱的剂量有关，但是个体差异很大。对于长春新碱引起的神经毒性，除了停药和等候神经恢复外，目前尚缺乏有效的治疗。神经的恢复可能需要数周至数月，取决于神经功能障碍的严重性。

2.顺铂　顺铂诱发的神经病变取决于个体及累积剂量。如果给予极高的顺铂剂量(5天给予200mg/m^2)，发生率接近100%；累积剂量达到300～500mg/m^{2}时，发生率也显著增加。末梢神经病变最常见，与长春新碱诱发的末梢神经病变相似，但是长春新碱最初引起手指感觉异常，而顺铂最常影响脚趾和脚，早期体征为跟腱反射消失，继续顺铂治疗可导致深肌腱反射消失、震动觉消失和感觉性共济失调。虽然肌痉挛是常见症状，但是运动功能经常不变。神经毒性症状尤其是末梢神经病症状需要几个月时间才能恢复，有时可能不会恢复。

3.氨甲蝶呤　氨甲蝶呤鞘内给药可诱发头痛、恶心和呕吐、嗜睡、颈项强直等脑膜刺激征，几天或几周后出现亚急性症状，包括下肢轻瘫、颅神经麻痹和小脑症状。如果氨甲蝶呤反复鞘内给药，尤其是经脑室内给药，偶然可引起进展性坏死性白质脑病。症状开始为记忆丧失，后来发展为严重痴呆和癫痫发作。神经毒性可能是高浓度的氨甲蝶呤对中枢神经的直接作用引起。

4.5-氟尿嘧啶　5-氟尿嘧啶神经毒性最常见的表现为小脑功能失调，包括共济失调步态、眼球震颤、辨距不良和构语障碍。常用给药剂量和方法引起神经毒性的发生率为5%～10%。毒性急性发生，与氟尿嘧啶的累积剂量无关，发生原因仍不清楚。停药后神经毒性通常能逆转。因为没有累积效应，所以如果需要，5-氟尿嘧啶可恢复用药，减低

剂量和用药频率可预防毒性反复。

（九）过敏性反应

有两种药物过敏反应发生频繁，为治疗限制性毒性，这两种药物为左旋门冬酰胺酶和紫杉醇。

左旋门冬酰胺酶过敏反应的发生率为10%～20%，该药为来源于细菌的一种多肽，可引起威胁生命的速发型过敏反应。临床表现为典型的Ⅰ型过敏反应，包括喘鸣、瘙痒、皮疹、血管水肿肢体痛、焦急不安和低血压。没有可靠的方法预测过敏反应的发生，因此，每次左旋门冬酰胺酶给药都有可能引起过敏反应，应该做好预防措施，随时准备好抗过敏药，另外，左旋门冬酰胺酶给药后应观察病人一小时。

紫杉醇为有效的抗癌新药，过敏反应是该药主要毒性之一，临床表现为Ⅰ型过敏反应，包括支气管痉挛、喘鸣、皮疹、焦急不安、血管水肿和低血压。这些症状最常发生于第一次或第二次接触药物，通常在输注药物开始后几分钟内发生，很小剂量用药也可以引起过敏反应发生。目前仍不清楚过敏反应的原因是紫杉醇本身还是赋形剂，聚氧乙基代蓖麻油（Cremophor EL），后者可诱发组织胺释放。用紫杉醇前给予皮质类固醇和抗组织胺可预防或减轻过敏反应发生，已成为常规的治疗前用药。常用的治疗前用药方案为：地塞米松20mg，于紫杉醇给药前12小时和6小时口服；苯海拉明50mg，于紫杉醇给药前半小时静注；西米替丁300mg或雷尼替丁50mg，于紫杉醇给药前半小时静注。

（十）性腺机能障碍

1．化疗对成年男性病人的影响　可引起睾丸生殖细胞减少的化疗药物见表7-6-13。烷化剂可引起精子减少或缺乏，导致不育。联合化疗对精子生成的影响更显著，MOPP方案（氮芥长春新碱、甲基苄肼、强的松）可使80%以上的病人发生性腺发育不良，表现为睾丸萎缩、精子缺乏和血清FSH水平升高。性腺机能障碍常常是不可逆性。ABVD（阿霉素、博莱霉素、长春花碱、氮烯咪胺）是治疗何杰金病的替代性方案，疗效与MOPP方案相似，但是对性腺毒性较轻。临床对比资料显示，MOPP和ABVD治疗后，精子缺乏的发生率分别为100%和35%，而且接受ABVD治疗后的病人，精子生成接近全部恢复。因此，对于年青的需要保留生育功能的何杰金病病人，可考虑选用ABVD方案。

表7-6-13　可引起睾丸生殖细胞减少的抗肿瘤药

危险程度	药物
肯定	瘤可宁
	环磷酰胺
	氮芥
	白消安
	甲基苄肼
	亚硝脲类
可能	阿霉素
	长春花碱
	阿糖胞苷
	顺铂
不可能	氨甲蝶呤
	5-氟尿嘧啶
	6-巯基嘌呤
	长春新碱
未知	博莱霉素

2．化疗对成年女性病人的影响　可引起卵巢衰竭的药物见表7-6-14。接受烷化剂单药治疗后，至少有一半病人发生永久性卵巢衰竭和闭经。在中等剂量化疗后，35至40岁以上的病人更容易发生永久性闭经。一项研究显示，环磷酰胺的平均用量达到5.2g时，所有40岁以上的病人出现闭经，而较年轻的病人在环磷酰胺平均用量达到9.2g时，才发生闭经。另外，40岁以下的病人当中，有一半病人在停药后半年内月经恢复。在联合化疗对卵巢的功能影响方面，以MOPP方案的资料最详细，该方案仅引起40%～50%的病人发生卵巢功能障碍，与该方案引起严重的睾丸功能障碍有所不同。

3．化疗对儿童的影响　在青春期前，睾丸生殖上皮对中等剂量的烷化剂不敏感，在青春期期间给予MOPP化疗；可明显影响生殖细胞的产生及内分泌功能，病人可发生男子女性型乳房，伴有血清FSH和LH水平升高，血清睾酮水平降低。

未成熟的卵巢对细胞毒性化药物相对不敏感。

（十一）第二恶性肿瘤

第二恶性肿瘤是很严重的治疗远期并发症。与化疗有关的第二恶性肿瘤主要是急性非淋巴细胞性白血病(ANLL)。大多数ANLL发生于经烷化剂或亚硝脲类药治疗获得长期生存的患者。烷化剂或亚硝脲类药累积用量高、用药时间长的病人，发生ANLL的危险升高。Kaldor等报告99,113例卵巢癌生存患者的研究结果，发现瘤可宁或米法兰(melphalan)引起白血病的危险性最高，其次为噻替派、环磷酰胺。白血病在治疗后2至10年发生，高峰期在第5年左右。该病对化疗不敏感，疗效极差。

表 7-6-14　可引起卵巢功能障碍的抗肿瘤药

危险程度	药物	危险程度	药物
肯定	环磷酰胺 米法兰 白消安 氮芥	未知	阿霉素 博莱霉素 长春碱类 顺铂
不可能	氨甲蝶呤 5-氟尿嘧啶 6-巯基嘌呤		亚硝脲类 阿糖胞苷

附录：表 7-6-15　抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准（WHO 标准）

	0 度	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度
血液学(成人)					
血红蛋白(g/100ml)	>11.0	9.5~10.9	8.0~9.4	6.5~7.9	<6.5
白细胞(1000/m³)	>4.0	3~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	<1.0
粒细胞(1000/m³)	>2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5
血小板(1000/m³)	>100	75~99	50~74	25~49	<25
出血	无	瘀点	轻度出血	严重失血	出血致衰弱
胃肠道					
胆红质	<1.25×N**	1.26~2.5×N	2.6~5×N	5.1~10×N	>10×N
SGOT/SGPT	<1.25×N	1.26~2.5×N	2.6~5×N	5.1~10×N	>10×N
碱性磷酸酶	<1.25×N	1.26~2.5×N	2.6~5×N	5.1~10×N	>10×N
口腔	<1.25×N	红斑、疼痛	红斑、溃疡、可进食	溃疡，只进流汁	不能进食
恶心、呕吐	无	恶心	暂时性呕吐	呕吐，需治疗	难控制的呕吐
腹泻	无 无	短暂性(<2 天)	能耐受(>2 天)	不能耐受，需治疗	血性腹泻
肾、膀胱					
尿素氮、血尿素	<1.25×N	1.26~2.5×N	2.6~5×N	5~10×N	>10×N
肌酐	<1.25×N	1.26~2.5×N	2.6~5×N	5~10×N	>10×N
蛋白尿	无	1+，<0.3g/100ml	2~3+，0.3~1g/100ml	4+，>1g/100ml	肾病综合征
血尿	无	镜下血尿	严重血尿	严重血尿+血块	泌尿道梗阻
肺	无	症状轻微	活动后呼吸困难	休息时呼吸困难	需完全卧床
发热(药物所致)	无	低于 38℃	38~40℃	高于 40℃	发烧伴低血压
过敏	无	水肿	支气管痉挛、无需注射治疗	支气管痉挛，需注射治疗	过敏反应
皮肤	无	红斑	干性脱皮，小疱，瘙痒	湿性脱皮、溃疡	剥脱性皮炎，坏死，需手术
脱发	无	轻度脱发	中度，斑状脱发	完全脱发，可再生	脱发，不能再生
感染(特殊部位)	无	轻度感染	中度感染	重度感染	重度感染伴低血压
心脏					
节律	正常	窦性心动过速休息时心率>100 次/min	单灶 PVC，房性心律失常	多灶性 PVC	室性心律不齐
心功能	正常	无症状，但有异常心脏征象	短暂的心功不足，但无需治疗	有症状，心功不足治疗有效	有症状，心功不足，治疗无效
心包炎	无	有心包积液、无症状	有症状，但无需抽水	心包填塞，需抽水	心包填塞，需手术
神经系					
神志	清醒	短暂时间嗜睡	嗜睡，时间不到清醒的 50%	嗜睡时间多于清醒的 50%	昏迷
周围神经	正常	感觉异常及/或腱反射减退	严重感觉异常及/或轻度无力	不能耐受的感觉异常及/或显著运动障碍	瘫痪
便秘*	无	轻度	中度	腹胀	腹胀
疼痛△	无	轻	中度	严重	难控制

*便秘不包括麻醉剂引起者　**N. 指正常上限

△疼痛系指与治疗有关的疼痛，不包括疾病本身引起的疼痛，根据病人对止痛药的耐受情况，也可以有助于判断疼痛的等级

何杰金病由于常经反复强烈化疗/放疗，且由于治疗效果的改善，长期存活病例增多，治疗后发生急性白血病的病例屡有出现，一直引起肿瘤界的注意。例如，美国肿瘤与急性白血病协作组B治疗的798例何杰金病并取得完全缓解后，有10例发生了急粒白血病。美国西南肿瘤协作组(SWOG)的经验也类似，643例何杰金病治疗后有11例发生急粒白血病。Rosner等共收集了93例何杰金病治疗后发生的急性白血病，90%以上为急性非淋巴性白血病，平均发生白血病的时间为诊断何杰金病后6年。治疗后10年以上再发生白血病者少见。Coleman在一项队列研究中发现，何杰金病治疗后发生急性白血病的相对危险性较正常人群高11.9倍。研究表明，长时间大剂量烷化剂治疗，特别是并用放疗，是发生白血病的主要危险因素，患者年龄在40岁以上者比40岁以下者发生率更高。ABVD比MOPP治疗后发生白血病明显较少。

化疗后发生实体瘤的报告较少。环磷酰胺化疗与膀胱癌发生有关，发生膀胱癌的相对危险性为6.8。骨肉瘤也可发生于烷化剂治疗后。

随着肿瘤化疗和其他抗肿瘤治疗的改善，病人生存期的延长及治愈率的提高，对与治疗有关的第二恶性肿瘤的认识也有所加深。由于辅助化疗的应用逐渐广泛，将有大批病人面临可能发生第二恶性肿瘤的危险。对于复发危险性较低的肿瘤病人，例如腋窝淋巴结阴性的乳腺癌病人，辅助化疗应审慎应用。应继续研究和发展新的治疗策略，在减少远期并发症的同时，保持或增加抗肿瘤效果。

附录：抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO标准) 表7-6-15系世界卫生组织制定的、常见抗癌药物急性及亚急性毒性分度标准。0度表示无毒性。Ⅰ度及Ⅱ度代表轻度毒性。Ⅲ度及Ⅳ度代表严重毒性。由于目前所使用的抗癌药物细胞抑制的选择性不够，很难要求在化疗过程中不出现药物毒副反应，一般认为，Ⅰ～Ⅱ度毒性反应是可以接受的，当然也需进行监测及必要的处理；Ⅲ～Ⅳ度毒性反应则应尽可能避免、并进行严密观察及积极处理。

第七节 化学治疗的新进展——在造血干细胞及造血细胞因子支持下的大剂量和超大剂量化疗

关于化疗剂量强度与疗效相关性的理论是近年来临床化疗学的重要研究成果，也是目前指导临床化疗实施的重要理论依据。通过造血干细胞支持超大剂量化疗及造血细胞因子支持大剂量化疗，把化疗的剂量强度提高到一个新的"极限"，愈来愈受到重视。其主要的理论依据是目前的化疗约可达到3～4个对数杀灭，已接近细胞的完全杀灭。如能增加几个对数杀灭，就有可能在许多病人达到治愈的疗效。

而超大剂量化疗则可获得5～7个对数级的杀灭，并且对部分耐药细胞有效。所以，对于某些病人开始治疗即给予大剂量化疗和/或在适当时机下进行超大剂量化疗，有希望提高其治愈和/或长期存活率。

目前支持大剂量及超大剂量化疗的措施有ABMT、PBSCT（外周血造血干细胞移植）和血细胞生长因子HGFs（主要有rhG-CSF rhGM-CSF），本节就ABMT、APBSCT的应用观察、rhG-CSF在其中的价值，以及rhG-CSF单独支持大剂量化疗的可能性及其意义进行讨论。

一、ABMT的应用现状及G-CSF在其中的价值

近十年来自体骨髓移植（ABMT）支持超大剂量化疗治疗恶性肿瘤受到广泛的重视，几乎所有对化疗敏感的肿瘤均进行了ABMT的研究。Gale RP总结了国际BMT登记组的资料。把晚期、复发、难治的淋巴瘤和实体瘤综合起来统计，结果ABMT可使20%的病人获得三年无病生存期，而这些病例如通过常规治疗，大多数是很难根治的。他认为影响ABMT疗效的最重要的两个因素为病例选择（哪类病人进行ABMT可获益）及进行移植的时机。目前对中高度NHL进行ABMT最受关注。MSKCC在1981年12月至1985年12月间，使用ABMT治疗有高危因素大细胞淋巴瘤31例，结果初治有效的病人立即进行ABMT、79%可获得长期无病生存，而常规治疗（79例）2年存活率仅20%。法国和美国多中心协作进行的100例常规化疗失败的NHL进行ABMT结果总有效率达73%(CR48%、PR25%，其中难治性分别为35%和33%)，总的三年无病生存率为19%，其中复发后常规化疗诱导救援治疗有效的病例（44例）为38%。法国学者T.Philip等对17例初治诱导化疗仅能达PR的NHL进行ABMT，结果治愈率达75%。对于难治复发的HD，Subhash Gulati的研究资料显示，ABMT后2年（中位数）无病生存期为50%。同时，他们综合多中心的难治复发HD进行

ABMT 381 例，长期无病生存率约为 40%。

ABMT 治疗乳癌亦在广泛开展。William P. Peters 等组织的协作研究对 102 例高危乳癌（腋淋巴结阳性≥10 个）在术后辅助化疗时进行 ABMT，结果 2.5 年无病生存率为 72%，比 CALGB 及另外三个历史对照组 38%～52% 明显提高。对于晚期乳癌，多数文献应用 ABMT 治疗的结果 3～5 年无病生存率为 15%～30%。

关于 SLCL、睾丸癌卵巢癌，AL 等进行 ABMT 支持超大剂量化疗均有大量的文献报告，均可在一定程度上改善预后。

然而在 ABMT 支持下进行超大剂量化疗后大约有 15 天的粒细胞缺乏期，这一阶段严重感染率达 30%～45%，是导致移植死亡的主要原因之一（一般认为移植有关死亡率为 5%～20%。所以怎样加快移植后造血功能恢复，降低感染率及其有关的死亡率，在 ABMT 研究占有比较重要的地位。

近年来，G-CSF 较广泛地应用于 ABMT 中。较早期的几个Ⅱ期临床研究结果表明——移植后恢复至 ANC≥0.5×10^9/L 所需天数，加用 G-CSF 组多在 14 天以内，而对照组（不加用 G-CSF）则为 20 天左右，并且使用 G-CSF 组发热持续天数、抗生素应用的天数均有明显缩短。最近，欧洲多中心协作完成了 rhG-CSF 在 ABMT 中应用的Ⅲ期临床研究，其 315 例 ABMT 病人，随机分为 ghG-CSF 组（n=163，rhG-CSF 用量为 5μg/kg/d）及安慰剂组（n=152）。结果移植后 ANC>0.2×10^9/L>0.5×10^9/L 及>1.0×10^9/L 的时间，rhG-CSF 组为 11.14 和 16 天，而对照组为 15.20 和 27。同时，rh-GCSF 治疗组住院时间，抗生素的使用天数，发热及感染持续天数均明显缩短。这些研究均说明了 rhG-CSF 在 ABMT 中的应用具有很重要的意义。

二、外周血造血干细胞移植(APBSCT)

继 ABMT 之后，自体外周血造血干细胞移植（APBSCT）又成为另一种支持超大剂量化疗的手段。并且近几年来，进行 APBSCT 的病例越来越多，甚至有专家认为将来 APBSCT 有可能取代 ABMT。

目前一般认为 APBSCT 较 ABMTA 有以下优点：①移植后造血（尤其是血小板）及免疫重建快；②造血干细胞来源方便，不需要麻醉等；③可以重复多次移植，支持多疗程超大剂量化疗；④外周血肿瘤细胞感染机会较少；⑤如骨髓有肿瘤浸润或曾行骨盆放疗不适合做 ABMT 者，适合于 APBSCT。

现今最受关注的是 APBSCT 的疗效是否优于 ABMT。Anne Kessinger 等使用 APBSCT 支持超大剂量化疗治疗 40 例难治性 HD 和 NHL，结果移植后 CR 率为 63%，2 年无病生存率在 NHL（16 例）为 49%，而 HD 仅为 15%。P.Brice 等用 APBSCT 治疗难治复发的 NHL 和 HD 38 例，最后疗效与 ABMT（非随机对照）没有差异。1993 年北京国际 BMT 会议，法国学者 J.Reiffers 总结了国际 BMT 登记组关于 APBSCT 和 ABMT 治疗造血系统肿瘤的资料，结果在 AL、NHL、MM、CML 中，复发率及长期无病生存率无明显差异。

在造血功能恢复速度方面，APBSCT 明显快于 ABMT。A.Grigg 等的对照研究结果显示，在 APBSCT 组血小板>50×10^9/L 所需时间（中位数）为 15 天，而 2 个对照，即 ABMTA + rhG-CSF 及 ABMT，则为 39 天、40 天；ANG>0.5×10^9/L，试验组为 9 天，而对照组分别为 10 天、17 天，Fujii -H 等报告，APBSCT 后 PLT>50 $\times10^9$/L、ANC>0.5×10^9/L 所需时间为 10 和 20 天（中位数）。J.Reiffers 总结的国际 BMT 资料的结果亦显示移植造血重建在 APBSCT 明显快于 ABMT 组。

然而外周血造血干细胞及祖细胞数量很少，仅为 BM 的 1%～10%。正常状态下要收集到足够的造血干细胞保证移植成功比较困难。再者，有资料表明移植后造血重建的速度与回输的干细胞及祖细胞数量成正比。既往多用化学药物扩增 PBSC，但效率较低。近年来，大量文献报告：G-CSF 具有极其良好的体内扩增 PBSC 的作用最高可达 100 倍以上。扩增的方法有单用 G-CSF 5～8 天或化疗-G-CSF 约 10 天左右，在扩增高峰期进行分离。中山医科大学肿瘤医院内科的经验是化疗后加用 G-CSF 约 10 天，扩增效率 32.4 倍。如在高峰期分离仅需 1～2 次就可得到足够多的 CFU-GM，而如果在扩增前进行分离则需分离 10～20 次（约 1～2 个月内）才可能分离得到足够量的 CFU-GM。目前国外大多数中心进行的 APBSCT，常规使用 G-CSF（或 rhGM-CSF）进行扩增，然后再分离 PBSC。

关于 APBSCT 后是否仍需再加用 rhG-CSF，目前尚难定论。但有一点比较明确，只要回输的 PBSC 数量足够多，其造血重建速度是比较快的，再加用 rh-G-CSF，很难在此基础上进一步加快造血重建。

三、G-CSF单独支持大剂量或超常规剂量化疗的可能性及意义

从前述的超大剂量化疗的资料可以看出，即使是复发耐药、难治的NHL、HD，当予以超大剂量化疗时，其有效率仍较高。这一点提示对于化疗有根治希望或可长期生存的病人，一开始即予以大剂量化疗（在一定时间内予以多疗程的大剂量化疗），即给予比常规方案更高剂量强度的化疗剂量，可能够获得更高的治愈率或提高疗效。

然而目前使用的大多数标准化疗方案，其剂量限制性毒性基本上是骨髓抑制。一般多疗程的化疗，常因骨髓抑制而减少剂量或延长疗程间隔期，其实际使用的剂量强度很难得到保证，更不用说进一步提高。

多数rhG-CSF的Ⅰ/Ⅱ期临床研究的结果表明，在常规剂量化疗中加用G-CSF，可以明显地缩短粒细胞缺乏的时间、减轻骨髓抑制的程度，加快骨髓造血机能的恢复以及减低因ANC下降所致的感染率。1991年美国多中心协作完成了一项G-CSF的Ⅲ期临床研究，对211例SCLC使用6疗程的常规剂量“CAE”方案化疗时进行前瞻性对照研究，结果加用G-CSF组的化疗剂量强度可明显高于对照组，骨髓抑制的程度及其所致感染率也明显低于对照组。这些结果提示在G-CSF支持下加大每疗程剂量和/或缩短化疗疗程，进一步提高化疗剂量强度是有可能的。

最近日本临床肿瘤协作组完成了SCLC在G-CSF支持下加大剂量强度的前瞻性对照研究，结果显示多疗程的CODE（CTX、VCR、ADM、VP-160）每周交替给药方案在G-CSF支持下基本上能耐受，而对照组因骨髓抑制，使用的相对剂量强度明显下降，生存期（61例广泛期SCLC）G-CSF组为58周（中位数），而对照组为36周（$P<0.01$）。Bokemeyer-C等进行了一项在HGFs支持下逐步增加剂量强度的研究，共75例晚期睾丸癌，化疗方案PEI（PDD、Vp-16、IFO）、最后在第三剂量级（P30mg/m^2，E200mg/m^2，11.6g/m^2 dl-5，q21d，4Cycles），因血小板和粘膜炎成为其剂量限制性毒性而不能再增加剂量，其剂量强度是标准PEI方案的1.42倍，疗效为22月（中位数）无病生存率66%。Van-Hoef-ME等进行了晚期乳癌“FAC”方案在G-CSF支持下增加剂量强度的研究，结果在第三级（500/75/500mg/m^2/2WK）疗效最好（6例全部有效，3例达CR），毒性能耐受。94年3月ECOG完成了晚期膀胱癌加M-VAC方案剂量强度的研究，结果显示G-CSF可以增加剂量强度，但没有提高疗效。最近国外正研究的大剂量序贯疗法，其中单药CTX7g/m^2、Vp-16 2.0～2.4g/m^{2}的化疗在G-CSF支持下均能良好耐受。

作者等1994年亦开展了G-CSF支持下加大化疗剂量强度治疗量强度治疗中高度恶性NHL的研究。方案仍为CHOP，标准剂量，但疗程间隔由3周缩短为2周，剂量强度为标准方案的1.5倍，G-CSF用法为1～2μg/kg/d，（化疗后第2～10天），结果3例已完成化疗的病人持续CR（其中2例，开始用标准CHOP方案，但在第3周病灶明显增大，后续疗程改为加大剂量强度化疗），目前正在进行的2例亦已在CR。我们的初步经验体会是：在G-CSF支持下加大化疗剂量强度，病人的骨髓功能可耐受，可以改善病人的近期疗效。

目前国外有多个中心分别在进行HGFs支持大剂量化疗（加大剂量强度）治疗NHL、复发性HD、乳癌、睾丸癌、AL等前瞻性对照研究。能否通过这种治疗方式提高治愈率及延长生存期，最终有待这些研究结果来证实。

四、造血细胞因子支持下序贯、多疗程大剂量超大剂量化疗的研究进展

对于化疗可根治或可延长生存期的肿瘤，在常规化疗诱导、巩固后进行一次超大剂量化疗（在造血干细胞支持下），虽然其有效率非常高，但最终仍有较高复发率。复发的主要原因是残留的耐细胞克隆的存在。所以近年来，肿瘤学家们探索新的治疗模式，对某些病人尽早予以序贯、多疗程的大剂量化疗以期尽快杀灭更多的肿瘤细胞，减低耐药细胞克隆产生的机会，尽可能地减轻肿瘤负荷及减少残留的肿瘤细胞，然后再进行一次（ABMT或APBSCT支持下）或多次（APBSCT支持下）的超大剂量化疗，各疗程之间的间隔期尽量缩短，把剂量强度提高至“极限”。HGFs在这一治疗模式中起着关键性的作用。

意大利米兰协作组目前正在进行大细胞淋巴瘤治疗的对照研究。治疗组采用序贯疗法，而对照组使标准的MACOP-B方案。治疗组具体方法为：①CTX 7g/m^2 i.v.dl + rh G-CSF/rhGM-CSF并分离

PBSC。②MTX 8g/m² (CFR0 i.v.d3, 5。③Vp-16 2g/m² i.v.d4, 6 + rhG-CSF/rhGM-CSF。④TBI + Melphalan 150mg/m² + APBSCT ± rhG-CSF/rhGM-CSF d7, 8, 然后结束治疗。他们用此方法已治疗了46例病人，远期疗效仍在追踪观察当中。

MSKCC使用大剂量序贯疗法巩固晚期乳癌，目前已治疗了17例，方法是先在rhG-CSF支持下予以2疗程大剂量CTX (3.0g/m²) 化疗，在第一疗程中分离PBSC，第3疗程在APBSCT支持下予以超大剂量化疗（卡铂 1500mg/m²、Vp-16 1200mg/m²、CTX 5.0g/m²），结果所有病人均完成了3疗程的治疗，疗程间隔期为14天（中位数），其中7例有可测量病灶病人2例CR 4例PR。

Serge Leyvraz等对首次治疗的7例实体瘤（6例SCLC，1例晚期乳癌）予以序贯多程的大剂量化疗，开始治疗前先用G-CSF扩增并收集PBSC，然后进行四疗程的大剂量化疗（CTX 2.5g/m²、Vp-16 2.3g/m²、DDP 50mg/m²），用PBSC及G-CSF支持，疗程间隔为21天，计划剂量强度为标准方案的4.4倍，最后实际使用的剂量强度是标准方案2.7倍，主要的限制性毒性是非骨髓的。

对于这一新的治疗模式，尚处早期试验阶段，目前尚无远期疗效报道。但从ABMT及APBSCT所取得的部分成功经验可以看出，这一疗法对某些肿瘤可能取得提高治愈率及延长生存期的效果。

第八节 化学治疗的展望

1. 细胞分化诱导剂 这方面的实验及临床研究近20多年来一直受到国内外学者的重视。目前至少有十多种分化诱导剂进入临床试验。我国学者王振义等用全反式维甲酸（ATRA）治疗急性早幼粒白血病（M3）取得明显疗效，CR率达85%以上，已成为M3的首选标准治疗药物。小剂量阿糖胞苷及小剂量高三尖杉酯碱诱导急性髓性白血病缓解在我国均有报道。美国Sloan-Kettering癌症研究所的Marks等研究六甲撑双乙酰胺（HMBA），也发现可诱导小鼠红白血病MELC及人早幼粒白血病HL-60细胞分化，临床缓解率32%。

2. 抑制肿瘤血管发生 例如DS4152，可通过抑制内皮细胞与纤维母细胞生长因子（FGF）的结合而抑制新血管的发生，已完成Ⅰ期临床试验，即将进行Ⅱ期临床试验（Echardt, G, et al, 1994）。

3. 抑制多胺生物合成的药物 MGBG（Mitoguazone） 多胺被认为与DNA的稳定性有密切关系。MGBG系一老药，60年代曾用于肿瘤治疗，因粘膜反应较严重而未受临床重视。80年代以后，发现其半寿期较长（超过5天），可用每1~2周一次的给药方案而减轻毒性，且无明显骨髓毒性而重新受到重视。曾M.D.Anderson医院用于非何杰金淋巴瘤的补救治疗（MIME方案）。1991年美国西南肿瘤协作组发现，此药加入DDP-VP-16方案后，可明显提高非小细胞肺癌的缓解率。

4. 干扰肿瘤细胞膜磷脂代谢 Ilmofosine，已完成Ⅰ期临床试验，正在进行Ⅱ期临床，可能对卵巢癌、肺癌、大肠癌等有效。(Rodriguez, G. et al, 1992)。

5. 阻止微管蛋白解聚而干扰有丝分裂的药物 紫杉醇（Taxol）发现其对卵巢癌、乳腺癌、肺癌等多种肿瘤有效，引起广泛重视，1993年已上市临床使用。

6. 拓扑异构酶（Topoisomeraze）抑制剂 近年来很受重视，已知药物VP-16及VM-26属Topo Ⅱ抑制剂，喜树碱属Topo Ⅰ抑制剂。近年来，喜树碱衍生物如Topotecan及CPT-Ⅱ均已通过临床研究并批准上市。

7. 寻找能够阻断癌基因活化或表达的药物 近年来的研究很多，例如TPA，DMSO维生素甲酸、维生素D_3，5氮杂胞苷等均可降低，C-myc的表达，小剂量阿糖胞苷亦可明显降低甚至停止HL-60及U-937细胞株的C-myc表达。此外，人工合成反意寡聚核苷酸链（asntisense Oligonucleotide）与目的基因或mRNA配对，以选择性地阻断癌基因表达和其产物蛋白质的合成以达到抑制癌症的目的，不仅进行了许多实验研究，1992年Nebraska大学医学院首次用于临床试验，用针对P_{53}的反意寡聚核苷酸链治疗，观察对急粒白血病及MDS的Ⅰ期临床研究。这些方面的研究十分引人瞩目，但尚未达到实际临床应用的水平。

从以上这些例子可以看出，肿瘤化学治疗正从抗细胞增殖扩展到针对多个靶点，特别是针对癌症发生学分子机制的治疗措施，将使癌症化学治疗扩展到新的领域。这些新型抗癌药物亦将循着从基础理论研究进入实验治疗，最后通过临床研究发展出可供临床使用的抗癌有效新药，为进一步提高癌症治疗效果作出贡献。

（管忠震）

参考文献

1. Calabresi P, Carbone PP, Kennedy W, et al. American Board of Internal medicine, Medical Oncology Training.

Cancer Treat Rev, 1977, 4:143～149

2. Calabresi P, Crosby WH, et al. American Board of Internal medicine, guidelines for training in hematology and medical orcology. Blood, 1977, 49:1011～1017
3. Edwards MH, Myers WPL, Kennedy BJ, et al. Graduate education in medical oncology. National Cancer Institute Monograph, Bethesda Md, 1978
4. Michael C. Perry. The Chemotherapy Source Book. Williams & Wilkins, 1992
5. Eilber FR, Giulano AE, Eckhardt J, et al. A randomized prospectiue trial of adjuvant chemotherapy for osteosarcoma. In: Salmon SE. Adjuvant Therapy of Cancer V. Orlando. FL: Grune & Stratton, 1987. 691～699
6. Bonnadonna G, Yalagusa P. Adjuvant Systemic therapy for resectable breast cancer. J Clin Oncol, 1985, 3: 259～275
7. Fisher B, et al. Long term results from NSABP trials for adjuvant therapy of breast cancer. In: Salmon E. Adjuvant Therapy of Cancer V. Orlando, FL: Grune & Stratton, 1987. 285～295
8. Vincent T, Devita Jr, et al. Cancer, principles & practice of Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993
9. Weinstein JN. Liposomes as drug carrier in cancer therapy. Cancer Treat Rep, 1984, 68:127～135
10. Robert B Cameron. Practical Oncology. 1st ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1994
11. Bruckner HW, Rustum YM. The current status of 5-Fu-Leucovorin combination. International Symposium sponsored by Roswell Park memorial Institute. 1988
12. 管忠震，等. 大剂量醛氢叶酸合并氟尿嘧啶治疗晚期胃肠道癌的探讨. 癌症，1989，8(6):421
13. Ling V, et al. multidrug resistance and P-glycoprotein expression. In: Woolley PW, et al. mechanisms of drug resistance and neoplastic cells. New York: Academic press, 1988
14. Potmesil M, et al. DNA topoisomerase Ⅱ as a potential factor in drug resistance of human malignancies. NCI Monograph 1987, 4:105～109
15. Hryniuk WM. The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Important advances in oncology, 1988. Philadelphia: Lippincott, 1988. 121～142
16. Hryniuk W, et al. Applications of dosevintensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal Cancer. Semin Oncol, 1987, 14: (suppl 4) 3～11
17. Crawford J, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by Chemotherapy in patients with small cell lung cancer. New Engl J Med, 1991, 325:164～70
18. 管忠震等. 粒细胞集落刺激因子（G-CSF）在肿瘤化学治疗中应用的临床研究。癌症，1993，12(6)：514～517
19. 韩锐. 癌细胞的分化诱导及癌的分化治疗. 实用肿瘤杂志，1988，3(增刊):1
20. Dorr RT, Fritz WL. Cancer chemotherapy handbook. New York: Elsevier, 1980
21. Henderson ES. The granulocytopenic effects of cancer chemotherapeutic agents. In: Dimitrov NV, Nodine JH, eds. Drugs and hematologio reactions. New York: Grune & Stratton, 1974:207～221
22. Rodriguez V, et al. Randomized trial of protected environment-prophylactic antibodies in 145 adults with acute Leukemia. Medicine (Baltimore), 1978, 57:253～266
23. Volger WR, Winton EF, A Controlled study of the efficacy of granulocyt transfusion in patients with neutropenia. Am J Med, 1977, 63:548～55
24. Nutional Institutes of Health. Platelet transfusion therapy. JAMA, 1987, 257:1777～1780
25. Doweiko JP, Goldberg MA. Erythropoietin therapy in cancer patients. Oncology, 1991, 5:31～37
26. 吴海鹰，等. 枢复宁防止由非顺铂化疗所致呕吐的疗效观察。癌症，1991，10(6):498～501
27. Von Hoff DD, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med, 1979, 91:710～717
28. Sherins RJ. Gonadal dysfunction. In: De Vita VJ Jr, Hellman S, Rosernberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993. 2395
29. Koldor JM, et al. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. N Engl J Med, 1990, 322:1～6
30. Whitlock JA, et al. Epipodophyllotoxin-related Leukemia: Identification of a new subset of secondary Leukemia. Cancer, 1991, 68:600～604
31. Pui CH, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med, 1991, 325:1682～1687
32. Pederson-Bjergaard J, et al. Carcinoma of the llrinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's Lymphoma. N. Engl J Med, 1988, 318:1028～1032
33. Rosner F, et al. Hodgkin's disease and acute leakemia, report of eight cases and review of literature. Am J Med, 1975, 58:339～353
34. Rosner F, et al. Acute leukemia as a complication of cy-

totoxic chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1979, 5:1705~1707

35. Coleman MP, et al. Second Primary malignancy after Hodgkin's disease, ovarian cancer and cancer of the testis. a population based cohort study. Br J Cancer, 1987, 56:349~355

36. Subhash Gulati, et al: Autologous Bone Marrow Transplantation. Current Problems in Cancer. Vol XV, No. 1. January 1991

37. Gale RP, et al: Autotransplants: now and in the future. Bone-Marrow-Transplant; 1991, 7 (2); P153~7

38. Gulati SC. et al: Autologous bone marrow transplantation for patients with poor prognosis lymphoma. J Clin Oncol 1988, 6:1303~1313

39. T. Philip et al: High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure or conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkins lymphoma. N Engl J med 1987, Vol 316 (24) 1493~1498

40. T. Philip, et al: High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in partial remission after first-line induction therapy for diffuse non-Hodgkins lymphoma. J Clin Oncol 1988 Vol, No7 (July) 1118~1124

41. William P. Peters. et al: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow supports consolidation after standard dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. J Clin Oncol 1993 Jun Vol (6) 1132~1143

42. Peters WP, et al: High-dose combination cyclophosphomide, cisplatin and carmustine with bone marrow support as initial treatmant for metastatis breast cancer: Three-six year follow-up. Proc Am Soc Clin Oncl: 1990 (abstr)

43. Harousseau JL. Lenograstim after bone marrow transplantation: resules of European multicancer randomized study in 315 patients. Satellite symposium to the 24th congress of the International Society of Haematology, London, August 1992

44. Harding JE, et al: Molecular detection of residual lymphoma cells in peripheral blood stem call harvests and following autologous transplantation. Bone Marrow Transplant. 1993, 11 (1):15~20

45. Anne Kessinger. et al: High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with lymphoma. Blood 1989. Sep. Vol 74 (4) 1260~1265

46. Brice-P et al: Autologous peripheral blood stem cell transplantation after high dose therapy in patients with advanced lymphomas. Bone Marrow Transplant 1992 May; 9 (5):337~42

47. J Reiffers. Peripheral blood stem cell transplantation in hematological malignancies Proceedings of ' 93 International congress on Bone Marrow Transplantation. Beijing, China. 77~79 (abstr)

48. Jaffery Crawford, et al; Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small cell lung cancer. N Engl J med 1991:315; 164~169

49. Fukuoke-M et al: Chemotherapy for small cell lung cancer. Nippon-Kyobu-shikkan-Gakkai-Zasshi 1993 Dec; Suppl 31, 225~31

50. Bokemeyer-C, et al: Treatment of advanced germ cell tumors by dose intensified chemotherapy with hematopoietic growth factors or peripheral blood stem cells (PBSC). Eur-Urol. 1993, 23 (1) 229~9

51. Loehrer-PJ Sr. et al: Escalated dosages of methotrexate, Vinblastine, doxorubin and cisplantin plus recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in advanced urothelial carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 1994 Mar; 12 (3), 483~8

52. Alessandro M. Gianni et al: Granulocyte-Macrophage colony-stimulating factor or granulocyte colony-stimulating factor infusion makes high-dose etoposide a safe outpatient regimen that is effective in lymphoma and myeloma patients. J Clin Oncol. 1992 Dec Vol 10 (12) 1955~1962

53. Gianni AM et al: Prospective randomized comparison of MACOP-B v rhGM-CSF/rhG-CSF-supported high-dose sequential myeloablative chemo-radiotherapy in diffuse large cell lymphomas. Proc Am Soc Clin Oncol 10:274, 1991 (abstr)

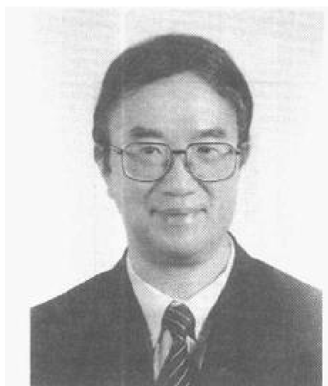
54. Fennelly-D, et al: High-intensity chemotherapy with peripheral blood progenitor cell support. Senins Oncol 1994 Apr: 21 (2 suppl 2):21~5

55. Serge leyvraz et al: Sequential high-dose combination chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor and peripheral blood progenitor cells in patients with solid tumors; Intensification limited by nonhematologic toxic effects. J Nat C Inst 1993 Dec Vol 85 (23) 1962~3

第八篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

临床药理学基础



桑国卫

桑国卫，临床药理学家，研究员。1941年11月11日出生，上海，汉族。1966年上海第一医学院医学系药理专业研究生毕业。历任浙江省医学科学院药理室主任、临床药理室主任、计划生育研究所兼药物研究所所长、副院长，世界卫生组织人类生殖研究合作中心主任、国家新药安全评价研究重点实验室主任。卫生部药政管理局新药审评委员会顾问。国际药理联合会(IUPHAR)理事。1979～1981年在英国剑桥大学生理系及伦敦大学皇家医学研究生院进修。1983～1989任世界卫生组织长效避孕药专题指导委员会委员，1996年任世界卫生组织人类生殖特别规划技术发展评价部战略评审委员会委员。1989～1990任美国康乃尔大学医学院临床药理学及内科学客座教授。第七、八届全国政协委员。

桑国卫对长效避孕药及抗孕激素的药代动力学及临床应用作了系统研究。提出棉酚导致低血钾症的分子生物学依据。曾获全国科学大会奖2项、国家科学技术进步二等奖2项、部委级科学技术进步二等奖4项及三等奖1项。1997年何梁何利基金科学技术进步奖(医学药学)获得者。是国家级有突出贡献中青年专家、国家计划生育科技功臣、全国“五一”劳动奖章获得者。发表学术论文65篇，合著专著2本。

曾繁典

曾繁典，1939年12月31日，汉族，湖北省京山县人，中共党员。1962年毕业于武汉医学院医疗系，1965年完成药理专业研究生学业，留校任教。1981年至1984年赴加拿大麦吉尔大学和多伦多大学研修心血管药理学及临床药理学。1985年任临床药理研究室及教研室主任。1986年任同济医科大学基础医学研究所副所长。现任中国药理学会副理事长，湖北省药理学会副理事长，中国药学会药物流行病学专业委员会委员，中国药学会武汉分会药物流行病学专业委员会主任委员，卫生部药品审评委员会药物代谢动力学专业委员会主任委员，湖北省药品审评委员会委员。兼任药物流行病学杂志副主编，中国临床药理学杂志，中国药理学通报，中国新药杂志，内科急危重症杂志，医药导报，同济医科大学学报，护理学杂志，中国临床药理学与治疗学杂志，中国药物依赖性杂志编委。任临床药理学教授，博士生导师，华中理工大学兼职教授。享受国务院特殊津贴。1994年获湖北省及武汉市政府科技进步奖。1995年作为高访学者对美国温德比尔大学进行学术访问。参加专业书《临床药理学》、《药理实验方法学》和《现代实用临床药理学》的编写，任《药物流行病学》专著副主编，《哈里逊内科学》第十二版中文版临床药理学篇主译，科普读物《求医问药话健康》副主编，《医学社会学》专著编委，《最新药物疗法》，《非处方药家用手册》主审。发表粉防己碱的药物动力学及血流动学研究等学术论文70余篇。

第一章　临床药理学与药物治疗学基础

第一节　前　　言

临床药理学是研究药物在人体的作用规律和人体与药物之间相互作用的一门新兴学科。它以药理学与临床医学为基础，将二者密切结合并吸收利用其他邻近学科的进展，使基础的理论与方法直接应用于临床。临床药理学作为一门桥梁学科的兴起与发展，对于药物的开发和评价、不良反应的监察和预防、治疗方案的制定和调整以及保证药物治疗的合理性和安全性起到了极大的促进和推动作用。

药物治疗是应用药物对疾病进行治疗，是临床医疗的基本手段。按照世界卫生组织的定义，药物是“任何为了接受者的利益，用于或打算用于改进或考察生理系统或疾病状态的物质或产品”。确切地说，药物是指用于防治疾病、诊断生理功能或疾病状态的具有药理活性的物质或其制剂。

图 8-1-1 是药物治疗学的图示，医生治疗患者的根本目标是通过给予合适剂量的合适药物，以求产生所需要的药理作用。药物的药理学作用是由其作用部位的药物浓度所决定的，而药物浓度则与给药剂量有关。作为临床药理学的重要组成内容，药效动力学（pharmacodynamics）阐明了药物浓度与效应关系的原则；药代动力学（pharmacokinetics）则涉及剂量与浓度的关系。通常，药效动力学描述与时间无关的现象，而药代动力学则主要描述各种时间依赖性的动力学参数。从这两个临床药理学的重要领域来考虑药物治疗学，可为其提供极有价值的依据和决策基础。

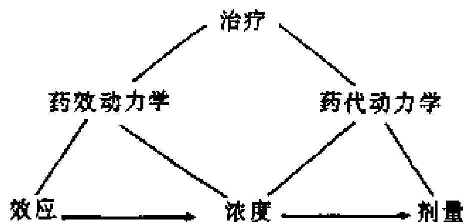


图 8-1-1　药物治疗学的临床药理学基础：治疗目的是达到所需效果，其由作用部位的靶浓度所确定
浓度的高低和时间过程又由剂量所决定。图中箭头表示在选择合适剂量时的合适步骤与次序

作为药物治疗学的基础，必须反复强调，合理治疗（rational therapy）应当包括两个步骤，即定性地选择一种合适的药物和定量地处方给药的剂量和频度。为了使药物治疗真正有可能达到“使病人只冒最小风险而能从药物治疗中获得最大的治疗效益”这样一条最基本原则，临床医生不仅必须对疾病作出正确诊断；对疾病的病理生理过程及其现状作出准确的分析判断；还必须熟悉有关药物的药理作用及其特点；掌握必要的临床药理学知识和合理用药的基本原则；了解所选药物的主要药代动力学参数及其临床意义；掌握基本的生物药剂学（biopharmaceutics）知识并据此选择恰当的剂型和给药途径；根据病情变化调整剂量与治疗方案；注意药物治疗的个体化及特殊人群（老人、孕妇、婴幼儿等）的用药以及熟悉能准确判断疗效与不良反应的临床观察和检测指标。

综上所述，可见临床药理学可以为临床药物治疗学提供理论基础与科学研究方法，因此，被认为是药物治疗学的基本原则与科学基础。

第二节　药物治疗决策的临床药理学基础

一、目前存在的各种治疗决策不当问题

人们业已日渐认识，传统的医学教育过多地着眼于知识量的积累，而较少教会医学生解决问题的实际技能。如何在繁复众多可供选择的治疗药物中作出合适的决策以及如何严格评价新药都需要足够的临床药理学知识和基础。

迄今在许多教学医院的临床实习中都十分强调正确诊断的重要性，但通常较少讨论如何选择正确的药物治疗决策。现有的治疗原则或用药指南通常也只告诉人们依照原则办事，而并非告诉大家制订这些指南的依据以及在今后临床实践中应当如何选择自己的治疗方案。

例如许多研究报告指出，世界各地的教学医院都存在不合理应用抗生素的现象，高达 41%～91%的抗生素处方被认为是不合适的。一般认为，

内科及儿科病房中上述情况较少发生，外科及妇科病房滥用抗生素的问题较为严重（表 8-1-1）。我国同样存在有严重的滥用抗生素问题，耐药菌株的产生以及诸如庆大霉素等氨基糖甙类抗生素所致儿童失聪等问题都从不同角度说明了临床药理学和合理治疗的密切关系。

表 8-1-1 世界各地教学医院的不合理应用抗生素问题

国　家	滥用百分率（%）	药物/病房
加拿大（1977）	42	外科，i.v./i.m.抗生素
	50	妇科，同上
	12	内科，同上
美国（1978）	41	全部住院病人
澳大利亚（1979）	86～91	预防用药
加拿大（1980）	30	儿科
	63	儿外科
澳大利亚（1983）	48	全部病房
科威特（1988）	39	儿科住院病人
澳大利亚（1990）	64	接受万古霉素病人
泰国（1990）	91	全部病房
南非（1991）	54	妇科住院病人
泰国（1991）	41	全部病房
	79.7	手术预防感染
	40.2	感染性疾病

以下有关使用抗癫痫药病人中原因不明的死亡的分析提供了另一个例证，说明临床药理学对于选择正确的药物治疗决策的重要性。

临床观察发现在年轻的癫痫病患者的死亡原因分析中，常可见到原因不明的突然死亡，几可占癫痫患者总死亡率的 10%。尸检表明大多数原因不明猝死者并无明显病理学异常，死亡原因可能与心脏停搏或节律异常有关。但是，血中药物检测发现死者血中抗癫痫药浓度低下甚至不可测出，其原因之一可能为患者自行停药或者未按医嘱服药。另一可能降低血药浓度的原因是抗癫痫药的联合应用所引起的药物相互作用。表 8-1-2 列出了常用抗癫痫药物的可能相互作用，在口服卡马西平（carbazepine）300mg/d 之后联合应用苯巴比妥 120mg/d，可因后者对于肝脏药酶的诱导作用而显著降低卡马西平的血药浓度至低于有效治疗水平，同时所给剂量苯巴比妥本身也未达抗癫痫有效水平，两者血药浓度分别为 14μg/ml 及 4.5μg/ml。由于血中卡马西平水平下降，患者可发生严重癫痫反复发作及可能致命的快速心律失常，表明在癫痫的治疗中需要仔细考虑抗癫痫药物的临床药理学，而不仅仅是基本的抗癫痫药物的剂量-反应关系。

表 8-1-2 常用抗癫痫药物间的相互作用

首给药物	继用药物	对首给药物血药水平的影响
苯妥因	卡马西平	↑
	苯巴比妥/扑痫酮	0
	Valproic Acid	↓
苯巴比妥	卡马西平	0
	Valproic Acid	↑
	苯妥因	↑
卡马西平	苯妥因	↓
	苯巴比妥/扑痫酮	↓
Valproic Acid	卡马西平	↓
	苯妥因	↓
	苯巴比妥/扑痫酮	↓

注：↑ 升高；0 不变；↓ 降低

二、合理的药物治疗

什么是可以在大多数情况下应用的合理药物治疗的关键？可从以下例举的一个失败的案例中试着设想可以采取什么重要步骤使得该病例的治疗更加合理和有效。

病史

一位 54 岁妇女，新近发生轻-中度类风湿关节炎。每天服 8 颗阿司匹林未能减轻症状，因而给她处方一种新批准的治疗类风湿关节炎药物-口服氨甲蝶呤每周 7.5mg。这一治疗方案在医生给予羧苯磺胺治疗她的血尿酸过多症之前的几个月中作用良好。但在应用羧苯磺胺后的下一个剂量氨甲蝶呤后出现各类血细胞减少和脓毒症。停用羧苯磺胺，病人康复；继续使用氨甲蝶呤几个月，临床疗效良好，未见明显临床毒性。但是病人开始主诉发烧、劳累时呼吸困难和干咳。检查两肺有明显干啰音，胸片显示为两侧对称性间质性肺炎。医生按轻度充血性心力衰竭用速尿治疗，继续使用氨甲蝶呤。一周后病人症状加重，作为门诊病人，给予她先锋霉素Ⅳ以治疗肺炎，其他药物仍继续使用。因症状加重而需要住院治疗。病人停止用药，实验室检查确证有严重的血氧过低、过度呼吸、两侧对称性间质性肺炎。给予病人叶酸以治疗可能的氨甲蝶呤诱发的间质性肺炎，因病情迅速恶化而需要气管插管。肺活检结果符合氨甲蝶呤诱导的间质性肺炎诊断。开始给予皮质酮治疗，但数天后病人死亡。这一病

例说明，如果应用了缺乏足够了解的不合适治疗决策，其后果可能十分严重和不可逆转。作为类风湿关节炎，选择阿司匹林作为一线药物是合适的。因其相对比较安全和有效、毒性很小而且通常可以预料，价格低廉。在这一案例中阿司匹林可能是次佳(suboptimal)应用，但是由于所采用的阿司匹林剂量而没有达到药物的最佳血浓度，未考虑增加剂量的必要性就过早地放弃了阿司匹林而改用氨甲蝶呤，后者是一种强效但可频发毒性反应的药物，应该用在非常严重而且对绝大多数抗炎药物无效的疾病。另一方面，问题在于医生开出了氨甲蝶呤处方却并不完全明白该药的药代动力学及其不良反应特性。同时又对病人的无症状轻度血尿酸偏高作了不恰当的羧苯磺胺处理，它是肾小管分泌弱有机酸的强效抑制剂同样可抑制氨甲蝶呤的肾小管分泌及肾廓清，引起药物蓄积而导致全身毒性反应。虽然病人从氨甲蝶呤所致各类血细胞减少的几乎致命状态得以恢复，但最后发展为氨甲蝶呤所致的特异反应-间质性肺炎。由于对药物不良反应的可能性未能认真考虑，尽管对充血性心力衰竭和肺炎都进行了治疗，但未及时停用氨甲蝶呤。最后虽已意识到是药物引起的不良反应，病情已不可逆转导致患者死亡。由此可见，即使最普通的药物，只有应用合理的处方才能得到预期的治疗结果。

根据上述病例讨论，我们可以提出实施合理的药物治疗需要包括以下六个步骤：

(1) 确切的诊断；

(2) 了解疾病的病理生理学；

(3) 了解可能应用药物的药理学；

(4) 选择对于某个特定病人可能是最佳的药物和剂量；

(5) 选定疗效及毒性的判断指标 (end point)；

(6) 取得病人的同意，在药物疗效未能达到目标或发生不可接受的毒性时，及时修改治疗方案。

要作出合理治疗的决策除了明确诊断和了解疾病的病理生理学以外，还需要临床医生了解人体如何处置药物-药代动力学，以及药物如何影响人体药效动力学。医生同样必须明白当处方药物时许多病人需要特殊考虑，例如，有肾脏或肝脏疾病的病人、年龄很小或很大、妊娠或哺乳妇女都不能接受通常的标准剂量药物。其次，医生与临床药理学家必须知道如何区分药物毒性和疾病症状，并且能够发现或预测哪些药物可能与其他药物产生不良的药物相互作用。

三、影响选择合理处方的因素

治疗不当和不合理用药 (irrational drug prescribing) 多发生在以下四种情况：①当较低剂量用药可达到同样疗效且毒性较小时，采用了较大剂量的处方；②使用毒性较小药物可获相同效果时，却采用了毒性较大的药物；③不必要用药；④处方中两种或两种以上药物发生相互作用。再次注视一下前节所述实施合理治疗的六个步骤，在每一个步骤都有需要考虑各种影响因素，它们可能妨碍医生作出合理、客观而且在医学与科学上有依据的治疗决定。

1. 确切的诊断

(1) 经验主义疗法

显然，正确的诊断是迈向合理治疗的第一步。对于有发热症状的白血病患者、化疗后引起中性粒细胞减少，根据经验会顺理成章地使用广谱抗生素。因为人们认为如不采取这种治疗方案，病人发生感染的危险性极大。但是，这个治疗决策是在缺乏明确诊断基础所作出的选择，实际上只有少部分对象 (37%) 可能发生感染。对诊断没有把握会带来很大压力迫使医生使用最新最昂贵的抗生素。其结果是应用抗生素越多，产生毒性的可能性也越大，尤其是肾毒性和肝脏毒性。

(2) 不当的经验疗法

对免疫功能低下患者原因不明的发热通常在治疗早期就应给予多种广谱抗生素。但这种治疗原则不能应用于人口学背景完全不同的对象，例如非癌症病人、未接受化疗、无免疫抑制、无中性粒细胞减少的患者。常可见到外科病人手术后恢复良好，但有些低热，往往在对病人进行仔细的病情检查前就已开始抗生素治疗，而这可能是不当的经验疗法。例如一个可能接受过氨甲蝶呤治疗的免疫抑制病人，其症状有咳嗽、血氧过少和肺浸润。由于鉴别诊断需要较长时间或者痰液检查无法作出鉴别诊断时，临床医生可能采用面面俱到的治疗方案(shotgun)。事实上对于无中性粒细胞低下的癌症患者并发的弥漫性浸润，增效磺胺合并应用红霉素的有效率可达 71%。但是，对于中性粒细胞低下患者就可能治疗效果不佳，病人所需足够面面俱到的药物治疗方案最终可能无法实施。这种情况中医生可能低估了明确诊断的重要性，如果再低估了所谓面面俱到的药物治疗的毒性问题，则可能产生复杂的不当治疗。

2. 把握疾病的病理生理学

(1) 区别综合征和疾病

当疾病实质上是由几种不同病理生理机制引起的综合征时，如不能很好了解疾病过程则可能导致不明智的决策。例如，转移性支气管肿瘤并发低钠血症患者，可能对于限制液体摄入以及反转抗利尿激素（ADH）作用的药物有良好的治疗反应。然而由于严重水钠丢失而且已用过口服补液的低钠血症患者，则可能对静脉给予等渗和高渗生理盐水以及针对引起水、电解质丢失的内在原因的处理会有最好的治疗反应。在这些不同的低钠血症患者中，明确导致所见低血钠症状的病理生理学原因是选择最佳治疗方案的关键。

(2) 病名误导

有时疾病名称以及疾病表达本身也会蒙蔽医生使之对疾病的基本病理生理学原因产生误解，影响了最佳方案的选择。例如全身红斑狼疮患者伴"狼疮性抗凝血质（clupus coagulant）"临床表现可能为凝血酶原（prothrombin）形成时间稍长。由于"狼疮性抗凝血质"这一疾病名称的提示凝血酶原形成时间异常，掩盖了这类病人恰恰处于高凝状态，易引起血栓栓塞，尽管存在所谓"抗凝血质"仍需抗凝治疗。这样，就可能由于病名未能确切表达疾病的根本性质而延误了肝素、华法令等抗凝药的治疗。

3. 掌握有效药物的药理学性质

(1) 缺乏有效性证据的药物：药物治疗应选用在设计合理的临床研究中证明有效的药物。有人认为血管舒张药可以改善脑血管病变所致的老年性痴呆或外周动脉狭窄，但临床研究迄今未发现对这两种疾病有效的药物。给予常规剂量，这些药物对扩张动脉粥样硬化造成的血管狭窄收效甚微。相反，这些血管扩张剂在一定程度上可以降低动脉压，甚至可能由于扩张血管作用导致血液分流而加剧缺血部位的供血不足。

应当指出，当前几近泛滥的商业性药品信息而非科学资料常常可在影响医生选择用药中起支配作用，尽管在某些情况下医生并未意识到这一点。

(2) 所谓"符合常理"的用药倾向：例如，对于无癫痫病史的嗜酒者由于戒酒而诱发的癫痫急性发作是否应采用抗癫痫药物存在争议。苯妥因是一种广谱抗癫痫药物，对多种癫痫有效。给这些因戒酒而引起癫痫发作的病人注射苯妥因以防再次发作，看起来似乎合情合理。但设计严密的临床研究表明，对这类特殊的癫痫发作病例，上述的疗法与安慰剂相比在控制癫痫的再次发作上未见有明显疗效，而且快速静脉注射苯妥因造成的毒性作用（如低血压、心律不齐）明显超过了它的治疗价值。

(3) 导致药物错误信息的因素：某些药物在最初使用的时候被认为是合理的治疗方案，但最终却未能被设计严密的临床试验所确认。但这种用药方案一旦确立，可以通过很多因素影响医生的处方习惯。

4. 药物和剂量的最佳选择

(1) 选择不用药：对于从病毒感染到癌症的许多疾病，实际上很难说哪一种药物治疗是最好的。但是，医生处方一种药物的作用与含义远远超过了向病人推荐一种药物。如果没有拿到处方，病人可能很不满意，医生也感到有压力，觉得应该提供处方让病人感到医生的尽职与关怀。但是，病人和医生通常都没有意识到，处方这一最便利的做法有时对于病人可能引起费用昂贵甚至可以致病的结果。在某些情况下，选择不用药可能是最合理的治疗决策。

(2) 生产商未提供新药的完整资料：药物在批准上市前，已经提供了大量资料供审阅。但是，即使是这种大量经过审评和批准的资料也并不完整，在许多方面还不足以让医生据此作出治疗决策。通常，尤其缺少新药与同类老药的详细比较数据，临床医生必须从其他来源（杂志、书刊等）去了解有关资料。此外，也很可能不清楚所确定的最大推荐剂量是否合适，或者该药对于妊娠妇女、儿童或老人的"安全"程度，有关新药的警告和不良反应常常是定性而不是定量的，很难与临床实际相联系。

(3) 增加对药物不良反应的了解：当一个新药得到批准时，该药可能仅仅在300～1000例病人中曾经试用。因此，此时几乎不可能发现药物的罕见不良反应。通常，也不能指望从已经使用多年的"老药"中发现新的不良反应或治疗作用。例如，尽管有研究报告提出苯巴比妥对于儿童可能产生行为和认识上的不良影响，但该药仍被普遍用于治疗儿童持续性癫痫。但是安慰剂对照研究已经证明，在给予苯巴比妥治疗两年后，苯巴比妥组儿童的平均智商（IQ）要比安慰剂组低8.4点。停药后，治疗组的这种IQ低下的倾向还要持续六个月。

(4) 药物价格的影响：虽然对于某些病人来说，药费不是一种决定是否配药的因素。但是，药费对许多病人常常是是否按方配药的主要因素，即对某些病人的按方配药依从性（compliance）肯定会有影响。因此，临床医生在为一特定病人选择合适的药物时，药品的价格和病人的支付能力是需要

考虑的重要因素。近来，"经济有效处方"（cost effective prescribing）已经引起各国政府的高度重视并已成为治疗学中必须考虑的重要问题。

（5）非理性的信仰：医学科学中的时尚（medical fashion）对我们如何治疗、治疗谁、治疗什么、病人如何照顾自己，甚至对于医学科学的方向都有强有力的影响。医学实践的方式有着巨大的差异，例如哮喘或食物中毒儿童的住院率，以及子宫切除和前列腺切除的手术率在不同国家和城市间有很大不同。医生选择治疗方法的差异也是显而易见的，对于同样有慢性房性纤颤的非风湿病人，是否应用抗凝治疗的决定很不相同。这与医生对每个病人发展为栓塞或出血的相对危险度的评价有很大关系。心脏病学家较不可能采用长期抗凝治疗，他们判断栓塞的危险较低；而全科医生最可能开始抗凝治疗，他们判断发生血栓的危险度较高。

（6）推销和反推销：影响医生处方的一个因素是由同事、研究人员或药厂推销员提供的片面而不准确的或明显误导的资料。药品促销和广告能使医生改变认识和处方习惯，甚至他们还未意识到广告和推销对他们的影响，也不承认这种因素在他们治疗决策中的重要性。

5. 合适的治疗指标（therapeutic end point）

（1）合适的治疗指标：某些治疗终点可以很容易地由医生确定，例如接受华法令病人的凝血酶原时间。但在某些场合则必须根据病人和医生的讨论综合考虑选择疗效的几个终点。例如用氨甲蝶呤治疗类风湿性关节炎时，用氨甲蝶呤和安慰剂组病人在生理、社会和情感等功能的标准测定方面显示临床上差异不大，而统计学上有显著差异。对病人事先指定的一系列能描述他们通过治疗最希望改善的功能测定表明，接受氨甲蝶呤病人的生活质量比安慰剂组要好 29%。

但是，即使一个"简单"的疗效指标，例如凝血酶原时间，其应用也并不总是很容易。已经有研究证明，极低剂量的华法令（1mg/天）有助于防止接受中央静脉导管病人的血栓形成，而并未改变凝血酶原形成时间。

（2）反映毒性的指标：医生要经常鉴别病人的药物不良反应（ADRs），大多数药物可以引起的副反应变化很大，医生很难全部考虑到也很难全部发现。临床上常可见到处方一种非甾体抗炎药（NSAID）时会在随诊时询问病人有关腹痛症状但却未检查肾脏毒性，而肾脏毒性似乎比一般期待的更常见。处方一种氨基糖甙类抗生素通常会检查肾脏毒性，但却忘记检查耳蜗或前庭的耳毒性发生。必须考虑药物最可能的毒性作用，制订一个随访病人的计划去发现是否发生了哪些不良反应，并且要征得病人的帮助，共同合作进行这一随访计划。

6. 病人-医生关系

病人-医生交流可影响治疗的选择和结果

随诊时病人和医生的交流方式与病人接受药物治疗后的健康状况之间有重要的相关性，最大的问题之一是病人对治疗的不顺从性。在不同情况中，不顺从的比例可在 10%～95%之间。其后果可以很轻微，但也可以十分严重。例如在刚停用 β-肾上腺素拮抗剂的病人中，心绞痛和心肌梗死的相对危险度可增加 4 倍。

即使是慢性疾病，病人的顺从性也与一定形式的病人-医生交流相关。良好的病人-医生关系对于医生有较多机会作出正确诊断是必要的。病人和医生应共同选择一个最佳的治疗计划，当医生或病人不去维系这种关系的自身一端时，可能会发生代价昂贵的错误。

表 8-1-3　合理的处方用药—决策与考虑

A. 决策
- 1. 诊断
  - a) 准确诊断，或者
  - b) 至少作出可能诊断
- 2. 对疾病的了解
  - a) 病理生理学
  - b) 自然史
- 3. 治疗与否
  - a) 是否需要药物治疗
    - ①不需治疗?
    - ②有无更为合适的治疗
  - b) 如果一种药物治疗是必需的
    - ①预期有何种裨益
    - ②可能由此产生何种损害
    - ③如果不用该药可能产生什么损害
- 4. 药物治疗方案
  - a) 药物、剂型及给药途径的选择
  - b) 选择合适的剂量及给药方案
  - c) 疗程（疾病的性质）

B. 考虑
- 1. 药物与病人间的相容性（不良反应）
- 2. 药物之间的相容性（相互作用）
- 3. 如有必要，复议 4a，4b 的决策

C. 行动
- 1. 书写方案
- 2. 告诉病人下列事项：
  - a) 治疗目的以及预期的效益/不良反应风险
  - b) 有关任何重要不良反应的报告与必须采取的行动
  - c) 如何服用或应用药物（例如口服药与食物的关系；需要完成全部疗程；气雾剂的正确应用等等）
- 3. 随访
  - a) 症状；剂量调整
  - b) 检查执行医嘱的顺应性

表 8-1-3 简要综合了关于合理处方用药的决策与考虑的各个步骤，清楚地表明了临床药理学在药物治疗中的重要作用。

第三节 药物治疗的定量基础：临床药代动力学和药效动力学

如前所述，合理治疗包括定性选择一种合适的药物和定量处方给药的剂量和频度这样两个步骤。临床医生的根本目标是通过给予病人合适剂量的合适药物，以求产生所希望的治疗作用。

如何来决定为了达到所需药物的剂量，可以采取两个不同的步骤。首先应用关于该药已有的药代动力学及药效动力学知识，考虑病人的身高、体重及若干可能影响疗效或毒性的因素，诸如可以影响药物廓清率的肾功能以及可能影响药物 ED_{50}的药物相互作用或药物与疾病状态的相互作用。第二步，当药物已经给予病人，可以观察达到的药物效应或者已在某些病例中测得血药浓度，此时在进一步了解该病人的药代动力学和药效动力学参数后便可实施更为精确的药物治疗剂量的个体化。

根据所定的目标药物浓度方案，可以从药代动力学和药效动力学两个方面来考虑实施合理治疗。即首先确定一个所需要的治疗效应，然后应用药效动力学原理推导什么样的药物浓度可能达到所需要的疗效。在目前药效动力学的知识不完善的情况下，我们通常假定浓度的时间过程并不是所需效应的决定因素。因此，可以选择一个单一目标的药物浓度。药代动力学知识可以用于计算首剂负荷剂量和后续剂量的大小，以及合适的剂量间隔时间（维持剂量方案）。

临床实验室测定药物浓度时，通常会提供一个所谓“治疗范围”，并有一个正常范围。但是，由于药物在人体内的正常浓度为零，所以将通常用于内原性物质的方法来限定药物的浓度范围是不合适的。在概念上较好地理解治疗药物浓度的方法是将其定义为通常伴随所需要的治疗终点的药物浓度。

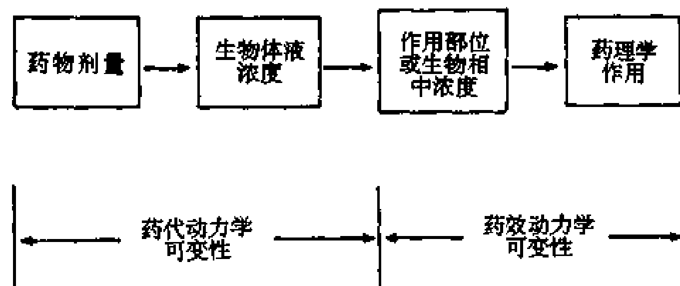


图 8-1-2 由剂量-作用关系决定的药代动力学与药效动力学

一、由剂量-作用关系决定的药代动力学与药效动力学

由于确定临床药代动力学（PK）/药效动力学（PD）的关系变得日益重要，我们需要建立合适的 PK/PD 模型以能确定和预测在正常生理和病理条件下的药物作用的时间过程。最实用的途径是建立一个能作定量预测的药物浓度-作用模型。现在认为实现这个目标的困难，并非是由于药代动力学资料不全，而是由于很难得到合适的药理学或药效动力学数据。为了使得所建立的 PK/PD 关系具有指导意义，药效动力学数据必须具有连续性、客观性、敏感性、重现性及可靠性。如果药效动力学数据不具有这些特性，那么可能非常困难或者根本不可能建立合适的 PK/PD 关系。

心血管药物的药理学指标较为简单和容易获得，可以采用血压、总外周阻力、心电图等作为终点效应来评价。因此，这种 PK/PD 相互作用比其他药物更为直接了当，也更为有用。就神经肌肉阻滞剂而言，现有方法可以测定神经-肌肉阻滞作用的程度，并可将其与血药水平相联系，典型的指标效应可以是肌肉反应或肌电反应。

对于中枢神经系统药物，则很难建立有用的浓度-作用相互关系。最近才建立某些方法以定量药效作用，许多方法仍是主观的，如病人的学习功能及适应能力。为了解决这个问题已有许多实验室探索应用替代性指标，应用 EEG 作为研究苯二氮䓬类药效作用以及它与药代动力学关系的替代物（surrogate）已被广泛采用。

应该如何来定义和试图结合药代动力学和药效动力学这两个不同的领域？关键是要能结合这两个方面的研究结果，这不仅对于更好地实施合理治疗是必要的，而且对于理解药物作用的机理极为必要。近来，有关各类治疗药物的 PK/PD 相互关系的研究急剧增加，包括有镇痛药、麻醉药、抗生素、抗癌药、抗凝血药、抗惊厥药、抗组胺药、苯二氮䓬类、β2 拟似药、心血管药及皮质激素。

对于每种特定药物而言，药代动力学与药效动力学的相关性都是 PK、PD 模型的一种复杂函数。图8-1-2表示了药代动

力学与药效动力学的相互关系，药理学作用系以在作用部位或生物相（biophase）中的药物浓度的某种函数形式表示。

除了这种药代动力学模型方法之外，人们也在考虑多种经常用来联系药理效应与药物浓度的经验式模型。典型的模型包括固定效应模型（fixed-effect model），这是一种统计学方法，即对于某一设定的药物浓度而言，所定义的效应产生与否的或然率（likelihood）可被定量估算。但该方法并不能对于药物的时间-效应特征作出预测。公式（1）为一线性模型，它假定药物浓度与作用之间呈线性的直接比例关系。

$$E = E_0 + MC \qquad \text{（公式 1）}$$

上述模型十分直观与广为人知，但绝少用于实际。对数模型对线性模型作了精心修改，在许多情况下更为实用（公式2）。

$$E = M \times LogC + B \qquad \text{（公式 2）}$$

Emax 模型极为通常，在公式 3 的右侧包括 Emax及 EC_{50}。当效应范围低于最高效益的 20%或高于 80%时，该模型将不同于对数-线性模型。

$$E = Emax \times C/\ (EC_{50} + C) \qquad \text{（公式 3）}$$

最后还有一种所谓 S 型（sigmoidal）Emax 模型（公式 4），它是 Emax 模型的扩展，n 为操作形状因子，用以得到数据与模型的更佳拟合。这些直接的经验模型及其改进方法提供了一整套用以研究药浓度-作用关系的手段。

$$E = Emax \times C^n/\ (EC_{50}{}^n + C) \qquad \text{（公式 4）}$$

二、药效动力学模型

药物作用的本质和时间过程十分复杂，它基于药物分子与人体组织的相互作用，涉及解剖学、生理学、生物化学和分子生物学等广泛的领域。可以应用定量模型来简化和描述这一复杂过程。模型通常是用公式与数学符号来表示，包括自变量、应变量和称之为参数的常数。通常列在公式左边的应变量可由列在公式右边的自变量的不同值预测，而自变量的值则由合适的参数进行修正。参数则代表一个个体的特定值，模型结构中的参数与一般医学中所说的“参数”例如血压、心率、呼吸率等不同，它是与模型的时间项相关的常数。

药物的浓度和效应之间的关系是以药物在受体部位的结合特性为基础的，可由药物与受体的亲和力和结合部位的浓度（Bmax）来确定。亲和力一般用平衡解离常数（Kd）来定义，Kd 与亲和力成反比，它用易懂的药物浓度单位表示。例如，一个 Kd 等于 2μg/L 的药物比另一个 Kd 为 10μg/L 的药物的受体亲和力大 5 倍。Kd 并不反映药物的效应，它被定义为预期与 50%受体部位结合的药物浓度：

$$\text{被结合药物} = Bmax \times C/(Kd + C) \qquad \text{（公式 5）}$$

假定药物作用与结合程度（如受体占有率）成比例，则可以推导药物的结合与效应之间的关系。通常在受体活化和表达药物作用之间有若干步骤，所产生的效应与占有率并不呈线性关系。但是可以用一个简单模型（按浓度与结合率关联的同样方式）将浓度与效应相关联，即上述公式 3：

$$E = Emax \times C/(EC_{50} + C)$$

最大效应（Emax）与最大结合（Bmax）相关，其比例常数称为内在活性（intrinsic activity）。产生 50%最大效应的浓度（EC_{50}）总是接近或小于 Kd，EC_{50}/Kd 的比率是产生 50% Emax 所必须占有的受体部位分数。这一分数小于 1 时，有时称之为存在有“剩余受体（spare receptor）”。但是，表观的剩余受体数取决于药物激活受体的能力，这是药物的特征，而不是生物学的反应机制或者组织本身的特性。采用非线性占有率关系可以较好的解释表观剩余受体现象。图 8-1-3 表示茶碱对哮喘病人强制呼气体积的典型作用值 Emax 模型的浓度与效应关系，EC_{50}为 10mg/L。比较一下具有药物蓄积时 Emax 模型的相对预测结果与应用一室药代动力学模型描述的连续静脉滴注结果是十分有用的。按一室模型，在 1 个半衰期后血浆浓度是最终稳态浓度的 50%；2 个半衰期后浓度上升至 75%；4 个半衰期后，血药浓度上升至最终稳定浓度的 90%。与此相反，Emax 模型预测如要达到 75%的最大效应血药浓度需比 EC_{50}增加 3 倍；如要达到最大响应的 90%，血药浓度则需比 EC_{50}增加 9 倍。

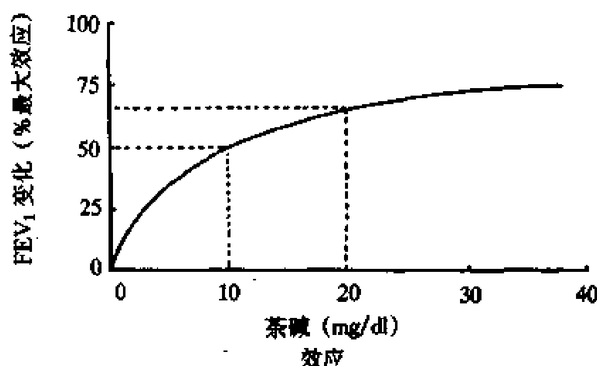


图 8-1-3 以茶碱在稳定性哮喘的作用为例的 Emax 药效动力学预测

对 1 秒钟强制呼吸气量为最大改善值的一半时药物浓度为 10mg/1。倍增浓度至 20mg/1 仅能再提高 17%

三、临床药代动力学与治疗学

全身给药后，可达一定的血药浓度并随着时间而变化。最常测定的是血浆或血清中的药物峰值浓度，而并非全血中的水平。血浆药物浓度最终决定了作用部位的药物浓度，二者处于一种平衡状态。药代动力学描述了药物剂量与血浆浓度之间的相互关系。图 8-1-4 着重强调了药代动力学特性的关键变量。

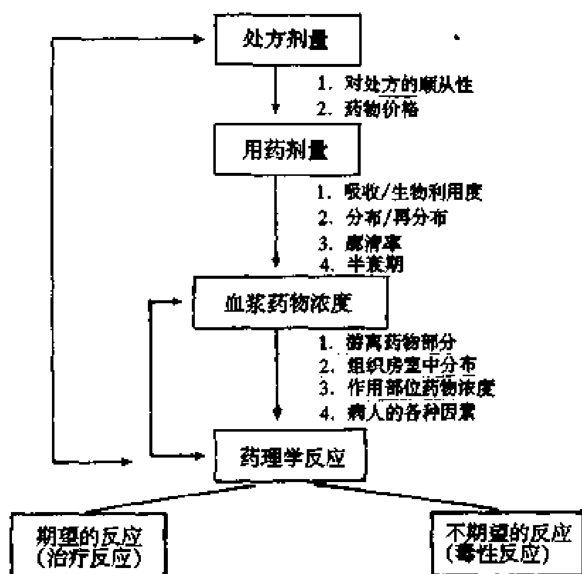


图 8-1-4　剂量一反应及浓度-反应关系的确定

由于在下一章中将详细讨论临床药代动力学的基本原理、模型和计算方法，因而在此只作一简单评述。对于任何处方药物的临床医生而言，都有必要懂得临床药代动力学基本概念，以及如何将它们应用于处理病人。依据这种知识，医生可以精巧地应用任何药物以得到最合适的药理学效应、最佳剂量和剂量间隔来达到对于某一个特定病人的最大治疗指数（therapeutic index）。除了图 8-1-3 中已提及的药物吸收、生物利用度、体内分布与再分布、表观分布体积、血浆廓清率和消除半衰期等基本药代动力学参数外，半数有效浓度（EC_{50}）、半数靶浓度（TC_{50}）及治疗范围等参数是对于作出定量治疗决策更为重要的实用性药代动力学参数。通常血浆药物浓度比所给剂量与药理学作用的关系更为密切。许多药物的药理学效应及临床反应有滞后现象，与血浆浓度相比要远为难于测定。在这种情况下，常采用血浆药物浓度作为合理用药的替代终点，而不直接应用临床反应。得自大样本群体的血药浓度常可用来计算血药浓度范围，其与药物的治疗作用及毒性高度相关。因此，常用血药浓度作为一个治疗方案是否合适的定量检测指标。在因治疗反应不理想而需要调整剂量时血药浓度的检测尤为重要。对于不同治疗对象或同一对象的不同时间，处在治疗范围内的不同血药浓度可能是合适的。然而，当医生开始治疗一位特殊病人时，如果所用药物的血药浓度有助于预测治疗作用时，应当仔细选择起始的药物靶浓度。

例如，我们通常认为茶碱的治疗范围为 5～20mg/L。大多数病人在靶浓度低于 5mg/L 时并不显示有治疗作用，高于 20mg/L 时则常伴有不可接受的毒性反应。在浓度为 10mg/L 时可获最大有效作用的一半强度，即为 EC_{50}。对于一个相对稳定的哮喘病人而言，合适的靶浓度大约为 10mg/L。可能不必进一步提高浓度以获得更高的疗效，维持在相对较低的血药浓度可以最大限度地降低毒性危险。

将药代动力学应用于治疗某一特定病人的第一步是从群体的信息来确定所用药物的治疗范围是否已知？第二步是根据病人的临床条件确定一个特定的靶浓度，此时还应考虑是否有同时存在的疾病或者联合应用的药物可能会影响拟用药物的药效动力学或药代动力学。然后依据药代动力学原则考虑负荷剂量、维持剂量以及相应的给药途径。对许多药物而言，病人血药浓度的测定可以用来计算特定对象自身的精确参数如 Vd，C_L 或 $t_{1/2}$，而不是完全依赖于来自群体病人的平均值。测定病人自身的动力学参数就可能更为精确地达到理想的靶浓度及相应的疗效。

四、药物作用的时间过程

药物作用的时间过程当然与药物浓度的时间过程有关，但是临床上常常注意到一些消除半衰期短的药物在比它的半衰期长许多倍的时间内仍然显示有作用，曾经使人们十分疑惑。如果应用基本的药代动力学和药效动力学模型结合起来加以分析便可对这一现象作出解释，即应考虑药物作用的时间过程。

图 8-1-5 及表 8-1-4 说明了由一室药代动力学模型定义的药物浓度时间过程与 Emax 药效动力学模型定义的药物后续作用之间的相互关系。时间以药物消除半衰期为单位，浓度表示为 EC_{50}的倍数。在产生 80％和 20％的最大反应的浓度之间，药物作用的消失大致呈线性，每经过 1 个半衰期降低 15％。当作用降至最大值的 20％时，药物作用-时

间过程近似呈指数曲线，也就是说在此期间每过1个半衰期，作用几乎降低一半。但是，当药物作用超过最大值的90%时，药物作用的消除非常慢，每个半衰期仅减少百分之几。从图8-1-5可以清楚地比较出药物浓度-时间曲线与药物作用-时间曲线特征的不同之处。

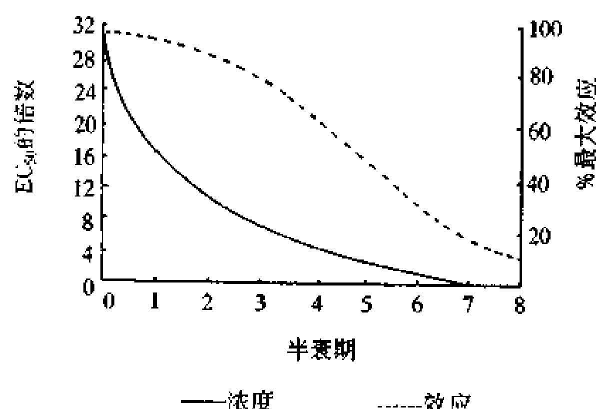


图8-1-5 一室模型预期的药物浓度-时间曲线和Emax药效动力学模型预期的药物效应-时间过程

由表8-1-4可知，给予β-肾上腺素能受体拮抗剂时所达药物浓度可以高出其EC_{50}的许多倍。阻断50%β受体的心得安浓度为10ng/ml。如果单次给药后峰值浓度为320ng/ml，而半衰期为4小时，给药后24小时内β受体阻断作用在97%至33%之间变化，此期间药物浓度的变化系数大于60，即用药后24小时血药浓度已仅为峰值水平的1/60，但药物作用变化系数小于3，即用药后24小时仍可显示有最大效应的33%。

表8-1-4 药物浓度与药效之间的相互关系

时间（消除半衰期）	药物浓度（EC_{50}的倍数）	药效（%最大效应）
0	32	97
1	16	94
2	8	89
3	4	80
4	2	67
5	1	50
6	0.5	33
7	0.25	20
8	0.125	11
9	0.0625	6
10	0.3125	3

五、药物作用的滞后现象

药物的最大效应通常滞后于血浆中药物的峰值浓度，这一现象称为“滞后”。对于这种滞后效应的一个频频引证的原因是从多房室药代动力学模型可以预期药物渗透到达作用部位及随后的分布过程都需要时间。

快速静注地高辛后对心脏的作用明显迟于血浆药物浓度，图8-1-6表明了一次静脉注射1mg地高辛后根据二室药代动力学模型推算的血浆地高辛浓度的时间过程。中央室的分布容积为50L，分布廓清率为25L/h。组织室的容积为450L，消除廓清率为9L/h。由于药物的再分布，从初始浓度20ng/ml迅速下降。组织室地高辛浓度在6小时后达到峰值，然后与血浆浓度呈平行缓慢下降。地高辛在中央室与组织室之间浓度的平衡半衰期可由分布廓清率和组织室容积算得：

$$t_{1/2}再分布 = \frac{0.7 \times 450L}{25L/h} = 12.5h$$

式中0.7为2的自然对数值。如果地高辛的作用与组织中药物浓度呈线性比例，则可以预期在组织室达到最高浓度时可获地高辛的最大心脏效应。但是临床所见地高辛作用峰值出现略早而峰后作用降低迅速。如果假设地高辛有一个与中央室血浆浓度更快达到平衡的理论效应室，则可解释这一现象。药物在中央室（血浆）中浓度（Cp）是由中央室容积（Vc）、消除廓清率（Cle）、分布廓清率（Cld）和组织室中地高辛浓度所决定。效应室中地高辛浓度（Ce）由Ce、Cp和平衡速率常数（Keq）决定。

平衡速率常数和平衡半衰期相关，$t_{1/2}$平衡 = 0.7/Keq。如果地高辛血浓度从零提高至2ng/ml，并维持不变，3小时后效应室的浓度将达到1ng/ml，12小时后达到稳态值2ng/ml的90%。血浆中地高辛的高起始浓度和随后迅速下降说明大剂量静脉推注（bolus）后的峰效应时间在用药后2～3小时之间。

第四节 临床药理学实验室在改善药物治疗中的作用

血药浓度的监测对于某些药物而言具有重要临床意义，例如苯妥因在病人群体中的作用与其稳态血药浓度而并不与所给剂量高度相关。对于在体内广泛代谢的药物，其作用均与浓度直接相关。由于遗传及环境因子对于药物代谢的影响，给予同一固定剂量此类药物在不同个体病人中可产生的稳态血药浓度显示有高达10倍的差异。

必须强调指出，并没有现成的生化试验方法来

检出药物慢代谢的对象。因此在评价药物代谢时只能分别测定每个化合物的稳态血药浓度。这是一种实用的方法，不必停止治疗或者控制剂量以测定药物的廓清率，而且同时可以观察病人服药的顺应性。

对于在体内不发生变化而直接由肾脏排出的药物，可利用诸如血清肌酐或肌酐廓清率等实验室检查来调节肾脏功能受损时的用药剂量。

一、血浆药物浓度与临床作用的相关性

首先应当指出，需要满足某些先决条件，才可预期一种药物稳态血药浓度与临床作用的相互关系（表 8-1-5）。

表 8-1-5 可以预期稳态血药浓度与临床作用相互关系的先决条件

1. 药物具有可逆作用而且不需通过代谢而直接发挥作用
2. 在受体部位不会产生耐受现象
3. 血浆中非结合型药物浓度必须与受体部位的非结合型药物浓度相等—表明在连续给药后血浆及组织中非结合型药物浓度已达平衡状态
4. 药物的临床作用可被精确测定
5. 对于可能改变血药浓度/临床作用相互关系的因素已作考虑，例如其他合并用药；异常的蛋白结合；疾病阶段等
6. 已经考虑药物的药代动力学特性，例如测定药时曲线下面积时的取血时间
7. 所用化学分析方法必须灵敏而且专一，有时甚至具有能区分对映体的选择性

（一）受体部位的作用

作用于受体水平的药物均具有可逆作用。对于类似“打击-脱逸”（hit and run）药物而言，例如单胺氧化酶抑制剂，在血中已不可检出药物存在时其作用却依然存在。但是，对于绝大多数常用药物而言，其作用可逆而且为一种浓度依赖性的与受体相互作用。

（二）药物分布的平衡

血浆中非结合型药物的浓度必须与受体部位的相同，因此必须达到分布的平衡。具有很小表观分布容积的药物，很容易由体内药物总量估算其血浆浓度。如果受体位于或接近于血浆池（plasma pool），血药浓度就必然与作用有关。

但是，大多数药物具有一个很大的表观分布容积，对于此类药物，希望发现血药浓度与作用的相关性是值得怀疑的。因为与组织含量相比，在血中仅存在着极微量的药物。于是，人们认为对于药理学作用而言，组织中药物浓度比血中浓度具有更重要的意义。然而很难进行此种人体试验来证明这一点。应当认为，与药物的分布容积无关的是，在连续用药一段时间后组织与血浆中药物浓度必然已经平衡。达到这种平衡所需的时间依照不同药物而有很大差异。

因此几无理由认为在血浆与受体周围生物相中非结合型药物浓度的比例在不同病人之间会有明显的差异，只要我们相信，作为一种被动过程的药物分布取决于药物的物理化学特性而不是个体对象的遗传素质。

一个重要的问题是究竟需要测定总的血浆药物浓度或者非结合型药物浓度，或者两者都需测定。显然，通常说来测定血浆药物浓度是合适的。在正常条件下血浆蛋白结合率的差异要比代谢能力的个体差异小的多。但是如果病人同时接受两种或多种具有很小表观分布容积而且与蛋白高度结合的酸性药物，假如它们又都结合于白蛋白的相同部位，如华法令及保泰松。非结合型华法令被置换的比例升高，然后游离华法令药物浓度又迅速恢复至置换前的原始水平，因而迅速引起总的药物浓度下降。在考虑疾病和药物蛋白结合的关系时，发现在某些疾病中非结合型药物比例升高，而在另一些疾病中却可见下降。例如尿毒症患者体内苯妥因的非结合型比例可有明显增高，可以预期在比肾功能正常病人血浆药物总浓度远要为低的情况下这些对象已可出现治疗反应或不良反应。因此，在这类情况下，监测血中非结合型药物浓度有十分重要的临床意义。某些药物在血浆和唾液中的非结合型浓度几乎是相等的，因此可用唾液样本来作为药物监测，例如苯妥因。但是需要特殊的收集与处理唾液样本的方法，以保证唾液中没有食物的碎屑以及相对地无蛋白成分。在口服给药时必须保证没有药物在口腔中的污染。

（三）临床作用的测定

在许多药理学领域中，可以十分满意地测定生物体液中的低浓度药物。药物分析技术已可以精确测定低至 1μg/L 或者更低浓度的药物。因此，为了将血药浓度与其药效动力学相联系，就取决于精确检出和定量药效学作用的能力。在某些治疗药物领域中此点相对容易做到，例如心血管类药物。但是，另外一些药物的作用则极难定量测定，例如作用于中枢神经系统的活性药物。

重要的是所测量的变量应与药物的药效动力学相关，否则就可能估算出不真实的与血浆药物浓度的关系。即使象测量动脉血压这样表面看来十分简单的参数也会受到一系列问题的影响：将连续测定

血压或者每日测量数次？系在立位、坐位或者卧位测量血压？是在休息或运动后测量血压，或者两者都测？测量是在临床门诊或者家中进行？

目前，药物对于病人的药效作用的精确测定可能是临床药理学各种努力中最为重要的领域。

（四）影响血浆药物浓度与作用相互关系的因素

许多因素可以影响与干扰个体病人的血药浓度-临床作用相互关系。并发疾病、手术、环境变化及饮食因素都可能改变药物的吸收与体内处置。联合用药可能是最重要的影响因素而且几乎无法控制。疾病的阶段同样也是重要的因素，例如癫痫大发作常用苯妥因治疗。但是，随着发作严重程度的增加，控制癫痫发作所需血浆药物浓度也随之上升。

二、血浆药物浓度测定的主要应用

不同药物的血药浓度与临床反应的相互关系可以显示极大的差异，而且各自受到不同因素的影响。因此，血浆药物浓度的测定既有提高临床药物治疗安全性与有效性的重要作用，也有着复杂的源自药剂的差异或病人的不同影响因素，并非在所有药物治疗过程都需要进行血浆药物浓度监测。一般认为，在以下情况应该考虑进行药物监测：①治疗指数窄，毒性反应强。②个体病人间的药代动力学差异明显。③药代动力学具有非线性特征。④肝、肾功能受损的病人。⑤存在有可能影响药物生物利用度的不同因素。⑥可能导致顺应性不良、耐药性、肝脏药酶改变以及药效与毒性变化的长期用药对象。⑦药物中毒症状与剂量不足的临床表现不易鉴别诊断时。⑧合并用药。与此相反，对于下列情况一般认为不需进行药物监测：①有效血药浓度范围大，不需要治疗剂量的个体化。②临床药效作用可被定量测定。③血药浓度与临床反应没有定量关系。

（一）治疗监测

表8-1-6中所列出的药物，已经在相对控制的条件下研究了血浆药物浓度与临床作用的相互关系。其中，许多药物具有狭窄的治疗指数（地高辛、锂），有些药物具有剂量-依赖性消除动力学（苯妥因），其余药物的消除药代动力学则显示有明显的个体间差异（去甲替林）。这些因素显示了监测血浆药物的必要性，但是进行血药浓度监测的主要目的还是由于仅仅根据药物反应的临床评价尚难于确定最佳治疗方案与剂量。

表8-1-6　某些已经确定血浆浓度的治疗及毒性范围的药物

药物	治疗范围	毒性浓度
抗癫痫药		
苯妥因	10～20mg/L	＞25mg/L
	(48～80μmol/L)	(＞100μmol/L)
苯巴比妥	10～30mg/L	＞35mg/L
	(45～130μmol/L)	(＞150μmol/L)
卡马西平	5～12mg/L	＞12mg/L
	(20～50μmol/L)	(＞50μmol/L)
乙琥胺	40～100mg/L	＞100mg/L
	(300～700μmol/L)	(＞700μmol/L)
丙戊酸	50～100mg/L	＞100mg/L
	(350～700μmol/L)	(＞700μmol/L)
心血管药		
地高辛	1～2.5μg/L	＞3μg/L
	(1.3～3.2nmol/L)	(＞4nmol/L)
洋地黄毒甙	10～25μg/L	＞38μg/L
	(13～33nmol/L)	(＞50nmol/L)
奎尼丁	3～6mg/L	＞6mg/L
	(10～18μmol/L)	(＞18μmol/L)
普鲁卡因酰胺	3～10mg/L	＞10mg/L
	(10～35μmol/L)	(＞35μmol/L)
精神治疗药		
锂	0.8～1.0mmol/L	＞1.5mmol/L
去甲替林	50～160μg/L	＞210μg/L
	(200～600nmol/L)	(＞800nmol/L)
丙咪嗪	150～270μg/L	
	(540～960nmol/L)	
其他药物		
茶碱	10～20mg/L	＞20mg/L
	(55～110μmol/L)	(＞110μmol/L)

根据上述理由，降血糖药物、抗高血压药物及抗凝血药物似乎并不必进行血浆药物浓度监测，但是涉及可能影响病人主观症状例如精神状态及痛觉的药物以及诸如抗心律异常的预防性用药，则须注意。实际上仅有少数药物需作常规的血药浓度监测。前文已经提及抗癫痫药物的监测可以大大提高其在癫痫治疗中的有效性与安全性。在躁狂抑郁症患者长期应用锂的预防性治疗中，也有必要监测血中锂的浓度以避免毒性的发生。最近有关三环类抗忧郁药物的遗传药理学的进展，使得此类药物的血药浓度监测变得日益重要。

迄今已经确定最佳治疗血药浓度范围的药物种类尚不太多，但是许多国家的药品管理权威部门在将一种新药引入市场时已开始要求提供此项内容的

文件。环孢霉素是其中一个例子，药厂希望临床医师监测全血中药物浓度以避免毒性发生。对于环孢霉素以及氯哌啶醇、奋乃静等药物仍需进一步研究以确定其可能的治疗范围。

必须强调的是血浆药物浓度的测定并不能取代决定性的临床判断。它应该是临床药理学咨询的组成部分，常在病人对药物治疗出现异常反应或者认为需要作药物监测以指导安全有效用药时实施。同样必须理解，从同一份血样所作药代动力学浓度测定结果可以在不同实验室之间有着很大不同。此外，与通常的概念很不相同，现有血药浓度测定结果表明许多病人是处在用药量不足而不是用药过量的状态，此种结果及其与药物不良反应的比较迄今还很少见于文献。

(二) 用以检查病人的顺应性

如前所述，一个经常会问及的问题是究竟病人有没有遵循医嘱用药。多年来监测血浆苯妥因水平的结果表明，许多癫痫病人会忘记服药。这不单纯是由于不合适的给药方案所造成的，例如每天需服药3～4次。此类问题只要改为每天服药1～2次即可解决。另一个可能原因是医师没有成功地向病人解释清楚按时与不按时用药的好处与危险性。

由于用药顺应性差或者药物完全吸收后的迅速代谢所造成的血药水平降低是易于鉴别的。如果病人的血药浓度已达稳态，即可将24小时尿样中一定含量的药物视为主要代谢产物。例如结合与非结合型的对-羟基苯妥因总是相当于苯妥因摄入剂量的80%。一个临床药代动力学实验室就应该具有现成方法来测定重要药物（例如苯妥因）的主要代谢产物（对-羟基苯妥因）。

(三) 危重病人及特殊情况下的药物监测

在肾功能低下或者迅速变化的病人中，即使短期给予常规剂量的药物，例如地高辛或氨基糖甙类抗生素，都可在体内达到足以产生毒性的药物浓度。在后一用药情况下更可能产生不可逆的内耳损害。其他必须实施药物监测的例子是心血管功能受损的对象，其对药物剂量的可接受性取决于与疾病程度有关的药物廓清率。对于应用多种药物联合用药的病人也应作药物监测以控制药物相互作用。另外，如果怀疑药物吸收不良或有天生的药物代谢异常时，也应作药物监测。

（桑国卫）

参考文献

1. 李家泰主编．临床药理学．北京：人民卫生出版社，1991.1～17
2. Holford N. Clinical pharmacokinetics andpharmacodynamics: The quantitative basis for therapeutics. In: KL Melmon, H F Morrelli. Clinical Pharmacology, Basic Principles in Therapeutics. Third Edition. New York, 1992. 951－964
3. Hogerzeil, Hans V.: Promoting rational prescribing: an international perspective. Br J Clin Pharmacol, 1995, 39:1～6
4. Lathers CM, Schraeder PL. Experience-based teaching of therapeutics and clinical pharmacology of antiepileptic drugs. Sudden unexplained death in epilepsy: Do antiepileptic drugs have a role? J Clin Pharmacol, 1995, 35:573～587
5. Burnhan JF. Medical practice á lamode: How medical fashios determine medical care. N. Eng J M, 1987, 317:1220～1222
6. Bern M M, Lokich J, et al. Very low doses of wafarin can prevent thrombosis in central venous catheters. Ann Int Med, 1990, 112:423～428
7. Welling P G. Overview of pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: J Schlegel. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. Accelerating Drug Discovery and Development. Biomedical Library Series, International Business Communications. Southborough, 1996. 1～20
8. Lalonde R. L. Pharmacokinetic-plasmacodynamic relationship of cadiovascular drugs. In: H. Derendorf and G. Hochhanus. Handbook of pharmacokinetic/pharmacodynamic Correlation. CRC Press, 1995. 35～56
9. Kelman A W, Whiting B. Modeling of drug response in individual subjects. J Pharmacokinetic Biopharm, 1980, 8:115～127
10. Sjogvist F. Clinical use of drug plasma level determinations. In Yearbook of drug therapy, Chicago, 1977. 13
11. Svensson CK, Woodruff M N, Baxter J G, Lalka D. Free drug concentration monitoring in clinical practice: rationale and current status. Clinical Pharmacokinetics, 1986, 11:450
12. Sjogvist F. Therapeutic drug monitoring-twenty years experience. In: Lemberger R, Reidenberg M. Proceedings of the Second World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Washington DC, 1983. 38

第二章 新药的临床评价与临床试验管理规范

药品是用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应证、用法和用量的物质。药学上，新药指化学结构，药品组份或药理作用不同于现有药品的药物。我国《药品管理法》从药品行政管理的要求出发，规定“新药指我国未生产过的药品。已生产过的药品。凡增加新的适应证、改变给药途径和改变剂型的亦属新药范围”。新药的开发研究必须经历药物的药学研究、药物的临床前药理学与毒理学评价以及临床评价三个主要阶段。新药的临床评价通过对新药进行临床试验（clinical trial）或临床验证（clinical verification），以评价新药临床应用的安全性和有效性，并考核用药方案的合理性。新药临床评价对新药的开发和认识新药的临床价值有重要意义。

第一节 新药临床评价的意义和条件

新药经过以实验动物为对象的临床前药理学和毒理学研究，其对机体的主要药效学特性、一般药理作用及毒理特征得以认识，为新药研究过渡到人体试验打下了基础。但人和动物间必然存在着种属差异，实验动物的病理模型与人体疾病亦不尽相同，因此一些经实验研究证明安全有效的药物，人体应用时却可能无效或出现未曾预料的严重反应。有些药物的严重临床毒性反应在动物毒理实验中不能被复制，如长期口服避孕药引起血栓栓塞；服用氯霉素、保泰松者偶发再生障碍性贫血；β-受体阻断剂心得宁在大范围人群中应用时，偶致眼-粘膜-皮肤综合征严重反应等事实都说明药物的临床前药理及毒理学评价确存在着固有的局限性，新药必须通过人体试验，即新药的临床评价才能确定其实际的临床价值。

我国《药品管理法》规定：“新药进行临床试验或验证，必须按照规定向国务院卫生行政部门或者省、自治区、直辖市卫生行政部门报送研制方法、质量指标、药理及毒理试验结果等有关资料和样品，经批准后方可进行。”“完成临床试验或者临床验证并通过鉴定的新药，由国务院卫生行政部门批准，发给证书。”这是我国第一次以法规形式规定新药临床试验或临床验证的结论是卫生行政部门批准药品生产上市的科学依据，充分说明药品临床评价在新药开发研究中的重要意义。

根据我国药品管理法规定，新药进行临床评价需具备如下条件：

1. 经过系统药学研究，确定合理的制备工艺，阐明药物理化性质、药物纯度，质量标准及药剂学性质；

2. 经过严格的药理学及毒理学研究，为预见新药临床安全性及有效性，提供实验基础；

3. 上述研究资料经药政管理部门审批并确认已基本符合临床试验的条件，方可在合格的临床药理基地进行临床试验。这些规定的实施，保证了我国新药的开发研究和临床试验工作逐步进入科学化规范化的道路。

第二节 临床试验

国际上，新药临床试验一般分四期进行。Ⅰ期临床试验是新药人体试验的起始期，涉及受试药品人体耐受性试验和人体初步药物代谢动力学研究；Ⅱ期临床试验是对新药进行随机对照性临床评价，旨在对比性地观察受试药品的临床疗效和用药的安全性；Ⅲ期临床试验属扩大的临床试验，涉及多个临床试验中心，以期在较大范围内，对新药治疗临床适应证的有效性和安全性等进行较全面的评价；Ⅳ期临床试验是指新药批准试产上市后在社会人群大范围内继续进行的受试新药安全性和有效性的评价，对最终确立新药的临床价值有重要意义。

我国现行新药临床试验分三期进行。其Ⅰ期临床试验与国际通行的Ⅰ期临床试验相同；Ⅱ期临床试验则分为两阶段，大抵相当于国际上的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验；Ⅲ期临床试验则相当于国际上的Ⅳ期临床试验，现分述如下。

一、Ⅰ期临床试验

Ⅰ期临床试验乃新药人体试验的起始期。通过

以健康志愿者为主要受试对象的临床试验，研究人体对受试药的耐受程度及药物在人体的代谢动力学规律，为制定受试药Ⅱ期临床试验用药方案提供科学依据。对一些具有特殊药理作用的药品，则可选具受试药适应证的轻症患者作为受试对象。

（一）新药人体耐受性试验

通过对受试药品不同剂量所致临床药理效应及毒理效应的周密系统观察，确定人体对受试新药的耐受程度。

1. 人体耐受性试验范围　创新药品以及按药品专利法规定仿制其它国已上市但未载入药典的药品均需进行耐受性试验。创新复方制剂所含组份存在药物相互作用，有可能由此导致毒性增加，或复方中某一组份用量预计超过其单独应用的法定用量时，或经剂型改革的药品有可能使药物毒性增加时，或药物增加适应证需提高药品用量时，亦需进行新药耐受性试验。

2. 受试对象　一般为18～50岁的男女健康自愿者，体重不应有过大悬殊，以接近标准体重为宜。对一些特殊类别的药品，需选取特殊受试者，如儿科专用药或老年专用药品应分别选择少儿或老年受试者。妇科专用药物需选女性受试者，但应排除经期妇女和孕妇。育龄妇女常用的避孕药品，有可能影响受试药物的体内过程，应予以避免。

有些药品对健康人的作用特性可能与对有相应适应证患者的作用特性有别，以健康自愿者为受试对象，不能准确反映该类药物的特性，如抗高血压药、抗震颤麻痹药等。这种性质的药物的耐受性试验选择具有相应适应证的轻症患者为受试对象较为适宜；有些药物如抗癌药、免疫抑制剂的不良反应比较严重，用于健康自愿者，有悖伦理原则，选择具相应适应证的患者，是合理的。

3. 观察指标　用药前后需对受试者进行全面的临床和实验室检查，包括神经、心血管、呼吸、消化、肝肾功能及血液系统等。有些类别药物则需相应设置特别检查项目，以准确反映该类受试药的药理作用特征。

4. 试验分组与剂量选定　经体检合格的受试者，随机分为若干受试组。受试剂量由小至大，分组逐级递增。受试组剂量的组距，可依受试药毒性大小而定，预测药物毒性较大者，剂量组距宜小，以避免较重反应的发生。每剂量组用药后，均需仔细观察规定的各项受检指标，尤应重视观察临床前毒理评价中无法考察的药物反应，如药物对精神行为的影响以及对各种主觉症状（如头痛、头晕、恶心、胃部烧灼感等）的观察。

确定创新药耐受试验最小起始剂量一般参考临床前毒理评价数据，如以大动物（犬或猴）的最大耐受量（按体表面积计）的1/5至1/3作为最小起始剂量。对药理活性强的新药，应相应降低最小起始量以保证安全。有已上市同类型药物时，可借鉴同类型药物临床治疗量，取其1/10作为起始剂量。最大试验量则可借鉴同类型药物的临床最大治疗量。当逐级递增至最大试验剂量而无不良反应时，即可结束试验。若剂量递增至出现第一个不良反应时，尽管未达最大试验剂量，亦应终止试验。每剂量组人数依预测毒性大小而定，预测毒性低者每组3人，毒性较高者则每组5～6人或更多。不应对同一受试者进行剂量递增试验。每组用药后应有足够观察时间，以免漏失迟发不良反应。

（二）人体初步药代动力学及生物利用度研究

Ⅰ期临床试验中，以健康志愿者为受试对象，监测受试新药单次应用后血中药物浓度的时程变化，按药物代谢动力学原则，计算受试药的药物动力学参数如口服药物的血药浓度达峰时间（Tmax）、峰浓度（Cmax）、消除半衰期（t1/2β）、分布容积（Vd）、消除速率常数（Ke）、消除率（Cl）和血药浓度时间曲线下面积（AUC）等，据此判断受试药单次应用后的吸收状况、分布范围、消除速率。另可通过比较受试药经静脉途径应用和非血管途径应用的药代动力学参数，计算受试药非血管途径应用的绝对生物利用度；或通过比较受试药和同类标准参比制剂经同一非血管途径的药代动力学参数，计算受试药的相对生物利用度，并判断受试药与参比制剂的生物等效性（bioequivalency），这是考核仿制新药制剂内在质量的重要指标之一。研究新药药物代谢动力学参数，认识机体对药物的处置规律，这对新药临床合理用药方案的制定，具有重要的意义。

二、Ⅱ期临床试验

Ⅱ期临床试验的目的在于通过临床对照性试验评价受试新药对其临床适应证的有效性和临床应用的安全性，或通过比较不同临床应用方案，以选定最佳临床应用方案，这是新药临床评价中至关重要的阶段。

（一）实施过程

我国现行Ⅱ期临床试验一般分两阶段进行。第一阶段实行随机对照、受试药经与已知有效药物或无药理活性的安慰剂比较，以确定受试药的疗效及

其与有效对照药疗效的相对关系，并评价受试药引发不良反应的频度和严重性，在此基础上进行第二阶段扩大临床试验。此阶段应在多个临床单位实行随机对照试验，以完成预期的受试病例数的系统观察。

（二）对照性临床试验的设计原则与实施

对照性临床试验是评价新药有效性和安全性最为科学的方法，它的设计基于以下原则：一是受试对象的选定应具代表性，即所选受试对象应符合受试药物预期应用患病人群的基本特征。为此需按受试药物的临床适应证和试验目的，规定受试对象的入选标准、排除标准以及淘汰标准，以保证入选受试对象的代表性；二是试验分组的随机性，即按随机的原则与方法进行分组，以保证所有受试对象有相等机会分配进入试验组或对照组，而不受试验者或受试者的主观意愿或客观因素的影响，从而排除分配引入的试验误差；三是临床试验结果应具有重复性，即试验结果须经过足够病例数的重复试验。由此所得结果，经得起重复验证；四是药品临床试验设计应具备合理性，即设计须符合专业技术的要求和临床统计学要求，设计所定试验和技术指标符合试验目的的要求，经过努力可得以全面实施。

在对照性临床试验的实施中，必须重视以下具体问题。

1. 实行随机分组　随机分组是对照性试验设计和统计学分析的重要基础。随机分组意在通过随机安排消除试验者和受试者主观意向和客观条件对试验分组的影响，从而保证受试者有同等机会纳入试验组或对照组。在受试病例样本量大时，可用随机数字表法进行随机分组。临床试验中常用分层随机的办法，以保证试验组和对照组受试者的基本情况均衡可比。所谓分层随机，系将影响试验结果的主要因素作为分层依据进行分层，再将同一层患者按随机原则分配于受试组或对照组。这种随机安排，有助于提高影响试验结果的主要因素在组间的可比性，是临床试验设计中常用的随机方法。

2. 合理设置对照　对照是进行鉴别比较的基础。疾病除受试验药物因素影响外，患者的休息、营养、心理状态以及环境气候、医护人员的态度等都可能影响疾病的发展和转归，而且不少病症还有可能自行缓解甚至痊愈。为了排除这些非受试药物因素对试验结果的影响，显示受试药物对受试者影响的真实效应，必须设置对照。对照性临床试验可根据试验目的选用安慰剂对照或有效药对照。安慰剂对照又称阴性对照，所用对照品系不含任何药理活性成份（如淀粉或乳糖），且色泽、形状、大小、甚至味道均与受试药相同的制剂。实践证明，部分患者接受这种无药理活性的制剂，也可能出现精神甚至躯体的反应，此即"安慰剂效应"。当药物临床试验以患者主觉症状变化为药效评价指标时，这种效应的影响尤为突出。因此，设置安慰剂对照有利避免假阳性结果的困扰，确认受试药真正的疗效和副作用。安慰剂对照特别适用于治疗慢性或功能性疾病药物的临床试验。对急重症患者则不宜采用；有效药对照又称阳性对照，意在评价受试新药与已知有效药物在疗效和耐受性方面的相对关系，在新药临床评价中亦有重要意义。有效对照药的选择须遵循如下原则：①所选药品必须是国家卫生行政部门正式批准生产上市的有效药品或药典收载的药品；②所选药品应是本项临床试验适应证的常规治疗药物，且在作用机理、用药方式方面与受试药有一定可比性。

3. 重视盲法设计　药品临床试验中采用盲法设计，旨在消除试验者和受试者主观愿望和判断对试验结果的影响。双盲法（double blind method）设计规定试验者和受试者双方均不知所用药物是受试药还是对照药。受试者经随机分组后，所用药物（受试药或安慰剂）均按随机法编码分配于受试各组。编码保密至试验结束方予揭晓，从而避免试验者和受试者主观偏因的影响。单盲法则只对受试者一方实行盲法，有利消除来自受试者主观偏因的影响。其操作过程虽较简便，但不及双盲法严谨，仅适用于有明确客观疗效指标的适应证。

4. 合理确定样本大小　临床试验的重复性是消除试验误差的重要手段。其重复的程度表现为临床试验包容的病例数多少。受试病例愈多，愈能有效消除抽样误差对试验的影响，以反映受试对象总体对受试药的真实反应。但病例数过多，会增加试验人力物力和时间的消耗以及试验条件控制的困难。因此，在保证试验结论可靠的前提下，合理估计受试病例数即临床试验样本量，具有重要意义。

估计试验样本量，须具备如下条件：①了解试验观测指标的变异程度，变异程度高者，抽样误差大，则试验所需样本量宜大；②根据试验性质，合理设定试验中一类误差（假阳性误差）的概率（α值）和二类误差（假阴性误差）的概率（β值），并计算试验把握度（$1-\beta$）。设定的α值愈小或把握度愈高，则试验所需样本量愈大；③试验的精确度即容许误差要求愈小，则所需样本量增大。根据这些规律，临床统计学设计有"两样本率比较所需

样本含量表”和“两样本均数比较所需样本含量表”。实施临床试验前，经预试和参考文献估计出受试组和对照组两样本率或两样本均数，据此查相关表格，可估计该项临床试验受试样本的含量。

我国卫生部为规范新药临床评价，保证临床试验所需基本病例数，在《新药审批办法》中规定二期临床试验病例数不应少于300例。并规定必须按专业和统计学要求另设对照。一些特殊类别药物的临床试验还另有规定，这就使新药临床试验的受试病例数得到基本保证。

（三）常用的对照性临床试验设计方法

1. 平行对照设计（parallel controlled design）系Ⅱ期临床试验中常用的基本设计方法。受试者按随机方法分配入试验组或对照组，以保证两组受试者情况均衡可比。试验组与对照组同期进行试验观察，有利消除时间和条件等因素造成的误差。本法操作较简单，耗时相对较少，适用于不同类型疾病，尤其适合急性病例的临床试验。但实行平行对照，所需病例数多，且由于受试者病情各异、对药物反应性不同、个体差异较大，工作量也比较大，属此类设计不足之处。

2. 交叉对照设计（cross-over controlled design）受试者按随机原则分组，设计上安排一组受试者先作对照，后用受试药物，另一组受试者先用受试药物，而后作对照。保证受试组和对照组同期进行，又可获得同一受试者先后比较受试药和对照药的资料，从而减少临床试验的抽样误差（个体间的反应差异）以及顺序误差（试验先后顺序所致的差异）。

交叉对照设计需具备以下条件。①受试者的病情在试验期应相对稳定；②受试药物的适应证经受试药物治疗，在短期内症状可得以改善，但停药后病情又可恢复至原来状况。③受试药的后遗效应，通过停药间歇期处理，可得以消除。因此这种设计仅限用于治疗慢性疾病如原发性高血压、支气管哮喘、类风湿性关节炎及慢性精神疾患等的药品的临床试验。

（四）开放性临床试验的选用

开放性临床试验即非盲法临床试验。试验者和受试者均知晓各组用药情况，因此不可能避免来自受试者和试验者主观因素的影响，易因假阳性结果而影响对受试药物作出科学评价。故在Ⅱ期临床试验中应限制其使用。但以下情况可酌情采用：①受试病种病情严重，盲法试验有悖伦理原则；②受试药的临床疗效及安全性已经短期双盲临床试验证明，需继续扩大试验范围并进行长期临床试验；③临床疗效和不良反应的判断指标明确而客观，在进行开放性临床试验的条件下，观察结果不易受受试者和试验者主观因素的影响。

三、Ⅲ期临床试验

新药Ⅱ期临床试验的病例数相对较少，老年患者、小儿和并发肝肾功能不良的患者均未纳入；不良反应的观察，受病例数较少及用药疗程相对较短的限制，以致一些发生率较低的严重不良反应，在Ⅱ期临床试验中往往未能发现；Ⅱ期临床试验的医疗条件及受试者的合并用药都有严格控制，与临床药物治疗时的用药状况大有区别。鉴于以上因素，以Ⅱ期临床试验为基础形成的新药有效性和安全性的评价结论，有其固有的局限性。因此，我国新药审批办法要求对批准试生产的新药的疗效、不良反应和适应证在试生产期内作进一步考察，以期在新药试生产结束时对其安全性有效性作出确认性评价，为国家卫生行政部门批准新药从试生产转为正式生产提供科学依据。新药批准试生产期间，所进行临床试验即新药Ⅲ期临床试验，意在对新药的安全性、有效性进行社会性考察。这是新药临床试验的重要组成部分，其研究结论对评价受试新药的临床价值有重要的科学意义。根据我国新药研究现状，卫生部颁布《新药（西药）试产期临床试验实施方案》，对Ⅲ期临床试验作出如下具体要求：

（一）对新药治疗主要适应证治疗的有效性和安全性作进一步考察

Ⅲ期临床试验属多中心临床试验，要求多个临床试验单位在同一时间内执行同一临床试验方案。其试验单位可多达30个以上，安排在地理环境及民族分布不同的地区，以扩展受试对象的代表性。受试所需病例数则根据受试药品种类不同有别。我国创新药应有受试者2000例以上，治疗特殊疑难病症的药物仅需500例以上。对照试验病例数则可按药品类别，适应证性质、Ⅱ期临床试验的情况以及统计学要求而定。Ⅲ期临床试验受试病例数相对较多，为进一步考察新药的临床应用安全性创造了条件。为在Ⅲ期临床试验中细致观察药物不良反应，在设计考察指标时，应包括各系统不良反应的症状、体征及实验室检查。同时要列入观察药品可能发生的特殊反应指标。要重视对少见严重不良反应及迟发不良反应的观测，以期尽早掌握其发生规律，并制定相应防治对策。应当说明，我国现阶段Ⅲ期临床试验规定观察的病例数，对发现罕见不良

反应仍嫌不足。因此，新药生产上市期间须依靠药物流行病学方法开展药品上市后研究，其中包括药品上市后不良反应的监察。临床实践证明，试验观察病例数的多少直接影响到发现罕见不良反应概率的大小，要发现某一发生频度低的不良反应，约需观察3倍于此发生率的用药者才有95%的可能性发现1例。若一严重不良反应发生率为0.1‰，则需至少观察3万名用药者，才有95%的可能性发现1例。由此可见药品上市后研究，采用药物流行病学研究方法，至关重要。

（二）新药用于特殊人群的临床试验

新药经过Ⅱ期临床试验，对其临床应用的安全性已有初步认识，为进一步开展该新药用于特殊人群的临床试验创造了条件。可根据受试药的临床应用范围，分别选择老年患者、小儿患者、肝或肾功能不良患者、孕妇或哺乳妇患者进行不同特殊人群的临床试验，以确定新药对不同特殊患病人群的有效性、安全性，以及合理用药方案。对必须同时服用其他药物的患者，则可进行受试新药与同时服用药物的相互作用的研究。

（三）特定目的的临床试验

有些药品需要进行一些特定目的的临床试验，以进一步确定临床应用价值。如用于传染性疾病防治的药物，需考察该类药品上市应用后所防治疾病的发生率与死亡率的变化，以确认其防治传染性疾病的价值。对在大范围人群中广泛应用的药物，需进行有关药物费用效益的相关性研究，以确认其药物经济学价值。对用于慢性严重疾病治疗的药物，还需研究受试药对患者生活质量的影响等。凡此，都需运用药物流行病学的研究方法，对新药在人群中的利用、安全性和有效性作出科学评价。

第三节 药品临床试验管理规范

药品临床试验是新药开发研究中的重要环节，由此所得的新药安全性、有效性的评价，是国家药政管理部门批准该新药生产上市的科学依据之一。新药评价中的任何不实或谬误，都可能为新药上市在广大人群中的应用留下后患，因此新药临床试验是一项十分严肃的科学工作。药品临床试验又是涉及以人为对象的生物医学研究，具有不同于一般生物医学研究的特殊性质。在以人为受试对象的生物医学研究中，曾发生过不重视维护受试者安全、不尊重受试者权益，甚至违背人道原则的行径。这些行为一直受到医药界和社会舆论的谴责。60年代初，国际医学科学组织倡导凡以人为对象的生物医学研究，都必须重视维护受试者的权益和健康。于1964年在芬兰赫尔辛基召开的第18届世界医学大会通过赫尔辛基宣言（The Declaration of Helsinki）提出“以人为受试者的生物医学研究，必须是用以改善对疾病的诊断、治疗和预防等方面的措施以及为增强对疾病病因学和发病机理的认识”、“以人为对象的研究，其学术上和社会方面的利益，绝不可置于维护受试者的健康权益之上”等一系列庄严的原则。70年代中期，一些发达国家医药界已注意到必须加强药品临床试验的质量管理，以保证药品临床试验的科学性和试验资料的可信性。80年代以来，各主要工业发达国家都先后颁布了各自的药品临床试验管理规范（Good Clinical Practice, GCP），这些规范在保障受试者的权益和保证药品临床试验的科学可靠性等原则方面是相同的，但在若干具体细节和管理方式方面各有不同。鉴于现代药品都有必要在国际范围内交流使用，在不同国家研制开发的药品，只有按国际公认的管理规范进行临床试验，其结论才有可能在国际间相互认可。为此，世界卫生组织（WHO）于1994年颁布WHO药品临床试验管理规范，以协调药品临床试验的国际标准和促进药品在国际间的交流。随着我国医药事业的发展，新药临床药理评价工作的逐步完善，在我国实施GCP的条件已逐步成熟为此，我国卫生部药政管理部门结合我国实际，参考WHO-GCP的基本原则，组织制定中国药品临床试验管理规范，已在卫生部属临床药理基地逐步试行。中国GCP的颁布对我国药品临床试验循着科学化、规范化方向发展正起着巨大的推动作用。

一、GCP的基本内容

GCP是包括药品临床试验的方案设计、组织实施、监视审核、记录分析、总结报告等过程的一整套标准。GCP的实施意在保证药品临床试验规范可信，评价结果科学可靠，并充分保障受试者的权益和安全。新药的各期临床试验、人体生物利用度和生物等效性研究，都必须遵循GCP原则。其基本内容归纳如下：

1. 开展药品临床试验的必备条件　受试药品必须经过系统药学研究及临床前药理学毒理学评价，可对其临床应用的安全性和利弊比作出科学预测；进行受试药品临床试验在科学上具有正当理由并符合伦理原则；承担药品临床试验的单位应有经

过临床药理训练的合格医学人员、具备进行临床试验的医疗条件、配套的实验室设备以及严密的科学管理体系；药品临床试验方案应经试验申办者和研究者双方充分协商制定。

2. 受试者的权益保障 GCP确认赫尔辛基宣言是药品临床试验道德标准的基础；规定设立伦理委员会负责审阅临床试验方案，以此对受试者的权益发挥保障作用；要求受试者签署知情同意书(informed consent)，并将签署此文件的过程作为研究者与受试者相互沟通的过程。知情同意书则作为受试者了解药品临床试验性质，表达参入试验意愿的证明文件。

3. 规定药品临床试验的研究人员、申办者、监视员各方的责任及药政管理部门的任务。

4. 对临床试验的试验方案、质量保证、试验用药品的管理、病例记录与总结报告、统计分析与数据处理等研究过程作出科学规定。

5. 药品临床试验的监督管理体系包括临床试验单位对所承担的临床试验任务进行质量监督，申办者通过委托人员监视员对临床试验进行质量监督，以及国家药政管理部门对临床试验的工作质量及各级人员履行职责的核查。

二、药品临床试验研究者的职责

GCP规定药品临床试验的主要研究者必须充分熟悉受试药品的性质及药理特性，有责任与申办者协商制定药品临床试验方案，并呈报医学伦理委员会审核批准；研究人员负责按临床试验方案选定受试者，并将药品临床试验的目的、基本过程和可能发生的情况告知受试者，在受试者充分了解试验过程的条件下，获得受试者知情同意书；主要研究者负责按临床试验研究人员的资格选定研究人员，并保证有足够的工作时间承担临床试验任务。研究人员有责任严格执行方案规定的工作程序，完成各阶段的监测项目，并如实监测数据。除根据实际情况预见方案执行有可能损害受试者，须及时进行必要的方案调整外，不可在未与申办者协商的情况下自行修改方案；药品临床试验过程中，研究者有责任在发生严重不良事件时，立即向药政管理部门、申办者和伦理委员会报告，并及时采取有效措施保护受试者的安全；研究者在药品临床试验的全过程中都负有对受试者进行医疗保健的责任；负责与申办者保持密切合作，接受监视员的定期访视，主管部门的审核和视察，以确保药品临床试验质量；研究者还负责在临床试验结束后，撰写总结报告。若试验因故中途停止，亦须向药政管理部门正式报告并说明原由。

三、申办者的职责

申办者是新药临床试验的发起单位，在临床试验的组织实施中承担如下职责。

1. 申办者按药政法规，向药政管理部门递交新药临床试验申请。临床试验获准后，有责任根据受试药的类别和对试验的特定要求，选定合格的临床试验研究人员及试验地点，向研究人员提供受试药的药学及临床前药理学和毒理学评价资料，与研究人员一道商定临床试验方案，参入临床试验数据处理、统计分析、结果报告等工作，并为所发起的药品临床试验提供必要的经费保证。

2. 负责提供按药品生产管理规范（GMP）要求制备的受试药和对照药，并按试验设计要求进行受试药品的包装和标签设计，以满足临床试验的盲法要求。同时，还应建立试验药品登记、保管和分发的管理制度。

3. 负责任命经适当训练的监视员（monitor)。监视员应熟悉临床试验方案和为完成药品临床试验各项工作所拟定的标准操作规程（standard operating procedure, SOP)，监视员是申办者与研究人员之间的主要联系人，通过对临床试验单位的定期访问，了解试验进展，核实试验记录，以保证药品临床试验按既定方案正常进行。

4. 申办者有责任与研究人员及时讨论与试验有关的严重不良事件，协助研究人员采取有效措施保护受试者的安全，对确证为受试药品所致的损害，应提供必要的补偿。

四、药品临床试验方案

药品临床试验方案是研究者、申办者共同商议制定用以指导临床试验工作的主要文件。方案包括本项研究的题目和立题依据，试验目的及背景，试验设计的类型、受试者的选择，确定受试病例数的统计学基础，用药方案，临床和实验室检查指标，保证受试者依从性的措施，结束临床试验的规定条件，疗效评定标准，病例记录表的设计，盲法试验密码的建立、保存和破盲规定，试验结果的评价方法及工作进度等。药品临床试验方案必须由主要研究者、研究机构和申办者签章并署明日期。药品临床试验方案具有临床试验合同书的意义，务必以十分认真的态度制定与实施。

五、试验设计及数据处理

GCP为保证药品临床试验的科学性，对临床试验涉及的各项技术的基本要求都有原则规定。强调临床试验设计必须首先满足临床试验的特定目的和受试疾病性质的要求。受试病例数的估计应以统计学为基础，以此保证统计学检验足以发现临床有意义的差异。病例记录表系按临床试验方案设计的表格，用于记录各受试者在临床试验中全部用药反应的重要文件，应依据研究目的及受试药和疾病的特性合理设计。对病例记录表中所记载数据的处理过程要逐项登记，以便对数据的处理步骤进行质量管理和回顾性评价。GCP强调临床试验所得数据及结论的可信性，首先取决于实验设计的科学性和数据处理的合理性，为此要求从设计到数据分析，均应有合格医学统计学工作者的参入或密切合作。

GCP规定临床试验的文件，包括临床试验方案、试验批准文件、伦理委员会的批复文件、病例记录表及数据统计资料均应归档保存。

GCP的实践表明、药品临床试验管理规范所关注的不仅是药品研究的医学生物学现象，更强调在重视药品研究的医学生物面同时，应特别关注参入临床试验的社会相关各方的社会责任及各方的相互影响。十分重视参入药品临床试验各方面人员的心理、人文素质、伦理道德诸多社会因素对试验工作以及研究结论的影响，因此，可以认为GCP的实践是现代生物心理社会医学模式在医药研究中的体现，它将在社会精神文明和物质文明建设的发展中，逐步得以实现。

（曾繁典）

参考文献

1. 中华人民共和国药品管理法．中华人民共和国卫生法规汇编．第一版，北京：法律出版社，1988
2. Spilker B, Extrapolating Animal Safety data to Humans. In Spilker (ed). Principles and practices, Second Edition, Multinational pharmaceutical Companies. 1994. 269～270
3. 中华人民共和国卫生部：新药审批办法．王北婴主编：中药新药研制与申报，中国中医药出版社，1995．P353～355
4. 徐端正．新药临床试验的交叉设计．新药与临床，1993．12(2):88
5. Spilker B. Guide to clinical trial. New York. Raven Press Ltd. 1991. 15～20
6. Sackett DL, Haynes RB, Gent M, Taylor DW. Compliance. In: Inman WHW、ed. Monitoring for Drug Safety, 2nd ed Lancaster, England: MTP press. 1986. pp471～483
7. Marsh BT、Ethics of Clinical Research、In Burlay DM et al. Pharmaceutical Medicine、Second Edition、London: Edward Arnold. 1993．286～289
8. Hvidberg EF. Regulatory Implications of Good clinical Practice、Drugs, 1993, 45(2):171
9. 李家泰．从临床药理观点看临床试验规范．中国临床药理学杂志，1992，8(2):65

第三章 临床药代动力学

临床药代动力学及药效学乃是治疗学的定量基础。药效学涉及各种药物浓度与药理作用相互关系的原则，药代动力学则考虑剂量与药物浓度的相互关系，同时考虑生物过程影响药物以及这些过程受药物作用的影响，药代动力学是一门用时间函数来定量地描述药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程的学科。图 8-3-1 示意说明了药代动力学与药效学之间的相互关系，以及可能影响它们的各种病理及生理因素。

临床药代动力学主要研究临床用药过程中人体对于药物处置的动力学过程以及各种临床条件对于吸收、分布、排泄及生物转化等过程的影响，计算与预测血药水平，制订最佳给药方案、剂量和给药频度，指导合理用药。当一种药物的“治疗窗”(therapeutic window) 或安全范围较窄，或者药物反应的个体差异很大时，药代动力学评价尤为重要。它对于新药设计与评价、改进药物剂型、设计合理的给药方案以提高治疗的有效性与安全程度以及估价药物相互作用均具有重要意义。

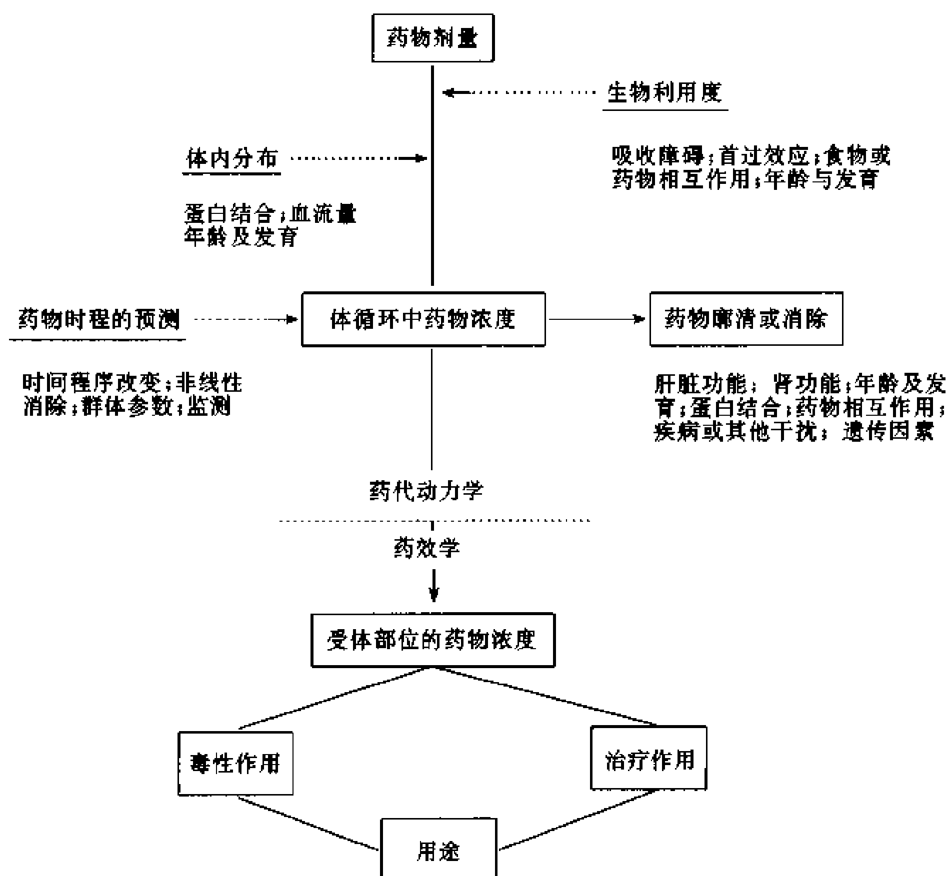


图 8-3-1 药代动力学与药效学的相互关系及影响因素

表 8-3-1 临床药代动力学的研究领域

生物等效性与生物利用度
药物的系统药代动力学
影响药物体内过程的疾病
药物相互作用
药物浓度监测
健康人中影响药物体内过程的因素，如年龄、性别、遗传
药代动力学的种族差异

图 8-3-2 是一个典型的单次口服给药后的血药浓度-时间曲线。由图可以清楚地看出药物的治疗范围、作用强度、作用维持时间、药-时曲线下面积 (AUC) 等动力学参数。由 AUC 可推算药物的相对生物利用度，从血药峰值以后部分的药-时曲线用最小二乘法及残差法可计算分布相与消除相各

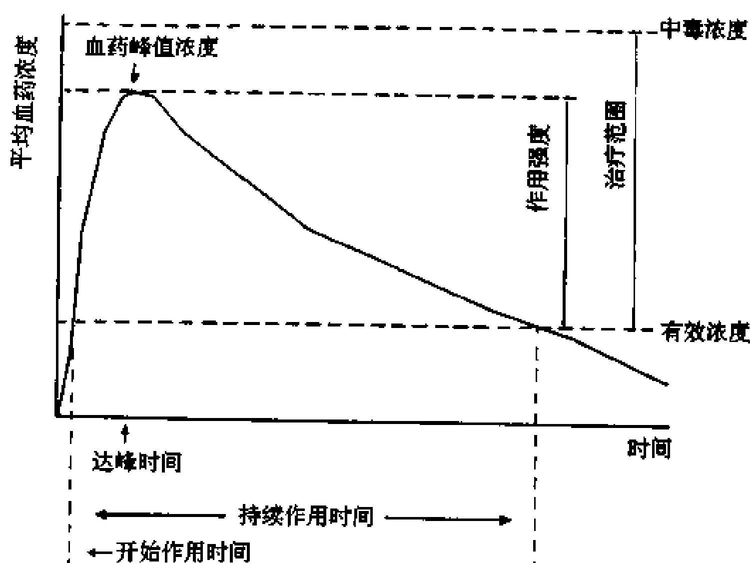


图 8-3-2　药-时间曲线及药物浓度-作用关系

自的速率常数、半衰期、分布容积以及清除率等，从而可以推算出多次给药所需剂量、给药间隔以及可以达到的稳态血药浓度。

第一节　影响血药浓度的药代动力学因素

绝大多数药物在使用时通常并非单次给药，而是按照给药方案在整个治疗过程中选定的剂量和间隔时间给药。如果给药时间间隔短于药物从体内消除所需时间，则药物会在体内蓄积直至达到一个摄入与消除相等的稳态。当剂量间隔为 τ 时，为维持产生药效作用所需平均稳态血药浓度 Css 的维持剂量 Dm 取决于药物在体内处置的药代动力学参数及病人的体重。计算 Dm 的总括公式列于表 8-3-2。公式中决定药物体内处置的关键是总清除率 DL，它等于表观分布容积 V_d 与末端相消除速率常数 k 或 β 的乘积。V_d 受多种因素，如药物的表观油水分布系数、总体液量、体脂含量、蛋白结合程度、蛋白结构及组织血流速率等的影响。k 或 β 主要受代谢与肾排泄这两种消除途径的影响。对于代谢过程，肝血流速率、酶活力（酶诱导与酶抑制）及亚细胞水平的变化（肝脏疾患）是最重要的因素；对于肾排泄，则有效肾血流速率、肾小球滤过率、肾小管主动转运及肾脏形态学改变（肾脏疾病）是主要的决定因素。

表 8-3-2　决定个体化给药剂量大小的因素

D_M =	CL_{TOT} ×	C_{AV} ×	τ ×	BW
V_d	↓ k 或 β	↓ 治疗范围	↓ 给药间隔	↓ 机体组成
表观油/水分配系数	代谢：	受体敏感度	延长	肌肉/脂肪量
pKa	肝血流速率	受体数目	或不变但	无脂肪体重
总体液量	酶活力	神经传递介质	减少维持剂量	总体重
体脂含量	亚细胞变化	体内平衡		
蛋白结合程度	肝外因素			
蛋白结构	排泄：			
组织血流速率	有效肾血流速率			
	肾小球滤过率			
	肾小管主动转运			
	形态学改变			

D_M：维持剂量；CL：总清除率；V_d：表观分布容积（ml/g）；k 或 β：消除速率常数（h^{-1}）；Cav：所需平均温态浓度（μg/ml）；τ：给药间隔（h）BW：体重（g）

因此，由于机体组成的改变，如肥胖症、幼儿期、老年人及严重水肿患者，表观分布容积可以有明显变化，药代动力学过程亦随之发生显著改变。

各种药物的药代动力学参数通常得自健康的成年志愿者，可能与疾病患者的情况不全一致，即使在一组疾病患者中获得的动力学参数有时亦不能适用于个别病人。因此施行药物监测在某些场合是很有必要的。

第二节 药代动力学的基本原理

药代动力学作为临床药理学和临床毒理学的一个基础，对其实验数据主要可按以下三种方法加以处理与分析：

(1) 描述性方法：测量不同给药途径给药后的血药浓度，所用的药代动力学参数是生物半衰期、峰值浓度和达峰时间。这种方法以经验为根据，通常强调血药浓度-时间曲线的某一部分，不一定要将数据拟合为几个指数项之和或者其他指数形式。

(2) 房室模型分析法：将人体看作由一个中央室及若干周边室组成的体系。药物在这些抽象房室之间迁移的驱动力是浓度差。最常见的是二室模型，系假定血药浓度-时间曲线符合一个双指数方程。最重要的模型参数是清除率、分布容积及速率或时间常数。尽管房室模型分析法存在某些不足之处仍是目前最常用的药代动力学研究方法。

(3) 非房室模型分析：系统动力学方法把人体看作是由许多子系统（器官和组织）组成的系统，血流通过其间。整个机体就象一个受正反馈控制、可以通过输入/输出体系进行研究的系统。可在统计矩理论的基础上以非房室模型方法估算药代动力学参数。最重要的参数是平均体内转运时间、心输出量、摄取比、廓清率、平均再循环次数、平均滞留时间和分布容积。

一、药代动力学中的动力学过程

基本上可采用三种类型的动力学过程来描述药物在体内的转归：一级或线性动力学；零级或非线性动力学；Michaelis-Menten或饱和动力学。

1. 一级动力学　绝大多数药物在体内的摄取（吸收）、扩散渗透（分布）及消除均可用一级动力学过程来描述，即药物浓度的变化速率与药物浓度成比例：

$$\frac{dC}{dt}=-kC \qquad [3\text{-}1]$$

式中C为药物浓度，k为一级速率常数，t为时间。负号表示药物浓度随时间而降低。将药物浓度对时间作图可得一凹形曲线，如在半对数纸上作图则为一直线（图8-3-3）。表现为一级消除动力学的典型药物有各种抗生素、磺胺类、地高辛、利多卡因、普鲁卡因胺及茶碱。

2. 零级动力学　如果药物自体内消除的速率与药物浓度大小无关，则此消除过程通常符合零级动力学，即单位时间内消除的药量是恒定的：

$$\frac{dC}{dt}=-k_0 \qquad [3\text{-}2]$$

式中k_0为零级速率常数。零级动力学的典型例子是乙醇的体内处置过程。将药物浓度-时间数据在坐标纸上作图可得一直线，而在半对数纸上则得到一凸形曲线（图8-3-4）。

3. Michaelis-Menten动力学　在药物代谢过程中，几乎所有生物转化过程都是由某种特异酶系统所催化，受一定酶活力限制（limited capacity）。同样，在药物通过生物膜作主动转运时，载体具有容量限制。这种酶和载体系统对于底物的专一性较强，当药物浓度较高而出现饱和时，浓度变化的速率可以用Michaelis-Menten公式描述：

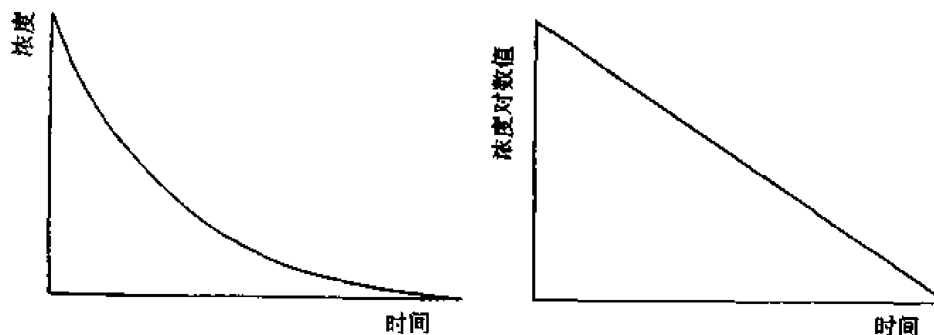


图8-3-3　一级动力学示意图

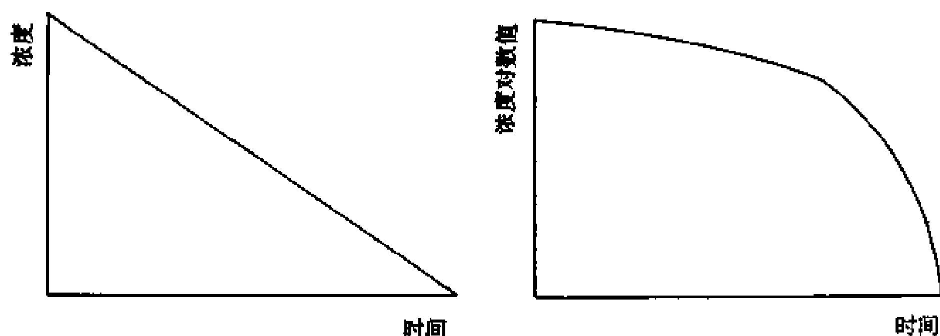


图 8-3-4　零级动力学示意图

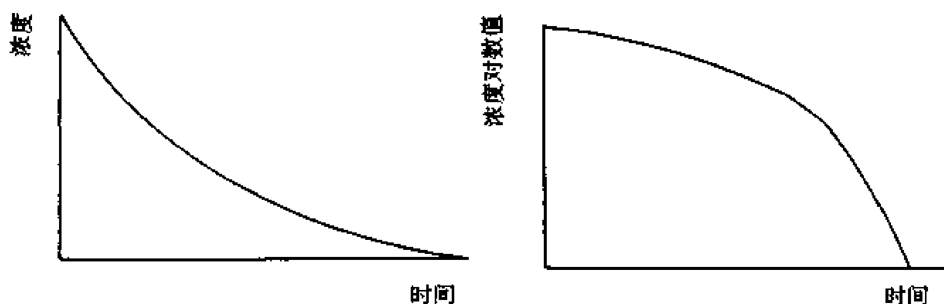


图 8-3-5　Michaelis-Menlen 动力学示意图

$$\frac{dC}{dt}=-\frac{Vmax\cdot C}{Km+C} \quad [3\text{-}3]$$

式中 Vmax 为过程中最大速率常数。Km 为米曼氏（M-M）常数，单位为浓度。

由式［3-3］可见，在低浓度（C<<Km）时，公式可简化为 dC/dt = －（Vmax/Km）×C，即为一级过程；在高浓度（C>>Km）时，公式可简化为 dC/dt = －Vmax，呈现为零级过程。

将药物浓度对时间作图，所得曲线的上端呈轻度下凹，下端则明显下凹。如在半对数纸上作图，则曲线上端按凸形曲线衰减，下部末端则为一直线（图 8-3-5）。

饱和消除动力学的实例有苯妥英钠，大剂量巴比妥及导眠能。

二、房室模型

为了定量地描述一种药物在体内的动力学过程，通常采用所谓房室概念，把机体看成由许多房室构成的体系。房室概念实际上与解剖部位及生理功能并无关系，只是代表药代动力学上的几个药物“储存库”。只要摄取或消除药物的速率常数相似，都可归在同一房室内。房室的划分取决于器官组织的血流量、膜的通透性以及与药物的亲和力等因素。药物进入人体后向全身体液分布，使药物在血液与各组织器官之间保持动态平衡或假平衡，称之为均一单元。如果药物进入体循环后瞬间即形成均一单元，此时整个机体可视作单一房室，即一室模型。如果在达到动态平衡之前有一个明显的分布过程，则把机体视作多房室模型。

每一个房室均是可以用药物浓度 C 与分布容积 Vd 这二个参数描述的一个单位。药物在一个房室中的总量 A 等于 C 与 V_d 的乘积：

$$A=C\times V_d$$

一种药物并非总是只表现为一种房室模型。例如，静脉给药通常可表现为二室开放模型，但同一药物口服或经其他血管外途径给药则可能表现为一室开放模型。

人体中最容易得到的生物体液为血液和尿液。当限于测定血样和/或尿样时，体内药物的处置通常可用一室或二室开放模型来描述。对于临床治疗用药而言，一室及二室模型的概念已足以令人满意。药代动力学在临床上的主要用途是预测、监控并调整剂量与给药方案以产生治疗上有效而安全的血药水平。就此目的而言，大多数数学运算过程系以一室开放模型为基础，在某些条件和假设之下它们也可以用于二室或多室模型。

图 8-3-6 为重要房室模型的示意图。每个房室的主要特征为药量、分布容积及药物浓度。房室间以箭头相连，表示药物转运速率，单位为时间的倒数。图中同时画出了典型的药-时曲线。

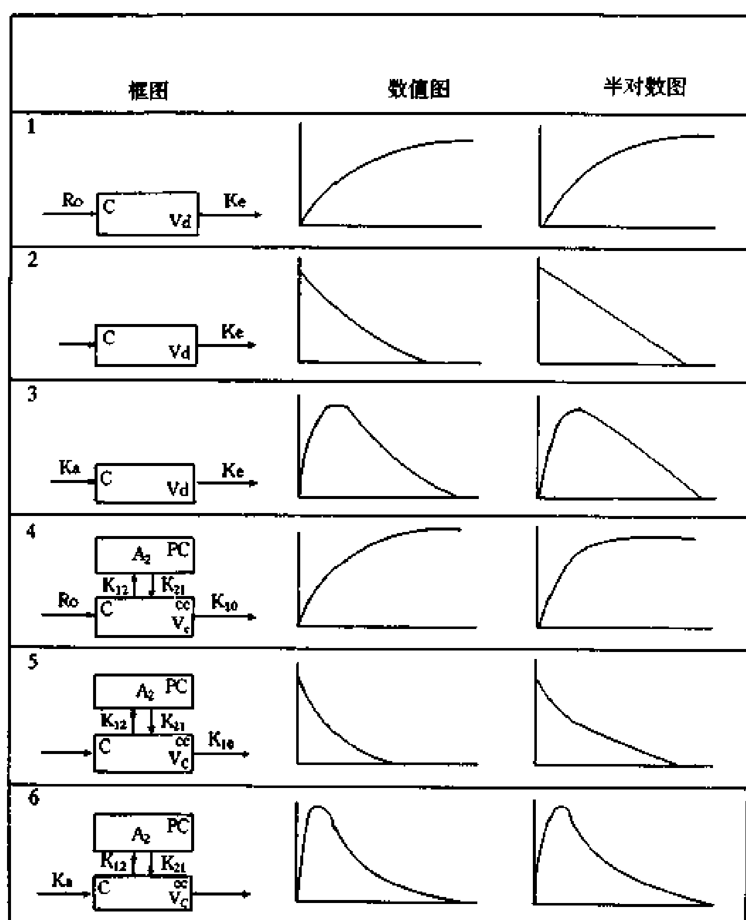


图 8-3-6 药代动力学模型方框图，分别以普通坐标及半对数坐标表示血药浓度-时间曲线（纵轴为浓度，横轴为时间）
1. 一室，静脉注射 2. 一室，静脉推注 3. 一室，血管外给药 4. 二室，静脉输注 5. 二室，静脉推注 6. 二室，血管外给药

三、药物的体内分布

药物进入人体后，可以扩散通过各种细胞膜，亦可以与血液或组织中的蛋白结合。由于药物的理化特性不同，分布过程的程度及速率亦各不相同。因此每种药物就会产生一种特异的血浆-组织分布类型。

1. 表观分布容积 药物进入机体后实际上以不同浓度分布于各组织中。为了方便起见，在药代动力学计算中通常假定药物均匀分布于各种组织与体液中，且其浓度与血药浓度相同。因此，由血药浓度推算出的房室容积并不真正反映任何一种体液的容积或一个生理空间。表观分布容积 V_d 是一个理论容量，表示按所知血药浓度均匀分布全部药量所需的容积。V_d 的单位为 ml 或 l；如除以病人体重则得分布系数 Δ，单位为 ml/kg 或 l/kg。

2. 表观分布容积的计算 根据 V_d 的定义，如将已知剂量 D 的药物引入一容量为 V_d 的房室中，则产生的药物浓度为 C，$C=D/V_d$。因此，$V_d=D/C$。

由于药物被转化或排泄，血药浓度 C 随时间而改变。必须采用零时间血药浓度，即药物已经被均匀分布但未产生任何消除时的浓度 C_0 计算，即 $V_d=D/C_0$。C_0 并不能直接测得，在一室模型中，将血药浓度-时间曲线反向推至纵坐标处求得 C_0。如果是血管外给药，则需要考虑能够进入系统循环的剂量分数 f。因此，

$$V_d=\frac{f\cdot D}{C_0} \qquad [3\text{-}4]$$

式中 f 为吸收分数。必须用二室模型时，将消除相拟合直线反相外推至纵坐标求得零时间截距 C_0^B。

$$V_d=\frac{f\cdot D}{C_0^B}$$

但这一方法低估了消除作用，所得 Vd 值偏高。比较合理的方法是利用药时曲线下面积 AUC 求 Vd：

$$V_d = \frac{D}{B \cdot AUC} \qquad [3\text{-}5]$$

式中β为二室模型消除相混合速率常数。

表观分布容积或分布系数取决于药物的水溶性或脂溶性程度、与血浆或组织蛋白的结合及组织的血流。倾向于把药物保留于血浆之中的因素，如低脂溶性、与血浆蛋白高度结合、降低与组织的结合等都可以减小表观分布容积或分布系数。倾向于从血管中排除药物的因素如增加脂溶性、减少血浆蛋白结合、增加组织结合都可以增加表观分布容积。表观分布容积小（10～20L）的药物有水杨酸、磺胺、青霉素及抗凝药物等。某些药物的表观分布容积可以大于人体全部体液容积（约 50～60L），如洋地黄、抗组胺药物、氨茶碱、三环类抗抑郁药及奎尼丁。

四、药物的消除

多数药物的消除过程遵循一级动力学，因此体内药量或药物浓度的下降速率可用式［3-1］表示：

$$dC/dt = -kC$$

式中 k 为药物的总消除速率常数。血药浓度的时间过程可描述如下：

$$C = C_0 e^{-kt} \qquad [3\text{-}6]$$

式中 C_0 为零时刻药物的初始浓度，C 为时间 t 时的药物浓度。将浓度 C 对时间 t 作图，可以得到一条斜率与实际浓度成正比的曲线，即高浓度时曲线较陡（速率较快），而在低浓度时比较平坦（图 8-3-7）。

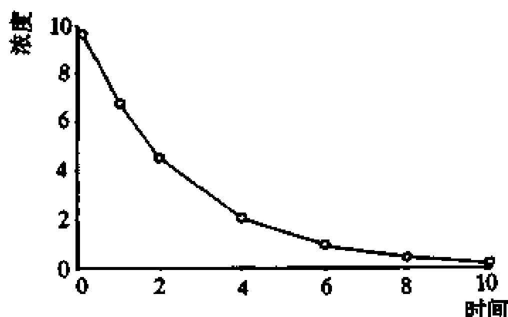


图 8-3-7 血药浓度-时间曲线

（$C_0 = 10$，$k = 0.4$）

将公式［3-6］等号两边取对数，得：

$$\log C = \log C_0 - \frac{k}{2.303} t \qquad [3\text{-}7]$$

这是一个标准直线方程。以 logC 对 t 作图，所得直线的截距为 $\log C_0$，斜率为 k/2.303（图 8-3-8）。公式［3-7］几乎包括了计算药代动力学参数所需的全部信息。应该指出，这些估算参数的方法有时误差较大，因为对于半对数函数的最佳拟合未必就是对原函数的最佳拟合。而且剩余法必须假定某一项指数远远大于其余各项指数，这并非对所有实验结果都能成立。采用非线性最小二乘法等非线性拟合程序来计算药代动力学参数可得到更好的估算结果。

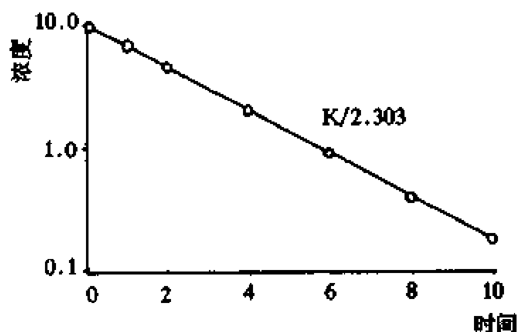


图 8-3-8 血药浓度-时间曲线

（$C_0 = 10$，$K = 0.4$）

1. 消除速率常数　前已提及，将 logC 对 t 作图所得直线斜率即为 k/2.303。斜率乘以 2.303 即可求得消除速率常数 k（图 8-3-8）。

令时间 t_1 及 t_2 时的血药浓度为 C_1 及 C_2，根据公式［3-7］，

$$\log C_1 = \log C_0 - kt_1/2.303,$$

$$\log C_2 = \log C_0 - kt_2/2.303,$$

由此可求得：

$$k = 2.303 \times \left[\frac{\log C_1 - \log C_2}{t_1 - t_2}\right] \qquad [3\text{-}8]$$

2. 药物的消除半衰期　半衰期或血浆半衰期是指血药浓度降低一半所需的时间。根据公式［3-6］，经过 6 个半衰期后，体内 98.4% 的药物已被消除；经过 10 个半衰期后体内药物实际上已经完全被消除。半衰期可以从消除速率求得。由公式［3-8］，当 $C_2 = 1/2C_1$ 时，$(t_1 - t_2)$ 即为半衰期，以 $t_{1/2}$ 表示：

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k} \qquad [3\text{-}9]$$

如果药物的动力学过程符合二室模型，则血药浓度-时间曲线末端的对数线性段代表药物的消除：

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{\beta} \qquad [3\text{-}10]$$

式中β为血药浓度曲线末端相速率常数。由公式［3-9］和［3-10］可以看出，k 或β减小时，$t_{1/2}$ 就延长。当肾功能或肝功能受损时常伴有消除速率下降，表现为消除曲线变得平坦。

重复给药与单次给药后测得的药物半衰期可能不同。这是因为多次给药可能诱导肝脏微粒体酶系统和/或激发肾转运机制。

应当指出，因为某些组织能储存药物或者有活性代谢产物存在，药物的生物半衰期可能明显长于药代动力学的表观血浆半衰期。例如，大多数β-肾上腺受体阻断剂血浆水平下降要比其降压作用下降快得多。因此尽管它们的药代动力学半衰期为4～6小时，每天仍只需要给药一次。

五、药物的清除率

1. 清除率　药物的清除率定义为单位时间内药物被从中消除的体液的容积。例如，某药物的血浆浓度为0.2mg/ml，排泄率为15mg/min，每分钟"被清除"的容积为15/0.2＝75（ml/min)。清除率表示从血液或血浆中清除药物的速率或效率，并不表示被清除的药量。每分钟所清除的药量等于清除率与血药浓度的乘积。

多数药物系通过在肝脏的生物转化和/或原型药物被肾脏排泄从体内清除，因而药物的总清除率CL等于肝脏清除率CL_H与肾清除率CL_R之和：

$$CL = CL_H + CL_R \qquad [3\text{-}11]$$

器官清除率指器官从流入血流中除去药物的有效率。定义为流经该器官总血流量的分数：

$$CL = E \times Q \qquad [3\text{-}12]$$

式中Q为总血流量，E为摄取比。摄取比在生理学中代表药物通过时器官除去药物的能力（表8-3-3)。在肝脏清除时，摄取比反映药物代谢酶的活性。在肾脏清除时，摄取比或排泄比反映肾小球过滤、肾小管分泌及肾小管再吸收的结果。摄取比可由下式确定：

$$E = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}} \qquad [3\text{-}13]$$

式中C_{in}为动脉中药物浓度，C_{out}为清除器官各种流出液中药物浓度。

假定摄取比为0.8，那么流入血中的80%药物在经过器官时被清除。如果流经器官的血流速率为1500ml/min，那么清除率即为1200ml/min。

一种药物的清除率对于一个人来说是一恒定值，与给药剂量及途径无关。仅取决于表观分布容积和消除速率常数。

2. 清除率的计算

(1) 一室模型：对于动力学特征可以用一室模型描述的药物，总体清除率：

表8-3-3　典型药物和代谢物的肝、肾摄取比

	＜0.3	摄取比	＞0.7
	低	中	高
	异戊巴比妥	阿司匹林	心得舒
	安定	奎尼丁	阿糖胞苷
	洋地黄毒苷	可待因	去甲丙咪嗪
肝摄取*	异烟肼	去甲替林	异丙肾上腺素
	苯巴比妥		利多卡因
	保泰松		哌替啶
	普鲁卡因酰胺		吗啡
	水杨酸		三硝酸甘油酯
	茶碱		镇痛新
	甲糖宁		右旋丙氧酚
	华法令		心得安
	苯妥英钠		水氯酰胺
	乙酰唑胺	普鲁卡因酰胺	葡糖醛酸盐类
	氯磺丙脲	某些青霉素	某些青霉素
	二氮嗪	季胺化合物	硫酸盐
肾摄取*	地高辛		
	速尿		
	庆大霉素		
	苯巴比妥		
	四环素		
	磺胺二甲基嘧啶		
	硫酸妥布霉素		

*至少30%剂量的药物经此途径消除

$$CL = \frac{D}{AUC} \qquad [3\text{-}14]$$

式中D为给予的剂量，AUC为血药浓度-时间曲线下的面积。如果是口服给药，上式中D还须乘以药物到达系统循环的分数f。将$AUC = C_0/k$代入，得到简化公式：

$$CL = \frac{D \cdot K}{C_0} \qquad [3\text{-}15]$$

式中k为消除速率常数，C_0为用外推法得到的零时刻药物浓度。

(2) 二室模型：动力学特征可以用二室模型描述的药物廓清率：

$$CL = \frac{D}{AUC} = \frac{D}{\frac{C_0{}^A}{\alpha} + \frac{C_0{}^B}{\beta}} \qquad [3\text{-}16]$$

式中D为剂量，C_0^A和α是分布相参数，C_0^B和β是消除相参数。血管外给药时，药物的清除率

$$CL = f \cdot \frac{D}{AUC} = \frac{f \cdot D}{\frac{C_0{}^A}{\alpha} + \frac{C_0{}^B}{\beta} - \frac{C_0}{k_a}} \qquad [3\text{-}17]$$

式中k_a为吸收速率常数，$C_0 = C_0^A + C_0^B$。

恒速输注给药时，总体清除率等于输注速率R_0除以稳态血药浓度C_{ss}：

$$CL = R_0/C_{ss} \quad [3\text{-}18]$$

根据公式［3-15］及 $D = V_d/C_0$，得总体清除率：

$$CL = V_d \times k \quad [3\text{-}19]$$

由于 $k = 0.693/t_{1/2}$，上式也可写为：

$$CL = \frac{0.693V_d}{t_{1/2}}$$

或

$$t_{1/2} = \frac{0.693V_d}{CL}$$

由式［3-19］可见总体清除率与清除速率常数 k 及表观分布容积成正比。药物的半衰期与表观分布容积成正比，而与总清除率成反比。例如，与成年人相比，婴幼儿有较大的分布容积和较低的清除率，因此药物在儿童体内的半衰期要比成年人体内的半衰期长得多。

3. 肾清除率　肾清除率定义为当药物通过肾脏时，每分钟清除血中药物的能力，以血浆容积表示。药物肾清除率的净值等于肾小球滤过、肾小管细胞主动分泌和重吸收这三个过程的总和。正常情况下，如果药物只是从肾小管通过而不被再吸收，那末肾清除率就相当于肾小球滤过率，大约为125ml/min，相当于流经肾脏血流量（600～700ml/min）的 20%，也即摄取比为 0.2。如果发生药物再吸收，则摄取比小于 0.2，清除率在 1～125ml/min 之间。如果有 99% 的药物被再吸收，则清除率接近于 1ml/min。如果药物可由肾小管迅速主动分泌（如青霉素 G），那末在通过肾脏时血浆中所有药物分子被迅速清除，清除率约为 600～700ml/min，摄取比趋向于 1。

单次静脉注射给药后的肾清除率可用下式计算：

$$CL_R = \frac{A_{ur}}{AUC} \quad [3\text{-}20]$$

式中 A_{ur}为所收集尿样中原形药物总量，AUC 为在收集尿样这段时间（一般为 5 个药物半衰期）的血药浓度-时间曲线下面积。

静脉输注给药达到稳态血浓度时，由下式求得药物的肾清除率：

$$CL_R = \frac{C_{ur}Q_{ur}}{C_{mid}} \quad [3\text{-}21]$$

式中 C_{ur}为所收集尿样中原形药物平均浓度，Q_{ur}为单位时间尿量，即所收集尿量除以收集时间。C_{mid}为收集尿样时间中点时的血药浓度。

肾功能正常者的药物清除率与尿样 pH、血浆蛋白结合程度以及肾血流量有关。由于饮食习惯、环境温度、疾病状态的不同以及同时使用某些药物如利尿药、抗酸药，上述因素存在有个体间差异。例如，使用抗酸药可改变尿 pH，从而影响弱酸性或碱性药物的肾清除率。仅由肾小球滤过排泄的药物如氨基甙抗生素，通常用病人的肌酐清除率作为药物清除率的指标，因为这种内原性物质完全被肾小球过滤而几乎不被肾小管再吸收。肌酐清除率可以用于调整肾功能受损病人的某些因为给药方案。

4. 肝清除率　除高度亲水性物质外，多数药物主要经肝脏生物转化被清除。影响肝清除率的主要因素有肝血流量、药物在肝血窦中被摄取以及药物被代谢和/或胆汁排泄消除。因此，可根据肝血流量、药物在血浆内的结合及肝酶的内在代谢活性建立估算肝清除率的数学模型。一个与现代实验结果符合较好的模型是：

$$CL_H = Q_H \left[\frac{f_u CL_{int}}{Q_H + f_u CL_{int}}\right] \quad [3\text{-}22]$$

式中 Q_H 为肝血流量，f_u 为血液中未被结合药物的分数，CL_{int}为肝脏总的内在清除活性。

药物首次通过肝脏时发生的肝清除会减少到达系统循环的原型药物量，此即首过效应。首过效应的程度和临床意义取决于肝血流量、肝脏摄取比、血药浓度、肝脏的功能状态以及是否存在活性代谢产物等多个因素。肝血流量和摄取比越大，首过效应的程度越高。如果药物的代谢产物具有药理学活性，首过效应的影响将明显减少（如普奈洛尔）。

根据肝脏摄取比的大小可将药物分为二类。第一类药物的摄取比很大（E＞0.8），包括利多卡因、硝酸甘油、异丙肾上腺素等。这类药物的肝清除率主要取决于肝血流量 Q_H。第二类药物包括地高辛、普鲁卡因胺、甲糖宁、华法令等，它们的肝脏摄取比非常低（E＜0.2）。肝脏代谢这些药物的能力很低。任何大小血流量通过肝脏时所转运的药量几乎都超过了可被代谢的量。这类药物的肝清除率受酶活力限制，而受肝血流量影响较小。

肝脏疾患、胆汁郁滞、肝血流量下降和某些抑制药物代谢酶的药物如氯霉素、保泰松会使肝清除率减少（表 8-3-4）。而一些能刺激药物代谢酶生成、减少药物与血浆蛋白结合的药物如利福平、巴比妥盐以及吸烟会增加肝清除率。但至今尚无可靠而又实用的评价药物肝清除率的肝功能试验，通常只能根据临床判断来调整给药方案。肝清除率可通过总清除率减去肾清除率求得。

应当指出，清除率所反映的只是单位时间内清除药物的血量，并不真正反映器官清除药物的功能。摄取比才是反映清除器官功能的较好指标。

表 8-3-4 肝脏疾病对药物总廓清率和消除半衰期的影响

疾 病	廓清率减少、半衰期增加	无影响	廓清率增加、半衰期减短
肝硬变	氯苄青霉素	甲糖宁	
	异戊巴比妥	去甲羟基安定	
	安替比林	氯霉素	
	安定		
	异烟肼		
	利多卡因		
	哌替啶		
	苯巴比妥*		
	保泰松*		
	氯霉素*		
急性病毒性肝炎	安替比林	利多卡因	甲糖宁
	安定	保泰松	
	环己烯巴比妥	苯妥英	
	哌替啶	华法令	
		去甲羟安定	
		苯巴比妥*	
慢性活动性肝炎	安替比林		
	安定		
阻塞性黄疸	安替比林		

*只测定了消除半衰期

六、药物吸收动力学

口服或肌注给药后，药物在到达系统循环之前要涉及许多过程，包括药物制剂的分解、活性成分溶出、药物向吸收部位转运和药物真正被吸收。药物一旦进入系统循环后就分布到各组织中并经肾和肝脏消除。这些过程是同时发生的。药物的吸收通常服从一级动力学，即吸收速率与吸收部位的药量成正比。

1．血药浓度曲线 图 8-3-9 是非静脉单次给药后典型的一室模型药-时间曲线。可见血药浓度随时间而增高直至最大值（峰值），然后下降。血药浓度达峰时间 t_m、峰值 Cmax 以及代表吸收药量的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 是血药浓度曲线的三个重要基本参数。曲线的峰值相应于药物的净转运等于零时的血药浓度，此时吸收部位药物浓度与血浆中药物浓度相等。峰值左侧的曲线代表吸收相，在吸收相药物的消除很小；峰值右侧的曲线则代表消除相，在消除相药物的吸收很少。一旦吸收完成，血药浓度曲线便呈对数线性，并代表药物的消除动力学。

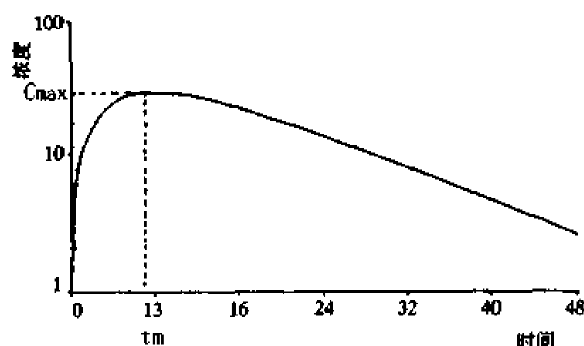


图 8-3-9 非静脉单项给药一定模型药-时间曲线

通常，吸收越快，曲线上升越陡，峰值浓度越大，出现峰值浓度的时间越早。当吸收速率非常快时，血药浓度曲线与静脉注射给药时曲线非常相似。另一方面，消除速率越大峰值越小，曲线下降越陡。同一药物给予不同剂量时，达到峰值的时间是一样的，但峰值大小与剂量有关（图 8-3-10）。

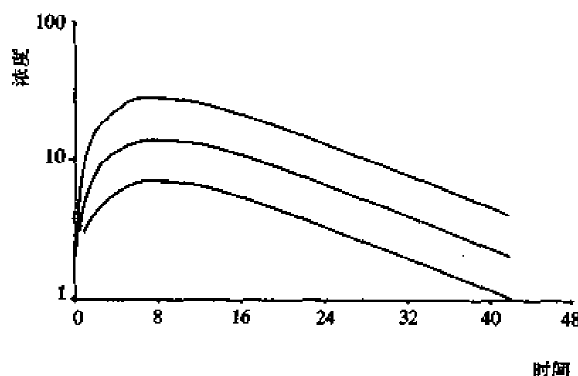


图 8-3-10 非静脉单项给药后峰值浓度与剂量的关系

$D_1>D_2>D_3$

药物的吸收速率主要取决于药物的物理化学性质和剂型。口服给药时，吸收速率还受所进食物类型、进食量以及可能影响胃排空的各种因素的影响。

2．一室模型 血管外单次给药后血药浓度-时间曲线形状取决于吸收和消除这二个相反但却是同时发生的过程。假定药物被吸收进入血流是决定血药浓度的唯一过程且吸收速率是常数，那末药物浓度的变化速率可表示为：

$$\frac{dC}{dt}=k_a\ (C_0-C) \qquad [3\text{-}23]$$

式中 dC/dt 是血药浓度增加速率，k_a 为一级吸收速率常数。因此，仅有吸收发生时血药浓度时间过程可以用下式表示：

$$C=C_0\ [1-e^{-k_at}] \qquad [3\text{-}24]$$

图 8-3-11 为相应于单纯吸收的血药浓度曲线。血药浓度先迅速上升，然后缓慢上升，逐渐趋向于

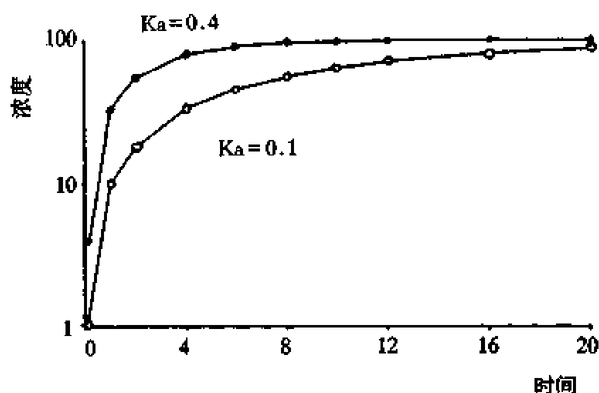


图 8-3-11 一定模型仅有单纯吸收时血药浓度时间曲线 ka 越大，血药水平上升越快

C_0。ka 越大，上升越快。

前面已经提到，药物在体内的吸收和消除是同时发生的。而药物的消除速率与血药浓度成正比（见公式［3-1］）。仅有消除发生时的血药浓度时间过程 $C=C_0e^{-kt}$（式 3-6）。由于吸收和消除同时发生，血药浓度的净变化：

$$dC/dt=k_a\ [C_0e^{-k_at}]\ -kC_0e^{-kt}$$

方程解为 $C=C_0\ (\frac{k_a}{k_a-k})\ [e^{-kt}-e^{-k_at}]$ ［3-25］

式中 C 为 t 时刻的血药浓度。由式［3-23］可见，当 $t>0$ 时，$C>0$，即血药浓度总是正值。如果 $k_a>>k$，则 $k_a/(k_a-k)$ 趋向于 1，而 e^{-k_at} 趋向 0，此时式［3-23］可简化为 $C=C_0e^{-kt}$。

前已提及，血药浓度达到峰值时药物的净转运等于零。即当 $t=t_{max}$ 时，$dC/dt=0$

由式［3-23］，$k_ae-k_at_{max}-ke^{kt_{max}}=0$

移项求解得

$$e^{(k_a-k)t_{max}}=k_a/k$$

$$t_{max}=\frac{\ln\ (k_a/k)}{k_a-k} \qquad [3\text{-}26]$$

可见，血药浓度达到峰值的时间仅取决于吸收及消除速率常数，而与剂量无关（图 8-3-10）。将式［3-26］代入［3-25］，经整理后可得峰值浓度：

$$C_{max}=C_0e^{-kt_{max}} \qquad [3\text{-}27]$$

由于 $C_0=f\times D/V_d$，峰值浓度与剂量成正比。

运用剩余法对血药浓度曲线进行分解可求得 k_a。方法如下（图 8-3-12）。

（1）在半对数坐标纸上将测得的血药浓度对相应时间作图，得血药浓度曲线（图中实线）。

（2）将曲线末段拟合为一直线并反向外推到时间零处。该直线的斜率为 k/2.303，在纵轴的截距即为理论值 C_0（图中以短划线表示外推部分）。

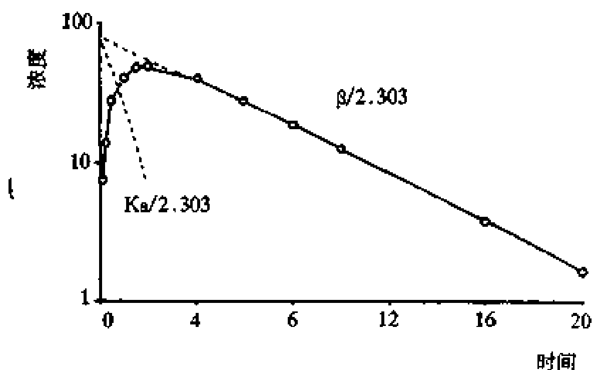


图 8-3-12 一定模型非静脉给药吸收速率常数的计算

（3）将外推线上浓度值减去吸收相上相应时间的实测浓度值，此差始即为残差或剩余浓度。

（4）将剩余浓度值拟合一条直线并反相外推到时间零处（图中以长线表示）。此直线的斜率为 ka/2.303，截距为理论值 C_0。直线的斜率可按式［3-8］求得：

$$斜率=\ [\log C_{(1)}-\log C_{(2)}]\ /\ (t_1-t_2)$$

式中 $C_{(1)}$ 和 $C_{(2)}$ 为相应于时间 t_1 及 t_2 时的剩余浓度。斜率乘以 2.303 即得 k_a。用 k_a 去除 0.693 即得到吸收半衰期，即拟合直线上浓度下降 50% 的时间。

3. 二室模型　二室模型非静脉给药时，中央室的药物浓度是由药物被吸收进入中央室、药物在中央室及周边室的分布及从中央室的消除所决定的。这三个同时发生的过程可由三个指数函数来表示：

$$C-C_0^Ae^{-\alpha t}+C_0^Be^{-\beta t}-C_0e^{-k_at} \qquad [3\text{-}28]$$

三个指数项的前二项分别描述二室模型中药物的分布和消除。

计算二室模型 k_a 的方法与上面介绍的剩余法相似。但在二室系统中得到的第一次剩余值拟合线不是直线，而是代表吸收和分布的双指数曲线，必须作进一步分解（图 8-3-13），整个过程包括以下步骤：

（1）将测得的血药浓度值对相应时间在半对数纸上作图。

（2）将血药浓度曲线末段拟合一条直线，该直线的斜率为 β/2.303，描述药物的消除过程。将直线反向外推至时间零，得常数 C_0^B。

（3）将测得血药浓度值减去外推线上相应值得到第一次剩余浓度。用它们作图得到一反映药物吸收和分布过程的曲线。

（4）将第一次剩余曲线末段拟合一条直线，该直线描述药物分布过程。直线的斜率为 α/2.303，

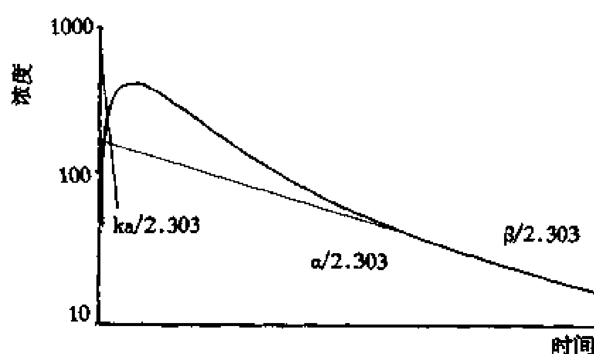


图 8-3-13 二室模型非静脉给药时吸收速率常数的计算

直线反向外推至与纵轴相交即得常数 C_0^A。

(5) 将外推线浓度值减去相应的第一次残余曲线上的浓度值得二次剩余浓度值。连接二次残余值的直线反映药物的吸收过程，直线的斜率等于 $k_a/2.303$，直线外推至时间零处得截距 C_0。在理论上，$C_0 = C_0^A + C_0^B$。求斜率的方法同上。

上面两节介绍的剩余法计算 k_a 有二个假设条件，即吸收过程服从一级动力学，且 $k_a \gg k$。如果 $k \gg k_a$，则式［6-25］中 e^{-kt} 项先趋向于零，因此由末端相拟合线斜率求得的是 k_a，由剩余值拟合线求得的是 k。通常可由剂型性质判断 k_a 与 k 的大小。

如果药物的吸收不服从一级动力学（例如药物从剂型中释放有时为限速过程），或者是零级与一级混合型，则不能使用剩余法计算 k_a。需采用对吸收过程没有条件限制的 Wagner-Nelson 法计算 k_a。如果药物的血浓度时间曲线显示为二室或更多房室特性，Wagner-Nelson 方法将不适用。如果药物经血管外途径给药显示符合一室模型，但静脉给药后却显示多房室特性，Wagner-Nelson 方法亦将得到不正确的结果。在这些情况下应采用 Loo-Reigilman 法计算吸收速率常数[19]。但应用此法需同时得到静脉及口服给药后的血药浓度数据。

4. 吸收的程度　单剂给药后，吸收进入系统循环的药量可用血药浓度-时间曲线下的面积（AUC）估算。计算 AUC 的一个简单方法是按前面介绍的方法对画在半对数纸上的血药浓度-时间曲线进行分解，求得参数后用下述公式计算。

一室模型血管内给药时：$AUC = \frac{C_0}{k}$　［3-29］

一室模型血管外给药时：$AUC = \frac{C_0}{k} - \frac{C_0}{k_a}$　［3-30］

二室模型血管外给药时：$AUC = \frac{C_0^A}{\alpha} + \frac{C_0^B}{\beta} + \frac{C_0}{k_a}$　［3-31］

以上公式中 C_0 为理论初始血药浓度，k 为消除速率常数，k_a 为吸收速率常数。C_0^A 与 α 为反映药物分布的拟合直线的零时刻截距及斜率 ×2.303，C_0^B 与 β 为反映药物消除动力学的拟合直线的零时刻截距及斜率 ×2.303。

计算 AUC 的一种比较复杂的方法是将血药浓度曲线画在普通坐标纸上，按下式从时间零到无穷大对瞬间浓度求和：

$$AUC = \int_0^{\infty} C dt$$

式中 C 为瞬间浓度，dt 为一无限小的时间间隔。为了准确计算 AUC，需要频繁取血样作测定，且观察时间应足够长以得到接近于零的血药浓度。

在实际工作中，上述曲线下积分常用矩形法取代。利用矩形法求 AUC 时，将曲线下面积划分为许多矩形或三角形，然后计算每一块面积并求和（图 8-3-14）。

$$AUC_{(0-t_n)} = \sum_{i=0}^{n-1} \frac{C_{(i)} + C_{(i+1)}}{2} (t_{i+1} - t_i)$$　［3-32］

注意由式［3-32］求得的是从时间零至 t_n 的曲线下面积。如求时间 0 - ∞ 的曲线下面积，尚需加上 t_n 至无穷大这一块三角形面积：

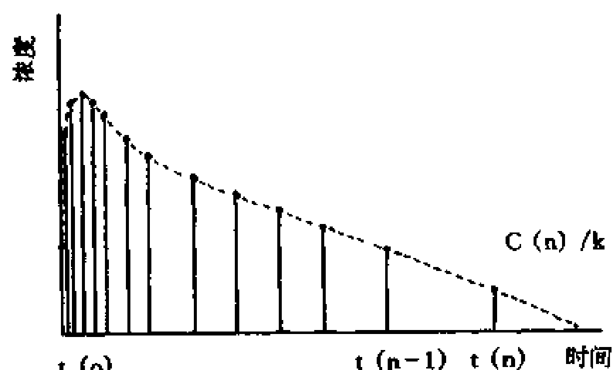


图 8-3-14 矩形法求 AUC

$$AUC_{(t_n-\infty)} = \frac{C_{(n)}}{k}$$　［3-33］

式中 $C_{(n)}$ 为时间 t_n 所测得的血药浓度，k 为消除速率常数。

血药浓度曲线下面积只与被吸收的那一部分剂量（f×D）、消除速率常数及分布容积有关：

$$AUC = \frac{f \cdot D}{V_d k}$$　［3-34］

因此，若药物被完全吸收，无论是单纯消除还是吸收与消除并存，只要 V_d 与 k 不变且符合一级动

力学，AUC是一样的。将口服和静脉给药后得到的AUC作比较可以估算口服给药后的生物利用度。

多次给药达到稳态时，每一给药间隔的血药浓度-时间曲线下面积等于单次给药时间零至无穷大的血药浓度曲线下面积。

5. 滞后时间的估算　血管外给药后，药物一般不能立即被吸收，取样时间往往不是吸收时间，需进行校正：吸收时间＝取样时间(t)－滞后时间(t_{lag})。滞后时间可通过用抛物线方程 $C=p+qt+Rt^2$ 拟合药物浓度-时间曲线的上升段并令 $C=0$ 求得。取药时曲线上升段最前面三个观察值，它们相应的时间及浓度值为（t_1，$C_{(1)}$）、（t_2，$C_{(2)}$）、和（t_3，$C_{(3)}$）。可得方程组：

$$C_{(1)}=p+qt_1+Rt_1^2$$

$$C_{(2)}=p+qt_2+Rt_2^2$$

$$C_{(3)}=p+qt_3+Rt_3^2$$

解上述方程可求得 p、q 及 R。滞后时间可按下式计算：

$$t_{lag}=\frac{-q\pm\sqrt{q^2-4PR}}{2R} \quad [3\text{-}35]$$

由上式可得二个解，注意 t_{lag}应小于 t_1。

第三节　生物利用度与生物等效性

一、生物利用度的概念

原则上，为了发挥药物的治疗作用，药物首先必须被生物利用，在血中的活性药物能够达到有治疗作用的水平。一个药物或制剂的生物利用度是由药物的吸收程度与吸收速率所决定的。药物的吸收程度或吸收量可以通过测定给药后的AUC来估算，药物的吸收速率通常可由 C_{max}、T_{max} 等参数来评价。

研究人体生物利用度的目的或者它的应用范围是：

1. 评价仿制药品的生物等效或者不等效，即比较由不同厂家生产而含有相同活性主药的药物制剂；亦包括不同剂型或者相同剂型不同批号的比较。

2. 观察食物对于药物吸收的影响。

3. 观察一种药物对于另一种药物吸收的影响，这是一种特定类型的药物相互作用。

4. 观察年龄及疾病对于药物吸收的影响。

5. 评价药物的“首过效应”。

6. 研究药物相互作用。

因此，充分了解药品的生物利用度，就可以①指导药物制剂的生产；②指导医生合理用药；③寻求药品无效或中毒的原因；④为评价药物处方设计的合理性提供依据。

表示药物吸收程度的指标，可以用下式表示：

$$相对生物利用度\ F=\frac{检品的\ AUC}{相同剂量参比标准的\ AUC} \quad [3\text{-}36]$$

$$绝对生物利用度\ F=\frac{检品的\ AUC}{相同剂量静注的\ AUC} \quad [3\text{-}37]$$

由于药效是吸收速率和吸收量二者的函数，因此两种制剂仅仅吸收量相等尚不能保证具有生物等效性（Bioequivalance），因为其吸收速率可能不一样。因此，单剂给药时至少要通过 C_{max}、T_{max} 及AUC三项指标来评价药物或制剂的生物利用度才是较全面的。为了更好评价制剂的吸收速率，还可通过计算 C_{max}/T_{max}、C_{max}/AUC_{0-max} 及由剩余法算得的吸收相之斜率来加以比较。

二、生物等效性及其评价方法

如果在相似的实验条件下以单次或多次给药方式给予相同容积克分子剂量（molar dose）的活性药物成分时，试验制剂与标准制剂的吸收速率及吸收程度无显著差异，则可认为该试验制剂与某一已知标准制剂为生物等效。在某些限定的特殊条件下，例如因临床需要有意改变吸收速率、在标签上已说明有吸收速率的不同、在长期慢性给药时同样的吸收速率已非达到体内有效药物浓度之必需、对某种制剂而言吸收速率在临床上并无重要意义等，此时，尽管两种制剂表现有吸收速率的差异，只需试验制剂与标准制剂的吸收程度无显著差异，亦可认为两者为生物等效。

评价生物等效性最重要的方法是测定全血、血浆、血清及其他生物体液中活性药物成分与活性代谢产物的浓度以及它与时间的函数关系的人体生物利用度试验。其他亦可用于考察不同制剂的生物等效性的方法还包括：与人体生物利用度数据高度相关、并且对于人体内结果具有预测意义的体外试验；与人体生物利用度数据高度相关、并且对于人体内结果具有预测意义的动物体内试验方法；测定人体尿液中活性成分与活性代谢产物及其与时间的

函数关系；测定活性成分与活性生物利用度数据高度相关、并且对于人体内结果具有预测意义的动物体内试验方法；测定人体尿液中活性成分与活性代谢产物及其与时间的函数关系；测定活性成分与活性代谢产物对人的某种合适的急性药效学作用且测定具有足够的精确度、灵敏度和重现性；以及设计良好而目的在于观察生物等效性的临床比较试验。

三、单剂给药的人体生物等效性试验

我国卫生部药政局已经制订了关于药物制剂人体生物利用度试验较为详细的指导原则。本节着重讨论几个试验设计时应注意的要点。

1. 选择健康成年志愿者　对参加人体生物等效性试验的受试对象进行选择的目的在于减少由于个体特征差异引起的药代动力学变异，因而减少变异系数和增高方差齐性。除性激素等类药品外，一般选择健康成年男性，根据 Quetelet 指数排除体重过重或过轻的受试者。必须详细记录受试对象的人口学特性，并在进入试验前取得书面的知情承诺书(Informed consent)。试验期间禁烟、酒。关于所需例数，一般认可的原则是每种制剂、每一剂量为 18~24 人。但是，最好应在预初试验的基础上根据变异系数与把握度算得所需例数。从实际情况出发，还应招募一定数量的额外受试者，以防中途有对象退出试验造成结果分析困难。

2. 随机交叉试验　为了消除个体差异，两种制剂的人体生物等效性试验必须采取随机交叉试验或双交叉试验设计，即标准的双处理、双周期、两序列的交叉设计。所有受试对象随机分为两组，一组先用检品后用标准品，另一组则以相反的顺序先后给予标准品与检品。生物等效性研究中最常见的设计错误是没有随机交叉的自身历史对照设计和平行对照设计试验。表 8-3-5 为一包括 10 例受试者的随机交叉设计试验，S 为参比品，T 为标准品。

3. 应在空腹状态下给予所试检品和标准制剂　原则上应空腹过夜禁食 10 小时，服药后禁食 2 小时。但是在某些特殊情况下，只要有充分的科学依据，亦可同意不禁食的生物利用度试验。

4. 取样时间的长度　整个采集血、尿样本的时间至少长达活性药物成分或代谢产物的半衰期的 5 倍左右，以保证完成消除过程。如果药物的半衰期未知，采样需持续到血液浓度降为峰值的1/10~1/20 之后。

表 8-3-5　生物等效性试验的随机交叉设计

受试对象	给药周期 1		给药周期 2
1	S	洗净时间	T
2	S		T
3	T		S
4	S		T
5	T		S
6	T		S
7	T		S
8	S		T
9	T		S
10	S		T

5. 血样采取的频度　采样频度的基本要求是能足够清楚地显示血药浓度-时间曲线的上升和下降相，要能据此估算血药峰值浓度，要能据此计算时间段为 3~5 个半衰期的药时曲线下面积。整个试验期内一般取样 10~15 次，可安排在吸收相及分布相各采样 3 次，在消除相采样 4~10 次。

6. 如果应用尿排泄来观察生物等效性，取尿样频度足以估算活性药物或其代谢产物的尿中排泄速度和程度。

7. 两次给药或者两个研究周期之间的间隔，即"洗净"时间（Washout period)，必须至少为活性药物或代谢产物消除半衰期的 5 倍长。通常，洗净时间足够长，则第 2 次临服药前的血药浓度为零。

四、需要观察多次给药的生物等效性研究

在下列情况下应考虑采用多次给药以评价两种制剂的生物等效性：

1）如果两种制剂的吸收程度没有显著差异，但吸收速率有较大不同。

2）如果单次给药的结果表明该药的生物利用度有极显著的个体间差异。

3）如果单次给药后血中活性药物及代谢产物的浓度太低，以致不能精确地分析定量。

4）所试验制剂或药品为控释制剂。

5）具有非线性动力学特性的药物。

如采用多次给药方案，应在达到稳态后进行测定。根据稳态过程中任何一个给药间隔 τ 内药时曲线下面积（AUC τ）相等的原理，可以据此计算 F 值并比较两种制剂的生物等效性。由于稳态时整个用药间隔中的血药浓度较高，对分析方法的灵敏度、准确度的要求较易达到，故较易于进行。

对于控释制剂尚需要进行多剂量给药后的稳态

血药浓度的波动性比较，稳态时的波动系数(peak-trough fluctuation，%PTF）为：

$$\%PTF = 100 \times (Cmax - Cmin)/Cav \qquad [3\text{-}38]$$

式中 Cav 为一个给药间隔内的平均血药浓度，$Cav = AUC_{0-\tau}/\tau$。

此外，应当注意口服控释制剂的血药浓度-时间曲线的峰形很不典型，因此达峰时间较难确定。可以应用血药浓度超过峰值浓度75%的坪时间长度 $T_{75\%C_{max}}$ 及大于稳态浓度的时间长度 TaboveCss 来进行评价。

五、生物等效性评价的统计方法

根据反映活性药物的吸收速率及吸收程度的药代动力学参数作生物等效性评价，可以采用多种统计方法。70年代一般采用参数均值不超过标准制剂相应值的±20%（mean product performance 法）作为评价依据。80年代初开始应用两种制剂间无差异的无效假设检验法，并估价能够检出20%均值差异的把握度（power approach 法）。但是，自1986年以来FDA已停止使用上述生物等效性评价的统计方法。国际上对于过去常以等效作为无效假设的统计分析已经不再采用，而改为以不等效作为无效假设。所用统计方法目前主要采用双向单侧检验法（Two-One Sided Test）、$(1-2\alpha)$ 置信区间或90%可信限法、贝叶斯方法（Bayesian）和 Westlake 方法。本节则主要介绍最常用的双向单侧检验法。无论采用何种统计方法，在生物等效性研究中均应满足以下假设：①受试者被随机分成两个序列，即样本的随机性；②两种处理、两个序列间的方差相等，即满足方差齐性；③各主要因素如个体、周期、序列与处理之间应无交互作用，即为线性统计模型；④所得生物等效性研究的数据服从正态分布。从统计学角度，有些药代动力学数据相对说来更接近对数正态分布，对于此类参数的原始数据应先进行对数转换，校正其频率分布的对称性，然后再作统计分析。

1. 双向单侧检验法和 $(1-2\alpha)$ 置信区间法

假定待测品为T，参比标准品为R，两者的平均生物利用度参数分别为 μ_T，μ_R。按照双向单侧检验法，包括两组单侧检验。检验假设为：

H_{01}：$\mu_T - \mu_R \leqslant \theta_1$

H_{11}：$\mu_T - \mu_R > \theta_1$

以及 H_{02}：$\mu_T - \mu_R \geqslant \theta_2$

H_{12}：$\mu_T - \mu_R < \theta_2$

只有在所选定的显著性水平 α 时 H_{01} 及 H_{02} 两者均被拒绝的条件下，双向单侧检验程序拒绝不等假设 H_0，因而结论为 μ_T 与 μ_R 两者等效。

其中，θ_1 与 θ_2 的值通常取 $\theta_1 = -0.20\mu_R$，$\theta_2 = 0.20\mu_R$，此即所谓±20%标准。此时，检验的区间假设可表达为：

H_0：$\mu_T - \mu_R \leqslant -0.20\mu_R$　或 $\mu_T - \mu_R \geqslant 0.20\mu_R$

H_1：$-0.20 < \mu_T - \mu_R < 0.20\mu_R$

如果 $\mu_R > 0$，上式又可改写为：

H_0：$\mu_T/\mu_R \leqslant 0.80$　或 $\mu_T/\mu_R \geqslant 1.20$

H_1：$0.80 < \mu_T/\mu_R < 1.20$

此时，生物等效性的评价已不再根据 μ_T 与 μ_R 的差值，而是依据其比值。目前多数文献认为相对比较宜采用比值法而不采用差值法。

双向单侧检验的检验统计量为：

$$t_1 = [(X_T - X_R) - \theta_1]/s\sqrt{2/n} \qquad [3\text{-}39]$$

$$t_2 = [\theta_2 - (X_T - X_R)]/s\sqrt{2/n} \qquad [3\text{-}40]$$

式中，X_T 与 X_R 分别为待测品及参比标准品的生物利用度参数的均值，故 $X_T - X_R$ 即为所观察到的两种检品的生物利用度参数均数之差。$X_T - X_R$ 的精密度可用其标准差估价，在平衡设计中为 $\sigma\sqrt{2/n}$。n为总例数，σ 为个体内差异。由于 σ 无法直接测出，可用交叉设计中方差分析的误差均方值的平方根 s 来估算。$s\sqrt{2/n}$ 为 $X_T - X_R$ 的标准误差，自由度 υ 为误差均方值的自由度。

一个对象数为 n、两种制剂的交叉设计，方差分析表如下：

变异来源	自由度
对象间	
序列	1
对象（序列）	n－2
对象内	
周期	1
制剂	1
误差	n－2
总变异	2n－1

在假定数值正态的前提下，如果能同时满足

$t_1 = [(X_T - X_R) - \theta_1]/s\sqrt{2/n} \geqslant t_{1-\alpha(\upsilon)}$

以及 $t_2 = [\theta_2 - (X_T - X_R)]/s\sqrt{2/n} \geqslant t_{1-\alpha(\upsilon)}$

即可拒绝不等效假设 H_0，判为 μ_T 与 μ_R 为生物等效。α 为置信水平，一般定为0.05。已知自由度 υ 后，$t_{1-\alpha(\upsilon)}$ 可由 t 单侧分位数表查得。

由上述双向单侧检验法的统计量 t_1 及 t_2，可

求得 $(1-2\alpha)\%$置信区间，即：

$$[0.8X_R + t_{1-\alpha(\nu)}s\sqrt{2/n}],$$

$$[1.2X_R - t_{1-\alpha(\nu)}s\sqrt{2/n}] \qquad [3\text{-}41]$$

若 X_T 落在上式所表达的区间中，即有 $1-2\alpha$ 的概率，或者说 90% 的把握度判断 μ_T 与 μ_R 等效。

只有在 $\mu_T-\mu_R$ 的 $(1-2\alpha)$ 置信区间完全被包围在等效区间 $[\theta_1, \theta_2]$ 内时，双向单侧检验法和 $(1-2\alpha)$ 置信区间法两者等效。

2. 应用实例　用一个两周期交叉试验设计在 12 例对象中比较某新药制剂与标准制剂的生物利用度。见表 8-3-6。

表 8-3-6　试验设计及测得的生物利用度参数值

对象	标准制剂			新制剂		
	周期	AUC	Cmax	周期	AUC	Cmax
1	2	144.57	296.11	1	115.21	67.97
2	1	98.17	146.69	2	106.60	92.63
3	1	121.87	259.37	2	129.70	97.75
4	2	30.20	197.36	1	52.85	196.53
5	2	131.51	281.37	1	59.42	59.71
6	1	104.17	179.14	2	152.76	54.99
7	1	71.54	251.37	2	31.24	93.11
8	2	71.98	233.29	1	108.22	109.26
9	2	78.33	173.61	1	82.05	152.18
10	1	140.18	227.56	2	101.10	177.09
11	2	75.27	211.85	1	58.27	100.70
12	1	111.56	225.71	2	83.27	172.22

以 AUC 为例进行计算：

①由的方差分析得误差均方为 690.4，自由度为 10；$s=26.28$。

②双向单侧检验法

取 $\theta_1=-0.2\mu_R$，$\theta_2=0.2\mu_R$。由上表可得 $X_R=98.35$，$X_T=90.10$，$s=\sqrt{690.4}=26.28$。检验统计量

$$t_1=[(X_T-X_R)-\theta_1]/s\sqrt{2/n}=1.06$$

$$t_2=[\theta_2-(X_T-X_R)]/s\sqrt{2/n}=2.60$$

由 t 单侧分位数表查得 $t_{(1-0.05)(10)}=1.812$。虽然 $t_2>1.812$，但 $t_1<1.812$，不能拒绝 H_0，无足够证据认为两种制剂生物等效。

用同样方法可以检验两种制剂的参数 C_{max} 是否等效。

3. 数据对数转换后的生物等效性评价　评价生物等效性的统计方法，最基本的假设是实验数据服从或近似服从正态分布。这也是方差分析的前提条件。实验所获药代动力学数据是更接近正态分布还是对数正态分布，可通过正态概率纸和对数正态概率纸点图或其他统计方法确定。数据偏倚严重时，应考虑采用非参数方法来评价生物等效性。

经对数转换后，统计模型采用乘法模型，根据两组药代动力学参数的期望均值的比值 μ_T/μ_R 作检验。双向单侧检验方法简介如下。假定待测品为 T，参比标准品为 R，μ_T 与 μ_R 分别为两种制剂的生物利用度数据参数均值。用于对数转换数据的检验假设为：

$$H_0:\ \eta_T-\eta_R\leqslant \ln r_1$$

或

$$\eta_T-\eta_R\geqslant \ln r_2$$

$$H_1:\ \ln r_1<\eta_T-\eta_R<\ln r_2$$

式中，η_T 和 η_R 分别为待测品和参比标准品经对数转换后的数据参数均值。统计量用几何平均值表示，ln 表示自然对数。生物等效性范围 (r_1, r_2)，亦即待测品与参比标准品的参数均值比值 μ_T/μ_R 的变动范围，对未经对数转换的参数通常定为 (0.8, 1.2)；用于 AUC 和 C_{max} 的对数转换数据的等效性标准目前被普遍接受为 (0.8, 1.25)。

检验统计量为：

$$T_1=[(\eta_T-\eta_R)-\ln r1]/s\sqrt{2/n} \qquad [3\text{-}42]$$

$$T_2=[\ln r2-(\eta_T-\eta_R)]/s\sqrt{2/n} \qquad [3\text{-}43]$$

式中，s 为样本误差均方的平方根，得自方差分析。T_1 和 T_2 服从自由度为 ν 的 T 分布，即 $t_{1-\alpha(\nu)}$。当 $T_1\geqslant t_{1-\alpha(\nu)}$ 和 $T_2\geqslant t_{1-\alpha(\nu)}$ 同时成立，则拒绝 H_0。接受生物等效性的假设 H_1。

4. 多种制剂生物利用度的比较试验　上述随机交叉试验的基本原则可被扩展用于比较多种制剂

的生物利用度，即若干种待测样品同时与一种参比标准品作生物等效性试验。在进行多种制剂比较时，可采用一个拉丁方序列，或参照其他平衡设计。随机安排每一受试者到每个序列依次接受不同试品。以三种制剂（A，B，C）比较为例，可设计6个给药序列如下：

表 8-3-7　三种制剂的随机交叉设计

序列	周期		
	1	2	3
1	A	C	B
2	B	A	C
3	C	B	A
4	B	C	A
5	C	A	B
6	A	B	C

对象总数 n，为6个序列的对象数总和。应用广义线性模型进行方差分析，方差分析见表 8-3-8：

表 8-3-8　方差分析

变异来源	自由度
对象间	
序列	5
对象（序列）	n－6
对象内	
周期	2
制剂	2
Carry-over	2
误差	2（n－3）
总变异	3n－1

六、生物利用度研究报告的基本要求

书写生物利用度研究报告应该包括以下内容：①试验目的；②研究设计；③受试者基本资料；④给药方法及采样时间；⑤服药后临床观察结果；⑥生物样品处理方法；⑦每例对象的浓度-时间数据，均值及标准差；⑧数据的统计分析方法；⑨生物利用度及等效性分析结果；⑩结论和必要的讨论；⑪试验单位及负责试验人员姓名。

（桑国卫）

参考文献

1. Tozer TN. Concepts basic to Pharmacokinetics. Pharmacol Ther, 1981, 12:109～131
2. Ritschel WA. Handbook of basicpharmacokinetics. 2nd ed. Hamilton: Drug Intelligence Publications, 1982. 249～273
3. Levy G, Gibaldi M. Handbook of experimental pharmacology. Berlin: Springer-Verlag, 1975, 28:1～34
4. 刘昌孝，刘定运．药物动力学概论．北京：中国学术出版社，1984.1～8
5. Benet LZ, Masssoud N. Pharmacokinetics. In: Benet LZ, Massoud M, Gambertoglio JG. Pharmacokinetic basis for drug treatment. New York: Raven Press, 1984. 1～28
6. Reidenberg, MM. Trends in clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet, 1993, 24 (1):1～9
7. Ritschel WA. Graphic approach to clinical pharmacokinetics. Barcelona: J.R. Prous Publishers, 1983. 1～3, 19～40
8. 吉伯尔迪 M，佩里尔 D．药物动力学．第二版．北京：科学出版社，1987.1～4，56～116
9. Rossum JM Van, Maes RAA. Klinisch-Toxikologische Analytik. Weinheim: VCH. Publishers, 1985. 1～40
10. Wartak J. Clinical pharmacology and therapeutics series. New York Praeger scientific, 1983, 2:81～90, 117～150
11. Kruger-Thiemer E. Kinetic aspects of absorption, distribution and elimination of drug. In: Van Rossum JM. Pharmacokinetics. Heidelberg: Springer Verlag, 1977, 47:63～123
12. Rowland M, Benet LZ, Graham GG. Clearance concepts in Pharmacokinetics. J Pharmacokinet Biopharm, 1973, 1:123～136
13. Endrenyi L. Clearance, the quantitative basic of drug dosage. In: Kalant H, Roschlau WHE, Sellers EM. Principles of medical pharmacology. 4th ed. Toronto: University of Toronto Press, 1985. 71～82
14. Garrett ER. Pharmacokinetics and clearances related to renal processes. Int J Clin Pharmacol, 1978, 16:155～172
15. Keiding S, Andreasen PB. Hepatic clearance measurements and pharmacokinetics. Pharmacology, 1979, 19:105～110
16. Bialer M. A simple method for determining whether absorption in the one-compartment open model with first order processes. J Pharmacokinet Biopharm, 1980, 1:111～113
17. Wagner JG, Nelson E. Percent absorbed time plots derived from blood level and/or urinary excretion data. J Pharm Sci, 1963, 6:610～611
18. Loo JCK, Riegelman S. A new method for calculating intrinsic absorption rates of drugs. J Pharm Sci, 1968, 57:918～928
19. Gallant AR. Nonlinear regression. Am Statistician, 1975,

29:73～81

20. Westlake, WJ. Bioavailability and bioequivalence of pharmaceutical formulations. In: Peace KE. Biopharmaceutical statistics for drug development. New York: Marcel Dekker, 1988. 329～347
21. Schuirmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. J Pharmacokin Biopharm, 1987, 15 (6): 657～680
22. 黄圣凯，韩可勤．生物等效性评价的几种统计方法．中国临床药理学杂志，1993，9 (1): 43～46
23. Fluehler H, Grieve AP, Mandallaz D, Mau J, Moser HA. Bayesian approach to bioequivalence assessment. an example. J Pharmaceut Sci, 1983, 72 (10): 1178～1181
24. 口服缓（控）释制剂的人体药物动力学和生物利用度评价．中国临床药理学杂志，1997，2 (1): 53～56

第四章　特殊人群的临床药理学

临床药理学作为药物治疗学的基础，十分重视药物治疗的个体化（individualization of drug therapy），尤其重视处于不同生理条件下的特殊人群，如小儿、老年人、妊娠妇女及哺乳妇女等特殊人群处置药物特征以及对药物反应性的改变，以期正确判断和妥善处理这些特殊人群的临床用药问题。

第一节　妊娠妇女的临床用药

一、妊娠期妇女药物代谢动力学特征

妇女妊娠期的生理状态已发生许多显著的变化。宫内胎盘的形成和胎儿的发育，使机体成为更为复杂的多房室单位。妊娠过程中妇女的心血管、呼吸、胃肠以及内分泌系统都已发生变化，体内脂肪和水分的组成比亦会发生相应改变。这些生理变化不可避免地影响机体对药物的处置过程，甚至影响机体对药物的反应性，从而引发多种妊娠妇女临床用药的特殊问题。

（一）妊娠期药物的吸收

药物经胃肠道吸收受药物理化性质，胃肠道分泌物 pH、胃肠蠕动及胃肠道血流量等因素的影响。妊娠时，胃酸分泌减少约 40%，以致胃液 pH 升高，由此影响一些药物的解离和溶出，从而影响药物的吸收。此外，妊娠时期胃肠蠕动功能减弱，胃排空时间相对延长，从而延缓一些药物的吸收。另则妊娠时心输出量增加，小肠血流量相应增加，则又有利于药物吸收。因此妊娠时期药物的吸收受上述诸因素的综合影响，一般不至产生有临床意义的改变。但妊娠时期由于外周血管的扩张，心输出量的增加，导致外周血流量及组织血流灌注量的明显提高，药物经皮下或肌肉注射，药物经皮下或肌肉组织的吸收量可能明显增加，故注射用药，应注意药物吸收增加的影响。

（二）妊娠期药物的分布

药物在机体的分布受血容量、血浆蛋白浓度及机体脂肪和水分比例的影响。妊娠期内血浆白蛋白逐渐下降，至产后 1～5 天达最低水平，然后恢复，直至产后 5～7 周方恢复正常水平。妊娠期血浆白蛋白的下降，可使某些药物的蛋白结合率降低，药物游离浓度升高，以致药物药理活性增强。妊娠期女性血浆普萘洛尔、利多卡因血浆及安定等药物的血浆游离浓度，均明显高于未妊娠妇女服用相同药物时的血浆游离浓度。

妊娠期内血容量逐渐增加，妊娠末期血容量增至最高，由此许多药物的表观分布容积（aVd）亦相应增加，见表 8-4-1。

表 8-4-1　妊娠期间某些药物 aVd 的变化*

药　物	妊娠期（周）			
	10	20	30	40
氨苄青霉素	36	45	57	68
咖啡因	2	8	16	32
利尿酸	1	9	20	29
哌替啶	32	27	21	16

*所列数值系与妊娠前比较增加%

（三）妊娠期药物的消除

妇女妊娠期心输出量增加，肾血流量及肾小球滤过率均相应增高，以致肾肌酐清除率可提高达 50%，而肾小管重吸收功能则无改变。因此，经肾排泄的药物消除加速。强心药地高辛、抗躁狂药碳酸锂、青霉素类、头孢菌素类及氨基糖甙类抗生素等均主要经过肾脏排泄，故妊娠期内这些药物的血浆浓度可能下降，需适时进行血药浓度监测，以及时调整临床用药剂量，维持药物疗效。

妇女妊娠期内肝血流量相应增加，血浆蛋白结合率有所下降，故主要依靠肝脏代谢的药物的肝代谢消除加速。另则，妊娠期血浆孕酮水平增高，可刺激肝微粒体酶活性增强，从而提高某些药物的肝清除率。如癫痫患者常用的苯妥英钠、乙琥胺及卡马西平的血药浓度均由此而下降，故需通过临床血药浓度的监测，及时调整用药剂量，以期有效控制癫痫的发作。

二、妊娠期用药对胎儿的影响

（一）药物经胎盘的转运及其影响因素

胎盘是妊娠期联系母体和胎儿的重要器官，是母体与胎儿间进行物质交换的主要通道。母体循环和胎体循环又是两个独立的两个系统，胎盘在两个

循环系统间发挥着重要的屏障作用。母体循环中的药物可经多种生物膜转运方式如被动转运、主动转运或易化扩散进入胎儿循环，因此胎盘的屏障作用有限，大部分药物都可通过不同方式由母体进入胎儿体内。如抗生素类药物、作用于中枢神经系统药物以及激素类药物等都可不同程度地透过胎盘屏障进入胎儿体内，在胎血中达到一定浓度。在病理条件下，特别是全身严重感染、药物过量中毒都可能进一步破坏胎盘屏障功能，增加药物向胎体内的转运，由此对胎儿产生更大的影响。

（二）药物的致畸作用

1. 胎体药物处置的特征　胎儿的各种器官系统均处在初期发育阶段，器官功能尚未成熟，故进入胎体的药物，容易透过血脑屏障渗入中枢神经系统，在妊娠前半期尤然；胎儿肝脏的药酶系统发育亦未完全，须待分娩后数日才逐渐发育完备，故胎儿代谢转化药物的能力较弱；胎儿肾脏功能亦不成熟，具有功能的肾小球数量较少，肾小管分泌功能亦低，故药物经胎肾排泄缓慢，容易导致胎体药物的蓄积。

2. 影响药物致畸作用的因素及畸胎类型　药物致畸作用受药物的生物活性、胎儿接触药物的时间、及接触药物剂量等因素的影响。药物对人胎的致畸作用主要发生于妊娠期的前3个月，即胎儿发育的胚芽期和胎儿前期。这两个阶段，胚胎发育处于相继分化和联合的状态，组织系统尚未形成，最易受到致畸性药物的影响。妊娠6周内的胚芽期是胚胎形态逐渐形成的阶段。当遭受致畸性药物的影响，可能引起脊椎裂、颅骨裂、心脏畸形、肺动脉闭锁、肢体畸形、耳壳异常等多种畸形；妊娠的7～12周，胎儿发育进入移行状态，若遭致畸性药物损害，可能引发胎儿眼、耳异常发育、双子宫或双阴道的形成以及特发性青斑症等胎儿畸形；妊娠3月后中枢神经、生殖系统、牙齿及骨骼等器官组织仍在发育阶段，这时接触致畸性药物仍可能引发这些器官和组织的畸形。

3. 判断药物致畸作用的条件及致畸药物种类　判断药物的致畸作用可根据下列5个条件：即畸形属少见奇特类型；母体用药时间与胎儿相应器官致畸时间吻合；畸胎发生与母体罹患某些疾病的相关性极小；文献有相同报告；该药畸胎动物模型可被复制。

目前临床常用药物可分为确认有致畸作用的药物及可疑有致畸作用的药物两类。

（1）确认有致畸作用的药物：①镇静药反应停（Thalidomide）妊娠早期应用致“海豹肢畸胎”；②抗癌药：甲氨蝶呤、环磷酰胺、马利兰（白消安）、苯丁酸氮芥，于妊娠初期应用可致脑、五官、四肢等器官的发育缺损；③激素类：性激素如己烯雌酚、孕酮及雄激素可致胎儿性别发育异常，抗甲状腺药物硫氧嘧啶类致成骨发育迟缓、甲状腺肿及智力低下，他巴唑长期应用致甲状腺功能低下，肾上腺皮质激素妊娠早期使用致大脑发育障碍、腭裂、并指畸形甚至死胎；④四环素妊娠早期应用致长骨发育不全、手指畸形、先天性白内障，妊娠后期应用则可能致牙珐琅质发育不良及乳齿黄染。

（2）可疑有致畸作用的药物：①抗癫痫药苯妥英钠、扑痫酮、苯巴比妥；②抗精神病药氯丙嗪、氟哌啶醇、锂盐；③抗焦虑药安定、利眠宁、眠尔通；④抗组胺药：敏克静、苯海拉明；⑤抗凝血药：华法令、双香豆素；⑥抗疟药：奎宁、氯喹、乙氨嘧啶；⑦口服降血糖药甲苯磺丁脲、氯磺丙脲；⑧激素类如促肾上腺皮质激素；⑨氨基甙类抗生素；⑩水杨酸类抗风湿药物。

上述药物临床应用有可能诱发不同类型畸胎，但它们的临床致畸作用并未被确认。目前许多不同类型新药不断推向临床，在未确认其临床是否有致畸作用时，不应用于孕妇。妊娠前3月内，尤应谨慎使用各类药物。只是在确认孕妇的病情发展必须使用某些有效药物治疗时，须经权衡药物作用利弊，方可及时使用必须的治疗药品。

三、临产期用药对新生儿的影响

1. 损害中枢神经系统，抑制呼吸功能的药物　孕妇临产期使用全身麻醉药如氯胺酮，镇静催眠药如速可眠、苯巴比妥、水合氯醛，安定类药物如氯丙嗪、安定等可能抑制新生儿中枢神经系统功能、导致新生儿呼吸受抑，产生缺氧甚至脑损伤。

2. 致新生儿溶血和黄疸的药物　新生儿可能出现新生儿生理性黄疸，这种状态下血浆胆红素一般不超过100mg/L。不同类型药物可通过不同方式引起新生儿溶血，使血浆游离胆红素超过150～180mg/L，脂溶性游离胆红素浓度高，可通过血脑屏障，引发新生儿核黄疸症（Kernicterus）。

（1）磺胺类药物：通过竞争性置换血浆蛋白结合胆红素，并竞争性抑制胆红素与葡萄糖醛酸相结合，使血浆游离胆红素升高，引起新生儿溶血反应，加重新生儿黄疸甚至引发核黄疸症。

（2）水溶性维生素K及甲萘醌衍生物：孕妇

临产前维生素K类药物应用量超过30mg，可能引发新生儿黄疸和核黄疸症，其发生机制与诱发溶血、竞争性抑制葡萄糖醛酸转移酶以及直接损害肝脏有关。因此孕妇临产前切勿过量应用这类药物。

第二节 新生儿、婴幼儿及哺乳妇女临床用药

小儿于新生儿和婴儿时期，其机体不同物质的组成比例与成人差异较大，神经系统、胃肠道、肝、肾功能以及内分泌系统的发育均未成熟。因此，新生儿和婴儿的药物代谢动力学和药效学特征与成人有明显差异。随着年龄增长，器官发育日趋完善、脏器功能日益健全，至儿童时期大部分脏器功能始接近成人水平。因此应重视新生儿和婴儿这一特殊人群的临床用药特征。

一、新生儿和婴儿的药代动力学特征

新生儿身体中，水所占的比例明显高于成人，其细胞外液重量占40%，而成人细胞外液仅占体重20%，且血浆白蛋白含量较低。且许多脏器功能如胃肠功能、肝肾功能均不健全，这些生理特征都会对药物的处置产生明显影响。

1.药物的吸收　新生儿和婴儿胃肠功能弱，胃排空时间延长，故经肠道吸收药物的达峰时间延长，峰浓度降低，药物吸收速率延缓。又由于肠蠕动缓慢，药物经肠吸收程度可能增加，使一些药物的口服制剂生物利用度相对增高。

药物肌肉注射是新生儿和婴儿常用非胃肠道给药途径，但新生儿和婴儿肌肉发育不充分，血流供应相对较少，肌肉活动亦少，以致药物经肌肉注射时药物吸收相对缓慢。在患有充血性心力衰弱，呼吸窘迫综合征等外周血流灌注量减少的新生儿，肌肉注射用药吸收程度的降低尤为显著。

皮肤用药的吸收与皮肤角质层厚度呈反比，与皮肤水化程度呈正比。新生儿和婴儿皮肤角质层薄、水化程度高，故药物经皮吸收相对较高。在为新生儿、婴儿经皮肤外用药物时，应注意这一特征。新生儿和婴儿的粘膜层亦易被药物所通过，因此直肠给药及滴鼻给药亦是儿科常用有效给药途径。

2.药物的分布　新生儿及婴儿血浆中白蛋白、α_1-酸性糖蛋白、脂蛋白浓度皆较成人低，故新生儿及婴儿的药物血浆蛋白结合率相对较低，游离药物浓度则较高。一般蛋白结合率高的药物可受此因素的影响呈现较高的药理活性。由于新生儿机体组成中，细胞外液所占份额达40%，明显高于成人细胞外液所占比例，故细胞外液药物浓度会相应降低。新生儿的血脑屏障发育不健全，许多药物如中枢性镇痛药吗啡、催眠药巴比妥类、全身麻醉药较易进入脑内发挥作用，故新生儿和婴儿对这类药物呈现较高敏感性。

3.药物的代谢与排泄

(1) 药物的代谢：药物在肝脏内依靠一系列药物代谢酶系统进行生物转化，其中细胞色素P_{450}混合功能氧化酶系统催化药物的氧化还原水解等生化反应，使药物代谢物的极性增加，有利经尿排出。另葡萄糖醛酸转移酶可催化药物与葡萄糖醛酸的结合，以增加药物代谢物水溶性而加速药物排泄。新生儿时期，这两类酶的活性低，故新生儿对药物的代谢能力弱。婴儿时期这些药物代谢酶活性逐渐增加，直至3岁时才可能达到成人水平。

(2) 药物的排泄：新生儿肾血流量少，肾小球滤过率低。出生后肾血流量和肾小球滤过率均随月龄增长而逐渐增加，直至6个月后始接近成人水平。一些主要通过肾小球过滤的药物如氨基甙类、头孢菌素类抗生素等用于新生儿时，应注意延长用药间隔时间，防止药物蓄积，对早产婴尤应注意这一问题；新生儿肾小管排泌功能较弱，出生后经7~8月始接近成人水平。一些主要经肾小管排泌的药物如青霉素类抗生素，利尿药速尿等用于新生儿时，其消除半衰期可见延长。

二、哺乳妇女用药对乳婴的影响

许多药物可通过乳汁分泌排泄。含药乳汁为乳婴摄入，可能会影响乳婴健康，故哺乳妇女临床用药时应考虑到维护乳婴健康的要求，合理选用药物。

1.影响药物排入乳汁的因素　母体血浆中游离药物主要以被动扩散转运方式透过血浆-乳汁屏障排入乳汁。药物排入乳汁的量受以下诸因素的影响。

(1) 母体血浆药物稳态浓度及血浆蛋白结合率：母体用药所达血浆稳态浓度高，有利药物自母体经乳汁排出；药物血浆蛋白结合率高者，则难以通过血浆-乳汁屏障，而血浆蛋白结合率低者则较易透过屏障，排入乳汁。

(2) 药物分子量及脂溶性：药物分子量大、脂溶性低者，较难透过血浆-乳汁屏障向乳汁内分布；反之，药物分子量小，脂溶性高者，则较易透过屏障进入乳汁。

(3) 药物的酸碱度和解离度：人乳的 pH 值约为 7，低于母体血浆 pH 值，母体血中弱酸性药物较易解离，故不易透过血浆-乳汁屏障；而弱碱性药物在母体血中则不易解离，故较易透过屏障进入乳汁。

临床研究表明，伪麻黄碱、甲氰咪胍、氨酰心安、美多心安、甲硝唑、氯喹、乙胺嘧啶、可待因、吗啡等弱碱性药物均易于透过血浆-乳汁屏障，在乳汁中浓度可与母体血浆中浓度相等或稍高。

2. 哺乳妇用药所致乳婴的不良反应　药物经乳汁进入乳婴体内，对乳婴的影响取决于乳中药物的浓度、哺乳量、哺乳妇持续用药的时间以及乳婴对药物的敏感性。哺乳妇常规量用药所致乳婴不良反应：①抗甲状腺药如甲基硫氧嘧啶、丙基硫氧嘧啶可致甲状腺功能低下，甚至甲状腺肿大；②抗癫痫药苯妥英钠及苯巴比妥可致乳婴嗜睡，甚至中枢神经过度抑制，呈现循环虚脱反应；安定等中枢抑制药亦可引起乳婴嗜睡，吮乳量减少，甚至延缓体重的增长；③避孕药可能引起男婴乳房增大，或引发女婴阴道上皮增生；④麦角制剂如麦角胺可引起乳婴呕吐、腹泻、脉弱等麦角碱中毒症状。⑤抗菌药物如氯霉素可造成乳婴骨髓抑制或乳婴灰婴综合征、磺胺类药致乳婴溶血黄疸、甲硝唑引起乳婴呕吐等反应。故上述各类药物在哺乳期妇女均应避免使用。

3. 哺乳期妇女临床用药原则　综上所述，哺乳期妇女临床用药务必严格掌握用药适应证，避免不必要的大剂量用药以求用药量适中；尽量选用经乳汁排泌少，对婴儿无不良影响的药物；主张一般药物在哺乳后服用，并适当延迟下次的哺乳的时间，以减少药物经乳汁排泌对乳婴的影响。

第三节　老年患者的临床用药问题

随着科学技术的进步，社会的发展，人类的寿命得以逐渐延长。据统计，一些经济发达的地区，65 岁以上的老年人已占总人口的 15%～20%。老年人群中慢性疾病发病率较成年人群明显增高，因此老年人群的住院率及用药率高，药物不良反应的发生率亦随年龄的增加而升高，使老年患者的临床用药成为临床药理研究中尤其值得关注的重要问题。

一、药物药代动力学的特征

老年阶段，药物的吸收、分布和消除等药代动力学过程，都在逐步发生改变，从而表现出老年人的药物代谢动力学特征，形成老年人特有的临床用药问题。

1. 吸收　口服用药是临床最常用的给药途径。老年阶段存在一些可能影响药物经胃肠吸收的因素。

(1) 胃酸分泌量减少：老年期，胃粘膜逐渐萎缩，由此导致胃液分泌量随年龄增长而降低，胃液 pH 增高，弱酸性药物在酸性胃液条件下，不易离解，故易被吸收，而弱碱性药物则易被离解，而难以吸收。老年期胃液 pH 的改变，成为影响药物吸收的因素之一。

(2) 胃排空速率减慢：老年期由于胃液 pH 渐增以及胃壁肌肉功能的降低，胃排空速率减慢，以至药物在胃内停留时间相对延长，在一定程度上影响药物吸收速率。

(3) 胃肠道血流量降低：老年期，随着心输出量降低，流经肝脏及胃肠道的血流量亦相应减少，进而影响药物经肠道的吸收速率。

(4) 胃肠道粘膜细胞功能降低：老年期胃肠道粘膜细胞功能的降低，可影响主要依靠主动转运过程吸收的药物如甲基多巴、左旋多巴、氨甲蝶呤、维生素 B_1、维生素 $_{12}$ 以及钙、铁等矿物质的吸收过程。

2. 分布　药物在机体内的分布受器官组织血流灌注量、机体组分、血浆蛋白结合力以及组织结合力诸因素的影响。这些因素在老年过程中亦会发生相应变化，从而影响药物在体内的分布(表 8-4-2)。

表 8-4-2　老年机体组成及生理改变

指　标	年轻人（20～30 岁）	老年人（60～80 岁）
体液总量（占体重%）	61	53
净肌肉组织（占体重%）	19	12
脂肪组织（占体重%）	26～33（女性） 18～20（男性）	38～45 36～38
血清白蛋白（g/L）	47	38
肾脏重量（占年轻人%）	100	80
肝脏血流（占年轻人%）	100	55～60

（1）机体组分改变：老年人机体总水量和细胞外液量及净肌肉组织（Lean body mass）随年龄增加而减少。由此，水溶性药物如醋氨酚、乙醇等在老年体内的分布容积缩小、血浆药物浓度升高；而脂溶性药如安定、吩噻嗪类及巴比妥类药物在老年体内分布容积增大，消除半衰期延长，导致药物在体内过多蓄积。

（2）脏器血流量减少：老年机体心输出量逐渐降低，进而导致脏器供血量减少，其中尤以肝、肾血流量减少更为明显，从而影响老年人药物体内代谢和排泄的速度。

（3）血浆蛋白结合：老年人血清白蛋白降低（见表8-4-2），而 α_1 酸性糖蛋白增加。对主要与血清白蛋白相结合的酸性药和中性药的蛋白结合力降低，药物游离浓度升高，作用由此增强，易出现不良反应；一些具弱碱性的药物如普萘洛尔、奎尼丁、利多卡因主要与血浆中 α_1 酸性糖蛋白结合，故这些药物的血浆蛋白结合在老年人会有所提高。

老年人常接受多种药物的治疗，药物间可能产生对血浆蛋白结合的竞争性置换作用。若一种药物从血浆蛋白中将另一具高血浆蛋白结合率的药物置换成游离状态，将会增加后一种药物的作用与不良反应，在老年人用药中这种影响尤为重要。

3. 消除　体内药物主要经肝代谢和肾排泄而消除。机体对药物的消除能力亦会随老年过程的发展而发生改变。

（1）肝脏对药物的代谢：老年人不仅肝血流量减少，而且对某些药物的氧化代谢发挥重要作用的肝微粒体酶活性亦会随年龄增长而降低。临床研究已证实，普萘洛尔、奎尼丁、奎宁、氨茶碱、甲苯磺丁脲、安定、丙咪嗪等主经肝脏氧化代谢（Ⅰ相反应）而消除的药物，其肝清除率随年老过程的发展而降低。而对乙酰氨基酚等主要依靠葡萄糖醛酸结合消除的药物则少受年龄增长的影响。

（2）肾排泄功能：老年期不仅肾脏血流量下降，肾小球过滤率，肌酐清除率亦随年龄增长而降低。据临床观察，人到30岁后，肾功能平均每年降低1%，从而影响一些主要经肾排泄的药物的体内过程，导致这些药物消除半衰期延长。应用青霉素、氨基甙类抗生素、四环素、地高辛、甲腈米胍和普鲁卡因胺时皆应注意这类影响。

二、药效动力学的特征

老年患者用药的药效学特征受多种因素的影响。老年人器官功能的老化，机体内环境调节功能的减退，药物药代动力学的变化导致药物作用靶部位药物浓度的改变，都可能导致老年患者用药的药效学变化。其中，中枢神经系统及心血管系统药物的药效学改变尤为显著。

1. 中枢神经系统药物药效学的改变　中枢神经系统的结构与功能随着老年过程的发展逐渐发生改变，如大脑神经细胞数量随年龄增长而逐渐减少，脑重量亦相应减轻，并伴有神经细胞内脂褐素的蓄积，由此导致老年人对外界环境因素骤然变化的适应能力降低，且对具有中枢神经作用的药物的反应性发生变化。临床观察表明，老年人服用利眠宁、安定和硝基安定期间发生嗜睡和运动功能失调的发生率均明显高于年轻人[2]。老年人对巴比妥类药物、吩噻嗪类抗精神病药物的敏感性增高亦被临床证实。

2. 心血管药物药效学的改变　老年人心血管系统功能减退，植物神经系统所调控的血管压力感受器敏感性降低，心血管生理调控功能亦有所降低。因此，老年人服用抗高血压药、利尿药较易引起体位性低血压反应。老年人心血管系统肾上腺素能β受体功能减弱，表现为β受体激动剂异丙肾上腺素静脉注射对老年人的心率加速作用较对年轻人的作用明显减弱，而β受体阻断剂对老年人作用却明显增强，提示老年人应用β受体阻断剂应更加慎重。

三、老年患者药物治疗的基本原则

老年患者常身患多种疾病，故用药品种多，药物相互作用机遇高，容易引发药物不良反应。我国曾有报导，城区医院60岁以上老龄住院患者住院期间，药物所致不良反应发生率高达27.26%，其中女性为39.67%，男性为24.18%。甚至有报导称老年患者因与药物相关不良反应的住院患者竟占40%。说明老年患者临床用药存在许多不容忽视的问题。为改变这种状况，提高老年医疗用药水平，必须充分考虑老年人的生理特征及对药物反应的特性，实施合理用药的基本原则。

1. 强调药物治疗与非药物治疗结合，减少老年患者不必要用药　临床用药必须以诊断正确，治疗目的明确为前提。事实上，老年患者临床用药实践中，存在用药目的不明，过分依靠药物治疗的倾向。有研究表明，许多长期住院治疗的老龄患者病情一直得不到改善，当一旦停用所用药物，患者状况反见显著好转。说明，老年患者过分依靠药物治

疗，结果适得其反。应强调对老年患者原因不明的症状以及尚无有效药物治疗的老年疾病，不宜首选药物治疗，而应重视调整生活方式、适当采用心理治疗、物理疗法等有效的非药物治疗方法。

2. 加强老年患者用药的监护，减少药物不良反应 一些用于年轻患者较为安全的药物，用于老年患者则较易引发不良反应。由于老年人心血管调节功能减退，临床应用抗高血压药物常易引起低血压反应，可能导致晕倒、摔伤等严重后果。老年患者应用利尿药较年轻患者更易发生低血钾反应，进而增加地高辛毒性，诱发痛风的危险性亦明显增加。因此老年用药期间，应加强临床用药监护，及时调整用药剂量，防止药物所致严重不良反应。

老年患者临床用药的剂量调整应注意以下问题：①治疗指数较小的药物，应严格遵守剂量个体化原则，必要时需通过血药浓度监测，以调整临床用量；②对主要经肾排泄的药物，应重视肾功能的改变，通过监测肌酐清除率，以调整用药剂量；③老年患者对中枢抑制药敏感，故这类药物必须减量应用，一般起始量为成人常用量的 1/2 或 1/3 为宜。

3. 合理处方，提高老年患者用药依从性 老年患者可能不同程度地出现记忆力减退，活动不便等衰老特征，有些老年患者则可能缺少用药常识，不明瞭用药目的，以致临床常有不按医嘱用药的现象。过量服药可能引起严重不良反应，用量不足或不按时服药则可能降低药物效应，甚至使药物治疗完全无作用。为此必须采取有效措施，改善处方用药方式，以提高老年患者用药依从性。①向老年患者详细说明疾病的性质以及按处方用药的意义，使老年患者用药依从性的主观努力得以提高；②用药方案力求简明，避免同时服用多种药物；③每次处方药物量不宜过多，以免老年患者因失误而超量服药；④选用方便老年患者服用的剂型。溶液剂，糖浆剂或酊剂较之片剂、胶囊剂易为衰老患者所接受。栓剂也适用于老年患者；⑤药品包装应有醒目的药物名称，用药方法以便老年患者识别和判断，减少误服的可能性。药品包装设计应方便患者开启应用。⑥衰老患者，必须得到家属的细心照顾，这是提高和保证用药依从性不可缺少的措施。

（曾繁典）

参考文献

1. Brody TM. Human Pharmacology, Molecular to Clinical. Second edition. st Louis: Mosby-Year Bood, 1994. 843~854
2. Shor RI, Robin DW. Rational use of benzodiazepines in the elderly. Drugs & Aging, 1994, 4(1):9~20
3. 杨毓瑛．医药结合，参与老年人合理用药．见：科教兴国丛书编委会编．中西医药临床及护理学术研讨论文集．四川科学技术出版社，1997. 46~50
4. Col N, Fanale JE, Kroncholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalization of the elderly. Archives of Internal Medicine, 1990, 150:841~845
5. Burr ML, King S, Davies HEF, Pathy MS. The Effects of discontinuing long term diuretic therapy in the elderly. Age and Ageing, 1977, 6:13
6. Learoyd BM. Psychotropic drugs and the elderly patient. Medical Journal of Australia, 1972, 1:1131

第五章　遗传因素与临床用药

第一节　遗传是药物作用的决定因素

一、遗传与药物代谢和作用

遗传是药物在人体内的处置（disposition）与机体对之产生反应的决定因素，是产生药物代谢与反应个体差异的重要原因。不同种族因具有不同的遗传背景，对药物的反应有明显差异。了解遗传因素在药物代谢与机体反应个体差异和种族差异中的作用，对临床合理用药具有重要意义。

人类可分五个主要种族，其中布希曼人（南非游牧民族）和澳大利亚土著民族这两个种族的人数很少。人数众多的其它三大主要种族为白种人(Caucasoids)、黄种人（Mongoloids）和黑种人(Negroide)。药物在这几个主要种族人群中可以表现出不同的药物代谢动力学和药物效应动力学特点。我国有56个民族，具有不同的遗传背景和环境条件，他们之间的药物代谢和反应差异也应引起注意。

二、遗传药理学的研究内容和意义

由于遗传在药物代谢和反应中的作用日益受到重视，遗传药理学已作为临床药理学的一门分支学科而迅速发展。遗传药理学专门研究和阐述遗传因素对药物体内过程和机体反应的影响，其目的是解释和控制药物和毒物反应的个体和种族差异，使临床医生警惕和预防某些药物异常反应。同时，通过遗传药理学的研究，深入认识发生频繁的遗传缺损，不仅可以揭示某些药物反应的生物学基础，还可避免开发和生产那些安全有效性低的药物。

遗传药理学研究的内容包括：以对药物敏感性增高或降低为特征的异常；因对药物的敏感性降低引起的变异；因药物对药物代谢酶诱导而引起恶化的疾患；由于长期用药引起的疾病；原因不明的可能与药物有关的疾病；与食物有关的疾病；已有报告的多态性；未证实的临床疾病。这表明遗传药理学研究内容是广泛的。

三、药物代谢酶的多态性

药物代谢和效应的遗传特征为单基因或多基因突变的表现，即由于某一特定等位基因的存在或缺失的变异，或是由多个基因控制的变异而引起的；药理学特征反映药物的体内代谢变化和它的作用动力学的变异，即药物代谢酶的变异和药物受体或其他作用靶部位的变异。

已经证实许多药物代谢酶具有遗传性变异（表8-5-1）。其中大多数表现为遗传多态性。遗传药理学多态性是一种单基因性状，多态性是由在同一人群的同一位点上存在一个以上的等位基因所引起的，由此导致药物和机体的相互反应表现出一个以上的表型。在这些等位基因中最不常见的等位基因的发生频率在1%以上。

表8-5-1　遗传性药物代谢酶变异

遗传性药物代谢酶变异
丁酰胆碱脂酶（BChE）
血清对羧酶和芳香脂酶
异喹胍-司巴丁氧化酶（CYP2D6）
美芬妥因羟化酶（CYP2C19）
多巴胺β羟化酶（DH）
过氧化氢酶
超氧化物歧化酶（SOD）
单胺氧化酶（MAO）
乙醇脱氢酶（ADH）
乙醛脱氢酶（ALDH）
二氢嘧啶脱氢酶
N-乙酰基转移酶（NAT）
UDP-葡萄糖醛酸基转移酶（UDPGT）
硫羟甲基转移酶
儿茶酚氧位甲基转移酶（COMT）
硫嘌呤甲基转移酶
酚磺酰基转移酶（PST）
谷胱甘肽转移酶（GST）

四、由单基因性状决定的药物代谢或反应异常的主要表现

由单基因形状决定的药物代谢或反应异常的主要表现在下面三个方面。

（一）药物代谢酶异常

非典型假胆碱脂酶缺陷（琥珀酰胆碱敏感症），血清对位羰化酶多态性，乙酰基转移酶缺陷（慢乙酰化），异喹胍-司巴丁氧化缺失，美芬妥因羟化酶

缺陷，无过氧化氢酶症，葡萄糖醛酸结合缺陷（高胆红素症），乙醇脱氢酶多态性，乙醛脱氢酶缺陷，多巴胺β羟化酶缺陷，儿茶酚氧位甲基移位酶缺陷，硫嘌呤甲基移位酶缺陷等。

（二）由于酶的活性改变或蛋白质的结构改变而引起的药物反应异常

次黄嘌呤-鸟嘌呤转磷酸核糖基转移酶(HGPRT)缺陷或缺失（高尿酸血症各种不同类型的痛风），6-磷酸葡萄糖脱氢酶（G-6-PD）缺陷（伯氨喹啉敏感症或蚕豆病），NADH高铁血红蛋白还原酶缺陷（高铁血红蛋白血症），尿卟啉原1合成酶缺陷（急性间隙性卟啉症），粪卟啉原氧化酶缺陷（遗传性粪卟啉症），δ-氨基-γ酮戊酸合成酶-过度诱导（多样性卟啉症），类固醇羟化酶缺陷（各种内分泌异常），维生素D前体的$1_α$羟化酶-酶缺如（抗维生素D佝偻病），谷胱甘肽合成酶缺陷（潜在性溶血，药物诱导性肝损伤），$α_1$抗胰蛋白酶缺陷（肺气肿），不稳定性血红蛋白（各种相关病变可能性）。

（三）由于生物化学原因引起的药物反应差异

恶性高热，酒精反应性脑电标记差异，类固醇诱导性青光眼，对苦味物质的味觉改变（苯硫脲味盲），对氰化物、苯乙酸、花的气味嗅觉改变，血浆-红细胞锂比率失常，双香豆素类抗凝药受体占用（结合）减少，可以通过淋巴细胞体外实验证实的药物诱导性肝损害敏感性增高。

五、产生药物代谢酶变异的原因

个体之间药物代谢酶的差异主要由遗传因素和环境因素引起。一般来说，酶结构的不同是遗传因素引起药物代谢酶结构变异，因而导致代谢功能改变。而环境因素则不改变酶的结构，只是调节代谢酶的活性。遗传因素和环境因素都能引起体内药物代谢酶量的改变。

引起药物代谢酶结构发生改变的遗传因素多种多样。功能性等位基因的周转变异体引起药物代谢酶的活性增高或降低；功能性等位基因K_m变异体使药物代谢酶对底物亲和力增高或降低；而等位基因的选择性变异体改变底物或抑制剂的反应过程；复合功能变异体具有周转变异体、K_m变异体、选择性变异体三种变异体的功能，同时影响药物代谢酶的结构。

缄默等位基因引起酶蛋白缺损，例如断裂缺损，同时也引起功能性惰性酶的产生。

体内药物代谢酶量的改变是个体间药物代谢差异的重要原因。很多原因可以引起这种变化。初始基因调控障碍是遗传方面的原因。环境方面的原因则有药物代谢酶诱导物或抑制物的刺激，饥饿、蛋白摄入不足、微量元素、铁等特殊营养物资的不足均可引起药物代谢酶量的改变。疾病、儿童、老年等因素改变酶的生成速率和消除速率。

由于血流量或蛋白结合等因素以及细胞膜通透性的改变可以引起药物代谢酶在体内的转运机制，也可引起个体间体内药物代谢酶反应动力学过程。

第二节 遗传对药物代谢的影响

一、琥珀酰胆碱水解

胆碱脂酶包括丁酰胆碱脂酶（简写为BChE，亦称血浆胆碱脂酶或假胆碱脂酶）和乙酰胆碱脂酶（亦称真胆碱脂酶）两种。前者主要存在于人的血浆和血清内，其基因定名为BCHE。后者则主要存在于红细胞膜。

丁酰胆碱脂酶能水解某些药物，包括琥珀酰胆碱、普鲁卡因、氯普鲁卡因、甲丙卡因、异丁卡因、地卡因、阿司匹林、二苯丙酸胺乙酯、可卡因和海洛因，但有重要临床意义的是对肌肉松弛剂琥珀酰胆碱的作用。琥珀酰胆碱为一静脉注射用药，即注射后立即充分与丁酰胆碱脂酶接触，其体内过程直接取决于脂酶的活性。在正常情况下，一次注射后，作用维持数分钟。但若为非典型丁酰胆碱脂酶，则可延长到一小时。原因是非典型丁酰胆碱脂酶与琥珀酰胆碱的亲和力很低（即K_m高），两者不易结合，因此，这种变异型丁酰胆碱脂酶为非功能性脂酶。

因琥珀酰胆碱松弛呼吸肌和其它骨骼肌，在应用时须使用人工呼吸，直至药物作用消失。有时有的家庭，丁酰胆碱脂酶的活性比正常活性高3～4倍，故常用剂量作用很小。

丁酰胆碱脂酶变异是由遗传控制的，迄今发现的较重要的遗传变异体有非典型变异体、静止型变异体（活性为正常时的2%以下）、氟化物变异体、H变异体、J变异体、K变异体，这些变异体的活性均显著低于正常。

决定丁酰胆碱脂酶的结构和功能的基因在第3对染色体上。其基因位点为E_1和E_2，至少有四种

等位基因，即①正常型：E_1^u；②非典型型：E_1^a；③氟化物型 E_1^f；④静止型：E_1^s。E_1^a 和 E_1^f 两种等位基因导致酶活性降低，其降低的程度取决于基因型和不同的底物。E_1^s 引起酶的活性完全缺失或几乎完全缺失。

变异基因的发生率因人种而异。欧洲白种人非典型等位基因的发生频率为 0.017，即在 3500 人中有一人为纯合子 E_1^a/E_1^a。东方人和非洲黑人发生频率最低，平均仅为 0.0002，即 2500 万人中仅有一个纯合子 E_1^a/E_1^a。

二、异烟肼乙酰化多态性

自从 1954 年首先报告异烟肼引起慢乙酰化者神经损害后，关于乙酰化反应多态性的研究已近 40 年。如前所述，遗传性多态性是在一个群体中至少有两个表型（通常至少有两个基因型）表现孟德尔式单基因性状，这至少两个表型中的任何一种发生率不低于 1%，如果发生率低于 1%，则称为罕见性状。

药物乙酰化代谢受肝内胞浆酶 N-乙酰基转移酶（N-acetyltransferase，NAT_2）控制，表达该酶的基因位于第 8 对染色体，若 NAT_2 基因的外显子密码发生不同形式的点突变（M_1、M_2、M_3 型），则导致肝内 NAT_2 含量不足，药物乙酰化速率减慢，相应个体表现为慢乙酰化表型，成为慢乙酰化者；由于基因剂量效应的结果，杂合子的表型可能为中间型。因此，药物乙酰化能力在人群中表现出遗传多态性，人群因而被分成慢、中、快代谢者，并表现为常染色体隐性单基因遗传特征，即慢乙酰化者为常染色体、纯合子、隐性性状；而快乙酰化则是杂合子或纯合子显性性状。某些非遗传因素可以增强或减弱乙酰化反应，例如饮酒、大量摄取葡萄糖、激素治疗、肾功能衰竭、肝脏疾病等，但这些环境因素只能改变 NTA_2 的活性，并不能改变 NTA_2 的结构，因而影响远没有遗传因素的影响显著。

由于乙酰化能力的显著差异，药物及其代谢产物血浆浓度在慢乙酰化者和快乙酰化者之间有显著差别，并因此产生不同的临床效应。异烟肼、肼苯哒嗪、普鲁卡因酰胺、氨苯酚、磺胺类、咖啡因、硝基安定、柳氮磺胺嘧啶等在人体内均经乙酰化代谢（表 8-5-2），它们在慢乙酰化者形成较高的血浆药物浓度，从而药理作用增强，或是产生毒性作用。应用肼苯哒嗪后，慢乙酰化者较多产生抗核抗体和系统性红斑狼疮样反应，其降压作用也明显增强。应用普鲁卡因酰胺后，慢乙酰化者易出现抗核抗体阳性，比快乙酰化者较早发生狼疮，而且发生率也较高。苯乙肼的恶心、嗜睡等不良反应在慢代谢者中较多见。柳氮磺胺吡啶的副作用如溶血等在慢代谢者中常见。以异烟肼治疗结核时，慢乙酰化者易发生外周神经病，可因异烟肼蓄积引起肝细胞混合功能氧化酶的抑制。在慢乙酰化病人中应用异烟肼和苯妥因时，苯妥因的毒性作用增加。在治疗效应方面，因快乙酰化患者异烟肼血浆浓度较低，痰菌消失慢，且易出现耐异烟肼菌株。乙酰化代谢多态性在结核病治疗中的影响很大程度上取决于治疗方案。如果给药方案是异烟肼每日一次，则无甚影响。但若每周一次给药，快乙酰化患者则较难治愈，而且复发率较高。异烟肼可引起肝炎，乃与其代谢产物乙酰肼有关，这一不良反应的发生率与乙酰化能力相关。例如夏威夷的结核病人服用异烟肼后，肝炎发生率高达 30%。这一结果与 80%～90%的东方人（夏威夷人主要是东方人）为快乙酰化者有关。因为在快乙酰化者体内，服用异烟肼后产生大量的乙酰肼，乙酰肼再进一步生成活性代谢产物而引起肝坏死。

表 8-5-2 经由 NAT 代谢的药物及其它化学物质

药　　物	异烟肼、咖啡因、氨苯砜、噻肼苯哒、普鲁卡因胺、氨吡酮、苯乙肼、肼酞嗪、醋丁洛尔、硝基安定、氯硝安定、磺胺嘧啶、导眠能、磺胺甲基嘧啶、磺胺吡啶、麦司卡林（mescaline）、磺胺二甲基嘧啶、甲基硫氧嘧啶、柳氮磺胺吡啶
芳香类致癌物	联苯胺、β萘胺、2-氨基芴

快、慢乙酰化者的发生率有很大的种族差异，白种人的快乙酰化者占 30%～50%，中国人为 70%～80%（表 8-5-3），加拿大爱斯基摩人则可高达 95%以上。通过查明快、慢乙酰化表型的分布率，有助于对经乙酰化代谢的药物的治疗效应或毒性作用的控制。

表 8-5-3 不同地区中国人的乙酰化表型分布

地　　区	快乙酰化者（%）
台湾	78
美国	78
英国	78
新加坡	78.5
香港	78.3
泰国	66
湖南	87

乙酰化代谢表型与某些疾病的发生相关。有相当数量的系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎为慢乙酰化者。乙酰化代谢是芳香胺类致癌物在人体内生物转化的重要途径，人类乙酰化基因在膀胱癌、乳腺癌和结肠癌等的发生与发展中起重要作用，乙酰化表型决定着人们对某些肿瘤的易感性。肿瘤的发展或抑制常可使乙酰化速率加速或减慢，对这类病人进行乙酰化表型和基因型鉴定可协助诊断和预测转归。例如快乙酰化者易患乳腺癌和结肠癌，慢乙酰化者易患膀胱癌，已发现在化学行业工作的工人中的慢乙酰化者有较大的职业性膀胱癌发生倾向。但若患膀胱癌的病人为快乙酰化型，则他们的存活率要显著低于慢乙酰化型病人。

表 8-5-4 乙酰化多态性在有关药物的治疗效应和不良反应中的意义

药物	表型	临床意义
异烟肼	慢乙酰化	常规剂量时易发生外周神经病 与苯妥因合用时易发生由苯妥因引起的不良反应 与利福平合用时西方人易发生血浆胆红素和转氨酶升高
	快乙酰化	中国人和日本人中的肝脏毒性作用甚为普遍 以一周一次异烟肼的治疗方案用于开放性结核时疗效较差
肼苯哒嗪	慢乙酰化	可发生抗核抗体和系统性红斑狼疮样综合征
	快乙酰化	治疗高血压病时需较大剂量
柳氮磺胺吡啶	慢乙酰化	治疗风湿性关节炎病人的疗效较好 不良反应，特别是血液系统和胃肠道系统的不良反应发生率增高
	快乙酰化	高铁血红蛋白浓度升高
氨苯砜	慢乙酰化	血液学不良反应较多
	快乙酰化	需较大剂量治疗疱疹样皮炎
普鲁卡因酰胺	慢乙酰化	系统性红斑狼疮样综合征易于发生，或发生较早
	快乙酰化	用标准剂量治疗心脏病人时，易发生室性早搏

三、药物氧化

（一）异喹胍-司巴丁氧化代谢多态性

抗高血压药异喹胍曾在欧洲广泛应用。临床应用中发现个体差异很大，个体间日剂量范围在20～400mg之间，相差达20倍。因其降压效应与血浆药物浓度呈正相关，而与尿中排泄的异喹胍量呈负相关，表明它的降压作用的个体差异源于个体间药物代谢速率的差异。异喹胍在人体内主要经肝内脂环羟化生成4-羟异喹胍。人群对异喹胍的4-羟化能力呈不连续的二态分布，因而人群分成强代谢者（extensive metabolizer，EM）和弱代谢者（poor metabolizer，PM）两个表型。家族分析证实，PM表现为常染色体隐性遗传，由一个单基因位点上的两个等位基因控制，其基因型是隐性等位基因的纯合子（pp），EM个体是显性等位基因的纯合子（EE）或杂合子（Ep）。个体间的羟化能力依赖基因剂量效应。氧化异喹胍的特异性酶为P4502D6，其活性在人群中表现出来的遗传性多态分布是基因控制的结果。控制P4502D6的等位基因CYP2D6定位在人的第22对染色体长臂上的2D位点，由CYP2D6、CYP2D7P和CYP2D8P三个基因构成，其中仅CYP2D6基因能在肝脏中转录表达生成P4502D6。表型为PM者的羟化能力低下或缺如是因其肝内缺乏P4502D6，PM者缺乏P4502D6的分子基础是CYP2D6基因位点上的等位基因发生四种形式的突变，即2D6-A，2D6-B，2D6-C和2D6-D。这些突变基因使正常基因2D6-wt的活性消失，并因此决定其为PM表型。2D6-A和2D6-B等位突变基因提前终止翻译而导致酶蛋白的末端合成障碍；2D6-C等位突变基因有3个碱基对缺失，致使合成的P4502D6酶蛋白结构缺失赖氨酸残基而活性低下；2D6D-D等位突变基因是指CYP2D6基因完全缺失。基因组DNA经限制性内切酶Xba 1（2D6-B用BstN 1）消化，等位基因特异性PCR、RFLP分析，Southern杂交和DNA测序等发现，正常基因CYP2D6-wt由29kb和4kb两个片段组成（通常称XbaI 29kb），44kb说明有一个外部基因插入，11.5kb说明整个2D6-wt活性基因缺失，16+9kb与PM表型等有关。2D6-A是外显子5缺失一个核苷酸，2D6-B有7个点突变，但均无片段长度改变。异喹胍PM的突变基因大多是2D6-B（出现率为75%）和2D6A（约为6%），其基因型是2D6-B/2D6-B或2D6-B/2D6-A；EM的基因型是2D6-wt的纯合子或杂合子，2D6-wt在EM的频率平均为83%。

PM和EM表型是根据异喹胍的代谢比值区分的。代谢比值是指服用异喹胍后8小时内尿中异喹胍和4-羟异喹胍两者的比值。大于12.6者为PM，但不同人种确定PM的代谢比值可能不同。抗心律失常及催产药司巴丁的4-羟化代谢也是由P4502D6催化的，它们的氧化缺失受同一基因控制。因此也可用以作为P4502D6多态性的一种测试药，尿内代谢比值（司巴丁/2-羟司巴丁+5-羟司巴丁）大于20者被认为是PM。基因型分析不需服用药物，结果不受药物相互作用或疾病的影响，且能鉴定单个突变基因的杂合子携带者。

现已查明，至少有20余种其它药物，包括哌克昔林（环己哌啶）、胍生、降糖灵、普萘洛尔、美多洛尔、噻吗洛尔、英卡胺、去甲替林、普罗帕酮等的氧化均由P4502D6控制（表8-5-5）。因此，弱代谢者代谢这些药物的能力也受到损害而致毒副作用增加。

表8-5-5　经由P4502D6代谢的药物

β受体阻滞剂	烯丙洛尔（alprenolol）
	丁呋洛尔（bufuralol）
	美多洛尔（metoprolol）
	普萘洛尔（propranolol）
	噻吗洛尔（timolol）
β、α受体阻滞剂	卡维洛尔（carvedilol）
抗心律失常药	奎尼丁（quinidine）
	英卡胺（encainide）
	司巴丁（spartine）
	氟卡胺（flecainide）
	普罗帕酮（propafenone）
降压药	异喹胍（debrisoquin）
	胍生（guanoxan）
	吲哚拉明（indoramin）
抗心绞痛药	哌克昔林（perhexiline）
三环类抗抑郁药	阿米替林（amitriptyline）
	丙咪嗪（imipramine）
	氯丙咪嗪（chlorimipramine）
	去甲丙咪嗪（desipramine）
抗精神病药	奋乃静（perphenazine）
镇咳药	可待因（codeine）
	甲氧苯丙胺（methoxyphenamine）
	右美沙芬（dextromethorphan）
降血糖药	苯乙双胍（phenformin）

P4502D6的多态性与疾病的发生有一定关系。弱代谢者易发生红斑狼疮和帕金森病。强代谢者易发生肺癌、膀胱癌、肝癌和胃肠癌。环境中的许多前致癌物依赖于肝脏的氧化能力，如肺癌病人中78.8%为EM纯合子，PM因CYP2D6等位基因突变似能防止肺癌发生，国人EM高达99%，为肺癌发病的高危人群。

异喹胍弱代谢表型的发生率在具有不同遗传背景的人群中显著不同。中国汉人为0～1%，中国各民族中藏族为1.52%，维吾尔族为0.63%，蒙族为0.81%，侗族为0.8%，苗族为0%。白种人的发生率显著高于中国人，达5%～10%。因此，由遗传决定的某些药物氧化代谢多态性的不同分布，可能成为不同种族病人对这些药物所需剂量不同的重要原因。

（二）美芬妥因代谢多态性

美芬妥因为一乙内酰脲类抗癫痫药，因长期用药毒副作用较多而少用。美芬妥因结构中的乙内酰脲环上的5位碳具有不对称性，因而其分子结构具有旋光异构特点。临床所用制剂为由R-和S-两种对映体组成的外消旋混合物（S:R=1:1）。在人体内，美芬妥因的代谢具有立体选择性，S-美芬妥因绝大部分在肝内特异性氧化酶P4502C19氧化成4′-羟化代谢物，生成4′-羟美芬妥因，再经葡萄糖醛酸结合后，迅速从尿内排出。S-美芬妥因之4′-羟基氧化代谢呈遗传多态性，在部分人中，S-美芬妥因的4′-羟基氧化缺如，因此在人群中S-美芬妥因代谢参数的频数呈二态分布。S-美芬妥因的4′-羟基氧化缺如者被称为弱代谢者（Poor metabolizer, PM），而S-美芬妥因代谢正常者被称为强代谢者（Extensive metabolizer, EM）。

S-美芬妥因氧化代谢缺陷具有明显家族性，为常染色体隐性遗传，受位于第10条染色体长臂的q24.1-q24.3片段上的一对等位基因控制。迄今已发现两种主要突变基因，即$CYP2C19M_1$和$CYP2C19M_2$，它们可引起P4502C19的功能缺失而导致S-美芬妥因氧化障碍。$CYP2C19M_1$是CYP2C19等位基因的第5个外显子中相当于cDNA第681个碱基对发生了单碱基对突变（681G→A），这种异常突变的cDNA的第5个外显子的5′端较正常的缺失了40bp，因核苷酸序列改变，导致mRNA前体拼接异常，终止密码过早出现而表达为无功能的酶蛋白。$CYP2C19M_2$是CYP2C19的第4个外显子中相当于cDNA第636个碱基对发生了单基因突变（636G→A），导致编码S-美芬妥因羟化酶的第212位色氨酸的密码子成为终止密码子，同样生成无活性的酶蛋白。西方白种人和日本人中75%～85%的弱代谢者的分子遗传缺陷是$CYP2C19M_1$，20%的日本弱代谢者具有$CYP2C19M_2$，但在西方白种人中$CYP2C19M_2$罕见。中国人的S-美芬妥因

弱代谢者也存在上述两种突变基因，其中79%的弱代谢者的基因型是M_1/M_1纯合子，另21%的弱代谢者是M_1/M_2杂合子。此外，还发现有两种$CYP2C19M_3$和$CYP2C19M_4$两种突变基因。

除了S-美芬妥因外，环己烯巴比妥、奥美拉唑、氯胍、安定、去甲安定、甲基苯巴比妥、阿米替林、丙咪嗪、氯丙咪嗪、氰酞氟苯胺（citalopram）和moclobemide等药的氧化也经P4502C19控制。这些药物具有交叉代谢缺陷，在弱代谢者中，这些药物的代谢受到抑制，因而弱代谢病人在使用这些药物时要特别注意。

S-美芬妥因弱代谢表型分布在具有不同遗传背景的人群中显著不同，因而表现了很大的种族差异性。PM在北美和欧洲白种人中的发生率为3%，印度人为20.8%，中国人为14.3%，日本人为22.5%，韩国人为12.6%。从地理分布来看，S-美芬妥因的PM发生率由西向东明显增高，该趋势与异喹胍PM发生率的地域方向性恰好相反。

（三）环境因素对氧化代谢的影响

尽管遗传因素在药物氧化代谢多态性的形成中具有重要的决定作用，非遗传因素也有重要影响。肝脏功能障碍，药物代谢酶诱导剂，生活环境和地区等因素均可改变P4502D6和P4502C19的活性，但它们的影响不能改变遗传控制的表型特征。

氧化代谢酶的活性可以被很多化学物质诱导，已发现一些药物对P450氧化酶的活性具有诱导作用(表8-5-6)。P450氧化酶活性的诱导有重要的临床意义。苯巴比妥对P450氧化酶的诱导可加快安替比林、苯妥因、口服避孕药和华法令的代谢。在大多数情况下，药酶诱导作用引起的药物相互作用可能没有重要的临床意义，但若药物的治疗指数很低时，药物氧化酶的被诱导可能导致严重的，甚至是致命的结果。例如当抗凝剂华法令与苯巴比妥合用时，会因后者对P450的诱导而代谢加快而致使血浆药物浓度降低，故在应用苯巴比妥数周、乃至数日后必须加大华法令的剂量才能维持抗凝效应。若停用苯巴比妥，华法令会因P450的活性回复正常而不能有效代谢导致致命性出血。利福平因诱导P450氧化酶而使口服避孕药中的雌激素和黄体酮成分代谢加快而使一些女性病人避孕失败。当病人同时应用苯妥因和免疫抑制剂环孢霉素时，后者的剂量须加大才能维持有效血浆药物浓度。环孢霉素由P4503A氧化，苯妥因、苯巴比妥、地塞米松、利福平等均能诱导这一酶系的活性，因此其中任何一种药物与环孢霉素合用时均可促进它的代谢速率。

某些P450诱导剂本身就是这一氧化酶的底物，它们在诱导酶活性的同时，也促进了它自身的代谢和清除率，导致其药物作用时间缩短和效应减弱，长期应用巴比妥类药而产生的耐药性的部分原因就是基于代谢酶的自身诱导。

表8-5-6 对细胞色素P450氧化酶有诱导作用的药物

类别	药物
激素类	糖皮质激素
	合成的（如地塞米松）
	内源性
	抗糖皮质激素（16α-氰基孕烯醇酮）
	抗盐皮质激素（安体舒通）
苯巴比妥类诱导剂	抗癫痫药（苯巴比妥、苯妥因）
	有机氯杀虫剂（氯丹、异九氯）
大环内酯抗生素	三乙酰竹桃霉素
	红霉素
	利福平
抗霉菌药	克霉唑
	酮康唑

药物代谢酶的诱导在大多数情况下是因为特异性P450基因的转录作用增加。P450诱导的规律：①大多数诱导剂诱导不止一种特异性P450酶；②大多数诱导剂除了诱导P450外，还能诱导某些非P450酶蛋白，例如第二相代谢酶；③大多数诱导剂促进它本身的代谢；④大多数诱导剂能诱导多种药物的代谢；⑤大多数诱导剂能诱导多种种属生物的代谢酶；⑥大多数诱导剂在一种生物体内能诱导多个组织内的酶活性；⑦大多数诱导剂能增加被诱导酶的物异性基因密码的转录速度。

四、乙醇脱氢酶多态性

乙醇在体内首先主要由乙醇脱氢酶（alcohol dehydrogenase，ADH）水解成乙醛，继而再主要由乙醛脱氢酶（aldehyde dehydrogenase，ALDH）将乙醛水解成乙酸。乙醇引起的面红、心率加快、皮肤温度升高等症状是有乙醛促进肾上腺素和去甲肾上腺素分泌所致。

在人体胎儿，ADH无活性，直至5岁左右，逐步达到成人活性水平。ADH为二聚体，由两个分子量各为4KD的亚单位组成。至少有5种不同的常染色体基因位点（ADH_1至ADH_2）编码人体乙醇脱氢酶。ADH_2是氧化乙醇的主要ADH，具正常和非典型两种，非典型ADH的亚单位为β_2，而不是正常时的β_1。这种变异的非典型ADH的酶活

性较正常型高，在人群中呈多态性，而且，其分布率有种族差异。华人和日本人中具非典型等位基因者达90%，而白种人中不到5%。早先曾认为这是东方人易发生酒精中毒或酒后面红的原因，但目前认为，乙醛脱氢酶的异常才是更重要的原因。

乙醛可与体内一些蛋白质、磷脂、核酸等呈共价键结合。乙醛在肝脏和其它器官内的氧化由ALDH催化。ALDH至少有4种同工酶，由不同的基因位点编码。ALDH1和ALDH2为人体肝脏内的两种主要的同工酶，它们的基因分别位于第9对和第12对染色体。ALDH2表现遗传性多态性，大约50%日本人的肝内缺乏ALDH2，我国45%的汉人、30%的蒙族人和25%的壮族人缺乏ALDH2，但在白种人和黑人中，未发现有这种酶出现异常者。由于ALDH是氧化乙醛的酶，因此它的缺乏，导致了乙醛浓度增高而引起不良反应或酒精中毒。包括华人、日本人、朝鲜人在内的东方人对酒精的不良反应敏感，易出现面红、心动过速。这是因为血浆内乙醛浓度增高所致。

东方人中ALDH2失活的原因是点突变后使位于C端14位（从氨基末端数起为487位）的谷氨酸被赖氨酸取代，从而形成功能缺失的酶。

第三节　遗传决定的药物反应异常

一、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G-6-PD）为一性联酶，表现多态性，迄今发现130多种不同的变异体。G-6-PD缺陷是人类的一种最常见的遗传性酶异常，如果将男、女两性的基因携带者计算在内，大约有三亿人受到影响。

G-6-PD缺陷可引起药物性溶血。G-6-PD缺陷引起红细胞崩解的原因是细胞不能维持还原型谷胱甘肽(GSH)的正常浓度。红细胞内葡萄糖经磷酸戊糖通路代谢过程需G-6-PD参与，在G-6-PD作用下，6-磷酸葡萄糖转化为6-磷酸葡萄糖酸。与此同时，三磷酸吡啶核苷酸（TPN）被还原为辅酶Ⅱ（NADPH），NADPH为谷胱甘肽还原酶的辅酶。在氧化型谷胱甘肽（GSSG）被还原为还原型谷胱甘肽（GSH）的过程中，NADPH又转化成TPN。GSH可维持蛋白质分子中的巯基（SH）处于还原状态，从而维持红细胞膜的完整性和红细胞的正常代谢。G-6-PD缺乏使NADPH生成减少，GSH随之减少，且稳定性下降。在抗氧化剂药物等的作用下，G-6-PD的缺陷不会引起细胞膜的破坏。但若服用氧化剂药物或食用鲜蚕豆（含蚕豆素）等时，氧化性药物在红细胞内生成H_2O_2，H_2O_2使还原型谷胱甘肽氧化，GSH进一步减少，二硫化的谷胱甘肽可吸附于血红蛋白。二硫化物-谷胱甘肽-血红蛋白复合物不稳定，并使血红蛋白氧化变性。这些改变使红细胞膜受损而导致溶血。G-6-PD缺乏者应避免使用可能引起G-6-PD缺陷者发生溶血的药物（表8-5-7），也要避免食用新鲜蚕豆和接触其花粉。

表8-5-7　可能引起G-6-PD缺陷者发生溶血的药物

类　别	药　　物
氨基喹啉类	伯氨喹、氯喹、扑疟喹、戊氨喹
砜类	氨苯砜、亚磺氨苯砜、噻唑砜
磺胺类	氨苯磺胺、磺胺醋酰、磺胺异噁唑、柳氮磺吡啶、磺胺对甲氧嘧啶
硝基呋喃类	呋喃妥因、呋喃唑酮、呋喃西林
镇痛药	乙酰水杨酸、非那西丁、乙酰苯胺
其它	维生素K（水溶性同类物）、萘、羧苯磺胺、二巯基丙醇、亚甲兰、乙酰苯肼、苯肼、氨甲苯酸、萘啶酸、新胂凡那明、奎宁、奎尼丁、氯霉素

二、谷胱甘肽合成酶缺陷

谷胱甘肽合成酶缺陷为一罕见的常染色体隐性遗传。表现为溶血性贫血，酸中毒，多形核白细胞功能异常。由于谷胱甘肽合成酶的缺陷，细胞内谷胱甘肽量降低，红细胞内谷胱甘肽不足，使病人在应用氧化性药物后，易发生和G-6-PD缺陷相似的药物诱导性溶血性贫血。有核细胞内谷胱甘肽不足，特别是肝脏细胞内谷胱甘肽不足时，使依靠谷胱甘肽结合反应而解毒的某些药物的活性亲水性代谢产物不能继续代谢而致肝脏损害。近来可用具有谷胱甘肽合成酶缺陷患者的淋巴细胞来预测对这些药物代谢产物的敏感性，谷胱甘肽合成酶缺陷患者的淋巴细胞在接触某些药物如醋氨酚、呋喃妥因等后易破损。从这类病人体内取出的淋巴细胞可用作体外试验确定这类病人对药物毒性的可能性，还可用来发现新的药物，它们的毒性代谢产物是通过谷胱甘肽结合反应而被解毒的。

三、药物诱导性肝损害敏感性增高

当怀疑病人对某一药物出现特异质反应，如肝细胞毒性反应时，则应回答一系列问题：症状的确

是药物引起的吗？如果是，那么毒性反应的病理生理基础是什么？为什么在数以千计的应用这一药物的病人中只有这一病人发生这种毒性反应？这种特殊敏感性是遗传决定的吗？

为了在人体实验证明药物的毒性反应，首先必须具有可以测试的生物化学假说，然后建立一个方法在不使病人继续接触可疑药物的前提下来测试这一药物的超敏感性的个体差异。

例如，苯妥英在极少数病人中发生一些包括发热、皮疹、淋巴结肿大、肝脏毒性等反应，这些反应可能是这一芳香族化合物的芳烃氧化代谢产物引起的。从这类病人提出的淋巴细胞对苯妥英的芳烃氧化代谢产物的毒性增加。同时从这类病人的亲戚体内提出的淋巴细胞对这种代谢产物也出现异常的剂量反应曲线，并表现出常染色体隐性遗传方式。这些资料提示对苯妥英肝脏毒性的特殊敏感性是遗传决定的对某些类型的反应性代谢产物的去毒性反应的缺陷所致。这种体外实验可以用来诊断特异质性反应及其与遗传的关系。

四、恶性高热

恶性高热为全身麻醉的一种罕见的且常可致命的反应。其反应基础为遗传性。表现为琥珀酰胆碱的肌松作用失效，不明原因的心动过速，体温升高，并迅速上升到极点。有的病人可有部分或大部分肌肉紧张。发作时各种肌酶和蛋白释放入血浆，明显缺氧，代谢性和呼吸性酸中毒。血钾升高。长期死于心力衰竭，晚期死于肌红蛋白血症引起的肾功能衰竭。

恶性高热发生的原因是氯仿或其他全身麻醉药如乙醚、氧化亚氮、氟烷、环丙烷等对骨骼肌的异常作用。氯仿等全身麻醉药可抑制肌浆网对钙离子的再摄取，因而肌浆网内钙离子浓度升高，较高浓度的钙离子通过肌动蛋白、内质网、线粒体而使ATP酶活性增高，引起肌肉收缩和代谢过旺，从而产生高热。

及时确诊恶性高热、迅即停止手术和麻醉、冷冻处理、纠正酸中毒为治疗措施。静脉输注肌松药硝苯呋海因(Dantrolene)可终止发作，挽救生命。

五、次黄嘌呤-鸟嘌呤转磷酸核糖基转移酶(HGPRT)缺陷

别嘌呤醇为次黄嘌呤的类似物，用以治疗痛风。它通过两个生物化学机制改善疾病：一是抑制次黄嘌呤和黄嘌呤转化为尿酸；二是抑制嘌呤的生物合成。某些病人由于遗传性次黄嘌呤-鸟嘌呤转磷酸核糖基转移酶（HGPRT）缺陷而不能产生第二个作用，即不能抑制嘌呤的合成。

六、香豆素类抗凝药受体结合减少

香豆素类抗凝药华法令、双香豆素、新抗凝等为维生素K拮抗剂。凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的前体在其氨基末端谷氨酸残基γ-羧化生成活性因子的过程中需要维生素K参与，维生素K在促进这些因子活化的过程中被氧化成维生素K环氧化物，须经维生素K环氧化物还原酶还原，维生素K才能再被利用。香豆素类抗凝药的抗凝血作用是通过竞争性地抑制维生素K环氧化物还原酶从而拮抗维生素K的作用而产生的。某些家庭的成员的维生素K环氧化物还原酶受体发生变异，对香豆素类抗凝药的亲合力降低，因而对华法令等香豆素类抗凝药耐受，他们需较正常人大20倍的剂量方能产生治疗效应。这种缺陷属多基因遗传。突变基因携带者对维生素K的需要量亦大于正常人。

七、标记基因和药物反应

基因和药物相互作用的一个典型例子是妇女血型对口服避孕药不良反应的影响。大人群的统计学研究证实，使用口服避孕药的血型为A、B或AB的妇女，血栓发生率为O型血的妇女的三倍以上。虽然不能因此就肯定口服避孕药和血栓形成有直接的关系，但这一事实说明遗传因素对药物的反应具有意外的、但可以定量的影响。如果已知各种各样的这类危险因素，不论是遗传性、病理性，或是环境性，就可能估计药物在特定病人中的特异性反应，使临床用药能更加合理。

第四节 某些药物的遗传性反应变异

一、三环类抗抑郁药和神经安定剂

三环类抗抑郁药和神经安定剂在人体内处置的明显个体差异取决于代谢这些药物的肝药酶活性。阿米替林、丙咪嗪、氯丙咪嗪等叔胺类药物均在体内去甲基生成其活性代谢产物（去甲替林，去甲丙咪嗪），后者进一步羟化代谢。研究证实，三环类

抗抑郁药的临床效应呈血药浓度依赖性，大多数药物均已确定其治疗窗（有效治疗药物浓度范围），并发现血药浓度过高时易产生药物不良反应。因此，事先准确查明用药者药物代谢的遗传影响对指导本类药物合理有效用药具有重要意义。现已知遗传因素对本类药物体内处置的影响主要表现在去甲丙咪嗪与去甲替林的羟化代谢和阿米替林的去甲基代谢受异喹胍氧化代谢的遗传多态性影响，一些神经安定剂如奋乃静、甲硫哒嗪、氟哌啶醇等，其体内代谢也受 CYP2D6 酶活性影响。因此，在使用本类药物时，应对用药者进行异喹胍氧化表型的鉴定，并根据其表型决定个体用药剂量，如弱代谢者在用阿米替林时因不能有效代谢生成其活性产物而最好改用去甲丙咪嗪或去甲替林，并应相应减少其用药剂量，否则药物无明显治疗作用或容易产生毒副反应。

安定的去甲基代谢经由 CYP2C19 酶催化代谢，也表现为药物代谢的遗传多态性，另有研究表明，与西方白种人比较，安定在中国人体内的血浆半衰期较长，中国人与 S-美芬妥因羟化代谢者的代谢能力仅相当于西方白种人 S-美芬妥英的弱代谢者。因此，安定的体内代谢具有明显个体间或种族间差异，而且与遗传背景有关，用药时值得注意。

二、β-受体阻滞剂

大多数 β-受体阻滞剂，包括美多洛尔、丁呋洛尔、噻吗洛尔、普萘洛尔等具有很高的亲脂性，在体内几乎完全经代谢而被消除，虽然它们的代谢途径不一，但有相同的代谢特征，即大多均经第一步氮位脱烷基而使侧链氧化、芳香基或脂氧化以及仲醇葡萄糖醛酸化而被代谢。许多 β-受体阻滞剂在不同个体的首过效应有很大的差别，从而导致血浆药物浓度和药理学效应上的明显个体差异，这些差异是由于不同的细胞色素 P450 酶系活性所引起的。

β-受体阻滞剂氧化代谢由若干基因控制，这些基因对氧化代谢的控制受环境、生理和病理因素影响。一些 β 阻滞剂的由细胞色素 P450 催化的氧化代谢属单基因控制，在人群中表现遗传性多态性，其血浆药物浓度和 β 阻断作用个体差异与药物代谢的遗传多态性相关。如美多洛尔、丁呋洛尔和噻吗心安等的体内过程和药物效应与异喹胍羟化酶（CYP2D6）活性相关，弱代谢者因不能有效氧化代谢药物而导致血药浓度增高，半衰期延长和药物作用增强且延长。因此，药物代谢的遗传表型可用来解释美多洛尔和噻吗心安在某些个体所产生的药物不良反应和临床效应差别。相比之下，普萘洛尔的体内代谢（4-羟化）和药物效应并不与个体异喹胍药物氧化能力关联。主要经由肾脏排泄的阿替洛尔因在肝中不代谢而与异喹胍氧化表型不相关。

应用 β-受体阻滞剂控制心绞痛和室性心律失常时，药物作用应维持 24 小时，因此常一日服3～4次美多洛尔。但由于不同表型患者具有显著不同的 β 阻滞作用，对弱代谢患者，可能一日仅须给药一次，而且不必授以缓释制剂。虽然 β-受体阻滞剂的抗高血压病效应和它们的血浆药物浓度无显著的直接关系，但由于强代谢患者在用药后 24 小时无显著的抗高血压作用，因此对这类病人仅一日一次美多洛尔或用缓释制剂常常无效。

对 β-受体阻滞剂的反应有明显的种族差异。中国正常男性对普萘洛尔 β 阻滞作用比白种人至少敏感两倍，也就是说，要产生相同的 β 受体阻滞效应，白种人应有中国人两倍以上的血浆普萘洛尔浓度。中国人对普萘洛尔的降压作用也表现了较高的敏感性，和白种人比，敏感程度要高出 4.5～10 倍白种人对普萘洛尔减慢心率的作用比黑人敏感，其原因是黑人副交感神经活性显著增高。白种人高血压病患者对 β 受体阻滞剂的治疗作用应较黑人敏感，黑人中的肾素水平低于白种人是导致黑人高血压病患者对 β 受体阻滞剂较不敏感的一个原因。

三、可待因和吗啡

中枢性镇咳药可待因在体内主要经葡萄糖醛酸结合代谢，同时也部分经由氧位和氮位去甲基化代谢。其氮位去甲基代谢由 CYP2D6 酶催化，为单基因遗传控制。经由这一氧化酶代谢生成的代谢产物有吗啡、去甲吗啡和 6 葡萄糖醛酸吗啡，这三种代谢产物均有药理活性，因而有重要的临床意义。例如，异喹胍氧化代谢弱代谢者服可待因后，常因不能发生去甲基代谢导致不能生成吗啡等活性产物，从而无明显镇咳作用。

可待因的主要代谢途径还是葡萄糖醛酸化。因为这一原因，同时还由于它在大数量人群中使用时安全，因而可待因为研究葡萄糖醛酸代谢特征的理想药。也已证明，中国人和白种人对可待因的葡萄糖醛酸化代谢能力和氧位及氮位去甲基化能力有明显的种族差异，表现为中国人代谢可待因的能力较西方白种人为低。

吗啡在中国人和白种人中的效应有显著的差异，表现为中国人对吗啡的胃肠道反应的敏感性增高，而对吗啡的呼吸抑制作用和心血管抑制作用

（血压降低作用）的敏感性较白种人低。

四、苯妥因

苯妥因（二苯基海因，DPH）在体内主要经4'-羟化代谢成4'-羟基苯妥因（HPPH），苯妥英的4'羟化代谢与S-美芬妥英羟化酶活性相关。苯妥因的羟化代谢表现了很大的个体差异，其血浆内DPH/HPPH比值或尿内HPPH/DPH比值是苯妥因体内代谢强度的反映。苯妥因代谢异常为常染色体隐性遗传，发生率在大约1/500。遗传性苯妥因4'-羟化代谢缺陷者在用药后，可出现肝脏毒性反应。

五、钙拮抗剂

硝苯地平和其它二氢吡啶类钙拮抗剂的药代动力学有很大的个体差异。特别是口服用药时。例如不同个体在一次服用硝苯地平后，血浆药物浓度可以相差10倍。二氢吡啶类钙拮抗剂的氧化受单基因控制。这类药物的个体差异由很多因素引起。虽然遗传因素是决定因素，但包括生理性（如年龄、食物、服药时间）、病理性（如肝、肾疾病）、环境（如吸烟）、合并用药（如口服避孕药、抗癫痫药、H_2受体阻断剂）、药效学（肝血流量）、给药方法（剂型、给药间隔时间、给药部位）等在内的其它各类因素也都有影响，因为这些因素都能改变硝苯地平和其它二氢吡啶类钙拮抗剂的体内氧化酶的活性。

人体内氧化硝苯地平的酶为P4503A4，控制这一酶的基因位于第7对染色体。P4503A4的催化活性以及mRNA和免疫蛋白水平均表现了很大的个体差异。P4503A4的活性和它的量密切相关，这说明基因表达的调控是硝苯地平代谢个体差异的决定因素。

硝苯地平和其它二氢吡啶类钙拮抗剂的血液动力学效应与它们的血浆药物浓度相关，因此，影响这些药物药代动力学的因素，也能引起个体间显著的药效学差异，故用药时要注意。

（周宏灏）

参考文献

1. Wood AJJ, Zhou HH. Ethnic differences in drug responses. Clin Pharmacokin, 1991, 20:350～373
2. Kalow W. Pharmacoanthropology and the genetics of drug metabolism. In: Kalow W. Pharmacogenetics of drug metabolism. New York: Pergamon Press, 1992. 865～77
3. Lockridge O, La Du BN. Amino acid sequence of the active site of human serum cholinesterase from usual, atypical, and atypical-silent genotypes. Biochem Gen, 1986, 24:485～98
4. Hughes HB, Biehl JP, Jones AP, Schmidt LH. Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral isoniazid neuritis. American Review of Tuberculosis, 1954, 70:266～73
5. Cholerton S, Daly AK, Idle JR. The role of individual human cytochromes P-450 in drug metabolism and clinical aspects. Trends Pharmacol Sci, 1992, 13:434～9
6. Xie HG, Xu ZH, Luo X, Huang SL, Zeng FD, Zhou HH. Genetic polymofphisms of debrisoquine and S-mephenytoin oxidation metabolism in Chinese populations: a meta-analysis. Pharmacogenetics, 1996, 6:235～8
7. Bertilsson L. Geographical/interracial differeces in polymorphic drug oxidation: Current state of knowledge of CYP2D6 and CYP2C19. Clin Pharmacokinet, 1995, 29:192～209
8. Goldstein JA, de Morais SMF. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. Pharmacogenetics, 1994, 4:285～99
9. Calabrese EJ. Ecogenetics: genetic variation in susceptibility to environmental agents. New York: Wiley-interscience, 1984
10. Okey AM, Roberts EA, Harper PA, Denison MS. Induction of drugmetabolizing enzymes: mechanisms and consequences. Clin Biochem, 19:132～41
11. Agarwal DP, Goedde HW. Pharmacogenetics of alcohol metabolism and alcoholism. Pharmacogenetics, 1992, 2:48～62
12. Vesell ES. Pharmacogenetic perspectives: genes, drugs and diseace. Hepatology, 1984, 4:959～65
13. Lin KM, Poland RE. Ethnicity and psychoharmacolegy. Culture, Medicine and Psychiatry, 1986, 10:151～65
14. Zhou HH, Koshakji RP, Silberstein DJ, Wilkinson GR, Wood AJJ. Racial differences in drug response: Altered sensitivity to and clearance of propranolol in men of Chinese descent as compared with American Whites. N Eng J Med, 1989, 320:565～570
15. Zhou HH, Sheller JR, He N, Wood M, Wood AJJ. Ethnic differences in response to morphine. Clin Pharmacol Ther, 1993, 54:507～513
16. Nebert DW, Nelson DR, Adesnik M, et al. The P450 superfamily: update on listing of all genes and recommended nomenclature of the chromosome loci. DNA. 1989, 8:1～13

第六章　药物相互作用及其临床意义

第一节　药物相互作用的定义与意义

药物相互作用(Drug interactions)　指某种药物的疗效受到同时使用的其它药物干扰而受到影响。这种影响可能增强也可能减弱该种药物的效果。对于发生药物相互作用的两种药物来说,存在双向作用的可能,即影响其它药物疗效的药物,本身也可能被其它药物影响。这种状况叫双重药物相互作用(Double drug interactions)。例如环孢霉素与华法令合用时就会出现这种情况。华法令使用1周后,环孢霉素的血浓度降低50%。环孢霉素的剂量增加后,凝血酶原活性也随之增加3倍。为了便于叙述,将作为研究对象的药物命名为示药(Index drug),将在药物相互作用中干扰其它药物作用的药物命名为相互作用药(Interacting drug)。药物相互作用中的"药物"概念是一种统称,除了指与示药同用的治疗或诊断用药外,也包括食物、饮料以及示药的赋形剂等。

为了取得最佳的治疗效果和最小的不良反应,临床医师往往有必要对某一种病用多种药物治疗。对于患多种疾病的病人来说,同时服用几种药物更是极其普通的情况。据统计,美国住院病人同时服用药物平均数9.1种,有的病人最多可同时服用36种药物。然而这样做的结果,就增加了药物之间发生并非有益的相互作用的可能性。虽然药物相互作用相当普遍,但并非所有的药物相互作用都有临床意义。某些药物相互作用使示药血药浓度降低,但对于病情较轻的病人临床疗效并不削弱。某些药物相互作用使示药血药浓度升高,但由于该示药治疗窗(therapeutic window)较大,也不会出现明显的中毒症状。例如醋氨酚与异烟肼同用时,因后者抑制肝微粒体酶代谢而提高前者的血药浓度。但醋氨酚经肝脏分解代谢只是其清除作用机制中的一部分。异烟肼每日吸收300mg,7天后仅使醋氨酚总清除率减少15%,远不能使正常剂量的醋氨酚达到可能损害肝脏的水平。但是必须强调约有10%的药物相互作用可产生严重后果,具有非常重要的临床价值。如奎尼丁与排钾利尿剂合用时,在低钾的环境里心室除极复极时间延长更容易导致扭转性室性心动过速,严重者会发生猝死。对这类因为药物相互作用引起的严重心律失常、高血压危象、低血压休克、出血、低血糖昏迷以及实质性脏器损害等后果,必须提高认识,严加防范,否则可危及病人的生命。

准确统计药物相互作用的发生率存在一定困难。如根据处方分析，其结果仅仅是理论上可能存在的药物不良相互作用的发生率。如根据临床观察结果推测，容易受到研究者主观因素的影响。据统计大约2.8%～14.7%的住院病例有药物相互作用的药物不良反应，因各种原因而急诊的病人中，由于药物相互作用引起者占1%、门诊病人的比率在2.2%左右。据美国一份资料对因药物相互作用而住院者的研究结果，这些病人平均住院天数5～8天，平均费用8888美元。因此仅从经济角度而言，因药物相互作用所造成的浪费即已相当可观，这还不包括时间和精神方面的损失。

从广义概念来说，药物相互作用也包括对治疗效果或经济效益上有益的联合用药，有意识地利用药物相互作用的正面效应，也会得益匪浅。硝苯地平用于治疗高血压，效果显著，但因扩张血管使交感神经兴奋而加快心率，不仅削弱降压作用，而且使有的病人感到心悸不适。β-受体阻滞剂如美托洛尔也是常用降压药之一，因可使心率减慢而限制了在部分病人中的应用。这两种药物合用，既可以加强降压效果，又可减轻药物在心率方面的不良作用。然而如剂量控制不当，又可能因迭加降压作用出现血压过度下降的严重后果。肾脏移植所用的环孢霉素价值昂贵，如利用其它药物来提高环孢霉素抑制排斥反应的疗效、就可减少药品用量，降低费用。例如接受肾脏移植病人在使用环孢霉素的同时服用酮康唑，经过3年的观察，与单用环孢霉素比较，环孢霉素的用量减少80%以上而并不影响疗效，同样可达到抑制人体排斥器官反应的效果。

第二节　药物相互作用的发生机制

一、进入人体前的药物相互作用

(一) 固体剂型药物

固体剂型的药物有可能与赋形剂或外膜发生理化反应而影响药物的生物利用度。1968～1969年间，在澳大利亚爆发多例苯妥英钠中毒。经过详细调查，发现中毒的原因与赋形剂的改变有关：赋形剂由原来的硫酸钙改成了乳糖。以硫酸钙作赋形剂的片剂其生物利用度较低，以乳糖作为赋形剂的片剂其生物利用度明显为高。癫痫病人长期服用以乳糖作为赋形剂的同剂量苯妥英钠片剂后血药浓度过高，导致大范围的苯妥英钠中毒。相反，控释片的出现，是利用固体剂型药物与外膜的相互作用达到更理想药物疗效的一个例子。对于高血压病人来说，用药后应该使血压保持较为稳定的水平。血压本身具有昼夜波动的特征。如果夜间血压过低，白天血压过高就容易产生脑溢血等严重并发症。药物作用持久，能在血压波动高峰发挥降压作用，且最高血药浓度与最低血药浓度之间相差较小，就成了理想的降压药物的特征。硝苯地平控释片以半渗透膜材料作片膜，此片膜的一侧有一个激光精确打出的小孔，中间的片芯分两层，带微孔侧为药物，另一侧为多聚物渗透驱动剂。当药物进入胃肠道后，水分进入片芯，药物溶解成混悬液，另一侧的渗透驱动剂则膨胀，推挤药物侧，使药从小孔释出，可使药物恒定释放16～18小时，血药浓度平稳地维持24小时以上，所以每天服药一次，即可较长时间维持平稳的降压效果。

（二）液体剂型药物

液体剂型的药物在相互混合时极易发生药物相互作用。药物与静脉滴注的葡萄糖液体或生理盐水、置于同一输液器内的不同的药物之间均可发生。药物配伍禁忌即指这种某些药物不可同时应用的情况。其造成的后果是药物沉淀或效价降低。例如维生素C可改变输注液体的酸碱度，所以就不宜与那些在不适pH值下加速分解的药物如青霉素、两性霉素等药物合用。

二、与药代动力学有关的药物相互作用

机体通过吸收、分布、代谢和排泄四个过程对进入体内的药物予以处理。在这四个环节中均可以发生药物相互作用，使示药的效果增强或减弱。(图8-6-1)

（一）影响药物口服生物利用度的药物相互作用

1．食物的影响　药物与食物同用或饭后立即用药可延缓药物的吸收，却延长了吸收时间，所以总吸收量并不减少。大多数情况下，药物与食物同用不会导致有临床意义的相互作用。少数药物可因食物吸附及结合等因素的影响减少了总吸收量。因此针对不同的药物要采取与之相应的用药方式。对于反复经常使用的某些药物，只要食物不影响总的吸收量，饭前或饭后服用对药物效果影响不大。但对那些要求迅速发挥作用的口服药物，则应该明确规定必须在饭前服用。例如速尿饭后服用的血药浓度比饭前要降低一半，开始发挥利尿作用的时间显著慢于后者。事实上，一般用静脉或肌肉注射针剂取代此类口服用药。也有的药物与食物同用时会增加吸收量。这类药物有锂盐、苯妥英钠和β-受体阻滞剂等。其机理可能与进食后胃肠道血流量增加有关。

2．pH的影响　大多数药物在小肠吸收，少数

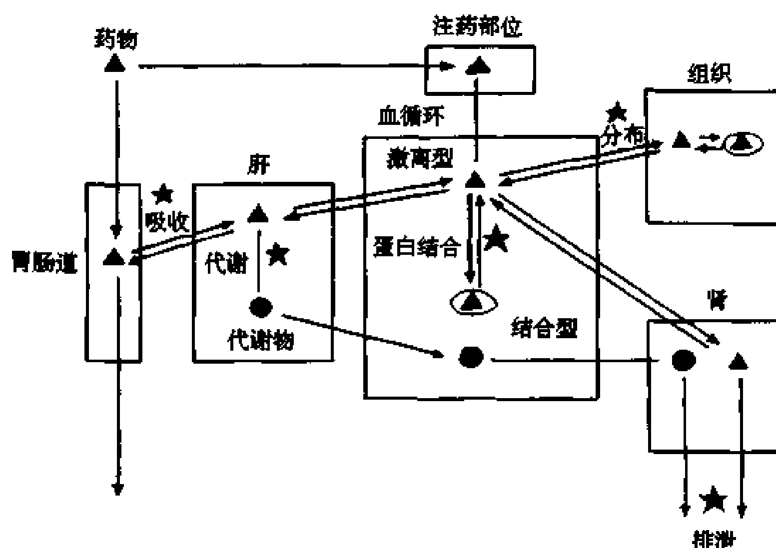


图8-6-1　药物体内过程及可能发生药物相互作用部位（带★记号）
（引自《临床药理学》1991年）

药物在胃通过被动扩散而吸收，这些过程一般很少受其它药物影响。但是部分药物的吸收与药物的解离度有关：解离度越低，非解离的部分越多，脂溶性也越高，越容易扩散而通过消化道膜被吸收。胃液中 pH 值高低影响药物的解离度。酸性药物在酸性环境里以及碱性药物在碱性环境里的解离程度低，因而就容易吸收。所以凡是能影响胃肠道酸碱度的药物，也就影响与其同服的药物的吸收。例如在应用抗酸剂后，胃肠的 pH 值升高，趋向于碱性。此时如果同时服用弱酸性药物，就会降低吸收率。并非在所有的场合均是如此。例如四环素与碳酸氢钠同服，虽然都是碱性药物，但四环素的吸收却减少。这是因为在碱性环境中，四环素的溶解度下降而影响了吸收。

3．胃肠运动速度的影响　胃排空速度影响药物吸收速度，一般并不影响生物利用度。降低胃排空速度的因素有食物、抗酸剂、抗胆碱能药和麻醉剂。促进胃肠蠕动的药物有灭吐灵、哌双咪酮等。对于要求较长时间发挥药效的药物，不宜与加速胃肠蠕动的药物合用。例如降压缓释片与灭吐灵同用，就可能因胃肠运动太快使药物过早排出体外，达不到缓慢释放药物，长期维持疗效的目的。

4．吸附作用的影响　两种药物在胃肠道中可因相互间物理作用影响吸收。四环素与铝、铁、钙、镁等离子可形成不溶解的络合物，使吸收量明显下降。抗结核药物利福平与对氨基水杨酸合用时，因对氨基水杨酸片剂中含有可吸附利福平的皂土，而减少利福平的吸收。

（二）影响药物代谢的药物相互作用

口服某些药物如异丙肾上腺素、吗啡等从小肠吸收后经门静脉运送至肝脏，在肝脏立即进行代谢而使一部分药物失去活性，这就是肝脏的“首过效应”。还有的药物如氯丙嗪等主要在小肠代谢，所以小肠的“首过效应”也发挥一定作用。尽管体内代谢可以是自发产生不需要酶催化的化学反应，但绝大多数药物代谢均是由细胞内的特异的酶催化反应。肝脏是药物代谢的主要器官，肝脏内与药物代谢有关的酶至少有 11 种，统称为肝脏混合功能氧化酶系统（肝药酶系）。通过抑制或诱导肝药酶系，某些药物可影响同时使用的其它药物的代谢。一般而言，某种药物对肝药酶系的影响是单一的，即或者抑制，或者兴奋。但也有像乙醇这样的例外，其对肝药酶系的作用与应用的速度和数量有关。如一次性摄入大量乙醇，可抑制肝脏代谢而减慢巴比妥类药物的分解。长期饮用乙醇者，肝药酶系可被诱导而加快巴比妥类药物的代谢。

1．抑制示药代谢　抑制肝药酶系活性的相互作用药间接抑制示药的代谢（表 8-6-1），示药的作用强度因此增加或者作用时间延长，对于治疗窗较小的药物则可能发生中毒。例如双香豆素可以抑制苯妥英钠的代谢，两药共用时，可出现共济失调、嗜睡等不良反应。再如别嘌呤醇通过竞争性抑制黄嘌呤氧化酶而延长 6-巯基嘌呤的化疗效果，同时也增加了对骨髓的毒性。如两药合用，必须适当减少 6-巯基嘌呤的用量而预防中毒。药物抑制其它药物的代谢大多针对个别药物，例如异烟肼能抑制巴比妥的代谢，灭滴灵抑制华法令的代谢等。然而也有一些药物可以抑制许多药物，西米替丁就是一个例子，可抑制十余种药物作用（表 8-6-1）。

表 8-6-1　抑制肝药酶系活力引起相互作用的部分药物

相互作用药	示　　药
西米替丁	安定、普萘洛尔、美托洛尔、华法令、茶碱、苯妥英、三环类抗抑郁药、氟卡胺、利多卡因、奎尼丁、硫氮䓬酮、硝苯地平、卡氮芥、格列奇特、普鲁卡因酰胺
氯霉素	苯巴比妥、苯妥英、甲磺丁脲、氯磺丙脲、双香豆素、普萘洛尔
酮康唑	环孢霉素、华法令
戒酒硫	苯妥英、华法林、茶碱、苯二氮䓬类药
异烟肼	苯妥英、酰胺咪嗪、卡马西平
灭滴灵	华法令、乙醇
保泰松	苯妥英、甲磺丁脲、氯磺丙脲、华法令
别嘌呤醇	硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、华法令、香豆素类
硫氮䓬酮	华法令、环孢霉素、茶碱、卡马西平
达那唑	酰胺咪嗪
红霉素	茶碱、卡马西平、环孢霉素、丙吡胺
苯妥英	扑痫酮、华法令
维拉帕米	酰胺咪嗪、地高辛、奎尼丁、环孢霉素
双香豆素	甲磺丁脲、氯磺丙脲、苯妥英
磺胺类药	甲磺丁脲、氯磺丙脲、苯妥英
胺碘酮	利多卡因、苯妥英
丙戊酸	苯巴比妥、扑痫酮
磺胺甲噻二唑	苯妥英
甲氧丙氨嘧啶	苯妥英
甲硫哒嗪	普萘洛尔
环丙氟哌酸	茶碱
氟哌酸	茶碱
口服避孕药	茶碱
三乙酰甲竹桃霉素	酰胺咪嗪、茶碱

2. 增强示药代谢 有些药物可以诱导肝药酶系，增加药酶的合成，结果改变示药代谢（表8-6-2)。如常服用巴比妥或其它安眠药的病人，由于巴比妥类药物可诱导肝脏药酶，使得某些药物的代谢加快。在应用诸如华法令或双香豆素等抗凝药时，就必须使用较大剂量才能取得通常疗效。一旦停用药酶诱导剂时，则必须同时调整华法令剂量。否则可因血药水平过高而引起大出血。诱导的过程涉及蛋白的合成、酶数量的增加以及反应的速度。由于酶诱导过程首先需要合成新的蛋白，所以兴奋肝药酶系的整个过程要比抑制肝药酶系的时间长得多。在人类服用肝药酶系诱导药后使示药代谢增快大约需要2~3周。

表8-6-2 诱导肝药酶系活力的部分药物

相互作用药	示药
巴比妥类	氯丙嗪、皮质激素、双香豆素、强力霉素、口服避孕药、苯妥英钠、洋地黄毒甙、睾丸素、孕酮、灰黄霉素、普萘洛尔、茶碱、华法林、环孢霉素、灭滴灵、美西律、丙戊酸、保泰松
苯妥英	皮质激素、双香豆素、口服避孕药、甲氯沙林、双异丙比胺、左旋甲状腺素、环孢霉素、美西律、茶碱、丙戊酸
氨甲酰氮草	苯妥英
导眠能	双香豆素
灰黄霉素	华法令
保泰松	皮质激素
利福平	甲磺丁脲、环孢霉素、口服避孕药、美西律
水合氯醛	双香豆素
强的松	灭滴灵

药物的酶诱导作用有重要临床意义。例如长期应用强的松治疗并取得疗效的哮喘病人，在使用苯巴比妥后，就可能产生对强的松的抗药效应，使疗效减弱或消失。苯巴比妥加快强的松的代谢使血药浓度降低是产生这一现象的原因。接受器官移植的病人需使用环孢霉素来防止移植排斥反应。如同用利福平，就可能降低环孢霉素的有效血药浓度，损害环孢霉素的保护作用，导致移植的失败（图8-6-2)。

3. 影响肝脏血流量 对于主要经肝脏代谢的药物，流经肝脏血流量的多少与药物的代谢快慢有直接的关系，能影响肝脏血流量的药物也因而影响同时使用的其它药物的效应。例如去甲肾上腺素与利多卡因同用，前者使肝脏血流量减少而使血中利多卡因的浓度升高。若异丙肾上腺素与利多卡因同用，却因前者增加肝脏血流量使利多卡因的血浓度

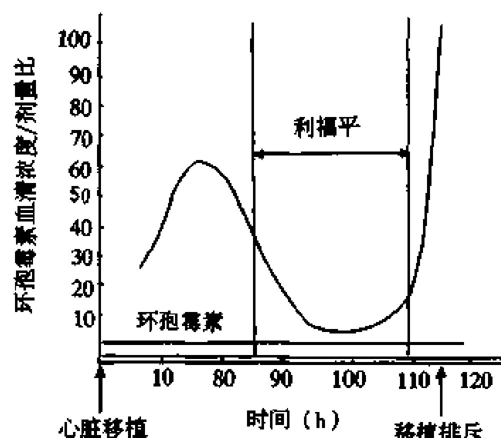


图8-6-2 利福平（600mg/d）增加环孢霉素代谢使环孢霉素血清浓度下降发生移植排斥反应

降低。对任何清除药物的器官而言，进入器官的药物浓度与离开器官的药物浓度之差越大，反映该药在此器官中的代谢越快，摄取比（extraction ratio）越接近1。某种药物在肝脏的代谢越快，该药的肝脏摄取比越接近1，肝脏血流量的多少对这种药物的影响也就越大。这类药物称之谓快代谢药物（表8-6-3)。肝脏对它们的清除率实际上等于肝血流量。影响肝血流量的药物与快代谢药物合用，药物相互作用对指示药的影响更为明显。减弱心肌收缩力的药物如β-受体阻滞剂、抗心律失常药物大多有减少肝血流量的作用。H_2受体拮抗剂西米替丁等药也明显影响肝脏血流。快代谢药物与这些药物合用，要适当减少剂量。

口服药物在肠道吸收后经门脉循环入肝，再分布于全身。首过效应明显的药物，也可因肝血流量的变化影响血药浓度。钙通道拮抗剂、β-受体阻滞剂通过降低门静脉压力，降低口服药物的首过效应使药物的生物利用度增加。

表8-6-3 快代谢药物

利多卡因	柳胺苄心定
度冷丁	异烟肼
吗啡	丙咪嗪
普萘洛尔	氯甲噻唑
维拉帕米	阿糖胞苷

（三）影响药物分布的药物相互作用

药物经吸收进入血液循环后，常与血浆蛋白尤其是白蛋白发生可逆性结合。结合率高低与药理作用的强弱直接有关。呈蛋白结合型的药物无生理活性，只有处于游离状态的药物才能发挥其药理学作用。当理化性质相似的药物同时使用时，就可能竞

争蛋白结合点，蛋白结合率高的药物会将结合率低的药物从血浆蛋白结合部位上置换下来，使后者的游离部分的比率增高，提高其药理活性或者毒性。例如降血糖药甲磺丁脲可被水杨酸盐、保泰松、磺胺药等药物置换，在与后者同服时就可能发生低血糖。早产儿因缺乏使胆红素与葡萄糖醛酸耦合的结合系统，胆红素排泄缓慢，体内长期处于高胆红素水平。但是大部分的胆红素在体内与白蛋白结合因而并不会进入组织。磺胺药、维生素 K 或水杨酸盐可与白蛋白结合。当新生儿服用这些药物时，由于竞争作用使胆红素被置换出来。游离的胆红素可进入组织。进入大脑的胆红素就可能使婴儿发生极其严重甚至于致命的脑核性黄疸症。

药物游离部分的比率与药物的排泄速度成正比关系。当示药被置换出使游离血药的浓度增高的同时，该药的排泄速度也可能增快。影响蛋白结合的药物相互作用对示药药效的影响既可能加强，也可能削弱。一般说来，对大部分药物药效的影响多无显著的临床意义。只有在示药的表观分布容积 (volume of distribution Vd) 小、蛋白结合率高以及治疗窗窄等情况下，血药浓度升高作用迅速出现时其结果可有临床意义。示药的蛋白结合率与可被置换出的游离型药物多少成正比关系，即示药的蛋白结合率越高，被置换出的药物数量也可能越多，也越可能产生有临床意义的药物相互作用。例如安定的蛋白结合率为 99%，游离型只占 1%。当安定被其它药物置换时，只要置换出 2%，安定的血药浓度就可增加到原来的 3 倍，对于治疗范围较小的药物，就可能因此而中毒。象卡马西平的蛋白结合率为 80%，游离型占 20%，要使其增加到原来的 3 倍，被结合的卡马西平就要置换出 40%。一般说来，示药的表观分布容积低于 0.15L/kg，蛋白结合率在 90%以上才可能因竞争蛋白结合部位使血药浓度发生有临床意义的变化（表 8-6-4）。

药物竞争蛋白结合部位，有时还会影响评价药物效果的准确性。例如甲种药物具有治疗某种疾病的效果。在给予一定剂量后，因蛋白结合率高游离型浓度低而表现无效。而乙种药物无治疗作用，但可与甲药竞争结合蛋白。如果两药同用，甲药被置换出使血中游离部分增多。此时就可能得出错误结论，将无治疗效果的乙药误以为有效。

（四）影响肾脏排泄的药物相互作用

肾脏是药物排泄的主要器官。药物在肾脏中的转运主要有肾小球过滤、肾小管分泌、肾小管重吸收等过程。相互作用药可通过影响肾脏排泄功能改变示药的作用强度和持续时间。

表 8-6-4　血浆蛋白结合率高的药物

水杨酸盐	硫喷妥
保泰松	甲苯磺丁脲
羟基保泰松	氯磺丁脲
甲芬那酸	二氮嗪
氟芬那酸	利尿酸
吲哚美辛	替尼酸
甲氨蝶呤	青霉素类
磺胺酮	磺胺类
香豆素类抗凝药	萘啶酸
苯妥英	氯贝特

1. 肾小球过滤　药物的结合型不能从肾小球排泄，只有游离型药物可通过肾小球过滤进入肾小管管腔。两种或两种以上药物合用时，它们有可能在蛋白结合部位发生竞争，结果使某一种药物从结合部位被置换出而变成游离型。游离型比例增加的后果使该药从肾小球过滤的数量增加，半衰期缩短。由于影响肾小球过滤的因素太多，药物相互作用仅占其中的极小一部分，所以一般说来无明显的临床意义。

2. 肾小管分泌　肾小管分泌药物是一主动转运过程，要通过特殊的转运系统，需要特殊的载体。载体分为酸性载体和碱性载体两种，分别将酸性药物和碱性药物分泌入肾小管管腔中。当两种酸性药物或碱性药物同用时，就可能竞争同样的载体而影响到其中一种药物从肾小管分泌。丙磺舒与青霉素均为酸性药物。青霉素绝大部分通过肾小管分泌，当与丙磺舒同用时，因丙磺舒占据了酸性载体，因此被阻止排泄，从而使青霉素血浓度维持较长时间。丙磺舒的排泄也因此比单用时减少。

3. 肾小管重吸收　肾小管除了分泌药物之外，还可吸收已经被滤过到小管管腔里的物质。重吸收功能分为主动性和被动性。主动性重吸收也需要特殊的转运系统和特殊的载体。被动性重吸收是重吸收的主要部分。在肾小管管腔内的药物通过被动扩散的方式被再吸收。脂溶性高低与再吸收的多少密切相关。而药物的解离度又决定了药物的脂溶性特征。解离的药物脂溶性低，穿透肾小管细胞膜的能力差，较少被肾小管再吸收，因此从尿中排泄较多。非解离的药物脂溶性高，穿透肾小管细胞膜的能力强，较多被肾小管再吸收，因此从尿中排泄较少。弱酸性药物在碱性尿液中，解离度大，脂溶性下降，重吸收少；在酸性尿液中，解离度小，脂溶性上升，重吸收多。弱碱性药物则与上述情况相

反，在酸性溶液中重吸收少，在碱性溶液中重吸收多。

由于酸性或碱性药物的分泌或重吸收与其所处环境的酸碱度有关，可根据这一特点用相互作用药来改变尿液的酸碱度，影响示药的分泌或重吸收。例如在处理药物中毒时，适当地碱化或酸化尿液可以加速毒物在体内的排泄。巴比妥类或水杨酸盐等酸性药物中毒，服用碳酸氢钠可作为解毒措施之一。而度冷丁、氨茶碱、或阿托品等弱碱性药物中毒，酸化尿液对药物排泄有利。

三、与药效动力学有关的药物相互作用

（一）通过受体的药物相互作用

药物通过受体发挥药理效应。就整个受体系统而言，既存在有高度选择性的激动剂，又有高度特异性的拮抗剂。就受体间的关系而言，各类受体既有互相制约的一面，又有相互协调的另一面。就某种受体而言，既可能被其它药物的同时占领而加强疗效或出现毒性，也可能因此而被削弱效果。所以当两种药物因受体发生相互作用时，其产生的后果既广泛而复杂。

1. 作用于同一受体　药物对受体的作用分为激动与阻滞两类。同一受体的激动剂与阻滞剂合用，就会干扰药物的效果。舒喘宁通过支气管壁上的肾上腺素 β_2 受体发挥作用治疗支气管哮喘。如果同时使用了肾上腺素 β_2 受体阻滞剂，就会影响舒喘宁的疗效。阿托品与有机磷农药的关系是不同药物竞争同一受体的又一范例。对实验动物先予以阿托品然后再给有机磷胆碱脂酶抑制剂，经过处理的动物可耐受未用阿托品动物半数致死量的几倍。

2. 作用于多种受体　有些药物具有多种受体效应，受其影响的受体之间存在拮抗、协同或者毫不相干的关系。当这些药物的某个受体受其它药物影响时，就可能产生复杂的变化。例如肾上腺素是 α_1、α_2、β_1 和 β_2 受体激动剂。单独应用肾上腺素不影响病人的血压，因为 α 受体兴奋血管收缩，β 受体兴奋血管扩张，心肌受缩力加强，因而总的效应是心率轻度增加，血压略有上升。然而，若与 α 受体阻断剂酚苄明合用，因 α 受体被阻断出现血压"翻转"表现为血压降低。氯丙嗪中毒引起的血压降低不可使用肾上腺素治疗。因为氯丙嗪也有 α 受体阻断作用，因而使用肾上腺素后血压可进一步下降。对于氯丙嗪中素的休克，可用去甲肾上腺素治疗。肾上腺素与去甲肾上腺素均可以激动血管的 α_1、和 α_2 以及心脏的 β_1 受体，两药的主要区别在肾上腺素还可以兴奋 β_2 受体，而去甲肾上腺素则几乎没有作用。所以当去甲肾上腺素与氯丙嗪合用时，尽管 α 受体被阻断使血管扩张，但去甲肾上腺素激动 β_1 受体使心脏兴奋而表现出抗休克效应。肾上腺素由于还可兴奋 β_2 受体就产生了与去甲肾上腺素完全不同的结果。

人体的主要受体系统大约有7类。每类受体之间，同类受体的亚型之间都可能存在一定的联系。例如控制血管平滑肌的受体至少有胆碱受体 M_1 亚型、肾上腺受体 α_1 亚型、多巴胺受体 D_1 亚型、5-羟色胺受体 5-HT_2 亚型等。可以说血管平滑肌的收缩与扩张与这些受体都有关系。对于受多种受体控制的器官、组织，与具有多种受体效应的药物一样，也使药物相互作用的表现变得十分复杂。

3. 调整受体密度　药物可以影响受体的密度和受体的效应，因而干扰其它药物的效应。由于受体的调整机制表现多种多样，所以药物在这方面的相互作用也非常复杂。慢性充血性心力衰竭病人长期使用拟交感药物，心肌细胞上的 β 受体下行性调整。过度下行性调整，受体就失去对药物的敏感性，为了兴奋心肌，拟交感药物必须越用越多。这类药物对心肌有一定的毒性，长此以往，会损害心肌，心肌也会失去对拟交感药物的反应性。如果使用 β 受体阻滞剂，心肌的 β 受体密度就会逐渐增多，再用较小剂量的拟交感药物也会取得相当的效果。但是，这种药物相互作用如果掌握不当，β 受体阻滞剂就可能使心力衰竭加重，发生致命的危险。

（二）发生于主要药效之间的药物相互作用

对于主要药物作用相似的药物来说，大部分的药物相互作用在直觉上是易于识别的。例如同服乙醇和巴比妥类药物后镇静作用加强，华法令和水杨酸同用因抗凝作用相加可导致大出血等。其中一种药物的主要作用与另外一种药物的次要作用相似时，其药物相互作用有的则难以识别。例如血管紧张素转换酶抑制剂和保钾利尿剂单独应用时，对于肾功能正常的病人一般不会引起高血钾症。当它们一起用于高血压病人时产生有临床意义的高血钾症的机会就明显增加。在这两种药物中，保钾利尿剂对钾的作用普通医师都能了解，而对血管紧张素转换酶抑制剂的潴钾机制就并非完全明了。相比之下对其作为抗高血压的作用了解得就更多一些。抗心律失常药物的致心律失常作用与药物的相互作用也有很大关系。例如心电图上的 Q-T 间期延长与多

种严重的致命性心律失常有关。许多抗心律失常药物都会延长Q-T间期，如奎尼丁、普鲁卡因酰胺、双异丙比胺、氟卡胺、英卡胺、心律平、索他洛尔、胺碘酮等等。这类药物中任何两种药物的联合应用都可能使心室复极时间延长而加重心律失常。然而同为抗心律失常药中的I_b类药物如苯妥英钠、利多卡因却可以缩短Q-T间期，尽管它们与奎尼丁、普鲁卡因酰胺、双异丙比胺、氟卡胺、英卡胺、心律平一样，都是通过抑制钠离子的内流发挥抗心律失常作用。

（三）增加和加重药物副作用的药物相互作用

药物的副作用不象主要作用明显，因为它的发生率毕竟较少。然而由于药物相互作用却可以使本来较少发生的副作用较多发生，甚至于出现原先没有的不良反应。例如洛瓦斯丁是一种3-羟-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂，用于降低总胆固醇和低密度脂蛋白。环孢霉素是免疫抑制剂，用于肾脏移植后防止异体排斥反应。洛瓦斯丁临床应用时的常见副作用有头痛和消化道症状等。罕见的副作用有肌炎伴横纹肌溶解和急性肾功能衰竭。当洛瓦斯丁与环孢霉素、纤维酸衍生物、红霉素或烟酸等药合用时，就增加了这类严重副作用的发生率。6例肾脏移植病人为防止肾脏排斥反应和高血脂症对移植肾脏的影响，同时服用环孢霉素和洛瓦斯丁，4例发生肌炎伴横纹肌溶解和急性肾功能衰竭，发生率高达67%。

为了减少或减轻药物的不良反应，常采用联合用药。如用阿司匹林治疗风湿热，因为用量较大，疗程较长，对胃粘膜会形成刺激。如果并用硫糖铝等保护胃粘膜的药物，就可以预防药物性胃炎和消化性溃疡。然而这类合并用药决不能因为预防副作用而影响到药物治疗作用。治疗高血压的血管紧张素转换酶抑制剂的常见不良反应是咳嗽。非类固醇类抗炎药与血管紧张素转换酶抑制剂并用可以减轻咳嗽，但同时也削弱了降压效果。因为血管紧张素转换酶抑制剂兴奋前列环素-缓激肽系统，增加前列环素和缓激肽的产生，扩张血管而降低血压。血液中前列环素和缓激肽数量增多是咳嗽的原因。非类固醇类抗炎药正是通过减少前列环素和缓激肽的产生预防咳嗽，同时减弱血管紧张素转换酶抑制剂的降压作用。

（四）改变内环境的药物相互作用

以利尿剂与其它药物的合用为例说明内环境改变对药物效果的影响。噻嗪类利尿剂襻利尿剂均有排钾作用，如果不与保钾利尿剂合用，又不能补充足够的钾盐，就可能形成人体的低钾环境。在低钾环境下，许多药物可出现在血钾正常时所没有的效应。例如服用洋地黄制剂的患者，在低钾时，心脏对洋地黄的毒性作用更为敏感，血钾低至2～3mmol/L时，肾小管几乎完全不排出洋地黄，进一步加重洋地黄的毒性。对高血压病人来说，长期应用包括保钾利尿剂在内的各种利尿药物后，可激活肾素-血管紧张素系统，减弱降压效果。此时使用肾素-血管紧张素-转换酶抑制剂就可以取得明显的降压效果。

（五）影响神经递质的药物相互作用

化学递质是神经末梢的突触释放使效应器产生反应的物质。同时使用的药物可通过互相干扰化学递质合成、摄取、灭活发生相互作用。例如肾上腺素能神经以去甲肾上腺素为化学递质。去甲肾上腺素的储存与单胺氧化酶有关。适当的单胺氧化酶能使去甲肾上腺素保持合适的数量。单胺氧化酶抑制剂阻止去甲肾上腺素的灭活，结果在神经末梢内大量堆积，因而产生严重的不良反应。例如，具有抑制单胺氧化酶作用的降压药优降宁与胍乙啶、利血平、甲基多巴等药合用，就可使大量儿茶酚胺进入血液，诱发高血压危象、致命性心律失常以及急性心肌梗死。

（六）与多种机制有关的药物相互作用

许多药物相互作用与多种机制有关。例如保泰松与口服降糖药合用、可提高后者的血药浓度和延长作用时间而导致低血糖。产生这一结果至少与以下四个方面有关：抑制肾脏分泌；增强降糖效果；与蛋白竞争置换；减慢代谢速度。还有不少的药物相互作用机制不明。这一问题的复杂性可以奎尼丁和地高辛的相互作用为例来说明。服用地高辛的病人同时使用奎尼丁可使地高辛的浓度升高2～3倍。目前关于其发生机制有三个观点：奎尼丁减少地高辛的肾脏清除；奎尼丁减少地高辛的肾外清除；奎尼丁减少地高辛的分布容积。究竟是哪个因素起主要作用或者这些因素都在发挥作用，各个研究提供了不同的研究结果。使问题进一步复杂化的是地高辛的血浆浓度增加是否一定在心脏作用的部位也同步增加效应，至今也未能解决。当然，即使机制尚未能最后阐明，但在这两种药合用时，为了预防地高辛中毒，必须减少地高辛一半用量则是无可置疑的事实。

第三节　容易发生严重不良药物相互作用的背景

在所有使用的药物中间，任何两种药物都可能

合并应用。因此，药物之间发生相互作用的可能非常多。如果再考虑到三种或四种以至更多的药物合并使用，药物之间的组合种类就成了天文数字。每一种组合都有发生不良药物相互作用的可能。实际上，医师不可能也不应该试图记住所有已肯定或有可能发生的药物相互作用。因为在大多数临床情况下不会发生严重后果。因此对医师来说，更重要的是要了解哪些情况、哪些病人、哪些药物容易发生严重不良药物相互作用，有助于有重点地有针对性的采取措施，减少有临床意义的药物相互作用不良反应的发生。

一、治疗窗越小的药物越容易发生药物不良相互作用

治疗窗的大小反映安全治疗时的浓度范围，通常该范围的最高与最低剂量的比值为2～3。治疗窗小的药物其毒性/疗效比低，剂量-反应关系不合理，很容易受到药物相互作用而发生严重不良反应（表8-6-5）。如锂盐的治疗窗较小，血药浓度为0.6～1.2mmol/L，只要血药浓度稍微升高，达到1.5mmol/L时就可产生严重的中毒症状。当锂盐与噻嗪类利尿剂合用时可升高锂盐浓度25%～40%而导致中毒。渗透性利尿剂却可作为锂盐中毒时的解毒剂，增加了医师掌握锂盐合并用药的复杂性。再以华法令和其它抗凝药为例来说明。常用的抗凝剂华法令的作用依赖于华法令和维生素K_1在肝脏中竞争性平衡。任何干扰华法令和维生素K_1药效和依赖于维生素K_1的凝血因子的作用均会产生凝血酶原时间的变化，为此而必须调节华法令的用量。华法令和其它药物发生相互作用的可能性太大，发生相互作用后对凝血酶原时间的影响太明显。据抗凝剂与150余种药物的临床或实验室研究结果，75%药物可有药物相互作用。其中，明显增加抗凝作用而有出血危险的占到58%（表8-6-6）。所以，对每个服用华法令的病人，必须具有可以随时监测凝血酶原时间的条件，否则就应该在严格控制使用华法令剂量的同时，既不能停止目前在用的任何其它药物，也不能增加目前未用的任何其它药物，以免使得难以预料的药物相互作用将问题进一步复杂化。

表8-6-5 低治疗指数药物

口服抗凝剂	口服降糖药
抗癌药和免疫抑制剂	茶碱类
抗心律失常药	地高辛
锂盐	氨基甙抗生素

表8-6-6 153种药物与抗凝剂合用时的相互作用（%）

对抗凝的影响	总数	有临床意义	无临床意义	不肯定
增加抗凝作用	84(55)	66(43)	15(10)	3(2)
减弱抗凝作用	18(12)	9(6)	6(4)	3(2)
双相影响*	12(8)	0(0)	6(4)	6(4)
无影响	84(55)	66(43)	15(10)	3(2)

* 因剂量、报告者不同而结果不一致

二、使用药物种类越多数量越大的病人越容易发生药物相互作用

住院病人的药物相互作用比门诊病人多，前者的用药数量比后者多是主要原因。药物数量增加，不良药物反应的危险不按比例的升高。用药数量在10种以上者的药物不良反应与药物相互作用有很大的关系（表8-6-7）。所以有一种药能满足治疗需要时，就不必用两种药。

表8-6-7 并用药物数目与不良反应发生率的关系

并用药物数目	用药人数	不良反应人数	发生率（%）
2-5	4009	142	3.5
6-10	3861	397	10.0
11-15	1713	487	28.0
16-20	641	347	54.0

三、病人的病情严重状况与药物不良相互作用的发生率密切相关

当病人的一个或几个系统功能丧失，例如肾功能衰竭、心功能衰竭时，常常依赖某一种或某几种药物发挥作用。如果给与的药物治疗窗较窄，就会产生特殊的高危状态。地高辛是治疗心力衰竭的最常用药物之一，由于该药的治疗量与中毒量较为接近，很容易发生中毒。严重的慢性心力衰竭的病人往往并有肾功能衰竭和电解质紊乱，处于这种高危状态的病人，如并用某些药物，即使地高辛的用量没有增加，也会出现中毒症状。就以常与地高辛同用的抗心律失常药物为例，奎尼丁、尼群地平可使

地高辛的血浓度提高一倍，维拉帕米提高60%～90%，胺碘酮、心律平等均可使地高辛的血浓度有各种不同程度的提高。

四、被动用药者比主动用药者更容易发生不良药物相互作用

被动用药者是指那些不知道用药理由的病人，例如精神病人、病危而失去判断能力者等。他们或者多服或少服药，或者在轻度药物不良反应时没有表达出来的能力。而主动服药者则可以根据他们的经验、知识采取积极配合的姿态，从而减少包括药物相互作用在内的不良药物反应。

五、药物成瘾者容易发生严重不良药物相互作用

这些患者中多半沉溺于吸烟及酗酒。他们为了满足瘾癖而狂服滥用各种药品，根本不考虑是否安全，因而容易发生严重不良药物相互作用的后果。

第四节　预防药物不良相互作用的原则

药物相互作用是改变病人对药物的反应的众多因素之一。在使用药物的过程中，药物相互作用具有发生率高、大部分无严重后果的特点。虽然在药物上市前，药物的临床研究应该包含药物相互作用的内容，但在绝大多数情况下更多的药物研究只以单一药物的效果为研究目标。而且，某种药物随着使用人数的增多，使用范围的扩大，被联合应用的其它药物种类的增加，会出现新的因为药物相互作用而发生的不良反应。例如使用水蛭素与其它抗凝药物用于急性心肌梗死再灌注治疗的预试验未有颅内出血并发症发生。但是在普遍开展这项临床研究时，1135例用药者有24例出现了颅内出血，因发生率高达2.4%而被迫中断这项研究。因此，预防药物相互作用带来的不良反应，是一件需持之以恒的长期工作。事实上，每个医师的每次联合用药都是在对某一个别情况下的联合用药实验，都可能出现以往所未能发生的药物相互作用。每个医务工作者都应该重视药物相互作用，为防止不良药物相互作用作出自己的贡献。

1. 对使用的所有药物的药理知识必须熟悉，力争更多地了解药物相互作用对药物效果发生哪些可能的影响，有利于采取一定的对策。例如降胆固醇药消胆胺口服时可降低地高辛片剂在胃肠道内的吸收。这两种药物并用时，或者间隔数小时分别服用，或者使用地高辛肠溶胶囊，均可以达到不影响地高辛吸收的目的。

2. 对任何病例均应尽可能减少所给药物的种类，并尽量提高每种药物的效益/危险比值。同类药物相加并非一定能提高疗效，有时反而适得其反。例如合用硝酸盐制剂、β-受体阻滞剂和钙通道拮抗剂治疗心绞痛时，对某些病人可能比单用一种药物疗效更差。因为这三种药物均能降低冠状动脉的灌注压，冠脉血流不足对心肌的损害反而抵销了扩张冠状动脉、降低心肌负荷的治疗效应。

3. 特别要注意正在服用安全指数小的药物的高危状态病人。

4. 应注意并及时发现因药物相互作用而发生的不良反应。在同时服用几种药物的病人，只要病情恶化，都要考虑这种可能性。

5. 对各种药物，尤其是新药或不太熟悉的药物，要提高出现未曾报导过的药物相互作用的警觉。

6. 为鉴别发现可能存在的不良药物相互作用的电子计算机系统已应用多年。这种电子计算机系统以所有可能得到的关于药物相互作用的知识的数据库为基础，根据药理特点和临床观察结果设计而成。通过检索手段，可以迅速、方便、全面了解与某一药物的全部信息。目前已有多种涉及药物相互作用的软件包市售。随着电子计算机知识在我国的普及推广，越来越多的医疗科研单位将利用这一工具，对正确处理不良药物相互作用极为有利。

然而必须认识到，无论是哪种药物相互作用软件，都是建筑在一个复杂而且难以确定其正确与否的理论和实践基础上的。例如，根据药物动力学和药效动力学推测的药物相互作用未必有临床意义，动物试验或实验结果未必与人类的实际情况完全一致，某些个案报告未必有普遍发生的可能，许多已经有严重后果的药物相互作用还却未被报导，因而在电子计算机系统中无从反映。但是，只要我们考虑到以上不足之处，对电子计算机提供的信息综合判断后加以利用，电子计算机无疑是我们与不良药物相互作用进行斗争的强大武器。

（王一尘）

参考文献

1. 李家泰主编．临床药理学．北京：人民卫生出版社，1991.210～230
2. 陈世铭主编．药物不良相互作用的临床意义与处理．北京：中国科学技术出版社，1993.1～16
3. 王一尘．β受体阻滞剂治疗充血性心力衰竭的机制和问题．心血管病学进展，1992，13:7～10
4. Davidson KW，Kahn A，Price RD. Reduction of adverse drug reactions by computerized drug interaction screening. J Fam Pract，1987，25:371～375
5. Epstein MM，Nelson SD，Slattery JT，et al. Inhibition of the metabolism of aceta minophen by isoniazid. Br J Clin Pharmacol，1991，331:139～142
6. Herr RD，Caravati EM，Tyler LS，et al. Prospective evaluation of adverse drug interactions in the emergency department. Ann Emerg Med，1992，21 (11):1331～1336
7. Jankel CA，Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. Drug-Saf，1993，9 (1):51～59
8. Langhoff E，Madsen S. Rapid metabolism of cyclosporin and prednisone in kidney transplant patient receiving tuberculostatic treatment. Lancet，1983，2:1031
9. McEwan JR，Choudry NB，Fuller RW. A role for prostaglandins in angiotensin converting enzyme inhibitor cough. Circulation，1989，80 (suppl2):2～128
10. Schroeder TJ，Michael A，et al. Cyclosporine-Ketoconazole interaction：Long-term follow-up and preliminary results of a randomized trial. Transplantation，1993，55 (5):1000～1004
11. Scott G，Nierenberg D. Drug interactions. In：Melmon KL，Morrelli HF. Clinical pharmacology，basic principles in therapeutics. New York：McGRAN-HILL，1992. Appendix Ⅱ，1073～1087
12. Siegmund JB，Wilson JH，Imhoff TE. Amiodarone Interaction with lidocaine. J cardiovasc pharmacol，1993，21 (4):513～515
13. Simoons ML. Risk-benefit of thombolysis. Cardiol Clin，1995，13 (3):339～345
14. Tobert JA. Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. N Engl J Med，1988，318:47～48
15. Wright JW. Drug interactions. In：Melmon KL，Morrelli HF. Clinical pharmacology，basic principles in therapeutics. New York：McGRAN-HILL，1992.1012～1021

第七章　药物不良反应监测

认识药物不良反应可追溯到19世纪中叶的氯仿事件。当时氯仿被广泛用于全身麻醉，虽偶有意外死亡发生，但总认为该药在许多方面优于乙醚。1877年英国医学协会正式提出报告，认为氯仿是一种危险药物，大剂量时可抑制呼吸，即使小剂量也会产生心脏毒性，从此开拓了药物不良反应调查研究的新领域。从氯仿的广泛使用到对它作出全面结论，期间相隔了近30年。

40年代以来，药物治疗进入了一个新纪元，大量高效和治疗范围狭窄的药物不断涌现，合并用药和长程疗法不断增加，从而使药物不良反应的发生率和严重性日益突出，但并未引起人们重视。直到60年代初期发生了震惊世界的"反应停（Thalidomide）灾难"，药物不良反应才开始受到医药界的广泛关注。"反应停灾难"是由于妇女在怀孕初期服用了当时认为是安全有效的反应停，从而使海豹肢婴儿（四肢部分或全部长骨缺损）出生率大量增加。以西德最为严重，累及婴儿约有1万名以上。此后许多国家纷纷加强了对药品上市前的安全性试验，相继开展全国性的药物不良反应监测工作，成立了药物监测中心或委员会。60年代末和70年代初，日本发生了氯碘喹引起的亚急性脊髓视神经炎（SMON事件）。70年代又确证了心得宁能导致眼-皮肤-粘膜综合征，这是在1百万病人/年这样世界性使用规模下才发现的。80年代替尼酸（ticrynalen）、佐美酸（Zomepirac）从美国药品市场上的撤销以及苯恶洛芬（Beno xaprofen）和吲哚美辛（Indomethacin）在英国停止销售，皆因它们能导致严重的不良反应，甚至造成患者的死亡。

第一节　药物不良反应的含义与分类

药物不良反应（Adverse Drug Reactions, ADRs）一般是指在常用量情况下，由于药物或药物相互作用而发生意外的、与防治目的无关的不利或有害反应。包括副作用、毒性作用、过敏反应、继发反应和特异性遗传素质所致反应等。根据Davies分类法[4]，药物不良反应可分为A型和B型两大类。A型不良反应（量变型异常）主要是由于药物的药理作用过强所致。其特点是可以预测，通常与剂量有关。在人群中的发生率虽高，但死亡率低。B型不良反应（质变型异常）是与正常药理作用完全无关的一种异常反应。一般很难预测，常规的毒理学筛选难以发现。其发生率虽低，但死亡率高。B型不良反应又可分为药物异常性和病人异常性两种。前者包括药物的有效成分分解，药物的添加剂、增溶剂、稳定剂、着色剂、赋形剂和化学合成中产生的杂质所引起的异常作用。由病人异常所引起的B型不良反应主要与患者的特异性遗传素质有关。如红细胞葡萄糖6-磷酸脱氢酶缺乏的溶血性贫血、恶性高热和血卟啉症等。此外，药物过敏反应、致癌和致畸作用也归属于B型不良反应。

第二节　药物不良反应监测方法

鉴于药物不良反应的严重性，许多发达国家从60年代开始先后开展了药物不良反应监测工作。我国卫生部于1988年在北京、上海两地进行了药物不良反应监测工作的试点，并在全国范围内逐步扩大。1989年正式成立国家药物不良反应监测中心。由于这项工作在我国刚刚开始，广大医务人员有必要充分认识药物不良反应监测工作的重要性，并掌握开展监测工作的方法。本章将着重说明药物不良反应监测的方法学。目前常用的药物不良反应监测方法有自发呈报、医院集中监测、病例对照研究、前瞻性队列调查、记录联结（Recorded linkage）和记录应用（Recorded use）等。下面就这些常用方法予以论述。

一、自发呈报系统

自发呈报系统（Spontaneous reporting system）分为正式和非正式自发呈报两种形式。前者是指国家或地区设有专门的药物不良反应登记处，成立有关药物不良反应的专门委员会或监测中心，收集、整理分析自发呈报的药物不良反应资料。非正式自发呈报无正式登记处，也不设监测中心等组织，大多由医生发现可疑的药物不良反应后向医药商或医药期刊杂志投稿。

（一）正式自发呈报监测

在一些发达国家开展较早。美国食品药品管理局（FDA）早已进行着对上市药物的监测计划，50年代后期，美国医学协会已开始记录氯霉素引起再障的病例。1962年修改的食品药品条例要求医药工业公司把药物不良反应报告呈交FDA。条例颁布后，大大促进了药物不良反应监测的发展。英国1964年由药物安全委员会（The committee on the safety of medicine, CSM）负责成立不良反应登记处，印统一表格发给医生，如发现可疑的药物不良反应就填写呈报，此即"黄卡系统"（yellow card system）。澳大利亚药物评价委员会于1963年成立，对药物的安全性和有效性进行评价，1964年要求医生报告可疑的药物不良反应，其统一表格为蓝色即"蓝卡系统"（blue card system）。1970年成立了药物不良反应咨询委员会以监督自发呈报计划与其它有关药物不良反应精神的实施。瑞典、新西兰等国的药物不良反应监测工作亦开展较早。这些国家每年都对报告来的不良反应进行评价和总结。例如，英国CSM自从1964年以来，共收集有二十万份黄卡。CSM每年对黄卡进行总结，对过去一年里的"黄卡"加以整理分析，以了解药物不良反应的发生情况，及时发现问题，尤其对新药的不良反应更为重视。1968年CSM收到15527张"黄卡"。结果表明最常报告的药物不良反应有胃肠道（801例）、皮肤（539例）、中枢神经系统（535例）和血液系统（505例）。在1984年～1986年上市新药中报告较多的药物有硫氮䓬酮33例、米托蒽醌30例、依那普利173例等。随着每年的资料积累，对这些药物不良反应有了比较全面的了解。

世界卫生组织于1963年号召各国建立药物不良反应监测报告制度，设立相应机构并开展国际间交流。至1968年，世界上已有10个国家建立了这样的制度，设立了国家一级的监测中心。1970年正式设立国际药品监测协作中心。目前已有27个成员国。各成员国每年定期把本国发生的药物不良反应病例，用WHO统一制定印发的药物不良反应报告表或磁盘报告给中心，该中心及时地把各国的资料进行存储、分析整理，并反馈给成员国。该中心自成立以来，每年收到的报告数不断增加。1970年前，平均每年不到1万份，1977年已达2万份，1979年后平均每年3万份，1983年达7万多份，到1985年该中心已积累各种药品的不良反应病例45万份。这些资料在加强药品管理、指导临床合理用药方面发挥重要作用。

正式自发呈报的优点是监测范围广，时间长。药物上市后就自然加入被监测行列，没有时间限制。可以及早形成假说，使药物不良反应得到早期警告。报告者得到反馈后可以改善处方以合理用药。缺点不可避免的存在，是资料偏差和漏报。据估计，自发呈报的药物不良反应仅占药物不良反应发生的1%～10%。

（二）非正式自发呈报监测

我国过去有关药物不良反应的资料来源主要是通过医、药学杂志期刊的报道。国外一些著名杂志如美国医学协会杂志、英国医学杂志等对药物不良反应都较重视。为了提高刊登标准，有些杂志要求形式统一并编写了指导手册。文献报道主要是由医生在临床实践中把观察到的现象综合起来。加以整理，基本上能排除其它原因，得出的结论较可靠。这是其优点。缺点是延误时间较长。

利用文献报道的资料，可进行药物不良反应的综合分析。杨申等把国内1960年以来包括医学、药学、医药院校学报等198种期刊杂志中有关药物不良反应的报道作为资料来源，收集了有关抗生素不良反应报道2423例、抗精神病药物的不良反应6617例，绘制成药物不良反应特征图；并同国外同类研究进行比较，得出了一系列有意义的结论。如发现庆大霉素、卡那霉素的过敏性休克在我国发生率较高。颜泽涛收集了1983～1984年部分医学期刊有关中草药引起的药物不良反应报告92份384例，总结出中草药所致药物不良反应的主要原因，如大剂量用药、用药期过长、乳母用药、滥用滋补品、调配工作不慎、药物污染等。

自发呈报系统在药物不良反应监测中占有极其重要的位置，而临床医生在这方面应成为主力军。我国和其他发展中国家一样，临床医生在对不良反应呈报的认识方面及国家在制度的建立、医务人员的培训等方面还有待加强，以促进更多的第一线医务工作者参与药物不良反应的监测。

二、集中监测系统

在一定时间（如数月、数年）、一定范围（某一地区、几个医院或几个病房）内根据研究的目的详细记录药物和药物不良反应的发生情况，即集中监测。根据监测对象不同可分为住院病人和门诊病人监测。根据研究的目的又可分为病人源性（patient-oriented）和药物源性（drug-oriented）监测。前者是以病人为线索、了解用药及药物不良反应情况；后者是以药物为线索对某一种或几种药物的不

良反应的监测。通过对资料的收集和整理，可以对药物不良反应全貌有所了解。如药物不良反应出现的缓急、轻重程度、不良反应出现的部位、持续时间、是否因不良反应而停药、是否延长住院期限、各种药物引起的不良反应发生率以及转归等。

最成功的医院集中监测是波斯顿药物监测协作计划(Boston Collaborative Drug Surveillance Programme, BCDSP)。此计划开始于1966年,协作范围扩大到6个国家的19家医院。所有住院病人的不良反应资料都是通过受过训练的护士或药师收集,每个病房都设置中心。每名护士负责20～30名患者,每份病例包括入院记录,服药开始和终止记录,药物不良反应调查和出院记录四个方面的内容。入院记录包括患者的性别、年龄、民族、出生地、既往史特别是药物不良反应史、家族史以及吸烟、饮酒、喝咖啡、红茶等嗜好或习惯。入院时需作必要的实验室检查,然后询问入院前一个月内的治疗和用药史,记录治疗理由和使用过的药物名称、频度和疗程。用药开始后即在调查表上逐项填写。服药期间如发现可疑药物不良反应时,在24小时内由临床药理医师进行调查并填写不良反应调查表。详细记录不良反应的发生、发展和转归,包括发生日期、发生的表现形式、轻重程度、类型、部位、持续时间、对不良反应的最终判定、预后等。

BCDSP的成果显著，确定了住院病人中药物不良反应发生率。以BCDSP资料为基础，对静注利尿酸引起胃肠道出血的假说进行了回顾性病例对照研究。结果发现利尿酸的使用和胃肠道出血有明显的相关性。通过监测发现了苯妥英钠可使血尿素氮增高，水合氯醛增加华法令的活性，肝素在妇女特别是老年妇女更易引起出血等。

三、病例对照研究

病例对照研究（Case Control Studies）是对比患有拟研究的疾病的病例组与未患病的对照组的研究，其目的是为找出两组对先前的药物暴露的差异。在药物不良反应监测中，拟研究的疾病为怀疑药物引起的不良反应，假说因素则是可疑药物。可疑药物在病例组的暴露率与对照组比较，如果两者在统计学上有意义，说明它们相关成立。Herbst等发现的母亲孕期服用己烯雌酚与女儿阴道腺癌的相关关系，就是通过病例对照法研究的。阴道腺癌很罕见且通常发生在50岁以上妇女。但是在1966～1967年间美国的Vincent Memo rial Hospital竟发现有7例阴道腺癌发生于15～22岁青少年女性。因此引起注意，并进行了病例对照研究。除该医院发现的7例外、另加其它医院1例。每个病例选4个对照。在收集资料时，考虑到许多可疑因素，如母亲的年龄、是否吸烟、孕期的子宫出血、是否有流产史、哺乳、孕期X线接触史及是否服用雌激素等。结果发现患癌症的8例中有7位在怀孕早期开始服用己烯雌酚，而对照组32例病例中无1例使用。检验结果差异有非常显著性。另对怀孕早期子宫出血及流产史者的分析，也都与服用己烯雌酚有关，而其它方面差异均无显著性。这样早孕服药与阴道腺癌的关系就明确了。

病例对照研究最大优点是能迅速进行，且费用不高，但易出现资料的偏差。在资料不全时，难以选择对照。因此在进行病例对照研究时，要有很好的设计和正确的解释。要做到这一点，应注意以下几个方面：

1．正确选定所要研究的因素　调查是否成功，关键在于有没有把真正的病因包括在内，所以对可能起作用的因素要多选几种，但不宜过多。

2．病例的选择　选择病例时疾病的定义应清楚明了，这样才能收集典型病例。诊断应准确无误，如是癌症，就要有病理诊断。

3．对照组的选择　正确选择对照组是回顾性调查成功的关键之一。常用配对法选择对照。对照者除没有患所研究的疾病（不良反应）外，其它方面的特性如年龄、性别、职业、习惯等应该一致或相似，即所谓均衡。只有均衡的两组才是可比的。配对调查时，对照与病例之比不一定是1∶1，对照人数多于病例人数更好。

4．资料的收集　资料来源包括直接索取、各种记录的利用、数据库的利用。通过面谈、电话、通讯等方式直接对研究对象索取资料即直接索取。此方法存在的某些问题很难解决。如研究对象对药物不熟悉甚至药名也不知,对过去的某些事件记忆不清,受调查人员的影响而把记忆的资料删改或歪曲。病史卡、死亡登记等记录较详细,是病例对照研究资料的最好来源。计算机数据库是记录的一种特殊形式,它记录的项目较为详细,并且易于利用。

5．资料的分析即进行相关检验　方法如下。

药　物	病　例	对　照	合　计
+	a	b	a+b
−	c	d	c+d
合　计	a+c	b+d	

a/a+c与b/b+d比较，如差异有显著性（$p<0.05$），药物与疾病相关。除此之外还可推论相对

危险性 a/a+b 与 c/c+d 比较。

6. 结果的解释。如果一个相关不可能是巧合，方法学上也没有什么问题，那么可以考虑可疑药物与不良反应之间有因果关系。如果以下几种情况存在，因果关系基本可以确定：①相对危险性大。②不同研究有相同的发现。③有剂量效应关系或时间效应关系。④与实验研究的结果一致。

四、队列研究

队列研究（Cohort Studies）是将样本分为两个组，一组为暴露于某一药物的患者，另一组为不暴露于该药物的患者，进行观察，验证其结果的差异，即不良事件的发生率或疗效。一般分为前瞻性和回顾性队列调查。前者在药物不良反应监测中较常用。前瞻性调查是从现在时点起，对固定人群的观察。优点：①可收集到所有的资料。②病人的随访可持续进行。③相对和绝对危险度可以估价。④假设可产生，亦可得到检验。缺点主要有：①资料可能有偏性。②容易漏查。③假若不良反应发生率低，为了得到经得起统计学上检验的病例数，就要扩大对象人群或延长观察时间，但有时不易做到。④费用较高。如甲氰咪胍于 1976 年在英国上市，1978年开始进行上市后监测。在 4 个地方共有 9928 个使用甲氰咪胍病人和 9351 个对照者的资料。大多数对象都能被随访一年以上。在此期间，住院或死亡者都有记录，这不仅能对甲氰咪胍不良反应的概貌有所了解，又能对迟发性药物不良反应进行研究。通过分析结果，不支持甲氰咪胍治疗能诱发胃癌，也不认为甲氰咪胍本身能使患者的死亡率增加。

离子型与非离子型造影剂在放射诊断中应用发生不良反应的对比是大型队列研究的成功实例。该研究从 58 所医院及 148 所附属医院两年中选择的 352187 个病例（除去其中不合要求的 15170 例），并按年龄、剂量及反应程度分层，结果离子型造影剂的不良反应发生率为 12.66%，而非离子型造影剂不良反应发生率为 3.13%，比值比（Odd Ratio，OR）为 0.22，可信限 0.22～0.23，$P<0.01$，结论是非离子型造影剂价格虽高，因不良反应小，还是使用这类造影剂为宜。该研究说明一个设计完善的大样本队列研究结果是可信的。

五、记录联结（recorded linkage）

人的一生中，发生于个人的事件都有档案并储存于许多地方。如出生、死亡、婚姻、住院情况，处方等。通过记录联结方式把各种信息联结起来，可能会发现与药物有关的事件。记录联结是药物不良反应监测一种较好方法。计算机的应用将有利于记录联结的实施。典型的例子有：

（一）牛津记录联结研究

始于 1962 年，研究的人群有 43117 人。而用于药物不良反应监测从 1974 年开始。用 2 年时间从每个人获得以下 3 方面的资料。①基本人口统计资料，如年龄、性别、民族等，来源于 Oxford Comunity Health。②70 名开业医生签字处方影印件，来源于处方计价局。③所有住院、生育、死亡等的详细资料来源于原始的牛津记录研究，诊断来源于诊断索引。用身份证号码通过计算机把每个人的记录联结起来，分析资料以显示药物与事件的关系。通过分析揭示很多药物与疾病间的关系在统计学上的差异有显著性。Skegy 用此法对安定药与交通事故关系进行了研究，结果发现服镇静药与交通事故间高度相关。此外如地高辛和腹泻、阿司匹林与脑出血间在统计学上均有意义。以此形成假说，供进一步研究。

（二）对医疗资助方案的药品分析和调查系统（Computerized online Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System，COMPASS）

美国医疗资助方案是为低收入的个人和家庭提供医疗资助，1972 年已完成了计算机管理系统即 COMPASS。至 1981 年病人总数达 600 万。如此大数据库为药物上市后监测提供宝贵资料。通过 COPASS 研究了非甾体类抗炎药物和胃肠道出血的关系、磺胺引起血小板减少症、酚噻嗪相关性肝损害和口服避孕药引起的胆石症等。

（三）处方一事件监测（Prescription-event monitoring，PEM）

英国实行全民公费医疗，病人凭医生处方去药房取药，药房把处方交给政府的计价局（Prescription Pricing Authority，PPA）由 PPA 向药房付款。同时 PPA 根据药品调研中心（Drug Surveilance Research Unit，DSRU）的要求，挑出与药品有关的处方，复印后交给 DSRU。DSRU 把这些处方资料储存起来。如果在不良反应报告方面发现某种药品问题值得深入调查时，就向曾开过该处方的医生发出调查表，了解病人用药后的情况，进行一系列研究。调查表的主要内容有用药指征、病人的出生日期、性别、用药开始日期、药物是否停用、用药后的任何事件及结果、停药后的任何事件等。

PEM 正式开始于 1982 年，已对许多药物进行监测。如雷尼替丁、吲哚美辛、硫氮䓬酮、依那普利等。目前通过 PEM 监测着所有新上市的药物。收集上市后新药的所有处方，通常为一年，常规随访死亡者。红色“报警卡”（Red Clert Card）由 DSRU 寄给开业医生。如有严重的或威胁生命的不良事件应立即填卡送回 DSRU。

记录联结的优点是能监测大量的人群，有可能研究不常用的药物和不常见的不良反应。可以计算不良反应发生率。能避免回忆或会访时的主观偏差。可用于病例对照研究，亦为队列调查提供方便。能发现延迟性不良反应。

六、记录应用（Recorded use）

记录应用是在一定范围内通过记录使用研究药物的每个病人的所有有关资料，以提供没有偏性的抽样人群，从而可以了解药物不良反应在不同人群（老年、孕妇、儿童等）的发生情况，计算药物不良反应发生率，寻找药物不良反应的易发因素。可用于假设检验。记录应用根据研究的内容不同，规模不一。澳大利亚把记录应用设计为药物上市后监测系统，以补充已经存在的“蓝卡系统”。

第三节　药物不良反应的研究策略和方法选择

药物不良反应根据发生率高低分以下 5 种情况：①药物常引起罕见不良反应。②药物很少引起常见不良反应。③药物很少引起罕见不良反应。④药物常引起常见不良反应。⑤药物较常引起较常见不良反应。

根据这样的分析，在不同种类可选用不同的分析方法。在第一类中，药物引起不良反应发生率较高，而原来这种疾病或不良反应的表现又不常见，因此值得研究。这一类在上市前的研究中较容易发现。如果上市前没有被发现（如“反应停事件”），上市后很可能通过临床观察就能发现。药物上市后经过一段时间，流行病学特征已明显，药物与事件的关系则很容易被认出，假说成立后，可用病例对照研究证实。

在第二类中无论是临床实践还是正规研究都不能确定药物与疾病的关系。例如某种疾病每年的发病率为 1/100，作为诱发该病的可能性为 1/50000。在这种情况下很难发现药物不良反应，无法进行研究。

第三类，药物很少引起罕见的反应。这类例子较多。较熟悉的有：氯霉素引起再生障碍性贫血、口服避孕药引起肝良性肿瘤、林可霉素引起假膜性肠炎、己烯雌酚引起阴道癌等。这种情况需要研究，这类在上市前很难发现，上市后也需积累一定病例后才能发现。正式性自发监测可以较早发现这些不良反应，形成假说提出警告，确定因果关系时，用病例对照研究较好。第四类药物常常引起常见的反应。如甲磺丁脲引起冠心病患者死亡，这类不可能被非正规研究发现。这类研究需要有较好临床设计，进行临床试验或用队列调查进行研究。

第五类药物较常引起较常见的反应。如外源性雌激素致子宫内膜癌。此类不良反应不可能被自发呈报所发现，因为由药物引起疾病的比率仅占该类疾病整个病例数的小部分，不能产生可辨认的流行。研究这些不良反应亦需要病例对照研究。队列调查亦较常用。

第四节　药物不良反应监测和存在的问题

药物在Ⅲ期临床试验终了时，在药物不良反应信息资料方面仍会留下很多空白点，有待进一步进行的是对出现较少的药物不良反应（或许是很严重的）的验证和量分析工作。例如对迟现型药物不良反应的鉴定和量分析；对上市前试验中被排除的如儿童、老年人、孕妇等对象的药物效果和毒性评价；对某些患有其它疾病或服用其它药物的病人的药物效果和毒性评价；该药品效果和毒性与其它药物所作比较；以及对该药其它适应证（临床试验的疾病以外者）的评价等。

广义的药物不良反应监测研究（即药物流行病学研究）分为四种类型，在研究上各有不同的意义。第一类，目的在于直接发现不可预料的药物不良反应。这类反应可通过实验来取得结果，但最好还是针对该药进行队列法、病例-对照法（假若是探讨某药诱发某种反应问题时）或自觉呈报系统等方法进行研究。实际上跟这类研究有关的所谓药物安全性记录（Documenting of Drug Safety）是一个对药物不良反应监测起预警作用的重要环节，但往往易被忽视，尤其在强调了定量化方面的要求而忽视以至造成损失。例如安全性记录可以根据病人最近因严重药物不良反应而停药，但尚未能及时进行定量统计时即可先向中心提交报告文件。例如佐美酸（zomepirac）的不良反应发现就是这种情况。也

可根据因药物不良反应引起的诉讼来编制预警文件。

第二类是对已预料到的或本应预料到的药物不良反应，也就是说该药的药理作用、临床前药理试验、或上市前临床试验中可以预料到的药物不良反应所进行的研究。这类监测方法主要是定量化，要了解该药物不良反应的发生情况。解决这个问题可以采用实验研究、队列法或甚至是相同病例系列法，但不能使用病例-对照法。具体实例是哌唑嗪(prazosin)的首剂量昏厥问题。这一不良反应在美国该药物上市前已从欧洲和美国本国上市前的临床试验中得到过此信息，前者提示发生率为1%，后者则为0.1%。经FDA提出要求药厂进行Ⅳ期队列研究（即上市后监测），实际上就是进行相同病例系列法研究。这样就得出了较为准确的首剂量昏厥发生率。所用的方法是从该药品销售代理商处通过该药的处方医师，募集到10，000名病人，结果核实了临床前试验所得结论，发生率为0.1%。发生率比欧洲低的原因可能是由于上市产品剂型中剂量小于欧洲，以及建议首次用药在临睡前服用之故。

第三类研究的是未能预料到的药物有益效果，最明显的实例是aspirin，在治疗风湿性关节炎时，发现它有预防心肌梗死的效果，这在狭义概念上虽不属不良反应，但研究实质却是相同的，所以属此类的研究方法设计等均与不良反应者相似。

第四类是对预期的有益效果（疗效）进行实际检查。这是药物流行病学研究的一个新领域，其研究已超越"不良反应"这一范围了。

我国在ADRS监测工作领域内虽然起步较晚，但自1985年颁布实施《中华人民共和国药品管理法》以来，我国已在加强药品监督管理，增进药品疗效，保障人民用药安全，维护人民健康方面进行了大量工作。我国已成立了卫生部药品不良反应监察中心，并在全国范围内试行ADRS监测报告制度。我国开展药物不良反应监测的目的十分明确，就是要通过监测提高广大医务人员对安全合理用药的重视，尽量减少和避免A型不良反应发生，同时对B型不良反应也给予高度重视。大幅度降低药物不良反应的发生率，对在人口构成中越来越多的老年人以及幼、婴儿这两个年龄组因一些常用药物所引起的药物不良反应作为重点加强防治从而形成我国药物不良反应监测的工作特色。

（王永铭　陈斌艳）

参考文献

1. Lenz W. Am J Dis Child, 1964, 112:99～106
2. Kono R. Trends and lesson of SMON research. In: Soda T. Drug-induced sufferings. Princeton, NJ: Excerpta Med, 1980.11～19
3. Skegg DCG, Doll R. Frequency of eye complaints and rash among patients receiving practolol and propranolol. Lancet, 1977, 2:475～478
4. Davies DM. In: Davies Dm. Textbook of adverse drug reactions. New York: Oxford Univ Press, 1981.11
5. Erslev AJ. Detection and prevention of drug-induced blood dyscrasias. JAMA, 1962, 181:114～119
6. Carlene B, Charles A. The spontaneous reporting system in USA. In: Strom BL. Pharmacoepidemiology. New York: Churchill Livingstone, 1989.107～118
7. Inman WHW. Monitoring by voluntary reporting at national level. In: Richords and Ronded. Adverse Drug Reactions. Edinbrugh and London, 1972.86～87
8. Mashford ML. In: Inman WHW. Monitoring for drug safety. Lancaster: MTP press, 1980.49～53
9. Bem JL, Breckenridge AM, Mann RD, Rawlins MD. Review of yellow cards (1986): report to the Committee on the Safety of Medicines. Br J Clin Pharmacol, 1988, 26: 679～689
10. 朱永珙．关于药品不良反应的监察报告问题．中国药学杂志，1989，24:131～134
11. 杨申，宋涛能，王永铭．国内文献源性药物不良反应特征图及其评价．新药与临床，1989，8:312
12. 颜泽涛．中草药不良反应384例．中国药学杂志，1989，74:166～169
13. 王建刚，王永铭．药物不良反应监测方法．中国临床药理学杂志，1992，8:52～58
14. Strom BL. Study designs available for pharmacoepidemiology studies. In: Strom BL. Pharmacoepide-miology. New York: Churchill Livingstone, 1989.13～26
15. 吴廷琉．上市后药物监测方法简介．药物流行病学杂志，1993，8:105～111
16. Gordon HG. Using randomized trials in pharmacoepidemiol. In: Strom BL. Drug Epidemiol & Post-marketing Surveillance. New York: Plenum Press, 1992.59～63
17. Tervi HC. The use of cohort studies in pharmacoepidemiol. In: Strom BL. Drug Epidemiol & Post-marketing Surveillance. New York: Plenum Press, 1992.59～63
18. Skegg DCG, Roll R. Record linkage for drug monitoring. J Epidemiol Community Health, 1981, 35:25～31
19. Ray WA, Griffin MR. Use of medicaid data for pharmacoepidemiology. Am J Epidemiol, 1989, 129:837～849
20. 宋敏霞译．COMPASS：以人口为基础的药品上市后监

察制度．中国药事，1990，4:94～98

21．Inman WHW．Prescription-event monitoring．Act Med Scand Suppl，1984，683:119～126

22．顾淑琴译．处方一事件监测制度．中国药事，1990，4:89～93

23．李凤龙译．英国的新副作用情报体系——处方事件监督．药学情报通讯，1984，1:2～5

24．王建刚，王永铭．药物不良反应监测研究——7种抗生素不良反应调查分析．中国临床药理学杂志，1991，7:44～54

25．Strom BL，Carson JL，Morse ML，West SL．Anaphylactoid reactions from zomepirac and other nonsteroidal antiinflammatory drugs．Clin Res，1984，32:229A

26．Sheffield LJ，Bstagol R．The creation of therapeutic orphansor．What have we learnt from the Debendox fiasco? Med J Aust，1985，143:143～147

27．Boston Collaborative Drug Surveillance Group．Regular aspirin intake and acute myocardial infarction．Br Med J，1974，1:440～443

第八章 临床药理的实验设计与统计

第一节 临床药理的实验设计

一、临床药理实验设计的专业原则

临床药理研究的任务是以病人或志愿者为对象，检验药物的临床效果及不良反应，并在对比的基础上评价其优劣，因此在实验设计中应遵循以下专业原则。

1. 必须符合医学道德要求。

2. 必须已有研究基础，确知该药对人体无严重不良反应。

3. 必须有明确的研究目的和具体的实施方案。

4. 必须有统一的观察指标和判断标准（病例选择，诊断分型，化验指标，疗效判断，中途退出的指标等），在多中心研究时尤为重要。

5. 必须有合理而高效率的实验设计，以便对药物做出确切的结论及评价。

二、临床药理实验设计的统计原则

除了 Fisher 氏重复，对照，随机三大原则外，还应注意均衡原则，以保证各组的可比性。

1. 重复　足够的例数才能保证研究的重复稳定性。实验结果无统计学意义时往往意味着例数不够，但即使有显著意义，例数也不可过少。以均数为指标者，每组例数应在 10 例以上，决不可少于 5 例；以有效率为指标者，每率的分母数应在 30 例以上，决不可少于 15 例。例数的估算涉及病种，药物及统计学上显著性水平及把握度等问题，将在后面专题讨论。

我国新药审批办法规定：新药临床研究的重复数应根据统计学原则确定，同时也规定了最低重复数。例如：Ⅱ期临床试验不少于 100 对；分几个医院进行多中心试验时，每个单元不少于 20 例。癌症及少见病可适当减少，而计划生育药则应按规定增加例数。

2. 对照　对照是对比的基础。设对照组的意义是：①提供对比样板，给药前各组间应有可比性；②监控实验条件，阳性药应有阳性结果。对照时应做到“同时，同地，同条件”。一般用药典的代表性药物为对照，也可用安慰剂为对照。为了减少病人及医生的主观影响，宜按双盲法设计，即在研究前设盲，将药物及对照药制成外形相同的制剂（剂型不同时可用双模拟设盲法，例如，一为新药片加生理盐水注射，一为 Vb1 片加对照药注射），然后按随机法编码，病人及医生均不知所用是何药，只知某号病人用某号药。研究结束后进行解盲（公布代码），再作统计分析。

3. 随机　随机是使干扰因素受到随机安排，减少偏因影响。可用随机数字表或计算器随机数字键或抽签法，使编号序列中各药按随机数字分布，但这种完全随机法往往不能保证主要因素在各组分配的均衡性。有人建议在临床试验的中期检查一下，如果发现病情轻重分配不均，则某组补加一些轻症病人，强使两组达到均衡。其实这种做法并不妥当，因为补做的病例不符合随机原则和同步原则，又未考虑季节及环境的影响。下述的分层分段均衡随机法是更合理的方法。

4. 均衡　均衡是将主要因素均衡地分配到各组，以提高组间可比性。结合随机及均衡二个原则，推荐下述“分层分段均衡随机法”。NDST 软件已编有该法程序。

三、分层分段均衡随机分组法

主要因素按层次进行均衡处理，次要因素则分段随机分组，并按双盲法安排。

1. 分层均衡　又称裂区均衡。常以病情为第 1 层，分轻重两区。病程，年龄等，根据需要安排为第 2、3 层。统一编区号，使每区的病人均衡分到用药组或对照组。但总区数不宜大于 8，否则难以实施。

2. 分段随机　为了避免完全随机可能出现一连串 A 药或一连串 B 药，可取每 4～8 例为一段，每段内进行严格随机，使 A 或 B 药的分布随机地各占一定比例（如：3:2+或 4:2）。

实施上，先取纸袋标明分层代号（轻成，轻儿）及序号，再按病例分配表（以后密封保存）放入A或B药。病人按分层情况取其中就诊序号

表 8-8-1　病例分配表（分层分段均衡随机法）的样例

分层均衡		分层代号	分段随机（每 6 例为一段，A:B=4:2 以下号码是就诊序号）																	
病情	年龄		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
轻	成人	轻成	A	A	B	A	B	A,	A	A	B	A	B	A,	A	B	A	B	A	A,
重	儿童	轻儿	B	A	A	B	B	A,	B	A	A	A	A	B,	A	B	A	A	A	B
轻	成人	重成	A	A	A	B	A	B,	A	B	B	A	A	A,	B	A	A	B	A	A
重	儿童	重儿	A	B	A	A	B	A,	B	A	A	A	A	B,	A	A	B	A	A	B

的纸袋，但不知袋中药物是 A 是 B。本法可保证主要因素的可比性，适应病床周转特点，减少就诊季节对疗效的干扰表 8-8-1。

四、配对设计及开放设计

1. 配对设计　配对设计是使主要因素相近的病人两两配对，分别接受两种处理。由于条件相近，例数相等，故可比性强，统计效率较高。

2. 平行随机设计　各组病人按随机分组原则平行同步进进行临床试验，不必配对，例数可不等。对照组例数通常用试验组例数 50%～100%。例如：300 例临床试验中新药 200 例，对照 100 例，可按 4:2 或 2:1 的比例分段随机分组。

根据新药审批办法：Ⅱ期临床试验及临床验证目的是判断临床疗效，规定采用配对设计，前者不少于 100 对，后者不少于 60 对；Ⅲ期临床试验是进一步观察药效及不良反应，可采用平行随机设计，例数不少于 300 例；Ⅳ期临床试验是扩大验证范围和观察少见的不良反应，可以只用新药不用对照，例数不少于 2000 例。这种无对照的设计又称开放设计，不能对比性地判断临床疗效。

五、交叉设计及拉丁方设计

1. 交叉设计　是使半数病人先用 A 药一个疗程，停药若干天后，使残余药效消除，再用 A 药一个疗程，（称为 AOB 顺序），另半数病人则先用乙药，停药若干天后（称为清洗期），再用甲药（BOA 顺序），然后分析总变异，组间变异，顺序间变异及个体差异。本法的优点是减少了偏因的干扰，增强了可比性，突出了 AB 两组的药效对比，因此统计效率高，可由较少病例得到较可靠的结论。但对于病程短或病情变化快的疾病，则不很适用。

2. 拉丁方设计　在临床上适用于病程长或皮损性疾病，可使各种药物在不同病人的用药顺序或用药部位上达到合理的安排。例如，A 是甲药，bid，B 是乙药，tid，C 是甲药，bid，D 是乙药，tid。普通拉丁方的拉丁字母，在同行或同列中无一重复，也无一缺失。但 A 后均为 B，B 后均为 C，顺序上不够均衡。优化拉丁方则还能使相邻字母的前后关系得到均衡安排。

普通拉丁方　AB　ABC　ABCD
　　　　　　BA　BCA　BCDA
　　　　　　　　CAB　CDAB
　　　　　　　　　　　DABC

优化拉丁方　AB　ABCD
　　　　　　BA　BDAC
　　　　　　　　CADB
　　　　　　　　DCBA

六、临床研究设计的例数估算问题及其统计依据

临床研究设计中，我们不能说有多少例就一定能得到有显著意义的统计结果，但却可参考既往经验或预试结果，根据资料类型和检验性质，估算出要多少例，就能以 90% 的把握得到 $P<0.05$ 的统计结论。这说明预期例数与资料类型，检验性质，统计依据…等有关。

1. 两型资料：计数资料是指可以枚举，并按性质分档计数的资料，又称枚举资料或属性资料，如阳性、阴性；存活、死亡；痊愈、显效，进步，无效等，常以阳性率表示，计数资料需要例数较多，一般要用数十到数百例。计量资料是指每个观测对象有一个测量值的资料，如血压，血糖，酶活性等。多以均数及标准差表示，可用较少例数得出有显著意义的结论。

2. 两种检验：如统计目的在于检验两组差别有无显著意义，不论差别是 A 组优于 B 组，还是 B 组优于 A 组均属于双侧检验。如已肯定 A 组不可能低于 B 组（如 A 组是 SMZ + TMP，B 组是 SMZ，已知 TMP 不会降低 SMZ 的药效），此时统计目的在于检验 A 组是否优于 B 组，不考虑 B 组优于 A 组的问题，则属于单侧检验。单侧检验比双侧检验更易得出有显著意义的结论。但采用单侧检验，必

须事先有专业依据，不能主观选定。为慎重计，一般多用双侧检验。

3. 两类错误：进行统计分析时，我们承担着两种错误的风险。一是假阳性错误，又称第一类错误，即将组间差异无统计学意义者误判为有统计学意义。一是假阴性错误，又称第二类错误，即将组间差异有统计学意义者误判为无统计学意义。其代表性参数是：

(1) α值与置信度：是第一类错误的概率，也即将组间差异无统计学意义者误判为有统计学意义的概率，$\alpha<0.05$，说明α型误判的可能性小于百分之五。α值与检验水平（也即显著性水平）有关，一般取α值为0.01或0.05。1-α之值称为置信度，表示实验结论认为有显著意义的可信程度为99%或95%。

(2) β值与把握度：是第二类错误的概率，也即将组间差异有统计意义者误判为无统计意义的概率，$\beta<0.05$，说明β型误判的可能性小于百分之五。一般取0.2，0.1或0.05。1-β之值称为把握度或检验效能（Power of test），当β值为0.2，0.1或0.05时，检验效能（1-β）为0.8，0.9或0.95，表示有80%，90%或95%的把握度，可以将组间差异有统计学意义的结果检验出来。

4. 预计例数：预计例数也即样本大小，可由α，β及预试数据进行估算。

(1) 基本公式（5）

$$N=V\times(T/D)^2$$

式中N的向大取整之值，即每组预计例数。

V是实验波动，计数资料中，V=1641.6计量资料中用两组标准差（S）时，$V=2\times S^2$，用一组标准差S时（配对对比或与总体对比），$V=S^2$

T是统计参数，双侧检验中$T=t_\alpha+t_{2\beta}$，单侧检验中$T=t_{2\alpha}+t_{2\beta}$。计数资料以自由度为"∞"（无穷大），此时$t_{0.01}=2.576$，$t_{0.05}=1.96$，$t_{0.1}=1.645$，$t_{0.2}=1.282$，$t_{0.4}=0.843$。计量资料则先以自由度为"∞"算出N初值，然后，两组者以2N－2为自由度，一组者（配对或与总体对比）以N－1为自由度，递次算出更确切的预计例数N。

D为两组差值或临床认为有意义的差值。计数资料中用两阳性率（P_1，P_2）时，$D=\sin^{-1}\sqrt{P_1}-\sin^{-1}\sqrt{P_2}$。计量资料中，D即两均数之差或均数与总体均数之差。

〔例1〕 预试中已知标准差（S=25），又规定两均数相差20（D=20）以上才有临床意义。问各需多少例才能有90%把握（β=0.1）得到P<0.05（α=0.05）的显著性水平？

本例为两组均数对比，双侧检验。S=25，D=20，故$V=2\times25^2=1250$。α=0.05，β=0.2，故T=1.96+1.282=3.242，得$N=1250\times(3.242/20)^2=33$，即N初值，用自由度=2×33－2=64，查t表，得$t\alpha=t_{0.05}=2.00$，$t\beta=t_{0.02}=1.29$，故T=2+1.29=3.29，得$N=1250\times(3.29/20)^2=34$，即N第二值。再用自由度=2×34－2=66，查表，仍得N=34，故预计例数为每组34例，共68例。

〔例2〕 已知某病平均血红蛋白为90g/L，S=25，又规定用药治疗后血红蛋白升高≥20为有效，≤10为无效。问应查多少例才能有90%把握得到P<0.05单侧检验的显著性水平？

本例为样本均数与总体比，单侧检验，有效与无效之差D=20－10=10，S=25。故$V=25^2=625$。作2α=0.1，2β=0.2，故T=1.645+1.282=2.927。算出$N=625\times(2.927/10)^2=54$，即N初值。用自由度=54－1=53，查表，得T=1.675+1.298=2.973，算出$N=625\times(2.973/20)^2=55$。即N第二值。再用自由度=55－1=54计算，仍得N=55，故预计例数（N）为55例。

〔例3〕 从文献中已知老药疗效为20%（$P_1=0.2$），如新药疗效在40%以上（$P_2=0.4$）则可认为有临床意义。问各需多少例才能有90%把握得到P<0.05双侧检验的显著性水平？

本例为两阳性率对比，双侧检验，$P_1=0.2$，$P_2=0.4$，$D=\sin^{-1}\sqrt{0.2}-\sin^{-1}\sqrt{0.4}=26.57-39.23=-12.66$（因要平方故可取正数）。V=1641.6，α=0.05，2β=0.2，故T=1.96+1.282=3.242。算出$N=1641.6\times(3.242/12.67)^2=108$，即预计例数为每组108例，共需216例。

(2) 简化估算（4） 可直接用D，S或P_1，P_2进行大致估算，公式为：

对两均数： $N=R\times[S/D]^2$ 式(2)

对两阳性率：$N=R\times P(1-P)/[P_1-P_2]^2$ 式(3)

D为两均数之差，S为标准差。P_1，P_2为两阳性率。P为$(P_1+P_2)/2$，R参看下面R值表8-8-2。

例1. D=20，S=25，双侧检验α=0.05，β=0.1，把握度90%。查表R=21.0。

$N=21.0\times(25/20)^2+2=33$，与上法（34）基本相同。

例3. $P_1=0.2$，$P_2=0.4$，P=0.3，双侧检验α=0.05，β=0.1。把握度90%。查表R=5.25

表 8-8-2　对两均数及两阳性率的例数估算的 R 值表

R 值表		双侧检验 P=0.05 α=0.05	P=0.01 α=0.01	单侧检验 P=0.05 α=0.10	P=0.01 α=0.02
80%把握度	β=0.2	15.8	23.4	12.4	20.0
90%把握度	β=0.1	21.0	29.8	17.2	26.0
95%把握度	β=0.05	26.0	35.6	21.6	31.6

$N=21.0\times0.3\times0.7/(0.2-0.4)^2=110$，与上法（108）基本相同。

七、计算机软件在临床实验设计及统计中的应用

常用的计算机软件在国外常用 SAS, SPSS, SYSTAT, ABSTAT 等，国内有根据《中国医学百科全书-医学统计学》编制的统计软件，及根据新药报批要求编制的 NDST 软件。

第二节　临床药理统计的基本概念

一、总体与样本

研究结论所涉及的全部对象称为“总体”，如降血糖药以全部糖尿病人为总体。临床试验中收治 100 名病例，则是总体中抽取的一部分，这就是“样本”。用药后观察到 80 例有效，即样本的有效率为 80%，由此推断该药对总体的有效率大致在 80%左右，再收治 100 例，也许是 78%，也许是 83%，或多或少总有些误差，即“抽样误差”。

如新药老药各治 1000 人，有效率为 80%及 60%。凭常识我们可以说总体上也是新药优于老药。如各治 10 人，有效率同上，我们就会感到难以下结论，不敢说新药优于老药，也不能肯定两药作用相同。因为只差 2 人，碰巧的可能性很大。如果各治 100 人呢？凭常识很难判断，但用统计分析，算出概率，可以帮助我们作出判断。

二、显著性检验及 P 值

统计学中常用显著性检验，又称假设检验。先假设“两组本属同一总体”，这称为“无效假设”，再计算“两组本属同一总体，由于抽样误差，碰巧出现目前实验结果的可能性（概率）有多大”。其概率用 P 值表示。P 越大，表示碰巧的可能性越大。统计学上规定：

表 8-8-3

P 值	碰巧的概率	对无效假设	统计意义
P>0.05	碰巧的可能性大于 5%	不能否定无效假设	两组差别无显著意义
P<0.05*	碰巧的可能性小于 5%	可以否定无效假设	两组差别有显著意义
P<0.01	碰巧的可能性小于 1%	可以否定无效假设	两组差别有非常显著意义

* P<0.05 是统计上对 0.01<P<0.05 的简写

三、P 的意义

必须正确理解 P 值的概念，下述几点尤应加以注意。

1. P的意义　过去曾用“两组差异不显著，显著，极显著”表示，这种说法很易误解为两组差别的大小。其实 P 是反映两组差别有无统计学意义，并不表示差别大小。因此，与对照组相比，小剂量组得 P<0.01，而大剂量组得 P<0.05，是可能出现的，并不奇怪。不能认为 P<0.01 组的药效比 P<0.05 者强。

2. P>0.05　是差异无显著意义，不能否定无效假设。但并不是肯定无效假设，也不表示两药等效。因为两均数差别小，或实验波动大，或例数少，均可得 P>0.05。增加例数或改进实验后，往往就可达到 P<0.05 水平。要分析两药是否等效，可用后述的等效性检验。

3. 表达方式　统计学主要用上述三种 P 值表示，近年主张列出确切 P 值。

4. 显著性检验只是统计结论　判断两药优劣还须根据专业知识，作出专业结论。例如，尿量相差 20ml，或血压相差 5mmHg，尽管 P<0.01 也不能说两药有明显区别。

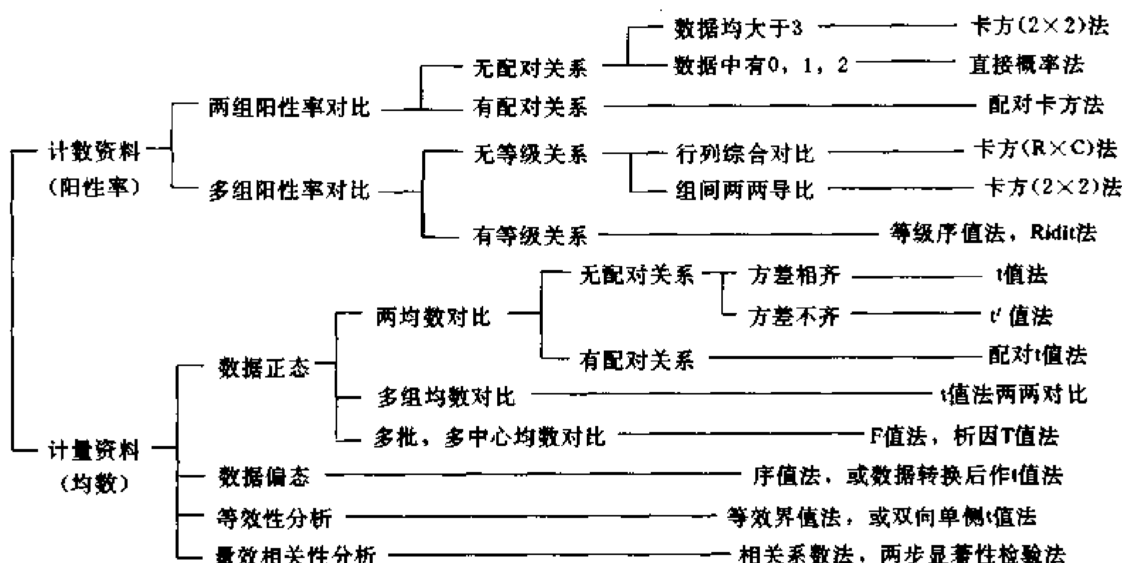
5. 图表显示　以前多用“*，**，***”来表示“P>0.05，P<0.05，P<0.01”，结果使

图表中出现“满天星”，参比组不同时只好加用 #，$，& 等符号，还要注明与何组对比用那种符号，很不方便，可考虑改用“-，+，※”，参比组用“:”表示，或用①，②，③…表示。

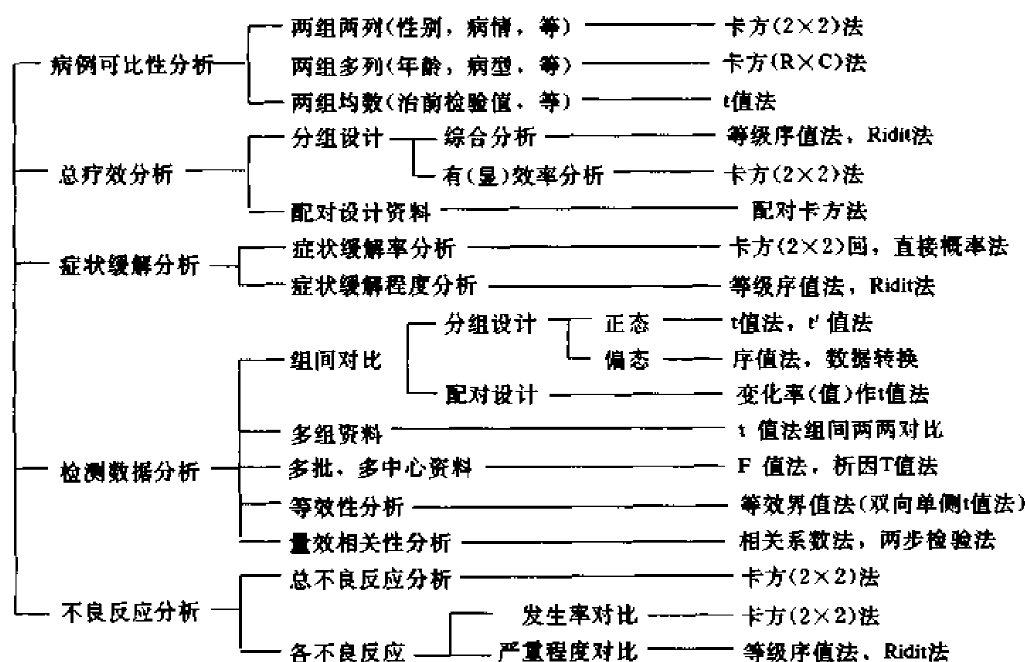
四、统计方法的选择

统计计算并不困难，难在选择正确的统计方法。现提供两种选择方式，可供参考。

（一）根据数据的性质选择



（二）根据临床的要求选择



以下根据临床药理的特点，介绍各有关统计方法。

第三节 临床药理研究的可比性分析

临床药理试验（特别是新药申报资料）中首先要求作“可比性分析”。各组病例的治疗前情况，应有良好的可比性，才能保证实验的可靠性。一般来说，必做的项目为：性别，年龄，病型等。可选做的项目为：病情，病程，或治前的有关检验值等。其统计方法参看以下有关章节。此处说明方法的选择。

1. 性别，病情轻重，病程长短…等，划分两种档次者，用卡方（2×2）法。

2. 年龄，病情轻中重，或病程，病型，病情等划分多个档次者，用卡方（R×C）法。

3. 供作主要疗效指标的治前化验值，如肝炎的ALT值，减肥的体重或腰围等。按理也应做可比性分析，现多被忽视，殊属不当。分析时可用t检验。

可比性分析的公式与判断差异显著性的公式相同，但以两组差异无显著意义（P>0.05），作为"可比性合格"。

一、两组两因素的可比性分析——卡方（2×2）法，又称四格表法

分析两组性别（男女），病情（轻重），病程（长短）等两因素的可比性。如下表8-8-4。

表 8-8-4 性别的可比性分析

性别	男	女	合计
用药组	138(a)	172(b)	310(a+b)
对照组	74(c)	80(d)	154(c+d)
合计	212(a+c)	252(b+d)	464(N)

卡方（2×2）法公式为

$$\chi^2=\frac{(|a\times d-b\times c|-0.5\times N)^2\times N}{(a+b)\ (c+d)\ (a+c)\ (b+d)} \quad 式(1)$$

$$\chi^2_{0.05}=3.842,\ \chi^2_{0.01}=6.635$$

a，b，c，d是四格表中的频数，N为总例数，N=a+b+c+d。| |为绝对值符号。

$\chi^2<3.841$ 时，P>0.05，两组差异无显著意义，可承认两组有可比性。

$\chi^2\geq3.841$ 时，P≤0.05，两组差异有显著意义。两组可比性不好。

$\chi^2\geq6.635$ 时，P≤0.01，两组差异有非常显著意义，两组可比性很差。

本例 $\chi^2=\frac{(|138\times80-172\times74|-0.5\times464)^2\times464}{310\times154\times212\times252}=0.38$

结论：性别分配上，男占54.3%，女45.7%，经卡方检验，P>0.05。可比性合格。

此式为Yates校正卡方公式，在P=0.05或P=0.01附近时，与不校正的卡方原法相比，计算结果更为严谨准确，如四格表中a，b，c，d的数值有小于3者，最好用Fisher直接概率法。

二、多组多因素的可比性分析——卡方(R×C)法(5)

分析多组或两组的年龄(分几个年龄段)，病种，病型，病程(分几段)，病情(轻中重)等多因素的组间可比性，用卡方(R×C)法(表8-8-5)：

表 8-8-5 病型的可比性分析

病型	Ⅰ	Ⅱa	Ⅱb	Ⅲ	合计
用药	95(a11)	54(a12)	44(a13)	14(a14)	207(r1)
对照	54(a21)	25(a22)	11(a23)	14(a24)	104(r2)
合计	149(c1)	79(a2)	55(c3)	28(c4)	311(N)

卡方(R×C)法公式为：

$$\chi^2=(\Sigma\frac{a\times a}{r\times c}-1)\times N \quad 式(5)$$

$$f=(R-1)\times(C-1) \quad 式(6)$$

a为表中的频数，即a11，a12，…等，r为行小计值，即与a对应的r1或r2…，c为列小计值，即与a对应的c1或c1…，R为行数，C为列数，N为总例数。

判断标准：本式的自由度为f，根据f查卡方值表的（$\chi^2_{0.05}$）值。

$\chi^2<\chi^2_{(0.05)}$时，P>0.05，可拒绝两组差异有显著意义，或承认两组有可比性。

$\chi^2\geq\chi^2_{(0.05)}$时，P≤0.05，可认为两组差异有显著意义，或两组可比性不好。

本例：$\chi^2=(\frac{95\times95}{207\times149}+\frac{54\times54}{205\times79}+\cdots+\frac{14\times14}{104\times28}-1)\times311=8.55$

$f=(4-1)\times(2-1)=3$，$\chi^2_{(0.05)}=7.8115$，$\chi^2_{(0.01)}=11.345$

现在 $\chi^2>\chi^2_{(0.05)}$ 故两组差异有显著意义（P<0.05），可比性不合格。

有人认为：卡方（R×C）法得P<0.05，则两两对比也都为P<0.05。卡方（R×C）法得P<0.05，则列间两两对比也都不显著，其实卡方（R×C）法只反映列因素与行因素总的来说有无显著意义，并不涉及两两对比问题。

第四节 临床研究中药物疗效的统计分析

一、临床疗效的计数资料的统计分析

临床研究中用计数资料时，应先考虑有无配对

关系或等级关系，再选统计方法。计数者常用 P（阳性率），Q（阴性率），N（总例数）及 R（阳性发生频数）来表达其间关系为：

$$P=R/N, \quad Q=1-P \quad \text{式 (7)}$$

应当指出，用%表示的资料并不全是计数资料。"阳性例数/受检例数"的百分率（%）是计数资料。而"用药后数据/用药前数据"的变化率，及"中小剂量反应/最大反应"的百分率，虽然也用%表示，但每一观测对象有一量化数值，所以是计量资料的衍生数据，不是计数资料。

二、临床有效率的统计分析

（一）分组资料有效率的统计分析

两率两组资料：有效率的计算可用前述卡方法式（4）计算。

两率多组资料：应作组间两两对比，也可用卡方法式（4）。

两率多中心资料：应分别算出各医疗中心的有效率对比，及数据合并的总有效率对比。当各中心有效率相差很大时，应找出原因，这时各中心分别计算的有效率，往往更有价值，不应忽视。例如某冻疮药在南方用优于老药，在北方用则劣于老药，这正是反映了该药的特点，若是将数据合并统计，反而丧失了对临床有指导意义的信息。

多率（多列）两组资料，列间常为"有效，显效，无效…"，有等级关系，应按等级序值法计算。

请注意，如同一病人用两种药物，则属配对资料，不是分组资料，应以下法统计。

（二）两率配对资料有效率的统计分析——配对卡方法

配对关系可以是自身配对（指同一个体，同时或先后，接受两种处理），也可是异体配对或交叉配对。例如 100 例，每人在左右不同部位分别用甲乙两种烧伤药膏，配对卡方法公式为：

$$\chi^2=(|b-c|-1)^2/(b+c),\ f=1 \quad \text{式 (8)}$$

判断标准：$\chi^2<3.841$ 时，$P>0.05$；$\chi^2\geqslant1.96$ 时，$P\leqslant0.05$；$\chi^2\geqslant2.58$ 时，$P\leqslant0.01$。列表有两种形式

表 A	甲药有效	甲药无效	合计
乙药有效	76 (a)	14 (b)	90
乙药无效	4 (c)	6 (d)	10
合计	80	20	100

表 B 性质	例数
甲有效乙有效	76 (a)
甲有效乙无效	4 (b)
甲无效乙有效	14 (c)
甲无效乙无效	6 (d)

本例 $\chi^2=(|4-14|-1)^2/(4+14)=4.5$

结论：经配对卡方检验，$\chi^2=4.5$，大于 3.84，$P<0.05$，两组差异有显著意义。

请注意，表 B 按 4 个分档性质枚举例数，较为合理。表 A 形式与卡方（2×2）表近似，但实质不同，表头不同，公式不同（只用 b，c，未用 a，d），切勿混淆。如误用卡方（2×2）公式计算，则 $\chi^2=(|76\times6-14\times4|-50)\ 2\times100/(90\times10\times80\times20)=8.5$，$P<0.01$，结论不同。如按有效，无效 2 个分档性质，则甲组 100 例，90 例有效；乙组 100 例，80 例有效。变成下表

表 C	有效	无效	合计
甲药	90	10	100
乙药	80	20	100
合计	170	30	200

按卡方(2×2)法计算，$\chi^2=(|90\times20-80\times10|-100)^2\times200/(100\times100\times170\times30)=3.2$，小于 3.84，$P>0.05$，变成无显著意义了。其错误在于未利用配对信息；误用了非配对的卡方公式；总例数误计为 200 例(实际是 100 例)。临床上分析二个疗程的疗效与一个疗程是否有显著意义时也属配对对比。如 100 例，每例用一个疗程Ⅰ，接着又继续用第二疗程Ⅱ，应有"Ⅰ+Ⅱ+，Ⅰ+Ⅱ-，Ⅰ-Ⅱ+，Ⅰ-Ⅰ-"4 个档次，不能按一个疗程 80/100 有效，二个疗程 90/100 有效，当作总 200 例，用有效，无效 2 档，进行卡方(2×2)法分析。

三、临床综合疗效的统计分析——等级序值法或 Ridit 法

临床疗效常分为无效、有效、显效、痊愈（或复常，临床控制）几级；症状的缓解分为完全缓解，显著缓解，缓解，未变，恶化；反应分轻度，中度，重度，极重等。这种资料属于等级资料，即各行的计数资料有一定的等级顺序关系。在临床药理研究中最为常用，但也最常误用，误用的情况有以下几种。

1. 以卡方（R×C）法计算 该法在列间可自由置换，未考虑等级顺序关系不妥。

2. 以评分法做 t 检验 该法只在有充分专业依据时，才可应用。因为 t 检验要求正态分布，而评分是人为规定的，数据常不符正态分布，亦无固定规律，并不适用。

3. 以有效率，显效率，痊愈率作卡方计算 这三个率的统计结论常不一致，作者往往选用有利结论，摒弃不利结论，随意性很大，因此只在有临床专业规定时（例如将有效改称进步，并规定以痊愈加显效作为有效），才可应用。否则只有参考意义，不宜作为正式结论。

等级资料应按等级序值法或 Ridit 法计算，两法计算结果完全一致，均属非参数统计，数据分布由排序而定，符合均匀分布，它分析两组的综合疗效（等级差值 Gradit，或参比系数 Ridit），统计结论是唯一的，不带随意性。其算法及表格如下。现结合实例进行介绍：

组 别	痊愈	显效	有效	无效	合计
甲药（第一组）	24	31	41	5	101
乙药（第二组）	7	37	41	15	100

本例用卡方法计算，有效率为：95.05% 及 85.00%，P < 0.05，有显著意义。显效率为：54.45%及 44.00%，P>0.05，无显著意义。痊愈率为：22.12% 及 7.00%，P<0.01，有非常显著意义。三者各不相同，可否综合来看，判断甲药疗效是否优于乙药呢？

结论：1. $D_G = -0.2116$，为负值。说明第二组综合疗效小于第一组（低 0.2116）。

表 8-8-6 综合疗效的等级序值法检验

等级（由小到大）	甲药（第一组，参比组）例数 r_1	累加 s	前一级 s 值 s'	该级分值 s 及 s′之和 $s+s'=f$	乙药（第二组）例数 r_2	分值乘例数 $f\times r_2$	得分
无效	5	5	0	5+0=5	15	5×15=	75
有效	41	46	5	46+5=51	41	51×41=	2091
显效	31	77	46	77+46=123	37	123×37=	4551
痊愈	24	101	77	101+77=178	7	178×7=	1246
例数总和	$n_1=101$				$n_2=100$	$F_2=7963$	
平均分值	$m_1=101$（此值恒为其例数）				$m_2=F_2/n_2=7963/100=79.63$		
等级序值 Gradit	$G_1=1.00$（恒为 1）				$G_2=m_2/m_1=79.63/101=.7884$		
参比系数 Ridit	$R_1=0.5$（恒为 0.5）				$R_2=G_2/2=.7884/2=.3942$		
等级序差显著检验	$D_G=G_2-G_1=-0.2116$,				$U=2.60$ ($p<0.01$)		

判断标准：U<1.96 时，P>0.05；U≥1.96 时，P≤0.05；U≥2.58 时，P≤0.01

2. 显著性检验：U = 2.60（> 2.58），P < 0.01，两组间差异有非常显著意义（P<0.01）。

r 为各等级的例数，s 为自上向下累计值，s′为前一级 s 值，f 为该级的分值，F_2 为第二组总分，m_2 为其平均分值，G_1，G_2 为等级序值（Gradit），D_G 为等级序差，R 为参比系数（Ridit）。

等级序值法计算公式如下：

等级序差 D_G：$$D_G=\frac{F_2}{n_1\times n_2}-1 \quad \text{式 (9)}$$

显著性检验（U 值）：$$U=\frac{|D_G|}{\sqrt{(1/n_1+1/n_2)/3}} \quad \text{式 (10)}$$

本例 $D_G=7963/(101\times100)-1=-0.2116$

$$U=\frac{|-0.2116|}{\sqrt{(1/101+1/100)/3}}=2.60\ (^*)$$

U>2.58，故 P<0.01，说明两组综合疗效相比有非常显著意义。

本法与合并排序的 Ridit 法是数学同质的，计算结果完全相同。因只取一组排序，又无小数运算，计算更为简便。如以第二组为参比组，则 $D_G=0.2116$，U=2.6，结论完全一致。有人以为用两组合并值计分将更合理，其实结果也一样，计算上则繁复得多，殊无必要。

第五节 症状缓解情况的统计分析

一、症状缓解率的分析

根据治前出现该症状的人数中，治后缓解者几人，算出缓解率，判断两组差异有无显著意义。由于表中常常出现小于 3 的数据，应注意酌情选用卡方法或 Fisher 直接机率法。

表 8-8-7 症状缓解率分析

症状	甲药组（N=106）治前	治后缓解	缓解率	乙药组（N=62）治前	治后缓解	缓解率	统计方法	统计结果
恶心	26	22	84.6%	23	12	52.2%	卡方法	P<0.05
呕吐	16	14	87.5%	12	6	50.0%	Fisher	P=0.044

表 8-8-7 中，治前治后并不是配对关系，合计人数也不是 106 人，而是治前的 26 人中，治后缓解者 22 人，故缓解率为 22/26＝84.6%。其中 a, b, c, d 是 22, 4, 12, 11, 均大于 3, 可用卡方法计算。呕吐一行的 a, b, c, d 是 15, 2, 6, 6 其中有小于 3 的数据，必须用直接概率法计算，否则易出错误结论（用卡方法计算，$\chi^2=3.1$, P>0.05, 结论错误）。Fisher 直接概率法比较繁复，一般统计书多未作详细叙述。建议参考吴氏环套公式（8）或用 NDST 软件计算。

二、症状缓解程度的分析

有时症状缓解率相差不大，但症状缓解强度则有差别，可用前述等级序值法，按缓解强度的顺序分“恶化，未变，轻度缓解，缓解，完全缓解”五级，得分越高，缓解程度越好。记录治前有该症状的病人中治后各种缓解程度的例数。治前无症状的病例不参予统计，否则这些病例将归入“用药后症状缓解程度未变”一栏，显然不妥。

表 8-8-8 症状缓解程度分析

症状缓解程度	用药组 恶化	未变	轻缓	显缓	全缓	对照组 恶化	未变	轻度	明显	完全	等级序值 G=	显著性检验 U=	统计结果 P值
呕吐	0	6	12	3	0	0	29	2	0	0	−0.66	4.04	P<0.01
恶心	0	10	23	9	3	0	40	6	1	1	−0.62	5.18	P<0.01

第六节 定量指标的计量资料的统计分析

一、计量资料的均数、标准差

计量资料的主要参数为 m（均数，反映数据的集中情况，统计书中用 $\bar{x}$，为了便于在公式中应用，本文取 mean 的首字 m），s（标准差，反映数据的离散情况），n（例数），用计算器即可计算。

$$m=\Sigma x/n,\ s=\sqrt{[\Sigma(x^2)-\Sigma x\times\Sigma x/n]/(n-1)}$$

式（11）

数据应以均数±标准差（例数）“m±s (n)”来表达，在此范围内约含 2/3 的数据。s 值一般小于 m 值，s/m 小于 10%时，说明实验波动小，s/m 大于 30%时，说明波动大。应当指出在下述四种情况中，标准差 s 可以大于均数 m，并不是实验波动大，或计算错误，数据不可靠：

（1）数据偏态（如时间数据）。

（2）数据有正有负（如变化率或变化值）。

（3）数据中有若干个零。

（4）角度资料（如心电轴数据）。

过去临床上曾用均数±标准误（m±Se），标准误恒比标准差小$\sqrt{n}$倍，作图作表比较好看，但这种表达不能反映实验波动，不能提示数据范围，不便检查异常值，也不便比较方差齐性。故新药报批资料及高水平杂志的科研论文中多不主张使用。

二、进行 t 检验前应作的数据检查

计量资料统计方法以 t 检验为常用。但事先应考虑以下三个问题：

1. 有无异常值，应否舍弃　舍弃标准以 Grubbs 法较好。先将异常值（y）包括在内算均数（m）及标准差（s），再按下式计算 T 值，并根据例数（n）查 Grubbs 表（5）

$$T=(|y-m|)/s \qquad 式（12）$$

Grubbs 氏异常值取舍界值表（如 T 小于表中 Tg，y 值不能舍；如 T≥Tg，可考虑取舍）

n	6	7	8	9	10	12	15	20	30	40	50	80	00
Tg	1.82	1.94	2.03	2.11	2.18	2.29	2.41	2.56	2.75	2.87	2.96	3.14	3.21

上表可用 Grubbs-Sun 式近似算为：

$$Tg = 1.41 + 0.93 \times \log(n - 3.3) \quad 式(13)$$

应当指出：所有取舍法均与 s 有关，当 s 很小时、Grubbs 法认为可舍者，不一定非舍不可，应当根据专业知识判断是否舍弃该值。例如：甲药药效是 45±6，乙药是 24，26，22，24，25，24，37。得 m±s=26±5。其中 37 较大，是否舍去？用上法：T=（|37−26|）/5=2.2，大于 1.94。按 Grubbs 法可舍，但参比甲组并从专业上看，37 并不算大，仍可不舍。

2. 有无偏态　最好做正态性检验（药效统计中推荐用 D 检验）。也可粗略地用以下简法：大于均数的例数与小于均数的例数之差，如大于 $2 \times \sqrt{n}$，则肯定有偏态，应改用非参数法（序值法或 Wilcoxon-Mann-Whitney 法）(5-6)，不宜用 t 检验。

3. 有无方差不齐　最好做方差齐性 F 检验。也可粗略地用以下简法。如两组标准差相差一倍以上，则肯定方差不齐，应改用校正 t 检验（t′法），不宜用常规 t 检验。

三、两组计量资料的统计分析

（一）常规 t 检验——两均数的常规统计分析

当资料无异常值，无偏态，又无方差不齐时，无论例数多少或是否相近，均可用下式：

$$t = \frac{|m_1 - m_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2 \times (n_1 - 1) + s_1^2 \times (n_1 - 1)}{n_1 + n_2 - 2} \times \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}},$$

$$f = n_1 + n_2 - 2 \quad 式(14)$$

$t < 0.05$ 时，$P > 0.05$；$t \geq t_{0.05}$ 时，$P \leq 0.05$；$t \geq t_{0.01}$ 时，$P \leq 0.01$。$t_{0.05}$、$t_{0.01}$ 之值可根据自由度（f）查 t 值表，f>10 时，也可用孙宋氏公式（9）简算为

$$t_{0.05} = 1.96 + 2.375/(f - 1.143) \quad 式(15)$$

$$t_{0.01} = 2.5758 + 4.95/(f - 1.66) \quad 式(16)$$

例如：甲组药效为：3，6，4，6，5，4，7；乙组为：9，8，7，9，8，5，9，9，8 算出的 m±s（n）为：5.00±1.41（7）及 8.00±1.32（9）先作数据检查：

1. 异常值检查：甲乙两组经 Grubb 法检验，均无应舍异常值。

2. 偏态检查：甲组大于 5 者 3 例，小于 5 者 3 例，D=3−3=0，小于 $\sqrt{7}=2.6$；乙组中大于 8 者 4 例，小于 8 者 2 例，D=4−2=2，小于 $\sqrt{9}=3$。数据未见明显偏态。

3. 方差的相齐性检查：两标准差（1.41，1.32）相差不到一倍，不能肯定方差不齐。

代入公式（14）

$$t = \frac{|5.00 - 8.00|}{\sqrt{\frac{1.412 \times (7-1) + 1.322 \times (9-1)}{7+9-2} \times \left(\frac{1}{7} + \frac{1}{9}\right)}}$$

$= 2.207, f = 7 + 9 - 2 = 14$

按 f=14 查表或式（15）计算。$t_{0.05} = 1.96 + 2.375/(14 - 1.143) = 2.14$，现在 t 大于 $t_{0.05}$，故 $P<0.05$，差异有显著意义。甲组药效低于乙组。

（二）方差不齐时的校正 t 值法——t′检验，t′法

两标准差相差一倍以上时，说明两组方差不齐，应改用 t′检验，其中 t′仍用 t 公式，但自由度则取下式计算的校正自由度（f′）。

$$f' = (n_1 + n_2 - 2) \times \left(0.5 + \frac{s_1^2 \times s_2^2}{s_1^4 + s_2^4}\right)$$

式（17）

例如，甲组药效之 m±s（n）为 5.00±1.41（7），乙组为 8.00±0.60（9）。两组标准差相差一倍以上，说明方差不齐，用上式计算 t′，f′。

$t' = 5.79$。$f' = (7 + 9 - 2) \times (0.5 + 1.41^2 \times 0.6^2 / (1.41^4 + 0.6^4)) = 9.45$

$t_{0.05}' = 1.96 + 2.375/(9.45 - 1.143) = 2.24$，$t_{0.01}' = 2.5758 + 4.95/(9.45 - 1.66) = 3.21$

现在 t′大于 $t_{0.01}'$，故 $P<0.01$，两组差异有非常显著意义。

（三）数据偏态时的非参数法——序值法，Wilcoxon-Mann-Whitney 改进法[4]

（1）取任一组，按奇数序列（1，3，5…）排序，序号即其序值。其平均分（M_1）恒为例数（n_1）。

（2）另一组（不必排序）参比前组序值给以计分，数据相同者给同分，与几个数据相同者给其平均分，数据不同者按较小数据的序值加一给分，或按较大数据的序值减一给分。该组序分之和，即该组总分（F_2），例数为 n_2。

（3）序值法公式：

等级序差 D_G：$$D_G = \frac{F_2}{n_1 \times n_2} - 1 \quad 式(18)$$

$$U = \frac{|F_2 - n_2 \times n_1| - 0.887}{\sqrt{n_1 \times n_2 \times (n_1 + n_2 + 0.774)/3}}$$

式（19）

$U < 1.96$ 时，$P > 0.05$；$U \geq 1.96$ 时，$P \leq 0.05$；$U \geq 2.58$ 时 $P \leq 0.01$，

本法计算结果与 Wilcoxon-Mann-Whitney 法完

全一致，后者要查专表，计算较繁。序值与等级序值法原理相同。由于计量资料多为小样本，故用了0.887及0.774二个校正常数，例数大于30时，校正常数对U值影响很小，无论大小样本均可使用。例算参看下节。

（四）有不定值的资料——序值法或数据转换

有不定值的资料如：时间型资料（存活时间，药效呈现时间）及小于40单位，大于20秒，超过150mg等。这类资料多为偏态，可用非参数统计序值法。也可在资料处理上做少许牺牲，将不定值设为某固定值，酌情作对数转换（$x' = \log(x+1)$，加1是避免 $x=0$ 时，x' 无意义），或倒数转换（$x' = 1/(x+0.5)$），转换后如数据基本常态，再进行两组常规t检验。

例如：甲组药效为22，23，23，26，34，38，41，>80；乙药为 数据，现用序值法计算。

1. 任一组排序	甲组数据：22	23	26	26	34	38	>80,					$n_1=7$
2. 按奇数给序值	序值：1	3	5	7	9	11	13					$m_1=7$
3. 另一组不必排序	乙组数据：>80	34	26	35	47	38	>80	45	>80	41,		$n_2=10$
4. 参比上组记分	记分：13	9	6	10	12	11	13	12	13	12,		$F_2=111$

$D_G = 111/(7\times10) - 1 = 0.586$，为正值，说明乙组作用较强。

$$U = \frac{|111 - 7\times10| - 0.887}{\sqrt{7\times9\times(7+9+0.774)/3}} = 2.13$$

$U>1.96$，故 $P<0.05$，两组差异有显著意义。

（五）有配对关系或时序关系的资料——变化率，变化值的使用

配对关系是指给药前后的数据，左右肢用药的数据，或配对交叉设计等，时序关系是指给药前，给药后一小时，给药后二小时等数据。这类资料的特点是数据有对应关系（每一病例有对应的二个或多个数据）。统计时应计算每例配对数据的变化率或变化值，再计算其均数及标准差，然后进行用药组与对照组的组间t检验。

变化率或变化值的选择，应按专业知识而定，变化程度与原先水平有关者（如血糖，血脂等），宜用变化率。关系不大者，可用变化值。一般认为变化率更为可取。

$$变化率 = (给药后数据 - 给药前数据)/给药前数据 \quad 式(20)$$

这类资料的统计处理常有误用现象。以下几点尤应注意。

（1）不要随便对给药组进行用药前后的配对t检验。因未考虑对照组的变化情况，失去了对比的基础。对于自愈性疾病更易得出错误结论。

（2）不要随便用给药后实测值进行组间t检验。因为未考虑对应关系，未使用治疗前后的变化信息。例如，给药前数据是2，3，4，给药后对应为4，6，5或6，5，4，以用药后实测值算均为5±1，以变化率算则为0.75±0.43及0.83±0.76；以变化值算为2±1及2±1.73，结果并不相同。变化率或值是有正有负的，故s可以大于m。判断疗效的关键应当是"给药组的变化情况是否比对照组强，差异有无显著意义"。只有在无法得到给药前数据时，或分析用药后是否恢复到正常水平时，才用给药后实测值与正常值对比。

请参看下表8-8-9。

表8-8-9 可见实测值与变化值，变化率的统计结果

组别	例数	治前	治后实测值	治后变化值	治后变化率（%）
甲组	25	85±19	81±16	-4.0±6.2	-5.6±5.5%
乙组	25	73±28	75±21	1.7±8.8	1.9±7.9%
组间t值		1.77（-）	1.14（-）	2.65（+）	3.90（*）

- P>0.05；+ P<0.05；* P<0.01

四、多组计量资料的统计分析——t值法两两对比

药效统计中多组资料的组间两两对比，宜用两组t检验。理由如下：

卫生统计中常用方差分析及q检验，其分组多是自然存在的（如血型分A，B，AB，O），方差分析是分析组间（血型）变异与组内变异（四型的复合误差）相比，差异是否有显著意义。q检验中以组内误差（四型的复合误差）为分母，A型，B型两组对比时，是分析A，B两者均数的差别比组内误差大多少倍。在卫生统计学中是完全正确的。

药效统计则不然，其分组是自行设定的，阳性组与阴性组自然应有显著差异，否则就不成为阳性对照了，其次，两组（新药与阴性组）对比时，是检验两组来自同一总体的概率有多大，不应受其他组的影响。因此分母应是甲乙两组的复合误差，而不应是甲乙丙丁…等所有组的复合误差（方差分析的组内变异），统计结论也只对甲乙两组而言，不存在概率增大的问题，因此宜用 t 值法。如用 q 法则新药与安慰剂对比将受另一阳性药影响，若是阳性药用吗啡时，得“$P<0.05$，新药比生理盐水好”；阳性药用消炎痛则得“$P>0.05$，新药与生理盐水差异无显著意义”，这在逻辑上也是说不通的。

因此，在药效统计分析中，多组资料的组间两两对比，建议用 t 检验，不用 q 检验。

五、多批（多中心，多单位）计量资料的统计分析——析因 T 检验

临床药理研究常在多中心、多医院进行，通常的做法是将各院资料合并计算，殊为欠妥。因为未考虑批（院）间变异，相当于把几批实验视同为一次完成的实验，违背了统计学原则。按理应算出总变异，批间变异，组间变异及残余误差，再做方差分析及 F 检验。应当指出，F 值的算式中分子是组间变异的均方，分母是残余误差，也即在总变异中析除批间变异及组间变异的残余部分，它反映了个体差异的真实情况。如将各批数据简单合并，未剔除批间变异，分母势必增大，F 值随之减小，不仅不合理，而且统计效率也受到损失。

方差分析及 F 检验的计算，要调用各医院每例病人的原始数据。实际上在多批两组对比时，用“析因 T 检验法”，不调用数据，也能由各院所报资料直接算出析除批间变异的 F 值。其计算原理及计算结果与方差分析 F 检验完全一致。在两组对比时，F 值的平方根即 T 值，F 检验可用于多组资料，t 检验则用于两组对比，本法可剔除批（院）间变异因素，故称“析因 T 值”。适用于多批或多中心资料的两组分析，统计效率较高，又符合统计学原则。

对于多批多组的资料，基于前述药效统计中多组资料宜作 t 检验两两对比的理由，建议将参与对比的两组多批资料分别进行方差分析 F 检验或析因 T 检验。

表 8-8-10　析因 T 检验三个医院进行 A，B 两药的临床试验结果

	A 药组	B 药组	AB 差	t 值	统计结果
甲医院	38.4±4.2（40）	36.0±3.8（30）	2.40	2.45	P<0.05+
乙医院	35.9±4.8（41）	34.6±4.3（25）	1.30	1.11	P>0.05−
丙医院	25.8±3.7（34）	24.0±3.1（22）	1.80	1.89	P>0.05−
合计	33.78±6.80（115）	32.11±6.41（77）	1.67	1.71	P>0.05−

合并后，例数虽增多，但因混有批间变异，标准差变大，仍未达 $P<0.05$ 水平。析因 t 检验法的计算只要用三个医院各两组的均数，标准差及例数，公式如下：

$$T=\sqrt{G\times f/(A+B-G)}，自由度 f=N_1+N_2-C-1（C 为医院数）\quad 式（21）$$

如做方差分析，F 值以组间变异的均方（G）为分子，以残差均方为分母（即 $(A+B-G)/f$，两组时，$F=\sqrt{T}$，则 F 值可表达为：

$$F=\frac{G}{(A+B-G)/f}\quad 式（22）$$

式中的 A，B，G 可用列表法计算，参看下表及其中 A，B，G 的计算。

$$A=\Sigma[s^2\times(n-1)]\quad 式（23）$$

s，n 为所有各组的标准差及例数。先算再加。

$$B=\Sigma[(m_1-m_2)^2/(1/n_1+1/n_2)]\quad 式（24）$$

n，m 为各院的例数及均数，下注为组号。先算再加。

$$G=(M_1-M_2)^2/(1/N_1+1/N_2)\quad 式（25）$$

N，M 为总例数及总均数，下注为组号。

代入公式：$C=3$，$f=115+77-3-1=188$

$$T=\sqrt{\frac{128.16\times188}{3125.66+168.27-128.16}}=\sqrt{\frac{24094.08}{3165.77}}$$

$$=\sqrt{7.61}=2.76，t_{0.01}=2.60\quad P<0.01$$

如计算 F 值，$F=128.16/(3165.77/188)=128.16/16.84=7.61$，$F_{0.01}(1,188)=6.76$，$P<0.01$，结果相同。其中分子 $G=128.16$ 即组间变异的均方，分母 16.84 即残差的均方。

本例经析因T检验，$T=2.76$，$P<0.01$，有

医院	第一组			第二组			A	B
	m_1	s_1	n_1	m_2	s_2	n_2	s^2（n－1）	$(m_1-m_2)^2$/（$1/n_1+1/n_2$）
甲	38.4	4.2	40	36.0	3.8	30	687.96②＋418.76③	98.74④
乙	35.9	4.8	41	34.6	4.3	25	921.60＋443.76	26.25
丙	25.8	3.7	34	24.0	3.1	22	451.77＋201.81	43.28
总计	N1＝115 M1＝33.784①			N2＝77 M2＝32.117			3125.66（A） G＝（33.784－32.117）^{2}/（1/115＋1/77）＝128.16	168.27（B）

①M1＝（38.4×40＋35.9×41＋25.8×34）/115＝33.784；②687.96＝4.2^2×（40－1）；③418.76＝3.8^2×（30－1）；④98.74＝（38.4－36.0）^{2}/（1/40＋1/30）

非常显著意义。可见扣去批间变异，计算虽稍繁，但统计理论上是合理的，统计效率上是有利的。

第七节 临床研究中量效关系分析

疗效随药物剂量而变，是证明疗效确实来自药物的最好依据。基础药理研究可进行量效曲线分析。临床药效研究因剂量分组数较少，则多做量效相关性分析（量效依赖性分析）。

有人认为大小剂量组差异有显著意义就有量效相关性。有人以相关系数（r）大于0.9为准。有人用各组均数作相关显著性检验，以有显著意义（P＜0.05）为据。还有人认为不做量效曲线分析，就谈不上量效相关性。以上看法均有不妥，正确的方法有三：

一、量效曲线分析

本法适用于多剂量组的情况，临床药理研究中比较少用，仅简述如下。

药物剂量（一般取对数剂量）与药效强度的关系多为S型曲线，应先使之转换为直线，再作直线回归分析。转换原则是：药效强度以阳性率为指标者，作机率单位（Probit）转换；药效强度以占最大强度的百分比为指标者，作逻辑单位（Logit）转换。计算出直线回归方程式，回归系数（b）及其标准误（Sb），用t检验证明回归系数（b，即直线斜率）有显著意义时（P＜0.05），可认为药效强度与药物剂量有明显的量效关系。

$$t_{(b)}=b/S_b,\ f=n-2 \qquad 式（26）$$

二、两步显著性检验

第一步，要证明较大剂量组药效比较小剂量组强，且有显著意义（P＜0.05）。

第二步，要证明该小剂量组药效比阴性对照组强，且有显著意义（P＜0.05）。

只有同时符合以上两个条件者，才能认为药效有剂量依赖性。本法看似简单，但达到此要求并不容易。如果只凭第一步就下结论，实际上是单凭一个有效剂量组就做出了量效关系的结论，这显然是不妥的。

三、散点相关显著性检验

将每对实测的剂量-效应数据作散点图，并计算相关系数（r），做显著性检验。

$$t_{(r)}=r/S_r=r\times\sqrt{(n-2)/(1-r^2)},\ f=n-2, \qquad 式（27）$$

本法简便实用，效率也高。三个剂量组，每组有10个数据，就有30个数据点，自由度（f）为28，有时相关系数并不大，也能得到P＜0.05的结论。反之，如误用均数点进行相关分析，则n＝3，自由度（f）为1，$t_{(0.05)}$＝12.7，非常大，既使r＝0.995，算出$t_{(r)}$＝9.96，仍达不到显著水平，统计效率损失很大。

第八节 临床研究中等效性分析

临床研究中要证明两药或两种疗法效果相近，应采用双向单侧t检验。绝对不能单凭P＞0.05就做出‘两药等效’的结论。

双向单侧t检验要求先在专业知识指导下规定出等效的标准，即A药药效在参比药效加减多少百分比范围内才可认为等效。通常，生化指标取±5%，生理指标取±10%，药代动力学指标取±20%，也可根据专业知识而定。如取±10%为等效标准，即：A药药效在95%概率下应处于参比药±10%（90%～110%）范围内，向下应高于参比药的90%药效，且有显著意义，P＜0.05（只考虑高于该限是否显著的问题，故属于单侧t检验）。向上应低于参比药的110%药效，且有显著意义，P＜0.05，（只考虑低于该限的问题），故称“双向

单侧 t 检验”。原法计算颇繁，现提出一种较简便实用的“等效界值法”，介绍如下：

等效差值 $L=Ms\times D-T\times Se$　　式（28）

判断：两组均数之差小于 L，可认为等效（$P<0.05$），否则不能认为等效。

等效区界 $Q=Ms\pm L=Ms\pm(Ms\times D-T\times Se)$　　式（29）

判断：待试药药效在 Q 的范围内，可认为等效（P，0.05），否则不能认为等效。

式中 D 是等效性检验标准，一般取 10%（即 D=0.1），Ms 是参比药均数，T 是自由度（f）为 n_1+n_2-2 的单侧 $t_{0.05}$ 值，Se 是两组的复合标准误，也即常规 t 检验的分母。

$$t=\sqrt{\frac{S_1^2\times(n_1-1)+S_2^2\times(n_2-1)}{n_1+n_2-2}\times(\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2})}$$

式（30）

T 为单侧 $t_{0.05}$，可按下式近似简算：

$t=1.644+1.65/(f-0.75)$　$f=n_1+n_2-2$　　式（31）

〔例 1〕：已知 A 药药效为 94±7（10），参比药为 100±8（10），均数差为 6，经 t 检验：

$t=(|M_1-M_2|)/Se=(|94-100|)/3.36=1.79$，$P>0.05$，无显著意义。

设等效标准为 10%，即 D=0.1，已知 Ms=100，f=18，Se=3.36，(即上式的分母 3.36)，代入公式。

单侧 T 值　$T=1.644+1.55/(18-0.75)=1.734$

等效差值　$L=100\times0.1-3.36\times1.734=4.17$，（差值 6 大于 4.17，$P>0.05$，不能认为等效）

等效区值　$Q=100\pm4.17=95.83-104.17$（94 在该范围之外，$P>0.05$）

结论都是 $P>0.05$，不能认为两药效。可见 t 检验时 $P>0.05$ 并不能证明两药等效。

〔例 2〕：已知 A 药药效为 64±3（20），参比药为 60±2（20），均数差为 4，经 t 检验：

$t=(|M_1-M_2|)/Se=(|64-60|/0.81=4.94$，$P<0.01$，有非常显著意义。

设等效标准为 10%，即 D=0.1，已知 Ms=60，f=38，Se=0.81，（即上式的分母 0.81），代入公式。

单侧 T 值　$T=1.644+1.55/(38-0.75)=1.686$

等效差值　$L=60\times0.1-0.81\times1.686=4.64$，（差值 4 小于 4.64，$P<0.05$，两药等效）

等效区值　$Q=60\pm4.64=55.36-64.64$（64 在该范围之内，$P<0.05$，两药等效）

结论是 A 药药效在参比药等效范围内（$P<0.05$）。可见 t 检验时 $P<0.01$ 并不能否定两药等效。

第九节　临床研究中不良反应的统计分析

临床药理研究中不良反应的对比是一重要内容。统计时应记录各组发生不良反应的总人数，计算不良反应总发生率，再按不良反应的类别，计算各反应的发生率。

表 8-8-11　不良反应统计表

不良反应	甲药组（100 例）				乙药组（52 例）				统计方法	统计结果
	治前	治后	发生数	发生率	治前	治后	发生数	发生率		
头痛	0	6	6/100	6.0%	1	5	4/51	7.84%	卡方法	P>0.05
头晕	10	19	9/90	10.0%	9	11	2/43	4.65%	Fisher	P=0.03
总人数	12	23	11/88	12.5%	10	20	10/42	23.8%	卡方法	P<0.01

请注意：

（1）一位病人可发生几种不良反应，因此各反应发生人数之和并不是总发生率。

（2）发生率为“治后发生数/治前无该反应人数”。有些不良反应（如失眠，头晕）少数病人用药前就已存在，统计时应扣去这些病例。例如 100 例中原有头晕 10 人，用药后头晕 19 人，头晕发生率是（19-10）/（100-10）=9/90=10%，不是 19/100=19%，也不是（19-10）/100=9%。

（3）不良反应发生率主要用卡方法统计，但有时发生例数少，四格表中出现 0，1 或 2 时，应改用直接概率法。

（孙瑞元）

参考文献

1. Pocock SJ. Clinical Trials. John Wiley & Sons, Chichester 1987. p. 82～82, 125
2. Geigy D: Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, New York, 1970. p. 28
3. Machin D & Campbell MJ. Statistical Tables for the De-

sign of Clinical Trials. Oxford: Blackwell, 1987. 18~22

4. 孙瑞元．定量药理学．北京：人民卫生出版社，1984. 62~116，234~237
5. 杨树勤主编．中国医学百科全书-医学统计学．上海科技出版社，1985.4，44~52，89~99
6. 郭祖超主编．医用数理统计方法．人民卫生出版社，1988.92~118，307~334，772~802
7. 卫生部药政局．新药（西药）临床研究指导原则汇编. 1993.4~6，168
8. 吴敏毓．直接概率法的环套公式．中国卫生统计，1987，4(3):17
9. 孙瑞元，宋建国．求算 t 值的经验公式．中华医学杂志，1981，61(7):126
10. Schuirmann DJ. Two one sided test. J of Parmakinetics & Biopharmceutics, 1987, 15 (6)
11. 孙志民，等．临床研究中等效性分析---等效界值法．临床药理学杂志，1996，6(2):116

第九篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

临床流行病学

王家良

1933年出生，湖北枝江人。1960年毕业于华西医科大学医学系本科。1982年留学于加拿大McMaster大学，获科学硕士学位(M. Sc.)。现为华西医科大学第一临床医学院内科及临床流行病学教授、国际临床流行病学网(INCLEN)地区培训和资源中心主任。为我国临床流行病学的主要创建者。任International Clinical Epidemiology Network，INCLEN委员会委员、中国临床流行病学网主任委员及中华医学会临床流行病学分会首任主任委员。

主编“临床流行病学——临床科研设计、衡量与评价(医师文库)”和“临床科研设计指南”等专著，以及在国内外发表学术论文数十篇。获国家级一等优秀教学成果奖及全国优秀科技图书二等奖和部省级优秀科技成果一、二、三等奖七项，国际上亦受高度评价。由于在医学教学、科研和医疗、特别是对推动临床流行病学在我国的发展以及学术建设方面作出了十分出色的贡献，因而荣获全国优秀留学回国人员及卫生部有突出贡献的中青年专家的称号，并获国务院有突出贡献的政府特殊津贴。

第一章 绪 论

临床流行病学（clinical epidemiology）是一门新兴的临床医学基础科学（a basic sicence for clinical medicine），是临床医生从事临床医学科学研究和指导临床诊断和防治疾病实践过程中十分有用的学科。本学科在我国仅有十余年的历史，其发展很快，并且证明了它的强大生命力，对促进临床医学的现代化有着重要意义。

第一节 本学科的历史与现状

自本世纪30年代John R.Paul提出临床流行病学以来，经历了30多年，通过了Feinstein A.，Sackett D.L.等辛勤奋斗，在临床研究和医疗的实践中，创造性地将流行病学及卫生统计学的原理和方法，有机地与临床医学相结合，发展和丰富了临床研究的方法学，从而深化了对疾病发生、发展和转归整体规律的认识，提高了对疾病诊断和治疗水平，并创建了现代的临床流行病学。

80年代初，在美国洛氏基金会卫生部主任Dr.Kerr White和Dr.Scott B Halstead等的发起和支持下，于1982年建立了国际临床流行病学网（international clinical epidemiology network, INCLEN），在美国、加拿大和澳大利亚建立了五个一级国际临床流行病学资源和培训中心（International Clinical Epidemiology Resource Training Centre, ICERTC），为世界部分国家的著名医科大学培训了大量的临床流行病学的高级专业人材，并在18个国家的27所有名的医科大学建立了临床流行病学组（clinical epidemiology unit, CEU），担负着本地区或本国的人材培训和研究工作。由于工作出色，成绩卓著，有的CEU已经或正式升格为地区性的二级临床流行病学资源和培训中心（regional clinical epidemiology resource training center, phase Ⅱ），包括我国的华西医科大学及上海医科大学的两个CEU在内。INCLEN的宗旨是："在最可靠的临床依据和最有效使用卫生资源的基础上，促进临床医学实践，从而致力于改善人民健康。为达此目的，本工作网内的各国临床医生、统计师及社会学家要共同奋斗，以建立和维持最佳的医学研究和医学教育的能力和水平，这些是致力于改善人民健康的最重要的条件。"

国际临床流行病学的蓬勃发展，已为世界卫生组织及医学界所重视和支持，已经和正在对医学事业的发展产生巨大的影响，毫无疑问，在不久的将来，将会看到本学科对临床医学革新的巨大作用。

在我国卫生部的领导下和支持下，通过世界银行的卫生教育贷款项目，以及在洛氏基金会和INCLEN的大力支持下，1983年在我国华西医科大学、上海医科大学、广州中医学院建立了三个"设计、衡量、评价（DME）"的国家培训中心，十多年来，为国内培养了大量的专业人材，现在华西医科大学和上海医科大学成立了INCLEN的二级临床流行病学培训中心，正为我国培养高级专业人材。二十余所卫生部部属及部队、地方重点医学院校相继建立了临床流行病学教研室或教学组，对临床本科和研究生开设了临床流行病学课程，取得良好的教学效果，培养了高质量的医学人才；他们编著了本学科的学术专著和系列教材，打下了本学科的学术基础；加强了临床科学研究，组织了多次全国性学术会议，进行了广泛的国际和国内的学术交流，提高了本学科的学术水平，同时取得了丰硕的优秀教学和科研成果，对我国临床医学的发展起到了良好的推动作用；在1989年建立了中国临床流行病学网（CCEN），在1993年建立了中华医学会临床流行病学学会，对本学科的发展打下了良好的组织基础。实践证明，本学科是在80年代我国医学领域中成长起来的有生命力的幼苗，它的不断成长和壮大将对我国的医学事业作出应有的贡献。

第二节 本学科的特色和任务

一、临床流行病学的学科基础是临床医学

本学科以临床医学为基础，将现代卫生统计学及流行病学、社会科学及卫生经济学等有关方法学与临床医学有机地相结合，采用现代临床医学研究的科学方法研究危害人体健康的重要疾病的病因、危险因素、诊断、防治及预后等规律。目的在于提

离临床医学的诊治和疾病预防水平，促进临床医学的进步。因此，本学科不受临床不同学科或专业的限制，其理论原则和方法可广泛应用于临床各专业，故具有普遍的意义。

二、临床流行病学工作者必须是临床医师

由于临床流行病学家必须在自己的临床研究和诊治实践中不断创新临床研究方法学和促进本学科的发展，从而不断地提供新成果供临床应用，所以，临床流行病学工作者首先必须是不脱离临床实践的具有良好临床基础的临床医生。

三、本学科的研究对象是病人及其群体

本学科的研究对象是以患病的个体病例为基础，扩大到被研究或诊治的疾病之各种类型及病程的相应群体，将临床医学从医院内的个体病人诊治，扩大到社会人群的疾病诊断与防治，此系本学科“流行病学”的特征。这样就突破了传统的临床医学局限医院内的框框，使医院内与人群中对疾病的诊治研究相结合，无疑对疾病的早期发现与防治以及对整个疾病发生、发展和转归规律的认识会有重要意义。

四、本学科的精华是力求研究结果的真实可靠性

临床流行病学的精华还在于强调在临床医学研究中，应用科学的方法，排除各种偏倚、干扰因素的影响，确保研究结果的真实性（validity）和研究结论的科学性，促进临床经验医学向临床医学科学的飞跃。

上述四点是本学科的特色，正如著名的国际临床流行病学创始人之一的大卫·萨克特博士(Dr. D. L. Sackett）指出的，临床流行病学家要具备丰富的基础医学知识，在临床医学实践中善于破旧立新，用临床研究中创立的新方法和新知识，指导临床医疗和教学实践，解决临床疾病的诊治问题，发展临床流行病学，促进临床医学现代化，否则，这门学科就会成为教条而凋萎。

第三节 本学科研究的方法学

本学科研究的对象是病人及患病的群体。由于患者临床特点、病程、心理状态和社会经济地位等各异，就构成了不同的疾病或同一疾病不同患者的临床状况的复杂性。

临床研究及诊断的资料来源是患者的病史、体检发现的阳性及重要阴性体征、实验及某些特殊检查的结果，这些资料的获得又来源于多种专业部门和人员，对病史的收集整理是否符合实际，体征是否准确，实验等检查结果是否真实可靠，都直接关系到临床研究和诊治的质量。面对着病人的复杂临床状况以及多源性的临床资料，如果没有科学的方法来识别及防止各种偏倚因素的干扰，那么就很难保证临床研究结果和诊治疾病的科学性和可靠性。

传统的临床科研或经验总结，往往利用的是现存资料，由于受资料质量的限制，本身就制约了临床医学的研究水平，这就是问题的症结所在。不解决这类问题，就很难使临床科研产生质的飞跃。对此，于70年代起产生并逐渐发展了临床流行病学的方法学。

临床流行病学的方法学，归纳起来称之为临床医学研究的设计、测量与评价（design、measurement and evaluation on clinical research, D.M.E.）。它有着十分丰富的内涵。

一、设计（design）

1. 要根据不同性质的临床研究课题，在注重科学性和可行性的前提下，抉择相应的设计方案（表 9-1-1）。

2. 研究对象的正确诊断　研究的对象，一定要符合临床公认的诊断标准，同时按课题设计的具体要求，确定具体对象的纳入标准及排除标准，这样，就会确保研究对象的可靠性。

3. 样本含量的估算　要根据有关研究设计的假设条件以及容许的Ⅰ型错误及Ⅱ型错误的水平，计算合适的样本需要量，以防样本量不足而造成假阴性的错误结论；同时又可避免样本量过多导致不必要的资源及时间的消耗。

4. 试验措施要有创新性　试验措施要有创新性或有某种特殊性，要有科学依据，否则就没有多大的试验价值。

5. 确定试验观察的期间要合适　临床试验观察的期间，要根据试验终点的设计指标而定，如终点指标是痊愈、死亡、有效、无效等，那么大多数试验对象达到终点需要的时间即定为试验观察期间，它的确定要有生物学及临床的试验依据。观察过短易致假阴性结论，过长也可致资源的浪费。

表 9-1-1　依不同性质的研究课题抉择不同的研究方案

研究的性质	备选方案	论证强度	可行性
病因/危险因素 (causation/ risk factor)	一随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)	++++	---
	一队列研究 (cohort study)	+++	+++
	一横断面调查 (cross-sectional study)	+	+++
	一病例对照研究 (case-control study)	+	++++
	一叙述性研究 (descriptive study)	±	++++
防治性研究 (prevention treatment)	一随机对照试验 (RCT)	++++	++
	一交叉试验 (cross-over study)	++	++
	一前后对照试验 (before-after study)	+	++
	一病例对照研究 (case-control study)	+	+++
	一叙述性研究 (descriptive study)	±	++++
预后研究 (prognosis)	一队列研究 (cohortstudy)	+++	++
	一病例对照研究 (case-control study)	+	+++
	一叙述性研究 (descriptive study)	±	++++

6. 要有识别和防止偏倚因素干扰的对策　由于临床研究的复杂性,在研究的全过程的各个环节,不可避免地存在着各种偏倚因素的干扰,可以说整个研究的过程都是排除干扰力争求真的过程,因此在设计中要估计研究中可能存在的偏倚影响因素,要有具体的防止和排除干扰的对策,确保研究结果真实可靠。

7. 要正确地应用统计学分析的方法　在研究设计中，根据可能的预期结果及其相关资料，考虑正确地采用有关统计学的分析方法。临床研究的资料是丰富多彩的，有定量的、定性的，也有等级的；有的是配对的，有的是非配对的；有的研究结果需要多组比较，也有的仅两组间的结果相比较；有的是需要作单因素分析，也有的需要作多因素的分析；总之，不同质的研究资料，应采用不同的统计学方法，予以分析比较和评价，这对于提高研究质量是很重要的。

由于计算机统计软件的广泛应用，为临床医学工作者提供了十分有用的统计学工具。对临床医生而言，统计学的分析已再也不是望而生畏的了。

上面的七点，在科研设计方案中应加以充分考虑，为了突出理论联系实际的原则，在本篇各章中将会逐步地加以阐述。

二、测量

当某种致病因素接触人体后，往往可以引起人体致病；当某种药物或治疗措施用于病人治疗后，往往会发生治疗效应。这些致病因素的致病或药物的治疗效应，需要采用一些方法和指标来发现和测量，以作为诊断和治疗效果的依据。为了准确地作到对效应的测量，宜注意下列几点：

1. 试验的措施一定要有反应性和可度量性　试验性的致病因素或治疗的药物，其本身要有致病的或治疗的作用，而且这种作用要能客观地反应出来并被临床及实验室等检查方法及指标量度。反之，如果试验措施本身的反应不明显就没有多大的测量价值了。

2. 测量的方法要求有良好的敏感性和特异性　当致病或治疗效应发生后，采用的测量方法要有良好的敏感性以便于发现，并有良好的特异性以便于确定，否则，有发生漏诊（测）或误诊的危险。

3. 测量指标的判断标准和临床意义要明确　测量临床效应的指标，归纳起来有定量的标准（如像实验室的生化指标、血压测量等等），也有定性的指标（如病人主观症候的感觉状态—像疼痛的减轻等等）。这些指标所获得的数据及程度，必须要有临床意义及确实公认的判断标准，如有效、无效以及恶化等，予以量度；至于死亡、痊愈或病残，则属于临床最终效应的硬指标。

三、评价

临床研究的结果究竟是否真实可靠？有多大的临床价值？是否对疾病的诊治和预防实用？其费用患者是否可以承受等等，都是研究者和临床医生对研究成果的评价或作出应用决策时，应予考虑的重要原则。

在评价的内容方面着重三点：

1. 临床意义的评价　通过临床的研究与实践，建立在临床科学证据（evidence-based medicine）基础之上而总结出整套关于病因、诊断、治疗与预后等严格评价（critical appraisal）的标准和方法，并用于指导分析和评价临床研究内容和结果的真实性、可靠性和临床意义。

2. 研究结果的统计学分析和评价　如果研究的结果具有临床意义的话，那么必须应用正确的统

计学方法对结果进行显著性检验，以评价临床差异的真实程度，即肯定结果的真阳性、真阴性的机率以及检验效能的水平。当某种研究结果既有临床意义，又有统计学的差异显著性时，即能作出肯定性的结论；如仅有临床的显著意义而统计学差异不显著者，不能因此而否定临床的意义，此时应计算Ⅱ型错误和检验效能的水平。

3. 研究结果的卫生经济学的评价 临床医学研究的结果应对其社会效益及经济效益进行评价，应用卫生经济学的原则方法进行分析，计算其成本-效果(cost-effectiveness)，成本-效益(cost-benefit)，以及成本-效用(cost-utility)比较和评价，肯定那些少花钱多办事和办好事的临床研究成果，使之能推广应用。

第四节 本学科对临床医学的作用和价值

一、为临床医生提供鉴别真伪成果的原则与方法

丰富多彩的新药、新疗法、新诊断不断地问世，并涌向临床医学领域。有的确实可以提高临床诊治水平，促进临床医学水平的进步；有的非但无效，反而给患者带来严重的不良反应。因此，临床医生如何从新的成果中去鉴别真伪，去伪存真以提高自己临床诊治水平，对此临床流行病学将会提供对疾病病因、诊断、治疗及预后的一系列评价的原则与方法。

二、为临床医学的研究提供科学的研究方法

临床流行病学家，紧密地联系医学实践，创造性应用流行病学和卫生统计学的原理和方法，不断地丰富和发展临床科研的方法学，按照临床流行病学效应环的原理，首先通过调查了解有关疾病的发病率、病死率、病残率以掌握为害人类健康的主要疾病，针对它们发病的病因和危险因素，采取有效的防治措施，并不断地总结其效率和效果，予以综合评价和不断地改进，再付诸实践，最后验证疾病危害人类健康减轻的程度（图 9-1-1）。在这样一个循环效应下，要不断地创造新方法、新经验、新措施、新成果，服务于临床医学。

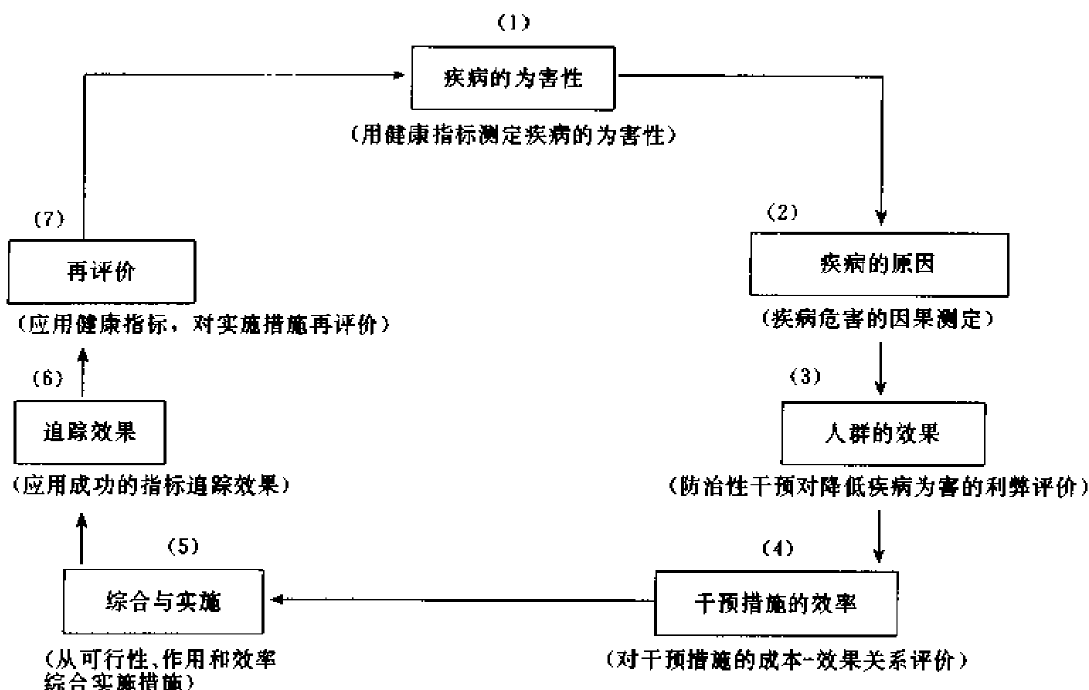


图 9-1-1 临床流行病学效应测量环

三、服务于医学教育，培养高质量的人才

临床流行病学的精髓是培养医学生的科学思维，从而为今后从事研究工作打下基础。因此，对医学生开设了临床流行病学的科研设计课程，着重学习临床科研的基本理论、基本知识和基本方法，通过理论联系实际，提高学生鉴别真伪的批判能

力，这对培养高质量的医学生、发展临床医学具有重要的战略意义。

临床流行病学是临床医师在医学实践中从事科研、医疗及教学的十分有用的工具和科学的方法。学习、掌握和创造性的应用它，将会更加开阔自己的视野，活化自己的思维，改进临床工作的质量，提高自己学术水平。这就是临床流行病学作为临床基础学科的实质。

（王家良）

参考文献

1. 王家良主编．临床流行病学一临床科研设计、衡量和评价．第一版．上海：上海科技出版社，1990.1～6
2. Inclen：Inclen annual report，1994.1～5
3. Sackett D L，et al.Clinical epidemiology-A basic science for clinical medicine.2nd ed.Boston：Little Brown，1992
4. Evidence-based medicine working group.Evidence-Based Medicine.JAMA，1992，268(17):2420～2425
5. Vines G.The rise of evidence-based medicine.Goodbye to the dinosaurs.Odyssey，1995，1(3):2～7

第二章 病因的研究与评价

病因学的研究，关系着疾病的正确诊断、有效地预防和治疗，同时对估计患者的预后也是十分重要的。

对于病因及危险因素的研究，需要多学科的协作才能获得科学的结论。然而，临床实践是病因学研究的重要基础之一，因此，学习和掌握病因学的研究方法和评价的原则，对临床医师有着重要的意义。

第一节 病因与危险因素的基本概念

一、病因及病因学

病因系指机体外环境中存在的有害的生物、物理、化学、社会等因素或人体本身的不良的心理因素及遗传缺陷，当其作用于人体并引起致病效应者，称这类因素为病因，或称作致病因素。

病因学系研究人体暴露于致病因素后，在机体内外环境综合影响下，导致其发病的机理的科学。

病因的致病是十分复杂的，首先涉及的是病因的致病特性及其致病力的强度；其次是机体的健康状态，尤其是防御免疫机制及其功能是否健全，而患者的心理状态和社会环境因素的影响在发病中的作用也不可低估。这就导致了现代医学从单一的生物学模式向社会心理-生物医学模式的转化。

二、病因的致病效应

（一）单病因致病

单病因致病指的是某一种病因作用于机体时就可以引起某一疾病的发生。例如：结核杆菌引起的结核病；肝炎病毒引起的病毒性肝炎；某一特定的基因缺陷就可能引起特定的遗传病，例如海洋性贫血等。这类病因通常具有特异性，且多属生物学的致病因素。

然而，即使是生物性的致病因子，也不一定都是单病因致病。例如，溶血性链球菌感染可引起猩红热发病，但又与风湿热、肾小球性肾炎的发病相关。

（二）多病因致病

多病因致病指的是某一疾病的发病与多种致病因素有关。例如原发性肝癌的发病，可能为乙型肝炎病毒感染所致，也可能与食入污染了黄曲霉素的食物有关，或者与非特异性肝脏慢性病变有关等。通常多病因的致病效应，不具备特异的专一性。

三、病因的特性

（一）直接病因（proximity of cause）

直接病因指的是机体必须暴露于特定的病因之中，才能引起该疾病的发病，因而又称之为必备病因。如上所述病毒性肝炎的直接病因是肝炎病毒；结核病的直接病因则是结核杆菌。

（二）间接病因（remote cause）

间接病因指的是与疾病发病有关的机体内外环境中的不良因素。例如营养不良、居住条件差、环境污染、心理及精神上的不良刺激等等。它们的存在可以导致机体功能的失调、对疾病的易感性增加而致病。

（三）危险因素（risk factor）

危险因素指的是当人群暴露在某种或某一些有关因素的条件下，可以造成有关疾病的发病率或病死率的上升；而当这些因素被控制或消除之后，则有关疾病的发病率或病死率就会下降。这些与疾病消长或存亡有关的因素则称之为危险因素。例如：高脂血症和高血压既是引起缺血性心脏病发病的主要危险因素，同时在发病后也是导致病情加重及病死率增高的危险因素。毫无疑问，当高脂血症及高血压被有效控制后，则缺血性心脏病的发病率及病死率会显著地下降。

对危险因素的研究，是从个体到群体宏观观察和分析的结果，在个体中可能单独存在某一危险因素，也可能多个危险因素在一个个体中并存。例如有高血压病患者，合并超体重和高脂血症及高胰岛素血症等等。多危险因素的为害性比单一危险因素的为害性更加严重，因为各因素间在致病效应中有交互作用。

有的危险因素可以进行干预，被控制或消除，如对高血压的有效治疗以及戒烟等；有的危险因素则不能人为地干预或控制，例如年龄、性别和种族等因素。如像随着年龄的增长，发生心脑血管病或

肿瘤的危险性相应地增高等。

必须指出，危险因素在个体中的存在，并不一定必然发病，只不过是发病的危险机率会不同程度地增加；反之，没有危险因素存在的个体，也不一定不发病，只不过是发病的机率低一些而已。这就是为什么不将危险因素称为“直接病因”的道理。

第二节　疾病的自然史及其对病因研究的意义

疾病自然史（natural history of disease）是指当致病因素侵袭人体后，在不给任何干预或治疗措施的情况下，疾病从发生，发展到结局的整个过程。它包括以下几个阶段，即生物学反应期，临床前期，临床期和结局。每种疾病自然史经历的时间不一，各个阶段的表现也各异，对疾病病因研究具有重要的影响。

一、作为病因研究的对象，入组时要除外处于临床前期的病例

在选择病因研究的对象时，应采用标准诊断试验的方法，选择试验阴性结果者入组。这样使处于生物学反应期或临床前期的患者被排除，从而避免病因学的研究导致假阳性结果。

二、正确规定观察期限，防止漏掉临床前期的病例

慢性疾病的自然史，其生物反应期和临床前期通常持续时间较长，因而在病因研究时要正确地规定观察期限。若在研究设计时规定的观察期限过短，就可能有些患者的致病效应尚处于生物学反应期或临床前期因而易被临床漏诊，得出假阴性结论。为避免产生上述现象，除正确规定观察期限外，尚需采用高特异性的诊断试验，以防止漏掉处于临床前期的患者，保证病因研究的真实性。

第三节　病因学研究的规律程序

任何未知病因所引起的疾病，包括临床用药所引起的药物不良反应在内，首先发现者几乎都是临床医生。为要探讨病因，除了根据临床的特征查阅医学文献外，往往循以下途径进行探讨：

一、根据临床特殊患者的发现，提出病因的假设

临床发现的特殊患者，必有特殊的临床表现，根据病史、体征以及常规和有关特殊的检查结果，临床医生必然要作出病因诊断及鉴别诊断的假设，并将进一步地证实。

例如，1960 年在一次德国小儿科年会上，Kosennow 和 Pfeiffer 医师报道了两例海豹肢畸形病例，当时没有引起与会者的重视。因儿科医师知道海豹肢畸形是一种罕见的畸形，临床体征表现为肩与手之间上肢骨骼的缺陷或缺如，双手或残留的手指象海豹的鳍一样，此外还能引起无耳、无眼、缺肾、肛门闭锁及心脏畸形等。此后，1961 年海豹肢畸形病例数迅速增加。在西德每一所医院收治这类畸形病例数几乎为 1960 年的三倍。与此同时，西欧其他国家也有这种畸形的报导，因此引起了医学界的重视。为了找出引起这种畸形的病因，医师们根据临床特点分别从遗传学、有害的理化因素、病毒感染、服用的药物等方面进行了现况调查和分析。如 Pfeiffer 和 Kosenow 曾对 34 例该畸形的家庭作了深入地研究，结果在亲属中未见到相似的情况，患儿家长间也无血缘关系。又对 12 例畸形病例的染色体作了分析，结果均未见异常。此外还调查了 4 对双卵双生子，发现他们患有相同类型的畸形，但畸形的严重程度却不同。因此，研究人员认为致病因素是外源性的，而非遗传因素，推测这种畸形是在妊娠期的第 3～6 周发生的。

虽然此病致畸的妊娠期间与风疹相似，但根据近 2 年来病例数急剧增加以及病例主要局限在西德，且缺乏感染病史，故否定了病毒感染的可能。许多医师怀疑此畸形可能是放射性微粒回降（radioactive fallout）所致。于是向病例的家长调查询问了孕期暴露于 X 线、清洁剂以及采取的避孕措施等方面的情况，未获阳性结论。1961 年 Lens 初次研究结果表明约有 20% 畸形儿的母亲曾服反应停（contergen）。当他再次询问这些患儿母亲时，服用人数竟上升为 50%。因而 Lens 认为，海豹肢畸形是孕妇服了反应停的结果。随后，McBride W.G. 报导了一般新生儿中发生畸形的机率约为 1.5%，作者对孕妇观察，发现自服药后九个月内多种畸形发生率竟高达 20%，多为服反应停的孕妇所生，此与市场销售反应停逐渐增多相一致（图 9-2-1），因此，提出了海豹肢畸形与反应停有关的结论。

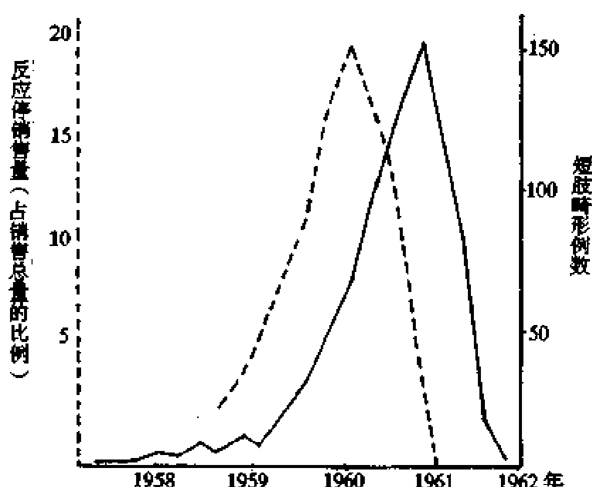


图 9-2-1 西德反应停销售量（虚线）与短肢畸形例数（实线）的时间分布

由于临床的病例报导和调查分析往往缺乏对照，所获得结论易受若干偏倚因素的干扰，但它可为进一步地研究提供重要信息。为了探讨反应停致海豹肢畸形的因果关系，有的作者采用了回顾性的对照研究。

二、开展回顾性的病例-对照研究，探索假设的病因

病例-对照研究的方法，常被用来探讨某种未知的病因或危险因素。例如，对反应停致海豹肢畸形的回顾性研究，Weiker H. 等选择了海豹肢畸形儿的母亲共计 200 例，同时选择了 300 例健康婴儿的母亲作对照。分别对她们调查了接触 X 线、避孕药物、去污剂的情况，以及妊娠期服用药的历史，分析的结果只有与服用反应停显著相关。（表 9-2-1）

表 9-2-1 反应停与海豹肢畸形病例对照研究结果

服反应停史	病例组母亲数	对照组母亲数	合计
有	12	2	14
无	188	298	486
合计	200	300	500

X=12.54；P<0.005；OR=9.5

病因的回顾性调查研究，往往是以询问患者为主，这就难免受回忆性偏倚的影响。即使有些病例可以查到用药的记录，但也难以保证资料的全面可靠，所以，为了获得更可靠的因果证据，应该进行前瞻性的研究。

三、开展前瞻性的研究，验证假设的病因

关于反应停致畸的前瞻性研究，McBride 医师采用队列研究设计，选择妊娠 8 周内服用了反应停的 24 例孕妇为一个队列；另一队列为 21485 例未服用反应停的孕妇作为对照，追踪产后婴儿海豹肢畸形发生的情况，结果发现服用反应停者致畸率为 41.7%，未服用反应停的队列畸形率仅为 0.24%。研究结果证明了反应停致肢体畸形的相对危险度（RR）高达 174 倍，归因危险度（AR）为 41.76%，病因学分数（EF）为 99.4%。因此，证明了反应停确实是造成海豹肢畸形的最重要的致病因素（表 9-2-2）。

表 9-2-2 反应停致海豹肢畸形队列研究的结果

孕妇队列	海豹肢畸形		合计例数	畸形率
	+	-		
服用反应停组	10	14	24	41.7%
未服用反应停组	51	21,434	21,485	0.24%

RR=174；AR=42.76%；EF=99.4%

四、采取干预性对策，有针对性地预防发病

根据病因的回顾性和前瞻性研究所获得的科学证据，证明了疾病发病的病因或危险因素之后，研究者必然会设计相应的干预性措施并付诸实践，以防发病。当实践的客观效果表明该疾病的发病被控制的时候，则意味着研究的结论是正确的。

例如，当研究证明了反应停是造成婴儿海豹肢畸形的病因之后，于是 1961 年 12 月停止了该药在市场销售。1962 年下半年之后，在出生的婴儿中，则很少再发生这种畸形了，从图 9-2-1 所示反应停与畸形儿的消长关系，表明这个系列研究的结论之正确。

五、开展病因学的基础医学研究，探求发病的机制

尽管临床的宏观研究在探求病因上有重要理论和实用价值，但是在病因致病的发病机理方面，是需要作深入地基础医学的研究的。这无论对疾病的诊断和有效的防治，将有重要科学价值。例如，为什么孕期服用反应停的孕妇，不都发生海豹肢畸形？为什么未服这类药物的孕妇，也有这类畸形婴儿的出生？该畸形在胚胎的形成机制是什么？如何

作到早期正确诊断等等，只有在基础医学的实验研究中，才可能提供更多的理论认识。

上述五个环节是在病因或危险因素研究中人们实践的自然过程，然而这一过程却需要多学科的专家参与，更重要的是在研究实践中，必须设计和应用正确的方法，方能获得科学的结论。

第四节　病因研究的设计方案及其论证强度

病因或危险因素的研究，目的在于明确引起疾病的确切因素，为正确的诊断和防治提供可靠依据。为此，如何在研究中排除可能存在的各种偏倚因素的干扰，确保研究的结果和结论维持较高的论证强度，这里科学的研究设计和方法则是至关重要的。

一、随机对照试验是探讨病因最佳设计方案

病因或危险因素研究的最佳设计和研究的方法，首推随机对照试验（randomized controlled trial, RCT），它可以排除偏倚因素干扰，结论的论证强度高。这种试验是将健康人作为研究对象，随机分成两组，一组暴露于可能的致病因素之中，另一组则不接触这种可能的致病因素。再追踪观察致病效应，并将两组结果进行分析比较，以了解可能的致病因素究竟是否致病以及致病的危害程度。显然，这种研究设计和方法在健康人中进行病因学的研究是不可行的，也是不符合医德准则的。但是，RCT在临床新药的治疗性研究中，则是金设计方案，除了排除偏倚因素的干扰，获得确切治疗效果的结论外，同时又可以获得确切的药物不良反应的结论。这里可以看作是药物性致病效应的因果反应，它对临床安全用药意义重大。

例如：在一组高血压病患者采用噻嗪类利尿剂和安慰剂降压治疗的随机对照试验中，发现利尿剂有致阳痿效应。在治疗中利尿剂组因此而退出者占2%；安慰剂组为0.1%，治疗二年后的阳痿发病率为23%比10%，证明了噻嗪利尿剂降压治疗确实比安慰剂组引起患者阳痿的症状显著，结论可信（见表9-2-3）。

尽管RCT治疗试验观察药物不良反应的因果效应准确可信，但是，由于治疗试验观察对象的数量和观察的时间有限，而某些药物的慢性致病效应（如致畸、致癌等）的发病率毕竟很低，且历时较长方能致病，因此不可能在临床药物治疗性研究中解决，只有在药物上市推广应用之后通过科学监测药物不良反应才能发现。

表9-2-3　噻嗪类利尿剂降压治疗致阳痿的RCT结果

组　别	阳　痿	
	退出治疗率(%)	二年发病率(%)
噻嗪利尿组	2	23
安慰剂组	0.1	10

RR = 2.3

二、队列研究设计是探讨病因的良好和可行性佳的方案

前瞻性的队列研究是探讨病因或危险因素的较佳设计方案。它的可行性及论证强度较好，被研究的致病或危险因素不是研究人员主动地施以健康的研究对象，而是他们本身就暴露于"病因"或危险因素之中，例如吸烟、嗜酒者或生活于某种污染的环境中等等。

队列研究首先要确定被探讨的病因或危险因素及其所致的特定疾病，而研究的对象，则是一组人具有这种病因或危险因素；另一组对象却没有接触这种病因或危险因素。在他们入组开始观察时，都属于健康状态，没有患拟观察的特定疾病。而在观察期末，则分别统计各队列中所研究的特定疾病之发病率并予以比较分析，探讨其因果效应。

例如：前述反应停致海豹肢畸形的前瞻性队列研究。反应停是假设的致畸病因。胎儿的海豹肢畸形是研究的特定疾病。所有观察对象，入组前是没有怀孕的。怀孕后才纳入研究，其中一个队列的孕妇为妊娠8周内服用了反应停（24例）；另一队列孕妇未服过反应停。观察生产后各队列畸形婴的发生率，并分析其因果关系和强度（图9-2-2）。

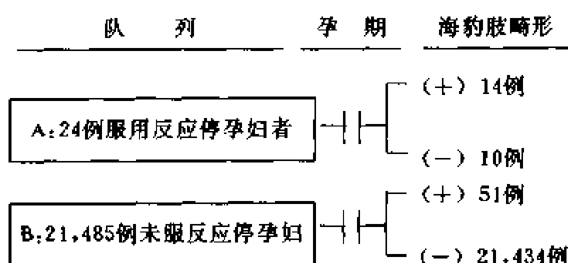


图9-2-2　反应停致畸队列研究图

这一队列研究的终点指标是海豹肢畸形，十分确切可靠，不易混淆。假设其它的因果效应队列研

究，如终点指标需多种方法仔细检查方能确定者，例如在乙型肝炎致肝癌的队列研究中处于生物学反应期及临床前期病例的准确发现，要防止测量性偏倚造成漏诊而影响研究的结果；此外，如果观察期过长需要防止病例的丢失，一般失访率要控制在10%以下。

三、病例对照研究是可行性佳的回顾性病因研究方案

病例对照研究是医院内较常用的回顾性探讨有关病因，或者与造成某种严重临床后果有关因素的研究方案。

病例指的系采用金标准诊断方法确诊患有研究的特定疾病的患者；而对照则系用同一诊断方法确诊的非研究目的特定疾病患者。按照设计要求决定病例组的总例数，并且通常采取1:1或1:2的比例，但不应超过1:4，决定对照组的总例数。为消除年龄和性别导致的混杂因素的影响，一般将病例和对照患者采用年龄组及性别两种因素予以配对。于是就确立了病例和对照两个观察组。然后，对拟探讨的假设病因或危险因素，对比分析两组对象的暴露情况，以探求这些因素是否与研究的特定疾病有关以及强度如何。这里必须强调：对照组的选择殊为重要，如不当则可导致夸大或否定有价值的研究结果。

如前例探讨反应停与海豹肢畸形的病例对照研究，畸形婴的母亲为病例组，正常婴的母亲为对照组。两组的比例为1:1.5，同为女性。探讨的致畸假设病因为反应停，回顾性研究结果表明海豹肢畸形婴与妊娠8周内服用反应停显著相关。

医院内的病例-对照研究可行性好，但论证的强度较差。因为大量的现存病历资料是回顾性研究的资源，应用方便、易得。然而资料的本身却受质量的制约，不同时期内临床检查的项目也不一定符合研究设计的要求，残缺不全的情况也很难避免。因此，病例-对照研究所获得的结果和结论，会受许多偏倚因素的干扰，其真实性较随机对照试验或队列研究为差，但可以为前瞻性的病因学研究提供参考信息。临床医生对这种研究的结果也应持审慎的批判性的态度。此外，如果对于发病率很低，致病的自然病程又很长的疾病，特别是对效应期长的药物不良反应的致病研究，病例-对照研究是很有实用价值的。因为对这类疾病几乎不大可能采用前瞻性的设计方法进行致病的因果效应研究。

四、流行病学横断面调查分析有关病因

通常在人群中对某种疾病的发生和流行状况进行调查，除了了解其发病率之外，对发病及其流行因素也要分析，这对于发现病因或发病的危险因素往往有一定的意义。例如：在人群中调查肺癌的患病率，发现吸烟与其有高度相关就是一例。这对于进一步的病因研究和防病的决策是有重要价值的。

五、叙述性的病例报导，推测有关病因

临床医生在医疗实践中，会遇到各种难以解释的临床现象或病例，因此，会有意识地去搜集和发掘。由于数量的积累和临床特征的系统化，必然会构成临床医生对上述现象认识上的飞跃。于是，往往会推测假设的可能病因予以总结和报导。例如：临床发现原发性肝癌患者，大多有慢性肝炎、肝硬化的病变基础，对这类患者检查乙型肝炎的标志，多呈现阳性结果，于是临床医生就作了病例分析报告，最早提出了乙型肝炎病毒致肝癌的因果效应论点，后来经过回顾性地病例对照研究及前瞻性的队列研究得到了有力地支持。因此，基于临床实践的叙述性研究，推测可能的病因假设对进一步的探讨是有一定的学术价值的。

总结上述对病因或危险因素的研究方案，就其科学的论证强度和可行性归纳比较见表9-2-4。

表9-2-4 病因研究的不同设计方案价值的比较

设计方案	论证强度	可行性
随机对照试验	++++	---
队列研究	+++	+++
病例-对照研究	+	++++
横断面调查研究	+	+++
叙述性病例报告	±	++++

第五节 病因学研究的评价原则与方法

病因学研究质量的评价，目的在于追求研究结论的真实性和可靠性，以利于临床医生从病因学的角度提高对疾病的研究及临床诊治水平。

一、研究的结论是否源于真正的人体试验

所谓真正的人体试验指的是以健康人作为研究对象进行的真正随机对照研究，只有随机对照试验，特别是盲法试验的结果，可以排除某些已知的或未知的偏倚因素的干扰，因而无论是阳性的或阴性的研究结果和结论其证论强度及可信度都是较高的。如上所述，除了观察药物不良反应致病的结果可源于人体的 RCT 之外，其它任何致病因素作人体的随机对照试验是不可行的。因此，研究者往往依据研究的课题，结合自己的具体环境和条件，选择既讲究科学性又考虑可行性的有关设计方案，其结果的论证强度参考表 9-2-4。研究者和读者都可根据科学的认识加以批判性地接受或否定。

这里还要十分强调在分析和评价试验设计方法时，不仅仅应该确切地知道其研究方案，更重要的是要考虑和识别在研究中存在着的或可能存在着那些偏倚因素及其对研究结果真实性的影响程度，这样，才能获得正确的结论。例如：在一期 Lancet 2:672，699，675，1974 发表了三篇病例-对照研究的文章，报导了利血平可致乳癌发病的显著危险。当时对利血平用于抗血压病的治疗产生了巨大的冲击，引起了医学界的广泛注意。后来经仔细研究发现是因为这些研究者选择对照组不当，把具有心血管病合并症的对照病例，包括应用了利血平的病例在内都排除掉了，显然在对照组内必然降低了对利血平的暴露率，从而得出了利血平致乳癌的错误结论。这个错误结论是研究者的设计方法不当而导致了对对照组的对象产生了选择性偏倚所造成的，在国际医学界中大家都认为是一个值得吸取的教训。因此，在评价研究设计方案时，必须高度注意偏倚因素的影响。

二、因果相关性的强度及其临床意义如何

不同的研究方案所得出的病因或危险因素引起疾病发生的强度，应有确切的数据和指标表示。根据若干指标值及其真实的程度，就能考虑因果效应的临床意义。显然接触病因组的发病率比未接触病因对照组的发病率的比值比越大，则因果致病效应的相关性就越强。

不同的研究设计方案，应用表示因果相关性强度的指标不尽相同。分述如下：

（一）随机对照试验及前瞻性队列研究

1. 相对危险度（relative risk，R.R.）　为病因暴露组的发病率和对照组发病率的比值；

2. 归因危险度（atributable risk，A.R.）　为病因暴露组的发病率减去对照组的发病率所得的差值来表示。这一部分的发病率认为是由于被探讨的病因所引起的；

3. 病因学分数（ethiologic fraction，E.F.）　用归因危险度被病因接触组的发病率去除所得的商数值表示。

上述诸指标见表 9-2-5 所示：

表 9-2-5　病因学因果强度分析表（一）

组　别	结　果		合计
	发病	未发病	
病因暴露组	a	b	a+b
对　照　组	c	d	c+d
	a+c	b+d	N

1. 相对危险度$(R.R.) = a/(a+b) \div c/(c+d)$

2. 归因危险度$(A.R.) = a/(a+b) - c/(c+d)$

3. 病因学分数$(E.F.) = [a/(a+b) - c/(c+d)] \div a/(a+b)$

关于病因致病的相关强度之临床意义的判断，应考虑具体的疾病情况而定。一般认为当 $R.R. \geq 2.0$，同时 95% 可信限 >1.0 者，才有致病的临床意义。为考虑机遇因素的影响程度，可计算观察结果的 P 值，如 $P<0.05$，则更有意义。

（二）横断面调查及回顾性的病例-对照研究

对这两种试验设计的因果效应强度的分析指标，采用的是比值比（odds ratio，O.R.），其意义类似 R.R.，一般 $OR \geq 2.0$，95% 可信限 >1.0 方有临床意义。当然也可以计算 P 值。表示方法见表 9-2-6。

表 9-2-6　病例对照因果强度分析表（二）

		病例组	对照组
病因	+	a	b
	-	c	d
		OR = ad/bc	95%CI

三、在不同的研究中，病因学结论是否重复出现

这是指的在不同地区或单位，不同的研究者采用不同或相似的研究设计或方法，应用有关的测量指标，对某病的病因进行了研究并获得了同样或类

似的结果。这是论证病因因果关联的一个重要标准。例如：对乙型肝炎病毒感染与原发性肝癌发病的相关性研究，不同的作者，在不同的地区应用叙述性、回顾性以及前瞻性的研究方法，获得了一致性的相关性结论，因而就较为可信。

四、在病因学研究中，是否呈现准确的因果效应时相顺序

因果效应的时相顺序，必须是因在前，发病、死亡或其它结局在后，即只有机体暴露于致病因素后，人体方能发病，绝不能出现颠倒的因果关系。

但是应当看到，由于疾病的临床类型多样化，在确定病因因果效应的时相顺序时，除要求临床医师应具备较丰富的临床经验和制订明确的诊断标准外，全部研究对象在暴露病因观察之前，都应该是采用高敏感性诊断试验的阴性结果者。此外，在研究设计方法上还要注意排除混杂因素的干扰。

五、病因的致病效应是否特异

所谓特异性，是指某一致病因素仅能引起某一种疾病，这种情况在传染病多见，如像结核杆菌引起结核病；疟原虫引起疟疾等。但是，在非传染性慢性疾病，这种特异性关联就不明显了，这是因为有一病多因或一种病因可引起多种疾病的缘故。

六、致病因素是否有剂量-效应的致病关系

如果患者服用具有某种药物不良反应的药物，剂量越大，疗程越长，则发生药害后果的机率及危害程度就会越大。同样，一位放射科的医生，当其接受 X 线的辐射剂量越大，时间越长，其致害的机率和程度也会越大。这就是理化病因致病的剂量-效应关系。

至于生物性病因的致病效应，临床研究往往难于测定剂量效应关系。例如，我们不能测定感染了多少量的病毒或细菌或者有多少个基因的突变才能引起发病或不发病。

七、病因学研究结论是否符合流行病学规律

流行病学在致病因素，机体和环境等三方面宏观地进行探讨，可为病因学研究，提供有力的证据，进而为控制和预防疾病作出有价值的贡献。因此，对流行病学规律应予以重视。

若在流行病学研究中发现致病因素的分布与疾病的流行地区、时间和人群间分布符合或基本符合时，然后在人群中进行有针对性的干预，当疾病被控制或消灭时，则表明致病因素和疾病间存在着因果关联。像反应停致海豹肢形婴儿的病因研究以及采取干预性停售措施以后，使该畸形显著地下降，就是符合流行病学规律的生动例子。

八、病因的致病效应有无生物学依据

病因致病的生物学依据，更多地要在基础医学的实验性研究中解决。包括实验动物致病模型的复制，如人结核杆菌致豚鼠有关组织及器官的结核病变；或者应用分子生物学研究手段发现某种基因缺陷引起的疾病，如海洋性贫血等等。这些既可以肯定疾病的病因，也可以发现造成有关细胞、组织和器官的损害以及功能的异常，并进一步地了解发病的机理。因此，掌握病因致病的生物学依据是十分重要的。

由于人们的认识受着科学水平的制约，因此，有些疾病发病的病因和机理的生物学依据有时尚难得出十分肯定的结论。如像肿瘤病因及发病机理等。但是随着在实践中人们认识能力的不断提高，反过来又促进科学的发展，于是一时难以发现的致病因素和发病机理等生物学依据终归会被揭示。

在上述八条评价的原则和方法中，第一、二条强调的是研究结论的真实程度和因果关系的强度及其临床意义，是为基础。如果这个基础有科学性，并且因果效应又有临床和统计学的显著意义，那么再依次地评价下去，才有意义。同时对全面地认识致病因素的因果效应才会有帮助。但是并不一定条条具备就是佳品，这需要具体地分析和对待，不能形而上学地一概而论。

（曹家琪　王家良）

参考文献

1. 王家良，病因学的研究与评价　王家良主编，临床流行病学，1990，第一版，上海，上海科学技术出版社，7～20
2. 刘正乐，疾病预后的研究与评价　王家良主编，临床流行病学，1990，第一版，上海，上海科学技术出版社，45～52
3. 何尚浦，反应停与先天性畸形，钱宇平主编，流行病学研究实例，1984，第一卷，北京人民卫生出版社，128～133

4. 连志浩，疾病的病因和病因推断，连志浩主编，流行病学，1994，第三版，北京人民卫生出版社，32～42
5. Lenz W.: Malformations Caused by Drugs in Pregnancy. Amer. J. Dis. Child. 1966, 1:591
6. LunsH.: Failure of Mutegenic Action of Thalidomide in Drosophila. Lancet, 1962, 2:1332
7. McBride W. G. Thalidomide and Confinital Abnormalities. Lancet, 1961, 2:1358
8. Sackett D.L et al: Clinical Epidemiology-A Basic Science for Clinical Medicine 2nd ed, Boston, Toronto/London, little, Brown and Company. 1992. 283－297

第三章 诊断性试验的研究与评价

临床正确的诊断是防治疾病的基础，各种诊断试验又是构成正确诊断的必备条件。诊断试验的临床应用极广，包括病因和病原学的诊断，疾病病理和功能损害的诊断，以及用于对治疗效果或预后判断的指标等。应用临床流行病学的原理对诊断试验进行科学的研究和评价，是正确认识各种诊断试验的特性、诊断价值及科学地解释诊断的各种结果的基本方法，临床提高诊断水平有重要意义。

第一节 诊断试验研究设计的方法

研究新的诊断性试验，最基本的方法是将这个新的试验同诊断该病的标准诊断方法进行盲法和同步的比较，以评价其对疾病诊断的准确性和价值。因此其研究设计，首先必须确立标准诊断方法；其次是选择研究对象，根据标准诊断将这些对象划分"有病-病例组"与"无病-对照组"；第三，用被研究的诊断试验同步地测试这些研究对象，将获得结果与标准诊断比较，应用某些指标来评价该试验的诊断价值。为了减少偏倚，在评价时应实行盲法的原则。

一、标准诊断方法的确定

所谓标准诊断方法，系指当前为临床医学界公认的诊断疾病最可靠的诊断方法、或者叫做"金标准"。应用标准诊断方法能比较正确地确诊疾病。

常用的标准诊断方法有病理学诊断（组织活检和尸体解剖），外科手术发现，特殊的影像诊断（如冠状动脉造影诊断冠心病），也可采用公认的综合临床诊断标准（如 Johes 标准等），长期临床随访所获得的肯定诊断也可用作标准诊断。

标准诊断的选择应结合临床具体情况决定，例如肿瘤诊断应选用病理诊断；冠心病应选用冠状动脉造影显示主干狭窄程度≥75%；胆石症应以手术发现为标准。

必须注意，如果采用的标准诊断方法选择不妥，就会造成对研究对象"病例组"、"对照组"划分上的错误，从而影响对诊断试验的正确评价。

二、研究对象的选择

诊断试验的研究对象应能代表试验检查对象的总体。为此，病例组应当包括该病的各种临床类型：轻、中、重型，早、中、晚期，典型的和不典型的，有和无并发症者，治疗过的与未治疗过的，以使试验的结果具有代表性。对照组应选自确实无该病的其他病例，并且应包括易和该病相混淆的其他疾病，这样的对照才具有临床鉴别诊断的价值。当然在建立实验研究的初期阶段，正常人也可作为对照组。被试验的对象应是同期进入研究的连续样本或者是按比例抽样的样本，而不能由研究者随意选择，否则就会出现选择偏倚，影响试验的真实性。

三、样本大小的计算

样本量计算时，可先查阅文献或作预试验，采用该试验敏感性 P_1 (a/a+c) 的估计值来计算"病例组"所需要的样本量 (N_1)；特异性用估计的 P_2 (d/b+d) 来计算"对照组"所需要的样本量，参考表 9-3-1，按照估计总体率的样本公式分别计算如下：

$$N_1=\frac{\mu_\alpha^2 P_1\ (1-P_1)}{\delta^2}$$ ………病例组的样本量

$$N_2=\frac{\mu_\alpha^2 P_2\ (1-P_2)}{\delta^2}$$ ………对照组的样本量

显著性水平 μ_α 值一般取 0.05，$\mu_{0.05}=1.96$（双侧检验），诊断性试验的允许误差 δ^2 一般定在 0.05～0.10。

四、列出评价诊断试验的四格表，计算各项诊断性试验的评价指标（见下节）

第二节 诊断性试验评价的指标和意义

诊断性试验的设计，首先应能列出四格表（表 9-3-1），方能计算各项评价的指标。按照设计规定在纵列标准诊断法的栏下，分为"病例组"及"对照组"；而诊断性试验则列为横行。当同期检测这两组对象后，将阳性结果列为诊断性试验的第一

行，阴性结果列为第二行。于是就构成了四格表（表 9-3-1）。将上述两组病例的结果分别填入：

表 9-3-1　评价诊断试验的四格表

		标准诊断方法		
		病例组	对照组	合计
诊断性试验	+	真阳性 a	b 假阳性	a+b
	-	假阴性 c	d 真阴性	c+d
合计		a+c	b+d	N

a：真阳性，为病例组内试验阳性的例数

b：假阳性，为对照组内试验阳性的例数

c：假阴性，为病例组内试验阴性的例数

d：真阴性，为对照组内试验阴性的例数

各项评价指标的计算公式：

敏感性 = a /（a+c）

特异性 = d /（b+d）

准确性 =（a+d）/N

患病率 =（a+c）/N

阳性预测值 = a /（a+b）

阴性预测值 = d /（c+d）

阳性似然比 =〔a /（a+c）〕/〔b /（b+d）〕

阴性似然比 =〔c /（a+c）〕/〔d /（b+d）〕

一、敏感性

敏感性系指由标准诊断法确诊的病例组内，诊断试验检出阳性病例数的比例（%），亦即该试验的真阳性率。敏感性越高，则假阴性率（又称漏诊率）越低。可见，敏感性和假阴性率是互补的，即敏感性 = 1 - 假阴性率。

二、特异性

特异性系指由标准诊断法确诊无病的对照组内，该诊断试验检出阴性结果人数的比例（%），亦即该试验的真阴性率。特异性越高，则假阳性率（又称误诊率）越低。可见特异性和假阳性率是互补的，即特异性 = 1 - 假阳性率。

敏感性和特异性是诊断试验在准确性方面的两个基本特性，其计算公式见表 9-3-1。当试验方法和诊断标准固定时，每个诊断试验的敏感性和特异性是衡定的。从理论上讲，一个理想的诊断试验，敏感性和特异性都应达到 100%，即假阳性和假阴性均为零，如用正态分布曲线图表示，两个分布曲线之间不会出现重叠（图 9-3-1），而实际上这是不大可能的，只不过重叠程度不同罢了。当试验结果呈连续性数据时，区分正常和异常的临界点（cut off points）划在哪里，就会出现不同临界值的敏感性和特异性，如选择图 9-3-1 的 A 点，特异性高达 100%，但敏感性就很低，造成许多病人漏诊；如选择 c 点，敏感性达 100%，而特异性就很低，造成许多病人误诊。因此敏感性和特异性一般呈反比关系，选择临界值决定诊断标准时究竟取高敏感性或高特异性，必须权衡假阳性和假阴性造成的后果，一般取 B 点，该时假阳性和假阴性之和最小，称最佳临界值。

敏感性高的试验适用于：第一，疾病漏诊可能造成严重后果者；第二，用于排除某病的诊断；第三，用于筛检无症状的且发病率又比较低的疾病。因此，当敏感性高的试验结果呈阴性时临床价值最大（排除诊断）。

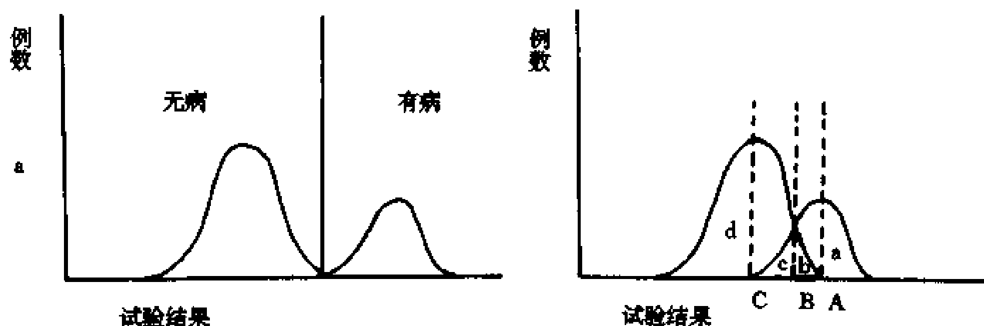


图 9-3-1　诊断试验敏感性与特异性的关系

特异性高的试验适用于：第一，肯定疾病的诊断；第二，凡假阳性结果会导致病人精神负担者，如爱滋病的诊断试验。因此，当特异性高的试验结果呈阳性时，临床价值最大（肯定诊断）。

三、准确性

试验的准确性系指诊断试验检出的真阳性和真阴性例数之和占总数的比例（见表 9-3-1）。准确高

的试验，其假阳性和假阴性之和最小。但必须注意它不能反映敏感性或特异性单方面的价值。

四、预测值

阳性预测值表示诊断试验检出的全部阳性例数中，真正患病的例数占多少（%），即从阳性结果中能预测真患病的百分数。阴性预测值表示诊断试验检出的全部阴性例数中，真正没有患该病例数占多少（%）。阳性预测值的高低主要受患病率的影响，在不同水平的医疗单位，普通医院或专科医院，由于病人的来源和集中程度不一致，因此患病率可以有很大差别，病例越集中，患病率越高，阳性预测值也越高。因此在不同医疗单位应用诊断试验，可有不同的情况，这是临床医师必须要注意的。例如酸性磷酸酶诊断前列腺癌，敏感性为70%，特异性90%，应用不同人群因患病率不同，其阳性预测值差别极大（表9-3-2）。酸性磷酸酶用于触及前列腺结节患者的诊断，则93%的试验阳性患者是前腺癌。如用于无选择人群普查则很不满意，因为有大量假阳性者。当诊断试验用于患病率很低的人群时，即使特异性非常高的试验，在阳性结果中因有大量的受检者属于无病者，故按假阳性的比率计算，仍会有不少假阳性发现。

表 9-3-2 患病率与预测值的关系

	患病率（1/10万）	阳性预测值（%）
一般人群	35	0.4
男性75岁以上	500	5.6
临床触及前列腺结节	50000	93.0

总之，在解释诊断试验阳性或阴性结果时应当考虑不同地区、不同人群，估计患病率的高低，以指导临床价值的判断。

五、似然比（likelihood ratio）

阳性似然比系诊断试验的真阳性率与假阳性率之间的比值，即阳性似然比 = 敏感性/（1 - 特异性）。阴性似然比系诊断试验的假阴性率与真阴性率之比值，即阴性似然比 =（1 - 敏感性）/特异性。似然比反映了敏感性和特异性两者的特性，将提供更多信息，且使用简单而有效。同时，似然比不受患病率影响，比前述指标更稳定，是诊断试验的真实性综合评价的理想指标，愈来愈受到重视。

从表9-3-3可以看到血清肌酸磷酸激酶(CPK)的计算方法。在标准诊断法确定的230例心肌梗死和130例无急性心肌梗死对照病例中应用CPK检测，所计算出的CPK阳性结果似然比为7.6，也就是说急性心肌梗死CPK阳性结果为非心肌梗死病例的7.6倍；CPK阴性结果的似然比为0.07，也就是说急性心肌梗死CPK阴性结果不及非心肌梗死的1/10。

表 9-3-3 试验阳性和阴性结果的似然比

		心肌梗死				
		有		无		
		例数	比例	例数	比例	似然比
CPK	阳性（≥80）	215	215/230 = 0.9348	16	16/130 = 0.1231	0.9348/0.1231 = 7.6
	阴性（<80）	15	15/230 = 0.0652	114	114/130 = 0.8769	0.0652/0.8769 = 0.07
		230		130		

阳性似然比愈大愈好，它表明阳性结果的准确率高；阴性似然比愈小提示患病可能性愈小，阴性结果准确率愈高。

似然比在临床诊断中有实用价值。例如某患者女性，45岁，因间歇性胸痛前来就诊，需要鉴别诊断的疾病有冠心病、食管或上消化道疾病及情绪紧张引起的胸痛等。从文献复习了解45岁女性冠心病的患病率为1%，可根据下述公式计算验前比数（pretest odds）：

$$验前比数 = \frac{验前概率}{1-验前概率} = \frac{0.01}{1-0.01} = 0.01$$

验前概率（pretest probability）通常指患病率，在实际工作中把在诊断试验之前推测的就诊人群的患病概率作为验前概率。验后概率（posttest probability）是指在已知某种临床特征或诊断试验结果之后，其患病的概率，诊断试验阳性结果的验后概率即阳性预测值。例如上述病例具有典型心绞痛病史，从表9-3-4可查出具有典型心绞痛病史对冠心

表 9-3-4　某些症状、体征和实验室检查的似然比

诊断试验	病　变	结　果	似然比
询问病史	冠状动脉狭窄≥75%（造影或尸解）	典型心绞痛病史	
		男性	115
		女性	120
询问病史	冠状动脉狭窄（血管造影）	不典型心绞痛病史	
		男性	14
		女性	15
心电图运动试验	冠状动脉狭窄（血管造影）	ST 段压低	
		≥2.5mm	39
		2~2.49mm	11
		1.5~1.99mm	4.2
		1~1.49mm	2.1
		0.05~0.99mm	0.92
		<0.05mm	0.23
痰涂片	肺结核（活检或手术）	阳性	31
		阴性	0.79
抗体包裹的细菌测定	上泌尿道感染（双侧输尿管插管或膀胱冲洗液培养）	阳性	3.6
		阴性	0.22
超声波	胰腺疾患（活检、尸解病理）	肯定阳性	5.6
		可疑阳性	2.1
		肯定阴性	0.32
CT	胰腺疾患（活检、尸解病理）	肯定阳性	26
		可疑阳性	4.8
		肯定阴性	0.11

病诊断的阳性似然比为 120，即可计算其验后比数和验后概率：

$$验后比数 = 验前比数 \times 阳性似然比 = 0.01 \times 120 = 1.2$$

$$验后概率 = \frac{验后比数}{1 + 验后比数} = \frac{1.2}{1 + 1.2} = 55\%$$

故患者提供了典型心绞痛病史后，她患冠心病的概率就从 1% 升高到 55%。该患者又做了心电图运动试验，发现 ST 段压低 2.2mm，查表 9-3-4 其似然比为11，再计算该时的验后比数与验后概率，而将上面计算的验后比数作为这时的验前比数：

$$验后比数 = 验前比数 \times 阳性似然比 = 1.2 \times 11 = 13.2$$

$$验后概率 = \frac{验后比数}{1 + 验后比数} = \frac{13.2}{1 + 13.2} = 93\%$$

也就是说，该时患者患冠心病的概率已达 93%。综上所述，如果事先测出一系列诊断试验的似然比，就有可能通过运算，帮助推断患者患某病的概率，有助于作出正确的诊断。

为了方便起见，介绍一种似然比应用图（9-3-2），左侧为验前概率，右侧为验后概率，中间为诊断试验的似然比。应用时，将直尺的一端置于已知的验前概率处，让直尺通过已知的似然比，直尺与验后概率交线处的读数，即为试验的验后概率，使用十分方便。

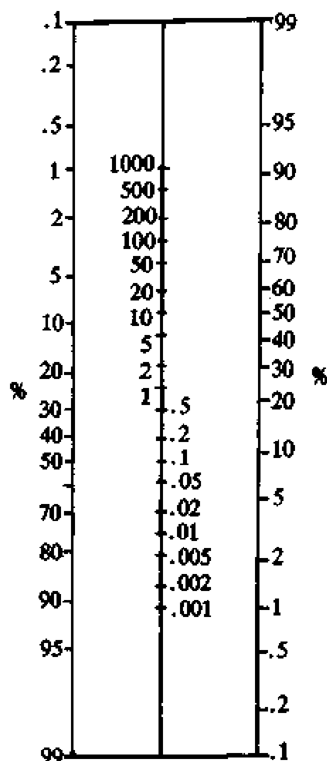


图 9-3-2　似然比应用图

似然比为 1，表示验后概率与验前概率相同。似然比大于 1 表示诊断疾病的概率增高，其数值越高，诊断疾病的概率也越高；似然比小于 1，表示诊断疾病的概率降低，数值越小，诊断疾病的概率降低也越明显。一般而言，似然比超过 10 或小于 0.1 常造成验前概率到验后概率有显著性改变；似然比在 5~10 或 0.1~0.2 可引起验前概率到验后概率有中度改变；似然比在 2~5 或 0.5~1，则概率改变甚小，很少有重要意义。

第三节　诊断试验正常参考值的确立方法

一、正常参考值的概念

医学上对正常值范围的传统概念是指正常人解剖、生理、生化等各种数据的波动范围。这些数据不仅因人而异，即使同一个人，还会因机体内外环境的改变而改变，因此需要有一个正常波动范围。上述传统认识主要基于临床实践、着眼于个体，作为划分正常与异常的界限。现代医学对正常值的概

念有了很大的发展，如预防医学实践着眼于群体，例如制订不同性别、年龄儿童发育评价标准，制订食品、水、空气的卫生标准及有害物质的允许浓度，作为保护健康的安全界限。这样对正常值的含义就超过了上述狭义的正常值，因而可称为广义的正常值。

制订正常值，常以“正常人”为对象，这与医学上的健康含义不同，所谓“正常人”不是指机体任何器官、组织的形态及机能都正常的人，而是排除了影响所研究指标的疾病和有关因素后，所确定的同质人群。为此，有的学者提出参考值（reference value），习惯范围（customary range）和参考值范围（reference range）等词来代替正常值一词。

因此，临床医师在使用正常值时应当注意正常值的含义是广义还是狭义，制定正常值的对象，何种检测方法及到底是95%、90%或80%的范围等，上述因素均会影响到正常值的参考价值。

二、确定正常参考值的基本方法

（一）均数加减标准差法

目前在临床上或文献上对正常值的确立大多采用“均数±2个标准差（SD）”作为正常的范围，凡超过平均数2个标准差者作为异常。采用这种方法确定正常值必须是诊断试验的数据频数呈正态分布，在分布两侧各占2.5%则认为异常（图9-3-3）。如有些资料不呈正态分布，可作对数转换变成正态分布后计算正常值范围。这种方法划分正常和异常，其缺点是异常的百分数固定，如上述结果显示5%为异常，如有二项检测，则10%为异常，$[1-(0.95)^2]$；5项检验则33%为异常，$[1-(0.95)^5]$显然不合理。

（二）百分位数法

由于多数诊断试验测定值的频数分布并非正态，因此有人主张用百分位数制定正常和异常的界限，用这种方法可以不顾虑数据的分布问题。如采用双侧检验则从第2.5百分位数到第97.5百分数为正常范围；如采用单侧检验，数值过小为不正常，则正常下限订在第5百分位数；如数值过大为不正常，则正常值上限订在第95%百分位数。采用百分位数制订正常值有时误差比较大，因此有人建议观察例数应在120例以上。

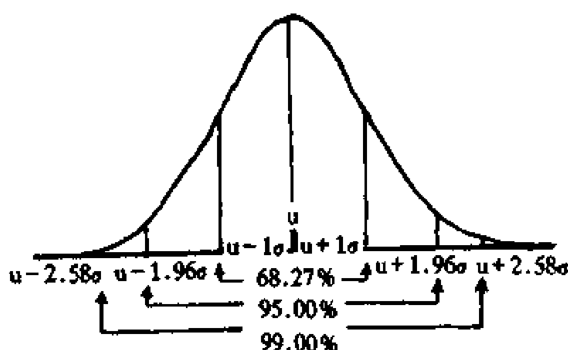


图9-3-3 正态曲线下的面积分布图

（三）应用受试者工作特性曲线法制订正常值

受试者工作特性曲线（receiver operator characteristic curve，简称ROC曲线）是用敏感性为纵座标，假阳性（1－特异性）为横座标作图所得的曲线，可以用来决定最佳临界值。具体计算要选择一系列不同的临界值，计算出各自的敏感性和特异性，然后列出各临界点的敏感性和假阳性，标在图上，将各点连起来，形成的曲线，即为ROC曲线。表9-3-5示以不同CPK水平为临界点时试验的敏感性和特异性，然后根据这些数据即可绘出图9-3-4CPK值的ROC曲线，以80IU为临界点时最接近左上角，以此为标准所得敏感性和特异性最高，假阳性和假阴性之和最少，故最接近ROC曲线左上角的那一点就是最佳临界点，可以该点作为区别正常异常的界限。

表9-3-5 不同CPK水平为临界点时试验的敏感性和特异性

		心肌梗死	
		是	非
CPK试验	≥280	97	1
	80~270	118	15
	40~78	13	26
	1~39	2	88
		230	130

	不同CPK水平临界点			
	≥280	≥80	≥40	≥1
敏感性	42%	93%	99%	100%
特异性	99%	88%	68%	0%

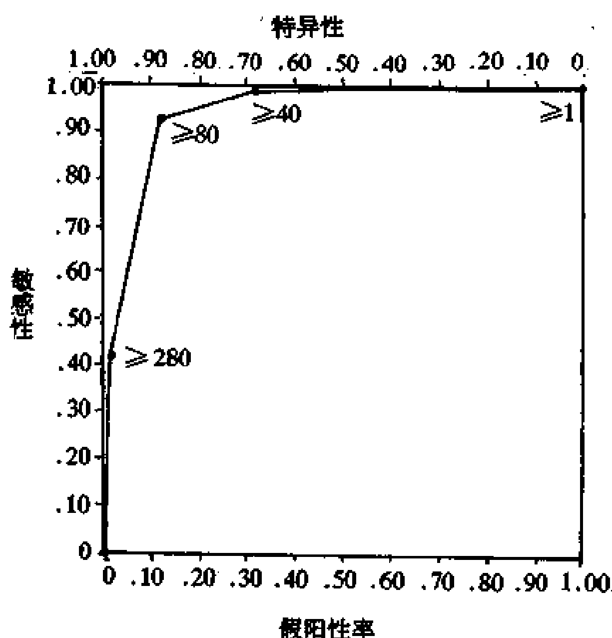


图 9-3-4　心肌梗死中 CPK 值的 ROC 曲线

（四）从治疗实际出发制订正常值

在临床上，一个诊断试验的测定值达到什么水平，就需要治疗，常根据人群调查中是否系危险因素来判断。例如，血清胆固醇水平超过 6.5mmol/L 时，发生冠心病的危险性显著升高，而低于此水平危险就不显著，故将血清胆固醇水平定为超过 6.5mmol/L 为异常。经过对高血压的长期观察研究以舒张压水平＜12kPa（90mmHg）为安全水平，所以舒张压正常值定为＜12kPa（90mmHg）。

三、影响正常参考值的各种因素

（一）研究对象的选择

首先要根据研究目的，选择适当的研究对象，切不可将研究指标主观划一个标准来划分正常人和病人。其次，要保证研究对象的同质性，所谓“正常人”是指排除对所研究指标有影响的疾病和因素后的人群，所谓“同质”是对上述因素严加控制而言。第三，研究对象的选择注意有代表性，即应遵守一个相应的整体中采用随机抽样的原则和方法来确定研究对象。

（二）研究对象的生理因素和环境因素

研究正常值时，必须先判明影响某指标正常值的生理因素和环境因素，如性别、年龄、民族、职业，以及女性的月经期，妊娠和哺乳的影响，以及测定的时间和地区因素的影响。如有性别和年龄差异，应分别制订不同性别和年龄的正常值。不少实验室指标的测定值有昼夜波动，例如血浆 ACTH 浓度测定应规定早晨 8 时抽血为宜。正常血压值的测定要有特定的条件。

（三）技术操作和仪器设备因素的影响

为了获得正确的诊断试验正常参考值，对仪器设备、空间条件、操作技术和试剂的标准化都应当有严格的质控，应当千方百计地减少技术误差，使结果重复性好。

（四）统计处理问题

要有一定的样本含量，并严格控制系统误差和随机误差。要根据指标的实际用途，来决定单侧或双侧值。要决定正常值是取正常人的 80%、90%、95%抑 99%的范围。此外，尚须注意正常值数据的频数分布。须注意随机误差，如随机抽样样本越大则误差越小。有时为了缩小误差，可对每一个研究对象的同一观察指标测定多次，求其均值来统计正常值。要注意向均数回归现象，这纯属随机误差。

第四节　疾病早期诊断

一、疾病早期诊断的意义

绝大多数疾病的常规临床诊断是在自然病程出现临床症状就医时被诊断出来的，而早期诊断是指在临床出现症状之前的诊断，故是临床前期的诊断，该时自然病程尚处于无症状期，但患者体内已出现结构和功能的改变。早期诊断是属于二级预防的范畴，以便早期发现，早期治疗。尤其对目前尚无特效预防措施的疾病如癌症和心血管疾病等更为重要。

疾病的早期诊断有下列几种形式：

1．筛检（screening）　是通过某些诊断试验从一般人群中将早期病人筛检出来。如在人群中同时检查多种项目，如血压、肺功能、血脂和尿糖等，称为多相性筛检（multiphasic screening）。

2．定期健康检查（periodic health examination）：是在特定人群中进行筛检，如学生、职工的体检，亦可在高危人群中定期检查，如 HBsAg 阳性人群中定期作 AFP 的检查，在有胃癌前期状态人群中定期作胃镜检查等。

3．医院常规检查(routine examination)：通过常规化验检查，可无意中发现早期病例，如尿常规检查发现隐匿性肾炎，血常规可发现慢性白血病等。

4. 病例搜索（case finding） 是临床医师在临床实践过程中早期发现病人，大多数居民一年之中至少总有一、二次去看医生，该时通过适当检查，就可查出早期病人。

5. 病人自我检查 例如在已婚妇女（乳癌的高危人群）中举办学习班教会如何检查乳房，一旦发现肿块即来就医，从而早期发现乳腺癌。

疾病早期诊断的意义是肯定的（尤其是对许多恶性肿瘤），例如原发性肝癌由于采用了 AFP 进行筛检早期发现小肝癌，使原发性肝癌五年生存率从 2.5%，提高到 12.3%，手术切除五年生存率从 16.3%提高到 39.1%。但并不是所有的疾病都值得进行筛检，决定某病是否值得进行筛检取决于下述条件：第一，该病必须有足够的超前期（lead time），所谓超前期是指通过筛检发现疾病与病人因有症状去就医被诊断出来，两者的间隔时间（图 9-3-5）。特定疾病超前期的长短既取决于病程的快慢，又取决于筛检试验早期发现疾病的能力。如超前期很短则筛检意义就不大，如对肺癌高危人群，每半年摄胸片一次，一旦发现肺癌迅速给予治疗。和对照组比较，即按常规出现症状就诊发现肺癌，两组人群肺癌五年生存率都不超过 10%，没有差别，这种筛检就没有意义。第二，该疾病有一定严重性，早期诊断可以有效治疗，而按照常规有症状后才明确诊断，该时疾病常迅速发展，预后不佳，这种疾病适宜做筛检。如果该病早期诊断以后并没有什么有效的治疗，或者该时疾病并无严重性，可不必进行早期治疗者，这种疾病就不宜进行筛检。第三，要选用敏感性高的筛检试验，且方法简便，筛检效益高于成本。无目的的多相性筛检常无好处，因此不主张在人群中毫无目的地进行多相性筛检以求早期诊断，而是倾向于有目的地在高危人群中采用少数质量高的筛检试验进行疾病筛检和早期诊断。

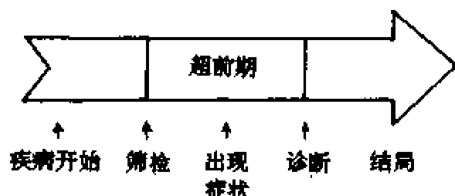


图 9-3-5 超前期示意图

二、用于筛检的诊断试验

筛检试验的目的是在一般人群或高危人群中将无症状的病人筛选出来，然后再进一步检查明确诊断。用于筛检的诊断试验应当具有下列特点。

第一，敏感性和特异性较高。筛检是在正常人群或高危人群中进行，因此某特定疾病的患病率往往很低，因而不论筛检试验的特异性多么高，其阳性预测值总是比较低的，仍会出现大量假阳性的病人，而且所采用的筛检试验越多，则假阳性的也越多。大量假阳性的病人思想负担很重，甚至带来利少弊多的后果。因此，需要对筛选试验阳性结果的对象，采用高特异性诊断方法以确诊，并排除假阳性的患者。第二，试验方法必须简便、快速和价廉。国外适用于人群筛检的试验向微量、快速、简便、自动化方向发展；第三，试验方法很安全；第四，所采用的筛检试验必须为患者所接受，依从率要高。

第五节 提高诊断效率的原则和方法

一、提高诊断试验在临床应用的工作效率

一种诊断试验的敏感性和特异性固定时，估计患病率对阳性预测值影响较大。如用于患病率很低的人群，则阳性预测值很低，但用于高危人群，则阳性预测值可显著提高。例如，如何提高心电图运动试验的诊断效率？其敏感性和特异性分别为 80%和 74%。可有三种情况：病例甲系有典型心绞痛的老年人；病例乙系胸痛性质待查的中年人；病例丙系情绪变化发生胸痛症状的年轻人。病例甲冠心病可能性有90%，从表9-3-6可查知阳性预测值

表 9-3-6 不同的估计患病率、心电图运动试验的预测值

估计患病率(%)	试验阳性		试验阴性	
	预测值(%)	增加数(%)	预测值(%)	增加数(%)
90	97	7	29	19
80	92	12	48	28
70	88	18	61	31
60	82	22	71	31
50	75	25	79	29
40	67	27	85	25
30	57	27	90	20
20	43	21	94	14
10	25	15	97	7

为97%，仅增加7%，病例丙估计发生冠心病可能性仅10%，从表可知阳性预测值为25%，增加数也不多（15%）；病例乙估计发生心绞痛可能性为50%，阳性预测值为75%，阳性预测值较试验前估计患病率增高25%。因此，心电图运动试验用于估计患病率40%～60%之间的人群，诊断效率最高，阳性预测值和阴性预测值增加最显著。这就是说，心电图运动试验用于人群筛检冠心病的价值不大，因为可查出大量假阳性患者；用于有高度疑似冠心病的患者诊断效率也不高；临床上心电图运动试验主要用于有胸痛待查的中年人进行鉴别诊断是否有冠心病，该时诊断效率最高。

二、采用联合试验的方法

由于同时具有很高敏感性和特异性的诊断试验不多，因此需要采用联合试验方法提高敏感性和特异性，从而提高诊断效率。

（一）平行试验（parallel test）

系同时做几种诊断目的相同的诊断试验，以期提高诊断水平。平行试验结果判断标准（表9-3-7）是几个试验中只要有一个阳性，就认为有患病的依据。

表9-3-7　联合试验的判断方法

联合试验方法	结果		判断结果
	试验1	试验2	
平行试验	+	+	+
	+	−	+
	−	+	+
	−	−	−
系列试验	+	+	+
	+	−	−
	−	不必作	−

平行试验与每种单项试验相比，提高了敏感性及阴性预测值；但另一方面，却降低了特异性和阳性预测值。也就是说平行试验降低了漏诊率，但假阳性提高了，误诊率也就提高了。当临床医师面临着需要一种很敏感试验，而手中只有两项或两项以上不大敏感的试验时，采用平行试验最合适。例如诊断下肢深静脉血栓形成可平行试用两种敏感性不高的试验，如阻抗体积描记图和注射^{125}I纤维蛋白原下肢扫描。单独使用这两种方法的敏感性均为74%，特异性分别为93%和98%，而平行使用两种试验可使敏感性提高到94%，特异性为91%（表9-3-8）。

表9-3-8　平行试验

		静脉造影术		
		阳性	阴性	
描记图和扫描	二者之一或二者均阳性	81	10	91
	二者均阴性	5	104	109
合计		86	114	200

敏感性＝81/86＝94%；特异性＝104/114＝91%

阳性预测值＝81/91＝89%；阴性预测值＝104/109＝95%

（各方法单独敏感性为74%）

（二）系列试验（serial tests）

系设计一系列试验，要一系列试验均阳性才能作出疾病诊断。系列试验主要用于慢性病的诊断，病人急需确诊，或是某种试验昂贵或具有创伤性，于是先用简便、安全的试验，认为有可疑时，再进一步做昂贵或创伤性的试验。在疾病筛检过程中常使用系列试验。如筛检血吸虫病，可先用皮肤试验，该试验敏感性高，但有较高假阳性，而假阴性较少。然后将阳性者再做乙状结肠粘膜活检压片检查，后者有较高特异性，阳性结果表明是病人。有些疾病诊断做系列试验并无先后顺序，而是将几项试验同时做，如急性心肌梗塞的酶学诊断。

系列试验提高了特异性和阳性预测值，但降低了敏感性和阴性预测值，也就是说系列试验降低了误诊率，系列试验阳性结果表明该病诊断可信性更大，但增加了漏诊机会。当临床医师所有的各单项试验特异性不高时，采用系列试验最适宜。例如，诊断心肌梗死的三种酶（CPK，sGOT，LDH），没有一种试验是很特异的，如单独使用其中一种试验，许多病人可能被误诊为心肌梗死，如采用系列试验，即三种酶测定都呈阳性而作出的诊断，就提高了心肌梗死诊断的特异性，减少了误诊机会（表9-3-9）。

表9-3-9　系列试验：诊断心肌梗死的血清学试验

酶试验	敏感性（%）	特异性（%）
CPK	96	57
SGOT	91	74
LDH	87	91
CPK，SGOT，LDH	78	95

第六节 评价诊断性试验质量的原则与方法

对诊断试验的评价具有两种含义，一是对新的诊断试验应用于临床之前，应当经过科学的评价；二是对杂志上发表的有关诊断试验的临床应用结论，也需要经过科学的评价。

1. 是否将诊断试验与标准诊断法（又称金标准）进行盲法对比？ 诊断试验的评价原则首先一条是真实性（validity），亦即诊断试验是否能真实地反映确实有病或无病。诊断试验真实性评价是和标准诊断法比较而言，而选用的标准诊断法本身应确保系被公认的诊断金标准，两者的比较，应坚持盲法原则，这样就可以防止测量性偏倚的人为干扰，否则，诊断试验的真实性就会大受影响。敏感性、特异性、似然比等都是诊断试验真实性的指标。因此，结果中一定要有这些数据，否则研究的质量就缺乏科学性。

2. 研究对象是否包括各型病例（轻型、中型、重型，治疗与未治疗者）以及患有极易混淆的疾病？ 纳入诊断性试验的研究对象要注意是否能代表患者的总体情况，新的诊断试验是否对各型病例都有一定的诊断价值，是否有鉴别诊断的能力等。否则将会影响该诊断性试验的应用价值。

3. 研究的场所以及研究对象的来源是否作了适当的介绍？ 研究对象包括病例和对照的来源以及在何级医院进行研究，这些均对诊断试验的结果有一定影响。如在三级医院的专科门诊的病例作为研究对象，由于病例集中，患病率高，因此诊断试验的阳性预测值就高，而同一诊断试验在地段医院普通门诊的病例中应用所获得的结果不尽相同，因此对研究场所以及研究对象的来源必须作介绍。

4. 诊断性试验结果的重复性，即精密性，以及观察者变异是否作了测定？ 精密性（precision）又称可靠性（reliability）或重复性（reproducibility），是指诊断试验的重复测定值处于相对稳定状态，即多次测定，结果彼此接近的程度。精密性也是诊断试验评价的重要内容，精密性限于测量本身。众所周知，测量本身有一定变异度，其来源是测量仪器性能及观察者的操作效能，不少实验室推行质量控制制度，从而使诊断试验的精密性获得提高。测量变异的评价指标：计量资料用标准差与和变异系数，计数资料用观察符合率和卡帕值表示。如果某项诊断试验即使注意了质量控制，测定数据不稳定，精密性不高，这种诊断试验也不是好的方法，需要改进。

5. 采用正常参考值的含义是否合理？ 正常参考值有各种不同表示法（见第三节），各有不同意义和不同优缺点。采用不同方法确立正常参考值，其正常参考值的数据可有不同。因此对诊断性试验所采用的正常参考值的含义、正常参考值的数据的频数分布，在划分正常和异常的临界点是否系最佳临界点及其临床意义都应注意。

6. 在一系列诊断试验中，所采用的单项试验价值有多大？ 疾病的诊断常常是采用多种诊断性试验和措施，因为各自试验均有其长处或不足，因此，对于自己所研究或应用的诊断性试验都要客观地评价在系列试验中的价值和地位，方能指导临床诊断试验的正确应用。

例如：疑及下肢深静脉血栓形成伴有明显临床症状的患者，采用超声阻抗图试验诊断为阴性，此时就不宜再作^{125}I标记纤维蛋白原下肢扫描检查，因后者的敏感性及特异性并不比前者高，为此用静脉造影检查（金标准方法）来确诊疾病则是合适的。所以在具体应用各种诊断性试验时，一定要明确单项试验的价值。

7. 诊断试验的具体步骤包括操作步骤是否作了详细的介绍，使能重复检测？ 诊断试验的具体步骤包括操作步骤、应用指征、结果判断和注意事项都必须详细介绍。被检查者有无摄入量、饮食或体力活动方面的限制？是否要禁用某种药物？试验前后要注意哪些事项？有否不良反应？检验标本如何运送和贮存？这些细节都必须介绍清楚，以便学习应用，并可进行重复验证该项试验的真实性。

8. 诊断试验的实用性 包括诊断试验临床应用是否方便、是否与临床实际相符合、诊断准确性高、费用低、安全、容易判断结果等。

上述第一、二、三、六、七条是反映诊断试验真实性的标准，其中以第一、二条最为重要。第四、五、八条是反映诊断试验实用性的标准。

（林果为）

参考文献

1. 王家良主编. 临床流行病学——临床科研设计、衡量与评价. 第一版. 上海：上海科学技术出版社. 1990. 20～37
2. 孙中行主编. 临床流行病学——临床科研基本方法. 第一版. 沈阳：辽宁科学技术出版社，1989. 282～309

3. Guyatt GH, Rennie D. Users' guides to the medical literature. JAMA, 1993, 270(17):2096～2097
4. Jaeschke R, et al. Users' guides to the medical literature Ⅲ. How to use an article about a dignostic test A. Are the results of the study valid? JAMA, 1994, 271(5): 389～391
5. Jaeschke R, et al. Users' guides to the medical literature Ⅲ. How to use an article about a diagnostic test B. What are the results and will they help me in caring for my patients? JAMA, 1994, 271(9):703～707
6. Sackett DL, et al. Clinical epidemiology-A basic science for clinical medicine, lst ed. Boston/Toronto; Little, Brown and campany 1985:59～138

第四章 疾病治疗的研究与评价

日新月异的新药物和新疗法不断地研究与投入临床应用，目的是不断地提高对疾病的有效治疗。然而在临床实践中，可能会产生三种不同的客观效应：第一疗效显著，药物不良反应（adverse drug reactions，ADRs）无或轻微；第二疗效及药物不良反应均不明显，相当于安慰剂效应；第三药物不良反应严重，甚至发生药害，使病人致残、致死。如乙双吗啉治疗银屑病引起大宗的患者发生急性非淋巴细胞白血病，是为沉痛的教训。因此，作为临床医生，为了对病人的治疗和研究做到科学、有效和安全可靠，学习、掌握并应用临床治疗性研究与评价的理论知识和方法是十分重要的。

第一节 治疗疾病的决策基础

人体患病的过程是十分复杂的，其转归与结局受多种因素的影响。临床的治疗，包括特异的和非特异的措施，都是为了力争取最佳疗效，避免病残和降低病死率。为此，首先应掌握下列治疗疾病的决策基础。

（一）治疗疾病的最佳目标

由于疾病的种类不同以及受医学科学发展水平的限制，对于不同疾病的治疗应有不同的最佳目标：

1. 临床治愈或根治　如某些细菌性感染性疾病，在有效抗生素的治疗下，可获痊愈；外科手术可以根治某些早期未转移的肿瘤或某些病灶等。因此，对于具有有效治疗的有关疾病，应力求治愈或根治。

2. 预防复发或并发症，改善预后　例如急性风湿热患者被控制后，常在乙型链球菌感染时而反复发作，因此，其治疗目标是抗复发并防止心脏瓣膜病变。高血压的治疗目标在于预防心脑血管并发症，改善患者的预后等。因此，对于某些临床治愈而易复发或易致并发症的疾病，要注重防治，改善预后。

3. 缓解现症和维持功能，改善生活质量　有些脏器疾病，由于正常解剖结构的不可逆的毁损，而致失代偿病理状态，不能维持正常生理功能，出现各种临床症状和体征。此类临床治疗的最终目的，是缓解现症，改善功能，提高患者的生活质量。例如，冠心病心肌梗死导致心功能不全，临床应用血管扩张剂等治疗的目的在于扩张血管，缓解症状，改善心脏功能，借以改善生活质量。

可见由于不同的疾病，对机体的损害各异，会导致不同的临床转归。临床医生应该以科学的态度在正确诊断的基础上，恰当地掌握最佳的治疗目标以期取得良好的效果。

（二）研究与应用最佳药物或防治措施

在明确疾病治疗的最佳目标后，临床选择和应用药物的原则是：

1. 疗效科学可靠　凡是随机对照试验研究有效的药物或防治措施，是可信的。同时也要从多种备选的药物或措施中加以精心选择，以保证所采取的治疗药物或措施的疗效科学可靠。

2. 药物不良反应低微，安全可靠。

3. 在上述基础上，尽可能地考虑价廉。

（三）确立治疗最佳水平

在疾病治疗的最佳目标指引下，使用药物或防治措施治疗的最佳疗效水平应明确。这要参照人体正常生理、生化参数及疾病本身的病理状态来确定。例如对高血压的治疗，最佳水平是使血压降至正常水平并防止血压值波动过大而带来医源性的不良结果。如有报导，治疗后收缩压控制在140mmHg左右，舒张压控制在85～90mmHg为好，过高或过低发生心脑血管事件的机率均高。

第二节 治疗性研究设计的基本要素

当治疗性研究的课题确立后，采用科学的设计进行研究是获得成功的基本保证。其基本要素归纳如下：

一、研究设计的方案要科学

治疗性研究，通常都是前瞻性的研究。在研究方案的设计上，必须坚持三条基本原则：

1. 随机化（randomization）的原则　如治疗对象来源颇多而需要纳入的研究对象又有限，可采用随机法抽样，选择所需要的一定数量的对象，这些

研究对象，又采用随机分组的方法，分别将其分配到试验组或对照组。采用随机化的原则，目的在于避免研究者的主观选择性偏倚（selection bias）。

2. 对比的原则（comparison）　治疗性研究总是探讨某种新疗法或新药物是否比旧疗法或老药效果佳、或药物不良反应小。因此，在研究设计时，一定要坚持设置对照组与试验组进行对照观察。此外，为了增强试验组与对照组的可比性，还必须注意两组（或多组）的主要临床特点和某些生理特点基线状态（baseline state）的相对一致性。因此，现代临床治疗性研究，如不设立对照组，则论证强度低，影响研究的质量。

3. 盲法的原则　应用盲法的原则，目的在于避免测量性偏倚（measurement bias），使研究的结果真实可靠。在治疗性研究中，常采用盲法治疗与盲法分析。而盲法治疗以双盲为多，即经治医生与病人在治疗中，患者服用的究竟是试验新药或是对照药物，他们都不知道，只有试验终了揭秘时，才知道患者究竟属于试验组或是对照组。这样，在治疗观察记录中，就可防止测量性偏倚。此外，也有采用“单盲”法，即病人不知所服的是试验或对照药物；或“三盲法”如医生、病人、药师都只知药物编号，而不知药物内容，唯研究设计负责人全知。所谓盲法分析是在测试分析观察结果时采用盲法，即观察分析者只客观分析结果资料，本身并不知道哪一资料是属试验组或对照组。在设计时究竟采用哪种盲法为好，要根据研究课题的性质和研究条件确定，注意可行性，防止教条。

对于治疗性研究设计方案，符合上述三原则者，首推随机盲法对照试验（randomized blind controlled trial, RCT），是治疗性研究设计首选的金方案。

RCT的设计模式和结果分析模式如下（图9-4-1，表9-4-1）：

对于分组后的临床重要特点的基线状态，如病情的轻、中、重度，病程的早、中、晚等，组间是否平衡，是涉及入组时可比性的重要问题。除非大样本的随机对照试验，在入组时的基线状况不一定要求一致外，多数临床中小样本的治疗性对照试验，试验前各组主要基线状态应维持平衡，保持良好的可比性殊为重要。对此，可采取分层随机法。将研究对象按重要的临床特点，确定分层因素（stratifying factor），然后根据分层因素将合格的研究对象分层后进行随机分组，于是组间就会维持基线的可比性。

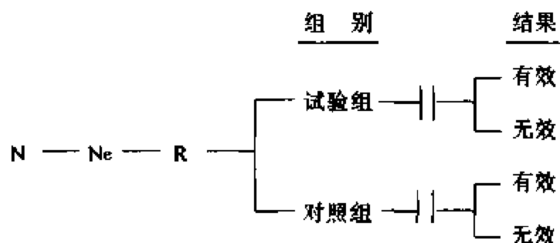


图9-4-1　随机对照试验模式图
N：被研究的对象；Ne：纳入研究的合格对象；R：随机分配；—‖—研究期间

表9-4-1　试验结果分析示意表

	结果		合计
	有效	无效	
试验组	a	b	a+b
对照组	c	d	c+d
	a+c	b+d	N

例如：临床对慢性心房纤颤转复窦性心律后的病人，进行两种不同药物维持疗效的随机对照研究，假设按设计要求，每组需要50例病人，鉴于不同病因、心脏病损程度及心房纤颤的病程与疗效关系密切，因此选择的分层因素为：第一、病因：心脏瓣膜病与非心脏瓣膜病；第二、心脏病损：以心胸比例≥0.5与<0.5；第三、房颤病程：≥6月与<6月。

分层分组的结果如图9-4-2：

从图9-4-2中，可以清楚地看到，分别纳入试验或对照组的对象，在病因、心脏大小和病程等重要临床特点方面两组间试验前的基线是相对一致的、可比的。

对于分层因素选择的原则是：第一选定与疾病或重要并发症的发生有重要关系的危险因素；第二对治疗效果及预后有明显影响的某种临床特点；第三分层因素应精选并控制到最小量，否则分组过多、离散过大、反而不利于分组分配。

二、研究的对象诊断必须准确

治疗性研究的对象是患有被研究的特定疾病，治疗是有的放矢的。因此，凡纳入的研究对象必须符合公认的临床及有关金标准诊断。

为了避免过多过杂的临床病征的干扰，维持研究对象主要特点的相对均质性，从而可望获得较为准确的治疗观测结果，因此，在符合诊断标准的病人中，根据课题研究的目的，分别制订出纳入标准及排除标准，以选择合格的对象进行试验。

例如：某一新型钙离子拮抗剂被用以治疗冠心

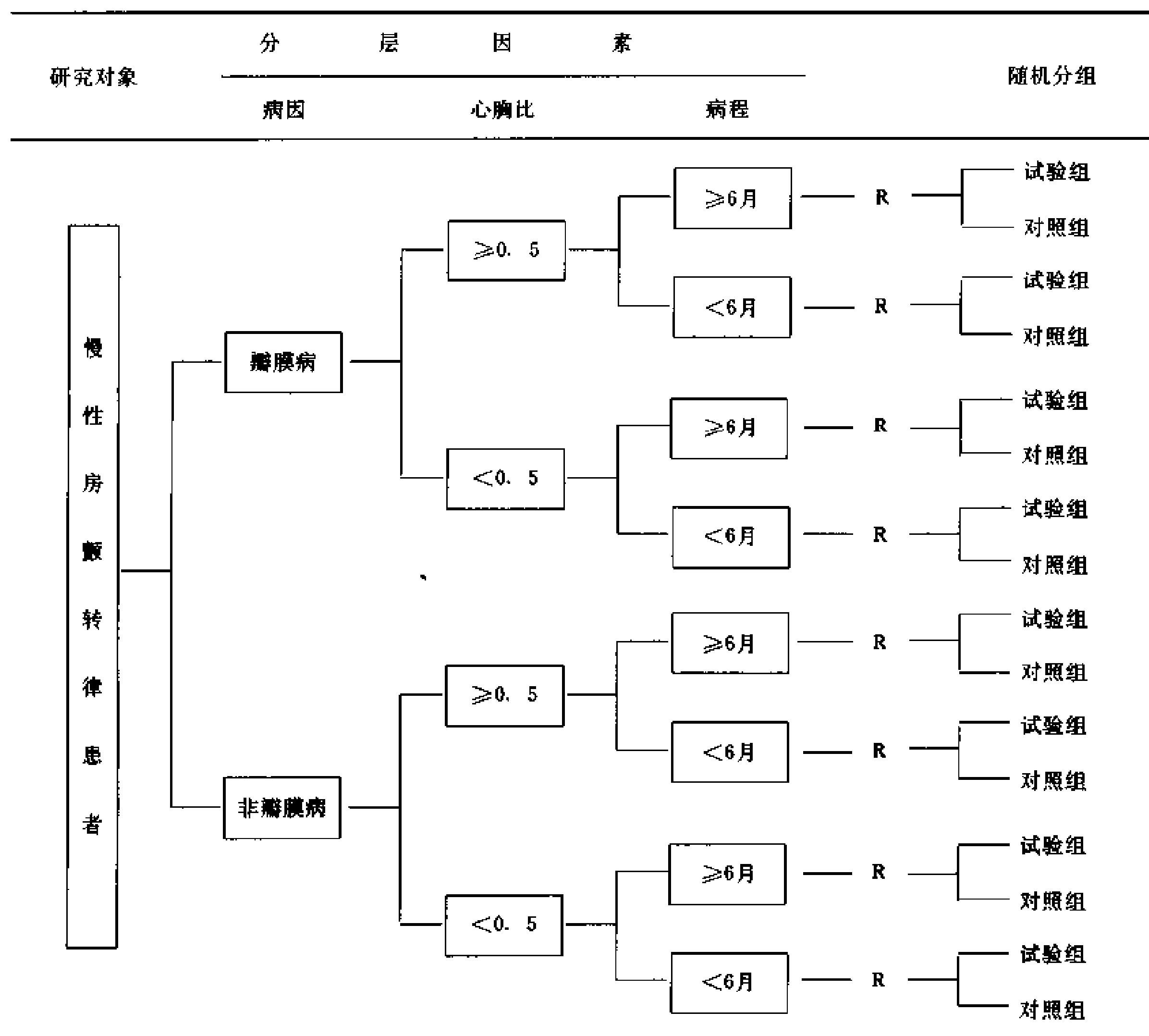


图 9-4-2 慢性心房颤病人分层随机分配示意图

病心绞痛的疗效研究。显然纳入的对象首先必须是冠心病伴有心绞痛的患者，并不是所有的冠心病患者都符合研究的目的要求。所以必然有其纳入标准，如规定年龄65岁以下，心电图有缺血型ST-T变化者以及本人愿意参加试验等。为了保证纳入对象的准确，还规定排除标准，即符合其中之一者，一律不予纳入研究之中。如该研究课题排除标准为：心肌梗塞性心绞痛，心功能Ⅲ级或以上者；严重心律失常者以及血压水平较低者（BP＜100/60mmHg）等。

有了明确的诊断标准和纳入及排除标准，就能确保研究对象的诊断和标准可靠，此为治疗性研究至关重要的基础。

三、试验样本需要量的估算

在治疗性研究的试验组及对照组中，各组究竟需要多少病例才能达到预期的研究目的，要根据课题设计的有关参数进行计算。

（一）试验组与对照组具显著性临床疗效差异的假设

如某一新药（试验药物）用于治疗某一疾病，假设其有效率预期可达90%（P_1），比用于对照药物的疗效（65%）为好，故其疗效差值＝90%～65%＝25%，研究者认为有临床显著性意义，此值作为疗效假设基础。

此外，也可根据计量资料如均值的假设，作为组间疗效差异的参数来计算样本量。

（二）限定Ⅰ型（α）错误和Ⅱ型（β）错误的水平

1. Ⅰ型（α）错误，即试验的假阳性错误，通常限定不超过0.05（5%）。

2. Ⅱ型（β）错误，即试验的假阴性错误，通

常限定为0.1，但不宜超过0.2，则检验效能（power）为0.9～0.8。

根据上面的这些基本设计参数，应用有关公式计算出各组所需要的试验样本量。由于试验中多半要丢失些病例，因此，常在计算量的基础上增加10%。毫无疑问，各组样本量越大，所获得结果，在无偏倚因素干扰的情况下，自然会越接近真值，但通常的临床治疗试验，由于时间、人力、和财力的限制，不可能都搞大样本试验。然而样本不足，常常容易对有价值的结果得出假阴性的错误结论，从而可能导致否定有价值的研究成果。在这种情况下，要检验Ⅱ型错误的水平及检验效能，如Ⅱ型错误大，则应结合临床意义的判断，考虑扩大样本再试，以避免样本量不足而造成错误的研究结论。

四、试验效果的测试及终点指标要明确

任何药物或治疗措施用以治疗患者，其所呈现的治疗效应，包括疗效及付效，都要选用某种测量的方法和指标，加以量度，其客观的数据，将作为判断治疗效果的依据。作为测量治疗反应的方法和指标，要求的条件是：

（一）敏感性要好

对于治疗出现的客观的反应，测试的指标要能敏感地发现并能量度。例如：采用结核菌素免疫疗法治疗乙型病毒性肝炎，如应用琼脂扩散法测试乙肝病毒标志，其敏感性比放射免疫法要差得多，如前者作为测量治疗反应的方法和指标，必然大大地增加假阴性率。所以测试方法的敏感性是越高越好。

（二）特异性要强

对治疗反应的阳性结果，采用测试的方法和指标要能准确地测量出来。例如：冠心病急性心肌梗塞应用溶栓疗法治疗，在治疗的前后，采用冠脉造影，比较分析冠脉狭窄和闭塞改善的程度，以作为疗效的测量指标。显然，这种指标的特异性是强的，有助于结论的可靠性。

（三）经济可行

在考虑敏感性和特异性的基础上，应从多种方法比较中，选择经济及可行性良好的测试方法和指标。

（四）注意远期效应的测定

对于某种慢性病治疗措施的效果，除了测试和评价近期效应外，更重要的应追踪观察远期效果，以期获得更为可靠的结论。例如，70年代为了使脑血管病患者的脑卒中发病率及病死率降低，曾施行颈外动脉和大脑中动脉搭桥术作为一种防治措施，一度认为比内科治疗为佳而被推崇。后来于80年代早期，通过了1,377例脑血管病患者的国际多中心的随机对照研究，采用测试的硬指标为脑卒中发生率及病死率，严格地观察追踪，平均追踪时间为5年，结果证明了内科药物治疗和外科搭桥术治疗两组间的脑卒中发病及病死率没有显著性差异，相反，外科术后近期的脑卒中及病死率较内科治疗组为高，从而放弃了这一疗法。表明有的临床远期治疗效果的测试方法与指标抉择，是涉及评价治疗措施意义的重大问题。

（五）测试的指标，应根据治疗试验的终点目标确定

1.如治疗的终点目标是降低病死率和非致死事件发生，则测试指标定为病死率、生存率以及非致死事件发生率（如冠心病发生心肌梗塞、心衰等）。

2.验证治疗措施本身的有效性：根据临床公认的有效、无效的效果判断标准，精选有关临床及实验室的定量及定性指标予以测量。如用血压计测量降压效果；血糖水平测量评价糖尿病降糖药物的效果等。

3.指标的选择要少而精，选择越多，则假阳性的概率发生就越大，反而会影响疗效测试的真实性。

五、治疗观察的期间要合适

治疗观察期间的确定，要在基础研究的基础上，参照以下两个参数确定：第一、参照药代动力学资料达到体内稳定有效血药浓度的时间；第二、依据临床治疗目的，参照达到有效治疗水平时所需要的期间。

当观察期间确立后，在实践中，根据客观反应可适当地调整。但是，假如治疗措施确实有效，如观察期间过短，易致假阴性结果，甚至有导致否定有价值成果的可能性；如果观察期间过长也会消耗过多的资源，对研究工作可能带来更多困难。

六、制订防止偏倚的措施，确保研究的真实性

各种偏倚因素会歪曲研究的结果的真实性（参见第三节五）。因此，在治疗性研究方法中，一定要有相应的预防和处理的措施。如防止选择性偏倚，使用随机抽样与随机分配法；避免测量偏倚，

使用盲法；减小机遇因素的影响，采用限制 α 及 β-错误水平的方法；有的混杂因素可通过配对及统计分层分析法加以避免或处理；通过严格培训人员，严格实验仪器条件和方法以防止混乱；通过医学知识教育，改善医疗服务多个环节，以促进患者的依从性等。这些措施和方法均贯穿整个设计、执行和资料分析的全过程，目的在于保证研究的高质量，从而获得科学的结论。

七、正确地选用统计学的方法分析有关资料

在临床科研设计阶段，可能期望在未来的试验中获得哪些试验的资料和数据，它们又将怎样地被利用来分析和评价研究的结果，这就要涉及在研究设计中如何考虑科学地应用统计分析的方法，但要注意：不是在试验终结面对各种资料时才考虑选用统计学方法，否则必影响研究的质量。

对于治疗性研究所获得的各种不同性质的资料，要正确地选用统计学方法加以分析和处理，要强调以下原则：

（一）不同性质的资料要用不同的统计学方法

如计数资料、等级资料及计量资料应分别应用 X^2 检验、非参数检验以及 t 检验或方差分析等。

（二）多组间的比较

如治疗性研究本身有两组以上的结果相比，必须先作多组间的统计学分析，只有多组间呈现统计学差异性显著时，才能作多组间的两两比较，否则是无意义的。

（三）配对与非配对的比较

临床研究设计中，试验组和对照组的研究对象，有的是配对的，有的是非配对的，因此，配对及非配对的资料应分别应用配对和非配对的统计学方法处理，二者不可混淆。

（四）单侧检验或两侧检验

治疗研究设计时，如肯定试验新药疗效比老药对照者效果好，则用单侧检验法；如不能肯定，则采用双侧检验法。

（五）注意治疗效果的多因素分析

任何治疗效果的产生，除了治疗措施本身的效力之外，还与患者的生理及病理状态以及诸多环境因素有关。例如年龄、营养状态、病情、药量、疗程、有否并发症、并存症……等。它们对治疗反应几乎都有关系，因此，为了获得全面的认识，应在单因素分析的基础上，选入有显著意义的指标，应用相应的多因素分析方法作多因素分析比较、评价疗效，无疑是十分重要的。

第三节 影响治疗性研究质量的因素

一、立题正确，符合临床医疗的需要

任何治疗性研究的立题，应以严重危害人民健康的常见多发病为主，选择需要有效治疗的疾病进行研究，以发掘疗效佳的、ADRs 少的有关防治措施和药物，不断提高临床疗效。否则，就没有多大的研究价值。

二、防治措施或药物要有治病的生物学依据

治疗试验研究的药物，在投入临床试验前，必须有药理、药化、毒理、实验药效，以及临床一期试验的依据，从生物学及临床医学的角度，证明试验的药物确有治疗的效力，且较为安全，否则就不能作临床治疗试验研究。

三、治疗性研究设计方案应注重科学性和可行性

研究设计方案的抉择直接关系治疗研究的质量，最佳设计方案是随机双盲对照研究（randomized double-blind controlled trial），因此被誉为治疗性研究的金方案（golden standard design）。

对于某些慢性而不易治愈的疾病，特别是病例数的来源不多者，进行药效研究的研究设计方案选择时，可应用交叉试验设计（cross-over study）或前-后对照试验（before-after study），在研究对象分组时，宜用随机分组法。其前-后交换药物之间的消洗期，应视不同药物半衰期而定。

对于某种“绝症”的疾患，如象恶性肿瘤、重症肝炎致急性或亚急性肝坏死等，在当今尚乏特效疗法的情况下，如新发现的某种药物或疗法经临床应用确实有效，并且具有可靠的临床及生物学依据，即使没有作同期对照的叙述性试验，亦可被认可。

总之，根据有关治疗试验课题的实际情况，抉择合适的设计方案是维持高质量研究的关键。

四、纳入研究对象的选择与诊断必须可靠

治疗试验是用某种措施或药物来治疗特有的疾

病，因此被用以治疗或研究的患者，其诊断必须符合确切的诊断标准，否则就会“张冠李戴”而失去研究的科学基础（参见第二节四）。

五、影响治疗质量的常见偏倚因素

（一）选择性偏倚（selection bias）

治疗性试验研究，常设有试验组和对照组，研究者往往期望试验的新药物或新疗法较对照组为佳以显示“先进性”和研究之价值。假设试验组与对照组疗效的真值没有差异，如果试验中没有真正采用随机法，有可能研究者将某些病情较轻、并发症较少、体质较好、甚至“关系较好”的病人主观地分配到新药试验组，反之分配至对照组，这就是纳入研究对象分组时的选择性偏倚。在这种情况下，很可能试验组的疗效显著地较对照组为“佳”，差异具“显著性”，而实质上，这种疗效差异，是由于在病人分组分配时，选择性偏倚导致的错误结论。

（二）测量性偏倚（measurement bias）

在治疗性试验中，如未执行盲法，则几乎测量性偏倚不可避免，因而会影响研究的质量。因为研究者往往对其感兴趣的事件（例如对新疗法的治疗反应）倾注于更多更仔细地关心和记录，试验对象可能出现的任何改善或恶化症候、体征以及特殊检查的细微变化均可被敏感地测量和发现；而对照组患者的某种特点，因为可能被人为的“冷遇”而不一定被发现。这就不可避免地造成组间“差异”，这种“差异”是测量性偏倚造成的。

例如，在一口服避孕剂是否可导致下肢深静脉血栓形成的前瞻性队列研究中，由于对口服避孕剂的妇女检查十分周到仔细，而对未服避孕剂的一妇女的检查却较马虎，从而得出了口服避孕剂有导致下肢静脉血栓形成危险的结论。事实证明这是测量性偏倚所造成的错误结论。

（三）干扰（co-intervention）

是指试验组的对象额外地接受了类似试验药物的某种有效制剂，从而人为地扩大了试验组疗效的一种假象。这种假象可以造成试验组与对照组本来没有显著性差异的，却呈现了“差异性显著”或本来没有很大差异的却人为地扩大化了。这就是“干扰”偏倚引起的错误结论。

（四）沾染（contamination）

是指对对照组的患者额外地接受了试验组的药物，从而人为地扩大了对照组疗效的虚假现象。这种假象可以造成试验组与对照组疗效本来有差异的却导致无差异的假阴性结果；或者本来组间疗效差别大的，却人为地将疗效差别缩小了，这就是沾染偏倚引起的错误结论。

（五）机遇（chance）

临床治疗性研究不可能纳入全部病人，只能抽样一定数量的合格对象接受试验性治疗，因此就不可避免地会受机遇因素的影响。所谓机遇即随机误差或抽样误差。从一个整群中抽样、其中任一个体都有同等机会被抽样入组接受试验。假若一种药物治疗某一疾病的真实有效率为80%，即100名病人中，80人有效、20人无效。现在让我们从整群病人中，随机抽样100例来接受该药试验治疗，在排除一切干扰因素影响的条件下，所获得试验有效率不一定是80%，可能高一点如82%，或者低一点，这就是机遇因素影响的缘故。

机遇因素在治疗性研究中不可能消除，只能在研究设计中，通过限制α-错误（假阳性错误）和β-错误（假阴性错误）的容许水平，使机遇因素的影响控制在容许的范围之内，即α-错误≤5%（P值），β-错误≤10%，检验效能≥0.9（1-β错误）。

（六）混乱（noice）

混乱是指“研究”工作杂乱无章，如研究观察没有计划和方案、研究的对象没有确切的诊断标准、实验及方法、仪器、试剂等没有规范，因此所得的“研究”结果十分不科学和不可靠，这种混乱自然不能称为“研究”，更无质量可言。

（七）依从性或顺应性（compliance）

依从性是影响治疗性研究的重要因素（第四节）。

第四节 治疗性试验的依从性

一、依从性的概念与意义

依从性是指病人执行医嘱的客观应答反应及其反应的程度。全面认真地执行医嘱，按规定的药物剂量和疗程接受治疗者，称为依从性好，反之，则是不依从（non-compliance）或依从性不好。

十分清楚，如果对疾病诊断正确，治疗措施有效而患者对该医疗的依从性又好，则可望获得最佳治疗效果，可用下式表示：最佳的治疗效果＝（a）诊断正确＋（b）治疗措施的效力＋（c）患者的依从性。可见，即使该诊断和治疗都正确、有效，而

病人因种种原因，不接受或不完全接受这种治疗，其结果自然不会好。如发生在研究工作中，肯定会影响研究质量，可以导致错误的结论，甚至使整个治疗性研究失败。

因此，在治疗性研究中，医务人员一定要对病人负责，作好病人思想工作，取得病人和家属对正确诊治的支持和合作，从而保持患者的依从性，保证取得良好的研究和治疗的效果。

事实上要作到100%的依从是很不容易的，但至少要将不依从率减少到10%以下。

二、临床上对依从性的测试方法及判断标准

（一）根据能否达到治疗目的来评价依从性

达到治疗目的者为对治疗的依从，否则为不依从。如100位病人接受治疗，当80人达到有效的目的，则依从性定为80%，不依从性为20%。显然，这种方法的前提是药物有特效，服用者对药物敏感并达治疗目的。此法简单，但偏倚因素甚多，不一定确实。

（二）用问卷测试病人服用处方药物的数量来评价依从性

用设计好的问卷要求病人每日作服药的记录，复诊时由医务人员根据问卷表计算服用的药物总量占处方量的%，公式：依从性=（处方量-剩余量）/处方量%。如服药量占处方量的80%以上为依从性好，<80%为不依从。

（三）清数患者剩余药量，来评定患者的依从性

先给病人交待清楚，让其复诊时带上前次服用的处方药物。就诊时由医务人员进行清数，计算原处方中按医嘱应该服用但却未服的剩余药量，然后评价患者对治疗的依从性。例如原处方量为100片药物/周，患者复诊时尚余24片属于按医嘱服用而未服用的药物，其依从性为：（100-24）/100=76%。如依80%以上为依从者，则该患者属不依从的病例。

（四）采用生物化学方法测试依从性

如应用化学标记剂与试验药物作成治疗制剂，患者服用后从排泄物如尿内测试标记物，阳性者为依从，否则为不依从。此法虽然客观、可计量，但可行性差。

总之，为保证治疗研究的质量，对患者的依从性要高度重视。至于测试的方法和判断标准，应根据具体情况而定。

现将上述有关影响研究质量的因素归纳为图9-4-3。

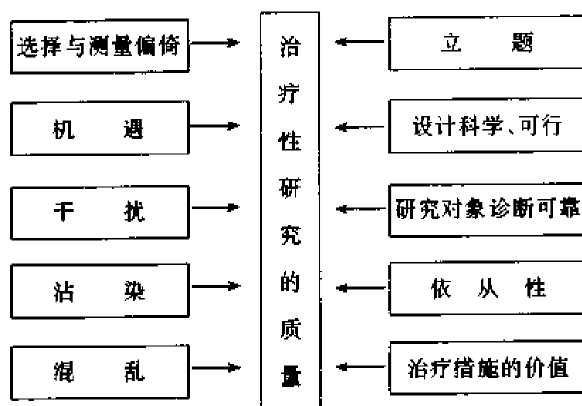


图9-4-3 影响治疗性研究质量的因素

第五节 治疗性研究评价的原则与方法

治疗性研究的质量评价，着重其真实性和可靠性、以及临床治疗的实用性。现分述如下：

一、治疗性研究是否是真正的随机对照试验？

随机对照治疗性试验是“金方案”研究的结果，其真实性及可靠性较其它设计方案的结果为佳和可信，因后者受有关已知的及某些未知的偏倚因素影响机会颇多，观察的结果偏离真值的可能性大，对此应作实事求是的评价。

即使是RCT的研究结果，评价时亦要注意以下问题：

1. 盲法更能提高RCT的真实性，因此，凡试验组及对照组可施行盲法治疗而未施行者，则其结论的论证强度必受影响；此外，凡试验组与对照组的治疗不能盲法者，例如外科治疗与内科疗法比较，如其资料的分析用盲法者，可信度亦佳。

2. 要注意组间的基线状态可比性。如果可比性差，则应注意在结果分析中是否作了基线的分层比较和校正。如果作了基线状态的组间比较或基线的分层校正比较，其可比性就好，否则就会影响其真实性。

3. 要高度注意试验组或对照组除了接受各自的试验措施外，是否还接受了其它辅助治疗。如果接受了的话，要进一步考察组间是否有差别，这种情况在较为复杂的慢性病治疗研究中颇为常见。因此要特别注意“干扰”及“沾染”偏倚的影响。

4. 注意是否是真正采用了随机法。随机并不是随意或随便，因此要注意是否交待了具体的随机方法。

二、纳入试验的全部对象是否完成了全部治疗？

在研究的结论中是否纳入了符合诊断及纳入标准的全部入组时的病例？理想的结果是入组时全部病例，均按设计要求接受试验治疗，而且纳入研究的结论中，这样的结果其真实程度自然会更有保障。然而，在临床试验中，由于各种客观因素的影响，总会有些病例难以接受全程试验而中途退出或者难以完全依从而丢失。对于这些病例应在结果中统计其总数并交待其原因。为了保证研究质量，对于丢失及不依从的病例应控制在10%以内。

为了评价研究结果的真实性，对于试验组和对照组丢失的病例可分别采用以下方法处理：第一、试验组的丢失病例，全部作为“无效”病例计算。第二、对照组的丢失病例，全部作为“有效”病例计算。然后，再将两组结果进行比较，这样就可以发现试验组的“有效率”会人为地降低，而对照组的“有效率”会人为地提高，两组间的试验有效率的差值就会减小。此时再作临床及统计学差异性检验与评价，如结果仍有显著性意义，则可下肯定的阳性结论，否则，要进一步地探讨。

三、有关研究结果是否全部作了报告？

(一) 疗效

根据研究的目的，其直接的近/远期疗效有多大？价值如何？在报导中要有客观的依据。

(二) 药物不良反应

任何药物不良反应，都要有科学可靠的依据、如实报导，不能“报喜不报忧”，否则祸害无穷。

有了上述两方面的资料，人们就可评价治疗性研究结果的价值和意义。

例如：有一使用安妥明治疗高胆固醇血症的冠心病一级预防随机对照试验（Lancet 2-379：1980），对照组应用的是安慰剂，尽管安妥明降胆固醇有效果，而且在致死性及非致死性心肌梗死发生率方面均较安慰剂组为低，但是，总的病死率在安妥明组却高于对照组，故安妥明并不是理想的安全降脂药物，从而临床应用的价值就不大（表9-4-2）。

表9-4-2　安妥明预防CHD的RCT结果

结　　果	安慰剂	安妥明
平均胆固醇变化%	+1	-9
非致死MI发生率‰	7.2	5.8
致死性MI发生率‰	8.9	7.4
总病死率‰	5.2	6.2

四、治疗试验结果的临床及统计学意义如何？

在明确临床治疗反应的有效及付效发生率的基础上，对于试验组和对照组之间的疗效差异水平要客观地分析并且对它们的意义加以评价，以便肯定其价值。

(一) 关于临床意义的评价，可采用下列指标

1. 相对危险降低率（relative risk reduction, RRR）　对照组（P）与试验组（A）事件发生率之间的差值（P-A）再被对照组的事件发生率去除，所得商值的%表示［(P-A)/P］=RRR。此值的大小表示试验组比对照组治疗后有关临床事件发生的相对危险度下降的水平，通常RRR在25%～50%或以上方有临床意义。

2. 绝对危险降低率（absolute risk reduction, ARR）　对照组（P）与试验组（A）事件发生率之间的绝对差值用%表示（P-A）=ARR。此值意味着试验组临床事件发生率比对照组相同事件率的绝对差值，其值越大，临床效果的意义自然会越大。

3. 需要治疗的人数（number needed to treat, NNT）　即挽救一个病人免于发生严重的临床事件如卒中或急性心肌梗死或者死亡，需要治疗具有发生这些事件危险性的患者人数，计算公式=1/ARR=NNT，这一指标对评价某一治疗措施的临床价值（包括经济价值）十分有意义。如NNT数量及防止发生每一事件花费的经费越少，自然这种疗法的临床价值就越大。

例如：美国退伍军人管理局医院七十年代的抗高血压治疗协作研究（Circulaton 45；991，1972）纳入了DBP90～114mmHg的50岁及以下男性患者，分别对有/无心、脑、肾、眼底等靶器官损害的患者随机分组采用有效抗高血压药物或安慰剂治疗，追踪了三年，观察的终点指标是：卒中、心肌梗死、死亡等，其结果如表9-4-3：

为了进一步地阐明治疗性研究的临床意义，兹举一全国大型急性心肌梗塞治疗的随机对照研究，

表 9-4-3 U·S·V-A 抗 HBP3 年研究结果

入组时状态	卒中、心梗、死亡事件（%）		相对危险降低率 (P－A) /P＝RRR	绝对危险降低率 (P－A) ＝ARR	需治疗患者的数量 1/ARR＝NNT
	安慰剂（P）	试验组（A）			
靶器官＋	0.22	0.08	64%	0.14	7
损害－	0.10	0.04	60%	0.06	17

结论：无论高血压病患者有无靶器官损害，从 RRR、ARR 及 NNT 的结果看，抗高血压药疗效比安慰剂都有显著的临床意义

纳入的急性心肌梗塞（AMI）病人有 11345 例，研究目的是对这些病人，在综合治疗的基础上，试验组加用血管紧张素转换酶抑制剂（captopril），并与安慰剂对照，期望 captopril 能降低病死率。试验 4 周，结果见表 9-4-4：

表 9-4-4 captopril 治疗 AMI 患者的病死率的比较

组别	例数	病死率	RRR	ARR	NNT
试验组	5,666	9.3%	5.1%	0.5%	200
安慰剂	5,679	9.8%			

本研究的结果显示，在综合治疗的基础上，采用 captopril 治疗，对降低 AMI 病死率的效果是很小的，而且需要治疗 200 名患者才能使一名患者免于死亡。所以该治疗对于降低 AMI 的病死率无显著的临床意义。

（二）对临床治疗试验结果的统计学显著性检验

当临床治疗性试验的结果具有临床意义时，则应作统计学的显著性检验，以帮助判断临床意义差异的真实程度。假定组间的临床差异无意义，在一般的情况下则不必作统计学假设检验，因为，当样本量增大很多时均会使 P 值<0.05，因此，统计学的显著性差异，并不能对临床意义下结论。

1. 研究结果有临床意义，且样本量较合适，组间统计学假设检验 $P<0.05$，意味着假阳性错误水平<0.05，同时，如 β 错误$\leqslant 0.1$，检验效能$\geqslant 90\%$，结果自然有临床及统计学意义。但是，如果样本量过小（<30 例），即使 $P<0.05$，当防抽样误差的影响，结论应谨慎。

2. 当样本量不够大，组间有显著临床差异，而统计学差异不显著，应计算 β-错误水平，如>0.2，应扩大样本再试，防止对有临床价值的成果下假阴性的结论。

3. 如样本量特大，组间却没有显著的临床意义，即使统计学差异极显著，这种研究结果也没有多大的临床价值。

4. 无论样本量如何，当研究的结果既无临床意义，又无统计学意义，自然下否定的结论。

关于临床及统计学意义的评价，归纳为表 9-4-5：

表 9-4-5 研究结果的临床意义与统计学意义

	临床意义	统计学意义	结论
1.	+	+	+ + +
2.	+	-	+ ~?
3.	-	+	-
4.	-	-	-

五、治疗对象的特点是否作了仔细描述？

纳入治疗对象的临床特点如病情的程度、病程的长短、合并症的有无等等，社会及人口学的特点如社会经济水平、性别、年龄、种族等等，要尽可能地详述，以便他人对照其自己的病人状况及医疗环境，批判性地应用。

六、治疗方法和措施是否切实可行

对于试验治疗的方法或措施，要作详细交待。例如药物治疗除了交待其药物代谢及药物动力学的生物学依据外，对于用药途径、剂量、疗程、药量的增减条件、可能出现的药物不良反应及其对策、以及中止试验的标准，都应该写清楚。

对于某种特殊试验治疗措施，例如冠心病经皮冠状动脉内成形术（PTCA），一定要交待病人的适应证及禁忌证，手术程序与方法，术中和术后注意事项以及某种意外事件的处理等等。

只有试验治疗方法与措施交待清楚了，他人的再实践才有良好的参考依据。

上述六条基本原则，可供治疗性研究质量评价的参考，前四条涉及研究的科学性及临床的应用价值，是重要基础，只有前四条对了，方能谈得上应用后两条评价其实用性的问题。

（王家良）

参考文献

1. 全国ACEI-AMI临床试验协作组．血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利早期治疗急性心肌梗死随机临床试验．中国高血压杂志，1994，2(2):667－70
2. 张茂宏等．乙双吗啉所致急性白血病140例临床观察．中华内科杂志，1993，32(10):668
3. Guyatt GH, Sackett DL, the Critical Appraisal Working Group. Evidence-based Medicine: Users' s Guides to the Medical Literature. Ⅱ How to use an article about therapy or prevention. Part A: Are the Results of the Study Valid? JAMA, 1993, 270:2598－2601
4. Guyatt GH, Sackett DL, the Critical Appraisal Working Group. Evidence-based Medicine. Users' s Guides to the Medical Literature Ⅱ. How to use an article about therapy or prevention. Part B: What Were the Results and Will they Help Me in Caring for My Patients? JAMA, 1994, 271:59～63
5. John M.C, et al. Benefits and Potential Harm of Lowering High Blood Pressure. Lancet, 1987. 581～583
6. Sackett DL, et al. Clinical Epidemiology. A basic Science for Clinical Medicine. 2nd ed. Boston: Little Brown, 1992. 189～225
7. The EC/IC Bypass Study Group. Failure of Extracranial-intracranial Arterial Bypass to Reduce the Risk of Ischemic Stroke. N Engl J Med, 1985, 313:1191～1200

第五章 疾病预后的研究与评价

预后（prognosis）是指在疾病发生后，对将来发展为各种不同后果的预测。由于疾病的性质不同，研究的终点也不同，例如：目前无特殊治疗的疾病，主要是研究该病的自然转归；但是，对目前有特效治疗的疾病，预后则主要是研究干预措施（药物、手术、放射核素治疗）实施后的转归。

预后有不同的表达方式，医生和病人都希望对疾病将来的情况，能够作出客观的估计与判断，尽可能使预测结果接近病人最终的实际结局。

第一节 研究预后的重要意义

一、研究预后的重要性

在临床上，有些疾病预后很明确，而有些疾病的后果，则变化不一，因此，要研究各种影响预后的因素，确定测量预后的指标，探索改善预后的措施，藉以提高临床医疗水平，促进医学的发展。

临床医师在日常工作中，都要接触不同的病人，不可避免地要遇到很多涉及预后的问题，如能正确了解疾病的预后，对病人的提问回答确切，这样就能够得到病人的信任。对疾病的预后判断常用概率来表达。临床上依照过去的经验，可预先判断同类病人发生某种情况的可能性。如以急性乙型肝炎为例，大多数患者经过治疗而痊愈，发生重症肝炎而死亡者不到5%，经长期随访发现20%发展为慢性肝炎，有10%发展为肝硬化，约有0.6%发展为肝癌。这一系列的概率，是指患者发生某种情况的可能性，但并非每个患者都具备。故应参照预后概率的实际，回答患者。

可见，对预后的研究是作好临床工作必不可少的任务。

二、研究预后的目的

（一）研究各种疾病对人类的危害性

由于疾病性质不同、治疗方法不一，最后结果和预后也不一样。因此，研究疾病的预后、不仅可以了解所患疾病的后果，也可以明确疾病对人类的危害性。

（二）研究影响疾病预后的因素

同一种疾病在不同患者中，其后果不完全一致，探讨影响预后的重要因素，也是临床值得研究的问题。疾病的自然因素有年龄、病情、并发症等，要采用有效的措施，干预某些影响预后的不良因素，以期改善预后。例如急性肾小球肾炎的患者，并发高血压、心衰、肾功不良等，都是影响预后的因素，如能防止这些并发症的发生或者少发生，则其预后可大为改观。

在病因学研究中的危险因素（详见本篇第二章）。如在导致疾病发病后继续存在，其中部分因素往往是影响预后的不良因素。为改善患者的预后，临床医生对若干危险因素及预后因素的认识和处理是十分重要的。例如高血压是发生冠心病、心肌梗塞的危险因素之一，而心肌梗塞一旦发生后，高血压的存在，就是与预后有联系的因素，影响患者的结局，成为预后因素，然而有些因素只是危险因素而不是预后因素（表 9-5-1）。

表 9-5-1 急性心肌梗死的危险因素及预后因素

发生疾病	后果：死亡、恢复、心绞痛等
危险因素	预后因素
年龄≥50岁	年龄≥50岁
男性	前壁梗死
高血压	高血压
吸烟	充血性心衰
胆固醇增高	室性心律失常

（三）研究改善疾病预后的措施

对疾病的有效治疗或干预，是改善不良预后的重要措施。例如疾病早期恰当的治疗、用药的剂量时间得当、或手术时期选择适时，都可能改变某种疾病的不良预后。因此在改善预后措施方面也是一个值得探讨的内容。

三、疾病预后转归的表达方式

研究疾病的预后，应该具有表达预后的确切方式和指标，以指导临床医学实践。各种疾病的预后转归的表达包括：痊愈、好转、无效、恶化、死亡，以及有无并发症、后遗症（致残）等七种情况。而表达的指标通常采用率表示。包括：病死率（fatality rate），治愈率（cure rate），致残率（handicap rate），缓解率（remission rate），复发率（re-

currence rate)，生存率（survival rate）等，其计算方法，可参考卫生统计学。

第二节　自然病史与临床病程

一、自然病史（natural history of disease）

是指不给任何治疗或干预的情况下，疾病发生、发展到结局的整个过程。自然病史包括四个时期：

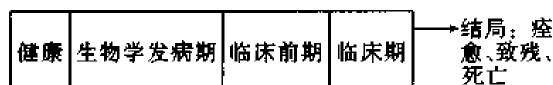


图 9-5-1　自然病史示意图

1. 生物学发病期（biological onset）　当病原体或致病因素作用于人体，引起有关器官的生物学反应，这种反应性病变有复杂的病理生理学改变，且多为微观变化，如分子细胞水平或组织学的病变，很难用临床检查手段发现。

2. 临床前期（subclinical stage）　病变在器官上的损害加重，患者可以有一些轻微的症状或体征，是病变器官损害加重的表现，但症状、体征不典型，患者往往无特殊不适，只有采用某些实验室或特殊检查手段，才可以发现受累器官已有一定的功能性改变，此时称为亚临床期。

3. 临床期（clinical stage）　患者病变的器官损害加重，出现明显的生理功能障碍，临床出现症状和体征，实验检查有异常改变，此期临床医师易于作出诊断。

4. 结局（outcome）　疾病经历上述过程，发展到最后的结局，可能是痊愈、好转、致残或死亡。如果整个过程中都没有医疗措施的干预，不同的疾病其自然病史是不同的、某些疾病自然病史较短，如流感、急性肠炎等。而另一些疾病自然病史较长，如动脉粥样硬化到冠心病的发生，可长达数年或数十年。

二、临床病程（course of illness）

病程是指首发症和体征出现后，经不同的医疗措施的治疗到最后结局所经历的全部过程。如患者因发现发烧、周身不适或关节疼痛到医院就医，这就是病程的起点，采用恰当的诊断治疗措施，可缩短疾病的自然过程，使疾病迅速痊愈，也就是结局的到来。很多内科疾病，有明确起病日期，但是，往往在患者就诊时，可能在病程的早期或者中期、甚至晚期，这样自然会给治疗或预后的判断带来较大的影响（图 9-5-2）。

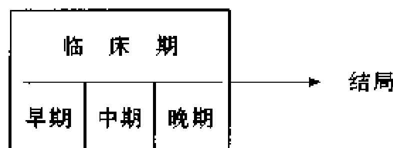


图 9-5-2　临床病程示意图

第三节　影响预后的因素

不论是自然病史或临床病程达到结局的过程中，可能受到内在或外来因素的干扰，使该过程缩短或延长，甚至使后果发生未能预料的改变，现对一些较重要的因素，讨论如下：

一、早期的正确诊断

临床工作中对患者的疾病，能否作到早期诊断、及时治疗，对患者的后果(预后)影响很大。常有一些患者出现症状后，没有作到早期检查、以致迟迟不能得到正确诊断、延误病情从而失去治疗机会，导致严重后果。因此，很多疾病都应早期作出正确诊断、得到正确合理的治疗，改善其预后。早期诊断的筛选试验方法和原则，参见本篇第三章第五节。

二、身体素质

患者的身体素质是依照年龄、性别、营养、发育情况、功能状态与免疫功能等综合判断的。同样是上呼吸道感染，老年体弱者往往病情重，甚至引起支气管肺炎，治疗不当，可发生并发症导致死亡。而在年轻人中，并发症少，容易治愈，预后良好。通常体格健壮、免疫功能正常、爱好体育锻炼者对疾病耐受力较好，否则较差。凡有营养不良或慢性病者，患病后的治疗效果或预后都不如身体素质好的患者。

对待疾病的科学态度，在一定程度上反映了患者的文化水平、对疾病有正确的认识，愿意接受治疗、依从性好则预后好，特别是慢性病患者，如糖尿病、高血压症、冠心病等，能坚持饮食控制、按时服药，须长期与医师配合，才能取得较好的效果，改善其预后。否则预后将会受到很大的影响。

三、病情

疾病的病情严重程度，通常与预后关系很大，

病情越重、并发症越多者，必然预后越差。例如脑血管疾病，患者昏迷程度反映病情之轻重与其预后有直接关系。国内吴氏报道脑血管病 266 例，死亡 178 例，结果如表 9-5-2：

表 9-5-2 脑血管昏迷程度与死亡数及病死率（%）

浅昏迷	中度昏迷	深度	合计
47(41.96)	10(47.62)	121(84.62)	178(66.92)

从表中可见患者昏迷程度与预后的关系，昏迷程度愈深、病死率愈高，预后也最差。故凡病情较轻者预后较好，病情较重者则预后较差。

四、医疗条件

接受治疗的医疗条件是影响预后的因素。例如败血症在基层医疗单位治疗时，往往凭主管医师的临床经验常规用药，或按习惯顺序更换抗菌药，进行试验性治疗，效果往往不理想。但在医疗条件较好的上级医院中，情况大不相同，用药前送血培养，用药后结合细菌培养及药物敏感试验，进行合理地选用抗生素，在这样的医疗条件下，疗效可以提高、预后也得到改善。又如在很多医疗条件好的医院，设立了冠心病监护病室（CCU），对急性心肌梗塞的患者，进行日夜监护，给予科学合理的药物治疗，使其病死率显著下降，预后大为改观。医疗条件包括先进的医疗设备，专职医护人员的知识与技能，科学治疗与管理水平等。通常医疗条件好，往往医疗质量高、防治效果好，治愈率提高，病死率和病残率降低，总的预后较好。

五、疾病本身的特点

疾病是由病原体或有关致病因素、社会环境对人体相互作用的结果、不同的疾病有不同的特点，预后也各不相同。例如一些自限性疾病，如上呼吸道感染、阿弗他口腔溃疡等，勿需治疗也可自愈，预后良好；某些疾病的病情虽重但通过有效的治疗措施，可改变致病因素对人体的危害，改善预后，如败血症病情虽重，但可选用有效的抗生素来治疗而痊愈。此外，也还有一些疾病至今尚缺乏有效的治疗方法，例如癌症晚期、艾滋病、顽固性心衰、重症肝炎伴肝肾功能衰竭等，虽经积极治疗，但多数预后极差。前述情况说明疾病本身的特点，关系着病人的预后，随着医学科学技术的不断发展，今天的不治之症，将来可变为可治的疾病，将使患者的预后得到改善。

六、社会、家庭因素

疾病的发生与社会环境、家庭因素、心理因素关系密切。生病后更会不同程度地影响疾病的预后。患病者如得到较好的社会的照顾，家庭的温馨，个人的良好心态，并采用及时有效的治疗，预后肯定会好。否则轻病可能加重，重病的预后就会很差。

第四节 研究预后的设计方案

一、前瞻性研究

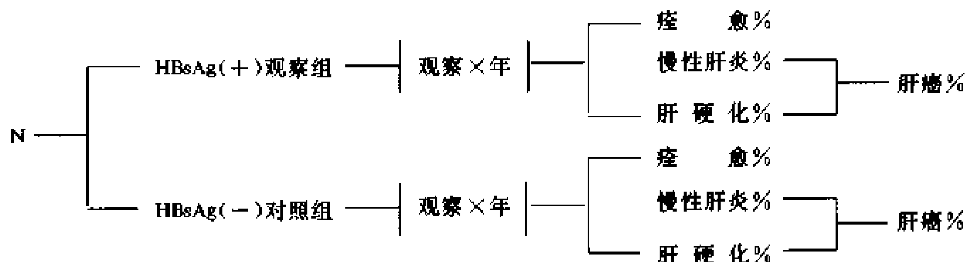
1. 随机对照试验（RCT） 相同病例随机选择不同治疗方案，观察其结果及预后。

例如对恶性淋巴瘤患者，进行分层、随机对照治疗试验，观察随访五年生存率：

2. 队列研究 属群体研究，有同期对照，观察接触某种致病因素的后果。

例：

群体中进行乙肝表面抗原（HBsAg）的检测，可将被观测群体分为两组。



3. 非随机同期对照研究（临床对照研究）　将纳入病例，任意分为两组观察其治疗效果及预后。

例：

急性心肌梗死抗凝治疗组 —| 随防1年 |— 1年生存率

急性心肌梗死一般治疗组 —| 随防1年 |— 1年生存率

4. 叙述性研究：

例：

溃疡结肠炎 —| 观察×年 |— 结肠癌发生率

二、回顾性研究

该项研究方法研究周期短，费用较少，但存在很多偏倚因素，影响结果的真实性。

1. 回顾性队列研究　将过去病案找出，全部进行随访（信访），了解目前是否生存或死亡及其死亡日期。

例：

胃癌术后病例，按TNM分期
- Ⅰ期 —— 5年生存率
- Ⅱ期 —— 5年生存率
- Ⅲ期 —— 5年生存率

2. 病例对照研究　同一疾病按其不同结局（死亡、痊愈、致残等）分组探讨与预后有关的因素进行统计学处理比较。

例：

急性胰腺炎
- 死亡组 —— 回顾可能影响预后的因素及其发生率
- 恢复组 —— 回顾上述因素的发生率

3. 叙述性研究　分析同种病例导致不良预后的因素。

例：肝昏迷死亡病例——死因分析

以上所述各种研究方案的论证强度依次为随机对照研究、前瞻性队列研究、非随机同期对照研究、回顾性队列研究、病例对照研究及叙述性研究，后者强度最低，因偏倚因素多，可能导致错误的结论。

第五节　评价预后研究的原则与方法

临床医师获得疾病预后的信息，有时相差甚远。如泌尿道排出尿路结石复发率，报道结果从20%至100%。溃疡性结肠炎患者发生癌变的危险度从3%至10%不等。产生这种差异的原因是各家判断预后的标准不一致或由于病例较少所造成。例如表9-5-3所示，假定观察20例急性心肌梗死患者无一例死亡，按95%可信限计算，则死亡率可从0%而高达14%，又如5例急性白血病，经化疗后全部完全缓解，按95%可信限计算，则完全缓解可从100%低到55%。

表 9-5-3　极端值的95%可信限

例数	下限为0%时最高上限值	上限为100%时最低下限值
1	95%	5%
2	78%	22%
3	68%	37%
4	53%	47%
5	45%	55%
6	39%	61%
7	35%	65%
8	31%	69%
9	28%	72%
10	26%	74%
15	18%	82%
20	14%	86%
25	11%	89%
30	10%	90%
35	8%	92%
40	7%	93%
45	6%	94%
50	6%	94%
55	5%	95%
60	5%	95%
65	5%	95%
70	4%	96%
75	4%	96%
80	4%	96%
85	3%	97%
90	3%	97%
95	3%	97%
100	3%	97%
150	2%	98%
300	1%	99%

为了提高临床医师判断预后的可靠性，需要让医师们掌握一些评价预后的基本原则，应用这些原则去评价自己或别人的研究成果，可更好地在群体研究的水平上，为估计疾病预后提供线索。现将评价原则分述于后：

一、被研究的对象是否都在疾病的早期或处于疾病的同一阶段

研究对象应是临床病程早期阶段，或处于病程

中同一阶段的患者，这样患者在同一起点，观察其预后就具有真实性。观察个别病例预后，其结果常有局限性和偏倚，疾病早期和晚期病人的预后，差别也很悬殊。例如：结核性脑膜炎早期患者，仅表现低热、头痛、呕吐，及时采用抗痨药认真治疗，预后良好，可以痊愈；但是晚期结核性脑膜炎患者可发生昏迷、惊厥、椎管阻塞、预后恶劣，多数遗留后遗症或死亡。因此，正确研究和评价疾病的预后时，选择的患者应处于疾病的早期阶段，如有困难，至少应选择处于临床病程同一阶段的患者，才能了解疾病发展的自然过程，观察其痊愈、残废、死亡等不同的结局得出疾病预后的正确结论。例如研究急性病毒肝炎的预后，可以纳入一组首次初发黄疸的患者；研究急性心肌梗死的预后，应该观察初发病例，按不同梗塞部位、随访一定时间，了解其各自的预后。

二、研究对象的来源是否作了叙述

由于选择研究对象的来源不同，同一种疾病的预后判断也会发生差异。例如流行性乙型脑炎预后与患者病情轻重关系密切，高烧、反复抽搐、深度昏迷的患者，预后很差。一般基层医院根据其医疗条件，往往将此种重型或极重型患者转至上级医院诊治，因此，这种医院收治的重症乙型脑炎患者较多，其病死率和后遗症发生率必然显著地高于基层医院。因此，预后研究的论文或资料，应该叙述预后研究的地区或医疗机构，研究对象的来源，纳入的标准与方法以便在评价预后时，识别样本的偏倚影响的情况和程度。

在研究预后中患者来源的问题上，常有四种偏倚。

（一）集中性偏倚（centripetal bias）

大的医疗中心或三级医院，有专业不同的科室和有经验的专家，设备良好，常常集中收治了一些专科病人、重危病人或疑难患者，虽然治疗观察认真，但对预后的观察会得出比基层医院同一疾病预后较差的结论，这是因为基层医院收治的多系轻型病例，重型或较重的病例集中送至三级医院治疗，从而造成轻、重型病例分配不均，以致得出不同的预后结论，这就是集中性偏倚造成的差异。

（二）倾向性偏倚（populanty bias）

专科医院或三级医院的专家，常对自己的病人特别关注，精心治疗、仔细观察、且检验较多、记录完整，而对一般病例，则关心较少。在这种情况下，不论选择专科病人或普通病例，来作为预后研究的对象，无疑，受到"倾向"或未受到"倾向"的病例，可能会有结果的差异，从而对同一疾病的预后也会得出不同的结论，这种现象就是倾向性偏倚造成的。

（三）转诊偏倚（refferal bias）

乡、区、县、市各级医院的医师，可根据其医疗机构情况，将患者逐级转诊，使较轻的病人留在基层医院，而较重病人送往上级医院或专科医院，这些病人的病情与预后指标在不同级别的医院显然不同。对研究疾病的预后各自都没有代表性，这种现象是转诊偏倚造成的。

（四）诊断条件偏倚（diagnositic access bias）

一般的疾病应作到早期诊断、早期治疗、预后才会好。但疾病的诊断与医疗条件密切相关，如果患者居住边远山区或经济条件较差，没有机会得到特殊检查来确定诊断，这样往往难以获得最佳治疗，则预后较差。例如颅脑占位性病变致剧烈头痛患者，在基层只能对症治疗，预后差。如在三级医院机构中，及时作核磁共振成像（MRI）或计算机断层扫描（CT），可早期诊断颅内肿瘤或血管病变，予以相应治疗，或取得较好效果，这一类情况造成评价预后的偏倚，属诊断条件不足所致。

简言之，上述偏倚在不同程度上，影响了预后的判断与评价。如果在研究中，注意这些产生偏倚原因，采用会诊、协作、辅导等方法，改善基层医疗条件，综合研究三级医院、基层医院与社区病例情况，减少病例选择的差别，这对预后研究会起到良好的作用。

三、是否全部随访了纳入的病例

同期队列研究的病例，均应对其临床情况进行了解，并且随访到研究预期的终点为止。不能因为工作安排等问题，造成失访，除非患者拒绝随访。例如 Birmingham 报道 186 例高血压患者，随访 140 例，病死率为 3%，但是失访 46 例，如果全部死亡，其病死率可达 27%，其差别惊人，说明防止失访对预后判断极为重要。

要随访全部纳入的病例，常有很多困难，对于失访的病例，可作如下估计：第一、根据临床经验估计失访病人对预后的影响程度；第二、将失访病例数，分别加入计算预后发生率的分子或分母中、以便得知最高发生率或最低发生率。再比较两组结果，如数值相近，说明失访者对预后判断影响较

小；如果数值相距甚远，说明失访者对预后有明显影响。例如：71例患者结核性脑膜炎，完成预后随访率达92%，其中仅6例失访。假定随访65例中39例症状复发，则复发率=39/65=60%，这时我们可计算最高复发率，即（39+6）/（65+6）=63%；而最低复发率则为39/（65+6）=53%，两组结果相近，经x^2检验P>0.1，故可认为失访数对复发率结果无明显影响。假定随访病例中有1人死亡，即病死率1/65或1.5%。如失访的6例作为死亡者计，此时最高死亡率为（1+6）/（65+6）=10%；如失访的6例均存活，则最低死亡率为1/（65+6）=1.4%，两组相差甚大达7倍之多，x^2检验，P<0.05，可见失访例数对预后判断甚为重要，应尽力随访6例情况以便更正死亡率的结果。

预后的失访率一般不应超过20%，否则对结果影响很大。但是，在上例中，虽然失访率在10%以下，而在某些情况下，对预后判断仍有严重影响，因此应计算最高发生率与最低发生率，然后进行评价。

四、是否采用客观的预后指标

预后结局的定义和判断标准必须客观而明确，这样有利于保证在整个研究过程中，采用统一的判断标准，因为预后的研究工作与治疗试验不同，往往不是一位医生或短期内能完成的。例如：丹麦报道《溃疡性结肠炎患者中结肠癌的危险性与病死率》一文采用同期队列研究的方法平均随访12年之久。因而确定一项客观的标准更显得重要，有利于不同年代的医师共采用一致标准，同时也可供其他医师进行研究时的借鉴。

在临床工作中，为避免临床医生或研究人员，判断预后结局时，发生意见分歧，应用明确的、客观的标准，也是理所当然的，因其有利于临床医师们相互理解，取得一致意见。例如判断脊髓灰白质炎患者瘫痪情况时，应指出是进食、穿衣、解便困难，还是仅为轻度行动障碍等等，这样才能使临床医师们对患者的瘫痪情况与生活能力障碍有所认识。

判断预后结局所采用的指标是对所患疾病的后果而言，如痊愈、致残或死亡，这样指标是客观存在的结局。在确定指标时，必须与预后因素有所区别，后者的存在是影响预后的因素而不是真正的结局。在临床报道中，有一些对预后的研究，不是注重预后的结局，而是提出了影响预后的因素。例如对甲状腺机能亢进症预后的研究，应该是在随访期间观察该病是否复发、而不是探讨治疗的方法的效果，抗甲状腺药物治疗一年或两年，虽然与复发有关，但这只是影响预后的一个因素，而不是预后指标。

此外，远期疗效与预后的区别，也是临床医师常遇到的问题。从定义而言，预后是疾病的后果或结局（outome），要观察结局的发生所需要时间因病而异，短者数周、数月、长者数年或十年，甚至更长。然而对远期疗效来说，它是治疗性试验的效果，可以人为地确定，半年、一年或二年的效果，但这个时期不一定是判断预后结局的时间。因此，远期疗效与预后有关、但并不是预后，也不能将治疗试验中的远期疗效，作为预后来评价，否则是不恰当的。

五、判断后果是否采用“盲法”

判断预后结果的主要检查者，应由不知道病人的情况变化的其它医师来作，这样就可以做到盲法，同时又可避免在预后研究中，常发生的两种偏倚。

1. 疑诊偏倚（diagnostic-suspicion bias） 当临床医师已知患者具有的某种影响预后的因素时，就会经常对患者进行仔细的检查，以便寻得有关预后结果的蛛丝马迹，来证实该因素对预后的影响。

2. 预期偏倚（expectation bias） 如病理科医师、血液科医师或放射科医师，由于了解患者的临床资料后，很可能对其所看的标本或照片的诊断，产生较大的主观预期影响，往往期望与临床诊断一致，导致判断预后时发生预期偏倚。

临床医师根据文献知识和自己的经验，形成固定概念，这样就可干扰对疾病预后作出正确判断。例如：某临床中心耳鼻喉科有389例扁桃腺炎患者，经医师A检查有174例（45%）需要作扁桃体切除；随即将所余215例送请B医师作检查，结果有99例（46%）需作扁桃体切除术；再将所余116例请C医师检查，又51例（46%）需作扁桃体切除术。在反复检查的结果来看，说明医师们已形成一种固有概念，大致扁桃腺炎，需作手术者约在45%。Bakwin的这篇报道说明预期偏倚，对判断结果的影响。

为了避免预期偏倚，很多临床中心将图像性临床资料，采用盲法作出诊断。为了减少疑诊偏倚，应对所有病例都采用相同的检测方法，对其后果作

出判断。

如果判断预后的结果是死亡或病残，这样严峻的结果，自然不必进行盲法判断。但是，在判断死亡原因方面，有时仍以盲法为准。

六、是否校正过影响预后的其他因素

任何疾病都有痊愈、病残、死亡等结果，即一种疾病可有多种预后结局，同样，一种后果可由多种预后因素或疾病所致。在预后研究中，必须排除干扰预后的其他因素后，才能确定影响疾病真正的预后因素。例如：溃疡性结肠炎的病程，是不是导致结肠癌的重要预后因素，那么必须肯定在整个病程中，没有其他干扰因素，如用不同的药物治疗，或合并症的影响等。一般需要作多因素 logistic 逐步回归分析或判别分析，才能得出较正确的结论。又如，乙肝表面抗原长期携带者，可发展成慢性肝炎，肝硬化，以致原发性肝细胞性肝癌，但是长期进食含黄曲霉菌的食物也可发生肝癌，不过这种混杂的外部因素，经询问病史后容易鉴别，加以校正，没有前述情况复杂。因此校正外部预后的干扰，有时难易各不相同。

以上六条评价预后的标准，是 1981 年由加拿大国际临床流行病学培训中心提出后，一直沿用至今，并为国际临床流行病学工作网认可。使用这些原则可评出研究预后较好的文献，从而了解某些疾病的预后因素，在医疗实践中，采用有效的措施改善疾病预后，具有十分重要的意义。

（王觉生）

参考文献

1. 王青，陆星华，包晓君，等．根据胃癌国际新分期法分析影响胃癌预后的因素．中华内科杂志，1993，32(11):739～741
2. 杨树勤主编．卫生统计学．第三版．北京：人民卫生出版社，1993.177～189
3. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University. How to read clinical journals. To learn the clinical course and prognosis of disease. Canad Med Assoc J, 1981, 124:869～872
4. Fleteher RH, Wagner EH, Flecher SW. Clinical Epdemiology. London: Williams and Wilkins, 1982. 106～126
5. Langholz E, MunkholmP, Davidsen M, et al. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1992, 103:1444～51
6. Sackett DL, Haymes RB, Tugwell P. Clinical Epedemiology. 2nd ed. Boston: Little, Brown, 1991. 173～185

第十篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

感染性疾病

彭文伟

广东中山市人，1925年生，1949年毕业于成都华西医科大学(七年制)，并获美国纽约州立大学医学博士学位。1978～现在任中山医科大学教授。1981～现在任联合国世界卫生组织传染病学顾问。1983～现在任博士研究生导师。1991～现在任卫生部临床医学专业教材评审委员会委员。历任中山医科大学校长、中华医学会第二十届理事会副会长、中华医学会广东分会第二、三届理事会副会长、广东省传染病与寄生虫病学会第二、三届主任委员、广东省科协副主席。历任中华医学杂志、中华内科杂志、中华肝脏病杂志、美国医学会杂志中文版等编委。在恙虫病研究、人白细胞干扰素的研制及病毒性肝炎与肝细胞癌相关性研究等方面作出显著成绩，1980年以来曾获包括国家级优秀教学成果奖和国家教委科技进步二等奖在内的国家、省、部级教学及科研成果奖共8次，在国内、外以第一作者共发表论著98篇；主编卫生部规划教材《传染病学》第三、四版，主编专著《病毒性肝炎的防治》、优秀科技专著《病毒性肝炎研究》及科学出版社出版大型参考书《现代感染性疾病与传染病学》等。1989年被评为“全国优秀教师”并获澳大利亚Cumberland医学院荣授院士。

第一章 总 论

感染性疾病包括一切由病原微生物和寄生虫感染人体后产生的疾病。病原微生物可分为病毒、立克次体、细菌、真菌和螺旋体等。人体寄生虫主要是原虫和蠕虫。感染性疾病中许多是有传染性的，可在人群中造成流行，这部分疾病又称为传染病。另一部分疾病则没有传染性或很难在人群中传播，如胆囊炎、阑尾炎、腹膜炎等，也由病原微生物所引起，因而也属感染性疾病。本篇所包括的疾病范围是按病原体分类，凡由病原体所引起的疾病，除个别分工在其他章节中叙述外，都包括在内。由于以病原体为纲，难免与其他章节有一定的重复。

历史上传染病和寄生虫病曾对人类造成极大的灾难。在旧中国，鼠疫、霍乱、天花频频流行；疟疾、血吸虫病、黑热病等广泛存在。新中国成立后，许多传染病和寄生虫病被消灭或基本消灭、控制或减少。但其他感染性疾病仍然大量存在。由于病原体对抗生素不断产生耐药性，日新月异的抗生素未能抑制感染性疾病的发生率。许多传染病，如病毒性肝炎、流行性出血热和感染性腹泻等仍然广泛存在。曾经被基本消灭或控制的传染病如血吸虫病和结核病仍继续蔓延。新的传染病如艾滋病、莱姆病、丙型肝炎等不断被发现。因此感染性疾病仍然是当前研究内科学的重要课题。

第一节 感染与免疫

一、感染的概念

感染又称传染（infection），是病原体对人体的一种寄生过程。在漫长的进化过程中，有些寄生物与人体宿主之间达到了互相适应，互不损害对方的共生状态（commensalism），例如肠道中的大肠杆菌和某些真菌。但这种平衡是相对的，当某些因素导致宿主的免疫功能受损（如艾滋病）或机械损伤使寄生物离开其固有寄生部位而到达其不习惯寄生的部位，如大肠杆菌进入腹腔或泌尿道时，平衡不复存在而引起宿主的损伤，则可产生机会性感染（opportunistic infection）。

大多数病原体与人体宿主之间是不适应的，因而引起双方之间的斗争，由于适应程度不同，双方斗争的后果也各异。因而产生各种不同的感染谱（infection spectrum），亦即感染过程的各种不同的表现。临床表现明显的感染性疾病不过是各种不同的表现之一，而不是全部。

二、感染过程的不同表现

病原体通过各种途径进入人体，就开始了感染过程。病原体是否被清除，或定居（colonize）下来，进而引起组织损伤、炎症过程和各种病理改变，主要取决于病原体的致病力和机体的免疫功能，也和来自外界的干预如药物与放射治疗等有关。

（一）病原体被清除

病原体进入人体后，可被处于机体防御第一线的非特异性免疫屏障如胃酸所清除（霍乱弧菌），也可以由事先存在于体内的特异性被动免疫（来自母体或人工注射的抗体）所中和，或特异性主动免疫（通过预防接种或感染后获得的免疫）所清除。

（二）隐性感染（covert infection）

又称亚临床感染（subclinical infection），是指病原体侵入人体后，仅引起机体发生特异性的免疫应答，而不引起或只引起轻微的组织损伤，因而在临床上不显出任何症状、体征甚至生化改变，只能通过免疫学检查才能发现。在大多数传染病（如脊髓灰质炎和流行性乙型脑炎）中，隐性感染是最常见的表现，其数量远远超过显性感染（10倍以上）。隐性感染过程结束以后，大多数人获得不同程度的特异性主动免疫，病原体被清除。少数人转变为病原携带状态，病原体持续存在于体内，称为健康携带者，如伤寒、菌痢、乙型肝炎等。

（三）显性感染（overt infection）

又称临床感染（clinical infection），是指病原体侵入人体后，不但引起机体发生免疫应答，而且通过病原体本身的作用或机体的变态反应，而导致组织损伤，引起病理改变和临床表现。在大多数感染性疾病中，显性感染只占全部受感染者的一小部分，好比海上冰山露出水面的一个小尖峰。在少数感染性疾病中（如麻疹、天花），大多数感染者表现为显性感染。显性感染过程结束后，病原体可被清除，而感染者获得巩固免疫（如伤寒），不易再

受感染。有些感染性疾病（如菌痢）的感染者其病后免疫并不巩固，容易再受感染发病。小部分显性感染者则转变为病原携带者，称为恢复期携带者。

（四）病原携带状态（carrier state）

按病原体种类不同而分为带病毒者、带菌者与带虫者等。按其发生于显性或隐性感染之后而分为恢复期与健康携带者。发生于显性感染临床症状出现之前者为潜伏期携带者。按其携带病原体持续时间在3个月以下或以上而分为急性与慢性携带者。所有病原携带者都有一个共同特点，即不显出临床症状而能排出病原体，因而在许多感染性疾病中如伤寒、痢疾、霍乱、白喉、流行性脑脊髓膜炎和乙型肝炎等，成为重要的传染来源。但并非所有感染性疾病都有病原携带者，如麻疹和流感，病原携带者极为罕见。

（五）潜伏性感染（latent infection）

病原体感染人体后，寄生在机体中某些部位，由于机体免疫功能足以将病原体局限化而不引起显性感染，但又不足以将病原体清除时，病原体便可长期潜伏下来，等待机体免疫功能下降时，才引起显性感染。常见的潜伏性感染有单纯疱疹、带状疱疹、疟疾、结核等。潜伏性感染期间，病原体一般不排出体外，这是与病原携带状态不同之处。潜伏性感染并不是在每个感染性疾病中都存在。

上述感染的五种表现形式在不同感染性疾病中各有侧重，一般来说隐性感染最常见，病原携带状态次之，显性感染所占比重最低，但一旦出现，则容易识别。

三、感染过程中病原体的作用

病原体侵入人体后能否引起疾病，取决于病原体的致病能力和机体的防御能力这两个因素。致病能力（pathogenecity）包括以下几个方面：

（一）侵袭力（invasiveness）

是指病原体侵入机体并在体内扩散的能力。有些病原体可直接侵入人体，如钩端螺旋体和钩虫丝状蚴。有些细菌如霍乱弧菌需要先粘附于肠粘膜表面才能定居下来分泌肠毒素。有些细菌的表面成分（如伤寒杆菌的Vi抗原）有抑制吞噬作用的能力而促进病原体的扩散。

粘附作用（adherence）与细菌的菌毛（pili）、荚膜多糖和细胞壁上的脂肪壁酸有关。在定居过程的各个阶段，细菌分泌出不同的粘附素（adhesins）。引起腹泻的大肠杆菌能表达受体和小肠细胞结合，称为定居因子（colonization factor）。霍乱弧菌则使用两种不同的菌毛参与定居过程。

细菌可被上皮细胞摄取或通过细胞间隙而入侵更深层组织。葡萄球菌和链球菌均可产生一系列的细胞外酶，如透明质酸酶、脂肪酶、核酸酶和溶血素等，能破坏细胞和基质结构，促使细菌进入深层组织和血流。

（二）毒力（virulence）

毒力由毒素和其他毒力因子所组成。毒素包括外毒素（exotoxin）与内毒素（endotoxin），前者以白喉、破伤风和霍乱肠毒素为代表。后者以革兰阴性杆菌的脂多糖为代表。外毒素通过与靶器官的受体结合，进入细胞内而起作用。内毒素通过激活单核-巨噬细胞释放细胞因子而起作用。其他毒力因子有：耶尔森菌属、志贺菌属和百日咳杆菌等细菌在37℃时所表达的毒力因子，以及肠出血性大肠杆菌所释放的志贺菌样毒素。

（三）数量

在同一个感染性疾病中，入侵病原体的数量一般与致病能力成正比。但在不同感染性疾病中，则能引起疾病发生的最低病原体数量差别很大，如在伤寒为10万个菌体，志贺痢菌仅为10个。

（四）变异性

病原体可因环境或遗传等因素而产生变异。一般来说，在人工培养多次传代的环境下，可使病原体的致病力减弱，如卡介苗（BCG）；在宿主之间反复传播可使致病力增强，如肺鼠疫。病原体的抗原变异可逃避机体的特异性免疫作用而继续引起疾病，如流感。

四、感染过程中免疫应答的作用

机体的免疫应答对感染过程的表现和转归起着重要的作用。免疫应答可分为有利于机体抵抗病原体入侵与破坏的保护性免疫应答和促进病理生理过程及组织损伤的变态反应两大类。保护性免疫应答又分为非特异性与特异性免疫应答两类。变态反应都是特异性免疫应答。

（一）非特异性免疫（nonspecific immunity）

是机体对进入人体内的异物的一种清除机制。它不牵涉到对抗原的识别和二次免疫应答的增强。对机体来说病原体也是一种异物，因而也属于非特异性免疫的范围。

1.天然屏障　包括外部屏障，即皮肤、粘膜及其分泌物（如溶菌酶、气管粘膜上的纤毛）；以及内部屏障，如血脑屏障和胎盘屏障等。

2. 吞噬作用　单核-巨噬细胞系统，包括血液中的游走大单核细胞和肝、脾、淋巴结及骨髓中固定的巨噬细胞和各种粒细胞（尤其是中性粒细胞）都具有非特异的吞噬功能，可清除体液中的颗粒状病原体。

3. 体液因子　包括存在于体液中的补体、溶菌酶（lysozyme）、纤维连接蛋白（fibronectin）和各种细胞因子（cytokines）。

溶菌酶主要由粒细胞所产生，能使细菌细胞壁上的肽聚糖（peptidoglycan）水解而杀死细菌。纤维连接蛋白是一种大分子糖蛋白，见于血浆和细胞表面，能介导细菌性和非细菌性颗粒的非特异性清除。

细胞因子是激素样多肽，产生于异物（包括微生物）入侵时的启动应答，包括免疫应答。许多细胞（主要为巨噬细胞和活化的淋巴细胞）均可产生细胞因子。它的化学成分保持恒定而不取决于抗原的结构。大多数细胞因子具有多种生物活性而且相互重叠。当异物启动免疫系统时，一系列细胞因子相继产生并以协同方式增强对病原体的抵抗力。因此，细胞因子形成免疫系统的第一线，是特异性免疫应答的前奏。与非特异性免疫应答有关的细胞因子有：白细胞介素（interleukin）1～6、肿瘤坏死因子（TNF）、干扰素、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（G-M CSF）等。

（二）特异性免疫（specific immunity）

是指对抗原特异性识别而产生的免疫。由于不同病原体所具有的抗原绝大多数是不相同的，故特异性免疫通常只针对一种传染病。感染后免疫都是特异性免疫，而且是主动免疫，通过细胞免疫（cell-mediated immunity）和体液免疫（humoral immunity）的相互作用而产生免疫应答，分别由T淋巴细胞与B淋巴细胞来介导。

1. 细胞免疫　致敏T细胞与相应抗原再次相遇时，通过细胞毒性和淋巴因子来杀伤病原体及其所寄生的细胞。在细胞内寄生的细菌（如结核杆菌、伤寒杆菌）、病毒（如麻疹病毒、疱疹病毒）、真菌（如念珠菌、隐球菌）和立克次体等感染中，细胞免疫起重要作用。

T细胞按其表面抗原可分为CD4和CD8两主要亚群。T细胞被激活后可介导3大功能：①辅助和促进其他细胞的免疫功能，由$CD4^+$细胞来完成；②抑制其他细胞的免疫功能；③杀伤靶细胞。后两项由$CD8^+$细胞来完成。$CD4^+$和$CD8^+$细胞的功能也可能互相重叠。$CD4^+$细胞能识别表达HLA-Ⅱ类抗原的细胞，$CD8^+$细胞则能识别表达HLA-Ⅰ类抗原的细胞。

大颗粒淋巴细胞（LGL）又名无标记细胞或K细胞，是淋巴细胞的一个亚群，其胞浆含嗜天青颗粒，约占外周血淋巴细胞的5%～10%。细胞表面有免疫球蛋白Fc段的受体，能介导依赖抗体的细胞毒（ADCC）和天然杀伤（NK）细胞作用。后者不需要事先由抗原致敏，也不依赖抗体的参与。在免疫监督方面起重要作用。

淋巴因子活化杀伤（LAK）细胞是NK细胞的一种，可在体外或体内产生高水平IL-2而发挥杀伤靶细胞的作用。

2. 体液免疫　致敏B细胞受抗原刺激后，即转化为浆细胞并产生能与相应抗原结合的抗体，即免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig），由于不同抗原而产生不同免疫应答，抗体又可分为抗毒素、抗菌性抗体、中和（病毒的）抗体、调理素（opsonin，即促进吞噬作用的抗体）、促进杀伤性K细胞的抗体和抑制粘附作用的抗体等。抗体主要作用于细胞外的微生物。

在化学结构上Ig可分为5类：IgG、IgA、IgM、IgD和IgE，各具不同的功能。在感染过程中IgM首先出现，但持续时间不长，是近期感染的标志。IgG临近恢复期出现，并持续较长时期。IgA主要是呼吸道和消化道粘膜上的局部抗体。IgE则主要作用于原虫和蠕虫。

（彭文伟）

参考文献

1. 彭文伟主编．传染病学．第四版．北京：人民卫生出版社，1996
2. Mendell，Douglas，Bennett（editors）．Principles and Practice of Infectious Diseases．4th ed．New York：Churchill Livingstone，1995

第二节　感染性疾病的发病机制

一、感染性疾病的发生与发展

感染性疾病的发生与发展有一个共同的特点，就是疾病发展的阶段性。发病机制的阶段性与临床表现的阶段性大多是互相吻合的，但有时并不相符，例如在伤寒第一次菌血症时还未出现症状，第4周体温下降时肠壁溃疡还未愈合。

（一）入侵门户

病原体的入侵门户与发病机制有密切关系，入侵门户适当，病原体才能定居、繁殖及引起病变。如志贺菌属和霍乱弧菌都必须经口感染，破伤风杆菌必须经伤口感染，才能引起病变。

（二）机体内定位

病原体入侵成功并取得立足点后，或者在入侵部位繁殖、分泌毒素，在远离入侵部位引起病变（如白喉和破伤风）；或者进入血循环，再定位于某一脏器（靶器官）引起该脏器的病变（如流行性脑脊髓膜炎和病毒性肝炎）；或者经过一系列的生活阶段，最后在某脏器中定居（如蠕虫病），每个感染性疾病都有本身的规律。

病原体的组织亲和性（tissue tropism）与机体内定位密切相关，如肝炎病毒对肝脏，人免疫缺陷病毒（HIV）对 $CD4^+$ T 细胞，疱疹病毒对神经组织，鼻病毒对鼻粘膜的亲和性等。组织亲和性的机制目前还未明了，但某些细菌和真菌之所以能通过血脑屏障可能和产生荚膜有关，特别是含有涎酸糖的荚膜如脑膜炎球菌和隐球菌。病原体与靶细胞上的受体结合，如 HIV 与具有 CD4 受体细胞结合也可解释其组织亲和性。

（三）排出途径

排出病原体的途径称为排出途径，是病人、病原携带者和隐性感染者有传染性的重要因素。有些病原体的排出途径是单一的，如志贺菌属只通过粪便排出；有些是多个的，如脊髓灰质炎病毒既通过粪便又能通过飞沫排出；有些病原体则存在于血液中，等待虫媒叮咬或输血、注射才离开人体（如疟疾）。病原体排出体外的持续时间有长有短，因而不同传染病有不同的传染期。

在感染性疾病当中，有一部分病原体的排出途径并无固定的规律，特别当感染局限于内脏时，如肝脓肿、脑脓肿等，只有当脓肿自然或人工地破裂时，病原体才能排出体外。这些感染性疾病一般传染性不大，而且不容易在人群中传播。还有些感染性疾病由于其病原体为条件性致病微生物，如铜绿假单胞菌和白色念珠菌，在防御功能正常时不容易致病，经常存在于皮肤、粘膜表面，对宿主本身无害，而对防御功能低下者则容易引起感染。这些病原体往往由医务人员传播给病人，成为医院内感染的常见病原体。

二、组织损伤的发生机制

组织损伤和功能受损是疾病发生的基础。在感染性疾病中导致组织损伤发生的方式有下列三种：

（一）直接侵犯

病原体入侵宿主组织的第一步是粘附作用。粘附素是由微生物产生的分子，它们能介导微生物与宿主之间的粘附或结合。以 HIV 为例，首先由 HIV 产生的粘附素 gp120 蛋白和 T 细胞表面的 CD4 受体结合，然后通过蛋白酶的作用改变 gp120 的结构，让 gp41 的氨基末端插入 $CD4^+$ 细胞膜内而导致病毒包膜和细胞膜相融合，使病毒的内容物进入细胞内。

另一个例子是溶组织内阿米巴原虫的半乳糖粘附素，它能同人类结肠粘蛋白粘附而对宿主细胞发挥杀伤作用，而结肠内的粘蛋白则可通过与半乳糖粘附素结合而提供保护作用。

第三个例子是大肠埃希菌的 P（肾盂肾炎相关）菌毛，后者与大肠埃希菌感染部位相关。分离出的泌尿道致病性大肠埃希菌全部都能表达 P 菌毛，后者特异性地和泌尿道上皮细胞结合，从而引起组织损伤。

此外，病原体还可通过分泌蛋白酶（溶组织内阿米巴原虫）直接破坏组织，或通过细胞病变而使细胞溶解（如脊髓灰质炎病毒），或通过诱发炎症过程而引起组织坏死（如鼠疫）。

（二）毒素作用

毒素可分为外毒素和内毒素两大类。外毒素是细菌在对数生长期所释放的一种对靶细胞产生毒性作用的蛋白质。内毒素则是细菌溶解后释出的细胞内或细胞相关的毒性物质，包括革兰阴性细菌脂多糖和其他毒力因子。

外毒素的种类很多，但基本结构由两个亚单位组成，即与靶细胞结合的 B 亚单位与起毒性作用的 A 亚单位。单独的 A 亚单位具有酶活性，但不能进入细胞发挥生物活性。单独的 B 亚单位能和靶细胞结合并能阻断同样毒素的作用，但本身无生物活性。

按毒素的靶细胞来分类，可分为肠毒素、神经毒素、白细胞毒素等。按作用机制来分类，可分为腺苷二磷酸核糖化（ADP-ribosylating）毒素，如霍乱毒素、白喉毒素、大肠埃希菌不耐热肠毒素、百日咳毒素、肉毒梭状芽胞菌的 C_2 毒素等；以及腺苷环化酶（adenyl cyclase）毒素，如百日咳杆菌的腺苷环化酶毒素和炭疽杆菌的水肿因子等。按主要生物效应来分类，可分为皮肤坏死毒素、溶血毒素、促进淋巴细胞增多毒素等。

毒素的合成既受环境因素的调控，也受遗传因

素的调控。如白喉毒素的生成可完全被培养基中存在的铁所抑制，霍乱毒素及伴随的毒力因子则受环境中渗透压所控制。在许多情况下，毒素和毒力因子的表达受到对环境敏感的调节子（regulon）所控制。大分子毒素从细菌细胞内运送至细胞外是由操纵子（operon）所控制。

各种毒素的作用机制与临床意义：

1. 白喉毒素　白喉毒素是ADP核糖化毒素的代表。它通过催化ADP核糖从烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）转移到白喉酰胺（diphthamide）中而抑制细胞蛋白合成。铜绿假单胞菌的外毒素A催化同样的化学反应，但引起的疾病则完全不同。其原因至少在于宿主细胞受体的不同。白喉毒素与表皮生长因子（EGF）前体结合，而铜绿假单胞菌的外毒素A则和α_2-巨球蛋白/LDL受体结合。

2. 破伤风毒素　又名破伤风痉挛素（tetanospasmin），对神经组织有高度选择性，在神经肌肉接头与神经节苷受体结合后，可沿轴突逆行而上，最后到达脊髓中的抑制性GABA神经元轴突而抑制神经递质的释放，从而引起破伤风所特有的痉挛。

3. 霍乱毒素和大肠埃希菌不耐热毒素（LT）　两种毒素的结构和作用机制基本相同。两种毒素都是通过激活细胞腺苷酸环化酶，增加cAMP含量而促进氯化物和水的分泌。此外，前列腺素和其他递质的产生也可能参与此过程。

4. 大肠埃希菌耐热毒素（ST）　通过与内源性鸟苷酸环化酶结合并使之激活而引起cGMP生成，从而导致腹泻。ST具有很强的靶细胞特异性，与肠壁细胞上受体鸟苷素（guanylsin）相结合。

5. 其他毒力因子　即克服外部屏障的毒力因子。

（1）克服正常菌群的毒力因子：病原菌为了生存和繁殖，需要和处于皮肤和粘膜上的正常菌群相竞争。例如许多细菌能分泌细菌素（bacteriocin）来消灭其他细菌而改变正常菌群的组成。

（2）入侵体表的毒力因子：许多细菌能分泌入侵和穿透粘膜的非毒素毒力因子，如沙门杆菌的inv操纵子能调节侵入真核细胞的能力。入侵素（invasin）能赋予大肠埃希菌以入侵肠粘膜的能力。

（3）对抗体液免疫的毒力因子：大多数细菌通过分泌能降解抗体的酶来保护自己，如淋病奈瑟菌、流感嗜血菌等能产生分解IgA的特异性蛋白酶。有些细菌具有抵抗补体溶解的能力。

（4）对抗吞噬细胞的毒力因子：病原体在进化过程中产生了一系列逃避、灭活及耐受吞噬作用的各个环节。例如某些脂多糖荚膜具有防止吞噬细胞和微生物相互作用的功能。

（三）免疫机制

许多感染性疾病的发病机制与免疫应答有关。有些感染性疾病能抑制细胞免疫（如麻疹）或直接破坏T细胞（如艾滋病），更多的病原体通过变态反应而导致组织损伤，其中以Ⅱ型（免疫复合物）反应（见于流行性出血热等）及Ⅳ型（细胞介导）反应（见于结核病、血吸虫病等）为最常见。免疫介导的发病机制又称免疫发病机制（immunopathogenesis）。

三、重要的病理生理变化

（一）发热

发热是感染性疾病的一个重要的临床表现，但并非其特有的表现，炎症、肿瘤和免疫介导的疾病都可引起发热。

体温调节中枢位于下视丘前部，负责调节身体产热和散热的平衡，起到衡温器的作用。当机体发生感染、炎症、损伤或受抗原（外源性致热原）刺激时，后者作用于单核巨噬细胞系统，使之释放内源性致热原。内源性致热原通过血流到达第三脑室周围的血管器官（OVLT）与毛细血管内皮细胞相互作用而产生大量前列腺素E_2（PGE_2），后者作用于下视丘的体温调节中枢，提高衡温点。体温调节中枢发出信号，通过神经传送到血管运动中枢，引起血管收缩，减少散热。同时下视丘触发肌肉频繁收缩产生更多的热，临床上表现为寒战。

外源性致热原主要为微生物及其产物，最典型的例子是革兰阴性细菌的脂多糖，即内毒素。革兰阳性细菌的脂肪壁酸、肽聚糖及其毒素，如金黄色葡萄球菌的肠毒素以及A组和B组链球菌毒素也是强力的致热原。引起中毒性休克综合征的金葡菌产生的外毒素是新发现的致热原。内毒素在人体引起发热的剂量为2～3ng/kg，而阳性细菌外毒素则需要1000倍的剂量。此外，免疫复合物、异性蛋白和其他大分子化合物如某些药物等都能起外源性致热原的作用。

内源性致热原是主要由单核巨噬细胞产生的多肽类，注射入动物体内5～10分钟后可见体温升高。最早发现的内源性致热原为IL-1α和IL-1β，分子量约15 000D，已有基因重组产品。后来陆续发现并已克隆和重组的分子有肿瘤坏死因子（TNF-α）、淋巴毒素（TNF-β）、α-干扰素、IL-6、

IL-11、白血病抑制因子（LIF）、纤毛嗜神经因子（CNTF）和肿瘤抑制素-M（oncostatin-M）等。其中 IL-6、IL-11、LIF、CNTF 和肿瘤抑制素-M 都具有激发细胞表面受体糖蛋白 gp130 的能力而被归入一类。另一类称为致热原性细胞因子，则包括 IL-1、TNF-α 与 α-干扰素，因为它们由细胞产生并能对其他细胞诱发生化改变。

发热应和体温过高（hyperthermia）相鉴别。后者体温中枢的衡温点并没有提高，体内温度升高只是由于散热不足所致。例如中暑或热射病，是暴露于人为或自然过热环境下引起的状态。某些药物通过阻止出汗或血管扩张也可引起体温过高。另一种体温过高是由于局部创伤、出血、肿瘤或下视丘功能失调以致衡温点被调离。这两种体温过高对抑制环氧合酶类的退热药物的效果都不好，因为 PGE_2 并没有升高。对体温过高应采取物理降温措施。

采用放射免疫测定（RIA）或酶免疫测定（EIA）检测发热病人血浆中致热原细胞因子的结果显示，体温升高和致热原细胞因子在血液中浓度的高峰在时间上并不一致。例如注射内毒素后 4 小时体温高峰出现，而循环中 TNF 高峰出现于 90 分钟。血浆 IL-1β 高峰在注射后 180 分钟，IL-6 高峰在注射后 120 分钟。血浆致热原细胞因子浓度升高除感染外，还可见于烧伤、类风湿关节炎发作、剧烈运动后和排卵期。在慢性病时致热原细胞因子的升高可能由于肝脏急性期蛋白升高所致。

（二）急性期改变

感染、创伤、炎症和某些恶性肿瘤可诱发一系列宿主应答，伴有特征性的代谢改变，主要表现为肝脏合成蛋白的异常，同时血液系统、内分泌系统、神经系统及免疫系统也有改变。由于应答往往出现于感染或创伤的几小时或几天之后，故称为急性期改变，但有些改变也可见于慢性病的时候。

急性期改变包括肝脏合成许多在健康时所见不到的蛋白质，其中以 C-反应蛋白为标志，可作为疾病的指标。血浆中糖蛋白和球蛋白浓度的升高是血沉加快的原因。与此相反，肝脏合成白蛋白却减少。由于糖原异生作用和能量消耗的增加，肌肉蛋白分解，可导致消瘦。常见嗜睡、白细胞升高、外周血出现未成熟中性粒细胞及血清锌和铁水平下降。铜蓝蛋白上升，导致血清铜上升。甲状腺功能失调，糖耐量试验不正常和贫血。

这些改变大部分是由致热原性细胞因子所引起。如高丙种球蛋白血症可能由 IL-6 所介导，IL-6 也可诱导肝脏合成急性期蛋白。IL-1 和 IL-6 可作用于骨髓使之释放未成熟中性粒细胞。IL-1、IL-6 和 IL-11 还可刺激干细胞使之对集落刺激因子更为敏感。

急性期改变具有保护机体的作用。体温升高和血清铁和锌的下降可抑制细菌生长，因为铁和锌是细菌在高温中生长所必需的。体温升高可加强 T 和 B 细胞活性、生成杀伤性 T 细胞。免疫球蛋白增多可促进体液免疫。C-反应蛋白可调理脑膜炎球菌促进吞噬作用。

α 干扰素不能诱导肝脏急性期蛋白的合成，因此在病毒性感染时白细胞升高和血沉加快并不常见。

由于发热和急性期改变对机体有保护作用，一般认为除心、脑血管病患者和容易发生惊厥的患儿外，发热在 40℃ 以下时不宜使用解热药。

（彭文伟）

参考文献

1. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. Basic considerations in infectious disease. In: Harri son's Principles of Internal Medicine, 13th ed, New York: McGrawhill, Inc, 1994, 485～510

2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed, New York: Churchill Livingstone, 1995, 16～20

第三节 感染性疾病的流行病学

一、感染性疾病的流行过程

感染性疾病的流行过程就是感染性疾病在人群中发生、发展和转归的过程。流行过程的发生需要有三个基本条件，就是传染源、传播途径和人群易感性。流行过程本身又受外界环境中的社会因素和自然因素所影响。

（一）流行过程的基本条件

1．传染源　是指病原体已在体内生长繁殖并能将其排出体外的人和动物。

（1）患者：急性患者藉其症状（咳嗽、吐、泻）而促进病原体的播散；慢性患者可长期污染环境；轻型患者数量多而不容易被发现；在不同感染性疾病中其流行病学意义各异。

（2）隐性感染者：在某些感染性疾病（如脊髓

灰质炎）中，隐性感染者是重要传染源。

(3) 病原携带者：慢性病原携带者不显出症状而长期排出病原体，在某些感染性疾病（如伤寒、菌痢）中有重要的流行病学意义。

(4) 受感染的动物：某些动物间的感染性疾病，如狂犬病、鼠疫等，也可传给人类，引起严重疾病。这些疾病又称为人兽共患病，恙虫病、钩端螺旋体病、血吸虫病等都属于这一类。

2. 传播途径　病原体离开传染源后到达另一个易感者的途径，称为传播途径。传播途径由外界环境中各种因素所组成，从最简单的一个因素到包括许多因素的复杂传播途径都可发生。

(1) 空气、飞沫、尘埃：主要见于以呼吸道为进入门户的感染性疾病，如麻疹、白喉等。

(2) 水、食物、苍蝇：主要见于以消化道为进入门户的感染性疾病，如伤寒、痢疾等。

(3) 手、用具、玩具：又称日常生活接触传播，既可传播消化道感染性疾病（如痢疾），也可传播呼吸道感染性疾病（如白喉）。

(4) 吸血节肢动物：又称虫媒传播，见于以吸血节肢动物（蚊子、跳蚤、白蛉、恙虫等）为中间宿主的感染性疾病，如疟疾、斑疹伤寒等。

(5) 血液、体液、血制品：见于乙型肝炎、艾滋病等。

(6) 土壤：当病原体的芽孢（如破伤风、炭疽）或幼虫（如钩虫）、虫卵（如蛔虫）污染土壤时，则土壤成为这些感染性疾病的传播途径。

3. 人群易感性　对某一感染性疾病缺乏特异性免疫力的人称为易感者，易感者在某一特定人群中的比例决定该人群的易感性。易感者的比例在人群中达到一定水平时，如果又有传染源的存在以及合适的传播途径时，则感染性疾病的流行容易发生。某些病后免疫力很巩固的疾病（如麻疹），经过一次流行之后要等数年的时间当易感者比例上升至一定水平，才发生另一次流行，这种现象称为流行的周期性。在普遍推行人工自动免疫的干预下，可把易感者水平降至最低，就能推迟流行的发生。

(二) 影响流行过程的因素

流行过程发生的三个条件，即传染源、传播途径和人群易感性都可以受外界环境中的自然因素和社会因素所影响。

1. 自然因素　自然环境中的各种因素，包括地理、气象和生态等条件对流行过程的发生和发展发挥着重要的影响。

自然因素对传染源的影响主要表现在对病原体及其储存宿主的影响，如钩虫幼虫需要有温暖潮湿的环境，自然疫源性传染病需要良好的生态环境为这些疾病的储存宿主提供条件，如鼠疫、恙虫病、钩端螺旋体病等。

自然因素对传播途径的影响最大。自然环境对传播媒介有着决定性的影响。如我国北方有黑热病地方性流行区，南方有血吸虫病地方性流行区，乙型脑炎的严格夏秋季分布，都与自然因素有关。

自然因素对人群易感性的影响较少，但寒冷可减弱呼吸道抵抗力，炎热可减少胃酸分泌等，都可以降低机体的非特异性免疫力。

2. 社会因素　包括社会制度、经济和生活条件、教育和文化背景以及生活习惯等，对感染性疾病流行过程起决定性的影响。

社会因素对传染源的影响首先表现在对动物储存宿主的管制和消灭上，同时也体现在严格国境检疫防止外来性疾病病人的传入。

社会因素对传播途径的影响是显而易见的。钉螺的消灭、饮水卫生、粪便处理的改善，导致血吸虫病、霍乱、钩虫病的被控制或消灭就是明证。

社会因素对人群易感性的影响主要表现在计划免疫提高人群免疫力上，如普遍接种牛痘使全人类消灭天花和脊髓灰质炎疫苗接种已使许多国家消灭该病。

机体防御功能受损，又称高感受性宿主（compromised host）往往由于医疗措施所引起，也属于社会因素的一部分。引起宿主防御功能受损最常见的药物为细胞毒性制剂和类固醇。此类药物常用于治疗恶性肿瘤、胶原性疾病和器官移植病人。这些医疗措施可显著提高机体的易感性从而导致医院内感染。

二、感染性疾病流行过程的特征

感染性疾病的流行过程在自然因素和社会因素的影响下，表现出各种各样的特征。这些特征的描述需要用量化的数据来进行分析，也就是疾病的分布。

(一) 研究疾病分布常用的率和比

1. 死亡率（mortality rate）　是某人群在一定期间内的总死亡人数与该人群同期平均人口之比，通常以每十万人口来表达。

2. 病死率（fatality rate）　表示一定时期内（一般为一年），患某种疾病的人群中因该病而死的频率，通常以百分比来表达。

3．发病率（incidence rate） 表示一定时间内（一般为一年）某人群发生某病新病例的频率，通常以每十万人口来表达。

4．罹患率（attack rate） 是衡量人群中在较短时期新发病例的频数，通常以百分比来表达。

5．患病率（prevalence rate） 又称现患率，为某个时间内某病的病例数（包括该时间内新老病例，但不包括此时间前已死亡者及已痊愈者）与同期平均人口之比，通常以每千或每十万人口来表达。

6．感染率（infection rate） 与上述相同，但按感染指标来计算，因而包括隐性感染者在内，常用于血清流行病学调查。

7．续发率（secondary attack rate） 在某集体中，由初发病例引起的续发病例与该集体总人数之比，通常以百分比来表达。

8．存活率（survival rate） 某病随访一段时期后，存活人数与随访总人数之比，通常以百分比来表达。

（二）疾病流行的强度

1．散发性发病（sporadic occurrence） 发病率呈历年来一般水平。以当年的发病率和过去3年的发病率相比，如未显著超过以往一般发病率，则为散发性发病。

2．流行（epidemic） 当一个地区某病发病率显著超过该病散发性发病率水平时（3～10倍）称为流行。

3．大流行（pandemic） 当某病发病率不但超过流行水平，而且蔓延范围越过国界和洲界时称为大流行。

（三）疾病的地区分布

1．地方性疾病（endemic diseases） 指在某些特定的自然或社会条件下在某些地区中持续发生的疾病，如疟疾、血吸虫病、黑热病等。

2．外来性疾病 指在本国或本地区原来不存在，而从外国或外地传入的疾病，如霍乱、黄热病。

（四）疾病的时间分布

1．爆发（outbreak） 疾病在某人群中，短时间内，发病数突然增多，称为爆发，如食物中毒、伤寒、菌痢、甲型肝炎等。

2．季节性（seasonality） 某病的发病率在每年某季节出现发病率高峰，如乙型脑炎、恙虫病等。

3．周期性（periodicity） 由于易感人群的积累或病毒的变异，而出现每几年一次的发病率高峰时，称为周期性发病，常见于麻疹、流行性脑脊髓膜炎和流行性感冒等。

4．长期变异（secular change） 随着自然和社会条件的改变，医疗技术的进步，某些疾病的病原体会发生变异，种群会变迁，导致疾病的病理和临床表现的变化。如菌痢菌群的变迁，霍乱由古典生物型到El Tor生物型，以至O_{139}型的变迁，都是很好的例子。

（五）疾病的人群分布

1．性别 疾病的性别可能分别与两性的社会活动导致暴露机会不同有关，如粪-口传播的感染性疾病常见于男性。也可能与机体免疫应答有关，如乙型肝炎患者男多于女，有人认为与女性染色体X比男性多一倍有关。

2．年龄 感染性疾病的年龄分布通常偏重于儿童和青少年，由于成年人大多通过隐性感染而获得主动免疫之故。

3．职业 职业与暴露机会密切相关，如农民容易感染血吸虫病和钩端螺旋体病等。

4．种族 某些感染性疾病与种族可能有相关，例如在纽约华人急性乙型肝炎恢复期发展为慢性携带者显著多于白种人。

5．行为 华支睾吸虫病多见于好吃生鱼的人，肺吸虫病多见于好吃蝲蛄的人，都是行为与感染性疾病关系的例子。

（彭文伟）

参考文献

1．彭文伟主编．传染病学．第4版，北京：人民卫生出版社，1996

2．耿贯一主编．流行病学．第3版，北京：人民卫生出版社，1991

第四节 感染性疾病的诊断

感染性疾病的诊断应包括：①感染特有的临床表现；②特异的病原体检测；③流行病学资料。另外各种内科应用的诊断技术，也可用于感染性疾病的诊断。

一、临床诊断

指感染性疾病特有的发热、皮疹、肝脾肿大或某些特殊症状和体征。

（一）发热

一般而言，发热常伴有畏寒或寒战、关节酸痛或精神软弱等毒血症症状。当发热消退时，有的症状加重如病毒性肝炎、流行性出血热；有的热退病情转轻，如钩端螺旋体病、流感伤寒型。有的感染性疾病，于恢复期后再度发热，如伤寒、疟疾及钩端螺旋体病的后发热等。抓住发热的类型，结合与之并存的临床表现，可以得出初步的临床诊断。

1．热型　稽留热多见于伤寒或斑疹伤寒、布氏杆菌病、兔热病、鹦鹉热、立克次体感染。弛张热见于呼吸道病毒感染、支原体肺炎、败血症、恶性疟疾。回归热见于回归热、鼠咬热、登革热。间歇热见于播散性结核、疟疾等。

发热与脉率不成比例，见于伤寒、布氏杆菌病、军团病。

2．发热与相伴症状　如发热伴胸痛咳嗽，提示肺部感染，可由肺炎球菌、金葡菌、肠杆菌科或流感杆菌所致。如发生于慢性肺病患者，多由厌氧菌、放线菌、分支杆菌或霉菌所致。发热伴黄疸，常以上升性胆管炎或胆道感染多见，并常伴以肝内细小脓肿。传染性单核细胞增多症，发热与黄疸并存。重型病毒性肝炎症可发热伴白细胞增高，肝性脑病时因脑干受压可致突发高热稽留。严重细菌感染引起胆汁淤积或细菌溶血毒素引起黄疸，多见于大肠杆菌、绿脓杆菌、产气荚膜杆菌等感染。发热伴淋巴结肿大，在全身性淋巴结肿大者，以病毒感染最常见。其次为布氏杆菌病、二期梅毒，另外弓形虫病、播散性组织胞浆菌病亦有见到。局部淋巴结肿大，如在颈部大多数为口咽部链球菌感染、传染性单核细胞增多症，偶见于腺病毒感染、单纯疱疹病毒感染、白喉及川崎病。如为慢性无痛性淋巴结肿大，多数为结核病或非典型分支杆菌感染。枕部疼痛性淋巴结肿大，可为风疹、麻疹或头皮感染。腋部、肱骨内上髁、腹股沟部淋巴结肿大，可为链球菌性脓皮病、鼠疫、猫抓热、鼠咬热、孢子丝菌病。

（二）发疹

皮疹是感染性疾病一个特点，不同疾病，有不同表现。如败血症皮疹可表现为DIC和凝血病，见于脑膜炎球菌、链球菌、肠道革兰阴性杆菌；也可表现为血管损伤或阻塞及免疫性血管炎和免疫复合物形成，如发生在铜绿假单胞菌、念珠菌、曲菌、伤寒沙门菌等感染。DIC的皮肤表现包括对称性末梢坏死、紫癜、局限性坏疽，手足发绀、瘀斑、伤口出血、皮下血肿等，多见于爆发性脑膜炎球菌菌血症。铜绿假单胞菌败血症发生皮疹者约13%～39%，有瘀斑坏疽、皮下结节、水疱或伤寒样皮疹。金葡菌的噬菌体Ⅱ型可致水疱性脓疱疮、全身猩红热样皮疹，严重时表皮剥脱即皮肤烫伤综合征。由产毒素性金葡菌所致的中毒休克综合征可见弥漫性红疹、眼结膜充血、咽部充血、呕吐、腹泻、肌痛和多脏器损害。播散性念珠菌病有13%病人伴发分散性、坚硬的大结节皮疹。HIV感染皮疹限于躯干部，呈斑丘疹。伴卡波肉瘤的HIV感染者，先为多发性红色或棕红色、圆形或卵圆形斑疹，周围苍白，上见水疱。

（三）肝脾肿大

感染性疾病均可引起肝脾肿大，但肿大的程度和质地在急性和慢性感染性疾病中却各有区别。急性者肝大轻中度，常伴隐痛，质地柔软；脾大常轻度，无压痛；慢性者肝大在中度多见，脾大可为中度或重度，质地中度或偏硬。肝脾肿大多见于病毒性肝炎和慢性或晚期血吸虫病、华支睾吸虫病、包虫病、肝片形吸虫病、弓蛔蚴病、类圆线虫病、肺吸虫病等。肝脾肿大亦可见于细菌性感染，如伤寒、副伤寒；各种细菌性肝脓肿及细菌性中毒性肝炎，如沙门菌病、产气荚膜杆菌感染。另外，螺旋体疾病如钩端螺旋体病、回归热；深部真菌病、疟疾、黑热病、锥虫病、弓形虫病、Q热等亦有肝脾肿大表现。

（四）有诊断意义的特殊体征

有些体征表现特殊，往往代表一种感染性疾病的临床现象。如伤寒的无欲貌，流行性出血热的酒醉样面容，登革热的剧烈肌肉和骨关节疼痛，呈屈背弯腰的体态；狂犬病有惊恐不安，对声、光、风、痛等极过敏并伴喉头紧缩感，伤口附近感觉异常，有麻、痒、痛及蚁走感；恙虫病的焦痂和溃疡；钩端螺旋体病的腓肠肌刀割状疼痛，Q热的明显头痛和腰肌、腓肠肌的肌肉疼痛；百日咳的阵发性痉挛性咳嗽伴高音调的鸡鸣样吼声；霍乱时无痛性腹泻、腹直肌痉挛性腹痛而不伴里急后重，米泔状水样大便，无粪臭；肺鼠疫时咳鲜红色含泡沫痰，呼吸困难和发绀严重，而肺部仅闻散在啰音或胸膜摩擦音，症状与体征很不相称。布氏杆菌病的关节疼痛常使病人辗转呻吟和痛楚难忍，呈锥刺状疼痛，一般镇痛药无效。破伤风时严重肌强直，张口困难，牙关紧闭，腹肌如板，角弓反张。麻风的周围神经受累，尺神经及耳大神经粗大或结节状，伴浅感觉障碍，肌萎缩瘫痪造成“爪形手”畸形，或“猿手”样，或足下垂或面瘫。在寄生虫病，如旋毛虫病的明显肌痛，甚至眼肌痛，眼睑、面部浮

肿，球结膜充血，视物不清，复视和视网膜出血。丝虫病有淋巴管炎和淋巴结炎，精索炎和附睾炎，甚至乳糜尿、乳糜腹水或象皮肿。罗阿丝虫病有眼部视线前船样物移动症状，及反复出现的皮下肿块，伴红、热、胀感觉。并殖吸虫病可有皮下结节及包块，以斯氏并殖吸虫病多见，几乎遍及全身，自黄豆大小至状如鸭蛋大。绦虫病患者98%在大便中排出虫体节片。

二、病原学诊断

由实验技术直接或间接获得病原体，在确诊感染性疾病时是一个重要依据。细菌性疾病以培养分离技术为主，病毒性疾病以免疫学方法为主。

（一）病原体检测

1．显微镜检查　以显微镜作为检测工具，对标本进行直接检测或标本经过处理后再行显微镜检测，应用较广泛。如从回归热或疟疾病人血液涂片中检到包柔体或疟原虫；鼠疫患者的血、痰或淋巴结穿刺液涂片染色找到鼠疫杆菌等。这些直接显微镜检查多采用标本染色处理，如革兰染色法常用于检测细菌。革兰染色阳性细菌示深蓝色，革兰染色阴性细菌示粉红色。分支杆菌经碱性石炭酸品红染色法（Ziehl-Neelsen，通常称抗酸染色，呈红色），某些新型荧光素染色后，可快速辨认组织或体液中抗酸杆菌。粪便涂片，经抗酸染色可鉴定隐孢子虫及等孢子球虫。采用酸性酒精脱色，可在体液及渗出液内检出奴卡菌。对卡氏肺孢子虫病，用瑞忒染色法或甲苯胺兰染色。对疟原虫、利什曼原虫可应用含甲基兰与伊红混合液染色，核显红紫色，而浆为蓝色。麻疹病例的颊粘膜处涂片，经瑞忒染色，可检到多核巨细胞，阳性率90.3%，有早期诊断意义。水痘和带状疱疹的疱内液涂片作瑞忒染色，亦可找到多核巨细胞和核内嗜酸性包涵体。在有的疾病，需依赖湿式显微镜检测法，如湿式粪便涂片，检到虫卵，有助于对肠道蠕虫感染的诊断。湿血片或体液湿片，可观察锥虫或微丝蚴的强烈活动；粪便悬液可发现运动性微生物如滴虫、霍乱弧菌或血吸虫毛蚴。如配以暗视野显微镜，可发现血或体液标本中梅毒螺旋体或钩端螺旋体。湿式标本也可染色，如脑脊液印度墨汁染视野可检出隐球菌。

2．免疫荧光技术检测　使用荧光显微镜检测由标记荧光素的特异性抗体与相应抗原结合的涂片，以证明特异抗原的存在。此技术已广泛使用于检测病毒、细菌、真菌或寄生虫。如鼻咽部细胞的直接荧光抗体染色可快速诊断百日咳、感冒、呼吸道合胞病毒感染。采用免疫酶标技术，标记的细胞在光学显微镜和电子显微镜下都可以观察，此法已用于检测培养细胞中的病毒抗原、组织切片和印片细胞中的病毒抗原。

3．电子显微镜检查　电子显微镜（简称电镜）技术在病毒性疾病实验诊断上应用广泛，不但在从病毒感染早期标本中可直接检出病毒颗粒，而且从形态学上还可直接鉴别病毒种类，如从甲肝病人粪便中检出肝炎病毒颗粒，从婴幼儿腹泻液中检出轮状病毒颗粒。对病毒疾病，尤其是目前尚难分离培养的病毒，应用电镜可直接检出。常用的电镜技术有：①超薄切片标本电镜观察，由于切片厚度为10^{-7}m（1000Å）以下，在电镜下可清晰地见到细胞的超微结构，病毒复制部位和细胞超微病理改变，对临床鉴别诊断有帮助。②负染标本电镜观察，优点在于高度反差，易于观察，分辨力强，显示出病毒立体结构。③免疫电镜技术是将待检病毒抗原和相应的标记抗体结合后在电镜下观察的方法，常用的标记物有辣根过氧化酶和铁蛋白等，此法可用于组织切片，也可用于其他方法采集的病毒标本。后者方法简单，常用于检测和鉴定病毒。此外杂交显微镜检查系将微生物粘附于玻片上，采用荧光标记的与16s核糖体核糖核酸（rRNA）互补的核苷酸探针（oligonucleotide probes）与待检物互相杂交，然后在荧光显微镜下观察有无荧光。从而可根据所用的群或种特异性互补16s rRNA序列来定性。

（二）病原体培养分离

以人工的方法从病人血液、体液或组织标本培养分离病原体，虽然费时较长，但却是诊断的确切依据。对细菌性疾病，一般使用人工培养基培养；对病毒性疾病，需组织或器官培养。动物接种则用于细菌或病毒的培养分离。培养分离的成败取决于：①严格采集标本；②确切选用专性培养基和敏感动物或组织器官等；③客观分析及鉴定。

1．标本采集　当向深部封闭处感染灶采集标本时，穿刺进针的局部应先予70%酒精及2%碘酊消毒；如从引流管采集标本，其管口亦必须进行同样方法消毒。从尿道或窦道等引流伤口采取标本，可按上法对管口彻底消毒并置入消毒插管，然后吸出标本注入灭菌试管。对开放性伤口或病灶，可用活组织或病灶边缘抽吸标本，如从伤面拭子取材，事先应先以灭菌盐水去除腐生物或组织碎片，以防腐生性菌丛污染标本。一般临床应用，以采血作培

养较常用，可选前臂贵要静脉穿刺，穿刺局部应如上述消毒彻底。避免选用静脉不当、反复挤压或搓揉使皮肤菌丛污染血液标本。所有标本应置于合适的培养基中，以保证细菌在离开人体后的生长环境，如作血培养应将血标本注入肉浸液培养基，若作真菌培养应注入沙保若培养基（Sabouraud medium，含5%葡萄糖、蛋白胨及琼脂等），如脓性分泌物或炎性渗出物、可选用肉浸液培养基，该培养基适用于一般营养要求不高的细菌生长。葡萄糖肉浸液或血液琼脂等培养基对一般细菌增菌培养及分离都是很适宜的。

对临床考虑厌氧菌感染的标本，除应严格厌氧技术采集标本外，并应将标本注入专性厌氧培养基，如改良F、M培养基或CDC厌氧血琼脂、GAM培养基等。

临床所采集的标本，如不能及时在床边接种于培养基中，则应在1小时内及时送达实验室。超过此时限，将造成一些生长娇柔的细菌死亡，并合并污染细菌的旺盛生长。厌氧培养应将标本注入密封无氧玻璃瓶送至实验室。小块活组织（$<1cm^2$）应放入灭菌的有橡皮塞子的无气小管内送检。涂抹过的拭子应置于带棉塞子的消毒试管内或置于输送培养基内送实验室。

2．各种标本采集的具体情况

（1）呼吸道标本：虽咽喉部正常时亦丛集较多量腐生性和潜在性致病微生物，但如有化脓性链球菌、百日咳杆菌、白喉杆菌、脑膜炎球菌或淋球菌被检出是有临床意义的。咽部培养有少量的或非优势性生长的化脓性链球菌，只能表明健康携带者；相反对已有链球菌咽峡炎症状体征者，若咽喉培养得优势性纯培养的乙型溶血性链球菌，且溶血性链球菌抗体阳性，可诊断为链球菌咽喉炎。以咳出的痰液作培养来诊断下呼吸道感染时，其特异性和敏感性均存疑问。据研究指出，即使是血源性肺炎球菌性肺炎，亦只有50%～94%病人的痰培养显示阳性，说明敏感性不太高。另外，咳出的痰液往往污染有咽喉部菌丛，且其菌种与通常肺部感染菌种相近，故特异性也不高。一般认为在痰标本送检前或培养接种前应先行显微镜检查，作涂片革兰染色，如每低倍视野有10个以上鳞状上皮细胞或/和25个以上的白细胞时，说明为下呼吸道菌丛的污染。只有当慢性阻塞性肺病（COPD），纯培养分离到肺炎球菌和嗜血流感杆菌时，才有诊断意义。有些病人无力咳痰时，可试以短时间抬高床脚、并吸入温热低张盐水雾化，当可刺激下呼吸道咳痰。有人亦主张用支气管镜吸取痰液，但因插管时可被上咽喉部细菌污染，故标本仍不理想。近年来推荐纤维支气管镜检查，既可直视粘膜病变，又能吸取支气管分泌液，可能获得较理想标本，如配合毛刷活检，或置入闭合的双腔管，获取的标本不受唾液或麻药的稀释，亦有利于作厌氧菌培养。气管穿刺容易发生咳血或自发性皮下及纵隔气肿，多不应用。

除了细菌性肺部感染外，肺炎亦可由病毒、立克次体、衣原体、肺炎支原体、军团杆菌和肺囊虫病所引起，但其病原体都需依赖免疫学和血清学的方法，结合临床判断。如直接荧光抗体检测和DNA探针检测病原体。这些均有利于早期诊断和合适选药。

（2）尿液标本：取尿标本前应严格消毒尿道口周围，令解出第一部分尿液作为冲洗尿道并弃之，再留第二部分尿液，即所谓中段尿培养技术。尿液培养中的细菌定量对区别污染和感染有帮助。男性如菌落计数$>10^5/ml$时，高度提示细菌尿。女性如连续二次尿培养菌落计数$>10^5/ml$才可认为有感染。尿是细菌的良好培养基，在室温下搁置太久，使污染细菌大量繁殖生长。故对1小时内不能送达实验室标本，必须冷藏于4℃环境，一般置4～6小时不会改变菌落生长数。一般情况下大多数尿路感染由一种细菌所致，若培养获得多数细菌，即使菌落计数甚高，亦只可能提示感染。真正的多菌尿仅发生于长期应用导尿管引流病人。对菌落计数亦应具体分析，如临床常见有症状的排尿困难女病人其菌落计数仅$\geq10^2/ml$，有症状的男性病人却$\geq10^3/ml$，这种菌落计数虽都小于$10^5/ml$，但却在尿培养中获得单一菌种纯培养，从而确诊为真正的细菌尿。估计有1/3病例，虽确实有感染，但尿菌落计数都小于$10^5/ml$。临床应注意的是避免从尿盆或洁尿袋取标本培养，亦应严格无菌技术从耻骨上穿刺取尿标本培养，因为上述种种往往带来较多的污染菌。

（3）血液标本：血培养往往应用于发热、寒战患者，常考虑败血症、心内膜炎、血源性感染或免疫抑制状态下复杂感染；疑及病原体有细菌、病毒、布氏杆菌、立克次体、螺旋体或细胞壁缺失细菌等，应按不同情况选择合适培养基，注意技术操作已如前述。血培养的阳性率与抽血量呈正相关。如抽血5ml时，则每ml可提高敏感率2%。一般认为应隔1小时抽取血培养一次，总血量在10～30ml左右。紧急情况下，亦可抽取两处不同部位血培养已足够。如患者在2周内已接受过抗菌药物

治疗或高度疑及心内膜炎时，应在2天内作6次血培养。如患者目前正在施行抗菌药物治疗，抽血应在下次投药之前，亦要将血培养标本置入含有SPS (sodium polyethanol sulfonate) 灭菌容器中。SPS有抗凝、抗补体及灭活白细胞和某些氨基甙或多肽类抗菌药物的作用。另外，血培养时应同时将血接种于需氧及厌氧肉汤中。其血与肉汤稀释比例为1:5，以期减低正常血清杀菌活性和带入的抗生素活性。

如疑及全身性沙门菌病、结核病或深部真菌病时，亦可作骨髓培养，方法与注意点与血培养相仿。

血培养结果，在败血症或菌血症病人约2/3于24小时获阳性结果，近90%患者于3天可见阳性报告。以下几种情况应考虑假阳性：①反复培养未获同种病原菌；②接种于肉汤中细菌在2天后才生长；③血培养分离的类白喉杆菌、芽孢杆菌属或表皮葡萄球菌。但后一种情况应具体对待，若在免疫受损机体，表皮葡萄球菌可致败血症。

(4) 脑脊液标本：中枢神经系统感染，因情况紧急或意识不清、合作不够，致使污染机会增加；尤应指出由于消毒不严，由腰穿后并发葡萄球菌或铜绿假单胞菌脑膜炎已屡见报道。腰椎穿刺，采集脑脊液，以2ml为宜，应及时送常规检查（细胞计数、糖定量、蛋白定量及细菌涂片等）及需氧培养。如怀疑脑脓肿，应加厌氧培养。如疑及脑膜炎球菌时，应在保温下立即转送实验室，否则较长时期置于低于体温的状态下，会很快致细菌死亡，影响培养结果；也因有鉴于此，对流脑患者，其脑脊液涂片染色检查革兰阴性成双配对肾形球菌，就比培养的阳性率高且具有特异性。临床经验启示，即使对流脑以外的其他化脓性脑膜炎的诊断亦应将常规检测置于首位；如细菌性化脑，有多形核白细胞增高，而结核、真菌与寄生虫性脑膜炎常示淋巴细胞轻度增高。脑脊液涂片革兰染色后应仔细寻找脑膜炎球菌、肺炎球菌、肠杆菌科细菌、李忒特菌及葡萄球菌，尤其对有动静脉短路或房室交通患者更应谨慎。对部分治疗后细菌性脑膜炎者应注意阳性细菌往往被染成阴性色泽。当然近年开展的从脑脊液检测抗原可为部分治疗后脑膜炎病原体的寻找提供帮助。

脑脊液检查示单核细胞增多时，应相应作脑脊液病毒培养、真菌培养及结核杆菌培养。出血性脑脊液，如有游泳史及在夏季发病，可进一步在脑脊液湿片中查找纳格勒 (Naegleria) 阿米巴滋养体。

(5) 消化道标本：口、齿及唾液标本混有细菌污染，以需氧/厌氧菌为主，杂以放线菌及念珠菌类。对鹅口疮及文森菌感染以拭子涂片即可找到病原体。回肠造瘘或结肠造口组织培养，胃肠瘘培养及结肠裂隙培养可有需氧或厌氧肠道菌丛生长，但多数无助于诊断。粪便培养有助于检出腹泻患者及带菌者的病原体，常能培养分离到的细菌有沙门菌、志贺菌。亦有检出副溶血性弧菌、结肠耶氏菌、幽门弯曲菌、大肠杆菌 O_{157}:H_7 和艰难梭状芽孢杆菌。细胞培养和颗粒凝集技术能直接检测艰难梭菌的毒素和腹泻标本中此菌相关产物。但迄今尚无满意的方法来检测产肠毒素性大肠杆菌及诺瓦克样病毒 (Norwalk-like virus)。肛拭子检查很难在携带者标本中培养出病原体。粪便培养的采样应避免尿液污染，置于洁净纸盒内送实验室。如粪便培养标本在1小时内不能送达实验室时，应置保护性磷酸甘油缓冲液中以防止志贺菌的死亡。

(6) 生殖道标本：大部分用于性传播性疾病的诊断，如淋病、梅毒、疱疹、软下疳、滴虫病、依原体病和CMV病毒及HIV感染。获取标本应使用抽吸法。如宫颈、输卵管和阴道的标本应由双腔或三腔管插入内部避免污染标本。但阴道的细菌性或念珠菌病，涂片革兰染色是最好的诊断方法。

(7) 体液及渗出物标本：封闭性脓肿如心包积液、胸水、腹水和浆膜腔积液，应在严格消毒下，用细针穿刺抽吸标本。为防止穿刺液凝固，可在针筒内置肝素或SPS。由于此类感染由厌氧菌引起比率较高，标本应尽快保持厌氧状态下送检，否则亦应注入密闭的厌氧输送瓶内。局部拭子，则不适用，因为厌氧菌不耐受干燥和氧化。深部组织脓肿，只有在手术中进行，才能正确获得检材，因为内科临床经体表作深部穿刺，极难避免途中污染。窦道部的放线菌感染，可在引流管道外方盖以纱布，等待大量引流物浸透纱布后再送至实验室检查颗粒状物的性质。

3. 病毒的培养与分离　分离病毒首先要取决于采集标本有足够量的病毒，并选择敏感的组织细胞，才能分离出病毒。常用方法如下述：

(1) 鸡胚培养：如分离流感和腮腺炎病毒，需将标本接种于鸡胚的羊膜腔内和尿囊腔内。分离疱疹病毒则接种在绒毛尿囊膜上。

(2) 动物培养：常用小白鼠或其乳鼠，如分离各种脑炎病毒、登革热病毒。而分离柯萨其A/B组病毒，要选48小时鼠龄以内的乳鼠。国外以黑猩猩感染甲型、乙型肝炎病毒成功。国内有用红面猴和恒河猴感染甲肝病毒成功者。

(3) 组织培养：国内常用的细胞有人胚肾、人胚肺、人胚肝、人胎盘羊膜等原代细胞，此外亦用猴肾、地鼠肾细胞。传代细胞株常用人二倍体细胞，它对很多病毒敏感，可传50代。如用肿瘤组织细胞或传代细胞系，可拓宽传代以至无限。如Hela细胞（子宫颈癌细胞）、Hep^{-2}（人喉上皮癌细胞）、A_{549}（肺癌）细胞、KB（鼻咽上皮癌）细胞、BHK_{21}（传代地鼠肾）细胞、Vero（传代非洲绿猴肾）细胞等。

(三) 血清学与免疫学检查

传统性血清学检查，是按体液免疫原理，以已知抗原检测抗体。近年随着免疫学进展，血清学与免疫学结合，发现了很多新的方法。这里必须指出的是血清学与免疫学检查的结果仅证明某种病原体的抗原或抗体存在，而不是病原体本身。对病毒性疾病，因分离困难，诊断有赖于血清学或免疫学结果，几乎作为确诊依据；但对细菌性疾病或常见寄生虫病，可以直接分离到病原体，则血清学及免疫学检查列为参考性指标。

1. 特异性免疫学检查

(1) 凝集试验：系特异性颗粒抗原与相应抗体结合，出现肉眼可见凝集。若早期与后期双份血清凝集效价达到4倍，有诊断意义。如肥达反应为直接法，采用已知菌液作为抗原。钩体病的显凝试验采用活菌作为抗原，这些均为直接凝集试验。另一类的抗原是吸附在致敏红细胞上，再与相应血清作凝集试验，故亦称间接血凝试验或被动血凝(PHA)，如以致敏红细胞测抗体又称为正向被动血凝，反之则称为反向被动血凝（RPHA），如应用于抗HBs、鼠疫、布氏杆菌病和钩体病等，本试验特异性强、灵敏度高，可测出微量抗体、细菌或病毒抗原。在血凝试验中，如以聚苯乙烯微粒作载体吸附抗原（或抗体），来检测相应抗体（或抗原），即称为乳胶凝集试验（LAT），已应用于流脑、囊虫病和钩体病的检测。为加强载体吸附性，国内使用重氮基聚苯乙烯胶乳，使之提高敏感性，也可应用于临床，有助于早期诊断。

(2) 沉淀试验：系特异性抗体与可溶性小体积抗原结合，组成可溶性状态聚集的颗粒状沉淀物。结果可呈絮状沉淀，如康氏试验、抗毒素测定。环状沉淀，如应用于炭疽病的Ascoli反应。沉淀试验如在凝胶中进行则为扩散沉淀试验，如：①单向免疫扩散沉淀可应用于检测血清免疫球蛋白；②双向免疫扩散沉淀试验应用于乙型肝炎HBsAg及e抗原抗体系统检测；③对流免疫电泳可应用于伤寒抗体抗原检测。

(3) 补体结合试验：此法系应用抗原抗体结合时，消耗了补体，以溶血反应为指标来判断有无相应抗体或抗原。此法可用已知抗原查未知抗体或用已知抗体查未知抗原而诊断。此法曾用于病毒性疾病诊断，现已少用。

2. 免疫标记技术

(1) 免疫荧光技术：该技术采用荧光素标记的抗体球蛋白分子与相应抗原结合形成免疫复合物的原理，借助标记的荧光，在荧光显微镜观察抗原的有无及其定位，本法常用于病毒性肝炎的诊断，荧光分布于细胞浆的为HBsAg，荧光分布于细胞核的为HBcAg。另如疱疹病毒、流感病毒在细胞核和浆内均可见到荧光。

免疫荧光技术有二种：①直接法：是先以异硫氰酸荧光素（FITC）直接标记在抗病毒的IgG上，然后与抗原结合（在玻片上）形成荧光抗原抗体复合物，此法只能检测一种病毒抗原，虽方法简便，特异性较高，但敏感性较低。应用本法检测鼻咽分泌物中病毒抗原，能及时帮助临床诊断。②间接法：先令病毒抗原与相应抗体结合（在玻片上）形成第一对抗原抗体复合物；再以标记荧光素的抗球蛋白抗体（抗-抗体）与第一对抗原抗体复合物结合形成第二对双抗体复合物。本法中第一对复合物中的抗体有多个抗原决定簇，能结合多个抗抗体，使敏感性比直接法提高5～10倍，但也可由此带来非特异性荧光抗体的假阳性结果。本法已用于检查流行性出血热抗体。

(2) 酶标记技术：以酶免疫法（EIA）为常用，此法是以酶标记抗原或抗体，将抗原抗体的免疫反应与酶的高效催化作用有效地结合，可特异性测定体液中微量抗原和抗体。常用的标记酶有辣根过氧化物酶及碱性磷酸酶，酶的催化底物后可形成不溶性有色物质，并用光度计测其色深浅作为反应结果。EIA法可分为：①夹心法：系将特异性抗体（或抗原）吸附在固相载体上，再加待测标本，然后再加酶标记抗体（或抗原），使之形成第二复合物，再加入底物，经酶催化产生有色产物，其数量与标本中抗原（抗体）含量成正比。②竞争抑制法：在抗原极难获得或不能吸附在固相载体时应用，如检测血清中抗HBc。③间接法：多用于检测抗体。先将已知抗原吸附在固相载体，然后加待检标本，如有相应抗体，则与抗原形成复合物于载体表面。冲洗后再加入酶标记抗IgG，后者与待检抗体结合，冲洗后再加入底物显色，其深浅与标记中

抗体含量成正比。EIA 已广泛应用于风疹、EBV、CMV、乙肝、流行性出血热及血吸虫病与阿米巴病等的抗原或抗体检查。

(3) 改良的 EIA 检测：如将常用的 EIA 载体聚苯乙烯微孔反应板改为硝酸纤维素膜，建立了斑点免疫结合测定法（DBA），它的优点为所需抗原量小，仅需 ng 水平的抗原，点样后背景白色，不需用酶标仪读数。如以光学发光物（鲁米诺及异鲁米诺代替荧光素），其原理为测定系统中的过氧化物酶催化过氧化氢使之氧化鲁米诺，产生激发态的氨基苯甲酸离子，后者恢复到基态时，发出蓝光子，可被敏感的光电倍增管检出。具有很高敏感性。亲和素（avidin）、生物素（biotin）、过氧化物酶复合物测定法（ABC 法）具有敏感性更高，特异性更强的结果。以生物素标记特异性抗体，标记率高于酶标记抗体，无抗体聚合物形式，不影响抗体活性，使联结相应抗原的活性充分发挥，再以亲和素标记酶，由于生物素与亲和素有极高亲和力，使抗原、抗体与酶联结，其敏感性较常规 EIA 法增 4～80 倍。ABC 可测定多种抗原抗体。

（四）病原体核酸的检测

由于分子生物学技术的进展，使直接检测病原体的核酸成分成为可能。这是感染性疾病实验诊断的新趋势。有以下几种技术已用于临床。

1. 非放射标记技术　由于核酸（DNA、RNA）可在某基因上结合多种标记物，如酶、半抗原物（生物素、地高辛）、荧光素及胶体金。使肉眼不能见到的免疫反应或核酸成分经仪器测量到。亲和素（avidin）与生物素（biotin）之间的强亲和力大过抗原抗体反应 100 万倍以及多价反应性，使之反应灵敏又具有多极放大效应。如酶标生物素或亲和素制成的 ABC-EIA 检测乙肝病毒标志等敏感性与放免法相当。生物素标记的乙肝探针检测 HBV-DNA 灵敏度达 pg（10^{-12}g）水平，用地高辛标记的 HBV-DNA 探针灵敏度可达 0.1pg。胶体金已在电镜中广泛应用，应用于同一组织切片上的免疫细胞化学法、银加强金探针染色及原位杂交等。

艾滋病的病原学检查包括病毒分离和免疫学方法检查 HIV 抗原和抗体，另外也可测 CD_4/CD_8 比值、逆转录酶活性及病毒核酸测定等。检查 HIV 抗体的方法有 EIA 法、免疫萤光法（IFA）、蛋白印迹法（Western blot）。检查抗原的方法有 IFA、放射免疫竞争试验。免疫印染法测 AIDS 病毒抗体，特异性很高，作为确诊用。其原理为先将 HIV-1 蛋白抗原裂解，然后在 125g/L SDS-PAGE 中电泳，依分子量大小将各种成分分离，再转移到硝酸纤维膜上，与酶标记抗人 IgG 反应，经酶底物显色，判读着色区带。典型的阳性图谱有 $gp_{160/120}$、p_{65}、p_{55}、p_{51}、gp_{41}、p_{31}、p_{24}和 p_{18}。判断 HIV 感染阳性必须具备 p_{24}、p_{31}、p_{41}（或 $p_{160/120}$）。

2. 印迹术　将标本经凝胶电泳后，把目的分子从凝胶上转移到固相膜（硝酸纤维膜、尼龙膜），再以已知试剂分析固相上目的分子有否。印迹术将凝胶电泳的高分辨率与分子亲和技术的高灵敏性、特异性结合起来，具有快速、简便、标本量少及保存期长的优点。常用的印迹术有 DNA 印迹（Southern blotting），蛋白质印迹术（Western blotting）及点印迹术（dot blotting），以及重组免疫印迹术（recombinant immunoblot assay，RIBA）。点印迹术可用于检测血清 HBV-DNA，方法为直接加样于硝酸纤维膜，再以标记探针直接杂交检测。免疫印迹诊断囊虫病特异性达 100%。

Northern blotting 是一种检测 RNA，尤其是 mRNA 的印迹术，它包括 RNA 提取、RNA 变性电泳、RNA 转移印迹，再以标记的特定 cDNA 探针与 RNA 杂交，用放射自显影或特定显色系统测定。核酸分子杂交技术具有特异性高，快速报告等优点，在病毒性疾病中不受病毒复制的影响（如 HBV、HIV、CMV、EBV 等）。核酸探针可用于检测大肠杆菌肠毒性基因、细菌的耐药基因，也可用于难以培养的结核杆菌或厌氧菌的检测。

3. 多聚酶链反应　（polymerase chain reaction，PCR）　PCR 技术于 1985 年问世，其原理类似于 DNA 天然复制过程，即在待扩增的 DNA 片段的两侧，加两个寡核苷酸引物，经过变性使 DNA 成为单链，与引物互补退火，继之用耐热 DNA 聚合酶（Tag 酶）进行延伸等三个阶段作为一个循环，DNA 的量就增加一倍，经过几十个扩增周期后，理论扩增量可达 2^n 倍，这样使极微量 DNA，甚至单个基因拷贝，经扩增后易被检出，PCR 技术可应用于检测 DNA，也可兼用于检测 RNA。如用于检测 HBV、HIV、CMV、HCV、HEV 及 EBV 等诊断，具快速、灵敏、特异性高等优点。

(1) 逆转录 PCR（RT-PCR）：将扩增的 DNA 的 PCR 技术应用于 RNA 检测。首先提取样本中 RNA，加入一个与 mRNA3′区互补的引物，在逆转录酶作用下合成 cDNA，再加入与 cDNA 互补的一对引物进行 PCR 扩增，最后对扩增产物测定。RT-PCR 已用于甲型、丙型、戊型肝炎及流行性出血热、AIDS、麻疹、狂犬病多种 RNA 病毒所致的传

染病的病原诊断及基因序列分析。如应用 RT-PCR 法对我国北方丙型肝炎病毒感染者血标本进行 HCV 结构基因 cDNA 分子克隆及序列分析，证明我国的 HCV 基因型（HCC_1）与日本来源的有高度同源性，而与美国原型（HC-us）相差较大，进一步分析 C 基因区有高度遗传保守性，而 E 区则变异很大。另又有定量 RT-P CR 法用于诊断。

(2) 嵌套式 PCR（nested PCR）：也名巢式 PCR，采用两对引物先后两次扩增靶片段，提高了 PCR 扩增产物的敏感性及特异性。嵌套式 PCR 多用于标本中病毒核酸含量较少时，如以本法检测 HCVcDNA使阳性率由 35%（一次 PCR），提高到 85%。1991 年印度北部肝炎大流行及 1988 年我国新疆流行的肝炎，均使用了粪便悬浮液粗提 RNA，再逆转录合成 cDNA，以特定的 HEV 引物，经二次扩增，并将扩增产物作凝胶电泳、Southern 印迹及杂交鉴定。证明为戊型肝炎病原。

竞争性 PCR 是在常规 PCR 基础上的一种改进，利用一个合成并已知其量的突变模板与靶基因序列在同一对引物及同一反应管中进行竞争扩增，在 HBV、HCV、HIV 和 CMV 基因定量上已取得成功。

(3) 抗原捕捉/PCR（AC/PCR）：此法适用于一些病原体量少的标本检测：如应用 AC/PCR 检测甲肝病人粪便中 HAV-RNA，其阳性检出率为 90.4%，比斑点杂交法（65%）及固相放免法（50%）均高。该方法特点在于先用单克隆抗体包被反应板，通过免疫亲和，捕捉病毒抗原，再经逆转录合成 cDNA，然后作 PCR 扩增及测定，故特异性高，优于常规 PCR，有认为本法测定水平为 3～30 个病毒颗粒/ml。

(4) 单链 RNA 基因扩增（nucleic acid sequence-based amplification, NASBA）：是原理类似 PCR，在一个恒定温度环境中的连续反应过程，在约 2 小时内即可将一个 RNA 片段扩增 10 亿倍。与 PCR 相比有如下优点：①扩增效率高；②错配率低，因 NASBA 所经循环次数少，故扩增产物测序后有 90% 可读出，准确性强；③不产生非特异性扩增产物，不易污染；④不需特殊设备，操作简便。NASBA 是一项检测 RNA 的新方法，国外已用于感染性疾病。

（五）克隆技术

包括病原体表型与遗传性克隆化，单克隆抗体已应用于病毒、细菌、寄生虫病的病原体诊断，如检测 HBsAg、HBeAg、单纯疱疹及 HTLV 等。

（六）其他

如组织病理检查，从肝活组织穿刺或内镜检查取组织标本，作抗原定位及原位杂交，以及体内免疫试验如皮内试验，均已应用于感染性疾病的诊断。

三、流行病学资料

临床病人所表现的是个体特点，结合流行病学资料才能使个体与群体有机联系，有助于诊断。

1．年龄与职业　由于免疫的因素，使乙脑发病以 10 岁以下儿童居多，尤以 2～6 岁为最常见。但随着在儿童和青少年广泛接种乙脑疫苗的推广，成人和老年人的发病机会也见增高。麻疹的年龄分布，有资料表明为 6 个月至 5 岁及 5 岁至 9 岁各占 40%（上海），但也有认为以 14～23 岁占 67%（华北）显示疫苗接种使发病年龄推迟。水痘常见于 2～8 岁儿童，10 岁以下占 90% 以上，带状疱疹多为年长者发病，50 岁以上者占 90%，且大部分为免疫受损或恶性肿瘤宿主。登革热在流行区内发病以儿童为多，但在新流行区以 20～40 岁临床表现明显。登革出血热在东南亚好发于 1～4 岁儿童，在海南省以 15～30 岁占多数。传染性单核细胞增多症，15 岁以下均呈隐性感染，15 岁以上感染每呈典型症状，而 35 岁以上则少见。巨细胞病毒感染与年龄关系密切，年龄越小感染越易，症状越重。年龄大者隐性感染率高，在免疫抑制或器官移植状态后，体内潜伏病毒活化，隐性感染可转化为显性感染。艾滋病发病年龄主要集中在 49 岁以下青壮年。流感的普遍易感性，每当新亚型流行则无显著年龄差别。白喉发病集中在 15 岁以下；百日咳发病年龄多为 10 岁以下儿童，成人也可发病，但却以 6 个月以下婴儿发病较多见。猩红热发病以 15 岁以下儿童为多。流脑也与之相似。

职业在几种感染性疾病的诊断中有重要意义。如牧民、兽医、处理羊皮羊毛工作等极易感染布氏杆菌病。农民、渔民、下水道工人、屠宰工人及饲养员，患钩端螺旋体病的发病率较高。实验室工作人员受实验鼠咬机会较多，患鼠咬热较多见。森林工作者及猎狩工作者易得莱姆病。与草地频繁接触者或从事野外工作者易患恙虫病。皮革厂工人、乳肉加工及畜产品加工工作及兽医、牧民等人群，发生炭疽热者较一般人群为高。血吸虫病因必需通过疫水接触，故农村居民发病率高。医务工作者易从病员中感染乙型肝炎，其中以口腔科和外科医生感染机会较多。

2.接触史和生活习惯 接触病人的情况，结合疾病的潜伏期范围，有助于诊断。如接触麻疹病人出疹后5日内的未患过麻疹者，于潜伏期10天后，才发生显性感染，但因主动免疫推广，潜伏期可长达3～4周，临床诊断时应追溯到4周前接触情况。相反，如患者与流脑病人接触，一般呈带菌者。一个家庭中有2人或2人以上发病者占2%～4%，故病人作为传染源的意义不大；在某些病例常可查到患者与流脑病人家属的间接接触史，且经过短至2～3日的潜伏期后发病。凡在集体单位中，通过与甲型肝炎病人日常生活接触，经粪口途径传播常是新发病例的来源。在特定地区，如与污染水源或带病毒水生贝类食用接触，对诊断爆发流行甲型肝炎的诊断具有重要意义。潜伏期15～45日也有参照意义。注射史包括注射用具及注射药液与品种，在诊断乙型肝炎、丙型肝炎均很重要。艾滋病除通过血液制品外，大部分是性接触传染。

生活习惯不同，往往招致感染病发生，表现在有生食鱼及虾类史者，易患华支睾吸虫病。有生食或进食醉腌溪蟹或蝲蛄者，易患肺吸虫病。生啃水生食物，如菱、荸荠等，易患姜片虫病。赤脚下田、生食蔬菜，有感染钩虫病可能。卫生习惯不良，可致蛔虫或蛲虫感染。食用生的或未熟的肉类患者，应考虑旋毛虫病、肠绦虫病。

生活习惯中，有的喜爱狗、猫或养鸽赏鸟均对诊断有启发价值。如与狗密切接触可招致包虫病，如被咬可患狂犬病的机会仍不可低估。养猫者，应注意弓形虫病；被猫抓伤，可发生猫抓病。养鸽及鸟类者，有受染隐球菌感染或鹦鹉热等可能。

3.旅居变迁情况 随着交通发展，旅游发展和人口流动，有的在当地感染而在异地发病，成为输入性传染病，如黄热病、艾滋病。亦有发生在北方得过黑热病，而在南方临诊时误认为皮肤病，巨脾症或肾上腺皮质机能减退者；更有在边陲地区，受染于恶性疟，当返回内地时长期误诊为淋巴瘤或脑炎等。这些均说明诊断时注意生活史及熟悉流行病学资料的重要性。

4.加强法定传染病诊断 法定传染病共3类35种分为监测管理、严格管理或强制管理的传染病。所以增强流行病学诊断意识，发现首发病例意义重大。由于传染病的临床类型中以非典型占多数，如霍乱以不典型占多数，在夏季特别要注意鉴别一般性腹泻病例中的霍乱患者。鼠疫常混杂症状与丝虫病、大叶性肺炎或败血症相近似。钩端螺旋体病的脑膜脑炎型常误诊为脑炎，黄疸出血型误以为重型病毒性肝炎，对此在注意流行病学资料后，常可免于误诊。艾滋病与淋病在加强流行病学方面询问后，常可达到逐步明确诊断。

综上所述，感染性疾病的诊断应从深入细致掌握临床现象，结合流行病学资料，构建诊断思路，尽力检索病原体，才能明确诊断。

（于梦九）

参 考 文 献

1. Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th ed, New York: McGraw-Hill, 1991, 454～456

2. Mandell G L, Douglas R G, Bennett J E. Principle and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed, New York: Churchill Livingstone, 1990, 57～58, 479～483

3. 朱忠勇主编. 实用医学检验学. 北京：人民军医出版社，1992，498－522

4. 黄玉兰、尤大栋. 实用临床传染病学. 北京：人民军医出版社，1993，531～561

5. 高志良，姚集鲁. 传染病实验诊断的高新技术应用. 临床内科杂志，1993，4(10):2

6. 马为民，陶其敏. RNA基因诊断技术的研究进展. 临床内科杂志，1993，4(10):4～6

第五节 感染性疾病的治疗

一、治疗原则

感染性疾病的治疗不单是治愈病人，促进患者康复，并有防止疾病传播及流行的目的。病原治疗固属重要，治疗病原药物的进展，使感染性疾病的治疗得到改观，但治后复发或带病原体时有发生，必须与预防措施如隔离、消毒及检疫等紧密配合，才能有效控制传染源和切断传播途径，达到控制疾病传播及流行，坚持治疗与隔离消毒并重的原则。

病原治疗可直接或间接抑制或杀灭病原体，是治疗中根本而有效的措施，药物特别是抑制剂常需人体免疫因素的参与才能发挥有效的抗病原作用，当不同原因致吞噬细胞数量减少或吞噬功能减低以及免疫球蛋白减少等免疫缺陷均能使临床疗效和病原体清除率明显降低，治疗过程中稳定内环境以及免疫活性制剂和免疫调整药物的应用占重要地位。

某些症状或综合征如高热、惊厥、严重脱水、电解质紊乱、酸碱平衡失调和休克等在疾病过程中可能成为主要矛盾，如能及时正确处理，改善和稳定机体内环境，对抢救病人生命具重要作用，不亚于针对病原的特效治疗，不可偏废。近年发现病原

体裂解产物刺激机体细胞释放的细胞因子，是炎症和组织损伤的重要介质，与内毒素休克及其他感染性疾病的发病密切相关，已受到普遍重视，相应措施正在深入研究。

祖国医学在感染性疾病防治上积累了丰富的经验，对流行性乙型脑炎和病毒性肝炎等疾病的治疗已取得良好成绩。中西医结合能取长补短，已获得一定成果。相信在今后一定能取得更多成果。

二、治疗方法

（一）一般治疗

一般治疗的重要意义不低于病原特效药物治疗的作用，因前者能支持患者生理功能，提高人体抗病能力，更有利于药物抗病原作用。当疾病转入恢复期或慢性期，病原治疗已非重要或失去其作用，一般疗法更显其重要性。

1. 隔离消毒　隔离是指把传染期内的病人或病原携带者，置于不能传染给别人的条件之下，既能防止病原体向外扩散，又能防止病人发生交叉感染，使治疗工作顺利进行。根据传染性强弱和不同传播途径给予相应的隔离，是控制传染源的一项重要措施，隔离期限按照病原体检测结果而定，应隔离至病原体终止从体内排出为止。

隔离期间按不同疾病对环境污染情况进行各种消毒，是切断传播途径的重要措施，分预防性消毒和疫源地消毒二种，后者又有随时消毒及终末消毒之分，预防性消毒是指对有可能遭到病原体污染的场所及物品如饮水、餐具及乳品的消毒，以预防传染病发生，疫源地消毒是指发现传染病人所在地消毒，以防止传播，对病人的排泄物及其污染物应随时消毒，传染源出院或死亡及离开疫源地时，对病人排泄物及其污染物品和周围环境进行终末消毒。消毒效果受病原体种类、污染程度、消毒剂剂量、消毒时的温度湿度和酸碱度、干扰物质的存在与否以及消毒物品的穿透条件等因素影响，细菌繁殖体、螺旋体、支原体、立克次体和衣原体对消毒处理耐受力小，常用消毒方法都能收效，芽孢及乙型肝炎等亲水病毒耐受性较强。消毒方法分物理消毒和化学消毒二种。

（1）物理消毒法：流水刷洗、口罩过滤等机械消毒使大部分病原体消除或阻留；煮沸5～10分钟一切病原体（芽孢及乙肝病毒除外）均被杀灭，芽孢需煮沸120分；一般病原体经流动蒸气15～30分即能收效，芽孢效果差，适用于消毒各种耐高温耐潮湿的物品；高压蒸气（1～1.2kg/cm^2，温度121～126℃）消毒效果更佳，经15分钟能杀灭包括芽孢及真菌在内的一切病原体，适用于一切耐高热高压物品的灭菌；干热灭菌（160℃ 120～150分）适用于能耐高热而不耐潮湿的物品消毒；波长250～270mm的紫外线杀菌力最强，可杀灭一切病原体，因紫外线穿透力弱，消毒时必须使消毒部位充分暴露于紫外线下；红外线一般指0.77～1000μm波长的电磁波，使被照射物品的分子或原子振动或转动加剧，产生高热而消灭病原体，适用于医疗器械的快速灭菌；微波是指波长1mm～1m左右频率890～22250MHz的电磁波，使被照射物品发热而达消毒目的；电离辐射灭菌是利用^{60}Co发生的γ射线或电子加速器发生的电子束照射干扰微生物代谢引起酶系统变化而死亡，本法与热力灭菌法和化学灭菌法相比具有杀菌谱广，灭菌彻底和可靠，无毒性残留物，节约能源以及在常温下能对塑料等热敏材料灭菌等优点。

（2）化学消毒法：化学消毒剂的作用主要是使微生物蛋白质凝固变性或失去活性导致微生物死亡。能杀灭包括细菌芽孢及真菌孢子在内的各种微生物为高效消毒剂、中效消毒剂可杀灭除细菌芽孢以外的各种微生物，低效消毒剂只能杀灭细菌繁殖体和亲脂病毒如流感病毒和疱疹病毒，亲水病毒无效。①次氯酸盐：常用为漂白粉、次氯酸钙及次氯酸钠，强效消毒剂，用于饮水消毒、污水处理、食品工业消毒以及传染病人排泄物和污染环境的消毒，漂白粉有效氯25%～32%，潮湿光热促使氯放出，配制前应测定有效氯。②过氧化氢：高效消毒剂，用于外科创面情况，不耐热塑料制品消毒，浓度为3%～6%，对人体皮肤粘膜有腐蚀性，对织物和金属有腐蚀及漂白作用，遇光热易分解。③乙醇：中效消毒剂，常用75%乙醇消毒皮肤、医疗器械及体温表，浓度大于80%能使接触部位蛋白迅速凝固阻碍乙醇渗入减低消毒效果。④碘酊：高效消毒剂，2%碘酊用于皮肤消毒，对皮肤有强烈刺激作用，皮肤消毒后需用乙醇脱碘，不宜用于粘膜消毒。⑤碘伏：为碘与表面活性剂的不定型结合物，对粘膜无刺激，用于手术前皮肤粘膜消毒。⑥洗必泰：为双胍类化合物，对细菌繁殖体及真菌有杀灭作用，对结核杆菌及芽孢仅有抑制作用，乙型肝炎病毒无效，用于皮肤创面、妇产科及泌尿科消毒，浓度为0.05%～0.5%。⑦甲醛：即福尔马林，高效消毒剂，10%溶液对病理组织有消毒和防腐作用，分别加入酒精、硼砂或异丙醇等浸泡用于消毒医疗器械，甲醛加热或加高锰酸钾作气体熏蒸

对繁殖体及芽孢有效。⑧戊二醛：有碱性、强化酸性和中性强化戊二醛三种制剂，繁殖体及真菌高度敏感，碱性液能杀灭芽孢，强化酸性液对乙型肝炎病毒有效，用于浸泡医疗器械，内镜浸泡10小时达灭菌要求。⑨过氧乙酸：高效消毒剂，可浸泡、擦拭或熏蒸，适用于除易腐蚀的金属及可褪色的纺织品外的一切物品的消毒，根据不同消毒对象，浓度自0.04%～1.0%，超过0.2%对皮肤有刺激性。⑩环氧乙烷：易挥发成气体，主要用其气体熏蒸消毒或灭菌，常用于一次使用医疗用品的灭菌与皮毛工业的消毒，本品有燃烧和爆炸的危险，需妥善保存。⑪煤酚皂溶液：即来苏尔，主要成分为甲酚，中效消毒剂，不能杀灭亲水病毒，用1%～5%溶液擦拭或浸泡器械，消毒环境及排泄物，1%～2%消毒手，本品毒性大，不宜消毒食具。⑫新洁尔灭：低效消毒剂，1∶1000稀释液用于外科手术人员手的消毒以及卫生防疫消毒工作，本品易被多种物体吸附，浓度随消毒品数量增加而逐步降低，并及时更换。

(3) 肝炎病毒的消毒：乙型肝炎等亲水病毒对物理消毒和化学消毒耐力较强，应分别对待，高压蒸气（121.5℃）30分、干热（170℃）2小时、煮沸30分能有效杀灭乙肝病毒，化学消毒剂可用甲醛、戊二醛、次氯酸钠及碘伏，如加0.25%聚氧乙烯脂肪醇醚的2%强化酸性戊二醛（pH3.8）、5000～10000有效氯的次氯酸钠以及200ppm有效碘等。

2. 护理　病室应安静清洁，空气新鲜流通，温度适宜，高温季节应设法降低室温，昏迷病人经常吸取呼吸道分泌物保持呼吸道通畅，及时翻身改换卧位，按摩枕骨及臀部，防止呼吸道感染及褥疮的发生。

3. 保持足量水分供应　感染性疾病多有发热，水分及盐类损失多，有呕吐腹泻者尤甚。适当补充水分及盐类可改善血液循环，纠正酸中毒和促进毒素的排泄，轻症以口服为主，重症和不能口服者应经静脉补液。

4. 饮食　急性期根据病情给予富营养的流质或半流质饮食，下消化道感染以无渣饮食为宜，补充各种维生素，保证热量供应，以维持人体正常代谢、修补损伤组织，提高机体的防御功能。必要时鼻饲或静脉输入。

（二）对症及支持治疗

目的是减轻或消除症状，直接或间接支持人体防御功能。

1. 严重毒血症　在应用有效抗感染药物的同时，给予适量肾上腺皮质激素能迅速减轻毒血症。研究证实，细菌裂解产物类脂多糖（LPS）、肽聚酶和胞壁酸能使巨噬细胞等释放白细胞介素1（IL-1）及α肿瘤坏死因子（TNFα）等多种细胞因子，细胞膜继发合成和分泌前列腺素（PGS）及血栓素A_2（TXA_2），是炎症的重要介质，是引起发热的原因，参与感染性休克多脏器衰竭的发病及弥散性血管内凝血（DIC）的发生，早期使用肾上腺皮质激素可显著减少各种细胞因子的产生，抑制补体激活及C_{3a}、C_{5a}诱导的组织胺分泌，明显减轻组织病理损伤及其产生的后果，但需注意激素使感染扩散等不良反应，疗程不宜过长。出现微循环衰竭或已发生感染性休克应补充血容量、纠正酸中毒，并根据病情不同阶段选用山莨菪碱、多巴胺及阿拉明等。早期使用肝素对DIC病例有较好疗效。

2. 高热　发热使机体代谢增高，耗氧量增加，组织缺氧，降温可防止脑缺氧和减轻心脏负担。高温季节首先应降低室温，使用空调或室内置冰块加电扇，结合物理降温如酒精或温水擦浴、冰帽或冰枕，如物理降温效果不佳，可选用退热药消炎痛、安乃近及乙酰水杨酸等，儿童可用安乃近滴鼻。降温药的剂量需谨慎控制，以防体温骤降大量出汗而致虚脱，已有休克早期征象者不宜使用。对高热频繁惊厥者可考虑人工冬眠或亚冬眠。

3. 脱水　迅速纠正因肠毒素引起的呕吐腹泻而致严重脱水是抢救生命的关键，开始应快速静脉输入含钠液，适当补充钾盐及碳酸氢钠，以防止低血钾及酸中毒，恢复期给口服补盐液。

4. 缺氧　因呼吸困难或循环衰竭出现紫绀等缺氧表现者，需及时给氧，常用经鼻吸入，每分钟2～4L，呼吸衰竭或成人呼吸窘迫症病人可采用间歇正压呼吸的人工呼吸器，其定压型适用于有一定自主呼吸病情不太严重的患者；定量型适用于肺脏气道阻力大，经常变动或无自主呼吸的严重患者。量子氧化血液疗法是将患者自体或供体血液经光量子治疗仪的紫外光照、充氧和磁化后再输入的治疗方法，能提高氧合血红蛋白的饱和度，增强组织对氧和能量物质的利用，加强解毒能力和提高机体抗感染能力。

烦躁不安、头痛和全身剧烈酸痛给予镇静剂或止痛剂，脑水肿用脱水疗法，心功能衰竭用强心剂，呼吸衰竭用呼吸兴奋剂，功能性肾衰及肝硬化门脉高压食管静脉曲张出血时的β受体阻滞剂的应用、肝肾功能衰竭时的血液透析疗法等均属对症治

疗范畴。

适量输入血液、血浆、白蛋白及丙种球蛋白能提高人体的抗病能力。

(三) 病原治疗

针对病原体达到抑制和消灭病原体的目的，近年有很大进展，以头孢菌素、氟喹诺酮类治疗细菌感染，吡喹酮治疗血吸虫病及其他吸虫病和脑囊虫病的成绩尤为突出，抗病毒和抗真菌药物虽有一定进展，但至今品种少，毒性较强。免疫疗法具一定重要性，不同品种的免疫活性药物及免疫调节剂正陆续应用于临床，由于抗菌药物的广泛应用，抗毒血清治疗感染性疾病的范围已日趋缩小。

1. 抗病毒药 艾滋病 (AIDS) 及其病原的发现，使抗病毒药迅速发展。金刚烷胺 (amentadine) 干扰病毒进入细胞，阻止病毒脱壳，能抑制甲型流感等 RNA 病毒，对甲型流感的预防及早期病人治疗有效。阿糖腺苷 (adenine arabinoside, Ara-A) 与阿昔洛韦 (acyclovir, ACV) 则为抗 DNA 病毒药，用于治疗单纯疱疹病毒感染，ACV 是治疗单纯疱疹病毒脑炎的首选药物，Ara-A 也能降低单纯疱疹病毒脑炎病死率及神经系统后遗症，但逊于 ACV，治疗免疫缺陷者的带状疱疹有效，能抑制慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 及 DNAp，但停药后常复现，与干扰素合用均能提高 HBeAg 的阴转率。三氮核苷 (ribavirin, RBV) 和膦甲酸盐 (phosphonoformate, PFA) 能抑制多种 RNA 和 DNA 病毒复制，属广谱抗病毒药，PFA 更能抑制逆转录病毒。RBV 可预防甲型和乙型流感和治疗流行性出血热，PFA 则治疗人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染及骨髓、肾脏移植患者巨细胞病毒 (CMV) 感染。一组抗逆转录病毒药物如双脱氧肌苷 (ddi) 和双脱氧胞苷 (ddC) 已进入临床，治疗艾滋病取得一定效果，更多药物在临床试验阶段。干扰素是目前较理想的抗病毒药，该药并不直接进入宿主细胞损伤或抑制病毒，而是诱导细胞产生一种抗病毒蛋白抑制病毒复制，治疗慢性乙型和丙型肝炎，能使病毒复制指标阴转，近年主张与 ACV 或 Ara-A 联合使用以提高疗效，肾移植患者使用干扰素能减少 CMV 感染，对疱疹病毒、痘病毒角膜炎及 AIDS 病人合并卡波济肉瘤有一定效果。

病毒寄生于细胞内，多数抗病毒药对宿主细胞有毒性，联合用药可减少药物剂量从而减轻不良反应，与免疫调节剂合用，更能取得较理想的效果，近年试图从分子生物学水平寻找病毒与宿主代谢间的差异，发现抗病毒攻击的靶点，如病毒酶抑制剂、病毒吸附细胞或选用针对病毒特有的特性与病毒复制的薄弱环节开发新的抗病毒药，以避免损害患者细胞。

2. 抗寄生虫药 抗寄生虫药物均为化学合成，近年虽有一些进展，仍不能满意。

甲硝唑 (metronidazole) 是最早合成的抗寄生虫药物之一，在 50 年代开始用于治疗滴虫病，继而发现治疗贾第鞭毛虫病、阿米巴病及厌氧菌感染有良效，口服除胃肠道反应外，在人类未证实有致突变作用，是治疗上述原虫感染安全高效的首选药物。新合成的硝基咪唑类药物替硝唑 (tinidazol) 疗效更好，安全性更高。

吡喹酮 (praziquanlel) 不良反应轻微，已成为治疗血吸虫病、其他雌雄同体吸虫感染、脑囊虫病以及短膜壳绦虫感染的首选药物。国内首创的咯萘啶 (pyronaridin)、青蒿素 (artemisinin) 及其衍生物蒿甲醚 (artemether) 和青蒿琥脂 (artesunate) 等、以及哌喹 (piperaquine) 与国外合成的甲氟喹 (mefloquine) 和氯喹无交叉耐药，基本解决了耐药恶性疟的治疗。

苯并咪唑类药物的发现已使线虫病的治疗改观，噻苯达唑 (thiabendazole) 对线虫成虫和蚴虫均有杀灭作用，是治疗皮肤幼虫移行症、旋毛虫病和大多数肠道线虫感染有效药物。甲苯达唑 (mebendazole) 与噻苯达唑不同，口服后吸收不完全，肠腔浓度高，对肠腔内蠕虫疗效较好。阿苯达唑 (albendazole) 是本类药物最新的一种驱虫药，与甲苯达唑有相近的杀虫范围，单剂治疗肠道蛔虫、钩虫、鞭虫及蛲虫感染有高效，用药简单而不良反应轻微，为治疗线虫病的首选药物，对细粒棘球幼病疗效优于甲苯达唑，对华支睾吸虫有效。

3. 抗菌药 抗菌药物分化学制剂及抗生素二类，目前抗生素不但对大多数病原菌引起的疾病有效，也是衣原体、支原体、螺旋体及立克次体感染病原治疗的有效手段，在抗感染药物中占重要地位。抗菌药应用必须有较肯定的诊断，感冒等病毒性感染和发热原因不明者，除非病情危急或并发细菌感染，不宜采用抗菌药物；预防用药需严格控制，不适当的预防用药反可引起耐药菌的继发感染；皮肤和粘膜等局部应用抗菌药物应尽量避免，以免产生耐药菌和变态反应，易致过敏的药物尤然。尽早培养出病原菌并作药敏试验是选择抗菌药物的重要依据，培养未获得结果前，应在临床诊断基础上，对各种标本作涂片革兰染色检查预测病原菌种类，结合药物的抗菌谱、耐药性、药代动力

学、临床疗效、不良反应及患者不同生理病理特点（包括新生儿、老年人、孕妇乳妇及肝肾功能损害等）选择药物。

（1）抗菌药物的抗菌谱及评价：

1）β-内酰胺类抗生素：

青霉素类除青霉素外，其他均为半合成品，虽葡萄球菌对青霉素G的耐药率日趋增多，但对敏感菌株的抗菌活性优于半合成青霉素及头孢菌素，目前仍是治疗A组溶血性链球菌和肺炎链球菌感染的首选药物，与氨基糖苷类联合治疗草绿色链球菌及肠球菌所致心内膜炎疗效亦较满意。耐酶青霉素对耐药葡萄球菌（不包括耐甲氧西林葡萄球菌）抗菌活性强，对A组溶血性链球菌、肺炎链球菌、草绿色链球菌、脑膜炎球菌和对青霉素G敏感葡萄球菌的抗菌活性明显低于青霉素G，临床上主要用于耐药葡萄球菌感染，包括萘夫西林（nafcillin）及异恶唑组青霉素苯唑西林（oxacillin）、氯唑西林（cloxacillin）、双氯西林（dicloxacillin）及氟氯西林（flucloxacillin）等，甲氧西林（methicillin）抗菌活性低，临床疗效不满意，不良反应多，国内已停止使用。常用的广谱青霉素氨苄西林（ampicillin）和阿莫西林（amoxicillin）耐酶力低，不易通过革兰阴性杆菌细胞膜，阳性球菌及阴性杆菌耐药性高，其临床适应证已明显缩小，目前适用于治疗流感杆菌、奇异变形杆菌及敏感的革兰阴性杆菌和肠球菌感染。氨苄西林与舒巴坦（sulbactam）2:1联合（unasyn，优立新）、阿莫西林与克拉维酸（clavulanic acid）5:1联合（augmentin，奥格门丁）、替卡西林（ticarcillin）与克拉维酸15～30:1联合（timentin，替门丁）具明显协同作用，克拉维酸对金黄色葡萄球菌（金葡菌）产生的β-内酰胺酶以及肠杆菌科、流感杆菌和卡他摩拉菌质粒介导的β-内酰胺酶有强大抑制作用，对肺炎杆菌、奇异变形杆菌、普通变形杆菌及脆弱类杆菌染色体介导的β-内酰胺酶也有快速抑酶作用，对摩根变形杆菌、普鲁菲登菌属、沙雷菌属、肠杆菌属和绿脓杆菌染色体介导的β-内酰胺酶抑酶活性甚低，奥格门丁主要用于产酶金葡菌、表葡菌和肠球菌感染，对肠杆菌科细菌、流感杆菌、卡他摩拉菌和脆弱类杆菌也有较强活性，不适用于肠杆菌及假单胞菌属感染，治疗呼吸道、泌尿道、皮肤软组织感染，以及妇产科及五官科感染疗效满意。替门丁的适应证与奥格门丁相似。舒巴坦对金葡菌及多数革兰阴性菌产生的β-内酰胺酶有强大抑酶作用，但对肠杆菌属、弗劳地枸橼酸杆菌、吲哚阳性变形杆菌和普罗菲登菌属等染色体介导β-内酰胺酶无抑制作用，优立新主要适用于产β-内酰胺酶的流感杆菌、淋球菌、卡他摩拉菌、肠杆菌科细菌、金葡菌、表葡菌、肠球菌和脆弱类杆菌感染，不用于阴沟杆菌和绿脓杆菌感染。哌拉西林（piperacillin）的抗菌谱比氨苄西林广，抗菌活性亦强于氨苄西林及替卡西林，大肠杆菌、奇异变形杆菌、吲哚阳性变形杆菌、绿脓杆菌和各种厌氧菌敏感，主要用于肠杆菌科细菌及绿脓杆菌感染，国外与β-内酰胺酶抑制剂他唑巴坦（tazobactam）制成复合制剂。美西林（mecillinam）与其他青霉素不同，主要作用于细菌PBβ-2，对肠杆菌科细菌有较强抗菌活性，用于肠杆菌科等阴性杆菌所致尿路感染。

根据抗菌谱及耐酶性的强弱等因素，当今头孢菌素分4代，一代头孢菌素具有对革兰阳性菌抗菌活性强，革兰阴性菌抗菌作用差且抗菌谱窄，对β-内酰胺酶稳定性较差，多数品种对肾有一定毒性的特点。头孢噻吩（cefalothin）和头孢噻啶（cefaloridine）虽对革兰阳性球菌抗菌活性强，因肾损明显，临床上已少用或不用。头孢唑啉（cefazolin），革兰阳性球菌包括耐药葡萄球菌以及大肠杆菌、奇异变形杆菌和肺炎克雷伯杆菌对之敏感，肠球菌、不动杆菌、质粒沙雷菌和绿脓杆菌有耐药性，对敏感菌所致呼吸道、泌尿道和皮肤软组织感染、肝胆系感染以及五官科妇科感染疗效满意，也广泛用于术后预防感染。头孢拉定（cefradine）抗菌谱与临床适应证与头孢唑啉相似，但具有耐酶性较强，口服吸收良好及基本无肾损的优点。头孢氨苄（cefalexin）的抗菌谱与头孢唑啉相似，但抗菌活性差，适宜治疗泌尿道及轻症呼吸道感染。二代头孢菌素对革兰阳性菌的作用相当于或略逊于一代头孢菌素，对革兰阴性菌的作用则增强，产气杆菌、吲哚阳性变形杆菌及普鲁维登菌亦敏感，适宜治疗病原不明或混合感染。头孢呋辛（cefuroxime）的耐酶性为同代品种中最强者，肠球菌、绿脓杆菌及脆弱杆菌对之有耐药性，能通过血脑屏障，治疗呼吸道、泌尿道、败血症及化脓性脑膜炎疗效满意，近年开发的口服制剂头孢呋辛酯（cefuroxime axetil）治疗呼吸道泌尿道和皮肤软组织感染亦获得良好疗效。头孢孟多（cefamandole）抗菌谱与头孢呋辛相似，但耐酶性较低，侧链含甲硫氮唑可致出血倾向。头孢克罗（cefaclor）为口服制剂，抗菌活性强于头孢氨苄，金葡菌、A组溶血性链球菌、草绿色链球菌、流感杆菌、肺炎杆菌等对之敏感，治疗呼吸道感染有良效，泌尿道及皮肤软组织感染

也有效，血半衰期仅0.8小时，需缩短给药间隔期。三代头孢菌素对革兰阴性菌抗菌谱比一二代头孢菌素广，尤其对肠杆菌科细菌、奈瑟菌属及流感杆菌有强大抗菌活性，对革兰阳性球菌的作用逊于一二代头孢菌素，并具有对β-内酰胺酶高度稳定（头孢哌酮除外），胆汁和脑脊液中浓度较一二代头孢菌素高，以及对肾脏基本无毒性的优点。头孢噻肟（cefotaxime）对肠杆菌科细菌具强大抗菌活性，流感杆菌高度敏感，头孢他啶（ceftazidime）对肠杆菌科的抗菌活性逊于头孢噻肟，脆弱类杆菌尤然，部分不动杆菌敏感，对绿脓杆菌的强大抗菌作用是其特点，头孢曲松（ceftriaxone）不但对肠杆菌科细菌具强大抗菌活性，且血半衰期明显长于其他头孢菌素，达8小时，一日给药一次即足，对铜绿假单胞菌及类杆菌耐药，头孢哌酮（cefoperazone）抗菌谱与头孢噻肟相仿，但抗菌活性除绿脓杆菌外逊于头孢噻肟，厌氧菌敏感，胆汁药浓度明显高于其他头孢菌素，胆道梗阻时仍能达有效抗菌浓度，耐酶力低于其他品种，不易通过血脑屏障，侧链含四硫氮唑可致出血。三代头孢菌素对金葡菌和链球菌等革兰阳性球菌抗菌活性普遍较差，头孢他啶尤甚，头孢噻肟、头孢曲松及头孢哌酮相对较高，具一定治疗作用，临床上主要用于严重阴性杆菌感染，如败血症、化脓性脑膜炎、骨髓炎、胆系感染、腹腔感染以及医院内获得性感染。头孢哌酮与舒巴坦1:1复合制剂（sulperazon）具协同作用，增强头孢哌酮对葡萄球菌属、假单孢菌属及脆弱类杆菌的活性，不动杆菌高度敏感。头孢唑肟（ceftizoxime）、头孢甲肟（cefmenoxime）和头孢地嗪（cefodizime）的抗菌谱和临床疗效与头孢噻肟无明显差异，头孢甲肟含甲硫氮唑，可致出血，头孢地嗪具广泛免疫调节作用，对实验动物的保护力超过由其最低抑菌浓度所预期的效果，免疫力低下动物治疗效果也较满意。80年代开发的三代口服头孢菌素主要有头孢泊肟酯（cefpodoxime proxetil）及头孢克肟（cefixime），头孢泊肟酯血半衰期较长，接近3小时，不仅对革兰阴性杆菌有强大抗菌活性，对革兰阳性球菌抗菌作用亦佳，治疗阳性球菌和阴性杆菌所致呼吸道及泌尿道感染疗效满意。头孢克肟对革兰阴性杆菌抗菌活性与头孢泊肟酯相似，但对阳性球菌抗菌活性明显低于后者，铜绿假单胞菌耐药，适用于治疗革兰阴性杆菌感染。某些学者将革兰阳性球菌抗菌活性较强的三代头孢菌素头孢吡肟（cefepime）及头孢匹罗（cefpirome）列入第4代头孢菌素，二者均为注射剂，对肠杆菌科细菌及流感杆菌有强大抗菌活性，其他三代头孢菌素耐药菌株多数仍敏感，铜绿假单胞菌的抗菌作用相当或略逊于头孢他啶，对革兰阳性球菌的抗菌活性则低于一代头孢菌素。

青霉素和头孢菌素母核结构的改变，使其有别于传统的青霉素类和头孢菌素类，结构改变进一步提高了对β-内酰胺酶的稳定性，β-内酰胺类等多重耐药菌株对之往往仍敏感，对耐药菌感染的治疗起了良好作用，与青霉素的交叉过敏亦低于青霉素与头孢菌素的交叉过敏率。头孢西丁（cefoxitin）、头孢美唑（cefmetazole）与头孢米诺（cefminox）属头孢霉素类，头孢西丁对革兰阴性需氧和厌氧菌均有强大抗菌活性，革兰阳性需氧和厌氧菌亦敏感，肠球菌、沙雷菌、肠杆菌属及铜绿假单胞菌耐药，对革兰阴性需氧和厌氧菌混合感染所致腹腔和盆腔感染疗效满意，头孢美唑对阳性球菌的抗菌活性优于头孢西丁，头孢米诺对脆弱类杆菌强于头孢西丁，但对厌氧球菌的作用较差。氨曲南（aztreonam）为单环β-内酰胺类抗生素，对革兰阴性需氧杆菌的抗菌活性优于哌拉西林。头孢西丁及氨基甙类，与头孢噻肟及头孢他啶相仿或略优，对铜绿假单胞菌抗菌活性逊于头孢他啶，头孢他啶耐药菌株仍可敏感，阳性球菌及厌氧菌耐药，适用于革兰阴性需氧杆菌感染。氧头孢烯类抗生素拉氧头孢（moxalactam）对肠杆菌科的抗菌活性与头孢噻肟相当，对脆弱类杆菌的抗菌活性优于头孢西丁，对呼吸道、泌尿道、胆道及妇科感染疗效满意，因其含甲硫氮唑，导致凝血酶原降低，同时出现血小板减少及其功能障碍，出血机会较多，限制了临床使用。碳青霉烯类抗生素亚胺培南（imipenem）抗菌谱极广，对革兰阳性和阴性需氧及厌氧菌均有良好抗菌作用，对肠杆菌科细菌抗菌活性多逊于头孢噻肟，对不动杆菌和绿脓杆菌则优于头孢噻肟，对脆弱类杆菌的抗菌活性为β-内酰胺类抗生素中最强者，葡萄球菌（包括MRSA）属、链球菌属和肠球菌属敏感，部分假单胞菌及屎肠球菌耐药，泰能（tienam）为亚胺培南与西司他丁（cilastatin）1:1合剂，后者为近端肾小管上皮分泌的去氢肽酶-Ⅰ抑制剂，该酶能使亚胺培南灭活，合剂能增加亚胺培南的尿浓度。本品与氨基糖甙类联合出现协同，与其他β-内酰胺类联合则产生拮抗，治疗中型、重型感染疗效满意，用药期间可出现恶心呕吐，有中枢神经系统疾病、肾功能不全或有其他癫痫诱发因素的病人可出现癫痫，可出现假单胞菌及念珠菌二重感染。

2）氨基糖苷类抗生素：氨基糖苷类抗生素具有共同的特点为抗菌谱广，对葡萄球菌属及多数需氧革兰阴性杆菌具强大杀菌作用，某些品种结核杆菌及其他分支杆菌对之敏感，流感杆菌及肺炎支原体对之中度敏感，对链球菌属及革兰阴性球菌作用低微，肠球菌及厌氧菌耐药，细菌耐药主要因产生氨基糖苷类钝化酶，不同品种之间有部分或完全交叉耐药，口服胃肠道很少吸收，注射用药有较长的后效应（PAE），大部分经肾脏排出，肾功能不全时半衰期延长，必须调整剂量，具有不同程度耳肾毒性以及神经肌接头阻滞作用，本类药物主要用于敏感需氧革兰阴性杆菌所致全身感染，对金葡菌感染的疗效不及青霉素类及头孢菌素类，对流感杆菌及肺炎支原体感染疗效不著，不用于链球菌属感染。庆大霉素（gentamicin）能被多种钝化酶灭活，随着临床广泛应用，耐药菌株增多，已有被阿米卡星（amikacin）和奈替米星（netilmicin）替代的趋势。阿米卡星和奈替米星仅被个别氨基糖苷类钝化酶灭活，庆大霉素耐药菌株有相当比例仍对它们敏感，对金葡菌及其他革兰阳性球菌抗菌活性强而肾毒性小更是奈替米星的优点，适用于对庆大霉素耐药菌株感染或庆大霉素治疗失败的革兰阴性杆菌感染。病原菌对链霉素耐药率高，目前主要用于结核病防治或与青霉素联合治疗草绿色链球菌感染。卡那霉素（kanamycin）因耐药菌株多、毒副反应大，临床已很少使用，核糖霉素（ribostamycin）抗菌谱与卡那霉素相似，抗菌活性低，二者有交叉耐药，耳肾毒性较低。妥布霉素（tobramycin）对绿脓杆菌抗菌活性强，对肺炎杆菌、肠杆菌属、变形杆菌属与硝酸盐阴性杆菌的作用亦略强于庆大霉素，对沙雷菌则逊于庆大霉素，与庆大霉素部分交叉耐药，少数对庆大霉素耐药菌株对本品仍敏感，适用于治疗各种阴性杆菌（包括绿脓杆菌）所致的全身感染。大观霉素（spectinomycin）对淋球菌有强大抗菌活性，是治疗无并发症淋病的首选药物。阿司米星（astromicin）为假二糖氨基糖苷类抗生素，对金葡菌及革兰阴性菌有强大抗菌作用，对沙雷菌属的抗菌活性优于庆大霉素，对绿脓杆菌则较差，与庆大霉素、阿米卡星和妥布霉素无交叉耐药，耐药菌株对本品常敏感，耳肾毒性低于庆大霉素和阿米卡星，适用于庆大霉素治疗失败的病例。近年开发的假二糖氨基苷类抗生素放线菌素D（dactinomycin），它对肠杆菌科、沙雷菌、绿脓杆菌、葡萄球菌和肺炎链球菌均具良好作用，耐酶性强，不被使庆大霉素和阿米卡星灭活的钝化酶破坏，庆大霉素和阿米卡星耐药菌株仍敏感，耳肾毒性低于本类其他品种，推测与其含有N-氨基甲基阻止肾小管上皮对药物再吸收有关。

3）大环内酯类抗生素：本类药物为快效抑菌剂，抗菌谱窄，主要作用于需氧和厌氧阳球菌和阴性球菌、军团菌、弯曲菌、衣原体和支原体等，易产生耐药，细菌对不同品种有不完全或完全交叉耐药，血药浓度低，组织浓度高，主要经胆汁排泄，不易通过血脑屏障，口服后胃肠道反应明显，静滴易引起血栓性静脉炎。红霉素（erythromycin）应用最广泛，主要治疗阳性球菌感染，也适用于治疗支原体、衣原体、口腔厌氧菌、白喉带菌者、百日咳以及军团菌及L型菌感染，口服后胃肠道反应明显。依托红霉素（erythromycin estolate）为一种酯化红霉素，适用于小儿，可致肝功异常及郁疸，可能为变态反应。乙酰螺旋霉素（acetylspiramycin）抗菌谱与红霉素相同，体外抗菌活性低于红霉素，但组织浓度更高，体内抗菌作用强，胃肠反应轻。近年研究的罗红霉素（roxithromycin）、克拉霉素（clarithromycin）、阿奇霉素（azithromycin）、地红霉素（dirithromycin）及米欧卡霉素（miokamycin）等，它们具有良好的药动学特性，趋组织增强，组织浓度高于红霉素，半衰期延长至10小时以上，每日给药1～2次即足，胃肠反应轻。罗红霉素口服后生物利用度高，体外抗菌活性与红霉素相似，与红霉素完全交叉耐药，血和组织浓度高，疗效较好。克拉霉素抗菌谱与红霉素相同，抗菌活性与红霉素相似或略优，体内代谢产物14-羟基-克拉霉素对流感杆菌抗菌活性强，阿奇霉素对流感杆菌、淋球菌、军团菌和肠球菌的抗菌活性明显强于红霉素，对阳性球菌二者有交叉耐药。地红霉素抗菌活性与红霉素相似，金葡菌稍差，半衰期长达44～50小时，一日服药一次。

4）林可霉素类：为抗菌谱窄的抑菌剂，大多数革兰阳性菌和各种厌氧菌对之敏感，但各种需氧革兰阴性菌、肠球菌、除人型支原体外的其他支原体以及衣原体耐药，本类药物之间有完全交叉耐药，与红霉素有部分交叉耐药，在胆汁及骨髓中浓度高，易通过胎盘屏障不易通过血脑屏障，偶可引起难辨梭菌伪膜性肠炎。林可霉素（lincomycin）与克林霉素（clindamycin）抗菌谱相同，耐药金葡菌、表皮葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎链球菌、草绿色链球菌及革兰阳性和阴性厌氧球菌和杆菌对之敏感，肠球菌、脑膜炎球菌、流感杆菌及其他需氧阴性杆菌耐药。林可霉素吸收差，血药浓度也

低，静脉滴注用于治疗阳性球菌及厌氧菌感染，金葡菌败血症等严重感染不宜首选。克林霉素的抗菌活性比林可霉素高4～8倍，口服吸收良好，注射用药可获更高血药浓度，骨髓浓度尤高，治疗骨髓炎疗效良好，临床价值高于林可霉素。

5）多肽类抗生素：万古霉素（vancomycin），葡萄球菌包括耐甲氧西林金葡菌（MRSA）和耐甲氧西林表皮葡萄球菌（MRSE）以及肠球菌等阳性球菌对之敏感，用于革兰阳性菌所致的严重感染如败血症、心内膜炎和骨髓炎等，口服也是治疗难辨梭菌引起伪膜性肠炎的有效药物，细菌不易产生耐药性是其优点。去甲万古霉素（demethyl vancomycin）系国产品，作用与万古霉素相同，0.4g去甲万古霉素相当于0.5g万古霉素。替考拉宁（teicoplanin）与万古霉素同属糖肽类，抗菌谱基本相同，对阳性球菌的抗菌活性优于万古霉素，唯对凝固酶阴性葡萄球菌抗菌活性低，肾损明显低于万古霉素，西欧多年观察发现细菌对本品较易产生耐药性。

6）利福霉素类抗生素：利福平（rifampin）对金葡菌（MRSA）、表皮葡萄球菌、溶血性链球菌、草绿色链球菌和肺炎链球菌以及结核杆菌有强大杀菌作用，脑膜炎球菌及流感杆菌亦高度敏感，肠球菌中度敏感，饮食能明显影响其吸收，主要由胆汁排出，胆汁浓度高，能透过血脑屏障，肝损是主要不良反应。临床上治疗阳性球菌感染疗效明显，治疗期间易产生耐药，应与万古霉素、红霉素或林可霉素联合。

7）夫西地酸：夫西地酸（fusidic acid）对耐药金葡菌（包括MRSA）、表皮葡萄球菌、脑膜炎球菌、难辨梭菌及脆弱类杆菌有强大杀菌作用，革兰阴性需氧杆菌、链球菌属和肠球菌属耐药，主要用于葡萄球菌属各种感染，易产生耐药，宜与利福平或大环内酯类联合，不良反应轻微。

8）氯霉素类抗生素：氯霉素（chloramphenicol）为快效广谱抑菌剂，对大多数革兰阳性与阴性需氧和厌氧菌有良好抗菌活性，衣原体、支原体及立克次体也有效，易通过血脑屏障，因其毒副反应大，对骨髓有肯定抑制作用，再生障碍性贫血见于特异性体质患者，早产儿和新生儿可出现致命的灰婴综合征，临床应用受到限制，主要用于细菌性脑膜炎和脑脓肿、伤寒及其他沙门菌感染、细菌性眼部感染、厌氧菌感染及立克次体病等。

9）四环素族：为快效广谱抑菌剂，对大多数革兰阳性球菌和阴性杆菌包括流感杆菌、布鲁菌属、霍乱弧菌有良好抗菌作用，立克次体、支原体、衣原体螺旋体也有效，各品种间呈完全交叉耐药，胆汁浓度高，不易通过血脑屏障，近年由于细菌对四环素类耐药现象严重，临床疗效减低，加上毒副反应多见，包括肝肾毒性、牙齿黄染和二重感染等，已有明显的临床应用范围。半合成四环素类药物多西环素（doxycycline）和米诺霉素（minocycline）抗菌活性高于四环素，耐药菌株少，不良反应较轻，有替代四环素的趋势，为衣原体病，立克次体病、布鲁菌病、霍乱和回归热的首选药物，呼吸道、胆道和皮肤软组织感染的选用药物。

10）磷霉素：磷霉素为快速广谱杀菌剂，对葡萄球菌属、大肠杆菌、志贺菌和沙门菌抗菌活性强，绿脓杆菌、变形杆菌属、产气杆菌、肺炎杆菌以及链球菌属的抗菌活性低于青霉素类和头孢菌素类，本品为化学合成药，与其他抗菌药无交叉耐药，易通过血脑屏障。口服吸收差，用于肠道感染及轻症泌尿道和呼吸道感染，败血症、骨髓炎及脑膜炎等重症感染，宜大剂量静滴，12～16g/d，不良反应轻微，对肝肾无毒性。

11）氟喹诺酮类：是合成抗感染药物中发展最快的一类药物，当前使用的品种中，因其对肠杆菌科细菌抗菌活性与三代头孢菌素相当或更强、组织浓度高能进入巨噬细胞和白细胞内达杀菌作用、耐药菌产生缓慢与抗生素无交叉耐药、抗菌活性不受脓液影响以及抗菌后效应长，口服一日2次即足等优点，已在临床上广泛应用。目前应用较多的诺氟沙星（norfloxacin，氟哌酸）、培氟沙星（pefloxacin，甲氟哌酸）、依诺沙星（enoxacin，氟啶酸）、氧氟沙星（ofloxacin，氟嗪酸）、环丙沙星（ciprofloxacin，环丙氟哌酸）及洛美沙星（lomefloxacin）对肠杆菌科细菌抗菌活性强，不动杆菌、绿脓杆菌、肺炎链球菌、溶血性链球菌和肠球菌抗菌活性低或耐药，除诺氟沙星治疗肠道及尿路感染外，其他品种治疗呼吸道、泌尿道和肝胆系感染以及皮肤软组织、腹腔和沙门菌感染获得了满意疗效。近年开发并在临床上广泛采用的静滴制剂，除解决了诺氟沙星及环丙沙星口服吸收不完全、静脉滴注后能提高血药浓度、扩大适应证外，国内外比较研究发现环丙沙星和氧氟沙星静滴液的疗效至少不低于抗菌谱类似的三代头孢菌素，有可能治疗全身严重感染。90年代开发的新品种司帕沙星（sparfloxacin）、左旋氧氟沙星（levofloxacin）和托氟舒沙星（tosulfloxacin）对金葡菌、表葡菌、链球菌属和肠球菌属等阳性球菌的抗菌活性明显加强，

如能应用于临床，将弥补现用品种的不足。氟喹诺酮类临床应用 15 年来，虽耐药质粒尚未得到公认，国内外发现金葡菌及绿脓杆菌的耐药率增加，国内少数地区大肠肝菌及志贺菌耐药率亦见增加，须联合用药。

12）磺胺药：为慢效广谱抑菌剂，磺胺甲噁唑（sulfamethoxazole，SMZ）与磺胺嘧啶抗菌谱相似，金葡菌、化脓性链球菌、肺炎链球菌抗菌活性强，脑膜炎球菌和流感杆菌对之大多敏感，大肠杆菌、克雷伯菌属、变形杆菌属、沙门菌属和志贺菌属的耐药率变化较大，与甲氧苄氨嘧啶（TMP）有协同作用，复方磺胺甲噁唑（SMZco）对大肠杆菌、流感杆菌和金葡菌的抗菌活性明显加强，克雷伯菌属、普通变形杆菌、志贺菌属及伤寒沙门菌亦多敏感。细菌对本类不同品种有交叉耐药、人体有交叉过敏性，可产生血细胞减少、肝肾损害和新生儿黄疸等多种不良反应，用于治疗泌尿道感染、呼吸道感染、肠道感染、伤寒及其他沙门菌感染和卡氏肺孢子虫病等。磺胺嘧啶在国内为流行性脑膜炎的首选药物，与乙胺嘧啶合用治疗弓形虫病，对细菌感染一般以复方磺胺的疗效为佳。磺胺嘧啶银分解后具磺胺嘧啶和银盐二者作用，用于创面防治继发感染，口服水杨酸偶氮磺胺吡啶（SASP）治疗溃疡性结肠炎。

13）硝基咪唑类药物：以甲硝唑（metronidazole）最常用，对革兰阴性和阳性厌氧菌有强大抗菌作用，对原虫有效、主要用于厌氧菌感染的防治，也用于阿米巴病及阴道滴虫病的治疗，口服后胃肠道反应明显。替硝唑（tinidazole）临床适应证与甲硝唑类似，与甲硝唑相比，替硝唑对脆弱类杆菌与梭杆菌属作用较强，更易透过血脑屏障而胃肠反应轻微。

14）抗真菌药：两性霉素 B（amphotericin B）为广谱真菌药，新形隐球菌、念珠菌、组织胞浆菌、球孢子菌及部分曲菌敏感，是当前治疗深部真菌病最有效药物。氟胞嘧啶（fluorocytosine）对隐球菌及念珠菌抗菌活性强，但单独应用尤其在长疗程时易出现耐药，与两性霉素 B 联合有协同作用。制霉菌素（nystatin）对念珠菌属抗菌活性最强，口服不吸收，局部应用治疗口腔、皮肤及阴道念珠菌病，口服治疗念珠菌肠炎有良效。二氮唑类药物有酮康唑（ketoconazole）、咪康唑（miconazole）、益康唑（econazole）及克霉唑（clotrimazole）等，它们的抗菌谱及抗菌活性相似，对新形隐球菌、念珠菌属、球孢子菌和组织胞浆菌等有良好抗菌作用，曲菌属较差。克霉素、咪康唑和益康唑口服吸收差，仅作局部用药或消化道真菌感染。酮康唑口服或注射和咪康唑静滴剂对深部念珠菌病有效，酮康唑偶可引起严重肝损，出现深度黄疸。三氮唑类药物的抗菌谱与二氮唑类同，伊曲康唑（itraconazole）对皮肤癣病疗效满意，深部真菌病的疗效尚待考核。氟康唑（fluconazole）体内抗菌优于酮康唑，对人体及真菌细胞色素 P_{450} 甾醇 C-14a 去甲基化酶有高度选择性，肝损低于酮康唑，能通过血脑屏障，Robinson 等用本品治疗 151 例隐球菌脑膜炎，临床治愈率 74%，一般认为治疗中度及重度隐球菌脑膜炎开始以采用两性霉素 B 为妥。

（2）细菌耐药性的演变：金葡菌对抗菌药物最易产生耐药性，当前对青霉素 G 大多耐药，氯霉素及红霉素亦高，庆大霉素及氟喹诺酮类亦趋增多，一、二代头孢菌素和耐酶青霉素较敏感。70 年代初南非出现对青霉素 G 耐药肺炎球菌，属不同血清型，国内调查少数菌株对红霉素、氯霉素及克林霉素耐药，青霉素 G 仍敏感。溶血性链球菌对青霉素 G 仍高度敏感。肠球菌对红霉素、氯霉素、克林霉素和 SMZ-TMP 耐药率高，对青霉素 G 及氨苄西林亦有相当比例耐药，对万古霉素大多敏感，也有耐药报告。70 年代发现部分流感杆菌对氨苄西林耐药系带有 TeM-1 质粒酶之故，其后又出现同时对氯霉素等多种抗生素耐药菌株，以二、三代头孢菌素、红霉素及氟喹诺酮类较敏感。志贺菌属对 SMZ-TMP、氯霉素及氨苄西林耐药率高，国内少数地区对诺氟沙星耐药率有增高趋势，对庆大霉素较敏感。伤寒杆菌除带有耐药质粒菌株对氯霉素、氨苄西林和 SMZ-TMP 耐药外，多数对上述三种药物敏感，氟喹诺酮类药物基本上无耐药，用药后退热时间短、并发症少、无复发及带菌，尤以环丙沙星及氧氟沙星的疗效最为满意。大肠杆菌对氨苄西林耐药率高，对氯霉素和一代头孢菌素耐药者亦不少见，国内部分地区发现对氟喹诺酮类耐药有增高趋势，对二、三代头孢菌素较敏感。肺炎杆菌、产气杆菌、枸橼酸杆菌、吲哚阳性变形杆菌、不动杆菌、沙雷菌及产碱杆菌，对氨苄西林、氯霉素和庆大霉素等常用抗生素耐药率均高，对阿米卡星、奈替米星、二三代头孢菌素及氟喹诺酮类药物较敏感。绿脓杆菌对庆大霉素耐药率增高，对头孢他啶、氨曲南、亚胺培南、阿米卡星、奈替米星、哌拉西林、环丙沙星及氧氟沙星耐药率较低。

（3）药代动力学差异：多数抗菌药物在体内分布符合二室模型，给药后迅速分布至人体各组织，

在浆膜腔及关节腔药物可达有效抗菌浓度，不少品种可接近血浓度，除有包裹性积液或脓腔壁厚者外，不需腔内局部注入药物。因受血脑屏障、血支气管屏障、血胎盘屏障及肝细胞分泌因素等影响，在脑脊液、支气管粘膜、胎儿循环及胆汁中的药物浓度不同药物差异悬殊，分子量小、蛋白结合率低以及脂溶性高的药物易通过血脑屏障，与脑膜炎症程度呈正相关，氯霉素、磺胺嘧啶、异烟肼、氟胞嘧啶及甲硝唑在脑脊液中浓度高，其次是青霉素G、氨苄西林及三代头孢菌素，氟喹诺酮类以培氟沙星最高，庆大霉素、红霉素、林可霉素和两性霉素B即使在脑膜有炎症时脑脊液中药物均不能达有效抗菌浓度，必要时除全身用药外可加用鞘内给药。凡蛋白结合力低、分子量大的药物易通过血支气管屏障，β-内酰胺类、大环内酯类、氯霉素、SMZ-TMP以及氟喹诺酮类，尤其是依诺沙星和氧氟沙星在支气管粘膜浓度高，氨基糖甙类较低。不少抗菌药物易通过血胎盘屏障，这与脂溶性、分子量、蛋白结合率以及胎盘血流量等因素有关，氯霉素、磺胺药、氨苄西林、羧苄西林、四环素类、青霉素G、氟喹诺酮类及氨基糖甙类易透入，红霉素、克林霉素和头孢菌素类较低，孕妇使用氨基糖甙类及氟喹诺酮类可能引起胎儿毒性反应。抗菌药物在肝胆分泌和排泄的机制尚未明确，药物在胆汁中的浓度受药物分子量、肠肝循环、肝细胞功能以及胆道梗阻状态等多种因素影响，当分子量达350以上才能由肝细胞分泌，分泌量与分子量呈正相关，青霉素G、氨苄西林、哌拉西林、头孢哌酮、头孢曲松、大环内酯类、林可霉素类、氟喹诺酮类和利福平在胆汁中浓度较高，甲硝唑、SMZ-TMP及阿米卡星亦能达有效浓度，庆大霉素、氯霉素、万古霉素、头孢唑啉及头孢他啶胆汁浓度甚低。治疗上述部位感染以选择感染部位药物浓度较高的品种为宜。

(4) 不同生理病理情况患者应区别对待：在不同生理和病理条件下，抗菌药物在体内过程也各异，必须掌握在特别情况下体内吸收、分布、代谢和排泄规律，才能使抗菌药物对不同情况下感染的治疗有效而安全。

1) 肝脏是多数抗菌药物生物转化、解毒和清除的场地，当肝功能严重损害，代谢和清除能力降低，白蛋白合成减少，蛋白结合率降低，血液游离药物增多。红霉素、林可霉素和克林霉素主要由肝脏清除，肝功能减退时清除明显减少，红霉素不宜长期使用，林可霉素和克林霉素减量；氯霉素、利福平、异烟肼、两性霉素B、磺胺药、酮康唑和咪康唑主要或大部分由肝清除，肝功能减退时清除减少，导致毒性反应发生，宜避免应用；哌拉西林、头孢哌酮、头孢曲松和头孢噻肟由肝肾清除，肝肾功能同时损害时应减量，氨基糖甙类、青霉素类、头孢唑啉、头孢他啶和万古霉素主要由肾排出，肝功能减退时不需调整剂量。唯肝病时用氨基糖苷类易发生肾毒性，为肝功能损害导致肾脏血管收缩，肾血流量减低，刺激肾素-血管紧张系统所致。

2) 多数抗菌药物经肾脏排泄，肾功能减退时，抗菌药物及其代谢产物在体内明显积聚，血清浓度增高，半衰期延长，以致产生毒性反应，对肾有毒性的药物更能加重肾损，因此，对肾功能损害患者必须调整给药方案，对肾有明显毒性的药物尽可能由其他药物替代，必须使用时应严格根据肾损程度减量。大环内酯类、利福平、头孢哌酮和头孢曲松主要或部分由肝脏代谢或胆汁排泄的药物，在体内代谢的头孢噻肟、氨苄西林、哌拉西林和苯唑西林类虽经肾排出，但毒性小，在肾功能减退时均可维持原量；当肾功能明显减退时，青霉素G、羧苄西林、头孢他啶、头孢唑肟、头孢唑啉、头孢孟多以及氧氟沙星、依诺沙星和洛美沙星应适当减量，防止不良反应发生；氨基糖苷类、万古霉素及多粘菌素有明显肾毒性，急需者必须减量，两性霉素B在肾功能减退时虽半衰期仅轻度延长，但因对肾有明显毒性，亦宜减量。

3) 老年人生理特点与成年人不同，影响抗菌药物吸收、分布、代谢和排泄，由于胃粘膜萎缩，胃酸分泌减少，细胞内含水量减少，脂肪相对增多，血中白蛋白减低，加上肝肾功能减退，使药物口服后吸收减少，蛋白结合率减低，游离药物增加致进入组织增多，水溶性药物分布容积（Vd）减低，脂溶性者则增高，代谢和排泄减少致血药浓度增高，不良反应发生率高于年青人，老年人易致感染，病原菌以阴性杆菌为多，其次为球菌，宜选用毒性低的杀菌剂，如青霉素类和头孢菌素类，按肾功能情况适当减少剂量，80岁以上老年人应避免应用氨基糖甙类和万古霉素，病情必需时应选用对肾低毒品种，同时监测血药浓度及内生肌酐清除率，以及时调整剂量。

4) 孕妇的生理学特点使抗菌药物在体内吸收、分布、代谢和清除过程有一定改变，胃排出速率减慢，口服药物吸收减少，血浆容量增多，血浆蛋白量减少，加上妊娠期血流增速，肾小球过滤率及肾清除率增加使血药浓度较正常人低，用药剂量应略

高。由于肝负荷增加，孕妇使用四环素及红霉素酯化物易出现肝损，应避免使用。抗菌药物进入胎儿循环后可使胎儿产生毒性反应，部分有致畸作用，氨基糖甙类有致胎儿听神经损害的可能，喹诺酮类对幼年动物软骨有损害，异烟肼进入胎儿后干扰维生素 B_6 代谢，引起中枢神经系统损害，碘苷及阿糖腺苷有致突变和致癌作用，万古霉素和去甲万古霉素对耳肾毒性大，四环素类不但能引起孕妇肝损，并使胎儿骨骼发育延迟和乳齿黄染，在妊娠全过程中上述药物避免使用；TMP 和乙胺嘧啶均可抑制叶酸代谢，有致畸可能，利福平对小鼠有致畸作用，甲硝唑对动物有致突变作用，金刚烷胺有致畸作用，妊娠早期禁用；磺胺药与胆红质竞争蛋白结合点引起新生儿黄疸，氯霉素可引起早产儿新生儿灰婴综合征，妊娠后期避免应用；青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类（酯化物除外）、林可霉素类及磷霉素毒性低，对胎儿无明显影响，无致畸作用，妊娠期全过程均可应用。抗菌药物可分泌入哺乳期妇女的乳汁，脂溶性药物浓度高，磺胺药、氯霉素、红霉素、四环素、克林霉素、庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素、氨苄西林、羧苄西林和甲硝唑含量较高，摄入后对乳儿的影响，取决于药物在肠道的吸收程度，磺胺甲噁唑和磺胺嘧啶口服吸收良好，足以影响白蛋白与胆红质的结合，有可能发生核黄疸，氨基糖甙类在肠道基本不吸收，对乳儿影响不大，青霉素类（除氨苄西林及羧苄西林外）和头孢菌素类乳汁浓度低，口服不吸收，对乳儿安全，乳妇用药期间可不停止哺乳。

5）免疫缺陷者易致感染，病原可能是常见病原菌，也可能是对正常人不致病或致病力微弱的条件致病菌，耐药率高，如卡他摩拉菌、军团菌属、李司忒菌属、奴卡菌属、真菌、弓形体和卡氏肺孢子虫等，多数为混合感染，病情发展迅速，易致全身感染，在病原体培养未获阳性结果前应根据患者原发病、感染部位、分泌物涂片结合临床症状推断为阳性球菌或阴性杆菌感染，使用广谱、高效、低毒的抗菌药物经验治疗，因机体缺乏免疫防御能力，病原菌清除完全依靠药物，以选用杀菌剂为宜，剂量应充足，使感染组织能达有效浓度，持续静滴更能保持血及组织有效浓度，防止因局部药物浓度下降低于有效抗菌浓度甚或消失，病原菌再度繁殖；病原明确后再予调整，应选用高度敏感的品种，采用二种药物联合治疗，以达到协同作用。

（5）联合疗法适应证：抗菌药物联合治疗，可望获得协同作用，提高治愈率，并能降低耐药菌的产生，减少毒性反应的发生。临床上主要适用于严重感染或免疫缺陷者感染，用单一抗菌药物不能控制，混合感染、慢性感染需较长时期用药，而单一药物易产生耐药、单一药物毒性较大联合用可减少剂量减轻毒性者。原则上限于二种药物联用。

败血症等严重感染，尤其是患者有免疫缺陷，当病原未明确，如能从原发感染部位、临床特点推断为阳性球菌或阴性杆菌感染，应及早联合用药，阳性球菌用苯唑西林、利福平、万古霉素或一、二代头孢菌素加氨基糖甙类，利福平加万古霉素，β-内酰胺类加酶抑制剂，阴性杆菌采用哌拉西林或二三代头孢菌素加氨基糖甙类，β-内酰胺类加酶抑制剂或美西林。

感染性心内膜炎、绿脓杆菌感染以及免疫缺陷者感染，单一抗菌药物常不能控制。肠球菌心内膜炎应用氨苄西林、青霉素 G 或万古霉素加庆大霉素；草绿色链球菌心内膜炎用青霉素加链霉素或庆大霉素；绿脓杆菌感染使用哌拉西林、头孢哌酮或头孢他啶加庆大霉素或妥布霉素，头孢他啶加环丙沙星；免疫缺陷者李斯德菌属感染用红霉素加青霉素；星形奴卡菌病用氨苄西林加磺胺药；卡氏肺孢子虫病联合用磺胺药与 TMP。

除结核外，慢性肾盂肾炎和慢性骨髓炎亦需较长时间用药，用药期间可能出现耐药，联合用药使细菌生长长期被抑制，耐药机会减少。

两性霉素 B 毒性较大，与氟胞嘧啶联合有协同作用，治疗深部真菌病可减少两性霉素 B 剂量，从而减轻其毒性反应。

作用机制或作用方式相同的抗菌药物联合，如红霉素、氯霉素与林可霉素均作用于细菌核糖体 50s 亚基，合用时因竞争结合靶位而产生拮抗，对红霉素耐药菌株尤然；氨基糖苷类的不同品种合用，若个别剂量不减少，则耳肾毒性增加；虽美西林与其他 β-内酰胺类联合有协同作用，因二者分别作用于 PBP_2 和 PBP_3，近年认为二种 β-内酰胺类抗生素联合是否有协同因所选品种及不同病原菌而异，选用强诱酶剂头孢西丁、头孢孟多、拉氧头孢、亚氨培南、氨苄西林和阿莫西林等联合其他 β-内酰胺类抗生素治疗假单胞菌、肠杆菌属、沙雷菌、吲哚阳性变形杆菌及不动杆菌等产生诱导型 β-内酰酶病原菌感染有可能出现拮抗，临床上 β-内酰胺类联合产生协同作用不如 β-内酰胺类与氨基糖苷类明显。联合用药也可能导致耐药菌二重感染发生机会增多等不良后果，临床上多数感染用一种药物即可获得控制，如溶血性链球菌与肺炎链球菌感染

用青霉素G治疗疗效满意，殊无联合用药必要。

(6) 不良反应及其防治：抗菌药物的应用使很多感染的病死率大幅度下降，但应用同时也带来很多不良反应，严重者致残或致死，及时防治至关重要。不良反应包括变态反应、毒性反应及由菌群失调而引起的二重感染。

1) 变态反应：几乎每一抗菌药物均可引起变态反应。

①过敏性休克、支气管哮喘、喉头水肿和即刻型荨麻疹等表现属Ⅰ型变态反应：青霉素G引起过敏性休克最多见，其次是链霉素，此外庆大霉素、大环内酯类、林可霉素类、四环素类、氯霉素、万古霉素、利福平和磺胺药偶可发生，预防甚为重要，除药物过敏史可参考外，青霉素皮试对预测过敏性休克有一定价值，青霉素类与头孢菌素类虽有共同的β-内酰胺环，但头孢菌素半抗原的形成同时有侧链参与。二者有5%～30%交叉过敏率，头霉素等其他β-内酰胺类抗生素由于母核的改变，交叉过敏率当更低。过敏性休克多在给药后30分钟内发生，注射肾上腺素是抢救的主要措施。

②溶血性贫血、白细胞减少和血小板减少为Ⅱ型变态反应：青霉素类、头孢菌素类、利福平和磺胺药可引起溶血性贫血，氯霉素、磺胺药、β-内酰胺类、氨基糖苷类、四环素类和两性霉素B可引起白细胞和（或）血小板减少，氯霉素尤甚，系抑制幼粒细胞所致，属毒性反应。及时停药能迅速恢复。

③血清病样反应及药物热属Ⅲ型变态反应：血清病样反应见于青霉素类、头孢菌素类、林可霉素、链霉素和磺胺药，用药后7～14天发生。药物热除见于上述药物外，氯霉素、红霉素及四环素类也可发生，易和原发病的发热相混淆，药物热常伴有皮疹，中毒症状轻，停药后迅速恢复。药物热在用药7～12天，短则一天发生。

④皮疹：每一抗菌药物均可引起皮疹，以青霉素G、链霉素、氨苄西林和磺胺药多见，常在用药后7～10天发生，少量皮疹多数能自行消退，但少数可发展为严重的剥脱性皮炎，原则上出现皮疹即停药，轻症病例如需继续用药者，可加用抗组织胺药物后严密观察，如皮疹加重以停药为妥。

2) 毒性反应：

①神经系统：青霉素G剂量过大静注过速，尤其在肾功能不全患者可致癫痫样发作及昏迷，大剂量异烟肼、氨苄西林、苯唑西林、头孢唑啉、头孢噻吩、拉氧头孢及泰能也可发生，鞘内注射青霉素类、氨基糖苷类及两性霉素B可出现头痛呕吐发热及颈项轻度强直。临床上青霉素G等剂量应控制，鞘内注射尽量避免。

大剂量氨基糖苷类静脉快速注射或使用麻醉药物和肌肉松弛剂者，胸腹腔内置入大剂量氨基糖苷类药物，因神经肌肉接头阻滞引起肌肉麻痹，重者出现呼吸麻痹。上述用法应避免，氨基糖苷类抗生素以静滴为宜，一旦发生注射新斯的明有效。多粘菌素、林可霉素及四环素类偶可发生。氨基糖苷类均具有一定耳毒性，对耳蜗毒性较强者为新霉素及卡那霉素，前庭损害较著者为链霉素及庆大霉素，用药过程中出现耳饱满感、耳鸣及眩晕应及时停药，万古霉素、多粘菌素、米诺环素、红霉素及氯霉素偶可引起。氯霉素长期口服或滴眼，乙胺丁醇口服可引起视神经炎，链霉素及异烟肼偶可发生。

使用链霉素、庆大霉素及多粘菌素后因药物与钙离子螯合，应用异烟肼与乙胺丁醇因维生素B_6缺乏均可出现周围神经炎，应分别补充钙剂或维生素B_6。青霉素、氯霉素、异烟肼及氟喹诺酮类可出现失眠、眩晕、幻觉等精神症状，明显者停药。

②血液系统：氯霉素致再生障碍性贫血与个体特异性有关。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者使用氯霉素、磺胺药及呋喃类药物可诱发溶血性贫血。大剂量β-内酰胺类抗生素致凝血酶原减少、血小板凝聚功能异常，引起出血倾向。尤其是头孢哌酮、头孢孟多、头孢甲肟和拉氧头孢，侧链含甲硫氮唑与谷氨酸结构相似，干扰维生素K参与的谷氨酸γ-羧化反应，使凝血酶原合成减少，更易引起出血倾向，拉氧头孢尤然，同时补充维生素K有助。

③肾脏：大多数抗菌药物由肾排出，肾损多见，主要为氨基糖苷类、多粘菌素、两性霉素B、万古霉素、一代头孢菌素、四环素类、磺胺药和利福平，以氨基糖苷类最多见，庆大霉素多于阿米卡星，及时停药能逐渐恢复。老年人新生儿及原有肾损者氨基糖苷类等应尽量避免。氨基糖苷类与其他肾损药物或与环型利尿剂联用能增加肾损。

④肝脏：引起肝损的药物有四环素类、磺胺药、异烟肼、利福平、酮康唑、吡嗪酰胺及两性霉素B；β-内酰胺类、林可霉素类、乙酰螺旋霉素、咪唑类药物及氟喹诺酮类药物可引起一过性血清转氨酶升高。

⑤胃肠道：口服抗菌药物均可引起轻重不一的胀气、恶心和菌群交替性腹泻，多西环素、金霉素及红霉素最常见，三代头孢菌素注射后因胆汁浓度高亦可出现胃肠道症状。

⑥骨和关节损害：氟喹诺酮类药物使幼龄动物负重关节的软骨腐蚀，抑制四肢增长发育，人体尚未证实，儿童及孕妇不宜使用。

3）二重感染：当长期应用广谱抗生素后，敏感菌群抑制而耐药菌繁殖，同时有免疫功能低下者易发生二重感染，二重感染的病原菌为所用抗生素的耐药菌，主要有革兰阴性菌、葡萄球菌及真菌，临床上表现肠炎、肺炎、尿路感染及败血症等，当发现二重感染时，原则上停用原抗生素及早确定病原，选用有效药物，伪膜性肠炎由难辨梭菌引起，诊断确定后及早给万古霉素口服。

临床上抗菌药物治疗失败的病例并不少见，除诊断错误，并非细菌感染外，尚有即使确诊细菌感染，病原菌多重耐药，对常规用药不敏感，以及感染部药物不能达有效浓度。治疗中枢感染因血脑屏障药物剂量应加大，给药间隙期决定于半衰期及后效应，氟喹诺酮类后效应长，一日给药二次，β-内酰胺类对革兰阴性杆菌基本上无后效应，应缩短间隙期；脓液未引流，病灶处梗阻或异物未排除，使感染不能得到控制；有退行性及消耗性疾病的老年人，同时接受抗肿瘤药物、免疫抑制剂以及大手术后病人，导致免疫功能降低是治疗失败的重要原因。

（四）免疫疗法——免疫增强剂的应用

人体免疫功能在与致病菌斗争中起决定性作用，应用免疫调节剂增强人体免疫力，对病原治疗具协同作用。免疫增强剂泛指增强、兴奋和恢复机体免疫功能的一大类药物，此类药物能激活一种或多种免疫活性细胞，增强机体的非特异性和特异性免疫功能，使低下的功能恢复正常，分别涉及：①激活单核巨噬细胞和自然杀伤（NK）细胞；②促进T淋巴细胞增殖、分化，改变T细胞亚群的比例；③促进其他免疫活性细胞的增殖和分化；④促进B淋巴细胞增殖、分化和免疫球蛋白的产生；⑤保护或重建因化疗或放疗损伤的骨髓造血干细胞；或具有佐剂作用，增加与之合用的抗原的免疫原性，加速免疫应答反应；或能替代体内缺乏的免疫活性成分。

1．抗毒素及免疫球蛋白　抗菌药物的广泛应用，使抗毒素治疗范围日渐缩小，目前仅限于白喉、破伤风和肉毒中毒等外毒素为主要致病因素的少数病瘤，如毒素已与组织结合，抗毒素常无效，抗毒素来自动物，属异性蛋白，有可能产生过敏反应，使用前必须先作皮肤过敏试验，以防过敏性休克的发生，如皮试阳性病情人必须用，宜用脱敏法。

免疫球蛋白分特异性与非特异性二类，高价乙型肝炎免疫球蛋白（HBIG）对暴露于乙肝病毒污染环境的易感者有预防作用，非特异性的免疫球蛋白有人血丙种球蛋白及胎盘球蛋白，预防甲型肝炎及麻疹有肯定效果，对水痘、带状疱疹、风疹及柯萨奇病毒感染的预防，及麻疹、腺病毒感染和严重败血症的治疗有一定效果。

2．转移因子（TF）　由具有免疫力的健康人淋巴细胞提出的淋巴因子，是一种可溶性可透析的多肽多核苷酸组成的物质，能迅速将供体免疫信息转移至受体T淋巴细胞，产生细胞免疫，免疫可持续一年之久，具佐剂作用，既非自动免疫亦不同于被动免疫。适用于细胞免疫低下的感染性疾病，巨细胞病毒和疱疹病毒等各种病毒感染，念珠菌、组织胞浆菌等播散性真菌感染，以及细胞内细菌感染。TF免疫传递具特异性，供体选择至关重要，因TF无抗原性，不发生过敏反应。

3．免疫核糖核酸（iRNA）　动物免疫后其脾及淋巴细胞亦有转移免疫信息的核酸，即免疫核糖核酸，诱导受体淋巴细胞产生细胞免疫及体液免疫，无特异性，用于治疗慢性肝炎、乙型脑炎及流行性出血热有一定效果。iRNA能被血浆和组织液中RNA酶灭活，应用时需同时注射葡萄糖硫酸钠抑制RNA酶。

4．白细胞介素（interleukin，IL）　迄今已发现10种，IL-1由许多不同类型细胞经各种理化因素或微生物刺激而产生的糖肽，是炎症的重要介质，刺激B淋巴细胞产生抗体，增强NK细胞活性，诱导IL-2等作用。IL-2是近年最受重视的淋巴因子之一，由T淋巴细胞尤其是T_H细胞分泌，具广谱免疫增强作用，能维持T_H T_C在体外长期存活和增殖，增强T_C细胞的杀伤效应，激活B细胞及细胞毒淋巴细胞（LAK），提高NK细胞活性，主要用于治疗病毒感染。重组白细胞介素2（rIL-2）正在被研究中。

5．干扰素（interferon，IFN）　是一种高活性、多功能糖蛋白，为病毒进入机体后诱导宿主细胞产生的反应物质，它从细胞内释出后，促使其他细胞抵抗病毒感染，干扰素制剂有α干扰素（白细胞和人类淋巴细胞干扰素）、β干扰素（纤维母细胞干扰素）和γ干扰素（免疫干扰素）三类，目前干扰素制剂主要是从人血细胞提取的α干扰素，来源较少，80年代开始采用基因工程生产高效价干扰素（γIFNα）成功，其作用与天然干扰素相同，干扰

素的种属特异性很强，人的干扰素只对人类疾病有治疗作用，迄今为止，干扰素主要用于局部和全身病毒性感染，如流行性感冒、呼吸道病毒、疱疹病毒感染、乙型脑炎、流行性出血热及病毒性肝炎等。干扰素可被病毒、细菌、真菌或人工合成的双股 RNA 诱导产生，诱导剂有聚肌胞（poly-IC）、替洛隆（tilorone）及青枝菌素（stalolin）等，对病毒性感染有防治作用。

6. 多糖类化合物 60 年代已被发现，现知真菌及植物中分离的多糖其免疫活性和抗肿瘤作用与多糖的初级和高级结构的构成有关，近年最受重视的有香菇多糖（lentinan）和芸芝多糖（krestin），其他还有黄芪多糖、茯苓多糖、猪苓多糖等。香菇多糖只含葡萄糖，它可激活 NK 细胞及吞噬细胞的活力、诱导干扰素和刺激淋巴细胞增殖及抗体产生，芸芝多糖主要作用于 NK 细胞及巨噬细胞，但对干扰素及 IL-2 的产生影响不大。

7. 其他 左旋咪唑（levamisole, LMS）能增强体液免疫，诱导 T 细胞分化，增强巨噬细胞活动、趋化作用及吞噬功能，以及 C_3 和 F_C 受体活性及杀菌作用等。胸腺素（thymosin）能使前 T 细胞进一步成为成熟 T 细胞，对细胞免疫缺陷有效。肿瘤坏死因子（TNF）虽是炎症重要介质引起组织损伤，但在适当剂量下具抗感染作用，能刺激巨噬细胞分泌 IL-1 和粒细胞集落刺激因子（G-CSF），激活 T 细胞产生 IL-2、3、4 及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF），加速中性粒细胞及单核巨噬细胞的增殖，增强中性粒细胞及单核巨噬细胞的吞噬功能，促进 B 细胞产生特异性抗体，已证实能增强机体对白念菌、金葡菌及绿脓杆菌感染的保护力，通过直接作用或诱导产生干扰素抑制流感病毒及滤泡性口炎病毒，能抑制疟原虫繁殖。重组肿瘤坏死因子（γTNF）正在研究中。不少中药具增强免疫作用，人参有效成分人参皂甙能增强体液免疫及细胞免疫，党参及当归能增强网状内皮系统功能，提高巨噬细胞吞噬能力。

（五）康复治疗

乙型脑炎、脊髓灰质炎及白喉等后遗症，可采用医疗体育、理疗、针灸和按摩等手段治疗，促进康复。

（龚 正）

参考文献

1. 戴自英主编. 实用抗菌药物学. 上海科学技术出版社，1992. 82~98, 152~165, 255~259
2. Yuman F, Stephen L. Tumor necrosis factor in the pathophysiology of injection and sepsis. Clin Imun Imunopathol, 1990, 5 (2):157
3. Douglas TD, Donald PK, David FB, et al. Ganciclovir treatment of cytomagalovirus colitis in AIDS. Q Infect Dis, 1993, 167 (2):278
4. 上海十四制药厂，广州中医学院，上海药物研究所. 凶险型脑型疟疾抢救新药磷酸咯萘啶的药理和临床研究. 中华内科杂志，1981, 20 (3):180

第六节 感染性疾病的预防

一、流行病学调查分析

充分的流行病学调查分析是制订正确预防措施的先决条件。流行病学调查分析可分为观察性和实验性两大类。前者包括疾病监测、病例分析、病例对照研究、队列研究、横断面研究（现况调查）和流行爆发研究；后者包括临床验证和社区干预验证。

（一）疾病监测（disease surveillance）

疾病监测可分为主动和被动两类。前者由防疫部门组织专业队伍进行系统性、经常性的调查；后者由中央或地方制订法规（如传染病管理法），交有关单位或个人来执行（如传染病报告）。

疾病监测的质量取决于资料的可靠性和及时性。例如诊断是否准确，调查和报告是否及时等。由于大多数资料来源于被动监测，就很容易出现选择偏倚（selection bias）。主动监测常用于医院内感染的监测，由于人群固定、常规观察易于进行和具备实验室条件，因而较为可靠。

根据中华人民共和国传染病管理防治法及其细则，将法定传染病分为 3 类 35 种：甲类（1. 鼠疫、2. 霍乱）为强制管理传染病，城镇要求发现后 6 小时内上报，农村不超过 12 小时。乙类为严格管理传染病（3. 病毒性肝炎、4. 细菌性和阿米巴痢疾、5. 伤寒和副伤寒、6. 艾滋病、7. 淋病、8. 梅毒、9. 脊髓灰质炎、10. 麻疹、11. 百日咳、12. 白喉、13. 流行性脑脊髓膜炎、14. 猩红热、15. 流行性出血热、16. 狂犬病、17. 钩端螺旋体病、18. 布氏杆菌病、19. 炭疽、20. 流行性和地方性斑疹伤寒、21. 流行性乙型脑炎、22. 黑热病、23. 疟疾、24. 登革热），要求于发现后 12 小时上报。丙类为监测管理传染病（25. 肺结核、26. 血吸虫病、27. 丝虫病、28. 包虫病、29. 麻风病、30. 流行性感冒、31. 流行性腮腺炎、32. 风疹、

33.新生儿破伤风、34.除霍乱、痢疾、伤寒和副伤寒以外的感染性腹泻病、35.急性出血性结膜炎)。其中25～29应向有关卫生防疫专业机构报告疫情，30～34为仅在监测点上监测的传染病，在监测点内按乙类传染病方法报告。

(二) 临床病例分析

通常由临床医生进行，将一系列病例的流行病学和临床特征作回顾性分析，属于描述性研究。

(三) 病例对照研究

把患者或感染者和健康人或未感染者进行比较，分析他们过去对某个可疑病因的暴露与疾病的关系。由于后果在开始研究时已知道，因而属于回顾性研究。本法是最常用的流行病学调查分析方法，因为所需要的调查对象数目较少，人力、物力都较节省，获得结果较快，并可由临床医生在医院内进行。

(四) 队列研究 (cohort study)

观察一定人群中暴露或未暴露于某些事先认定的危险因子，并随访其发病率或死亡率，通过比较分析来寻找暴露与疾病存在的关系，属于前瞻性研究。如果根据过去某时点的特征或暴露情况来分组，然后从已有的记录中追溯从那时起到其后某一时点为止，队列成员的死亡或发病情况，则称为回顾性队列研究，可大大节省人力、物力和时间。

(五) 横断面调查

可找出疾病的现患率。常用于慢性感染和寄生虫感染的调查。血清流行病学调查可提供疾病的总感染率，包括临床和隐性感染的情况，是传染病报告所不能作到的。

(六) 流行爆发的调查

这种调查具有时间紧迫的特点，因为病例在不断发生，又急需采取措施以制止流行。首先要核实诊断并通过初步调查结果与过去经验比较确认流行爆发的存在。同时收集病例的有关材料和送检有关标本，并到现场对可能的传播途径进行调查。从获得的资料计算出各种分组的罹患率，并分析病例与各危险因素的联系，构成初步假设后再作进一步调查以验证假设。得出结论后立即采取预防措施。

(七) 临床验证

包括对一种药物、治疗方案或疫苗接种的效果评价。首先需要决定验证是否必要，如抗生素在体外是否有抑菌作用、疫苗是否有免疫原性等。临床验证是一种实验研究，应尽量采用随机双盲法分配试验对象。对象要有代表性，诊断必须按一定标准进行判断，样本大小要恰当等。

(八) 社区干预试验

社区干预试验和临床验证相似，也是验证治疗或预防方案的试验，只是规模较大，在现场的多个人群和社区（医院、托儿所）中进行。这种试验常用于预防接种和药物预防效果的判断。

二、预防措施

针对流行过程三个环节的采取相应的预防措施。

(一) 管理传染源

感染性疾病患者应按照该病的传染期加以隔离，并对患者的排泄物进行随时消毒。在住院期间，应按患者病种分别入住不同病区或病房，直到隔离期满才能出院。

患者的接触者是潜在的传染源，应按不同疾病采取检疫措施。甲类传染病的接触者应进行留验，即在该病的最长潜伏期内留住指定地方作医学观察。其他传染病患者可作随访观察。观察内容包括临床表现和化验检查，直到观察期满还未出现症状或携带病原体才能停止观察。

要在人群中检出病原携带者，进行治疗、教育、调整工作岗位和随访观察。

对有病动物，如属有经济价值的家禽、家畜，应尽可能加以治疗，必要时宰杀后加以消毒；如无经济价值者则设法消灭。

(二) 切断传播途径

对虫媒传染病以及许多寄生虫病来说，切断传播途径通常是起主导作用的预防措施，而其中又以爱国卫生运动和除四害（老鼠、臭虫、苍蝇、蚊子）为中心的一般卫生措施为重点。

消毒是切断传播途径的重要措施，广义的消毒包括消灭传播媒介即杀虫措施在内，狭义的消毒是指消灭污染环境的病原体而言。消毒有疫原地消毒（包括随时消毒与终末消毒）及预防性消毒两大类。消毒方法有物理消毒法和化学消毒法两种，按具体情况采用。

(三) 保护易感人群

提高人群免疫力可以从两个方面进行。改善营养、锻炼身体等措施可以提高机体非特异性免疫力。但起关键作用的还是通过预防接种提高人群的主动或被动特异性免疫力。接种疫苗、菌苗、类毒素等之后可使机体产生对抗病毒、细菌、毒素的特异性主动免疫；接种抗毒素、丙种球蛋白或高滴度免疫球蛋白，可使机体具有特异性被动免疫。人类由于普遍接种牛痘苗，现已在全球消灭天花，就是

预防接种效果的明证。

计划免疫是我国卫生工作的一项基本国策，也是预防接种实施的主要手段。世界卫生组织提出，1990年以前使全世界儿童都能接种百白破混合制剂（DTP）、脊髓灰质炎疫苗（OVP）、麻疹疫苗（MV）和卡介苗（BCG），以预防百日咳、白喉、破伤风、脊髓灰质炎、麻疹和结核这六种传染病，即扩大免疫计划（EPI）。我国到1988年儿童免疫接种率已达到85%，1990年以县为单位达到85%（即两个85%）。

药物预防是保护易感人群的另一种措施。当易感者进入高疟区而缺乏主动或被动免疫方法时，药物预防可抑制易感人群发生临床症状而保证工作任务顺利完成。流行性脑脊髓膜炎流行期间对接触者给予药物预防可避免易感者发病，都是常用的方法。

（彭文伟）

参考文献

1. 中华人民共和国传染病防治法．1989年2月21日第七届全国人民代表大会常务委员会第六次会议通过
2. 耿贯一主编．流行病学．第三版，北京：人民卫生出版社，1989
3. Osterholm MT, Hedberg CW, MacDonald RL. Epidemiology of Infectious Diseases. In: Mandell, Douglas, Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 158

第二章 病毒感染

第一节 疱疹病毒感染

一、水痘和带状疱疹病毒感染

水痘（varicella 或 chickenpox）是一种由水痘-带状疱疹病毒（varicella-zoster virus, VZV）引起的原发性急性传染病，临床上以全身性、分批出现的水疱样皮疹为特征。

带状疱疹（herpes zoster）是由早年感染 VZV 后潜伏于脊髓神经节的病毒再激活而引起某一皮区（dermatome）的皮肤损害，亦具有传染性。皮区是指某一脊髓后根感觉神经纤维的皮肤分布区。

水痘和带状疱疹除了引起皮肤表现以外，还可引起许多其他器官或系统如肺和神经系统等的损害。

【病原学】

VZV 属疱疹病毒科，α-疱疹病毒亚科。病毒为球形，直径 150～200nm，核心为双股 DNA，其外是立体对称的 20 面体核衣壳，最外层包有脂蛋白囊膜。膜上至少有 5 种糖蛋白，其中有些与疱疹病毒科的其他成员的膜糖蛋白有一定的同源性，如单纯疱疹病毒，可以产生交叉免疫反应。VZV 只有一个血清型，但不同野株之间核酸内切酶图谱有些不同。在某些病人体内还分离到耐药突变株。病毒可在人胚成纤维细胞、甲状腺细胞中培养增殖。对外界抵抗力弱，易被乙醚灭活。有致细胞病变作用，能导致嗜酸性核内包涵体和多核巨细胞形成。人是唯一宿主，但在猿类已分离到与 VZV 极为相近的猿类水痘病毒（SVV），能在灵长类动物引起水痘样疾病，可作为动物模型。

经原发感染而潜伏在人脊髓神经节内的 VZV 具有完整的病毒基因，但病毒不复制，大部分病毒基因不转录，只有小部分基因持续转录，其意义尚不清楚。

水痘

【流行病学】

（一）传染源

患者是唯一传染源。无论是出疹前还是出疹后，呼吸道都很难分离到病毒。而皮疹内，尤其是疱疹液中却含有大量的病毒。因此，水痘出疹后开始有传染性，直到皮疹完全结痂为止，一般持续 5 日。尽管目前认为在出疹前 1～2 日即有传染性，但很难证实。带状疱疹患者亦可在儿童中间引起水痘流行，但不易在成人中引起水痘。因此，水痘、带状疱疹患儿和有免疫缺陷的带状疱疹成年病人均应严格隔离，而一般患局限性带状疱疹的成人不必严格限制其活动。

（二）传播途径

水痘传染性极强。直接接触和呼吸道传播是主要途径。在水痘患者的房间里离床边 1.2～5.5m 的范围内收集的空气标本，用高灵敏度的方法可以测到病毒核酸，有时甚至在屋外亦可测到。含大量病毒的疱液外溢后水分蒸发，随着衣服与皮肤的摩擦和活动产生的气流形成气溶胶散布于周围的空气中。所以，水痘的传播途径可以概括为“皮肤→空气→呼吸道”。间接接触传播的可能性较小，如玩具等。其他途径有输血传播和经胎盘垂直传播。

（三）易感人群

人类普遍易感。家庭式的持续接触后，几乎所有易感者都被感染，95%以上发病，亚临床型感染低于 4%。非家庭式接触传播的结果尚不能确定。病后免疫力持久，一般不再发生水痘，但也有不少再感染后发生水痘的报道，有的甚至发生多达 5 次，其机制可能与特异性免疫记忆功能障碍有关。感染获得的对 VZV 的免疫力不能清除潜伏的病毒、防止带状疱疹的发生。

水痘多发生在儿童，尤其是在幼儿园和刚入学不久的儿童，10 岁以后发生水痘的不足 2%。成人绝大多数已感染过 VZV 并获得免疫力。与其他传染病相比，水痘较易在出生后头几个月里的婴儿发生，因为经胎盘传递的母体抗体不如其他病毒的抗体有效。但这时一般表现较轻。

（四）流行特征

水痘全球分布，亚热带气候比热带气候更易于水痘的传播。全年均可发病，冬春季流行多见，每年 3 月是高峰，散发病例可见于初夏和晚秋。城市可有周期性流行，每 2～3 年一次，偏僻地区偶可有暴发流行。

【发病机制与病理解剖】

病毒经上呼吸道侵入机体。先在上呼吸道粘膜细胞中增殖，然后进入血液循环，在单核吞噬细胞系统中大量增殖，此时为潜伏期。病毒再次进入血液循环，形成短期（3～4天）的第二次病毒血症。病毒散布全身各组织器官，引起全身病变。分批出现的皮疹与间歇性病毒播散有关。炎症反应亦参与病变的形成。随着特异性免疫的产生和增强，病毒被清除，症状开始好转。抗病毒作用以细胞免疫为主，有免疫缺陷或抑制的患者易发生有严重并发症的水痘和全身播散性水痘（progressive varicella）。

皮肤病变主要是病毒侵犯棘状细胞，引起细胞水肿、变性，细胞液化、组织液渗入形成透明水疱，内含大量病毒。随后炎性细胞渗入，脱落细胞增多，疱液变浊，病毒量减少，外观如脓疱。疱疹基底部和周围充血，形成红晕。疱液吸收或外溢后形成结痂，痂脱落后不留瘢痕，可有暂时的色素沉着。

全身其他组织，如肺、肝、脾、肾上腺、胃肠道、胰腺、血管内皮、心肌、脑等均可以出现细胞病变、炎症反应、细胞核内包涵体及局灶性坏死等病理改变。免疫缺陷或抑制的病人和成人水痘更容易出现其他器官的并发症。并发肺炎者，肺部呈广泛的间质性炎症，散在灶性坏死，肺泡及细支气管内含有纤维蛋白渗出物、红细胞、多核巨细胞，肺实变，单核细胞浸润等，导致严重缺氧。并发脑炎者，神经细胞变性坏死，点状出血，白质脱髓鞘改变等。并发无菌性脑膜炎者，脑脊液中可分离到病毒，说明与病毒直接损伤有关。患水痘还可使机体整体免疫机能暂时下降，因而易合并细菌感染。

【临床表现】

潜伏期10～20日，平均14日。前驱期可有低热、全身不适、头痛、肌肉痛、关节痛等症状，24～48小时内迅速出现皮疹。儿童症状轻微，体温最高38.3℃，常无明显前驱期即开始出疹。年长儿及成人此期症状较明显。水痘的特征表现是皮疹，有以下特点：

1. 向心性全身分布　皮疹首先见于躯干、头部及四肢近端，进展迅速。以胸背部、发际较多，四肢、面部较少，手掌足底偶见。鼻咽、口腔、外阴等处粘膜亦可发疹，成人较儿童多见。皮疹数目由数个到成百上千个不等，皮疹愈多，全身症状愈重。

2. 多样性皮疹　红色斑疹、丘疹、水疱、结痂等同时存在，有“四代同堂”一说作比喻。最初为红色斑疹，数小时后变为深红色丘疹，又数小时变为疱疹。水疱位置表浅似露珠透明，直径3～8mm，壁薄易破，周围红晕。疱液由透明逐渐变为混浊，似脓疱疹。约1日左右疱疹中心开始干枯结痂。皮疹常剧痒难忍，使患者烦躁不安，搔抓使疱疹溃破并可继发感染。

3. 分批出疹　在出疹后3～4日内，新的皮疹不断出现，一般均经过斑疹、丘疹、疱疹、结痂各阶段，但最后一批皮疹可停止在斑疹期而隐退。发疹第2日后，同一部位常可见到各阶段皮疹。

病程一般1～2周，发热持续至新疹停止出现时渐退。儿童水痘病情较轻，呈自限性。家庭中发生的第2例、第3例水痘往往比第1例要重。其他年龄组的水痘表现有些特殊：①成人水痘：全身症状较重，发热时间延长，易并发间质性肺炎，X线检查15%有肺部浸润表现。少数可出现脑炎症状。②婴幼儿水痘：分二种情况，母亲有免疫力的婴儿，因为从母体获得部分被动免疫，所以病情比一般儿童还轻；母亲无免疫力的婴儿感染后病情较重，皮疹多而密，病程可长达数周。③新生儿水痘：母亲在临产前数日感染VZV则可发生新生儿水痘，病情严重，死亡率30%。④“水痘胎”（varicella embryopathy）或先天性水痘综合征（congenital varicella syndrome）：在妊娠早期（≤20周）患过水痘的母亲所产婴儿有2%～9%为“水痘胎”。这些婴儿出生时便有大脑损害、不同程度的眼睛病变和特征性的肢体挛缩。体重一般小于同龄胎儿，还有其他不正常的表现。⑤孕妇水痘：孕妇水痘不仅可影响胎儿，其自身病情亦比非妊娠妇女要严重，有致死的报道。所产婴儿还有患婴儿带状疱疹（herpes zoster in infancy）的倾向。⑥再发性水痘（repeat chickenpox）：有极少数患者在一生中可以患2～5次水痘，病情不重。一般认为是再感染病毒引起，而不是潜伏的病毒被激活。

有免疫缺陷或抑制的水痘患者病情常十分严重，如白血病、淋巴瘤、艾滋病、肿瘤病人放疗或化疗以后、长期大剂量使用糖皮质激素等，可出现严重并发症和播散性水痘（progressive varicella）。后者表现为病情进行性发展，疱疹不断出现并持续达2周，伴有高热。皮疹分布和形态很像天花，呈离心性，四肢比躯干更多，皮损向深层皮肤发展，而不仅限于表层。肺、肝、胰、脑、心等脏器均可受到侵犯，病死率高。

【并发症】

（一）水痘肺炎

发生率4%，多见于成人水痘，病情轻重不一，病程长短亦差异很大，数周到数月均有。轻者无明显症状，仅有X线肺部浸润表现。重症者可有高热、咳嗽、血痰、胸痛、呼吸困难、紫绀，胸部体征相对较轻，或有少量干湿啰音及哮鸣音。白细胞计数增加，X线胸片可见双肺弥漫性结节状阴影，数月后可形成纤维化、钙化。水痘肺炎常随皮疹消退而好转。重症水痘肺炎病死率达20%。水痘肺炎还可继发细菌感染，使病情加重，儿童比成人多见。

（二）水痘脑炎

较少见，多见于儿童。常在出疹后第1周末和第2周内发生，表现与其他病毒性脑炎相似，可有头痛、呕吐、感觉异常、惊厥、瘫痪、昏睡、昏迷等。多数为良性自限性过程，少数严重的可导致死亡或留有后遗症。偶有爆发性水痘脑炎发生，在出疹后很快出现，病情迅速进展，以严重脑水肿为特征，预后差。

（三）水痘肝炎

多表现为单纯转氨酶升高，较常见。病情严重者较少见，可有黄疸和持续性恶心、呕吐，易见于免疫缺陷和抑制患者。爆发性水痘肝炎罕见，可以致死。有20%的Reye综合征患者与水痘有关。

（四）继发细菌感染

多发生在皮肤和肺部，偶有化脓性关节炎。细菌以革兰阳性球菌多见，如β溶血性链球菌。继发细菌感染可加重病情，皮疹愈合时间延长，还可引起中毒性休克综合征（TSS）。

（五）其他

可有心肌炎、格林-巴利综合征（Guilain-Barre syndrome）、视神经炎、肾炎、关节炎、血小板减少性紫癜、爆发性紫癜、坏死性血管炎、深部静脉血栓、脑血管栓塞、角膜炎及视网膜炎等。

【实验室检查】

（一）疱疹液检查

疱疹液内含大量病毒和脱落细胞。直接涂片染色可检出多核巨细胞和嗜酸性核内包涵体。在床边直接采集疱液标本接种到人胚肺纤维母细胞上，可以分离到疱疹病毒。还可用免疫荧光技术、ELISA、放射免疫等方法在疱疹液中检测到病毒抗原。

（二）血清抗体检测

可用补体结合试验、中和试验、ELISA、间接免疫荧光法等，双份血清抗体效价增加4倍以上可以确诊。一次高滴度的补结试验阳性结果亦可以肯定近期感染。确定接触者的免疫状态和进行流行病学调查，可用ELISA检测特异性IgG。检测特异性IgM的方法对鉴别水痘和带状疱疹没有多大帮助。VZV与单纯疱疹病毒（HSV）的抗原有同源性，易造成血清学试验的交叉反应，应注意。

（三）多聚酶链反应（PCR）

敏感性极高，可用来检测疱液、脑脊液、呼吸道分泌物中的病毒核酸。甚至可以检测空气样品中是否含有病毒核酸。

【诊断及鉴别诊断】

典型水痘病例，根据接触史和皮疹一般诊断不困难。在被动或主动免疫之后发生非典型水痘和免疫缺陷病人发生的播散性水痘的诊断有时较困难，需借助实验室检查。

需要鉴别的疾病有昆虫叮咬、过敏性皮疹、脓疱疮、立克次体痘（rickettsial pox）、柯萨奇病毒引起的手足口病，免疫缺陷者的全身性单纯疱疹及播散性带状疱疹。后者通常起病时某一皮区先受累，带状疱疹出疹后3～5日开始向全身扩散。但严重免疫抑制的病人，如骨髓移植病人向全身扩散的时间更早，临床鉴别困难。

【治疗】

（一）一般治疗

本病传染性强，宜严密隔离，至全部疱疹结痂为止。治疗的重点是止痒和防止继发感染。应注意手、皮肤的清洁。修剪指甲，儿童睡眠时可将双手包扎，避免抓伤。每天用肥皂水洗澡，然后用胶状淀粉浸泡，有利于防止感染和止痒。剧痒可反复涂擦炉甘石洗剂，必要时口服抗组胺药物、息斯敏、三甲拔拉嗪（trimeprazine）等。疱疹破溃和轻度皮肤感染者，可涂龙胆紫、杆菌肽等。

发热等全身症状较重者可用醋氨酚（acetaminophen），水杨酸制剂禁用，因它与儿童Reye综合征的发生有关。

（二）抗病毒治疗

一般儿童发生水痘不需要抗病毒治疗，仅适用于有免疫缺陷的患者、新生儿水痘、播散性水痘、水痘肺炎、水痘脑炎等严重病例，争取起病后4日内尽早使用。成人水痘亦可早期使用（出疹后24小时内）。首选阿昔洛韦（acyclovir）静脉给药，剂量10～20mg/kg，每日3次，疗程7～10日。病情不太严重者亦可口服，成人600～800mg/次，每日5次，疗程5日。可以缩短病程、发热时间和皮疹愈合时间，减轻病情。近来已分离到耐阿昔洛韦的VZV毒株，值得注意。α干扰素、阿糖腺苷等亦可

使用。

（三）免疫治疗

出疹后使用特异性免疫球蛋白一般无治疗效果，但对于有免疫缺陷者亦可作为辅助治疗。有学者从近期患过水痘的健康人血中分离出淋巴细胞，经放射性处理后输注给4例患白血病并发播散性水痘的儿童，结果24小时内病情得到控制，出疹停止。

（四）并发症的治疗

使用大剂量类固醇激素或其他免疫抑制剂的病人接触水痘后易发展成播散性水痘，所以在水痘潜伏期使用类固醇激素是最有害的。但在出疹后有水痘肺炎、水痘脑炎、水痘肝炎等严重并发症时，仍可酌情使用类固醇激素。

水痘脑炎、水痘肝炎的治疗与一般病毒性脑炎、病毒性肝炎的治疗相同。水痘肺炎伴有严重缺氧、紫绀时，需给氧和辅助人工呼吸，体外膜充氧（extra-corporal membrane oxygenation，ECMO）疗法效果较好。

【预防】

病人是传染源，应按呼吸道感染隔离，自出疹开始满6日，或全部疱疹干枯结痂为止。无并发症者可在家中隔离，防止与易感染儿童和孕妇接触。易感者接触后应检疫3周。公共场所发现水痘病人后一般只需充分通风换气，医院和托幼机构可用紫外线消毒。

易感接触者可使用带状疱疹免疫球蛋白（ZIG）5ml肌注，在接触后3日内注射有效，可以降低发病率或减轻病情，丙种球蛋白效果不肯定。接触水痘的易感孕妇接受被动免疫后，不仅发病减少、病情减轻，还可防止婴儿先天性水痘综合征。凡有可能发生水痘并发症的高危人群，接触水痘后均应进行被动免疫。高危人群包括：①因疾病或免疫抑制治疗造成免疫抑制者；②临产前5日至产后2日内发生水痘的母亲所产婴儿；③无水痘史的母亲所产早产儿；④骨髓移植受者，无论其易感性如何；⑤某些易感成人。

减毒活疫苗已在某些国家开始使用。对象应该是所有易感人群，但目前只限于一些高危人群。正常儿童接种后安全有效，保护力可持续6～10年。易感成人接种后有一定程度的局部反应，偶有水痘样皮疹，保护性较儿童差。有免疫抑制的患儿接种后所产生的保护力亦较正常儿童差，其中一些人可出现水痘样疾病，但表现很轻。接种减毒活疫苗还可使带状疱疹发生率减少。有人将麻疹、腮腺炎、风疹、水痘疫苗混合制成四联复合疫苗，免疫效果好。VZV亚单位疫苗用于人体试验，亦取得满意效果。

带状疱诊

【流行病学】

带状疱疹是早年患水痘而潜伏在感觉神经节内的VZV再激活引起的某一皮区感染，除皮肤损害外，还可有许多神经系统并发症。其传染源与水痘一致。带状疱疹患者不能直接传播带状疱疹，但能在易感人群中造成水痘流行。其传播途径仍为“皮肤-空气-呼吸道”。带状疱疹是一种常见病，全年均可发病，无明显聚集性、无季节性、无年度高峰。儿童本病较少见。子宫内感染或早期婴儿感染可引起婴儿带状疱疹和小儿带状疱疹。20～50岁之间发病率恒定。50～60岁上升一倍，80～90岁又再上升一倍。

【发病机制与病理解剖】

人类患水痘后随着特异性免疫的产生，VZV绝大部分被清除，疾病终止。但有一小部分病毒潜伏在脊髓神经节内，不复制，不表达病毒蛋白，因而不能被清除。一旦潜伏的VZV再激活，便从感觉神经节扩散，离心性移行到这个神经节的外周神经突触，最后种植在皮肤上，引起皮区的疱疹即带状疱疹。同时再度引起免疫反应，使病毒清除。本病一般不发生病毒血症，孕妇带状疱疹不引起宫内感染和先天性水痘综合征。发生播散性带状疱疹时可出现病毒血症和内脏扩散。病毒再激活的机制尚不清楚，可能与病毒DNA上某一些开放读框上的基因表达反式激活蛋白有关。一些全身性疾病如霍奇金病、恶性网状细胞瘤、使用细胞毒药物、皮质激素、放射治疗等，以及HIV感染，造成免疫功能低下，均可诱发潜伏VZV的再激活。

在病理上，相应的神经节、外周神经纤维均可有炎症反应、淋巴细胞浸润、神经细胞变性坏死。病毒还可沿神经纤维扩散，引起脊髓炎、脑部病变等，导致严重并发症。皮疹与水痘病变相同。

【临床表现】

多数病人查不到明确的诱因，少数有受凉、疲劳、创伤、肿瘤、白血病、淋巴瘤、免疫抑制剂治疗、器官移植等诱因。发疹前数日局部皮肤常先有瘙痒、感觉过敏、针刺或烧灼感，有时皮肤刺痛较剧，局部淋巴结肿大、触痛。部分病人可有轻度发热、乏力、头痛，2～4日内开始出疹。起初为成簇红色斑疹，12～24小时后转为丘疹、水疱，周

围红晕，可成簇成片，簇间皮肤正常。疱疹分批出现，沿神经支配的皮肤区域排列呈带状，多限于一侧，不超过正中线，偶有两侧同时受累者。通常水疱在 72 小时内转变为脓疱，部分破溃、糜烂，7～10 日干燥结痂，2～3 周结痂脱落，可有色素沉着，不留瘢痕。病程 2～4 周，免疫力低下的患者病程可明显延长。

带状疱疹可：发生在不同部位：①胸腹部带状疱疹：最常见，占 60%，从第 3 胸节到第 2 腰节某一脊髓节段传出的神经受到侵犯，皮损害占 2～3 个肋间神经分布区。早期的疼痛常误诊为其他疾病和内脏疼痛。②眼部带状疱疹：是由于三叉神经第 1 支（即眼支）受累而引起，常与面部带状疱疹并发，凡皮疹沿鼻梁发展者应视为眼球感染的信号。可引起结膜炎、角膜炎、巩膜炎、虹膜睫状体炎、失明、继发细菌感染等。③面部带状疱疹：疱疹发生在面、颊、唇、颈等部，病变累及面神经和三叉神经。④Ramsay-Hunt 综合征：表现为同侧面瘫、前 2/3 舌味觉丧失和耳部疱疹，由膝状神经节炎引起。⑤其他：第 8 对颅神经受累时，可同时出现感觉神经性听力丧失、旋晕、面瘫。第 8、10 对颅神经受累可有同侧喉、咽部麻痹、面部无力，而皮疹常仅限于咽部，易漏诊。四肢带状疱疹亦可见到。

神经痛：是带状疱疹的重要特点，儿童疼痛轻微或不痛，年龄愈大疼痛愈重，皮疹消退后疼痛仍可持续一段时间。部分年老患者可持续数月甚至 1 年。也有的病人遗留大片皮肤感觉缺失。还有的患者表现有局部运动障碍，如四肢、躯干、眼肌等，与受累皮区一致，85%可自然缓解。

播散性带状疱疹：见于免疫力低下及肿瘤病人。局部疱疹出现后 1 周（3～14 日），全身出现水痘样皮疹，高热中毒症状明显，可伴内脏扩散、肺炎、脑炎等，病死率高。

【并发症】

（一）脊髓炎

少见，是病毒直接侵犯脊髓引起，局部炎症反应使病变范围扩大。多见于免疫力低下的病人，出疹后迟发，与皮疹分布的节段一致，但可累及更高的脊髓节段，可表现为膀胱功能障碍、下肢无力、感觉障碍、反射不对称等，严重者引起全脊髓横断症状。

（二）弥漫性脑炎

轻度者仅有头痛、颈项强硬，与带状疱疹伴发，多数可以康复。严重病例可有谵妄、惊厥，与其他病毒性脑炎相似，局部症状少，脑脊液细胞数可以增多，如无其他并发症，恢复亦较理想。

（三）局灶性脑炎

罕见，发病时间可与皮疹不一致，大脑白质受累，表现与“进行性多灶性脑白质病”相似。脑活检有助于诊断。

（四）脑血管炎

是带状疱疹最常见的中枢神经系统并发症。发病前有眼带状疱疹，继而出现迟发性对侧偏瘫，由同侧颈内动脉及其主要分支阻塞引起。从皮疹到脑功能障碍的间隔时间 0～6 个月不等，平均 7 周。其他部位带状疱疹引起广泛的脑血管炎者亦有报道。其原因与病毒直接侵犯动脉血管，引起炎症反应、血栓形成、血管堵塞及远端栓塞等有关。

【诊断与鉴别诊断】

典型病人根据带状排列的疱疹和伴随的神经痛，诊断不难。无疹性带状疱疹仅有节段性神经痛，无疱疹出现，少见，可误诊为其他疾病。水痘与播散性带状疱疹的鉴别见水痘部分描述。与带状疱疹相近不易鉴别的单纯疱疹罕见。诊断有困难时可借助实验室检查，刮取疱疹液，检测 VZV 抗原，分离病毒。血清学检查亦有帮助，如补体结合试验，但与单纯疱疹病毒有交叉反应，要谨慎解释结果。

【治疗】

（一）一般治疗

病情较重者应卧床休息，避免摩擦、防止感染。局部使用疱疹净涂擦。神经疼痛可适当使用止痛剂，如阿司匹林、芬必得等。近来采用氦-氖激光照射与皮肤疱疹有关脊髓后根、神经节和疼痛区，有显著的镇痛作用。

（二）抗病毒治疗

有出现并发症危险或已出现并发症的患者，年老、免疫功能低下者均应使用抗病毒治疗。但一般免疫正常的青年不一定需要特异性治疗。抗病毒治疗首选阿昔洛韦，早期（3 日内）静脉给药可使皮疹停止发展，防止全身扩散，剂量为 5～10mg/kg，每日 3 次，连续 7～10 日。无并发症危险的可口服，800mg，每日 6 次，夜间省去一次，每日 5 次，连续 5 日。

（三）激素治疗

与水痘一样，在出疹后可使用类固醇激素治疗带状疱疹，但应警惕其副作用。类固醇激素能缓解局部炎症反应，减轻症状。年老患者使用后能减少继发性疼痛的发生率。剂量为强的松 60mg，每日 1

次，连续4次，然后减量，7～10日内停药，不宜长期使用。脊髓炎、脑炎等并发症均可使用，但确切疗效有待进一步证实。

【预防】

无带状疱疹特异性预防方法。被动免疫不能预防其发生。水痘减毒活疫苗的接种，不仅可以预防水痘，还可以降低带状疱疹的发生率。

（倪若愚）

参考文献

1. 王季午主编．传染病学，第2版．上海科技出版社，1988
2. 李梦东主编．实用传染病学．北京：人民卫生出版社，1994
3. 赵华月主译．哈里逊内科学．第12版，北京：人民卫生出版社，1994
4. James B. Wyngaarden, MD. Cecil Textbook of Medicine. 19th edition, Philadelphia: saunders, 1992
5. Enders G, Miller E, Cradock WJ, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: Prospective study of 1739 cases. Lancet, 1994, 343 (8912): 1548
6. Balfour HH. Clinical aspects of chickenpox and herpes zoster. J Int Med Res, 1994, 22 (s1): 3A

二、单纯疱疹病毒感染

单纯疱疹病毒感染（herpes simplex virus infection）是由单纯疱疹病毒引起的良性粘膜皮肤传染病，即单纯疱疹。少数病例可发展为严重的单纯疱疹脑炎。本病在世界人群中广泛传播，并具有形成潜伏状态而反复发作的特点。

【病原学】

单纯疱疹病毒（herpes simplex virus, HSV）是疱疹病毒科的主要成员。病毒结构为球形，中心有双股线状DNA，由核衣壳包绕，核衣壳为162个壳粒组成的对称20面主体结构，直径100～110nm。外膜由多种氨基酸、脂质和糖蛋白组成，亦为病毒抗原表达的主要部分。单纯疱疹病毒按抗原特性，不同的细胞培养反应和温度敏感性，以及病毒的DNA内切酶图谱分析等，分为HSV-1和HSV-2两个血清型。两型的核酸同源性约50%，具有gA、gB、gD、gE等共同糖蛋白抗原，而糖蛋白G为分型的重要依据，HSV-1为gG_1，HSV-2为gG_2。不同血清型在传播方式和引起的临床表现上常不相同，但有交叉情况。

HSV的线状DNA由长链和短链组成，并可自行形成环状而呈现4种异构体。如此种环状结构的基因表达受到抑制，成为复制静止状态的潜伏感染。当在外界诱因的激活下，又可被活化而复发，此为单纯疱疹病毒重要的特点。单纯疱疹病毒能在多种组织细胞（如鸡胚、人和兔肾细胞等）培养中生长和繁殖，能在培养细胞中引起细胞肿胀变圆，核内包涵体形成，为疱疹病毒科共同的特点。病毒在低温下可存活数月，但对加热及常用消毒剂极为敏感。HSV除上述活跃复制状态及形成潜伏感染外，其DNA可整合入宿主DNA形成转化细胞。此种转化细胞具有致癌倾向，故临床及流行病学研究提示，HSV感染与一些皮肤粘膜癌症的发生密切相关。

【流行病学】

单纯疱疹病毒感染在世界上广泛流行。估计世界人口的1/3有潜伏的HSV感染。人为唯一的贮存宿主和传染源，尚无有关动物媒介的确切报道。主要通过密切接触而传播，亦可通过呼吸道飞沫传播。性接触传播为HSV-2型的主要传播方式，生殖器的单纯疱疹已成为重要的性传播疾病之一。人群对HSV普遍易感。原发性感染多发生在半岁以后的幼儿，即在母亲被动传入的保护性抗体消失以后。成人多为潜伏感染的复发。血清流行病学调查证实，HSV-1的感染与社会经济状况密切相关。在经济发展较差的地区，HSV感染发生在生后的早期阶段。拥挤不良的卫生条件下的居住环境，可直接增加接触传染的机会。调查显示这种条件下的人群，约75%～90%在10岁前血中可查出HSV的抗体。而在中等或高度经济发达地区，仅30%～40%的人在10岁到20岁间发现血清HSV抗体阳转。

因HSV-2主要通过性接触传染，故很少在性发育成熟前的年龄组出现抗体。而在青年期HSV-2的抗体阳性率呈进行性上升。国外研究结果显示，成人的抗体阳性率与其性伴侣的数目呈正相关，而妓女中发现HSV的感染率可高达90%～100%。新生儿的HSV感染，则主要是在分娩过程中，接触受染母亲的含有病毒的产道分泌物引起。

【发病机制与病理解剖】

单纯疱疹病毒侵入人体皮肤粘膜后，被传送到神经背根的神经节，移除外膜后病毒核衣壳进入神经节细胞。在神经节细胞中，病毒可以长期存活和复制，神经节细胞亦能很好地耐受。通常病毒转变为静止的不复制的潜伏状态，并可很好地避免宿主免疫系统或抗病毒药物的攻击。HSV-1型常潜伏于三叉神经节和颈上神经节，而HSV-2型主要潜

伏于骶神经节。潜伏的病毒在各种外界的诱因作用下，如放射线照射、月经期、精神紧张、接受免疫抑制治疗或合并其他细菌感染，可被激活而再次活跃。激活的病毒沿神经反向传出到该感觉神经末梢所支配部位的上皮细胞内，重新释出其DNA进行复制，并经表达的蛋白外膜包装后排泌出来，传播和感染其他细胞。同时在原受损的同一部位出现炎症和成簇的水疱。原发HSV感染后，1周即可测出抗体，3～4周达到高峰水平。能中和病毒，阻止其经血传播，限制病情的发展。但不能阻断潜伏感染的复发。

HSV引起的原发和继发感染，其病理损害特点极为相似。皮肤粘膜细胞受病毒攻击后可导致坏死和局部炎症反应。受染细胞先肿大呈气球样变，核质浓缩，继后细胞核退变，细胞浆膜失去完整性而形成多核巨细胞。胞内亦形成包涵体，但不具特征性。随着细胞的破坏和溶解，在表皮和真皮间形成含有大量病毒的清亮疱液，原发感染较继发病变明显，随着细胞浸润的不断增加而渐呈脓性，最后结痂愈合。通常没有瘢痕形成。

【临床表现】

HSV经口、呼吸道、生殖器粘膜或受损皮肤感染后，除少数病例有侵入部位的原发皮肤粘膜损害外，约80%～90%的受染者发展为无症状的潜伏感染，在各种诱因激活下，再活化复发而出现临床症状。最常见的临床表现是皮肤粘膜的单纯疱疹，而最严重的临床表现为单纯疱疹脑炎。

疱疹性龈口炎多由HSV-1型原发感染引起，好发于5岁以下儿童。临床表现发热、咽痛、喉部红肿。紧跟着在口腔和咽部粘膜出现疱疹性和溃疡性损害。复发的HSV-1型感染则主要表现成簇的唇周疱疹，较少有口内损害。单纯疱疹亦可出现在身体其他接触部位的皮肤或粘膜，如好发于医务人员的手指末端背侧皮肤的疱疹，可发展为疱疹性瘭疽。生殖器疱疹主要由HSV-2型引起。妇女的原发感染主要在外阴、阴道及宫颈处出现疱疹。男性的疱疹病变出现在龟头、包皮和阴茎。两性均可伴有发热、不适等全身反应，双侧腹股沟淋巴结常受累肿大。女性还可并发尿路刺激症状和尿潴留。如发生骶神经根炎，则有明显神经疼痛、尿潴留和顽固的便秘。约10%的生殖器疱疹病人可并发非化脓性脑膜脑炎。原发性生殖器疱疹经数周可完全愈合，而复发的病例常因反复发作给病人带来很大痛苦。发作的频率差异较大，一般约1/3的病例每年发作3次，另有1/3的病人发作可超过3次。疱疹性角膜炎亦由HSV-1型引起，据报道是美国致盲的最常见感染原因。其临床表现的特点是有呈树枝状的角膜溃疡，可用荧光素染色清楚的显示出来。如深层角膜基质受累，则常导致视力障碍。

新生儿的单纯疱疹病毒感染可来自先天的宫内感染，更重要的是在围产期婴儿接触母亲含有病毒的生殖道分泌物而受染。约70%为HSV-2型所致。美国报道在新生儿中的发生率为1/3500。此种类型的单纯疱疹病毒感染临床表现极为多样。先天性宫内感染可引起胎儿畸形、智力低下等发育障碍。围产期感染则主要引起新生儿单纯疱疹。后者主要表现为口、眼、皮肤的疱疹性损害，严重者可发展为弥漫性全身性感染和单纯疱疹脑炎。临床约有1/3的患儿缺乏皮肤粘膜病变，使临床诊断有较大的困难。新生儿的单纯疱疹预后因临床不同类型而异，单纯的口、眼、皮肤单纯疱疹一般不引起死亡。如并发脑炎，病死率为15%，再进一步发展为弥漫性全身感染，则病死率可高达60%。

单纯疱疹病毒脑炎为感染的严重临床类型，以HSV-1型引起较多。主要病变为一侧大脑皮质的灶性出血坏死，常见部位为颞叶和额叶。美国报道为散发性灶性脑炎的最常见原因，发病率为1/150000。其发病是单疱病毒沿嗅神经或三叉神经通道上行入颅内造成感染。临床表现为头痛、发热、局部癫痫发作、阵发性意识障碍和语言行为异常，亦可有大脑受损部位相应的特殊症状。脑脊液细胞数增多，以单核细胞为主，蛋白轻度升高，糖基本正常。但上述临床表现及脑脊液改变均为非特异性，故确诊依靠脑活检组织的病理及病原检查。脑部CT扫描显示有灶性坏死灶亦有一定诊断价值。鉴别诊断的最大难点为其他病原亦可引起类似的临床表现。单纯疱疹病毒脑炎的病死率较高，即使给予抗病毒治疗，病死率亦可达30%。存活者亦常有程度不等的神经损害后遗症。

临床有免疫抑制或损伤的病人，如接受同种异体移植物的患者，使用免疫抑制剂的患者，以及接受放疗或化疗的肿瘤患者，如出现单纯疱疹病毒感染，多为原有潜伏感染的复发。临床症状一般较重，病程亦较免疫正常者长。且常表现易于侵犯内脏器官，引起单纯疱疹肝炎、肺炎、食管炎和结肠炎。皮肤粘膜常伴有弥漫性疱疹性损害，如广泛的口周、面部及四肢的疱疹和溃疡，预后较严重。

【诊断】

复发性单纯疱疹具有典型的成簇小水疱，常因受凉、疲劳、发热等促发因素引起，好发于口周，

一般诊断较易。新生儿及临床有免疫抑制的病人的单纯疱疹病毒感染，临床表现极为多样化，且可发展为全身弥漫性感染和单纯疱疹脑炎，特别是部分病例可无皮肤疱疹，诊断有较大困难。

对疑难病例除流行病学历史有一定帮助外，实验室检查为必要的诊断依据。采集皮肤粘膜病变处刮片或活检材料，涂片查多核巨细胞及核内包涵体，可初步判定为疱疹病毒类感染，但临床应排除水痘及带状疱疹病毒感染。组织培养分离鉴定病毒为确诊的主要方法。血清学诊断则检测特异性 IgM 抗体或双份血清抗体效价递增 4 倍以上，均具有诊断价值。

【治疗】

对 HSV-1 型或 HSV-2 型感染均推荐给予抗病毒治疗。可根据临床不同的类型和病情、选用不同的药物和给药方法。

对病情较严重，特别是弥漫性感染、脑炎或有免疫抑制受损的患者，应采用全身静脉给药。常用者为阿昔洛韦（acyclovir，ACV)，该药能抑制单疱病毒的 DNA 合成，为治疗全身性感染最强的首选药物。静脉注射每日 5～15mg/kg，分 3～4 次给药，疗程约 2 周。口服为每次 200mg，每日 5 次，疗程 10 日。严重的生殖器单纯疱疹，特别是并发尿潴留或其他并发症者，亦可采用阿昔洛韦，每日 5mg/kg，每 8 小时给药，疗程 5～7 日。静脉滴注无环鸟苷速度不能过快，尤其是有脱水的病人，应防止其在肾小管结晶析出。无环鸟苷虽有确切的抑制病毒和缓解症状的效果，但对防止潜伏感染复发无效。阿糖腺苷（adenine arabinoside，Ara-A）亦可用于治疗新生儿单纯疱疹和单疱脑炎。剂量为每日 15mg/kg，疗程 10 日，国外报道可有效降低病死率。但该药不易溶解、毒副作用较大，疗效不及无环鸟苷，故应用受到限制。

眼部及皮肤的疱疹一般给予局部应用抗病毒药物。常用的有 0.1%疱疹净眼液和 0.5%疱疹净眼膏（主要含 5-碘-2-脱氧嘧啶核苷)，用于治疗单纯疱疹性角膜结膜炎有确切的疗效。3%的阿昔洛韦软膏可用于眼及生殖器疱疹，可减轻症状和加快愈合。但临床观察对预防复发亦无效果。此外亦有应用干扰素和膦甲酸钠治疗单纯疱疹的报道，但疗效尚不肯定，有待进一步进行评价。

【预防】

在 90 年代中期，已有 HSV-1 和 HSV-2 的实验性疫苗进行临床试验，但迄今尚无获准应用的单纯疱疹疫苗。鉴于单纯疱疹病毒具有可能的潜在致癌倾向，故已开始研制纯化的单纯疱疹包膜糖蛋白疫苗来克服这一问题。对器官移植和骨髓移植受者给以阿昔洛韦以预防 HSV 潜伏感染的复发，也已在临床进行试验。

（雷秉钧）

参考文献

1. Aurelius E. Herpes simplex encephalitis. Scand J Infect Dis. 1993, Suppl 89:14
2. Elisabeth PS. Evaluation of PCR for diagnosis of HVSE. J Clin Micro, 1993, 31:146
3. Middlebrooks M, Whitley RJ. Herpes simpex virus infection. In: Wyngarrden JB, Smith LH, Bennett JC. Cecil Text Book of Medicine. 19th Ed, Philadelphia: Saunders, 1992. 1831

三、巨细胞病毒感染

巨细胞病毒感染（cytomegalovirus infection）是由人巨细胞病毒引起的一种全身性感染性疾病。因病变的特点是受染细胞明显肿大，在细胞核内和浆内形成包涵体，故又名巨细胞包涵体病（cytomegalic inclusion disease，CID)。本病临床表现极为多样，从无症状的隐性感染，到致死性的多系统损害不等。由于受感染的对象、时间及宿主的免疫状态不同，而表现为临床不同的类型。巨细胞病毒感染在世界范围有逐渐增多趋势，并与儿童先天性畸形和多种癌症的发生有重要的相关关系。

【病原学】

巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）属疱疹病毒科。其结构与其他疱疹病毒相似，亦有一个 162 个壳粒组成的立体对称 20 面体核衣壳，内有双股 DNA，外有一层脂蛋白膜。但巨细胞病毒的宿主细胞范围狭窄，仅限于在人胚肺或人肺成纤维细胞上培养，才能很好生长繁殖。生长速度亦十分缓慢，约需 1 周才可见有细胞病变，长者需达 1 月才能生长良好。在人体内巨细胞病毒主要在内皮细胞和纤维母细胞中复制，并具有疱疹病毒科病毒的共同特点。在免疫正常的宿主，亦可形成静止状态的潜伏感染。亦可在一定诱因的激活下，出现潜伏感染的复发。病毒对消毒剂及物理消毒方法均极敏感，仅在低温下较稳定。在人体多种组织和器官中可发现巨细胞病毒，并可从尿、唾液、血、精液、乳汁、宫颈分泌物和大便中排泌和分离出来。巨细胞病毒虽可分为若干血清型，但引起的临床症状并无明显差异。

【流行病学】

病人和隐性感染者是巨细胞病毒感染的唯一传染源。通过各种体液及分泌物间歇向外界排出病毒。主要的传播方式是密切接触，其次为呼吸道传播。CMV 亦可通过性接触传播。巨细胞病毒感染呈世界性分布，人群普遍易感。感染没有季节性，但与社会经济发展程度密切相关。在经济不发达的贫穷落后地区，多数感染发生在婴幼儿时期，特别是受感染的母亲直接传染婴儿。随着社会经济的发展和卫生状况的改善，CMV 感染的高峰年龄亦相应推迟。可出现在儿童期、青少年期或成人期。在一般人群中调查发现，60%～90%的成人可测得 CMV 的抗体。多数发展中国家，感染仍多在 2 岁内发生。先天性宫内感染为婴儿巨细胞病毒感染的重要途径之一，多由孕妇潜伏的 CMV 感染复发，病毒经血循环通过胎盘直接感染胎儿。新生儿 CMV 感染则多在出生时接触母亲含有病毒的生殖道分泌物，或在生后哺乳等密切与母亲接触过程中受染。亦有报道未感染 CMV 的孕妇，在做照料儿童的工作中，被已感染 CMV 的儿童传染的病例。

巨细胞病毒虽经直接接触传播，人群亦普遍易感，但一般不易造成流行。除 2 岁以下婴幼儿外，亦特别易感染防御系统有损害的宿主，而成为医院内感染的病原之一。CMV 可通过输血和接受器官移植而受染。由于在人群中存在较多的潜伏感染，估计每输入 1 单位全血，感染 CMV 的可能性为 5%。因此，在给早产儿或有免疫损伤的患者输血时，应特别强调检查抗 CMV 阴性。感染 CMV 后多数人可产生抗体，但仍会发展成长期带毒或潜伏感染。

【发病机制和病理解剖】

巨细胞病毒侵入人体后，经血循环到达和侵犯体内的器官组织，由细胞经吞饮方式进入细胞内。受染细胞的体积明显肿大，直径可达 20nm 以上，并在核内形成巨大的嗜酸性包涵体，直径约 10～15nm，包涵体周围有一未染色的晕环，形成状如猫头鹰眼样的特殊形态。巨细胞病毒最常见的侵犯部位是腺体和腔道的上皮细胞，其次为脑、肾、肺、肝等重要内脏器官。受染的细胞可不断排泌复制的病毒，直接感染邻近的细胞，或经腺体和腔道随分泌物排出体外，经接触而感染其他健康人。细胞肿大后最终发生溶解坏死，有较多单核细胞浸润，同时亦可见中性多核白血球及巨噬细胞。当先天性或婴儿期受感染时，脑部的细胞的损害可导致脑发育障碍和严重后遗症。除巨细胞病毒直接的细胞毒作用外，由 CMV 诱发的免疫病理损伤，在造成组织细胞病变上亦有一定作用。

虽然在健康状态良好的潜伏感染者血中很难发现病毒，流行病学已充分证实其在携带和传播 CMV 感染上的重要作用。CMV 感染细胞后可引起细胞形态转化上的变化，这些变化可能与细胞恶变有直接关系。此外，有研究提示 CMV 感染可促进动脉粥样硬化的发生，推测与病毒直接感染动脉内皮细胞造成的损伤有关。

【临床表现】

正常免疫状态的人感染巨细胞病毒，常表现为一种原发的自限性感染过程。临床显示为单核细胞增多症样的症候群。具有发热、脾大、轻度肝功异常，血常规发现淋巴细胞增多，出现不典型的异常淋巴细胞。可同时伴有皮疹和咽炎，偶有出现血小板减少和溶血的病例。更多的受染者无临床症状，成为隐性感染的过程。在免疫功能低下或受抑制的病人，如接受同种异体移植物的患者，则可形成弥散性的全身感染。临床表现为间质性肺炎、肝炎、脑炎、视网膜炎等，亦称为弥漫性巨细胞包涵体病。由巨细胞病毒引起的间质性肺炎，已成为骨髓移植患者死亡的重要原因。此种病例的 CMV 感染，既可直接来自输血或移植物，亦可为原有潜伏感染的活化。

国外报道，巨细胞病毒感染在同性恋和艾滋病患者中极为普遍。并且，CMV 与 HIV 间可能存在交互的促进作用，特别是艾滋病患者的细胞免疫功能严重受损，为作为机会性感染的 CMV 提供了良好机会。CMV 感染后可明显加重艾滋病患者的症状，并可能成为导致患者死亡的原因。

巨细胞病毒的先天性感染在美国报道约占新生儿的 1%。除致死性的弥漫性巨细胞包涵体病外，多数婴儿在出生时亦可显示正常，并能很好存活。但部分婴儿逐渐显示症状，表现有颅内钙化、肝脾长大、视网膜脉络膜炎、血小板减少性紫癜、溶血、皮疹等多种临床症状。围产期感染的婴儿，亦可在开始没有症状，但逐渐发展为 CMV 所致的间质性肺炎或肝炎。早产儿在接受输血时，因缺少由母体被动获得的 CMV 抗体，如输入 CMV 阳性血，特别易于感染，后果亦很严重。

【诊断和鉴别诊断】

巨细胞病毒感染在多数情况下为无症状的亚临床感染或隐性感染，少数有症状者亦多为非特异性临床表现。故诊断主要依靠正确的实验室检查。将临床标本直接接种于组织培养中分离 CMV 为确诊

的主要方法。标本要求尽可能新鲜或迅速冰冻保存，一般需培养数周时间。常采用的细胞为成纤维细胞，病毒鉴定可用单克隆抗体和标记的抗球蛋白制剂。如对培养物先进行浓集，可增加检出率。通过 CMV DNA 亚基因克隆片段进行分子杂交检测，或采用 PCR 法扩增 CMV 特异的基因片段后再进行检测，亦可作早期快速特异的诊断。

巨细胞病毒感染的血清学诊断方法包括补体结合试验、免疫荧光和酶联免疫吸附试验。一般如发现血清学阳转或两次检测抗体效价有 4 倍以上增加，或者抗 CMV IgM 型抗体阳性，均提示有新近 CMV 感染。

巨细胞病毒感染的临床表现与其他疱疹病毒类感染极易混淆，特别是 EB 病毒引起的传染性单核细胞增多症，临床上难于区别。CMV 感染一般年龄偏小，发热不明显，很少有浅表淋巴结长大。血清嗜异性凝集反应阴性有重要的鉴别价值。单纯疱疹病毒亦常引起新生儿围产期感染，临床亦表现有发热及多器官受累。但多数病例有特征性的皮疹及水疱表现有助鉴别。此外，先天性的弓形体、风疹、梅毒等感染均可导致胎儿宫内发育停滞、肝脾长大、紫癜、血小板减少和溶血，亦可引起眼部损害。这些临床极易混淆的感染的确定，对进一步的治疗十分必要。鉴别的要点是实验室的病毒分离培养和血清学检查，各种病原的特异的 IgM 型抗体检测，被认为有重要的诊断参考价值。

【治疗】

迄今尚无对巨细胞病毒感染的特效治疗药物。对抗病毒药物、转移因子、抗血清及肾上腺皮质激素的初步应用结果显示，虽有暂时的抑制病毒或缓解临床症状的效果，但对整个临床过程和预后，未发现有明显改善和变化。因此，尚需要进一步的临床观察，以确定上述各种治疗方法的确切疗效。新近国外报道，对接受肾移植的患者，应用干扰素治疗后，能明显减少潜伏感染的复发和病毒排泌，临床症状亦有显著改善。亦有采用免疫抑制剂撤停以有利于接受器官移植者控制 CMV 感染。抗病毒药物中的二羟基丙氧甲基鸟嘌呤（更昔洛韦 ganciclovir, DHPG）用于治疗有免疫损伤的严重 CMV 感染，已显示初步疗效。特别是对 CMV 引起的视网膜炎、结肠炎，疗效优于肺炎患者。膦甲酸盐（foscarnet）亦有抑制 CMV DNA 多聚酶的作用，可以用作 DHPG 的代用品治疗巨细胞病毒引起的视网膜炎。亦有用 DHPG 与齐多夫定（AZT）联合，治疗有 CMV 感染的艾滋病病人，但疗效尚有待进一步观察。

【预后】

多数的巨细胞病毒感染为自限性临床过程，一般没有后遗症，亦极少直接引起死亡。预后的决定因素是患者的免疫状态，有免疫损伤的患者，再感染 CMV 后，易于扩散，预后较差。如艾滋病患者、恶性肿瘤的患者、接受器官移植的患者，常因进行性发展的间质性肺炎、弥漫性巨细胞包涵体病导致死亡。婴儿的先天性巨细胞病毒感染虽出生时可无症状，但在学龄阶段，约有 20% 左右可出现不同程度的神经功能障碍。

【预防】

巨细胞病毒减毒活疫苗已在英、美、法等国研制。初步试验给予志愿者和接受同种异体移植的病人，显示有一定的保护效果，并能在接种者测得相应的抗体。但减毒的标准和疫苗的潜在致癌作用，尚有待进一步解决。有关亚单位多肽疫苗，国外已开始研制。

对血清检测 CMV 阴性的易感高危人群，如早产儿、接受器官移植者，应采用 CMV 阴性的血和供体器官以避免感染。亦可给骨髓移植的受者使用预防性的无环鸟苷，或 CMV 特异免疫球蛋白单用与合用 DHPG 预防 CMV 感染，初步显示能减少感染的危险和提高受者的存活率。

（雷秉钧）

参考文献

1. Balfour HH. Management of CMV disease with antiviral drugs. Rev Infect Dis, 1990, 12 (suppl7):849
2. Lang DJ. Cytomegalovirus Infection. In: Cecil Text Book of Medicine. 19th Ed, Philadelphia: Saunders 1992, 1835
3. Xu W, Sundqvist VA, Brytting M, et al. Diagnosis of CMV infections using PCR. virus isolation and serology. Scand J Infect Dis, 1993, 25:311

四、传染性单核细胞增多症(EB 病毒感染)

传染性单核细胞增多症（infectious mononucleosis）是一种急性的单核-巨噬细胞系统增生性疾病，病程常具自限性，预后良好。本病的主要临床特点为发热、淋巴结肿大、咽痛、周围血液中单核细胞显著增多，并出现异常淋巴细胞，嗜异性凝集试验阳性，血清中可测得抗 EB 病毒的抗体等。

在青年与成年发生的 EB 病毒原发性感染者，

约有半数表现为传染性单核细胞增多症，近年来研究表明，非洲儿童的 Burkittis 淋巴瘤（BL）和鼻咽癌仅发生于曾感染过 EB 病毒的患者，且在 BL 和鼻咽癌的肿瘤细胞中均带有 EB 病毒的 DNA 以及病毒决定的核抗原，故认为 EB 病毒可能是 BL 和鼻咽癌的重要致病因素。本文主要介绍传染性单核细胞增多症。

【病因学】

EB 病毒是 1963 年由 Epstein-Barr 等改进组织培养技术，用电镜观察法首先从非洲儿童恶性淋巴瘤体外培养的淋巴瘤细胞系中发现的一种新的人类疱疹病毒，电镜下 EB 病毒的形态结构与疱疹病毒组的其他病毒相似，但抗原性不同。EB 病毒为 DNA 病毒，完整的病毒颗粒由类核（nucleoid）、膜壳（capsid）、壳微粒（capsomeres）、包膜（envelope）所组成。类核含有病毒 DNA；膜壳是二十面体立体对称外形，由管状蛋白亚单位组成；包膜从宿主细胞膜衍生而来。

EB 病毒对生长要求极为特殊，仅在非洲淋巴瘤细胞、传染性单核细胞增多症患者血液、白血病细胞和健康人脑细胞等培养中繁殖，因此病毒分离较困难。但 EB 病毒能使抗体阴性者血淋巴细胞或胎儿淋巴器官的淋巴细胞转化为母细胞系，其中含有病毒颗粒，故脐血淋巴转化试验可用以检查 EB 病毒。此外，应用细胞 DNA 和 H 标记的病毒 DNA 杂交试验或以细胞的 DNA 和 EB 病毒的 eRNA 杂交试验，可以发现 EB 病毒基因能整合于宿主细胞的基因组内。当用缺乏精氨酸的培养液或培养液内加溴脱氧尿核苷或碘脱氧尿核苷时，可增大病毒基因的表达幅度。

EB 病毒有 6 种抗原成分，如膜壳抗原（viral capsid antigen，VCA）、膜抗原（MA）和早期抗原（EA，可再分为弥散成分 D 和局限成分 R），补体结合抗原（即可溶性抗原 S）、EB 病毒核抗原（EBV nuclear antigen，EBNA）、淋巴细胞检查的膜抗原（lymphocyte detected membrance antigen，LYDMA），前 5 种均能产生各自相应的抗体；LYDMA 则尚未测出相应的抗体，但已知它不是 EB 病毒的膜抗原，且必须借杀伤 T 淋巴细胞参加细胞毒反应来检定。

【流行病学】

传染性单核细胞增多症相当常见，世界各地均有发生，通常呈散发性，一年四季均可发病，在青年学生中则以晚秋至初冬发病较多。但在幼儿机构、学校、部队或其他团体中有时易有较大规模的流行。1956 年上海曾有本病的流行。

（一）传染源

病毒携带者和病人是本病的传染源，人感染 EB 病毒后可能长期携带病毒。病毒在口咽部上皮细胞包括唾腺的上皮细胞内繁殖并释放病毒粒子，进入唾液内，排病毒时间可持续数周至数月。接受免疫抑制剂者的排毒率更高，可高达 50%。

（二）传播途径

主要经口密切接触而传播，飞沫传播虽有可能性，但并不重要。偶可经输血传播，曾观察到心脏术后发生单核细胞增多症，患者在大量输血前并无 EB 病毒抗体而输血后才出现。关于宫内传播的意见尚不一致。

（三）易感人群

早年认为本病多见于儿童及少年，但近年来发现 16～30 岁的青年患者占相当大的比例，35 岁以上者则少见。6 岁以下幼儿大多呈不显性感染，或表现为轻症咽炎或上呼吸道炎，体内出现 EB 病毒抗体，但无嗜异性抗体。15 岁以上青少年感染后一部分出现典型症状（临床病例与不显性感染病例的比为 1:2～4），体内常同时有 EB 病毒抗体和嗜异性抗体形成。男女之比为 3:2，20 岁以下组则以女性略多。

一次得病后可获得较持久的免疫力，第二次发病不常见。但 EB 病毒和其他疱疹病毒一样，在原发感染后通常继以潜伏性感染（或带病毒状态），病毒可在单核-巨噬细胞系统如扁桃体等内繁殖；因此，是否会因人体抵抗力减低或其他疾病而引起再感染（不一定表现为本病的典型症状），值得进一步研究。

【发病机制与病理解剖】

EB 病毒是一种嗜淋巴性的人疱疹病毒，进入口腔后可能先在咽部的淋巴组织内增殖，继而侵入血液循环中产生病毒血症，并进一步累及淋巴系统的各组织和脏器。EB 病毒只感染 B 淋巴细胞（因 B 淋巴细胞有 EB 病毒受体，此与其表面 C_3 受体密切相关），导致 B 细胞抗原性改变，继而引起 T 淋巴细胞防御性反应，形成细胞毒性效应细胞而直接破坏携带 EB 病毒基因组的 B 细胞。也有人认为 EB 病毒在人 B 淋巴细胞中，使一部分 B 细胞进入产病毒周期。首先合成的抗原是 LYDMA 和 EBNA，然后是 EMA 和 EA。合成 EA 时，细胞 DNA、RNA 和蛋白合成明显抑制。接着合成病毒的 DNA、VCA 和 LMA，以组合成为具有感染性的完整病毒颗粒而释放出，此时细胞亦随之发生溶解

和死亡。这后一过程称之为产病毒性感染，或称增殖性感染。

因本病多具自限性病程，很少引起死亡，故对其病理变化了解较少。根据少数死亡病例的尸解结果，发现单核-巨噬细胞系统乃主要病变所在，其病理的特征是淋巴组织的良性增生。肝活检示间质性肝炎改变，肝窦及汇管区有淋巴细胞浸润，枯否细胞增生、肝细胞改变很轻，但也有发现肝内有局限性病灶和坏死者。脾脏肿大，质软，滤泡不易辨清，脾窦及脾髓内均为变形性淋巴细胞所充塞。淋巴结肿大，但并不化脓，有淋巴细胞及单核-巨噬细胞高度增生；以胸腺依赖副皮质区的T细胞增生最为显著，而胸腺非依赖区的B细胞增生则不著（要注意与恶性淋巴瘤区别）。骨髓中一般仅有少许肉芽肿及少量淋巴细胞浸润，因此仍能维持正常造血功能。鼻咽部的淋巴组织增生亦常见。

组织病理学改变也可见于全身各脏器，主要为血管周围正常和异常淋巴细胞集结，心肌、肾、肾上腺、肺、皮肤、中枢神经系统等处均可有多形性淋巴细胞浸润及局限性病灶。神经系统被严重波及时则脑膜充血、水肿，并有大量淋巴细胞浸润。

【临床表现】

潜伏期5～15天，一般为9～11天。起病急缓不一，约40%有前驱症状，如全身不适、头痛、头昏、畏寒、鼻塞、恶心、呕吐、食欲不振及稀便等。本病的热程长短悬殊，其伴随症状很多样化，各次流行可迥不相同，各有其特点，较典型而常见的症状为发热、咽痛、淋巴结肿大等。

（一）发热

除轻型的病例外，患者均有发热，部分伴畏寒、寒战、体温自38.5～40℃不等，热型不定，可呈弛张、不规则或稽留，某些系列的稽留热型可占1/4～1/5。热程自数日至数周，但也有长达2～4月者。热渐退或骤退，多伴有出汗。病程早期可有相对缓脉。

（二）淋巴结肿大

有明显淋巴结肿大者约占70%，大小自0.5～4cm不等，中等硬度、分散，无明显压痛或有轻压痛，不化脓，双侧不对称等为其特点。以颈淋巴结的肿大较著，颈外侧淋巴结尤然，其他如耳后、颌下、肘上部、腋下、枕部、腹股沟等淋巴结均可略肿，胸廓、纵隔及肠系膜淋巴结也有肿大，后者可致腹痛及按压痛。肿大淋巴结的消退徐缓，可于急性症状消退后持续数周以至数月。

（三）咽痛

显著咽痛者约占半数，但大多数病例的咽部仅呈充血，少数患者的咽部粘膜有溃疡及伪膜形成。悬雍垂和扁桃体充血、水肿、软腭及咽弓处可有出血点或红色斑点。齿龈也可肿胀或有溃疡。喉和气管的水肿及阻塞少见。

（四）肝、脾肿大

约10%病例有肝肿大，但肝功能异常者可多达2/3的病例。仅<5%的病例出现黄疸（某些流行中的黄疸病例可高达15%），和见于病毒性肝炎者相同；约50%～75%病例有脾肿大，大多在肋缘下2～3cm，偶可发生脾破裂。

（五）皮疹

约3%～10%病例出现皮疹，其形态可呈多形性，有斑丘疹、猩红热样皮疹、结节红斑、荨麻疹等，偶呈出血性。多见于躯干部，较少波及肢体，常在起病的1～2周内出现，持续3～7天消退，不留痕迹、亦未见脱屑。软腭瘀斑可先于或伴同皮疹出现。

其他症状尚有眼结膜充血、紫绀、鼻衄等。

本病的病程自数日至6个月不等，但多数为1～3周。偶有复发，复发时病程较短，病情也较轻。少数病例的病程可迁延数月甚至数年之久，称之为慢性活动性EB病毒感染。

【实验室检查】

（一）周围血象

白细胞总数高低不一，多数在正常范围内或稍增多，但最高也可达（30～50）$\times 10^9$/L（30000～5000/mm^3）；部分病例的白细胞的早期可降低，以后逐渐升高至10×10^9/L左右（10000/mm^3）。

血象中出现各种单核细胞增多（合计可占50%以上），为本病特征之一，其中部分为普通淋巴细胞和普通单核细胞；部分为异常淋巴细胞，后者比普通淋巴细胞大而近似普通单核细胞。2/3以上病例血象中性粒细胞轻度减少。

异常淋巴细胞可分为三型：①第一型：细胞大小中等，边缘不整齐；核偏心，卵圆、肾形或分叶状、染色质呈斑点样排列；胞质呈细致的海绵样，嗜碱性深蓝色并含空泡，有嗜阿尼林蓝细颗粒（也有报告为无颗粒者）。②第二型：细胞较第一型为大，核染色质疏松，核形态不规则，胞质不均匀，嗜碱性弱而无空泡，因此很像普通单核细胞。③第三型：与第一型细胞相似，但较大、核形态较幼稚，具有1～2个或更多的核小体，染色质呈网状结构；胞质嗜碱性强，有多数空泡，需与原淋巴细胞区别。临床上所见以第一型和第二型为多。

异常淋巴细胞的百分比在本病中可达10%～30%，在10%以上或绝对值在1×10^9/L（1000/mm^3）以上时具有重要意义。异常淋巴细胞一般自病起数日内即可出现，但大多于病程第1周末方趋明显，1～2月后逐渐减少。该细胞也可出现于病毒性肝炎、病毒性肺炎、流行性出血热、水痘、流行性腮腺炎、弓形虫病、药物反应、风疹等疾病的病程中，但其百分比远低于10%（一般在5%以下）。异常淋巴细胞可能起源于T细胞。

嗜酸粒细胞在整个病程中并不消失，在恢复期且常见增多。

血小板计数常见减少，约半数病例的血小板计数在140×10^9/L（140000/mm^3）以下；也可引起紫癜，但并不多见。血小板减少可能与病毒直接作用，产生病毒-血小板复合物的抗体或免疫复合物损伤血小板有关。

（二）骨髓象

缺乏诊断意义，但可除外其他疾病如血液病等。骨髓可呈中性粒细胞核左移，嗜酸粒细胞每见增多，有时有网状细胞增生，也可找到异常淋巴细胞，但可能系周围血液稀释所致。在骨髓中偶可发现肉芽肿病变。

（三）嗜异性凝集试验

由Paul和Bunnell二人最先提出，其原理是病人血清中常含有属于免疫球蛋白M（IgM）的嗜异性抗体（heterophilic antibody），可和绵羊红细胞或马红细胞凝集。这一试验在疾病早期即呈阳性，第1周的阳性率约为40%，第2周及第3周各可达60%及80%以上，恢复期内迅速下降；其在体内的持续时期平均可达2～5月。较晚出现嗜异性抗体者常常恢复较慢。少数病例（约10%）的嗜异性凝集试验始终阴性，这些患者大多属轻型，尤以儿童患者为多（其EB病毒抗体测定均属阳性）。

正常人、血清病患者以及少数患淋巴网状细胞瘤、单核细胞白血病、结核病等的病例，其嗜异性凝集试验也可呈阳性结果（除血清病外其滴定效价均较低），但可用豚鼠肾和牛红细胞吸附试验加以鉴别（表10-2-1）。正常人和上述各患者（血清病患者除外）的血中嗜异性抗体可被豚鼠肾完全吸收或被牛红细胞部分吸收，本病患者的血中嗜异性抗体可被豚鼠肾部分吸收和被牛红细胞完全吸收，而血清病患者的血中抗体则可被两者中任何一种所完全吸收。上述吸收试验提示各种嗜异性抗体之间存在着本质上的差别。

表10-2-1 嗜异性抗体的鉴别吸收试验

各种嗜异性抗体	吸收前	吸收后	
		豚鼠肾	牛红细胞
传染性单核细胞增多症血清	++++	+++	0
正常人或其他疾病患者血清	+	0	+
血清病患者血清	+++	0	0

嗜异性凝集试验的方法简便，适用于临床上常规应用。一般认为经豚鼠肾吸收后的滴定效价在1:64以上者具诊断价值。若逐周多次测定而效价上升数倍以上者，则其意义更大。采用马红细胞代替绵羊红细胞，和用番木瓜蛋白酶处理的绵羊红细胞代替豚鼠肾来吸收血清，可提高嗜异性凝集试验的敏感性和特异性。近年来采用的玻片凝集法，用马红细胞代替绵羊红细胞，出结果较试管法为快，也较灵敏。

（四）EB病毒抗体测定

人体受EB病毒感染后，可以产生膜壳抗体、抗膜抗体、早期抗体、EB核抗体、补体结合抗体及中和抗体等，各种抗体出现的时间和意义详见表10-2-2。

IgG型膜壳抗体在病程早期即见升高，且长期存在，而效价的动态改变则不明显，因此这一测定虽有助于流行病学调查，但在临床上的应用价值尚不及嗜异性凝集试验。一般而言，滴定效价在1:160以上时提示新近感染。这一抗体和嗜异性抗体间无平行关系，其效价与病情和血象间亦无明确联系。如能测定特异性IgM型膜壳抗体，则更有利于诊断，IgM型抗体在病程早期出现，但一般仅持续4～8周，故其出现表明近期感染或疾病持续活动，应用于嗜异性凝集试验阴性的患者尤具诊断价值。

约有70%传染性单核细胞增多症患者可出现短暂的“早期抗体”，几乎均为anti-D部分，出现者的病情较重。

（五）EB病毒的检出

自传染性单核细胞增多症患者的口咽冲洗液或血液淋巴细胞中可培养到EB病毒，但不能列为常规工作。因在健康人和本病无关的其他疾病患者中亦可检出病毒，故EB病毒培养很少应用于临床诊断。

（六）其他

应用牛红细胞溶血试验以测定血清中溶血素的效价，滴定效价在1:400以上时对诊断本病有相当

表 10-2-2 各种 EB 病毒抗体的出现时间及其评价

抗 体	出现时间	阳性率	持续时间	评 价
膜壳抗体（VCA）				
IgM 型	出现临床症状时	100	4～8 周	灵敏性和特异性高，但操作困难
IgG 型	同上	100	终身	滴度较高可终身存在，宜作为流行病学调查
早期抗体（EA）				
anti-D	发病后 3～4 周达高峰	70	3～6 月	与病情严重度有关，在鼻咽癌患者中亦可测到
anti-R	发病后 2 周～数月	低	2 月至＞3 年	见于 Burkitt 淋巴瘤患者
EB 核抗体（EBNA）	发病后 3～4 周	100	终身	较迟出现，有助于嗜异性抗体阴性病例的诊断
补体结合抗体（CF/S）	发病后 3～4 周	100	终身	同上
中和抗体（S）	发病后 3～4 周	100	终身	技术上难度高

价值。在本病急性期尚可测得自身抗体（如抗 i 抗体），抗原 i 仅存于胎儿红细胞，胎儿出生后即被抗原 I 所替代，成人红细胞很少还有此抗原。本病患者中约 70%的血清含抗 i 冷凝集素，一般在 6 周左右消失，抗 i 冷凝集素效价高时可导致自身溶血性贫血，大多数患者可出现类风湿因子和抗核抗体。

血清谷丙转氨酶值大多异常，一般于病程第 1 周即见升高，第 2 周达高峰，而于 5 周内下降至正常范围。有神经系统症状者可有脑脊液改变，压力增高，细胞数增多，以淋巴细胞为主，也可出现异常淋巴细胞；蛋白质略增高而糖正常，偶或可见蛋白质很高而细胞数不增加。脑脊液也可测得 EB 病毒抗体，但效价通常不高（1:5～1:10）。

【诊断与鉴别诊断】

散发病例易被忽视，诊断以临床症状、典型血象以及阳性嗜异性凝集试验为主要依据，而尤以后二者较为重要，当出现流行时，流行病学资料有重大参考价值。有条件的实验室可作 EB 病毒抗体检测，辅助诊断。

在开展血清学检查有困难时，根据血象结合临床也可作出诊断。临床表现虽以高热、咽峡炎、颈淋巴结肿大等比较常见，但并非必有。血清谷丙转氨酶在病程中大多升高，即使无黄疸亦然。典型血象及嗜异性凝集试验在病程第二日即有改变或呈阳性，但显著变化一般发生于第 1～2 周间，嗜异性凝集试验甚或在数月后始升达有意义的水平，故必须强调多次重复检查的重要性，1～2 次阴性结果不能否定诊断。

本病的某些临床表现与巨细胞病毒所致的单核细胞增多症、甲型病毒性肝炎、溶血性链球菌所致的渗出性扁桃体炎颇为相似，应注意鉴别（表 10-2-3）。巨细胞病毒感染虽也可有发热、典型血象变化、肝功能异常、脾肿大等，但很少出现咽痛和淋巴结肿大，嗜异性凝集试验也呈阴性，一般鉴别并不困难。但 6 岁以下幼儿的传染性单核细胞增多症，嗜异性凝集试验每多阴性，与巨细胞病毒感染较难鉴别，确诊有赖于病毒分离及特异性抗体测定。本病并发黄疸时易和病毒性肝炎混淆，后者虽也有淋巴细胞增多，但仅属短暂性（每于病程早期发热时出现），其周围血液中异常淋巴细胞的百分比也远较本病为低，且嗜异性凝集试验及 EB 病毒抗体测定均呈阴性。人类免疫缺陷病毒（HIV）感染有时其经过可相似于嗜异性凝集试验阴性或低滴度阳性的传染性单核细胞增多症，在某些病例中 HIV 感染甚至可出现典型的传染性单核细胞增多症的表现，须凭 HIV 抗原与特异性核苷酸序列的检测加以鉴别。

此外，本病需要与风疹、流行性感冒、伤寒、布氏杆菌病、斑疹伤寒、淋巴结结核、猩红热、病毒性脑膜脑炎、淋巴细胞性白血病、传染性淋巴细胞增多症、白喉及大叶性肺炎等鉴别，依据咽拭、血培养、病毒分离、血常规、骨髓检查、X 线胸部摄片及各种血清免疫试验等，一般不难作出诊断。

【并发症】

（一）神经系统

神经系统被波及时可表现为急性浆液性脑膜炎、脑膜脑炎、脊神经根炎、脑干脑炎、周围神经病变（急性传染性多发性神经炎）等，其发生率约 1%左右，通常发生于起病后 1～3 周；临床上可出现头痛、视力模糊、眩晕、失眠、嗜睡、惊厥、昏迷、偏瘫、脑神经瘫痪、脑膜刺激征等。偶可出现急性小脑综合征、横贯性脊髓炎，患者有语言不清，眼球震颤、步态蹒跚、共济失调、截瘫等表

表 10-2-3 传染性单核细胞增多症与其他疾病的鉴别

	传染性单核细胞增多症	巨细胞病毒单核细胞增多症	甲型病毒性肝炎	链球菌所致渗出性扁桃体炎
好发年龄	15～35 岁	多数＞25 岁	15～25 岁	5～20 岁
发热	显著，有时可持续1～2周或更长	＞2～3 周	限于黄疸前期	中～高热，一般在 5 日以内，青霉素效果好
咽痛	显著，白或绿色渗出物，恶臭	一般无	无	常很严重，白色渗出物
淋巴结肿大	颈后，腋下	一般无	小，限于颈部	颌下与颈前淋巴结
脾肿大	50%	＞50%	＜10%	无
肝肿大	约 10%	约 30%	＞80%	无
血象				
白细胞增多	第 2 周出现	第 2 周出现	无	病初即出现，轻度左移
淋巴细胞增多	常见单核细胞占 50%，异常淋巴细胞＞10%	与传染性单核细胞增多症相似	如有增多，仅见于黄疸前期或早期	无
肝功能异常（ALT 升高）	亚临床 95% 临床 5%	亚临床 90%	皆有	无
血清嗜异性抗体（马红细胞吸收试验）	＞90%	无	无	无

现。有神经系统并发症的病情虽较危重，也偶可导致死亡。但大多数患者完全恢复，且很少留有后遗症。

传染性单核细胞增多症偶可因抑制免疫而激活潜在性麻疹病毒的感染，导致亚急性硬化性全脑炎(SSPE)，麻疹抗体效价升高，尸检有 SSPE 的病理特征。

（二）呼吸系统

病程中肺部受累者约占 5%左右（但国内个别报告有高达 80%者），主要为肺门淋巴结肿大和肺部出现斑点状阴影，以两肺中野较多，亦有呈薄纱状、絮片状者；多在 1～4 周内消退，少数患者伴有胸腔积液。患者常诉干咳，抗菌药物治疗无效。病理变化与其他病毒性肺炎相似。

（三）心血管系统

并发心肌炎时心电图示 T 波倒置、低平及 P-R 间期延长，并可致猝死，尸检发现心肌纤维呈严重坏死性炎症性改变。

（四）肾脏

本病可累及肾实质与间质，发生类似肾炎的变化。并发肾炎时可迅速出现水肿，始于眼睑，渐遍及全身；尿中出现蛋白、颗粒管型及细胞管型，尚可引起一过性尿素氮、肌酐增高，但急性肾功能衰竭罕见。肾脏病变一般可逆，预后良好。

（五）腮腺肿大 多见于病程 1 周左右，两侧腮腺肿大，且有中等度压痛，不化脓，约 1 周左右腮肿逐渐消退。

其他并发症尚有胃肠道出血、心包炎、溶血性贫血、溶血性尿毒综合征、粒细胞缺乏症、血小板减少症、播散性血管内凝血、继发感染及脾破裂等，此外不一一例举。

【预后】

本病预后良好，病死率约为 1%～2%，死亡大多由于严重的并发症，如脑干脑炎并发呼吸衰竭、脾破裂（未及时诊断与处理）、胃肠道出血、心肌炎、继发感染等所致。

大多数病人于 2～3 周后完全康复，但淋巴结肿大则可持续较长时间。少数患者可迁延不愈，患者易疲劳，伴低热、淋巴结肿大、脾肿大、低血压、低血糖、低比重尿等，周围血象中有异常淋巴细胞。以上症状可延续数月，甚至数年之久。

本病与一些恶性肿瘤如急性淋巴细胞白血病、淋巴网状细胞瘤、癌症等之间似无肯定联系，其并存只是巧合而已。有人对传染性单粒细胞增多症 2437 例作前瞻性调查，发现死于白血病、淋巴瘤和癌症者作回顾性调查，既往患传染性单核细胞增多症者也与对照组无差别。但也有人指出，血清嗜异性凝集试验阳性的 17073 人中 17 人（男 16、女 1）以后发生淋巴网状细胞瘤，较预期值（男 4、女 2）显著为高。但白血病的发生率并不比预期为高。因此，本病与淋巴网状细胞瘤两者间有无共同致癌因素或因果关系，尚有待进一步探索。

【治疗】

本病治疗为对症性，疾病大多能自愈。急性期

特别并发肝炎时应卧床休息。如发现黄疸，则按病毒性肝炎的处理原则治疗。抗生素与磺胺对本病无效，但在咽部、扁桃体继发细菌感染时可加选用，一般以采用青霉素G为妥，疗程约7～10日。较多系列报告，若给予氨苄西林或羟氨苄西林，约95%患者可出现多形性皮疹，通常在给药后1周或停药后发生，这可能与本病免疫异常有关，故不宜使用，以免发生皮疹，加重病情。甲硝唑（灭滴灵）及氯林可霉素对治疗本病咽峡炎可能有助，提示合并厌氧菌感染的可能，但后者亦可导致皮疹。

肾上腺皮质激素对咽部及喉部有严重病变或水肿者有应用指征，可使炎症迅速消退，及时应用尚可避免气管切开，其剂量如强的松每日60mg，4天后可快速递减剂量直至停药。激素也可用于中枢神经系统并发症、血小板减少性紫癜、自体溶血性贫血、心肌炎、心包炎。一般病例不宜采用，因除症状改善外，激素并不能缩短本病的病程。少数病例有血小板减少伴严重出血倾向，对激素反应不良者可给予免疫球蛋白静脉滴注。

对脾肿大的病例应限制其活动（特别是体育活动），以避免创伤性脾破裂。一旦疑有脾破裂之可能时，应及时确诊，迅速补充血容量、输血和紧急进行脾切除术，常可使患者获救。

阿昔洛韦（acyclovir）及其衍生物在体外试验中有拮抗EB病毒的作用。但此类药不必常规地应用于一般的传染性单核细胞增多症患者，惟有伴口腔毛白斑病（oral hairy leukoplakia）的艾滋病者以及在有充分证据说明是慢性进行性EB病毒感染者可考虑应用此类制剂。但阿昔洛韦并不影响免疫抑制者中与EB病毒相关的淋巴细胞增生性综合征的后果。干扰素的疗效尚不明了。

【预防】

传染性单核细胞增多症尚无有效的预防措施。有主张急性期患者应住院进行呼吸道隔离，其呼吸道分泌物及痰杯宜用漂白粉、氯胺或煮沸消毒；但也有认为隔离病人并无必要。患者恢复后病毒血症可能长达数月，故如为献血员，则至少应在发病后6个月，才能参加献血。

本病免疫疗法尚在探索中，虽然可供应大量生产病毒的细胞系已经建立，但其致癌作用尚未完全解除，故灭活疫苗的制备受到限制。近年来在提纯EB病毒的多肽中取得了进展，这可能排除了致癌作用的威胁，但其免疫活性仍待探讨。

（翁心华）

参考文献

1. 瞿力平，等．检测EB病毒抗体在诊断小儿传染性单核细胞增多症的意义．中华传染病杂志，1991，9（3）：152
2. 田卓民，等．影响传染性单核细胞增多症确诊的若干因素探讨．天津医药，1988，4：198
3. Kieff ED. Infectious Mononucleosis（Epstein-Barr Virus infection）. In：Cecil Textbook of Medicine. 19th ed, Philadelphia：Saunders，1992，1838～1840
4. Niedobile KG. Epstein-Barr virus persistence and virus associated tumor. The Lancet，1994，343（8893），333

第二节 病毒性肝炎

病毒性肝炎（viral hepatitis）是由多种肝炎病毒引起的，以肝脏炎症和坏死病变为主的一组传染病。主要通过粪-口、血液或体液而传播。临床上以疲乏、食欲减退、肝肿大、肝功能异常为主要表现，部分病例出现黄疸，无症状感染常见。按病原分类，目前已发现的病毒性肝炎共有5型，其中甲型和戊型主要表现为急性肝炎，乙、丙、丁型主要表现为慢性肝炎，并可发展为肝硬化和肝细胞癌。此外，最近还发现第6型肝炎病毒，暂定名为庚型肝炎病毒。

【病原学】

6型肝炎病毒中，除乙型肝炎病毒属DNA病毒外，其余5型肝炎病毒均属RNA病毒。

（一）甲型肝炎病毒（HAV）

HAV是小核糖核酸病毒（picornavirus）科的一员，1981年归类为肠道病毒属72型，最近由于它在生化、生物物理和分子生物学的特征与肠道病毒有所不同而归入嗜肝RNA病毒属（heparnavirus），该属只有1个种，即HAV。HAV直径27～28nm，无包膜，球形，由32个壳粒组成20面体对称核衣壳，形态与其他小核糖核酸病毒一样。内含单股线状RNA，由7478个核苷酸组成，分子量2.25百万D。甲肝病毒基因组序列分析显示，编码区从5′端0.73kb起始密码子AUG至7.4kb终止密码子UGA之间，分为3个（P1、P2、P3）编码区。P1区（2373个核苷酸）编码核衣壳结构蛋白VP1、VP2、VP3、VP4，分子量分别为：32 800D、24 800D、27 300D、2 500D。P2、P3区则编码非结构蛋白。

HAV抵抗力较强，能耐受56℃30分钟，室温1周。在干粪中25℃能存活30日。在贝壳类动物、

污水、淡水、海水、泥土中能存活数月。60℃ 12小时部分灭活；煮沸5分钟全部灭活。紫外线(1.1W,0.9cm深)1分钟，余氯1.5～2.5mg/L,15分钟,3%福尔马林25℃,5分钟均可灭活。70%酒精25℃3分钟可部分灭活。

实验动物狨猴及黑猩猩皆对HAV易感，且可传代。在灵长类上皮和纤维母细胞中能生长、复制和传代。在细胞培养中HAV生长缓慢，接种后约需4周才可检出抗原。在细胞培养中HAV不引起细胞病变，也不导致宿主细胞的溶解与死亡。在人体内，HAV主要在肝细胞的胞浆内复制，通过胆汁从粪便中排出。在潜伏期内，可在血液中检出HAV，但维持时间甚短。

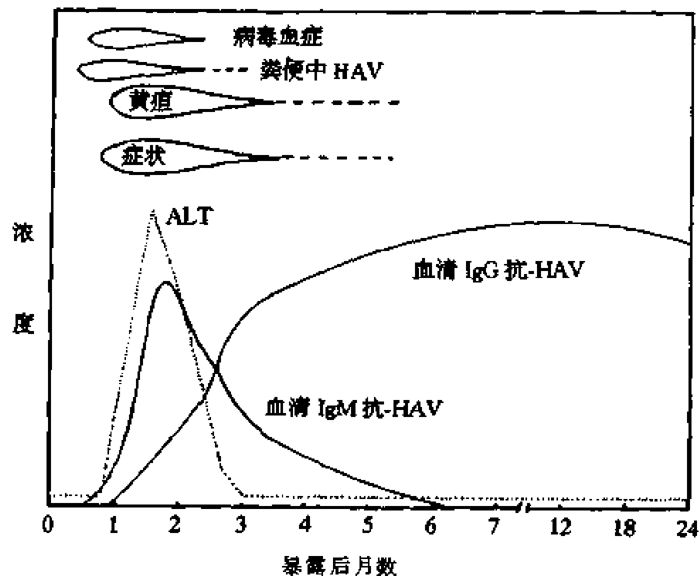


图10-2-1 甲型肝炎临床、病毒学和血清学指标的关系

HAV只有1个血清型和1个抗原抗体系统。IgM型抗体仅存在于起病后3～6个月之内。IgG型抗体则可保存多年。前者是近期感染的标志，后者则是过去感染的标志（图10-2-1)。从全球所分离的HAV毒株的VP1/2A连接点作序列分析，可将HAV分为4个基因型，即Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅶ型。另外的Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ型则见于猴子，可能为猿猴病毒。

利用分子生物学方法可在血液和粪便中检出HAV RNA；用ELISA法或RIA法均可在粪便中检出甲型肝炎抗原（HA Ag)；但仅适用于科学研究。

（二）乙型肝炎病毒（HBV）

HBV是嗜肝脱氧核糖核酸病毒（hepadnavirus）科中哺乳动物病毒属的一员，其他成员包括土拨鼠肝炎病毒（WHV）和地松鼠肝炎病毒（GSHV)。而鸭乙型肝炎病毒（DHBV）则为该科中另一属，禽病毒属的代表。

完整的HBV颗粒直径为42nm，又名Dane颗粒，分为包膜与核心两部分。包膜厚约7nm，内含乙型肝炎表面抗原（HBsAg)、糖蛋白与细胞脂肪。包膜内为28nm直径的核心或核壳体。HBsAg在肝细胞内合成，大量释出于血液循环中，在电镜下呈球形，直径22nm；或管状（20～30nm×200～400nm)，没有感染性。在血液中，HBsAg的数量远多于Dane颗粒，可超过100～1000倍。

核心部分含有环状双股DNA、DNA聚合酶(DNAP)、核心抗原(HBcAg)和e抗原(HBeAg)，是病毒复制的主体。

HBV基因组又称HBV DNA，由3200碱基对组成，为环状部分双股DNA分为长的负链（L）和短的正链（S）两股。L链有4个开放读码区（S、C、P、X区）（图10-2-2)。

S区又分为前S1、前S2两区及S基因，分别编码包膜上的前S1、前S2蛋白和HBsAg，三者合称为大分子蛋白；前S2蛋白与HBsAg合称为中分子蛋白；HBsAg又称为主蛋白或小分子蛋白。大、中、小分子蛋白的分子量分别为39 000D、33 000D和24 000D。前S2区还编码多聚人血清白蛋白受体（PHSA-R)。注射乙型肝炎疫苗或使用大剂量单克隆抗-HBs后可引起免疫逃避突变株。此时a抗原决定簇第145位氨基酸甘氨酸为精氨酸所取代，血清中虽有抗-HBs而无免疫保护作用，结果HBsAg与抗-HBs同时出现于血清中。

C区又分为前C区与C基因，分别编码HBeAg和HBcAg。HBeAg是可溶性多肽，分子量17 500D；HBcAg是核心（核衣壳）多肽，分子量21000D。前C区含有起始密码子，当前C区发生突变时，在1896位的核苷酸鸟嘌呤被腺嘌呤所取代，结果TGG密码子被TAG终止密码子所取代。这时HBV仍有感染性，因为仍可表达HBcAg而不能表达HBeAg。前C区突变的HBV毒株可引起重型肝炎。

P区编码一个碱性多肽，分子量约为90 000D，称为DNA多聚酶（DNAP）具有逆转录酶活性。

X区编码X抗原（HBxAg)，内含154个氨基酸，具有反式激活作用（transactivation)。可反式激活其他病毒和细胞的转录，例如促进HBV本身

乙型肝炎病毒（HBV）DNA（HBsAg，adw2）

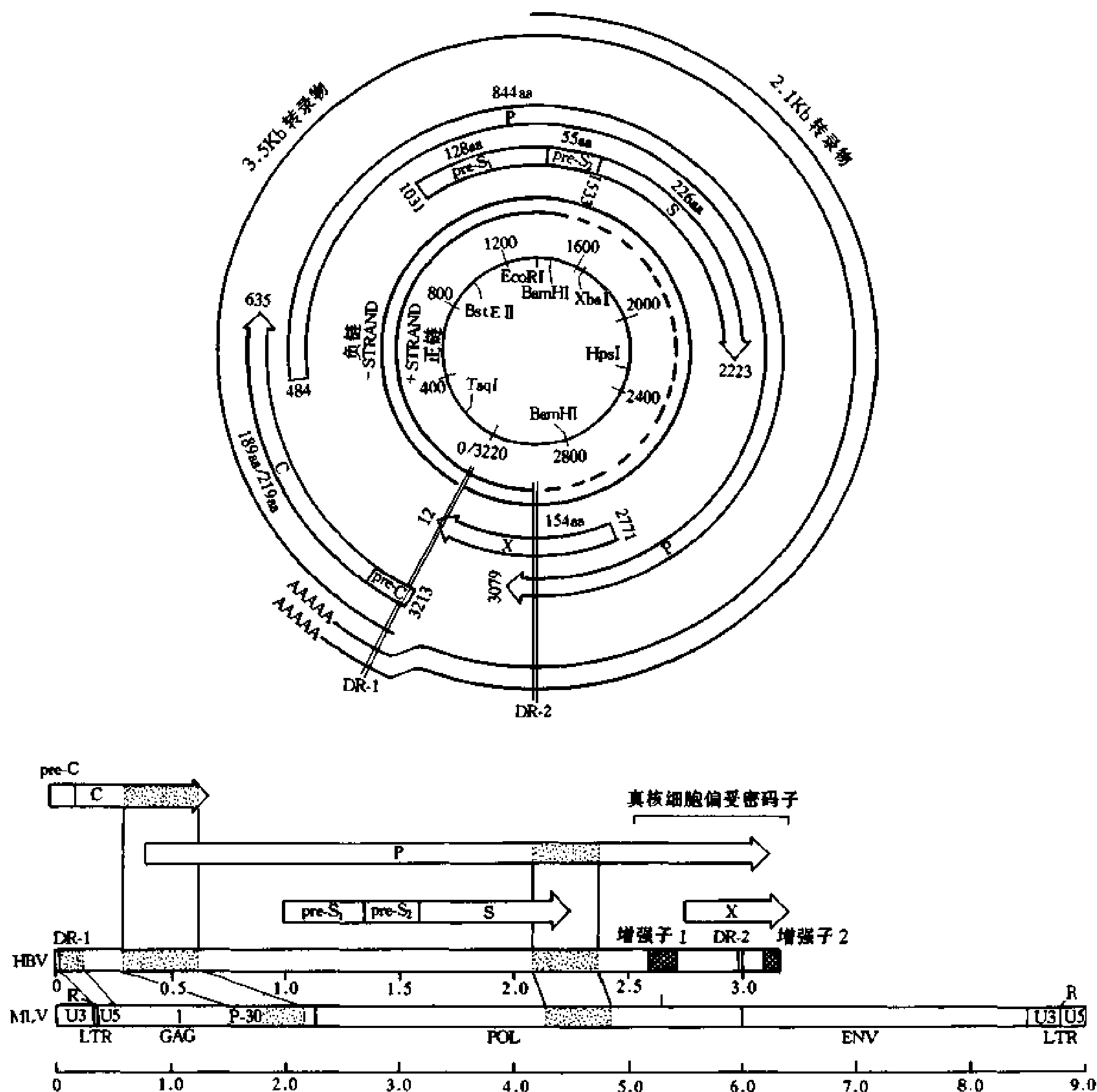


图 10-2-2 乙型肝炎病毒（HBV）DNA 的物理和基因图，并和小鼠白血病病毒（MLV）的比较
图中环状 HBV DNA 正链中的虚线代表在不同分子中可能发生的 3′端，而在负链中的相应部位是在不同分子中可能为单链的部位。阴暗部位代表 HBV 与 MLV 的序列同源性。大的箭头代表开放读码框，而 DR1 与 DR2 为 11 个碱基对的直接重复序列。

P：DNA-聚合酶（逆转录酶）基因
S 区基因：
S：表面抗原基因
pre S_1：前肽 S_1 基因
pre S_2：前肽 S_2 基因
C：核心抗原基因
pre C：前肽 C 基因
X：X 抗原基因
LTR：长末端重复序列（包括 U_3、R、U_5 等转录调控区）
GAG：病毒蛋白结构基因（抗原相关基因）
POL：逆转录酶基因
ENV：衣壳蛋白基因

的复制，导致 HBxAg 与抗-HBx 同时出现于慢性重型肝炎和肝细胞癌患者血清中；又可促进 HIV 的复制，加重艾滋病病情。

HBV 的抵抗力很强，能耐受 60℃ 4 小时及一般浓度的消毒剂，煮沸 10 分钟、65℃ 10 小时或高压蒸气消毒可以灭活。在血清中 30～32℃ 可保存 6

个月，-20℃中可保存15年。

灵长类动物如猩猩等对HBV易感，并可作为实验动物。在体外培养HBV尚未取得满意效果，但HBV DNA转染后的许多细胞株则可支持完整病毒和它的蛋白成分的复制。

1. HBV的抗原抗体系统（图10-2-3，4）

（1）HBsAg与抗-HBs：成人暴露于HBV后最早1～2周，最迟11～12周血中首先出现HBsAg。

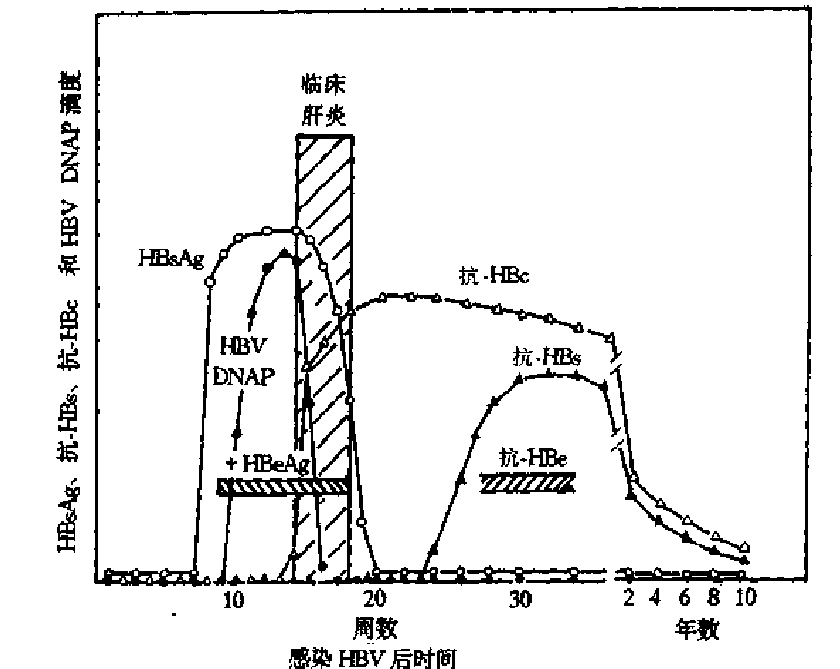


图10-2-3 典型原发性自限性HBsAg阳性HBV感染时各项病毒标记物间的关系

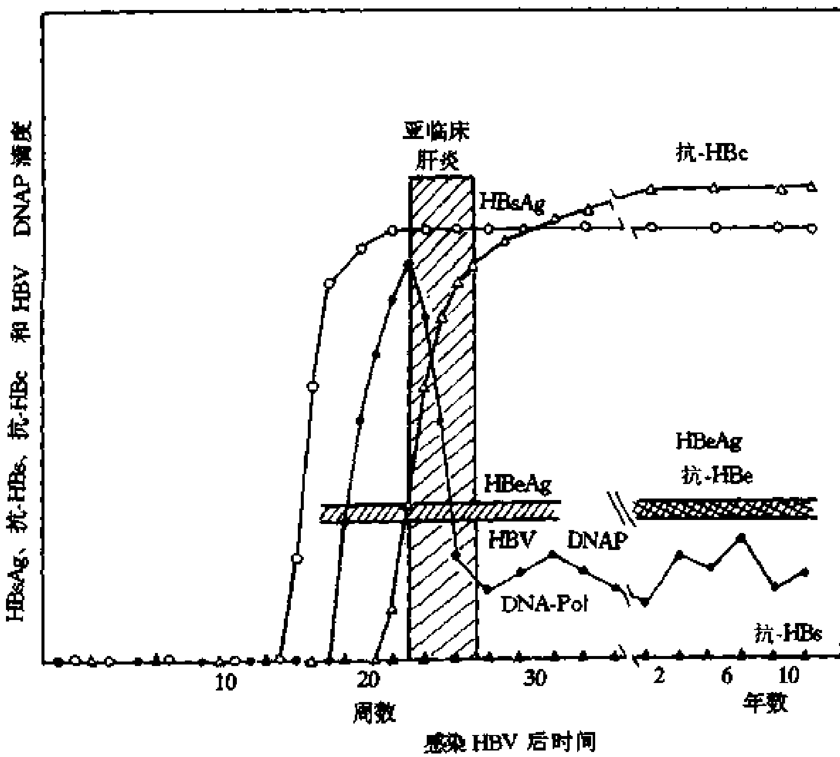


图10-2-4 典型HBV感染后转为慢性携带状态时各项病毒标记物间的关系

急性自限性HBV感染时血中HBsAg持续时间大多为1～6周，最长可达20周。在慢性患者和无症状携带者中可持续存在多年。抗-HBs出现于HBsAg转阴后一段时间，在病的恢复期开始出现，在6～12个月内逐步上升至高峰，以后逐步下降，至10年内转阴，是一种保护性抗体。约半数病例的抗-HBs在HBsAg转阴后数月后才可检出。除血液外，HBsAg还存在于各种体液和分泌物，如唾液、尿液、精液之中，是HBV存在的间接指标。前S1和前S2抗原紧接着HBsAg而出现于血液中。前S1抗体出现于潜伏期，随后前S2抗体在急性期时出现，处于HBV复制终止点的前后，提示前S2抗体有清除HBV的作用。

HBsAg共有10个亚型，主要为adr、adw、ayr、ayw等4个亚型。共同抗原决定簇a为群特异性，d、y及r、w两对抗原决定簇为亚型特异性，而且每对决定簇的两个抗原不在同一亚型中出现。a决定簇诱导所有亚型的保护性免疫，亚型决定簇仅诱导本亚型的保护性免疫。各地区的亚型分布不同，我国以adr和adw为主。传染源与续发病例之间具有共同的亚型，故有流行病学意义。

(2) HBcAg与抗-HBc：HBcAg主要存在于受感染的肝细胞核内，血液中的HBV颗粒，经处理后亦可检出HBcAg和DNAP，两者都是HBV复制的标记。血清中的抗-HBc出现于HBsAg出现后3～5周，当时抗-HBs尚未出现，HBsAg已消失，只检出抗-HBc，此阶段称为窗口期（window phase）。IgM型抗-HBc只存在于乙型肝炎急性期和慢性肝炎急性发作期，有鉴别诊断意义。IgG型抗-HBc出现较迟，但可保持多年。低滴度抗-HBc是过去感染的标志，高滴度时提示HBV有活动性复制。低水平HBV感染时，血清中可出现单独抗-HBc阳性。

(3) HBeAg与抗-HBe：HBeAg是一种可溶性蛋白，一般仅见于HBsAg阳性血清。HBeAg在血清中出现稍后于HBsAg而消失较早，它与DNAP和HBV DNA密切相关，是HBV活动性复制和有传染性的重要标记。前C区基因发生突变时，HBeAg可为阴性而HBV仍在活动复制，甚至病情加重。急性自限性肝炎时，抗-HBe在HBeAg阴转后，与抗-HBs同时出现，表示HBV复制减少，一般仅持续1～2年。抗-HBe长期存在时，提示HBV DNA已和宿主DNA整合。

2. HBV的分子生物学标记

(1) HBV DNA聚合酶（HBV DNAP）：HBV DNAP位于HBV核心部位，具有逆转录酶活性，是直接反映HBV复制能力的指标，但由于操作繁复，一般不作为临床常规检查。

(2) HBV DNA：HBV DNA位于HBV核心部位，与HBeAg几乎同时出现于血液中，称为游离型HBV DNA，是HBV感染最直接、特异和灵敏的指标。在慢性HBV感染时可整合到肝细胞基因组中，称为整合型HBV DNA。

（三）丙型肝炎病毒（HCV）

过去称为输血后或体液传播型非甲非乙型肝炎病毒。1989年Choo等从受感染的黑猩猩血液标本中建立cDNA文库，从约100万个克隆中找到一个与本病恢复期血清起阳性反应的克隆，后者在酵母中表达的蛋白称为C-100，用于检测非甲非乙型肝炎恢复期血清中特异性抗体取得成功。同年东京国际非甲非乙型肝炎会议正式命名为HCV。

序列分析比较，HCV与黄病毒、瘟病毒基因结构极其相似，因而1991年国际病毒命名委员会将HCV归入黄病毒（flavivirus）科丙型肝炎病毒属。

由于HCV在血液中浓度极低（100～1000个病毒颗粒/ml）因而未能直接观察到HCV病毒颗粒，初步研究表明，HCV为55nm直径的球形颗粒，去包膜后为33nm直径的核壳蛋白包被的核心部分，内含全长约9400个核苷酸的单股正链RNA基因组。

氯仿（10～20% v/v）、福尔马林（1∶1000）6小时及60℃ 10小时可使HCV灭活。

仅人和猩猩对HCV易感。传统细胞培养不能繁殖HCV，但最近报道用构建的有感染性的HCV基因组全长拷贝转染传代肝细胞株可持续生产HCV RNA。

HCV基因组两侧分别为5和3′非编码区。编码区从5′端依次为核蛋白（C）区、包膜蛋白（E）区和非结构（NS）区。后者又分为NS1、NS2、NS3、NS4、NS5等区。NS1又称为E2/NS1。C区结构基因编码核壳蛋白，E1、E2/NS2区编码包膜糖蛋白。NS3、NS4、NS5区各自编码不同功能的非结构蛋白质（图10-2-5）。

HCV具有显著的异质性。HCV基因组各区间变异程度有很大差别。5′非编码区（5′NCR）最保守，用PCR检测HCV RNA时，选择保守区的引物，其检出率最高。E2/NS1区为高变区（HVR1及HVR2）。HVR1被认为是机体免疫反应的靶位，可能为抗体中和靶位。HVR1的变异是持续的，与

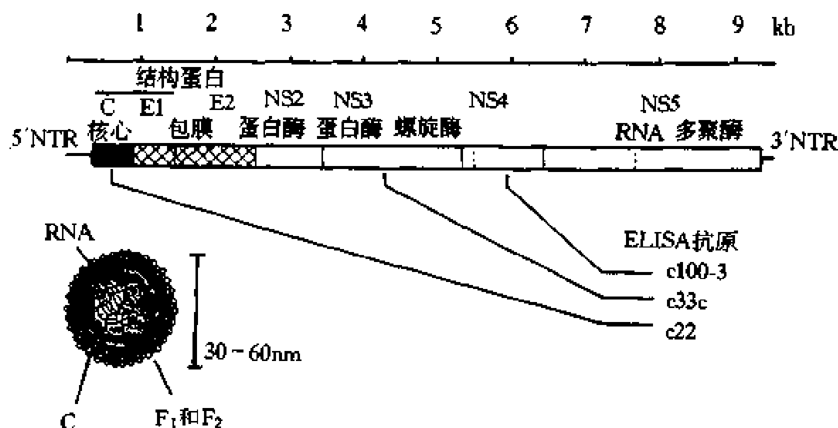


图 10-2-5 HCV RNA 基因组结构

左下图为可能的 HCV 毒粒结构，NTR＝非编码区

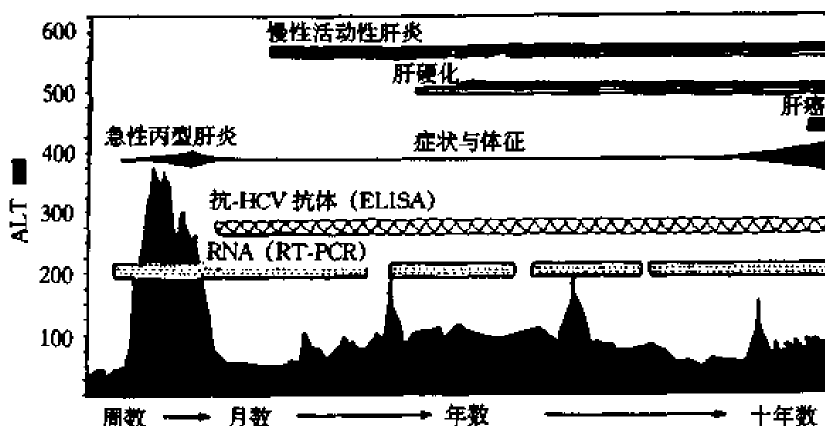


图 10-2-6 HCV 感染的自然史

（NTR＝非编码区）

HCV 逃避机体免疫监视而导致慢性化有关。

根据核苷酸序列同源程度，可将 HCV 分为若干个基因型和亚型。如 Simmonds 分为 6 个（1～6）型，以下再分为 9 个亚型。Mori/Okomoto 则单纯分为 4 个（Ⅰ～Ⅵ）型而无亚型。最近 Purcell 根据 E1 区碱基系列将世界上采集到的标本分为 6 个组 12 个基因型，把 Okamoto 和 Simmonds 两种分类方法结合起来，即Ⅰ/1a、Ⅱ/1b、Ⅲ/2a、Ⅳ/2b、Ⅴ/3a、4a、4b、4c、4d、5a 和 6a。全世界 HCV 基因型至少有十几种之多，广泛分布的有 5 个基因型：Ⅰ/1a、Ⅱ/1b、Ⅲ/2a、Ⅳ/2b 和Ⅴ/3a。基因型分布具有明显地域性。中国大陆北方以Ⅲ/2a 型为主，南方以Ⅱ/1b 型为主，6a 仅发现于香港。

HCV 核酸变异和基因分型研究除可阐明 HCV 的地区分布及人群分布外，对传染源和传播途径的追踪、研究 HCV 与肝癌的关系、丙型肝炎的临床表现、HCV 的检测、干扰素治疗效果及疫苗研制等都有密切关系。

HCV 的抗原抗体系统（图 10-2-6）：

由于 HCV 在血中浓度低，一直未能在血中检出 HCV Ag，仅能用针对某一基因片段的单克隆抗体以免疫组化法检出肝细胞上的 HCV Ag。以 NS4 区 5-1-1 克隆表达的 c-100 蛋白为抗原检出的抗-HCV属于第一代试剂，以该试剂用 ELISA 法检测抗-HCV，其敏感性约为 70%。这种抗体在急性丙型肝炎起病 1～3 个月后，有时 1 年后才出现。第二代试剂采用来自 C 区的重组 c22-3 蛋白和来自 NS3 区的 c33c 蛋白（与 c100-3 合称 c-200）为抗原，其敏感性可提高 20%，而且抗-HCV 的出现可提早 30～60 日。但目前第二代试剂的敏感性也仅为 88%，还未能筛选出全部 HCV 感染者。新的第三代试剂采用全基因组（包括 NS5 区）抗原，正在评价中。

由于抗-HCV 检测结果常出现非特异性的假阳性（如自身免疫性肝炎），因而设计出的重组免疫印迹（RIBA）法可同时检出几个来自结构区和非

结构区的重组蛋白抗体，并区分来自细菌、酵母等假阳性反应。但由于本法成本较高，一般不用于常规检验。

用常规试剂盒检出的抗-HCV并非保护性抗体，相反，它的检出说明血液有传染性。抗病毒治疗后，抗-HCV一般不会在短时间内阴转。

关于IgM型抗-HCV的意义目前还有争论。一般认为用RIBA法检出IgM抗-core抗体是诊断HCV感染的可靠指标，并可反映病情的活动性。

用套式（nested）RT-PCR法可直接从血清和肝组织中检出HCV RNA。用此法可于感染后数日内检出血清中HCV RNA，并持续至整个感染过程。但HCV RNA在血清中的检出往往呈间歇性。PCR阳性率的高低与HCV RNA在血清中的浓度、HCV的基因型、选用的引物以及PCR的方法有关。定量RT-PCR法还不成熟，仅限于科研工作。

HCV RNA在血清中的检出，表明血液中有HCV存在，是有传染性的直接证据。抗病毒治疗后如HCV RNA阴转，则是治疗有效的根据。

对猩猩的攻击试验中，发现有两种经血传播的非甲非乙型肝炎。一种来自第Ⅷ血液因子制品，对氯仿敏感，在电镜下肝细胞浆可见管状结构。另一种来自第Ⅸ血液因子制品，对氯仿耐受，不产生肝细胞内管状结构。两者之间无交叉免疫。前者已证实为HCV，后者则曾被认为是非甲非乙非丙型肝炎病毒。但详细研究并未发现另一种肝炎病毒，而认为两者可能是不同基因型的HCV，或者是同型HCV的再感染，因而提示HCV急性感染后不存在同型或异型的免疫力。

（四）丁型肝炎病毒（HDV）

HDV是一种缺陷RNA病毒，必须有HBV或其他嗜肝DNA病毒（如WHV）的辅助才能复制、表达抗原及引起肝损害。但在细胞核内的HDV RNA则无需HBV的辅助而能自行复制。HDV定位于肝细胞核和细胞浆内，在血液中由HBsAg所包被，形成35～37nm颗粒。HDV呈球形，直径35～37nm，基因组由一条单股环状闭合负链RNA组成，内含1780个核苷酸。黑猩猩和美洲土拨鼠为易感动物。HDV可与HBV同时感染人体，也可以在HBV感染的基础上引起重叠感染。当HBV感染结束时，HDV感染亦随之而结束。

HDV只有一个抗原抗体系统。HDAg是由HDV RNA ORF-5所编码，分子量为68 000D的蛋白质。后者包括分子量为27 000D与29 000D的2种蛋白成分。HDAg主要在肝细胞核内表达，呈粒状、小球状或弥散状分布，可用免疫组化法检出。在血清中测不出游离的HDAg。只有用NP-40处理除去HDV颗粒的外壳后才能检出。

用RIA或ELISA技术可检出血清中总体抗-HD。急性HDV感染时，抗-HD IgM首先出现，到起病后30～40日才消失而代之以抗-HD IgG。在自限性HDV感染时，抗-HD滴度低，持续时间短，很少超过HDAg和HBsAg持续的时间。在慢性HDV感染时，可在血清中检出高滴度抗-HD，包括IgM和IgG在内。

当HDV处于复制状态时，可在肝细胞、血液及体液中检出HDV RNA。应用吸印杂交（northern blot）技术可在64％急性病例的病程第1周和82％的慢性病例中在肝组织和血清中检出HDV RNA。用RT-PCR方法可检出＜10个拷贝的HDV RNA，并可作为抗病毒治疗的疗效观察指标。

（五）戊型肝炎病毒（HEV）

又名肠道传播型非甲非乙型肝炎病毒，1983年Balayan等用免疫电镜技术从粪便中检出27～38nm病毒颗粒，1989年Reyes等获得本病毒基因克隆，同年东京国际肝炎会议正式命名为HEV。

本病毒曾归类于萼状病毒（calicivirus）科，但最近有人发现HEV与该科的Norwalk病毒的基因组结构有显著不同，而它的至少1个非结构蛋白却与α病毒（alphavirus，旧称A组虫媒病毒）更为相似，因而建议把它归入风疹病毒族α病毒亚组。目前仍属于未分类病毒。已知有2个亚型：缅甸和中国HEV同属一亚型，墨西哥HEV为另一亚型。HEV有流行株和散发株之分。

HEV呈球状，无包膜，直径平均32～34nm。HEV基因组为单股正链RNA，全长7.5kb，分为结构区和非结构区。有3个部分重叠的开放读码区（ORF），ORF-1编码非结构蛋白，ORF-2编码核壳蛋白，可能是中和抗体的作用靶位，ORF-3与ORF-2部分重叠，可能编码部分核壳蛋白。（图10-2-7）

从世界各地分离出的HEV其核苷酸序列有很大差异，同源性为76.5％～93.7％。从新疆分离出的HEV与缅甸散发株和流行株的核苷酸同源性分别为93.3％和92.5％。

多种猴类和猩猩对HEV易感，可作为动物模型。HEV主要在肝细胞内复制，通过胆汁排出，并持续存在至ALT恢复正常。猕猴于感染后第7天（即ALT升高前5～14天），胆汁中HEV RNA即为阳性。实验感染HEV的猕猴一般于感染后

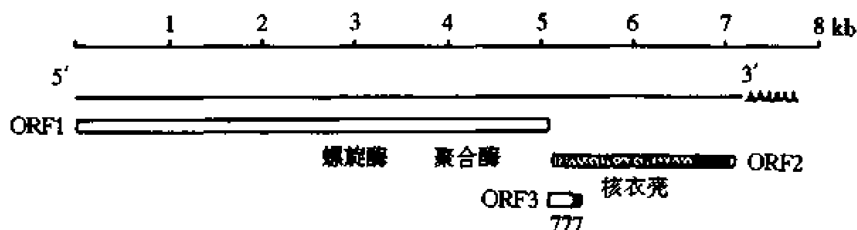


图 10-2-7 HEV基因组为单股正链RNA，内含3个开放读码区，在感染时可表达蛋白质。其可能的功能列于各蛋白之下. 部分 ORF_2（浅灰色）很可能编码71-KD的核壳蛋白。另一部分（深灰色）则包含线状B细胞抗原决定簇

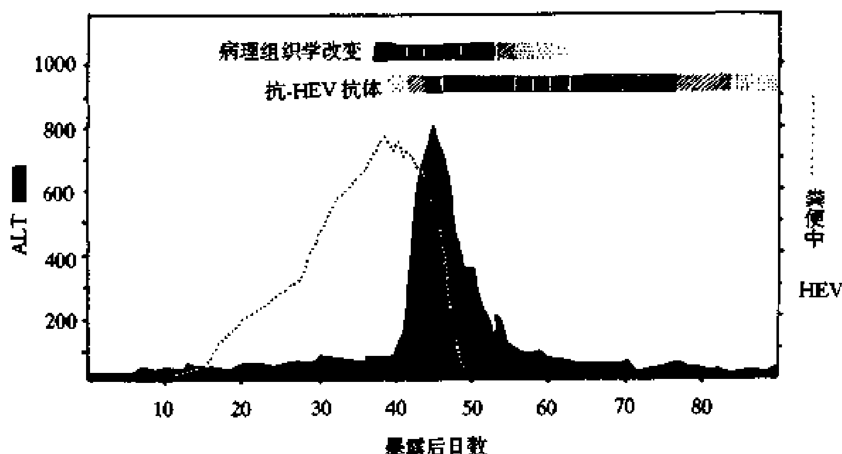


图 10-2-8 典型自限性丙型肝炎各项指标的变迁
深黑色部分代表血清转氨酶活性。点状曲线代表胆汁和粪便中排出病毒。顶部显示病理组织学（肝细胞坏死和肝内炎症细胞浸润）改变的程度，以及抗-HEV抗体应答

2～3周抗HEV阳转，3～6周后达高峰，然后逐渐下降，6周后降至低水平。个别猕猴感染HEV后，虽在肝组织和粪便中检出HEV，但抗-HEV始终不能用ELISA法检出。（图10-2-8）

最近有人用初代猕猴肝细胞培养HEV获得成功，于接种后5日，HEV在细胞内复制达到高峰。

以重组或人工合成多肽为抗原，用ELISA法检测戊型肝炎患者血清抗-HEV，阳性率为86.5%。IgM抗-HEV和IgG抗-HEV在血清中基本上同步出现，IgM抗-HEV消失较早，IgG抗-HEV于9～12月后达低水平。

用免疫印迹（WB）法也可检测到抗-HEV，但目前还未应用于临床。

（六）庚型肝炎病毒

在肝炎的病原学诊断过程中发现，有不少输血后或散发性肝炎病例不能用现有的检测方法检出其病毒学标记，提示在已经认识的五种肝炎病毒之外，还存在其他未被发现的病原体。早在1967年，美国Deinhardt等从1例患急性黄疸型肝炎的外科医生在出现黄疸后第三日采取的血液，接种到绒猴身上引起非甲乙丙型肝炎，以患者姓名的第一个字母命名为GB病毒。1993年Lisiysyn等将储存的含GB病毒的血清接种到绢毛猴（tamarin）体内，从被感染猴血清中进行克隆和序列分析，发现两种非甲乙丙丁戊型肝炎RNA病毒，基因长度约8.3Kb以上，命名为GBV-A和GBV-B。后来又从该血清中分离出第三种病毒，称为GBV-C。1995年SchLauder等按照Simons等报道的GBV-A和GBV-B系列，建立了PCR检测方法。

在美国疾病控制中心（CDC）的动物接种试验结果进一步提示非甲乙丙丁戊型肝炎病毒的存在，导致美国加州基因实验室科技公司（Genelab Technologies Inc）和CDC共同进行研究。1992年起，美国Boehring Mannheim公司参与研究后发现了一种新的黄病毒样因子，初步命名为庚型肝炎病毒（HGV）。然后HDV的临床意义又由美国斯坦福大学、美国卫生研究院（NIH）、英国伦敦圣玛丽医院内科和希腊雅典希卜格拉地医院内科的研究人员所证实。

1. HGV的基因结构 从一例慢性肝炎患者的

血浆（PNE 2161）中分离出一株RNA病毒，暂名为庚型肝炎病毒（HGV）。序列分析HGV约含2900个氨基酸，内含多个高度保守基序（motif）：一个螺旋酶基序，两个蛋白酶基序，和一个依赖RNA的RNA酶基序。HGV的基因结构与黄病毒属其他病毒相似，即结构区位于5′端，非结构区位于3′端。和黄病毒属其他病毒的序列同源性分析发现与HGV最相近的病毒为引起人和动物肝炎的黄热病样病毒如GBV-C、GBV-A、HDV和GBV-B。HGV和GVB-C的总同源性在核苷酸水平为86%，在氨基酸水平为95%，提示GBV-C为HGV的一个分离株。这些病毒的非结构基因都同HGV相关。相反，预测的HGV结构基因则与HCV及GBV-B无相关，与GBV-A仅部分相关。HGV与HCV的同源性在氨基酸水平仅为26%，虽然两病毒同属黄病毒科，但HGV与HCV是各自独立的不同病毒。

为了进一步测定不同HGV分离株的序列变异，使用RT-PCR法取得世界各地病例血清的序列，在不同毒株中发现有三种不同大小的推定的核衣壳，提示HGV的核衣壳可能缺损或缺失。多个序列排列研究证明5′端非翻译区是HGV的高度保守区。HGV高度保守区的确定对开展核酸检测技术和免疫检测技术具有重要意义。

为了研究HGV的多蛋白加工，采用痘苗病毒表达了一个完整的cDNA克隆和小结构。抗NS2、NS3、NS4b和NS5区的抗血清与分子量约为20、67、27和50kD的相应HGV蛋白起免疫沉淀反应。同样，用杆状病毒（baculovirus）为媒体也表达出融合结构E2-NS2a-NS2b和GST-NS2b-NS3-NS4a。将近完全裂解的NS3，其电泳带符合预期中的大小。对E2-NS2A-NS2b多蛋白的裂解较不完全。进一步的研究将证实准确的蛋白加工位置并澄清病毒和宿主细胞蛋白酶在特异性裂解中的作用。

2. 动物模型　HGV的原型克隆来自两例慢性肝炎病人，第一例病人（PNF2161）的感染来自输血，第二例病人（JC）的感染则来自职业性血液接触。PNF2161和JC的含HGV的血浆曾接种于3种非人类灵长类动物：猩猩、绢毛猴和恒河猴。

一只猩猩（CH1540）接种采自JC的血浆，74日后用RT-PCR法从血清中检出HGV RNA。以HGV RNA为标志的病毒血症于接种后维持151日。另外两只猩猩接种来自重叠感染HCV和HGV的PNF2161患者。其中一只（CH1355）在接种后112日从血清中检出HGV RNA，20个月后复查仍然阳性。另一只猩猩（CH1323）于接种后45日从单份血清中检出HGV RNA。只有一只猩猩在接种PNF2161病例的血浆后同时从血清中检出HGV RNA和抗-HCV（核心）抗体。在所有HGV感染的猩猩中，观察期间肝酶均为正常，每周肝穿活检标本也无病理改变。

含有HGV和HCV的PNF2161的血浆接种12只绢毛猴和6只恒河猴后，只有两只绢毛猴的肝匀浆检出HGV RNA。两只绢毛猴均于接种后30日显示肝酶活性升高，并伴有肝小叶炎症改变和汇管区浸润。一只恒河猴于接种后39和47日从血清中检出HGV RNA。

这些实验证明HGV，一个新发现的肝炎相关病毒，可感染非人类灵长类动物。在猩猩中的持续性病毒血症类似于在慢性感染中所观察到的现象。猩猩感染模型中缺乏肝损害的酶和组织学改变，反映宿主对HGV感染应答的差异。

【流行病学】

（一）传染源

患者和亚临床感染者都可成为5型肝炎的传染源。其中甲型和戊型肝炎的慢性患者和病毒携带者未见报道，作为传染源的可能性极少。甲型和戊型肝炎患者都仅从粪便中排出病原体。血液中HAV主要出现于黄疸发生之前14～21日，黄疸发生后患者血液通常无传染性。乙、丙、丁型肝炎患者则通过血和体液而排出病原体。

1. 患者　甲型肝炎患者绝大多数为急性患者，慢性患者极少见。无黄疸型病例占病例总数的50%～90%，尤以儿童为多见。患者在起病前2周和起病后1周从粪便中排出HAV的数量最多，但至起病后30日仍有少数患者从粪便中排出HAV。

急性乙型肝炎患者在我国少见。这是由于HBV急性感染大多数发生于婴幼儿免疫系统未成熟时期，其中绝大多数属于亚临床感染而不显出症状所致。成人急性患者的传染期从起病前数周开始，并持续于整个急性期。

慢性患者和病毒携带者是乙型肝炎的主要传染源，其传染性贯穿于整个病程。传染性的大小与病毒复制指标（HBeAg、HBV DNA、DNAP）是否阳性有关。约半数以上慢性患者可检出HBV活动性复制指标。

急性丙型肝炎症状较轻，黄疸型患者仅占25%，因此无黄疸型急性患者的流行病学意义大于黄疸型。急性患者在起病前12日即有传染性，起病后血中HCV RNA阳性代表有传染性，而抗

-HCV要到起病后2周以上才阳转。

急性丙型肝炎患者中50%以上转为慢性，因而慢性患者是丙型肝炎的主要传染源。抗-HCV阳性代表有传染性。由于血中HCV浓度很低，HCV RNA的检出固然代表传染性，但HCV RNA阴性不能排除有传染性。

丁型肝炎患者发生于HBV感染的基础之上，也是以慢性患者与携带者为主。慢性肝病患者肝组织中HDAg检出率在5.33%～19.70%之间，我国西南地区感染率较高。

戊型肝炎以急性患者为主。志愿者实验感染HEV后28～45日（发病前9日～发病后8日）可从粪便中检出HEV。黄疸出现后4日粪便中HEV Ag开始出现。HEV隐性感染者多见于儿童，因为儿童感染后多表现为隐性感染，成人则多表现为显性感染，而成为患者。

在HGV感染者中，是否曾在感染后某个阶段经历过转氨酶升高还不知道，要解决这个问题需要作连续观察。但在单独感染HGV的慢性肝炎病例中，仅发现59%患者有转氨酶升高。一般来说，约半数庚型肝炎患者无转氨酶升高。由于HGV与HBV和HCV的传播途径相似，庚型肝炎患者常同时感染HBV和HCV。约有6%慢性乙型肝炎患者同时感染HGV，10%慢性丙型肝炎患者同时感染HGV。在相重感染的病例中转氨酶升高较常见(79%)。HGV感染率按其危险因素来分析，主要集中在两组人群：①静脉药瘾者（IDVU）和男同性恋者，其中50%（4/8）同时感染HBV，67%（14/21）同时感染HCV。②多次输血的地中海贫血患者，其中21%同时感染HCV和HGV RNA阳性（强或弱阳性）。双重感染者用干扰素治疗时，HGV RNA浓度迅速下降，甚至消失，但停药后迅速恢复到治疗前水平。血清ALT随着HGV RNA浓度下降或消失而降低。

2.病毒携带者　只有乙、丙、丁、庚型肝炎病毒存在病毒携带者。

（1）HBsAg携带者：凡血清HBsAg阳性持续超过6个月以上者，称为慢性HBsAg携带者。国内的慢性HBsAg携带者中，绝大多数同时HBeAg阳性，在数量上占人群的10%～15%，因而是最主要的传染源。HBsAg携带者的持续时间取决于年龄和免疫状态。从婴幼儿时期开始携带HBsAg者，其持续时间多在10年以上。HBsAg携带者传染性的下降，首先表现为HBeAg、HBV DNA的阴转和HBsAg滴度的下降。HBV DNA自然阴转率为每年10%，2～7年内HBeAg可自然阴转45%，HBsAg自然阴转率为每年1%～2%。

（2）HCV携带者：HCV携带者在我国比HBV携带者为少，但健康人群中抗-HCV阳性率可达0.7%～3.1%，在某些地区献血员中甚至高达10%以上。经抗-HCV筛选后，输血后肝炎仍不少。目前还未能以HCV RNA的检出作为筛选献血员的常规方法。

（3）HDV携带者：HDV携带者伴随着HBsAg携带者而出现。我国HBsAg携带者中抗-HD阳性率为1.6%。

（4）HGV携带者：还不清楚转氨酶正常的HGV感染者是否为真正的健康携带者。有一例晚期自身免疫性肝炎患者作肝移植手术前2年，转氨酶一直正常。移植后HGV病毒血症复发和移植肝脏复发性不明原因肝炎，解释为HGV感染的复发。复发时病毒滴度升高，显示病毒的复制加速。

（二）传播途径

1.粪-口传播　甲型和戊型肝炎都以粪-口为主要传播途径。粪-口传播的方式是多样化的。在一般情况下，日常生活接触传播是散发性发病的主要传播方式，因此在集体单位中如托幼机构、学校和部队中甲型肝炎的发病率特别高。水和食物的传播，特别是水生贝类如毛蚶等，是甲型肝炎爆发流行的主要传播方式。饮用水污染则是戊型肝炎爆发流行的主要传播方式。

2.体液传播　是HBV、HDV、HCV和HGV的主要传播途径。含有肝炎病毒的体液或血液可通过输血及血制品、集体预防接种、药物注射和针刺等方式而传播。随着献血员的筛选，血制品的净化和一次性注射器和针灸针的推广，经注射传播所占的比重本应有所下降。但由于筛选方法灵敏度的限制，以及注射毒品的传播方式不容易在短期内消灭，今后经注射的传播方式将仍占主要地位。生活上的密切接触是次要的传播方式。HCV感染主要通过输血而获得，占输血后肝炎中的90%。散发性、非经输血获得的HCV感染。主要通过密切生活接触和注射等方式传播。在输血相关肝炎中，发现相当一部分属于非甲、乙、丙型的肝炎。在NIH的一个前瞻性研究系列的血清回顾性研究中，98例非甲非乙型肝炎，12例属于非甲乙丙型肝炎。在潜伏期方面这些病例和丙型肝炎没有区别，但临床表现则较轻。其中无一例有黄疸，而丙型肝炎则30%有黄疸。ALT平均峰值也只有丙型肝炎的一半（302U/L比708U/L）。慢性肝炎也较少见。这

12例用PCR法检测HGV RNA，2例（17%）在输血前阴性而输血后阳转。给这两例输血的两个献血员中，1个献血员HGV RNA阳性。

在上述NIH研究系列中，14%的受血者检出ALT轻度升高，但未达到肝炎的诊断标准。在48例手术后ALT正常的受血者中，2例（4%）血清中可检出HGV RNA。49例未输血的对照组无一例HGV RNA阳性。

在769例ALT正常献血员中，13例（1.7%）HGV RNA阳性；709例ALT升高的献血员中，11例（1.5%）HGV RNA阳性。

上述资料显示：①从HGV RNA阳性与输血的时间关系，未输血的对照组中HGV RNA全部阴性，以及献血员与受血者的联系等事实，可证明HGV感染可通过输血传播。②HGV引起的疾病一般较轻，ALT正常者和ALT升高者的数量相等。③HGV和HCV感染可同时发生并引起持续性肝炎。④HGV可引起持续性感染和慢性肝炎。⑤在献血员中HGV感染率比HCV高，而且与献血员的ALT水平无关。

甲型肝炎患者HAV病毒血症最早开始于黄疸出现前25天，持续至黄疸出现为止，在此期间患者的血液有传染性，并有报道通过输血传播。

3. 社区获得性传播　早在十多年前，在美国的4个县中已进行了所谓社区获得性非甲乙丙丁戊型肝炎的监测，并已对其中转为慢性肝炎的患者进行随访观察。对急性病例的全面血清学检查发现非甲乙丙丁戊型肝炎平均占3%左右。对其中的38例发生于1985～1993年的急性非甲乙丙丁戊型肝炎进行检测，有5例（13%）HGV RNA阳性，无一例发展为慢性肝炎，但4例（80%）随访2～6年后HGV RNA仍阳性。同一时期发生的107例急性丙型肝炎中，19例（18%）HGV RNA同时阳性。这些同时感染的患者中，63%发展为慢性肝炎，随访2～9年后，89% HGV RNA仍然阳性。单纯感染HCV的患者也有62%发展为慢性。

4. 母婴传播　包括经胎盘、分娩、哺乳、喂养等方式，所引起的HBV感染，约占我国婴幼儿HBV感染的1/3。其余2/3的HBV感染，则通过密切生活接触和注射等水平传播方式而获得。HCV也可通过母婴传播。

5. 性接触传播　性接触是体液传播的另一种方式，HBV和HCV可通过唾液、精液和阴道分泌物排出，因而性接触也是HBV和HCV的重要传播方式。

6. 医院内传播　在医院内，5型肝炎均可在病人之间以及病人与医务人员之间传播，成为院内感染的重要组成部分。

吸血昆虫的传播方式虽有可能，但缺乏充足的证据。

（三）易感性与免疫力

1. 甲型肝炎　在甲型肝炎流行地区，由于绝大多数成年人血清中都含有抗-HAV IgG抗体，并可通过胎盘从母体传给胎儿，因而6个月以下的婴儿由于先天性被动免疫而对HAV不易感。6个月龄后，血中抗-HAV逐渐消失而成为易感者，故在流行地区甲型肝炎的发病集中于幼儿。随着年龄的增长，由于隐性感染，血中检出抗-HAV的人数逐渐增多，易感性亦随之下降，故甲型肝炎的发病率亦随着年龄增长而下降。甲型肝炎病后免疫一般认为可维持终身。

2. 乙型肝炎　新生儿通常不具有来自母体的先天性抗-HBs，因而普遍易感。随着年龄增长，通过隐性感染获得免疫的比例亦随之增加，至30岁以后，我国接近半数的人可检出抗-HBs，故HBV感染多发生于婴幼儿及青少年。到成年以后，除少数易感者以外，已感染HBV的人多已成为慢性或潜伏性感染者。到中年以后，无症状HBsAg携带者亦随着HBV感染的逐步消失而逐渐减少。

3. 丙型肝炎　凡未感染过HCV的人，不分年龄和性别均对HCV易感。由于抗-HCV抗体并非保护性抗体，到目前止还不明了有关丙型肝炎的保护性免疫情况，但从动物模型和分子生物学研究结果中可以肯定，不同HCV病毒株之间不存在交叉免疫。

4. 丁型肝炎　对HDV免疫状况的了解不多，但从血清学观察中可以看出，抗-HD IgG并非保护性抗体。

5. 戊型肝炎　凡未感染过HEV的人均对HEV易感，因而各年龄组均可发病。儿童感染HEV后，多表现为隐性感染。成人则多表现为临床性感染。30岁以上人群隐性感染比例又再上升，提示人群易感性随着年龄增长而下降。但抗-HEV IgG在血循环中维持时间仅一年，而且人胎盘免疫球蛋白预防戊型肝炎无效，亦提示病后免疫不持久，虽然第二次发病未见报道。

（四）流行特征

1. 散发性发病　甲型肝炎散发性发病常见于发展中国家的甲型肝炎高度流行区，其特征为儿童发病率高，多由日常生活接触传播，我国大多数地

区属于这一模式。

乙型肝炎的发病也以散发性发病为主，感染与发病表现出明显的家庭聚集现象。家庭聚集现象与母婴传播及日常生活接触传播有关。

非经输血传播的丙型肝炎又称为散发性丙型肝炎，也是由密切接触和母婴传播所致。

在非流行区中所见的戊型肝炎以散发性发病为主，多由日常生活接触所致。

2. 流行爆发　主要由水和食物传播所致，常见于甲型和戊型肝炎。1988年上海市由于食用受粪便所污染的毛蚶而引起建国以来最大一次甲型肝炎流行，在4个月内共发生31万例。1986～1988年在我国新疆南部地区，曾发生两起戊型肝炎水型流行，共发生119 280例，持续时间共18个月，是由于水源受到持续污染所致。

3. 季节分布　在北半球各国，包括我国在内，甲型肝炎的发病率有明显的秋、冬季高峰。在非流行年季节高峰明显，流行年则季节高峰不明显。戊型肝炎也有明显季节性，流行多发生于雨季或洪水后。乙、丙、丁型肝炎主要为慢性经过，季节分布不明显。

4. 地理分布　甲型肝炎地理分布不明显。乙型肝炎的地理分布可按流行的严重程度分为低、中、高度三种流行地区。低度流行区HBsAg携带率在0.2%～0.5%，以北美、西欧、澳大利亚为代表。中度流行区HBsAg携带率为2%～7%，以东欧、地中海、日本、前苏联为代表。高度流行区HBsAg携带率8%～20%，以热带非洲、东南亚和中国为代表。丙型肝炎除基因型地理分布如前所述之外，世界各地感染率无明显差别。丁型肝炎呈全球分布，但以南美洲、中东、巴尔干半岛与地中海为高发区。我国以西南地区感染率较高。戊型肝炎主要流行于亚洲和非洲一些发展中国家。在南亚次大陆，本病呈地方性流行，约90%散发性肝炎为戊型。我国各省、市、自治区均有本病流行，其他地区存在散发性发病，约占散发性急性病毒性肝炎的10%。

【发病机制】

（一）甲型肝炎

HAV经口进入体内后，经肠道进入血流，引起病毒血症，约过1周后才到达肝脏。随即通过胆汁排入肠道并出现于粪便之中。HAV在肝内复制的同时，亦进入血循环引起低浓度的病毒血症。HAV引起肝细胞损伤的机制尚未充分明了。HAV与其他肠道病毒不同，它并不引起细胞病变。另外，HAV大量复制并从粪便中排出之后，肝细胞损伤才开始出现，提示HAV可能通过免疫介导而不是直接引起肝细胞损伤的。在狨猴的动物模型中观察到，静脉注射HAV后第1周血清转氨酶仅轻度升高随即下降。到第3周转氨酶再度上升至最高峰，并同时在血清中出现抗体。提示第1周转氨酶上升是病毒复制所引起，第3周转氨酶上升是免疫应答所致。人体研究发现恢复期患者的淋巴细胞对HAV感染的自身表皮细胞产生细胞毒效应；CD_8+淋巴细胞对感染HAV的自体成纤维细胞也表现出细胞毒效应。甚至NK细胞也能溶解感染HAV的细胞株。被激活的T细胞所分泌的γ干扰素可能促进HLAⅠ类抗原在肝细胞上表达，再由细胞毒性CD_8+细胞杀伤被HAV感染的靶细胞。甲型肝炎患者血液中可检出含有HAAg和抗-HAV IgM的循环免疫复合物；在动物实验感染HAV中发现HAV与抗-HAV可同时存在于血清中；提示免疫复合物可能参与发病机制。

（二）乙型肝炎

HBV通过注射或破损的皮肤、粘膜进入机体后，迅速通过血流到达肝脏和其他器官，包括胰腺、胆管、肾小球基底膜、血管、皮肤、白细胞和骨髓细胞等。HBV在肝外组织中可潜伏下来并导致相应病理改变和免疫功能的改变。

乙型肝炎的组织损伤主要由于机体的免疫应答所致，但也不排除病毒本身引起组织损伤的可能性。引起肝组织损伤的发生机制有下列4个可能性：

1. 急性自限性HBV感染时，受感染的肝细胞膜上由于存在HBeAg、HBcAg（现在认为也包括HBsAg）和HLA-Ⅰ类抗原的双重表达，而被HBV抗原致敏的、HLA-Ⅰ类抗原限制的细胞毒性CD_8+细胞（CTL）通过双重识别作用而导致肝细胞溶解。与此同时，辅助性CD_4+细胞通过其表面的HLA-Ⅱ类受体与B细胞上表达的HBsAg、HBcAg及HLA-Ⅱ类抗原相结合而被激活，并反过来促进B细胞释放抗-HBs而达到消除HBV的效果。

2. HBcAg在肝细胞上表达直接引起细胞病变　细胞培养实验证明，肝细胞上单独表达HBsAg时不产生细胞病变；而表达HBcAg时则产生细胞病变。同样，在慢性乙型肝炎患者肝细胞上经常表达HBcAg和HBsAg，而在无症状HBsAg携带者的肝细胞上则仅有HBsAg表达。

3. HBsAg在肝细胞内高度表达但分泌不足　在HBsAg转基因小鼠中观察到，由于小鼠肝细胞

只能表达大分子 HBsAg 蛋白而不能表达小分子 HBsAg 蛋白，因而前者得不到后者的帮助来分泌出肝细胞外，结果引起肝细胞损伤。这种肝细胞呈现如人患乙型肝炎时肝细胞的“毛玻璃”状改变。

4. 同时或重叠感染其他嗜肝病毒　同时感染 HBV 和 HDV 的人，其肝损害较单独感染 HBV 者为严重，常导致重型或爆发型肝炎，其发生率远高于单独感染 HBV 者。HBV 感染者重叠感染任何一种其他嗜肝病毒时，肝损害也明显加重。

虽然 HBV 引起肝细胞损伤的确切机制还不清楚，但是免疫复合物引起的肝外损伤却比较肯定。急性乙型肝炎早期偶尔出现的血清病样表现很可能是循环免疫复合物沉积在血管壁和关节腔滑膜并激活补体所致。此时血清补体滴度通常显著下降。在慢性乙型肝炎时循环免疫复合物也可沉积在血管壁，导致膜性肾小球性肾炎伴发肾病综合征。在肾小球基底膜上可检出 HBsAg、免疫球蛋白和补体 C_3。免疫复合物也可导致结节性多动脉炎。这些免疫复合物多是抗原过剩的免疫复合物。

乙型肝炎慢性化的发生原理还未充分明了，但有证据表明，免疫耐受是关键因素之一。由于 HBeAg 是一种可溶性抗原，HBeAg 的大量产生可能导致免疫耐受。免疫抑制与慢性化有明显关系，如慢性肾炎长期接受血液透析治疗者、Down 综合征、麻风病患者等，HBV 感染多呈慢性。慢性乙型肝炎患者 HLA 基因型分析结果表明，慢性化与遗传因素有关。

慢性 HBsAg 携带者的发生机制可能与年龄、遗传等因素有关。初次感染 HBV 的年龄越小，慢性携带率越高。可能由于免疫系统发育未成熟所致。成人急性乙型肝炎恢复后长期携带 HBsAg 可能与遗传因素有关。如纽约华人初次感染 HBV 后，HBsAg 携带率显著高于白种人。我国 HBsAg 携带者多呈家庭聚集现象，符合常染色体隐性遗传的趋势。

近年来注意到各种细胞因子在乙型肝炎发病机制中的作用。在严重肝损害的乙型或丙型肝炎患者血清中，肿瘤坏死因子（TNF）及白细胞介素 1、6（IL-1、IL-6）水平均显著高于健康人及慢性迁延性乙型或丙型肝炎患者。这些细胞因子的产生可能与 T 细胞与抗原之间的相互作用有关，也可能是机体消除病毒的手段之一。

HBV 与肝细胞癌（HCC）的关系密切。其发生机制现在认为首先由于 HBV 在肝细胞内的整合，这是癌变的启动因素。整合后的肝细胞易于受到一系列的刺激而发生转化。HBV 的 X 蛋白和截断的前 S2/S 多肽作为增强子可反式激活各种细胞促进因子，后者与各种生长因子的共同作用下，促进已整合的肝细胞转化。此外，某些原癌基因如 N-ras 基因可被激活，某些抑癌基因如 P_{53} 基因可能产生突变，都可促进癌变的发生。

（三）丙型肝炎

HCV 通过注射或非注射途径进入体内之后，首先引起病毒血症。血浆中 HCV 浓度约为 $10^2 \sim 10^8$/ml。病毒血症间断地出现于整个病程。同时从肝组织中用 PCR 法可检出 HCV RNA 和用免疫组化法检出 C、E 和 NS1、NS3 区的 HCAg。第 2 周开始，用第二代 ELISA 试剂可在 >90% 病例中检出抗-HCV。尽管抗-E 区的保护性抗体还未能检出，但临床上使用免疫球蛋白可防止发病。虽然细胞免疫所起的作用还不清楚，但在慢性丙型肝炎患者肝组织中可检出病毒特异性细胞毒性 T 细胞。

至于引起肝损害的机制，目前认为可能和乙型肝炎相似，即由免疫应答所介导。可能通过激活病毒特异性细胞毒性 T 细胞而引起肝损伤。也可能通过非特异性炎症细胞释放细胞因子，特别是 γ 干扰素而引起肝损伤。多个临床观察发现肾移植后使用免疫抑制剂并不使病情加重，从而支持免疫介导的发病机制。

超过 50% 的 HCV 感染转为慢性。由于 HCV 的变异能力很强，在 HCV 感染过程中，新的突变株不断出现以逃避宿主的免疫清除作用，可能是导致血清 ALT 波浪式升高与慢性化原因之一。

HCV 与 HCC 的关系也很密切。但 HCV 与 HBV 不同，它不经过与肝细胞整合的过程。从 HCV 感染到 HCC 的发生通常要经过慢性肝炎和肝硬化的阶段。HCAg 在 HCC 癌细胞和癌周组织中的检出率可达 13.5%。在癌细胞内曾检出过负链 HCV RNA。HCC 患者血清中 HCV E2/NS1 区 cDNA 的克隆及序列分析表明，该片断与广东地方株及已知非肝癌患者血清中 HCV 相应序列比较，核苷酸同源性为 69.73% ~ 89.23%，氨基酸同源性为 74.59% ~ 91.21%，而且都属于基因型Ⅱ型。现在认为，慢性炎症可能是转变为 HCC 的重要因素。炎症细胞中的单核-巨噬细胞所分泌的自由羟基能破坏细胞 DNA，成为恶性转化的直接因素。

（四）丁型肝炎

丁型肝炎的发病机制还未完全阐明。多数学者认为，复制状态的 HDV 似与肝损害有密切关系。因为：①体外实验证明，高水平表达的 HDAg 对

HeLa 细胞和 Hep-G2 细胞有直接的细胞毒作用；②组织学所见主要是肝细胞浆退行性变和嗜酸性变而无炎症细胞浸润；③免疫抑制剂对 HDV 所引起的肝损害无影响；④几乎所有 HDV 感染都发展成慢性。但最近研究提示，免疫应答也可能是 HDV 导致肝损害的主要原因。因为：①HDV 感染者肝脏中的 HDAg 表达程度与肝病活动程度无关；②在慢性 HBV 和 HDV 感染中，肝组织中 T 细胞浸润极其相似；③在慢性丁型肝炎患者体内发现一种肝肾微粒体自身抗体，与自身免疫性慢性活动性肝炎患者体内存在的抗体极为相似。

（五）戊型肝炎

HEV 经口进入体内后，在胃肠内是否经过一个复制过程还不清楚。但从潜伏期后半段开始，HEV 开始在胆汁中出现，并持续至起病后 1 周左右。如同其他急性病毒性肝炎，引起肝损害的原因可能主要由免疫应答介导。组织学所见的特征为肝细胞假腺状排列和显著肝内淤胆，伴有灶性肝细胞坏死和混合炎症细胞浸润。孕妇中 20％的病死率的原因还不清楚，但 Popper 认为可能是一种严重的 Shwartzman（内毒素出血性坏死）现象。

【病理解剖】

5 型肝炎的病理解剖改变除甲、戊两型不转为慢性外，其余各型肝炎的病理改变基本相同。

（一）急性肝炎（acute hepatitis）

最常见和最早期的肝细胞变性为气球样变。肝细胞高度肿胀，形如气球状，胞浆颜色变浅，胞核浓缩。气球样变主要是由于线粒体损害所引起相应的生化代谢障碍，导致细胞内呼吸减弱、能量产生减少、肝细胞失去正常膜泵的作用，使离子运转发生障碍，不能把过多的钠离子排出细胞外，以致细胞内水肿。

其次为肝细胞嗜酸性变性和坏死。胞体缩小，胞浆嗜酸性染色增强，然后胞核消失，成为红染的圆形小体，称为嗜酸性小体。再次为肝细胞核空泡变性，继续发展为核溶解。最后为肝细胞灶性坏死与再生。嗜酸性小体是肝细胞脱水所致的形态表现，是由于肝细胞选择性钾离子排出过多的结果，其本质是透明样坏死，为不可恢复的病变。嗜酸性小体常单个存在于肝细胞索中，也可从肝板中脱出，游离于 Disse 腔内或肝窦内，并可被 Kupffer 细胞吞噬。

汇管区可见炎症细胞浸润，主要为大单核细胞与淋巴细胞。有时也有少量浆细胞及中性粒细胞。在汇管区内浸润的细胞还可伸向邻近的肝小叶内，但不破坏界板，故小叶轮廓清楚。

间质反应性增生：肝血窦壁 Kupffer 细胞增生肥大，胞浆内常充满脂褐素、胆色素颗粒、嗜酸性小体等。间叶细胞及成纤维细胞增生。

肝细胞再生：新生的肝细胞核肥大，可有双核或多核，核着色深，核仁明显，胞浆呈嗜碱性。

胆汁淤积：肝细胞内出现粗、细颗粒胆色素沉着。这是由于肝细胞肿胀导致毛细胆管内压力增高，使肝细胞内的胆色素不易由微绒毛排出所致。此外，与肝细胞内质网受损，不能合成胆红素运转所需的蛋白胶粒有关。

病变在黄疸消退后 1～2 个月以后才恢复正常。无黄疸型病变与黄疸型相似，仅程度较轻。

各型肝炎病理组织标本都可用免疫荧光、免疫组织化学等法检出肝细胞核或胞浆内的相应抗原，以及用原位杂交法在肝细胞内检出相应的核酸。

（二）慢性肝炎（chronic hepatitis）

1．慢性迁延性肝炎（chronic persistent hepatitis, CPH） 包括下列两种形态学类型：

（1）典型慢性迁延性肝炎：是最常见的类型。小叶结构接近正常，仅汇管区有致密的炎症细胞浸润，主要为淋巴细胞和一些吞噬细胞，偶见浆细胞、中性粒细胞或嗜酸性粒细胞。肝细胞肿胀，胞浆淡染空虚，排列呈铺路石状，没有肝细胞坏死。

（2）慢性小叶性肝炎（chronic lobular hepatitis, CLH）：汇管区仅有轻度的炎症细胞浸润，肝小叶内肝细胞可出现类似在急性肝炎时发生的变性和坏死改变。

上述 CPH 和 CLH 两型的重要特征为肝小叶周边肝细胞界板保存完整，很少或无碎屑状坏死（piecemeal necrosis）和纤维化。在乙型肝炎时，有时可以看到一些毛玻璃状肝细胞（ground glass hepatocytes），内含大量 HBsAg。

2．慢性活动性肝炎（chronic active hepatitis, CAH） 主要组织学特点为：

（1）肝细胞碎屑状坏死及汇管区慢性炎症细胞浸润：波及到肝小叶靠近汇管区的一层肝细胞（界板），使后者肝细胞呈灶性坏死崩解，引起界板的蚕食状表现。本特征为诊断 CAH 的一个依据，它的数量和活动度是 CAH 严重程度和疗效的标志。

（2）桥接坏死（bridging necrosis）：是 CAH 的特征性病变，见于严重类型的 CAH。指两个中央静脉之间、两个汇管区之间或中央静脉与汇管区之间出现相互连接的肝细胞坏死带而言。

（3）汇管区有明显的炎症细胞浸润：主要为淋

巴细胞和数量不等的巨噬细胞及浆细胞。炎症细胞可使汇管区扩大，并沿界板的碎屑状坏死向小叶内浸润。当病变变得更慢性时，浆细胞浸润变得更突出，且可见具有生发中心特征的淋巴滤泡形成。

（4）汇管区纤维细胞沿着界板的碎屑状坏死或桥接坏死向肝小叶内伸展，而逐渐形成纤维状间隔，使肝小叶变形。

（5）毛玻璃样肝细胞较 CPH 为多，常呈弥漫性分布，胞浆内含 HBsAg 和核内含 HBcAg 亦较多。

CAH 病变反复进行可导致肝硬化。

（三）重型肝炎（hepatitis gravis）

1．急性重型肝炎　病变特征为大量肝细胞坏死，肝脏体积缩小，网状纤维支架塌陷，残余肝细胞淤胆，呈黄色，故名黄色肝萎缩。镜下见肝细胞广泛坏死和溶解消失，而不见有纤维组织增生。Disse 间隙或血窦内可见炎症细胞浸润，主要为中性粒细胞，残留的间质中则有大单核细胞浸润。

2．亚急性重型肝炎　在上述病变的同时，出现肝细胞再生和胶原纤维，形成再生结节，称为亚急性肝坏死。可呈多种形态变化，如片状坏死、桥接坏死或汇合性肝细胞坏死。一般仅看到汇管区或小叶内结缔组织增生，与肝硬化有所区别。

3．慢性重型肝炎　在慢性活动性肝炎的基础上出现亚急性重型肝炎的病理改变。

（四）淤胆型肝炎（cholestatic hepatitis）

除有轻度急性肝炎变化外，还有毛细胆管内胆栓形成，肝细胞内胆色素滞留，肝细胞内出现小点状色素颗粒。严重者肝细胞呈腺管状排列，Kupffer 细胞肿胀并吞噬胆色素。汇管区水肿和小胆管扩张，中性白细胞浸润。

1995 年第五次全国传染病与寄生虫病学术会议提出了以 Scheuer 方案为基础的慢性肝炎分期分级标准作为病毒性肝炎防治方案的讨论稿。把慢性肝炎的炎症活动度分为 0～4 共五级：汇管区及周围和小叶内均无炎症者为 0 级；汇管区有炎症、小叶内有肝细胞变性及少数坏死灶为 1 级（CPH）；汇管区有轻度碎屑状坏死（PN），小叶内有变性及点、灶状坏死或嗜酸小体为 2 级（轻型 CAH）；汇管区有中度 PN，小叶内有变性、坏死重或可见桥接坏死（BN）为 3 级（中型 CAH）；汇管区有重度 PN，小叶内 BN 范围广，累及多个小叶，叶结构失常（多小叶坏死）为 4 级（重型 CAH）。

分期按纤维化程度。无纤维化者为 0 期；汇管区扩大，有纤维化者为 1 期；汇管区周围纤维化，纤维隔形成，但小叶结构保留者为 2 期；纤维隔伴小叶结构紊乱，但无肝硬化者为 3 期；早期肝硬化或肯定的肝硬化者为 4 期。

方案建议病理诊断应包括病因、分类和组织学改变的分级、分期。如中度慢性丙型肝炎，活动 3 级，纤维化 2 期（或 G3S2）等。该方案正在修订当中。

【病理生理】

（一）黄疸

以肝细胞性黄疸为主。由于胆小管壁上的肝细胞坏死，导致管壁破裂，胆汁反流入血窦。肿胀的肝细胞压迫胆小管，胆小管内胆栓形成、炎症细胞压迫肝内小胆管等均可导致淤胆。肝细胞膜通透性增加及胆红素的摄取、结合、排泄等功能障碍都可引起黄疸。因此大多数病例都有不同程度的肝内梗阻性黄疸。

（二）肝性脑病（hepatic encephalopathy）

产生因素是多方面的。在重症肝炎和在肝硬化时各因素的比重不同。

1．血氨及其他毒性物质的潴积　大量肝细胞坏死时，肝脏解毒功能降低；肝硬化时门-腔静脉短路，均可引起血氨及其他有毒物质，如短链脂肪酸、硫醇、某些有毒氨基酸（如色氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸等）的潴积，使中枢神经系统中毒，从而导致肝性脑病。

2．氨基酸比例失调　正常时血浆支链氨基酸/芳香氨基酸（支/芳）比值为 3.0～3.5，肝性脑病时支/芳比值为 0.6～1.2。在急性肝坏死时表现为芳香氨基酸显著升高，而支链氨基酸正常或轻度减少，在肝硬化时则表现为芳香氨基酸升高和支链氨基酸减少。两者都由于肝功能衰竭导致不能充分转化芳香氨基酸（苯丙氨酸、酪氨酸等），而支链氨基酸（缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸等）因不在肝内转化而不受影响所致。但支/芳比值有时与肝性脑病并无显著相关。

3．假性神经递质假说　某些胺类物质（如羟苯乙醇胺）由于肝功能衰竭不能被清除，通过血-脑屏障，取代正常的神经递质，从而导致脑病。

4．其他诱发因素　一切导致血氨升高的因素，如利尿剂引起低钾、低钠血症，消化道大出血，高蛋白饮食，以及感染、镇静剂和大量放腹水等都可诱发肝性脑病。

（三）出血

肝细胞坏死可导致由肝脏合成的多种凝血因子缺乏、血小板减少。重型肝炎时 DIC 也可导致凝

血因子和血小板消耗。少数情况下可并发血小板减少性紫癜或再生障碍性贫血。这些因素都可引起出血。

（四）急性肾功能不全

又称肝肾综合征（hepato-renal syndrome）或功能性肾衰竭。在重型肝炎或肝硬化时，由于内毒素血症、肾血管收缩、肾缺血、前列腺素 E_2 减少、有效血容量下降等因素导致肾小球滤过率和肾血浆流量降低，从而引起急性肾功能不全。肾损害多是功能性的，但亦可发展为急性肾小管坏死。

（五）腹水

重型肝炎和肝硬化时，由于肾皮质缺血，肾素分泌增多，刺激肾上腺皮质分泌过多的醛固酮，导致钠潴留。利钠激素的减少也导致钠潴留。钠潴留是早期腹水产生的主要原因。而后期门脉高压、低蛋白血症和肝硬化时增生的结节压迫血窦，使肝淋巴液生成增多，则是促进腹水增多的因素。

【临床表现】

（一）潜伏期

甲型肝炎潜伏期平均为30日（5～45日）；乙型肝炎潜伏期平均为70日（30～180日）；丙型肝炎潜伏期平均为50日（15～150日）；戊型肝炎潜伏期平均40日（10～70日）；丁型肝炎的潜伏期尚未确定，可能相当于乙型肝炎的潜伏期。

（二）急性肝炎

急性甲型肝炎临床表现的阶段性较为明显，可分为3期，总病程约2～4个月。典型病例的临床表现如下：

1. 黄疸前期　起病急，有畏寒、发热、全身乏力、食欲不振、厌油、恶心、呕吐、腹痛、肝区痛及腹泻，尿色逐渐加深，至本期末呈浓茶状。少数病例以发热、头痛、上呼吸道症状等为主要表现。本期持续1～21日，平均5～7日。

2. 黄疸期　自觉症状可有所好转，发热减退，但尿色继续加深，巩膜、皮肤出现黄染，约于2周内达高峰。可有大便颜色变浅、皮肤搔痒、心动徐缓等梗阻性黄疸表现。肝肿大至肋下1～3cm，有充实感，有压痛及叩击痛。部分病例有轻度脾肿大。本期持续2～6周。

3. 恢复期　黄疸逐渐消退，症状减轻以至消失，肝、脾回缩，肝功能逐渐恢复正常。本期持续2周至4个月，平均1个月。

急性乙型肝炎起病较慢，常无发热，在黄疸前期免疫复合物病（血清病）样表现如皮疹、关节痛等较急性甲型肝炎常见。其他表现与甲型肝炎相似，但部分病例可转变为慢性肝炎。

丙型肝炎表现与乙型肝炎相似而较轻，黄疸发生率及转氨酶升高程度较乙型肝炎为低，但慢性型发生率很高，至少有50%患者转为慢性。

急性丁型肝炎表现为两种形式：①与HBV同时感染（co-infection）：临床表现与急性乙型肝炎相似，恢复后仅5%以下转为慢性。②在HBV感染基础上重叠感染HDV（super-infection）。急性HDV重叠HBV感染时则病情往往加重，容易转变为重型肝炎，恢复后约70%转为慢性。

急性戊型肝炎临床表现与甲型肝炎相似，但淤胆症状较常见，病情较严重，尤其是妊娠后期合并戊型肝炎者，容易发展为重型肝炎。HBV感染者重叠感染HEV或HCV时也容易发展为重型肝炎。

急性无黄疸型肝炎可发生于5型病毒性肝炎中的任何一种，是一种轻型的肝炎，由于无黄疸而不易被发现，而发生率则远高于黄疸型，成为更重要的传染源。

（三）慢性肝炎

慢性肝炎仅见于乙、丙、丁3型肝炎。

1. 慢性迁延性肝炎　急性肝炎迁延半年以上，反复出现疲乏、头晕、消化道症状、肝区不适、肝肿大、压痛，也可有轻度脾肿大。少数患者可有低热。肝功能显示血清转氨酶反复或持续升高。肝活体组织检查仅有轻度肝炎病理改变，也可有轻度纤维组织增生，病程迁延可达数年。病情虽有波动，但总的趋势是逐渐好转以至痊愈。只有少数转为慢性活动性肝炎。

2. 慢性活动性肝炎　病程超过半年，各项症状（消化道症状如厌食、恶心、呕吐、腹胀、腹泻等；神经症状如乏力、萎靡、头晕、失眠及肝区痛等）明显，肝肿大，质地中等以上，可伴有蜘蛛痣、肝掌、毛细血管扩张或肝病面容，进行性脾肿大，肝功能持续异常，尤其是血浆蛋白改变，或伴有肝外器官损害，自身抗体持续升高等特征。肝活检有慢性活动性肝炎的病理改变。

（四）重型肝炎（hepatitis gravis）

本型约占全部病例的0.2%～0.5%，但病死率甚高。所有5型肝炎均可发展为重型肝炎。

1. 急性重型肝炎　亦称暴发型肝炎（fulminant hepatitis），发病多有诱因，如起病后未适当休息，营养不良、嗜酒或服用损害肝脏药物、妊娠或合并感染等。起病10日以内出现：黄疸迅速加深，肝脏迅速缩小，有出血倾向，中毒性鼓肠，腹水迅速增多，有肝臭、急性肾功能不全（肝肾综合征）

及不同程度的肝性脑病。后者早期表现为嗜睡、性格改变、烦躁和谵妄，后期表现为不同程度的昏迷、抽搐、锥体束损害体征、脑水肿和脑疝等。病程不超过3周。

2. 亚急性重型肝炎 亦称亚急性肝坏死。急性黄疸型肝炎起病10日以上而出现上述症状者，属于此型。肝性脑病在此型中多出现于病的后期。本型病程较长，可达数月，容易发展为坏死后性肝硬化。

3. 慢性重型肝炎 亦称慢性肝炎亚急性肝坏死。表现同亚急性重型肝炎，但有慢性活动性肝炎或肝硬化病史、体征及肝功能损害。

(五) 淤胆型肝炎

亦称毛细胆管炎型肝炎，主要表现为较长期(2～4个月或更长)肝内梗阻性黄疸，如皮肤瘙痒、粪便颜色变浅、肝肿大和梗阻性黄疸的化验结果。与肝外梗阻性黄疸不易鉴别。

小儿肝炎的特点：由于小儿免疫反应较低，感染肝炎病毒后多不表现症状而成为隐性感染，在感染HBV后则容易成为无症状HBsAg携带者。有症状者一般表现较轻，以无黄疸型或迁延性肝炎为主。

老年肝炎的特点：老年人感染肝炎病毒后发病率较其他年龄组为低，但临床上却有下列特点：黄疸发生率高，黄疸程度较深，持续时间较长；淤胆型较多见和并发症较多；重型肝炎比例高，因而病死率也较高。

妊娠期肝炎的特点：妊娠期肝脏负担加重，感染肝炎病毒后症状较重，尤其以妊娠后期为严重。其特点为：消化道症状较明显，产后大出血多见，重型肝炎比例高，因而病死率也较高，可对胎儿有影响（早产、死胎、畸形）。妊娠合并戊型肝炎时病死率可高达30%以上。妊娠期合并乙型肝炎时，胎儿受传染的机会特别大。

【实验室检查】

(一) 肝功能检查

1. 血清酶的检测 以血清丙胺酸转氨酶(ALT，又称谷丙转氨酶GPT)为最常用。此酶在肝细胞浆内含量最丰富，肝细胞损伤时即释出细胞外，因此是非特异性肝损害指标。当其他引起肝损害的原因如其他感染或药物中毒性肝损害被排除后，ALT比正常值升高2倍以上时，结合临床表现和血清免疫学检查有诊断价值。各型急性肝炎在黄疸出现前3周，ALT即开始升高，直至黄疸消退后2～4周才恢复正常。慢性肝炎时ALT可持续或反复升高，有时成为肝损害的唯一表现。重型肝炎患者若黄疸迅速加深而ALT反而下降，则表明肝细胞大量坏死。谷草转氨酶（AST，又称GOT）的意义与ALT相同，但特异性较ALT为低。在其他血清酶当中，血清碱性磷酸酶（AKP）的显著升高有利于肝外梗阻性黄疸的诊断，从而有助于肝细胞性黄疸的鉴别。此外，在CAH时血清谷氨酸转肽酶（γ-GT）活动度往往显著升高，治疗后好转时此酶的活动度也逐渐降低。乳酸脱氢酶（LDH）的临床意义与ALT和AST大体一致。

2. 血清蛋白的检测 肝损害时合成血清白蛋白的功能下降，导致血清白蛋白浓度下降。慢性肝病时由于来自门静脉的各种有抗原性物质通过滤过能力降低的肝脏进入体循环刺激免疫系统，后者产生大量免疫球蛋白而导致血清球蛋白浓度上升。通过白、球蛋白的定量分析，如白/球（A/G）比值下降，甚至倒置，反映肝功能的显著下降。因此A/G比值的检测有助于慢性活动性肝炎和肝硬化的诊断。血清蛋白电泳分析则从另一角度来检测白、球蛋白各成分的相对比值，起到相同的诊断作用。

3. 血清和尿胆色素检测 急性肝炎早期尿中尿胆原增加，黄疸期尿胆红素及尿胆原均增加，淤胆型肝炎时尿胆红素强阳性而尿胆原可呈阴性。黄疸型肝炎时血清直接和间接反应胆红素均升高，但前者幅度高于后者。

4. 凝血酶原时间检测 凝血酶原主要由肝脏合成，肝病时凝血酶原时间长短与肝损害程度成正比。凝血酶原活动度<60%或凝血酶原时间比正常对照延长1倍以上时提示肝损害严重。

5. 血氨浓度检测 血氨浓度升高提示肝性脑病，但两者之间无必然联系。

(二) 肝炎病毒标记物检测

1. 甲型肝炎（见图10-2-1）

(1) 血清标记物：用ELISA法或放射免疫(RIA)法检测抗-HAV IgM阳性，提示存在HAV现症感染。抗-HAV IgM阴性而抗-HAV IgG阳性时则提示过去感染HAV而产生的免疫。两者皆阳性时也提示现症感染。

(2) 粪便标记物：用分子杂交法或PCR法可从粪便中检出HAV RNA。用组织培养或动物接种法均可从粪便中分离HAV。两种检测均只用于科研。

2. 乙型肝炎（见图10-2-3，4）

(1) 血清免疫学标记物：

1）HBsAg与抗-HBs：常用ELISA或RIA法检测。HBsAg阳性表明存在现症HBV感染，但HBsAg阴性则不能排除HBV感染，因为可能有S基因突变株存在。抗-HBs阳性提示可能通过预防接种或过去感染产生对HBV的保护性免疫。抗-HBs阴性说明对HBV易感，需要注射疫苗。

2）HBeAg与抗-HBe：常用ELISA或RIA法检测。HBeAg持续阳性表明存在HBV活动性复制，提示传染性较大，容易转为慢性。抗-HBe持续阳性提示HBV复制处于低水平，HBV DNA可能已和宿主DNA整合，并长期潜伏下来；或者出现前C区突变，HBeAg不能表达。

3）HBcAg与抗-HBc：常用ELISA或RIA法检测。HBcAg阳性意义同HBcAg。低滴度抗-HBc阳性提示为过去感染；高滴度抗-HBc阳性则提示HBV有活动性复制，可能是低水平的。抗-HBcIgM阳性是HBV活动性复制的指标之一。

(2) 分子生物学标记：

1）DNAP：DNAP阳性表明HBV有活动性复制，现已少用。

2）HBV DNA：常用斑点杂交法或PCR法检测。血清HBV DNA阳性表明HBV有活动性复制，血循环内存在Dane颗粒（HBV颗粒），传染性较大。肝细胞内HBV DNA阳性提示已同宿主DNA整合，并长期潜伏下来。

3．丙型肝炎（见图10-2-6）

(1) 血清免疫学标记：常用ELISA法检测抗-HCV及抗-HCV IgM。抗-HCV是有传染性的标记而不是保护性抗体。抗-HCV于丙型肝炎恢复或治愈后仍持续存在。抗-HCV IgM则仅存在于急性期，治愈后可消失。

(2) 分子生物学标记：血清中HCV RNA含量甚微，需用PCR法才能检出。HCV感染后4～8周血中才能检出抗-HCV，但HCV感染后1～2周即可从血中检出HCV RNA，而于治愈后很快消失。

4．丁型肝炎

(1) 血清免疫学标记：常用ELISA或RIA法检测血清HD Ag和抗-HDV。急性HDV感染时HD Ag仅在血中出现数日，随之出现抗-HDV IgM，持续时间也较短。同时感染HBV和HDV时，抗-HBc IgM同时阳性，重叠感染HBV和HDV时，常表现为抗-HBc IgM阴性，抗-HDV IgM和抗-HBc IgG阳性。慢性HDV感染时抗-HDV IgG持续升高。

(2) 肝内免疫学标记：用免疫组化法可在肝活检标本中肝细胞核和胞浆内检出HDAg。

(3) 分子生物学标记：用HDV cDNA探针检测血清中HDV RNA可提高检出率。

5．戊型肝炎（见图10-2-8）

(1) 血清免疫学标记：常用ELISA法检测抗-HEV IgM及抗-HEV IgG。由于抗-HEV IgG持续时间不超过1年，两者均可作为近期感染的标志。

(2) 分子生物学标记：用PCR法检测粪便中HEV RNA已获得成功，但未作为常规。

(3) 直接检测粪便中HEV：可用免疫荧光法或免疫电镜法直接检测，也未作为常规。

（三）其他实验室检查

1．血液常规检查　急性肝炎初期白细胞总数正常或略高，一般不超过$10\times10^9/L$（10000/mm^3），黄疸期白细胞总数减少，分类淋巴及大单核细胞升高，可见异型淋巴细胞。

2．尿常规检查　深度黄疸或发热患者，尿中可出现蛋白、红细胞、白细胞或管型。

【并发症与后果】

甲型与戊型肝炎仅引起急性肝炎，少数发展为重型肝炎而不转为慢性，合并症少见。

乙型肝炎为全身感染性疾病，各系统均可发生并发症，慢性活动性肝炎时更可出现多个器官损害。消化系统常见的并发症有胆道炎症、胰腺炎、胃肠炎等。内分泌系统并发症有糖尿病等。血液系统并发症有再生障碍性贫血、溶血性贫血等。循环系统并发症有心肌炎、结节性多动脉炎等。泌尿系统并发症有肾小球肾炎、肾小管性酸中毒等。皮肤并发症有过敏性紫癜等。

重型肝炎常并发细菌感染，特别是胆系感染、自发性腹膜炎等。

肝硬化是乙型和丙型肝炎的重要后果。在我国，乙型肝炎是肝硬化的主要病因，其次为丙型肝炎。急性和亚急性重型肝炎易发展为坏死后性肝硬化，慢性活动性肝炎易发展为门脉性肝硬化，淤胆型肝炎则可演变为胆汁性肝硬化。

乙型肝炎重叠感染HAV、HCV、HDV或HEV均可使病情加重。

乙型肝炎是肝细胞癌的主要病因，95%以上的肝细胞癌患者HBsAg阳性。其次为丙型肝炎，它和HBV协同或重叠感染对肝细胞癌变可能起协同作用。少数情况下HCV可单独引起肝细胞癌。

【诊断】

（一）流行病学资料

食物或水型流行爆发，起病前曾进食未煮熟海产品如毛蚶、蛤蜊等、儿童发病多见，秋、冬季节为高峰，皆有利于甲型肝炎的诊断。但散发性发病则不足以排除甲型肝炎。

有与乙型肝炎患者或HBsAg携带者密切接触史或多个家庭成员病史，特别是出生于HBeAg阳性母亲的婴幼儿，对乙型肝炎诊断有参考意义。

对有输血或血浆史的肝炎患者，应考虑丙型肝炎的可能。

持续性水型流行爆发或中年以上的急性肝炎患者，应考虑戊型肝炎的可能。

（二）临床诊断

1.急性肝炎　起病急，有畏寒、发热、纳差、恶心、呕吐等黄疸前期症状，血清ALT显著升高，而无过去肝炎病史者应首先考虑甲型或戊型肝炎的诊断。无黄疸者可临床拟诊为急性无黄疸型甲型肝炎。

起病较慢，有乏力、厌食、恶心、肝区痛、肝肿大、压痛等症状及体征，血清ALT升高，而又排除其他原因引起的肝损害，病程在6个月以内者，可临床拟诊为急性无黄疸型乙型或丙型肝炎。

2.慢性肝炎

（1）慢性迁延性肝炎：乙型或丙型肝炎病程超过半年，病情较轻，可有肝区痛和乏力，伴有轻度肝功能损害或ALT升高，而不具备诊断为慢性活动性肝炎条件，或肝活检符合慢性迁延性肝炎组织学改变者。

（2）慢性活动性肝炎：乙型或丙型肝炎病程超过半年，症状较明显，肝肿大，质地中度以上。可伴有黄疸、蜘蛛痣、肝病面容、肝掌或脾肿大。血清ALT反复或持续升高伴有蛋白功能异常如A/G比值下降或倒置者，可有血清胆红素长期或反复升高。

第五次全国传染病与寄生虫病学术会议提出修改慢性肝炎的诊断标准，与过去不同之处主要为根据下列3个方面综合分析判定。

Ⅰ.炎症活动度　根据以下指标综合判定为：轻度活动、中度活动、重度活动。其指标为：①ALT（＜正常值3倍为轻度，3～10倍为中度，＞10倍为重度）；②胆红素（正常或稳定不变为轻度，突然明显升高为重度）；③症状（一般症状为轻度，突然出现明显的消化道症状为重度）。如有肝活检材料则按肝活检判定活动度。

Ⅱ.肝功能损伤度　根据以下指标判定为：轻度损伤、中度损伤、重度损伤。其指标为：①体征（根据肝病面容的轻重、肝掌的程度、蜘蛛痣的多少与大小判定为轻、中、重）；②A/G比值（＜1.5＞1.0为轻度，1.0为中度，＜1.0为重度）；③蛋白电泳（γG0.23～0.25为轻度，0.26～0.28为中度，≥0.29为重度）；④血清总胆红素（μmol/L）（17.1～34.2为轻度、＞34.2～但＜85.5为中度，≥85.5为重度）；⑤凝血酶原活动度（＜80～78为轻度，＜78～60为中度，＜60为重度）。

Ⅲ.胶原合成度　目前尚缺乏能反映肝纤维化程度的指标，以下指标似可反映肝脏胶原合成状态，可根据其异常程度综合判断为轻度、中度、重度：①血清Ⅲ型前胶原肽（P-Ⅲ-P）或Ⅲ型前胶原（PⅢ）；②血清层粘蛋白（laminin）；③血清透明质酸；④血清Ⅳ型胶原。

3.重型肝炎　急性黄疸型肝炎，起病10日以内迅速出现重型肝炎表现者，可诊断为急性重型肝炎。病程10日以上出现上述表现者可诊断为亚急性重型肝炎。在慢性活动性肝炎基础上出现重型肝炎表现者，可诊断为慢性重型肝炎。

（三）病原学诊断

1.甲型肝炎　具备急性肝炎临床表现，并在血清中检出抗-HAV IgM；或急性期抗-HAV IgG阴性，恢复期转为阳性；或从粪中检出或分离出HAV者，均可确诊为甲型肝炎。在慢性乙型肝炎患者血清中检出抗-HAV IgM时，判断重叠感染应慎重，须排除类风湿因子引起的假阳性。

2.乙型肝炎　具备急、慢性肝炎临床表现，而血清HBsAg、HBeAg、HBcAg、HBV DNA、DNAP或抗-HBcIgM当中有一项阳性时，可确诊为乙型肝炎。单独抗-HBe或抗-HBc阳性时，需同时伴有上述当中的1项阳性才能确诊。抗-HBs单独阳性，而其血清浓度大于10mIU/ml时，可基本排除乙型肝炎。缺乏临床表现而HBsAg阳性，伴有或不伴有其他血清标记物时，可诊断为无症状HBsAg携带者。

3.丙型肝炎　具备急、慢性肝炎临床表现，而同时抗-HCV IgM、抗-HCV IgG或HCV RNA阳性时，可诊断为丙型肝炎。不具备临床表现，仅血清HCV标记物阳性时，可诊断为无症状HCV携带者。

4.丁型肝炎　具备急、慢性临床表现，血清HBsAg阳性，而同时血清HDV Ag、抗-HDV IgM或抗-HDV IgG其中一项阳性；或肝活检免疫组化法检出HDAg时，均可确诊为丁型肝炎。不具备临床表现，仅血清HBsAg和HDV血清标记物阳性

时，可诊断为无症状 HDV 携带者。

5. 戊型肝炎 具备急性肝炎临床表现，而同时血清抗-HEV IgM 或抗-HEV IgG 阳性；或从粪便中检出 HEV 颗粒或 HEV RNA 者，均可诊断为戊型肝炎。

[鉴别诊断]

(一) 其他原因引起的黄疸

1. 溶血性黄疸 有药物或感染的诱因，常有红细胞本身缺陷，有贫血、血红蛋白尿、网织红细胞增多、血清间接反应胆红素升高及大、小便中尿胆原增多。

2. 肝外梗阻性黄疸 肝肿大较常见，胆囊肿大常见，肝功能改变较轻，有原发病的症状、体征，如胆绞痛、Murphy 征阳性、腹内肿块和化验检查特征，如血清碱性磷酸酶和胆固醇显著上升、X 线及超声检查发现结石症、肝内胆管扩张等。

(二) 其他原因引起的肝炎

1. 其他病毒引起的肝炎 EB 病毒和巨细胞病毒都可引起肝炎，但一般不称为病毒性肝炎。鉴别诊断应根据原发病的临床特点和血清学检查结果。

2. 感染中毒性肝炎 细菌、立克次体、钩端螺旋体感染都可引起肝肿大、黄疸及肝功能异常。应根据原发病的临床特点和实验室检查来加以鉴别。

3. 药物引起的肝损害 有用过能引起肝损害药物的历史。如为中毒性药物，肝损害程度常与药物剂量有关。如为变态反应性药物，多同时伴有发热、皮疹、关节痛、嗜酸性粒细胞增多等变态反应表现。初次应用至出现肝损害之间有一段潜伏期，再次暴露于同一药物时迅速发生。

4. 酒精性肝炎 长期嗜酒可导致慢性肝炎、肝硬化，可根据个人史和血清学检查加以鉴别。

5. 血吸虫性肝病 曾到过血吸虫病流行区并有接触疫水史，可从粪便或直肠粘膜活检中找寻虫卵及进行血清学检查加以鉴别。

[预后]

(一) 急性肝炎

甲型肝炎预后良好，大多数患者于 3 个月内恢复健康。戊型肝炎病死率一般为 1%～2%，最高达 12%。妊娠后期合并戊型肝炎病死率 10%～20%，最高达 39%。

(二) 慢性肝炎

急性乙型肝炎约 10%，急性丙型肝炎约 50% 转为慢性。慢性迁延性肝炎一般预后良好，仅少数转为慢性活动性肝炎。慢性活动性肝炎预后较差，其中较大部分转为肝硬化，小部分转为肝细胞癌，后者多同时伴有或经过肝硬化过程。

(三) 重型肝炎

预后不良，病死率达 70% 以上。年龄较小、治疗及时、无并发症者病死率较低。

(四) 淤胆型肝炎

急性淤胆性肝炎预后较好，通常病程延长至 8 周以上，最后恢复健康。慢性淤胆型肝炎容易转变为胆汁性肝硬化，预后较差。

[治疗]

病毒性肝炎目前还缺乏可靠的特效治疗，各型肝炎的治疗原则均以足够的休息、营养为主，辅以适当药物，避免饮酒、过劳和用损害肝脏药物。各临床类型肝炎的治疗重点则有所不同。

(一) 急性肝炎

以一般疗法及支持疗法为主。应强调早期卧床休息，至症状明显减退，可逐步增加活动。一般急性黄疸型肝炎患者，于隔离期（甲型肝炎至起病后 3 周，乙型肝炎至 HBsAg 阴转，丙型肝炎至 HCV RNA 阴转，戊型肝炎至发病后 2 周）满，临床症状消失，血清总胆红素在 17.1μmol/L 以下，ALT 在正常值 2 倍以下时可以出院。但出院后仍应休息 1～3 个月，恢复工作后应定期复查 1～3 年。

饮食宜清淡，热量足够，蛋白质摄入争取达到每日 1～1.5g/kg，适当补充维生素 B 族和 C，进食量过少者可由静脉补充葡萄糖及维生素 C。不强调高糖和低脂肪饮食。

条件具备时，急性丙型肝炎还应进行抗病毒治疗。早期应用干扰素可取得较高疗效。重组白细胞干扰素 α_1、α_{2a}、α_{2b}、及类淋巴母细胞干扰素 αN1 的剂量为 300 万 U，隔日皮下或肌肉注射，3～6 个月为一疗程。疗程结束后近期疗效（ALT 复常，HCV RNA 阴转）可达 70%，随访 6 个月后远期疗效约为 50%。复发时可以再用。条件不具备时可用其他药物如肝炎灵（山豆根制剂）或利巴韦林等治疗。

(二) 慢性肝炎

除一般疗法及支持疗法以外，慢性肝炎的治疗还需要进行对症和抗病毒治疗。

1. 慢性迁延性肝炎 患者无需绝对卧床休息，宜用动静结合的疗养措施。处于活动期的患者，应以静养为主；处于静止期的患者，可从事力所能及的轻工作。症状消失，肝功能正常 3 个月以上者，可恢复其原来的工作，但仍需随访 1～2 年。

应适当进食较多的蛋白质，避免过高热量饮食，以防止肝脏脂肪变性。也不宜进食过多的糖，

以免导致糖尿病。

对症治疗包括降低转氨酶制剂，如联苯双酯、垂盆草、齐墩果酸等，具有非特异性降低 ALT 的作用。这些降酶药物虽然可能具有护肝的作用，但停药后容易产生 ALT 反跳，故在显效后应注意逐渐停药。

一般的非特异性护肝药物，主要包括维生素类（B 族、C、E、K 等），促进解毒功能药物如葡醛内酯（肝泰乐）、维丙胺、硫辛酸等，促进能量代谢药（肌苷、ATP、辅酶 A 等）。促进蛋白质合成药物（肝安、水解蛋白等）以及改善微循环药物（山莨菪碱、低分子右旋糖酐等）可作为辅助治疗，但宜精简，避免使用过多药物。

特异性免疫增强剂可试用特异性抗-HBV 免疫 RNA。非特异性免疫增强剂可选用胸腺肽、云芝等。

2. 慢性活动性肝炎　除上述治疗以外，应加强护肝治疗，包括定期输注人血清白蛋白和血浆，其剂量和疗程视血液白蛋白浓度而定。免疫调节药物也可适当选用，如注射 IL-2、自体 LAK 细胞回输等。在其他疗法当中，可试用从中、草药提取的药物，如猪苓多糖注射液（并用乙肝疫苗）、肝炎灵注射液、香菇多糖注射液等。国产单磷酸阿糖腺苷，小剂量〔7mg/（kg·d）〕肌注，疗程 25 日，对 HBeAg 或 HBV DNA 阴转率可达 30%～50%。有条件时可试用干扰素。慢性乙型肝炎时干扰素使用的指征为：①HBV 在活动性复制中；②肝炎处于活动期；③HBV DNA 血浓度低；④抗-HBc IgM 阳性。使用干扰素治疗时剂量应偏大（300～600 万 U/次），疗程应偏长（6 个月～1 年）。干扰素一般仅能抑制 HBV 复制，使 HBeAg 和 HBV DNA 转阴，而难以使 HBsAg 转阴。慢性丙型肝炎时干扰素使用的方法同急性丙型肝炎，但疗程应延长至 6～12 个月。

使用干扰素要注意适应证和禁忌证。患者年龄不宜过小或过大，一般以 10～60 岁为宜。有心、肝、肾代偿功能不全者不宜使用。开始使用前应先作详细体检和化验检查。疗程第 1、2 周要密切观察副反应，以后每月复查肝功能和血常规。白细胞减少时应给予提高白细胞药物。肝硬化失代偿期为禁忌证。

（三）重型肝炎

1. 一般和支持疗法　患者应绝对卧床休息，密切观察病情。尽可能减少饮食中的蛋白质，以控制肠内氨的来源。进食不足者，可静脉滴注10%～25%葡萄糖溶液，补充足量维生素 B、C 及 K。静脉输入人血浆白蛋白或新鲜血浆。注意维持水和电解质平衡。有重症倾向而无禁忌证的急性肝炎患者，可试用强的松 40mg/d，或静脉滴注地塞米松 10～20mg/d，疗程 7～10 日。

2. 对症治疗

（1）出血的防治：使用足量止血药物，输入新鲜血浆、血液、血小板或凝血酶原复合物等。可用雷尼替丁（ranitidine）或法莫替丁（famotidine）防止消化道出血。如发生 DIC，可考虑静脉滴注丹参注射液或低分子右旋糖酐等以改善微循环。

（2）肝性脑病的防治：

1）氨中毒的防治：低蛋白饮食；口服乳果糖 30～60ml/d，以酸化及保持大便通畅；口服诺氟沙星以抑制肠道细菌；静脉滴注乙酰谷酰胺以降低血氨。

2）恢复正常神经递质：左旋多巴在大脑转变为多巴胺后可取代羟苯乙醇胺等假性神经递质，从而促进苏醒。剂量 2～5g/d 鼻饲或灌肠，静脉滴注 200～600mg/d，有一定效果。

3）维持氨基酸平衡：含有多量支链氨基酸和少量芳香氨基酸的混合液（如肝安）静脉滴注，可促进支链氨基酸通过血脑屏障、而减少芳香氨基酸进入大脑。每日滴注肝安 250～500ml，疗程 14～21 日，对慢性重型肝炎疗效较好。

4）防治脑水肿：应及早使用脱水剂，如甘露醇和速尿，必要时可两者合用，以提高疗效，但须注意维持水和电解质平衡。

（3）继发感染的防治：继发胆系感染时应使用针对革兰阴性的抗生素，自发性腹膜炎多由革兰阴性杆菌及/或厌氧菌引起，还应加用甲硝唑（metronidazole，灭滴灵）。可选用半合成青霉素如哌拉西林（piperacillin）、氯唑西林（cloxacillin）或的卡西林（ticarcillin）等；或二代头孢菌素如头孢呋辛（cefuroxime）和头孢西丁（cefoxitin）等。严重感染时才使用三代头孢菌素如头孢噻肟（cefotaxime）、头孢他定（ceftazidime）、头孢曲松（ceptriaxone）等。同时应警惕二重感染的发生。合并真菌感染时，应马上停用广谱抗生素并使用抗真菌药物。

（4）急性肾功能不全的防治：避免引起血容量降低的各种因素。少尿时应采取扩张血容量的措施，如静脉滴注低分子右旋糖酐、血浆及血清白蛋白等。可并用多巴胺等增加肾血流量的药物。必要时可肌肉或静脉注射呋喃苯胺酸（速尿）。

（5）促进肝细胞再生的措施：

1）高血糖素-胰岛素疗法：高血糖素1mg与胰岛素10U加入10%葡萄糖液静脉滴注，每日1次，疗程14日，有一定疗效。

2）促肝细胞生长因子（p-HGF）：静脉滴注160～200mg/d，疗程1个月，有一定疗效。

（四）淤胆型肝炎

可试用强的松40～60mg/d口服或静脉滴注地塞米松10～20mg/d，2周后如血清胆红素显著下降，则逐步减量。如不显效时应停药作进一步检查以排除肝外梗阻性黄疸。

【预防】

（一）控制传染源

1．患者的隔离　各型急性肝炎患者的隔离期按各型病毒性肝炎的传染期而定。慢性乙型和丙型肝炎患者应分别按病毒携带者管理。

2．携带者的管理　对无症状HBV和HCV携带者应进一步检测各项传染性指标，包括HBeAg、HBV DNA、抗-HCV和HCV RNA，阳性者应禁止献血和从事托幼工作。

（二）切断传播途径

1．甲型和戊型肝炎　重点在搞好卫生措施，如水源保护、饮水消毒、食品卫生、食具消毒、加强个人卫生、粪便管理等。

2．乙、丙、丁型肝炎　重点在于防止通过血液和体液的传播。每一个献血员和每一个单元血液都要经过最敏感方法检测HBsAg和抗-HCV，阳性者不得献血，阳性血液不得使用。提倡使用一次性注射用具和针灸针，重复使用的器械必须经高压或煮沸消毒。不耐热的器械可用2%戊二醛浸泡2小时消毒。洗漱用具要专用。接触病人后用肥皂和流动水洗手。

（三）保护易感人群

1．主动免疫

（1）甲型肝炎：在甲型肝炎流行期间，易感人群（婴、幼儿、儿童和血清抗-HAV IgG阴性者）都应注射甲型肝炎减毒活疫苗（甲肝活疫苗）。大规模随机对照试验结果，一次皮下注射$10^{5.5}$ $TCID_{50}$甲肝活疫苗，保护率为65.5%。抗-HAV阳转率为40%。4℃保存3个月，保护率下降至51%，保存6个月，疫苗失效。

（2）乙型肝炎：凡新生儿（包括母亲HBsAg阳性者）出生后都应立即接种乙型肝炎疫苗。皮下注射10μg，3次后保护率约为85%。如对HBsAg阳性孕妇的新生儿采用大剂量（30μg），或加用HBIG，保护率可提高到95%。免疫效果维持5年以上。上海南市区新生儿免疫后8年，抗-HBs阳性率从第1年的90%下降到第8年的60%左右。因此目前仍不必考虑加强免疫。凡免疫失败者，其孕妇血清HBV DNA含量大都在2.5pg/10μl以上。因而认为，孕妇乙肝传染性高，是导致免疫失败的主要原因。HBV免疫逃避突变株是否是免疫失败的主要原因，还需要开展大规模的分子流行病学研究。

2．被动免疫

（1）甲型肝炎：甲型肝炎患者的接触者可接种人血清或胎盘球蛋白以防止发病。肌肉注射人免疫球蛋白0.02～0.12ml/kg，可预防或减少临床病例的发生。亦能预防大部分亚临床感染，阻断甲型肝炎传播。注射时间越早越好，最迟不宜超过接触感染后7～10日。免疫效果可维持35日。我国目前市售丙种球蛋白，可按学龄前儿童为1ml，学龄儿童为2ml，成人3ml接种。

（2）乙型肝炎　新生儿接种乙型肝炎疫苗的同时，如联合使用高滴度抗HBV IgG（HBIG）注射，可提高保护率至95%。HBIG也适用于已暴露于HBV的易感者。按标准，每ml应含HBIG200IU。剂量一般为0.05～0.07ml/kg。目前国产HBIG每ml含量为60～160IU，多数为100IU。因此，剂量应为0.75～0.2ml/kg。

（彭文伟）

参考文献

1．中国科技协会学会工作部．病毒性肝炎防治研究．北京：中国科技出版社，1991

2．中华医学会．第七次全国病毒性肝炎学术会议论文集．南京，1993

3．高寿征主编．病毒性肝炎防治研究．北京：北京出版社，1993

4．中华医学会．第五次全国传染病与寄生虫病学术会议论文汇编．北京，1995

5．周元平，彭文伟，姚集鲁，等．肝细胞癌与其他慢性肝病HCV、HBV感染比较分析．中山医科大学学报，1995，16（2）：11

6．Eddleston，ALWF．Overview of HBV Pathogenesis．In：Hollinger FB，Lemon SM，Margolis HS．Viral Hepatitis & Liver Disease．Baltimore：Williams & Wilkins，1990，234～237

7．Mandell GL，Douglas RG，Bennett，JE．Priciples and Practice of Infectious Diseases．4th Ed，New York：Churchill Livingstone，1995，1406～1438，1474～1485，1636～1655，1663～1665

8．Harrison's Principles of Internal Medicine．13th Ed，

New york：Mc Graw-Hill，1994. 1458～1482

9. Bugh J，Purcell RH. At least 12 genotypes of hepatitis virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide. Proc Natl Acad Sci USA，1993，90:8234

第三节　病毒性胃肠炎

病毒性胃肠炎（viral gastroenteritis）是常见的急性腹泻，呈世界性分布。主要的病原是诺沃克（Norwalk）病毒与轮状病毒（rotavirus）。其他一些病毒也可致胃肠炎。本病主要感染小儿，但亦可见成人感染。散发病例全年均可发生，亦可呈爆发流行。临床特征为起病急、恶心、呕吐、腹痛、腹泻，也可有发热、周身不适等全身症状。轻重不一，可为轻症，短程自限性疾病，亦可发生严重脱水，危及生命。尚缺乏特效的抗病毒治疗药物，处理仍以支持治疗为主。

一、轮状病毒性胃肠炎

【病原学】

轮状病毒是1973年由Bishop等在墨尔本，以电镜研究婴幼儿胃肠炎的12指肠粘膜细胞活检标本中发现，并认为是婴幼儿胃肠炎的病因。我国在80年代对病毒性胃肠炎的病原学问题开展了广泛的研究。在我国一些地区成人流行性腹泻患者的粪便中，发现新的轮状病毒。形态学上与普通的轮状病毒极为相似，但它具有与普通的轮状病毒不同的抗原性，临床和流行病学表现。它也是成人流行性腹泻的病原。

轮状病毒归属于呼肠病毒科，含有双股RNA。直径约在70nm左右，呈球形，有双层外壳的毒粒，具有传染性，是完整病毒。电镜下完整毒粒如车轮状，故名。轮状病毒基因含11片段的线形双股RNA。单壳的颗粒的直径约为55nm，是不完整病毒，没有传染性。

轮状病毒可分为A～G组。A组为普通人轮状病毒，是婴幼儿轮状病毒性腹泻的病因，亦称为典型的轮状病毒。B～G组曾认为只能侵袭动物，但在1982～1984年发生在中国的大规模爆发的“流行性腹泻”，则是由B组轮状病毒引起。C组本来与B组也是主要引起猪感染的病原体，但C组轮状病毒也在世界各地人群中检出，日本、英国也发生过爆发流行。非A组轮状病毒曾称为不典型轮状病毒或副轮状病毒。见于人、猪、牛、鸡、羊等。

轮状病毒感染后，第一周血清及十二指肠液已可检出特异性IgM抗体。1～4个月，十二指肠液可检出特异性IgG与IgA抗体，血清中也可检出特异性IgG与IgA单体。一年后，血清中特异性IgG仍能检出，IgA消失。而在肠粘膜表面，两者均已不可检出。血清中抗体的产生不等于对轮状病毒感染有免疫保护作用。血清中轮状病毒IgG在自然感染后存在较长时间。是年长儿的轮状病毒过去感染的标志。肠道局部分泌的特异性IgA抗体在免疫保护方面更为重要。粪便中的IgA抗体是近期感染的标志，它的消失较快。由于局部免疫反应的暂时性，使病者以后对轮状病毒仍然易感。

轮状病毒理化稳定性相对较强。福尔马林与煤酚皂均能有效灭活本病毒。

【流行病学】

轮状病毒感染极为普遍。血清学调查显示，大多数地区3岁以上的人群，大部分已有轮状病毒抗体。我国17个省、市地区的调查，在1565份婴幼儿腹泻标本中，轮状病毒的检出率平均为48.3%（15.3%～82.6%），其他国家的情况也相似。

腹泻开始1～4日已可检测出病毒，每克大便的病毒颗粒数可高达10^{10}～10^{11}之多。排毒有长达21日的病例报道。腹泻停止前的2～3天，排毒可能已停止。含病毒颗粒的粪便有高度传染性。轮状病毒由粪-口途径传播，可为散发或呈流行。水源污染可造成大流行。本病以秋冬季节为多见，一些地区的婴幼儿秋冬季胃肠炎，70%～90%是由轮状病毒引起。温带地区的发病季节性较为明显。本病以6个月～2岁的婴幼儿为多，其他年龄组儿童与成人也可感染发病。这与人群的免疫状况有关。6个月以内的婴儿可因来自母亲的特异性抗体保护，发病较少。特异性IgG抗体可以通过胎盘传递，分泌性IgA抗体在乳汁中也大量存在。母乳喂养对婴儿有较大的保护作用。当来自母亲的抗体水平下降后，发病较多见，形成6个月～2岁的高峰。

成人轮状病毒性胃肠炎主要在我国发生，1982～1984年间出现过较大规模的流行爆发，随后虽仍有所见，但受累人数较少。主要侵袭成人，但亦可使婴幼儿发病，成人中以青壮年为主，广泛见于我国各地，可呈水型爆发，亦可通过日常生活接触传播。

本病有再次感染发病的现象，不同血清型的病毒无交叉免疫性。

【发病机制与病理解剖】

轮状病毒引起的病理组织学改变主要也是在小肠。按照Bishop等的研究，十二指肠活检见绒毛变短，固有层单核细胞浸润，胃、结肠与肠系膜淋巴结没有改变。组织学改变一般与病情严重性相称。病变可呈块状，但活检难以估计准确的范围。恢复期这些病变消失。

小肠刷状缘上皮分泌乳糖酶等二糖酶类。刷状缘上皮被破坏后，乳糖酶等二糖酶在肠内下降，乳糖转换为单糖也减少，乳糖在肠腔内积聚并形成高渗透压，水分移入肠腔。乳糖在结肠内又被细菌分解，使肠腔中液体渗透压进一步上升，导致水泻。

【临床表现】

轮状病毒性胃肠炎潜伏期一般为2～4日左右。

起病急，腹泻与呕吐是本病的主要症状。呕吐常先于腹泻，亦可不发生。腹泻的轻重程度不一，严重者可有脱水表现。粪便外观呈烂便或水泻，不含粘液脓血，可有酸臭味。患者可有发热，一般以低热为多，偶可达39℃以上。可伴有腹痛、头痛、肌痛等。有些患儿还伴有呼吸道症状。成人则以轻度腹泻、稀便、乏力、腹痛等为主，亦可有呕吐等症状。病程一般持续3～5日，偶可达1～2周。疾病常呈自限性。

【实验室检查】

粪便镜检一般无特殊发现，通常没有白细胞。外周血白细胞数一般亦在正常范围。

粪便轮状病毒的检测，逆向免疫电泳(CIEP)、酶联免疫吸附测定（ELISA)、乳胶凝集试验（LA)、反向被动血凝试验（RPHA）以及斑点杂交试验或PCR等方法，都可以应用。其中以酶联免疫吸附测定的灵敏度高、实用性大，是较理想的方法。由于检测技术不同，检测对象的选择性的差异，各地的检出率不一。目前我国已普遍推广酶联免疫吸附测定，用于本病的防治工作。

感染本病后，血清可检出相应的特异性抗体，ELISA等许多上述免疫学技术方法都可应用。由于本病分布广，又有大量隐性感染，2岁以上的人群中，许多人都能检出抗体阳性。

【诊断与鉴别诊断】

根据流行季节、发病年龄、临床表现、粪便观察，可以作出初步临床诊断。粪便中的病毒检测，对确定诊断与鉴别不同病因有重要意义。

【治疗】

目前尚缺乏特异性抗病毒药物，本病的处理主要是支持疗法。根据患者脱水程度、电解质与酸碱平衡紊乱的情况，给予相应治疗。绝大多数病人可以用口服补液法，纠正脱水及电解质平衡失调。配方可用世界卫生组织推荐的ORS（oral rehydration salts）溶液。严重病人可先予静脉补液，情况改善后改为口服。常用止泻剂对于本病的恢复无明显作用。

【预防】

本病的预防措施，除一般个人卫生以及对食品、饮水的卫生监督外，特异性预防的研究重点是疫苗的制备。

通过口服减毒活疫苗进行主动免疫，是最有希望的预防方法。由于轮状病毒主要感染小肠上皮细胞，对感染的抵抗力主要依赖局部特异性IgA抗体水平。口服含有各型轮状病毒的减毒活疫苗，刺激产生较多的局部分泌性抗体与相应的血清抗体，有可能达到免疫的效果。

保护新生儿需要有被动免疫措施。许多报道认为母乳提供特异性保护抗体。90%的初乳及乳汁标本中，可检出抗轮状病毒的分泌性IgA。此外，亦有认为乳汁及初乳中具有非免疫球蛋白的抑制轮状病毒的活性。母乳喂养的婴儿发病率显著低于人工喂养的婴儿，疾病的严重性也较轻。这都表明被动免疫是另一种保护性措施，这方面的问题仍有待进一步研究、发展。

二、诺瓦克样病毒性胃肠炎

1968年10月在美国俄亥俄州的Norwalk一所学校里，发生胃肠炎的爆发流行，半数以上的师生发病，出现呕吐与腹泻等表现。随后在志愿者的研究中，口服了胃肠炎患者的粪便滤液之后，也出现与自然感染相同的临床表现。1972年Kapikian等通过免疫电镜观察，无论在自然感染的患者或志愿者实验感染后的粪便悬液中，都找到了病毒样颗粒，即诺瓦克病毒。

以后，又陆续在一些地方发现一些病毒，形态上与诺瓦克样病毒相似，它们被统称为诺瓦克样病毒，或称诺瓦克样因子属。这组病毒通常按爆发流行的地点命名，如夏威夷因子、蒙哥马利郡因子、雪山因子、陶顿因子等。

诺瓦克病毒无包膜，圆形，直径27nm左右，属RNA病毒。对各种理化因子的抵抗力较强，耐酸、耐热。pH2.7作用3小时不能破坏其传染性，60℃、30分钟不能完全灭活，4℃、20%乙醚作用24小时仍保持稳定。

诺瓦克病毒、夏威夷病毒与蒙哥马利郡病毒三者在电镜下的直径相同，形态学上不能区别，人体

交叉攻击试验，诺瓦克病毒与夏威夷病毒无交叉保护作用。

只有人类及猩猩对诺瓦克病毒易感，我国已有报道在患儿粪便中分离到诺瓦克病毒。

【流行病学】 诺瓦克病毒感染广泛分布于世界各地，有人估计急性非细菌性胃肠炎中，由诺瓦克病毒引起的流行约占1/3以上。

患者从粪便中排出诺瓦克病毒，但病毒的浓度不高。病程较长者，排毒时间较长，病情较重者，排毒时间也较长。发病2日内，几乎所有患者都排毒，随后明显减少。但传染性可持续到症状消失后两日。我国亦已经从患者的粪便分离到诺瓦克病毒。本病由粪-口途径传播。水源污染或食物传播者，流行广泛，累及人数较多，甚至数以千计。日常生活接触传播也相当重要，家庭内可发生继发性接触传播的病例。本病的流行在全年均可发生，但以冬季为多。在学校、家庭或军营等集体机构中，可呈爆发流行。持续时间一般为1～2周左右。亦可稍长。呼吸道传播尚未能被证实。

感染诺瓦克病毒后，血清特异性IgG、IgA、IgM抗体水平上升，前者可维持数月，后两者消失快。感染后至少4～6个月对再感染有抵抗力，随后免疫力消退。2～3年后对同样病毒的再感染仍然易感。目前对诺瓦克样病毒感染的免疫与易感问题认识还不多。血清抗体的保护作用研究结果尚未有共识。

【发病机制与病理解剖】

诺瓦克病毒感染病变部位主要在小肠近端的粘膜。可见绒毛增宽变钝，微绒毛变短，腺窝增生，并见单核细胞浸润，胞浆空泡形成，但未能发现病毒颗粒。胃与大肠不发生病变。

可有脂肪、乳糖等暂时性吸收不良，小肠刷状缘酶类的水平下降。胃排空时间延长等。

【临床表现】

潜伏期24～48小时。病程一般为1～3日。老年病者病程较长。起病急，腹泻与呕吐为主要临床特色，常有明显恶心。成人腹泻症状较突出，儿童则较多有呕吐。腹泻为烂便、水样便，非血性，可伴腹痛。病者可有发热、头痛与肌痛等。罕有死亡者。

有些病者可有咽痛、流涕或咳嗽等呼吸道症状。

【实验室检查】

粪便常规检查没有白细胞，周围血的白细胞数通常在正常范围。严重患者可出现等渗性脱水与酸中毒等生化改变。

特异性检查包括寻找粪便中的病毒颗粒与血清中特异性抗体的检测。

诺瓦克病毒目前尚无满意的常规诊断试验。免疫电镜技术（IEM）、放射免疫测定（RIA）与免疫粘连血凝法（IAHA）等都可用于诺瓦克病毒的检测。但因病毒在粪便中排出时间短，病毒含量少，电镜观察不易检出病毒，诺瓦克病毒的形态上的特征性相对地较小，难以确切鉴定。免疫电镜技术较灵敏，且用特异性血清能鉴定病毒。放射免疫测定较理想，但问题是不易获得诺瓦克病毒抗原与抗血清，因此，这种检测仅限于少数实验室。

【诊断】

主要根据流行季节、地区，以及病例发生情况、发病年龄、临床表现与粪便观察作出初步临床诊断。实验室检查寻找特异性病毒或血清中的抗体，对确诊或鉴定不同病因有重要意义。

【治疗】

本病目前尚无特效抗病毒治疗，处理以对症及支持治疗为主。疾病常呈自限性过程，病情较轻，病程较短。脱水是本病较重要的治疗问题，一般可以用口服补液（ORS）的方法纠正，严重病例则需要静脉输液治疗，并应注意电解质紊乱的处理。由于小肠粘膜受累，吸收功能受损，饮食宜清淡。

【预防】

食品与饮水卫生管理，注意个人卫生，保持良好的卫生习惯，对预防本病有重要意义。

三、其他病毒性胃肠炎

腺病毒、星状病毒、萼状病毒均可引起胃肠炎。此外，小圆形病毒、冠状病毒也与腹泻有一定关系。

腺病毒的血清型40与41，主要侵袭肠道，以婴幼儿受染为主，年长儿与成人也可发生有症状或无症状感染。潜伏期约3～10天，临床症状以腹泻为主，水样便或稀便，少数可有粘液，病程1周左右。可伴呕吐、发热，亦可有呼吸道症状。本病呈自限性，个别可有严重脱水危及生命。传播以人-人为主的传播。

萼状病毒性肠炎亦以婴幼儿与学龄前儿童为主。通过人-人传播，亦可见爆发流行。潜伏期为1～3天，常见呕吐与腹泻，伴发热及呼吸道症状较少，病程约4天左右。

星状病毒感染同样以学龄前儿童为主，成人也可受累。传播方式以人-人传播为主，也可通过污染水源传播。潜伏期1～2天，症状持续1～4天，

可有呕吐、腹泻、发热、腹痛等。

绝大多数患者病情为自限性，主要威胁在于脱水及电解质紊乱，针对这方面的治疗措施至关重要。

（姚集鲁）

参考文献

1. 洪涛，等．在暴发流行的成人无菌性腹泻中发现的新轮状病毒．中华微生物学和免疫学杂志，1984，4:1
2. MMWR，1990，39(5):1~20
3. Kapikian，AZ．Viral Gastroeuteritis．In：Cecil Test Bork of Medicine．19ed，1992，1821~1284
4. Treanor J，Dolin R．153 Norwalk Virus and other Caleciviruses．In：Principles and Practice of Infections Diseases．4ed，Churchill Livingstone，1994，1666~1671
5. Offit PA．Clark HF．128 Rotavirus．In：Principles and Practice of Infections Diseases．4ed，Churchill Livingstone，1994，1448~1452

第四节 风疹病毒感染

风疹（rubella，Germanmeasles）是由风疹病毒引起的急性传染病，多见于儿童少年，以全身斑丘疹，伴低热，枕部、耳后、颈部淋巴结肿大为特征。一般症状轻、病程短，流行时可见重症型。孕妇患风疹可引起先天性风疹综合征（congenital rubella syndrome，CRS）

【病原学】

风疹病毒属披膜病毒科（togavirus），为RNA病毒，电镜下大多呈球形，直径50~70nm，病毒核心30nm。风疹病毒仅一种抗原型，人为风疹自然感染的唯一宿主。此病毒可在非洲绿猴肾、兔肾、兔角膜、乳田鼠肾等细胞培养中生长传代，能凝集鸡、鹅和人的“O”型红细胞。可从病人鼻咽分泌物、血、尿、粪中分离到风疹病毒。在体外生活力弱，紫外线、氯仿、乙醚、甲醛可使其灭活，不耐热，56℃ 30分钟可灭活，4℃保存仍不稳定，-60℃~-70℃可保存活力3个月，干燥冰冻可保存9个月。pH＜6.8或＞8.1时不易生长，＜3.0可灭活。

【流行病学】

患病者包括有症状和无症状的是风疹传播唯一传染源，亚临床和隐性感染者不仅人数多（约为有症状者2倍），而且不易发现，故为更重要的传染源。发病前5~7天到发病后3~7天为传染期，发病前后1天传染性最强，风疹病毒主要随飞沫经呼吸道传播，密切接触也可传染。先天性风疹患儿咽部排病毒期长、可达数月至年余，也为重要传染源。患风疹后大多获得持久免疫力。6个月以下婴儿因有得自母体的被动免疫力很少患病，以后被动免疫力逐渐消失，患病者渐增，以5~9岁儿童发病最多，流行期中青年、中年和老年都可患病。广泛接种风疹疫苗地区发病高峰年龄后移、青少年增多。男女发病无显著差异。近年我国血清流行病学调查发现成年育龄妇女中血凝抑制抗体阳性率高达97%以上（杭州＞21岁妇女100%，上海育龄妇女97.5%，北京99.28%）。风疹多发于冬春季节，幼儿园、中小学、部队中可发生局部流行。近十余年来美国、墨西哥、澳大利亚、日本、印度等国均有较大局部流行报告，我国1993年某些地区也有较大流行。

【发病原理和病理】

风疹病毒侵入人体后，首先在上呼吸道粘膜及局部淋巴结生长繁殖，释入血流后引起病毒血症，病毒扩散至全身淋巴组织导致淋巴结炎症肿大，侵犯皮肤真皮层毛细血管内皮细胞引发炎症及免疫反应，出现皮疹。风疹病毒侵犯中枢神经系统引起脑组织水肿、小血管周围单核细胞浸润，神经细胞变性，轻度脑膜炎症。病毒持续存在导致慢性全脑炎。

孕妇感染风疹后，风疹病毒经血循环侵入胎盘引起炎症，并进一步感染胎儿。胎盘绒毛膜炎引起广泛持久的小血管和毛细血管内皮细胞损害。胎儿越小受风疹病毒感染机会越多，侵犯脏器越广，造成的先天畸形越复杂。先天性风疹的发病率胎龄一个月10%~50%，第二个月10%~30%，第三个月5%~20%，第9个月1%~5%，此后仍有少数胎儿被感染。由于胎儿细胞免疫低下，风疹病毒可长期持续地存在于各种脏器和组织，产生多种先天畸形，如白内障、先天性心脏病、小头畸形、全脑炎、智力低下、尿道下裂、骨骼畸形、生长迟缓、肺炎、肝炎、肾炎等。先天性风疹患儿出生后可持续长期排出风疹病毒，可达数月、数年之久，感染周围人群。有些先天性风疹患儿出生时症状不明显，但实验室检查已证实。

【临床表现】

1．风疹自然感染或称获得性风疹 潜伏期约18天（14~21天）。前驱期短，症状轻，有低热或中度发热，伴轻咳、咽痛、眼结合膜炎、头痛、乏力、纳差，偶有呕吐、腹泻。少数病人软颚咽部可见红色或出血性斑疹，颊粘膜无粘膜斑。婴幼儿症

状一般都较轻，年长儿或成人症状较明显，可持续5～6天。大多病人发热1～2天后出现皮疹，1天内迅速扩散到躯干上臂与大腿。四肢远端皮疹稀少，背部皮疹较密集，可融合成片。偶见出血性皮疹，伴其他出血倾向，有血小板降低，出疹时常有低热及全身淋巴结肿大，尤以枕部、耳后、颈部淋巴结肿大显著，轻度压痛。皮疹一般持续3天(1～4天)后消退，热下降，呼吸道症状好转，浅表淋巴结渐缩小，完全复常需时数周。皮疹隐退时不留色素沉着，一般也不脱屑。少数病人不出现皮疹，仅有全身及上呼吸道症状，称无皮疹风疹，亚临床型或隐性感染可无临床症状体征，仅实验室检查有风疹特异抗体上升。

2. 先天性风疹综合征　胎儿得风疹病毒感染，重症引起死胎、流产、早产，轻症使胎儿生长发育受阻，出生时体重、身长、头围、胸围等均低于同龄正常儿，并有多脏器先天缺陷，先天畸形，有人报告新生儿先天畸形中5%系由先天性风疹所致，常见的先天畸形或缺陷有：白内障、视网膜病、虹膜睫状体炎、青光眼、神经性耳聋、听力障碍、中耳炎、前庭损害、先天性心脏病、心肌坏死、高血压，间质性肺炎、巨细胞肝炎、肝脾及淋巴结肿大、肾小球病变、尿道下裂、溶血性贫血、再生障碍性贫血、血小板减少性紫癜、脑炎、脑膜炎、小头畸形、智力迟滞和孤独症等。患儿可在出生时就出现明显症状、体征，也有部分患儿出生时无明显临床表现，而于出生后数月至数年才显示症状，进行性加重，或发现新的先天畸形。如听、视能力障碍，智力发育落后，语言发育落后，骨骼畸形等，故确诊或疑有先天性风疹综合征小儿，应从出生后严密随访至少5，6年，以期能早期发现和干预。

【实验室检测】

1. 病毒分离与抗原检查　出疹前后7天可从鼻咽分泌物中分离到风疹病毒，或用免疫荧光法从鼻咽涂片在脱落的上皮细胞内检出风疹病毒抗原。从先天性风疹患儿的鼻咽分泌物、血液、尿、脑脊液、骨髓等用组织培养分离风疹病毒，用免疫荧光法鉴定抗原。胎盘组织中也可分离出风疹病毒和检出抗原。

2. 血清抗体检测　采用血凝抑制试验、中和试验、补体结合试验测血清中抗体，恢复期较初期抗体水平上升四倍或四倍以上有助诊断，特异性IgM上升较早，下降也快，都提示急性风疹感染，IgG水平上升较慢，维持时间较久，显示存在免疫力。

3. 周围血象　风疹急性期白细胞总数降低，而淋巴细胞相对增多，有时出现异形淋巴细胞或浆细胞。

【诊断与鉴别诊断】

根据流行病学和临床特点如当地流行风疹，有肯定接触史，临床全身症状轻，皮疹特点和耳后、枕部、颈部淋巴结肿大，一般典型后天性风疹诊断不难，但不典型病例诊断不易，需依赖病毒分离和血清抗体检查，并须与其他出疹性疾病相鉴别如麻疹尤其麻疹早期与轻型麻疹、幼儿急疹、猩红热、过敏性皮疹及药物疹等鉴别。先天性风疹综合征须与先天性弓形体病、巨细胞病毒感染和单纯疱疹病毒感染相鉴别，因它们的临床表现、先天畸形有相似之处，病毒分离和血清特异抗体检查有助于肯定诊断。

【并发症】

一般风疹病情轻、病程短，很少发生并发症，偶见中耳炎、肺炎、心肌炎、胰腺炎、肝炎、急慢性肾炎、肾病综合征、血小板减少性紫癜、溶血性贫血等，偶见并发风疹脑炎、关节炎、皮肤紫斑、瘀点和内脏出血，症状较重。风疹脑炎一般少见，风疹流行时增多，大多见于儿童，出疹后1～7天出现头痛、呕吐、嗜睡，甚至发生昏迷、惊厥、肢体瘫痪和其他神经系统症状。脑脊液压力增加，蛋白质弱阳性，单核细胞增多、糖不低，大多3～7天症状好转而自愈。少数留下后遗症。极少数症状持续，发展为慢性进行性全脑炎。关节炎的成人风疹患者发生率高，尤多见于妇女，常发生在指、腕、膝等四肢关节，出现红、肿、痛，可相继发生在多个关节，动作受阻，一般在数周内症状缓解消失。少数病人在出疹3～4天后呈现出血倾向，有皮肤粘膜瘀点、瘀斑，伴尿血、便血和呕血，血小板计数减少，血管通透性增加，经处理大多出血症状在1～2周内好转消失。重要器官大出血可危及生命或留下后遗症。

【预后】

一般风疹病情轻，预后良好，很少死亡，大流行时重症增多，并发脑膜脑炎，血小板减少性紫癜的病人死亡危险性增高。先天性风疹对胎儿危害很大，除了威胁小儿生存外，还可导致多脏器畸形，严重影响生命质量，必须积极预防孕妇感染风疹，孕妇尽量避免和风疹病人接触，女孩子在到达育龄之前应尽量接种风疹疫苗，增强预防风疹的免疫力。

【治疗】

对风疹病毒尚无特殊治疗，主要采用对症治疗和必要的支持治疗。发热较高，皮疹较多者应在家卧床休息。饮食应清淡，富营养易消化。并发风疹脑炎时按乙型脑炎处理，血小板减少有出血症状时可应用肾上腺皮质激素、输新鲜血等。先天性风疹患儿初期应加强隔离和护理，有白内障及先天性心脏病等可考虑手术矫治。

【预防】

自然感染风疹大多症状轻、病程短、预后好，故长久以来认为不需要接种疫苗，但近半个世纪以来发现先天性风疹对小儿健康危害极大，故必须预防孕妇患风疹，尽量避免孕妇接触风疹病人是最基本的预防措施，普遍接种风疹疫苗，提高人群中预防风疹的免疫力是控制风疹流行、使发病率下降最关键的措施，因此无论预防自然风疹还是先天性风疹应从以下二方面着手：

（一）隔离传染源（病人）

控制风疹病毒传播。凡孕妇无论以往是否患过风疹或接种过风疹疫苗的都应严格避免接触风疹病人，包括先天性风疹患儿，也不可接种风疹减毒活疫苗，因已证实活疫苗中风疹病毒可经胎盘入侵胎儿致病。接触病人后孕妇应随访风疹抗体以决定是否需终止妊娠。

（二）提高易感者抗风疹的免疫力

1. 接种风疹疫苗　目前发达国家多采用风疹减毒活疫苗，常与麻疹及流行性腮腺炎活疫苗联合接种。接种后抗体阳转率可达95%以上，免疫力可维持7年以上，副作用少，少数接种者有低热、皮疹、淋巴结肿痛，年长妇女可诉关节痛、手臂麻。免疫年龄各国不一，美国初次接种免疫在15个月，自12个月至青春前期男女少年均可接种。我国已制成风疹减毒活疫苗供采用。

2. 高价特异免疫球蛋白　体弱年幼有病及免疫低下者和孕妇接触风疹患者5天内肌肉注射高价特异免疫球蛋白20～30ml，以提供被动免疫力。

（刘湘云）

参考文献

1. 苏万年．风疹疫苗及其免疫策略．中国计划免疫通讯，1994，6:133

2. Phillips CF. 12、65 Rubella In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan Ⅲ VC, eds. Nelson's Textbook of Pediatrics. 14th ed. Philadelphia: Saunders, 1992, 794～796

第五节　黄病毒感染

一、流行性乙型脑炎

流行性乙型脑炎（Japanese B encephalitis）简称乙脑，是以脑实质炎症为主的中枢神经系统急性传染病。病原体是乙脑病毒，经蚊虫传播，多在夏季流行，临床上以高热、意识障碍、抽搐、病理神经反射及脑膜刺激征为特征。重症者常出现中枢性呼吸衰竭，病死率较高，可有后遗症。

【病原学】

乙脑病毒原属虫媒病毒乙组，披膜病毒科，1984年另立黄病毒科，（flaviviridae），病毒呈球形，直径30～50nm，核心为单股正链RNA，外有脂蛋白的包膜，其表面具有含血凝素刺突（由糖蛋白组成），能凝集雏鸡、鸽、鹅红细胞。病毒的抵抗力不强，不耐热，56℃ 30分钟可灭活，对各种常用消毒剂如乙醚和酸等都很敏感，但耐低温和干燥。乙脑病毒能在乳鼠脑组织中传代，亦能在鸡胚、猴肾细胞及Hela等细胞内生长增殖，在细胞的核内和胞质内都有病毒核酸。病毒的抗原性较稳定。人与动物感染病毒后，不论发病或隐性感染，血中均可产生补体结合抗体、中和抗体及血凝抑制抗体，有助于临床诊断和流行病学调查之用。

【流行病学】

（一）传染源

乙脑是人畜共患的自然疫源性疾病，人或动物（包括家畜如猪、牛、羊、马等和禽类如鸭、鹅、鸡等）受感染后出现病毒血症是本病的传染源，但人感染后病毒血症期短（一般少于5日），且血中病毒数量较少，故乙脑病人和隐性感染者不是本病的主要传染源。我国和日本学者调查证明，本病是先在猪中间传播流行，然后才在人群中流行，经过流行季节的幼猪，其感染率可达100%，且猪、马、狗等自然感染高峰比人群流行高峰早3周，而猪的饲养面广，每年都有很多易感的幼猪，猪感染后血中病毒数量多，故幼猪是本病的主要传染源。因此，在人群出现流行前，检查猪的感染率，就可预测当年本病的流行强度。在日本和我国台湾省曾多次从蝙蝠中分离到乙型脑炎病毒。蝙蝠经感染的蚊叮咬后，出现病毒血症达6日之久，但无症状，在病毒血症期间能感染蚊子，所以有人认为蝙蝠亦可作为本病的传染源和长期储存宿主。

（二）传播途径

本病通过蚊虫叮咬而传播。国内传播的蚊种有库蚊、伊蚊和按蚊中的某些种，而以三带喙库蚊为主要传播媒介。蚊虫吸血后，病毒先在其肠道内增殖，然后移至蚊唾液腺，经叮咬传播给人或动物，再由动物感染更多蚊虫。蚊感染后并不发病，但可带毒越冬或经卵传代，可成为乙脑病毒的长期储存宿主，造成蚊→动物→蚊→动物的不断循环。此外，自然界中尚可能存在传播乙脑的其他昆虫媒介，如福建、广东南方地区的蠛蠓。

（三）人群易感性

人对乙脑病毒普遍易感，但感染后多数呈隐性感染，乙脑病人与隐性感染者之比为 1∶1000～2000。感染后可获得较持久的免疫力，故患病者大多为 10 岁以下儿童，尤以 2～6 岁儿童发病率最高。近年由于儿童和青少年广泛接种乙脑疫苗，故成人和老年人的发病率相对增高。

（四）流行特征

乙脑流行发现于 1924 年，为了与甲型脑炎区别而命名为日本乙型脑炎。自 60 年代后期，日本已基本消灭乙脑流行（每年＜20 例）。在我国发病率已有下降（仍每年＞1 万例）。在泰国北部乙脑发病率较高（每年 10～20/10 万）。乙脑流行于亚洲东部的热带、亚热带及温带地区。我国除东北部、青海、新疆、西藏外均有本病流行。在热带地区（如印度、马来西亚等），本病全年均可发生，而温带和亚热带则本病 80%～90%流行集中在 7、8、9 三个月。由于气温、雨量和蚊虫孳生密度高峰关系，乙脑呈季节性流行。华南地区的流行高峰在 6～7 月；华中、华东地区多在 7～8 月；而东北地区为 8～9 月。本病集中暴发少，呈高度散发性，家庭成员中少有同时多人发病。

【发病机制与病理解剖】

人被带病毒的蚊虫叮咬后，病毒进入人体，先在单核-巨噬细胞内繁殖，随后进入血流，引起病毒血症。病毒若不侵入中枢神经系统则呈隐性感染或轻型病例。仅在少数情况下，当机体防御机能减弱，病毒可通过血脑屏障进入中枢神经系统而发生脑炎。有报道，如注射百日咳菌苗后，或原有脑囊虫病或癫痫等，可降低血脑屏障功能，促使乙脑发病。

近年研究表明病毒性脑炎的发病机制与病毒对神经组织的直接侵袭有关，致神经细胞变性，坏死和胶质细胞增生与炎性细胞浸润。免疫电镜检查在神经元的胞膜及神经纤维上都可发现病毒抗原存在。另一机制与免疫性损伤有关，当机体特异性IgM 与病毒抗原结合后，在脑实质和血管壁上沉积，激活补体系统及细胞免疫，引起免疫性攻击，致脑组织损伤和坏死，以及血管壁破坏，产生附壁血栓，和大量炎性细胞渗出血管壁，形成血管套。血管附壁血栓致管腔节段性闭塞。尸解报道，可在脑组织内检出 IgM、C3、C4，同时在血管套及脑实质炎性病灶中可见 CD3、CD4、CD8 标记细胞。

乙脑的病变范围较广，可累及脑脊髓，但以大脑皮质、间脑和中脑最为严重，部位越低，病变越轻。肉眼观察，大脑和脑膜有充血、水肿和出血。镜检可见神经细胞呈程度不等的变性、肿胀和坏死，血管内淤血、附壁血栓及出血灶。血管周围炎性细胞浸润以淋巴及单核细胞为主，形成“血管套”。胶质细胞增生（主为小胶质细胞），如聚集成群，则形成胶质小结，多位于小血管旁或坏死的神经细胞附近。小胶质细胞、中性白细胞可侵入神经细胞内，形成噬神经细胞现象（neuronophagia）。

严重者脑实质出现粟粒或米粒大小的坏死软化灶。软化灶内可有坏死的细胞碎屑，周围可有炎性细胞浸润或伴有脑实质水肿，其病变的局灶性有人认为与局部血循环障碍（淤血及血栓形成），导致严重缺氧，发生组织坏死有关。

【临床表现】

潜伏期 4～21 日，一般为 10～14 日。典型的临床经过分为三期：

（一）初期

起病急，体温在 1～2 日内高达 39～40℃，伴头痛、恶心和呕吐，多有嗜睡或精神倦怠。可有颈部强直及抽搐，病程 1～3 日。

（二）极期

病程 4～10 日，初期症状逐渐加重，主要表现为脑实质受损症状。表现如下：

1. 高热　体温常高达 40℃以上，一般持续7～10 日，重者可长达 3 周。发热越高，热程越长，则病情越重。

2. 意识障碍　程度不等，包括嗜睡、谵妄、昏迷、定向力障碍等。昏迷越深，持续时间越长，病情越严重。神志不清最早可见于病程第 1～2 日，但多见于第 3～8 日，通常持续 1 周左右，重者可长达 4 周以上。

3. 惊厥或抽搐　可由于高热，脑实质炎症及脑水肿所致。多于病程第 2～5 日，患者先出现面部、眼肌、口唇的小抽搐，随后呈肢体阵挛性抽搐，可为单肢或双肢，重者出现全身抽搐，强直性痉挛，历时数分钟至数十分钟不等，均伴有意识障

碍。频繁抽搐可导致紫绀和并发呼吸暂停。

4. 呼吸衰竭 主要为中枢性呼吸衰竭，多见于重症患者，系脑实质炎症，尤其是延脑呼吸中枢病变、脑水肿、脑疝、颅内高压和低血钠病等所致。表现为呼吸节律不规则及幅度不均，如呼吸表浅、双吸气、叹息样呼吸、潮式呼吸、抽搐样呼吸（呼吸时下颌运动）等，最后呼吸停止。如因颅内高压出现脑疝，常见有颞叶钩回疝（压迫延脑生命中枢），患者早期表现除上述呼吸异常外，尚有剧烈头痛、喷射性呕吐，昏迷加重或烦躁不安，血压升高，脉搏变慢，瞳孔忽大忽小或不对称，对光反应消失，肌张力增强，不易控制的反复抽搐。小儿可有前囟膨隆，视神经乳头水肿。

外周性呼吸衰竭多由于脊髓病变致呼吸肌麻痹，或因呼吸道痰阻、蛔虫阻塞喉部，合并肺部感染等所致。表现为呼吸先增快后变慢，胸式或腹式呼吸减弱，发绀，但呼吸节律整齐。混合型指中枢及外周呼吸衰竭同时存在。

高热、抽搐和呼吸衰竭是乙脑极期的严重症状，三者相互影响，尤以呼吸衰竭常为致死主要原因。循环衰竭少见，表现为休克、低血压和胃肠道出血，常同时有呼吸衰竭。产生原因多与脑水肿、脑疝（脑性休克）、心功能不全、脱水过度、应激性溃疡等有关。

5. 神经系统症状和体征 乙脑的神经系统症状多在病程10日内出现，是乙脑病人最危险的时期，第2周后就少出现新的神经症状。常有浅反射消失或减弱，膝、跟腱反射等深反射先亢进后消失。病理性锥体束征如巴氏征等可呈阳性。常出现脑膜刺激征。深昏迷者可有膀胱和直肠麻痹（大、小便失禁或尿潴留），与植物神经受累有关。昏迷时，除浅反射消失外，尚可有肢体强直性瘫痪，偏瘫较单瘫多见，或全瘫，伴肌张力增高。

此外，乙脑因病变损害部位不同，其表现的神经症状亦不同，如颞叶损害可致听觉障碍。若枕叶损害可有视力障碍、视物变形等。如病变累及间脑（丘脑及丘脑下部），因丘脑为上行传导束的总中继站，将会致严重的感觉障碍。若丘脑下部病变，该部位是植物性神经的较高级中枢，又是体温调节中枢，可出现出汗、面红、心悸及心律不齐等植物神经功能紊乱，还可出现超高热等体温调节障碍。若中脑双侧受损，致锥体束下行通路受损，可引起四肢强直性瘫痪，称去大脑强直。若单侧中脑受损，则呈对侧瘫痪。中脑内含第3、4脑神经的核，故可致眼球运动障碍和瞳孔改变。若大脑皮质支配神经核的径路有病变，称"假性球麻痹，其症状较轻，恢复较快，乙脑病人多属"假性球麻痹"，常能完全恢复脑神经功能。

（三）恢复期

极期过后。体温逐渐下降，精神神经症状逐日好转，一般于2周左右可完全恢复。但重症病人可有神志迟钝、痴呆、失语、多汗、流涎、吞咽困难、颜面瘫痪、四肢强直性瘫痪或扭转痉挛等恢复期症状。经积极治疗后大多数病人于6个月内恢复。约5%～20%重症病人在发病半年后仍有精神神经症状，称为后遗症。其中以失语、瘫痪、扭转痉挛和精神失常较为常见。经积极治疗后，多渐可恢复。

（四）临床类型

轻型 发热至38～39℃，神志清楚，无抽搐，轻度嗜睡，脑膜刺激征不明显，病程5～7日。

普通型 发热在39～40℃，嗜睡或浅昏迷，偶有抽搐及病理反射阳性，脑膜刺激征较明显。病程约7～10日，多无恢复期症状。

重型 发热在40℃以上，昏迷，反复或持续抽搐，浅反射消失，深反射先亢进后消失，病理反射阳性。常有神经定位症状和体征。可有肢体瘫痪或呼吸衰竭。病程多在2周以上，恢复期常有精神异常、瘫痪、失语等症状，少数病人留有后遗症。该型在流行早期较多见。

极重型（暴发型） 起病急骤，体温于1～2日内升至40℃以上，反复或持续性强烈抽搐，伴深度昏迷，迅速出现中枢性呼吸衰竭及脑疝等。多在极期中死亡，幸存者常有严重后遗症。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数常在10 000～20 000/mm^3（10～20×10^9/L），中性粒细胞在80%以上，嗜酸性粒细胞减少。

（二）脑脊液

压力增高，外观无色透明或微混，白细胞计数多在（50～500）×10^6/L，个别可高达1000×10^6/L以上，白细胞的多少只反映炎症渗出性改变情况，与病情轻重及预后无关。分类早期以中性粒细胞稍多，氯化物正常，糖正常或偏高。少数病例于病初脑脊液检查正常。

（三）血清学检查

1. 补体结合试验 补体结合抗体属特异性IgG抗体，出现较迟，一般在病程第3～4周出现，无早期诊断价值。该抗体特异性和灵敏度较高，一般

用作回顾性诊断。因抗体效价5个月后明显下降，持续时间不长，亦可用于当年隐性感染率的流行病学调查。单份血清1:4为阳性，双份血清抗体效价增高4倍为阳性。

2. 血凝抑制试验　抗体出现较早，于第2周效价达高峰，持续时间长，阳性率高于补体结合试验，操作简便，可用于诊断和流行病学调查，但可出现假阳性，临床诊断需双份血清效价呈4倍增高才有意义。

3. 中和试验　特异性较高，抗体出现迟，于2个月时效价最高，可持续5～15年。方法复杂，仅用于人群免疫水平的流行病学调查，不用作临床诊断。

4. 特异性IgM抗体测定　方法有①IgM抗体捕获酶联免疫法（ELISA法）、②间接免疫荧光法、③ME耐性试验，该法将待检血清用2-巯基乙醇（简称2ME）去处理破坏血中IgM抗体，若较处理前的效价低4倍或以上者，为IgM阳性。特异性IgM抗体一般在病后3～4天即可出现，脑脊液中最早在病程第2天测到，两周达到高峰，可作早期诊断用。轻、中型乙脑病人血清中检出率高(95.4%)，而重型和极重型病人血清中检出率较低，可能与病人免疫功能低下，产生抗体较晚有关。

近年应用反向血凝抑制试验，即以乙脑抗原和乙脑单克隆抗体致敏羊血细胞，与被检血清混匀可产生血凝抑制作用。该试验特异性及敏感性均较好，方法简便快速。

（四）病毒分离

病程第一周内死亡病例的脑组织中可分离到病毒，但脑脊液和血中不易分离到病毒。

（五）白细胞中的乙脑病毒相关抗原检测

有以免抗乙脑高价血清用PAP法（过氧化物酶抗过氧化物酶法），检测急性期乙脑患者外周血白细胞中的乙脑病毒相关抗原，其总检出率为41.2%（21/51）。在白细胞中的检出率依次为中性粒细胞、单核细胞及淋巴细胞。大多数患者在病程3～6日内检出相关抗原。

【并发症】

发生率约10%，以支气管肺炎为最常见，多因昏迷患者呼吸道分泌物不易咳出，或应用人工呼吸机后引起。次为肺不张、败血症、尿路感染、褥疮等。重型病人要警惕应激性溃疡致上消化道大出血。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

包括：①流行病学资料，明显的季节性（夏秋季），10岁以下儿童多见。②主要症状和体征，包括有起病急、高热、头痛、呕吐、意识障碍、抽搐、病理反射及脑膜刺激征阳性等。③实验检查有：白细胞数及中性粒细胞均增高；脑脊液检查符合无菌性脑膜炎改变。血清学检查可助确诊。

（二）鉴别诊断

1. 中毒性菌痢　发病季节同，但起病较乙脑更急，常在发病24小时内出现高热、抽搐与昏迷，并有中毒性休克。一般无脑膜刺激征，脑脊液多呈正常。作肛拭或生理盐水灌肠镜检粪便，可见大量脓细胞。

2. 结核性脑膜炎　无季节性。起病缓慢，病程长，以脑膜刺激征为主。常有结核病史。脑脊液中氯化物与糖均降低，蛋白增高较明显，其薄膜涂片或培养可检出结核杆菌。X线胸片及眼底检查，可能发现结核病灶。

3. 化脓性脑膜炎　脑膜炎球菌所致者，多发生在冬春季，皮肤粘膜常出现瘀点，昏迷出现多在发病1～2日内。其他化脓菌所致者多可找到原发病灶。脑脊液均呈细菌性脑膜炎改变，取涂片染色或培养可发现细菌。早期不典型病例需动态观察病情和复查脑脊液。

4. 其他病毒性脑炎　可由单纯疱疹病毒（多为I型）、柯萨奇病毒、埃可病毒、脊髓灰质炎病毒、腮腺炎病毒、其他疱疹病毒等引起。临床表现与乙脑相似。确诊有赖于血清免疫学检查和病毒分离。

【预后】

本病病死率在10%左右，轻型和普通型患者多能顺利恢复。重型和暴发型患者的病死率可高达15%以上。死亡病例多发生在极期，主要因中枢性呼吸衰竭所致，存活者可有程度不等的后遗症。

【治疗】

目前尚无特效的抗病毒药物，但可试用如三氮唑核苷（ribavirin）、干扰素等药物。应积极采用对症措施和护理。重点处理好高热、抽搐和呼吸衰竭等危重症状，可降低病死率和防止后遗症的发生。

（一）一般治疗

病人应住院隔离，病室应有防蚊和降温设备，控制室温在30℃以下。昏迷病人要注意口腔清洁。定时翻身、侧卧、拍背、吸痰以防止吸入性肺炎。

保持皮肤清洁，防止褥疮发生。注意保护角膜。昏迷抽搐病人应设床栏以防坠床，并防止舌头被咬伤。注意水份及电解质平衡。重症者应输液。成人每日1500～2000ml，小儿每日50～80ml/kg，并酌情补充钾盐，娇正酸中毒，但输液量不宜过多，以防止脑水肿。昏迷者可予鼻饲，高热期以碳水化合物为主，若发热期长，消耗较多，患者消化功能尚好时，可改鼻饲高热量流质。

（二）对症治疗

高热、抽搐及呼吸衰竭是危及病人生命的三种主要症状，且可互为因果，形成恶性循环。高热增加耗氧量，加重脑水肿和神经细胞损伤，从而使抽搐加重，而抽搐又加重缺氧，致呼吸衰竭和加重脑部病变、体温升高。必须及时给予处理。

1. 高热　采用物理降温为主，药物降温为辅，同时降低室温，有条件时，应用空调降温，使肛温控制在38℃左右，包括冰敷额、枕部和体表大血管部位（腋下、颈部及腹股沟等）、酒精擦浴，冷盐水灌肠等。幼儿或年老体弱者可用安乃近滴鼻，防用过量退热药物致大量出汗而引起虚脱。高热伴抽搐者可用亚冬眠疗法，以氯丙嗪和异丙嗪各每次0.5～1mg/kg肌注，若患者呼吸情况欠佳，可用乙酰普马嗪代替氯丙嗪，剂量为每次0.3～0.5mg/kg，每4～6小时1次，配合物理降温。用药过程要注意呼吸道通畅。

2. 惊厥或抽搐　处理包括去除病因及镇静止痉。①如脑水肿所致者以脱水为主，可用20%甘露醇静脉快滴或推注（20～30分钟内滴完），每次1～2g/kg，根据病情重复应用，同时可合用肾上腺皮质激素、呋喃苯胺酸（lasix）、50%高渗葡萄糖注射，以减低血管通透性，防止脑水肿和脱水剂用后的反跳。②如因呼吸道分泌物堵塞致脑细胞缺氧者，应以吸痰、给氧为主，保持呼吸道通畅，必要时行气管切开，加压呼吸。③如因高热所致者则以降温为主。④若因脑实质病变引起的抽搐，可使用镇静止痉剂，常用有：首选地西泮（安定），成人每次10～20mg，小儿每次0.1～0.3mg/kg（每次不超过10mg），肌注或缓慢静注。或水合氯醛鼻饲或灌肠，成人每次1～2g，小儿每次100mg/岁（每次不超过1g），必要时可用阿米妥钠，成人每次0.2～0.5g，小儿每次5～10mg/kg，稀释后肌注或缓慢静注，该药作用快而强，排泄亦快，但有抑制呼吸中枢的副作用，故慎用。也可用亚冬眠疗法（用法见前述）。肌注巴比妥钠可用于预防抽搐，成人每次0.1～0.2g，小儿每次5～8mg/kg，但有积蓄作用，不宜久用。

3. 呼吸衰竭　依引起的原因给予及时治疗，措施有：①呼吸道分泌物梗阻所致者，吸痰和加强翻身引流等，若痰液粘稠可雾化吸入α-糜蛋白酶5mg（小儿0.1mg/kg），伴有支气管痉挛可用异丙肾上腺素0.25%～0.5%雾化吸入。并适当用抗菌药物防治细菌感染等。②由脑水肿所致者用脱水剂治疗。③气管插管指征见于突发呼吸衰竭或呼吸突停，来不及作气管切开或上呼吸道梗阻可望2～3日内解除者。④气管切开指征见于呼吸道阻塞短期内无法解除，或需用人工呼吸通气者。如脑干型呼吸衰竭或呼吸肌麻痹；深昏迷者经一般吸痰、雾化吸入等不能改善通气状态者；假性球麻痹，吞咽功能不全，唾液不能排出者；年老体弱患者，有心血管功能不全，病情发展快，或有肺不张和缺氧时，应适当放宽气管切开的指征。⑤中枢性呼吸衰竭有呼吸表浅、节律不整或紫绀时，可用呼吸兴奋剂，如首选山梗菜碱，成人每次3～6mg，小儿每次0.15～0.2mg/kg，静注或静滴，亦可用尼可刹米、回苏灵等，可交替使用。若较明显缺氧时，可经鼻导管使用高频呼吸器治疗（送氧压力0.4～0.8kg/cm，频率80～120次/min），临床和动物实验证明能明显改善缺氧。⑥改善微循环，减轻脑水肿，可用血管扩张剂如东莨菪碱，成人每次0.3～0.5mg，小儿每次0.02～0.03mg/kg，稀释于葡萄糖液静注或静滴，能活跃微循环，并有兴奋呼吸中枢和解痉作用，15～30分钟重复使用，时间1～5日。此外尚有酚妥拉明、山莨菪碱等。

（三）中医中药治疗

乙脑相当于“暑温”、“伏温”等症候范围，辨证施治如白虎汤加减、清瘟败毒饮等清营解毒、凉血熄风。常用成药有安宫牛黄丸，行清热解毒、开窍安神和抗昏迷及止痉的作用，成人1丸，儿童酌减，每日2次鼻饲，疗程7～10日。

（四）恢复期及后遗症处理

要注意进行功能训练（包括吞咽、语言和肢体功能锻炼），可用理疗、针灸、按摩、体疗、高压氧治疗对智力、语言和运动功能的恢复有较好疗效。

【预防】

应采取以灭蚊、防蚊及预防接种为主的综合性预防措施。

（一）控制传染源

包括隔离病人至体温正常，但主要传染源是易感家畜，尤其是幼猪，要搞好饲养场所的环境卫

生，人畜居地分开。近年来有报道，在流行季节前给幼猪进行疫苗接种，减少猪群的病毒血症，能有效地控制人群乙脑的流行。

（二）防蚊和灭蚊

包括灭越冬蚊和早春蚊，消灭蚊虫孳生地。防蚊用蚊帐、驱蚊剂等。

（三）预防接种

目前我国使用地鼠肾灭活疫苗，人群保护率可达76%～90%。采用皮下注射2次；间隔7～10日；第二年加强注射一次。疫苗接种应在开始流行前1个月完成。重点对象是10岁以下儿童和从非流行区进入流行区的人员。接种时应注意不能与伤寒三联菌苗同时注射免致过敏等不良反应，有中枢神经系统疾患和慢性酒精中毒者禁用。

【附】 主要表现为脑炎或无菌性脑膜炎的虫媒病毒

虫媒病毒（arbovirus）广泛存在于世界各地。现已发现530余种抗原性不同的虫媒病毒，其中约有1/3对人类致病。许多属人畜和野生动物共患的传染性疾病，称自然疫源性疾病。这群病毒分类上属于不同病毒科，计有呼肠病毒科（reoviridae）、披膜病毒科（togaviridae）、黄病毒科（flaviviridae）、弹状病毒科（rhabdoviridae）、丝状病毒科（filoviridae）、布尼病毒科（bunyaviridae）和沙拉病毒科（arenaviridae）。其中大多数病原体含有单链RNA，少数如呼肠病毒科为双链RNA。有些虫媒病毒被认为是引起许多中枢神经系统疾病的重要病因，如我国流行性乙型脑炎病毒、森林脑炎病毒等属黄病毒科。在美洲流行的西方马脑炎病毒（western equine encephalitis）、东方马脑炎病毒（eastern equine encephalitis）及委内瑞拉马脑炎病毒（venezuelan equine encephalitis）等均属于披膜病毒科。如美洲的加利福尼亚血清组病毒（California serogroup）等属于布尼病毒科。淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒属沙拉病毒科。kemerovo病毒属呼肠病毒科。虫媒病毒其共同特性为病毒在节肢动物（蚊、蜱、白蛉等）体内增殖，节肢动物可长期携带病毒，叮咬易感动物造成传播。因此节肢动物既是传播媒介，又是储存宿主。所致疾病有明显的季节性和地方性。虫媒病毒组与脑炎或无菌性脑膜炎有关的部分疾病见表10-2-4。

上述各种病毒对神经系统的感染其临床表现均较相似，故除流行病学资料提供辅助性诊断外，病因学诊断需依靠病毒分离或急性期和恢复期双份血清抗体效价呈4倍增高以助确诊。

表10-2-4 与脑炎或无菌性脑膜炎相关的虫媒病毒

病 毒	地 理 分 布
Kemerovo病毒	中欧
东方马脑炎病毒	亚特兰大，墨西哥湾沿岸，美国，加勒比海，上纽约州
委内瑞拉马脑炎病毒	南美洲北部，中美、墨西哥，佛罗里达州
西方马脑炎病毒	美国，加拿大，中美及南美洲
圣路易斯脑炎病毒	美国，加勒比海
乙型脑炎（日本脑炎）病毒	中国，日本，朝鲜，印度，菲律宾，东南亚，中国台湾，前苏联
沃洲默里山谷脑炎病毒	澳大利亚，新几内亚
Rocio病毒	巴西
鄂木斯克出血热病毒	前苏联
Kyasanur森林病综合征	印度
Negishi病毒	日本
Powassan病毒	纽约州，加拿大东部
羊跳跃病病毒	英国，爱尔兰
森林脑炎病毒	西伯利亚西部，中国东北和西北林区
中欧脑炎病毒	东欧，斯堪的纳维亚，法国，瑞士
加利福尼亚组病毒（除外Tahyna）	北美
Tahyna病毒	欧洲
Rift山谷热病毒	非洲东部和南部，塞内加尔，毛里塔尼亚
淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒	美国，德国，匈牙利，阿根廷

（胡国龄）

参考文献

1. 林厚基，殷国庆，欧阳武智，等．乙型脑炎损伤机理及治疗研究．南京医学情报，1992，6:1
2. 张之伦，马春立，郭惠云，等．临床乙型脑炎血清学诊断探讨．中华实验和临床病毒学杂志，1992，6(1):89
3. 郁建国．小儿流行性乙型脑炎预后因素探讨（附135例临床分析）．临床儿科杂志，1992，10(3):152
4. 龚瑛，吴元龙，马仙珍，等．用PAP法对流行性乙型脑炎急性期患者外周血白细胞中的乙脑病毒相关抗原定位检测．中国病毒学，1993，8(1):61
5. Sanford JP. Arbovirus Infections. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed, New York: Mc-Graw-Hill, 1994, 873～846

二、登革热及登革出血热

登革热（dengue fever）和登革出血热（dengue

haemorrhagic fever, DHF）是由登革病毒所引起的两种不同类型的急性传染病。传染媒介主要是埃及伊蚊或白纹伊蚊。登革热的临床特点是突然高热，头痛，全身肌肉、骨骼和关节疼痛，皮疹，淋巴结肿大及白细胞减少，病死率低。登革出血热除有登革热的临床表现外，以伴有出血、休克为特征，血小板减少、白细胞增多、血液浓缩，病死率高。登革出血热中伴休克者称登革休克综合征（dengue shock syndrome, DSS)。

登革（dengue）一词源于西班牙语，意为装腔作势，英语为 dandy，即纨绔子弟。均为形容本病急性期患者由于关节疼痛、步履不稳，有如富家子弟那种装腔作势的步态，故曾称为“公子热”。

1779 年起，登革热先后于埃及开罗、印度尼西亚雅加达和美国费城发现。1789 年，Rush 从临床上对此病作了详细描述。1869 年英国皇家医学会命名为登革热。1906 年提出并于 1919 年证实埃及伊蚊是传播媒介。26 年后，从鼠中分离到病毒，通过交叉保护证明登革病毒具有一种以上血清型。1953 年在菲律宾分离到登革病毒 2，3，4 型，1957 年在泰国又分离出 1 型。登革热的流行区主要为东南亚、太平洋岛屿和加勒比海地区。

1897 年在澳大利亚北昆士兰洲最早报道登革出血热和登革休克综合征。50 年代以来，亦陆续发现于东南亚、太平洋地区及美洲地区。

【病原学】

登革病毒属 B 组虫媒病毒，现归入黄病毒科（flaviviridae）黄病毒属（flavivirus）。有 4 个不同血清型，近年来有提出分离到 5，6 两型者，但未被确认。电镜观察病毒颗粒有 3 种形态，哑铃状（700nm × 20～40nm）、棒状（175～200nm × 42～45nm）、球形（直径 20～50nm）。核心为有传染性的单股线状 RNA，分子量 4.2×10^6。在胞浆中，RNA 与蛋白质装配成 20 面立体对称核衣壳。最外层为两种糖蛋白组成的包膜。由于包膜组成差异，形成病毒型和群抗原的特异性。登革病毒不仅 4 个血清型之间有部分交叉免疫反应，而且与其他黄病毒属病毒如乙型脑炎病毒也有交叉免疫反应，但无交叉免疫力。

登革病毒能在 1～3 日龄新生小白鼠脑内生长良好，乳鼠接种后出现以弛缓性瘫痪为主的脑炎症状，于 3～10 日死亡。可在非洲绿猴肾、恒河猴肾、猪肾、地鼠肾等原代细胞株中传代繁殖，尤其在白纹伊蚊 C6/36 细胞株中生长最好，且产生恒定的细胞病变。直接接种于伊蚊胸肌中亦能生长繁殖。

登革病毒能被一般消毒措施所灭活，对酸、脂肪溶媒、洗涤剂、乙醚、甲醛、胰蛋白酶、紫外线等均不耐受。不耐热，50℃ 30 分钟、70℃ 10 分钟或 100℃ 2 分钟皆可使之灭活。能耐受低温及干燥，病人血清在 -70℃，或冻干后置于 5℃，病毒可保存 8 年以上。储存于普通冰箱中其传染性能保持数周。

登革病毒含有在血清学试验包括血凝抑制（HI）试验、补体结合（CF）试验、中和试验、免疫荧光（FA）试验、放射免疫试验和酶联免疫试验中起反应的各种抗原。在初次感染的病例中，HI 抗体出现最早，一般于病后第 4～5 日出现，2～4 周达高峰后逐渐下降，低效价可维持数年之久。CF 抗体出现较晚，一般于病后第 2 周开始出现，30～60 日达高峰，3 个月后降至较低水平。中和抗体出现亦较快，于病后 8～10 日便可检出，2 个月后效价最高，但消失较慢，于 5～15 年内仍可检出低效价水平。一般来说，HI、FA 和 IgG 免疫测定显示出广泛的交叉反应性，CF 较特异，中和试验特异性高并常用于血清型鉴定。目前应用单克隆抗体，已可较易地鉴别 4 个血清型。

登革病毒的 4 个型均可引起登革出血热，而以 2 型为最常见。登革病毒 2 型自 1985 年在我国开始被发现后，登革出血热患者亦增多。

【流行病学】

（一）传染源

患者和隐性感染者为本病的主要传染源，尚未发现健康带病毒状态。动物作为传染源的作用还未肯定。

患者在发病前 6～18 小时至病后 3 日，少数病例在病程 6 日以内，可从血液中分离出病毒。因此在整个发热期内，患者均保持有传染性，在流行期间，轻型患者的数量为典型患者的数十倍，且因症状不典型，与其他发热性疾病难以鉴别，不易被诊断和隔离，因而是更重要的传染源。在流行期间经血清学检测证实，隐性感染者可为全体人群的1/3，可能是最重要的传染源。

在野外捕获的猴子及城市中的某些家畜中，虽然发现有感染登革病毒的证据，并有由猴子作为传染源引起人群大流行的报道，但受感染的动物作为传染源的重要性，还未能肯定。已发现登革病毒抗体的动物有猴、蝙蝠、猪、羊、鸡等。海南省儋县登革热流行期间采集蝙蝠和猴的血清，作微量细胞中和试验，发现登革病毒 1～3 型抗体，阳性率为

25%～100%。在广州等地区的恒河猴、猪和鸡抗登革病毒抗体阳性率为10%～20%，已发现感染型别猴为1型，鸡为1～3型，猪为1～4型。

（二）传播媒介

埃及伊蚊和白纹伊蚊是登革病毒的主要传播媒介，但在不同地区中不同蚊种所起的作用不同，如在东南亚和我国海南省，埃及伊蚊是主要媒介，而在太平洋岛屿和我国广东省则以白纹伊蚊为主。

埃及伊蚊和白纹伊蚊可共存一地，孳生在室内外的水缸和各种小积水中，其优势随地理环境各异。埃及伊蚊较白纹伊蚊活动于室内环境为多，称家栖蚊，对登革病毒最易感，尤易与人辗转相传把登革病毒保存下来。白纹伊蚊称半家栖蚊，活动范围较大，而其所引起的登革热流行多是一过性的。两蚊媒共同习性是白昼嗜人血，盛夏气温在30℃以上时活动受限，以日出和日落时为活动高峰，叮咬更频。

伊蚊吸入含有登革病毒的血液后，在16～20℃的气温和适宜的湿度条件下，经过8～14日外潜伏期，病毒分布蚊体全身，如唾液腺等，当叮咬吸血时，病毒可随唾液排出进入易感者体内造成感染。实验证明，人被1～2只有传染性的伊蚊叮咬后即可致病。实验观察发现：伊蚊只要与有传染性的液体接触一次，病毒即可从蚊的口器进入蚊体而使之获得感染。电镜观察可发现在唾液腺和神经组织内有大量登革病毒复制。在32℃时，感染后第8～10日，其唾液腺中病毒量最多。传染期最长可达174日。气温低于16℃病毒复制较慢或不复制，感染力亦降低或丧失。在非流行期间捕获的伊蚊卵巢中用免疫荧光法可检出登革病毒颗粒，因此伊蚊可能不仅是生物性传播媒介，且可能是流行间歇期的病毒储存宿主。

在泰国，曾从致乏库蚊和三带喙库蚊中分离出登革病毒，但由于致乏库蚊的密度高峰是在登革热流行高峰之后，三带喙库蚊则主要分布于野外，此与登革热的流行特征不同，故一般认为库蚊不是登革热的重要传播媒介。

（三）易感人群

人群对登革病毒普遍易感，性别、年龄、职业的差异取决于暴露的机遇不同。在新流行区，青壮年的临床表现较明显，故患者以20～40岁居多。在中度地方性流行区如马来西亚，10岁以下人群中约25%有抗登革病毒的中和抗体，11～20岁者约为50%，30岁以上几乎达100%。在高度流行区如泰国的萨木伊岛，4岁以上者中和抗体阳性率达80%，20岁以上者为100%。在地方性流行区，由于成人多已获得免疫力，故发病者以儿童居多。

感染后对同型病毒有巩固免疫力，可维持多年，最长者可达40年。对异型病毒也有1年左右的交叉免疫。因此形成了登革热流行有周期性的特点，在4个型登革病毒同时存在的地区，发病率有隔年升高的趋势。而在单一血清型引起的地区，一次流行之后，往往可以多年没有病例发生，直到新生易感者增多或另一型病毒传入时，才再度发生流行。

登革病毒与黄病毒科其他属病毒感染有一定交叉免疫，如在乙型脑炎病毒、圣路易脑炎病毒流行的地区和季节，登革病毒可受抑制，发病率明显降低。在太平洋的关岛和泰国，观察到在登革热流行之后，乙型脑炎的发病率也会降低。但有乙型脑炎抗体的人，并不能防止登革病毒感染。在美国佛罗里达州登革热流行后，对圣路易脑炎也产生了保护性免疫。

（四）流行特征

1．地理分布　登革热主要分布在北纬25°至南纬25°的热带与亚热带地区，约有62个国家15亿人口受其影响。流行地区主要为东南亚、太平洋岛屿和加勒比海地区，包括东南亚的菲律宾、泰国、马来西亚、越南、印度、柬埔寨及新加坡，在老挝和缅甸有流行，但未分离出病毒。西太平洋区的澳大利亚、斯里兰卡、我国台湾省、香港、印度尼西亚、日本、朝鲜和新西兰；东太平洋的纽埃岛、菲济岛和关岛；加勒比海地区的牙买加、巴拿马和海地岛；非洲的埃及和尼日利亚等，都有登革热的发生。

登革热于19世纪以来在世界各地发生过多次大流行，如在美国、澳大利亚、希腊、日本及加勒比地区发生的大流行，每次发病数均高达100万～200万例。其中1928年希腊的一次流行，雅典及皮洛斯人口中有80%～90%发病，1944年日本大阪流行有1/3～1/2居民被波及。

我国报道登革热于1873年在厦门首次发生流行，以后历次世界性大流行都有波及我国沿海多个省区，如广东、浙江、上海、香港、台湾、山东、汉口、福建和江苏等。1939～1940年曾在东南沿海流行，1946年在江西、湖南、湖北有流行报告。其后30余年我国大陆未发现过登革热。直到1978年，广东佛山市石湾镇突然发生本病大流行，病原为登革病毒4型，为我国首次经病原学证实的登革热流行，波及7个市县，流行8个月，患者22122

人。1978～1991年的14年间，除1983、1984、1989年为间歇年分外，其余年分均有流行。广东、海南、广西三省区累计病人共663830例，死亡493人，登革病毒4、1、3、2型均先后被分离出。

1987年在澳大利亚最早发现登革出血热，1950年在泰国发现登革出血热流行，1953年在菲律宾证实本病由登革病毒引起。以后在马尼拉、曼谷、河内、西贡、马来西亚的槟城、印度的加尔各答、柬埔寨等地以及加勒比海地区相继发生本病流行。1985年以后在我国陆续报道登革出血热病例的发生，海南岛的儋县报告390例，并分离出235株登革病毒2型。广州市传染病院1980～1991年收治的995例中，有登革出血热49例。

2. 传染扩散　登革热主要发生于市镇人口集中地区，与伊蚊孳生地的分布有关。在泰国曼谷，家庭多用水缸储水，在水缸的水中经常可检出大量埃及伊蚊的幼虫。佛山市石湾镇盛产各种陶器，成为白纹伊蚊的良好孳生地。登革热在市镇中，常在一个家庭中发生多个病例。在曼谷，一家超过2例者达12.9%。广东石湾镇登革热流行时每户超过2例者占55.1%，最多者可达8例。以户为单位的人数越多，其病户发病率也越高，说明登革热有在家庭内传播的趋势。

在城镇中流行一段时间之后，本病可逐渐向周围农村传播，亦可在几个大城市之间作远距离传播。由于伊蚊飞行范围小，主要是由病毒血症期的患者扩散，现代化的水、陆、空交通工具更可促进此种传播。

3. 季节性　夏秋季为媒介伊蚊大量繁殖活动时间，流行季节多从5月开始，10月末或11月初终止。在地方性流行区，常年都有病例，但雨季是发病高峰季节。发病月份在广东省大陆为5～10月，其中8～10月占88.83%；在海南省为3～11月，其中5～9月占90.35%。

4. 登革出血热的流行特点　登革出血热多发生于登革热地方性流行区的当地居民之中，外来人很少发生，因而本病为多发生于再感染登革病毒（尤其是登革病毒2型）的患者中。好发于10岁以下儿童，特别是1～4岁年龄组。泰国14岁以下儿童中，本病发病率高达206/10万。男女两性发病率无显著差别，但在年长儿童中女性休克病例较多。营养良好儿童发病率也较高。

【发病原理与病理解剖】

（一）登革热的病理　登革热的发病机制为登革病毒通过伊蚊叮咬进入人体，在单核-巨噬细胞系统增殖至一定数量后，即进入血循环（第一次病毒血症），然后再定位于单核-巨噬细胞系统和淋巴组织之中，在外周血液中的大单核细胞、组织中的巨噬细胞和肝脏的Kupffer细胞内复制至一定程度，再释出于血流中，引起第二次病毒血症。体液中的抗登革病毒抗体，可促进病毒在上述细胞内复制，并可与登革病毒形成免疫复合物，激活补体系统，导致血管通透性增加。同时抑制骨髓中的白细胞和血小板系统，导致白细胞、血小板减少和出血倾向。

病理解剖学以退行性变和出血为主要改变，包括肝、肾、心和脑的退行性变；心内膜、心包、胸膜、胃肠粘膜、肌肉、皮肤及中枢神经系统不同程度的出血；关节附近水肿；皮疹内小血管内皮细胞肿胀，血管周围水肿及单核细胞浸润；瘀斑中有广泛血管外溢血。脑型患者尸检可见蛛网膜下腔出血，脑水肿及软化。重症患者可有肝小叶中央灶性坏死及瘀胆，小叶性肺炎，肺小脓肿形成等。

（二）登革出血热的病理　登革出血热的发病与先后二次感染异型登革病毒相关。有报道其感染序列（sequential infections）与发生率为：登革病毒1型、2型发生率为20.8%，3型、2型为6.5%，4型、2型为2.5%。另外，尚与年龄较小、女性、营养状态良好及两次感染间隔在5年以内等因素有关。关于登革出血热的发病机制有3种假说，即二次感染、病毒变异和促进性抗体假说。其中二次感染不过是一个现象，病毒变异假说的证据不足，而以促进性抗体假说较有说服力。

1. 二次感染假说　第二次感染另一型登革病毒（尤其是登革病毒2型）后，机体大量产生IgG抗体并与血中病毒抗原形成免疫复合物，激活大量补体，导致血管渗透性增高、血小板及红细胞损害而产生出血、休克及诱发DIC。

2. 病毒变异假说　有认为是由于病毒变异或由遗传基因重组产生强毒株所致者，亦有认为是由病毒与两种传播媒介（白纹伊蚊和埃及伊蚊）之间相互作用，变为新型病毒而致病者。

3. 促进性抗体假说　在二次感染假说基础上，根据新设计的实验研究发现，机体感染登革病毒后，可通过免疫产生抗体，这些抗体可具有弱的中和作用和强的促进作用。促进性抗体（enhancing antibody）的产生可能与不同反应性有关。当再次感染异型登革病毒时促进性抗体可促进登革病毒在单核-巨噬细胞系统内复制。IgG型促进性抗体与登革病毒形成免疫复合物后，可与大单核细胞或巨

噬细胞表面 Fc 受体结合，使这些细胞被激活释出可裂解补体 C_3 的蛋白酶、凝血活酶和血管通透因子。这些酶和因子又可激活补体系统和凝血系统，导致血管通透性增加、引起血液浓缩、休克、DIC 和出血等一系列病理过程。

最主要的病理解剖学改变为全身毛细血管损害，导致出血和渗出。消化道、心内膜下、皮下、肝包膜下、肺及软组织均有出血。内脏小血管及毛细血管周围出血、水肿及淋巴细胞浸润，浆膜腔出血，脾及淋巴结中的淋巴细胞增生，吞噬现象活跃。肝有脂肪变性、灶性坏死，偶见嗜酸小体，汇管区有淋巴细胞、组织细胞及浆细胞浸润。

【临床表现】

潜伏期为 5～8 日。按世界卫生组织标准（1980），将登革热分为典型登革热、登革出血热和登革休克综合征 3 型。后两型实质上是登革出血热的两种临床表现。

（一）典型登革热

1．发热　多无前驱期。有时病前数小时有全身不适，头痛、背痛。起病急骤，高热，剧烈头痛、眼眶后痛，伴有骨、肌肉及关节痛，疲乏。可有恶心、呕吐、腹痛、腹泻或便秘等。早期体征有颜色潮红、结合膜充血及浅表淋巴结肿大。儿童病例起病较慢，发热较低，症状较轻。

发热一般持续 5～7 日，然后骤退至正常。部分病例于第 3～5 日体温降至正常，1 日后又再上升，称为双峰热或马鞍热型。脉搏于早期加速，后期可有相对慢脉。

2．皮疹　于病程 3～4 日出现，多见为斑丘疹或麻疹样皮疹，也有猩红热样、荨麻疹样或风疹样皮疹以及皮下出血等。同一患者可见两种以上不同形态皮疹。皮疹最初见于手、足，可分布于四肢、躯干或头面部，多有痒感，大部分不脱屑。皮疹持续时间 3～4 日。约 10%～30%病例无皮疹。

3．出血　约 25%～50%病例有不同程度出血，如牙龈出血、鼻衄、消化道出血、皮下出血、咯血、血尿、阴道出血、腹腔或胸腔出血等。

4．其他　约 1/4 病例有肝肿大，个别病例有黄疸，脾肿大少见。

根据病情轻重，临床上尚有：①轻型登革热，表现为短期发热，全身疼痛较轻，皮疹稀少或不出疹，一般不出血，但浅表淋巴结常肿大，病程短（1～4 日）。在流行季节中此型病例甚多。②重型登革热，早期临床表现类似典型登革热，在病程 3～5 日时突然加重，剧烈头痛、呕吐、谵妄、狂躁、昏迷、抽搐、大汗、血压骤降、颈强直、瞳孔缩小等脑膜脑炎表现。有些病例表现为消化道大出血和出血性休克。此型病例发展迅速，多于 24 小时内因中枢性呼吸衰竭或出血性休克而死亡。本型虽很少见，但为致死的主要原因。它在临床上不符合登革出血热的诊断标准，故命名为重型登革热，在我国及印度尼西亚都有发现。

（二）登革出血热

潜伏期同登革热。临床上可分为登革出血热及登革休克综合征两型。

前驱期 2～4 日，具有典型登革热症状。在发热过程中或热退后，进入极期，病情突然加重，皮肤变冷、脉速、昏睡或烦躁。出汗、瘀斑、消化道或其他器官出血。肝肿大、束臂试验阳性。部分病例脉压差进行性下降，如不及时进行有效治疗，即进入休克，可于 4～6 小时内死亡。仅有出血者为登革出血热，同时有休克者为登革休克综合征。

【实验室检查】

（一）常规检查

80%以上病例于得病 2～3 日后，白细胞数低于 4×10^9/L（4000/mm^3），有 1/2～3/4 病例血小板低于 100×10^9/L（10 万/mm^3），至退热 1 周才恢复正常。登革出血热患者则白细胞数和中性粒细胞均增加，且可有中毒颗粒，血小板数降低，最低者有在 10×10^9/L（1 万/ mm^3）以下。

尿常规检查大多数病例正常，部分尿有蛋白和红细胞。大便潜血常呈阳性。脑型病例脑脊液压力升高，白细胞和蛋白质正常或轻度增加，糖和氯化物正常。

（二）病毒分离

1．乳鼠脑内接种　将患者 1～3 病日血清 0.01～0.02ml 接种于新生（1～3 日龄）小白鼠脑内，亦有联合以 0.05ml 接种腹腔内，观察其发病。如发病则可见乳鼠一个或多个肢体弛缓性瘫痪、弓背、倦缩、震颤、四肢抽搐等。观察 10 日仍无发病表现，可剖杀其中半数，取脑组织按 10%制成悬液传代接种，其余半数则观察至 21 日。连传 3 代而未发病者视为阴性。于发病第 1 日接种者阳性率可达 40%，以后逐渐减低，至第 6 日为 6%，最迟第 12 日仍可分离出病毒。

2．组织培养　常用传代细胞系，如猴、猪、地鼠、豚鼠的肾细胞，人的脾、肺、淋巴、甲状腺细胞或 Hela 细胞均为登革病毒的易感细胞，而白纹伊蚊 C6/36 细胞敏感性最好，登革病毒 1～4 型均能出现明显细胞病变。国内用白纹伊蚊细胞微量

培养微斑法，在登革热流行区分离病毒阳性率达86.30%。

3. 病毒型别鉴定 微量细胞中和试验、微量补体结合试验均可用于登革病毒的型别鉴别。1983年国内已建立多株分泌抗登革病毒1～4型单克隆抗体的杂交瘤细胞株，具有型特异性，可较迅速和准确地鉴定登革病毒的型别。

（三）血清免疫学检查

1. 血凝抑制试验 本试验的抗体为群特异性，而非型特异性。该抗体出现最早，发病第4～5日即出现，第3周达高峰，以后逐渐下降，但数年内仍能保持低滴度水平。本法敏感性高，操作方便，容易判断结果。一般要求急性期及恢复期双份血清，若抗体有4倍增长时，具有诊断价值。单份血清的诊断标准，应根据当地健康人群血清的免疫水平来确定，流行区的抗体滴度达1:1280，可判为阳性或感染，而非流行区达1:640，就可视为阳性或感染。

2. 补体结合试验 补体结合抗体出现较晚，一般多在发病后2周左右出现，1～2个月达最高峰，3个月后降至低水平，而且持续时间短，故对近期感染的调查有重要意义。单分血清抗体滴度达1:32，即可判为阳性或感染，但在非流行区可降低一个滴度。一般也要求检查双份血清，以便了解抗体消长情况。

3. 中和试验 本法特异性高，可以测定型别。中和抗体在第8～10病日可查出，两个月达高峰，消失较慢，5～10年仍可查出低滴度抗体。其缺点是操作较繁复。

4. ELISA法 本法检测登革热患者血清抗体，具有简便快速、敏感、特异等优点，优于传统的血凝抑制试验和补体结合试验，阳性率可达86%～100%，而且可鉴定型别。单份血清亦可作出诊断。登革热特异性IgM在发病后5～10日出现，有早期诊断的意义。

5. PCR法 1993年李刚等设计6个引物，用RT-PCR法检测60份登革热患者急性期血清，其敏感性明显高于病毒分离，特异性则与病毒分离及免疫荧光分型的结果一致，2日即可得出结果，并可同时鉴定型别。

（四）其他

1/3的登革热患者有丙氨酸转氨酶升高。登革出血热患者尚有凝血酶原时间延长，血清补体水平下降。休克期有血细胞容积增加、低钠及低蛋白血症，血浆二氧化碳结合力下降。可有纤维蛋白原下降，纤维蛋白溶解活性增高。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. 登革热诊断要点 ①流行病学资料：包括在流行地区或来自流行地区，夏秋两季等。②临床特征：主要是急起高热，全身及骨关节疼痛，皮疹，出血，浅表淋巴结肿大和血白细胞减少。③病毒分离及血清学检查可作为确诊指标。

2. 登革出血热诊断标准 根据WHO提出本病临床诊断标准诊断的病例，据报道90%可由实验室证实为登革病毒感染。

（1）临床表现

1）发热：突然起病，高热持续2～7日。

2）出血现象：束臂试验阳性并有下述表现之一，瘀点、紫癜、瘀斑；鼻出血、牙龈出血；呕血和（或）黑便。

3）肝脏肿大

4）休克：脉搏快而弱，脉压差≤2.67kPa（20mmHg）或低血压，伴皮肤湿冷、烦躁不安。

（2）实验室检查

1）血小板减少：低于 100×10^9/L（10万/mm^3）。

2）血液浓缩：红细胞容积增加20%以上。

具有临床表现中前2～3项，再加上血小板减少和血液浓缩，结合流行病学分析，可作登革出血热诊断。当有休克并伴有红细胞容积增加，可诊断登革休克综合征。

3. 登革出血热严重程度分级 登革出血热或登革休克综合征一经诊断，可按病情的严重程度分为4级。

Ⅰ级：典型登革热表现，束臂试验阳性。

Ⅱ级：除有Ⅰ级表现外，尚有皮肤或其他部位出血。

Ⅲ级：循环衰竭表现，如脉搏快而弱，脉压差≤2.67kPa或低血压，皮肤湿冷，病人烦躁不安。

Ⅳ级：重度休克，血压和脉搏测不出。

（二）鉴别诊断

（1）登革热应与下列疾病鉴别：

1）流行性感冒：无皮疹，淋巴结和肝脏不肿大，束臂试验阴性，血小板正常。

2）麻疹：出疹前有卡他症状，口腔粘膜有Koplik斑，皮疹从头颈面部开始，数量较多，退疹后有色素沉着，淋巴结和肝脏肿大均少见。

3）猩红热：有明显咽峡部炎症表现，起病第2日出疹，有口周苍白环、线状疹、杨莓舌等表

现，白细胞增多。

4）恙虫病：有野草接触史，有典型焦痂，外斐反应 OXk＞1/80 阳性。

（2）登革出血热应与下列疾病鉴别：

1）钩端螺旋体病：有疫水接触史，腓肠肌痛及压痛，尿常规检查有明显改变，有明显肝肾损害，白细胞增加，血沉加速，血培养及血清学反应阳性。

2）败血症：有原发性化脓性病灶或迁徙性病灶，白细胞显著增多，休克出现较早，血培养可阳性，抗生素治疗有效。

3）流行性出血热：有明显地区性，流行于秋冬季，有鼠类接触史，退热后症状加重，有明显的肾损害及肾功能衰竭表现，血清特异性 IgM 抗体阳性。

【并发症】

登革热并发症以急性血管内溶血为最常见，多发生于 6-磷酸葡萄糖脱氢酶（G-6-PD）缺乏的患者，可出现溶血性黄疸和血红蛋白尿，发生率约为 1%。其他并发症有精神异常、心肌炎、尿毒症、肝肾综合征、急性脊髓炎、格-巴综合征和眼部病变（角膜、虹膜、巩膜、视网膜）病变等，发生率均较低。

海南岛报道登革出血热 390 例，并发精神神经障碍 48 例，急性血管内溶血 12 例，DIC4 例。

【预后】

登革热的一般病死率约为 3/万，1980 年我国登革热大流行时，发病数 452674 例，死亡 71 例，病死率为 1.6/万。绝大多数死亡病例属重型登革热，其中脑膜脑炎病例病死率达 90% 以上，主要死亡原因为中枢性呼吸衰竭。

登革出血热各地病死率为 1%～5% 之间。海南岛 390 例登革出血热中死亡 8 例（2.1%）。广州 47 例登革出血热无 1 例死亡，7 例登革休克综合征死亡 3 例，均为登革病毒 2 型感染。

【治疗】

尚无特效抗病毒治疗，通常采取对症治疗和支持疗法，临床上密切观察病情变化，及时给予相应处理。

（一）登革热的治疗

1. 一般治疗　急性期应卧床休息，给予流质或半流质饮食。在有防蚊设备的病室中隔离至完全退热为止。注意口腔清洁和皮肤清洁，保持大便通畅。

2. 对症治疗　高热时宜先用物理降温。由于止痛退热药（如水杨酸类）可能引起大量出汗，加重血液浓缩及诱发休克，且在 G-6-PD 缺乏的患者中可能诱发溶血，应谨慎使用。WHO 建议可选用醋苯胺（扑热息痛），儿童 10～15mg/kg，每日 3～4 次。对于高热持续或中毒症状严重者，可短期使用小剂量肾上腺皮质激素，如口服强的松 5mg，每日 3 次，或静滴地塞米松每日 5～10mg，不超过 3 日。也可采用亚冬眠疗法。

因高热、大量出汗、呕吐或腹泻致脱水者，应及时补液。尽量采用口服补液，切忌滥用静脉补液，因静脉补液有可能促进脑水肿的发生。

有脑水肿表现者，应快速静滴 20% 甘露醇液 250ml，同时静脉滴入地塞米松 10mg。呼吸受抑制者，应用洛贝林（lobelin）、可拉明等呼吸兴奋剂，并应考虑及时使用人工呼吸器。

3. 抗病毒治疗　可试用利巴韦林（ribavirin，病毒唑）10～15mg/kg 静注或静滴，每日 1 次，疗程 5～6 日。

（二）登革出血热的治疗

1. 止血治疗　有出血倾向者，可选用安络血、止血敏、钙剂、维生素 C、K 等。对大出血病例，应输入新鲜全血或血小板、凝血酶原复合物等。严重上消化道出血者，可用去甲肾上腺素 8～10mg 加入冷生理盐水 100ml 中口服，或用凝血酶每次 1000～2000U 加入生理盐水 20～40ml 中，每 2～4 小时口服 1 次；甲氰咪胍口服或静脉注射，生长抑素（somatostatin）亦可选用。子宫出血者可用垂体后叶素等止血。有 DIC 者按 DIC 治疗。

2. 抗休克治疗　可参照感染性休克的治疗措施。宜快速输液以扩张血容量，静滴低分子右旋糖酐。使用血浆，一般不宜输入全血，以免增加血液浓缩。可用肾上腺皮质激素静脉滴注，以减轻中毒症状和改善休克。

【预防】

（一）对传染源的措施

要做好登革热疫情监测，目的在于早期发现疫情和监测疫势，以便及时采取措施控制扩散。登革热患者应及时就地隔离治疗，并置于无蚊环境或用蚊帐防蚊。隔离期限自发病日起不少于 5 日。同时进行血清学检测和病毒分离，以识别轻型和隐性感染者，鉴别流行的型别。对诊断为轻型、隐性感染和疑似患者亦应进行防蚊隔离。病房和家庭需采取灭蚊措施。

加强国境检疫，防止传染源输入，对来自登革热地方性流行区的入境者，应密切观察，发现患者

或疑似患者应按有关规定处理。

(二) 对传播媒介的防制

灭蚊防蚊是预防本病的关键环节。伊蚊是登革热的传播媒介，又可能是非流行期的贮存宿主，应以埃及伊蚊和白纹伊蚊为防制的重点对象。可用以下措施：①消灭孳生地，清除缸、罐、盆、石穴、树洞等处的积水，不能清除的可加盖或养食蚊鱼，疏通沟渠。②杀灭幼虫，对难于彻底清除的非饮用积水，可投予杀虫药（如敌百虫、丙体六六六、敌敌畏等），或洒布废机油、生石灰等。③杀灭成蚊，可采用速效杀虫剂如敌敌畏杀灭室内成蚊，室外在清除杂草的基础上，以马拉硫磷、杀螟松等作超低容量喷雾，然后在重点区域进行广泛的药物喷洒。

无论城乡，凡经判明登革热发生或流行，应划定以病家为中心半径50m周围的居民区作为疫点。对疫点采取多种措施，防制和消灭伊蚊。流行期间要对离开流行区的交通工具施行灭蚊措施，以防止疫情远距离传播。

(三) 保护易感人群

1. 防蚊叮咬　可采用挂蚊帐、烟熏驱蚊、涂驱蚊油等措施。进入丛林时应穿长袖衣服、长裤和袜子，以防蚊虫叮咬。

2. 免疫预防　登革病毒疫苗仍处于研究阶段，未能在人群中实际应用。由于人类自然感染后可产生较持久的同型免疫力，但各型间的交叉免疫不持久，因此需用多价疫苗。将4个型登革病毒分别在组织培养中经多次传代制成的减毒活疫苗，已在小规模人群中试用结果证明在过去存在有其他B组虫媒病毒（如黄热病）抗体的人中，接种疫苗后其抗登革病毒抗体阳性率高于原来缺乏此种抗体的人。但抗体阳性率不高而且接种后产生轻型登革热临床症状，伴有血清酶升高，同时有病毒血症持续5日之久，因此目前已终止试验。存在的其他问题是：用组织培养病毒产量小；对人类毒性测定需依赖在猴子身上进行；疫苗接种后有可能产生促进性抗体，有增加发生登革出血热的可能性。近几年，登革病毒亚单位疫苗已进行研制，其抗原性好，可作为人用的疫苗基质。相信在不久的将来，基因工程疫苗的研究会有更大的突破。

（肖杰生）

参考文献

1. 彭文伟. 登革热. 见：王季午主编. 传染病学. 上海科学技术出版社，1988，205
2. 程耀中，陈茂春. 广东省登革热流行剖析. 广东卫生防疫，1992，18(3):1
3. 秦鄂德，等. 登革病毒基因组逆转录及其cDNA扩增的研究. 中华微生物学和免疫学杂志，1991，11(5):324
4. 陈秋乾，丘福禧. 1986～1987年海南岛发生的中国首次登革出血热爆发流行：39例的临床观察. 中华实验和临床病毒学杂志，1991，5(4):505
5. 杜福，等. 单克隆抗体ELISA法捕捉IgM在登革热血清学诊断上的应用. 中华实验和临床病毒学杂志，1991，5(1):104
6. 李刚，等. 逆转录聚合酶链反应快速诊断登革病毒感染及型别鉴定. 中华医学杂志，1993，73(10):605
7. Tassniyom S, et al. Failure of high dose methylprednisolone in establishedd engue shock syndrome: a placebo controll ed, double-blind study. Pediatrics, 1993, 92(1):111
8. Chen WJ, et al. Vector competence of Aedes albopictus and Ae aegypti (Dip tera, Culididae) to dengue 1 virus in Ta iwan: development of the virus in orally and parenterally infected mosquitoes. J Med Entomol, 1993, 30(3):524
9. Fang R, et al. Use of dengue blot in dengue diagnosis: the Malaysian exper ience. Malys J Pathol, 1992, 14(2):117

第六节 森林脑炎

森林脑炎（forest encephalitis）又称蜱传脑炎（tick-borne encephalitis），是由蜱传脑炎病毒引起的中枢神经系统急性传染病。已知森林脑炎有两种临床亚型，一种称俄罗斯春夏脑炎，临床上以高热、意识障碍、脑膜刺激征等为特征，后遗症较多，病死率较高，我国流行的主要是此亚型；另一种叫中欧脑炎（central European encephalitis），病情相对较轻。

【病原学】

蜱传脑炎病毒属黄病毒科（flaviviridae family）。直径37～50mm，有包膜，膜上有二种糖蛋白：M和E蛋白。核衣壳内含单股正链RNA基因组，基因长度为11000个核苷酸。病毒可以在多种脊椎动物、节肢动物细胞中复制。乳鼠颅内接种后可引起致死性感染。病毒对热（56℃，10分钟）、去污剂、紫外线、胃蛋白酶、福尔马林及氯和酚类消毒剂均敏感。从本病患者脑组织中可以分离到病毒。感染后血清中可以出现补体结合抗体、血凝抑制抗体和中和抗体。在黄病毒科内的病毒成员血清学上有广泛的相关性，有共同的型特异性抗原，可

以造成交叉反应。其中血凝抑制试验交叉反应最多，补体结合试验次之，中和试验最少。

【流行病学】

（一）传染源

本病属自然疫源性疾病，森林中许多啮齿类动物，如缟纹鼠、松鼠、小田鼠、刺猬及鸟类均为本病的储存宿主，故成为本病的主要传染源。此外，家畜如山羊、牛、马等亦为重要储存宿主，可为传染源。

（二）传播途径

在远东地区（包括中国）森林脑炎的传播媒介主要是全沟硬蜱（ixodes persulatus）；在中欧，森林脑炎的传播媒介则主要是蓖子硬蜱（ixodes ricinus）。蜱的幼虫、稚虫寄生在啮齿类小动物身上，而成虫则好寄生在牛、羊、马、鹿等大动物身上。当蜱吮吸受感染动物的血液后，病毒即在蜱体内复制，还可经卵传代、越冬。感染蜱唾液内含有大量病毒，再次吸血时可使健康动物感染。所以，蜱既是传播媒介，又是储存宿主，起到传染源的作用（见图 10-2-9）。人被感染蜱叮咬后即可感染。病毒亦可在羊体内增殖后从奶汁排出，人饮用生奶或食用生奶酪后可受感染。

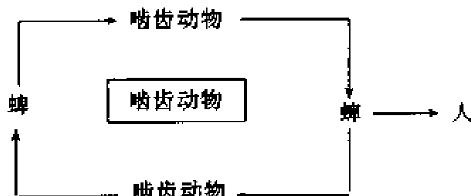


图 10-2-9　森林脑炎传播方式

（三）易感人群

人对森林脑炎普遍易感，感染后可获持久免疫力。在流行区隐性感染常见，20 岁以上的成人多数感染过，显性发病只占 0.1%～1%。

（四）流行特征

1. 地区性　本病局限于某些森林地区，发生在我国东北、西北地区和俄罗斯远东地区（俄罗斯春夏脑炎亚型）；欧洲、斯堪的维亚南部、俄罗斯欧洲地区、波兰、匈牙利等地（中欧脑炎亚型）。

2. 季节性　本病多发生于春夏季（5～7 月），6 月最多，8～9 月亦可有散发病例。与当地媒蜱的群体密度高峰一致。

3. 职业性　人体感染与林区作业有关，发病主要是 20～39 岁的男性，尤以伐木工人为多，儿童亦有发病。

【发病机制与病理解剖】

病毒侵入人体后，在局部淋巴结、肝脾等网状内皮系统中进行复制，并不断释放病毒进入血流，引起短期病毒血症。大多数人感染后产生特异性抗体，清除病毒，形成隐性感染而不出现脑部症状。部分病人此时可出现毒血症症状。仅少数感染者病毒从血中进入中枢神经系统，产生广泛的炎症改变，出现一系列脑部症状、体征。中欧脑炎亚型的病毒血症期（前驱期）和脑侵犯期（极期）分界明显，间隔期较长。

中枢神经系统病变有脑膜炎、脑炎、脊髓炎和脊髓神经根炎等。脑部病变与乙型脑炎相似，大脑灰质、白质、脑膜均被累及，有渗出性、增殖性和退行性病变，并有胶质细胞增生和血管周围淋巴细胞浸润，神经细胞变性、坏死和软化灶形成。还可累及基底节、脑干及脊髓。脊髓病变较乙脑严重。心、肝、肾亦可出现退行性病变。

【临床表现】

潜伏期 7～14 天，最长达 30 日。

（一）前驱期

此期数小时～3 天，如低热、头昏、乏力全身不适等症状。重型病人前驱期可以不明显，直接进入极期。

（二）极期

一般 2～3 周。

1. 高热　均有，起病后 2～3 日达高峰（39.5～41℃），起初可伴寒战，大多数持续 5～10 天，体温昼夜差异很大，最后呈阶梯样下降，经 2～3 日降至正常。热型以弛张热最多见，其次为稽留热。如病人体温骤降，常是延髓麻痹的预兆。

2. 全身中毒症状　伴随高热时有头痛、全身肌肉痛、无力及食欲不振、恶心、呕吐等症状。并有面部、颈部充血及结膜充血等表现。有的还有心肌炎、心功能不全、肺水肿等并发症。

3. 意识障碍　半数以上有不同程度的意识障碍，如昏睡、昏迷等。早期常表现为懒言、懒动、表情淡漠、感觉迟钝、意识模糊，常在谈话或检查时入睡。昏睡程度较深，不易被唤醒。昏迷是病情严重的标志，常伴有颅内高压。此期有可能出现谵妄和精神错乱，有时还可表现为首发症状，常造成误诊。

4. 脑膜刺激征　为最常见和最早出现的神经系统症状（71.4%～94.2%）。头痛十分剧烈，稍微动作即大大加剧，伴恶心、呕吐。颈项强直，病程第 2～3 天最明显，持续 5～10 天，可和昏迷同时存在。意识清醒后还可继续存在 1 周左右。

5. 肌肉瘫痪 颈部和四肢最常见，占83.2%，颈肌、肩胛部及上肢肌联合瘫痪多见，下肢、面部瘫痪较少。瘫痪多呈弛缓型，多在病程第2~5天发生，2~3周后逐渐恢复，少数难以恢复者出现肌肉萎缩并致残。颈肩部肌肉瘫痪时出现本病特有的“头下垂”征，上肢肌肉（如肩胛部肌肉）瘫痪时手臂呈“悬锤状”。

6. 神经系统损害的其他表现 部分病人出现锥体外束受损征象，如震颤、不自主运动。偶尔亦有言语障碍、吞咽困难、面神经和舌神经麻痹、深反射亢进、浅反射消失、感觉过敏等。

7. 皮肤表现 部分病人面颈部潮红、结膜充血，躯体四肢皮肤可有充血性皮疹和出血点，偶伴有胃肠道出血，需与流行性出血热鉴别。

（三）缓解期

自体温开始下降时算起，至脑膜刺激征消失、脑脊液恢复正常、极期症状消失为止。主要表现有嗜睡、乏力、注意力不集中、记忆力下降、缺乏表情、不爱活动，有时可有低热。此期4天左右，多在起病3周后消失。

（四）恢复期

自缓解期终止算起，至神经系统损害恢复为止，此期一般10~14天。部分重症病人可长期留有后遗症，如弛缓型瘫痪、癫痫、精神障碍等。

临床分型 按病情轻重分以下四型：

1. 重型 高热、头痛、昏迷、迅速出现脑膜刺激征及颈部、肢体肌肉瘫痪，或在发病短期内出现上行性麻痹。

2. 普通型 高热、头痛、呕吐、脑膜刺激征，伴有不同程度肌肉瘫痪，多在7~10天体温恢复正常。

3. 轻型 发热，体温38~39℃，有脑膜刺激征，约1周左右体温开始下降，2~3天正常，无后遗症。

4. 顿挫型 发热，体温38℃左右，有轻度头痛、恶心、呕吐，1~3天恢复正常。

本病主要并发症为肺炎，昏迷患者易发生。还可合并心肌炎、唇疱疹等。后遗症以瘫痪为主，还有失语、痴呆、癫痫等。

森林脑炎病程一般为14~28天。在远东，本病病情较重，病死率20%~25%。在欧洲，本病较轻，病死率低，约1%~2%。后者典型病例有双相病程，先有1周左右流感样症状，随后临床症状缓解数日，然后出现无菌性脑膜炎或脑膜脑炎症状，一般呈良性过程。

流行末期及老疫区轻型及顿挫型病例较多。

【实验室检查】

1. 血象 血白细胞总数多在（10~20）$\times 10^9$/L，（10000~20000/mm^3），中性粒细胞可达90%以上。

2. 脑脊液 色清、透明，脑脊液压力增高。细胞数为（50~500）$\times 10^6$/L，以淋巴细胞为主，糖和氯化物正常、蛋白质正常或略高。

3. 病毒分离 发病初期可从脑脊液或血液中分离到病毒，死亡病例可从脑组织中分离病毒，可用Vero细胞、BHK21组织培养分离。

4. 血清学检查 取病人急性期和恢复期双份血清，用血凝抑制试验、补体结合试验检查抗体，效价升高4倍以上者对诊断有重要价值，但需注意在黄病毒科内普遍存在共同抗原。用ELISA检测特异性IgM抗体对早期诊断有重要价值。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断 本病的诊断主要依据：

1. 流行病学资料 在森林地区工作，5~7月，患者发病前有蜱咬伤史，或饮家畜生奶、食用生奶酪史。

2. 临床特征 突然高热、昏睡、昏迷、弛缓性肌肉瘫痪和脑膜刺激征阳性等。

3. 血清免疫学检查阳性结果。

（二）鉴别诊断

1. 流行性乙型脑炎 流行季节为夏秋季，传媒为蚊子，发病年龄多在10岁以下。发病地区分布主要在温带。临床表现全身症状及意识障碍较重，急性期以肌张力升高、强直性痉挛多见，极少有肌肉萎缩及弛缓性瘫痪。后遗症中亦以强直性瘫痪多见。因为乙脑脊髓病变较轻。

2. 流行性出血热 急性起病，亦有高热，面颈部充血及全身疼痛，并可出现神经系统中毒症状。但本病流行季节为冬春季，皮肤有抓痕样出血点，病程中可出现低血压或休克，并有显著的肾脏损害。

3. 脊髓灰质炎 流行地区不同，多见于幼儿，脊髓型者占多数，肢体不对称性弛缓型瘫痪为主，少有意识障碍。

【预后】

本病治疗不及时，死亡率可达20%，重症患者可有较多后遗症。

中欧亚型病情相对较轻，病死率1%~2%。

【治疗】

（一）一般治疗

对高热、抽搐、昏迷、呼吸衰竭等处理与乙型

脑炎相同。病人需进行强化护理，并对其生命体征全面监测。

（二）免疫治疗

早期患者给予血清治疗（恢复期病人血清或林区作业人员血清）有较好疗效。肌注，每日20～40ml，至体温降至38℃以下为止。近来使用蜱传脑炎病毒高价免疫球蛋白，肌注，每日6～8ml，连用7～8天，效果更佳。

（三）抗病毒治疗

可试用病毒唑，早期给药，1000mg/d，ivdrip，疗程5～7天。

（四）后遗症治疗

瘫痪者可用针刺、按摩、推拿、理疗等综合治疗。

【预防】

凡进入森林地区的工作人员，必须做好预防工作。进入林区时应穿长袖衣、长裤、长布袜，扎紧领口、袖口、裤角，以防蜱叮咬，还可涂擦驱虫剂。森林地区住地及工作场所周围，做好清洁卫生，清除杂草、打扫枯叶残枝，加强灭鼠、灭蜱工作。接种森林脑炎灭活疫苗预防效果很好，可使发病率明显下降，即使发病，病情亦较轻。因此凡进入疫区的工作人员均应接种。方法是第一次皮下注射2ml，7～10天后注射第2次，剂量3ml，儿童酌减，以后每年加强一次。对未接种疫苗已被蜱叮咬者，可给予恢复期血清30ml或高价特异性马免疫球蛋白10～15ml，肌注。亦可使发病率明显下降，或使病情明显减轻，但免疫效果仅能持续3周左右。

（倪若愚）

参考文献

1. 王季午主编．传染病学．第二版，上海科技出版社，1988
2. 李梦东主编．实用传染病学．第一版，北京：人民卫生出版社，1994
3. 赵华月主译．哈里逊内科学．第12版，北京：人民卫生出版社，1994
4. James B，Wyngaarden MD．Cecil Textbook of Medicine．19th edition，Philadelphia：Saunders，1992
5. Bernard N．Fields Virology．New York：Raven Press，1990，695～815

第七节　副粘液病毒感染

一、流行性腮腺炎病毒感染

流行性腮腺炎（epidemic parotitis，mumps）简称腮腺炎，通常是一种由腮腺炎病毒所引起的急性自限性呼吸道传染病，可引起全身性感染，最常见于学龄期儿童。临床上以腮腺的非化脓性肿胀疼痛为较突出表现。病毒可侵犯各种腺组织或神经系统，及肝、肾、心脏、关节等几乎所有的器官。因而常可引起脑膜炎、睾丸炎、胰腺炎、乳腺炎、卵巢炎等多种组织、器官的炎症。

【病因学】

腮腺炎病毒（mumps virus）属副粘液病毒。1934年自患者唾液中分离到本病毒，并成功地感染猴及"志愿者"。病毒颗粒呈圆形，大小悬殊，直径在85～300nm之间，平均140nm。糖蛋白峰状结构突起于外壳表面。其内有螺旋形核壳体，直径17nm，螺距5nm。核壳体由病毒RNA和核蛋白组成。腮腺炎病毒RNA是一种单股、负链RNA。本病毒由五种主要蛋白组成：核壳蛋白（NP）是主要的结构蛋白，具有可溶性抗原（S抗原）；多聚酶蛋白（P）为RNA依赖性RNA聚合酶；基质蛋白（M）在病毒装配过程中起重要作用；两种外层表面糖蛋白分别为含有血凝神经氨酸酶的糖蛋白，具有病毒抗原（V抗原）和细胞融合糖蛋白。对物理和化学因素的作用均甚敏感，1%来苏、乙醇、0.2%福尔马林等可于2～5分钟内将其灭活，暴露于紫外线下迅速死亡。在4℃时其活力可保持2个月，37℃时可保持24小时，加热至55～60℃时经10～20分钟即失去活力。对低温有相当的抵抗力，在-70℃可存活数年。人类是唯一已知的腮腺炎病毒的天然宿主。但本病毒可以在猴、鸡胚羊膜及各种人和猴的组织培养中增殖。猴对本病毒最易感。本病毒迄今只有一个血清型，未发现免疫学上的变异。但它与副流感病毒和新城疫病毒有明显的交叉反应。S抗原和V抗原各有其相应的抗体。S抗体于起病后第7天出现，并于2周内达到高峰，以后逐渐降低，持续6～12个月，可用补体结合方法测得，S抗体似无保护性。V抗体出现较晚，起病2～3周时才能测得，再过1～2周达到高峰，但存在时间长久，可用补体结合、血凝抑制和中和抗体法检测，是检测免疫反应的最好指标，V抗体有保护作用。不论感染腮腺炎病毒后发病或者无明显症状都能产生免疫反应，再次感染发病者很少见。

于病程早期，可自唾液、血液、脑脊液、尿或甲状腺等分离出腮腺炎病毒。本病毒很少变异，各毒株间的抗原性均甚接近。

【流行病学】

流行性腮腺炎在世界各地都很常见。全年均可

发病，在温带地区以春、冬季最多，夏季较少，但也可发生流行。在热带无季节性差异，呈流行或散发。在儿童集体机构、部队及卫生条件不良的拥挤人群中易造成暴发流行。自1967年前后开展本病的疫苗接种预防免疫以来发病率已大大下降。

传染源为早期患者和隐性感染病例，根据血清免疫学试验（中和试验、补体结合试验、血凝抑制试验等）的测定结果，证明隐性感染者所占比例大，但由于本身无症状，故易被忽略而不隔离，是本病重要的传染源。病毒存在于患者唾液中的时间较长，自腮腺肿大前6天至肿后9天均可检出，因此在这2周内有高度传染性。

本病通过飞沫经呼吸道感染。人群对本病有普遍易感性，但由于1岁以内婴儿体内尚有经过胎盘自母体获得的特异性IgG抗体，可维持6个月至12个月，成人中约80%曾患过显性或隐性感染产生了一定的特异性抗体，因此约90%以上病例发生于1～15岁，尤其5～9岁的儿童，约占60%。男:女为1.34:1，性别差异不大。成人患者中男性较多。

一次得病（包括隐性感染和无腮腺肿的病例在内）后可有持久免疫力，再发病者极少见。

【发病机制】

一般认为病毒首先侵入上呼吸道粘膜，在粘膜上皮细胞中复制，引起局部炎症及免疫反应，如IgA分泌增加及淋巴细胞浸润等。继之病毒扩散到局部淋巴结，进而侵入血循环，形成第一次病毒血症。此时，病毒扩散到全身不同器官，包括腮腺，并在其中复制、增殖。然后，病毒从这些器官再次侵入血循环，形成第二次病毒血症，并累及第一次病毒血症期未被累及的一些脏器。故临床上可见到不同脏器病变先后发生。病程早期时，从口腔及呼吸道分泌物、血、尿、乳汁、脑脊液及其他组织中，可分离到腮腺炎病毒。有人分别从胎盘和胎儿体内分离出本病毒。根据本病患者在病程中可始终无腮腺肿胀，而脑膜脑炎、睾丸炎等可出现于腮腺肿胀之前等事实，也证明腮腺炎病毒首先侵入上呼吸道粘膜经血流累及各种器官组织的观点。也有人认为病毒对腮腺有特殊亲和性，进入口腔后即经腮腺导管而侵入腮腺，在腺体内增殖后再进入血循环，形成病毒血症累及体内其他组织。

各种腺组织如睾丸、卵巢、乳腺、胰腺、肠浆液造酶腺、胸腺、甲状腺等均有受侵的机会，脑、脑膜、肝及心肌也常被累及，因此流行性腮腺炎在临床上可有变化多端的表现。脑膜脑炎乃病毒直接侵犯中枢神经系统的后果，自脑脊液中也有可能分离出病原体。

【病理解剖】

腮腺的非化脓性炎症为本病的主要病变，腺体呈肿胀发红，有渗出物、出血性病灶和白细胞浸润。腮腺导管有卡他性炎症，导管周围及腺体间质中有浆液纤维蛋白性渗出及淋巴细胞浸润，管内充塞破碎细胞残余及少量中性粒细胞。腺上皮水肿、坏死，腺泡间血管有充血现象。腮腺四周显著水肿，附近淋巴结充血肿胀。唾液成分的改变不多，但分泌量则较正常减少。

由于腮腺导管的部分阻塞，使唾液的排出受到阻碍，故摄食酸性饮食时可因唾液分泌增加、唾液潴留而感胀痛。唾液中含有淀粉酶，潴留时淀粉酶可经淋巴系统而进入血循环，导致血中淀粉酶增高，并从尿中排出。胰腺和肠浆液造酶腺也分泌淀粉酶，被累及时也可影响血和尿中的淀粉酶含量。本病病毒易侵犯成熟的睾丸，因此幼年患者很少发生睾丸炎。睾丸曲精管的上皮显著充血，有出血斑点及淋巴细胞浸润，在间质中出现水肿及浆液纤维蛋白性渗出物。胰腺呈充血、水肿，胰岛有轻度退化及脂肪性坏死。

【临床表现】

潜伏期8～30天，平均为18天。大多数患者无前驱期症状，而以耳下部肿大为最早病象，少数病例可有短暂前驱期症状（数小时至2天），可出现全身不适、食欲不振、倦怠、头痛、低热、结膜炎、咽炎等，随后发病。可出现全身多系统脏器受累的临床表现。

1. 腮腺炎　为最突出、最常见的表现。起病大多较急，有发热、寒战、头痛、咽痛、食欲不佳、恶心、呕吐、全身疼痛等，数小时至1～2天后，腮腺即显肿大。发热自38～40℃不等，症状轻重也很不一致，成人患者一般较严重。腮腺肿胀最具特征性，一侧每先肿胀，但也有两侧同时肿胀者；一般以耳垂为中心，向前、后、下发展，状如梨形而具坚韧感，边缘不清。当腺体肿大明显时出现胀痛及感觉过敏，张口咀嚼及吃酸性饮食时更甚。局部皮肤紧张发亮，表面灼热，但多不红，有轻触痛。腮腺四周的蜂窝组织也可呈水肿，可上达颞部及颧骨弓，下达颌部及颈部，胸锁乳突肌处也可被波及（偶尔水肿可出现于胸骨前），因而使面貌变形。

通常一侧腮腺肿胀后1～4天（偶尔1周后）累及对侧，双侧肿胀者约占75%。颌下腺或舌下

腺也可同时被波及，颌下腺肿大时颈部明显肿胀，颌下可扪及柔韧而具轻触痛的椭圆形腺体；舌下腺肿大时可见舌及颈部肿胀，并出现吞咽困难。

腮腺管口（位于上颌第二臼齿旁的颊粘膜上）在早期常有红肿。唾液分泌初见增加，继因潴留而减少，但口干症状一般不著。

腮腺肿胀大多于1～3天到达高峰，持续4～5天逐渐消退而回复正常。整个病程约10～14天。

不典型病例可无腮腺肿胀而以单纯睾丸炎或脑膜脑炎的症状出现，也有仅见颌下腺或舌下腺肿胀者。

2.无菌性脑膜炎、脑膜脑炎、脑炎　多见于儿童患者，男孩多于女孩。脑膜炎是本病第二位常见的临床表现，约占病例的15%。

腮腺炎时脑炎的发病率大约为0.3%～8.2%。由于不能对所有的腮腺炎患者进行脑脊液检查，以及有的病例始终未见腮腺肿大，因此难以计算其确切的发病率。有谓无前发症的腮腺炎中30%～50%甚至65%脑脊液中白细胞数增高。一般认为系因病毒直接侵入中枢神经系统所引起。脑膜脑炎症状可早在腮腺肿前6天或肿后2周内出现，一般多在肿后1周内出现。脑脊液和症状与其他病毒性脑炎相仿，急性脑水肿较明显。脑电图可有改变但不似其他病毒性脑炎明显，结合临床，以脑膜受累为主。预后多良好，个别脑炎病例也可导致死亡，一般无后遗症。有报告讲此类病人中25%～50%可以没有腮腺肿大。国内已有经血清学证实的腮腺炎脑炎病例，自始至终无腮腺肿痛者。

【实验室检查】

（一）周围血象

白细胞计数大多正常或稍增加，淋巴细胞相对增多。有并发症时白细胞计数可增高，偶有类白血病反应。

（二）血清和尿淀粉酶测定

90%患者的血清淀粉酶有轻度和中度增高，尿中淀粉酶也增高，有助诊断。淀粉酶增高程度往往与腮腺肿胀程度成正比。

（三）免疫学检查

（1）中和抗体试验：特异性强，低滴度如1:2即有诊断价值。但操作复杂，技术性强，未作常规应用。

（2）补体结合试验：对可疑病例有辅助诊断之价值，双份血清（一份在病程早期，一份在第2～3周）的效价应有4倍以上的增高，或一次血清效价达1:64者有诊断意义。如条件许可，宜同时测定S抗体和V抗体。S抗体增高表明新近感染，V抗体增高而S抗体不增高时仅表示以往曾受过感染。

（3）酶联免疫吸附试验或间接免疫荧光试验：检测腮腺炎病毒IgM型抗体，特异性及敏感性均好，操作简便，有助早期诊断，已逐渐取代过去常用的补体结合试验。

（4）近年有用放射免疫法测定唾液中腮腺炎病毒IgM型抗体，在起病第一周阳性率可达75%，病后5周内达100%。标本来源容易，敏感性及特异性均较好，是一个可替代检测血清抗体的可靠诊断方法。

（四）病原学检查

（1）病毒分离：早期病例，唾液、尿、血、脑脊液以及脑、甲状腺等其他组织中可分离出腮腺炎病毒。手续较繁，目前无条件普遍开展。

（2）病毒RNA检测：近年已有用套式反转录聚合酶链反应（nested RT—PCR）技术检测腮腺炎病毒RNA的报道，可鉴别不同毒株，并可望于不久的将来应用于临床诊断。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

根据流行情况及接触史，以及腮腺肿大的特征，诊断本病并不困难。如遇不典型的可疑病例，可按上述实验室检查方法进一步明确诊断。

（二）鉴别诊断

1.化脓性腮腺炎　常为一侧性，局部红肿压痛明显，晚期有波动感，挤压时有脓液自腮腺管口流出，血象中白细胞总数和中性粒细胞明显增高。

2.颈部及耳前淋巴结炎　肿大不以耳垂为中心，局限于颈部或耳前区，为核状体，较坚硬，边缘清楚，压痛明显，表浅者活动。可发现与颈部或耳前区淋巴结相关的组织有炎症，如咽峡炎、耳部疮疖等，白细胞总数及中性粒细胞增高。

3.症状性腮腺肿大　在糖尿病、营养不良、慢性肝病中，或者某些药物如碘化物、羟保泰松、异丙肾上腺素等可引致腮腺肿大，为对称性，无肿痛感，触之较软，组织检查主要为脂肪变性。

4.其他病毒所引起的腮腺炎　已知1、2、3型副流感病毒在引起腮腺炎的病原中居第二位。其他如：甲型流感病毒、A型柯萨奇病毒、单纯疱疹病毒、淋巴脉络膜丛脑膜炎病毒、巨细胞病毒均可引起腮腺肿大和中枢神经系统症状，需作病原学检查方能鉴别。

5.其他原因所致的腮腺肿大　过敏性腮腺炎、

腮腺导管阻塞，均有反复发作史，且肿大突然，消肿迅速。单纯性腮腺肿大多见于青春期男性，系因功能性分泌增多代偿性腮腺肿大，无其他症状。

6. 其他病毒所致的脑膜脑炎 腮腺炎脑膜脑炎可发生在腮腺肿大之前（或有的始终无腮腺肿大者），难与其他病毒所致者相鉴别，可借助于上述血清学检查、病毒分离及流行病学调查来确诊。

【并发症】

流行性腮腺炎实际上是全身性感染，病毒经常累及中枢神经系统或其他腺体或器官而产生相应的症状。有时可无腮腺肿大而单独表现为某一腺体或器官的炎症。但习惯上称这些表现为并发症。

（一）睾丸炎

发病率占男性成人患者的14%～35%，有报告9岁男患儿并发此症者。一般13～14岁以后发病率明显增高。常发生在腮腺肿大1周左右开始消退时，突发高热、寒战、睾丸胀痛，伴剧烈触痛，症状轻重不一，一般约10天左右消退。阴囊皮肤水肿也显著，鞘膜腔内可有黄色积液。病变大多侵犯一侧，约1/3～1/2的病例发生不同程度的睾丸萎缩，由于病变常为单侧，即使双侧也仅部分曲精管受累，故很少引致不育症。附睾炎常合并发生。

（二）卵巢炎

约占成人女性患者的5%～7%。症状较轻，不影响受孕，偶可引起提前闭经。卵巢炎症状有下腰部酸痛，下腹部轻按痛，月经周期失调，严重者可扪及肿大的卵巢伴压痛。迄今尚未见因此导致不育的报告。

（三）胰腺炎

约见于5%成人患者，儿童中少见。常发生于腮腺肿胀后3、4天至1周，以中上腹剧痛和触痛为主要症状。伴呕吐、发热、腹胀、腹泻或便秘等，有时可扪及肿大的胰腺。胰腺炎症状多在1周内消失。血中淀粉酶不宜作诊断依据，可测血清脂肪酶，若超过1.5U%（正常为0.2U%～0.7U%），提示最近发生过胰腺炎。脂肪酶通常在发病后72小时升高，故早期诊断价值不大。

（四）肾炎

早期病例尿中绝大多数可分离出腮腺炎病毒，故认为该病毒可直接损害肾脏，轻者尿中有少量蛋白，重者尿常规及临床表现与肾炎相仿，个别严重者可发生急性肾功能衰竭而死亡。但大多数预后良好。

（五）心肌炎

约4%～5%患者并发心肌炎。多见于病程5～10天，可与腮腺肿同时或出现于恢复期。表现为面色苍白，心率增快或缓慢，心音低钝，心律不齐，暂时性心脏扩大，收缩期杂音。心电图可见窦性停搏、房室传导阻滞、ST段压低、T波低平或倒置、过早搏动等。严重者可致死。大多数仅有心电图改变（3%～15%）而无明显临床症状。偶有心包炎。

（六）其他

乳腺炎（15岁以上女性患者31%并发此症）、骨髓炎、肝炎、肺炎、前列腺炎、前庭大腺炎、甲状腺炎、胸腺炎、血小板减少、荨麻疹、急性滤泡性结膜炎等均少见。关节炎发病率约为0.44%，主要累及肘膝等大关节，可持续2天至3个月不等，能完全恢复。多发生于腮腺肿后1～2周内，也有无腮腺肿者。多发性神经炎、脊髓炎，偶尔可见，预后多良好。肿大的腮腺可能压迫面神经引起暂时性面神经麻痹。有时出现平衡失调、三叉神经炎、偏瘫、截瘫、上升性瘫等。偶有腮腺炎后因导水管狭窄而并发脑积水者。耳聋为听神经受累所致。虽然发病率不高（约1/15000），但可成为永久性和完全性耳聋，所幸75%为单侧性，故影响不大。

【预后】

多良好。个别病情严重者，如：重型脑膜脑炎、心肌炎及肾炎等必须及时采取措施，积极抢救。

【治疗】

隔离患者使之卧床休息直至腮腺肿胀完全消退。注意口腔清洁，饮食以流质、软食为宜，避免酸性食物，保证液体摄入量。

中医中药治疗 采用内外兼治。内服以普济消毒饮方为主再随证加减。或口服板蓝根冲剂。局部外涂可用紫金锭或青黛散醋调外涂一日数次，也可用金黄散、芙蓉叶各30g研末，菊花9g浸汁加蜜糖适量拌和，每日2次外涂，或用蒲公英、鸭跖草、水仙花根、马齿苋等捣烂外敷，可减轻局部胀痛。

一般抗生素和磺胺药物无效。可试用干扰素及病毒唑等抗病毒药物，可能有一定疗效。

肾上腺皮质激素治疗尚无肯定效果，一般无需应用，对重症或并发脑膜脑炎、心肌炎等时可考虑短期使用。

高热、头痛、呕吐等可予对症治疗，必要时可应用脱水剂。并发症按病情作相应处理。

男性成人患者在本病早期应用乙底酚，每日3

次，每次 1mg 口服，可能有预防睾丸炎发生的功效。

【预防】

及早隔离患者直至腮腺肿完全消退为止。接触者一般不一定检疫，但在集体儿童机构（包括医院、学校）、部队等应留验 3 周，对可疑患者，应立即暂时隔离。

流行性腮腺炎减毒活疫苗：长期以来认为腮腺炎多为儿童时期较轻的传染病，绝大多数顺利恢复，因此并不需要疫苗预防。但是由于集体儿童、部队中可发生爆发流行，并且认识到除局部症状外，腮腺炎还可引起中枢神经系统病变、睾丸炎、心肌炎、耳聋等，因此研制了鸡胚细胞培养减毒活疫苗。国外自 1966 年开始大量使用，其预防感染的效果小儿中可达 97%，成人中可达 93%，因之使发病率明显下降。腮腺炎活疫苗与麻疹、风疹疫苗同时联合应用，结果满意，三者之间互不干扰。免疫后，腮腺炎病毒的中和抗体至少可保持 9.5 年。

流行性腮腺炎活疫苗的免疫途径除皮内注射、皮下注射外，还可采用喷鼻或气雾吸入（在气雾室内进行），效果也很好。这二种方法免疫后抗体阳转或明显增高率分别为 50% 和 87%，且可避免因注射引起局部肿痛和全身反应，被免疫者乐于接受，易推广采用。气雾法效果虽较喷鼻法好，但需要一定的条件（如气雾室），喷鼻法则简便易行，更易推广。用喉头喷雾器，每人给于疫苗 0.3ml，分等量喷入两侧鼻孔（喷前清除鼻涕），喷后仰头 2～3 分钟即可。处于潜伏期者亦可接种本疫苗，以期减轻症状。我国材料证明免疫半年后统计喷鼻和气雾吸入合计，儿童免疫组的发病率（7.4%）明显低于相应的对照组（78.5%），成人免疫组的发病率（0.33%）也低于相应的对照组（4.6%），均无不良反应。

腮腺炎活疫苗不能用于孕妇（以防病毒经过胎盘感染胎儿造成不良后果）、先天或获得性免疫低下者以及对鸡蛋蛋白过敏者（因此活疫苗系从鸡胚中所得）。

一般免疫球蛋白、成人血液或胎盘球蛋白均无预防本病的作用。恢复期病人的血液及其免疫球蛋白或特异性高价免疫球蛋白可能有用，但来源困难，不易获得，且用后保护时间短，仅 2～3 周，故使用不多。

（贺永文）

参考文献

1. 段恕诚．我国几种常见小儿传染病的近况．中华儿科杂志，1993，31（1）:3
2. 蔡艳俊．流行性腮腺炎并发神经系统损害 67 例临床分析．白求恩医科大学学报，1993，19（2）:195
3. 宋明字．一起流行性腮腺炎爆发的调查报告．中华流行病学杂志，1993，14（4）:198
4. Brunell PA. Mumps. In: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 3rd Ed, Philadelphia: Saunders, 1992, 1610～1613
5. John W, Gnann Jr. Mumps. In: Cecil Textbook of Medicine. 19th Edition, Philadelphia: Saunders, 1992. 1829～1831
6. Mihaly I, Kukan E, Gellert M, et al. Etiology of epidemic parotitis. Orv Hetil, 1994, 135（1）:3～6

二、麻疹病毒感染

麻疹（measles, rubeola）是由麻疹病毒引起的急性传染病，以发热、流涕、眼结合膜炎、咳嗽、特殊的口腔粘膜斑及皮肤斑丘疹为其临床特征。

我国古代很早就有发疹性疾病的记载，宋代钱乙著《小儿药证直诀》（1023～1104）已认识麻疹为一种流行性传染病。13 世纪《小儿痘疹方论》已能区别疹与痘，明《古今医鉴》（1576）等书首先称之为麻疹，已充分认识其流行性及病后具有一定免疫力。麻疹在旧中国及解放初期时有流行，一直是对小儿生命威胁性极大的传染病。自 1965 年我国自制减毒活疫苗成功，在全国推广应用后发病率迅速下降。

西欧最早的麻疹记载始自 10 世纪，1846 年法罗群岛的麻疹流行描述是第一个较完整的记载，并证实麻疹系人和人之间经呼吸道传播。1954 年 Enders 和 Peebles 首先成功地在实验室分离到麻疹病毒，为以后研制麻疹疫苗打下基础。1963 年麻疹减毒活疫苗开始在美国试用，随即在世界上推广应用，使麻疹流行情况逐步得到控制。

【病原学】

麻疹病毒属副粘液病毒科，但不具有特殊的神经氨酸酶活力，此为麻疹病毒与其他副粘液病毒不同之处。所有分离到的麻疹病毒，抗原性均相同，故无亚型，但在组织培养多次传代后，其致病性和免疫性可降低。麻疹病毒具有 6 种结构蛋白，3 种与核糖核酸（RNA）联结成复合物，另 3 种则与包膜结合，与包膜最里层——双脂层联结的 M 蛋白为非糖基化蛋白，与病毒颗粒繁殖有关，另 2 个糖

蛋白F及H、F蛋白的作用为促使病毒细胞与宿主细胞的细胞膜融合，使病毒扩散，进入宿主细胞，引起病变。表面糖蛋白H为血凝素，在病毒粘附于宿主细胞时与细胞受体结合而起作用，具有血凝抗原。麻疹自然感染时，机体可产生对这3种包膜复合蛋白的抗体。目前认为缺乏对F蛋白抗体可引起非典型麻疹，而缺乏对M蛋白的抗体则与麻疹亚急性硬化性全脑炎的发病有关。

麻疹病毒相对较大，电镜下一般呈球形，直径150～300nm，形态多变，有时呈丝状。病毒中心为单链核糖核酸和对称的螺旋形衣壳组成，分子量为（4.8～6.4）$\times 10^6$，外盖包膜，表面有短小突起，带有血凝素（即H蛋白），可凝集猴红细胞。麻疹病毒可适应人、猴、狗的组织细胞，也可在鸡胚细胞中培养传代。从病人标本中分离病毒，以原代人胚肾或猴肾细胞最易成功。细胞培养中出现二种病变：一种为细胞融合形成巨细胞，含10～130个核；另一种为细胞变成梭形或放线状。人类为麻疹病毒自然宿主，猴也易感，实验室中尚可感染小白鼠和仓鼠。

在体外麻疹病毒极不稳定，对热、光、紫外线及脂肪溶剂如乙醚、氯仿极敏感，在56℃下30分钟灭活，pH7时生存好，pH＜5或＞10均灭活。随飞沫排出的病毒在室温下可存活34小时，若悬存于蛋白质物质中，受蛋白质保护，存活时期更长，受蛋白质保护的麻疹病毒在－70℃可存活5年以上。

【流行病学】

（一）传染源

急性患者为最重要的传染源，无症状的带病毒者或隐性感染者较少，传染性较低。患者从潜伏期最后1～2天（即接触患者后9～10天）起即具传染性，前驱期最显著，出疹后很快降低，疹退时一般已无传染性。传染期患者口、鼻、咽、眼结膜分泌物及痰、尿、血，特别是白细胞中都带有麻疹病毒。

（二）传播途径

主要经呼吸道飞沫直接传播，麻疹病毒随飞沫入侵口、鼻、眼结合膜，密切接触者可经手传播。通过第三者或间接传播机会很少。一般麻疹的传染性很强。

（三）易感人群

未接种过麻疹疫苗，也未患过麻疹者，无抵抗麻疹病毒的免疫力称为易感者。易感者接触麻疹病人后90%可得病。麻疹疫苗问世之前，在人群集居，交通发达的城市中麻疹经常流行，幼年时多数人已患过此病而获得了持久的免疫力，故易感人群大多为5岁以下儿童。在偏僻农村、山区或孤岛由于人际往来少，多年未传入麻疹，则易感者年龄较大。幼年时接种过麻疹疫苗，以后未复种，免疫力逐年下降，也有可能感染麻疹，也属易感者，此类易感母亲所生的新生儿，因未能从母体获得被动免疫力也可得麻疹。

（四）流行情况

20世纪前50年，麻疹流行于世界各地，几无地理差异，自60年代麻疹疫苗制备成功后，接种疫苗的国家，发病率大幅度下降，如我国麻疹发病率自70年代的5000/10万下降到1988年的8.9/10万，美国降至2.7/10万。自80年代中期至90年代初普种疫苗的国家麻疹发病率又有上升趋势，美国1985～1986年还发生多次爆发流行，67%为婴儿期接种过疫苗的学龄儿童，可能因接种后上升的免疫水平已逐渐下降之故，而在90年代初期局部流行地区资料分析发现患者近50%仍为2岁以下婴幼儿，大多为漏接种或接种失败者。在应用疫苗之前，人群集居的城市中每当易感者超过40%时即可发生麻疹大流行，约隔1～2年发生一次；居住分散，交通不便的农村，易感者达60%～80%即有发生流行的危险，相隔时间可长至5年以上。

发病年龄：易感者任何年龄均可发病。新生儿可从患过麻疹的母亲获得被动免疫力，一般在生后5～6个月内仍起保护作用，故很少得病。采用疫苗前城市中患病年龄以6个月到5岁为多，约占90%，10岁以下达99%，成人患者很少。推广应用麻疹疫苗后患病年龄有向大年龄推移现象。美国1977年60%患者在10岁以上，1987年57%为9～19岁青少年。任何季节均可发病，但在亚热带流行高峰多在冬春，在赤道地区为干热季节。发病率无男女差别，但男性并发症似较多，种族也无差异，营养状况差和环境卫生恶劣者发病率和病死率均较高。

血清流行病学调查发现人群中无麻疹病史者抗体阳性率可高达8.5%～33%，麻疹流行后也发现临床无症状者抗体水平上升，故目前认为由隐性感染获得免疫力者不在少数。接种麻疹疫苗后血清中出现的抗体有逐年下降的趋势，一旦接触麻疹患者，可得隐性或轻型麻疹。

【发病机制】

麻疹病毒藉飞沫侵入呼吸道粘膜或眼结合膜上皮细胞，在细胞内繁殖引起感染病变，1～2天后

由原发病灶侵袭局部淋巴组织及进入白细胞，引起第一次病毒血症，在白细胞中病毒随血流侵犯网状内皮组织如肝、脾、骨髓及其他脏器的淋巴组织，大量繁殖，5～7天后发生第二次病毒血症，主要侵犯部位为整个呼吸道、眼结合膜、皮肤、消化道及其他脏器、中枢神经系统等。病毒在细胞内繁殖，破坏细胞，引起炎症。第11～14天全身病毒感染达高峰，全身症状、呼吸道卡他征及皮疹也最显著。麻疹病毒除侵犯白细胞外，也可侵入T细胞和B细胞，认为是患麻疹时细胞免疫下降的原因。在病毒血症高峰后2～3天随体内特异免疫力的增强，血液中、呼吸道及各脏器组织内的病毒量迅速下降而至消失。细胞免疫低下的患者，病灶中的麻疹病毒未能被完全清除，常导致进行性甚至致死性感染。

【病理变化】

在麻疹病毒侵犯各种组织细胞引起的病灶中，可出现二种多核巨细胞：①一种为网状内皮组织中的华佛巨细胞（Warthin-Finkeldey cells），此种细胞大小不等，含100多个核，胞浆及核内可见嗜酸性包涵体，广泛存在于各淋巴组织中。②在呼吸道、肠道粘膜、皮肤等各种上皮细胞表层内可找到上皮多核巨细胞，其核内外有嗜酸性包涵体。在麻疹前驱期呼吸道上皮巨细胞常可从表面脱落，可在分泌物中找到。

麻疹皮疹活检可见典型上皮巨细胞，上皮细胞肿胀、空泡变性、坏死，继而角化、脱屑。真皮层毛细血管内皮细胞肿胀、增生，伴周围淋巴细胞及组织细胞浸润。麻疹特殊粘膜斑（Koplik斑）的病变与皮疹相仿可坏死形成溃疡。

单纯麻疹过程中整个呼吸道病变显著，粘膜充血、水肿、单核细胞浸润，粘膜可坏死形成溃疡。肺有间质性肺炎，以多核巨细胞浸润为主，形成麻疹巨细胞肺炎，常见于免疫功能低下者。当有细菌继发感染时，则可见肺实质化脓性融合病变。在肠壁和小肠阑尾淋巴组织中有多核巨细胞浸润和炎症改变。并发脑炎时脑组织也可见到多核巨细胞，伴炎症充血及脱髓鞘病变。

【免疫反应】

（一）抗体形成

麻疹自然感染后4～10天血凝抑制和中和抗体即开始上升，而于4～6周达高峰，一年后下降到1/4，但几乎终身维持一定水平，如无再接触麻疹史，15年后可降至1/16。补体结合抗体出现较晚，持续时间也短。特异的IgM上升较早，仅能维持6周，证明近期感染，而IgG的上升则维持甚久，常表示以往感染。

（二）特异的细胞免疫反应

麻疹病毒感染可使T淋巴细胞致敏，使感染病毒的人体细胞发生病变，并释放淋巴细胞活性因子，同时也使病毒感染终止。麻疹的恢复主要依靠细胞免疫、特异抗体和干扰素的产生，三者同时起作用。但单纯免疫球蛋白缺乏者，其麻疹过程仍如常人，而细胞免疫低下者则即使应用大量免疫球蛋白，麻疹病程仍迁延不愈，可因而致死。故认为细胞免疫作用更为重要，然而在防止麻疹感染中血清抗体却发挥重要作用，被动免疫的机制即在于此，因此对麻疹病毒的免疫应答应是综合的功能。

（三）其他非特异免疫反应

麻疹过程中尚伴有中性白细胞移动力降低，中性白细胞和淋巴细胞数下降，T和B淋巴细胞都降低，血小板减少，补体系统受抑制，C_3、C_4、C_5和C_{10}均下降，淋巴细胞转化受抑，IgA下降、IgM上升、IgG不变，皮肤迟发性超敏反应减弱。由于麻疹过程中机体各种免疫反应明显降低，可使湿疹、哮喘、肾病综合征得到暂时缓解，但麻疹患者易得肺部继发感染，结核病灶可恶化，结核菌素反应阳性者可暂转阴，伤口愈合迟缓等不良后果。

【临床表现】

（一）典型麻疹

1．潜伏期　一般10±2天（6～21天）感染严重或输血感染者可短至6天，有被动免疫力或曾接种过疫苗者可长至3～4周。潜伏期末1～2天即可从上呼吸道排出病毒。有些患者接触麻疹几小时后可出现短暂呼吸道症状、低热，甚至一过性皮疹，较罕见。

2．前驱期　此期持续3～5天，有部分免疫力者可缩短至1～2天，而体弱、重症可延至7～8天。主要表现为上呼吸道及眼结合膜炎症，卡他症状明显，有发热、咳嗽、流泪、流鼻涕，畏光，全身不适。发热日低夜高，婴幼儿可伴高热惊厥，年长儿诉头痛嗜睡、乏力，咳嗽渐重，伴嘶哑声，甚至喉炎严重引起呼吸急促、困难，婴幼儿常有呕吐腹泻。口腔、咽部粘膜充血。发病后2～3天可在第一臼齿相近二侧颊粘膜处出现麻疹粘膜斑，为麻疹前驱期特异体征，有早期诊断价值。此粘膜斑呈白色，0.5～1mm针尖大小，如细盐撒于鲜红湿润的颊粘膜上，初起仅数个，迅速增多，可融合，可扩散至整个颊粘膜、唇内、牙龈，偶见于眼结合膜，极少见于硬、软腭。粘膜斑一般维持2～3天，

很快消失。前驱期偶见散在于颈、胸、腹部的一过性风疹样皮疹或荨麻疹称前驱疹，数小时即退去。

3. 出疹期 起病后3～5天当发热和卡他症状达高峰时开始出疹，常在粘膜斑出现后2天。开始从耳后发际出现淡红色斑丘疹，渐及额、面、颈，自上而下至胸、腹、背，四肢，直到手心足底，皮疹在2～3天内播及全身。斑丘疹初发时散在，色鲜红、压之退色、直径约2～5mm，稀疏分明，疹间皮肤正常，皮疹逐渐增多，密集处可融合成片，颜色转暗。偶见小疱疹或细小出血点。病情严重，循环不佳时皮疹可转暗或突然隐退。出疹达高峰时全身中毒症状加剧，发热增高可达40℃，神萎嗜睡或烦躁不安，咳嗽加重，眼睑浮肿，舌干咽红，颈淋巴结肿大，肝脾可增大，肺部常闻干湿啰音，可伴发细菌性肺炎和心力衰竭。出疹期成人中毒症状常比儿童为重，皮疹密集。

4. 恢复期 一般单纯麻疹病人出疹与中毒症状达高峰后，体温可于1～2天内较快下降，症状减轻，精神转佳，食欲增加，咳嗽减少，皮疹于热退后2～3天开始按出疹顺序逐渐消退，留有浅棕色色素斑，伴糠麸样细小脱屑，多见于躯干，2～3周内退尽。若无并发症整个病程约10～14天。

（二）非典型麻疹

1. 重型麻疹 多见于体弱、有病、营养不良、免疫力低下者，发热高，嗜睡昏迷，反复抽惊，皮疹密集，或有出血性或大疱型皮疹，或皮疹稀疏，色淡，出不透，甚至突然隐退。呼吸浅速、困难，唇指发绀，并发心功能不全，继发性肺炎等，预后差，病死率高。

2. 轻型麻疹 具有对麻疹病毒一定量主动或被动免疫力的患者临床症状较轻，潜伏期长、前驱期短而轻，热低，皮疹稀疏，病程短。无症状的隐性感染仅有病后血清抗体上升。

3. 异型麻疹 以往接种过麻疹灭活疫苗，4～6年后接触麻疹病人可引起异型麻疹。潜伏期为7～14天，突发高热，伴头痛、肌痛、腹痛、呕吐，乏力等，常有干咳，大多未见典型麻疹粘膜斑。2～3天后自四肢远端腕或踝部开始出疹，向心性扩散到整个四肢和躯干，很少超过乳头线以上偶见于面部，为黄红色斑丘疹，有时见2～3mm大小疱疹，有痒感，不结痂，偶见瘀点、瘀斑或荨麻疹，上呼吸道症状、眼结合膜炎症不明显，肺部可出现啰音、X线检查可见肺部片状阴影及肺门淋巴结肿大，这种肺炎可延续1～2年，肝脾可肿大。有时伴四肢水肿、麻木或瘫痪。此病最重要的诊断依据为恢复期出现很高水平的麻疹血凝抑制抗体和补体结合抗体，常超过1∶1280，可达1∶100 000，但从未从这些病人分离到麻疹病毒，也证实无传染性。大多认为此病系一种对麻疹病毒的超敏反应，发生在部分免疫的机体。近日有人发现灭活麻疹疫苗的F蛋白抗原不产生抗体，故这种宿主虽有部分免疫还可发生严重的麻疹感染。因而主张以往接种过灭活疫苗者应复种减毒活麻疹疫苗。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

典型麻疹根据流行病史，近2～3周接触麻疹史以及临床表现如发热、卡他症状、麻疹粘膜斑和皮疹等特点，易于作出诊断。疹退留色素沉着及脱屑有助于诊断。前驱期鼻咽分泌物、痰、尿沉渣可找到上皮多核巨细胞，以免疫荧光法还可查到麻疹抗原，可作为早期诊断依据。麻疹病毒组织培养分离阳性率不高。测定恢复期血清中血凝抑制抗体、中和抗体和补体结合抗体较病初上升4倍或4倍以上或早期特异性IgM增高均有诊断价值，尤其对诊断非典型麻疹有帮助。

（二）麻疹应与其他出疹性疾病鉴别

1. 风疹 主要与轻型麻疹区别，风疹多见于幼儿及学龄前期儿童，前驱期短而卡他症状轻，无麻疹粘膜斑，低热或无热，1～2天后出疹，皮疹稀疏，斑丘疹为主，见于全身，1～2天内消退、耳后、枕后、颈部淋巴结肿大。必要时测血清特异抗体以资鉴别。

2. 幼儿急疹 多见于婴幼儿，突起高热 持续3～5天，热骤降而出现散在玫瑰色斑丘疹，躯干为多，数日即隐退，不留色素或脱屑。

3. 猩红热 一般先发热、咽痛，继而出现针尖样红疹，疹间皮肤发红，压之退色，疹退见大片脱皮、白细胞及中性多核细胞增加。

4. 其他如肠道病毒感染、斑疹伤寒、药物疹、败血症、过敏性皮疹、粘膜淋巴结综合征（川崎病）等，亦应加以鉴别。一般根据流行病学、临床特点、皮疹性状及实验室检测结果等，不难加以区分。

【并发症】

麻疹过程中因全身免疫力低下，极易并发细菌或病毒感染，尤以呼吸道感染为多。

（一）肺炎

麻疹病毒本身可引起肺部感染，肺部闻啰音，X线片显示肺纹理粗，二肺过度充气，肺门淋巴结肿大，也可有小片浸润阴影，但麻疹肺炎大多发生

在病早期，疹退后肺炎消失较快。由细菌或病毒引起的继发性肺炎大多发生在出疹高峰，以婴幼儿为多。当皮疹已出齐而热不退，并出现气急、紫绀等缺氧症状加重，肺部出现细湿啰音，X线检查见大片融合病灶，由金黄色葡萄球菌引起者常发生脓胸、脓气胸、肺脓肿，病情严重。肺炎可伴发心力衰竭是麻疹死亡的主要原因。

（二）喉炎

麻疹时常有轻度喉炎，当并发细菌感染时可引起重症喉炎和喉梗阻，出现气急、呼吸困难、缺氧症状及吸气时三凹征，应紧急插管或气管切开解除呼吸道梗阻。

（三）中耳炎

为麻疹时常见并发症，多见于婴幼儿，大多由细菌感染引起，发热伴烦躁，外耳道流出分泌物。

（四）心功能不全

麻疹出疹期中毒症状达高峰时，患者高热持续，咳嗽加剧，伴吐泻、脱水、缺氧等，常使2岁以下幼儿并发心功能不全，出现气急、面色苍白或发绀，烦躁不安，心率增快，心音低弱，四肢厥冷，皮疹转暗或突然隐退，肝脏急剧增大，病情十分危重。心电图可见低电压，T波低平，传导异常等。偶见伴发心肌炎或心包炎。

（五）脑炎

麻疹脑炎并不太少见，发病率在0.01%～0.5%，在无明显神经系统症状的麻疹病人，有报道50%脑电图有异常。脑组织中可分离到麻疹病毒或抗原阳性，故大多认为脑炎系麻疹病毒直接侵犯脑组织所致，但至今仍有学者认为，免疫机制在脑炎发病上起重要作用。脑炎大多发生在出疹期，偶见于出疹前或疹退后。临床常有高热、头痛、呕吐、嗜睡、神志不清、惊厥及强直性瘫痪。脑脊液中单核细胞增多，糖不低、蛋白质增加。大多痊愈，但重症可留有智力迟滞、癫痫、瘫痪、失明、聋哑等后遗症。另有一种由麻疹病毒持续感染引起的亚急性硬化性全脑炎，详见本书有关章节。

（六）其他并发症

护理不当，长期忌口、忌油可引起营养不良、维生素A缺乏，发生夜盲和角膜软化，导致穿孔、失明。不注意口腔卫生，引起鹅口疮或走马疳等。麻疹后患者免疫力低下易得各类感染，又易使结核病复发、扩散，引起粟粒性结核及结核性脑膜炎。患恶性肿瘤、先天免疫缺陷病及艾滋病者，由于机体细胞免疫力低下患麻疹多病情严重，常伴巨细胞性肺炎，病程迁延。孕妇得麻疹，早期导致死胎，稍晚发生流产或死产、分娩前不久得麻疹，麻疹病毒可经胎盘传至胎儿，出生时新生儿患麻疹，无明显前驱期症状，而皮疹较多。

【预后】

经济落后、卫生条件差的地区麻疹大流行时，病死率高达10%～20%。推广减毒活疫苗后，偶有麻疹发生，病死率降至1%以下。死亡病例中婴幼儿占80%，尤以体弱有病、营养不良、患佝偻病、活动性结核病及免疫力低下者预后差、重症麻疹，并发肺炎、喉炎、脑炎或心功能不全者预后更为严重。

【治疗】

至今尚无特殊抗麻疹病毒药物，故对单纯麻疹病人重点在加强护理，对症处理和预防并发症。患者应在家隔离卧床休息至少到体温正常出疹后5天，若并发肺炎需延长5～10天。单间隔离，专人护理更好，避免与呼吸道感染者接触。居室空气新鲜，晒到日光，温暖，衣被不宜过多，防高热惊厥或出汗过多虚脱、眼、鼻、口腔、皮肤应保持清洁。饮食富营养易消化，不忌荤忌油，以半流质为宜，恢复期可渐进软饭，每日可增加一餐，以促康复、发热、咳嗽、烦躁可对症处理。对年幼、体弱多病者支持疗法十分重要，可早期注射丙种球蛋白或多次少量输全血或血浆。重症或并发肺炎，中毒症状严重，可试用肾上腺皮质激素，小量短程。继发细菌性肺炎应选用适宜的抗菌药物。心功能不全时采用快速洋地黄类药物控制心衰及速尿促使利尿。麻疹脑炎处理基本同乙型脑炎对症疗法。祖国医药对麻疹治疗有丰富经验；初热期宜辛凉透表，内服宣毒发表汤，外用透疹药擦洗，出疹期宜清热解毒透疹，用三黄石膏汤或犀角地黄汤治热重者，体虚、肢冷者加服人参败毒饮或补中益气汤，热降疹收宜养阴清热，用沙参麦冬汤或竹叶石膏汤加减。

【预防】

对麻疹易感者接种麻疹疫苗提高免疫力是预防麻疹的关键性措施。一旦发生麻疹，应立即采取各种综合措施以控制麻疹的传播和流行也甚为重要。

（一）易感人群计划免疫

接种麻疹减毒活疫苗，此疫苗系在组织细胞中连续培养传代后获得的高度减毒的麻疹病毒株所制备的疫苗，约95%的接种者可产生自动免疫抗体。我国采用的麻疹病毒株为长47和沪191，疫苗应保存在2～10℃暗处，一般采用的最小免疫成功剂量为10～15$TCID_{50}$（半数组织培养感染量）。

1．接种对象　我国初次免疫对象主要为8个

月以上未患过麻疹的小儿，凡患过麻疹或接受过麻疹疫苗的母亲，其新生儿大多带有被动免疫抗体，在生后6~8个月内逐渐消失，为避免疫苗的活病毒被小儿血清中的被动抗体中和使免疫失败或成功率降低，故国际上一般主张在小儿15个月时接种，此时成功率最高。如当地有麻疹流行，接种月龄可提前到5~6个月。由于认为12个月前接种者产生的免疫力不足，不持久，故主张15个月以后应补种一次，目前大多国家都在入幼儿园或入中小学时复种一次。从未患过麻疹的儿童和成人都可接种麻疹疫苗。

接种麻疹活疫苗后产生免疫力的时间与自然麻疹潜伏期接近，故易感者在接触麻疹后2天内应急接种麻疹疫苗仍有可能预防发病，接触2天后接种疫苗则不能预防发病，只能减轻症状，减少并发症。麻疹流行时及早为易感者广泛接种疫苗，可望控制流行，有报告当80%易感者已接种了疫苗，流行可于2周后得到控制。

2. 接种方法和注意点　应在当地麻疹流行季节前一个月完成易感者疫苗接种、于上臂外侧三角肌处一次皮下注射0.2ml，各年龄儿童和成人剂量相同。亦可用无针注射法或集体气雾免疫法。有发热、传染病、感染性疾病暂缓接种，有活动性结核及OT阳性者，治疗后再考虑接种。近一个月内接受其他病毒疫苗，或8周内接受过输血、血制品或其他被动免疫制剂者均应推迟接种，以免影响疫苗成功率。上述暂缓接种者必须到时抓紧补种。

接种麻疹活疫苗后无论全身或局部反应都极轻微。少数可在5~14天后出现低热，1~2天即退，偶见短暂稀疏浅色皮疹，极少发生并发症。

3. 接种效果　接种后抗体水平上升，如血凝抑制抗体阳转率可达95%~98%，一般于接种后12天最早出现，1个月时达顶峰滴度1:16~1:128，2~6个月后逐渐下降，仍维持一定水平，部分儿童4~6年后全部消失，故应适时复种，尤其对初种年龄小于1岁，接种过程不完善，可影响免疫力者应复种。目前国际上正着力于研究免疫效力高，副作用小，能在婴儿早期应用，可与其他疫苗一同接种的麻疹疫苗。

（二）被动免疫

麻疹流行期间，体弱、患病、年幼、免疫力低下者，一旦接触麻疹，应立即采用被动免疫制剂预防麻疹或减轻症状。接触后5天内注射足量丙种球蛋白、胎盘球蛋白、恢复期血清、患过麻疹的成人血浆或全血，可能防止发病，5天后注射则只能减轻症状。常用丙种球蛋白0.2~0.6ml/kg或胎盘球蛋白0.5~1.0ml/kg肌注预防发病。

麻疹流行期间要采取综合措施控制疫情，易感儿及早普种疫苗，已接触的易感儿检疫3周，应用被动免疫制剂。麻疹患者早诊断早隔离早治疗早报告，患者不出门，医药送上门，控制麻疹传播。

（刘湘云）

参考文献

1. 陈志慧. 麻疹免疫现状及预防策略. 中华流行病学杂志，1993，94（特刊12期）:5
2. 任冰. 麻疹感染实验室诊断与免接种的监测. 国外医学. 预防、诊断、治疗用生物制品分册，1994，(5)：216~218
3. Phillips CF. Measles. In：Behrman RF，Kliegmar RM. Nelson's Textbook of Pediatrics. 14th ed. Philadelphia：Saunders，1992. 791~794
4. Edwards KM. Pediatric immunization. Current problems in Pediatrics，1993，May/June：186~208

三、亚急性硬化性全脑炎

亚急性硬化性全脑炎（subacute sclerosing panencephalitis，SSPE，Dawson encephalitis）是一种由持续麻疹病毒（或称类麻疹病毒 measles-like virus）感染引起的慢性或亚急性脑炎，极为罕见。

【病原学与发病机制】

亚急性硬化性全脑炎已证实是由持续的麻疹病毒所引起。已从死亡者脑组织分离到麻疹病毒，且认为这种麻疹病毒已有一些变异，使其更倾向于引起慢性持续感染。从SSPE病人脑组织未能分离到完整的麻疹病毒颗粒，大多病毒颗粒已丢失了与病毒终末装配及在宿主细胞内形成病毒颗粒有密切关系的M蛋白，但仍具备对所有病毒蛋白质（包括M蛋白）编码所需的基因物质与功能。此种不完整的麻疹病毒颗粒基因组较来自于典型麻疹病例的麻疹病毒基因组为大，但基因结构无异常，也未发现特殊的毒力改变。因此，目前认为SSPE病人的脑组织细胞具有某种限制因素阻碍了M蛋白的转录，导致不完整的变异的麻疹病毒不能为机体的抗体或细胞免疫所清除，而积聚于脑组织引起病变。

【病理变化】

早期SSPE病人脑组织活检可见脑膜轻度充血炎症，皮质和皮质下灰质和白质呈广泛炎症，血管周围浆细胞和淋巴细胞浸润和神经胶质全面增生，后期则神经细胞退行病变和脱髓鞘改变广泛。神经细胞、星状细胞等可见核内包涵体，电镜下见包涵

体内存在特异的副粘液病毒核衣壳典型的管状结构，并可检测到麻疹病毒抗原。晚期主要为神经细胞坏死和胶质增生。脑组织病变从皮质灰质开始向皮质下灰白质发展，分布广泛。

【流行病学】

SSPE为罕见病，世界各地都有报告，主要见于儿童与少年，多见于男孩。患者大多于幼时（1.5～2岁以内）患过麻疹（发生率为每百万麻疹病例中发生8～9个），或少数有接种麻疹活疫苗史（发病率约每百万接种者中发生1个）。随着麻疹活疫苗的推广应用，据美国统计SSPE的发病率逐年下降，农村发病率高于城市，尤其是与鸟兽类动物接触者发病较多。

【临床表现】

发病缓慢，不明显，常在原发麻疹后平均7年（2～17年）后才发病，而在接种麻疹活疫苗后发生的则潜伏期较短，平均3.3年，也可长至7～12年。原发典型麻疹轻重不一，大多顺利恢复，无麻疹、脑炎史。起病后病情大多日渐加重，也有反复发作者。病初仅见轻微行为失常，学习成绩下降，继而行为改变越来越明显，最后发展成痴呆。症状多样而复杂，有精神、行为、性格异常、运动不协调，而无发热、畏光、颅内压增高等急性脑炎的症状，偶诉轻微头痛。随病情进展可出现反复肌肉抽动，呈对称性，间隔5～10秒钟抽搦一次，偶见惊厥，病情加重时神志可不清，抽动可减少。视听觉减弱、障碍、言语退化，交往受阻，逐步发展到痴呆、缄默、孤僻、失明失聪，最后呈去大脑僵直，也可出现弛缓性瘫痪。脑电图检查早期可无变化，逐渐出现慢波节律，每秒2～3次。晚期波形紊乱，偶见高尖波，节律仍慢。CT和磁共振检查可见脑皮质萎缩，脑室扩大，可出现局部密度减低病灶。最突出的实验室检查为血清中麻疹抗体（血凝抑制或补体结合抗体）升高可达很高水平>1:1280，脑脊液中IgG增高，也可测出麻疹病毒抗原，可采用灵敏的PCR法测试。

【治疗】

除对症处理和支持治疗外，本病无特殊抗病毒治疗。预后差。发展迅速者起病数月内死亡，大多在起病后3年中死亡，即使生命延续也多成残疾。

（刘湘云）

参考文献

1. godec MS, Asher DM, Swoveland PT, et al. Dectation of measles virus genomic sequences in SSPE brain tissue. J. Med. Virol, 1990, 30:237
2. Asher DM. Subacute sclerosing panencephalitis. In: Behrman RE, kliegman RM, Nelson WE, Vaughan Ⅲ VC. Nelson's textbook. of Pediatrics. 14th ed. Philadelphia: Saunders, 1992, 843～845

第八节　狂　犬　病

狂犬病（rabies）又名恐水症，是狂犬病毒引起的一种人畜共患的中枢神经系统急性传染病。人主要通过病兽啮咬而感染。主要临床表现为特有的狂躁、恐惧不安、怕风、恐水、流涎和咽肌痉挛，终至发生瘫痪而危及生命。

公元前566年，我国《左传》上有"国人逐瘈狗"。晋代葛洪在《肘后方》及孙吕逸《千金方》中均有本病的记载。

【病原学】

狂犬病病毒属于弹状病毒科（rhabdoviridae），狂犬病毒属（Lyssavirus）。病毒形态似子弹，宽75～80nm，长175～200nm。内层为核衣壳，含40nm核心。外层为致密的包膜，表面有许多丝状突起，突起物远端为槌状。整个病毒表面呈蜂窝状的六角形结构。病毒的基因组为负链单股RNA，分子量为4×10^6。编码两种主要抗原，一种为病毒包膜的糖蛋白，可诱发宿主体内产生中和抗体，对狂犬病病毒的攻击有保护作用；另一种为核衣壳的核蛋白，为狂犬病毒的群特异性抗原，可使机体产生补体结合抗体，无保护作用。另外，外层包膜上有血凝素，为一种糖蛋白，可凝集红细胞，可诱使机体产生血凝抑制抗体。近年来，应用单克隆抗体技术研究狂犬病病毒抗原结构，在非洲发现了几种类狂犬病病毒（rabies-like virus）。

病毒可接种于鸡胚、鼠脑。也可在地鼠肾细胞及2倍体细胞培养中生长。从人与动物分离的，存在于自然界中的野毒株，称为"街毒"，其特点是毒力强，潜伏期长（脑内接种15～30天以上），能在唾液腺中繁殖，各种途径感染后均可使动物发病。街毒连续在动物脑内传代（50代以上）后，毒力减低，潜伏期缩短，并固定在3～6天，对人和犬失去致病力，不侵犯唾液，不形成内基体，称为固定毒。固定毒虽有减毒变异，仍保留其主要抗原性，可制备狂犬病减毒活疫苗，供预防接种用。

狂犬病毒易被紫外线、甲醛、50%～70%酒精、升汞和季胺类化合物（如新洁尔灭）等灭活。其悬液经56℃、30～60分钟或100℃、2分钟即失

去活力，但不易被苯酚（如来苏溶液）杀灭。在冻干燥下可保存数年。被感染的组织可保存在50%的甘油内送检。

【流行病学】

除澳洲及南极洲外，世界上所有大陆均有狂犬病发生，亚洲及非洲主要通过犬狂犬病而传播，亚洲的印度、菲律宾、越南、斯里兰卡、印度尼西亚及泰国的发病率较高。有人估计，印度每年死于狂犬病者超过15 000人。目前本病在60余个国家存在，亚非拉第三世界国家尤为突出。在欧美等发达国家主要流行于野生动物中，人群患病较少。我国在解放前，每年发生狂犬病的病人数以千计，解放后由于大力推行各种预防措施，包括捕杀野犬，对家犬进行预防接种等，发病率大幅度下降，但近年来似有回升趋势。

（一）传染源

病犬是我国狂犬病的主要传染源。人狂犬病由病犬传播者约占80%～90%。其次，病猫和病狼作为传染源也占一定地位。在一些国家由于按法规犬必需给予疫苗免疫，因此犬作为传染源的重要性已明显下降。许多食肉野生动物，如狐、獾、浣熊、臭鼬等引起的人狂犬病不断发生，故其流行病学意义应予重视。

吸血蝙蝠的唾液中也携带有狂犬病毒，不仅在美洲可以作为人狂犬病的传染源，而且在欧洲的南斯拉夫、前苏联等国家也有类似的报道。据材料统计，在美国和墨西哥交界某处，有数百只吸血蝙蝠栖息，该地区最近几年有150人死于狂犬病。在拉丁美洲许多国家，由于这种蝙蝠叮咬造成牛患狂犬病死亡，每年达50万头。

动物感染狂犬病的病毒后可成为长久的传染源，如臭鼬、狼、猫、猫鼬（moogoose）等；感染后成为短期狂犬病毒携带者如蝙蝠、浣熊、狐类等；感染后成为狂犬病毒的贮存宿主者有臭鼬、个别种属的蝙蝠。

一般说来，狂犬病病人不是传染源，不形成人-人传播，这是因为人唾液中病毒数量相当少。但这并不等于绝对不引起传染，我国1972年曾报道过1例经口对口呼吸引起感染狂犬病死亡的报告。欧美国家也有人-人传播的类似报告。

近年来有多起报告“健康”带毒动物，如猫甚至犬抓咬人后，引起人发病致死，而伤人动物仍健康存在，应予高度重视。

（二）传染途径

狂犬、病猫、病狼等动物的唾液中含病毒量较大，于发病前3～5天即具有传染性。人主要被患病动物直接咬伤、抓伤，唾液中的病毒自皮肤破损处侵入体内。粘膜也是病毒的重要入侵门户，如人的眼结合膜被病兽唾液沾污，肛门粘膜被狗触舔等，均可引起发病。

经呼吸道传播亦偶有报道。经荧光抗体法检查，吸入蝙蝠群居穴中的气溶胶而发病的人体肺上皮细胞、肺气管细胞、肾细胞中，发现有狂犬病毒的抗原。国外亦有因角膜移植将供体的狂犬病传给受体而引起发病的报道。

（三）易感人群

人对狂犬病病毒普遍易感，兽医、野生动物捕捉与饲养者尤易遭受感染。患者男多于女，发病以青少年较多。本病可发生于任何季节，但冬季病例较少。

人被狂犬咬伤后并不一定发病。在未使用狂犬病疫苗以前，咬伤后发病率为10%～70%，一般为20%～30%。人发病与否和下列因素有关：①咬伤部位：头、面、颈、手等咬伤后的发病机会较多。未作预防接种的头、面部伤口深者的发病率为80%左右，头、面部伤口浅者发病率为30%～40%，躯干及肢体浅表伤者的发病率为15%左右。②咬伤程度：创口大而深者、受染发病机会多。③咬伤先后顺序：被同一狂犬先咬伤者较后咬伤的发病机会为多。④衣着厚薄情况：厚者发病机会少。⑤咬伤后局部处理情况：按要求、及时严格处理伤口者的发病率低。⑥与注射疫苗有关：及时、全程、足量注射狂犬病疫苗者，发病率低。

【发病原理与病理解剖】

狂犬病病毒对神经组织有强大的亲和力。主要通过神经逆行性向中枢传播，一般不入血。

狂犬病发病过程可分为下列三个阶段：

（一）神经外小量繁殖期

病毒自咬伤部位皮肤或粘膜侵入后，首先在局部伤口的横纹肌细胞内小量繁殖，通过和神经肌肉接头的乙酰胆碱受体结合，侵入附近的末梢神经。从局部伤口至侵入周围神经不短于72小时。

（二）从周围神经侵入中枢神经期

病毒沿周围神经的轴索向心性扩散，其速度约每天5cm。在到达背根神经节后，开始大量繁殖，然后侵入脊髓，再波及整个中枢神经系统。主要侵犯脑干和小脑等部位的神经元。但亦可在扩散过程中终止于某部，形成特殊的临床表现。

（三）从中枢神经向各器官扩散期

即病毒自中枢神经系统向周围神经离心性扩

散，侵入各组织与器官，尤以唾液腺、舌部味蕾、嗅神经上皮等处病毒最多。由于迷走神经核、吞咽神经核及舌下神经核的受损，可发生呼吸肌和吞咽肌痉挛，临床上病人出现恐水、呼吸困难、吞咽困难等症状；交感神经受刺激，使唾液分泌和出汗增多；迷走神经节、交感神经节和心脏神经节受损，可引起病人心血管系统功能紊乱，甚至突然死亡。

目前认为，病毒的局部存在并非导致临床表现差异的唯一因素，体液免疫及细胞免疫早期有保护作用，但当病毒进入神经细胞大量增殖后，则免疫介导的损害和发病也有一定关系，免疫抑制小鼠接种狂犬病毒后死亡延迟，被动输入免疫血清或免疫细胞后，则死亡加速。在人类狂犬病，其淋巴细胞对狂犬病毒细胞增殖反应为阳性者多为狂躁型，死亡较快。对髓磷脂基础蛋白（MBP）有自身免疫反应者也为狂躁型，病情进展迅速，脑组织中可见由抗体、补体及细胞毒性 T 细胞介导的免疫性损害。

病理变化主要为急性弥漫性脑脊髓炎，脑膜通常正常。脑部有充血、水肿及微小出血。脊髓病变分布以下段较为明显，这是因为病毒沿受伤部位转入神经，经背根节、脊髓入脑，故咬伤部位相应的背根节、脊髓段病变往往特别严重。延髓、海马、脑桥、小脑等处受损也较显著。

狂犬病病理改变的特异性病变为神经细胞中的嗜酸性包涵体，即内格里小体（Negri body），其直径为 3～10μm，呈圆形或卵圆形，多存在于肿胀或变性的神经细胞浆中。一个神经细胞中可有 1～2 个或数个大小不等的包涵体，在海马角及小脑的浦顷野组织的神经细胞中最为多见，大脑皮质的锥体细胞层、脊髓神经细胞、后角神经节、视网膜神经层、交感神经节等部位亦可发现。内基小体现已证实为病毒的集落，电子显微镜检查可见小体内含有杆状的病毒颗粒。

唾液腺肿胀，质柔软，腺泡细胞有明显变性，腺组织周围有单核细胞浸润。胃粘膜壁细胞、胰腺腺泡和上皮、肾小管上皮、肾上腺髓质细胞等可呈急性变性。

总之，在中枢神经系统的神经细胞中如发现特殊的内基小体即可确诊，否则由于狂犬病的病变与其他病毒脑炎基本一致，就很难以病理变化为依据作出狂犬病的诊断。

【临床表现】

潜伏期长短不一为本病的特点之一。大多数在 3 个月以内发病，超过半年者约占 4%～10%，超过一年以上者约 1%，文献记载最长 1 例达 10 年。影响潜伏期长短的因素为年龄（儿童较短）、伤口部位（头、面部发病较早）、伤口深浅（深者发病早）、病毒入侵数量及毒株的毒力、受伤后是否进行了正规的扩创处理和接种狂犬病疫苗预防等。其他如外伤、受寒、过度劳累等均可能促使提前发病。

临床表现可分为狂躁型（脑炎型）及麻痹型（静型）两型，分为下列三期：

（一）前驱期

两型的前驱期相似。在兴奋状态出现前大多数病人有低热、嗜睡、食欲不振，少数有恶心、呕吐、头痛（多在枕部）、背腰痛、周身不适等；对痛、声、光、风等刺激开始敏感，并有咽喉紧缩感。具有重大诊断意义的早期症候，是已愈合的伤口部位及神经通路上，有麻木、发痒、刺痛或虫爬、蚁走等感觉异常，约发生于 80% 的病例。这是由于病毒繁殖刺激神经元，特别是感觉神经元而引起，此症状可维持数小时至数天。本期持续 1～2 天，很少超过 4 天以上。

（二）兴奋期或痉挛期

两型的表现不同：

1. 躁狂型　国内最多见，国外约占 2/3。患者逐渐进入高度兴奋状态，其突出表现为极度恐怖，有大难临头的预兆感，并对水声、光、风等刺激非常敏感，引起发作性咽肌痉挛、呼吸困难等。

恐水是本病的特殊症状，但不一定每例均有，更不一定在早期出现。典型者饮水、见水、闻流水声，或仅提及饮水时，均可引起严重咽喉肌痉挛。因此，患者渴极而不敢饮，即使饮也无法下咽，满口流涎，沾污床褥或向四周胡乱喷吐。由于声带痉挛，故吐字不清，声音嘶哑，甚至失音。

怕风亦是本病特有的症状，微风、吹风、穿堂风等都可导致咽肌痉挛。其他如音响、光亮、触动等，也可引起同样发作。

咽肌痉挛发作使病人极度痛苦，不仅无法饮水和进食，而且常伴有辅助呼吸肌痉挛，导致呼吸困难和缺氧，甚或全身进入疼痛性抽搐状态，每次发作后患者仍烦躁不安，并有大量出汗及脱水现象。

此外，由于自主神经功能亢进，患者出现大汗、流涎、体温升高达 38～40℃ 以上，心率加快，血压升高，瞳孔扩大。患者表情痛苦、焦急，但神志大多清楚，极少有侵人行为。随着兴奋状态的增长，部分病人可出现精神失常、谵妄、幻视、幻听、冲撞、号叫等症状。病程进展很快，多在发作中死于呼吸衰竭或循环衰竭。

本期持续约1～3天。

2. 麻痹型狂犬病(dumb rabies) 印度及泰国较常见，约占总数1/3，国内报道不到10例。临床上无兴奋期，无恐水症状和吞咽困难，而以高热、头痛、呕吐、咬伤处疼痛开始，继则出现肢体软弱、腹胀、共济失调、部分或全部肌肉瘫痪、尿潴留或大小便失禁等，呈现横断性脊髓炎或上升性脊髓麻痹表现。早期用叩诊锤叩击胸肌，可见被叩肌隆起，数秒钟后平复。早期仅在叩诊处出现肌水肿与毛发竖立是有意义的体征。病程持续4～5天。

3. 昏迷期或麻痹期 两型狂犬病不易区别。痉挛停止，患者暂趋安静，有时尚可勉强饮水吞食，反应减弱或消失，转为弛缓性瘫痪，其中以肢体软瘫最为多见。眼肌、颜面部及咀嚼肌瘫痪，表现为斜视、眼球运动失调、下颌下坠、口不能闭合和面部缺少表情。此外，尚有失音、感觉减退、反射消失、瞳孔散大等。

在本期中患者的呼吸逐渐变为微弱或不规则，并可出现潮式呼吸、脉搏细速、血压下降、心音低钝、四肢厥冷，可迅速因呼吸和循环衰竭而死亡。临终前患者多进入昏迷状态。

本期持续6～18小时。

狂犬病的整个病程，包括前驱期在内，狂躁型平均8天，麻痹型为13天。

狂躁型狂犬病的病变主要在脑干、颈神经或更高部位中枢神经系统，麻痹型狂犬病的病变则局限于脊髓和延髓，因而造成了临床症状的差异。

由吸血蝙蝠啮咬而引起的狂犬病，绝大多数病例不出现兴奋期，无咽肌痉挛和恐水现象，而以上行性瘫痪为主要临床表现。

【实验室检查】

（一）血、尿常规及脑脊液

白细胞总数（12～30）$\times 10^9$/L，中性粒细胞百分比大多在80%以上，大单核细胞百分比亦可增加。尿常规检查常可发现轻度蛋白尿，偶有透明管型。脑脊液的压力在正常范围或稍有增高，蛋白质轻度增高，细胞数稍增多，很少超过0.2×10^9/L，主要为淋巴细胞。

（二）免疫学试验

1. 血清中和抗体或荧光抗体测定 对未注射过疫苗、抗狂犬病血清或免疫球蛋白者有诊断价值。缺点是在病程第8天前不易测出。接种过疫苗的患者，如中和抗体效价超过1∶5000时，对诊断狂犬病仍有价值，因仅注射疫苗者其抗体效价较低。

2. 狂犬病毒抗原检测 应用荧光抗体检查脑组织涂片、角膜印片、冷冻皮肤切片中的病毒抗原，发病前即可获得阳性结果。方法简便，数小时内可完成，且与小鼠脑内接种检查内基小体方法有较高的符合率，因此是实际应用价值较大的一种试验。在有经验的实验室中，免疫荧光试验的可靠性可达95%以上。

最近国外也采用酶联免疫反应检测脑组织中狂犬病毒抗原，其临床价值与免疫荧光试验相似。

3. 病毒分离 从患者脑组织、脊髓、唾液腺、泪腺、肌肉、肺、肾、肾上腺、胰腺等脏器和组织虽可分离到病毒，但机会均不多，自脑脊液和唾液中则更不易分离出病毒；病人的存活时间越长，病毒的分离也越困难。分离病毒可采用组织培养或动物接种，分离出病毒后可用中和试验加以鉴定。

4. 脑组织动物接种与检查 均于死后进行，动物接种为将死者脑组织制成10%混悬液接种于小鼠脑内（2～3周龄的乳鼠较成年鼠为敏感），阳性者小鼠于6～8天内出现震颤、竖毛、尾强直、麻痹等现象，10～15天内因衰竭而死亡。死亡小鼠脑组织切片中可发现内基小体。

以死者脑组织或咬人动物死亡后的脑组织作病理切片或压片，用Seller染色及直接免疫荧光法检查内基小体，阳性率可达70%。

【诊断与鉴别诊断】

已属发作阶段的病例，根据患者过去有被狂犬或可疑狂犬或猫、狼、狐等动物咬伤史，诊断即可初步成立，如能了解被咬伤情况及该动物的健康状况，则对诊断本病更有价值。如不能确定咬人的犬或猫是否患狂犬病，应将动物关在笼内饲养，如动物在7～10天内不发病，则一般可排除动物有狂犬病。患者出现典型的临床症状如兴奋、狂躁、恐水、怕风、咽喉肌痉挛、大量流涎、瘫痪等，即可作出狂犬病的临床诊断。对症状不明显者特别注意有无“三怕”现象，必要时用扇风、倒水和亮灯试验，狂躁症状不明显应注意肌水肿和毛发竖立现象。如生前免疫学抗原/抗体的检测阳性，死后脑组织动物接种及神经元胞浆中发现内基小体则可确诊。

某些病例由于咬伤史不明确，早期常被误诊为神经官能症。发病后症状不典型者，有时易误诊为精神病、破伤风、病毒性脑膜炎及脑型钩端螺旋体病。安静型肢体瘫痪病例可误诊为脊髓灰质炎或格林-巴利（Guillain-Barre）综合征。破伤风患者潜伏期较短，多为6～14天常见症状为牙关紧闭，苦笑面容，全身性肌肉痉挛持续较久，常伴有角弓反

张。而狂犬病肌肉痉挛呈间歇性发作，主要发生在咽肌。破伤风患者无高度兴奋及恐水现象，积极治疗多可治愈。

严重的神志改变（昏迷等）、脑膜刺激征、脑脊液改变及临床转归等有助于本病与病毒性脑膜炎等神经系统疾病鉴别，免疫学抗原/抗体检测、病毒分离可作出肯定诊断。

狂犬病尚应与类狂犬病性癔病（假性狂犬病）相鉴别。这类病人有被犬且多确定为狂犬咬伤史或与患病动物接触的历史，经数小时或数天即发生类似狂犬病的症状，如咽喉部有紧缩感、能饮水、精神兴奋等症状，但不发热，不流涎，不怕风，或示以饮水，可不引起咽喉肌肉痉挛。这类病人经暗示、说服、对症治疗，可很快恢复健康。

此外，采用Semple疫苗接种后，可发生累及中枢神经系统的并发症，应与狂犬病相鉴别。仅并发脊髓炎者潜伏期为注射开始后1～3周，从注射第一针算起，最短6天，最长者52天。临床表现为接种过程中突然发热伴上升性麻痹或不全性横贯性脊髓病变，有截瘫与括约肌失禁。如并发弥漫性脑脊膜炎则发病较迟，潜伏期5～8周。临床症状为头痛、发热、意识障碍与脊髓炎表现。以上两种并发症均易与麻痹型狂犬病相混淆。脑脊液中和抗体的存在有利于狂犬病的诊断，病程中动态观察以及对肾上腺皮质激素疗效的判断，均有助于临床鉴别。死亡病例则必须依赖动物接种，以内基小体及病毒抗原存在与否作出诊断。

【治疗】

狂犬病是所有传染病中最凶险的病毒性疾病，一旦发病，预后极差。近年来，国内外对狂犬病的防治进行了大力研究，认为加强对狂犬病病人的监护治疗，可以延长存活时间。

监护治疗应由经过免疫接种的医护人员护理，病室要阴暗、避光，周围不要有噪声、流水声。护理人员不要穿硬底鞋，不要摇动病床，取东西要轻拿轻放。不要给病人吃有刺激性的食物。对狂躁、痉挛病人可用镇静剂，如苯巴比妥钠或地西泮（安定），使其保持安静。注意维持营养及水、电解质平衡，宜静脉内滴注葡萄糖盐水、右旋糖酐、血浆及补充钾和纠正酸碱平衡失调。

呼吸衰竭是狂犬病病人死亡的主要原因，因而采用气管切开、人工呼吸器维持呼吸等方法纠正呼吸衰竭，是加强监护治疗的重要环节。

免疫制剂及抗病毒药物的应用亦很重要。1972年世界卫生组织在日内瓦召开的狂犬病专业会议上，总结了近年来狂犬病防治研究成果，指出干扰素诱导剂poly I:C和浓缩的灭活狂犬病疫苗可能有效。在动物实验中Poly I:C可诱导机体产生干扰素，对狂犬病病毒的复制起抑制作用。

必须指出，狂犬病一旦发病，虽然病死率极高，但通过监护治疗，仍有存活的希望，故应积极抢救。

【预防】

当前，狂犬病还缺乏有效的治疗方法，必须大力加强预防工作，迅速控制狂犬病的蔓延和流行。广泛开展防治狂犬病基本知识的宣传。

（一）做好动物管理，控制传染源

大中城市和开放的县城禁止养犬，必须饲养者如牧区的猎犬、公安部门的警犬和科研单位的实验用犬，则应进行登记，做好预防接种。一旦发现野犬、狂犬，要立即捕杀。对疑似狂犬者，应设法捕获，并隔离观察10天。如不死亡，则非狂犬；如出现症状或死亡，应取脑组织检查，并做好终末消毒，深埋或焚毁，切勿剥皮。

（二）及时处理局部伤口

人被咬伤后，及时（指2小时内）严格地处理伤口，对降低发病率有重要意义。处理程序包括：

1. 立即针刺伤口周围的皮肤，尽力挤压出血或用火罐拔毒。切禁用嘴吮吸伤口，以防口腔粘膜感染。

2. 冲洗伤口　冲洗后，用20%肥皂水或0.1%新洁尔灭来冲洗0.5小时，再用大量清水冲洗。如果是穿通伤口，可用插管插入伤口内，用注射器灌水冲洗。

3. 消毒伤口　冲洗后，用55%碘酒反复烧灼伤口。除非伤及大血管需紧急止血外，即使伤口深大均不应缝合和包扎。

4. 严重咬伤及伤口靠近头部的病人，用抗狂犬病免疫血清在伤口内或周围作浸润注射。

（三）预防接种

1. 狂犬病疫苗应用的适应证　预防接种的适应证（见表10-2-5）为：①被狼、狐或其他未被捕获的野兽所咬者。②被发病而随后死亡（包括在观察期内）的犬、猫等所咬者。③被下落不明的犬、猫等所咬者。④咬人动物已被击毙，其脑组织已腐败而不能进行病理或病毒检查者。⑤皮肤伤口为狂犬唾液沾污者。⑥被咬部位在头、颈等处，或伤口大而深者（如咬人动物5天后安然无恙，注射即可中止）。⑦医务人员的皮肤破损处为狂犬病病人唾液沾污者等。

表 10-2-5 狂犬病疫苗应用的适应证

接触狂犬病的或怀疑狂犬病的动物*	动物诊断		措施
	接触当时	观察10天后**	
有接触，但未受伤或其伤口未沾污唾液	狂犬病	—	无必要接种疫苗
经咬伤或伤口沾污唾液，狂犬病毒可能进入体内	狂犬病	—	立即接种疫苗
	怀疑***	健康	立即接种疫苗，待诊断确定后中止****
		狂犬病	持续接种疫苗到标准方案为止

* 意味发病或确诊 7 天前接触；
** 观察 10 天，为了慎重，可再继续观察 10 天；
*** 除临床以外，附加流行病学诊断；
**** 因狂犬逃跑或意外事故死亡不能继续观察时，根据情况进行完全的疫苗接种

注射时间，因从注射第一针疫苗算起，约 3 周产生抗体，1 个月左右达高峰，故要求咬伤后两天内即开始注射。

2. 狂犬病疫苗及应用方法

(1) 细胞培养疫苗：此种疫苗具有免疫性能强、安全的优点，已取代了 Semple 脑组织疫苗的地位。

1) 人二倍体细胞培养疫苗（HDCV）：系采用正常人胚肺的纤维母细胞 WI-38、MRC-5，接种 Pitman-Moore 病毒株，经超速离心浓缩、灭活、冻干燥后制成。每支 1ml，肌内注射（表 10-2-6）。小鼠肌注后 7～14 天血内中和抗体水平可高达 80 000～392 000IU/L，持续时间可达两年。此疫苗先后在美国、伊朗、法国、西德、印度等国观察 2 567 人，100%有效，注射后反应轻微。

表 10-2-6 人二倍体细胞培养疫苗的使用方案

剂量方案(天)	给药途径	著者或单位
0,3,7,14,30,90	肌注	世界卫生组织
0,7,14,21	肌注	美国疾病控制中心
0,3,7,14,28	肌注	Plotkin 等

2) 初代地鼠肾细胞培养疫苗：1871 年加拿大与苏联开始应用，对 6 万名接触者进行预防注射，截止 1977 年 10 月，仅发现 2 例因狂犬病死亡。该疫苗安全有效，副作用少，已在东欧国家推广使用。我国武汉生物制品研究所业已投入生产。轻度咬伤者于 0，7，14 天各肌内注射 2ml，重度咬伤者于 0，3，7，14 天和 30 天各肌内注射 2ml。

(2) 脑组织疫苗：巴斯德首先研制成功，系将狂犬固定毒接种于动物脑部制成。兔脑疫苗即称 Semple 疫苗。这种疫苗有一定效果，但由于含脑组织和髓磷脂，接种者可出现脑脊髓炎等神经系统并发症。

Semple 疫苗我国目前仍在应用，每日于腹部或背部皮下注射 2ml。将注射部位分成四区，交替进行接种，疗程 14～21 天。此疫苗可减少狂犬病发病率，但头、颈部严重咬伤者，治疗失败甚为多见。

(3) 鸭胚疫苗：1958～1971 年在美国采用 β-丙内酯灭活的鸭胚狂犬病病毒疫苗，这种疫苗接种后副作用较少，但其免疫效果较差。

(四) 免疫血清的应用

为一种被动免疫方法。常用的制品有抗狂犬病马血清与人抗狂犬病免疫球蛋白两种。前者我国生物制品研究所有生产，每支 10ml，每毫升 100IU，成人剂量 20ml，儿童剂量为 40IU/kg。抗狂犬病马血清经皮试阴性后方可应用，1/2 剂量作局部伤口处注射，另 1/2 剂量肌注。使用时，并应作好抢救过敏性休克的措施。

免疫血清应与疫苗联合应用，有可能防止狂犬病发病。此外，免疫血清可干扰宿主的主动免疫、影响抗体生成，因此，对严重咬伤才用，在完成末次接种后的 10、20 和 29 天再给予激发量疫苗，触发回忆反应，产生大量抗体。

(五) 其他

按需要而给予破伤风抗毒素和适宜的抗生素。

（张定凤）

参考文献

1. 楼方岑. 狂犬病的临床表现发病机理与诊断的进展. 国外医学. 流行病学传染病学分册，1993，8:97～100
2. Price R W. Rabies. In: Cecil Textbook of Medicine. 19th edition, Philadelphia/London: Saunders, 1992, 2186～2187
3. Fernia ML, Latin SM, Barone JA. Features and treatment of Rabies. Clin Pharm. 1992, 11:37
4. WHO. Rabies. Global estimates for health situation as-

sessment and projects. WHO/HST, 1991, 2:24

第九节　流行性感冒

流行性感冒（influenza）简称流感，是流感病毒引起的急性呼吸道传染病，流感病毒分甲、乙、丙三型，通过飞沫传播，传染性强，引起呼吸道纤毛柱状上皮细胞损伤和全身中毒症状。其典型临床特点为急起高热、乏力、全身肌肉酸痛，但呼吸道症状较轻，病程短，2～3日后热退而自愈。老年人和有慢性肺部或心脏疾患等病人易并发肺炎加重病情。甲乙两型流感病毒常发生抗原性变易而引起反复流行，特别是甲型流感病毒可发生大变异而引起大流行。

流感曾发生过多次世界性大流行，自1900年以来已发生过四次世界性大流行（1900，1918，1957与1968），其中以第一次世界大战末期1918～1919年的流行最严重，连起三波，估计病死约2000万人。1969年以后，未发生世界性大流行，但每年都有广泛分布的爆发与中小流行。其中主要是$甲_3$型，少数是乙型，$甲_1$型较少。我国从1953年以来曾发生10余次中等或中等以上的流行，与全球的情况相似。

【病因学】

流感病毒属正粘液病毒科（orthomyxoviridae），可分为人的甲、乙、丙三型和动物中猪、马、鸟等的甲型。此病毒呈球形或细长形，直径80～120nm。病毒的核心有含8个片段的单股核糖核酸（RNA）、核酸蛋白质和3个多聚酶（P_1，P_2，P_3），外面为囊膜，其内层为内膜蛋白，外层为脂质。从脂质中伸出许多囊膜微粒，即血凝素（hemagglutinin，H）与神经氨酸酶（neuraminidase，N），RNA是病毒遗传基因的携带者，核蛋白质是型特异性抗原，借此可将病毒分为甲、乙、丙三型，它无感染性。多聚酶的性质不明。内膜蛋白也有型特异性，血凝素呈棒状，为其主要表面抗原，可和红细胞表面的糖蛋白受体结合而发生血球凝集现象，其抗体能中和病毒，在免疫学上有主要作用，神经氨酸酶呈哑铃状，它可水解细胞膜出芽点上的神经氨酸，以促进病毒释放，故其抗体不能中和病毒，但能限制病毒释放，缩短感染过程。

流感病毒不耐热，不耐酸与乙醚，对紫外线、甲醛、乙醇和常用的消毒剂很敏感，在4℃可存活1月余，在真空干燥或－20℃以下可长期保存。

流感病毒的分离常用鸡胚培养。组织培养常用原代猴肾细胞或人胚肾细胞等。动物模型常用雪貂。实验动物常用小白鼠。

流感病毒的抗原性变异（antigenic variation）：甲、乙型流感病毒在自然界中不断发生抗原性变异而引起反复流行。丙型流感病毒尚未发现抗原变异。按其抗原变异的大小可分为：①抗原漂移（antigenic drift）为抗原的量变，其血凝素（H）与神经氨酸酶（N）均仅为小变异，变异的毒株称为变种，甲型流感病毒的抗原变异较快，2～3年可发生一次。乙型流感病毒变异较慢。②抗原转变（antigenic shift）是抗原的质变，其血凝素（H）和神经氨酸酶（N）都发生了大的变异，由此而产生的新亚型可引起世界性大流行。抗原转变只见于甲型流感病毒。

甲型流感病毒的变异过程　流感病毒自1933年首次分离出甲型以后，曾发生了四次亚型变异，即$甲_1$、$甲_2$、$甲_3$与新$甲_1$型，见表10-2-7。在每个亚型中都发生过一些变种，表中只举出其最初的一个变种作代表，以后的变种从略。

1918年流感大流行，虽然没有分离到病毒，但从多年来对不同年龄组人群血清学追溯结果以及

表10-2-7　甲型流感病毒的抗原变异

出现年份	间隔（年）	大流行	亚型	表面抗原	毒种代表株
1918		＋＋＋＋	猪型	Hsw_1N_1	A/Swine/Iowa/1/30
1929	11	＋＋	$甲_0$	H_0N_1	A/PR/8/34
1946	17	＋	$甲_1$	H_1N_1	A/FM/1/47
1957	11	＋＋＋	$甲_2$	H_2N_2	A/新加坡/1/57
1968	11	＋＋	$甲_3$	H_3N_2	A/中国香港特区/1/68
1976		－	猪型	Hsw_1N_1	A/新泽西/8/76
1977	9	－	$甲_3$，$甲_1$	H_3N_2，H_1N_1	A/得克萨斯/1/77，A/前苏联/9/77
1994	17	－	$甲_3$，$甲_1$	H_3N_2，H_1N_1	A/约翰内斯堡/33/94，A/新加坡/6/86

注：仅局限性爆发

猪型与甲$_0$型的关系来看，可以认为其病毒为猪型流感病毒。

猪型［Hsw_1N_1］、甲$_0$型［H_0N_1］与甲$_1$型［H_1N_1］不但N抗原相同，H抗原也有一定交叉；RNA分段杂交结果显示它们的基因差别很小，因此可认为他们应归入同一亚型，从猪型到甲$_1$型是抗原漂移。这与甲$_1$型出现后并未引起大规模流行也相符合。

甲$_2$型与甲$_1$型有4个基因相同，4个基因不同，甲$_2$型可能是甲$_1$型与另一个病毒重组而产生的。

甲$_3$型与甲$_2$型之间只有一个基因不同，甲$_3$型可能是甲$_2$型与另一个病毒重组而产生的。

1976年美国新泽西州的一次猪型的局限性爆发，其病毒与从猪分离的猪型在抗原和基因结构上均无明显差别。该次暴发可能是从猪来的，但未扩大流行，表明该病毒的传播力很弱。

新甲$_1$型与旧甲$_1$型在基因方面相同，因此认为可能是旧甲$_1$型在人体的潜伏感染又被激活，或是旧甲$_1$型在某种动物宿主中辗转传播，在一定条件下重新感染人而引起流行。

1977年我国首先在东北发现新甲$_1$型［H_1N_1］的流行，其发病年龄多在20岁以下，病情较轻。因为成人对它已有一定的免疫力。后来前苏联与中国香港特区也发生了新甲$_1$型的流行。1978年～1979年世界上许多国家也先后发生了新甲$_1$型的暴发或小流行，但未发生大流行，与此同时，甲$_3$型A/得克萨斯/1/77［H_3N_2］小流行。这表明新甲$_1$出现后甲$_3$型并未消失。而且甲$_3$型还继续出现新变种，如A/曼谷/1/79［H_3N_2］。新甲$_1$型也继续出现新变种，即甲$_3$型与新甲$_1$型同时并存，继续发生各自的变种，直到现在仍不能放松对流感新亚型变异的警惕和监测工作。

【流行病学】

（一）传染源

流感的传染源主要是流感病人和隐性感染者。病初2～3日传染性最强，发热消退后减少，排病毒时间一般不超过7天，未发现长期带病毒者。

（二）传播途径

主要通过飞沫传播，病人或隐性感染者呼吸道分泌物中的病毒通过咳嗽、喷嚏或说话的飞沫而传播，通过污染玩具或食具也可引起间接的传播。

（三）人群易感性

人群对流感普遍易感。病后有一定的免疫力。对同一亚型的变种间有一定的交叉免疫力，但维持时间不长，由于病毒不断发生小变易，故可引起反复发病。各亚型间无交叉免疫力，对同亚型的免疫力似可维持较久。

（四）流行特征

1.流行的强度　流感的流行强度差别很大，可分为散发、爆发、流行与大流行。这与流感病毒的型别、亚型和其变种与人群的免疫力有关。甲型与乙型流感在世界各地常发生散发，爆发与小流行或中等流行。甲型流感可引起大流行，甚至曾发生世界性大流行多次。新亚型的大流行发病率高形成明显高峰。第一波之后还可有第二、三波，常沿交通线迅速传播；先集体后散居，先城市后农村，患者无显著年龄差别。

2.流行在人群中的分布　流感多发于人口密集的单位和流动性大的地方。性别与职业无明显关系，年龄分布则有一定的差别，在小儿与青年患者较多，因对新的变种缺乏免疫力有关。1977年新甲$_1$型［H_1N_1］发生后，先后波及到全世界，但患者多为20岁以下的青年，30岁以上的成人较少，这也符合后来认为新甲$_1$型是与旧甲$_1$型相同的论点。

3.流行的季节　多在冬季与春季，但全年都可有散发与爆发。

【发病机制与病理解剖】

流感病毒随飞沫进入呼吸道并侵入纤毛柱状上皮细胞内进行复制，借神经氨酸酶的作用而释出，再侵入其他很多纤毛柱状细胞引起变性、坏死与脱落。从而引起全身中毒性反应，如发热、乏力、全身肌肉疼痛与白细胞减少，但呼吸道纤毛柱状细胞损伤周围的局部炎症反应较轻。一般并不发生病毒血症。老年人与婴幼儿或原有心肺等慢性基础疾患者可发生流感病毒性肺炎或/和继发细菌性肺炎，甚至引起死亡。

单纯流感的病变主要在上中呼吸道，以气管粘膜受累很明显，其纤毛柱状上皮细胞变性、坏死与脱落，基底层细胞无损。于病程的第5日开始从基底层上发生再生，先形成未分化的“过渡性上皮细胞”；2周后形成新的纤毛柱状上皮细胞而恢复。

流感病毒肺炎：其病理解剖特征为肺脏呈暗红色，水肿而沉重。气管与支气管内有血性分泌物，粘膜充血。显微镜检可见气管、支气管内的纤毛柱状上皮细胞坏死脱落，并可见上皮细胞再生现象。粘膜下层有灶性出血，水肿和轻度白细胞浸润。肺泡中含有纤维蛋白与水肿液，其中混有中性粒细胞与单核细胞。肺下叶肺泡内常有出血，肺泡间质可

增厚，肺泡与肺泡管中可附有透明膜。从肺部易分离出流感病毒。如有继发性细菌性肺炎，则可查见大量脓细胞与病原菌。

【临床表现】

潜伏期为1～3日（数小时～4日）。

（一）典型流感

急起畏寒高热，显著乏力、头痛、全身疼痛、咽干咽痛，可有胸骨后烧灼感，部分病人有流清涕与鼻塞等鼻炎现象，少数有鼻衄，或腹泻水样便，急性热病容，面颊潮红，结膜外眦轻度充血，咽部轻度充血，肺部可有少量干鸣。发热多于1～2日内达高峰，3～4日内退热与症状缓解，但乏力可持续2周以上。

（二）轻型流感

急起发热中度或轻度，全身疼痛等症状与呼吸道症状都较轻，2～3日后消退。

（三）肺炎型流感（流感病毒性肺炎）

很少见，主要发生于婴幼儿、老年人或有较重的慢性心脏、肺部等基础疾患者或采用免疫抑制治疗者。起病似典型流感，但于发病2～3日后，病情迅速加重，出现高热、衰竭、剧咳、血性痰，继之呼吸迫促、发绀。双肺满布湿啰音，而无肺实变体征。X线胸片显示双肺弥漫性结节性阴影，以近肺门处较多。痰培养无常见的病原菌生长，易分离出流感病毒。抗生素治疗无效。多于5～10日内发生呼吸与循环衰竭而死亡。

（四）并发症

1. 继发性细菌性上呼吸道感染　如①急性鼻旁窦炎：伴有脓性鼻涕。②急性化脓性扁桃体炎：咽痛较重，扁桃体肿大充血，有脓性分泌物。

2. 继发性细菌性气管炎和支气管炎　咳嗽、吐脓性痰、肺部有干鸣或湿鸣。

3. 继发性细菌性肺炎

(1) 单纯流感并发细菌性肺炎：典型流感3～4日后，病情加重，发热增高，咳嗽加重，痰呈脓性。呼吸迫促，发绀，肺部湿啰音多，或肺有实变体征。白细胞总数与中性粒细胞显著升高，痰培养可有病原菌生长，如金葡菌、肺炎链球菌，流感嗜血杆菌或大肠埃希菌等生长。

(2) 流感病毒性肺炎并发细菌性肺炎：在前述流感病毒性肺炎临床表现的基础上，还有脓性痰、发热高、白细胞总数与中性粒细胞增高，病情更重，常引起病人迅速死亡。

4. Reye综合征（Roye's syndrome）　这是某些病毒感染后的肝脏和神经系统的并发症，最常见于甲型和乙型流感病毒感染（似与流感的患病率较高有关），也见于带状疱疹或某些其他病毒感染，它可能是病毒感染的中毒性损害。主要发生于15岁以下的小儿，少见于成人。在上述病毒感染发热消退后出现恶心呕吐。无黄疸，有肝脏肿大，肝功能轻度异常，血氨增高，脑脊液检查正常。病理改变有肝细胞脂肪浸润，脑水肿和缺氧性神经细胞变性，有人认为与服用阿司匹林有一定关系。病死率约10%。其治疗主要为对症治疗，纠正低血糖与电解质紊乱和加强监护等。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数正常或减低。淋巴细胞相对增高，如有继发细菌性感染则白细胞总数与中性粒细胞增高。

（二）病毒分离

于起病3日内取其咽部含漱液或棉拭子进行病毒分离。常用鸡胚培养或组织培养。

（三）血清学诊断

取患者起病3日内和2～4周后的双份血清进行血凝抑制试验和型特异补体结合试验。用于回顾性诊断和流行病学调查。

（四）早期快速特异性诊断

取患者鼻甲粘膜印片细胞学检查和免疫荧光染色检查，有助于早期诊断。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断依据

1. 临床诊断　流感的散发病例与轻型流感病例，如无病原学检查难以确诊。如有前述的典型临床表现也可提出疑似流感的诊断，如在流感流行期间或流感爆发期间结合流行病学资料也可作出临床诊断。

2. 实验室诊断　实验室检查，特别是病毒分离与血清学检查是确诊流感的主要依据。

（二）鉴别诊断须注意鉴别

1. 其他病毒性上呼吸道感染　如副流感病毒感染，鼻病毒感染等。

2. 某些细菌性感染　如急性化脓性扁桃体炎、肺炎链球菌肺炎等。

3. 某些传染病的早期　如麻疹、风疹、斑疹伤寒、脑膜炎双球菌脑膜炎、钩端螺旋体病与伤寒等。

【治疗】

（一）病因治疗

抗病毒药物可用金刚烷胺盐酸盐（amantadinp

HCl)，能防止甲型流感病毒进入纤毛柱状上皮细胞，在发病最初1～2日给药可以减轻症状，缩短病程，有效率约50%，成人每日100mg，口服每日2次，2～3日，小儿1～9岁每日4.4mg/kg，分二次服，无明显副作用。可有口干与失眠等。65岁以上病人或有肾功能不全者慎用。还有金刚乙胺(amantadino)有相同作用而副作用更小。

（二）对症治疗

1. 卧床休息、鼓励多饮水。

2. 解热止痛，酌用APC或其他解热止痛药。

3. 镇咳驱痰，酌用各种镇咳驱痰药，如干咳用咳必清，驱痰用必嗽平等。

4. 高热与中毒症状很重者可酌情补液（输液或口服）。

5. 防治继发性细菌感染 单纯流感病人病程短易治愈，不必用抗菌药物。如病情重或老年与小儿易发生继发性细菌感染者可酌用乙酰红霉素或SMZco口服，或青霉素G肌注。如并发细菌性肺炎则酌用青霉素G或苯唑西林静脉滴注。如病情仍无缓解者酌选氨苄西林或庆大霉素或头孢唑啉等治疗。

【预防】

（一）全球流感监测

由于流感病毒不断变异，世界各地常有流感反复发生或流行，广泛传播，威胁全世界，必须进行全世界的流感监测措施，通过国际性合作经常掌握流感的疫情动态，病毒变异情况，进行及时研究，提出流感疫苗抗原成分的建议等。世界卫生组织(WHO)在英国伦敦、美国阿特兰塔和瑞士日内瓦设立了国际流感合作研究中心。许多国家也先后成立了各国的流感研究中心及国内监测网，构成世界性流感监测网。

各国流感中心汇集其国内流感疫情动态和分离鉴定的流感病毒新变种，报送世界流感中心作进一步的鉴定分析研究，并在WHO总部疫情周报上公布流感动态与分析。每年2月下旬在疫情周报上公布下一年度流感疫苗抗原成分的建议。1995年2月公布了（WER 1995，70（8）：53～60）：1995～1995年度流感疫苗应包括下列三种流感病毒株或其类似株的抗原，即：

A/Johannesburg/33/94 (H_3N_2)

A/Singapore/6/86 (H_1N_1)

B/Beijing/184/93

各国流感监测中心应组织各省市的流感监测网，加强疫情报告、疫情观察与病毒分离和鉴定，掌握情况。各基层医疗卫生组织，如发现门诊病人中，上呼吸道感染患者连续上升3日，或一户多发现象，应及时报告防疫站，以便防疫站及时了解，必要时进行调查与病毒分离。例如新甲$_1$型流病毒就是1977年首先在我国辽宁省丹东市发现的，当时该市有流感流行，该站及时分离出新病毒株，后经我国鉴定为新甲$_1$型流感病毒(H_1N_1)，后来前苏联与香港特区也发现了新甲$_1$型的流行。1978～1979年世界上许多国家也先后报告了新甲$_1$型的暴发或小流行。但未发生大流行。

（二）病人的隔离与治疗

流感病人的及时隔离与治疗是减少传播与发病的有效措施，因此，应根据具体情况与条件采取适当的隔离措施以减少传播的机会。如劝告病人在家卧床休息与治疗，尽量减少与其他人的密切接触的机会。如在流行期间，酌情设立临时隔离室；医疗单位临时设立上呼吸道感染门诊室，或组织医护人员送医药上门或巡回医疗等。在流行期间酌情暂停或减少大型集会与集体文娱活动等。

（三）加强消毒措施

1. 随时消毒与终末消毒 病人的餐具、用具与口罩等可用煮沸消毒；衣物可曝晒2小时后再清洗晒干，病房可用漂白粉澄清液喷洒或其他消毒液消毒。

2. 预防性消毒 对公共场所应加强通风，或漂白粉澄清液喷洒或乳酸熏蒸等。

（四）疫苗预防

流感疫苗可以减少流感的发病率，由于流感病毒不断发生变异，从而影响疫苗效果。当流感病毒在亚型内发生变种时，旧毒株疫苗还可有一定的交叉保护作用。如出现新亚型的大变异时，则旧毒株疫苗无保护作用。因此，必须掌握流感病毒变异动态，选育流行的新毒株及时制备疫苗。如果出现新亚型变异引起大流行时，则应采用新毒株迅速赶制疫苗以预防大流行的第二、三波和用于尚未发生流行的地区。前述WHO每年2月公布的下一年度流感疫苗抗原成分的建议是根据上一年度流感病毒变异的情况而提出，供各国制备疫苗的依据。但是WHO流感中心和各国流感中心还须经常警惕和监测流感动态与病毒变异。如果发现新的亚型变异引起大流行时，必须及时检出该大流行的新毒株，以便及时制备相应的新疫苗，预防大流行的反复和扩散。

流感疫苗有灭活疫苗和减毒活疫苗，这两种疫苗的区别见表10-2-8。

表 10-2-8 流感灭活疫苗与减毒活疫苗的区别

	灭活疫苗	减毒活疫苗
原理	灭活病毒，皮下注射产生免疫力	减毒活病毒引起上呼吸道感染产生免疫力
接种方法	皮下注射	鼻腔喷雾
单价或多价	甲、乙型多价	单价
选育毒种	较易	较难
生产方法	复杂	简单
产量	1人分/2鸡胚	约200人分/1鸡胚
保存	不需严格冷藏	需冷藏或干燥
有效期	1年以上	4个月
血清抗体反应	++++	++
血清抗体高峰出现	3~4周后	3~4周
呼吸道局部抗体	少	多
降低发病率	2~4倍	2~4倍
免疫有效期	0.5~1年	0.5~1年
加强免疫效果	好	差
副作用	除婴儿外，一般无反应	轻度上呼吸道症状
接种对象	老年、婴幼儿、孕妇及心、肺、肝、肾或糖尿病患者	健康成人和少年儿童

1. 流感灭活疫苗　是流感病毒全病毒灭活疫苗，经皮下注射。除婴幼儿外，其副作用很小。

(1) 接种对象：主要是老年人、孕妇、婴幼儿、患有慢性心、肺、肾等疾患或糖尿病患者。因这些人患流感后病情较重，病死率也高。他们可每年接种一次。

(2) 接种方法：第一次基础免疫时作两次皮下接种，间隔6~8周（至少两周以上），成人每次1ml。一般在秋季进行，以后每年秋季再加强免疫一次，1ml皮下注射，如换用新亚型疫苗，应重新作基础免疫，即注射2次。

制备灭活疫苗需用大量鸡胚，成本昂贵，不便于大量生产供应。

2. 流感减毒活疫苗　是选育流感病毒减毒株制成的活疫苗。将其作鼻腔喷雾接种引起轻度上呼吸道感染，从而产生免疫力。因此只用小剂量病毒即可引起持久的免疫力。在其接种2~3日后即可发生轻度上呼吸道感染的症状和轻度发热，1~2日内消退。

减毒活疫苗的选育毒种较难，但需用病毒量较少，每个鸡胚可生产200人份，有利于大量生产供应。我国主要生产这种疫苗，经多数观察结果证明其预防效果与灭活疫苗相似。

(1) 接种对象：当病毒出现新亚型，人群缺乏免疫力时，在尚未发生流行的人群或地区，除有禁忌者外，应进行全面接种。当流感病毒发生小变异时，一般只接种与传播本病有密切关系的重点人群，如交通运输人员、海港人员、保育员、炊事员、服务行业人员以及医务人员等。在农村中，对小学生应尽可能先进行疫苗接种。如能大面积成片接种则预防效果更好，对7~15岁的儿童或大面积接种前，应先试种50~100人，观察4日，无严重反应后，再行扩大接种。

(2) 接种时间：要根据流行季节而定，一般在流行季节前1~3月内接种。我国本病流行，北方多在冬季，南方多在夏季。应按各地区流行季节生产疫苗，适时接种。

(3) 接种方法：用鼻腔喷雾法，即以喉头喷雾器接种两侧鼻腔，每侧0.25ml。

3. 禁忌证：老年人、孕妇、婴幼儿，患有严重糖尿病或慢性心、肺、肝、肾等疾病的患者，以及有过敏体质或发热时都不接种。

(五) 药物预防

金刚烷胺盐酸盐（amantadine hydrochloride）可抑制甲型流感病毒进入呼吸道柱状上皮细胞，但对已进入上皮细胞的病毒则无作用。它对乙型流感病毒无效。在甲型流感流行期间，口服本品每次0.1g，每日2次，连服7~10日，可减少该病发病率1/2~1/3左右。其副作用有兴奋、眩晕与共济失调等。服用后应避免驾车或空中作业等。有中枢神经系统疾病与老年动脉硬化症者应慎用，有癫痫史者、孕妇和哺乳期妇女均禁用。

（黄安华）

参考文献

1. 朱既明. 中国细菌性与病毒性传染病的研究与防治. 中国人兽共患病杂志, 1991, 7(2):3
2. 胡善联综述. 国外几种传染病的疫情及研究动态(1992~1993). 国外医学. 流行病学传染病学分册, 1994, 21(1):1
3. Wolinsky JS. Reye Syndrome. In: Cecil Textbook of Medicine. 19th ed, Philadelphia: Saunders, 1992. 2496
4. WHO. Influenza in the world, 1 Oct 1993 - 30 Sept 1994, wkly Epidem Rec, 1994, 69(50):373
5. WHO. Recommendation for the composition of influenza virus vaccines for use in 1995 ~ 1996. Ibid, 1995, 70(8):53

第十节 病毒性出血热

一、汉坦病毒属出血热

汉坦病毒属出血热，是由数种汉坦病毒属(Hantavirus)病毒所引起的疾病，临床上以发热、出血和肾功能损害为特征，在我国是流行性出血热，前苏联为出血性肾炎，此外还包括朝鲜出血热、芬兰的流行性肾病和南斯拉夫的流行性肾炎等。1982年世界卫生组织会议将这数种疾病统称为肾综合征出血热（hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)。本病为自然疫源性疾病，以鼠类为主要传染源。广泛流行于亚洲、欧洲和非洲等许多国家和地区。

【病原学】

根据血清学检查，目前发现汉坦病毒属有八型。其中Ⅰ型汉滩病毒（Hantaan virus)；Ⅱ型汉城病毒（Seoul virus)；Ⅲ型普马拉病毒（Puumala virus)；Ⅳ型希望山病毒（Prospect hill virus)；近年来由于世界各地学者的努力，不断发现新病毒，如新近美国和南斯拉夫都发现与以上病毒抗原不完全相同的汉坦病毒属病毒、尚未进行统一分型。其中包括贝尔格莱德病毒（Belgrade virus)、泰国病毒(Thaivirus)、索托帕拉雅病毒（Thottapalaym virus)和莫尔托-卡尼翁病毒（Muerto Canyon virus)。我国的流行性出血热（epidemic hemorrhagic fever, EHF）主要是Ⅰ型和Ⅱ型病毒所引起。

汉坦病毒属出血热病毒属于布尼亚病毒科(bunyaviridae）病毒，其中流行性出血热病毒（epidemic hemorrhagic fever virus）为负性单链RNA病毒，形态呈圆形或卵圆形，有双层包膜，外膜上有纤突。平均直径为120nm，其基因RNA可分为大、中、小三个片段，即L、M和S。分子量分别为2.7×10^6、1.2×10^6及0.6×10^6。指纹图谱分析表明病毒RNA的三个片段都是独特的，不同病毒株有差异。其中S基因含1696个核苷酸，编码核衣壳蛋白(含核蛋白NP)。M基因含3616个核苷酸，编码膜蛋白，这是一种糖蛋白，可分为G1和G2。L基因编码聚合酶。核衣壳蛋白是病毒的主要结构蛋白之一，它包裹着病毒的各基因片段。G1和G2糖蛋白构成病毒的包膜。对汉滩病毒的结构蛋白进行定性分析表明，核蛋白分子量为45000～53000，G1约65000～74000，G2为55000～65000。

流行性出血热病毒的核蛋白有较强的免疫原性和稳定的抗原决定簇，一般认为核蛋白中含补体结合抗原，而不含中和抗原。宿主感染后核蛋白抗体出现最早，病程第2～3天即能检出，有利于早期诊断。膜蛋白中含中和抗原和血凝抗原，但组特异性中和抗原和血凝抗原主要存在于G2蛋白上。由于膜蛋白中具有血凝活性，可产生低pH依赖性细胞融合，这种功能可能对病毒颗粒粘附于受感染宿主的细胞表面及随后病毒脱衣壳进入胞浆起重要作用。

汉坦病毒属病毒对乙醚、氯仿、丙酮等脂溶剂和去氧胆酸盐敏感，4～20℃温度下相对稳定，高于37℃及pH5.0以下易灭活。56℃、30分钟或100℃、1分钟可灭活。对紫外线、酒精和碘酒等消毒剂敏感。

【流行病学】

本病是世界性流行疾病，目前世界上有31个国家和地区流行本病。但主要流行于亚洲的我国和韩国，次为欧洲的俄罗斯、芬兰和南斯拉夫等国。非洲和美洲的病例较少，但近年来美国报告的病例逐渐增加。在世界各国中我国是重疫区，50年代报告病例仅数以百计，60年代数以千计，70年代则数以万计，80年代高达十万计。通过灭鼠等防治措施，90年代以来发病人数有所下降。目前除青海和新疆尚未发现病例外，其余29个省市、自治区（包括台湾省）均有病例报告。

（一）宿主动物与传染源

根据国内外不完全统计有66种脊椎动物自然感染汉坦病毒属病毒。我国发现53种动物携带本病毒。主要宿主动物是啮齿类，其他动物包括狗、猫、家兔、野兔等，一般认为这类动物多为继发感染。不同地区主要宿主动物和传染源不尽相同，我国主要以黑线姬鼠、褐家鼠为主要宿主动物和传染源。其次为大林姬鼠、小家鼠、和实验用的大白鼠。我国的山西、河南和城市疫区以褐家鼠为主要传染源。林区以大林姬鼠、农村以黑线姬鼠为主要传染源。北欧及俄罗斯欧洲部分以棕背䶄，东欧以黄喉姬鼠，朝鲜以黑线姬鼠和褐家鼠，日本以褐家鼠和大白鼠为主要传染源。

由于流行性出血热患者早期的血和尿液中携带病毒，虽然有个别病例接触患者后感染本病的报告，但人不是主要传染源。

（二）传播途径

1．呼吸道传播　鼠类携带病毒的排泄物如尿、粪、唾液等污染尘埃后形成的气溶胶，能通过呼吸道传播而引起人体感染。国内有多例实验人员经呼

吸道传播而感染的事例。此外亦有报告从流行性出血热实验动物房的空气中分离出流行性出血热病毒。

2. 消化道传播 进食被鼠类排泄物所污染的食物，可经口腔或胃肠道粘膜而感染。

3. 接触传播 被鼠咬伤和破损伤口接触带病毒的鼠类排泄物或血液后亦可导致感染。

4. 垂直传播 孕妇感染本病后，病毒可以经胎盘感染胎儿。曾从感染流行性出血热孕妇的流产胎儿脏器中，分离到流行性出血热病毒。

5. 虫媒传播 尽管我国从恙螨中分离到流行性出血热病毒，但尚有待进一步证实其传播作用。

（三）人群易感性和免疫力

人群普遍易感，在流行区隐性感染率可达3.5%～4.3%。Ⅰ型病毒感染患者特异性IgG抗体可维持1～30年，Ⅱ型病毒感染者IgG抗体多数在2年内消失。Ⅰ型病毒感染后对Ⅱ型病毒有一定交叉免疫力，Ⅱ型病毒感染者对Ⅰ型病毒的免疫力不强。

（四）流行的季节性和周期性

本病虽然四季均能发病，但有明显高峰季节，其中姬鼠传播者以11～1月为高峰，5～7月为小高峰。家鼠传播者以3～5月为高峰，林区姬鼠传播者以夏季为流行高峰。

本病发病率有一定周期性波动，姬鼠和棕背䶄为主要传染源的疫区，一般相隔数年有一次较大流行，家鼠为传染源的疫区，周期性尚不明显。国内外研究证明，流行高峰之前，主要传染源密度增高，带病毒率也增高。

【发病机制】

本病的发病机制至今仍未完全清楚，多数研究提示：流行性出血热病毒是本病发病的始动因子。一方面病毒感染能导致感染细胞功能和结构的损害；另一方面病毒感染诱发人体的免疫应答和各种细胞因子的释放，既有清除感染病原，保护机体的作用，又能引起机体组织损伤的不利作用。

（一）病毒直接作用

主要依据是：①临床上患者有病毒血症期，且有相应的中毒症状。②不同血清型的病毒，所引起的临床症状轻重也不同。它对乳鼠的致病力也不同。说明EHF患者发病后临床症状的轻重与病毒抗原的差异和毒力强弱密切相关。③EHF患者几乎所有脏器组织中均能检出EHF病毒抗原，尤其是EHF基本病变部位血管内皮细胞中，而且有抗原分布的细胞，往往发生病变。④体外培养的正常人骨髓细胞和血管内皮细胞，在排除细胞免疫和体液免疫作用的情况下，感染EHF病毒后，出现细胞膜和细胞器的损害，说明细胞损害是EHF病毒直接作用的结果。

（二）免疫作用

1. 免疫复合物引起的损伤（Ⅲ型变态反应）：本病患者早期血清补体下降，血循环中存在特异性免疫复合物。近年来还发现患者皮肤小血管壁、肾小球基底膜、肾小管和肾间质血管有免疫复合物沉积，免疫组化方法证明抗原是EHF病毒抗原，同时存在补体裂解片段，故认为免疫复合物是本病血管和肾脏损害的原因。

2. 其他免疫反应：EHF病毒侵入人体后，可引起机体一系列免疫应答，目前发现：①本病早期特异性IgE抗体升高，其上升水平与肥大细胞脱颗粒阳性率呈正相关，提示存在着Ⅰ型变态反应。②EHF患者血小板中存在免疫复合物，电镜观察肾组织除颗粒状IgG沉着外，肾小管基底膜存在线状IgG沉积，提示临床上血小板的减小和肾小管的损害与Ⅱ型变态反应有关。③电镜观察发现淋巴细胞攻击肾小管上皮细胞，认为病毒可以通过细胞毒T细胞的介导损伤机体细胞。提示存在Ⅳ型变态反应。至于以上存在的Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ型变态反应在本病发病机制中的地位，尚有待进一步研究。

（三）各种细胞因子和介质的作用

EHF病毒能诱发机体的巨噬细胞和T细胞等释放各种细胞因子和介质，引起临床症状和组织损害。如白细胞素1（IL-1）和肿瘤坏死因子（TNF）能引起发热。一定量的TNF能引起休克和器官功能衰竭等。

【病理生理】

（一）休克

本病病程第3～7日常出现低血压休克称为原发性休克。少尿期以后发生的休克称为继发性休克。原发性休克的原因主要由于全身小血管广泛受损，血管通透性增加，血浆大量外渗于疏松组织中，如腹膜后及脏器软组织中，使血容量下降。此外由于血浆外渗使血液浓缩，血液粘稠度升高能促进DIC的发生，导致血液循环淤滞，血流受阻，因而进一步降低有效血容量。继发性休克的原因主要是大出血、继发感染和多尿期水与电解质补充不足，导致有效血容量不足。

（二）出血

EHF患者出血的因素较为复杂，有时是多种因素参与。一般认为发热期皮肤、粘膜的小出血点

是毛细血管损伤、血小板减少和血小板功能异常所致。低血压休克期至多尿前期，主要是 DIC 导致凝血机制异常，此外血小板减少和功能障碍，肝素类物质增加和尿毒症等亦能导致出血。

1. 小血管损伤　EHF 患者小血管的病变主要表现为内皮细胞肿胀和退形性变，严重者出现纤维蛋白样坏死，甚至血管壁崩解。可导致大量血液渗出和出血。目前认为小血管受损的原因有三：①EHF病毒直接作用于血管内皮细胞，使之受损。②EHF 病毒抗原与抗体复合物沉着于小血管，在补体参与下吸引中性粒细胞吞噬抗原-抗体复合物，并释放溶酶体中的蛋白水解酶，从而损伤内皮细胞。③由于休克及其他原因所致的微循环障碍，使血管内皮细胞缺氧而导致变性坏死。

2. 血小板减少和功能障碍　正常情况下血小板沿着血管壁排列成行，具有保持毛细血管完整性，减低毛细血管脆性和通透性的作用。血小板的减少导致毛细血管脆性和通透性的增加，此外由于血小板的粘附、凝聚及释放功能的障碍，从而影响血液凝固。EFH 患者血小板减少与骨髓巨核细胞成熟障碍、血小板消耗增加和破坏增多有关。

3. 凝血机制的异常　由于 DIC 消耗了大量凝血因子，此外 DIC 引起继发性纤溶亢进，使纤维蛋白原降解产物增多，以及肝素类物质增加等均能引起凝血异常。①DIC 原因：EHF 患者 DIC 发生率可达 35%～70%，除恢复期外其余各期均可发生，尤以低血压休克期和少尿期多见。这是 EHF 病毒或免疫复合物损伤了毛细血管或小血管内皮细胞，导致血管基底膜胶原的暴露，从而激活 XII 凝血因子，导致连锁反应引起内源性凝血。此外 EHF 患者血浆外渗，血液浓缩和粘滞性增加，以及休克和少尿期的酸中毒，均有促进 DIC 的作用。②肝素类物质增加：80%左右 EHF 患者从发热期开始血中肝素类物质增高。除体内肥大细胞等释放增加外，因肝脏受损肝素灭活减少、肾功衰使肝素排泄减少以及血浆蛋白大量外渗与肝素结合减少，均促使游离肝素增加。

（三）急性肾功衰

其原因包括：①肾血流障碍：由于血浆外渗，血容量减少和血液浓缩，使肾血流量不足，以致肾小球滤过率急剧下降。②肾脏的免疫损伤：已证实肾小球基底膜和肾小管基底膜存在免疫复合物的沉积，经激活补体后可使肾小球基底膜和肾小管上皮细胞受损。T 细胞毒细胞亦能引起肾小管受损。③肾间质水肿和出血：血浆外渗引起的肾间质水肿，以及肾髓质充血、出血压迫肾小管，可使尿量减少。④肾缺血性坏死：低血压休克和 DIC 导致肾血管微血栓形成，均能使肾实质细胞产生缺血性坏死。⑤肾素、血管紧张素 II 的激活：使肾动脉收缩，因而肾皮质血流减少，肾小球滤过率下降。⑥肾小管管腔阻塞：肾小管管腔可被蛋白、管型等阻塞，使尿液排出受阻。

【病理解剖】

本病病理变化以小血管和肾脏病变最明显，其次为心、肝、脑等脏器。

EHF 基本病变是小血管（包括小动脉、小静脉和毛细血管）内皮细胞肿胀、变性和坏死。管壁呈不规则收缩和扩张，最后呈纤维素样坏死和崩解。管腔内可有微血栓形成，由于广泛性小血管病变和血浆外渗，使周围组织水肿和出血。肾脏肉眼可见肾脂肪囊水肿、出血。肾皮质缺血而苍白，肾髓质极度充血并有出血和水肿。镜检可见肾小球充血、基底膜增厚，肾近曲小管变性和肾小管受压而变窄或闭塞，肾间质有细胞浸润。心脏病变主要是右心房内膜下广泛出血，心肌纤维有不同程度的变性、坏死，部分可断裂。脑垂体前叶显著充血、出血和凝固性坏死。后叶无明显变化。

【临床表现】

在汉坦病毒属出血热中以汉滩病毒和贝尔格莱德病毒引起者症状为重，而莫尔托-卡尼翁病毒感染者无明显肾损害，主要表现为呼吸窘迫和呼吸衰竭。

本病潜伏期 4～46 日，一般为 7～14 日，以 2 周多见。典型病例病程中有发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期的五期经过。非典型和轻型病例可出现越期现象，而重症患者则出现发热期、休克和少尿期之间的重叠。

（一）发热期

除发热外主要表现为全身中毒症，毛细血管损伤和肾损害征。

1. 发热　少数患者起病时以低热、胃肠不适和呼吸道感染样前驱症状开始。多数患者突然起病有畏冷、发热，体温 39～40℃ 之间，以稽留热和弛张热多见，热程多数为 3～7 日，少数达 10 日以上。一般体温越高、热程越长，则病情越重。轻型患者热退后症状缓解，重症患者热退后病情反而加重。

2. 全身中毒症　多数患者出现全身酸痛、头痛和腰痛。少数患者出现眼眶疼痛并以眼球转动时为甚。头痛、腰痛、眼眶痛一般称为“三痛”。头

痛为脑血管扩张充血所致；腰痛与肾周围组织充血、水肿以及腹膜后水肿有关；眼眶痛是眼球周围组织水肿所致，重者可伴有眼压升高和视力模糊。

多数病人可以出现胃肠中毒症状，如食欲减退、恶心、呕吐、呃逆，亦可有腹痛、腹泻。腹痛剧烈者，腹部有压痛、反跳痛，易误诊为急腹症而进行手术。此类患者多为肠系局部极度充血和水肿所致。腹泻可带粘液和血，易误诊为肠炎或痢疾。

部分患者可出现嗜睡、烦躁、谵妄或抽搐等神经精神症状，此类患者多数发展为重型。

3．毛细血管损害征　主要表现为充血、出血和渗出水肿。皮肤充血主要见于颜面、颈、胸等部潮红，重者呈酒醉貌。粘膜充血见于眼结膜、口腔的软腭和咽部。皮肤出血多见于腋下及胸背部，常呈搔抓样，条索点状瘀点，粘膜出血常见于软腭呈针尖样出血点，眼结膜呈片状出血。少数患者有鼻衄、咯血、黑便或血尿。如在病程第4～6日，腰、臀部或注射部位出现大片瘀斑，可能DIC所致，是重症表现。渗出水肿征主要表现在球结膜水肿，轻者眼球转动时球结膜有漪涟波，重者球结膜呈水泡样，甚至突出眼裂。部分患者出现眼睑和脸部浮肿，亦可出现腹水。一般渗出水肿征越重，病情越重。

4．肾损害　主要表现尿蛋白阳性，镜检可发现管型等。

（二）低血压休克期

一般发生于4～6病日，迟者可于8～9日左右出现。多数患者在发热末期或热退同时出现血压下降。少数在热退后发生休克，这是与细菌性感染不同之处。

低血压或休克持续时间，短者数小时，长者可达6日以上，一般为1～3日。其持续时间的长短与病情轻重、治疗措施是否及时和正确有关。多数患者开始出现血容量不足时，能通过神经体液调节，使皮肤、内脏血管收缩，而维持正常血压，此时由于儿茶酚胺分泌增加，可使心跳增快。当血容量继续下降，则出现低血压，甚至休克。此时出现脸色苍白，四肢厥冷，脉搏细弱或不能触及，尿量减少等。当大脑供血不足时，可出现烦躁、谵妄、神志恍惚。轻型患者可不发生低血压或休克。少数顽固性休克患者，由于长期组织血流灌注不良，而出现紫绀，并促使DIC、脑水肿、呼吸窘迫综合征和急性肾功衰发生。此时患者出现呼吸急促，昏迷、抽搐和广泛出血。

（三）少尿期

少尿期继低血压休克期而出现，部分患者临床上没有明显低血压休克期，由发热期直接进入少尿期。亦有少尿期与低血压休克期重叠者，此时应和肾前性少尿相鉴别。一般认为24小时尿量少于500ml为少尿，少于50ml为无尿。少数患者无明显少尿而存在氮质血症，称为无少尿型肾功能不全，这是因为肾小球受损而肾小管受损不严重，只影响肾小球对肌酐和尿素氮的排泄的缘故。

少尿期一般发生于第5～8病日，持续时间短者1日，长者10余日，一般为2～5日。尿中有膜状物排出者为重症。少尿期的临床表现为尿毒症、酸中毒和水、电解质紊乱。严重患者可出现高血容量综合征和肺水肿。

1．尿毒症　由于尿素氮和氨类刺激作用可出现厌食、恶心、呕吐，腹胀，腹泻和口腔溃疡等胃肠症状。常有顽固性呃逆，可出现头昏、头痛、烦躁、嗜睡、谵妄，甚至昏迷、抽搐等神经症状。多数患者此期由于血小板减少和功能障碍，肝素类物质增加或DIC等而使出血现象加重。表现在皮肤瘀斑增加、鼻衄、便血、呕吐、咯血、血尿和阴道出血。少数患者尚可出现颅内出血或其他内脏出血。

2．酸中毒　由于酸性代谢物质的蓄积而出现代谢性酸中毒，表现为呼吸增快或Kussmaul深大呼吸。

3．水和电解质紊乱　由于水钠贮留，使组织水肿加重，患者可出现颜面、四肢浮肿，甚至出现腹水。此期电解质紊乱主要是高血钾，稀释性低血钠和低血钙。少数患者亦可发生低血钾和高血镁。由于低血钾和高血钾均能引起心律紊乱，因此宜定期检测血清钾和心电图以资鉴别。低血钠主要表现为头昏、倦怠、严重者出现视力模糊和脑水肿症状。低血钙可引起手足搐搦。

4．高血容量综合征　表现为体表静脉充盈，收缩压增高，脉压差增大而使脉搏洪大。脸部胀满和心率增快。

本期病情轻重与少尿持续时间和氮质血症的高低相平行。若BUN每日上升21mmol/L以上，为高分解型肾功衰，预后较差。

（四）多尿期

此期为新生的肾小管吸收功能尚未完善，加以尿素氮等贮留物质引起高渗性利尿作用，使尿量明显增加。多数患者少尿期后进入此期，少数患者可由发热期或低血压期转入此期。多尿期一般出现在病程第9～14天，持续时间短者1天，长者可达数月之久。根据尿量和氮质血症情况可分以下三期。

移行期：每日尿量由500ml增至2000ml，此期虽尿量增加但BUN和Cr等反而升高，症状加重，不少患者因并发症而死于此期，宜特别注意观察病情。多尿早期：每日尿量超过2000ml，氮质血症未见改善，症状仍重。多尿后期：尿量每日超过3000ml，并逐日增加，氮质血症逐步下降，精神食欲逐日好转。此期每日尿量可达4000～8000ml，少数可达15000ml以上。

此期若水和电解质补充不足或继发感染，可发生继发性休克，亦可发生低血钠、低血钾等症状。

（五）恢复期

经多尿期后，尿量恢复为2000ml，精神、食欲基本恢复。一般尚需1～3月体力才能完全恢复。少数患者可遗留高血压、肾功能障碍、心肌劳损和垂体功能减退等症状。

临床分型：根据发热高低、中毒症状轻重和出血、休克、肾功损害严重程度的不同，临床上可分为五型。

1. 轻型　体温39℃以下，中毒症状轻，除出血点外无其他出血现象。肾损害轻，无休克和少尿。

2. 中型　体温39～40℃，中毒症状较重，有明显球结膜水肿，病程中收缩压低于12kPa（90mmHg）或脉压差小于3.46kPa（26mmHg）。有明显出血及少尿期，尿蛋白（卅）。

3. 重型　体温≥40℃，中毒症及渗出征严重，可出现中毒性精神症状，并出现休克，有皮肤瘀斑和腔道出血。少尿持续5天以内或无尿2天以内。

4. 危重型　在重型基础上并出现以下之一情况者：①难治性休克。②有重要脏器出血。③少尿超出5天或无尿2天以上，BUN超出42.84mmol/L（120mg/dl）。④出现心衰、肺水肿。⑤出现脑水肿、脑出血或脑疝等中枢神经合并症。⑥严重继发感染。

5. 非典型　发热38℃以下，皮肤粘膜可有散在出血点，尿蛋白（±），血、尿特异性抗原或抗体阳性者。

【实验室检查】

（一）血常规

1. 白细胞计数　病程1～2日多属正常，第3病日后逐渐升高，可达（15～30）$\times 10^9$/L，少数重症患者可达（50～100）$\times 10^9$/L。

2. 白细胞分类　发病早期中性粒细胞增多，核左移，有中毒颗粒。重症患者可见幼稚细胞呈类白血病反应。第4～5病日后，淋巴细胞增多，并出现较多的异型淋巴细胞。由于异型淋巴细胞在其他病毒性疾病时亦可出现，因此不能作为疾病诊断的主要依据。

3. 血红蛋白和红细胞　由于血浆外渗，导致血液浓缩，所以从发热后期开始至低血压休克期，血红蛋白和红细胞数升高，可达150g/L和5.0$\times 10^{12}$/L以上。

4. 血小板　从第2病日起开始减少，一般在（5.0～8.0）$\times 10^9$/L左右。并可见异型血小板。

（二）尿常规

1. 尿蛋白　病程第2天即可出现，第4～6病日尿蛋白常达（卅）～（卌）。突然出现大量尿蛋白，对诊断很有帮助。部分病例尿中出现膜状物，这是大量尿蛋白与红细胞和脱落上皮细胞相混合的凝聚物。

2. 显微镜检　可见红细胞、白细胞和管型。此外尿沉渣中可发现巨大的融合细胞，这是EHF病毒的包膜糖蛋白在酸性条件下引起泌尿系脱落细胞的融合。这些融合细胞中能检出EHF病毒抗原。

（三）血液生化检查

1. 血尿素氮（BUN）及肌肝（Cr）　多数患者在低血压休克期，少数患者在发热后期，BUN和Cr开始升高，移行期末达高峰，多尿后期开始下降。

2. 酸碱度　发热期血气分析以呼吸性碱中毒多见，这与发热及换气过度有关。休克期和少尿期以代谢性酸中毒为主。

3. 电解质　血钠、氯、钙在本病各期中多数降低，而磷、镁等则增高，血钾在发热期、休克期处于低水平，少尿期升高，多尿期又降低。但亦有少数患者少尿期仍出现低血钾。

4. 凝血功能　发热期开始血小板减少，其粘附、凝聚和释放功能降低。若出现DIC血小板常减少至50$\times 10^9$/L以下。DIC的高凝期出现凝血时间缩短。消耗性低凝血期则纤维蛋白原降低，凝血酶原时延长和凝血酶时间延长。进入纤溶亢进期则出现纤维蛋白降解物（FDP）升高。

（四）其他检查

1. 肝功能　血清丙氨酸转氨酶（ALT）约50%左右患者升高，少数患者血清胆红素升高。

2. 心电图　可出现窦性心动过缓，传导阻滞等心律紊乱和心肌受损表现。此外高血钾时出现T波高尖，低血钾时出现U波等。

3. 眼压和眼底　部分患者眼压增高，眼压明显增高者常预示为重症。脑水肿患者可见视乳头水

肿和静脉充血、扩张。

4. 胸部X线 约30%患者有肺水肿、瘀血表现，约20%患者出现胸腔积液和胸膜反应。

【特殊检查】

（一）病毒分离

发热期病人的血清、血细胞和尿液等标本接种Vero-E6细胞或A549细胞中，可分离出EHF病毒。

（二）抗原检查

早期病人的血清、周围血的中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞，以及尿和尿沉渣细胞，应用EHF病毒的多克隆或单克隆抗体，可检出EHF病毒抗原。常用免疫荧光或ELISA法。

（三）特异性抗体检测

包括血清中检测特异性IgM或IgG抗体。IgM抗体1:20为阳性，发病第2日即能检出。IgG1:40为阳性，1周后滴度上升4倍有诊断价值。目前认为核蛋白抗体的检测，有利于早期诊断，而G2抗体的检测，则有利于预后判断。

【合并症】

（一）腔道出血

呕血、便血最为常见，可引起继发性休克。腹腔出血、鼻衄和阴道出血等均较常见。

（二）中枢神经系统合并症

包括发病早期因EHF病毒侵犯中枢神经而引起脑炎和脑膜炎；休克期和少尿期因休克，凝血功能障碍，电解质紊乱和高血容量综合征等引起的脑水肿、高血压脑病和颅内出血等，可出现头痛、呕吐、神志意识障碍、抽搐、呼吸节律改变或偏瘫等。CT颅脑检查有助于以上诊断。

（三）肺水肿

这是很常见的合并症，临床上有两种情况。

1. 成人呼吸窘迫综合征（ARDS） 这是肺毛细血管损伤，通透性增高使肺间质大量渗液，此外肺内微小血管的血栓形成和肺泡表面活性物质生成减少均能促成ARDS。临床表现为呼吸急促，30～40次/min。早期没有明显紫绀和肺部啰音，中期可出现紫绀，肺部可闻及支气管呼吸音和干湿啰音。X线胸片，可见双侧斑点状或片状阴影，肺野外带阴影浓，而边缘薄，呈毛玻璃样。血气分析动脉分压（PaO_2）降低至8.0kPa（60mmHg）以下，并进行性降低。肺泡动脉分压（PA_2DO_2）明显增高，达4.0kPa（30mmHg）以上。常见于休克期和少尿期。新近美国报告发生在新墨西哥州等地的汉坦病毒感染，以ARDS为主要表现。常于发病2～6天内因呼吸窘迫导致急性呼吸衰竭而死亡。病死率高达67%。

2. 心衰肺水肿 可以由肺毛细血管受损，肺泡内大量渗液所致，亦可由高血容量或心肌受损所引起，主要表现为呼吸增快，咳泡沫样粉红色痰，紫绀和满肺啰音。

（四）继发感染

多见于少尿期和多尿早期，以肺部和泌尿系感染以及败血症多见。是免疫功能下降和导尿等操作所致，易引起继发性休克而使病情加重。

（五）自发性肾破裂

多发生于少尿期，由于严重肾髓质出血所致。常因恶心、呕吐或咳嗽等，使腹腔或胸腔压力突然升高，引起肾血管内压力升高而促进出血。突然坐起或翻身，使腰大肌急剧收缩，肾脏受挤压亦易引起肾破裂。临床表现为患者突感腰部或腹部剧痛，局部明显肿胀，腹部能触及包块，腰肌紧张，活动受限。严重出血者血压下降，冷汗淋漓。若血液渗入腹腔，可出现腹膜刺激征，腹穿有鲜血。B超检查能发现肾周围及腹腔包块中有液平段。如能及时手术能降低病死率。

（六）心脏损害和心衰

EHF病毒能侵犯心肌，而引起心肌损害，临床上常见为心动过缓和心律失常。由于高血容量综合征、肺水肿等使心肌负担过重，因而可出现心衰。

（七）肝损害

约40%～60%患者ALT升高，少数患者出现黄疸或明显肝功能损害，肝损害以Ⅱ型病毒感染多见。是病毒损害肝脏所致。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

主要依靠临床特征性症状和体征，结合实验室检查，参考流行病学史进行诊断。

1. 流行病学资料 包括发病季节，病前两月内进入疫区并有与鼠类及其他宿主动物接触史。

2. 临床表现 包括早期三种主要表现和病程的五期经过。前者为发热中毒症、充血、出血、外渗征和肾损害。典型病例有发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期的五期经过。不典型者可以越期或前三期之间重叠。

3. 实验室检查 包括血液浓缩、血色素和红细胞增高。白细胞计数增高和血小板减少。尿蛋白大量出现和尿中带膜状物有助于诊断。血清、血细胞和尿中检出EHF病毒抗原和血清中检出特异性

IgM抗体，可以确诊。特异性IgG抗体需双份血清效价升高4倍以上者有诊断意义。新近开展的聚合酶链反应（PCR）检测EHF病毒的RNA，有助于早期和非典型患者的诊断。

（二）鉴别诊断

发热期应与上呼吸道感染、败血症、急性胃肠炎和菌痢等鉴别。休克期应与其他感染性休克鉴别。少尿期则与急性肾炎及其他原因引起的急性肾功衰相鉴别。出血明显者需与消化性溃疡出血，血小板减少性紫癜和其他原因所致DIC鉴别。以ARDS为主要表现者应注意与其他病因引起者区别。腹痛为主要体征者应与外科急腹症鉴别。

【预后】

本病病死率与病型轻重、治疗迟早及措施是否正确有关。近年来通过早期诊断和治疗措施的改进，目前病死率由10%下降为3%～5%以下。在我国一般认为Ⅰ型病毒感染病死率高于Ⅱ型病毒感染。

【治疗】

本病治疗以综合疗法为主，早期应用抗病毒治疗，中晚期则针对病理生理进行对症治疗。“三早一就地”仍然是本病治疗原则。即早期发现，早期休息，早期治疗和就近治疗。治疗中要注意防治休克，肾功衰和出血。

（一）发热期

治疗原则：抗病毒，减轻外渗，改善中毒症状和预防DIC。

1.抗病毒　发病4日以内患者，可应用利巴韦林（ribavirin）1g/d加入10%葡萄糖液中静滴，持续3～5日进行抗病毒治疗。根据我们和西安医科大学的经验，利巴韦林治疗组在退热、尿蛋白消失、血小板上升和越期等方面明显优于对照组。此外我们还进行粒细胞内EFH病毒抗原检测，发现利巴韦林应用3天后，粒细胞中EHF病毒抗原明显低于对照组。说明利巴韦林早期治疗能抑制病毒、减轻病情和缩短病程。

2.减轻外渗　应早期卧床休息，为降低血管通渗性可给予路丁、维生素C等。每日输注平衡盐液1000ml左右。高热、大汗或呕吐、腹泻者可适当增加。发热后期给予20%甘露醇125～250ml，以提高血浆渗透压，减轻外渗和组织水肿。

3.改善中毒症状　高热以物理降温为主。忌用强烈发汗退热药，以防大汗而进一步丧失血容量。中毒症重者可给予地塞米松5～10mg静滴。呕吐频繁者给予灭吐灵10mg肌注。

4.预防DIC　给予低分子右旋糖酐500ml或丹参注射液40～60g/d静滴，以降低血液粘滞性。高热、中毒症状和渗出征严重者，应定期检测凝血时间。试管法3分钟以内或激活的部分凝血活酶时间（APTT）34秒以内高凝状态。可给予小剂量肝素抗凝，一般用量0.5～1mg/kg体重，6～12小时一次缓慢静注。再次用药前宜作凝血时测定，若试管法凝血时大于25分钟，应暂停一次。疗程1～3日。

（二）低血压休克期

治疗原则：积极补容，注意纠酸。

1.补充血容量　宜早期、快速和适量。即出现低血压倾向时就应早期补充血容量。出现休克时要快速补容，争取4小时内血压稳定。此外补充血容量要适量，避免补液过多引起肺水肿、心衰。液体应晶胶结合，以平衡盐为主，切忌单纯输入葡萄糖液。因为输入的葡萄糖在体内氧化后即为低渗水溶液，很快透过受损的血管渗入周围组织，不能达到补容目的。平衡盐液所含电解质，酸碱度和渗透压与人体细胞外液相似，有利于体内电解质和酸碱平衡。常用的复方醋酸钠液，每升含氯化钠5.85g，氯化钙0.33g，醋酸钠6.12g，氯化钾0.3g。即含钠145mmol/L，钾 4mmol/L，氯 108.5mmol/L，钙2.25mmol/L。

根据我们的经验，对休克较重患者，应用双渗平衡盐液（即每升各种电解质含量加一倍），能达到快速补容目的。这是由于输入高渗液体后，使外渗于组织的体液回流血管内，从而达到快速扩容。

胶体溶液常用低分子右旋糖酐、甘露醇、血浆和白蛋白。10%低分子右旋糖酐渗透压为血浆1.5倍，除扩容作用外尚有防止红细胞和血小板在血管壁凝聚，达到改善微循环作用。每日输入量不宜超过1000ml，否则易引起出血。20%甘露醇为高渗溶液，能起明显扩容作用。对于严重或顽固性休克，由于血浆大量外渗，宜补充血浆或白蛋白。由于本期存在血液浓缩，因而不宜应用全血。

补容方法：出现低血压时可输注等渗平衡盐液。若出现明显休克时，宜快速滴注或推注双渗平衡盐液或20%甘露醇，血压上升后应用低分子右旋糖酐或等渗平衡盐溶液维持。严重休克者适量补充血制品，补容期间应密切观察血压变化、血压正常后输液仍需维持24小时以上。

2.纠正酸中毒　休克引起组织脏器血液灌注不足，氧化过程障碍，乳酸形成增多，导致代谢性酸中毒，若不进行纠酸，易诱发DIC，且能降低心

肌收缩力和血管对血管活性物质的反应性，不利于休克的纠正。纠酸主要用5%碳酸氢钠溶液，可根据二氧化碳结合力结果分次补充，或每次60～80ml，根据病情每日给予1～4次。由于5%碳酸氢钠溶液渗透压为血浆的4倍，不但能纠酸尚有扩容作用。

3．血管活性药和肾上腺皮质激素的应用　经补液、纠酸后血红蛋白已恢复正常，但血压仍不稳定者，可应用血管活性药物如多巴胺100～200mg/L静滴，具有扩张内脏血管和增强心肌收缩作用。山莨菪碱（654-2）具有扩张微血管解除血管痉挛作用，可应用0.3～0.5mg/kg静脉注射。肾上腺皮质激素具有保持血管完整性，减少外渗，减低外周血管阻力，改善微循环作用，此外能稳定细胞膜及溶酶体膜，减轻休克对脏器实质细胞损害作用，常用地塞米松10～20mg，静脉滴注。

（三）少尿期

治疗原则为“稳、促、导、透”。即稳定机体内环境，促进利尿，导泻和透析治疗。

1．稳定机体内环境

（1）维持水和电解质平衡：由于部分患者少尿期与休克期重叠，因此少尿早期需与休克所致的肾前性少尿相鉴别。若尿比重＞1.20，尿钠＜40mmol/L，尿尿素氮与血尿素氮之比＞10∶1，应考虑肾前性少尿。可输注电解质溶液500～1000ml，并观察尿量是否增加。亦可用20%甘露醇100～125ml，推注，观察3小时若尿量不超出100ml，则为肾实质损害所致少尿，宜严格控制输入量。每日补液量为前一日尿量和呕吐量再加500～700ml。少尿期电解质紊乱主要是高血钾，因此不宜补充钾盐，但少数患者可出现低血钾，故应根据血钾和心电图的结果，适量补充。

（2）减少蛋白分解，控制氮质血症：给予高碳水化合物、高维生素和低蛋白饮食。不能进食者每日静脉滴注葡萄糖200～300g，可加入适量胰岛素。由于需控制输液量，因此葡萄糖需用20%～25%高渗溶液。

（3）维持酸碱平衡：本期常伴代谢性酸中毒，因此需根据CO_2CP结果，应用5%碳酸氢钠溶液纠正酸中毒。不能作CO_2CP检测时，可给予5%碳酸氢钠50～80ml静滴，纠酸后仍有呼吸深大和增快的Kussmau大呼吸，则需继续纠酸。

2．促进利尿　本病少尿的原因之一是肾间质水肿压迫肾小管，因此少尿初期可应用20%甘露醇125ml静注，以减轻肾间质水肿。用后若利尿效果明显者可重复应用一次。但不宜长期大量应用。常用利尿药物为速尿，可以小量开始，逐步加大剂量至100～300mg/次，直接静注，效果不明显时尚可适当加大剂量，4～6小时重复一次。亦可应用血管扩张剂如酚妥拉明10mg或654-2，10～20mg静滴，每日2～3次。少尿早期亦可应用心得安口服。

3．导泻和放血疗法　为预防高血容量综合征和高血钾，可以进行导泻，以通过肠道排出体内多余的水分和钾离子，但必须是无消化道出血者。常用甘露醇25g，每日2～3次口服。亦可用50%硫酸镁40ml或大黄10～30g煎水，每日2～3次口服。放血疗法目前已少用，对少尿伴高血容量综合征所致肺水肿、心衰患者，可以放血300～400ml。

4、透析疗法　目前常用腹透析和血液透析。前者由于透析管的改进，目前应用带环的硅胶透析管，可以防止因透析管固定不牢而引起腹膜感染，简而易行，适用于基层单位。后者需人工肾的专门设备。

（1）透析疗法的适应证：少尿持续4天以上或无尿24小时以上，并存在以下情况之一者：①BUN＞28.56mmol/L（80mg%）。②高分解状态，每日BUN升高＞7.14mmol/L（20mg%）。③血钾＞6mmol/L，EKG有高耸T波的高钾表现。④高血容量综合征或伴肺水肿者。⑤极度烦躁不安或伴脑水肿者。

（2）透析终止时间：尿量达2000ml以上，BUN下降，高血容量综合征或脑水肿好转后可以停止透析。

（四）多尿期

治疗原则：移行期和多尿早期的治疗同少尿期。多尿后期主要是维持水和电解质平衡，防治继发感染。

1．维持水与电解质平衡　给予半流质和含钾食物。水分补充以口服为主，不能进食可以静脉注射。

2．防治继发感染　由于免疫功能下降，本期易发生呼吸道和泌尿系感染，因此需注意口腔卫生，必要时作室内空气消毒。发生感染后应及时诊断和治疗，忌用对肾脏有毒性作用的抗生素。

（五）恢复期

治疗原则为补充营养，逐步恢复工作。出院后应休息1～2月。定期复查肾功能、血压和垂体功能。如有异常应及时治疗。

（六）合并症治疗

1．消化道出血 应注意病因治疗，如为DIC消耗性低凝血期，宜补充凝血因子和血小板，可给予新鲜血浆和血小板悬液。如为DIC纤溶亢进期，可应用六氨基已酸1g或对羧基苄氨400～600mg静滴，每天2～3次。若是肝素类物质增高所致出血，则用鱼精蛋白50～100mg/次，加入5%葡萄糖液中缓慢注射1～2次/d，亦可用甲苯胺蓝每日3～5mg/kg，口服或静脉注射。

2．中枢神经系统并发症 出现抽搐时应用安定10～20mg/次静脉注射或异戊巴比妥钠0.2～0.4g，生理盐水稀释为20ml后静脉注射。脑水肿或颅内出血所致颅内高压，应用甘露醇1～2g/kg静脉推注，每4～6小时1次。少尿期不宜应用甘露醇可用10%甘油盐水0.5～1.0g/kg，静脉缓注。降颅内作用可维持3～4小时。切忌太大剂量或输入速度过快，以免发生溶血或肾损害。必要时作透析治疗，应用高渗透析液脱水。

3．ARDS 肾皮质激素能减轻血管渗透性，减少肺部渗出，促进肺泡表面物质合成和分泌，抑制组织胺、5-羟色胺和慢反应物质的合成和释放，缓解支气管平滑肌痉挛，一般应用强的松100～250mg/d口服或地塞米松20～30mg每8小时1次静注。此外应限制入水量和进行高频通气或应用呼吸机进行人工终末正压呼吸(PEEP)。呼吸机要与氧疗密切配合，以减轻心脏负担。呼吸机的应用仅为缓解呼吸衰竭，延长生命，为ARDS治疗赢得时间。

4．自发性肾破裂 进行手术缝合。

【预防】

（一）疫情监测

由于新疫区不断扩大，因此应做好鼠密度、鼠带病毒率，易感人群监测工作。

（二）防鼠灭鼠

应用药物、机械等方法灭鼠。一般认为灭鼠后Ⅱ型病毒的发病率能较好地控制和下降。

（三）作好食品卫生和个人卫生

防止鼠类排泄物污染食品，不用手接触鼠类及其排泄物。动物实验时要防止被大、小白鼠咬伤。

（四）疫苗注射

目前我国研制的地鼠肾细胞灭活疫苗、沙鼠肾细胞灭活疫苗和只含EHF病毒核蛋白、糖蛋白G1、G2的纯化灭活疫苗。均已在临床试用。经0、7、28天或0、1、2月，三次各注射疫苗1ml后，80～100%能产生中和抗体。扩大试验正在进行。

（罗端德）

参考文献

1. 陈化新，等．病毒性出血热地理流行病学研究．中国媒介生物学及控制杂志，1992，3:16
2. 宋干．肾综合征出血热病原学研究进展．中国媒介生物学及控制杂志，1994，5(特1):1
3. Gligic A, et al. Belgrade Virus: A new hantavirus causing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in yugoslavia. J Infect Dis, 1992, 166:113
4. Grankvist O, et al. Detection of nephropathia epidemica virus RNA in patient samples using a neated primer-based polymerase chain reaction. J Infect Dis, 1992, 165:934
5. CDC. Update: Hantavirus Disease-United states, 1993. MMWR, 1993, 4:612

二、克里米亚-新疆出血热

克里米亚-新疆出血热（Crimean-Xinjian hemorrhagic fever）是由克里米亚-新疆出血热病毒引起的一种急性传染病。临床表现为突起头痛、肌痛、发热、出血倾向、肾损害等，死亡率可高达30%。

【病因学】

克里米亚-新疆出血热病毒属布尼亚病毒科(Bunya-Viridae)内罗毕病毒属（Nairovirus），至少有6个组19种血清型。该病毒呈圆形或长圆形，直径90～120nm，有双层脂膜，表面有10nm长的突起，为RNA病毒。它具有3个基因片段，核衣壳为分子量（48～60）$\times 10^3$的多肽，核粒为分子量（80～90）$\times 10^3$的糖蛋白。Mg^{2+}存在环境中不稳定，去污剂及某些蛋白溶解酶可使其感染性降低。56℃5～10分钟或紫外线照射3分钟可使感染性丧失。2%来苏尔或75%乙醇能很快将其灭活。对乙醚、氯仿、去氧胆酸钠等均敏感。病毒在细胞浆平面内膜、高尔基体及球囊通过芽生成熟。脊椎动物和无脊椎动物，尤其蜱为其自然寄生宿主。它可使哺乳鼠及许多脊椎动物致病，能在哺乳动物细胞如BHK、CER、Vero、LLCMK2细胞中复制增殖。可作为分离病毒的细胞系。

【流行病学】

本病最早在俄罗斯的克里米亚被发现，故称克里米亚出血热。1945年证实本病由病毒引起。此后发现在我国新疆及刚果、保加利亚、南斯拉夫、伊朗、孔伊尔、法国、西班牙、巴基斯坦、印度、埃及等许多亚洲、非洲及欧洲国家均有本病流行。并发现流行于这些国家或地区的出血热病毒同属一个病毒属，故又有克里米亚-刚果出血热之称(Crimean-Congo hemorrhagic fever)。本病宿主动物

和传染源可分为两大类：一类为家畜，包括绵羊、山羊、牛、马、骆驼等。另一类为野生动物，包括野鼠、野兔和鸟类。各种蜱类，如璃眼蜱、扇头蜱、钝眼蜱、牛蜱等均可成为传播媒介。本病主要通过蜱的叮咬而传播，接触急性期病人的血液或带病毒牲畜的血液或内脏等可通过破损皮肤造成传播。医护人员接触病人的血液、分泌物、排泄物以及针头误刺等也可引起感染。剪羊毛或骆驼毛时，将带病毒的蜱剪碎污染伤口亦能引起感染。发病季节：我国新疆为3～6月，俄罗斯为6～8月，与蜱活动季节基本一致。人类对本病毒普遍易感。

【发病机制】

目前认为病毒的直接损害作用是主要的。病毒进入机体后，经复制增殖产生病毒血症，继而全身播散，累及各系统，损伤全身毛细血管，使血管渗透性和脆性增高，引起血浆外渗和出血。在脏器局部能引起实质细胞的变性坏死，并导致功能障碍。病情严重的病例肾脏亦明显受累，导致肾功能衰竭。

【病理改变】

该病毒有嗜肝细胞性，某些死亡病例，几乎所有肝实质细胞都出现变性；另一些病例则肝细胞坏死相对局限。主要病理变化是肝小叶中心坏死及中带坏死，亦可见灶状或点状坏死。肺泡壁毛细血管扩张和充血，肺泡内有蛋白渗出液，肺毛细血管可有纤维蛋白血栓。肾脏体积增大，肾小球血管壁及包曼囊基底增厚、可见浊肿和管内少量红细胞。肾髓质内间质水肿，挤压周围肾小管，使管腔变狭甚至闭塞。肾小管上皮有节段性变性坏死。此外心肌、脑、肾上腺、胰腺等均有不同程度的变性、坏死。坏死区炎性细胞浸润不明显。

【临床表现】

本病潜伏期2～10天，病程可分为发热期、极期和恢复期。主要表现：①发热中毒征：绝大多数患者突起畏冷、发热，体温一般38～41℃之间，常呈稽留热。发热持续7～12日左右。约10%病人出现双峰热。常伴有全身中毒症，如表情淡漠，极度乏力，恶心、呕吐、食欲不振，剧烈头痛，四肢肌肉疼痛、腰背痛、上腹疼痛和肾区叩击痛。②充血出血征：颜面、颈和胸部皮肤潮红，眼结膜和咽部充血。出血征早期主要表现为鼻衄、齿龈和口腔粘膜出血、腋下、前胸、软腭和两颊出血点。随着病情发展可出现血尿、呕血、便血、子宫出血、注射部位血肿或全身皮肤出血性紫斑。③低血压休克征：低血压最早出现于发病第2天，平均第5天。多数为低血压，重症患者出现休克。④中枢神经系统征：重症患者可以出现嗜睡或昏迷。此类患者预后多不良。部分患者可发生心衰、肾衰、肝功衰或肺水肿、脑水肿。

根据临床病情可分为暴发型、重型和轻型。暴发型：起病急骤、病情危重，于病程第3～5天病情迅速发展至出血期，血压下降，循环衰竭。一般在病程7～9天左右死亡。轻型：中毒症状和出血较轻，病程2周左右恢复。重型患者死亡原因主要是出血和休克。

【诊断】

主要依靠流行病学史和临床表现。多数病人都有明确的或潜在的病毒接触史，或被蜱叮咬，或对死亡动物进行尸体处理时未加防护而感染。医护人员感染，主要为接触病人血液或血性分泌物污染的器具引起。

发热至少5天以上，长者达20天，一般9天左右，多数在病程第4天出现1～2天无热间歇期，随即再次发热。病人进入出血期，出现鼻衄、皮下出血点及瘀斑。而后随体温下降出血停止，进入恢复期，完全康复需要2～4个月。

临床表现典型的呈发热期、极期和恢复期过程。

【实验室检查】

（一）血常规

病程第1、2天，病人血红蛋白正常，白细胞正常或轻度增加，以中性粒细胞占优势，可出现幼稚细胞，血小板正常。随之，白细胞减少，中性粒细胞与淋巴细胞比例发生逆转。出血期，血小板急骤下降，可低于$20\times10^9/L$，血红蛋白及红细胞计数也迅速降低。肝、肾功能试验异常。血清尿素氮和肌酐升高。

（二）尿常规

尿蛋白早期即可出现，常在(+)～(+++)之间。个别可见管型。BUN、Cr升高。

（三）酶学检查

血清丙氨酸转氨酶和天门冬氨酸转氨酶升高，部分患者血清胆红素升高。

特异性诊断试验

包括分离病毒及检测抗原抗体。将病人血液或死亡病人组织接种新生小鼠的脑组织，1周后可分离出病毒。亦可用特异性抗血清通过免疫荧光法检测小鼠脑组织印片中病毒抗原。本病毒在大多数细胞培养基中复制缓慢，甚至不生长，但能在原代狒狒肾细胞培养中产生小的空斑。此外，病毒还可在

CEF细胞（地鼠肾细胞）培养中证实，即病毒接种2～5天后，用免疫荧光试验检出病毒抗原的存在，起病后4天内，阳性率几乎可达100%。病情严重的病人血内带毒状态时间更长，病死者在整个病程中均可检测出病毒。

用ELISA双抗夹心法或反相血凝法检测血清中的循环抗原，亦可用ELISA抗体捕捉法检测特异性IgM作早期诊断。对可疑结果或新疫区病人尚需进一步应用补体结合试验或中和试验来确诊。

【治疗】

目前仍无特效疗法，给予有力的支持疗法及综合治疗十分重要，主要治疗措施如下。

（一）卧床休息，就地治疗

给予富于营养，易于消化的饮食。不能进食者给予葡萄糖及平衡盐液静滴。

（二）对症处理

中毒症状重者可给予地塞米松5～10mg，静脉滴注。高热者忌退热药，以免发生大汗虚脱、休克，应以物理降温为主。注意保持水及电解质平衡。

（三）抗病毒治疗

早期可应用病毒唑1g/d，静脉滴注3～5日或应用高价免疫羊血清肌肉注射，注射前需作过敏试验（即0.1ml治疗血清加0.9ml生理盐水，前臂掌侧皮下注射0.05ml，观察30分钟无反应者为阴性）。常用剂量3200～6400补体结合单位（5～10ml）。必要时12～24小时后再注射一次。鉴于皮试阴性者少数亦可发生过敏性休克，因此可先小量皮下注射，观察30分钟无反应后再全量注射。目前国外已应用人的特异性免疫球蛋白注射获得明显疗效，亦有认为与病毒唑联合应用疗效更佳。

（四）补容和扩容治疗

发生低血压休克时，立即给予补容和扩容治疗，可应用平衡盐液、低分子右旋糖酐、20%甘露醇和5%碳酸氢钠溶液。

（五）出血的治疗

可输新鲜血、血浆或血小板等，以补充失血、血小板及凝血因子。根据出血的部位，酌情选用止血药物。可参考流行性出血热的有关内容。

【预防】

注意保护野营帐蓬，须将宿营周围的灌木清除掉，然后喷洒杀虫剂及烧毁，以便消灭蜱。

对家畜定期进行体外灭蜱，定期灭鼠。做好个人防护，进入荒漠牧场或林区作业人员要做好个人防护，防蜱叮咬。接触病畜和病人血液、排泄物时应带手套，不饮生奶。进行疫苗接种，国产灭活的乳鼠脑精制疫苗，注射三针后，抗体阳转率可达70%以上。

（贺永文）

参考文献

1. 陈化新，等. 病毒性出血热地理流行病学研究. 中国媒介生物学及控制杂志，1992，3(7):16
2. 宋干. 肾综合征出血热病原学研究进展. 中国媒介生物学及控制杂志，1994，5(特1):1
3. Marriott AC, Polyzoni T, Antoniadis A, et al. Detection of human antibodies to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus using expressed viral nucleocapsid protein. J Gen Virol, 1994, 75(Pt9):2157
4. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. Antiviral Res, 1993, 22(4):309
5. Shope RE. Viral hemorrhagic fevers. In: Cecil Textbook of Medicine. 19th Edition. Philadelphia: Saunders, 1992, 1883

第十一节 淋巴细胞脉络丛脑膜炎

淋巴细胞脉络丛脑膜炎（lymphocytic choriomeningitis）是由淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒引起的急性传染病。临床表现不一。典型表现呈淋巴细胞性脑膜炎的综合征，严重者可出现脑膜脑炎。本病一般为自限性，预后良好。

【病原学】

淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒属于RNA病毒。1933年分离出这种病毒。1年之后，在两例病毒性脑膜炎病人的脑脊液中，又确认这种病毒，对人类的病因学作用就得到确定。在病毒分类学上属于沙拉病毒属（arenavirus）。

淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒的大小为40～60nm。本病毒十分不稳定，在乙醚、pH7以下均易被破坏。56℃、1小时可被杀灭。在室温下，病毒在脑组织混悬液中也不稳定，但在50%甘油、-70℃可长期保存。本病毒在鸡胚或鼠胚纤维母细胞组织培养中能够生长。实验室感染除鼠外，也可用豚鼠、狗与猴子。

人类感染本病毒之后，不论是否出现临床症状，都能诱生血循环抗体。免疫荧光技术是一种迅速、灵敏的检测诊断方法。临床症状出现后1～6天就可检出，随后在数月至数年内逐渐下降。

【流行病学】

本病呈世界性分布。一般为散发，以秋冬季为主。15～40岁的人群发病率高。

鼠类（尤其是家鼠）是本病的主要传染源。从病鼠的血液、鼻咽分泌物、尿、粪及精液，均曾分离到病毒。家庭中的尘土可被病毒污染，在卫生清扫时，人们可因吸入这些尘土而被感染。病毒也可以经皮肤或眼结合膜感染。食物有可能被污染而传播本病，但尚未有确切证据。大白鼠、田鼠、狗、猴子等均可有自然感染，同样也有可能通过上述途径传播给人类。实验室工作人员可因接触感染本病的实验动物而得病。从蚊、蚤、虱、螨等都曾分离到本病毒，但没有证据表明可因叮咬人类而传播本病。尚未证明本病能在人与人之间传播。感染后可有持久的免疫力。

【病理解剖】

本病的致死病例很罕见，主要的发现是脑肿胀、蛛蛛膜增厚与淋巴细胞、单核细胞浸润，毛细血管出血、坏死，血管周围炎症浸润，局灶性炎症性淋巴小结等。但亦曾有过非典型的死亡病例，中枢神经系统没有发现病理改变，病变只见于肺、肝、肾与肾上腺等脏器。

【临床表现】

本病的临床表现多样化。感染了本病毒后，表现可以从无症状感染、流感样全身性疾患、脑膜炎以至于严重的脑膜脑炎。但各型之间没有截然的分界线。不同的临床表现是否与不同的病毒株有关，目前尚未能肯定。

潜伏期一般为5～10天。流感样全身症状是最常见的临床表现。起病急，发热可高达39.5℃，伴有背痛、头痛、全身肌肉酸痛。有些病人出现咽痛、咳嗽与其他上呼吸道感染的症状。少数还可有皮疹、淋巴结肿大与压痛等表现。经过几天间歇后，可有第二次，甚至偶尔有第三次类似的发作，持续时间稍短。多数病人逐渐恢复，有些则发展到脑膜炎。

脑膜炎病人起病时可先有流感样全身性症状，也可以一开始就以头痛、颈硬、呕吐、腰背肌肉痛等脑膜刺激征为主要特征，但病情不如化脓性脑膜炎凶猛严重。脑脊液检查所见符合一般的淋巴细胞性脑膜炎的特征。临床病程一般持续1～2周左右，随后逐步恢复。脑脊液的改变较症状恢复稍迟。

偶尔病变波及脑脊髓实质，出现脑膜脑炎的表现。病者可有个性改变、谵妄、嗜睡、甚至昏迷，亦可有脑神经与外周神经的感觉丧失与运动障碍、腱反射的改变等。个别严重者可致死。

【实验室检查】

外周血的白细胞与血小板可减少，分类计数通常是正常的，偶尔可见异形淋巴细胞。血沉正常。

脑脊液检查外观正常，压力正常或稍有上升。细胞数一般在0.5×10^9/L左右，以淋巴细胞为主（占80%～95%）。蛋白质常达1g/L左右。糖可为正常或稍低，甚至可达0.3g/L以下。氯化物正常。

【诊断与鉴别诊断】

只具有流感样全身症状的病人，尽管脑脊液可出现异常，由于临床上缺乏脑膜炎表现，没有指征做腰穿，诊断只能依靠流行病学资料的提示，以及病毒血清学诊断证据。

有脑膜炎表现的病人，脑脊液检查有一定帮助。脑脊液中的细胞数增加（即使在病程早期，仍以淋巴细胞占绝大多数），糖含量稍低，对诊断本病有一定提示。但是，脑脊液改变也是非特异性的，难以与其他原因的淋巴细胞性脑膜炎鉴别。

病人确诊需要有病毒分离或血清抗体检测的证据。急性发热期可从病人血液或脑脊液中分离到淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒。急性期与恢复期双份血清检测病毒抗体，有助于鉴定急性感染。在仅有单份血清标本的情况下，高效价的补体结合抗体可能是近期感染的指征。由于中和抗体可在血清中持续存在多年，仅有中和抗体阳性，不足以确定本病的诊断。

鉴别诊断主要考虑其他原因所致的淋巴细胞性（无菌性、病毒性）脑膜炎。有时亦应与结核性脑膜炎鉴别。

【并发症】

曾有报告妊娠早期感染本病，与自发性流产有关。晚期妊娠时感染，可能亦有严重的后果。一位母亲在分娩前8天感染本病，孩子出生后12天死亡，在其脑脊液分离到淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒。

【预后】

本病是自限性的疾病，预后良好。绝大部分病人能完全恢复。脑膜脑炎的病人恢复较慢，可迁延数周、数月之久，一般没有明显的后遗症。个别严重病人，可有持续性头痛、眩晕、疲乏、记忆力障碍等后遗症症状。偶尔亦有死亡者。

【治疗】

本病尚无特异性治疗方法。治疗以对症为主，病人应卧床休息。严重头痛、颅内压较高者可应用甘露醇等脱水剂处理。

【预防】

因为没有发现人与人之间的传播，病人没有必要隔离处理。与本病毒有关的实验室及动物室应注意防范，以免引起实验室爆发流行。

（姚集鲁）

参考文献

1. Biggar RJ. Lymphocytic Choriomeningitis. In: Communicable and Infectious diseases. 9th ed, St. Louis: Mosby, 1981, 393
2. Christie AB. Infectious Diseases, Epidemiology and clinical Practice. 3rd ed, Churchill Livingstone, 1980, 568
3. Peters CJ, Johmson KM. Lymphocytic Choriomeningitis Virus, Lassa Virus, and other Arenavivrses. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 4ed, Churchill Livingstone, 1994, 1572～1577

第十二节 人免疫缺陷病毒感染（艾滋病）

艾滋病（AIDS）又名获得性免疫缺陷综合征（acquired immunodeficiency syndrome），是由人免疫缺陷病毒1型（HIV-1）和2型（HIV-2）所引起，通过性接触和体液传播，以机会性感染及机会性肿瘤为特征的慢性传染病。

【简史】

1981年中，在美国纽约、洛杉矶和三藩市相继发现一批肺孢子虫性肺炎病例发生于原来健康的男同性恋人群当中，以后又发现于血友病、受血者和静脉药瘾者等人群中，因而怀疑其免疫缺陷状态是由于一种传染因子所引起。1983年从这种获得性免疫缺陷病患者和其相关病例如慢性淋巴结肿大患者中分离出一种致细胞病变的逆转录病毒，正式命名为人免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）。

自1981年艾滋病被发现以来，本病发病数正在迅速上升。以美国为例，1981～1987年共报告了5万例，1987～1991年则报告了10万例。至1993年6月30日止，报告到世界卫生组织的临床病例达713 894例。1993年中世界卫生组织估计，全球艾滋病患者达250万人，其中80%发生在发展中国家。全球HIV感染者约有2500万，包括100万儿童，70%发生在非洲。预计2000年全球HIV感染者可达3000～4000万人，临床病例1000万。

【病原学】

HIV属于逆转录病毒（retrovirus）科，慢病毒（lentivirus）亚科。其邻近的亚科有肿瘤病毒（oncovirus）亚科，包括能引起T细胞白血病的人T-细胞嗜淋巴病毒Ⅰ型（HTLV-Ⅰ）和Ⅱ型（HTLV-Ⅱ）以及非致病的泡沫病毒（spumavirus）亚科。引起艾滋病的病原体为人免疫缺陷病毒1型（HIV-1，简称HIV）和2型（HIV-2），分别发现于1983年和1985年。世界各地的艾滋病主要由HIV-1所引起。HIV-2在西非洲呈地方性发病，病情较轻、母婴传播少见，其基因组和HIV-1仅有40%～50%同源性，而和猴免疫缺陷病毒（SIV）有高度（75%）同源性。

HIV为球形20立面体结构，直径约100nm，来自宿主的包膜由2层脂肪组成。外膜有72个钉状突起，内含两个主要外膜蛋白，即gp120和gp41，后者又称透膜蛋白（transmembrane protein）。核衣壳由外基质蛋白p17组成。由核心蛋白p24和p6所包裹的致密核心，内含与核心蛋白p7结合的双股正链RNA、逆转录酶、由逆转录酶合成的互补DNA、整合酶、p1和p2蛋白，以及病毒蛋白r（vpr）（图10-2-10）。

HIV基因组长约9.7kb，共有9个基因和两个长末端重复（LTR）。其中有3个结构基因：Gag基因，编码核心和基质蛋白；Pol基因，编码逆转录酶、整合酶和蛋白酶；env基因，编码透膜蛋白和包膜蛋白。3个调节基因：Tat（transactivator，反式激活）基因；Rev（regulator of virion proteins病毒蛋白调节子）基因；Vif（virion infectivity factor，病毒感染性因子）基因。以及3个功能未明的基因：Nef（negative regulatory factor，负调节因子）基因；Vpr（virion protein r，病毒蛋白r）基因；Vpu（virion protein u，病毒蛋白u）基因。HIV-2缺乏vpu基因，而具有Vpx基因（图10-2-11）。

基因变异是HIV的重要特征，对疫苗和药物研制有重要影响。它表现在细胞亲和性、复制效率、免疫逃避及临床表现等方面的改变。基因异质性可发生于同一个患者或不同患者之中，通常在后者异质性较大，因而基因相关分析可用于追踪病毒传播。基因变异集中发生于env基因，尤其在gp120编码区。当中和抗体出现或暴露于抗病毒药物时，迅速出现变异株。

HIV生活史开始于病毒包膜上的gp120与靶细胞（主要为淋巴细胞和单核巨噬细胞）表面的CD_4抗原相结合。在试管内这种结合可被抗CD_4抗体

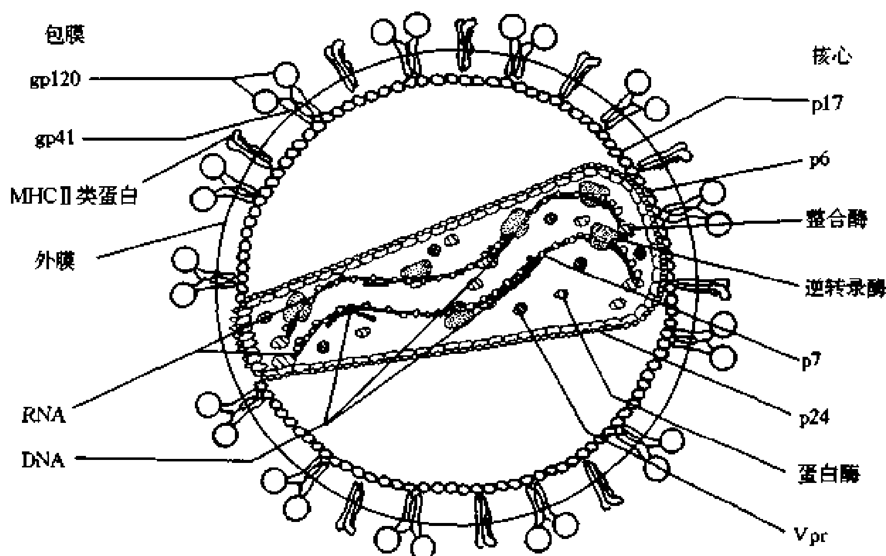


图 10-2-10 HIV-1 结构图

病毒包膜由宿主细胞膜与 gp41 及 gp120 共同形成，内含多种宿主蛋白尤其是 MHCⅡ类蛋白。包膜与核心之间的基质主要由 p17 蛋白形成。核心含病毒 RNA、p7 蛋白、逆转录酶、整合酶和由逆转录酶形成的互补 DNA。主要核心蛋白为 p24 与 p6

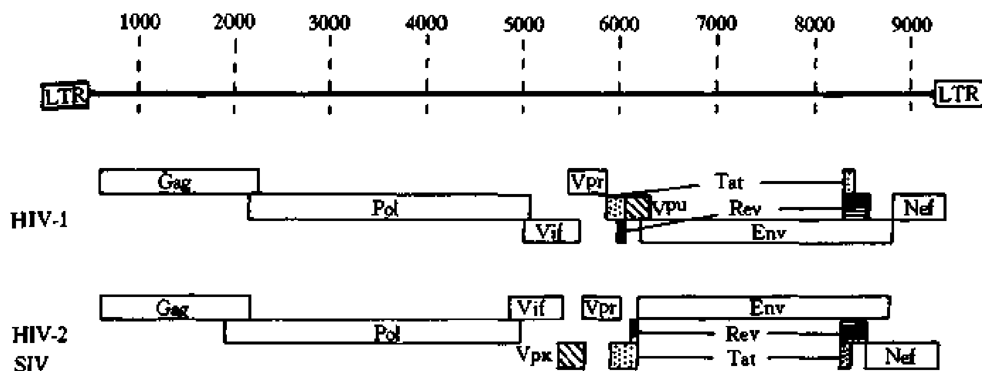


图 10-2-11 HIV-1（上图）及 HIV-2（下图）基因结构图

各基因分三层排列，代表相应的三个开放读码框

或可溶性 CD_4 抗原所阻断，因而 CD_4 又称为 HIV 受体。HIV 感染 CD_4^+ 细胞后通常导致细胞的破坏，而感染单核巨噬细胞后则仅引起病毒向大脑扩散，不影响细胞的功能。

当 HIV 的 gp120 与 CD_4 分子结合后，透膜蛋白 gp41 的融合部位即进入宿主细胞膜，然后病毒外膜与宿主细胞膜融合，使病毒核心进入宿主细胞浆内。病毒核心经逆转录酶作用，双股病毒 RNA 被逆转录为双股 DNA。病毒 RNA 两端的不完全 LTR 经逆转录后变成完全 LTR。病毒 DNA 进入细胞核内，首尾单个或两个 LTR 相结成线形或环状游离 DNA。经整合酶的作用，游离病毒 DNA 在胞核内与宿主基因组整合成为前病毒（provirus）。整合后的 HIV 基因组处于潜伏状态，直至被某些抗原、有丝分裂原、细胞因子（如 TNFα、IL-1）等激活被感染细胞以后，才能从新复制。随着被感染细胞的激活，前病毒 DNA 在调节基因的作用下被转录为 RNA，病毒蛋白被合成，包裹着浓缩成圆锥形的病毒核心，透过细胞膜芽生而出（图 10-2-12）。

【流行病学】

（一）传染源

病人和无症状带毒者是本病的传染源，特别是后者。HIV 感染者在抗 HIV 阳转前即有传染性。如 1 例器官移植的供体在此期间曾向 48 例受体提供器官或组织，结果 4 例接受器官及 3 例接受未经处理急冻骨组织的受体血清抗 HIV 均阳转。病毒主要存在于血液和体液如精液、子宫和阴道分泌物中，其他体液如唾液、眼泪和乳汁也含病毒，均具有

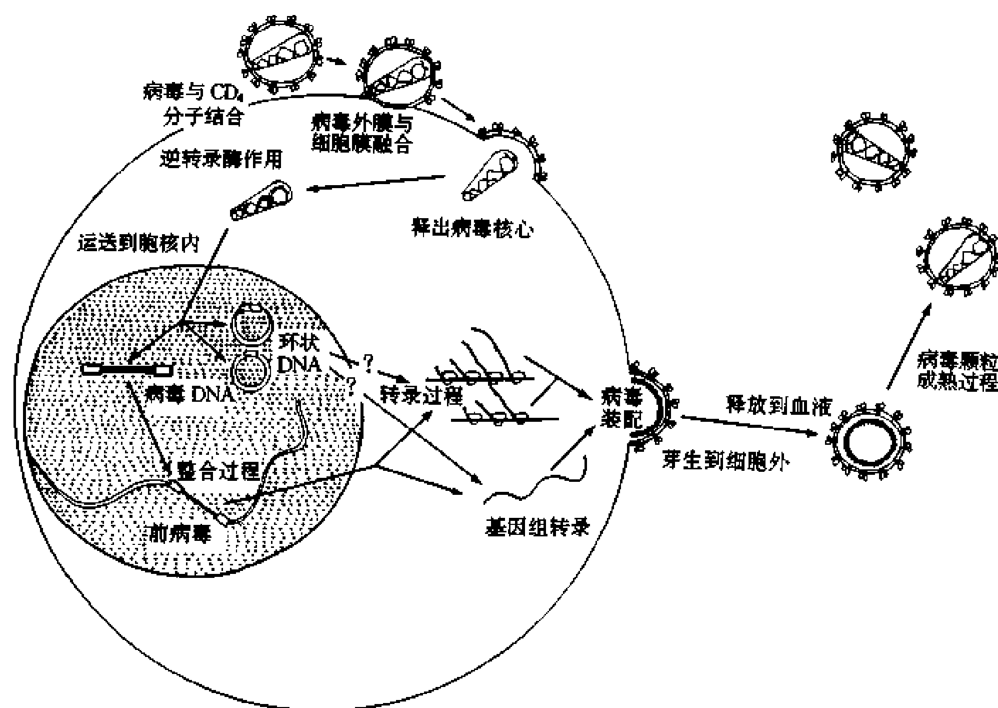


图 10-2-12 HIV-1 的生活史

病毒与细胞表面 CD_4 分子结合，外膜与细胞膜融合，病毒核心进入胞浆内，逆转录过程结束后，进入胞核与宿主基因组整合成为前病毒，在合适条件下转录为病毒 mRNA，然后装配成完整病毒，芽生到细胞外，成为游离病毒

传染性。

（二）传播途径

艾滋病主要通过性接触和注射途径传播，其传播方式在不同国家中有不同特点，在西方国家中以下列传播方式为最常见：

1. **男同性恋传播** 是艾滋病在西方国家中的主要传播方式。该传播方式在八十年代初在美国占66%，在英国占64%。其中以肛门性交为最重要，接受者一方受传染的机会远高于另一方。感染机会与对象的数量成正比。在70年代和80年代初，美国男同性恋者每年HIV感染率以10%的比例增长。近年来由于宣传工作改变了许多人的行为方式，美国男同性恋者艾滋病发病率已由80年代初的20%下降至90年代初的1%～2%以下，这种传播方式所占比重已迅速下降。

2. **静脉注射毒品** 是艾滋病在美国东岸城市的重要传播方式。在欧洲南部如意大利的米兰、罗马等城市，静脉药瘾者 HIV 感染率都超过 50%。在美国静脉药瘾者中，男、女 HIV 感染率之比为 2:1，可能与兼有男同性恋行为的缘故。在我国，静脉注射毒品也是本病重要传播途径之一，尤其是云南省和沿海地区。

3. **异性性接触传播** 过去在西方国家中此种传播方式所占的比重较低（10%～15%），而且往往与静脉注射毒品的传播方式相重叠。如美国感染HIV的妓女中，80%为静脉药瘾者。近年来此种传播方式所占比重在西方国家中有上升的趋势，部分原因与丈夫向妻子传播的因素有关。艾滋病在男、女两性的比例在美国亦逐渐下降。在美国新增加的艾滋病病例中，由于异性接触而增加的男性病例占 40%，女性病例占 24%，而男同性恋或双性恋的男患者仅增加了 19%。

4. **输血** 在美国，输血传播率的降低显然与筛选血液的效果有关。因为在应用组织培养和PCR方法检测11.4万份筛选过的血液标本中，仅1份阳性，尽管这些血液来自高度流行区如美国的三藩市。

5. **母婴传播** 近年来由于女性患者在美国的比例上升，母婴传播率也从 81%增至 87%。

在发展中国家，艾滋病主要流行于非洲和拉丁美洲，最早的 HIV 感染在非洲可追溯至 28 年前。在扎伊尔一般人群中，HIV 感染率高达 5%～10%，男、女之比为 1.1:1。在 15～30 年龄组中，女性感染率为男性的 6 倍，30 岁以后下降至 0.64:1。非洲艾滋病的传播方式有如下特点：

（1）异性性接触传播：是非洲艾滋病的主要传

播方式。妓女的感染率特别高，在卢旺达为88%，肯尼亚为61%，扎伊尔为27%。在扎伊尔与乌干达艾滋病患者的配偶中，HIV感染率高达61%～71%。

(2) 输血：是非洲艾滋病第二位的传播方式。在卢旺达和赞比亚的献血员中，HIV感染率高达18%。在非洲和海地艾滋病患者中，5～10年内有输血史者高达40%～64%。非洲儿童艾滋病患者中，25%与输血有关。

(3) 母婴传播：非洲孕妇中，HIV感染率为2%～14%。宫内传播为主要传播方式。抗HIV阳性母亲产下的婴儿，HIV传播率在肯尼亚为17%，扎伊尔为45%。围产期及产后吸吮母乳也可传播艾滋病。

HIV2主要分布于象牙海岸、几内亚和佛得角等西非国家，传播方式与HIV1相似。

较少见的艾滋病传播方式包括：

(1) 血制品：治疗血友病的浓缩Ⅷ因子过去曾是艾滋病主要传播因子，近年来由于注意筛选血液及加热处理，其重要性已大为降低。其他血制品的传播作用均低于浓缩Ⅷ因子。

(2) 其他医源性传播：由受HIV感染的医务人员通过医疗手段传播给病人的例子虽有报道，但极为罕见。而由艾滋病患者或HIV感染者通过污染的医疗器械或粘膜及破损皮肤而把HIV传播给医务工作者的例子则较为常见，但其危险性仍少于1%。例如在美国已证实在1201名暴露于这种传播方式的医务工作者中只有4名(0.25%)受到HIV感染。全世界已报告这种情况者不到40例。

尚未能证实的HIV传播方式有：吸血节肢动物、日常生活接触、共用浴缸和唾液污染等。

【发病机制和病理解剖】

(一) 免疫发病机制

1. CD_4^+ T细胞异常　HIV感染发生后，CD_4^+ T细胞总数迅速下降，同时伴有爆发性病毒血症和急性HIV感染临床表现。随着病毒血症的消失，CD_4^+ T细胞数也恢复到较高甚至正常水平。在5～10年的临床潜伏期中，CD_4^+ T细胞数逐渐下降，至<0.2×10^9/L (200/mm^3) 时，即进入临床艾滋病阶段。CD_4^+ T细胞减少的机制有：

(1) HIV感染引起细胞病变。

(2) 旁观者杀伤：①感染HIV的CD_4^+ T细胞与未感染HIV的CD_4^+ T细胞形成融合细胞使细胞膜通透性改变导致细胞溶解。②可溶性gp120与CD_4^+ T细胞结合导致细胞凋亡，或通过抗体依赖细胞毒性(ADCC)作用及细胞毒性T细胞(CTL)而引起杀伤。

(3) HIV感染骨髓或胸腺：影响造血功能和T细胞成熟。

(4) 自身免疫：HIV的gp120和gp41与CD_4^+ T细胞表面Ⅰ类及Ⅱ类主组织相容复合体(MHC)或其他表面蛋白具有同源性，因而抗-HIV免疫应答成为抗-CD_4^+ T细胞自身免疫应答，导致后者的破坏。

(5) HIV感染的CD_4^+ T细胞表面CD_4受体与gp120交叉联结(cross-linking)导致CD_4^+细胞的细胞凋亡(apoptosis)。

(6) HIV或机会性感染病原体产生超抗原效应，促进某些带有Vβ链特异性T细胞的细胞毒性反应，而导致后者的破坏。

在CD_4^+ T细胞减少之前，其功能首先遭到破坏，这些功能包括自身混合淋巴细胞反应、T-细胞集落形成、IL-2受体表达和IL-2生成等。

2. CD_8^+ T细胞异常　在HIV感染急性期，CD_8^+ T细胞数也下降，到3～4周后恢复到正常甚至更高水平，意味着抗-HIV的细胞毒性淋巴细胞数量的增加。到了艾滋病后期，CD_8^+ T细胞数和CD_4^+ T细胞数同样显著减少，意味着机体对T细胞的自身稳定功能已经失调。在各阶段中，CD_8^+ T细胞功能也有异常，表现在抗病毒细胞毒性功能的下降。

3. 单核巨噬细胞异常　HIV感染的单核巨噬细胞起着病毒储藏库的作用，可向其他CD_4^+细胞传播HIV，并通过分泌细胞因子导致邻近细胞的损伤。单核巨噬细胞功能异常表现为趋化能力、Fc受体介导能力、C3受体介导的清除能力和分泌α干扰素能力的降低等。单核巨噬细胞可把HIV运送至中枢神经系统，使神经胶质细胞受感染，并可释放大量gp120抑制神经细胞生长。在骨髓，HIV感染的单核巨噬细胞可释放细胞因子，作用于CD_{34}^+的粒细胞前体导致粒细胞缺乏。

4. B细胞异常　在艾滋病病人中，由于HIV本身的刺激和续发感染其他病毒，B细胞呈现持续活化，表现为在体外自然增生，在体内产生大量针对HIV包膜抗原的抗体。但这些B细胞对进一步抗原刺激却不再增生和产生抗体，在体内对初次和二次免疫均无反应，对蛋白和多糖抗原的特异性抗体产生能力下降。体液免疫应答功能的丧失和

CD_4^+ T细胞辅助功能的丧失，导致艾滋病病人，尤其婴幼儿对细菌感染的易感性增加。在HIV感染早期，循环中的B细胞数减少，并随着病程加重而进一步下降。HIV感染者的B细胞分泌TNF-α和IL-6等细胞因子能力升高，又促进HIV的复制及感染HIV细胞产生更多HIV。

5.NK细胞异常 NK细胞在正常免疫监视机制中能察觉及杀伤感染病毒的细胞和自然出现的肿瘤细胞。HIV感染者早期NK细胞数量即下降、其功能亦显著受损。HIV抗体阳性者的NK细胞虽能和靶细胞结合，但细胞毒性下降。NK细胞功能受损可能与IL-2分泌减少有关，但HIV本身通过gp-41的作用也能直接抑制NK细胞功能。

6.树状突细胞 外周血中树状突细胞（dendritic cells）来源于骨髓，是一种强有力的抗原提呈细胞，能把抗原从外周血带给淋巴结中的T细胞，从而引起初次免疫应答。关于树状突细胞在HIV感染中的变化由于方法学不同而有不同的结果。一组结果发现树状突细胞可受HIV感染而导致该细胞诱发T细胞免疫应答能力的丧失。另一组结果则发现无论在体内或体外树状突细胞均不会受HIV感染。

7.对HIV的免疫应答

(1)体液免疫应答：用ELISA法和免疫印迹（Western blot）法检出的抗-HIV抗体在HIV感染后3～6个月出现，但早在急性HIV感染综合征起病后两周，中和抗体和溶细胞抗体已经产生。急性期HIV病毒血症被迅速清除与中和抗体及免疫复合物的形成有关。但由于HIV变异株迅速出现，中和抗体并不能抑制病毒复制。同时，主要针对gp120的ADCC活性也可检出，但由于CD_{16}^+的NK细胞功能受抑制，ADCC活性也受到一定影响。由于IL-2能促进NK细胞活性，使IL-2在临床上试用于治疗本病。

(2)细胞介导免疫应答 在原发性HIV感染阶段已能检出CTL活性，伴随着CD_8^+ T细胞数的上升。CD_4^+ T细胞也参与CTL活性。CTL活性虽能有效抑制HIV复制，但随着病程进展，CTL活性也由于HIV变异株的出现而逐渐丧失。CTL活性丧失也和CD_8^+ T细胞数减少、CD_4^+ T细胞辅助功能减退、胸腺功能失调等有关。现正在临床上试用扩大CD_8^+ T细胞回输法来增强CTL活性用于治疗。

（二）病理解剖

尽管艾滋病存在多种机会性病原体感染，但由于存在免疫缺陷，所以组织中炎症反应少，而病原繁殖多。

本病的主要病理变化是淋巴结和胸腺等免疫器官。淋巴结病变可分为两类，一类为反应性病变包括滤泡增殖性淋巴结肿等，另一类为肿瘤性病变如卡氏肉瘤（Kaposi sarcoma）和其他淋巴瘤。胸腺的病变可有萎缩、退行性或炎性病变。

中枢神经系统病变包括神经胶质细胞的灶性坏死、血管周围炎症浸润和脱髓鞘等。

【临床表现】

艾滋病的临床表现可分为由于HIV感染与宿主免疫应答所产生的（如急性期、无症状感染期和PGL）和HIV作用于靶细胞和器官系统，特别是免疫系统与神经系统所产生的临床表现两大类。除急性HIV感染外，本病的潜伏期一般长达2～10年，才发展为典型艾滋病。从HIV侵入人体开始，本病临床表现可分为4期。（图10-2-13）

（一）急性HIV感染

人感染HIV后，约10%～15%患者经数周潜伏期后即出现疲乏、发热、头痛、厌食、恶心、肌痛、关节痛、皮疹和淋巴结肿大等类似血清病的症状。3～12日后自行消失。此期症状部分由于免疫复合物，部分由于HIV直接作用所致。在此期间血液中可检出HIV及p24抗原，抗HIV由阴性转为阳性。

（二）无症状HIV感染

无论是否经过急性HIV感染阶段，所有HIV感染者都经过历时数月至数年之久的无症状期。临床上没有任何症状，但血清中可检出HIV及抗HIV包膜和核心蛋白的抗体。患者的血液和体液均有传染性，此阶段可持续2～10年或更久。

（三）持续性全身淋巴结肿大综合征

又称PGL（persistent general lymphadenopathy）。主要表现为除腹股沟淋巴结以外，全身其他部位两处或两处以上淋巴结肿大。其特点是淋巴结肿大1cm以上，质地柔韧，无压痛，无粘连，能自由活动。活检为淋巴结反应性增生。一般持续肿大3个月以上，部分患者淋巴结肿大1年多后逐步消散，亦有反复肿大者。

（四）艾滋病

本期可出现五种表现：

1.全身性症状 发热、疲乏、全身不适、盗汗、厌食、体重下降、慢性腹泻和容易感冒等。除全身淋巴结肿大外，可有肝、脾肿大。口腔症状常见，包括由念珠菌引起的鹅口疮及可能由EB病毒

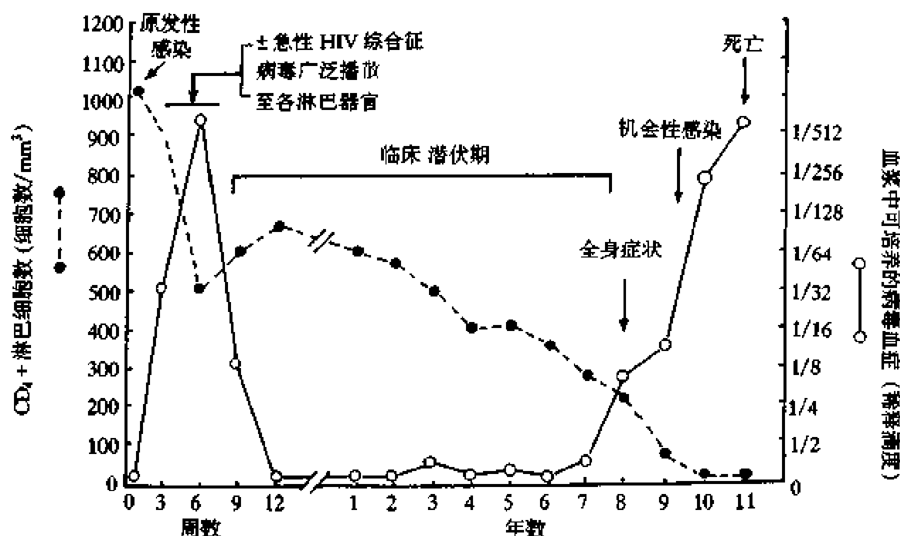


图 10-2-13　HIV 感染的典型经过

在原发性感染期间病毒广泛播散的同时，出现外周血 CD_4^+ 细胞数突然下降。随后的免疫应答导致血浆中可培养的病毒血症下降，以及长的临床潜伏期。但在此期间 CD_4^+ 细胞一直持续下降，到临界线以下时容易出现机会性感染

引起的口腔毛状白斑（hairy leukoplakia）、带状疱疹和血小板减少症等。此期症状又称为艾滋病相关综合征（AIDS related complex，ARC）或艾滋病前期症状。

2. 神经系统症状　除上述症状外，出现头痛、癫痫、进行性痴呆、下肢瘫痪等。

3. 严重机会性感染　包括卡氏肺孢子虫性肺炎，以及弓形虫、隐孢子虫、隐球菌、念珠菌、结核菌、鸟分支杆菌、巨细胞病毒、疱疹病毒、EB 病毒等感染。

4. 机会性肿瘤　即因免疫缺陷而继发的肿瘤，如卡氏肉瘤，非霍奇金淋巴瘤等。

以上是美国疾病控制中心（CDC）关于 HIV 感染的分类。目前 CDC 与世界卫生组织（WHO）提出的 HIV 感染的临床分类分为 3 大类，每类根据 CD_4 细胞计数和总淋巴细胞数又分为三级。

A 级　包括急性 HIV 感染、无症状 HIV 感染和持续性全身淋巴结综合征。

B 级　为 HIV 相关细胞免疫缺陷所引起的临床表现。包括继发细菌性肺炎或脑膜炎、咽部或阴道念珠菌病、颈部肿瘤、口腔毛状白斑、复发性带状疱疹、肺结核、特发性血小板减少性紫癜及不能解释的体质性疾病等。

C 级　包括出现神经系统症状、各种机会性感染、机会性肿瘤及并发其他疾病。

根据 CD_4^+ 细胞和淋巴细胞数的分级为：

(1) CD_4^+ 细胞 $>0.5\times10^9$/L（500/mm³），总淋巴细胞数 $>2\times10^9$/L（2000/mm³）。

(2) CD_4^+ 细胞为 $(0.2\sim0.49)\times10^9$/L（200～490/mm³），总淋巴细胞数为 $(1\sim1.9)\times10^9$/L（1000～1900/mm³）。

(3) CD_4^+ 细胞数 $\leqslant0.2\times10^9$/L（200/mm³），总淋巴细胞数 $\leqslant1\times10^9$/L（1000/mm³）。

【各系统的临床表现】

（一）神经系统

神经系统临床表现在艾滋病中很常见，也是引起死亡的主要原因。

神经系统病理改变可为炎症性、脱髓鞘性或退行性、中枢神经系统损伤可因 HIV 直接感染中枢神经系统巨噬细胞或胶质细胞，也可继发于有潜在毒性的细胞因子如肿瘤坏死因子（TNF）和组织生长因子 β（TGF-β）。实际上所有 HIV 感染者都有中枢神经系统受累表现，因为包括无症状期在内，约 90% 病例脑脊髓液（CSF）有改变。如 50%～65% 的 CSF 有淋巴细胞增多、50% 从 CSF 中分离出 HIV、35% CSF 蛋白增多、89% 从 CSF 中检出抗 HIV 等。反过来说，有中枢神经系统 HIV 感染证据并不等于有中枢神经系统临床症状和体征。

1. 机会性感染　包括弓形虫病、隐球菌病、进行性多灶性白质脑病、巨细胞病毒感染、梅毒和结核菌感染等。

2. 肿瘤　包括原发性中枢神经系统淋巴瘤和转移性淋巴瘤等。

3. 原发性 HIV 神经系统感染　包括无菌性脑

膜炎、艾滋病痴呆综合征、脊髓病（空泡性脊髓病、单纯感觉性运动失调、感觉异常）、周围神经病（急性脱髓鞘多神经病、单神经炎综合征、远端对称性多神经病）和肌病等。

(1) 无菌性脑膜炎：可发生于HIV感染除末期以外的任何阶段。在急性期抗体阳转时可出现头痛、畏光的症状以至典型脑炎的表现。CSF改变包括淋巴细胞增多、蛋白升高而糖正常。脑神经可受累，主要为Ⅶ对，其次为Ⅴ对及/或Ⅷ对。此综合征一般于2～4周后自动消失，但在部分病例中可成为慢性。这种发作可发生于HIV感染的整个过程，但随着艾滋病的发展而越来越少见，提示在本病中无菌性脑膜炎为免疫介导性疾病。

(2) 艾滋病痴呆综合征：包括发生于艾滋病晚期的一系列症状和体征，主要表现为识别能力和原来相比的下降，包括集中能力、记忆力的下降、难以完成复杂任务等。此外艾滋病痴呆综合征还包括运动和行为异常。运动异常包括步态不稳、平衡失调和难以完成迅速交替动作等。累及脊髓时可有肌张力及深反射增强。晚期可并发大、小便失禁。行为异常包括表情淡漠和缺乏动力以至植物人状态。与中毒性或代谢性脑病相比，本病无显著意识丧失。艾滋病痴呆综合征的临床表现可见于67% HIV感染者，在10%病例中是首次发现的临床表现，尸体解剖发现中枢神经系统病理改变见于80%HIV感染者。按最常用的临床分期标准可分为5期：

第0期　精神和运动功能均正常。

第0.5期　无症状、极轻微或不确定的症状而能正常工作及生活。可有轻度体征（吸嘴反射阳性、眼球和四肢运动减缓）。步态和肌力正常。

第1期(轻度)　能正常工作和生活，但智力和运动功能测验有明显障碍，能单独行走。

第2期(中度)　能进行日常生活活动，但不能工作和参加较复杂生活活动，可行走或需要一根拐棍帮助。

第3期(重度)　智力严重受损（不能阅报或理解个人事件、不能进行复杂对话、发言极缓慢）或不能运动（无人搀扶不能行走，通常上肢运动缓慢或不灵活）。

第4期(末期)　接近于植物人。智力和社交能力接近于原始。全哑或接近全哑。半身轻瘫或全瘫，大小便失禁。

艾滋病痴呆综合征的诊断基于证明有识别能力的下降。客观上可应用Folstein微型精神状态测定法，在病例原来底线基础上进行打分。用CT或MRI等影像检查可发现脑萎缩的证据。CSF检查可见细胞数和蛋白定量升高，但仅是非特异性的，除非能排除机会性感染和肿瘤。从CSF分离出HIV与艾滋病痴呆综合征也无相关关系。

艾滋病痴呆综合征的治疗虽无特效药物，但多篇报告认为使用逆转录病毒抑制剂对病人有好处。成人和儿童使用齐多夫定或双去氧肌苷后可取得神经精神病学测试的改善。治疗后识别功能的迅速改善提示至少本病某些致病因素是可逆的，也支持可溶性介质在发病机制上至少起部分作用。

本病患者对安眠药的副作用敏感性增高，其锥体外系副反应的危险性也增高，应小心监测。

4. 神经系统并发症

(1) 抽搐：是HIV感染的常见并发症，可见于机会性感染、肿瘤和痴呆综合征。24%～47%的抽搐发生于痴呆综合征，28%发生于大脑弓形虫病，13%发生于隐球菌脑膜炎，4%发生于原发中枢神经系统淋巴瘤，1%发生于进行性多灶性白质脑病。抽搐也可发生于中枢神经系统结核病例、无菌性脑膜炎。抽搐可以是HIV感染的首发症状。70%的抽搐多次发作，需要使用抗癫痫药，首选为苯妥英钠。10%艾滋病患者对该药过敏，此时可选用苯巴比妥。

(2) 脊髓病：20%的艾滋病患者发生脊髓病，往往是痴呆综合征的一部分。而在90%的HIV相关的脊髓病中存在痴呆综合征的部分证据，提示两者有共同的病理基础。艾滋病患者的脊髓病可分为3型。第Ⅰ型为空泡性脊髓病，其病理改变和恶性贫血中的亚急性混合性脊髓退行性变相似，但与维生素B_{12}缺乏无关，用维生素B_{12}治疗也无效。本病特征为亚急性起病，常见步态失常，主要为运动失调和痉挛状态。可进展至膀胱和直肠功能障碍。体征包括深反射亢进和伸跖反射阳性。第Ⅱ型为累及脊柱的脊髓病表现为单纯感觉性运动失调。第Ⅲ型也是感觉障碍，表现为下肢感觉异常和感觉迟钝。和痴呆综合征不同，脊髓病用抗病毒治疗无效。主要使用支持疗法。

(3) 周围神经病：在HIV感染者中本病常见，可见于病程的所有阶段，表现为各种不同类型。在早期，可发生类似于格林巴利综合征的急性炎症性脱髓鞘多神经病。临床表现为进行性软弱、反射消失和轻微感觉改变。CSF检查发现细胞数升高，周围神经活检显示血管周围浸润，提示有免疫发病机制，通常为自限性。较严重病例曾试用血浆交换、

静脉注射丙种球蛋白和糖皮质素，疗效不一致。由于激素的免疫抑制作用，应保留给其他疗法无效的病例。

在HIV感染者中可见到的另一自身免疫性周围神经病是单一神经炎综合征（mononeuritis multiplex）。本病为坏死性动脉炎，一般见于中度免疫抑制病例。

最常见的周围神经病是远端，对称性，痛性多神经病，仅见于晚期HIV感染和艾滋病。本病的临床表现虽然仅见于30%～40%病例，但当用电生理方法检测时可在2/3病例中检出周围神经病的证据。最常见的临床症状是下肢的对称性烧灼性疼痛。抗逆转录病毒药物治疗无效，只能用止痛药对症治疗。

HIV感染引起的周围神经病应和巨细胞病毒相关的进行性多神经根病相鉴别，后者通常为爆发性起病，伴下肢和骶部感觉异常、行走困难、反射消失、上行性感觉丧失和尿潴留。CSF检查发现中性粒细胞增多。使用更昔洛韦或膦甲酸可迅速改善症状。

(4) 肌病：HIV本身、齐多夫定和全身消瘦综合征均可产生肌病。HIV相关肌病可表现为无症状而血清肌酐激酶升高，以至发生近端肌无力和肌痛的亚急性综合征。齐多夫定治疗可引起显著全身肌肉消瘦，可能与该药干扰线粒体多聚酶功能有关，停药后可逆转。

(二) 呼吸系统

最常见的是肺炎，其中以肺孢子虫性肺炎（pneumo cystis carinii pneumonia，PCP）为最主要。其他引起肺炎的原因有非特异性间质性肺炎、卡氏肉瘤、分支杆菌和真菌等。虽然各有其临床特征，但还需要通过组织学或微生物学方法来确定病原体。标本可通过痰液、支气管肺泡冲洗液、经支气管或手术采取活检等取得。X线胸片大多显示双侧弥漫性间质浸润。在分支杆菌或真菌感染时可有肺门或中隔淋巴结肿大。在卡氏肉瘤时，肺部浸润较为致密，往往使心脏和膈肌边缘变为模糊不清，并伴有胸积液。在上肺部出现空洞时提示结核病复发或在使用喷他脒（pentamidine）气雾治疗过程中的肺孢子虫肺炎。除了细菌性肺炎以外，痰量一般稀少。在隐球菌性肺炎、肺结核或卡氏肉瘤时可见咯血。

曾报道在HIV感染者中发生的两种原发性间质性肺炎，即淋巴性间质性肺炎（LIP）和非特异性间质性肺炎（NIP）。LIP常见于儿童，发生率为1%。其特征为良性肺部淋巴细胞浸润，约半数可通过支气管镜活检确诊，其余半数需作开胸手术确诊。本病一般为自限性，无需作特殊治疗。重症者可试用激素。NIP可见于半数艾滋病患者，有时可见于1/3的肺部病变。组织学所见为淋巴细胞和浆细胞浸润于血管和支气管周围。临床表现为发热、干咳，伴有轻度胸部不适。X线检查半数正常，可见轻度间质浸润。本病也为自限性，无需治疗。

另一常见的呼吸道并发症为鼻窦炎，可见于HIV感染的各期。在CD_4^+细胞减低病例中较为严重。表现为发热、鼻充血和头痛。用CT或MRI最易诊断。最常见为颚窦炎，但也常见于筛窦炎、蝶窦炎与额窦炎。虽然80%以上无需治疗，但抗生素可加速改善影像所见。本病可能由于继发流感嗜血杆菌或肺炎链球菌感染所致。

(三) 消化系统

以继发感染为常见。可出现鹅口疮、毛状白斑、卡氏肉瘤和大面积浅表性、痛性口疮性溃疡。严重时可影响进食。其原因不明。虽无特殊治疗，但短程激素或沙利度胺（thallidomide）有帮助。

食管炎表现为吞咽疼痛和胸骨后痛，可由白色念珠菌、巨细胞病毒或单纯疱疹病毒所引起。此外，也可为卡氏肉瘤或淋巴瘤所致。食管粘膜和口腔粘膜一样，也可有大面积、痛性、原因不明的溃疡。病变外表与巨细胞病毒引起的食管溃疡相似，但用抗病毒治疗无效。

胃酸缺乏症在HIV感染者中很常见，但胃病不多见。卡氏肉瘤和淋巴瘤均可累及胃部。

小肠和大肠的感染是HIV感染者最主要的消化道疾病。临床上表现为腹泻、腹痛，偶有发热，严重时有消瘦。除特异性继发感染之外还可发生一种慢性腹泻，除HIV之外找不到其他原因，一般称为艾滋病或HIV肠病。这种肠病类似于慢性胃肠炎，腹泻持续一个月以上而找不到原因。它可能是HIV感染在胃肠道引起的直接后果。组织学检查发现小肠粘膜低度萎缩，有丝分裂减少提示一种再生能力降低状态。患者常有小肠乳酸酶减少或缺乏症和吸收不良导致消瘦。

对此类病人应作全面粪便检查，包括培养和查找寄生虫、虫卵及难辨梭状杆菌。约半数病例可检出致病菌如沙门菌、志贺菌、弯曲菌、分支杆菌（不典型分支杆菌或结核杆菌）、贾第虫、溶组织阿米巴原虫、隐孢子虫、等孢子虫或难辨梭状杆菌等。如粪便检查阴性，进一步检查包括胃、肠内窥镜取活检，可在过半数病例中确诊为小肠的小孢子

虫或分支杆菌感染以及巨细胞病毒结肠炎。如上述检查为阴性，而腹泻又超过一个月时，则可拟诊为HIV肠病。

HIV感染者最常见的直肠病变为单纯疱疹病毒再活动所引起的直肠周围溃疡和糜烂。其表现可不典型而不出现疱疹，但用阿昔洛韦（acyclovir）有疗效。其他较常见的直肠病变有扁平湿疣、卡氏肉瘤和表皮内新生物等。

肝胆系病变有胆道乳头状狭窄或硬化性胆道炎。由隐孢子虫、巨细胞病毒感染或卡氏肉瘤所引起。肝病包括肝炎病毒引起的肝细胞损伤、分支杆菌或真菌感染引起的肉芽肿样肝炎和结核性肝脓肿或风湿性肝病引起的肿块。曾报告有脂肪肝，可能与部分病例使用核苷类治疗有关。

胰腺损害最常由于药物中毒，特别是由喷他脒或双脱氧核苷类所致。虽然50%HIV感染者显示生化改变，而且尸解可发现胰腺有巨细胞病毒感染证据，但临床上与药物无关的临床型胰腺炎则不到5%。

（四）血液系统 血液系统改变是HIV感染的直接后果，继发感染和肿瘤的一种表现，也是药物治疗的副反应。曾在骨髓中发现HIV的存在，并证明它能感染早期干细胞。骨髓抑制和播散性分支杆菌感染、真菌感染以及淋巴瘤也有相关。可通过骨髓组织学检查和培养来诊断。

贫血是最常见的血液学改变，可见于18%的无症状HIV感染者，50%的早期病例和75%的艾滋病患者。贫血一般较轻，也可严重至需要长期输血。引起可逆性贫血的原因有：药物中毒、系统性真菌和分支杆菌感染、营养缺乏和微小病毒B_{19}感染等。

齐多夫定是晚期HIV感染者发生贫血的主要原因。该药有选择性阻碍红细胞成熟的作用，先于对其他骨髓成分的作用。齐多夫定治疗的特征性血液改变为平均血球容积的升高。另一对红细胞系统有选择性作用的药物为氨苯砜。该药在G-6-PD缺乏病人中可引起严重溶血性贫血，并在其他病人中通过诱发高铁血红蛋白血症而造成功能性贫血。

真正自身免疫性溶血性贫血不多见，虽然约20%病例显示阳性直接抗人球蛋白试验，可能是多克隆B细胞活化的结果。

除上述原因引起的贫血外，HIV感染者可因继发感染微小病毒（parvovirus）B_{19}而产生贫血。这种贫血对静脉注射免疫球蛋白有疗效。

HIV感染者患贫血时血中红细胞生成素水平往往降低，但在齐多夫定相关性贫血时则红细胞生成素水平升高。如在齐多夫定相关性贫血而红细胞生成素水平低下时，用红细胞生成素治疗，剂量100μg/kg每周3次，可提高血红蛋白水平。

粒细胞减少症见于约半数HIV感染者，以轻度减少为多见，但有时可严重至引起细菌感染，特别是当患者在接受抑制骨髓药物或抗HIV药物治疗时。最常见引起严重粒细胞减少症的药物为更昔洛韦（gancyclovir）、乙胺嘧啶和复方磺胺甲基异噁唑。集落刺激因子（CSF）的广泛评价显示，G-CSF和GM-CSF在HIV感染者中可提高粒细胞数，对药物和非药物引起的粒细胞减少症均有效。

血小板减少症见于约40%的HIV感染者，和贫血及粒细胞减少症相比，它是HIV感染的一个早期、原发的表现。由HIV感染直接引起的血小板减少症类似于原发性血小板减少性紫癜，用传统和抗逆转录病毒药物治疗均有效。血小板减少症也可能由药物引起，但与剂量无关。引起HIV感染者血小板减少症的其他原因有累及骨髓的淋巴瘤、分支杆菌或真菌感染。

淋巴结肿大是HIV感染者的常见发现，从早期的普遍性滤泡增生至由于继发感染和肿瘤所引起的淋巴结肿大都可见到。早期的淋巴结肿大，除非迅速增大、硬度改变或融合时，一般不需要作活检。卡氏肉瘤虽可在早期引起淋巴结肿，但并无早期治疗的指征。相反，当处于HIV感染晚期，如CD_4^+细胞$< 0.2 \times 10^9$/L（200/mm^3）时，新发现的淋巴结肿大可能是继发感染或者肿瘤的早期征象而需要作活检或兼作培养。常见的伴有淋巴结肿大的继发感染有分支杆菌感染、真菌感染和细菌性血管瘤病。除卡氏肉瘤外，淋巴瘤也可引起淋巴结肿。

（五）肾脏

虽然药物中毒引起的肾病常见，但约10%的HIV感染者可由HIV感染本身直接引起肾病，称为艾滋病相关性肾病。继发感染引起的肾损害少见，但分支杆菌感染和肺孢子虫感染可引起肾钙化症。

在艾滋病病人中能引起肾损害的药物有喷他脒、二性霉素和膦甲酸。此外，复方磺胺甲基异噁唑可同肌酐竞争肾小管的分泌而导致血清中肌酐的升高。磺胺嘧啶则可在肾内形成结晶而导致可逆性肾排泄受阻。

HIV相关性肾病曾由于与静脉药瘾相关性肾病相似而被认为是HIV感染者的静脉药瘾所致，

现已知道它是HIV感染的直接并发症。它可以是HIV感染的早期表现，也可见于儿童。肾病的严重程度和肾衰竭的发生率与种族有关，黑人比白人为常见。

HIV相关性肾病的典型组织学改变为局灶性节段性肾小球硬化，见于80%的病例。临床表现为不伴有水肿和高血压的严重蛋白尿。超声检查可见肾脏肿大，回声加强。确诊需通过肾活检。在一年内可发展成末期肾衰竭。约20%的HIV相关性肾病表现为间质血管增生和极轻微的肾小球硬化，这可能是局灶性节段性肾硬化的前期病变。

对HIV相关性肾病的治疗尚无有效方法。齐多夫定对HIV感染并发症的疗效不佳，虽然有报告开始应用时可观察到暂时的缓解。当本病被早期发现，病变处于间质血管增生，肾小球硬化轻微时，有人建议使用短程糖皮质激素可能有效，但应提防长期使用激素的严重后果。

（六）皮肤

在HIV感染的全过程中都可见到从急性期抗体阳转时的斑疹或蔷薇样皮疹到广泛性末期的卡氏肉瘤。除已在本节其他段落中叙述者外，还有下列其他皮肤病变：

脂溢性皮炎虽可见于3%的一般人群，但可见于50%的HIV感染者中。本病常伴随着PCP而同时出现。脂溢性皮炎发生率和严重程度随着CD_4^+细胞数的下降而增加。如同时感染一种酵母样真菌pityro sporon时可使本病加重。

嗜酸细胞脓疱疹毛囊炎，一种少见的皮肤病，在HIV感染者中却越来越常见。它表现为多发性荨麻疹样毛囊周围丘疹，可融合为空斑样病变。皮肤活检显示毛囊周围嗜酸细胞浸润，有时和螨的存在有关。典型病例IgE升高，驱虫治疗可能有效。

虽然牛皮癣和鳞癣并不特别多见，但在HIV感染者中发生这两种病时却特别严重。如牛皮癣发生在先，则可呈滴状并难以治疗。

并发感染时的皮肤表现中，单纯疱疹病毒可引起严重口唇、生殖器、肛门和甲沟周围糜烂病变以及水痘带状疱疹病毒引起的带状疱疹等。同样，触染性软疣和扁平湿疣在HIV感染者中可表现得更为严重。非典型分支杆菌感染和某些真菌感染可表现为红斑性皮肤结节。肺外的肺孢子虫感染可导致坏死性脉管炎。

HIV感染者的皮肤往往是药物反应的靶器官。虽然皮肤反应通常较轻而不需要停止治疗，但某些病例可出现特别严重的药物疹，包括红皮病和Steven-Johnson综合征，尤其是磺胺类药。同样，HIV感染者由于对光敏感，故放射治疗容易引起烧伤。

（七）心血管系统

最常见的临床表现为扩张性心肌病伴有充血性心力衰竭，通常是HIV感染的晚期并发症，组织学改变很像心肌炎。曾在心肌组织中检出HIV，后者能否直接引起心肌炎还有争论。治疗方法与一般心力衰竭并无不同，但须排除药物因素，因为曾报告α干扰素和核苷类似药可在HIV感染者中引起心肌病而停药后可以逆转。同样，卡氏肉瘤、隐球菌病和弓形虫病皆可累及心肌而导致心肌病。后者常同时患有中枢神经系统弓形虫病。MRI或双倍剂量造影CT扫描脑部可检出中枢神经系统弓形虫病的证据。

心包炎可见于HIV感染者，多由卡氏肉瘤、分支杆菌感染、隐球菌病或淋巴瘤所引起。心包卡氏肉瘤可伴有心脏压塞和死亡，可能由于出血所致。虽然HIV感染者常有甘油三酯升高和冠心病，但临床上显著的心肌缺氧却并不常见。曾报告有非细菌性血栓性心内膜炎，在显出不明原因栓塞症状患者中应考虑此原因。如上所述，α干扰素和核苷类似药也可在HIV感染者中引起心脏毒性反应。喷他脒快速静脉注射可引起心脏虚脱。

（八）免疫系统

HIV感染者免疫和风湿性疾病常见，其中包括过激即时过敏反应，反应性关节炎和弥漫浸润性淋巴细胞增多症。药物过敏是最常见的变态反应，并随着病程进展而增多。在使用复方磺胺甲基异噁唑治疗PCP的病例中，50%可出现过敏反应。药物过敏主要表现为红斑样或麻疹样皮疹，伴有瘙痒并可融合成片，约有33%病例可继续用药，因而并非停药指征。过敏休克在HIV感染者中不常见，引起药物性皮疹的药物还可再次使用。

HIV感染和自身免疫性疾病有许多共同点。B细胞激活所产生的包括抗核抗体在内的多种自身抗体均容易检出，但没有证据显示系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎在HIV感染者中更为常见。事实上曾观察到类风湿性关节炎患者感染HIV后反而症状减轻，提示CD_4^+细胞在该病发病机制中是不可缺少的。一种原发性干燥综合征的变种在HIV感染者当中较为常见，表现为腮腺肿大、眼睛和口腔干燥。其特征为CD_8^+细胞浸润而不是CD_4^+细胞浸润。此外，患者多为美国黑人男子而不像原发性干燥综合征时患者多为女性。曾报告一例用齐多夫

定治疗后症状改善。有人建议将本病命名为弥漫性浸润性淋巴细胞增多症（DILS），以别于原发性干燥综合征。

约33%HIV感染者有关节痛，另外有5%～10%HIV感染者被诊断为反应性关节炎，如Reiter综合征和牛皮癣性关节炎。这些综合征的发生率随着免疫功能的降低而增加，可能由于继发感染的病原体所触发的反应性关节炎所致。

某些HIV感染者可发生艾滋病相关关节病，以大关节如膝关节和踝关节为常见。X线照片无异常发现。非甾体类抗炎症药物效果一般，而在关节腔内注射激素则可迅速改善症状、另一种继发于HIV感染的关节炎称为痛性关节综合征，可见于10%的HIV感染者，主要影响膝关节、肘关节和肩关节，疼痛持续2～24小时，有时需要使用麻醉剂才能缓解。本病原因不明，可能由于HIV直接作用于关节所致。

（九）眼科疾病

超过50%HIV感染者发生眼科疾病。眼底镜最常见的是棉花样斑点，代表缺血性视网膜改变，由于微血管病所致。有时伴有小范围出血，很像CMV性视网膜炎，但不伴有视力丧失，可保持稳定或好转。其次常见者为CMV视网膜炎，多见于晚期病例CD_4^+细胞$<0.1\times10^9/L$（$100/mm^3$）者。CMV引起进行性坏死性视网膜炎可导致永久性失明。治疗主要用更昔洛韦或膦甲酸钠。

眼部并发感染有肺孢子虫、弓形虫和疱疹病毒。肺孢子虫可引起脉络膜炎而不伴有肺孢子虫肺炎。弓形虫性视网膜炎常伴随着中枢神经系统弓形虫病，与CMV视网膜炎难以区别。单纯疱疹病毒和带状疱疹病毒性视网膜炎又名急性视网膜坏死则因引起痛性眼病而易于鉴别。

（十）内分泌和代谢系统

低钠血症可见于30%病例，与抗利尿激素分泌异常综合征（SIADH）有关。<10%病例有肾上腺功能不全，主要由CMV感染所致。性腺功能减退可见于50%病例，主要由原发病所致，但也可因更昔洛韦治疗引起。约67%病例有性欲减退，33%病例有阳痿。非洲妇女感染HIV后有25%月经停止。

（十一）全身消瘦

体重减低10%以上，伴有弛张热或稽留热和慢性腹泻或疲乏超过30日以上，而又排除HIV感染以外的疾病者，在非洲应首先考虑艾滋病的可能性。

【继发感染的诊断和治疗】

继发性感染多发生于HIV感染的后期，当患者CD_4^+细胞$<0.2\times10^9/L$（$200/mm^3$）的时候。除机会性感染如肺孢子虫、CMV和其他免疫受损宿主容易发生的感染之外，还可发生一般的感染如细菌感染。继发性感染导致80%艾滋病患者的死亡。

（一）原虫感染

1. 肺孢子虫感染　是HIV感染者最常见的感染之一。约70%～80%的HIV感染者发生过一次以上的PCP，而且占艾滋病直接死亡原因之15%～20%。病死率取决于病情轻重，一般介乎10%～50%之间。随着CD_4^+细胞数的下降，感染肺孢子虫的机会越大。在未接受预防措施的情况下，发生过1次PCP的患者，在6个月内发生第二次PCP的机会为31%。

PCP病人通常以发热和咳嗽起病，一般无痰或少痰。起病缓慢，常先经过数周的全身不适才发病。患者常感到一种特征性的胸骨后烧灼样疼痛，吸气时加剧。严重者有用力时呼吸困难、疲乏和消瘦。任何CD_4^+细胞$<0.2\times10^9/L$（$200/mm^3$）的HIV感染者出现不明热、呼吸系统症状和消瘦时都应考虑PCP的可能。体检所见表现轻微，可有呼吸音减弱或干性啰音，通常无肺炎实变体征。病程早期X线照片可以正常或有模糊间质浸润。在艾滋病人中难以见到在非HIV感染者中所见的肺门周围致密浸润。使用喷他脒治疗过程中的PCP患者可见上肺空洞症，类似于肺结核。

实验室检查对诊断帮助不大。常见白细胞轻度升高。HIV感染者白细胞数通常为（1.5～3.0）$\times10^9/L$（$1500\sim3000/mm^3$），如达到（4.0～6.0）$\times10^9/L$（$4000\sim6000/mm^3$）时则代表升高。血清LDH往往升高。动脉血气分析可显示低氧血症，同时提供重要信息把病情严重程度进行分期。

PCP的确诊需要从诱出痰液、支气管肺泡盥洗液、支气管活检、经皮肺穿刺或开胸肺活检中找到肺孢子虫滋养体或包囊体。在使用喷他脒喷雾剂预防PCP的病例中，诊断更为困难，因为肺孢子虫的数量可能被减少。从诱出痰液检出的阳性率可由92%下降至64%，从支气管肺泡盥洗液检出的阳性率可由95%降至80%。最近采用PCR技术检测临床标本中肺孢子虫特异性DNA序列，其敏感度比组织学染色镜检为高。

PCP需要和CMV肺炎、真菌肺炎、非特异性间质性肺炎、结核病及卡氏肉瘤相鉴别。

肺孢子虫除引起PCP外，还可引起肺外病变，在HIV感染者中的发生率为2.5%～5.0%。耳部病变包括原发性外耳道息肉和中耳炎；眼部病变有继发于PCP的脉络膜炎；坏死性脉管炎和淋巴结、脾、肝、肾、胰腺、心包、心脏和肾上腺等病变。

治疗主要采用复方磺胺甲基异噁唑，疗效为90%。有静脉和口服两种制剂。主要缺点是副反应率相当高。在非HIV感染者中副反应率为10%，而在HIV感染者中则为50%。副反应包括皮疹、发热、白细胞减少、血小板减少和肝炎。虽然这些副反应无须停药，但要警惕更严重的副反应如Stevens-Johnson综合征等严重变态反应的出现。在使用复方磺胺甲基异噁唑时最好停用骨髓抑制药物如更昔洛韦和齐多夫定等。复方磺胺甲基异噁唑疗程应为21日。开始治疗第一周末才显出疗效。在中度和重症病例治疗的头5日症状可能加重，可能由于大量肺孢子虫被破坏引起的炎症反应所致。联合使用皮质激素可减轻反应。实践证明联合使用皮质激素可使病死率从40%降至20%。唯一的缺点是鹅口疮发生率的升高。使用皮质激素作为辅助疗法应在诊断确立后36～72小时内开始，在后期使用不但疗效差而且并发机会性感染发生率升高。推荐的皮质激素疗程为21日。

对不能耐受复方磺胺甲基异噁唑的病例可使用喷他脒。羟乙磺酸喷他脒已获准应用于治疗PCP。由于肌肉注射可引起无菌性脓肿，故应选择静脉注射。轻型病例可采用喷雾吸入法，但对肺外病变无效，最好保留作为药物预防或不耐受喷他脒的病例。静脉注射速度应缓慢，以防止心血管副反应。副反应有肾毒性，需减低剂量20%～50%；胰腺炎时需停药；血小板减少和葡萄糖调节功能失调导致低或高血糖症后者见于14%使用喷他脒的病例，可能由于治疗引起胰腺损伤所致。当总剂量超过4g时或过去曾使用过喷他脒的病例中更容易发生。

其他可供选择的药物为口服复方甲氧苄啶/氨苯砜（trimethoprim/dapsone），口服或静脉注射克林霉素与伯氨喹等。前一对药的疗效与复方磺胺甲基异噁唑相似，而毒性反应较少。有些临床专家把它用作治疗轻型病例的首选药物。氨苯砜在G-6-PD缺乏病例中可产生高铁血红蛋白血症，因而在这种病例中禁用。单独使用氨苯砜是无效的。同样，虽然单用克林霉素或伯氨喹（primaquine）治疗PCP无效，但同时使用两药治疗PCP则疗效可达86%。主要副反应为皮疹和高铁血红蛋白血症。作为第二线的药物有atovoquone（BW566C80）、三甲曲沙（trimatrexate）与亚叶酸并用、依氟鸟氨酸（eflornithine）等。

一旦肺孢子虫感染的诊断被确立或疑似时，应立即使用上述药物单独或联合治疗。对中度或重度患者应并用糖皮质激素和抗生素。治疗7～14日后，如未收到疗效，应改换药物而不是加用药物。如病情加重，应考虑重作支气管镜检查以明确诊断和排除其他感染。

肺孢子虫感染的预防是处理HIV感染者的一项重大成就。任何HIV感染者，当其CD_4^+细胞数$<0.2\times10^9/L$（$200/mm^3$），或CD_4^+细胞$<15\%$时，都应采取药物预防。首选药物为复方磺胺甲基异噁唑，倍量药片，3次/W～2次/d。2次/d组随访观察，无1例出现PCP，而对照组则发生16例。最近比较使用1次/d复方磺胺甲基异噁唑与喷他脒雾化吸入（300mg/4W）的预防效果，两药1年和18个月复发率分别为4.5%、11.4%与18.5%、27.6%，提示复方磺胺甲基异噁唑应为首选药物。遗憾的是许多患者不能耐受复方磺胺甲基异噁唑。次选药物应为喷他脒雾化吸入，300mg/4W。

2. 弓形虫病　弓形虫是HIV感染者中最常见的中枢神经系统继发感染。占所有中枢神经系统继发感染的38%，占所有中枢神经系统肿块的50%～60%。也是引起第一次抽搐发作28%的原因。弓形虫病见于15%的艾滋病患者，以加勒比海地区为最常见。弓形虫病是HIV感染后期的并发症，通常发生于CD_4^+细胞数$<0.1\times10^9/L$（$100/mm^3$）的病例。过去感染过弓形虫，血清中存在抗体的人，发病率10倍于血清抗体阴性的人，提示由于HIV感染时B细胞功能失常而引起潜伏性感染的重新活动。弓形虫病不能依靠血清学诊断，因为在HIV感染者继发感染弓形虫病患者中，有5%～10%血清抗体阴性。而具有抗弓形虫抗体的艾滋病患者中，30%在病程中会发生中枢神经系统弓形虫病。

在HIV感染者中，弓形虫病临床表现通常以发热、头痛起病，90%病例有神经系统定位症状，如抽搐、偏瘫和失语。或表现为脑水肿样症状如精神错乱、痴呆、昏睡以至昏迷。后者类似于艾滋病痴呆综合征。CT或MRI检查可发现颅内多个病灶，有时为单个病灶。由于病理组织学可见中心坏死，因而呈现环状加强影像。如同时抗体阳性，则可开始治疗。只有当治疗2～4周后仍未出现疗效时，才需进行脑活检。

标准疗法为联合使用乙胺嘧啶和磺胺嘧啶，疗

效约为90%。由于6个月后复发率高达50%，故应终身治疗。主要副反应为白细胞减少，可用亚叶酸纠正。如同时使用骨髓抑制药物如齐多夫啶或更昔洛韦，则需要调整剂量。总的来说，约45%～70%患者发生副反应，约33%患者需要改变疗法。次选药物可联合使用克林霉素加乙胺嘧啶或 atovoquone 加乙胺嘧啶。出现脑水肿时可使用糖皮质激素。

在 HIV 感染者中使用复方磺胺甲基异噁唑预防 PCP 的同时，弓形虫病的发病率也有所降低。提示该药可能有预防弓形虫病的作用。

3. 隐孢子虫感染　在 HIV 感染者早期可表现为自限性或间歇性腹泻，但在严重免疫缺陷患者中则腹泻可危及生命。患者先经过数月间歇性腹泻，然后转为持续性腹泻伴有大量水样便，每日可达数升之多。其中75%有腹部绞痛，25%有恶心及/或呕吐。可并发乳糖不耐受和吸收不良表现。隐孢子虫还可感染胆道引起胆囊炎和/或胆管炎。

隐孢子虫病的诊断主要依靠粪便镜检发现抗酸染色阳性的卵囊。采用蔗糖漂浮技术使卵囊与粪便其他颗粒分开，可提高检出率。小肠活检标本在电镜下可见隐孢子虫粘附于小肠上皮的毛刷边缘。

目前对本病治疗只能采用对症疗法。

4. 微孢子虫感染　除肠炎之外，微孢子虫（microsporidia）还可感染肠外组织如眼、肌肉和肝脏，引起结合膜炎和肝炎。诊断依靠新开展的亲色性染色镜检或电镜检查粪便或肠活检标本。目前未有特效疗法。

5. 等孢子虫感染　贝氏等孢子虫（Isospora belli）引起的腹泻常见于加勒比海地区和非洲。粪便镜检可见大型抗酸染色阳性包囊，内含4个子孢子。临床表现与隐孢子虫感染相同，但可用复方磺胺甲基异噁唑治疗。复发常见，但每周服药3次可有效预防。

6. 溶组织内阿米巴原虫与蓝伯贾第虫感染　这两种原虫在 HIV 感染者中的感染率也较高，应注意检查。

7. 其他原虫感染　内脏利什曼病在 HIV 感染者中的发生率较高。临床上表现为肝、脾肿大，发热和血液学改变。诊断主要依靠骨髓活检培养，染色镜检的阳性率较低。其他曾报告的原虫感染有巴贝虫病（babesiosis）、美洲锥虫病引起中枢神经系统病变，棘阿米巴（Acant hamoeba）或内格里属（Naegleria）阿米巴原虫引起的脑膜脑炎。

（二）细菌感染

1. 分支杆菌感染

（1）非典型分支杆菌感染：占据机会性感染的大部分，但病死率不高。在美国，播散性鸟分支杆菌属（MAC）感染在 HIV 感染者中，生前诊断者约占40%，死后诊断者约占80%。MAC 感染是 HIV 感染后期的并发症，发生于 CD_4^+ 细胞数＜0.1×10⁹/L（100/mm³）的患者当中。感染后生存期的中数为6～10个月。最常见的表现为发热、消瘦与盗汗。在并发 MAC 感染的 HIV 感染者中，85%有菌血症，骨髓活检中可发现大量分支杆菌。胸部X线照片25%不正常。最常见X线征为双侧下肺间质性浸润，提示粟粒性播散。还可见肺泡性或结节性浸润及/或纵隔淋巴结肿大。其他发现有全身淋巴结肿大、腹痛、腹泻等。如在骨髓、淋巴结、肝活检或粪便中检出细长的抗酸染色阳性细菌，应考虑 MAC 感染的可能。连续两次从痰中检出 MAC 时，高度提示肺部感染。培养2周后可获得结果。

早期使用抗结核药物疗效不理想，反而副反应多见。近年来使用大环内酯类和氟奎诺酮类药物疗效较好。克拉霉素（clarithromycin）和阿奇霉素（azithromycin）是已获准用于治疗一般呼吸道感染的两种大环内酯类抗生素。它们具有广谱、穿透力强和体外抗 MAC 活性高的优点。环丙沙星、氧氟沙星和司帕沙星（sparfloxacin）都具有体外抗 MAC 活性，正在进行体内试验。现在临床医生倾向于联合使用乙胺丁醇、氯法齐明（clofazimine）、环丙沙星和一种大环内酯类来治疗 MAC 感染。CD_4^+ 细胞＜0.1×10⁹/L（100/mm³）的 HIV 感染者可用利福布丁（rifabutin）进行药物预防。

其他非典型分支杆菌有堪萨斯分支杆菌（M. kansassi），在 HIV 感染者中以肺部感染为主要表现，其中20%～30%病例有播散性病变。临床表现为发热、咳嗽和盗汗。半数病例X线显示上肺有空洞病灶，其余病例显示下叶间质性浸润，符合血行性播散病灶。从肺部分泌物中培养出本菌者有75%可找到病变。一经确诊，可用异烟肼加利福平和乙胺丁醇治疗，效果良好。

（2）结核分支杆菌：从1986年起，由于 HIV 感染的缘故，美国结核病新病例每年都有增长。HIV 感染者中5%患有结核病。HIV 感染使结核病再活动的机会为8%/年。新感染结核杆菌的频率也在上升。在艾滋病流行地区，新感染的活动性结核病病例中，20%～70%发生于 HIV 感染者。最常见发病年龄为25～44岁。和 MAC 感染相反，活动性结核病多见于 HIV 感染的早期，时常是

HIV感染最早出现的征象。HIV感染者结核病的临床表现和CD_4^+细胞功能有关。在CD_4^+细胞数较高的病例中，常呈现出典型结核病再活动的表现，如发热、咳嗽、劳累后呼吸困难，体重减轻、盗汗和X线显示上肺尖空洞形成。在CD_4^+细胞低下的病例，播散性病变常见。X线显示弥漫性或下肺双侧网状结节性浸润，符合粟粒性播散。伴有胸腔积液及/或纵隔淋巴结肿大。结核感染可发生于骨、脑、脑膜、消化道、淋巴结（尤其是颈部）和内脏。约60%～80%病例有肺部病变，30%～40%病例有肺外病变。

标准抗结核疗法对HIV感染者和非HIV感染者同样有效。多数病例需要联合使用3种抗结核药物至少9个月，直至3次培养阴性后6个月为止。抗结核药物副反应在HIV感染者中发生率较高，可达18%，主要为皮疹和利福平相关性肝炎。对多种药物耐药（MDR）的结核杆菌可发生于HIV感染者当中，由于药物敏感试验的延误而造成高病死率可达72%～89%。因此，在MDR结核菌流行地区，开始治疗应联合使用5种抗结核药物。

为了预防活动性结核病，应当在HIV感染者中常规进行PPD皮肤试验，凡出现硬结超过5mm直径者为阳性。每个阳性病例都应使用异烟肼治疗1年。由于50%病例属于无变应性（anergic）者，有人建议HIV感染者伴有无变应性时应使用异烟肼治疗1年。

(3) 其他细菌感染：结核杆菌以外的细菌所引起的多种感染，在艾滋病患者中是第二位的死亡原因。最常见的细菌感染为呼吸道感染、败血症及/或胃肠炎。HIV感染者对带有荚膜的细菌如肺炎链球菌和嗜血流感杆菌特别易感。在HIV感染者中，肺炎链球菌性肺炎发病率提高6倍，肺炎链球菌菌血症提高100倍。因而应在HIV感染者当中注射肺炎球菌多糖体菌苗作为预防。HIV感染者金葡菌感染发生率也升高，金葡菌带菌率两倍于一般人群。金葡菌是导尿管败血症的主要病因，并可引起化脓性肌炎，可能与HIV感染引起的肌病有关。

在男同性恋者中，沙门菌、志贺菌和弯曲菌感染常见和较严重。鼠伤寒沙门菌发生率提高20倍，表现出一系列非特异性症状如发热、厌食、疲乏不适持续数周之久。而腹泻虽然常见，也可以缺如。诊断依靠血和粪便培养。口服环丙沙星治疗沙门菌疗效最好。在伤寒流行地区HIV感染者并发伤寒的发生率也提高。志贺菌感染在HIV感染者中引起特别严重的胃肠炎，伴有发热。福氏志贺菌最常见。菌血症发生率可达50%。弯曲菌感染发生率在HIV感染者中也提高。以胎儿和空肠弯曲菌为常见。主要症状为腹绞痛、发热和血样便。也可表现为直肠炎。10%病例出现全身症状与菌血症。病程常迁延和反复，需要长期治疗。多数菌株对红霉素敏感，也曾报告有耐药菌株。

(4) 梅毒螺旋体：虽然多数HIV感染者继发感染梅毒螺旋体后的临床经过和一般梅毒相似，但也可遇到一些过去少见的临床问题。其中包括恶性梅毒，由于坏死性脉管炎而导致皮肤溃疡、不明原因发热、肾病综合征和神经梅毒。后者可无症状，或表现为急性脑膜炎、神经性视网膜炎、失聪和脑卒中。此外，相当一部分病例由于B细胞多克隆活化，血清镜下絮状试验（VDRL）可能阴性。因此对疑似病例必需作暗视野检查，尽管VDRL试验为阴性。可使用标准疗法治疗梅毒，效果不佳或复发者应重复疗程。疑似神经梅毒者应采用大剂量青霉素静脉注射。

(三) 真菌感染

1. 念珠菌感染　是HIV感染者最常见的真菌感染。常见于HIV感染的早期，是免疫缺陷的预兆。通常仅累及粘膜的表层而易于控制。深部病变仅见于医源性感染如停留导尿管、广谱抗生素或药物导致粒细胞减少。常见病变为鹅口疮，女性患者可有阴道炎。到了HIV感染的后期，当CD_4^+细胞$<0.1\times10^9/L$（$100/mm^3$）时，则可发生食管、气管、支气管或肺部的念珠菌感染，意味着已进入严重细胞免疫缺陷阶段，即定义中的艾滋病阶段。其中以食管炎为最常见，虽然一般发生于HIV感染后期，但也可发生于早期。通常表现为吞咽疼痛和胸骨后痛或烧灼感。常同时伴有鹅口疮。食管吞钡检查可见粘膜粗糙不平，确诊依靠内窥镜取材涂片镜检。

口腔和阴道念珠菌病可用局部制霉菌素或克霉唑治疗，同时口服酮康唑或氟康唑，后者不受胃酸影响，吸收较好。特别严重病例可短期使用两性霉素B，然后继续口服氟康唑。

2. 新型隐球菌感染　是艾滋病患者脑膜炎的首要病原体，发生率为6%～12%。通常发生于晚期病例中，确诊后生存期中数为9个月。在非洲的艾滋病患者中，隐球菌脑膜炎很常见，发生率约为20%。隐球菌感染中，67%～85%为中枢神经系统感染。大多数表现为亚急性脑膜脑炎。患者可发生隐球菌瘤，在MRI检查中表现为多个环状加强影

象。大多数隐球菌脑膜炎患者在确诊前已表现出数周至数月的症状，如发热（100%）、恶心呕吐（40%）、头痛、意识改变和脑膜刺激征（40%）等。40%病例肺部同时受累，表现为咳嗽、呼吸困难等，有时有咯血。X线胸片显示90%病例有灶性或弥漫性浸润，还可有大叶性病变、空洞形成、胸腔积液和肺门或纵隔淋巴结肿大。半数以上病例有真菌血症。后者表现为发热、疲乏、不适。单纯发生肺部病变者约4%～10%，单纯发生真菌血症者有4%～8%。隐球菌感染的少见表现有：传染性软疣、淋巴结肿大、上颚或舌头溃疡、关节炎、胃肠炎、心肌炎和前列腺炎等。

脑脊液中用墨汁染色检出隐球菌、脑脊液或血液中检出隐球菌抗原或活检组织学检查提示该病时，可拟诊为隐球菌病。从脑脊液、血液、骨髓、痰或组织中培养出隐球菌时可以确诊。

无论是拟诊或确诊，都应立刻开始治疗。标准疗法为两性霉素B，6周疗程，0.3mg/（kg·d），联合使用氟胞嘧啶，150mg/（kg·d)。约半数病例由于粒细胞减少而需停用氟胞嘧啶一段时间。由于50%病例可能复发，故于两性霉素B疗程结束后，应继续使用氟康唑，100mg～200mg/d，无限期维持下去。许多医生喜欢当HIV感染者的CD_4^+细胞$<0.1\times10^9/L$（$100/mm^3$）时，所有病例都使用氟康唑100～200mg/d以预防念珠菌和隐球菌感染。

3．组织胞浆菌感染　多见于荚膜组织胞浆菌地方性发病的地区如美国密西西比和俄亥俄河谷、波多黎各、多米尼加和南美洲等地区。本菌以菌丝形态生存于泥土之中，在人体温度时转变为酵母形态。组织胞浆菌病通常是HIV感染后期的表现，但可以是艾滋病首次发现的症状。虽然荚膜组织胞浆菌病原发于肺部，但当潜伏感染再激活时，播散性感染则成为HIV感染者最常见的表现。患者先有4～8周的发热和消瘦，体检肝、脾与淋巴结肿大见于25%的病例。中枢神经系统疾病，包括脑膜炎和肿块，见于16%的病例。骨髓受累，包括血小板和粒细胞减少和贫血，见于33%的病例。约7%的病例有皮肤粘膜病损，包括斑丘疹、口腔和皮肤溃疡。咳嗽和呼吸困难等呼吸道症状，呈不严重，见于10%～30%的病例。50%病例X线胸片显示弥漫性间质性浸润或弥漫性小结节。诊断通过从血液、骨髓或组织培养出本菌而作出。治疗开始先使用两性霉素B，0.6mg/（kg·d)，总量1g，随后使用无限期疗程两性霉素B 1mg/（kg·2W）或口服伊曲康唑（itraconazole)。

4．粗球孢子菌感染　粗球孢子菌（coccidioides immitis）生存于泥土中，能在免疫健全人群和HIV感染者中引起肺部的感染。如同组织胞浆菌，粗球孢子菌仅局限于某些地方性发病地区，即美国西南部。在这些地区，粗球孢子菌病的年发病率约为3%，而且大多发生于HIV感染者，是潜伏感染的再活动。粗球孢子菌感染可发生于HIV感染的早期，但大多数病例的CD_4^+细胞数$<0.25\times10^9/L$（$250/mm^3$)。患者表现为发热、消瘦和咳嗽及相当广泛X线胸片改变。最常见者为弥漫性网状结节，但空洞、胸腔积液与肺门淋巴结肿大也可发生。虽然70%感染发生于肺部，但12%发展为脑膜炎，9%有淋巴结肿大，9%有肝损害，5%有皮肤病。诊断主要依靠培养分离该菌，血清学检查有25%假阴性。治疗使用两性霉素B，1mg/（kg·d)，总剂量1g，随之无限期使用氟康唑或伊曲康唑作维持。

（四）病毒感染

1．疱疹病毒感染　在整个HIV感染的临床经过中都可发生疱疹病毒感染，除大多数以潜伏感染再活动的方式外，还可以作为辅助因子增强HIV的复制。在疱疹病毒科中有4种病毒能引起最严重的后果。

(1) 巨细胞病毒（CMV）感染：超过95%的HIV感染者可检出抗-CMV抗体，超过90%的尸体解剖结果有CMV再活动的证据。CMV感染的临床表现主要发生于HIV感染的后期，大多在CD_4^+细胞$<0.1\times10^9/L$（$100/mm^3$）的病例。但在HIV感染的早期，已有CMV活动性复制的证据，表现在咽含嗽液和尿中可检出该病毒。

1) 视网膜炎：见于25%～30%的病例，是CMV最严重的致残性病变，表现为进行性、无痛性失明，通常为双侧性，两个眼球轻重程度不一致。诊断主要依靠有经验的眼科医生检出血管周围出血和渗出性视网膜病变。病变属坏死性炎症，失明为不可逆性。

2) 食管炎：表现为胸骨后痛和吞咽疼痛。诊断通过内窥镜检出食管下段特征性的单个，大而表浅的溃疡。活检可检出胞核和胞浆内包涵体。

3) 胃肠炎：见于5%～10%的艾滋病患者，表现为腹痛、腹泻、消瘦和厌食，通常为血便。诊断也是通过内窥镜检出特征性的多个性结肠溃疡和活检。钡灌肠结果可正常。可并发肠穿孔和菌血症。

4) 其他病变：较少见。虽然在33%～50%

CMV感染中可检出肝脏组织学改变，但临床肝炎罕见。虽然从肺分泌物中CMV检出率较高，但CMV肺病却少见。CMV还可引起上行性脊髓炎和多发性神经炎，治疗效果很好。

更昔洛韦和磷甲酸已被美国食品药物总局（FDA）批准用于治疗CMV感染。治疗视网膜炎的近期疗效可达80%～90%，但复发极为常见。开始治疗时，更昔洛韦采用2小时静脉滴注，2次/d，14日为一疗程。该药抑制骨髓的发生率高，不能和齐多夫定或复方磺胺甲基异噁唑同用。磷甲酸常引起肾损害和电解质紊乱。开始治疗采用2小时静脉滴注，1次/d，用14日。两药的维持治疗剂量都是1次/d。随机双盲试验结果，磷甲酸组生存率稍高，可能由于磷甲酸同时对HIV有疗效。因此有人建议在视网膜炎时先使用更昔洛韦一疗程，随之使用磷甲酸作维持治疗。已发现对更昔洛韦耐药的CMV毒株，此时应使用磷甲酸。最近有人主张联合使用更昔洛韦与磷甲酸。

1995年1月，FDA批准在使用更昔洛韦静注14～21日后，可改用口服途径，1000mg，3次/d，用于CMV视网膜炎的维持治疗。疗效与静注相当，但由于药物血浓度较低，容易出现耐药性。口服更昔洛韦也可用于预防。1000mg，3次/d，在CD_4^+细胞数$<0.1\times10^9/L$（$100/mm^3$）的HIV感染者，CMV感染发生率（17%）显著低于安慰剂对照组（31%）。口服更昔洛韦的毒性反应与静注相同。另一方式采用眼球内植入缓释更昔洛韦装置，使玻璃体内药物浓度高于静注，可避免长期放置静脉导管的弊病。

最近在临床验证中的药物有cidofovir静注和ISIS 2922玻璃体内注入。

（2）单纯疱疹病毒（HSV）感染：在HIV感染者中，HSV引起复发性口唇、生殖器和会阴的病损，并随着CD_4^+细胞数量的减少而越来越频繁和严重。病损外表如牛肉一般红，疼痛异常，好发于臀部皮肤皱褶。肛门周围HIV感染可导致直肠炎和肛裂。HSV也能引起食管炎，但和CMV食管炎不同，它表现为多个小溃疡。复发性瘰疽是HIV感染者遇到的另一个问题，表现为痛性疱疹或广泛皮肤糜烂，比免疫健全者所遇到的严重得多。单纯疱疹和带状疱疹都可引起广泛性双侧坏死性视网膜炎，称为急性视网膜坏死综合征。往往伴有疼痛、角膜炎和虹膜炎，与口唇单纯疱疹及三叉神经带状疱疹同时发生。眼底镜显示广泛灰白色周边病损，常并发视网膜剥离。疱疹病毒性脑炎在HIV感染者中极罕见。

治疗大多数严重而复发性的HSV感染可采用阿昔洛韦，200mg口服，5次/d，较严重病例可采用大剂量静脉注射。由于病毒胸苷激酶的转变而导致耐药性的问题越来越严重。耐药毒株对更昔洛韦也耐药，但通常对磷甲酸敏感。

（3）水痘带状疱疹病毒（VZV）感染：VZV在水痘愈后潜伏于背神经节，到年长时再度活动而引起带状疱疹。带状疱疹是HIV诱发免疫缺陷的早期表现。在HIV感染者中，VZV感染仅局限于皮肤，但皮疹广泛，波及几个皮区，而且极为疼痛。复发率可达23%。在HIV感染后期，可发生播散性的带状疱疹，类似于水痘。少数病例可产生急性视网膜坏死综合征，常伴随着三叉神经带状疱疹。带状疱疹一般能自然消散，无需治疗，但多数医生喜欢采用大剂量阿昔洛韦口服或静注。对阿昔洛韦耐药时可采用磷甲酸。

（4）EB病毒（EBV）感染：多数HIV感染者在整个过程中都主动排出EBV。它可能是口腔毛状白斑（OHL）的病因。OHL表现为舌头外侧或口腔粘膜上的白色复叶状病损，类似于念珠菌感染，不同的是OHL不能被刮除。在这些病损中用原位杂交技术能检出EBV。同时用阿昔洛韦能使病损消退的报告也支持EBV与OHL的因果关系。25%～50%的OHL可自然消退，因而无需特殊处理。

2．乳多空病毒（papovavirus）感染 乳多空病毒科包括多瘤病毒（polyoma virus）和乳头瘤病毒（papilloma virus）两个属。

（1）JC病毒（JCV）感染：JCV是一多瘤病毒的一种，能引起进行性多灶性白质脑病（PML），后者是艾滋病的重要机会性感染之一。JCV分类上属于多瘤病毒属，1971年从名为JC的PML患者中分离出来而得名。尽管一般人群中70%有抗-JCV抗体，但仅10%有活动性复制的证据。而在HIV感染者中却有33%有活动性复制的证据。PML发生于4%的HIV感染者，都是晚期患者。PML是一种多灶性脱髓鞘疾病，累及大脑半球、小脑和脑干。病情迁延，表现为神经系统多个病灶如共济失调、偏瘫、视野缩小、失语和感觉障碍等，而无意识改变。诊断依靠MRI显示脑白质多个病损而作出。通常于起病后3～6个月死亡。鞘内注射阿糖胞苷在某些病例中获得改善，但目前还未有可靠疗法。

（2）人类乳头瘤病毒（HPV）感染：在HIV

感染者中，HPV感染率（81%）两倍于一般人群。HPV与表皮发育不良的相关性提示，如果抗病毒治疗水平获得提高，导致HIV感染者寿命延长的话，肛门和子宫颈瘤的发生率将会升高。

3. 肝炎病毒感染　超过95%HIV感染者有乙型肝炎病毒（HBV）感染的证据，同时感染丙型肝炎病毒（HCV）和丁型肝炎病毒（HDV）者也相当常见。慢性HBsAg血症的发生率比一般人群高3倍，但肝内炎症表现却较轻，可能由于HIV感染抑制免疫应答的缘故。HDV感染在HIV感染者中较多见，HBV复制水平也较高，肝内炎症较明显，表现为血清转氨酶较高。

【机会性肿瘤】

（一）卡氏肉瘤（Kaposi sarcoma）

卡氏肉瘤是一种多中心肿瘤，表现为多个血管性结节，见于皮肤、粘膜和内脏。病程介乎缓慢发展的局部皮肤和淋巴结受累，至爆发性，伴有广泛皮肤和内脏病损。在艾滋病流行的早期，卡氏肉瘤是第一例艾滋病患者的突出临床表现，见于1981年79%的艾滋病患者。到1989年降低到25%，到了1992年则降到9%。原因之一在于卡氏肉瘤绝大多数（96%）发生于男同性恋者。随着该高危人群艾滋病发生率的减少，其他高危人群艾滋病发生率的升高，并发卡氏肉瘤的病例也随之减少。另一原因是卡氏肉瘤的发生与性传播的辅因子有关，因为在与双性恋者发生性接触的女性中，卡氏肉瘤发生率提高4倍。从病理生理的角度，卡氏肉瘤的发生，可能由于细胞因子调节细胞生长的紊乱的结果多于真正的癌症。它喜爱组织平面而很少入侵。最近有报告在卡氏肉瘤组织中发现人类疱疹病毒8型（HHV-8）的基因组序列，提示本病可能是感染所致。

临床上卡氏肉瘤种类繁多，可见于HIV感染的各个阶段，甚至见于CD_4^+细胞数正常时，初发病变可以是皮肤上一个小紫红色斑丘疹，口腔粘膜上颜色改变，或一个肿大的淋巴结。病变常见于暴露部位，尤其是鼻尖，并好发于创伤处（Kebner现象）。病变大小介乎数mm到数cm之间，可以单独或融合。淋巴结、消化道和肺部是最常受累的器官，虽然全身各个器官，包括心脏和中枢神经系统都可受累。与一般恶性肿瘤相反，淋巴结往往先发生病变。病变如局限于淋巴结时，患者免疫功能多为相对健全，预后较好。肺部受累时，通常表现为气短，X线胸片显示特征性改变，双侧下肺有致密浸润，掩盖心脏边缘和膈肌，伴有胸腔积液。后者见于70%的肺部卡氏肉瘤，有鉴别诊断意义。消化系统病变表现为粘膜受累导致出血，以及胆道受累表现为梗阻性黄疸。诊断依靠组织学活检，发现纺锤样细胞增生、内皮细胞增生和红细胞逸出血管外等。

单个或局限病灶可用放射治疗、病变内注射长春碱和冷冻疗法。广泛但不危及生命的病变可用依托泊苷（etoposide）、长春碱、advanmycin或博来霉素中之一种。如CD_4^+细胞数$>0.15\times10^9$/L（150/mm^3）时可使用α干扰素。广泛而危及生命的病变，则使用小剂量的阿霉素、博来霉素和长春碱联合治疗；或放射治疗。

（二）淋巴瘤

艾滋病患者中约3%于病程各个阶段发生淋巴瘤，比一般人群高60倍。淋巴瘤一般发生于HIV感染的后期，即CD_4^+细胞数$<0.2\times10^9$/L（200/mm^3）的病例。发生率随着免疫功能的减退而上升。

1. 成免疫细胞性淋巴瘤　约占艾滋病患者淋巴瘤的60%。通常为高分化性，多见于老年人。

2. Burkitt淋巴瘤　约占艾滋病患者淋巴瘤的20%。10～19岁时发生率最高。常见从染色体8到染色体14或22的c-myc易位。其发生率比一般人群高1000倍。和非洲的Burkitt淋巴瘤不同，<50%病例含EBV DNA。

3. 中枢神经系统淋巴瘤　约占艾滋病患者淋巴瘤的20%。EBV DNA阳性率高，可达100%。无年龄选择性。常发生于艾滋病患者后期，CD_4^+细胞数约为0.04×10^9/L（40/mm^3），因而预后较差。

临床表现多样化，可从局灶性癫痫发作、口腔内快速增长的肿块到长期不明原因发热。中枢神经系统淋巴瘤是淋巴结以外最常见的病变，其中60%为原发性中枢神经系统淋巴瘤。通常表现为局灶性神经系统缺陷，包括颅神经损伤、头痛及/或癫痫发作。MRI或CT显示1～3个3～5cm直径的病变，呈环状增强型，可见于任何部位。

淋巴结外淋巴瘤的另一常见部位为胃肠道，占总病例数的25%，可见于胃肠道的任何部位。患者诉说吞咽困难或腹痛。诊断根据腹部CT或MRI。骨髓受累见于20%病例，可有全血细胞减少。肝、肺受累各见于10%病例。肺部病变可为肿块、多个结节或间质性浸润。

使用标准强化方案来治疗的有效率低（20～30%），容易发生机会性感染，存活期中数为4－6

个月。CD_4^+ 细胞数较高的病例疗效较好，可达72%，无症状期超过15个月。目前HIV相关系统性淋巴瘤病例存活期中数为10个月。中枢神经系统淋巴瘤疗效都不好。使用放射治疗及/或皮质激素治疗的目的在于缩小肿块和减轻脑水肿，有对症作用。原发性中枢神经系统淋巴瘤预后不良，存活期中数为2～4个月。

【实验室诊断】

（一）HIV感染的实验诊断

主要根据抗-HIV抗体及/或HIV各成分的检出。感染HIV后4～8周抗体开始出现于血液中。

1. 抗-HIV的检测 ELISA法是标准的抗-HIV筛选方法，敏感性可达99.5%。ELISA结果可分为阳性（高度反应）、阴性（无反应）与未决定（部分反应，*indeterminate*）等3种。但ELISA法的特异性并不高。根据低危人群（志愿献血员）的随访结果，ELISA阳性的人中仅13%是真正的HIV感染者。因此所有ELISA结果阳性者都要用更特异的方法作进一步检查。

最常用的确证试验为Western印迹（免疫印迹）法。按照HIV各抗原分子量的不同，把它们分布于一条薄膜上，覆盖以待检血清，反应后可检出相应的抗体。阴性者各区带均无反应。若检出全部3个HIV主要基因（gag、pol、env）产物的抗体时为阳性，可确诊为HIV感染。根据大多数专家的意见，如血清中含有抗-p24、gp41、和gp160/120抗体中的两个以上时，可确定为阳性。不属于阳性或阴性范围的结果为未决定。后者有两个解释：①待检血清含有对HIV抗原（最常见为p24及/或p55）的交叉抗体；②受检者已感染HIV，但未产生典型抗体应答。以第一个解释的可能性最大。因此未决定结果者应在1个月后复查免疫印迹试验，同时应进一步作其他检查。

2. 其他病原学检查 除上述两种标准血清免疫学检查方法外，还有其他在科研工作中广泛使用的检查HIV及其各成分的检查方法，常用于抗病毒药物的疗效判断。

(1) p24抗原检测：利用已知抗体和ELISA法，可在外周血中检出游离的或免疫复合物中的p24抗原。总的来说，约30%的HIV感染者可在血中检出游离的p24抗原。如应用一种弱酸使免疫复合物离解，则阳性率可提高到50%。p24抗原出现于抗-p24抗体产生之前，并在HIV感染的后期再度上升，尤其在使用使免疫复合物离解方法来检测的时候。在无症状HIV感染者中，p24抗原阳性者发展为艾滋病的机会比阴性者高3倍。使用抗逆转录病毒药物治疗后，可见p24抗原水平的下降。目前p24抗原检测主要应用于急性HIV综合征的诊断。

(2) HIV的分离培养：从血浆或外周血分离培养HIV已被许多实验室应用于鉴定抗逆转录病毒药物疗效的试验，以及用于建立HIV毒株来检测病毒耐药性或研究HIV基因漂变。采用方法为联合培养患者检材和一株能支持HIV复制的细胞株，通常为经PHA活化的外周血单个核细胞株。培养液需维持28日，在这期间定期观察融合细胞或巨细胞的出现并在上清液中检测HIV p24。目前还未能应用于临床。

(3) PCR法检测HIV：本法由于极度敏感而容易出现假阳性，但在严格对照的实验室中，PCR对阐明HIV的发病机制有极大价值，而且为HIV感染的诊断提供了一个金标准，特别适用于高危新生儿HIV感染的诊断。现有两种PCR技术用于HIV感染的研究：

1) DNA PCR：用于扩增前病毒DNA来诊断HIV感染。取外周血大单核细胞，溶解后用来自gag和LTR区段的引物进行扩增，然后用核酸探针杂交证实。在恰当的对照和避免污染的情况下，可检测到1拷贝的HIV前病毒DNA/10000个细胞。用此法证实，从HIV感染到抗体阳转的间隔为1～3个月。DNA PCR还可用于扩增原病毒DNA的指定区段进行序列分析，以研究序列变异和抗逆转录病毒药物的耐药性。

2) RNA PCR：用逆转录PCR（RT-PCR）法可检出血浆中HIV基因组的存在。当病例显出阳性或未决定的ELISA结果，而免疫印迹法又显出未决定结果时；或患者由于低丙种球蛋白血症而导致血清学检查结果不可靠时，RNA PCR对诊断有重要意义。但由于价格昂贵和容易出现假阳性，一般不用于常规检查。

（二）HIV感染者的实验室监测

1. CD_4^+ 细胞数 CD_4^+ 细胞计数是普遍承认的HIV感染进展程度的指标。把从流式细胞仪计算出来的 CD_4^+ 细胞百分比乘以通过白细胞计数和白细胞分类所得的淋巴细胞总数即可获得 CD_4^+ 细胞总数。后者与临床进程密切相关。CD_4^+ 细胞数 $<0.2\times10^9/L$（$200/mm^3$）时，容易感染肺孢子虫，$<0.1\times10^9/L$（$100/mm^3$）时，容易感染CMV和鸟胞内分支杆菌（MAI）。凡已拟诊为HIV感染者都应每6个月作 CD_4^+ 细胞计数1次，如有减少趋

势，间隔时间要缩短。CD_4^+ 细胞数<$0.5\times10^9/L$（$500/mm^3$）时，是抗逆转录病毒治疗的指征。CD_4^+ 细胞数持续下降是改换疗法的指征。一旦 CD_4^+ 细胞数<$0.2\times10^9/L$（$200/mm^3$），应立刻进行肺孢子虫的药物预防。任何一种抗逆转录病毒药物的疗效至少应包括 CD_4^+ 细胞数的提高。

2. β_2 微球蛋白 是表达于有核细胞表面的分子量为11000的蛋白，与1类MHC分子形成杂二聚体并与免疫球蛋白的恒定区有氨基酸同源性。在血清和尿液中均可检测 β_2 微球蛋白。在以淋巴细胞活化及/或淋巴细胞破坏为特征的各种疾病中可见 β_2 微球蛋白水平升高。这些疾病包括HIV感染在内。β_2 微球蛋白水平与HIV感染进展相关。在艾滋病时最高，无症状HIV感染者最低。用齐多夫定治疗后可见 β_2 微球蛋白的下降与剂量相关。

3. 新蝶呤(neopterin) 一种小分子化合物，是由三磷酸鸟苷（GTP）重新生物合成4氢生蝶呤过程的中间产物。由活化的大单核细胞所产生。在HIV感染和其他多种疾病中新蝶呤的水平升高。如同 β_2 微球蛋白，新蝶呤在血清和尿液中水平升高见于艾滋病的晚期。在无症状HIV感染者中，它的升高意味着进展为艾滋病的危险性增加，但和 CD_4^+ 细胞水平无相关。新蝶呤和 β_2 微球蛋白升高的意义相同，因此两者中任何一个连同 CD_4^+ 细胞数一起，是预测HIV感染进展的最佳指标。

【鉴别诊断】

鉴别诊断已在各系统临床表现和继发感染中提到，不再重复。但有一个疾病值得一提，就是原发性 CD_4^+ 淋巴细胞减少症（ICL）。该病在1992～1993年开始报道，到1993年中，已报告100例。其特征为 CD_4^+ 细胞数<$0.3\times10^9/L$（$300/mm^3$）或分类淋巴细胞<20%。经过多中心的深入研究，结论是：ICL为一种罕见的综合征，早在1983年，甚至几十年前已有认识。虽然由于免疫抑制，ICL患者也可发生机会性感染，但它在流行病学上与HIV感染截然不同，病毒学检查无任何嗜单个核细胞病毒的证据，也没有传染病的流行病学证据。对ICL病例应努力寻找基础疾病，对机会性感染也应积极预防和治疗。

【治疗】

（一）治疗原则

对患者应给予有关本病的充分知识，包括传播方式和预防方法。使患者和家属对本病的自然史有一定认识。对患者应进行心理咨询以稳定情绪。同时按规定进行隔离和消毒。

（二）抗逆转录病毒疗法

1. 齐多夫定(zidorudine, AZT) 本药是第一个由FDA批准应用于治疗HIV感染的药物。也是治疗本病核苷类药物的代表。这类药物选择性地与HIV中DNAP的活性部位结合能力强于与哺乳类动物细胞DNAP的结合能力，因而能选择性地抑制HIV的复制。它对人类线粒体的DNAγ也有相对活性，可以解释为什么有些病例在用药过程中发生肌病。齐多夫定口服后吸收良好，血清半寿期为1小时，故一般用法为1次/4h。但细胞内半寿期可能更长，联合用药时间隔时间可以更长。

齐多夫定的临床疗效经二期随机临床试验证明可降低病死率，提高 CD_4^+ 细胞数，降低血清p24抗原浓度和增加体重。后来的试验中发现在原来 CD_4^+ 细胞数较高，有神经系统症状的病例也有疗效。目前使用齐多夫定的指征为任何 CD_4^+ 细胞数<$0.5\times10^9/L$（$500/mm^3$）的HIV感染者。剂量方面，最早使用1200mg/d有疗效，但副反应较大。后来实践证明400～600mg/d的疗效与较大剂量相同而副反应显著减少。目前常用剂量为100mg，5次/d或200mg，2～3次/d。

虽然许多病人服用齐多夫定后起初感到疲乏、不适、恶心和头痛，但随着疗程的继续可逐渐减轻。主要毒性作用为骨髓抑制。患者常产生巨红细胞性贫血。如患者伴有血清红细胞生成素低下时，可使用重组红细胞生成素，开始时100μg/kg，3次/d，有一定疗效。此外，齐多夫定还可引起中性粒细胞和血小板减少。其他毒性反应有表现为软弱和消瘦的近端肌肉病变，部分病例可表现为肌酸激酶的升高，或指甲变蓝色。有些病例可出现心肌病或脂肪肝。在用齐多夫定治疗使生存期延长的病例中，淋巴瘤的发生率可升高，因此开始治疗时应每两周，1个月后应每月监测副反应的发生。

通常用齐多夫定治疗6个月后，特别在晚期HIV感染者中由于HIV复制活跃，容易产生耐药性，后者继发于HIV逆转录酶的突变。齐多夫定耐药性与双脱氧肌苷和双脱氧胞苷无交叉耐药性，因此不宜单一使用齐多夫定，应联合用药。

2. 双脱氧肌苷（2',3'双脱氧肌苷，didanosine，ddi） 是第二种获FDA批准应用于治疗艾滋病的药物。本药能使 CD_4^+ 细胞数升高和p24水平下降。当患者已接收齐多夫定治疗16周以上而改用ddi时，CD_4^+ 细胞数继续上升，机会性感染减少。当使用齐多夫定收到疗效时，最好加用ddi，因为对齐多夫定耐药的HIV毒株对ddi仍然敏感。

ddi 与 ddC 有交叉耐药性。

双脱氧肌苷的标准剂量是：体重＞60kg 病例，200mg，2 次/d；体重＜60kg 病例，100mg，2 次/d。由于本药在空腹而中性的胃内吸收最好，故每服一片本药时，应同时服一片含缓冲剂的药片。

双脱氧肌苷的毒性反应主要为痛性外周感觉神经病，见于约 30%的病例。用药剂量为 200mg，2 次/d 的病例。通常在停药后自然消失，减低剂量继续用药时不再发生。另一毒性反应为胰腺炎，见于 9%的早期试验病例中，减低剂量后较少见。由于胰腺炎可致命，故需要认真监测。一旦出现符合胰腺炎的腹痛或淀粉酶升高，及/或脂肪酶升高，或超声检查显示胰腺水肿，应停止用药，而且不再使用。一般认为曾患任何原因引起的胰腺炎患者对 ddi 都是禁忌证。ddi 对骨髓毒性极小，可与有骨髓毒性的药物如齐多夫定、更昔洛韦、复方磺胺甲基异噁唑及 ddC 同用。

3. 双脱氧胞苷（2',3'双脱氧胞苷，zalcitabine 或 ddC）是 FDA 批准的第三种治疗 HIV 感染药物。ddC 不可单独使用，只能与齐多夫定联合使用，因为与单用齐多夫定相比，单用 ddC 病例的病死率更高（59/33）。但是当 ddC 与齐多夫定联合使用时，CD_4^+ 细胞数升高数比单用齐多夫定为高。晚期 HIV 感染者剂量为 ddC 0.75mg/kg，3 次/d 加齐多夫定 200mg，3 次/d。主要毒性反应也是可逆性周围神经病。虽有发生胰腺炎的报告，但显著少于 ddi。有胰腺炎病史的患者也是禁忌证。

4. 双去氢-去氧胸苷（即 stavudine 或 d4T）是另一种核苷类似体，现已进入扩大二期临床试验。其疗效为可使 CD_4^+ 细胞数升高，p24 抗原水平下降，和自觉症状改善。其骨髓抑制毒性显著低于齐多夫定。主要毒性反应为周围神经病和 AST 升高。使用指征为对齐多夫定或 ddi 不能耐受或治疗无效的病例。

其他进入早期临床试验的药物有：核苷类似体、核苷酸类似体、非核苷逆转录酶抑制物、tat 基因抑制物、蛋白酶抑制物和反义核酸等。

【预防】

（一）宣传教育

把预防艾滋病的知识充分交给群众，使群众能自觉预防艾滋病。消除群众对艾滋病不必要的恐惧和教育群众正确对待艾滋病人。对 HIV 感染者进行必要的心理咨询以消除悲观思想等社会工作，是预防艾滋病的基本措施。

（二）控制传染源

在高危人群中普查 HIV 感染有助于发现传染源，但在国际上未有统一看法。美国的做法是鼓励个人主动向检测中心送交血液样本，使本人自己掌握是否已感染 HIV 的资料。最近甚至主张公开出售自我检测 HIV 感染的药盒。对后一种作法目前还存在争议。

（三）切断传播途径

大规模扫黄与禁毒是切断传播途径的根本措施。为了防止医源性传播，不但要筛选每一个献血员，而且要在献血后筛选每一单元血液。一切血制品均应在出厂前经过筛选。要推广一次性注射器和针头。

（四）保护易感人群

个人防护方面，西方国家主张当性伴侣的一方有感染 HIV 的可能时，应当使用阴茎套。同时使用有抑制 HIV 作用的杀精子药壬苯醇醚-9（nonoxynol-9），可显著降低 HIV 的传播率。

（五）疫苗的研制

在猴子的研究中表现，无论注射用猴免疫缺陷病毒（SIV）制造的灭活病毒疫苗；或先注射通过牛痘病毒表达 SIV 包膜的重组疫苗，再加强接种一次重组包膜蛋白；以及使用减低毒性的缺乏 nef 基因的活 SIV 疫苗，都可以防止 SIV 感染。在使用减毒活疫苗的试验中发现，所产生的抗体并非针对病毒成分而是针对支持病毒生长的细胞成分。以 CD_4 抗原制成的疫苗可产生同样的效果。

猩猩是研究 HIV 感染的唯一动物模型。但猩猩感染 HIV 后并不发生疾病。最近已证明，无论注射完整减毒活疫苗后再加强接种包膜蛋白多肽或单纯注射重组包膜蛋白都可防止猩猩感染 HIV-1。

以痘苗病毒表达的 HIV 包膜蛋白制成的疫苗，在人身上的试验已在进行。已证明无论是重组包膜蛋白，或者重组由痘苗病毒表达的 HIV 包膜作为疫苗是安全而有免疫源性的。有些疫苗已在 HIV 感染者中进行免疫治疗试验。只有当这些疫苗通过现场人群试验后才可得出结论。

（彭文伟）

参考文献

1. Fauci AS, Lane C. Human Immunodeficiency Virus(HIV) Disease: AIDS and related disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed, NewYork: McGraw-Hill, 1994, 1566～1618
2. Piot P, Merson M H. Global Perspectives on HIV Infection and AIDS. In: Mendell GL, Bennett JE & Dolin

R (editors). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1995, 1164～1174

3. Watkins B A, Klotman M E, Gallo R C. Human Immunodeficiency Viruses. ditto, 1590～1606
4. Chamberland M E, Ward J W, Curran J W. Epidemiology and Prevention of Aids and HIV Infections. ditto, 1174～1202
5. Moore P S, Chang Y. Detection of Herpesvirus-like Seauences in Kaposi's Sarcoma in Patients with and without HIV Infection. N Engl J Med, 1995, 332 (18): 1181
6. Phillips K A, et al. Potential Use of Home HIV Testing. ditto, 1995, 332 (19): 1308
7. Polis M A, Masur H. Promising New Treatments for Cytomegalovirus Retinitis. JAMA, 1995, 273 (18): 1457

第十三节 肠道病毒感染

肠道病毒 (enterovirus) 是微小核糖核酸病毒科 (picornavirus) 中的一个属，包括脊髓灰质炎病毒 (poliovirus)、柯萨奇病毒 (Coxsackie virus)、埃可病毒 (ECHO virus) 和新型肠道病毒等。人类是这组病毒的主要自然宿主。病毒对肠道内皮细胞和淋巴组织具有感染能力，且能从粪便中排出。人体受感染后，大多数引起隐性感染，仅在少数情况下，病毒通过血流侵犯其他器官引起疾病。

早在 1908 年，Landsteiner 和 Popper 从一名因脊髓灰质炎死亡患儿的中枢神经组织感染猴子获得成功，1949 年 Enders 等用组织培养法分离了脊髓灰质炎病毒。根据其抗原性不同，确定三个血清型。1953 年召开的第六次国际微生物大会上病毒委员会推荐命名为脊髓灰质炎病毒 (poliovirus)。1948 年 Dalldr of 与 Sickles 在美国纽约州柯萨奇 (Coxsackie) 村的一次脊髓灰质炎流行中，发现了与脊髓灰质炎病毒不同的肠道病毒，命名为柯萨奇病毒，以后又发现类似病毒，根据其对新生小鼠的致病性不同，分为 A、B 两组。50 年代，应用组织培养技术，从无菌性脑膜炎等患儿及健康儿童粪便中分离出多种致细胞病变的病毒。它们对各种实验动物皆无致病性，当时尚不能确定是那一种疾病的病原，称为肠道致细胞病变人孤儿病毒 (enteric cytopathogenic human orphan, ECHO)，简称埃可病毒。1957 年将脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒和埃可病毒通称为肠道病毒。后来的研究中发现，各类肠道病毒对宿主的致病性不是绝对的，因而在 1969 年后发现的几株肠道病毒不再归入上述各类中，而称为新型肠道病毒，按序号排列命名为肠道病毒 68～71 型。

目前已公认，脊髓灰质炎病毒有 Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ 三个血清型。柯萨奇病毒分为 A、B 两组，A 组有 24 个血清型，但柯萨奇病毒 A23 型抗原性与埃可病毒 9 型相同，故 A 组实有 23 个型。B 组 6 个血清型。埃可病毒 34 个血清型，其中 10 型系大 RNA 病毒已归入呼肠病毒 (reovirus) 1 型，28 型已归入鼻病毒 (rhinovirus) 1 型，34 型已归入柯萨奇 A24 病毒，故埃可病毒实为 31 型。肠道病毒的分类见表 10-2-9。

表 10-2-9 肠道病毒的分类

类别	型数	血清型编号	灵长类细胞培养生长情况	对小鼠的致病性	对猴的致病性
脊髓灰质炎病毒	3	1～3	+	－	+
柯萨奇病毒 A组	23	A_{1-22}, A_{24}	+/－	+	－
B组	6	B_{1-6}	+	+	－
埃可病毒	31	1～9, 11～27, 29～33	+	－	－
新型肠道病毒	4	68～71	+	+/－	+/－

肠道病毒感染呈世界性分布。病毒型别众多，临床表现呈多样化。一型病毒可引起多种临床综合征，同一临床综合征可由不同型别病毒引起。自从易感儿童普遍接种脊髓灰质炎疫苗以后，脊髓灰质炎病毒引起的麻痹症，在许多国家和地区已经控制或消灭，柯萨奇病毒、埃可病毒和肠道病毒引起的疾病越来越显示出其重要性。

一、脊髓灰质炎

脊髓灰质炎是由脊髓灰质炎病毒引起的急性传染病。通过粪便及鼻咽部分泌物传播。病变部位主要在脊髓前角灰质区。人体感染后，绝大多数表现为隐性感染，部分患者有发热、咽痛、肢体疼痛或无菌性脑膜炎表现，少数病例出现肢体松弛性瘫

痪。本病好发于儿童，故又称为"小儿麻痹症"。

脊髓灰质炎是一个古老的疾病，早在公元前1400年即已有本病。严重病例病后留有后遗症肢体畸形，甚至死亡，对人类曾产生极大的危害。19世纪本病在世界广泛传播。至本世纪初几乎所有欧、美等国家都有不同程度流行。在第二次世界大战以后流行越来越广，尤其在欧洲和北美各国。本病曾在我国许多省区发生流行。由于脊髓灰质炎病毒灭活疫苗和减毒活疫苗的研制成功，1960年以来推行免疫计划，本病的发病率已显著下降。1988年5月世界卫生大会提出了通过加强计划免疫及促进初级卫生保健在2000年全球消灭脊髓灰质炎的号召，各国普遍开展强化免疫，全球消灭脊髓灰质炎的工作正在不断取得成效。

【病原学】

脊髓灰质炎病毒是微小核糖核酸病毒科（picornaviridae）肠道病毒属（genus enterovirus）的一种。直径为27～36nm，通称27nm。为无包膜的对称20面体，内含单股RNA，分子量为2.6×10^6，约含7500个核苷酸。在病毒RNA链的3'末端有90个腺苷酸组成的序列，称为多聚腺苷酸（poly-A），它与病毒的感染性有关。病毒蛋白质形成衣壳，由60个亚单位排列20面体，每个亚单位由四部分多肽链组成，即VP1、VP2、VP3、VP4。分子量分别为35000、28000、24000、6000。

按抗原性不同可将此病毒分为三种血清型：Ⅰ型、Ⅱ型及Ⅲ型。型间偶有交叉免疫。通过沉淀反应和补体结合试验可检出天然的D抗原和加热后的C抗原。D抗原存在于成熟的有感染性的病毒颗粒中，它具有型的特异性。C抗原存在于经过56℃灭活的或未成熟的空心病毒颗粒中，不含VP4肽链及RNA，无传染性。C抗原是一种耐热的组抗原成分，它与三型脊髓灰质炎病毒的抗血清均呈补体结合阳性反应，与抗D抗原的抗体不产生沉淀素反应。

脊髓灰质炎病毒对外界的抵抗力较强。病毒对低温较为稳定，对高温则很敏感。在水、粪便和牛奶中病毒可存活数月。煮沸时立即灭活，56℃ 30分钟，37℃一昼夜，室温数天即可灭活。但在冰冻环境中可保存数年。对干燥很敏感。氯化镁可增强该病毒对温度的抵抗力，故广泛用于保存减毒活疫苗。病毒对紫外线相当敏感。各种氧化剂如过氧化氢、高锰酸钾、漂白粉、氯胺等均可杀灭本病毒。

人是脊髓灰质炎病毒的天然宿主。猴及猩猩亦易感，可以通过脑内、脊髓腔内或经口接种而感染。病毒接种于人和猴各种组织细胞培养中容易生长，并引起细胞病变。

【流行病学】

（一）传染源

人是脊髓灰质炎的唯一传染源。由于无症状感染者50～500倍于有症状者，因而无症状的带病毒者是最重要的传染源。患者传染性以发病前后7～10日最大。发病前5日到发病后一周，可从患者鼻咽部分泌物检出病毒。粪便排毒期自发病前10日至病后4周，少数可达4个月甚至更长。

（二）传播途径

本病主要通过粪口途径传播，而日常生活接触是主要传播方式。病毒随粪便和咽分泌物排出体外，污染食物、用具、玩具、手等，经口而感染。病初可从咽部分泌物排出病毒，故也可通过呼吸道飞沫传播。苍蝇和蟑螂亦可能成为传播媒介。水型及食物型暴发流行极为罕见。

（三）易感人群

人群对本病普遍易感，感染后可获对同型病毒的持久免疫力。机体感染脊髓灰质炎病毒后，在肠内可产生局部IgA抗体，在血清中出现保护性中和抗体。特异性IgM在病程早期效价高，后期下降；IgG和IgA的效价则随病程发展而逐步升高，病程2～3周达高峰，随后下降，但可保持终生。抗体能经胎盘及乳汁传给新生儿，故4个月以下的婴儿很少得病。4个月至5岁小儿发病率高，随着年龄增长可经隐性感染而获免疫力。自广泛采用疫苗后，本病发病年龄有推迟趋势。

（四）流行特征

本病遍及全球。据WHO统计，1990年全世界报告有脊髓灰质炎病例的国家169个（占87%），发生病例16381例。本病在温带地区有明显季节性，热带、亚热带地区全年均可发病。5岁以下的儿童发病率高。但在普遍推行预防接种的国家与地区，发病年龄推迟，且季节性发病高峰也不明显。人群的免疫力、经济状况、卫生条件、病毒毒力及抗原性、各种肠道病毒的干扰等因素均对本病的流行状况产生重大的影响。

【发病机制】

脊髓灰质炎病毒经口进入人体后，即在咽部和肠道的淋巴组织，包括扁桃体、咽壁淋巴组织、肠集合淋巴结等处繁殖，并从局部排出病毒。此时患者无症状，但可刺激机体引起免疫应答，如能产生足量的特异性抗体，将病毒清除，即形成隐性感染。在部分患者，病毒可自局部淋巴组织进入血循

环形成病毒血症。病毒随血流到达全身单核巨噬细胞系统，在其中进一步增殖后再度进入血循环，导致第二次病毒血症，引起前驱期症状。此时如机体产生的特异性中和抗体足以清除病毒，则疾病停止发展，形成顿挫型感染。若机体缺乏免疫力，则病毒通过血脑屏障，引起脑膜炎、脑炎或脊髓灰质炎。

机体受病毒感染后，若受凉、劳累、局部损伤、手术、各种预防注射以及怀孕等均可促使瘫痪发生。

【病理解剖】

脊髓灰质炎的主要病理变化是在中枢神经系统，从脊髓到大脑都可受到侵犯，以脊髓受累最为多见，并以颈段和腰段脊髓前角运动细胞受损最为严重。脑部病变可累及大脑、中脑、延髓、小脑、脑干，其中网状结构、前庭核、小脑蚓突和小脑核最常累及。脑干受损时，延脑及桥脑部位的颅神经核及呼吸中枢和血管运动中枢均可产生病变。除中央前回运动区外，大脑皮质一般不受影响。软脑膜有散在性炎性病灶。

脊髓灰质炎病毒选择性侵犯神经细胞，以脊髓前角细胞为最显著。病毒在细胞内复制过程直接导致细胞的损害或完全破坏。早期神经细胞损伤表现为尼氏小体数目减少，细胞肿胀，胞浆空泡变，胞浆中核糖核酸减少，胞核中脱氧核糖核酸增多。电镜下可见内质网退行性变，线粒体肿大、碎裂、空泡变性。后期表现为胞体肿胀，胞核固缩，尼氏小体、线粒体、神经原纤维完全碎裂、消失，终致细胞完全坏死，在神经组织内形成坏死灶。继发于神经细胞破坏，有局灶性和血管周围的炎症细胞浸润。炎症细胞以淋巴细胞为主，伴有中性粒细胞、浆细胞和小神经胶质细胞。间质炎性浸润与水肿。在恢复期，炎症消退，大量神经细胞坏死区域形成空洞和神经胶质纤维增生。受损神经所支配的肌纤维萎缩。其他病变可见有局灶性心肌炎，间质性肺炎，肝、肾及其他脏器的充血和混浊肿胀，淋巴结的增生及炎性浸润。

【临床表现】

潜伏期3～35日，一般为5～14日。临床上可出现多种类型：无症状型、顿挫型、无瘫痪型和瘫痪型。

（一）无症状型

即隐性感染。感染后不出现任何症状，但从咽部和粪便中可分离出病毒，相隔2～4周的双份血清中特异性抗体4倍增长。此型常见，约占全部感染者的90%～95%。

（二）顿挫型

患者有发热、乏力、全身不适等症状，伴有上呼吸道炎、胃肠功能紊乱或流感样症状，而无中枢神经系统受累的表现。上述症状持续1～3日，热退、症状消失。在早期可从咽部、粪便和血液中分离出脊髓灰质炎病毒，在恢复期可从血清中检出特异性抗体。本型约占全部感染者的4%～8%。

（三）无瘫痪型

患者具有与顿挫型相似的前驱期症状，数日后出现头痛、呕吐、颈背强直，Kernig和Brudzinski征阳性。脑脊液检验符合无菌性脑膜炎改变。通常在3～5日内退热，但脑膜刺激征可持续达两周之久。本型在临床上与其他病毒引起的无菌性脑膜炎难以区别，确诊有赖于病毒学或血清学检查。

（四）瘫痪型

本型只占全部感染者的1%～2%。其特征为在无瘫痪型临床表现基础上，出现脊髓前角灰质、延髓、脑或颅神经核受累的症状与体征。按病变主要损害的部位可分为脊髓型、延髓型和脑炎型3型，以脊髓型最为常见。本型分为以下五期。

1. 前驱期　本期的临床表现与顿挫型相似，在儿童以发热伴上呼吸道感染症状为主，成人每以发热、全身肌肉疼痛及皮肤感觉过敏症状为突出。发热历1～4日后自退。本期相当于病毒血症阶段。

2. 瘫痪前期　本期紧接于前驱期之后，亦可无前驱期而以本期发病，约有10%～30%的病例于前驱期热退4～7日后再次发热而至本期。本期的特征是出现中枢神经系统感染的征兆而无瘫痪，如高热、剧烈头痛、呕吐、全身肌肉疼痛等症状，体查可见颈部强直、Kernig征阳性。部分患者三脚架征（患者在床上起坐时，两臂向后伸直支撑身体）和Hoyne征（患者在仰卧位时，将其肩部抬高可见头向后倾）阳性。可有短暂的意识丧失或嗜睡、多汗、尿潴留等。脑脊液呈无菌性脑膜炎改变。本期通常持续3～4日，偶可短至36小时或长至14日。

3. 瘫痪期　多于病程2～7日，在发热和肌痛处于高峰时，突然发生瘫痪，或从轻瘫开始，逐渐加重，通常在48小时内达到高峰。重者可在5～10天内继续发展，扩大范围。体温正常后，瘫痪停止进展。根据病变部位不同，临床上可分以下各型：

（1）脊髓型：肌肉松弛性瘫痪是本型的特征。脊髓受损的部位及范围不同可有不同的临床表现，

以脊髓某节段的前角为主时，表现为一个肌肉、肌群的瘫痪，或某一肢体的瘫痪；脊髓各节段前角有广泛损伤时，表现为多个肢体和躯干肌肉的瘫痪。瘫痪属下运动神经元性质，肌张力减退，腱反射消失，肌肉萎缩，肌电图符合脊髓前角病变。瘫痪多不对称，最常见于下肢，其次为上肢，可表现为单瘫、双瘫、截瘫，甚至四肢瘫痪。在儿童中单侧下肢瘫痪最常见，其次为双侧下肢瘫痪。成人则截瘫、四肢瘫痹及呼吸肌瘫痪较多见。

躯干肌肉瘫痪约占全部瘫痪型病例的18%，多并发于上、下肢瘫痪，很少单独发生。患者表现为头不能竖直、不能坐起及翻身等。呼吸肌瘫痪时，患者有呼吸障碍。颈髓3～5节病变产生膈肌瘫痪；胸髓1～12节病变出现肋间肌瘫痪；胸髓下段病变时，除肋间肌瘫痪外，同时有腹肌瘫痪。当只有上部肋间肌瘫痪或只有一侧膈肌瘫痪时，尚不至发生严重呼吸障碍。但如肋间肌、膈肌、腹肌同时受累时，则呼吸运动受到严重障碍，如呼吸困难、缺氧、咳嗽无力、发音低微、讲话断续等。体检可发现胸廓扩张受限和吸气时上腹部不外凸而仅内凹。X线透视可见吸气时横膈上抬的反常现象。膀胱肌瘫痪时可发生尿潴留或尿失禁，肠肌和腹肌瘫痪时可出现顽固性便秘，腹肌瘫痪时并可见腹壁局部突出和腹壁反射消失。

(2) 延髓型：占瘫痪型病例的6%～25%。病变主要在延髓及桥脑。

1) 颅神经瘫痪：常见者为第7和第10对颅神经的损害，其他颅神经如第9、11、12以及第3、4、6对也可波及。颅神经瘫痪常为单侧性。第10对颅神经瘫痪时出现鼻音、饮水反呛、吞咽困难、分泌物积聚咽部、呼吸困难等。第7对颅神经受累时出现面瘫。第9对颅神经瘫痪时有吞咽困难、进食呛咳。第11对颅神经受损除吞咽困难外，尚有颈无力、肩下垂、头向前后倾倒等症状。第12对颅神经受累也可出现吞咽困难，此外尚有舌外伸偏向患侧、以及咀嚼、发音等障碍。第3、4、6对颅神经受损时可引起眼肌瘫痪、眼睑下垂。

2) 呼吸中枢损害：当延髓腹面外侧的网状结构受损时可出现呼吸障碍。如呼吸不规则，呼吸深浅快慢不匀，肋间肌和膈肌的动作不协调，睡眠时有呼吸暂停等。严重者可有潮式呼吸。患者呈现缺氧、躁动、昏迷、惊厥等。

3) 血管运动中枢损害：当延髓腹面内侧的网状结构受累时，出现循环衰竭表现。患者起初面部潮红、心动过速或过缓、血压升高，继而血压下降，脉搏细弱，四肢厥冷、皮肤紫绀、进而心律失常甚至心脏停搏。患者也可因缺氧而躁动、谵妄、昏迷。

在脊髓瘫痪与延髓瘫痪并存时，可出现肢体瘫痪、颅神经瘫痪、呼吸中枢及血管运动中枢损害等表现的各种不同组合。

(3) 脑炎型：可呈弥漫性脑炎或局灶性脑炎，也可与延髓型或脊髓型同时存在。患者有高热、惊厥、谵妄、嗜睡、昏迷、强直性瘫痪等。局灶性脑炎可表现大脑定位症状。

4. 恢复期　瘫痪发生后1周左右，瘫痪停止进展，进入恢复期。患肢肌力逐渐增强，腱反射随自主运动的恢复渐趋正常。受累的颈肌、肋间肌和膈肌迅速恢复。颅神经受损所致的肌肉瘫痪多能恢复正常。轻者在病后2～3月即完全恢复，重症常需1年以上才能康复。

5. 后遗症期　当运动神经元受到严重损害时，其所支配的肌群的功能不易恢复，出现持久性瘫痪和肌肉萎缩，并可导致肢体或躯干畸形，如脊柱前凸或侧凸、马蹄足、膝外翻及膝内翻等。患肢骨骼发育障碍、骨质疏松及骨畸形，严重地影响小儿的生长发育。

【实验室检查】

(一) 血常规

白细胞总数及中性粒细胞数大多正常，少数患者的白细胞数轻度增多，可达 (10～15) $\times 10^9$/L (10000～15000/mm^3)，中性粒细胞百分比略见增高。

(二) 脑脊液检查

在顿挫型或前驱期脑脊液一般正常，无瘫痪型或瘫痪前期患者的脑脊液常呈病毒性脑膜炎改变。细胞数在 (50～500) $\times 10^6$/L (50～500/mm^3) 之间，偶达 1000×10^6/L (1000/mm^3) 以上；早期以中性粒细胞为主，后期以淋巴细胞为主。蛋白在早期正常，以后逐渐增多。氯化物和糖正常，至瘫痪后第3周细胞数多已恢复正常，而蛋白量常持续增高，可达1～4g/L，4～10周后方恢复正常。这种细胞蛋白分离现象对诊断本病有一定帮助。极少数瘫痪患者的脑脊液可始终正常。

(三) 病毒分离

疾病早期从粪便、直肠拭子、咽拭子均可分离出病毒，脊髓灰质炎病毒在肠道中存留时间可达3周或更久，粪便是最可靠和最常用的材料。病毒在血液存在时间很短，很少利用血标本来分离病毒。脑膜炎、脑炎患者可取脑脊液分离病毒，从中枢神

经系统尸检组织亦易分离到病毒。分离病毒通常用组织培养法，以猴肾和人胚肾细胞培养为最好，人羊膜、人二倍体、Hela、Hep2 和 vero 细胞也常用。接种后先观察细胞病变，再用三个型的特异性抗血清作中和试验进行病毒鉴定。近年应用逆转录多聚酶链反应检测组织培养物中脊髓灰质炎病毒，与中和试验测定结果基本一致，具有快速、敏感、特异性高的优点，克服了中和试验测定费时、费力和费用昂贵等不足。

（四）血清学检查

在发病后 1～7 日及相隔 2～3 周之后采集双份血清。抗体效价有 4 倍增长者，有诊断意义。中和抗体在起病时开始出现，病程 2～3 周达高峰，并可终生保持。故单份血清中和抗体阳性不能鉴别过去与近期感染。补体结合抗体出现时间较中和抗体迟，不能用作早期诊断，但在感染后仅保持 2～3 个月，故阳性结果可作为近期感染的证据。近年建立的 ELISA 法检测特异性 IgM 抗体有早期诊断价值。采用已知抗原的免疫荧光检测血清抗体有助于快速诊断。

【诊断与鉴别诊断】

流行季节中，有接触史的易感儿童，出现发热、多汗、烦躁不安、嗜睡、头痛、呕吐、感觉过敏及颈背肌肉疼痛等，应疑及本病。若出现分布不规则的肢体松弛性瘫痪或延髓型瘫痪时，脊髓灰质炎的临床诊断即可成立。确诊需依靠病毒学及血清学试验。顿挫型无特殊表现，如无病毒学及血清学证明，无法诊断。从咽部或粪便中分离到病毒，亦可能是带毒状态，必须伴有血清抗体 4 倍以上增长或特异性 IgM 抗体阳性，方可确诊。无瘫痪型和瘫痪前期患者需用实验室检查进行确诊。

瘫痪型患者应与感染性多发性神经根炎、家族性周期性瘫痪、假性瘫痪、其他病毒感染引起的瘫痪相鉴别。

（一）感染性多发性神经根炎

本病好发于 20～40 岁成年人，多无发热及上呼吸道感染等前驱症状，松弛性瘫痪呈对称性及上行性发展，从下肢逐渐上升至腹、胸及面肌。伴有感觉障碍是其突出的特点。脑脊液蛋白明显升高而细胞数相对较少，早期即呈蛋白细胞分离现象。肌电图检查显示运动神经传导速度明显延长，可与脊髓灰质炎鉴别。瘫痪恢复迅速而完全，少有后遗症。

（二）家族性周期性瘫痪

常有家族史和周期性发作史，以成年男性为多。肢体瘫痪常突然发生，并迅速达高峰，双侧对称，近端重于远端。无发热，发作时血钾降低，补钾后迅速恢复。

（三）假性瘫痪

婴儿有骨折、骨髓炎、关节炎、骨膜下血肿、维生素 C 缺乏症（坏血病）等病影响肢体的活动，可误诊为瘫痪。通过详细的病史询问、体格检查、X 线检查等，容易确诊。

（四）柯萨奇病毒或埃可病毒感染

偶可引起肌肉松弛性瘫痪。一般肌肉瘫痪范围较小、程度轻、后遗症少。但个别病例也可有严重瘫痪，临床表现难与脊髓灰质炎鉴别。确诊需靠病毒分离和血清学检查。

（五）其他

白喉后瘫痪、维生素 B_1 缺乏症和铅中毒所致的周围神经炎、臀部肌肉注射所致的坐骨神经损伤等均可能引起肌肉瘫痪，其各自的临床特点可助诊断。进行性脊髓性肌萎缩，多见于婴儿，呈逐渐进行性全身广泛肌萎缩、肌张力低、腱反射消失。此病发展缓慢，呈进行性，与脊髓灰质炎的瘫痪发展快，而多能逐渐恢复截然不同。

【预后】

脊髓灰质炎的病死率一般在 5%～10%，多与呼吸障碍有关。呼吸障碍是脊髓灰质炎急性期死亡的主要原因。呼吸障碍可由呼吸肌瘫痪引起，可因吞咽障碍所致呼吸道梗阻，或由呼吸中枢功能紊乱造成。上述几种原因同时存在，预后更差。延髓损伤并发膈神经及肋间神经受累者，病死率可达 25%～75%。休克、肺水肿和合并感染均为预后不良的因素。

瘫痪肌肉恢复早晚与神经病变的程度有关，一般在瘫痪静止后一个月内恢复。病后 1～2 个月内肌力恢复最快。瘫痪的肢体在 3 个月内可能恢复 60%的肌力，6 个月内可能恢复 80%，1～2 年仍不恢复者构成后遗症。恢复期积极的治疗可减少后遗症的发生。

【治疗】

（一）急性期的治疗

本病尚无特效治疗。急性期的治疗措施包括周密的护理、积极的支持疗法、恰当的对症处理和及时防治并发症。

1．前驱期及瘫痪前期　患者应卧床休息，避免疲劳，并给予充分的营养与水分。细致的护理，密切观察病情发展，尽量避免肌肉注射或手术，减少局部刺激。发热、多汗者应注意水电解质及酸碱

平衡。肌痛明显者可给予局部温湿热敷，以增进血液循环、减轻疼痛和缓解肌痉挛。静脉注射50%葡萄糖及维生素C1～2g，每日1次，对减轻神经细胞水肿有一定作用。对发热较高、病情进展迅速的早期患者，可用丙种球蛋白肌注，以中和血中可能存在的病毒，初次量为9～12ml，以后2～3日，每日1次，每次3～6ml。亦可试用干扰素。短程使用肾上腺皮质激素如强的松、地塞米松有退热、减轻炎症及水肿的作用，可用于严重病例。

2. 瘫痪期　瘫痪肢体应注意护理，避免外伤和受压，保持在功能位置上，以避免产生腕下垂及足下垂。有便秘和尿潴留时给予灌肠和导尿。瘫痪静止后，可适当选用地巴唑（dibazol）、加兰他敏（galanthaminum）等促进神经传导功能的药物。维生素B_1、B_{12}可促进神经细胞代谢，也可使用。

瘫痪型患者有呼吸障碍时，应积极进行抢救。延髓型瘫痪者有吞咽困难，咽部分泌物潴留，阻塞呼吸道。应采用体位引流，并随时抽吸口咽部分泌物，必要时行气管切开。有肋间肌、膈肌瘫痪患者，应及早采用人工呼吸器辅助呼吸。呼吸中枢瘫痪时，应用人工呼吸器辅助呼吸，并给予呼吸中枢兴奋剂。对于此类患者应及时纠正电解质紊乱、维持酸碱平衡，积极维护心血管系统功能，同时应积极有效地控制继发感染。

（二）恢复期及后遗症的治疗

当体温恢复正常、肌痛消失、瘫痪停止进展后，即可采用体育疗法、理疗、推拿、按摩、针灸治疗等，以促进瘫痪肌肉的恢复。瘫痪重不能活动的肢体，可先行按摩、推拿，促进患肢血液循环，改善肌肉营养及神经调节，增强肌力。患肢能作轻微动作、肌力极差者，可协助患肢行伸屈、外展、内收等被动运动。患肢已能活动、肌力仍差时，鼓励患者进行主动运动，有步骤地对受累的肌群进行锻炼，以恢复正常的功能。水疗、电疗、蜡疗及光疗等能增进局部血流和炎症吸收。针灸疗法对瘫痪肌群的恢复有很好的促进作用，可根据瘫痪部位取穴。对于瘫痪时间长伴有畸形者可施行矫形手术。

【预防】

脊髓灰质炎疫苗有很好的免疫效果，本病的预防重点是疫苗的普遍应用。自从广泛推广疫苗预防以来，控制脊髓灰质炎的工作取得很大成效。世界卫生组织2000年全球消灭脊髓灰质炎的行动计划正在实施。至1993年报告无脊髓灰质炎病例的国家已达145个。我国自60年代起推广口服减毒糖丸疫苗，脊髓灰质炎的发病率显著下降。特别是近年来推行全国免疫日，对易感儿童进行强化免疫，发病数进一步减少。1992年报告1287例，1993年比1992年下降45%（653例），为提前实现根除脊髓灰质炎的目标奠定了基础。但是在基本控制地区输入病例的危险仍然存在，特别是在某些免疫空白地区，仍有发生流行和爆发流行的可能，还应继续加强监测。

（一）管理传染源

加强对本病的流行病学监测，作好疫情管理，及时发现病人。患者应自发病日起隔离40日，第1周应同时行呼吸道及消化道隔离，1周后单独采用消化道隔离即可。患者的粪便与一切用具均需进行消毒。密切接触者及患儿所在的幼托机构应医学观察20日，有发热及呼吸道或消化道症状者，隔离观察至症状完全消失后7日，同时采咽部分泌物和粪便分离病毒，如一旦确诊，则应按本病进行隔离治疗。本病流行期间，健康儿童的带病毒率可达1.5%，故应积极检测带毒者，一旦检出，则按患者的要求加以隔离。

（二）切断传播途径

加强水、粪便及食品卫生管理，注意个人卫生，搞好环境卫生。

（三）保护易感者

1. 主动免疫　有两种疫苗可供主动免疫之用，均为安全有效。但各有其优缺点，可根据情况选用。

(1) 灭活疫苗：1952年，Salk用甲醛灭活脊髓灰质炎病毒，使其失去感染性而保持抗原性，制成灭活疫苗。此疫苗又称Salk疫苗。免疫方法为肌肉注射。首次免疫要接种四次，前三次各间隔4～6周，第三次后6～12个月再注射第四次，以后每隔几年加强一次。灭活疫苗的免疫效果好，保护率可达70%～95%。先天性免疫缺损者和接受免疫抑制治疗者及其家属均可使用。但应用灭活疫苗后，肠道内不产生局部抗体，因此不能阻止野毒株在人群中的传播。免疫后抗体产生缓慢，需反复多次注射，且价格昂贵，不易推广。目前许多国家已停止使用此种疫苗。

(2) 减毒活疫苗：减毒活疫苗有三种，即Sabin、Koprowski及Cox（Lederle）活疫苗。其中Sabin疫苗已在世界各国广泛使用。脊髓灰质炎病毒经猴肾细胞等组织培养多次传代后毒力减弱，对人类神经系统已无毒性。口服后病毒在肠道组织内繁殖，并不致病，且可使人体产生同型中和抗体和分泌型IgA，有利于阻断野毒株在人群中的传播；

疫苗毒株可从肠道排出体外，使接触者受到感染而获得免疫，降低人群易感性；减毒活疫苗可以口服使用方便；价格便宜；安全有效，免疫效果持久。一次服用单价疫苗10万TCD50后一个月，各型中和抗体的阳转率可达80%～90%以上。在极少数情况下，疫苗株病毒可突变而恢复其对神经系统的毒性，引起受接种者或接触者发生脊髓灰质炎，其发生率在受接种者中约为1/1000万，在接触者中约为1/2000万。接种灭活疫苗后在先天性免疫缺损或接受免疫抑制治疗的病人中亦可引起瘫痪型病例。疫苗株在肠道内可受到寄居的其他肠道病毒的干扰，而影响其免疫效果。

国内生产的脊髓灰质炎糖丸疫苗（OPV），系由液体疫苗加工而成，分Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型单价，Ⅱ、Ⅲ型双价，Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型三价共5种糖丸。分别以粉红色（Ⅰ型）、黄色（Ⅱ型）、绿色（Ⅲ型）、兰色（Ⅱ、Ⅲ型）及白色（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型）表示。我国现行的口服糖丸疫苗免疫程序为2、3、4月龄各服三价混合疫苗一次，4岁时加服一次三价混合疫苗。自1993年起，我国在常规免疫基础上，利用冬春季开展强化免疫活动，即在每年的12月5日和次年的1月5日对全国所有4岁以下儿童进行两次疫苗普服。口服疫苗一般无不良反应，偶有轻度发热、腹泻。急性发热、患有严重佝偻病、活动性结核以及心、肝、肾的急、慢性疾患者不宜服疫苗。免疫功能缺陷或服用免疫抑制剂者忌用减毒活疫苗。可用灭活疫苗免疫。口服糖丸疫苗在-20℃可保存2年，2～10℃保存5个月，20～22℃保存12日，30～32℃仅可保存2日，故生产、运输和投服过程中应强调冷藏管理，以防失效。

2. 被动免疫　未接受疫苗接种或免疫缺损儿童及密切接触者，可用丙种球蛋白作被动免疫。剂量为0.3～0.5ml/kg，肌注每日1次，连用2日，可防止发病或减轻症状，免疫效果可维持3～6周。

二、柯萨奇病毒感染

柯萨奇病毒感染是由A组和B组柯萨奇病毒所引起的，临床表现复杂多样，好发于儿童，世界各地均有本病的散发或流行。

【病原学】

柯萨奇病毒（Coxsakie virus）属于微小核糖核酸病毒科（picornaviridae）的肠道病毒属（genus enterovirus）。病毒颗粒为球形或卵圆形，直径22～30nm。病毒基因组为单股线性RNA，全长约6000～8500个核苷酸左右，构成病毒核心。外壳为20面对称体，由32～60个壳粒组成，每个壳粒含有病毒核酸编码的四种壳蛋白Vp1～Vp4。在5'端结合一个病毒基因蛋白Vpg（virion protein genome），在Vpg之后接着一段长约740个核苷酸的非编码区。5'端非编码区有显著的同源性。

柯萨奇病毒可使乳鼠致病，根据其致病性不同分为A与B两组。A组病毒可使乳鼠产生广泛的骨骼肌炎及松弛性瘫痪，不侵犯或很少侵犯中枢神经系统及内脏器官。一般于感染后12～48小时内因呼吸肌瘫痪死亡。B组病毒引起小鼠发病的时间较晚，一般引起局灶性骨骼肌炎及痉挛性瘫痪，常伴有棕色脂肪坏死、脑炎、心肌炎、胰腺炎及肝炎等损害。在组织培养中，A组病毒大都无致细胞病变作用，B组则大多数对猴肾、人胚肾和传代细胞有致病变作用。根据中和试验和补体结合试验的结果，A组分为23个血清型，即A1～22、A24，因A23型与埃可病毒9型系同一病毒，现统称为埃可病毒9型。B组分6个血清型，即B1～6型。病毒相当稳定。-20℃及-70℃可长期冻存、在4℃可存活1年以上。感染的组织标本置于50%甘油或马血清中在室温保存70天，病毒活力不受影响。60℃经30分钟可使病毒灭活。耐乙醚、70%乙醇、5%来苏，但0.1N盐酸及0.3%甲醛可灭活。

【流行病学】

柯萨奇病毒感染遍布于世界各地，在热带与亚热带地区常年可见，温带地区夏秋季多发。病人和健康带毒者是本病的主要传染源，在流行中，隐性感染者和健康带毒者作为传染源的意义更为重要。病毒通过感染者的粪便和呼吸道排出体外，感染早期的传染性最大。粪-口途径是主要的传播途径。以人与人的直接传播为主，也可通过饮水、食物或苍蝇等间接传播。空气飞沫传播亦已经实验研究证实。人对柯萨奇病毒普遍易感。婴儿可由母体获得中和抗体，出生后5～6个月逐渐消失。5岁以下儿童易感性最高，随着年龄增长，免疫力增强。感染后可获得对同型病毒的持久性保护力。

【发病机制与病理解剖】

病毒由胃肠道或鼻咽部侵入人体后，在小肠及咽部上皮细胞及其附近的淋巴组织内增殖复制，继而侵入血流形成病毒血症。此时患者不表现任何症状或仅有轻度不适。病毒随血流侵入中枢神经系统及其他脏器（如心肌、皮肤、肝、肾、肺等处），病毒在组织细胞内复制产生抑制因子，抑制细胞核糖核酸和蛋白质合成而导致细胞破坏。同时病毒或病毒抗原介导的细胞免疫反应亦可造成组织损伤。

如心肌炎时，早期组织损伤可能是由病毒复制引起的，后期病变则与免疫反应有关。部分柯萨奇病毒经呼吸道侵入机体，仅局限于呼吸道粘膜表面，引起上呼吸道感染而无病毒血症。

柯萨奇病毒所引起的中枢神经系统病变与脊髓灰质炎病毒所引起的病变相似，但柯萨奇B组病毒同时可引起灰质和白质的病变。柯萨奇B组病毒引起的心肌炎表现为间质单核细胞浸润、水肿和心肌纤维坏死，左心室扩张、肥厚。部分病例有心包炎，偶可引起心内膜炎。此外尚可发现局灶性肝炎及胰腺炎等。由于病毒侵袭不同器官，致使临床上产生不同的表现。同组同型柯萨奇病毒可引起不同的症候，而不同组、型的病毒又可引起相同的病变。因此临床上可见多种不同的症候群。

【临床表现】

（一）无菌性脑膜炎

柯萨奇病毒A组（A1～10、11、14、16～18、22～24型）及B组（B1～6型）均可引起无菌性脑膜炎，其中以A2、4、7、9、10型及B1～5为常见。全年皆可发病，但多发生于夏秋季，流行多在6～8月间。婴儿至成年人皆可发病，青少年和儿童好发，14岁以下者约占1/2～2/3，20岁以上者较少发病。各型潜伏期不同，如A9型为2～12日，B5型为3～5日。起病急骤，或先有前驱症状，如低热、咽痛、咳嗽、疲乏、食欲不振等，3～5日后体温升高。一般为中度热，体温38～39℃，偶可达40℃，热型多不规则，亦可呈双峰热型。剧烈头痛，多为前额部、眼球后之跳动性头痛，或为弥漫性持续性头痛。呕吐常与头痛伴发，重者可反复呕吐。部分患者可有胸腹部肌痛、腹痛、腹泻及皮疹等。脑膜刺激征常呈阳性。脑脊液显示无菌性脑膜炎的特征，细胞数多在（100～300）$\times 10^6$/L（100～300/mm^3），早期中性粒细胞占多数，可达80%以上，2日后单核细胞居多，脑脊液蛋白质轻度增加或正常，糖和氯化物正常。病程一般为5～10日，绝大多数患者恢复健康而无后遗症。

（二）脑炎

引起脑炎的常见血清型为A2、4、5、6、7、9、10、16型及B1～5型。表现为高热、意识障碍、惊厥及脑膜刺激征阳性等，部分患者可无脑膜刺激征，脑脊液呈无菌性脑膜炎的改变或正常。临床病程一般不超过14日，大多数患者均能康复，后遗症极少见。A9型曾引起局灶性脑组织坏死或脑血管炎而致小儿急性偏瘫，还可引起急性小脑共济失调，有走路蹒跚、肌张力减低、意向震颤、眼球震颤等，数周内恢复而不留后遗症。

（三）瘫痪性疾患

柯萨奇病毒可引起肌肉瘫痪，类似脊髓灰质炎的瘫痪型，但一般程度较轻，轻度瘫痪者仅在细微的肌肉功能检查时才能发现。肌肉瘫痪呈非对称性，多在四肢近端，颈肌及腹肌瘫痪也可见，还可发生面神经麻痹。常见的血清型为A4、5、6、7、9、11、14、16、21型及B1～6型，以A7型为最常见。多数病例恢复较快，不留后遗症。少数可发生严重瘫痪。柯萨奇A9型可引起严重的瘫痪后遗症，该病毒感染致死的病例偶有报道。

（四）急性心肌炎、心包炎

柯萨奇病毒A1、2、4、5、7、9、14、16型及B1～6型都可引起急性心肌炎和心包炎，以B组为最重要，B3、4型是病毒性心肌炎的重要病原。估计在有症状的柯萨奇病毒感染中有5%累及心脏。临床表现主要为急性心肌炎、心包炎，甚至全心炎。全心炎多发生于新生儿，心肌炎多见于儿童，在成人中则以心包炎为多见。婴幼儿起病急骤，发热、厌食、呕吐、腹泻、呼吸困难、心脏扩大、心率显著增快及心律失常，常发生心力衰竭。病情大多危急，如能度过急性期可逐渐恢复，后遗症少见。年长儿及青壮年起病也较急，先有发热、咽痛、咳嗽等前驱症状，数日后出现胸闷、心前区疼痛、心悸、心率增速、心律失常等症状，体查可发现心脏扩大及心脏杂音。严重者可出现心力衰竭。心包炎可与心肌炎同时发生，亦可单独出现。除发热外，常有心前区疼痛、呼吸困难，并出现心包摩擦音、心包积液征。心包积液多为血性渗出液。多数心脏病变患者可于病后2个月左右完全恢复，部分复发者仍可康复。B组病毒可引起慢性心肌炎或心内膜炎。

（五）流行性肌痛

也称流行性胸痛或Bornholm病。本病主要由柯萨奇B1～6型引起，A1、2、4、6、9、10、16型也可致。患者以青少年和儿童多见，好发于夏秋季，呈散发性发病，偶可引起较大的流行。国内外均有本病暴发流行的报道。潜伏期为2～5日，起病突然，主要表现有发热与阵发性肌痛。部分患者有头痛、倦怠、厌食、全身不适等前驱症状。发热38～40℃不等，一般持续3～4日。肌痛可累及全身肌肉，但以胸部肌肉、膈肌、腹肌多见。肌痛可以为单侧或双侧。疼痛性质可呈刀割样、刺痛样、紧压样或烧灼样，阵发性加剧，每次发作可持续数

分钟到数小时不等，发作间歇期仍有钝痛、肌痛，多于3～4日后逐渐消失。其他伴随症状有头痛、食欲不振、咽痛、咳嗽、恶心、呕吐、腹泻及淋巴结、肝、脾肿大等。无菌性脑膜炎、心肌炎、心包炎、肝炎、睾丸炎等偶可合并存在。病程1周左右。本病有自限性，预后良好。可在病后数日至1月内出现复发，但最后皆自然痊愈。

（六）疱疹性咽峡炎

主要由柯萨奇病毒A1～10、16、22型引起，其次为B1～5型。患者多为1～7岁儿童，呈散发或流行，好发于夏秋季。潜伏期3～6日（平均4日）。起病急，高热、咽痛、吞咽困难、唾液分泌增多，食欲不振、乏力，部分患者有头痛、呕吐及腹痛。咽部充血，起初有白色或灰色丘疹或疱疹，直径1～2mm，周围有红晕，2～3日内红晕变暗，水疱变为浅溃疡，直径不超过5mm。粘膜疹多见于舌腭弓、软腭边缘、悬雍垂、扁桃体，约5个左右（2～20个）。可伴有颈淋巴结轻度肿大。A10型病毒尚可引起女性患儿外阴部疱疹，热程1～4日。退热后全身及局部症状明显改善，于4～6日后痊愈。

柯萨奇A10型病毒可引起急性淋巴结节性咽峡炎，多见于小儿，患者有发热38～40℃、咽痛、头痛和食欲减退等。典型的病变位于悬雍垂、咽弓及咽后壁，为散在而隆起的白色或黄色小结节，周围绕以红晕，直径3～6mm。病程6～10日。根据咽部病变同批出现和不形成溃疡可与疱疹性咽峡炎区别。

（七）手足口病

最常由A16型病毒引起，A4、5、7、9、10及B2、5型也可致病。多见于4岁以下的小儿。潜伏期3～6日，常见症状为发热、咽痛、口腔内疼痛、食欲减退等。口腔颊粘膜、硬腭、齿龈、舌、咽等处可见散在的小疱疹，2～10个不等。疱疹迅速破溃形成浅溃疡，周围有红晕。手足部皮疹多见于手足背部，偶在手掌、足底、臂、腿、臀部出现。初为斑丘疹，迅速形成椭圆形，疱疹大小约4～5mm，周围绕以红晕。多在1周内康复。

（八）呼吸系统感染

A2、10、21、24型和B1～5型皆可引起上呼吸道感染，类似普通感冒的表现。B3型可引起成人支气管肺炎，A7、9、16型和B1～5型可致儿童肺炎。在婴幼儿患者有高热、呼吸困难、紫绀、缺氧等，胸片显示弥漫性支气管肺炎，从死亡病例肺组织中曾分离出A7型病毒。

（九）新生儿全身性感染

主要由柯萨奇病毒B2～5型引起，A3、6、16型及B1型偶可致病。病毒可经胎盘传播或分娩时经产道感染，但常在婴儿室传播造成流行。患儿多于出生后1～2周内出现拒食、呕吐、咳嗽等前驱症状，迅即出现发热、躁动不安、呼吸困难、紫绀、心率增快、心脏扩大、黄疸、肝脾肿大等，心电图显示严重心肌损害。1/3～1/2病例有脑膜刺激征、角弓反张、惊厥、前囟膨隆或脑脊液炎性变化。病情严重者可死于循环衰竭。病理检查显示心肌广泛性或局灶性坏死性炎症、脑脊髓炎、肝坏死及肾上腺坏死。

（十）其他

柯萨奇A组病毒1～24型和B组病毒1～6型皆可引起非特异性发热，类似流行性感冒，由于好发于夏季，故有称为夏季流感。A4、9和B3、5型病毒可表现为肝炎；B4、5型病毒在儿童中引起溶血性尿毒症综合征；B1～5型病毒可引起睾丸炎；A5、6、9与B5型可引起淋巴结炎；A24型可引起急性出血性结膜炎；A9与B2～5型可引起小儿急性胃肠炎；B3～5型与急性胰腺炎有一定关系；B3、4型则与糖尿病有关。

【实验室检查】

（一）血常规

白细胞计数正常或稍增多。

（二）病毒分离

是确诊本病的重要方法。分离柯萨奇病毒最好同时采用接种新生小鼠和组织培养两种方法。从患者的各种体液如血液、脑脊液、疱浆液、胸水、心包液等或尸检组织如心、脑、肝、脾等分离出病毒时即可确诊。从患者粪便或肛拭子分离出柯萨奇病毒时，应结合血清学检查加以判断，以排除肠道携带此种病毒的可能。

（三）直接检查病毒或病毒抗原和核酸

电镜、免疫电镜、免疫荧光、酶免疫分析和核酸杂交技术都可用于检测临床标本中的肠道病毒。当临床标本的病毒浓度≥10^7/ml时，在电镜下才可见到病毒颗粒，因而其临床应用价值有限。应用免疫荧光鉴定脑脊液、末梢血白细胞及人心肌组织中的病毒抗原也有报告。已建立了检测和鉴定细胞培养液中的柯萨奇病毒A、B两组特异性的固相酶免疫分析方法。由于临床标本病毒含量低，必须经接种敏感细胞增殖后才能检出。杂交技术检测纯化病毒RNA敏感性为50pg，相当于10^7病毒颗粒，检测临床标本仍不可靠，若用细胞培养传代后分离

物用组特异性探针可鉴定出约 90%的肠道病毒型别。杂交技术对非急性期感染的组织标本的诊断有重要价值，已应用于心肌炎、皮肌炎或多发性肌炎患者的阿萨奇病毒 B 组病毒基因的诊断。

（四）血清学试验

中和试验可检测特异性 IgG 抗体，此抗体于病程第 2 周开始出现，2～3 周达高峰，并保持 3～6 年，检测患者急性期及恢复期双份血清抗体效价 4 倍升高有诊断意义。补体结合抗体在急性期出现，仅保持 2～3 月，故可作为近期感染的依据。近年已建立检测柯萨奇 B 组病毒 IgM 特异性抗体的 ELISA 法，可协助早期诊断。检测肠道病毒特异性 IgM 抗体对新近感染、特别是新生儿感染能作出快速诊断，而且对感染后期的疾病如心肌炎、心包炎、脑炎及少年Ⅰ型糖尿病的病因诊断有帮助。

【诊断与鉴别诊断】

在夏秋流行季节，儿童或青少年中，出现一些特征性的临床表现如发热伴有脑膜炎、心肌炎、胸痛、口腔内疱疹或特殊皮疹者均应考虑到本病的可能性。当新生儿突发心肺功能严重障碍时，均应怀疑本病。由于其临床表现的多样性，且其他肠道病毒也可引起相同的临床征候群，故确诊仍有赖于病毒分离和血清学检查以及分子生物学检测等综合分析。

根据不同的临床征候群应与相关的疾病相鉴别：

（一）无菌性脑膜炎及脑炎

主要应与其他病毒引起的脑膜脑炎相鉴别。流行性腮腺炎脑膜脑炎多流行于冬春，常伴有腮腺肿大，血清淀粉酶一般增高。乙型脑炎多集中于夏秋季节，高热、昏迷、惊厥明显且严重，周围血白细胞数及中性粒细胞百分率明显增高，特异性 IgM 抗体阳性可助诊断。与其他肠道病毒引起的无菌性脑炎在临床上无法区别，仅有靠病毒分离和血清抗体测定才能确诊。

（二）急性心肌炎、心包炎

新生儿心肌炎常与其他急性感染、败血症、肺炎等不易鉴别，迅速出现心力衰竭时，应疑及肠道病毒感染。年长儿及青壮年发生心肌炎、心包炎者，应作抗链球菌溶血素“O”试验、粘蛋白及 C 反应蛋白等测定，以排除风湿热。中年以上发生心肌炎者需与冠心病相鉴别。

（三）流行性胸痛

胸痛明显时应与胸膜炎、心绞痛、心肌梗塞相鉴别，胸部 X 线及心电图检查有助诊断。腹痛剧烈者应除外阑尾炎、胃及十二指肠溃疡穿孔、胆囊炎、急性胰腺炎等急腹症。本病肌痛一般局限于胸、腹壁，无深部压痛或反跳痛，亦无周围血白细胞计数及中性粒细胞数显著升高。

（四）疱疹性咽峡炎、手足口病

需与单纯疱疹引起的口腔炎鉴别。单纯疱疹口腔炎多为散发，无季节性，病变可在口腔任何部位发生，口唇周围多有疱疹。

【预后】

一般预后良好。绝大多数无菌性脑膜炎和脑炎可自然痊愈，后遗症极少见。但年龄幼小者或部分脑炎病人，恢复期可有较长时间的神经症状，能造成死亡或有明显后遗症。合并肌肉瘫痪者，一般程度较轻、恢复快而完全。仅个别侵犯延髓、桥脑者，可危及生命。急性心肌炎大都恢复，偶有发生猝死，个别患者病情反复。新生儿全身性感染累及心、脑、肝等多个重要脏器时，预后不良。如抢救及时，亦可完全康复。

【治疗】

目前本病尚无特效疗法。治疗措施中应强调一般支持疗法和对症治疗。急性期应卧床休息，注意水电解质平衡，对惊厥及严重肌痛者给予镇静剂和止痛药。出现急性心肌炎患者卧床休息不少于 6 周，伴心力衰竭时，应及早采用快速洋地黄疗法、给氧、利尿等。对某些严重病例如急性心肌炎并发心功能不全、严重心率失常及心源性休克者可试用肾上腺皮质激素。

【预防】

患者应隔离 2 周。在流行期间应加强对托幼机构的监测，以及早发现病例及时进行隔离治疗。怀孕妇女疑有肠道病毒感染者应行隔离，以防引起产房院内感染。加强饮食管理和个人卫生。对接触者中的婴幼儿，可注射丙种球蛋白 3～6ml，进行预防。由于肠道病毒型别甚多，制备型特异性疫苗存在困难，尚不能普遍应用。对某些与大流行密切相关的型别，如经常引起无菌性脑膜炎流行的柯萨奇病毒 A9 型和常引起严重心肌炎的 B 组 2、3、4 型的疫苗，正在试制中。

三、埃可病毒感染

埃可病毒最早是在 50 年代初期用组织培养技术从健康儿童和无菌性脑膜炎患儿粪便中分离获得的。在组织培养中引起细胞病变，而对实验动物均不致病，称为“肠道致细胞病变人孤儿病毒（enteric cytopathogenic human orphan virus，ECHO）”，

简称埃可病毒。最初对其致病性不清楚，后来证明埃可病毒与无菌性脑膜脑炎、婴儿腹泻等多种疾病有关。本病遍布世界各地，在人群中引起散发或流行。

【病原学】

埃可病毒是微小病毒科肠道病毒属的一亚类。它的形态结构和理化特性与柯萨奇病毒相同。埃可病毒原有34个血清型中，现已将10型归属呼肠病毒，28型归属鼻病毒，34型归入柯萨奇A24病毒，故实为31个型，即1～9、11～27、29～33型。埃可病毒能在猴肾细胞和人胚细胞培养分离，可使细胞产生明显的病变。对新生小鼠、猴等实验动物无致病性。在外界环境的稳定性与柯萨奇病毒相同。

【流行病学】

隐性感染者和带病毒者是本病的主要传染源。病毒由粪便排出，可持续2周以上。粪-口途径为主要传播途径，病毒也可由呼吸道排出，因而可通过空气飞沫传播。在流行中，家庭成员感染率高。易感者以儿童为主，5岁以下的儿童尤易受感染。感染后可获得同型病毒较持久的免疫力。本病常呈散发性发病，也可呈流行甚至暴发。全年均可发病，但常有夏秋季节性高峰。

【发病机制与病理解剖】

与柯萨奇病毒感染基本相同。侵犯器官以中枢神经系统为最常见，呼吸道感染也多见。

【临床表现】

（一）中枢神经系统感染

无菌性脑膜脑炎是埃可病毒最常引起的中枢神经系统症状。临床上有急起发热、头痛及轻度至中度脑膜刺激征，脑脊液中白细胞轻度增加，以淋巴细胞为主。可伴有咽痛、呕吐、腹泻、颈背疼痛及肌痛等，病程一般为7～10日。在成人疲乏感和脑膜刺激征可持续数周至数月。在埃可病毒中有25个型可引起无菌性脑膜炎，特别是4、6、9、11、16、30、33型为重要，曾引起多次暴发流行。

50%的埃可病毒可引起脑炎症状，其表现与乙型脑炎相似，如发热、意识障碍、惊厥、四肢强直等。严重者可有昏迷及脑干受损表现，还可能表现为局限性脑损害症状。埃可病毒4型可引起急性偏瘫，埃可25型曾引起尾状核病变，表现为亚急性半侧舞蹈症。埃可病毒9、16、19型曾引起急性小脑性共济失调，患者除无菌性脑膜炎症状外，有走路蹒跚、意向震颤及眼球震颤等。

埃可病毒1、2、4、6、7、9、11、14、16、17、18、19、30型可引起瘫痪性疾患，类似脊髓灰质炎的瘫痪者，但肌肉瘫痪程度较轻，恢复快而完全。个别严重的瘫痪病例亦可致死。埃可病毒2、11型曾引起上升性麻痹，发展为呼吸肌瘫痪和延髓瘫痪。埃可病毒6型曾引起格林-巴利综合征，伴有严重延髓瘫痪。

（二）出疹性疾病

肠道病毒感染常出现皮疹，可并发于无菌性脑膜炎，或为单纯的发热和出疹。埃可病毒为出疹性疾病最重要的病原体。埃可病毒4、9、11、16型感染时发生皮疹最多，其他如2、5、6、18、25型病毒也可引起皮疹。此种出疹性疾病以夏秋季较为多见，婴幼儿和儿童发病为主，埃可病毒9、16型曾引起暴发流行。潜伏期3～6日，突起发热、咽痛、流涕等。皮疹多与发热同时出现，也可在热退后出疹。皮疹可有多样表现，以风疹样斑丘疹最多。先见于面部，后延及躯干及四肢，为稀疏的粉红色斑丘疹，直径1～3mm，皮疹可融合，压之退色，持续1～7日，然后变暗消失，无痒感亦无脱屑。还可引起出血性皮疹（如埃可病毒3、4、6、9、11、14、19、25型感染）、荨麻疹（埃可病毒11型感染）和毛细血管扩张（埃可病毒25、32型感染）。埃可病毒感染也可引起粘膜疹。埃可病毒6、9、11、16、17、22、25型可引起疱疹性咽峡炎，以16、25型多见。埃可病毒30型可引起急性淋巴结节性咽炎。

（三）呼吸道感染

上呼吸道卡他症状及咽炎是埃可病毒感染的常见症状。埃可病毒4、7、20、25型引起某些流感样疾病或咽炎。19、20型在儿童中引起肺炎，9型在成人中可引起支气管肺炎。埃可病毒11型曾引起儿童哮吼（croup），19型曾在婴儿中引起婴儿下呼吸道感染，严重者有持续性呼吸困难、紫绀、缺氧等表现，甚至致死。

（四）急性肠胃炎

埃可病毒与小儿腹泻关系密切。在夏季小儿腹泻患者粪便中埃可病毒的分离率明显高于无腹泻者。以埃可病毒6、7、14、19型为多，其他尚有8、10、11、12、18、24型。患者多为婴儿，腹泻为主要症状，每日5～6次，大便水样或黄绿色稀便，量多，不带粘液或脓血。可伴呕吐、腹痛和发热，经1～5日后痊愈，预后良好。

（五）其他

几乎近半数的埃可病毒可引起急性心肌炎和心包炎，以9、11、22型多见。埃可病毒引起的流行

性胸痛远较柯萨奇病毒引起者少见，以1、6、9型为主。埃可病毒4、9型可引起肝炎，9、31型可引起睾丸炎。

【实验室检查】

（一）病毒分离

用猴肾细胞或人胚肺细胞从患者血液、脑脊液、疱疹液、胸腔及心包积液中分离病毒。如从咽部和粪便分离病毒，须结合血清学检查进行判定。病毒鉴定常用组织中和试验。

（二）血清学试验

埃可病毒感染后，在患者血清中可检出特异性抗体，恢复期血清抗体效价比急性期呈4倍升高时有诊断价值。中和试验为最常采用的方法。由于埃可病毒型别多，型别之间可存在异型交叉，故补体结合试验的应用受到限制。某些型的埃可B组病毒对人O型红细胞有凝集作用，故可采用血凝抑制试验进行诊断。

【诊断与鉴别诊断】

埃可病毒感染的临床表现复杂，某些特殊表现的临床症候群如无菌性脑膜炎、出疹性发热等有提示诊断的价值。流行病学资料可资参考。病毒学与血清学检查才能确诊。

无菌性脑膜炎的鉴别可参考柯萨奇病毒感染，若无菌性脑膜炎伴发热与皮疹则本病的可能性很大。埃可病毒感染所引起的皮疹，与发疹性传染病相似，可根据皮疹及粘膜疹的形态、分布及伴随症状作鉴别外，还可根据季节、年龄和流行情况来鉴别。婴幼儿腹泻应与轮状病毒和致病性大肠杆菌引起的腹泻相鉴别。确诊仍需靠实验室检查。

【治疗与预防】

目前尚无特殊治疗，以对症和支持疗法为主要措施。现尚无自动免疫预防措施。

四、新型肠道病毒感染

以前根据肠道病毒对动物宿主的致病性对其进行分类。脊髓灰质炎病毒对猴致病，柯萨奇病毒对新生小鼠致病，埃可病毒对猴和新生小鼠均不致病，仅在组织培养中产生细胞病变。后来发现各类肠道病毒的宿主范围并非恒定，常出现重叠的情况，原有的分类方法已不适用，1976年国际病毒分类学委员会决定，从68型起，按顺序命名。迄今新型肠道病毒有四个型即肠道病毒68、69、70、71型。

【病原学】

新型肠道病毒68～71型的理化与生物学性质与其他肠道病毒相同，其抗原性与原有已知肠道病毒不同。68、69、70型对新生小鼠不致病，71型仅有轻度致病性。68、69型在猴肾细胞分离获得，70、71型原由人胚细胞分离，经传代后也能适应猴肾细胞。68型首次分离自下呼吸道感染患儿的咽拭标本；69型是从健康儿童肛拭中分离出的；70型来自急性出血性结膜炎患者的结合膜拭子；71型分离自患脑膜炎的2月龄男婴的粪便。68、70、71型均可致病，尚未见69型致病的报道。

【流行病学】

新型肠道病毒70、71型曾引起广泛流行。1969～1974年由肠道病毒70型引起的急性出血性结膜炎世界性大流行，曾波及非洲、东南亚、日本、印尼、印度及欧洲等地，病人达数千万人。1971年后在我国各地及香港也有流行。本病具有高度传染性，小儿及成人均易感。患者为传染源，眼泪及分泌物中含有大量病毒，主要通过人与人之间的直接接触传播，也可经污染的盥洗工具、浴池及游泳池等间接传播。家庭续发病率可高达90%。在集体单位如工厂、学校可引起暴发流行。肠道病毒71型所引起的流行在世界各地均有报告。主要表现为无菌性脑膜炎和脑炎。

【临床表现】

（一）急性出血性结膜炎

主要由肠道病毒70型引起，也可由柯萨奇病毒A24型引起。潜伏期一般为24小时左右。起病急，病初有眼痛、异物感，继而出现畏光、流泪，分泌物为水样粘液状，结膜明显充血、水肿，眼睑肿胀。70%有结膜下出血，呈散在或点状出血斑，亦可有大片出血斑覆盖整个结合膜，睑结膜上可出现小滤泡，可伴有浅表性角膜炎。全身症状轻，部分患者可伴发热、咽痛、头痛。患者多在1～2周内康复。极少数病例可同时伴发急性腰骶部脊髓神经根炎或面瘫。前者多在急性结膜炎5日～8周后发病，多见于成人，患者有低热，两下肢肌肉疼痛，以后出现下肢不对称弛缓性瘫痪，有时伴病理反射及深感觉消失。多数病人能恢复，少数留有肌肉瘫痪后遗症。

（二）中枢神经系感染

肠道病毒71型可引起中枢神经系感染，以无菌性脑膜炎最多见，也可引起脑炎和脊髓炎。在世界各地不同的流行中的临床症候存在差异（表10-2-10）。

（三）呼吸道感染

68型肠道病毒可引起儿童的肺炎及支气管炎。

表 10-2-10 肠道病毒 71 型引起的主要临床症候群

流行年代（年）	发病地区	临床症候群
1969	美国	脑膜炎、脑炎
1972	澳大利亚	脑膜炎
1973	日本	手足口病、脑膜炎
1973	瑞典	脑膜炎、手足口病
1975	保加利亚	脑脊髓炎、脑膜炎
1978	匈牙利	脑膜炎、脑炎

【诊断与鉴别诊断】

病毒分离和血清学检查为重要的确诊方法。对68型呼吸道分泌物、70型可取眼结膜囊拭子或结膜刮片，71型取脑脊液分离病毒。恢复期血清中和抗体效价4倍增高有诊断价值。

急性出血结膜炎应与细菌或其他病毒引起的结膜炎鉴别。细菌引起的急性卡他性结膜炎常不散发，结膜充血明显而少有结膜下出血，分泌物多为脓性，分泌物细菌培养可获致病菌，用抗生素治疗有效。

【治疗与预防】

对急性出血性结膜炎可用4%吗啉胍（ABOB）溶液滴眼，有良好疗效。为预防混合感染，可合用抗生素眼药水滴眼。眼部症状较重者用皮质激素滴眼，可加速康复。68型引起的呼吸道感染和71型引起的中枢神经系统感染，则以对症处理与支持疗法为主。

目前尚无特殊预防方法，除遵循一般肠道病毒感染的预防原则外，对70型引起的急性出血性结膜炎的预防应强调个人卫生及公共卫生措施。

（欧阳颖）

参考文献

1. 彭文伟. 脊髓灰质炎、其他肠道病毒感染. 见：王季午主编. 传染病学. 第二版. 上海科技出版社，1988，123～148
2. Abraham R, Chonmaitree T, Mccembs J, et al. Rapid detection of Poliovirus by reverse transcription and polymerase chain amplification: application for differentiation between poliovirus and nonpoliovirus enteroviruses. J Clin microbiol, 1993, 31 (2):395
3. Melnick JL. Enterviruses. In: Fields BN, knipe DM. Virology. 2nd ed. New York: Raven Press, 1990, 549～605
4. Muir P, Nicholson F, Jletam M, et al. Rapid diagnosis of enterovirus infection by magnetic bead extraction and polymerase chain reaction detection of enterovirus RNA in clinical specimens. J clin Microbio, 1993, 1:31
5. Wright PF, Kin-Farley Rj, Quadros CA, et al. Strategies for the global eradication of poliomyelitis by the year 2000. N Engl J Med, 1991, 325:1774

第三章 衣原体感染

衣原体感染（chlamydia infection）是由几种衣原体感染引起的感染性疾病。衣原体是一种介于病毒、细菌和立克次体间的微生物，更近似于细菌，在微生物学内归属于细菌门、立克次体纲、衣原体目及衣原体属。其特点是：①体内具有DNA、RNA两种核糖核酸；②以二均分裂方式进行增殖；③具有核糖体和一个类似细胞壁的膜；④对抗生素非常敏感；⑤严格细胞内寄生，由于缺乏ATP酶，故其能量须完全依靠宿主细胞提供。与细菌、病毒在性状和生物学活性上有所不同，见表10-3-1。

表10-3-1 衣原体与病毒、细菌间的异同点

性状及特性	病毒	衣原体	细菌
大小(μm)	0.015～0.35	0.2～0.4	0.3～3
形态	对称	球形	多形性
细胞内寄生	+	+	−
核酸	RNA/DNA	RNA+DNA	RNA+DNA
复合细胞壁	−	+	+
核糖体	−	+	+
代谢酶	−	−	+
增殖模式	复制	复杂周期的二分裂	二分裂
宿主细胞内的包涵体	+	+	−
对抗生素偏股敏感性	−	+	+

衣原体与立克次体亦有不同：①它不须媒介物传播；②在宿主细胞的空泡内呈特异性包涵体；③代谢情况不同，衣原体是以被动方式通过宿主的吞噬作用进入细胞内，并可在细胞内存活，而立克次体则可主动穿入宿主细胞，并在细胞浆内繁殖。

衣原体可有以下特点：

（一）形态与染色　为无动力的球形微生物，专性细胞内寄生，在胞浆空泡内增殖，不同发育阶段其形态、大小、电子致密度及染色均有不同，可见3种颗粒：①原体（elementary body）：为电子致密度高的小球形颗粒，直径0.2～0.4μm，与胞浆界线清楚，Macchiavello染色为红色，为有感染性的颗粒。②始体（inital body）：又称网状小体（retiuelar body），电子致密度较低的网络状结构，直径0.8～1μm Macchiavello染色呈紫色，无感染性。③中间体（intermediate body）：为上二者之过渡形态。

（二）生活周期　衣原体原体是附着于宿主细胞表面的受体，经吞饮作用进入细胞，在胞浆内形成包涵体（即衣原体菌落），原体逐渐增大形成始体，是其生活周期中的增殖型，进行二分裂增殖，经中间体形成新的原体，再扩散形成新的感染，每一生活周期约为45～72小时。

（三）衣原体可在鸡胚，鸭胚卵黄囊内、原代细胞株或传代细胞株中如Hela细胞、McCoy细胞

表10-3-2 衣原体分类及特征

种	生物变种	血清型	原体及包涵体形态结构	宿主传染源	主要致病
鹦鹉热衣原体	①鹦鹉热（鸟热）衣原体 ②豚鼠结膜炎衣原体 ③羊、牛流产衣原体 ④猫肺炎衣原体	至少8型	原体圆形，原浆区狭窄，有质粒DNA；包涵体密度高而紧密，不含糖原，碘染色（−）	鸟类家禽及家畜，在动物间传播，其中①鹦鹉热衣原体偶可感染人	主要引起动物感染，其中①鹦鹉热衣原体可引起人呼吸道感染
沙眼衣原体	①沙眼生物变种 ②淋巴肉芽肿生物变种 ③鼠生物变种	A～K及Ba Da L1～L3及La L2a	原体形式结构同上，包涵体密度低而疏松，有空泡，含糖原，碘染色（+）	人→人 人→人 鼠→鼠	引起沙眼、泌尿生殖系感染及性病淋巴肉芽肿，偶引起婴幼儿肺炎
肺炎衣原体	TWAR衣原体（TW138及AR39）	1	原体梨形，原浆区宽，无质粒DNA；包涵体密度高而紧密不含糖原，碘染色（−）	人→人	急性呼吸道感染肺炎常见

等进行分离培养；并可用小白鼠进行动物接种来分离衣原体。

（四）衣原体对热及常用消毒剂敏感，56～60℃5～10分即可灭活；但耐低温及干燥，－70℃可保存数年，冰冻干燥可保存10年以上。

引起人类感染的衣原体有3种，即鹦鹉热衣原体、沙眼衣原体及肺炎衣原体。衣原体的分类及其主要特征见表10-3-2。

各种衣原体感染的临床表现多缺乏特异性，且有大量无症状感染者及轻型患者，给临床诊断带来很大困难，故诊断必须依靠实验室检查，可直接涂片染色检查包涵体及衣原体小体，但阳性率较低；亦可用组织细胞培养分离衣原体，此法需一定的技术及设备条件。故以检测衣原体特异性抗体或抗原应用最多。各种衣原体感染对抗生素极为敏感，常用药物为四环素族或红霉素。

第一节 鹦鹉热

鹦鹉热（psittacosis）又称鸟热（orinthosis），是由鹦鹉热衣原体经鸟类传播而引起的一种急性感染性疾病，是鸟类及家禽的常见病，亦可传染给人。19世纪时即发现人因接触鹦鹉而出现急性发热；亦发现观赏鸟类受感染，并曾发生爆发流行。本病分布世界各地，但近年来发病人数不多，如美国加利福尼亚州报告，每年发生20～30例病人。我国亦有本病发生及流行，多发生在养鸭场，而认为是养禽工作的一种职业病。人感染后可表现为亚临床型感染而无症状或仅出现流感样症状，但更多是表现为非典型性肺炎，肺部病变重但肺部体征少；且易反复发作而呈慢性经过，病程较长。

【病因学】 鹦鹉热衣原体首先是从鹦鹉体内分离出。

（一）原体为直径0.2～0.4μm的圆形致密小体，核质周围原浆区狭窄，包涵体不含糖原，碘染色阴性。

（二）可在许多细胞培养系统中分离，常用的有HeLa细胞，猴肾细胞，L细胞及McCoy细胞。亦可在鸡胚卵黄囊或用小白鼠接种分离。

（三）与沙眼衣原体有共同抗原，用补体结合试验不能区分。

【流行病学】

（一）传染源

病鸟和病原携带鸟，目前已发现有140多种鸟类可感染，鹦鹉、鸭、鸡、火鸡、鸽及雀等，大多为无症状感染或轻症，少数可为重症而死亡。无症状隐性感染者可在分泌物及羽毛上携带病原体，且可排出病原体达数月之久而成为重要传染源。病人亦可从痰中排出病原体，但一般情况下病人并非主要传染源，重症病人于死亡前1～2日可排出病原体。

（二）传播途径

主要经呼吸道传播，可通过飞沫直接传播，亦可通过排泄物污染尘埃而间接传播。禽类间可经消化道传播，可因饲料严重污染引起爆发流行。但尚无病人通过消化道受染的报告。被鸟咬伤而受染者极少见。

（三）易感性和免疫性

人类普遍易感，受染机会与禽类接触多少有关，故饲养鸟禽类及禽类标本制作者均易感染本病。隐性感染及亚临床感染的轻症病人相当多见。据报道养鸭场工作人员血清中可有高滴度抗体。但感染后免疫力不持久，易复发及再感染。

【发病机制及病理解剖】

发病机制尚不清楚，衣原体由呼吸道侵入后，经过血循环主要侵犯单核巨噬细胞系统及肺部。肺部有炎症病灶及肺部淋巴组织增生，镜检可见肺泡壁及间质有单核淋巴细胞浸润，肺泡内有脱落的上皮细胞、纤维蛋白、淋巴细胞及少量中性粒细胞；肺泡渗出液中的巨噬细胞胞质内可检出包涵体或衣原体。常发生非典型肺炎或小叶肺炎。病原体亦可侵犯肝、脾、肾、脑膜、心肌及心内膜等而引起相应病变。

【临床表现】

（一）肺炎型

1.发热　起病急，体温于1～2日内上升至40℃，伴发冷寒战，高热持续1～2周后逐渐下降，热程3～4周，少数可达数月，伴乏力、头痛、关节肌肉疼痛，亦可有结膜炎、口腔炎、鼻衄，少数病人有皮疹。

2.呼吸系统表现　发病初期或数日后出现，咳嗽逐渐加重，胸闷胸痛，病变严重者可有呼吸困难及紫绀。肺部体征常较症状轻，病初可无明显体征，以后可有湿性啰音，少数病人可有肺实变征、胸膜摩擦音或胸水。

3.其他　可有食欲不振、恶心、呕吐、腹痛及腹泻等；可有肝、脾肿大甚至出现黄疸；可有心肌炎、心内膜炎及心包炎，严重者可有循环衰竭及肺水肿；亦可有头痛、失眠、反应迟钝，严重者可有嗜睡、谵妄及意识不清。

（二）伤寒样或中毒败血症型

高热、头痛及全身痛，可有相对缓脉及肝、脾肿大；易发生心肌炎、心内膜炎及脑膜炎等并发症。严重者可有昏迷及急性肾功能衰竭，可迅速死亡。

本病病程长，如不治疗病程可达3～4周甚至数月。肺部阴影消失慢。如治疗不彻底可转为慢性或复发，复发率约为20%。

【实验室检查】

（一）血常规

白细胞总数急性期可正常或稍升高，血沉可增快。

（二）病原学检查

1. 急性期取血、痰、咽拭子做病原体检查但阳性率不高，且需一定设备条件。

2. 痰涂片染色 检测包涵体。

3. 组织培养 接种鸡胚卵黄囊，或用 HeLa、McCoy 细胞等，培养后检测特异性包涵体。

4. 动物接种 标本接种小鼠腹腔、鼻腔、颅内或皮下，数日后取其肺、肝、脾及脑检测包涵体及原体，并进行鉴定。

（三）血清免疫学检查

为常用的诊断方法：

1. 微量免疫荧光法 检测特异性 IgM 及 IgG 抗体，IgM 阳性可做早期诊断。

2. 补体结合试验或血凝抑制试验 抗体滴度 >1/32 或双份血清效价4倍以上增高者有诊断价值，但注意与其他衣原体可有交叉反应。

【肺部X线检查】

可有多样变化，可有片状、云絮状、粟粒状或结节状阴影，由肺门部向外呈楔形或扇形扩大；亦可为大叶炎症，其特点是X线表现明显，肺部体征相应较少。

【预后】

未经治疗，病死率为20%；抗生素治疗后可下降至2%。

【诊断及鉴别诊断】

（一）诊断

有接触鸟类史，但亦有约20%患者无此接触史；临床表现有肺炎及全身中毒症状，尤其是肺炎伴高热及脾肿大时应高度怀疑本病。肺部X线检查有肺炎表现。经病原学或血清学检查可确诊。亦可对患者接触过的鸟类进行病原学检测，有助于对患者的诊断。

（二）鉴别诊断

由于其临床表现缺乏特异性，故肺炎应与军团病、支原体肺炎及病毒性肺炎鉴别。如以全身感染症状为主要临床表现时，应与伤寒、败血症及粟粒结核鉴别。

【治疗】

病原治疗首选四环素，成人每日2g分4次口服，孕妇、哺乳期妇女及儿童不宜用四环素；亦可用红霉素，每日1～2g分4次口服。用药后48～72小时发热及症状均可缓解，疗程不少于10日。目前，尚未发现对四环素及红霉素耐药现象。氨基糖甙类及β内酰胺类抗生素疗效差，甚至无效。病情严重者可应用肾上腺皮质激素。

【预防】

（一）严格养禽场、鸟类贸易市场及运输过程的检疫制度。

（二）发生过感染的场所进行严格消毒和检疫监督。

（三）家禽饲料中定期加入四环素，可有效地预防本病的发生。

第二节 沙眼衣原体感染

沙眼衣原体感染（chlamydia trachomatic infection）可引起沙眼及包涵体结膜炎，沙眼是失明的重要原因，约有5亿人患病，主要发病在发展中国家。常引起泌尿生殖系感染，如尿道炎、输卵管炎、子宫内膜炎、副睾炎及性病淋巴肉芽肿，是目前西方国家性传播疾病的重要病因，超过淋球菌感染，如美国每年发生400万病例，在我国的性病患者中，沙眼衣原体抗体阳性率最高，为27.6%。北京地区可高达55.8%。此外，还可通过受染母亲的产道感染新生儿，引起结膜炎和肺炎。

【病因学】

沙眼衣原体由我国学者于1955年首次分离培养成功。

（一）原体 Giemsa 染色为红色，始体为深蓝色或暗红色，在宿主细胞胞浆内形成的包涵体为深紫色；基质中含糖原，碘染色呈棕褐色斑块。核质周围的原浆区狭窄。

（二）亦可用细胞培养分离病原体。

（三）有沙眼生物变种、淋巴肉芽肿生物变种（LGV）及鼠生物变种，前2种对人类致病，包括A～K（还有Ba、Da）和L1、L2、L3（还有La及L2a）共18个血清型，其中A、B、Ba及C引起沙眼，D～K型在成人可引起沙眼及泌尿生殖系感

染，新生儿引起结膜炎和肺炎。L1～L3型侵袭力和毒力最强，可侵犯鳞状上皮组织引起性病淋巴肉芽肿及直肠结肠炎。

【流行病学】

本病以亚洲、非洲及中南美洲为多发地区，我国及东南亚地区为地方性流行区，以18～30岁多发。

（一）传染源

本病病人及无症状病原携带者为本病传染源。

（二）传播途径

1. 通过共用毛巾及洗澡用品或游泳池等接触传播。

2. 孕产妇可通过宫内或产道传染给胎儿或新生儿。

3. 成人可通过性行为传播，引起泌尿生殖系感染。

（三）易感性

人群普遍易感，孕妇感染率高，据11544例孕妇调查，此衣原体抗体阳性率为21%，尤以小于20岁和初产妇感染率最高。

【临床表现】

（一）成人

最常见的是泌尿生殖系感染。

1. 非淋菌性尿道炎　是临床上最常见的性传播衣原体感染。可有尿频、排尿障碍、尿道粘膜出血及分泌物增多。如不及时治疗可反复发作转为慢性。且易与淋球菌混合感染引起的尿道炎更易转为慢性。

2. 可有结肠直肠炎而有腹痛、直肠疼痛（亦为腹痛）及血便。

3. 女性病人最常见的是子宫颈炎，而有阴道粘液脓性分泌物及性交后出血，并可上行感染为子宫内膜炎及输卵管炎，可导致不育或异位妊娠，孕妇易导致流产及早产。

4. 性病淋巴肉芽肿　表现为原发性生殖系丘疹、溃疡，可引起腹股沟淋巴结、会阴、肛门及直肠的化脓性淋巴结炎及慢性淋巴肉芽肿，反复发作可引起尿道狭窄、瘘管形成及男性生殖器象皮肿。

5. 沙眼及包涵体结膜炎　前者有眼发痒、干涩、结膜充血及睑结合膜滤泡形成，反复感染可致眼睑内翻倒睫、角膜血管翳甚至失明。后者为急性滤泡性结膜炎，可引起角膜炎，持续数周至数月，亦可有滤泡形成，但不留瘢痕。

（二）新生儿

通过感染的母亲产道时受染，引起结膜炎和肺炎。

1. 包涵体结膜炎　症状同上，重者可有化脓性结膜炎，可持续数月或自行缓解，一般不留后遗症。

2. 肺炎　一般发生在出生后1～4个月，可与结膜炎同时存在。表现为咳嗽、气促及肺部啰音，严重者可有呼吸困难及紫绀，但多无发热。

3. 中耳炎及心肌炎　少数亦可发生泌尿生殖系及直肠感染。

（三）本病易复发及再感染，如两次病原体为同一血清型则多为复发，但如间隔时间较长，则亦不除外再感染。

【实验室检查】

（一）病原学检查

是确诊本病的重要依据。

1. 眼结膜、宫颈拭子或刮片涂片　Giemsa染色或碘染色，检查上皮细胞内的沙眼衣原体包涵体，但检出率较低。

2. 细胞培养　常用经放线菌酮处理的单层McCoy细胞或HeLa细胞做组织培养，再用单克隆荧光抗体染色检测特异性包涵体。特异性及敏感性均较高，但费时及要求一定设备技术条件，故不能做为临床常规诊断手段。

（二）血清学检测

1. 直接免疫荧光法　是检测沙眼衣原体抗原最常用的非培养方法。采标本涂片，用荧光标记的沙眼衣原体单克隆抗体检测，敏感性及特异性均较高，且操作简便。

2. ELISA法　用多克隆或单克隆抗体检测抗原，快速简便，敏感性高，但可与某些细菌发生交叉反应。如可与鼻咽部细菌如链球菌A蛋白结合出现反应。

3. 微量免疫荧光法或补体结合试验检测抗体但感染后产生的抗体滴度低。

（三）用原位杂交法检测宫颈、直肠活检标本中的病原体DNA

用PCR法检测可大大提高其敏感性，且可用于鉴定其种及型。可用于诊断、疗效判断及流行病学调研。但要求一定的设备技术条件。

【诊断及鉴别诊断】

有上述临床表现，经病原学检查和/或血清学检出其抗原，即可确诊。应与淋球菌结膜炎、尿道炎及其他病原引起的新生儿肺炎鉴别，此需依赖病原学及血清学检测确诊。

【治疗】

（一）病原治疗

1. 首选四环素，用法同上，早期诊断及时治疗可阻断疾病发展，服药后2～3日症状即明显缓解，疗程不少于7日，以免复发。红霉素、磺胺、利福平亦有效。亦可采用CDC推荐的标准治疗方案，治愈率可达90%以上，具体治疗方案如下：

（1）成人无并发症时：口服四环素0.5g，q6h；或多西环素（即强力霉素 doxycycline）或米诺环素（二甲胺四环素 minocycline）0.1g，q12h，连服7日。

（2）孕妇：红霉素或磺胺甲基异噁唑（sulfame thoxazole SMZ）0.5g，q6h；或阿莫西林（羟氨苄青霉素 amoxacillin）或克林霉素（clindamycin）0.5g，q8h，疗程7日。

（3）盆腔炎门诊治疗：头孢西丁（cefoxitine）2g静注加丙磺舒（benemid）1g，或头孢曲松（头孢三嗪 cefotriaxone）0.25g静注加多西环素0.1g 2次/d，疗程10～14日。

（4）盆腔炎住院治疗：

1）A方案：头孢西丁2g静注q8h，加多西环素0.1g q12h，临床症状改善48小时或出院后，继用多西环素0.1g 2次/d，疗程10～14日。

2）B方案：克林霉素0.9g静注，加庆大霉素（gentamycin）3.5mg/kg q6h，至临床症状改善48小时或出院后继用多西环素0.1g 2次/d，或克林霉素0.45g，5次/d疗程10～14日。

（5）性病淋巴肉芽肿：多西环素0.1g，q12h；或红霉素0.5g或SMZ0.5g，q6h，疗程21日。

（6）儿童：包涵体结膜炎或肺炎，均可用红霉素每日50mg/kg，分4次口服，疗程前者为10～14日，后者为14～21日。

2. 亦可用氟喹诺酮类药物，具有高效低毒特点，且可同时治疗淋病，但儿童慎用，且不宜长时间应用。由于本病易合并淋球菌及厌氧菌感染，须兼顾治疗。且由于此病原体复制周期漫长，抗菌治疗时可暂时被抑制，故应在抗菌治疗结束后3～4周再进行培养，以判断病原体是否被根除。

（二）局部治疗

沙眼及包涵体结膜炎局部用四环素、红霉素、磺胺滴眼液或软膏治疗。

【预防】

一般高危人群可预防服药，红霉素0.5g 4次/d或阿莫西林0.5g 3次/d，疗程7天。新生儿感染主要预防是孕妇筛选及感染孕妇的治疗。

第三节　肺炎衣原体感染

肺炎衣原体感染（chlamydia pneumonia infection）主要引起急性呼吸道感染包括肺炎，支气管炎及咽喉炎，其中以肺炎居多，据统计为肺炎病因的10%，占第3或第4位，据美国统计，此肺炎每年发病约30万例，而鹦鹉热衣原体肺炎仅约150例。此外，亦与冠心病、心肌梗死等心血管疾病相关。本病在热带地区国家发病较高，但美国、北欧国家亦相继有本病之报道。

【病因学】

本病原体首次由Grayston发现及报道，1965年从一台湾儿童的眼结膜中分离出一株衣原体，当时命名为TW-183，1983年又从美国一急性咽炎的学生咽部分离出一株衣原体暂命名为AR-39，后发现二者为同一病原体，且有别于沙眼及鹦鹉热衣原体，1989年正式命名为肺炎衣原体（即TWAR）。

（一）原体较小（0.38μm）为梨形亦可呈多形性，周围胞浆区较大，始体为球形，平均直径0.51μm；包涵体为致密卵圆形，不含糖原，碘染色阴性。目前所知仅一个血清型。

（二）此衣原体与另2种衣原体DNA同源性仅为10%以下，主要外膜蛋白（MOMP）为其主要结构蛋白。

（三）组织培养较其他衣原体困难，可用Hela229细胞、HEP-2（人喉癌细胞）、McCoy及HTED（人气管上皮细胞）培养，其中以HEP-2最敏感。

【流行病学】

（一）传染源

病人及无症状病原携带者为本病传染源，后者在本病传播中意义更大。

（二）传播途径

呼吸道传播

（三）易感性及免疫性

人群普遍易感，隐性感染率高，在许多国家成人半数以上均可测出其IgG抗体，男高于女；感染后抗体滴度可迅速下降，以后又可出现高滴度抗体，说明本病不仅感染普遍，且再感染亦相当常见，本病5～14岁年龄组发病率高于成人，婴幼儿少见。发病可有散发和流行交替出现的周期性，散发发病持续3～4年后可有2～3年流行期，亦可有爆发流行。

【临床表现】

无症状感染和轻症感染相当常见。可有如下表现：

（一）急性呼吸道感染

以肺炎和支气管炎最常见，肺炎以老年人多见。其次是20岁以下者，发热、咽痛起病，数日后出现咳嗽，此时体温多已正常，亦可同时有哮喘、咽炎、中耳炎及鼻窦炎。一肺或双肺可散在湿性啰音。病变多较轻，但即使用抗生素治疗，病变恢复较慢，咳嗽及全身不适等症状可持续数周至数月。病情轻重不一，严重者可因原基础疾病或发生其他合并症如继发感染而死亡。

（二）肺炎衣原体感染与动脉硬化、冠心病及急性心肌梗死的发生相关，故临床表现为冠心病的患者，应注意有否此病原体的感染。

（三）其他

可引起心内膜炎、肝炎、脑膜炎、结节性红斑及虹膜炎等。亦是艾滋病、白血病等发生继发感染的主要病原体之一。

【实验室检查】

（一）血常规

白细胞计数多正常，血沉增快。

（二）病原学检查

是确诊的重要方法，用咽拭子或最好自下呼吸道采集标本，用HeLa 229细胞培养24小时，再用特异性单克隆抗体染色，检出其特异性包涵体。培养困难，且需一定技术条件。

（三）血清学检查

是常用的诊断方法

1. 微量免疫荧光试验　检测特异性IgM及IgG抗体，IgM滴度≥1∶16、IgG≥1∶512或双份血清4倍以上增高者，均可诊断为急性感染，IgM抗体阳性可做早期诊断。本法特异性及敏感性高，可用于诊断及区分原发感染或再感染。

2. 补体结合试验　滴度≥1∶64或双份血清滴度4倍以上增高者有诊断意义，但不能做早期诊断，且不能区分哪种衣原体感染。

（四）用PCR法检测TWAR-DNA

敏感性高，且可和其他种衣原体区分，但需一定技术设备条件。

【特殊检查】

肺部X线检查为非典型肺炎表现，多为单侧阶段性肺炎，严重者病变广泛波及双肺，可伴有胸腔积液。

【诊断及鉴别诊断】

由于本病缺乏特异性临床表现，故对肺炎及上呼吸道感染表现者，应怀疑本病，并做病原学或血清学检查确诊。并应和其他细菌感染、军团病及支原体肺炎等相鉴别，对冠心病患者亦应注意本病原体感染的存在。

【治疗】

病原治疗同上，亦首选四环素或红霉素治疗，疗程为10～14日。如有复发，再次抗感染治疗仍有效。

（王勤环）

参考文献

1. 赵季文，赵萃瑜，汪宁，等．我国3个地区性病患者和健康人脲原体人型支原体和沙眼衣原体感染的流行病学研究．中华流行病学杂志，1992，13（4）:216
2. 杨洪．沙眼衣原体感染及其诊断治疗现状．国外医学·流行病学传染病学分册，1993，20（3）:116
3. 饶贤才，俞树荣．肺炎衣原体研究进展．中国人兽共患病杂志，1994，10（1）:46
4. Campbell JF, Barnes RC, Kozarsky PE, et al. Culture-confirmed pneumonia due to chlamydia pneumonia. J of Infect Dis, 1991, 164（2）:411
5. Grayston JT. Infections caused by chlamydia pneumonia strain TWAR. Clin Infect Dis, 1992, 15（5）:757

第四章　立克次体病

立克次体病（rickettsiosis）是由立克次体引起的一类自然疫源性传染病，虱、蚤、螨、蜱等吸血的节肢动物是主要的传播媒介。立克次体是介于细菌和病毒之间的微生物，有类似一般细菌的形态和结构，极大部分又具有与病毒相似的在细胞内才能生长、繁殖的特性。立克次体族分为立克次体属（Rickettsia）、柯克斯体属（Coxiella）和罗沙得马体属（Rochalimaea）。其中，立克次体属可分为斑疹伤寒组、斑点热组和恙虫病组（表10-4-1）。

立克次体族的共同特性是呈多形性球杆状，常大小、形态不一致，多为 0.3～1μm × 0.3～0.5μm，经姬姆萨染色后均呈紫红色，可用普通光学显微镜观察；呈二分裂方式繁殖，除战壕热立克次体外，均需在宿主细胞内寄生、繁殖；同时含有核糖核酸和脱氧核糖核酸；可在传播媒介体内繁殖，恙虫病立克次体和立氏立克次体还可经卵传给下一代；除立克次体痘和Q热立克次体外，均分别与变形杆菌OX2，OX19或OXk有交叉免疫原性；广谱抗菌药物可抑制其繁殖，除Q热立克次体外，均抵抗力较弱。

表 10-4-1　对人类致病的主要立克次体

疾病名称	病原体		传播媒介	传染源	局部溃疡	皮疹	病程（周）	变形杆菌凝集反应		
								OX2	OX19	OXk
流行性斑疹伤寒	斑疹伤寒组	普氏立克次体（R. prowazek）	人虱	人	无	斑丘疹瘀斑	2～3	+	+++	−
地方性斑疹伤寒	斑疹伤寒组	莫氏立克次体（R. mooseri）	鼠蚤	鼠	无	斑丘疹	2～3	+	++	−
洛矶山斑点热	斑点热组	立氏立克次体（R. rickettsii）	蜱	鼠	无	斑丘疹瘀点	2～3	+	+	+
北亚热	斑点热组	西伯利亚立克次体（R. sibirica）	蜱	鼠	有	斑丘疹瘀点	2～3	+	+	−
马赛热	斑点热组	康氏立克次体（R. conorii）	蜱	兽类	有	斑丘疹瘀点	2～3	+	+++	−
澳洲斑点热	斑点热组	澳洲立克次体（R. australis）	蜱	兽类	有	斑丘疹瘀点	2～3	+	+	−
立克次体痘	斑点热组	小蛛立克次体（R. akari）	恙螨	鼠	有	疱疹	1～2	±	−	−
恙虫病	恙虫病立克次体（R. tsutsugamushi）		恙螨	鼠	有	斑丘疹	2～3	+	−	+++
Q热	伯纳特立克次体（Coxiella burnetii）		蜱	兽类	无	无	1～2	−	−	−
战壕热	战壕热立克次体（Rochalimaea quintana）		人虱	人	无	斑丘疹	1～3	−	−	−

除Q热外，所有立克次体病的发病机制和病理改变基本相同。病原体经传播媒介接种后，先在局部组织细胞、小淋巴管和小血管内皮细胞中生长繁殖，继而侵入血流，形成立克次体血症。病原体在全身各脏器、组织的小血管、淋巴管内皮细胞中继续生长、繁殖，形成广泛的细胞肿胀、死亡，使血管壁发生炎症、水肿，管腔变窄、血栓形成，血管周围炎，使局部组织供血量减少，组织细胞变性、坏死，严重者可发生播散性血管内凝血，再加上变态反应性病理损害，可出现各种严重的临床表现，如发热、头痛、皮疹、淋巴结与肝脾肿大和出血等。若不及时作病原治疗，病死率常较高。

第一节　流行性斑疹伤寒

流行性斑疹伤寒（epidemic typhus）是由普氏

立克次体（Rickettsia prowazekii）所致的急性传染病。体虱是主要的传播媒介。临床特征为持续高热、头痛、皮疹和中枢神经系统症状等。

【病原学】

普氏立克次体常寄生于人体的小血管内皮细胞内，也可寄生于血液中白细胞和组织中巨噬细胞等的细胞内。病原体在细胞质内呈多形性，多呈球杆状，大小为0.3～3μm×0.3～0.5μm，革兰染色阴性，姬姆萨染色呈紫红色。病原体对热、紫外线和化学消毒剂均较敏感，56℃作用30分钟或37℃作用5～7小时都可灭活，但对低温和干燥则抵抗力较强，-20℃以下可存活数年，在干燥的虱粪中可存活数月。普氏立克次体与变形杆菌OX19有较强的交叉免疫原性，但与变形杆菌OXk则无交叉免疫原性。可用孵育6～7天的鸡胚卵黄囊或培养的原代鸡胚细胞接种培养本病原体。最易感的实验动物是豚鼠。将病原体接种于雄性豚鼠腹腔，多于6～10天后发病，表现为发热和血管病变，但无明显的阴囊红肿反应。豚鼠多于发病后1～2天内死亡。

【流行病学】

（一）传染源

病人是本病主要的传染源，自潜伏末期至退热后数天都仍具有传染性，以病程的第1周传染性最强。某些患者于患病后数年内，体内仍可有普氏立克次体。当患者的免疫力下降时，潜在于单核-吞噬细胞系统中的病原体可再增殖而造成复发，即为复发型斑疹伤寒。

（二）传播途径

主要通过体虱传播，头虱和阴虱亦可传播本病。当虱子将病人血中的病原体随血液吸入胃肠道后，普氏立克次体侵入其肠壁上皮细胞内并进行繁殖，3～6天后受感染的细胞膨胀、破裂，大量病原体进入肠腔，随粪便排出体外。受感染的体虱唾液中虽然没有普氏立克次体，但是，当它吸他人的血液时常同时排泄含有病原体的粪便于皮肤上。当虱粪污染被叮咬的伤口或因搔痒而造成的伤口时，普氏立克次体即侵入皮肤组织内进行生长、繁殖。体虱被普氏立克次体感染后，它也发病，而且多于感染后10天死亡，不能经卵传代。由于普氏立克次体在干燥的虱粪中可存活数月之久，故有通过呼吸道传染的可能性。此外，用污染的手擦眼或咬破虱子均有可能通过眼结膜或口腔粘膜而被感染。体虱较喜欢寄生于体温正常的人体上，当患者发热或死亡时，它们常逃离原寄主去觅新寄主，从而促进本病的传播。

（三）人群易感性

人对普氏立克次体普遍易感。儿童患者病情较轻，常不典型。病后可获相当持久的免疫力，极少再次患病。

本病多流行于冬春季，尤其是饥荒战乱时，人们少洗澡更衣，有利于体虱滋生、繁殖。本病在我国解放前发病率较高，现仅有少数病例报告。

【发病机制和病理解剖】

普氏立克次体侵入人体后，先在局部毛细血管、小血管内皮细胞内生长繁殖，继而随细胞破裂而进入血流，引起立克次体血症。立克次体随血流散布全身各器官组织，形成新的、广泛的病灶。立克次体的细胞内繁殖、立克次体毒素和变态反应使小血管发生炎症，血栓形成和坏死。血管内壁有灶性坏死，使内膜变得粗糙，管腔变窄；血管外膜有浆细胞、单核细胞和中性粒细胞浸润，形成具一定特征性的“斑疹伤寒结节”。此种病变遍及全身，尤以皮肤的真皮层、心肌、肝、肾、肺、脑和睾丸等的病变为显著。

普氏立克次体可使受感染的毛细血管、小血管内皮细胞发生肿胀、破裂，但不侵犯血管平滑肌。皮肤的病理损害常于病程的4～6日出现皮疹。心肌可出现条纹或点状病灶。镜下可见心肌细胞肿胀，灶性或弥漫性心肌炎症，除典型的斑疹伤寒结节外，尚可见弥漫性淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞浸润。肝脏、肾脏、脾脏、肺、脑和睾丸的病理改变与心肌的病理改变相似，有时可见出血性病灶。

【临床表现】

潜伏期为5～23天，多数为10～12天。多数突然起病，少数患者可有2～3天前驱期，表现为疲乏、头痛、头昏、畏寒和全身不适等。

（一）典型病例

典型病例多骤然发病，常有以下临床表现：

1. 发热　体温多于1～2天内急升至39～40℃，常伴寒战。第1周多呈稽留热型，第2周起多呈弛张热型。发热可持续14～18天，可于2～4天内体温降至正常。

2. 皮疹　为本病的重要体征，可见于80%以上病例，多于病程的第4～6日出现，初见于胸、背和上臂，24小时内即可遍及全身，严重病例手掌和足底部都可见皮疹。脸部皮疹较少。皮疹初为充血性红色斑丘疹，圆形或卵圆形，直径为2mm，压之退色，继为暗红色或呈瘀点样，压之不退色。皮疹常孤立存在，有时可融合成片。皮疹多于出现

1～2周后消退，退疹后多遗有短期的色素沉着。

3．神经系统 神经系统症状常较早出现，而且常较明显，表现为头昏、惊恐、兴奋、剧烈头痛、听力减退、吞咽困难、神志迟钝、谵妄、肢体震颤，重者有脑膜刺激征、大小便失禁和昏迷等。

4．心血管系统 表现为心率增高、胸闷、心悸，重者可出现中毒性心肌炎的表现，如气促、心律失常、奔马律、低血压、休克等。

5．其他临床表现 典型患者常有咳嗽、胸痛、恶心、食欲不振、呕吐、便秘、腹胀、肝脾肿大等，重者可出现黄疸、紫绀和肾功能衰竭。

患者经有效的病原治疗后，体温多于1～2天内降至正常，临床表现亦随之逐渐消失。

（二）轻型病例

近年来国内报告的病例以轻型居多。这可能与较早期使用病原治疗药物和人群的免疫水平有关。本型的临床特点是热度较低（39℃左右），热程较短（8～9日）；毒血症症状较轻，皮疹较少，仅为充血性斑丘疹，有些病例甚至无皮疹；神经系统症状轻而且持续时间短；肝脾常不肿大。

（三）复发型病例

亦称Brill-Zinsser病，临床特点为病情较轻，少或无皮疹，病死率低，可于原发病发病十多年后才复发。

【实验室检查】

（一）血象

血液白细胞计数多在正常范围内，少数病例可轻度降低或升高，中性粒细胞增多，嗜酸粒细胞减少，血小板减少。白细胞总数明显降低或升高者病情多较严重。

（二）尿液

蛋白尿常见，少数病例可有红、白细胞和管型。

（三）血清学试验

1．变形杆菌凝集试验（外-斐反应，Weil-Felix reaction）用变形杆菌OX19为抗原与病人血清作凝集反应，若效价达1∶160以上则对诊断有参考价值。若效价随病程延长而升高，则意义更大。一般于病程的第1周末即可呈阳性，但少数患者可始终阴性。复发型斑疹伤寒患者的凝集效价常低于1∶160或呈阴性。

2．立克次体凝集反应 以普氏立克次体作为抗原，与患者血清作凝集反应，效价大于1∶40即为阳性。于病程的第5天，阳性率即可达85％。若效价随病程的延长而升高，则意义更大。于病程的25～30天时，凝集效价最高，可达1∶2560，以后则逐渐下降。此试验比变形杆菌OX19凝集试验特异性强，但地方性斑疹伤寒亦会出现低效价的凝集反应。

3．其他试验 包括补体结合试验、微量间接凝集试验和微量间接免疫荧光试验等，其特异性和敏感度与立克次体凝集试验相仿。

（四）病原体分离

将发热期病人的血液3～5ml注入豚鼠腹腔，经饲养7～10天后，可见豚鼠发热、松毛、活动力下降、胃纳减退，取其腹膜、肝、脾、脑、睾丸等组织印片，作姬姆萨染色后用显微镜放大1000～1600倍检查，可见细胞质内有大量立克次体。

（五）其他检查

有脑膜刺激征者脑脊液白细胞可呈轻度升高，糖和氯化物多正常。患者可能出现血清谷-丙转氨酶（ALT）升高。严重病例可出现心电图检查异常和血液非蛋白氮升高。

【诊断】

本病的诊断依据为：

（一）流行病学资料

若患者有被虱，尤其是体虱叮咬史，结合当地本病的流行情况、发病季节、卫生状况等对本病诊断有重要参考价值。

（二）临床表现

若患者的热型、热程、皮疹性质及发疹日期与本病相符，呈多器官性损害，则应高度怀疑本病。

（三）实验室检查

若患者血清的变形杆菌OX19凝集试验阳性，效价等于或超过1∶160，尤其是效价随病程的延长而升高时，则有诊断意义。用普氏立克次体作抗原的凝集试验和动物接种分离立克次体对本病有明确诊断意义。

【鉴别诊断】

本病应与下列疾病作鉴别诊断：

（一）伤寒

起病较缓慢，头痛、全身痛较轻，皮疹为玫瑰疹，可有相对缓脉，右下腹部压痛，脾脏较常肿大，血液白细胞总数减少，伤寒杆菌凝集反应及血液或骨髓伤寒杆菌培养可阳性。

（二）地方性斑疹伤寒

呈散发性或地方性发病，有被鼠蚤叮咬史，皮疹稀少，豚鼠接种后阴囊明显红肿、睾丸肿大。

（三）钩端螺旋体病

多见于夏秋季，有疫水接触史，浅表淋巴结肿

大，腓肠肌痛，粘膜、皮肤可有出血点，无皮疹，钩端螺旋体补体结合试验或凝溶试验可呈阳性。用乳胶凝集试验或酶免疫测定可检出钩端螺旋体抗原。

（四）回归热

流行季节、传播媒介与本病相同，但常无皮疹，血液白细胞常升高，体温呈回归热型，血液病原学检测可呈阳性。

（五）恙虫病

最大的特点是绝大多数病人都可找到焦痂，血清变形杆菌OX19凝集试验阴性，而变形杆菌OXk凝集试验多阳性。

（六）流行性脑脊髓膜炎

剧烈头痛、呕吐、嗜睡、昏迷、皮肤、粘膜常有瘀点、瘀斑，脑脊液呈脓性改变，培养可有脑膜炎双球菌生长。

（七）败血症

多原有感染病灶，血液白细胞总数明显升高，中性粒细胞数增多，核左移，血液培养可有致病菌生长。

（八）其他

本病尚需与大叶性肺炎、疟疾、布氏杆菌病、结核病、登革热等作鉴别诊断。

【预后】

本病预后与治疗早晚、患者全身状况和有无并发症有明显关系。一般病死率为1%～2%，但有支气管肺炎、心肌炎、心内膜炎、肾炎和胃肠道出血者则病死率较高。

【治疗】

（一）一般治疗

患者应卧床休息，多饮水，进食富含维生素、低脂肪的粥、面半流食物，防止继发感染。

（二）对症治疗

对剧烈头痛和兴奋躁狂者可用止痛剂和镇静剂；有心功能不全者可用强心剂；对中毒症状严重者可短期应用肾上腺皮质激素。

（三）病原治疗

氯霉素、四环素对本病有良好疗效。一般于用药后1～3天体温恢复正常。成人每次0.5g，每日服4次，热退后减半，疗程7～10天。强力霉素对本病亦有良好疗效，成人每次100mg，每日服2次，疗程7～10天。

【预防】

预防措施包括：

（一）管理传染源

患者应隔离治疗，作灭虱处理，用10%百部酒精涂于清洗后的毛发部位，灭虱效果良好。不但可杀死成虫、幼虫，而且可杀灭虱卵。

（二）切断传播途径

加强卫生宣传教育，提倡勤沐浴、勤更衣，防止体虱滋生。

（三）保护易感者

我国常用灭活鼠肺疫苗，成人皮下注射0.5ml，以后每隔5～10天再注射1ml，连续2次，以后每年加强注射1次，1ml，连续3年即可获得较持久的免疫力。必要时可服强力霉素预防。

（杨绍基）

参考文献

1. Hornick RB. The Typhus Group. In: Cecil Textbook of Medicine. 19th ed, Philadelphia: Saunders, 1992, 1785～1789
2. 戴自英. 流行性斑疹伤寒. 见：戴自英主编. 实用内科学. 第9版，北京：人民卫生出版社，1993，102～106
3. 黄书琴. 斑疹伤寒. 见：王季午主编. 传染病学. 第2版，上海科技出版社，1988，267～274

第二节 地方性斑疹伤寒

地方性斑疹伤寒（endemic typhus）亦称鼠型斑疹伤寒（murine typhus），是由摩氏立克次体（R. mooseri），亦称伤寒立克次体（R. typhi）所致的急性传染病。鼠蚤是主要的传播媒介。临床特征为持续高热、头痛、皮疹和中枢神经系统症状等，与流行性斑疹伤寒相似，但病情常较轻，病程较短，病死率较低。

【病原学】

摩氏立克次体在形态和培养条件上与普氏立克次体很难区别，而且，它们的染色及对热和消毒剂的敏感性都很相似。摩氏立克次体的部分抗原性与普氏立克次体和加拿大立克次体（R. Canada）相同，故有交叉免疫反应性。但是，在动物实验上可以相互区别，摩氏立克次体感染雄豚鼠后，豚鼠除发热外还有阴囊高度肿胀，在其睾丸鞘膜积液中可查见大量立克次体；而普氏立克次体感染，其睾丸仅呈轻度肿胀。摩氏立克次体可长期寄生于鼠蚤的肠壁细胞内而不使蚤死亡。摩氏立克次体有两种抗原成分，一种为耐热的可溶性抗原，与普氏立克次体共同拥有，另一种为不耐热的颗粒抗原，为摩氏

立克次体所特有，故可以它作为抗原，用免疫学检测方法区分这两种立克次体。近有人作这两种立克次体DNA的同源性分析研究发现，它们有较大的差异。

【流行病学】

（一）传染源

家鼠为本病的主要传染源。寄生在家鼠身上的鼠蚤为主要传播媒介。鼠被摩氏立克次体感染后通常不发病，其立克次体血症可使鼠蚤叮咬时获得感染。受感染的鼠蚤可随粪便长期排出摩氏立克次体，但不会把病原体传给它们的下一代。在一般情况下，鼠蚤不易离开鼠体，但当鼠跳跃、打架或死亡时，它们会离开鼠体另觅新主。

（二）传播途径

带有摩氏立克次体的鼠蚤离开鼠体后可寄生于人体。当其叮咬、吮吸人血时不会传播本病，因其唾液中不含摩氏立克次体。摩氏立克次体随鼠蚤粪便排在人体皮肤上时，可通过被鼠蚤叮咬或搔痒引起的伤痕，或通过口腔、眼睛等粘膜侵入人体，亦有因吸入干蚤粪尘埃而被感染的可能性。在卫生条件极差的情况下，寄生于本病患者身上的体虱亦有可能成为本病的传播媒介。

（三）人群易感性

人对本病普遍易感。患病后除对本病有较强而持久的免疫力外，对流行性斑疹伤寒也有相当强的免疫力。

（四）流行情况

本病属于自然疫源性传染病，散发于全世界，在卫生条件较差的地方较为多见。近年来，随着我国人民生活水平和卫生知识水平的不断提高，地方性斑疹伤寒和流行性斑疹伤寒的发病率都已明显降低。病例主要分布于云南省，其次为河南、河北、山东和天津等省市。以秋、冬季发病率为高。

【发病原理与病理解剖】

与流行性斑疹伤寒大致相同，本病的基本病变亦为血管炎，以毛细血管和小动、静脉的病变最为显著，累及全身各脏器组织，但病变常较轻，较少血栓形成。

【临床表现】

潜伏期为6～14天，以11～12天居多。症状、体征常较流行性斑疹伤寒轻，病程亦较短。

（一）发热

大多数呈急性发病，常无前驱期症状，体温于第1周末达高峰，一般于38～40℃之间，呈稽留热型或弛张热型，常伴有畏寒、头痛、乏力、全身酸痛和结膜充血等。若不作病原治疗，发热可持续2～3周，随后逐渐减退。

（二）皮疹

皮疹可见于50%～80%患者，多见于病程的4～7天，初见于胸腹部皮肤，继于24小时内遍布背、肩、臂、腿等处，但脸、颈、手掌和足底通常无皮疹。起初，皮疹为粉红色斑疹，直径为1～4mm，按之退色，以后逐渐变为斑丘疹，颜色转为暗红，部分按之不退色，多于7～10天内逐渐消退。

（三）神经系统症状

常较流行性斑疹伤寒轻，表现为头昏、头痛、失眠、烦躁等。很少出现脑膜刺激征、谵妄、昏睡和昏迷。

（四）其他

部分病例可有咽痛、咳嗽、胸痛、便秘、腹痛、脾脏肿大和心动较缓等。

【实验室检查】

（一）血象

血液白细胞总数多在正常范围，少数增高或降低。

（二）血清学检查

本病患者的血清也可与变形杆菌OX19株发生凝集反应，但效价常较流行性斑疹伤寒低，一般为1:160～1:640之间，一般于病程的第2周起即可呈阳性。用摩氏立克次体特有的颗粒抗原作免疫学检测，可进一步将地方性斑疹伤寒和流行性斑疹伤寒区别开来。此外，根据摩氏立克次体和普氏立克次体的不同DNA片段合成引物，作聚合酶链反应（PCR）检测，亦可将它们区分开来。

（三）动物试验

有条件的实验室作雄豚鼠腹腔接种，观察其阴囊反应，并在睾丸鞘膜积液细胞中查找立克次体。

【诊断】

诊断依据为患者有与本病相符合的流行病学史，临床表现和实验室检查资料，有条件者，可进行摩氏立克次体特异性的免疫学检测和PCR检查。

【鉴别诊断】

本病需与流行性斑疹伤寒、伤寒、恙虫病、钩端螺旋体病、流行性出血热、登革热等作鉴别诊断。

【预后】

本病预后较流行性斑疹伤寒好，作病原治疗后

很少引起死亡。

【治疗】

病原治疗可用氯霉素、四环素或强力霉素，剂量和疗程与流行性斑疹伤寒相同。加强支持治疗，必要时及时作对症治疗。

【预防】

灭鼠灭蚤是最重要的预防措施。此外，应隔离治疗病人，防止被鼠蚤寄生、叮咬。

（杨绍基）

参考文献

1. Hornick RB. The Typhus Group. In: Cecil Textbook of medicine, Philadelphia: Saunders, 1992, 1787～1788
2. 戴自英．地方性斑疹伤寒．见：戴自英主编．实用内科学．第9版，北京：人民卫生出版社，1993，106～108
3. 中国预防医学科学院流研所流行病室通讯组．全国传染病监测报告．疾病监测，1995，10(1):1

第三节 恙虫病

恙虫病（tsutsugamushi disease）又名丛林斑疹伤寒（scrub typhus），是由恙虫病立克次体（Rickettsia tsutsugamushi）引起的一种急性传染病。鼠类是主要的传染源，以恙螨幼虫为媒介将本病传播给人。其临床特点为突然起病、发热、皮疹、淋巴结肿大。肝脾肿大和被恙螨幼虫叮咬处出现焦痂等。

早在公元313年，我国晋代医学家葛洪即曾描述过一种红色、微小的沙虱，生长于杂草丛中，人经过或逗留其中则可被咬，数天后发热，全身酸痛，出皮疹，有溃疡形成，严重者死。这可能就是恙虫病。经病原学证实我国有恙虫病是在1948年，首次在广州分离恙虫病立克次体成功，并报道了13例，以后东南沿海地区陆续有本病发现的报道。解放后，我国医学工作者对本病的临床、病原学、寄生虫学、流行病学和免疫学等方面进行了大规模的研究，取得了较大的成绩。有的地区已基本控制了本病。

在国外，日本自1810年首先并陆续发现本病。1927年绪方规雄等取病人的血液注射入家兔的睾丸内，数天后见睾丸红肿，经涂片染色镜检，发现在组织细胞内有多形性小体。这种多形性小体可传代感染，使被感染动物发生相同的疾病。1930年，长与等曾将这种多形性小体命名为东方立克次体（R. orientalis）。1931年，由Ogata提议，正式命名为恙虫病立克次体（R. tsutsugamushi）。

【病原学】

恙虫病立克次体呈圆形、椭圆形或短杆状，大小为0.3～0.6μm×0.5～1.5μm。革兰染色呈阴性，姬姆萨染色呈紫红色。为专性细胞内寄生微生物。在涂片染色镜检中，多于细胞质内，尤其是单核细胞和巨噬细胞的细胞质内，于细胞核的一侧可见呈团状分布的恙虫病立克次体，偶亦可见于细胞外。

恙虫病立克次体呈二分裂方式进行繁殖，繁殖一代时间为8小时左右。在多种实验动物中，小鼠最为易感，多于接种后7～9天发病，第9～13天死亡。当小鼠发病或死亡后，可于腹水、肠系膜、腹膜、肝脏、脾脏和肾脏等组织器官涂片或印片中发现恙虫病立克次体。其中，以腹膜和肠系膜印片的检出率较高。此外，还可用鸡胚卵黄囊接种后孵育的方法分离本病病原体。恙虫病立克次体还能感染多种培养的细胞，如Hela细胞，原代鼠肾细胞，鸡胚细胞等。

恙虫病立克次体是对人具致病力的立克次体中抵抗力最弱的一种，有自然失活、裂解倾向，不易保存。它对一般消毒方法都很敏感，如在0.5%石炭酸中或加热至56℃，10分钟即死亡。于37℃，放置2小时后，其感染细胞的能力即明显下降。在感染的鸡胚中，4℃可保存活力17天，－20℃可保存6周。但在感染的细胞悬液中，－20℃仅可保存7天。

恙虫病立克次体对氯霉素和四环素类等均极敏感，但对青霉素类、头孢菌素类和氨基糖甙类有抵抗力。

恙虫病立克次体与变形杆菌OXk株有交叉免疫原性，故在临床上可用变形杆菌OXk凝集反应协助本病的诊断。

恙虫病立克次体较易出现遗传基因突变，因此，较常出现株间抗原性与致病力的差异。被恙虫病立克次体感染后可产生一定免疫力，不同血清型之间亦有一定交叉免疫作用。根据抗原性的不同，可将恙虫病立克次体分为10个血清型，即Karp，Gilliam，Kato，TA678，TA686，TA716，TA763，TH1817，Kawasaki和Kuroki。由于恙虫病立克次体较易发生基因突变，因此可能陆续发现新的血清型。因为不同血清型、不同株间的抗原性与致病力可出现较大的差异，所以病情的严重程度和病死率也可有较大差异。

现有资料显示，我国大陆以Gilliam血清型为

主，约占 50%，其余为 Kato 和未定型。台湾以 Karp 为主，其次为 TA716，TA763 和未定型。

【流行病学】

本病分布很广，多发生于亚洲的太平洋地区，其中以东南亚为主要流行区。日本、朝鲜、缅甸、斯里兰卡、越南、泰国、柬埔寨、菲律宾、马来西亚、印度、澳大利亚及新西兰等在南太平洋沿岸、岛屿的国家及西太平洋和印度洋各岛屿。俄罗斯东南部也有本病发生。在我国，本病多见于广东、福建、广西、江西、湖南、云南、四川、贵州、西藏、安徽、陕西、江苏、浙江、山东、台湾和海南等省、自治区，以沿海岛屿与地区为多发。

（一）传染源

本病是自然疫源性传染病。鼠类是主要的传染源（如褐家鼠、黑家鼠、黄胸鼠、鼷鼠、小家鼠、黑线姬鼠、赤家鼠、环腕鼠、黄毛鼠、针毛鼠、社鼠、包氏鼠、板齿鼠和东方田鼠等）。我国广东市镇以家鼠为主，而农村以社鼠、黄毛鼠为主，福建以黄毛鼠和褐家鼠为主，四川以黑线姬鼠为主，云南、浙江以黄胸鼠为主，台湾以赤家鼠为主，海南以黄胸鼠和黑家鼠为主。此外，鼩鼱、野兔、家兔、猪、猫和鸡等也能感染本病。恙螨被恙虫病立克次体感染后，可经卵传给后代，故亦能起到传染源的作用。人患本病后，血中虽然也有恙虫病立克次体，但由于恙螨幼虫叮咬人类仅属偶然现象，故病人作为传染源的重要性不大。

（二）传播媒介

恙螨是本病的传播媒介。现已知的恙螨种类全世界已达 3000 多种，主要分布在东南亚地区。我国已知种类有 350 多种，目前确定能传播本病者仅数十种，如红纤恙螨（L.eptotrombidium akamushi）、地里纤恙螨（L.deliense）、苍白纤恙螨（L.pallidum）、须纤恙螨（L.palpale）、小板纤恙螨（L.scutellare）、巴氏纤恙螨（L.pavlovskyi）、高湖纤恙螨（L.gaohuense）、中华纤恙螨（L.sinicum）、江苏纤恙螨（L.kiangsuense）、印度真棒恙螨（Euschoengastia indica）、中华背展恙螨（Gahrliepia chinensis）和巨多齿恙螨（Acomamatacarus majesticus）等均曾分离到恙虫病立克次体。其中最主要的是地里纤恙螨和红纤恙螨。台湾省以红纤恙螨为主要传播媒介。其他省、自治区，如广东、海南、广西、福建、浙江、云南和四川等则以地里纤恙螨为主要传播媒介。虽然在广东、海南及浙江等省亦发现过红纤恙螨，但是否为本病的主要传播媒介有待作进一步调查研究。在浙江主要为高湖纤恙螨与地里纤恙螨。其余如印度真棒恙螨、中华纤恙螨、中华背展恙螨、巨多齿恙螨及小板纤恙螨等可能在个别地区也有一定重要性。

恙螨的生活周期可分为卵、前幼虫、幼虫、稚蛹、成蛹、稚虫和成虫 7 期，其中只有幼虫是寄生性，需吸吮动物的体液。稚虫和成虫皆为自营生活，在泥地及杂草丛中生长。雌、雄成虫不直接交配，而由雄虫排出精胞，雌虫与精胞接触一段时间后产卵。卵在泥土中经 1～3 周孵化成幼虫，体形很小，长 0.3～0.7mm，呈椭圆形，橙红色、淡黄色或乳白色。当鼠类爬行于地上及出入于杂草时，幼虫即可附着于鼠体，经 3～5 天吸饱鼠的体液后，跌落于地上，继续发育为成虫。若被叮咬的鼠带有恙虫病立克次体，则幼虫受感染，此后发育到成虫，到产卵，再到孵出第二代幼虫，均带有该病原体。此类幼虫叮咬鼠类时，又可将病原体传染给鼠。如此，鼠和恙螨互相传染，循环不已。值得提出的是，恙螨幼虫在一次叮咬中若能吸饱体液则以后不再叮咬，因此恙虫病的传播乃是上一代（第一代）幼虫被感染，经过稚虫、成虫、卵以至孵出下一代（第二代）幼虫才具有传染性。被恙虫病立克次体感染的恙螨，其后代雌雄比例明显增高，为 10～1000∶1。人患本病是由于在疫区的草地上工作、活动或坐卧时被带有本病原体的恙螨幼虫叮咬所致（图 10-4-1）。

（三）人群易感性

各年龄组均易受感染，但病人以青壮年居多。职业以农民、从事野外劳动者居多，因上述人群活动范围较广，受恙螨幼虫叮咬的机会较多所致。病后只能获得对同株病原体的较持久的免疫力，对不同血清型，不同株的免疫力较弱，而且仅能维持数

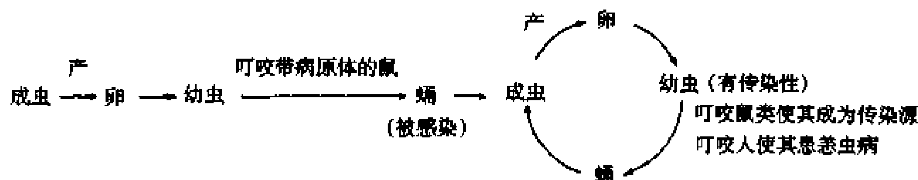


图 10-4-1 恙螨幼虫传播恙虫病示意图

月，故可再次感染发病。大部分患者病愈隔1～2年即对其他株敏感，这是由于恙虫病立克次体不同型、株之间的抗原性可存在着差异所致。

(四) 季节性和地区性

由于鼠类及恙螨的孳生繁殖受气候和地理因素影响较大，故恙虫病的发病具有明显的季节性和地区性。一般5～11月为好发季节，6～8月为高峰。有些地区9～10月形成第二发病高峰，11月尚有少数患者。也有个别地区1年中均有发病，但仍以夏、秋季为高峰。广东与福建交界的地方以小板纤恙螨为媒介者则发生于冬季（12月～3月）。流行季节和气温、雨量变化有明显关系。雨季开始后，病例陆续出现。一般气温为23～28℃之间是地里纤恙螨适宜的发育温度；雨量较大，降水量集中的季节，尤其是暴雨期，能够引起地面恙螨的扩散，恙螨幼虫出现数量多，病例发现也较多。雨季结束后，流行渐趋停止。本病多分布于热带及亚热带的河溪两岸，且多见于灌木、杂草丛生的平坦地带。其中以海岛、沿海地区较多，山区较少。近年来有人报道，在寒带地区也发现本病，在高海拔地区(2500m)从恙螨属及当地啮齿动物中也分离出恙虫病立克次体。看来，本病的真正地理界限仍有待研究确定。

【发病原理与病理解剖】

人被受染恙螨幼虫叮咬后，病原体先在局部繁殖，然后进入血流，产生立克次体血症及毒血症，再到达身体各器官组织。恙虫病立克次体死亡后所释放的毒素为致病的主要因素。在局部可引起丘疹焦痂和溃疡。在全身可引起浅表淋巴结肿大，焦痂附近的淋巴结肿大尤为显著。淋巴结中央可呈坏死。浆膜腔，如胸腔、腹腔、心包中可见草黄色浆液纤维蛋白性渗出液。内脏普遍充血，脾常肿大2～5倍，表面发暗，肝亦肿大，心肌可呈局灶性或弥漫性心肌炎症，可有出血或小的变性病变。肺可有出血性肺炎或继发性支气管肺炎。脑可有脑膜炎。肾脏可呈广泛性急性炎症性病变。胃肠道常广泛充血。

本病的组织病理变化与斑疹伤寒相似，主要在血管系统，可见局灶性或广泛性血管炎和血管周围炎，以肺、脑、心、肾最为显著。血管周围可见单核细胞、淋巴细胞、浆细胞浸润。重症患者可见血管内膜上皮细胞水肿及血管壁坏死、破裂。

【临床表现】

潜伏期为4～20天，常为10～14天。一般无前驱症状，多突然起病，体温迅速上升，达39～41℃，呈持续热型，弛张热型或不规则热型，持续1～3周。于发热同时，多伴有寒战、剧烈头痛、全身酸痛、疲乏思睡、食欲不振、恶心、呕吐、颜面潮红、结合膜充血、畏光、失眠和咳嗽等，个别病例还可有眼眶疼痛。严重者可出现烦躁、谵妄、听力减退、强直性痉挛、嗜睡和昏迷等，可出现脑膜刺激征及病理神经反射。

主要体征如下：

(一) 焦痂与溃疡

为本病特征，见于大多数病人（67.12%～98.67%）。人被受染的恙螨幼虫叮咬后，局部遂即出现红色丘疹，不痛不痒，继成水疱，然后发生坏死和出血，随后结成黑色痂皮，称为焦痂。其边缘突起，周围有红晕，呈圆形或椭圆形、大小不等，直径可为1～15mm，多为4～10mm；痂皮脱落后即成溃疡，其基底部为淡红色肉芽组织，起初常有血清样渗出液尔后逐渐减少，形成一个光洁的凹陷面，偶有继发性化脓现象。多数患者仅有1个，偶见2～3个焦痂或溃疡，亦有多至11个的报告。由于恙螨幼虫好侵袭人体的潮湿、气味较浓以及被压迫部位，故焦痂多见于腋窝、阴囊、外生殖器、腹股沟、会阴、肛周和腰带压迫等处，但头、颈、胸、背、乳房、腹和四肢等部位亦有发现。

(二) 淋巴结肿大

焦痂附近的局部淋巴结常明显肿大，并常伴疼痛和压痛。全身浅表淋巴结肿大者也相当常见。一般大者如鸽蛋，小者如蚕豆，可移动，多见于腹股沟、腋下、耳后、腘窝等处，无化脓倾向，消失较慢，在恢复期中仍可扪及。

(三) 皮疹

出现于病程的第2～8天，较多见于第4～6天，少数病例可自发病开始即出现皮疹，或迟至第14天才出现皮疹。发生率各地报告差别较大(35.34%－100%)，可能与就诊时病期不同有关。皮疹多呈暗红色充血性斑丘疹，也有呈出血性者，无痒感，大小不一，为0.2～0.5cm，多散在分布于躯干部，向四肢发展，面部很少，手掌和脚底部更少，极少数可融合呈麻疹样皮疹，多经3～7天后逐渐消退、不脱屑，多留有色素沉着。有时，于病程第7～10天可在口腔软、硬颚及颊部粘膜上发现粘膜疹或出血点。

有些流行区出现一些轻型病人、其临床表现为发热、头痛，可无焦痂、皮疹和淋巴结肿大。这些患者可能是过去曾感染过恙虫病立克次体不同血清型的人，有一定交叉免疫力。

（四）肝脾肿大

肝肿大约占10%～30%，脾肿大约占30%～50%，质软，表面平滑，无触压痛。

（五）其他

舌边常红、苔厚（白或黄色）。眼结膜充血为常见体征之一，同时约5%病人可有结膜下出血。眼底可见静脉曲张，视乳头边缘模糊、水肿，也可见眼底出血。部分病人皮肤充血，故有颜面及全身皮肤呈潮红现象。心肌炎较常见，心率常达每分钟120次以上，心音、脉搏皆弱，心电图可呈T波低平或倒置，或发生传导阻滞现象。重者可发生心力衰竭与循环衰竭。肺部体征因病情轻重而异，轻者可无明显体征，重者可发生间质性肺炎，以呼吸困难为主，可出现紫绀现象，若有继发性感染，则可闻干、湿性啰音。此外，亦可发生全身性感觉过敏、睾丸肿痛、阴囊肿大压痛、腰痛和腹胀等现象。危重病例呈多器官严重损害，出现心、肾功能衰竭、循环衰竭与出血现象，如鼻衄、胃肠道出血等，还可发生播散性血管内凝血。

【实验室检查】

（一）血象

周围血液白细胞数多减少，最低可达2×10^9/L，亦可在正常范围或稍增高。分类常有核左移现象。

（二）血清学检查

1. 变形杆菌凝集试验（外裴反应）　病人血清能与变形杆菌OXk抗原起凝集反应，为诊断提供依据。病程第1周末仅少数阳性（30%），第2周末为63%，第3周可达87%，效价可达1:160～1:1280。第4周即开始下降，至第8～9周多转为阴性。

2. 补体结合试验　阳性率较高，特异性较强，且持续阳性时间较长，可达5年左右。需选用当地多见株作抗原，也可采用多价抗原，因不同株的恙虫病立克次体的抗原性可有较大差异。

3. 免疫荧光试验　间接免疫荧光试验检测患者血清中特异性抗体，在病程第1周末开始出现这种特异性抗体，第2～3周末达高峰，60天后逐渐下降，但可持续数年，有报告病后10年仍能检出。

4. 斑点免疫测定（dot immunoassay）　用各种血清型的恙虫病立克次体或部分蛋白作为抗原，吸附在硝酸纤维膜上，检测患者血清中各血清型的特异性IgG和IgM抗体。该法敏感度高，特异性强，可区分各种血清型。

5. 酶联免疫吸附试验（ELISA）　可作各种血清型的恙虫病立克次体的特异性IgG和IgM抗体检测，敏感度与特异性与斑点免疫测定相仿。

（三）分子生物学检查

日本学者Furuya等根据恙虫病立克次体编码分子量为56000的主要表膜蛋白抗原的基因核苷酸序列，设计了各血清型间共同和不同的引物，用套式聚合酶链反应（nested polymerase chain reaction）检测Gilliam，Karp，kato，kawasaki和kuroki 5个血清型的相应基因，具敏感度高，特异性强的特点，认为可用于本病的诊断并鉴定血清型。国内陈添胜等也曾用PCR检测恙虫病立克次体sta58基因的DNA，认为有灵敏度高、特异性强之优点。Sugita等介绍一种PCR与微量测定板杂交方法，可于6小时内获得检测结果。

（四）病原体分离

在多种实验动物中，以小鼠最为易感，故最常用它作恙虫病立克次体分离。此外，也可用鸡胚卵黄囊、细胞培养接种法分离本病病原体。可取发热期病人的血液接种小鼠腹腔，每只接种0.5ml。多在接种后第7～9天发病，解剖濒死的小鼠可发现皮下充血，双肺充血，水肿，肝、脾、淋巴结充血肿胀，出现胸水和腹水，取腹水涂片和腹膜、肠系膜、肝脏、脾脏和肾脏印片，干后用姬姆萨染色镜检，可于单核细胞和巨噬细胞中发现紫红色的立克次体。若用抗恙虫病立克次体抗体作免疫荧光试验，在荧光显微镜下可见细胞内有黄绿色的荧光。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. 流行病学资料　应注意发病前4～20天内是否去过恙虫病流行区，是否曾在户外工作。露天野营或在灌木草丛中坐、卧等。同时，还应注意流行季节。

2. 临床表现　突然发病、寒战、高热、食欲不振、颜面潮红、淋巴结肿大、肝脾肿大、皮疹，并可发现特征性焦痂或溃疡。对怀疑患本病的患者应十分注意寻找焦痂或溃疡。它多位于肿大、有压痛的淋巴结附近。

3. 实验室检查　变形杆菌OXk凝集试验阳性，凝集效价等于或大于1:160时可协助诊断。但少数病人可始终阴性，故本试验阴性不能排除本病。必要时可作小鼠腹腔接种。有条件者，应作其他特异性实验室检查，如补体结合试验、免疫荧光试验、斑点免疫测定、酶联免疫吸附试验和多聚酶链反应等，以明确诊断。

4. 治疗反应　对临床上高度怀疑本病患者，

而未能通过实验方法明确诊断时，可试用氯霉素或四环素作治疗。若患者体温于开始治疗后的24～48小时之内恢复正常，则可作本病临床诊断。

（二）鉴别诊断

1. 钩端螺旋体病　恙虫病流行区亦常有钩端螺旋体病存在。而且，两者均多见于夏秋季节，均有发热、眼结膜充血、淋巴结肿大等，易误诊，应注意鉴别。钩端螺旋体病常有腓肠肌痛，而无皮疹、焦痂或溃疡。必要时可作血清学与病原学检查。

2. 斑疹伤寒　多见于冬春季节及寒冷地区，有虱寄生史或虱叮咬史，无焦痂。血清变形杆菌凝集反应时OX19株为阳性，而对OXk株则为阴性。

3. 其他　如流行性感冒、疟疾、伤寒、败血症、登革热和流行性出血热等均应注意鉴别。

【预后】

若能及时诊断与治疗，绝大部分预后良好。若有并发症则预后较差。病死率各地报告不一，在1%～60%之间，可能与恙虫病立克次体株间毒力强弱差异很大有关，死亡多在病程的第2～3周，多因肺炎、心力衰竭、肾功能衰竭、肺或消化道大出血而导致死亡。

【治疗】

本病的治疗与流行性斑疹伤寒相同。

氯霉素和四环素对本病有特效。氯霉素剂量，成人2g/d，儿童每天25～40mg/kg。四环素剂量与氯霉素相同，但四环素对儿童的副作用较多，宜慎用。每天剂量可作静脉滴注或分4次口服，多于用药后24～48小时之内退热，退热后剂量减半，续用7～10天。因早期短疗程的治疗易导致复发，其原因可能由于机体对恙虫病立克次体的完全免疫要在感染以后12～14天才发生，早期用抗生素治疗使机体无足够时间以产生有效的免疫应答，故应强调完成整个疗程，减少复发的可能性。

有人用强力霉素，成人剂量为0.2g/d，每天1次；氯诺沙星，成人剂量为0.3～0.4g/d，每天3次，退热后继服7～10天，亦可收到同样良好的治疗效果。有人报告用红霉素、甲氧苄氨嘧啶治疗本病亦有良好疗效。青霉素类、头孢菌素类和氨基糖甙类抗生素对本病无治疗作用。

严重病人需加强观察，以便及早发现各种并发症和合并症，采取适当的治疗措施，提高治疗效果。

少数病人可出现复发，用相同的抗生素治疗同样有效。

【预防】

（一）消灭传染源

主要是灭鼠。应发动群众、采取综合措施，可用各种捕鼠器，与药物灭鼠相结合。常用药物有磷化锌、安妥和敌鼠等。

（二）切断传播途径

铲除杂草，改造环境是最根本的措施，应结合爱国卫生运动、积肥、应用沼气等反复进行，消灭恙螨孳生地。在流行区野外作业时，铲除或焚烧住地周围50m内杂草，然后喷洒1%～2%敌敌畏或1‰马拉硫磷，20～25ml/m^2。

（三）个人防护

在发病季节避免在草地上坐、卧、晒衣服。预防恙螨幼虫叮咬，在流行区野外工作、生产劳动、军事训练及其它活动时，必须扎紧袖口、领口和裤脚口，并在袖口、领口等处涂上防虫剂，如邻苯二甲酸二甲酯，邻苯二甲酸二苯酯或苯甲酸苄酯等。

目前尚无可供应用的恙虫病疫苗。灭活疫苗效果差，减毒活疫苗未达安全限度，初步研究显示，恙虫病立克次体中分子量为56000的表膜蛋白抗原有较强的免疫原性。编码该蛋白的基因已在大肠杆菌表达成功，能否用其制成疫苗，有待作进一步研究。

（杨绍基）

参考文献

1. Urakami H, et al. Serodiagnosis of scrub typhus with antigens immobilized on nitrocellulose sheet. J Clin Microbiol, 1989, 27:1841
2. Chang WH, et al. Serological classification by monoclonal antibodies of Rickettsia tsutsugamushi isolated in Korea. J Clin Microbiol, 1990, 28:685
3. Ohashi N, et al. Characterization of a new antigenic type, kuroki, of Rickettsia tsutsugamushi isolated from a patient in Japan. J Clin Microbiol, 1990, 28:2111
4. Saah AJ. Scrub typhus. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed, 1990, 1480
5. 郭恒彬，等. 江苏恙虫病立克次体抗体阳性血清分型的研究. 中华微生物学和免疫学杂志, 1993, 13:316
6. Furuya Y, et al. Serotype-specific amplification of Rickettsia tsutsugamushi DNA by nested polymerase chain reaction. J Clin Microbiol, 1993, 31:1637
7. Kim IS, et al. High-level expression of a 56-kilodalton protein gene (bor 56) of Rickettsia tsutsugamushi Boryong and its application to enzyme-linked immunosorbent assays. J Clin Microbiol, 1993, 31:589

8. Sugita Y, et al. A polymerase chain reaction system for rapid diagnosis of scrub typhus within six hours. Am J Trop Med Hyg, 1993, 49 (5):636
9. 陈添胜，等．多聚酶链反应检测恙虫病立克次体核酸．中华微生物学和免疫学杂志，1994，14:129

第四节　Q　热

Q热（Q fever，寇热）是由贝纳柯克斯体（Coxiella burnetii）感染所致的急性传染病，属自然疫源性疾病。家畜为主要传染源，蜱为传播媒介。其临床特点为发热、乏力、头痛及间质性肺炎，但无皮疹。

1935年发现本病，因当时未能弄清发病原因，故1937年称该病为Q热（Query fever）即原因不明的发热），后来虽已查明病原，但仍沿用本病名。

【病原学】

贝纳柯克斯体亦称Q热立克次体（Rickettsia query），常于细胞质内呈球杆状或短杆状，大小为0.2～0.4μm×0.5～1.5μm。常位于单核细胞、内皮细胞和巨噬细胞的胞质内，聚集成堆，构成类似包涵体的微小集落。常用姬姆萨染色、马基维罗（Macchiavello）染色或基曼尼尔（Gimenez）染色，被染为紫红色。用革兰染色，其染色性可不稳定，常呈阳性。Q热立克次体能通过普通的细菌滤器，对干燥、温度及其他物理因素和化学药剂抵抗力强，是所有立克次体中最强者。它在干燥的土壤中于4～6℃时可存活7～9个月，在干燥的革蜱粪便中于室温下可存活一年半，于－20℃下可存活2年以上。加热70～90℃，30～60分钟或100℃，10分钟以上才能将其灭活。紫外线照射30分钟以上才能将其灭活。它对常用的消毒药物也有很强的抵抗力，如0.5%石炭酸，4℃7昼夜以上，室温5昼夜以上才能将其灭活；0.5%福尔马林溶液需要3天，1%溶液需要24小时才能使其灭活。但它对乙醚、乙醇较敏感，乙醚15分钟，70%乙醇1分钟即可将其灭活。

豚鼠对Q热立克次体易感，常被用作实验动物。

Q热立克次体与变形杆菌OXk、OX19和SX2均无交叉免疫原性，故被感染的动物和人血清变形杆菌凝集反应为阴性。

Q热立克次体可在鸡胚卵黄囊中繁殖，也可在多种原代及传代细胞内繁殖，但繁殖速度较慢，繁殖一代时间约需12～16小时。经长期连续传代后，对动物的致病力减弱。

Q热立克次体的抗原性存在着Ⅰ相立克次体株与Ⅱ相立克次体株的差异。刚从病人、受感染的动物及蜱体内分离或在动物、蜱体内传代的Q热立克次体为Ⅰ相立克次体株，其抗原不能与Q热早期血清发生血清学反应；而当这些新分离的立克次体经过在鸡胚卵黄囊中传一定代数以后，即改变其抗原性，成为Ⅱ相立克次体株，其抗原可与早期血清发生反应。

用Ⅰ相立克次体株感染或免疫豚鼠与家兔，在早期血清中仅能检出Ⅱ相抗体，晚期才能检出Ⅰ相抗体；但以Ⅱ相立克次体株感染或免疫者，则往往只能产生Ⅱ相抗体，如用Ⅱ相的Grita株感染豚鼠后10天的血清中Ⅱ相抗体滴度即可达1:256，30天后开始下降，到120天时已降至1:8以下，直到160天仍未能检出Ⅰ相抗体。

Q热立克次体在鸡胚经连续传代后致病力减弱和从Ⅰ相到Ⅱ相抗原的转变机制有待作进一步研究才能阐明。

【流行病学】

Q热为自然疫源性传染病，在家畜，如牛、羊、狗、马、骡、驴、骆驼和猪及野生动物，如黄鼠、砂土鼠、野兔、旱獭、野狗和袋鼠中由蜱为媒介自然传播。本病于1935年由Derrick等在澳大利亚的一屠宰场工人中发现，以后欧洲、美洲、非洲、亚洲大部分国家和地区均有发现，迄今仅有北欧的几个国家未见病例报告。我国最早于1950年在北京用补体结合试验检出1例患“原发性非典型肺炎”的病人血清抗Q热立克次体抗体阳性，以后在内蒙、贵州、四川、云南、新疆、吉林、黑龙江、辽宁、甘肃、青海、西藏、广西、广东、海南、福建和安徽等省、市、自治区均证实有Q热，并曾从病人、家畜和野生动物血液、脏器中分离出Q热立克次体。1993年，台湾亦发现有急性Q热患者。

（一）传染源

主要为动物，特别是家畜，其次为病人和蜱。除上述的家畜和野生动物外，在多种飞禽，如鸽、鹅、鸡和爬虫类体内都曾发现病原体。受感染的动物常常外观健康而排泄物中含有Q热立克次体。在我国四川寄生于狗体上的金氏血蜱（Haemaphsalis campanulata），新疆的亚洲璃眼蜱（Hyalomma asiaticum）、福建的蛙景螨（Laelaps echidninus）中分离出Q热立克次体。Q热立克次体可在蜱体内保存很久，且可随大便排出，软蜱属受感染后可保

持传染力达 670～979 天，某些蜱，如安氏革蜱（Dermacentor andersoni）、血红扇头蜱（Rhipicephalus sanguineus）及非洲钝缘蜱（Ornithodoros moubata）能经卵将 Q 热立克次体传给下一代。Q 热患者发热期间的血液和痰液接种豚鼠、小鼠或鸡胚可分离出 Q 热立克次体，可见其血液和痰液有传染性。曾有住院病人引起院内 38 人感染的报道，也有一家 5 人相继发病的报道。

（二）传播途径

蜱是 Q 热立克次体的贮存宿主，又是很重要的传播媒介。Q 热立克次体通过蜱在野生动物中传播。人受感染可通过下列传播途径：

1. 呼吸道传播　这是最主要的途径。Q 热立克次体可随动物排泄物，如粪、尿、羊水、胎盘等排出体外，并在外界环境中存活较长时间，形成传染性气溶胶，当人吸入这种气溶胶则可致病。

2. 消化道传播　受染动物乳汁中的 Q 热立克次体经 60～63℃ 作用 1.5 小时尚未能将其完全杀灭，需 100℃ 作用 10 分钟以上才能达到完全消毒效果。自来水受污染后，病原体可在 4℃ 保存 1 个月，故可通过饮食受染。

3. 接触传播　人与病畜粪、尿、羊水、胎盘和皮毛等直接接触而获感染。病原体可通过受损的皮肤、粘膜进入人体，故屠宰场、肉品加工厂、牛奶厂、各种畜牧业、制革厂等工作者较易受染发病。蜱叮咬时，其粪便中的病原体可通过搔伤的皮肤进入人体。曾有洗衣工人、理发员、售货员因接触污染衣服、毛发及工作台而感染本病的报告。通过病人直接将本病传给他人的情形极为罕见，但因患者的血液、痰液、乳汁及子宫腔内均可有 Q 热立克次体，故有使他人获得感染的可能性。

（三）人群易感性

人对 Q 热立克次体普遍易感，但受染后不一定发病。根据 Q 热发病人数多的流行区人群血清学调查，证明隐性感染率可达 0.5%～3.5%。病后有一定程度的免疫力，主要为细胞免疫。

【发病原理与病理解剖】

Q 热立克次体以各种途径侵入人体后，先在局部的单核细胞或组织细胞中繁殖，然后进入血循环，形成立克次体血症。病原体释出的毒素与机体的免疫反应主要造成小血管和毛细血管损害，使心、肺、肝、肾等重要器官受损。因本病的死亡病例极少，故病理方面资料较少。病理变化主要是弥漫性大叶性肺炎变化，在红色肝样变部位有中性粒细胞、浆细胞和淋巴细胞浸润，小支气管、肺泡中可见纤维蛋白、淋巴细胞和大单核细胞所组成的渗出物。肝脏可有较轻的广泛的肉芽肿样改变。心脏可发生心肌炎、心包炎和心内膜炎。此外，病原体还可见于脾、睾丸的巨噬细胞中以及脑的神经胶质细胞、肾小管上皮细胞中。

【临床表现】

潜伏期为 9～26 天，平均 10～14 天。发病多较急，但也有较缓者。

（一）发热

大多于 2～4 小时内体温升高到 39～40℃，呈弛张热型，同时伴有乏力、食欲不振、全身酸痛等。约 1/3 病例在发热过程中伴有大量出汗。热度高低与病情严重程度成正比。发热可持续 3～57 天，大多为 5～14 天，然后迅速下降或于 2～3 天内降至正常。少数热程可持续 3 个月以上，但 3 周后很少高热。

（二）疼痛

头痛为最显著症状之一。开始多位于前额、眼眶周围或枕部，以后可全头痛。肌痛主要在腰肌和腓肠肌，亦可发生眼球后肌痛，尚可有关节痛。

（三）呼吸道症状

上呼吸道症状少见，间有喉痛、咽充血，或可见咽峡炎，类似传染性单核细胞增多症。约30%～80%可查见肺部病变，但症状常很轻。多于病期 5～6 天开始出现轻度干咳，少数可有粘液痰，偶可见痰中带血。胸痛常呈钝痛，体征极少，有时某些部位可叩诊稍浊，呼吸音稍低或有细小啰音，常经数日后消失。但 X 线检查常能发现肺部有炎症，甚至许多无呼吸道症状的患者 X 线检查亦可发现病变。常见肺下叶周围呈节段性或大叶性模糊阴影，也可在肺门或支气管周围呈纹理增厚及浸润现象，颇似支原体肺炎。此种间质性肺炎变化多于病期的第 10～14 天最为显著，经 2～4 周后消失。偶可并发胸膜炎而出现胸腔积液。

（四）其他

部分病人可有心肌炎、心内膜炎、心包炎。心内膜炎呈慢性过程，类似亚急性细菌性心内膜炎，有长期不规则弛张热、贫血、杵状指、肝脾肿大以及血沉增快，球蛋白升高等。可经数月至 1 年以上，个别可于长至 10 年的间歇期后继发明显的心脏病，形成瓣膜病变，在手术或剖检时取心瓣膜作组织学检查，可见 Q 热立克次体。极少数患者可伴有肺梗塞、心肌梗死、间质性肾炎、关节炎、脑炎、脑膜炎和脊髓炎等。可单独或复合出现。病程超过 1 年者，应考虑为慢性 Q 热。国内曾报告 1

例，其临床表现为迁延性胸膜炎、慢性骨髓炎、心肌炎与心肌梗塞。经血清学与病原学证实为Q热。

部分病人可并发肝炎，多在高热期，在病程1～3周出现黄疸、肝肿大，可伴脾肿大，血清中谷丙转氨酶呈中度升高，肝活体组织检查为非特异性肉芽肿性肝炎。用免疫荧光染色法曾在肝组织中发现Q热立克次体。

轻症患者发热3～6天后可迅速退热，并较快恢复健康。重症患者则可持续全身衰竭一段较长的时间，恢复较慢。

【实验室检查】

（一）血象

周围血液白细胞计数多在正常范围，中性粒细胞多轻度左移。血沉常呈中等度增速。

（二）血清免疫学检查

1. 变形杆菌OXk、OX19、OX2凝集试验皆为阴性。

2. 补体结合试验　Q热补体结合试验于病程的第7天即可出现阳性，21～30天效价最高，多为1∶160～1∶640，以后逐渐下降。病后6年内仍可维持效价于1∶10～1∶40。一般1∶8～1∶10为阳性最低效价，1周后重复检测一次，若效价增高4倍或4倍以上则可作为确定诊断依据。

3. Q热立克次体凝集试验　病程第2～3周开始阳性，第5～6周效价最高，在1∶16～1∶512范围。第8周后效价开始下降，但可持续阳性达4年之久。

4. 毛细管凝集试验　特异性强，是一种简单易行、准确可靠的方法，适用于一般临床实验室，也适用于进行大量调查工作。方法为将立克次体接种于鸡胚卵黄囊，经6～11天后作为抗原，再用1%Harris苏木精染色3天，经一定程序制成标准化的色抗原。试验时，将毛细玻璃管插入被检血清中，吸血清达3～5cm处，再插入色抗原内吸取等量抗原。将玻璃管插到蜡块上，置37℃温箱。让血清和抗原在毛细玻璃管内作用15～18小时后判断结果。阳性反应时出现蓝黑色细小凝集颗粒，数小时后逐渐下降至底部。阴性反应时则管内无蓝黑色颗粒，全管液体呈淡蓝色。

5. 荧光抗体试验　用间接荧光抗体试验（IFAT）检测患者血清中特异性免疫球蛋白，IgG、IgM和IgA，有快速、简便和特异性强之优点，可用于临床病例诊断和作流行病学调查。Guigno等用IFAT对147例急性Q热患者进行了检测，结果发现其血清中特异性IgM抗体可持续存在6个月以上，故不能据此诊断为近期感染。以双份血清中特异性IgG抗体滴度呈4倍以上升高作为急性Q热诊断的依据更为可靠。

6. 酶联免疫吸附试验（ELISA）　可用于检测患者血清中特异性IgG、IgM和IgA，和IFAT一样，可用于临床病例诊断和作流行病学调查，敏感度高于IFAT。

7. 检测贝纳柯克斯体抗原　Raoult等建立了一株可分泌抗贝纳柯克斯体单克隆抗体的小鼠杂交瘤细胞，可用于各种免疫学检测方法检测贝纳柯克斯体抗原，作Q热病原学诊断。

（三）分子生物学检测

Stein等根据Q热立克次体DNA基因分析结果，设计了一对聚合酶链反应（PCR）引物，其PCR产物为257bp。该PCR检测的特异性强，敏感度高，标本中只要有10个Q热立克次体就可使该PCR结果阳性。曾用25种从住院病人中分离到的细菌作过研究，结果，该PCR均为阴性。

（四）动物接种

将发热病人的血液2～3ml接种于豚鼠腹腔，豚鼠发热后再将其脾脏细胞悬液接种正常的豚鼠睾丸，此豚鼠发热7～10天后剖检，睾丸实质中可见立克次体。也可用鸡胚卵黄囊或组织培养方法分离立克次体。因Q热立克次体抵抗力强，可经呼吸道传播，故分离须在有条件的实验室中进行，以免引起实验室内感染。

（五）其他

肝功能可有轻度异常。脑CT和MRI检查可有脑实质病变，酷似疱疹性脑炎。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. 流行病学资料　有与牛羊等家畜接触史，以及当地有无本病存在（包括动物中）等。

2. 临床表现　发热、头痛及肺部炎症等。

3. 实验室检查　血白细胞总数正常，血清免疫学检查及动物接种可明确诊断。

（二）鉴别诊断

应与下列疾病鉴别：

1. 流行性感冒　常呈爆发性流行，多仅有上呼吸道炎症症状而无肺部炎症症状，亦无Q热流行病学资料，病毒分离可阳性。

2. 布氏杆菌病　有接触牲畜史、发热与多汗等与Q热相似，但无肺炎而常有关节痛、肝脾肿大，血培养及布氏杆菌凝集试验可阳性。

3. 支原体肺炎　发热及肺部炎症与Q热相似，

但无Q热的流行病学资料，血清冷凝集试验及补体结合试验可呈阳性，也可通过培养或用多聚酶链反应检测其DNA而明确诊断。

4. 鹦鹉热 临床表现与Q热相似，但常有鸟类接触史，血清学检查及病原体分离可资鉴别。

此外，尚需与钩端螺旋体病、登革热、流行性出血热和败血症等相鉴别。

【预后】

本病预后良好，未用特效治疗者病死率仅为1%左右，经特效药物治疗后病死率更低，并发心内膜炎者预后较差，病死率可达30%～65%。

【治疗】

四环素族及氯霉素有特效，剂量同斑疹伤寒，服药后多于48小时内退热，继服至1周停药，以减少复发。亦可服强力霉素200mg/d，每天1次，连服10天。

【预防】

在有Q热流行的地区应充分发动群众做到落实下列各项措施：

（一）管理传染源

病人应及时隔离，病人的痰液及大小便应作消毒处理。病畜的排泄物及居住场所应进行严格消毒。非流行区对外来的牲畜应做好检疫工作。

（二）切断传播途径

1. 禁止饮生乳 凡来自有Q热发生农场的牛乳、羊乳必须煮沸消毒后才许可饮用。巴氏消毒法也不可靠，常不能杀死贝纳柯克斯体。因此，当疑有贝纳柯克斯体污染乳品时，需延长消毒时间或提高消毒温度。

2. 畜牧场、奶场、皮毛制品场、屠宰场等与牲畜有密切接触机会的工作人员必须按防护条例进行工作。

（三）提高人群与动物的免疫力

在流行区内，对屠宰场、奶场、畜牧场和皮毛制品厂等工作人员以及兽医给予疫苗接种，亦可给牲畜接种，可减少发病率。实验室工作人员，在技术操作中及处理实验动物时应高度谨慎，并作预防接种。目前应用的疫苗有甲醛灭活疫苗与经超声波处理的可溶性抗原疫苗，均有一定预防效果。

（杨绍基）

参考文献

1. Marrie TJ. Q fever. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed, 1990, 1472
2. Wang JH, et al. Acute Q fever: first case report in Taiwan. J Formos Med Assoc, 1993, 92(10):917
3. Smith DL, et al. A large Q fever outbreak in the west Midlands: clinical aspects. Respir Med, 1993, 87(7):509
4. Sempere AP, et al. Q fever mimicking herpetic encephalitis. Neurology, 1993, 43(12):2713
5. Raoult D. Treatment of Q fever. Antimicrob Agents Chemother, 1993, 37(9):1733
6. Reimer LG. Q fever. Clin Microbiol Rev, 1993, 6(3):193
7. Guerrero M, et al. Acute meningoencephalitis as the sole manifestation of Q fever. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1993, 12(1):35
8. Fries LF, et al. Safety and immunogenicity in human volunteers of a chloroform-methanol residue vaccine for Q fever. Infect Immun, 1993, 61(4):1251
9. Raoult D, et al. Monoclonal antibodies to Coxiella burnetii for antigenic detection in cell cultures and in paraffinembeddedtissues. Am J Clin Pathol, 1994, 101(3):318

第五节 斑点热

斑点热（potted fever）是由斑点热组立克次体引起的一类急性传染病，其中包括由立氏立克次体（R. rickettsii）引起的洛矶山斑点热，由西伯利亚立克次体（R. sibirica）引起的北亚蜱媒立克次体病，由小蛛立克次体（R. akari）引起的立克次体痘，由康氏立克次体（R. conorii）引起的马赛热和由澳洲立克次体（R. australis）引起的澳洲斑点热。本节只阐述前3种斑点热。

一、洛矶山斑点热

洛矶山斑点热（Rocky Mountain spotted fever）是由立氏立克次体（Rickettsia rickettsii）引起的一种急性地方性传染病，属斑点热组立克次体病的一种。由各种硬蜱充当传播媒介。人被蜱叮咬而致感染。临床表现为持续高热，严重的关节和肌肉疼痛，出血性皮疹等。

【病原学】

立氏立克次体很似肺炎双球菌，两端稍尖，经常成双排列，平均长1μm，宽0.2～0.3μm。用姬姆萨染色呈紫色，用马基维罗染色呈红色，用革兰染色为阴性，但染色效果不好。专性细胞内寄生，可接种组织细胞，鸡胚卵黄囊内培养。立氏立克次体对外界抵抗力较弱，很容易被热及化学剂灭活。在湿热50℃或常用的消毒剂作用下，只能存活数

分钟；室温干燥条件下，可存活数小时。感染组织或悬液于各种保护剂中，在 -70℃ 中可保存活力很长时间。适当的冻干保存，可存活数年。

在所有这类立克次体中，立氏立克次体的毒力最强，因而在美国洛矶山斑点热被认为是最严重的立克次体病。立氏立克次体可释出强烈的毒素和溶血素。根据不同的致病力，可分成四种毒株：R、S、T和u。R株毒力最强，u株毒力最弱。目前在病人中仅分离出R株和T株，而在蜱中四株均已分离出来。

豚鼠对立氏立克次体敏感，是最常用的实验动物，常用作立氏立克次体的初次分离及培养。由于不同株立克次体的毒力不同，故对豚鼠的致病性也有很大差异。

斑点热组立克次体的抗原是由可溶性抗原和颗粒性抗原构成的。可溶性抗原由立克次体胞壁降解而成，产生的抗体具有组的特异性，它可与斑疹伤寒、恙虫病、Q热和战壕热相区别。颗粒抗原常被可溶性抗原覆盖，去除可溶性抗原后才暴露颗粒抗原。由颗粒抗原刺激产生的抗体具有型的特异性，可与北亚蜱媒立克次体病、立克次体痘、昆士兰热（Queensland tick typhus）和钮扣热（boutonneuse fever）相区别。

【流行病学】

本病在美国中西部、东部和南部，最严重的是在北部与西部各州及加拿大西部，尤其是洛矶山最为多见。巴西、哥伦比亚、墨西哥及其他拉丁美洲国家也有发现。其流行与蜱的活跃季节相平行，如美国西部各州多在4～5月出现病例，春季及初夏是安氏蜱之活跃期；其东部各州多在夏季发现病例，是时相当于变异革蜱之活跃季节。

本病在动物间有广泛流行。在美国已证实有31种哺乳动物与18种鸟类的血清中有立氏立克次体的抗体。

传染源主要是啮齿类动物，如松鼠、花栗鼠、鼠、土拨鼠及其他野鼠。此外，家兔、野兔、狗与鸟类也可能是传染源。从人群观点来看，狗也许是很重要的传染源。

传播媒介是硬蜱。受感染的蜱种类很多，各个地区不同，主要有安氏革蜱（Dermacentor andersoni，或称森林蜱）、变异革蜱（D. variabilis，或称美洲狗蜱）、美洲花蜱（Amblyomma americanum）、兔血蜱（Haemophysalis leporispalustris）、兔革蜱（D. parumapertus）、血红扇头蜱（Rhipicephalus sanguineus）与卡宴花蜱（Amblyomma cajennense）。由于能经卵传递立克次体，所以蜱又是贮存宿主。主要是蜱和蜱所寄生的犬、羊、牛、马之间的传染病。人被蜱叮咬而感染本病，也可因接触蜱血、蜱粪经皮肤，特别是破损的皮肤而致感染。

发病年龄和性别的差异取决于接触蜱的机会多少，如美国西部成年男子多见，而东部则多见于儿童、妇女。病后似有持久的免疫力，但亦报告在10～31年后有26例第2次患病者。

【病理解剖】

本病是一种广泛的周围小血管细胞内感染。立氏立克次体首先在毛细血管内皮细胞内生长繁殖，破坏细胞。病变沿着血管内膜向心性发展至较大的血管，使血管中层的平滑肌细胞也被破坏。由于血管内膜与中层细胞的坏死引起血栓与血液外渗。在皮肤、皮下组织与中枢神经系统形成小的梗死，其损害较其他立克次体严重，血管周围有单核细胞浸润，为增生性或肉芽组织性血管病变。

【临床表现】

潜伏期3～12天，一般为6～7天。症状与流行性斑疹伤寒很相似。典型病例为突然起病，寒战高热，发病2天后体温可达39～40℃，热程持续2～3周，至第3周末很快或逐渐恢复正常。发热同时伴有头痛，剧烈的肌肉与关节疼痛，特别是背部和小腿有明显压痛，尤其在病程的第1周为甚。在病程第1周末至第2周，热型早晚变动差异大，这与流行性斑疹伤寒的热型早晚差异小的稽留热型不同。轻型病人可出现心动缓慢。重症病人常有心肌炎。毒血症明显者病程中表情淡漠，神志迟钝，烦躁不安，谵妄或昏迷。间有肌肉抽搐。可有面神经麻痹，视力与听力障碍，可出现偏瘫或截瘫。恢复期持续数月。

皮疹明显，一般在病程第2～4天出现（偶有5～6天者），初是玫瑰疹、斑丘疹，很快形成瘀斑。先在足踝和手腕，蔓延很快，可于数小时内至腿部、手臂与胸部，2～3天内至全身各部，面部及头部也可出现，而且较快出现于手掌和足底。但腹部皮疹很少，这与流行性斑疹伤寒的广泛性皮疹分布不同。小点状出血疹仅见于轻型病人，重症病人皮疹互相融合呈深红色（出血性）块状，有时还可见指、趾、生殖器、耳垂及软腭坏死现象。在恢复的过程中皮疹逐渐消退，并有脱屑，仍留有褐色痕迹。在中枢神经系统、肌肉、肺及肾有出血，肾上腺也有坏死，类似流行性脑脊髓膜炎并发播散性血管内凝血综合征或流行性出血热。

患者的肝、脾常肿大，较常出现黄疸。

白细胞计数一般为（12～15）$\times 10^9$/L，偶可达 30×10^9/L，病程早期白细胞数可减少，在(4～6）$\times 10^9$/L 之间；分类时呈中性粒细胞减少。在病程后期由于继发性贫血，红细胞与血红蛋白可降低。

【并发症】

支气管肺炎，各部位出血，如鼻、肠道、呼吸道和泌尿道等，也可并发静脉炎、虹膜炎、肾炎、腮腺炎和偏瘫等。

【诊断】

依据流行病学资料及临床表现特点；病原体分离及血清学检测。可取病人血液 2～4ml 注入豚鼠腹腔培养。由于立氏立克次体强毒株的毒力较强，可发生实验室感染，故需在有特殊设备的实验室内进行病原体分离工作。本病患者的血清可与变形杆菌 OX2 和 OX19 株菌体抗原发生凝集反应。用立氏立克次体可溶性抗原作补体结合试验、间接血凝试验、间接免疫荧光抗体试验阳性可说明病原体为斑点热立克次体；用其颗粒性抗原作上述血清学检测阳性则可说明感染的病原体为立氏立克次体。

Sexton 等用聚合酶链反应（PCR）扩增立氏立克次体的核糖体 DNA，结果，在 5 例临床上疑为洛矶山斑点热的患者血液中，4 例 PCR 阳性，但其中 3 例需经重复扩增才获阳性结果。其中 1 例尿液的 PCR 检测结果亦阳性。在这 4 例 PCR 阳性的患者中，2 例的血液分离出立氏立克次体。认为该 PCR 有助于本病的早期诊断，而检测敏感度则有待进一步提高。

【预后】

病情严重，病死率较高，未使用广谱抗生素以前，病死率为 20%左右，40 岁以上病死率可高达 50%以上。自应用广谱抗生素治疗后病死率已下降至 6%～7%。死亡原因多为心功能不全、休克或肾功能不全。

【治疗】

与流行性斑疹伤寒相同，氯霉素、四环素族均有良效。酌情合用肾上腺皮质激素与抗生素可使严重患者的病死率下降。

【预防】

（一）个人防护

尽量避开有蜱侵袭的地区。消灭家犬体外的寄生蜱。若去严重感染区，要穿专门设计的防护服，避免被蜱叮咬。身体的外露部分应使用驱避剂。每日检查全身，包括头发部分，临睡前要详细检查，将爬到身上的蜱及时除去。

（二）疫苗预防接种

常去高度地方性流行区的人和研究本病实验室的工作者可预防接种疫苗，虽然不能完全防止感染，但可减轻临床症状。

（三）蜱的控制

有蜱栖息的地区可用药物喷洒，如用 1%～2%敌敌畏，40%乐果乳剂或 5%马拉硫磷乳剂配成 1‰溶液进行喷洒。

（杨绍基）

参考文献

1. Raoult D, Walker DH. Rocky Mountain Spotted fever and other spotted fevers. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed, 1990, 1465
2. Murray PR. Rickettsia. Medical microbiology. 1990, 255
3. Jones D, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of human immunoglobulin G to lipopolysaccharide of spotted fever group rickettsiae. J Clin Microbiol, 1993, 31 (1):138
4. Sexton DJ, et al. The use of a polymerase chain reaction as a diagnostic test for Rocky Mountain spotted fever. Am J Trop Med Hyg, 1994, 50 (1):59
5. Dumler JS, Walker DH. Diagnostic tests for Rocky Mountain spotted fever and other rickettsial diseases. Dermatol Clin, 1994, 12 (1):25

二、北亚蜱媒立克次体病

北亚蜱媒立克次体病（tick-borne rickettsiosis in Northern Asia）又名西伯利亚蜱媒斑疹伤寒(Sibarian tick-borne typhus)，是由西伯利亚立克次体（Rickettsia sibirica）所致的急性传染病。该立克次体属于蜱媒斑点热种。各种蜱及某些野生小动物是贮存宿主，为自然疫源性疾病。人因被受感染的蜱叮咬而致感染。临床特征为急性起病、发热、全身不适，蜱叮咬处原发灶及皮疹等。

【病原学】

在光学显微镜下，西伯利亚立克次体呈多形态的杆状，有时可为线状或球状，与立氏立克次体（R. rickettsi）和康氏立克次体（R. conorii）不易区别。经血清学证明，西伯利亚立克次体与康氏立克次体具有部分共同的抗原，而与普氏立克次体（R. prowazeki）、莫氏立克次体（R. mooseri）和 Q 热立克次体等无关。西伯利亚立克次体在琼脂斜面鸡胚卵黄囊活组织块培养中能大量繁殖。在鸡胚单层细胞内经 32.5℃孵育 5 天产生的空斑直径为

2mm。人胚肾细胞对它也很易感，接种后生长繁殖较好。西伯利亚立克次体和其他斑点热立克次体一样，对鸡胚有较强毒性，较大剂量的感染很容易导致鸡胚早期死亡，故宜用小剂量感染，使鸡胚于感染后孵化10～12天后才死亡，这样可获得较大量的西伯利亚立克次体。雄性豚鼠对西伯利亚立克次体非常易感，用北亚蜱传斑点热病人的血液3～5ml作腹腔接种，5～10天后可出现发热，阴囊充血、水肿，睾丸鞘膜囊内有渗出物。解剖时用小刀刮取渗出物作涂片染色镜检，可在细胞质或细胞核内发现立克次体，而腹膜涂片却较难检出。其他动物，如猴、家兔、大白鼠和小鼠均可被西伯利亚立克次体感染。大部分受染动物都可自愈，并产生同种和对其他斑点热立克次体的交叉免疫力，血清有特异性补体结合抗体并可与变形杆菌OX19发生阳性凝集反应。

【流行病学】

本病发生于亚洲北部，如西伯利亚西部、中部、东部及远东地区。此外，在亚洲中部和蒙古人民共和国的某些地区也有本病发现。国内仅有个别病例，以及某地区血清学调查报告。多见于西北牧区和东北林区中的猎手、牧民和伐木工人。

蜱类及野生小动物是贮存宿主，蜱还能经卵传递给下一代。

传播媒介为各种蜱，其中主要为纳氏革蜱(Dermacentor nuttalli)、森林革蜱（D. silvarum)、边缘革蜱（D. marginetus）和施彩革蜱（D. pictus）4种革蜱与嗜群血蜱（Haemaphysalis concinna）和长棘血蜱（H. punctata）2种血蜱。

【临床表现】

潜伏期3～6天，可能在2～7天之间。多数患者出现1～2天的前驱症状，如全身不适、头痛、肌肉酸痛和食欲不振等。但不少病人没有前驱症状，发病急骤、发热、体温很快上升至40℃，热程持续8～10天，多为弛张热，少数可为稽留热。然后在2～3天内逐渐下降。头痛，全身不适，腰、腿痛，结膜充血和咽充血等为常见的症状与体征，偶可出现脾脏肿大，相对缓脉。

被蜱叮咬处可出现原发病灶（tache noire)，局部先出现疼痛性坚实的小结节（与恙虫病的焦痂不同），随后疼痛逐渐减轻，结节周围有红晕，继而中心呈楔状坏死，呈棕色，直径达1～2cm。结节附近淋巴结肿大。原发病灶部位的不同与被叮咬的蜱类有关，如纳氏革蜱叮咬引起的多在头上有发的部位，颈部与肩部；嗜群血蜱叮咬者则多见于腹部。

皮疹一般在病程第4～5天出现，为淡红色多形态斑丘疹，压之退色，间有呈出血性者。皮疹主要分布在躯干与四肢；少数患者皮疹较少，主要分布在胸、背和前臂内侧；皮疹也可见于面部、手掌和足底。约3～4天后开始消退，部分可留有色素沉着。

个别病人可出现低血压、谵妄和眼结膜炎。

血象白细胞多正常或轻度增多，血沉可增快。于病程第3周开始变形杆菌OX19凝集反应阳性，但OKk则阴性，此点有助于与恙虫病相鉴别。

【诊断】

主要依据有关流行病学资料；急性起病，全身不适，皮肤原发病灶，皮疹；血清补体结合试验阳性，其效价不高（1:10～1:160)，在病程的第11天开始阳性，病后抗体持续存在2年左右。于病程第3周开始变形杆菌OX19凝集反应阳性。必要时可作病原体分离。常用病人血液注入雄性豚鼠腹腔，5～10天后可出现发热及阴囊水肿，鞘膜涂片可在细胞内找到立克次体。

【预后】

预后良好，未见复发。

【治疗】

四环素、氯霉素治疗效果良好，也可应用强力霉素治疗。

（杨绍基）

参考文献

1. 范明远，俞树荣．斑点热．中国人兽共患病学．1988，427
2. Raoult D, Walker DH. Rocky Mountain Spotted fever and other spotted fevers. Principles and Practice of Infectious Diseases, 3rd ed, New York: Churchill Livingstone, 1990, 1465
3. Bassett DC, et al. The laboratory diagnosis of rickettsial diseases in Hong Kong. J Trop Med Hyg, 1992, 95(5):327
4. Editorial. Global surveillance of rickettsial diseases. Memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ, 1993, 71(3-4):293

三、立克次体痘

立克次体痘（rickettsialpox）是由小蛛立克次体（Rickettsia akari）引起的一种传染病。由于它的临床表现和水痘很相似，故称立克次体痘。

1946年首次在美国纽约发现立克次体痘，后

又在波士顿、布鲁克林、西哈特福德、宾夕法尼亚等地相继发现。1949～1950年俄罗斯也有关于本病的流行病学及临床病例报道，命名为疱疹性立克次体病。据研究，认为本病病原体（小蛛立克次体）与疱疹性立克次体病病原体（D. murinus）两者相同。

【病原学】

小蛛立克次体多呈球状或短杆状，大小、形态和莫氏立克次体很相似，两极常浓染，也可见其它多种形态。它在细胞内发育增殖与恙虫病立克次体一样，繁殖速度较斑疹伤寒立克次体、立氏立克次体为快。用姬姆萨染色或马罗维基染色呈红色。它可在培养的鸡胚、单层细胞中繁殖。小鼠对小蛛立克次体的易感性仅次于恙虫病立克次体，接种后6～18天发病，并导致死亡。其他实验动物，如豚鼠、大白鼠、地鼠和蜱，亦可获得感染。小蛛立克次体与立氏立克次体、普氏立克次体有部分交叉免疫原性，但与斑疹伤寒、恙虫病和Q热的病原体无交叉免疫原性。

【流行病学】

除美国、俄罗斯发现本病外，在亚洲、非洲都曾报告有本病存在，如在南朝鲜曾从捕获的东方田鼠中分离出小蛛立克次体。1964年在我国内蒙草原地区作立克次体病血清流行病学调查，在被检人群中，小蛛立克次体抗体阳性率占26.6%，而且反应效价较高。因此，从血清学推论，该地区居民有患本病的可能性。

小家鼠（Mus musculus）为本病的主要贮存宿主。血红异刺皮螨（Alloder manyssus saguineus）为传播媒介。它的主要宿主是小家鼠，当找不到动物宿主时，也可侵袭人。生活史共分5期，即卵、幼虫、一龄稚虫、二龄稚虫和成虫。成虫可多次吸血。受感染的血红异刺皮螨可将小蛛立克次体经卵传给下一代。

【病理解剖】

本病的原发病灶肉眼和显微镜下观察都与恙虫病的原发病灶很相似。皮疹中出现水疱则仅见于本病。水疱上皮细胞有空泡形成，少许细胞分解、核破裂。水疱下的真皮有粒性白细胞迁移与少许单核细胞浸润。

【临床表现】

潜伏期为1～2周。急骤发病，发热伴有寒战、头痛、腰背关节疼痛，食欲不振和怕光等。一般发热在2～3天达高峰，体温39.5～40℃，持续约1周左右（3～11天）。于病程第3～4天开始出现皮疹，为疏散斑丘疹，自数个至数百个，直径2～8mm，个别皮疹直径可达1～1.5cm。皮疹周围有红晕，几天内中间成为水疱，不痛不痒。一般除手掌和足底外，皮疹可在身体各部位出现。水疱干后形成黑痂，最后脱落不留瘢痕。

一般在发热前1周，被血红异刺皮螨叮咬处有一原发病灶（tache noire），初是一坚硬红色丘疹，数日后中央形成疱疹，疱疹中液体初清后浊，最后皱缩干枯，形成黑痂。此原发病灶持续3～4周，脱痂后有一小瘢痕。原发病灶多见于衣服覆盖部位，偶可见于颈、脸、臂和手背等处，无痛痒感。局部淋巴结常肿大、触痛。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

依据皮疹特点，在上皮层内形成疱疹；原发病灶特点；血清补体结合试验，其诊断效价为1∶10～1∶80，病后抗体可持续5年；必要时作病原体分离，患者血液接种豚鼠后变化与地方性斑疹伤寒相似，阴囊水肿伴有鞘膜积液，涂片在内皮细胞胞质内可见小蛛立克次体。

（二）鉴别诊断

主要需与水痘、蜱媒斑疹伤寒等相鉴别。

1. 水痘　水痘多见于小儿，无原发病灶，发热即出疹，丘疹全部变成疱疹；而立克次体痘无年龄之别，有原发病灶，发热3～4天后才出疹，丘疹中央冠以疱疹，血清中小蛛立克次体抗体阳性。

2. 蜱媒斑疹伤寒　蜱媒斑疹伤寒的皮疹常出现在手掌和足底，皮疹形成疱疹很少见。在病程后期，变形杆菌OX19凝集反应阳性，猴子易感。而立克次体痘的皮疹不会在手掌和足底出现，变形杆菌OXk、OX19和OX2凝集反应均阴性。

【预后】

本病预后良好，未见死亡病例报告。

【治疗】

可应用四环素、强力霉素或氯霉素作病原治疗。

【预防】

灭鼠及在其体外寄生的血红异刺皮螨。

（杨绍基）

参考文献

1. 范明远，俞树荣．斑点热．见：中国人兽共患病学．1988，427

2. Saah AJ. Rickettsialpox. Principle and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed, 1990, 1471

第五章　支原体感染

支原体（mycoplasma）是介于细菌和病毒之间，能独立生存而不需要寄生于其他生物细胞的最小微生物。目前已知的支原体有80余种，广泛存在于人、动物和植物体内。在正常人体内目前可分离到10种支原体即肺炎支原体（Mycoplasma pneumoniae）、人型支原体（M. hominis）、唾液支原体（M. salivarium）、口腔支原体（M. orale）1、2、3型、咽型支原体（M. faucium）、颊型支原体（M. buccale）、发酵型支原体（M. fermentans）、亲脂型支原体（M. lipophium）、解脲支原体（M. ureaplasma）及灵长型支原体（M. primatum），其中大多数支原体对人不致病。目前证明能引起人体感染的有肺炎支原体、人型支原体与解脲支原体三型。肺炎支原体可引起支原体肺炎，人型支原体与解脲支原体可引起泌尿生殖道感染。

一、支原体肺炎

支原体肺炎（mycoplasmal pneumonia）由肺炎支原体所致，约占肺炎总数的15%～20%。一般病情较轻、预后良好。少数病人可表现为呼吸道外感染如神经系统、血液、心血管系统及胃肠道感染等，其病情重，预后差。

【病原学】

肺炎支原体是原核细胞生物中最小的，大小约为0.2～0.3μm，没有细胞壁，由细胞膜、蛋白质（占2/3）与脂质组成。形态多样如球状、杆状、长丝、分枝乃至星状体等。菌体一端有一种特殊的顶端结构（terminal structure），能使支原体粘附在宿主上皮细胞表面，这与支原体在呼吸道粘膜上定居与致病有关。支原体的分子生物学结构是一个环状双链DNA，其分子量较小，为大肠杆菌的1/5。肺炎支原体生长缓慢，培养7～14天后出现10～50μm大小呈"煎荷包蛋"形状，边缘不整齐的微小集落。本菌对于干燥敏感，56℃即灭活，耐碱不耐酸。

【流行病学】

本病四季均可发生，但以冬春季较多见。大流行很少，但可呈周期性小流行，主要见于家庭、学校及军营等集聚群体。患者及肺炎支原体携带者为主要传染源。病菌借直接接触或经口、鼻分泌物与痰的飞沫而散播传染。人群普遍易感，尤以学龄儿童、青少年较多见；有基础疾病如血液病、肿瘤、慢性肝疾病等患者均易受染。50岁以上人群大多有抗体故发病较少。

【发病原理与病理变化】

通过气管纤毛上皮细胞培养和动物呼吸道接种试验，发现肺炎支原体侵入呼吸道后，首先粘附于粘膜上皮细胞表面，并进入细胞之间，以细胞膜获得脂质与胆固醇；菌膜放出有毒的代谢产物（过氧化氢酶、尿素酶等），均可引起细胞膜的损伤，致上皮细胞病变及纤毛运动减弱。此外，肺炎支原体具有对B、T淋巴细胞的非特异性丝裂原活性。肺炎支原体抗原与人体心、肺、肝、脑、肾及平滑肌等组织有部分共同抗原，感染后可产生相应组织的自身抗体，并形成免疫复合物，故可引起肺内和呼吸道以外器官的免疫性损伤，如肺炎、皮疹、关节炎、溶血性贫血、心肌炎、肝坏死及神经病损等。

本病主要病理变化为气管、支气管、毛细支气管等粘膜充血，腔内粘液与脓性渗出物充盈，细支气管周围与肺泡间隔中有水肿和单核细胞浸润。肺炎病变中，有片状融合性支气管肺炎、间质性肺炎或大叶性肺炎；部分可引起胸膜炎伴少量胸腔积液。

【临床表现】

潜伏期2～3周。起病缓慢，病初有发热、畏寒、咽痛、咳嗽、头痛、全身不适等类似一般上呼吸道感染症状，2～3天后病情加重，咳嗽加剧，带少量粘液痰，偶可痰中带血丝或咯血。体温高低不一，大多数在39℃左右。年幼者可引起鼻咽炎、疱疹性或出血性耳鼓膜炎，出现耳痛，颈淋巴结肿大及压痛。偶见恶心、呕吐，或一过性斑丘疹、荨麻疹。

肺部体征多不明显。肺部病变重者可在局部闻及干湿性啰音，或胸膜摩擦音及少量积液征。胸部X线检查，可见肺部呈小点片状或云雾状均匀一致的阴影，近肺门较致密，向外逐渐变浅，边缘不清楚。多数为一叶受累，以左下叶多见。小儿约30%伴有肺门淋巴结肿大。

本病自然病程长短不一，可短在2周内，长可达4～6周。X线肺部病变多于2～4周内消退。个

别患者可于几周后复发。

【实验室检查】

（一）常规化验

周围血象白细胞总数大多正常或稍增高，分类则中性粒细胞偏高，淋巴细胞偏低。血沉增高。

（二）血清学检查

1. 红细胞冷凝集试验：约有50%～70%的病人显示阳性，病后一周末开始阳性，3～4周达高峰，持续约2～4个月，其阳性率及效价与病情严重性及病变广泛程度成正比。正常人或其他疾病效价一般很少超过1∶40。

2. 肺炎支原体补体结合试验　病后7～9天开始阳性，3～4周达高峰，约90%的病人呈阳性。双份血清效价4倍以上升高，具有诊断价值。

3. 其他　由于链球菌MG菌株和支原体具有共同的抗原决定簇，故MG链球菌凝集试验已少采用。有条件者可采用特异的间接血凝试验、荧光抗体试验、中和试验、对流免疫电泳等检验；亦可采用单克隆抗体间接免疫荧光法及酶免疫测定（FIA）检测痰及鼻咽分泌物中肺炎支原体抗原。

（三）支原体核酸检测

利用肺炎支原体的特异DNA片段，采用PCR技术检测肺炎支原体的分离物、鼻咽洗液、痰液、气管及支气管分泌物中的肺炎支原体核酸；也可用cDNA探针检测肺炎支原体RNA。均是目前敏感性高、特异性强的试验方法。

（四）肺炎支原体培养分离

采用鼻咽洗液、痰液，气管分泌物接种在“类胸膜肺炎微生物”（PPLO）琼脂培养基、牛心消化液基础培养基等，10天左右可得阳性结果。

【并发症】

较少见。约有7%患者伴有中枢神经系统并发症，如脑膜脑炎、神经根炎、颅神经麻痹、急性多发性神经炎、小脑共济失调、横贯性脊髓炎等病变。多出现在呼吸道症状出现后14天，以6～21岁多见，恢复缓慢，常持续数月。少数患者可引起暂时性冷凝集素溶血性贫血、肢端动脉痉挛、阵发性冷性血红蛋白尿、弥散性血管内凝血及血小板减少等。此外，有12%～44%患者伴有不同程度的胃肠道症状；4.5%的病例心脏受累，表现为心包炎、心肌炎、心包积液及完全性束支传导阻滞。少数患者可引起非特异性关节炎，多种皮肤粘膜损害如斑疹、丘疹、麻疹样皮疹、结节性红斑及荨麻疹等。

【诊断与鉴别诊断】

（一）流行病学

冬春季节、在家庭及集体人群中出现呼吸道感染伴肺炎流行时，即应考虑本病的可能性。

（二）临床特征

起病缓慢，有以剧烈咳嗽、咽痛、头痛及全身不适为明显的呼吸道感染症状，其肺部体征不明显，而X线所见的病变显著，应首先考虑支原体肺炎。如同时伴有出血性疱疹性耳鼓膜炎，诊断支原体肺炎无疑。

（三）实验室检查

血清冷凝集试验阳性对诊断本病有较大的参考意义。特异性补体结合试验阳性，聚合酶链反应检测肺炎支原体核酸，或鼻咽洗液和痰培养分离出肺炎支原体则可确诊。

（四）鉴别诊断

本病应与病毒性肺炎、各种原发性或继发性细菌性肺炎、鹦鹉热、Q热、百日咳、传染性单核细胞增多症、肺结核、肺真菌病等疾病鉴别。

【治疗】

（一）病原治疗

支原体对影响细胞壁合成的抗生素如青霉素、环丝氨酸、万古霉素等不敏感。作用于支原体核蛋白体的抗生素如氯霉素、红霉素、四环素、卡那霉素、螺旋霉素等可抑制或影响蛋白质合成，有杀伤支原体的作用。第三代喹诺酮类抗菌药如依诺沙星、氧氟沙星及环丙沙星等对支原体具有良好的抗菌活性。四环素或螺旋霉素成人每日2g，分4次口服。红霉素成人每日1～2g，分3～4次口服。依诺沙星剂量为0.2，日服3～4次。氧氟沙星剂量为0.2g，每日服2次。环丙沙星剂量为0.5～0.75g，每日服2次。上述药物疗程为10～14天。

（二）对症治疗

呼吸隔离，对接触用品进行消毒处理。加强全身支持疗法；重症患者可用短疗程皮质激素，积极防治各种并发症。

【预后与预防】

本病预后良好，一般病死率低于0.1%。对于密集易感人群，可用四环素族抗生素或第三代喹诺酮类抗菌药预防。目前疫苗尚未普遍应用。

二、其他部位支原体感染

目前有明确证据表明人型支原体及解脲支原体是泌尿生殖系感染的重要病原。其中人型支原体是引起盆腔炎、流产后发热、产褥热、肾盂肾炎以及前列腺炎、前庭大腺脓肿等疾患的主要病因。解脲

支原体是引起非淋菌性尿道炎、绒毛膜羊膜炎、早产、出生低体重儿以及反复自然流产或死产、不孕等疾患的病原体。近年分离到一种生殖道支原体(M.genitalium),认为与生殖道疾患也有一定关系。

此外,有人对类风湿性关节炎患者的关节滑液进行检查,发现36%的病人分离出支原体,支原体感染是否是该病的病因之一,尚有待进一步研究。

(张乃昌)

参考文献

1. Kai M, Yamanouchi I, Kamiya S. Rapid detection method for Mycoplasma pneumoniae by polymerase chain reaction. Nippon-Rinsho, 1992, 50 (Suppl):433
2. Salzman MB, Sood SK, Slavin ML. Ocular manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection. Clin Infect Dis, 1992, 14 (5):1137
3. Rink L, Kirchner H. Mycoplasma arthritidis derived superantigen. Chem Immunol, 1992, 55:137
4. Mills RW, Schoolfield L. Acute transverse myelitis associated with Mycoplasma pneumoniae infection. a case report and review of the literature. Pediatr Iefect Dis J, 1992, 11 (3):228

第六章 细菌感染

第一节 葡萄球菌感染

葡萄球菌感染（staphy lococcal infection）是常见的细菌感染，除引起皮肤和软组织感染外，也可导致病情严重、危及生命的败血症、心内膜炎、脑膜炎、肺炎等等，此外，尚可引起肠炎、尿路感染、骨髓炎、关节炎等。

葡萄球菌在医院内，尤其在外科、烧伤科、新生儿病房等可交叉传播而造成流行，因传播迅速、控制困难、后果严重，故以往有“葡萄球菌恶疫”之称。在50年代医院内感染与葡萄球菌感染已成为同义词，60年代葡萄球菌感染在医院内的流行稍有下降，取而代之者为革兰阴性杆菌的感染；但目前，葡萄球菌作为医院内感染的病原菌，仍占总数的10%～15%以上。

【病因学】

葡萄球菌为革兰阳性球菌，属于细球菌科、葡萄球菌属，繁殖时常排列呈葡萄串状，故名葡萄球菌。葡萄球菌属有20余个菌种，致人类感染的约十余种，其中以金黄色葡萄球菌（金葡菌）、表皮葡萄球菌（表葡菌）、腐生葡萄球菌（腐葡菌）最为常见。此外尚有溶血性葡萄球菌、糖发酵葡萄球菌（staphylococcus saccharolyticus）、人葡萄球菌（S. hominis）等皆可致病，但均属少见。

葡萄球菌直径为0.5～1.5μm，致病性葡萄球菌一般较非致病性菌为小，无动力，无芽胞，一般不产荚膜。葡萄球菌在普通培养基生长良好，多为需氧或兼性厌氧菌，生长最适宜的温度为30～37℃；最适宜pH为7.4～7.5，但在温度为6.5～40℃、pH为4.2～9.3时仍可生长。耐酸性强，但在含10%～15%氯化钠培养基仍能生长。

金葡菌的致病性最强，主要与所产生的各种毒素和酶有关。表葡菌和腐葡菌基本上不产生对人体具毒性的毒素和酶。

（一）毒素

1. 溶血素　金葡菌可产生4种不同抗原性的溶血素：α、β、γ和δ溶血素，皆可产生完全性溶血。α溶血素最常自临床分离的菌株检出。除产生溶血外，α溶血素尚可损伤血小板、巨噬细胞和白细胞，使血管平滑肌收缩而导致局部组织缺血坏死，并可释放组胺和5-羟色胺。

2. 杀白细胞素　亦称PV物质（panto-valentine substance），能杀死白细胞和巨噬细胞，或破坏其功能，使细菌被吞噬后仍可在细胞内生长繁殖。

3. 肠毒素　为产生食物中毒的外毒素，多由Ⅲ组金葡菌产生，肠毒素至少有A、B、C1、C2、D、E6种，口服少量即可引起呕吐和腹泻。

4. 表皮剥脱素（exfoliatin）　属噬菌体Ⅱ组（尤其是71型）的某些菌株所产生，此毒素可使皮肤表皮浅层分裂脱落产生大疱型天疱疮等症状。

5. 产生中毒性休克综合征的毒素。

6. 产红疹毒素　为71型金葡菌所产生，临床上有猩红热样皮疹。

（二）酶

1. 血浆凝固酶　具有凝血酶样的作用，在血浆辅助因子（可能为凝血酶原）的协同下，使血浆中的纤维蛋白原变成纤维蛋白，沉积于菌体的表面，阻碍吞噬细胞的吞噬，并有利于感染性血栓的形成。此酶有抗原性，能刺激机体产生抗体。

2. 透明质酸酶　此酶可水解人体结缔组织细胞间的基质-透明质酸，使感染扩散。

3. 溶脂酶　金葡菌可产生数种溶脂酶，作用于血浆及皮肤表面的脂肪及油质，有利于细菌侵入人的皮肤及皮下组织。

4. 其他　尚有葡萄球菌激酶、过氧化氢酶、溶纤维蛋白酶等。

（三）细胞抗原

1. 荚膜抗原　金葡菌的某些菌株有明显的荚膜，后者可使金葡菌毒力增加，也能促使抗荚膜抗体的产生。

2. 蛋白A（protein A；凝集原，agglutinogen A）是金葡菌细胞壁的组成部分，存在于90%的金葡菌。蛋白A可与IgG的Fc片段结合，具有抗调理素作用和抗吞噬作用的功能。

3. 细胞壁磷壁酸　为一种特异抗原，除金葡菌外，表葡菌和腐葡菌亦可产生壁酸，惟其组成的成分各不相同。

葡萄球菌可以噬菌体、血清、质粒指纹图谱、生化反应、对抗生素敏感性等方法分型。噬菌体分

型对追踪传染源、研究型别与感染种类、耐药性等的关系有重要作用。

葡萄球菌对各种抗菌药物均易产生耐药性，现已发现金葡菌的3种耐药情况：

(1) 金葡菌产生灭活酶如青霉素酶等：上海和北京地区自临床分离的金葡菌中，90%以上的菌株含有青霉素酶。此酶可破坏很多青霉素类抗生素，如青霉素G、氨苄西林、阿莫西林、羧苄西林、哌拉西林、苯咪唑组青霉素等的活力，对头孢噻啶也有一定的作用；但甲氧西林、苯唑西林等异恶唑组青霉素以及头孢菌素类（除头孢噻啶外）对青霉素酶相当稳定。此外，金葡菌尚可产生破坏氯霉素、四环素、红霉素、氨基糖甙类抗生素的灭活酶。此种耐药性由质粒控制，可以传代，并经噬菌体的传导将耐药菌中的耐药基因传递给敏感菌。

(2) 耐甲氧西林金葡菌（methicillin resistant staphylococcus aureus MRSA）：耐药菌除对甲氧西林耐药外，对所有青霉素（包括耐酶青霉素）、多数头孢菌素和其他β-内酰胺类抗生素耐药，同时对四环素类、某些氨基糖甙类抗生素（如对链霉素、多数甚至全部耐药）、氯霉素、红霉素、林可霉素也耐药；对万古霉素、利福平、环丝氨酸、某些氨基糖甙类抗生素（庆大霉素、尼替米星等）、褐霉素、氟喹诺酮类敏感。1977～1979年上海地区耐甲氧西林的金葡菌仅占5%，至1985～1986年MRSA菌已占24%，在烧伤病房、神经外科病房分离的金葡菌对甲氧西林耐药者更多。重庆地区1989～1992年MRSA菌也占18.7%，有增高趋势。

(3) 对青霉素耐受的金葡菌：金葡菌某些菌株虽可为青霉素G或其他β-内酰胺类抗生素的低浓度所抑制，但需32倍以上至数百倍甚至更高的浓度才能将其杀灭。这种最低抑菌浓度与最低杀菌浓度的分离现象，为细菌自溶酶量减少所致。耐药株对万古霉素也呈耐受状态，但对利福平、褐霉素及某些氨基糖甙类不产生耐受现象。

表葡菌的耐药现象亦甚严重，院外分离的表葡菌产β-内酰胺酶者超过80%，腐葡菌产酶菌株较少，产酶量亦少，此耐药机制也为质粒所控制。各种凝固酶阴性葡萄球菌，皆可对甲氧西林耐药。医院内分离的表葡菌中有30%～50%的菌株对甲氧西林耐药，同时也对青霉素、庆大霉素或其他氨基糖甙类、红霉素、氯林可霉素耐药，其耐药谱与金葡菌相似。

【流行病学】

金葡菌主要寄殖于鼻前庭粘膜、会阴部、新生儿脐带残端等，偶也寄居于皮肤、肠道、阴道和口咽部。表葡菌和腐葡菌则主要寄殖于皮肤表面。金葡菌感染多呈散发，也可呈流行甚至爆发。

（一）传染源

病人与金葡菌带菌者为传染源。人群带菌情况相当普遍，约50%为间歇带菌，25%～30%为持续带菌，仅20%～25%人群从未带菌。医院内医生、护士、护工等的带菌率可高达50%～90%，明显高于正常人群，医院内尤以烧伤病房工作人员的带菌率为高。

（二）传播途径

金葡菌的入侵途径主要为有损伤的皮肤（创伤、烧伤、手术创口等）和粘膜（包括口咽部、肠道和阴道粘膜的裂隙等）；人也可因摄入含有肠毒素的食物或吸入染菌尘埃而致病。皮肤感染患者的敷料、衣被、使用器材等均可为金葡菌所污染，当整理患者的床铺和更换敷料时可造成细菌飞扬、沾污周围空气和尘埃以及医务人员和病人的手、鼻、咽、眼等暴露部位，染菌于直接接触易感者的皮肤，此为传播金葡菌感染的重要途径。

（三）易感者

在医院内受金葡菌的威胁者常为有创口的外科病人、严重烧伤患者、新生儿、老年人、流感及麻疹伴肺部感染者、免疫缺陷者、粒细胞减少者、恶性肿瘤患者、糖尿病患者等。农民、工人和儿童受伤机会多，易患金葡菌感染。病后免疫力不强，可反复感染。

【发病原理及病理解剖】

金葡菌虽可产生很多毒素和酶，并引起各种感染，但严格地讲，该菌与表葡菌、腐葡菌一样，仍是一个在寄殖部位营共生的条件致病菌，在人体防御免疫功能健全的情况下不足为害；即使少数细菌越出寄殖范围侵入深部组织，也可为白细胞、巨噬细胞、血清中特异和非特异因子等所吞噬和杀灭。如较多量金葡菌侵入深部组织，此时白细胞和血清因子仍可将病原菌局限于分散的区域中，细菌局限化、弥漫中性粒细胞浸润、微血管损伤、组织水肿、细菌局部区中央化脓性坏死等为金葡菌感染的特点。仅在少数情况下金葡菌侵入血循环而引起败血症，挤弄疮疖破坏了局部防御功能，为细菌侵入血循环创造了有利条件。表葡菌也可引起败血症，大多见于免疫功能不全的婴幼儿。

吞噬金葡菌有赖于正常白细胞和各种备解素的协同作用，金葡菌蛋白A可促进细菌对吞噬作用的耐受性，具有荚膜的菌株也有拮抗吞噬作用的功

能。金葡菌被吞噬后一般并不立即被杀灭，细菌在白细胞内可存活很多小时。表葡菌一旦被吞噬即迅速被杀灭，但对血清中的多种因子的耐受性则较金葡菌为强。

约50%的严重金葡菌感染乃由于宿主防御功能明显减低而诱发。常见的诱发因素为：①皮肤损伤（包括肉眼未能察觉者），如皮肤挫伤、各种伤口、手术切口、烧伤、褥疮、各种皮肤病等；②呼吸道损伤，如流感、麻疹等病毒累及呼吸道、肺部术后、气管插管、气管切开等；③白细胞缺陷，如先天性或由免疫抑制药物等引起的中性粒细胞减少、糖尿病等所致的白细胞趋化作用缺陷、白细胞吞噬功能缺陷（白细胞本身缺陷或继发于备解素、补体等的缺陷）、白细胞杀菌作用的缺陷（吞噬功能正常，但杀菌作用差）等；④其他因素，如体液免疫缺陷（低球蛋白血症）、药物（广谱抗菌药物、肾上腺皮质激素等）治疗、放射治疗、异物（各种导管、人工瓣膜、人造血管、人工关节、起搏器、内镜、脑脊液短路等）。有人认为病理性IgE增高可促使金葡菌感染的复发与慢性倾向。

葡萄球菌感染的典型病理变化为脓肿形成，局部小血管血栓形成，纤维蛋白沉积，引起局部血供障碍与坏死，周围有纤维母细胞包裹。局部组织引起高张性水肿、充血、疼痛。病灶中心逐渐液化，大量坏死白细胞及死菌积聚，形成黄色脓液。慢性葡萄球菌感染可以有肉芽肿形成。

【临床表现】

金葡菌可引起皮肤和软组织感染、败血症、肺炎、心内膜炎、脑膜炎、骨髓炎、食物中毒等，此外尚可导致心包炎、乳突炎、鼻窦炎、中耳炎、中毒性休克综合征等。表葡菌除可引起败血症、心内膜炎等外，也可导致尿路和皮肤感染。腐葡菌则主要引起尿路感染。联系其发病原理，可将其临床表现分为二大类型：

（一）由毒素引起的疾病

1．葡萄球菌胃肠炎　金葡菌污染淀粉类食物（如剩饭、粥、米面等）、牛奶及奶制品、鱼、肉、蛋等食品后，可在室温下（22℃左右）大量繁殖而产生耐热的肠毒素（外毒素），100℃ 30分钟只能杀灭金葡菌而不能破坏毒素，后者可引起恶心、呕吐、中上腹痛及腹泻等症状，通常呕吐剧烈，呕吐物可呈胆汁性；腹泻呈水样便或稀便。体温大多正常或略有升高。大多病者于数小时至1～2日内迅速恢复，病程自限。

以往认为抗菌药物应用后所致的菌群交替性肠炎，为金葡菌引起的假膜性肠炎，现已为多数学者所否定，此种肠炎为难辨梭状芽胞杆菌的外毒素所致，金葡菌仅为伴随菌。

2．中毒性休克综合征（toxic shock syndrome, TSS）　1978年首次报告，其主要的临床表现为高热、休克、红斑皮疹、呕吐、腹泻，并可有肌肉痛、粘膜充血、肝肾功能损害、定向障碍或意识改变等。本综合征的发病系由金葡菌（噬菌体Ⅰ群）产生的外毒素（致热外毒素C）引起，而与细菌本身无关。此综合征多见于青年妇女（尤其是应用阴道栓者），但也可发生于绝经期妇女、男性及儿童。依靠临床表现虽可成立诊断，但血、阴道、鼻腔及尿等培养仍需进行，以观察有无金葡菌，并排除其他病原菌感染的可能。

3．烫伤样皮肤综合征（staphylococcal scalded skin syndrome SSSS）　通常认为由Ⅱ群噬菌体型金葡菌所引起，此菌能产生表皮剥脱素，引起新生儿和幼婴儿皮肤呈弥漫性红斑和水疱形成，继以表皮上层大片脱落，受累部位的炎症反应轻微，仅能找到少量病原菌。本综合征偶可见于成人，惟皮疹很快发生脱皮，如进行合适的处理，痊愈亦快。病死率低。

（二）由葡萄球菌直接人侵或全身播散所致的疾病

1．皮肤、软组织感染　皮肤及软组织感染大多数为金葡菌所引起，少数的致病菌可为表葡菌，主要有疖、痈、毛囊炎、脓疱、脓疱疮、天疱疮、外耳炎、伤口感染、海绵窦血栓形成、麦粒肿、褥疮感染、肛周脓肿等。当皮下组织和毛囊被金葡菌感染累及时，则可有疖的形成，常见于颈、腋下、臀部及大腿等处，复发多见。痈多发生于颈后及背部，系一红肿、疼痛并多窦道排脓的巨大硬结。毛囊炎系葡萄球菌的表浅感染，须疮为继发于毛发异物反应的一种感染，多数为表葡菌所致。新生儿可患皮肤脓疮，偶可得严重、遍及全身、主要呈大疱的天疱疮。皮损为水疱，破裂后有脓液渗出及痂盖形成称为脓疱疮。外耳炎及伤口（手术或创伤）感染绝大多数为金葡菌引起。后者可表现为轻度红斑、浆液渗出，以至蜂窝织炎和伤口裂开排脓。海绵窦血栓形成系金葡菌面部感染的少见而严重的并发症。甲沟炎和麦粒肿均主要为金葡菌所致，而肛周脓肿特别伴有肛门瘘者和褥疮感染则多数为肠道细菌所致，病原菌为金葡菌者仅占少数。

2．败血症　葡萄球菌是败血症的常见致病菌，华山医院630例败血症中葡萄球菌占258例

(40.9%)，其中金葡菌和表葡菌所致者分别占164例（26.0%）和94例（14.9%）。对表葡菌是否可致败血症，文献看法还不很一致，通常是强调双份血培养为同一细菌才有价值，但仅此尚不够，如能应用质粒及限制酶分析、生化分类、药敏试验和噬菌体分型分析双份血培养阳性菌的结果，更具可靠性，例如有人用质粒和限制酶分析新生儿凝固酶阴性葡萄球菌败血症，结果发现31对血培养中，仅10对细菌的质粒和限制酶酶切谱相同，表明是感染，而21对不同，表明污染率高达67.7%。表葡菌败血症大多发生在严重原发疾病上，特别是经静脉输液途径和人工瓣膜移植的感染可能更大，其临床表现则与金葡菌所致者无明显差异。

葡萄球菌败血症可以是原发的，也可是继发的，前者仅见有全身症状，但找不到肯定的入侵途径。然而多数葡萄球菌败血症是可以找到入侵途径的，约40%～50%患者在败血症发生前有各种皮肤病灶，部分患者的原发病灶为肺炎、骨髓炎、尿路感染等，也可从静脉输液管直接进入血循环。败血症症状大多在原发病灶出现后1周内发生。起病急骤，有寒战、高热、胃肠道症状、关节痛、肝脾肿大等，可伴严重的毒血症症状、感染性休克等。感染性休克在病程早期即可出现，但其发生率(5%～20%)显然较革兰阴性菌败血症患者的发生率为低。皮疹见于30%的病例，以瘀点和荨麻疹为多，噬菌体Ⅱ组71型可引起猩红热样皮疹。脓疱疹样皮疹的出现率较低，但其存在有利于败血症的诊断。关节症状见于1/5～1/6的病例，多数表现为大关节的局部疼痛和活动受限，但也有呈化脓性关节炎者。约2/3病例病程中发生迁徙性损害和/或脓肿，按发生率多寡依次为皮下软组织脓肿、肺炎和胸膜炎、化脓性脑膜炎、肾局限性炎症或脓肿、关节脓肿、肝脓肿、海绵窦血栓形成、心内膜炎、骨髓炎（累及脊柱、股骨、胫骨、桡骨或尺骨等)、心包炎、腹膜炎等。美国学者报告，80年代以来金葡菌败血症主要为医院内感染，医院外获得的感染仅占14%，病原菌中MRSA所致者占29%。

3. 心内膜炎　可发生于葡萄球菌败血症过程中，正常或受损瓣膜均可被累及，如人工心脏瓣膜装置术后2个月以上，经胸骨创口感染；上述手术后拔牙、皮肤创伤等所致的暂时性菌血症；心内手术后；起搏器装置后（罕见）；经静脉补液或静注毒品后等。金葡菌所致的心内膜炎大多呈急性病程，起病急骤，有寒战、高热及毒血症征象。因常发生于心脏正常的患者，病程早期可无心杂音，继而在病程中出现病理性杂音，原有杂音者则杂音可有明显改变。一般波及主动脉瓣，而注射毒品者则可累及右心和三尖瓣。皮肤和粘膜瘀点的出现率远较绿色链球菌所致者为少，肾、脑、眼底等栓塞也不常见。早期即可出现心功能不全（约30%）。迁徙性感染较多见，50%的病人有肾脏化脓性感染，40%有脑膜炎或脑脓肿，30%有肺炎、肺脓肿或肺梗塞。表葡菌心内膜每发生于人工瓣膜装置术后，偶也发生于有病变的心脏，如风湿性心脏病、先天性心脏病、动脉硬化性心脏病等，其临床经过大多呈亚急性。

4. 肺炎　葡萄球菌肺炎的病原菌绝大多数为金葡菌，原发性者较少见，大多继发于病毒性肺部感染（麻疹、流行性感冒等）后，或由血行播散所致。患者以婴幼儿为多见，成人患者少见。婴儿患麻疹后易并发金葡菌肺炎，其特点为病情迅速发展，患者初入院时呼吸和循环功能尚好，但短时期内即可恶化，体征与病情不相平行。病原菌对大多抗菌药物耐药。

成人患者的发热一般不太高，但迁延多日。可有量不多、粘稠不易咯出的脓血性痰。早期肺部病变虽然较少，但病人可出现严重的呼吸窘迫，并有过度换气现象。肺部X线所见有多发性炎症或脓肿、空洞形成、蜂窝状改变、肺大泡形成等。肺大泡的发现对诊断本病有一定价值，虽血、痰培养呈阴性结果，仍可结合临床诊断为金葡菌肺炎。

呼吸道病毒如麻疹、流感等病毒与金葡菌合并引起感染时，可相互影响而使患者的病情加重。金葡菌单独不易侵入完整的呼吸道粘膜，但当其他病原体如流感病毒损伤了上呼吸道粘膜，或肺和支气管由囊性纤维化病（幼儿多见）已遭损害时，即为金葡菌侵入创造了良好的条件。

5. 脑膜炎　葡萄球菌脑膜炎也主要为金葡菌所引起，在各种化脓性脑膜炎中仅占1%～2%。本病多见于2岁以下的幼儿，但成人也占一定的比例。各季均有发病，但以7、8、9月比较多见，此与夏秋季皮肤感染较多有关。葡萄球菌脑膜炎的临床表现与其他化脓性脑膜炎大致相同，但其起病一般不如流脑急骤；病程发展较为潜进，加以脑脊液清浊不一，初起时脑脊液内白细胞总数可低于1000×10^6/L（1000/mm³），因此部分病例入院时可误诊为乙脑、结核性脑膜炎等。

葡萄球菌脑膜炎常继发于葡萄球菌败血症的过程中，但也可自远处病灶通过血行播散而侵入中枢

神经系统，或由原发病灶或中耳炎直接蔓延，以及因颅骨骨折性外伤、神经外科手术或诊断性穿刺而直接引进。

葡萄球菌脑膜炎除脑膜刺激征外，常可见到瘀点、荨麻疹等皮疹，猩红热样皮疹和全身性脓疱疹也偶有所见，其中尤以小脓疱皮疹最具特征性。脓疱性瘀点或紫癜，或有皮下脓肿出现，则在诊断中即强烈支持本病的可能性。

6. 尿路感染　葡萄球菌尿路感染多数为表葡菌和腐葡菌所引起，表葡菌尿路感染常见于留置导尿管的患者，尤多见于切除前列腺的病人，一般无症状，移去导尿管后病原菌即自行消失，但在少数情况下也可出现症状而需抗菌药物治疗。腐葡菌尿路感染在国外相当常见，通常易致膀胱炎，但也可累及上尿路，并曾从患者的肾结石中被分离出，大多菌株能分解尿素和对新生霉素耐药。

7. 骨及关节感染　金葡菌可致急性化脓性骨髓炎，以儿童及男性多见，常累及股骨下端及胫骨上端，其次为脊柱、肱骨、踝、腕、骨盆、桡骨等。可为血源性感染，亦可继发于外伤或化脓性关节炎。先从骨骺端发病，局部形成脓肿后，向近骺端扩散至骨膜下或骨髓腔内，引起骨膜下脓肿，或穿破于皮下形成皮下脓肿，约10%患者穿入关节囊引起化脓性关节炎。骨髓炎进一步发展则形成骨质坏死，6～8周有死骨形成及新骨增生，迁延成为慢性脓肿，中央坏死腔周围有大量肉芽肿组织增生，形成窦道，经年不愈。病灶周围骨膜增生形成修补骨层，称为包壳（involucrum），为化脓性骨髓炎特征之一。临床表现可见急起畏寒高热，局部肌肉紧张，病人拒绝移动患肢，局部骨骼有压痛、皮肤发热，浮肿。骨髓穿刺培养80%～90%可检出金葡菌。X线检查，第2～3周常出现骨质疏松，以后出现骨膜增生、死骨形成及新骨增生；用放射性核素锶与氟进行扫描，发现病灶较X线为早。急性病灶经及时抗菌治疗大多预后良好，少数病例可在同一部位反复发作形成慢性感染。

金葡菌引起化脓性脊柱炎侵犯腰椎者占半数，其次为胸椎及颈椎。常有低热、背痛，且向两腿放射，局部肌肉疼痛性痉挛，运动受限，可并发椎旁脓肿。X线检查从2～3周开始可见椎间隙狭窄，以后有骨质破坏及增生，椎间盘有骨桥形成，为本病X线的特征。

急性金葡菌关节炎其全身症状与急性化脓性骨髓炎相似，但关节局部红、肿、热痛显著，关节腔穿刺液进行涂片及培养可以确定诊断。类风湿关节炎患者长期应用肾上腺皮质激素时，其有病关节易受到金葡菌的侵犯，所致感染与类风湿关节炎重新发作不易区别；关节穿刺液的涂片和培养有助于澄清诊断。

8. 其他　葡萄球菌尚可引起肝脾脓肿、肾痈、肾周围脓肿、心包炎及脓胸等。

【诊断】

葡萄球菌感染的诊断是以在标本（如血、脓液、脑脊液、粪便、痰液、其他分泌排出物等）中找到病原菌为主要依据的。皮肤、软组织的葡萄球菌感染发生疖、痈、脓疱疮等一般易于辨认，即使不作脓性分泌物涂片或培养，也可作出诊断。葡萄球菌在革兰染色涂片中呈青紫丛生葡萄状，很具特征性，与呈链状的链球菌极易区别。麦粒肿、毛囊炎、甲沟炎等均系常见的疾病，在临床上很少造成误诊。面部疮疖伴海绵窦血栓形成时常有同侧眼球突出，说明病原菌已侵入血循环及眼球后组织，须积极救治。

败血症和心内膜炎的确诊在于相应临床表现和阳性血培养。疑为两者时宜在抗菌药物应用前取血3～4次送培养，每次相隔1～2小时；已用抗菌药物者仍须在每日高热时取血培养2～3次，血量可在6～10ml，最好弃血清留血块作培养。有人统计，1～2次的培养阳性率仅为80%和90%，而3～4次培养的阳性率则可达95%～98%以上。此系指抗菌药物应用前而言，如已应用抗菌药物，则培养阳性率将自90%以上降至40%左右。血培养阴性而从各种脓性分泌物（如迁徙性脓肿、手术创口脓液等）、胸腹水等标本检出病原菌也有辅助诊断的价值。表葡菌血培养阳性判断时宜审慎，如二次以上获得同一表葡菌，虽对诊断有一定的帮助，但有条件的实验室应作质粒的限制酶酶切谱的分析，以判断有否污染之可能。分离上的病原菌必须在实验室中保留一定时间，以供药敏试验、血清杀菌试验以及前后对照之用。

自脑膜炎患者的脑脊液、肺炎患者的痰液，中毒性休克综合征患者的月经带上和局部脓肿、阴道等处，骨髓炎患者的局部分泌物、食物中毒患者的粪便和呕吐物（以及相应食物）等中，均有分离出致病菌的机会，在此不一一详述。

当临床上高度怀疑为金葡菌败血症或心内膜炎，而血培养多次是阴性时则可作血清磷壁酸抗体检测（固相放射免疫或酶联免疫吸附试验）。磷壁酸抗体检测具相当特异性，一般于感染后7～12日出现，治疗（包括抗菌药物治疗、脓液引流、病灶

清除等）后效价于2～4周开始下降，而于2～5个月内消失。血培养阳性者中90%可测出磷壁酸抗体，假阴性率为5%～10%，假阳性率为2%～3%。败血症伴迁徙性化脓病灶，或原发病灶未被清除时，磷壁酸抗体的效价高，并持续阳性。浅表金葡菌感染中，90%未能测出磷壁酸抗体。心内膜炎患者在入院时约1/4病例的磷壁酸抗体检测呈阴性，但在住院4日以后这一试验几乎皆为阳性；有人报告15例金葡菌心内膜炎，在14例中测出磷壁酸抗体，而在其他细菌所致的心内膜炎22例中无一例阳性。磷壁酸抗体效价的动态改变可用以了解病情的发展和疾病的转归。金葡菌肺炎和骨髓炎的病原菌有时不易检出，后者尤然，此时可作磷壁酸抗体测定；如属阳性，则有利于诊断的建立。

还有两种血清学试验，抗α-溶血素抗体和抗杀白细胞素抗体的检测也有助于隐匿金葡菌感染如骨和关节感染、骨髓炎等的诊断，但临床上现已少用，而为磷壁酸抗体检测所取代。有人曾对金葡菌骨髓炎进行血清学检测，结果抗杀白细胞试验和抗α-溶血素试验呈阳性者占比例较高，尤其认为在疾病过程中抗体效价有升高者比一次高绝对值更具诊断意义，故建议诊断隐匿性金葡菌感染最好同时采用两种血清学试验。

【预后】

除败血症、心内膜炎、脑膜炎、肺炎、中毒性休克综合征等外，无并发症的葡萄球菌皮肤和软组织感染、食物中毒、骨髓炎、尿路感染等的预后均属良好。金葡菌食物中毒发病急骤。吐泻剧烈，但恢复也快。自对金葡菌有效的抗菌药物应用以来，慢性骨髓炎伴窦道形成的病例已属罕见。表葡菌和腐葡菌所致的尿路感染很少成为治疗上的难题。烫伤样皮肤综合征的病势虽较凶险，但大多数患儿经处理后顺利恢复。

葡萄球菌败血症、心内膜炎、脑膜炎和肺炎的预后则较差，虽在有效药物的治疗下其病死率仍然较高。葡萄球菌败血症的病死率为30%左右(10%～50%)，华山医院258例的病死率为36.8%；50岁以上组的预后较50岁以下组为差，病死率约高一倍。

【治疗】

（一）一般治疗

及时诊断，及早应用适宜的抗菌药物（包括其剂量和疗程）为治疗严重葡萄球菌感染获得成功的关键。除抗菌药物外，在治疗时还应重视提高人体免疫力，纠正水和电解质紊乱，补充营养，积极治疗感染性休克，保护各脏器（心、肺、肾、肝等）功能完整等综合措施。肾上腺皮质激素是否采用，必须充分权衡其利弊后而决定，除非有严重毒血症，并与高效抗菌药物合用，一般以不用为妥。有贫血、低蛋白血症者可酌情补充血制品。丙种球蛋白仅适用于低球蛋白血症等体液免疫缺陷者，不宜普遍采用。

（二）外科处理

脓液的充分引流是处理某些伴有脓肿形成的葡萄球菌感染的先决条件。疖、甲沟炎、麦粒肿等表浅感染在自行穿破或切开排脓后即迅速痊愈，一般无须采用抗菌药物。皮下深部脓肿或骨髓炎有脓肿形成时则需切开引流。肺脓肿者可采用体位引流，但慢性肺脓肿经内科治疗3个月，脓腔仍不缩小，感染不能控制；或合并脓胸、支气管胸膜瘘时需作外科治疗。多房性肝脓肿主要依靠抗菌药物治疗，单房较大脓肿则在内科药物治疗效果欠佳时，考虑外科手术引流。人工心脏瓣膜或静脉插管伴有葡萄球菌感染时，必须置换瓣膜或拔除插管，单用抗菌药物常不能控制感染。急性金葡菌心内膜炎的患者，若内科治疗疗效不佳，反复出现栓塞或发生急性心力衰竭者均为手术指征。

（三）抗菌治疗

葡萄球菌感染患者有全身症状或局部病灶呈迅速发展的趋势时，应立即采用积极的抗菌治疗。应用于葡萄球菌感染的抗菌药物通常有下列几种：①β-内酰胺类：包括青霉素类、头孢菌素类、亚胺配能（imipenem）；②糖肽类如万古霉素、杆菌肽、替考拉宁（teichoplanin）等；③红霉素等大环内酯类抗生素；④林可霉素和克林霉素；⑤氨基糖甙类抗生素如庆大霉素、阿米卡星、奈替米星（netilmicin）；⑥利福霉素类如利福平；⑦氟喹诺酮类如环丙沙星等；⑧其他如磷霉素等。国内选用较多的有苯唑西林、氯唑西林、万古霉素、红霉素、庆大霉素、利福平、磷霉素等。

利福平虽对金葡菌具高度杀菌活性，但单独应用时致病菌易产生耐药性，且仅可口服给药，故一般作为辅助药物。克林霉素对金葡菌具较强抗菌活性，但对表葡菌的作用较差，以往认为本品易引起假膜性肠炎而应用者较少，这一错误看法现已基本纠正，因任何导致肠道菌丛失调的药物均可引起假膜性肠炎。

氨基糖甙类的毒性一般较大，有效量与中毒量比较接近，应用时宜严密注意患者的听力和肾脏情况，并多次测定血中峰和谷浓度。

万古霉素对金葡菌及凝固酶阴性株均有强大的杀菌活性，目前尚未出现耐药菌株，且临床效果卓著，特别在细菌对β-内酰胺类耐药或患者对青霉素类过敏时尤有应用指征。本品能穿入大多数组织，故也可应用于葡萄球菌脑膜炎。本品最大缺点为对肾和耳有一定毒性，故在患者肾功能减退时慎用，并须有血药浓度的检测和监护。

磷霉素的毒性小，可于静脉内大量用药，对各种葡萄球菌均具抗菌活性，且可进入各种组织和脑脊液中，国内外均有以本品治疗金葡菌脑膜炎获得成功的报告。但细菌易对磷霉素产生耐药性，故用本品治疗严重金葡菌感染时宜与氨基糖甙类如庆大霉素或耐酶青霉素如苯唑西林、氯唑西林等合用。

处理严重的金葡菌感染宜联合应用抗菌药物，但一般二联即可，如耐酶青霉素（苯唑西林、氯唑西林等）或头孢菌素类加氨基糖甙类（庆大霉素、妥布霉素等）或利福平、磷霉素等，三联、四联徒然增加副作用而已。万古霉素可以单独应用。疗程一般宜长，败血症、脑膜炎等的疗程为3周以上，心内膜的疗程更须延长为4～6周；如应用的药物为万古霉素，则疗程一般不宜超过2～3周。

对各种类型的葡萄球菌感染，可视病情轻重选用药物，对严重金葡菌感染如败血症、心内膜炎、肺炎等宜采用较大剂量的杀菌剂如β-内酰胺类、氨基糖甙类、万古霉素等，均应静脉给药。克林霉素、林可霉素、利福平、磷霉素等可作为辅助或联合用药。对脑膜炎患者，为保证脑脊液中能达到有效浓度，应选用能透过血-脑屏障的抗菌药物如氯霉素、青霉素类、头孢他定和头孢曲松等第三代头孢菌素等。骨关节感染应选用克林霉素、林可霉素、磷霉素、青霉素类、头孢菌素类等。皮肤感染、尿路感染等中度感染可采用口服制剂如复方磺胺甲基异噁唑、红霉素、氟喹诺酮类药物。皮肤感染有发展趋势或伴全身症状，尤其是伴毒血症状者可加用青霉素类（如苯唑西林、氯唑西林等）、第一代头孢菌素注射给药。金葡菌食物中毒一般无须采用抗菌药物。

（四）对各种耐药金葡菌感染的药物选择

1.对产青霉素酶金葡菌可采用耐酶青霉素（苯唑西林、氯唑西林等）、头孢菌素（宜选用第一代头孢菌素）、万古霉素、氟喹诺酮类、利福平、氨基糖甙类、红霉素等大环内酯类、林可霉素和克林霉素等抗菌药物。产酶株也可对青霉素G敏感（MIC$<0.25\mu g/ml$），但由于酶产量可因药物的诱导而增加，从而导致治疗失败，故仍不宜选用。

2.耐甲氧西林金葡菌（MRSA）所致的感染，最好选用万古霉素、亚胺配能和替考拉宁。对危及生命的严重感染，万古霉素应列为首选药物，国产的去甲万古霉素（demethylvancomycin）的化学结构与万古霉素相似，抗菌作用略强于万古霉素。万古霉素剂量每日30mg/kg，分2～3次静脉滴注，有条件者应进行药物浓度监测，安全浓度范围为$20\mu g/ml$以下。万古霉素与利福平合用可提高疗效，但两者联合应用不应作为治疗常规，仅限于严重全身感染单独应用万古霉素失败者。根据药敏结果也可选用某些氨基糖甙类抗生素。利福平和褐霉素对MRSA有较强的抗菌活性，但细菌对两者易产生耐药性，不能单独使用。有人采用环丝氨酸治疗MRSA感染，但其毒性大，且为二线抗痨药，应控制使用。新喹诺酮类药物对MRSA在体外有良好抗菌作用，但临床疗效尚有待更多的观察。磷霉素也可作为治疗MRSA感染的辅助药物。MRSA健康带菌者的发生率低，带菌时间一般较短，但发生感染的机会较多，尤其是烧伤病人的感染率更高，因此，一旦发现有MRSA寄殖，应立即予以治疗，采用利福平（每日1200mg）与复方磺胺甲基异噁唑。

3.对青霉素耐受的金葡菌，临床意义尚无肯定的结论。对青霉素耐受的金葡菌，对万古霉素及其他多数抗菌药物也耐受，可选用的药物为利福平、褐霉素、某些氨基糖甙类抗生素、磷霉素等。根据动物实验和对少数病人治疗结果的观察，某些学者认为，采用耐酶青霉素（苯唑西林或奈夫西林）治疗耐受菌和非耐受菌感染的疗效无何差别，也有人报告采用庆大霉素和奈夫西林联合治疗耐受菌感染获得满意疗效。

（五）凝固酶阴性葡萄球菌感染的药物选择

表葡菌对很多抗菌药物具有耐药性，由表葡菌所致的严重感染，如败血症、心内膜炎等首先选用万古霉素（或去甲万古霉素）、亦可选用耐酶青霉素、第一代头孢菌素、环丙沙星、亚胺配能、氨基糖甙类等抗菌药物，但一般应根据药敏结果选用药物。腐葡菌仅引起尿路感染，虽对新生霉素耐药，但对大多数抗菌药物均敏感，一般可选用复方磺胺甲基异噁唑、氨苄西林、头孢菌素类、环丙沙星等。

（六）金葡菌带菌者处理

金葡菌的带菌状态不易清除，局部应用新霉素、杆菌肽等仅可使70%左右的鼻腔带菌者暂时转为阴性；自身菌苗的应用效果也不理想。下列措

施可供参考：①鼻腔中带有金葡菌者，如本人不发生皮肤感染，可不作任何处理，但应勿接触易感病人，检查其他病人前后必须加强洗手；②鼻腔带菌者本人如反复出现皮肤感染，除勿接触易感病人外，尚须进行局部用药或自身菌苗注射；③病人手术前发现为金葡菌带菌者，应在术前进行局部用药7天；④外科医生如为鼻腔带菌者，为病人施行手术前应进行局部抗菌药物治疗；⑤新生儿室工作人员如属带菌者，除进行局部用药外，最好暂时调换工作。

【预防】

目前尚无有效的预防方法。为防止葡萄球菌感染的发生与发展应注意下列各点：①加强劳动保护、保持皮肤的清洁与完整，避免发生创伤，一旦发生创伤时，应立即就医及时给予适当的处理。②做好新生儿室、外科病房、烧伤病房等的消毒隔离工作，以防止金葡菌引起交叉感染，发生金葡菌感染流行时，即作流行病学追踪调查及拟订防治措施。③合理治疗医护人员中的金葡菌带菌者，必要时予以调离工作。④及早查明一切金葡菌感染灶，按需要给予适当的抗菌药物，并施行必要的手术如切开引流、排脓等；疮疖切忌挤压或用针挑刺，发生于面部者由于血液、淋巴液供应充分，更应注意有无播散迹象。⑤合理使用肾上腺皮质激素、各种导管与插管、广谱抗菌药物等，并在过程中密切注意呼吸道、尿路、消化道、血循环等处有无金葡菌二重感染出现。⑥积极治疗或控制慢性疾病如糖尿病、血液病、肝硬化等特别伴有粒细胞减少者，纠正各种免疫缺陷。⑦从理论上讲，疫苗包括荚膜多糖的疫苗是可以提高宿主对抗葡萄球菌的防御能力的，然而从以往疫苗的研究来看，并未显示在临床上有何助益。近年来新的单克隆抗体技术可尝试对金葡菌败血症高危人群被动或主动的免疫作用。

（翁心华）

参考文献

1. 陈林，王其南，刘鸿渝．重庆地区耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的研究．中华传染病杂志，1993，11（4）:210
2. 吴鸣鹤，翁心华，徐肇玥．表皮葡萄球菌败血症86例临床分析．上海医科大学学报，1990，17（1）:65
3. 尚世强．质粒及限制酶分析对新生儿凝固酶阴性葡萄球菌败血症的研究．中华传染病杂志．1993，11（3）:130
4. Sheagren JN. Staphylococcal infections. In: Wyngaarden JB (ed). Cecil Text Bood of Medicine. 19th ed, Philadelphia: WB Saunders, 1992, 1648
5. Brumfitt W. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. N Engl J Med, 1989, 320:1188
6. Kim JH. Staphylococcus aureus meningitis: Review of 28 cases. Rev Infect Dis, 1989, 11 (5):698
7. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. Arch Int Med, 1994, 154 (1):26
8. Lipsk BA. A prospective study of staphylococcus aureus nasal colonization and introvenous therapy-related phlebitis. Arch Int Med, 1992, 182 (10):2109
9. Lenning DYM. Toxic shock syndrome toxin secreting staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome. The Lancet, 1993, 342 (8984):1385

第二节　链球菌感染

链球菌（streptococcus）广泛分布于自然界。健康人的鼻咽部、皮肤、肠道等处可带菌，为人类主要致病菌之一。可引起猩红热、丹毒、咽峡炎、肺炎、心内膜炎、各种化脓性感染及败血症等，亦为引起中毒性休克综合征的病原菌之一。部分患者可出现感染后变态反应性疾病。

链球菌为化脓菌，直径0.5～1μm，球形或卵圆形，常呈对或成链状排列。革兰染色阳性。有的需氧，有的厌氧，亦有兼性厌氧者。链球菌的抗原性主要来自细胞壁的结构成分。如图10-6-1所示，细胞壁的多糖成分为组（group）特异性抗原，简称“C”抗原。细胞壁的蛋白质层为表面抗原，构成各组菌中不同血清型特异性抗原，已知有M、T、R、S等4种不同的抗原成分，与疾病有关的主要为M蛋白。

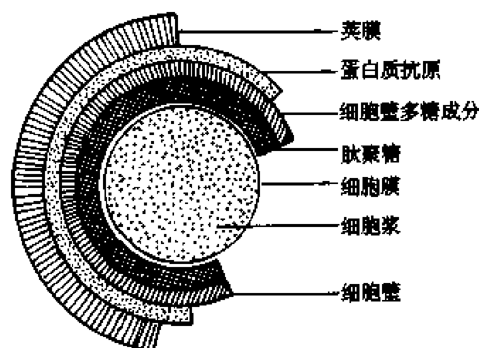


图10-6-1　链球菌抗原结构模式图

链球菌的分类，尚无简便统一的方法，常用的方法有以下3种：

1．根据链球菌在含有绵羊红细胞的培养碟上溶血情况可分为3种：

(1) 甲型 (alpha, α) 溶血性链球菌：培养24小时后菌落周围产生1～2mm宽草绿色溶血环。显微镜下可看到溶血环内尚有未被溶解的红细胞。因此这类细菌又被称为草绿色溶血性链球菌。如唾液链球菌、轻型链球菌、马肠链球菌等。

(2) 乙型 (beta, β) 溶血性链球菌：在血碟培养基上生长24小时后，菌落周围产生2～4mm宽完全溶血的透明环。也包含数种不同的链球菌，A组链球菌是最重要的一种。

(3) 丙型 (gamma, γ) 溶血性链球菌：这些细菌不产生溶血素，故不能溶解红细胞，菌落周围无溶血现象。过去有人认为这种不溶血的链球菌无致病能力，现认为有些菌种还是能致病的，例如牛链球菌。

表10-6-1 21种链球菌名称以及与溶血、血清分类的关系表

链球菌种 (species)	血清组	溶血型
1. 化脓链球菌(S. pyogenes)	A	乙型
2. 类马链球菌(S. equisimilies)	C	乙型
3. 兽疫链球菌(S. zooepidemicus)	C	乙型
4. 马链球菌(S. equi)	C	乙型
5. 泌乳障碍链球菌(S. dysgalactiae)	C	甲型
6. 血链球菌(S. sanguis)	H	甲型
7. 肺炎链球菌(S. pneumoniae)	无	甲型
8. 咽峡炎链球菌(S. anginosus)	F, G*	甲、丙、乙型
9. 无乳链球菌(S. agalactiae)	B	甲、丙、乙型
10. 酸少链球菌(S. acidominimus)	无	甲型
11. 唾液链球菌(S. salivarius)	K	丙型
12. 轻型链球菌(S. mitis)	无	甲型
13. 牛链球菌(S. bovis)	D	甲、丙型
14. 马肠链球菌(S. equinus)	D	甲型
15. 嗜热链球菌(S. thermophilus)	无	甲型
16. 粪链球菌(S. faecalis)	D	丙型
17. 屎链球菌(S. faecium)	D	甲型
18. 鸟链球菌(S. avium)	D, Q	甲型
19. 乳房链球菌(S. uberis)	无	甲、丙型
20. 乳链球菌(S. lactis)	N	甲型
21. 乳酪链球菌(S. cremoris)	N	甲、丙型

G* 组I型

这种分类方法，简便易行为其优点。但许多链球菌的溶血反应，并非恒定不变，而可随培养条件的不同而改变。例如R组链球菌在含有马红细胞培养基上为乙型反应，而在有绵羊红细胞的培养基上则为丙型反应；肺炎球菌在有氧时为甲型反应，无氧时则为乙型反应；B组链球菌既可呈甲型反应，有时也可呈乙型和丙型反应。所以这种分类方法显然是较粗略的。

2. 血清学分类法　根据链球菌细胞壁上多糖类"C"抗原的不同，Lancefield于1933年开始用血清沉淀法将链球菌分成A、B、C、D、E、F、G、H、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T等18个不同的组 (group)。根据细胞壁上表面抗原蛋白成分的不同，每组又可分为若干不同的血清型 (type)。

3. 根据链球菌生长时不同的要求（温度、CO_2、营养成分等）以及不同的生化反应（如各种发酵反应），可将链球菌分为21个不同的种 (species)。

以上这3种分类方法依据不同的原理，使用不同的方法而得出各自的分类结果，所以彼此是独立的而无从属关系。看来血清学分类法较为适用，国外临床报告多以此法为依据。本文亦以此法为主介绍链球菌感染。对人致病的链球菌主要是A组。此外B、C、D、F、G等组也较多见，将依次介绍于后。肺炎球菌另有专节介绍，不在本文赘述。

一、A组链球菌感染

【病原学】

A组链球菌呈乙型溶血反应，故过去称其为乙链。第三种分类法（生化分类法）则此菌为化脓链球菌。依其表面抗原的不同又可分为70多种血清型。目前对表面抗原R、T、S蛋白成分的作用还不了解，M蛋白则是链球菌有致病能力的重要因素。它可抵抗机体白细胞对它的吞噬作用，如无M蛋白则无毒力。机体感染后可获得对M蛋白的特异性免疫力，且可保持数年。细胞壁有种LTA (lipoteichoic acid) 也是一种重要毒力因子，能使细菌附着到宿主粘膜及细胞膜上。

A组链球菌的致病力还来自产生的毒素和细胞外蛋白。

毒素有：①致热性外毒素 (pyrogenic exotoxin)：亦即红疹毒素，为一种耐热蛋白，有抗原性，除可使皮肤发生猩红热样皮疹外，尚有化脓、细胞毒、增强内毒素毒性等作用。至少有A、B、C 3种（有人认为有4种）不同的抗原型。原不产生红疹毒素的菌株与能产生红疹毒素的噬菌体作用后可

变为产毒株。②溶血素（streptolysin）：有溶解红细胞杀伤白细胞、血小板以及损伤心脏的作用。有O和S两种溶血素。O溶血素有抗原性，感染后可产生相应的抗体，可保持数月之久，故可作为链球菌新近感染的标志之一。S溶血素无抗原性或抗原性不强，体内尚未查到其抗体。

A组链球菌产生的细胞外蛋白有：①透明质酸酶（hyaluronidase）：可溶解组织间质的透明质酸，使细菌易于在组织中扩散。②链激酶（streptokinase）：又名纤维蛋白酶，能使血液中的纤维蛋白溶酶原（plasminogen）转变为纤维蛋白溶酶（plasmine），从而阻止血液凝固或可溶解已凝固的血块。③链道酶：又称脱氧核糖核酸酶（DNase），能溶解具有高度粘性的DNA。此酶有A、B、C、D 4种不同的血清型。有抗原性可产生抗体。④菸酰胺腺嘌呤二核甙酸酶（NADase）：能分解相应的组织成分，从而破坏机体的某些防卫能力，例如白细胞可被杀灭。⑤血清混浊因子（opacity factor，OF）：是一种α-脂蛋白酶，可使马血清变混浊。有抑制机体产生特异性及非特异性免疫反应的作用。

【流行病学】

（一）传染源

病人和带菌者。正常人鼻咽部、皮肤可带菌，并有肛门、阴道带菌而引起爆发流行的报告。猩红热自发病前24小时至疾病高峰期传染性最强。人群中带菌率因地区、季节和是否流行有关。根据福州市1973年流行时的调查，流行初期为1.6%，高峰期为7.2%，后期为3.4%；而密切接触者则初期为22.5%，后期为11.5%。

（二）传播途径

呼吸道飞沫传播可引起咽峡炎、猩红热、肺炎等病的发生。皮肤、粘膜，特别有损伤时（手术、产妇产道、外伤等），链球菌可直接接触而传播。进食污染食物曾有引起咽峡炎爆发流行的报道。生活贫困、卫生条件差、居住拥挤、接触密切等均有助于链球菌感染的发生。

（三）人群易感性及免疫力

本菌可侵袭任何年龄的人，但发病者多为儿童及老年人，以及其他原因引起的免疫力低下者，感染后，可获得一定的免疫力。

1. 抗菌免疫力 A组链球菌感染后，机体可产生抗菌免疫力，主要为抗M蛋白的抗体，故具有型特异性，它能消除M蛋白对机体吞噬功能的抵抗作用，从而可抵抗同型链球菌的侵犯。但对不同型菌无保护作用。

2. 抗毒免疫力 机体感染产毒株菌后可产生抗致热性外毒素抗体，亦即红疹毒素的抗体，并可长期存在。红疹毒素有A、B、C 3种，无交叉免疫性，抗体只能抵抗同种血清型的毒素，故有可能感染另一种外毒素的链球菌而再次患猩红热。

【发病机制及病理变化】

A组链球菌侵入机体后可引起感染性、中毒性及变态反应性3种变化，引起相应的病理改变。

（一）感染性病变

细菌到达呼吸道粘膜或皮肤及其他部位，由于其M蛋白有抵抗机体白细胞的吞噬作用，可以很快繁殖，并产生溶血素，使宿主血细胞分解、死亡。透明质酸酶和链激酶可破坏宿主的组织屏障而使细菌扩散。链道酶可降解宿主细胞粘稠度很大的DNA。亦有利于细菌扩散并成为细菌的营养成分。此过程伴有机体炎性细胞（主要为中性粒细胞）及纤维蛋白等炎性物质的渗出，导致局部组织pH值下降，有利于细菌蛋白酶活性增强，更进一步加重组织破坏，造成感染部位组织化脓性变化。咽峡炎、猩红热时引起咽部及扁桃体红肿并产生脓性渗出物，有时可有溃疡形成。皮肤及软组织感染可形成脓疮、脓肿、蜂窝组织炎，甚至坏死性筋膜炎、肌炎等。细菌可经由淋巴向其周围扩散，引起鼻窦炎、中耳炎、乳突炎、淋巴结炎，进而可引起菌血症、败血症，出现脑膜炎、腹膜炎及其他部位迁徙性化脓病灶。

（二）中毒性病变

链球菌产生毒素进入血循环后可引起全身毒血症表现如发热、头晕、头痛等。红疹毒素还可使皮肤血管充血、水肿、上皮细胞增殖、白细胞浸润，以毛囊周围最为明显，形成典型的猩红热皮疹。最后表皮死亡而脱落，形成脱屑。粘膜也充血，有时呈点状出血而形成“内疹”。毒素尚可引起全身各脏器病理变化，如肝、脾、淋巴结等间质血管周围有单核细胞浸润，并有不同程度的充血及脂肪性变。心肌可有混浊肿胀及变性，严重者可坏死。肾脏呈间质性炎症表现。中毒型患者的中枢神经系统可见营养不良变化。近年来经研究认为A组链球菌的致热性外毒素（SPE，亦即红疹毒素）具有超抗原（superantigen）作用，可非特异性地刺激T细胞增殖，释放TNF、IL-1、IL-6、IFN等细胞因子，大大增强内毒素休克作用，同时减低机体的吞噬细胞及B细胞产生抗体的功能，导致临床出现中毒性休克样综合征（toxic schock-like syndrome，TSLS）。有实验证明致热性外毒素A（SPEA）的

毒性明显大于 SPE B 和 SPEC，在 TSLS 的发病中起着更为重要的作用。

（三）变态反应性病变

A组链球菌感染后 2～4 周部分患者可出现风湿病和肾小球肾炎。心脏可出现心肌炎、心包炎和心内膜炎，其后造成心瓣膜损害。其发病机制尚不清楚。多发性关节炎及肾小球肾炎的发生，可能与链球菌抗原抗体复合物有关。近来认为链球菌 M 蛋白和外毒素均为超抗原，超抗原可能为引起感染后自身免疫原因之一。

【临床表现】

A组链球菌可引起全身各处的化脓性疾病，最常见的有以下几种：

（一）猩红热

潜伏期 1～12 天，多数为 2～5 天。起病多急骤，以发热、咽痛、头痛、呕吐为主要的早期症状。发热多为持续性，可高可低，近年来发热轻而短者增多，少部分患者不发热。脉搏增速，常超过体温增高的比例，小儿尤甚。咽部初感干燥，继而疼痛，吞咽时加重。扁桃体红肿，可有灰白色或黄白色点片状渗出物，易于抹去。软腭粘膜充血，轻度肿胀，病初起时可见小米粒状红疹或出血点，即粘膜内疹，一般先于皮疹而出现。舌被白苔，乳头红肿，突出于白苔之外，以舌尖及边缘处为显著，称为“草莓舌”。第三天白苔开始脱落，舌面光滑呈肉红色，可有浅表破裂，乳头仍然隆起，称为“杨莓舌”。颈及颌下淋巴结常肿大，有压痛，但多为非化脓性。

皮疹为猩红热最重要的症候之一。绝大多数在第 2 病日出现，从耳后、颈底及胸部开始，数小时内延及胸、背、上肢，24 小时左右到达下肢。典型的皮疹为在全身皮肤充血发红的基础上散布着帽针头大小，密集而均匀的点状充血性红疹，以手压之全部消退，去压后红色小点即出现随之融合成一片红色。皮疹多为斑疹，但也可见到隆起突出的“鸡皮样疹”，偶有带小脓头的“粟粒疹”，此与皮肤营养及卫生情况有关。严重者可见出血性皮疹。皮肤常有瘙痒感。在皮肤皱褶处如腋窝、肘窝、腹股沟处，皮疹密集并常伴有皮下出血形成紫红色线条，称为“线状疹”（亦称巴氏线）。颈部、躯干、皮肤皱褶处及两大腿内侧皮疹最显著，四肢远端稀少。面部充血潮红，可有少量点疹，口鼻周围相形之下显得苍白，形成所谓“口周苍白圈”。皮疹出现后 48 小时内达到高峰，然后依出疹先后顺序消退，2～4 天可完全消失。重症者可持续 5～7 天甚至更久。轻症者皮疹很少，仅见于颈胸部，数小时即消退。

皮疹消退 1 周左右开始脱皮。脱皮部位的先后顺序与出疹的顺序一致，先颈胸而后四肢。脱皮的程度与皮疹的轻重呈正比。轻者为糠屑样，重者可成片状。颈、躯干部位常为糠屑样，四肢特别是手掌、脚底常为大片状，有时甚至呈手套、袜套状。面部皮疹少，但也可出现细屑样脱皮。重症者脱皮可历时 3～5 周，头发也可暂时脱落。

临床表现差别较大，预后也不相同，一般分为下列 4 个类型：

1. 普通型　在流行期间 95% 以上的病人属于此型。临床表现如上所述。有咽峡炎和典型的皮疹以及一般中毒症状，颌下及颈淋巴结呈非化脓性炎症，病程 1 周左右。近年来症状更轻，大部分患者仅有低热，轻度咽痛，皮疹稀少，消退很快，脱皮也轻，但仍可发生变态反应性并发症。

2. 脓毒型　咽峡炎很显著，渗出物多，往往形成脓性假膜，局部粘膜可坏死而成溃疡。细菌扩散到附近组织，形成化脓性中耳炎、鼻旁窦炎、乳突炎及颈淋巴结炎，甚至颈部软组织炎。还可引起败血症。目前已很少见。

3. 中毒型　临床表现主要为毒血症。高热、头痛、剧烈呕吐，甚至神志不清，中毒性心肌炎及感染中毒性休克。咽峡炎不重但皮疹很明显，可为出血性。但若休克，则皮疹常变成隐约可见。病死率高，目前已很少见。据李家澄等报道，中毒型患者尚有中毒性胃肠炎、肝炎、急性肾功能不全等表现。

4. 外科型（包括产科型）病原菌从伤口或产道侵入而致病，故无咽峡炎。皮疹在伤口周围首先出现且较明显，由此向全身蔓延。症状较轻，预后较好。伤口分泌物培养可获得病原菌。

（二）急性咽峡炎、急性扁桃体炎

患者以儿童为多。多发生于冬春季节。患者可有发热、咽痛、头痛等症状。检查可见咽部及扁桃体充血、水肿以及脓性渗出物，可形成伪膜。恢复期部分患者可出现风湿病或肾炎。

（三）丹毒

皮肤有微小损伤或发生退化时（老年）有利于丹毒的发生。细菌进入破损处后可经淋巴扩散。患者可有发热、头痛、全身不适等全身性症状。数小时内局部皮肤出现红斑，边界清楚，且高出正常皮肤。严重者可出现含有脓性液体的大疱和组织坏死，附近淋巴结可肿大且有压痛。

（四）皮肤及软组织感染

新生儿脐部感染，婴幼儿可患脓疱病，手术伤口感染等。蜂窝组织炎常可导致菌血症。最为严重的为坏死性筋膜炎（necrotizing fasciitis），为皮下深部筋膜及脂肪进行性坏死性感染过程。感染多起始于创伤（不显眼的外伤）或手术。局部出现红、肿、热、痛，很快向外扩展，24～48小时病变处颜色由红变紫，继而变蓝，形成含有黄色液体的水疱和大疱。在第4～5天时紫色区开始坏死，7～10天时边界清楚，坏死的皮肤脱落，显露出皮下广泛的坏死组织。患者发高热、衰弱、反应迟钝，极易引起菌血症、败血症，实际上TSLS患者多伴有严重的软组织感染。尚有患者可患肌炎，但多与坏死性筋膜炎并存，单发者少见。

（五）中毒性休克样综合征（TSLS）

从80年代后期，本已少见的严重A组菌感染又明显增多。患者多为20～50岁身体健康者。病原菌多为A组菌M1和M3型，还有M12和M28型，均能产生外毒素A和B。入侵门户多为皮肤和软组织，特别重要的是蜂窝组织炎和坏死性筋膜炎（可占70%）。肺部感染亦为重要来源。患者发冷、高热、伴有某部位剧烈疼痛，如肢体、胸部、心脏（可似心肌梗死）、关节、腹部（像腹膜炎样）等处。均有低血压乃至休克；嗜睡、意识模糊甚至精神错乱，出现幻觉等；肾功能受损甚至急性肾功能衰竭；肝功能可异常，ALT及血胆红素可增高；还可出现ARDS。不少患者血浆白蛋白减低、血钙血钠减少等。虽经现代化抢救及治疗，病死率仍在30%以上。总之TSLS的临床表现与葡萄球菌引起的TSS无何区别，均有①发热，②低血压，③猩红热样或红斑样皮疹，后期脱皮，④伴有3个以上重要器官的损害，如肾功能衰竭，成人呼吸窘迫综合征（ARDS）、肝功受损以及脑功能异常等。

（六）其他感染

A组链球菌可引起内眼炎、鼻窦炎、阴道炎、子宫内膜炎、肺炎等。机体免疫力不足者可发展成菌血症，进而出现脑膜炎、心内膜炎、腹膜炎、关节炎、骨髓炎、产褥热、血栓性静脉炎等。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. 流行病学史　近1周左右有与猩红热、咽峡炎、皮肤化脓性感染的患者密切接触史。

2. 临床表现　急性起病、发热、化脓性咽峡炎、典型皮疹、皮肤感染等症征。

3. 实验室检查

（1）血象检查：白细胞增高达（10～20）×10^9/L（1万～2万/mm^3），中性粒细胞占80%以上，胞质内可见中毒颗粒。出疹后嗜酸细胞可增多达5%～10%。

（2）细菌培养：咽拭子、感染部位脓性分泌物、重型患者血标本做细菌培养。除做溶血反应外，应以血清分类法确定其组别及型别。

（3）血清学检查：患者血清抗溶血素O抗体效价在1:400以上有协助诊断意义。

（二）鉴别诊断

1. 化脓性感染病变　如咽峡炎、中耳炎、鼻窦炎、肺炎、脓疱、皮肤感染等应与其他化脓菌引起者鉴别，主要依靠细菌学检查结果区别。

2. 猩红热皮疹应考虑除外其他疾病的皮疹如①风疹起病第一日即出皮疹，开始呈麻疹样，第二日躯干部增多并可融合成片，类似猩红热，但无弥漫性皮肤潮红，此时四肢皮疹仍为麻疹样（暗红色斑丘疹）。面部皮疹与身上一样多，3日后消退，无脱屑。②药疹，有时可呈猩红热样疹，患者疹前应有用药史，药疹可多样化表现，既有猩红热样疹，同时可有荨麻疹样皮疹。出疹顺序也不像猩红热那样由上而下，由躯干到四肢。一般亦无咽峡炎表现。③金黄色葡萄球菌、C组链球菌以及某些草绿色溶血性链球菌（如轻型链球菌）亦可引进猩红热样皮疹，鉴别主要依据细菌培养。

3. 感染中毒性休克综合征　可由金黄色葡萄球菌引起，也可由A组链球菌引起，鉴别主要依靠细菌培养。

【并发症】

主要应注意由变态反应引起的并发症。

（一）风湿病

病期2周左右时部分病人（2%～4%）可出现风湿性关节炎。大小关节均可罹及，为游走性，可有红肿，关节腔可积浆液性渗出液。另一部分人可发生风湿性心肌炎、心内膜炎及心包炎，急性期过后可出现瓣膜损害。

（二）肾小球肾炎

多发生于病期3周左右。此并发症的发生与猩红热轻重的关系至今看法不一。有人观察到肾炎的发生与A组链球菌的型别有关，1、4、12、18和25型，特别是12型感染后易发生肾炎，而被称为“致肾炎型”。疾病多持续1个月左右，大部分可完全恢复，少数可迁延成慢性肾炎。

【治疗】

A组链球菌对青霉素仍多敏感，故青霉素仍为

治疗本菌感染的首选药物。对普通型感染者，如咽峡炎、猩红热、皮肤软组织感染等，用 80 万 U，每日 2～3 次肌注连用 5 日。对重症患者，如脓毒型猩红热、败血症、大片深部软组织感染及伴休克的患者，则应加大剂量到成人每日 800 万 U～2000 万 U；小儿每日 20 万 U/kg，分 3～4 次静脉滴入。同时按抢救休克的措施补充血容量、纠正酸中毒、给予调整血管活性药物等治疗。输入新鲜血、静脉或肌注丙种球蛋白 3～6ml 有助于减轻中毒症状。如对青霉素过敏，可用红霉素，每日 20～40mg/kg，分 3～4 次口服。对并发风湿病者，可予以抗风湿治疗（参阅本书风湿病章节）。

据李树人等报道，已有 21.05% 菌株耐青霉素，可改用一代或二代头孢菌素，如头孢拉丁（cephradine），一般感染成人用量 0.5g，日 3～4 次，较重感染者可 1g，日 3 次。儿童每日 25～50mg/kg 分次服用。严重感染者可静脉予以头孢噻肟（cefotaxime），成人每日 6g 分 2～3 次给，儿童每日 100mg/kg，分 2～3 次给。

【预防】

对猩红热患者应住院或家庭隔离至少 1 周，咽培养 3 次阴性方可解除。对密切接触者，特别是托幼机构及小学校的儿童及工作人员应做咽培养，密切观察 1 周。细菌阳性者亦应隔离治疗，至细菌阴转。

二、B 组链球菌感染

B 组链球菌感染占全部链球菌感染的 8% 左右。有人报告，根据美国的观察，B 组链球菌感染率正在上升，原因还不清楚。近年来有多次报告本组菌引起的新生儿感染，引起了人们的重视。根据表面抗原的不同可分为 5 个亚型，即 Ia、Ib、Ic、Ⅱ和Ⅲ。在血碟上可呈甲型、乙型或丙型溶血反应，溶血菌株所产生的溶血素与 A 组菌的 O 与 S 不同，无抗原性。按照生化分类法，此组菌为无乳链球菌。

【临床表现】

可分为新生儿感染及成年人感染两类：

（一）新生儿感染

病原菌主要来自母亲。产妇阴道带菌率为 4.6%～25.4%，早期破水或产程延长均易导致新生儿感染。其次医院工作人员带菌对新生儿威胁很大。有人报告，医院男工作人员鼻咽部带菌率为 15.8%，女工作人员的鼻咽部及阴道带菌率为 23.2%。本组菌引起的新生儿感染的发病率为 1.35～5.4/1000 活产儿。

1. 早期发病　乃由于婴儿受到产道中细菌感染引起。发病于出生后 5 天之内。多表现为肺部感染、败血症和脑膜炎。发病早者出生时即发生呼吸窘迫症。病死率很高，往往在 50%～80% 左右。5 种亚型均可引起，死亡者Ⅱ型较多。

2. 晚期发病　多为母亲产后并发症引起。多发生于出生 10 天之后，以败血症和脑膜炎为多见。菌型以Ⅲ型为多，特别是脑膜炎，90% 以上为Ⅲ型引起。病死率比早期发病者为低。脑膜炎的病死率为 14% 左右。

新生儿感染后是否发病以及预后好坏，与母亲体内的抗体效价有关。新生儿 B 组链球菌感染特别是肺炎和脑膜炎，很容易复发，已有多篇报道，值得重视。

（二）成年人的 B 组链球菌感染

成年人的感染多发生于机体抵抗力低下时。年轻女性在接受妇科检查、治疗以及妊娠分娩后，容易发生 B 组链球菌泌尿系统感染。也可发生肺炎、脑膜炎、肝脓肿、败血症等。年纪大特别已患有某些慢性病者，不论男女均可被感染。较长期接受抗生素或激素类及其他免疫抑制剂者亦然。临床上可见有肺炎、泌尿系统感染、软组织感染以及败血症等。病死率较高，有人报告为 29%～52%。

据 Schlievert 等报道，有 4 例临床表现为中毒休克样综合征（TSLS）患者，只培养出 B 组链球菌而无 A 组链球菌及葡萄球菌。从细菌培养物中提出一种致热性毒素，不与抗 TSST-1 及抗 SPE 抗体起作用。提示 B 组菌亦有产生能引起 TSLS 的毒素。

【诊断】

主要依靠细菌培养。另外 Ingran 报告可用乳胶凝集试验，检测患者早期尿中的 B 组链球菌抗原，阳性率较高。

【治疗】

B 组链球菌对青霉素类、头孢菌素类及红霉素等均敏感，但其敏感程度比 A 组链球菌为差。已有人提出应将青霉素剂量加大到每日（15～25）万 U/kg，且可适当延长疗程。也有人主张将青霉素与氨基糖甙类抗生素联合应用，可取得良效。

三、C 组链球菌感染

本组菌含有 4 个不同的种，溶血反应也不相同：①类马链球菌：乙型溶血反应，有 8 个亚型，对人有致病力。②兽疫链球菌：乙型溶血反应，也

有8个亚型，主要引起家畜败血症。③马链球菌：乙型溶血反应，无亚型。④泌乳障碍链球菌：甲型溶血反应，有3个亚型，常引起小羊多发性关节炎。正常人咽部带菌率为2%～8%。C组菌感染多来自动物及动物产品（如牛奶）。可引起急性咽峡炎、支气管炎、肺炎、丹毒、蜂窝组织炎、鼻窦炎、骨关节炎、皮肤及软组织感染、菌血症、败血症等。Bradley等分析了88例血培养阳性患者，72.7%有基础性疾病。临床表现有心内膜炎、脑膜炎、心包炎及单纯菌血症等。61.4%细菌未分种型，19.3%为类马链球菌，17.1%为兽疫链球菌，2.3%为马链球菌。23.9%病前有与动物或动物产品接触史。本菌感染后也可引起肾炎，如Duca报道因饮用污染的牛奶85人患了C组菌咽峡炎，其后1/3的人出现了肾炎，7个月后2例成为慢性肾炎。有些C组菌亦可引起猩红热样疾病，但引起红疹的毒素本质尚不了解。本组菌对青霉素敏感，治疗用青霉素即可，但兽疫链球菌对青霉素的敏感性较差，故应加大青霉素剂量或改用红霉素、氯林可霉素、头孢菌素类药物。

四、D组链球菌感染

D组链球菌包括：①牛链球菌；②马肠链球菌，此2种菌又称为非肠球菌；以前尚有③粪链球菌、④屎链球菌，此2种又称为肠球菌（enterococcus）。1986年Schleifer经分子生物学研究发现，肠球菌的基因结构与其他链球菌不同，建议单独成立肠球菌属，此建议已为国际细菌分类委员会接受。由于血清免疫学检测呈D组特征，临床所见疾病亦与其他链球菌感染相似，但肠球菌对抗生素很不敏感，非肠球菌对各种抗生素均多敏感，故临床检测须特别注意区分、鉴别D组的非肠球菌与肠球菌，以便决定合理的治疗用药方案。A、B、C、D球菌的区别见表10-6-2：

表10-6-2　A、B、C、D组链球菌的区别

链球菌组别			能生长在		能生长于下列培养基上				能耐受60℃、30min
			10℃	45℃	0.1%美蓝	6.5%NaCl	40%胆汁	pH9.6	
A组			-	-	-	-	-	-	-
B组			-	-	-	-	+	-	-
C组			-	-	-	-	-	-	-
D组	非肠球菌	牛链球菌	-	+	-	-	+	-	+
		马链球菌	-	+	-	-	+	-	-
	肠球菌	粪链球菌	+	+	+	+	+	+	+
		屎链球菌	+	+	+	+	+	+	+

D组菌多呈甲型或丙型溶血反应，均无乙型溶血能力，但却可引起严重疾病。某医院在培养出3300株A组链球菌的同时亦培养出4900株D组菌，其中10%为非肠球菌。从患者分离出的非肠球菌均为牛链球菌。牛链球菌引起的疾病最多见的为细菌性心内膜炎。有人统计D组菌性心内膜炎占细菌性心内膜炎患者的10%～20%，牛链球菌与肠球菌各占一半。牛链球菌容易附着到心瓣膜上，为易引起心内膜炎的原因之一，可以侵犯已有损伤的心瓣膜，但有半数患者心瓣膜原无损伤。有些患者有口腔疾病治疗史，有些则为免疫功能较差的老年人。临床表现少数为急性、大多数患者为亚急性过程。化脓性赘生物较易脱落，极易引起栓塞并发症。有一报告14例患者中10例发生了脑、肾、脾、大肠、四肢等处的栓塞征，病死率8%。牛链球菌亦可引起新生儿菌血症、败血症及脑膜炎。老年人特别因某些疾病应用免疫抑制剂治疗的患者亦有发生脑膜炎的报道。国内李相新等报道，一26岁男性青年患左侧中耳炎未认真治疗，34天后出现发热、头痛和呕吐，CSF呈化脓性变化，细菌培养有牛链球菌生长。

牛链球菌对青霉素、氯霉素、氨基糖甙类抗生素、头孢菌类抗生素均敏感。治疗心内膜炎患者可用大剂量青霉素（成人每日1200万～2000万U）静脉滴注，并联合应用氨基糖甙类抗生素，疗程应在6周以上。脑膜炎患者的治疗应选用能透过血脑屏障的药物，如氯霉素及头孢噻肟（cefotaxime）等。

五、F组链球菌感染

咽峡炎链球菌为F组菌。可呈甲、乙、丙型溶

血反应。有5个亚型。可从正常人的口、鼻、咽、胃肠道、泌尿生殖道及婴儿脐部分离到本菌。血培养乙型溶血性链球菌中本组只占2%。多侵犯有基础性疾病及有外伤的人。以皮肤、泌尿系、呼吸道感染最为多见。亦可引起菌血症及败血症，导致肝、脑、膈下、腹腔、胸腔、盆腔、脊柱、直肠、心肌等脓肿。本菌感染用青霉素治疗即可。

六、G组链球菌感染

本菌有Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ型，Ⅰ型亦为咽峡炎链球菌，Ⅱ、Ⅲ型无生化分类。呈乙型溶血反应。正常人口、咽部带菌率约为3%～5%，也有高达23%的报道。产妇阴道带菌率约为5%。故本菌易引起咽峡炎、子宫内膜炎和产褥热，也是新生儿败血症的重要来源。血培养获得乙型溶血性链球菌中，G组有占10.8%及44%的报道。临床表现有蜂窝组织炎、咽峡炎、肺炎、脑膜炎、心内膜炎、关节炎及败血症等。美国曾有食物型G组链球菌咽峡炎爆发的报道，231人进食沙拉鸡，2天后72人(31%)患了急性咽峡炎。Domingo等报道有3例G组链球菌感染后出现了急性肾小球肾炎的患者。治疗可用青霉素。

七、H组链球菌感染

血链球菌属此组菌，呈甲型溶血反应。主要引起心内膜炎，其他部位感染报道不多。有一患者进行食管狭窄扩张术后出现本菌引起的脑膜炎和败血症。

八、草绿色溶血性链球菌感染

这是一些在血碟上均呈甲型溶血的数种不同链球菌的统称。与人疾病有关者有：①轻型链球菌(S.mitis)；②血链球菌（S.Sanguis）即H组菌；③咽峡炎链球菌（S.anginosus）和S.milleri；④唾液链球菌（S.Salivarius）为K组；⑤变异链球菌(S.mutans)。此类菌均需CO_2才能生长。细胞壁多糖成分有些测不出组抗原，多不产生外毒素，但产生蛋白溶解酶。寄生于口腔、上呼吸道、肠道和阴道等处。

临床表现：①可引起心内膜炎，由这组菌引起的心内膜炎可占各种细菌性心内膜炎的一半。尤以轻型链球菌及血链球菌最多见，可占80%，多发于心瓣膜已不正常的患者。②其他部位的感染有脑膜炎（占化脓性脑膜炎者的0.3%～2.4%)，脑脓肿、硬脑脊膜下脓肿、肝脓肿、肺脓肿、泌尿系感染、骨和关节感染、皮肤感染等。引起这些感染的细菌，60%左右为S.milleri。S.milleri为厌氧菌，特别易于引起内脏脓肿，尤其多见于肝和脑脓肿。有人从阑尾炎标本中57.8%分离出此菌。③中毒性休克样综合征(TSLS)。Elting等报道，某肿瘤医院接受化疗患者，由草绿色链球菌引起菌血症者中，出现低血压、休克；潮红并后有脱皮的皮疹；成年呼吸窘迫症，病死率26%。我国江苏海安、无锡、如东等地区1990年底到1991年2月发生类似中毒型猩红热的爆发流行。患者高热、咽峡炎、猩红热样皮疹、低血压，并伴有多脏器(心血管、胃肠、肝、肾、肌肉等)功能异常。咽培养获得草绿色链球菌中的轻型链球菌。测得此菌产生链激酶并有致热及化脓的毒素存在，其详细结构与性能须进一步研究。

（傅希贤）

参考文献

1. 李瑜英．云南省1950～1988年猩红热疫情分析．云南卫生防疫，1990，1:27
2. 孙兴海，王广和，朱白．一起由缓症链球菌引起猩红热爆发流行的调查报告．江苏医药，1992，18:311
3. Hauser AR, Stevens DL, Kalpan KL, et al. Molecular Analysis of Pyrogenic Exotoxins from Streptococcus Pyogenes Isolates Associated With Toxic Shock-Like Syndrome. J Clin Microbiol, 1991, 29:1562
4. Terres-Maretinez C, Mehta D, Butt A, et al. Streptococcus Associated Toxic Shock. Arch Dis Child, 1992, 67:126
5. Schlievert PM, Gocke J, Deringer JR. Group B Streptococcal Toxic Shock-Like Syndrome, Report of a Case and Purification of an Associated Pyrogeric Toxin. Clin Inf Dis, 1993, 17:24

第三节 肺炎球菌感染

肺炎球菌感染（pneumococcal infections）是由有荚膜的肺炎球菌引起的。肺炎球菌常引起肺炎，还可引起败血症、脑膜炎、脓胸、心内膜炎、腹膜炎、骨髓炎、关节炎、软组织感染、中耳炎、乳突炎及鼻窦炎等。肺炎球菌感染是导致婴幼儿、老年人及患慢性疾病者死亡的一个重要原因。近年来，国外有关耐药性肺炎球菌感染的报道不断增多，耐药菌感染给治疗造成了困难。

【病因学】

肺炎球菌（pneumococcus）又称肺炎链球菌(streptococcus pneumoniae)或称肺炎双球菌（diplo-

coccus pneumoniae)，属链球菌属，为革兰阳性球菌，呈矛头状，直径约0.8μm，常成对或呈短链状排列。成对排列时，尖端向外，钝端相对。毒力株有荚膜。革兰染色荚膜不易着色，在菌体周围呈现一半透明环。用印度墨汁染色可更清楚显现荚膜。肺炎球菌在血琼脂培养基或含有0.5%葡萄糖与5%～10%的全血或血清、pH7.6的肉汤培养基中生长良好。最适温度37.5℃。在10%二氧化碳浓度下生长更好。有荚膜的毒力株产生光滑型菌落。无荚膜菌株不致病或致病力很弱，产生粗糙型菌落。在血琼脂培养基上，菌落周围有草绿色溶血环，与甲型链球菌相似。培养48小时以后，菌体可自溶，菌落中央下陷呈脐窝状。自溶主要与该菌产生自溶酶有关。肺炎球菌能被胆汁或胆盐溶解。大多数菌株对乙基氢化羟基奎宁（optochin）敏感，而链球菌通常不敏感。故常用胆汁溶解试验和optochin敏感试验来区别肺炎球菌和甲型链球菌。新分离的肺炎球菌大多能分解菊糖，但甲型链球菌一般不能分解。小鼠对肺炎球菌高度敏感（14型除外）。把含菌临床标本注入小白鼠腹腔，可于24小时内从腹水或血液中分离出该菌。肺炎球菌可因衰老或细胞壁受损而呈革兰染色阴性。

肺炎球菌荚膜成分为多糖聚合体，具抗原性。根据菌型特异性荚膜多糖的不同，用血清凝集、沉淀或荚膜肿胀反应可将肺炎球菌分型。目前至少已知85个血清型，对人均有致病性。不同地区、不同人群或不同时期，常见的致病菌型可有不同。但临床分离菌株大多属1～23型，尤以1、3、4、6A、6B、7F、8、14、18C和23F最常见。第3型毒力最强，常致严重肺炎。分型有助于菌苗的研制和流行病学调查。对临床治疗帮助不大。除荚膜多糖抗原外，肺炎球菌还有菌体多糖抗原和核蛋白抗原等。

肺炎球菌复杂的多糖荚膜是决定致病力的主要因素。荚膜多糖本身虽然无毒，但可保护细菌免受机体吞噬细胞吞噬及体液中杀菌因素的影响，使侵入体内的肺炎球菌能迅速繁殖而致病。细菌细胞壁的肽聚糖和磷壁酸可引起炎症。与肺炎球菌致病性有关的物质还有溶血素、紫癜产生物质及透明质酸酶等。

肺炎球菌常寄生于人体的鼻咽腔中，在自然界分布也很广。肺炎球菌在外界环境中，抵抗力不强。阳光直接照射1小时或加热56℃10分钟即死亡。对一般消毒剂如石炭酸、升汞、高锰酸钾等均敏感。但在无阳光照射的干燥痰中能生存1～2个月。

自1976年澳大利亚首先报道耐青霉素肺炎球菌以来，世界范围内有关青霉素耐药菌的报告逐渐增多。新几内亚、南非、西班牙、波兰、匈牙利、以色列及日本等国，耐青霉素肺炎球菌高达26%～62%。美国、法国、沙特阿拉伯和巴基斯坦等耐药菌也达5%～19%。轻度耐药菌见于31个血清型，高度耐药主要见于6、6A、9、11、14、19、19A、23、23F等血清型。耐药菌可在国家间传播。在我国有关耐青霉素肺炎球菌仅有少数报告。耐药是由于细菌染色体上基因突变，导致青霉素结合蛋白改变所致。耐药基因可在肺炎球菌中水平传播，还可与链球菌相互传播。肺炎球菌也可对红霉素、林可霉素（licomycin）、复方SMZ-TMP、氯霉素、四环素等耐药。还有对2种以上抗生素耐药的多重耐药菌。对青霉素耐药菌常为多重耐药菌。

【流行病学】

肺炎球菌常存在于人体的上呼吸道。肺炎球菌感染大多由上呼吸道所携带菌型引起，带菌状态与随后发生的感染有关。健康成人鼻咽部带菌率一般为20%～40%，冬春季节可高达40%～70%。儿童带菌率更高。每次带菌时间为数周至1年以上。肺炎球菌主要经空气传播。感染在全年均可发生，但冬春季节发病较多。多为散发，偶可由同型菌株在医院、军营、托儿所、监狱等地引起感染的暴发流行。各种年龄均可发病。婴幼儿、老年人和有慢性疾病者更易感，且常发生严重感染。男性病例较多见，男女之比大多在2:1左右。

肺炎球菌感染后可产生型特异性荚膜多糖抗体。抗体能增强中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬和杀菌作用。在补体的参与下，吞噬作用进一步增强。型特异性荚膜多糖抗体，主要为IgG，可保护机体，使免受同型菌的感染。在正常人，此种保护作用可持续终身。有免疫功能缺陷不能产生抗体者，易反复发生肺炎球菌感染。

【发病原理和病理改变】

肺炎球菌肺炎主要是由于吸入鼻咽部存在的含肺炎球菌的分泌物到达肺泡，而机体又不能有效清除这些细菌所致。正常人睡眠时吸入带菌分泌物是很通常的现象，但肺炎很少发生。因人体有多种防止肺部感染的保护机制，如会厌反射，支气管粘膜纤毛运动，免疫球蛋白和补体的作用，中性粒细胞和肺泡内巨噬细胞的吞噬作用及淋巴引流等。当全身或呼吸道局部的免疫防御功能受损，或吸入细菌数量较多和毒力较强时，则感染易于发生。呼吸道

病毒感染、受寒、饥饿、劳累、醉酒、麻醉、大手术、胸外伤、昏迷、心肺疾病、肝肾疾病、肿瘤、血液病、免疫抑制剂治疗和营养不良等均会降低机体抵抗力，使肺炎容易发生。

肺炎球菌到达肺泡不能被机体清除时，即可在肺泡内迅速生长繁殖，导致补体激活，中性粒细胞趋化，白细胞介素Ⅰ、肿瘤坏死因子及其他内源性致热原释放，加上肺炎球菌溶血素的作用等，共同引起炎症反应，随之出现各种临床症状及体征。炎症早期，主要为肺毛细血管扩张充血、肺泡内水肿和浆液渗出。此种渗出液有利于细菌繁殖及向邻近肺泡蔓延。中期主要有大量红细胞渗出，同时有中性粒细胞和纤维蛋白渗出，肺组织突变（称红色肝样变期）。渗出的红细胞经破坏后释放含铁血黄素，使痰呈铁锈色。后期肺泡内有大量白细胞和巨噬细胞积聚，并有活跃的吞噬现象，杂以红细胞碎屑，突变更显著（称灰色肝样变期）。至此为炎症的高峰阶段。上述炎症三个阶段往往重叠存在于同一病灶内。感染中心或炎症先发生部位以大量中性粒细胞为主，它的周围是红细胞渗出，白细胞浸润和水肿区域。未经治疗而充分发展的肺炎，可呈现所有三个炎症阶段，病变常扩展到胸膜及叶间隙为止。然后病变开始消散，肺泡内纤维蛋白渗出物，通过白细胞溶蛋白酶的作用而液化，炎症碎片经气道咳出或经淋巴吸收。最后肺泡重新充气，肺部恢复正常状态。整个过程无肺泡壁和其他结构破坏。肺脓肿罕见，主要由3型肺炎球菌引起。少数病例由于机体反应性差，肺泡内白细胞不多，白细胞溶蛋白酶少，发生延迟消散或消散不全，甚至纤维化，成为机化性肺炎。病变多累及单叶。少数可累二叶或多叶，病情较严重。由于抗生素广泛应用，侵犯整个肺叶的大叶性肺炎已不多见。多数病例病变局限于肺叶的部分或某一肺段。病变以中下肺多见。少数表现为支气管肺炎，主要见于婴幼儿和老年人。

当机体防御机能低下不能使感染局限于肺部时，肺炎球菌可经淋巴管侵入血循环而引起败血症或菌血症。败血症也可继发于其它部位的肺炎球菌感染，如在小儿常可继发于中耳炎。败血症时，细菌在血循环中繁殖，产生有毒物质，使毛细血管扩张充血及通透性增加，可引起组织和脏器细胞变性及坏死。临床上出现严重毒血症症状、皮肤瘀点、肝脾肿大及迁徙病灶等。肺部炎症也可直接蔓延，引起脓胸及心包炎。

肺炎球菌脑膜炎常继发于肺炎球菌肺炎，细菌经血循环而到达脑膜。有中耳炎、乳突炎、鼻窦炎或脑外伤者，细菌可经颅骨骨缝或经与颅内相通的小静脉到达脑膜。有先天畸形、如中耳畸形、乳突发育不良、先天性筛板裂、脑膜皮样窦道、脑脊膜膨出等，细菌可经此侵入脑膜。有脑脊液鼻漏或耳漏者，细菌易于到达脑膜。肺炎球菌侵入脑膜后，引起毛细血管扩张充血，通透性增加，大量炎症细胞浸润和纤维蛋白渗出。临床上出现化脓性脑膜炎的症状及体征。化脓性渗出物广泛分布于蛛网膜下腔，脑顶部和脑底更明显。炎症及粘连可引起颅神经损害，还可引起脑脊液循环障碍，发生脑积水或积脓。婴幼儿易发生硬膜下积液或积脓。细胞中毒性脑水肿和继发于脑血管受损的脑水肿及脑实质损害也可发生。严重颅内高压可导致脑疝形成。

肺炎球菌还可经鼻咽部扩散至邻近器官，产生中耳炎、乳突炎、鼻窦炎或结膜炎等。细菌可侵犯婴幼儿和有免疫缺陷者的咽部组织，并可由此侵入血循环。甲状腺、乳腺、皮肤及皮下组织等软组织感染较为少见，主要见于系统性红斑狼疮患者。

【临床表现】

（一）肺炎球菌肺炎（pneumococcal pneumonia）

社会获得性细菌性肺炎中，肺炎球菌肺炎最常见（约占28%～76%）。病前常有受寒、劳累及上呼吸道感染史。多数急性起病、寒战、高热、体温可达39～41℃，可呈稽留热。咳嗽咯痰、初为粘液状，渐成为粘液脓性，可有铁锈色痰或痰中带血。炎症波及胸膜时出现胸痛，胸痛见于约1/2的病例，常随呼吸、咳嗽而加剧。可伴胸腔积液，多为无菌性，常自行吸收。大量积液需胸穿抽液。脓胸发生率约为1%，应积极引流。下叶肺炎，炎症波及膈肌，可出现上腹疼痛，类似急腹症。其他症状有乏力、头痛、肌肉酸痛，食欲下降等。少数有恶心、呕吐、腹胀、腹泻等胃肠症状。严重肺炎可出现神志模糊，烦躁不安，谵妄、嗜睡、甚至昏迷。少数病例出现麻痹性肠梗阻、中毒性心肌炎、中毒性休克、弥漫性血管内凝血（DIC）及成人呼吸窘迫综合征（ARDS）等。严重肺炎较少见，往往伴有败血症。

体检可见急性热病容，呼吸急促、心率增快，或有心律不齐，重者可有鼻翼扇动及紫绀。口唇周围可有单纯疱疹。早期肺部体征常不明显，仅有呼吸音减低或有少许湿啰音。肺大片突变时可有患侧呼吸运动减弱，叩诊呈浊音，语颤增强，可闻及管状呼吸音和湿啰音。累及胸膜时偶可闻及胸膜摩擦音。若伴胸腔积液，叩诊可呈实音，呼吸音明显减弱，甚至消失。到消散期可听到湿啰音。少数病例

有黄疸，与肺部炎症中红细胞破坏、缺氧、中毒性肝炎等有关。失水可引起低血压。中毒性休克时，血压下降，四肢厥冷，出冷汗，面色苍白或紫绀，神志模糊，脉搏细速，心音低钝及尿量减少。休克多发生在感染的晚期阶段。

未经治疗的本病患者，发病后5～10天可因荚膜抗体出现而体温骤降或逐渐下降，症状随之消退。应用有效抗菌药物治疗，体温可在24小时内迅速降至正常，或在2～4天内逐渐降至正常，迅速进入恢复期。

早期用过抗菌药物治疗者，肺部病变和临床症状常较轻。慢性支气管炎病人可缓慢起病，表现为痰量增多，出现脓性痰，体温逐渐升高。少数老年患者起病隐袭，可无咳嗽咯痰，甚至无发热，而表现为软弱，神志改变等。病变为支气管肺炎者，双下肺常有干湿啰音，一般无实变体征。

经抗生素治疗病情无好转，发热持续或降后复升者，应考虑并发败血症、脑膜炎、脓胸、心内膜炎、心包炎、腹膜炎、骨髓炎及关节炎等可能，或可能为耐药菌感染。

（二）肺炎球菌败血症（pneumococcal septicemia）

由于肺炎球菌易被抗生素，特别是青霉素杀灭，在广泛应用抗生素情况下，肺炎球菌败血症已较少见。本病多发生在2岁以下的小儿，老年人和有慢性疾病者。常继发于肺炎、中耳炎或其他部位肺炎球菌感染。少数无原发感染病灶发现，主要见于脾切除者，2岁以下的小儿及老年人。脾切除或脾功能低下者，易发生严重的肺炎球菌败血症，还可发生暴发性紫癜。肺炎球菌败血症在国外报道较多。在未用抗菌药物治疗的肺炎球菌肺炎病例中，血培养阳性者可达15%～30%。其中不少病例为败血症，部分轻症病例可能为菌血症。

肺炎球菌败血症时，除可有原发感染病变的症状和体征外，毒血症症状明显，可有反复寒战、高热，头痛、全身酸痛，恶心、呕吐，烦躁、谵妄及昏迷等。也可出现中毒性休克、DIC和ARDS等。病程较长者，常出现迁徙性病灶，如脑膜炎、心内膜炎、关节炎、肺炎、脑脓肿等。常有肝脾肿大，皮肤可有散在出血点。

（三）肺炎球菌脑膜炎（pneumococcal meningitis）

在成人化脓性脑膜炎中，除流行性脑脊髓膜炎（流脑）外，肺炎球菌脑膜炎最常见。在儿童，肺炎球菌脑膜炎居第三位，仅次于流脑和流感杆菌脑膜炎。肺炎球菌脑膜炎多发生在2岁以下的小儿和老年人。常继发于肺炎、中耳炎、或有脑外伤、脑脊液漏史。少数病例无原发感染灶可寻。有脑脊液漏、脑膜旁感染（如中耳炎、乳突炎）、先天畸形（如先天性筛板裂），以及有免疫缺陷者，可发生复发性肺炎球菌脑膜炎，复发可达10次以上，发作间期数月到数年。

大多急性起病，有高热、头痛、呕吐。意识障碍常较明显，可有烦躁、谵妄、嗜睡、昏睡、抽搐及昏迷。有颈强直、克氏征和布氏征阳性等脑膜刺激征。少数有颅神经损害，如面神经、动眼神经和外展神经麻痹。还可出现失语及轻度偏瘫。可伴脑水肿、脑积水和硬膜下积液。严重高颅压可导致脑疝形成，常引起患者死亡。

此外，部分病例同时伴有肺炎、败血症或其他部位肺炎球菌感染的表现。

（四）肺炎球菌心内膜炎（pneumococcal endocarditis）

肺炎球菌心内膜炎较少见，在感染性心内膜炎中约占1%～3%。如诊治不当，常可因感染本身或感染控制后发生心衰而死亡。细菌可侵犯正常或患病的心脏。主要引起急性心内膜炎。各瓣膜均可受累，尤以主动脉瓣受累更常见。有发热，心脏出现病理性杂音或杂音变化。可有肝脾肿大和迁徙病灶。皮肤瘀点少见。半数伴化脓性脑膜炎。超声心动图检查，约半数病例有瓣膜赘生物。可发生瓣膜破裂或穿孔，甚至主动脉破裂。也可伴心肌脓肿。由于瓣膜损害，可迅速引起心力衰竭，此时常需对受损瓣膜行外科手术修补或置换。少数病例表现为亚急性心内膜炎。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数大多升高，多在(10～30) $\times 10^9$/L（10000～30000/mm^3），最高可达50×10^9/L以上。中性粒细胞多在80%以上。可有核左移及中毒颗粒。少数白细胞总数正常或降低，甚至中性粒细胞也不增高，常提示免疫功能低下及预后较差。

（二）痰液检查

肺炎球菌肺炎患者，痰涂片可见大量中性粒细胞和革兰阳性双球菌。痰培养也可有肺炎球菌生长。培养阳性时应作药物敏感试验。采集标本时应尽量避免口咽部唾液的污染。经气管穿刺或支气管镜检取分泌物检查较为可靠，但因属损伤性检查或操作较复杂，不便常规应用。

如有其他感染病灶分泌物细菌学检查阳性，也

有助于肺炎球菌感染的诊断。

（三）血培养

肺炎球菌肺炎、中耳炎、脑膜炎等并发败血症或菌血症时，血培养可为阳性。未经抗菌治疗的心内膜炎、血培养可持续阳性。血培养阳性是诊断肺炎球菌感染的可靠依据。也可作骨髓培养。经抗菌治疗者、培养常阴性。

（四）X线检查

肺炎球菌肺炎早期，可见肺纹理增多或局限一个肺段的淡薄均匀阴影，在透视下易漏诊。实变期可见限于肺叶或肺段的均匀致密阴影。消散期阴影密度降低。呈斑片状、絮状或条索状。约在2～4周内完全吸收。有时局部可残留少许条索状阴影或肺纹理增粗。少数延迟吸收，阴影可存在数月，甚至形成机化性肺炎。肺气肿患者实变可不均匀、高密度阴影中可有多个圆形透亮区。病变累及胸膜时，可见肋膈角变钝及积液征象。支气管肺炎时，双下肺可见絮状阴影。此外，脑膜炎时可选作鼻窦、乳突、筛板等的X线摄片。

（五）脑脊液检查

肺炎球菌脑膜炎时，脑脊液压力增加，外观混浊或呈脓性，可有块状物。细胞数增加，常大于1×10^9/L（1000/mm³），以中性粒细胞为主。蛋白含量增加，糖和氯化物降低。少数患者脑脊液中细胞数很少而细菌量多，病情严重，预后较差。脑脊液涂片染色见阳性双球菌，培养亦可阳性。经抗菌治疗后，脑脊液改变可不典型。

（六）免疫学检查

可用对流免疫电泳、乳胶凝集或协同凝集试验等，检测痰、血、脑脊液及其他体液中的肺炎球菌荚膜多糖抗原。阳性有助于诊断。用过抗生素者仍可阳性。但肺炎球菌的荚膜多糖与其他细菌（如链球菌、肺炎杆菌、大肠杆菌、沙门菌等）的多糖有交叉反应。故免疫学检查的特异性较细菌学低。检查结果的解释应结合临床。

（七）其他检查

包括肝、肾功能，血气分析，心电图、CT、磁共振成像，脑血管造影等，可酌情选择。

【预后】

未经抗菌治疗的肺炎球菌肺炎的病死率约为25%～30%，经青霉素治疗者病死率约2%～5%。治疗不当、耐药菌感染、多叶受累、有并发症，以及婴幼儿、老年人和有慢性疾病者病死率高。肺炎球菌败血症的病死率约18%～30%，在老年患者常超过40%。脑膜炎病死率约20%～40%。意识障碍明显，抽搐频繁，婴幼儿及老年人预后较差。脑膜炎治愈后，可残留神经系统后遗症，如耳聋、癫痫、瘫痪、智力减退及意识障碍等。心内膜炎病死率约28%～67%，诊治延误者病死率高。

【诊断和鉴别诊断】

如患者突然起病、寒战、高热、咳嗽、吐铁锈色痰、胸痛、肺部叩诊呈浊音，听诊有管状呼吸音和湿啰音，X线检查有大片实变阴影、血白细胞总数和中性粒细胞增高，则作出肺炎球菌肺炎诊断并不困难。早期病例及经过抗菌治疗者，或发生在婴幼儿、老年人和有慢性支气管炎患者等，临床症状与X线表现多不典型，诊断较困难。确诊主要靠痰液细菌学检查。如血培养阳性，更有助于确诊。免疫学检查也对诊断有帮助。

肺炎球菌肺炎应和肺结核、肺癌及其他病原微生物所致肺炎鉴别。浸润型肺结核起病多较缓，毒血症症状轻，病变多在肺上叶或肺尖部。干酪性肺炎目前较少见，X线检查见大片密度增高阴影、可有空洞和支气管播散灶、痰结核杆菌多阳性。肺结核用一般抗生素治疗无效，病程较长，患者一般健康状况常较差。早期肺癌并发阻塞性肺炎时，肺癌易漏诊。肺癌患者年龄一般较大，常有长期吸烟史，有刺激性咳嗽和痰中带血，毒血症症状可不明显。X线断层摄片，纤维支气管镜检，痰脱落细胞检查等有助于确诊。对可疑病例应在抗菌治疗后密切随访。与其他病原微生物所致肺炎的鉴别主要靠病原学或血清学检查。金葡菌肺炎常继发于金葡菌败血症，症状较重，易形成肺脓肿。肺炎杆菌肺炎多发生在老年人，中毒症状亦较重，痰呈红棕色胶冻样。革兰阴性杆菌肺炎常为医院内感染，患者多有慢性基础疾病。病毒及支原体感染，病情常较轻。此外，尚需与化学性肺炎和肺栓塞等疾病鉴别。

肺炎球菌败血症常伴肺炎、中耳炎或其他部位肺炎球菌感染，毒血症症状重，常有肝脾肿大、皮肤出血点和迁徙病灶。血培养或骨髓培养细菌阳性可确诊。如2次培养有同一种细菌生长则更可靠。脾切除者出现不明原因发热及全身中毒症状时应高度疑及本病。本病应与其他细菌性败血症鉴别。金葡菌败血症在社会获得性败血症中最为常见，多有皮肤外伤及感染史，皮疹更常见。革兰阴性杆菌败血症在院内感染败血症中最多见，患者常有严重基础疾病，或有胆道、泌尿道等内脏感染病灶。血培养可发现相应致病菌。

肺炎球菌脑膜炎常伴肺炎、中耳炎，或有脑外

伤、脑脊液漏史。有高热、头痛、呕吐，神志改变和脑膜刺激征。脑脊液呈化脓性改变。脑脊液细菌学检查或免疫学检查阳性可确诊。与其他细菌性脑膜炎的鉴别主要靠脑脊液细菌学检查。流脑有明显的季节性和流行性，多见于儿童及青少年，皮肤瘀点、瘀斑多见。流感杆菌脑膜炎大多发生在3个月至3岁的小儿。大肠杆菌脑膜炎多见于新生儿。绿脓杆菌脑膜炎常见于腰椎穿刺或颅脑手术后，多因消毒不严引起。

肺炎球菌心内膜炎时有发热、心脏出现病理杂音或原有杂音发生变化。超声心动图检查，可有赘生物。血培养常多次阳性。与其他细菌性心内膜炎的鉴别主要靠血培养。

【治疗】

（一）病原治疗

应根据当地细菌药敏情况尽早选用抗生素治疗。早期治疗可减轻病情，减少并发症和降低病死率。然后根据治疗反应或细菌的药物敏感试验调整抗菌药物。重症病例以静脉给药为主。在我国，耐青霉素肺炎球菌较少见，肺炎球菌感染仍首选青霉素G。

肺炎球菌肺炎时，青霉素G成人常用剂量为120～240万U/d，分2～4次肌注。重症病例，用320～480万U/d，分3～4次静脉滴注或推注，疗程一般5～10天。败血症时，常用青霉素G800～1000万U/d，分3～4次静脉滴注或推注，疗程约10～14天。脑膜炎和细菌性心内膜炎时，青霉素G剂量为每日20～40万U/kg，成人常用1200～2400万U/d，分次静脉滴注或推注。前者疗程至少2周，后者至少4周。静脉推注用青霉素钠盐。

氨苄西林（ampicillin）、哌拉西林（piperacillin），阿洛西林（azlocillin）等广谱青霉素，对肺炎球菌也有良好抗菌活性。在病原菌不明时可选用。

若对青霉素过敏，可选用头孢菌素，成人常用2～4g/d，分2～4次肌注或静脉滴注。脑膜炎时，常选用头孢噻肟（cefotaxime）或头孢曲松（ceftriaxone）。前者6～10g/d，后者2～4g/d。此二药脑脊液浓度高，抗菌活力强。亦可选用头孢唑肟（ceftizoxime），6～10g/d。对青霉素过敏者中，约10%～20%可对头孢菌素发生交叉过敏，用药中应注意观察。有青霉素过敏性休克史者，不宜用头孢菌素。其他可供选择的药物有红霉素1.6～2.0g/d，分4次口服或静脉滴注。林可霉素（lincomycin）1.2～1.8g/d，分2～3次口服、肌注或静脉滴注。复方SMZ-TMP，每日2次，每次2片口服。氯霉素1.5～2.0g/d，分2～4次口服或静脉滴注。氧氟沙星（ofloxacin）、环丙沙星（ciprofloxacin）对部分菌株有抗菌活性。司帕沙星（sparfloxacin）、妥舒沙星（tosufloxacin）和clonafloxacin的抗菌活性更强，可用于肺炎球菌感染。肺炎球菌对氨基甙类抗生素耐药，对四环素大多耐药。

对于耐青霉素肺炎球菌感染，轻度耐药菌（青霉素G MIC 0.1～1.0μg/ml）所致的肺炎，可用大剂量青霉素G治疗，成人600～1200万U/d。万古霉素对耐药菌有良好抗菌活性，成人每日2g，分2～4次静脉滴注。亚胺配南（imipenem），对大多数耐药菌有抗菌活性，常用1～4g/d，分2～4次肌注或静脉滴注。头孢噻肟和头孢曲松对多数耐药菌有抗菌活性，可以选用。利福平对耐药菌有抗菌活性，但单用易产生耐药。少部分耐药菌对红霉素、林可霉素、氯霉素等敏感。

对于青霉素耐药菌所致的脑膜炎，不管耐药程度如何，均不用青霉素G。因青霉素G在脑脊液中不能达到对耐药菌有效的浓度。脑脊液中抗菌药物浓度一般要达到该药最小杀菌浓度（MBC）的8倍时，才能迅速杀死脑脊液中的细菌。国外常用头孢噻肟每日200～350mg/kg，或头孢曲松每日50～100mg/kg，分次静脉给药。但有治疗失败的报告。对轻度耐菌，此二药大多有效。对高度耐药菌（青霉素G MIC≥2μg/ml），如二药的最低抑菌浓度（MIC）≤0.5μg/ml时，也可应用。用药中应注意观察病情及脑脊液变化，无效时应及时换药。万古霉素对耐药菌脑膜炎治疗有效，剂量同前，小儿每日60mg/kg。万古霉素可与利福平、头孢噻肟、头孢曲松联合应用。大剂量亚胺配南治疗脑膜炎有效，但易引起癫痫发作，故应用受限。同类药物美罗培南（meropenem）不引起癫痫，疗效可能更好，有待临床验证。

（二）其他措施

包括支持疗法和对症治疗。患者应卧床休息，加强护理，注意观察病情变化。进食流汁，半流汁或软食。酌情静脉补液。注意水、电解质、酸碱平衡。高热时物理降温。呼吸困难，紫绀时吸氧。咳嗽、咯痰时用祛痰止咳药。胸痛时给止痛药或小量镇静剂。中毒性休克时按感染性休克处理。发生成人呼吸窘迫综合征时，行呼气末正压吸氧治疗。

化脓性脑膜炎时，适当限制入液量，酌情应用脱水剂。常用20%甘露醇。严重颅内高压或有脑

症时联用速尿、地塞米松。细菌被抗菌药杀死及溶解后，常引起脑膜炎症暂时加重。用地塞米松10～15mg/d，一般2～3日，可抑制炎症反应，减轻脑水肿，降低颅内压。但激素可降低血脑屏障的通透性，减低脑脊液中抗菌药物浓度。此时，可用大剂量抗菌药物或用抗菌药物联合治疗。因脑积水致颅内高压者，可行脑室引流或脑脊液腹腔转流。硬膜下积液可穿刺或手术排液。有脑脊液漏者，脑膜炎治愈后，可考虑外科手术修补。中耳炎、鼻窦炎等亦应根治。

【预防】

1977年美国批准14价肺炎球菌菌苗用于临床，1983年23价菌苗开始应用。23价菌苗包括23种常见肺炎球菌血清型的荚膜多糖，即1，2，3，4，5，6B，7F，8，9N，9V，10A，11A，12F，14，15B，17F，18C，19F，19A，20，20F，23F和33F等的荚膜多糖，各含25μg。皮下或肌肉注射后约2周可产生荚膜多糖抗体，对机体有保护作用。菌苗副反应轻微，常用于对肺炎球菌易感的人群，如慢性心、肺疾病，肝、肾疾病，糖尿病，肿瘤，血液病，脾切除者和老年人等。注射后可使肺炎球菌感染发生率大大降低。菌苗预防发生败血症的有效率约为60%。对机体的保护时间可长达9年以上。其中免疫反应较差者，在5年后重复注射菌苗或许有益。年龄小于2岁者注射菌苗后免疫反应很差。将荚膜多糖与蛋白（如白喉类毒素）结合的新菌苗正在试用中，免疫效果可能更好。菌苗中不包括的血清型仍可感染。

在患有严重心肺疾病或其他慢性疾病者有上呼吸道病毒感染时，可短期用窄谱抗生素，如小剂量青霉素，可能会减少肺炎球菌感染及由此造成的死亡。但预防性用药可导致耐药菌感染，还可发生药物副反应，故一般患者不宜采用。

肺炎球菌感染住院患者一般不需隔离。对多重耐药菌感染的患者是否隔离治疗，目前尚无一致意见。

（殷明纲）

参考文献

1. Marrie TJ. New aspects of old pathogens of pneumonia. Med Clin North Am, 1994, 78:987
2. Musher DM. Infections caused by Streptococcus pneumoniae. clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment. Clin Infect Dis, 1992, 14:801
3. Watson DA, Musher DM, Jacobson JW. A brief history of the pneumococcus in boimedical research: a panoply of scientific discovery. Clin Infect Dis, 1993, 17:913
4. Austrian R. Pneumococcal infections. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed, New York: McGraw-Hill, 1994, 607
5. Duma RJ. Pneumococcal pneumonia. In: Cecil Textbook of Medicine. 19th ed, Philadelphia: Saunders, 1992, 1608

第四节　脑膜炎球菌感染

脑膜炎球菌感染（meningococcal infections）是指脑膜炎球菌侵犯呼吸道、血液、中枢神经系统、心包、关节、眼、泌尿生殖道等引起的一种急性传染病。临床上以脑膜炎球菌败血症与脑膜炎为最常见。病原菌常由鼻咽部侵入血循环，最后局限于脑膜和脊髓膜引起化脓性病变，俗称流行性脑脊髓膜炎（简称流脑）。本病见于世界各国，呈散发或大小流行。患者以儿童为多。

【病原学】

脑膜炎球菌属奈瑟菌属（Neisseria meningococcus），革兰染色阴性球菌，成双排列，呈肾状。本菌仅存在于人体，可从带菌者鼻咽部，病人的皮肤瘀点、血液和脑脊液中检出。脑脊液涂片检查细菌多见于中性粒细胞内，少数在细胞外；普通培养基中不易生长，常采用血液琼脂或巧克力培养基，在5%～10%二氧化碳，最适温度35～37℃培养，细菌生长良好。它对干燥、寒冷极敏感，在体外易自溶，故病人标本必须迅速送检。

脑膜炎球菌产生细胞色素氧化酶，氧化酶试验呈阳性反应；发酵葡萄糖和麦芽糖。菌体有多糖荚膜，可与其他奈瑟菌如淋病球菌相鉴别。根据其荚膜多糖抗原不同可分为13个血清群，包括A、B、C、D、X、Y、Z、29E、W135、H、I、K和L。根据细菌外膜蛋白与多脂糖成分不同再可分为血清型与亚型。国外报告B群和C群的脂寡糖（lipoaligosaccharide）分型，共11个血清型。A、B、C、W和Y群脑膜炎球菌引起的感染为最常见，而其他各群常定居于鼻咽部而仅少数播散。

我国的流行菌群以A群为主（97.3%），其次为B群（1.93%）和C群（0.39%）。近年来B群所致的发病率逐年上升，而A群则明显下降。1960年～1990年从全国14个省、市、区的流脑患者和带菌者中分离B群脑膜炎奈瑟菌91株，应用单克隆抗体和免疫斑点试验对本菌脂寡糖分型结

果，总分型率为90.11%，其中L3、7、9复合型占63.74%，L1、3、7、9复合型为12.09%。掌握本菌的群型和菌群变迁，对研制菌苗、流行病学调查和预防均有重要意义。

【流行病学】

（一）传染源

人为本病唯一的传染源。病原菌在患者或带菌者的鼻咽部分泌物中，通过飞沫传播。直接由现症病人传染者少见。家庭中一人发病时，其他家庭成员均携带同一血清群和血清亚型，但在流行期间一家有二人或以上发病者仅占2%～4%，故大多数病人均由带菌者作为传染源而感染。在二次流行之间，人群带菌率为2%～30%，这与带菌者的年龄和鼻咽部所带菌群有关。当散发病例发生时，密切接触者中的带菌率可达40%，流行期间甚至高达100%。但流脑发病率与带菌率不是平行关系。我国大量调查结果表明，带菌者以B群和C群占大多数，而引起流行者主要为A群。因此，人群中A群带菌率增高预示有流行发生的可能。但有些人带菌多年而鼻咽部感染常为短暂，75%带菌者细菌在数周～数月内消失。带菌者是本病传播的中心。带菌后可产生同型血清抗体。

（二）传播途径

病原菌借助于咳嗽、喷嚏、说话等由飞沫直接从空气传播。日常用品间接传播极少。密切接触，如同吃同睡、怀抱、喂乳、接吻等，这对婴幼儿传播尤其危险。新兵服役集中时，亦因密切接触而使该人群的发病率升高。由于与病人密切接触后，接触者携带同血清群和同血清型菌株的增加，发病率亦较一般人群明显为高。

无论散发或流行，流脑发病率以冬春为高。从11月开始上升，至2～4月达高峰，5月起下降。在流行年，流行前期逐月发病率递增幅度较非流行年明显为大，对预测本病是否将发生流行有一定意义。由于冬末春初人群较多在室内生活，空气流通不畅，居住拥挤或人口流动，上呼吸道病毒性感染等均是造成本病流行的有利条件。

（三）人群易感性

本病在新生儿少见。发病年龄从2～3月开始，以6个月～2岁的婴幼儿发病率最高，以后逐渐下降。临床发病主要取决于宿主的免疫状态。体液免疫是抵抗病菌发生全身性感染的主要因素。细胞免疫，鼻咽部局部抵抗力及补体等起一定作用。新生儿出生时从母体获得抗体，在血液中大多可测得可预防全身性感染的杀菌抗体。该杀菌抗体水平在6～24个月时降至最低点，以后逐渐升高，至20岁左右达成人水平。这种免疫力的增强是由于人在一生中不断地间歇带菌和发生隐性感染。带菌后90%以上在2周内体内出现同群抗体升高，包括特异性免疫抗体IgA、IgM和IgG，此系对同群病原菌荚膜多糖抗原决定簇的免疫反应。除对同群细菌有杀菌抗体外，对异群脑膜炎球菌亦可产生杀菌抗体。这是由于各菌群细菌的外膜存在共同的蛋白抗原之故。人体可携带致病性很弱的奈瑟菌，包括脑膜炎球菌未定型和发酵乳糖奈瑟菌（Neisseria lactamica）等而获得主动免疫。发酵乳糖奈瑟菌和脑膜炎球菌大多有共同的外膜蛋白和脂寡糖抗原。前者无荚膜，在血液中不能存活，故不引起疾病，但可在婴幼儿鼻咽部繁殖，并产生杀菌抗体，通过补体C_5～C_9介导能溶解致病性脑膜炎球菌。当婴幼儿长大时脑膜炎球菌替代发酵乳糖奈瑟菌，故青少年携带发酵乳糖奈瑟菌极少，而脑膜炎球菌带菌率为15%～25%，并与季节无关。带菌后产生对感染菌株及其他菌株的抗体，故获得性免疫力强而广谱。人群易感性与抗体水平密切相关。各地区由于各年龄的免疫力不同，发病率有差异。大城市发病分散，以2岁以下发病率最高；中小城市则以2～4岁或5～9岁为最高；在偏僻山区，一旦有传染源传入，常导致暴发流行，15岁以上发病者可占总发病率的一半以上。男女比例大致相似。

本病平均每隔10年左右有一次流行高峰。这是由于相隔一定时间后人群免疫力下降，新的易感者逐渐累积增加之故。一般地区在非流行年发病率为3～10/10万或以下；小流行年为30～50/10万；大流行年为100～500/10万或更高。

非洲流脑发病率以流行带内发病率最高。从1992年开始在中非共和国、布隆迪、南非、肯尼亚、乌干达和坦桑尼亚等国均有暴发，中非北部农村每周发病率达3%～6%，病死率25%～100%。经调查证实为A群脑膜炎球菌所致。采用A群和C群多价多糖体疫苗接种，免疫覆盖率90%～95%；经氯霉素油剂治疗后，病死率降至1%～15%。1992年8～10月在布隆迪发生全国性暴发，共2531例，病死率11%。15%病例在4岁以下，5～14岁占25%，>15岁占61%。流行菌株为A群脑膜炎球菌，应用菌体外膜蛋白（OMP）分型属于A:4:P1.9亚型。按Olyhoek异工酶分型属于Ⅲ-1克隆。认为该菌株发生于中国，通过尼泊尔、印度、沙特阿拉伯传入非洲。除A:4:P1.9亚型外，还有A:4:NST（Ⅰ-1克隆）、A:4:P1.7（Ⅳ-1

克隆）和 A:NT:NST，均对磺胺耐药，但对大多数抗生素敏感。

我国在1957～1977年每隔10年有一次流脑大流行。从1984年开始我国实行对易感儿童进行A群多糖菌苗免疫接种，发病率逐年下降，从1984年的11.7/10万降到1993年的0.48/10万，以后下降减慢。近年来发病20例以上的县市已较多见。1993年安徽省祁门县和兴仁县均发生20例，到1994年5月，该两县分别发生51例（死亡5例）和50例（死亡6例）。目前，除幼儿流脑发病率较高外，成人流脑暴发也较多。如广东东莞市郊某厂有民工1744人，均来自湖南、湖北、江西和四川省，于1992年2月15日至3月15日发生临床典型流脑病例8例，死亡4例。该厂民工中A群带菌率6.25%。河南省南阳市郊某砖瓦厂有民工111人，于3月下旬10天内发生流脑4例，死亡1例，在1例脑脊液中分离出1株A群脑膜炎球菌。该厂民工中A群的带菌率达46%。1993年1月19日至2月23日在河南省西峡县丁河乡发生15例，死亡4例。从2例脑脊液培养出A群4型和P1.9亚型各1株和B群不能分型与P1.12亚型各1株。在A群所致的病人周围人群中，A群带菌率为6.25%，而在B群所致的病人周围人群中B群带菌率较高，未发现A群带菌者。上述病人近半数在病前曾注射流脑A群多糖菌苗者仍发病，其原因可能有些地方菌苗接种率偏低，人群中不足以形成群体免疫；有些省市因菌苗不足，不能根据发病规律有针对性免疫，只对幼儿注射菌苗，而大龄儿童长期得不到免疫或幼儿接种次数减少，其免疫效果较差；边远地区或经济困难的地区未实施菌苗接种。其次过去我国约2%流脑病人是由B群引起的，现已增大约10倍。从表型和基因分型发现，国内所分离的B群也有形成优势菌型的趋势。如一旦形成优势菌型也会造成流行或暴发。目前使用A群多糖菌苗对B群脑膜炎球菌无预防作用。由于传染源播散范围广，流行菌群改变，人群免疫力降低，易感人群增多，人口流动、交往频繁等因素，有可能引起本病流行或暴发。

【发病原理】

病原菌从鼻咽部侵入体内，其发展过程取决于人体与病菌之间的相互斗争。如人体健康或有免疫力，则能迅速将病菌消灭或成为带菌状态。大多数无临床症状，仅少数有轻微上呼吸道感染而获得免疫。若体内缺乏特异性杀菌抗体或细菌毒力较强时，部分细菌可从鼻咽部粘膜进入血循环。大多数表现为皮肤、粘膜出血点的暂时性菌血症，仅少数发展为败血症，继而累及脑脊髓膜，形成化脓性病变。

败血症期细菌常侵袭皮肤血管内壁，引起栓塞、坏死、出血及细胞浸润，皮肤出现瘀点或瘀斑。由于血栓形成，血小板减少及细菌内毒素作用，内脏也可有不同程度的出血。脑膜炎球菌外膜含有脂寡糖（lipooligosaccharides）在化学和生物学性质上与肠杆菌内毒素相似，毒力较强，并可产生肿瘤坏死因子（TNF-a）和白细胞介素-1和白细胞介素-6（IL-1，IL-6）。这些介质活化血管内皮细胞的粘附受体，使白细胞粘附于血管壁，释放蛋白溶解酶，破坏血管内皮细胞间的联接，导致血管损害。当脑膜炎时，由于脑血管损害，渗透性增加，使白细胞和血浆蛋白渗入脑脊液中。此外，前列腺素、血小板活化因子和其他白细胞介素等进一步促使血脑屏障破坏，渗透性增加，形成化脓性脑膜炎病变。

宿主免疫力不强，主要是体内缺乏特异性杀菌抗体，是引起临床发病的主要因素。细菌的毒力亦是一个重要因素，如A、B、C群的致病力就较其他各型为强。B和C群中的2型和15型亦较其他各型易于致病。近年来的研究表明，先天或获得性IgM缺乏或减少，补体 C_3 或 C_{3-9} 的先天性缺乏亦是引起临床发病，甚至是反复发作或产生暴发型的原因，但这些因素仅在个别病例的发病中起作用。此外，特异性IgA的异常增多可以和大量病原菌抗原结合，由于IgA不能激活补体系统，故对IgG和IgG的杀菌作用起了阻滞抗体的作用，可能是引起临床发病的一个因素。上呼吸道病毒性感染、肝硬化等病人亦较正常人易于发病。

临床所见各型流脑病例，实际上同时有败血症存在，故其他脏器偶可发生迁徙性化脓性病灶，如心内膜炎、心包炎、化脓性关节炎等。此外，脑膜炎球菌亦可由呼吸道侵入而引起原发性肺炎，尤其是Y群。有报告88例Y群脑膜炎球菌疾病中，68例表现为原发性肺炎而无败血症和脑膜炎的表现，由经气管吸引的分泌物培养证实。

暴发休克型流脑，即过去称为华-佛综合征者，曾认为是由于双侧肾上腺皮质出血和坏死，引起急性肾上腺皮质功能衰竭。现已证明，肾上腺皮质功能多数并未衰竭，在发病机制中并不起主要作用。某些败血症患者之所以出现暴发休克型，是由于脑膜炎球菌的脂多糖内毒素引起微循环障碍和内毒素性休克，在引起皮肤瘀点、瘀斑方面较革兰阴性杆

菌强5~10倍，这种皮肤损害被认为是由于内毒素的致敏，发生局部施瓦茨曼反应所致。光镜和电镜的组织学观察亦符合这种观点。此外，脑膜炎球菌内毒素较其他内毒素易激活凝血系统，故在暴发休克型流脑早期，即可出现播散性血管内凝血(DIC)，加重紫癜、出血和休克，而脑膜炎症状则不明显。

暴发脑膜脑炎型的发生和发展亦和内毒素有关。动物实验证明，脑室内注射脑膜炎球菌内毒素可引起脑膜脑炎综合征。

第三型变态反应亦可能在发病机制中起某些作用，如在受损的血管壁内可见到免疫球蛋白、补体及脑膜炎球菌抗原的沉积；本病的并发症关节炎和心包炎等偶可于败血症治愈后反复发作而穿刺培养阴性，但可发现含有特异抗原的免疫复合物。

【病理改变】

败血症期主要病变为血管内皮损害、血管壁炎症、坏死和血栓形成，血管周围出血；皮肤、皮下组织、粘膜和浆膜等局灶性出血。

暴发休克型主要病变为皮肤血管内皮细胞及腔内均可发现大量革兰阴性双球菌。皮肤及内脏血管损害更为严重而广泛。有的内皮细胞坏死、脱落，血管腔内有纤维蛋白-白细胞-血小板的血栓。皮肤、肺、心、胃肠道和肾上腺均有广泛出血。心肌炎和肺水肿亦为常见。心肌炎的存在与休克的产生有一定因果关系。

脑膜炎期病变主要为软脑膜。早期有充血，少量浆液性渗出及局灶性小出血点。后期有大量纤维蛋白、中性粒细胞及细菌出现。病变主要在颅底及大脑两半球表面。由于颅底脓液粘连压迫及化脓性病变直接侵袭，可引起视神经、外展神经及动眼神经、面神经、听神经等脑神经损害，甚至为永久性。脑组织表层由于毒素的影响而有退行性改变。此外，炎症可沿血管侵入脑组织，引起充血、水肿，局灶性中性粒细胞浸润或出血。

在暴发脑膜脑炎型病例中，病变以脑组织为主，有明显充血、水肿，颅内压明显增高，此为引起惊厥、昏迷等脑炎症状的原因。当水肿的脑组织向颅内枕骨大孔或天幕裂孔突出而形成脑疝时，即出现瞳孔改变，偏瘫、去大脑强直、呼吸衰竭等严重症状。少数慢性病人由于脑室孔阻塞和脑脊液循环障碍而发生脑积水。除脑脊膜外，其他脏器也可有迁徙性化脓性病灶，包括心内膜炎、心包炎、化脓性关节炎、眼球炎等。肺炎多数为原发性，少数为迁徙性。

【临床表现】

脑膜炎球菌感染的临床表现复杂多样，轻重不一。按其临床表现一般分为3种类型：普通型、暴发型和慢性败血症型。此外，尚有非典型者。潜伏期1~7天，一般为2~3天。

（一）普通型

约占全部病例的90%左右。按其发展过程，可分为上呼吸道感染期、败血症期和脑膜炎期。

1.上呼吸道感染期　大多数病人不产生任何症状，仅部分病人有咽喉疼痛、鼻咽部粘膜充血，分泌物增多。鼻咽拭子作培养可发现脑膜炎球菌。一般情况下很难诊断。

2.败血症期　病人常无前驱症状，30%~50%患者有败血症而无脑膜炎，突然寒战、发热、头痛、呕吐、全身乏力、肌肉酸痛、食欲不振及神志淡漠等毒血症表现。脉搏增快，呼吸次数轻度增加。幼儿则有啼哭吵闹、烦躁不安、皮肤感觉过敏及惊厥等。结合膜可有充血。少数病人有关节痛或关节炎，后者多为多关节性；少数可为渗出性单关节炎。轻度低血压，但无临床休克表现。

本期主要特征性体征为出血性皮疹。约70%病人在发病不久出现皮肤、粘膜瘀点或瘀斑，大小约1~2mm至1cm。在瘀点、瘀斑出现前偶可见全身性玫瑰色斑丘疹。病情严重者瘀点、瘀斑迅速扩大，甚至皮肤大片坏死。约10%病人可出现唇周或其他部位单纯疱疹，常在病后2天左右出现，但病程早期少见。少数病人脾脏肿大。毒血症严重时可出现脑膜刺激征。多数病人于1~2天内发展为脑膜炎。

3.脑膜炎期　脑膜炎症状可与败血症同时出现，有时出现稍晚，多数于发病后24小时左右即较明显。病人持续高热及毒血症表现，全身仍有瘀点、瘀斑，但中枢神经系统症状加重。病人因颅内压增高，头痛欲裂，呕吐频繁，血压可增高，脉搏减慢，常有皮肤感觉过敏，怕光，狂躁及惊厥。脑膜炎症状与体征有颈后疼痛、颈项强直、角弓反张，克氏征及布氏征阳性。1~2天后病人进入谵妄、昏迷状态。此时病情重笃，可出现呼吸衰竭、循环衰竭或其他并发症。

婴儿发作不典型，除高热、拒食、吐奶、烦躁及啼哭不安外，惊厥、腹泻及咳嗽较成人多见，而脑膜刺激征可缺如，前囟未闭者大多可突出。有时因呕吐频繁，失水等原因可出现前囟下陷。

本期如经合理而有效治疗后，于2~5天内进入恢复期，病人体温逐渐降至正常，皮疹停止发

展，并大部分被吸收，神经系统体征亦逐渐消失，精神和食欲也随之恢复，约持续1～3周。

(二) 暴发型

少数病人起病急骤，病情凶险，如不及时抢救，常在24小时内即可危及生命，称为暴发型。按其临床特点可分为三型。

1. 败血症休克型　本型过去称为华-佛综合征，多见于儿童。突起高热，寒战、头痛、呕吐，迅速出现精神极度萎靡，意识障碍，并可有惊厥。皮肤瘀点、瘀斑迅速增多，并融合成片。循环衰竭为本型特征。休克前期表现为面色苍白，四肢厥冷，唇指（趾）端发绀，皮肤花纹，脉细速。休克期心排量减少，血压明显下降或不能测出，脉压差缩小，少尿或无尿，甚至昏迷。大多数无脑膜刺激征，脑脊液多为澄清，细胞计数正常或轻度增加。血培养多为阳性。皮肤瘀点取血涂片可发现革兰阴性双球菌。大多数病人的实验室检查可获播散性血管内凝血（DIC）的证据，血小板减少，白细胞总数在10×10^9/L（10 000/mm^3）以下者常提示预后不良，常死于心衰或呼吸衰竭。病死率为40%～60%。恢复期病人常有病变的皮肤脱落或指端坏死。

2. 脑膜脑炎型　除高热、瘀点和瘀斑外，严重颅内高压为本型特征。表现为剧烈头痛，频繁而剧烈呕吐，反复或持续惊厥，迅速进入昏迷状态。血压可升高，锥体束征阳性及两侧反射不等。眼底检查可见静脉纡曲，乳头水肿。部分病人发展为脑疝。枕骨大孔疝时小脑扁桃体疝入枕骨大孔内，压迫延髓，昏迷加深，瞳孔明显缩小或散大，瞳孔边缘不整齐，双侧肢体肌张力增高或强直，上肢多呈内旋，下肢呈伸展性强直，呼吸不规则或暂停，或抽泣样、点头样呼吸或为潮式呼吸，提示呼吸将停止，有时病人无呼吸节律改变，亦可突然停止。天幕裂孔疝（颞叶疝）是由于颞叶的钩回或海马回疝入天幕裂孔所致，压迫间脑及动眼神经，表现为昏迷，疝侧瞳孔散大，对光反应消失，眼球固定或外展，对侧肢体瘫痪和锥体束阳性，继之呼吸衰竭。

3. 混合型　此型兼有上述两型的临床表现，常为同时或先后出现。病死率极高。

(三) 慢性脑膜炎球菌败血症

本型特点为病程迁延数月、反复发作。患者以成人为主，常有间歇性畏寒、发热、每次发作历时12小时后即缓解，每隔1～4天后再次发作。体温曲线类似疟疾；无发热时一般情况良好。每次发作时皮疹成批出现，以红色斑丘疹为最常见。亦可见皮肤瘀点或瘀斑、脓疱疹、结节性红斑样皮疹。膝、腕关节疼痛等。发热期作血培养可为阳性，但常需要多次检查。瘀点涂片阳性率不高。少数病人在病程中有时可发展为化脓性脑膜炎或心内膜炎而使病情恶化。有心内膜炎的病人大多死亡。

(四) 非典型脑膜炎球菌败血症

本型少见。患者以婴幼儿为主，年龄3～24个月。表现有发热和菌血症，而无明显其他症状。咽拭子和瘀点培养可获阳性结果。绝大多数患者未经治疗而自愈。个别亦可引起脑膜炎或其他部位转移性感染。此外，脑膜炎球菌也可引起化脓性结合膜炎、鼻窦炎、原发性肺炎。继发性肺炎常发生在病毒性呼吸道感染、流感之后；亦可引起细菌性心内膜炎、关节炎、骨髓炎及尿道炎、子宫内膜炎等。

原发性肺炎主要由Y群所致，其他菌群脑膜炎球菌较少。其临床表现有发热、咳嗽、咯痰、肺部啰音等呼吸道症状。肺部X线检查显示肺部片状阴影，部分病人有小量胸腔积液。皮肤无瘀点，血培养常为阴性。痰培养或经气管吸出的分泌物培养可获脑膜炎球菌。

少数脑膜炎球菌感染者起病不典型，表现为明显乏力、胃肠炎、急腹症、关节炎等。在疾病流行期间尤应密切注意观察。

【实验室检查】

(一) 血象

白细胞总数明显增加，一般为20×10^9/L（2万/mm^3）左右，高者达40×10^9/L（4万/mm^3）或以上，中性粒细胞占80%～90%以上。白细胞总数正常或以下者在60岁以上老年患者提示预后不良。

(二) 脑脊液检查

这是诊断的重要依据，但应注意腰穿后易发生脑疝，故在流行期间已明确诊断者，已趋向尽量不做腰穿，应严格掌握适应证。一般的指征为患者有脑膜刺激征，而无出血点，或临床症状不典型，并有中枢神经系统感染的临床表现而不能确诊流脑者。若有明显颅内压增高或在短期内进入昏迷者，尤其怀疑为暴发脑膜脑炎型者，腰穿后更易诱发脑疝，可引起突然死亡，更应小心谨慎。对诊断尚不明确者应予静脉推注甘露醇，降低颅内压后再作腰穿。穿刺时不宜将针心全部拔出，应当缓慢放出少量脑脊液作检查之用即可。在腰穿时如果压力明显增高，应在腰穿后再次甘露醇静脉推注。腰穿应在急诊室或入院后立即使用抗生素之前进行，以免影响检查结果。作完腰穿后病人应平卧6～8小时，

不要抬头起身，以防脑疝的发生。有时遇到诊断不够明确而腰穿确有危险者，可在治疗上对可能发生的疾病尽量兼顾用药，待病情稳定后再考虑作腰穿，以便确诊。

当流脑发病早期或暴发休克型，脑脊液往往澄清、细胞数、蛋白质和糖尚无变化时，压力常升高，细胞分类常见中性粒细胞。在典型脑膜炎期则压力常高达 1.9～6kPa（200mmH_2O）以上。脑脊液外观呈混浊米汤样或脓样，白细胞总数明显增高，绝大多数为中性粒细胞。蛋白质显著增高，糖含量常低于 400mg/L，有时完全不能检出。在接受葡萄糖静脉输液或糖尿病的流脑患者，脑脊液糖含量常较高，此时如同做血糖测定，则血糖较脑脊液高 1.5～2 倍以上。流脑患者因抗生素不规则治疗后，脑脊液改变可不典型，外观常为清亮或微混浊、白细胞数常在 1.0×10^9/L 以下，分类以中性粒细胞或单核细胞为主。此与结核性脑膜炎或病毒性脑炎颇难鉴别。

（三）细菌学检查

1．涂片检查　皮肤瘀点和脑脊液沉淀涂片检查。皮肤瘀点检查时，用针尖刺破瘀点上皮肤，挤出少许血液和组织液，涂于载玻片上，染色后镜检，阳性率可达 80%以上。或用消毒空针抽吸法，即用针尖以几乎与皮肤平行角度刺入瘀点中心，抽吸血液和组织液，涂片染色后镜检或将抽出液培养。阳性率 62%。在抗生素治疗的病人，用皮疹处钻孔活检，即用两片载玻片挤压，取标本涂片或培养，检出阳性率 64%。

脑脊液涂片阳性率 60%～70%较培养为高。脑脊液不宜搁置，应立即送检，否则细菌自溶。但发现革兰阴性球菌，亦应慎重对待，因为即使有经验的检查者有时因革兰氏染色时脱色过久或细菌死亡而将革兰阳性球菌误为革兰阴性球菌。此外，偶在周围血液涂片中白细胞内可发现脑膜炎球菌。

2．细菌培养

（1）血培养：在脑膜炎期，血培养阳性率较低，而在普通型败血症期、暴发休克型，尤其慢性败血症型，阳性率较高。是极为重要诊断方法。但必须注意，血培养应在抗生素使用之前，同时选用良好培养基及 5%～10%二氧化碳的条件下，细菌才能生长。

（2）脑脊液培养：脑脊液培养虽较脑脊液涂片阳性率低，但仍属必要检查步骤。脑脊液应在无菌试管内离心后，取沉渣直接接种在巧克力琼脂培养基上，同时接种葡萄糖肉汤中，在 5%～10%二氧化碳浓度下培养，37℃，18～24 小时，可获结果。细菌阳性结果，应作生化反应和血清凝集试验，分群和分型鉴定菌株。

（3）细菌药物敏感度试验：培养阳性者应做药敏试验，供临床治疗参考。细菌药敏试验应在含有不同浓度的磺胺药和抗生素的半固体培养基上操作，同时以不含上述药物的培养基作为对照。用纸片法或试管法做药敏试验的结果，常不够可靠。

（4）免疫学检查：

1）检测抗原：常用方法有对流免疫电泳、反向间接血凝试验、ELISA、金黄色葡萄球菌 A 蛋白协同凝集反应等，检测血液、脑脊液或尿液中脑膜炎球菌抗原。一般在病程 3 天内易获阳性结果。阳性率较培养为高，具有灵敏、特异、快速和简便等优点。

2）检测抗体：常用间接血凝试验与杀菌抗体的测定。如病人恢复期血清，其效价大于急性期的 4 倍以上，则有诊断价值。此外，检测抗体还可用于调查人群免疫水平及菌苗注射后的抗体反应。间接血凝试验较为灵敏。杀菌抗体的存在，说明有一定免疫力。

（5）其他：血尿素氮、肌酐、血气分析、电解质、血及尿常规，有关 DIC 的试验以及休克时中心静脉压和肺动脉楔嵌压的监护等，对估计病情和指导治疗均有帮助，必要时可选择有关项目进行测定。脑脊液中乳酸、乳酸脱氢酶等测定常有增高，对鉴别化脓性脑膜炎和病毒性或结核性脑膜炎有帮助，但不能鉴别由哪一种化脓性细菌所致。血和脑脊液的鲎试验常为阳性，但其他革兰阴性细菌性脑膜炎亦可呈阳性反应。

【诊断】

（一）流行病学资料

本病在冬春季流行，儿童患者多于成人。大流行时成人亦不少见。如本地区已有流行，应当提高警惕。

（二）临床表现

起病急，高热、头痛、呕吐、皮肤及粘膜瘀点或瘀斑，并在病程中迅速扩大，颈强直及脑膜刺激征者。

（三）实验室检查

白细胞总数明显增高，脑脊液呈化脓性改变，皮肤瘀点及脑脊液沉渣涂片常有革兰阴性双球菌发现，血和脑脊液细菌培养为阳性，后者尤其是本病确诊的主要依据。血清和脑脊液用免疫学方法检测抗原，对早期诊断有帮助。

近年来暴发型病例有增多趋势，故在流行期间，病人有突起高热、中毒症状重伴有迅速出现皮肤粘膜瘀点、瘀斑者，不论有否脑膜刺激征，脑脊液是否有异常发现，都应采集标本后立即按流脑积极治疗；对于有上述临床症状伴有早期休克时，更应分秒必争，按暴发休克型抢救。

【鉴别诊断】

（一）与其他化脓性脑膜炎和结核性脑膜炎相鉴别

（二）流行性乙型脑炎

患者以儿童为主，流行季节7～8月份。表现为突起高热、惊厥、昏迷，但无皮肤瘀点、瘀斑。脑脊液清亮，细胞数不超过1×10^9/L（1000/mm^3），以淋巴细胞为主。但早期中性粒细胞稍多于淋巴细胞，脑脊液糖量正常或偏高。血清补体结合试验有诊断价值；血液中特异性IgG抗体阳性亦可确诊。

（三）虚性脑膜炎

败血症、伤寒、肺炎、恶性疟疾、斑疹伤寒等有严重全身性感染者常因高热和毒血症发生脑膜刺激征，而脑脊液检查除压力增高外，常规和生化检查通常正常。而上述各病均有各自的独特临床表现和实验检查，可与本病相鉴别。

（四）流行性出血热

流行季节11～12月为高峰，但终年均有散发。患者以成人为主，病前1月内常有疫区野外作业史。疾病初期出血现象较轻，皮肤有线条状出血点，主要见于腋下。有酒醉貌、结合膜充血、水肿。周围血中出现异常淋巴细胞。尿常规发现大量蛋白与红细胞。而且体温下降，患者病情加重，可进入休克期和少尿期，出血现象更重，肾功能损害明显。脑膜刺激征不明显，脑脊液检查阴性。确诊有赖于病人血中特异性抗体检测。

（五）中毒性细菌性痢疾

主要见于儿童，发病以夏秋季为多。短期内有高热、惊厥、昏迷、休克、呼吸衰竭等症状，但无皮肤瘀点，脑脊液检查正常。用冷盐水灌肠，排出液或肛指检查标本化验可见粘液、脓血，镜检有成堆大量脓细胞和红细胞。确诊依靠粪便培养。

（六）蛛网膜下腔出血

成人多见，起病突然，以剧烈头痛为主，重者继之以昏迷。体温常不升高，但有时可低热。脑膜刺激明显，但无皮肤瘀点、瘀斑，亦无明显中毒症状。脑脊液呈血性。脑血管造影可发现动脉瘤、血管畸形等改变。CT扫描检查可发现脑内血肿。

【并发症与后遗症】

（一）并发症

1. 继发性感染　肺炎为最常见，尤其是老年和婴幼儿患者。其他尚有褥疮、角膜溃疡或因尿潴留引起泌尿道感染等。

2. 化脓性迁徙性疾病　常在败血症期细菌转移至其他脏器造成迁徙性病变，常有全眼炎、中耳炎、化脓性关节炎、肺炎、脓胸、心内膜炎、心包炎、睾丸及附睾炎等。

3. 脑及脑周围组织因炎症、粘连引起疾病　包括动眼肌麻痹、视神经炎、听神经和面神经损害、肢体运动障碍、失语、大脑功能不全、癫痫、脑脓肿等。在慢性病人，尤其婴儿因脑室间孔或蛛网膜下腔粘连和脑膜间的桥静脉发生栓塞性静脉炎，可引起脑积水或硬脑膜下积液。后者在婴幼儿患者可通过透光试验或头围增大而诊断；用CT扫描检查亦可证实。暴发休克型患者常可并发DIC，而引起蛛网膜下腔出血。

4. 变态反应性疾病　本病的后期出现血管炎、关节炎和心包炎等与变态反应有关。

（二）后遗症

磺胺和青霉素G等抗菌药物治疗本病以来，病死率由过去的70%降至5%～10%。本病预后与下列因素有关：①暴发型患者的病程凶险者，其预后较差；②患者2岁以下或老年患者预后差；③在流脑流行高峰时发病者预后差，流行末期患者的预后较好；④反复惊厥和持续昏迷者预后差；⑤治疗时间较晚和治疗不彻底者预后也较差，并且易出现并发症及后遗症。因此，必须强调早期诊断与治疗。

【治疗】

（一）普通型治疗

1. 一般疗法　病室应该安静，空气流通，流质饮食，适当补液，使每日尿量1000ml以上。必要时可鼻饲，如有条件病人在监护病室内，可及时观察和记录心跳、呼吸、脉搏、血压和体温等重要生命体征变化。神志不清者加强护理，保护角膜以防溃疡发生，清洁皮肤和及时更换体位，防止褥疮。惊厥时防止咬伤舌唇。呼吸困难及时给氧等。

2. 病原治疗　根据当地的脑膜炎球菌耐药情况选用抗菌药物，原则上只选一种药物为宜，除磺胺和TMP外，一般不宜联合用药。

(1) 磺胺类药物：磺胺甲基异噁唑（SMZ），磺胺嘧啶（SD）和甲氧苄氨嘧啶（TMP）合用均能较好透过血脑屏障进入脑脊液，药浓度为血浓度

50%或以上。剂量：成人 SMZ-TMP 片剂或针剂（每片或支含 SMZ 0.4g，TMP 0.08g)，每次 3 片或 3 支，每日 2 次；儿童每日 SMZ 50～80mg/kg，分 2 次口服，肌注或静脉注射。或 SD-TMP 片、针（含 SD 0.4g，TMP 0.08g)，每次 4 片或支，每日 2次。儿童每日 SD 75～100mg/kg，分 2 次口服，肌内或静脉注射。

凡使用磺胺类药治疗，必须同时给予碳酸氢钠，输入足量液体，保维每日尿量在 1200～1500ml 以上，观察病人有无血尿、粒细胞减少、药疹及其他毒性反应。若脑膜炎球菌对磺胺敏感，多数病人在治疗后 1～2 天体温降至正常，神志昏迷者转为清醒，脑膜刺激征于 2～3 天内减轻或逐渐消失。疗程 5 天，病情重而病程长者，疗程酌量延长。停药应以临床症状与体征消退作为指标，可以不必重复腰穿。

如果上述药物治疗后，病情和脑膜刺激征在 1～2 天内不见好转，或进行性加重者，均应怀疑是否由耐磺胺药的菌株所致，应重复腰穿及脑脊液检查。若结果不见好转或培养仍阳性，体外药物敏感试验结果，细菌对 SD 最低抑菌浓度超过 10mg/L，应停用而改用其他抗生素。

(2) 青霉素 G：青霉素 G 钠盐在脑脊液的浓度，一般为血药浓度 10%～30%。普通剂量不能使脑脊液内青霉素含量达到有效杀菌浓度，但注射大剂量能使脑脊液达到有效药浓度，治疗效果满意。使用青霉素的指征：①复方磺胺治疗 24～48 小时，患者症状和体征不见好转者或 24 小时内病情恶化者或实验证明细菌对磺胺耐药者；②用磺胺后出现血尿或其他副作用及患者原有肾功能不全，严重失水，少尿或无尿者；③暴发型患者极需迅速控制败血症者。青霉素 G 的剂量每日 20 万 U/kg，每 2 小时，静脉推注青霉素 G 钠盐 100 万 U 或静脉输液中持续滴注，其间以肌注或静脉推注一次。如诊断确定则不需要加用其他抗生素。

青霉素 G 鞘内注射忌用，因容易引起发热、惊厥、蛛网膜下腔粘连而阻塞或脊髓炎和下肢疼痛等严重反应。

(3) 氯霉素：本药易透过血脑屏障进入脑脊液，药浓度为血药浓度的 30%～50%，且对脑膜炎球菌敏感。适用于不能使用青霉素的病人。儿童的剂量每日 75～100mg/kg；成人每日 50mg/kg 或 2～4g，分 4～6 次口服、肌注或静脉滴注。疗程 5～7 天或退热后再用 4～5 天，复发者极少。使用时应严密注意本药毒副反应，尤其对骨髓抑制作用，可引起粒细胞减少症。

(4) 氨苄青霉素：本药对脑膜炎球菌、流感杆菌、肺炎球菌等均有较强抗菌活性，故适用于病原未明的重症患者。剂量每日 20mg/kg，分 4 次肌注或静脉滴入。疗程 5～7 天。

(5) 头孢噻肟（cefotaxime）或头孢曲松（ceftriaxone)：均为广谱第三代头孢菌素，脑膜炎球菌对之相当敏感。适用于不能使用上述药物的重症患者。前者剂量，成人每日 2～6g，儿童每日 50～100mg/kg，分 2～4 次，静脉推注或静脉滴入。后者的剂量，成人每日 1～2g，儿童每日 20～50mg/kg，分 1～2 次，静脉注射或静滴。疗程 5～7 天。

3. 对症治疗　头痛剧烈者可酌情使用解热止痛药或可待因或高渗葡萄糖静脉注射。高热者物理降温，小儿可给予小剂量安乃近肌注或滴鼻。惊厥时可给予镇静剂如 10%水合氯醛灌肠或安定肌注。

(二) 暴发流脑休克型治疗

1. 病原治疗　青霉素 G 为首选，剂量每日 20～40 万 U/kg，用法同前。

2. 抗休克治疗　首先快速静脉滴注低分子右旋糖酐、平衡盐液、葡萄糖生理盐水等扩充血容量，改善微循环。同时用 5%碳酸氢钠，纠正酸中毒。轻症者每日 400ml，重症休克者每日 600～800ml。经上述处理后，休克仍未纠正时应用血管活性药物：山莨菪碱（654-2)，剂量每次 0.3～0.5mg/kg，重症患者可用 1mg/kg，每 10～15 分钟，静脉注射 1 次，经数次注射后有效者面色潮红，四肢转暖，血压回升时减量或延长给药间隔时间至逐渐停用。山莨菪碱有抗交感胺，舒张血管，稳定神经细胞膜，解除支气管痉挛，减少支气管分泌物等作用，而极少引起中枢神经兴奋症状。若用药后未见休克症状改善者改用多巴胺、间羟胺、苄胺唑啉或苯苄胺等血管活性药。多巴胺的剂量为每分钟 2～20μg/kg，根据治疗反应可调整速度和药物浓度。本药有扩张内脏血管，增强心肌收缩力，而不引起心律紊乱等副作用。上述处理后休克仍未纠正，中心静脉压反有升高或肺底出现淤血体征时，可用苄胺唑啉或苯苄胺。此两药均为 α-受体阻滞剂，可扩张全身小血管，改善微循环，尤其体循环张力降低后，肺内血液可大量向体循环转移，从而解除肺淤血和微动脉痉挛，以纠正休克。苄胺唑啉的剂量为 10mg/L，静滴，直至休克纠正。苯苄胺的剂量每次 0.5～1mg/kg，加入 100～200ml 糖盐水，静滴，1～2 小时内滴完，作用可持续 6～8 小时。

肾上腺皮质激素有减轻毒血症，稳定溶酶体膜与解痉、强心、抑制血小板凝集等作用。大剂量应用激素有助于纠正休克。氢化可的松每日500～800mg，静滴。休克纠正后迅速减量或停药。一般用药不超过2～3天。凡疑有DIC或休克早期患者，肝素治疗可减少出血，纠正休克，可降低病死率。晚期应用肝素效果不明显。肝素的剂量每次0.5～1mg/kg，加入10%葡萄糖液20～40ml，静注或20%甘露醇100ml，静脉滴入。根据病情，每4～6小时可重复1次，多数病人用1～2次，即可见出血减少。使用肝素的同时，补充抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)，使血中AT-Ⅲ活性维持正常值的50%以上，增强肝素的疗效。输新鲜血或血浆以补充被消耗的凝血因子。如有心功能不全的征兆，及时应用洋地黄制剂。

（三）暴发脑膜脑炎型治疗

除及时应用大剂量青霉素G或氯霉素等治疗外，减轻脑水肿，防止脑疝和呼吸衰竭为治疗重点。常用20%甘露醇每次1～2g/kg，静脉推注或静滴，每3～6小时一次，直至呼吸、血压恢复正常，双侧瞳孔等大及其他颅内高压症状好转，逐渐减量或延长给药间隔至停药。也可与25%山梨醇每次1～2g/kg或50%葡萄糖每次40～60ml或30%尿素每0.5～1g/kg，交替使用。也可同时应用肾上腺皮质激素以减轻毒血症和颅内高压。常用地塞米松每日20～40mg，静脉滴注。脱失剂应用过程中注意水电解质平衡，及时补充。

高热和惊厥频繁，表明有明显脑水肿和脑疝发生，可采用亚冬眠疗法。常用氯丙嗪和异丙嗪各1～2mg/kg，肌注或静脉注射。病人安静后将冰袋置于枕后、颈部、腋下和腹股沟处，使体温降至36℃左右。第1次给药后，每4～6小时可重复1次，共3～4次。

呼吸衰竭时除加强脱水疗法外，给氧、吸痰，并给予洛贝林、可拉明等中枢神经兴奋剂。呼吸停止者或严重呼吸困难时立即气管插管或气管切开进行间歇正压呼吸，直至恢复自动呼吸。切忌压胸作人工呼吸。气管插管不超72小时，以免声带损伤与喉头水肿。

（四）慢性败血症治疗

抗菌药物的使用方法同普通型。

【预后】 脑膜炎型和败血症的病死率约5%，暴发型为10%，婴幼儿及老年患者预后较差。

【预防】

（一）流行期间

做好卫生宣传教育，搞好环境与个人卫生及室内清洁，勤洗晒衣服和床单，不带儿童去公共场所，尽量避免集体活动，外出戴口罩。

（二）早期发现和隔离病人并及时治疗

病人至少隔离至症状消失后3天，并报告疫情。对健康带菌者或疑似病人给予SMZ-TMP每日2g，或SD每日4g，分2次口服，共5天。

（三）流脑菌苗预防注射

国内已有A群荚膜多糖菌苗，接种后保护率达90%左右，副作用极小。注射后2周左右体内可测出杀菌抗体，维持3～6个月。接种对象主要是15岁以下儿童，剂量50μg，1次皮下注射。暴发流行时采用紧急免疫措施，接种覆盖率在90%～95%时，可阻断流行。国外已制成A、C、Y和W群多糖菌苗，效果更好。目前B群尚无理想的菌苗。

（四）预防服药 由于耐磺胺的菌株增多，一般不用磺胺作大规模预防性服药。国内大多数菌株对磺胺敏感。在暴发流行时可用于接触者，尤其为儿童。SD的剂量，成人每日1～2g，儿童每日100mg/kg，2次分服，连服3天。或SMZ-TMP成人每日2g，儿童每日30～50mg/kg，分2次服，共3天。国外采用利福平或二甲胺四环素作预防药物，前者易使细菌产生耐药性，后者副作用较大，并不理想。采用头孢曲松（ceftriaxone）一次肌注，效果优于利福平，但价格昂贵。氯霉素油剂每周肌注1次，效果较好，可适用于大规模预防。

（王小根）

参考文献

1. 胡善联．国外几种传染病的疫情及研究动态．国外医学流行病传染病分册，1994，21（1）:1
2. 胡绪敬．认真做好流脑监测，控制发病率回升．疾病监测，1995，10（1）:23
3. 许昶，杨悦，刘永华，等．老年流行性脑脊膜炎临床特点的探讨．中华传染病杂志，1991，9（2）:114
4. Schwartz B, AL-Taiqi A, AL-Ruwals A, et al. Comparative effecacy of ceftriazone and rifampicin in eradication pharyngeal carriage of group A Neisseria meningitidis. Lancet, 1988, 1:1239
5. Mcleod Griffiss. Meningococcal infections. In: Harrison's principles of Internal Medicine. 13th Edition, 1994, 641

第五节 淋球菌感染

淋球菌感染（gonorrhea）所引起的疾病，最常

见的是泌尿生殖系统的急性炎症，一般称为淋病；大多数是由性接触传染所致，故属于性传播疾病(STD)。淋病在世界各国广泛流行，美国（1983）报告的病例达900435例，英国（1982年）为58782例，发病率在30～514/10万之内。我国1987～1990年的STD为125493例，其中59.22%为淋病，而以沿海各省为多，1986年深圳的发病率为70/10万，广西为37/10万，广州与厦门为17/10万。由于报病制度不健全，实际的发病人数可能还要多，加上耐药菌株的出现，本病还在继续蔓延。本病不但引起泌尿生殖道的原发性感染，且常常带来局部并发症如输卵管炎、前列腺炎等，迁延时日，长期折磨病人和造成不育等后果，还可传染给亲属和子女。故预防控制本病，显得非常重要。

【病因学】

淋球菌又称为淋病奈瑟菌（Neisseria gonorrhoeae)。乃1879年由Neisser首先发现。淋球菌为革兰染色阴性，椭圆形或球形，常排列成双，像两瓣黄豆，直径0.6～1.6μm。在急性尿道炎的脓液中，多在白细胞内，菌体大小较一致，炎症缓解后，淋球菌多在细胞外。淋球菌无芽胞和夹膜，但有菌毛。淋球菌的细胞壁与致病性有密切关系，主要由粘肽层和外膜组成。粘肽层中的粘肽被人体的酶消化成可溶性片段后，可引起宿主的免疫反应。粘肽可对抗O-乙酰化粘肽的水解酶作用，可能与淋菌性关节炎有一定关系。细胞壁中的外膜，由脂多糖、外膜蛋白和菌毛3部分组成。其脂多糖与淋球菌的毒力、致病性和免疫性有关。脂多糖中的类脂A部分有高度毒性，可致发热，白细胞数增多；它的O链部分有免疫原性，可被免疫系统识别，使人产生抗体。外膜蛋白有3种：蛋白Ⅰ、蛋白Ⅱ和蛋白Ⅲ。人体可产生抗蛋白Ⅰ的抗体，保护机体使免遭同样菌株所引起的复发。蛋白Ⅱ又称不透明蛋白，它能介导吸附过程，而蛋白Ⅲ具有对抗IgG的杀菌作用。

菌毛是淋球菌外膜上一种丝状附属物，长1～4μm。具有使淋球菌粘附到宿主细胞的功能，无菌毛的淋球菌则不易粘附。菌毛尚可抑制白细胞的吞噬作用。

淋球菌对理化因子的抵抗力很弱，对热很敏感，42℃存活15分钟，50℃存活5分钟。怕干燥，完全干燥条件下1～2小时死亡，但附着于潮湿的毛巾上可生存10～24小时。对消毒剂如可溶性银盐很敏感（1/4000硝酸银)，1%石碳酸溶液可使脓液中淋球菌2～3分钟内死亡。

淋球菌本来对青霉素很敏感，最小抑菌浓度(MIC）小于0.03μg/ml，但由于治疗剂量不足，方法不规则以及所谓预防性服药，近十年来产生了耐药菌株，最常见的是耐青霉素菌株即能产生β-内酰胺酶的淋菌菌株（penicillinase-producing Neisseria gonorrhea，PPNG)，PPNG有亚洲型和非洲型，前者在远东亚洲、美国传播，后者在非洲和欧洲传播。在我国深圳、上海、重庆、温州等地，PPNG的检出率为36%～81%（1987）使青霉素对淋菌的MIC上升到1～4μg/ml，近年还出现了耐四环素、壮观霉素及喹诺酮类药的菌株。

【发病原理】

人是淋球菌的唯一天然宿主，传染源为病人，传染方式主要为性交直接传染。但带菌的衣裤、被褥、毛巾、寝具等亦带有一定的传染性。新生儿可因通过母亲的产道而传染，引起淋菌性眼炎。

淋菌进入泌尿生殖道后，借助于菌毛外膜蛋白Ⅱ和IgA分解酶粘附于宿主的粘膜细胞。前尿道、宫颈和幼女的阴道粘膜均为柱状上皮，较易粘附，后尿道及膀胱三角区为移行上皮，因受解剖上的限制，不能伸缩也易被累。淋菌粘附后被柱状上皮细胞吞饮，在细胞内繁殖，细胞破裂，菌体转到粘膜下层，通过内毒素脂多糖与补体、IgM等的协同作用，引起炎症反应，使粘膜充血红肿、化脓，进一步累及尿道腺体及隐窝。尿道粘膜炎症后的坏死，修复时被鳞状上皮代替，粘膜下层则由结缔组织代替形成瘢痕，因而可引起尿道狭窄，输卵管、输精管闭塞。

男性尿道炎一般开始于前尿道，治疗不及时或不彻底则上行累及后尿道，继续蔓延到前列腺、附睾。女性淋病开始时除累及尿道外，常同时侵犯宫颈内膜。如炎症向上可延及输卵管及盆腔。某些营养型（AHU型，即培养时需精氨酸arginine、次黄嘌呤hypoxanthine及尿嘧啶uracil者）菌株，对于某些个体尤其是女性，可由局部感染侵入血流，引起全身性播散性感染。

【临床表现】

发病的潜伏期一般为2～10天，过度性生活、酗酒、身体虚弱者，尚可缩短，但个别患者可长至3个月。

（一）原发感染

指无并发症的泌尿生殖道淋病。

1．男性淋病　约有1/4男性与淋病患者性交之后被感染。约3%无症状。大多数出现急性尿道

炎症状，开始时尿道口舟状窝轻度潮红发痒或灼热感，有少许粘性分泌物。尿中含有丝状物，称为淋丝，经过12～24小时后，症状加剧，阴茎头红肿，尿道口排出较多的黄白色脓液，排尿疼痛，排尿不畅或间断，有的由于炎症刺激发生痛性勃起。偶尔两侧腹股沟淋巴结红肿，甚至化脓。少数病人同时有发热、乏力、头痛等全身症状。包皮过长者则包皮红肿化脓甚至包皮嵌顿。约60%以上病人炎症向上发展为后尿道炎，出现尿频、尿意窘迫、会阴部不适。

表 10-6-3 淋菌感染的症状谱

原发感染	男性	女性	幼儿	新生儿
	尿道炎	宫颈炎（尿道炎）	外阴炎	眼炎
并发症	直肠炎	直肠炎		
	咽炎	咽炎		
	前列腺炎	输卵管炎		
	精囊炎	前庭腺炎		
播散性淋菌感染	附睾炎	尿道旁腺炎		
	皮肤红斑、关节炎、腱鞘炎、			
	心内膜炎、脑膜炎、肝周炎			

治疗剂量不足或菌株有耐药性，或病人身体衰弱贫血，尿道炎可转为慢性，主要的表现为尿中有淋丝或早上尿道口有粘液痂封口，排尿不适或有痒感、灼热感。迁延时日则发生尿道狭窄，排尿不畅或排尿后尚有残尿流出。

2. 女性淋病　1/2女性感染后无任何症状。一般女性淋病症状较轻，多为宫颈炎和轻度尿道炎。主要表现为白带增多，带脓性或不具有特性。有的患者尿道口红肿，排出脓性分泌物，尿频尿急尿痛，但女性尿道短，其尿道炎症状不如男性明显。用窥阴器检查，可见宫颈充血，并有粘液脓性分泌物流出，宫颈外口红肿或糜烂，偶有腹痛或腰痛。

幼女外阴粘膜抵抗力及酸度差，一旦感染后炎症较重，常发生外阴阴道炎，阴道粘膜红肿流出黄色脓性分泌物，并由于脓性的刺激，大小阴唇、腹股沟、肛周等处皮肤亦红肿，甚至糜烂。

3. 淋菌性直肠炎　多见于男同性恋者在肛交之后，在女性可因阴道分泌物感染直肠所致。症状表现轻重不一，重者直肠烧灼痛，里急后重，会阴紧迫感，排出脓血便，轻者肛门发痒，粪便有粘液。90%女病人可以无症状。

4. 淋菌性眼炎　大多见于新生儿，乃通过产道时感染了淋菌。出生后2～4天，出现结膜炎，眼睑红肿，很快分泌物为稠性脓液，故称脓漏眼，治疗不及时则很快导致角膜溃疡、虹膜睫状体炎，最后致盲。成人可自身感染但较少。

5. 淋菌性咽炎　可见于女性和有同性恋的男性，占淋病人中1.3%～6%，通常无症状或有轻微的咽痛或咽部充血，扁桃体化脓。

（二）泌尿生殖道淋菌感染的局部并发症

1. 前列腺炎　是男性淋病的主要并发症。因脓液排向前列腺，可使尿道排脓突然减少，并出现尿频尿痛，会阴部下坠感，腰酸背痛。肛门指检前列腺有压痛，从前列腺按摩液可培养出淋菌，慢性前列腺炎一般症状不明显，仅在早上尿道口有分泌物。

2. 附睾炎和精囊炎　附睾炎时附睾肿痛、发热、有压痛，精索粗硬。精囊炎时常有尿频尿痛，末段尿混浊带血，肛检时精囊肿大压痛。

3. 输卵管炎　是女性淋病常见的并发症。实际上它常累及所有盆腔组织，实质为盆腔炎。多在月经周期发作，急性期则出现下腹部和盆腔疼痛，常为双侧性，可向背部或大腿部放射，1/2病人发热、头痛、全身不适。进行双合诊时，随着宫颈和子宫的移动有明显的盆腔触痛，或摸到附件肿胀或包块。复发性或慢性输卵管炎则常有附件增厚或输卵管积水。因输卵管的阻塞常发生异位妊娠和不孕，输卵管炎发作三次以上者不孕率可高达60%。

4. 前庭大腺炎和尿道旁腺炎　在尿道外口两旁及大阴唇后下方，腺体肿痛，腺口发红有脓液排出，重者可引起局部的脓肿。

（三）播散性淋球菌感染

是指淋球菌由粘膜炎症局部进入血液，播散到全身引起多种组织的感染，最常发生在月经期妇女，潜伏期在7～30天之内，可分为2个阶段，最初为菌血症，病人发热，血中白细胞增多，四肢出现红斑或脓疱，第二阶段则在四肢出现多个脓毒性关节炎和腱鞘炎。个别病人还可发生淋菌性心内膜炎、脑膜炎、肝炎、肝周炎。

【实验室检查】

男性淋病直接涂片检查，取尿道口的脓液，如分泌物不明显，则用细小拭子最好是藻酸钙拭子插入尿道2～3cm转动或停留几秒钟后，取出立即涂片。革兰染色，阳性报告应注明革兰阴性双球菌，在细胞内或外、数量及有否脓细胞、柱状上皮细胞。对慢性淋病和前列腺炎除了做涂片检查外还应做培养，在尿道分泌物检查阴性者还要做前列腺按摩，取分泌物做涂片及培养。

女性淋病因阴道内杂菌较多，常发生鉴别上的困难，故应在宫颈口内取材，窥阴器以温水湿润不用润滑剂，先抹去宫颈外的粘液，再用棉拭子插入宫颈口 1～2cm，取材做涂片及培养如上。

革兰染色在鉴别上如有困难，在可能的条件下做直接免疫荧光或酶标法或淋球菌基因探针杂交法检查，以提高确诊率。

淋球菌的培养常用血液琼脂或巧克力琼脂培养基，为了抑制杂菌可加入多粘菌素（25U/ml）和万古霉素（3.3U/ml），或用 Thayer-Martin（T-M）培养基。培养条件为 3%～5% 二氧化碳，潮湿环境，温度为 35～37℃，24～48 小时后，出现 0.5mm～1mm 圆形凸起、湿润光滑、半透明或灰白色的菌落。为了鉴定菌落的性质应做生化反应，淋菌氧化酶试验阳性，仅能发酵葡萄糖。为了淋菌的培养成功取材应立即接种，如取材处离实验室较远，则先接种于运送培养基，如 Stuart，Amies 培养基。

【诊断和鉴别诊断】

可根据性接触史或污染史，症状及涂片或培养结果作出诊断。女性病人应着重于培养结果。阴道中正常菌群如莫拉菌、不动杆菌也是革兰阴性，形似淋菌，可引起假阳性结果，男性慢性淋病应除外非淋性尿道炎（支原体衣原体所致），非特异性尿道炎女性淋病应除外念珠菌性阴道炎及滴虫性阴道炎。但亦要注意到不少淋病病人同时患有非淋菌性尿道炎。

【治疗】

急性期禁止性交，避免过劳和饮酒，注意个人卫生，防止传染给家属。治疗患者同时要求检查其性伴侣，以便同时治疗，防止互相再感染。

（一）无并发症急性淋病的治疗

因我国大多数地区已出现耐青霉素菌株，所以应首选壮观霉素（spectinomycin，即淋必治）2g 肌注，或头孢三嗪（头孢曲松，ceftrixone，rocephin，即菌必治）0.25g，肌注 1 次，治愈率在 95% 以上。对于经济困难或肌注不便的病人亦可给喹诺酮类药单剂量治疗如氟哌酸（诺氟沙星）800mg 或氟嗪酸（氧氟沙星）600mg，口服一次，孕妇或肝肾功能障碍者、儿童及 18 岁以下青少年，禁用。

如当地无耐青霉素菌株流行，分离的淋球菌对青霉素敏感可用普鲁卡因青霉素 480 万 U，一次分臀部两侧肌注，或羟氨苄青霉素（阿莫西林）3g，一次口服；两者均应同时服丙磺舒 1g。

（二）具有并发症淋病的治疗

1．慢性淋病并有前列腺炎或精囊炎或附睾炎　因淋菌隐藏在深部组织内，要进行较长时间治疗如壮观霉素 2g 或头孢曲松 0.25g，每日肌注 1 次，共 10 天。或多西环素（强力霉素）0.1g，每日口服 2 次，15～21 天，氧氟沙星 0.2g，每日口服 3 次，共 10 天。

2．淋菌性输卵管炎或盆腔炎　应除去宫内避孕器，因经常有混合感染（支原体与衣原体或厌氧菌），故原则上应进行联合治疗，水剂青霉素 480 万 U 或菌必治 2g 静脉点滴，每日 1 次，加服丙磺舒（probenecid）1g，每日 2 次，共 7 天。再服多西环素 200mg/d 及甲硝唑 0.2g，每天 3 次，共 10 天。

（三）儿童淋病

包括新生儿淋菌性眼炎及幼女阴道炎，可用头孢曲松 25mg/（kg·d），或壮观霉素 40mg/（kg·d）肌注，共 5 天。眼炎外用生理盐水清洗后涂 0.5% 红霉素或 1% 四环素眼膏。女阴炎外用 1/4000 呋喃西林溶液清洗，再涂百多邦（莫匹罗星）软膏。

（四）淋菌性直肠炎与咽炎

应首选头孢三嗪 0.25g/d 肌注，或口服诺氟沙星 800mg/d。用氨苄西林（阿莫西林）无效。

（五）播散性淋球菌感染

水剂青霉素 G 1000 万 U 或头孢曲松 2g，静脉点滴，每天 1 次，7～15 天。

常规治疗或反复发作者应做药敏试验，选择敏感药物联合治疗。

淋病的治愈标准：症状及体征全部消失，尿液澄清，治疗后 7～14 天，作前列腺按摩或由宫颈口取分泌物涂片检查及培养，均未发现淋菌。

【预防】

禁止嫖娼卖淫。避免婚外性生活。严格执行婚前体检制度，性病治愈后方可结婚。对性伴侣应进行检查，及早治疗。执行对新生儿预防滴眼的规定，防止新生儿淋菌性眼炎。

（许德清）

参考文献

1．李志文，叶顺章，于淞．现代性传播疾病．北京：人民卫生出版社，1991，76

2．全国性病监测协作组．1987～1990 年全国 16 个城市性病流行病学分析．中国医学科学院学报，1993，15（1）：6

3. 周口桥，等.16 株淋球菌对 8 种抗菌剂的敏感性实验观察．武汉医学杂志，1993，17(3):154
4. 卫生部卫生防疫司．性病防治手册．江苏科学技术出版社，1993
5. Chu ML, HO LJ, Lin HC, et al. Epidemiology of penicillinresistant Neisseria gonorrhoeae isolated in Taiwan. Clinical Infections Diseases, 1992, 14(2):450
6. Gransden WR, Warren C, Phillips I. 4-Quinolone-resistant Neiggeria gonorrhocae in the United Kingdon. Journal of Medical Microbiology, 1991, 34(1):23

第六节 白 喉

白喉（diphtheria）是白喉杆菌引起的急性呼吸道传染病。病变主要由白喉杆菌外毒素引起。临床特征为局部灰白色假膜和全身毒血症表现，重症或贻误治疗的病例可并发心肌炎和末梢神经麻痹。

1883 年 Klebs 从白喉患者伪膜中发现白喉杆菌，翌年，Loeffler 用培养法证实，1923 年 Ramon 与 Glenny 制成类毒素用于预防接种，使发病率大大降低。

【病原学】

白喉杆菌亦称白喉棒状杆菌，革兰染色阳性，不能运动，亦不能产生芽孢，长约 1～8μm，宽约 0.3～0.8μm，形态细长而稍弯曲，在涂片上常呈 V、X、Y 字形排列，其一端或两端膨大，内有异染颗粒称为极体，此可作为形态学诊断的依据。奈瑟（Neisser）染色时，菌体呈黄褐色，异染颗粒为蓝黑色。阿勃特（Albert）染色菌体呈绿色，异染颗粒为蓝黑色。而庞氏（Ponder）染色菌体呈蓝色，异染颗粒呈深蓝色。白喉杆菌在血清培养基或鸡血培养基上生长良好。在亚碲酸钾培养基上生长能使碲盐还原，菌落呈灰黑色，用于白喉杆菌与类白喉杆菌的鉴别。根据在亚碲酸钾培养基上菌落的形态和生化反应，白喉杆菌可分为轻型（mitis）、中间型（intermedius）和重型（grauis），病情轻重与分型无十分明确的关系，主要取决于机体免疫力等因素。白喉杆菌分泌的外毒素是致病的主要物质，只有携带具有产毒基因（Tox）溶原性噬菌体的菌株才能分泌外毒素而具致病力。临床上常用易感动物（豚鼠）或用埃勒克（Elek）平板法进行毒力测验。自白喉病人分离出的无毒菌株，也能引起严重的白喉感染，在自然条件下，未见因溶原性变换而使无毒株变为有毒株者，故在预防上亦应对携带无毒菌株者进行相应处理。白喉杆菌的侵袭力较弱，但其外毒素的毒性非常强烈，豚鼠的最小致死量为 0.0001mg，人的致死量亦仅为 130ng/kg。毒素很不稳定，易被热和酸脱毒，若以 0.3%～0.5%甲醛溶液处理，经过 1 个月，可使其成为类毒素，用于预防接种或制备抗毒素血清用于临床治疗。

白喉杆菌，尤其随分泌物排出者，对冷冻、干燥抵抗力较强。在玩具、衣物上亦可生存数日，可构成间接传播。但对湿热及化学消毒剂均较敏感，0.1%升汞及 5%石炭酸溶液 1 分钟即可杀死该菌。在直射阳光下仅能存活数小时，加热 58℃ 10 分钟即可死亡。

【流行病学】

（一）传染源

白喉杆菌是严格寄生于人的细菌，因此传染源仅为病人和带菌者。轻症和不典型患者往往不能及时诊断，传播的危险性较大。健康带菌者一般占人口总数的 1%左右，在流行时可高达 10%～20%，其数量多，流动性大，又不易被发现，作为传染源的意义更大。调查结果表明 20%的病例是由病人传染的，而 80%的病例是由带菌者传播的。恢复期带菌多不超过 4 天，最长不超过 12 天。

（二）传播途径

主要通过呼吸道飞沫传播。亦可通过食物和玩具、用具等传播。还可通过接触侵入破损的皮肤和粘膜而感染，尤以热带和亚热带为常见。

（三）人群易感性

不同年龄组人群对白喉的易感程度有明显差异。新生儿通过胎盘及母乳从母体获得免疫，1 岁以后这种先天免疫几乎完全消失。以后由于隐性感染或预防接种而免疫力随之增强。患病后可获得持久的免疫力。通过锡克试验（schick test）可测知人群免疫水平，即皮内注射小量白喉外毒素后观察皮肤反应，阳性示易感。近年有应用间接血凝或酶联免疫吸附试验测定血清中的抗毒素水平以替代锡克试验者。

（四）流行特征

过去白喉基本上是一种儿童传染病，近年由于实施计划免疫，使发病数明显下降，发病年龄后移。一年四季均可发病，以秋冬及早春季节多发，尤其是居住拥挤，卫生条件差则更易造成流行。

【发病机制和病理解剖】

白喉杆菌侵袭力较弱，侵入上呼吸道粘膜后，仅在粘膜表层组织内繁殖，通常不侵入深部组织和

血流。白喉杆菌繁殖过程中所产生的外毒素不但可产生局部病变，吸收入血后，还可产生全身性中毒性病变。因此，致病的主要因子是外毒素。由A和B两个片断组成，二者之间通过双硫键联接，片断B无直接的毒性，但可与细胞膜上特异性受体相结合，使片断A进入胞浆，并可使多肽tRNA移位因子和延长因子2（EF-2）失活，抑制蛋白合成，对细胞造成直接致死作用，一个分子的片断A可致死一个细胞。细菌造成局部组织的炎症，使血管扩张及纤维蛋白渗出，外毒素对细胞的强烈毒性更加重了局部的炎症、坏死，大量渗出的纤维蛋白与坏死组织、炎性细胞和细菌等凝结在一起，形成本病特有的假膜。咽部的假膜与组织粘连甚紧不易脱落，假膜周围及其深部组织明显水肿。假膜范围越大，毒素吸收越多，临床症状就越重。在喉及气管部位由于粘膜上皮具有纤毛，假膜易脱落引起窒息，但毒素吸收较咽白喉少，周身症状较轻。

外毒素吸收致全身毒血症症状，以心肌和周围神经受累为著。心肌表现为浊肿、脂肪性变、玻璃样及颗粒样变性，心肌纤维断裂并累及传导系统。周围神经受累以运动神经为主，距咽部较近的第Ⅸ、Ⅹ对颅神经较易受累，表现为髓鞘变性、神经轴肿胀，但少有坏死者，故神经系统病变多为可逆的。此外，肾脏可见有浊肿、肾小管上皮脱落，肾上腺退行性变，肝细胞脂肪变性、肝小叶中央坏死等。

【临床表现】

潜伏期1～7日，多为2～4日。依假膜部位可分为咽白喉、喉白喉、鼻白喉和其他部位白喉等临床类型。

（一）咽白喉

约占白喉病人的80%。根据病情又可分为四型。

1.普通型　即典型咽白喉。缓慢起病，常主诉有发热和咽痛，多为中等度发热，伴有食欲不振、乏力、头晕及全身不适等症状。婴幼儿可表现为流口水、神态不活泼。体征可有咽部充血，扁桃体肿大，病后24小时许，在咽部有片状假膜形成并逐渐增大。假膜呈灰白色，境界清楚，不易剥离，若强行剥离可使基底裸面出血。颌下淋巴结可肿大有压痛。

2.轻型　症状较轻，可有轻微发热和咽痛。咽部炎症轻微，假膜呈点状或小片状，多局限于扁桃体上，此亦被称之为扁桃体白喉。在流行时，部分轻型患者可仅有咽痛等上呼吸道症状，周身无明显中毒表现，可无假膜形成，但白喉杆菌培养可阳性。

3.重型　周身中毒症状重，有高热、头痛、恶心呕吐，面色苍白，脉细速等，进而可出现循环衰竭表现。咽部假膜范围广且厚，常可扩大到腭弓、悬雍垂和咽后壁。色灰黄污秽，有口臭。颈淋巴结周围软组织可有水肿。常并发心肌炎或周围神经麻痹。

4.极重型　可由普通型或重型发展而来，亦可为原发性。该型患者较重型患者假膜范围更广且呈污秽的黑灰色，具有特殊的腐败口臭气味。扁桃体及咽部高度肿胀，亦可有坏死或溃疡，常可有其他细菌如链球菌等混合感染。颈部淋巴结肿大，周围软组织水肿，甚至可达上胸部，状似“牛颈”。患者高热、面色苍白、呼吸急促、烦躁不安。周身中毒症状极为严重，表现有心脏扩大、奔马律或中毒性休克等，不及时治疗常导致死亡。

（二）喉白喉

约占白喉病人的20%，其中约1/4为原发性喉白喉，余多为咽白喉向下延续而成。原发性者多见于婴幼儿。其特征性表现为“犬吠”样咳嗽，声音嘶哑甚至失声，吸气性呼吸困难，严重者吸气时出现喉梗阻所致的“三凹呼吸现象”（锁骨上窝、肋间肌和剑突下软组织均凹陷）。同时伴有明显发绀、恐惧、冷汗等。假膜延伸至气管、支气管或假膜脱落堵塞气道，可因窒息而死亡。由于单纯喉白喉毒素吸收较少，故全身中毒症状则较咽白喉明显为轻。

（三）鼻白喉

罕见，原发性鼻白喉更少见。主要表现为鼻塞，流浆液血性鼻涕，鼻孔周围及上唇皮肤常因分泌物的腐蚀而发红、糜烂或结痂。鼻前庭处可查到假膜。全身症状轻，但可出现张口呼吸、婴幼儿哺乳困难等。继发性者多来自咽白喉。

（四）其他部位白喉

皮肤白喉多见于热带。可见于眼结膜、耳、口腔、外阴、新生儿脐带、食管等部位。无论在何部位，均于局部有假膜形成，而周身症状较轻。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞多在（10～20）×10^9/L（10 000～20 000/mm^3）之间，中性粒细胞增加，重者可出现中毒颗粒。

（二）细菌学检查

于假膜与粘膜交界处取材涂片染色镜检，可查

获白喉杆菌，但与非致病的类白喉杆菌鉴别需行细菌培养。必要时可作白喉杆菌毒力测验。

（三）血清学检查

荧光抗体法（IFA）：如上述取材，用荧光标记的特异性抗体染色后，在荧光镜下检查白喉杆菌，阳性和特异性均较高，可作早期诊断。

（四）其他检查

有中毒性并发症者，可有相应的心电图变化；尿常规异常及尿素氮升高；肝功能异常等。

【并发症】

（一）中毒性心肌炎

为本病最多见、最严重的并发症。毒血症越重，心肌炎亦越重，中毒型咽白喉几乎无一例外。常发于病程的第2～3周。表现有面色苍白，心脏第一心音低钝、奔马律，心电图常示T波或S-T段改变，亦可见传导阻滞与心律不齐，严重者发生心力衰竭。

（二）周围神经麻痹

多发于病程第3～4周。以运动神经受累较多，以软腭麻痹最常见，患者鼻音声重，进流质饮食呛咳，悬雍垂反射消失。其次为动眼神经、面神经、外展神经麻痹。此外，全身肌肉均可发生弛缓性麻痹，引起相应的运动障碍。病程第7～8周，偶可发生迷走神经麻痹致心律增快、多汗、分泌物增多等。但白喉所致的神经麻痹能很好恢复，而不留后遗症，多在数周至数月内恢复。

（三）其他

并发其他化脓菌感染，幼儿常继发感染发生支气管肺炎。还可发生中毒性肾病、中毒性脑病和中毒性肝损伤等。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

1. 疑似诊断　临床上有发热、咽痛、声音嘶哑，鼻、咽、喉部有不易剥脱的灰白色假膜，强行剥离可有出血者应考虑为本病。

2. 临床诊断　在疑似诊断基础上，有与白喉病人接触史，假膜涂片镜检有革兰阳性棒状杆菌，并有异染颗粒。

3. 实验诊断　从假膜边缘取材进行细菌培养，培养出白喉杆菌，毒力试验阳性。

（二）鉴别诊断

咽白喉应与急性扁桃体炎、奋森（vincent）咽峡炎、鹅口疮等鉴别；喉白喉应与急性喉炎、变态反应性喉水肿及气管异物等鉴别。

【预后】

病死率与年龄、治疗早晚、临床类型、有无并发症及是否接受过预防接种有关。现病死率约3%～10%。死因为中毒性心肌炎、喉梗阻等。

【治疗】

（一）一般治疗

必须严格卧床休息2～4周，重者需4～6周。合并心肌炎者，当白喉局部病变好转后，不注意仍有猝死之可能，须高度警惕。

（二）病原治疗

应合用抗毒素与抗生素，二者缺一不可。

1. 白喉抗毒素　为治疗白喉的最重要手段，单用抗生素不能替代其作用。白喉抗毒素血清可以中和局部病灶和血循环中的游离的毒素，从而避免对组织细胞进一步的毒性作用。但是，抗毒素不能中和已进入细胞内的毒素，故宜尽早地足量投给。对疑似病例亦不应待化验结果回报而应及时投给。病后3～4日为治疗早晚的分界。用量不依年龄、体重，而视假膜的部位及范围、中毒症状的轻重和治疗开始之早晚而定。轻、中型患者剂量为3万U～5万U，重型者为6万～10万U。治疗晚者抗毒素量宜相应加大。喉白喉须适当减量，并应密切注意投给抗毒素后假膜很快脱落堵塞气道造成窒息的危险。抗毒素肌内注射24小时后才能达血峰浓度，而静脉注射仅需30分钟，故对于重症及治疗较晚者宜静脉途径给药，可将抗毒素稀释于100～200ml葡萄糖液中缓慢静脉滴注。为避免过敏反应，有主张先以抗毒素用量的1/3肌注，观察半小时，如无反应，则将余量稀释后静脉滴入。注射抗毒素前必须作过敏试验。皮试阳性需采用脱敏疗法注射（按白喉抗毒素血清使用说明书执行），切不可因试敏阳性而废止抗毒素治疗。

应用抗毒素后，即刻可发生过敏性休克，虽少见但可引起死亡。抗毒素为马血清，使机体发生Ⅰ型变态反应所致。如有发生应立即注射肾上腺素。在应用抗毒素后2～3周可发生血清病，属Ⅲ型变态反应。表现有发热、皮疹、关节疼痛、淋巴结肿大和血管神经水肿等。可应用异丙嗪、地塞米松等治疗。

2. 抗生素　首选青霉素（penicillin），每日80万～160万U，分2～4次肌注。红霉素（erythromycin）疗效亦佳，尤适用于青霉素过敏者，40～50mg/(kg·d)4次分服，疗程均为7～10日。

（三）对症治疗

中毒症状重或并发心肌炎者，可投给肾上腺皮质激素，并可应用维生素C等。并发心肌炎者，

还可投给三磷酸腺苷 40～80mg，儿童酌减，必要时可应用镇静剂。喉白喉有喉梗阻或应用抗毒素后脱落的假膜堵塞气道者，应气管切开取膜。软腭麻痹可给予鼻饲。周围神经麻痹除投给维生素 B 族外，可试行针刺治疗。呼吸肌麻痹者应用人工呼吸机。

【预防】

（一）管理传染源

隔离治疗病人，病愈后 2 次咽拭培养阴性方能解除隔离。如无培养条件，在充分治疗的情况下，完成疗程即可解除隔离。接触者检疫 7 日。带菌者可投药治疗，选用青霉素或红霉素均可，以常规用量，隔离治疗 5～7 天。

（二）切断传播途径

病人的鼻咽分泌物及所用的物品应进行消毒。

（三）保护易感人群

是最重要的预防环节。

1. 自动免疫　通过自动免疫可使发病率降低 95%以上，即使发病，病情亦轻，病死率亦低。常用"百白破"混合制剂。7 岁以上儿童副反应较大，首次免疫时或对流行时的易感人群，只注射吸附精制白喉类毒素和破伤风类毒素，而不用含有百日咳菌苗的"百白破"制剂。新生儿生后 3 个月开始按计划免疫程序注射，间隔 1 个月，连续 3 次，分别为 0.25ml、0.5ml 和 0.5ml，第 2 年 1 次 0.5ml。

2. 被动免疫　白喉易感者，如因故不能接受白喉类毒素预防接种者，在流行期间或密切接触者，可应用抗毒素 1000～2000U 肌注，进行被动免疫，有效预防期为 2～3 周。

（乔光彦）

参考文献

1. 傅希贤．白喉．见：王季午主编．传染病学．第 2 版．上海科学技术出版社，1988，337～344
2. 梁茵，解思祥．鞍山地区一起白喉爆发流行的调查报告．中华流行病学杂志，1989，10（6）:331～332
3. Christre A B. Infectious diseases. 4th ed, New York: Churchill Livingstone, 1987, 1183～1209
4. J D Wilson, E Braunwald, K J Isselbacher, et al. In: Harrison's principles of internal medicine. 12th ed. New York: McGRAW-HILL, 1991, 569～572

第七节　炭　疽

炭疽（anthrax）是由炭疽杆菌所致的急性传染病。原系草食动物（羊、牛、马等）的传染病，人因接触这些病畜及其产品或食用病畜的肉类而被感染。临床上主要表现为局部皮肤坏死及特异的黑痂，或表现为肺部、肠道及脑膜的急性感染，有时伴有炭疽杆菌性败血症。

【病因学】

炭疽杆菌（bacillus anthracis）为致病菌中最大者，大小为 3～5μm×1.2μm。菌体两端平削呈竹节状长链排列，无鞭毛，不能运动，革兰染色阳性。在人及动物体内有荚膜形成，有荚膜的炭疽杆菌具有较强的致病性，无毒菌株不产生荚膜。在人工培养基或外界环境中，易形成芽胞，芽胞呈卵圆形，位于菌体中央，其抵抗力相当强，是本菌在自然条件下存在的主要形式。本菌在一般培养基上（有氧环境）生长良好，在温度 37℃、pH7.0～7.4 条件下生长最为合适，在琼脂平板上菌落大而不透明，干燥有皱褶，边缘不整齐。在自然条件下，易受物理、化学及生物因素的影响而发生变异。本菌能缓慢液化明胶，在明胶培养基中，沿穿刺线向周围生长，呈倒立影树状的特异形状。

炭疽杆菌在有利的环境时以繁殖体形式存在，当条件变为不利时形成芽胞，两者的抵抗力差异极大。繁殖体在 56℃ 2 小时、60℃ 15 分钟、75℃ 1 分钟即可杀灭，常用浓度的消毒剂也能迅速杀灭之。但繁殖体在干燥的血液中能生存一个月以上，在保存 -15℃ 低温的鲜肉中能存活 2 周以上。芽胞的抵抗力极强，在自然条件下能存活 20 年，在皮毛上也能存活数年以上，在清水或畜厩粪水中、腐败的血液中和泥土中均能长期生存。直接日光曝晒 100 小时，煮沸 10～15 分钟，110℃ 高压蒸气下 5～10 分钟才能将芽胞杀死。10%福尔马林溶液 15 分钟，5%石炭酸溶液 24 小时，2%～5%高锰酸钾溶液 24 小时，新配的石灰乳和 20%漂白粉溶液 24～48 小时，1:2500 碘液 10 分钟能将芽胞杀灭。在腌肉中，繁殖体可存活一个月以上，而芽胞根本不能被杀死。

炭疽杆菌有 3 种抗原：①保护性蛋白抗原，注射动物可产生抗感染抗体；②荚膜多肽抗原，可抵抗吞噬作用，与致病力有关；③菌体多糖抗原，有种的特异性，耐热，可用作热沉淀反应（Ascoli 反应）。炭疽毒素有 3 种成分：①水肿因子（edema factor, EF）；②保护性抗原（protective antigen, PA）；③致死因子（lethal factor, LF）。单独注射 3 种成分中的任何一种给动物，不呈现任何毒性反应。若将前 2 种（EF＋PA）混合注射动物皮下，可引起皮肤水肿；后 2 种（PA＋LF）混合注射则

引起肺部出血、水肿，并使动物致死。如3种成分混合注射，就会出现炭疽的典型中毒症状。

【流行病学】

动物炭疽遍布全球，尤以南美洲、亚洲及非洲等牧区较多见，呈地方流行性，因而本病为一种自然疫源性疾病。随着世界各国的毛皮加工业高度集中，炭疽也暴发于一些城市，成为重要职业病之一。

（一）传染源

人类炭疽是由病畜传播，患病的牛、马、羊、骆驼等草食动物是人类炭疽的主要传染源。炭疽病人的痰、粪便及病灶分泌物均具有传染性。

（二）传播途径

可有以下几种方式：

1. 接触传染　此途径传染者最为多见。常因直接接触病畜、死畜及病人而引起感染，如牧民、饲养员、屠宰工人、剥食病畜或死畜者、兽医及医务人员等。与污染的皮毛、病畜产品、土壤及用具的间接接触而受染者也不少见。

2. 呼吸道感染　呼吸道感染在皮毛加工厂多见，因在洗毛、拣毛、掺合、梳毛、合股和编织等加工过程中，可使大量炭疽芽胞飞扬，形成炭疽芽胞气溶胶，当其颗粒在5～50μm之间时，常可导致吸入性炭疽暴发。曾报告被炭疽芽胞污染的周围环境及土壤，当干燥多风季节，人群在此场所集会、积肥时，炭疽芽胞即可随尘埃而飞扬，形成炭疽芽胞尘埃气溶胶，造成肺炭疽流行。

3. 消化道感染　常因吃了未煮熟的病畜肉类或被炭疽杆菌污染的食物而受感染。患病乳牛的奶中亦能排出病菌，饮用生牛奶也可导致胃肠型炭疽的发生。

4. 吸血昆虫刺咬感染　较少见。被牛虻、硬壳虫（寄生在皮毛上）等叮咬病畜吸血后，再叮咬人群，亦可引起人群炭疽的发生。

（三）人群的易感性

人群普遍易感，其程度主要取决于接触病原体的程度和频率。发病与个体的抵抗力有密切的关系，有些人感染后不出现临床症状，而表现为隐性感染及鼻咽部带菌者。一次感染后有较持久的免疫力。

【发病机制与病理解剖】

炭疽杆菌从损伤的皮肤、胃肠粘膜及呼吸道进入人体后，藉其荚膜的保护，首先在局部繁殖，产生大量毒素，导致组织及脏器发生出血性浸润、坏死和严重水肿，形成原发性皮肤炭疽、肠炭疽及肺炭疽等。当机体抵抗力降低时，致病菌即迅速沿淋巴管及血循环进行全身扩散，形成败血症和继发性脑膜炎。皮肤炭疽因缺血及毒素的作用，真皮的神经纤维发生变性，故病灶处常无明显的疼痛感。

炭疽杆菌产生的蛋白外毒素是致病的主要物质，经色谱技术纯化证实是由3种不耐热毒素（PA、EF及LF）组成的协同复合体，一般具非活性形式存在。当接触到耐热的真核物质后，就成了活性毒素，使宿主致病。实验证明当EF与PA复合时，能抑制中性多核细胞的功能，破坏宿主防御屏障而增加宿主的易感性，因这类复合物能作用于腺苷环化酶，使细胞内cAMP显著升高有关。当LF与PA复合时，可使实验动物致死及内皮细胞膜中毒，造成局部血管严重损害、血小板和白细胞粘附及血栓形成。因此炭疽外毒素对人体可以直接损伤微血管的内皮细胞，使血管壁的通透性增加，导致有效血容量不足，加以急性感染时使一些生物活性物质释放增加，如缓激肽、组胺及儿茶酚胺，从而使小血管扩张，加重血管通透性，减少组织灌注量；又由于毒素损伤血管内膜，激活内外凝血因子及释放组织凝血活酶物质，引起播散性血管内凝血，最后发生微循环障碍，出现感染性休克。

皮肤炭疽的病理改变，局部呈痈样病灶，肉眼观察可见皮肤出现境界十分明显的红色浸润，中央隆起，呈炭块样黑色痂皮，四周为凝固性坏死区；镜检可见皮下组织呈急性浆液性出血性炎症，间质水肿显著，组织结构成分离解，坏死区及病灶深处均可找到炭疽杆菌。肠炭疽的病变主要分布于小肠，而大肠及胃的损害较少。肠壁呈局限性痈样病灶及弥漫性出血性浸润，病变周围肠壁有高度水肿及出血，肠系膜淋巴结肿大，腹膜亦有出血性渗出，腹腔内有浆液性含血的渗出液，内有大量致病菌。肺炭疽呈现出血性气管炎、支气管炎、小叶性肺炎或梗死区，支气管及纵隔淋巴结高度肿大，并有出血性浸润，胸膜及心包亦可累及。炭疽杆菌脑膜炎的软脑膜及脑实质均有极度充血、出血及坏死，大脑、桥脑和延髓等组织切面均见显著水肿和充血。

炭疽杆菌败血症患者，全身各组织及脏器均表现广泛性的出血浸润、水肿及坏死，并有肝、肾浊肿和脾肿。炭疽患者的尸体血液一般呈液体状，失去凝固能力，尸体腐败极速。据报道死于炭疽的妊娠妇女，其胎儿的心、肺、脾、肝等组织均有病变，由于毒素通过胎盘带给胎儿所致。

【临床表现】

潜伏期一般为1～5天，最短仅12小时，长者可达12天。临床可分以下4型：

（一）皮肤炭疽

此型最多见，约占98%。病变多见于面、颈、肩、手和脚等裸露部位皮肤。初为丘疹或斑疹，第2日出现水疱，内含淡黄色液体，周围组织硬而肿胀。第3～4日中心呈现出血性坏死稍下陷，四周有成群小水疱，水肿区继续扩大。第5～7日坏死区破溃成浅表溃疡，血样分泌物结成黑色似炭块的干痂，痂下有肉芽组织生成（即炭疽痈）。黑痂坏死区的直径大小不等，自1～2cm至5～6cm，水肿区的直径可达5～20cm。局部疼痛不著，不化脓，稍有痒感，此为炭疽痈与其他痈的鉴别点。以后随水肿消退，黑痂在1～2周内脱落，留下肉芽组织创面，再过1～2周即愈合成疤。发病1～2日后即出现全身反应，如发热（38～39℃）、头痛、全身不适、局部淋巴结肿大及脾肿大等。

少数病例局部无黑痂形成而呈现大块状水肿（即恶性水肿），水肿处呈透明、柔软、微红或苍白，扩展迅速，可致大片坏死。这种恶性水肿多见于眼睑、颈、大腿及手等组织松弛处。全身毒血症甚为明显，病情危重，若贻误治疗，可因循环衰竭而死亡。

（二）肠炭疽

临床症状不一，可表现为急性胃肠炎型或急腹症型。急性胃肠炎型的潜伏期较短（12～18小时），发病时为突然恶心、呕吐、腹痛、腹泻，大便一般无血液，极大部分患者于数日内恢复。急腹症型患者，全身中毒症状严重，持续性呕吐及腹泻，排血水样便，腹胀、腹痛，有压痛或呈腹膜炎征象，常并发败血症或感染性休克而于起病后3～4日内死亡。

（三）肺炭疽

多为原发性，由吸入炭疽杆菌芽胞所致，故又称“吸入性炭疽”（inhalation anthrax），也可继发于皮肤炭疽。起病多急骤，亦可先有2～4日的低热、倦怠、肌痛、干咳、心前区压迫感等症状，且在缓解后再突然起病，呈双相型。临床表现主要为寒战、高热、呼吸急迫、喘鸣、紫绀、咳嗽、咳血样痰、胸痛、大汗、心率增速等，有时在颈、胸部出现皮下水肿。胸部体征常以纵隔障炎开始，肺部仅可闻及散在的细小湿啰音，或有胸腔积液。体征与病情严重程度常不成正比。X线检查可见纵隔增宽、胸水或肺部炎症。肺炭疽常并发败血症和感染性休克，偶也可继发脑膜炎，病情大多危重，若不及时诊断和抢救，则常在急性症状出现后24～48小时因呼吸、循环衰竭而死亡。

（四）脑膜型炭疽

大多继发于伴有败血症的各型炭疽，偶有原发性患者。临床症状有剧烈头痛、呕吐、抽搐、明显脑膜刺激症状，脑脊液大多呈血性，压力增高，细胞数增多，常在0.1×10^9/L（100/mm^3）以上。本型炭疽的病情十分凶险，发展极为迅速，常因来不及治疗而死亡。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞计数大多增高，一般在（10～20）×10^9/L（1万～2万/mm^3），少数可高达（60～80）×10^9/L（6万～8万/mm^3），分类以中性粒细胞为高。

（二）细菌学检查

取不同临床类型患者的病灶渗出物、分泌物、痰液、呕吐物、粪便、血液及脑脊液等作涂片或培养，可发现病原菌。涂片中发现病原菌时，可作革兰或荚膜染色。亦可用各种特异性荧光抗体（抗菌体、抗荚膜、抗芽胞、抗噬菌体等）染色检查，以作进一步的鉴定。检材接种于血液琼脂平板、碳酸盐平板或普通琼脂平板培养后，如有可疑菌落，则根据其形态特征进行动物试验及鉴定试验，如青霉素串珠试验、噬菌体裂解试验等。

可取患者的分泌物、组织液或所获得的纯培养物接种于小白鼠或豚鼠等动物的皮下组织，如注射局部处于24小时出现典型水肿、出血者为阳性反应，动物大多于36～48小时内死亡，在动物内脏和血液中有大量具有荚膜的炭疽杆菌存在。

（三）免疫学检查

有琼脂扩散试验、间接血凝或间接微量血凝试验等均有助于诊断。近来采用ELISA法、酶标-SPA法及荧光免疫法检测血清中各种抗体，其特异性及敏感性均有明显提高，可供追溯性诊断和流行病学调查之用。Ascoli沉淀试验对已腐败或干涸的标本，作细菌培养有困难时，可采用本试验供诊断参考，但该试验常出现假阳性。

【诊断与鉴别诊断】

患者的职业、工作和生活情况，如与牛、马、羊等有频繁接触的农牧民，工作于带芽胞尘埃环境中的皮毛、皮革加工厂的工人等，对本病诊断有重要参考价值。皮肤炭疽具有一定的特征性，诊断一般不困难，但须与痈、蜂窝组织炎、恙虫病的焦痂、兔热病的溃疡等相鉴别。肺炭疽的中毒症状远

较大叶性肺炎为严重，肺部X线检查有助于区别，但须与肺鼠疫等相鉴别。肠炭疽常以急腹症或急性胃肠炎的症状出现，若警惕不够，易造成漏诊而贻误治疗，应与急性菌痢及急腹症等加以鉴别。脑膜型炭疽须与蛛网膜下腔出血相鉴别。

细菌学检查为确立诊断的主要依据，各种分泌物、组织液（包括血、脑脊液等）和排泄物的涂片检查和培养均属重要。对可疑细菌应进行荧光抗体染色法和动物接种试验，以进一步确定。

【预后】

本病的预后因临床类型、诊断与治疗是否及时而不同。皮肤炭疽病死率一般已降低为1%左右。但位于颈部、面部，并发败血症或属于恶性水肿型的皮肤炭疽患者，其预后较差。肠炭疽的急腹症型、肺炭疽和脑膜型炭疽，由于病情发展急速而又较难及早确诊，故病死率常高达90%以上。

【治疗】

（一）一般治疗及对症治疗

本病患者应严格隔离，对其分泌物和排泄物按芽胞的消毒方法进行消毒处理。对呕吐、腹泻或进食不多的患者应给予适量的静脉补液。出血严重者应适当输血；对头痛、躁动不安者应酌情给予镇静剂；有循环衰竭者，除补充血容量外应给予抗休克药物。皮肤恶性水肿患者可应用肾上腺皮质激素，对控制局部水肿的发展及减轻毒血症有效，一般可用氢化可的松100～200mg/d短期静滴，但必须在青霉素G的应用下采用。有DIC者，应及时应用肝素、潘生丁等。

（二）病原治疗

青霉素G为治疗本病的首选抗生素。对皮肤炭疽，成人每日为160万～320万U，分次肌注，疗程7～10日。对肺炭疽、肠炭疽及脑膜型炭疽或并发败血症者，青霉素剂量应增加至1000万～2000万U/d作静脉滴注，并同时合用氨基糖甙类抗生素（链霉素、庆大霉素或阿米卡星等），疗程须延长至2～3周以上。对青霉素过敏者可采用四环素（1.5～2g/d）或多西环素（0.2～0.4g/d）或红霉素（1.5～2g/d）口服或静脉滴注亦有效果。

（三）抗炭疽血清治疗

目前已少用。对毒血症严重患者除抗生素治疗外，可同时应用抗炭疽血清肌注或静脉注射，第1日100ml，第2、第3日各30～50ml，应用前须先作皮试。

（四）局部病灶处理

对皮肤局部病灶除取标本作诊断外，切忌摸弄，也不宜手术切开，以防感染扩散而发生败血症。局部可用1:2000高锰酸钾液洗涤，并敷以无刺激性的抗生素软膏。

【预防】

（一）严格管理传染源

病人应隔离至创口愈合、痂皮脱落或症状消失。分泌物或排泄物培养2次阴性（相隔5日）为止。隔离及治疗病畜，死畜应焚毁或深埋在地面2m以下，坑内撒布漂白粉或大量生石灰。

（二）切断传播途径

对病人的用具、被服、分泌物及排泄物、包扎创口的敷料等均应严格消毒或焚毁。消毒方法可以用煮沸、高压蒸气或20%漂白粉澄清液等处理。必须加强乳品、肉类的卫生管理，对被污染者或可疑污染者，应立即禁止出售或使用。严禁剥食或出售炭疽病畜的肉及皮毛等。

（三）保护易感者

对从事畜牧业、畜产品收购、加工、屠宰业等工作人员及疫区人群，每年接种炭疽杆菌减毒活菌苗，采用皮上划痕法，每次用菌苗0.1ml，滴于上臂外侧皮肤，用针通过菌苗刻划长1～1.5cm的“#”字，以划破表皮而不出血为度。接种后仅见局部轻度红肿，3～4日内消退。四联菌苗（炭疽杆菌、土拉杆菌、鼠疫杆菌和布氏杆菌）也已证明有效。国外采用经明矾沉淀的细菌培养滤液（含有保护性抗原）作预防接种，第1年肌注3次，各相隔3周，6月后接种第4次，以后每年加强注射1次，每次均为0.5ml。

密切接触者应留验8日，必要时早期应用青霉素等预防性治疗。

（马亦林）

参考文献

1. 张振华，陆德源．动物源性细菌．见：陆德源主编．医学微生物学．第3版，北京：人民卫生出版社，1990，193～196

2. 刘军，方锦嵩，曾竣．广西炭疽流行若干问题探讨．中国人兽共患病杂志，1994，10(2):53

3. Longfield R. Anthrax. In: Hunter's Tropical Medicine. 7th Ed, Philadelphia: Saunders, 1991, 434～438

第八节 李司忒菌感染

李司忒菌感染（Listeria infection）又名李司忒菌病，由单核细胞增多性李司忒菌（Listeria mono-

cytogenes）引起的一种传染病，本病主要通过食物传播。主要在孕妇、新生儿、老年人与免疫减损者中引起疾病。临床表现多样，常见的有脑膜炎、败血症、心内膜炎，妊娠期感染可引起流产或早产。

【病原学】

李司忒菌现有8种，但以单核细胞增多性李司忒菌为人与动物的主要致病菌，绵羊李司忒菌（Listeria ivanovii）是动物致病菌，也有引起人体致病的报告。

单核细胞增多性李司忒菌系革兰阳性小杆菌，兼性厌氧，无芽胞，有鞭毛和动力。对营养要求不高，在血琼脂上有β-溶血。对温度适应性强，在1～45℃范围内可生长。较低温度（如4℃）下比其他细菌长得更好，且毒性更大。对热有一定的抵抗力，经巴氏消毒后部分细菌仍可存活。本菌能发酵多种糖，产酸不产气。根据菌体和鞭毛抗原的不同可分为16个血清型，但对人致病的主要是1/2a，1/2b，4b。经食物引起传播的以4b型为多。本菌对豚鼠和家兔有致病性，滴眼可引起坏死性结膜炎，小白鼠腹腔注射引起死亡。该菌不产生内毒素，而产生一种与溶血素性质相同的外毒素，在致病中有一定作用。

【流行病学】

李司忒菌病世界各地均有发现，近几年发病呈上升趋势，但实际发病率仍未确知，我国报道该病的较少。本病多呈散发，亦可呈暴发流行。

（一）传染源

李司忒菌在自然界分布广泛，迄今已知有42种哺乳动物和22种禽类可以被感染。鱼类、甲壳类动物及污水、土壤和垃圾内均可分离出病菌。因此动物是重要的储存宿主，健康带菌者是本病的主要传染源，正常成人中带菌者占1%～5%，而在与病人接触人中占20%～25%。

（二）传播途径

通过消化道传播是本病的主要途径，可被李司忒菌污染的食品主要有：牛奶及其制品；肉类及其制品；蔬菜及色拉；海产品等，这类食品如食前未经充分加热都有可能感染李司忒菌。

孕妇感染后可通过胎盘或产道感染胎儿或新生儿。通过结肠镜检查亦有引起李司忒菌病的报道。

（三）易感人群

李司忒菌病主要见于免疫抑制病人，肾移植后接受免疫抑制剂治疗、恶性肿瘤、白血病、肝硬化及糖尿病患者等均易感染；另外，老年人，孕妇和新生儿亦易患本病。

【发病机制与病理解剖】

李司忒菌病发病的确切机制尚未清楚。细菌进入人体后能否发病取决于宿主的易感性，细菌的数量和毒力。该菌被吞噬细胞吞噬并在其中生长、繁殖，不被消灭，随血流带至全身各处，属于细胞内寄生菌，宿主对这类细菌的清除主要依赖细胞免疫，在细胞免疫过程中产生的淋巴因子一方面可吸引中性粒细胞和单核巨噬细胞进入病灶，并且使巨噬细胞活化，从而对细菌起到杀灭作用，但另一方面淋巴因子也作用于有细菌的组织、器官，使之发生炎症、坏死等病理变化。过去的动物实验已证明T细胞免疫功能在李司忒菌病中的重要性，体液免疫的作用较小。另外细菌产生的溶血素O可能是一种重要的毒性因子，它在结构上与链球菌溶血素O相似，在细胞内与细胞膜上胆固醇结合，破坏宿主巨噬细胞。

李司忒菌病的病理改变以播散性肉芽肿和受累组织的局灶性坏死或化脓为特征，肝、肠道、胆囊、皮肤、肺、心、脾、中枢神经系统、肾上腺等均可受累。镜检有坏死灶和大量中性粒细胞和单核细胞浸润。坏死区及其周围可发现革兰阳性杆菌。

【临床表现】

潜伏期数天至数周，临床表现多样，分型较困难，根据不同的高危人群分述如下：

（一）新生儿李司忒菌病

可分为早发型和迟发型，早发型为宫内感染，大多数母亲在产前有类似感冒样症状，数日后自愈。患儿多为早产儿，其临床表现在产后立即或于生后数天内就很明显，宫内感染的新生儿表现为播散性败血性肉芽肿。临床上主要有呼吸窘迫、气急、紫绀，甚至呼吸不齐或暂停，呕吐，尖叫，抽搐，体温低于正常，可有脾大、出血性皮疹和化脓性结膜炎，早发型新生儿李司忒菌病很难与其他新生儿败血症鉴别，但咽后壁肉芽肿与皮肤多发性肉芽瘤是早期诊断的线索。

迟发型为出生时经产道或在医院护理时获得感染，母亲在妊娠期无恙。患儿为足月婴儿，出生时健康，感染症状在出生后数天至数周出现，临床表现脑膜炎较败血症多。

（二）妊娠期李司忒菌病

本病在妊娠后3个月最常见，感染本菌的孕妇最初表现为感冒样症状，发热、头痛、肌肉痛，少数可伴胃肠道症状如腹痛、腹泻，有时可有下腰疼痛，类似肾盂肾炎。病程在3～7天内发展为羊膜炎，引起早产或中毒性流产。当被感染的胎儿与子

宫内容物排出后则自然痊愈。在妊娠期发展为脑膜炎者罕见。

（三）非围产期李司忒菌病

1. 中枢神经系统感染 占李司忒氏菌病50%～60%，主要表现为脑膜炎，其中半数还可表现为脑膜脑炎、脑炎、脑干脓肿与脊髓脓肿等神经系统实质损害，脑膜炎的临床表现与其他细菌性脑膜炎相似，起病急，有发热、头痛、呕吐、脑膜刺激征阳性，常伴有意识障碍，如木僵、谵妄、昏迷等，也可发生抽搐和颅神经损害。如有脑炎或脑脓肿可出现偏瘫，脑疝或其他定位征象。半数病人同时伴有败血症。

2. 败血症与其他 部分李司忒菌病患者可仅表现为败血症，其临床表现与体征不能与其他败血症区别。其他感染，包括颈淋巴结炎、肺炎、原发性腹膜炎、肝炎、肝脓肿、细菌性动脉瘤、骨髓炎及关节炎。

3. 心内膜炎 李司忒菌心内膜炎发生在有心脏病变基础上，包括人工瓣膜。累及主动脉者较为多见，临床上可有发热、杂音改变或新的杂音，肝脾肿大和栓塞现象。

【实验室检查】

（一）血象

病人白细胞常增高，中性粒细胞比例增多，罕有单核细胞增多者。

（二）脑脊液

脑膜炎患者脑脊液可呈化脓性改变，外观混浊，蛋白质和中性粒细胞增多，糖量降低，脑脊液涂片只在25%的病人中可发现阳性，但细菌培养可获阳性结果。

（三）细菌学检查

为本病诊断的关键，在疾病早期可取血、骨髓、脑脊液、新生儿脐带残端、炎性分泌物、羊水、胎粪、尿等作细菌培养。如果从标本中分离出类白喉杆菌样细菌，切不可认为是污染，而应进一步作生化和动物（豚鼠和兔）致病性检查。

【预后】

李司忒菌病的病死率在30%左右，有严重基础疾病患者预后差、新生儿感染早发型病死率高，但早期诊断和治疗者仍可痊愈，不留后遗症。

【诊断与鉴别诊断】

本病的临床表现缺乏特异性，因此凡新生儿感染及免疫功能缺陷而发热原因不明者，或者发生不能解释的复发性流产、早产、胎儿死亡的孕妇，均应考虑本病的可能，确诊仍需从正常无菌部位分离到李司忒菌。血清学试验对本病无诊断价值，因为本菌具有和其他革兰阳性细菌（葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌等）相同的抗原，可引起交叉反应，常产生假阳性。

李司忒菌性脑膜炎应与结核性脑膜炎、新隐球菌性脑膜炎及非特异感染所致的脑膜炎鉴别，孕妇菌血症要与感冒、肾盂肾炎相鉴别。

【治疗】

体外实验中，李司忒菌对多种抗生素敏感，包括：青霉素G、氨苄西林、红霉素、氯霉素、四环素、氨基糖甙类、复方磺胺甲基异噁唑片。但在临床上常采取氨苄西林单用或者与庆大霉素联合使用。

氨苄西林每日150～200mg/kg，分4～6次静滴，庆大霉素每日5～6mg/kg，分次肌肉注射。疗程2～3周，有心内膜炎、免疫功能缺陷者疗程延长至6周。

用头孢菌素或氯霉素治疗临床上有引起失败和复发的报告，喹诺酮类和新的β-类酰胺药包括亚胺配能并不像氨苄西林治疗那样有效。

【预防】

由于该菌主要通过消化道传播，故凡预防一般食物传播疾病的措施对防止该菌传播也同样有效。处于高危的人群应避免吃生奶、生蔬菜，对冷冻食品需仔细加热方可食用，另外积极治疗孕妇李司忒菌病可预防新生儿感染。

（周亚苏）

参考文献

1. 刘东译．李司忒菌病．美国医学杂志中文版．1989，8（5）：311

2. Stamm AM. Listeriosis. In: Wyngaarden J, Smith LH, and Bennett JC (ed). Cecil of Medicine. 19th Edition. Philadelphia/London: Saunders Co, 1992, 1721～1723

3. Paul ML, Dwyer DE, Chow-e. Listeriosis review eighty-four case. Med J Aust, 1994, 160 (8): 489

第九节 霍 乱

霍乱（cholera）是由霍乱弧菌所引起的烈性传染病，传播迅速。典型患者由于剧烈的腹泻和呕吐，可引起严重脱水而导致周围循环衰竭和急性肾功能衰竭，治疗不及时常易死亡，在我国属于甲类传染病。

【病因学】

（一）分类

霍乱的病原为霍乱弧菌，WHO腹泻控制中心根据弧菌的生化性状，O抗原的特异性和致病性等不同，将霍乱弧菌分为三群。

1. O1群霍乱弧菌　包括古典生物型霍乱弧菌（Virbrio cholerae classical biotype）和埃尔托生物型霍乱弧菌（Virbrio cholerae El.Tor biotype）。前者是19世纪从患者粪便中分离出来的弧菌；后者为20世纪初从埃及西奈半岛埃尔托检疫站所发现的溶血弧菌。本群霍乱弧菌是霍乱的主要致病菌。

2. 非O1群霍乱弧菌　本群弧菌鞭毛抗原与O1群相同，而菌体（O）抗原则不同，不被O1群霍乱弧菌多价血清所凝集，又称为不凝集弧菌（non-agglutinating vibrio，NAG vibrio）。本群根据O抗原的不同，可分为137个血清型（即O2～O138），其中一些弧菌能产生类霍乱肠毒素的毒素，而另一些则产生类似大肠杆菌耐热肠毒素，因此少数血清型亦能引起胃肠炎。以往认为非O1群霍乱弧菌仅引起散发的胃肠炎性腹泻，而不引起暴发流行，因而此类弧菌感染不作霍乱处理。但1992年在印度和孟加拉等地发生霍乱暴发流行，后经证实此流行菌群不被O1群霍乱弧菌和137个非O1群霍乱弧菌诊断血清所凝集，并非以往所确认的138个血清型，而是一种新的血清型。Shimada等命名为O139霍乱弧菌，而且建议O139型霍乱弧菌为真正的霍乱弧菌。由于所分离的新菌株来自沿着孟加拉海湾的城市，故又称为Begal（孟加拉）作为同义词，目前这些命名已被"国际腹泻疾病研究中心"所认可。

3. 不典型O1群霍乱弧菌　本群霍乱弧菌可被多价O1群血清所凝集，但本群弧菌在体内外均不产生肠毒素，因此没有致病性。

（二）形态及染色

霍乱弧菌是革兰染色阴性，呈弧形或逗点状杆菌。一般长约1.5～3.0μm，宽0.3～0.4μm，菌体尾端有一鞭毛，运动活泼，在暗视野悬滴镜检可见穿梭状运动。患者粪便直接涂片可见弧菌纵列呈"鱼群"样。

（三）培养特性

霍乱弧菌在普通培养基中生长良好，属兼性厌氧菌。在碱性环境中生长繁殖快，一般增菌培养常用pH8.4～8.6的1%碱性蛋白胨水，可以抑制其他细菌生长。

（四）生化反应

O1群霍乱弧菌和非典型O1群霍乱弧菌均能发酵蔗糖和甘露糖，不发酵阿拉伯糖。非O1群霍乱弧菌对蔗糖和甘露糖发酵情况各不相同。此外埃尔托生物型能分解葡萄糖产生乙酰甲基甲醇（即VP试验）。O139型能发酵葡萄糖、麦芽糖、蔗糖和甘露糖，产酸不产气，不发酵肌醇和阿拉伯糖。

（五）抗原结构

霍乱弧菌有耐热的菌体（O）抗原和不耐热的鞭毛（H）抗原。H抗原为霍乱弧菌属所共有；O抗原特异性高，有群特异性和型特异性两种抗原，是霍乱弧菌分群和分型的基础。群的特异性抗原可达100余种。O1群弧菌型的特异性抗原有A、B、C三种，其中A抗原为O1群弧菌所共有，A抗原与其他B或C抗原相结合则可分为三型。小川型（异型，Ogawa）含AB抗原；稻叶型（原型，Inaba）含AC抗原；彦岛型（中间型，Hikojema）含ABC三种抗原。霍乱弧菌所含的BC抗原，可以因弧菌的变异而互相转化，如小川型和稻叶型之间可以互相转化。

霍乱弧菌能产生肠毒素、神经氨酸酶、血凝素，菌体裂解后能释放出内毒素等。其中霍乱肠毒素（CT）在古典型、埃尔托生物型和O139型霍乱弧菌均能产生，且互相之间很难区别。霍乱肠毒素是一种不耐热的毒素，56℃30分钟即被破坏。在弧菌的生长对数期合成并释放于菌体外。O1群霍乱弧菌和非O1群霍乱弧菌肠毒素的抗原特性大致相同。CT有AB两个亚单位，SDS-聚丙烯酰胺电泳分析，其分子量自为28000和8000～11000。进一步研究发现A亚单位由A_1和A_2两条肽链构成，并以一对二硫键相连结。肠毒素具有免疫原性，经福尔马林处理后所获得的无毒性霍乱肠毒素称为类霍乱原（choleragenoid），免疫人体后其所产生的抗体，能对抗霍乱肠毒素的攻击。

霍乱弧菌体表有一种特殊的菌毛，能与霍乱肠毒素协同调节表达，称为毒素协同菌毛（toxin coregulated pilus，Tcp）。Tcp的表达受toxR基因控制。Tcp主要亚单位为TcpA。实验证明toxR缺失的菌株，则失去肠道定居能力。说明TcpA在霍乱弧菌定居人类肠道中起重要作用，被称为"定居因子"。

（六）抵抗力

霍乱弧菌对干燥、加热和消毒剂均敏感。一般煮沸1～2分钟，可杀灭。0.2%～0.5%的过氧乙酸溶液可立即杀死。正常胃酸中仅能存活5分钟。但在自然环境中存活时间较长，如在江、河、井或海水中埃尔托生物型霍乱弧菌能生存1～3周，在

鱼、虾和介壳类食物中可存活1～2周。

(七) 噬菌体和生物分型

国内应用5株噬菌体将埃尔托生物型霍乱弧菌分为32型(1～32)。此外根据溶原性和对溶原噬菌体的敏感性，以及山梨醇试验和溶血试验，将埃尔托霍乱弧菌分为12个生物型(a～l)。此种分型可以区别O1群霍乱弧菌的流行株和非流行株(即不典型O1群霍乱弧菌)。噬菌体1～5型和生物型a～f为流行株，其余为非流行株。此类分型主要用于流行病学调查，可以了解某地区菌型组成和分布情况。

【流行病学】

霍乱在人群中流行已达二个世纪。自1817年以来，霍乱曾发生七次世界性大流行。1883年第五次大流行时，Koch从病人粪便中发现霍乱弧菌方明确本病病原。目前认为第六次大流行或许包括第五次大流行，与古典生物型霍乱弧菌有关。1961年以来的第七次世界大流行，则以埃尔托生物型霍乱弧菌为主。1992年在印度孟加拉等地发生霍乱爆发流行，现已证实是由非O1群的一个新血清型O139霍乱弧菌所引起，目前已波及巴基斯坦、泰国、斯里兰卡、尼泊尔、英格兰、美国、日本、西德和我国的香港等地，有形成第八次世界大流行趋势。

自从1820年霍乱传入我国后，每次世界性大流行均波及我国。解放后我国政府采取积极防治措施，因而1949年后古典生物型霍乱在我国被控制。由于对外交往频繁，60年代埃尔托生物型霍乱又传入我国沿海一带。目前应警惕O139型在我国流行的可能。

(一) 传染源

病人和带菌者是霍乱的传染源，其中轻型和隐性感染者由于病情轻不易确诊，因而不能及时隔离和治疗，在疾病传播上起着重要作用。

(二) 传播途径

霍乱是胃肠道传染病，病人及带菌者的粪便和排泄物污染水源和食物后可引起传播。其次日常的生活接触和苍蝇亦起传播作用。近年来发现不论埃尔托或O139霍乱弧菌均能通过污染鱼、虾等水产品引起传播。

(三) 人群感性

人群对霍乱弧菌普遍易感，本病隐性感染较多，而有临床症状的显性感染则较少。病后可获一定免疫力。能产生抗菌抗体和抗肠毒素抗体，但亦有再感染的报告。

(四) 流行季节与地区

在我国霍乱流行季节为夏秋季，以7～10月为多。流行地区以沿海一带如广东、广西、浙江、江苏、上海等省市为多。

【发病机制】

人体食入霍乱弧菌后是否发病，主要取决于机体的免疫力和食入弧菌的量。人体若能分泌正常的胃酸且不被稀释，则可杀灭一定数量的霍乱弧菌而不发病。若经过预防接种，体内存在特异性IgM、IgG和IgA抗体，亦能阻止弧菌粘附于肠壁，而免于发病。但若曾进行胃大部分切除使胃酸分泌减少或大量饮水、大量进食使胃酸稀释，抑或食入霍乱弧菌的量超过10^8～10^9均能引起发病。霍乱弧菌经胃抵达肠道后通过鞭毛运动，以及弧菌产生的蛋白酶作用，穿过肠粘膜上的粘液层，在TCPA和霍乱弧菌血凝素(HAS)的作用下，粘附于小肠上段肠粘膜上皮细胞刷状缘上，并不侵入肠粘膜下层。在小肠碱性环境中霍乱弧菌大量繁殖，并产生霍乱肠毒素。当肠毒素与肠粘膜接触后，其B亚单位能识别肠粘膜上皮细胞上的受体并与之结合，此受体为神经节苷脂(ganglioside, GM_1)。继而具有酶活性的A亚单位进入肠粘膜细胞内，其中A_1肽链能从烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)中转移ADP(二磷酸腺苷)一核糖至靶蛋白磷酸鸟嘌呤核苷调节酶中(GTP酶或称G蛋白)并与之结合，从而使GTP酶活性受抑制，导致腺苷环化酶(AC)持续活化，使三磷酸腺苷不断转变为环磷酸腺苷(cAMP)。当细胞内cAMP浓度升高时，则刺激肠粘膜隐窝细胞过度分泌水、氯化物及碳酸盐。同时抑制绒毛细胞对钠和氯离子的吸收，使水和NaCl等在肠腔积累，因而引起严重水样腹泻。

霍乱肠毒素还能促使肠粘膜杯状细胞分泌粘液增多，使腹泻水样便中含大量粘液。此外腹泻导致的失水，使胆汁分泌减少，因而腹泻粪便可成"米泔水"样。

除肠毒素外，内毒素及霍乱弧菌产生溶血素、酶类及其他代谢产物，亦有一定的致病作用。

【病理生理】

(一) 水和电解质紊乱

霍乱患者由于剧烈的呕吐与腹泻，体内水和电解质大量丧失，因而导致脱水和电解质紊乱。严重脱水患者可出现循环衰竭。若纠正失水不及时，休克时间过长，能进一步引起急性肾功能衰竭。

虽然霍乱患者丢失的液体是等渗液体，但其中含钾的量约为血清钾的4～6倍。而钠和氯则稍低

于血清，因此补液治疗时，在有尿的情况下应及时补钾。否则严重低血钾可导致心律紊乱；亦能引起肾小管上皮细胞变性，进一步加重肾功能衰竭。

（二）代谢性酸中毒

由于腹泻丢失大量碳酸氢根。此外失水导致的周围循环衰竭，组织因缺氧进行无氧代谢，因而乳酸产生过多可加重代谢性酸中毒。急性肾功能衰竭，不能排泄代谢的酸性物质，也是引起酸中毒的原因。

【病理解剖】

本病主要病理变化为严重脱水，脏器实质性损害不重。可见皮肤干燥，皮下组织和肌肉脱水，心、肝、脾等脏器因脱水而缩小。肾小球和肾间质毛细血管可见扩张。肾小管可有混浊变性和坏死。小肠粘膜仅见非特异性浸润。

【临床表现】

本病潜伏期，短者数小时，长者3～6日，一般为1～3日。

古典生物型和O139型霍乱弧菌引起的疾病，症状较严重；埃尔托生物型霍乱弧菌引起的症状轻者多，无症状的病原携带者亦较多。典型患者多突然发病。少数患者发病前1～2日可有头昏、乏力或轻度腹泻等症状。典型病例病程可分三期。

（一）吐泻期

以剧烈的腹泻开始，继而出现呕吐。一般不发热，仅少数有低热。

1. 腹泻　腹泻是发病的第一个症状，其特点为无里急后重感，多数不伴腹痛，排便后自觉轻快感。少数患者有腹部隐痛，个别病例可有阵发性腹部绞痛。排出的粪便初为黄色稀便，后为水样便，以黄色水样便多见。腹泻严重者排出白色混浊的“米泔水”样大便。有肠道出血者排出洗肉水样大便。出血多者则呈柏油样便，以埃尔托霍乱弧菌引起者多见。腹泻次数由每日数次至数十次不等，重者则大便失禁。

2. 呕吐　一般发生在腹泻之后，不伴恶心，多为喷射性呕吐。呕吐物初为胃内食物，继而为水样，严重者亦可呕吐“米泔水”样物，与粪便性质相似。轻者可无呕吐。

（二）脱水期

由于剧烈的呕吐与腹泻，使体内大量水分和电解质丧失，因而出现脱水，电解质紊乱和代谢性酸中毒。严重者出现循环衰竭。本期病程长短，主要决定于治疗是否及时和正确与否。一般为数小时至2～3天。

1. 脱水　可分轻、中、重三度。轻度脱水，可见皮肤粘膜稍干燥，皮肤弹性略差，一般约失水1000ml，儿童70～80ml/kg。中度脱水，见皮肤弹性差，眼窝凹陷，声音轻度嘶哑，血压下降和尿量减少。约丧失水分3000～3500ml。儿童约80～100ml/kg。重度脱水，则出现皮肤干皱，没有弹性，声音嘶哑，并可见眼眶下陷，两颊深凹，神志淡漠或不清的“霍乱面容”。出现循环衰竭和酸中毒者，若不积极抢救，可危及生命。重度脱水患者约脱水4000ml，儿童100～120ml/kg。脱水的分度见表10-6-4。

表10-6-4　脱水分度

	轻度	中度	重度
皮肤弹性	轻度减低	中度减低	明显减低
皮皱恢复时间	1～2秒	2～5秒	5秒以上
眼窝	稍凹陷	明显下陷	深度凹陷使眼不能闭紧
指纹	正常	皱瘪	干瘪
声音	正常	轻度嘶哑	嘶哑或失声
神志	正常	呆滞或烦躁	嗜睡或昏迷
尿量	正常	少	无尿
血压	正常	轻度下降	出现休克

2. 循环衰竭　是严重失水所致的失水性休克。临床表现：当血容量明显减少后，出现四肢厥冷，脉搏细速，甚至不能触及，血压下降或不能测出。继而由于脑部供血不足，脑缺氧而出现神志意识障碍，开始为烦躁不安，继而呆滞、嗜睡甚至昏迷。

3. 尿毒症酸中毒　临床表现为呼吸增快，严重者除出现Kussmaul大呼吸外，可有神志意识障碍，如嗜睡、感觉迟钝甚至昏迷。

4. 肌肉痉挛　这是呕吐、腹泻使大量钠盐丧失，严重的低血钠引起腓肠肌和腹直肌痉挛。临床表现为痉挛部位的疼痛和肌肉呈强直状态。

5. 低血钾　频繁的腹泻使钾盐大量丧失，血钾可显著降低。临床表现为肌张力减弱，膝反射减弱或消失，腹胀，亦可出现心律紊乱。EKG示QT延长，T波平坦或倒置和出现U波。

（三）恢复期或反应期

腹泻停止，脱水纠正后多数病人症状消失，尿量增加，体力逐步恢复。但亦有少数病例由于血液循环的改善，残留于肠腔的内毒素被吸收进入血流，可引起轻重不一的发热。一般体温高达38～39℃，持续1～3天后自行消退。

（四）临床类型

根据失水程度、血压和尿量情况，可分为轻、中、重三型。

1. 轻型　起病缓慢，腹泻每日不超出10次，为稀便或稀水样便，一般不伴呕吐，持续腹泻3～5日后恢复。无明显脱水表现。

2. 中型（典型）　有典型的腹泻和呕吐症状，腹泻每日达10～20次。为水样或“米泔水”样便，量多。因而有明显失水体征。血压下降，收缩压仅9.31～12kPa（70～90mmHg），尿量减少，24小时尿量500ml以下。

3. 重型　患者除有典型腹泻和呕吐症状外，存在严重失水，因而出现循环衰竭。表现为脉搏细速或不能触及，血压明显下降，收缩压低于9.31kPa（70mmHg）或不能测出。24小时尿量50ml以下。

除上述三种临床类型外，尚有一种罕见的暴发型或称中毒型，又称“干性霍乱”（cholera sicca）。本型起病急骤，尚未出现腹泻和呕吐症状，即迅速进入中毒性休克而死亡。

【实验室检查】

（一）血常规及生化检查

由于失水可引起血液浓缩，红细胞计数升高，血色素和红细胞压积容积增高。白细胞可达$10\times10^9/L$以上。分类计数中性粒细胞和单核细胞增多。失水期间血清钠、钾、氯均可见降低，尿素氮、肌酐升高，而HCO_3^-下降。

（二）尿常规

可有少量蛋白，镜检有少许红、白血球和管型。

（三）粪便检查

1. 常规镜检　可见粘液和少许红、白细胞。

2. 涂片染色　取粪便或早期培养物涂片作革兰染色镜检，可见革兰阴性稍弯曲的弧菌，无芽胞无荚膜。

3. 悬滴检查　将新鲜粪便作悬滴或暗视野显微镜检，可见运动活泼呈穿梭状的弧菌。

4. 制动试验　取急性期病人的水样粪便或碱性胨水增菌培养6小时左右的表层生长物，先作暗视野显微镜检，观察动力。如有穿梭样运动物时，则加入O1群多价血清一滴，若是O1群霍乱弧菌，由于抗原抗体作用，则凝集成块，弧菌运动即停止。如加O1群血清后，不能制止运动，应再用O 139血清重作试验。

5. 增菌培养　所有怀疑霍乱患者的粪便，除作显微镜检外，均应作增菌培养。粪便留取应在使用抗菌药物之前，且应尽快送到实验室作培养。增菌培养基一般用pH8.4的碱性蛋白胨水，36～37℃培养6～8小时后表面能形成菌膜。此时应进一步作分离培养，并进行动力观察和制动试验，这将有助于提高检出率和早期诊断。

6. 分离培养　常用庆大霉素琼脂平皿或碱性琼脂平板。前者为强选择性培养基，36～37℃培养8～10小时霍乱弧菌即可长成小菌落。后者则需培养10～20小时。选择可疑或典型菌落，应用霍乱弧菌“O”抗原的抗血清作玻片凝集试验，若阳性即可出报告。近年来国外亦有应用霍乱毒素基因的DNA探针，作菌落杂交，可迅速鉴定出产毒O1群霍乱弧菌。

7. PCR检测　新近国外应用PCR技术来快速诊断霍乱。其中通过识别PCR产物中的霍乱弧菌毒素基因亚单位CTxA和毒素协同菌毛基因（TcpA）来区别霍乱菌株和非霍乱弧菌。然后根据TcpA基因的不同DNA序列来区别古典生物型和埃尔托生物型霍乱弧菌。4小时内可获结果，据称能检出每ml碱性蛋白胨水中10条以下霍乱弧菌。

8. 鉴别试验　古典生物型、埃尔托生物型和O 139型霍乱弧菌的鉴别，见表10-6-5。

表10-6-5　古典、埃尔托和O 139型霍乱弧菌鉴别

鉴别试验	古典型	埃尔．托型	O 139型
Ⅵ组霍乱噬菌体裂解试验（10^6颗粒单位）	+	－（+）	－
Ⅴ组霍乱噬菌体裂解试验	－	+	－
多粘菌素B敏感试验	+	－（+）	－
鸡血清凝集试验	－（+）	+（－）	+
V-P试验	－	+（－）	+－
绵羊血球溶血试验	－	+（－）	+
O/129弧菌抑制试验（二氨基二异丙基蝶啶敏感试验）	+	+	－
O1群血清凝集试验	+	+	－
O139血清凝集试验	－	－	+

（四）血清免疫学检查

霍乱弧菌的感染者，能产生抗菌抗体和抗肠毒素抗体。抗菌抗体中的抗凝集素抗体，一般在发病第5天出现，病程8～21天达高峰。血清免疫学检查主要用于流行病学的追溯诊断和粪便培养阴性可

疑病人的诊断。若抗凝集素抗体双份血清滴度4倍以上升高，有诊断意义。

【诊断与鉴别诊断】

霍乱流行地区,在流行季节任何有腹泻和呕吐的病人,均应疑及霍乱可能,因此均需作排除霍乱的粪便细菌学检查。凡有典型症状者,应先按霍乱处理。

（一）诊断标准

具有下列之一者，可诊断为霍乱。

1. 有腹泻症状，粪便培养霍乱弧菌阳性。

2. 霍乱流行期间，在疫区内有典型的霍乱腹泻和呕吐症状，迅速出现严重脱水、循环衰竭和肌肉痉挛者。虽然粪便培养未发现霍乱弧菌，但并无其他原因可查者。如有条件可作双份血清凝集素试验，滴度4倍上升者可诊断。

3. 疫原检索中发现粪便培养阳性前5天内有腹泻症状者，可诊断为轻型霍乱。

（二）疑似诊断

具有以下之一者。

1. 具有典型霍乱症状的首发病例，病原学检查尚未肯定前。

2. 霍乱流行期间与霍乱患者有明确接触史，并发生泻吐症状，而无其他原因可查者。

疑似病人应进行隔离、消毒，作疑似霍乱的疫情报告，并每日作大便培养，若连续二次大便培养阴性，可作否定诊断，并作疫情订正报告。

（三）鉴别诊断

1. 非O1群霍乱弧菌性肠炎　临床症状较典型霍乱轻，鉴别主要依靠粪便细菌学检查。

2. 急性细菌性胃肠炎　包括副溶血弧菌、金黄色葡萄球菌、变形杆菌、蜡样芽胞杆菌、致病性和产肠毒素性大肠杆菌等引起。由于细菌在食物中产生肠毒素，人进食后即发病。本病起病急骤，同食者常集体发病。且往往是先吐后泻，排便前有阵发性腹痛。粪便常为黄色水样便或偶带脓血。

3. 病毒性胃肠炎　常由人轮状病毒、诺沃克等病毒引起。患者一般有发热，除腹泻、呕吐外可伴有腹痛、头痛和肌痛。少数有上呼吸道症状。大便为黄色水样便。粪便中能检出病毒抗原。

4. 急性细菌性痢疾　典型患者有发热、腹痛、里急后重和脓血便，易与霍乱鉴别。轻型患者仅腹泻粘液稀便，需与轻型霍乱鉴别，主要依靠粪便细菌学检查。

【并发症】

（一）急性肾功能衰竭

发病初期由于剧烈呕吐、腹泻导致脱水，而出现少尿，此为肾前性少尿，经及时补液尿量能迅速增加而不发生肾功能衰竭。若补液不及时脱水加重引起休克，由于肾脏供血不足，可引起肾小管缺血性坏死，出现少尿、无尿和氮质血症。

（二）急性肺水肿

由于本病脱水严重往往需要快速补液，若不注意同时纠酸，则往往容易发生肺水肿。这是代谢性酸中毒可导致肺循环高压之故。

【预后】

本病的预后与所感染霍乱弧菌生物型的差异、临床病型轻重、治疗是否及时和正确有关。此外年老体弱或有并发症者预后差；治疗不及时者预后差。死亡原因主要是循环衰竭和急性肾功能衰竭。

【治疗】

治疗原则：严格隔离，及时补液，辅以抗菌和对症治疗。

（一）严格隔离

病人应按甲类传染病进行严格隔离。确诊患者和疑似病例应分别隔离，病人排泄物应彻底消毒。病人症状消失后，连续两次粪便培养阴性方可解除隔离。

（二）及时补液

霍乱早期病理生理变化主要是水和电解质丧失，因此及时补充液体和电解质是治疗本病的关键。

1. 静脉输液　液体的选择是非常重要的，通常选择与患者丧失电解质浓度相似的541溶液。即每升含氯化钠5g，碳酸氢钠4g，氯化钾1g，另加50%葡萄糖20ml，以防低血糖。可以按照0.9%氯化钠550ml，1.4%碳酸氢钠300ml，10%氯化钾10ml和10%葡萄糖140ml的比例配制。幼儿由于肾脏排钠功能较差，为避免高血钠，其比例改为每升液体含氯化钠2.65g，碳酸氢钠3.75g，氯化钾1g，葡萄糖10g。

输液的量和速度：应根据失水程度而定，轻度失水患者以口服补液为主。如有呕吐不能口服者给予静脉补液3000～4000ml/d,最初1～2小时宜快速滴入速度为5～10ml/min。中度失水补液4000～8000ml/d,最初1～2小时宜快速滴入，待血压、脉搏恢复正常后，再减慢速度为5～10ml/min。重型脱水补液8000～12000ml/d,一般以二条静脉管道，开始按40～80ml/min的速度输入，以后按20～30ml/min快速滴入，直至休克纠正后相应减慢输液速度，直至脱水纠正。若患者没有呕吐，部分液体可经口服途径补充。

儿童轻型患者亦可采用口服补液法，不能口服者24小时内补液100～150ml/kg。中、重型患儿24小时静脉补液各自为150～200ml/kg和200～250ml/kg，可用541溶液。若应用2∶1溶液（即2份生理盐水，1份1.4%碳酸氢钠溶液）则应注意补钾。

由于患者存在个体差异和病情是否继续发展等情况，因此补液量和补液速度应根据病情而调整。补液过程中应仔细观察病人症状和体征变化，如血压是否恢复，皮肤弹性是否好转，尿量是否正常等。目前国外报告应用无损伤的生物阻抗分析仪（BIA101）自动监测霍乱的脱水和补液过程，认为其效果优于血清蛋白和红细胞压积容积的测定。

2. 口服补液　霍乱肠毒素虽然能抑制肠粘膜对 Na^+ 和 Cl^- 的吸收，但根据葡萄糖 Na^+ 共同运载原理，它并不能抑制 Na^+ 和葡萄糖的配对吸收和 K^+ 的吸收，而且葡萄糖还能增进水的吸收。临床实践证明口服补液治疗霍乱脱水是有效的。一般应用葡萄糖20g，氯化钠2.5g，碳酸氢钠2.5g，氯化钾1.5g加水1000ml。适用于轻型患者，为减少静脉输液量，亦可用于中、重型经静脉补液后已纠正休克的患者。口服量可按成人750ml/h，小儿15～20ml/kg。5～6小时后根据腹泻和脱水情况再调整。

（三）抗菌治疗

应用抗菌药物控制病原菌后能缩短病程，减少腹泻次数和迅速从粪便中清除病原菌。但仅作为液体疗法的辅助治疗。近年来已发现四环素的耐药菌株，但对多西环素（doxycycline）仍敏感。目前常用药物：复方新诺明，每片含甲氧苄啶（TMP）80mg，磺胺甲噁唑（SMZ）40mg，成人每次2片，每天2次。小儿30mg/kg，分2次口服。多西环素成人每次200mg，每天2次，小儿每日6mg/kg分2次口服。诺氟沙星（norfloxacin）成人每次200mg，每日3次或环丙沙星（ciprofloxacin）成人每次250～500mg，每日2次口服。以上药物任选一种，连服3日。不能口服者可应用氨苄西林肌肉或静脉注射。

（四）对症治疗

1. 纠正酸中毒　重型患者在输注541溶液的基础上尚需根据 CO_2 结合力情况，应用5%碳酸氢钠酌情纠酸。

2. 纠正休克和心力衰竭　少数患者经补液后血容量基本恢复，皮肤粘膜脱水表现已逐渐消失，但血压仍低者，可应用地塞米松20～40mg或氢化可的松100～300mg，静脉滴注，并可加用血管活性药物多巴胺和阿拉明静脉滴注。如出现心衰、肺水肿，则应暂停或减慢输液速度，应用强心药物西地兰0.4mg或毒毛旋花子苷K0.25mg加葡萄糖20ml，缓慢静脉注射。必要时应用速尿20～40mg静脉注射，亦可应用度冷丁50mg肌注镇静。

3. 纠正低血钾　补液过程中出现低血钾者应静脉滴入氯化钾，浓度一般不宜超过0.3%。轻度低血钾者可口服补钾。

4. 抗肠毒素治疗　目前认为氯丙嗪对小肠上皮细胞的腺苷环化酶有抑制作用，临床应用能减轻腹泻，可应用1～2mg/kg口服或肌注。黄连素亦有抑制肠毒素和具有抗菌作用，成人每次0.3g，每日3次口服。小儿50mg/kg，分3次口服。

【预防】

（一）控制传染源

及时发现病人和疑似病人，进行隔离治疗，并作好疫源检索，这是控制霍乱流行的重要环节。这方面我国已有成功的经验。

1. 建立腹泻肠道门诊　所有城镇医院均应建立肠道门诊，接诊所有腹泻病人。以便及时发现患者和疑似患者，进行隔离治疗和作好疫情报告，以防传染源扩散。

2. 对密切接触者进行粪检和预防性服药　密切接触者应进行粪便培养检查每日一次，连续2天，第一次粪检后给予服药可减少带菌者，一般应用多西环素200mg顿服，次日口服100mg。儿童每日6mg/kg，连服2日。亦可应用诺氟沙星，每次200mg，每日3次，连服2日。

3. 作好国境卫生检疫和国内交通检疫　一旦发现病人或疑似患者，应立即进行隔离治疗，并对交通工具进行彻底消毒。

（二）切断传播途径

加强饮水消毒和食品管理，对病人和带菌者的排泄物进行彻底消毒。此外应消灭苍蝇等传播媒介。

（三）提高人群免疫力

以往应用全菌死菌苗或并用霍乱肠毒素的类毒素疫苗免疫人群，由于保护率低，保护时间短，且不能防止隐性感染和带菌者，因而已不提倡应用。目前国外应用基因工程技术制成并试用的有多种菌苗，现仍在扩大试用，其中包括：

1. B亚单位-全菌体菌苗（BS-WC）　这是由灭活的霍乱弧菌全菌体细胞（WC）和纯化的霍乱肠毒素B亚单位（BS）组成的菌苗。其中WC细胞

壁含有脂多糖（LSP）和霍乱毒素协同菌毛（TCP）等抗原，能诱导机体产生抗菌抗体，从而抑制霍乱弧菌在肠道定居；而BS产生的抗毒抗体，则能中和CT的B亚单位，使霍乱肠毒素不能与肠粘膜受体结合，而无从发挥肠毒素作用。此菌苗保护率为65%～85%左右，对古典生物型霍乱弧菌的预防作用优于埃尔托生物型霍乱弧菌。

2.减毒口服活菌苗CVD103-HgR　这是应用DNA重组技术将除去94%的CTXA基因，重组于古典生物型霍乱弧菌的569B株中，获得减毒株CVD103，然后导入一个抗汞（Hg）的编码基因进入HlyA的染色体位点，成为CVD103-HgR减毒株。此菌苗能明显对抗O1群古典生物型和埃尔托生物型霍乱弧菌的感染。Taket等报告，口服(3～5）$\times 10^8$单一剂量CVD103-HgR菌后，志愿者中获得100%的保护作用。一般认为保护作用至少持续6个月。但动物实验表明此菌苗对O139型霍乱弧菌无保护作用。

（罗端德）

参考文献

1. 卫生部防疫司．霍乱防治手册．北京，1987，131～141
2. Taket CO, et al. Onset and duration of protective immunity in challenged volumteers after vaccination with live oral cholera vaccine, CVD103-HgR. J Infect Dis, 1992, 166:837
3. Cholera working Group. International centre for Diarrhoeal Disease Research. Bangledesh. Large epidemic of cholera-like disease in Bangladesh caused by vibrio cholerae O 139 (synonym Bengal). Lancet, 1993, 342:387
4. Medonald JJ, et al. Bioimpedance monitoring of rehydration in cholera. Lancet, 1993, 341:1049
5. Nair GB, et al. Spread of vibrio cholerae O 139 Bengal in India. J Infect Dis, 1994, 169:1029

第十节　弯曲菌感染

弯曲菌感染（campylobacter infection），自1972年比利时学者报告首次成功地从粪便分离出病菌以来，由弯曲菌引起人的腹泻病已被世界各国所重视。1980年国际系统细菌学委员会（ICSB）将弯曲菌分为空肠、结肠弯曲菌（C. jejuni/C. coli），胎儿弯曲菌（C. fetus）又分胎儿亚种及性病亚种，唾液弯曲菌（C. Sputorum）及其亚种。近年弯曲菌属已公认约有15个种和亚种，并将弯曲菌属和螺菌属一起归类到螺菌科内，其属间区别是基于菌端鞭毛的数目、多羟基丁酸（PHB）的胞内颗粒的积聚和DNA碱基的组成。但不是所有菌种均对人类致病。对人类致病的病原体可分为较重要的两组，即主要引致腹泻疾患组；和引起肠道外感染组。与人类急性腹泻有关的弯曲菌多为空肠弯曲菌占弯曲菌中80%～90%，其他引起腹泻的病原体有结肠弯曲菌、胎儿弯曲菌、upsaliensis弯曲菌及抗萘啶酸弯曲菌。引起肠道外疾患的主要菌种是胎儿弯曲菌胎儿亚种。幽门螺杆菌近年与慢性胃炎和消化性溃疡的高度相关性已引起国内外学者的高度重视。1989年以来，曾报道upsaliensis弯曲菌可引起肠道和全身性感染。近年新发现的菌种，cinaedi和fennelliae弯曲菌，在男性同性恋者中和到发展中国家的旅游者中，可引起肠道和肠道外疾病。

一、弯曲菌肠炎

弯曲菌肠炎（campylobacter enteritis）常见由空肠-结肠弯曲菌引起的急性肠炎。临床表现主要为腹泻，部分有腹痛、呕吐、全身乏力、发热和粘液血便等。

【病原学】

弯曲菌是严格微嗜氧菌，革兰染色阴性，形态细长（0.2～0.5μm×1.0～5.0μm），呈弧形、螺旋形、S形或海鸥展翅状等多形态小杆菌。一端或两端各有一根鞭毛，暗视野镜下运动活泼，呈标枪向前迅速穿行。最适生长环境是含氧气5%～10%、含二氧化碳5%、含氮气85%。这些微嗜氧的病原体适于在胃肠道粘液层存活。空肠弯曲菌在42℃中生长良好，但在25℃则不能生长；而胎儿弯曲菌在25～37℃生长良好，在42℃生长极差。弯曲菌无芽孢、无荚膜。其生化特性有不分解和不发酵各种糖类，不分解尿素，氧化酶或过氧化酶阳性。空肠/结肠弯曲菌在含3.5%氯化钠培养基中不生长，对甘氨酸耐受性试验和HS生长试验均呈阳性。对喹诺酮类药物敏感而对头孢噻吩耐药。而胎儿弯曲菌对上述试验均呈阴性，且对喹诺酮类药物耐药。有认为马尿酸水解试验和氯化三苯基四氮唑（TTC）试验阳性系空肠弯曲菌的生物标志，有助于区别其他肠道弯曲菌。弯曲菌有对热稳定的O抗原及对热不稳定的H和K抗原。水温4℃时，该菌在水中存活达4周。有关弯曲菌及幽门螺杆菌生化鉴别特征见表10-6-6。

【流行病学】

据报道在急性肠炎病人中，空肠弯曲菌检出率在国外一般为5%～14%，国内婴幼儿检出率较成

表 10-6-6 与人类疾病有关的弯曲菌及幽门螺杆菌鉴别特征

菌种	过氧化氢酶	H_2S 反应	马尿酸水解	尿素酶活力	生长试验				
					25℃	37℃	42℃	头孢噻吩	萘啶酸
空肠弯曲菌	+	+	+	-	-	+	+	R	S
结肠弯曲菌	+	+	-	-	-	+	+	R	S
抗萘啶酸弯曲菌	+	+	-	-	-	+	+	R	R
胎儿弯曲菌	+	不定的	-	-	+	+	不定的	S	R
胎儿亚种 upsaliensis	-/弱阳	+	-	-	-	+	+	S	S
弯曲菌 cineadi	弱阳	+	-	-	-	+	-	S	S
弯曲菌 fennelliae	弱阳	+	-	-	-	+	-	S	S
弯曲菌幽门螺杆菌	+	+	-	+	-	+	-	S	R

注：R=耐药；S=敏感

人高（10%～18%），全年均可发病，但感染高峰在夏秋季。

（一）传染源

空肠弯曲菌的贮存宿主主要是家禽、家畜、鸟类。在南非有检查动物粪便，发现该菌在鸡粪检出率86.7%、狗粪36.4%、牛肠内容物13.3%。健康的家畜如猪、马、羊、牛等的粪中也能分离到弯曲菌。国内有报道鸡的带菌率为83.5%。人感染后可暂时带菌，而以儿童中带菌率较高，在发展中国家，儿童带菌者在传染源上起重要作用。

（二）传播途径

可由动物宿主通过多种途径传给人。最常见是因进食或饮用被空肠弯曲菌污染的食物或水而经口传染。国外时有食用未煮熟的鸡或水源被带菌动物粪便污染而引起爆发流行。空肠弯曲菌在4℃的水中能存活2～5周。有因饮用未经巴氏消毒的牛奶引起集体腹泻者。此外，也可通过接触传播，如人接触动物，以及儿童之间、母婴之间的接触均可传播此病。也可成为旅行者腹泻病因之一。对志愿者的研究中，咽下少至800个病原菌能导致感染本病，其潜伏期常为2～5日。在免疫力正常未经治疗的患者，其腹泻停止后，仍可能排菌2～12周（平均2～3周）。

（三）易感人群

普遍易感，年龄组最高发病率在儿童和20～29岁年轻人。空肠弯曲菌在发达国家中，其感染率呈双峰分布，感染高峰在小于1岁的幼儿和第二感染高峰在青少年中。无症状带菌者仅出现在本病的流行期间。空肠弯曲菌在发展中国家呈高度地方性流行，在幼儿（小于2岁）中感染率很高，感染率随年龄而下降。提示长期接触空肠弯曲菌后可导致获得性免疫力。无症状的排菌者常见，在印度和孟加拉国，在小于5岁的健康小儿中，超过1/3以上小儿可能在任何时候排出空肠弯曲菌。

【发病机制与病理解剖】

空肠弯曲菌引起的发病机制尚不清楚。近年来电镜观察该菌对空回肠及结肠早期的致病机制与弯曲菌通过其鞭毛入侵致肠粘膜损伤有关，故早期受损的粘膜无炎性反应。而细菌产生的细胞毒素和肠毒素可能与致腹泻的机制有关。该菌侵入肠粘膜上皮细胞后，分泌毒素致细胞内质网明显肿胀，细胞脱落，水和离子在细胞的运送过程被破坏而导致腹泻。在结扎鼠回肠袢的动物研究，空肠弯曲菌产生的不耐热肠毒素能激活细胞环磷酸腺苷（cAMP）介质系统，而导致液体聚积在回肠袢内。该肠毒素与患分泌性腹泻病人所检出的霍乱肠毒素和大肠杆菌不耐热肠毒素在结构上和免疫学上相符合。

胎儿弯曲菌感染的发病机制较清楚，临床上所有分离出的该病原体均具有含蛋白质的类荚膜结构（S层），该结构使得病原体具有抵抗补体调节的杀菌作用和调理素作用，结果使胎儿弯曲菌能越过肠道进入血流，并播散至全身各部位。病原体变换S蛋白层的能力，产生抗原性变异的现象，可能与在免疫功能低下宿主中，该感染的慢性化和高的复发率有关。

【病理学】

肠道弯曲菌感染可累及空肠、回肠和结肠。外观改变包括散发性或弥漫性粘膜水肿及渗出，有时可伴有出血性溃疡。感染组织镜检呈炎症改变，小肠粘膜可有绒毛的损害及炎症的浸润。在行剖腹术的病人中，曾观察到末端回肠炎和肠系膜腺炎。直肠的活检在多数病例中均已累及结肠，可观察到在粘膜的固有层有多量中性白细胞、单核细胞浸润和嗜酸细胞增多，可能有腺窝脓肿、分泌大量粘液和粘膜溃疡等典型的急性结肠炎改变。均为非特异性表现。

【临床表现】

空肠和结肠弯曲菌肠炎多数可表现为轻微的胃肠炎，其病程短，自限性感染。少数为重型的小肠结肠炎。潜伏期长短不一，平均为3～5日。半数病人有全身不适、乏力、发热、头痛、肌痛等前驱症状。继而主要表现为腹泻，多数有腹痛症状。有时可能先于腹泻出现，且呈剧痛，可能与阑尾炎等急腹症混淆。74%有发热，体温38～40℃，每天腹泻2～10次不等，大便水样或粘液性，有恶臭，2～3日后，常见大便带血。重型病人可有粘液血便。典型者脐周呈痉挛性绞痛。50%有腹部压痛。43%有恶心。病程为数天到数周，平均为10～14日。不经治疗的病人，5%～10%出现复发，7周内仍可排菌，而轻型病人仅排菌数日，但亦有排菌长达数月者。

少数极重型病例，出现中毒性巨结肠的暴发性结肠炎和下胃肠道大量出血。曾报道在儿童和年轻成人中，因空肠弯曲菌引起肠系膜腺炎和阑尾炎。偶有病人发生胆囊炎和胰腺炎。原有基础疾病者(如肝硬化或兼有其他肠道疾患者)其预后较差，可发展为重型。在男性同性恋的患肠炎和直肠结肠炎患者中，常可从直肠拭子中分离到cineadi弯曲菌。

肠道外感染的表现有：①在患肠炎的免疫功能正常宿主中，出现短暂的菌血症，为良性经过，不需特殊治疗。②在免疫功能正常宿主中表现持续的菌血症或局部感染。菌血症来自肠炎，患者对抗菌治疗反应良好。③在免疫功能低下的宿主中，持续的菌血症或局灶感染的表现。但可能没有肠炎。为了抑制或治疗其感染，可能需要延长抗菌药物治疗的时间。

弯曲菌感染在艾滋病人或低丙种球蛋白血症病人中可能呈重症感染。常呈持续的感染及停止治疗后肠道外感染复发。低丙种球蛋白血症的病人还可发生骨髓炎及丹毒样皮疹。罕见的有局部化脓感染的并发症，包括胆囊炎，胰腺炎和膀胱炎。远距离并发症有脑膜炎、心内膜炎、关节炎、腹膜炎或脓毒性流产均属少见。在急性感染中偶有并发肝炎、间质性肾炎和溶血性尿毒症综合征者。感染后数周内可能出现反应性关节炎、其他风湿病的症状和Reiter综合征（非淋病性关节炎、结膜炎、尿道炎），特别在HLA-B27表型的患者。随着弯曲菌感染，偶有患急性感染性多神经根炎（Guillain-Barre syndrome）者，其发生率为1‰～0.5‰。但由于弯曲菌感染的高发病率，故目前估计在急性感染性多神经根炎病例中，10%～30%可能是由弯曲菌感染所引起的。

【实验室检查】

（一）常规检查

大便可为水样便或粘液血便，镜检可见少量白细胞或多量红细胞及脓细胞。血象白细胞总数和中性粒细胞可有轻度增加。取新鲜粪便悬滴暗视野或相差显微镜下可见弯曲菌特有的迅速向前运动。革兰染色为阴性类弧菌，单根鞭毛。

（二）病原学检查

自患者直接采取粪便或用肛拭，标本应在服用抗菌药物之前采取，接种到选择性培养基上，42℃微氧条件下培养24～48小时，可获得病原菌阳性。由于弯曲菌较小，故先通过选择性过滤，再行培养，因该法可用于量大的粪标本，故可提高培养阳性率。

（三）血清学检查

应采取患者双份血清作凝集试验测抗体，若恢复期血清较急性期血清抗体滴度升高达4倍或4倍以上有诊断价值。但由于血清学诊断既不敏感，又不是早期诊断，故意义不大。

（四）其他

有用各种DNA探针检测弯曲菌者。近年有人用弯曲菌的基因组DNA探针和合成寡核苷酸探针、及用非放射性标记方法，使能快速鉴定空肠弯曲菌和区分许多菌株。

【诊断与鉴别诊断】

当腹泻前出现发热等前驱症状，且有明显腹痛症状时，应考虑弯曲菌肠道感染的可能性。但难于从临床上与其他一些病原体感染鉴别，诸如志贺菌属、沙门菌属或耶尔森菌属等肠道感染。若腹痛和便血明显时，尚需与溃疡性结肠炎或节段性回肠炎(Crohn's disease)鉴别。

诊断可依据流行病学史，如集体腹泻史或发病前密切接触过带该菌小动物的儿童，或有到发展中国家旅游的历史。确诊有赖于粪便培养分离到病原菌，可用选择性培养基，或选择性过滤后的培养法。弯曲菌，尤以胎儿弯曲菌当出现全身的感染表现时，血培养可能呈阳性。

【治疗】

由于弯曲菌感染大多呈轻症和自限性，故不需特异性治疗。当失水明显时，口服补液常有良效。少数病人需特异性抗菌药物治疗，如高热、血性腹泻或腹泻严重者，和持续1周以上腹泻且症状在加重者。除注意维持水电解质平衡外，并给予抗菌治

疗。常首选红霉素口服，成人每日 1.0～1.2g，小儿每日 30～50mg/kg，分四次服用，疗程 5～7 日。若患者已有低丙种球蛋白血症，因易于复发故可能需要重复用药。空肠弯曲菌全身性感染用药治疗应不少于 10 日。如为胎儿弯曲菌全身性感染时，治疗用药需 2～3 周。体外试验弯曲菌对下列抗菌药物敏感，空肠弯曲菌和胎儿弯曲菌常对红霉素、氯林可霉素（克林霉素）和四环素敏感，而结肠弯曲菌则可能对上述药物抗药。大多数弯曲菌对氨基糖甙类、氯霉素和呋喃唑酮敏感，而对复方增效磺胺（SMZ + TMP）和氨苄西林普遍抗药。有资料报道，在本病开始腹泻 4 日内用红霉素能缩短粪便排菌持续时间。由于红霉素抗菌谱较窄且毒性较低和价廉，故常首选用作治疗。

治疗全身性弯曲菌感染，可根据经验开始用氨基糖甙类药物，诸如庆大霉素等，或第三代头孢菌素类如头孢噻肟或氯霉素。但随后应按药物敏感试验用药。环丙沙星（ciprofloxacin）在体外试验对胎儿弯曲菌亚种具抗菌活性，能减少粪便排菌和在感染的病人中能缩短症状的持续时间。常用成人口服量 250～750mg，每日 2 次。用药时间较治疗胃肠道感染疗程长。目前，成人中肠道弯曲菌感染常用氟哌酸，但该药对软骨的发育可能有危害；故儿童慎用。当有血性腹泻或结肠炎症状明显时，忌用抑制肠蠕动的药物，因可使病情加重。

【预防】

主要注意食品管理和饮水卫生，防止家禽、家畜的粪便污染。宰杀家禽时，虽然其肉经加热烹调后病原体已被杀灭，但仍可经污染的手和厨房用具再污染凉拌的食物。作好牛奶消毒和病人排泄物的严格消毒。密切接触动物和宠物者，要注意个人卫生。在发展中国家的高感染地区，提倡母乳喂养能使空肠弯曲菌所致的婴儿腹泻发病率下降。对预防用的菌苗尚在研究中。

二、其他弯曲菌感染

与人类有关的病原菌目前主要尚有胎儿弯曲菌和幽门螺杆菌。

胎儿弯曲菌

胎儿弯曲菌（campylobacter fetus）胎儿亚种是机会病原菌，常侵袭虚弱和抵抗力低下的个体，如患有肝硬化、糖尿病、低丙种球蛋白血症、风湿性心脏病、恶性肿瘤、慢性肾功能衰竭、酒精中毒等基础疾病的患者。

【临床表现】

其临床类型较常见为败血症或单纯菌血症。伴有发热、寒战和肌痛等全身性疾患。继而病原体播散至软组织和器官，包括有心内膜炎（尤以原有心脏病的患者）也可涉及脑、脑膜和骨骼、尿道或关节，但均不常见。该病原菌感染具侵犯血管部位的倾向性，如心瓣膜、动脉瘤和脓毒性血栓性静脉炎均可能发生。孕妇和其胎儿对该菌特别敏感，可致死胎或流产。

胎儿弯曲菌尤其在健康人群中，与空肠弯曲菌相似，主要引起腹泻，或者可致间歇性腹泻和非特异性腹痛。少有后遗症，预后良好。

【治疗】

可选用氨基糖苷类抗生素，如庆大霉素等，或第三代头孢菌素类，如头孢噻肟等。也可用红霉素、克林霉素。对胎儿弯曲胎儿亚种也有用环丙沙星（环丙氟哌酸）治疗（剂量详弯曲菌肠炎治疗）。对脑膜炎患者常用氯霉素。

幽门螺杆菌

幽门螺杆菌（helicobacter pylori，HP）是人类慢性胃炎和消化性溃疡的重要致病因素而引起人们的高度重视。

【病原学】

HP 呈 S 形或螺旋形，常在一端有 2～6 根鞭毛，革兰染色阴性，在 4℃ 水中至少可存活 1 年，但在室温空气中只能存活数小时。微需氧。营养要求高，需加血清。37℃ 培养 3 日见针尖状透明无色菌落。传代培养后可变成杆状或圆球体形。该菌生化反应不活泼，不分解糖类。过氧化氢酶或氧化酶阳性。尿素酶丰富，能分解尿素，是区别于其他弯曲菌的主要依据之一。

【流行病学】

在发展中国家 HP 感染率明显高于发达国家，多数地区 HP 感染率为 40% 左右。因动物中分离到的幽门螺杆菌样细菌，经全菌蛋白电泳图谱分析结果，均与人 HP 不同。故人可能为主要的传染源。传播途径可能人-人之间经口途径传播。流行病学调查提示 HP 感染存在家庭和人群聚集现象，同一家庭内，其感染 HP 经 DNA 内切酶谱分析约有 50% 为相同菌。

【发病机制与临床】

近年认为 HP 进入机体后，首先粘附在胃粘膜粘液层表面，后藉其螺旋状结构和鞭毛运动穿过该粘液层，继而与胃粘膜上皮细胞接触。由于粘液分子结构呈索状，故 HP 穿过其间时，呈鱼贯状平行分布。经粘附因子与上皮细胞结合后，HP 能产生

大量尿素酶水解胃液中尿素，能中和胃酸，利于HP在胃液中长期生存。尿素被分解后产生的氨能损伤上皮细胞。宿主的免疫反应可引起慢性炎症，并产生高胃分泌素血症，干扰胃分泌素-胃酸内环境平衡。该菌感染已被认为是胃窦胃炎及消化性溃疡病的重要致病原因。从上述疾病中该菌的检出率达80%~90%。

【诊断】

传统的方法为胃粘膜组织活检和作细菌分离培养，及胃粘膜尿素酶活性测定。近用纯化的HP抗原检测血清中循环IgG类抗体，该血清学方法适用于流行病学研究。该菌DNA酶切图谱分析和全菌蛋白电泳分析可用于HP同源性的检查。近有用特异性引物行PCR法扩增HP尿素酶A或B部分基因片段作诊断，具高度敏感性和特异性。我国近有报道对100例胃镜活检标本行PCR检测HP特异性尿素酶A基因，加用非同位素地高辛探针杂交。其阳性率达82%，而尿素酶水解试验、细菌涂片及细菌培养的阳性率分别为68%、46%、18%。

【治疗与预防】

国外报道十二指肠溃疡病经抗该菌治疗后，其复发率为8%，而未经抗菌治疗的对照组则复发率为86%。有用三药的联合治疗，包括阿莫西林(amoxicillin)每日500mg和甲硝唑每日500mg各用10日，同时用次橼酸铋凝胶每日120mg共28日获得良效。也有用四环素和甲硝唑抗菌，并结合抑制胃酸药物治疗（如呋硫硝胺ranitidine）共2周，其溃疡复发率为12%~13%，而单用呋硫硝胺治疗则十二指肠溃疡和胃溃疡的复发率分别为95%和74%。

预防主要为及时发现病人和带菌者，并给予隔离和抗菌治疗。作好如内窥镜等医疗器械消毒工作。注意环境和饮食卫生。

（胡国龄）

参考文献

1. 张建中．幽门螺杆菌感染流行病学研究进展．中华流行病学杂志，1993，14（5）:310
2. Blaser MJ. Helicobacter pylori: its role in disease. Clin Infect Dis, 1992, 15:386
3. Blaser MJ. Campylobacter Infections. Isselbacher KJ, Martin JB Braunwald E, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed, USA, McGraw-Hill Inc, 1994, 679~681
4. Katelaris P, Farthing MJG. Campylobacter Infections. Bouchier IAD, Allan RN, Hodgson HJF, et al (eds). Gastroenterology Clinical Science and Practice. 2nd ed, London U. K: W. B. Saunders Co Ltd, 1993. 1394~1400
5. Russell RG, Donnoghue MO, Blake DC, et al. Early colonic damage and invasion of campylobacter jejuni in experimentally challenged infant Macaca mulatta. J Infect Dis, 1993, 168 (1), 210

第十一节　肠杆菌科细菌感染

一、概述

肠杆菌科包括一大群生物性状相似的革兰阴性杆菌，其中部分为致病菌，如沙门菌、志贺痢疾杆菌等；而大多数为肠道正常菌群，在一定条件下可以致病，称为条件致病菌。这里讨论的是条件致病菌感染。绿脓杆菌不属于肠杆菌科。

肠杆菌科的分类主要根据生化反应和抗原构造，以Bergey分类法，原分5个族，12个属，近年来用计算机技术分析各种生化反应，并对比DNA的同源性，将肠杆菌科细菌分为14个属(表10-6-7)。

表10-6-7　肠杆菌科细菌分类

埃希菌属（Escherichia）	哈夫尼亚菌属（Hafnia）
爱德华菌属（Edwardsiella）	沙雷菌属（Serratia）
枸橼酸菌属（Citrobacter）	变形杆菌属（Proteus）
沙门菌属（Salmonella）	普鲁菲登斯菌属（Providencia）
志贺菌属（Shigerlla）	摩根菌属（Morgonella）
克雷伯菌属（Klebsiella）	耶尔森菌属（Yersinia）
肠杆菌属（Enterobacter）	克鲁菌属（Kluyvera）

肠道杆菌科细菌为革兰阴性杆菌，两端钝圆，无芽胞。多数细菌有周身鞭毛，能运动，个别菌有荚膜。大多数细菌有菌毛。

本科细菌为需氧和兼性厌氧菌，营养要求不高，在普通培养基上生长良好，各种细菌菌落非常相似，直径2~3μm。

致病菌不发酵乳糖，条件致病菌中除变形杆菌外，均可发酵，其中迅速发酵者有埃希菌属、克雷伯菌属和肠杆菌属；发酵缓慢者有爱德华菌属、沙雷菌属、欧文菌属等。此外，肠道杆菌科的生化反应表现多样，不同菌属的生化反应甚不一致，故可作为肠道杆菌鉴定的依据之一。

这类细菌的构造复杂，菌体表面有多种抗原，

主要有菌体（O）抗原、鞭毛（H）抗原和荚膜或包膜（K）抗原三种，O抗原为细胞壁成分，由脂多糖组成。脂多糖分子有三部分：①类脂A：与内毒素有关，可引起发热、炎症及血液动力学改变；②核心部分：各种肠道杆菌的核心部分均相同，包括核心区、骨架和核心糖脂；③多糖链：各种肠道杆菌具有不同的糖成分，其多糖排列亦不同，因而决定了O抗原的特异性。H抗原由蛋白质组成，不耐热，其抗原的特异性决定于多肽链上氨基酸的排列顺序和空间构型。该抗原可能与细菌在尿路中的播散有关。K抗原也为多糖类，与细菌的侵袭力有关，较著的有大肠杆菌的K抗原和伤寒杆菌的Vi抗原。它能抑制细菌与O抗血清的凝集，促进细菌粘附于粘膜表面。

本科细菌的耐热力不强，60℃ 30分钟即被杀灭。

肠杆菌科的沙门菌、志贺菌等早已受到广泛重视，其他细菌在某些情况下，特别免疫缺陷者、粒细胞缺乏者中可引起各种严重感染，已成为临床上瞩目的问题。

二、大肠杆菌感染

大肠杆菌所致感染是最常见的革兰阴性杆菌感染，可波及肠道内及肠道外，后者包括尿路感染、胆道感染、腹膜炎、败血症及新生儿脑膜炎等。某些血清型的大肠杆菌致病性强，是急性腹泻的重要致病菌。

【病原学】

大肠杆菌为埃希菌属的代表菌，1885年Eschrich从粪便中分离出该菌，命名为大肠埃希菌，简称大肠杆菌。

大肠杆菌为革兰阴性短杆菌，长1～3μm，宽0.4～0.7μm，无芽胞，大多有鞭毛，运动活泼。

大肠杆菌可分解乳糖而产酸，菌落在SS、中国蓝及伊红美蓝平板上分别呈红色、蓝色及紫黑色，借此可与沙门菌及志贺菌相鉴别。本菌属并能分解葡萄糖、乳糖、麦芽糖、甘露醇，产酸产气，不分解蔗糖。靛基质（吲哚）、甲基红、VP及枸橼酸盐（IMVC）试验，呈++－－。

大肠杆菌O抗原已知有169种，是分群的基础，H抗原和K抗原各有60和103种。表明血清型的方式以O:K:H为序。

O抗原为脂多糖，组成细菌壁耐热成分，肠杆菌科各属细菌均有特异O抗原，大肠杆菌O抗原可与沙门菌属、克雷伯菌属、普鲁菲登斯菌属及志贺菌属交叉。

H抗原由鞭毛素（flagellin）组成，为耐热蛋白质，氨基酸的含量及排列次序决定其特异性。

K抗原为荚膜的酸性多糖，有L、B、A三种，L及B不耐热，A耐热，一般一株仅含1个型K抗原。

大肠杆菌中的某些血清型可引起儿童或成人的腹泻，引起腹泻的大肠杆菌可分为三个组，即产肠毒素大肠杆菌（enterotoxingenic E coli, ETEC），致病性大肠杆菌（enteropathogenic E、coli、EPEC）及侵袭性大肠杆菌（entero-invasive E、coli, EIEC），肠出血性大肠杆菌（enterohemorrhagic E coli, EHEC）和肠粘连性大肠杆菌（enteroadherent E coli, EAEC）。

产毒素大肠杆菌产生的肠毒素有不耐热毒素（LT）和耐热毒素（ST）两种。LT的分子量高（83000），加热65℃30分钟即被破坏。含LT的大肠杆菌不侵入肠上皮细胞，以其肠毒素致病，毒素的作用与霍乱弧菌肠毒素相似，能激活肠上皮细胞膜上的腺苷环化酶，使ATP转化为cAMP，促进肠粘膜细胞的分泌而引起腹泻。该毒素与霍乱弧菌肠毒素相关，二者的抗血清有交叉中和作用。主要的血清型有O 6、8、11、15、20、25、27、63、80、85、139。ST无免疫原性，能耐受100℃ 10～20分钟不被破坏；ST有二类，STa为18～19氨基酸组成的多肽，可激活小肠上部鸟苷酸环化酶，使环磷酸鸟苷CGMP迅速增多，4～6小时达高峰，肠毒素消失后，毒性作用也随之消除，腹泻的临床过程较短。STb的致病机制尚不清。国内分子流行病学调查证明，产毒素大肠杆菌以LT为多。

致病性大肠杆菌肠炎的发病机制不明，目前已知不同菌株有不同的发病机制，如血清型O114、O128EPEC的致病乃与其产生ST（或）LT有关，O26、O39、O127EPEC则可产生VT毒素，引起结肠粘膜炎症、水肿及出血。

侵袭性大肠杆菌不产生肠毒素，但能侵入结肠上皮细胞生长繁殖；在内毒素的作用下破坏细胞，引致炎症反应和溃疡，症状象痢疾。对新生儿不致病，常在较大儿童及成人中致病，已知有8个血清型可引起爆发流行或散发病例。

肠出血性大肠杆菌中的O157H7 EHEC，可引起出血性结肠炎综合征，该菌常见于肠道的隐窝及绒毛间，产生细胞毒素，先引起水样腹泻，继而发生血性腹泻。

肠粘附性大肠杆菌能粘附于细胞上，不产生毒

素。

初次尿路感染或医院外感染者致病菌以大肠杆菌为主，约占 90%，无症状菌尿症中以大肠杆菌所致者为多，血清型为 O1，2，4，6，7，18，75 等，与粪便中的菌型相似。某些大肠杆菌能识别并结合泌尿道上皮细胞的受体，可避免被尿液冲去，易于在局部繁殖，引起感染。

机体的因素在尿路感染的发生中至关重要，如泌尿器官畸形、功能障碍等，各种原因引起的泌尿道梗阻均为尿路感染的因素。导尿、膀胱镜检查、泌尿道手术等均可引起局部粘膜损伤，前尿道的细菌易被带入膀胱或上尿路，引起感染，导尿 1 次发生持续性菌尿的机率约 1% ~2%，开放性留置导尿 4 天以上，几乎全部感染，密封引流导尿或持续抗菌药物冲洗者，10 天以上可发生感染。女性尿路感染的发生率为男性的 8~10 倍，乃与尿道短及会阴部易污染细菌有关。反复发作者则可能因大肠杆菌易粘附于阴道粘膜细胞有关。婚后及妊娠，性激素的变化会引起尿道、阴道粘膜的改变，利于细菌侵入。老年男子则因前列腺肥大、排尿功能异常而易患尿路感染。

大肠杆菌肺炎多发生于有严重疾病的基础上，如糖尿病、肾功能衰竭、气管切开、使用呼吸器的患者，应用广谱抗生素、肾上腺皮质激素的患者及老年人常发生医院内肺部感染，革兰阴性菌占病原的 75%，大肠杆菌居第三位。在医院外革兰阴性菌肺炎中，大肠杆菌居第二位。

大肠杆菌败血症大多来源于尿路感染、胆道感染、消化道梗塞或穿孔、生殖道感染、呼吸道感染及留置导管等。常见血清型为 O1，2，4，6，7，9，15，16，18，75 等，半数菌株具 K 抗原。

前列腺炎的致病方式不明，可经血行播散，尿道上行感染或自直肠淋巴蔓延而来，以肠杆菌科细菌为主，其中大肠杆菌约占 80%。

急性胆囊炎大多有慢性胆囊炎基础，90%伴胆结石，胆管阻塞可激发急性发作，大肠杆菌为主要病原，细菌由胆管、血行、淋巴及邻近器官蔓延至胆囊。肝脓疡可继发于胆道感染或上消化道手术，大肠杆菌所致者占 40%。若肝脓疡继发于静脉炎、下消化道或盆腔手术，则大肠杆菌引起的仅占 10%。

成人大肠杆菌腹膜炎常见于肝硬化及慢性肾病患者。

【临床表现】

大肠杆菌所致的各种感染与其他病原菌引起者、症状体征均相似。

（一）肠炎

产毒素大肠杆菌所致的多为水泻，伴腹痛、发热不著，一般 4~5 天内可以自愈。侵袭性大肠杆菌引起的腹泻，常带有粘血便，有时与菌痢难以鉴别。

（二）尿路感染

急性尿路感染，可表现为膀胱炎或肾盂肾炎。膀胱炎有尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症，肾盂肾炎则尚有高热、腰痛等全身症状。

（三）败血症

起病多急骤、高热伴全身毒血症症状，败血症 12~16 小时后即可发生低血压，伴少尿、反应迟钝等，但大部分患者不继续加重。约 25%的患者发生严重的感染性休克，约 5% ~10%的患者继发迁徙性脓肿。

（四）胆道感染

起病急骤，出现高热及其他毒血症症状，也可伴发感染性休克，常有轻度黄疸，腹痛位于右上腹及中上腹，以绞痛为主，可向右肩及背部放射，右上腹有明显压痛及肌痉，Murphy 征阳性。

大肠杆菌可上行感染引起胆管炎及多发性肝脓肿，少数患者尚可发生门静脉脓毒血症及血栓性静脉炎。

（五）腹腔感染

阑尾穿孔、胃及十二指肠溃疡穿孔、小肠憩室炎症穿孔以及全身感染等，均可引起腹腔内脓肿。大肠杆菌所致的脓肿常合并有厌氧菌如厌氧链球菌、梭状芽胞杆菌、类杆菌等感染，故脓液多有臭味。

（六）新生儿感染

大肠杆菌常可引起新生儿，尤其是早产儿的败血症及脑膜炎，出生后 1 个月则感染大肠杆菌的机会减少。

（七）其他

糖尿病患者注射胰岛素的部位可发生皮下大肠杆菌感染，肢体的缺血坏疽及外伤部位亦可发生；白血病患者可并发大肠杆菌所致的肛周脓肿。皮下脓肿可有气体产生，需与产气荚膜杆菌所致者区别。

【诊断】

大肠杆菌感染的确诊有赖于细菌学诊断。

（一）大肠杆菌肠炎

粪便培养采用选择性培养基，如伊红美兰、麦康凯、SS 平板等，获大肠杆菌后作血清分型。

（二）大肠杆菌尿路感染

有尿路症状者，取其清洁中段尿培养，菌落计数＞10^5/ml 时，尿路感染即可确诊；若菌落计数＜10^5/ml，但患者有明显的尿路刺激症和脓尿症，若细菌为纯培养，尿路感染的诊断也可成立。耻骨上膀胱穿刺取尿进行培养，无论细菌量多少，一旦获阳性结果，即可确诊。显微镜下查见细菌也有助于诊断。未离心尿液，其涂片染色后，油镜视野见一个以上细菌，或离心尿沉淀涂片中每高倍视野的细菌超过 20 者，均可作初步诊断。

【预后】

产毒素大肠杆菌引起的肠炎预后良好，侵袭性大肠杆菌所致的腹泻，致死率较高。大肠杆菌所致泌尿道感染的预后一般良好。大肠杆菌败血症合并感染性休克者、以及在肝硬化基础上发生败血症者的预后均较差。大肠杆菌腹膜炎常发生在肝硬化基础上，预后不良。大肠杆菌脑膜炎的预后则决定于其基础疾病。

【治疗】

（一）大肠杆菌肠炎

治疗包括补充水与电解质、消灭致病菌及控制腹泻等。

1. 补充水、电解质　对于轻度腹泻者，世界卫生组织倡导口服补液法治疗，效果良好。有效率为 97.0%。轻度脱水口服 ORS（oral rehydration solution）50ml/kg；中度脱水为 100ml/kg，4 小时内服完。每 1L 液体中含葡萄糖 20g，氯化物 3.5g，氯化钾 1.5g，碳酸氢钠 2.5g。此液体除补充水、电解质外，葡萄糖还可促进钠及水的吸收，进而使腹泻量减少，腹泻持续时间缩短。对严重脱水或有严重基础疾病者，以林格-乳酸钠溶液静脉滴注，第 1 小时滴入量为 30ml/kg，第 2、3 小时均为 40ml/kg，第 4 小时改为 ORS40ml/kg，直至脱水纠正为止。

2. 抗菌治疗　一般不需采用，遇腹泻不止，病情严重时始采用。首先口服新霉素、庆大霉素等，另可选用吡哌酸、氧氟沙星、复方新诺明、四环素，可缩短 ETEC 肠炎的病程，但婴、幼儿及孕妇应避免使用氟喹诺酮类、四环素及磺胺类药物，可选用黄连素、除可抗菌外，还具有抑制毒素作用。

3. 止泻　可选用收敛剂如次碳酸铋、鞣酸蛋白、活性炭等，促进粪便成形，且可制止毒素的吸收、减轻症状。一般的止泻剂可减弱肠蠕动，致使病原菌滞留，且也不利于肠毒素的排出，一般不用。

（二）大肠菌尿路感染

1. 菌尿症　幼儿菌尿症易引起肾脏损害，应予治疗。老人菌尿若兼有尿路梗阻、糖尿病及滥用解热镇痛药者，亦应给予治疗，可选用阿莫西林、头孢氨苄等。

2. 急性尿路感染　下尿路感染者采用短程疗法，一般为 7～14 天。可选用复方 SMZ-TMP、阿莫西林、头孢氨苄、头孢拉定、吡哌酸、诺氟沙星、培氟沙星、氧氟沙星、依诺沙星、环丙沙星等。上尿路感染宜选用杀菌剂，美西林为窄谱青霉素，对大肠杆菌具强大抗菌作用。其他如阿莫西林、哌拉西林、第三代头孢菌素的作用均甚强，可供选择。疗程至少为 14 天，个别病人需用 4～6 周。有效治疗须具备以下条件：①临床症状迅速消失；②尿中细菌于 48 小时内清除；③尿中白细胞于治疗后 3～5 天消失。临床治愈后，应密切随访，定期复查尿培养，治疗无效者应积极寻找原因，若为尿路梗阻所致者，应及时手术处理。

反复发作性尿路感染　有感染复发及再感染二种，如尿路感染复发常于停药后迅速发生，致病菌常与原来相同，且血清型一致。可能为药物选择不当或细菌耐药所致，应重复药敏，选用更强的药物。尿路畸形及功能异常也可致迅速复发，可采用相应外科处理。不宜手术者，需长期应用抗菌药物，感染控制后，以小剂量维持。再感染发生于治疗后较长时间，药物选择按药敏结果而定、女性患者发作频繁时，于急性感染控制后，应作长期预防性治疗，口服剂量宜小，疗程 6 个月。

长期保留导尿而持续感染者，应尽早治愈原发病，拔除导尿管。

（三）大肠杆菌前列腺炎

选用易穿透至前列腺组织的药物，首选氟喹诺酮类药物，次选多西环素、阿莫西林、氨苄西林、哌啦西林、头孢菌素及红霉素等大环内酯类抗生素。疗程宜长，部分病例用药 4～6 周才获满意疗效。慢性病例疗程应延至 6～12 周，但治愈率也仅 35%～70%。红霉素对大肠杆菌的作用较差，但尿液碱化后，其抗菌作用可增强 500 倍，故红霉素与碳酸氢钠合用治疗慢性前列腺炎的细菌清除率可达 80%以上。交沙霉素在前列腺的浓度更高。

（四）大肠杆菌败血症

一般采用半合成青霉素、头孢菌素等，前者包括氨苄西林、哌拉西林、美西林等。头孢菌素中的第一代中，头孢唑啉对大肠杆菌的作用最强，第二

代中以头孢呋新、头孢替安更强，第三代及其他β-内酰胺类的药物包括头孢噻肟、头孢哌酮、头孢三嗪、头孢他定、头孢西丁及氨曲南（aztreonam）等，β-内酰胺酶抑制剂与半合成青霉素组成的合剂也可选用，如阿莫西林-克拉维酸（奥格门丁）氨苄西林-舒巴坦（舒氨西林）等。大肠杆菌 J_5 株的抗血清可降低并发休克及病死率。

其他部位如肺部、心内膜、肝胆、腹腔的感染，用药可参照败血症。

（五）大肠杆菌脑膜炎

选用药物时除应重视细菌对药物的敏感度外，还应了解该药物是否易于透过血脑屏障，氨苄西林、头孢呋新、头孢西丁、头孢他定、头孢三嗪、头孢噻肟、氨曲南、哌拉西林等均较易透过血脑屏障，且抗菌作用较强。氨基糖甙类中除阿米卡星能透过外，其余在脑脊液中的浓度很低，必要时采用鞘内或脑室内注射，或放置脑脊液贮存器（Ommaya），以利于注射药物。

三、克雷伯菌属、肠杆菌属及沙雷菌属感染

克雷伯菌属、沙雷菌属与肠杆菌属同属一族，三属的生化反应很相似，是除大肠杆菌外最重要的条件致病菌。

【病原】

克雷伯菌属分为7个种，其中肺炎杆菌（K.pneumoniae）、臭鼻杆菌（K.ozaenae）和硬鼻结杆菌（K.rhinoscleromatis）三菌对人类的意义较大，其中尤以肺炎杆菌的检出率最高、占克雷伯氏菌属感染的95%以上。该属菌可产生荚膜，无动力，以荚膜肿胀试验可将之分为80个型。

肠杆菌属分5个种，产气肠杆菌（E.aerogenes）、阴沟肠杆菌（E.cloacae）较重要，可引起肺炎、败血症、尿路感染及脑膜炎等。凝团肠杆菌（E.agglomerans）常可污染输液瓶而引起败血症等，为重要的医院内感染病原。另外2个肠杆菌属的细菌为吉哥维亚肠杆菌（E.gergoviae）及坂崎肠杆菌（E.sakazakii）。

沙雷菌属包括粘质沙雷菌（S.marcecens）、液化沙雷菌（S.liquefaciens）、红色沙雷菌（S.rubidaea）、芳香沙雷菌（S.odorifera）及普里木斯沙雷菌等，其中以粘质沙雷菌最重要，常为医院内感染及免疫缺陷者感染的病原。

引起感染的细菌中以肺炎杆菌最为常见，其他常见菌为产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、粘质沙雷菌。以下阐述将以肺炎杆菌为代表。

【流行病学】

肺炎杆菌已成为医院内感染的重要致病菌，在某些国家中已占院内感染的第二位。仅次于绿脓杆菌，痰标本最多，尿液次之。细菌可以通过病人间相互传播，或经间歇正压呼吸器、静脉补液等而传播。肺炎杆菌对多种抗生素耐药，可通过耐药质粒的传播在医院某些病房内造成感染的局部流行。

肠杆菌属及沙雷菌属均可引起医院内感染。泌尿科病房内常发生流行，留置导尿管是一重要诱因，医护人员带菌的手也易造成细菌的传播。

【发病机制和病理】

呼吸道感染及败血症以老年人居多，伴有各种严重疾病如糖尿病、肝硬化、酒精中毒、粒细胞减少症、各种癌肿、白血病和淋巴瘤等的患者及应用激素和其他免疫抑制剂、抗代谢药物者，尤易发生。以上各种情况均可造成免疫功能紊乱，为肺炎杆菌的入侵创造了条件，各种手术，包括复杂的器官移植、各种肿瘤切除术的开展，以及内镜、动脉导管等的应用，也是肺炎杆菌败血症等的诱因。

肺炎杆菌可引起尿路感染，大多发生于有原发病并留置导尿管的患者，易造成上行感染。

肺炎杆菌在各脏器可形成单个或多发性脓肿，渗出液中含有大量带荚膜的细菌，单独存在或成簇状。部分败血症病例的肝、肾、脑等均可出现多发性化脓病灶，胸腔及心包腔内也可积脓。

肺炎的病理变化与肺炎球菌肺炎不同之处是肺泡内含有大量粘稠渗出液，内有大量中性粒细胞、单核细胞、红细胞和少量纤维蛋白及肺炎杆菌，肺泡壁常坏死、液化，形成单个或多发的薄壁脓肿。

肠杆菌属及沙雷菌属可致医院内感染，以尿路及伤口感染多见，我们也曾报道过凝团肠杆菌污染输液瓶所致败血症。导尿管、纤维镜、输液也可引起沙雷菌属感染医院内流行。

【临床表现】

（一）肺炎杆菌感染

1．呼吸道感染　肺炎杆菌是呼吸道感染最常见的致病菌之一，根据近年的统计，在革兰阴性杆菌中居第二位，国外报告有居首位者。医院内交叉感染常导致患者的呼吸道染菌，并引起支气管炎或肺炎。长期应用抗生素后，病人咽部肺炎杆菌检出率每较高，可因细菌下行而引起支气管或肺部感染。

原发性肺炎者起病急骤，常有高热、寒战、胸痛，痰液极粘稠而不易咳出，可呈砖红色或深棕色

(25%～50%)，部分患者有呼吸困难及紫绀。16%～50%的患者有肺脓肿形成。本病的病死率约50%，发生广泛性肺坏疽者则预后更差。

2. 败血症　在国外，肺炎杆菌已成为革兰阴性杆菌败血症中的第二位致病菌，仅次于大肠杆菌。但在我院的资料中，近年来肺炎杆菌已取代大肠杆菌而跃居首位。60岁以上的患者占40%。绝大多数病例均有原发疾病或/及使用过免疫抑制剂、抗代谢药物或广谱抗生素。最常见的诱因是手术，侵入途径及部位有呼吸道、泌尿道、肠道、腹腔、静脉注射处和新生儿脐带。肺炎杆菌败血症的病情凶险，我们的病例中发生休克者占63%，出现迁徙性脓肿者13%。脓肿多见于肝、肾、脾、髂窝等处，肺、骨骼、脑实质也是好发部位。病死率为37%～50%不等。

3. 泌尿道感染　在我院资料中肺炎杆菌尿道感染占革兰阴性杆菌的第三位，国外报告有占第二位者。与大肠杆菌不同，肺炎杆菌所致者，绝大多数有原发疾病，多发生于膀胱癌、前列腺肥大、无力膀胱、尿道狭窄等的基础上，也可在恶性肿瘤和其他严重的全身疾病患者中发生。导尿是最常见的诱因。临床表现无特殊，经积极治疗后预后一般尚好。

4. 化脓性脑膜炎　肺炎杆菌脑膜炎近来日见增多，已在革兰阴性杆菌脑膜炎中占第二位，仅次于大肠杆菌，多见于脑外伤患者，新生儿也可发生。颅内高压症状、脑膜刺激征及脑脊液改变与其他化脓性脑膜炎无异。老年患者常有败血症并存，病死率高。

5. 其他　病人使用抗菌药物后，其粪便中肺炎杆菌的检出率明显增高。有人对使用过抗生素的310份粪便进行检查，其中43%检出肺炎杆菌，停用抗生素后3～4周，粪便培养仍持续阳性。尽管这些患者无感染或导致全身感染的可能。

（二）肠杆菌属感染

肠杆菌属的检出率远低于肺炎杆菌、痰液及尿液，肠杆菌属（主要为产气杆菌）检出率为2%左右，是为带菌者抑或局部感染，则应根据临床表现来决定。临床上产气杆菌所致的肺炎及尿路感染与其他细菌引起者相似。

产气杆菌可引起败血症，某国25家医院曾使用同一工厂生产污染本菌的输液糖水，发生了378例败血症。

（三）沙雷菌感染

沙雷菌败血症大多由于留置静脉或腹腔导管及尿路的损伤性器械检查所致，常见的原发病为妇科及血液系统的恶性肿瘤。

沙雷菌关节炎可为败血症的一部分，或为关节腔内注射药物或抽液时带入本菌而发生感染。该菌尚可引起心内膜炎及骨髓炎。

【实验室检查】

无特殊改变。3/4肺炎杆菌败血症患者的白细胞总数在(12.5～65)×10^9/L（1.25～6.5万/mm^3），内半数大于20×10^9/L，白细胞不增多者大多为血液病患者或应用抗代谢药物者。肺炎杆菌尿路感染的尿液及脑膜炎的脑脊液均有相应的变化。细菌培养是确诊的依据。

【预后】

抗生素问世前，这几类菌属所致感染的病死率可达80%，第三代头孢菌素出现后，预后有所改善，但鉴于大多有严重基础疾病，预后仍不良。

【治疗】

克雷伯菌属、肠杆菌属、沙雷菌属所致的肺部感染，因这些细菌的耐药率增长，用药应根据药敏，肺炎杆菌等对广谱青霉素的敏感度较差，宜选用头孢唑啉、头孢呋新或头孢噻肟等，这些药物系通过弥散进入支气管和肺组织，其在痰及支气管分泌物中的浓度不足血浓度的10%，但大剂量应用时，加上炎症时药物渗入浓度增加，治疗可见效。常与氨基糖苷类合用，其在痰中浓度为血浓度的30%。若细菌对庆大霉素耐药，可改用妥布霉素或阿米卡星，但应注意耳、肾毒性。

对于肺炎杆菌及肠杆菌属、沙雷氏菌属所致败血症，可选用新的头孢菌素如头孢噻肟4～8g/d，头孢曲松2～4g/d，头孢他定4～6g/d，或根据药敏选用头孢呋新等。

肺炎杆菌等所致的尿路感染，治疗关键在于治疗原发病，留置导尿管的处理，药物选择可参照肺部感染的治疗。

治疗肺炎杆菌或肠杆菌属、沙雷菌属脑膜炎，选择的药物除考虑细菌的敏感度外，尚需注意其脑脊液浓度，可供选择的药物有：①哌拉西林，成人12～16g/d；②头孢菌素类，头孢呋新6～7.5g/d，头孢噻肟4～12g/d，头孢他定4～8g/d，头孢曲松4～6g/d，以上均为成人量，每日剂量等分2～4次静脉给药。③氨基糖甙类，妥布霉素每日5mg/kg，阿米星每日20mg/kg。

四、变形杆菌属、摩根菌属及普鲁菲登斯菌属感染

变形杆菌、摩根菌及普鲁菲登斯菌等三个菌属

所致的感染亦属常见，摩根菌及普鲁菲登斯菌属中的雷极普鲁菲登斯菌以往均属于变形杆菌属，临床工作者应注意此菌属分类的改变。

【病原】

变形杆菌革兰染色阴性，有动力，需氧生长，在固体培养基上呈弥散性生长，与大肠杆菌等不同，本菌属不发酵乳糖，但能产生尿素酶，使尿素迅速分解，并释放出氨。本属有二个菌种，即奇异变形杆菌、普通变形杆菌。奇异变形杆菌可产生吲哚。

本菌也含有O及H抗原，普通变形杆菌中的某些菌株（如OX_{19}、OXK）与普氏立克次体、东方立克次体有共同抗原，故斑疹伤寒、恙虫病等患者的血清抗体，可与相应的OX株发生凝集反应(即外斐反应)。

该菌抵抗力强，在水、土壤中可生存较长时间。变形杆菌的不同菌株对抗菌药物的敏感性差异很大，奇异变形杆菌可被青霉素G及氨苄青霉素所抑制。

摩根菌属仅含摩根杆菌（M.morganii）一个种。普鲁菲登斯菌属含雷极普鲁菲登斯菌(P.rettgeri)、斯氏普鲁菲登斯菌（P.stuartii）及产碱普鲁菲登斯菌（P.alcalifaciens）等。该菌属除不能产生尿素酶外，其他均与变形杆菌属相似。

引起临床感染者，以奇异变形杆菌、普通变形杆菌、摩根菌属及雷极普鲁菲登斯菌属为主。

【流行病学】

变形杆菌属、摩根菌属和普鲁菲登斯菌属均为粪便正常菌群的一部分，亦存在于土壤及污水中，偶可引起婴儿的流行性腹泻或新生儿败血症。奇异变形杆菌常是医院外尿路感染的病原。摩根变形菌及普鲁菲登斯菌属还可引起医院内感染。

【发病机制】

与其他肠杆菌科的条件致病菌一样，该三菌属所致败血症患者往往有原发疾病。变形菌属、摩根菌属及普鲁菲登斯菌属尿路感染常发生于阻塞性尿路疾病的基础上，变形菌的尿素酶可分解尿素而产氨，使尿pH增高，碱性环境有利于变形杆菌生长。肾结石及膀胱结石患者的尿中常有变形杆菌生长，一般认为，上述三菌属可使尿碱化，并促进磷酸胺镁结石的形成，结石的形成又有利于变形杆菌生长，二者互为因果。细菌的菌毛可增强在肾盂上皮的粘附力，鞭毛则促使变形杆菌在尿路中扩散。此三菌属还可引起皮肤、耳、乳突小房等处的局部感染，常与其他细菌混合引起感染。

【临床表现】

（一）尿路感染

变形杆菌属、摩根菌属及普鲁菲登斯菌属是常见致病菌之一，占尿培养阳性者的3%～10%，以奇异变形杆菌为多见。除糖尿病人外，感染大多发生在有慢性尿路阻塞疾病的基础上，部分患者作过尿路的创伤性检查或导尿。尿路感染的症状与其他菌所致者相似。

（二）败血症

75%患者的侵入门户为尿路，可继发于尿路感染，也可发生在膀胱镜检查、经尿道的前列腺手术、其他泌尿科手术及导尿以后。败血症则以胆道、耳、乳突小房、皮肤和肠道为原发病灶。症状有高热、寒战、休克等，亦可发生迁徙性脓肿。

（三）腹膜炎

为继发性腹膜炎的病原之一，常发生于内脏穿孔或肠系膜动脉栓塞后。

（四）皮肤感染

烧伤、静脉曲张性溃疡、褥疮等均可有变形杆菌属及其他革兰阴性杆菌或葡萄球菌的混合感染。

（五）耳和乳突小房的感染

变形杆菌属可引起中耳炎和乳突炎造成中耳和乳突小房的广泛破坏，可间歇或持续地排出带恶臭的脓性分泌物，并出现传导性耳聋。胆脂瘤患者合并感染，若胆脂瘤侵犯面神经，则出现面神经麻痹。胆脂瘤破坏周围骨壁后，可向上侵入颅中凹，向后侵入颅后凹和横窦，引起脑膜炎、脑脓肿和横窦血栓形成。

（六）眼部感染

变形杆菌属可以引起角膜溃疡，常继发于眼部创伤，偶可造成全眼球炎和眼球破坏。

【实验室检查】

常规化验检查无特异改变。根据血、尿、脓液等培养可明确诊断。分离出变形杆菌后尚需进一步鉴定为吲哚阴性菌（奇异变形杆菌）抑或是吲哚阳性菌（普通变形杆菌），并作药物敏感试验，以指导用药。变形杆菌属常与其他病原体一起引起混合感染，因该菌培养呈弥漫生长，可覆盖其他细菌的菌落，鉴定时应予注意。

【预后】

尿路感染的预后较佳，败血症的预后较克雷伯菌、肠杆菌及沙雷菌所致者为佳。腹膜炎常因继发于其他疾病，预后较险恶。

【治疗】

大多数奇异变形杆菌对氨苄西林敏感，对庆大

霉素、阿米卡星等亦敏感，头孢菌素中，头孢呋新、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢曲松、头孢唑啉等对奇异变形杆菌有较强作用。

其他常见的普通变形杆菌、摩根菌属、雷极普鲁菲登斯菌则对第三代头孢菌素敏感，可选用头孢唑啉、头孢噻肟、头孢曲松等。

（潘孝彰）

参考文献

1. 俞守文．用三种基因探针对肠毒素性大肠杆菌腹泻的分子流行病学研究．中华流行病学杂志，1990，11(3):175
2. Eisenstein BI, Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, et al. Principle and Practice of Infectous Disease. 3rd edition, New York: Churchill Livingstone, 1990, 1658～1673
3. Gross RJ. The Pathogenesis of Escherichia Coli diarrhea. Review in Medical Microbiology, 1991, 2:37
4. Guerrant RL. Enteric Escherichia coli Infections. In: Cecil's Texbook of Medicine, 19th ed. Philadelphia: Saunders, 1992, 1701～1704

第十二节 沙门菌感染

一、伤寒

伤寒与副伤寒甲、乙、丙是一组急性肠道传染病。它们由不同的病原菌引起，但在流行病学、病理学、临床表现与防治措施等方面都很接近。但它们之间没有交叉免疫力。

伤寒（typhoid fever）又名肠伤寒，是由伤寒杆菌引起的急性肠道传染病。

我国的中医学书刊中所称的“伤寒”，是指许多热性疾病的总称，与现代医学的伤寒与副伤寒，是具有不同的含义。

伤寒是一种全身性的急性传染病，基本病理特征是持续的菌血症与毒血症，全身网状内皮系统的增生性反应，回肠下段为主的淋巴组织增生、肿胀、坏死与溃疡形成。临床表现则以持续发热、相对缓脉、全身中毒性症状与消化道症状、玫瑰疹、肝脾肿大、白细胞减少等为特色。肠出血、肠穿孔是本病可能发生的最主要严重并发症。

【病原学】

伤寒沙门菌（简称为伤寒杆菌），是本病的病原体。属于沙门菌属的D组，呈短杆状，革兰染色阴性杆菌。伤寒杆菌能在普通的培养基中生长，在含有胆汁的培养基中，伤寒杆菌更易生长。

伤寒杆菌在自然环境中的生活力较强，水中存活可达2～3周。能耐低温，冰冻环境中可维持数月。对于阳光、干燥、热力与消毒剂的抵抗力则较弱。日光直射数小时即被杀灭；煮沸后立即死亡；消毒饮水的余氯在0.2～0.4mg/L可迅速致死。于食物如牛奶中可以生存，甚至能够繁殖。

伤寒杆菌只感染人类，自然条件下不感染动物。伤寒不产外毒素，菌体裂解时，释放内毒素，对本病的发病过程起着重要的作用。

伤寒杆菌具有菌体（O）抗原、鞭毛（H）抗原、和表面（vi）抗原等，在人类感染后，可诱生相应的抗体。但这几种抗体都不是保护性抗体。O与H的抗原性较强，可以用血清凝集试验（肥达反应），检测血清标本中的O与H抗体，对本病的临床诊断有一定的帮助。新从伤寒病人分离到的伤寒杆菌具有vi抗原。vi抗原能干扰血清中的杀菌效能与阻止吞噬，使细菌的侵袭力增强，是决定伤寒杆菌毒力的重要因素。由于vi抗原的抗原性弱，它诱生的vi抗体的凝集效价低，持续时间亦较短，对病人的临床诊断价值不大。但当病原体从人体中清除后，vi抗体亦随之消失，因而有助于伤寒杆菌带菌者的检测。

【流行病学】

世界各地均有伤寒病例发生，尤以热带及亚热带地区，发展中的国家较为多见。随着经济发展与社会卫生状态的改善，发病率呈下降的趋势。在过去十多年，世界部分地区的病例有所上升，例如国际旅游引起的病例，在发达国家时有发生；一些发展中的国家仍有地方性流行或爆发流行。我国在过去伤寒流行不断，占急性肠道传染病的重要位置。建国以来，伤寒的防治工作取得重大成绩，发病率与病死率大幅度下降，但散发病例仍时有发生。近几年来，我国一些局部地区发生伤寒爆发流行，强度大、持续时间较长，病情较重，耐药谱改变等，应引起警惕。

（一）传染源

伤寒唯一的传染源是病者或带菌者，不存在人类以外的传染源。病原体主要从粪便排出，病人从潜伏期直到病愈恢复后，都有排菌可能，具有传染性。但在病程2～4周之间的排菌量最大，传染性最强。

伤寒的潜伏期内，病人已可从粪便排菌，称潜伏期带菌。恢复期粪便排菌逐渐减少。约2%～5%病人于恢复期后仍继续排菌，但多在3个月内

停止，这称为暂时带菌者。少数病人则可长期，甚至为终生排菌。病后3个月以上仍不停止排菌，则称为慢性带菌者。

典型伤寒病人的传染源作用不容置疑。轻症病人因临床表现不典型，难以及时发现与隔离治疗处理，而且病人随意活动范围较大，向周围播散病原体机会也较大，具有重要的流行病学意义。

慢性带菌者一般以胆系带菌为主，原有慢性胆系疾患（如胆石症、胆囊胆管炎）的伤寒病人，较易成为慢性带菌者。慢性带菌者是使本病不断传播，甚至引起流行的主要传染源。其重要性与慢性带菌者的排菌量、排菌持续时间、日常活动范围、从事的职业、以及个人卫生习惯等因素密切相关。

（二）传播途径

伤寒杆菌从感染者的粪便排出，经口进入人体而感染，即粪-口途径而传播。

1. 水源　水源污染是本病传播的最重要途径，常是造成爆发流行的主要原因之一。水源污染在农村或给水系统不完善的城镇中较易发生。加强水源管理是控制本病的重要措施。

2. 食物　由于伤寒杆菌在植物性食品中短期保存，在动物性食物如乳、卵、肉类及豆制品中，甚至能够繁殖。饮食行业中的带菌者或轻症病人，可污染食物，不洁水也可污染食物。食物是一种重要的传播途径，能够引起食物型爆发流行。

3. 日常生活接触　通过病人或带菌者的手或被污染的生活用具、环境而传播。这种传播方式在散发病例的发生中，起重要作用。

4. 苍蝇、蟑螂媒介　苍蝇可通过体表携带、粪便排菌等方式污染食物。蟑螂亦可以机械性携带病原菌而传播本病。

（三）人群易感性

人对伤寒普遍易感。由于暴露机会等因素，发病以青年与少年儿童为多。病后能获得持久的免疫力，很少有第二次发病者。免疫水平与血清中O、H及vi抗体效价无关。伤寒与副伤寒之间没有交叉免疫力。

（四）流行特征

1. 季节性　本病终年可见，夏秋季为多。

2. 年龄　一般以青少年及儿童为多见。近年来，学龄期及学龄前儿童病例有相对增多的趋势。40岁以上的成人病例相对较少见。

3. 流行地区　目前我国城市中的伤寒病例一般为散发，呈小灶性分布，或偶有小规模爆发流行。农村本病的发病率明显高于城市，但分布也不均匀。在世界范围来说，西欧、北美、日本等国家发病率稳定在低水平。发展中国家的发病率仍较高。

4. 流行形式　可表现为：①散发性发病：通常以日常生活接触而感染为多，在卫生与经济条件较好的地区，是本病发生的主要形式。②流行：水源污染可造成水型流行。水型爆发的病人发病日期集中在一个最长的潜伏期内，有饮用同一污染水源史。各种原因所致的食物污染，可造成食物型流行。病人有进食同一污染食物史。

【发病原理与病理解剖】

感染伤寒杆菌后是否发病，与感染的细菌量、菌株的毒力、机体的免疫状态等有密切关系。一般感染活菌量越大，发病的机会越大。机体的免疫防御功能低下的情况，较容易感染发病。

伤寒杆菌从口进入消化道，通常可被胃酸杀灭。但如入侵菌量较多，或者胃酸分泌、肠道正常菌群关系等防御屏障功能受到破坏，伤寒杆菌就能进入小肠，入侵肠粘膜。

伤寒杆菌在小肠的增殖，穿过肠粘膜上皮细胞到达肠壁固有层。部分病原菌被巨噬细胞吞噬，并在其胞浆内繁殖。部分经淋巴管进入回肠集合淋巴结，孤立淋巴滤泡及肠系膜淋巴结中生长繁殖，然后经胸导管进入血流，引起原发性菌血症。这发生在摄入病菌后1～3天左右，进入血流的病原菌迅速被肝、脾、骨髓与淋巴结中的网状内皮系统清除。原发性菌血症期持续时间短，临床上处于潜伏期。

伤寒杆菌被单核-巨噬细胞吞噬后，仍在细胞内繁殖，然后再次进入血循环，引起第二次严重的菌血症。伤寒杆菌向全身播散，侵入肝、胆、脾、肾、骨髓等器官组织，临床上出现发热、全身不适、明显的毒血症状、肝脾肿大、皮肤玫瑰疹等表现。此时相当于病程第1～2周。血液及骨髓培养常可获阳性结果。伤寒杆菌在胆道中大量繁殖，随胆汁排到肠道，部分随粪便排到体外，向外界散播病原菌，部分经肠粘膜再次入侵肠壁淋巴组织，使原先已经致敏的肠壁淋巴组织产生严重炎症反应。淋巴组织肿胀、坏死、脱落而形成溃疡。如病变累及血管，则可引致肠出血，若侵及肌层与浆膜层，则可引起肠穿孔，均属临床严重并发症。这个病变过程，一般相当于病程的第2～3周。

伤寒杆菌释出的内毒素，对伤寒的病理过程起重要作用。内毒素增强病灶局部的炎症反应，激活

单核-巨噬细胞与中性粒细胞，释放内源性致热原，加上坏死组织产生的有毒物质，都可能与伤寒的临床表现有密切关系。

病程进入第4周以后，人体各种免疫能力逐渐加强，尤其是细胞免疫作用，伤寒杆菌从血液与脏器中逐渐消灭，肠壁溃疡病变逐渐愈合，临床表现逐渐恢复，疾病终于痊愈。少数病人可能因为免疫能力不足，潜伏病灶内未被消灭的病原菌，又可再度繁殖，侵入血循环引起复发。

伤寒的主要病理特征是全身网状内皮系统（包括肝、脾、骨髓、淋巴组织等），单核-巨噬细胞的增生性反应，形成“伤寒结节”。病变部位以回肠末段最为显著。病变过程包括增生、坏死、溃疡形成、溃疡愈合等四个阶段。病程第1～2周，肠道淋巴组织增生肿胀，局部发生营养障碍而坏死，形成黄色结痂。病程第3周，结痂脱落形成溃疡，溃疡呈椭圆形或圆形，沿着肠道的长轴分布。坏死若波及血管可致出血，侵及肌层与浆膜层可致肠穿孔，因回肠末段病变最严重，穿孔亦以这部位为多见。病程第4～5周，溃疡愈合，不留瘢痕，也不引起肠道狭窄。光镜检查下，上述病变的显著特征是以巨噬细胞为主的炎症细胞浸润，大量见于溃疡的底部及周围，巨噬细胞的吞噬能力强，胞质内含有被吞噬的淋巴细胞、红细胞、伤寒杆菌及坏死组织碎屑，故又称为“伤寒细胞”，是本病较为特征性的表现。此类细胞聚集成团，构成所谓伤寒肉芽肿或伤寒结节。肠道病变轻重不一定与临床症状的严重程度成正相关。

脾脏肿大，脾窦扩张充血，髓质明显增生，巨噬细胞浸润，并可见伤寒结节。肝脏明显肿胀，肝细胞浊肿、变性、灶性坏死，血窦扩张，亦可见伤寒结节。胆囊呈轻度炎症。严重毒血症者，心肌与肾可呈混浊。玫瑰疹为皮肤表层毛细血管充血、扩张、单核细胞浸润，可发现伤寒杆菌。支气管炎较常见，亦可有继发性支气管肺炎或大叶性肺炎。偶尔可有肾、脑膜、骨髓、心包、肺、中耳等迁徙性化脓病变。

【临床表现】

潜伏期一般为8～14天。潜伏期长短与感染菌量有关。

（一）临床表现

典型伤寒的自然病程约为4周左右，可分为4期。

1. 初期　相当于病程第1周。起病大多缓慢。发热是最早出现的症状，常伴全身不适、乏力、食欲减退、头痛、腹部不适等。病情逐渐加重，体温呈阶梯形上升，可在5～7天内达到39～40℃。发热前可有畏寒，少有寒战，出汗不多。于本期末常已能触及肿大的脾脏与肝脏。

2. 极期　病程的第2～3周。常有伤寒的典型表现，肠出血与肠穿孔等并发症亦较多在本期发生。稽留热为典型的热型，少数可呈弛张型或不规则热型。高热常持续2周左右，高峰可达39～40℃，亦有超过40℃者。

消化道症状有食欲不振，腹胀，腹部不适或有隐痛，以右下腹为明显，亦可有轻压痛。多呈便秘，少数可有腹泻。

神经精神系统症状与病情之轻重密切相关。病人虚弱，精神恍惚，表情淡漠，呆滞，反应迟钝，听力减退。严重者可出现谵妄、昏迷。亦可呈现虚性脑膜炎表现。这些表现均与严重毒血症状有关，随着病情好转、体温下降而逐步恢复。循环系统症状，常有相对缓脉（脉搏加快与体温上升不相称）。如并发心肌炎，则相对缓脉不明显。

本期常可触及肿大的脾脏，质软，有轻压痛。亦可发现肝肿大，质软，有压痛。肝脾肿大通常为轻度，随病情恢复逐渐恢复正常。如并发明显的中毒性肝炎时，可见黄疸、转氨酶上升等肝功能异常。

病程第7～12天，部分病人出现皮肤淡红色的小斑丘疹（玫瑰疹）。直径约为2～4mm，压之退色，略略高出皮面。一般在10个左右，分批出现，分布以胸腹部为多。大多维持2～4天内消退。此外，出汗较多的病人可见水晶型汗疹（白痱）。

3. 缓解期　病程第3～4周。体温开始逐渐下降。病人仍觉虚弱，食欲开始恢复，腹胀减轻。肿大的脾脏回缩，压痛减退。本期仍有可能出现肠出血、穿孔等严重并发症。

4. 恢复期　病程第5周。体温恢复正常，食欲好转，症状及体征均消退。完全康复常需1个月左右。

上述经过是典型伤寒的自然病程。由于病人的免疫状态、入侵菌株毒力、数量、治疗措施是否及时与适当、并发症的发生，以及是否原有慢性疾患等因素影响，临床表现轻重不一。

（二）临床类型

除典型过程外，本病又可有下列各型。

1. 轻型　发热在38℃左右，全身毒血症状轻，病程短，1～3周即可恢复。症状不多，缺乏典型伤寒表现。

2. 暴发型（重型）起病急，毒血症状严重，病情凶险，发展快。畏寒、高热或过高热，腹痛、腹泻、休克、中毒性脑病，中毒性心肌炎，中毒性肝炎，中毒性鼓肠。亦可并发 DIC 等。如能早期诊断，及时治疗抢救，仍有可能治愈。

3. 迁延型　起病初始表现与普通型（典型）相同，由于机体免疫力低下，发热持续不退，可达数月之久，弛张或间歇热型，肝脾肿大亦较显著。伴有慢性血吸虫病的伤寒病者常有此型的表现。

4. 逍遥型　症状轻，病人常照常生活、工作，活动自如不察觉患病。部分病人则可突然发生肠出血或穿孔而就医。

5. 顿挫型　起病较急，近似典型伤寒表现，但在 1 周左右内发热等症状迅速消退而痊愈。

6. 小儿伤寒　临床过程表现不典型。婴幼儿伤寒不典型，起病急，病情重。呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状常见，常出现不规则高热，伴惊厥，脉快。玫瑰疹较少见。周围血象白细胞数增高。常伴发支气管炎或肺炎。学龄儿童则多属轻型或顿挫型，与成人表现近似。病情较轻，病程较短，相对缓脉少见，白细胞数不减少。肠道病变亦较轻，肠出血与肠穿孔并发症也较少。

7. 老年伤寒　症状亦不典型，发热不高，虚弱明显。易并发支气管肺炎与心功能不全。持续的胃肠功能紊乱，记忆力减退。病程迁延，恢复缓慢，病死率较高。

（三）复发与再燃

本病复发率一般为 10% 左右。在有氯霉素作为特效治疗以后，复发率可上升达 20%。病者在热退后 1～3 周，临床症状再次出现，血培养可再获阳性结果。复发多为 1 次，2 次者少见，偶有复发 3～4 次者，国内曾有报告 1 例复发达 28 次之多。复发见于机体免疫功能低下，抗菌治疗不充分的病人。潜伏在体内病灶巨噬细胞内的伤寒杆菌重新繁殖，入侵血循环，再次引起菌血症而致。

再燃指在体温开始波动下降的过程中，尚未退达正常，又回复发热。再燃时症状可稍明显，血培养再次可获阳性。再燃的机制与复发相似。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

主要根据临床特征与实验室检查材料诊断，流行病学资料亦有参考价值。

1. 流行病学资料　注意流行地区、季节，当地是否有伤寒正在流行，病人的既往病史，伤寒预防接种史，个人的卫生习惯以及是否曾与病人有接触史等。

2. 临床特征　综合考虑下列各项特征，可建立临床诊断。

（1）持续高热：缓起，呈阶梯形上升的发热，持续 1 周以上而原因未明者，应考虑有伤寒的可能。近几年来稽留热型已趋少见。

（2）特殊中毒状态：表情淡漠、呆滞、听力下降、重听，甚至谵妄等严重毒血症状，尤其在病程第 2 周以后为明显。

（3）显著的消化道症状：食欲减退，便秘或腹泻、腹胀，右下腹深按痛等。

（4）相对缓脉：成年病人较常见。

（5）脾脏肿大与肝脏肿大：病程第 1 周可在肋缘下触及肿大之脾脏，轻压痛，质软，恢复期逐渐回缩。肝肿大近年也相当常见。

（6）玫瑰疹：对本病的临床诊断有重要价值，但近年来一些地区的报告玫瑰疹的检出率有下降趋势。

此外，当病人出现严重并发症，如肠出血或肠穿孔、中毒性肠麻痹等对伤寒的诊断有较大的提示。

3. 实验室检查

（1）一般检查：

1）血象：白细胞总数常减低，约 $(3\sim5)\times10^9/L$。分类计数见中性粒细胞减少伴核左移，淋巴、单核细胞相对增多。嗜酸粒细胞减少或消失。进入恢复期后，白细胞总数逐渐恢复正常，嗜酸性粒细胞又再度出现。当本病复发时，嗜酸性粒细胞再次减少或消失，对疾病进程有一定提示作用。严重病人病程较长，或并发肠出血时，可出现贫血表现。如疑有急性血管内溶血、溶血性尿毒综合征或 DIC 等，应作相应的特殊检查。

2）尿：高热病人可有轻度蛋白尿，偶尔见到少许管型。

3）粪：在肠出血情况下，可有粪便潜血或血便。

（2）细菌培养：进行伤寒杆菌的病原学检查是本病的确诊依据。检材可取自血液、骨髓、粪、尿、玫瑰疹刮出液等。

1）血培养：血培养阳性是伤寒的确诊依据。病程第 1 周即有可能获得阳性结果。第 1～2 周阳性率一般可达 70%～90%，第 2 周后逐渐下降，第 3 周末的阳性率降达 30%～50%，第 4 周常不易检出伤寒杆菌。但在一些发热迁延不退，病程较长的病者，血培养仍有机会获阳性结果。病人血液

中的伤寒杆菌一般含量不多，采集血培养的标本时，血量要充足，通常最好为10ml，以提高阳性机会。虽然伤寒杆菌能在普通培养基中生长，但于含有胆汁的培养基中，能生长更好。

2）骨髓培养：骨髓中网状内皮系统细胞丰富，其中有较多病原菌，存在时间较长，较少受血液中抗菌药物的影响，阳性率较血培养为高，可达90%。在血培养为阴性的疑似伤寒的病人适用。

3）粪便培养：病人从潜伏期开始就可以向外界排菌。伤寒病人在任何疾病阶段进行粪便培养都有可能检出伤寒杆菌。阳性率不如血培养高。通常在病程第2周阳性率上升，第3～5周达高峰，阳性率可高达80%。粪便培养阳性只说明粪便排菌，有传染性，不能确定现症伤寒的诊断，须除外伤寒带菌者合并其他发热性疾病的可能。

4）尿培养：采集尿液标本作培养时，必须注意防止受粪便污染。

5）其他：玫瑰疹刮出物培养阳性率不高，不列为常规。十二指肠引流胆汁培养操作不便，病人不适，一般不用于现症病人的诊断。但可用作带菌者的诊断与治疗效果评估。亦不作为常规。

（3）血清凝集试验（肥达反应）：利用伤寒杆菌菌体（O）抗原、鞭毛（H）抗原，副伤寒甲、乙、丙鞭毛（A、B、C）抗原等5种不同的抗原成分，通过血清凝集试验，测定病人血清中相应的凝集抗体效价，协助本病的诊断。这种检测方法自1896年提出至今已有百年历史，对其诊断价值意见不一。一般认为在目前情况下，它仍然有一定的辅助诊断价值。本试验在病程第1周常呈阴性反应，第2周开始阳性率上升，第4周阳性率可高达70%～90%，病情恢复后仍可持续阳性达数月之久。但亦有10%～30%病人在整个病程中，本反应的效价很低或阴性；反之，亦有一些非伤寒的发热性疾病，出现效价相当高的阳性结果。肥达反应的结果，一般不作为确诊的直接证据。

肥达反应应进行动态观察，评价检测结果应注意下列几点：

1）伤寒流行区的健康人血清中，可能有低效价凝集抗体存在，一般O抗体效价在1:80（++）以上，H抗体在1:160（++）以上才有诊断意义。在病程中每5~7天复检1次，抗体效价上升，尤其有4倍以上增长，诊断意义则较大。

2）O抗体属于IgM型抗体，在病程早期，往往只有O抗体效价上升，H抗体属于IgG型抗体，出现时间较迟于O抗体，早期H抗体效价不高。如血清中只发现H抗体上升，而O抗体效价不高的情况，可能反映过去曾患过伤寒，或曾接受过伤寒菌苗预防接种，是一种“回忆反应”的表现。O抗体出现早，但消失也快，一般在半年左右后不可检出；H抗体出现较迟但持续时间可达数年之久。

3）O抗体效价上升，只提示沙门菌属感染，但不能准确区分伤寒或副伤寒。但是伤寒杆菌、副伤寒杆菌甲、乙、丙的四种鞭毛抗原各不相同，相应的凝集抗体亦各异，分别为H、A、B、C等。藉鞭毛抗体的检出，有助于鉴别不同类型的沙门菌属感染。在过去没有伤寒、副伤寒病史，亦未接受过有关菌苗预防接种者，在O抗体上升时，伴有H或A、B、C抗体中的一种抗体效价明显上升，则提示为该病原菌的感染。

4）O、H等凝集抗体并不代表对伤寒的免疫保护力，它们不是保护性抗体。伤寒病情轻重、复发、预后与再感染等，均与这些抗体的效价消长变化无关。

5）vi抗体效价一般不高，不列作本病的常规检查项目。带菌者常有可能出现效价较高、持久存在的vi抗体，可用于慢性带菌者的粗筛，效价在1:32以上有辅助诊断意义。如vi抗体效价平稳下降，提示带菌状态消除。亦有一些带菌者vi抗体阴性。相反，偶尔健康人在接种菌苗后却出现阳性反应。因此，vi抗体的检测亦只供辅助诊断参考。

6）D群沙门菌（伤寒杆菌属其中一种）与A群、B群沙门菌有部分共同的抗原，后者感染人体，亦有可能产生交叉反应，而致肥达反应抗体效价上升。

7）某些疾病如急性血吸虫病、败血症、结核病、风湿病、溃疡性结肠炎，以及其他一些传染病的急性期，也偶可出现高效价的肥达反应阳性。这些假阳性结果应认真分析，以免引起误诊。

8）一些已经由血培养阳性证实的伤寒病人，肥达反应抗体效价不高，或完全阴性的现象并不罕见，可高达15%～30%。肥达反应阴性不足以排除本病。

肥达反应假阴性的原因可能为：①感染轻，抗体产生不足；②早期应用抗菌药物，病原菌清除早，抗体应答低；③病人免疫应答能力低下。

（4）其他实验室检查：近年来建立了一些新的免疫学诊断方法、检测伤寒杆菌的抗原或抗体，对诊断本病有助，具有应用前景，需要进一步完善。

1）酶联免疫吸附试验（ELISA）：既可检测伤寒杆菌的各种抗原，敏感度一般都在80%以上；

又能检测 IgM 与 IgG 型抗体，敏感度可高达 90% 以上。在伤寒的免疫学诊断中，本法简便、快速、敏感、特异，普遍认为是一种较好的诊断方法。

2）被动血凝试验（PHA）：阳性率可高达 90%。本法主要是检出 IgM 型抗体，因而有助于早期诊断。

3）对流免疫电泳（CIE）：亦可用于伤寒的早期诊断，简便易行，特异性较高，但敏感性较低。此外，还有协同凝集试验（COA）、免疫荧光试验（IFT）等技术。

（二）鉴别诊断

伤寒病早期（第 1 周以内），特征性表现尚未显露，应与下列疾病相鉴别：

1. 病毒感染　上呼吸道病毒感染亦可有持续发热、头痛、白细胞数减少，与早期伤寒相似。但此类病人起病较急，多伴有上呼吸道症状，常无缓脉、脾大或玫瑰疹，伤寒的病原与血清学检查均为阴性，常在 1 周内自愈。

2. 钩端螺旋体病　本病的流感伤寒型在夏秋季流行期间极常见，起病急，伴畏寒发热，发热呈持续型或弛张型，与伤寒相似。病人有疫水接触史，眼结合膜充血，全身酸痛，尤以腓肠肌疼痛与压痛为著，腹股沟淋巴结肿大等；外周血白细胞数增高，血沉加快。进行有关病原、血清学检查即可确诊。

3. 病毒性肝炎　伤寒并发中毒性肝炎亦每易与病毒性肝炎相混淆，但前者肝功能损害相对较轻，有黄疸者在黄疸出现后仍发热不退，并有伤寒的其他特征性表现，血培养伤寒杆菌可为阳性，随着病情好转，肝肿大及肝功能较快恢复正常。

伤寒病的极期（第 2 周以后）须与下列疾病相鉴别：

4. 败血症　部分革兰染色阴性杆菌败血症须与伤寒相鉴别。此症可有胆管、尿路、肠道等原发感染灶，发热常伴有寒战、多汗，有出血倾向，不少患者早期可发生休克且持续时间较长，白细胞虽可正常或稍低，但常伴核左移。确诊须依靠细菌培养。

5. 粟粒型肺结核　发热较不规则，常伴有盗汗、脉较快、呼吸急促、紫绀等，有结核病史或有与结核病患者密切接触史。X 线摄片可见肺部有粟粒状阴影。

6. 结核性脑膜炎　部分伤寒患者因严重毒血症可兼有剧烈头痛、谵妄、昏睡、颈硬等虚性脑膜炎表现，容易与结核性脑膜炎相混淆。但结核性脑膜炎患者多伴有其他脏器结核、虽有持续发热但无玫瑰疹与脾肿大，头痛与颈硬更显著，可伴有眼球震颤、脑神经瘫痪等，未经抗结核特效治疗病程逐渐加重。脑脊液检查符合结核性脑膜炎改变；脑脊液涂片、培养、动物接种可发现结核杆菌。

7. 恶性组织细胞增生症（恶组）本病的病理特点是网状内皮系统中组织细胞呈异常增生和浸润。临床表现复杂多变，有时主要表现为发热、肝脾肿大和白细胞减少，加之伤寒的骨髓片中有时可出现组织细胞增多和吞噬现象，故易相混淆。但本病病情进展较快，有明显的贫血、出血症状；血片和（或）骨髓片有特异性恶性组织细胞和（或）多核巨组织细胞，增生的组织细胞形态不一，并可吞噬红、白细胞及血小板；外周血象出现显著的全血细胞减少。抗生素治疗无效。

【并发症】

伤寒的并发症复杂多样，发生率不一。同一病人可有同时出现多种并发症。

（一）肠出血

为常见的严重并发症，发生率约 2.4%～15%，多见于病程第 2～3 周，从大便隐血至大量血便。少量出血可无症状或仅有轻度头晕、脉快；大量出血时热度骤降，脉搏细速，体温与脉搏曲线呈交叉现象，并有头晕、面色苍白、烦躁、冷汗、血压下降等休克表现。病程中活动过多，饮食成分过于粗糙，过量饮食，排便时用力过度以及不适当的治疗性灌肠等均可为肠出血诱因。

（二）肠穿孔

为最严重的并发症，发生率约 1.4%～4%，多见于病程第 2～3 周。肠穿孔常发生于回肠末段。肠穿孔的表现为突然右下腹剧痛，伴有恶心、呕吐、冷汗、脉细数、呼吸促、体温与血压下降（休克期），经 1～2 小时后腹痛及其他症状暂缓解（平静期）。不久体温又迅速上升并出现腹膜炎征象，表现为腹胀，持续性腹痛，腹壁紧张，广泛压痛及反跳痛，肠鸣音减弱至消失，腹腔内有游离液体，X 线检查膈下有游离气体，白细胞数较原先增高伴核左移（腹膜炎期）。肠穿孔的诱因大致与肠出血相同，有的病例并发肠出血的同时发生肠穿孔。

（三）中毒性心肌炎

发生率 3.5%～5%，常见于病程第 2～3 周伴有严重毒血症者。临床特征为心率加快，第 1 心音减弱，心律不整，期前收缩，舒张期奔马律，血压偏低，心电图显示 P-R 间期延长、T 波改变、S-T 段偏移等。这些症状、体征及心电图改变随着病情

好转而恢复正常。

（四）中毒性肝炎

发生率约10%～68.5%（多数在40%～50%），常见于病程第1～3周。主要特征为肝肿大，可伴有压痛，转氨酶活性轻度升高，出现轻度黄疸。临床容易与病毒性肝炎相混淆。随着病情好转，肝肿大及肝功能可较快恢复正常。仅偶尔可出现肝衰竭危及生命。

（五）支气管炎及肺炎

支气管炎多见于发病初期；肺炎（支气管肺炎或大叶性肺炎）则常发生于极期及病程后期，多为继发感染，极少由伤寒杆菌引起。毒血症严重者可有呼吸促、脉快及紫绀，咳嗽却不明显，体检可发现肺部啰音和（或）实变征。

（六）溶血性尿毒综合征

国外报道的发病数有高达12.5%～13.9%者，国内间或亦有报道。一般见于病程第1～3周，约半数发生于第1周。主要表现为常溶血性贫血和肾功能衰竭，并有纤维蛋白降解产物增加、血小板减少及红细胞碎裂现象。此征可能由于伤寒杆菌内毒素诱使肾小球微血管内凝血所致。

（七）溶血性贫血

伤寒可并发急性血管内溶血，表现为急进性贫血、网织红细胞增多、白细胞数增高伴核左移，部分病例有血红蛋白尿，少数出现黄疸，也可发生尿毒症。患者大都伴有红细胞G-6-PD缺陷，少数则合并血红蛋白病，溶血的发生常与伤寒感染本身和/或氯霉素应用有关。

（八）精神神经系统疾病

大多见于发热期，也可出现于发热前或热退后。有的患者表现为感染性精神病，有的则表现为中毒性脑病，除精神、意识障碍外，还伴有强直性痉挛、偏瘫、脑神经麻痹、病理反射阳性及帕金森综合征。伤寒并发虚性脑膜炎约占伤寒病例的5%～8%，但伤寒杆菌脑膜炎则极少见（0.1%～0.2%）。

伤寒并发精神神经疾病一般随着伤寒病情好转，常在短期内恢复，通常不留遗患。

【预后】

伤寒的预后与病人的情况、年龄、有无并发症、治疗早晚、治疗方法、过去曾否接受预防注射以及病原菌的因素等有关。

有效抗菌药物应用前病死率约为20%，自应用氯霉素以来病死率明显降低，约在1%～5%。但耐药株所致之流行，病死率又有上升。老年人、婴幼儿预后较差；明显贫血、营养不良者预后也较差。并发肠穿孔、肠出血、心肌炎、严重毒血症等病死率较高。曾接受预防接种者病情较轻，预后较好。

【治疗】

（一）一般治疗与对症治疗

伤寒虽有特效治疗的抗菌药物，但一般治疗与对症治疗，尤以护理及饮食的重要性不容忽视。

1. 隔离与休息　病人按消化道传染病隔离，临床症状消失后每隔5～7天送检粪便培养，连续2次阴性可解除隔离。发热期病人必须卧床休息，退热后2～3天可在床上稍坐休息，退热后1周左右可逐步增加活动量。

2. 护理　保持皮肤清洁，定期改换体位，以防褥疮及肺部感染。每天早晨及每次饮食后清洁口腔以防口腔炎及化脓性腮腺炎，注意观察体温、脉搏、血压、腹部、大便等变化。

3. 饮食　应给予热量高、营养充分、易消化的饮食。供给各种维生素，以补充发热期的消耗，促进恢复。发热期间宜用流质或细软无渣饮食，少量多餐。退热后，食欲增加时，可逐渐进稀饭、软饭，忌吃坚硬多渣食物，以免诱发肠出血和肠穿孔。一般退热后2周左右才恢复正常饮食。

应鼓励病人多进水分，每日入液量约2000～3000ml（包括饮食在内），以利毒素排泄。如因病重不能进食者可由静脉输液补充。

4. 皮质激素　有明显毒血症者，可在足量有效抗菌治疗配合下使用皮质激素。常用地塞米松2～4mg，每日1次静脉缓慢滴注；或口服强的松5mg，每日3～4次，疗程以不超过3天为宜。

对显著鼓肠或腹泻的患者，激素的使用宜慎重，以免发生肠出血及肠穿孔。

5. 高热　适当应用物理降温，如酒精擦身或头部放置冰袋，不宜滥用退热药，以免虚脱。

6. 兴奋狂躁　可适量应用安定、冬眠灵、巴比妥、水合氯醛等镇静剂。

7. 便秘　用开塞露入肛或生理盐水低压灌肠，禁用泻剂。

8. 腹泻　调节饮食，宜少糖少脂肪，可酌用次碳酸铋等收敛药，但一般不用鸦片制剂，以免减低肠蠕动而引起鼓肠。

9. 腹胀　饮食中宜减少牛奶及糖类。可用松节油腹部热敷及肛管排气，口服消气合剂等，但禁用新斯的明类药。

（二）病原治疗

自从1948年氯霉素应用于伤寒的病原治疗以来，确实取得了很大成效，病人的预后大为改观，病死率明显下降。多年来，氯霉素的疗效确切，见效迅速，使用方便，价格适宜，一直被视为首选药物普遍使用。但另一方面，氯霉素治疗伤寒也陆续出现如复发率上升，骨髓抑制，退热时间延长，伤寒杆菌对氯霉素产生耐药性等问题，使人们对伤寒病原治疗重新进行认真的评估。

早在50年代，已有报道伤寒杆菌对氯霉素产生耐药性。1972年墨西哥首次出现耐氯霉素伤寒的爆发流行，随后逐渐波及亚洲地区。我国在80年代中以来，主要在南方的一些省市，陆续出现耐氯霉素伤寒的局部流行，发展速度相当快。目前我国许多地方流行的优势菌株多属于耐氯霉素菌株，噬菌体M_1型，伤寒杆菌株呈多重耐药，不但对氯霉素耐药，而且对磺胺药物、卡那霉素、氨苄西林等多种抗菌药物的敏感率亦仅在20%左右。这些耐药伤寒杆菌的耐药谱相似，噬菌体型别相同，多重耐药性主要由结合性R质粒介导。耐药株伤寒的临床特点是病情较重，热程较长，并发症多，复发或再燃率较高，病死率也较高。

对于非耐药伤寒的病原治疗，目前仍然认为以氯霉素为首选；对多重耐药伤寒菌株所引起者，推荐应用的抗菌药物主要是喹诺酮类或头孢菌素。

1．喹诺酮类　对伤寒杆菌（包括耐氯霉素株）有强大抗菌作用，药敏率高。在组织体液与细胞内的药物浓度较高，胆汁中也较高，能口服或注射。临床疗效亦较满意，复发率较低，带菌者少。对伤寒治疗，尤其多重耐药株所致者，应列为首选药物。但小儿及孕妇不宜。

氧氟沙星（氟嗪酸）的用法为成人每次剂量200mg，每天3次口服，体温正常后继续服用10天～2周。不能口服者，可用静脉给药，每天200～400mg，好转后改为口服。亦可用环丙沙星（环丙氟哌酸）静脉给药，每天250～500mg，或口服250mg每天3次。诺氟沙星（氟哌酸）用法则为成人每次口服400mg，每天3～4次，体温正常后继续服用10天～2周。一般用药5天左右退热至正常。前者疗效稍优于后者。不良反应轻，可有胃肠不适、失眠等，一般不影响治疗。

2．氯霉素　氯霉素仍然是非耐药伤寒的有效药物。5天左右体温可恢复正常，并发症显著减少，病死率下降。治疗开始越早，效果越佳。应用氯霉素治疗伤寒，复发率仍较高。

（1）剂量与疗程：成人每天1.5～2g，分3～4次口服，退热后减半，再连用10～14天，总疗程为2～3周。必要时最初可用静脉滴注给药的方法，病情改善后改为口服。停药过早易致复发。但复发时再以氯霉素治疗仍然有效。此外，亦可应用“间歇疗法”降低复发率。初剂量与连续疗法相同，体温正常稳定3天后停药1周，然后再用全量或半量1周。

（2）不良反应：白细胞数及中性粒细胞百分比减少最为常见，如白细胞数减少至$2\times10^9/L$，应暂停药。伴有G-6-PD缺陷的病人，有可能发生急性血管内溶血。偶尔可发生红细胞系统抑制，甚至再生障碍性贫血，血小板减少或全血细胞减少等，应立即停药。因此，用药期间应密切观察血象变化情况，一般每5～7天复查一次为宜。氯霉素对慢性带菌者的治疗效果不佳。

（3）耐药性：氯霉素耐药问题在我国已日趋严重，并引起大家重视。1985年以来在贵州、河南、湖北、浙江、江苏、上海等省市，发生的耐药伤寒流行，耐药率甚至高达90%以上。耐氯霉素伤寒的治疗，可选用喹诺酮类药物。

3．头孢菌素类　第二、三代头孢菌素在体外有强大的抗伤寒杆菌作用，尤其是第三代头孢菌素中的头孢曲松（头孢三嗪）、头孢哌酮、头孢他啶等，抗菌活性强，体内分布广，组织与体液以及胆汁中的药物浓度高，不良反应少，临床疗效良好，可以作为一种治疗药物选择。一般每天剂量2～4g，分2～3次静脉注射，疗程大约2周。通常在5～7天左右退热。由于需要静脉给药，价格高昂，不作为首选药物推广。

4．复方磺胺甲噁唑（SMZ-TMP）　成人剂量每次3片，每天2次，退热后改为每次2片，续用7～10天，总疗程2周左右。对非耐药株感染有一定疗效，本药价廉易得，可以作为非耐药株伤寒杆菌所致的伤寒治疗中的一种选择。磺胺过敏、肝肾功能不良、贫血、粒细胞减少患者及孕妇等均不宜应用。副作用以恶心、呕吐及皮疹为较常见。

（三）并发症的治疗

1．肠出血　严格卧床休息，暂禁饮食或只进少量流质饮食。严密观察血压、脉搏、神志变化与便血情况。适当输液如5%葡萄糖生理盐水等液体，注意水电解质平衡。使用一般止血药物，亦应视出血量之多少，贫血严重程度，适量输入新鲜全血。病人烦躁不安时，可适当使用安定药物。大量出血在积极的内科处理无效时，可考虑手术治疗。

2．肠穿孔　应早期诊断，及早处理。病人应

予禁食、经鼻胃管减压，减少肠蠕动。积极加强全身支持治疗、静脉输液维持水电解质平衡与热量供应。注意抗休克。加强抗菌治疗措施，选用有效抗菌药物，控制腹膜炎及原发病。视病人的具体情况决定手术治疗问题。

3.中毒性心肌炎　卧床休息，在足量有效抗菌药物治疗的同时，可应用肾上腺皮质激素。应用改善心肌营养状态的药物。如出现心功能不全，可在严密的观察下应用小剂量洋地黄制剂。

4.溶血性尿毒综合征　积极加强抗菌治疗，控制好伤寒杆菌感染的原发病。应予输液、输血，并可应用肾上腺皮质激素、小剂量肝素静脉滴注，也可用低分子右旋糖酐静脉滴注。必要时可作腹膜透析或血透析。

5.其他并发症　如并发中毒性肝炎、胆囊炎、肺炎、甚至DIC等，应按相应疾病的治疗方法处理。

（四）慢性带菌者的治疗

慢性带菌者的治疗常较困难。一般认为如合并胆石症或胆囊疾患的慢性带菌者，须同时进行胆囊切除术，才能获得较好的效果。

1.氨苄西林每天3～6g，丙磺舒每天1～1.5g，分次口服，联合用药，疗程4～6周以上。不少病例可获成功。

2.复方磺胺甲噁唑每次2片，每天2次，疗程1～3个月。亦可有一定效果。

3.氧氟沙星等喹诺酮类药物，用药后胆汁中的浓度高，用于治疗慢性带菌者亦有成功的报道。

【预防】

本病的预防应采取切断传播途径为重点的综合性预防措施，因地制宜。

（一）控制传染源

及早隔离、治疗病者。隔离期应至病人临床症状消失，体温恢复正常后15天为止。亦可进行粪便培养检查，每5天1次，连续2次均为阴性者可解除隔离。病人的大小便、便器、食具、衣物、生活用品均须作适当的消毒处理。

慢性带菌者的管理应严格执行。饮食、保育、供水等行业从业人员应定期检查，及早发现带菌者。慢性带菌者应调离上述工作岗位，进行治疗，定期接受监督管理。

密切接触者要进行医学观察23天。有发热的可疑伤寒病者，应及早隔离治疗。

（二）切断传播途径

预防本病的关键性措施。大力开展爱国卫生运动，做好卫生宣教，搞好粪便、水源和饮食卫生管理，消灭苍蝇。养成良好的卫生习惯，饭前与便后洗手，不吃不洁食物，不饮用生水、生奶等。

改善给水卫生，严格执行水的卫生监督，是控制伤寒流行的最重要环节。伤寒的小型流行在许多地区占最重要位置，给水卫生改善后，发病率可明显下降。

（三）保护易感者

通过伤寒预防接种，对易感人群能够起一定的预防作用，是有效的。目前仍在使用死菌苗-伤寒、副伤寒甲、乙三联菌苗皮下接种，成人在第1次注射0.5ml，第2、3次各注射1ml，间歇7～10天。保护期可达2～3年，保护率可达70%。但预防效果尚不完全理想，反应也较大。此外，在爆发流行区应急免疫问题上意见不一，一般认为对控制流行有一定作用。

近几年来，口服伤寒菌苗研究较主要的有Ty21a株疫苗，现场试验仍在评估。其他伤寒免疫预防制剂的研究也十分活跃。

二、副伤寒

副伤寒（paratyphoid fever）甲、乙、丙是分别相应由副伤寒甲、乙、丙三种沙门菌所致的急性传染病。副伤寒甲、乙的症状与伤寒相似，但一般病情较轻、病程较短、病死率较低。副伤寒丙的症状较为不同，可表现为轻型伤寒、急性胃肠炎或脓毒血症。

【病原学】

副伤寒的病原体有3种：①副伤寒甲的病原体为副伤寒甲杆菌，或称副伤寒甲沙门菌；②副伤寒乙的病原体为副伤寒乙杆菌，或称副伤寒乙沙门菌；③副伤寒丙的病原体为副伤寒丙杆菌，或称副伤寒丙沙门菌。以上3种杆菌分别属于沙门菌属中A、B、C三组，均可按噬菌体分型方法进行分型。

各种副伤寒杆菌均有O和H抗原，其中副伤寒丙杆菌还兼有Vi抗原。在自然条件下，副伤寒杆菌一般只能感染人类。

【流行病学】

传染源为病人和带菌者。传播方式与伤寒大致相同，但以食物传播较为常见，因副伤寒杆菌可在食物中较长时间存在。

副伤寒乙见于世界各地；副伤寒甲分布较为局限；副伤寒丙少见。我国副伤寒的发病率较伤寒为低。成年人中的副伤寒以副伤寒甲较多；儿童副伤寒的发病率相对较高，且以副伤寒乙居多。但此种

情况可因地区、年代等而不同。

【病理解剖】

副伤寒甲、乙的病理变化大致与伤寒相同，但胃肠炎型患者的肠道病变显著而广泛，且多侵及结肠。副伤寒丙的肠道病变不著，肠壁可无溃疡形成，但体内其他脏器常有局限性化脓病变，可见于关节、软骨、胸膜、心包等处。

【临床表现】

副伤寒甲、乙的症状与伤寒极相类似，但副伤寒丙的症状颇不一致。潜伏期较伤寒短，一般为8～10天，有时可短至3～6天。

（一）副伤寒甲、乙

发病徐缓，但骤起者亦不少见，尤以副伤寒乙为多（约60%）。开始时可先有急性胃肠炎症状如腹痛、呕吐、腹泻等，约2～3天后症状减轻，继而体温升高，伤寒样症状出现。亦有胃肠炎症状极显著且持续较久者，以副伤寒乙多见，曾被称为“胃肠炎型副伤寒”。发热常于3～4天内达高峰，波动较大，稽留热型少见。热程较短（副伤寒甲平均3周，副伤寒乙2周），毒血症状较轻，但肠道症状则较显著。相对缓脉与肝脾肿大可在病程中出现，与伤寒相同，皮疹常较早出现，有时可遍布全身且较伤寒皮疹稍大而色较深（副伤寒甲），但有时却呈丘疹状（副伤寒乙）。复发与再燃在副伤寒甲、乙均较常见，尤以副伤寒甲为多。肠出血、肠穿孔均较少见，病死率低。

以上是副伤寒甲、乙的一般情况。有的病例与伤寒极相类似，鉴别不易。

（二）副伤寒丙

临床症状复杂，常见有以下3种类型：

1.伤寒型　症状与副伤寒甲、乙大致相似。发病急，体温迅速升高，热型不规则，多伴有寒战、头痛、全身酸痛等。儿童患者可伴有惊厥与烦躁不安，重者可出现谵妄或昏迷。病程中常有肝脾肿大，易出现黄疸及肝功能异常。热程约1～2周，以后热渐退，病情趋向好转。

2.急性胃肠炎型　多因进食含有此菌的食物所引起。以胃肠炎症状为主，病程短，约2～5天内恢复。

3.脓毒血症型　常见于体弱儿童和慢性消耗疾病患者，主要表现为脓毒血症症状。发病急、寒战、高热，发热不规则，呈弛张或间歇热型，热程1～3周不等，如有化脓性并发症，则病程更长。常有皮疹，肝脾肿大，并可出现黄疸。半数以上病人在病程中或恢复期中可出现下述迁延性化脓性并发症：①常在肋软骨、肋骨、锁骨以及膝踝、足、指、腰椎、骶骨等关节发生病变，继而出现局限性脓肿。脓肿仅呈轻度红肿，于数周内穿破形成窦道，或波及邻近骨质导致骨髓炎，也有持续数月而不破者，故外表极似结核性感染，但抽取脓液培养可发现副伤寒丙杆菌。②肺部感染及肺部化脓病灶。多数病人伴有支气管炎、肺炎、胸膜渗液、脓胸等，有时痰液培养可检出此菌。③化脓性脑膜炎、心内膜炎、心包炎、肾盂炎等亦偶有发生。此类并发症顽固，治疗困难，疗程亦需较长时间。

（三）副伤寒的复发与再燃

相当常见，尤以副伤寒甲为多。用氯霉素后复发率亦增高。

【诊断】

根据临床特点，有时不易与伤寒鉴别，须依靠细菌培养及肥达反应才能确诊。

（一）细菌培养

发热期间血液和骨髓培养阳性率较高。胃肠炎型患者粪便培养易获阳性。有局部化脓病灶的患者，可从抽取的脓液中检出原菌。

（二）肥达反应

副伤寒甲、乙的凝集效价较高，但副伤寒丙的效价较低。少数病人在病程中肥达反应始终阴性。

【治疗】

与伤寒相同。对并发化脓性病灶者，如发现脓肿已经形成，可行外科手术排脓并加强抗菌治疗。

（姚集鲁）

参考文献

1. 林廷源，等. 全国伤寒防治研讨会纪要. 中华传染病杂志，1990，(8):251
2. 屠聿修，等. 耐药性伤寒临床研究. 中华传染病杂志，1991，(9):33
3. 田维铨，等. 耐氯霉素伤寒临床与细菌学研究. 中华传染病杂志，1992，(10):80
4. 揭盛华，等. 伤寒研究的若干进展. 国外医学. 内科分册，1993，(20):252
5. Arnold K, et al. Randomized Comparative study of fleroxacin and chloramphenicol in typhoid fever. Am J Med, 1993, 93(3A):1995
6. Woodruff BA, et al. A new look at typhoid vaccination. JAMA, 1991, 265(6):756
7. Vitale G, et al. An ELISA method in the diagnosis of typhoid fever. J Clin Lab Immunol, 1990, 31(4):195

三、其他沙门菌感染

沙门菌感染（salmonellosis）是由各种沙门菌

(Salmonella) 所引起的急性传染病。伤寒沙门菌、副伤寒沙门菌(常统称为伤寒沙门菌)虽亦属于沙门菌属,但由于传统习惯及伤寒、副伤寒的病理变化和临床表现有一定特点,故已作另题介绍。因此,沙门菌感染是指由非伤寒沙门菌引起的沙门菌病(nontyphoidal salmonellosis)。本病的传染方式主要是通过进食被本菌污染的肉类食品、蛋品和乳品等引起发病。由于致病菌及机体反应性的差异,其临床表现较复杂,可分为胃肠炎型、伤寒型、败血症型和局部化脓感染型。此外,还可表现为泌尿系感染和无症状感染等。

【病原学】

沙门菌隶属于肠杆菌科沙门菌属，自 1885 年由 Salmon 和 Smith 于猪霍乱病流行时分离出猪霍乱沙门菌以来，现已发现 2000 多个血清型。根据其生化特性，可分为 1，2，3a，3b，4 和 5 六个亚属。每个亚属按菌体抗原（O）与鞭毛抗原（H）结构特点分为各种血清型。大多数对人具有致病性的沙门菌属于第 1 亚属，如伤寒沙门菌、副伤寒沙门菌、猪霍乱沙门菌、鼠伤寒沙门菌、肠炎沙门菌、牛沙门菌和鸭沙门菌等。

各个亚属的沙门菌都有其生化特性。根据分离的沙门菌对各种盐类和糖类的利用、分解能力，以及被 0-1 嗜菌体的裂解作用，即可识别该株沙门菌属于哪一亚属。具体可参阅表 10-6-8。

表 10-6-8 沙门菌各亚属的生化特征

	1	2	3a	3b	4	5
乳糖	–	–	–	+	–	–
卫茅醇	+	+	–	–	–	+
丙二酸钠	–	+	+	+	–	–
KCN	–	–	–	–	+	+
ONPG	–	–	+	+	–	+
明胶水解	–	+	+	+	+	–
D-半乳糖醛酸钠	–	+	–	+	+	+
被 0-1 嗜菌体裂解	+	+	–	+	–	±

注：①对各种试剂的利用或裂解率超过 85% 者为阳性（+），低于 15% 者为阴性（–）；

②KCN 为含氰化钾培养基；

③ONPG 为 0-硝基苯-β-D-半乳糖吡喃糖甙（0-Nitrophenyl-β-D-galactopyranoside）

沙门菌是革兰染色阴性杆菌，菌体呈杆状，0.6～1.5μm×2.0～5.0μm，菌体周围有较多鞭毛，属于周毛菌类。绝大多数沙门菌都能运动，而且相当活跃。沙门菌无荚膜，也不产生芽胞。

绝大多数沙门菌都能在普通营养培养基上生长，发育良好。经 37℃ 培养 18～24 小时后，其菌落直径可达 2～3mm，呈圆形、光滑、半透明、湿润而且边缘整齐。一些从污水或食品中分离的沙门菌，其菌落可呈边缘不整、粗糙、干燥和无光泽。少数沙门菌，如猪伤寒沙门菌、鸡白痢沙门菌和羊流产沙门菌等在普通营养培养基上生长欠佳。

沙门菌的生化反应较为复杂，同种沙门菌都可存在非典型生化反应，但绝大多数沙门菌都可发酵葡萄糖、麦芽糖、蕈糖、木糖、甘露醇和山梨醇，产酸产气（伤寒沙门菌不产气）。除个别外（如某些鼠伤寒沙门菌可发酵乳糖），均不发酵乳糖和蔗糖。适宜的生长温度是 37℃，适宜的酸碱度为 pH6.8～7.8。沙门菌对外界的抵抗力较强，在水、乳类及肉类食物中能生存几个月。当温度为 22～30℃ 时，在食物中 2～4 小时便能迅速大量繁殖，亦能在冰冻的土壤中过冬。对热抵抗力不强，55℃ 作用 1 小时或 60℃ 作用 15～30 分钟即被杀灭。5% 石炭酸溶液或 0.2% 升汞溶液可于 15 分钟将其杀灭。

沙门菌具有和其他肠杆菌科细菌类似的抗原结构，如菌体抗原（O）、鞭毛抗原（H）和菌表抗原（Vi）。菌体抗原是作沙门菌血清学分型的主要依据，其化学成分是脂多糖。现已发现 60 多种菌体抗原。有些沙门菌的菌体抗原可在生长繁殖中发生量的变异。沙门菌的鞭毛抗原为蛋白质。根据其鞭毛抗原的特性，可将其分为Ⅰ相菌和Ⅱ相菌。Ⅰ相菌可与同种 H 因子抗血清发生凝集反应；Ⅱ相菌可在含同种 H 因子抗血清的培养基中诱生。它们失去与同种 H 因子抗血清发生凝集反应的性质。可见，Ⅰ相菌的鞭毛抗原特异性较强，而Ⅱ相菌的鞭毛抗原特异性较弱。菌表抗原是 N-乙酰-半乳糖醛酸同聚物，较不稳定。在某些沙门菌中，可能缺乏 Vi 抗原。

根据这些比较简单的生化和凝集试验，可作出沙门菌的初步鉴定，但其血清型的确定则有赖于采用不同抗血清的凝集试验。另外，还可应用噬菌体对某些血清型（如鼠伤寒沙门菌）作进一步鉴定。

在沙门菌中，与人类和动物疾病均有关的沙门菌主要隶属于 A-F 群的几十个血清型。有些只对人类有致病性，如伤寒沙门菌、副伤寒甲和丙沙门菌等；有些是对动物和人类均有致病性，如副伤寒乙沙门菌、鼠伤寒沙门菌、肠炎沙门菌和猪霍乱沙门菌等；其他仅是动物的病原体，对人则无致病性。沙门菌的致病能力可因不同血清型或同一血清型的不同菌株而有明显的差异，如鸭型沙门菌通常

引起隐性感染或胃肠炎，仅偶致菌血症，猪霍乱沙门菌通常引起菌血症或局部化脓性感染，仅有时导致胃肠炎或隐性感染，鼠伤寒沙门菌有时引起菌血症或隐性感染，但通常导致胃肠炎。

【流行病学】

（一）发病率

沙门菌广泛存在于自然界中，人类真正的感染率尚难估计，实际病例数可能远较报告的病例数多。所报告的仅是沙门菌感染中的一小部分，因细菌学检查只在一些较严重或持续腹泻的病例中进行，而轻型病例及短期暴发病例则多未进行细菌学检查，以致未能发现。沙门菌感染近年来似有增加趋势，其原因可能为：①对本病的认识和细菌学检查技术水平的提高；②食品大规模生产及广泛发售；③个体饮食店的增加；④大规模的畜禽饲养；⑤国内及国际间动物或其肉类、制品交往。这些因素可引入新的血清型及引起本病的传播。

（二）传染源

主要传染源为感染的家禽、家畜，如鸡、火鸡、鸭、猪、牛和羊等。其次是感染的鼠类及其他野生动物。其感染率为1%～40%或更多。人类带菌者亦可作为传染源，这些带菌者绝大部分是暂时性的无症状感染和轻型病例，可随大便长期排菌。暂时带菌状态较常见于职业上与沙门菌接触的人，如食物加工或屠宰工人。无症状的沙门菌带菌者，有时排菌量可以很多，当其职业是处理肉类等食物时，可以是个重要的传染源。

（三）传播途径

1. 食物传播　是人类沙门菌感染的主要途径，常表现为食物中毒。

（1）肉类等被污染：家禽、家畜等于被屠宰时卫生条件差，屠宰时将肠腔内的沙门菌污染肉类。患病动物于生前因菌血症，被屠宰、出售时可使肉类染菌。此外，肉类等食品亦可在加工、储藏、市场、厨房等通过各种用具或直接互相污染。在零售市场购买的肉类有1%～58%污染了沙门菌。即使采用了现代化输送系统的卫生屠宰方法，在出售前去毛去内脏猪的表皮感染率仍达55%。

（2）蛋类或蛋制品被污染：污染的来源可能是母鸡的卵巢或输卵管被感染，沙门菌得以进入蛋内，也可能由粪便、肥料、泥土中的沙门菌穿过完整蛋壳的气孔或通过微细的蛋壳上的裂缝而进入蛋内。个别的鸡蛋感染率不高，但由许多蛋混合制成的蛋粉或其他制品，则感染率相当高。含菌蛋粉等制品若食用前未经有效的消毒处理，可引起沙门菌感染。据Mishu等报道，从1985年至1991年，在美国暴发了380次由肠炎沙门菌引起的胃肠炎，共13056例，其中50例死亡。流行病学调查结果提示，其中82%的暴发都是由于鸡蛋受本病原菌污染引起的。

（3）肉类等未经适当的烹饪及处理：肉类温度低，如冬天或刚从冰箱取出，烹饪的时间过短，沙门菌仍可存活。污染的肉类若制作时切得太厚，用通常的烹饪方法不一定能达到灭菌的目的，应适当延长烹饪时间。有人在一次鼠伤寒沙门菌胃肠炎爆发的流行病学调查中发现10例进食用微波炉烹饪的猪肉后均发病，指出用微波炉烹饪时要注意选用适当的微波强度和作用时间，以免造成感染。食物亦可于煮熟后被污染，如生、熟肉未分开处理。由于沙门菌在含盐量高达10%～15%的肉类中仍能生存达数月之久，故进食腌制的污染肉类也可获得感染。

（4）除肉类、蛋类及其制品外，乳类、鱼类、贝类及植物性食物亦可传播本病。

2. 药物传播　各种来源于动物的药物，如胆盐、明胶、胃蛋白酶、胰蛋白酶等有引起传播的可能。非动物性药物，如干酵母，亦曾报告引起沙门菌感染。

3. 水源传播　沙门菌通过动物和人的粪便污染水源，饮用此种污水可发生感染。供水系统被沙门菌污染，还可引起流行。

4. 直接接触或通过污染用具传播　沙门菌可因与病人直接接触或通过污染的用具传播，而不必通过食物或饮料。此种传播方式偶可见于医院中，以育婴室、儿科病房较常见。一般沙门菌感染需要较大量的细菌才发生，但新生儿、幼儿、医院中的病人，由于身体抵抗力低，故感染少量细菌亦可发病。曾有患沙门菌病的母亲通过分娩传染给新生儿的报告，有报告因产科用具污染而引起本病流行，使52%婴儿患病。

5. 苍蝇和蟑螂　可作为沙门菌的机械携带者，但传播沙门菌的重要性不如传播痢疾杆菌的重要性大。

6. 其他　有报告免疫功能障碍的病人可通过空气传播而获得感染。

（四）人群易感性

婴幼儿、严重慢性病患者对沙门菌特别易感。患病年龄以1岁以内的婴儿最高，原因可能有：①婴儿的免疫系统功能尚未成熟，不能产生具有保护作用的免疫反应，少量细菌便可引起临床发病。②

婴儿感染本病后较成人严重，故诊病及检验的机会较多。患本病后的免疫力不强，可反复感染，甚至可反复感染同一血清型细菌而发病。

（五）流行病学特征

本病的流行病学特征为：①突然发病；②潜伏期短；③发病者常限于进食污染食物者；④食物常是被同一传染源所污染；⑤集体用膳单位常呈暴发流行；⑥多发生于夏秋季。

【发病原理与病理解剖】

沙门菌经口进入人体，在肠道繁殖可引起粘膜炎症，临床表现为胃肠炎症状。一些实验模型的研究显示沙门菌并不产生肠毒素。吞入大量死菌不引起发病，提示沙门菌病皆由活菌所致。病原菌在肠道繁殖，产生局部炎症，使结肠粘膜充血、水肿、炎症渗出，严重者可引起出血、糜烂和溃疡。当沙门菌到达粘膜下固有层时，若其固有层防御系统功能相对不健全，则沙门菌可进入血循环，产生菌血症并可形成局部感染病灶。沙门菌进入人体后产生的后果，取决于细菌的种类、数量、毒力的强度和宿主的状态。

各种沙门菌都可能引起无症状感染、急性胃肠炎、菌血症或败血症、局部化脓感染病灶、或类似伤寒等不同类型的临床表现。然而，某些沙门菌有表现为某种临床类型的倾向，如鸭沙门菌常引起无症状感染或胃肠炎，但很少侵入血循环；相反，猪霍乱沙门菌只偶尔产生胃肠炎或无症状感染，却常引起菌血症或局部化脓感染灶。不同菌种，甚至不同的菌株都可有致病性的差异。

人类志愿者的研究显示，需食入大量沙门菌（10^5～10^6）才能使健康成人发生胃肠炎。上述菌量的1%或10%，只引起暂时性带菌状态。不同血清型、能引起感染的菌量亦有显著的差异。与正常成人不同，婴儿、老人、衰弱的人口服较少量的沙门菌也可能引起发病。

机体的状况对是否发病亦起着重要作用。在某些慢性病患者中，发生严重沙门菌病的机会增加。

肝硬化病者亦较易发生沙门菌感染。肝硬化时，胃肠道血循环障碍和功能紊乱，同时，全身抵抗力下降，故易发生沙门菌胃肠炎。此外，肝脏可滤过门静脉血液中来自肠道的细菌，如果这种功能损害，可引起菌血症。有人报告在剖腹探查时对25例非肝硬化者作了门静脉血细菌培养，其中23%阳性，而同时在臂静脉采血培养则为阴性。说明正常肝脏滤过作用的重要性。肝硬化时，存在门静脉与肝静脉的交通支，使来自肠道带菌的门静脉血可不经肝脏的过滤作用，直接进入体循环。而且，由于肝硬化时门静脉高压，来自肠道的血液可通过侧支循环绕过肝脏而进入体循环。因而，有相当数量的肝硬化病人可发生肠道细菌的菌血症，其中包括沙门菌菌血症。

多种疾病，如恶性组织细胞病、淋巴瘤、皮肌炎、系统性红斑狼疮等，应用肾上腺皮质激素治疗后可降低机体对各种感染的抵抗力，易发生沙门菌感染。

胃部手术，如胃大部切除、胃肠吻合术等，容易发生沙门菌胃肠炎。其原因可能与由于胃手术后胃酸分泌减少，食物过快进入小肠与大肠，肠道正常菌丛的改变，肠道内氢离子浓度改变和胃肠吻合术后营养吸收减少等有关。

沙门菌病的病理变化与菌种、临床类型等有关。胃肠炎型的胃肠粘膜充血、水肿，亦可有出血点，肠道的集合淋巴结尤为显著。败血症型与其他细菌所引起的败血症的病理变化相似。血循环中的沙门菌可到达各种器官与组织，产生单个或多个化脓性病灶。

【临床表现】

潜伏期的长短与感染的沙门菌数量，菌株致病力强弱及临床类型有关。食入染菌食物后8～48小时发生胃肠炎症状。若感染的菌量较大，可在12小时内发病。小量感染因病原体繁殖需要时间稍长，潜伏期可在48小时左右。败血症与伤寒型的潜伏期约为1～2周。

（一）胃肠炎型

是最常见的临床类型，亦称为沙门菌食物中毒，约占沙门菌病的70%。潜伏期为6～48小时，最短2小时，最长可达2～3天。急性起病，开始时有恶心、呕吐，继而迅速出现腹绞痛与腹泻。起初多为稀烂大便，随后大便常呈黄色水样，每次量较多，很少或没有粪质。偶可呈粘液性或脓血性腹泻。大便每天数次至数十次。常有发热，体温可达38～40℃，可伴有畏寒。沙门菌胃肠炎的病情轻重差异较大，有些病人可无发热，只有稀烂大便，重的可呈暴发型伴有迅速脱水，可由于脱水严重而引起休克和肾功能衰竭，甚至可迅速死亡。此种情况在早产儿和营养不良小儿较易发生。

沙门菌胃肠炎的症状多于开始治疗后2～3天内消失，偶尔病程可迁延至2周之久。病死率可超过1%。死亡的病例几乎都是婴儿、老人和身体衰弱的病人。

患者的白细胞数多在正常范围，但有中性粒细

胞核左移现象。所有病例的血培养几乎均为阴性。在急性期几乎所有病例的大便均可培养分离出病原菌。胃肠炎开始后2周，约有50%的病人大便培养仍有病原菌生长。此型较常见的病原菌为鼠伤寒沙门菌。

在我国，鼠伤寒沙门菌感染约占所有沙门菌感染的20%，仅次于伤寒沙门菌。在美国，鼠沙门菌感染则居沙门菌感染的首位。近年来，鼠伤寒沙门菌感染的报告例数有增多趋向。它已是引起急性食物中毒的主要致病菌。在报告的沙门菌食物中毒中，鼠伤寒沙门菌占首位，为30.38%，其次是猪霍乱沙门菌。鼠伤寒沙门菌食物中毒的潜伏期短，多为2～24小时，起病急骤，畏寒发热，体温一般为38～39℃，伴头痛、食欲不振、恶心、呕吐、腹痛、腹泻，大便每天数次至数十次不等，起初呈稀烂大便，继而呈黄色水样，带少量粘液，个别可带脓血，有恶臭味。儿童可出现高热、惊厥、昏迷、脱水、循环衰竭、少尿或无尿。若不及时治疗易致死亡。

我国绝大部分地区都有鼠伤寒沙门菌感染流行的报告。70年代初期，西北地区开始发现本病流行，以后，华北、华东和华南地区均陆续有报告。由鼠伤寒沙门菌所致的食物中毒患者，其大便中含有大量病原菌，若未能及时诊断、隔离与治疗，该病原菌可造成严重广泛污染，使继发病例不断出现。如在沈阳某医院儿科病房中，因收治鼠伤寒沙门菌性胃肠炎患儿，造成病房的地面、门窗、墙壁、用具，如床单、床垫、床架、床头柜、玩具、热水瓶、扫帚和抹布等均被病原菌污染，甚至在病房的空气中都可分离到鼠伤寒沙门菌。若病房不作彻底消毒，则很难制止因院内感染所致的续发病例的发生。山东省某医院亦曾报告因收治鼠伤寒沙门菌胃肠炎患儿而使病房受严重污染，于5个月内在该儿科病房住院的患儿及其陪伴人中造成本病流行，发病率高达54.9%，病死率达31.6%。医生作检查，护士作护理，病房工人搞卫生都有可能在本病的流行中起了传播作用。

河南省某地区医院从1987年6月至1988年底收治鼠伤寒沙门菌胃肠炎140例，其中78例为院内感染，占全部病例的55.7%。最短住院时间3天即发病，最长者住院28天后发病。住院3～5天内发病者66例，占84.6%。这次本病流行原因是病房在收治病人期间受污染，病人拥挤、陪护率高和消毒隔离制度不严可能是促进因素。

由于鼠伤寒沙门菌的宿主广泛，传播途径多，故较易引起流行。患者多为婴儿，1.5岁以下患者约占90%。

（二）伤寒型

临床症状与轻型伤寒相似，但潜伏期较短，平均为3～10天。病程亦较短，一般为1～2周，病情多较轻。热型呈弛张热或稽留热，亦可有相对缓脉，但皮疹少见，腹泻较多见，肠出血与肠穿孔很少发生。伤寒型偶有以胃肠炎作为前驱表现，在典型的胃肠炎症状后出现伤寒表现。血液中白细胞数减少，血液、大便培养可有病原菌生长。较常引起伤寒型的沙门菌为猪霍乱沙门菌。

（三）败血症型

此型病例呈散发性，常见于儿童和有慢性疾病患者。起病多急骤，但亦可缓慢起病。有发热、寒战、出汗及胃肠道症状。热型呈不规则型、弛张型或间歇型，高热持续1～3周不等。若有并发症，如化脓性病灶时，则发热可迁延更长时间，甚至达数月之久，或表现为反复急性发作。肝脾常肿大，偶可见黄疸、谵妄及脑膜刺激征阳性。多数病例的白细胞数都在正常范围。血培养有病原菌生长，但大便培养常阴性。与伤寒的持续菌血症不同，其病原菌是间歇地进入血循环的。最常见的病原菌为猪霍乱沙门菌。

（四）局部化脓感染型

患者过去或入院时有菌血症阶段，在发热阶段或退热后，出现一个或一个以上的局部化脓性病灶。亦可由轻型病例所并发，或在发病前完全没有症状。这些化脓性病灶可在身体任何部位发生，成为临床的主要表现。支气管肺炎、肺脓肿、胸膜炎、脓胸、心内膜炎、心包炎、肾盂炎、关节炎、肋软骨脓肿、肋骨骨髓炎和脑膜炎等较多见。此外，腮腺炎、睾丸炎、脾脓肿、腹膜腔内脓肿、乳腺脓肿和皮下脓肿等亦有文章报告。这种病人的临床表现差异较大，但大多数患者都有一时性体温升高和周围血白细胞数增多现象。

在某些疾患，如镰状细胞贫血等病人，易发生局部化脓性病灶。化脓性病灶较易发生于原已有病变的局部，如血肿、梗塞、囊肿、新生物和动脉瘤等。

沙门菌性脑膜炎多见于婴儿，尤其是新生儿，临床表现与其他细菌性脑膜炎相似，但病程常较长，而且较易复发。病死率可达40%～60%。

沙门菌性肺炎多见于老年人，尤其是原有糖尿病、肿瘤、心血管病和慢性肺部疾患者，可形成肺脓肿，病死率较高。

沙门菌病的四种临床类型常不易明确划分。它们常互相重迭，如胃肠炎可伴发或继发菌血症；败血症常并发局部化脓性病灶。

此外，沙门菌感染还可表现为急性尿道感染，如Allerberger等曾报告30例急性尿道炎症患者，从其小便中均培养分离出沙门菌，其中仅有1例同时发生胃肠炎，2例在发生尿道炎前数周曾有过腹泻。在无胃肠炎表现的27例患者中，15例大便培养却有沙门菌生长。这提示以尿道炎为主要临床表现的沙门菌病患者中，半数以上患者同时有沙门菌肠道感染。个别人被沙门菌感染后可成为无症状带菌状态。这些人的粪便中可长期培养分离出沙门菌。因为这种情形为数不多，小于1%，而不像伤寒患者病后慢性带菌那么多见，1%～5%，所以在流行病学上充当传染源的意义不大。

家禽、家畜或野生动物可同时被多种沙门菌感染，而且肉类在加工、储存、运输和销售等过程中可以互相接触污染，故人类亦偶可同时被两种或多种沙门菌感染。

【诊断】

（一）病史

有进食可疑污染的食物史，同食者在短期内集体发病。食物往往是未煮熟的家畜（猪、牛、羊）、家禽（鸡、鸭、鹅）的肉类和蛋品，或受此类食物污染的其他食物。

（二）临床表现

进食可疑食物后1～2天内，突然发生急性胃肠炎症状。先发生腹痛、恶心、呕吐，继而发生腹泻，常伴畏寒或寒战、发热，体温可达38～40℃。大便起初呈稀烂便，腹泻几次后大便变成黄色水样臭味浓，每次量多，较少带脓血。此外，沙门菌病亦可表现为酷似伤寒、败血症或局部化脓性感染。

（三）实验室检查

1. 血象　周围血液的细胞数多在正常范围，亦有白细胞数增高或降低者，如并发局部化脓性感染与伤寒型患者。

2. 细菌培养　胃肠炎型可从呕吐物、粪便、可疑食物中培养、分离出病原菌，其中以鼠伤寒沙门菌、肠炎沙门菌、猪霍乱沙门菌、病牛沙门菌和鸭沙门菌较为常见。有研究表明，直肠拭子培养的阳性率较高。伤寒型、败血症型可从血液中培养、分离得病原菌。一些病例可从局部化脓性病灶或分泌物中培养、分离出病原菌。

对急性胃肠炎患者，可将其粪便标本同时直接接种在强选择性SS琼脂培养基和弱选择性麦康凯培养基上，置37℃过夜后再挑取不发酵乳糖的可疑菌落，接种于三糖铁培养基上培养，并作血清学分型。对已经用抗菌药物治疗或处于疾病后期的患者，由于其粪便中的沙门菌数量已经较少，用上述直接培养法有时会出现假阴性结果。为了提高培养的阳性率，可采用0.5%亚硒酸肉汤或四硫磺酸盐肉汤作为增菌剂，将1g左右的大便标本接种于10ml增菌剂中，置37℃过夜，然后再转种上述培养基进行培养。北京市防疫站介绍用磷酸盐缓冲蛋白胨水作为增菌培养基，接种标本后置37℃，培养5～6小时即能达到明显增菌效果。

不同血清型的沙门菌在各种选择性增菌培养基中的生长能力有较大差异，目前尚没有一种理想的增菌培养基，使各种沙门菌在其中都能达到增菌效果。如0.5%亚硒酸钠肉汤可对鼠伤寒沙门菌、乙型副伤寒沙门菌等有良好增菌效果，而对猪霍乱沙门菌、羊流产沙门菌等却有抑制生长作用。

在作选择性增菌培养时，提高培养温度，使达43℃，培养18～24小时，除伤寒沙门菌外，一般都能明显增强增菌培养基的选择效果，如对大肠杆菌、变形杆菌、假单胞菌和不发酵乳糖的非致病菌都有较强的抑制作用，使在培养平板上出现较纯的菌落，更易于作进一步菌种分离与鉴定。

从血液、尿液和脓液等标本中分离沙门菌的方法与从粪便标本中分离沙门菌的方法基本相同。自血液中分离沙门菌可抽取静脉血5ml，立即接种于50～100ml的0.5%～1%葡萄糖胆汁肉汤或葡萄糖肉汤增菌液中，置37℃培养，每天用白金耳挑取增菌液接种于选择性培养基或血液琼脂培养基上，一般连续接种3天，必要时可连续接种2周。自尿液、痰液、浆膜腔液、脓液中分离沙门菌，可先将标本离心，3000转/分，15分钟，取沉淀作直接培养分离或经增菌培养后再作分离培养。

国内外用于分离沙门菌的培养基种类很多，但均无法从菌落形态上将沙门菌属与变形杆菌属、枸橼酸杆菌属区别开来。邓涤夷等研制了一种新的沙门菌分离培养基，乳糖赖氨酸十二烷基硫酸钠琼脂Ⅱ（LLSⅡ）培养基。沙门菌（除甲型副伤寒沙门菌外）均能在该培养基上生长，并形成中心黑色边缘红色或橙黄色特征性菌落，而变形杆菌属和枸橼酸杆菌属的细菌因产生硫化氢（H_2S）的特征被抑制而形成黄色菌落，因而，从菌落形态上就可以把干扰沙门菌分离的产生H_2S的非沙门菌区分开来。

沙门菌的鉴定较为复杂。目前世界上已发现2000多个血清型，我国已发现201个血清型，新

的血清型还在被陆续发现。常先用抗血清作O抗原鉴定，再用抗血清作H抗原鉴定。近年来，还用噬菌体裂解试验、DNA杂交和PCR等技术作沙门菌血清型鉴定。

3. 血清学检查　可用患者的血清与已知的沙门菌菌种制成的菌体抗原或亚单位抗原作凝集试验或酶联免疫吸附试验，以检测血清中是否含有特异性抗体。一般于发病1～2周后即出现较高的抗体效价。若双份血清检查，第2次效价有4倍或以上增高者，可明确诊断为本病。但由于一般临床检验室的沙门菌抗原种类有限，故较易出现漏检现象。

作某种沙门菌特异性抗原检测更有助于明确诊断。如Keller等建立了2株能分泌抗肠炎沙门菌IgG抗体的小鼠杂交瘤细胞，用制备的单克隆抗体作ELISA试验，检测标本中的肠炎沙门菌，具特异性、敏感度高之优点，标本中只要有10条病原菌即可呈阳性。

4. 分子生物学检测　近年来已有用DNA探针和聚合酶链反应（PCR）检测沙门菌DNA的报道，如Coher等设计的引物，其PCR产物为496bp，Aabo等设计的引物，其PCR产物为429bp，都具有较高的特异性和敏感度。

【鉴别诊断】

（一）胃肠炎型的鉴别诊断

1. 金黄色葡萄球菌食物中毒　潜伏期较短，于进食后1～5小时，多为2～3小时后即出现恶心、头痛，继而出现剧烈腹痛和呕吐，体温多半正常或仅有低热。每日大便数次，呈黄色水样，恶臭，通常每次量较少，可有里急后重感，但严重病例也可因大量频繁腹泻而致脱水。大便和剩余食物细菌培养可有金黄色葡萄球菌生长。

2. 副溶血弧菌食物中毒　副溶血弧菌（vibrio parahaemolyticus）又称嗜盐菌（halophilic bacteria）。潜伏期为6～12小时、先有腹痛、畏寒、发热，继而出现剧烈腹泻、呕吐。大便为黄色水样或血水样，可带有较多粘液与脓血，腥臭味浓，每日数次，每次量较多，较易致脱水，亦可有里急后重感。大便和剩余食物细菌培养可有副溶血弧菌生长。较多见于沿海地区的居民或旅游者。

3. 大肠杆菌食物中毒　潜伏期为2～20小时，通常4～6小时，先出现食欲不振、腹痛、恶心，继而出现腹泻，但较少发生呕吐。大便多呈黄色水样，可带粘液脓血，有恶臭味，每日数次，每次量较多，多无里急后重感。严重病例可致脱水。大便和剩余食物细菌培养可有产毒素性或侵袭性大肠杆菌生长。

4. 蜡样芽胞杆菌（bacillus cereus）食物中毒　潜伏期为1～6小时，先出现腹痛、恶心、呕吐、继而腹泻，体温多正常或仅有低热。大便呈稀烂便或水样便，每日数次，每次量较少，故常无明显脱水，亦无里急后重感。大便和剩余食物细菌培养可有蜡样芽胞杆菌生长。

5. 变形杆菌（proteus）食物中毒　潜伏期一般为4～12小时，但由莫根变形杆菌所致者潜伏期较长，为19～45小时。先出现腹痛、恶寒、发热，继而呕吐、腹泻，大便呈黄色水样，每日数次，每次量较多，可致脱水，常无里急后重。大便和剩余食物细菌培养可有变形杆菌生长。

6. 细菌性痢疾　潜伏期较长，一般为1～2天，常有全身中毒症状，如发热、头痛、腹痛和全身不适。呕吐较少，大便次数多，每次大便量少，为粘液、脓血性，有里急后重，粪便培养有痢疾杆菌生长。

7. 霍乱　潜伏期一般为1～3天，常有流行病学线索可寻，典型者先泻后吐，吐泻物为米泔样，脱水明显。由O1群霍乱弧菌所致者，一般无发热、腹痛；由非O1群霍乱弧菌所致者，则常有发热、腹痛，而且可发生菌血症，造成胃肠外损害。吐泻物培养可有霍乱弧菌生长。

8. 化学毒物或生物毒物性胃肠炎　化学毒物如砷汞、有机磷等，生物毒物如毒蕈等，引起的胃肠炎有相应的病史，潜伏期更短，一般无发热，除胃肠炎症状外，还有该种毒物引起的肝、肾和神经系统等损害，吐泻物与剩余食物可检出毒物。

9. 其他　本病还需与病毒性胃肠炎、弯曲菌性肠炎和耶氏菌性肠炎等相鉴别。

（二）伤寒型与败血症型的鉴别诊断

伤寒、副伤寒与沙门菌病比较，伤寒、副伤寒的发热时间较长，病情较重。伤寒、副伤寒有相对缓脉、玫瑰疹，可发生肠出血、肠穿孔等并发症，而沙门菌病则罕见或缺如。伤寒、副伤寒血清肥达反应阳性，血、大便、骨髓培养可获病原菌。败血症常可找到原发感染病灶，血白细胞数及中性粒细胞数大多增高，血培养可分离出致病菌。

（三）局部化脓感染型的鉴别诊断

沙门菌引起的局部化脓感染与其他细菌引起的局部化脓感染在临床上很难相互区别，须通过作局部病灶的脓液培养，分离出致病菌才可作出鉴别。

【预后】

本病的预后取决于临床类型、病人的一般情况

及菌种。胃肠炎型的预后一般良好，病死率很少超过1%，平均约为0.3%，个别患者可于感染后发生反应性关节炎。死亡病例多发生于婴儿、老人和有严重慢性病的人。严重全身感染病例的病死率较高。猪霍乱沙门菌败血症的病死率可高达20%。沙门菌脑膜炎，特别是幼婴，病死率亦较高。猪霍乱沙门菌引起的心内膜炎预后不良。

【治疗】

（一）一般治疗

病人需卧床休息，多饮水（清开水、茶水或淡盐水），饮食以流质为主，恶心、呕吐明显者亦可短期禁食，恢复后逐渐改为普通饮食。

（二）对症治疗

对呕吐、腹痛明显者，可给予口服颠茄酊或普鲁本辛，必要时亦可皮下注射山莨菪碱或阿托品。对剧烈呕吐或腹泻频繁者，应静脉滴注5%葡萄糖生理盐水。有酸中毒时，应酌情静脉滴注适量的5%碳酸氢钠溶液或11.2%乳酸钠溶液。因脱水严重而致休克者，应积极补充液体，纠正电解质、酸碱平衡紊乱和抗休克治疗。

（三）病原治疗

对无并发症的胃肠炎型，一般认为无须应用抗菌药物，因为应用抗菌药物不能明显改变病人的发热和腹泻，有时甚至使大便排菌时间延长。这可能与所用的抗菌药物作用于肠道的正常菌丛有关。然而，对老人、婴幼儿、营养不良、原有慢性疾病、肿瘤或病情严重的患者，则须用抗菌药物治疗。常见的病原菌为肠炎沙门菌、鼠伤寒沙门菌和猪霍乱沙门菌。在我国，它们多半对下列抗菌药物敏感，故可据病情的严重程度，酌选用一或二种作病原治疗，也可参考当地分离或从患者标本中分离的病原菌的药敏试验结果选用适当的抗菌药物。常用的有：

1. 喹诺酮类　可选用诺氟沙星（norfloxacin），成人口服0.4g/次，tid；氧氟沙星（ofloxacin），成人口服0.3g/次，bid；甲氟沙星（pefloxacin），成人口服0.5g/次，bid，或环丙沙星（ciprofloxacin），成人口服或静注0.5g/次，bid。由于在动物实验中发现喹诺酮类对幼年的动物可引起关节损害，因此，在儿童和孕妇患者中一般不宜应用该类药物，以免产生像幼年动物那样的关节损害。

2. 复方磺胺甲噁唑（TMP-SMZ）　成人口服2片/次（每片含甲氧苄氨嘧啶0.08g，磺胺甲噁唑0.4g），2次/d。

3. 氨苄西林及其衍生物　氨苄西林（ampicillin），成人静注或静滴4～6g/d；阿莫西林（amoxicillin），成人口服0.5～1.0g/次，qid；或哌拉西林（piperacillin），成人静注或静滴4～8g/d。

4. 氨基糖甙类　庆大霉素（gentamicin），成人静滴或肌注16～24万U/d；或阿米卡星（amikacin），成人静滴或肌注0.4～0.8g/d。

5. 第三代头孢菌素　头孢哌酮（cefoperazone），又名先锋必（cefobid），成人肌注、静注或静滴2～4g/d；头孢曲松（ceftriaxone），又名菌必治（rocephin），成人肌注、静注或静滴2～4g/d；头孢噻肟（cefotaxime），成人静注或静滴2～6g/d；或头孢他啶（ceftazidime），又名复达欣（fortum），成人静注或静滴2～6g/d。

6. 氯霉素（chloramphenicol）　成人1～2g/d，分4次口服或分1～2次静滴。

败血症型、伤寒型和局部化脓感染型必须应用抗菌药物治疗。可选用上述抗菌药物，疗程据具体情况而定，一般为2周。有局部病灶者，疗程要适当延长，如骨髓炎和心内膜炎，抗菌药物疗程需长达4～6周。并发局部化脓感染的病例，还需及时进行手术切开排脓，并于局部给予有效的抗菌药物。作抗菌治疗后，一般体温可望于3～5天内恢复正常。若送检物细菌培养结果为阳性，可根据其药敏试验结果选择有效的抗菌药物。

（四）耐药性问题

近年来，沙门菌较常存在对多种抗菌药物的耐药现象，给治疗和预防工作带来了新的问题。目前已知，在肠杆菌科的全部细菌中都可以出现耐药因子的互相转移现象。耐药因子的转移发生于菌体之间的相互接触。带有耐药因子的沙门菌菌株比例因地区而异，但在菌种上则以鼠伤寒沙门菌最为常见。如在河南省某医院从502例腹泻患者的粪便中分离出鼠伤寒沙门菌121株，阳性率为24.1%。几乎所有鼠伤寒沙门菌均对氯霉素、链霉素、呋喃唑酮、复方磺胺甲噁唑、氨苄西林和四环素耐药，对诺氟沙星和阿米卡星的敏感率分别为95%和92.8%。国外已有鼠伤寒沙门菌对环丙沙星耐药的报告，并发现耐药性的产生与其gyrA基因变异有关。

造成沙门菌产生耐药性的原因主要与抗菌药物在临床上和畜牧业中普遍应用，尤其是使用不当与滥用有关。有些致病菌可在抗菌药物治疗过程中产生耐药性。这种耐药性的产生可能通过致病菌与抗菌药物接触后发生基因变异而导致耐药性的产生，也可能通过致病菌与原先就带有耐药因子的肠道杆

菌接触后获得转移的耐药因子而产生耐药性。

【预防】

注意饮食卫生及加强肉类、蛋类食物管理是预防本病的主要措施。

加强对群众的饮食卫生宣传，加强对炊事员、膳堂与饮食店管理人员的卫生教育，提高其卫生知识。不进食患病家畜、家禽的肉类及内脏。所有肉类、动物的内脏和蛋类均须充分煮熟后才食用。

搞好膳堂、饮食店卫生，所有炊具、食具必须经常清洗、消毒，生熟食品要分容器，制作时要分刀、分板。

加强食品卫生管理，对牲畜的屠宰过程要遵守卫生操作，应避免肠道细菌污染肉类，对肉类要进行卫生检查，合格者才可供市场销售。当动物患病死亡时，禁止进行屠宰、销售和食用。对屠宰场、肉类市场、肉类和蛋乳制品加工、运输、储藏过程要注意清洁、消毒。

扑灭鼠类、苍蝇、蟑螂等，以防食物被病原菌污染。注意水源保护，加强饮水管理和消毒工作。

饲养的家畜、家禽应注意避免沙门菌感染；饲料不受沙门菌污染；饲养动物的地方要符合卫生要求。运输过程力求快捷，并使其免受劳累，以减少互相传染的机会。屠宰场要注意清洁卫生，避免把动物长期集中在屠宰场内，因可助长感染在动物中蔓延。

应防止临床病例和恢复期或慢性带菌者在人群中散布沙门菌。急性期病人应隔离。恢复期带菌者或慢性带菌者不应从事食物处理工作，并应严格遵守个人卫生。可用抗菌药物治疗慢性带菌者，使其终止带菌状态。

用作主动免疫预防用的口服活菌苗，现正在研制，已进行了动物试验，初步认为是安全、有效的。将来能否用于人类的沙门菌病预防，则有待进一步研究。

（杨绍基）

参考文献

1. Hook EW. Salmonella species. In: Mandell GL, et al. principles and practice of infectious diseases. 3rd ed. New York: Churchill Living stone, 1990, 1700
2. Murray PR. Enterobacteriaceae. medical microbiology. 1st ed. 1990, 103
3. 史金宝，等. 鼠伤寒沙门菌病医院内感染调查. 中华流行病学杂志，1990，11(5):284
4. Cohe ND, et al. Genus-specific detection of Salmonellae using the polymerase chain reaction. J Vet Diagn Invest, 1993, 5(3):368
5. Garg RK, et al. Multiple drug resistance and genetic characterization of Salmonella typhimurium isolated atchandigarh. Indian J Pathol Microbiol, 1993, 36(1):13
6. Aabo S, et al. Salmonella identification by the polymerase chain reaction. Mol Cell Probes, 1993, 7(3):171
7. Kubin R. Safety and efficacy of ciprofloxacin in paediatric patients. Infection, 1993, 21(6):413
8. 邓涤爽，等. LLSⅡ培养基的研制及其效果考核. 中国人兽共患病杂志，1993，9(6):23
9. Mishu B, et al. Outbreaks of Salmonella enteritidis infections in the United States, 1985～1991. J Infect Dis, 1994, 169(3):547
10. Thomson GT, et al. Post-Salmonella reactive arthritis: late clinical sequelae in a point source cohort. Am J Med, 1995, 98(1):13

第十三节　志贺菌感染

志贺菌感染又称志贺菌病或志贺菌痢疾(shigellosis)，是由志贺菌（genes shigella）引起的一种急性细菌性肠道传染病，又称细菌性痢疾(bacillary dysentery)，简称菌痢。其病变主要发生在直肠及乙状结肠而引起结肠炎，临床主要表现是腹痛、腹泻、里急后重及粘液脓血便，可伴有发热及全身毒血症症状，病情轻重悬殊，轻者可仅有腹痛腹泻，严重者可有感染性休克和/或中毒性脑病，可引起死亡。本病急性期一般数日即愈，早期应用抗菌药物治疗多可较快恢复，少数病人病情迁延不愈成为慢性。本病由于病原菌菌型复杂且易变迁，感染后产生的免疫力弱而短暂，且各菌型间无交叉免疫，故可反复发作。本病发病率高，世界各地均可发生，是目前发达国家细菌性胃肠炎的重要病因，如1988年美国全年发生本病30000多例。尤其多见于不发达国家和地区，更多是发生在儿童，据前瞻性研究发现，发展中国家菌痢的年发病率是大于750/1000儿童，美国仅0.22/1000儿童。本病的发生与生活贫困、居住拥挤、卫生状况差、不良的供水设施及营养情况密切相关。我国本病发病率亦高，迄今本病仍是夏秋季常见的肠道传染病。

【病因学】

本病病原菌为志贺菌，又称痢疾杆菌，属肠杆菌科志贺菌属，是引起人类痢疾样腹泻的最常见的病原菌。为革兰染色阴性杆菌，大小为0.5～

0.7μm×2～3μm，无鞭毛，亦无芽胞及荚膜，但有菌毛。培养为兼性厌氧菌，在 pH 7.2～7.4 及 37℃温度下生长良好，能在普通培养基上生长。

按其抗原结构和生化反应之不同，1958 年国际肠杆菌科小组委员会将志贺菌属分为 4 群 39 个血清型，以后又不断发现新的血清型和亚型，目前共 4 群 47 型，志贺菌群的分型见表 10-6-9。

表 10-6-9 志贺菌属的分型

菌 名	群	血清型和亚型
痢疾志贺菌 S.dysentery	A	1～12 型
福氏志贺菌 S.Flexneri	B	1a，b，c；2a，b；3a，b，c；4a，b，c；5a，b；6x，y
鲍氏志贺菌 S.Boydii	C	1～18
宋内志贺菌 S.Sonnei	D	1

Ⅰ型痢疾志贺菌引起的菌痢最严重，福氏志贺菌（简称福氏菌）毒力次之，鲍氏志贺菌（简称鲍氏菌）及宋内志贺菌（简称宋内菌）引起病变较轻。

本病病原菌流行菌型在不同国家地区及不同时期有所不同，且不断发生变迁，第一次世界大战前，以痢疾志贺菌为主，后被福氏菌代替，第二次世界大战后，发达国家开始转为宋内菌，而发展中国家仍以福氏菌为主。目前西方发达国家优势菌型仍是宋内菌，如在美国发生菌痢分离出的志贺菌株中，宋内菌占 2/3～4/5。而福氏及Ⅰ型志贺菌则流行于发展中国家，近 20 年来，在中美、中非、印度和孟加拉国，主要是痢疾志贺菌引起。我国多年来多数地区一直是福氏菌为主要流行菌群，如云南地区 40 例儿童中毒型菌痢中，福氏菌占 80%。在福氏菌中又以 1b、2a 及 3 型居多；其次为宋内菌，且有不断上升之趋势。但近年来我国少数地区有痢疾志贺菌之流行，志贺菌属各菌群在不同时期，不同国家地区的不断变迁的原因不清，了解掌握这些动态变化，对流行病学调查及开展本病的防治工作有重要意义。

各种痢疾杆菌均可在其细胞壁脂多糖的多糖侧链上产生内毒素，是引起全身毒血症的主要因素，亦与其发生溶血-尿毒症综合征等并发症有关。痢疾志贺菌还可产生外毒素（志贺毒素），具有神经毒、细胞毒和肠毒素作用，可引起更严重的临床表现。

痢疾杆菌在外环境中生存力较强，在粪便中可存活 10 日，但在体外混有酸性尿或其他肠道细菌产酸的粪便中，痢疾杆菌可在数小时内死亡。在潮湿土壤中生存 30 多天，在瓜果蔬菜污染物上可生存 1～2 周。但对理化因素的抵抗力较其他肠杆菌科细菌弱，日光直接照射 30 分钟，56℃ 30 分或煮沸 3 分钟均可灭活；对各种消毒剂如新洁而灭、石炭酸及含氯消毒剂等均很敏感。

痢疾杆菌对抗菌药物易产生耐药性，且常呈多重耐药。据统计发现，目前对磺胺、四环素、氨苄西林及氨基糖甙类抗生素之耐药率达 40%～80%，其耐药性的产生与细菌胞质中带有耐药质粒（即耐药因子，resistance factor R 因子）有关，R 因子是一种脱氧核糖核酸，是细菌染色体外的遗传物质。R 因子至少包括 2 个基因，即耐药转移因子（resistance transfer factor，RTF）及耐药决定因子（resistance determinat factor，RDF），后者是决定细菌耐药的因子，通过 RTF 传递给其他细菌，故 R 因子可在同种、同属和同科细菌之间传递，使耐药菌株越来越多，但经过一定时期后，耐药性又可自行消退而又成为敏感菌株。此耐药性给临床治疗带来极大困难，故临床在抗菌治疗上，应按细菌药物敏感试验结果，来选择及不断变换抗菌药物。

【流行病学】

（一）传染源

菌痢病人及带菌者为本病传染源，其中非典型病人，慢性病人及带菌者由于症状轻或无症状而不易被发现，故在流行病学上做为传染源的意义更大。病原菌随粪便排出体外，病程早期排菌率高，带菌期一般 1～4 周，如治疗不当可持续排菌。慢性带菌者可持续或间断排菌，如从事饮食、供水等工作，则可成为食物型、水型爆发流行的根源。

（二）传播途径

通过消化道粪-口途径传播，病原菌随粪便排出，污染食物、水、生活用品或手，经口感染；亦可通过苍蝇、蟑螂等媒介污染食物而传播。在流行季节可因食入污染的食物或饮用粪便污染的水，而引起食物型或水型之爆发流行。少量细菌即可感染致病，因此家庭成员内感染率很高，可高达 38%。

（三）易感性

人群普遍易感，病后可获得一定的免疫力，但短暂而不稳定，且不同菌群及血清型之间无交叉免疫，但有交叉抗药性，故易复发和重复感染。

（四）流行特征

本病全年均可发生，但有明显季节性，夏秋季有利于苍蝇孳生及细菌繁殖，人们喜食生冷食物，

且胃肠功能易发生紊乱，故夏秋季多发，一般5～6月发病人数开始增加，7～9月份达高峰，10月份后减少。发病年龄以小于5岁儿童多发，其次为中青年，此可能与活动范围大接触病原菌机会较多有关。据统计在成人发病中，女性高于男性，但西方国家同性恋者中菌痢发病率男高于女。

【发病机制】

痢疾杆菌有相对较强的抗酸能力，故较其他肠道细菌更易通过胃屏障进入肠道。细菌进入人体后是否发病，取决于细菌数量、致病力和人体抵抗力。如细菌致病力强，少量细菌（200个）即可使25%健康成人志愿者引起病变，明显高于伤寒杆菌及霍乱弧菌的致病力。其致病力则取决于细菌对肠粘膜上皮细胞的吸附和侵袭力，即只有具此侵袭力的菌株才引起发病。痢疾杆菌进入人体消化道，大部分细菌可被胃酸杀死，进入肠道的小量细菌亦可因正常肠道菌群的拮抗作用及肠粘膜分泌型IgA阻止其对肠粘膜上皮细胞的吸附，使之不能致病。如机体免疫力低下，细菌通过小肠进入结肠，在肠粘膜上皮细胞和固有层繁殖，引起结肠粘膜的急性炎症反应和固有层小血管循环障碍，致肠粘膜上皮细胞炎症、坏死及溶解，可发生浅表溃疡，细菌则随粪便排出；粘膜表面可有多核细胞覆盖，炎症进展可形成小脓肿，临床可出现腹痛、腹泻和脓血便。开始病变仅在直肠及乙状结肠，数日后可进展至整个结肠，严重病例病变可达回肠末端。

由于病原菌在人体内易被吞噬细胞吞噬，且结肠粘膜炎症表浅，很少侵入粘膜下层，故一般不侵入血循环，很少发生菌血症或败血症，亦很少发生肠穿孔，只有在人体防御功能很差，如营养情况极差，尤其老年人或儿童，才偶尔发生败血症或溶血尿毒症综合征等并发症。

各型痢疾杆菌可释放内外毒素，引起全身毒血症症状及肠粘膜上皮细胞坏死等局部病变。如细菌产生强烈的内毒素，加上机体的敏感性而产生强烈的过敏反应，血中儿茶酚胺等多种血管活性物质增加，致全身小血管痉挛而引起急性微循环障碍，组织缺血缺氧，无氧代谢致酸性代谢产物蓄积和组织胺释放，引起毛细血管床扩张及血管通透性增加，血浆外渗，回心血流减少及血容量减低而引起休克；由于内毒素损伤血管壁可引起DIC及血栓形成，而加重微循环障碍及组织缺血缺氧，引起感染性休克及多脏器功能衰竭而危及生命。脑组织病变严重者，可引起脑水肿甚至脑疝，可出现昏迷、抽搐及呼吸衰竭。痢疾杆菌亦产生肠毒素，尤以痢疾志贺菌产生最多（志贺毒素），它具有神经毒及细胞毒生物学活性，由一个分子量为32000的A亚单位和5个分子量为7790的B亚单位组成，A亚单位可激活酶的活性，活化肠粘膜上皮细胞中的腺苷环化酶，引起胞浆中的cAMP聚积，导致肠腔中水、电解质蓄积而发生腹泻，并可抑制蛋白合成使细胞死亡。B亚单位主要介导毒素分子与细胞膜上受体结合，使毒素发挥作用。

【病理解剖】

其主要病变部位在结肠，以乙状结肠和直肠病变最显著，严重者可累及整个结肠及回肠下段。肠粘膜的基本病变，急性期是肠粘膜弥漫性纤维蛋白渗出性炎症，肠粘膜上皮细胞变性、坏死等急性炎症反应，小血管毛细血管充血，间质水肿，中性粒细胞及巨噬细胞浸润；肠粘膜上皮细胞坏死脱落，其表面有大量粘液脓血性渗出物覆盖，与坏死的肠粘膜上皮细胞融合成灰白色伪膜，脱落后可见粘膜溃疡。此病变一般仅限于固有层，粘膜下层仅有轻微病变，故很少引起肠穿孔及大量肠出血。慢性期则因结肠炎症及溃疡时好时坏，溃疡可不断形成及修复，引起肠壁增厚、息肉样增生及瘢痕形成，并可导致肠腔狭窄。中毒型则结肠局部病变很轻，仅有粘膜充血、水肿，很少有溃疡，但全身病变重，可见多数脏器的微血管痉挛及通透性增加。大脑及脑干水肿，神经细胞变性及点状出血，肾小管上皮细胞变性及坏死，亦可有肾上腺皮质出血和萎缩。

【临床表现】

潜伏期1～2日（数小时至7日）。痢疾志贺菌感染临床表现多较严重，宋内菌感染多较轻，福氏菌感染病情轻重介于上二菌之间，但易转为慢性。按病期长短及病情轻重之不同，可分以下各型。

（一）急性菌痢

1. 普通型（典型）　最常见的症状是腹泻和发热，其次是腹痛和呕吐。起病急，发热高低不一，高热可伴发冷寒战，儿童可因高热发生惊厥。继之出现腹泻、腹痛和里急后重，大便每日十多次、数十次甚至多不可数，开始为稀便，可迅速变为粘液脓血便，一般血量不多，福氏菌引起的可为血便。大便量少，虽然排便次数多但一般不引起明显脱水，丢失液体量一般不超过30ml/kg体重。有左下腹压痛及肠鸣音亢进。另可伴有厌食、恶心及呕吐。急性菌痢自然病程1～2周，如经治疗，发热可迅速恢复，多于一周左右病情可逐渐痊愈。仅少数病人病程迁延转为慢性。

2. 轻型（非典型）　全身毒血症症状和肠道症

状均较轻，不发热或低热，腹泻每日数次，稀便有粘液但无脓血，轻微腹痛而无明显里急后重。病程3～7日可不治自愈。亦可转为慢性。

3. 中毒型 儿童多见，起病急骤，进展迅速、病势凶险。体温可达40℃以上，亦可体温不升，伴全身严重毒血症症状，精神萎靡、嗜睡、昏迷及抽搐，可迅速发生循环及呼吸衰竭。故以高热、严重毒血症症状、休克和中毒性脑病为主要临床表现，而肠道症状较轻甚至发病开始时无腹痛腹泻症状，发病后24小时内可出现腹泻及痢疾样大便。按其临床表现之不同可分以下三型：

(1) 休克型（周围循环衰竭型）：主要表现为感染性休克，由于全身微血管痉挛而有面色苍白、皮肤花斑、四肢肢端厥冷及紫绀；早期血压可正常，亦可降低甚至测不出，脉搏细速甚至触不到。可有少尿或无尿，轻重不等之意识障碍，亦可有肺循环障碍，主要是肺水肿甚至发生成人呼吸窘迫综合征（ARDS），而有呼吸加深加快，进行性呼吸困难甚至呼吸停止，有严重缺氧。此型较常见。

(2) 脑型（呼吸衰竭型）：以严重脑症状为主，由于脑血管痉挛引起脑组织缺血缺氧、脑水肿及颅内压升高，严重者可发生脑疝。表现为烦躁不安、嗜睡、昏迷及反复惊厥，瞳孔大小不等，对光反应迟钝或消失，并可出现呼吸异常的表现，而有呼吸节律不整，深浅不均，呼吸暂停、双吸氧、叹息样呼吸，可因呼吸停止而死亡。此型严重，病死率高。

(3) 混合型：具有以上二型之表现，为最凶险的一型，病死率很高。

（二）慢性菌痢

指急性菌痢病程迁延超过2个月病情未愈者，小儿病程超过一个半月不愈即为慢性。发生原因不清楚，可能有以下诱因：①急性期未能及时诊断及抗菌药物治疗不彻底；②耐药菌株感染；③患者原有营养不良及免疫功能低下；④原有慢性疾病，如胃肠道疾病，慢性胆囊炎或肠寄生虫病等。又可分以下各型：

1. 慢性迁延型 为急性菌痢病程迁延不愈，主要表现为长期反复出现的腹痛腹泻，大便常有粘液及脓血。可伴有乏力、营养不良、贫血及维生素缺乏等症状，亦可有头昏、失眠、健忘等神经官能症症状及肠功能紊乱表现。

2. 急性发作型 有慢性菌痢病史，可因进食生冷食物、劳累或受凉等诱因引起急性发作，出现腹痛、腹泻及脓血便，而发热及全身毒血症症状多不明显。细菌培养出不同细菌可与再感染鉴别。

3. 慢性隐匿型 一年内有急性菌痢史，临床无明显腹痛腹泻症状，但大便培养有痢疾杆菌，乙状结肠镜检查肠粘膜可有炎症、溃疡等病变。

【实验室及特殊检查】

（一）血象

急性期外周血白细胞总数可轻至中度增高，多为（10～20）$\times 10^9$/L（10000～20000/mm^3），中性粒细胞亦增高。慢性菌痢病人可有贫血。

（二）粪便检查

1. 粪便常规检查 外观多为粘液脓血便，可无粪质。镜检有大量脓细胞或白细胞（大于15个/每高倍视野）及红细胞，如有巨噬细胞则更有利于诊断。

2. 病原学检查 粪便培养出痢疾杆菌为确诊本病的依据，同时可做细菌菌群鉴定及药物敏感试验，以有助于流行病学调查及指导临床合理选用抗菌药物治疗。为提高细菌培养阳性率，应在用抗菌药物前尽早采样，标本必须新鲜，不与尿液相混，及取粪便脓血部分及时送检，早期多次送检可提高细菌培养阳性率。

3. 免疫学检查 与细菌培养比较，此法具有早期、快速诊断的优点。但由于粪便中抗原成分复杂，易出现假阳性反应，故临床上未广泛应用。近来国内报告用福氏菌2a血清型菌株，煮沸致死菌后免疫小鼠，制备抗福氏菌O抗原的单克隆抗体（McAb），用点免疫结合夹心法（DIBA）和反向间接血凝法（RPHA）检测菌痢病人粪便中的福氏菌抗原，敏感性及特异性均较高，尤其适用于已用抗生素治疗，细菌被抑制用培养法难以检出者。针对各群型痢疾杆菌的McAb用于菌痢病人的检测，有利于其诊治及流行病学监测。

（三）乙状结肠镜或纤维结肠镜检查

有痢疾样大便，但病变性质不明确，疑有其他肠道疾病时可做此检查。急性菌痢肠粘膜弥漫性充血、水肿及细小浅表溃疡，其上可有粘液脓性分泌物。慢性菌痢则见肠粘膜水肿、充血较轻，可见溃疡、瘢痕及息肉，肠镜检查时从溃疡部位渗出物取材做细菌培养，阳性率高于普通培养。

【并发症及后遗症】

（一）脱水及电解质紊乱

尤其多见于老人及儿童，严重者可成为死亡原因。

（二）志贺菌败血症

是志贺菌感染的重要并发症，据报道其发病率为0.4%～7.5%，多发生于营养不良的儿童。60年代时认为痢疾志贺菌是发生败血症的常见病原菌。目前国内外均认为福氏菌为主要病原菌。其主要临床表现是持续高热、腹痛、腹泻、恶心及呕吐，大便为粘液水便、血便或粘液血便，多有严重脱水，少数病人无腹泻。可有嗜睡、昏迷及惊厥；并可有麻疹样、紫癜样皮疹；可有肝脾肿大，严重者可有溶血性贫血、感染性休克、溶血尿毒症综合征，DIC及肾功能衰竭，其病死率远远高于普通志贺菌感染（分别为38%和1%）。死亡主要原因是感染性休克及溶血尿毒症综合征。确诊则有赖于血培养有志贺菌。

（三）溶血尿毒症综合征

多见于Ⅰ型痢疾志贺菌感染，多发生在发病第一周末，已用抗菌药物治疗，菌痢病情已有好转，表现为溶血及继之发生的溶血性贫血，并伴有少尿或无尿等急性肾功能衰竭表现。

（四）中毒性巨结肠

亦是由Ⅰ型痢疾志贺菌和福氏菌引起，可因严重的感染性结肠炎，使肠段扩张，并可发生肠穿孔、病死率高。

（五）关节炎或Reiter综合征

多发生在菌痢恢复后数周至数月，约2%菌痢病人可发生关节炎或Reiter综合征，多见于中年男性，表现为大关节渗出性关节炎，后者则表现为关节炎、尿道炎及结膜炎，尿镜检可检出多数红细胞及白细胞，但尿涂片及培养细菌均阴性。发病机制不清，认为与痢疾杆菌、淋菌、衣原体等感染有关。亦发现与人类白细胞抗原（HLA）B27有密切相关性。

（六）其他

小儿脑型中毒型菌痢患者，可遗留有耳聋、失语及肢体瘫痪等后遗症。

【诊断及鉴别诊断】

（一）诊断

发病多在夏秋季，有菌痢病人接触史或不洁饮食史。急性期有腹痛、腹泻、里急后重及粘液脓血便，可伴有轻重不等之发热。如病情迁延不愈病程超过2个月则可诊为慢性菌痢。中毒型以儿童多见，有高热、惊厥、意识障碍及循环、呼吸衰竭，而胃肠道症状轻微甚至无腹痛、腹泻。应及时用直肠拭子采便或盐水灌肠取便送检。粪便镜检有多数白细胞或脓细胞（每高倍视野大于15个）及红细胞即可诊断。确诊则有赖于粪便培养有痢疾杆菌。

（二）鉴别诊断

1．急性菌痢　与急性阿米巴痢疾、细菌性胃肠型食物中毒及其他病原菌引起之急性肠道感染等疾病鉴别。

（1）阿米巴痢疾：鉴别点见下表10-6-10。

表10-6-10　急性菌痢与急性阿米巴痢疾之鉴别点

鉴别点	急性菌痢	急性阿米巴痢疾
病原	痢疾杆菌	阿米巴原虫
流行特点	散发或流行	散发
全身症状	多有发热及毒血症症状	不明显
胃肠道症状		
腹痛	重，有里急后重	轻，无里急后重
压痛部位	多为左下腹	右下腹
腹泻	每日十数次至数十次	每日数次
粪便检查		
外观	粘液脓血便	血便，有腥臭
镜检	多数白细胞、红细胞及吞噬细胞	白细胞少、多数红细胞有夏科雷登结晶，可找到溶组织阿米巴滋养体
培养	痢疾杆菌	（－）
乙状结肠镜检查	肠粘膜弥漫性充血水肿及浅表溃疡	肠粘膜大多正常，其中散在溃疡，边缘深切，周围有红晕

（2）细菌性胃肠型食物中毒：是由于进食被细菌或毒素污染的食物而引起的急性胃肠炎，常见病原菌有沙门菌、变形杆菌、产毒性大肠杆菌及金黄色葡萄球菌等。有集体进食同一食物及在同一潜伏期内集体发病之病史。有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等急性胃肠炎表现，大便多为稀水便，脓血便、里急后重少见。确诊有赖于从病人呕吐物、粪便及可疑食物中检出同一种病原菌。

（3）其他病原菌引起之肠道感染：在痢疾样腹泻患者中，检出非志贺菌的病原菌占相当高的比例，如侵袭性大肠杆菌、邻单胞菌，氣单胞菌及空肠弯曲菌等，其临床表现可与上述急性菌痢类似。诊断则有赖于粪便培养出不同病原菌。

（4）病毒性肠炎：多见于婴幼儿，常见病原为轮状病毒、诺瓦克病毒及腺病毒等，多为水样便。

（5）其他：血便病人亦须与急性坏死性出血性肠炎、肠套叠等鉴别。

2．慢性菌痢　须与下列疾病鉴别。

（1）结肠癌及直肠癌：当有继发感染时，亦可出现腹痛、腹泻及脓血便，用抗菌药物治疗后症状

亦可有改善。但症状常反复，且伴进行性消瘦。须做钡灌肠、肛门指诊、乙状结肠镜或纤维结肠镜来协助诊断。

（2）慢性非特异性溃疡性结肠炎：亦有反复腹泻及脓血便，但抗生素治疗无效，大便培养无致病菌。乙状结肠镜或纤维结肠镜检查，可见肠粘膜松脆易出血，有多数散在溃疡。晚期病人钡灌肠X线检查，可见结肠袋消失呈铅管样改变。

（3）慢性血吸虫病：亦可有腹泻和脓血便。但有血吸虫疫水接触史，有肝脾肿大，乙状结肠镜检查结肠粘膜活检可检到血吸虫卵。

3. 中毒型菌痢

（1）休克型：须与其他感染性休克鉴别，如败血症及爆发型流行性脑脊髓膜炎（休克型），亦均可有发热及感染性休克。血及粪便培养出不同病原菌。

（2）脑型：须与流行性乙型脑炎鉴别，均多发生在夏秋季，亦均可有发热、昏迷及惊厥。但乙型脑炎病情发展较中毒型菌痢缓慢，以意识障碍等脑症状为主，休克极少见。脑脊液检查除颅压增高外，蛋白及白细胞数均轻度增高。血清检测乙型脑炎特异性IgM抗体阳性。

【预后】

急性菌痢经治疗，多于1周左右痊愈，少数病人转为慢性或慢性带菌者。中毒型则预后差，如不及时治疗病死率较高。影响预后之因素有：①菌型：痢疾志贺菌尤其Ⅰ型感染病情严重，病死率高，可达10%～30%，宋内菌引起者则病死率小于1%；福氏菌易成为慢性。②临床病型：中毒性病势凶险病死率高；慢性菌痢不易根治，易反复发作。③机体免疫状态：婴幼儿及年老体弱者，病情重，并发症多，病死率亦较高。④治疗及时合理者预后好，可降低病死率。

【治疗】

（一）急性菌痢

多数病人于发病后1～2周可自愈，早期病原治疗，可消灭病原菌及加快病变恢复，减少带菌者及缩短带菌时间。

1. 一般治疗　消化道隔离至临床症状消失，粪便细菌培养2次阴性。饮食以少渣易消化的流食或半流食为宜。保证足够液体量及电解质、酸碱平衡。脱水轻且无明显呕吐者可用口服补盐液。如因严重吐泻引起脱水、酸中毒及电解质紊乱者，则须静脉输入生理盐水、葡萄糖及补充电解质；酸中毒时应静脉输入碱性液，具体剂量须由病人情况决定。

2. 病原治疗　志贺菌属对抗菌药物易产生耐药性，据报道，对四环素、氯霉素及痢特灵等药之耐药率已达70%～100%，对常用之复方磺胺甲基异噁唑（sulfamethoxazole composite，SMZ co.）及氨苄西林（ampicillin）等药亦出现耐药；许多地区之耐药菌株呈多重耐药，故用药时应参考当前细菌药物敏感情况选择用药，或由患者本身粪便培养细菌药敏结果选药。疗程不少于5～7日。

（1）氟喹诺酮类：为近年来开发的抗菌药物，对志贺菌属抗菌活性强，对耐药菌株亦有较好的疗效，口服后可完全吸收，是目前治疗菌痢较理想的药物。可用诺氟沙星（norfloxacin）成人每次0.2～0.4g，每日4次口服；小儿每日20～40mg/kg，分3～4次服用，疗程5～7日。亦可与甲氧苄啶（trimethoprin，TMP）合用，可提高疗效，成人0.2g日2次。小儿每日5～8mg/kg，分2次服用。亦可用其他种氟喹诺酮类药物，如环丙沙星（ciprofloxacin）、氧氟沙星（ofloxacin）及培氟沙星等。一般可用口服，如病情严重亦可用静脉滴注，环丙沙星每次0.2～0.4g静滴，一日2次。氟喹诺酮类药物治疗菌痢疗效好，毒副作用少，可引起纳差、恶心等消化道症状，亦可引起头晕、失眠、一过性转氨酶升高及血小板减少等，本药动物试验发现对幼龄动物软骨有破坏作用，故孕妇不宜应用，儿童应慎用或短期应用。

（2）复方磺胺甲基异噁唑：目前对本药之耐药菌株虽有增加，但仍有较好之疗效。每片含SMZ400mg及TMP80mg，成人一次2片，每日2次。磺胺过敏者、严重肾病及血白细胞明显减低者忌用。

（3）氨基糖甙类抗生素：可用丁胺卡那霉素，每次0.2～0.4g，肌注每日2次，或用庆大霉素每次8万U肌注，每日2～3次。

3. 对症治疗　高热可用退热药或物理降温。腹痛可用解痉药如阿托品及颠茄。如全身毒血症症状严重，可应用小剂量肾上腺皮质激素。

（二）慢性菌痢

1. 一般治疗　生活规律，适当锻炼，避免劳累与紧张，进食富营养易消化少渣无刺激的食物，并应积极治疗并存的慢性疾病。

2. 病原治疗

（1）仍应做粪便病原菌分离及细菌药物敏感试验，以便选择有效之抗菌药物。或选用既往有效或未用过的可能有效之抗菌药物。

（2）联合应用2种不同类型之抗菌药物，疗程应长（2周），可重复2～3个疗程。

（3）可应用药物保留灌肠疗法，如用0.5%卡那霉素或3%黄连素或5%大蒜液，每次100～200ml，保留灌肠，每晚一次，10～14日为一疗程。如有效可重复应用。灌肠液内可加用小剂量肾上腺皮质激素，以加强其抗炎作用及渗透作用而提高疗效。

3．对症治疗

（1）慢性菌痢常伴有肠功能紊乱，故可用镇静及解痉药。

（2）慢性腹泻尤其应用抗菌药物后，易出现肠道菌群失调，故应经常大便涂片检查观察菌群变化，并可应用微生态制剂如丽珠肠乐等进行纠正。

（三）中毒型菌痢

本型病势凶险，应早期诊断并及时采取综合措施抢救治疗。

1．一般治疗　同急性菌痢。由于病情变化迅速，故应密切观察病情变化，如神志情况、瞳孔、血压、脉搏及呼吸等，并应做好护理工作，预防发生并发症。

2．病原治疗　可应用抗菌药物静脉滴注，如环丙沙星，一次0.2～0.4g一日2次；或用头孢噻肟（cefotaxime）每日4～6g，分2次加入葡萄糖液内静脉滴注，待病情好转可改为口服。

3．对症治疗

（1）降温止惊：高热时易引起惊厥而加重脑缺氧及水肿，应积极应用退热药及物理降温，如体温持续高并伴烦躁不安及反复惊厥，可用亚冬眠疗法，氯丙嗪及异丙嗪各1～2mg/kg肌注或静注，每2～4小时一次，可用3～4次，一般冬眠时间不超过12～24小时，尽快使体温下降保持在36～37℃；反复惊厥者可用安定，每次0.1～0.4mg/kg肌注或静点，或水化氯醛30～60mg/kg灌肠，或肌注苯巴比妥钠每次5～8mg/kg。

（2）休克型：应积极抗休克治疗，方法同感染性休克的治疗：①扩充血容量及纠正酸中毒，快速静脉滴入低分子右旋醣酐（成人500ml，儿童15～20ml/kg），平衡盐液或葡萄糖盐水，待休克好转则继续静脉输液维持，补液量视患者情况及尿量而定。同时可予以5%碳酸氢钠3～5ml/kg静脉滴入以纠正酸中毒。②血管活性药：在扩充血容量的基础上，可应用血管扩张剂如山莨菪碱解除微血管痉挛，成人每次20～40mg，儿童每次0.2～2mg/kg静脉输入，每5～15分钟一次，待面色红润，四肢转暖及血压回升，可逐渐减量至停用。如血压仍不回升则可应用升压药，可用多巴胺及阿拉明或酚妥拉明，以增加心肌收缩力、降低周围阻力及改善重要脏器的血液灌注。③保护重要脏器功能，有心功能不全和肺水肿者可用西地兰。④可短期应用肾上腺皮质激素。

（3）脑型：①针对脑水肿可用20%甘露醇，每次1g/kg快速静脉推入，6～8小时可重复使用。应用血管扩张剂以改善脑血管痉挛。亦可应用肾上腺皮质激素。②防治呼吸衰竭：吸氧，保持呼吸道通畅。如出现呼吸衰竭则可应用山梗菜碱及利他灵等呼吸兴奋剂，必要时则须气管切开及应用人工呼吸机，以保证足够有效的氧交换。

【预防】

应采取以切断传播途径为重点的综合措施。

（一）管理传染源

病人应及时隔离及彻底治疗至粪便培养细菌2次阴性。从事饮食、自来水厂工人及托幼工作人员应定期行粪便检查，如发现带菌者，应调离工作岗位及彻底治疗。

（二）切断传播途径

做好三管一灭（管水、管粪、管理饮食及消灭苍蝇），搞好饮食饮水卫生、个人卫生及环境卫生。

（三）保护易感人群

为提高人群免疫力，可口服痢疾减毒活菌苗，如F2a型“依链株”（为在含链霉素培养基上反复传代的无毒菌株）活菌苗，它不能在肠粘膜层繁殖而不致病，但能刺激肠粘膜产生局部保护性分泌型IgA抗体。免疫力可维持6～12个月。但与其他菌型无交叉免疫，故现在正研制口服多价依链株活菌苗及基因工程杂交菌苗。

（王勤环）

参考文献

1．王晓峰，娄树椿，魏燕玲，等．国产氟喹诺酮类药物治疗212例急性细菌性痢疾的疗效．中华内科杂志，1990，29(8)：482

2．张龙淦，李宝玲．1978～1991年丰台区痢疾菌型分布及变迁调查分析．中华流行病学杂志，1993，14(1)：34

3．辛绍杰，张开瑞．志贺菌败血症．中华传染病杂志，1992，10(1)：43

4．聂清和．单克隆抗体在细菌性痢疾研究中的应用．中华传染病杂志，1994；12(2)：95

5．Salam M A，Bennish ML．Antimicrobial therapy for Shigellosis．Rev infect Dis，1991，13(suppl 4)：s332

6. Petrucelli B P, Murphy GS, Sanchez JL, et al. Treatment of traveler's diarrhea with ciprofloxacin and loperamide. J Infect Dis, 1992, 165:557

第十四节 假单胞菌属感染

假单胞菌属（pseudomonae）是革兰阴性、需氧杆菌，喜潮湿环境。本属细菌对人与动物有致病性的有10余种，不同种的细菌致病性略有差异，其感染的类型也不完全相同，从临床标本中分离到假单胞菌根据其RNA、DNA的同源性可分为5个主要的型（详见表10-6-11）。现将临床较常见到的类鼻疽、鼻疽、绿脓杆菌等感染分别介绍于后。

表10-6-11 从临床标本中分离到假单胞菌的分类

型/亚型	属与种
RNAⅠ型	
荧光型	铜绿假单胞菌（P. aeruginosa）
	荧光假单胞菌（P. fluorescens）
	恶臭假单胞菌（P. putida）
非荧光型	斯氏假单胞菌（P. stutzeri）
	产碱假单胞菌（P. alcaligenes）
	类产碱假单胞菌（P. pseudoalcaligenes）
RNAⅡ型	鼻疽假单胞菌（P. mallei）
	类鼻疽单胞菌（P. pseudomallei）
	葱头假单胞菌（P. cepacia）
	皮氏败单胞菌（P. pickettii）
	（P. acidovorans）
RNAⅢ型	睾酮假单胞菌（P. testostaroni）
RNAⅣ型	短小假单胞菌（P. diminuta）
	小泡状假单胞菌（P. vesicularis）
RNAⅤ型	嗜麦芽黄单胞菌（Xanthomanas maltophilia）

一、类鼻疽

类鼻疽（melioidosis）是类鼻疽杆菌所引起的地方性传染病。人主要是通过接触含有致病菌的水和土壤，经破损皮肤而受感染。其临床表现复杂，有急性败血症伴多处化脓性损害，慢性者类似空洞型肺表现。

【病因学】

类鼻疽杆菌为具动力的革兰阴性需氧菌，呈短卵圆形或长链状，常见两极浓染。系自然腐生菌，广布于泥土、积水、池塘及流行区的多种农产物。病原体在水和土壤中可存活1年以上，加热56℃ 10分钟和各种消毒剂常用浓度均可将其迅速杀灭，但石炭酸和来苏尔的杀菌效果不佳。细菌培养滤液中含有致死性毒素和坏死性毒素两种毒素。

【流行病学】

本病一般散发，无明显季节性。多见于东南亚和澳大利亚北部，印度、非洲、土耳其等地也有人和动物病例发现，美洲少见。隐性感染占流行区人群中的7%～10%。如曾赴越南的250万美国人中，有22.5万人可能有此菌的隐性感染。国内在广西南宁地区及海南省的水和土壤中曾分离出本菌，该区的人群及家畜也存在隐性感染。

（一）传染源

类鼻疽杆菌可使很多动物如啮齿类、家畜、猴、海豹等受染甚至致病，这些动物虽均能排菌，但作为传染源的意义不大。细菌在流行区的水和土壤中是常见菌，可在外界环境中自然生长，因此不需任何动物作为贮存宿主。

（二）传播途径

直接接触含菌的水或土壤，经皮肤破损处进入人体内，为主要传播途径。小部分病例可因吸入含菌的气溶胶或尘埃经呼吸道感染，或进食染菌饮食而得病。实验证明，通过伊蚊和鼠蚤可使豚鼠感染，人传人极为罕见。

（三）易感人群

人普遍易感，由于流行区隐性感染率较高，故发病率不高。男性较多见，可能与职业有关。

【发病机制和病理】

皮肤破损处感染后迅速形成结节，伴以引流区淋巴结炎和淋巴管炎；细菌常侵入血循环而发展为败血症，此时全身各器官均可受累，尤以肺、肝、脾和淋巴结最为严重。肺部损害也可由吸入含菌气溶胶直接所致。病变主要为多发性小脓肿形成、脓肿内有坏死组织、中性粒细胞和大量病菌，有时小脓肿融合成空洞伴肺出血。慢性类鼻疽以肺部及淋巴结病变最突出，脓性病灶由中性粒细胞、中心坏死及周围肉芽肿混合组成，灶内可见巨细胞，但病菌稀少。

【临床表现】

潜伏期一般为4～5天，但也有数月、数年、甚至长达20年后发病。其临床表现多样化可区分为：

（一）急性局限性化脓性感染

局部破损处感染后2～3天形成结节，继起引流区急性淋巴管炎及淋巴结炎，常伴有发热、全身不适等症状。此型感染可能迅速发展为急性败血症型。

（二）急性肺部感染

为本病最常见的类型，为原发性或血行播散性肺炎而表现为败血症型。急性肺部感染自轻症支气管炎到严重的坏死性肺炎均可发生。起病急骤或徐缓，可有头痛、厌食、全身肌痛，高热41℃可伴有寒战，胸痛为刺痛或钝痛，干咳或有咯血，呼吸急速，胸部体征稀少，在肺炎区可闻啰音。如无血行播散，其肝脾并不肿大。血液白细胞计数正常或高达20000/mm^3，可有轻度正色性正常细胞性贫血。肺炎多见于上叶，可呈实变，浸润区常形成空洞。如无特效治疗，体温可于数日内恢复正常，但上肺叶空洞持续存在易误为结核。少数可有胸膜积液及胸膜肿块。部分病例肺部病变进行性播散或血行播散引起败血症。

（三）急性败血症性感染

起病急骤。其症状依主要病变部位而异。败血症并发肺炎者，可丧失定向能力、严重呼吸困难，剧烈头痛、咽炎、腹泻、皮肤脓疱（头、躯干、四肢），体征有高热、心动过速、皮肤潮红、发绀，肌肉触痛可能显著，胸部体征可能缺如，或有啰音、鼾音或胸膜摩擦音。肝脾或可触及，部分病例可有关节炎或脑膜炎表现。胸片常见为不规则结节状密度增深，直径4～10mm，遍布全肺；如病情发展，则结节增大、融合，常形成空洞。此外，亦可见双侧不规则斑点状阴影，累及一肺叶或多数肺叶。

（四）慢性化脓性感染

部分病人以继发性脓肿为主要表现，病损可见于皮肤、脑、肺、心肌、肝、脾、骨及脊椎、关节、淋巴结、甚至眼部，此等病人可能无热。

【实验室检查】

（一）血象

大多有贫血。急性型的白细胞总数增加，以中性粒细胞为主。

（二）病原学检查

以渗出物、脓液等作涂片（美蓝或瑞氏染色）和培养，可发现着染不匀、双极浓染的杆菌（需与鼻疽杆菌鉴别），细菌在一般培养基上于24～48小时即可生长。悬滴试验可观察到动力，可用以与鼻疽杆菌相区别。必要时作豚鼠腹腔内接种，如睾丸红肿、化脓、溃烂，阴囊内有白色干酪样渗出物，即为阳性反应。

（三）血清学检查

主要有间接血凝试验和补结试验两种，前者阳性出现较晚，后者较灵敏，但特异性较差。宜取双份血清，效价有4倍以上升高者具相当诊断价值；单次效价前者在1:80以上，后者在1:8以上，也有一定参考意义。凝集试验也可采用。

【诊断和鉴别诊断】

流行区任何原因不明的化脓性疾病及发热，均应考虑为本病，培养和/或血清学试验的阳性结果均可作确诊的依据。

本病在急性期应与急性型鼻疽、伤寒、疟疾、葡萄球菌败血症、葡萄球菌肺炎等鉴别，慢性期应与结核病、慢性鼻疽等区别。

【预后】

预后较差，急性型未治者的病死率可达90%以上（主要为急性败血型），也有进展奇速、不及治疗而死的例子；经过治疗后，急性败血型的病死率仍在50%左右。慢性型的病死率较低，治疗后可降至10%以下。

本病在流行区可成为艾滋病的继发感染之一，因而加速了患者的死亡。

【治疗】

隐性感染无需治疗，显症感染宜采用复方磺胺甲基异噁唑、四环素、氯霉素、头孢他啶、头孢曲松等治疗，疗程宜较长。轻症可给四环素（40mg/kg）、氯霉素（40mg/kg）或复方磺胺甲基异噁唑（每6小时一次，每次2～3片）口服，疗程至少30天。中等感染需合用2种抗菌药物，如复方磺胺甲基异噁唑加四环素或头孢他啶（30mg/kg，q8h静注），疗程30天，继以四环素或复方磺胺甲基异噁唑30～120天；头孢曲松也可用以替代头孢他啶。急性败血症型或急性肺炎型合用复方SMZ（TMP的剂量为5mg/kg，q6h）静注，加头孢他啶（剂量同上）；疗程30天，症状有改善时剂量可逐减；复方SMZ需继续用2～4个月，并可改为口服。

【预防】

无特殊预防方法。急性期患者应予隔离，对其分泌物和排泄物进行彻底消毒。接触病人时注意个人防护，接触后洗净双手。

二、鼻疽

鼻疽（glanders）是由鼻疽杆菌所致的传染病。原为马、骡及驴等单蹄兽类较为多发的一种传染病，人因接触病畜或染有致病菌的物品而受感染。急性型表现为高热、多处蜂窝组织炎或脓肿，慢性型的病程常迁延数月至数年，伴不规则低热、多处脓肿和瘘管。

【病原】

鼻疽杆菌为革兰阴性需氧菌，无动力和荚膜，不产生芽胞。在普通培养基上不易繁殖，在含1%～5%甘油的肉汤中则生长良好。在马铃薯培养基上先产生淡黄色蜂蜜样菌苔，逐渐变成棕红色。本菌生长较慢，一般需48小时以上。

【流行病学】

近年来本病在许多国家中已基本消失，但利用马从事生产的某些地区如亚洲和南美洲，由于马的鼻疽感染率仍较高，因而人得病的机会也较多。

（一）传染源

马、骡、驴等单蹄兽类为主要传染源，羊、犬、骆驼等也可感染发病。病人作为传染源也有可能。

（二）传播途径

人大多由破损皮肤直接接触病畜的分泌物或排泄物而受染，也可经呼吸道（吸入含菌气溶胶或尘埃）、消化道（进食染菌饮食）或眼结膜进入人体。

（三）易感人群

本病在兽医、饲养员、骑兵、屠宰工人等中多发，主要为男性青壮年。

【发病机制与病理】

人接触具有感染性的马鼻分泌物，鼻疽杆菌可经破损皮肤进入人体内而发病，对鼻疽杆菌的毒力因子了解甚少，本菌能合成抗原性与类脂多糖完全相同的可引起急性致死性败血症的毒素，鼻疽杆菌经10～14天培养后可获得马鼻疽菌素（mallein），引起有鼻疽病患者与病畜皮肤的过敏迟反应。

典型的病理损害为结核样结节，急性肺病变者其肺部可见弥漫性坏死伴多发性脓肿样肺结节，急性结节1～4mm大小，因出血呈暗红色，随时间推移，变为灰色变硬或机化。陈旧的结节可钙化。

【临床表现】

临床症状复杂多样，潜伏期也长短不一。急性型的潜伏期一般为数小时至3个月，平均约4天。起病急骤，有高热、寒战，感染部位呈蜂窝织炎，进而有坏死和溃疡形成，并沿淋巴管发生成串结节性脓肿。脓肿破溃后成瘘管，排出红色或灰白色脓液。如鼻部受染，则除蜂窝织炎和坏死外，尚可导致鼻中隔穿孔。肺部受侵时可呈现肺炎、肺脓肿、脓胸等。全身症状（特别伴有败血症者）酷似严重伤寒或播散性结核。

慢性型由于开始时全身症状不明显，故其潜伏期也不易确定。病程迁延，自数月至数年以上不等，伴不规则低热、出汗、关节酸痛等。最常见症状为臂部及腿部等处的多发性皮下或肌肉脓肿和长期不愈的瘘管。附近淋巴结及淋巴管常被累及，鼻粘膜、内脏（肺、胸膜、眼、肝、脾等）及中枢神经系统也可受累。少数患者呈恶病质，内脏器官有淀粉样变性。

【实验室检查】

（一）脓液、分泌物或穿刺液涂片检查及培养

涂片可作美蓝、姬姆萨、瑞氏、荧光抗体等染色，以荧光抗体染色的特异性为最高，前三者虽可看到两极浓染的杆菌，但与类鼻疽杆菌不易区别。上述标本的培养也有分离出病原菌的机会。

（二）血培养

除非伴发菌血症，其阳性率不高。

（三）血清免疫学试验

有血凝和补结试验两种，前者灵敏度较高，后者特异性较强。血凝抗体效价和补结抗体效价分别升达>1:640和>1:20时，有一定参考价值。

（四）鼻疽菌素皮内试验

大部分病人于病程4周内出现阳性反应，可持续数年。

【诊断和鉴别诊断】

因临床变化较复杂，本病常不易确诊，可结合下列各点作出判断：①有接触病兽或实验室接触病菌的既往史；②分泌物或穿刺液涂片的荧光抗体染色阳性及各种培养分离出病原菌，为确诊依据；③阳性皮内试验和血清试验也有助于诊断。

本病需与类鼻疽、孢子丝菌病、链球菌性蜂窝织炎、伤寒、播散性结核等鉴别。

【预后】

鼻疽的预后较差，未经治疗的急性型，病死率在90%以上，慢性型也在50%左右。脓肿局限的预后病例较好。近年来早期应用抗菌药物后，本病的病死率下降较显著。

【治疗】

一般和对症治疗同其他传染病。抗菌药物中磺胺嘧啶、链霉素、四环素、氯霉素等对本病均有一定疗效，一般联合应用链霉素（成人每日1g，分2次肌注）和磺胺嘧啶（每日50～100mg/kg，分3～4次口服）或四环素（成人每日2g，4次分服）；疗程3周以上，或应用至症状消失为止。脓肿需小心切开引流，以免感染扩散。尚未见新抗菌药物的治疗报道。

【预防】

预防的主要关键在于杜绝本病在马类中的流行，病畜应予严格隔离，厩舍、马场、饲养用具等

用10%～20%新鲜石灰乳液或3%～5%来苏尔喷雾或洗擦消毒。受染马类不论其症状轻重，应立即处死、深埋。接触病畜的马类也需隔离3周观察。

病人应予隔离，对其分泌物、排泄物、敷料等进行彻底消毒。

三、绿脓杆菌等假单胞菌感染

绿脓杆菌、葱头假单胞菌、斯氏假单胞菌等在自然界中广泛分布，对人类而言均属条件致病菌。长期应用激素、免疫抑制剂、肿瘤化疗等导致患者免疫功能低下以及手术后或某些治疗操作后（气管切开、保留导尿等）患者易罹患上述细菌感染。

【病原菌】

绿脓杆菌在琼脂平板上能产生蓝绿色脓素，感染伤口时形成绿色脓液。为无芽胞的革兰阴性菌，形态不一，成对排列或呈短链状，为专性需氧菌，部分菌株兼性厌氧。最适宜生长温度为37℃，致病性绿脓杆菌在41℃仍能生长，此可与其他假单胞菌鉴别。本菌生长对营养要求不高。

菌体O抗原有两种成分，一为原始内毒素蛋白（OPE），是一种保护性抗原；另一为脂多糖，具有特异性，根据其结构可将绿脓杆菌分成12个血清型。绿脓杆菌对外界环境抵抗力较强，在潮湿处能长期生存，对紫外线不敏感，湿热55℃1小时才能被杀灭。

除绿脓杆菌外，临床常见的还有荧光假单胞菌、葱头假单胞菌、斯氏假单胞菌、嗜麦芽假单胞菌等，可用生化反应一一加以鉴别。

【流行病学】

绿脓杆菌等假单胞菌在自然界中分布较广。土壤、淡水、海水、污水、动植物体表、人体皮肤粘膜及各种含蛋白质的食品等处都有存在。正常人皮肤尤其潮湿部位，如腋下、会阴部及耳道内为多见。人畜肠道为绿脓杆菌繁殖场所，为污染环境来源之一。应用抗生素后粪便带菌率增高。浅表伤口常被绿脓杆菌污染。

绿脓杆菌等感染常在医院内发生，从医院内许多器皿和溶液（防腐溶液）、导尿器械、眼科用的荧光素和接触镜片用的溶液、盐水、青霉素G溶液、普鲁卡因溶液、实验室用水、湿化器械、空气冷却系统、镊子、注射器、体温表等中均曾检出此菌，并通过不同的途径将细菌传播给病人。泌尿科及外科医护人员的手上常带有绿脓杆菌，也是传播该菌的重要因素。

严重的绿脓杆菌感染常见于局部组织损伤或机体抵抗力降低的患者，如烧伤病人、各种癌肿患者，以及应用广谱抗生素、肾上腺皮质激素、抗肿瘤化疗等患者；早产儿、先天性畸形儿童、老年人等也极易受到严重的感染。

【发病机制】

绿脓杆菌是条件致病菌，它引起感染有三个不同的阶段，第一阶段是细菌粘附与定植（colonieation），第二阶段是局部的入侵；第三阶段经血路播散与致系统性疾病。其中绿脓杆菌的致病性了解较多一些，绿脓杆菌菌体内的内毒素含量较低，故在发病上无重要意义，其所分泌的外毒素则有致病作用。外毒素由A和B两片段组成，A片段为酶活性部分，单独存在时不呈毒性，必须与载体的B片段一起才发挥毒性作用，推测载体可与受感染细胞的表面结合，此时A片段解脱而进入细胞内。外毒素在Hela单层细胞中能形成空斑；对巨噬细胞也具毒性，外毒素作用1小时后即可出现巨噬细胞形态改变和吞噬能力下降。外毒素还可以引起组织坏死及抑制蛋白质的合成，动物模型表明给动物注射外毒素A后可出现肝细胞坏死、肺出血、肾坏死及休克等，如注射外毒素A抗体则对绿脓杆菌感染有保护作用。

绿脓杆菌尚能产生蛋白酶，有外毒素A及弹性蛋白酶同时存在时则毒力最大；胞外酶S是绿脓杆菌所产生的一种不同于外毒素A的ADp-核糖转移酶，可促使绿脓杆菌的侵袭扩散，感染产此酶的绿脓杆菌患者，可有肝功能损伤而出现黄疸。完整皮肤是天然屏障，绿脓杆菌即使有活力较高的毒素亦不能引起病变，正常健康人血清中含有调理素及补体，可协助中性粒细胞和单核-巨噬细胞吞噬和杀灭绿脓杆菌，故亦不致病，但如改变或损伤宿主正常防御机制，如皮肤粘膜破损、留置导尿、气管切开插管，或免疫机制缺损如粒细胞缺乏、低蛋白血症、各种肿瘤患者、应用激素或抗生素的患者，在医院环境中常可从带菌发展为感染。烧伤焦痂下、婴儿和儿童的皮肤、脐带和肠道、老年人的泌尿道，常常是绿脓杆菌败血症的原发灶或入侵门户。

【临床表现】

（一）败血症

铜绿假单胞菌、葱头假单胞菌、嗜麦芽黄单胞菌等均可引起败血症、多继发于恶性实体性肿瘤、淋巴瘤、白血病等强化化疗后致颗粒白细胞减少者，以及大面积烧伤、气管切开、静脉导管、心瓣膜置换、各种严重慢性疾病等过程中。绿脓杆菌等

假单胞菌引起败血症约占革兰阴性败血症的 7% ~ 18%，居第三至第四位，病死率则居首位。其临床过程与其他革兰阴性杆菌败血症相似。绿脓杆菌败血症者皮肤可出现特征性坏疽性深脓疱，周围环以红斑，皮疹出现后 49～72 小时，中心呈灰黑色坏疽或有溃疡，小血管内有菌栓，将渗液涂片革兰染色或培养易找到细菌，此疹可发生于躯体任何部位，但多发于会阴、臀部或腋下，偶见于口腔粘膜，疾病晚期可出现肢端迁徙脓肿。重症者常伴有休克、成人呼吸窘迫综合征或弥漫性血管内凝血等。

（二）呼吸道感染

可表现为原发性肺炎，继发于败血症的肺炎以及慢性绿脓杆菌呼吸道感染。原发性肺炎者常发生于原有肺部病变基础上，如肺部钝器创伤、肺膨胀不全、支气管扩张等，或发生在气管切开、应用呼吸机后。继发于败血症者病情危笃、肺部可见有小的肌性动脉或静脉坏死所致的损伤，其类型相似于坏疽性红斑。病死率极高。慢性肺部感染多见于囊性纤维化患者。常有慢性咳嗽、咳痰、营养障碍及进行性肺功能减退。

（三）心内膜炎

常发生于原有心脏病变基础上、心脏手术及瓣膜置换术后。常见的细菌为绿脓杆菌、葱头假单胞菌、嗜麦芽黄单胞菌。可累及心脏的各个瓣膜，但以三尖瓣为多，赘生物累及左心瓣膜者，预后严重。本病药物治愈率仅 1/3，故应及早进行病变瓣膜置换术。

（四）尿路感染

假单胞菌属是医院内泌尿道交叉感染的常见菌，占院内感染尿路分离菌的第二位，留置导尿是截瘫患者获得感染的诱因。40%绿脓杆菌败血症的原发病为尿路感染。

（五）中枢神经系统感染

主要由绿脓杆菌所致，可表现为脑膜炎或脑脓肿，常继发于颅脑外伤、头和颈部肿瘤手术后，或耳、乳突、鼻窦感染扩散蔓延，以及腰穿术或脑室引流后。粒细胞缺乏，严重烧伤则为绿脓杆菌败血症过程中迁徙至脑部的危险因子。临床表现与其他细菌性中枢神经系统感染相同，但预后较差，病死率约 2/3 以上。

（六）眼部感染

本菌属是角膜溃疡与角膜炎的常见病原菌之一，常继发于眼外伤或农村稻谷脱粒时角膜擦伤后，感染发展迅速，48 小时内可波及全眼，应予紧急处理，否则易造成失明。

（七）骨关节感染

主要由于败血症的血行迁徙或来源于邻近组织感染病灶，老年人复杂性尿路感染及泌尿生殖手术或器械操作，可致多发性椎体骨髓炎。近年来有吸毒者常致颈椎骨髓炎。临床过程无甚特殊，较少疼痛感，预后不良。

（八）耳、乳突及鼻窦感染

游泳后外耳道的 pH 值因水进入而偏碱性，有利于绿脓杆菌生长，造成外耳道炎。糖尿病伴血管病变者，偶可发生绿脓杆菌所致的中耳炎及乳突炎，常继发于恶性外耳道炎或急性中耳炎，有糖尿病或其他疾病时，绿脓杆菌可通过血管鞘而引起颅内感染。

（九）皮肤软组织感染

绿脓杆菌败血症患者可继发红斑坏疽性皮疹、皮下结节、深部脓肿、蜂窝组织炎等皮损。烧伤创面、褥疮、外伤创口及静脉曲张溃疡面可受绿脓杆菌、葱头假单胞菌、斯氏假单胞菌、嗜麦芽黄单胞菌感染。

（十）消化道感染

绿脓杆菌可在消化道任何部位产生病变，常见于婴幼儿以及肿瘤化疗致粒细胞低下的免疫缺陷者，可引起婴幼儿腹泻、成人盲肠炎及直肠脓肿。消化道绿脓杆菌感染亦是败血症的重要入侵门户之一。

【实验室诊断】

按临床疾病的类型和检查目的，分别采取不同的标本，如血液、脑脊液、胸水、腹水、脓液、分泌物、尿、粪便、痰液、十二指肠引流液等，作病原菌的检查。

（一）涂片检查

绿色脓液或脑脊液等可直接涂片或离心沉淀后涂片染色，如为革兰阴性杆菌，结合临床情况可作出初步诊断。

（二）分离培养

血液、脑脊液等无菌标本可直接或增菌后分离培养。尿液、痰液等杂菌污染较多，应使用选择性培养基。

（三）鉴定

在选择培养基上生长并有明显绿脓色素即可确定，无色素或在鉴别培养基上不发酵乳糖和葡萄糖的革兰阴性杆菌，应进一步作色素鉴定和其他鉴别试验。

1. 色素鉴定　可将细菌接种于 King A、B 斜

面培养基，37℃24 小时或置室温观察 5 天。

（1）绿脓色素：斜面呈深绿色，液体培养基液面接触空气处的绿色明显。若色素不明显或混杂其他色素，可加氯仿于斜面，置室温观察 1～24 小时，如仍不明显，可在氯仿液中滴加稀盐酸，绿脓色素在酸液层呈红色。

（2）绿脓荧光色素：绿脓杆菌、荧光假单胞菌、恶臭假单胞菌在 King B 培养基上呈现黄绿荧光。

（3）脓红色素：在 King A 培养基上呈现红紫色，如置 37℃24 小时红色不明显，再置室温 3～5 天观察。绿脓杆菌产生脓红色素者较少见。

（4）脓黑色素：绿脓杆菌在含蛋白胨培养基中常有黑褐色素产生。嗜麦芽黄单胞菌也有脓黑色素产生。

2．其他鉴定　绿脓杆菌与其他假单胞菌的主要鉴别是葡萄糖氧化分解、氧化酶、精氨酸双水解、乙酰胺酶、葡萄糖酸氧化、硝酸盐还原产氮试验等均为阳性。绿脓杆菌败血症患者尿液中出现铜绿色蛋白尿，将患者尿液调成酸性、碱性和中性，置暗室分别用紫外线照射，如有铜绿蛋白尿则发生淡绿色荧光。

【治疗】

假单胞菌属感染的病原治疗在临床上仍是一个难题，近年来随着第三代头孢菌素与第三代喹诺酮类药物不断地出现，使治疗的效果有所改观。不同菌种与同一菌种不同部位的感染抗菌药物选择上略有不同，在药敏试验未获得以前，有人推荐的治疗方案详见表 10-6-12。获得药敏试验结果后可根据药敏试验结果用药。

表 10-6-12　假单胞菌属抗菌治疗的选择

菌　种	感染部位	首　选	次　选
铜绿假单胞菌	败血症、肺炎、心内膜炎、腹腔内感染	妥布霉素 + 羧苄西林、呋卡西林、哌拉西林、阿洛西林及阿帕西林中任何一种	庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星及奈替米星中一种 + 头孢哌酮、头孢他定、亚胺配能、环丙沙星及氨曲南中任何一种
	尿路感染	庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星及奈替米星中任何一种 + 羧苄西林、呋苄西林、哌拉西林、阿洛西林阿帕西林中任何一种	亚胺配能、头孢他定、头孢哌酮、氨曲南、环丙沙星
葱头假单胞菌	败血症	复方磺胺甲噁唑	氯霉素
嗜麦芽黄单胞菌	肺炎		头孢他定

在绿脓杆菌患者中采用高效绿脓杆菌人血清或高效多价丙种球蛋白进行免疫治疗，一般认为有明显效果，但亦有人认为尚需进一步观察。瓣膜置换术后所致的假单胞菌属心内膜炎，应积极创造条件再进行瓣膜置换术，不能单一依靠抗菌治疗而坐失手术时机。

【预防】

绿脓杆菌广泛存在于自然界，通过多种途径在医院内传播，因此必须严格消毒器械、敷料，医务人员及护理员勤洗手，认真执行无菌操作，患者应予隔离，其敷料应予焚毁。

绿脓杆菌菌苗对感染的防治均有一定的效果，目前已有的绿脓杆菌菌苗有两类，一为全菌苗，有单价与多价两种，烧伤者对菌苗的免疫反应低，故应与多价高效抗血清合并使用。单价与多价菌苗效价孰优，目前看法不一致。另一类为化学菌苗，免疫后可保护同型菌株的攻击。如内毒素菌苗、OEP 菌苗、类脂多糖菌苗等。我国黑龙江省应用微生物所研究绿脓杆菌内毒素蛋白（EP），发现它是毒力低的免疫剂量小的高效免疫活性高分子物质，对不同菌型的攻击均有不同程度的保护性。其他化学菌苗如细胞壁、核糖体、绿脓菌素等菌苗的研究，目前都处于实验阶段，其防治效果均有待深入研究。

（翁心华）

参 考 文 献

1. 汪复．第 18 届国际化疗会议报道．中华传染病杂志，1993，11（4）：224
2. 吴鸣鹤，等．绿脓杆菌败血症 50 例临床分析．上海医科大学学报，1989，16（2）：142
3. 李俐，韩偶儿，赵忠利，等．类鼻疽疫源地人群血清学调查．中国人畜共患病杂志，1990，6：14
4. Schimpff SC. Diseases caused by pseudomonads. In: Cecil Text Book of Medicine. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992, 1717～1721
5. Pollack M, Pseudomonas aeruginosa. In: Mandell GL (ed). Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed, New York: Churchill Livingstone, 1990, 1637～1691
6. Pegues DA. Outbreak of pseudomones capacia bacteremia in oncology patients. Clin Infect Dis, 1993, 16(3): 407

第十五节 嗜血杆菌感染

嗜血杆菌（haemophilus）引起的疾病近年来有增加的趋势。例如流感杆菌既往多感染小儿，但近年成人患者增多；埃及嗜血杆菌多年来只知可引起化脓性结膜炎，1984 年巴西出现病死率极高的巴西紫癜热，已确认由本菌引起。因此有必要加强对本属细菌引起疾病的认识与防治。

嗜血杆菌均为革兰阴性小杆菌，长约 1～1.5μm，宽约 0.3～0.6μm。人工培养时需有 X 和 V 因子，可由新鲜血液提供，故有嗜血之称。多呈球杆菌，亦可呈双球菌、链球菌样排列，本菌有时可呈丝状等多形性表现。与人类疾病有关者有：①流感嗜血杆菌（haemophilus influenzae）；②副流感杆菌（haemophilus parainfluenzae）；③埃及嗜血杆菌（haemophilus aegyptius），亦称流感嗜血杆菌埃及生物型（haemophilus influenzae biogroup aegyptius）；④杜克嗜血杆菌（haemophilus ducreyi）；⑤嗜泡沫嗜血杆菌（haemophilus aphrophilus）等。

一、流感嗜血杆菌感染

【病原学】

本菌为革兰阴性球杆菌，根据不同的生化反应可分为 6 个生物型：Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ和Ⅵ型。致病者多为Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ型。根据荚膜多糖抗原性不同，可将有荚膜菌分为 a、b、c、d、e 和 f 6 个血清型。b 型致病力最强，为唯一含有 5 碳糖的菌型，其次 e 型和 f 型。a、b、c 型和肺炎球菌的荚膜抗原有部分相同成分。根据细菌外膜蛋白（OMP）又可分为不同的亚型。有荚膜者致病力大于无荚膜者。荚膜抗原亦称 M 抗原，此外尚有菌体抗原 S 和 R，菌落呈粘液型者含有 M、S 和 R 抗原；菌落呈光滑型者含有 S 和 R 抗原；菌落为粗糙型者只有 R 抗原。

【流行病学】

本菌可寄居于正常人鼻咽部。有人调查了 72 个家庭，咽培养 42% 阳性，鼻培养 21% 阳性。另有人报道成人上呼吸道带菌中本菌可占 10%～32%，多为无荚膜株及副流感杆菌。泌尿生殖道偶有带菌者，其他部位未见带此菌报道。因此：①呼吸道为主要入侵门户，引起肺部感染，继而菌血症、脑膜炎、心包炎、骨髓炎等；②局部软组织经接触感染；③泌尿生殖道感染。婴幼儿免疫力差，本菌可引起严重感染，成年人已具有一定免疫力，因而发病者较小儿为少。有人于 1988～1990 年进行前瞻性研究，该院共发现 194 例严重流感杆菌感染，147（76%）为儿童，47（24%）为成年人，70% 有菌血症。40 株细菌中 b 型占 50%，47.5% 分不出型，2.5% 为 f 型。成年病人中多有某些基础性疾病，如肝硬变、糖尿病、恶性肿瘤、慢性梗阻性肺疾患等。因此现已成为免疫力不足的成年人重要致病菌之一。多次在老年人（托老所）中发生流行。

【发病原理】

本菌可引起急性化脓性炎症、菌血症、败血症。内毒素为重要致病因素，内毒素即可使实验动物死亡。有荚膜菌，特别 b 型可引起原发性感染，无荚膜菌多引起继发感染，如继发于流行性感冒、麻疹、百日咳、支气管炎的患者。感染后可产生抗荚膜特异性抗体而获得保护性免疫力。

【临床表现】

有人分析了 1980～1990 年 9 岁以上的本菌感染患者，79 例血培养阳性者临床表现为肺炎（52%）、败血症（27%）、脑膜炎（8%）、妇科感染（5%）、会厌炎（5%），86% 有基础性疾病，病死率 35.5%。40 例血培养阴性者为软组织感染（45%）、肺脓肿（18%）、腹膜炎（13%）、脑膜炎（8%）、妇科感染（8%）、附睾炎（15%）、乳突炎（3%）、骨髓炎（3%）。

（一）肺炎

成年患者多为已有慢性呼吸系统，特别是已有慢性气道阻塞性疾病以及病前已有呼吸道感染者。临床表现可有发热、咳嗽、吐痰、胸痛等，与其他病原菌引起的肺炎相似。血白细胞正常或轻度增高。也有略减少者。胸片 X 线检查支气管肺炎表现者最多见，亦可呈节段性肺炎及大叶性肺炎表现。半数胸膜受累，可有胸腔渗液，少数患者发生脓胸。80% 为有荚膜的 b 型菌引起，但亦有部分患者为无荚膜菌引起。预后取决于患者原来的健康情况，病死率可达 30% 以上。无荚膜流感嗜血杆菌可引起慢性气管炎。

（二）脑膜炎

婴幼儿的化脓性脑膜炎 60% 以上为由本菌引起，从 50 年代到 80 年代 5 岁以下小儿发病率上升了 6 倍。过去成年人发病率低，约为 1%～3%，但近年来发病率亦在上升，有报道已达 20%。成年人多有原发病灶，如鼻窦炎、肺炎、会厌炎等，特别易发于头部创伤或有脑脊液漏者。致病菌多为 b 型菌。临床表现、脑脊液检查均与其他化脓性脑

膜炎相似。病死率成人10%～20%。

（三）会厌炎

患者多为年龄较大的儿童以及青壮年。常为突然发病，发冷、发热、咽痛，咽下时加重，呼吸困难，发音低沉，颈部淋巴结肿大且有压痛，肺部出现喘鸣音，表示呼吸道发生了阻塞。会厌部发生严重的肿胀导致气道堵塞，为本病死亡的主要原因。我院曾遇到由甲院转往乙院时因气道堵塞而死亡的成年病例。成年人病死率为20%。少数患者还可并发咽峡炎、会厌脓肿，可自发破裂，亦可引起窒息。

（四）泌尿生殖道及妇产科感染

本菌可引起子宫内膜炎、输卵管炎及脓肿、宫颈炎、阴道炎、尿道炎、产褥热、新生儿菌血症等。细菌多分不出血清型，生物型有Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型，Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型也多见于呼吸道感染，Ⅳ型则较独特地见于泌尿生殖道感染，故有人将分不出血清型的生物Ⅳ型菌称为泌尿生殖道型。生殖道的流感及副流感杆菌感染多为机会性感染，例如62%的子宫内膜炎、盆腔炎与子宫内器械应用有关，亦有由性传播而感染的病例。

（五）其他

流感嗜血杆菌还可引起其他化脓性感染：①阑尾炎：有人对376例手术切下阑尾标本进行细菌培养，本菌占4%；②胆道感染：可引起慢性胆囊炎和胆石症；③蜂窝组织炎：多见于小儿；④化脓性关节炎：可单一关节也可多关节；⑤副鼻窦炎；⑥骨髓炎；⑦副睾炎；⑧乳突炎；⑨心包炎、心内膜炎等。

【诊断】

确诊须依据获得病原菌。

（一）培养

血、尿、脓、痰、CSF等标本做本菌培养。须用加血培养基或巧克力色的培养基。

（二）涂片检查

革兰染色直接检查细菌，可同时用复红或美蓝染色以便与脑膜炎双球菌及肺炎球菌鉴别。

（三）其他

对已分离到的细菌可做玻片凝集试验和荚膜膨胀试验，协助确定菌型。

【治疗】

既往氨苄西林为主要治疗用药。近年来耐药菌株逐年增多，有人报道已有35.6%（16/45）耐氨苄西林。对氨苄西林、氯霉素、四环素同时耐药者不多，但已有这样的菌株。治疗须注意选用敏感的抗菌药物。有人建议采用二代或三代头孢菌素抗生素；氨苄西林与β-内酰胺酶抑制剂合用；米诺环素（二甲胺四环素）与T.M.P合用。脑膜炎者则注意选用能透过血脑屏障的药，氯霉素、头孢噻肟和头孢曲松均能透过血脑屏障，故可用于治疗脑膜炎。

副流感杆菌可引起相同的疾病，但病情多较流感杆菌引起者为轻。有人统计36例患者，流感杆菌引起者24（67%），副流感杆菌引起者9例（25%）。嗜泡沫嗜血杆菌引起者3例（8%）。本菌亦为健康人上呼吸道及口腔常见的寄生菌。

【预防】

已研制出荚膜聚核糖磷酸盐（PRP）疫苗。芬兰于1985～1986年对6万名新生儿进行了随机分组对照研究，他们将PRP与白喉类毒素联合免疫，观察组血中抗体从0.08μg/ml上升到0.42μg/ml，有2例发生了严重感染，而对照组则为12例，两组有显著性差异。5个月时的保护率为83%。有人试验PRP+白喉类毒素与PRP+白百破两种疫苗对婴幼儿的免疫效果，证明PRP+白喉类毒素组抗体水平显著高于PRP+白百破组。

二、杜克嗜血杆菌感染

本菌为引起性病软性下疳的病原菌，在温带地区约10%的性病患者为此菌引起。经直接接触而传染。潜伏期1～2周。病变发生在外生殖器皮肤及附近淋巴结。皮肤病损为直径2～20mm的红斑，扁平，中间呈脐形，质软。淋巴结多发生于腹股沟部位呈淋巴结炎。从病损处分离到细菌为确诊手段。治疗可用氯霉素、庆大霉素以及二代头孢菌素。

三、嗜泡沫嗜血杆菌感染

本菌及副流感杆菌、副溶血嗜血杆菌、副嗜泡沫嗜血杆菌均为口腔正常共生菌，可能与牙齿的牙斑形成有关。本菌偶亦可引起鼻窦炎、肺炎、肺脓肿、心内膜炎、脑脓肿、菌血症等。对氨苄西林已耐药。治疗可用氯霉素、卡那霉素、庆大霉素以及二代、三代头孢菌素。最好根据当地药敏试验结果选用合适的抗生素。

四、埃及嗜血杆菌感染

1984年10～12月巴西圣保罗州先后有10例儿童（均小于10岁）发生急病：高热、呕吐、腹痛、皮肤出现紫癜和坏死，很快全部死亡。原疑为

爆发性流行性脑脊髓膜炎，但尸解无脑膜炎表现，诊断未能明确。同年邻州也发生了13例类似患者，7例死亡，诊断亦不明确。巴西卫生部邀请泛美组织的专家及美国CDC组成小组进行专题研究。通过对38例患儿临床及实验室资料的分析，认为本病为一种新的疾病，取名为巴西紫癜热（Brazilian purpuric fever，BPF）。其后从患儿皮肤紫癜处、眼结膜炎分泌物、患儿咽部、血培养、脑脊液等标本中培养到了流感嗜血杆菌埃及生物型菌，于1986年确认为引起巴西紫癜热的病原菌。

【病原学】

1883年Koch首次分离出本菌。1886年Weeks从结膜炎患者眼分泌物中亦培养到此菌，故既往称为Koch-Weeks杆菌。1950年Pittman等命名为埃及嗜血杆菌。1976年Killa报道埃及嗜血杆菌的表型与流感杆菌生物Ⅳ型极相似，即命名为流感嗜血杆菌埃及生物型（haemophilus influenzae biogroup aegyptius，HIBA）。从典型巴西紫癜热患者血及CSF中培养到的HIBA，称为BPF株，仅引起结膜炎的HIBA称为对照株，比较发现：①BPF株均含有24mDA的质粒，对照株多含有2mDA质粒或无质粒。②用大肠杆菌的16+23S RNA为探针，与HIBA菌染色体DNA做吸印杂交，出现15种图相。BPF株多为3相（14/15），而对照株则仅有1/28为3相。③用21种酶将HIBA分为30多种型，15株BPF株均为ET2型，对照株只有1/40为此型。④将全细菌粉碎后用SDS-PAGE电泳分型，BPF株均为3031型，对照株则只有1/58为此型；⑤用BPF株的单克隆抗体制备的ELISA试剂进行检测，BPF株均呈阳性，而对照菌株则只有1/40为阳性。⑥BPF株培养液中含有38k D细胞外蛋白，对照菌株的培养液中无此蛋白。可以认为BPF株具有更强的致病力。

【流行病学】

HIBA可由直接接触而引起化脓性结膜炎，眼分泌物中即有细菌存在。本菌引起的结膜炎，世界各地均有发生。BPF则至今只巴西有报道，1984～1988年多次流行。传染源为BPF病人和只患结膜炎者，经接触及呼吸道传播，患者多为10岁以下小儿，温暖季节多发。

【发病原理及病理解剖】

HIBA菌侵入眼、鼻、咽部后在局部增殖并引起炎症。侵袭力较强的BPF株可进入血流引起菌血症，释放内毒素，患儿血中内毒素平均值为675pg/ml，健康儿童的均值为25pg/ml，故内毒素可能为引起多脏器损害的重要原因。尸解发现皮肤、粘膜有广泛的瘀斑和紫癜，各组织小血管中可见有微血栓形成，有出血及坏死灶；脑有水肿但无炎症；肺有充血、水肿及出血；肾上腺有出血；脾和淋巴结内的淋巴细胞显著减少；有些肢体远端及耳、鼻等处有缺血性坏死，但未见血管炎。

【临床表现】

（一）巴西紫癜热

患儿多先患化脓性结膜炎，结膜炎消退数日后，患儿突然高热、呕吐、腹痛、还可有腹泻。发热12～48小时后皮肤和粘膜出现紫癜、迅速扩散到躯干、四肢及面部，伴有血压下降、胃肠道出血、少尿、紫绀等，手、足、耳、鼻可出现坏疽，还可伴有DIC、酸中毒。患儿神志不清，多在1～2天内死亡，病死率为70%。有些患儿血培养BPF株阳性，但未出现紫癜和休克，预后较好，可能与细菌毒力不强以及早期抗菌治疗有关。

（二）化脓性结膜炎

可由毒力强的BPF株引起，也可由非BPF的HIBA引起。临床表现与其他细菌引起化脓的结膜炎无异。

【诊断】

（一）临床表现

先有化脓性结膜炎，十数日后急起高热，并出紫癜者。

（二）流行病学资料

温暖季节，当地有类似患儿病例发生，年龄多小于10岁。

（三）病原学检查

如能从血、CSF中培养到HIBA即可确诊为BPF。如仅从眼、鼻、咽培养到HIBA，则需进一步分析是否为BPF株。①酶免疫试验（EIA）：用BPF株制备的单克隆抗体IgM和IgG2b检测HIBA，可区别是否为BPF株，这种单抗只识别BPF株特有的25k D抗原。②玻片凝集试验：用BPF株免疫家兔得到的多克隆抗体，能识别BPF株细菌表面的菌毛抗原决定簇，不与非BPF的HIBA起反应。巴西已用此法检查从化脓性结膜炎患者分离到的HIBA，以预测该地区是否有流行BPF的可能。③乳胶免疫凝集试验：用BPF株的多克隆抗体或单抗IgG1致敏乳胶珠后，可直接检测结膜拭子标本中的HIBA，是否为BPF株。

【治疗】

目前BPF株HIBA菌，对氨苄西林（ampicillin）、氯霉素、庆大霉素、利福平、头孢菌素类

抗生素均敏感。对 BPF 患者应尽早尽快由静脉输入足量的有效抗生素，如能在紫癜出现之前治疗则可明显控制病情发展。已有大量紫癜出现，伴有休克者应尽快补充血容量，纠正酸中毒及电解质失衡；输以新鲜血，在大量有效抗生素应用的基础上可采用肾上腺皮质激素治疗，以对抗内毒素的致病作用。

【预防】

治愈结膜炎仍不能防止 BPF 的发生，故有人建议用氨苄西林或氯霉素滴双眼外，尚应全身用药数日，以防 BPF 的发生。

（傅希贤）

参考文献

1. D J Brenner, L W Mayer, G M Carlone, et al. Biochemical、Genetic and Epidemiologic Characterization of Haemophilus influenzae Biogroup Aegytius (Haemophilus aegytius) Strains Associated with Brazilian Parpuric Fever. J Clin Microbiol, 1988, 26:1524
2. L H Harrison, GA Silva. A Vranjac Brazilian Purpuric Fever. An Epidemiologic and Clinical Summary. Pediatri Infect Dis J, 1989, 8:239
3. Aino K Takala, Juhani Eakola, Loek Van Alph-en, et al. Spectrum of Invasive Haemophilus influenzae type b Disease in Adults. Arch Intern Med, 1990, 150:2573
4. Monica M Farley, David S Stephens, Philip S Brachman, et al. Invasive Haemophilus influenzae Disease in Adults. A Prospective, Population-based Surveillance. Ann Intern Med, 1992, 116:806
5. Jay R Kostman, Betly Lou Sherry, Corinne L Fligner, et al. Invasive Haemophilus influenzae Infections in older Children and Adults in Seattle. Clin Infect Dis, 1993, 17(3):389

第十六节　布氏杆菌病

布氏杆菌病（Brucellosis）于 17、18 世纪流行于地中海（特别是马尔他岛），故曾被称为地中海弛张热和马尔他热。1886 年英国医生 Bruce 首次从死于马尔他热的士兵脾脏中分离出本病的病原体，后为纪念 Bruce，将本病称为布氏杆菌病。由于本病病原体呈球杆状，有人认为不宜称为杆菌，建议称本病为布鲁菌病。又由于最初认为本病的主要热型为波浪型，故也曾称为波浪热、波状热和浪热。

【病原学】

布氏杆菌为不活动、微小、革兰染色阴性的多形性球状杆菌，羊种最小，0.3～0.6μm。牛型和猪型较大，0.6～2.5μm。根据 1985 年 WHO 布氏杆菌病专门委员会的方案，布氏菌属分为 6 个种，19 个生物型，即羊种（生物型 1～3）、牛种（生物型 1～7，9）、猪种（生物型 1～5）、森林鼠种（Br.neotomae）、绵羊副睾种（Br.ovis）、犬种（Br.canis）。

本菌生物型较多的原因，可能是由于同一菌种可在不同种类的宿主体内繁殖，从而导致较多的遗传变异所致，这从混放牧区的情况可以看出，如某一混放牧区内从羊体内曾分离出牛$_1$、牛$_3$、牛$_6$、牛$_7$、牛$_9$型，从猪体内曾分离出牛$_1$、牛$_6$型等。

在致病力方面，6 个种中以羊、猪、牛三种对人的致病力较强。其中尤以羊种的致病力最强，感染后症状常较重，常引起爆发流行；牛种的致病力最弱，感染后症状常较轻，甚至无症状，常呈散发流行。同一种、型中各菌株的致病力也不相同：羊种和猪种的强毒株对人的致病力强，羊种和猪种的弱毒株则可能和牛种一样对人的致病力均弱。其余三种对人的危害性均不大。

本菌生长对营养要求较高，但即使在良好的培养基上生长仍较缓慢，因此培养时观察的时间要长。本菌在不良环境和抗生素影响下容易发生变异：当细菌壁的脂多糖受影响时，菌落即可由光滑型变为粗糙型，其毒力也发生改变；当胞壁的粘肽受影响时，即可形成 L-型，后者可在机体内长期存在，在一定条件下可恢复其原来形态和特性，这可能与复发和慢性化有一定关系。

本菌有 A、M、G 三种抗原成分。G 为共同抗原，故疫苗对三种菌均有预防作用。A 与 M 之比则各种菌不同：羊种为 1:20，牛种为 20:1，猪种为 2:1，这对鉴定菌种有一定意义。本菌抗原与耶尔森菌 O9 有较强的交叉反应，与霍乱弧菌、土拉伦斯菌、伤寒、副伤寒沙门菌、变形杆菌 OX_{19} 等也有一定的交叉反应。

本菌在外界环境中生活力较强，故可通过多种途径传播。对光、热和常用的化学消毒剂抵抗力较弱，故常用的消毒方法均有效。

【流行病学】

本病流行于世界许多国家。我国解放前在牧区严重流行，在非牧区亦常有本病存在。解放后成立了专门防治机构，预防、治疗和科研均取得较大成绩，发病率已明显下降。

（一）传染源

主要为病畜，常见者为羊、牛、猪。各国的主

要传染源不同。国内以羊（绵羊、山羊）为主，其次为牛，猪仅见于个别地区。各种布菌在各种动物中间可有转移现象：羊种菌可以感染牛和猪，猪种菌也可感染牛，牛种菌可以感染羊。其中以羊种感染牛的意义最大。因为，一方面羊种对人有较强的致病性，另一方面牛奶及其制品应用更广，可造成更多的人间感染。其他动物，如鹿、马、骆驼、狗、猫等均可受染，但除非在特定条件下，一般作为传染源的意义较小。此外，许多野生动物，如野牛、野兔、野鹿、小家鼠、黑线姬鼠等均可受染，它们作为自然宿主，在自然界循环流行，是否有可能感染家畜及人尚需研究。病人作为传染源虽有可能，但意义很小。

（二）传播途径

患畜流产或死胎时的畜胎、羊水、胎盘及产后阴道分泌物中均含有大量布氏菌，如接羔和处理流产时防护不好即极易受染。这些含菌物质以及病畜的尿、粪等也可污染皮毛、土壤及水源等而间接传染。病畜的肌肉、内脏及乳汁中也含很多布菌，如屠宰或处理尸体时防护不好或食用未经消毒的乳类制品或肉类也可受染。蝇和蟑螂虽可机械带菌，但在传播上意义不大。布氏菌进入人体的途径以皮肤为主，其次为消化道，亦可通过呼吸道、眼结膜、性器官粘膜而受染。

（三）易感性

人类普遍易感。感染后可有一定免疫力，但不巩固。

（四）流行特点

本病感染率的高低主要取决于与病畜接触机会的多少，故以牧区最高，半农半牧区次之，农区又次之，城市最低。职业以兽医、畜牧者、屠宰工人为多。年龄以青壮年为多。性别以男性为多。季节以春末夏初为多（家畜流产高峰后1～2个月)。

【发病原理与病理】

国内、外研究虽多，但迄未完全阐明。一般认为，布氏菌经皮肤、粘膜进入人体后，主要循淋巴管至局部淋巴结中繁殖，如在该处未被消灭，则被吞噬细胞吞噬并在其中繁殖，最后使吞噬细胞破裂而进入血流，在血流中继续繁殖、死亡、释放内毒素，引起毒血症症状。此时如人体免疫功能正常，即可通过T细胞、巨噬细胞和特异性抗体的联合作用而将布氏菌消除而痊愈。如果特异性免疫功能不足，则布氏菌即可随吞噬细胞进入各器官形成感染灶，各感染灶中的布氏菌又可在人体防御能力下降时多次侵入血流，导致复发。至慢性期则布氏菌主要局限于各脏器，引起局部病变。

在发病机制中应考虑细菌性、毒素性和变态反应性（以迟发型为主）三种因素。急性期以细菌性、毒素性为主，故治疗的重点应是消灭病原体，慢性期则以变态反应为主，治疗应侧重于脱敏疗法；但变态反应的根本原因仍在于细菌的存在，故仍应联合应用抗菌疗法。

布菌主要寄生于吞噬细胞内，故抗菌药物应当以能进入细胞内者为主。

本病病变极为广泛，几乎所有的器官和组织均可被侵犯。其中以吞噬巨细胞系统（肝、脾、淋巴结、骨髓）最为常见。急性期常有弥漫性细胞增生，慢性期则可出现由上皮细胞、巨噬细胞、浆细胞及淋巴细胞组成的肉芽肿，无干酪样坏死，乃本病的典型病变。其余如心血管系统、运动系统、神经系统、生殖系统等均常有轻重不等的病变。

【临床表现】

本病的临床表现非常复杂，因此分型困难。1978年我国北方防治本病工作座谈会上制定的《人布氏菌病的诊断和治疗效果制定试行标准》中将临床型分为：①急性期；②慢性期活动型；③慢性期相对稳定型。以下基本上按此分型加以叙述。

（一）急性期

潜伏期7～60天，一般约2周，少部分患者可长达数月或一年以上。

起病多缓慢，以高热、寒战等急骤起病者仅占10%～27%。主要临床表现为发热、多汗、关节炎、乏力、睾丸肿痛（占男性病例的20%～40%）等。

热型可呈波状热、弛张热、不规则热、持续低热等。其中以弛张热最为多见，而以波状热最具特征性（5%～20%）。多数病例仅有2～3个波，偶可多达10个波以上。发热的同时常伴有明显的多汗，有时大汗淋漓，而中毒症状常较轻。

关节痛常较剧烈，类似风湿热，可累及1个或几个关节，呈游走性。主要侵犯大关节。部分患者的关节有红肿，偶有化脓。其余如滑膜炎、腱鞘炎、关节周围炎等也较常见。肌肉疼痛主要见于两侧大腿和臀部，臀部肌肉有时呈痉挛性疼痛。

睾丸痛可见于男性患者，乃睾丸炎及附睾炎所致。睾丸炎多为单侧，个别病例伴有鞘膜腔内积

液。

肝、脾肿大也常较明显，个别病例可类似黑热病。

其余如头痛、神经痛、淋巴结肿大、皮疹等亦较常见。偶有咳嗽、鼻衄、便血等。

复发率为6%～10%，多发生于3个月之内。应用抗菌药物后复发率反见增高，可达10%～40%。

（二）慢性期

可由急性期发展而来，也可缺乏急性期病史，直接表现为慢性。如同时伴有发热等急性期表现者称为活动型；无急性期表现者称为相对稳定型。

本期表现更是多种多样，基本上可分为两类表现：一类是全身性非特异性症状，类似神经官能症，也可伴有低热。另一类为器官损害，几乎可侵犯所有的器官，其中以骨关节、肌肉系统病变最为常见。关节损害以大关节为多，常固定于1个或几个关节，常为持续性钝痛，亦可反复发作，持续数年。滑膜炎、腱鞘炎、脊椎病变也较常见。

慢性期时亦可发生神经系统病变，其中以周围神经损害较多（60%），表现为神经痛、神经炎、神经根炎、神经根神经炎和神经丛神经炎等。中枢神经则可有脑膜炎、脑炎和脊髓炎。泌尿生殖系统则可见睾丸炎、附睾炎、精索炎、卵巢炎、输卵管炎、子宫内膜炎，并可致流产。其他如心肌炎、血栓性静脉炎、支气管炎、支气管肺炎等亦可见到。肝、脾常轻度肿大。

近年来本病病情有逐渐减轻的趋势，表现在起病快，发热期短，发热较轻，各器官的损害均较轻，肝、脾肿大不明显。病情减轻的原因可能与流行区较广泛的预防接种和抗生素的普遍应用有关。如有人发现强毒株布氏菌在抗生素的作用下，其可凝集性和毒力均下降，抗原结构也严重破坏；强毒株经含有免疫血清的培养基培养10代后，其可凝集性也下降，菌落形态也改变。不少作者也报道，机体经过免疫后再罹患本病时，其病情常很轻，持续时间也较短。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞计数正常或偏低，淋巴细胞相对增多。血沉在急性期增快，慢性期则在正常偏高水平，持续增速提示有活动性。

（二）培养

血培养和骨髓培养可分离出病原菌。牛种初分离时不易生长，需有适宜的二氧化碳环境。羊种血培养的阳性率较高，急性期可达80%，骨髓的阳性率更高。尿液、脑脊液（脑膜炎病例）、脓性分泌物等也可阳性，但阳性率不高。慢性期则各种培养的阳性率均不高。因布氏菌生长缓慢，故须观察2～4周后仍无细菌生长，才能判为阴性。必要时可将标本接种豚鼠以分离布菌。

有人报告，先将被检材料接种于鸡蛋的卵黄中，37℃孵育5天后，将卵黄液转种到琼脂斜面上，37℃2～3天，认为可提高阳性率。1954年曾有人报道，用此法由25份慢性布氏病病人的血液中分离布菌，16份阳性（羊种、牛种各8株），而用普通方法分离均阴性。

（三）免疫学试验

1. 血清凝集试验　方法很多，常用者有试管法（亦称Wright试验）和平板法。后者操作简便，灵敏度高，但可有假阳性，故适用于筛检。其中以虎红缓冲液玻片凝集试验（RBPT）效果最好。试管法也较灵敏，操作也较简单，少有假阳性，故一般实验室常用。凝集素于病程第1周即可出现，至第2周常呈强阳性。试管法1∶100以上有意义，病程中有4倍以上升高者意义更大。接种霍乱疫苗、兔热病菌苗、布氏菌菌苗及进行布氏杆菌素皮内试验均可出现假阳性。

凝集试验急性期时阳性率很高，可达80%～90%。慢性期则较低，仅约30%～60%。由于可有前带现象（低稀释度阴性，高稀释度反而阳性），故稀释度至少应在1∶100以上。

2. 补体结合反应　病程第3周可出现阳性反应（1∶16以上），虽阳性出现较晚，但急性期和慢性期的阳性率均较高，且特异性亦较高，但操作麻烦。

3. 抗人球蛋白试验（Coombs试验）　用于测定血清中的不完全抗体，1∶160（++）为阳性，阳性出现较晚、消失也较晚，故急性期及慢性期阳性率均较高，特异性也较强，但操作较复杂，故一般仅用于凝集反应阴性的病例。试验中也可分别测定IgG和IgM。

4. 酶联免疫吸附试验（ELISA）　1∶320为阳性。本法较灵敏，特异性也好，可以分别测定IgM、IgA及IgG抗体。

5. 其他　被动血凝试验、琼脂扩散试验、免疫电泳试验（应用LSP抗原可与耶尔森菌O9相鉴别），间接免疫荧光试验等均可应用。

6. 皮内试验　为细胞免疫延迟超敏反应，发病后20～25天（个别7～8天）开始阳性。痊愈后

尚能维持数年至20年，故阳性只能说明有过布菌感染而不能说明为现症病人，但如阴性常不支持布病的诊断。另外也可用于流行病学调查。

（四）其他检查

布氏菌脑膜炎或脑膜脑炎患者的脑脊液变化类似结核性脑膜炎。其余如心电图、骨关节的X线检查以及脑电图均可有相应改变。

【诊断】

非流行区患者的流行病学史非常重要。如肯定无感染本病之可能则基本可除外本病。如流行病学史阳性，结合临床表现及特异性检测一般诊断不难。

流行区的典型患者一般诊断也无困难，但不典型患者，特别是慢性患者的诊断常较困难，必须全面分析，慎重考虑。

【治疗】

（一）急性期治疗

以抗菌为主。为提高疗效，防止耐药，多用联合疗法。联合疗法大体上可分为3类：一类是利福平联合其他药物（链霉素、四环素、强力霉素、TMP-SMZ等），效果最好。另一类是链霉素联合其他药物（四环素族、利福平、磺胺类等）。也有人认为可用其他氨基糖甙类抗生素，（如庆大霉素、阿米卡星等）代替链霉素。第三类是TMP联合其他抗菌药物（磺胺类、四环素族等）。疗效似不如前两组。

（二）慢性期治疗

多用菌苗疗法合用抗菌药物。菌苗疗法以静脉注射效果较好，为了减少反应，曾试用布氏菌水解素或溶菌素疗法，但有可能引起肝损害，疗效似亦不如菌苗疗法。

为了治疗局部病变，减少痛苦，恢复功能多同时采用理疗、针灸等局部治疗。中医中药（包括蒙医蒙药）也有一定疗效。一般采取辨证施治，但也有用单方、单药者。

（三）并发症的治疗

1. 布氏菌心内膜炎　病死率很高，许多药物联合应用均失败。目前看来，利福平联合其他抗菌药物（如链霉素、四环素），同时应用瓣膜置换术可能有希望。本病应用抗生素的时间必须很长，除临床症状消失，栓塞现象消失，多次血培养阴性外，IgG抗体明显下降常提示治愈。

2. 布氏病脑膜炎　似以氯霉素合用链霉素效果较好，SMZ-TMP也值得试用，但用量宜偏大，有人报告，利福平加羟羧氧酰胺菌素（moxalactam）（拉氧头孢）效果较好。

本病预后良好，应用抗菌药物前的病死率也仅2%～3%，应用抗生素后很少病死者。死亡主要由于心内膜炎等严重并发症。部分慢性患者可有关节病变、肌腱挛缩等后遗症。

【预防】

应采取以家畜预防接种为中心的综合措施。

（一）控制传染源

可采取“屠宰病畜”、“病健畜分群放牧”、“菌苗免疫”等方法。其中以菌苗免疫效果最好。

菌苗免疫有多种方法，其中以牛型19号菌苗注射、猪型2号菌苗饮水免疫效果较好。也有人倡用羊5号菌苗气雾免疫，认为速度快，省人力，效果亦好。近年来国内对M-111菌苗（羊1型粗糙菌）进行了广泛研究，认为该苗对绵羊免疫效果好，且接种后不引起血清凝集反应，故不易与自然感染相混淆。

此外，病人仍需隔离治疗，其排泄物（主要是尿）应予消毒。

（二）切断传播途径

1. 进行卫生宣传，加强水粪管理。

2. 加强畜产品的卫生监督。

3. 做好个人防护。

（三）保护易感人群

主要是搞好个人防护。对本病活动性疫区皮试阴性的受威胁的人群可同时采取菌苗注射。但菌苗注射不适于广泛应用，因需每年接种，而多次接种后会出现高度皮肤过敏反应。

（田庚善）

参考文献

1. 田庚善．布氏杆菌病．见：王季午主编．传染病学．第2版．上海科技出版社，1983，466
2. 刘秉阳，孙玺，尚德秋主编．布鲁菌病学．北京：人民卫生出版社，1989
3. 黄建．十年来布氏菌制剂的进展和前瞻．中国人兽共患杂志，1992，8:46

第十七节　兔热病

兔热病（tularemia或rabbit fever）又称土拉菌病或鹿蝇热，是土拉杆菌所致的急性传染病，其临床症状因不同类型而异，主要有发热、皮肤溃疡、局部淋巴结肿大、呼吸道症状、眼结膜充血和溃疡及毒血症等。

【病因学】

土拉杆菌（Francisella tularensis）为本病的致病菌，是一种微小、无芽胞和动力的革兰阴性球杆菌，在培养基上具多形性，在组织内可见到菌体外有荚膜。病原菌在一般培养基中不易生长，而在含血清葡萄糖半胱氨酸的培养基或血清卵黄培养基中生长良好。本菌对热和普通化学消毒剂均很敏感。对低温耐受力较强。根据细菌对家兔的不同毒力和分解甘油的不同性能，将其分为美洲变种（A型）、欧亚变种（B型），国内各地所获菌株均属后者。本菌具有多糖抗原、细胞壁及包膜抗原、蛋白抗原等三种抗原，多糖抗原引起速发型变态反应，对机体无保护作用；细胞壁和包膜抗原，有免疫性及内毒素作用；蛋白抗原则引起迟发反应。

【流行病学】

（一）传染源

自然界带菌的动物很多，约百余种野生动物（如野兔、松鼠、鼹、麝鼠、河狸、鹿等）；9种以上家畜（羊、牛、猫等），以及鸟、鱼、某些两栖动物等带有本菌。但其主要传染源则是野兔、鼹（山鼠）、田鼠等，羊特别是羊羔和1至2岁幼羊感染后有较高的病死率，也可作为传染源。人传人则未见报道。

（二）传播途径

本病的传播途径有多种，自皮肤破损处侵入体内最为重要，感染方式有以下数种：①狩猎野兔、鼹、麝鼠，剥皮割肉，或接触病死动物的血、肉、排泄物，病菌通过皮肤、粘膜、结膜而侵入人体；②吸血昆虫叮咬，或昆虫压碎后体液沾染皮肤及粘膜而受染，作为媒介吸血昆虫有蜱（主要为短头蜱）、蚊（伊蚊）、蚋、斑虻、家蝇等；③吃了未煮熟的含菌兔肉或为鼠粪污染的食物和饮水而受染；④病鼠的排泄物使草垛带菌，农民打谷、簸扬、筛选和运送干草时引起带菌尘土飞扬，导致细菌经呼吸道、眼结膜或皮肤创口侵入。

（三）易感者

不同年龄、性别和职业的人群均易感。猎民、屠宰场工作人员，肉类皮毛加工厂工人、制帽工人、农民、牧民、剪羊毛工人、麝鼠饲养工人、实验室工作人员等因接触机会较多，故发病率较高。一次得病后可有持久免疫力，再感染偶见。流行区隐性感染者较多，感染率平均为10%。国内西藏、青海、内蒙古、黑龙江、山东等地有本病的存在。

【发病原理和病理解剖】

病原菌自皮肤破损处（或其他途径）侵入人体后，即循淋巴管侵入附近淋巴结，并引起炎症。细菌虽可被吞噬，但不一定被杀灭，且可从淋巴结中逸出，进入血液循环引起菌血症，并侵入全身脏器，其中肝、脾、深部淋巴结、骨髓等网状内皮系统摄菌尤多。原发淋巴结的病变呈充血、肿胀和组织增生，病灶中心有坏死和化脓。肝、脾和淋巴结（继发性）中有结核样肉芽肿，具一定特征性，肉芽肿无出血现象是与鼠疫区别的重要标志。病原菌由呼吸道吸入后，可被肺泡内的巨噬细胞所吞噬，若不被消灭，则病原体繁殖，周围出现炎症反应，伴肺泡壁坏死，纵隔淋巴结肿大。肺内肉芽肿形成较其他部位为少。

【临床表现】

潜伏期1～10日，一般为3～4日。起病大多急骤，高热可达39～40℃以上，伴寒战及毒血症状。热程可持续1～3周，甚至可迁延数月。肝脾常肿大伴压痛。除局部淋巴结外，全身浅表淋巴结也可肿大。皮肤可出现斑疹或斑丘疹。依其临床表现可分为几种类型：

（一）溃疡腺型和腺型

前者多见，后者少见。病原菌因节肢动物叮咬或处理染菌动物皮毛而入侵，约1～2天后局部皮肤出现丘疹，继而化脓、坏死，中心脱落而形成溃疡，边缘隆起有硬结感；周围红肿不著，伴疼痛，可覆以黑痂。附近淋巴结在溃疡形成前已肿大，疼痛，以腹股沟及腋下多见，半数患者淋巴结于1～2月内逐步消退，部分可因化脓而溃破，排出乳白色无臭脓液。腺型患者仅出现上述淋巴结的病变，而无皮肤损害。

（二）肺型

表现为上呼吸道卡他症状，咳嗽少痰，胸骨后感钝痛，咯血少见。肺部仅少许干啰音。X线示支气管肺炎，偶见肺脓肿、肺坏疽或空洞形成，肺门淋巴结每见肿大，胸膜受累，渗出液以单核细胞为主，轻症患者的病程可长达1个月以上。重症患者可伴严重毒血症、感染性休克及呼吸困难等。

（三）胃肠型

病菌由小肠进入体内，临床表现为腹部阵发性钝痛，伴呕吐和腹泻，偶可引起腹膜炎。肠系膜淋巴结每有肿大伴压痛。

（四）伤寒型或中毒型

系大量毒力较强的菌株入侵所致，一般无局部病灶。起病急，体温迅速升达40℃以上，伴寒战、剧烈头痛、肌肉及关节疼痛，以及大汗、呕吐等。热呈马鞍型，热程10～15日。肝脾多肿大，偶有

皮疹。可伴发肺炎。偶可并发脑膜炎、骨髓炎、心包炎、心内膜炎、腹膜炎等。

（五）眼腺型

眼部受染后表现为眼结膜高度充血、流泪、畏光、疼痛、眼睑水肿等，并有脓性分泌物，一般单侧受累。结膜上可见黄色小结节和坏死性小溃疡。角膜可出现溃疡，继以瘢痕形成，导致失明。附近淋巴结肿大或化脓，全身毒血症状较重。病程3周至3月不等。

（六）咽腺型

病菌经口进入后被局限于咽部，扁桃体与周围组织水肿、充血，并有小溃疡形成，偶见灰白色坏死膜。咽痛不著，颈及颌下淋巴结肿大伴压痛，一般为单侧。溃疡也可出现于口腔硬腭上。

【诊断】

流行病学资料，特别是与野兔接触史以及有关职业均有重要参考意义，昆虫叮咬史也甚重要。皮肤溃疡、单侧淋巴结肿大、眼结膜充血与溃疡也具诊断价值。确诊有赖于细菌分离和阳性免疫反应。

细菌培养与动物接种一般以痰、脓液、血、支气管洗出液、胃洗出液等标本接种于含有半胱氨酸、卵黄等特殊培养基上，可以分离出致病菌，血培养阳性较低。或可将上述标本接种于豚鼠、小白鼠腹腔内或皮下，动物于5～10日内死亡，从血或脾脏中可分离出土拉杆菌。动物接种宜谨慎进行，以免疾病在本病区动物及实验室人员中播散。

血清免疫学试验以凝集试验应用最为普遍，凝集抗体滴定效价≥1:160提示近期感染。效价高峰在受染后2～3个月。接种菌苗后凝集效价也见升高，应注意鉴别。其他血清试验尚有玻片凝集法、间接血凝试验等。免疫荧光试验特异性和灵敏性高，且可用于早期、快速诊断。

皮内试验原理与结核菌素皮内试验相同，灵敏性和特异性都很高，操作简便，判断结果容易（48小时内可读结果）。可用于临床诊断和流行病学调查，但不能除外以往有过感染。皮内试验阳性出现比凝集试验为早，两者结果颇相符合。

【治疗】

（一）一般疗法和对症治疗

饮食应含足量热卡和适量蛋白质。局部溃疡无需特殊处理。肿大的淋巴结不可任意挤弄，无脓肿形成，也不可切开引流，宜用饱和硫酸镁溶液作局部湿敷。

（二）抗菌治疗

土拉杆菌对链霉素、四环素类、氯霉素、庆大霉素等均很敏感，临床实践则以链霉素应用为最多，效果也较好。四环素和氯霉素虽也可迅速控制症状，但消除体内病原菌的作用远不及链霉素。如在病程早期应用抗菌药物，则易导致本病复发。

链霉素的剂量成人为1g/d，分2次肌注，疗程7～10天，给药后患者的病情于24小时内即有显著进步，发热也于48小时内消退，复发很少见。复发后再治仍有效。对链霉素过敏者，可采用四环素类药物，收效也迅速。发热和中毒症状一般于48～72小时内消退。若在病程第10日以后用药复发很少发生。如有复发再给四环素治疗，收效依然迅速。四环素的剂量成人为2g/d，分3～4次口服，疗程10～14日。氯霉素的疗效亦佳，合并脑膜炎者更有应用指征，每日剂量以50mg/kg计算（成人为15～2.0g/d），以静脉给药为宜，疗程10～14天。有关庆大霉素的临床报道尚少，必要时也可采用。

【预防】

应强调个人防护，预防接种尤为重要。一般采用减毒活菌苗皮上划痕法，疫区居民应普遍接种，每5年复种一次，每次均为0.1ml，可取得较好的预防效果。口服减毒活疫苗及气溶吸入法也有采用者。

疫区居民应避免被蜱、蚊或蚋叮咬，在蜱多地区工作时宜穿紧身衣，两袖束紧，裤脚塞入长靴内。剥野兔皮时应带手套，兔肉必须充分煮熟。妥善保藏，防止被鼠排泄物所污染、饮水须煮沸。实验室工作者须防止染菌器皿、培养物等沾污皮肤或粘膜。

应结合疫区具体情况开垦荒地，改进农业管理，以改变环境，从而减少啮齿类动物和媒介节肢动物的繁殖。

病人宜予隔离，对病人排泄物、脓液等进行常规消毒。

（翁心华）

参考文献

1. 逄坛昌．土拉弗菌病32例临床分析．山东医药，1988，28（6）:16
2. 张毅．土拉弗菌病血清流行病学调查．中华流行病学杂志，1989，10:33

第十八节 鼠 疫

鼠疫（plague，pest）是鼠疫杆菌引起的烈性

自然疫源性传染病。主要通过染菌的鼠蚤为媒介，经人的皮肤传入引起腺鼠疫；经呼吸道传入发生肺鼠疫。均可发展为败血症，病死率极高，是危害人类最严重的烈性传染病之一，属国际检疫传染病。我国将其列为法定甲类传染病之首。

在世界历史上，鼠疫曾发生三次猖獗的大流行，给人类造成极大的危害，死亡人数以亿万计。1967～1976年十年间，世界各地报告鼠疫病例为31618例，而至80年代的十年中，全世界报告的人间鼠疫病例仍达8544例，病死率高达11.5%。90年代以来，世界上鼠疫的疫情相当活跃，1992年全世界报告人间鼠疫的有9个国家（巴西、中国、马达加斯加、蒙古、缅甸、秘鲁、美国、越南和扎伊尔）共1582例。1994年印度发生震惊世界的鼠疫流行，首先于1994年8月5日在马哈拉施特拉（Maharshtra）邦的毕德地区报告第一例腺鼠疫病人一个月后在相距数百公里的苏拉特市发生鼠疫流行，首例报告即是肺鼠疫病人，并迅速蔓延至古吉拉特（Gujarat）等8个邦、市，截至1994年10月18日止向WHO报告693例，死亡55例。

我国鼠疫自然疫源地分布较广，面积较大，但控制人间鼠疫卓有成效，80年代的发病数仅占亚洲病例的5%。1994年，人间鼠疫疫情较平稳，仅在青海和西藏发生7例，死亡2例，但鼠间鼠疫流行猛烈，截止1994年9月底，有6个省区26个县监测到动物鼠疫流行。尤其云南省腾冲县，自1953年人间鼠疫终止至今已40余年，但1994年9月中下旬即在县城内检出鼠疫菌42株。因此，由于我国鼠间鼠疫的现状及疫情，在交通工具高度发达和国际交流日益频繁的今天，对鼠疫的防治，更应予以足够的重视。

【病原学】

鼠疫杆菌（yersinia pestis）属于小杆菌科（Parvobateriaceae）耶氏菌属（yersinia）。是由北里和耶尔森在1894年香港鼠疫大流行时首先发现的。鼠疫杆菌为两端钝圆，两极浓染椭圆形的小杆菌，长1～1.5μm，宽0.5～0.7μm。革兰染色阴性，无芽胞无鞭毛，不活动，在动物体内或在弱酸性含血的湿润培养基上可形成荚膜。能在普通培养基上生长，但较缓慢。在肉汤培养基内常形成白色环状薄膜，有助于诊断。生长最适温度为28～30℃在陈旧的培养基或化脓性病灶中呈多形性。菌体含有内毒素，并能产生外毒素和一些有致病作用的抗原成分（主要为FI抗原及V、W抗原）。FI抗原（fraction I）为鼠疫菌的荚膜抗原（envelope antigen），是蛋白质多糖复合物，具有高度的特异性和免疫原性，产生的相应抗体具有保护作用。V和W抗原（virulence depends on plasmidmediated V and W antigens）具有强力抗吞噬作用。V抗原是蛋白质；W抗原是类脂蛋白，所有毒力型菌株都具有V和W抗原，不具有V和W抗原的菌株为无毒株。FI及VW抗原的出现和消失与温度关系密切，如在蚤肠中（即25℃环境）查不到该两种抗原，当蚤叮咬动物，鼠疫菌进入37℃环境后，则可再产生FI和VW抗原。

鼠疫杆菌能分解葡萄糖、甘露糖、麦芽糖和果糖，产酸不产气。不能分解乳糖和蔗糖。不产生吲哚，不分解尿素，过氧化氢酶反应阳性。MR反应（methylred reaction）阳性，VP反应（vogesproskauer reaction）阴性。

鼠疫杆菌对外界抵抗力较弱，5%来苏尔、0.1%升汞和5%～10%氯胺均可将其杀死。55℃5分钟、100℃1分钟立即死亡。但在潮湿、低温与有机物内生存时间较久，在脓和痰中可存活10～20天，在蚤粪中可存活1个月，在尸体中可存活数周至数月。

【流行病学】

（一）传染源

主要是野鼠和其他野生啮齿动物。同时，也是鼠疫菌的储存宿主。主要保菌动物以黄鼠和旱獭属最为重要，因为它们是冬眠啮齿动物，感染后可越冬至翌春发病，再感染幼鼠，主要引起鼠间鼠疫。次要保菌动物不能长期保存鼠疫病原体，对鼠疫自然疫源地的保持只起辅助作用，如黄胸鼠、褐家鼠等，一旦卷入鼠间鼠疫流行，则往往成为人间鼠疫的直接传染源。

其他如猫、羊、兔、骆驼、狼、狐等也可能成为本病的传染源。肺鼠疫病人是人间鼠疫的重要传染源。

晚近的研究证实：鼠疫菌在不利条件下能转变为缺壁的L型，则细菌的毒力降低，FI抗原滴度下降，这样，宿主并不死亡，而造成较长时间在宿主体内存活，甚而可能通过L型使鼠疫菌长期保存下来。当遇到适当条件，可返祖而恢复为细菌型。这在流行病学上有重要意义。

（二）传播途径

1.经鼠蚤传播 通过蚤为媒介，构成“啮齿动物→蚤→人”的传播方式是主要传播途径。主要的媒介是印鼠客蚤（xenopsylla cheopia）等10余种蚤类。蚤类吸入含病菌的鼠血后，其中的鼠疫杆菌

在其前胃内大量繁殖，形成菌栓堵塞消化道，当在叮咬其他鼠或人时，吸入的血受阻反流，病菌亦随之侵入构成感染。蚤粪亦含病菌，可因搔痒通过皮肤伤口侵入人体。

2. 经皮肤传播 剥食病啮齿类的皮、肉或直接接触病人的脓血或痰，经皮肤伤口而感染。在自然疫源地得到某种程度的控制情况下，尤其首发病例，由于猎取旱獭等经济动物而经皮接触感染，更具重要意义。

3. 经呼吸道飞沫传播 肺鼠疫病人痰中的鼠疫杆菌可借飞沫构成"人→人"之间的传播，并可造成人间鼠疫的大流行。一般情况下腺鼠疫并不造成对周围的威胁。

（三）人群易感性

人对鼠疫普遍易感，亦可为隐性感染。病后可获得持久免疫力。预防接种可使易感性降低。但有些轻症腺鼠疫及时采用敏感的抗生素治疗，容易治愈，恢复后免疫期短且不充分。

（四）流行特征

1. 流行情况 人间鼠疫在世界上以非洲、亚洲、美洲发病最多。亚洲主要在越南、尼泊尔、缅甸、印度、俄罗斯和蒙古有流行或病例发生。我国主要发生于西北高原地区和云南省。

2. 鼠疫自然疫源地 世界各地尚存在许多鼠疫自然疫源地，鼠间鼠疫长期持续存在，呈反复的流行与静止交替，随时对人类构成威胁过去认为除了在极少数的地区外，鼠疫不可能在近人的啮齿动物，即家鼠中形成稳定的疫源地，但近年来这个论断正在发生改变，人们发现，家鼠中保存鼠疫并不是一种个别现象，特别在气候温暖的地区，家鼠实际上可以常年生活在野外，鼠疫也可以稳定地循环于家鼠种群之中，因而以家鼠作为主要储存宿主的鼠疫疫源地与野生啮齿动物中的鼠疫自然疫源地之间并不存在本质的区别。

3. 鼠间鼠疫与人间鼠疫 鼠间鼠疫经鼠蚤传给家鼠，引起家鼠鼠疫，家鼠与人类的关系密切，随时可造成人间鼠疫流行。

4. 季节性 人间鼠疫多发生在夏秋季，这与鼠类繁殖活动有关。

5. 职业性 人间鼠疫首发病例常与职业有关，如狩猎者等。

【发病原理与病理解剖】

鼠疫杆菌经皮肤侵入后，局部大多无炎症反应，偶可形成脓疱。细菌经淋巴管至局部淋巴结引起剧烈的出血性坏死性炎症反应，此即"腺鼠疫"。鼠疫杆菌及其释出的内毒素入血，引起周身感染和严重的中毒症状。细菌经血液循环进入肺组织引起"继发性肺鼠疫"。由于呼吸道排出的细菌通过飞沫传入他人体内，则可引起"原发性肺鼠疫"。各型鼠疫均可发生败血症。

鼠疫的基本病理改变为淋巴管、血管内皮细胞损害和急性出血坏死性炎症。腺鼠疫表现为淋巴结的出血性炎症和凝固性坏死。肺鼠疫的肺炎改变以充血、水肿、出血为主，偶见细菌栓塞所致的坏死性结节，肺门淋巴结肿大，支气管与肺泡内充满稀薄的血性渗出物。病灶及渗出液内均含大量鼠疫杆菌。鼠疫败血症时，全身各组织、脏器都可有充血、水肿、出血及坏死改变，浆膜腔常有血性渗出液。感染严重者发生鼠疫杆菌败血症，易导致DIC，在肾小球、肾上腺、皮肤、肺等处可有毛细血管内纤维蛋白血栓。偶见脑膜炎病变。

【临床表现】

腺鼠疫潜伏期多为2～5日（1～8日）。原发性肺鼠疫1～3日，短者可仅数小时。曾接受预防接种者，可延长至9～12日。

起病急骤，畏寒发热，体温迅速升至39～40℃，伴有颜面潮红、结膜充血、恶心呕吐、头及四肢疼痛、皮肤粘膜出血。继而可出现意识模糊、言语不清、步态蹒跚、腔道出血、衰竭和血压下降等。不同的临床型尚可具有其特征性表现：

（一）腺鼠疫

最为常见，多见于该病流行初期，好发部位为腹股沟淋巴结（约占70%），其次为腋下（约占20%）和颈部（约占10%），但多为单侧。表现有病初即出现的淋巴结肿胀且发展迅速，淋巴结及其周围组织显著红肿热痛，以病后2～3日最重，患者常取被动体位。若治疗及时，淋巴结肿可逐渐消退，如能渡过1周，则恢复的机会增多。否则淋巴结很快化脓、破溃。或因毒血症或因并发败血症或肺鼠疫而死亡。

（二）肺鼠疫

既可是原发性者，亦可为继发于腺鼠疫者。原发肺鼠疫指经呼吸道感染而引起。病急起、寒战高热、胸痛、呼吸促迫、发绀、咳嗽、咯痰、痰量逐渐增多，可为粘液性或血性泡沫痰，而肺部仅可闻及散在的湿啰音或胸膜摩擦音，显得较少的肺部体征与较严重的周身症状极不相称。X线检查呈支气管肺炎改变。常发展为败血症，若不及时接受有效治疗，常因心力衰竭、出血、休克于2～3日内死亡，病死率可达70%～100%。

（三）败血症型鼠疫

亦称鼠疫败血症。为鼠疫中最凶险的一型。多继发于肺鼠疫，亦可继发于腺鼠疫。原发败血型鼠疫是鼠疫杆菌直接进入血液而引起，亦称暴发型鼠疫，但少见。继发性者病初有肺鼠疫或腺鼠疫的相应表现，病情进一步加重，高热、寒战、谵妄或昏迷脉速而细弱进而发生感染性休克，弥漫性血管内凝血以及广泛皮肤出血和坏死，还可出现严重的腔道出血。

肺鼠疫与败血症鼠疫因发绀、皮肤广泛出血坏死，以至死后皮肤常呈黑色，故有“黑死病”之称。

（四）其他类型鼠疫

均较少见。

1．皮肤鼠疫　在细菌侵入之局部皮肤出现红斑，数小时后形成水泡或脓泡，继之水泡出现脐凹，其表面覆有黑色痂皮，基底为坚硬的溃疡。所属淋巴结肿大不重，周身毒血症症状轻或缺如。

2．肠鼠疫　除全身中毒症状外，突出表现有呕吐、腹痛、里急后重、腹泻和粘液血性粪便等。大便培养可有鼠疫杆菌生长。

3．眼鼠疫　细菌由眼部侵入，引起结膜充血、肿胀、疼痛显著，大量浓性分泌物。1984 年青海省曾报告 1 例因处理死于鼠疫者的尸体时揉擦眼睛而患眼鼠疫后继发肺鼠疫病例。

4．脑膜型鼠疫　多继发于败血症型鼠疫，脑膜炎表现显著，脑脊液内可查到鼠疫杆菌。

5．扁桃体鼠疫　细菌从口腔侵入，表现为急性扁桃体炎而无明显的周身症状，此与机体免疫力有关。

此外，感染后亦可不表现有临床症状（隐性感染），多系接受过预防接种者并与患者密切接触，通过咽培养可查出鼠疫杆菌。

【实验室检查】

（一）常规检查

1．血象　白细胞总数增高，可高达 30×10^9/L（30 000/mm^3）以上，有时可呈类白血病反应，分类呈中性粒细胞显著增多，红细胞和血小板可减少。

2．尿、便常规检查　可有蛋白尿及血尿。大便可见有血便或粘液血便。

（二）细菌学检查

根据不同临床型分别取材于淋巴结穿刺液、脓液、痰、血或脑脊液进行下述检查：

1．涂片染色　在光镜下可查到鼠疫杆菌。

2．细菌培养　用血琼脂平板、普通琼脂平板或肉汤都可分离出鼠疫杆菌，进一步鉴定用生化反应或噬菌体裂解试验。

3．动物接种　以病人的血、脓、痰等制成生理盐水乳剂，注射于豚鼠或小白鼠的皮下或腹腔内，24～72 小时内死亡，解剖作细菌学检查。

（三）血清学检查

1．间接血凝法（PHA）　以鼠疫杆菌 FI 抗原检测患者血中 FI 抗体感染后 5～7 天出现阳性，2～4 周达高峰，此后逐渐下降，可持续 4 年常用于回顾性诊断和流行病学调查。

2．酶联免疫吸附试验（ELISA）　较 PHA 更为敏感。用以测定 FI 抗体，亦可用抗鼠疫杆菌的兔 IgG 测定 FI 抗原。滴度 1:400 以上为阳性，经 30 天已腐败的动物标本用甲醛处理后再检测，其滴度仍不受影响。

3．放射免疫沉淀试验（RIP method）　此法可查出 28～32 年前患过鼠疫康复者体内微量的 FI 抗体，用于追溯诊断及免疫学研究。

4．荧光抗体法（FA）　用荧光标记的特异性抗血清检测可疑标本可快速准确的诊断。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1．疑似诊断　起病前 10 日内曾到过鼠间鼠疫流行区或有与鼠疫动物接触史或有与鼠疫病人接触史，突然发病，病情迅速恶化的高热病人具有下列症候群之一者，应考虑为疑似病例。

（1）急性淋巴结肿，剧烈疼痛，出现被迫体位。

（2）呼吸困难，咯血性痰。

（3）具有毒血症状，迅速出现虚脱。

（4）伴有重度中毒症状的其他症候群。

（5）在没有接种过鼠疫菌苗的病人血清中，被动血凝试验 1:20 以上滴度的抗鼠疫杆菌的 FI 抗体，或用其他经国家级单位认可的试验方法检测达到诊断标准的，亦应做出疑似病例的追溯诊断。

2．实验诊断　疑似病例加下述之一者：

（1）疑似病例或尸检材料中检出具有毒力的鼠疫杆菌，是确诊首例鼠疫病人的唯一依据。

（2）当一起人间鼠疫已经确定后，在病人或尸体材料中检出鼠疫杆菌的荧光免疫抗原，或血清荧光免疫抗体升高 4 倍以上，亦可对续发病例做出诊断。

（二）鉴别诊断

1．腺鼠疫　应与下述疾病鉴别：①急性淋巴

结炎：常有局部原发病灶，周身中毒症状较轻，无鼠疫接触史。②丝虫病：见于丝虫病流行区，淋巴结炎常伴发淋巴管炎，周身中毒症状较轻，血片可查到微丝蚴。③兔热病：腺肿境界明显、无痛、全身症状较轻。

2. 肺鼠疫 须与下述疾病鉴别：①大叶性肺炎：除发热、咳嗽胸痛外，可有铁锈色痰，体格检查和X线胸片均可发现肺实变征象；②钩端螺旋体病肺出血型：有疫水接触史和腓肠肌压痛等，淋巴结肿痛较轻，最终需病原学和血清学检查结果确定；③肺炭疽：临床表现极为相似，唯痰液涂片或培养查到革兰阳性竹节状炭疽杆菌可资鉴别。

3. 鼠疫败血症 须与下述疾病鉴别：①炭疽败血症：可有皮肤黑痂溃疡及其周围广泛的无痛性非凹陷性水肿，血培养可有炭疽杆菌生长；②其他败血症：如金黄色葡萄球菌败血症等。

4. 皮肤鼠疫 须与皮肤炭疽鉴别，主要根据皮肤局部特征性黑痂溃疡及细菌学检查。

【预后】

以前病死率极高，鼠疫败血症与肺鼠疫几无幸免者，腺鼠疫病死率亦达50%～90%。近些年来，由于抗生素的及时应用，病死率降至5%～10%左右。

【治疗】

病人应严格隔离于传染病医院的单间病房内，病室应无鼠、无蚤。

（一）病原治疗

早期应用抗生素治疗是降低病死率的关键。原发性肺鼠疫于15小时内应用有效抗生素，亦可取得较好的疗效。可选用下列抗生素联合应用。

1. 链霉素（streptomycin） 每次0.5g，每6小时1次肌注，2日后剂量减半，疗程7～10日，宜与其他抗生素如四环素等合用。

2. 庆大霉素（gentamicin） 每次8万U，每日3～4次肌注亦可静脉滴注，疗程7～10日。

3. 四环素（tetracycline） 每日2g分3～4次口服或静脉滴注，好转后减量，疗程7～10日。

4. 氯霉素（chloramphenicol） 同四环素。对脑膜型鼠疫尤为适宜。

（二）对症治疗

急性期应卧床，进流质饮食，保证热量，补给充足的液体。烦躁及局部疼痛者投给镇静剂及止痛剂。中毒症状重者可投给肾上腺皮质激素。肺鼠疫、鼠疫败血症应给予吸氧，休克者及时抗休克等。

（三）局部治疗

1. 腺鼠疫淋巴结切忌挤压，以防导致败血症发生，可予以湿敷至确已软化后方可切开引流。亦可用0.1%雷弗奴尔等外敷。早期在淋巴结周围注射链霉素0.5～1.0g亦有一定疗效。

2. 皮肤病灶可涂0.5%～1%链霉素软膏或四环素软膏。

3. 眼鼠疫可用0.25%氯霉素眼药水。

【预防】

（一）管理传染源

1. 灭鼠、灭蚤，监测和控制鼠间鼠疫。

2. 加强疫情报告。严格隔离病人，患者和疑似患者应分别隔离。腺鼠疫隔离至淋巴结肿完全消散后再观察7日。肺鼠疫隔离至痰培养6次阴性。接触者医学观察9日，曾接受预防接种者应检疫12日。

3. 病人的分泌物与排泄物应彻底消毒或焚烧。死于鼠疫者的尸体应用尸袋严密包套后焚烧。

4. 加强鼠疫疫源地的监测，不仅鼠间鼠疫的情况，鼠疫宿主和媒介的密度消长也具有非常重要的预报价值。

（二）切断传播途径

加强国际检疫与交通检疫，对来自疫区的车、船、飞机进行严格检疫并灭鼠灭蚤。对可疑旅客应隔离检疫。

（三）保护易感者

1. 加强个人防护 参与治疗或进入疫区的医护人员必须穿防护服和高筒靴，戴面罩、厚口罩、防护眼镜和橡皮手套等。

2. 预防服药 可口服磺胺嘧啶（sulfadiazine）每次1.0g，每日2次。亦可用四环素，每次0.5g，每日4次口服，均连用6日。

3. 预防接种 主要对象是疫区及其周围的人群及参加防疫、进入疫区的医务人员。非流行区人员应在鼠疫菌苗接种10天后方可进入疫区。使用鼠疫活菌苗皮下1次注射，15岁以上1ml；7～14岁0.5ml；6岁以下0.3ml。亦可用划痕法：15岁以上在上臂外侧滴菌苗3滴，滴间距2～3cm；7～14岁2滴；6岁以下1滴（菌液浓度与注射者不同），在每滴菌苗上各划“井”字痕。通常于接种后10日产生抗体，1个月后达高峰，免疫期1年，需每年加强接种1次。

（乔光彦）

参考文献

1. 白庆奎，等．近十年世界人类鼠疫动态．中国地方病

防治杂志，1991，6(4):211
2. 侯培森，等 .1990年全国鼠疫疫情动态分析．中国地方病防治杂志，1991，6(5):286
3. 方喜业．鼠疫．见：耿贯一主编．流行病学．北京：人民卫生出版社
4. 胡善联．国外几种主要传染病的疫情及研究动态(1993~1994年)．国外医学流行病学传染病学分册，1995，22(1):1
5. 俞东征．苏拉特风暴过后．地方病通报，1995，10(2):1
6. Christie A. B. Infectious diseases. 4th ed, New York: Churchill Livingstone, 1987, 1036~631
7. Wilson J D, Braunwald E, Isselbacher, K. J, et al. Harrison Principles of internal medicine. 12th ed, New York: McGraw-Hiu, 1991, 629~631

第十九节 百 日 咳

百日咳（pertussis, whooping cough）是由百日咳杆菌所引起的急性呼吸道传染病，以阵发性痉挛性咳嗽和痉挛性咳嗽终止时伴有鸡鸣样吸气吼声为特征。多发生于儿童。本病病程较长，咳嗽症状可持续2~3月之久，故名"百日咳"。

【病因学】

病原体是鲍特菌属(Bordetella)的百日咳杆菌(B. pertussis)，长约1.0~1.5μm，宽约0.3~0.5μm的短小杆菌，革兰染色阴性，两端着色较深。本菌初次分离时营养要求较高，常需用甘油、马铃薯和血液等Border-Gengou培养基。为制备菌苗而培养光滑型细菌时，培养基中也需要加血液，这是利用血液中的过氧化氢酶和白蛋白可以吸收不饱和脂酸的性质以减少抑制物质。培养基中可以加入青霉素，以抑制杂菌生长，使生长缓慢的百日咳杆菌更易分离。培养最适宜的温度是37℃，pH6.8~7.0，孵育2~3天后成为细小、光滑、凸起、灰色、不透明露滴状菌落，菌落周围有不清晰的溶血环。

百日咳杆菌需与鲍特菌属的副百日咳杆菌和支气管败血性杆菌相鉴别，主要通过对枸橼酸的利用、尿素的产生等生化方法，此外亦可以通过种特异性耐热荚膜K抗原来鉴别，百日咳杆菌为K_1，支气管败血性杆菌为K_{12}，副百日咳杆菌为K_{14}。

百日咳杆菌常发生光滑型~粗糙型的变异。根据菌落形态、毒力和侵袭力的不同可分为Ⅰ~Ⅳ相。只有相当于光滑型的Ⅰ相菌，抗原性强，适于制造百日咳菌苗。

应用凝集试验可以将百日咳杆菌不耐热凝集抗原分为7型，其中第7型凝集抗原为鲍特菌属所共有，1型凝集抗原为百日咳菌种所具有。通过测定2~6型凝集抗原，来确定每次流行时菌株的型，这是研究本病流行情况和选择特殊血清型菌株来生产菌苗的重要条件。此种凝集抗原为百日咳杆菌的外膜蛋白，分子量为10000~23000。此外百日咳杆菌的外膜蛋白中还有一种丝状血凝素（FHA），分子量为69000，亦称为附着因子，百日咳杆菌还含有多种生物学活性物质，包括细胞壁蛋白中的组织胺过敏因子（HSF）、淋巴细胞促进因子(LPF)、胰岛素致活蛋白（IAP）及外毒素（PT）等，其他毒性物质包括不耐热毒素（HLT）、内毒素（ET）、腺苷酸环化酶毒素（ACT）、气管细胞毒素（TCT）及皮肤坏死毒素（DNT）等。目前认为外膜蛋白中的凝集抗原、丝状血凝素以及细胞壁蛋白中的外毒素，具有诱导宿主产生保护性抗体的作用。

本菌对理化因素抵抗力弱、55℃、30分钟或干燥数小时，可以死亡。对紫外线和一般消毒剂敏感，但在0~10℃，则存活时间较长。

【流行病学】

百日咳是世界性疾病，多见于温带或寒带，一般为散发发病。由于它在呼吸道细菌性疾病中，传染性最强，易感者接触后发病率可达80%~90%，所以托儿所、幼儿园和居住条件较差的居民区，可以形成流行。

（一）传染源

本病传染源为病人，包括非典型病人和轻型病人。传染期主要是发病开始的第1~3周，尤以发病第1周卡他期传染性最强。潜伏期末已能从呼吸道排菌，故此时亦具有传染性。

（二）传播途径

为飞沫传播，病人咳嗽、喷嚏以及说话时鼻咽部带有细菌的分泌物，播散于空气中，易感者吸入后可以致病。通常以家庭内传播较多见。由于百日咳杆菌抵抗力较低，一般不通过间接接触而传播。

（三）易感性与免疫力

人群对百日咳普遍易感，但以幼儿易感性最强。尽管妊娠的母亲有百日咳病史或幼年曾接种过菌苗，但母体仍缺乏足够的抗体传递给胎儿，所以6个月以下婴幼儿发病率很高，新生儿亦可发病。

儿童经菌苗接种后，若接种时间超过12年，发病率可达50%以上，与同年龄组未经菌苗接种者相似。因此按常规进行预防注射，较大儿童或成

人仍可感染百日咳。近年来国外报告为数不少经细菌学证实的成人百日咳患者，其中医护人员及儿童保育员发病率较高。以往认为百日咳病人可获持久免疫力，事实上目前不少儿童时期的百日咳患者，发生第二次感染。这是因为以往百日咳发病较广泛，病后的儿童通过对百日咳患者或带菌者的反复接触，不断获得和增强免疫力。当百日咳发病率下降后，因长期缺乏接触，失去百日咳杆菌的反复刺激，因而丧失免疫力。目前认为自然感染不能提供终生免疫力。百日咳病后获得的保护性抗体为 IgA 和 IgG。IgA 能抑制细菌对呼吸道上皮细胞表面的粘附但维持时间较短。而 IgG 则具有较长期抗毒作用。

【发病机制及病理解剖】

（一）发病机制

具有感染力的百日咳杆菌是有荚膜的 I 相细菌，此类细菌侵入易感者呼吸道后，通过丝状血凝素和菌毛凝集原（Agg）等作用首先粘附于呼吸道上皮细胞纤毛上，并不侵入细胞中。细菌在纤毛上繁殖并产生毒性物质，引起上皮细胞纤毛的麻痹和细胞变性坏死，以及全身反应。其中百日咳外毒素在致细胞病变中起重要作用，外毒素由 5 种亚单位所组成（$S_1 \sim S_5$）。其中 $S_2 \sim S_5$ 是没有毒性作用的非共价键单位，它能与细胞表面受体相结合，而且在 S_1 亚单位移位进入细胞溶质中起作用。S_1 是具有酶活力的亚单位，进入纤毛上皮细胞后能抑制细胞腺苷酸环化酶系统的调节，和抑制鸟苷三磷酸结合蛋白，即 G 蛋白的合成，而导致细胞变性、坏死。

由于呼吸道上皮细胞纤毛的麻痹和细胞变性坏死，不能将呼吸道炎症所产生的粘稠分泌物排出，也不能及时清除呼吸道的病原体，导致这些物质在呼吸道的堆积。潴留的分泌物不断刺激呼吸道神经末梢，通过咳嗽中枢引起痉挛性咳嗽，直至分泌物排出为止。由于长期咳嗽刺激，使咳嗽中枢形成持续性兴奋灶，所以当其他刺激如检查咽部，进食等亦可引起痉挛性咳嗽，疾病恢复期或病愈后一段时间内，亦可因哭泣或其他病原引起的上呼吸道感染，而诱发百日咳样痉咳。

百日咳杆菌的其他毒性物质如丝状血凝素和外毒素能促进百日咳杆菌侵入宿主巨噬细胞，使形成百日咳杆菌携带状态。腺苷酸环化酶毒素对中性粒细胞和巨噬细胞具有毒性作用，能使其吞噬功能减退，因而降低对细菌的杀伤力，此外还能降低淋巴细胞的自然杀伤力，在百日咳发病中起着干扰正常免疫防御的作用。毒性物质淋巴细胞促进因子进入血流后，能使脾脏、胸腺和淋巴结等释放淋巴细胞增多，因而使患者白细胞计数和淋巴细胞分类增高。胰岛素致活蛋白能使血浆胰岛素暂时性升高，而引起低血糖。不耐热毒素能损害各种组织和细胞，使肝、肺、肾等脏器细胞变性、坏死，组织充血和出血。气管细胞毒素则起损害呼吸道局部组织的作用。

（二）病理解剖

百日咳杆菌主要引起支气管、细支气管粘膜的损害，但鼻咽部、喉和气管亦可看到病变。主要是粘膜上皮细胞的基底部有多核白细胞和单核细胞浸润，并可见细胞坏死。支气管及肺泡周围间质炎性浸润明显，气管和支气管旁淋巴结肿大。若分泌物阻塞支气管时可引起肺不张。并发脑病者脑组织可有水肿、充血或弥散性出血点，神经细胞变性等。偶而可见肝脏脂肪性变。

【临床表现】

潜伏期 2～20 天，平均 7～10 天。临床过程可分为三期。

（一）卡他期

从起病至阵发性痉咳出现这一阶段，病期约 7～10 天。此期可有低热、咳嗽、喷嚏、流泪、乏力等症状。咳嗽开始为单声干咳，2～3 天后热退，而咳嗽加剧，尤以夜晚为甚。由于本期缺乏特征性症状，如不询问接触史则常易漏诊。而此期传染性最强，若能及时治疗效果也最好。

（二）痉咳期

病期 2～4 周或更长。此时已不发热，但有特征性的阵发性、痉挛性咳嗽，阵咳发作时连续 10 余声至 20～30 声短促的咳嗽，继而深长的吸气，吸气时由于声带仍处于紧张状态，空气通过狭窄的声门而发出鸡鸣样吸气声，紧接着又是一连串阵咳，如此反复，直至排出大量粘稠痰液及吐出胃内容物为止。痉咳一般以夜间为多，情绪波动、进食、检查咽部、通风不良等均可诱发痉咳。痉咳发作前可有喉痒、胸闷等不适，患儿预感痉咳来临而表现恐惧。痉咳发作时儿童表情痛苦，由于脸部充血而脸红耳赤，由于胸腔压力增高影响静脉回流可见脸部及颈静脉怒张。此外眼球突出、涕泪交加、舌向外伸。缺氧明显时唇部紫绀，因腹压增高而大小便失禁。痉咳终止时呼吸道排出的大量粘稠痰液刺激咽部及舌后部可引起反射性呕吐。

痉咳频繁者，由于颈静脉回流障碍可出现颜面水肿；若毛细血管因压力增高而破裂可引起球结膜

下出血或鼻衄；由于痉咳时舌向外伸，舌系带与下门齿摩擦而引起系带溃疡。无并发症者肺部可无阳性体征。

幼婴和新生儿由于声门较小，痉咳后、甚至不发生痉咳就可因声带痉挛使声门完全关闭，加以粘稠分泌物的堵塞而发生呼吸暂停，因而出现深度紫绀，亦可因脑部缺氧而发生抽搐，称为窒息性发作。此发作常在夜晚发生，若抢救不及时常可因窒息而死亡。

成人及年长儿童，可以没有典型的痉挛性咳嗽发生。

（三）恢复期

阵发性痉咳的次数减少，鸡鸣样吸气声消失，咳嗽终止时不伴呕吐，一般持续2～3周后咳嗽好转。若有并发症则恢复期病程相应延长。

【实验室检查】

（一）血液检查

发病的第一周末白细胞计数及淋巴细胞分类计数开始升高，痉咳期白细胞增高最明显，多数为 $(20\sim40)\times10^9/L$（$20000\sim40000/mm^3$）。淋巴细胞分类一般在60%以上，亦有高达90%以上者。其中T淋巴和B淋巴细胞均增高。继发感染者中性粒细胞增高。

（二）血清学检查

1. 补体结合试验　本试验主要用作回顾性诊断，偶尔用于非典型病例的诊断。

2. 酶联免疫吸附试验（ELISA）　可以检测百日咳特异性IgM抗体，因而可作为早期诊断，尤其对细菌培养阴性者更有意义。目前认为以纯的百日咳外毒素（PT）作抗原其敏感性和特异性均高于应用粉碎的百日咳杆菌抗原或外膜蛋白作抗原的检测。

（三）分泌物IgA检查

应用ELISA法检查鼻咽分泌物中的百日咳特异性分泌性IgA，对培养阴性者，有助于百日咳的诊断。这种IgA抗体一般出现在病程第2～3周，持续3个月左右。而菌苗免疫者则为阴性。

（四）细菌学检查

1. 细菌培养　适用于卡他期或痉咳早期病人，卡他期培养阳性率可达80%～90%，痉咳期则降为50%或更低。目前认为鼻咽拭培养阳性率高于咳碟法，而鼻咽吸出物培养，又优于鼻咽拭培养。在阵咳后采样或采样时阵咳，培养阳性率较高。

2. 免疫荧光抗体试验　应用鼻咽分泌物涂片然后加上有荧光标记的高价百日咳抗血清，30分钟后在荧光显微镜下观察病原体，早期病人阳性率可达75%～80%。此法比培养快，只要细菌保持完整结构，而不需要活的细菌。但常有假阳性，因此不能代替培养法。

3. 分子杂交检查　应用百日咳杆菌克隆的基因片段作探针，与百日咳患者的鼻咽吸出物或尼龙膜固体培养基中培养1～3天的培养物作斑点杂交，特异性和敏感性均较高，可作快速诊断。

4. 聚合酶链反应（PCR）检查　应用百日咳杆菌1,053bp序列成分的寡核苷酸5′-GACTT-CGTCTTCGTGGCCAT-3′和5′-TCGTCCAGGTTG-AGTCTGGA-3′为引物，检查患者鼻咽吸出物或鼻咽拭中的百日咳抗原，据报告与培养阳性结果100%相符，而培养阴性的低带菌者，PCR阳性率亦很高，因而是快速、敏感和特异性强的百日咳诊断方法。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

由于本病早期无特征性症状与体征，而此期传染性最强，若进行治疗疗效也最好，所以对有呼吸道症状的儿童要注意询问百日咳的接触史，若体温下降后，咳嗽反而加剧，尤以夜间为甚，且无明显肺部体征者应考虑百日咳的诊断。若白细胞计数及淋巴细胞分类明显增高，则可作出临床诊断，若细菌学检查阳性则证实为百日咳。

近年来国外报告成人发生百日咳者为数不少，症状亦较典型，所以对成人可以发生百日咳应有足够认识，以减少误诊和漏诊。

（二）鉴别诊断

1. 百日咳综合征　副百日咳杆菌，腺病毒1、2、3、5、12和19型，呼吸合胞病毒等均能引起类似百日咳症状，主要依靠病原体分离或血清学检查进行鉴别。此外若胸部X线检查出现“绒毛心脏”（shaggy heart）者则考虑为百日咳。这是百日咳患者支气管周围有浓密的细胞浸润，X线所见为心脏边缘不清，有如绒毛状。

2. 肺门淋巴结核、胸腺肥大或气管旁淋巴结肿大均可以压迫气管、支气管而引起阵发性咳嗽，鉴别主要依靠X线拍片。

3. 痉挛性支气管炎、喉、气管异物亦可发生阵咳，须注意鉴别。

【并发症】

这是常常危及患儿生命的原因。

（一）呼吸系统

1. 支气管肺炎　这是最常见的严重并发症，

主要是继发感染所致，少数可由百日咳杆菌自身引起。发生支气管肺炎时患儿阵发性、痉挛性咳嗽常停止，代之以持续高热，快而浅的呼吸，紫绀和肺部出现细啰音。白细胞计数在百日咳增高的基础上更为增高，且中性粒细胞升高。

2. 肺不张　常发生于病情较重的病人，多见于肺中叶和下叶，可能与分泌物从中、下叶引流较不通畅有关。诊断主要依靠X线检查。

3. 肺气肿及皮下气肿　由于支气管或细支气管被粘稠分泌物部分堵塞，以及痉咳所致的肺内高压而导致肺气肿，肺内高压可使肺泡撕裂，引起气管前肌膜下气肿和颈部皮下气肿，严重者引起脸及胸部皮下气肿。

（二）中枢神经系统

主要是百日咳脑病，这是最严重的并发症，发生率约2%～3%，主要发生于痉咳期，因脑缺氧、脑血管病变或颅出血所致。表现为惊厥或反复抽搐；亦可出现高热、昏迷或脑水肿，处理不及时常危及生命。

（三）其他

如结膜下出血、脐疝、腹股沟疝、直肠脱垂等，是由于痉咳导致眼结膜毛细血管破裂或腹压增高所致。营养不良是由于痉咳后呕吐使长期营养得不到保证所致。

【预后】

1岁以下婴儿，特别是3个月以下婴幼儿预后差。并发百日咳脑病及支气管肺炎者预后不良。原有心、肺疾病的儿童预后亦差。

【治疗】

（一）一般治疗

按呼吸道传染病进行严格隔离，保持室内安静、空气新鲜和适当的温度与湿度。婴幼儿痉咳时应采取头低位的体位，且轻拍背部以利呼吸道分泌物的排出。半岁以下婴儿常突然窒息，特别是在夜晚，应有专人守护，发现窒息时则及时作人工呼吸、吸痰和给氧。

镇静剂能减少儿童因恐惧、烦躁和忧虑而诱发的痉咳，可应用苯巴比妥每次2～3mg/kg。

（二）抗菌治疗

发病早期即卡他症状发生后4天内应用抗生素治疗，可以减轻甚至不发生痉咳；4天后应用则不能缩短百日咳的临床过程，但可以缩短排菌期及预防继发感染。首选红霉素，不仅百日咳杆菌对红霉素敏感，且其毒性小，能渗进呼吸道分泌物中达到有效浓度，每日30～50mg/kg。氯霉素在仔细观察血相情况下，可以应用，剂量为每日30～50mg/kg。复方磺胺甲噁唑亦为较有效药物，不能耐受红霉素者可以应用。抗菌治疗疗程为2周。

（三）肾上腺皮质激素

6～9月以下重症婴儿可以考虑应用，有报告能减少痉咳次数及减轻病情。作用机制可能是减轻百日咳杆菌对呼吸道的炎症损害。但须注意激素的副作用。可用倍他米松（betamethasone）每日0.075mg/kg，口服。2日后逐渐减量，7～8日停药。

（四）高价免疫球蛋白

有报告应用含百日咳外毒素和丝状血凝素抗体的高价免疫球蛋白，能减少痉咳次数和缩短痉咳期，常用剂量0.5ml/kg，24小时后重复应用一次。

（五）中医药治疗

胆汁类制剂对百日咳杆菌有显著抑制作用，此外对中枢神经可能亦有镇静作用。把新鲜鸡苦胆用针刺破，胆汁滴入杯内加白糖调成糊状。1～5月婴儿，3天服完一只胆。5月～1岁者2天内服完，1～3岁，1天服完一只胆，直至痉愈。

（六）并发症治疗

1. 肺不张合并感染给予抗生素治疗。单纯肺不张可采取体位引流。恢复期仍有肺不张者，可应用胸部理疗，必要时应用支气管纤维镜排除局部堵塞的分泌物。

2. 百日咳脑病　抗惊厥可用苯巴比妥钠每次5mg/kg肌注，或安定每次0.1～0.3mg/kg静脉注射，经以上处理仍不能控制惊厥者，可应用异戊巴比妥钠每次5mg/kg，稀释后缓慢静脉注射，惊厥停止后即停止注射。出现脑水肿者，应用甘露醇每次1～2g/kg静脉注射，亦可应用地塞米松静脉注射。

【预防】

隔离病人，以控制传染源。以往认为隔离期需30～40日，但自从应用红霉素治疗后，3～4日就能消灭呼吸道的百日咳杆菌，故隔离期可相应缩短。此外Christie认为百日咳最有传染性的卡他期因诊断不易，未能隔离病人；当痉咳发生时其家人都已接触7～10日，因而主张没有并发症的百日咳可在家隔离治疗。我们认为，正如我国麻疹病人无并发症者可在家隔离治疗一样，百日咳无并发症者也可在家隔离治疗。但婴幼儿特别是半岁以内者，常易发生窒息，故婴幼儿应住院隔离治疗。

近年来对百日咳菌苗有无预防效果，以及预防接种后副作用发生率高，是否需要常规进行预防接

种问题又有争论。由于考虑到百日咳是一种持续时间较长和极为痛苦的疾病，而且又有许多并发症，即使菌苗接种后可能带来一定危险，但比百日咳的严重性小得多。因此，目前多数仍主张进行菌苗接种。

（一）菌苗接种

目前应用的百日咳菌苗是百日咳杆菌的全细胞菌苗。一般是白喉、百日咳和破伤风三联制剂，即DTP菌苗，婴儿出生后3个月可以开始接种。注射量为0.5ml（含百日咳4个保护单位），皮下注射，每月1次共3次。若百日咳流行时，可提前至出生后1个月接种。

1. 副作用　可有局部注射处疼痛，轻度或中度发热、并持续1～2天。极少数患者注射后48小时内出现休克，或注射后数天至数周内出现惊厥等脑症状。其中休克可能是百日咳菌苗中的组织胺过敏因子，增加了机体对组织胺的敏感性和降低了对肾上腺素的反应。此外胰岛素致活蛋白导致胰岛素分泌增加而发生低血糖，亦促进休克的发生。脑症状的发生可能是百日咳菌苗对其他变应原有强大的佐剂作用之故。

2. 禁忌证　出生时有外伤史、过敏史，家族中有精神、神经病史和存在急性感染时，均不宜作菌苗注射。此外若第一次菌苗注射后出现虚脱、休克、持续性哭闹或精神、神经症状者应停止注射。

3. 效果　注射后大多数在4年内有保护作用，4～7年后保护率下降50%，目前认为百日咳菌苗注射后的部分人群亦可发生百日咳，但其症状轻、病死率低，甚至为亚临床型患者。这是菌苗注射后产生的抑制细菌粘附于呼吸道上皮纤毛细胞的特异性分泌性IgA抗体，在体内存留时间短，故菌苗注射后亦可发生感染；而对抗百日咳毒素等的IgG抗体，存留在体内的时间较长，故患病后病情较轻。

4. 新菌苗的研究　鉴于百日咳全细胞菌苗注射后副作用较大，因此目前正研究无细胞菌苗和基因重组菌苗。有报告应用百日咳外毒素10mg，丝状血凝素5mg，凝集原2和3共5mg及外膜蛋白3mg，五种成分组成的菌苗免疫儿童，特异性抗体的产生与全细胞菌苗相同，而副作用则明显减少。应用DNA重组技术克隆百日咳毒素基因，使百日咳杆菌成为能表达毒素抗原而无毒力作用的变异株，用此变异株作为菌苗的研究也在进行中。

（二）药物预防

近年来主张对没有免疫力而有百日咳接触史的婴幼儿，进行药物预防。常用红霉素或复方磺胺甲异噁唑，1～6月婴幼儿用5ml乳剂（含TMP 40mg，SMZ 200mg），每日2次，用药7～10天。

（罗端德）

参考文献

1. 罗端德．百日咳．见：王季午主编．传染病学．第2版．上海科技出版社，1988，344
2. Reizenstein E, et al. Evaluation of an improved DNA probe for diagnosis of pertussis. Diagn Microbiol Infect Dis, 1992, 15:569
3. QIushui HE, et al. Comparison of polymerase chain reaction with culture and enzyme immunoassay for diagnosis of pertassis. J clin Microbiol, 1993, 31:642

第二十节　念珠状链杆菌性感染

念珠状链杆菌性感染（streptobacillus moniliformis infection）又称念珠状链杆菌性鼠咬热（streptobacillary rat-bite fever）。是因人被鼠或其他啮齿动物咬伤后，念珠状链杆菌进入人体引起的急性传染病，临床上以发热、皮疹和游走性多关节炎为特征。念珠状链杆菌感染亦可经食物和饮料传播，可呈流行的形式出现。1926年美国首次报道了一次在马萨诸塞州哈佛希尔（Haverhill）地区发生的由于牛奶被污染而引起的哈佛希尔热（Haverhill fever）的暴发流行。亦称为流行性红斑性关节炎。1983年英国亦有类似流行发生。近数年来实验室工作人员每有患本病者，应加注意。

【病因学】

病原体为念珠状链杆菌。1914年Schottmueller首先发现此菌，认为是鼠咬热的病原体，称为鼠咬热链丝菌（streptothrix muris ratti），1916年Black等在鼠咬热病人血中发现此菌，认为是鼠咬热的另一种病原体。1925年Levaditi等从实验室工作人员血中发现此菌，名为念珠状链杆菌（streptobacillus moniliformis），1926年Parker和Hudson从哈佛希尔热患者血中分离到此菌，名为哈佛希尔多形菌（Haverhilla multiformis）。以后认识到以上所见丝状菌是相同细菌，均为鼠咬热的另一种病原体，现通称为念珠状链杆菌。

此菌为革兰阴性、无动力、不耐酸、高度多形性菌，其形态特征与它所处的环境密切相关。在液体培养基中可呈典型的短杆状（2～4μm）或长丝状（15～20μm）或梭状或酵母状带有长丝，作链

状排列。长丝体中呈念珠状膨胀，长短不一，有时弯曲交织成团。普通培养基中不易生长，须在含有血、血清或腹水的培养基中，5%～10% 的 CO_2 环境中才易生长。用 20% 新鲜兔血清磷酸蛋白胨肉汤培养基更易生长。一般须 5～6 天才有阳性结果。本菌菌落在血清或腹水肉汤培养基中，常呈白色颗粒或柔软的“绒毛球状（puffball)”，直径 1～2mm，附着于玻璃管壁表面或沉着于底部。此菌形态上的多形性和菌落的绒毛球状有助于细菌学诊断。20%马血清肉汤培养基可作初步培养用。在固体培养基上生长较缓慢，并可变为 L 型，L 型细菌因缺乏细胞壁，对青霉素及其他作用于细胞壁的抗生素不敏感。并因此而残存于组织内，使病程延长。曾有报告发病 10 天后血中仍可分离出细菌。目前所知，所有细菌株抗原均相同，人被感染后可产生相应抗体。小白鼠和鸡胚接种易于感染，有助于实验室诊断。

病理改变包括溃疡性心内膜炎伴有继发性肝、脾、肠、肺内的败血性栓塞及脓毒性关节炎等。

【流行病学】

本病多见于北美，世界其他地区偶有报道，但在我国迄今未见发生。念珠状链杆菌寄生于鼠类鼻咽及呼吸道中，也存在于唾液、尿液中。鼠类感染后表现为呼吸道炎症、关节炎和败血症，有较高的流产率。自然界及实验室鼠类带菌率约 50%。人类感染除因鼠咬伤抓伤外，亦可通过其他啮齿动物和肉食动物或接触而传染，亦可经饮食传播。鼠是主要的传染源。人类普遍易感，但多见于成年人。

【发病原理与病理解剖】

念珠状链杆菌经伤口或消化道进入人体，沿局部淋巴管至淋巴结，然后进入血循环，形成菌血症，引起临床症状的急性发作。

病理改变可有支气管炎、肺炎、心内膜炎、脾炎、肾炎和脾、肾梗死、心肌炎、肝炎等。基本病理变化主要为各脏器充血、水肿。心肌、肝脏、肾上腺及肾脏的亚急性损害为白细胞、淋巴细胞及浆细胞的浸润及正常细胞的退行性变。包括溃疡性心内膜炎伴有继发性肝、脾、肠、肺内的败血性栓塞及脓毒性关节炎等。

【临床表现】

潜伏期较短，一般 1～5 天，长者可达 22 天。咬伤处很易愈合，无结节性溃疡形成，局部淋巴结亦无明显肿大。经摄入污染食物而受染者，可无局部伤口表现。

起病突然，有寒战、高热、头痛、背痛、关节疼痛。重者有恶心、呕吐，腹泻。热型不规则或呈间歇型，于 1～3 天缓解，以后又迅速上升。热度再次上升没有小螺菌性鼠咬热那样的规律性。75%～80%的患者于病程 1～3 天可出现皮疹，一般为斑丘疹，呈离心性分布，手掌、足跖也有发生，亦可为麻疹样，有时有瘀点、瘀斑，偶可融合成片，有时出现脓疱，持续约 3 周左右。病程第二周多数患者出现游走性多关节炎是本病特征，以大关节特别是腕和肘关节多见，呈非对称性发生。重者红肿，有积液；轻者仅有疼痛。痊愈后可恢复正常。极少数有后遗运动障碍。病程约 2 周左右，偶有迁延数年者。

发热期患者的血液、关节液、脓液可分离出念珠状链杆菌。

【实验室检查】

白细胞计数可达（10～30）$\times 10^9$/L，并有核左移。可有轻度贫血。用全菌抗原作试管凝集试验有诊断价值，病程 10 天左右血清凝集试验效价达 1:80 即为阳性，到病程后期效价可升高 4 倍以上，1～3 月内达高峰，持续 2 年，但阴性不能排除本病。荧光抗体测定及补体固定试验也有助诊断。急性期血、脓液和关节腔抽出液培养或动物接种可找到病原菌。小白鼠腹腔接种，可于 1～2 天内死亡，虽无特异性病理变化，但其血培养有较高阳性结果。

本菌培养要求较高，常规血培养生长不佳。在含有 20% 马或兔血清的胰蛋白酶琼脂或肉汤中，于 22～35℃ 孵育，可获得理想菌落。加入 10% 二氧化碳，可促进其生长。

【诊断与鉴别诊断】

主要依靠鼠类咬伤史和发热、皮疹、多关节炎等临床特征。有时亦可无咬伤史。结合实验室检查，可作出本病诊断。

临床上首先应与小螺菌鼠咬热相区别。应同时作两种病原菌检查。此外应与风疹和其他病毒感染所引起的皮疹、败血症、流脑以及药物性皮疹相鉴别。

【并发症】

急性期可并发肺炎和皮下脓肿。迁延病例可并发心肌炎、心包炎和脾、肾梗死。最近报告有个别孕妇病例无全身症状而发生羊膜炎，以致引起早产者。可有贫血、脓肿形成、支气管肺炎、腮腺炎及破坏性关节病。罕见的损害性并发症包括脑脓肿、绒毛膜羊膜炎、结节性动脉外膜炎。最严重的并发症是细菌性心内膜炎。缺铁性贫血是哈佛希尔热的唯一并发症。

【预后】

本病未治病例病程迁延，或再度发热或关节炎，但皮疹再发者罕见。未治者病死率在10%左右，多由于细菌性心内膜炎所致。经抗生素治疗者预后均很好，病死率不到1.5%，也多由于细菌性心内膜炎所致。哈佛希尔热预后均较好，未见有死亡病例的报道。

【治疗】

首选药物为青霉素，一般剂量为80～160万U/d，疗程10天左右。如细菌为L型者，剂量应加大至400万U/d以上。有心内膜炎等并发症时，剂量应为1200～1500万U/d，疗程延长至3～4周。耐药者应联合应用链霉素，或改用氯霉素或四环素。

【预防】

本病预防主要在于灭鼠。谨防鼠类或其他啮齿类动物咬伤，实验室人员接触鼠类动物时，注意防护，戴手套。万一被咬伤，及时消毒处理伤口，并可注射青霉素预防。注意饮食卫生，防止鼠及其他啮齿类动物污染食品，以防止本病经食物传播。

（贺永文）

参考文献

1. 彭辉云，郑文燕，吴万吉，等．念珠状链杆菌．见：余贺主编．医学微生物．北京：人民卫生出版社，1983，540
2. Byington CL and Basow RD. Rat-bite fever. In: Feigin RD and Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 3rd Edition, The Curtis Center Independence Square West. Philadelphia: Pennsylvania 19106, 1992, 1237～1238
3. Dow GR, Rankin RJ, Saunders BW, et al. Rat-bite fever. N Z Med J. 1992, 105(931):133
4. McClain JB. Zoonoses. In: Wyngaarden JB, Smith Jr LH, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of medicine. 19th Edition, The Curtis Center Independence Square West, Philadelphia, 1992, P1797

第二十一节 厌氧菌感染

厌氧菌感染（anaerobic infections），除极少数梭菌引起者外，多为内源性感染。厌氧菌在人体任何组织和器官均可引起感染，是医源性感染的重要病原。在人类的细菌性感染中，厌氧菌占有重要的地位。随着培养技术的不断改进，厌氧菌得以及时分离和鉴定，厌氧菌感染的报道渐见增多，已日益受到临床工作者的重视。

【病因学】

厌氧菌常作为正常菌群广泛存在于人体皮肤和腔道(如口腔、肠道、外生殖器、尿道和阴道等)的深部粘膜表面。厌氧菌包括有芽孢和无芽孢两类。据Finegold(1979)统计，厌氧菌有31属245种；近年来又有不少新种属发现。其中有芽孢的厌氧菌仅1属78种，无芽胞厌氧菌较有芽孢者数量多、临床重要性大。

皮肤含大量丙酸杆菌。口腔每克牙垢和牙周袋含10^{11}～10^{12}个厌氧菌。在胃肠道中厌氧菌菌量自上而下递增，胃内仅含少量乳酸杆菌；回肠下端每毫升肠液含10^{8}个细菌，其中厌氧菌和需氧菌数量相等；结肠中每克大便含10^{11}～10^{12}个细菌，99%为厌氧菌，其中类杆菌、双歧杆菌、真杆菌、消化球菌和消化链球菌为四大优势菌。阴道和宫颈口每毫升分泌物含菌10^{8}～10^{9}个，厌氧菌约为需氧菌的10倍，多种厌氧菌或厌氧菌与兼性厌氧菌常同时存在。约2/3的厌氧菌感染为混合性。各种厌氧菌在人体的正常分布部位见表10-6-13。

表10-6-13 人体厌氧菌的种类与分布

分布部位	芽孢杆菌	无芽胞杆菌								球菌	
	革兰阳性	革兰阳性						革兰阴性		革兰阳性	革兰阴性
	梭状芽孢杆菌属	放线菌属	双歧杆菌属	真杆菌属	乳酸杆菌属	丙酸杆菌属	类杆菌属	梭杆菌属		消化球菌 消化链球菌	韦荣球菌
皮肤	0	0	0	±	0	++	0	0		+	0
上呼吸道	0	+	0	±	0	+	+	+		+	+
口腔	±	+	+	+	+	±	++*	++		++	++
肠道	++	±	++	++	+～++	±	++	+		++	+
外生殖系	0	0	0	?	0	?	+	+		+	0
尿道	±	0	0	±	±	0	+	+		±	?
阴道	±	0	±	±	++	+	+	±		++	+

注：? =未知；0=极少或未找到；±=不规则；+=正常存在；++=大量存在

* 口腔类杆菌现归属于Prevotella Porphyromonas等

【发病机制】

厌氧菌是广泛存在于人体的正常菌群，当人体防御功能减弱，尤其是皮肤粘膜屏障功能被破坏后，厌氧菌可入侵并不断繁殖而引起感染。

（一）机体因素

在正常情况下，厌氧菌与宿主呈共生关系，厌氧菌在低氧张力下才能生长。与厌氧菌感染发生的有关因素是氧化-还原电势（redox potential，Eh），正常人组织中Eh为+120mV。Eh的降低有利于厌氧菌的繁殖。在人结肠中Eh为-250mV，厌氧菌可大量繁殖。造成Eh降低的原因主要为供血不足、组织坏死，或同时存在需氧菌或兼性厌氧菌，后二者耗去氧或加入还原物质而使Eh降低。因此凡属影响血供的血管性疾病、恶性肿瘤（引起局部阻塞、缺血缺氧以及粘膜破损等）、冷冻、休克、水肿、外伤、外科操作、异物等均有利于厌氧菌感染的发生。患者有糖尿病、严重肝病肝硬化、尿毒症、褥疮溃疡、肢体坏疽等疾病，以及长期接受免疫抑制剂、氨基糖甙类抗生素、肾上腺皮质激素、抗代谢药物、放射治疗和器官移植等患者，发生厌氧菌感染的机会增多。致病菌常为多数性。

（二）厌氧菌的致病性

厌氧菌可借其毒素、荚膜、粘附因子（如菌毛可粘附宿主上皮细胞）、外膜蛋白（omp）、酶或代谢产物而发挥其致病作用。如产气荚膜梭状芽孢杆菌能产生多种外毒素和侵袭性酶，并有荚膜，并可通过水解胞膜卵磷脂产生溶血、肌肉坏死等致死作用。革兰阴性厌氧杆菌同需氧菌，亦可产生内毒素，如脆弱类杆菌胞壁上存在脂多糖（Lps），但其Lps的核心多糖部分缺少2-酮基-3脱氧辛烷酸和庚糖，类脂部分缺少β-羟基肉豆蔻酸，由于此三者为内毒素的主要活性部分，故其Lps活性较一般革兰阴性杆菌为弱。脆弱类杆菌能产生β-内酰胺酶（能降解β-内酰胺类抗生素）、肝素酶（能降解肝素、促进凝血，易形成细菌栓子）、透明质酸酶（能增强细菌的侵袭力和播散能力）、DNA酶和神经氨酸酶等。产黑色素类杆菌（现属Prevotella菌，后者与Porphyromonas菌同为牙周病的重要致病菌）等厌氧菌具高度蛋白质分解活性，对多种蛋白质（如酪蛋白、纤维蛋白、胶原、免疫球蛋白等）均有作用，能分解结缔组织建立厌氧病灶；能在血和渗出物中产生大量氨，后者能溶解粘膜上皮，是牙周病的诱发因素之一。韦荣球菌、双岐杆菌、真杆菌、丙酸杆菌、乳酸杆菌等菌属为致病性较弱的条件致病菌。

【临床表现】

厌氧菌感染可发生于任何部位和脏器，但以胸腔、腹腔和盆腔感染为多见，其中1/3～2/3为混合感染。

（一）中枢神经系统感染

1. 脑脓肿 厌氧菌为脑脓肿的主要致病菌，入侵途径和原发病灶为：①中耳炎（常为慢性）和乳突炎；直接蔓延而累及脑部（颞叶或小脑等处），致病菌以革兰阳性球菌最为常见，次为梭杆菌和类杆菌等，常与兼性链球菌、大肠杆菌并存；②肺部或胸腔感染：有亚急性或慢性肺脓肿、支气管扩张、脓胸、坏死性肺炎等。多由血行播散引起。多位于额叶、顶叶和枕叶。最常见的致病菌为梭杆菌属；③鼻旁窦炎：致病菌常直接扩散至脑，主要见于额叶和颞叶，致病菌以类杆菌多见；④其他：有外伤、先天性心脏病（右向左分流）、口腔或牙齿感染、扁桃体或鼻咽部炎症、亚急性感染性心内膜炎、尿路感染、腹腔内脓肿等。

临床表现主要为占位性病变症状，有头痛、精神障碍、脑神经麻痹、视乳头水肿等，尚可有偏瘫、失语、癫痫发作等。毒性症状可不明显。脑电图、脑超声波检查、放射性核素扫描、脑CT扫描、脑血管造影等有助于诊断和定位。如脓肿溃破入脑室则可迅速出现化脓性脑膜炎和颅内压增高症状。

2. 脑膜炎 厌氧菌脑膜炎很少见，仅占细菌性脑膜炎的1%左右。原发病灶以慢性中耳炎和/或乳突炎为多见，次为外科手术（或椎板切除术）。致病菌常为梭杆菌、脆弱类杆菌。头颈部恶性肿瘤继发感染以及外伤所引起者，致病菌以梭状芽孢产气杆菌为多见。新生儿厌氧菌败血症和脑膜炎的发生率较高，致病菌常来自产道，或出生时母亲有羊膜炎病史。临床表现与一般化脓性脑膜炎无异。

3. 其他 有硬膜下积脓、硬膜外积脓、脊柱硬膜上脓肿、室管膜炎、中枢神经系统血栓性静脉炎、脑脊液分流术后感染等。

（二）败血症和心内膜炎

1. 败血症 厌氧菌败血症约占败血症的8%～11%。主要致病菌为革兰阴性杆菌，其中脆弱类杆菌占58%～90%，但由口咽部入侵者以梭杆菌最为多见，其次为类杆菌、产黑色素杆菌、消化链球菌、韦荣球菌等；由产道感染引起者以厌氧链球菌为最多。厌氧菌败血症致病菌的主要入侵途径为腹腔和盆腔等部位（两者几占70%），其次为口腔、皮肤软组织、下呼吸道等；需氧菌败血症的原发病

灶以尿路为多见。厌氧菌败血症的临床表现与需氧菌所致者基本相同。产气荚膜梭菌败血症可引起溶血性贫血、血红蛋白尿、弥散性血管内凝血(DIC)、出血倾向、皮肤可呈古铜色、黄疸、休克、急性肾功能衰竭等严重征象。厌氧菌败血症的病死率一般在25%~35%。

2. 心内膜炎　致病菌以消化链球菌和微需氧菌为多见，偶而尚有产气荚膜梭菌、丙酸杆菌、韦荣球菌、类杆菌、梭杆菌等。原发病灶多在口咽部。临床表现与草绿色链球菌所致者相仿，凡遇临床典型的感染性心内膜炎，但常规血液细菌培养始终阴性的病例，应考虑厌氧菌心内膜炎的可能，应同时进行需氧和厌氧菌培养。

(三) 呼吸系统感染

1. 上呼吸道感染　呼吸道上段连接口咽部，两者细菌种类基本相似。需氧菌中以各种链球菌最多，厌氧菌常见者为梭杆菌和消化链球菌，次为类杆菌。在齿和齿龈感染中，产黑色素（prevotella, P）菌为重要致病菌，但不易检出。较多见的感染为慢性鼻旁窦炎、扁桃体周围脓肿、牙周感染、慢性中耳炎、乳突炎等。

2. 胸腔内感染　下呼吸道厌氧菌感染主要表现为四种临床病症，即吸入性肺炎、肺脓肿、坏死性肺炎和脓胸。上述感染的发生常由口咽部内容物吸入所致，多见于因神志改变以及局部防御功能削弱，如支气管阻塞性病变、缺氧、吸烟、酒精中毒、食管梗阻、上呼吸道化脓性病灶等情况，致分泌物或脓液易吸入而引起。除吸入性者外，肺部感染亦可为血源性，由远处感染灶（以盆腔或腹腔内者为多见）或脓毒性血栓脱落播散而来。厌氧菌胸腔内感染大多为混合性，细菌自2~9种不等，包括需氧菌和兼性菌，厌氧菌中以产黑色素P杆菌、核梭杆菌和消化链球菌为多见，次为脆弱类杆菌；也可获厌氧菌纯培养。

(四) 腹腔内感染

具有以下特征：①厌氧菌分离率高，常见者为脆弱类杆菌、梭杆菌、产气荚膜梭菌、消化链球菌和消化球菌、真杆菌等。病菌种类取决于感染或手术部位，结肠以厌氧菌为多，尤以类杆菌多见，结肠穿孔常释出大量细菌，引起感染的危险性甚大，腹膜炎与腹腔内脓肿95%与厌氧菌有关，多为需氧菌与厌氧菌的混合感染。②腹腔内感染病例，平均每个标本可分离得5种细菌，包括厌氧菌和需氧菌（或兼性菌），厌氧菌以类杆菌、梭状芽孢杆菌和厌氧球菌为多，需氧菌以肠杆菌科细菌和绿脓杆菌为多见。腹腔内感染初起时可表现为腹膜炎，继而形成脓肿（位于腹腔内、腹膜后或内脏间）。部分伴有菌血症，以类杆菌为多见。

1. 肝脓肿　脓液培养约半数可无细菌生长，其中大多为厌氧菌，常见致病菌为类杆菌、核梭杆菌和厌氧链球菌、梭状芽孢杆菌等，并常与需氧菌混合感染。

2. 胆囊炎　正常胆囊壁和胆汁一般无细菌生长，但约50%结石症患者胆囊内可有细菌寄殖，主要为大肠杆菌和肠球菌；在厌氧菌中以厌氧链球菌、类杆菌和产气荚膜梭菌为多见，后者可引起严重气性坏疽性胆囊炎，X线可见胆囊内有气-液平面。

3. 阑尾炎　多由脆弱类杆菌引起。

4. 肠道感染

(1) 梭菌性食物中毒：系摄入污染耐热的A型产气荚膜梭菌（clostridium perfringens, Cp）所致。其肠毒素的作用机制与霍乱弧菌者相似。潜伏期一般为8~12小时。临床特点为急性腹痛和腹泻，粪便呈液状。常为自限性。病程往往仅一天。确诊有赖于从患者粪便和可疑食物中分离得同一血清型的Cp，并检得梭菌的肠毒素。

(2) 坏死性小肠炎：系由C型Cp的β毒素引起的、威胁生命的肠炎，其突出临床表现为急性腹痛、出血性腹泻，迅速发展为毒血症和休克，病死率15%~40%，尸解可见节段性小肠出血性坏死、水肿，中性粒细胞浸润，后期肠段变薄而脆，易于穿孔。

(3) 伪膜性结肠炎（PMC）：是抗生素相关肠炎（AAC）中最严重的一种。致病菌几均为难辨梭菌（Cl. difficile, Cd）。几乎所有具一定抗菌谱和活性的抗生素均可作为致病因素，最常见者为氨苄西林、克林霉素和头孢菌素类。Cd结肠炎为一毒素介导的肠道疾病，Cd主要产生A和B毒素，前者引起临床症状，后者具细胞毒性，组织培养检定可获阳性结果。临床特点为应用有关抗生素后4~10天内，或在停药后数天至数周出现腹泻，呈水样或糊状，重者有血便，伪膜呈片状或管状，伴下腹痛，可有中等度发热、脱水、电解质紊乱、低白蛋白血症等。可并发中毒性巨结肠或结肠穿孔。

(五) 女性生殖道和盆腔感染

阴道为隐藏多种细菌（包括厌氧菌和兼性菌）的复杂生态系统，厌氧菌以10:1超过兼性菌。常见厌氧菌为丙酸杆菌、乳酸杆菌、消化球菌和消化链球菌，以及类杆菌、真杆菌和梭杆菌；主要兼性

菌为链球菌、表皮葡萄球菌和大肠杆菌等。有利于细菌入侵引起感染的诱发因素为妊娠、产褥期、羊膜早破、流产、分娩时间过长或产后出血、恶性肿瘤、放疗、手术、存在异物如子宫内避孕器、存在损伤或坏死组织等。

常见的妇产科厌氧菌感染有：外阴阴道化脓性感染、子宫内膜炎和子宫积脓、急性输卵管炎和盆腔腹膜炎、输卵管和卵巢脓肿、化脓性盆腔血栓性静脉炎、全宫切除术后感染，以上妇科感染较少并发败血症或脓毒血症。分娩前羊膜腔炎和分娩后子宫内膜炎、脓毒性流产、剖腹产后伤口感染、产褥热等感染则易并发败血症、脓毒血症伴休克、DIC和肾功能衰竭等。

（六）尿路感染

厌氧菌较少引起尿路感染。尿路厌氧菌感染常伴肾结石、恶性肿瘤、尿路梗阻、肾结核和先天性尿路解剖畸形等。常见致病菌为类杆菌、消化球菌和乳酸杆菌、核梭杆菌、产气荚膜梭菌等。常同时有需氧菌混杂。

（七）骨和关节感染

厌氧菌性骨髓炎较为少见，分为放线菌性（主要见于颌骨和脊椎骨，次为肋骨、头盖骨、长骨等）与非放线菌性（以厌氧和微需氧链球菌所致者为多见）。易发生于糖尿病患者。临床上厌氧菌和需氧菌骨髓炎不易区别，但厌氧菌感染的全身症状较轻。厌氧菌同样也较少引起化脓性关节炎、多累及较大关节。与骨髓炎不同，培养常获纯培养。胸锁骨和骶髂关节为厌氧菌关节炎的好发部位。

（八）皮肤和软组织感染

诱发因素为创伤、缺血和外科手术、病原菌大多为混合性、且常为内源性者。在身体易受污染的解剖部位，如肠道或盆腔手术伤口、会阴、褥疮等处受染机会较大。其特征为常有腐臭分泌物、产气、广泛组织坏死，并有延伸至皮下组织和筋膜而形成窦道的倾向。多数由需氧菌和厌氧菌协同引起。某些厌氧菌可引起下列特殊的临床综合征：进行性细菌协同感染性坏疽、协同性坏死性蜂窝织炎、慢性窦穴状溃疡、坏死性筋膜炎、厌氧链球菌性肌炎、梭菌性肌坏死（气性坏疽）等。

【实验室检查】

（一）厌氧菌的分离与鉴定

1．标本的采集与运送　标本采集过程中应尽量避免正常菌群的污染。标本应从正常无菌部位或通过严格无菌操作采取，如血液、胸腹腔液、心包液、脑脊液、关节液，以及通过外科无菌手术抽得的脓液；或通过特殊技术，如经纤维支气管镜取得的下呼吸道标本、由阴道后穹窿抽出的盆腔脓液等标本都属合格的标本。尿液标本以经皮肤从耻骨上穿刺取得者为可靠，但此法难以推广。女性生殖道感染标本收集时应先清洁消毒阴道和宫颈，小心扩张宫颈口，以外套消毒指套的针筒或无菌塑料套管伸入宫颈管或宫颈内吸出分泌物，或作子宫直肠窝穿刺采集标本。

标本采集后应尽量不接触空气，最好在床旁立即接种于培养基中。在接种同时应作涂片进行革兰染色镜检，以协助证实细菌的存在。标本运送可采用下列方法：①针筒运送法：无菌针筒抽取液体标本后，排出多余空气，针头插入无菌橡皮塞、隔绝空气，运送；②无氧小瓶运送法：瓶内装培养基加氧化还原指示剂（如美蓝或刃天青），加盖密封；③大量液体标本运送法：装满标本瓶，可驱除瓶中空气，加盖密封运送；④组织块运送法：组织块置密封厌氧罐中运送，罐内放入以酸化硫酸铜浸泡处理过的钢丝绒团以吸收氧；⑤厌氧菌培养袋运送法：病人标本床旁接种于预还原厌氧灭菌（prereduced anaerobically sterilized, PRSA）培养基，将之放入厌氧袋中运送。

2．培养　培养基于接种前必须处于无氧状态，为达到此目的可：①初代培养用的平板应新鲜配制，4小时内用完；或放入充以CO_2的不透气密封塑料袋中，4℃保存，1～2天内用完；②用前放入无氧环境，使预还原24～48小时；③用PRSA法配制的培养基，即在整个配制和分装过程中均通入CO_2，使不接触氧；④液体培养基使用前煮沸10分钟，驱除溶解其中的氧气，迅速冷却后立即接种。

非选择性培养基：常用者为牛心脑浸出液和布氏菌肉汤两种基础培养基，加入氯化血红素、Vit k_1、0.5%酵母浸出液、5%～10%羊血等制成平皿，几能培养出所有厌氧菌。

选择性培养基：常用者有：①卡那霉素-万古霉素溶血平皿（KVLB），用于产黑色素P菌；②类杆菌胆汁七叶灵琼脂（BBE），用于脆弱类杆菌和死亡梭杆菌；③卵黄琼脂（EYA），用于选择产气荚膜梭菌；④苯乙醇琼脂（PEA），抑制肠杆菌科细菌，有利于厌氧菌的生长；⑤环丝氨酸-头孢西丁-果糖琼脂（CCFA），选择难辨梭菌；⑥改良Fm培养基，选择梭杆菌；⑦乳酸钠培养基，选择韦荣球菌等。用同一菌落分别在有氧、无氧或5%～10%CO_2环境中进行培养的耐氧试验（aero-

tolerance test)，可测出各种细菌对氧的需求，而命名为需氧、厌氧、微需氧等不同类型细菌。

厌氧菌接种后应放入厌氧培养装置和仪器以维持厌氧环境。常用者有厌氧罐（anaerobic jar）或厌氧缸，厌氧袋和厌氧箱或厌氧室（chamber）三种系统，以厌氧罐最简便实用。罐中可放美蓝作指示剂。一般需1周以上才得出结论。

3. 鉴定　常规鉴定包括菌落形态、溶血性、色素产生、经紫外线照射有无荧光现象、菌落涂片、染色和镜检。生化反应、动力、毒力试验等；其中糖发酵试验为基本的生化反应。目前国内外已发展微量、快速、商品化的鉴定系统，并可与微机联用逐步自动化。

（二）气相色谱（与离子色谱）分析

测定厌氧菌代谢过程中产生的挥发性脂肪酸（如乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸等）和非挥发性脂肪酸（有丙酮酸、乳酸、琥珀酸等）。不同菌属与菌种所产生者种类和数量不同，因此可用以分析鉴定。在收到标本1小时内即可作出有无厌氧菌的初步诊断。但要确定是何种厌氧菌仍需作进一步鉴定。

（三）其他

荧光抗体技术（包括直接和间接）能成功地识别各种厌氧菌（如类杆菌、梭菌、梭杆菌等）。结果快速、准确。核酸探针（非同位素标记者）已用于脆弱类杆菌和牙周病 prevotella 与 porphyromonas 菌的检测，结果与培养法获得者可比拟。PCR 技术亦已用于快速检测厌氧菌（如难辨梭菌、核梭杆菌、齿龈P菌等）。

【预后】

入侵途径为胃肠道、褥疮溃疡或坏疽者病死率较高，自生殖道入侵者病死率较低。随着年龄增长，病死率增高。早产患者、并发休克和 DIC 以及有严重原发疾病者病死率均较高。及时接受抗菌治疗和外科引流可使预后改善。

【诊断】

综合临床和细菌学检查的某些特点可考虑本病的诊断。

临床特征：①接近正常可有厌氧菌寄殖的粘膜面如结肠、阴道和口咽部的感染；②分泌物具典型腐臭味，但无此臭味者（50%）尚不能排除；③存在组织严重坏死、脓肿、筋膜炎或坏疽；④病变组织或渗出物中有气体；⑤常规血液（需氧）培养阴性的感染性心内膜炎；⑥感染继发于恶性肿瘤或其他引起组织破坏的疾病者；⑦氨基糖甙类和β-内酰胺类抗生素应用后发生的感染；⑧血性渗出物呈黑色，在紫外光下可发红色荧光（产黑色素P菌感染）；⑨伴发化脓性血栓性静脉炎；⑩分泌物中有硫磺颗粒存在（放线菌感染）；⑪有提示厌氧菌感染的某些临床表现，如败血性流产、吸入性肺炎、肠道手术后感染等。

细菌学检查提示厌氧菌感染可能的某些线索：①常规培养阴性的“无菌脓液”，而渗出物涂片革兰染色有大量细菌，形态较一致；②在含卡那霉素和万古霉素的培养基中有革兰阴性菌生长；③在培养过程中有大量气体产生，且有恶臭；④在厌氧琼脂平板上有典型菌落，刚长出的产黑色素P菌菌落于紫外光下呈红色荧光；⑤气相色谱分析呈现厌氧菌特有的挥发性脂肪酸。

实验诊断：详见实验室检查一节。

【治疗】

治疗原则为建立不利于厌氧菌生长繁殖的环境（包括外科治疗）和抗菌药物治疗。对少数产外毒素的厌氧菌感染如破伤风、肉毒中毒，宜同时应用抗毒素。对严重感染患者应加强支持方法，积极治疗原发疾病。

（一）破坏厌氧环境

包括局部病灶的切开引流、坏死组织的清除、明显肿胀伴气体形成病变组织的减压，以及并存恶性肿瘤、异物、梗阻、血栓的去除等。为控制感染扩散和减轻毒血症，必要时施行截肢、子宫切除等手术。浅表厌氧菌感染局部可用3%过氧化氢溶液冲洗。高压氧治疗适用于气性坏疽病例。

（二）抗菌治疗

可根据感染部位推测最可能的致病菌，选择抗菌作用强、毒性低、具一定药动学特点的药物。一般膈以上的厌氧菌感染，致病菌（除类杆菌能产生β-内酰胺酶外）对青霉素大多敏感；膈以下的厌氧菌感染，脆弱类杆菌为常见致病菌，抗菌药物的选择需予特殊考虑。此外，厌氧菌感染常表现为混合感染，由厌氧菌与厌氧菌、厌氧菌与需氧菌或兼性菌引起，应采用多种药物联合治疗。

1. 常用的抗厌氧菌药物　有甲硝唑、克林霉素、氯霉素等。

（1）甲硝唑：为杀菌剂，对大多数厌氧球菌、类杆菌、梭杆菌和梭菌具很强的抗菌活性。厌氧菌的低 Eh 能还原甲硝唑的硝基，产生细胞毒物质，抑制细菌 DNA 的合成，促使细菌死亡。甲硝唑被还原的中间产物对氧十分敏感，在有氧环境下易失活，故只对厌氧菌发挥作用，对微需氧菌的作用不

稳定，对兼性菌和需氧菌则无效。放线菌属、乳酸杆菌、丙酸杆菌对之多耐药。

甲硝唑的给药途径与剂量：静脉滴注首次剂量为15mg/kg，继以7.5mg/kg，每8小时一次，临用时将药物与碳酸氢钠混合（100mg甲硝唑+1mmol碳酸氢钠）滴注、或用甲硝唑磷酸二钠滴注；口服剂量为0.4～0.6g，每日3次（儿童为每日15～50mg/kg，分3次）7～10天为一疗程。

(2) 克林霉素和林可霉素：克林霉素是林可霉素的半合成衍生物，其抗菌作用临床疗效均优于林可霉素。克林霉素对大多数厌氧菌（包括放线菌属、丙酸杆菌等）都有良好抗菌活性。类杆菌的耐药率约为50%，梭杆菌和梭菌等亦有在用药过程中发生耐药性的报道，值得临床注意。本品在体内分布较广，但不能透过正常脑膜。易透过胎盘。因其对大肠杆菌和兼性革兰阴性菌很少有活性，故在治疗混合性感染时应加用其他抗菌药物如氨基糖甙类抗生素。常用剂量为日0.6～1.8g，分2～3次静滴。长期应用易引起腹泻和难辨梭菌所致的伪膜性肠炎。

(3) 氯霉素：除少数产气荚膜梭菌外，氯霉素对类杆菌和大多数其他厌氧菌有良好活性，且易透入各种体液和组织中。对大肠杆菌等肠杆菌科细菌、链球菌和部分葡萄球菌也有一定活性。但也有临床治疗失败的病例报道。此外厌氧菌感染动物模型表明氯霉素对防止脓肿形成的效果不如克林霉素和甲硝唑。对中枢神经系统感染，仍不失为良好的选用药物。常用剂量为日2g，分次静滴。

(4) β-内酰胺类抗生素：消化球菌、产气荚膜梭菌、梭杆菌、放线菌等对青霉素和头孢菌素类常敏感，而脆弱类杆菌因存在β-内酰胺酶，此类抗生素疗效常令人失望。在β-内酰胺类抗生素中活性最强的为亚胺培南、头孢西丁、替卡西林-克拉维酸联合制剂、哌拉西林-他唑巴坦复方制剂、氨苄西林-舒巴坦等。

(5) 红霉素类：主要作用于厌氧球菌，仅用于口咽部感染。

(6) 万古霉素和去甲万古霉素：对各种革兰阳性菌包括球菌与杆菌均有强大抗菌作用，为快效杀菌剂。口服对难辨梭菌所致的伪膜性肠炎具极好疗效。成人剂量为每次0.5g，每日4次，5～7天为一疗程。

(7) 其他：四环素类（以多西环素较好）仅对放线菌属作用强大，可加应用。氟喹诺酮类对厌氧菌的作用多数认为较差或不稳定，国外合成了若干新品种，对所测290株厌氧菌（包括类杆菌、梭菌、梭杆菌、消化链球菌、丙酸杆菌等）均有良好活性，有待临床验证。

2. 不同部位厌氧菌感染的抗菌药物选择：

(1) 口腔厌氧菌感染：主要致病菌为口腔寄殖菌群。主要为消化球菌、消化链球菌、梭杆菌属、韦荣球菌属、真杆菌属、口腔类杆菌（prevotella, porphyromonas等）。首选青霉素、次选大环内酯类或克林霉素。

(2) 呼吸系统厌氧菌感染：主要致病菌为消化链球菌、产黑色素P菌、梭杆菌、梭菌和脆弱类杆菌，多数呈混合感染。首选克林霉素，次选氯霉素或甲硝唑，均宜与氨基糖甙类抗生素联合。

(3) 腹腔内厌氧菌感染：常见致病菌为脆弱类杆菌、产气荚膜梭菌和厌氧球菌，常与兼性菌混合。首选甲硝唑或克林霉素、次选氯霉素，均宜与氨基糖甙类联合。

(4) 妇产科厌氧菌感染：主要致病菌为厌氧链球菌、类杆菌、梭杆菌和梭菌，可与兼性菌混合。首选青霉素类，次选克林霉素或甲硝唑，可与氨基糖甙类联合。

(5) 中枢神经系统感染：常见致病菌为消化链球菌、梭杆菌、脆弱类杆菌，部分呈混合感染。首选氯霉素加青霉素类，或甲硝唑加青霉素类，剂量均宜大。

(6) 骨与关节厌氧菌感染：较少见。致病菌以类杆菌为主。首选克林霉素、次选氯霉素或甲硝唑。

(7) 皮肤软组织厌氧菌感染：常由产气荚膜梭菌、厌氧球菌引起。首选青霉素，次选克林霉素。

(三) 支持和对症治疗

包括维持水和电解质平衡、输血、纠正休克等。并发血栓性静脉炎或DIC时应用抗凝剂。

【预防】

尽可能防止发生降低Eh的情况。防止体内正常厌氧菌群或体外厌氧菌引入伤口、闭合空腔等。对外伤伤口应尽快彻底清创、去除异物和死腔、重建良好血供；腹部贯穿性外伤，尤其是累及结肠时，应预防应用抗生素。慢性中耳炎、鼻旁窦炎、乳突炎等应予积极治疗以防颅内厌氧菌感染。体弱、神志不清或吞咽有困难者进食时应注意防止吸入。有瓣膜病变的心脏病患者行牙科口腔手术时应预防应用抗生素。为预防产后败血症应注意胎膜早破、产程延长和产后出血的处理。

（徐肇玥）

参考文献

1. 陈聪敏，王文风．厌氧菌及其感染．上海医科大学出版社，1989，2～7，35～57，68～73，80～93，97～101，108～112，116～122，170～185，192～220，234～276
2. 范昕建，黄安华，朱淑媛，等．厌氧菌感染的病原学特点与诊断．中华传染病杂志，1993，11:19
3. Engelkirk PG, Engelkirk JD, Dowell VR. Principles and Practice of clinical Anaerobic Bacteriology. Star, 1992, 49～55, 59～81, 100～120, 168, 194～199
4. Botta GA, Arzese A, Minisini R, et al. Role of Structural and Extracillular Virulence Factors in Gram-Negative Anaerobic Bacteria. CID, 1994, 18 (Suppl 4):260
5. Gorbach SL. Antibiotic Treatment of Anaerobic Infections. CID, 1994, 18 (Suppl 4):305

第二十二节　破　伤　风

破伤风（tetanus）是破伤风杆菌外毒素所致疾病，以全身骨骼肌持续性强直和阵发性痉挛为其特征。

【病原学】

破伤风杆菌（clostridium tetani）是革兰阳性专性厌氧菌，长2～5μm，宽0.3～0.8μm。此菌周身有鞭毛，能运动。37℃孵育48小时后即能生成芽孢，位于菌体顶端呈鼓槌状。芽孢抵抗力很强，耐干燥及常用化学消毒剂，能耐煮沸15～90分钟；在不受日光直接照射的土壤中可存活数年；高压蒸气120℃10分钟可将其杀灭；5%石炭酸和1%升汞中需10～15小时才能杀灭此菌芽孢。

破伤风杆菌能产生两种外毒素，破伤风痉挛毒素（tetanospasmin）是致病的主要因素，为一种毒力极强的蛋白质，可能由两个亚单位组成，能被蛋白水解酶破坏，故口服不致病；溶血素（tetanolysis）可引起局部组织坏死和心肌损害，对致病似无重要关系。

【流行病学】

破伤风杆菌在自然界分布甚广，家畜的粪便中多含有此菌，某些人群粪中也常带有该菌。细菌芽孢广泛存在于土壤、污泥和尘埃中，随泥土或污染的异物进入皮肤或粘膜的伤口，如各种创伤、锈钉等而感染，新生儿因脐带残端处理不当感染此菌，人工流产或分娩时产道接触污染的器械或操作过程中染菌而致病。

人群对本病普遍易感，其发病率与伤口污染机会的大小及伤口处理恰当与否有密切关系。温暖季节衣着少，容易受到外伤和感染。

病后有一定免疫力，但不持久，血清中抗体病后3个月即大部分消失，可再次感染。

【发病机制和病理解剖】

细菌经皮肤或粘膜伤口侵入机体，在缺氧环境下生长繁殖。深在的伤口如枪伤、刺伤或伤口中有坏死组织以及有需氧的化脓菌混合感染等情况都有利于细菌滋长，容易致病。

破伤风杆菌一般不侵入血液循环只在入侵局部繁殖，并在缺氧条件下产生亲神经的痉挛毒素，此毒素与神经组织结合后即发生变性，不易为抗毒素所中和。毒素自运动终板沿运动神经干向中枢扩散，毒素吸收后也可能经血液循环和淋巴系统到达脊髓前角灰质或脑干的运动神经核。痉挛毒素作用于中枢神经，与灰质突触小体膜的神经节甙脂（gangliotide）结合，使突触不能释放甘氨酸或氨基丁酸等抑制性传递介质，致使α和γ运动神经系统失去控制，因而出现特征性的全身横纹肌痉挛和肌强直。此毒素还在外周阻断神经肌肉接合点，并能直接作用于肌肉产生肌肉收缩。它对交感神经及神经内分泌系也产生影响，表现为高血压、心率增快、心律不齐、发热、出汗等。

本病的病理改变无特异性，尸解所见多与严重抽搐、缺氧和继发感染有关。可有脑、脊髓充血、出血，偶见脑水肿。大脑半球可见广泛散在血管周围髓鞘脱失和神经胶质增多。运动神经细胞可有水肿，核周染色质溶解，肝浊肿，肾充血等。

【临床表现】

（一）潜伏期

长短不一，与创伤的部位和性质、伤口早期处理情况及机体免疫状态等因素有关。曾接种破伤风类毒素或抗毒素者潜伏期较长。一般潜伏期为7～14天，可短至1～2天，或长达数月或数年。新生儿破伤风潜伏期多为5～7天。

（二）典型发作

1. 前驱期　一般起病的最初1～2天患者有全身不适、头晕、头痛、烦躁不安、肢痛、反射亢进、咀嚼无力，继而肌肉强直，下颌紧张、张口不便，吞咽困难，嚼肌及颈、腹、背部肌肉紧张，或酸痛等表现。

2. 发作期　主要表现为肌肉强直和痉挛。最初累及咀嚼肌，患者张口困难，逐渐加重至牙关紧闭，进而全身肌肉受累。肌强直在肌痉挛的间歇期间持续存在，为本病特征之一。肌痉挛可自行发

生，也可因外界刺激引起，常由于外周的传入刺激使其突然增强；痉挛可呈阵发性，也可频繁发作，发作间歇越短，预后越险恶。面部肌肉痉挛，病人双眉上抬，口角向外上收缩，形成特征性的“苦笑”面容。咽喉部和呼吸肌痉挛导致吞咽困难、呼吸困难，引起缺氧。严重者可因中枢神经系统不可逆损害而死亡。颈部肌持续收缩使颈强直。腹壁肌肉强直僵硬。腹背肌肉同时收缩形成角弓反张。直肠和膀胱括约肌痉挛可有便秘和尿潴留。

发作严重时可全身大汗、发绀、呼吸急促、心率加快、流涎或口吐白沫，手足抽搐，但患者一般神志清醒，表情十分痛苦，体温正常或低热，重症也可高热。痉挛发作常在3天内达高峰，多数患者经积极治疗后好转，痉挛发作次数逐渐减少，程度减轻，间歇期延长。病程一般为3～4周，严重者可达6周以上。

（三）其他类型

1．局部型破伤风　肌肉痉挛较局限，仅在创伤或感染部位，病情通常较轻，多见于接受过预防注射者。

2．面部破伤风　因头面部创伤感染所致，可分为痉挛型和麻痹型，前者表现为面肌和咽肌痉挛，牙关紧闭等；后者表现为动眼、面及舌下等颅神经瘫痪。

吸入性肺炎、肺不张是破伤风常见并发症。由于突然和强烈的肌肉收缩，可致肌肉撕裂、出血、骨折及关节脱位等。因交感神经功能亢进引起心血管并发症，如高血压、心律不齐、心动过速等。还可有胃肠道出血等并发症。

【实验室检查】

白细胞总数及中性粒细胞多有轻度增多，常与伤口其他细菌感染的情况有关。脑脊液一般正常，可有轻度蛋白质增多。伤口脓液普通培养常有需氧菌，如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等。厌氧培养有破伤风杆菌。

【诊断与鉴别诊断】

根据病史和典型临床表现，本病诊断一般无困难。近期有创伤或伤口感染史、是诊断的重要参考资料。典型临床表现如“苦笑”面容、牙关紧闭、角弓反张、全身肌肉强直、阵发性肌肉痉挛等的出现，诊断可基本确定。创伤组织或脓液的培养也有助于诊断。

本病早期仅有某些前驱期症状时，诊断可能有一定困难，应提高警惕，注意密切观察，以防延误诊治。

破伤风应与下列疾病鉴别。

（一）低钙性抽搐症

本病强直性痉挛主要限于手足，无张口困难、牙关紧闭及“苦笑”面容。缺钙弹指试验（chvostek征）与缺钙束臂试验（trousseau征）阳性，血钙常降低。

（二）引起张口困难的局部疾患

如扁桃体周围脓肿、咽后壁脓肿、牙髓与牙周病变及颞颌关节疾病等。但这些疾病均有显著的局部疼痛、炎症表现而无全身肌强直与肌痉挛等。

（三）狂犬病

本病虽有咽肌痉挛及吞咽困难，但无牙关紧闭及全身肌痉挛，而有狂犬（或猫）等咬伤史，有恐水、怕风等表现。

（四）士的宁中毒及吩噻嗪、灭吐灵所致张力障碍性反应

症状与破伤风很相似，但在痉挛间歇期肌肉完全松弛，且牙关紧闭出现较晚，有服药史，停药后24～48小时症状消失。

（五）其他

各种化脓性脑膜炎、脑炎与急性癔病和某些精神病应与破伤风鉴别。化脓性脑膜炎、脑炎患者有颅压增高表现及脑脊液变化等，而无张口困难。癔病和某些精神病人有时难与早期或轻度破伤风鉴别，应仔细观察。

【预后】

破伤风预后较严重，平均病死率为20%左右，重症可达70%，经积极治疗与监护可降低其死亡。小儿与老人预后较差，新生儿破伤风病死率可高达80%，近年已大为下降，但仍在20%以上。创伤后处理不当，未进行免疫预防者预后较差。潜伏期及前驱期愈短，预后愈差。局部破伤风预后良好。

死亡多见于有严重痉挛发作者，常见死因为呼吸道并发症，如吸入性肺炎、肺不张、窒息等。其他如全身衰竭、循环衰竭或继发性感染等也是造成死亡的原因。

【治疗】

（一）伤口处理

原则是及时彻底清创，在注射抗毒素或人体破伤风免疫球蛋白（TIG）后及控制痉挛的措施下尽早进行，彻底清除坏死组织和异物，伤口敞开并用大量氧化剂如3%过氧化氢或1∶5000高锰酸钾冲洗、湿敷。伤口深者可在其周围用1万～2万单位抗毒素浸润后再扩创。伤口已愈合，确无感染者可不处理。

（二）中和游离毒素

抗毒素或TIG只能中和血中游离毒素，对已与神经结合者无作用，故宜尽早应用。抗毒素皮试阴性后，根据病情一次静脉滴入1万～10万单位，新生儿或幼儿一次滴注1500～10000单位。必要时可多次给药。TIG可代替抗毒素，肌注3000～10000单位于不同部位（国外已有静脉用药）。已获自动免疫的同型全血或血浆可代替TIG。

（三）抗生素应用

青霉素、四环素及红霉素对破伤风杆菌繁殖体有杀灭作用，使其不再产生毒素。青霉素常用量成人每日150万～300万单位，分次静滴或肌注。青霉素过敏者可用四环素或红霉素。

（四）控制痉挛

为综合治疗的中心环节。安定有明显镇静抗惊作用，能阻断神经元间传导，使肌肉松弛，作用迅速，而且呼吸的抑制影响很小，为治疗首选药。成人每日用量40～60mg，分4～6次肌注，重症可增至每日100～400mg，分次静脉缓慢注射或滴注。儿童每次0.5～1.0mg/kg，一日3～4次。

氯丙嗪能降低氧耗、降温、抑制中枢神经系统等作用，可减轻肌痉挛，每次成人50～100mg，儿童0.5～1.0mg/kg，肌注或静脉滴注。苯巴比妥钠每次成人0.1～0.2g，儿童3～5mg/kg，肌注。10％水合氯醛每次成人10～20ml，儿童0.5ml/kg或每岁1ml，口服或灌肠。5％副醛每次成人2～5ml，小儿0.1～0.2ml/kg，肌注或灌肠。以上药物可每4～6小时给药一次，或交替使用，也可与安定交替应用。

重症患者痉挛难以控制时，可加用异戊巴比妥钠0.1～0.3g加入葡萄糖液20ml缓慢静注，或硫喷妥钠0.5～1.0g溶于1000ml葡萄糖中以每分钟20～25滴速度静滴，应用上药时应密切注意血压和呼吸变化。

外周肌肉松弛剂如筒箭毒碱、司可林等目前已较少应用，确有必要应用时必须同时应用人工正压呼吸器。

（五）呼吸监护

保持呼吸道通畅，维持良好的通气功能，减少肺部并发症，是抢救成功的关键措施之一。严重病例应早期行气管切开，排除气管分泌物，经常清洁导管，根据情况吸入雾化气体，间歇正压给氧，注入抗菌药物等。应按时作血气分析，以监护换气功能。

病人最好置于监护室，保持安静、温暖，避免强光、声响等刺激。补充营养、水和电解质，注意酸碱平衡。有高热、心肌炎者可适当给予肾上腺皮质激素。

病情进入缓解期仍有突发性呼吸停止的可能，故应密切观察。

【预防】

破伤风是可以预防的。1989年WHO通过决议：1995年全球消除新生儿破伤风。目标是每个国家或地区活产儿的破伤风死亡率要低于10‰。为此提出三项措施：①对所有育龄妇女注射2针破伤风类毒素；②提供清洁分娩；③加强新生儿破伤风的监测，确定高危地区。

破伤风的预防包括主动免疫、被动免疫及伤口处理。

（一）主动免疫

注射破伤风类毒素可有效预防本病。按计划免疫婴儿出生后满3个月，应注射白喉、破伤风类毒素和百日咳菌苗三联制剂，满4个月种第二次，满5个月种第三次，1.5～2岁再复种，以后每4～5年加强一次，每次0.5ml，肌肉或深部皮下注射。成人初次接种时需注射2次，间隔4～8周，半年至1年后加强一次，以后每5～10年或受伤后再加强一次。每次均为0.5ml。一般注射后30天可产生安全的抗体浓度。

（二）被动免疫

适用于未经主动免疫且伤口污染严重，或为严重开放性损伤，或伤口未及时正确处理者。于伤后24小时内皮下或肌肉注射破伤风抗毒血清，皮试阴性后注入1500～3000U，伤口深大、污染明显或有糖尿病者，剂量加倍。皮试阳性者用脱敏法注射。TIG是理想的破伤风抗毒素，无过敏反应，一次肌注250～500U，病情需要时可增至500～1000U。被动与主动免疫联合为好，尤以类毒素与TIG同用为佳。

（三）伤口处理

伤口的及时正确处理在预防中占重要地位。清创必须及时、彻底。分娩时应严格执行无菌操作，预防新生儿破伤风。

（欧阳颗）

参考文献

1. 李祥芳，吴萍，顾美礼，等．孕妇免疫预防新生儿破伤风．中华妇产科杂志，1993，2:107
2. 胡善联．国外几种主要传染病的疫情及研究动态（1992～1993年）．国外医学·流行病学传染病学分册，

1994, 1:5

3. Parris WC. management of tetanus. Anesthesiology review, 1981, 8(5):17

第二十三节 分支杆菌感染

一、结核病

结核病是由结核分支杆菌引起的一种慢性感染性疾病。结核病可侵涉任何器官如肺、骨、关节、淋巴结、泌尿生殖系统、肠道、肝脏、浆膜腔等。而肺脏往往是原发病灶的好发部位，也是侵入的主要器官。病理特征性改变为结核结节和干酪样坏死。

结核病是一种起源很早、流行很广、严重威胁人类健康的慢性传染病。人类证明有结核病存在至少已有5000年历史。近百余年来，自1882年德国Koch于柏林发现结核杆菌、1895年Roentgen发现X线、1922年Calmette及Guerin发表卡介苗接种方法。1944年后链霉素、异菸肼、利福平等强有力的抗结核药物的相继问世。在结核病的诊断、治疗上，控制与根除措施上已形成一个新的时期。发病率与死亡率已有大幅度下降，但就世界范围而言，1991年世界卫生组织（WHO）估计全球约十七亿五千余万人已感染结核菌；现有病人二千万；每年新发病例达800万；290万人死于结核病。即使在一些发达国家近年来结核病发病率递减速度慢，甚至有回升趋势，结核病的控制乃至消除仍然是一个严重的问题。

【病因学】

结核病的病原菌为结核杆菌，属放线菌目分支杆菌科分支杆菌属。包括人型、牛型、非洲型、鼠型4类。对人类致病的主要为人型结核菌，牛型少见。非洲型并非独立菌型，鼠型对人类无致病性。

（一）形态

细长微弯、两端圆钝，2～5μm长，0.2～0.3μm宽。不能运动，无荚膜、芽孢和鞭毛，严格需氧。不易染色，经5%石碳酸复红加热染色后不能被酸性酒精脱色，呈红色称为抗酸杆菌。在标本中呈散在、成堆或链状排列。荧光铬染色可在蓝光下显示菌体。电镜下菌壁厚约20nm，表层粗糙。胞质外紧包一层质膜，胞质内含大小不等的核糖微粒、多磷酸盐颗粒、脂肪颗粒式空泡。细胞核为高度盘旋的DNA纤维，无核膜和核仁。

（二）培养

在培养基中生长缓慢，增殖周期约15～20小时。肉眼2～4周才可见菌落。经抗结核药物作用的细菌需6～8周，甚至20周才出现菌落。形态具有多形性，呈球状、串球状或丝状。

（三）菌体成分和生物活性

结核菌含大量类脂质，胞壁含量最多，主要由磷脂、脂肪酸和蜡质组成，多与蛋白质或多糖相结合。磷脂能增强菌体蛋白的致敏作用形成干酪样变。脂肪酸中结核菌酸促进结核结节的形成。菌体含大量蛋白质，其中结核蛋白是变态反应的反应原。糖类是以糖原或多糖存在，与类脂质缩合存在于胞壁内，是免疫反应的抗原物质。

（四）致病性与毒力

致病性是引起宿主疾病的性能。毒力用以反映致病力的强弱程度。结核菌不产生内、外毒素，无荚膜，不能抵御吞噬细胞的作用。结核菌在被感染的机体内繁殖与机体的反应性相互作用而致病。Mitchson提出结核病灶中根据结核菌的代谢状况可分为4种菌群。A群为代谢旺盛，不断快速繁殖的结核菌，致病力强，抗结核药物大多作用于A菌群；B群为在巨噬细胞内酸性条件下半休眠状态的静止菌；C群为半休眠状态菌群，偶有突发性或短期内旺盛生长的细菌，仅有少数抗结核药物对半休眠状态菌群能起灭菌作用，B、C菌群常为复发的根源；D群为完全休眠菌，药物不起作用，须赖机体免疫机制加以消除。

（五）抵抗力

结核菌胞壁含多量类脂质，具疏水性和对环境的理化因素有较强抵抗力。在干燥痰中可存活6个月。煮沸1分钟、紫外线照射1～10分钟、日光直接照射2～7小时、75%酒精数分钟、5%来苏尔12小时可杀死结核菌。

（六）耐药性

为结核菌的重要生物特性。菌群在繁殖过程中染色体基因的突变出现结核菌的自然变异为天然耐药菌，对某种抗结核药物产生单一耐药。继发耐药是结核菌在抗结核药物作用下，修正酶系统、改变代谢途径或发生诱导基因突变而产生的。

【流行病学】

排菌的肺结核病人为结核传播的主要来源。咳嗽、喷嚏排出的结核菌悬浮在飞沫核中经空气传播引起吸入感染。飞沫直径1～5μm吸入后易沉积于肺泡。含结核菌的痰液干燥后，细菌随尘埃飞扬也为吸入感染的另一个非主要的传播方式，其他如患病孕妇经胎盘传播，饮用带菌牛奶经消化道感染等

途径均极少见。社会经济发展水平落后的人群、免疫功能不全者、某些疾病如糖尿病、矽肺等、免疫抑制性疾病者等易感人群中发病率高。若人体感染的结核菌数量少，毒力弱，能被人体防御机制所消灭的则不发病。当大量毒力强的结核菌 $10^3 \sim 10^4$ 入侵人体，而机体免疫力又处于低水平状态时则易发病。

我国1990年第三次全国结核病流行病学抽样调查，活动性肺结核和痰菌涂片阳性肺结核患病率分别为532/10万和134/10万，与1985年比较550/10万、156/10万年均递降率缓慢。据估算目前全国现有活动性肺结核病人593.2万，其中排菌者为151.4万。每年死于肺结核者约23.8万。在27个太平洋地区国家疫情排列，我国为第18位，仍然是疫情较严重的国家。

【发病机制】

人体对结核菌感染的自然免疫力（先天性免疫力）是非特异性的。经结核菌感染后或接种卡介苗后获得的免疫力（后天免疫力）具有特异性，能杀灭入侵结核菌或使病灶趋于局限，免于扩散。人体初次感染结核菌后可产生变态反应，同时出现免疫力。长期以来用Koch现象解释人的原发性结核和续发性结核的不同发病机制。以结核菌注入未受染的豚鼠，2周后局部肿结，出现溃疡，淋巴结肿大，周身血行播散而死亡。若对3～4周前受染、结核菌素反应阳性的豚鼠注入等量的结核菌再感染，则2～3天内出现局部强反应，迅速形成溃疡，随后溃疡愈合，无淋巴结肿大和周身播散。再感染后局部病灶的过强反应显示机体的变态反应性。病灶局限，无播散属获得免疫反应。机体抗结核的免疫主要为细胞免疫。由胸腺T淋巴细胞和单核细胞的巨噬细胞共同承担。体液免疫对结核菌的防御作用仍知之甚少。

（一）细胞免疫反应

少量致病结核菌进入肺泡，肺泡吞噬细胞为首要防御，若结核菌被肺泡吞噬细胞消化清除则人体未受染，属先天免疫力。当大量毒力强的结核菌进入肺泡，未被清除而在肺泡吞噬细胞内繁殖导致吞噬细胞破裂。由于一些化学因素的影响，血液内单核细胞被吸附至病灶处。幼龄单核细胞吞噬被释出的细菌，但不能消除或抑制细菌的快速繁殖。结核菌抗原致敏T淋巴细胞，致敏T淋巴细胞再遇到结核菌时释出一些特殊功能的淋巴因子能转化单核细胞的吞噬细胞成为活性巨噬细胞。只有活性巨噬细胞才对结核菌有特异性的吞噬杀灭能力。

（二）变态反应

致病结核菌侵入人体后3～6周，机体对再感染结核菌抗原的过敏反应属第Ⅳ型迟发型变态反应。其机制是由另一亚群的T淋巴细胞释放炎性因子、淋巴细胞毒素等，局部病灶发生炎症渗出，甚至干酪样坏死，大量淋巴细胞浸润。将结核菌限制在局部。淋巴细胞毒素能破坏有助于结核菌在细胞内繁殖生长的幼龄单核细胞，以控制结核菌的增殖。

现代动物实验观察中，发现免疫反应与变态反应是二个可以分离的不同过程。T淋巴细胞是迟发变态反应和防御免疫的关键细胞。机体结核病的发病机制均与T淋巴细胞及巨噬细胞互相作用有关。

人体感染结核菌后90%由于免疫机制健全而终生未发病，称为结核感染，由皮肤结核菌素试验阳性证明。5%者因免疫功能低下而发展为原发性结核病。另5%者感染后仅在免疫力下降时，潜伏体内的结核菌重新活动而发病，称为继发性或原发后结核病，是为内源性感染。外源性再感染而引起发病的机会极少。

【病理】

结核病病理形态变化比较复杂，其基本病理改变为渗出型病变、增生型病变和干酪样坏死。

（一）渗出型病变

往往出现在机体免疫力弱，致敏淋巴细胞活力高，为变态反应性强的反映。表现为充血、水肿，中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞浸润、纤维蛋白渗出。有吞噬细胞浸润，经抗酸染色其中可发现结核菌。病变受累脏器组织结构大体保持完整。当机体免疫力提高或有效化疗后病变可以完全吸收、消散。

（二）增生型病变

表现为特征性的结核结节病变。结节中央为巨噬细胞衍生的朗罕细胞，其周围为吞噬结核菌的单核细胞及吞噬细胞转化成的类上皮细胞呈层排列。边缘部由单核细胞及淋巴细胞组成。外围可有非特异性的炎性浸润。单个结节直径约为0.1μm，肉眼所见结节是由几十个小结节融合组成。往往发生在入侵细菌数量少，机体细胞免疫占优势，致敏淋巴细胞数量多的情况下。病变趋向治愈时，纤维化多见于由病灶周围向中心发展，最终成为索条状或星状瘢痕。

（三）干酪样坏死

表现为结核结节的组织细胞混浊，肿胀，脂质脂肪变性，胞核碎裂溶解坏死。肉眼呈浅黄色似干

酪密度而得名。坏死病变可存在多年，既不吸收亦不液化。坏死区域周围为增生的肉芽组织及纤维组织包围成为纤维干酪病灶。若局部组织变态反应剧烈，干酪坏死组织可液化，破溃，形成播散灶。当化疗后或机体免疫力增强时，坏死病灶脱水、缩小、干燥，有钙质沉积形成钙化灶。钙化病灶并未达到生物学痊愈，其中静止残留菌仍能重新活动成为日后复发的根源。

上述三种基本病理改变可以互相转化，交错存在，尚有非特异性炎症反应出现。

[实验室检查和特殊检查]

(一) 结核菌的检出

是确诊结核病的主要依据。直接厚涂片抗酸染色镜检快速简便。金胺染色荧光镜检查可以提高阳性率，但假阳性有所增加。培养精确可靠，特异性高。培养菌株进一步作药物敏感测定可为治疗提供重要参考。

(二) X线检查

包括透视、X线片、断层、CT等。不仅有助于早期发现结核病灶，而且对病变部位、范围、性质、演变情况及治疗效果作出判断。

(三) 结核菌素试验（简称结素试验）

旧结核菌素（OT）是一种粗制的提取物，由结核菌已死亡的液体培养基中提炼出结核菌的生物活性物质，主要含结核蛋白。OT中尚含有其他抗原，注射后还可引起非特异性反应。PPD为结素纯蛋白衍生物，经硫酸铵沉淀制成PPD-S，精纯、高效，非特异性即刻变态反应极少见，已被WHO定为国际标准结素。二种结素制剂0.1ml的相应效价和含量见表10-6-14。

表10-6-14 不同结素制剂0.1ml的相应效价（Tu）和含量（mg/0.1ml）

国际结素单位 Tu	OT		PPD-S	
	稀释度	含量	稀释度	含量
1	1:10000	0.01	1:50000	0.00002
5	1:2000	0.05	1:10000	0.0001
10	1:1000	0.1	1:5000	0.0002
100	1:100	1.0	1:500	0.002

结素试验常用皮内注射法，以0.1ml结素稀释液在前臂屈侧作皮内注射形成皮丘，48～72小时观察记录结果。流行病学调查和临床检查一般以5Tu为标准剂量。72小时局部肿结直径为判断依据。5～10mm弱阳性反应（+），11～20mm中度阳性反应（++），>20mm或有水疱、坏死为强阳性反应（+++）。短期内重复结素试验可引起复强效应。即第一次结素注射虽为阴性反应，然已激活免疫活性细胞，加强"回忆反应"，当在2周内重复试验则引起阳性或强阳性反应。重复试验阴性结果可排除结核感染。

结素试验主要用于结核感染的流行病学调查。卡介苗接种后可呈弱阳性反应，中度阳性表示曾感染结核。我国城市居民感染率高达80%，阳性反应无诊断意义。如用1Tu高稀释度液作皮试呈强阳性反应，可提示体内有活动性结核病灶。在急性极重度结核病、免疫抑制疾病淋巴瘤、某些病毒感染（麻疹、流行性腮腺炎、水痘）HIV感染、应用糖皮质激素等免疫抑制剂者、肾功能衰竭、营养不良等结素试验可呈现假阴性反应。当排除上述疾病的影响因素后，结素阴性反应才能否定结核感染。

(四) 内窥镜检查

包括纤维支气管镜、胸腔镜、纤维结肠镜、乙状结肠镜、腹腔镜、膀胱镜等。对某些结核病可提供病原学和病理学诊断。

(五) 活体组织检查

对不排菌的肺结核以及与外界不沟通的脏器的结核病灶组织活体检查进行病原学和病理学诊断，如肺脏、胸膜、腹膜、肝脏、淋巴结等。

(六) 新诊断技术

为满足临床早期诊断的需求，近年来生物化学、免疫学和分支杆菌的分子遗传方面研究的深入进展有利于探索结核病的快速诊断。酶联免疫吸附试验（ELISA）检测结核特异抗原抗体，敏感性高，尚须制备出更有效的抗原和单克隆抗体以提高ELISA检测的特异性。BACTEC法培养结核菌可缩短培养及药物敏感试验时间，与常规方法比较分别为8天与18天。聚合酶链反应（PCR）技术，用结核菌DNA特异性基因探针检查结核菌敏感性很高，但须解决污染等技术问题。染色体核酸指纹技术（RFLP）的进展有助于早期发现结核菌。这些处于实验研究阶段的快速诊断检测手段，至今尚未能成为适用于临床的检验技术。

[化学药物治疗]

(一) 抗结核药物临床药理及使用方法

1. 一线药物 世界卫生组织（WHO）1991年制订一线药为异菸肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素，其中除乙胺丁醇外均为杀菌药。

(1) 异菸肼（isoniazid, INH）：抑制结核菌DNA合成，破坏菌体内酶活性，干扰分支菌酸合成，对细胞内外结核菌均有杀菌作用。最低抑菌浓

度（MIC）0.01～0.05μg/ml。成人0.3～0.4g/d顿服。口服经胃肠道迅速吸收，1～2小时达血清高峰浓度。广泛分布于组织和体液，易透过血脑屏障。INH杀菌力与细菌活力成正比，对生长繁殖状态的细菌作用最强。经肝脏乙酰代谢灭活。不同个体中乙酰化速度有快慢之分，国人以快型者居多，半衰期为1/2～1.0小时，大部分的乙酰异菸肼在24小时内由尿排泄，单独应用易产生耐药性。在常用剂量下，偶有周围神经炎、药物中毒性肝炎、精神症状、诱发癫痫等毒副反应。对易发生周围神经炎的患者，如糖尿病、尿毒症、酒精慢性中毒、营养不良等肺结核患者可并用 Vit B_6 10mg/d。对妊娠、癫痫患者也可并用 Vit B_6。

INH与苯妥英之间存在增加二种药物血浓度的影响。当二药同服时，须监测苯妥英血浓度水平，必要时减少用量。

(2) 利福平（rifampin，RMP）：与菌体RNA聚合酶结合，干扰DNA和蛋白质的合成而灭菌。对细胞内外结核菌有同样的杀菌作用，特别对半休眠状态，偶有突发生长的细菌最为有效。MIC 0.01～0.1μg/ml、成人0.45～0.6/d，晨起饭前1小时空腹顿服。口服经胃肠道吸收，1.5～3小时达高峰浓度。有效浓度维持8～12小时。PAS、巴比妥、利眠宁及蛋白质饮食可影响其吸收。广泛分布于组织和体液，可部分透过炎症脑膜。半衰期为2.5～3.0小时，代谢产物60%由粪便排出，18%～30%由尿液排泄。也可在泪液、汗液及其他体液中排出呈桔红色。单独治疗易在短期内产生耐药性。耐RMP菌致病力可有不同程度的下降。对肝毒性损害、轻度黄疸、肝肿大等为主要的毒副作用。消化道反应较常见，一般不影响继续用药。过敏反应较少见。RMP可诱导肝微粒体酶，从而加速某些药物在肝脏的代谢而降低其药效，包括美沙酮、豆香素类抗凝药、口服降糖药、糖皮质激素、地高辛、雌激素、茶碱、奎尼丁等。

(3) 吡嗪酰胺（pyrazinamide，PZA）：破坏菌体内酶活性，干扰菌体需氧电子运输系统，在酸性环境下对细胞内结核菌具有杀灭作用，特别对半休眠状态的菌群更有效。Mitchson1985年提出PZA对细胞外半休眠状态菌群也有杀灭作用，为彻底治愈结核病提供有效治疗药物。MIC 12.5μg/ml，成人1.5g/d分3次口服。口服在胃肠道内几乎全部被吸收，2小时后达高峰浓度，迅速分布到各组织与体液中，并可自由透过血脑屏障。半衰期9小时。主要自尿液排出。单独治疗极易产生耐药性。肝脏毒性损害较多见，偶尔引起高尿酸血症和关节疼痛。过敏反应较少见。有报道糖尿病患者服用后，可致疾病不易控制。

(4) 链霉素（streptomycin，SM）：干扰菌体蛋白质合成和需氧电子运输系统而杀灭和/或抑制结核菌生长。在碱性条件下为细胞外杀菌药。MIC 0.5～1.0μg/ml，经胃肠道不能吸收，肌肉注射成人0.75～1.0g/d，1.5小时达高峰血浓度。有效浓度维持12小时。主要分布在细胞外液，易渗入胸腹膜腔，也可透过胎盘进入胎儿循环，不易渗入干酪病灶与脑脊液，能透过炎症性脑膜，半衰期5小时，大部分以原形经肾小球滤过排出。结核菌对之易产生耐药性。SM与KM VM呈单向交叉耐药。耐SM结核菌致病力无改变。主要毒性反应为颅神经损害，以前庭损害较多见，听力丧失是不可逆的。肾脏毒性作用在肾功能不全时尤易发生。过敏反应皮疹、发热、嗜酸细胞增多和关节痛等。

(5) 乙胺丁醇（ethambutal，EMB）：抑制细菌RNA合成，阻抑核酸合成、干扰脂类代谢。具抑菌作用，与其他抗结核药物合用能防止耐药菌产生。MIC 1～5μg/ml，成人750～1000mg/d顿服或分次服用。经胃肠道吸收良好，不易透过炎症脑膜。4小时达高峰血浓度。半衰期4小时，24小时内大部分以原形由肾排泄。忌与利尿剂配伍，碱性药物能降低药效。单独治疗产生耐药速度缓慢。球后视神经炎为重要的副作用，与剂量相关，常用剂量下<1%的患者发生，肾功能不全者发生率增高。视神经中央纤维受损表现为视力减低，中心暗点，变色力差。周围纤维受损表现为视野狭窄。停药后视神经损害能恢复。过敏反应极少见。

2. 二线药物　WHO 1991年制订二线药物为环丝氨酸、乙硫异烟胺、卡那霉素、卷曲霉素、对氨柳酸、氨硫脲。二线药物均为抑菌药，主要用以防止结核菌耐药性的产生。

(1) 环丝氨酸（cycloserine，CS）：破坏菌体细胞壁，对各种主要抗结核药的耐药菌敏感。MIC 10～20μg/ml，成人0.6～0.75g/d分二次口服。吸收良好，4小时达高峰浓度，分布广泛，脑脊液中浓度与血清浓度一致，乳汁中含量较高。大部分以原药由尿排出。副作用为与剂量相关的精神症状和癫痫、头晕等。偶有过敏反应。对肾功能不全患者须监测其血浓度不超过30μg/ml，需要时调整口服剂量。

(2) 乙硫异烟胺及丙硫异烟胺（ethionamide 1314Th ETH，1321Th PTH）：结构类似INH，破坏

菌体内酶活性，干扰细胞壁分支菌酸的合成，用以治疗耐药菌。MIC 0.6～2.5μg/ml，成人0.75～1.0g/d分3次口服。儿童12岁以下禁用。口服3小时达高峰浓度，广泛分布体内各部，脑脊液浓度较高。1%的活性物质由肾脏排出，其余在肝脏灭活。单独使用很快产生耐药性，与TB_1交叉耐药。副作用多，常因胃肠道反应而停药。毒性反应为周围神经炎、精神症状、低血糖、男性乳房增大等。

（3）卷曲霉素（capreomycin，CPM）：作用机制与SM相似，抑菌作用弱，常用于SM耐药菌。MIC 0.4～1.0μg/ml，成人0.75～1.0g/d肌肉注射。体内药代动力学与KM相近。毒副反应较SM为重，并可出现低血钾、血钙现象。

（4）卡那霉素（kanamycin，KM）：抑菌机制与SM相似，作用弱于SM。MIC 0.5～2.0μg/ml成人1g/d肌肉注射或静脉滴注。肌注1～2小时达血清高峰浓度。静脉注射能增加高峰浓度。体内分布与SM相似。半衰期3～4小时，24小时内以原形由尿排出。单独使用能迅速产生耐药性。对SM耐药菌株，对KM仍敏感。对KM耐药菌株对SM也耐药。与CPM交叉耐药。主要毒性作用为听神经损害，其肾毒性作用稍强于SM。

（5）对氨柳酸（para-aminosalicylic acid，PAS）：阻碍叶酸合成，干扰分支杆菌生长素的形成。主要作用于细胞外的结核菌。PAS吸收与排泄受多种药物影响，与RMP并用使后者吸收减少，并能干扰甲状腺吸碘功能，多年来已被EMB所取代。

（6）氨硫脲（thicacetazone，TB_1）：干扰菌体需氧电子运输系统，与铜形成活性金属复合物而起制菌作用。与SM有协同作用，与INH并用能防止耐药菌株产生。MIC 0.4～1.0μg/ml，成人75～100mg/d分3次口服。吸收良好，4小时达高峰浓度，由肾排出。胃肠道刺激反应和造血系统受抑制；肝毒性反应和皮肤过敏反应较多见。HIV感染者禁用。

3.新研制的抗结核药物

（1）利福霉素类衍化物：利福喷丁（rifapentine，RFT）为长效杀灭菌药物，每周1次与RMP每日1次方案具有同样近远期疗效。利福布丁（rifabutine）30%耐RMP菌株对之是敏感的。对细胞内分支杆菌MIC显著低于RMP及RFT。成人300～450mg/d顿服。毒副作用与RMP相似，白细胞减少较常见。

（2）氟喹诺酮类：杀菌机制为干扰细菌DNA螺旋酶的活性。与其他抗结核药物无交叉耐药性。氟嗪酸（ofloxacin）、环丙氟哌酸（cifrofloxacin）对结核菌的MIC分别为1.0～2.0mg/L、0.25～4.0mg/L。成人0.2～0.4g，每日2次空腹服用。吸收迅速，口服1～2小时达高峰浓度，分布广泛，脑脊液浓度低。氟嗪酸药代动力学与抗菌活性优于环丙氟哌酸，可选用于对多种抗结核药物耐药者。胃肠道反应多见，偶有过敏反应与轻度中枢神经症状。氢氧化铝和氢氧化镁明显影响药物的吸收，不宜合并服用。

WHO和国际防痨肺病联盟（IUATLD）选定INH、RMP、PZA、SM、EMB、TB_1为6个基本抗结核药物。根据结核菌的生物特性、代谢状况、抗结核药物的药理作用和结核病灶的病理特点决定化疗的效果。现代化疗目的是早期杀菌、预防耐药性产生和最终达到灭菌。化疗过程中必须掌握早期、联合、规则、足量、全程用药的原则才能达到目的。

【预防】

（一）建立防治系统

建立健全各级防痨机构，实施治、管、防、查工作，制定防治规划，开展宣传，培训防痨骨干，评估防治效果。

（二）早期发现和有效治疗病人

对厂矿、服务性行业、学校、托儿机构工作人员定期健康检查。对普查或门诊发现的病人及时彻底治疗，以控制并减少传染源。

（三）接种卡介苗

卡介苗（Bacillus Calmette-Guérin，BCG）是一种无毒牛型结核菌活菌疫苗，接种后机体反应与低毒结核菌原发感染相同，获得特异性免疫力。虽然不能预防感染，可以减少发病或减轻病情。我国规定新生儿出生后即种BCG，每隔5年对结素阴转者补种，直至15岁。对已患肺结核、急性传染病愈后未满1月或有慢性疾病者禁忌接种。

（四）化学药物预防

任何年龄结素新近阳转者进行异菸肼预防治疗一年。

（刘世琬）

参考文献

1. 钟南山，府军，朱元珏．现代呼吸病进展．北京：中国医药科技出版社，1994，469～481

2. Schlossberg D. Tuberculosis. Praeger Publishers, 1983

3. Reichman LB, Hershifield ES. Tuberculosis. Marcel Dekker, 1993

二、麻风

麻风（leprosy）是由麻风杆菌引起的一种传染性较低的慢性传染病。病变主要累及皮肤及外周神经，晚期重型病例的容貌毁损和肢体畸残，常给患者带来精神上和身体上的极大痛苦。全世界现有麻风病人约1200万，主要分布在亚洲、非洲和拉丁美洲。我国对麻风的防治工作极为重视，经大力开展综合性防治措施，现症麻风病人已不到2万。主要分布在云南、贵州和四川等省的边远地区和部分沿海省的山区地带。世界卫生组织根据世界各地防治麻风的成绩，已提出在本世纪末争取基本消灭麻风的奋斗目标。

麻风为一古老的传染病，在世界上流行已近3000年。麻风杆菌则是在1873年由挪威学者汉森（Hansen）发现确定的，国外仍称麻风为汉森病。

【病原学】

麻风分枝杆菌（mycobacterium leprae）为麻风的病原。形态细长微弯，具分枝生长的特点。长1～8μm，宽0.3～0.5μm。无鞭毛，亦不形成芽孢。胞壁含有大量脂质，着色后能抵抗酸乙醇脱色，故抗酸染色和革兰染色均阳性。麻风杆菌为胞内寄生菌，大量麻风杆菌存在于细胞内，使其因含大量脂质而呈泡沫状，称为麻风细胞，在病理诊断上有重要价值。

麻风杆菌主要含有分枝菌酸（mycolic acid）、阿拉伯半乳聚糖（arabinogalactan）和酚糖脂（phenolic glycolipid）等成分。经研究证实均不是麻风菌的特异抗原，相应抗体均可与其他分枝杆菌发生交叉反应，造成鉴别时的困难。

麻风杆菌对外界环境有较强的耐受力，在体外干的鼻分泌物中可存活9天，在组织中的麻风菌4℃条件下保存7～10天活力不变。但麻风菌的最适生长温度为27～30℃，故在人体主要侵犯体温较低的体表皮肤粘膜和浅表外周神经。麻风杆菌体外培养尚未成功，但在动物模型建立上取得了较大成功。这些动物模型虽与人类的麻风感染尚有一定差异，但在麻风的病原学、免疫学及临床药物疗效考核等研究上，发挥了重大推动作用。其中，1960年谢泼德（Shepard）建立的小鼠足垫感染模型，已被广泛用于测定麻风杆菌的耐药性。

【流行病学】

麻风在“圣经”及中国春秋战国时代书籍中已有流行记载。印度、埃及及中国被认为是世界3大麻风疫源地。其中，印度又是最早的疫源地。亚洲麻风病人总数约占世界总病例的一半以上，而非洲的麻风患病率最高。

（一）传染源

虽然在一些动物中发现类似人类麻风的感染存在，目前仍确定麻风患者是麻风唯一的传染源。麻风病人中以瘤型和界线偏瘤型麻风带菌量大，在传播中最重要。尚未证实有麻风的健康带菌者存在。

（二）传播途径

在麻风患者的皮肤粘膜病损处，已证实有较多麻风杆菌存在。长期以来，认为麻风主要是通过与麻风患者长期密切接触而受染。但研究结果显示，瘤型麻风患者的皮肤组织中含菌量很高，但皮肤表面查菌阳性率并不高，细菌计数量亦很低。在患者的鼻腔分泌物中，每毫升的含菌量却可高达2000万条。因此，密切皮肤接触可能并不是麻风传播的主要方式。经呼吸道传染，特别由瘤型麻风患者喷嚏时的喷出物传播，可能是更重要的途径。由患麻风的产妇直接传染其婴儿亦为重要的垂直传播途径。迄今，亦未证明麻风杆菌可经消化道直接传染。婴儿经哺乳受染，推测可能是婴儿吮入含有麻风菌的母乳后，再经反胃时，溢入鼻咽部粘膜而感染。

（三）易感性

麻风的传染性不强，多数人受染后均不发病，即正常免疫状态可以抵抗麻风的感染。当机体免疫功能低下或有缺陷时，特别年龄小免疫发育不完善时，经较长时间接触麻风病人，则可感染麻风。正常健康医务人员在病房或短期诊治病人，一般不会受染发病。麻风的家庭聚集倾向，主要还是与病人接触机会多，社会经济条件相近，亦可能与直系亲属间具有相同的遗传易感素质有关。虽然已有研究显示，组织相容性抗原HLA-DR等的表达，与临床发病和类型密切相关，麻风患儿中HLA表现单一型占优势，但并未直接控制麻风的易感性。通过综合防治措施已有效的减少了麻风，亦间接证实了上述观点。

【发病原理与病理解剖】

麻风杆菌为细胞内寄生菌，故其发病更多与机体细胞免疫状态相关。机体的免疫状态亦直接反映到细菌的数量、免疫病理损伤类型、以及患者的不同临床表现。麻风病人的体液免疫一般正常，并能产生麻风抗体。麻风抗体不是保护性抗体，因而不具有抗感染的免疫作用。相反，由于人体组织中含有与麻风杆菌类似的抗原物质，可引起组织器官的

麻风免疫反应损伤，造成严重后果。麻风患者的细胞免疫呈现不同程度的损害，并可依据受损的程度，在临床表现像光谱一样连续变化的疾病谱。

如细胞免疫功能损害轻微，机体能基本清除入侵的麻风杆菌，有效的免疫防御形成局部较强的局限化免疫反应损伤，则形成一个极端的结核样型麻风。如细胞免疫受损严重，无法抑制麻风杆菌的生长繁殖，组织免疫反应及损伤轻微，但无法局限而广泛存在，加之体液免疫正常，大量的抗体与大量的细菌抗原结合，可造成临床较严重的麻风免疫损伤，形成另一极端的瘤型麻风。在两者之间即有因免疫状态不同的几种连续演变的类型。分别称为界限类偏结核型、中间界线类、界限类偏瘤型。两极端类型的患者较为稳定，中间类型可因免疫状态的变化而向某一极端演变。此外，早期未定类患者可视为各临床类型的早期共同阶段，除部分可自愈外，多数向其他类型转化。

麻风杆菌被巨噬细胞吞噬后，其部分抗原成分被呈递至细胞表面，与细胞膜上表达的 HLA Ⅱ类抗原（HLA-DR、DP、DQ）共同为 T 细胞识别，激活并释放淋巴因子，使巨噬细胞清除麻风菌。如麻风杆菌感染改变了 HLA 位点的表达，或细胞免疫有缺陷，T 细胞无法识别和激活免疫反应，则形成麻风杆菌的持续感染。不同的免疫反应状态亦反映到各型麻风不同的病理损害特点。结核样型麻风病理可见大量淋巴细胞浸润，明显的肉芽肿形成，可见较多的上皮样细胞和郎罕巨细胞。外周神经亦有大量淋巴细胞和许旺细胞浸润。局部炎症肿胀明显，但较局限。组织中少菌或无菌，麻风菌素皮试阳性。界线类偏结核样型的病理损害特点基本与结核样型相似，但皮损范围扩大，相应淋巴细胞浸润及肉芽肿形成减轻。细菌数量增多，麻风菌素皮试呈弱阳性。中间界线类的特点是淋巴细胞浸润很少，形成表皮下的无浸润带。细菌数明显增多，可见不典型麻风细胞，麻风菌素皮试阴性。瘤型麻风的病理亦很少细胞浸润，组织中大量麻风杆菌存在于多量的麻风细胞中，皮损及神经损害广泛，同时有明显内脏器官损害存在。麻风菌素反应阴性。界线类偏瘤型的病理特点与瘤型相同，仅程度较轻。未定类早期麻风的病理损害亦很轻微，除可见非特异性炎性细胞浸润外，组织中很难查找到细菌。如查见抗酸菌有重要的诊断价值。

麻风杆菌引起机体的免疫反应，反过来常造成组织损害的加重，称为“麻风反应”。由于患者体内或体外环境中的因素变化，导致增强或减弱细胞免疫介导的迟发超敏反应引起的免疫损害变化，称为Ⅰ型麻风反应。此时，增强的细胞免疫虽可使组织中的麻风菌消除，但亦可加重免疫反应所致的皮损及神经损害。病情向结核样型转化，称升级或逆向反应。如细胞免疫状态进一步受损，或未能有效化疗，病情则可向瘤型发展，称降级反应。更为常见的是对多菌的麻风类型进行有效化疗时，因组织中麻风杆菌破坏时释出大量抗原物质，加之循环中有较高水平的抗体存在，约半数病人可发生抗原抗体复合物引起的一种急性麻风性结节性红斑反应（erythema nodosum leprosy，ENL），亦称Ⅱ型麻风反应。无论何种麻风反应，均会造成临床症状加重或严重后果。

【临床表现】

麻风起病隐袭，病情进展缓慢。流行病学推测其潜伏期为 3～5 年。临床症状主要分为皮肤损害、周围神经炎和内脏器官损害等表现。

（一）皮肤损害

皮损为麻风早期和特异的临床特点。病人除发热、全身不适、肌肉酸痛等一般症状外，主要表现为不同形态、数量和分布的皮疹，亦为组织对麻风杆菌的不同免疫反应状态。包括原发的斑疹、丘疹、结节、疱疹，继发性的瘢痕、萎缩、脱屑和溃疡。红斑为各型麻风所共有，为病情活动的标志。在结核样型麻风红斑较大，数量少，边界清楚，色淡红，伴有明显局部感觉障碍和闭汗。界线类麻风红斑逐渐增多，分布渐广，但边界不清楚，呈黄红色，感觉障碍及闭汗程度轻而出现较晚。瘤型麻风红斑数量明显加多，小而色淡，边界模糊，一般不伴有感染障碍。红斑消退后常遗留局部色素沉着或减退痕迹。丘疹主要见于结核样型麻风，针尖至绿豆大小，色暗红，常融合成斑块。结节则主要见于瘤型麻风，小如黄豆，大如核桃，表面常有痂壳。如出现于面部且数量较多时，即形成“狮面”。病变处含菌量很高。各型皮疹可进一步发展为斑块、疱疹和溃疡，最后继发皮肤萎缩和瘢痕。皮疹伴有局部感觉障碍、闭汗、毛发脱落，为麻风的重要临床特点。而眉毛脱落则为瘤型麻风所特有。

（二）周围神经炎

周围神经炎亦是麻风的早期主要症状。临床表现受累神经粗大、质硬、自觉发麻、疼痛。因炎性浸润及结缔组织增生，神经可增粗数倍至十几倍，触之感酸麻疼痛。因周围神经多为混合神经，可出现感觉障碍和神经营养障碍。运动障碍一般出现较晚，表现为局部肌肉萎缩和不完全的瘫痪。受累神

经主要为耳大神经、尺神经、腓神经、正中神经和桡神经。当患者出现麻风反应时，常造成神经损害和症状的明显加剧。

（三）器官损害

麻风杆菌侵袭力低，加上对生长繁殖温度的特殊要求，一般不侵犯内脏器官。除眼、耳、鼻等体表器官损害可由麻风杆菌直接引起外，其他器官损害多由麻风反应引起。对局部组织的侵犯造成的炎症、结节、溃疡和瘢痕，可造成患者失明、耳廓畸形、鞍鼻等严重后果。其他少见的内脏器官损害，多发现于未经治疗的瘤型麻风患者，如肝脾的麻风肉芽肿形成，短时的肾炎样损害，以及偶见的心肌、睾丸和骨关节麻风损害。

【诊断和鉴别诊断】

麻风的临床诊断主要依据临床特征性的皮疹及周围神经炎，皮肤切割涂膜查找抗酸菌，皮肤活检的特殊病理改变，以及明确的麻风接触史等四项内容作出综合判定。诊断要求具备上述四项中的二项可以确诊。其中以查见抗酸菌为最可靠依据，但查菌阴性不能排除麻风。对查菌阳性的病人，可用细菌指数和形态指数来进一步表示其数量及活动状态。细菌指数是检查不同部位的细菌数量的均数，通常采用 Ridely 对数分级计数法。形态指数一般不易量化，主要是观察组织中完整的麻风活菌所占的比例。

麻风主要应与各类皮肤病及周围神经炎进行鉴别。麻风患者的皮损同时存在感觉障碍和皮神经的粗大麻痛，如再有闭汗麻木存在，具有重要的诊断价值。一般罕有麻风患者仅有皮疹而无周围神经炎的情况。但少数麻风病人可仅有周围神经炎而无皮损，称单纯神经炎麻风，在鉴别诊断时有一定困难。临床应注意有无其他感染性、中毒性或外周神经受压的原因存在。如再配合麻风的流行病学史及查菌结果，一般可作出正确的诊断。

【治疗】

自 80 年代以来，由世界卫生组织推荐的家庭联合化疗，已代替了传统长期隔离住院治疗麻风病人的方法，并取得了很大的进步和成绩。家庭联合化疗不仅疗效显著，而且改变了麻风病人与世隔绝的悲观状况，亦改变了一般人群对麻风的恐惧和歧视态度。麻风杆菌寄生于巨噬细胞和神经许旺细胞中，单一药物化疗不易清除麻风菌，耐药菌却不断加多。部分潜藏于深部组织的麻风菌，虽仍对药物敏感，但因药物不易达到其潜藏部位，成为停药后复发的根源，称为持久菌或休眠菌。耐药菌和持久菌已成为麻风治疗失败的难题，联合化疗方案即是针对这两个问题而提出的。

（一）联合化疗（multidrugtherapy，MDT）

联合化疗为采用 2 种以上作用机制不同的有效抗麻风药物，按一定疗程联合应用。由于对 2 种以上药物同时耐药的麻风杆菌极为罕见，联合用药能增强杀菌能力和组织渗透能力，如疗程适当，可基本解决上述的治疗难题。具体选用以下药物。

1. 氨苯砜（dapsone，DDS）　具有与磺胺药类似的阻断细菌叶酸合成作用，进而影响菌体蛋白合成。药物疗效肯定，价廉，服用方便。但因长期单用治疗麻风，已形成较多耐药株。用量为每日 50～100mg 口服，3～4 月后可杀死体内活菌。有贫血、肝肾疾患、精神病史、对磺胺药过敏者，应禁用本药。

2. 利福平（rifampicin，RFP）　主要通过选择性抑制细菌的 DNA 依赖的 RNA 聚合酶，阻止 RNA 的转录，阻断菌体蛋白的表达。利福平对麻风杆菌具较强的杀菌力，一次口服 600mg 后，4 天内能基本杀死体内活菌。在体内维持时间长，每月仅需服药 2 次。利福平在组织内的药物浓度亦高，故能有效的杀死潜藏的持久菌，为联合化疗的必需药物。有肝肾功能损害的患者禁用。

3. 氯苯吩嗪（clofazimine，B663）　可能的作用机制仍为抑制 RNA 聚合酶，阻止菌体蛋白合成。另具有较强的抗炎作用，可用于治疗麻风反应。氯苯吩嗪杀灭麻风菌作用较弱，对深部潜藏菌无效，故仅作为备选药物或治疗麻风反应。每日用量为 100～200mg，2～4 周后缓慢显示疗效。皮肤色素沉着和消化道症状为常见副反应。

4. 丙硫异烟胺（prothionamide，PTH）　其抗麻风作用强于氨苯砜，但较利福平差。在体内代谢较快，故需连续服药，每日 200～500mg。其毒副作用较大，一般不选为常规化疗药物，通常用作氯苯吩嗪的替换药。

5. 其他的抗麻风新药　主要为米诺环素和氟喹诺酮类。亦有研制氨苯砜和利福平的衍生物，以提高疗效减轻副作用。米诺环素能较好穿过细菌的脂质外膜，动物试验已显示出有较强的杀死麻风菌作用。培福沙星在非洲现场试用，亦已获得初步疗效。

在具体应用联合化疗时，将病人按多菌型和少菌型分类治疗。多菌型包括瘤型、界线类偏瘤型和中间界线类，少菌型包括结核样型、界线类偏结核样型和未定类早期病人。实际应用时，可简化为凡

是查菌阳性的患者，均按照多菌型方案治疗。

多菌型麻风治疗方案：

利福平	600mg 每月 1 次
氯苯吩嗪	300mg 每月 1 次监服，同时
氯苯吩嗪	50mg 每日 1 次
氨苯砜	100mg 每日 1 次自服

疗程至少 24 个月，或皮肤查菌阴性时停止

少菌型麻风治疗方案：

利福平	600mg 每月 1 次监服
氨苯砜	100mg 每日 1 次自服

疗程 6 月

儿童用量按年龄减小。如自服药每月少于 20 天，则不计入疗程。1 年内服药少于 8 个月，或连续中断 4 月以上，应重新开始计算疗程。对联合化疗后细菌学检查复发者，可用小鼠足垫感染模型，确定是耐药菌感染或系仍对药物敏感的潜藏持久菌复发。前者可采用在住院观察下 4 联监服方案（DDS，RFP，B663，PTH）。如为持久菌复发，可仍按原方案治疗。两种情况均应注意同时处理劳累、营养不良、妊娠等复发有关的诱因。

（二）麻风反应的治疗

治疗的目的是减轻患者痛苦和防止麻风反应导致神经及眼部损害的严重后果。除可继续进行抗麻风治疗外，根据病情选用抗麻风反应的药物。反应停又名呔咪哌啶酮（thalidomide）主要用于治疗Ⅱ型麻风反应，即麻风结节性红斑反应。用法为每日 2 次，每次口服 200mg，症状缓解后减为每日 50～100mg 维持，孕妇禁用。肾上腺皮质激素可用于两型麻风反应，尤其Ⅱ型麻风反应引起的神经炎、眼炎、睾丸炎疗效显著。用量为每日强的松 40～60mg，病情严重者可静脉滴注氢化可的松 100～200mg，或地塞米松 5～10mg。长期服用应注意皮质激素的副作用。对肾上腺皮质激素及反应停有禁忌的病人，可用氯苯吩嗪。对结节性红斑反应，每日口服 300mg，3 月后改为每日 50mg 维持。此外，雷公藤及昆明山海棠亦有抑制麻风反应的作用，且副作用较小，可酌情选用。

（三）麻风的器官损害和畸残的治疗

极积早期诊疗麻风，加强对麻风反应的控制，以及认真防止麻风病人因感觉障碍造成的意外伤害，是防止麻风患者畸残的重要环节。对已有功能障碍的患者，可采用理疗、体疗或外科矫形方法，以最大限度的帮助患者恢复功能。

麻风很少引起直接死亡。结核样型麻风可以是临床自限性过程。自广泛应用联合化疗后，已治愈大量瘤型麻风的患者。如坚持不懈的继续努力，即有可能在本世纪末基本消灭麻风。

【预防】

迄今尚无有效成熟的麻风菌苗，预计对麻风菌苗的研制还需要相当长的时间。因此，麻风的预防主要是加强宣传教育。包括对流行区人群进行有关麻风传播知识、早期症状及麻风是可以经联合化疗治愈的教育。对家庭有密切直接接触的可疑患者，尤其是 16 岁以下儿童，可给予预防性氨苯砜治疗。

（雷秉钧）

参考文献

1. 马海德主编．麻风防治手册．南京：江苏科学技术出版社，1989
2. Castells RA, R amirez BA, Holzmann H, et al. Immunology of leprosy, review of data from the 1980～1990 time period. Hautarzt, 1992, 43:184
3. Goodless DR, Ramos Caro FA, Flowers FP. Reactional states in Hansen's disease practical aspects of emergency management. South Med J, 1991, 84:237
4. Meyers WM. Leprosy. Dermatol Clin, 1992, 10:73

第二十四节 败 血 症

败血症（septicemia）是指各种病原菌（致病菌和条件致病菌）侵入血液循环，得到繁殖与播散，释放毒素和代谢产物引起严重毒血症（toxemia）和全身性感染。侵入的门户是人体的皮肤和粘膜屏障，常先在该处引起不同程度的局部炎症反应，称原发局部感染，轻者可自愈或治愈。仅少数情况病原菌侵入血流发生败血症。发生败血症后，病情加重，常有高热、寒战、全身无力等毒血症表现，重者可发生中毒性休克或迁徙性炎症。如有多处脓肿形成者称脓毒血症（pyemia）。

菌血症（bacteriemia）在国外文献中，常与败血症通用，意指菌血症常有毒血症。在国内文献中，菌血症指少量细菌侵入血液循环，血培养阳性，但迅即被人体免疫功能所清除，未引起毒血症的一过性菌血症。

致病菌（pathogenic bacteria）指传统致病菌，主要是引起传染病的病原菌，其致病力强，传染性大，易引起流行。有些传染病的病程中也可有败血症期或型，但不包括在败血症之中，因已习用其传染病病名，如鼠疫、炭疽、流行性脑脊髓膜炎、伤寒与副伤寒与钩端螺旋体病等。

条件致病菌（conditional pathogenic bacteria）是感染（感染症）包括败血症的病原菌，其致病力不强，在人体防御免疫功能降低的条件下才引起局部炎症，以至败血症，传染性不大，不易引起流行。引起败血症的条件致病中最常见的为金黄色葡萄球菌（金葡菌）、大肠埃希菌、克雷伯菌与铜绿假单胞菌等。

【病因学】

（一）败血症的常见病原菌的种类

文献资料颇不相同，因影响因素较多，如报告年代、地区、医院条件、病人种类、疾病情况、细菌培养时间与次数、抗菌药物治疗等等。医院感染的败血症较多，且复杂而严重，医院感染的资料对临床诊治的参考价值较大。

1. 革兰阳性球菌　在国内院内资料中约占30%以上。其中金葡菌为主（约20%），表皮葡萄球菌次之（近10%）。肺炎链球菌与溶血性链球菌败血症国内报告已很少，肠球菌属也较少。肺炎链球菌败血症，在纽约的社会感染中仍占优势；在香港的社会感染中也较多，患者多为小儿，成人者少。

2. 革兰阴性杆菌　约占60%。其中大肠埃希菌最多（约20%），其次为克雷伯菌（约15%）。铜绿假单胞菌较常见（约9%）。其他有肠杆菌属，变形杆菌属，沙雷杆菌属与不发酵杆菌如不动杆菌属、摩拉杆菌属与黄杆菌属等。

3. 无芽孢厌氧菌　约5%，主要是类杆菌属与消化链球菌等。

4. 真菌　主要是念珠菌属，约3%。

（二）败血症常见病原菌的微生态学特点

1. 条件致病菌　它们存在于外界环境中，与人体皮肤和粘膜上，包括呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道的粘膜上。其生活力强，但致病力不强，在一般情况下不致病，仅在人体皮肤与粘膜受损或免疫功能不全时，才引起感染。

2. 多属人体正常菌群（human normal flora）有些细菌长期在人的皮肤与粘膜（呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道粘膜）上存在，呈共生状态，对人体无害，而且可能对抗外来菌的定植（colonization）。

3. 它们对外环境的抵抗力较强，对常用抗菌药的耐药菌较多。常见的金葡菌与铜绿假单胞菌的耐药性很强，甚至为多重耐药。

4. 可发生菌群失调或微生态失调，正常菌群受抑制而减少，某种菌过度生长而增多，形成优势菌而致病。易发生复数菌感染与多部位感染。

（三）病原菌的毒素

各种病原菌可产生一定的代谢产物和毒素。有外毒素和内毒素。外毒素主要为革兰阳性菌所产生，为蛋白质和酶，大多不耐热，其毒力较强，能选择性地损害神经或内脏器官等，或阻止人体合成某些蛋白质。内毒素系在细菌破坏后从细菌壁内释出，主要由革兰阴性杆菌所产生，为脂多糖。大多耐热，其毒力较强，可引起广泛性血管或内脏损害和循环障碍。

【发病原理与病理改变】

（一）发病因素

病原菌侵入人体是否引起原发局部炎症，以及是否进入血液循环引起败血症，要受病原菌的毒力与数量，病人的免疫防御功能和医疗措施三方面因素的影响及其相互的微生态学影响。

1. 病原菌方面　病原菌是否引起感染与细菌的种类、毒力、数量以及侵入门户和人体的免疫防御反应都有关。金葡菌与大肠埃希菌等条件致病菌虽都能产生较强的毒素，但它们可在人体皮肤与粘膜上长期存在并不引起感染，而只有在皮肤粘膜屏障受损伤和人体免疫防御功能不全时才引起感染。这些条件致病菌先在皮肤或粘膜（包括呼吸道、胃肠道与泌尿生殖道）引起原发局部炎症，即原发感染灶，轻者多可自愈或治愈，但如其感染未得控制，细菌数量增多，毒力加大，则可侵入血流引起败血症。原发局部炎症本身还不是败血症，但它与败血症的发生、发展、诊断和治疗都有密切关系。

2. 病人的防御免疫方面

（1）皮肤粘膜屏障的损伤：完整的皮肤和粘膜是防止细菌侵入的第一线天然屏障。皮肤与粘膜之下还有内部屏障作为第二道防线，包括单核-巨噬细胞系统和非特异的体液屏障作用。因此轻的皮肤粘膜损伤可以自愈，如损伤较重或反复损伤则可引起局部炎症反应。

（2）全身健康与免疫功能不良：

1）生理因素：如新生儿与婴幼儿免疫功能发育不全，老年人免疫功能减退等。

2）基础疾病：包括慢性疾病与严重疾病或恶性疾病等。如：①肺、心、肝、脾、肾与骨髓的严重慢性疾患与功能不全；②营养不良与贫血与某些血液疾病等；③糖尿病等代谢性疾病等；④结缔组织疾病：如系统性红斑狼疮等需长期应用免疫抑制剂；⑤恶性疾病：白血病、恶性淋巴瘤和各种恶性肿瘤等。这些病人又常需长时间应用免疫抑制剂治疗。

3. 医疗措施方面 诊治疾病的措施也可能带来或引起感染。

(1) 在医院环境中接触(直接与间接)病原菌的机会较多。

(2) 各种诊断与治疗技术操作。

(3) 免疫抑制治疗:免疫抑制剂与放射治疗。

(4) 抗菌药物(抗生素与合成抗菌药)的广泛应用。应用不当或过度可引起菌群失调或微生态失调。因而使病情加重与复杂化。

(二) 发病部位与过程

病原菌侵入人体可引起下列部位的感染与发展过程。

1. 原发局部炎症 侵入局部的炎症,即原发感染灶。表现为局部炎症反应,重者可有发热等毒血症反应。

2. 败血症 病原菌侵入血液循环引起败血症。

3. 迁徙性炎症 病原菌经血流播散到全身组织与器官引起继发性炎症,毒血症加重。金葡菌常易引起化脓性炎症,如肺脓肿与其他部位的脓肿,或渗出性炎症等。

败血症的病理改变 随病原菌种类而不同,主要是原发局部炎症和有无迁徙性炎症的不同,其共同的是毒血症引起的中毒性炎变,如心、肺、肝、脾、肾等脏器可呈混浊肿胀、细胞变性与灶状坏死和炎症细胞浸润。脾脏常充血肿大,脾髓高度增生。还可有多数化脓性炎症或脓肿。

【临床表现】

各种条件致病菌败血症 无一定的潜伏期,因从病原菌侵入到原发局部炎症、从后者到发生败血症的时期是不定的。

(一) 各种败血症的基本表现

1. 原发局部炎症 各种病原菌的原发局部炎症与各菌在人体经常存在的部位有关,即皮肤与粘膜(呼吸道、胃肠道与泌尿生殖道)。多数败血症病人都有不同程度的原发局部炎症,表现为局部、红肿、热、痛和功能障碍。重者可有不同程度的毒血症表现,如发热、畏寒、乏力或有皮疹等。

2. 败血症 指病原菌在血液中繁殖引起的严重毒血症。常有高热、寒战,多呈弛张热,亦有持续高热或不规则发热。寒战发作时间不规则,可有出汗,但出汗后中毒症状无缓解。全身软弱乏力,卧床不起,不思饮食。脉搏与呼吸均加速。可出现皮疹。病情日益加重。少数患者有恶心、呕吐等消化道症状。严重者可出现中毒性心肌炎或中毒性脑炎的表现。病情急重者可发生感染性休克,表现为脉搏快速细弱,甚至扪不清,血压下降,烦躁不安,面色苍白,四肢发冷紫绀,或有皮肤花斑样青紫,以至神志不清,且可发生播散性血管内凝血的现象。

3. 迁徙性炎症 随病原菌的种类与病情轻重而不同。

(二) 各种细菌败血症的特点

主要表现在原发局部炎症与迁徙性炎症的不同。

1. 革兰阳性球菌败血症(Gram positive coccus septicemia)

(1) 金葡菌败血症:①原发局部炎症:多为皮肤粘膜的化脓性炎症,如疖、痈、峰窝组织炎,或五官与口腔的炎症,或为原发性肺炎(多为小叶性,偶呈大叶性),表现为高热、咳嗽、脓性痰,可带血性,可有寒战。②部分病人有荨麻疹或猩红热样皮疹。少数可发生感染性休克,多不太重。③迁徙性炎症或脓肿形成为其特点、常有血源性金葡菌肺炎(实为双侧多数性小脓肿形成),咳嗽多较轻,痰少,非脓性。肺部可有少量湿啰音,常伴有渗出性胸膜炎,甚至自发性气胸。此外尚可有心包炎。化脓性关节炎,以化脓性髋关节炎为最常见,表现为关节疼痛、活动受限,常可抽出脓液。皮肤表浅性小脓疱(或称脓点),散见于躯干,直径仅1mm左右,一般只几个至十几个。软组织脓肿形成,多见于四肢软组织较多处,表现为红、肿、热、痛、压痛,甚至浪动感。此外还可有骨髓炎,肝脓肿与化脓性脑膜炎。有多处脓肿形成者称脓毒血症。金葡菌败血症还可引起急性金葡菌心内膜炎,患者多先有心脏瓣膜损害,但也可发生于正常心瓣膜,表现为治疗后发热不退,反复出现栓塞现象,包括皮肤或粘膜菌栓性瘀点,小便中查见红细胞等,如血培养反复阳性与进行性贫血。须进行超声心动图检查心脏瓣膜的赘生物以助诊断。

(2) 表葡菌败血症:表葡菌指凝固酶阴性葡萄球菌(CNS),其致病力比金葡菌低,但在医院感染中表葡菌感染与表葡菌败血症的发病率相当高,表葡菌是目前血培养中的常见病原菌之一,有报告达10.4%。该菌是病人皮肤常见的正常菌群成员,在有严重基础疾患病人进行手术或静脉插管等措施则可引起该菌侵入发生败血症。加之表葡菌能产生大量粘质,有利于该菌粘附在塑料管上并包埋在粘质中和抑制正常的宿主免疫应答,故可发生下列感染,如静脉导管、心瓣膜置换、脑脊液分流与骨关节移植后的感染。

(3) 肺炎链球菌败血症：现在已少见，其原发局部感染多为肺部感染。还可发生脑膜炎。

(4) 肠球菌败血症：近来发病率与报告有增加，主要是医院感染，其原发炎症多为胃肠道感染、腹腔感染与泌尿道感染。该菌对多种抗生素耐药，包括对头孢菌素类抗生素耐药，应予注意，并根据药敏结果选用抗生素。

2. 革兰阴性杆菌败血症（Gram negative bacillus septicemia） 约占败血症的60%。其病原菌种类很多，临床表现复杂。医院内较多，其侵入途径广泛，包括胃肠道、胆道、泌尿生殖道以及呼吸道粘膜，由于侵入的途径很广泛，其原发局部炎症可不明显，不容易确定其原发感染灶。迁徙性炎症多不明显。

(1) 大肠埃希菌败血症：在国内很常见，约20%。其原发感染灶多为化脓性胆管炎，肝脓肿、肠炎、化脓性腹膜炎、急性肾盂肾炎、产道感染等，除原发感染的临床表现外，主要是严重的毒血症，如高热、寒战、弛张热、感染性休克发生较多，较易出现播散性血管内凝血。

(2) 肺炎克雷伯菌败血症：其发病率与大肠杆菌相近（约15%）。此菌有荚膜，毒力强，能较快适应人体内环境而生存，对多种抗生素易产生耐药性。病情与大肠杆菌引起者相似，但多较重。高热、寒战与大汗；多为弛张热，可呈双峰热。也可发生休克。可有多处迁徙性薄壁脓肿，发生于肺、小肠、结肠、肝、肾、腹膜和脑部等。周围血象白细胞高（10～30）$\times 10^9$/L（10000～30000/mm^3）病死率高，一般在37%～50%。

(3) 铜绿假单胞菌败血症：发病率近9.5%。多发生于严重基础疾患病人，接受广谱抗生素治疗与手术治疗等因素的影响者，因此多为院内感染。该菌不仅产生内毒素还产生外毒素，它在外界环境生活力很强，抵抗力强，对多种抗生素耐药性很强。其侵入途径多，皮肤伤口、呼吸道、胃肠道与泌尿生殖道都可发生原发感染。该菌还可产生蛋白水解酶使皮肤发生出血坏死性变，中心坏疽性皮疹，先成小疱，而后为中心发黑的坏死性溃疡，少数可呈大疱型损害，局部可查出该菌，还可并发肺炎，心内膜炎与脑膜炎。病死率高达63%～90%。

3. 厌氧菌败血症（anaerobic bacteria septicemia） 厌氧菌败血症占败血症的8%～26%不等，主要为人体内正常菌群引起的内源性感染。厌氧菌病原菌最常见的是脆弱类杆菌、其次为消化球菌、真杆菌和产黑色素类杆菌等。厌氧菌败血症可为多种厌氧菌的复数菌感染或与需氧菌的混合感染。因在原发局部炎症中需氧菌感染消耗局部氧有助于厌氧菌的繁殖致病。其入侵的原发感染为胃肠道与腹腔、女性生殖道、肺部与褥疮等感染。病情轻重不一，重者畏寒、发热、寒战、大汗，可发生感染性休克和DIC。也可发生中毒性肝脏损害出现黄疸。还有脓毒性血栓性静脉炎和血栓脱落形成的迁徙性化脓灶，其脓液有特殊腐臭甜味。

4. 真菌败血症（fungus septicemia） 真菌败血症的发病率近年来有明显增加。主要是医院感染。多发生于：①有严重基础疾病的患者，特别是老年体弱者与小儿；②应用免疫抑制剂治疗者；③特别是应用广谱抗生素过度或不当引起呼吸道、胃肠道菌群失调，有真菌过度生长者。常见的真菌主要为念珠菌，特别是白色念珠菌、其临床表现特点为：①有原发的呼吸道或消化道感染，治疗未愈或有加重者，②发热的基础上出现阵发性高热疑有细菌性败血症者；或仅中度发热，全身毒血症表现不重，但精神萎靡，日益衰竭，且常被基础疾患表现所掩盖，③全身内脏可有多发性小脓肿。确诊主要靠血培养，还可用B超以至CT检查肝脏、脾与肾有无多数小脓肿形成，以助诊断。

（三）特殊类型败血症（special type septicemia）

1. 烧伤后败血症 常为复数菌混合感染与先后感染。常见病原菌为金葡菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌，以及其他条件致病菌或真菌。烧伤创面大，程度重者创面感染也较重，其发生败血症者也较多较重。高热弛张、寒战或不规则热。常有感染性休克，中毒性肠麻痹与胃扩张。迁徙性炎症与脓肿也常见。

2. 老年人败血症 老年人全身免疫功能欠佳，常有某些慢性肺部疾患，较易发生败血症。常见病原菌有金葡菌，大肠埃希菌、铜绿假单胞菌与其他革兰阴性杆菌和念珠菌属以及厌氧菌。呼吸道感染常为其原发炎症。其病情轻重与年龄大小和全身健康有关。其发热可高或不高，精神萎靡不振，病情严重，预后不良。

3. 新生儿败血症 新生儿是出生后28天以内的婴儿。因其免疫功能不全，较易发生败血症。常见病原菌为大肠埃希菌、B组溶血性链球菌、金葡菌、表葡菌、克雷伯菌与念珠菌属等。其原发炎症可以是分娩时吸入性肺部感染，脐带或皮肤粘膜感染，也可无明显的原发炎症。败血症早期症状不典型，发热可不高，甚至无发热。常有精神萎靡，不吸奶，有呕吐腹泻，烦躁不安。重者可发生惊厥。

可有迁徙性肺炎、骨髓炎与化脓性脑膜炎等。

4. 医院感染的败血症 医院感染的败血症可占败血症总数的半数以上。前面所述的各种败血症多半为医院感染，其特点可归纳为：①病人多有严重的基础疾患，特别结缔组织病，白血病与恶性肿瘤；②曾接受较大的手术治疗；③应用免疫抑制治疗；④尤其是广谱抗菌药的不合理应用。常见的病原菌为金葡菌、表葡菌、大肠埃希菌、克雷伯菌、铜绿假单胞菌、其他革兰阴性杆菌与念珠菌等。其中耐药菌较多。病情多较严重。

5. 输液的败血症 可分为：①液体污染：常见的病原菌为克雷伯菌、肠杆菌属的阴沟杆菌与聚团肠杆菌等或念珠菌。还有污染的其他不致病的真菌，如输入的菌量不多，一般可不发生严重败血症。②留置导管有关的败血症：来于插导管处的蜂窝织炎、感染性血栓性静脉炎与导管内细菌定植，特别是表葡菌较易粘附在塑料管上，从而引起败血症。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数大多显著增高，一般为(10～30)×10^9/L（10000～30000/mm^3）。中性粒细胞多在80%以上，呈核左移。中性粒细胞中常有中毒性颗粒。大肠埃希菌与其他革兰阴性杆菌败血症的白细胞总数也多升高，甚至超过20×10^9/L（20000/mm^3）仅有小部分病人入院时白细胞在正常范围或稍低，但其中性粒细胞也多增高。红细胞与血红蛋白在重症病人常减低。

中性粒细胞的四唑氮蓝试验（nitroblue tetrazolium test，NBT）常呈阳性，在20%以上（正常值在8%以下）。此试验在细菌感染时呈阳性，而病毒性感染与非感染性疾病者为阴性，有助于鉴别。当败血症或细菌感染被控制后，NBT即转为阴性。

（二）细菌培养

1. 血培养与骨髓培养 血培养有病原菌生长是确诊败血症的主要依据。但只作一次血培养不一定能获得阳性结果，故最好取2～3次血培养。在高热寒战时作血培养的阳性率较高些。如已用抗生素治疗者，其抽血培养时间最好避开血中抗生素的高峰浓度时间，以免影响血培养的阳性率。或在培养基中加适当的可以破坏抗菌药物的药物，如青霉素酶、硫酸镁、对氨苯甲酸等。骨髓培养的阳性率较血培养高，其阳性结果与血培养有相同意义。如血培养阳性两次相同病原菌生长则更可靠。

2. 脓液或渗出物的培养 原发炎症的脓液或渗出物培养出的病原还不能用以确诊败血症，但有助于判断败血症的病原菌。迁徙性炎症的脓液或渗出物培养出的病原菌则有助于确定败血症及其病原菌。

3. 抗菌药物敏感试验 将从病人的血或脓液中培养出的病原菌进行有关的抗生素与合成抗菌药的敏感试验，有助于选择有效的抗菌药物及其应用剂量的大小。药敏试验临床常规用纸片法，此法简便易行，对临床选用抗菌药物有参考价值，必要时可作试管对倍稀释法，可以测定各抗生素对该株细菌的最低抑菌浓度（MIC），其结果比纸片法更准确，但操作麻烦，不便作常规应用。

（三）血清学试验

1. 金葡菌磷壁酸抗体测定 金葡菌磷壁酸抗体是该菌的特异性抗体，在金葡菌严重感染、败血症和有迁徙性脓肿者的阳性率与效价均较高，而表葡菌败血症则为阴性，故它有助于判断金葡菌败血症及其迁徙性脓肿。用对流电泳法（counter electrophoresis）测定结果≥1∶4为阳性。ELISA法较敏感，用血量少。但对流电泳法检测操作简便，便于在医院推广应用。

2. 鲎试验（limulus lysate test，LLT） 可检测血清内革兰阴性细菌的内毒素，有助于判断革兰阴性杆菌败血症。

（四）X线照片检查

有助于判断金葡菌肺炎、骨髓炎与化脓性关节炎等。

（五）B型超声波检查

有助于了解腹腔及其中内脏的脓肿或积液、胸腔积液与脑脓肿等。

（六）CT检查

必要时可补充B型超声波检查的不足。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

1. 临床表现 凡有下列情况之一者均应考虑败血症的可能性：①皮肤或粘膜有局部炎症，出现症状加剧，伴有高热、寒战、中毒症状加重者；②急性高热、不规则寒战、病情较重，白细胞显著增高，而原因不明者；③急性发热与休克，原因不明者；④急性高热、寒战，出现局部化脓性炎症，又无局部皮肤创伤者，如化脓性关节炎、骨髓炎、软组织脓肿或皮肤小脓疱等疑为迁徙性炎症者。

2. 血象 白细胞总数20×10^9/L（20000/mm^3），与中性粒细胞显著增高，或白细胞总数不

太高而中性粒细胞仍在80%以上者，应考虑严重细菌性感染包括败血症。

3. 细菌培养 血培养检出病原菌是确诊败血症的主要依据，骨髓培养结果也有相同意义，但还须结合临床表现以作决定。如血培养或骨髓培养有条件致病菌生长，尚须区别与排除污染的可能性。如两次血培养获相同的细菌生长则较可靠。血培养阴性还不能排除败血症。如血培养阴性而从迁徙性炎症中培养出病原菌，可有助于推断该病人曾患有该菌败血症。如临床表现提示败血症的可能性，而常规血培养反复阴性者还须考虑是否有L型细菌或厌氧菌败血症。

（二）鉴别诊断

根据败血症的主要特点，须分别与有关疾病鉴别：

1. 高热伴寒战者 应与下列疾病鉴别：

（1）疟疾：间日疟为规则的间日发作的突起寒战、高热继以大汗以及明显的间歇缓解期，恶性疟的发热，寒战多不规则。但白细胞总数与中性粒细胞均不高，而在血片或骨髓涂片可查见疟原虫。

（2）急性肾盂肾炎：可有高热与寒战，但常有腰痛与肾区叩痛，尿中可查见白细胞与脓细胞。尿培养有病原菌生长，但血培养为阴性。

（3）化脓性胆管炎：可有高热、寒战，但有胆绞痛史、黄疸，血清胆红素增高，胆管区有明显压痛与叩痛，血培养阴性。

（4）大叶性肺炎：急起高热，可有寒战，但有咳嗽、胸痛、铁锈色痰，肺部可有实变征。X线胸片显示大叶肺炎征。痰培养可有肺炎链球菌生长。血培养阴性。

以上后三种疾病，如血培养有病原菌生长，则表明已经并发了败血症。

2. 高热与白细胞显著增高者 应与下列疾病鉴别：

（1）脑膜炎双球菌脑膜炎：急性高热，头剧痛、呕吐、颈强直、克匿格征阳性。皮肤可有瘀点与瘀斑。脑脊液呈化脓性，涂片染色镜检可见革兰阴性双球菌，血培养可能也有该菌生长。

（2）流行性乙型脑炎：急起高热、意识障碍，轻度脑膜激惹征，脑脊液为非脓性，轻度白细胞增高。

（3）钩端螺旋体病：急起高热，腹股沟淋巴结肿大、压痛，腓肠肌疼痛与压痛，有一定地区性与季节性和疫水接触史。青霉素G治疗的疗效很好。

（4）流行性出血热：有地区性、季节性，先有发热，多不太高，数日后退热，但继之病情反而加重，出现低血压—休克期，继以少尿期，甚至无尿与肾功能衰竭。如病情好转还可出现多尿期。早期呈酒醉貌，皮肤粘膜出血点，结膜水肿，蛋白尿。白细胞与中性粒细胞显著增高，可达（20～30）×10^9/L（20000～30000/mm^3）以上，甚至可呈类白血病反应。血培养阴性。

（5）变应性亚败血症：其临床表现的发热与白细胞增高，很象败血症。发热可持续数月之久，全身中毒症状不很重，且可间有缓解期。可反复出现少数短暂性皮疹。血培养多次阴性。抗生素治疗无效。消炎痛类药物有一定退热效果。肾上腺皮质激素有效。

3. 高热与白细胞减低者应与下列疾病鉴别：

（1）伤寒与副伤寒：起病较缓，发热多呈梯形上升，1周后呈持续高热，可有玫瑰疹，听力减低，白细胞显著减低。丙型副伤寒可有迁徙性炎症。肥达反应阳性，血培养可有伤寒或副伤寒沙门菌生长。

（2）急性粟粒型结核：起病较缓，持续高热。无明显咳嗽，血培养阴性。起病2周后X线胸片可显示粟粒型肺结核影像。

（3）恶性组织细胞增多症：持续发热，多呈弛张热或不规则热，经久不退，常出现贫血，消瘦。白细胞减少。血培养多次阴性，抗生素治疗无效。血涂片、骨髓涂片与淋巴结活检可查到恶性组织细胞而确诊。

【预后】

败血症主要系条件病原菌在血液循环中繁殖播散，很难自愈。虽经各种抗菌药物的治疗其病死率仍相当高（平均30%～40%）。各种病原菌的病死率也不相同，金葡菌败血症的病死率在10%～20%左右，革兰阴性杆菌者40%左右，铜绿假单胞菌者最高，可达80%以上，真菌者60%以上。病人的基础疾患愈重者，病死率也愈高。应该指出，近年来，抗菌药物，发展很大，广谱、耐酶、高效、低毒的抗菌药物不断增加，其他诊断治疗条件也不断改善，如能及时合理选用抗菌药物与正确的治疗基础疾病，认真仔细的治疗与观察，各种败血症的病死率有可能降低。

【治疗】

（一）病因治疗

1. 抗菌药物的合理应用 这是败血症治疗的关键措施。要求及时有效地控制病原菌的繁殖，扭转败血症的发展，同时还须避免抗菌药物引起的菌

群失调等不良反应。败血症的病原菌种类很多，病情复杂严重，其抗菌药物的合理应用须注意的要点：

（1）抗菌药物的选用依据：应考虑：①病原菌方面：病原菌种类、特点与药物敏试结果。②病人方面：原发局部炎症与迁徙性炎症，病人的生理特点，基础疾患，治疗的影响等，白细胞总数与分类和肝肾功能等。③抗菌药物方面 抗菌活性与其药代动力学特点，如吸收、分布与排泄特点，血药浓度高低，半衰期长短，血清蛋白结合率高低与毒副反应等。

（2）抗菌药物的选用步骤：①凭临床经验治疗：即在尚无病原菌培养结果时，则根据临床诊断估计病原菌，结合病人情况，选药试治，观察疗效与不良反应，酌情调整。②凭检验结果治疗：即获得细菌培养结果与药敏后，结合病情检验结果，酌情选用或调整抗菌药物治疗，以后还须继续观察疗效与不良反应，决定是否再调整。

（3）抗菌药物的联合应用问题：抗菌药物的联合应用的目的是希望提高疗效，但也可引起菌群失调。特别是广谱高效的抗菌药物联合应用引起的菌群失调更为常见，反而使病情复杂化，增加治疗的困难，得不偿失。从实践的经验来看，对于败血症或其它严重感染，如果根据前述的选择办法，特别是根据病原菌的药敏结果，选用敏感的抗菌药物单一应用，也可能治愈败血症等感染。因此，最好避免不必要的抗菌药物联合应用。

（4）败血症的常用抗菌药物的选用参考：包括一般成人的每日剂量，分为3次，静脉滴注，q8h。

1）革兰阳性球菌败血症：

金葡菌与表葡菌败血症：苯唑西林9g，头孢噻吩6g，头孢唑啉6～9g或阿米卡星1.2g。

MRSA与MREA败血症：去甲万古霉素1.2g或依米配能/西司他丁3g。

肺炎链球菌与溶血性链球菌败血症：青霉素G720万～960万U或头孢唑啉6g。

肠球菌败血症：青霉素G960万U，氨苄西林9g，头孢唑啉9g或去甲万古霉素1.2g。

2）革兰阴性杆菌败血症：大肠埃希菌、克雷伯菌或肠杆菌属等败血症：哌拉西林9g，头孢噻肟6g，头孢唑肟6g或头孢三嗪2g（1g，q12h）。

3）铜绿假单孢菌败血症：哌拉西林9g，头孢哌酮6～9g，头孢他定6g，环丙沙星0.75g，依米配能/西司他丁3g或拉他头孢3g。

4）厌氧菌败血症：甲硝唑1.5g，哌拉西林9g，氯林可霉素1.2～1.8g或青霉素G960万U（但对脆弱类杆菌无效）。

5）念珠菌败血症：氟胞嘧啶6g口服或氟康唑0.4g。

2. 原发局部炎症的处理 这是败血症的侵入来源。如为脓肿者应予切开引流。有的还是原发的疾病，均应作适当的治疗。

3. 基础疾患的治疗 败血症可在某些基础疾病患者发生，如糖尿病、肝硬化、慢性肾炎、严重贫血、营养不良、结缔组织疾病、白血病或恶性肿瘤等。对这些基础疾病仍应继续治疗，如须用肾上腺皮质激素者，其剂量应酌减。

（二）对症治疗

1. 卧床休息 加强营养，补充足量维生素；加强护理，注意口腔卫生，以免发生念珠菌口腔炎。病情严重者应定时翻身，防治继发性肺炎和褥疮等。

2. 高热者给以物理降温，烦躁不安者给以安定等镇静剂，以减轻症状和减轻痛苦。

3. 维护生理功能

（1）输液：补充必要的水分、热量与电解质，以维持水、电解质和酸碱平衡以及周围循环和代谢废物的排泄。输液同时提供了静脉给药的通道。

（2）维护重要脏器的功能：应特别注意呼吸、心血管、肝、肾和中枢神经系统的功能。如保持呼吸道通畅与吸氧；必要时给强心剂以维持周围循环和肾血流，适量的葡萄糖以保护肝脏功能。

4. 调整机体反应性：有高热等严重毒血症症状者，在给以有效抗生素的基础上给以氢化可的松100～200mg静脉滴注，1～3日以缓解毒血症症状。贫血、消瘦与全身衰竭者可酌给输血100～200ml。

5. 并发症的防治

（1）感染性休克：详见感染性休克节。

（2）迁徙性化脓性炎症或脓肿：应及时进行有效引流，如软组织脓肿、化脓性髋关节炎的切开引流；化脓性胸膜炎的积液或积脓需反复的抽液或闭式引流等。迁徙性炎症或脓肿不能引流或引流不畅者，如金葡菌肺炎、肝脓肿、心包炎、化脓性脑膜炎等则应加强抗菌药物治疗，即加大剂量和延长疗程等。

【预防】

（一）注意劳动保护、防止外伤。如有创伤应及时消毒包扎。

（二）原发局部炎症的及时抗菌治疗，严禁挤

压防止细菌扩散。

（三）医院内的各种诊疗技术操作应认真执行严格消毒与无菌技术。

（四）加强医院内的消毒隔离制度，预防交叉感染。

（五）合理应用抗菌药物和肾上腺皮质激素以免引起菌群失调和降低病人免疫力。

（黄安华）

参考文献

1. 许鸿云，等．361例菌（败）血症病原菌分析．中国医院感染学杂志，1992，2(1):34
2. 李光辉．耐甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌的研究进展．国外医学内科学分册，1994，21(9):390
3. 贾杰．几种少见的败血症．国外医学．流行病学传染病学分册，1991，18(2):276
4. Bone RC, et al. Gram negative sepsis. a delimma of modern medicine. Clin Microbial Rev, 1993, 6(1):257
5. French GL, et al. Septieemia in Hongkong. J Antimicrob Chemother, 1990, 25 Suppl C: 45
6. Lee KH, et al. Klebsiella bacteremia. a report of 100 cases from National University Hospital Singapore. J Hosp Infect, 1994, 27:299
7. Mizushima Y, et al. An analysis of bactermia in an University hospital in Japan over a 10 yeers period. J Hosp Infect, 1994, 28:285
8. Neu HC, et al. bacteriemia——A New York Perception. J Antimicro Chemother, 1990, 25 Suppl C: 107

第二十五节　感染性休克

感染性休克（septic shock）是由微生物及其毒素等产物直接或间接地引起机体急性微循环灌注不足、导致组织缺氧、细胞损伤及功能和代谢障碍、器官功能衰竭等全身危重反应性综合征。微生物的毒力和数量，以及机体本身的内环境与反应性应答是决定休克发生发展的重要因素。微循环障碍仍是休克发病的重要病理生理基础。近年来发现某些激活的细胞因子，如肿瘤坏死因子（TNF）、白介素-1（IL-1）等，心血管调节肽如内皮素、β-内啡肽，以及花生四烯酸代谢产物与氧自由基等在休克的发生发展中起重要作用。控制感染、补充血容量、调整血管功能、疏通微循环、提高脏器微循环血液灌注量、改善细胞代谢、维护重要脏器功能是防治的重点。

【病因学】

（一）病原菌

感染性休克的常见致病菌为革兰阴性细菌，如肠杆菌科细菌（大肠杆菌、克雷伯菌、肠杆菌等）；假单胞菌属、不动杆菌属等；脑膜炎球菌；类杆菌等。革兰阳性细菌，如葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、梭状芽孢杆菌等也可引起休克。流行性出血热病程中也易发生休克。易诱发休克的感染有革兰阴性细菌败血症、爆发性流脑、肺炎、化脓性胆管炎、腹腔感染、菌痢（幼儿）等。

（二）宿主因素

当机体的正常保护性屏障和防御功能受损，对感染的抵抗力减弱时即易受微生物的侵袭并诱致感染性休克。多见于导尿、气管切开、人工呼吸器的应用、外周或中心静脉留置导管、动脉内导管等创伤性操作和手术后以及大面积烧伤等；原有慢性或危重疾病，如肝硬化、糖尿病、恶性肿瘤、白血病、器官移植以及长期接受肾上腺皮质激素等免疫抑制剂、抗代谢药物、细胞毒类药物和放射治疗等。因此本病多见于医院内感染者。老年人、婴幼儿、分娩妇女、大手术后体力恢复较差者尤易发生。

（三）特殊类型的感染性休克——中毒性休克综合征（TSS）

TSS是由细菌毒素引起的严重综合征，最初报道的TSS（1978年）是由非侵袭性金葡菌产生的多种毒素（统称为TSST-1）所产生的一种中毒性休克。经期TSS有明显的地区性分布特点，以白种人居多，多有污染阴道塞使用史；非经期TSS男女比例接近，种族差异亦较小，与手术伤口或非创口感染有关。可从阴道、宫颈或局部感染灶分离得金葡菌，血培养多为阴性。多数患者血清TSST抗体均阴性或仅有微量。临床特点为发冷发热，全身猩红热样皮疹、恢复期有大片脱皮，严重低血压或直立性晕厥，可有多器官系统受累现象，如胃肠道、肌肉、粘膜充血、中枢神经系统、肝脏、肾脏、心脏、血液等。经期TSS患者阴道常有排出物，宫颈充血、糜烂，附件可有压痛。约3%病例复发。

自1983年起北美及欧洲相继报道A组链球菌所致类似金葡菌所致的TSS病例，称之为TSS样综合征（TSLS），主要致病物质为致热性外毒素，溶血毒素。国内于1990年冬至1991年春，江苏海安、无锡、如东等长江三角洲地区发生猩红热样疾病暴发流行，以中青年男性为多，有家庭集聚倾向。主要临床表现为畏寒、发热、头痛、呕吐、腹

泻，近半数病人有休克，少数肝、肾功能损害。大多数病人发生猩红热样皮疹，恢复期多有脱屑、脱皮。较大剂量青霉素治疗有效、预后良好。从多数病人咽拭培养中分离得毒力较强的缓症链球菌，未分离到乙型溶血性链球菌。从恢复期病人血清中可检出相应抗体。

【发病机制和病理生理】

50～60年代的微循环学说为休克的发病机制奠定了基础，当前休克发病机制的研究已从细胞水平向分子水平深入。感染性休克的发病机制较为复杂，其发生是多因素综合的结果。微生物及其胞壁产物，包括革兰阴性细菌的脂多糖（内毒素）、革兰阳性细菌的肽聚糖/胞壁酸复合物与外毒素如TSST-1、假单胞菌外毒素A以及酵母细胞的多糖物质等可激活机体的各种细胞系统和补体、激肽、凝血（和继发性纤溶）、神经内分泌以及ACTH/内啡肽等体液防御系统，产生多种内源性介质和细胞因子，后者相互作用、相互影响，机体的病理生理变化又错综复杂，形成恶性循环，若不及时纠正，将导致难治性损害。

（一）微循环障碍

从微循环障碍的观点看，典型的休克在其发生发展过程中，微血管容积的变化可经历痉挛、扩张和麻痹三个阶段：

1. 休克早期（缺血缺氧期） 机体受细菌及其毒素的刺激，或有效循环血容量减少反射性活化交感-内分泌系统，释放大量儿茶酚胺，引起微血管（除心、脑血管外）收缩，动静脉短路开放，微循环血液灌注量减少，回心血量减少，心搏血量降低。参与此期微循环变化机制的尚有肾素-血管紧张素系统，胞膜磷脂代谢产物如血小板活化因子（PAF）、血栓素 A_2（TXA_2）、白三烯（LT）以及内皮素（ET）等。临床上有交感神经兴奋的表现：神志改变；皮肤苍白、肢端湿冷；脉搏细速，脉压 $<4kPa$（30mmHg）；尿量减少等。

2. 休克中期（淤血缺氧期） 组织因血液灌注减少、缺血缺氧，无氧代谢酸性产物和肥大细胞组胺释放、缓激肽分泌增多，使微动脉和毛细血管前扩约肌扩张，而微静脉仍持续收缩，加之白细胞附壁粘着，致微循环内血液淤滞，毛细血管静压增高，其通透性增加，血浆非蛋白质成分外渗，致组织水肿，血液浓缩，有效循环血量减少，回心血量进一步减少，血压明显下降。

3. 休克晚期（DIC和多器官功能衰竭） 毛细血管网血流停滞，在酸性环境下血细胞易于聚集，加之血管内皮损伤，促进内凝血过程，导致DIC。组织细胞严重缺氧，大量坏死，继而器官功能衰竭。

（二）休克的细胞机制

微循环障碍在休克的发生中虽很重要，但休克中出现的许多细胞代谢障碍无法完全用微循环障碍解释，即细胞的变化发生在血流动力学改变之前，亦即细胞代谢障碍为原发性，可能由内毒素直接作用造成。休克时胞膜功能障碍出现最早，膜上的 Na^+-K^+-ATP 酶受抑制，使细胞内 Na^+ 升高、K^+ 降低，Ca^{2+} 通透性增高、胞浆 Ca^{2+} 升高，激活胞膜上的磷脂酶 A_2，使胞膜磷脂分解，胞膜通透性进一步增高。线粒体是休克时最早发生变化的细胞器。线粒体受损后，其呼吸链功能障碍、造成代谢紊乱；其氧化磷酸化功能降低，ATP生成减少，乳酸增多；膜上的离子泵发生障碍，细胞内外各离子浓度差转移，胞膜损伤、线粒体肿胀、结构破坏。溶酶体内溶酶释出，造成细胞自溶死亡，内脏器官中，肝、肠、胰腺是释放溶酶的主要部位。休克时组织内cAMP减少、cGMP升高，使膜漏增加，也促进溶酶的释放。内毒素可作用于各种细胞产生细胞因子、体液因素和代谢产物：①作用于内皮细胞产生细胞毒性，合成前列环素、PAF、ET及内皮源性松弛因子（NO）等；②作用于中性粒细胞，使之趋化聚集、起调理和吞噬作用，释放氧自由基、溶酶体酶、弹性蛋白酶，并合成PAF、TXA_2、PGE、LTB_4 等；③作用于血小板，使之聚集、合成 TXA_2；④作用于单核-巨噬细胞释放TNF、IL-1、NO、溶酶体酶、纤溶酶原前活化素等；⑤作用于嗜碱细胞和肥大细胞，释放组胺、PAF、LT；⑥作用于脑垂体，释放ACTH、β-内啡肽、促甲状腺激素释放激素（TRH）等。

TNF在休克中的重要性已受到广泛重视。TNF可与体内各种细胞的特异性受体结合，产生多种生理效应：TNF与IL-1、IL-6、IFN-γ、PAF等细胞因子有相互协同作用，在血管内皮细胞损伤中有着重要意义。TNF并可激活中性粒细胞和淋巴细胞等，使胞膜上粘附蛋白的表达增加，白细胞与内皮细胞间的粘附力增强，造成内皮细胞损伤和通透性增加，促进血凝等。

（三）休克时的代谢改变、酸碱平衡失调和电解质紊乱

在休克应激情况下，糖原和脂肪等代谢亢进，因此初期血糖、脂肪酸、三酸甘油增加。随着休克进展、糖原耗竭、血糖降低，胰岛素分泌减少，胰

高糖素则分泌增多。休克初期，由于细菌毒素对呼吸中枢的直接刺激或有效循环血量降低的反射性刺激，引起呼吸增快、换气过度，导致呼吸性碱中毒；继而因脏器氧合血灌注不足、生物氧化过程障碍，线粒体中三羧酸循环受抑制，ATP生成减少，乳酸形成增多而导致代谢性酸中毒，呼吸深大而快；休克晚期，可因肺脑等脏器功能损害导致混合性酸中毒，可出现呼吸幅度和节律改变。ATP形成不足可使胞膜上钠泵运转失灵，细胞内外离子分布失常，Na^+和Ca^{2+}内流，而K^+则流向细胞外。Na^+内流（带入水）造成细胞水肿，线粒体明显肿胀、基质退变、外膜裂开。线粒体为细胞呼吸的结构和功能单位、是ATP生成场所，并具离子调节功能，线粒体的损伤在不可逆性休克的发展中起重要作用。

（四）休克的类型和多器官功能衰竭

严重感染发展至休克按其血流动力学特点可分为两个阶段。初期反映为血管扩张、外周阻力降低（可由β受体兴奋所致）、脉率代偿性增快，尽管心搏量增加，但心脏喷血分数降低，此为高排低阻型（或高动力型），亦称暖休克。其时，补体介导的白细胞聚集、与其他炎症介质（如缓激肽、组胺和内啡肽等）结合导致血管内容量减少，如不及时纠正，血容量的降低反射性地兴奋交感-肾上腺髓质系统，引起低排高阻型（或低动力型），亦称冷休克，其发生与α受体兴奋有关，内毒素亦具拟交感作用，可直接兴奋交感-肾上腺髓质系统而引致，多见于严重革兰阴性细菌感染。在全身微循环障碍的基础上，各脏器的病变轻重不一，取决于各自的原有基础情况：

1.肺（成人呼吸窘迫综合征、ARDS） 以进行性呼吸困难和难以纠正的低氧血症为特征。其基本病变为肺毛细血管内皮细胞通透性增加、导致肺水肿以及多种病理和病理生理改变，中性粒细胞激活、趋化和粘附管壁，释出有害物质（包括自由基、蛋白溶解酶、弹性蛋白酶、胶原酶以及花生四烯酸代谢产物等）造成血管内皮损伤。TNF与IL-1亦参与ARDS的发病，休克中纤维连接蛋白（Fn）合成减少、消耗增多、降解加速等导致血浆Fn水平明显降低，易促使ARDS的形成。缺血缺氧情况下，肺泡表面活性物质分泌减少，肺顺应降低，易引起肺不张。纤维蛋白及其降解产物（FDP）亦具致病作用。

2.心脏 细菌毒素可致中毒性心肌炎。心肌耗氧量高，冠状动脉灌注不足使心肌缺血缺氧、亚细胞结构发生明显改变。电解质紊乱、酸中毒等均可抑制心肌收缩力。此外心肌抑制因子（MDF）和β-内啡肽等对心血管系统均有抑制作用。以上因素综合作用可致急性心衰。

3.肾脏 休克时肾皮质血管痉挛，灌注量减少，而近髓质处动-静脉短路大量开放。肾小管缺血缺氧，易发生坏死、间质水肿，促发急性肾功能不全。

4.肝脏 细菌毒素可致中毒性肝炎、肝功能损害、黄疸等。肝脏为机体代谢、解毒和凝血因子、纤溶酶原等的合成器官，休克时肝功能受损，易引起代谢紊乱和乳酸盐积聚，以及屏障功能障碍，常使休克转为难治。

5.脑 脑组织耗氧量高，对缺氧异常敏感。其糖原含量甚低，主要靠血流不断供给，休克早期脑灌注并不减少，当血压明显下降时（<8kPa）灌注即不足，造成微循环障碍，脑水肿，CO_2积聚，血脑屏障损坏，脑水肿加重。患者出现神志改变，重者昏迷、抽搐等。

6.胃肠道 肠系膜上动脉α受体分布较丰富，休克时其血流量可降至正常的10%，胃肠道粘膜出现糜烂和溃疡，病变呈多灶性，粘膜下血管可有微血栓形成。空肠病变最为显著。临床上可出现上消化道出血、腹痛、血性腹泻、肠麻痹等。

【临床表现】

（一）休克早期

除少数高排低阻型休克病例外，患者大多有交感神经兴奋症状：神志尚清，但烦躁、焦虑、精神紧张，面色和皮肤苍白，口唇和甲床轻度紫绀，肢端湿冷。可有恶心、呕吐。尿量减少。心率增快，呼吸深而快，血压尚正常或偏低，脉压小。眼底和甲皱微循环检查可见血管痉挛。

（二）休克发展期

患者烦躁或意识不清。呼吸浅速。心音低钝，脉搏细速，按压稍重即消失，表浅静脉萎陷，血压下降，收缩压<10.64kPa（80mmHg），原有高血压者较基础水平降低20%～30%。脉压小。皮肤湿冷紫绀、发花，尿量更少。

（三）休克晚期

可出现DIC和多器官功能衰竭等。DIC表现为顽固性低血压、广泛性出血（皮肤、粘膜和/或内脏腔道出血）。多脏器功能衰竭：①急性肾功能衰竭：尿量明显减少或无尿，尿比重固定。血尿素氮、肌酐增高。②急性心功能不全：患者呼吸常突然增快、发绀、心率加速、心音低钝，可有心律失

常。中心静脉压或肺动脉楔压升高分别提示右心排血功能降低、血容量过多、肺循环阻力增高，和左心排血功能不全。心电图可示心肌损害、心内膜下心肌缺血、心律失常和传导阻滞等改变。③急性肺功能衰竭（ARDS）：表现为进行性呼吸困难和紫绀、吸氧亦不能使之缓解，无节律不整。肺底可闻细湿啰音或呼吸音减低。X线胸部摄片示散在小片状浸润阴影，逐渐扩展、融合。血气分析 PO_2 < 9.33kPa (70mmHg)。④脑功能障碍：常引起昏迷，一过性抽搐、肢体瘫痪以及瞳孔与呼吸改变等。⑤其他：肝功能与胃肠道功能紊乱见发病机制节内容。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞计数大多增高，中性粒细胞增多伴核左移现象。血细胞压积和血红蛋白增高提示血液浓缩。

（二）病原学检查

为明确病因，在抗菌药物治疗前常规进行血（或其他体液、渗出物等）和脓液培养（包括厌氧菌培养）。分离得致病菌后作药敏试验。

（三）尿常规和肾功能检查

发生急性肾衰时，尿比重转为低而固定；血尿素氮和肌酐值升高，尿/血肌酐之比<20；尿/血毫渗量之比<1.1；尿 Na^+ 排泄量>40mmol/L；肾衰指数>1；钠排泄分数（%）>1，可资与功能性少尿鉴别。

（四）酸碱平衡的血液生化检查

CO_2CP 为临床常测参数，但存在呼吸衰竭或混合性酸中毒时，应同时作血气分析。尿 pH 测定简单易行。血乳酸含量测定有预后意义。

（五）血清电解质测定

血 Na^+ 偏低，血钾高低不一。

（六）血清酶测定

血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）、肌酸磷酸激酶（CPK）、乳酸脱氢酸同工酶谱测定能反映脏器（肝、心等）损害情况。

（七）血液流变学检查和有关 DIC 检查

休克时血液流速减慢、毛细血管淤滞、血细胞、纤维蛋白、球蛋白等聚集，血液粘度增加，故初期呈高凝状态。其后纤溶亢进转为低凝。有关 DIC 和继发性纤溶的检查包括血小板计数、凝血酶原时间及白陶土凝血活酶时间、纤维蛋白原等，以及凝血酶时间、FDP、血浆鱼精蛋白副凝(3P)试验等。

（八）其他

心电图、X线检查等，可按需进行。

【预后】

取决于下列因素：①治疗反应：如治疗后患者神志清醒安静，四肢温暖，紫绀消失，尿量增多，血压回升，脉压增宽则预后良好；②感染控制及时，原发感染灶能彻底清除或控制者预后良好；③伴严重酸中毒和高乳酸血症者预后多恶劣，并发 DIC 或多器官功能衰竭者病死率亦高；④有严重原发基础疾病，尤其是恶性病者，休克多难以逆转；夹杂糖尿病、肝硬化、心脏病等者预后亦差。

【诊断】

对易于诱发休克的感染患者，应密切观察病情、注意预示休克发生的早期表现：体温过高（>40.5℃）或过低（<36℃）；非神经系统感染而出现神志改变；呼吸加快伴低氧血症和/或出现代谢性酸中毒，而胸部X线检查阴性；大量冷汗，非胃肠道感染而吐泻频繁甚或有出血者；血压偏低或姿位性低血压>4.0kPa；心率明显增快（与体温升高不平行）或出现心律失常；尿量减少；血小板和白细胞（主要为中性粒细胞）减少，血清乳酸值增高，不明原因肝肾功能损害等。

除少数病例外，休克的最初表现往往是交感神经活动亢进的症状与体征，低血压可能只在较晚期才出现，早期认识此种交感神经活动亢进的表现，严密观察病情变化，制订治疗方案是抢救成败的关键。为此必须熟悉可资判断微循环功能状态的一些临床、血流动力学和实验室指标。

（一）临床表现

1. 意识和精神状态　反映中枢神经系统的血流量，经初期的躁动后转为淡漠，甚至昏迷，表明神经细胞的反应性由兴奋转为抑制，病情由轻转重。

2. 呼吸频率和幅度　反映是否存在酸碱平衡失调以及肺和中枢神经系统功能不全及休克时的代谢改变和酸碱平衡失调。

3. 皮肤色泽、温度和湿度　反映外周血液灌注情况。皮肤苍白、紫绀伴斑状阴影，肢端皮肤湿冷、与躯干温差增大，提示外周血管收缩、微循环灌注不足。以手指轻压前额耳缘或胸骨柄部皮肤，移去后观察皮肤由苍白恢复的时间（正常人在5秒钟以内），若显著延长，表示休克在进行。甲床毛细血管充盈情况亦可作为参考。肛温和皮肤（指趾）温差大提示外周血管极度收缩。

4. 颈静脉和外周静脉充盈情况　静脉萎陷提

示血容量不足、充盈过度提示心功能不全或输液过多。

5. 脉搏 休克早期血压尚未下降之前，脉搏多已见细速（甚至摸不清）。随着休克的好转，脉搏强度往往较血压先恢复。

6. 尿量 反映内脏、尤其是肾脏的灌流情况。通常血压在10.64kPa上下时，平均尿量为20～30ml/h。尿量>50ml/h表示肾脏血液灌注已足。

7. 甲皱微循环和眼底检查 在低倍镜下观察甲皱毛细血管袢数、管径、长度、清晰度和显现规律，血色、血液流速、均匀度和连续性，红细胞聚集程度，血管舒缩状态和视野清晰度等。休克时血管痉挛、缩短、袢数减少，显现呈断线状、充盈不良，血色变紫，血流迟缓失去均匀性，严重者出现凝血，眼底检查可见小动脉痉挛、小静脉淤张，动静脉比例可由正常的2:3变为1:2或1:3，严重者可有视网膜水肿。

（二）血流动力学改变

1. 动脉压与脉压 收缩压下降至10.64kPa以下，脉压<4kPa，并有组织灌注量减少表现者即可诊断为休克。

2. 中心静脉压（CVP）和肺动脉楔压（PAWP） CVP正常为0.59～1.18kPa，主要反映回心血量和右心室搏血功能，也可作为了解容量血管张力的参数，应结合血压加以判断。在心功能减损时，监测PAWP（正常为1.06～1.6kPa）对指导输液、防止肺水肿较CVP更为可靠，能较好地反映左心室排血功能。PAWP升高提示肺淤血，>2.4kPa时应限制输液。

3. 实验诊断 详见实验室检查一节内容。

【治疗】

包括积极控制感染和抗休克治疗两方面。

（一）病因治疗

在致病菌确定前，可根据原发病灶，临床表现判断最可能的病原菌，选用强有力的、抗菌谱较广的杀菌剂进行治疗。如致病菌已分离得，宜按药敏结果选用药物。剂量宜较大，首次可给冲击量，且应由静脉滴入或注入。为更好地控制感染宜联合用药，但一般二联已足。常用者为一种β-内酰胺类加一种氨基糖甙类抗生素（肾功能减退时后者慎用或勿用）。为减轻毒血症，在有效抗菌药物治疗下，可短期应用肾上腺皮质激素。及时处理原发感染灶和迁徙性病灶，并重视全身支持疗法以提高机体的抗病能力。不同致病菌的脂多糖（LPS），其核心区和类脂A结构高度保守，可通过被动免疫进行交叉保护，近两种抗内毒素核心糖脂的单抗（鼠抗类脂A IgM单抗E5，和人类脂A单抗HA-1A）受到关注，其疗效尚待验证。

（二）抗休克治疗

1. 补充血容量（扩容治疗） 是抗休克的基本手段。扩容所用的液体包括胶体（低分子右旋糖酐、血浆、白蛋白和全血等）和晶体液（包括碳酸钠林格液和乳酸钠林格液等平衡盐液）。各种液体的合理组合使用才能维持机体内环境的恒定。5%～10%葡萄糖液主要供给水分和热量，减少蛋白质和脂肪的分解；25%～50%葡萄糖液则尚有短暂扩容和渗透性利尿作用，休克早期有高血糖症，加之机体对糖的利用率降低，高血糖症导致糖尿带出钠和水，故此时宜少用葡萄糖液。

（1）胶体液：①低分子右旋糖酐（分子量为2～4万）：能覆盖红细胞、血小板和血管内壁，增加互斥性，从而防止红细胞凝聚，抑制血栓形成，改善血流。输注后可提高血浆渗透压，拮抗血浆外渗，从而扩充血容量，降低血液粘稠度，疏通微循环，防止DIC。因其分子量小，在体内停留时间短，易自肾脏排出，在肾小管内不重吸收，故有渗透性利尿作用。静注后2～3小时其作用达高峰，4小时后渐消失，故滴速宜较快，每日用量一般为10% 1000ml。有严重肾功能减退、充血性心力衰竭和出血倾向者最好不用。偶可致过敏反应。②血浆、白蛋白和全血：适用于肝硬化或慢性肾炎伴低蛋白血症、急性胰腺炎等病例。无贫血者不必输血。血细胞压积以维持于40%左右较为理想。③其他：羟乙基淀粉（706代血浆）能提高血浆渗透压、增加血容量，无抗原性，副作用少，很少引起过敏反应为其优点。

（2）晶体液：碳酸氢钠林格液和乳酸钠林格液等平衡盐液所含各种离子浓度较生理盐水更接近正常血浆中者水平，应用后可提高功能性细胞外液容量。并可部分纠正酸中毒，对肝功能明显损害者以用碳酸氢钠林格液为宜。

扩容输液程序、速度和输液量：一般先输给低分子右旋糖酐（或平衡盐液），有明显酸中毒者可先输给5%碳酸氢钠，在特殊情况下可给血浆或白蛋白。滴速宜先快后慢，用量宜先多后少，力争于数小时内逆转休克状态。补液量应视患者具体情况和原来心肾功能状况而定：对有明显脱水、肠梗阻、麻痹性肠梗阻，以及化脓性腹膜炎等患者，补液量应加大；而对有心脏病患者则应减慢滴速和酌减输液量。在输液过程中应密切观察有无气促或肺

底啰音出现，必要时可在CVP或PAWP监护下输液，如能同时监测血浆胶体渗透压和PAWP，对防止肺水肿的发生有重要参考价值。扩容要求达到：①组织灌注良好：患者神清安宁、口唇红润、肢端温暖、紫绀消失；②收缩压>12kPa，脉压>4kPa；③脉率<100次/min；④尿量>30ml/h；⑤血红蛋白恢复至基础水平，血液浓缩现象消失。

2. 纠正酸中毒 根本办法在于改善微循环的灌流，缓冲碱的应用主要起治标作用，且血容量不足时，缓冲碱难以充分发挥作用。纠正酸中毒可增强心肌收缩力，恢复血管对血管活性药物的反应性，防止DIC的发生。用作缓冲碱的药物有5%碳酸氢钠（首选）、11.2%乳酸钠（肝功能损害者不宜应用）和三羟甲基氨基甲烷（THAM）。可参照CO_2CP测定结果用药：5%碳酸氢钠0.5ml/kg或11.2%乳酸钠0.3ml/kg或3.63% THAM 0.6ml/kg可提高1个vol%（0.449mmol/L）CO_2CP。THAM适用于需限钠的患者，因其易透入细胞内，有利于细胞内酸中毒的纠正；但滴注溢出静脉外时可引起局部组织坏死，滴速太快时可抑制呼吸，此外尚可引起高钾血症、低血糖等，故较少用。

3. 血管活性药物 用以调整血管舒缩功能。

（1）扩血管药物：必须在充分扩容的基础上使用，适用于低排高阻型休克。常用者有：

1）α受体阻滞剂：可解除内源性去甲肾上腺素所引起的微血管痉挛，可使肺循环内血液流向体循环而防止肺水肿。酚妥拉明（苄胺唑啉）为本组药的代表，其作用快而短，易于控制，应为首选。剂量为5～10mg/次（儿童0.1～0.2mg/kg）以葡萄糖液500～1000ml稀释后静滴，开始宜慢，以后根据反应情况调整滴速。情况紧急时，可先以小剂量加入5%葡萄糖液或生理盐水10～20ml缓注，继以静滴，0.1～0.3mg/min。心功能不全者，宜与正性肌力或升压药物联合治疗以防血压骤降。氯丙嗪具明显中枢神经安定和降温作用，能降低组织耗氧量，还能阻断α-受体，解除血管痉挛；适用于烦躁不安、惊厥和高热患者，但对年老有动脉硬化和呼吸抑制者不相宜，肝功能损害者忌用，一岁以内小儿慎用。

2）β受体兴奋剂：典型代表为异丙肾上腺素。具强力的β_1和β_2受体兴奋作用，有加强心缩和加快心率、加速传导以及中等程度扩血管作用。在增加心肌收缩的同时，显著增加心肌耗氧量和心室的应激性，易引起心律失常，有冠心病者禁用。剂量为0.1～0.2mg%，滴速成人2～4μg/min，儿童0.05～0.2μg/（kg·min）。心率以不超过120次（儿童140次）/min为宜。多巴胺为体内合成去甲肾上腺素的前体。可兴奋β_1、β_2、α和多巴胺受体，其作用视剂量大小而异：当剂量为2～5μg/(kg·min)时，主要兴奋多巴胺受体，使内脏血管扩张，尤其使肾血流量增加、尿量增多；剂量为6～15μg/(kg·min)时，主要兴奋β受体，增强心缩，对β_2受体的作用较弱；当剂量>20μg/（kg·min）时，则主要兴奋α受体。常用剂量为10～20mg%，先以2～5μg/(kg·min)滴入，继按需要调节滴速，最大滴速不>0.5mg/min。多巴胺是目前应用较多、较理想的抗休克药物，对伴有心缩减弱、尿量减少而血容量已补足者疗效较好。

3）抗胆碱能药：为我国创用。本组药物使用方便、作用广泛，具解除小血管痉挛、改善微循环；阻断m受体、维持细胞内cAMP/cGMP的比值态势；兴奋呼吸中枢；解除支气管平滑肌痉挛，抑制腺体分泌，保持通气良好；调节迷走神经；降低心脏前后负荷、改善肺循环；稳定溶酶体膜；抑制血小板和中性粒细胞凝聚等作用。有阿托品、山莨菪碱、东莨菪碱等品种。其中以山莨菪碱副作用相对较小，在解痉方面有选择性较高等优点，临床用于感染性休克常取代阿托品或东莨菪碱。有青光眼者忌用本组药物。剂量为山莨菪碱10～20mg/次（儿童0.3～2.0mg/kg）；阿托品成人0.3～0.5mg/次（儿童0.03～0.05mg/kg）；东莨菪碱0.3～0.5mg/次（儿童0.01mg/kg）；静脉注射，每10～30分钟注射一次，病情好转后逐渐延长给药间隔直至停药。如用药10次以上仍无效，或出现明显中毒症状应即停用，并改用其他药物。

（2）缩血管药物：仅提高血液灌注压，而血管管径却缩小，影响组织的灌注量。此外输液中加入缩血管药后限制了滴速和滴量，并使CVP假象地上升，故其应用弊多利少，应严格掌握指征，如遇血压骤降，血容量一时未能补足，短时间小剂量应用可提高血压、加强心缩、保证心脑血供，争取时间进行其他治疗措施；亦可与α受体阻滞剂或其他扩血管药联合应用以保留其β受体兴奋作用，并可对抗α受体阻滞剂的降压作用，尤适用于伴有心功能不全的休克病例。常用者有去甲肾上腺素与间羟胺。两者均为α与β受体兴奋药，但以兴奋α受体为主。剂量为前者0.5～2.0mg%，滴速4～8μg/min；间羟胺10～20mg%，滴速20～40滴/min。近有经补充血容量和使用小剂量多巴胺无效，于应用去甲肾上腺素后休克逆转的病例报道。

4．维护重要脏器的功能

（1）强心药物的应用：重症休克和休克后期病例常并发心功能不全。主要因心肌缺氧、酸中毒、细菌毒素、电解质紊乱、MDF、肺血管痉挛所致肺动脉高压和肺水肿加重心脏负担以及输液不当等因素引起。老年人和幼儿尤易发生。出现心功能不全征象时，应严格控制静脉输液速度和量，除给予快速强心药外，可给血管解痉药，但必须与去甲肾上腺素或多巴胺合用以防血压骤降。可考虑早期短程应用肾上腺皮质激素，同时给氧、纠正酸中毒和电解质紊乱，并给能量合剂以纠正细胞代谢失衡状态。

（2）维护呼吸功能、防治ARDS：顽固性休克常并发肺功能衰竭。此外脑缺氧、脑水肿等亦可导致呼吸衰竭。所有休克患者均应给吸氧，经鼻导管或面罩间歇加压输入。吸入氧浓度以40%左右为宜。保持呼吸道通畅，必要时在血容量补足后，如患者神志欠清、痰液不易清除，应及早考虑气管插管或切开行辅助呼吸（间歇正压）并清除呼吸道分泌物以防治继发感染。对吸氧而仍不能使 PO_2 达满意水平（≥9.33～10.7kPa）、间歇正压呼吸亦无效的A-V短路开放病例，应及早给予呼气末正压呼吸（PEEP），通过持续扩张气道和肺泡，增加功能性残气量，减少肺内分流，提高动脉血氧分压，改善肺的顺应性、增加肺容量。血管解痉剂（如酚妥拉明、山莨菪碱等）可降低肺循环阻力。控制入液量，尽量少用晶体液，为减轻肺间质水肿可给25%白蛋白和速尿。大剂量肾上腺皮质激素可促进肺水肿的消退，尤适用于幼儿，必要时可考虑于早期较大量、短程（＜3d）治疗。肺表面活性物质（PS）在ARDS中有量和质的改变。以天然PS或人工合成PS替代治疗新生儿RDS已取得肯定疗效；在少数ARDS的前瞻性、随机、对照观察中，人工合成PS喷雾治疗亦证明有效，并提高了患者的存活率。己酮可可碱（pentoxify lline）对急性肺损伤有较好保护作用，早期应用后可减少中性粒细胞在肺内积聚，抑制毛细血管渗出，防止肺水肿形成；此外己酮可可碱亦能抑制TNF与IL-1对白细胞的激活作用，可用以治疗ARDS与多器官功能衰竭。

（3）肾功能的维护：休克患者出现少尿、无尿、氮质血症等时，应注意鉴别其为肾前性或急性肾功能不全所致。在有效心搏血量和血压恢复之后，如患者仍持续少尿，可行液体负荷及利尿试验：快速静滴20%甘露醇100～300ml，或静注速尿40mg，如不能使尿量明显增加，而心脏功能良好者，可再重复一次，若仍无效，表明可能已发生急性肾功能不全，应给以相应处理。

（4）脑水肿的防治：脑对缺氧异常敏感，易于并发脑水肿，临床上出现神志不清、一过性抽搐和颅内压增高征象，甚至发生脑疝。应及早予以血管解痉剂，可给抗胆碱类药物、渗透性利尿剂（如甘露醇）、速尿、头部降温与大剂量肾上腺皮质激素（如地塞米松20～40mg）静注以及高能量合剂以恢复钠泵功能。

5．DIC的治疗　DIC的诊断一经确定，应争取早用肝素。一般采用中等剂量，每4～6小时静脉注射或静滴1mg/kg（一般为50mg、相当于6250U），使凝血时间（试管法）控制在20～30分钟间，凝血酶时间在正常的2倍以内。至DIC完全控制方可停药。如并用潘生丁，剂量可酌减。在DIC后期如继发性纤溶成为出血的主要原因时，可加用抗纤溶药物，如6-氨基己酸、氨甲苯酸、氨甲环酸等。

6．大剂量肾上腺皮质激素的应用　大剂量肾上腺皮质激素具有多方面的药理作用，包括：①降低外周血管阻力、改善微循环；②增强心肌收缩、增加心搏血量；③保持血管壁、细胞膜、血小板和溶酶体膜等的完整性和稳定性，减少或制止毛细血管渗漏以及血小板凝聚；④稳定补体系统，抑制中性粒细胞等的活化；⑤维护肝脏线粒体的正常氧化磷酸化过程和肝酶系统的功能；⑥抑制花生四烯酸代谢；⑦抑制垂体β-内啡肽的分泌；⑧拮抗内毒素、减轻毒血症，并有非特异性抗炎作用，能抑制炎症介质和细胞因子，如前列腺素、白三烯、TNF等的合成或分泌。此外尚有解除支气管痉挛、抑制支气管腺体分泌、促进炎症吸收，降低颅内压和减轻脑水肿等作用。

激素在感染性休克中的治疗结果各家报告不一，可能与治疗早晚、观察对象不一等有关。早期较大剂量应用，并迅速撤停可能有一定效果。

7．其他　感染性休克患者纤维连接蛋白（Fn）多明显降低，输注新鲜冷冻血浆或纯化人Fn的替代治疗可提高血浆后水平和单核-巨噬细胞的吞噬功能，并维护血管壁的完整性和心肺等重要脏器的功能，以及不同程度地改善外周循环功能。钠络酮（Naloxone）与促甲状腺素释放激素对β-内啡肽有生理性拮抗作用，在抗休克中可起一定作用。钙通道阻滞剂可制止 Ca^{2+} 在小动脉平滑肌细胞的跨膜内流。超氧化物歧化酶（SOD）等抗氧化剂有自由

基清除作用，在抗休克治疗中可有一定作用。

（徐肇玥）

参考文献

1. 金惠铭主编．微循环与休克．上海医科大学出版社，1993．17～145

2. Sheagren JN. Shock syndrome related to Sepsis. In: Cecil Textbook of Medicine. 19th ed, Philadelphia: Saunder, 1992, 1584～1589

3. Parrillo JE. Pathogenetic mechanism of Septic shock. N Eng J Med, 1993, 328:1471

4. Glauser MP, Heumann D, Baumgartner JD. Pathogenesis and Potential Strategies for Prevention and Treatment of Septic Shock. An Update CID, 1994, 18 (suppl 2): 205

5. Tracey KJ. Tumor Necrosis Factor in theBiology of Septie Shock Syndrome. Cir Shock, 1991, 35:123

第七章 螺旋体感染

第一节 钩端螺旋体病

钩端螺旋体病（leptospirosis）简称钩体病，是致病性钩端螺旋体引起的一种急性传染病。在家养和野生动物中一直有本病流行，人类患病是由动物传染，故本病属人畜共患性疾病。临床特点为疾病早期的钩体败血症，中期的各重要器官损害及功能紊乱，以及晚期的免疫损伤后发症。重型患者的黄疸出血型和肺弥漫性出血型，病情严重常危及患者生命。

【病原学】

钩端螺旋体（简称钩体）种类繁多，可分为致病性和非致病性两大类型。非致病性钩体以双曲钩体（L.biflexa）为代表，广泛存在于自然界中，尤其以水中为多。致病性钩体的代表种类为问号状钩体（L.interogans），按照抗原结构不同可将其分成不同的血清型（serovars）。其中，又将具有部分共同抗原的血清学关系密切的不同血清型，归纳为同一血清群（serogroup）。分型的基本方法仍以血清反应为主。两株菌的抗血清，经互相交叉吸收反应后，再与同株菌作凝集反应，如凝集抗体滴度仍为原滴度的 10% 以上，则判此两株菌为不同的血清型。如滴度在 10% 以下，则定为同型菌株。自 1982 年 Terpstra 将问号状钩体分为 25 个血清群和 168 个血清型以来，新的血清型不断被发现，迄今已超过 200 型。我国流行的致病性钩体主要为中国药品生物检定所提出的 13 群 15 型参考标准株（1982）。在以后的逐年流行中，亦从全国各省不断分离出新的流行株和血清型。特别近年应用单克隆抗体技术、限制性内切酶分析法、钩体 DNA 特异的核酸片段分子杂交方法进行钩体的分类，使该项工作已进展到分子生物学的水平。不仅方法特异准确，而且已用作临床快速的实验诊断方法。

钩体体形纤细，具有 12～18 个紧密的螺旋。长约 6～20μm，一端或两端弯曲成钩状。能以长轴为中心作活泼的旋转运动，使具有较强的穿透能力。钩体结构上由外膜、轴丝和菌体 3 部分组成。轴丝为钩体的结构支架和运动器官，呈柱状的菌体蛋白缠绕其上。菌体含核质和核糖体，为钩体代谢繁殖的部分。外膜为多糖蛋白复合物及磷脂组成。除作为钩体的物理性和功能性保护屏障外，主要具有较强的抗原性，能引起机体产生较强的保护性抗体。钩体的菌体和轴丝成分亦有一定的抗原性，但一般较弱，不能诱生有效的保护性抗体。钩体的抗原特性不仅在分型分群时作为标准；而且对菌苗的研制有重要的价值。常见的血清型包括黄疸出血型、流感伤寒型、波摩那型、秋季热型、犬型、澳洲型、七日热型等。

钩端螺旋体对外界环境的抵抗力一般不强，但在特定的适宜外界条件下，可存活较长时间。如在温度酸碱度适合的自然水中生存 1 月，在湿土中可存活 3 月。钩体对化学及物理消毒均极为敏感。钩体培养生长缓慢，一般需 1 周以上，并要求有氧、温度 28～30℃、pH7.0～7.5 等环境，培养基中要求含有 5%～10% 的动物血清。此种特定的生长繁殖环境条件，使其流行有特定的地区性和季节性。

【流行病学】

钩体病为重要的人兽共患疾病，广泛流行于世界各地。证明有钩体病流行的已有 70 多个国家。从世界各地的人畜中已分离出致病性钩体 23 群 203 型。我国流行的有 14 群 59 型，且有 24 个血清型是由我国发现的新型。国内北方地区流行菌型较单纯，而南方各省菌型复杂，常给预防带来较大的困难。

目前已从 170 多种动物中分离到钩体，它们可能作为钩体的庞大储存宿主。但在流行上作为真正的传染源，在南方稻田型钩体病主要由鼠类传染，而北方钩体病则以猪为主要传染源。除极个别报道实验室钩体感染病例外，人类钩体病均来自动物直接传染。钩体寄生于鼠及猪体内，主要在肾脏繁殖，并随尿排出体外，污染水和土壤。人类下田劳作，接触钩体污染的水或土壤，钩体可通过皮肤，特别是破损的皮肤而感染。在雨季洪水泛滥，或在野外敞放养猪，极易造成猪粪尿污染水源和土壤，引起感染和流行。在疫水中游泳、捕鱼，在矿井或屠宰场劳作接触疫水亦为重要的感染方式。钩体病此种特定感染环境和感染方式，使本病的流行形成特殊的季节性、地区性，以及因接触疫水的机会不同出现的性别和年龄发病差异。也同时形成了钩体

病的特殊自然疫源地和家畜疫源地，流行方式上的南方稻田型和北方的洪水型。

近30年的监测发现，钩体病的流行呈现每5～10年有一次大规模的爆发流行。可能与一次流行后人群血清抗体水平逐渐下降，和流行的钩体菌型发生变化有关。对现场患者的追踪观察证实，康复患者血清中的抗体可持续10年以上，但一般人群的抗体水平和抗体阳性率则逐年下降。同时发现，不同型别钩体间无交叉免疫存在。因此人群对钩端螺旋体仍普遍易感，尤其是儿童、孕妇，或者非流行区人员进入疫区。不仅易于感染，而且极易发展为重型。

【发病原理及病理解剖】

致病性钩体可直接穿过正常健康的、特别是有损伤的皮肤粘膜而进入血循环，侵入全身。在血液和组织中生长繁殖产生毒素，造成早期临床上的中毒败血症，出现钩体病的感染中毒综合征。钩体进一步广泛侵入人体各内脏器官，特别是肾、肝、脾、肺、脑等实体器官，引起器官的损害和功能紊乱。不同型的钩体，不同的感染数量和不同的个体，可以出现不同的器官损害情况。通常以某一器官受累表现最明显，临床上即可按此分为不同的类型。钩体病病理变化上的另一个特点是器官功能障碍的严重程度，常与病理上组织变化的情况不一致。临床上危重甚至死亡的病例，其组织病理变化可十分轻微。因此，从发病原理上钩体病是以导致器官功能紊乱为主，具有很大可复性的一类疾病。严重的肺弥散型出血病例，一旦抢救成功，病人可迅速恢复而不留任何后遗症。钩体病后期的后发症，则主要为宿主对钩体的免疫反应所引起。钩体病的发病机制较为特殊，其详细的机制至今尚未完全阐明。但临床和动物实验已经证实，必须具备钩端螺旋体数量多、毒力强和致病力强等条件，才会导致重症钩体病或实验动物的重症感染模型。

钩体病的病理改变在不同型的感染和不同个体间亦可有相当的差异。临床上不同型的病例差异更大，但亦有普遍存在的共同病理变化。肝脏的主要病变为肝细胞肿胀变性，可见小灶性坏死，汇管区有炎性细胞浸润，间质有水肿和瘀胆。肾脏有明显间质水肿，炎性细胞浸润，肾小管肿胀坏死。肺脏的变化亦很轻微，主要为肺泡壁水肿，间质有轻度炎性细胞浸润。在肺出血的病例，则可见程度不等的点状或片状出血。脑膜及脑组织有炎性细胞浸润和轻微的血管病变。综上可见，钩体病虽是一种全身性疾病，即使是临床重型的患者，均未发现有明显的器官组织结构的破坏。钩体病肺弥漫性出血的病理发现显示，虽然在肺泡中充满了红细胞，但并无大血管的破坏。甚至微血管壁亦相对完整，并无明显损伤及破口，证实其不是血管损伤破口出血。肺组织仅有轻微炎性细胞浸润，亦不支持炎症性出血。有关弥散性血管内凝血的实验，均未发现有正面的依据。通过电镜的仔细观察和研究，现证实红细胞是通过微血管的内皮间隙溢入肺泡腔的，故称这种特殊性出血为漏出性出血（diapedesis）或钩体性出血。

钩体病的后发病主要导致眼及中枢神经系统的免疫反应损害，眼葡萄膜炎和脑闭塞性动脉炎为常见的类型。其病理特点是以血管内膜的增生为主，而炎症反应轻微，符合变态反应性疾病的特点。其他的病理损害包括淋巴结、心肌和横纹肌有间质性炎症、细胞肿胀、点状出血及坏死，尤其以腓肠肌最明显。钩体病病理检查的最重要内容，是用组织切片作特殊染色后查找钩体。特别在含钩体很多的肝、肾实质器官切片上，常有较多钩体存在。

【临床表现】

钩体病的临床表现极为复杂多样。这不仅由于临床上存在完全不同的表现类型，还因感染同一型钩体后可表现不同的临床症状。而完全不同的两型钩体又可引起极为相似的临床表现。在世界不同地区和不同国家见到的钩体病，亦有相当大的差异。

钩体病出现的不同临床类型和症状，主要决定于感染钩体的型别、数量、毒力。更重要的决定于机体的免疫状态和疾病发展的不同阶段。钩体病的临床过程可分为潜伏期、早期钩体菌血症、中期钩体败血症伴器官损害、以及晚期的后发症。潜伏期7～14天，平均10天。早期钩体菌血症的中毒症状为发热、肌痛、乏力。发热为急起，体温可达39℃，呈弛张热型。伴有明显全身肌痛，以腓肠肌突出和具有一定特征性。主要体征为眼结膜充血、腓肠肌压痛和表浅淋巴结长大（主要在腋窝和腹股沟）。眼充血可见结膜血管扩张，无分泌物，不痛，亦不畏光。以上为早期钩体感染中毒的主要表现。少数病例还可同时出现咽痛、咳嗽、纳差、腹泻、和出血倾向。个别病例可出现高热或休克。此期一般在发病的3日内，如未及时治疗，即可按其主要侵入的器官形成不同的临床类型。

黄疸出血型钩体病为经早期感染中毒症状后，患者出现黄疸和出血倾向、表现肝肾功能的损害。重型常并发肝肾功能衰竭，可导致患者死亡。早在1886年，Weil即发现此型病人，并称之为Weil

病。患者随着黄疸的加重，消化道症状更明显，肝脏肿大，伴有不同程度的皮肤、粘膜、腔道出血。如皮肤的瘀点、鼻衄、黑便、痰血等。几乎所有的黄疸出血型钩体病均伴有不同程度的肾脏损害。此型危重病例虽可出现肝功衰竭，但比例很小。而急性肾功衰竭为本型钩体病的主要死亡原因。

肺出血型钩体病是以肺为主要受损器官的钩体病，临床可分为肺出血型和肺弥漫性出血型。既往一直把无黄疸钩体病判为轻型，而把黄疸型钩体病作为重型。但在我国从50年代后的几次流行中，发现均以无黄疸型病例为主。并且，部分病例可在一般感染症状后有痰血或咯血，X光检查发现肺上亦有灶性肺出血阴影。如经观察病员并未发现有进行性发展的呼吸循环功能障碍，症状迅速恢复，则为具有良性临床经过的一般肺出血型。如伴随痰血或无咯血，出现进行性发展的心慌、烦躁、面色苍白、呼吸心跳加快及肺部湿啰音迅速增加。进一步出现发绀、呼吸困难、脉细速，最终因广泛肺出血窒息死亡，则为肺弥漫性出血型。此种无黄疸的严重类型，已成为我国钩体病流行中导致患者死亡的主要类型。如采用胸部X线连续检查患者，可动态观察到出血的阴影迅速增加，并可融合形成大片阴影。在其中仍可见到残存的含气透明区为本型X光检查的重要特点。肺弥漫性出血型病死率很高，为便于临床采取积极的抢救措施，可将这一严重的发展过程分为3个阶段。肺弥漫性出血早期，患者在一段钩体病感染中毒症状基础上，出现心慌烦躁，面色苍白，心率加快至100～120次/min，呼吸增快达30次/min。但神志尚清楚，肺部湿啰音局限，X光胸片示有散在点片影。此时如给予适当及时的治疗措施，则病情较易逆转，达到治愈的目的。如未及时控制，则发展为肺弥漫性出血极期。患者表现极度烦躁，明显发绀，面色青灰，心率达120～140次/min，呼吸在40次/min。肺部湿啰音迅速扩展到全肺，胸部X光片显示双肺有大片融合阴影，仅有少数含气空泡残留。患者神志基本清楚，治疗已有较大困难。但如能有效治疗使病情稳定和迅速逆转，患者仍有存活希望。如治疗失败，或未能阻止病情发展，则患者进入肺弥漫性出血垂危期。患者神志不清，极度紫绀，双肺满布湿啰音和肺实变体征，可闻及喉间有痰响。病员因下呼吸道充满血液而窒息死亡。临终前可发现患者口鼻涌血，或在死后移动尸体时，血液从口鼻溢出。引起以上两种严重类型的钩端螺旋体主要为黄疸出血型，少数病例可由秋季热型或澳洲型引起。以上几种类型均属于毒力强、致病力亦强的钩体类型。

脑膜脑炎型为钩体病的少见类型，临床表现为由钩体引起的非化脓性脑膜炎或脑膜脑炎。症状为在一般感染中毒的基础上，出现剧烈头痛、呕吐、颈强直等脑膜刺激症状，或出现程度不等的意识障碍、抽搐和颅压增高的症状。应注意钩体病为一全身感染性疾病，约70%的病例脑脊液会有轻微细胞数及蛋白增高，甚至约半数病例脑脊液可分离出钩体。但仅少数病例有脑膜炎的临床表现，而属于此种类型。另有少数患者在恢复期再次出现发热及脑膜炎症状，脑脊液亦有轻微改变，但不能分离出钩端螺旋体，属于感染变态反应的结果，应注意其临床鉴别。引起脑膜脑炎型钩体病最常见的是犬型钩端螺旋体。单纯的脑膜炎型钩体病较多见，预后亦好。脑膜脑炎型虽少，但病情严重，常因脑水肿呼吸衰竭导致死亡。钩体病出现肾脏损害极为普遍，轻者仅有轻度蛋白尿和细胞增加，重者则为急性肾功衰竭。因此，如单独提到肾功衰竭型钩体病，应不包括一般肾脏损害的钩体病。又因严重的肾功衰竭常与重型黄疸出血型合并存在，亦应与之分开，或者亦可将其看成钩体病不同临床类型的交叉合并存在。临床单纯的肾功衰竭型极为少见，但国外已有正式的病例报道，并经腹膜透析或血透析而治愈。

钩体病为一种急性传染病，多数患者在急性期症状消退后即痊愈不留后遗症。但部分患者在热退后6个月内，可再次出现症状和器官损伤表现，称为钩体病的后发症。常见的后发症有眼后发症、后发热、及闭塞性脑动脉炎等。引起后发症者以波摩那型和犬型钩体多见。后发热系钩体病人体温降至正常后，又有一小热峰出现。一般在退热后3～5日，体温约38℃左右，持续1～2天。伴发症状有皮疹、眼炎、头痛，脑脊液可有轻度改变，外周血嗜酸性细胞增高。其发生机制多与机体变态反应有关。其发生率依不同地区、不同报道者而异，但在流行中并不少见，约为25%～70%。钩体的眼后发症几乎可累及眼球的任何部分，如巩膜表层炎、视网膜炎、视神经炎、玻璃体混浊、葡萄膜炎等。其中以葡萄膜炎最常见，症状最重。病变常累及双眼，依受累部位不同，表现为虹膜睫状体炎、脉络膜炎、全葡萄膜炎。主要症状为视力模糊，如病情迁延，可导致严重视力障碍。钩体病神经系统后发症一般出现较晚，通常在急性期后3～6个月发生。临床表现亦多种多样，包括颅神经炎、脑膜炎、脊髓炎、脑动脉炎等。其中以脑膜炎和脑动脉炎最常

见和最严重。发病年龄多为青少年，病理改变为脑底部动脉呈现不同程度的狭窄和闭塞。临床表现为脑实质缺血造成的瘫痪、失语。如损害弥漫则出现神志及智力改变，亦可有癫痫发作及颅内压增高表现。上述症状的消失及演变，主要决定于动脉血管病变的消失和侧支循环的建立。多数病例经1～2月后可得到改善，但少数病人可反复发作或遗留后遗症。

【实验室检查】

钩体病的实验室检查包括钩体病病原检查和血清免疫学检查。由于单克隆抗体技术、分子杂交技术、以及聚合酶链反应技术（PCR）已用于钩体病的诊断，使钩体病的实验诊断技术已发展到分子生物学水平。

钩体的病原学检测方法包括：暗视野镜检，动物接种，血培养分离培养钩体，和单克隆抗体、分子杂交、PCR等分子生物学实验方法。钩体不易着色，但采用暗视野显微镜，能清楚的看到钩体的形态和运动方式，可以提供检查体液和培养钩体的快速简便方法。但因钩体一般在组织体液中含量很低，如无经验极易误诊。选择敏感动物进行钩体的接种分离为重要的病原诊断方法。感染后可观察动物发病表现及最终可能导致死亡，并取动物标本进行直接查找钩体而得到确诊。选择的动物常用金地鼠及豚鼠，一般需要观察7～10天或更长时间，故无法用于早期和常规诊断。同样采用钩体培养的方法作病原诊断亦需数天到数周。虽早期采血，结果亦只能作回顾性诊断。钩体培养标本应在发病5日内采取，接种于含兔血清的液体、半固体或固体培养基中。获得的钩体还可用标准免疫血清进行定群、定型诊断，对流行病学调查及菌苗的研制有重要意义。采用标记的单克隆抗体直接检测早期钩体病人标本中的特定抗原，或用标记的钩体DNA特异片段探针与标本进行杂交，以及应用特定的引物对标本中钩体DNA进行扩增后再进行电泳或杂交检测等分子生物学技术，已广泛用于钩体病的早期诊断，钩体的鉴定分型等实验研究。尤其在现场应用PCR扩增技术配合地高辛标记的DNA探针检测早期钩体病患者血清，已获初步效果。不仅显示其敏感性和特异性均较高，而且能快速作出早期诊断。但此方法对特殊仪器和诊断药盒的要求，限制其目前在基层广泛应用。目前，仍以钩体培养分离的方法为病原检测最可靠的基本的方法。

钩体病的血清免疫学试验一般需要采集前后两次血清才能作出判断。机体感染钩体后，能在血中维持较高抗体滴度若干年，特别是疫区的人群。一次检出钩体抗体，即使滴度较高亦不能确定为钩体病。常用的血清学试验包括钩体凝集试验、补体结合试验、溶血试验、间接免疫荧光试验和酶联免疫吸附试验。钩体凝集试验应用最广，一般是用暗视野显微镜下观察凝集，称为显凝试验（microscopic agglutination test，MAT）。MAT是具型特异性的，采用不同的标准菌株与不同稀释度的血清反应，可初步确定感染的型别和血清的抗体滴度。一般抗体效价＞1/400，最好是双份血清抗体效价递升4倍以上有诊断价值。缺点是操作繁琐，需使用活菌。第二次采血在发病2周以后只能作回顾性诊断。补体结合试验具属特异性，要求条件简单但操作繁杂，除流行病学调查外已较少应用。溶血反应测定的钩体溶血抗体出现早、消失快，操作简便快速，可用于早期诊断和区别新近感染或既往感染。免疫荧光法不仅要求特殊的设备，又有较多的假阳性，亦少有应用。ELISA法简便、灵敏快速，较适合于现场的诊断和流行病学调查。

钩体病的一般常规实验室检查结果均为非特异性的。多数病例白细胞计数增高，但少见有显著增高或降低者。分类仍以中性粒细胞增多为显。尿常规普遍有少量蛋白、红细胞及白细胞。血沉普遍增高。除黄疸出血型外，多数肝肾功能无明显异常。

【诊断及鉴别诊断】

钩体病的临床表现复杂多样，在非流行情况下的散发病例，当感染途径不明确或症状不典型时，极易误诊。

钩体病的早期诊断主要依靠确切的流行病学历史，钩体败血症的表现，和实验室检查3个方面。在流行地区及流行季节，有确切的疫水接触史和特定的潜伏期发病，可作为诊断的重要依据。如已确立有本病流行存在，则非典型表现的临床病例，亦可获得正确诊断。钩体败血症主要表现为感染中毒综合征，临床上将早期钩体病的症状归纳为头痛、发热、全身乏力，以及眼结膜充血、肌痛和淋巴结肿大等“三症状、三体征”，具有一定的诊断参考价值。由于流行病学历史可以不确切或被忽视，临床感染中毒症状亦为非特异性的，所以钩体病的诊断主要靠正确的实验室检查。钩体病的临床为一病程较短的急性过程，血清学诊断常只能作出回顾性判定。钩体的分离培养仍为经典的确诊方法，但敏感性差，常易漏诊。故为及时有效治疗患者，仍常依靠流行病史和特定的症状作出诊断。当临床作出诊断并给予治疗后，患者常在注射首剂青霉素后半

小时至4小时内发生症状全面加重的赫斯海默（Herxheimer）反应。除体温骤然升高，头痛身痛加重外，部分病人可血压下降。如出现此种反应对诊断有重要意义。钩体病如发展为以某器官损害表现为主的临床类型后，应特别注意与相应的疾病进行鉴别。

上呼吸道感染及流行性感冒症状常与早期钩体病症状混淆。应仔细注意流行病学资料对鉴别有重要帮助。临床有上呼吸道卡他表现，多在冬春季以单位和居民点为中心流行，有助于上感或流感的诊断。而有疫水接触史，表浅淋巴结长大，腓肠肌压痛则支持钩体病的诊断。此外外周血象及尿常规的改变对鉴别亦有帮助。如进一步作血培养和血清学检查，或采用下鼻甲压片查脱落上皮细胞内的包涵体则具有确诊的意义。黄疸型肝炎常与钩体病黄疸出血型同在钩体流行区流行。临床亦先有发热，继之出现黄疸及肝功能损害，两者常发生混淆。流行病学史可仍有一定帮助。黄疸型肝炎相对发展较慢，常在体温退后黄疸出现，并伴有明显消化道症状。重型患者较多发生急性肝衰竭。钩体病黄疸出血型黄疸出现较早，常与发热同时存在，持续时间亦较短。消化道症状不显，但有表浅淋巴结长大和明显肌痛。如为重型，多较早同时出现肾功衰竭表现。有关病毒性肝炎的血清学检测和钩体病的实验室检查应为主要的鉴别方法。钩体病肺出血型的发热、血痰、感染中毒症状、肺部体征和X线检查发现，极易与肺炎的症状混淆。如同时中毒症状偏重或有血压下降，又酷似中毒性肺炎或休克型肺炎。临床常给予大剂量抗生素和抗休克治疗，不仅不能有效控制病情发展，还因大剂量抗生素注射常引起赫斯海默反应，以及积极的扩充血容量均能迅速促进肺弥漫性出血的发展，直接导致患者肺弥漫性出血而窒息死亡。除应高度重视钩体病的流行病学资料外，特别应严密观察病人首剂抗生素注射后的反应。如出现赫斯海默反应，不仅有助于钩体病的诊断，而且应立即采取预防肺弥漫性出血发生的措施。肺弥漫性出血一旦发生，患者常表现特征性的进行性发展的呼吸循环紊乱，此种表现很难在肺炎出现。特别是短期密切观察其迅速的动态发展，不仅心慌、烦躁、紫绀的症状加重，肺部啰音进行性增多、扩散，而且，动态的X光检查观察，可显示肺部阴影的迅速增加、融合，形成大片阴影基础上，残留少数含气空间的特征性钩体病X线征象。血培养和血清学检查，很难为鉴别诊断提供及时的帮助。一般肺出血型钩体病，临床病情发展较缓，其发热、痰血和X光肺部阴影，常被误诊为肺结核，特别是非流行情况下的散发病例。反复痰涂片查抗酸菌、血清学检查和血培养，与鉴别的重要方法。此外，钩体病的肺部阴性变化快，持续时间短亦可有助于临床鉴别。此外，钩体病尚应与其他病因的脑膜炎或脑膜脑炎、胃肠炎、心肌炎等进行鉴别。一般钩体病出现上述表现较少，或多与钩体病毒血症症状同时出现，为全身性感染中毒症状之一。鉴别仍主要依靠流行病学历史和病原学血清学的检查结果。

【治疗】

钩端螺旋体病的治疗强调愈早愈好。早期治疗不仅能有效阻断病情发展，减少各种严重器官损害类型的发生，而且能明显缩短发热期和菌尿期。因此，对早期钩体病应争取在发病3日内作出早期诊断。如病程超过5日，没有器官损害发生，则可能自行恢复，无需特殊治疗。

钩体病的一般支持治疗包括：急性期卧床休息，给予足够的热量及液体补充，适当补充维生素B和C等。临床经验证实，一般起病为轻型的钩体病人，可因继续参加体力劳动，迅速因劳累而演变为重型病人。部分感染中毒症状显著的患者，出现高热，频繁的吐泻，个别严重者出现溶血、休克及中毒性心肌炎表现。除给予有效抗菌治疗和加强一般支持治疗外，可给予短程较大剂量的肾上腺皮质激素。如静脉滴注氢化可的松100～200mg/次，每日2～3次，至病情缓解即可停药。钩体病患者补液不宜过多过快，对无明显失水的病人，每日应不超过2000ml。对钩体病患者无需进行特殊的隔离措施，亦尚无由病人直接传染健康者的报道。但对明确含有钩体的病人血液和尿液，仍应注意避免直接接触。

钩体病的抗菌治疗仍为治疗的基本手段。钩体对抗生素十分敏感，迄今尚无耐药株的正式报道。临床应用多种抗生素，均能有效控制钩体感染。钩体病在大多数患者为一急性自限性过程，如无器官受损的病情发展，约经7～10天可自行痊愈。因此，多数学者主张仅在疾病早期阶段，即起病4日以内，才需应用抗生素治疗。早期应用抗生素的对照观察显示，能有效地缩短发热时间，加速症状的消失和康复。亦可缩短钩体菌血症和菌尿的时间，阻断和减少各种器官损害的发展。而对晚期病例的应用结果，无法消除组织内的钩体，亦未能明显改善症状和病死率。但国外亦有报道对晚期仍有黄疸和器官损害表现的病例，应用每日青霉素G600万

U大剂量静滴治疗的随机对照观察，仍发现较对照组发热期缩短，肝功等生化指标恢复较快的效果。青霉素G为目前钩体病治疗的首选药物。但其首剂注射剂量、病人的年龄和病程阶段，与首次注射后发生赫斯海默反应有一定关系，此种反应为肺弥漫性出血的发生和发展的重要促发因素。因此，主张首剂青霉素剂量不宜过大，一般不超过40万U。以后可每8小时注射80万U。对临床已有肺弥漫出血倾向者可再减小首剂青霉素剂量。临床研究证实，如在首剂青霉素注射的同时，给予预防性的肾上腺皮质激素，则可明显减少赫斯海默反应，进而减少肺弥漫性出血的发生。临床观察亦证实，减少首剂青霉素剂量仍不能完全预防赫斯海默反应的发生。国外采用青霉素G600～800万U/d治疗早期及晚期钩体病均显示较好疗效，从未报道有赫斯海默反应。上述完全不同反应的原因，尚待进一步观察分析。

钩体病一般肺出血型，临床无明显呼吸循环功能障碍，经一般对症支持及抗菌治疗，即可完全治愈。对有转化发展为肺弥漫性出血者，或已有肺弥漫性出血的病人，则应积极给予治疗。除抗菌治疗外，应给予镇静剂及大剂量的肾上腺皮质激素。由于肺弥漫性出血导致的缺氧，使患者心慌烦躁，进一步加重缺氧形成恶性循环，镇静剂的适当使用对阻止病情恶化有重要作用。但在药物选择上，应避免使用对呼吸有抑制作用的药物。常用为氯丙嗪、异丙嗪单用或联合应用，剂量每次各25～50mg。亦可每次用安定10～20mg。肌注或静滴可根据病情决定，并可反复每4～6小时交替应用。对个别极度烦躁者，必要时亦可在严密观察下给予度冷丁，剂量以50mg为宜，以达到镇静的目的。虽然肺弥漫性出血的确切机制尚未完全清楚，但肺毛细血管中毒性病变后通透性增加，大量红细胞溢入肺泡的过程，为大剂量肾上腺皮质激素的应用，提供了一定的实验依据。皮质激素的应用原则为大剂量、短疗程、静脉给药。一般是在24小时范围内应用，以开始4～6小时最为重要。在病情确定后，对早期和出血期患者，均用氢化可的松100～200mg静脉缓慢推注，再以200～300mg加入5%糖水100～200ml中静滴维持。如症状无改善，则半小时后可重复静推，并视病情增加剂量。如患者逐渐安静，肺部啰音不再增加或逐渐减少，出现大汗、皮肤潮红，则表示病情改善。如给予维持治疗，病员能稳定8小时以上，则能基本脱离危险。在24小时后则可明显恢复。肺部出血性阴影的消散则需5～7天。氢化可的松的用量可达1g以上，经长期临床观察，未发现有副作用。肺弥漫性出血的患者常伴有低血压状态，收缩压可在9.33～12kPa（70～90mmHg）间，同时有四肢发冷、紫绀等外周循环灌流不足的表现。但如按一般休克给予扩容或缩血管药，患者血压虽可回升，但能明显加重肺弥漫性出血的进展，迅速引起病人死亡。因此，对肺弥漫性出血的低血压，一般不能进行扩容或升压。在临床实践中，此种低血压可随肺弥漫性出血的控制和改善而回升。对心率太快的患者，如每分钟达120次以上，可给予西地兰0.2mg静脉缓慢注射以控制心率。试图以强心剂控制肺弥漫性出血，已证实无效。对垂危期的患者，因双肺肺泡已充满溢出的血液，造成下呼吸道梗阻窒息，治疗已十分困难。国外曾报道，对这类病例作紧急气管切开术，不断吸出溢入肺泡的血液，并以呼气终末正压呼吸装置供给氧气和交换气体，再辅以全身输血和补充血容量后，成功救治了患者。对黄疸出血型的病例，除一般对症和抗菌治疗外，主要是治疗出血倾向和肝肾功能衰竭。可给予大剂量维生素K注射和足够的热量和液体。重型病例亦可用肾上腺皮质激素短程治疗，配合输入鲜血和人体白蛋白。对有肾功不全者，应尽早进行腹膜透析或血透析以挽救患者生命。脑膜脑炎型除支持和抗菌外，应注意防止脑水肿导致脑疝，可应用20%甘露醇和25%山梨醇静注快速注入脱水。重型病例亦可用快速强力利尿剂配合肾上腺皮质激素，如地塞米松以迅速控制脑水肿。

钩体病后发症为机体免疫异常反应所致，一般不需特殊抗菌治疗。后发热常可自行退热。如症状明显亦可服用解热镇痛药物或抗过敏药物。眼后发症主要为葡萄膜炎，常明显影响患者视力。一般采用1%阿托品或10%新福林滴眼，以散瞳和减轻粘连。症状明显者可口服强的松40～60mg/d，局部用可的松滴眼液，口服血管扩张剂以缓解症状。后发症一般不用抗菌药物，但亦有人主张适当应用抗生素以杀死残存钩体。如采用青霉素G 40～80万U，每日肌注2次，疗程2周治疗钩体病神经系统后发症脑动脉炎。症状严重者，配合血管扩张剂和强的松口服，每日30～40mg。对并发颅压增高、颅内出血和抽搐者，可给予相应的对症处理。虽多数病人经治疗后可基本恢复，部分患者亦可遗留瘫痪、失语或意识障碍等后遗症。

【预后】

钩体病临床绝大多数病例表现为一般感染中毒

型，病情呈自限性经过预后良好。约不到10%的病例可表现为不同的器官损害类型，其中约1%的病例发展为重型。各种临床类型钩体病如能尽早诊断，及时给予适当治疗，病情亦可迅速逆转恢复，痊愈后大多不留后遗症。如临床发生误诊，处理不适当，病人发展到危重型别的晚期，无论黄疸出血型抑肺弥漫出血型，病死率均高。此外，孕妇及儿童病例，或外来人员在疫区受染，一般症状较重，并易发展为重型。

【预防】

钩体病为人畜共患疾病，特别是大量自然疫源地的存在，使钩体病的预防为一长期艰巨的任务。但采用适当的预防措施，能有效地控制本病的流行。具体的预防措施包括控制传染源，切断传播途径和保护易感人群。控制传染源主要是灭鼠和加强对猪等家畜的管理。要彻底消灭传染源虽有很大困难，但对控制本病的流行有重要作用。在我国南方产稻区，采用收割季节排干田水曾降低了钩体流行的发病率，但受到自然条件的制约而无法彻底执行。对农民下田劳作时穿戴手套靴子的个人防护方法，可行性差。因此对钩体病的预防，主要依靠菌苗接种与化学预防等保护易感人群。

采用当地流行菌株制成钩体菌苗进行预防接种，通常在当年流行季节前半月开始首次接种皮下注射1ml，半月后第2次接种2ml。流行病学调查显示保护率可达95%以上。菌苗产生的抗体持续时间不长，故每年均需重复接种，并需根据流行菌株的变异而调整菌苗菌型的组成。新一代的亚单位菌苗，包括口服的工程菌苗，已开始在国内外进行研究。口服化学制剂预防简便有效，特别适合于未进行菌苗接种的地区，突发流行时的应急预防措施。每周服用1次多西环素（doxycycline）200mg，在现场试用的保护率为85%～90%。实验室人员的意外感染，或易感人群偶然接触疫水者，可肌注青霉素G 160万U/d，连续2日，能达到预防发病的目的。

（雷秉钧）

参考文献

1. 曹钟梁，代保民，郑志仁，等．无黄疸型钩端螺旋体病肺大出血的临床特征与发病机理．中华内科杂志，1964，10:942
2. 鲍朗，代保民．钩端螺旋体黄疸出血群基因库构建，重组DNA探针及序列分析和聚合酶链反应．中华微生物学和免疫学杂志，1990，10:277
3. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, et al. Pinicillin therapy in icteric leptospirosis. Am J Trop Med Hyg, 1988, 39:388
4. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, et al. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. Lancet, 1988, 1:433

第二节 梅　毒

梅毒（syphilig, lues）是由苍白螺旋体引起的慢性性传播疾病，主要通过性接触传染，也可通过胎盘传给下一代。早期侵犯皮肤粘膜，晚期以侵犯心血管和神经系统为主，传染后亦可多年无症状。

梅毒大概在16世纪初传入我国南方沿海地区，19世纪在沿海城市及边远地区广泛流行。新中国成立以后，人民政府采取了一系列防治性病的措施如取缔娼妓，组织防治队伍到边远地区治疗患者，到了本世纪50年代末，在全国范围内基本控制了梅毒。可是到了80年代，随着对外交往的增多，以及性生活观念的改变，性传播疾病不断增多蔓延，其中梅毒患者在沿海城市也陆续有所发现。

在美国92年累计大约有1200万性传播疾病患者，依次为：生殖器衣原体感染、淋病、尖锐湿疣、生殖器疱疹、梅毒、艾滋病。在我国的性传播疾病，也是以淋病、尖锐湿疣、非淋病性尿道炎较多，梅毒患者较少，占性传播疾病（STD）构成比的1.2%。问题是梅毒不但可以性接触传染尚可胎传给下一代，病期长可潜伏多年，晚期侵犯内脏、心血管、神经系统，危害人体的生命。且梅毒患者是艾滋病病毒感染的高危人群，尤其是有生殖器溃疡的患者。

【病原学】

梅毒的病原体为苍白螺旋体（Treponema pallidum, TP）是一种小而纤细的螺旋状微生物，长约6～15μm，直径约0.2μm，有8～20个螺旋，透明不易染色，螺旋排列整齐，折光性强。在电子显微镜下观察，可见两端各一束纤维，每束由三根原纤维组成，伸展到胞浆内，原纤维位于浆膜和外细胞壁之间，它可以收缩使螺旋体运动，其运动方式一般有3种：①依其长轴旋转向前后移动；②全身弯曲如蛇行；③伸缩螺旋间距而前进。螺旋体采取横断分裂的方式进行繁殖，增代时间为30～32小时。在体外不易生存。煮沸、一般消毒剂（如酒精、石炭酸等）、干燥、肥皂水都容易将其杀灭。在41℃环境中可存活2小时，在冰点可活1～2

天，在-78℃可活数年。

【流行病学】

（一）传染源

病人是梅毒的唯一传染源，梅毒螺旋体在硬下疳及扁平湿疣表面较多。早期梅毒的淋巴结抽取液、神经梅毒的脊液、胎传梅毒的内脏都可以找到。甚至在梅毒患者的血、尿、乳汁、涎液及精液中亦可找到。

（二）传染途径

1.性接触　包括性交、口交、肛交等是主要的传播途径，未经治疗的早期梅毒患者具有传染性，随着病期的延长，传染性逐渐减少。

2.胎传　未经充分治疗的梅毒孕妇、包括潜伏梅毒可通过胎盘传染给胎儿，一般发生在妊娠4个月后。

3.其他　少数人可通过输血或皮肤粘膜外伤（医生手指）污染医疗器械、口杯、坐厕板等，也可通过哺乳传染。

【发病原理】

梅毒的免疫性比较复杂，人类对梅毒螺旋体（TP）无天然免疫力，在感染后逐渐产生的不全免疫，对多数患者不能完全清除TP，患硬下疳后对再次感染的抵抗（硬下疳免疫）也有限，经治疗后这种抵抗力即消失。这种机体免疫力与抗心磷脂抗体无任何联系，而可能与针对TP某些多肽抗原的特异性抗体有关，已知47000的多肽抗原可激起强烈的抗体反应，这些抗体（IgG）在补体存在时可制动和中和TP，并可抑制TP吸附于哺乳动物细胞或细胞外基质，又外膜中的42000抗原和螺旋体外膜蛋白抗原都可激发机体产生有保护作用的抗体。梅毒患者还有一些自身抗体如抗纤维粘连蛋白抗体，它们可能形成循环免疫复合物或在损害的病理过程起作用，如晚期的肉芽肿的形成。另外动物实验表明“下疳免疫”可能与12000及14000抗原介导的细胞免疫有关。三期和潜伏期患者用TP抗原皮内试验出现针对TP抗原的迟发型变态反应。感染病灶的中后期主要为T细胞浸润，T细胞通过吸引和激活巨噬细胞而促进对TP的清除，因此细胞免疫在梅毒感染中起到主要的作用。

【病理改变】

（一）硬下疳

螺旋体进入皮肤后引起炎症浸润，在真皮内淋巴管和血管周围出现淋巴细胞和浆细胞，继而小动脉出现内膜炎，内膜增厚，管腔狭窄或堵塞。应用镀银染色法，可找到大量梅毒螺旋体。

（二）二期梅毒疹

梅毒性斑疹病理变化缺乏诊断性特征。而梅毒性丘疹的病变则有诊断意义。在真皮浅层以及深层呈现袖口状的大量浆细胞浸润。

（三）晚期梅毒

其基本病变是梅毒性肉芽肿，但血管变化显著，血管内皮细胞增生，管壁增厚，管腔狭窄或堵塞，严重者出现干酪样坏死，破坏局部的实质组织，如梅毒性溃疡，主动脉狭窄或穿孔，麻痹性痴呆等。

【临床表现】

（一）病程与分期（表10-7-1，图10-7-1）

表10-7-1　梅毒的分期

获得梅毒（后天）	胎传梅毒（先天）
早期（病期<2年）	早期（年龄<2岁）
一期　硬下疳	
二期　早发、复发	
早期潜伏	
晚期（病期>2年）	晚期（病龄>2年）
皮肤粘膜骨梅毒	皮肤粘膜骨梅毒
心血管梅毒	心血管梅毒（少见）
神经梅毒	神经梅毒（少见）
晚期潜伏	先天潜伏

梅毒螺旋体通过皮肤粘膜微小损伤，在患处繁殖，然后经淋巴结，进入血循环遍布全身。发病情况依螺旋体繁殖的数量与人体抵抗力而定，一般经过2～4周（但可为10～90天），多数感染者在侵入部位出现炎症硬结，称为硬下疳即一期梅毒。硬下疳在产生免疫后可以自然消退，大约在下疳出现后的6～12周，患者出现低热、淋巴结肿大、皮肤粘膜损害甚至出现骨关节、眼的病变，此为二期梅毒。由于梅毒螺旋体的大量繁殖，引起组织的炎症反应，并激起人体的免疫，使免疫力增强，此时梅毒血清反应呈强阳性反应。经过人体免疫力与螺旋体的激烈较量，大部分的螺旋体被消灭，因而二期梅毒的症状可不经治疗而消退，患者再度进入潜伏期，但当机体抵抗力降低时，可再次出现症状，称为二期复发梅毒，有的患者可反复发作数次。

大约1/3的未经治疗或治疗不充分的患者出现晚期梅毒，包括皮肤粘膜梅毒、骨梅毒、心血管及神经系统梅毒。侵犯心血管神经系统多在感染后10～20年。一部分患者感染后可不出现梅毒症状而仅有梅毒血清反应阳性，称为潜伏梅毒。少数患者虽未经治疗，其血清反应滴度可逐渐下降，最后转为阴性，而自然痊愈。

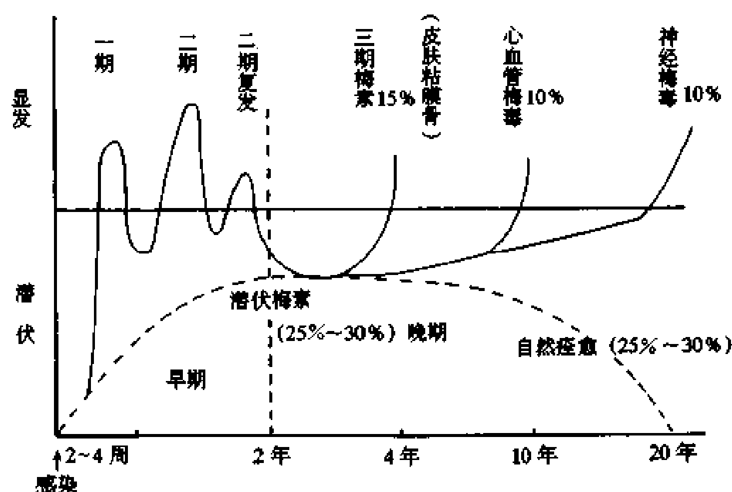


图 10-7-1 梅毒的自然病程（示意图）

有些患者的一、二期梅毒分界不很清楚，大约有15%二期梅毒患者尚有硬下疳。艾滋病患者并发二期梅毒时也可出现严重的硬下疳损害。

根据传染途径，梅毒分为获得梅毒（后天梅毒）和胎传梅毒（先天梅毒）。依据感染时间，以2年为界，分为早期梅毒和晚期梅毒。

（二）获得梅毒（后天梅毒）

1. 一期梅毒（primary syphilis）

（1）硬下疳（chancre）：大多发生在外生殖器，男性则多见于阴茎的冠状沟、龟头、包皮、系带上；女性则多在大小阴唇、阴唇系带、子宫颈上，尚可见于肛门、直肠、口唇、舌、乳房、手指等处。初起为小浸润性红斑或丘疹，粟米到小豆大，后逐渐扩大，稍高出皮面，圆形或椭圆形，边缘清楚，暗红色或肉红色，1～2cm大，触之有软骨样的感觉，不痛，表面糜烂或形成浅溃疡，一般无继发化脓感染，分泌物不多，但含有大量螺旋体，传染性很强。硬下疳一般为一个，或与对侧面皮肤接触发生“对门”下疳。下疳可以经过一个月不治而愈，不留痕迹或有轻度萎缩瘢痕。

（2）近邻淋巴结肿大：生殖器下疳发生1～2周后，则出现腹股沟淋巴结肿大，常为双侧肿大，较硬，不痛，相互不粘连，表面无炎症，不溃破，称为梅毒性横痃。

（3）梅毒血清反应：下疳发生2周后约半数呈阳性反应，4周后则80%～100%呈阳性反应。

（4）特殊情形的硬下疳：患部可同时感染杜克雷（Ducrey）嗜血杆菌，发生混合性下疳，先出现软下疳症状，其后再现硬下疳，抵抗力低下患者则继发化脓感染，尤其艾滋病患者局部溃疡严重坏死、大而深、较痛。

2. 二期梅毒（secondary syphilis）一般在硬下疳发生后1～2月，有的患者无硬下疳而在感染后1.5～3月，出现二期梅毒症状。约2/3患者有前驱症状、疲倦、头痛、全身肌肉痛、骨痛、食欲欠佳、低热、咽红、扁桃体肿大、类似流感样症状。

（1）二期早发梅毒疹：皮疹形态多样，一般无自觉症状或稍痒。

1）玫瑰疹：为最早出现的皮疹，大多为斑疹，或有轻度浸润，表现为斑丘疹，淡红或玫瑰红色，圆形或椭圆形，1～2cm大，分布于躯干前面和侧面，四肢近侧端内侧与掌跖，约在2～3周消退。一般无鳞屑出现。

2）丘疹性梅毒疹：有大丘疹与小丘疹两种。大丘疹直径约为0.5～1cm，暗褐色或铜红色，浸润明显，表面可有鳞屑，常见于躯干两侧，四肢屈侧，掌跖等处，发生在肛门外阴等皱褶部位的大丘疹，则常增厚扩大为扁平或分叶的疣状损害，直径1～3cm，患部因潮湿浸渍，呈灰色或灰白色，表面渗液有恶臭，周围有暗红浸润，基底宽而无蒂，称为扁平湿疣，分泌物中含有大量螺旋体。小丘疹、粟粒大，与毛囊口一致，褐红色，多群集成族，主要分布于躯干，称为毛囊丘疹性梅毒疹或梅毒性苔藓。

3）梅毒性脓疱疹：较少见。多发生在营养不良体质虚弱的患者，在丘疹的基础出现脓疱，或中心坏死被有多层厚痂，呈牡蛎壳样，称蛎壳样梅毒疹。

4）粘膜斑：常见于口唇内侧、舌、软腭或硬腭、齿龈，为稍隆起的圆形或椭圆形光滑的丘疹，淡红或表面糜烂覆以灰白色薄膜，含螺旋体很多。

5）梅毒性秃发：好发于颞部、顶部和枕部，秃发区较小（0.5cm），毛发脱落参差不齐，呈虫蛀状。

6）梅毒性甲床炎、甲沟炎、指甲肿胀、甲周红肿、指甲变形、脆落。

（2）全身淋巴结肿大：发生率为50%～85%，淋巴结肿大但不痛，不化脓、不破溃。

（3）梅毒性骨膜炎与关节炎：骨膜炎好发于长骨，以胫骨最多见，其次为尺骨、肱骨及桡骨。关节炎好发于大关节如肩、肘、膝等，表现为疼痛或锥痛，尤以夜间静止时明显。骨膜肥厚有压痛，关

节肿大常对称，表面不红或轻度潮红，有触痛或移动有关肢体时剧痛。

（4）二期眼梅毒：约占患者的3%，常见的有虹膜炎、虹膜睫状体炎、视网膜炎、脉络膜炎。

（5）二期神经梅毒：

1）无炎症性神经梅毒：约10%～20%患者出现脑脊液异常而无神经系统症状。

2）10%有脑膜炎或脊髓膜炎、脑血管梅毒，但较晚期患者少见。

（6）二期复发梅毒：多见于未经治疗或治疗不彻底的患者，一般以血清反应复发者最多，但亦可出现皮肤粘膜、眼、骨、内脏损害复发。二期复发梅毒的皮肤粘膜损害，与二期早发梅毒疹不同之处是数目较少，皮疹较大，分布比较局限，有群集的倾向，形状古怪可为环形、弧形、花朵形，而且其损害出现得越晚则越似三期梅毒损害。一般好发于额部、口角、颈部、外阴与掌跖等处。

（7）二期梅毒血清反应：100%阳性，治疗后可以完全阴转，二期复发时，血清又转为阳性。

3. 晚期梅毒　大多为未经治疗或治疗不充分的患者，经过2～7年，有的迟至35年，出现晚期梅毒损害。但亦有少数（5%）患者虽经充分治疗，仍然复发，出现晚期损害。

（1）三期梅毒损害：主要是皮肤粘膜、骨的晚期损害，损害的特点是数目少，较局限，不对称，发展缓慢，但对局部组织的破坏性较大，愈合后留下瘢痕。常见的三期损害有结节性梅毒疹、树胶样肿及近关节结节。

1）结节性梅毒疹：好发于头、肩和四肢伸侧皮肤，为一群0.3～1cm大的结节，铜红色，质硬有浸润，结节可以溃破，亦可吸收留下表浅的似羊皮纸样的瘢痕。损害常群集成环状，或蛇行状，新旧损害此起彼伏，迁延数年。

2）树胶样肿：一般出现较晚，好发于头部、下肢、臀部、鼻口粘膜等处，开始为皮下结节，指头到胡桃大，部位较深，通常为单发但亦有多发，结节较硬如树胶样，故名树胶样肿。硬结逐渐扩大，中心坏死，形成溃疡，境界清楚，基底凹凸不平，肉红色，愈合较慢。如发生于硬腭中部，则破坏骨质引起穿孔，鼻中隔破坏则形成鞍鼻。

3）近关节结节：多发生于肘、膝、髋等大关节附近的皮下结节，对称发生，1～2cm大，一般不痛或稍有压痛，皮肤表面不红。

（2）心血管梅毒：感染后10～30年，约10%的未经治疗的患者发生心血管梅毒，为严重性内脏损害。好发于主动脉及心脏，引起梅毒性主动脉炎、主动脉瘤、主动脉闭锁不全，冠状动脉口狭窄，影响患者的健康及生命，约有1/4患者伴发神经梅毒。

（3）神经梅毒：约6%～7%未经治疗的患者，发生神经梅毒，合并HIV感染的患者较易出现神经梅毒。可分为3种：

1）无症状神经梅毒：仅脑脊液检查异常。

2）脑膜血管梅毒：可分为灶性脑膜梅毒、脑血管梅毒及脊髓脑膜血管梅毒。

3）脑实质梅毒：麻痹性痴呆、脊髓痨、视神经萎缩。

（4）晚期潜伏梅毒：有梅毒感染史，无临床症状或临床症状已消失，而梅毒血清反应阳性，病史2年以上为晚期潜伏梅毒。晚期潜伏梅毒的特点是，血清反应可转为弱阳性，传染性小，不易传给他人及胎儿，如有复发可发生心血管或神经系梅毒。

（5）晚期梅毒血清反应：一部分患者类脂质血清反应滴度降低转为弱阳性或阴性。

（三）胎传梅毒（先天梅毒）

梅毒螺旋体通过胎盘感染胎儿，故其母亲一定患有梅毒。一般发生在妊娠第4个月，因胎盘的梅毒病变影响营养供给以及胎儿本身梅毒病变，胎儿发育不良以致发生死胎、流产、早产。轻者可正常分娩，或出生时即有梅毒症状，或初生外观正常经过数周乃至数月才出现症状，偶而在生后仅梅毒血清反应阳性，始终不发病。胎传梅毒的特点是早期梅毒症状相当于成人的二期梅毒，但缺硬下疳，较获得梅毒者重，而晚期病变则较获得梅毒者轻。胎传梅毒往往影响儿童的正常发育。

1. 早期胎传梅毒　患梅毒的新生儿，尤其是早产儿，常消瘦，皮肤松弛，面部多皱褶，呈老人貌，体格及体重常较健康儿小而轻。严重者有贫血、发热等全身症状。患儿易发生鼻炎，分泌带血的粘液，鼻通道阻塞，影响哺乳。严重者鼻粘膜溃烂或溃疡，破坏鼻中隔，鼻梁下陷形成鞍鼻。

早期胎传梅毒的皮疹，常为斑疹或斑丘疹，弥漫性浸润，被有鳞屑，好发于面臀部掌跖部等。在口角、口周、肛周发生的红斑，浸润较厚，缺乏弹性，引起皲裂、疼痛，痊愈后往往留下终生的放射状瘢痕。病情严重者还可发生水疱、脓疱、高热等。到2～3岁时，可出现早期复发性梅毒疹，以丘疹为主，或在丘疹上出现脓疱，好发于肛周、外阴或皱褶部位，相当于成人的扁平湿疣。患儿的毛

发发育不良，弥漫性稀疏或片状脱落。常有甲沟炎、甲床炎、指趾甲变形失去光泽或脆落。

患儿常发生骨膜炎、骨骺炎、骨软骨炎（80%），引起四肢疼痛，因而不愿活动，称为梅毒性假性瘫痪。患儿全身淋巴结肿大，脾肿大（90%），肝肿大（40%），部分出现神经梅毒如脑膜炎、脑积水等。

2. 晚期胎传梅毒　早期梅毒不治疗，2岁后移行为晚期梅毒。患儿体质弱，发育不良，其临床表现有2类。

（1）早期梅毒病变遗留下来的永久性痕迹或标志，及梅毒影响发育所致的畸形：如马鞍鼻、口周放线状纹、胡氏（Hutchinson）齿，恒齿的上门齿如桶状，前后径较大，下缘有半月状凹陷，排列稀疏不整齐。第一臼齿较小呈桑椹状。佩刀状胫骨。额骨突凸。方颅。硬腭高耸。胸锁关节肿厚（Hegoumenakis 征）等。

（2）梅毒的活动性病变：

1）眼部损害较多：表现为间质性角膜炎、脉络膜炎、虹膜炎、视神经萎缩，其中以间质性角膜炎最常见，约60%发生于5～15岁之间，如不及时治疗可引起失明。

2）神经系统损害：以颅神经损害较多（第Ⅷ及第Ⅱ颅神经），侵犯听神经引起神经性耳聋。或无症状神经梅毒。

3. 胎传潜伏梅毒　出生后梅毒血清反应阳性而无临床症状。

【实验室检查】

（一）梅毒螺旋体的检查

1. 取材　疑为硬下疳的溃疡、扁平湿疣、一期或二期肿大的淋巴结，取其损害的渗出液或组织的抽出液。

2. 以温生理盐水涂片，做暗视野显微镜检查。

3. 免疫荧光染色　直接涂片。以抗梅毒螺旋体血清，用非致病性螺旋体培养液吸收之后，加上荧光标志（FITC），对梅毒螺旋体进行染色，荧光显微镜观察，亮绿色荧光者为阳性。

（二）病理活体组织检查

疑为梅毒的皮肤粘膜损害，取材活检。一、二期梅毒疹，有一定的特征，结合银染色找到螺旋体，有助于诊断。三期梅毒的肉芽肿病变则需与结核、真菌所致的肉芽肿区别。

（三）梅毒血清反应

检查患者的梅毒血清反应是诊断梅毒的主要方法。根据抗原性质的不同可分为两大类：

1. 非梅毒螺旋体抗原血清试验（类脂质血清反应）　以心磷脂作抗原检测梅毒患者血中的抗心磷脂抗体。其原理是感染梅毒时，螺旋体使组织损伤由细胞的线粒体释放出心磷脂，或螺旋体本身含有一种与心磷脂近似的物质，刺激免疫系统产生抗心磷脂抗体。所以这种心磷脂抗体的血清反应的特异性较差，可引起假阳性反应，但其敏感性高，一期梅毒60%～70%，二期梅毒100%，晚期梅毒70%阳性，而且其抗体滴度与病情活动有一定关系。目前一般用以诊断筛选，或通过定量试验，判断疗效、复发及再感染。具体方法有：

（1）性病实验室玻片试验（venereal diseases research laboratory，VDRL）：以心磷脂为主，再加卵磷脂及胆固醇，可做定性及定量试验。

（2）血清不加热反应素玻片试验（unheated serum reagin，USR）：是VDRL的改良，敏感性及特异性与上法相近。

（3）快速血浆反应素环状卡片试验（rapid plasma reagin circle card test，RPR）：与VDRL相似，优点是可用肉眼观察。

2. 梅毒螺旋体抗原血清试验　用活的或死的梅毒螺旋体来检测梅毒患者血中的抗梅毒螺旋体抗体，其敏感性及特异性均高，出现生物学假阳性（biologic false positive，BFP）较少，一般用来做证实试验。由于这类方法检测的是抗梅毒螺旋体IgG抗体，即使患者已经过充分的治疗，IgG抗体仍保持阳性，所以不能用以观察疗效、复发及再感染（表10-7-2）。

表10-7-2　梅毒血清反应检查结果的判定

类脂质血清反应	TPHA法	FTA-ABS法	诊断意义
-	-	无必要	非梅毒
-	+	+	治愈后的梅毒
-	+	-	非梅毒
+	+	无必要	梅毒
+	-	-	初期梅毒
+	-	-	STS的BFP

（1）荧光螺旋体抗体吸收试验（fluorescent treponemal antibody absorption test，FTA-ABS）：用间接免疫荧光法检测血清中抗梅毒螺旋体IgG抗体。

（2）梅毒螺旋体血凝试验（treponema pallidum hemoagglutination test，TPHA）：用被动血凝法检测抗梅毒螺旋体抗体。

3. 梅毒假阳性反应　原因如下：

(1) 技术性假阳性：标本保存（污染或溶血），转送或实验操作的误差。

(2) 生物学假阳性（BFP）：因其他疾病或生理状况所致，可分为：①急性生物学假阳性：如非梅毒的急性发热疾病，可出现假阳性，一般滴度很低，不超过1:8，在疾病恢复后6个月内阴转。常见于风疹、麻疹、传染性单核细胞增多症、疟疾、肝炎、结核等。②慢性生物学假阳性：可持续数月数年甚至更久。常见于麻风、肝硬化、全身性红斑狼疮等自身免疫疾病。③生理假阳性：吸毒、妊娠、老人。④特殊感染假阳性：如雅司。⑤HIV抗体阳性者BFP反应率为4%。

4. 梅毒假阴性反应

(1) 晚期梅毒部分患者类脂质血清反应可阴性。

(2) 合并HIV感染的梅毒患者其TPHA及FTA-ABS的滴度明显下降，10%呈阴性反应。

(3) 抗体滴度过高，出现前带现象。

5. 梅毒血清反应检查的进展　上述所采用血清试验的不足之处就是对一期潜伏梅毒、先天梅毒及神经梅毒的特异性与敏感性还不够强，另外HIV感染者，其血清反应可以发生改变，为此近年来应用IgM-FTA-ABS法检测梅毒螺旋体IgM抗体，有助于诊断上述血清反应阴性的早期梅毒、先天梅毒以及对疗效的判断。尚有用间接ELISA法(captiasyphilis M试验）检测梅毒IgM抗体，被推荐用于诊断胎传梅毒。诊断梅毒的分子生物技术研究有两方面：①重组梅毒DNA供血清试验作抗原如42000梅毒螺旋体膜蛋白A（Tmp A）通过ELISA法检测Tmp A抗体已被应用于筛查和疗效监测。②用PCR法检测脊液中的梅毒螺旋体DNA，但是脊液中螺旋体DNA是反映来自活动的或死亡的螺旋体，仍需要进一步研究。

6. 脑脊液检查　用于协助诊断神经梅毒，尤其是早期或无神经症状的神经梅毒。早期梅毒治疗后12个月或病期2年以上未经治疗的患者，应进行脑脊液检查，排除神经梅毒。检查项目是：

(1) 脑脊液常规、包括细胞计数、蛋白含量。

(2) 脑脊液的VDRL。

(3) 胶体金试验：无诊断特异性但可协助分型，根据胶体金曲线可分为麻痹型（第一型）、梅毒型（中带型）、脑膜炎型（末带型）。全身性麻痹及梅毒性脑膜炎呈麻痹型，脊髓痨呈梅毒型，梅毒脑膜炎则可呈麻痹型或梅毒型，血管神经梅毒则呈微弱的梅毒型或正常型。

【诊断】

认真采集病史及体检，可疑者必须做实验室检查。一期梅毒必须找到梅毒螺旋体或梅毒血清反应阳性。二期梅毒应有梅毒血清反应阳性证实。晚期梅毒的症状体征很重要。因部分患者体液免疫下降，少数人类脂质血清反应可能阴性，故要求加检TPHA或FTA-ABS。潜伏梅毒血清反应阳性者要排除生物学假阳性，亦要求加检TPHA或FTA-ABS。暂时未能确诊者还需进行追踪观察。

【鉴别诊断】

硬下疳的特征是单发、质地坚韧、溃疡基底平坦，分泌物不多，症状轻微、梅毒螺旋体阳性，应与下列疾病鉴别：

（一）软下疳

发病急，炎症显著，疼痛，溃疡不规则有脓液，可查到杜克雷嗜血杆菌。

（二）固定性药疹

有服药史，突然发生，以红斑为主境界清楚，重者水疱或糜烂。

（三）生殖器疱疹

初起红斑，继而小水疱成群，痒痛，1～2周自然消退，但常复发。

二期梅毒疹与其他许多皮肤病皮疹很相似。但其特征是皮疹广泛对称，自觉症状轻微，全身淋巴结肿大，梅毒血清反应100%阳性。应与玫瑰糠疹、麻疹样药疹鉴别，玫瑰糠疹的斑疹椭圆形，长轴与皮纹一致，有糠样鳞屑，瘙痒。药疹则皮疹色泽鲜红，有痒感，无性接触史及硬下疳史，有服药史。

【治疗】

（一）原则与目的

明确诊断后应争取早期治疗，剂量应充分，疗程应规则。早期梅毒要求症状全部消退，梅毒血清反应转为阴性。无症状神经梅毒的梅毒血清反应应转为阴性，脊液正常。晚期梅毒则要求制止病情，改善症状，但晚期梅毒肉芽肿带来组织实质的破坏则很难恢复，如主动脉瘤、主动脉瓣闭锁不全、脊髓痨的深感觉损害及晚期的听神经损害等，另外部分晚期梅毒患者的血清反应可以固定不变。

治疗梅毒首选青霉素，青霉素过敏者才用四环素或红霉素代替。治疗时要注意避免吉海反应(Jarisch-Herxheimer reaction)，此反应是首次用药后数小时到24小时，出现发热、全身不适，如流感症状，梅毒损害短时间加重，如主动脉反流加大、主动脉瘤破裂、视神经炎者视力减退，早期胎

传梅毒儿高热、呼吸困难、惊厥甚至死亡。所以对心血管梅毒、早期胎传梅毒，青霉素的开始剂量要小，或者加服强的松。

（二）治疗方案

1．早期获得梅毒

（1）青霉素：①普鲁卡因青霉素 G：80 万 U/d，肌注，连续 10 天，总量为 800 万 U；或②苄星青霉素 G（长效青霉素）240 万 U 分两侧臀部肌注，每周 1 次，共 2 次，合并 HIV 感染者则追加 1 次，即 3 次。

（2）青霉素过敏者：①盐酸四环素，2g，qd，分 4 次口服，连服 15 天（肝肾功能不良者及孕妇儿童禁用）；②红霉素，剂量与用法同四环素；③强力霉素 0.2g qd，服 15 天。

2．二期复发、三期皮肤粘膜骨梅毒、晚期潜伏梅毒

（1）青霉素：①普鲁卡因青霉素 G，80 万 U，qd，肌注，15 天为 1 疗程，1～2 疗程，疗程间隔 2 周。或②苄星青霉素 G，240 万 U/每周肌注，共 3 周。

（2）青霉素过敏者：可用四环素或红霉素 2g，qd，分 4 次服，共服 30 天。或强力霉素 0.2g，qd，连服 30 天。

3．心血管梅毒　不用苄星青霉素，为了避免吉海反应，水剂青霉素 10 万 U 肌注 1 次，第二日 10 万 U/d，Bid，第三日 20 万 U/d，Bid，后改用普鲁卡因青霉素 G 或四环素或红霉素，用法与剂量同三期梅毒的治疗。

4．神经梅毒

（1）水剂青霉素 G：1200～2400 万 U，qd，静脉滴注，10 天为一疗程，共 2 疗程，疗程间隔 2 周，总量 9600 万 U。

（2）普鲁卡因青霉素 G：240 万 U，qd，肌注，同时加服丙磺舒 0.5g，qd，共 10 天，继之再肌注苄星青霉素 G 240 万 U/周，共 3 周。

对于心血管梅毒与神经梅毒，为了避免吉海反应，在注射青霉素前一天开始口服，强的松 20mg，qd，共 3 天。

5．妊娠梅毒　根据病情与病期进行治疗，一般可用：

（1）普鲁卡因青霉素 G：80 万 U，qd，肌注，共 10 天，妊娠 3 个月内 1 疗程，妊娠末 3 个月再治疗 1 疗程。

（2）青霉素过敏者：可用红霉素，但禁用四环素。

6．胎传梅毒　普鲁卡因青霉素 G，5 万 U/(kg·d)，肌注，共 10 天，8 岁以下儿童禁用四环素。

（三）随访

治疗后第一年每 3 个月复查一次临床及血清反应，以后每半年复查一次，早期梅毒随访 3 年。血清反应固定者应做脊液检查，以除外无症状神经梅毒。心血管梅毒及神经梅毒则由专科医生随访终生。妊娠梅毒治疗后在分娩前每月复查一次血清反应，分娩后按一般梅毒病例进行随访。经过充分治疗的梅毒孕妇所生的婴儿，应每月检查一次血清反应，要观察到血清反应阴转为止。如出生时血清反应阴性则应在第 1、2、3、6 月复查血清反应，如均为阴性又无梅毒临床表现则可除外梅毒。

【预防】

严禁嫖娼卖淫，提倡使用避孕套。患其他性病时应常规进行梅毒血清反应检查。梅毒患者的性伴侣应定期观察检查。婚前体格检查应常规包括梅毒血清反应。

（许德清）

参考文献

1．王千秋（综述）．梅毒的免疫学进展．国外医学·皮肤病学分册，1992，18(4)：211
2．杨国亮，王侠生，刘承煌，等．皮肤病学．上海医科大学出版社，1992，334
3．李洪回．梅毒学．北京：人民卫生出版社，1956，224～290，341～370，418，446，515，535
4．全国梅毒流行病学调查协作组．1991 年全国 38 个城市监测点梅毒流行病调查．临床皮肤科杂志，1993，22(5)：260
5．郭恒彬．诊断梅毒的三种过筛试验的原理及应用．中国皮肤性病学杂志，1992，6(4)：257
6．徐文严（综述）．艾滋病与性传播疾病的关系．国外医学·皮肤性病学分册，1994，20(3)：131
7．Van der Sluis JJ．Laboratory techniques in the diagnosis of syphilis．Genitourin Med，1992，68(6)：413
8．Kassler WJ，et al．The epidemiology and prevention of Sexually transmitted diseases．Urol Clin North Am，1992，19(1)：1
9．L C Parish，F Ceschnat．Sexually Transmitted Diseases．New York：Springer-verlag，1989，17
10．Musker DM．Syphilis，neurosyphilis，penicillin and AIDS．J Infect Dis，1991，163(6)：1201

第三节　回　归　热

回归热（relapsing fever）　是回归热螺旋体引

起的急性虫媒传染病。其临床特点是阵发性高热伴全身疼痛、肝脾肿大、短期热退呈无热间歇，数日后又反复发热，发作期与间歇期交替反复出现，故称回归热。根据媒介昆虫之不同，分为虱传（流行性）回归热和蜱传（地方性）回归热。

【病原学】

回归热螺旋体（borrelia recurrentis）为疏螺旋体属或称包柔螺旋体属（borrelia）。以虱为传播媒介的仅有一种，为回归热包柔体（B. recurrentis）。以蜱为传播媒介的有10余种，多是根据软体蜱或地区而命名的，有严格的地区性。在中南非洲为杜通包柔体（B. duttonii），西班牙为B. hispanica，美国为B. hermsii，亚洲为波斯螺旋体（B. persica），除波斯螺旋体外，还有拉氏螺旋体（B. latyshevyi）等。

无论虱传抑或蜱传螺旋体形态均相同。长约5～20μm，宽0.2～0.5μm，有4～30个稀疏而不规则的螺旋。在一般血液涂片标本中，较红细胞直径长2～5倍。两端有鞭毛15～30根。暗视野环境运动活泼。革兰染色阴性。常用姬姆萨或瑞特染色呈紫红色，较红细胞着色略深。

回归热螺旋体壁锥无脂多糖，但具内毒素样活性。含有类属抗原和特异抗原。其最大特点是体表抗原极易变异，迄今已有A～J10种抗原变种，人类以A及B变种最为常见。其类属抗原与其他某些细菌有交叉，感染后血清可与变形杆菌OXK株起凝集反应。不同地区、不同传播媒介虫体中和不同宿主分离株间，其抗原结构均不相同，甚至在同一患者各发作期中查获的螺旋体的抗原性，也有显著差异，证明回归热螺旋体抗原构造有高度适应性。而不同种、株间无交叉免疫力。

回归热螺旋体在一般培养基上不能生长。须用含有血液、腹水或组织（如兔肾）碎片的培养基，微需氧环境，37℃ 2～3天可见繁殖，但不易连续传代保存。在鸡胚绒毛尿囊膜上生长良好。敏感的动物有小白鼠、大白鼠和猴等。猴体感染后，可发生与人相似的病状，故常用作实验动物。豚鼠仅对蜱传回归热螺旋体敏感，对虱传者不敏感，此点可用于两者的鉴别。

该螺旋体对热、干燥及一般消毒剂均敏感。但对寒冷抵抗力则较强，在凝血块中，0℃的条件下，至少可存活100天。

【流行病学】

（一）虱传（流行性）回归热

患者是唯一的传染源。从发病起至最末一次发作止，整个疾病的全过程均应视为有传染性，即在发病期周围血液中有大量的螺旋体，具有很强的传染性，而间歇期仍具有传染性。体虱为主要传播媒介，头虱和阴虱也可传播，但流行病学意义不大。虱吸患者血后，螺旋体穿过虱的肠壁入体腔繁殖增生，4～5日成熟，在虱体腔中可终生（约30天）存活，但不能进入胃肠道和唾液腺，故虱叮咬及虱粪均不能传播本病。必须在压破虱体溢散出的螺旋体经搔破皮肤的创面才能侵入人体。污染的手接触眼、鼻粘膜亦可构成感染。亦可经胎盘或输血感染，但罕见。虱体内的螺旋体不能经卵传代。

人群对本病普遍易感，在性别和年龄上无显著差别，但婴幼儿及50岁以上的年长者发病较少，这与受感染的机会多少有关。患病后免疫力不持久，约2～6个月，最长者也仅2年之久。故患病一年后可再感染。

本病为世界性流行，无明显的地区性。好发季节为冬春季。凡有人虱的地方，均可有本病发生。卫生条件差、贫困、灾荒和战争情况下易于流行。解放前我国常有本病发生，主要流行于西北、西南及东北各地。解放后很快即已绝迹。近年世界上也少有报告。晚近我国在山东等地有个案报告，宜引起警惕。

（二）蜱传（地方性）回归热

是一种自然疫源性传染病。鼠类等啮齿动物是本病的主要传染源，又是贮存宿主。病人亦可成为传染源。蜱因其生存时间可长达15～25年之久，感染后，螺旋体可在蜱体内携带终生，且可经卵传代，所以蜱不仅是本病的传染源，也是重要的贮存宿主。蜱又是本病的传播媒介，蜱吸血被感染后，螺旋体在其体内大量繁殖，并可从粪便和唾液排出。蜱唾液内含有抗凝剂、透明质酸酶和麻醉物质，不但促进螺旋体的扩散，还可保证叮咬时不被宿主发现和清除。人被叮咬时，螺旋体随蜱粪和唾液经皮肤创面而感染。此外，亦可经眼结膜、胎盘或输血感染，但极罕见。

本病也具普遍易感性，感染后免疫力约1年。蜱传回归热与虱传回归热之间无交叉免疫。春夏季多发，流行于热带和亚热带地区。不同地区蜱的种属及所携带的螺旋体种属均不同，故有严格的地区性。

【发病原理和病理解剖】

回归热螺旋体侵入血循环并迅速增殖，产生大量的代谢产物，引起发热和中毒症状。其发作及间歇与机体免疫反应和螺旋体体表抗原变异有关。体

内的螺旋体不但引起发热等症状，同时还可刺激机体逐渐产生特异性抗体，与补体结合将螺旋体溶解或凝集。此外，通过补体系统，IgM和IgG抗体还可分别与多核细胞、巨噬细胞 C_3b 受体或Fc受体结合，促进多核细胞和巨噬细胞的特异性吞噬作用，从而消灭血循环中的螺旋体，临床上迅速退热，转入间歇期。但是，少数螺旋体抗原性发生变异，并隐匿于肝、脾、脑及骨髓中，从而逃避了机体的免疫清除，经过繁殖后再入血导致病情回归而发热，但较前次为轻。每次回归发作，螺旋体的抗原性都会发生变异，新的抗原性又可引起新的免疫应答，如此多次反复，寒热往来引起回归热。随着复发次数愈多，产生抗体的特异性免疫范围愈广，病原体抗原变异的范围亦愈加有限，直至其抗原变异不能超越特异性免疫作用的范围时，终将螺旋体消灭。

螺旋体及其代谢产物能破坏红细胞和损伤小血管内皮细胞，导致溶血性黄疸、贫血、出血性皮疹及严重的腔道出血等。回归热螺旋体易侵入脑组织，蜱传性回归热多见于反复发作者。

病理变化以脾脏最为明显，脾肿大而质软，有散在的梗塞及坏死灶，光镜下可见巨噬细胞、浆细胞浸润，脾髓网状内皮细胞增殖和小脓肿形成。尚可见有肝细胞变性，血窦充血，肾脏浊肿，脑和肺充血、水肿，脑膜炎性浸润及弥漫性心肌炎等。

【临床表现】

虱传回归热　潜伏期2～14日，平均7～8日，少数病人在发病前可有1～2日的低热、乏力等前驱症状。而绝大多数病人则急性起病，畏寒，寒战，继以高热，1～2日内迅速升高，可达40℃以上。热型以稽留热为多见，亦见有弛张热或间歇热。于发热之同时伴有头痛、食欲不振、恶心、呕吐、肌肉及关节疼痛等早期中毒症状。头痛和肌肉疼痛是本病最为突出的症状，稍加触压便肌痛难忍，尤以腓肠肌最为显著。此外，患者还有面部及眼结膜充血、皮肤干热、四肢及躯干出血性皮疹等。过半数病例有脾和肝脏肿大和轻度黄疸。重症患者可有脑膜刺激征、谵妄、抽搐、神志不清以及鼻衄、黑便等症状。

高热持续3～6日后，体温骤降而转入间歇期，常伴以大汗，甚至发生休克。在间歇期，绝大多数的患者除感虚弱外，其他症状均减退或消失。未经治疗的患者，经7～9日的平均无热期后，再度发生高热，症状复现，但较初次为轻。每次回归热发作，时间渐短，症状渐轻，间歇期则逐渐延长。约半数病人仅发作1次，复发3次以上者仅占1%～2%。

蜱传回归热　潜伏期平均1周（4～8日），临床表现与虱传回归热基本相同，但较后者为轻。病前，蜱叮咬处局部可产生紫红色皮炎，中央隆起，搔破后易感染化脓，并有局部淋巴结肿大。病后，高热持续时间较短，平均仅3～4天，脾和肝脏肿大，黄疸及神经系统症状等均少见，但出现皮疹者较多。复发的次数通常为2～4次，最多可达14次。

【实验室检查】

（一）血、尿常规检查

虱传回归热患者的血白细胞多升高，在（10～20）$\times10^9$/L（10000～20000/mm^3）之间，分数多无明显变化。蜱传回归热的白细胞常在正常范围。白细胞总数升高者，在间歇期则恢复正常或略偏低。部分病人血小板计数可减少。发作次数多者常出现较严重的贫血，但出血、凝血时间无异常改变。

尿中可有少量蛋白、细胞和管型。

（二）生物化学检查

凝血酶原时间不延长，血清丙氨酸转氨酶常升高，黄疸病例的血胆红质升高。少数患者脑脊液压力及蛋白可略升高，细胞数增加，且以淋巴细胞为主。

（三）血清免疫学检查

取血清作补体结合试验、凝集试验、制动试验或杀螺旋体试验等，以检测特异性抗体，如两次结果效价增高4倍则有助于诊断，但因菌株变异较大，阳性率不高。由于与其他微生物有相同的类属抗原，少数病人（5%～10%）在发热期间，血清康氏或华氏反应可呈阳性。虱传回归热患者血清可与变形杆菌OXK发生凝集反应，但效价较低。

（四）病原学检查

发热期采血或骨髓涂片暗视野检查，可查到螺旋体，为确诊本病的主要依据。尿或脑脊液中亦可查到。取血1～2ml接种于小鼠腹腔，逐日尾静脉采血，1～3日内即可检出螺旋体。区别虱传或蜱传螺旋体，可接种豚鼠，豚鼠对蜱传螺旋体易感，但虱传者对豚鼠无病原性。

【并发症】

虱传性回归热常见的并发症是肺炎。孕妇易发生流产或早产。此外，尚可有虹膜睫状体炎、中耳炎、腮腺炎、关节炎等。偶可见脾破裂出血及脑炎、脑膜炎等。蜱传回归热的复发病例，多为眼部

及神经系统并发症，较晚则可出现视网膜炎、失语、局限性偏瘫等并可留有后遗症。

【诊断与鉴别诊断】

根据典型临床表现，再结合有否体虱及野外作业和蜱叮咬史等流行病学资料，不难疑及本病，再辅以病原学检查即可确定诊断。最快捷的方法为自周围血用暗视野法查到病原体。亦可涂膜用瑞氏或姬姆萨染色。重感染者的尿和脑脊液内亦能查到螺旋体。在疾病的间歇期则以小鼠腹腔接种法查找本病病原体为宜。

国内已多年消灭本病，故应警惕地区性散发病例和首发病例被忽略。

鉴别诊断　典型的反复发作病例，不难与其他疾病鉴别。但早期病例需与斑疹伤寒、伤寒、钩端螺旋体病、疟疾和流行性出血热等相鉴别。

【预后】

取决于治疗早晚、年龄及有无并发症。年老体弱及孕妇预后较差，而儿童则预后较好。虱传回归热病死率约3.5%～5.5%，但在大流行时可高达60%。蜱传回归热的病死率略低，约2%～5%，但可见眼及神经系统后遗症。

【治疗】

（一）一般治疗及对症治疗

应彻底灭虱。卧床休息，给予高热量流质饮食，补充足量液体和所需的电解质。有高热者宜物理降温，必要时亦可给予肾上腺皮质激素。体温骤降应防止虚脱发生。并发神经精神症状者可投给镇静剂。

（二）抗生素治疗

青霉素（penicillin）为首选药物，每天2次，每次40万U，连用5～7天，亦可由更小的剂量20万U开始，以防止赫氏反应发生，通常于用药后24小时体温即可下降。对青霉素过敏者，可选用四环素（tetracycline），每日2克4次分服，疗程亦为5～7天，儿童及孕妇忌用，可改选红霉素（erythromycin）或氯霉素（chloramphenicol）。此外，环丙沙星（ciprofloxacin）和头孢曲松（ceftriaxone）均有较好的疗效，后者通过血脑屏障的能力较强，故对颅内的病原体有较好的杀灭作用；前者因对软骨发育有影响，故忌用于儿童和孕妇。

在治疗过程中须谨防发生赫氏反应，为防止其发生，可于治疗之初加用肾上腺皮质激素。如有赫氏反应发生，应立即投给地塞米松等药物对症处理。

【预防】

目前尚无疫苗等人工免疫预防方法，故切断传播途径是预防回归热发生的最重要环节。虱传回归热患者应彻底灭虱，隔离至体温正常后15日。对接触者进行灭虱后医学观察14日。以煮沸灭虱法最为安全有效，亦可应用敌敌畏、敌百虫等药物灭虱，但必须注意残留药物通过皮肤引起中毒之虑。平时宜开展卫生知识宣传，有虱寄生时，切勿将其用指甲压碎。在回归热流行期间应开展群众性灭虱工作。

蜱传回归热则防鼠、灭鼠、灭蜱是最主要的预防环节。野外作业须穿紧袖、紧裤口的防护服。

（乔光彦）

参考文献

1. 罗海波．螺旋体科．见：余濱主编．医学微生物学．北京：人民卫生出版社，1983，923～947
2. 邵冠男．回归热．见：耿贯一主编．流行病学．第1版，下册，北京：人民卫生出版社，1980，160～173
3. 赵树馨．回归热．见：王季午主编．传染病学．第2版，上海科学技术出版社，1988，525～529
4. JD Wilson, E Braunwald, KJ Isselbacher, et al. Harrison's principles of internal medicine. 12th ed. New York: McGRAW-HILL, 1991, 666～667

第四节　莱　姆　病

莱姆病（lyme disease，LD）是由蜱传伯氏包柔螺旋体引起的自然疫源地性疾病，临床上表现为皮肤、心脏、神经和关节等多系统、多脏器受损。具有分布广、传播快、致残率高等特点。

1975年美国东北部康涅狄格（Connecticut）州莱姆（Lyme）镇发生此病流行。1980年命名为莱姆病，并确定其发生与硬蜱叮咬有关。1982年从蜱体内分离出螺旋体。1984年将此病原体命名为伯氏包柔螺旋体。

【病因学】

伯氏包柔螺旋体（borrelia burgdorferi，Bb）是本病的病原体，革兰染色阴性，姬姆萨染色着色良好。形态似弯曲的螺旋，直径0.2～0.4μm，长5～35μm，有3～10个乃至更多大而疏的螺旋，螺距2.1～2.4μm，末端渐成细丝，电镜下可见每端有7～11条鞭毛。伯氏包柔螺旋体脂多糖（LPS）具有多种生物学活性：可有效地刺激人外周血单核细胞的有丝分裂；10μg/ml的LPS可相当于一个对数剂量大肠杆菌的巨噬细胞毒性效应；热原作用可

引起典型的双相发热曲线。伯氏包柔螺旋体只有1个种，各分离株间DNA核苷酸序列差异≤1%。经SDS裂解的全细胞蛋白抗原有10余种，可组成9种以上的构成模式，其主要成分为PC、OspA、OspB和41kD四种。41kD为鞭毛抗原，各分离株间无差别。OspA和OspB为两种主要外膜抗原，株间变异较大。该病原体微需氧，在含兔血清的培养基中生长良好，培养温度为30～35℃，约12小时繁殖一代。

伯氏包柔螺旋体对潮湿、低温抵抗力较强，但对热、干燥和一般消毒剂均较敏感。

【流行病学】

（一）传染源

啮齿目的小鼠由于其数目多、分布广、感染率高，是本病的主要传染源。美国以白足鼠为主。我国报告的鼠类有黑线姬鼠、大林姬鼠、褐家鼠、白足鼠等。

病人仅在感染早期于血液中存在伯氏包柔螺旋体，且螺旋体血症短暂；病变组织中数量亦甚少，故作为本病传染源意义不大。

目前已查明30余种野生动物（鼠、鹿、兔、狐、狼等）、49种鸟类及多种家畜（狗、牛、马等）可作为本病的宿主动物。野生动物及家畜感染后，血清内出现可检出的抗体，但不表现出临床症状。

（二）传播途径

莱姆病主要通过节肢动物蜱叮咬为媒介、在宿主动物与宿主动物及人之间造成传播。蜱叮咬需持续24小时以上才能有效的构成传播。传播媒介的种类因地区而异：美国主要为达敏硬蜱（ixodes dammini）和太平洋硬蜱（I. pacificus）；欧州为蓖子硬蜱（I. ricinus）；我国主要是全沟硬蜱（I. persulcatus）和嗜群血蜱（haemaphysalis concinna）。除蜱外，蚊、马蝇和鹿蝇等也可感染伯氏包柔螺旋体而充当本病的传播媒介。

病人早期血中存在本病病原体，虽经常规处理并于血库4℃贮存48天仍有感染性，故须警惕输血传播之可能。莱姆病人的垂直传播已被证实，先天感染者，生后可有心脏病，并可查到伯氏包柔螺旋体。其他非媒介的间接传播，在莱姆病螺旋体自然循环中不起主要作用。

（三）人群易感性

人对本病普遍易感，无年龄及性别差异。人体感染后，可表现为临床上的莱姆病或无症状的隐性感染，两者的比例约为1:1，无论显性抑或隐性感染，血清均可检出高滴度的特异性IgM和IgG抗体。当病人痊愈后血清抗体可长期持续，但临床上仍可见重复感染，因此，特异性IgG抗体对人体是否具有保护作用，尚待进一步研究。

（四）流行特征

为全球分布，世界五大洲20多个国家均有本病发生。全年均可发病，但有6月及10月的季节高峰，以6月份最为明显。青壮年居多，发病与职业密切相关，室外工作人员患病的危险性较大。

我国于1985年在黑龙江省海林县发现本病，并发现在黑龙江、新疆、安徽等地有流行，继后福建、河南、云南、北京等地相继有病例报告，已有19个省、市、自治区的林区人群存在莱姆病感染，感染率平均为5.33%，证实12个省存在本病的自然疫源地。

【发病机制】

螺旋体主要存在于蜱的中肠，在蜱叮咬皮肤时，随唾液进入皮肤，经3～32天病原体在皮肤中扩散，即由原发性浸润灶扩展至其周围，常具有环形特点，当病原体入血后可出现全身中毒症状。由螺旋体提取的脂多糖，证实其成分具有内毒素的许多生物学活性，能刺激巨噬细胞产生白细胞介素1（IL-1），在致病上起主要作用，注射于兔背24小时可见环形皮损。脑膜炎和脑炎可能是病原体直接侵犯所致。而神经损伤则可能是病原体从感染部位沿末梢神经逆行侵犯神经根所致，亦不能排除螺旋体引起的过敏性血管炎或免疫复合物引起的损伤。莱姆病患者的关节液内可检测到IL-1，IL-1刺激滑膜细胞产生胶原酶和前列腺素，前者可溶解关节结缔组织内的胶原纤维引起关节侵蚀；后者可使疼痛加剧。感染后体内产生特异性抗体，特异性抗体与抗原形成免疫复合物，在补体参与下，致白细胞释放各种针对抗原抗体复合物的酶如胶原酶、蛋白酶等，这些酶侵蚀骨骼组织引起类似关节炎的症状。此外，莱姆病人的T细胞功能低下及白细胞介素2（IL-2）水平下降，可能参与发病过程。还证实HLA-DR2 HLA-DR3 HLA-DR4与发病有关。

【病理解剖】

（一）皮肤病变

早期为非特异性的组织病理改变，可见组织充血，密集的表皮淋巴细胞浸润，还可见浆细胞、巨噬细胞，偶见嗜酸细胞。生发中心的出现有助于诊断。晚期细胞浸润以浆细胞占优势，见于表皮和皮下脂肪。皮肤静脉扩张和内皮增生均较明显。在皮下胶原纤维及小血管内与其周围可查到伯氏包柔螺

旋体。

（二）神经系统病变

主要为进行性脑脊髓炎和表现为轴索性脱髓鞘病变。在脑脊液中可查到本病病原体。

（三）关节病变

可见滑膜绒毛肥大，纤维蛋白沉着、单核细胞浸润等。血管内及其周围可见少数螺旋体存在。

其他如心、淋巴结、肝、脾、眼等均可受到累及。

【临床表现】

潜伏期3～32天，平均9天。具有慢性游走性红斑（erythema chronicum migrans, ECM）、心脏及神经系统受累的早期表现和晚期的关节病变。不同地区临床表现可有不同，欧洲病人神经系统受累较多等。典型的临床表现可分为三期：

第一期（局部皮肤损害期）

慢性游走性红斑是莱姆病的主要临床特征。首先在蜱的叮咬处发生斑疹或丘疹，数天或数周内向周围扩散形成一个大的圆形或椭圆形充血性皮损，外缘呈鲜红色，中心部渐趋苍白，有的中心部可起水疱或坏死，亦有显著充血和皮肤变硬者。单个的游走性红斑的直径应在5cm以上，少数可超过40cm，局部有灼热或痒、痛感。身体任何部位均可发生红斑，通常以腋下、大腿、腹部和腹股沟为常见，儿童多见于耳后发际。某些患者的红斑不仅发生于蜱咬处，还可出现于其他部位。在蜱咬后数小时内出现的环状红斑为机体超敏反应所致，而不是具本病特征的环状红斑。本期内多数病人伴有疲劳、发热、头痛、淋巴结肿大、轻度颈部强直、关节痛、肌痛等。该期平均持续7天。皮肤病变不经治疗可自行消失。

第二期（播散感染期）

表现为起病2～4周后发生的神经和心血管系统损害。

1. 神经系统症状　在皮损仍然存在的早期就可出现轻微的脑膜刺激症状，明显的神经系统症状出现稍晚，多在ECM出现后2～6周，发生率约15%～20%。最常见者为脑膜炎、颅神经炎及末梢神经炎，此常被称为莱姆病神经系统三主征。

（1）末梢神经炎和颅神经炎：可见于半数病人，神经症状取决于迁延经过，持续2周～3个月不等。颅神经大多为运动神经损害，尤以面神经损害最常见，主要是鼓索神经以下部位受损，可表现为面肌不全麻痹，病损部位麻木刺痛，但无明显的感觉障碍。双侧面瘫和发生于小儿的面神经麻痹，其主要原因是莱姆病所致。面神经损害在青少年多恢复较好，而中、老年则常留后遗症。此外，还可累及视神经和听神经，表现为视力突然丧失或突发性耳聋。

末梢神经炎通常表现为非对称性运动、感觉或混合性神经根炎或单发性神经炎。

（2）脑、脑膜炎：约可见于1/3的患者。脑膜炎多表现为较轻的脑膜刺激症状，易被误诊。脑脊液蛋白及淋巴细胞增加有助诊断，脑脊液可分离出本病病原体。

在本期内，脑炎症状多较轻，可有嗜睡、记忆力障碍、情绪改变和兴奋性增高等。亦可有意识障碍、瘫痪等较严重的症状。脑电图常显示尖波。

（3）脑血管闭塞：少见。可表现为步行障碍及偏瘫。随受累血管之不同，表现有相应症状。脑血管造影可证实闭塞的动脉。可能系过敏性血管炎所致。

2. 循环系统症状　在病后5周或更晚，约8%的患者出现心血管系统症状，急性发病，主要表现为心音低钝、心动过速和房室传导阻滞，严重者可发生完全性传导阻滞。但听不到心脏杂音，可持续数天至6周完全恢复，有自限性。

第三期（持续感染期）

始于病后2个月或更晚，个别病人可始于病后2年。此期的特点为关节损害，通常受累的为大关节如膝、踝和肘关节。表现为关节肿胀增粗、疼痛和活动受限。多数患者发生反复发作的对称性多关节炎。在每次发作时可伴随体温升高和中毒症状等。在受累关节的滑膜液中，嗜酸粒细胞及蛋白含量均升高，并可查出伯氏包柔螺旋体。但类风湿因子和抗核抗体为阴性。

在本期内神经炎、脑膜炎的症状亦不少见，脑炎的症状则颇似脱髓鞘脑病或多发性硬化。

上述三个期患者可仅表现有一个期，也可三个期全部具备。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞多在正常范围，偶有升高伴核左移者。血沉常增快。

（二）病原学检查

1. 组织学染色　取病人皮肤、滑膜、淋巴结及脑脊液等标本，用暗视野显微镜或银染色法检查伯氏包柔螺旋体，该法可快速作出病原学诊断，但检出率低。亦可取游走性红斑周围皮肤作培养分离螺旋体，约需1～2个月时间。

2. 聚合酶链反应（PCR）　用此法检测血液及其他标本中的伯氏包柔螺旋体 DNA（Bb-DNA），其敏感水平可达 2×10^{-4}pg，皮肤和尿标本的检出率高于脑脊液。

（三）血清学检查

1. 免疫荧光（IFA）和酶联免疫吸附试验（ELISA）　检测血或脑脊液中的特异性抗体。通常特异性 IgM 抗体多在游走性红斑发生后 2～4 周出现，6～8 周达高峰，多于 4～6 个月降至正常水平，特异性 IgG 抗体多在病后 6～8 周开始升高，4～6个月达高峰，持续至数年以上。

2. 免疫印迹法（western blotting，WB）　其敏感度与特异性均优于上述血清学检查方法。适用于 ELISA 法筛查结果可疑者，再用该法确认。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

莱姆病的诊断有赖于对流行病学资料、临床表现和实验室检查结果的综合分析。

1. 流行病学资料　发病前 30 天内到过疫区并有疫区暴露史或蜱叮咬史。

2. 临床表现　早期皮损（慢性游走性红斑）有诊断价值。对其他有神经、心脏或关节症状的患者，亦应考虑本病之可能。

3. 实验室检查　从感染组织或体液检测到特异性抗原或分离到伯氏包柔螺旋体；或从血清、脑脊液中检出有诊断价值的特异性 IgM 和/或 IgG 抗体。

有流行病学史，具有游走性红斑或至少有一种晚期表现并经实验室证实者，可诊为莱姆病。非疫区病例，必须具有游走性红斑或两种以上晚期表现并经实验室证实者方可确诊。

（二）鉴别诊断

应与下列疾病鉴别：

1. 鼠咬热　有发热、皮疹、多关节炎，并可累及心脏，易与本病混淆。可根据典型的游走性红斑以及血清学、病原学检查进行鉴别。

2. 恙虫病　恙螨叮咬处之皮肤焦痂、溃疡，周围有红晕并有发热、淋巴结肿大等。鉴别要点为：游走性红斑与焦痂、溃疡不同及血清学检测等。

3. 风湿病　可有发热、环形红斑、关节炎及心脏受累等。依据抗溶血性链球菌“O”、C-反应蛋白、特异性血清学和病原学检查等进行鉴别。

其他尚需与病毒性脑炎、脑膜炎、神经炎及真菌感染的皮肤病相鉴别。

【治疗】

（一）病原治疗

早期有皮肤损害时，给予病原治疗可防止慢性化。常采用多西环素（强力霉素，doxycyclin）或四环素（tetracycline）。多西环素按 100mg，每日 2 次；四环素 250mg，每日 4 次口服。儿童、孕妇及哺乳期妇女可选用阿莫西林（羟氨苄青霉素，amoxicillin）2g/d，儿童按 50～100mg/kg，4 次分服。亦可用青霉素 G（penicillin G）、氨苄西林（ampicillin）或头孢曲松（ceftrlaxone）等。红霉素疗效略逊。疗程均为 10～21 日。

除早期病人及单纯面神经损害的患者外，均提倡应用青霉素或头孢曲松。有严重心脏、神经或关节损害者，可应用青霉素 G2000 万 U/d 静脉滴注，亦可选用头孢曲松 2g，每日 1 次，疗程均为 14～21 天。对有脑膜炎改变的患者，头孢曲松应列为首选药物，因其易透过血脑屏障，每日只需静滴 1 次。

病原治疗中，约 6%～15% 的病人可发生赫氏反应，宜警惕用抗生素，治疗可从小量开始，以防赫氏反应发生。亦可应用皮质类固醇制剂预防或处理赫氏反应。

（二）对症治疗

病人宜卧床休息，注意补充所需液体。对有发热、皮损部位有疼痛者，可适当应用解热止痛剂。高热及周身症状重者，可投给类固醇制剂，类固醇制剂对并发神经病变者有良好影响。但对有关节损害者应避免关节腔内注射。

【预防】

本病的预防主要是进入森林、草地等疫区的人员要做好个人防护，防止硬蜱叮咬。若发现有蜱叮咬时，只要 24 小时内将其除去，即可防止感染，因为蜱叮咬吸血，需持续 24 小时以上才能有效传播螺旋体。目前有资料证实在蜱叮咬后给予预防性使用抗生素，可以达到预防目的。

（乔光彦）

参考文献

1. 汪桂清. 莱姆病的流行病学研究进展. 国外医学·流行病学传染病学分册，1991，18（3）：397

2. 艾承绪，温玉欣，张永国. 莱姆病的慢性游走性红斑的临床观察. 中华皮肤科杂志，1987，20（6）：348

3. 马静. 莱姆病病原体研究进展. 中国人兽共患病杂志，1989，5（2）：46

4. Mandell GL. Principles and practice of infectious diseases.

2nd ed, Wily & Sons, 1985, 1343～1349

5. JD Wilson, E Braunwald, KJ Isselbacher, et al. Harrison's principles of internal medicine. 12th ed. New Yook: McGRAW-HILL, 1991, 667～669

第五节 小螺体性鼠咬热

小螺体性鼠咬热（spirillary ratbite fever）是因人被鼠或其他啮齿类动物咬伤后，小螺菌经伤口进入人体所引起的急性传染病，临床上以回归型高热、局部硬结性溃疡和淋巴结炎以及皮疹为特征。

2500年前一位印度医生首次描述本病。我国明代（1604）申斗垣所著《外科启玄》一书中也有关于本病记载。

近代，在日本Miyake首次（1900）详细描述本病，称为鼠毒（sodoku）。

【病因学】

本病的病原体为小螺菌（spirillum minor），又称鼠咬热螺旋体（leptospira morsus muri）。1887年Carter在印度于鼠血中首先发现此菌，命名为“小螺菌”。1915年日本二木等于患者的皮肤硬结中及局部淋巴结中亦发现此菌，命名为“鼠咬热螺旋体”。现在通用的名称为小螺菌（spirillum minor）。

此菌为一种小而僵硬的螺旋形微生物，革兰染色阴性，长3～5μm，一端或两端具有鞭毛，菌体加鞭毛可长达6～10μm，宽0.2～0.4μm，具有3～5个回旋。活动迅速，借身体收缩可循其长轴旋转、弯曲。亦可借助鞭毛前后穿行。人工培养方法不能生长。实验室常以大、小白鼠和豚鼠等腹腔接种方法分离此菌。

【流行病学】

本病多见于亚洲，近年在非洲偶有个别病例发现。我国长江以南地区偶有发病。鼠咬热系野鼠类疾病，鼠类是小螺菌的保存宿主。病鼠的血液和眼部分泌物带有此菌。自然界鼠类带菌率各地报告不一致，由3%至25%不等。

由于动物互相咬伤或残食，可能将病原菌传给家鼠以及其他啮齿动物如松鼠、黄鼬（黄鼠狼）、雪貂以及肉食动物中的猫、犬、猪等。因而鼠类是主要传染源，其他啮齿动物亦可能成为传染源。人一般因被家鼠所咬或抓伤而得病。鼠在咬人时，小螺菌由齿龈或口唇裂伤污染伤口，从而进入人体。有人认为患有结膜炎或角膜炎的鼠，其眼部分泌物内含有此菌，在咬人时此菌可随眼部分泌物经泪管流入口腔，再由人的伤口进入人体。人类对本病普遍易感，无年龄、性别差异，但以成年人多见。

鼠咬热的发生与社会经济情况、居住卫生条件以及周围环境中鼠的密度有关。

【发病原理与病理解剖】

小螺菌从咬伤部位侵入人体，经淋巴管进入附近的淋巴结，并在该处生长繁殖，引起淋巴结炎，局部淋巴结呈增生性肿大。经过潜伏期后，咬伤部位发生水肿、单核细胞浸润、坏死。小螺菌从原发病灶反复侵入血循环，引起临床上反复回归的发热表现。

全身性病灶见于心、肝、肾等脏器，其基本病理变化为充血、出血、水肿、坏死和退行性病变。肾小管上皮细胞可见浊肿性、退行性病变。肝小叶中心充血、出血和坏死，胃肠有卡他性炎症原发变化。脑膜偶见轻度充血、水肿，神经细胞变性。

【临床表现】

潜伏期较链杆菌性鼠咬热长，一般14～18天，短者1天，长者可达121天。

鼠咬伤口如无继发性感染，可于数日内暂时愈合。咬伤部位以手指和腕部最为多见，偶见于眼眶及其他外露部位。

潜伏期后，原已愈合的咬伤部位发生疼痛、肿胀发紫，以至坏死，其上覆以黑痂，脱痂后成为硬结性下疳样溃疡。局部淋巴结肿大，如手指、胡桃甚至鸡蛋大小不等，压痛，但不粘连。常伴有淋巴管炎，所以在皮肤表面可出现红线。

此时患者突然寒战、高热，体温迅速上升至40℃以上，常伴有头痛、乏力、出汗、肌痛、关节痛等全身中毒症状。严重者有恶心、呕吐、腹泻、便血和中枢神经症状如谵妄、昏迷、颈强直等。各种皮疹可于发热时出现，一般数目不多，多呈暗红色斑疹、斑丘疹或结节，呈椭圆形，边界清楚，基底较硬，不痛、不痒，可融合至数厘米大小，偶有玫瑰疹或荨麻疹。皮疹多见于四肢及躯干，面部及掌跖处较少。脾常肿大，肝亦可触及。

热型多为弛张型，发热持续3～5天，在大汗中体温急骤下降至正常，全身症状随之消失，皮疹隐退，以后以3～7天间歇，体温又复上升，上述症状与皮疹又重新出现。

临床上有发作1～2次的顿挫型或多次发作的迁延型。大多数病例经2～3月多次反复发作，复发症状逐渐变轻，以后热型渐不规则，诊断上常发生困难。亦有极个别病例反复发作至一年以上者。在未治疗病例，病情可持续3～8周，而复发可发生在数月或数年后，迁延不愈者常伴有肾炎、肝

炎、心肌炎、脑膜炎和贫血等并发症。未治病例的病死率在6%左右。自抗生素应用以来，迁延不愈者已不多见，病死率也随之明显下降。

【实验室检查】

（一）病原检查

从外周血分离本菌不易，外周血涂片亦很难见到。本菌在人工培养基上不生长，但接种动物后可分离获得。本菌于高热期存在于患者血液、伤口渗出液及局部淋巴结中。可取患者血液、伤口渗出液或淋巴穿刺液0.25ml，接种于小白鼠、豚鼠或兔的腹腔内。5～15天内取动物血液或腹腔液，于暗视野显微镜下可见到活动的小螺菌。亦可取患者的伤口渗出液，淋巴穿刺液直接涂片，于暗视野下检查，但阳性率较低。

（二）血象

白细胞总数于发作期常增高，可达（10～20）$\times 10^9$/L,可有中等度贫血。

（三）其他

50%左右的患者血清华氏及康氏反应可出现假阳性。血沉可以增快。

【诊断与鉴别诊断】

临床诊断主要依据鼠咬史及其特有的临床症状，如回归型高热、局部硬结性溃疡、淋巴结炎、淋巴管炎及皮疹。最后确诊有赖于病原检查。

本病应首先与念珠状链杆菌鼠咬热相鉴别。念珠状链杆菌鼠咬热潜伏期短，一般少于10天，发病时局部咬伤部位一般已愈合，无硬节性溃疡；亦少有淋巴结炎，但多发性关节炎较为突出，进一步鉴别应作血培养和动物试验，有条件者可作血清凝集试验和荧光抗体检查以区别之。其次应与疟疾、回归热、斑疹伤寒等鉴别。

【并发症】

一般少见。偶见于迁延的或未治疗的病例。可有败血症、支气管炎或支气管肺炎等。严重并发症可有心内膜炎、心肌炎、脑膜炎、肝炎或肾炎等。在婴儿及儿童，常见的并发症有贫血、体重减轻及严重腹泻。

【预后】

在未治疗病例，病死率可达6.5%。经抗生素治疗的病例，一般预后良好，病死率极低。

【治疗】

（一）病原治疗

青霉素为治疗本病首选药物，每日剂量40～80万U，肌肉注射，每日2次，疗程7～10天。用药后可在24小时内缓解，但有人曾观察有赫氏反应，应予注意。其他抗生素如链霉素、四环素、红霉素、头孢菌素均有效果，如患者对青霉素过敏，可选用其他抗生素。

（二）局部治疗

局部治疗虽不能防止本病发生，但对防止继发性感染甚为重要。鼠咬后应立即用酒精洗净包扎之。瘢痕发炎处，用温水消毒方法处理，如用0.02%呋喃西林或0.2%利凡诺溶液冲洗或湿敷。

【预防】

本病预防主要在于灭鼠、防鼠。实验室人员接触鼠类应注意防护，带手套，若被鼠咬，除消毒伤口外，可以考虑青霉素注射预防。

（贺永文）

参考文献

1. 彭辉云，郑文燕，吴万吉，等. 小螺菌. 见：余贺主编. 医学微生物学. 北京：人民卫生出版社，1983，542
2. Hinrichsen SL, Ferraz S, Romeiro M, et al. Sodoku——a case report. Rev Soc Bras Med Trop, 1992, 25(2):135
3. Byington CL, Basow RD. Rat-bite fever. In: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 3rd Ed, Philadelphia, 1992, 1238～1239
4. Mc Clain JB. Zoonoses. In: Cecil Textbook of Medicine. 19th Ed, Philadelphia, 1992, 1797

第六节 雅 司

雅司（Yaws）又名热带莓疮（frambesia tropica），还有pian，bouba，dube等名称。

雅司是纤细螺旋体（treponema pertenue）所致的皮肤接触传染病，流行于某些热带潮湿的农村地区。50到60年代，在WHO及联合国儿童基金会的支持下，开展了对本病的防治，收到较好的效果。但近数年来雅司又在非洲、中南美洲、东南亚流行。在40到50年代我国江苏北部以及其邻近地区，曾有过地区性流行，由于我国政府的重视，采取了一系列措施，到了60年代中期已消灭了本病。

【病原学】

纤细螺旋体有6～20个细螺旋，形态上与梅毒螺旋体无异，唯有用分子生物学方法可区别，感染后所产生的血清抗体反应，和梅毒血清反应难以区别。雅司螺旋体通过皮肤直接接触由伤口进入人体，但并非由性交传染，故不属于性病。在理论上也可由昆虫媒介传染，如蝇类Hippelates pallipes可能传播本病。

【病理变化】

一、二期雅司损害呈现乳头瘤样表皮增生，棘层水肿，大量中性粒细胞浸润，或形成表皮内微脓疡，角化不全明显。真皮内也有中性粒细胞及浆细胞的围管性浸润，血管扩张但血管壁变化很少，血管内皮细胞无增生或很少增生。用嗜银染色或免疫荧光染色，在表皮及乳头可见大量螺旋体。三期雅司的结节溃疡的病变似三期梅毒的肉芽肿病变，在真皮内有上皮样细胞、巨噬细胞、单核细胞、浆细胞浸润。晚期可有坏死。但血管壁变化较少或无。

【临床表现】

本病主要侵犯儿童，以学龄儿童患者多见。其临床特征是皮肤损害表面似杨莓，皮疹无浸润而柔软，临床经过类似梅毒而较缓和，但不侵犯中枢神经系统及心血管系统，亦不胎传。晚期可致皮肤及骨骼的破坏而毁容。另外本病可发生梅毒血清假阳性反应，与潜伏性梅毒不能区别，给患者带来工作与婚姻上的困扰。

临床经过分三期：

第一期：雅司期。感染后经过2～3周的潜伏期，在螺旋体进入的部位出现母雅司。潜伏期内可有轻度全身症状，如发热头痛疲倦等，但常不引起患者的注意。母雅司（mother yaws）常为1个，多位于暴露部位，特别是四肢伸侧、面部。初起为丘疹，很快发展为结节，表面潮湿，被有深褐色痂，除痂后表面为淡红色肉芽，凹凸不平呈杨莓状，柔软无浸润。在母雅司脓液接触的周围，可出现卫星状损害，形态与母雅司相同但较小。母雅司可扩大或与周围卫星状损害融合成环形或圆形的溃疡，被有厚痂，经数月后可自然痊愈，留下轻度凹下萎缩性瘢痕或色素减退斑。患有母雅司的乳儿尚可传染给母亲的乳房和躯干。肛周和外生殖器亦可累及但较少。母雅司附近的淋巴结可肿大，不粘连不溃破。

少数患者无母雅司而直接进入第二期。

第二期：子雅司期。在母雅司发生后的1～3月，出现广泛的雅司疹，相当于二期梅毒疹。此时有的母雅司尚未愈合。常伴以先驱症状的畏寒、发热、纳差、全身酸痛等。子雅司（daughter yaws, pianomas）的形态与母雅司相似，小的结节如豆大，高出皮面，圆形或不规则形，表面粗糙被以干燥的灰色薄痂，稀疏对称地分布于躯干四肢。大的结节如杨莓，常为圆形、椭圆形或略带不规则形，被以褐色或黄色厚痂，除痂后露出红色杨莓状的湿润面，有少许渗出或出血，主要分布于头皮和四肢外侧，有成群倾向，分布不对称。成群的结节有时排列呈环形，似体癣。肛周的结节较湿润似扁平湿疣。掌跖损害一般不形成溃疡而形成角化的斑块。雅司疹像梅毒一样可以有二期复发疹，雅司疹消退后一个时期又出现新的结节，但不是同时发出，而是陆续发生，旧疹未愈新疹又出，新旧损害同时存在，病期拖得太长。一般由6个月到3年。

第三期：结节溃疡雅司期。雅司多半终于二期。有些患者进入第三期，主要为较大的结节，数个或十多个，成串或成环形，有的融合成斑块，类似梅毒的树胶样肿，结节溃破成溃疡，边缘峻削或缘下穿掘。结节溃疡大部分分布在四肢的屈侧，溃疡面渗液或被以厚痂。溃疡愈合后留下较大的萎缩性或光亮肥厚性瘢痕。结节溃疡可发生于鼻骨和硬腭，破坏咽部，留下畸形，称毁形性鼻咽炎(gangosa)。

三期雅司尚可侵犯骨及骨膜，发生鼻骨炎，使鼻梁肥厚突出如肿物（goundou），侵犯掌骨及近侧端指骨，发生多发性指（趾）骨炎（polydactylitis）、手指关节炎、胫骨骨膜炎（佩刀胫，saber tibia）。常出现近关节结节，结节较大，多发性，多见于肘部及骶部。

【实验室检查】

母雅司与子雅司的湿润表面，有大量的雅司螺旋体，可用黑视野映光法检查。

在母雅司发生1～2个月后，梅毒血清反应呈阳性，包括康氏、华氏、性病实验室玻片试验（VDRL）以及梅毒螺旋体制动试验。梅毒螺旋体血凝集试验（TPHA）及梅毒螺旋体荧光抗体吸附试验（FTA-ABS）的阳性率则各为97%、94%。

【诊断及鉴别诊断】

其诊断要点为：在流行区，青少年或儿童，暴露部位，母雅司常1个，去痂后似杨莓状，分泌物中有大量螺旋体。1～2个月后梅毒血清反应阳性。与梅毒疹的鉴别诊断主要依靠临床，梅毒为性接触传染，本病为一般皮肤接触传染，硬下疳多在外生殖器，母雅司多在暴露部位，二期梅毒疹主要为斑疹、斑丘疹，而二期雅司为杨莓状的结节，有渗出液或痂。

【治疗】

本病较梅毒易于治疗，主要用青霉素，10岁以下儿童及接触者可用苄星青霉素60万U，肌注1次，10岁以上则注射120万U 1次。也可注射普鲁卡因青霉素，60万U隔日1次，共4次，总量240万U。对青霉素过敏者可用红霉素治疗。

（许德清）

参考文献

1. 杨国亮，王侠生，刘承煌，等．皮肤性病学．上海医科大学出版社，1991，328

2. James marshall. Esaays on Tropical Dermatology. Yaws and endemic syphilis. Excerpta Medica, Amsterdam 1972, 301

3. Sanyakorn CK. Situation of controls of yaws in Southeast Asia Region. past, present and future Southeast Asian. J Trop med publ Health, 1986, 17 (Suppl):3

第八章 深部真菌病

深部真菌病是指除表皮、毛发、甲床真菌感染以外，侵犯内脏、皮下组织、皮肤（角质层以下）和粘膜的真菌引起的感染。

深部真菌感染可累及全身各系统，不同真菌所致的同一脏器感染，其临床表现大致类同，本章中将按感染部位，包括呼吸系统、中枢神经系统、消化道、泌尿生殖道、皮肤、心血管系统等，叙述其主要临床表现。在治疗部分，亦按照各类抗真菌药及其适应证予以综合叙述。

【病因学】

根据其致病情况可将真菌分为两大类：①致病性真菌：此类真菌可通过孢子吸入或皮肤损伤处侵入人体致病，感染多呈地区性流行。组织胞浆菌、球孢子菌、类球孢子菌、皮炎芽生菌、着色真菌、足分支菌和孢子丝菌均属此类。②条件致病性真菌：此类真菌毒力低，一般不感染正常人，但免疫防御功能低下者易感。念珠菌属、隐球菌、曲菌、毛霉菌、放线菌、奴卡菌属等均属此类。在深部真菌病中，由条件致病性真菌所致者占重要地位。

根据病原菌的生长特性分为以下5组：

（一）酵母菌组

在组织和培养基内均为芽生孢子，无菌丝，呈乳酪样生长。主要有隐球菌（cryptococcus）属，其中又以新型隐球菌（cryptococcus neoformans）最具临床意义。该菌在组织或体液中为圆形或卵圆形，直径约4～8μm的厚壁孢子，内有大小不等的颗粒，菌体为宽厚的具折光性的透明胶质样荚膜包被，此结构具特征性，如对体液（如脑脊液）涂片时，加入墨汁即可在黑色的背景上清晰见到该菌的上述结构。该菌荚膜具抗原性，且与隐球菌毒力有关，根据荚膜多糖的特异性，隐球菌可分为A、B、C、D4种血清型，临床表现与血清型关系尚未肯定，该菌可在37℃、沙保氏培养基中生长，菌落初呈乳白色，逐渐可转变为棕黄色。

（二）酵母样菌组

在组织内以菌丝为主，在培养基内则为芽生孢子，乳酪样生长。主要有念珠菌（candida）属，其中以白念珠菌（candida albicans）最为多见，其次为热带念珠菌（candida tropicalis），其他少见的有克柔念珠菌（C.krusei）、副克柔念珠菌（C.parakruse）、星形念珠菌（C.stellatoidea）等。念珠菌呈卵圆形，直径4～6μm，细胞壁薄，在37℃、沙保培养基中甚易生长。毒力较强的白念珠菌、热带念珠菌等在组织中主要表现为菌丝型，杂有成群的芽生孢子，在培养基中则仅有芽生孢子。

（三）双相菌组

真菌在组织内或37℃培养基中呈单细胞形态或孢子型，在室温或自然界则呈菌丝体。主要有组织胞浆菌（histoplasma）、皮炎芽生菌（blastomyces dermatitidis）、球孢子菌（coccidioidomyces immitis）、副球孢子菌（paracoccidioides brasiliensis）、孢子丝菌（sporotrichum）、着色真菌（chromomyces, chromoblastomyces）等。如组织胞浆菌在组织中及37℃培养基内呈酵母型，为2～4μm大小卵圆形、芽生、荚膜孢子，室温下生长为白色菌丝集落。皮炎芽生菌在组织和脓液中为直径10μm圆形或卵圆形芽生孢子，壁厚1μm。球孢子菌在组织中为圆形、不发芽、直径约20～40μm厚壁内孢囊，内含许多直径为2～3μm圆形内孢子。

（四）霉菌组

在组织和培养基内均呈菌丝型生长，主要有曲菌（aspergillus）、毛霉菌（mucoraceae）、镰刀菌（susarium）。熏烟色曲菌简称烟曲菌（A.fumigatus），为曲菌病中最常见的致病菌，黄曲菌（A.flavus）次之，其他尚有土曲菌（A.terreus）、黑曲菌（A.niger）和小巢形曲菌（A.nidulans）等。毛霉菌科中有三个菌属可致病，即毛霉菌（mucor）、根霉菌（rhizopus）和梨头霉菌（absidia）。

（五）细菌样菌组

在组织内为颗粒、培养基内为杆菌和球菌样菌丝，主要有放线菌（actinomyces）和奴卡菌（norcardia）。致病者主要为伊氏放线菌（A.israelii）、牛放线菌（A.bovis）、奈氏放线菌（A.naeslum）、粘放线菌（A.wiscosis），以伊氏放线菌最常见。奴卡菌致病者有星形奴卡菌（N.asteroides）、巴西奴卡菌（N.brasilliensis）和豚鼠奴卡菌（N.caviae），以星形奴卡菌最常见，次为巴西奴卡菌。细菌样菌组细菌均以裂殖方式繁殖，与前述4组真菌不同。

【流行病学】

条件致病真菌念珠菌、隐球菌、曲菌等广泛存

在于外界环境中，如存在于空气中尘埃、土壤、蔬菜、水果、鸟类粪便（如鸽粪等）、污染之水源、乳制品等；也存在于人体，如皮肤、口咽部、胃肠道、阴道等处。易感者由于自外界吸入含真菌孢子的尘埃而发病，也可自医院环境、医疗器械、食品等进入人体；念珠菌等条件致病真菌尚可来自人体内部器官，致内源性感染发生。致病性真菌亦广泛存在于土壤、腐烂植物或水果等食品中，真菌孢子可经呼吸道吸入或自皮肤破损处侵入人体。一些致病性真菌如组织胞浆菌、球孢子菌、皮炎芽生菌等感染多呈地区性流行，主要流行地区在南北美洲。

【发病机制】

带有真菌孢子的灰尘经空气传播由呼吸道进入人体，首先可引起原发性肺部感染，具有正常免疫防御功能者，感染可不治自愈，并不出现临床症状，此为隐性感染，少数患者因抵抗力低下，同时吸入的真菌孢子量亦多，则可出现有症状的肺部感染，并经淋巴或血行播散至其他脏器，即可有败血症、心内膜炎、尿路、中枢神经系统、骨骼和关节、皮肤软组织等真菌感染发生。组织胞浆菌、球孢子菌、类球孢子菌、皮炎芽生菌感染的发病大多属上述情况，少数情况下经皮肤或粘膜破损处直接进入人体；着色真菌、足分支菌和孢子丝菌，一般系通过皮肤损伤，尤其是昆虫叮咬或其他刺伤处直接感染，病灶局限，较少播散至其他脏器。条件致病性真菌对正常人群并不致病，但在一些诱发因素存在的情况下，外界或人体各部位存在的真菌则可引起感染，主要的诱发因素如下：①恶性肿瘤、糖尿病、尿毒症等慢性消耗性疾病和大面积烧伤，使机体免疫功能降低；②长期应用广谱抗生素，使体内菌群失调，真菌繁殖增多；③肾上腺皮质激素的应用抑制了机体的炎症反应，使吞噬作用减弱，抗体形成减少，机体免疫力下降；④细胞毒类药物、免疫抑制剂的应用，以及放射治疗均可使免疫功能下降；⑤长期应用静脉补液，尤其是高营养液体的输注，留置静脉导管和导尿管及脑、心血管手术的开展等均增加了真菌入侵的机会。在上述情况下条件致病真菌如念珠菌、隐球菌、曲菌、毛霉菌等可通过内源性和外源性途径发生感染。外源性感染部位常较局限，而内源性者则常播散至各脏器。

【病理生理和病理解剖】

深部真菌病的组织病理改变，早期可表现为急性炎症，呈非化脓性，局部中性白细胞少，仅有少数淋巴细胞和组织细胞浸润；有时也可形成以多核白细胞浸润为主的炎症，并可出现多发性小脓肿，但在严重免疫功能缺陷者，炎症反应轻微或几乎不出现，仅见到由真菌和坏死组织形成的脓肿，至病程晚期病变呈肉芽肿性，病变区纤维组织增生。深部真菌感染病理变化大致如上述，但不同的病原菌所致病理组织改变略有不同。就隐球菌感染而言，在肺部感染形成后迅速血行播散至全身，各器官均可累及，但以中枢神经系统感染最为常见，病变表现为非化脓性弥漫性脑膜脑炎，脑膜病变以颅底部最明显，后期的肉芽肿病变可发生于脑膜、脑实质和脊髓。念珠菌感染主要易侵犯皮肤粘膜以及内脏，后者以支气管及肺部受累者为多。曲菌入侵呼吸道为多，鼻旁窦及肺部为感染多发部位，其病理变化为支气管或肺内空腔感染，曲菌又易侵及血管，引起血栓形成，造成组织缺血坏死，而曲菌可见于坏死区。曲菌可在肺结核空洞、支气管囊性扩张或肺脓肿等的空腔内繁殖，大量菌丝形成团块，即为特征性的曲菌球，而空腔内曲菌一般并不入侵组织。由曲菌抗原尚可引起过敏性曲菌病，主要病变为近端细支气管破坏，常引起中心性或近端支气管扩张，晚期可发生肺组织纤维化。毛霉菌感染易累及鼻、脑、肺组织，且易侵犯血管，致血栓性静脉炎发生，组织因缺血而坏死溃烂。皮炎芽生菌、着色真菌、足菌肿等皮下真菌病的基本病理变化为化脓性肉芽肿。

【临床表现】

深部真菌感染中，除少数真菌如足菌肿等感染局限于入侵部位外，大多真菌所致感染均可波及各脏器，其中以呼吸系统受累最多，如真菌血行播散则可累及中枢神经系统、皮肤、骨骼、关节、泌尿生殖系等。各部位真菌感染的常见病原菌参见表10-8-1。不同病原菌所致真菌病的主要临床表现参见表10-8-2。

（一）呼吸道感染

呼吸道为多种深部真菌的入侵途径，常致感染，多发生肺炎，也可为支气管炎，但其临床表现缺乏特异性，临床症状常不明显，易被同时存在的严重原发病表现所掩盖，故不易及时确诊，常见呼吸道真菌病表现如下。

1. 呼吸道念珠菌病（respiratory tract candiasis）　肺炎或支气管炎患者可有低至中等度发热，或无发热、咳嗽，痰呈白色粘胶冻状，有时带血。X线示两肺中下野弥漫性点状或小片状影，也有大片致密阴影或粟粒状影者，阴影短期内变化甚大。如病程趋慢性时肺部常有大量纤维组织增生。念珠菌属中

表 10-8-1 各部位真菌感染的常见病原菌

感染部位	常见病原菌
肺部	念珠菌、曲菌、隐球菌、毛霉菌、组织胞浆菌、球孢子菌、芽生菌、放线菌、奴卡菌、孢子丝菌
中枢神经系统	隐球菌、念珠菌、曲菌、奴卡菌、球孢子菌、芽生菌、着色真菌
皮肤	着色真菌、孢子丝菌、足菌肿、芽生菌、放线菌
消化系统	念珠菌、放线菌
泌尿生殖系统	念珠菌、芽生菌
心血管系统	念珠菌、曲菌、毛霉菌、放线菌
骨骼和关节	足菌肿、组织胞浆菌、孢子丝菌
眼、耳、鼻	念珠菌、曲菌、毛霉菌、镰刀菌

表 10-8-2 深部真菌病的主要临床表现

深部真菌病	主要临床表现
念珠菌病	皮肤型念珠菌病、鹅口疮、食管炎、肠炎、阴道炎、尿路感染、肺、支气管感染、心内膜炎、败血症、脑膜炎、眼内炎、腹膜炎等
隐球菌病	亚急性或慢性脑膜炎、脑膜脑炎、肺部感染、皮肤、淋巴结感染
曲菌病	肺部感染（急性肺炎、曲菌球）、过敏性曲菌病、脑膜炎、心内膜炎
毛霉菌病	鼻脑毛霉菌病、眼眶蜂窝织炎、眼内炎、脑膜炎、出血性梗塞性肺炎、肠炎、播散型毛霉菌病
组织胞浆菌病	急性自限性肺炎、慢性纤维空洞或结核型肺炎、急、慢性播散型组织胞浆菌病
球孢子菌病	急性自限性肺炎、慢性空洞或结节变、脑膜炎、骨髓炎、播散型球孢子菌病
芽生菌病	慢性肺炎、皮肤溃疡、骨髓炎、脑膜炎、前列腺炎、副睾炎
着色真菌病	慢性疣状皮肤损害、脑脓肿
孢子丝菌病	皮下结节、慢性肺纤维化、结节、空洞、播散型孢子丝菌病
足菌肿	皮下组织慢性化脓性病变，伴窦道形成
放线菌病	面颈部慢性脓肿及窦道、肺炎、脓胸、胸壁瘘管、胃肠道放线菌病
奴卡菌病	肺炎、肺脓肿、脑脓肿、脑膜炎

以白念珠菌致病者居多。

2. 肺隐球菌病（pulmonary cryptococcosis） 患者多无临床症状，或仅有低热、轻咳、咳粘液样痰等。X 线显示支气管周围浸润或孤立圆形结节阴影，少数患者可有薄壁空洞形成。免疫缺陷者罹患本病时病情危重，可发生急性间质性肺炎，X 线示弥漫性粟粒样浸润变。

3. 肺曲菌病（pulmonary aspergillosis） 肺部曲菌感染有以下几种不同的临床表现，即急性、慢性肺曲菌病和过敏性肺曲菌病。在肺结核、肺脓肿、肺癌、支气管扩张、慢性支气管炎基础上，吸入大量曲菌孢子可发生急性肺炎，表现为高热、咳嗽、咯血、咳绿色或深绿色颗粒状痰，也可呈脓性。慢性肺曲菌病的临床表现似肺结核，有低热、咳嗽、体重减轻等，X 线显示多发性浸润变，累及肺中叶者居多。在肺结核空洞、脓肿或囊性扩张病灶内，曲菌可在空腔内形成特征性的曲菌球（aspergilloma），X 线示钟形空洞，钟锤即为曲菌菌丝块，胸透时曲菌球可随体位改变而移动。过敏性曲菌病发生在过敏体质患者吸入大量曲菌孢子后数小时内可发生哮喘、咳嗽、发热等症状，3～4 日后缓解，X 线显示游走性肺部浸润或由曲菌阻塞小支气管引起的短暂性肺段不张。

4. 肺毛霉菌病（pulmonary mucormycosis） 多见于糖尿病酸中毒、白血病、淋巴瘤或粒细胞缺乏症患者，可为原发性，亦可继发于鼻旁窦病变或为毛霉菌败血症的肺部病变，表现为出血性梗塞或支气管肺炎，病人有发热、胸痛、血性痰、胸膜摩擦音等，偶有空洞形成。

5. 肺组织胞浆菌病（pulmonary histoplasmosis） 健康人初次受到病原体入侵后，绝大多数无临床表现，仅少数患者呈流感样症状，X 线肺部有局灶性浸润或结节影，感染重者出现弥漫性浸润或粟粒样病变，肺门淋巴结常肿大，病人一般有自限病程，可自愈，病情重者治疗后病情亦迅速好转。病灶愈合后留有大小均等、分布均匀的钙化点，此具特征性。某些患者表现为慢性型，有低热、咳嗽、乏力、消瘦、胸痛、咯血等，系重复感染所致，X 线显示浸润性病变、结节状阴影、空洞等。播散型组织胞浆菌病系急性血行播散后累及肺部，除肺部粟粒样浸润病变外，尚可有脑膜炎等其他脏器损害。

6. 肺球孢子菌病（pulmonary coccidioidomycosis） 该菌的感染性分节孢子经呼吸道侵入后，60％感染者无症状或仅为上呼吸道感染，40％出现肺部感染，有寒战、发热、干咳、胸痛等，X 线示少量浸润、肺部炎症或胸膜炎积液。大多数患者不经治疗，2～3 周后症状消失，少数患者虽无症状，但病变持续，肺部病变呈结节状或薄壁空洞。

7. 肺孢子丝菌病（pulmonary sporotricosis） 由申克孢子丝菌（sporotrichum schenckii）所致，主要侵犯皮肤和皮下组织，偶可致肺部感染，多由吸入病原体致病，常累及肺上叶，初为炎症，后可出现肺纤维化、结节及薄壁空洞，患者低热、咳嗽

及咳痰为主要症状。

8. 肺芽生菌病（pulmonary blastomycosis）　皮炎芽生菌（blastomyces dermatidis）由呼吸道入侵，约 1/3 患者可出现流感样症状，半数患者无症状，有异常 X 线变化，其余患者既无症状，亦无 X 线发现，X 线可呈小片状浸润或大叶实变，少数表现为结节、空洞、胸腔积液等。

9. 肺放线菌病（pulmonary actinomycosis）　放线菌侵入呼吸道后，一般表现为轻度肺炎，偶有大片实变，甚至出现空洞，病变多累及中下肺叶，胸膜易波及，形成脓胸和胸壁瘘管，并有含真菌的颗粒物经常自瘘管中排出。

10. 肺奴卡菌病（pulmonary nocardiosis）　肺部感染可为原发性，表现为急性坏死性肺炎，有脓肿空洞形成，当感染波及胸膜和胸壁时可分别产生脓胸和窦道，排出脓液中无颗粒。患者有发热、咳嗽、咯大量无气味的较稠厚脓性痰。

（二）中枢神经系统感染

真菌所致的中枢神经系统感染多表现为脑膜炎，少数为脑脓肿。真菌性脑膜炎多呈慢性病程，隐球菌脑膜炎最常见，念珠菌、曲菌、孢子丝菌、组织胞浆菌、芽生菌、球孢子菌、类球孢子菌、球拟酵母菌均可引致脑膜炎，病原菌多由血行播散入侵中枢神经系统，念珠菌和曲菌脑膜炎也可为颅内手术或腰穿、脑室导管等操作的并发症。毛霉菌所致脑膜炎可为播散型毛霉菌病的一部分，也可由眼眶蜂窝织炎或鼻旁窦感染蔓延至颅内而致脑膜脑炎。念珠菌、芽生菌也可产生脑脓肿。着色真菌病、放线菌病和奴卡菌病并发中枢神经系统感染者多表现为脑脓肿并发脑膜炎，个别病例也可仅表现为脑膜炎。

1. 隐球菌脑膜炎　隐球菌自呼吸道入侵后可致肺隐球菌病，常见临床症状，病原菌自血行进入中枢神经系统致脑膜炎发生，一般起病缓慢，少数病例起病急骤，头痛及发热为起病时主要症状，头痛初为轻度间歇性，以后呈持续性，日益加剧，并伴恶心、呕吐等颅内压增高症状和脑膜刺激征，发热多为低热，个别为高热，随病情进展患者可出现颅神经受损表现，波及视神经者多见，可致视力减退，也可累及动眼神经、外展神经、面神经和听神经，致眼部并发症、面瘫和听力减退等发生。部分患者出现视乳头水肿，严重者累及脑实质，有意识障碍和抽搐等。隐球菌脑膜炎病程常迁延，呈亚急性或慢性脑膜炎表现。自脑脊液常规、生化检查中难以与结核性脑膜炎鉴别，但脑脊液涂片加细腻墨汁后见到直径为 4～8μm 的厚壁孢子，外有一层透光厚膜为其特征，半数以上患者脑脊液涂片呈阳性结果，此对诊断该病具重要意义。

2. 念珠菌中枢神经系统感染　多由白念珠菌引起，表现为脑膜炎或脑实质弥漫性小脓肿，前者的临床表现与结核性脑膜炎相仿。

3. 曲菌中枢神经系统感染　表现为脑膜炎，也可侵犯脑实质形成脑脓肿，如侵犯血管尚可形成脑梗塞。

4. 孢子丝菌、组织胞浆菌、芽生菌、类球孢子菌等所致中枢神经系统感染均系血行播散后累及脑膜的炎症，也可并发脑脓肿。

5. 着色真菌、放线菌、奴卡菌所致中枢神经系统感染　脑型着色真菌病一般无皮肤病灶，主要表现为脑脓肿，少数为脑膜炎伴脑脓肿。放线菌由血源播散或由鼻旁窦直接蔓延导致脑脓肿，几乎所有播散型奴卡菌病患者均并发脑脓肿。

（三）皮肤真菌感染

由致病性真菌，如着色真菌、孢子丝菌、足菌肿、非洲型组织胞浆菌等通过皮肤损伤处引起的皮肤真菌感染，一般皆局限于入侵部位或邻近组织。皮肤型孢子丝菌病易于沿淋巴管向外蔓延，在免疫功能低下的患者孢子丝菌可通过血行播散至全身，发生多发性皮肤损害。念珠菌病可仅表现为皮肤感染。毛霉菌病和类球孢子菌病可分别由鼻粘膜和口腔粘膜病变波及皮肤。播散型毛霉菌病也可发生血管性皮肤病变。放线菌皮肤病变可为病原菌自口腔粘膜损伤入侵形成或由血行播散所致，皮损初表现为结节，溃破后形成瘘管，脓液中含有硫磺状小粒为其特点。大多数真菌感染可经血行播散至皮肤，其中尤以芽生菌病最为多见。隐球菌病患者中约 10%～15%的患者可发生皮肤损害，表现为面部痤疮样皮疹、丘疹、结节、斑块等，可随病损扩大而出现脓肿、坏死和溃疡。一般自皮肤真菌感染皮损处经涂片、培养或活检可找到较多的病原菌，但孢子丝菌病的病理切片含菌量甚少，球孢子菌病所出现的结节性或多形性红斑则常无病原菌找到。

（四）消化道感染

以念珠菌属的白念珠菌引起的消化道感染最多见，临床表现为口腔粘膜感染（鹅口疮）。念珠菌食道炎多以吞咽痛和胸骨下灼痛为主诉，偶可发生呕血，内镜检查可发现鹅口疮样薄膜，涂片可见大量菌丝。胃念珠菌病为胃粘膜上单个或多个溃疡。念珠菌肠炎表现为腹泻，每日 3～10 次，大便呈泡沫水样，带粘液，偶为血样便，有发酵味。其他真

菌所致的消化道感染少见，如隐球菌病可表现为口腔溃疡等粘膜病变；孢子丝菌病的肠道病变偶见；毛霉菌病的肠道感染多位于回肠末端和结肠；胃肠道放线菌病系该菌被吞食后经有损伤或炎症的粘膜侵入，病变多在回盲部。

（五）泌尿生殖道感染

多由念珠菌引起。念珠菌所致尿路感染可为上行性感染所致膀胱炎，也可由血行播散致肾盂肾炎，并伴小脓肿形成，临床表现无特异性，与细菌性尿路感染相仿。念珠菌阴道炎多由白念珠菌引起，也可发现热带念珠菌或类星形念珠菌，患者表现为阴道有白色或黄色凝乳状分泌物排出，外阴部受分泌物刺激可红肿、搔痒或糜烂。有时可与阴道滴虫病同存。阴道炎可传染给男方发生念珠菌龟头炎或包皮龟头炎。其他少见的真菌感染有播散型曲菌病波及肾脏，表现为血尿、甚至可有尿路梗阻、氮质血症的发生。芽生菌、球孢子菌、孢子丝菌、隐球菌等真菌偶可侵犯前列腺、睾丸、附睾等生殖器官而致感染。

（六）心血管系统感染

1. 真菌性败血症　任何深部真菌血行播散型均可发生败血症，患者一般原发病重笃、有免疫功能缺陷，或长期应用广谱抗菌药、静脉导管或留置导尿管等。念珠菌败血症可表现为畏寒、发热、血压下降、全身衰竭等，常为严重原发病的临床表现所掩盖，不易察觉。曲菌败血症常继发于肺曲菌病，曲菌也可自烧伤后创面入血，其临床表现与革兰阴性杆菌败血症甚为相似，也易于并发感染性休克。其他各种深部真菌的血行播散型感染均可发生败血症。

2. 真菌性心内膜炎　近年来由于心血管手术的开展，以及一些损伤性检查、长期静脉补液、广谱抗生素及肾上腺皮质激素的应用，真菌性心内膜炎的发病呈上升趋势，静注毒品也是引起该病的重要因素。病原菌以念珠菌属最多见，曲菌次之。临床表现与细菌性心内膜炎相仿，但真菌性心内膜炎赘生物较大，易于发生大动脉栓塞。

3. 其他心血管感染　组织胞浆菌、球孢子菌和放线菌可引起心包炎，前二者系播散型感染的一部分；放线菌病多由于肺胸膜病变扩散至胸椎、横膈和心包所致，心包炎常见。毛霉菌以侵犯血管、形成栓塞和出血性梗塞为特征；曲菌也可致血栓性血管炎。

（七）骨骼和关节感染

除足菌肿和非洲型组织胞浆菌由于侵犯皮肤和皮下组织病变可波及骨骼外，播散型芽生菌病、球孢子菌病、隐球菌病和曲菌病均可发生以骨质破坏为临床表现的慢性骨髓炎；念珠菌关节炎较为少见；孢子丝菌病主要侵犯皮肤和皮下组织，此为皮肤型，皮肤外型的孢子丝菌病较为少见，其中的局灶型中约 80% 为该菌直接侵入致骨骼关节感染；放线菌易侵犯骨骼，多见于下颌骨和胸腰椎，系周围组织感染扩散或血行播散而来；约有 3% 的奴卡菌病可发生骨髓炎。

（八）网状内皮系统

播散型真菌病可波及肝、脾、淋巴结等网状内皮系统，但一般并无临床表现。播散型组织胞浆菌病主要累及肺和网状内皮系统，除肺部感染症状外，尚表现为全身淋巴结肿大、肝脾肿大等。类球孢子菌病易侵犯淋巴组织，临床上有局部淋巴结肿大，常需与淋巴瘤等疾病作鉴别。孢子丝菌病可沿淋巴系统扩散，淋巴管可肿胀，但除非有继发感染，附近淋巴结一般不肿大。

（九）其他脏器真菌感染

播散型组织胞浆菌病可有肾上腺干酪样坏死，临床上可有阿狄森病表现。播散型芽生菌病和类球孢子菌病也可有肾上腺病变。念珠菌由血行播散或手术中直接入侵可波及眼的任何部分，眼内炎则有一定特征性，常提示念珠菌败血症的存在。曲菌可致鼻旁窦、外耳道、眼部感染，后二者可为病原菌直接侵袭所致。毛霉菌科（Mucoraceae）中的根霉菌属（rhizopus）可侵袭鼻粘膜，并迅速直接蔓延或经血管波及上腭、鼻旁窦、眼眶、面部和脑组织，形成坏死溃烂，鼻周和眼眶四周肿胀，眼睑下垂、眼肌麻痹、失明、三叉神经感觉丧失、面神经瘫痪、肢体偏瘫、昏迷等，此即为临床上毛霉菌病的鼻脑毛霉菌病型。镰刀菌尚可引起眼部感染，如角膜外伤后该菌可侵入致角膜感染。

【诊断和鉴别诊断】

深部真菌感染的诊断常较困难，原因在于：①其临床表现缺少特征，常难以患者的症状、体征等作为诊断的依据；②患者的原发病常重笃，感染征易于被掩盖；③大部深部真菌，尤其是条件致病真菌是人体的正常寄殖菌，口咽部、粪、尿等标本检出念珠菌等条件致病真菌时，并不能轻易诊断为深部真菌病，必须综合考虑方可确定其意义。④多数条件致病真菌所致感染与细菌性感染同时存在，难以区分。因此对深部真菌病的诊断有赖于痰、支气管分泌物、粪便、尿液、脑脊液、血液等的直接涂片检查、培养，以及必要的病理检查。各种标本的

直接涂片检查对真菌的及早诊断更具重要意义。例如脑脊液墨汁涂片检出隐球菌的阳性率即可达50%以上；深部真菌病中最为常见的念珠菌亦可自痰、支气管分泌物、尿、粪中检出，但由于多数真菌，尤其条件致病真菌正常人标本中亦可分离获得，广泛存在于空气尘埃及周围环境中的真菌易造成标本的污染，因此深部真菌病的诊断不能以痰、尿、粪等标本的一次涂片或培养的阳性结果而成立，必须结合患者的临床表现，以及存在于病人的诱发因素，反复进行真菌涂片和培养，多次阳性且为同一菌种时才可确诊。深部真菌病患者的免疫学试验检查甚多，但由于敏感性和特异性不够满意，故推广应用者不多。近来有应用多聚酶链反应（PCR）法检测念珠菌者，但其结果难以鉴别该菌属寄殖菌抑或入侵致感染的病原菌。

深部真菌病与其他疾病的鉴别诊断亦不易，仍需依赖病原学检查的阳性结果。一般而言，各系统的深部真菌病，表现为急性感染者，需与急性细菌性感染相鉴别，如属慢性炎症者，则需与结核病、结缔组织病、肿瘤、转移性肿瘤等区别。当真菌感染与细菌感染同存时亦需加以区分，如肺念珠菌病表现为急性肺炎时，则需与细菌性所致者鉴别；隐球菌脑膜炎呈亚急性或慢性病程，脑脊液变化呈非化脓性，则需与结核性脑膜炎、病毒性脑膜脑炎、恶性肿瘤脑膜转移等鉴别。反复的病原学检查的阳性结果，结合患者存在的诱发因素及临床表现，可对深部真菌病与其他疾病进行鉴别诊断。

【治疗】

深部真菌病的治疗原则是：①根据感染部位、病原菌种类选择用药。例如治疗真菌性脑膜炎时宜选用可透过血脑屏障的药物，在吡咯类中则可选用氟康唑，而不宜选用酮康唑。病原菌种类不同，选用药物亦不同，氟胞嘧啶可用于念珠菌感染，但因其抗真菌谱狭窄，并不宜选用于毛霉菌、组织胞浆菌等多数真菌感染的治疗。②疗程需较长，一般为6～12周，脑膜炎、心内膜炎、皮下真菌感染等需更长疗程，以减少复发机会。③严重感染的治疗宜采用具有协同作用的抗真菌药物的联合，以增强疗效并延缓耐药菌株的产生。如隐球菌脑膜炎时采用两性霉素B与氟胞嘧啶的联合，两者既具有协同抗菌作用，又延缓了真菌对氟胞嘧啶耐药性的产生。④治疗条件致病菌感染时，在应用抗真菌药物的同时，应积极治疗原发疾病，增强机体免疫防御功能，如患者同时应用广谱抗生素时，条件许可宜改为抗菌谱较窄的药物。⑤深部真菌感染一旦形成感染灶，除药物治疗外，尚需根据病情需要进行外科手术治疗，如肺部真菌感染形成的脓肿、结节、真菌性心内膜炎赘生物形成，并出现并发症等情况时，需考虑手术清除病灶。

药物选用：治疗深部真菌病的药物有多烯类，包括两性霉素B、制霉菌素、曲古霉素等，尚有氟胞嘧啶以及吡咯类抗真菌药，后者包括咪唑组（imidazoles）和三唑组（triazoles）。咪唑组有咪康唑和酮康唑等，三唑组有伊曲康唑和氟康唑等。其他尚有青霉素、磺胺药等用于细菌样真菌的治疗。对不同病原菌所致的真菌感染可参考表10-8-3选用药物，此外尚需根据感染部位不同选择用药，除消化系统外，其他各部位感染均应选用口服吸收较完全的药物或静脉给药，其中严重真菌感染，如中枢神经系统感染、败血症、心内膜炎、重症肺部感染、以及各种真菌感染的播散型，均应采用静脉给药，且常需联合用药。消化道感染者可应用口服吸收不完全的药物，如制霉菌素、咪康唑等。

表10-8-3　深部真菌感染治疗药物的选用

感染菌	首选药物	替代选用药物
念珠菌属	两性霉素B或两性霉素B+氟胞嘧啶	酮康唑、咪康唑、伊曲康唑、氟康唑
隐球菌	两性霉素B+氟胞嘧啶或两性霉素B	氟康唑、咪康唑、酮康唑
曲菌属	两性霉素B	无可靠替代药
毛霉菌属	两性霉素B	无可靠替代药
组织胞浆菌	两性霉素B	酮康唑等吡咯类
球孢子菌	两性霉素B	酮康唑、咪康唑等吡咯类
副球孢子菌	两性霉素B或酮康唑	咪康唑等吡咯类
着色真菌	氟胞嘧啶或氟胞嘧啶+两性霉素B	酮康唑、咪康唑等吡咯类
申克孢子丝菌	碘化钾	两性霉素B、酮康唑等吡咯类
皮炎芽生菌	两性霉素B或酮康唑	羟二脒替、咪康唑等吡咯类

（一）两性霉素B（amphotericin B）

该药除对癣菌、放线菌、奴卡菌和部分曲菌抗菌作用较差外，几乎对所有真菌具较强抗菌作用，因此可作为深部真菌病的首选药物，如隐球菌脑膜炎、念珠菌败血症、心内膜炎、孢子丝菌、皮炎芽生菌、组织胞浆菌、球孢子菌、毛霉素和敏感曲菌所致的深部真菌病，但由于该药毒性大，严重不良反应多见，而深部真菌病患者又常伴有严重原发疾病和肾、肝、血液系统等损害，因此限制了该药的临床应用，然而，如病情需要，仍可权衡利弊后，

在严密观察下应用并辅助用药减轻不良反应。

剂量和用法：自小剂量开始静脉给药，逐渐递增。初剂量可试以1mg加于5%葡萄糖液50～150ml中缓慢滴注，如可耐受，第2、3日分别递增至3～5mg/d，此后每日或隔日递增5mg，最大量每次0.5～0.7mg/kg，每隔1～2日给药1次。少数严重病例可酌情增至每次0.8～1mg/kg，剂量递增时速度亦宜适当加快，每日或隔日给药1次。如疗程中出现肾功能损害，可减低剂量或暂停给药，肾功能恢复正常后继续用药，总疗程1～3月，必要时如治疗真菌性脑膜炎时可延长至6个月或更长。为减少该药静滴时的全身反应，可同时给予小剂量肾上腺皮质激素，如琥珀酸氢化可的松25～50mg或地塞米松2～5mg静脉滴注，给药前予解热镇痛剂或非那根等抗组胺药。静滴时药液避光，滴速缓慢，每次静滴6小时，两性霉素B需以注射用水溶解后以葡萄糖液稀释，不可用生理盐水，以免沉淀析出。两性霉素B除静滴时有寒战、高热、头痛、呕吐等全身反应外，疗程中尚易出现肾损害、低血钾症、肝功能损害、贫血等，偶有心肌损害及心室颤动等的发生，因此需在疗程中严密观察并予及时处理。

两性霉素B不易进入脑脊液中，用于治疗真菌性脑膜炎时，如单用静脉给药疗效欠佳，或患者难以耐受治疗量静滴时，可以该药作鞘内注射。初剂量成人每次0.025～0.1mg，逐渐增至最大量0.5mg，每2～3日1次，总剂量15mg左右。为减少不良反应可同时给予小剂量地塞米松或琥珀酸氢化可的松，以脑脊液反复稀释药液后缓慢注入，药液浓度不可超过0.3mg/ml。

两性霉素B的其他部位的局部用药尚可作为呼吸道感染、尿路感染和眼、皮肤等感染的辅助治疗。该药的气溶吸入，成人每次5～10mg，以注射用水溶解为0.2%～0.3%溶液应用，如为超声雾化吸入，则浓度应为0.01%～0.02%，每日吸入2～3次，每次5～10ml。膀胱冲洗每日15～30mg，配制成0.01%～0.02%溶液应用，眼部及皮肤局部采用0.2%～0.3%溶液外用。

两性霉素B用于下列真菌病疗效肯定，其中感染严重者常需与氟胞嘧啶联合应用：①隐球菌脑膜炎，两性霉素B与氟胞嘧啶联合应用，合用时两性霉素B的剂量可减至每次0.3～0.5mg/kg，氟胞嘧啶每日100～120mg/kg，疗程2～3月，必要时延至6月，以减少复发。②念珠菌病内脏型，主要为肺部感染，严重者有败血症和心内膜炎，治疗心内膜炎时需与氟胞嘧啶合用，疗程宜长，但即使联合用药，有时疗效亦不满意，此时常需配合外科手术治疗。③球孢子菌播散型、脑膜感染或慢性球孢子病以两性霉素B静滴治疗为最有效药物。④组织胞浆菌病的全身播散型和慢性进行性肺型，应用两性霉素B总量需2～3g，疗程10周以上。⑤皮炎芽生菌病，总量至少1.5g，以防复发。⑥孢子丝菌病的全身播散型，两性霉素B疗效良好。⑦曲菌病，常见者肺曲菌病、也可为全身播散型及过敏性曲菌病，除过敏性曲菌病外，前二者常需与氟胞嘧啶联合应用，以改善疗效，但对曲菌性心内膜炎疗效仍差。⑧毛霉菌病，两性霉素B有一定疗效，但不满意。

(二) 氟胞嘧啶 (fluorocytosine)

该药仅对隐球菌、念珠菌、部分曲菌和着色真菌有抗菌作用。氟胞嘧啶有口服及静脉制剂，口服后吸收完全，在体内广泛分布于各组织和体液中，也可透过血脑屏障进入脑脊液中，炎症脑脊液中浓度约为血浓度的50%～100%，主要自肾排泄，在肾功能严重减退者其消除半衰期可自正常肾功能者的4小时左右延长至85小时。该药的不良反应明显较两性霉素B为少见，主要有胃肠道反应（口服者多见），皮疹等过敏反应，少数患者可出现血清转氨酶升高和周围血象白细胞及血小板减少，在动物中有致畸作用。

口服及静脉滴注氟胞嘧啶的剂量均为每日100～150mg/kg，口服者分3～4次，静滴者分2～3次。有肾功能损害者需根据损害程度减量给药，尤其在与两性霉素B同用时要注意后者对肾脏的损害，及时调整氟胞嘧啶剂量。

氟胞嘧啶主要用于念珠菌病、隐球菌病和其他敏感真菌所致感染，由于该药单独应用时真菌易对其产生耐药性，故在治疗严重深部真菌病疗程较长时均宜与两性霉素B等抗真菌药联合应用以延缓耐药性的产生并获协同抗真菌作用。氟胞嘧啶可用于治疗：①念珠菌病，包括败血症、肺、尿路等感染，疗效良好，但对念珠菌心内膜炎的疗效欠佳，需与两性霉素B同用。消化道、皮肤念珠菌感染必要时也可应用本品，但非首选。②隐球菌病，治疗隐球菌脑膜炎不主张单用本品，宜与两性霉素B联合（见两性霉素B部分），合用时两者剂量均可减少，从而减少毒性反应的发生。用于脑膜炎治疗时因至脑脊液浓度高，并不需同时鞘内给药。③敏感曲菌所致肺部感染及脑膜炎，单用本品亦可有效，但疗程结束时曲菌可对本品耐药，以致感染复

发，故亦宜与两性霉素 B 联合用于上述感染的严重病例。

（三）吡咯类抗真菌药

此类药物抗真菌谱广，对深部和浅部真菌均有抗菌作用，包括念珠菌、隐球菌、着色真菌、球孢子菌、组织胞浆菌、孢子丝菌、芽生菌、毛发癣菌等。本类药物的各品种抗菌作用大致相仿，但由于其体内过程的差别，某些口服吸收差的品种，如克霉唑（clotrimazole）、咪康唑（miconazole）、益康唑（econazole）等并不宜口服治疗肺、尿路、皮下组织、败血症、心内膜炎、脑膜炎等深部真菌病，但可局部用于治疗皮肤粘膜真菌感染或口服治疗消化道真菌感染。酮康唑（ketoconazole）、咪康唑的静脉制剂、伊曲康唑（itraconazole）、氟康唑（fluconazole）则可全身应用治疗深部真菌病。

1. 克霉唑　为第一个用于临床的吡咯类药物，由于口服吸收差，血浓度低，治疗深部真菌病疗效差，不良反应多见，目前仅限于局部应用治疗皮肤粘膜念珠菌等深部真菌感染，也可用于皮肤癣病等浅部真菌病的治疗。

2. 咪康唑　口服吸收差，静脉用药可治疗芽生菌、类球孢子菌、组织胞浆菌等感染，也可用于念珠菌、隐球菌、烟曲菌、球孢子菌等感染，不良反应较多见，有恶心、呕吐、腹泻、头晕、皮疹、畏寒、发热、静脉炎、贫血、高脂血症等。快速滴注时可出现心律不齐，严重者呼吸心跳停止。口服给药剂量成人为每日 1.5～3.0g，分 3 次，静脉给药者每 8 小时静滴本品 200～400mg，最大量不超过每日 30mg/kg，每次剂量溶于 5% 葡萄糖液中缓慢滴注，治疗真菌性脑膜炎时，因药物不易透过血脑屏障，必要时可予鞘内给药。本品的 2% 霜剂或洗剂可用于皮肤和阴道真菌感染，10～14 日为一疗程。

3. 益康唑　口服吸收差。目前主要局部应用其霜剂治疗皮肤和阴道念珠菌病，也用于治疗体癣、毛发癣病，疗效良好，局部用药为 1% 霜剂。

4. 酮康唑　对深部真菌具广谱抗菌作用、对毛发癣菌亦具抗菌活性。口服后在胃酸内溶解吸收，进餐后服用可使吸收增加，体内广泛分布，但不易透过血脑屏障。由肾排出仅占给药量的 13%，肾功能减退者应用本品对血药浓度影响不大。口服后可发生胃肠道反应，少数患者有肝毒性，多表现为可逆性血清转氨酶升高，偶有患者发生有症状的肝毒性反应，可出现黄疸，肝活检有局灶性肝坏死等，其发生率约为 1∶10000。酮康唑可用于治疗皮肤粘膜念珠菌病，也用于皮炎芽生菌、组织胞浆菌、类球孢子菌病等的治疗，尚可用于癣病治疗。由于该药在脑脊液中浓度甚低，不宜单独选用于真菌性脑膜炎的治疗。本品的成人常用量为每日 200～400mg，顿服或分 2 次服。

5. 伊曲康唑　具广谱抗真菌作用，高度脂溶性，与食物同服可使其吸收增加。已用于治疗皮肤癣病获满意疗效。对深部真菌病的疗效尚待进一步累积临床资料。有报道以该药治疗艾滋病患者的隐球菌感染，患者可耐受其长程治疗，减少了复发。成人治疗量为每日 200～400mg，顿服或分 2 次服。

6. 氟康唑　具有广谱抗真菌作用，对深部、浅部真菌均有抗菌活性。该药对念珠菌、隐球菌等的体外抗菌活性低于酮康唑，但由于氟康唑口服吸收完全，血药浓度、组织浓度高，因此体内抗菌活性高，对血脑屏障穿透性高，脑脊液浓度可达血浓度的 50%～70%，主要经肾排出，肾功能减退者应用时需减量。不良反应主要有轻度消化道反应、皮疹等过敏反应，也可出现血清转氨酶和血肌酐值的一过性升高。用于治疗艾滋病患者口咽部念珠菌感染获良好疗效，亦用于白色念珠菌所致的肺部、腹腔感染、尿路感染、败血症等少数病例，获肯定疗效。用于治疗艾滋病患者并发的隐球菌脑膜炎亦获成功，此与该药的脑脊液浓度相对较高，患者可耐受长程治疗有关，故减少了复发机会，目前该药仍在扩大临床应用中。

氟康唑的剂量和用法：有口服和静脉制剂。治疗皮肤粘膜念珠菌感染成人每日 50～100mg，疗程 7～14 日。治疗严重深部真菌感染时，成人首剂 400mg，以后每日 200～400mg，疗程随病种而定。治疗隐球菌病（包括脑膜炎）时初需静脉给药，病情明显好转后也可改口服给药。

（四）制霉菌素（nystatin）**和曲古霉素**（trichomycin）

属广谱抗真菌药，但以对念珠菌属作用为最强。口服后不易吸收，口服治疗量后血浓度极低，几乎全部自粪便中排出。口服主要用于念珠菌消化道感染，悬液和栓剂局部应用分别治疗鹅口疮和阴道念珠菌感染。

（五）克念菌素（cannitracin）

其阴道片局部用于治疗念珠菌阴道炎，每晚 1 片（5mg/片），10 日为一疗程；该药的 0.05%～0.1% 钠盐溶液气溶吸入可作为呼吸道真菌感染的辅助治疗。尿路真菌感染以 0.05% 钠盐溶液作膀胱冲洗；眼角膜真菌感染，以 0.25～0.5mg/ml 溶

液滴眼，日多次。

（六）金褐霉素（aureofuscin）

具广谱抗真菌作用，主要用于治疗真菌性角膜溃疡，对由烟曲菌、黄曲菌、镰刀菌、青霉菌属、念珠菌属所致的真菌性角膜溃疡或其他眼病均有较好疗效。

（七）碘化钾

治疗皮肤型孢子丝菌病有良好疗效，一般采用10%溶液，每次1g，每日3次口服，无反应者可逐渐增至每日6g，连服1～3个月。服用该药可有恶心、呕吐、唾液、泪液增多，腮腺肿大、眼睑肿胀、流涕等反应，暂停服药或减量后可使反应缓解。对碘剂不能耐受或治疗无效的皮肤型孢子丝菌病需采用两性霉素B或酮康唑。

（八）细菌样真菌病的治疗药物

放线菌病及奴卡菌病对上述抗真菌药并无治疗反应。治疗药物如下：①放线菌病的首选药为青霉素，其他可选用者有红霉素、四环素、林可霉素、克林霉素等。药物治疗剂量宜大，疗程宜长，如青霉素初予每日1000～2000万U静脉给药4～6周，然后可改口服青霉素V，每日2～4g，6～12月疗程。②奴卡菌病的首选药为磺胺药，如磺胺甲噁唑（SMZ）与甲氧苄啶（TMP）合剂，其他可供选用者有多西环素、米诺环素、庆大霉素、阿米卡星等。磺胺药的应用剂量宜大，疗程宜长。

【预防】

对条件致病真菌感染的预防在于尽量减少诱发感染的各种因素，提高机体免疫防御功能，当诱发因素难以去除时，例如患者必须继续应用肾上腺皮质激素、广谱抗菌药、免疫抑制剂等情况下可间歇服用制霉菌素等药物，如制霉菌素每隔1～2周服用5日，此可减少肠道念珠菌菌群，以减少该类真菌自肠道入侵致全身感染的机会。此外，手术器械、人工瓣膜等的严格消毒，静脉输液导管的及时更换也是防止真菌感染的重要措施。避免鸟禽类粪便污染尘埃的吸入，皮肤破损处的及时处理和消毒等也是防止隐球菌、曲菌及致病性真菌，如组织胞浆菌、着色真菌等感染应采取的措施。

（徐肇玥）

参考文献

1. 戴自英．抗真菌药．见：戴自英主编．实用抗菌药物学．上海科学技术出版社，1992，246，320
2. Formtling RA. Fungi. In: Balons A. Manual of Clinical Microbiology. 5th ed. Washington: American Society for Microbiology, 1991, 579～643
3. Borg von Zepelin M, et al. Changes in the spectrum of fungal isolates: Results from clinical specimens gathered in 1987/88 compared with those in 1991/92 in the University Hospital Gottingen Germany. Mycoses, 1993, 36 (7-8):247
4. Vazquez JA, et al. Nosocomial acquisition of Candida albicans. An epidemiologic study. J Infect Dis, 1993, 168 (1):195
5. Ruchel R. Diagnosis of invasive mycoses in severely immunosuppressed patients. Ann Hematol, 1993, 67 (1):1

第九章　原虫感染

第一节　溶组织内阿米巴感染（阿米巴病）

阿米巴病（amebiasis）是由于溶组织内阿米巴（entamoeba histolytica）感染人体所致，有多种类型的临床表现。常见为肠腔内阿米巴感染，可成为原发病变。通过血流可引起肝、肺、脑等脏器发生脓肿，还可通过直肠病变直接蔓延，造成阴道、宫颈、肛周皮肤等部位的病变。

一、阿米巴痢疾

阿米巴痢疾（amebic dysentery）是溶组织内阿米巴寄生于结肠后引起的以腹泻、粘液血便等症状为主的疾病。本病易于复发成为慢性，也可发生肝脓肿等并发症。

【病因学】

溶组织内阿米巴有滋养体及包囊二期。滋养体又分大小两型，寄生于结肠肠腔或肠壁内，以二分裂法进行繁殖。借细菌或组织基质的存在摄取营养。当滋养体在肠腔内营共居生活，无明显侵袭力时，其直径为10～20μm，活动力不强，内外质分界不明显，称为小滋养体，即肠腔型滋养体。当宿主机体抵抗力下降或肠壁受损，小滋养体凭借伪足的机械运动和酶的水解作用侵入肠壁组织，大量增殖，体型增大，直径为20～40μm，偶可达60～90μm，内外质分界明显，活动力增强，运动时外质的外缘——质膜向外突出形成伪足，向内陷入形成吞噬泡、微饮液泡，称为大滋养体，即组织型滋养体。大滋养体有致病力，从被破坏的组织中摄取养料，并以血液中红细胞为食物。随着滋养体下移过程中，由于肠内环境的改变，如水分被吸收等，滋养体逐渐停止活动，虫体团缩，并分泌出一层较硬的外壁，形成包囊。通常只有在肠腔内滋养体形成包囊，在组织内的滋养体不形成包囊。包囊呈圆球形，直径为5～20μm，碘液染色后呈黄色，外周为一层透明的囊壁，内含1～4个核，各有颗位于中央的核仁。未成熟包囊（核1～2个）常含有糖原泡和透明的拟染色体，成熟包囊具有4个核，糖原泡及拟染色体消失，具有感染性。包囊随粪便排到体外，有较强的抵抗外界能力，在粪便中能存活2周以上，在水中能存活5周，普通饮水消毒的含氯浓度无杀灭作用，加热至50℃数分钟即可杀灭。在干燥环境下也迅速死亡。在0.2%盐酸、10%～20%食盐水和酱油、醋等中均不能长时间存活，但可完整地通过蝇或蟑螂的消化道。滋养体抵抗力甚弱，在体外很快死亡，即使进入人体消化道后，也很快被胃酸杀灭。因此人体感染主要由于进食被包囊污染的食物或水所致。

溶组织内阿米巴的种群，虽然在形态上无法区分，但在致病力方面存在着迥然不同的致病性（P）与非致病性（NP）二种。近年来应用生物化学（如同工酶的电泳谱型）、免疫学（如96KD抗原出现于P株，不出现或甚少出现于NP株）和基因标记（如DNA探针选择杂交及PCR扩增基因片段与限制酶切）等三方面又能重新将其区分，前者（P）仍称为溶组织内阿米巴，后者（NP）称为迪斯帕内阿米巴（entamoeba dispar）。

阿米巴人工培养有无共生物培养（axenic culture）及克隆化培养（clone culture），前者为实验研究提供纯种虫体，有利于抗原提取及药物筛选试验，后者为纯系培养，可用于单克隆抗体的免疫学研究。

【流行病学】

（一）传染源

主要传染源为无症状带虫者或症状极轻的病人，因为这些感染者都不断从粪便中排出包囊，估计一个带虫者每日排出的包囊可超过5000万个。有明显症状的病人多排出滋养体，故不是主要传染源。动物中，如猿、猴、犬、猪等亦可有与溶组织内阿米巴难以区别的阿米巴原虫寄生，称为储存宿主，但传播给人的机会极少。

（二）传播途径

主要通过包囊污染饮水、食物、蔬菜等进入人体。在卫生条件差的地区，水源被含有包囊的粪便所污染，可酿成该地区的爆发流行或高感染率。包囊在手的表面可存活5分钟，在指甲缝中可存活45分钟。因此，卫生习惯不良的饮食业工作者，可通过手使包囊污染食物。用粪便作肥料，吃未洗净或未煮熟的蔬菜也是常见的传播因素。蝇及蟑螂

等昆虫也能对包囊的传播起一定作用。

（三）人群易感性

人群普遍易感。在高发区，以1～4岁儿童发病率较高。感染后即使能产生特异性抗体，亦无保护作用，因而患过阿米巴病的人仍是易感者。

（四）流行特征

本病在世界各地都有流行，流行的主要因素与人群的经济条件、卫生状况、生活环境和饮食习惯等社会因素有关。据称在全球范围内，溶组织内阿米巴感染人数约4.7亿，患病者达4800万，每年死亡者计4～10万人。我国各地均有本病分布，农村高于城市，据统计，其流行率约为6%。近年来随着我国卫生状况的改善和生活水平的提高，流行率肯定有显著下降。

【发病机制与病理解剖】

阿米巴包囊被吞食后，不被胃酸所破坏，包囊内核分裂继续进行，达小肠下段，在碱性消化液的作用下释出小滋养体，随粪便下行寄居于盲肠、结肠等部位的粘膜皱褶或肠腺窝间，以肠腔内细菌和浅表上皮细胞为食饵。在适宜条件下形成的大滋养体，先粘附于结肠上皮，借其溶解性的破坏作用，包括对细胞具有破坏作用的穿孔蛋白（amoebapore）及具有酶活性的膜分离物（membrane fraction），使上皮细胞溶解、侵袭结肠组织。滋养体在穿越粘膜层后，受肌层的阻止，即在粘膜下层繁殖、扩散，并释放出各种水解酶，使组织破坏成为大小不等的溃疡。阿米巴滋养体不仅能吞食红细胞，并且有迅速触杀白细胞的能力，这种触杀力的强弱可以作为判断虫株毒力的指标。阿米巴能否侵入组织不仅取决于感染虫株的致病力，并且与宿主的免疫状态有关。营养不良、感染、肠道功能紊乱及粘膜损伤等因素，可使宿主机体全身或局部免疫功能低下，均有利于阿米巴滋养体对组织的侵袭。

侵入粘膜下层的滋养体，可引起粘膜下，直至肌层的液化坏死灶，形成口小底大的烧瓶样溃疡，溃疡腔内充满棕黄色的坏死物质，内含溶解的细胞碎片、粘液和滋养体。溃疡间的组织大多完好，但由于粘膜下组织较为疏松，故滋养体可顺长轴向两侧扩展，使大量组织溶解而形成多窦道相通的蜂窝状区域。病灶周围炎症反应较少，一般仅见淋巴细胞和少许浆细胞浸润。此时，如继发细菌感染，粘膜可呈广泛急性炎症改变，并有大量中性粒细胞浸润，临床上可出现严重的全身反应及肠道症状，表现为爆发型。溃疡底部的血管可被病变破坏，造成严重出血。溃疡亦可穿破肌层直至浆膜，使肠内容渗漏至腹腔，或穿破肠壁，造成局限性腹腔脓肿或弥漫性腹膜炎。

慢性期的病变特点为肠粘膜上皮增生，溃疡底部出现肉芽组织，溃疡周围有纤维组织增生。粘膜增生的息肉样组织与溃疡相间，使肠壁增厚，肠腔狭窄。有时肠粘膜组织过于增生肥大，出现大块状肉芽肿成为“阿米巴瘤（ameboma）”，多位于盲肠，亦见于乙状结肠、直肠等处。滋养体可进入门静脉血流，在肝内形成脓肿，还可以栓子形式流入肺、脑等组织形成迁徙性脓肿。

【临床表现】

潜伏期一般为1～2周，可短至4日长达1年以上。阿米巴痢疾可有以下临床类型。

（一）无症状型（原虫携带状态）

约占90%。溶组织内阿米巴包囊在整个感染期间排出，常规粪便检查多数能找到包囊，但感染者不出现任何症状。其原因可能为感染非致病性虫株，或原虫侵袭组织较轻而未出现症状。但在以后适当条件下，有可能会造成病变出现症状。

（二）普通型

大多缓起，以腹痛、腹泻开始，大便次数增加并呈痢疾样，每日10次左右，便时有不同程度的腹痛。病变累及直肠时，可出现里急后重。大便量中等，混有粘液及血液，呈暗红色或紫红色，糊状有腥臭，镜检可发现阿米巴滋养体。病情较重者可出现血便。腹部有压痛，尤以右下腹为著。全身症状较轻微，常有低热或不发热。上述症状一般持续数日至数周，可自行缓解，如未接受治疗则易于复发。

（三）爆发型

此型少见，多发生于体弱和营养不良者。起病急骤，中毒症状显著，重病容，有高热及极度衰竭。大便迅速增至每日15次以上，以至失禁，呈水样或血水样，有奇臭，伴呕吐、腹痛、里急后重及腹部明显压痛。病人有不同程度脱水与电解质紊乱，有时可出现休克，易并发肠出血与肠穿孔。如不积极抢救，可于1～2周内因毒血症或并发症而死亡。

（四）慢性型

常为普通型未经彻底治疗的延续，病程可持续数月甚至数年不愈。腹泻反复发作，或与便秘交替出现。一般腹泻每日不超过3～5次，大便呈黄糊状，带少量粘液及血液，有腐臭，常伴有脐周或下腹部疼痛。症状可持续存在，或有间歇。间歇期长短不一，可为数周或数月，间歇期间可无任何症

状，常因疲劳、饮食不当、暴饮暴食及情绪变化等成为复发的诱因。久病者常伴有贫血、乏力、消瘦、肝肿大及神经衰弱等。易并发阑尾炎及肝脓肿。大便检查可找到滋养体或包囊。

【并发症】

（一）肠内并发症

1．肠出血　深溃疡可侵蚀血管引起程度不等的肠出血，有时成为本病的主要症状。大量出血少见。

2．肠穿孔　多发生于爆发型及有深溃疡的病人，穿孔部位以盲肠、阑尾和升结肠为多见，穿孔后可引起局限性或弥漫性腹膜炎。急性穿孔较少见，慢性穿孔较多，大多无剧烈的腹痛发作，穿孔发生的时间常难以确定，但全身情况逐渐恶化。X线检查可见游离气体而确诊。有时由于先形成肠粘连，穿孔后可形成局部脓肿，或穿入附近器官而形成内瘘。

3．阿米巴性阑尾炎　盲肠部病变易蔓延至阑尾。临床症状与一般阑尾炎相似，但易发生穿孔。据称热带、亚热带地区因阑尾炎而手术者，发现约1/3为阿米巴感染所致。

4．结肠肉芽肿　慢性病例由于粘膜增生，发生肉芽肿，形成大肿块，极似肿瘤，称为阿米巴瘤，极易误诊为肠癌。多见于盲肠、乙状结肠及直肠等处。

（二）肠外并发症

溶组织内阿米巴滋养体可自肠壁静脉、淋巴管或直接蔓延，播散至肝、腹腔、肺、胸膜、心包、脑、泌尿生殖道或邻近皮肤，形成脓肿或溃疡，其中以阿米巴肝脓肿最常见。

【诊断】

典型阿米巴痢疾诊断不难，确诊有赖于粪便中找到病原体。不典型病例往往需借助纤维结肠镜检查、血清学检查及诊断性治疗等措施。

（一）临床表现

一般起病较慢，中毒症状较轻，痢疾样腹泻次数较少，有果酱样大便，容易反复发作。由于其症状轻重不一，且缺少特征性，故对慢性腹泻或有含糊不清的肠道疾病者，应考虑有本病可能。

（二）实验室检查

1．粪便检查　为确诊的重要依据。典型阿米巴痢疾的粪便呈暗红色果酱样，有特殊的腥臭，粪质较多，含血及粘液。镜检可见大量粘集成团的红细胞和少量白细胞，有时可见活动的、吞噬红细胞的滋养体和夏-雷（Charcot-Leyden）晶体。慢性病人或成形粪便中一般只能检得包囊，可采用硫酸锌离心浮聚法或汞碘醛离心沉淀法或硅石胶状混悬物（percoll）梯度分离法浓集后，再作碘染色检查包囊，可提高其阳性检出率。粪便标本分离培养原虫，要求条件较高，目前尚不能作为诊断的常规检查。

酶靶试验（ENZYMEBA）以溶组织素的免疫酶显色为基础。阿米巴痢疾患者粪便中的溶组织素被特异性抗体捕获，显红色为阳性。与显微镜检查结果比较，其阳性率为87.5%，肠道其他寄生虫均为阴性。因而酶靶试验具有较高的特异性与敏感性，并且只要肉眼观察其显色即可，无需检出滋养体和包囊。

2．血清学检查　应用阿米巴纯抗原可以作多种免疫血清学诊断试验。无症状排包囊者抗体检测为阴性，体内有侵袭性病变时才有抗体形成。检测方法有间接血凝（IHA）、间接免疫荧光抗体（I-FAT）及酶联免疫吸附试验（ELISA）等。阿米巴痢疾阳性率可达60%～80%，这种抗体效价在痊愈后仍可持续数月至数年，故对诊断及鉴别诊断均有参考价值。

（三）乙状结肠镜或纤维肠镜检查

约2/3有症状病例中，直肠和乙状结肠粘膜可见大小不等的散在溃疡，表面覆有黄色脓液，边缘略突出，稍充血，溃疡与溃疡之间的粘膜正常。从溃疡面刮取材料作镜检，发现滋养体机会较多。

（四）X线钡剂灌肠检查

病变部有充盈缺损、痉挛及壅塞现象。此种发现虽无特异性，但有助于阿米巴瘤与肠癌的鉴别。

（五）诊断性治疗

如临床上有高度怀疑而各种检查又不能确诊时，可选用抗阿米巴药物治疗，如效果确切，诊断亦可成立。

【鉴别诊断】

应与下列疾病相鉴别：

（一）细菌性痢疾

鉴别点见表10-9-1。

（二）血吸虫病

有疫水接触史，肝脾肿大、血嗜酸粒细胞增高，大便毛蚴孵化、直肠粘膜活检虫卵及环卵沉淀试验等阳性可资鉴别。

（三）结肠癌

一般年龄较大，排便习惯改变并有不畅感，粪便变细且含血液，有渐进性腹胀。肛指检查、X线钡剂、乙状结肠镜检查等有助于鉴别。

表 10-9-1 阿米巴痢疾与细菌性痢疾的鉴别

鉴别要点	阿米巴痢疾	细菌性痢疾
流行病学	常散发	可流行
全身症状	轻	较重
腹痛、腹泻	轻、每日泻数次或十数次	较重、频数
里急后重	轻	明显
压痛部位	右下腹为主	左下腹为主
粪便内眼观	粪质多、恶臭、暗红色果酱样	粪质少、粘液脓血便、血色鲜红
粪便镜检	红细胞粘集成串,间有脓球,有滋养体、包囊,夏-雷结晶	成堆脓球，红细胞分散，有巨噬细胞
粪便培养	溶组织内阿米巴滋养体	痢疾杆菌
肠镜检查	散在溃疡，边缘隆起、充血、溃疡间粘膜正常	肠粘膜充血、水肿、浅表溃疡

（四）非特异性溃疡性结肠炎

左腹痉挛性疼痛，内镜检查可见结肠粘膜广泛充血、水肿，溃疡多而易出血，多次病原体检查阴性，血清免疫学试验阿米巴抗体阴性，抗阿米巴诊断性治疗无效等可作出诊断。

【预后】

本病预后一般良好。有肠道加杂症和治疗不彻底者都易复发。爆发型患者预后较差，有严重肠出血、肠穿孔、弥漫性腹膜炎等并发症者预后不良。

【治疗】

（一）一般治疗

急性期应卧床休息，给予流质或半流质饮食，肠道隔离至症状消失，或大便连续3次找不到滋养体及包囊。爆发型给予输液、输血等支持疗法。慢性病应加强营养，增强体质。

（二）病原治疗

1. 硝基咪唑类 甲硝唑（metronidazole，flagyl）又名灭滴灵，对阿米巴滋养体有较强的杀灭作用，是目前治疗肠内、外各型的阿米巴病的首选药物。本品口服后在小肠内吸收，1小时血浆浓度达高峰，半衰期为6～7小时。一般治疗剂量为400～800mg，1日3次口服，连用5～10日；儿童每日50mg/kg，分3次服，连用7日。静脉用药以15mg/kg即刻应用，以后7.5mg/kg隔6～8小时重复之。副作用轻，以胃肠道反应为主，但在动物实验中发现有潜在致畸性，因而在妊娠3个月以内和哺乳妇女忌用。本品口服吸收良好，结肠浓度偏低，单纯用于带虫者效果不够理想。

替硝唑（tinidazole，fasigyn）本品吸收快，血浓度较甲硝唑高1倍，半衰期较长（10～12小时），副作用小，疗效更好。剂量为每日2g，儿童每日30～40mg/kg，清晨1次口服，连服5日。同类药物尚有奥硝唑（ornidazole，tiberal）及另丁硝唑（secnidazole，flagentyl），半衰期更长，对各型阿米巴病亦有良好的疗效。

2. 吐根碱类 吐根碱（emetine）对阿米巴滋养体有直接杀灭作用。对组织内滋养体有极高的疗效，但对肠腔内阿米巴效果不显著。由于该药毒性较大，治疗量与中毒量较接近，且有蓄积作用，能产生心肌损害，已被其衍生物去氢吐根碱（dehydroemetine）所取代，剂量按每日1mg/kg计算（成人不超过60mg/d），分2次作深部皮下注射，连用6日。

3. 双碘喹啉（diiodohydroxyquin） 本品主要作用于肠腔内阿米巴。口服后吸收<10%，肠腔内浓度高，其作用为螯合亚铁离子，阻断原虫代谢率达60%～70%。本品毒性低，偶有头痛、恶心、皮疹及肛门搔痒等。成人剂量为0.6g，1日3次，儿童每日30～40mg/kg，15～20天为一疗程。

4. 二氯散糠酸酯（diloxanide furoate） 又名糠酯酰胺（furamide）。本品是目前最有效的杀包囊药物，可能与阻断蛋白合成有关。对轻型及带包囊者的疗效为80%～90%，本品毒性小，仅见腹胀、恶心等轻度副作用。成人500mg，1日3次，连服10天为一疗程。本品不宜用于孕妇患者，因其可能有致畸性。

5. 抗菌药物 主要通过抑制肠道共生细菌而影响阿米巴的生长繁殖，尤其对阿米巴痢疾伴发细菌感染时效果尤佳。如四环素、巴龙霉素或诺氟沙星等抗菌药物。

为取得最佳疗效，上述药物多采用联合用药，常用的治疗方案如下：①普通型一般采用甲硝唑，其治愈率可达90%，如加用抗菌药物可提高疗效。若有包囊排出，可加用二氯散糠酸酯或双碘喹啉。②爆发型可采用甲硝唑静脉内给予，同时与抗菌药物联合，并对症治疗。③慢性型可根据病情轻重，适当选用甲硝唑或双碘喹啉，亦可选用二氯散糠酸酯治疗。④无症状型可选用二氯散糠酸酯或双碘喹啉。

（三）并发症的治疗

在积极有效的抗阿米巴药物的治疗下，一切肠道并发症均可获得缓解。爆发型病人常有细菌感染，应加用抗生素。大量肠出血者可输血。肠穿孔、腹膜炎等应在甲硝唑和抗生素控制下进行手术

治疗。

【预防】

饮水须煮沸，不吃生菜，防止饮食被污染。防止苍蝇孳生和灭蝇。检查和治疗从事饮食业的排包囊者及慢性患者，治疗期间暂调换工作。平时注意饭前便后洗手等个人卫生。

二、阿米巴肝脓肿

阿米巴肝脓肿（amebic liver abscess）是肠道阿米巴感染最常见的重要并发症。肠腔溶组织内阿米巴滋养体通过门静脉到达肝脏，引起肝细胞溶解坏死，成为脓肿。肝脓肿也可在从未有过肠阿米巴病临床表现的病人中单独出现。临床表现主要有长期发热、全身性消耗、肝脏肿大压痛和白细胞增加，并易引起胸部并发症。约半数病人自1周至数年前曾有患阿米巴痢疾史。

【发病机制与病理解剖】

结肠溃疡中阿米巴滋养体借其侵袭力进入门静脉系统，到达肝脏，但亦可通过肠壁直接侵入肝脏，或经淋巴系统到达肝内。大多数原虫抵达肝脏后即被消灭，仅少数可存活并侵入肝脏进行繁殖。阿米巴滋养体在肝组织门静脉内因栓塞、溶组织及分裂作用，造成局部液化性坏死而形成脓肿。自原虫侵入至脓肿形成，平均需时1月以上。脓肿所在部位深浅不定，以大的单个为多见，约80%位于肝右叶，尤以右叶顶部居多，因右叶接纳来自阿米巴痢疾主要病变的盲肠和升结肠的血液回流之故。因原虫经门静脉血行扩散，故早期以多发性小脓肿较为常见，以后才互相融合而形成单个大脓肿。

脓肿中央为一大片坏死区，其脓液为液化的肝组织，呈巧克力酱样，质粘稠或稀薄，有肝腥味，含有溶解和坏死的肝细胞、红细胞、白细胞、脂肪、夏-雷晶体及残余组织。滋养体常聚集在脓腔壁，约1/3病例在脓液中可找到滋养体，但从未发现有包囊。脓肿可因不断扩大，逐渐浅表化，以至于向邻近体腔或脏器穿破。慢性脓肿可招致细菌继发感染，如大肠杆菌、葡萄球菌、变形杆菌、产气杆菌及产碱杆菌等。细菌感染后脓液失去其典型特征，呈黄色或黄绿色，有臭味，并有大量脓细胞，临床上可出现毒血症表现。

【临床表现】

起病多较缓，以不规则发热、盗汗等症状，或以突然高热、恶寒开始。发热以间歇型或弛张型居多，体温大多晨低，午后上升，傍晚达高峰，夜间热退时伴盛汗，可持续数月直至作出诊断。肝区痛为本病重要症状，常呈持续性钝痛，深呼吸及体位变更时增剧。由于脓肿多位于右叶顶部，故可刺激右侧膈肌，产生右肩疼痛。当脓肿达肝表面时，常与邻近组织及脏器形成粘连。右侧反应性胸膜炎相当多见，由于脓肿压迫右下肺而发生肺炎，此时，病人可有气急、咳嗽、胸痛、肺底浊音、摩擦音及啰音。有些病人右下胸或右上腹隆起，甚至局部皮肤呈现浮肿，按之可凹陷。肝脏肿大，有压痛及叩击痛。当脓肿浅表时，可在右侧腋下线下部肋间隙触到最显著的压痛点。右上腹肌可紧张，并有明显压痛。约10%肝脓肿位于左叶，病人可有中上腹或左上腹痛，并向左肩放射。体征多位于剑突下，如左叶肝肿大，中上腹或左上腹触及包块，易向心包或腹腔穿破。黄疸一般不出现，但在多发性肝脓肿时，黄疸发生率较高。慢性病例可有消瘦、贫血、浮肿、轻度发热、肝大质坚及局部隆起等，易误诊为肝癌。

【并发症】

主要并发症为脓肿向周围脏器穿破及继发细菌感染。脓肿可穿破膈肌形成脓胸或肺脓肿，再穿破支气管造成胸膜-肺-支气管瘘；穿破至心包或腹腔时引起心包炎或腹膜炎；亦可穿破至胃、大肠、肾盂等处，造成各脏器的阿米巴病。在这种情况下，继发细菌感染极易发生。穿刺抽脓有时也可招致继发感染。

【诊断】

阿米巴肝脓肿可根据以下几方面作出诊断。

（一）临床表现

长期发热、肝肿大和局限性压痛或右下胸腋中线区压痛为本病常见的症状与体征。痢疾史和腹泻史有助于诊断。

（二）实验室检查

1．血象检查　白细胞总数在早期多数增加〔(13～16）$\times 10^9$/L〕，至后期常降至正常以下，中性粒细胞在80%左右，有继发感染时更高。血红蛋白降低，血沉可增快。

2．粪便及十二指肠液检查　少数病人粪便中可找到溶组织阿米巴。十二指肠引流液丙管胆汁液中有时也能找到滋养体。

3．肝功能检查　ALT及其他项目多数正常范围，但血清胆碱酯酶活力降低较为突出。

4．血清学检查　应用阿米巴纯培养抗原作血清学反应，其特异性甚高。如间接血凝试验、间接荧光抗体试验及酶联免疫吸附试验等阳性率可达95%～100%，因而对阿米巴肝脓肿有较大的辅助

表 10-9-2 阿米巴性肝脓肿与细菌性肝脓肿的鉴别

	阿米巴性肝脓肿	细菌性肝脓肿
病史	有阿米巴痢疾史	常继败血症或腹部化脓性疾病后发生
症状	起病较慢，病程长，毒血症状较轻	起病急，毒血症状显著，如寒战、高热、休克、黄疸等
肝脏	肿大与压痛较显著，局部隆起，脓肿常为大型单个，多见于右叶	肿大不显著，局部压痛较轻，一般无局部隆起，脓肿以小型，多个性为多
肝穿刺	脓量多，大都呈棕褐色，可找到阿米巴滋养体	脓液少，黄白色，细菌培养可阳性，肝组织活检为化脓性病变
血象	白细胞计数中等增高，血液细菌培养阴性	白细胞计数高，以中性粒细胞显著增加为主，血液细菌培养可阳性
阿米巴抗体	阳性	阴性
治疗反应	甲硝唑、氯喹等治疗有效	抗生素治疗有效
预后	相对较好	易复发

诊断价值，阴性者基本可以排除本病。

（三）X线检查

显示右侧膈肌抬高，运动受限，可见胸膜反应或积液。偶可在平片上见到肝区有不规则透光液气影，具有相当特征性。

（四）肝脏影像

B型超声波、同位素肝扫描、CT扫描和磁共振等检查，均有助于诊断和定位。

（五）肝穿刺引流

选择局部压痛点最明显处，或在B超引导下穿刺抽脓，穿刺点一般多在右侧腋中线第7、8肋间。如获典型脓液，不论是否找到滋养体均可确诊。首次脓液应作细菌培养，以明确有无继发性细菌感染。

【鉴别诊断】

（一）原发性肝癌

一般无明显发热、肝肿大迅速，质硬而表面不平，甲胎蛋白阳性。B型超声波、CT扫描、肝动脉造影、磁共振检查及肝穿刺活组织检查均有诊断价值。

（二）细菌性肝脓肿

鉴别要点见表10-9-2。

【预后】

阿米巴肝脓肿自1913年应用吐根碱治疗后，病死率在10%左右，但儿童仍高达20%。近来由于甲硝唑及其衍生物的应用，病死率已下降到1%～2%以下。溶组织内阿米巴破坏的肝组织病变，其最明显的特征是很少见到结缔组织增生，故在阿米巴肝脓肿治愈后，在解剖上和功能上往往能达到完全恢复。

【治疗】

（一）病原治疗

选择以杀灭组织内滋养体的药物为主。

1. 甲硝唑 首选药物，剂量为400～800mg，口服，每日3次，连服10日。本品的衍生物替硝唑及另丁硝唑等疗效亦较佳。

2. 氯喹 口服后吸收完全，肝内浓度较血浆高数百倍，对阿米巴肝脓肿有较好的疗效。常用磷酸氯喹成人0.5g(基质0.3g)，1日2次，连服2日后改为0.25g(基质0.15g)，1日2次连服20日为一疗程。副作用有头昏、胃肠道反应及心肌损害等。

3. 吐根碱 吐根碱及去氢吐根碱均有良好疗效，由于这类药物对心脏有毒性作用，目前较少应用。

以上各种药物均可相继选用，疗效更佳，但不宜同时给药。为根除肠腔阿米巴慢性感染，用上述药物后，应继以一疗程二氯散糠酸酯或双碘喹啉。

（二）肝穿刺引流

在应用药物的同时，对较大脓肿，应进行穿刺引流，每3～5日1次，至脓液转稀，脓腔缩小，体温降至正常时为止。如有细菌混合感染，可于抽脓后腔内注入适当抗生素。

（三）抗生素治疗

有混合感染时，视细菌种类及其对药物的敏感性，选用适当的抗生素。

（四）外科治疗

遇有以下情况，可考虑作手术切开引流：①经抗阿米巴药物治疗及穿刺引流失败者；②左叶肝脓肿，穿刺引流有损伤邻近脏器危险或脓肿位置过深，穿刺危险较大者；③继发细菌感染，药物治疗不能控制者；④穿破入腹腔或邻近内脏，引流不畅者；⑤多发性脓肿，致穿刺引流困难或失败者。

（马亦林）

参考文献

1. 连惟能. 阿米巴. 见：赵慰先主编. 人体寄生虫学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，1994，122～138

2. Wolfe MS. Amebiasis. In: Hunter's Tropical Medicine. 7th ed, Philadelphia: Saunders, 1991, 550～565
3. Luaces AL, Pico T, Barrett AJ. The ENZYMEBA test: detection of intestinal Entamoeba histolytia infection by immunoenzymatic detection of histolysin. Parasitology, 1992, 105(2):203
4. Acuna-Sato R, Samuelson J, Girolami PD, et al. Application of the polymerase chain reaction to the epidemiology of pathogenic and nonpathogenic Entamoeba hystolytica. Am J Trop Med Hyg, 1993, 48(1):58

第二节　自生生活阿米巴感染(原发性阿米巴脑膜脑炎)

在水和土壤中营自生生活的几种阿米巴已证明对人体有致病性，被感染后可引起原发性阿米巴脑膜脑炎（primary amebic meningoencephalitis）。本病在1967年由Fowler和Carter首先在澳大利亚报道，随后美国、捷克、印度、英国等17个国家相继发现病人，直至1987年共报道134例，其中由纳格里属（Naegleria）感染所致为97例，棘阿米巴属（Acanthamoeba）感染所致为32例，病原未证实5例。国内于1979年来自河南省驻马店诊断为脑膜脑炎死亡病人，脑组织切片中发现阿米巴，后经鉴定为纳格里属。1985年报告1例来自吉林省7岁患儿诊断为棘阿米巴脑膜脑炎。不久从湖南自然水体中分离出致病性的棘阿米巴属中A. polyphoga，1989年又从热电厂锅炉冷却水中也分离出纳格里属阿米巴。由于本病病死率极高，应引起重视。

【病因学】

主要有纳格里属与棘阿米巴属二种。纳格里属中致病的主要是福氏纳格里阿米巴（N. fowleri）和澳大利亚纳格里阿米巴（N. australiensis）。纳格里阿米巴呈椭圆形，其大小平均为20×7μm，从一端伸出伪足，运动活泼。染色后可见1个有核仁的核，核仁与核膜间呈一透明圈，细胞质内含有数个空泡和收缩泡。包囊圆形，直径为7～10μm，结构与滋养体相同，未能在组织内发现包囊。

棘阿米巴属中致病的主要是柯氏棘阿米巴（A. culbertsoni），国内报告1例由A. rhysodes引起。棘阿米巴属滋养体较纳格里属者为大，为15～45μm，体表有尖而透明的刺状突起，伪足为叶状或棘状，核仁居核的中央。包囊直径为9～27μm，有1个核，囊壁外层呈蜂窝状，内层为多面体型。

致病性的自生生活阿米巴生活简单，在水，潮湿泥土和腐败植物中，滋养体以细菌为食料进行二分裂繁殖。纳格里属有双态，即有长出2～4根鞭毛的鞭毛型和伸出伪足的阿米巴型。棘阿米巴属无鞭毛期。

【发病机制与病理】

当人接触水（如游泳、洗脸）时，致病性纳格里属的鞭毛型（或滋养体）侵入鼻腔，转变为阿米巴型，在鼻腔内增殖，穿过鼻粘膜筛状板，沿嗅神经上行入脑，侵入蛛网膜下部及灰质。病变部位可见大量阿米巴聚集在小血管周围，可从苏木紫及伊红染色明显看见。主要表现为急性化脓性、出血性及坏死性脑膜脑炎。多见于健康青年人。

棘阿米巴属一般认为是通过灰尘或水经破损的皮肤或眼侵入人体，亦有可能经呼吸道或泌尿生殖道侵入，可引起眼、皮肤、耳、泌尿生殖道及呼吸道的病变。病灶内棘阿米巴可再经血行入颅内，引起继发性脑膜脑炎，或单个或多发性脑脓肿。主要侵犯中脑部位，如丘脑、桥脑及胼胝体。病变以大量肉芽肿性和胶原细胞增生性为特征。多见于长期慢性病的体弱者、老人及免疫功能低下的病人。

【临床表现】

（一）急性原发性阿米巴脑膜脑炎

主要由福氏纳格里属阿米巴所致。潜伏期为5～7日。起病急骤，从头痛、发热、呕吐等症状开始，继则出现全身性或局限性癫痫发作，并有味觉及嗅觉异常，有明显脑膜刺激症状，如颈项强直、克氏征及布氏征阳性等，多数在数日内转入谵妄、瘫痪及昏迷，常在1周内死亡。此时脑脊液白细胞可增加至$(0.1\sim10)\times10^9$/L（$100\sim10,000/mm^3$），以中性粒细胞为主，并可见红细胞，糖极低（<10mg/dl），细菌培养阴性，可找到阿米巴原虫。

（二）亚急性或慢性原发性阿米巴脑膜脑炎

主要由棘阿米巴原虫所致。潜伏期较长（7日以上），起病较缓和，早期有头痛、低度或中度发热，局部性癫痫发作，以后出现各种局限性神经系体征，并有嗅觉丧失。病程发展较慢，可历时数周至数月。脑脊液检查以单个核细胞（淋巴细胞为主）增加为主，糖常正常，较难找到或培养到阿米巴原虫。

（三）眼部及其他感染

少数棘阿米巴原虫感染仅表现为眼部病变，主要有角膜溃疡、葡萄膜炎、前后房积脓等表现。也有皮肤、耳、泌尿生殖道及呼吸道发生病变者。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

本病可从以下几方面加以诊断：

1．发病前5～7天曾在不流动湖水或温热水中游泳史。

2．有上述中枢神经系统病变的临床表现。

3．实验室检查 脑脊液检查常有细胞数增加，无细菌，湿片中检出阿米巴原虫可以确诊。如不能找到原虫者可将脑脊液标本（标本不宜放置冰箱）接种到琼脂培养基（加大肠杆菌或产气荚膜杆菌），置45℃温箱中培养3～5天后镜检。二种原虫可用特异免疫荧光染色技术加以鉴别。脑组织切片可从苏木紫或伊红染色发现原虫，也可用免疫过氧化酶标记检查。血清免疫试验如间接荧光抗体法、间接血凝试验等亦有助诊断。

（二）鉴别诊断

急性原发性阿米巴脑膜脑炎应与化脓性脑膜炎相鉴别。亚急性或慢性原发性阿米巴脑膜脑炎应与隐球菌性脑膜炎、脑肿瘤相鉴别。

【治疗与预防】

对急性原发性阿米巴脑膜脑炎可应用二性霉素B静脉滴注治疗，但必须在短期内获得脑脊液有效水平，要求达到每日1mg/kg剂量，继续10日，二性霉素B静脉内给药必须缓慢滴注，每次不少于1小时。必要时可同时应用小剂量（0.1～0.5mg）予以鞘内或小脑延髓池内注射。在治疗过程中应检测血清肌酐及尿素氮，防止出现肾功能损害，并及时纠正血液电解质异常。有报告加用米康唑或利福平口服可增加疗效，一般抗阿米巴药物无效。少数临床资料提示，多粘菌素、汉霉素（hamycin）、巴龙霉素、羟芪脒（hydroxystibamidine）、羟乙磺酸盐（isethionate）及克霉唑等可能有效。

对棘阿米巴属所致的中枢神经系统感染尚无可靠治疗药物。如病变单一者，外科手术切除可能有效，但对中脑深部多发性的病变，难以获得成功。氟胞嘧啶和磺胺可以试用，但疗效不确实。对眼部病变可作眼球摘出术及角膜移植术等。

本病尚无有效疫苗及可行的预防措施。应尽可能避免在不流动的湖塘水或温热水中游泳。河水中加过量氯（10ppm）也不能杀死纳格里阿米巴，因而经加氯处理后的河水作为游泳池用水并不安全，必要时可按0.7%（w/v）比例在游泳水中加氯化钠，可能是有用的措施。

（马亦林）

参考文献

1．方军，程云方．原发性阿米巴脑膜脑炎：附一例临床病例报告．上海第一医学院学报，1984，11（1）:69

2．邹万忠，易有云，林庆．原发性棘阿米巴脑膜脑炎一例报告．北京医科大学学报，1985，17（4）:286

3．Duma RJ．Free-living amebic infections．In：Hunterls Tropical Medicine．7th Ed，Philadelphia：Saunders，1991，672～675

第三节 结肠小袋纤毛虫病

结肠小袋纤毛虫病（balantidiasis）是由结肠小袋纤毛虫（Balantidium coli）寄生在人体结肠引起的寄生虫病。临床表现为发热、腹痛、腹泻、排粘液脓血便、里急后重等。慢性迁延型病人则表现为腹泻与便秘交替或周期性腹泻。目前国内已有十余个省、市、自治区有零星病例报告。

【病因学】

结肠小袋纤毛虫首先由Malmsten在1857年在2例急性腹泻病人粪便中发现，随后Leukart在1861年在猪结肠中也找到本虫，一年后由Stein将其归入小袋属并命名为结肠小袋纤毛虫。

结肠小袋纤毛虫是迄今为止发现寄生在人体中唯一的纤毛虫，也是寄生在人体内最大的一种原虫，其生活史包括滋养体与包囊两个阶段。

（一）滋养体

椭圆形或卵圆形，大小约50～200μm×20～80μm。腹面略扁平，背面突起。虫体表面有嵴状隆起和沟状凹陷，自前端伸向后端。嵴状隆起表面有褶皱，沟状凹陷即位于两嵴之间。体表纤毛从小沟伸向体外，纤毛摆动可使虫体前后运动。虫体表面有表膜覆盖，表膜下为透明的外质，再里面为内质。虫体前端略尖，腹面由一个由表膜内陷形成的漏斗形胞口。食物经胞口及胞咽进入虫体胞质并成为食物泡，食物在食物泡内消化，残渣通过虫体后端一小而不明显的三角形胞肛排出体外。滋养体具大小两核，大核肾形含有大量DNA，小核球形位于大核凹侧，含细长的电子致密小体。胞质中还有2个收缩泡可调节渗透压，线粒体则分布于胞质外周。

（二）包囊

圆形或卵圆形，直径40～60μm。囊壁厚而透明，淡黄色或浅绿色。新鲜包囊内可见活动的滋养体。包囊对外界环境有一定抵抗力，室温下可存活

2周，潮湿环境中则可存活2～3月，在10%福尔马林中亦能存活4小时。

包囊为本虫感染阶段。人因误食被包囊污染的食物或饮水而感染。在胃肠道消化液作用下，滋养体脱囊而出，在结肠内以食物残渣、肠壁细胞或细菌为食物。滋养体在肠道内主要以横二分裂法繁殖，也可以出芽生殖法繁殖。部分滋养体受粪便成形失水影响，虫体变圆并分泌囊壁包绕虫体形成包囊并随粪便排出。猪结肠内滋养体可大量形成包囊，但人结肠内则很少形成包囊。结肠小袋纤毛虫成囊时虫体内未消化的食物并不排出，且核不分裂。因此在脱囊时，一个包囊只能产生一个滋养体。

结肠小袋纤毛虫体外纯培养已经成功。

【流行病学】

本病呈世界性分布，尤以热带、亚热带地区多见。人和许多动物如猩猩、猴、猪、野鼠等均能感染。特别是家猪感染率很高，在流行病学有重要意义。国内已有四川、云南、广西、广东、福建、台湾、湖北、山东、河南、山西、吉林、辽宁、河北、甘肃、陕西、安徽等22省区有散发病例报告。我国人群感染率尚无准确数据，部分调查报告在0.01%～0.05%左右。

（一）传染源

猪是本病重要传染源。家猪感染率颇高可达20%～100%。由于猪粪量大且含有大量包囊，因而猪粪污染水源或食物，日常与猪密切接触均可造成人体感染甚至爆发流行。人粪中以滋养体为主，包囊数量较少，虽然摄入滋养体也可能感染，但一般认为病人作为传染源意义不大。另外，一些野生动物可能为保虫宿主，故多数人认为本病属于人兽共患病。

（二）传播途径

通过与猪密切接触、摄入被包囊污染的食物或饮水而感染。苍蝇和家鼠作为传播媒介亦不容忽视。

（三）人群易感性

各年龄段人群均可感染，但在饲养家猪的农民和屠宰工人中，感染率高于其他职业者。营养不良、居住条件恶劣、个人卫生习惯差均可导致感染率明显上升。

【发病机制】

多数人认为结肠小袋纤毛虫具有致病力。当机体患有其他慢性疾病、营养不良或胃肠道功能紊乱时，均有利于虫体侵入与繁殖。

虫体侵入新宿主体内需要有一段时间适应肠道内共生细菌，一旦适应后虫体立即大量繁殖。克雷白杆菌、金黄色葡萄球菌和肠杆菌等肠道细菌以及肠道内其他寄生虫都可能促进本虫生长和诱发病变。结肠小袋纤毛虫借助虫体纤毛的机械运动和分泌的透明质酸酶溶解细胞间质的作用而穿入肠组织。在严重感染的猪粪中还分离出糖原分解酶和溶血素。虫体在上述因素共同作用下引起肠粘膜炎症、坏死及溃疡形成，并可继发细菌感染加重粘膜病变。

【病理解剖】

本病可引起类似肠阿米巴病相似的肠道病变。病变主要发生在盲肠与乙状结肠，偶尔累及回肠末段及阑尾，个别病例虫体可侵犯肠系膜淋巴结、肝脏、肺、胸膜及泌尿生殖道。受累肠粘膜充血、水肿、有时有针尖大小出血点。病变早期肠粘膜有直径数毫米的溃疡，呈火山口状，逐渐扩大融合形成口小底大边缘不整齐的溃疡。和阿米巴性溃疡不同，结肠小袋纤毛虫形成的溃疡开口稍大、颈部短而粗。溃疡底部一般在粘膜下层，有时可深及肌层，甚至引起肠穿孔。溃疡表面常覆盖一层由粘液和坏死组织组成的伪膜，在溃疡坏死组织与周围肠粘膜均可见大量滋养体。溃疡间肠粘膜正常或水肿出血，并有淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润。

【临床表现】

本虫感染后，大多数人并无临床症状，有症状者不足1/5，临床表现大致分为以下两型。

（一）急性型

起病急骤。腹泻较明显，每日大便数次至十余次，严重者可达数十次。大便为粘液便，夹有脓血。但多无阿米巴痢疾的腥臭味。腹痛常见并伴里急后重、脐周或双下腹压痛。病人多有不规则发热、恶心、呕吐、食欲减退、乏力等症状。严重病人可引起脱水、消瘦、营养不良，偶可导致肠穿孔。本型病程短，常不治自愈。

（二）慢性型

起病隐匿，以反复发作的腹泻为主要临床表现。病程可长达数月至数年，呈周期性发作，往往因劳累、受寒、饮酒或进食脂肪食物而诱发。大便每日数次，多呈糊状或水样，有粘液但脓血少见。少数病人表现为腹泻与便秘交替。病人多伴有腹胀、阵发性腹痛、肠鸣音活跃、双下腹压痛等。病程较长时可有消瘦、贫血、体重下降、易激动、失眠等。偶可并发阑尾炎、肠穿孔、腹膜炎。

【实验室检查】

（一）血象

大多数病人血象正常。急性期病人合并细菌感染时可有白细胞计数轻至中度增高，慢性期病人可有程度不同的红细胞计数减少及血红蛋白降低。

（二）粪便检查

腹泻便中查找结肠小袋纤毛虫为确诊重要依据。一般应采集病人新鲜大便，在6小时内直接涂片查找虫体，过长则滋养体死亡，活动消失影响观察。人体肠内滋养体极少形成包囊，故粪便检查应以查找滋养体为主，但在少数病人粪便中也能发现包囊。由于粪便中虫体排出有间歇性，故应反复检查。粪检时可挑取粘液便直接生理盐水涂片，也可作铁苏木素染色。结肠小袋纤毛虫滋养体应与溶组织内阿米巴滋养体以及粪便中污染的其他自由生活纤毛虫、动物体内纤毛虫相鉴别。鉴别特征是本虫较大，呈椭圆形，前端有纵裂的胞口及核。如反复粪检仍未能发现虫体时，可通过乙状结肠镜自肠粘膜溃疡边缘刮取材料或取病变组织作病理检查，常可发现滋养体。

【诊断与鉴别诊断】

对急、慢性腹泻病因不明且按细菌性痢疾治疗无效者，应考虑原虫性腹泻的可能性。若病人与猪有密切接触，则应高度警惕本病。粪检或肠粘膜组织活检发现滋养体是确诊的主要依据。结肠小袋纤毛虫可在多种溶组织内阿米巴培养基中生长，必要时可取粪便进行培养帮助诊断。

本病须与阿米巴痢疾、细菌性痢疾、非特异性溃疡性结肠炎、肠结核等病相鉴别。

【治疗】

一般治疗与其他肠道传染病相同。病原治疗首选药物为甲硝唑（灭滴灵），多可获满意疗效。剂量为成人每次0.4～0.6g，每日3次，连服5～10日。甲硝唑，可使虫体胞膜破溃，核崩解直至消失。一般服药24～72小时后粪便中虫体消失，症状同时缓解，疗程结束时疗效可达90%～100%。亦可选用四环素、喹碘方、巴龙霉素等，但疗效均不如甲硝唑。

【预防】

注意饮食卫生与个人卫生，加强人猪粪便管理，避免与猪密切接触，积极治疗病猪等均是预防本病重要措施。

（陈雅棠）

参考文献

1. 丁振若，苏明权，彭道荣，等．国内首例肺部感染纤毛虫报道．中国人兽共患病杂志，1992，8:58
2. 赵欣花，王学明，薛炳焊．结肠小袋纤毛虫病综合报道．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1990，8:269
3. Pinheiro MC．A fatal case of intestinal Balantidiasis．Rev Soc Bras Med Trop，1991，24:173
4. Rochkene AA．Balantidiasis．Med Parazitol，1992，2:50

第四节 梨状鞭毛虫病

梨状鞭毛虫病又称贾弟虫病（giardiasis），是由蓝氏贾弟鞭毛虫（Giardia lambia）寄生在人体小肠引起的原虫病。临床以腹泻、腹痛、腹胀等为主要症状，并可引起胆囊炎、胆管炎和肝脏损害。本病除地方性流行外，常可导致水源性爆发流行。在旅游者中感染也很常见。近年发现艾滋病患者常合并本病。

【病因学】

梨状鞭毛虫由Leeuwenhoek在1681年首先在自己的粪便中发现，Lambl在1859年详细描述了其形态并命名为Lamblia intestinalis。1915年，Stiles提出重新命名为蓝氏贾弟鞭毛虫（Giardia lamblia）以纪念本虫的两位发现者Giardia和Lambl。本虫属于肉足鞭毛门，动鞭毛纲，六鞭虫科，双滴虫目，贾弟属。该属下除寄生于人体的蓝氏贾弟鞭毛虫（G.lamblia）外，还有寄生在哺乳动物、鸟类、两栖动物体内的多种贾弟鞭毛虫，如牛贾弟虫（G.bovis）、马贾弟虫（G.equi）、鼠贾弟虫（G.muris）等。

（一）形态

本虫有滋养体和包囊两种形态。

1. 滋养体　形如纵切的半个梨子，故名梨状鞭毛虫。滋养体前端圆钝，后端尖细，背面隆起呈半圆形，腹面扁平。虫体长9～21μm，宽5～15μm，厚2～4μm。腹部前半部内陷形成吸盘，虫体借吸盘吸附在肠粘膜表面。虫体左右对称，有4对鞭毛，2对侧鞭毛分别位于虫体两侧，1对腹鞭毛位于虫体腹面，1对尾鞭毛由虫体后端伸出。鞭毛摆动可使滋养体作迅速的翻转运动或左右摆动。染色后滋养体细胞质呈颗粒状，虫体前部中线两侧有细胞核各一个，内有一个大的核仁。基体4对，其中2对清晰可见，分别与轴柱和前侧鞭毛相连。轴柱向后延伸，连接一对尾鞭毛。轴柱中部有一对半月形的中体。扫描电镜滋养体表面呈桔皮样，腹吸盘为一不对称的螺旋形结构，由单层微管组成。虫体周缘具有突出的伪足样周翼。透射电镜可见鞭

毛源自基体，鞭毛横断面结构由9对周围微管和2根中央微管组成，整个虫体由微管支持。虫体背面有一层扁平的囊泡，胞质中充满游离核糖体和多聚核蛋白体，但无线粒体、滑面内质网、高尔基体及溶酶体等细胞器。

2. 包囊　椭圆形，大小为8～12μm×7～10μm。囊壁与虫体间有不均匀空隙。未成熟包囊有核2个，成熟包囊则为4个核。囊内结构除无游离的自由鞭毛结构外与滋养体相同。扫描电镜可见包囊壁表面呈桔皮样，凹凸不平，有细纹理，囊壁为十余层膜结构组成。

（二）生活史

梨状鞭毛虫生活史简单。滋养体寄生在小肠，尤以十二指肠为最多，胆囊、肝、胰腺等均可发现。滋养体以吸盘附着在肠粘膜上皮细胞上，以渗透方式获取营养，行纵二分裂繁殖。部分滋养体从附着的肠上皮细胞上脱落，随肠内容物进入小肠末端并形成包囊，随粪便排出体外。人经口摄入包囊后，包囊在十二指肠受消化液作用，囊内四核虫体脱囊而出，胞质分裂成为两个滋养体。在急性期腹泻便中以滋养体为多，慢性期成形便中则以包囊为主。人粪便中排包囊数量巨大，一昼夜排包囊量可达数亿甚至百亿个。

梨状鞭毛虫已可在人工培养基中生长，国内已获得北京株与四川株两株纯培养虫株。

【流行病学】

梨状鞭毛虫病呈世界性分布，以温带与热带地区多见。全年均可发病，但以夏秋季为多。一般呈散发性，但水源被污染时可致爆发流行，在国外本病是旅游者腹泻的重要病因。艾滋病、免疫功能低下、同性恋或异性恋者采取口-生殖器性交时均易感染本病。

（一）传染源

主要为病人和无症状包囊携带者。后者因粪便中含有大量包囊，是更主要的传染源。家畜和动物如猫、牛、羊、猪、犬、水獭、海狸等均可作为保虫宿主，在传播中也起一定作用。

（二）传播途径

本病以水源传播为主，可引起爆发流行。食物污染及粪-口途径亦很重要。近年已证实性接触也是常见的传播途径。包囊在苍蝇和蟑螂消化道内可存活24小时至12日，因此也是重要的传播媒介。

（三）人群易感性

准确的人群感染率尚未确定，估计在2%～25%之间。各年龄组均可受感染，但以青少年、儿童多见。国内本病分布广泛，总感染率为2.65%，男性2.79%，女性2.52%。近年各地调查结果为：北京3.3%，沈阳12.5%，上海农村6%，杭州0.36%，广州1.4%，台北10.5%，浙江农村2.5%，河南南阳8.2%，青岛0.2%，湖南耒阳0.04%，湖南零陵2.84%，河北沧州3.35%，江苏六合0.8%，湖北大冶4.75%，四川成都2.07%，四川蓬溪4.68%，广西钦州2.5%，云南盈江4.72%，安徽2.87%。

人体感染后肠粘膜可查到分泌型IgA抗体并获得一定免疫力，但不持久，故可重复感染。艾滋病和其他免疫功能缺陷病人，由于不能产生有效的免疫反应，因而对本病尤为易感。大多数免疫功能正常人感染后并无临床症状，成为无症状包囊携带者，一旦免疫功能受损即可发展为显性感染。

【发病机制】

可能有多种因素参与。滋养体以吸盘吸附在肠粘膜表面，造成机械性刺激致使粘膜炎症。当虫体大量繁殖时，可大片覆盖肠粘膜，明显影响脂肪及脂溶性维生素等物质的吸收，虫体还与宿主竞争肠腔内营养。虫体可引起小肠微绒毛病变，导致乳糖酶与木糖酶等双糖酶缺乏，产生腹胀等症状。

近年认为人体免疫因素是主要的发病机制。滋养体表面抗原成分能诱导机体产生保护性免疫反应、激活免疫细胞、抑制或杀伤虫体。其中82kD/88kD抗原存在于滋养体细胞表面和鞭毛上，56kD/57kD抗原也存在于滋养体细胞表面。该抗原在自然感染过程中可刺激机体产生保护性IgA和IgG抗体。另一种30kD抗原则是肠内特异性IgA的靶抗原，可能抑制滋养体和肠上皮细胞接触，有利于滋养体从肠道清除。31kD抗原与抗血清结合能力最强，可能是诱发血清特异性抗体的优势抗原。免疫功能正常人感染本虫后大多数产生特异性体液免疫反应，产生特异性IgM、IgG、IgA抗体，通过直接细胞毒作用、补体介导溶解作用和调理作用使虫体杀伤、溶解或被吞噬。特别是IgA抗体可能通过凝集影响虫体活动；或作用于参与吸附作用的虫体表面成分，阻断虫体吸附于肠粘膜，抑制虫体集聚。此外，T_H细胞、单核吞噬细胞系统对虫体清除也有重要作用。当人体免疫功能低下时，虫体即大量繁殖并出现症状，且易转为慢性或造成严重感染。

【病理解剖】

病变多累及十二指肠及空肠上段，胆囊、胆管、小肠末端、阑尾、结肠、胰管、肝管等均可受

累。小肠粘膜充血、水肿、炎症细胞浸润及浅表性溃疡。微绒毛水肿、变性及空泡形成。微绒毛之间、隐窝、上皮细胞、固有层、粘膜下层及肌层均可发现滋养体。重度感染时微绒毛增厚、萎缩，粘膜下层和固有层有大量嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润。

【临床表现】

潜伏期1～3周，平均9～15日，临床表现以胃肠道症状为主。

（一）急性期

多以爆发性腹泻发病，大便呈水样并有恶臭，可带少量粘液但多无脓血。病人常有恶心、呕吐、腹胀嗳气。腹痛常见，多在中上腹，绞痛。部分病人低热、畏寒、头痛、乏力、食欲减退。如未经及时治疗，数日后可转为亚急性感染，病人表现间歇性腹泻、腹痛、食欲减退等，可持续数月。

（二）慢性期

反复发作或持续稀便，多为周期性短暂腹泻。稀便表面常漂浮黄色泡沫，恶臭，腹泻次数不多，每日多在10次以下。病人多伴有腹胀、嗳气、厌食、恶心等消化道症状，但腹痛少见。病程可持续数年。儿童或严重感染者因长期吸收不良可导致消瘦、体重减轻、发育障碍、贫血等症状。

虫体侵犯胆囊和胆管时，病人表现为胆囊炎和胆管炎症状。多有右上腹或剑突下疼痛、恶心呕吐、发热、胆囊区压痛等。病变累及肝脏时，病人以肝区疼痛、肝肿大压痛、肝功能异常为主要表现。部分病人可表现为胃炎、阑尾炎等。

【诊断与鉴别诊断】

急性爆发性水样便或反复周期性发作腹泻伴有吸收不良的病人均应考虑梨状鞭毛虫病，确诊依靠在粪便中找到滋养体或包囊。

（一）病原体检查

新鲜腹泻便中可发现滋养体，但在糊状便或成形便中只能找到包囊。粪便直接生理盐水涂片即可找到滋养体。碘液染色后可使包囊易于识别。粪便应三送三检，三次粪检阳性率可提高到97%。必要时可行硫酸锌漂浮法浓集包囊可提高检出率。除粪便外，十二指肠引流物、小肠粘液或活组织检查也可发现虫体，但一般不作首选检查方法。

（二）免疫学试验

1.检测抗体　蓝氏贾第鞭毛虫纯培养成功后，由于高纯度抗原出现，大大提高了本病免疫诊断特异性与灵敏性。酶联免疫吸附试验和间接荧光抗体试验检测病人血清抗体，阳性率分别为75%～81%和66.6%～90%。

2.检测抗原　可用酶联免疫吸附试验（双夹心法）、斑点法酶联免疫吸附试验（Dot-ELISA）、对流免疫电泳（CIE）等检测粪滤液中抗原组分，阳性率依次为92%、91.7%和94%。检测抗原除可用于诊断外，也可用来考核治疗效果。

（三）分子生物学试验

多聚酶链反应（PCR）检测虫体核糖体RNA（rRNA）基因片段，可检出相当于一个滋养体基因组DNA的扩增拷贝。也可用放射性标记染色体DNA探针检测滋养体和包囊。

本病鉴别诊断应考虑阿米巴痢疾、细菌性痢疾或其他原因引起的胃肠炎。有上腹部疼痛、肝大压痛、肝功能损害时应考虑胆囊炎、胆道感染或病毒性肝炎。反复查找病原虫是鉴别诊断的重要步骤。

【治疗】

病人应肠道传染病隔离，控制饮食，合并细菌感染时应给予抗生素治疗。对确诊或高度怀疑本病者可给予病原治疗。

（一）甲硝唑（灭滴灵）

为目前首选药物。剂量为成人200mg/次，每日3次，连服5～7日，疗效可达90%以上；儿童15～20mg/（kg·次），每日3次，连服5～7日。一般服药3日粪中虫体即可消失，症状逐渐缓解。常见毒副反应有金属味感、恶心、乏力嗜睡等。服药期间应禁酒，孕妇及哺乳期病人禁用。

（二）呋喃唑酮（痢特灵）

成人100mg/次，每日3～4次，连服7日；儿童5～10mg/kg，分4次口服，连服7日，疗效可达80%。

（三）阿苯达唑（albendazole）

成人250mg/次，每日2次，儿童50～100mg/次，每日2次，均连服3日，疗效可达90%～100%。阿苯达唑低毒高效，兼有驱杀肠道内其他寄生虫功效，是一种很有前途的药物。

（四）吡喹酮

有报告成人600mg/次，每日2次，连服3日；或20mg/（kg·次），每日3次，连服2日，可以治疗梨状鞭毛虫病，但疗效尚待进一步研究。

国外还有使用替硝唑（tinidazole）、硝基吗啉咪唑（nimorazole），国内有苦参浸膏片等用于本病治疗，疗效均在90%以上。

【预防】

保护水源不被污染，注意个人卫生与饮食卫生，积极治疗病人和包囊携带者，消灭蟑螂、苍蝇

等传播媒介，做好粪便无害化处理等，都是预防本病发生与流行的重要措施。

（陈雅棠）

参考文献

1. 许隆祺，蒋则孝，余森海，等. 全国人体寄生虫分布调查—虫种的人群感染. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1995，13:1

2. 陈家玲，吴云明，拾景美. 甲苯咪唑治疗蓝氏贾第鞭毛虫感染效果观察. 中国寄生虫病防治杂志，1994，7:208

3. Campbell JD. Comparative studies on Giardia lamblia encystation in vitro and in vivo. J Parasit，1994，80:36

4. Thompson RCA. Giardia from molecules to disease and beyond. Parasitology Today，1993，9:313

第五节　滴　虫　病

滴虫病（trichomoniasis）是由阴道毛滴虫（trichomonas vaginalis）、人毛滴虫（trichomonas hominis）及口腔毛滴虫（trichomonas tenax）分别寄生在人体泌尿生殖系统、肠道及口腔内引起的疾病的总称，其中以阴道毛滴虫引起的滴虫性阴道炎最为常见。

一、滴虫性阴道炎

【病因学】

阴道毛滴虫首先由 Donne（1836）在妇女阴道分泌物中发现，次年定名为 trichomonas vaginalis。本虫与人毛滴虫、口腔毛滴虫一样均只有滋养体而无包囊期。阴道分泌物或培养基的新鲜标本，形状与大小随虫种的来源、培养基的渗透压和虫体的分裂而不同，典型者为梨形或卵圆形，大小 9.7（4.5～19）μm×7（2.5～12.5）μm。细胞质均匀光润、透明，借其前端4根鞭毛摆动前进，并以波动膜波动作螺旋式运动。阴道毛滴虫亦可形成伪足，供取食或附着用。轴柱贯穿虫体，从末端穿出。经铁苏木素或姬姆萨染色后，虫体前端可见五颗排列成环状的毛基体，从毛基体发出4根前鞭毛和一根后鞭毛。波动膜和基染色杆亦从毛基体发出，圆形或梨形的虫体波动膜可延伸到虫体末端；而卵圆形的虫体波动膜多数未达到虫体末端。波动膜为虫体细胞膜及细胞质向体外延伸的一条波浪形膜结构，其外缘游离，后鞭毛发出后即附在波动膜外缘并向后延伸，与波动膜起止一致，但两者并无组织结构上的联系。虫体前1/3处有一椭圆形的核、核膜双层并有核孔。核质为细微颗粒，内有6～8个大小相近的电子致密的染色质颗粒和一个核仁。核膜外周有内质网并与核孔间有微管相通。核附近有副基体和副基纤维。电镜下毛基体有5个，在虫体前部成环状排列组成中心体，外面由双层膜的鞘包围，共同构成中心体器。4根前鞭毛分别由第一、三、四、五毛基体发出，第二毛基体则发出一根后鞭毛和基染色杆，副基纤维则附着于第三毛基体基部并向后延伸至核水平。轴柱为双层膜透明结构，分轴头、干和尾三部分。此外，虫体内还有圆形或椭圆形的食物泡、空泡和大小不等的致密颗粒。此外，虫体还有一独立的发育完全的高尔基复合体。阴道毛滴虫以二分裂或多分裂法增殖。在阴道分泌物或培养基中，虫体可以多分裂法增殖，一个虫体最多可分裂为16个。虫体主要通过渗透方法吸取营养，因此在新鲜阴道分泌物的虫体多无食物泡，细胞质内几乎没有细菌。虫体也可以依靠伪足将粘附在其表面的固体食物吞进体内。阴道毛滴虫能利用葡萄糖及其聚合体，其中麦芽糖更有利于虫体生长。虫体还可以利用血清、蛋白胨和消化酪蛋白。此外，核糖核酸、维生素C、复合维生素B、泛酸和磷酸均为促进虫体生长的必要成分。阴道毛滴虫在25～42℃之间生长繁殖，但以32～35℃最为适宜。在室温（22～25℃）能存活120～154小时，但在50℃下4分钟死亡，－70℃下1分钟即死亡。阴道毛滴虫生长最适pH为5.2～6.6，略带酸性的介质有利于虫体繁殖，但pH5.0以下或pH7.5时也会抑制或杀死虫体。本虫属兼性厌氧寄生，适应寄生在相对缺氧的阴道内并能迅速繁殖，故本虫主要寄生在阴道，但也可寄生在尿道、子宫、尿道旁腺和膀胱等。在男性泌尿生殖系统则以前列腺最为常见，亦可寄生在附睾或包皮囊内。

【流行病学】

阴道毛滴虫呈世界性分布。妇女为主要感染者，感染率儿童较低，青春期后逐渐增高，30～40岁达高峰，更年期逐渐下降。感染后约20%成为无症状带虫者。男性感染率尚未确定，有报告男性非特异性尿道炎患者中20%为阴道毛滴虫感染。

（一）传染源

滴虫性阴道炎病人和带虫者，以及男性感染者均是本病传染源。

（二）传播途径

1. 直接传播　主要通过性交传播。有性关系的双方常同时感染，患滴虫性阴道炎的妇女结婚后，其配偶泌尿生殖系统中常可发现本虫。上海医科大学检查62例顽固性滴虫性阴道炎病人配偶的

尿道和前列腺分泌物，8人（12.9%）毛滴虫阳性。阴道毛滴虫感染常与淋病共存。因此近年已将滴虫性阴道炎列为性传播疾病（SID）。

2.间接传播 主要通过公共浴池、共用卫生设备、游泳池和公用游泳衣等传播。在外界环境中，阴道毛滴虫生活力较强。阴道分泌物中的虫体，在马桶坐垫中可活30～45分钟，在室温中的潮湿毛巾上可活5小时。虫体对肥皂、来苏儿、过锰酸钾溶液都有较强的抵抗力，因此在集体生活中若不注意预防极易相互传播。在家庭生活中父母滴虫感染亦可通过生活用具传播给子女。此外，母亲可通过产道将本虫传给新生儿。

（三）人群易感性

人对本虫普遍易感，尤以性机能旺盛的青壮年妇女多见。妇女妊娠和月经后感染率及发病率均较高。居住条件差、卫生设施缺乏、个人卫生习惯不佳、营养状况低下等均可使感染率增高。人感染本虫不能形成持久免疫力，故治愈后仍可再次感染。

【发病机制】

阴道毛滴虫的致病力与虫株毒力、宿主生理状况、阴道内细菌菌群分布密切相关。从急性和亚急性滴虫性阴道炎分离的虫株毒力一般强于慢性病例虫株，在小鼠皮下可形成面积较大的脓肿，且溶解红细胞能力也较强。宿主卵巢功能减退直接影响阴道粘膜厚度，使阴道粘膜变薄脆并有小出血点；糖原减少使阴道乳酸杆菌生存抑制，影响乳酸生成，阴道由酸性趋向中性或碱性，其他细菌大量繁殖，阴道清洁度下降促使阴道毛滴虫寄生发病。月经后阴道pH接近中性，富于血清也有利于本虫繁殖，所以妊娠和月经后妇女感染率与发病率较高。此外，疲劳、感冒、肠道功能紊乱等均可使人体抵抗力降低而引起发病。

阴道毛滴虫可吞噬精子，并在阴道内产生大量分泌物，均可妨碍精子存活，有些学者认为可引起不孕症。

【病理解剖】

阴道前庭、阴道粘膜及宫颈充血水肿或散在出血点。阴道壁、尤其是后穹窿有红色小颗粒突起，称"草莓样斑点"，为炎症部位血管扩张所致。显微镜下阴道粘膜覆盖一层凝固性物质，内含阴道毛滴虫、白细胞和红细胞。虫体不侵入完整的上皮细胞，故阴道上皮细胞一般是完整的，但由于虫体在细胞间移行，使有些细胞边缘呈腐蚀现象；上皮细胞上有时可见出血点。表皮下层有淋巴细胞及浆细胞浸润，此处亦可见明显的坏死区，并可扩散到表面。在坏死病灶中常可发现虫体。

【临床表现】

潜伏期一般不明确，志愿者接种试验，经4～7天即可出现症状。主要症状为黄绿色泡沫白带增多与外阴瘙痒。白带稀薄并有腥臭味，若合并细菌感染则呈脓状白带并伴臭味，阴道粘膜出血时常呈赤带。白带量很多，常积于后穹窿内，有时亦可溢出阴道口。搔痒部位主要在阴道口及外阴，灼痛、性交痛亦常见。阴道检查可见阴道粘膜及宫颈红肿、出血、"草莓状斑点"、阴道触痛等。少数病人可有腰骶部酸痛和月经不调。阴道毛滴虫如寄生在尿道和膀胱内可产生滴虫性尿道膀胱炎，病人有尿频、尿急、尿痛、间歇性血尿、尿线中断、尿潴留和尿道红肿等症状。

大多数人感染本虫后并不出现临床症状，称为无症状带虫者。这种带虫者既是传染源，又可在条件适宜时发病，对这种带虫者亦应予以治疗。

【诊断与鉴别诊断】

具有典型症状的滴虫性阴道炎，诊断并不困难。典型症状可作为临床诊断的依据，即使未查见滴虫亦可诊断。对不典型病人及带虫者则应依靠检查滴虫为确诊依据。临床上常用悬滴法。置一滴温热生理盐水于载玻片上，取阴道分泌物少许混于盐水中，立即镜检。此法如能注意保温、新鲜、检查者经验丰富，其检出率及可靠性都很高。近年已制备成阴道毛滴虫单克隆抗体，采用间接荧光抗体试验（IFA）检查阴道分泌物中滴虫，阳性率和准确性均有提高。对男性病人和带虫者亦可用上述方法检查前列腺液、精液及尿沉渣中找虫体，但阳性率远远低于女性。

滴虫性阴道炎应与霉菌性阴道炎、淋菌性阴道炎及老年性阴道炎相鉴别。此外，非特异性细菌性阴道炎常与合并细菌感染的滴虫性阴道炎混淆，临床诊断时也应考虑。

【治疗】

分局部用药和全身用药。不论何种治疗均应同时治疗患病的配偶和家庭成员。

（一）局部治疗

包括采用0.5%～1%乳酸或醋酸冲洗阴道，然后用甲硝唑泡腾片、滴维净片1片塞入阴道后穹窿、每日或间日一次，7～10次为一疗程，连用2～3疗程。亦可采用双唑泰栓（含灭滴灵200mg，醋酸洗必泰8mg，克霉唑160mg）一个，每晚塞入阴道后穹窿，7日为一疗程，连用1～2疗程，总有效率可达96.74%。局部治疗可有效控制局部症

状，但不能彻底杀灭虫体，停药后易复发。雀石蕊和中草药亦有杀虫作用。

（二）全身治疗

适用于所有滴虫性阴道炎病人，男性泌尿生殖道感染及带虫者治疗。首选药物为甲硝唑（甲硝咪唑）。每次200～250mg，每日3次，连服7～10日为一疗程。或采用一次口服甲硝唑2g的大剂量疗法。治疗后检查阴性时还需继续治疗1～2疗程。如果对一次服用2g失败者，可改用7～10日方案，或将7～10日方案剂量加大为每次400～500mg。如果先采用7～10日方案失败，仍可加大剂量继续治疗。甲硝唑因有潜在致突变性，故孕妇及哺乳期妇女禁用。

【预防】

积极治疗病人及带虫者，对女工和集体生活的女学生定期普查、改善工厂学校公共卫生设施，加强卫生宣教，注意个人卫生和经期卫生。女用避孕套亦有良好的预防作用。

二、肠滴虫病

【病因学】

人毛滴虫与阴道毛滴虫形态相似，但波动膜和基染色杆较长直至虫体后端，后鞭毛在波动膜左侧并行，在虫体后端伸出体外。伪足形成则少见，在不适宜环境中可形成假包囊。虫体通过吞饮、吞噬等获取营养。滋养期寄生在人结肠并以纵二分裂法繁殖。滋养体随腹泻便排出，在室温下可存活8天；土壤中可存活7天。人因食入被滋养体污染的食物或饮水而感染，也可由苍蝇等传播。

【流行病学】

本病在热带和亚热带地区较为常见，尤其卫生条件差的地区感染率更高。儿童多于成人，10岁以下儿童更为多见。感染率各地不同：美国大学生0.16%，农村居民0.3%，新奥尔良门诊病人1.2%；哥伦比亚2.0%～13.5%；新几内亚4.7%；墨西哥儿童21.3%；南斯拉夫8～10岁小学生40%。国内曾调查抚顺、北京、上海、台北、汉中、阆中、兰州等地，感染率由0.2%至9.4%。近年调查济南为0.5%，太原0.15%，承德0.2%。

小鼠动物模型研究表明，人毛滴虫可引起肠粘膜充血、水肿与炎症反应，肠粘膜上皮细胞坏死脱落，淋巴滤泡小脓肿形成。当宿主抵抗力下降时，在肠道共生细菌存在下，虫体大量繁殖，粘膜损害明显加重，腹泻次数增多。毛滴虫的活跃运动，造成强烈的机械刺激，引起腺体分泌亢进。虫体具有较多的溶酶体，内含丰富的酸性磷酸酶等水解酶。大量虫体释放的溶酶体酶，可使肠粘膜上皮细胞变性坏死出现腹泻。

【临床表现与诊断】

本病全年散发，以夏秋为多。起病可缓可急，病程由数小时至20余年不等。腹泻为主要症状，稀糊便，可有粘液但脓血便少见。每日数次至十余次。伴恶心呕吐、腹痛腹胀、食欲减退等。约1/5病人有中低度发热，高热罕见。少数病人表现为腹泻便秘交替。人毛滴虫寄生在胆道时可引起右上腹阵发性疼痛，恶心呕吐，发热及白细胞计数增高等。肠滴虫病应与引起腹泻其他疾病相鉴别、胆道寄生时则应与细菌性胆道感染相区别。粪便和胆汁中查到虫体是确诊的依据。

【治疗与预防】

病原治疗药物首选甲硝唑，成人剂量为600～800mg/d，儿童按每日10～15mg/kg计，分3～4次口服，5～7日为一疗程，即期疗效达100%，近期疗效也达95%。此外亦可使用替硝唑（tinidazole）2g一次顿服或50mg/kg一次顿服，或用奥硝唑（ornidazole）2g一次顿服，新药塞克硝唑（secnidazole）2g一次顿服均有良好疗效。本病预防措施同其他肠道传染病。

三、口腔毛滴虫病

口腔毛滴虫在形态上变化较大，典型者为椭圆形或卵圆形，大小7.1（4～13μm）×4.7（2～9）μm。前鞭毛4根分为2组，每组2根鞭毛长度几乎相等。而两组的鞭毛则略有不同，波动膜和基染色杆较虫体长度为短。轴柱纤维纵贯虫体以后端伸出体外，无后鞭毛。

本虫只有滋养体形态，寄生在口腔、齿垢及齿的龋洞内，以纵二分裂法繁殖，一般认为与口腔疾患无直接关系，但可下延引起支气管炎和肺部感染，主要症状为咳嗽、咳痰，在黄色和血色痰或胸水中均可检出虫体。

本病分布甚广，感染率马来西亚为32%，德国4%～53.4%，美国16.5%～30.6%，英国10%。我国上海为59.1%，杭州37.41%，南充8%。有口腔疾患者本虫感染率较高，相反则十分罕见。

预防本病唯一有效的措施是保持良好的口腔卫生，治疗龋齿、牙龈炎、牙周炎等口腔疾病。治疗药物仍以甲硝唑为首选。

（陈雅棠）

参考文献

1. 王世阆. 滴虫性阴道炎. 实用妇产科杂志, 1990, 6:114
2. 杜之鸣, 韩文素, 周文琴, 等. 人毛滴虫的扫描电镜观察. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1992, 10:72
3. 赵文轩, 王天顺, 张仁刚, 等. 中草药体外抗阴道毛滴虫的实验研究. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1991, 9:20
4. 吴杰, 张敏如, 丁东宁, 等. 雀石蕊体外杀阴道毛滴虫作用. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1995, 13:126
5. Soper DE. Prevention of vaginal trichomoniasis by compliant use of the female condom. Sex Trans Dis, 1993, 20:137

第六节 疟疾

疟疾（malaria）是疟原虫经按蚊叮咬传播的一种原虫病。人类疟疾可能已存在数千年，是人类最为重要的寄生虫病。其流行波及103个国家，患疟疾者全球有2.5亿人和每年有100～300万人死于疟疾。我国在公元前475～221年间（战国时代）在医学经典著作“黄帝内经”中，已有疟疾的描述。在北美、欧洲和前苏联的疟疾现已被消灭。但是在热带许多地区，虽经努力控制仍出现疟疾回升。在多数疟疾流行地区中由于出现抗药疟原虫使灭疟问题更为复杂，而在发展中国家因存在资源限制和财力问题，故消灭疟疾的工作仍很严峻。

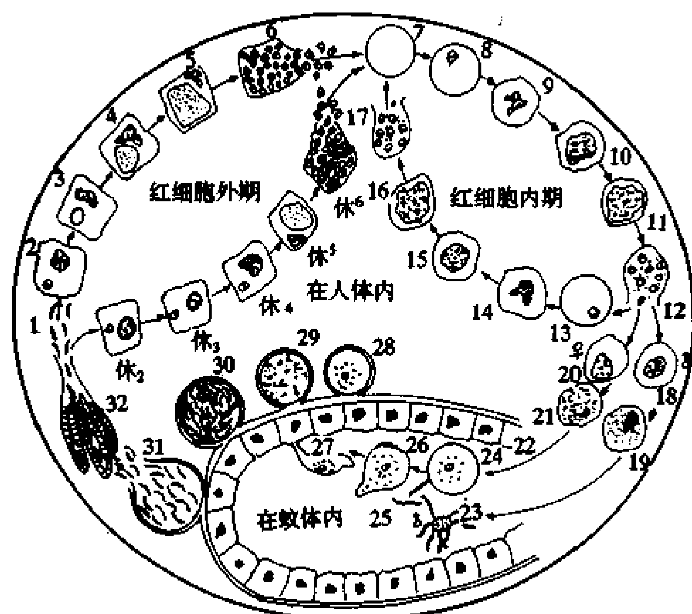


图 10-9-1 间日疟原虫生活史

1：子孢子随蚊唾液注入人体内 2～5：子孢子在肝细胞内长大为裂殖体 6：产生大量裂殖子，经破裂肝细胞进入血流 休$_2$～休$_3$：在肝细胞休眠体阶段 休$_4$～休$_5$：休眠体开始裂体增殖 休$_6$：同6 7：红细胞 8：环状体 9：大滋养体 10～11：裂殖体 12：红细胞破裂，裂殖子释出 13～17：重复红细胞内期的8～12 18～19：雄性配子体发育成熟 20～21：雌性配子体发育成熟 22：成熟♀♂配子体进入蚊胃 23和25：核分裂成多个带鞭毛的雄配子 24：雌配子受精 26：合子形成 27：动合子 28：在蚊胃壁外层形成囊合子 29～30：核分裂及子孢子形成 31：囊合子破裂，逸出子孢子 32：子孢子在蚊唾腺内

【病原学】

寄生于人体的疟原虫有四种，其中间日疟原虫（P. vivax）、恶性疟原虫（P. falciparum）和卵形疟原虫（P. ovale）均专性寄生于人体。三日疟原虫（P. malariae）可感染人及非洲猿类。四种疟原虫的生活史基本相同，可分为无性繁殖（或裂体增殖）及有性生殖（或孢子增殖）。无性繁殖全部在人体内进行，有性生殖过程除小部分在人体内进行外，大部分是在雌性按蚊体内完成（图10-9-1）。

（一）疟原虫在人体内的发育

1. 肝细胞内的发育（红细胞外期） 子孢子（sporozoites）在按蚊叮咬人时，随蚊唾液注入人体内，经血流很快侵入肝细胞内。子孢子在血循环内存在的时间不长，在间日疟或恶性疟原虫感染，不会超过60分钟。子孢子在肝细胞内发育成为裂殖体（schizont），开始裂体增殖，一个子孢子最终可产生数以万计的裂殖子（merozoite）。这一阶段称“红外期”或“肝细胞内期”。红外期裂体增殖时间各种疟原虫不同。恶性疟原虫成熟时间最短为5.5日、间日疟原虫为8日、卵形疟原虫为9日，而三日疟原虫最长为15日。恶性疟原虫裂体增殖最终可产生约30 000个裂殖子，而间日疟原虫约10 000个裂殖子。在虫体发育期间，肝细胞肿大，不含疟色素，最后肝细胞破裂，逸出的裂殖子散到肝窦状隙，部分被吞噬细胞消灭，部分则侵入红细胞进入红细胞内期的发育。除间日疟和卵形疟原虫外，其余二种疟原虫其红细胞外期均以肝细胞破裂，裂殖子逸出而告终止，不存在进一步的肝内发育。

疟原虫在人体内的红外期是在1949年才查明的。至80年代初期才观察到与间日疟的远期复发及长潜伏期有密切关系

的休眠体阶段。侵入肝细胞内的间日疟或卵形疟原虫子孢子，其中有一部分并不立即发育为裂殖体，而是经过休眠体阶段（6～11个月或更长）才开始裂体增殖，成为长潜伏期的休眠体（hypnozoites）。对我国是否存在潜伏期稳定长或稳定短的疟原虫地理株，据李庆俊等在湖南对志愿受试者的研究，认为重度感染者（如进入宿主体内的子孢子数＞1000）其潜伏期稳定、短，而轻度感染者潜伏期可长可短。提示在我国温带地区，间日疟潜伏期在蚊传过程中是可变的，似不存在生物学特性稳定的长潜伏期株或短潜伏期株间日疟。罗树宏等用人肝癌细胞株 HepG 2-A16 体外培养间日疟子孢子，证明过高过低的环境温度对子孢子的发育率均有不利影响，可使休眠体比例升高。在－70℃或液氮冻存感染的按蚊，取子孢子体外培养，休眠体比例上升为87.42%。该研究说明越往北方长潜伏期间日疟的比例就越大的原因。

2. 红细胞内的发育（红内期）　可分为裂体增殖和配子体形成两个阶段。总称红细胞内期。

（1）裂体增殖：裂殖子侵入红细胞后，先发育成环状体（小滋养体），随着虫体的不断增大，胞浆呈阿米巴样变化，发育成大滋养体，同时胞浆内出现色素颗粒，这种色素是血红蛋白消化后的残余物。继而，核开始以不同速度分裂称裂殖体。恶性疟原虫的核分裂很快，而三日疟原虫则较慢。含虫的红细胞随着血红蛋白的丧失其颜色变淡，并发生胀大。成熟的裂殖体含有许多裂殖子。被感染的红细胞最终破裂后释出大量裂殖子，其部分裂殖子被吞噬细胞吞噬而消失，部分裂殖子侵入新的红细胞，重复其裂体增殖。红细胞破裂和裂殖子的释出可引起周期性疟疾发作。间日疟与卵形疟周期为48小时；三日疟为72小时；恶性疟因其裂体增殖时间不规则，为36～48小时。

（2）配子体形成：反复进行裂体增殖的过程中，部分裂殖子不分裂而分别发育成雌雄配子体（gametocytes），在人疟原虫（不包括恶性疟），至少要经过两次血内裂体增殖周期后才可以出现有性体，恶性疟配子体需要8～10日达到成熟，但其寿命可能超过数周。间日疟配子体大约2日成熟，但存活可能不到3日。

（二）疟原虫在蚊体内的发育

适宜的雌性按蚊在叮吸含有成熟配子体的人血后，疟原虫在红细胞内期的有性生殖即告完成，而进入了蚊体内的有性生殖。吸入的血液进入蚊胃后，原虫无性体被破坏，雌配子体在蚊胃内很快从红细胞逸出形成雌配子。雄配子体则呈核分裂成8个，每个的细胞质伸出一细丝形成带有鞭毛的雄配子。雄配子脱离亲体藉鞭毛的摆动在胃内迅速向雌配子游动并使其受精，雌雄核融合形成合子。不久合子伸长能活动称动合子（ookinete）。动合子钻入蚊胃壁的外层并在此变圆发育成囊合子（encysts），其时约为蚊吸血后的24～72小时。囊合子直径约6～8μm，其外为一层薄囊自胃壁突出蚊体腔内。囊内核反复分裂可形成多达10 000个子孢子，发育成囊孢子（oocyst）。囊孢子的成熟时间取决于环境温度，一般感染性叮吸血后约7～15日不等，以24～26℃为最佳温度，气温低可成倍的延长至30日。子孢子（sporozoites）从破裂的囊孢子逸出经体腔进入蚊唾液腺内，当蚊叮咬人时，子孢子即随唾液进入人体。

【流行病学】

（一）传染源

疟疾患者和带疟原虫者是唯一的传染源。人是人类疟原虫的中间宿主。

（二）传播途径

按蚊是传播疟疾的媒介，也是疟原虫的终宿主。我国四种主要传疟的按蚊为中华按蚊、雷氏按蚊嗜人亚种、微小按蚊和大劣按蚊。其中中华按蚊是我国广大平原地区，尤其是水稻种植区的主要传疟媒介，在北纬33°以北大部分地区它是唯一的媒介。据估计这种按蚊传播的疟疾约占我国总发病数的80%以上。雷氏按蚊嗜人亚种是北纬33°以南的部分地区传疟媒介，常为点片状分布。微小按蚊主要是北纬25°以南，包括台湾省在内的山丘地区的媒介。大劣按蚊是海南岛山林区以及东南亚重要传疟媒介。此外，尚有新疆及北纬45°以北的麦塞按蚊，和云南的昆明按蚊等媒介蚊种。而按蚊嗜血习性和每天叮吸人血的机率高是起高效媒介的首要条件，如雷氏按蚊嗜人亚种常以吸人血为主，且叮人机率高，各地中华按蚊均以吸畜血为主，当无嗜好的吸血对象时亦可吸人血，故在传疟作用上前者较后者为大。嗜血习性亦可随地区而异，如微小按蚊在海南岛嗜吸人血，但至长江以北主要是吸牛血。此外，也可通过输注带虫血液而传播疟疾。

（三）人群易感性

人群对疟疾普遍易感。但在高疟区，由于感染原虫机会多，足以维持体内较强的免疫力。所以，除婴幼儿外，成人多带虫但无症状，这种宿主体内仍伴有低虫血症状态称带虫免疫（premunition）。在这类高疟区，当大量无免疫力人群进入时，易引

起外来人群的疟疾爆发。

1976 年 Miller 等提出了达菲（Duffy）血阳性决定簇是间日疟受体的学说。其决定簇位于红细胞表面，是间日疟裂殖子附着并侵入红细胞所必需。西非 90% 以上的黑人是达菲血型阴性者，故其群居地区很少间日疟原虫感染。其纯种黑人移居美国生活许多世代后，仍保留其对间日疟原虫的不易感性。分子生物学的研究还阐明了一些遗传病与恶性疟感染的关系。如镰状细胞贫血者具有 Hbs 基因，其血红蛋白的改变使携带氧的能力降低，恶性疟原虫在这种红细胞中因缺氧而致其发育受到限制。故这类贫血者不易感染恶性疟。此外，如地中海贫血、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G-6-PD）缺乏等遗传缺陷病的人群，对恶性疟的感染均有部分耐受性，其疟疾死亡率明显低于正常人群。

（四）流行特征

1. 地区分布　疟疾流行的基本形式有地方性流行和爆发性流行。一个地区可呈地方性或爆发性的流行，也可二种流行形式交替出现。世界的热带地区多有疟疾流行，如非洲地区以恶性疟流行为主。间日疟分布最广，遍及热带与温带地区，尤以中美洲及印度次大陆多见。三日疟已较少见，可见于非洲中部和西部等地区。卵形疟除非洲外已很少见。80 年代以来，我国各地疟疾发病率下降幅度有明显不同。以中华按蚊为主要媒介的地区，如我国北部和中部、东部的大部分地区，近 10 年来间日疟发病率呈稳定下降，很少发生点状爆发流行。有恶性疟输入病例而无继发病例。而有多种蚊媒存在的南部地区，如海南、云南、广东、广西、贵州、四川和福建 7 省区虽 10 年来发病人数有所减少，但疫情很不稳定，防治措施稍有放松，即可出现疫情回升。由于流动人口的增加，导致南部地区出现恶性疟病例扩散，并引起点状间日疟爆发流行。如云南省据抽样调查，入境外国边民带虫率高达 6.2%，出境返回人员带虫率为 2.1%，使大量传染源输入内地。海南、广东、福建闽南地区三省在外来流动人口中，疟疾感染率均明显高于当地居民。其中云南省和海南省的恶性疟病例数占全国恶性疟总例数的 96.9%，也是输入至各省恶性疟病例的主要感染地点。三日疟我国已少见，近年仅在广东发现 1 例，为输血感染。目前存在多种抗药的恶性疟原虫地区，除抗氯喹外，尚有抗乙胺嘧啶、周效磺胺及奎宁等。这些地区可见于巴西、柬埔寨、老挝、泰国、越南和我国南部边境地区。

2. 季节分布　以夏秋季节发病较多，在热带及亚热带地区四季均可发病。

【发病机制】

（一）疟疾临床发作

疟疾的临床发作与原虫的红细胞外期无关，而是由原虫的红内期裂体增殖所引起。当红细胞破裂后，大量裂殖子、原虫的代谢产物和疟色素等释出进入血流，能激活巨噬细胞、单个核细胞、中性粒细胞等释放出如白细胞介素Ⅰ、肿瘤坏死因子等内源性致热原，引起临床典型的寒热发作。由于各种疟原虫裂体增殖成熟时间不一，故间日疟、恶性疟、三日疟的周期性疟疾发作时间有所不同。在高疟区成人可带虫但无症状，称带虫免疫。

（二）贫血

贫血是急性恶性疟原虫感染后致死的重要原因之一，也是流行区慢性恶性疟的主要并发症。恶性疟贫血的发病机制仍不全清楚。其他三种疟疾的贫血不太严重。已知间日疟原虫、卵形疟原虫嗜侵入网织红细胞，三日疟原虫仅侵犯年老红细胞，而恶性疟原虫则侵犯各龄期的红细胞，但已证实优先侵入网织红细胞。加之，恶性疟原虫裂体增殖迅速，在短期内可致大量红细胞被破坏，故贫血较严重。其他致贫血的机制尚有：①恶性疟重症患者可有溶血反应，可能是非特异性巨噬细胞活化所引起。Facer 对直接 Coombs 抗人球蛋白试验（DAT）阳性患者红细胞研究，表明红细胞是由循环中补体结合的疟疾抗原抗体复合物 IgG 所包被，而巨噬细胞具有对 IgG 的特异性受体，故是对恶性疟原虫免疫应答的表现。若有 G-6-PD 缺乏者，溶血也可因抗疟药的影响而加重。②流行区慢性疟疾患者的贫血也可由于脾功能亢进而加重，与网状内皮系统破坏和清除被损害的受感染红细胞有关。③恶性疟重度贫血者常有显著的红细胞生成障碍，其机理不明，有认为可能是因骨髓中巨噬细胞过度活跃的特异性作用。

（三）热带性脾肿大（tropical splenomegaly）

多见于热带高疟区，如乌干达的三日疟和分布在新几内亚的间日疟感染区。主要表现是巨大的持续性脾肿大、贫血、高水平血清 IgM 和疟疾抗体，但原虫血症发生率低。其发病机制虽尚未明，但似因患者对反复疟疾感染出现异常的免疫应答，导致产生过量的 IgM，使大分子免疫复合物凝集。它们被网状内皮系统摄取，经长期大量的刺激后，形成巨脾。

（四）疟疾的肾脏损害

可分：①急性肾功能衰竭，常与恶性疟严重感

染有关。对该患者行肾组织活检，均有急性肾小管坏死，肾动脉造影证实肾皮质血流量减少，提示肾小管受损与肾局部缺血和缺氧所致。其他致病因素包括血粘度过高、血管内凝血、溶血等。②另一类是慢性进行性肾小球肾炎，又称疟疾性肾病。表现为水肿和严重蛋白尿的肾病综合征。大多与三日疟有关。有人对肾组织作电镜检查显示肾小球有三日疟原虫抗原的免疫复合物沉积。而且可发生不可逆的慢性肾功能衰竭，经抗疟治疗不能阻止疟疾性肾病的发展。表明这是由于自身免疫因素而引起的。

（五）脑型疟疾的发病机制

近年认为与含成熟恶性疟原虫的红细胞在脑部毛细血管内聚集，粘附在深部毛细血管内皮发生微循环的阻塞有关。研究发现受恶性疟原虫感染的红细胞，其膜上出现电子致密的新的结构成分称“节结”（knob）的突起，其数量可不断增加以致覆盖整个感染裂殖体红细胞的表面。该节结具有疟原虫抗原性，可与小静脉和毛细血管内皮细胞膜受体粘附滞留。或与其他红细胞膜上的节结形成局部的连接，使小血管发生阻塞。恶性疟原虫株可分含有节结（K^+）和无节结（K^-）的两种群体。节结是富含组氨酸的蛋白，是由 K^+ 原虫在裂殖子侵入红细胞后 9～21 小时内合成的，而不是由 K^- 原虫合成的，这已通过对 K^+ 和 K^- 原虫株的克隆得到证实。故这可解释为什么仅部分感染恶性疟者会出现脑型疟的原因之一。此外，巨噬细胞被抗原激活后能产生强氧化剂损伤内脏毛细血管内皮细胞，从而使血管壁受损，促进出血。

（六）凶险型疟疾发病机制

因除恶性疟原虫其红细胞内期裂体增殖主要在内脏毛细血管内进行外，其余三种疟原虫的红内期裂体增殖多在周围血中进行。故凶险型主要与成熟恶性疟原虫（大滋养体或裂殖体）K^+ 株感染的红细胞粘附于内脏毛细血管内皮有关，使疟原虫成熟型在脑、心脏等内脏毛细血管和小静脉内被扣押和隔离，除引起微循环障碍和细胞病变如梗塞、灶性坏死、出血、组织水肿等病变外，并使成熟型的疟原虫躲开了宿主的主要防御机能，包括脾脏对受感染红细胞的过滤和清除，使原虫得以继续不断裂体繁殖。其他内脏器官如肺、胃肠和肾上腺等也可产生类似的病变。

【病理改变】

疟疾的病理改变因原虫种类和病情而异，其主要病理学改变有：

（一）脾

在急性期脾脏呈轻至中等度肿大，质软，色泽依疟色素沉积的多少而异，脾呈暗红色到深棕色。切面脾高度充血，被膜内压增高。显微镜下可见在红髓的脾窦和脾索中大量含无性增殖期原虫的红细胞，分布在整个髓质。常见有吞噬多个原虫的巨噬细胞和淋巴样细胞。慢性疟疾的脾肿大，质地较硬，不呈新月状，而呈面包块状。脾被膜增厚且纤维化，常与横膈及腹壁有粘连。切面因有大量疟色素沉着而呈青灰色。镜检可见脾髓内网状组织呈增生和纤维化，髓中多为大单核细胞。脾索皱缩且含疟色素，呈弥漫性纤维变性，脾窦和静脉窦扩张。

（二）肝

在红外期或休眠体阶段很少有明显的组织反应。其病理改变与红内期有关。在急性期肝脏充血、肿大，呈棕色。切面分叶不明显但无明显的坏死和出血灶。镜下可见肝窦枯否细胞内和游离的巨噬细胞内有疟色素，但色素沉积较脾脏内少。肝窦明显充血，并充满感染原虫的红细胞和炎症细胞。恶性疟感染因可有高原虫血症，肝细胞损害严重，可见肝细胞脂变和坏死，呈灶性分布。而中度原虫血症者肝细胞只有轻微改变。在慢性疟中，长期或反复感染者汇管区呈显著的纤维变性，可能出现肝硬变。

（三）脑

在尸体解剖中脑部病理变化的程度大致与脑型疟的严重程度基本相符。可见脑组织水肿，脑回加阔变平，伴脑膜和皮质血管明显充血，其下白质可出现散在性瘀斑。皮质可因含疟色素而呈青灰色。镜检常见脑内毛细血管和小静脉明显充血和栓塞。白质内被阻塞血管周围呈灶性坏死，髓鞘脱失和环状出血。炎性反应有渗出的被寄生红细胞、疟色素和巨噬细胞。病程较长者坏死灶周围伴有神经胶质细胞增生，可形成疟疾肉芽肿。

【临床表现】

潜伏期，间日疟（短潜伏期者）一般为 12～20 日，（长潜伏期者）可长达 8～9 个月；恶性疟为 7～14 日；三日疟为 24～30 日；卵形疟的潜伏期同间日疟。疟疾患者潜伏期的长短受虫种、感染子孢子数量和患者免疫力的影响。恶性疟潜伏期较短，三日疟较长。来自疟区的病人可因曾服用抗疟药而延长潜伏期。

（一）典型发作

1. 间日疟　潜伏期最后的 2～3 日常见有头痛、四肢疼痛、怕冷、厌食、恶心等前驱症状。初发时数天内呈不规则发热，随后转为典型的间歇

热，呈间隔48小时发作。发作时可分为3个阶段：①寒战期：突起畏寒、寒战、面色苍白、唇和肢端发绀、皮肤呈鸡皮样、脉速有力。寒战持续10分钟至1小时，常伴有头痛、恶心等。此时体温已迅速上升。②高热期：寒战停止后，继以高热，常达40℃或更高。面色潮红，皮肤干热，口渴，烦躁或可有谵妄，脉速有力。儿童可有惊厥，常伴恶心、呕吐。此期持续2～6小时。③大汗期：患者大量出汗先在颞部，继而全身大汗淋漓，伴症状缓解，顿觉舒适，体温骤降至正常或可低于正常。患者有极度疲劳感而安然入睡。本期1～2小时。

整个发作历时约6～10小时，寒战期相当于红细胞破裂释出裂殖子。发作多见于下午及傍晚。两次发作的间隔称为间歇期。间歇期病人自觉良好，体温常为正常，能活动如常。发作过后患者唇鼻部可有单纯疱疹出现。体征常有脾脏肿大，质软。肝脏可同时肿大，轻压痛。多次发作的慢性患者脾肿大明显，质较硬。

2. 三日疟　前驱症状似间日疟。起病缓慢，由于三日疟原虫在感染早期多呈严格的同步的裂体增殖，故其寒热发作虽与间日疟相似，但早期即呈间隔72小时发作的周期为其临床特征。近年三日疟在我国已少见。

3. 卵形疟　与间日疟相似，多较轻，易自愈。卵形疟主要见于赤道非洲。

4. 恶性疟　症状多样化，热型多不规则，无寒战，仅有畏寒感，常伴有头痛、全身酸痛、恶心、呕吐、贫血等。出汗期不明显。热型可呈持续高热、间歇型、弛张型或不规则型。发热期往往长达20～36小时，前后两次发作的间歇期很短，可呈高双峰间歇热。体征在病后1周者其脾即可触及，伴压痛。重症患者可有黄疸和肝功能异常。肝脏肿大较常见。贫血明显。

复发：疟疾未经治疗或未彻底的治疗者，在疟疾多次发作后，随着免疫力的产生，发作可自停，但尚有残存的红内期原虫血症，经过一段无症状期后，再度出现发作者，称近期复发（又称复燃）。通常在初发后的8～24周再发作者称之。近期复发可见于上述各类型疟疾。远期复发是由肝细胞内休眠体裂体增殖后入侵红细胞引起。故经较长期的间歇期（无症状期）后，通常>6个月才再出现临床发作时，称远期复发。复发的临床表现与初发时相似，但病情较初发者为轻，病程亦较短。间日疟复发很少超过3年（重新感染除外）。三日疟和恶性疟无远期复发，只有近期复发。

（二）凶险型疟疾

主要见于恶性疟。其他三种疟疾极少见。偶有见于间日疟。临床上凶险型可分为脑型、超高热型、胃肠型等。

1. 脑型疟疾　是急性恶性疟最严重的并发症，如诊断和治疗不及时，死亡率很高。但虽经治疗，成人中死亡率约为20%，在儿童死亡率为15%。多见于缺乏免疫力的小儿与初进疟区无免疫力的成人。这类患者多有高密度原虫血症。对于患者红细胞原虫感染率>5%、血中原虫数>10万/mm^3或恶性疟外周血中出现大量裂殖体者，均应考虑会发展为脑型的可能性。脑型疟疾在恶性疟中的发生率约为2%。

昏迷是脑型疟的特征。患者可先出现高热、头痛、轻度的神智迟钝、谵妄或性格异常。继而病情很快恶化，随着出现抽搐后，昏迷可能缓慢或突然发生。由于脑型疟是弥漫性脑部病变，少有局部神经性定位征。虽然患者颈部有抵抗感，但没有出现脑膜刺激征。约15%的患者有视网膜出血，贫血和黄疸常见。儿童患者常有全身性抽搐，此现象也可见于半数成人患者。高热时（≥40℃）可伴有癫痫发作。儿童患者如有并发低血糖、重度贫血、反复癫痫发作和深度昏迷者，若能存活，约10%可出现持久的神经性后遗症。成人患者较少有后遗症（<3%）。患者脑脊液外观常清晰，压力增高，细胞数多为正常，蛋白量轻度增高，糖与氯化物正常。严重者可有脑水肿和呼吸衰竭。在脑型疟中，低血糖发生率为8%，尤易出现在儿童和孕妇患者中。低血糖是由于肝糖原异生作用的衰竭、宿主和原虫对葡萄糖的消耗和用奎宁或奎尼丁治疗抗氯喹的重症恶性疟所引起。因这类药物是对胰腺分泌胰岛素的强力刺激剂。

2. 超高热型　以起病较急，体温迅速升高至41℃以上，并持续不退为其特点。患者出现谵妄、抽搐，并迅速转入深度昏迷，可于数小时内死亡。脑型疟亦可在病程中转为超高热型而死亡。

3. 胃肠型　该型有明显腹痛、呕吐、腹泻和里急后重，伴弛张型高热。腹泻可多达十次，初为水样便，后可有血粘液便。出现失水及少尿或无尿。易误诊为急性痢疾、胃肠炎或阑尾炎。患者可因尿毒症死亡。本型经抗疟治疗后其预后较好。

其他凶险型尚有如：厥冷型，以循环衰竭为特点，似与肾上腺机能不全有关，该型少见。还有3%～10%急性恶性疟患者有呼吸道并发症。严重者出现“肺型”表现，可有急性呼吸机能不全、肺

水肿，使病情急剧恶化。其发病机制似与原虫对肺泡毛细血管壁损伤、血栓形成和通透性增加有关，致富含蛋白的液体外漏，形成肺水肿和通气障碍。

（三）其他类型疟疾

1．输血疟疾　由输入无症状带虫者的血液而感染。国外有报道因经污染的注射器感染，多见于药瘾者。输血疟以间日疟为最多，三日疟次之，近恶性疟也在增多，是由于抗药性恶性疟虫株广泛传播引起。卵形疟极少引起输血疟。在某些疟疾已经消灭的欧洲国家，三日疟已成为最常见的输血疟，这与三日疟原虫在人体内的特长寿命有关，有报道可存活长达47年之久，而间日疟和恶性疟在人体内持续寄生时间分别为3～8年和1～3年。感染人的疟原虫红内期在4℃贮存10天或更久仍能存活并具有感染性。输血疟潜伏期与感染原虫的数量，和宿主的易感性有关。恶性疟一般在感染后10日左右出现症状，间日疟在16日以内，三日疟在16日或更久。临床症状与蚊传疟疾相似。凡在3个月内曾输过血的病人，出现无法解释的发热时，应考虑本病的可能。

2．婴幼儿疟疾　较易发展为凶险型。其临床表现为逐渐起病，发热多不规则，可呈稽留型、弛张型和间歇型。伴畏寒而无寒战，热退后约半数不出汗。常有厌食、呕吐、腹泻、腹胀等。高热者伴抽搐、惊厥等。可有咳嗽和肺部啰音。脾肿大，贫血发展较快。病死率远较成人高。

3．孕妇疟疾　妊娠期母体的免疫力明显降低。在新疟区，孕妇易受严重感染，且症状较重，贫血明显，血中原虫密度较高。可诱发急性肺水肿、低血糖和妊娠毒血症、对胎儿易造成流产、早产、死胎和先天性疟疾。所以患疟疾的孕妇应及早治疗。

【实验室检查】

（一）血象　红细胞和血红蛋白在疟疾多次发作后可呈下降，而以恶性疟患者较显著。白细胞总数接近正常或偏低，单核细胞比率增高。血小板数常可中度减少。在严重感染时白细胞数可增多，可有严重的血小板减少症，凝血酶原时间延长。

（二）疟原虫的检查

1．血液涂片（薄或厚血膜片）　血涂片染色检疟原虫迄今仍常是用作诊断的依据。染色法以姬氏（Giemsa）法较好。由于恶性疟原虫红内期的发育在发作间歇期多在体内深部血管中进行，查外周血阳性率低，故恶性疟应在发作期作血涂片较易查到环状体。其余三种疟疾的血检不受时间限制，在发作期或间歇期均可查到原虫。发作期因血中虫数多，较易查血检出；而间歇期因虫体较大，容易识别，有利于鉴别虫种。厚、薄两种血膜片均需检查，薄片较易辨认虫种，而厚片因疟原虫集中，其浓度较薄片高40倍，故虫检阳性率较薄片高。但查厚片需有经验，因染色过程中原虫会出现某些变形，故常易弄错。当为低原虫血症时，可用荧光素吖啶橙染色，能快速检出原虫，但不宜用于鉴定虫种和血中原虫的定量。

2．其他涂片法　骨髓穿刺涂片染色查疟原虫及疟色素，其阳性率较周围血涂片高。偶有自皮内穿刺压出体液涂片染色或骨髓涂片中查原虫阳性，而在周围血涂片则呈阴性。故可用作查恶性疟原虫。

3．免疫学检查　近年来因抗原的制备可来自原虫体外培养或猿猴类疟原虫，故疟原虫红内期无性体的抗体检测已广泛应用。抗疟抗体一般在原虫进入血液几天后就可用较敏感方法测出，1～2周抗体水平达高峰，终止感染后，在3～6个月内抗体可回复到较低水平。重复感染或复发时，抗体水平比初次感染时上升更高，持续时间更长。有助于低水平感染个体的确诊和献血员的筛选。因在间日疟或三日疟的慢性原虫的携带者中，即使原虫血症水平很低，但其抗体水平通常明显增高。故可用于确定疟疾的地方性流行水平等流行病学调查和监测。其检测方法有间接免疫荧光法（IFA）、ELISA法、间接或被动血凝试验、放射免疫法等。IFA原理是将已知抗原固定于玻片上，使之与待测血样起反应，如血样中有特异性抗体存在时，则结合为抗原-抗体复合物，其后这种复合物与荧光素标记的特异性抗抗体作用，成为带荧光的抗原-抗体-抗抗体的复合物，间接证明特异性抗体存在。通过对待测血样的稀释，还可以测知特异性抗体的滴度。

4．分子生物学方法　近年兴起的DNA探针技术将为疟疾诊断提供一种快速和特异的方法。有用同位素标记的DNA探针可检出10pg纯化的恶性疟原虫DNA或极低水平的原虫血症。缪为民等采用新型的非同位素标记系统，即增强化学发光法（ECL）标记的DNA探针诊断恶性疟疾，能检出25pg纯化的恶性疟DNA，具较好的特异性和敏感性。

【并发症】

（一）黑尿热

是疟疾病人的一种急性血管内溶血和出现血红蛋白尿。临床表现为急起寒战，体温升至40～41℃。伴腰痛、乏力、剧烈头痛、频繁呕吐，尿呈

红褐色为一重要特征。肝脾迅速肿大伴压痛，出现溶血性黄疸。红细胞及血红蛋白的明显下降，网织红细胞显著增加（可高达25%）。因肾曲管及集合管为大量血红蛋白所阻塞，故数小时内尿量减少，严重者可致尿闭。尿检血红蛋白强阳性，尿胆原强阳性，可见管型。病情轻者仅为一过性黑尿，重者有高热、抽搐、意识障碍，可在数天内死亡。部分患者血涂片可查见恶性疟或间日疟原虫。

黑尿热病因尚未完全清楚，可能与红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G-6-PD）缺乏有关，而G-6-PD是磷酸戊糖旁路代谢的一个重要的酶，该酶与红细胞膜的稳定性有关。G-6-PD缺陷的红细胞较易受到疟原虫侵袭的破坏，及在某些因素（如伯氨喹、奎宁、鲜蚕豆等）的作用下，较易发生溶血性反应。也可能与机体过敏反应有关。

（二）肾脏损害

可分两种类型。

1. 急性肾功能衰竭　常见于恶性疟严重感染的成人，儿童少见。病因未明，可能与含恶性疟原虫的红细胞附在肾内毛细血管内，致肾微循环障碍，局部肾组织缺血缺氧。其临床和病理特征与急性肾小管坏死相似。患者出现少尿、蛋白尿、管型尿，严重者可无尿，血中尿素氮和肌酐持续升高。病死率高。患者若能度过急性期及行有效的血液透析，则肾功能约在4日内开始恢复，2～3周内恢复正常。

2. 疟疾性肾病　又称肾病综合征，见于慢性或反复感染的三日疟。表现为慢性进行性肾小球肾炎。呈进行性蛋白尿、水肿、贫血、高血压、甚至肾功能衰竭。病因与自身免疫性损伤有关（见发病机理）。本病抗疟治疗无效，对肾上腺皮质激素疗效亦欠佳。

【诊断和鉴别诊断】

（一）流行病学资料及病史

凡生活在疟疾流行地区或流行季节时有到疟区旅居史的发热患者。或近年有疟疾发作史或近期有输血史的不明原因发热者。均应考虑患疟疾的可能性。

（二）临床表现

周期性定时发作；发作时有寒战、高热、大汗，以及间歇期症状消失是临床诊断的重要依据。此外，尚有脾肿大和程度不等的贫血。但初发疟疾者，不同种疟原虫的混合感染、慢性疟疾久发者或抗疟治疗不彻底者均可影响疟疾的发作规律而呈不典型的发作。恶性疟热型多不规则。

（三）实验室诊断

发现疟原虫是确诊的依据。恶性疟在发作期间查血涂片可见环状体和配子体。其余三种疟疾的血涂片不受时间限制，但发作期查阳性率高。可作薄及厚血膜片检查。一次血片阴性不能否定疟疾，应作多次血片检查。对高度疑似疟疾而多次查血片阴性者，可行骨髓涂片检查和皮内穿刺体液涂片查疟原虫和疟色素。

（四）诊断性治疗

用于临床上很像疟疾，但多次血片未查到原虫，或无条件查疟原虫者。可用氯喹0.6g顿服，一般在服药24～48小时后热退而未再发作者，可能为疟疾。在抗氯喹的疟区可用哌喹0.6g顿服。待确诊后，再按抗疟方案治疗。若用药后无效，可助排除疟疾。

（五）对热型不典型疟疾的鉴别

应与下列发热性疾病鉴别：

1. 伤寒与副伤寒　恶性疟部分患者呈弛张型发热、有相对缓脉、肝脾肿大及白细胞减少，易误诊为伤寒。但伤寒多呈稽留热、腹胀等胃肠道症状和特殊中毒症状、玫瑰疹。血、尿、骨髓等细菌培养阳性及肥达凝集反应阳性可助鉴别。

2. 急性血吸虫病　本病有弛张热、肝脾肿大，且血吸虫疫区亦有同时为疟区者，故易混淆。但本病发病前数月内有明显血吸虫疫水接触史，及下水后出皮疹史。血象中嗜酸粒细胞显著增多及白细胞总数增多，环卵沉淀试验或大便孵化阳性。

3. 败血症　本病可呈高热但热型多不规则，白细胞及中性粒细胞显著增多，病后中毒症状较明显。常可发现感染原因。血或骨髓细菌培养阳性。

4. 钩端螺旋体病　本病热型多呈持续性或弛张热，伴明显腓肠肌痛及压痛，淋巴结肿痛，眼结膜充血。当地的流行病史。血清学凝溶试验阳性。血、尿中可分离到病原体。

（六）脑型疟疾的鉴别

应与下列疾病鉴别。

1. 流行性乙型脑炎　发病季节与疟疾同，主要表现为高热、昏迷、抽搐等。本病多为小儿，但一般无寒战与大汗，脾不肿大，无明显贫血。当地有本病流行。血象白细胞明显增高，血涂片查不到疟原虫。

2. 中毒性菌痢　发病也在夏秋季，多见于2～7岁小儿，表现为突起高热、昏迷、惊厥等中毒性脑炎症状。但发病较脑型疟更急，易并发休克。血象白细胞总数及中性粒细胞增加。肛拭或温盐水灌

肠取材镜检及行细菌培养可助鉴别。

3. 中暑 热射病表现为高热、意识障碍，多发生于夏季热带地区，如在恶性疟流行地区需行鉴别。但本病常发生在高温环境下的劳动者，患者常先有出大汗、阵发性肌肉痉挛。可作血涂片排除恶性疟。

【预后】

间日疟与三日疟预后良好，恶性疟如未能及时诊治较易发展为凶险型，尤以脑型疟疾病死率高。

【治疗】

（一）一般疟疾的抗疟原虫治疗

1. 常用抗疟药物的作用

（1）主要用于控制症状的药物：疟疾的临床发作是由于疟原虫红内期裂体增殖引起。使用杀灭血内裂殖体的药物，便能控制临床症状。常用药物按其药效可分为强、弱两类。药效强者如氯喹、奎宁、甲氟喹、青蒿素及其衍生物、咯萘啶等。作用较弱或较慢者如乙胺嘧啶、磺胺类、喹哌、四环素类抗生素、氯胍等。

1）氯喹（chloroquine）：为4-氨基喹啉类药物。口服吸收快而完全，肌肉和皮下注射吸收迅速，排泄慢，药物半衰期为1～2月。对血内各种疟原虫的无性体均有较强的杀灭作用，服药后24～48小时退热，48～72小时血涂片原虫转阴。是控制发作的首选药物。对红外期原虫无作用。但近年已发现不少地区的恶性疟原虫对氯喹产生了不同程度的抗药性。

氯喹副作用轻，口服后可有恶心、焦虑不安、体位性低血压等，停药后可消失。注射给药时或剂量过大，氯喹能抑制心肌兴奋和房室传导，可出现心律不齐、低血压性休克、神经精神反应。当体内药物积蓄量＞100g时，可有慢性中毒，表现为视网膜病变、骨骼肌和心肌病变，故老年人和心脏病者慎用。

2）奎宁（quinine）：为金鸡钠树皮的主要生物碱之一，为喹啉类化合物，其立体异构体为奎尼丁（quinidine）。口服为硫酸奎宁，注射用二盐酸奎宁液。口服和肌注吸收均好。药物半衰期为16小时。其抗疟作用与氯喹同。因其吸收排泄快，24小时几乎排尽，维持时间短，近年主要用于治疗抗氯喹恶性疟。

奎宁副作用有耳鸣、高音调听力丧失、恶心、呕吐、体位性低血压、心电图有QT间期延长。严重毒性反应常见有低血糖、偶有低血压、心律不齐、耳聋、失明、溶血、血小板减少、淤胆型肝炎等。奎宁能增强子宫的收缩而致流产，故孕妇及对奎宁过敏者忌用。

3）甲氟喹（mefloquine）：为4-喹啉甲醇类，口服吸收好，无注射剂，药物半衰期为20日。其抗疟作用与氯喹同。副作用常有恶心、眩晕、烦躁、体位性低血压。严重毒性反应有神经精神反应。偶见有惊厥和脑病。故此药不宜用于孕妇、体重小于15kg的儿童、有癫痫病或精神病史者和有潜在的心脏传导不正常患者。

4）青蒿素（artemisinin）及衍生物：本药为中国学者在1971年从草药黄花蒿中分离出。其衍生物有：①蒿甲醚（artemether），是脂溶性二氢青蒿素甲基乙醚，为油剂混悬液。②青蒿琥酯钠（artesunate）。本类药吸收快而完全，在体内转变为活性代谢物双氢青蒿素很快被排出。青蒿素及衍生物是一组具有高度杀血内裂殖体结构上全新的抗疟化合物，具速效、低毒的优点。对恶性疟和间日疟原虫均有作用，尤其上述两衍生物的静脉注射剂型更适用于患重症和脑型恶性疟者的治疗。但治后的近期复发率较高。对红外期的原虫无作用。

常用的制剂有：口服用药，①青蒿素：每片250mg或每胶囊250mg；②蒿甲醚：每胶囊40mg；③青蒿琥酯：每片50mg；④双氢青蒿素（dihydroartemisinin），每片60mg。肌注用药有：①蒿甲醚油剂：每安瓿80mg/ml；②青蒿琥酯脱水粉剂，每安瓿60mg/ml，用前以5%碳酸氢钠0.6ml溶解，并以5%葡萄糖或葡萄糖盐水5.4ml稀释使用。亦可静脉用药。

本类药物的副作用有药物热。严重的毒性反应仅见于动物研究，有神经毒性反应的记载，但未见于人类。由于本类药用于孕妇的经验较少，故有提出对早孕的患者除了患抗氯喹的重症脑型疟外，不宜用本类药物治疗。

5）咯萘啶（pyronaridin）：我国于1970年合成，为苯骈萘啶类新药。磷酸咯萘啶（又名疟乃停）主要用于抗氯喹的恶性疟和重症患者。该药与氯喹无交叉抗性。临床不同途径给药试验，口服治疗其原虫近期复发率最高（14%），静脉注射最低（10%），退热时间在非肠道给药组最快（平均27小时），肌注与静脉注射相似。口服副作用有恶心、腹泻、轻度腹痛、呕吐等。非肠道给药的副作用较少。偶见有过敏性皮疹。

6）喹哌（即哌喹，piperaquine）：4-氨基喹啉类药物，为我国合成。抗疟作用与氯喹相似。口服后贮存于肝脏，缓慢释放于血液中，故作用持久。

经胆道排出。为长效预防临床发作药物，也可用于治疗抗氯喹的恶性疟。口服后，偶有头昏、乏力、恶心、呕吐、腹泻或面部麻木感。动物试验可见肝功能异常，停药后恢复，故肝病患者忌用，孕妇慎用。

目前磺胺类药物不再单独用于抗疟，而通常与二氢叶酸还原酶抑制剂如乙胺嘧啶联用，两者起协同抗疟作用。

(2) 主要用于防止远期复发与传播的药物——伯氨喹 (primaquine)：是8-氨基喹啉类化合物。口服吸收完全，药物半衰期为7小时。该药物能杀灭红外期肝细胞内的间日疟和卵形疟的裂殖体和休眠体，故作为根治间日疟的药物，可防止远期复发。又因能杀灭各种疟原虫的配子体而防止疟疾传播的作用。但该药对红内期无性体的作用差，不能控制临床发作。故治疗疟疾发作的患者时，需与杀灭红内期裂殖体的药物如氯喹等配伍使用。

副作用一般较轻，口服后有恶心、呕吐、腹泻、腹痛等，停药后消失。偶有出现发绀等高铁血红蛋白血症者。有严重G-6-PD缺乏者，服药后可能出现严重急性血管内溶血。

(3) 主要用于预防的药物——乙胺嘧啶 (pyrimethamine)：为二氨基嘧啶类药物，口服吸收完全，药物半衰期为4日。排泄较慢，作用持久。它对各种疟原虫的红内期裂殖体形成过程均有作用，通过抑制原虫二氢叶酸还原酶而抑制原虫DNA的合成。故控制临床症状缓慢，主要作预防性用药。该药在血中被按蚊吸入后，可抑制各种疟原虫配子体在蚊体内的发育，有防止传播的作用。副作用如按规定量服用反应轻微，偶有出现巨细胞性贫血和全血细胞减少等，停药后可恢复。因其略有香味，应防止儿童误作糖果而服过量引致急性中毒。1岁以下幼儿忌用。

其他有喹哌或其化合物羟基喹哌，因能在体内缓慢释放而有预防临床发作的作用。

2. 非耐药的急性疟疾和重症疟疾的治疗方案：

(1) 一般间日疟、三日疟和卵形疟的治疗：氯喹（基质）总量1.2～1.5g，3日分服（第1日0.6g，第2、3日各0.3g或0.45g），加伯氨喹（基质）总量90～180mg，4～8日分服（每日22.5mg）。

(2) 一般非耐药的恶性疟治疗：氯喹（基质）1.5g，3日分服（第1日0.6g，第2、3日各0.45g），加伯氨喹（基质）67.5mg 3日分服（每日22.5mg）。

以上均为成人剂量，儿童用量酌减。

(3) 对氯喹敏感的重症疟疾治疗：氯喹基质10mg/kg（极量600mg），静脉慢滴8小时，继用15mg/kg（极量900mg）慢滴24小时。如患者已可口服则立改口服给药。总剂量按基质25mg/kg（极量1.5g）。如患者有高原虫血症，指无性体原虫密度上升至50万/ml（寄生的红细胞10%）以上时，若医院条件许可，可考虑加换血治疗（患者的全部或部分换血），可获良效。

3. 耐氯喹的急性和重症恶性疟的治疗方案

(1) 耐氯喹的一般恶性疟治疗：以下方案可酌选：

1) 咯萘啶（基质）1.2g加磺胺多辛1.0g 2日分服，加伯氨喹（基质）45mg或67.5mg 2日或3日分服（每日22.5mg）。

2) 青蒿琥酯600mg 5日分服（第1日每次100mg共2次，第2～5日每次50mg共2次）加伯氨喹67.5mg（基质）3日分服。

3) 哌喹1.5g 3日分服，加伯氨喹（基质）45mg或67.5mg 2日或3日分服（每日22.5mg）。

4) 咯萘啶（基质）1.0g加磺胺多辛1.0g加乙胺嘧啶50mg加伯氨喹（基质）45mg，均2日分服（1994年现场观察疗效好，专家咨询委员会建议推广使用）。

5) 复方蒿甲醚片（每片含蒿甲醚20mg，苯芴醇120mg）首次4片，第8、24、48小时各服4片。

6) 甲氟喹（基质）15～25mg/kg，一次顿服（极量为1.5g）。

7) 硫酸奎宁（基质）每日650mg，小儿10mg/kg，三次分服，共用7日。加用四环素每日1g，小儿5mg/kg，四次分服，共用7日。或加用复方乙胺嘧啶（每片25mg）/周效磺胺（每片500mg），3片顿服。儿童按年龄用量酌减。

(2) 耐氯喹的重症恶性疟治疗：以下方案酌选：

1) 青蒿琥酯钠每次60mg或1.2mg/kg，儿童可增至1.5mg/kg（每瓶青蒿琥酯钠60mg，用时加入5% $NaHCO_3$ 注射液0.6ml，摇至完全溶解），用5%葡萄糖液稀释至6ml，缓慢静注，首剂注射后，间隔4、24、48小时各注射1次。

2) 咯萘啶成人每次3～6mg/kg，儿童每次2～3mg/kg，溶于5%或10%葡萄糖液250～500ml内静滴，滴速40～60滴/min，儿童酌减，8小时后可重复，连续给药2～3日。

3）蒿甲醚成人第1日每次肌注80mg共2次，或160mg等分在左右臀部一次肌注，第2～5日各注80mg。儿童每次1.6mg/kg。

4）二盐酸奎宁首剂20mg/kg，溶于5%～10%葡萄糖液500ml于4小时内缓慢静滴，间隔8小时以10mg/kg重复给药，24小时内不超过3次。

重症患者病情好转后，可即改口服抗疟药，包括口服伯氨喹45mg（基质）作2日分服。如患者原虫血症十分高时，可考虑加用换血治疗（详见非耐药重症恶性疟治疗）。

（二）脑型疟疾的治疗

1.及早采用强效、速效的抗疟药以控制临床发作（详见重症耐药或不耐药恶性疟的治疗方案）。

2.低分子右旋糖酐　可降低血液粘稠度，改善脑部微循环。但有血小板减少和出血倾向者禁用。

3.肾上腺皮质激素治疗　具降温、解毒、预防脑水肿的作用。可酌情用氢化可的松300～500mg/d静滴，或地塞米松20mg/d静注，分次给予，短期用数日。

4.其他对症治疗　包括维持水电解质平衡，纠正酸碱失衡。高热时给予物理降温或亚冬眠疗法。抽搐时用解痉镇静剂。脑水肿时要及时脱水，如用甘露醇或呋喃苯胺酸（lasix）等。要警惕低血糖发生，尤为儿童或孕妇患者。防止循环和呼吸衰竭，及时强心，给氧等。加强昏迷的护理。

（三）黑尿热的治疗

1.立即停用有关抗疟的药物，如奎宁或伯氨喹等。

2.控制溶血反应，可用氢化可的松100～300mg静滴。

3.碱化尿液，防止肾小管阻塞，可静脉滴注5% $NaHCO_3$ 液。

4.贫血严重者可小量多次输新鲜血液。

5.急性肾功能不全，有少尿或无尿者，可行血液透析。

【预防】

（一）控制传染源

1.根治疟疾现症病人　常用氯喹加伯氨喹治疗，如为对氯喹产生抗药性的地区，则改用其他抗疟药（详见治疗方案段）。

2.根治带疟原虫者（抗复发治疗）　即休止期根治。休止期是指按蚊因受低温的影响而进入越冬期，该期内，疟疾停止传播。治疗对象为近2年内有患疟疾史者或血中查出带虫者。疗法为乙胺嘧啶100mg 2日分服，加伯氨喹90mg基质4日分服（每日22.5mg）。

3.加强各地区对疟疾患者的监测，及时发现和上报。

（二）灭蚊

以灭早春蚊和越冬蚊收效较好。消灭按蚊幼虫及其孳生场所，如填洼、疏沟、清除积水和杂草，结合爱国卫生运动和农田水利建设进行。夏秋季则行压低蚊子密度进行药物灭蚊。药物灭蚊常用有二二三、六六六、马拉硫磷等。方法可用二二三室内滞留喷洒、在嗜人按蚊或微小按蚊为主要媒介地区，应喷洒全部住屋和畜舍；在大劣按蚊为主要媒介地区，喷洒全部住屋和临时工棚。每年在传播季节喷洒1～2次，至少连续喷洒二年。喷洒量为纯品2g/m²，范围一般不宜小于1个乡（镇）。严禁用二二三处理蚊虫孳生地，以免污染环境。应定期测定蚊媒对杀虫剂的敏感性。

（三）保护易感人群

1.防蚊　改变露宿习惯，在疟区提倡居民使用经菊酯类杀虫剂浸泡或喷洒蚊帐灭蚊。方法为溴氰菊酯浸泡或喷洒，剂量为每平方米帐面15～25mg，二氯苯醚菊酯为每平方米300～500mg，每年处理1次。尚有用驱蚊剂或设纱窗防蚊。

2.预防性服药　对象为年发病率＞5%的村或乡全部居民，和外来易感人群。在疟疾流行季节进行。方法为：乙胺嘧啶50mg加伯氨喹22.5mg基质。孕妇改用氯喹（基质）或哌喹0.3g，均每10日1次。在氯喹抗性地区，用哌喹0.6g，或磺胺多辛0.5g加乙胺嘧啶37.5mg，均每10日1次，首次连服2日。接受输血者可酌服氯喹1片（基质0.15g），连服3～5日。

在人群有G-6-PD缺陷的地区，不用伯氨喹或在医护人员监督下使用。

3.免疫预防　目前可能对宿主具有保护作用的数种人恶性疟红内期无性体抗原已被鉴定出来。几个具有潜力的疟疾保护性抗原和基因已经被克隆和测序，有关免疫效应机制正在研究中。

（胡国龄）

参考文献

1.王钊主编译：疟疾：疟疾学的原理和实践.（Wernsdorfer W H，McGregor S I.）青岛：海洋大学出版社，1992，27～957

2.卫生部疟疾专家咨询委员会.一九九二年全国疟疾形势.中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1993，11（3）：161

3. 李庆俊，杨柏林，王子敏，等. 间日疟潜伏期在蚊传过程中的可变性. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1989，7(1):28
4. 缪为民，管惟滨，周元昌，等. 增强化学发光法标记的DNA探针诊断恶性疟疾. 中华医学检验杂志，1994，17(1):40
5. White N J, Breman JG. Malaria and Babesiosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1994, 887～895
6. World Health Organization. The role of artemisinin and its derivatives in the current treatment of malaria (1994～1995), Geneva, 1994

第七节 利什曼原虫感染

利什曼病（leishmaniasis）是由利什曼属（Leishmania）原虫引起，经白蛉传播的一种地方性寄生原虫病。对人体致病的利什曼原虫虫种很多，主要的有热带利什曼原虫（L.tropica）、巴西利什曼原虫（L.braziliensis）、墨西哥利什曼原虫（L.mexicana）及杜氏利什曼原虫（L.donovani）。它们在形态上很难区别，但其临床表现、流行特点及治疗反应等并不完全相同，特别是近年来应用免疫学与分子生物学对虫种进行研究，使对这些原虫得以进一步深入了解。

一、内脏利什曼病（黑热病）

内脏利什曼病（visceral leishmaniasis）又称黑热病（kala azar），是杜氏利什曼原虫所引起的慢性地方性寄生原虫病。其临床特征为长期不规则发热、肝脾肿大、贫血、消瘦、白细胞减少和血浆球蛋白增加等。

【病因学】

黑热病的病原体为杜氏利什曼原虫，在人体内称为利杜体（Leishman Donovan bodies，LD体），为无鞭毛体。LD体为椭圆形，大小为2.9～5.7μm×1.8～4.0μm。主要寄生于单核巨噬细胞内，其核大，偏于周边部位，核对侧为动基体（文末彩图10-9-2，图10-9-3）。

当LD体被白蛉吸入其体内，或接种于NNN培养基上，则可发育为鞭毛体利什曼原虫。由于国内黑热病的地理分布特点、临床表现及流行病学的复杂性，故被认为是一个复杂的种团。近年来分子生物学的研究进展很快，发现本虫的动基体DNA微环的碱基序列有不同属、种、亚种甚至株的差异，故可将此作为鉴定本虫的指标。又近年来国内用光敏生物素、生物素^{32}P标记k-DNA进行斑点杂交与Southern杂交鉴定种株的研究报道，发现我国山丘与荒漠黑热病疫区与平原疫区所分离的虫株k-DNA微环不完全同源。

【发病机制】

人被受染白蛉叮咬时，白蛉体内利什曼原虫前鞭毛体随白蛉唾液进入人体的皮下组织。前鞭毛体被血流内巨噬细胞吞噬，原虫在细胞内脱去鞭毛成为利杜体，并分裂繁殖直至细胞不能容纳而破裂，逸出的LD体随血流分布于全身，并再被其他巨噬细胞所吞噬，且继续分裂繁殖，致使大量巨噬细胞破坏，同时刺激巨噬细胞大量增生。且大多数有LD体寄生。如此重复不已，导致大量器官受损。在各种器官中受累最重的是肝、脾、骨髓和淋巴结。

【流行病学】

本病流行于亚、非、欧以及中、南美洲的部分国家。以印度、地中海地区和我国解放前和解放初期的长江以北地区流行最盛。它原为危害我国人民最重要的五大寄生虫病之一；共涉及16个省、市、自治区，其中山东、江苏、安徽、河南、河北为重流行区，陕西、甘肃和新疆次之，其他如山西、辽宁、湖北、四川、青海、内蒙古和北京市郊仅有轻度流行。各地发病率为10～500/10万。此外浙江、福建仅有少数散发病例。

我国自1950年以来，对黑热病积极进行防治，至50年代末期在大部分流行地区已达到基本消灭的要求，尤其是人源型流行的广大平原地区。近年来本病主要发生在新疆、内蒙古、甘肃、四川、陕西、山西等省区。少数地区的疫情有明显回升，以甘肃为例，在50年代初期每年患本病者为2708～3698人。据30个县的统计，1957年有2134例，1958年为734例，1961年仅为33例。1980～1982年全省为53例。从1983年起病例逐年增加，至1987年底全省新发病例为228例。又1990年四川汶川县犬感染率竟达36.8%。看来病例增加与近年来该地区农村普遍养狗有关。

本病发病主要在农村，各地患者年龄分布具有明显差异。江苏成人较多，如苏北平原感染率<10岁者占33.9%，11～20岁者占28.9%，>20岁者占37.2%，婴儿很少感染。甘肃、辽宁、四川等山丘地区患者多为<10岁者，感染率分别为95.4%、95.8%和93.6%，婴儿约占5.0%强，成人很少感染。新疆巴楚县区1985年发现患者以婴幼儿为主，<2岁者为278例占92.98%。性别与

发病，成人男女之比为1.5∶1，<5岁者与性别无关。

（一）传染源

主要为病人与病犬。我国犬黑热病分布与病人传播关系各地不一致，却显然与自然环境有关。我国黑热病的流行病学类型有：

1. 人源型　在苏北、皖北、鲁南、豫东、冀南、湖北和新疆喀什等平原地区检测4.4万多只家犬中仅发现4只病犬，感染率平均为0.9/万。该地区本病流行虽较严重，但绝大部分有病人的村内却无病犬，示其流行与犬无关，其传染源主要是病人，故为“人源型黑热病”。

2. 犬源型　在西北黄土高原、华北和东北部分山丘地区，均有不同程度的犬黑热病流行，一般病犬症状不明显，晚期常有皮肤损害、纳差、消瘦、死亡。病犬髂骨穿刺，骨髓涂片可见LD体。共检10.7万多只家犬，其感染率平均为11.4～204/万，以上地区病犬多病人也多，且仅治疗病人而不对病犬采取措施，不能减少人的发病。反之当犬被消灭殆尽时，人的发病率随即下降，甚至消灭，证明病犬在该处确实起着传染源的作用，故该处为“犬源型黑热病”。

3. 自然疫源型　新疆塔里木河两岸开垦后，在移民的新生儿中不断发生黑热病。患儿多<2岁。于秋后散发，白蛉季节中未见新发病例。传播媒介为野栖蛉种，因而推断存在有黑热病自然疫源，为“自然疫源型黑热病”。内蒙古额济纳荒漠地区曾有过黑热病和淋巴结型病例，该地区地形和生态环境与新疆塔里木相似，故推断有黑热病自然疫源存在，关于动物宿主问题，现已报道从当地大沙鼠分离出的病原虫L. gerbilli接种动物及志愿者，均获得皮肤利什曼病，说明大沙鼠是该地区的动物宿主之一。

此外，于80年代初北京郊区山地，首次发现一只貉的骨髓涂片中查有典型利什曼原虫，认为貉是自然感染，也是黑热病的传染源。

（二）传播媒介

全世界确定为黑热病传播媒介的白蛉有10余种。中华白蛉（phlebotomus sinensis）为我国黑热病的主要传播媒介。其分布很广，在我国除新疆、内蒙古的额济纳旗和甘肃西部外都有存在。它一般从5月开始出现至8、9月消失。它在自然界大部分每年只有一个世代的繁殖。其他中华白蛉长管亚种在我国仅见于新疆，硕大白蛉吴氏亚种在新疆和内蒙为主要传播媒介。此外易感动物可因吞食病兽尸体而受染，LD体也可经皮肤破口、胎盘或输血而传播，但不常见。

（三）黑热病的免疫性

利什曼原虫感染人体可引起特异性免疫，主要表现在免疫球蛋白增加，以IgG为最，IgM次之。但所产生的抗体无保护性免疫作用。故需特效治疗才能清除LD体而获痊愈。愈后一般可获终身免疫，只有少数患者仍可在皮肤内带虫。

【病理生理及病理解剖】

原发性皮肤病变乃人体被感染白蛉叮咬后，原虫所在处皮肤出现小斑疹或结节，但因皮损小，又无痛感，故常被忽略。LD体被巨噬细胞吞噬后经淋巴及血循环到达内脏，约4～6个月内脏组织发生病变。其基本病变为巨噬细胞与浆细胞增生。脾、肝、骨髓及淋巴结为主要病变所在。

（一）脾脏

脾脏明显肿大，脾内巨噬细胞极度增生，细胞内充满LD体，浆细胞也明显增多，因而血循环受阻引起阻性充血。网状纤维及结缔组织增生。有时小动脉甚至淋巴滤泡内中央动脉因受压而发生阻塞，以致产生脾梗死。近年来发现脾淋巴滤泡数量锐减且有萎缩，中央动脉周围淋巴鞘胸腺依赖区内小淋巴细胞几乎全部丧失。浆细胞增生与小淋巴细胞耗竭可能是患者免疫功能极度混乱的重要原因之一。

（二）肝脏

肝脏一般为轻或中度肿大。枯氏细胞和游离于肝窦道内的巨噬细胞充满原虫，细胞胀大，窦道阻塞。汇管区结缔组织内有含原虫的巨噬细胞，并混有浆细胞，小叶中部肝细胞受压而萎缩，周围肝细胞肿大，因血流不畅肝细胞呈脂肪变性。严重者汇管内可有纤维组织增生，形成轻度胆管性肝硬化。偶有大量纤维组织伸展到肝小叶内，形成小叶内肝硬化。

（三）淋巴结

淋巴结轻、中度肿大，其皮质、髓质和窦内可见含有原虫的巨噬细胞，副皮质区小淋巴细胞几乎全部丧失。有时于治疗后肝、脾、骨髓内找不到原虫时，淋巴结内仍可查见。

（四）骨髓

骨髓组织显著增生，脂肪明显减少呈暗红色，内有大量含原虫巨噬细胞及少数浆细胞。中幼粒细胞增多，而晚幼粒与分叶核粒细胞显著减少，有核红细胞增加，巨核细胞数正常或减少，血小板的形成显著减少。

（五）其他

肾有淀粉样变，肾小球系膜内有免疫复合物沉积造成肾病；又实验证明杜氏利什曼原虫抗原及免疫球蛋白可使肾小球损伤。小肠绒毛，特别是十二指肠与空肠常有含LD体的巨噬细胞集聚，其上面的粘膜有溃疡。睾丸、肺、肾、肾上腺、心肌、扁桃体等均有巨噬细胞增生并含有原虫。由于脾脏极度肿大引起脾功亢进，故虽骨髓造血旺盛而患者却为全血减少。又因肝组织受损而致肝功减退，血浆白蛋白降低，又因巨噬细胞增生而使丙种球蛋白明显增多，从而使白、球蛋白比例倒置，加上营养不良，妇女出现月经失调，儿童发育不良。

【临床表现】

潜伏期一般为3～6个月（自10余日至9年）。在白蛉叮咬部位出现原发性皮损，为淡红或深红色丘疹，内含有原虫。因皮损症状不明显，故多被忽略。

本病起病缓慢。早期症状主要为发热、咳嗽、食欲不振、腹部不适等。部分患者初期酷似上呼吸道感染。值得提出的是患者虽有高热，但一般中毒症状如谵妄、昏迷等均不明显，故病期虽经数月，常仍能坚持一般家务劳动。

主要症状与体征：发病2～3个月后，其特征逐渐显著。主要为长期不规则发热，在不同期间可分别出现持续、间歇或弛张等热型。约1/3～1/2的病例在24小时之内热度有2、3次升高呈双峰或3峰热型，发热期间常伴有鼻衄、齿龈出血、消瘦、乏力、盗汗，皮肤较前为黑。晚期有贫血与营养不良，严重者可有贫血性心脏病，有时出现心力衰竭，皮肤粗糙干燥，头发则稀疏无光泽，易脱落。自病期2～3周脾脏柔软可及，随病期延长而逐渐增大且变硬。最终可进入盆腔内，使腹部膨隆，脾无压痛，但如脾内发生梗塞或出血，则脾区疼痛及压痛，有时出现摩擦音。肝呈轻、中度肿大，较脾大为晚，质柔韧，重者可有黄疸及腹水。淋巴结轻、中度肿大，个别耳后淋巴结为肿块性肿大。

病程中病情可有缓解。发病1月左右即进入初次缓解期，此期持续数日至数周，此时症状好转，脾脏缩小，血象好转。病程愈长缓解期愈短，终至症状持续而无缓解。晚期呈消瘦、贫血、精神萎靡，在手、前额与腹中线处皮肤有色素沉着。患儿发育常受阻。

本病的特殊类型有皮肤型（见皮肤利什曼病）及淋巴结型。

淋巴结型黑热病在国外仅于地中海的马尔他和西西里岛上有少数病例。国内除北京、新疆额敏个案报道各1例外，在内蒙古额济纳旗荒漠内发现外来开荒的成年人患淋巴结型黑热病。其主要表现为淋巴结肿大，以腹股沟和股部最多见。肿大淋巴结可单独存在，也可数个融合在一起，局部无红肿或压痛。一般情况良好，少数有低热、乏力。肺门淋巴结受损者可出现咳嗽。肝、脾偶可触及。凡伴有内脏感染者，病情如一般黑热病。

【实验室检查】

（一）血象

全血细胞减少。其中白细胞首先下降，常为(1.5～3.5) $\times 10^9$/L（1500～3500/mm^3），严重者可<1.0×10^9/L（<1000/mm^3），主要是中性粒细胞减少。贫血多为中度。血小板一般为（50～100）$\times10^9$/L（5万～10万/mm^3）。出血时间延长。凝血时间正常或稍延长。红细胞沉降率明显增快。血浆白蛋白下降，而球蛋白上升，致使其比例倒值。

（二）免疫学检查

由于患者体内可存在特异性抗原和抗体，故可用同源性或某些异源性抗体或抗原进行免疫学试验，以协助诊断及流行病学调查。

1. 血清学检测

(1) 检测循环抗原：①单克隆抗体-抗原斑点试验（McAb-AST）：患者阳性率达97.03%，假阳性率为0.2%。②斑点-ELISA直接法：现症患者阳性率达90.6%，对照血清阴性。③斑点-ELISA间接法：患者当年血清检出率为94.4%，对照组无假阳性。④竞争-ELISA法：患者血清平均OD值与阴性对照者相比有显著性差异（$P<0.01$）。

(2) 检测循环抗体：①间接荧光抗体试验（IFAT）：患者阳性效价最低为1:40，最高可达1:20480，阳性率可达100%，对照组假阳性为0.09%（1/112）。患者治愈后5年仍为阳性反应者为51.5%（17/23），故此法不能用于疗效考核。②间接血凝试验（IHA）：阳性效价为1:128以上，其敏感性较差，其特异性较好。③酶联免疫吸附试验（ELISA）：以消光值在0.3以上为阳性与镜检原虫的符合率为100%，与麻风病人有25%的交叉反应。④斑点-ELISA：Pappas等检测肯尼亚黑热病患者342例，敏感性为98%，与锥虫病有交叉反应。国内瞿氏检测黑热病患者31例，敏感性为97.6%，未见假阳性。⑤对流免疫电泳试验(CIEP)：阳性率可达96.7%，治疗后1个月即转阴，故对考核疗效似有一定价值。⑥直接凝集试验

(DAT)：患者血清效价在1∶128以上，对照血清均在1∶128以下。

2.皮内试验（Montenegro皮肤试验）：即利什曼素试验（Leishmanin test），因患病早期为阴性，治愈后仍多为阳性，故仅适用于流行病学调查。

（三）病原体检查

从富有巨噬细胞的脾、肝、骨髓、淋巴结进行穿刺，将标本作涂片、培养或动物接种以寻找病原体。大多应用骨髓穿刺，以髂骨、脊突（胸椎11、12或腰椎1、2）最安全易做，故为首选，其阳性率为85%左右。肝穿刺阳性率与骨髓穿刺相似。脾穿刺阳性率为90%～99%，但易出血以致发生危险。淋巴结穿刺阳性率较低（46%～87%），但操作简便安全，且复发病例的阳性率高于骨髓，故也值得采用。

周围血涂片的LD体阳性率因方法而异：①薄涂片为11.9%～39.1%，LD体多在血膜尾端的中性粒细胞内；②厚涂片为67%；③血液沉淀法可达100%，取静脉血10ml注入含有50～70ml生理盐水的烧瓶内，混合后分装到2个50ml容量的离心沉淀管内，以750转/分钟离心5分钟，除去上清液，将沉淀物涂片，Giemsa染色后检查。也可将血液生理盐水混合液倾入圆锥形瓶内，静置过夜、取沉淀物涂片检查，结果相同。

培养LD体，将穿刺物接种于含兔血的培养基或鸡胚或组织培养基中（22～25℃）。经7～10日可得阳性结果。将穿刺物接种于地鼠等易感动物腹腔内，需1～2月方能确定诊断。

【预后】

如治疗不及时，常于1～2年内死于并发症。

【诊断】

有在流行区居住史，特别是居住期间曾经过白蛉季节者。临床表现主要为起病较缓、长期不规则发热、中毒症状相对较轻，并有进行性肝脾肿大以及消瘦、贫血等。实验室检查以全血减少，白细胞减少为著，以及血浆球蛋白明显增加均有助于诊断。确诊依赖于免疫血清学抗原或抗体阳性及病原体阳性。必要时可用葡萄糖酸锑钠制剂进行治疗性诊断。

【鉴别诊断】

应与其他长期发热和/或脾大者进行鉴别。如结核多有结核病灶，胸部与胃肠道X线检查有助诊断。伤寒常有相对缓脉，高热时中毒症状明显，皮肤可见玫瑰疹，血液及骨髓培养以及凝集反应等有助鉴别。疟疾发病较急，多有既往发作史，血、骨髓涂片可见疟原虫。布氏杆菌病有牛羊接触史，常有关节痛、神经痛和大量出汗等，血、骨髓、尿培养布氏杆菌阳性，血凝集试验阳性。其他血吸虫病、霍奇金病、慢性粒细胞性白血病、亚急性细菌性心内膜炎等均应考虑排除。

【并发症】

多发生于晚期。①继发性细菌感染：有肺炎、肺炎球菌脑膜炎（可于36小时内致死）、齿龈溃烂、走马疳等。走马疳发生于口腔，多见于营养不良的患儿，局部病灶恶化迅速，数日内即可使颊部烂穿，病情危重应积极抢救。②急性粒细胞缺乏症：特征为周围血液内中性粒细胞显著减少或完全消失，患者高热，极度衰竭，口腔及咽部发生溃疡与坏死，伴局部淋巴结肿大。③出血：常有鼻衄、瘀斑、视网膜出血等。曾报道因患者发热，于服用阿司匹林后引起大量流鼻血而致死亡，故提出本病患者禁服有抗凝性质的药物。④肝硬化可发生于病程数年之后。

【治疗】

一般应卧床休息，予以高蛋白饮食佐以多种维生素。严重或有并发症者应住院治疗。加强护理，注意口腔及皮肤卫生，以防继发感染，并积极治疗并发症。贫血者应给以铁剂、叶酸等。严重贫血或白细胞过低者，可考虑小量多次输血。特效化学药物有：

（一）葡萄糖酸锑钠（sodium stibogluconate）制剂

此药应用于亚洲，欧洲大部分和非洲说英语的国家里。我国生产的斯锑黑克（stihek）是治疗本病的首选药物，系5价锑制剂，其总剂量成人为110mg/kg，儿童为120～180mg/kg，均分为6次肌肉或静脉注射，每日1次，一般6日为1疗程。其毒性反应轻微，疗效迅速而显著。山东省观察4000多例，经1个疗程后，即时治愈率在95%以上，其中复发者约为7.4%，多见于治愈后1年以内，复发者再用此药第2或第3疗程，总剂量按原剂量酌加1/3，分8次注射，多仍可治愈，累计治愈率达99%。3个疗程仍无效者为耐锑虫株所致，应采用其他疗法。在甘肃等山丘疫区疗效较差，治愈率仅80%左右，需加大剂量和延长疗程。

注意事项：患心、肝病者慎用，有心力衰竭或肝功严重损伤者忌用。并发肺炎、急性传染病、活动性结核者，应先治疗并发症。疗程中体温突然升高、白细胞数突然减少及有严重出血现象，呼吸加速或脉搏不整，出现水肿或腹水者均应暂停注射。

过期药物有变成3价锑加大毒性的可能，应特别慎用。

（二）甲基葡萄糖胺锑酸盐（meglumine antimoniate glucantime）

此药应用于拉丁美洲和非洲、欧洲说法语的国家里。剂量为每日20mg Sb/kg，最大剂量为850mg/d，可肌肉注射也可静脉注射，疗程至少20日。其副作用与葡萄糖酸锑钠相似。

（三）戊烷脒（pentamidine）

系芳香双脒制剂，其毒性大、疗程长，一般不用，仅用于锑剂治疗无效和不能用锑剂的患者。戊烷脒的水溶液不稳定，故需于注射前临时配制。用时将粉剂加蒸馏水配成4%～10%的溶液，肌注，每日1次，每次4mg/kg，10～15次为1疗程，总剂量为60mg/kg，治愈率为70%。如停药2周后用第2疗程，可提高治愈率。毒副作用为局部可有红肿或硬块。有时可使原有症状加剧，或有过敏反应如荨麻疹等。有时可使原有肺结核病灶恶化。

（四）羟脒替（hydroxystilbamidine isethionate）

属芳香双脒制剂。剂量为3mg/kg，先用少量蒸馏水溶解，再用1%普鲁卡因溶液稀释成2.5%～5.0%溶液肌注，或用25%葡萄糖溶液稀释成0.2%溶液缓慢静脉滴入，每日1次，10日为1疗程，共3疗程，疗程间隔7日。总剂量为90mg/kg，治愈率约80%。本品毒性较低。

治后每3月复查1次，1年不复发为治愈。

脾切除：经药物治疗无效且脾功亢进者，可考虑脾切除。多数于术后再给以特效治疗可达根治。少数术后LD体自行消失而痊愈。

并发症治疗：走马疳及其他感染可用青霉素或其他抗生素。粒细胞缺乏症凡由锑剂引起者应停用，并用青霉素预防继发感染，同时用辅酶A、肌苷、维生素B_4等，重者可输新鲜血。

【预防】

必须采取清除传染源和扑灭媒介白蛉的综合措施：①人源型黑热病疫区必须普查普治，并与消灭白蛉（包括幼蛉及成蛉）相结合。②犬源型黑热病疫区，除治疗病人、驱蛉、灭蛉外，应同时加强对家犬的管理，发现病犬应予以杀死掩埋。③自然疫源型疫区，尚需进一步查明野生动物中的保虫宿主。黑热病基本消灭后，必须长期监测巩固防治成果，以防止其死灰复燃。

二、皮肤利什曼病

由于利什曼原虫的种类不同，致使皮肤利什曼病的流行病学特点与临床表现也各有差异。利什曼原虫的分类十分复杂。近年来应用免疫学和分子生物学如同工酶电泳、限制性内切酶片段分析、动基体DNA杂交、单克隆抗体等方法对其种、亚种、株的鉴定研究，使对虫体的内在特性有了较多的认识，其中用动基体DNA作探针进行Southern滤膜杂交为较常用的方法。今按致病虫种所引起的皮肤利什曼病分述如下：

【皮肤利什曼病种类及特点】

（一）热带利什曼原虫感染

热带利什曼原虫为亚、欧、非洲皮肤利什曼病的病原虫。原分为两个亚种，至1984年经WHO认可为两个独立种。

1. 热带利什曼原虫（L.tropica） 所引起的皮肤利什曼病即东方疖。见于城镇，四季均有发病，偶见爆发流行，传染源多为病人。其临床表现，潜伏期一般为2～8个月，有时为1～2年。皮肤丘疹小，直径为1～3mm，呈棕色或与正常肤色相同。发展慢，3～6个月始破溃，脓汁少，一般不并发淋巴管炎。溃疡多在面部，病变处原虫多，病程长，需1年或1年以上才能愈合。近年来我国新疆克拉玛依地区陆续有皮肤利什曼病病例的报道，其虫种原一直未定，至最近有报道用PCR-SSCP（多聚酶链反应-单链构象多态性分析）与分子杂交的方法，确诊该地区皮肤利什曼病病原虫DNA单链区带的迁移图型与L.tropica者完全相同。该地区大沙鼠分离出的L.gerbilli DNA单链区带的迁移图型与L.turanica者一致。有用L.tropica，L.infantum，L.gerbilli以及L.major和新疆皮肤利什曼病病原体的kDNA分子杂交进行实验研究，提示该皮肤利什曼病病原体的kDNA仅与L.tropica kDNA有较强的同源性。

2. 硕大利什曼原虫（L.major） 所引起的皮肤利什曼病流行于乡村、城镇郊区及荒漠地带。主要见于亚、非洲。多发病于夏秋季节，易产生爆发流行。传染源为野鼠类。其潜伏期一般为1～4周。丘疹直径约5～10mm，呈急性炎症貌，发展快，1～3周即从中心溃破流出脓汁，常伴有淋巴管炎。溃疡多见于下肢，愈合快，全程约3～6个月。病变处原虫数量少。

以上两种原虫所引起的皮肤利什曼病愈合后，均可获得同种原虫的永久免疫力。又感染硕大利什曼原虫后，也能防御热带利什曼原虫的感染，但感染热带利什曼原虫者却不能防御硕大利什曼原虫的感染。

3. 埃塞俄比亚利什曼原虫（L.aethiopica）　所致皮肤利什曼病与东方疖相似，但不溃破，病变中原虫可经淋巴或血液播散到全身皮肤形成许多蕈状结节，称为弥散性皮肤利什曼病，好发部位依次为面、腿、臂的伸侧、臀、外生殖器及躯干。病变处有大量巨噬细胞及浆细胞，但无或少量淋巴细胞。患者利什曼素皮肤试验阴性。治疗易复发，乃因患者缺乏细胞介导免疫所致。Bray 等（1973）认为本型病原为独立虫种。

治疗用 5 价锑制剂。近年来前苏联报道用单霉素（monomycin）治疗效果较满意。局部疗法主要为防止继发感染。预防为防蚊叮咬，灭蛉灭鼠，用本原虫前鞭毛体制成疫苗，在适当的部位造成人工溃疡，自愈后可防止自然感染。

（二）巴西利什曼原虫感染

巴西利什曼原虫（L.braziliensis）　为巴西或美洲粘膜皮肤利什曼病的病原。广泛分布于中、南美洲。本原虫主要寄生于皮肤内，病变与东方疖相似，但部分患者（2%～50%）的原虫可经淋巴或血液侵入鼻咽部粘膜内发育繁殖，引起粘膜病变，严重者鼻中隔，甚至喉和气管软骨也被破坏。患者可因并发症而死亡。

患者感染本原虫后不久，利什曼素皮肤试验即可阳性，愈后可抵抗同种原虫感染。本原虫可分 3 个亚种：

1. 巴西利什曼原虫指名亚种　其临床表现如上述，保虫宿主为森林啮齿类。

2. 巴西利什曼原虫圭亚那亚种　为圭亚那及委内瑞拉森林莓疹的病原。皮肤病变多为单个干性溃疡。原虫偶可经淋巴转移到他处皮肤，引起较多溃疡，但粘膜病变不常见。

3. 巴西利什曼原虫巴拿马亚种　见于巴拿马，可能波及到中美洲北部及哥伦比亚南部。常引起单个皮肤溃疡。粘膜病变少见。保虫宿主为森林啮齿类、灵长类及食虫类。

4. 秘鲁利什曼原虫原　认为是巴西利什曼原虫秘鲁亚种，近年来认为它是独立的虫种而命名。其皮损似东方疖，溃疡常 1 至数个，可自愈。

确诊均需皮肤或粘膜损伤处查到原虫。

治疗可用长效抗疟药双萘羟酸环氯胍*（cycl-ochloroguanide hydrochloride）或两性霉素 B（amphotericin B）。预防为防蛉叮咬。*（本药系环氯胍与1/2分子双萘羟酸所形成之盐，称为 CI-501）。

（三）墨西哥利什曼原虫感染

墨西哥利什曼原虫（L.mexicana）是引起墨西哥南部胶工溃疡的病原体，病变与东方疖相似，可自愈，其中 40% 发生在耳轮，不少患者耳部软骨可遭破坏，使耳轮残缺。本原虫不侵犯粘膜。患病期间利什曼素皮肤试验阳性，少数因缺乏细胞介导免疫而发生弥散型皮肤利什曼病，这些患者利什曼素皮肤试验阴性。病愈后获得抵抗同种利什曼原虫再感染的免疫力。

诊断需在病损处查到原虫。治疗同东方疖。

（四）杜氏利什曼原虫感染

杜氏利什曼原虫通称利杜体，所致的皮肤利什曼病即皮肤黑热病。此原虫与黑热病病原虫为同种。病因为少数黑热病患者因原虫繁殖过多；或经治疗后人体产生了一定的免疫力，内脏环境不利于其生存；或因治疗药物刺激，原虫从网状内皮系统向外发展，从而产生了广泛的皮肤损害；亦有个别患者个体非特异性免疫反应较强，利杜体不侵入内脏，仅在皮肤大量繁殖所致。本病在印度和孟加拉很常见，在我国则仅有少数发生于平原地区。

【临床表现、诊断及鉴别诊断】

80 年代以来，除山东报道 33 例外，尚有南京、西安、新疆、陕西、北京均有个案报道。其中近半数有经锑剂治疗史，距内脏感染消失后 5～10 年（1 年余至 20 余年）。部分与内脏感染并存；有些为复发者；也有轻度内脏感染未及时诊治，经数月至数年后由于皮肤损害才发现；另有少数原发病例。临床表现有：①结节型：较常见，初起为斑、丘疹，逐步形成结节，广泛而对称的分布于全身。可孤立散在，或密集互相融合呈肉芽肿样，结节不溃烂，也无感觉障碍，一般情况良好，病程可长达数十年。白细胞正常或增高，嗜酸粒细胞增高为一特点。应与瘤型麻风，酒渣鼻，黄色瘤等相鉴别。②褪色斑疹型：为色素减退的斑疹，先见于面、颈，继而前臂伸面和大腿内侧，最后蔓及全身，其大小形状不一，有的融合成片。应与皮肤白斑病及皮肤白点病相鉴别。③粘膜皮肤型：除结节分布于面、头皮及颈部外，唇、舌、腭、喉、食管及肛门粘膜也受侵。各型病损均可见利杜体。

【治疗】

（一）斯锑黑克

对本型比对黑热病作用慢、疗效差且易复发。故需加大剂量（见表 10-9-3），延长疗程。每日注射 1 次，8 日为 1 疗程，共 3～4 个疗程，每 2 疗程间隔 10～30 日。疗程中应检测血象，并注意血压、心、肝、肾等情况。

（二）戊烷脒

表 10-9-3 斯锑黑克治疗剂量

体 重 (kg)	5～10	10.1～20	20.1～30	30.1～40	40.1～50	50 以上
每次量 (ml)	2.5～3.5	3.5～6.0	6.0～8.0	8.0～9.0	9.0～10.0	10.0～11.0
总剂量 (ml)	20～28	28～48	48～64	64～72	72～80	80～88

剂量同黑热病，仅疗程较长（15～20 次），总剂量为 60～80mg/kg。如需第 2 个疗程，应间隔 1 个月。

（三）两性霉素 B

剂量首次为 0.2mg/kg，用 5% 葡萄糖液稀释 10 倍静脉滴注，经 6 小时以上滴完，每日用量渐增至 1mg/kg，或隔日 1 次，至皮损痊愈为止，总量为 725～1275mg，疗程 3～12 周，副作用为发热、畏寒、头痛、恶心等，可有暂时性蛋白尿，无需停药。

本病治愈后 1 年以上无复发者，方能认为彻底治愈。预防本病基本上与黑热病相同。

（赵树馨）

参 考 文 献

1. 王雅静，胡孝素，林芳清．用 McAb-AST 对犬利什曼病早期诊断的初步研究．实用寄生虫病杂志，1993，1(2):37
2. 杨文天，胡孝素．PCR-扩增技术用于犬内脏利什曼病病原体 kDNA 的检测．实用寄生虫病杂志，1993，1(1):6
3. 管立人，杨元清，许永湘，等．克拉玛依地区的利什曼病Ⅺ．大沙鼠体内的利什曼原虫接种猴和人后发生皮肤利什曼病．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1992，10(4):263
4. Chulay J D. Leishmaniasis. In: Hunter's Tropical Medicine. 7th edi. Philadelphia: Saunders, 1991. 638
5. Van Voorhis W C. Therapy and Prophylaxis of Systemic Protozoan infections. Drugs, 1990, 40(2):188

第八节 锥 虫 感 染

一、美洲锥虫病

美洲锥虫病（American trypanosomiasis, Chaga's disease）是由于克氏锥虫（trypanosoma cruzi）引起的一种人畜共患的寄生原虫病。临床上有急性期和慢性期，急性期虫血症明显，并播散于多种器官。主要侵犯心、脑、食管及结肠等，造成劳动力丧失或死亡。

【病因学】

克氏锥虫（以下简称锥虫）是由巴西人 Chagas 于 1909 年在患儿血内发现的一种原虫。其生活史中有锥虫样和利什曼样两个期。在哺乳动物血液内为锥虫样，体呈 c 字或镰刀形，具有波动膜及鞭毛（文末彩图 10-9-4）。它在血液内不进行分裂。进入内皮及组织细胞后，即失去波动膜及鞭毛并变为利什曼样锥虫，此期经多次 2 分裂繁殖为数百个虫体，充满虫体的细胞破裂后利什曼样锥虫逸出，在血流内变为锥虫样并再进行以上生活过程。具有寄生虫血症的人或动物被嗜血锥蝽（triatoma）叮咬后，锥虫被吸入锥蝽体内，并在其肠内繁殖，经 8～10 日渐变为锥虫样相聚集在后肠随粪便排出。粪便中锥虫随搔痒进入皮内、或眼、口、鼻粘膜内，并进行以上生活周期。

【流行病学】

本病流行于中、南美洲南、北纬 42°之间的热带地区，该地区被威胁人口约达 2000 万，其中以巴西、阿根廷、委内瑞拉、智利、玻利维亚、巴拉圭与乌拉圭为主。该处农村、郊区受染人口为 1%～10%。据 WHO 调查该处锥虫隐匿感染者约有 1600 万，每年死亡者达 50000。

（一）传染源

凡有锥虫血症的人或动物均为传染源。其储存宿主有家畜如狗、猫、猪等，野生动物有猴、犰狳、负鼠及啮齿类、蝙蝠及食蚁兽等。

（二）传播途径

1. 传播媒介　为嗜血锥蝽，它一旦被感染则终生（2 年）能传播本病，此虫昼伏夜出咬人吸血，多咬面部；故其粪便内锥虫可经叮咬的皮肤伤口及眼、口、鼻粘膜进入人体。

2. 输血传播　如巴西每年约有 10000～20000 新发生的病例与输血有关。1990 年在玻利维亚对 7 个血库进行锥虫血清学检测，其抗体阳性率平均为 28%。1993 年萨尔瓦多调查了 14 个医院供血者 2039 例的锥虫感染率为 3.8%。

3. 先天性感染（经胎盘感染）　带虫孕妇的新生儿锥虫感染率为 1%～4%。

4. 器官移植　误移植慢性期患者的器官。

5. 意外传播　实验室意外，或在医院内因处

理急性患者血液，或经污染注射器受染。此外婴儿经母乳，或奶头污染、裂缝均可受染。

（三）易感人群

为青幼年。

【发病原理与病理解剖】

锥虫在入侵部位如皮下细胞内迅速繁殖，待细胞破裂后释放抗原及毒性物质，引起严重炎症反应及间质水肿形成硬结，即美洲锥虫肿（chagoma），如由眼结膜入侵则单侧眼睑及眼周浮肿、充血及附属淋巴结肿大（Romaña 征）。其病变以淋巴细胞浸润和肉芽肿为特点。

本病可分急性及慢性期（包括隐匿期）。急性期虫血症显著，锥虫在多种器官或组织内发育繁殖并播散。锥虫主要侵犯心肌，可使心肌产生炎症及间质水肿，无虫寄生的心肌也可见有坏死。心脏神经节的神经元和其他末梢神经元均可出现坏死。多数患者急性期可缓解并进入隐匿期，此期无症状，但仍有低虫血症，可持续多年，甚至终生，此期中20%～40%可发展为慢性期。慢性期可见淋巴单核细胞浸润，此阶段心肌、肠肌丛与血液内一般很难找到锥虫。心肌内有纤维化，心脏肥大，房室腔扩张，心尖部偶呈动脉瘤样凸起与血栓形成，以及二尖瓣三尖瓣功能性闭锁不全。食管扩张和结肠扩张与延长是胃肠型的特征，因神经元受损所致。

近年来发现锥虫的病变具有自身免疫性质。锥虫与宿主的心肌等组织具有交叉抗原。在病人的血液内存在与心脏组织和锥虫的交叉抗体，还证明病人血液内存在与末梢神经的 Schwann 鞘发生反应的抗体。此外在体外培养中证明 Chagas 病病人的 T 淋巴细胞能损伤人心肌细胞。

【临床表现】

潜伏期一般被锥蝽叮咬而受染者为 6～10 日。由输血而受染者为 10～20 日。

锥虫从皮肤入侵者，局部可出现美洲锥虫肿，从眼结膜入侵者则可出现 Romaña 征。

美洲锥虫病在临床上分急性期和慢性期。

（一）急性期

虫血症明显，主要表现为头痛、倦怠和发热、皮疹，伴有广泛的淋巴结肿大和肝脾肿大。常有非炎性水肿，可仅限于面部或为全身性。有心肌炎与心内膜炎的表现。心肌炎有窦性心动过速与二尖瓣收缩期杂音，伴有或不伴有心肥大。症状多于 4～12 周后消失。严重者多见于新生儿、幼儿、老人及免疫抑制患者，可出现脑膜脑炎。心肌炎与脑膜脑炎常招致死亡。

（二）慢性期

可分未定型、心脏型、胃肠型等。

1. 未定型（隐匿期） 此型在巴西约占感染者的 40%，在阿根廷和智利占 20%。此型可迁延 20～30年，甚至终生，它是慢性期的开始期，此时患者为低虫血症期，但无症状，体检正常，休息时 ECG 正常。唯特殊检查法可发现异常。

2. 心脏型 在流行区 30%～40%的慢性期患者有心脏型。发病年龄常在 20～25 岁以上。常见症状为呼吸困难、心悸与胸痛。可有心脏肥大、心律不齐、心力衰竭和血栓形成。心力衰竭多因全心炎引起，为猝死的重要原因之一。

3. 胃肠型 巨食管患者常有食管炎，可引起咽下困难、胸骨后疼痛、反胃、唾液过多、腮腺肥大等。较严重病例可出现吸入性肺炎或营养不良。巨结肠可有便秘持续数日到数月。扩张结肠可出现肠扭转如急腹症。

孕妇感染可引起流产、早产与体重下降；新生儿先天感染者可牵涉到心脏、巨噬细胞和中枢神经系统，也可出现黄疸。

免疫低下病人如艾滋病、淋巴瘤或白血病患者可有急性大脑炎，在脑及脑脊液（CSF）内可找到锥虫。

【实验室检查】

（一）病原体检查

是确诊的必备条件。急性期可用厚血涂片 Giemsa 染色镜检。慢性期可用虫媒接种法，即用人工饲养的锥蝽叮咬病人 30 日、60 日和 90 日后检查其粪便；动物接种法乃用患者血 1ml 接种 2 只小白鼠后，每周查其尾血，持续 1 个月；肿大淋巴结活检，查找锥虫利什曼样体；脑膜脑炎患者的 CSF 内单核细胞增多，蛋白轻度增加，偶可查见锥虫。

（二）血清学检测

急性期血清学检测特异性 IgM 抗体，多采用 IFAT 与 ELISA 法。慢性期则可用相同方法检测 IgG 抗体。

【特殊检查】

急性期 ECG 可发现室性多源性期前收缩，QRS 综合波低电压，Ⅰ度房室传导阻滞，特别是右束枝传导阻滞及节律失调。慢性期未定型可用回声心动描记法、心电向量描记法、放射性同位素研究及病理组织学等的发现占 60%；心脏型 ECG 示传导损伤、心律失调及心脏肥大，回声心动描记法显示全心或心尖部运动减弱，并且在心内膜面常见

有血栓形成，它们可引起脑或其他器官发生栓子。

【预后】

急性期预后取决于患者年龄和感染严重程度。先天性患儿、幼儿及免疫抑制患者死亡率最高。慢性心脏型患者心肥大、心力衰竭、严重心律失调均示预后不良。心力衰竭或血栓栓塞均可招致死亡。慢性期患者死亡可能由于营养不良、食管内容吸入或急性肠梗阻。

【诊断和鉴别诊断】

在流行区有被锥蝽叮咬史，叮咬处可见 chagoma 或 Romaña 征。临床表现有发热、淋巴结肿大或充血性心力衰竭，或巨食管、巨结肠，或儿童躯干水肿及重度贫血者均应考虑本病。病原学及血清学检查为诊断依据。有 Romaña 征者必须与昆虫叮咬作鉴别。无侵入途径者必须除外其他单核细胞增多样综合征及其他原因引起的心内膜炎和脑膜脑炎。慢性心肌病应与心肌缺血、高血压、其他心肌病与心包积液等进行鉴别。

【治疗】

（一）特效治疗

1. 呋喃噻嗪（nifurtimox） 在组织培养中能抑制利什曼型在细胞内生长。临床上对急性期有效，可减少虫血症并避免大量组织内利什曼型的形成；可使血清反应阴转，但将血液接种动物仍为阳性。剂量成人为每日 8～10mg/kg，小儿为每日 15mg/kg，连用 3～4 个月。副作用有恶心、厌食、呕吐、体重下降、失眠、多神经病（polyneuropathy）、精神病、皮肤过敏与白细胞减少。此药被阿根廷、智利和巴西南部确认有效。

2. 苯并乙唑（benzonidazole） 剂量成人为每日 5mg/kg，儿童为每日 10mg/kg，分 2 次服用，持续 60 日。其副作用有恶心、呕吐、皮肤斑丘疹或瘀点、多形性红斑、多神经病及粒细胞缺乏症。急性期治愈率达 60%～90%。对慢性期也有益，但无确切疗效指标，如血清持续阳性，及治疗前血内即很难找到锥虫。所以很难判断其疗效。在治疗中须复查全血细胞，每 2 周 1 次，如有粒细胞缺乏症，应立即停用，粒细胞可恢复。

（二）对症治疗

对症治疗也很重要。如有心力衰竭应给以相应的治疗措施，阵发性心律不齐可用普萘洛尔及抗凝剂等。巨器官综合征可用外科手术。常治疗的并发症有巨食管、幽门弛缓不能与胆石症。类固醇可使本病急性发作或恶化故忌用。

【预防】

改善住所与卫生条件，消灭锥蝽孳生与栖息处所，喷杀锥蝽药物如六氯化苯或类除虫菊素。尽量消灭动物储存宿主。孕妇应加强锥虫的检查。供血人员于供血前应进行血清学及锥虫的检查。治疗用输血，于输血前血中加龙胆紫（0.25g/1000ml）置于 4℃ 24 小时后使用，可杀死锥虫，一般认为无副作用，唯近来巴西有人根据一组病例研究，估计有可能致癌。

二、非洲锥虫病

非洲锥虫病（African trypanosomiasis）又名睡眠病，是由于布氏锥虫（trypanosoma brucei）所引起的一种人畜共患的寄生原虫病。临床表现以长期不规则发热，伴有中枢神经受损为主。

【病因学】

病原体为布氏锥虫，它广泛地侵犯着野生动物和家畜。其中有 3 个亚种对人能致病。即布氏罗德西亚锥虫（T.B.rhodesiense）、布氏冈比亚锥虫（T.b.gambiense）及布氏布氏锥虫（T.b.brucei），前者引起罗德西亚锥虫病即东非睡眠病，次者引起冈比亚锥虫病即中、西非睡眠病，后者主要引起野生动物和家畜的那加拿病（Nagana），仅少数可引起临床病例，故不详述。

布氏锥虫形态多变，呈细长或短阔。细长者见于周围血液中（文末彩图 10-9-5），短阔者主要见于组织内。布氏锥虫的所有亚种的形态学均极为相似，故统一叙述。其生活史分在采采蝇（tzetze fly，为舌蝇 Glossinae 属）和人体内 2 个阶段。当采采蝇吸吮病人或病畜血时，锥虫随之进入蝇体内，在中肠分裂繁殖，穿透肠壁游至前胃进入食管，到唾腺形成上鞭毛体，最后形成有感染性的鞭毛体，此过程约需 12～30 日，此后蝇终生（3 月）有传染性。当人体被有感染性采采蝇叮咬时，锥虫即随蝇唾液进入，在局部分裂后进入血流，于虫血症高潮时，以细长形为主。当人体出现免疫力后，则以短粗形较多见。

3 个亚种的要依据其对某些动物的致病力、生化特点、在蝇体内繁殖情况、临床表现特点以及流行地区等进行鉴别。

【流行病学】

在非洲次撒哈拉沙漠地带估计有 5 亿人生活在锥虫病的威胁之中，据 WHO 报道每年发生的新病例高达 2 万人。过去的 10 年内，在一些国家里出现回潮现象，值得注意的有乌干达、坦桑尼亚、莫桑比克、安哥拉、扎伊尔和苏丹。其流行经常伴有

社会经济状况的恶化、战争和自然灾害。

本病的分布与采采蝇的分布密切相关。采采蝇嗜潮湿，主要见于湿热的非洲丛林、灌木丛、大草原与河谷地带。本病也以这些地区为多。冈比亚锥虫病分布于西部和中部（自北纬15°～20°至南纬15°），故又名中、西非睡眠病。罗德西亚锥虫病分布于东部（自北纬5°至南纬20°），故又名东非睡眠病。现国际交往增多，致使非流行区也有此病发现。

（一）传染源

冈比亚锥虫病的主要传染源是病人，因其多为慢性，并有无症状带虫者，家畜如猪及野生动物如羚羊也可有感染。罗德西亚锥虫的宿主主要为家畜与野生动物（非洲羚羊、狮、鬣狗、猴等），病人也可为传染源。

（二）传播途径

本病的传播媒介为采采蝇，属舌蝇属。在非洲有数十种，其中部分可传播本病，也有先天感染者。传播冈比亚锥虫病者主要为淡舌蝇（G. palpalis），G. tachinoides 与 G. fuscipes。传播罗德西亚锥虫病者主要为刺舌蝇（G. moristans）组与G. fuscipes。

（三）人群易感性

人体对锥虫病普遍易感，但冈比亚锥虫病患者主要为儿童和妇女，而罗德西亚锥虫病患者主为猎人、渔民和采蜜工。

【发病原理与病理解剖】

被感染锥虫的采采蝇叮咬后常常引起皮下出血，锥虫在该处发育增殖引起炎性反应，主为淋巴细胞浸润与血管损害，有时产生硬性下疳。以后锥虫进入血液循环与淋巴系统，继续分裂繁殖，散播全身，形成淋巴血液期（Ⅰ期）。锥虫可以引起机体产生抗体，其繁殖也受抗体限制，但由于锥虫表面糖蛋白抗原的变异特性，使寄生虫逃避宿主的免疫反应，即“免疫逃避”，致使宿主虽然产生大量的IgM，而锥虫仍能在人体内长期生存，并表现为寄生虫血症的波动。抗原-抗体反应也是造成病变的因素。长期感染，锥虫在中枢神经系统内可引起脑膜脑炎（Ⅱ期）。

病理变化：早期有淋巴结和脾脏肿大，淋巴结穿刺活体检查锥虫阳性。病期6个月以上细胞浸润减少并代以结缔组织。心内、外膜可见点状及大量出血，心肌炎较常见，表现为心脏肥大、心包膜炎及积液。中枢神经系统病变，早期脑膜有淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞浸润，晚期可出现全脑炎、脑组织充血及散在出血点，并可查见锥虫，1～2年后主要累及基底节、中脑、间脑、脑白质、灰质和周围神经有脱髓鞘现象，最后导致皮质下萎缩。肝脏有出血、充血和局灶性坏死。

【临床表现】

两种锥虫的感染过程不同，如罗德西亚锥虫病潜伏期为2～3周。其特性为发病急，“下疳”较常见。早期病情即严重，多有急性中毒症状，和继发感染或心肌炎等。自然过程常于6～9个月以内死于毒血症。脑膜脑炎可发生在早期，而且进展迅速，但也有典型睡眠症状尚未出现即死亡者。冈比亚锥虫病常持续多年，其特性乃早期轻，多无“下疳”，淋巴血液期轻，脑膜脑炎出现比较晚，其进展缓慢。

锥虫病按病程分3期：

（一）初期

被感染性采采蝇叮咬2～3日后，局部皮肤红肿疼痛并有压痛，质地较硬，即锥虫性“下疳”，其直径约8～10cm，经常伴局部淋巴结肿大，“下疳”形成溃疡者罕见，经3～4周内自行消退，痊愈后上覆有脱屑。

（二）淋巴血液期（锥虫血症期，Ⅰ期）

潜伏期一般为10日～3周，个别病例可长达2～5年。锥虫经淋巴系统进入血循环时，可出现发热伴随剧烈的进行性头痛、乏力、皮肤瘙痒、肌痛和关节痛；以及进行性淋巴结肿大，可为局限性或全身性，冈比亚型多见于颈部特别是颈后三角区，称Winterbottom征，罗德西亚型以锁骨上、腋窝与腹股沟等处为多，其部位不同可能与不同采采蝇叮咬习惯不同有关。

发热期持续1周或更长时间后即间歇，随着锥虫抗原变异，产生免疫逃避而使发热定期再起。此期虫血症明显。发热可以很轻，特别是冈比亚型。暂时性皮疹可见于肤色浅的患者，多见于胸背及上腹部。一般在发病后6～8周出现，呈卵圆、环形，淡红色，数日后消退。随着疾病的进展，发热渐少，至晚期则极罕见。在此期间可出现不同器官的损伤，如致命性的心肌炎，此以罗德西亚型为突出。脾脏中等度肿大者约占25%～50%，肝可肿大并有S-GOT与S-GPT升高。患者易发生继发性支气管肺炎。也可有虹膜睫状体炎、视神经萎缩，周期性腹泻，大便可有粘液和血。还可有贫血、末梢水肿、腹水、心包积液及肺水肿。另外男性可有阳痿，育龄妇女可闭经或流产。

（三）脑膜脑炎（睡眠期，晚期，Ⅱ期）

疾病晚期当锥虫进入脑及脊髓内时即可引起脑膜脑炎。罗德西亚型见于病后2～6周，其进展迅速。冈比亚型见于发病后数月～数年。脑膜脑炎首先侵犯脑干与间脑，病程晚期始侵犯皮质。症状为性格改变，对周围事物漠不关心，面无表情、举动迟钝、言语吞吐、迟钝的感觉过敏（轻捏患者深部肌肉，需稍过一会儿才感疼痛，疼痛程度较正常重，即 Kerandel 征），唇舌颤动、肌肉震颤，步态不稳，并有妄想、狂躁，以及其他脑膜脑炎的症状与体征，如癫痫样抽搐等。舞蹈病样动作与共济失调多见于儿童。随病情进展出现肌强直、嗜睡、昏睡、昏迷，一般情况极差，并伴全身瘙痒。末期多死于高度营养不良，肺部继发感染，癫痫持续状态或心力衰竭。

【实验室检查】

贫血与血中巨球蛋白增加最为突出。早期 IgM 增加，于发病后15日以内即可达正常值的8～12倍。CSF 中 IgM 增加也较早，早于白细胞与蛋白增加，其含量常为100μg/ml。

急性罗德西亚型特别是发热时，采末梢血或组织液，用湿标本或 Giemsa 染色均可找到病原体。冈比亚型一般很难找到病原体，于早期“下疳”或肿大淋巴结（如颈后结节）穿刺吸取液，可能找到病原体，厚血涂片或血浓缩、骨髓涂片及 CSF 离心后检测有可能阳性。也可作动物接种，罗德西亚型可接种于大、小白鼠；冈比亚型须接种于猴，2周后检查接种动物血。也可用 NNN 培养基培养。

锥虫病患者均须进行 CSF 检测，因其治疗方案取决于是否患有脑膜脑炎，此时 CSF 压力经常增加，细胞数特别是淋巴细胞增加，全蛋白轻度增加而 IgM 明显增加，离心 CSF 可能找到病原虫。

免疫诊断试验：最常用的是以 IFAT 和 ELISA 检测特异性抗体，常用于筛选，特别是大规模的普查。但治疗前必须查找病原体。也可用单克隆抗体 ELISA 检测患者血清或 CSF 的锥虫抗原。

【预后】

CSF 无异常者经治疗预后良好。CSF 明显异常者预后不良，治愈率仅30%。两种人型锥虫病，未经治疗者，均可致命。

【诊断和鉴别诊断】

凡从非洲流行区来的人发现锥虫性“下疳”、不规则发热、剧烈头痛、嗜睡、昏睡、淋巴结肿大、心动过速者均有助于诊断。确诊有赖于病原体的发现。锥虫性“下疳”应与其他昆虫叮咬、蜂窝织炎或焦痂作鉴别。淋巴血液期应与疟疾、伤寒、回归热、病毒性出血热等发热疾患相鉴别。晚期应与脑性疟疾、病毒性脑炎、细菌性脑膜炎的急性期、结核性脑膜炎、神经梅毒、和 CSF 中以单核细胞增加为主的各种脑膜炎或脑膜脑炎相鉴别。应注意锥虫病偶有梅毒血清试验阳性者。

【治疗】

（一）中枢神经系统受损以前

1. 苏拉明（suramin） 一种尿素复合物，对肾有损伤作用。故尿检凡有蛋白、管型或红细胞者均应暂时停用。此药能在数小时杀死血液内锥虫，对两型均有效，早期经1个疗程的治愈率可达100%，但此药不能通过血脑屏障，故对中枢神经系统受损者无效。剂量为每次20mg/kg，但最多不超过1.0g，此药不稳定，故须在注射前临时用注射用水配成10%的溶液使用。为了防止可能（1/20000例）发生的超敏反应（恶心、呕吐、休克及丧失意识），开始剂量应为200mg经静脉给药。使用方法见表10-9-4。毒副作用包括肾中毒、黄疸、发热、皮疹、关节痛等。

2. 戊烷脒（pentamidine） 对冈比亚锥虫病早期有效，但不能通过血脑屏障。剂量及使用方法见表1。注射时用10%葡萄糖临时配成10%的药溶液，卧位注射。副作用最常见的是急性低血压，肌注可减少发生，可见低血糖和高血糖血症，偶可见肾、肝中毒症状。注射时应备肾上腺素、葡萄糖液等以防不测。

（二）中枢神经系统受损以后

1. 美拉胂醇（melarsoprol, Mel B） 为3价砷制剂。毒性较大，故仅用于中枢神统系统受损者。静注部位可见局部反应，血栓性静脉炎与蜂窝织炎均可见到，特别是于注射时未能严格的注入静脉内者。用 Mel B 治疗的患者中5%引起反应性脑病与急性出血性白细胞脑病，故在治疗期间须注意头痛、发热、说话困难、抽搐、昏迷等的出现。其中致死者50%。其他副作用有肾、肝中毒、剥脱性皮炎以及末梢神经病。当用 Mel B 治疗有虫血症的病人时，可引起类赫氏反应，用皮质酮治疗及预防反应性脑病，意见尚未统一。最近报道，用泼尼松龙每日1mg/kg预防治疗冈比亚锥虫感染时反应性脑病的发生率可由11%降低至4%。

2. 二氟甲基鸟氨（difluoromethylornithine, DFMO；依氟鸟氨酸，eflornithine）是1个鸟氨酸脱羧酶抑制剂，用来治疗冈比亚锥虫感染。它是1个与 Mel B交替使用抗晚期冈比亚锥虫病有效的药物，

表 10-9-4 锥虫病的治疗

第1日 苏拉明 0.2g i.v.

第2日 苏拉明 1.0g i.v.

第3日 腰椎穿刺

CSF正常

〔白细胞≤5/mm³；蛋白正常；锥虫（－）〕

罗德西亚锥虫病与冈比亚锥虫病

苏拉明 1.0 i.v.，每周1次，共4周

（第9，16，23与30日）

或

仅用于冈比亚锥虫病

戊烷脒 4mg/kg i.m.qd 第3-7日

CSF异常

〔白细胞＞5/mm³；蛋白升高；锥虫（＋）〕

罗德西亚锥虫病与冈比亚锥虫病

美拉胂醇

第几日	剂量（mg/kg）	容量（ml） 成人以50kg为准
5	0.36	(0.5)
6	0.72	(1.0)
7	1.1	(1.5)
14	1.4	(2.0)
15	1.8	(2.5)
16	2.2	(3.0)
23	2.6	(3.5)
24	2.9	(4.0)
25	3.2	(4.5)
33	3.6	(5.0)
34	3.6	(5.0)
35	3.6	(5.0)

也有用于治疗Ⅰ期感染者。剂量当前推荐为每日400mg/kg经静脉给药，持续14日，继之口服每日300mg/kg 3～4周。DFMO对晚期罗德西亚锥虫病无效。

疗程结束后6、12个月复查CSF，以确定是否痊愈。支持疗法包括加强护理、维持液体平衡、改善贫血、供给蛋白质等也很重要。

【预防】

隔离病人，治疗病人和病兽以控制传染源。消灭传播媒介——采采蝇，包括破坏其生态环境，施用杀虫剂等。进入未经处理的采采蝇寄生地区时，应加强个人防护。

（赵树馨）

参考文献

1. 赵慰先．克氏锥虫．见：赵慰先主编．人体寄生虫学．第2版，北京：人民卫生出版社，1994．116～120
2. Carrasco R, Miguez H, Camacho C, et al. Prevalence of Trypanosoma Cruzi Infection in Blood Banks of seven Departments of Bolivia. Mem Inst Oswaldo, 1990, 85 (1): 69～73
3. Kirchhoff L V. American trypanosomiasis (Chagas') (disease) and African trypanosomiasis (Sleeping sickness). Current Opinion in Infections Diseases, 1994, 7 (5): 542～545
4. Maria Aparecida Shikanai Yasuda. American trypanosomiasis (Chaga's disease). Medicine International Tropical Infections, 1992, 107 (11): 4488～4491
5. Smith DH. African trypanosomiasis. Medicine International Tropical infections, 1992, 107 (11): 4492～4497

第九节 弓形虫感染

弓形虫病（toxoplasmosis）是由于刚地弓形虫（toxoplasma gondii，以下简称弓形虫）寄生于人体所引起的一种人畜共患的寄生原虫病。它广泛地分布于世界各地。现已证明它在我国也是一个重要的寄生虫病。本病多为隐性感染，但因为弓形虫可以侵犯多种脏器，故发病者的临床表现十分复杂，常因所侵犯的脏器不同而异。特别是孕妇初次感染本病时，弓形虫可通过胎盘感染胎儿，使其受到严重的损伤而产生孕妇流产、胎儿致畸等。另外当机体免疫功能缺陷时隐性感染可以变为显性，它是艾滋病的重要合并症之一。

【病因学】

病原体为弓形虫，它是一种寄生于有核细胞内的球虫。当前多数学者认为全世界只有刚地弓形虫一种，也只有一个血清类型。但因在不同地域、不

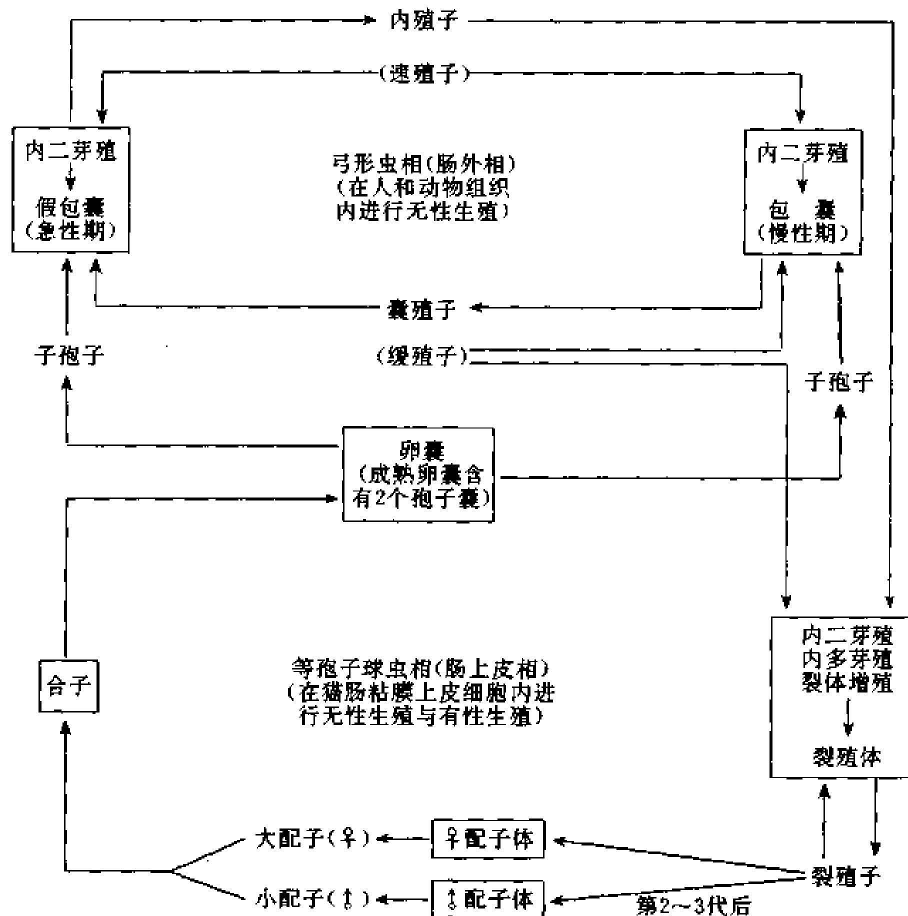


图 10-9-9 弓形虫在动物和人体内的生活史

同宿主的毒性大小不同，生活史各期发育时间的长短也有差异，故认为本虫可分为许多不同的虫株。

（一）弓形虫的形态特征

弓形虫的发育过程中出现五种形态，即滋养体（trophozoite）、包囊（cyst）、裂殖体（schizont）、配子体（gametocyte）与卵囊（oocyst）。因其滋养体为弓形故而得名。在终宿主（猫和猫科动物）体内五种形态俱存，在中间宿主（人和猫科以外的其他各种哺乳动物及鸟类）体内仅有滋养体和包囊两种形态。今将与人类直接有关的 3 种形态简述如下：

1. 滋养体　大小约为 3μm×7μm，它在急性感染的宿主体内的细胞内生长繁殖，称为速殖子，是本虫的主要致病形态（文末彩图 10-9-6）。

2. 包囊　直径为 10～200μm，囊内滋养体称为缓殖子，为引起慢性感染的主要形态（文末彩图 10-9-7）。

3. 卵囊　直径为 10～12μm。它仅形成于终宿主的小肠粘膜上皮细胞内的有性生殖的生活史中。是传播本病的重要形态（文末彩图 10-9-8）。

（二）弓形虫生活史

弓形虫具有双宿主生活周期，分两相（phase）发育（图 10-9-9），即弓形虫相及等孢子球虫相。前者为无性生殖，在各种中间宿主和终宿主组织内发育，又叫肠外相，后者有无性生殖和有性生殖，仅于终宿主小肠粘膜上皮细胞内发育，又叫肠上皮相。在终宿主体内可完成两个相的全部生活史，在中间宿主体内则只进行无性繁殖。全部生活史分 5 个期，即滋养体期（速殖子）、包囊期（缓殖子）、裂殖体期、配子体期和卵囊期，前 3 期是无性繁殖，后 2 期是有性繁殖。无性繁殖常可造成全身感染，有性繁殖则在肠粘膜形成局部感染。

从猫吞入卵囊、包囊和假包囊（pseudocyst）到开始排卵囊时间，分别为 21～24 日、3～5 日和 7～11 日。排卵囊时间可持续 3～30 日，一般为 5～14日，1g 粪内可排出数百万至数千万个卵囊。新排出卵囊尚未成熟，没有感染性，在室温下经 3～5日即具有传染性，在适宜的温度和湿度下感染性可维持 1 年以上。如果在 4℃ 以下 37℃ 以上卵囊

即失去感染性。

不同发育期弓形虫的抵抗力不同。滋养体在抗凝血液中可生存50日，它对温度和一般消毒剂都较敏感。如加热到54℃能生存10分钟，在3%～5%石炭酸液、1%来苏液或1%盐酸溶液中1分钟死亡。包囊的抵抗力较强，在4℃时可存活68日，在胃液内可耐受3小时，在胃蛋白酶中为6小时，在蒸馏水中仅能存活30分钟，但不能耐受干燥及高温，56℃ 10～15分钟即可使之死亡。卵囊对酸、碱和常用消毒剂的抵抗力都很强，但对热的抵抗力甚弱，70℃ 2分钟或80℃ 1分钟即能将之杀死。对干燥及氨水也较敏感。

【流行病学】

弓形虫感染在世界人群中相当普遍。国外感染率范围为0.6%～94%，许多国家的平均感染率为25%～50%，法国报道为90%。我国据目前所知，全国各省、市、自治区均有感染的报道，人群感染率为0.33%～38.6%，平均为4%～9%。人的感染因素与年龄、职业、饮食习惯、温度、湿度以及与猫接近的情况密切相关。我国的病人发现陆续增多，如自1964年发现第一例起，到1990年上半年止，经25年之久仅报道70余例，但到1994年据报道已有411例。这说明弓形虫病在我国并不罕见，主要因为过去对本病调研不够，临床医生对本病认识不足，以致对病人误诊、漏诊而产生了本病在我国是个少见病的错觉。

（一）传染源

1. 动物宿主　猫和其他哺乳动物和鸟类均可为弓形虫的储存宿主，其中猫的作用最大，因其粪内有卵囊。凡是被卵囊污染的食物，或含有包囊的动物肉、组织均可成为传染源。如果肉类烹调加热不到60℃或冰冻不到-20℃者，均有传染性。

2. 病人　病人作为传染源，主要是孕妇初次感染弓形虫者，以及隐性感染和慢性患者。

（二）传播途径

1. 先天性感染　当孕妇初次被弓形虫感染时，在虫血症期无论有无临床症状弓形虫均可通过胎盘垂直传染胎儿，或由于被弓形虫感染的羊水，进入胎儿的胃肠道而引起宫内感染。

2. 后天获得性感染

(1) 经口传播：成熟卵囊污染环境后，未盖好的食物可经空气、手，也可被苍蝇或蟑螂等昆虫携带的卵囊所污染，被污染食物经口食入后即可使人受染。另外食入含有包囊的未烹调熟的猪、羊、鸡等肉或内脏者均可受染，食用未消毒的鲜奶、生蛋等也可受染。

(2) 接触传播：猫、兔、狗等的痰和唾液中都可有弓形虫，故手、脸被舐也可受染。

(3) 输血或器官移植传播：输入虫血症期的血液或含有包囊的脏器，如心、肾等移植而引起弓形虫感染者均有报道。

(4) 其他：实验室或病理工作人员，因意外的被实验动物咬伤或被解剖工具刺伤而受感染。

（三）易感人群

动物饲养员、屠宰场工作人员、抗弓形虫抗体（以下简称抗体）阴性的孕妇、医务人员、恶性肿瘤患者、长期服用免疫抑制剂以及免疫缺陷如艾滋病等患者均为易感人群。

【发病机制】

弓形虫经不同途径进入宿主后，均需经血行播散于全身。但血中分离出弓形虫并不绝对代表急性感染，因为在慢性感染期也偶可由于包囊破裂而产生弓形虫血症。感染早期宿主尚未建立特异性免疫反应，血流中弓形虫速殖子迅速侵入宿主网状内皮细胞与实质细胞，并在细胞内迅速繁殖，数日内细胞即可充满弓形虫形成假包囊，细胞结构消失，最后细胞被破坏，释出速殖子及其可溶性抗原，速殖子再侵入邻近细胞，如此反复，发展为局部组织的坏死病灶，同时伴有以单核细胞浸润为主的急性炎症反应，这是本病的基本病变。弓形虫可以侵犯任何器官，但一次感染常仅有少数器官受累。一般弓形虫血症持续2周左右，持续时间长短视宿主抵抗力产生情况而定。感染晚期，机体逐渐产生特异性免疫，速殖子在细胞内的增殖逐渐减慢，大部分速殖子被消灭，部分在组织内形成包囊，原有病变逐渐静止。包囊周围无明显炎症，包囊可长期存在。但在脑、眼部因抗体等免疫物质不易到达，使病变常继续存在。一旦宿主机体免疫力下降，包囊即破裂，弓形虫再次逸出，成为新的播散。

实验证明，输入感染弓形虫动物的T、B淋巴细胞，可产生对弓形虫强毒株攻击的保护作用；输入免疫血清则仅有轻微的保护作用。免疫淋巴细胞尚可激活并增强巨噬细胞杀灭弓形虫的作用；说明在机体抵抗弓形虫感染的免疫应答中细胞免疫较体液免疫更为重要。人类患本病后，其免疫作用持续较久，可能与存在隐性或慢性感染有关。弓形虫感染后所产生的免疫力，虽可保护动物免于在致死量弓形虫毒株攻击时死亡，但不能消除感染，也不能防止传给后代。感染弓形虫后首先出现IgM抗体，以后为IgG抗体。IgG可由母体通过胎盘传给胎

儿，而 IgM 则否。因此 IgM 如在婴儿血中阳性，则提示有先天性感染。动物实验中观察到经胎盘传给胎儿的抗体，可以抑制感染后抗体的产生，这种现象称为免疫耐受。当感染的虫体数较少且虫株毒性也较小时，抗原的刺激作用不足以克服母传抗体的抑制作用时，即可出现上述现象。

包囊在宿主体内可持续终生，它是慢性（隐性）感染的病理标志。慢性感染者于免疫力下降时，包囊破裂，缓殖子除可播散并增殖引起基本病变外，还可由于逸出的抗原与宿主抗体作用引起无感染的迟发型变态反应性坏死，与强烈的炎症反应病变，形成肉芽肿样炎症。免疫机制对本病的发生与发展有极重要的影响。一般当机体有保护免疫时，包囊破裂逸出的缓殖子即被杀死，只有由于抗原抗体作用引起的迟发型变态反应性病变；而当机体免疫受到抑制时，缓殖子便重新发育成速殖子寄生并损坏细胞，能诱发致死性播散性感染。在免疫抑制或 T 细胞缺陷（艾滋病）的病人体内，包囊给滋养体提供了内生源，可使疾病活化，且难以控制急性感染，而出现视网膜脉络膜炎和致死性脑炎、肺炎或心肌炎。还有接受器官移植者，或某些能使免疫受到抑制的患者，以及使用激素与其他免疫抑制剂时，均可使本病的慢性患者、隐性或病情静止者诱发弓形虫严重播散，甚至致死。另外，隐性感染的妇女妊娠时也可引起短期虫血症或疾病发作。

【病理解剖】

弓形虫可侵犯各种组织，轻者无明显病变；重者大量细胞被破坏，以中枢神经系统病变最常见，其主要表现为血管栓塞引起的大脑广泛坏死，伴血管周围淋巴细胞浸润，也可有肉芽肿。其他如心、淋巴结、肺、肝、脾和骨骼肌也有散在的坏死和炎症细胞浸润。胸腔、腹腔及心包腔可有渗出液。淋巴结病变主要为淋巴滤泡增生伴有网质淋巴母细胞（又称大型免疫母细胞）增多，此外尚有弥漫性或局灶性炎症细胞浸润，滤泡周围常有成堆的组织细胞，它们偶可见于滤泡中。肺部可充血，大块坏死及呈肝样变。脾脏略肿大。先天性病例的病变多见于脑部，早期有散在的小胶质细胞性结节，以后小血管内有血栓形成，造成局部脑组织梗死，周围有出血和炎症细胞包围，时间较久，梗死灶软化成空腔或发生钙化。病变也可见于脊髓、视网膜、脉络膜等。成人中严重播散性病变较少见，但也可有皮疹、非典型肺炎、肝炎、心肌炎、肾炎、脑膜脑炎，脉络膜和视网膜也可呈不同程度的凝固性坏死和肉芽肿样炎症等病变，在病变中可找到滋养体和包囊。

【临床表现】

极为复杂，可以从隐性感染到急性播散性致死等现象。一般分先天性和获得性感染两类。两类均以隐性感染为最常见。

（一）先天性弓形虫病

孕妇感染急性弓形虫病时，30%～36%能传给胎儿。胎儿受染率与孕妇初次感染时的孕期有关。如在孕早、中、晚期胎儿受染率分别为 17%、25%、65%，乃因妊娠早期弓形虫较难以通过胎盘；但胎龄越小，胎儿受损越严重，是因为胎儿小抵抗力差，如感染发生在胎龄 1～3 个月，多引起流产、死产或生下无生活能力儿（指孩子呆傻，生活不能自理）、发育缺陷儿或胚胎发育障碍，多不能生存，幸存者智力发育也受到严重影响；如在胎龄 4～6 个月，多出现死胎、早产或严重的脑眼疾患；如在胎龄 7～9 个月，由于胎儿已逐渐成熟，胎儿发育可以正常，也可以早产，或于出生数月或数年后逐渐出现症状，如心脏畸形、心传导阻滞、耳聋、小头畸形和智力低下（IQ<70），这都是隐性感染的后果。孕妇传给胎儿，一般仅一胎，可能与孕妇受染后迅速产生免疫力有关。但抗体阳性效价高，有活动性感染者也有连续 2 胎致畸者。

先天性弓形虫病中以脑眼疾患为最多见；脑病有无脑儿、脑积水、脑内钙化灶、小头畸形、脑膜脑炎、弱智、癫痫、精神异常等；眼病中以双侧视网膜炎为最多见，多出现于 10～30 岁，据统计此类眼病由弓形虫引起者占 35%，治疗可控制炎症，视力好转。其他畸形据报道还有脊椎裂、软硬腭裂、兔唇、无耳壳、无臂、无脚、畸形足、缺指趾、趾合并、多指趾、食管瘘管、食管闭锁、锁肛、两性畸形、肾上腺缺如、多囊肾、脐疝伴内脏外翻，以及婴儿肝炎综合征（多脏器病变）……等 30 余种。各种畸形有单发或多发。此外尚可有发热、皮疹、肺炎、肝脾肿大以及消化道症状等。

（二）后天获得性弓形虫病

潜伏期自 3 日至 2 年。免疫正常者急性获得性感染多为隐性，有症状者多于发病后 7～21 日出现淋巴结肿大。单纯淋巴结肿大者约占 20%，可单发或多发，其中以前、后颈部与耳后者为最常见，多于 1～3 周内消失。有全身淋巴结及脾肿大者不到 30%；有低热、头痛、倦怠者占 20%～40%；出现关节痛、肌痛、咽痛、腹痛、皮疹或肝肿大者少于 20%；有高热或长期发热以及其他严重的脑、

眼、肺、心等疾患者均属少见。

免疫抑制与T细胞缺陷病人，虽然可有急性感染，但多为隐性活化。凡接受皮质激素或其他免疫抑制剂治疗与艾滋病患者的预后均属危重，因为此时本病可为广泛播散，且可迅速发生致死性感染，其表现为高热、肺炎、皮疹、肝脾肿大、心肌炎、肌炎、睾丸炎以及中枢神经系统病变，如颅内占位性病变或脑膜脑炎。而无淋巴结病变。此等病人临床表现如何，取决于包囊破裂的所在器官与炎症反应的强度。但也必须说明，尽管释放的滋养体同时在不同的部位找到，并产生机能失调，但临床上于艾滋病患者明显的活化症征多限于中枢神经，而非艾滋病免疫抑制患者，则较多的倾向于脑外的活化感染。脑内弓形虫病多为亚急性，有头痛、局灶性神经体征、癫痫发作、精神异常进而昏迷，多不发热。

【实验室检查】

（一）血象

血红蛋白与白细胞计数正常，分类淋巴细胞略增，非典型淋巴细胞<6%。

（二）脑脊液

中枢神经系统受损者脑脊液呈炎症表现，外观呈黄色、白细胞数增多，尤以单核细胞增多为著；蛋白中度上升，糖多正常极少数减少。

（三）病原体检查

1. 直接显微镜检查

（1）从体液中直接查找滋养体，可用瑞氏或姬姆萨染色，如用直接酶标记抗体查找病原体，或检测脑脊液时用细胞收集器检查均可提高阳性率；

（2）从组织如淋巴结、胎盘、肝脾等的印片或切片用苏木素、伊红等染色查找包囊，也可提高阳性率。

2. 病原体分离　将临床病变部分进行组织培养或接种小鼠分离病原体。

3. 脑针刺活检　必要时在脑CT引导下进行脑针刺活检，从脑病变组织中查找弓形虫。

（四）血清免疫学试验

由于感染者多为隐性感染，因此血清学检查尤具实用价值。可用以检测特异性抗体、循环抗原（C-Ag）、循环免疫复合物（CIC）。当前检测方法不下数十种，常用的有：

1. 血清特异性抗体的检测

（1）弓形虫染色试验（sabin-Feldman dye test, DT）：是检测抗弓形虫抗体（以下简称抗体）最早的方法，它具有特异、敏感、可重复性强等优点。出现于发病后10～14日，能持续多年，可用于早期诊断，抗体效价1:8～1:64示慢性或既往感染，急性感染为≥1:1024。

（2）间接荧光抗体技术（IFAT）：与DT的一致性很强，除具有与DT相同优点外，尚具有快速、简便并能检测IgM与IgG。IgM出现于病期7～8日，持续数周、数月、偶可数年。IgG出现略晚于IgM，持续达数年。IgM阳性为近期感染；因其不能通过胎盘，故如婴儿阳性，则示已受感染。唯应注意类风湿因子或抗核抗体阳性者，可引起IgM假阳性，IgG的竞争可导致IgM假阴性。IgM与IgG阳性效价均为≥1:8，急性与慢性活动期分别为≥1:64与≥1:1024。

（3）间接血凝试验（THA）：出现于感染后1月左右，持续数年，其操作简单、快速、敏感，唯重复性较差，吸附抗原后的红细胞不够稳定，阳性效价为≥1:64，急性或慢性活动期为≥1:1024。

（4）微量间接乳胶凝集试验（ILA）：与IHA类似，但较稳定且重复性好。阳性效价为≥1:32。

（5）微量酶联免疫吸附试验（ELISA）：可检测IgM与IgG，有敏感、特异、操作较简便等优点，唯稍欠稳定。近年来以本法为基础又创建10余种新方法，如双夹心ELISA、斑点（Dot）-ELISA、酶标金葡A蛋白（SPA）-ELISA、亲和素-生物素（ABC）-ELISA等。

2. 弓形虫C-Ag与CIC的检测　应用免疫抑制剂或其他原因抑制抗体反应的病人，或疾病早期抗体尚未出现时，可从其血清或体液内检测C-Ag及CIC进行诊断。具有灵敏性强、特异性高的方法有：

（1）ILA法：用弓形虫抗体包被ILA的方法，可测出蛋白浓度下限为78ng/ml的可溶性C-Ag。

（2）ABC-ELISA法：乃将生物素-亲和素系统（BAS）引入免疫学的各种标记检测技术，测出C-Ag的敏感度下限为4ng/ml，与常规ELISA法检测的浓度30～50ng/ml比较更为敏感。此法也可用以检测CIC。

（3）单克隆抗体（McAb）-ELISA法：也用于检测特异性C-Ag与CIC。

采用PCR（聚合酶链反应）扩增病原体特异的DNA，使仅含有小量（0.25pg弓形虫DNA即能扩增出明显的条带）弓形虫标本的艾滋病患者得以确定合并弓形虫的诊断，确是一种具有很大潜力的诊断方法。

（五）弓形虫素皮内试验

用受染小鼠腹腔液或鸡胚绒毛尿囊膜为抗原作皮内试验，常出现延迟性、结核菌素型反应。一般于感染后4～18个月出现阳性，故本试验不能诊断急性感染，仅可用于流行病学调查。

以上血清学诊断方法应至少同时采用两种检测，才能可靠。

【特殊检查】

脑CT可提示脑炎与脑内相对增强的占位性病变，其直径一般<2cm。

【预后】

后天获得性弓形虫病，于免疫完整患者，预后良好；免疫抑制或免疫缺损患者均属危重，经反复或长期持续治疗，部分可控制临床症状。先天性弓形虫病中有些简单的畸形如兔唇等可以手术治愈，但具有重要器官损伤者如弱智、脑积水、无脑儿等则预后不良。

【诊断和鉴别诊断】

本病诊断最常用的是血清学检测IgM与IgG抗体、C-Ag及CIC。如果找到病原体，可以诊断，但在临床上比较困难。其脑CT检查可以协助诊断。

先天性弓形虫脑病应与巨细胞病毒、疱疹病毒、风疹病毒等所致脑病相鉴别；视网膜脉络膜炎除与上述几种病毒所致者相鉴别外，也应与结核、梅毒、波浪热、麻风、肉样瘤及组织胞浆菌病所致者相鉴别；关于脑膜脑炎应与细菌或霉菌等所致者相鉴别。获得性弓形虫淋巴结肿大，应与传染性单核细胞增多症、巨细胞病毒、淋巴瘤、结核、波浪热、野兔热、猫爪热、立克次体病等所致者相鉴别。

【治疗】

先天性感染不论有无症状均应治疗。免疫完整者后天获得性感染多不需特效治疗，但症状迁延不愈或损伤重要器官者则需治疗，以4～6周为宜。凡由于输血或实验意外感染者也需同样治疗。免疫力差的急性感染患者、免疫缺损、器官移植或用皮质激素者均应治疗。孕妇患者也应治疗。

乙胺嘧啶（pyrimethamine）与磺胺制剂联合应用；两者有协同作用。能抑制滋养体、控制临床症状，并能使抗体效价下降，但对包囊无效。免疫缺陷病人一旦中止治疗，则常有复发，乃因包囊破裂所致。剂量成人口服乙胺嘧啶首先每日100mg，分2次服，2日后改用25mg每日1次；免疫缺陷重度感染者，剂量增至50～70mg，每日1次。小儿第一天1.0mg/kg，分2次服，次日起减半日1次。磺胺制剂中首选磺胺嘧啶（SD），剂量成人第一天为100mg/kg（不超过6.0g），分2或4次服，次日起每日为75mg/kg（不超过4.0g）。小儿每日100mg/kg，分4次服。乙胺嘧啶具有可逆性骨髓抑制作用，SD加重此反应，口服甲酰四氢叶酸（folinic acid）每日5～20mg即能改善。疗程中应检测血象（包括血小板计数）每周1～2次。SD可引起过敏反应（发热、皮疹、肝炎）。艾滋病患者经常发生白细胞减少、尿内结晶并可形成尿结石，故服用SD时应同时服用等量的碳酸氢钠，多饮水使多排尿。乙胺嘧啶因有致畸作用，故孕妇不宜服用。

复方新诺明（SMZco）：剂量成人和12岁以上的儿童，每次2片（每片含SMZ 400mg，TMP 80mg），6～12岁每次1/2～1片，2～5岁每次1/4～1/2片，2岁以下每次1/4片，每日2次口服，疗程为1个月，疗效与乙胺嘧啶加SD相当，但毒性较低。

螺旋霉素（spiramycin）：孕妇在妊娠22周以前感染者应考虑治疗性人工流产，围产期感染者应积极治疗，直至分娩。因本药在胎盘组织内浓度高，又无致畸作用，故适用于孕妇，剂量每日为2～4g，分4次服，3周为1疗程。治疗可控制活动性或亚临床感染，又可减少有症状的先天性感染的不良后果。儿童剂量每日为50～100mg/kg，分4次服，疗程同上，效果良好。其毒性小、副作用少而轻，可有恶心、呕吐、胃肠不适，偶可肝功受损和嗜酸粒细胞增多。

眼病需用皮质激素合并乙胺嘧啶治疗，第二个月用SD，眼周注射克林霉素（clindamycin）对视网膜脉络膜炎有效。

免疫缺陷病人包括免疫抑制和T细胞缺陷病人，不论新患或活动性弓形虫病均需特效治疗。艾滋病患者用乙胺嘧啶与SD治疗能迅速好转者占60%～80%，半数以上的临床表现和不正常脑CT全部消失。免疫抑制病人缓解期（停用激素治疗时）当全部临床症状消失后，应持续治疗4周～数月以防复发。至于艾滋病患者一旦停止治疗，则复发者不少于50%，故抗弓形虫治疗需用全剂量持续终生。此类病人也可采用螺旋霉素治疗。至于加用激素则仅用于脑内肿物病变引起的脑水肿者。

【预防】

提高医务人员和群众对弓形虫病的认识。做好水源、粪便及禽畜的管理。孕妇家中不要养猫，更不要与猫密切接触。易感人群要定期检测血清抗

体，以便及时发现及时治疗。

血清抗体阴性的孕妇与免疫缺陷病人均应特别注意防止弓形虫感染。防止进食烹调未熟的肉类及可能被卵囊污染的食物。为了患者接受到抗体阴性者的输血和器官移植，供血与器官供给者必须给予血清抗体的筛选检测，以免弓形虫直接接种予受者。建议早孕妇女普查抗体应定为常规检测之一。抗体首次阴性者，妊娠期应复查抗体2～3次，以便及时给予相应的治疗，以防止由于先天性感染引起不良后果。

（赵树馨）

参考文献

1. 车春晖，欧阳洁，赖春颜，等．聚合酶链反应检测弓形虫核酸的研究．广东寄生虫学会年报，1994，16:45
2. 杨惠珍，钱宗立，杨扬，等．膜抗原-ABC-ELISA 检测人体抗弓形虫 IgM 抗体．中国人兽共患病杂志，1994，10（2-A）:154
3. Frenkel JK. Toxoplasmosis. In: Hunter's Tropical Medicine. 7th ed. Philadelphia: Sunders, 1991, 658～669
4. Peckham CS. Infection and the fetus. Medicine International, 1992, 104:4396
5. Van Voorhis W C. Therapy and prophylaxis of Systemic Protozoan Infections. Drugs, 1990, 40（2）:184～187

第十节　肺孢子虫病

肺孢子虫病（pneumocystosis）是由卡氏肺孢子虫（pneumocystis carinii）引起主要累及肺部的一种机会感染性原虫病。从1942年首例人体感染病例报告以后，一直认为本病主要见于虚弱儿童或先天性免疫缺陷综合征患儿。本世纪60年代以后，随着器官移植、肿瘤化学治疗中广泛使用免疫抑制药物，肺孢子虫病发病率明显增高。近十余年，艾滋病的出现更使本病患者急剧增加，并成为艾滋病人重要的死亡原因。

【病因学】

卡氏肺孢子虫由于在1909年首先由 Chagas 在感染克氏锥虫的豚鼠肺涂片中发现。随后，Carini 于1910年在感染列氏锥虫（T. Lewisi）的大鼠肺组织中发现相同虫体。稍后 Delanoë 夫妇在1912年从巴黎种大鼠肺中也发现本虫并命名为卡氏肺孢子虫（pneumocystis carinii）。人体感染首先由 Van der Meer 和 Brug 各自在1942年报告共3例的病例。1952年 Vanek 等在间质性浆细胞性肺炎死亡的小儿肺泡渗出液中发现本虫从而确认为间质性浆细胞性肺炎的病原体。此后，世界各地陆续报告散发病例存在。

肺孢子虫为真核原生生物，但究竟属于原生动物还是真菌则有不同观点。支持肺孢子虫属于原生动物（原虫）的主要证据有：①肺孢子虫滋养体有类似伪足的结构，表明它与所有原生动物一样可以主动活动。②肺孢子虫与某些原生动物相同，生活史简单，有滋养体和包囊的变化。③对杀原生动物的药物如喷他脒等敏感。④在真菌培养基中不能生长。但随着近年分子生物学发展，发现肺孢子虫核糖体小亚基 RNA（srRNA）与啤酒酵母、粗糙脉孢菌的 srRNA 编码区较为相似。肺孢子虫 srRNA 序列与啤酒酵母、粗糙脉孢菌、白假丝酵母、流散隐对酵母等真菌同源性高于弓形虫、伯氏疟原虫。因此对肺孢子虫是否属于原虫提出疑问，认为可能应归属真菌的观点。但在目前肺孢子虫分类学地位尚未最终确定前，一般仍将其置于原虫范畴内。

肺孢子虫生活史分为有性期与无性期，具有滋养体、包囊前期、包囊与囊内小体等形态。哺乳动物是唯一动物宿主，肺为主要寄生部位。全部生活史可在同一宿主体内完成。

（一）滋养体

分为大滋养体和小滋养体两种。小滋养体由囊内小体从包囊逸出而成。呈圆形或卵圆形，直径1.2～2.0μm，常聚集成簇，胞膜光滑、较薄，胞浆稠密，内含许多游离的核糖体，核单个。小滋养体逐渐增大成为2.0～5.0μm的大滋养体。大滋养体形态多样，表面有叶状伪足可使虫体活动。胞浆较稀薄，核糖体数量明显减少，核单个。大滋养体可通过无性生殖或有性生殖进行增殖：前者通过分裂或出芽完成，后者可能通过两个滋养体交配结合完成。

（二）包囊前期

大滋养体胞膜逐渐增厚形成囊壁，进入包囊前期。此时虫体呈卵圆形，大小约3.5μm×5μm。线粒体向虫体中央集聚，核染色质复制并分隔为数个小的块状核质，周围包绕胞质，最终完全分隔为囊内小体。

（三）包囊

包囊前期虫体的囊壁进一步增厚，胞质变性吸收，形成含数个囊内小体的包囊。成熟包囊为圆形，直径4～6μm，囊壁较厚约100～160nm，囊内胞浆几乎完全吸收，内含8个游离的囊内小体。

（四）囊内小体

圆形、新月形或不定形，直径约1～1.5μm，

囊壁较薄，内含核一个。包囊成熟后囊壁出现裂缝，囊内小体即可脱囊逸出进入肺泡腔并成为小滋养体。

肺孢子虫属下目前确认的仅有一个种，即卡氏肺孢子虫。虽然 Frenkel 曾描述人源性肺孢子虫形态特点，认为有别于大鼠源肺孢子虫而属于另一新种并命名为 P. jiroveci。但由于其生活史基本一致而未能得到公认。

肺孢子虫已能在体外鸡胚肺上皮细胞、非洲绿猴肾细胞等细胞培养中存活，但迄今为止尚无纯培养（axenic culture）成功的报告。

【流行病学】

卡氏肺孢子虫广泛存在于自然界，也普遍存在于人或某些哺乳动物呼吸道，特别是鼠类带虫状态更为常见。

（一）传染源

本病传染源为患者或带虫者，感染动物是否可引起人体发病尚未确定。

（二）传播途径

卡氏肺孢子虫包囊生活力很强，在室温下可存活 7～12 周。因此本病可能通过飞沫传播。

（三）人群易感性

人群对肺孢子虫普遍易感，但人体带虫状态可持续多年而无组织学改变和临床症状。国外研究表明 2～4 岁健康儿童中，约 2/3 体内存在肺孢子虫抗体，与肺孢子虫病患者密切接触的医务人员中，7～16%肺孢子虫抗体效价增高。最近，我们对重庆地区健康献血员 104 例进行检查，肺孢子虫抗体阳性率为 56.7%。目前认为，幼儿对本虫普遍易感，感染常在幼儿时期即已存在，健康成人呼吸道常有虫体存在。当人体免疫功能受损后，如艾滋病、白血病、器官移植或恶性肿瘤大剂量长疗程接受免疫抑制药物治疗、重度营养不良等，均可使虫体激活导致发病，故有人认为本病属于机会性寄生虫病。

【发病机制】

卡氏肺孢子虫一般粘附在人体Ⅰ型肺泡上皮细胞表面，但在可的松诱发幼龄大鼠肺孢子虫肺炎动物模型中，虫体可侵入肺泡上皮细胞内。由于虫体粘附与增殖，导致肺泡上皮炎症反应，肺泡腔内有大量泡沫状炎性渗出物，内含组织细胞、淋巴细胞、浆细胞、PAS 阳性物质以及成团的肺孢子虫滋养体和包囊。上述渗出物及虫体堵塞肺泡和细支气管，造成肺换气功能障碍，病人最终死于呼吸衰竭。

【病理解剖】

绝大多数肺孢子虫病患者的病变局限于肺，病灶可为局限性或弥漫性。在免疫功能极度低下者，虫体可扩散到全身多个组织脏器，如肝、脾、淋巴结和骨髓等。

病理检查可见肺体积增大变重，触之有实变感。脏层胸膜中度增厚。切面呈红褐色突变，肺泡结构模糊不清，常有泡沫样渗出物流出。显微镜下可见肺泡间隔浆细胞和淋巴细胞浸润，偶见上皮样肉芽肿和多核巨细胞，肺泡腔内有少量渗出物。严重病例则有广泛性间质和肺泡水肿，间质和肺泡壁明显增厚，肺泡内有大量 PAS 阳性泡沫状渗出物，内含大量组织细胞、淋巴细胞、浆细胞和成堆的肺孢子虫。但在严重免疫功能低下和低丙种球蛋白血症患者，由于体内 B 淋巴细胞极度缺乏，肺泡内渗出物可能极少。

【临床表现】

本病临床表现大致可分为以下两型。

（一）流行型

又称经典型、婴幼儿型。多发生在未成熟儿、营养不良、体质虚弱、先天性免疫缺陷综合症的婴幼儿。潜伏期为 1～2 月，起病缓慢，逐渐加重。早期症状为全身不适、呼吸增快，随之出现干咳，进行性呼吸困难。患儿可见鼻翼扇动、紫绀、心动过速等。体温正常或轻度上升。患者常有拒食、消瘦、腹泻等。但患儿症状虽明显而肺部体征相对轻微为重要特征。患儿多死于呼吸衰竭，整个病程约 2 周至 2 月。

（二）散发型

又称现代型、儿童-成人型。多见于先天性免疫缺陷、白血病、恶性组织细胞病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、恶性肿瘤或器官移植长期接受抗肿瘤药物或免疫抑制药物治疗者。尤其在艾滋病患者最为常见，据美国统计约有 60%的艾滋病人以肺孢子虫肺炎为首发症状，至少有 85%的艾滋病人在病程中发生一次以上的肺孢子虫感染，25%艾滋病人死于肺孢子虫肺炎。目前国内外报告的肺孢子虫病患者基本上属于本型。

本型潜伏期因基础疾病而异。由于原发疾病大多严重故临床发病时间多不能确定，临床表现多不典型。大多数病人以咳嗽为首发症状，干咳而痰量稀少为重要临床特征。体温正常或低热，部分病人可达 38.5～39℃。随后出现胸痛、呼吸困难、紫绀，最后死于呼吸衰竭。未经治疗的病人病情严重，可在 4～8 日内死亡。

体格检查肺部阳性体征轻微或缺如，少数病人

可有呼吸音粗糙、捻发音，肺气肿和气胸，少量胸腔积液。很少有湿性啰音和肺实变体征。

【实验室检查】

（一）血液

1. 血象 血白细胞计数大多正常或轻度增高，一般在（15～20）×10^9/L（15000～20000/mm^3）之间，罕有超过20×10^9/L（20000/mm^3）。但如长期接受免疫抑制药物治疗，白细胞计数常低下。分类正常或核左移，嗜酸粒细胞轻度增加。

2. 血气分析 血pH正常或升高，动脉血氧分压（PaO_2）降低，常在8kPa以下，动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）亦下降。肺总气量、肺活量均减少、肺泡-动脉血氧分压差增大。

（二）病原体检查

可取患者痰液、支气管肺泡灌洗液或肺活检组织检查肺孢子虫包囊或滋养体。

1. 痰液 本法简单安全。但由于痰液中虫体数量低故检出率不高。一般应留取病人24小时全部痰液或用喷雾吸入3%～5%氯化钠溶液刺激咳嗽等方法诱导获得较多痰量，尤其是阵咳后的终末痰液，虫体数量往往较多。痰液中有较多粘液，应先经1mol/LNaOH或2%N-乙酰半胱氨酸（痰易净）处理0.5～1小时后离心，取沉渣涂片染色检查。常用染色方法为果氏六亚甲基四胺银染色（GMS），亚甲胺蓝染色（TBO）。GMS法包囊壁呈深褐色或黑色，囊壁可见特征性括弧样结构，囊内小体不着色。TBO法囊壁为紫蓝色，无括弧样结构，囊内小体亦不着色。GMS法多作为一种确认卡氏肺孢子虫包囊的方法，但操作复杂费时，不易掌握。最近有报告用荧光素Cellufluor进行染色，荧光显微镜下可见包囊壁呈明亮蓝绿色光环，囊壁上括弧样结构同样清晰可辨。此法特征性强，整个操作时间可缩短至20～30分钟，是一种很有价值的新方法。

2. 支气管肺泡灌洗液 阳性率为75%左右。先用100ml无菌生理盐水分数次从纤维支气管镜注入气管-细支气管，回收40～60ml灌洗液，离心取沉渣涂片染色镜检。本法对病人损伤不大，阳性率较高，如病人能耐受纤支镜检查时，宜首先考虑采用。

3. 经皮肺组织穿刺活检或开胸肺组织活检 前者阳性率约60%，后者可达95%。但两法对病人都有较大损伤，并发症也较多，一般不宜首先采用，仅限于痰液和支气管灌洗液多次检查阴性而临床高度怀疑者。

（三）免疫学检查

1. 检测抗体 可用酶联免疫吸附试验（ELISA）、间接荧光抗体试验（IFA）和免疫印迹试验（WB）检测血清特异性抗体，阳性率约50%～90%。但国内外均曾报告健康人血清抗肺孢子虫抗体阳性率高达50%～60%，故诊断价值不大。免疫印迹试验大多数病人存在识别35～45kD抗原的特异性抗体，故有人认为抗35～45kD抗体是肺孢子虫活动感染最主要的诊断抗体。

2. 检测抗原 可用荧光素标记单克隆机体进行直接免疫荧光法或酶标记单克隆抗体进行免疫组化染色法检测痰液、支气管肺泡灌洗液或肺活检组织中滋养体和包囊。这些方法可直接检出样本中的虫体，具有特异性高、灵敏性强的优点，阳性率多在97%～99%。我们用自行建株的单克隆抗体进行免疫组化染色，检测30例确诊的肺孢子虫病患者肺活检组织切片，阳性率达100%。

（四）分子生物学检查

原位核酸杂交试验和聚合酶键反应（PCR）均已用于检测病人痰液、血液、支气管肺泡灌洗液和肺活检组织中肺孢子虫DNA，灵敏性高于免疫荧光试验。PCR可检出10个拷贝的靶DNA，相当于10^{-18}g肺孢子虫DNA，且对常见的呼吸道病原体无假阳性反应。

【特殊检查】

胸部X线检查可见双侧从肺门开始的弥漫性网状结节样间质浸润，有时呈毛玻璃状阴影。病变以肺门为重，一般不累及肺尖、肺底和外带。有时可见纵隔气肿、气胸、肺不张或肺气肿。个别病人表现为肺局限性结节阴影、大叶性实变、空洞、肺门淋巴结肿大、胸水等。病人常并发肺部真菌或细菌感染，故X线表现常较复杂多变。

【诊断和鉴别诊断】

免疫功能低下或长期接受免疫抑制药物治疗的病人，如病程中出现原发疾病无法解释的发热、干咳、进行性呼吸困难，X线检查符合间质性肺炎时，均应考虑本病。痰液或支气管肺泡灌洗液中如找到肺孢子虫包囊即可确诊。必要时可进行试验性治疗。本病应与衣原体肺炎、肺结核、肺部真菌感染等鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗

肺孢子虫病患者一般情况多较差，故应加强支持疗法及恢复免疫功能。对全身衰竭者应输新鲜血或血浆；呼吸困难者应吸氧或使用人工呼吸器辅助

呼吸。有报告对并发肺孢子虫肺炎的艾滋病患者，在进行病原治疗同时加用皮质类固醇类药物强的松龙，可减少呼吸衰竭发生率，提高存活率。

（二）病原治疗

1．复方新诺明（SMZco） 在未明确诊断前尤应首选本药。复方新诺明通过干扰叶酸代谢对肺孢子虫有杀虫作用，但也有人认为仅能抑制滋养体增殖而无杀虫效果。用量为 TMP 20mg/（kg·d)，SMZ 100mg/（kg·d)，分4次口服，首剂倍量，疗程14～21天。艾滋病患者并发肺孢子虫肺炎时，疗程不应少于21天，有效率约60%～70%。本药副反应率约12%，艾滋病患者较高，为65%。常见副反应有白细胞减少、皮疹、药物热、血小板减少、贫血、肝酶谱异常、肾功能损害等，多发生在治疗第1～2周。用药后3～4天即可退热，4～10天肺部阴影消失。如用药3～4天无反应时应及时调整剂量,5天后仍无效时应及早改用其他药物。

2．喷他脒（pentamidine，戊烷脒） 最早用于肺孢子虫肺炎治疗。作用机制尚未明确，推测为抑制二氢叶酸还原酶、与染色体外DNA结合并抑制其复制以及抑制RNA聚合酶等。剂量为4mg/(kg·d),1～2小时静脉缓慢滴注，疗程10～21日，艾滋病人宜延长。喷他脒疗效与SMZco相近，但毒副反应明显增多，如体位性低血压、药物热、皮疹与过敏反应、骨髓损害、肾功能减损、心电图异常、低血钙等。少数病人还可出现胰岛素依赖性糖尿病。副反应多发生在疗程第7～14日。将药物加于5%葡萄糖液100～150ml缓慢滴入可减轻副反应。近年来用喷他脒气溶胶雾化吸入可使药物雾化微粒进入细支气管和肺泡，血浆浓度仅为全身用药的5%，副反应发生率明显降低。

3．皮质类固醇合并喷他脒、TMP-SMX或TMP-氨苯砜 合并用药可改善预后，延长生存期。可用泼尼松60mg/d，共7天，以后依次减量为50mg/d、40mg/d、30mg/d、20mg/d、15mg/d、10mg/d和5mg/d，各用2日。同时加用上述3种药物中任何一种至少14日。病人早期恶化病例明显减少、呼吸、心率、体温均有所下降，血氧饱和度亦有所增加。

4．其他 氨苯砜、α-二氟甲基鸟氨酸、乙胺嘧啶-磺胺多辛、伯喹-氯洁霉素、三甲曲沙（trimetrexate)、卓孢霉素（papulacandin）等都曾在临床或动物模型上证明有一定的抗肺孢子虫作用。一些免疫调整剂如γ-干扰素、大肠杆菌气溶胶等也证实有一定疗效。最近我们用蒿甲醚100mg/(kg·d)，肌肉注射，连用5日，发现对大鼠肺孢子虫肺炎有一定疗效。电镜证实该药可使虫体胞浆中有大空泡形成、线粒体肿胀、核膜破裂等超微结构改变。

【预防】

对患者应呼吸道隔离，对艾滋病患者等高危人群可采用药物预防。常用为SMZco，剂量为TMP50mg/（kg·d)，SMZ 25mg/（kg·d)，分2次口服，每周3次，连续服用。也可以用喷他脒气溶胶雾化吸入，剂量为300mg/次，每4周1次。

（陈雅棠）

参考文献

1．陈雅棠，梅芹，刘约翰，等．免疫印迹试验检测人血清肺孢子虫抗体．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1994，12:115

2．陈雅棠，马良，梅芹，等．蒿甲醚治疗实验大鼠肺孢子虫肺炎的电镜观察．中国寄生虫病防治杂志，1995，8:35

3．梅芹，王其南，陈雅棠，等．4D7单克隆抗体免疫组织化学法检查卡氏肺孢子虫．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1995，13:130

4．Chen YT, Ma L, Mei Q, et al. An experimental trial of artemether in treatment of pneumocystis carinii in immunosuppressed rats. Chin Med J, 1994, 107:673

5．Walzer PD. Pneumocystis carinii. recent advances in basic biology and their clinical application. AIDS, 1993, 7:1293

第十一节 隐孢子虫病

隐孢子虫病（cryptosporidiosis）是由隐孢子虫(cryptosporidium）寄生在人或其他动物消化道和呼吸道上皮细胞引起的一种原虫性疾病。临床以发热、腹痛、腹泻、体重减轻等为主要症状，可并发胆囊炎和肺部感染。本病在80年代前曾认为是一种主要发生在免疫缺陷病人的罕见疾病，但近年随着对本病认识提高及诊断技术改进，发现病例日渐增多。特别在婴幼儿腹泻中，隐孢子虫已成为一种重要病原体。目前认为，隐孢子虫是导致人类腹泻的重要寄生虫之一。

【病因学】

隐孢子虫最早由Tyzzer（1970）在实验室小鼠胃腺体内发现并命名为鼠隐孢子虫，以后陆续在牛、鸡、蛇、骆驼等多种动物中发现。人体感染则是1976年才分别由Nime和Meisel报告2例隐孢子

虫病人。本虫分类学地位已基本明确为原生动物亚界，顶端复合体门，孢子虫纲，球虫亚纲，真球虫目，艾美球虫亚目，隐孢子虫科，隐孢子虫属。到目前为止，该属下已确定至少有3个不同的种：微小隐孢子虫（cryptosporidium parvum）、鼠隐孢子虫（C, muris）和贝氏隐孢子虫（C. baileyi）。此外还有一些从不同宿主获得的分离株（isolations），尚未能证明是否属于同一种中的不同株（strain）。感染人体的仅有微小隐孢子虫一种。

隐孢子虫生活史只需一个宿主，包括卵囊、滋养体、裂殖体、雌、雄配子体等形态。

卵囊为本虫感染阶段，呈卵圆形，直径2～6μm，内含4个新月形无子孢子囊的裸子孢子。卵囊随感染动物或人的粪便和痰液排到体外。人或动物通过吞食卵囊而感染。卵囊在消化道经消化液作用，子孢子脱囊逸出附着在肠上皮细胞微绒毛表面，发育为含有8个小核团的滋养体，经无性分裂发育为含8个裂殖子的成熟裂殖体。裂殖体破裂并释放出裂殖子。裂殖子大部分再次侵犯附近的肠上皮细胞并继续分裂再次发育为含有裂殖子的成熟裂殖体。少部分裂殖子经2次核分裂后发育为含4个裂殖子的裂殖体。这类型裂殖体释放出的裂殖子不再进行裂体无性增殖而侵入上皮细胞分别发育为雌、雄配子体。雌、雄配子体分别产生雌、雄配子，雌、雄配子结合形成合子。约80%的合子形成对外界环境抵抗力较强的厚壁卵囊从粪便排出。另外20%的合子则形成薄壁卵囊。此种薄壁卵囊只有一层单位膜，内含4个子孢子。在肠道内非常容易破裂而放出包含的子孢子，该子孢子又可感染附近的肠上皮细胞，导致宿主自身感染，维持虫体在宿主体内持续存在。

【流行病学】

隐孢子虫呈世界性分布，在亚洲、非洲、欧洲、南北美洲、澳大利亚等地均有存在。本病多发生于气候暖湿的夏秋季，恶劣的生活居住条件和不良卫生习惯都易引起本病流行。目前尚未能确定人群感染率，但流行病学调查结果表明，免疫功能缺陷病人，尤其是艾滋病人中发病率特别高。婴幼儿或免疫功能正常的腹泻病人也容易感染本虫。

（一）传染源

病人和无症状排卵囊者均为本病传染源，感染动物粪便中含有大量卵囊，也是本病的重要传染源。目前已在20余种家畜、家禽中发现感染有隐孢子虫，特别是新生小牛微小隐孢子虫感染率较高，常可导致农牧民和兽医感染。

（二）传播途径

隐孢子虫病主要通过消化道传播。人通过被卵囊污染的食物或饮水感染，其中水源污染常造成爆发性流行。托儿所等集体生活单位也可通过卵囊污染生活用具接触传播。同性恋患者间亦可通过口-肛门接触受感染。由于隐孢子虫卵囊可存在于病人或病畜鼻咽部和气管粘膜上皮细胞表面，因此也可以通过病人口腔分泌物或飞沫传染。因接触感染的宠物或实验动物而感染也已有报告。

（三）人群易感性

各年龄组人群均可感染本病。免疫功能正常人群以2岁以下幼儿感染率为高。但在免疫功能低下者中则各年龄段患者均易受感染。有腹泻疾病的患者较易感染本虫。经济状况与卫生条件常影响人群感染率，根据国外36次大样本数的人群粪便隐孢子虫卵囊检查结果，欧美经济发达国家人群卵囊阳性率为0.6%～0.43%，血清抗体阳性率为25%～35%；而亚、非、拉丁美洲发展中国家则分别为3%～20%和64%。人感染本病后是否有持久免疫力尚未确定，但免疫功能正常病人，可能通过抗体依赖性细胞介导细胞毒（ADCC）作用迅速清除虫体而自愈，而免疫功能低下者由于无法建立有效的免疫反应，虫体常大量繁殖且极难治愈。

【发病机制】

本病发病机制尚未明确，可能有许多因素参与。隐孢子虫在人体或动物体内引起的病变基本相同，虫体吸附在宿主消化道上皮细胞表面，外面包围有上皮细胞膜构成的纳虫空泡，但不与宿主细胞质直接相通，也不侵犯上皮细胞深层。隐孢子虫如何识别及附着在上皮细胞目前尚不得而知，但在体外研究发现，子孢子表面的N-乙酰-D-氨基葡糖残基为末端的糖蛋白在子孢子附着宿主细胞过程中有一定作用。

由于虫体在肠粘膜上皮寄生并大量繁殖，粘膜上皮细胞及微绒毛广泛受到损害，导致肠粘膜吸收消化功能降低，肠道正常菌丛失调，肠壁渗透压改变，最终引起水和电解质大量从肠道丢失。另外，肠道内双糖酶损失，虫体可能产生的毒素和代谢产物，都可能与严重的水样便发生有关。

隐孢子虫感染人体后是否发病与机体免疫功能状态密切相关。免疫功能正常或异常的隐孢子虫病人血清中均可测到隐孢子虫特异性IgM抗体，免疫功能正常者抗体效价高，而AIDS及持续感染者则仅有低水平的循环抗体。多数学者认为隐孢子虫病保护性免疫机制以细胞免疫为主，血清抗体无确

实的免疫保护力。宿主对隐孢子虫病的免疫反应可能是ADCC反应。当宿主细胞免疫受到损害时，隐孢子虫即无法清除导致发病。

【病理解剖】

病变主要累及小肠与结肠，食管与胃亦可受累。病变部分小肠绒毛萎缩变短甚至消失，隐窝上皮细胞增大、隐窝变深。小肠粘膜立方上皮细胞变低平，绒毛上皮细胞间和粘膜固有层均有多核炎细胞与单核细胞浸润。虫体只见于上皮细胞层，并不侵犯粘膜下层。电镜下可见虫体附着处微绒毛萎缩低平，但附近的微绒毛则拉长。虫体寄生的上皮细胞质有空泡形成、内质网和高尔基体退化现象。

在免疫功能低下的病人，胆囊、胆管、胰管、气管、肺等均可累及。胆囊壁增厚出血，粘膜面变平并有溃疡。镜下可见胆囊壁坏死伴多核炎症细胞浸润。完整粘膜的腺体增宽，腺体上皮细胞内可发现隐孢子虫。呼吸道粘膜上皮改变与肠道上皮相似，多属活动性支气管炎、局限性间质性肺炎的改变。在痰、气管吸引物、支气管肺泡灌洗液中均可发现隐孢子虫。

以上病变多属非特异性，当病情恢复虫体清除后常可消失。

【临床表现】

根据宿主免疫功能状况，本病临床表现可分两种类型。

（一）免疫功能正常型

本型病人潜伏期较短，一般为3～8天，偶可长至数周。临床表现为自限性腹泻，每天5～10次，持续数天后即可自愈，最长可持续1月左右。大便量多，为水样便或粘液样便，无脓血，约92%病人有此症状。此外病人常有恶心呕吐、腹痛和低热。有些病人有全身不适、头痛、食欲下降、虚弱等其他症状。症状轻重常与粪便中卵囊数量相一致。血常规检查白细胞总数及分类大多正常，婴幼儿如感染较重时可因严重腹泻引起缺水和电解质紊乱。

（二）免疫功能低下型

本型病人潜伏期不定，症状多而重，持续时间可长达数月甚至直至死亡。病人多有严重无法控制的腹泻与吸收不良。大便呈水样，每天可多达数十次，粪量可达数升，最多者可达十余升。由于严重腹泻，病人常伴有明显的水、电解质平衡紊乱和体重下降。病人常伴发热、咳嗽、气促、呼吸困难等症状。听诊双肺底可闻广泛啰音，胸透显示双侧间质性肺炎。严重病例常导致呼吸衰竭。

【实验室检查】

（一）病原学检查

粪便中可发现隐孢子虫卵囊。由于卵囊排出呈间歇性，故需反复多次检查。对卵囊数量少的病例，可以用Sheather蔗糖漂浮法、Pereoll连续密度梯度离心法等浓缩后涂片染色镜检。

目前常用的染色方法有改良耐酸染色法、金胺-酚染色法。改良耐酸染色法中卵囊呈玫瑰红色，圆形或椭圆形，内含4个新月形子孢子或仅存一大而深染的残体。粪便中常见的酵母菌则染为蓝色。该法染色恰当时卵囊内部结构常较清楚，可用于确诊。金胺-酚染色法操作简便，在荧光显微镜下卵囊呈明亮的黄绿色荧光，有如黑夜天空中的繁星易于观察，多用于大量标本的过筛检查。除上述两种染色方法外，姬姆萨染色法、番红-美蓝染色法、阿新蓝（Alcian-blue）-吉化染色法均可采用。最近国外报告一种新发现的腹泻病原虫-圆孢子虫，其改良耐酸染色特征很类似于隐孢子虫，检查时应仔细鉴别，圆孢子虫有特异性的自发荧光可资区别。

（二）免疫学检查

由于粪检卵囊存在特征不够明显，检出率低等缺点，目前国外陆续开展免疫学诊断以弥补粪检不足。

1. 粪便标本中卵囊抗原：①IFA法：用高特异性、高敏感性的单克隆抗体进行间接荧光免疫试验（IFA）可检测粪便标本中卵囊，阳性率可达100%。卵囊呈现黄绿色荧光，背景为黑色无荧光。对肠道内常见的其他原虫卵囊或包囊以及真菌均无交叉反应。单克隆抗体-IFA敏感性比改良耐酸染色法高10倍以上，需时间短，仅20～30秒，是一种良好的诊断和流行病学调查的方法。②捕获法ELISA：也是采用对卵囊有高亲和力的单克隆抗体。和漂浮法改良耐酸染色法相比较具有无假阳性、快速、敏感特异性好及不需显微镜等优点。

2. 血清抗体

（1）可用感染动物小肠切片作抗原底片：可以检出隐孢子虫病人血清特异性IgG、IgM型抗体，与弓形虫、肉孢子虫及等孢子虫等其他球虫几乎没有交叉反应。

（2）ELISA：以卵囊作固相抗原。本法特异性、敏感性均较高，重复性好。

（3）免疫印迹试验（EITB）：用去离子剂处理的可溶性子孢子抗原经SDS-PAGE后转移到硝酸纤维膜上，与病人血清抗体反应。患者血清在感染后3周即可识别20KD抗原带，并可持续5月以

上。反复接触卵囊者其血清识别能力在一年以后仍很强。另外大多数患者血清还可以识别一种23KD抗原带。

（三）分子生物学检查

核酸杂交试验和聚合酶链反应（PCR）已开始用于隐孢子虫病诊断。我们用PCR试验已能检出100个/ml粪样本的卵囊，结合核酸探针杂交，敏感性可提高到5个/ml粪样本。

【诊断】

凡不明原因的水样便腹泻病人均应考虑本病。特别是在免疫功能低下的病人，如在病程中出现原发疾病无法解释，可排除常见细菌性腹泻者尤应警惕。确诊需依据在粪便中发现隐孢子虫卵囊。诊断时应注意与霍乱、病毒性胃肠炎、细菌性痢疾和肠阿米巴病相鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗

应按肠道传染病隔离。脱水严重并有电解质紊乱者应补液，经上述治疗后免疫功能正常型隐孢子虫病多能自愈。对症状严重的免疫功能低下型和婴幼儿患者则还应加强全身支持疗法和对症治疗。

（二）病原治疗

目前为止尚无特效治疗药物。据统计大约有90种以上的药物曾被试用于本病的防治，但均无确切疗效。常用的抗肠道寄生虫药物如甲硝咪唑、呋喃唑酮、左旋咪唑、两性霉素等均已证实无效。目前仅有螺旋霉素和大蒜素似乎对控制腹泻有一些效果。大蒜素儿童20mg/次，每天3次，成人40mg/次，每天4次，疗程均为7～10天。

（三）免疫治疗

白细胞介素-2（IL-2）、高价免疫牛初乳（HBC）均曾用于人体隐孢子虫病治疗，有的作者报告有一定疗效。

【预防】

预防本病的重要措施是防止卵囊经口感染，改善环境卫生和个人卫生习惯，注意保护水源，严格隔离病人和病畜。卵囊对外界理化因素抵抗力较差，10%福尔马林、5%氨水、65℃加热30分钟或－70℃冷冻均可杀死，但常用水漂白粉消毒或紫外线照射杀灭作用并不彻底。此外，积极治疗无症状排包囊者亦是控制本病流行的重要环节。

（陈雅棠）

参考文献

1. 陈有贵，栗海恩，戴梅秀，等．人体隐孢子虫病流行病学调查．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1993，11：207
2. 陈雅棠，唐宜．实验小鼠隐孢子虫病透射电镜观察．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1993，11:291
3. 陈雅棠，刘约翰．隐孢子虫病免疫学研究进展．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1993，11:138
4. 马良，陈雅棠．隐孢子虫分子生物学研究进展．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1995，13:145
5. Current WL. Cryptosporidiosis. Clin Microbiol Rev, 1991，4:325
6. Petersen C. Cellular biology of Cryptosporidium parvum. Parasitology Today, 1993，9:87

第十章 蠕虫感染

第一节 血吸虫感染

血吸虫病（schistosomiasis）是一种由血吸虫寄生在人与哺乳动物静脉血管内引起的重要寄生虫病。该病主要流行于亚洲、非洲、拉丁美洲的广大地区，严重危害人类健康，是发展中国家的六种主要热带病（血吸虫病、丝虫病、疟疾、利什曼病、锥虫病、麻风）之一。

血吸虫（schistosoma）又称裂体吸虫。可寄生在人与哺乳动物的种类很多，均属扁形动物门、吸虫纲，鸮形目，裂体科，裂体亚科，裂体属。不同种的血吸虫具有许多重要的共同特征：成虫雌雄异体但常合抱在一起，均寄生在哺乳动物（包括人）的静脉内，都可具有成虫、虫卵、毛蚴、胞蚴与尾蚴等不同形态，生活史均需两个宿主：终宿主为哺乳动物（包括人），中间宿主为淡水螺类。但不同种的血吸虫也有一些不同特征：成虫内部结构，虫卵形态，中间宿主螺的种类，成虫对终宿主的选择性以及寄生部位等均有差异。目前公认寄生在人体的血吸虫有五种：日本血吸虫（S. japonicum），埃及血吸虫（S. haematobium），曼氏血吸虫（S. mansoni），湄公血吸虫（S. mekongi）和间插血吸虫（S. intercalatum）。此外，主要寄生在动物但偶尔可寄生在人体的血吸虫还有：牛血吸虫（S. boyis），未明血吸虫（S. incognitum），印度血吸虫（S. indicum），麦氏血吸虫（S. margrebowiei），鼻血吸虫（S. nasale，梭形血吸虫），纺锤血吸虫（S. spindale）和猪血吸虫（S. suis）。在同一种血吸虫中还可有若干不同的地理株，如日本血吸虫台湾株只对动物有致病性而不能感染人体。

有些种的血吸虫，如禽类血吸虫，其尾蚴可侵犯人体皮肤，产生尾蚴性皮炎。但人类不是适宜的终宿主，因而在人体内不能发育为成虫。

我国流行的为日本血吸虫病，通称血吸虫病。但近年随着国际交往的增多，在回国人员中偶可发现感染曼氏血吸虫病或埃及血吸虫病者。本节主要介绍日本血吸虫病，对曼氏血吸虫病等其余4种仅作简单叙述。

一、日本血吸虫病

日本血吸虫病（schistosomiasis japonica）是日本血吸虫寄生在人或哺乳动物门静脉系统引起的疾病。本病由尾蚴经皮肤或粘膜感染，成虫寄生在门静脉和肠系膜下静脉，病变由虫卵引起，主要位于结肠和肝脏。急性期有发热、痢疾样腹泻、肝脾肿大和嗜酸性粒细胞增高，晚期有肝硬化、门静脉高压、巨脾及腹水。血吸虫病病程较长，慢性和晚期病人都有不同程度劳动力和生活能力的丧失，是严重威胁我国农民健康的重要寄生虫病之一。

本病首先于1846年由藤田发现于日本山梨县甲府市。以后由其他日本学者完成了有关中间宿主、感染方式及其在体内移行过程的研究。1904年先后发现并描述其成虫的形态，命名为日本血吸虫。在我国，血吸虫病流行亦有很长历史。据湖南长沙马王堆西汉女尸及湖北江陵西汉男尸体内发现典型血吸虫卵的事实，证明血吸虫病在中国至少已有2100年历史。我国第一例人体感染的病例是在1905年Logan在湖南常德一名18岁男性农民粪便中首次检出血吸虫卵。据建国初期的调查，血吸虫病分布在长江流域及其以南的12个省市自治区的381县，病人总数约1200万。严重流行区人畜大量死亡，田地荒芜，十室九空，正是“千村薜荔人遗矢，万户萧疏鬼唱歌”的凄凉景象。经过几十年坚持不懈的努力，我国血吸虫病防治工作已取得伟大成果。全国已有广东、广西、福建、上海四省市263县消灭或控制了血吸虫病。全国累计已治愈1100万血吸虫病患者，全国病人总数已降至100万左右。原有的148亿 m^2 钉螺面积中已有114亿 m^2 消灭了钉螺。目前，尚未控制流行的县市主要分布在湖北、湖南、江西、安徽、江苏五省的湖泊沼泽地区和四川、云南两省的大山区。

【病因学】

日本血吸虫成虫雌雄异体，生活史需两个宿主，经历7个发育阶段。

（一）形态

包括卵、毛蚴、母胞蚴、子胞蚴、尾蚴、童虫及成虫等7个发育阶段：

1. 成虫　雌雄异体。虫体呈圆柱形，外观似

线虫。体表具细皮棘。口、腹吸盘各一，位于虫体前端。雌、雄虫在外观和生殖器官均有区别。

雄虫较短粗，10～20mm×0.5～0.55mm。口、腹吸盘发达。腹背扁平，自腹吸盘后虫体两侧向腹面卷折，形成抱雌沟，雌虫即居留在此沟内。雄虫有睾丸7个，呈串状排列。每个睾丸发出一条输出管，在虫体腹面汇入输精管，向前通入贮精囊。贮精囊通过开口于腹吸盘后面的生殖孔与抱雌沟相通。

雌虫较细长，12～28mm×0.3mm。圆柱状，前端较细后端较粗。口、腹吸盘不如雄虫显著。雌虫肠管内含有许多红细胞消化后残留的黑棕色色素，故雌虫外观可见一黑色细线，实为雌虫肠管。雌虫有一个卵巢，位于虫体中部，长椭圆形。自卵巢后部发出输卵管与来自虫体后部卵黄腺的卵黄管在卵巢之前汇合，进入卵模，卵模周围有梅氏腺。子宫接卵模，无弯曲，沿两肠道之间前行在腹吸盘下以生殖孔开口于体表。子宫内含虫卵50～200个。卵黄腺分布在虫体后部，由许多横列的小叶状腺围绕于单一肠管周围组成，直至虫体末端。

2. 虫卵　浅黄色，椭圆形，无卵盖，在虫卵亚侧位有一逗点状或小钩状的小型棘突。卵壳表面有微棘。常附有宿主组织残留物。粪便中所见的虫卵内含一成熟的毛蚴，在毛蚴与卵壳间隙中常见许多大小不等圆形或椭圆形油滴状头腺分泌物。

3. 毛蚴　长椭圆形或西瓜子形，前端有一锥形顶突，全身披纤毛。体前方中央有一顶腺，内含中性粘多糖，开口于顶突。顶腺稍后方有头腺一对，含有中性粘多糖、蛋白质和酶等物质，为构成虫卵可溶性抗原的主要成分。头腺开口于顶腺两侧。毛蚴体内有神经团块、生殖细胞和两对焰细胞。

4. 母胞蚴　毛蚴钻入钉螺后48小时即在血淋巴内发育为胞蚴。母胞蚴为一袋形体，两端较圆钝而透明，体壁薄，内含许多胚细胞和由胚细胞增生而成的胚团。一个母胞蚴可产生约50个子胞蚴。

5. 子胞蚴　较母胞蚴大而长，一般可达300～3000μm，前端有一嘴状突起，后端稍圆钝。子胞蚴能活动至螺体各组织中，以后逐渐移向肝脏继续发育。其体内生殖囊中的胚细胞陆续发育为胚团和尾蚴。

6. 尾蚴　大小约280～360μm×60～95μm，分体部和尾部两部分。体长100～150μm，尾部全长190～230μm，末端分叉。其中尾干长140～160μm，尾叉长50～70μm。尾蚴体表有小棘，体表皮层含一层薄的糖萼。体部前端为一头器，内有一个头腺，体中部有穿刺腺5对，穿刺腺管分为左右两束，通入头器，开口于其顶端两侧，和尾蚴穿入终宿主皮肤有关。尾蚴排泄系统由焰细胞、排泄管和排泄囊组成，焰细胞4对。

7. 童虫　尾蚴借穿刺腺分泌物和尾部摆动体部收缩进入终宿主皮肤内，脱去尾部，穿刺腺内容物排空，体表糖萼消失，体壁逐渐发育为7层，头部前端分化成口吸盘，转化为成虫。

（二）生活史

日本血吸虫生活史需要两个宿主：人和其他哺乳动物如牛、羊、猪、狗、猫、鼠、猴、黄鼠狼、豹等为终宿主；钉螺为唯一必须的中间宿主。钉螺形如圆锥，有厣，长1cm以内，宽4mm以内，雌雄异体、水陆两栖，寿命约2～3年。螺壳有6～8个螺旋，壳有光壳、肋（粗）壳两种，光壳钉螺多见于山区，肋壳钉螺在螺旋上有横行的肋，多见于平原和湖沼区。

日本血吸虫成虫寄生在人和其他终宿主门静脉内，主要在肠系膜下静脉中，雌、雄虫常合抱在一起。雌虫在结肠粘膜下层静脉末梢内产卵，一部分卵随血流进入肝脏及其他内脏，部分虫卵沉积于肠壁小静脉内，形成小脓肿。虫卵成熟后随脓肿破溃而破入肠腔，随大便排出，部分虫卵仍停留在肠壁组织中，逐渐钙化死亡。一条雌虫存活约4～5年，长者可达10～20年，每日产卵约1000个，故常给宿主造成巨大损害。

从粪便中排出的虫卵入水后，在适宜的温度（25～30℃）下孵出毛蚴。毛蚴在水面下方作直线活动。当毛蚴在水中遇到中间宿主钉螺，即利用头腺分泌物的溶解组织作用，并借助纤毛摆动和虫体的伸缩侵入钉螺软组织，在螺体内发育，经过母胞蚴和子胞蚴二个阶段，分批形成尾蚴。尾蚴成熟后，穿破子胞蚴体壁，利用头器附近的逸出腺，溶解螺体组织逸出到水中。钉螺感染毛蚴后7～8周即有尾蚴逸出，每日数十条至数百条不等，以至终生。

尾蚴进入水中，常在水体表层活动，或随水流在水面下漂流，还可借尾部主动运动。尾蚴具有向上性和趋光性。当人、畜与之接触时，尾蚴可借助其腹吸盘前后两组穿刺腺分泌物，并借助尾部摆动和体部伸缩，侵入宿主真皮并脱去体部皮层和尾部，逐渐发育为童虫。整个尾蚴穿入时间大约仅需10秒。尾蚴可在水中生活30～72小时，冬季可存活更长时间，但感染力一般不超过3天。

进入人体的童虫借其穿刺腺分泌物不断溶解组织并经过皮层吸收宿主营养而发育。若进入静脉或淋巴管后，即可随血流或淋巴液经右心、肺，再穿过肺泡小血管至左心，随血流分布到全身。在胃动脉及肠系膜上、下动脉的童虫，可穿入小静脉而顺血流进入肝内门静脉系统小分支中并继续发育。当童虫在此发育至性器官初步分化时，童虫即逆血流而移行至最终寄居的肠系膜静脉，在此最终发育成熟，交配产卵。

血吸虫生活史中，钉螺具有十分重要的意义。不同种的血吸虫各有适宜的螺蛳种类，要求十分严格，即使同一种血吸虫对不同地理区域的螺蛳的感染性亦不相同。何毅勋曾应用模糊聚类分析方法对中国大陆安徽、湖北、广西、四川、云南5个地区日本血吸虫隔离群的生物学特征进行研究，提出安徽与湖北的隔离群为一组，云南与广西的为一组，四川的虽独为一组，但与安徽-湖北组接近。而分布在上述5地区的湖北钉螺亚种，对不同地理隔离群的日本血吸虫的易感性存在差异。这种差异可能与不同地区日本血吸虫病流行特征有关。

【流行病学】

本病在我国流行于长江流域及以南12个省市自治区：上海、江苏、浙江、安徽、湖北、湖南、江西、福建、广西、云南、四川和广东的381县，以长江两岸及其附近的湖沼地区为重。贵州省虽有钉螺存在但无本地感染的病人，其病人均来自外地；台湾省虽有日本血吸虫存在，但不感染人，属动物株。经过建国后数十年坚持不懈的防治，目前已有上海、广东、广西、福建四省市及263县消灭或控制了血吸虫病，其余地区疫情已大为减轻，血吸虫病人已下降到100万左右，血防工作取得了伟大的胜利。

我国血吸虫病流行区有以下特点：①流行区病人分布与当地钉螺分布一致。②流行区内病人分布基本与当地水系分布一致。③在流行区居民点附近，血吸虫病流行的三个基本条件（传染源、中间宿主、易感者）常同时存在，构成疫点或疫源地，造成地方性流行。根据我国血吸虫流行区地理环境、钉螺孳生地以及流行病学特点，可分为三个类型：山丘型，水网型，湖沼型。湖沼型地区流行最为严重，钉螺呈大片分布、有螺洲滩冬陆复水，面积广，湖草芦苇遍布，有利于钉螺孳生，有螺面积广，居民常因打湖草或放牧等生产活动而感染。病人大多集中发病，急性血吸虫病常见。耕牛感染率很高，是重要传染源。目前湖沼型疫区集中在湖南、湖北、江西、安徽、江苏五省，病人占全国病人总数50%以上。山丘型地区钉螺沿水系分布，流行区常常以山谷为界，自成孤立条块分布。沿水系居住的居民感染率高，而居住在高地的居民感染率较低。该型疫区多位于地广人稀处，病人较少而分散，现集中于云南、四川西北部和西南部山区，消灭本病较困难。水网型地区多处于平原地区、水网纵横，钉螺沿河网和灌溉渠道呈网状分布，波及周围田地，居民多因在河边生活用水或游泳等活动感染。近年由于经济发展，水网地区自然环境有所改善，病人数量呈下降趋势，不少地区已基本消灭血吸虫病。

（一）传染源

日本血吸虫病是人兽共患寄生虫病。除人类以外，许多哺乳动物均可成为保虫宿主。因此，病人和动物保虫宿主均可成为本病的传染源，因流行区类型而异。在湖沼地区，耕牛由于排粪量大，是主要传染源，病人和家猪次之。山丘地区，病人和耕牛为主要传染源，野生动物如鼠、狼、野犬等也是本病传染源。水网地区，病人则是主要传染源。在不同年龄组病人中，以青壮年病人作传染源播散虫卵的潜在作用最大。

（二）传播途径

日本血吸虫病在一个地区传播，必须同时具备以下条件：粪便污染水源，水体中有钉螺存在以及人、畜接触疫水。

1. 粪便污染水源　血吸虫病人的粪便可以多种方式污染水源，如水网地区居民在河边洗刷马桶，河边设置粪缸或厕所，粪船渗漏，稻田施用新鲜粪肥，病牛随地大便等。特别是湖沼地区，常因病牛在滩洲中放牧，排出大量粪便污染水体，易造成人群因割草割苇、放牧、防洪筑坝等活动而爆发流行。

2. 钉螺孳生　钉螺是日本血吸虫必需的唯一中间宿主，故有钉螺孳生的地区才能有血吸虫病流行。但目前发现国内有10省市、自治区的88县市存在钉螺而无血吸虫病。钉螺形体细小、水陆两栖，有厣，生活在水线上下，孳生在土质肥沃、杂草丛生、潮湿环境中。灌溉渠沟、河边和湖区浅滩均为钉螺密集处。钉螺可附着水草、牛蹄或人衣物鞋子等被动扩散至远处。冬季盛夏生活环境不适宜时，钉螺可潜伏于草丛、石隙等隐蔽处，并能深入地表数厘米，待气温适宜时又恢复活动。据调查，在人群居住点500m以内钉螺感染率较高，秋季感染率最高，春季次之。在血吸虫病流行区，感染螺

点有相对稳定性，但新的螺点也可能出现。

3. 接触疫水　感染血吸虫的钉螺在一定温度、光照条件下，尾蚴即可从螺体逸出。实验证明，尾蚴逸出必须有水，露水和潮湿泥土也可以使尾蚴逸出，在水体 pH6.6～7.8 范围内，尾蚴逸出不受影响。20～25℃为尾蚴逸出最适温度。光线对尾蚴逸出有影响，一般在上午 8～12 时逸尾蚴数达高峰。

尾蚴从螺体逸出后，常漂浮在逸出处水面，在钉螺孳生处的草叶露水中或附近潮湿泥土上均可有尾蚴存在。因此，人们可经过多种途径接触到疫水而感染，如打湖草、捕鱼虾、放牧、种田、抗洪抢险等生产活动或游泳戏水、日常洗漱、洗衣服等生活活动。饮用生水，尾蚴亦可通过口腔粘膜侵入。赤足在河滩中行走，也可因接触草叶上露水的尾蚴而受感染。

（三）人群易感性

人对血吸虫普遍敏感，但感染率高低与当地钉螺密度及感染率大致平行。人群感染率也和接触疫水频繁程度有关，流行区内渔民和农民由于经常反复接触疫水，故感染率较高。在感染较重的地区，5 岁以上儿童感染率逐渐上升，至 15 岁左右达到高峰，而后逐渐下降，至成年后再次出现第二个高峰，呈双峰型曲线。有些地区则以 15 岁左右感染率最高并维持较高水平至老年后逐渐下降而呈单峰型曲线。大多数地区男性感染率略高于女性，感染季节以夏秋季为主，与此时尾蚴逸出数量较多，人类生产活动、生活活动接触疫水机会频繁有关。人感染血吸虫后可产生一定免疫力，因此流行区居民可因多次小量感染而产生慢性轻型血吸虫病，但来自非流行区无免疫力的人群，一旦进入流行区感染，常造成集体性急性血吸虫病爆发流行。同样，流行区的儿童若初次感染，也常表现为急性血吸虫病。

［发病机制］

血吸虫病是一种免疫性疾病，在血吸虫病感染的整个过程中，虫体不同发育期的抗原均可诱发宿主产生相应的免疫应答和免疫病理改变。在尾蚴入侵处，其分泌腺产物及死亡后崩解产物均为特异性变应原。当同种尾蚴再次入侵时，即可引起免疫回忆反应，局部有大量嗜酸性粒细胞与巨噬细胞浸润，产生有特异性抗体和免疫细胞参与的变态反应，除可杀伤破坏入侵的尾蚴外，同时引起皮肤局部炎性反应——尾蚴性皮炎。

日本血吸虫病早期的病理改变主要由其虫卵引起。成熟的毛蚴可以持续稳定释放多种复杂物质组成的可溶性虫卵抗原（soluble egg antigen，SEA），包括糖蛋白、蛋白质、多糖、RNA、DNA 及多种酶成分。日本血吸虫卵 SEA 经十二烷酸磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE）呈现至少 25～30 条考马斯蓝染色区带。日本血吸虫排卵量巨大，大量虫卵在组织内成堆沉积，分泌产生高浓度的 SEA。由于 SEA 是一种非常强烈的免疫原，经虫卵卵壳上的微孔渗入周围宿主组织内可引起病灶大量单核淋巴细胞及嗜中性粒细胞浸润。虫卵肉芽肿中可检测到高浓度的 SEA，虫卵周围有嗜酸性辐射样棒状物，系抗原与抗体结合的免疫复合物，称为 Hoeppli 现象。晚近实验证明，日本血吸虫虫卵肉芽肿形成机制较之曼氏血吸虫更为复杂，既有 T 细胞介导的细胞免疫，也有 B 细胞参与的体液免疫，还可能包括某些非特异性炎症介质（nonspecific inflammatory mediators），是多种免疫成分联合作用的结果。

慢性和晚期血吸虫病的免疫病理变化则属于迟发性超敏反应。血吸虫病引起的肝纤维化是在虫卵肉芽肿基础上产生的，但两者是由不同免疫机理引起的。血吸虫卵肉芽肿在肝内分布与门脉周围纤维化并不一致，而肝纤维化最终导致门脉高压症，因此，肝纤维化比肉芽肿在发病机制方面更为重要。目前认为肝纤维化是肉芽肿形成后的间接延伸。从虫卵渗出的 SEA 经 Ⅰa$^+$ 抗原递呈细胞（如巨噬细胞）处理后，激活 T 淋巴细胞。虫卵释放的 SEA，巨噬细胞产生的白细胞介素-1（IL-1），T 细胞产生的成纤维细胞刺激因子等均可以促使成纤维细胞增殖。离体虫卵肉芽肿培养上清液中已经证实含有成纤维趋化吸引因子和生长因子，以及成纤维细胞胶原与纤维连结蛋白合成刺激因子。在正常情况下，肝内胶原合成和降解处于平衡状态，肝纤维化是肝内胶原合成增多和/或肝内胶原酶活性降低的结果。血吸虫感染时，肝内胶原由于成纤维细胞大量集聚、增生和活性增强引起。血吸虫性肝纤维化时，肝内增多的胶原类型主要为Ⅰ型和Ⅲ型胶原。晚期血吸虫病肝内以Ⅰ型胶原为主，该型胶原纤维间交叉连结牢固，构成粗大纤维束。而Ⅲ型胶原是细小纤维，易被胶原酶降解。肝内Ⅰ型胶原含量增加将使肝纤维化难以逆转。

虫卵肉芽肿中的巨噬细胞产生成纤维细胞趋化吸引因子，具有纤维连结素（fibronectin，FN）活性，激活成纤维细胞同样也产生 FN，上述 FN 可启动肝纤维化过程。在细胞外间质中，FN 与板层素（laminin，LN）构成主要非胶原糖蛋白，FN 能

介导细胞与基质粘附，促进成纤维细胞与多种胶原蛋白结合成结缔组织基质，LN则对FN的粘附作用有补充作用。

晚近研究表现，晚期血吸虫病患者外周血单核细胞（PBMC）的肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF-α）诱生能力低，血清中TNF活力相对增高。TNF-α对人成纤维细胞的增殖有促进作用，可能具有支持肉芽肿慢性炎症的作用，晚血患者血清TNF-α活性显著增高，提示TNF和晚血肝纤维化的发生发展存在一定的关系。此外，IL-2、IL-4、IL-5和γ-干扰素（IFN-γ）都与肉芽肿形成、发展及肝纤维化有关。

人体感染血吸虫后，可产生部分免疫力，对再感染产生不同程度的抵抗力。该免疫力主要对再感染的童虫有杀伤作用，但原发感染的成虫不被破坏，这种原发感染继续存在而对攻击感染获得一定免疫力的现象称为"伴随免疫"。此时，病人门静脉系统血管内成虫仍有寄生和产卵。此外，现已证明，血吸虫体表获得宿主的血型抗原、组织相容性抗原及免疫球蛋白，阻止宿主对其免疫识别。血吸虫童虫与成虫体表还含有多种蛋白酶和肽酶，可分解结合于虫体表面的免疫球蛋白，使抗体依赖细胞介导性细胞毒作用（ADCC）不能发生。血吸虫在宿主体内表膜迅速更新，表膜发育的变化和表面抗原的表达缺失均可能使虫体逃避免疫效应作用。

在宿主体内，一方面是已有虫卵内毛蚴死亡，免疫反应减弱，虫卵肉芽肿逐渐被吸收转变为纤维性瘢痕组织，另一方面是由于伴随免疫和免疫逃避，成虫得以继续存活并不断产卵，病人还可能有反复感染，新的虫卵肉芽肿不断形成，造成新旧病变、破坏与修复同时存在并不断加重，最终形成极为复杂不可逆的病理改变。

【病理解剖】

日本血吸虫成虫主要寄生在肠系膜下静脉和痔上静脉内，虫卵沉积在肠壁粘膜下层，并循门静脉血流进入肝脏内分支，故病变以结肠与肝脏最为严重。

（一）结肠

成虫寄生在肠系膜下静脉和痔上静脉内，病变以降结肠和直肠为重，乙状结肠次之，升结肠、阑尾也常累及。急性期病变为粘膜水肿，片状充血，粘膜与粘膜下层有成堆的虫卵，粘膜破溃后形成浅表溃疡，排出脓血便。慢性期肠粘膜及肠壁增厚，粘膜凹凸不平，有萎缩、息肉形成、溃疡、充血、出血、瘢痕形成等。晚期病人肠系膜增厚缩短，肠壁增厚更为明显，息肉形成与结肠狭窄，网膜粘结成团及肠粘连，可产生腹部肿块、肠梗阻及肠麻痹。阑尾粘膜因虫卵沉积刺激，可出现阑尾炎。

（二）肝脏

日本血吸虫成虫主要寄生在肠系膜下静脉，该静脉血流大部分回流至肝左叶，故肝脏左叶病变更为严重。早期肝脏肿大，表面有大量粟粒状黄色颗粒，为嗜酸性虫卵肉芽肿小脓肿，晚期肝脏内门静脉分支周围及汇管区纤维组织增生，引起纤维阻塞性病变，肝脏缩小，表面凹凸不平，可见粟粒样数量不等的虫卵肉芽肿与结缔组织沟纹。晚期血吸虫病可导致肝硬化，纤维增生改变主要发生在门静脉分支周围及汇管区，属于线型肝硬化。此类型肝硬化肝小叶结构基本完整，新生结节较少，肝细胞趋向于萎缩，肝功能多数尚好。干线型肝硬化可导致肝血窦前门静脉阻塞，引起窦前门静脉高压症，首先引起脾脏阻性充血肿大，纤维组织增生，脾功能亢进。其次可使门-腔静脉侧支循环开放，腹壁静脉脐周静脉扩张。尤其是食管下段静脉与胃底静脉曲张更为明显，一旦破裂可产生大量出血危及生命。门静脉高压还可以导致腹水形成。

（三）异位损害

指虫卵和/或成虫迷走寄生在门静脉系统以外器官引起的病变，多发生感染尾蚴数量较多时，尾蚴直接进入其他器官发育成长产卵。或肠系膜静脉内成虫逆流到侧支循环产卵。也可能在虫卵量大发生"溢满"现象时，虫卵由静脉进入动脉而引起异位损害。

人体许多器官都偶见虫卵沉积，但最常见发生异位损害的为脑和肺。

1.脑　病变可发生在大脑顶叶、颞叶、枕叶及小脑等处，以顶叶和颞叶多见。虫卵沉积处可见脑组织软化，肉芽肿和周围水肿，邻近脑膜增厚，病变多在灰白质交界处。成虫从未在脑组织中发现，但在脑动脉中常可找到成堆的虫卵。

2.肺　童虫通过肺部可产生点状出血和细胞浸润。成虫产卵后，肺部可发现间质性粟粒状虫卵肉芽肿伴周围肺泡渗出。由卵肉芽肿还可导致坏死性变化和血管阻塞。如虫卵大量经侧支循环、右心进入肺，则可引起广泛的闭塞性肺小动脉炎和肺动脉高压。在肺血管内有时可发现雌雄合抱的成虫。

3.其他器官　虫卵还可发现于胃、胰、肠系膜淋巴结、心包、心肌、甲状腺、肾上腺、子宫等器官和组织，造成肉芽肿、溃疡和粘连等损害。日本血吸虫感染的慢性病人中有肾小球肾炎，在肾小

球血管基底膜可发现有 IgG、IgM 和补体 C_3 沉积，此种沉积的免疫复合物可固定并激活补体，补体中的 C_3a 和 C_5a 促使肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放组织胺等血管活性物质，使血管通透性增加。中性粒细胞集聚并吞噬复合物，释放蛋白溶解酶，损伤包括血管在内的局部组织产生病理改变，临床上出现蛋白尿、水肿及肾功能减退。

【临床表现】

血吸虫病临床表现复杂多变，因感染轻重、病程长短、虫卵沉积部位和机体免疫反应性而异。临床上可分为急性、慢性、晚期血吸虫病以及异位损害。轻度感染者可始终无症状，重度感染则常引起急性发作。反复多次小量感染者多演变为慢性血吸虫病，少数发展为晚期血吸虫病，预后不良。

（一）急性血吸虫病

发生在夏秋季，以 7～9 月发病率最高，患者多为男性青壮年与儿童。起病前常有明确疫水接触史，如下河游泳、割草、捕鱼或抗洪抢险等。患者多为初次重度感染者。当接触疫水数分钟至 1 小时后，在尾蚴侵入处即可感觉刺痒，随后出现点状红斑与红色小丘疹，即尾蚴性皮炎，2～3 天内可自行消退。从尾蚴侵入后约 1 个月左右（23～73 天），开始出现临床症状。

1. 发热　为急性期主要症状，热度、热型、热程极不一致，但似与感染程度有关。热型以间歇热最为多见，临晚高热，伴畏寒盗汗，次晨热退伴大汗。弛张热和不规则低热少见。重症病人可有稽留热，发热常持续在 40℃ 以上，伴意识淡漠、重听、腹胀等毒血症状。相对缓脉亦常见，易误诊为伤寒。发热常持续 2 周至月余，但重症病人可持续高热数月，患者迅速出现消瘦、重度贫血、浮肿、恶病质，以至死亡。

2. 过敏反应　急性期病人常有荨麻疹、血管神经性水肿、全身淋巴结轻度肿大。荨麻疹约见于 1/3 患者，四肢躯干为多，持续数日，严重时可融合成片。呼吸道水肿可导致呼吸困难。淋巴结肿大尤以腋窝和腹股沟多见，伴轻压痛。血中嗜酸性粒细胞明显增高，具有诊断参考价值。

3. 消化道症状　半数以上患者腹痛、腹泻、呕吐。腹泻先为稀便或水样便，后转为痢疾样脓血便，伴里急后重。腹泻每日数次，有时间歇或与便秘交替。重症有腹膜刺激征，腹部有压痛和柔韧感，可伴腹水形成。当症状缓解后腹水可消退。

4. 呼吸道症状　早期童虫移行穿过肺组织时患者可有咳嗽、咯血丝痰。当虫卵沉积在肺脏后，患者常表现干咳少痰，或痰中带血丝。重症可有气急、哮喘、胸痛等。当虫卵死亡周围组织反应消退，症状可逐渐消失。

5. 肝脾肿大　约 90% 病人肝脏肿大，可达肋下 3～4cm，尤以左叶显著。肝脏表面光滑，质软，常有明显压痛或上腹痛。黄疸少见，少数患者可伴有脾脏轻微肿大。

大多数急性血吸虫病人症状在短期内消退，病情隐匿发展；少数重症病人可因严重毒血症死亡或迅速发展为肝硬化。目前国内湖沼型流行区急性血吸虫病人数量较多，而水网型和山丘型流行区此型病人已少见。

（二）慢性血吸虫病

可从急性期病人发展而来，但大多数为反复小量感染逐渐演变为慢性血吸虫病。病程可长达10～20年甚至更长，症状体征变化很大。由于我国几十年坚持血防工作，目前流行区大多数病人均属本型。

轻型慢性血吸虫病又称慢性早期血吸虫病或无症状慢性血吸虫病。患者占慢性血吸虫病大多数。大部无症状，仅在粪便普查或结肠粘膜、肝活检等检查时发现有虫卵，或因其他疾病检查时发现肝脏软而轻度肿大而得以诊断。患者一般无明确的急性感染史，常见于居住在轻感染区接触疫水机会不多者。

慢性血吸虫病人症状以腹痛、腹泻最为常见。大便每日 2～3 次，稀便带粘液和血液，时愈时发。乙状结肠粗厚有压痛，病程长病情严重时可引起肠梗阻。重症病人腹泻常呈持续性脓血便，伴里急后重。大多数慢性血吸虫病人有食欲减退、疲乏、消瘦、贫血、性欲减退、月经紊乱闭经等全身症状。肝脾肿大常见，早期以肝肿大为主，尤以左叶明显。脾脏早期可不肿大，但随病情发展脾脏亦逐渐肿大。病情重病程较长者，肝脏反见缩小，质硬，表面有结节，脾脏进一步肿大，超过肝脏，从腹壁即可见隆起的脾脏。腹部膨隆，上部可扪及肿大的肝脾，下部可扪及粘连增厚肿大的肠粘膜、大网膜和肠系膜淋巴结。乙状结肠镜检查可见粘膜溃疡、黄色虫卵结节、息肉及瘢痕狭窄等。

（三）晚期血吸虫病

绝大多数由慢性血吸虫病发展而来，少数亦可由重度感染的急性血吸虫病直接演变而成。临床表现以肝硬化最为显著，病人因长期消耗、营养不良及严重肝损害，常可并发多种并发症和夹杂症。根据晚期血吸虫病临床表现可分为巨脾型、腹水型、

侏儒型。目前我国晚期血吸虫病人数量已大幅度下降，且多为建国前或建国初期感染者，年龄多较大，青壮年晚血病人已很少见。

1. 巨脾型　最为常见，占晚血病人大多数。血吸虫卵沉积在肝脏引起干线型肝纤维化与门静脉高压，脾脏肿大为最重要表现。肿大的脾脏下缘可达盆腔，右侧可超过正中线。脾脏表面光滑，质地坚硬并有切迹，触之有压痛。肝脏硬化缩小但仍可触及。巨脾型患者多有脾功能亢进，白细胞、血小板减少、贫血。如因食管下段静脉破裂发生大出血，脾脏可见缩小并易诱发腹水。

2. 腹水型　血吸虫病人出现进行性腹水，是晚期血吸虫病肝硬化严重、肝功能显著失去代偿能力的重要标志。腹水形成与门脉高压、低蛋白血症、继发性醛固酮增多等多种因素有关。腹水程度轻重不一，病程长短各不相同，但以中等量以下多见，且反复发作进行性加剧。病人腹部极度膨隆，下肢浮肿，腹壁静脉怒张，脐疝和巨脾。一般情况均较差，消瘦，呼吸困难，厌食，卧床丧失活动能力，严重者常呈恶病质。病人多因上消化道大出血，肝功能进一步衰竭，出现黄疸和肝昏迷死亡。

3. 侏儒型　因幼年反复感染，导致慢性和晚期血吸虫病，脑垂体前叶和性腺功能不全，肝脏生长介素（somatomedin）减少，使患儿生长发育严重障碍所致。患者身材矮小，面容苍老，性器官与第二性征发育不良，此外还有慢性和晚期血吸虫病一般临床表现。此类病人现已罕见。

（四）异位损害

异位损害是由于虫体异位寄生或门静脉系统内虫卵随血流进入门静脉系统外的其他器官引起。常见为肺血吸虫病和脑血吸虫病。异位损害多发生于重度感染和急性期。

1. 肺血吸虫病　多见于急性血吸虫病患者，是异位损害中最常见的一种。为虫卵沉积在肺部或童虫移行经过肺引起的肺间质病变。轻者呼吸道症状轻微，病人轻微咳嗽、胸痛、少量咳痰。听诊肺部有少许干、湿性啰音。重症病人肺部X线检查有弥漫性云雾状、点片状浸润，约经3～6个月后逐渐消散，一般不会发展为肺源性心脏病。

2. 脑血吸虫病　发生率约1.74%～4.29%，多发生在青壮年重度感染者。症状由虫卵沉积引起，病变部位以大脑半球为主，小脑亦可累及。临床可分急性与慢性两型。急性型表现为脑膜脑炎，多见于血吸虫病急性期，患者有嗜睡、意识障碍、昏迷、癫痫、瘫痪、痉挛、抽搐、腱反射亢进、锥体束征阳性及急性血吸虫病的症状。慢性型主要临床表现为癫痫发作，伴头痛、恶心呕吐、语言障碍、偏瘫等。两型均有颅内压增高，脑脊液正常或蛋白及白细胞轻度增高。颅脑CT平扫在急性型为脑水肿，脑实质内可见大小不一，程度不等的低密度水肿区，脑室狭小，边界模糊，不强化。慢性型则为局限性肉芽肿，病灶多在顶叶，也可见于枕叶，为单侧多发性等密度或略高密度的占位性结节，边界不清，病灶边缘水肿，使脑回凸起，压迫侧脑室使之变形。增强扫描可见病灶有强化。脑电图半数以上有异常，多为弥漫性α波和偶发与阵发性不对称慢波。脑血吸虫病常易与颅内肿瘤相混淆，但脑血吸虫病如及时经病原治疗，大多数中枢神经系统症状可缓解，颅脑CT扫描恢复正常。

虫卵如沉积在脊髓可导致横断性脊髓炎，病人下肢感觉异常、疼痛或丧失感觉，下肢瘫痪，大小便失禁或尿潴留，膝反射亢进后消失等。

3. 其他部位的血吸虫病　血吸虫成虫或虫卵可见于人体多种器官或组织中，如皮肤型血吸虫病，表现为多发性皮肤丘疹与脓疱，内有虫卵；而胃血吸虫病则有胃痛、呕血、贲门或幽门梗阻等类似胃溃疡或胃癌的症状；输卵管血吸虫卵沉积可造成输卵管堵塞导致宫外孕等。文献报告在眼结合膜、腮腺、甲状腺、乳房、心包、心肌、肾、肾上腺、腰肌、膀胱、输尿管、睾丸、附睾、宫颈等发现虫卵。这些异位损害一般须依靠病理检查方能作出诊断。

【实验室检查】

（一）血象

急性期白细胞总数和嗜酸性粒细胞均有升高，嗜酸性粒细胞总数及比例均显著增多，一般为20%以上，可达70%～90%或更高，具有重要诊断意义。但极重型或免疫功能低下者可不增加，或仅降低甚至消失。慢性血吸虫病人嗜酸性粒细胞仅有轻至中度增高。晚期血吸虫病人因营养不良、肝功能损害、脾功能亢进，则常有显著贫血，白细胞、血红蛋白、血小板均降低，嗜酸性粒细胞一般在10%以下。

（二）肝功能检查

急性血吸虫病人早期常有丙氨酸氨基转移酶（ALT）轻度上升，血清球蛋白显著增高。晚期患者因肝硬化和脾功能亢进，血清白蛋白明显下降，球蛋白增高，致白蛋白、球蛋白比例倒置。ALT和血清胆红素异常。目前占国内大多数的慢性早期血吸虫病人肝功能大多正常或轻微异常。

（三）病原检查

粪便中检出血吸虫卵是确诊根据，但除急性期外，粪便直接涂片的检出率不高。目前国内推行改良加藤厚涂片法（Kato-Katz 法），也可采用毛蚴孵化法或直肠活检法。

1. 改良加藤厚涂片法　取粪样 50g 经 100 目孔径不锈钢筛过滤后，将粪渣填入定量板的中央孔中，填满刮平，移去定量板，覆盖一张浸透甘油-孔雀绿溶液的亲水性玻璃纸，用橡皮塞轻轻压平，使粪渣均匀平铺至玻璃纸边缘，将 25℃ 室温过夜后镜检。计算克粪虫卵数（EPG），＜100 为轻度感染，100～400 为中度，＞400 为重度。当 EPG＜20 时，本法检出率不高；在人群感染率＞5% 时，可用本法进行查病。

2. 毛蚴孵化法　为目前国内普查血吸虫病应用的常规法。取粪样 30g 置于 40～60 目不锈钢筛中，在加满水的塑料杯中调浆后静置 30 分钟倾去上清液，换加清水，再沉淀 20～30 分钟，换水 3 次后将全部沉渣置塑料杯中，加满清水，杯口倒扣一个连接小玻璃管的三角形杯盖，在小玻璃管中加入清水。置 25～30℃ 温度下孵化，在 24 小时内观察小玻璃管 3 次。如粪中有虫卵即可孵出毛蚴，毛蚴通常呈针尖状，大小一致，透明折光，在水面下 1～3cm 处作直线快速游动。本法阳性率高于直接涂片和水洗沉淀法，主要用于基本消灭血吸虫病地区。但观察时应注意与水中浮游的原生动物区别。

除以上最常用的两种方法外，还可以采用水洗沉淀法、尼龙袋集卵法、促孵法等。但是由于轻度感染病人粪中虫卵数很低，且间歇性出现，故常须三送三检多次检查。晚期血吸虫病由于肠粘膜增厚纤维化，虫卵不易从肠壁破溃排出，检出率也低，此时可用直肠活检法。

3. 直肠活检法　通过乙状结肠镜夹取小量乙状结肠或直肠粘膜组织，置显微镜下镜检，常可发现沉积的虫卵。为了区别粘膜中虫卵死活，可将粘膜组织进行氯化三苯基四氮唑-茚三酮染色或吖啶橙染色。前法活卵内含丰富的桔红色滴状物，紫红色、紫色至蓝紫色晶状颗粒或晶体；死卵呈深蓝灰色或不染色。后法须在荧光显微镜下观察，活卵呈橙红色或红绿相间；死卵呈淡黄色、淡橙黄色、蓝色等。直肠活检不能区别近期变性卵与远期变性卵，故不能考核疗效或作为再次治疗根据。活检时应慎重操作以免造成穿孔或大出血。晚期血吸虫病人直肠粘膜脆弱，血管内压力较高，尤应警惕。

（四）免疫学检查

目前已有许多种免疫学试验方法可用于血吸虫病的免疫诊断。早期主要检测血清或其他体液中特异性抗体，近年则发展了多种检测体液中虫源性抗原组分的方法。免疫学试验具有特异性灵敏性高、操作简便省时等优点。但由于病人血清特异性抗体在治愈后长时间存在，不能区别既往感染与现症病人，也不能用于考核治疗效果；而血清循环抗原在治愈后消退较快，因此检测循环抗原已成为目前血吸虫病免疫诊断和考核疗效的重要发展趋势，并已有许多成功的报告。

1. 皮内试验　前臂皮内注射血吸虫成虫抗原 30μl（含氮量 2μg/ml），15 分钟后观察结果，若局部丘疹直径≥0.8cm 者为阳性。有时注射抗原 20 小时以上才出现反应，为延迟反应，应进一步检查。皮内试验操作简便观察结果快速，目前在流行区普查病人时作过筛之用，皮试阳性者，再用其他方法进行进一步检查确认。

2. 环卵沉淀试验（COPT）　当虫卵内毛蚴成熟后可分泌和排泄抗原性物质，与病人血清特异性抗体结合后在虫卵周围形成特异性沉淀物，即为阳性反应。检查时取冻干虫卵或虫卵悬液一滴（虫卵 50～100 只）置载玻片上，加待检血清 0.06～0.08ml 混匀，上面盖玻片，四周用石蜡密封后置 37℃ 孵育 48～72 小时观察结果并计算环沉率。阳性者虫卵周围出现泡状、指状、细长卷曲带状和片状沉淀物。COPT 可用于诊断病人，对无血吸虫病

$$环沉率=\frac{阳性反应虫卵数}{实际观察虫卵数}\times 100$$

史人群和治疗后 3 年的血吸虫病人，若环沉率≥3%，可认为体内仍有活卵存在，应给予药物治疗。COPT 还可以用于血吸虫病流行区综合查病和血清流行病学调查的方法。在基本消灭血吸虫病地区则可用于疫情监测。近年 COPT 已有双面胶纸法-COPT 和塑料管-COPT 等改进方法。

3. 间接血凝试验（IHA）　将血吸虫虫卵抗原致敏的醛化绵羊红细胞或人“O”型红细胞与待检血清混匀，置微量血凝板中，25～37℃ 置 40～60 分钟后观察结果。阳性者红细胞在凹底部形成不同形状的血凝斑，阴性者红细胞自然下沉凹底，形成紧密圆点，周围光滑整齐清晰。一般以血清 1:10 出现血球凝集为阳性，阳性率可达 95%。HA 具有阳性检出率高、判断结果快、便于现场应用等优点，但亦存在抗原有待标准化、致敏血球不稳定等缺点。近年有用经 SephadexG-100 层析纯化的血吸虫虫卵抗原作 IHA，可提高灵敏性、特异性和重复

性。

4. 酶联免疫吸附试验(ELISA) 用血吸虫可溶性虫卵抗原、尿素可溶性虫卵抗原或硫酸铵沉淀虫卵抗原包被聚苯乙烯固相载体，加含有抗体的待检病人血清，孵育后洗去多余的血清成分，再加入辣根过氧化酶标记的羊或兔抗人 IgG 或 IgM 的抗体，使与载体表面的抗原抗体复合物相结合，最后加底物邻苯二胺（OPD），溶液呈棕黄色，在比色计或专用 ELISA 读数仪读取 OD_{492}值。ELISA 具有特异性灵敏性都很高，操作简便可大批检测的优点，目前已广泛用于流行区查病及流行病学调查。并根据其原理提出了许多改良方法，如 PVC 薄膜 ELISA、斑点-ELISA 等，也有用单克隆 anti-idio NP_{30}代替上述抗原者。

5. 免疫酶染色试验(IEST) 用感染血吸虫的鼠（兔）肝冰冻切片作抗原底片，滴加待检病人血清，孵育后洗去多余的血清后吹干，滴加稀释的辣根过氧化物酶标记的羊或兔抗人 IgG 的抗体，孵育后再加入二氨基联苯胺（DAB）底物溶液中显色15～20 分钟后，水洗吹干，显微镜观察。阳性反应可见虫卵切面呈棕红色。

6. 间接荧光抗体试验(IFA) 基本操作同 IEST，唯用异硫氰基荧光素标记羊抗人 IgG 抗体代替酶结合物，且不需加 DAB 显色。荧光显微镜下观察可见虫卵切面呈黄绿色荧光。IFA 和 IEST 阳性率都可达 93%以上，和华支睾吸虫病、肺吸虫病的交叉反应率低于 5%，均具有抗原制备简单经济、方法简易、血清用量很少、特异性及灵敏性高等优点，目前已在国内流行区现场推广。

7. 酶联免疫印迹试验(ELIB) 该法兼有凝胶电泳的高分辨力和固相免疫酶测定的高度特异性和灵敏性。已经证实在日本血吸虫病人血清中存在识别成虫 31/32kD 抗原的特异性抗体，用此种抗原组分作指标的 ELIB 特异性高，与肺吸虫病等无交叉反应。有人发现在血吸虫病不同病期，血清中存在识别不同分子量抗原组分的相应抗体，认为可用 ELIB 区分不同病期的血吸虫病人。

8. 单克隆抗体（McAb）检测循环抗原(CAg) 近年陆续报告多种采用杂交瘤技术制备抗成虫肠相关抗原、可溶性血吸虫糖蛋白抗原、可溶性虫卵抗原的单克隆抗体，进行反向间接血凝试验、双夹心法-ELISA、捕获法-ELISA、抑制法-ELISA 及斑点-ELISA 等检测病人血清循环抗原，以诊断病人及考核疗效。这些方法一般对中、重度感染以及急性吸虫病阳性率可达 95%～100%，但对轻度感染阳性率只达到 70%左右，尚需进一步提高。

此外，还有尾蚴膜反应、聚乙二醇沉淀试验、乳胶凝集试验、双向酶标对流免疫电泳、尼龙圆片固相免疫酶试验等可用于抗体或抗原检测。可根据实际情况选择 2～3 种联合进行，如多项试验同时阳性则诊断价值更大。

（五）分子生物学检查

应用 DNA 探针杂交和多聚酶链反应（PCR）技术，已经证明国内日本血吸虫不同地理隔离群杂交主带相同，而次要带有不同程度差别，对研究我国血吸虫病流行病学调查有重要意义。

【特殊检查】

（一）B 超

可见肝叶增厚，尤以左叶为常见，左叶下缘角变钝，肝表面呈波浪状或凹凸不平，门静脉内径和脾静脉内径增宽，脾增大，腹水。

肝脏回声图像大致可分 4 类：①鳞片状回声：肝实质内呈弥漫性增强回声，分布不均匀，出现粗大点状及斑片状强光点。②网格状强回声：肝内呈现大小不一网格状增强光带分布，将肝实质分割为大小不等的小区，小区内回声低弱。③地图状强回声：回声光带明显增强增粗，光带包围的肝实质大小不等、形状不一，内部为不均匀低-中等回声。④树枝状回声：门静脉明显扩张。门静脉分支呈树枝状光带，肝门区光带粗而强，光带包围的肝实质回声较低且不均匀，肝包膜欠平滑，部分呈波浪状，肝包膜凹下并与肝内网带相连接。

（二）CT 扫描

肝体积缩小，肝内可见条纹状沿肝小叶间隔走行的钙化影呈龟板花纹状或地图区块状。肝包膜增厚钙化，与肝内钙化间隔相垂直，两者相接处有切迹形成。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

血吸虫病临床表现较为复杂多变，如有异位损害或夹杂症和并发症时更难诊断。诊断时应根据流行病学资料、临床表现、实验室与特殊检查结果综合分析，确诊有赖粪便或活组织中找到虫卵或毛蚴孵化阳性。凡在血吸虫病流行区工作生活有与疫水接触史；发热，皮疹，腹痛腹泻，肝脾肿大，嗜酸性粒细胞增高，腹水或发育、营养不良，贫血等；均应考虑有血吸虫病的可能。如二项以上免疫学试验阳性则应反复多次粪检或直肠活检查找虫卵或进行毛蚴孵化，以求确诊或排除本病。

（二）鉴别诊断

急性血吸虫病因发热、腹痛、腹泻、脓血便、肝脾肿大与压痛，常被误诊为伤寒、菌痢、粟粒性结核、阿米巴肝脓肿等疾病。鉴别时应注意发病季节、有无疫水接触史，粪便虫卵或毛蚴孵化检查及血中嗜酸性粒细胞显著增多具有重要鉴别诊断价值。

慢性和晚期血吸虫病以腹泻便血为主者，应与肠结核、慢性菌痢、结肠癌等鉴别。以肝脾肿大为主者则应与病毒性肝炎、慢性疟疾、黑热病、门脉性肝硬化、坏死后性肝硬化、肝癌等鉴别。特别在我国血吸虫病流行区，病毒性肝炎发病率也较高，血吸虫病合并病毒性肝炎，尤其乙型病毒性肝炎较为常见。鉴别时除应常规检查各型病毒性肝炎血清学标志物外，可根据慢性和晚期血吸虫病常有慢性腹泻便血史，巨脾及食管下段静脉曲张较常见，肝功能损害较轻，黄疸、蜘蛛痣、肝掌较少见，自然病程较长，劳动力丧失、肝昏迷发生率较少等初步鉴别，但仍需依赖多次病原体检查与免疫学试验方能确诊。

【预后】

急性和慢性血吸虫病人经病原治疗后，绝大多数病人症状消失，肝脏回缩，体力恢复，体重增加，粪检阴转，可长期保持健良状况，预后良好。晚期血吸虫病侏儒型病人经病原治疗后也能恢复生长发育，接近正常人体态。但晚期血吸虫病如有顽固性腹水、并发上消化道大出血、黄疸出现、肝昏迷及原发性腹膜炎时预后较差。虫卵对结肠粘膜长期刺激，可引起癌变，预后亦不良。

【治疗】

（一）病原治疗

日本血吸虫病病原治疗经历了近80年发展历程。早期使用酒石酸锑钾等锑剂，以后曾先后使用呋喃丙胺（F30066）、六氯双二甲苯（血防846）、硝硫氰胺（7505）和硝硫苯酯（7720）等，均因毒副作用较大而逐渐停用。吡喹酮的出现，翻开了血吸虫病病原治疗崭新的一页。目前，吡喹酮已完全取代其他药物，成为血吸虫病病原治疗中唯一首选药物在国内外普遍推广。

1. 吡喹酮（praziquantel, pyquiton） 是一种新型广谱低毒高效抗蠕虫病药物，为杂环吡嗪-异喹啉衍生物，1972年由西德怡默克-拜尔药厂研制成功。吡喹酮是一种无色无臭，略有苦味的结晶粉末，理化性质稳定。能溶于氯仿、二甲亚砜等有机溶剂，但难溶于水。市售吡喹酮片剂为外消旋混合物，研究证明，其左旋光学异构体为有效杀虫成份，右旋体则几无杀虫作用。

吡喹酮口服后在肠道迅速吸收，吸收率约80%，血药浓度峰值（Cmax）平均为$2\frac{1}{4}$小时，血清中生物半衰期为1～1.5小时。家兔实验治疗证明，吡喹酮在门静脉浓度为周围血的10～20倍。吡喹酮主要在肝脏内代谢，迅速而完全。吡喹酮与葡萄糖醛酸或硫酸结合为单羟基或多羟基盐，几无杀虫作用，代谢产物24小时内大部分由肾脏排出，在体内几无蓄积作用。人体研究证明，血吸虫病患者吡喹酮在肝脏代谢转化的功能明显减退，尤其是慢性和晚期血吸虫病人的Cmax和半衰期较健康人均有增加。

吡喹酮对血吸虫的作用机制较为复杂：①药物与血吸虫接触后，虫体立即发生痉挛麻痹，迅速转移至肝脏。可能吡喹酮具有5-羟色胺样作用或是5-羟色胺受体激动剂。此种增强虫体肌肉张力，活动兴奋的作用必须有Ca^{2+}参与。②吡喹酮对血吸虫皮层具有迅速而明显的损伤作用，用药后2～6小时皮层合胞细胞胞质出现巨大空泡、核肿大、核膜模糊、核仁消失等改变。扫描电镜可见皮层肿胀，出现许多球状或泡状物，皮层糜烂和剥落。③吡喹酮通过破坏皮层，使虫体体表抗原暴露，有利于抗体、嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞等粘附发挥免疫杀伤效应。④吡喹酮可以抑制虫体皮层碱性磷酸酶的活力，影响虫体对葡萄糖的转运，促进虫体内源性糖原分解与减少，干扰虫体糖代谢。此外，吡喹酮还可以抑制虫体核酸和蛋白质合成。

吡喹酮毒副作用低微，治疗剂量对心、肝、肾、造血系统与神经系统均无明显毒性。少数病人服药后有恶心呕吐、软弱乏力、头昏头痛、轻度腹痛等。严重副反应发生率约0.4%，主要有昏厥、精神失常、癫痫、ST段下降、心律异常等。晚期血吸虫病患者吡喹酮肝脏代谢转化较慢，毒副反应发生率较高，使用时应予警惕。少数病人可能发生大量便血亦应注意。

吡喹酮不能杀死虫卵，对移行期童虫作用甚差，加以其排泄迅速，故无预防感染的作用。目前该药已广泛用于各期血吸虫病治疗。

（1）急性血吸虫病：成人总剂量为120mg/kg，儿童140mg/kg，4～6日疗法，每日剂量均分为2～3次服用。一般病例可采用10mg/（kg·次），每日3次，连服4日。

（2）慢性血吸虫病：住院病人可采用常规2日疗法，即10mg/（kg·次），每日3次，连服2日。

体重以60kg为限，超过60kg者以60kg计算。儿童体重小于30kg者，总剂量可用70mg/kg。现场大规模普治可采用一剂疗法，轻流行区用40mg/kg一次顿服；重流行区用50mg/kg，分2次服用。

(3) 晚期血吸虫病：对一般情况尚好、肝脏代偿功能尚佳者可按慢性血吸虫病治疗；但对年老体质差、肝功能损害明显、或有重要夹杂症的患者，剂量可酌减或适当延长疗程。

吡喹酮治疗血吸虫病疗效甚佳。急性血吸虫病轻、中、重型患者平均退热时间分别为3.9、6.5和9.5天，急性血吸虫病治后远期疗效（6～12月）良好，粪孵阴转率在90%左右。慢性血吸虫病治后3月粪孵阴转率高达98.4%；部分再感染机会较多的重流行区远期疗效粪孵阴转率为64%～81%。少数晚期血吸虫病患者治后3月粪孵亦可阴转。40～45mg/kg一剂疗法与常规60mg/kg2日疗法比较，疗效无明显差异。一剂疗法可节省1/3的药量和3/4的工作量，也保证了服药效果，值得推广。

2. 蒿甲醚(artemether) 该药是抗疟药青蒿素的一种衍生物。近年发现，蒿甲醚可以抑制日本血吸虫碱性、酸性磷酸酶，减少糖原蛋白质量。实验感染日本血吸虫的家兔口服蒿甲醚10mg/kg，每周1次，连服4次和8次后，减雌率分别为88.9%和97.8%，兔肝脏肉眼观察与未感染兔相似或仅有轻微的虫卵损害。雄虫长度亦显著小于正常对照组。因此，蒿甲醚可能是一种有希望的抗血吸虫的药物。

(二) 对症治疗

急性血吸虫病人应卧床休息，晚期或重症病人应住院治疗，加强营养和支持疗法。晚期血吸虫病患者因体质衰弱、夹杂症和合并症较多，故应采取多种治疗措施综合施治。肝硬化者应加强护肝措施，吡喹酮治疗后肝纤维化可有改善。巨脾症兼有明显脾功能亢进、门静脉高压者应考虑行脾切除加大网膜腹膜后固定术。对食管静脉曲张并发上消化道出血者可行硬化剂注射或结扎曲张静脉。腹水型患者应卧床休息，限制水、钠摄入，给予高蛋白、高维生素饮食，酌情间歇使用速尿、双氢克尿塞等利尿剂。对顽固性腹水可采用腹水浓缩自身回输或少量输入人血清白蛋白。并发肝性脑病和原发性腹膜炎时治疗同门静脉性肝硬化，可参阅有关章节。

【预防】

血吸虫病预防应根据不同流行区具体情况，采取综合防治措施。

(一) 控制传染源

在流行区定期进行普查，对病人和病畜进行普治，连续数年可大幅降低当地血吸虫感染率。吡喹酮扩大化疗，目前已成为流行区综合防治措施中最重要最有效的一环。耕牛血吸虫病可采用硝硫氰胺悬液1.5～2mg/kg一次静脉注射。

(二) 切断传播途径

1. 灭螺 在流行区应详细进行查螺，建立螺情图。在水网区可用土埋法；湖沼地区可采用围堤筑坝垦植，居民区周围建立防螺带等；山区则可采用蓄水养鱼、治理荒坡种植旱作物等。药物灭螺可结合上述方法同时进行。常用药物有五氯酚钠、氯硝柳胺控释剂等。近年国内新研制的高效低毒杀螺药物溴乙酰胺，有效灭螺和螺卵剂量为五氯酚钠的1/10和1/60，水溶性好，使用方便，无致突变性，对鱼类和河蚌高度安全，有推广应用价值。

2. 粪便管理 防止人畜粪污染水源，禁止在河塘刷洗马桶，厕所应修建在远离水源地方。粪便应经过无害化处理，密封发酵、高温堆肥、沼气池处理，经过一定时间后都能杀死虫卵。

3. 水源管理 保护水源不受污染，井口应加盖或有围栏。结合农村改水工作逐步改用自来水或深机井水。必须饮用河水时应尽量在河心取水并放置3天后方可使用。或在每担水中加入漂白粉1g，搅匀静置15分钟后可杀死水中尾蚴。提倡饮开水。

(三) 保护易感人群

加强卫生宣教工作，在流行区尽量减少与疫水接触，不要赤足在岸边草地行走，不要到河湖游泳和洗衣物。在必须接触疫水时，可采用个人防护措施，如穿着厚实布袜或绑腿，也可用0.2%氯硝柳氨浸泡衣裤鞋袜或直接在皮肤涂布防护剂。血吸虫疫苗研究正在进行中，有报告重组Sj26抗原对尾蚴感染攻击产生26%～32%减虫率。辐射照射致弱尾蚴在小鼠和实验动物也可以诱发高度保护力。但血吸虫病疫苗预防仍有许多问题有待研究，临床应用为时尚早。

二、其他血吸虫病（曼氏、埃及、湄公、间插血吸虫病）

除日本血吸虫外，还有曼氏血吸虫、埃及血吸虫、湄公血吸虫以及间插血吸虫可在人体引起血吸虫病。目前，我国尚未发现国内感染的上述4种血吸虫病。但随着国际交往的增加，已经发现外派归

国人员中偶有感染曼氏血吸虫病与埃及血吸虫病者，值得注意。

【病因学】

曼氏血吸虫成虫体表有明显结节覆盖，结节上有束状细毛。肠支在虫体前半部联合，后盲肠很长。卵巢在虫体中线之前，子宫在虫体前面，较短，内含虫卵很少，仅1～2个。虫卵长卵圆形，侧棘长而大为其特征。成虫寄生在肠系膜小静脉、痔静脉丛内，虫卵主要分布在肠壁及肝脏，随粪、偶尔随尿排出。中间宿主为扁卷螺科的双脐螺，包括光滑双脐螺、亚氏双脐螺和浦氏双脐螺。保虫宿主有猴或啮齿类，偶尔在狒狒体内寄生，但大白鼠对其有自然抵抗力。

埃及血吸虫成虫体表结节细小。肠支在虫体中部稍后联合，后肠支长度介于日本血吸虫和曼氏血吸虫之间。雌虫卵巢位于虫体中线之后，子宫在虫体之前，较长，内含虫卵较多，约10～100个。虫卵纺锤形，一端略小另一端圆钝，在圆钝端有一短小的终末小棘为其特征。成虫寄生在膀胱静脉，骨盆静脉丛，直肠小静脉，偶尔在肠系膜门脉系统。虫卵主要分布于膀胱及生殖器官，随尿，偶尔随粪排出。中间宿主为水泡螺属的截口水泡螺、非洲水泡螺和球水泡螺（非洲）、蜮（印度）或扁卷螺（葡萄牙）。保虫宿主有狒狒、猴和啮齿类。

湄公血吸虫的成虫体表有细皮棘。肠支在虫体后半部联合，后盲肠很短，和日本血吸虫相似。卵囊位于虫体前5/8处，子宫在虫体前部两肠支之间，内含虫卵100～200个。虫卵最小，几近圆形，侧棘短小。成虫寄生在肠系膜上静脉与门脉系统，虫卵主要分布于肠壁及肝脏，随粪排出。中间宿主为水生的新拟钉螺（开放拟钉螺），尤以γ新拟钉螺（虎纹螺）为主。保虫宿主有犬、羊、牛、田鼠等，但家兔不易感。

间插血吸虫成虫体表兼有细皮棘和结节覆盖，肠支与日本血吸虫和湄公血吸虫相似，后盲肠很短。卵囊在中线之后，子宫在虫体前部，长，内含虫卵5～50个。虫卵呈梭形，有长终末棘。成虫寄生在肠系膜静脉与门脉系统，虫卵分布在肠壁和肝脏，随粪排出。中间宿主为福氏水泡螺（喀麦隆）、球水泡螺和非洲水泡螺。保虫宿主有羊和啮齿类。

上述血吸虫生活史与日本血吸虫基本相同，从终宿主人粪或尿排出的虫卵落入水中，孵出毛蚴，毛蚴分别感染不同种属的中间宿主螺，并在螺体内经母胞蚴、子胞蚴发育为尾蚴，在适宜条件下，尾蚴从螺体内逸出浮游在水中，当人接触疫水时，尾蚴借机械运动和穿刺腺分泌物作用，进入人体，经童虫移行至肝脏发育为成熟成虫，并雌雄合抱逆血流进入肠系膜静脉和门静脉系统。唯有埃及血吸虫大多数成虫通过痔上静脉与会阴部静脉进入膀胱静脉和骨盆静脉丛等处定居排卵。沉积在肠壁或膀胱壁的虫卵形成虫卵肉芽肿或破入肠腔或膀胱内，随粪或尿排出。

【流行病学】

曼氏血吸虫病广泛流行于非洲、南美和加勒比地区，在非洲流行于埃及、苏丹、埃塞俄比亚、肯尼亚、坦桑尼亚、马拉维、莫桑比克、刚果、马尔加什、喀麦隆及利比亚等国。南美主要流行于巴西东北部，其次在圭亚那、多米尼加等国。在亚洲，本病流行于也门。本病在以色列、波多黎各和委内瑞拉已基本消灭，但许多患有曼氏血吸虫病的波多黎各移民居住在美国本土，尤其是纽约市内，构成一定的社会卫生问题。

埃及血吸虫主要流行于非洲。东非从苏丹、埃塞俄比亚、坦桑尼亚到毛里求斯；中非的大部分；西非从乍得、尼日利亚到安哥拉；北非从埃及到摩洛哥的大片地区都有本病存在，其中突尼斯、几内亚比绍、尼日尔、索马里和毛里求斯只有埃及血吸虫病流行，其他地区则与曼氏血吸虫病同时存在。除非洲外，欧洲的葡萄牙南部、塞浦路斯岛；西亚的黎巴嫩、叙利亚北部、阿拉伯地区、伊拉克和伊朗；亚洲印度孟买南部200公里也有局部流行。

湄公血吸虫病局限于老挝、泰国、柬埔寨的湄公河流域，其中位于老挝南部与柬埔寨北部湄公河上的Khong岛是本病一个真正的流行区，居民感染率可达62.3%（45/72）。

间插血吸虫病仅流行于非洲扎伊尔、加蓬、喀麦隆和中非共和国。但也有在非洲感染的欧、美患者。

（一）传染源

病人是最主要的传染源。猴、狒狒或其他啮齿类动物偶有自然感染，但对上述4种血吸虫病传播并无重要意义。犬、牛感染湄公血吸虫可能对该病传播有一定作用。

（二）传播途径

与日本血吸虫病基本相同：含有虫卵的病人粪、尿污染水源，虫卵入水孵出毛蚴，毛蚴分别侵入相应的螺类发育，逸出尾蚴，人因直接接触疫水而感染。

（三）人群易感性

人群对四种血吸虫普遍易感，尤以农民、儿

童、青少年和妇女发病率为高，可能与接触疫水机会较多有关。流行区居民因多次感染可有部分免疫力，来自非流行区的人员初次感染，病情常较重。

【发病机制】

曼氏血吸虫病已证明属于虫卵引起的迟发型超敏反应。曼氏血吸虫排卵量仅为日本血吸虫的1/10,因此，曼氏血吸虫虫卵肉芽肿较日本血吸虫病数量少、体积也小。虫卵在结肠粘膜下层产出后，经6天左右发育，成熟毛蚴分泌可溶性虫卵抗原，渗出卵壳，致敏T淋巴细胞。后者再次与可溶性虫卵抗原接触后，产生强烈的回忆反应，释放出多种淋巴因子，淋巴因子吸引相应的嗜酸性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞浸润到虫卵周围，形成虫卵肉芽肿、严重者中心坏死演变为嗜酸性脓肿。当虫卵中毛蚴死亡后，可溶性虫卵抗原停止释放以及宿主免疫调控机制作用，虫卵肉芽肿逐渐钙化愈合。虫卵肉芽肿纤维化与钙化是其最后结果，在曼氏血吸虫病人的早期肉芽肿可测出纤维结合素，中期肉芽肿还有Ⅲ型胶原及纤维母细胞。曼氏血吸虫抗原致敏的T细胞克隆经可溶性虫卵抗原刺激后均能产生纤维母细胞刺激因子。虫卵肉芽肿纤维化钙化最终导致肝纤维化、肝硬化与门脉高压症。但由于曼氏血吸虫排卵量较少，故肝脏病变轻于日本血吸虫病。

埃及血吸虫寄生在膀胱静脉与骨盆静脉丛内，所产生的虫卵主要沉积在膀胱与输尿管末端粘膜下层与肌肉层，成虫几不引起病变，虫卵沉积在膀胱壁产生肉芽肿病变，其发生机制与曼氏血吸虫相似，属于细胞免疫反应，T细胞起主要作用。

湄公血吸虫与间插血吸虫病的发病机制研究尚少，但一般认为与日本血吸虫病相似。

【病理解剖】

曼氏血吸虫病病变与日本血吸虫病相似，但肠道病变较轻，仅限于结肠，以乙状结肠和直肠为重。虫卵刺激肠粘膜组织产生炎症反应，形成嗜酸性小脓肿及假结核结节。粘膜破溃脱落形成溃疡，虫卵随坏死的粘膜、粪便等排出体外。肠壁增厚可形成息肉或癌变。虫卵大部分随血流进入肝脏，虫卵肉芽肿纤维化与钙化，引起门静脉细支周围纤维化和门脉周围型肝硬化、门脉高压、脾肿大与脾功能亢进、腹水、侧支循环开放食管下端及胃底静脉曲张。晚期可产生肝实质损害，肝功能减退加重腹水和浮肿。此外，虫卵在肺部沉积可引起肺动脉弥漫性闭塞性病变，导致肺动脉高压、肺源性心脏病。虫卵肉芽肿还可压迫脊髓，产生中枢神经系统异位损害。

埃及血吸虫童虫在体内移行可引起肺组织广泛点状出血、充血和白细胞浸润。虫卵也可通过膀胱静脉经下腔静脉，右心进入肺动脉。大量虫卵可堵塞肺小动脉，产生坏死性闭塞性动脉内膜炎，引起肺动脉高压。肺动脉常呈血管瘤样扩张。虫卵主要沉积在膀胱三角区和膀胱颈部。虫卵引起膀胱壁充血、细胞浸润及结缔组织增生。膀胱粘膜表面呈细小颗粒状突起，坏死粘膜脱落形成浅表溃疡，虫卵即可落入膀胱随尿排出。虫卵肉芽肿也可钙化形成泥沙样结石或沙斑；粘膜增生形成息肉突入膀胱腔内，其中部分可癌变。膀胱三角区和膀胱颈部虫卵肉芽肿纤维化可导致该处肌肉挛缩，膀胱颈弛缓不能与排尿障碍。膀胱颈和末端输尿管可因虫卵肉芽肿纤维化与钙化而阻塞导致肾盂积水、继发性肾盂肾炎，晚期可产生肾功能不全和尿毒症。除泌尿系统外，男性病人可有前列腺、输精管、尿道口病变，女性病人可累及宫颈、阴道、阴唇，但均罕见。虫卵也可通过肠系膜下静脉进入阑尾、结肠、直肠粘膜沉积，并从粪便中排出。少量虫卵可进入肝脏，形成假结核结节和门脉周围性纤维化。

湄公血吸虫病和间插血吸虫病的病理改变与日本血吸虫病大致相同。

【临床表现】

曼氏、湄公、间插血吸虫病的临床表现基本相同。急性期主要症状有发热、荨麻疹、咳嗽、腹痛、腹泻、肝大压痛、嗜酸性粒细胞增多等，少数病人脾脏肿大。病程较急性日本血吸虫病短，病情亦较轻。慢性期病人大多有腹痛、腹泻、痢疾样大便、粘液血便时断时续、肝脾肿大等。晚期病人常有门静脉高压征，出现巨脾、腹壁静脉和食管下段静脉曲张、破裂时可引起大出血。肝功能早期可基本正常，晚期亦可有肝功能减损，出现浮肿、腹水、血清白蛋白下降、球蛋白增高，白/球蛋白倒置等。曼氏血吸虫病可引起横断性脊髓炎。

埃及血吸虫病主要临床表现急性期和日本血吸虫病相似，但较轻。慢性期早期的主要症状为无痛性终末血尿，严重者全部尿液均呈血色，但仍以终末尿含血量更多。血尿常伴尿频尿痛，一般可持续数月或数年而无其他症状。晚期病人由于膀胱纤维化，常导致尿潴留、肾盂肾炎、肾盂积水等，严重者可产生肾功能衰竭。部分病人有膀胱息肉、结石和癌变。此外，慢性期病人还可出现轻度肠道症状和肝脾肿大、肝纤维化。当虫卵大量侵入肺部时，可出现气急、呼吸困难、心前区疼痛、心悸、晕厥

等症状，但痰中很少找到虫卵。虫卵在生殖系统沉积时可引起前列腺炎、前列腺变硬。精索与附睾病变可阻塞淋巴管引起阴茎橡皮肿。女性病人可有阴道、阴唇、宫颈病变。

【实验室检查】

曼氏、湄公、间插血吸虫病人粪便中均可以找到虫卵，或经孵化后发现毛蚴。埃及血吸虫病患者可有肉眼或镜下血尿，并在沉渣中发现埃及血吸虫卵。尿沉渣孵化，在10分钟到2小时内，即可见毛蚴。其他实验室检查参见日本血吸虫病。

【特殊检查】

曼氏、湄公、间插血吸虫病人乙状结肠镜检可见肉芽肿样结节或息肉，偶可继发结肠癌变。埃及血吸虫病人膀胱镜检查可见膀胱壁上有大量虫卵肉芽肿形成的沙斑，粘膜增生性炎症与乳头状增生，结石等，部分病人可诱发膀胱癌变。肝脏B超检查亦可采用。

【诊断与鉴别诊断】

曼氏、湄公、间插血吸虫病诊断同日本血吸虫病，确诊有赖于粪便中查到相应虫卵，或孵化见到毛蚴。乙状结肠镜检及活组织检查，血清免疫学试验检测抗体或循环抗原均有助于诊断。肝脏B超检查显示曼氏血吸虫感染者肝脏有增宽纤维化的门脉管回声区，与肝脏活检比较符合率可达84.2%，且经过吡喹酮有效治疗，门脉周围纤维化程度有所减轻，肝脏回缩，可作为考核疗效指标之一。

流行区内凡有无痛性终末血尿者均应疑有埃及血吸虫病。取终末血尿离心沉淀后取沉渣直接镜检可发现虫卵或进行孵化查找毛蚴均可确诊。膀胱镜检查并取活组织病检可发现虫卵和鉴别其他疾患，有条件时均应进行。埃及血吸虫病应注意与膀胱癌、膀胱炎、肾结石、肾结核、肾炎等鉴别。

【治疗】

上述4种血吸虫病均可采用吡喹酮治疗。对曼氏、湄公、间插血吸虫病，可采用20mg/（kg·次），每日3次，一日疗法即可，治愈率在80%以上。对埃及血吸虫病，可采用10mg/（kg·次），每日3次，二日疗法，治愈率高达96.6%；也可采用40～50mg/kg，一次顿服的单剂疗法，但治愈率稍低为88.5%～89%。埃及血吸虫病还可用硝咪唑（niridazole，尼立达唑）治疗，剂量为25mg/kg，分5日服完，为1疗程，血尿及尿中虫卵在用药后2～3日即阴转，半月时尿中大多数病人虫卵消失，其余仅见少量变性虫卵，有效率可达99%。硝咪唑毒副反应轻微，少数病人有轻度头痛、头昏、失眠，偶有呕吐、腹痛、腹泻。在非洲，治疗埃及血吸虫病仍有使用敌百虫者，剂量为5～15mg/kg，每2周口服一次，连用2剂。

【预防】

参照日本血吸虫病。应以灭螺、管粪管尿、保护水源、加强个人防护、有计划在流行区普查普治病人等综合措施为主。

三、血吸虫尾蚴性皮炎

血吸虫尾蚴性皮炎（cercarial dermatitis）是禽类或兽类血吸虫尾蚴侵入人体皮肤引起的一种变态反应性疾病。国外主要由于人在淡水湖或半咸水海岸游泳或从事捕捞养殖作业时感染，故又称游泳者瘙痒症（swimmer's itch）。国内主要在种植水稻、养鸭、捕鱼时感染，故又称稻田皮炎等。患者在流行区长期反复感染，是一种常见多发病。

【病因学】

引起尾蚴性皮炎的禽类或兽类血吸虫种有数十种之多，命名亦较混乱。目前国内已证实的虫种有寄生在鸭类的毛毕属吸虫中包氏毛毕吸虫、集安毛毕吸虫；寄生在黄牛的东毕属吸虫中土耳其斯坦东毕吸虫及其结节变种、程氏东毕吸虫。

（一）毛毕吸虫属

是我国南方广泛流行的稻田皮炎的病原体，主要有包氏毛毕吸虫。该属吸虫大多以家鸭为终宿主，有的地区家鸭感染率高达66.7%以上，当地人皮炎发病率为80%～100%。另外一些候鸟如斑嘴鸭、绿头鸭、绿翅鸭等也是其终宿主，此种候鸟在向南方迁徙时常在我国南方沿海稻田停留，成为皮炎流行的传染源。包氏毛毕吸虫成虫寄生在鸭类门静脉内，中间宿主为罗卜螺，属于土蜗属螺蛳。尾蚴为有眼点、无咽长尾叉型尾蚴。当人手足与疫水接触，尾蚴侵入皮肤引起皮炎。

（二）东毕吸虫属

是我国北方引起稻田皮炎的病原体，主要有土耳其斯坦东毕吸虫及其结节变种、程氏东毕吸虫等。该属吸虫以黄牛为主要终宿主，此外在多种食草动物如水牛、绵羊、马、驴、骆驼等也可寄生。我国吉林某地黄牛感染率为85%～100%，当地人群皮炎发病率亦高达100%。东毕吸虫中间宿主亦为罗卜螺属与土蜗属螺蛳，如卵圆罗卜螺（radix ovata）。尾蚴为无眼点、无咽、短尾叉型。

此外，国内还有澳毕吸虫、鸟毕吸虫，国外还有梭毕吸虫、杜氏小血吸虫、牛血吸虫、羊血吸虫等尾蚴可在人体引起尾蚴性皮炎。

【发病机制】

尾蚴性皮炎属皮肤变态反应。由于人不是禽、畜血吸虫适宜的终宿主，故尾蚴进入人体后，不能发育成熟为成虫。尾蚴性皮炎最初可能是由于穿刺腺分泌物中溶蛋白酶的作用，使尾蚴周围的皮肤细胞溶解。以后尾蚴逐渐死亡崩解的复杂蛋白质和多糖，都是强烈的变应原，使大量细胞浸润，血管通透性增高，毛根及皮脂腺周围水肿，血管外有淋巴细胞、单核细胞、多核粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润，随后局部形成水肿，表皮细胞坏死。初次感染时皮肤损害常较轻微，但再次遭受同类尾蚴侵袭时，由于免疫回忆反应，在皮肤即可表现有抗体和免疫细胞参与的变态反应，反应迅速而强烈，且重复感染次数越多、皮肤反应程度越强烈。

【病理解剖】

尾蚴侵入皮肤后多停留在生发层，极少侵入真皮层。病变处可见表皮的角皮隆起，表皮及真皮层均有充血，尾蚴即存在于生发层与真皮层之间的空隙中。随即血管扩张，周围水肿，组织细胞溶解结构模糊，并有淋巴细胞与中性粒细胞浸润，此后尾蚴在皮肤内逐渐消失，大部分随血流进入肺部引起肺小出血点和小结节形成，最终尾蚴在肺内死亡。感染次数越多，肺部检出尾蚴数越少，大量尾蚴被白细胞包围或被禁锢于真皮形成的结节中。在尾蚴侵入 48 小时后，皮肤棘细胞层水肿和形成水疱，内含纤维蛋白、淋巴细胞和单核细胞等，水疱部位表皮细胞坏死，真皮层高度充血，血管外细胞广泛浸润。

【临床表现】

人与含尾蚴的疫水接触且水份蒸发后，局部皮肤即感奇痒，多见于四肢。一般在 1 日内出现，也可在接触尾蚴数分钟后。奇痒可伴刺痛，并逐渐加剧，尤以睡时为重，常使病人搔破患处皮肤，导致继发感染与糜烂。奇痒同时可出现红斑、丘疹或荨麻疹。皮疹在接触疫水后 3～4 日最明显，1 周后逐渐消退。少数病人在症状高峰期可有发热。尾蚴性皮炎症状轻重与重复感染次数有关，重复感染次数多者症状常较重；毛毕吸虫尾蚴引起的症状也较东毕吸虫尾蚴为重。

【诊断】

尾蚴性皮炎可根据疫水接触史、皮肤症状出现的季节和时间，及临床表现等诊断。

【治疗】

主要为对症治疗和防止继发感染。尾蚴性皮炎属自限性疾病，如无继发感染，数日即可自愈。对症治疗主要为止痒，一般可用复方炉甘石洗剂、薄荷樟脑软膏或酒精溶液涂布患处，亦可适当服用息斯敏、扑尔敏等药物减轻瘙痒。皮肤红肿消退后可局部涂布肤轻松或皮炎平等。继发感染时可局部或全身使用抗生素治疗。

【预防】

应根据各地具体情况采用不同的综合预防措施。

（一）做好粪便管理

防止牛粪、鸭粪等污染稻田，牛粪或禽粪应经过无害化处理后方用于施肥，避免鲜粪下田。

（二）灭螺

冬季可将稻田或有螺沟塘排水越冬，可杀死越冬的螺蛳。在螺蛳密度大的稻田可施用氨水、硫酸铜、五氯酚钠、氯硝柳胺等灭螺药物。

（三）个人防护

接触疫水后应立即擦干皮肤，局部用酒精擦拭。有尾蚴性皮炎史者更应避免接触疫水。皮肤涂抹防护药物或穿着经氯硝柳胺浸泡的衣物有一定防护作用。在无防护药物的地方，可用塑料薄膜制成脚套、手套、袖套等穿用，如能保护不破损也能起到防护作用。

（陈雅棠）

参考文献

1. 毛守白主编．血吸虫生物学与血吸虫病的防治．北京：人民卫生出版社，1990
2. 陈雅棠，刘约翰，王小根，等．单克隆抗体-抗原斑点试验检测慢性血吸虫病人血清循环抗原．中华内科杂志，1990，29(1):26
3. Cook GA, Metwali A, Blum A, et al. Lymphohine expression in granulomas of Schistosoma mansoni infected mice. Cell Immunol, 1993, 152:49
4. Sano M. studies on chemotherapy of parasitic helminths: efficacy of artemether on Japanese strain of Schistosoma japonicum in mice. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 1993, 24:53
5. WHO Expert Committee on the Control of Schistosomiasis. Public health impact of schistosomiasis. disease and mortality. Bull World Health Organ, 1993, 71:657

第二节 并殖吸虫感染

并殖吸虫感染（paragonimus infection）是指对人类致病的并殖吸虫寄生在人体内各脏器而引起的一种慢性寄生虫病，其中以卫氏、四川（或斯氏）

并殖吸虫感染最为常见。肺部是卫氏并殖吸虫最易寄生的部位，故有肺吸虫病之称。人受感染主要是吃进了含有并殖吸虫活囊蚴的溪蟹或蝲蛄所致。除人外，还有多种食肉类动物，包括野生动物也能自然感染，因此本病也是自然疫源性疾病。

1930年我国学者首次报道浙江省绍兴县兰亭2名并殖吸虫感染者，此后研究证实其为第一、第二中间宿主。自1952年起国内学者对并殖吸虫感染的病学原、流行病学、病理及临床等方面均作了大量的调查研究，发现了不少新种及新疫区，并在防治上取得了巨大的成就。

【病因学】

并殖吸虫（paragonimus）因其生殖器官并殖而命名。世界上已知有48种或亚种，其中分布在亚洲最多，有31种。对人类致病的在亚洲主要是卫氏、斯氏、四川、会同、异盘、团山、宫崎、大平、肺生等并殖吸虫，其中以卫氏及四川（或斯氏）分布地区较为广泛，感染人数也最多，是国内最重要的致病虫种。

并殖吸虫分类复杂，近来采用其生殖细胞染色体数目进行分类，发现卫氏并殖吸虫可有三倍体型、二倍体型及嵌合体型（二倍体与三倍体镶嵌或二倍体、三倍体与四倍体镶嵌）。引起肺型的典型临床表现主要为三倍体型，分布于我国东北若干疫区。福建发现的二倍体型及浙江发现的嵌合体型据称也能引起肺型症状。以分子生物学方法对二倍体与三倍体进行了重复DNA序列的比较，发现二型存在着差异。从限制性酶切（BamH1、HaeⅢ及HindⅢ）长度差异分析，不仅能确切地鉴别出卫氏与四川（斯氏）并殖吸虫，同时又能显示同种不同地区虫体的微小差异。现已制成各虫种基因组的重复DNA带型图谱，以供分类中应用。

（一）形态学

成虫是雌雄同体，有口、腹吸盘各一，虫体富有肉质，为褐红色。卫氏并殖吸虫呈椭圆形，大小为7.5～12mm×4～6mm，厚3.5～5.0mm，宽长之比为1:2左右，皮棘单生，腹吸盘位于虫体中横线之前。四川并殖（或斯氏狸殖）吸虫虫体呈长条形，两端较尖，大小为3.1～6.0mm×11～18.5mm，宽长之比为1:2.4至1:3.2，皮棘混生（体前部多为单生，后部多为丛生），腹吸盘稍大于口吸盘，位于体前1/3处。虫卵为椭圆形，壳较厚，呈金黄色，大小为80～118μm×48～60μm，上端有盖，接近卵盖部的壳较肥厚，形成不很明显的肩峰。囊蚴呈圆球形或椭圆形，直径为300～400μm，乳白色，有内外两层囊壁，外壁薄而易破，内壁厚甚坚韧，后尾蚴卷曲于囊内。

（二）生活史

并殖吸虫各虫种的生活史基本相同，仅其对中间宿主种类的要求和在各种宿主体内的适应性因虫种而异。

虫卵随终宿主之痰或粪便落入淡水中，在25～30℃经15～20天发育成毛蚴，破卵盖钻出，侵入第一中间宿主——淡水螺（卫氏并殖吸虫为短沟蜷，四川或斯氏并殖吸虫为拟钉螺），以无性生殖过程发育，经2～3个月后逸出尾蚴，再钻入第二中间宿主——华溪蟹或蝲蛄的体内，形成白色珍珠状的囊包，称为囊蚴。人因生食或半生食含囊蚴的溪蟹或蝲蛄而感染。囊内幼虫在小肠内逸出，侵入组织，发育为成虫而产卵。卫氏并殖吸虫成虫主要寄生于终宿主的肺组织，以宿主的血液及组织液为食物，能存活6～20年。人并非四川（或斯氏）并殖吸虫适宜的终宿主，囊蚴一旦进入人体后，只能以童虫形式在体内移行，不能发育成熟。

【流行病学】

并殖吸虫感染流行于世界各地，包括中国、朝鲜、日本、菲律宾、几内亚、美国、加拿大、墨西哥及巴西等国。国内约22个省、市、自治区，如江苏、浙江、福建、广东、广西、江西、贵州、河南、湖南、湖北、四川、吉林、辽宁、黑龙江、陕西、安徽、甘肃、山东、台湾、山西、云南及上海等地发现并殖吸虫和并殖吸虫感染存在。我国报告有23种虫种，浙江与东北各省以卫氏并殖吸虫感染为主；四川、云南、江西、陕西等地则以四川（或斯氏）并殖吸虫感染占绝大多数。

（一）传染源

人是卫氏并殖吸虫的终宿主，也是重要的传染源，可通过痰、粪将虫卵带入水中。家畜与野兽如猫、狗、猪、虎、豹等均为并殖吸虫的保虫宿主。四川（或斯氏）并殖吸虫在人体内不能成熟产卵，故病人不是主要的传染源，动物则成为主要保虫宿主及传染源。

（二）传播途径

并殖吸虫感染常在山区或丘陵地带流行，因其山涧溪流适合第一和第二中间宿主繁殖生长。第二中间宿主（甲壳类动物）国内已证实有16种以上，南方各省主要为溪蟹，东北地区主要为蝲蛄。在流行区，常因当地居民煮食不当，如生吃、腌吃、醉吃溪蟹或蝲蛄而受感染，亦可因饮用含有囊蚴的生水而得病。野猪及啮齿类动物体内的并殖吸虫童虫

可成为转续宿主（paratenic host），曾有人因生吃野猪肉而感染卫氏并殖吸虫的病例报告。虎、豹等动物一般不吃蟹，因而其感染主要是通过捕食体内带有童虫的野猪或啮齿类动物所致。

（三）易感人群

不论性别、年龄，均可感染。国内报告以儿童与青少年为多，尤其学龄儿童。从并殖吸虫抗原皮内试验调查，不少流行区的感染率平均为20%，其中约1/3以上为无症状的隐性感染。

【发病机制与病理解剖】

（一）发病过程和基本病理变化

并殖吸虫童虫游走或成虫定居均可造成机械性损伤，虫体代谢产物等抗原物质可造成机体的免疫病理反应。

1．童虫所致的病变　当人吞食含有活囊蚴的溪蟹或蝲蛄后，囊蚴经消化液的作用，囊壁被溶化，后尾蚴逸出，借其强有力的肌肉收缩运动及其腺体所分泌的产物破坏人体组织，穿透肠壁进入腹腔，在腹腔内移行损害腹内脏器、组织，产生广泛的炎症和粘连。多数童虫又穿过横膈，游走于胸腔，刺激胸膜产生胸膜炎症。童虫在移行过程中逐渐增长发育为成虫，最后进入肺脏形成囊肿，每个囊肿一般含有两个成虫。四川（或斯氏）并殖吸虫的童虫在移行过程中所造成的损害较卫氏并殖吸虫显著，局部与全身反应均较为强烈。该虫不能在人体内发育至性成熟产卵，极少进入肺脏形成囊肿，因而以游走性皮下包块与渗出性胸膜炎为主要病变。

2．成虫所致的病变　寄生于人体内的成虫数量一般在20条以内，也可更多。成虫多固定在人体内某一部位，也可沿各疏松组织间游走窜扰，致使病变范围扩大，波及较多脏器。虫体可从纵隔向上，由颈部大血管周围的疏松组织，沿颈内动脉上升，经破裂孔进入颅腔，侵入脑组织。但四川（或斯氏）并殖吸虫感染的颅内损害是童虫侵入所致。

并殖吸虫感染的基本病理过程大致可分为三期：

（1）组织破坏期：虫体移行穿破组织，可引起线状出血和坏死，因而使局部组织形成窟穴状病灶。

（2）囊肿形成期：窟穴状病灶形成后不久，周围组织就出现反应，以中性粒细胞、嗜酸粒细胞及单核细胞浸润为主的炎症反应。局部组织坏死，液化呈棕褐色。四周有肉芽组织增生，并逐渐形成纤维状囊壁，构成本病的特殊病变，称为并殖吸虫性囊肿。囊内含有棕褐色酱状粘稠液体，有时可找到虫体。镜检可见虫卵、夏雷晶体、嗜酸粒细胞等。由于成虫有游走习性，虫体可离开囊肿而在邻近形成新的囊肿，成为多房性囊肿，相互间有隧道或窟穴相通。

（3）纤维瘢痕期：当囊内虫体移行它处或死亡，囊内容物排出或被吸收后，周围肉芽组织和纤维组织不断增生向中心发展，使整个囊肿完全由纤维组织代替，形成瘢痕。并殖吸虫病灶很少会发生钙化。

3．虫卵所致的病变　并殖吸虫的虫卵可见于囊肿间的隧道内，也见于成虫穿行所经的组织中。由于虫卵在人体内不能发育，不分泌可溶性抗原，因此引起组织反应较轻微，仅有机械性或异物刺激作用，属于一种异物型肉芽肿反应。

（二）主要脏器、组织的病理变化

1．腹腔　虫体在腹腔内移行时，可引起广泛的炎性反应和粘连，同时形成囊肿，多者可有大小囊肿200多个，有的分散在各处，有的聚集成团块，使腹腔表面粗糙不平。大、小肠的浆膜面充血，并有不同程度的粘连，偶可出现少量腹水。肝脏也会造成一定的损害，卫氏并殖吸虫感染后可使肝脏有营养不良变化，汇管区细胞浸润及间质的纤维结缔组织轻度增多等。四川（或斯氏）并殖吸虫常侵入肝脏，肝表面可见童虫移行穿通的窦道或虫穴，肝组织可见急性嗜酸粒细胞性脓肿及片状或带状出血性坏死区，有时可见虫体。

2．胸腔　虫体进入胸腔后，初期常引起渗出性胸膜炎，久之胸膜增厚，在肥厚的胸膜内和胸膜表面都能见到分散或聚集成团的囊肿。肺脏是卫氏并殖吸虫最易侵犯的脏器，其主要病变是形成囊肿，多数位于两肺的纵隔面或肺面的胸膜下层，以及浅层肺组织内。囊肿小者如米粒状，大者可达2cm直径，其中可找到虫卵、童虫或成虫。如虫体有时侵犯支气管可引起支气管扩张、支气管胸膜瘘及气胸等。四川（或斯氏）并殖吸虫感染肺内极少能找到虫卵。

3．脑及脊髓　虫体进入颅腔后，穿入脑组织移行，可引起组织破坏、出血和炎性细胞浸润，并形成多房性囊肿、结节和瘢痕组织等。虫体多自颞叶或枕叶底部侵入大脑，以后也可侵犯白质、内囊、基底节和侧脑室，以右侧大脑较多见。由于病灶为占位性，可使脑室通路阻塞，导致脑室萎陷或扩大，以及视神经受压等。囊肿内可见大量虫卵，有时可见虫体。如虫体进入椎管内侵犯硬膜时，可

形成硬膜外或硬膜内囊肿病变，多见于第10胸椎平面以下，个别病例也可累及颈、胸之间的水平。

【临床表现】

并殖吸虫感染为一种全身性疾病，故称为并殖吸虫病（paragonimiasis）。临床表现复杂多样化，起病多较缓慢，潜伏期常不易确定，多数为3～6个月，也可短至1个月内，长者可达2年以上。

（一）全身症状

轻重不一，急性患者可出现畏寒、发热、头昏、头痛、胸闷、腹痛等症状并有全身荨麻疹及哮喘发作等过敏症状。四川（或斯氏）并殖吸虫感染者中，全身症状相当多见。

（二）呼吸系统症状

肺部为卫氏并殖吸虫最常寄生的脏器，主要症状可有咳嗽、咳痰和咯血。开始为干咳，痰量不多，以后随病程进展，痰量亦逐渐增加，并带有血液。每日痰量约为50～100ml，痰血混合常呈铁锈色或棕褐色，烂桃样血痰为本病最典型的症状，是肺部囊肿的坏死组织随痰咳出所致。有时可有大量咯血，达数百毫升。铁锈色痰可经数年不断，复发时常以此症状最早出现。血痰中可查见并殖吸虫卵。四川（或斯氏）并殖吸虫感染痰中带血较少见；也查不到虫卵，但胸腔积液较为多见。

（三）腹部症状

常见有腹痛、腹泻及肝肿大，其次为恶心、呕吐及便血等。这些症状多见于疾病的早期。腹痛以下腹或右下腹为最多见，常呈阵痛或隐痛，但腹肌紧张并不显著，有时可扪及结节和肿块。腹腔内囊肿偶可向肠内破溃，出现棕褐色粘稠脓血样粪便，其中可找到虫卵。虫体在腹腔游走可引起腹膜广泛炎症，出现腹水或粘连。四川（或斯氏）并殖吸虫常侵及肝脏，在肝组织内形成嗜酸粒细胞性脓肿或囊肿，引致肝肿大及肝功能异常。

（四）神经系统症状

多见于儿童及严重感染的青壮年患者。有脑型及脊髓型二种，以前者为多见，在流行区其发生率可高达2%～5%。

脑型病人的临床表现有：①颅内压增高症状：如头痛、呕吐、意识迟钝、视神经乳头水肿等，多见于早期患者。②脑组织破坏性症状：如瘫痪、失语、偏盲、共济失调等，一般在后期出现。③刺激性症状：如癫痫发作、视幻觉、肢体异常感觉等，由于病变接近皮质所致。④炎症性症状：如畏寒、发热、头痛、脑膜刺激征等，多见于疾病早期。

脊髓型病人甚为少见，主要症状为脊髓受压部位以下的运动障碍，如下肢无力、行动困难、感觉缺损等。且多逐渐加重，最后发生截瘫。

（五）皮下结节或包块

全身均可发生，结节部位以下腹部至大腿之间为最多。结节多在皮下深部肌肉内，肉眼不易发现，触诊时始能摸出，直径为1～6cm，结节内可发现虫体、虫卵或囊肿样病变。皮下包块为四川（或斯氏）并殖吸虫的临床特点，其发生率为50%～80%，呈游走性，此起彼伏，局部皮肤隆起，触之有条索状结节感，有轻微压痛而无红肿及色素沉着，以胸、腹部较多。虫体离去后，可遗留小纤维块。

其他少数病人眼部受累，因眼眶炎可出现眼球突出。虫体侵入阴囊者可出现局部疼痛及肿块。

临床类型：一般按病变主要部位和症状，可分为肺型、腹型、脑脊髓型、皮下结节或包块型及亚临床型五种。近来国内又倾向于以主要病变部位和虫体与宿主适应性二者相结合的方法分型，将本病分为肺型（适合人体寄生型）和肺外型（不适合人体寄生型）二大类型，前者多为卫氏并殖吸虫（大型品系）所致；后者则为四川（或斯氏）并殖吸虫、会同并殖吸虫及小型品系的卫氏并殖吸虫所致。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数增加，一般在（10～30）$\times 10^9$/L（1万～3万/mm^3）之间，急性期可高达40×10^9/L（4万/mm^3）。嗜酸粒细胞普遍增加，一般在5%～20%之间，急性期可高达80%以上。血沉呈中度或高度增速。四川（或斯氏）并殖吸虫感染的血象变化较卫氏并殖吸虫为显著。

（二）痰液

卫氏并殖吸虫感染者痰液常呈铁锈色，镜检可见虫卵、嗜酸粒细胞及夏雷晶体。四川（或斯氏）并殖吸虫感染者痰中往往有多量嗜酸粒细胞和夏雷晶体，极少查见虫卵。

（三）粪便

虫卵可随咽下的痰液在粪中找到，卫氏并殖吸虫感染者可有15%～40%阳性，而四川（或斯氏）并殖吸虫感染者极少能阳性。

（四）脑脊液及其他体液检查

脑脊髓型病人的脑脊液可查见嗜酸粒细胞，蛋白质含量轻度增加，其他正常，偶可找到虫卵。胸水多呈草黄色或血性，偶见夏雷晶体、胆固醇晶体或虫卵。

（五）免疫学检查

1. 皮内试验 以1:2000并殖吸虫成虫抗原0.1ml注射于前臂皮内，15～20分钟后观察结果，皮丘大于12mm，红晕大于25mm者为阳性反应，其阳性率可达95%，但血吸虫病、华支睾吸虫病等可有假阳性反应。

2. 后尾蚴膜试验 从感染溪蟹中检取囊蚴，经人工脱囊后获得后尾蚴。此试验阳性率极高，但亦能与其他吸虫感染者有交叉反应。

3. 血清免疫学试验 有琼脂双向扩散、对流免疫电泳、间接免疫荧光及酶联免疫吸附试验等，尤以后者敏感性、特异性为最高。血清免疫学试验对四川（或斯氏）并殖吸虫感染诊断意义最大。

（六）X线检查

卫氏并殖吸虫感染多有肺部或胸膜病变，X线检查可见肺部炎性浸润和囊肿及胸腔积液等改变。脑脊髓型病例，可作头颅摄片或CT检查等以显示病变和阻塞部位。

（七）活组织检查

皮下结节或包块病理检查可查见虫卵、童虫、成虫引起的组织病变。由四川（或斯氏）并殖吸虫所致的皮下包块病理检查可见典型嗜酸性肉芽肿，部分病人可发现童虫，但从未发现虫卵。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. 流行病学资料 凡生长在本病流行区或到过流行区，有进食生的或半生的溪蟹或蝲蛄，或饮过生的溪水，都有感染本病的可能。

2. 临床表现 早期有腹泻、腹痛，继而咳嗽、发热、咯铁锈色痰伴胸膜腔积液，或有游走性皮下结节或包块，均应考虑本病。如有头痛、癫痫、瘫痪等，应考虑本病脑型的可能。

3. 实验室检查 痰、粪及各种体液内找到虫卵是确诊本病的依据。对有皮下结节或包块病人，可作活组织病理检查。免疫学检查如皮内试验及血清学检测，均有辅助诊断的价值。尤其对四川（或斯氏）并殖吸虫病的诊断意义更大。

4. X线及CT检查 适用于肺型及脑脊髓型的病人。

（二）鉴别诊断

1. 结核病 肺型并殖吸虫感染常易被误诊为肺结核病，因其早期症状与早期肺结核相似，而囊肿期的肺部变化又与球型肺结核相类似。当并殖吸虫侵犯胸膜而引起胸膜腔积液时，又可与结核性渗出性胸膜炎相混淆。并殖吸虫感染可产生广泛的腹膜炎及腹膜粘连等，应与结核性腹膜炎相鉴别。上述各类结核病可从流行病学、实验室检查等加以鉴别。

2. 原发性癫痫 脑型并殖吸虫感染的癫痫症状与原发性癫痫相类似。但脑型并殖吸虫感染既往均无癫痫史，而且癫痫发作后，头痛及肢体无力等症状可持续数日之久，而原发性癫痫发作后，症状在几小时就可消失。此外，痰内有虫卵，脑脊液免疫学检查阳性等，均可作为二者鉴别。

【预后】

常因病人所感染的虫种、寄生部位及感染轻重而异。一般感染者预后较好，对生命威胁不大，但脑脊髓型者预后较差，可致残废。四川（或斯氏）并殖吸虫侵犯脑部较卫氏为轻，且较易恢复，后遗症少，预后较好。

【治疗】

（一）病原治疗

1. 吡喹酮(praziquantel) 对卫氏及四川（或斯氏）并殖吸虫感染均有良好的疗效，并有副作用轻、疗程短及服用方便等优点，是目前治疗并殖吸虫感染最理想的药物。剂量为每次25mg/kg体重，日服3次，连服3天，总剂量为225mg/kg体重。脑型病人应给予2个疗程，间隔1周。

2. 硫双二氯酚(bithionol) 又名别丁（bitin)，成人每日3g，儿童50mg/kg，分3次口服，连续服用10～15天；或间日服用，20～30天为一疗程。近期治愈率为84%～100%，一年后复查约有5%复发，可进行第2个疗程。脑脊髓型治愈率较低，常需2～3个疗程。本品副作用主要为腹泻、腹痛、恶心、呕吐及肛门刺激症状等。对严重的心、肝、肾疾病患者及孕妇应禁用或暂缓治疗。

（二）对症治疗

对咳嗽、胸痛者可应用镇咳及镇痛剂。癫痫发作者可用苯妥因钠、鲁米那及安定等口服预防。颅内压增高者可应用脱水剂，如高渗葡萄糖液、20%甘露醇等。瘫痪者可采用针刺及理疗等。

（三）外科手术治疗

本病的肺内病灶多为散在性，不宜作手术治疗。但脑脊髓型有压迫症状，如内科治疗无效者，可考虑外科手术。

【预防】

（一）防止人体感染

在流行区进行广泛的宣传教育，革除生食或半生食溪蟹、蝲蛄的习惯，不饮用溪流生水。

（二）控制传染源

彻底治疗病人和患有本病的家畜。捕杀对人有害或保虫宿主的动物。

（三）切断传播途径

管理粪便，杀灭痰、粪中虫卵，防止虫卵入水。不用生溪蟹、生蝲蛄喂犬、猫，以防家畜感染。

（马亦林）

参考文献

1. 陈翠娥，樊培方，何毅勋．并殖吸虫．见：赵慰先主编．人体寄生虫学．第2版．北京：人民卫生出版社，1994．478～519
2. 彭卫东，董长安，黄玉英，等．卫氏并殖吸虫在啮齿类间的宿主转换及其在转续传播中的意义．中华传染病杂志，1986，(4):94
3. 赵幸国．并殖吸虫病100例临床分析．中国寄生虫病防治杂志，1993，6(4):311
4. 肖建华，陈翠娥，张悟澄，等．六地卫氏并殖吸虫及斯氏狸殖吸虫种间和种内虫体重复DNA序列的比较．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1993，11(4):279～281
5. Goldsmith R, Bunnag D, Bunnag T. Lung fluke infections. paragonimiasis. In: Hunter's Tropical Medicine. 7th Ed Philadelphia: Saunders, 1991. 827～831

第三节 华支睾吸虫病

华支睾吸虫病（clonorchiasis sinensis），是由华支睾吸虫（或称肝吸虫）寄生于人体内胆管所引起的慢性寄生虫病，主要通过吃未经煮熟的含活囊蚴的淡水鱼（虾）而感染。轻感染者可无症状，重感染者可出现消化不良、精神不振、上腹隐痛、肝肿大等临床表现，并可产生胆管炎、胆囊炎、胆结石以至肝硬化等，感染严重的儿童常有显著营养不良和生长发育障碍。本病分布在亚洲，国内流行于广东、山东、河南等24个省、市、自治区。

Mc Connel 1874年首次在印度加尔各答一华侨尸体的肝胆管内查见此虫，1875年在日本也发现此虫，以后国外各地如越南、毛里求斯、美国、澳大利亚、德国、埃及、波兰等陆续报告有华侨感染此虫。Heanley1908年首次报告在我国国内发现本病患者。但据考古发现，证实本病是一个古老的寄生虫病。1956年在广州明代古尸、1973年湖南衡阳北宋古尸和1975年在湖北江陵西汉古尸内分别检出华支睾吸虫卵，可以确定本病早在500多年前、700多年前和2100多年前即已存在，且分布范围很广。

【病原学】

（一）寄生虫学

华支睾吸虫是雌雄同体的吸虫。其生活史复杂，按发育程序可分为成虫、虫卵、毛蚴、胞蚴、雷蚴、尾蚴、囊蚴及幼虫等8个阶段。成虫寄生在肝内胆管系统，尤其在胆管的分支部分，偶亦可见于胰腺管内。成虫虫体狭长、扁薄，前端尖细，后端较钝大，如葵瓜子仁状。体表无棘，呈褐色半透明。大小为10～25mm×3～5mm。有口、腹两个吸盘，消化器官有口、咽、食管和分支的肠管。生殖器官系雌雄同体，其两个睾丸均呈分支状，前后排列于虫体的后端。成虫蠕动缓慢，大多吸附于胆管内壁粘膜。虫卵是人体寄生虫卵中之最小者，大小为27.3～35.1μm×11.7～19.5μm，长椭圆形，略似电灯泡形，壳呈棕黄色，上端有盖，卵盖陷入于卵壳中，在连接处卵壳增厚，形成肩峰。卵的下端可有一小棘突。卵内含一个已发育好的毛蚴。

（二）生活史

成虫寄生于宿主的肝内中、小胆管内，大都是吸着胆管内壁的粘膜，以组织液和粘液中的葡萄糖或蛋白质为营养，营有性生殖。虫卵随胆汁到达肠道，再混同大便排出，如落入池塘和溪沟水中，被一定种类淡水螺吞食后，卵内毛蚴即在螺肠内孵出，穿入肠壁，在肠道周围软组织内进行无性生殖，先后发育为胞蚴、雷蚴、尾蚴。尾蚴离开螺体逸入水中，钻入一定种类的淡水鱼体内，形成囊蚴。人或其他终末宿主动物如吃进含有囊蚴而未煮熟的淡水鱼，囊蚴外壳可被胃酸及胰蛋白酶溶化，在十二指肠内幼虫脱囊逸出。幼虫沿总胆管移行至肝内胆管寄生，也可通过血管或穿过肠壁而达肝脏，最后在胆小管发育为成虫。从感染囊蚴至成虫成熟排卵约需1个月左右，自虫卵至成虫的全部生活史约需3个月，成虫寿命可长达20～30年（图10-10-1，引自：传染病学．第3版，人民卫生出版社，1990，237，图8）。

华支睾吸虫的第一中间宿主是若干种淡水螺，迄今在我国已证实的有3种：①莲蓥卜螺（bithynia fuchsianus）：分布在我国辽宁和四川地区；②长角豆螺（alocinma longicornis）：分布于华中、东南及华南地区；③纹沼螺（parofossarulus striatulus）：以华南地区为多，江西、四川、河南等均有发现。我国把前两种螺称为"B螺"，后一种称为"P螺"，均属小型螺蛳，对环境适应性强，能常年生活于鱼塘、田沟、灌溉沟及小河中。国内调查资料

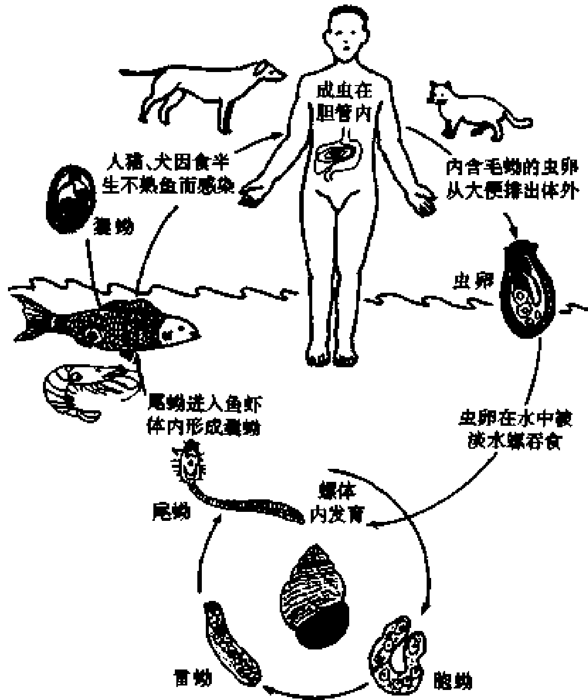


图 10-10-1 华支睾吸虫生活史

表明，我国华支睾吸虫的第一中间宿主以纹沼螺分布较广，螺的感染则以广东、河南及四川等地区为高，长角豆螺的感染率较低于纹沼螺，而较莲馨卜螺为高。

本虫的第二中间宿主为淡水鱼类，我国已经证实的有 70 多种。淡水鱼类可感染本虫囊蚴的都属于鲤鱼科（cyprinide)，其中以白鲩鱼（草鱼）、黑鲩鱼（青鱼）、大头鱼、鳊鱼、土鲮鱼、鲤鱼、麦穗鱼等为主要。此外，福建、辽宁、江西和广东等均报道淡水虾亦有被感染，成为第二中间宿主者。华支睾吸虫对各种鱼的感染无严格选择性，无论大鱼小鱼都可被感染，鱼的感染程度轻重不一，一般以鲩鱼及麦穗鱼的感染率最高并较广泛。囊蚴可分布在鱼体的各部分，如肉、头、皮、鳍及鳞皮等，一般以鱼肉及鱼头内最多。也可因鱼的种属不同，囊蚴的分布亦不同。

【流行病学】

（一）流行地区

本病主要分布在亚洲的东部和东南部，多见于中国、日本、朝鲜，以及菲律宾、泰国、越南、柬埔寨、老挝、马来西亚、新加坡和印度尼西亚等地。我国除西北地区未有报道外，已发现广东、海南、广西、江西、福建、安徽、湖南、湖北、河南、山东、山西、河北、北京、天津、上海、江苏、浙江、辽宁、吉林、黑龙江、四川、云南、贵州、台湾等 24 个省、市、自治区的部分地区有本病发生或流行，估计受感染人口约为 3000 多万人。各地流行情况包括感染率及感染程度颇有差异。人群感染情况较重的地区，除广东外，尚有山东、河南、辽宁等。有些地区淡水鱼的感染率较高，而人群的感染率却很低或仅有零星发现，如江苏、浙江、上海、北京等。

（二）传染源

华支睾吸虫病是人畜共患病，人和多种哺乳动物对此种吸虫均易感。感染了华支睾吸虫的人和动物是本病的传染源。人感染华支睾吸虫后，虫体寿命很长，可长期经粪便排卵，粪便散布于自然界的河沟和鱼塘，如有合适的第一和第二中间宿主存在，即可完成生活史。当地人群如有食未煮熟鱼的习惯，即可造成本病流行。家畜中猫、狗、猪，野生动物如鼠、獾、貂、貂等，都有可能因食未熟的或生的鱼虾，被感染而成华支睾吸虫的保虫宿主，虫卵亦随它们的粪便排出而散布，成为本病的传染源。

（三）传播途径

华支睾吸虫系通过螺-鱼途径传染给人。

鱼、螺受感染的原因，是由于感染了华支睾吸虫的人和保虫宿主动物的粪便带有虫卵，由于粪便管理不当，用新鲜粪便施肥或随地大便，粪便污染了水。有些人工养鱼地区，还有用粪便喂鱼的习惯，如把粪便倒入鱼塘，或在鱼塘上修建厕所，使粪便直接落入塘中，粪便中的虫卵可先后感染螺和鱼。

人感染本病的方式，因各地人群生活习惯、饮食嗜好而有所不同，但多为生食或半生食鱼肉，或食用以不能杀死囊蚴的烹调方法（如酒醉、酱油浸等）所制备的鱼肉所致。如广东、广西等地区的居民有吃“鱼生”（生鱼片）和“鱼生粥”（生鱼片加热粥）的习惯；辽宁等东北地区，特别是一些朝鲜族人也有食生鱼的习惯；全国许多地区的吃“全鱼”，用整条鱼煎烤，常有外皮焦黄但内部鱼肉却没有熟透，也就是未能将囊蚴杀死，因而感染。北京、山东、河南、四川等地有吃烧小鱼或烤小鱼，有的地区有因吃新晒干鱼或新腌鱼，而致感染。此外，用切生鱼肉的刀及砧板切熟食，用盛生鱼的器皿盛食，甚至饮用为囊蚴污染的生水也可受染。

（四）人群易感性

人对本病普遍易感，无年龄、性别、种族之分，凡进食含有囊蚴而未经煮熟的鱼或虾，均可感染。感染率高低与居民的生活卫生习惯及饮食嗜好

有密切关系，流行区人群感染率可由0.08%至57.0%不等，广东省的个别地区可高达88.6%。一般来说，成年人与男性华支睾吸虫病者多于小孩和女性。广东佛山地区6222例中，男女比例1.88∶1。广东省感染者年龄最小为3个月，最大者为87岁，以20～50岁为多。原因是广东男性多喜食鱼生，而妇女及小孩比较少食，故感染者也较少。但广东曲江县一流行区调查，在83例中，15岁以下占93.9%，这与当地小孩喜在田沟捕捉鱼虾生食或食未烧烤熟透的鱼虾有关，类似情况于河南、四川、湖北、江苏等地区亦有报道。

【发病机制与病理解剖】

华支睾吸虫主要寄生在人肝内小胆管或中等大的胆管内，但也可在总胆管、胆囊、胰腺管甚至十二指肠或胃内发现。寄生于人体的虫数一般为十数条至数百条，安徽陈约翰报告1例尸解中有9万条虫。广州朱师晦等发现1例临床疑诊肝癌患者，手术中发现华支睾吸虫成堆堵塞于肝胆管及胆管，约有数万条之多。本病的病理变化是由其虫体与虫卵及其毒性分泌物所产生的阻塞与刺激形成的损害所致。发病与否和病变程度与寄生虫数有密切关系，如感染虫数仅10多条，受染者一般不出现临床症状，肝脏与胆管很少出现病理变化；如虫数超过100条，则受染者常会出现临床症状；胆管内充满虫体和虫卵，可发生胆汁淤积、胆管阻塞等病变。由于左肝胆管较平直，幼虫易于入侵，故肝左叶被华支睾吸虫寄生的机会较多，病变也常较重。

当胆管内有较多成虫寄生且持续时间较长时，虫体及虫卵的机械刺激及其代谢产物的作用，胆管上皮细胞发生脱落，以后呈腺瘤样增生，胆管壁增厚而逐渐变狭窄，加上虫体与虫卵的堵塞，导致胆汁淤滞，胆管呈圆柱状或囊状扩张。扩张的胆管压迫周围肝组织，在虫体与虫卵的作用下，肝脏可发生脂肪变性，甚至坏死。胆管周围与门静脉周围均见纤维组织增生，以及淋巴细胞与嗜酸粒细胞的浸润，并向肝实质侵入。

过去曾经认为本病引起肝硬化者不多见，业已有多个地区都发现在重度感染儿童病例，可能由于同时存在的营养不良等原因，肝实质细胞可以发生营养不良、脂肪变性、萎缩、坏死甚至导致门脉性肝硬化。偶可由于长期胆汁淤滞，演变成胆汁性肝硬化者。

虫体与虫卵可顺流至胆总管或胆囊内，造成机械性阻塞并常继发细菌感染，发生胆管炎、胆囊炎、阻塞性黄疸。成虫也可寄生在胰腺管内，发生胰腺管炎和胰腺分泌不良的症状。虫卵、死亡的虫体、脱落的胆管上皮、炎症渗出物、细菌等均可构成结石的核心，导致胆石症。有人认为华支睾吸虫感染可能与原发性肝癌有相互关系。亦有学者认为本病的胆管上皮细胞腺瘤增生变形可成为胆管性癌瘤。

关于华支睾吸虫病的免疫机制问题，迄今了解甚少。实验结果表明本病引起免疫应答的抗原主要来源于此种吸虫的代谢产物而不是虫卵。根据对代谢产物进行生物化学和免疫学分析，提示其中的酶可能是有效的抗原成分。抗原形成的部位，从间接荧光抗体试验及放射免疫自显影术的定位观察结果，显示特异性反应存在于成虫的表皮、口吸盘、腹吸盘、肠管、睾丸、贮精囊、受精囊和卵巢。本病的免疫表现，其抗体应答与其他寄生虫感染相类似，病者血清中最易检测到的特异性抗体是IgG，大多数患者的此类抗体水平与感染度呈正相关。部分患者血清中有特异性IgE，这些结果为本病速发型皮肤试验提供了依据。有报道用成虫匀浆冷浸粗制抗原免疫家兔后，取其血清制备的抗成虫IgG抗体，对其成虫存活有抑制作用。另有研究表明，经人工免疫的动物对再感染无保护性免疫作用。

【临床表现】

临床表现的有无、轻重和类型，同感染的程度、患病时间的长短和患者机体的反应等有关。潜伏期约1～2个月。

本病多数病例缓慢起病，轻度感染者可无明显症状。一般病例可有轻度食欲减退、上腹饱胀、轻度腹泻、消化不良、肝区不适或隐痛、肝肿大等消化道症状，并有头晕、失眠、疲乏、精神不振、心悸、记忆力减退等神经衰弱症状。重症病例常有慢性胆管炎、胆囊炎症状，如发热、复发性黄疸、腹泻、肝区疼痛，伴有全身水肿、消瘦、贫血、肝脾肿大等。慢性重复感染的严重病例可发展为肝硬化及门脉高压症，出现腹壁与食管静脉曲张、腹水、脾肿大等。

严重感染的儿童病例，可表现为发育障碍，身高、体重与年龄极不相称，第二性征缺如，骨骼细小，骨骺板闭合延迟。

对本病无免疫力者，如非流行区居民一旦受到大量华支睾吸虫感染时，人体反应可以特别显著。可在严重感染后1个月左右突发寒战、高热、肝肿大伴压痛，有轻度黄疸，少数出现脾肿大，血中嗜酸粒细胞增高，尚可有肺部浸润。数周后急性症状消失而进入慢性期，表现为疲乏、消化不良、肝肿

大伴压痛等。

实验室方面，患者可有不同程度的贫血，白细胞计数大多正常，但嗜酸粒细胞增多，血沉加快，血清碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶和转肽酶活力增高。血浆总蛋白和白蛋白减少。

（一）临床分级

华支睾吸虫病症状轻重不等，一般可将其分为3级：

1. 轻症 可无自觉症状，只在粪便检查时才发现虫卵。或有轻度胃肠道症状，如食后胃部有压痛感、软便等。约占34.07%。

2. 中等症 主要有较明显胃肠道症状，如食欲不振、消化不良、右上腹胀痛、肝肿大、轻度浮肿。如并发细菌感染可继发胆管炎、胆囊炎。约占55.93%。

3. 重型 有明显的胃肠症状，反复腹泻或便秘，右上腹疼痛或有脾肿大、腹水、贫血等。多见于儿童。约占10%。

（二）临床分型

本病临床表现多种多样，归纳可分为8个临床类型：

1. 无症状型 无自觉症状，在粪便检查或十二指肠引流检查时发现虫卵而诊断。占16.9%～40.13%。

2. 肝炎型 最常见。表现为食欲不振、疲乏、肝区隐痛，肝肿大，轻度压痛，部分患者血清谷丙转氨酶活力增高。占36.38%～40.16%。

3. 胆囊胆管炎型 表现为右上腹痛，可为阵发性，有时有不规则低热或高热，常并发胆囊炎或胆石症。占6.83%～11.3%。

4. 胃肠炎型 亦常见。表现为腹胀、腹痛和腹泻，大便每日3～4次，无脓血，可有不消化食物。占13.76%～31.7%。

5. 类神经衰弱型 表现头晕、头痛、心悸、失眠、多梦、性情急躁、记忆力差等。占2.06%～2.3%。

6. 肝硬化型 表现有食欲不振、肝脾肿大、腹水、贫血、脾功能亢进、肝功能明显损害。多见于重度感染的儿童患者。占0.58%～1.4%。

7. 营养不良型 表现为水肿、贫血、血浆蛋白减少。亦多见于重度感染的儿童患者。约占2.1%。

8. 侏儒型 表现为发育障碍，身长、体重与年龄极不相称，缺乏第二性征。此型少见，可见于幼年期反复受较重感染者。

同一患者可有上述临床类型中几种同时存在。此外，尚有极少数来自非流行区，初次大量感染的患者，于感染后1个月左右可突然发病，呈寒战高热，中上腹或右上腹胀痛，肝肿大伴压痛，轻度黄疸，亦有脾肿大者。血中嗜酸粒细胞显著增高。极个别患者出现类白血病反应。数周后急性症状消失而仍有消化不良、乏力、肝肿大等表现。

【实验室检查】

（一）虫卵检查

主要是粪便检查。直接涂片法操作简便，缺点是在轻症感染者，粪中虫卵很少，不易检出，通常多检几个涂片以提高检出率。沉淀集卵法可用清水沉淀，因虫卵较重而小，故适用此法。也可用清水沉淀后再行离心，也可用盐酸乙醚处理再行离心，使虫卵集中沉在玻璃尖端而易检出。用氢氧化钠消化法还可兼作虫卵计数检查法，取粪便1g，置于装有10%氢氧化钠溶液5ml的离心沉淀管内，充分搅拌，消化1小时后，用司氏计数管搅匀并吸取0.075ml作涂片，在显微镜下将全片的虫卵加以计数，再乘以80，即为每克粪便所含虫卵数。

胆汁或十二指肠液检查：用十二指肠引流术取出十二指肠液，尤其是胆汁，虫卵检出率大为提高。因虫卵从胆管直接排入十二指肠内，胆汁中虫卵最多且无杂物混合在内，容易检出。用引流的全部胆汁沉淀浓集检查虫卵，其阳性率更高。此外，亦有在胆道手术中发现成虫，胆道引流管中发现成虫或虫卵，或在肝穿刺术的穿刺针管内或组织块中发现成虫或虫卵，均可帮助确定诊断。

（二）免疫学诊断

可用以协助临床诊断及在流行病学调查中作过筛试验，尚不能作为确诊本病的唯一根据。已经实际应用和实验研究认为可用的免疫诊断方法有皮内试验、间接红细胞凝集试验、间接荧光抗体试验和酶联免疫吸附试验等。一般为检测特异性抗体，也可检测华支睾吸虫循环抗原。

皮肤试验 宜选用高稀释度抗原作皮试。通常以成虫盐水冷浸为抗原（稀释度为1∶15000～30000）作皮内试验，阳性率可高达97.9%，与粪检阳性符合率高达99.5%。本试验简便易行，特异性高，与其他吸虫类疾病几无交叉反应，具有辅助诊断和普查初筛的价值。研究证明，抗原稀释度至1∶15000时，与血吸虫的鉴别率达100%，稀释至1∶30000时，与并殖吸虫的鉴别率为97.9%，与肝片吸虫为94.8%。

血清学试验 ①间接红细胞凝集试验具有操作

简易和判断结果快速的优点，但其稳定性尚欠理想。抗原制备的方法基本上相同，但抗原的提取、用于致敏红细胞的抗原浓度、红细胞的处理等步骤和条件不同，检测的阳性率为68.4%～98.7%，差异范围较大。②酶联免疫吸附试验是用以检验本病较多的方法，敏感性和特异性均较高，检测抗体敏感性多为90%～95%，假阳性率1%～5%，对并殖吸虫病、血吸虫病患者血清有约10%的交叉反应。③双夹心法酶联免疫吸附试验检测本病患者血清循环抗原，用于疗效考核明显优于检测抗体的方法。

（三）血象

急性患者可有白细胞计数增高，嗜酸粒细胞增多。严重感染者尚可出现嗜酸粒细胞类白血病反应，白细胞可达50×10^9/L（50000/mm^3），嗜酸粒细胞有达60%以上者。慢性患者可呈轻度贫血，白细胞总数正常或轻度增加，多数病例嗜酸粒细胞轻度增加（达5%～10%）。

（四）肝功能

部分病例肝功能有损害表现，血清丙氨酸转氨酶升高占10%～15%。重型患者血浆总蛋白＜60g/L和白蛋白＜38g/L者约占半数，白、球蛋白比例倒置的约占1/4。

（五）其他

超声波探查本病患者多数有异常波型，本病亦可有同位素肝扫描的图形改变，均可作为辅助诊断的方法，对减少漏诊及提高诊断率有一定帮助。但所显示的改变多属非特异性，不能作为确认的依据。

【诊断与鉴别诊断】

（一）临床诊断

本病有一定地区性并和一定饮食习惯有关。因此对疑有本病者应详细询问有关本病的流行病学史，包括是否来自流行区，有无食生的或未煮熟鱼（虾）的习惯，可据此估计其感染的可能性。

本病主要临床表现为慢性消化功能紊乱，或有神经衰弱症状，肝区痛和肝脏肿大，常以左叶较明显，血象常呈嗜酸粒细胞增多。确诊有赖于粪便或十二指肠引流液中找到虫卵。免疫学试验仅为辅助诊断方法。

（二）鉴别诊断

1. 无黄疸型病毒性肝炎　无进食未经煮熟的淡水鱼（或虾）历史，有与病毒性肝炎患者密切接触史，其消化道症状、乏力及肝区隐痛等均较显著，肝脏普遍性肿大，肝功能明显异常，肝炎病毒的血清学标志物检测可呈阳性。粪便检查无华支睾吸虫卵。

2. 其他原因所致的肝硬化　华支睾吸虫肝硬化的诊断应特别重视流行病学史及粪便检查，多见于儿童的反复重症感染，可有营养不良或侏儒症。给予驱虫治疗后，可以明显好转。

3. 原发性肝癌　患者年龄较大，肝痛较明显，肝脏进行性肿大，表面可触及结节及肿块，全身消瘦，甲胎蛋白明显增高。超声波检查、同位素肝扫描、CT或磁共振检查均可辅助诊断。肝活体组织检查可确诊。

4. 肝片形吸虫病　由肝片形吸虫（fasciola hepatica）寄生于牛、羊的胆管或肝脏所引起，是家畜寄生虫病。人偶可因食用含有此虫囊蚴的水生植物或饮用被囊蚴污染的生水而感染。其临床表现与华支睾吸虫病相似，但病情及梗阻性黄疸较严重，常并发胆道出血。粪便发现虫卵可确诊。我国已有10余例报告。

5. 异形吸虫病　华支睾吸虫与异形吸虫（heterophyes heterophyes）的混合感染或异形吸虫单独感染的例子，我国已有发现。异形吸虫的生活史与华支睾吸虫相似，但此虫主要寄生于肠粘膜深处，可随血流侵入人体其他脏器造成局部栓塞与异位损害。异形吸虫的虫卵与华支睾吸虫的虫卵的形态、大小极为相似，在粪检时应注意鉴别。

横川后殖吸虫（metagonimus yokogawai）及猫后睾吸虫（opisthorchis felineus）的虫卵，均与华支睾吸虫的虫卵很相似，亦应注意鉴别。横川后殖吸虫病在我国已发现10余例，猫后睾吸虫在世界许多地区有人体感染，感染人数估计超过100万人，我国还没有确实的人体感染报告。

【并发症】

华支睾吸虫病的并发症很多，中山医科大学统计的2214例，有并发症21种共1220例占55.10%。最常见为胆道感染、胆囊炎和胆石症等胆系并发症，共474例占21.41%。虫数很多时还能阻塞胆道，引起阻塞性黄疸，有自胆总管去除450条成虫后得以痊愈的病例。此外，引起细菌性肝脓肿（10例，0.45%），并发肝硬化（135例，6.09%）、胆管细胞癌（5例，0.22%），在儿童引起侏儒症32例，占1.44%。并发胰腺炎、糖尿病等胰腺疾患28例，占1.26%。并发溃疡病、慢性胃炎、慢性结肠炎等胃肠道疾患208例，占9.39%。

根据对广州地区有华支睾吸虫感染者10486例

和无此吸虫感染者87039例住院病历分析结果，胆石症、胆管炎、胆囊炎、肝硬化、原发性肝癌和糖尿病的发生率有此吸虫感染者显著高于无此吸虫感染者。

在流行区常见先感染华支睾吸虫后再感染病毒性肝炎者，并发病毒性肝炎后，其乏力及纳差等消化道症状会明显加重，肝脾肿大可较显著，肝功能不易恢复正常，并常存在肝胆道感染，有黄疸者其黄疸常较显著且难于消退。亦有慢性病毒性肝炎患者再感染华支睾吸虫而致病情加重的报道。

【预后】

本病的预后与感染的虫数和有无并发症等有密切关系。无症状型或轻度感染者，如不再重复感染，对人体可无明显妨碍，预后良好。重复感染的重症患者，如并发胆囊胆管炎、胆管阻塞，能及时治疗者其预后亦较好。严重感染本病的儿童病例可能发生侏儒症，治愈本病后可有一定程度的恢复。本病兼有较严重的营养不良、病毒性肝炎，或发展至肝硬化者，则预后较差。

【治疗】

（一）病原疗法

为华支睾吸虫病的主要疗法，下列药物可以选用。

1. 吡喹酮(praziquantel) 为广谱驱虫药。1979年以来，国内、外相继报道应用此药治疗华支睾吸虫病，有显著疗效，为治疗的首选药物。此药口服后在胃肠道很快被吸收，口服后0.5/1小时药物在人体血清的浓度可达最高水平，服药后24小时内药物及其代谢物几乎全部排出。肾脏是清除吡喹酮的主要部位。药物的作用机理尚未完全清楚，根据吡喹酮对华支睾吸虫体外作用的扫描电镜研究，认为其杀虫作用是强烈和迅速的破坏虫体皮层，导致虫体吸收、代谢机能障碍，产生痉挛性麻痹直到死亡。有实验结果显示早期给药可杀灭华支睾吸虫在体内发育时期的幼虫，故认为吡喹酮不仅是本病最佳治疗药，亦为有希望的化学预防药。

目前推荐的用法是，无论感染轻重，以25mg/kg，每日3次，连服2日（总剂量150mg/kg）。治后3个月粪便虫卵阴转率可达97.7%。

副作用较轻，少数病者有头晕、头痛、乏力、恶心、腹痛、腹泻等，一般反应于服药后1～2小时出现，24小时后减轻或消失。一般治疗量对肝、肾无明显损害。个别病者可有心律失常、早搏等。

2. 阿苯达唑(albendazole) 为广谱驱虫药，对华支睾吸虫病的疗效较好，近期虫卵阴转率为91%。副作用少而轻微，仅有口干、头晕、食欲不振、上腹部不适，且多于数小时自行缓解、消失，剂量为每日10mg/kg，疗程7日。

3. 其他 六氯对二甲苯、硝硫氰胺、呋喃丙胺、氯喹、硫双二氯酚等，均因毒性大和/或疗效欠佳，一般已不再使用。

（二）对症与支持疗法

对重度感染并有较重营养不良或肝硬化者，应加强营养，纠正贫血，保护肝脏，以改善全身状况，并及时进行驱虫治疗。

（三）并发症治疗

并发胆囊炎、胆管炎，除驱虫外并加用抗菌药物。对急性胆囊炎、胆石症、总胆管梗阻者应予手术治疗。

并发病毒性肝炎时，除积极保护肝脏外，应在病情改善的基础上尽早进行驱虫治疗。中山医科大学传染病学教研室使用吡喹酮治疗34例，驱虫后3个月复查丙氨酸转氨酶下降者22例（64.7%），无变化者5例（14.7%），升高者7例（20.5%），认为吡喹酮对肝脏损害不明显。

【预防】

华支睾吸虫病是由于食生的和半生的被囊蚴感染的淡水鱼和虾所致。预防的关键在于切断传播途径，把住经口感染这一关。此外，亦应注意控制传染源。

（一）针对传播途径的措施

1. 不吃未经煮熟的鱼虾 加强卫生宣传教育工作，使流行区居民家喻户晓，人人了解本病的危害性及其传播途径。不吃未经煮熟的鱼或虾，是预防本病最有效措施。实验证明，含有囊蚴的1mm厚的鱼肉，投入98℃的热水中，经1秒钟囊蚴即死亡，在70℃中5秒钟即死亡；如含有囊蚴的鱼肉厚2～3mm，在70℃的水中，需8秒钟才死亡；因此鱼肉越厚，需加热时间越久。囊蚴对调味品抵抗力较强，在醋中（约含醋酸3.36%），经2小时才死，在酱油中（含氯化钠19.3%），经5小时才死。因此，未经煮熟的鱼肉都有传播本病的可能。要注意厨房菜刀和砧板必须生熟食分开。教育儿童不能吃烤鱼、焙鱼、烧鱼或生的鱼干。

2. 加强粪便管理工作 不让未经无害化处理的粪便下鱼塘。不要在鱼塘上筑厕所或把未经处理的粪便作养鱼的饲料。

（二）针对传染源的措施

1. 普查普治传染源 在流行地区，必须加强普查工作，可先用皮肤试验进行筛选，阳性者再作

粪检。粪便检查虫卵阳性者，均应给予药物治疗。

2. 动物传染源的管理　不能用生的鱼虾或鱼杂碎、鱼内脏等喂猫、狗、猪等，以免引起感染。对这些家畜的粪便亦要加以管理，不使粪便入水和倒入鱼塘。家畜中有感染者，有条件的亦给予驱虫。对野生动物保虫宿主根据情况加以捕杀。

华支睾吸虫病的流行环节是比较清楚的，只要抓住切断传播途径这个主要环节，再加以对传染源的控制，本病的流行是可以阻断的。

（肖杰生）

参考文献

1. 朱师晦．中华分支睾吸虫病．广州：广东科技出版社，1986，50
2. 杨兆莘．华支睾吸虫病免疫及免疫诊断．见：李允鹤主编．寄生虫病免疫学及免疫诊断．南京：江苏科学技术出版社，1991，248
3. 刘约翰，等．吡喹酮治疗华支睾吸虫病的研究——3年来248例治疗总结．寄生虫学与寄生虫病杂志，1983，1(4):38
4. 肖杰生．病毒性肝炎合并华支睾吸虫病．见：彭文伟主编．病毒性肝炎的防治．广州：广东科技出版社，1988，156
5. 王小根、刘约翰、高鹏，等．阿苯达唑治疗中华分支睾吸虫病的实验与临床观察．中华传染病杂志，1990，8:197

第四节　姜片虫感染

姜片虫感染是由布氏姜片吸虫（fasciolopsis buski）寄生在人体小肠的疾病，称为"姜片虫病"（fasciolopsiasis）。常因生食带有姜片虫囊蚴的菱角、藕节、荸荠等水生植物而受感染。以腹痛、腹泻、消化功能紊乱、营养不良等为主要临床表现。

【病因学】

布氏姜片吸虫（简称姜片虫）为大型吸虫，肉红色，肌肉丰富而肥厚，椭圆形，背腹扁平，生姜片状。长宽为20～75mm×8～20mm，厚为0.5～3.0mm。口腹两吸盘相距很近，腹吸盘呈漏斗状，肌肉发达较口吸盘大4～5倍，肉眼可见。雌雄同体，每日产卵25000个。虫卵呈椭圆形，130μm×80μm，淡黄色，卵内含有一个卵细胞和20～40个卵黄细胞。近来研究已构建了布氏姜片吸虫线粒体DNA（mtDNA）的限制酶切物理图谱。

姜片虫需有二种宿主（螺和人或猪等）才能完成其发育、繁殖的生活史。虫卵随粪便排出入水，经3～7周的发育孵出毛蚴，侵入其中间宿主——扁卷螺的淋巴间隙中，经胞蚴、雷蚴等阶段而发育为尾蚴，逸出螺体，吸附在水生植物的表面，分泌成囊物质包裹其体部，脱去尾部而成囊蚴。人因生食菱角、荸荠、茭白、藕节等吞入囊蚴。囊蚴在消化液和胆汁的作用下脱囊，后尾蚴逸出并附于十二指肠或空肠上段的粘膜上吸取营养，约经1～3个月发育为成虫产卵。成虫的寿命一般为1～2年，长者可达4年半之久。

【流行病学】

姜片虫感染流行于东南亚各国。在我国已发现人和动物（猪）姜片虫感染流行的有浙江、福建、广东、广西、云南、贵州、四川、湖南、湖北、江西、安徽、江苏、上海、山东、河北、陕西和台湾等省、市、自治区，以水乡为主要流行区。目前本病的发病率已显著下降，基本已获得控制。

（一）传染源

病人和受感染的猪为本病主要传染源。猪又是姜片虫的重要保虫宿主，其感染乃因喂食含有囊蚴的青饲料（如水浮莲、浮萍、蕹菜等）所致。

（二）传播途径

流行区人群生啃含有姜片虫囊蚴的水生植物（如菱、荸荠、藕节等）外皮而受感染。实验证实姜片虫尾蚴可在水面上成囊，因而饮生水也可能会受感染。

（三）易感人群

以5～20岁的儿童和青少年的发病率为最高，这与喜生食水生植物有关。

【发病机制与病理解剖】

姜片虫成虫的致病作用主要为机械性损伤及虫体代谢产物被吸收引起的变态反应和毒性反应。成虫吸附在十二指肠和空肠上段的粘膜上，使粘膜坏死、脱落，肠粘膜发生炎症、点状出血、水肿以致形成溃疡或脓肿。病变部位的粘膜及粘膜下层可见淋巴细胞、中性粒细胞及嗜酸粒细胞的浸润，使肠粘膜分泌增加。感染严重者亦可累及胃幽门部和结肠。虫体的代谢产物可引起变态反应，使血中嗜酸粒细胞增多。

【临床表现】

潜伏期1～3个月。感染轻者可无明显症状，偶见腹部不适与消化不良。感染重者可有上腹部隐痛（类似溃疡病）、恶心、呕吐、间歇性腹泻，或腹泻与便秘交替出现。粪便中常含有不消化食物，量多、稀薄而有奇臭，隐血试验偶呈阳性。严重感染的儿童可能发生营养不良、贫血、消瘦、腹胀、

面部或下肢浮肿，偶见胸水、腹水。并可出现发育障碍、维生素缺乏等症状。大量感染（虫体数可达数千条）者偶因虫体成团而并发肠梗阻。

病人血象常呈轻度贫血，白细胞总数略增加，嗜酸粒细胞增高，一般在10%～20%。

【诊断】

流行区感染史有重要参考意义。若有消化不良、慢性腹泻、营养不良等症状，应考虑本病。确诊有赖于粪便中检出虫卵。如呕吐物或粪便中确认有姜片虫者亦可肯定诊断。粪便的虫卵计数可衡量感染的轻重，每克粪便的虫卵数在250个左右即相当于成虫1条。每克粪便虫卵数少于2000者为轻度感染；2000～10000者为中度感染；10000以上者为重度感染。

【治疗】

一般病人可服驱虫药，重症者于驱虫治疗前宜先改善营养，纠正贫血。吡喹酮是治疗本病的理想药物，以10mg/kg，1次口服，或分上、下午2次服，其治愈率可达97.5%～100%。其他如硫双二氯酚（别丁），槟榔煎剂等也有一定疗效。

姜片虫患者往往合并感染多种肠线虫，如蛔虫、钩虫、鞭虫、蛲虫等，可同时伍用甲苯咪唑、丙硫苯咪唑或嘧啶类（如噻嘧啶）等驱虫药物进行综合治疗。

【预防】

（一）针对切断传播途径的措施

1.教育儿童勿啃食带皮壳的生菱、生荸荠等。食前应洗净并经沸水烫洗或去皮后再吃。

2.养殖水生植物的池塘内禁用新鲜粪便，必须经无害化灭卵处理后方可施用。

3.对猪养殖场专门培植青饲料的局部环境，也可用硫酸铜、硫酸胺及茶子饼等进行杀灭扁卷螺的措施。

（二）针对传染源的措施

1.普查普治病人，直至治愈。

2.猪姜片虫感染可用药物（如敌百虫）治疗。以水生植物及其皮壳作为猪的饲料时，应予煮熟。

（马亦林）

参考文献

1. 高隆声．布氏姜片吸虫．见：赵慰先主编．人体寄生虫学．第2版，北京：人民卫生出版社，1994．431～446

2. Bunnag T, Bunnag D, Goldsmith R. Intestinal fluke infections. fasciolopsiasis. In：Hunter's Tropical Medicine. 7th Ed. Philadelphia：Saunders, 1991, 809～812

第五节 丝虫感染

丝虫感染（filaria infection）是指丝虫寄生于淋巴组织、皮下组织或浆膜腔所致的一种寄生虫感染。人体感染丝虫后，可产生临床症状和体征，称为丝虫病，但亦有不出现明显症状，而仅于血内有微丝蚴者。目前已知丝虫感染可对人致病的丝虫有8种：寄生于淋巴系统的有班氏吴策线虫（wuchereria bancrofti，简称班氏丝虫）、马来布鲁线虫（brugia malayi，简称马来丝虫）和帝汶布鲁线虫（brugia timori，简称帝汶丝虫），在吴策属丝虫中发现两个新种：班氏丝虫佛氏变种（W. bancrofti var. vause li）和李氏吴策丝虫（W. lewisi），但两者仅有微丝蚴描述，尚无成虫记载。寄生于人体皮下组织的有盘旋尾线虫（onchocerca volvulus，简称盘尾丝虫）。罗阿罗阿线虫（Loa loa，简称罗阿丝虫）和链尾曼森线虫（mansonella streptocerca，简称链尾丝虫）；寄生于体腔的有常现曼森线虫（mansonella perstans，旧名为dipetalonema perstans，acanthocheilonema perstans；简称常现丝虫）和欧氏曼森线虫（mansonella ozzardi，简称欧氏丝虫）。

丝虫感染主要流行于非洲、亚洲、美洲和大洋洲广大热带、亚热带地区，严重危害人类健康。在我国流行的丝虫感染由班氏和马来两种丝虫引起。

一、淋巴丝虫感染

淋巴丝虫感染（lymphatic filaria infection）由班氏、马来和帝汶丝虫引起。本章叙述班氏与马来丝虫感染。

【病因学】

（一）成虫

乳白色，细长如线，两端稍尖，表面光滑，雌雄异体，但常缠结在一起。班氏雄虫长约28～42mm，宽约0.1mm，雌虫的长度和宽度约为雄虫的一倍。马来丝虫较短小。班氏与马来丝虫雌虫的形态与内部结构几乎完全相同，雄虫差别亦甚微，其主要区别在于班氏雄虫的肛孔两侧有乳突8～10对，肛孔后有乳突1对，肛孔至尾端间有时可见1～2对乳突；马来雄虫的肛孔两侧有乳突4对，肛孔后有1对，而无肛孔尾端间乳突。成虫体壁超微结构可见角皮层、索和索间皮下层、体壁肌层等。虫体内具有广泛的基膜系统，使所有构造分隔，并与假体腔分开。成虫寿命估计可活10～15年。

（二）微丝蚴

系胎生，主要出现于周围血液，流动如蛇。班氏和马来微丝蚴的形态有显著不同，其主要区别见表 10-10-1。微丝蚴的寿命，在人体内可活 2～3 个月，亦有认为可能长达 3 年者。

表 10-10-1　班氏与马来微丝蚴鉴别要点

种　别	班氏微丝蚴	马来微丝蚴
大小(染色后)	244～296μm×5.3～7.0μm	177～230μm×5～6μm
体态	柔和，弯曲自然，无小弯	较硬，大弯之外虫体可有小弯曲
头端空隙	较短，长度与宽度约相等或略长	较长，长度较宽度约长 1～2 倍
体核	圆形或椭圆形，各自分开，排列整齐	不规则，大小不等，排列不整齐，核与核聚集
排泄孔	较小，排泄细胞在排泄孔旁	较大，排泄细胞距排泄孔较远
G、$R_{2\sim4}$细胞	G 较小，大小形状与 $R_{2\sim4}$ 相似，两者距离远	G 较大，与 $R_{2\sim4}$ 距离较近
肛孔	小，常不显著	较大，显著
尾部	渐渐尖细，无尾核	有 2 个尾核，前后排列，有尾核处较膨大

（三）生活史

班氏和马来丝虫的生活史需要两种不同的宿主，包括发育阶段（图 10-10-2）。

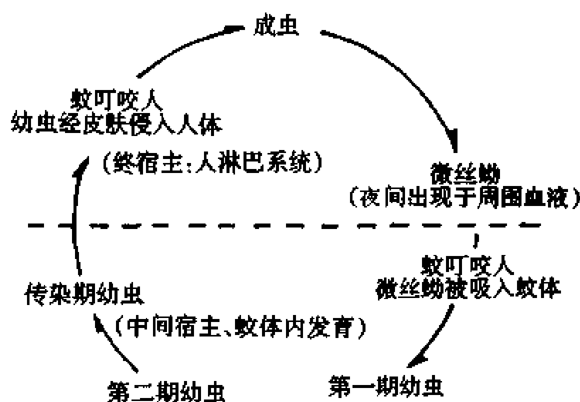


图 10-10-2　丝虫的生活史

1. 幼虫在蚊体内发育　当蚊虫叮咬微丝蚴阳性病人时，血中微丝蚴被吸入蚊胃中，约 2～7 小时脱鞘，穿过胃壁经腹腔而入胸肌。到达胸肌后即开始发育，在 6～14 天中经过 2 次脱皮成为第 3 期或传染期幼虫，发育成熟后，即离开胸肌，移行至蚊吻的下唇，在蚊吸血时进入人体。

2. 成虫在人体内发育　传染期幼虫侵入人体后，有些幼虫在组织内移行和发育过程中死亡或被消灭，有些幼虫到达淋巴管或淋巴结，发育为成虫。雌雄成虫常紧密蜷曲在一起。班氏成虫常寄居于腹腔、精索及下肢的深部和浅部淋巴系统内，马来成虫常寄居于下肢的浅部淋巴系统内。

（四）微丝蚴周期性

我国班氏与马来丝虫，按其生物学特征，属夜现周期型。微丝蚴自天黑开始出现，夜间微丝蚴出现的高峰，班氏为晚上 10 时到次晨 2 时，马来为晚上 8 时到次晨 4 时。马来微丝蚴的周期性不如班氏微丝蚴规则。夏季出现的虫数较冬季为多。微丝蚴在白昼藏匿于肺、心等各脏器微血管内，主要是肺的微血管内。当血中微丝蚴很多时，在白天周围血液中，也可少量出现。此外，在南太平洋勃克斯顿（Buxton）线以东的南太平洋岛屿和孟加拉湾的一些群岛流行的班氏丝虫为昼现夜亚周期型，全日任何时间均可从周围血液查到微丝蚴。在泰国西部北碧府地区呈夜现日亚周期型，周围血中微丝蚴多在夜间出现，日间也能查到（约为夜间的 20%）。

微丝蚴周期性多认为是寄生虫和宿主（终宿主和中间宿主）间长期适应过程中获得的生物特性，与人体醒觉和睡眠的习惯有关。若睡眠改在白昼而于夜间醒觉，经过数日后，夜现周期性即能改为昼现周期性。此乃与迷走神经对肺部微血管的舒缩调节有关。在醒觉时迷走神经是在抑制状态，肺血管舒张较差，大多数微丝蚴停留在肺的毛细血管内；在睡眠时，迷走神经处于兴奋状态，肺血管大为扩张，微丝蚴大量进入周围血流。但对昼现亚周期型则难以用此看法来解释。

宿主肺和周围血中氧分压变化可改变班氏微丝蚴的周期性。如在晚上，增高肺部氧分压，可使 80% 班氏微丝蚴离开周围血液，再藏匿于肺部。近年，发现夜现周期性与微丝蚴体内的自发荧光有关。此外，宿主体温、呼吸及某些药物（如乙胺嗪抑制或兴奋迷走神经药物等）均可影响血中微丝蚴的周期性。

【流行病学】

（一）地理分布

班氏丝虫感染分布极广，主要流行于亚洲、非洲、大洋洲及拉丁美洲的一些地区。马来丝虫感染仅见于亚洲。据 WHO1987 年统计，全世界感染班氏与马来丝虫人数共达 9020 万人。我国有丝虫感染的地区达 15 个省、市、区（山东、河南、江苏、上海、浙江、安徽、湖北、湖南、江西、福建、海南、贵州、四川、广东及广西）的 864 个县市（未包括台湾省）。除

山东省仅有班氏丝虫感染外，其余各省（市、自治区）同时存在两种丝虫感染流行。

（二）传染源

血内含有微丝蚴的人是丝虫感染的传染源。近年国外发现亚周期型马来丝虫可寄生于猫、犬等家畜及猴等哺乳动物体内，成为动物传染源。

（三）传播途径

蚊类是班氏和马来丝虫的传播媒介。传播班氏丝虫的主要蚊种是淡色库蚊、致乏库蚊，其次是中华按蚊。传播马来丝虫的主要蚊种是中华按蚊、雷氏按蚊嗜人血亚种。沿海地区东乡伊蚊亦能传播班氏和马来丝虫。

（四）易感人群

男女老幼均可感染，以20～50岁间的感染率与发病率为最高，1岁以下者极少。男女的发病率无显著区别。患病后产生的免疫力低，可反复感染。按感染率高低可将流行地区分为超高度流行区（感染率为30%以上）、高流行区（感染率为20～29%）、中度流行区（感染率为5%～19%）和低度流行区（感染率在5%以下）。

【发病机制和病理解剖】

丝虫感染后是否发病与发展，取决于各种因素，包括丝虫种类、发育情况、寄生部位、传染期幼虫侵入的数量、人体的反应性以及继发感染等。在发病过程中，成虫起着主要的作用，传染期幼虫在其发育成熟的过程中与发病亦有一定的关系。出现于周围血液的微丝蚴，则与发病的关系不大。

当传染期幼虫钻入皮肤，到达人体淋巴系统，发育以至成熟。幼虫和成虫所产生的代谢产物以及成虫在子宫内的排泄物，能惹起全身性过敏反应及局部淋巴系统的组织反应，表现为周期性发作的淋巴管炎、淋巴结炎及丝虫热等。后期多为淋巴管阻塞性病变。无症状的微丝蚴血症者，其淋巴细胞在体外与丝虫抗原通常不起反应，血清中亦无抗成虫和微丝蚴抗原的抗体，或抗体水平很低，这种临床的低反应性，可能是宿主低免疫应答的结果。慢性淋巴管阻塞性病变，是由于宿主高度免疫应答所致局部炎症反应而致组织病变，淋巴水肿的形成也可能是免疫介导的，是对成虫反应所致的闭塞性淋巴管内膜炎的结果。

丝虫病的病理变化主要是在淋巴管和淋巴结。

急性期主要表现以渗出为主的急性炎症、淋巴结充血、淋巴管管壁水肿、嗜酸粒细胞浸润以至增厚，管腔中充满粉红色的蛋白质液体和嗜酸粒细胞，亚急性期，淋巴结和淋巴管内出现增生性肉芽肿性反应，肉芽肿的中心为变性的成虫和嗜酸粒细胞，周围有纤维组织和上皮样细胞围绕，此外有大量淋巴细胞和浆细胞聚集，类似结核结节。慢性期，最明显的表现是大量的纤维组织增生、淋巴结变硬、淋巴管纤维化，甚至形成实心的纤维索，即为闭塞性淋巴管内膜炎。

当淋巴管及淋巴结发生阻塞时，远端淋巴管由曲张而破裂。当阻塞位于主动脉侧淋巴结、腰干淋巴管等时，出现淋巴尿及淋巴腹水；当阻塞位于精索及睾丸淋巴管时，出现阴囊鞘膜淋巴积液；当阻塞位于浅表腹股沟淋巴结或淋巴管时，出现阴囊淋巴肿；当阻塞位于股部淋巴结及其主干时，出现下肢淋巴肿。当胸导管受到阻塞时，即可促使乳糜尿、阴囊鞘膜乳糜积液、乳糜腹泻及乳糜腹水的出现。丝虫性炎症对淋巴管壁的损害，使肾盏内的薄弱处溃破，也是形成乳糜尿的原因之一。淋巴液长期停滞在组织内，由于淋巴液内蛋白成分较高（自正常的0.49%～0.69%增至3.0%），不断刺激纤维组织的大量增生，使皮肤及皮下组织显著增厚、变粗、皱褶，形成临床上所见的各种类型及各个部位的象皮肿。由于局部血循环不良，皮肤汗腺、脂腺及毛囊功能受损，抵抗力降低，易继发细菌感染，使象皮肿加重及恶化，甚至形成局部溃疡。

【临床表现】

本病潜伏期自感染期幼虫侵入人体至血液内发现微丝蚴为止，一般1年左右，但亦可早至4个月或迟至1.5年。从人体淋巴结检查最早查到班氏丝虫成虫为感染后3个月。丝虫病的临床表现轻重不一，在流行地区可有50%～75%的“无症状”的感染者。马来丝虫主要寄生在浅部淋巴系统，因此四肢淋巴管炎和象皮肿最为明显。班氏丝虫不仅寄生于四肢淋巴管，同时还寄生于深部淋巴系统的泌尿、生殖器官，引起精索、附睾、睾丸、阴囊等的炎症和结节。

（一）急性期

本期突出症状为淋巴结炎、淋巴管炎、丝虫热、精索炎等，可周期性发作，每隔2～4周或每隔数月发作一次。每次发作多在运动或疲劳之后。有时亦见不定期的发作。发作以夏秋比其他季节为多。

1. 淋巴结炎与淋巴管炎　淋巴结炎可单独发生，但常与淋巴管炎同时发作，常见部位为腹股沟、股部、肘后及腋下等。但深部如腹腔、盆腔等亦可被侵犯，而临床上常见者则均属于肢体淋巴结炎，尤以下肢腹股沟部及股部最为常见。淋巴管炎

为丝虫常见症状，马来较班氏为多，好发于四肢，下肢远较上肢为多。每次发作时可伴有发热，多在38～39℃之间，多数持续1～3天自退，少数可达10天以上，伴发症状有头痛、肌肉关节疼痛、畏寒等。常可在受累部位的皮肤出现自上而下、离心性"红线"，即所谓逆行性淋巴管炎，当炎症波及皮内毛细淋巴管时，局部皮肤出现一片弥漫性红肿、发亮、有压痛及灼热感，状似丹毒，称"丹毒样皮炎"，俗称"流火"。如继发细菌感染，可形成脓肿。

2. 丝虫热　周期性寒战、发热，体温可高达40℃，2～3天后自退，亦可持续达1周，有的仅有低热，无寒战。局部无淋巴管炎或淋巴结炎可见。有时伴腹痛，此种发作可能由于深部淋巴结炎及淋巴管炎所引起。

3. 精索炎、附睾炎、睾丸炎　为班氏丝虫成虫寄居于精索、附睾、睾丸邻近的淋巴管内引起所在淋巴管炎及其间质炎症。表现为发热及一侧阴囊内疼痛，可自腹股沟向下蔓延至阴囊内，并可放射至大腿内侧，部分病例表现为绞痛。局部检查除可触及附睾、睾丸肿大外，更主要的是精索结节性肿块，且具有明显压痛，持续数日后由于局部炎症消退，肿块变小而较硬，可重复发作使局部肿块逐渐增大。

4. 肺部嗜酸粒细胞浸润综合征　主要表现为畏寒、发热、咳嗽、哮喘，肺部呈游走性细胞浸润等；痰中多有嗜酸粒细胞与夏-雷结晶，周围血象中白细胞总数可高达40×10^9/L（40000/mm^3），嗜酸粒细胞增多，自20%～80%不等，血中微丝蚴多属阴性；抗微丝蚴抗体滴度高，IgE水平高，用乙胺嗪治疗有效。此外，尚可有荨麻疹及血管神经性水肿等。现在认为本症是一种"隐伏的丝虫病"(occult filariasis)，宿主的免疫系统可很快清除血内微丝蚴，所以血内难以找到病原体，但肺常可发现微丝蚴集聚而形成的嗜酸粒细胞灶点。推测本症病原主要系由非人类丝虫引起。

（二）慢性期

由于反复炎症，淋巴结及淋巴管最后为增生的肉芽组织及纤维组织所阻塞，产生临床症状和体征。

1. 淋巴结与淋巴管曲张，淋巴结曲张系指淋巴结向心淋巴管曲张及淋巴管内淋巴窦扩张而言，常见于腹股沟和股部，一侧或两侧，触诊时如一海绵包囊中有硬核感觉。淋巴管曲张，常见于精索、阴囊及大腿内侧，上肢偶见之。精索淋巴管曲张可同时有静脉曲张，阴囊淋巴管曲张可与淋巴阴囊同时存在。

2. 鞘膜积液、淋巴尿、淋巴腹水　系由精索及睾丸淋巴管阻塞，淋巴液流入鞘膜腔内所致。阴囊部的皮肤及皮下组织常因淋巴液回流受阻而发生浮肿，形成阴囊淋巴积液。鞘膜积液轻者常无症状，积液较多者则有重垂感甚至行走困难。检查时可见阴囊体积增大，肿物常呈梨状，阴囊皮肤紧张，皱折消失，阴茎内缩，透光试验常呈阳性。积液可为草黄色淋巴液，也可为乳白色的乳糜液，沉淀物中可找到微丝蚴。如淋巴液流入腹腔形成淋巴腹水时，可出现急性腹膜炎症状。

3. 乳糜尿　为班氏丝虫感染晚期常见症状，常骤然出现，发作前可无症状，但亦可有畏寒、发热，腰部、盆腔及腹股沟等处酸痛，继则出现乳糜尿。发作常呈间歇性，高脂饮食可加重症状。乳糜尿乳白色或带有血色，静置后分为3层，上层为脂肪，中层为乳白色或白色较清之液体，下层为红色或粉红色沉淀物，含红细胞、白细胞等，有时可找到微丝蚴，检出率为5%～13.8%。

4. 象皮肿　象皮肿为两种丝虫感染最常见的症状，自感染后10年左右发生。因淋巴阻塞部位不同，发生部位亦异。发生部位依次为肢体、阴囊、阴茎、阴蒂和乳房等。最多见的部位为下肢，国内资料报道班氏下肢占89.5%，上肢占1.2%，其他及复合部位占9.3%，而马来下肢占99.6%，上下肢同时发生占0.3%。

5. 其他　眼部丝虫感染极为少见，可引起虹膜睫状体炎、角膜炎、视网膜出血、视神经萎缩、眼压增高、房水混浊等。在眼内可检出微丝蚴。此外，发现有丝虫性心包炎者。

【实验室检查】

（一）白细胞计数与分类

血象变化主要见于早期，白细胞总数在（10～20）$\times10^9$/L（10000～20000/mm^3）之间，嗜酸粒细胞增高。如有细菌继发感染，除白细胞总数增加外，中性粒细胞亦显著增加。

（二）血液微丝蚴的发现

检查血液中微丝蚴，是早期诊断丝虫感染的唯一可靠方法。通常采用周围血液的检查，大多自夜10时至次晨2时微丝蚴最易找到，如夜间血中超出150条/60μl，白昼亦可找到。

1. 鲜血法　用血红蛋白计吸管吸取耳垂血20μl，在低倍显微镜下找微丝蚴。

2. 涂片法　耳垂取血3大滴（约60μl）置于

玻片中心，涂成 2cm×3cm 大小厚血片。染色可用品蓝或硼砂美蓝染色法，如鉴别虫种有困难时可用 Giemsa 或苏木素染色。采用荧光色素吖啶橙染色法，亦可提高微丝蚴检出率。

3. 浓集法或微孔薄膜过滤法 微丝蚴的浓集法很多，都是将血液内的红细胞溶解后，离心沉淀，吸取沉渣，寻找被集中在沉渣内的微丝蚴。过滤法系将稀释、溶血的静脉血通过 5μm 孔径微孔纤维素薄膜，将滤膜美蓝染色后镜检。两者皆可提高微丝蚴检出率。

4. 微丝蚴白天诱出法 在白天口服乙胺嗪 100mg 后 1 小时内微丝蚴可以在末梢血液内查到。本法在门诊检查，可作参考。

（三）各种液体微丝蚴检查

鞘膜积液、乳糜尿、淋巴或乳糜腹水、心包积液、眼前房水等液体中检查微丝蚴，可用直接涂片、染色镜检或离心浓集法检查。

（四）免疫学诊断 以犬恶丝虫、班氏、或马来微丝蚴、感染期蚴虫或成虫制备的抗原作皮内试验、间接免疫荧光试验、酶联免疫吸附试验等有较高阳性率，可作流行病学调查，但不能用于考核疗效以及区别病人是既往感染或活动性感染。

循环抗原检测：应用抗原制备的抗血清，以 ELISA 双抗体夹心法检测病人血清中循环抗原，对本病诊断及疗效考核有参考价值。单克隆抗体酶联免疫吸附试验（Sandwich ELISA）和斑点酶联法（Dot-ELISA）检测丝虫病人血清中抗原，特异性分别为 94% 和 96%，两者均能检出活动性感染者作为丝防后期监测、搜索残存传染源和评价防治效果。

（五）分子杂交及 DNA 重组技术

目前基因克隆和 DNA 技术正应用于丝虫病诊断，具有广泛应用前景。

【诊断和鉴别诊断】

诊断丝虫感染必须结合流行病学史，如居住地区、感染机会等。周期性发热、反复发作淋巴管炎、淋巴结炎、象皮肿为本病的特征。来自流行地区而患有精索炎、睾丸炎、乳糜尿者，大多属于丝虫病。由于我国援外任务日益增多，近年在一些援外回国人员中发现有旋盘尾丝虫和罗阿丝虫感染患者，诊断时需予注意。

血内查到微丝蚴，诊断即可确立。必要时可切取浅表淋巴结、附睾或精索结节小块活检，寻找虫体。

鉴别诊断：丝虫病急性期的淋巴管炎与淋巴结炎应与细菌性淋巴管炎等鉴别。细菌性淋巴管炎是自下而上向局部淋巴结发展，一般可找到局部病灶，且中毒症状较重，局部疼痛和压痛也较显著，血液中性粒细胞明显增高。

精索炎与附睾炎应与结核性附睾炎区别。结核病史可供参考，附睾结核呈结节状肿大、质硬、轻压痛。如有反复急性发作史，二侧均有结节或同时有鞘膜积液及腹股沟淋巴结明显肿大时，当以丝虫病为最可能，必要时可作活组织检查。

腹股沟或股部淋巴管曲张应与疝气鉴别。

乳糜尿虽多见于丝虫病，但应与结核、肿瘤、胸导管受压或损伤等所引起者加以鉴别。

【预后】

丝虫感染对生命威胁不大，早期及时治疗多能治愈，但反复发作淋巴结炎、淋巴管炎和象皮肿患者可影响劳动力。继发细菌感染，可加重病情。

【治疗】

（一）病原治疗

1. 乙胺嗪（diethylcarbamazine，海群生） 能迅速清除感染者血液中微丝蚴。对马来微丝蚴的作用较班氏更为迅速而完全。使用较大剂量或较长疗程时，也能杀死成虫。间歇用药 3 个疗程后，微丝蚴阴转率，班氏可达 90% ～ 99.8%，马来达 96.3% ～ 100%；结节出现率，班氏为 30% ～ 40%，马来为 50%以上。常用治疗方法有：

（1）1.5g 疗法：用于马来丝虫感染者的治疗。成人 1.5g，晚上一次顿服；或每日 0.75g，连服 2 天；或每日 0.5g，连服 3 天。体弱者可采用小剂量递增法，连服 10 天。

（2）4.2g 疗法：用于治疗班氏丝虫感染，成人每日 0.6g，分 3 次服，连服 7 天。此法对杀灭成虫较可靠。

（3）3.0g 疗法：用于治疗班氏丝虫病感染，成人每日午后 1～1.5g，连服 2～3 天。或 3g 均分 5 天服。

（4）间歇疗法：治疗班氏丝虫感染，0.5g，每周 1 次，连服 7 周，治疗马来丝虫感染，0.3g（6mg/kg），每周 1 次，连服 6 次。

以上乙胺嗪治疗丝虫感染，不论血中微丝蚴转阴与否，均需连续 3 个疗程，每疗程间隔 1～2 个月，对微丝蚴未转阴者继续治疗。

乙胺嗪的副作用及其预防和处理：乙胺嗪本身毒性反应很低，偶可引起食欲减退、恶心、呕吐、头晕、失眠等。产生反应的主要原因，是因大量微丝蚴死亡所产生的过敏反应，包括寒战、高热、头

痛、全身肌肉酸痛、皮疹、瘙痒等。个别病人可发生喉头水肿、支气管痉挛、暂时性蛋白尿、血尿、以及肝肿大、压痛等，过敏反应多数于服药后6～8小时出现，发热持续2～3天。局部反应可出现淋巴管炎、淋巴结炎、精索炎、附睾炎以及皮下结节等，马来丝虫感染者产生反应较班氏为重。抗组胺药物、阿司匹林、皮质激素等可减轻或预防反应。

缓治或禁忌对象为严重心、肝、肾疾患，活动性肺结核，急性传染病患者，妊娠在3个月以内或8个月以上的孕妇及月经期的妇女。

2. 左旋咪唑（levamisole）　本品即期疗效好，远期疗效差。剂量每日4～5mg/kg，分2次服，疗程5天，每日8mg/kg，疗程3天。治毕1天，血中微丝蚴阴转率在90%以上，但治后4个月，微丝蚴阴转率明显下降。与乙胺嗪合用可加强疗效。副作用有热、头痛、乏力、四肢酸痛等。

3. 呋喃嘧酮（furapyrimidone）　1979年我国合成的抗丝虫感染新药。据临床初步使用，对班氏丝虫成虫和微丝蚴均有显著的杀灭作用，副作用与乙胺嗪相仿。剂量每日20mg/kg，分2～3次，连服7天为一疗程。

（二）对症治疗

1. 淋巴管炎、淋巴结炎、精索炎、睾丸炎症状严重的患者应卧床休息，抬高下肢。并可口服保太松，强的松或复方阿斯匹林。如有细菌继发感染，应用抗菌药物。

2. 象皮肿的治疗　下肢象皮肿可采用烘绑疗法。患肢用辐射热或微波透热烘疗后用弹性绷带包扎，每天1次，前者每次1小时，20次为一疗程，休息半个月，进行下一疗程；后者每次30分钟，15次为一疗程，休息2个月，进行下一疗程。在烘疗和休息期间，白天均需用弹性绷带持续包扎患肢，治疗2～3个疗程。在进行烘绑疗法的同时，配合小剂量长疗程乙胺嗪治疗，可制止流火发作。

对少数巨型下肢象皮肿，可采用大面积的全皮移植术，并加压包扎。阴囊象皮肿的治疗，主要施行外科整形术。

3. 乳糜尿的治疗　乳糜尿初发时，应平卧休息加腹压带，并抬高骨盆部，降低淋巴压力，可能促使已经形成的通道闭合。患者需多喝开水或淡茶，限制含有脂肪及蛋白的饮食。可用中链油（MCT）代替普通食用油脂，MCT用量成人每次服4～5g，每日3次，连服1月为一疗程，可间隔服2～3个疗程。经长期休息或内科久治不愈，仍排乳糜尿者，可考虑1%～2%硝酸银灌注或手术治疗。如有乳糜血尿者可酌用止血药物。

4. 鞘膜积液的治疗　目前多采用手术疗法，疗效比较满意。一般手术后应给乙胺嗪3g疗法1～2个疗程，作为病原治疗。

【预防】

（一）普查普治

对流行区1岁以上人群进行普查。通过普查，凡微丝蚴阳性的有症状或无症状的患者，或微丝蚴阴性但有典型丝虫病史和体征者，均应进行普治。在班氏丝虫感染低流行区及马来丝虫感染低、中度流行区，通过反复查治（3～4次），多可达到基本消灭丝虫感染标准。在班氏丝虫感染中、高度流行区和马来丝虫感染高度流行区则采用对象治疗结合全民服乙胺嗪或食用乙胺嗪药盐法。全民服乙胺嗪采用间歇服药法，成人每次服6mg/kg，每周或每月服药1次，共服12次。乙胺嗪药盐浓度为0.3%，治程6个月，每人约服乙胺嗪总剂量9g（平均每人16.7g/d食盐，含乙胺嗪50mg）。两种措施皆可使微丝蚴阳性率由防治前的10%降至1%以下。

（二）切断传播途径

主要是灭蚊。掌握“灭早、灭小、灭了”的原则。灭蚊地区，重点是广大农村。搞好环境卫生，清洁畜舍，填平洼地。在蚊子栖息较多的场所，用药物滞留喷洒。结合农业生产防治病虫害等措施，控制稻田中的幼虫。药物灭蚊参阅附录七。

二、旋盘尾丝虫感染

旋盘尾丝虫感染（onchocerca infection）是由旋盘尾丝虫寄生于眼部与皮下组织的一种寄生虫感染。主要临床特征为眼部损害，可致失明，故又称河盲症（river blindness）。

【病因学】

成虫线状，白色，两端渐细而钝圆。雌虫长335～500mm，宽0.27～0.40mm，雄虫长19～42mm，宽0.13～0.21mm。微丝蚴活动性强，无鞘膜。大者长宽285～368μm×6～9μm；小者长宽150～287μm×5～7μm。很少见于外周血液，主要见于雌虫附近的结缔组织和皮肤的淋巴管内，眼组织及尿内亦可查见，周期性不明显，可存活约30个月。当中间宿主蚋（simulium）叮人时，不仅吸血并且吸取皮肤组织液，微丝蚴即随组织液被蚋吞入，到达胸肌，约6～7天后发育成感染期幼虫，并移行至蚋的下唇，当蚋再叮人时，幼虫即进入人

体使人感染。幼虫发育为成虫约1年。成虫寿命不超过18年，一般8～10年。

【流行病学】

本病流行于非洲中、西部以及墨西哥、危地马拉等中美国家，南美呈散发流行。全世界受感染者约2千万～4千万。

病人为本病的传染源，自然感染曾见于蛛猴及大猩猩，尚未发现有家畜保虫宿主。传播媒介为蚋，其种类因地而异，当地居民饮用、洗澡、捕鱼都与河水关系密切，因此有很多机会受到蚋的叮咬而遭感染。

【发病机制与病理解剖】

成虫及微丝蚴均有致病作用。成虫寄生于皮下组织淋巴管汇合处。最基本病损发生于皮肤、淋巴结和眼组织。在皮肤，表现为轻度慢性炎症过程，后期弹性纤维减少、萎缩和纤维化。可形成皮下纤维性结节，结节内含有成虫。病理检查发现虫体周围有肉芽组织、纤维组织以及嗜酸粒细胞、巨细胞、浆细胞等浸润。淋巴结病变以慢性炎症改变为主。眼组织常有慢性非肉芽肿炎症改变。微丝蚴可引起点状角膜炎或角膜混浊，也可发生虹膜炎或虹膜睫状体炎、脉络视网膜炎、视神经萎缩，导致盲目。

【临床表现】

潜伏期不详，从1岁以下婴儿可查见成虫所致结节看，估计最多1年。成虫和微丝蚴对人均有致病作用，尤以后者为重。

（一）皮肤损害

成虫寄生于皮下组织中的淋巴管汇合处，局部引起炎症反应，纤维组织增生，形成包围虫体的纤维结节，结节直径为2～25mm，或更大些，不痛，质较硬，其内含2至数条成虫及许多微丝蚴。结节数多为3～6个，亦有上百个的病例报告，可见于身体任何部位。由于微丝蚴的代谢产物或其死亡后的毒性物质可引起皮肤过敏反应，并可导致严重皮炎。皮疹可发生于脸、颈、肩等部位，初剧痒，伴色素沉着，继之皮肤增厚、变色、裂口，最后皮肤失去弹性，皱缩如老人。

（二）淋巴结病变

淋巴结可肿大，坚实而不痛，内含微丝蚴。在非洲某些地区，有的患者出现“悬垂性腹股沟”(hanging groin)，这是皮肤失去弹性引起腹股沟下垂而形成悬垂的囊，内含增大的纤维化的淋巴结。此外，尚可引起阴囊鞘膜积液、外生殖器象皮肿、疝气（特别是股疝）。

（三）眼部损害

最为严重，此系微丝蚴从邻近组织进入眼部，活微丝蚴机械性损害，微丝蚴的分泌物或其死亡后的抗原性物质和毒性物质等引起眼部损害，发展较缓慢。非洲某些地区患者眼部损害高达30%～50%。微丝蚴侵犯角膜，可导致角膜混浊，影响视力，严重者发生纤维化，可致失明。微丝蚴可在眼房内自由移动，亦可侵入眼球深部，引起虹膜、睫状体、视网膜及脉络膜炎症，或侵犯视神经造成部分或全部失明。成人患“河盲症”者可达5%～20%。

（四）侏儒症

在乌干达可发生由微丝蚴直接或间接损坏垂体所致的侏儒症。

【诊断】

从肿物穿刺液，或用皮样活检夹，取少量表皮置于载玻片上加生理盐水进行活检，查见微丝蚴，或用裂隙灯、检眼镜直接查见眼前房中的微丝蚴，或外科手术摘除皮下结节中查见成虫均可确立诊断。此外，微丝蚴偶可在尿及血液中找到。迄今各种免疫诊断方法，实用意义不大，尚需进一步研究。

【治疗】

（一）伊维霉素（ivermectin）

是avermectin β_1的22，23一二氢衍生物，对成虫无作用，但对微丝蚴和雌虫在子宫内正在发育的微丝蚴胚胎有较强作用。剂量150μg/kg，空腹一次顿服，一年一次或6个月一次。一次服药后在1个月内微丝蚴几乎全部消失，并维持低密度达半年，以后微丝蚴计数又逐渐上升。因此，在流行区需要每年一次治疗。少数病人服药后可出现轻度副反应，如发热、瘙痒、淋巴结肿痛等，个别病人可有轻度短暂、无症状的低血压。孕妇、有严重中枢神经系疾病、急性疾病、5岁以下儿童或小于15kg体重者、产后一周内哺乳妇女禁忌。

（二）乙胺嗪

效果好，但副作用大，可作为不能使用伊维霉素治疗的药物。乙胺嗪可杀死微丝蚴，剂量0.5mg/kg，第1天服1次，第2天相同剂量2次，如副作用不严重，增至2mg/kg，每日3次，连续10天。

（三）苏拉明

虽然能杀死成虫，但毒性大，除少数病例外，不能作为常规应用。一般成人首次量为0.5g，以后每周1g，总量不超过4.5～5.5g，均为静脉缓慢

注射。本药副作用为发热、肌痛、皮炎，严重者可发生肾损害。

皮下结节可用外科手术摘除。

【预防】

预防本病应治疗病人以消灭传染源，并用药物或改变环境以消灭蚋。对短期入疫区者，可涂驱避剂，以防蚋叮咬。

三、罗阿丝虫感染

罗阿丝虫感染（Loa loa infection）是由罗阿丝虫引起的一种结缔组织丝虫感染。主要临床特征为皮下结缔组织的游走性肿块以及丝虫性结膜炎、关节疼痛等。

【病因学】

虫体微白色，呈半透明丝状，雄虫长30～34mm，宽0.35～0.43mm；雌虫长50～70mm，宽0.5mm，常寄居于皮下与眼结膜下，可存活15年之久。微丝蚴长250～300μm，宽6～8.5μm，多在白天10～15时于患者末梢血中出现，亦曾发现于尿、痰、脑脊液中，呈昼现周期性。当中间宿主斑虻叮咬人体吸血时，微丝蚴可被吸入，约经7天在斑虻体内发育为感染期幼虫，当虻再次吸血时，感染期幼虫即自喙逸出至人体皮肤上，经吸血创口而侵入人体，在人体内约经一年发育成熟。

【流行病学】

本病广泛流行于非洲中部刚果河流域各国与地区，其发病率为3%～35%。传染源为病人，传播媒介及中间宿主为斑虻属（chrysops），亦称非洲红头苍蝇，主要为分斑虻（C.dimidiata）和静斑虻（C.silacea）。

【临床表现】

潜伏期1年，以后可单独出现或同时出现皮肤及眼部症状与体征。

（一）皮肤症状

成虫移行于皮下结缔组织，由于其代谢产物的作用，引起变态反应，在局部形成发展迅速的卡拉巴（calabar）即丝虫性肿块（亦称游走性肿块），可伴全身发热、局部剧痛、皮肤瘙痒。肿块直径约5～10cm，或呈马蜂螫型游走性水肿，较一般水肿为硬，且有弹性，有时红肿状似丹毒，可发生于原发部位，也可迁延至其他部位，肿块持续2～3天，多见于前臂、手指间、大鱼际肌部及大腿、腓肠肌部、腰部等处，鼠蹊部、阴囊部也可出现。成虫可从皮下爬出体外，也能侵入各脏器，如胃、膀胱等。偶有侵入声门裂或尿道内引起严重症状者。检查患部，皮下可摸到蠕动的条索状成虫，约1分钟移动1cm。在服用海群生后很快游走于皮下后不动，持续治疗1～2疗程，成虫即在该处死亡。如治疗中断，成虫可潜入深层。3个月后产生微丝蚴。

（二）眼部症状

多见。成虫常侵犯眼球前房，并在结膜下移行，引起不同程度的丝虫性结膜炎。患者眼结膜充血水肿、羞明及流泪，并有痒感及异物感，分泌物少，无严重危害，但有些病人由此而引起焦虑性精神症。眼睑部皮肤可见转移性肿块，呈条索状。丝虫也可由一眼沿鼻根皮下到另一眼。丝虫在结膜下有时可停留2～3小时，用手术方法较易取出。

（三）其他

部分患者可表现四肢近端关节痛，有的局部肿胀，活动障碍。

血象嗜酸粒细胞增高，可高达60%～90%。

【诊断】

从患者皮下或眼结膜下取出虫体或末梢血微丝蚴阳性而确诊。至今尚没有可靠的免疫学诊断方法。

【并发症】

本病并发症较少见。可并发脑膜脑炎，脑脊液内可找到微丝蚴。服用海群生后，垂死的微丝蚴可阻塞大脑毛细血管，引起持续性昏迷。此外，还可发生丝虫病性心功能不全，心包、心肌、心内膜炎、热带嗜酸粒细胞性肺炎，蛋白尿甚至血尿等。

【治疗】

采用乙胺嗪治疗，对微丝蚴疗效好，但对成虫杀灭作用差，因此常需几个疗程治疗。须从小剂量开始（0.7mg/kg，每日3次），2～3天后增至每次200mg，每日3次，疗程10天。治疗时应注意乙胺嗪杀死微丝蚴后引起过敏反应，在治疗开始头2～3日，可同时用抗组织胺药或肾上腺皮质激素以减轻反应。

【预防】

预防本病主要从治疗着手，大规模普查普治病人，以消灭传染源。成人每日口服乙胺嗪100～200mg或5mg/kg连服3天，每月1次，可有效地预防罗阿丝虫感染。使用杀虫剂消灭虻幼虫孳生，皮肤上涂驱避剂（如邻苯二甲酸二甲脂）以防斑虻叮刺亦有必要。

（刘克洲）

参考文献

1. 黄蕙芬，叶淑铭，洪静婉，等．丝虫．见：赵慰先主

编．人体寄生虫学．第2版，北京：人民卫生出版社，1993，837
2. 郑惠君．丝虫病．见：刘约翰、赵慰先主编 寄生虫病临床免疫学．第1版，重庆出版社，1993，192
3. Greene BM, Dukuly 2D, Munoz B, et al. A Comparison of 6, 12, and 24 monthly doing with ivermectin for treatment of onchoceroiasis. J Infect Dis, 1991, 163: 376
4. Ottesen EA. Filariasis. In: Ceil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: Saunder, 1992, 2018～2022

第六节 类圆线虫感染

类圆线虫病（strongyloidiasis）是由粪类圆线虫（strongyloided stercoralis）寄生于人体小肠粘膜下层所致。多数患者无自觉症状称类圆线虫感染（strongyloides infections），少数患者有不同程度的胃肠道症状及神经精神激惹症候。严重感染或免疫功能低下者（如白血病、淋巴瘤等），可引起结肠、肝、肺及其他内脏播散性损害，其预后较差。本病主要见于热带、亚热带及温带，在寒冷地区多为散在流行。本病分布情况与钩虫相近，但感染率较低。国内多数地区感染率在10%以下。

【病原学】

粪类圆线虫的生活史较复杂，包括自生世代和寄生世代。

（一）自生世代

粪类圆线虫的雄虫大小约0.7mm×0.04～0.05mm，雌虫大小约1.0mm×0.05～0.075mm。每日每条雌虫能产卵50个，虫卵大小约70μm×40μm，形态与钩虫卵相近。

虫卵在温暖潮湿的土壤中数小时孵出杆状蚴，大小约0.2mm×0.45mm，1～2日内杆状蚴经四次蜕皮发育为自生世代成虫；环境适宜时，自生世代的生活循环可继续多次，称为间接发育。在此期间，雄虫逐渐消失，雌虫进行孤雌生殖，但不能持久，最终趋于死亡。在环境不适宜情况下，杆状蚴可经二次蜕皮发育为具有感染性的丝状蚴，大小约0.6～0.7mm。丝状蚴可经皮肤或粘膜侵入人体，开始寄生世代生活，称为直接发育。

（二）寄生世代

丝状蚴通过皮肤或粘膜侵入人体后，经小血管或淋巴管进入血循环，经右心至肺，经3～30日发育为童虫。少数虫体在肺内或支气管中即可发育成熟；多数虫体穿破毛细血管进入肺泡，并沿支气管、气管达咽喉，随吞咽进入消化道，在小肠发育成熟和定居。该虫主要定居于十二指肠及空肠；也可栖居于结肠、胆道、胰管及泌尿生殖道等处。

寄生世代的雌虫大小约2.2mm×0.03～0.074mm。雌虫多埋于肠粘膜内，并在其中产卵。卵经数小时后孵出杆状蚴，并从粘膜逸出随粪便排出体外，在外界经二次蜕皮直接发育为丝状蚴，再感染人体；也可进行间接发育成为自生世代成虫。从感染开始至粪便中出现幼虫最少需17天。

在宿主免疫力减退情况下可引起自身感染。杆状蚴孵出后就在结肠粘膜内侵入血循环继续发育，称为直接体内自身感染（direct endo-auteinfection）；或杆状蚴孵出后自肠粘膜逸出，在肠内蜕皮二次发育为丝状蚴，再经结肠粘膜侵入血循环，称为间接体内自身感染（indirect endo-autoinfection）；或丝状蚴随粪便排出，又自宿主肛周皮肤侵入人体血循环，称为体外自身感染（exo-autoinfection）。

【流行病学】

本病主要分布于热带和亚热带地区，在温带亦颇为常见。国内流行不重，以长江流域及其以南地区分布较多，如湖南、湖北、福建、江苏、广东、四川及上海等省市。北京、台湾、甘肃亦有报道。感染率多在2%以下，最高可达12%。

患者为本病主要传染源。此外，猫、狗亦可作为本病传染源。感染途径主要由接触污染土壤，经皮肤或粘膜受染；也可自身感染。患者以青壮年农民为多。本病流行因素与钩虫病基本相同。

【发病机制与病理变化】

粪类圆线虫的致病性是由：①感染期幼虫侵入皮肤和移行至肺所引起的皮肤损伤（皮疹或匐行疹）及肺部浸润病变。②幼虫进入小肠后引起的小肠病变。轻型以卡他性肠炎为特征，肠粘膜充血，有小出血点及小溃疡；中型为水肿型肠炎，肠壁增厚、水肿、粘膜萎缩及粘膜下水肿；重型为溃疡性肠炎，粘膜萎缩及溃疡形成、纤维化及肌层萎缩，病变可累及胃和结肠。③虫体在肠道寄生，可引起宿主肠道吸收不良；虫体的代谢产物或虫体的崩解产物，可引起全身症状如发热、贫血、烦躁、失眠及嗜酸粒细胞增高等。④幼虫在体内移行可侵入脑、肝、心内膜、膈肌、胃、胰、卵巢及肾等器官，引起相应的病变及症候。此外，大量幼虫在体内移行，可将肠道细菌带入血循环引起败血症；也可引起强烈的变态反应如过敏性肺炎，寄生虫性过敏性关节炎等。

【临床表现】

感染粪类圆线虫者临床上多数无自觉症状，仅

有少数患者有轻微的消化道症状。

(一) 幼虫移行所致的症状

丝状蚴侵入皮肤后可引起局部皮肤小出血点、丘疹、浮肿，常伴刺痛或痒痛。此外，可引起移行性线状或带状荨麻疹。当幼虫移行于肺、支气管时，临床上常有不同程度的发热、咳嗽、白细胞总数增高及嗜酸粒细胞增高。重度感染可引起气喘、呼吸困难、咯血、高热等支气管肺炎症候。胸部X线片可显示局限性或弥漫性炎症阴影。

(二) 消化道症状

症状轻重因感染程度而异。轻者可引起腹痛、腹胀、恶心、呕吐、胃纳不佳、腹泻或便秘等症状。重症患者可引起麻痹性肠梗阻、血性粘液性腹泻、脱水、电解质紊乱及循环衰竭等。如寄生于胆道或肝内，则可引起发热、右上腹痛、肝肿大等类似胆道感染或肝炎症状。

(三) 其他

患者常有不同程度的头昏、失眠、烦躁不安、注意力不集中等神经刺激症状。长期慢性感染者，可引起继发性低蛋白血症、水肿、贫血及劳动耐受力降低等。当患者免疫力削弱时如长期应用激素，或免疫抑制剂等，则可引起播散性重度感染（disseminated hyperinfection），造成结肠、肝、肺及其他内脏严重损害，临床上出现相应的症状，常危及患者的生命。

【实验室检查】

感染初期常见周围血象白细胞总数增高，可达 $20\times10^9/L$（$20000/mm^3$）以上，嗜酸粒细胞增高，一般在25%～30%，最高可达75%。血清IgE水平半数以上病人增高。在播散性重度感染患者，其特异性IgE水平低于非播散性感染者。约有90%患者血清中存在针对丝状蚴抗原的IgG和IgE抗体。重症患者的痰、胃液或十二指肠液中，多数可查见幼虫。腹泻患者可采用沉淀法或贝氏分离法直接在粪便中查获幼虫，后者检出率可达98%；还可采用平皿培养法分离丝状蚴或自生世代成虫。幼虫冰冻切片抗原间接荧光抗体试验，阳性率可达90%；抗原皮试阳性率在90%以上。

【诊断】

本病临床表现不典型，约半数以上感染者无自觉症状，故确诊主要依靠在新鲜粪便中直接分离杆状蚴；或作十二指肠引流取肠液查杆状蚴，其确诊率可高达90%。此外，对于水泻者或导泻情况下，可在粪便中查虫卵。高度怀疑者可采用新鲜大便培养。有条件者可用血清间接荧光抗体试验作辅助诊断。

【治疗】

(一) 甲苯达唑（mebendazole）

为目前治疗本病首选药物。剂量为300mg，日服二次，共3天。

(二) 阿苯达唑（albendazole）

剂量为400mg，顿服，共3天；或14～15mg/(kg·次)，用5～7天。

(三) 噻苯达唑（thiabendazole）

成人剂量为25mg/kg，日服二次，共2～3天（总剂量100mg/kg）。该药毒副作用较大，发生率较高，目前临床上已少用。

本病在治疗前应注意患者的免疫功能状况，如免疫功能低下者，应首先纠正其免疫功能后，方能用药，否则可诱发本病播散性重度感染。

【预防】

预防原则与钩虫病基本相同。做好粪便无害化管理，尽量不用未经处理的人粪。加强个人防护，避免与污染土壤直接接触，或采用皮肤防护剂。积极治疗病人，避免自身感染。

（张乃昌）

参考文献

1. Gryschek RC, Amato Neto V, Matsubara L. The weak performance of albendazole in the treatment of strongyloidiasis. Rev Soc Bras Med Trop, 1992, 25(3):205～6
2. Pampiglione S, Pampiglione E, Di Stefano MA. Strongyloides stercoralis hyperinfection with encephalitis manifestations. Pathologica, 1993, 85(1096):195～204
3. 王兴振. 粪类圆线虫. 见：赵慰先主编. 人体寄生虫学. 第二版，北京：人民卫生出版社，1994

第七节 毛圆线虫感染

毛圆线虫病（trichostrongyliasis）是由毛圆线虫（trichostrongylus）寄生于人体十二指肠及空肠粘膜所致。本病临床上多数感染者无自觉症状，称为毛圆线虫感染（trichostrongylid infections）。严重感染时可引起贫血，类似钩虫病的症候；毛圆线虫常与钩虫混合感染。本病主要流行于农村和畜牧区，分布有一定地区性。

【病原学】

寄生于人体的毛圆线虫至少有15种。国内发现有4种：东方毛圆线虫（Trichostrongylus orien-

talis)、蛇形毛圆线虫（T. colubriformis）、艾氏毛圆线虫（T.axei）及枪形毛圆线虫（T. probolurus）。其中最常见的为东方毛圆线虫和蛇形毛圆线虫，两者成虫外形及虫卵大小基本相似。

（一）形态

东方毛圆线虫成虫纤细如汗毛，白色透明，角皮有不明显的横纹。雄虫大小约为4.3～5.5mm×0.072～0.079mm；尾端具交合伞，一对粗短的交合刺，末端有小钩。雌虫大小约为5.5～6.5mm×0.07mm，尾端稍尖，阴门位于体后1/6处，子宫内含卵5～16个。虫卵为长椭圆形，大小约为80～100μm×40～47μm，直径一般超过横径2倍以上，卵壳薄，透明无色，与钩虫卵相近似。

（二）生活史

成虫主要寄生于胃下部及十二指肠，也可寄生于空肠。雌虫在肠内产卵，虫卵随粪便排出体外，在适宜条件下孵出幼虫，幼虫经两次蜕皮成为感染性幼虫。感染性幼虫可随食物到达胃肠，经第三次蜕皮后侵入肠粘膜下层，约经4天幼虫自粘膜下层逸出，然后头端插入粘膜发育为成虫。雌虫在20～30天内发育成熟产卵。

本虫除寄生于人体外，也可寄生于绵羊、山羊、牛、马、骆驼、驴及兔等草食类反刍动物，为人畜共患的寄生虫病。

【流行病学】

本病广泛分布于世界各地，但多流行于农村和畜牧区。国内以四川流行最盛，其中以涪江下游几个县如潼南、铜梁、合川等地感染率较高，约为28%～50%。

病人和受染的草食反刍动物为本病的传染源。传播途径主要是食入被污染有感染性幼虫的食物及饮水。人群普遍易感，农民发病最多。

【临床表现】

本虫所引起的病理改变不甚显著，严重感染可引起贫血。病情轻重主要取决于虫体的感染度与宿主的营养状况。轻度感染者，临床上多无明显症状及体征。严重感染者，可引起头昏、头痛、四肢乏力、失眠等，常伴有不同程度的胃肠道症状、贫血及嗜酸粒细胞增高。如与钩虫混合感染，其贫血较严重。

【诊断】

本病确诊除结合流行地区外，主要依据粪检查获虫卵。粪检方法可采用直接涂片法、沉淀法或盐水漂浮法。亦可采用培养法查幼虫，对高度怀疑者，可作十二指肠引流取液查虫卵，其阳性率较高。

由于本虫常与钩虫并存，且临床征象很相似，两者虫卵外形也很相近，故虫卵鉴别较为重要，其主要鉴别要点为：①大小：东方毛圆线虫卵较钩虫卵为大。②外形：东方毛圆线虫卵为长椭圆形，两端大小不同，长径超过横径二倍以上。钩虫卵为椭圆形，两端大小大致相等，长径不及横径二倍。③结构：东方毛圆线虫卵卵壳较钩虫卵稍厚，卵膜多密接卵壳内面，唯在两端有类新月状空隙，其内含卵细胞10～20个。钩虫卵的卵膜与卵壳多不密接，故无类新月状空隙形成，其内含卵细胞较少约2～8个。

【治疗】

驱虫药物与钩虫病基本相同，主要选用甲苯达唑、阿苯达唑及双萘羟酸噻嘧啶等药物，其剂量、疗程与毒副反应详见钩虫病治疗部分。

【预防】

切实做好粪便管理，人畜粪便无害化，搞好个人卫生及环境卫生；积极治疗病人及带虫家畜。

（张乃昌）

参考文献

1. Le Jambre LF. Molecular variation in trichostrongylid nematodes from sheep and cattle. Acta Trop Basel, 1993, 53 (3-4):331～43
2. Couvillion CE. Estimation of the numbers of trichostrongylid larvae on pastures. Vet Parasitol, 1993, 46 (1-4):197～203
3. 王兴振．毛圆线虫．见：赵慰先主编．人体寄生虫学．第二版．北京：人民卫生出版社，1994

第八节 广州管圆线虫病

广州管圆线虫病（angiostrongyliasis cantonensis）是由于鼠类的肺血管寄生线虫，即广州管圆线虫幼虫（偶或成虫）侵入人体，寄生于中枢神经系统所引起的疾病。其主要临床表现为嗜酸粒细胞增多性脑膜炎或脑膜脑炎。人多因接触幼虫寄生的中间宿主和螺类等而感染。

广州管圆线虫（angiostrongylus cantonensis）由陈心陶首先于1933年在广州的褐家鼠及黑家鼠的支气管和心脏中发现，于1935年命名报告。1944年在我国台湾发现第1例人体感染。继之陆续发现本病广泛存在于亚洲及太平洋地区，如日本、南太

平洋岛屿、马来西亚、菲律宾、泰国、越南等，至今累计病例数已在3000人以上。我国台湾省报告数百例病人，1984年广州发现并确诊了我国大陆首例本病患者，湖南省应用皮内试验及间接血凝方法查到隐性感染者或自然痊愈者。

【病原学】

成虫虫体呈细线状，两端尖细。头部有三角形的齿，食道呈棒状，神经环位于食道中部，其后为排泄孔，开口于腹面，肛孔位于虫体的末端。雄虫大小为15～20mm×0.3～0.4mm，尾端膨大为交合伞，2根细长的交合刺等长。雌虫较大，为21～40mm×0.31～0.6mm，尾端有生殖孔，子宫环绕于肠外，虫体呈螺旋纹外观。虫卵长圆形，68～74μm×46～48μm，卵壳薄而透明，排出时卵内含有多个细胞。

成虫寄生于鼠肺血管内，在肺动脉内发育成熟，交配，产卵。虫卵随血流到肺毛细血管。卵成熟后，第1期幼虫从卵内钻出，进入呼吸道，经肺泡、气管移行至咽部，再吞入消化道，然后随宿主粪便排出。如被中间宿主某些软体动物吞食或主动钻入其体内后，幼虫进入宿主血液、内脏、肌肉等处，先后进行两次蜕皮，成为第2及第3期幼虫，后者具感染力，称感染期幼虫。当含有感染期幼虫的软体动物或受幼虫污染的食物被鼠类等终末宿主吞食后，幼虫穿过宿主肠壁，进入血流，经肝、心到肺和中枢神经系统，而多数移行至脑内。幼虫在脑组织内进行第3次蜕皮后，成为第4期幼虫，进入蛛网膜下腔再蜕皮1次成为第5期幼虫（童虫）。有些童虫移行至肺动脉内而发育为成虫，成熟后开始产卵，重复上述生活史。人是偶然宿主。人在一定条件下感染第3期幼虫，其发育大致与在鼠体相同，主要侵犯中枢神经系统，以及眼内。成虫在眼内多见于前房，视网膜也有发现。有个别报告在肺内发现成虫。

【流行病学】

本虫以鼠类为终末宿主，各种鼠类自然感染情况不一，如台湾的家鼠虫体感染率为8%～71%，广州黑家鼠及褐家鼠感染率为10.7%或1.68%，夏威夷群岛褐家鼠、黑家鼠的感染率为39%～83%。由于本虫罕有在人肺内发育为成虫，故人类作为传染源的意义不大。

中间宿主，已发现约有60种软体动物，包括螺类、蛞蝓（slug，俗称鼻涕虫）等，我国以褐云玛瑙螺（achatina fulica，俗称东风螺）最为重要。该螺的感染率，我国台湾省报告为26%～61%，广州为0%～51.5%（平均24.76%）。日本为0.5%～58.3%，印度尼西亚为3%和25%，菲律宾、柬埔寨、越南等国也有在褐云玛瑙螺中发现本虫幼虫的报告。在马来西亚，蛞蝓感染率在马来西亚为43%，广州为49%。

转续宿主（paratenic host），某些鱼、虾、蟹、蛙等，因摄食带有第3期幼虫的螺类，幼虫转入其肉内长期存在，并具有传染力。在流行病学上甚为重要。广州已证实黑眶蟾蜍为本虫的延续宿主。

人体感染主要是因食用生或未熟的含有第3期幼虫的螺类、鱼虾、蛙，或蔬菜、瓜果和饮水所致。有报告因吃入未充分清洗的莴苣上的小蛞蝓而感染。此外，民间有用活蟾蜍治疗疮疡，如在蟾蜍的肌肉或内脏有第3期幼虫，则可通过蟾蜍的携带传递作用而使人感染。动物实验证明本虫第3期幼虫能通过大白鼠腹腔皮肤进入体内，它提示人们在接触中间宿主时，不仅要防止其感染期幼虫经口感染，而且也要注意它通过皮肤进入体内。

各年龄组均可感染。泰国报告484例中，年龄为2～65岁，70%病例为30～40岁；男女之比为2.6∶1。而台湾的259例中，10岁以内206例（79.5%），男女感染率相同。人体感染主要是与中间宿主及延续宿主的接触机会和方式有关。人体对其免疫作用不完全，有于第一次感染恢复后数月再感染者。

本病在我国主要流行于台湾省，在广东已有个案报告，湖南亦有免疫学试验阳性疑为隐性感染或自然痊愈者。国内南方地区的地理景观、生活习惯多与台粤相似，且广泛存在广州管圆线虫的贮存宿主与中间宿主，某些已感染了本虫的中间宿主及延续宿主作为美味食品，已多由南向北贩运。故可预期各地将会陆续发现本病的感染者。

【发病机制与病理解剖】

病变多在脑组织，特别是小脑、桥脑、延髓、脑膜，亦可见于大脑及脊髓等。主要病变是由虫体移行引起的组织损伤和死虫引起的肉芽肿炎症反应。幼虫在脑组织移行，可形成伴有脑组织碎片、炎症反应或出血的幼虫移行通道。有病例可从脑组织中检出虫体数百条，多存在于大脑和小脑中。紧靠活虫体周围见不到嗜酸粒细胞，而死虫周围常有大量嗜酸粒细胞浸润，甚至形成嗜酸肉芽肿。死虫周围有组织坏死，还有单核细胞和巨噬细胞聚集，内有夏-科晶体。肺偶受累及，表现为肺出血和支气管肺炎病变，并可发现虫体。有病例在眼内前房或后房内发现虫体，但尚缺有关此方面的病理报

告。

【临床表现】

潜伏期为3～36日，平均14日左右。年龄最小者2岁，最大70岁。中国台湾省报告病例中多为少年儿童，但泰国的病例报告中30～40岁者占70%。

少数病例有初期症状，表现为进食螺肉几小时后发生呕吐、腹痛、腹泻，此可能是生食物引起的反应，也可能是幼虫侵犯胃肠的表现。亦有出现皮肤斑丘疹或荨麻疹，此可能对食物本身过敏有关。初期症状消失后有一段长的无症状期。

起病多较急，少数（约1/4）较缓慢。主要表现有：①头痛为最常见的症状，90%以上患者有严重头痛，多在起病后3～13日出现，亦有在28日后才出现者。多在枕部、颞部或整个头部，呈搏动性、破裂性疼痛。初为间歇性，以后可转为持续性。②恶心、呕吐较常见，约80%患者出现，开始可呈喷射性呕吐。③间歇性嗜睡或昏睡在早期常见，少数重症患者（约10%）可昏迷。④有持续性或间歇性发热者约1/3，体温多在38～39℃，一般起病后数日即降至正常，少数可持续数周或数月。⑤少数病例精神失常、感觉异常、肌肉抽搐、兴奋、惊厥、四肢瘫痪、病理反射等。半数病例有颈部强直。⑥眼部损害表现为畏光（约50%）、视力减退（16%）、复视或视野异常（1%），少数有眼肌麻痹，个别病例眼底检查发现黄斑水肿。⑦部分病者有咳嗽、流涕、流涎。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞数56%病例超过10×10^9/L（10000/mm^3），73%患者血嗜酸粒细胞超过10%。

（二）脑脊液

压力升高，约54%病例其压力＞1.96kPa，外观混浊或乳白色，细胞数多为（50～200）$\times10^6$/L，其中嗜酸粒细胞明显增多，多数在21%～70%之间。2/3病例蛋白增多，糖与氯化物多在正常范围。偶可在脑脊液中找到幼虫。

（三）免疫学检测

可采用成虫抗原检测血清或脑脊液中抗体，包括绵羊红细胞凝集试验，琼脂扩散，对流电泳，免疫粘附，酶联免疫等。还有以抗体检测成虫排泄-分泌物（excretorysecretory，ES）抗原（尤其脑脊液中ES抗原）。抗原皮内试验亦有应用。这些方法的特异性方面，尚需进一步研究。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

在流行区有近期（病前1个月内）有接触过（或生食、半生食）本病中间宿主或延续宿主动物历史。临床表现为剧烈头痛、恶心、呕吐、低热、嗜睡、脑膜刺激征，以及脑脊液的改变。血清免疫学方法可用于鉴别中枢神经系统疾患时参考。仅约2.5%病人脑脊液中可找到幼虫。有人认为在流行区内只要符合以下两项标准即可诊断本病：①脑脊液白细胞数在20×10^6/L以上，其中10%以上是嗜酸粒细胞。②临床综合征的特点：严重头痛、低热或无热、脑膜刺激征、有些病例出现第Ⅱ、Ⅵ、Ⅶ对脑神经损害。

（二）鉴别诊断

应与其他可能侵犯中枢神经系统引起脑脊液嗜酸粒细胞增多的寄生虫病，如血吸虫病、囊虫病、并殖吸虫病、包虫病、旋毛虫病、颚口线虫病等鉴别。此外，尚需与病毒性脑膜脑炎、化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎和新型隐球菌性脑膜炎等相鉴别。

【预后】

大部分预后良好，多数病人于短期内自行缓解。病程几天至1个月左右。严重患者可发生死亡，病死率在0.5%以下。台湾报告的259例中死亡8例，死亡多发生于发病2～4周内。

【治疗】

目前尚无特效治疗。一般采用对症治疗，如颅内压增高给予脱水剂，剧烈的头痛用一般止痛药未能缓解者，可用强的松龙每日30～60mg，必要时每周1次腰穿放脑脊液（10ml/次）可减轻疼痛。噻苯达唑（thiabendazole）在本病早期使用有效。有报告用阿苯达唑（albendazole）治疗人工感染的大白鼠，亦有较好疗效。

【预防】

应大力进行卫生宣传教育，注意饮食卫生。幼虫在饮水中可存活60小时，且不为含氯的饮水杀灭。预防本病应不要吃生或未熟的螺类、虾、蟹等，不能用活蟾蜍、青蛙等敷贴疮疡等。流行地区应注意灭鼠。

（肖杰生）

参考文献

1. 贺联印. 广州管圆线虫病. 见：钟惠澜主编. 热带医学. 第1版. 北京：人民卫生出版社，1986. 862

2. 丁步兰，王磊，朱天成，等. 中国大陆首例广州管圆线虫病区流行病学调查中. 中华流行病学杂志，

1988, 9:267

3. Chen ER. Angiostrongyliasis and eosinophilic meningitis on Taiwan. A review. In: Cross JH. Studies on Angiostrogyliusis in eastern Asia and Australia. Taipai: I-C Publishing Co, 1979. 57

第九节　钩虫感染

钩虫病（ancylostomiasis）是由十二指肠钩虫或美洲钩虫（简称钩虫）寄生于人体小肠所致的肠道寄生虫病。本病主要临床表现为贫血、营养不良及胃肠功能紊乱；严重者可致心功能不全、儿童发育营养障碍及孕妇流产等。无临床症状，仅在粪便中查获钩虫卵，称钩虫感染（ancylostomatic infections）。

钩虫病是严重危害人民健康的重要寄生虫病之一。钩虫感染及钩虫病流行于世界各地。据估计，目前全世界钩虫感染人数已超过9亿，其中有临床表现者约有2000万。国内除少数高原地区缺少报道外，其他各省、市、自治区几乎都有钩虫感染的存在。受染人数约在2.5亿以上。建国后，由于农村劳动和生活条件的不断改善及开展了钩虫病的群防群治工作，钩虫病的防治工作取得了显著成绩，目前感染率与感染度普遍下降，晚期严重病人已少见。但要达到消灭钩虫病及控制本病流行，必须坚持采取综合性防治措施。

【病因学】

寄生于人体的钩虫主要为十二指肠钩口线虫（ancylostoma duodenale）与美洲板口线虫（necator americanus），简称十二指肠钩虫与美洲钩虫。其他如巴西钩虫（A.braziliense）、犬钩虫（A.caninum）、锡兰钩虫（A.ceylonicum）、马来钩虫（A.malayanum）及狭头弯口钩虫（uncinaria stenocephala）等，偶可寄生于人体，但在人体内发育为成虫的机会不多，临床上很少见。

（一）形态

1.成虫　虫体细长，长约1cm，活虫为淡红色，半透明，死后呈灰白色。虫体中部粗，两端略细，前端向背侧仰曲。雌雄异体。十二指肠钩虫与美洲钩虫的生活史、致病力及流行特征基本一致。

2.虫卵　各种钩虫虫卵外形近似。虫卵为椭圆形，壳薄而透明。大小为56～76μm×36～40μm。

3.幼虫　钩虫幼虫分杆状蚴和丝状蚴。杆状蚴为卵刚孵出的第一期幼虫，大小约0.25～0.017mm。第一期杆状蚴经蜕皮后发育为第二期杆状蚴，再进行一次蜕皮即发育为丝状蚴。丝状蚴虫体变细长，大小约0.5～0.7mm×0.025mm。

（二）生活史

1.卵及幼虫在体外发育阶段　虫卵随粪便排出，在温暖、潮湿、荫蔽、含氧充分的疏松泥土中（最适宜的温度为25～30℃，湿度为60%～80%），经24～48小时卵细胞分裂发育为第一期杆状蚴。第一期杆状蚴以土壤中的细菌及有机物为食，生长很快，经48小时进行第一次蜕皮，发育为第二期杆状蚴。该期钩蚴再经5～6天，进行第二次蜕皮，发育为丝状蚴。丝状蚴具有侵袭宿主的能力，故称感染期蚴。

2.幼虫侵入人体发育阶段　感染期蚴具有明显的向湿、向温、向上及向触性。当人与土壤接触时，钩蚴利用其头部角质尖端及咽管矛的穿刺能力侵入人体。一般通过毛囊、汗腺、或破损处钻入皮肤。侵入皮肤后，先在皮下组织内移行，约经24小时后进入皮下微血管及淋巴管，随血流经右心至肺，穿过肺微血管进入肺泡。此时，幼虫的穿刺运动逐渐消失。借助于宿主呼吸道上皮细胞纤毛的活动，沿支气管、气管上行至咽，再随宿主的吞咽活动，经胃达小肠。一部分幼虫也可随痰而被吐出。幼虫在小肠内经两次蜕皮发育为成虫。自幼虫钻入皮肤至成虫交配产卵，一般需5～7周。

成虫主要寄生于小肠，沿肠纵轴分布，以空肠、回肠上部和十二指肠为常见寄生部位，严重感染，整个结肠均有钩虫寄生。寄生于人体内虫体数可自几条到数千条。虫体以宿主血液、淋巴液、肠粘膜及脱落的上皮细胞为食。雌虫产卵数可因虫种及虫龄而异，一般十二指肠钩虫每条每日平均产卵1～3万个；美洲钩虫产卵约5千～1万个。美洲钩虫较十二指肠钩虫在人体内生存的时间长，美洲钩虫可存活15年，十二指肠钩虫一般存活7年左右。

【流行病学】

（一）流行情况

钩虫病是世界上分布极为广泛的寄生虫病。流行比较严重的国家有非洲的埃及、尼日利亚、乌干达；亚洲的马来西亚、泰国、越南、印度、印度尼西亚、菲律宾、日本、朝鲜、中国；美洲的墨西哥、哥伦比亚、巴西、波多黎各及美国南部。

钩虫病在我国分布相当广泛，除东北、华北、西北地区、钩虫感染率较低外，其余各地区均有不同程度的流行，其中以淮河及黄河一线以南的广大地区如四川、浙江、湖南、福建、广东、广西等地

区较严重。据全国选点调查，人群钩虫感染率在大多数省为30%～50%；在海南、四川和云南三省分别为84%、72%和60.7%。

关于虫种的分布，全世界以美洲钩虫感染为多，主要分布于美国南部、拉丁美洲各国、西印度群岛、非洲中部及南部和亚洲南部等地；十二指肠钩虫多见于欧洲南部，非洲北部和印度、中国、日本、东南亚以及美国小面积地区。国内大部分地区为两种钩虫混合感染，北方以十二指肠钩虫为多，南方个别地区以美洲钩虫占优势。

（二）流行因素

1.地区性 凡干旱或气候严寒地区（10℃以下），均不适宜钩虫卵及钩蚴发育。如我国西北高原地区，因气候干燥、温度低，且寒暑变化剧烈，故很少有本病流行。

2.季节性 各地钩虫感染与发病有明显的季节性。一般北方感染季节较南方迟而短。四川每年以5、6月为钩虫病流行高峰；山东以7、8月多见；浙江以7、8、9三个月感染最多；广东因气候适宜，感染季节较早较长，除冬季外，全年几乎都可感染。一般在施肥不久，雨后初晴的当天或次日清晨，以及久晴初雨等时候下地劳动，最易受染。

3.与农作物的关系 钩虫的传播与各种农作物的耕作方法、施肥次数及种植季节均有明显的关系。国内调查，主要是施用人粪的旱地作物如红薯、玉米、甘蔗、蔬菜、辣椒、烟、桑、棉花及麻等。这类作物较低矮，泥土少见阳光，土壤较湿润，均适宜钩虫卵发育，故种植人员易造成严重的感染。其他如茶场、果园、桑园以及咖啡种植区的工作人员，钩虫感染率也较高。此外，山东、辽宁等地区的农民有吃生菜的习惯，经口感染也较多。

4.其他 矿井里由于气温高，湿度大，无阳光，均有利于钩虫病的传播。婴儿感染钩虫并非少见，据国内不完全统计，已有525例。婴儿感染途径有：①母亲在农田劳动时，将婴儿放在染有钩蚴的土壤上而受染；或将尿布晾在被钩蚴污染的地面上，且尚未晾干即使用，造成婴儿感染。②我国北方农村，婴儿常可通过用沙土袋代替尿布，或睡沙袋、麦秸而受染。③在非洲一例产妇产后第4日的乳汁中查出活动的第三期美洲钩蚴，提示可通过乳汁感染新生儿的可能性。

【发病机制与病理变化】

钩虫成虫的主要致病作用是引起患者贫血及伴随贫血而出现的各种病变。关于钩虫引起贫血的原因有三种学说：①慢性失血的结果。②由于虫体分泌的毒素被吸收所致。③钩虫对肠道感受器的不断刺激，通过中枢神经系统反射使造血功能紊乱。目前有较多的证据说明慢性失血、营养不良及缺乏铁质等是造成钩虫感染贫血的主要原因。

关于每条钩虫吸血量，据国内学者动物实验研究证明，每条犬钩虫每日吸血量约为0.01～0.04ml；并发现钩虫在吸血的同时，其咬伤部位不断有血液渗出，渗出量与虫体吸食血量大致相等；而且虫体经常更换咬附部位，造成新的损伤而加重出血。近年国外采用放射性同位素^{51}Cr标记红细胞的方法，已测知每条美洲钩虫每日所致失血量约为0.02～0.10ml。十二指肠钩虫较之约高出6～7倍。一般雌虫较雄虫吸血量为多。大量钩虫感染，可引起急性消化道大出血。有人研究提出，感染十二指肠钩虫30条以上，或美洲钩虫100条以上，即可显示血红蛋白的下降，出现贫血症状。除慢性失血外，由于小肠溃疡和炎性病变，阻碍了蛋白质、铁质及维生素等造血物质的消化和吸收，加重其贫血。

长期慢性失血及营养障碍，可致低蛋白血症，可引起局限性或全身性营养不良性水肿。严重者可引起贫血性心脏病，甚至可因心功能不全死亡。

钩虫所致异嗜症的原因，目前尚不清楚。有人认为可能是一种钩虫病的病态反应，与神经精神系统功能紊乱及铁质缺乏有关。近年临床研究发现，大多数患者采用铁剂治疗后，异嗜症可在短期内自行消失，似与缺乏铁质有关。

钩虫病的病理改变主要由于下列四种因素所致：①钩蚴钻入皮肤及体内移行所致的病变；②成虫寄生于肠道所致的局部病变；③慢性失血、贫血所致的各脏器病变；④吸收虫体分泌和排泄的有毒物质所引起的脏器病变等。

（一）皮肤

钩蚴钻入皮肤处，可见局部真皮及皮下组织炎性改变，即局部血管扩张、出血、血清渗出、真皮肿胀，表皮形成水泡。在渗出物及真皮内有中性粒细胞浸润，也可见成纤维细胞、上皮样细胞及嗜酸粒细胞浸润。

（二）肺

肺组织有点状出血，粒细胞及成纤维细胞浸润。大量钩蚴移行，则可引起肺组织广泛炎性反应，甚至形成肺小叶实变。

（三）肠

主要病变部位在空肠及回肠。可见散在分布粟粒大小的出血点，或拇指头大小溢血斑，表面糜

烂，可见多数咬伤痕，出血点周围粘膜呈退行性变，或坏死脱落及蚕蚀样缺损，甚至可见粘膜剥离液化，有少量纤维蛋白渗出等改变。粘膜下层及肌层显著充血，有粒细胞、淋巴细胞及嗜酸粒细胞等浸润。病程长者，可显示肠陈旧性病理变化如肠腺萎缩或变性，晚期可见咬伤处为白色点状瘢痕，粘膜破坏缺损、纤维细胞增生；局部组织增厚或肉芽组织形成等改变。

（四）心脏

心脏病变主要见于严重钩虫感染的重症患者。可见心脏左室肥大、扩张；心肌脂肪性变，心肌纤维明显浊肿。部分患者表现为心肌纤维萎缩变性，或心肌横纹部分消失，间质水肿等改变。

（五）其他

重症患者常显示肝、肾、脾均有不同程度脂肪变性及实质细胞退变等改变；骨髓主要显示红细胞系统增生象；各种内分泌腺体（如肾上腺、脑垂体、甲状腺）呈萎缩或变性改变。

【临床表现】

（一）钩蚴所致的症状

1．皮疹　在钩蚴侵入处皮肤初出现奇痒或烧灼感，继之出现皮疹，一般俗称“粪毒”、“粪疙瘩”，通称“着土痒”或“地痒疹”。在高疫区皮疹发生率可达 90% 以上。皮疹多见于手、脚及趾间；矿工也可见于胸部、腰部及肩部等；婴幼儿可见于臀部或会阴部。皮疹若无继发感染，可于 1 周左右自行消失。

2．呼吸道症状　主要由于在同一时期内有大量钩蚴移行于肺泡、支气管所致。常于受染后 3～5 天内出现咳嗽、咳痰、咽部发痒、声嘶等；重症患者有胸痛、剧烈干咳及哮喘样发作；部分患者出现发热、痰中带血、多汗、呼气恶臭等。胸部 X 线检查，显示肺纹增多；偶可引起短暂的肺部浸润病变。周围血象嗜酸粒细胞明显增多。

（二）钩虫成虫所致的症状

临床上主要表现为不同程度的贫血、胃肠道症状及贫血所引起的症状。在钩虫病流行区，无症状的钩虫感染者或带虫者约占 80%～90%。

1．消化道症状　病初患者多有胃纳剧增，好食易饥，但伴有全身酸软无力，劳动力减退，俗称“懒黄病”。患者常有上腹不适或隐痛、腹胀、反酸及打呃等。后期出现食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻或便秘；重度感染者大便隐血试验阳性，少数可引起消化道大出血，临床上极易误诊为溃疡病。

2．循环系统症状

（1）贫血：贫血多出现于受染后 10～20 周内，以后逐渐加重。贫血为低蛋白性，小红细胞型贫血，与单纯性缺铁性贫血相同。贫血症状的轻重与血红蛋白下降的水平和下降的速度有关。重度贫血患者，皮肤呈现蜡黄色，眼结合膜、口唇及指甲床粘膜呈苍白色。

（2）循环障碍：贫血的轻重直接影响循环系统，特别是心脏的代偿功能。轻者，在劳动或运动时出现轻微的心悸、头昏、头痛等。中度患者（血红蛋白在 50～90g/L），平时常有头昏、头痛、眼花、耳鸣、心悸、气促、面色苍白、精神萎靡、心率增快；心脏轻度扩大，心尖区可闻及功能性收缩期杂音。重度患者（血红蛋白在 50g/L 以下），患者劳动力完全丧失，安静情况下均有明显的心悸、气急、头昏、眼花、耳鸣、失眠，常伴有恶心、呕吐、腹泻，下肢与腹部水肿，甚至多浆膜腔积液。心脏全面扩大，心尖区可闻及明显的收缩期杂音，肝大有压痛，尿蛋白阳性，大便隐血试验强阳性。

3．神经系统症状　轻度患者常有头昏、倦怠无力，注意力不集中。中度以上患者，每喜食生米、生蚕豆，甚至泥土、沙石、碎纸、木炭及破布等，称“异嗜症”。后期可出现反应迟钝，精神抑郁；或烦躁不安，神经过敏等。

4．其他　儿童严重感染易引起营养不良、生长发育障碍、性发育不全或青春期发动期延迟、智力减退及侏儒症等。男性成人可引起性欲减退、阳萎；女性易引起月经失调或停经、不育；孕妇严重感染，易引起早产、妊娠中毒症、死胎以及心力衰竭等。

【实验室检查】

（一）血液

周围红细胞总数减少，红细胞形态、大小不一，着色变浅，中央无色透明区扩大；少数可查见异型红细胞及多染色性或含有嗜碱性点彩细胞。血红蛋白量及平均血红蛋白浓度均降低较早，属小红细胞低色素型贫血。白细胞总数及嗜酸粒细胞在病初增加，后期因严重贫血而均降低。重症患者血浆白蛋白及血清铁含量均明显降低。骨髓红细胞系统呈增生象；骨髓中无细胞外铁存在，铁粒幼红细胞的百分比降低。

（二）粪便

1．钩虫卵检查法：

（1）直接涂片法：方法简便，可作为临床和流行地区普查常规。薄涂片法对轻度感染漏诊率较

高，故宜选用厚涂片法，此法较薄片法提高检出率约10%～15%。

(2) 浮聚法：浮聚液的种类较多，如饱和盐水、33%硫酸锌溶液、饱和硝酸钠溶液等。国内外广泛采用者为饱和盐水浮聚法，其检出率远较直接涂片法为高。

2. 钩蚴培养法　临床常采用清水瓦片法或试管培养法，其检出率高于直接涂片法与饱和盐水浮聚法。此法可鉴别虫种，有利于驱虫治疗时选择药物及疗效考核。

3. 成虫计数法　可采用细萝筛滤水冲洗法或水洗沉淀法收集成虫，此法主要用疗效考核及流行病学调查；还可鉴别虫种。

(三) 免疫检查

1. 抗原皮内试验　敏感性强；其假阳性率可高达12%左右。

2. 间接免疫荧光试验　阳性有助于诊断，但特异性较低。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断依据

1. 流行病学资料　流行区、易感人群（菜农、桑农、矿工等）；有赤手裸脚接触农田土壤史；有典型的钩虫皮疹史者。

2. 临床症状　起病缓慢，好食易饥，乏力及慢性贫血；儿童有异嗜症，营养不良及发育障碍等。

3. 实验室检查　粪便检出钩虫卵，或孵出钩蚴是确诊钩虫感染、钩虫病的依据。小红细胞低色素性贫血、嗜酸粒细胞增高、血浆白蛋白及血清铁含量降低等，均有助于诊断。

(二) 鉴别诊断

在流行区本病诊断一般不困难。在诊断过程中应除外其他原因所致的皮炎、贫血及小儿营养不良。上消化道出血患者，其病因主要考虑常见病多发病胃或十二指肠溃疡病外，应除外钩虫感染的可能性。

【治疗】

(一) 一般疗法

1. 钩蚴性皮炎治疗　可采用2%～4%碘酒、15%噻苯咪唑软膏、氧化锌软膏或左旋咪唑软膏等涂擦患处，均有止痒、消肿及杀灭钩蚴的作用。此外，可采用皮肤透热（包括热浸、热敷及热熏法）疗法，其止痒、消炎效果较好。

2. 补充铁剂　可选用硫酸低铁，成人：0.3～0.6g，日服3次；儿童可选用10%枸橼酸铁铵，每日0.5～2ml/kg，分三次饭后服，疗程为3～8周。

3. 其他　在驱虫与补充铁剂的同时，应补充各种维生素、高蛋白类饮食；对于严重贫血患者，在驱虫前予以输血，或输血与驱虫同时进行。此外，对于严重感染患者，应积极防治各种并发症。

(二) 驱虫治疗

1. 甲苯达唑（mebendazole）　成人剂量100～200mg，日服2次，共3～4天；或100mg，日服一次，共30天。美洲钩虫的虫卵阴转率为80%；十二指肠钩虫的虫卵阴转率为95%。副反应轻，极少数可出现头昏、腹胀、恶心等反应，在短时间内可自行消失。孕妇与2岁以下儿童禁用；肝肾功能不全者慎用。

2. 阿苯达唑（albendazole）　成人剂量400mg，一次顿服，共2～3天。治愈率可高达97%。不良反应轻，常见有恶心、呕吐、口干、头昏、失眠及乏力等。孕妇、哺乳期妇女禁用；有癫痫史者慎用。

3. 氟苯达唑（flubendazole）　成人剂量200mg，半空腹一次顿服，共2～3天；儿童按5mg/kg，一次顿服，共2～3天。疗效与甲苯咪唑相似。副反应轻，有头昏、头痛及不同程度的消化道症状。

4. 奥苯达唑（oxibendazole）　成人剂量为10mg/kg（100mg/片），半空腹一次顿服，共3天。虫卵阴转率为56%～100%。不良反应发生率低，反应程度轻，无须处理可自行消失。

【预防】

(一) 加强粪便管理

1. 粪尿混合贮存处理　粪尿比例为1:5；加盖贮存；贮存时间，夏季2～3周，冬季2月以上。

2. 高温速成堆肥法　将干粪，或储存1周后的粪尿与杂草、垃圾及草木灰等分层混合堆积，外用湿泥封固。一般堆存时间，夏季15天，冬季为30～40天。

3. 粪池沉卵法　采用“二隔三池”沉卵池较好。

4. 沼气池　采用沼气发酵池，不仅可杀灭寄生虫虫卵及致病菌，而且可扩大肥源，提高肥效，还可作燃料和照明用。

5. 药物杀卵法　采用药物快速杀卵处理，可以解决处理粪便与农忙时急需用肥的矛盾。常用药物有生石灰、尿素、氨水、硫化二苯胺及敌百虫等。

(二) 做好查治工作

冬季低温是钩虫病流行的薄弱环节，故搞好冬季普查、普治工作，可达到消灭传染源、控制流行的目的。对于钩虫病流行区，应采取短期内反复多次查治，可迅速地把一个地区钩虫感染降低到一个较低的水平。

（三）加强个人防护

1.提倡穿鞋下地或下矿作业。

2.改良农具和耕作方法，尽量减少手脚与泥土接触的机会。

3.食用生蔬菜前，应反复清洗；不喝生水，饭前洗手，防止钩蚴经口感染。

4.药物涂擦　可选用1.5%左旋咪唑硼酸酒精溶液，或左旋咪唑二甲亚砜溶液，在预防钩虫幼虫经皮感染有较好的疗效。

（张乃昌）

参考文献

1. Ratard RC, Kouemeni LE, Ekani Bessala MK. Distribution of hookworm infection in Cameroon. Ann Trop Med Parasitol, 1992, 86(4):413～8
2. Brailsford TJ, Behnke JM. The dynamics of trickle infections with Ancylostoma ceylanicum in inbred hamsters. Parasitology, 1992, 105(Pt2):247～53
3. Norozian Amiri SM, Behnke JM. Density dependent effects on establishment of Necator americanus and Ancylostoma ceylanicum. J Helminthol, 1993, 67(2):151～7
4. 王正仪，等．钩虫（十二指肠钩口线虫，美洲板口线虫）．见：赵慰先主编．人体寄生虫学．第二版，北京：人民卫生出版社，1994
5. 张秀梅．驱虫药联合应用驱除肠道线虫效果的初步观察．中国寄生虫病防治杂志，1994，7(1):62

第十节　蛔虫感染

蛔虫感染（ascaridesinfection）是由似蚓蛔线虫（ascaris lumbricoides，简称蛔虫）寄生于人体小肠所致。引起症状者称蛔虫病（ascariasis）。本病为人体最常见的寄生虫病之一，据世界卫生组织近年统计，全球蛔虫感染人数已达13亿。国内流行极广，无论分布及人群感染率，均居寄生虫病首位，估计全国蛔虫感染人数接近5亿。

感染蛔虫后，临床上除儿童常有不同程度的消化道症状外，多数患者无自觉症状。但当蛔虫误入邻近脏器（如胆管、胰腺、阑尾及肝脏等）；或因幼虫偶然移行至其他器官（如眼、脑、甲状腺及脊髓）时，则可引起相应的异位性病变，甚至引起严重的并发症。

【病因学】

（一）形态

1.成虫　人蛔虫是寄生于人体内最大线虫。虫体形似蚯蚓，活虫为淡红色，死后为黄白色。雌雄异体，雄虫短而细，大小为15～31cm×0.2～0.4cm；雌虫粗而长，大小为20～35cm×0.3～0.6cm。

2.虫卵　蛔虫卵分为受精卵和未受精卵两种。受精卵为宽椭圆形，大小为45～75μm×35～50μm，排出率约为40%～65%，进一步发育为感染期卵。未受精卵较狭长，大小为88～94μm×39～44μm，无发育能力，亦无传染性。

（二）生活史

当感染期虫卵被人吞食后，多数被胃酸杀灭，仅少数到达小肠。在小肠内，虫卵内幼虫释放孵化液消化卵壳，幼虫破壳逸出。幼虫侵入肠粘膜和粘膜下层，进入静脉或淋巴管，经肝、下腔静脉达右心；或经肠系膜淋巴管、胸导管、锁骨下静脉达右心。均经肺动脉达肺，在肺内经二次蜕皮后，穿破肺微血管入肺泡，沿支气管、气管而至会厌部。若再被吞下，经胃达小肠，在小肠内再行蜕皮即发育为成虫。自吞食感染期虫卵到成虫第一次产卵，约需60～75日。

成虫寄生于人体小肠，常匍伏于肠壁粘膜上或相互扭结成团。寄生部位以空肠最多，回肠次之；寄生于十二指肠、胃者较少。寄生于肠内虫体数少者几条，多则数十条，乃至千余条。成虫在小肠内一般生存一年左右，长者可达4年以上。

蛔虫卵对外界具有较强的抵抗力。实验证明，虫卵在5～10℃能生存2年；在缺氧情况下能生存3月；在22℃干燥环境下能耐受3周；在潮湿、疏松、砂质土壤中能生存6年。虫卵对一般化学剂耐受性较强，一般调味品如酱油、醋、辣椒等，均不能杀灭虫卵。虫卵对温度较敏感，在日光直射下或温度超过40℃时，均可杀灭虫卵。

【流行病学】

（一）流行情况

蛔虫感染分布于世界各地，在温带、亚热带及热带流行较为广泛。在发展中国家，尤其在生活水平低，环境卫生和个人卫生较差的农村地区，该病是影响儿童发育和健康的重要原因之一。蛔虫病在国内流行极广，人群感染率居寄生虫病首位，一般感染率为50%～80%，少数地区可高达90%以上。

（二）传染源

病人和带虫者是本病的主要传染源。猪、犬、猫等动物及昆虫，因吃或接触人粪及污染物，可携带虫卵或吞食后排出仍存活的虫卵，也可成为本病的传染源。

此外，人蛔虫与猪、犬等动物的肠蛔虫可以交叉感染。但这些动物的肠蛔虫幼虫，仅偶可在人体小肠内发育为成虫，其生活时间短。

（三）传播途径

经口吞入感染期蛔虫卵是人体感染的主要途径。重要传播媒介为蔬菜、水果及饮水等。用新鲜人粪施肥，是蛔虫卵污染田地和农作物的重要因素。

（四）易感人群

一般农村感染率高于城市；儿童明显高于成人，60%～70%发生于学龄前儿童。男女感染率接近。

【发病机制】

蛔虫的成虫、幼虫及虫卵，均为致病因素，其中以成虫的危害性最大。

（一）成虫的致病作用

1. 营养障碍　成虫以吸收宿主肠内食糜为主要来源；也可分泌消化酶消化和溶解肠粘膜作为营养来源；也可摄取微量血液。寄生蛔虫较多，可引起食物蛋白的消化与吸收障碍；小儿严重感染可导致发育障碍。

2. 机械性刺激或损伤　成虫可产生多种毒素，通过机械性或化学性刺激损伤肠粘膜，引起腹痛、消化不良、腹泻或便秘等胃肠功能紊乱；也可引起机械性或痉挛性的梗阻、肠套叠或肠扭转，主要见于儿童。

3. 成虫窜入邻近器官引起的病变　蛔虫具有钻孔的习性，常可窜入邻近腔道如胆道、胰管、阑尾等处，引起严重的并发症。病变基础是虫体直接压迫或阻塞管腔，引起局部组织血循环障碍，致组织充血、水肿以至变性坏死。由于机械性阻塞致管道引流不畅，或因虫体带入的细菌继发感染，加重局部组织的病理损害，导致管腔坏死，甚至穿孔。

（二）幼虫的致病作用

幼虫在人体内移行过程中，对肠、肝、肺、微血管及淋巴组织等引起机械性损伤；或因抗原抗体反应致相应组织产生不同程度的炎性反应。大量幼虫移行于肺，可引起咳嗽、气喘、胸闷等呼吸道症状；周围血中嗜酸粒细胞增高。肺组织出血、水肿，肺泡与细支气管周围大量中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润。

（三）虫卵的致病作用

蛔虫卵可因偶然机会遗留于肠道以外的脏器（如肝、胆管、胰腺及肠系膜等），引起局部炎症病变，最后可形成蛔虫卵性肉芽肿。病理改变可分为异物巨细胞性肉芽肿及假结核性肉芽肿两型。遗留于胆管、胆囊内的虫卵或死后的虫体，均可作为结石的核心。

【临床表现】

人感染蛔虫后，临床上大多数无自觉症状，称带虫者或蛔虫感染。有症状者主要见于儿童和体弱患者，其症状一般较轻，不少患者因其并发症而就医。

（一）急性蛔蚴性肺炎

主要见于短期内吞食大量污染感染期蛔虫卵的食物所致。多在吞食后1周左右发病。临床上有畏寒、发热、咳嗽、咯痰，伴胸闷、气急等类似急性上呼吸道感染的症状。严重感染可引起哮喘样发作，表现为呼吸急促、吼喘、喉部异物感；少数有痰中带血、声嘶、腹痛、腹泻及皮肤荨麻诊等。双肺可闻及干湿性啰音。白细胞总数有不同程度增高，分类计数嗜酸粒细胞增高。痰中可查见蛔蚴。胸片可显示双肺散在性粟粒样结节影，或形态、大小不一，密度浅淡、边界模糊的小片状阴影。上述症状大多可在1周内不经治疗痊愈。若继发感染，可发展为肺脓肿或脓胸，如不及时治疗，可危及患者生命。

（二）肠蛔虫症

患者常有不同程度的消化道症状如多食或厌食、偏食，甚者有异嗜癖。儿童多有脐周一过性腹痛；少数可引起类似溃疡病症状。婴幼儿受染后多数表现为消化不良症状，少数因高热引起呕吐蛔虫或肛门排蛔虫。小儿严重感染可引起营养不良，发育迟缓，智能低下等；极个别可引起神经性呕吐、顽固性皮疹及夜盲症等。成人受染，可表现为情绪不稳定、易怒、头昏及工作耐力下降等。

（三）胃及十二指肠蛔虫症

发病率低。临床上有上腹饱胀、嗳气、钝痛，反复发作而无规律性；常伴胃纳不佳、恶心、呕吐；多有吐蛔虫史；极个别可引起呕血及黑便。X线检查，可见胃内有多形性、可变性圆条状阴影，大小与蛔虫相似；有时可见幽门管蛔虫嵌顿征。蛔虫寄生于十二指肠时，X线检查可显示弧形、环形、“8”字形或“弹簧”形影像。本病临床上多误诊为慢性胃炎、溃疡病、胆道蛔虫或胆石症等。

【实验室检查】

（一）血液

在急性大量感染蛔蚴初期，白细胞总数与嗜酸粒细胞均可增高。若侵犯肠外器官时，嗜酸性粒细胞可显著地增高，一般可高达20%～40%。

（二）粪便

大便直接涂片，其方法简单，虫卵查获率较高。采用三片法，阳性率可高达95%，为目前诊断蛔虫感染的主要方法。

（三）免疫检查

用成虫作抗原进行皮内注射，或皮肤划痕试验，阳性符合率在80%以上，可用于流行病学调查。血清反应试验如活蚴沉淀反应、卡红絮状反应等阳性者，有助于诊断。

【并发症】

（一）胆道蛔虫病

发病率仅次于阑尾炎、胆囊炎等，居肠蛔虫症外科并发症首位。发病率以青、中年龄组居多；女性多于男性。合并症有化脓性胆管炎、胆囊炎、肝脓肿、胆道大出血、急性出血性坏死性胰腺炎及败血症等。

（二）蛔虫性肠梗阻

小儿多见，以2岁以下患儿发病率最高。本病常继发肠穿孔、腹膜炎及严重的酸碱、水电解质平衡失衡。

（三）蛔虫性阑尾炎

发病率仅次于胆道蛔虫和蛔虫性肠梗阻，在小儿阑尾炎病因中居重要地位。主要好发于儿童，10岁以下者约占3/4。驱虫不当为本病常见诱发因素。本病极易导致阑尾穿孔，继发腹膜炎，其穿孔率约为25%。

（四）蛔虫性胰腺炎

主要继发于胆道蛔虫症，其致病因素可能是胰管阻塞、虫体机械性损伤、毒素作用及继发感染等。

【诊断与鉴别诊断】

（一）临床诊断

1. 近期有排蛔虫或吐虫史者。

2. 小儿尤其是学龄前儿童，常有脐周一过性隐痛者；或伴有不思饮食、偏食、夜间磨牙，以及形体憔悴、腹部膨隆等均高度提示蛔虫感染。

3. 实验室检查　最简单、最迅速可靠的方法为大便涂片法查蛔虫卵。

4. 特殊检查　胃及十二指肠蛔虫，可采用胃肠钡餐照片，可显示蛔虫的形态及数量。腹部X线平片，对蛔虫性肠梗阻或穿孔性腹膜炎有较高的诊断价值。十二指肠引流查蛔虫卵，有助于胆道蛔虫的诊断。

（二）鉴别诊断

肠蛔虫病多无特征性症候，尤其伴有合并症时，其症状复杂，诊断困难。故必须结合年龄及病情发展特点全面分析，以利早期诊断、早期治疗。

【治疗】

（一）驱虫疗法

1. 甲苯达唑（mebendazole）　成人剂量为200mg，一次顿服，虫卵阴转率为80%；剂量为100mg，日服2次，共3天，虫卵阴转率可达95%～100%。该药副反应轻，仅少数出现轻度的胃肠反应。2岁以下幼儿不宜服用；孕妇禁用。

2. 复方甲苯哒唑　每片内含甲苯哒唑0.1g，左旋咪唑（levamisole）25mg。成人2片，顿服。可提高疗效，减少副作用。

3. 阿苯哒唑（albendazole）　每片200mg，成人与2岁以上儿童，均顿服2片。服药后有少数患者出现不同程度的胃肠道反应，多于48小时内自行消失；约有2%发生吐蛔虫反应。2岁以下幼儿及孕妇禁用。

4. 枸橼酸哌哔嗪（piperazine citrate，即驱蛔灵）　成人每日总量不超过4g，均一次顿服，共2天；严重感染者，可用药3～4天。排虫率一般在90%以上。

（二）并发症治疗

1. 胆道蛔虫病　治疗原则为在解痉止痛、纠正酸碱及水电解质失衡，以及抗感染的同时，予以早期有效驱虫。经内科积极治疗24小时，病情不改善反加重者；临床和检查提示蛔虫在胆道内嵌顿者，应立即外科手术治疗。有条件者可借助于纤维内镜，用四爪钳紧急取虫。

2. 蛔虫性肠梗阻　本病以内科疗法为主，主要措施为禁食、纠正脱水、电解质及酸碱失衡，胃肠减压或低压饱和盐水灌肠。待梗阻解除后予以彻底驱虫。经内科积极处理1～2天，病情继续发展者，应紧急外科手术治疗。

【预防】

（一）控制传染源

有计划的对患者及易感人群进行分批、定期查治。对于集体机构如幼儿园、小学、农场等进行抽样调查，凡感染人数超过半数者，可以进行普治。

（二）加强粪便管理

做到粪便管理无害化，不使用生粪施肥；不放

养猪，对猪食应加热处理。

（三）改进个人卫生及饮食卫生

开展卫生宣传教育工作。做到饭前便后洗手，不饮生水，不食不清洁的瓜果，勤剪指甲，不随地大便等。对集体食堂及饮食店，应定期进行卫生标准检查及卫生知识宣传。

（张乃昌）

参考文献

1. Trotta P, Belin X, Mahyub A. Ascariasis of the common bile duct. An ultrasonographic case in Yemen. J Radiol, 1993, 74 (6～7):335
2. Gomez NA, Leon CJ, Ortiz O. Ultrasound in the diagnosis of roundworms in gallbladder and common bile duct. Report of four cases. Surg Endosc, 1993, 7 (4):339
3. Gupta R, Saraswat VA. Endoscopic diagnosis and removal of Ascaris lumbricoides from the stomach. Endoscopy, 1993, 25 (5):378
4. 赵慰先：蛔虫（似蚓蛔线虫）. 见：赵慰先主编. 人体寄生虫学. 第二版，北京：人民卫生出版社，1994

第十一节 蛲虫病

蛲虫病（enterobiasis）是蛲虫寄生于人体所引起的寄生虫病，儿童感染率高。临床上以肛门周围、会阴部瘙痒为主要症状。

【病原学】

蛲虫虫体细小似线头，乳白色。雄虫长2～5mm，宽0.1～0.2mm，尾端由腹面卷曲；雌虫长8～13mm，宽0.3～0.5mm，虫体中部较大，尾端长而尖细。成虫一般寄生于小肠下段、盲肠、阑尾和结肠内，虫体以其头部钻入粘膜或游离于肠腔吸取营养。成虫交尾后，雄虫死亡，雌虫子宫内充满虫卵，成为母虫。母虫沿结肠下移，夜间自肛门爬出，在肛门、会阴部受到空气和温度变化的刺激，开始产卵。一条母虫一次产卵10000个左右，产卵后母虫死亡。粘附在肛门、会阴部的虫卵在6小时内发育成为感染性虫卵。蛲虫不需中间宿主。感染性虫卵被人吞食后，在十二指肠内孵出幼虫，幼虫下移，经2次蜕皮，最后在盲肠内发育为成虫。自吞入虫卵至发育为成虫约需11～43天，成虫寿命为2～4周。

【流行病学】

（一）传染源

蛲虫病患者为唯一传染源。

（二）传播途径

1. 经口感染　吞入含有虫卵的食物或吸吮被虫卵污染的手指而感染。因雌虫在肛门周围产卵时肛周皮肤奇痒，且多在睡眠时。患者常因在局部搔痒而污染手指，据调查儿童手指甲缝污染虫卵阳性率达30%。虫卵可通过内衣裤、玩具、被褥等或污染食物而间接感染。此外，虫卵也可通过空气中含有虫卵的尘埃，从口鼻吸入咽下而引起感染。

2. 逆行感染　有时虫卵可在肛周皮皱内孵化为幼虫，由肛门爬回直肠、结肠而引起逆行感染。

（三）易感人群

人是蛲虫的唯一的自然宿主，各年龄均可发病。但以儿童多见，5～7岁儿童发病率最高，且与性别无关。成人大多从与儿童接触中得病。

（四）流行因素与特点

蛲虫病分布于世界各地，包括发达国家，但以温带流行广泛，尤以居住拥挤、卫生条件差的地区多见。本病在我国感染率很高，据国内调查儿童感染率可达30%～24%，最高可达80%。

【发病原理与病理解剖】

寄生于肠道的蛲虫数多少不一，一般100条左右，多者可达千余条。成虫附着于肠粘膜上，头部刺入肠粘膜，可引起炎症及微小溃疡。同时通过机械性或化学性刺激，反射性引起神经和胃肠道功能失调的症状，可影响儿童的营养吸收，导致发育障碍。

雌虫移行至肛门外产卵时，可引起局部发炎、发痒，长期慢性刺激，可引起不同程度的神经功能失调。

雌虫移出肛门外可钻入阴道、输卵管引起炎症，但较少见。如蛲虫寄生于阑尾，可引起阑尾炎。

蛲虫偶可穿破原有肠壁病变部位，侵入腹腔，引起相应的症状。侵入组织的虫体就地产卵，可引起局部炎症反应；或刺激宿主产生迟发性超敏反应，形成嗜酸性脓肿或肉芽肿。

【临床表现】

大部分感染者无症状和体征。

蛲虫病的主要症状为肛门周围和会阴部奇痒，尤以夜间刚入睡时明显。由于搔抓，往往引起局部炎症、湿疹或继发感染。患儿常有夜惊、烦躁、遗尿等现象。女性患者则常有阴部发痒、发红或分泌物增多等。

在儿童可有食欲不振、恶心、腹胀、腹泻等消化系统症状。

由于虫体对粘膜、皮肤的长期刺激，患儿可出

现精神不安、注意力不集中、失眠等神经精神症状。

蛲虫引起阑尾炎时可出现腹痛、右下腹压痛，约占急性阑尾炎的6%，但临床诊断比较困难。

蛲虫侵犯回肠、结肠和直肠壁可引起肉芽肿病灶，或进入腹腔形成肉芽肿包块，临床上易误诊为恶性肿瘤。

【实验室检查】

1. 血象　白细胞计数一般正常。嗜酸粒细胞正常或轻度增高。

2. 检查成虫　儿童入睡后检查其肛门，有时可发现雌虫及其排出的卵块，连续多次检查阳性率较高。另外，蛲虫可随粪便排虫。

3. 检查虫卵　粪便直接涂片或集卵法查虫卵，阳性率均较低，故临床上不常用。而经常采用湿拭法和透明胶纸法。

湿拭法即用脱脂棉花签，用生理盐水湿润后在肛周反复涂拭，然后将其放入盛有饱和盐水的试管内振荡，取出棉签加饱和盐水至满，覆以载玻片，10～20分钟后，取下载玻片镜检。

透明胶纸法检虫卵阳性最高，此方法简便。即将透明胶纸剪成小块，贴在肛周皮肤皱褶处，使虫卵粘于胶面，然后将胶纸贴于载玻片上镜检，即可查到虫卵。

【诊断】

1. 流行病学资料　在集体儿童机构或家庭中，有小儿肛门周围瘙痒者，应考虑本病的可能。

2. 临床表现　主要有肛周及会阴部瘙痒，局部皮肤炎症及轻度的消化功能紊乱、烦躁、睡眠不宁等。

3. 实验室检查　发现成虫或检出虫卵为确诊依据。

【治疗】

（一）苯达唑类药物

包括阿苯达唑（albendazole）与甲苯达唑（mebendazole）对驱蛲虫均有良好效果。甲苯达唑不分年龄大小，剂量均为200mg，一次顿服。阿苯达唑成人为400mg顿服，儿童100～200mg顿服，有效率均在90%以上。2周后再服1次，防止复发。该两种药副作用均较小，仅可有轻微的消化道症状，常不需处理自行缓解，但孕妇和哺乳期妇女忌服。

（二）扑蛲灵（pyrvinium pamoate）

该药通过干扰蛲虫的呼吸酶系统而起作用。剂量为5mg/kg，一次口服。治愈率可达90%以上，副作用少，偶有恶心、呕吐和感觉过敏，服药后1～2天，大便可被染成红色，应事先告诉家长及患者。本药在国外应用较多。

（三）双萘羟酸噻嘧啶（pyrantel pamoate）

本药能阻断蛲虫对葡萄糖的利用，使虫体糖原减少。剂量为10mg/kg，一次口服，2周后重复一次。副作用可有恶心、腹泻、头痛、皮疹等，但较轻。有肝病者慎用。

（四）噻乙吡啶（thioethylpyridium）

剂量为15mg/kg，一次口服，也有较好的疗效。可有轻度副作用，如头昏、恶心等，可不经处理，自行消失。

【预防】

（一）加强卫生宣传教育

使家长及托幼机构了解该病的传播方式及防治措施。

（二）普查普治

在集体儿童机构或家庭内感染率超过50%时，可集体普治，7～10天后重复一次。

（三）注意个人及环境卫生，以切断传播途径

（赵桂珍）

参考文献

1. 钟惠澜，曹维霁，Rossignol J Francois，等．丙硫苯咪唑治疗线虫、绦虫、吸虫和原虫（贾第鞭毛虫）感染的效果．中华医学杂志，1986，66(11):687
2. 张乃昌．蛲虫病．见：王季午，戴自英，彭文伟．传染病学．第二版．上海科学技术出版社，1988．714
3. 刘湘云．蛲虫病．见：戴自英，陈灏珠，丁训杰．实用内科学．第九版．北京：人民卫生出版社，1992．386
4. 陈申义．蛲虫病．见：顾友梅，关英廉．小儿传染病学．北京：人民卫生出版社，1987．194

第十二节　旋毛虫病

旋毛虫病（trichinosis）是由于旋毛虫成虫寄生于小肠及幼虫寄生于肌肉所引起的疾病，为人畜共患的寄生虫病。主要临床特征为发热、肌肉疼痛、腹泻、乏力、眼睑水肿及血中嗜酸性粒细胞增多。当幼虫移行至心、肺、脑组织时，可发生心肌炎、肺炎或脑炎。

【病原学】

旋毛虫为雌雄异体，雌虫长3～4mm，雄虫长1.5mm，寄生在十二指肠及空肠上段肠粘膜内。旋毛虫没有中间宿主，成虫和幼虫通常都寄生于同一

宿主。人或动物吞食了含有活的旋毛虫幼虫包囊的肉类后，继之移行到肠绒毛基底部，发育为成虫。雌雄虫交配后，雄虫死亡，雌虫于交配后5～7天胎生出幼虫，每个雌虫可产出1500条幼虫。幼虫进入肠粘膜的血管或淋巴管随血循环散布至全身，此时称移行期幼虫。这些幼虫只有进入横纹肌后才能继续发育。肌肉以膈肌、腓肠肌、颊肌、三角肌、肱二头肌、腰肌最易感染，其次为腹肌、眼肌、胸肌、项肌、臀肌等。在感染后35天左右，幼虫在横纹肌内生长、盘绕成螺旋状，形成0.4mm×0.25mm的梭形包囊，长轴与肌纤维平行，称为囊虫期幼虫。囊内含有2个或2个以上的幼虫，包囊可在6～18个月钙化，平均寿命5～10年。到非横纹肌内的幼虫不形成包囊而被分解。活的成囊期幼虫被其他人或动物吞食后，可重复其生活史。

【流行病学】

（一）传染源

猪为主要传染源。旋毛虫的宿主范围很广，包括家畜与野生动物70余种。在我国北方和中原地区常采取散放方式养猪，猪在觅食中常因吞食垃圾中含有旋毛虫幼虫包囊的肉屑而被感染。狗的感染率也比较高，其他如鼠猪及野生动物中的野猪、熊、狐、貂等杂食动物也是保虫宿主，故本病也属自然疫源性疾病，亦有报告羊等草食动物亦可作为传染源，并经检验证实。

（二）传播途径

人因生食或半生食含旋毛虫幼虫包囊的动物肉而被感染，而其中食生猪肉占90%以上。旋毛虫幼虫包囊对外界抵抗力强，如熏烤、腌制等加工制作香肠、腌肉不足以杀死幼虫，食后仍会感染。

（三）易感人群

不论性别与年龄，人对旋毛虫普遍易感。但以青壮年多见，感染后一些人可无任何症状，或因症状不典型而得不到及时诊断。感染后人可获得一定的免疫力，但不足以消除感染，再次感染症状较初次感染明显减轻。

（四）流行因素及特征

旋毛虫病的感染取决于饮食习惯。在我国一些少数民族地区，如云南、西藏等地，常因生食或半生食猪肉或其他动物肉而感染。近年来在黑龙江、吉林、辽宁、河北、湖北、河南、广东、广西、四川、内蒙及香港等地陆续有病例发生。该病在欧洲和北美各国发病率较高，除了澳大利亚、印度、新西兰外，世界各地均可见。该病常在当地传统节日或婚丧等宴会时集体发病。居住在美国的意大利、德国、波兰及葡萄牙血统的美国人，因进食用猪肉自制的香肠而爆发旋毛虫病。

【发病原理及病理解剖】

旋毛虫对人的致病作用与感染的数量及其活力以及宿主对虫体的免疫反应等因素有关。如吞食20～30个幼虫包囊，常不发病；但如吞食数千个幼虫包囊，则可产生严重感染。有人报告，每克感染的肌肉中，含有10条以下幼虫，往往为亚临床型，而含50～100条幼虫则为严重感染。

旋毛虫成虫寄生在十二指肠、盲肠，引起肠粘膜充血、水肿及局灶性出血。移行期幼虫从肠粘膜侵入血循环中移行，由于毛细血管损伤和毒性代谢产物引起全身中毒症状与过敏反应；脏器的血管损伤产生急性炎症与间质水肿，并可伴有嗜酸粒细胞浸润和灶状坏死，而导致心肌炎、肺炎等。幼虫侵入中枢神经系统，可致脑膜炎，皮层下可见肉芽肿结节，脑脊液中偶尔可查到幼虫。

幼虫移行至骨骼肌，引起肌纤维变性、横纹消失，出现嗜碱性颗粒和肌浆溶解。幼虫死亡后可引起肉芽肿反应，虫体周围有淋巴细胞、大单核细胞、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润，形成包囊后，包囊可钙化。

【临床表现】

潜伏期一般为5～15天，平均10天。临床表现的严重程度与宿主免疫状态，既往感染及幼虫移行至组织的数量有关。临床表现复杂多样，可分为三期。

（一）小肠期（发育成熟期）

第一个症状往往出现在摄入未煮熟的含幼虫包囊的肉以后1周内，短则1～2天内，表现为腹痛、腹泻、稀水便，可伴恶心、呕吐，有时有发热，但均较轻。很难做出本病的诊断。

（二）幼虫移行期

于感染后的第二周，为本病的急性期，此期相当于雌虫产生大量幼虫，侵入血循环，并移行至横纹肌，引起异性蛋白反应。患者有发热，热型多为弛张热，也可为不规则热，偶尔见到鞍型热。发热可持续2～4周，长者可达2个月。部分病人可有斑丘疹、荨麻疹或猩红热样发疹，面部、眼睑水肿等。最突出的症状为全身性肌肉酸痛。肌肉肿胀，有硬结感，触痛明显，尤以腓肠肌为甚，活动多受限呈瘫痪状态，伴极度乏力感。严重者有咀嚼、吞咽及语言困难。

此期可并发心肌炎，表现为心动过速，或出现

奔马律，亦可出现血压下降，甚至休克。心电图检查可有ST段、T波改变及传导阻滞，严重者发生心力衰竭而导致死亡。中枢神经系统受累可表现为头痛、脑膜刺激征、谵妄，甚至昏迷抽搐、瘫痪等。合并肺炎则可出现阵发性刺激性咳嗽、呼吸困难，肺部有啰音，X光检查可显示肺门阴影增大及肺实质浸润。在一些病例尚可出现眼结膜和巩膜水肿、充血、出血，可有视力模糊或复视，约2/3的病例有指甲及脚趾甲下出血。

（三）包囊形成期

于感染后1～2个月，全身症状减轻，发热消退，但肌肉疼痛、乏力等可持续数个月。

【实验室检查】

（一）血象

在疾病活动期，可有中等度贫血和白细胞增加，细胞总数在（10～20）$\times 10^9$/L（1万～2万/mm^3）之间。嗜酸粒细胞显著增加，可达20%～40%，或更高，但在严重病例，特别是在疾病的末期嗜酸性细胞可完全消失。

（二）病原体检查

可在发病后10天，从胸大肌或腓肠肌取材压片镜检可见其中有梭形包囊和活动的幼虫，为最准确的诊断方法。如发现钙化的包囊或幼虫则表示陈旧性感染。

腹泻初期，可在大便中找到幼虫；在幼虫移行期，偶可在离心的血液和脑脊液中查到幼虫。

（三）肌肉酶试验

肌酸磷酸激酶和醛缩酶明显升高。

（四）免疫学检查

1．皮内试验　于感染后2周即可出现阳性，并可持续20年。但因皮内试验抗原未被标准化，常有假阳性反应，故应用价值不大。

2．补体结合试验、间接血凝试验、直接荧光抗体试验、皂土絮状凝集试验及乳胶凝集试验均可在感染的第3周出现阳性，酶联免疫吸附试验因其敏感性高、特异性强而被广泛的应用，用此法检测血清中的抗体，病程早期，IgM抗体阳性，后期则IgG抗体阳性。

（五）其他

尿常规检查可有蛋白尿及颗粒管型、红细胞。病程3～4周可有血浆白蛋白降低，免疫球蛋白特别是IgG显著升高。

【诊断与鉴别诊断】

1．流行病学史　在流行地区，发病1～2周前有吃生猪肉或其他肉制品历史；或有集体发病史，对诊断有帮助。

2．临床表现　病人有胃肠道症状，继之发热、肌痛、水肿及血中嗜酸性粒细胞明显增多。

3．病原学检查　肌肉活检查到包囊。

4．免疫学检查　采用酶联免疫吸附试验检测特异性抗体，可做为临床诊断的方法。

本病早期应与食物中毒、菌痢、伤寒等相鉴别。幼虫移行期，需与风湿病、皮肌炎、结节性动脉周围炎、肾炎、肺炎等相鉴别。

【预后】

主要取决于感染的严重程度和人体反应，以往病死率为3%～9%，现因有有效药物治疗，病死率已大为降低。但重症患者，并发心肌炎、脑炎及肺炎者预后不良。

【治疗】

（一）病原治疗

苯达唑类药物中阿苯达唑（albendazole）为首选药物，因为该药不仅能驱除肠内早期脱囊期幼虫和成虫，抑制雌虫产幼虫的作用，且能杀死移行期幼虫，剂量为20mg/（kg·d），分2次口服，7天为一疗程。一般1～2个疗程，间隔半个月，疗效达100%。

一般于治疗后2天开始热度下降，4天后恢复正常，浮肿消失，肌痛减轻，并逐渐消失。少数病人在服药后3～4小时有心慌、恶心、头昏，部分病人在服药2～3天后有体温升高，为虫体崩解，异性蛋白反应所致。

噻苯达唑（thiabendazole）和甲苯达唑（mebendazole）也有较好的疗效。

（二）一般治疗与对症治疗

急性期应卧床休息，重症患者应注意营养，必要时给予静脉输液，纠正水电解质紊乱。可酌情给予镇静、镇痛药物。肾上腺皮质激素有非特异性消炎和抗变态反应作用，可用于体温过高、有明显毒血症、心肌炎、心力衰竭、心律紊乱及有脑炎、脑水肿者，一般可用30～60mg/d，分次口服，一般可用3～5天，必要时可延长至7～10天。本药应与丙硫苯咪唑合用，否则能加重病情。

【预防】

（一）加强卫生宣传教育，不食生的或半生的猪肉及其他动物肉及制成品。

（二）养猪应采取圈养，隔离病猪，勿使猪吃到含有旋毛虫的碎肉或死鼠。饲料应加热至55℃以上。

（三）加强对猪肉的检查，将猪肉在－15℃以

下冷藏20天或-18℃24小时，可杀死旋毛虫幼虫。

（赵桂珍）

参考文献

1. 胡少良，冯瑞之．抗旋毛虫单克隆抗体的制备及应用．中国人兽共患病杂志，1994，10(5):31
2. 李建华，包怀恩．旋毛虫幼虫抗原免疫组化定位及组织化学分析．中国寄生虫病防治杂志，1994，7(2):113
3. 朱名胜，宋明华．旋毛虫病的免疫学诊断．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1994，12(4):247
4. 钱惠．旋毛虫病．见：王季午，戴自英，彭文伟．传染病学．第二版．上海科学技术出版社，1988．721
5. James J Plorde. Trichinesis. In: Harrison's Internal Medicine. 12th Edition, 1991, 807

第十三节 肠绦虫病

肠绦虫病（intestinal taeniasis）是由寄生于肠道内的各种绦虫成虫所引起的疾病。常见的肠绦虫有猪肉绦虫、牛肉绦虫及短膜壳绦虫，此外还有长膜壳绦虫及少见的阔节裂头绦虫及狗复孔绦虫。

【病原学】

绦虫为雌雄同体，外形扁平呈带状，由许多节片构成。前细后宽，可分为头节、颈部与链体三部分。头节上有吸盘或小钩，为吸附器管。颈部系生发部分，由此生成节片，形成链体。链体分为未成熟节片、成熟节片与妊娠节片。猪肉绦虫长2～4m；牛肉绦虫长4～8m。短膜壳绦虫长约20～40mm，而长膜壳绦虫则可长达20～60cm。猪肉绦虫头节呈球形，较小，有4个吸盘，顶突上有两排小钩，故又称有钩绦虫。牛肉绦虫头节呈四方形，较大，除有4个吸盘外，无顶突及小钩，称无钩绦虫。短膜壳绦虫头节呈菱形，顶突有小钩和4个吸盘；长膜壳绦虫头节呈圆球形，较小，有内凹的顶突和4个吸盘，但无钩。妊娠节片内的子宫形态各异，有鉴别虫种意义。猪肉绦虫的妊娠节片内子宫呈树枝状，每侧7～13个分支；牛肉绦虫妊娠节片内子宫分支每侧15～30个，呈对分支状。短膜壳绦虫及长膜壳绦虫的妊娠节片内子宫均呈囊袋状。

人为猪肉绦虫、牛肉绦虫、短膜壳绦虫与长膜壳绦虫的终宿主，虫卵及充满虫卵的妊娠节片由粪便排出。猪肉绦虫卵与牛肉绦虫卵分别被中间宿主猪或牛吞食后，在十二指肠内孵出六钩蚴，穿过肠壁，随血流散布至全身，主要在骨骼肌内发育成猪囊尾蚴与牛囊尾蚴。人因摄入含活囊尾蚴的猪肉与牛肉而被感染，囊尾蚴在小肠中受胆汁作用，虫头伸出，吸附在肠粘膜上长出节片，约10～12周发育为成虫。

人是牛肉绦虫的终宿主，但不能成为其中间宿主，故人吞食牛肉绦虫虫卵后不能患牛囊虫病；而猪肉绦虫则不然，人既是其终宿主，也可成为其中间宿主而患囊虫病。

短膜壳绦虫不需中间宿主，虫卵从粪便排出时即有感染性，可污染食物或手指，被宿主吞入后在胃或小肠内孵出，六钩蚴侵入小肠粘膜绒毛，发育为拟囊虫，然后拟囊虫内的幼虫自绒毛破裂中释出，吸附在小肠下段粘膜，并发育为成虫。

长膜壳绦虫主要寄生在鼠类肠道内，米甲虫、跳蚤、蟑螂等为其中间宿主，它们吞食虫卵后，六钩蚴钻入其腹腔内发育为拟囊虫。含拟囊虫的昆虫偶然被人吞食后，拟囊虫在小肠内发育为成虫。

【流行病学】

（一）传染源

病人是牛肉绦虫病和猪肉绦虫病的唯一传染源，长期从粪便中排出虫卵，使牛和猪感染引起牛和猪囊虫病，人食入含活囊尾蚴的牛肉或猪肉而感染。短膜壳绦虫病的主要传染源是人，因其不需中间宿主，故人与人之间可直接构成感染。而鼠类是长膜壳绦虫病的主要传染源，周围环境中有鼠类、蟑螂等昆虫为本病感染的重要因素。

（二）传播途径

人因生食或食入未煮熟的含囊尾蚴的猪肉或牛肉而感染。短膜壳绦虫由虫卵直接经口感染。长膜壳绦虫则常因进食含有感染性米甲虫的米或生面而感染。

（三）易感人群

不论任何年龄与性别均可感染肠绦虫。但牛肉绦虫与猪肉绦虫感染以青壮年多见；短膜壳绦虫患者以儿童为多，成人较少见。感染后机体可产生带虫免疫，不能消除已有的感染，但对再次感染有一定的免疫力。

（四）流行因素与特点

饮食习惯是决定肠绦虫病多少及其种类的最主要因素。在我国南方，生食猪肉的机会较多，故猪肉绦虫病较牛肉绦虫病多见。北方牛肉消耗量较南方多，同时回族居民多，生食牛肉的机会多，故牛肉绦虫病较南方多见。另外各地生食猪肉与生食牛肉的方式不同，如腌或烤，生熟肉类用同一砧板与刀具，均增加了感染的机会。短膜壳绦虫感染主要

与粪便管理不善、环境卫生与个人卫生不良有关。

牛肉绦虫病和猪肉绦虫病在国内分布较广，在一些少数民族地区，牛肉绦虫呈地方性流行；猪肉绦虫病在云南等省份有地方性流行，东北、华北、河南等地也较多见，短膜壳绦虫感染率较低，主要见于华北与东北地区；长膜壳绦虫病多为散发病例，见于北京、福建、上海、浙江、四川、广东、湖南、台湾等地。

【发病原理和病理解剖】

猪肉绦虫与牛肉绦虫以吸盘吸附在小肠粘膜上，可引起肠管的轻度损伤与炎症，干扰小肠的运动功能，引起痉挛而产生腹痛等症状。多条绦虫感染偶可引起不全肠梗阻。短膜壳绦虫的成虫与幼虫大量感染对小肠粘膜的机械性和毒性刺激，引起粘膜上皮细胞退变与坏死。幼虫侵入小肠粘膜绒毛可引起小肠吸收与运动功能障碍。

【临床表现】

牛肉绦虫病与猪肉绦虫病潜伏期为从吞食牛或猪囊尾蚴至粪便中出现节片或虫卵需3个月。短膜壳绦虫病潜伏期为自吞食虫卵至成虫产卵约需1个月。长膜壳绦虫病潜伏期为18～20天。

临床症状依感染虫数和种类而不同。大多数为单虫感染，但在流行区约半数以上患者为多虫感染，最多者达30条。国外报告有多达150条之多。短膜壳绦虫由于无中间宿主，可自身感染虫卵，故虫数较多，多者可达3万余条。

肠绦虫病症状轻微或毫无症状。以大便中发现白色虫体节片为最常见的症状，约占98%。牛肉绦虫妊娠节片往往自动地单个或2～3个节片相继由肛门爬出，发现在内裤或被服上，偶可引起肛门瘙痒。猪肉绦虫节片则仅随粪便排出，而不自动从肛门逸出。半数病人有腹痛，通常不剧烈，为上腹部或全腹隐痛。部分患者有腹泻、食欲亢进、恶心、体重减轻等症状；少数患者出现头昏、头痛、乏力、神经过敏等。猪肉绦虫病患者中约2.5%～25%，同时伴有囊尾蚴病。

短膜壳绦虫病的儿童轻度感染可无症状，但多达数千条，甚至数万条的重度感染，则症状较明显，常有腹部较剧烈疼痛、伴腹泻、恶心、食欲减退、乏力、消瘦、头昏等症状。长膜壳绦虫病症状与之相似。

阑尾炎可能为肠绦虫病的并发症，在阑尾中可发现虫卵和节片，此现象多见于牛肉绦虫病。

【实验室检查】

（一）血象

无明显变化，一般无贫血。嗜酸性粒细胞可轻度增多，多出现在疾病的早期。

（二）粪便检查

大多数病人粪便中可查到虫卵。因妊娠节片脱离母体后可伸缩活动，将子宫内的虫卵散布于肠道粪便中，故可采用粪便厚涂片法及沉渣法查虫卵，阳性率较高。

绦虫卵呈深黄色，外有辐射纹厚壳，内含六钩蚴，猪肉绦虫与牛肉绦虫卵相似，不易鉴别。短膜壳绦虫的虫卵呈透明圆形或椭圆形，有一层胚膜，胚膜外有很薄的卵壳，胚膜与卵壳之间有多根细丝状物自两极伸出，卵内也含六钩蚴。长膜壳绦虫的虫卵略大，卵壳稍厚，内侧附有半透明内膜，胚膜两端无极丝。

（三）肛拭检查

对牛肉绦虫虫卵肛拭检查较粪便检查阳性率高。

（四）妊娠节片检查

主要根据其子宫的形状，鉴别绦虫的种类。

（五）头节检查

驱绦虫治疗后从粪便中检得的头节，可用于诊断和鉴别诊断。

（六）免疫学检查

以不同虫体匀浆或虫体蛋白质作抗原进行皮内试验、环状沉淀试验、补体结合试验、乳胶凝集试验，阳性率可达73%～99%，但可有假阳性反应。

【诊断】

（一）流行病学资料

生食或半生食牛肉或猪肉史，可供参考。

（二）粪便中排节片史

观察妊娠节片内子宫分支数目及形态，为主要诊断方法。

（三）粪便及肛门拭子涂片查到虫卵

【治疗】

主要为驱虫治疗。

（一）吡喹酮（praziquantel）

对猪肉绦虫、牛肉绦虫、膜壳绦虫病均有好的疗效，为治疗绦虫病的首选药物。剂量为15～25mg/kg，儿童15mg/kg，一次口服。对牛肉绦虫与猪肉绦虫疗效几乎达100%，对感染较重的短膜壳绦虫病的治愈率可达93%～98%。药物主要作用于绦虫颈部表皮，出现空泡，继而破溃，并可使虫体发生痉挛，随肠蠕动从粪便排出体外。

服药后偶有头昏、眩晕、乏力等不适，但数日内可自行消失。

(二) 甲苯达唑（mebendazole）

为广谱驱虫药物。剂量为300mg，每日2次，疗程3天，疗效可达100%。治疗短膜壳绦虫、长膜壳绦虫病的疗程可延长至5天。本药副作用很少，但动物试验有致畸作用，故孕妇不宜应用。

(三) 硫双二氯酚（bithionol，别丁）

该药驱绦虫作用迅速，疗效可靠，经济方便。成人剂量3g，空腹分2次服完。小儿按50～60mg/kg。不需用泻剂。国内报道，最快于首次服药后35分钟即有虫体排出，平均在服药后6小时排虫。其副作用可有肠鸣、腹泻、腹痛、恶心、呕吐等。

【预防】

(一) 管理传染源

早期和彻底治疗绦虫病患者，加强牛猪的管理，提倡牛有栏、猪有圈，做到人畜分开。

(二) 切断传播途径

开展卫生宣传教育，提倡不吃生的或半生的猪肉和牛肉。加强肉类检疫，严禁出售含囊尾蚴的猪肉和牛肉。

（赵桂珍）

参考文献

1. 钟惠澜，曹维霁，Rossignol J. Francois，等. 丙硫苯咪唑治疗线虫、绦虫、吸虫和原虫（贾第鞭毛虫）感染的效果. 中华医学杂志，1986，66(11):687
2. 张炳翔，张莉莉，张皓明. 云南省普米族聚居地区绦虫病流行情况调查报告. 中国寄生虫病防治杂志，1994，7(4):293
3. 刘约翰. 肠绦虫病. 见：王季午，戴自英，彭文伟. 传染病学. 第二版，上海科学技术出版社，1988. 726
4. 翁心华. 肠绦虫病. 见：戴自英，陈灏珠，丁训杰. 实用内科学. 第九版，北京：人民卫生出版社，1992，372

第十四节 囊虫病

囊虫病（cysticercosis）是猪肉绦虫的幼虫（囊虫或囊尾蚴）寄生于人体所致的疾病，为人畜共患的寄生虫病。人因摄入猪肉绦虫卵而感染。囊虫可寄生于人体各种脏器引起相应的症状，以寄生于脑组织者最严重，可产生明显的神经精神症状，甚至危及生命。

【病原学】

猪肉绦虫的囊尾蚴在人体寄生引起人囊虫病。人即是猪肉绦虫的终宿主而使人患肠绦虫病，也可为其中间宿主，使人患囊虫病。而牛肉绦虫的幼虫不会引起人体囊虫病，因为人不是牛肉绦虫适宜的中间宿主。

人吞食猪肉绦虫的虫卵后，虫卵在胃与小肠经消化液的作用，六钩蚴脱囊孵出，穿过肠壁，通过血管和淋巴管进入血液循环散布至全身。经9～10周，发育成为感染性幼虫，即囊虫，囊虫呈圆形或卵圆形乳白色透明囊泡，内含黄色清亮液体及白色点状的内凹的头节。囊虫的大小与形状因其寄生部位不同而异，位于皮下组织及肌肉内者，呈椭圆形，状如胶囊；脑实质内囊虫呈圆形；脑室内囊虫也呈圆形，但较大，直径可达3cm以上；位于颅底软脑膜或脑室内的囊虫，由于生长不受限制，可大至直径4～12cm，退化后其囊膜可呈袋状扩大，称葡萄状囊虫（cysticercus racemosus），且囊内无头节。由于囊虫不断随脑脊液流动方向飘动，故常有蒂与脑膜或脑室相连。

囊虫除头节外，其囊膜分为三层，最外为皮层，为嗜酸性玻璃状薄膜，有时表面有纤毛；中间为细胞核层；内层为实质层，较厚，由细纤维网组成。葡萄状囊虫除不含头节外，囊壁结构与一般囊虫相同，但其外层表面的纤毛更明显。囊虫的寿命一般为3～10年，个别达10～19年。

【流行病学】

(一) 传染源

猪肉绦虫病病人是囊虫病的唯一传染源。病人粪便中排出的虫卵对本人及周围人均具有传染性。

(二) 传播途径

囊虫病系因人吞食猪肉绦虫虫卵而引起。主要通过污染的蔬菜、水与手指经口感染。感染方式分自体感染与异体感染，自体感染系指猪肉绦虫病与囊虫病合并存在的患者，又分外源性和内源性。外源性是指病人的手指被本人的粪便中的虫卵所污染而感染。内源性是指由于患者呕吐等胃肠逆蠕动，使肠内的猪肉绦虫的妊娠节片反流至十二指肠或胃，虫卵经消化液作用，六钩蚴脱囊孵出所至。异体感染系因食用污染绦虫卵的蔬菜、生水或与猪肉绦虫病病人密切接触而感染。近年来发现自体感染只占3%～30%，故异体感染为主要传播方式。

(三) 人群易感性

任何年龄和性别的人均可患囊虫病，但21～40岁的青壮年多见，男女比例约为2～5:1。

(四) 流行特征

本病见于东西欧、南美、东南亚等国家。国内以东北、西北、华北、内蒙及河南较多。多为散

发，人体囊虫病并不与屠场猪囊虫发病率呈正比；而与吃生菜、饮生水及个人卫生习惯密切相关。

【发病原理及病理解剖】

囊虫病的临床表现与病理变化依囊虫寄生的部位、数目、死活及局部组织反应程度而不同。病变部位以脑、皮下组织及肌肉为多见，眼囊虫也不少见。其他如心、脾、肝、胃肠道、胰腺、肠系膜、尿路、乳腺、骨骼、舌下等处也可寄生。

脑囊虫病占囊虫病的60%～80%。囊虫可寄生在中枢神经系统任何部位，但以大脑、脑室与颅底蛛网膜下腔为多见。按脑囊虫病变部位与病理变化分为大脑型、脑室型、软脑膜型及混合型。

（一）大脑型

囊虫散布于大脑深浅各层，尤以大脑皮质为多，可稍凸出于大脑表面。在切面可见位于灰白质交界处或灰质，大的囊虫可呈占位性病变。仅少数囊虫在脑实质内死亡钙化。

（二）脑室型

脑室内囊虫常为单个，游离或带蒂系于脑室壁，以第四脑室内为多，常产生脑室孔活瓣性阻塞，呈急性间歇性梗阻性脑积水的病理改变与炎症反应。

（三）软脑膜型

囊虫多位于软脑膜、蛛网膜下腔、颅底部和后颅凹，大小不等，常呈葡萄状囊虫，容易破裂而产生囊虫性脑膜炎，引起颅底部与后颅凹的脑膜增厚、粘连，类似结核性脑膜炎。广泛粘连性蛛网膜炎可产生交通性脑积水。

（四）混合型

即大脑型与脑室型或软脑膜型合并存在。

囊虫病急性期，特别是脑囊虫，脑内含大量囊虫，引起脑组织广泛破坏及炎症反应，脑组织水肿、坏死，可引起颅内压增高。组织病理学研究发现家猪感染囊虫后，虫体周围发生肉芽肿反应，伴嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、上皮样细胞、浆细胞和成纤维细胞浸润。浓密的嗜酸粒细胞层紧接虫体囊壁的外缘，许多嗜酸性粒细胞浸润至虫体的螺旋管的吸盘中，脱出的嗜酸颗粒使虫体受损，导致囊虫结节崩溃而死亡。人体感染囊虫后，有IgG和IgE介导的免疫反应发生，患者血清中总IgE和IgG水平升高，且特异性IgE和IgG也同步增加，IgE和IgG介导的免疫反应可能通过嗜酸性粒细胞和肥大细胞释放出的生物活性物质，抗体与补体及与具有IgE和IgG受体的效应细胞结合，从而达到杀伤囊虫的作用。

慢性脑囊虫病则脑组织萎缩、脑室扩大、异物反应及机化。

脑囊虫患者对中枢神经系统感染敏感，且使其病变加重，病死率增高。这是由于囊虫的寄生及其引起的病理改变破坏了脑组织的防御功能，乙脑患者尸检时发现1/3病例并发脑囊虫病；而一般尸检中脑囊虫的发现率仅为0.014%～0.46%。

【临床表现】

潜伏期：自吞食虫卵至囊尾蚴形成包囊约3个月左右。而自感染至发病可由数月到数十年、多数在5年内。

由于囊虫寄生的部位、数目及人体反应不同，囊虫病临床表现复杂多样。

（一）脑囊虫病

约61%～92%的囊虫病患者发生脑囊虫病，可分为以下类型。

1．大脑型(皮质型)　囊虫寄生于大脑皮质表面邻近运动中枢区，临床上以癫痫为最常见的症状，故有人称其为癫痫型。癫痫在脑囊虫病中的发生率为50%～93.5%。临床上可表现为局限性或全身性癫痫发作，甚至呈癫痫持续状态。癫痫可能为患者唯一首发症状，发作频度较低，多在3个月以上发作一次。严重者发作后可有一过性瘫痪、失语及发作性幻视。脑实质内囊虫数目较多者，可引起颅内压增高，患者常有持续性轻度头痛，偶尔伴呕吐，可有视力障碍等症状。也可引起器质性精神病及痴呆，是由于大脑皮质广泛损伤与脑萎缩所致。

该型病程较长，可达数月至数年以上。

2．脑室型　占脑囊虫病的10%。以第四脑室囊虫病为多见。临床特征为活瓣综合征（Bruns征），反复出现突发性体位性剧烈头痛、呕吐或并发脑疝引起循环呼吸障碍，甚至发生小脑扁桃体疝而死亡。由于第四脑室孔被囊虫阻塞，引起脑脊液循环障碍，早期即可出现颅内压增高，而很少出现局限性神经体征。颈强直和强迫头位为常见症状。

3．软脑膜型（蛛网膜下腔型或脑底型）　占脑囊虫病的10%，主要病变为囊虫性脑膜炎，以颅后凹及脑底部多见。脑膜显著增厚与粘连性蛛网膜炎，可并发交通性脑积水，临床上表现为头痛、眩晕、呕吐、颈强直、耳鸣、听力下降、共济失调、面部麻木等，而发热及脑膜刺激征不明显。第四脑室正中孔或侧孔阻塞时也产生脑积水，使颅内压增高，可导致痴呆和视力丧失。

4．脊髓型　由于囊虫所侵犯的部位不同，可

引起相应的症状和体征，如截瘫、感觉障碍等。

5.混合型 可兼具上述二个型或二型以上。但多为大脑型与脑室型的混合型，症状更为复杂。

（二）皮下组织与肌肉的囊虫病

约2/3的囊虫病患者有皮下结节，数目多少不一，自1～2个至数百上千个。分布部位以头部及躯干为多，四肢邻近躯干的部位如大腿与上臂也较多见，但肘关节及膝关节以下较少见。肌肉大量囊虫寄生，可引起囊虫性假性肌肥大症。深部组织的囊虫结节触及似软骨；皮下者可自由移动呈圆形或椭圆形结节，与皮肤无粘连，无压痛，常分批出现，可自行逐渐消失。皮下囊虫结节可在脑囊虫病之前或之后出现。

肌肉囊虫病病程在10年以上者，X线检查可发现椭圆形钙化点。除皮肤外，舌部、口腔粘膜、声带等也可有囊虫结节存在。

（三）眼囊虫病

占囊虫病患者的1.8%～15%，以青壮年为多，男女比例约4:1，多为单眼感染，偶见双眼感染。囊虫可寄生在眼的任何部位，而最常寄生部位为玻璃体和视网膜下。

临床表现因寄生部位而异。位于视网膜下者可引起视力减退，并可引起视网膜剥离。位于玻璃体或前房内可见黑影飘动，检查时可见玻璃体混浊、虹膜睫状体炎、脉络膜炎及继发性青光眼。位于结膜下或眼睑内则形成肿块。裂隙灯检查时，位于玻璃体内或视网膜下的囊虫可为蓝色或灰白色的圆形囊泡，周围有金黄色反射圈。用电刺激时可见虫蠕动。

（四）其他型

如心肌型，很少见。

【实验室检查】

（一）血象

多数囊虫病患者血象正常，少数可见嗜酸性粒细胞轻度增多。

（二）脑脊液检查

弥漫型与并发脑积水的脑囊虫病患者的脑脊液压力明显增高。脑室型与囊虫性脑膜炎患者的脑脊液细胞数和蛋白常轻度增高，细胞分类中嗜酸性粒细胞轻度增多。糖和氯化物正常或略低。

（三）免疫学检查

用酶联免疫吸附试验（ELISA）、间接血凝试验（IHA）等方法以纯化的猪囊虫液作抗原，检测血清和脑脊液中的特异性IgG抗体，有较高的特异性和敏感性，对临床诊断和流行病学调查均有实用价值。另外由于抗原是活虫体在代谢中释放于脑脊液中，故用上述方法以抗体检测抗原，尚有助于判定活动性囊虫。

近年来将其他一些免疫诊断技术应用于囊虫病的诊断，如斑点酶联免疫吸附试验（Dot-ELISA）、生物素亲和素系统酶联免疫吸附试验（ABC-ELISA）、单克隆抗体酶联免疫吸附试验（MoAb-ELISA）、凝胶扩散酶联免疫吸附试验（DIG-ELISA）及非常规斑点—免疫金染色法（Dot-IGS）等，这些方法具有敏感性、特异性强和检出率高等特点，对囊虫病的确诊更有帮助。但上述免疫学检查可产生假阳性和假阴性，故临床上需根据多方面资料综合分析。

（四）特殊检查

1. X线检查 脑囊虫病临床症状出现10年以上，约1/3病例头颅X线检查可发现钙化阴影，由于出现晚，阳性率低，故缺乏早期诊断价值。肌肉内囊虫也不易死亡而钙化；故肌肉X线检查也缺乏诊断价值。

2.脑室造影 脑室型可见梗阻性脑积水；第四脑室梗阻部分有充盈缺损，因为囊虫漂浮移动，残影随体位而变化；软脑膜型可见交通性脑积水及脑膜粘连现象。

3.电子计算机X线断层摄影(CT) 脑囊虫病患者头颅CT检查表现为散在的小圆形或椭圆形的、直径1cm低密度区，在有效药物治疗后，低密度区增大而后消失，或变为高密度区后消失。注射对比剂后，其周围可见环形增强带（为炎性水肿），也可见脑室扩大、钙化灶等。早期囊虫影像为高密度结节表现。

4.磁共振成像(MRI) 脑囊虫病患者颅脑MRI检查与CT检查一样，可清晰显示脑囊虫阴影，较CT更易查获脑室内和脑室孔部位的病变。

5.皮下结节活组织检查 手术切除的囊虫皮下结节为白色光滑的囊肿，内含清亮囊液及乳白色的颗粒状的头内凹的虫体，这是囊虫病确诊的依据。亦是脑囊虫病的旁证。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1.流行病学资料 囊虫病流行区，有食用生的或半生的猪肉史或大便中排节片史，患者进行粪便检查有绦虫卵或节片。凡确诊有猪肉绦虫病患者，应注意有无囊虫病的症状和体征。

2.临床表现 多数患者有癫痫发作史或其他精神神经症状；如同时发现皮下结节则有助于临床

诊断；疑为皮下囊虫者应做活组织检查证实。

3. 免疫学检查 对临床怀疑为囊虫病而无皮下结节的非典型脑囊虫患者具有诊断价值。

4. 颅脑 CT 检查 对脑囊虫病诊断与定位有重要价值。

（二）鉴别诊断

脑囊虫病应与原发性癫痫、颅内肿瘤、结核性脑膜炎等相鉴别。主要根据脑囊虫患者可能有皮下结节、每次癫痫发作的表现不一致、变化较大，而原发性癫痫多有家庭史，自幼发作及癫痫发作类型一致等相鉴别。可依据脑囊虫病患者脑脊液中嗜酸粒细胞增多而其他项目改变不明显等与结核性脑膜炎相鉴别。有精神神经症状者需与神经官能症及精神分裂症鉴别。

皮下囊虫结节应与皮脂囊肿、结节性脂膜炎及多发性神经纤维瘤鉴别。眼囊虫应与眼内肿物、异物、葡萄膜炎、视网膜炎相鉴别。

【预后】

弥漫性脑囊虫病伴痴呆者预后不良，脑囊虫病伴乙型脑炎者病死率很高。眼囊虫病如能及时手术摘除，则预后良好。视网膜囊虫经久不治可致失明。

【治疗】

（一）病原治疗

1. 阿苯达唑（albendazole） 为目前治疗囊虫病的首选药物阿苯达唑对猪囊尾蚴有杀灭作用，疗效确切，治愈率为 58.3%，显效率为 85%，总有效率为 97.8%。而且其作用温和、缓慢，故治疗中副反应轻。治疗脑囊虫时，剂量为 18mg/（kg·d），2 次分服，疗程为 10 天，需 2～3 个疗程，每疗程间隔 14～21 天。皮肤肌肉型囊虫病剂量为 15mg/（kg·d），可重复 2～3 个疗程。治疗后，皮下囊虫结节变硬、缩小，病理检查可见囊液混浊，甚至呈胶冻样，久之囊液消失，内囊塌陷，头节毁形、小钩脱落，最后残留纤维组织。

阿苯达唑的主要副作用有头痛、低热，少数有视力障碍、癫痫等。可能因虫体死亡后，囊虫结节周围的炎症反应和水肿明显加重，致使颅压增高所致。另有部分患者出现皮疹，个别可发生过敏性休克，可能为囊虫裂解释放异种蛋白或药物本身所致。也有一些患者出现肝功能障碍，主要表现为 ALT 增高，停药后可恢复正常。

这些副作用多发生在服药后 2～7 天，持续2～3 天。也有少数患者于 1 疗程结束后 1～10 天才出现。第 2 疗程时副作用明显减少而轻。

2. 吡喹酮（praziquantel） 有杀死猪囊尾蚴的作用，故治疗囊虫病有良好的效果。治愈率为 56.1%，总有效率可达 97.4%。治疗皮肤肌肉型囊虫病，切取囊虫结节进行光镜及超微结构检查，可见囊虫虫体微绒毛稀疏不齐，肌肉纤维肿胀，间隙水肿，线粒体空泡化等改变，多于 4 周内死亡。药代动力学研究证明，血中游离的吡喹酮可自由通过血脑屏障，脑脊液中浓度为血浓度的 1/7～1/5，可达到有效杀虫浓度。

治疗剂量和疗程应因临床类型而异。单纯皮肤肌肉型囊虫病，采用总剂量 120mg/kg，3～4 天内分次口服；脑囊虫病患者，无明显颅内压增高时，可采用总剂量 180mg/kg，于 3～4 天内分次口服。必要时 2～3 个月后重复 1 疗程。

吡喹酮副作用较多，有时较为严重。主要有头痛、恶心、呕吐、皮疹、精神异常等，个别病人也可发生过敏性休克或脑疝。原有癫痫的患者也可被诱发而更加重脑水肿。

在病原治疗过程中，应注意：各型囊虫病病人必须住院治疗，皮肤肌肉型囊虫病患者也可因存在潜在性脑囊虫病而引起头痛等脑部症状。对临床上癫痫发作频繁的患者或颅内压增高者，应先降颅内压，必要时须外科施开窗减压术后才能进行药物治疗。眼囊虫病不可采用杀虫治疗，因为活虫患者尚可耐受，而一旦虫被杀死后引起的炎症反应会加重视力障碍，甚至失明，故必须手术治疗。有痴呆、幻觉和性格改变的晚期患者，药物治疗疗效差，且易发生严重的副反应。

（二）对症治疗

对有颅内压增高者，先给予 20% 甘露醇 250ml 静脉滴注，内加地塞米松 5～10mg，每日一次，连续 3 日后，开始病原治疗。癫痫发作频繁者，除上述处理外，可酌情选用安定、异戊巴比妥钠及苯妥英钠等药物。发生过敏反应或休克时用 0.1% 肾上腺素 1mg，皮下注射，儿童酌减，同时用氢化可的松 200～300mg 加入葡萄糖中静脉滴注。

（三）手术治疗

眼内囊虫病应进行手术摘除，脑室内囊虫引起急性脑脊液循环障碍需急诊手术。并发脑积水患者可用脑室内引流术，但效果较差。

【预防】

广泛宣传本病的危害和传播方式，开展驱绦灭囊工作，提倡生猪圈养，加强粪便管理，认真做好上市猪肉的检疫工作。加强饮食卫生，不吃未煮熟的蔬菜、猪肉，不饮冷水。

（赵桂珍）

参考文献

1. 魏岗之，李存江，肖镇祥．中枢神经系统囊虫病1400例临床分析．中华内科杂志，1988，27(7):405
2. 石理兰，赵桂珍，曲以琴．脑囊虫病的诊治——附147例分析．中国医科大学学报，1993，22(6):432
3. 朱廷敏，李淑芳，潘桂芬．脑囊虫病的CT分期及临床意义．中华神经精神科杂志，1994，27(3):150
4. 刘约翰．囊虫病．见：王季午，戴自英，彭文伟．传染病学．第二版．上海科学技术出版社，1988，734
5. 翁心华．囊虫病．见：戴自英，陈灏珠，丁训杰．实用内科学．第九版．北京：人民卫生出版社，1992．375

第十五节 包 虫 病

包虫病（hydatid disease），又称棘球蚴病（echinococcosis）。是由于人感染棘球绦虫幼虫（棘球蚴）所致的慢性寄生虫病。我国有两种不同虫种的包虫病，即囊型包虫病与泡型包虫病。临床表现因包虫囊所在部位、大小、有无并发症等而异，以肝包虫病最多见，肺部次之，脑、骨骼等其他器官偶尔也被侵犯。

一、囊型包虫病（细粒棘球蚴病）

【病原学】

细粒棘球绦虫（echinococcus granulosus）长约1.5～6mm，由头节和颈节、未成熟节、成熟节及妊娠节组成。头节呈梨形，有顶突和四个吸盘，顶突上有2圈小钩约28～50个及顶突腺。妊娠节片内的子宫充满虫卵，虫卵呈圆形，棕黄色，有双层胚膜，内有辐射纹，其形态与牛肉绦虫卵及猪肉绦虫卵不易区别。虫卵对外界抗力强，在室温水中可存活7～16天，干燥环境中存活11～12天，0℃时可存活116天，在蔬菜与水果中不易被化学杀虫剂杀灭。但煮沸及太阳直射对虫卵有致死作用。

成虫寄生在狗的小肠内，可达5～20日以上；但狼、狐、豺等野生动物亦可为其终宿主。虫卵随狗的粪便排出体外，污染牧场、畜舍、土壤、蔬菜和饮水，当人或羊等中间宿主吞食虫卵后，经胃至十二指肠，在消化液作用下，六钩蚴脱壳而出，侵入末梢静脉，随门静脉血流侵入肝脏，发育成包虫囊（棘球蚴）。部分可致肺或经肺至全身各器官形成包虫囊。当狗吞食含包虫囊的羊或其他中间宿主的内脏后，约经7～8周，在狗小肠壁隐窝内发育为成虫。

包虫呈囊状，囊壁外面为角皮层，内面为生发层，囊内有无色透明液体，含少量蛋白。角皮层为白色半透明膜，状如粉皮，由生发层细胞的分泌物组成。生发层为虫体本身，具有显著繁殖能力，可向内芽生形成生发囊（育囊）与头节（原头蚴），生发囊有蒂与生发层相接。在其囊壁内面生发层又形成许多头节，头节脱落后进入囊液中，称为囊沙。生发囊也常脱落，游离于囊液中，称为子囊，其结构与母囊相同，又可形成生发囊与孙囊。在较老的包虫囊中可有数百个子囊和数以万计的头节。生发层偶尔亦可向外疝出生长为外生囊，位于角皮层与宿主包膜之间。有的包囊既不产生头节也不产生子囊，称不育囊。

【流行病学】

（一）传染源

狗是细粒棘球绦虫最适宜的终宿主和本病的主要传染源。狼、狐等野生动物为动物间的传染源，而做为人的传染源意义不大。狗是由于吞食羊等含包虫囊的内脏而感染，肠内可寄生数百至数千条成虫，而其妊娠节片可爬在毛皮上，并引起肛门发痒，当狗舐咬时把节片压碎，虫卵可污染全身包皮，人因与狗密切接触而感染。

（二）传播途径

直接感染主要是由于人与狗密切接触，其皮毛上的虫卵污染手指后经口感染。虫卵污染水源、蔬菜，或人畜共饮同一水源，可造成间接感染。虫卵随尘埃飘扬，故亦可能通过呼吸道感染，再经口感染。

（三）易感人群

人群普遍易感，男女发病无明显差别，但以青壮年牧民与农民多见，少数民族较汉族多见。一般在儿童期感染，在青壮年时出现症状。

（四）流行因素及特点

该病是一种人畜共患的严重寄生虫病，分布广泛，遍及全球，但主要流行于牧区。我国主要见于新疆、甘肃、青海、宁夏、内蒙、四川等地，陕西、河北与东北三省等地有散发病例。包虫病不仅对人类健康是一大危害，而且由于羊等家畜的严重感染而使毛、油、乳等畜产品减产，造成经济损失。

【发病原理与病理解剖】

细粒棘球绦虫虫卵经口进入人体后，经胃肠消化液作用，孵出六钩蚴，侵入组织的六钩蚴，部分被局部细胞浸润包围而消灭，部分存活继续发育。

首先随门静脉血流侵入肝脏，大多数在肝脏内形成包虫囊；少数侵入肺脏；或通过肺进入大循环而波及全身各个器官，故包虫可寄生人体各个部位。据国内资料报道，包虫病在人体内分布为：肝75%～78%；肺8.5%～14.5%；脑0.2%～0.3%；脾1.3%～2.7%；肾0.3%～0.4%；骨骼0.2%～0.9%；女性盆腔1.9%～3.3%。

包虫囊分内外两囊，内囊即包虫囊，外囊为宿主组织形成的一层纤维膜，两膜之间有轻度粘连。外囊由致密结缔组织组成，并有巨噬细胞、纤维母细胞、中性粒细胞、淋巴细胞与嗜酸粒细胞浸润。肝包虫囊一般为巨大囊肿，可占据整个腹腔，产生压迫症状。包虫囊可因机械性或化学性（胆汁）损伤而退化或衰老退化，外囊逐渐增厚而常发生钙化。成人患者90%以上的肝包虫囊含子囊，而儿童90%以上不含子囊，主要与包虫囊年龄有关。

包虫病的病理改变主要由于囊肿占位性生长压迫邻近组织和器官所致。肝包虫囊逐渐增大时，肝内胆小管受压迫并被包入外囊壁中，胆小管可因压迫性坏死破入囊腔，使子囊和囊液染成黄色，并易引起继发性细菌感染。肺包虫囊多不含子囊，亦可破入支气管，角皮层旋卷收缩，使内面向外翻出，可与头节及囊液一起被咯出，易并发细菌感染。如果包虫囊破入细支气管，由于空气进入内外囊之间，可呈现新月状气带。除机械性压迫外，由于包虫囊液中毒素的吸收可引起过敏反应。如果大量囊液破入腹腔或胸腔，可引起过敏性休克与继发性包虫囊肿。

【临床表现】

潜伏期很长，从感染至发病为10年至20年以上。临床表现则依包虫囊寄生部位、囊肿大小及有无并发症而不同，早期可无自觉症状；部分患者的包虫囊仅在尸检时被发现。

（一）肝囊型包虫病

临床上最常见，约占总数2/3，位于右叶者占80%～85%，包虫囊多位于表面，向周围增大，体检时可发现右上腹或上腹部无痛性肿块，与肝脏连接，表面光滑，质地坚韧。2%～3%的病人叩诊时可触到包虫囊颤，是由于子囊相互撞击引起肝区震动所致，肝包虫逐渐增大后可引起肝区牵拉性隐痛。巨大肝右叶包虫囊的体征出现较早且显著，肝包虫囊向下生长，压迫肝门区的胆总管与门静脉，可引起梗阻性黄疸与门脉高压，出现腹水，但较少见。肝顶部包虫囊向上生长引起膈肌升高。

囊肿逐渐长大可发生继发感染（16.2%～26.9%）和破裂，二者可互为因果。细菌感染多来自胆管，也可因外伤或穿刺引起，表现为发热、肝区疼、肝脏肿大有压痛，白细胞与中性粒细胞增高，酷似肝脓肿。但由于外囊壁较厚、细菌与毒素不易吸收入血，故毒血症症状较轻。肝右叶包虫囊感染时，除膈肌抬高、运动受限外，并可引起反应性胸腔积液。

包虫囊穿破，为常见而严重的并发症，可破入胆管、腹腔、胸腔或支气管，常由外伤或穿刺引起。包虫囊肿内张力甚高，诊断性穿刺必然引起囊液外溢，大量囊液破入腹腔或胸腔，可引起过敏性休克，并可使囊液内的头节移植播散，产生多发性继发包虫囊肿。破入腹腔则引起剧烈腹痛、压痛等急性腹膜炎伴休克症状。包虫囊破入胆管引起阻塞而产生阵发性胆绞痛及黄疸。破入胸腔可引起脓胸、肺脓肿或肝-支气管瘘，出现胸痛、咳嗽与咯出苦味的胆汁性脓液或黄色的子囊。

（二）肺囊型包虫病

右肺较左肺多，约占2/3。下叶多于上叶。早期肺包虫囊肿较小，无自觉症状，常在胸部X线透视时发现。当肺包虫囊肿逐渐长大时则可引起胸痛、咳嗽、血痰、乏力、盗汗等症状。胸痛为持续性隐痛。约1/3的病人咯血，偶尔包虫囊肿破裂时可发生大咯血。胸部检查在病变区有语颤减弱、叩音较浊与呼吸音减低等，约1/3病人包虫囊可穿破至支气管。临床表现为突然发生阵发性呛咳、呼吸困难，咯出大量水样囊液与粉皮状角膜块以及咯血，偶尔因大量囊液溢出与堵塞引起窒息，并发感染时患者常有发热、咯脓痰等表现。

（三）脑囊型包虫病

多见于儿童，发病率在1%左右，好发于大脑顶叶，位于皮质下白质内，为单发性囊肿，患者多伴有肝或肺包虫病。临床表现有头痛、视神经乳头水肿等颅内高压征，常有癫痫发作。脑电图显示局限性慢波。脑血管造影常在大脑中动脉供应区显示球形无血管区，周围有蜘蛛足样血管弧形环抱，此为本病的特征。颅脑计算机断层扫描可见大的囊肿阴影，有定位与定性诊断价值。

其他器官如心、肾、脾、骨等包虫病均属少见，主要表现为占位性囊肿引起的压迫症状，并几乎均伴有肝或肺包虫病的存在。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞计数多在正常范围。分类可见嗜酸粒细胞轻或中度增高。

（二）免疫学检查

1. 皮内试验　用包虫囊液抗原0.1～0.2ml皮内注射，15分钟后局部呈红色丘疹，可有伪足（即刻反应）；12～24小时后继以皮下红肿与硬结（延迟反应）。该试验简便、快速，阳性率可达70%～95%，但可有假阳性，并与结核病、囊虫病及肺吸虫病有交叉反应。

2. 血清免疫学试验　常用间接血凝（IFA）与酶联免疫吸附试验（ELISA）等。其中以ELISA的灵敏度与特异性较高，但与囊虫病可有交叉反应。

（三）影像学检查

1. 超声波检查　B型超声准确率达87.7%～95.6%。对肝包虫病有辅助诊断价值，可测定囊肿的位置、大小、数目。

2. X线检查　对肺、脑、骨包虫病有辅助诊断价值。肺包虫囊X线胸片可见大小不一、圆形的、密度一致、边缘清晰的阴影。

3. 计算机断层扫描（CT）　肝与肺包虫病可见边缘光滑均质的囊性阴影。

4. 同位素扫描　可发现肝包虫病等占位性放射缺损。

包虫囊诊断性穿刺绝对禁忌。

【诊断与鉴别诊断】

（一）流行病学史

凡在流行区有密切与狗接触史可供诊断参考。

（二）临床症状

超声波检查肝内有囊肿或X光胸片呈现圆形、密度均匀、边缘清晰阴影者，有助于诊断。

（三）实验室检查

皮内试验与血清免疫学检查具有重要病原学诊断价值。

肝包虫病需与肝内非寄生虫性囊肿如多囊肝、胆总管囊肿、卵巢囊肿、巨型肾盂积水相鉴别；并发细菌感染时需与肝脓肿鉴别。肺包虫病与肺囊肿、结核病相鉴别。并发细菌感染时需与肺脓肿鉴别。脑包虫病则要与颅内肿瘤鉴别。

【治疗】

（一）手术治疗

巨大的肝囊型包虫病含许多子囊而造成不可逆的病理改变，应采取手术治疗。手术时先用细针穿刺，抽出少量囊液，然后注入适量的10%福尔马林溶液，5～10分钟杀死包虫后，用粗针抽尽囊液，切开囊腔，取尽子囊，再将内囊摘除。并发细菌感染者则作引流，肺包虫病如囊腔较大或并发支气管扩张等可做肺叶切除术。术中应尽量避免囊液外漏，否则可引起过敏性休克与原头蚴播散或污染手术野而导致复发。

（二）药物治疗

1. 阿苯达唑　阿苯达唑（albendazole）已取代了吡喹酮与甲苯达唑（mebendazole）治疗包虫病。其代谢产物为亚砜，是一种具有抗包虫药理活性的主要代谢产物。实验证明500mg/ml的亚砜浓度，足以杀灭原头节。阿苯达唑不但经胃肠吸收进入血循环和肝、肺组织，且能透过包囊壁渗入囊液中，可破坏包虫囊的生发层，对肝、肺包虫病有较好疗效，可使包虫囊逐渐缩小，甚至消失，遗留纤维组织瘢痕。

药物治疗主要适用于：①多器官（肝与肺）或同一器官多发性包虫囊患者。②播散性继发腹膜与胸膜包虫囊肿。③肺或肝包虫囊患者手术后复发不能耐受或拒绝再次手术者。④囊型包虫病患者手术前应用可防止播散与复发。

关于阿苯达唑的治疗剂量，一般采用10～20mg/（kg·d），分二次口服，30天为一个疗程，间隔半个月再服另一疗程，可重复治疗，疗程一年以上或更长。

本药毒副反应轻微，仅有少数病人出现头晕、恶心等，长期服药需查肝、肾和骨髓功能，但多无明显损伤，偶可引起可逆性的细胞减少或一过性血清谷丙转氨酶升高。本药对胎儿有胚胎毒和致畸作用，故孕妇禁忌。

【预防】

（一）控制传染源

广泛宣传养狗的危害，必须留养的狗应予登记，定期检疫。在包虫病流行区的狗应定期服用丙硫苯咪唑，剂量为15～20mg/kg，一次顿服。

（二）切断传播途径

注意个人和饮食卫生，不喝生水不食生菜。儿童应避免与狗密切接触，狗舍应与羊圈分开。加强肉类检疫制度，把病羊内脏深埋或烧毁，或经无害化处理后做狗的饲料。

二、泡型包虫病（泡型棘球蚴病）

【病原学】

泡状棘球绦虫（echinococus alveolaris）较细粒棘球绦虫小，由头节、颈节、未成熟节、成熟节及妊娠节组成。体长1.4～3.4mm，头节有4个吸盘。顶突有2圈29～40个小钩。妊娠节片内子宫无侧支，呈袋状。虫卵呈圆型，黄色，胚膜显放射

状条纹，内含六钩蚴。泡球蚴不同于细粒棘球蚴，其生发层位于囊壁外层，为蜂窝状或海绵状多数性小囊泡，内含胶冻样液体。

该虫的终宿主为野狗、狐等，中间宿主为各种啮齿动物如田鼠等。人因摄入其虫卵而感染，成为其中间宿主，引起泡型棘球蚴病。

【流行病学】

本病为自然疫源性疾病，多见于海拔高的寒冷山区。人因误食被其虫卵污染的食物或水而感染，以农牧民与野外狩猎人员为多，男多于女，青壮年多见。

本病见于中南欧国家、前苏联、日本、英国与加拿大等，我国分布与囊型棘球蚴病相同。

【病理解剖】

泡型棘球蚴主要寄生于肝脏，病变可为单个大块型、多个结节型与混合型。肝左右叶均可受侵袭，病灶周围为肉芽肿性反应，中心常发生坏死性液化，可形成空腔。泡球蚴侵入门静脉分支引起肝内转移，产生结节性病灶；侵入肝静脉，可随血运至肺或脑，引起转移病灶；在肝门区压迫胆总管与门静脉引起黄疸与门脉高压症。

【临床表现】

潜伏期可长达10～20年或更长。早期可无症状，病程缓慢而长，可达3～7年以上。主要表现肝脏肿大，隐痛，质硬如石，表面有结节，常误诊为肝癌。部分病人有梗阻性黄疸，可有肝功能损害而出现转氨酶升高、白蛋白降低等。

【诊断】

（一）有在流行区居住史。

（二）肝明显肿大，质硬，表面有结节。

（三）包虫抗原皮内试验或血清免疫学试验阳性。

（四）影像学检查

X线检查时可见弥散性簇点状钙化头节阴影；B超检查可见大块占位性实质肿块，边缘不规则内部结构紊乱，中心有液化腔等。

本病需与原发性肝癌相鉴别。

【治疗】

（一）早期诊断，可采用丙硫苯咪唑治疗，剂量同囊型包虫病，疗程2～4年。

（二）病变局限可考虑手术切除。

（三）不论手术与否均应给予丙硫苯咪唑治疗。

【预防】

与囊型包虫病相同。

（赵桂珍）

参考文献

1. 蒋次鹏．苯并咪唑类化合物治疗包虫病的评价．中华医学杂志，1986，25(7):429
2. 贺联印．1994年中国医学科学进展．寄生虫病学．中华医学杂志，1986，25(7):429
3. 刘约翰．包虫病．见：王季午，戴自英，彭文伟．传染病学．第二版．上海科学技术出版社，1988，739
4. 徐肇玥．包虫病．见：戴自英，陈灏珠，丁训杰．实用内科学．第九版．北京：人民卫生出版社，1992，377

第十六节　曼氏裂头蚴病

曼氏裂头蚴病（sparganosis mansoni）是假叶目曼氏迭宫绦虫第二期幼虫寄生人体所致的疾病。患者因蛙肉贴敷皮肤或生食蛙、蛇肉招致感染。裂头蚴在体内移行，可侵犯各种组织与器官，造成病变，以眼和脑裂头蚴病为最严重，危害最大。

我国古代医书《本草纲目》中已有脚敷肉生"小蛇"的记载。直到1882年Manson才在我国厦门一男尸的肾周组织和胸腔内检出裂头蚴。于1883年Cobbold定名为曼氏裂头蚴（sparganum mansoni）。随后亚、非、拉美、欧洲及大洋洲均有本病报告。迄今我国20个省市有病例报告，主要在东南沿海地区。

【病原学】

裂头蚴是假叶目绦虫第二期幼虫的统称。国内所见的裂头蚴虫主要是曼氏裂头蚴。成虫寄生在猫、狗等食肉动物小肠内。成虫长60～100cm，宽0.5～0.6cm，头节细小，呈指状，其背腹面各有一条纵行吸槽，颈细长。链体上成节与孕节结构相似。虫卵呈椭圆形，前端稍尖，有卵盖。虫卵随宿主的粪便排出体外。虫卵在水中温度适宜发育成熟，并孵出钩球蚴（coracidium），后者被剑水蚤（第一中间宿主）吞食，在其血腔中发育为原尾蚴（procercoid），即第一期幼虫。感染的剑水蚤又被第二中间宿主如蝌蚪、蛇、鸟、鼠类和猪等吞食，尤以蛙类为主，且多在蝌蚪期感染，原尾蚴在其体内发育为实尾蚴（plerocercoid）即第二期幼虫，又称裂头蚴（sparganum）。当蝌蚪变为成蛙，裂头蚴便寄生于其肌肉与内脏组织。含裂头蚴的动物如蛙、蛇、猪等肉被人生食后，裂头蚴在肠内一般不发育为成虫，而穿过肠，侵入腹腔，在肌肉、皮下组织内移行，造成各种组织病变。偶有在肠内发育为成虫，但多从粪中排出。若感染的蛙、蛇等被猫、狗

吞食，则裂头蚴在其小肠内发育为成虫，完成其生活史。

裂头蚴长为30～60mm，以40～60mm为多，乳白色，呈扁平带状，头节有双吸槽，体表富横纹，不分节，蠕动活跃，伸缩运动。以活虫喂小猫后15天，粪中可查到虫卵，解剖小肠可找到成虫。裂头蚴注入猫腹腔内多移至肌肉和皮下组织内。偶有少许虫体在肠内变为成虫。

【流行病学】

人体裂头蚴病分布甚广，以东南亚较多。日本、朝鲜、越南、泰国、印度、印度尼西亚、澳大利亚、非洲、荷兰、乌拉圭、波多黎各、巴西、圭亚那、哥伦比亚、英国和美国。我国分布于20个省市，以东南沿海为多，包括广东、广西、福建、吉林、四川、湖南、湖北、浙江、海南、江西、江苏、贵州、云南、安徽、辽宁、河南、河北、新疆、上海、北京和台湾均有病例报道。

（一）传染源

猫、狗是曼氏裂头绦虫的终宿主。据各地调查，猫、狗的感染率最高。浙江温州地区（1990）检查57份猫、狗粪中曼氏裂头绦虫卵，结果43份虫卵阳性，感染率75.4%。

中间宿主以蛙类为主，上海检验虎斑蛙533只，裂头蚴感染率为15%；杭州检验140只，感染率20%；福州检验150只，感染率56%，海南蛙的感染率为29.9%。东北延边和广州市郊蛙，蟾蜍的感染率较高。1990年温州地区检验842只蛙，裂头蚴感染率37.1%，其中虎斑蛙为54.7%，泽蛙为46.8%。黑斑蛙为35.4%，沼蛙为16.7%，金钱蛙为11.8%。每蛙平均含裂头蚴为7.09条，其中后腿为22.54条，腹部为2.40条，背部为3.79条，前肢为2.56条，头胸部为1.38条。

蛇类也是裂头蚴的中间宿主。贵阳的红脖绿蛇的感染率较高。天津和延边报告在屠宰场的猪体内有裂头蚴感染，也可能是人体裂头蚴病的传染来源。

（二）传播途径

1.局部敷贴生蛙肉裂头蚴直接从皮肤伤口侵入体内而感染，尤其眼裂头蚴病。农村中常用蛙肉、蛙皮或去内脏的青蛙贴敷眼部或皮肤伤口、疮疖处，误认为能消炎解毒而感染。如广东、海南等地患麻疹儿童的“红眼”常用蛙肉敷贴而感染。如用蛙肉贴敷龋齿，裂头蚴有趋温特性即从粘膜侵入。

2.食生或半生不熟的蛙、蛇肉或猪肉而感染吞食活蝌蚪也可引起严重感染。如一家弟妹3人分食活蝌蚪400余条以治疗皮肤过敏，结果3人均受感染，其中一男孩发生肠穿孔，从腹腔取出12条裂头蚴，术后9年又在左小腿皮下包块内检获1条。另一女孩几年内陆续在两大腿、左眼、右乳房、腹部、大阴唇等11处检出裂头蚴。

3.喝生水或游泳误吞入含原尾蚴的剑水蚤而感染 原尾蚴穿过肠壁，侵入腹腔、皮下组织、肌肉等，约20天左右发育的裂头蚴。

（三）易感性

人普遍易感。裂头蚴感染与年龄、性别及职业等无关，而与生食蛙肉、蛇肉或饮生水等有密切关系。发病年龄1.5～85岁，以青壮年为主。男女比例为2.5:1。

【发病原理与病理改变】

人体内寄生的裂头蚴1条者为多，也有2～3条，甚至多达10余条。病变部位因感染途径而异。其基本病理变化为虫体的分泌物与排泄物或虫体死亡后引起嗜酸性肉芽肿及囊腔形成。囊腔内有蟠屈的虫体及白色豆腐渣样渗出物，后者由凝固性坏死组织、纤维蛋白与少许红细胞组成，其中可见菱形、大小不一的夏科雷登结晶。囊壁由肉芽组织组成，有大量嗜酸性粒细胞浸润，间有上皮样细胞与异物巨细胞。囊壁最外层为纤维组织。

人是曼氏裂头蚴的中间宿主，偶尔成为终宿主。裂头蚴在体内仍保持幼虫状态，具移行特性。幼虫进入肠道后附着在肠粘膜，其头部向粘膜下层伸入，直至穿透肠壁，进入腹腔，向上可穿过膈肌进入胸腔；向下穿透膜壁在皮下组织、肌肉之间移行产生炎症，嗜酸性粒细胞浸润，最后形成嗜酸性肉芽肿。有时幼虫沿颈动脉上行，经破裂孔进入颅内，引起脑裂头蚴病。

【临床表现】

裂头蚴病的临床症状与其感染途径与寄生部位有关。根据国内报告485例裂头蚴病的分析，虫体寄生部位依次为眼部217例（44.7%），口腔颌面部102例（21.03%），躯干79例（16.29%），四肢43例（8.87%），生殖系24例（4.95%），脑11例（2.27%），乳房6例（1.24），消化道2例（0.41%），呼吸道1例（0.21%）。临床表现按感染途径和寄生部位可分为5种类型。

（一）眼裂头蚴病

此型绝大多数系患者采用蛙肉、蛙皮敷贴眼部，以土法医治眼病而感染。也有用蛙肉敷贴龋齿，裂头蚴穿破口腔粘膜经皮下组织移行至眼部，

引起眼眶感染者。临床表现为眼睑肿胀，结膜充血，眼红肿，畏光、流泪、发痒，疼痛不明显，常反复发作。若虫体侵入球后组织，炎症剧烈，则引起眼球凸出。球后蜂窝组织炎压迫视神经或凸眼并发暴露性角膜炎与角膜溃疡引起视力减退。若虫体侵入眼前房引起前房积脓、虹膜粘连，继发性青光眼、视力严重减退，甚至失明。眼裂头蚴病以单眼为多，偶可双眼受累。病程数年至10余年。本型临床主要特点是当虫体局限于浅部位如上下眼睑、球结膜下常有结节，手术摘除取虫后可获治愈；眼部病变溃破，虫体自动爬出，炎症消退而痊愈；虫体侵入眼眶深部，局部时肿时消，常反复发作。

（二）皮下裂头蚴病

本型多系局部皮肤贴敷蛙肉或生食蛙、蛇肉而引起感染，主要表现为患者四肢、胸腹壁、乳房、外生殖器与颈部等皮下结节与包块，大小不等，直径0.5～5cm，呈游走性，此起彼伏，圆形或条索状，中等硬度，无着色，与皮肤不粘连，可有瘙痒或虫爬感。若并发感染则有红、肿、热、痛的炎症反应。如皮肤疮疖、伤口用蛙肉贴敷后，病灶扩大溢脓，甚至有小白色虫体爬出。皮下包块活检发现虫体，经鉴定而确诊。皮下包块常见于腹壁、胸壁、乳房、腹股沟、四肢、外阴部等皮下组织。

（三）口腔颊面部裂头蚴病

本型大多数是因采用蛙肉贴敷龋齿而感染。患处粘膜红肿，触之有硬结节。有时面颊、耳后、颈部皮下结节或包块，大小不等，直径0.5～1.5cm。偶见包块溃破有虫体爬出。

（四）内脏裂头蚴病

本型少见，主要由生食蛙、蛇肉引起，亦可由吞入活蝌蚪导致严重感染。裂头蚴穿破肠壁侵入腹腔，寄生于肠系膜、肾周围组织等，表现为肠穿孔、腹膜炎或腹腔包块。常在剖腹探查时发现虫体。有时腹腔内裂头蚴向上移行，穿过膈肌进入胸腔侵犯肺。国内报告一例肺部囊肿破裂从气管咳出虫体，同时有小量咯血，虫体鉴定证实为曼氏裂头蚴。

（五）脑裂头蚴病

国内报告11例（2.27%）。常误诊为脑肿瘤，神经胶质细胞瘤。开颅手术后才被确诊。如1例患者癫痫反复发作10年，手术前4天四肢抽搐、失语、大小便失禁。CT扫描诊断脑胶质瘤。开颅发现大脑病灶壁内有一条活虫，长7cm，鉴定为孟氏裂头蚴。

吴国彦等（1990）报告1例脑和腰椎管内孟氏裂头蚴病。患者32岁广东潮阳县农民，病前常吃青蛙粥。因头晕、双下肢无力，小腿内侧刺痛，伴上行性感觉减退，逐渐加重，大小便失禁。右鼻唇沟浅，双小腿、足背及肛周痛觉减退，下肢肌萎缩，肌力及反射减退，肛门括约肌松弛。腰穿吸出肉芽组织物。右侧脑室造影显示左额角内下弧形压迹；左侧脑室前角穿刺获灰褐色混浊液，造影显示左额深处有不规则囊腔6cm×4cm大小。左额颞开颅发现额中回囊肿。囊内含大量灰褐色混浊液及坏死组织，其下有一约3cm×4cm×5cm实质肿块，呈灰褐色，质软脆。切除肿块和腰穿吸获组织病理检查证实为曼氏裂头蚴。虫体周围脑胶质细胞和肉芽组织增生。

裂头蚴侵入颅内途径推测系由腹腔穿透膈肌，沿颈内动脉上行穿过破裂孔进入颅内，在脑组织内寄生造成病变。若虫体由脑部进入椎管内则引起椎管内裂头蚴病。也有学者认为人吞入感染的剑水蚤后，原尾蚴可借助其尾部的穿刺腺侵入肠壁静脉，经血流进入脑血管末稍处寄生亦发育为裂头蚴。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞计数大多正常，嗜酸粒细胞轻度增高。

（二）活组织检查

皮下包块和眼睑结节活检可找到虫体。病理检查显示嗜酸性肉芽肿，病变中心为虫体横切面。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要根据流行病学史，皮下结节或肿块和活组织检查。凡有用蛙肉贴敷伤口，疮疖和眼部者或有生食蛙、蛇、猪肉，临床上皮下游走性结节与包块者应考虑本病。活检找见虫体才能确诊。裂头蚴抗原皮内试验有辅助诊断价值。

眼裂头蚴病，尤其球后感染致凸眼者应与视网膜细胞瘤相鉴别。皮下结节与包块应与囊虫病，肺吸虫童虫所致皮下包虫或脑型肺吸虫病作鉴别。

芽殖裂头蚴病主要见于日本、美国。我国广东也有1例报告。此虫也属假叶目绦虫的幼虫，呈芽生增殖，寄生于人的皮下组织、肌肉、内脏与脑。虫数可达数千。其幼虫也可见于猫、狗及其他哺乳动物，但成虫尚不清楚。如以曼氏裂头蚴活虫喂饲猫后粪中虫卵及小肠内找到成虫即可鉴别。

【治疗】

（一）手术治疗

凡有皮下游走性包块疑及本病者应做活检，既可诊断又可治疗。虫体取出而获痊愈，效果良好。眼部手术，应待局部充血、水肿减退，硬结形成才

能进行。如有继发感染应予抗生素治疗。

采用40%酒精2～4ml，混入普鲁卡因少量，局部注射，可杀死囊腔内虫体。眼球后深部禁用。

（二）药物治疗

近年来吡喹酮治疗皮下或眼裂头蚴病效果较好。剂量为25mg/kg，一日3次口服，连服2天，总剂量150mg/kg。必要时1周后重复一疗程。国外采用甲苯达唑治疗对增殖裂头虫病则无效。

【预防】

应加强卫生宣传教育，饮食卫生，不食生或未熟的蛙肉、蛇肉与猪肉，也不用以贴敷皮肤或眼部。不喝生水。废除用蛙、蛇肉治病。

（王小根）

参考文献

1. 刘国章．我国人体孟氏裂头蚴病概况．中国寄生虫病防治杂志，1990，3(2)：152
2. 宋止仪．眼曼氏裂头蚴病12例．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1990，8(2)：112
3. 潘长旺，张则云，金永国，等．温州地区曼氏迭宫绦虫第二中间宿主感染情况调查．中国寄生虫病防治杂志，1990，3(4)：324
4. 吴国彦，杨应明，郑凯平，等．脑和腰椎管内曼氏裂头蚴病1例报告．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1990，8(2)：126
5. 王小根，谌取鼎，段明纲，等．吡喹酮治疗孟氏裂头蚴病二例报告．中华内科杂志，1982，21：284
6. Torres JR. Treatment of proliferative sparganosis with mebendazole and praziquantel. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1981, 75: 846

第十七节 棘头虫病

棘头虫病（acanthocephaliasis）主要是指猪巨吻棘头虫（macracanthorhynchus hirudinaceus）寄生于人小肠引起的疾病，又名猪巨吻棘头虫病，临床表现为腹痛、腹泻、食欲减退，消瘦等，以及易于发生肠穿孔，肠梗阻等并发症。

1859年捷克学者Lamble报道首例人体感染病例，国内于1964年辽宁最先报告本病，至今已有300余例，分布于全国10余省市和自治区，个别地区呈地方性流行，患者以儿童居多。

【病原学】

人体内寄生的棘头虫主要有二种，一是鼠肠内寄生的念珠棘头虫（moniliformis mouiliformis）属于原棘头虫目，其中间宿主为蟑螂。国外报告5例，国内新疆报告2例。二是猪巨吻棘头虫病在国外少见，在我国报告病例较多。

猪巨吻棘头虫属于棘头动物门，后棘头虫纲（class metacanthocephala），原棘头虫目（order archiacanthocephala），稀棘头虫科（family oligacanthorhynchidae），巨吻棘头虫种（genus macracanthorhynchus）。此虫为介于线虫与绦虫之间的蠕虫。成虫乳白或淡红色，圆柱状，背腹略扁平，体表有明显横纹，呈假分节。虫体前端较粗，后端较狭细。虫体顶端有一小球状可伸缩的吻突，有5～6列强大的角质倒钩。虫体内无消化道，也无呼吸与循环结构，靠体表渗透作用吸收营养。雌雄异体。雄虫大小为5～10cm×0.3～0.5cm，生殖器官占体腔的2/3，睾丸由韧带固定，输精管会合于前列腺开口处，最后通入尾端钟形的交合伞。雌虫约20～65cm×0.4～1.0cm，尾端钝圆。虫卵经子宫由生殖孔排出。成熟虫卵椭圆形，67～110μm×45～65μm大小。卵壳分三层，第一层薄而透明；第二层厚，呈黑褐色，有不规则沟纹；第三层平滑而薄。产出的卵内有发育完全的棘头蚴。一条雌虫每日产卵60万个左右，但人感染后不易在粪中检出虫卵，可能与人并非该虫的适宜终末宿主，虫体不易发育至性成熟以及感染虫数少等因素有关。

成虫寄生在猪的小肠内，虫卵随粪排出体外。虫卵的抵抗力较强，在土壤中能生存数月至3～5年。当虫卵被中间宿主某些鞘翅目昆虫（甲虫）吞食后，经消化酶的作用，于1小时内即可于肠内孵出棘头蚴，后者迅速穿过肠壁进入体腔，约2～3个月形成成具感染性棘头体。棘头体呈乳白色，大小约0.2～0.4cm×0.1～0.15cm，表面光滑，形似芝麻，肉眼易辨认。在中间宿主由幼虫变为蛹至成虫的整个过程中，其体内的棘头体均具感染性。终末宿主猪或人等吞食有活的棘头体的甲虫而获感染。在小肠内棘头体从甲虫体腔中钻出，伸出吻突，以角质倒钩附着于肠壁上，逐渐发育为成虫。自感染到虫体发育成熟约需70～110天。寄生于人体内的虫体常为1～3条，也有报告多达21条。

【流行病学】

本病在国外报告很少，主要在捷克、俄罗斯、泰国、马达加斯加等共5例，在巴西检查1236份人粪中发现2例猪巨吻棘头虫卵，但认为是吃了有寄生虫的猪肠的缘故，称为假寄生物传染（false parasitism）。

我国在1964年在辽宁报道2例后，山东、河北、广东、广西、河南、吉林、江苏、安徽、海

南、贵州、四川、福建、陕西、甘肃、内蒙、云南、天津等省市、自治区已报告300余例。

猪是主要传染源，亦是终宿主。放养的猪在觅食过程中吞食感染性甲虫，棘头体在猪肠内发育成成虫。猪龄越大感染机会越多，感染率在3.0%～8.0%。在辽宁检查猪粪的虫卵，阳性率16%～60%。

中间宿主为甲虫，是主要传播媒介。从60年以来国内学者曾在辽宁、山东、河北、广东、吉林、福建、北京等调查结果至少有9科35种昆虫媒介。北京市郊平谷、昌平、顺义、通县等地共采集7622只金龟隶属4科9种，除蒙古丽金龟，拟异丽金龟外，其余7种金龟的棘头体感染率为0.57%～20%，每只金龟含棘头体1～56条，以铜绿金龟为优势种，但其感染率（7.76%）显著低于华北大黑鳃金龟（13.0%）、云斑金龟（20.0%）和润胸犀金龟（13.3%）。在农村及果树附近的金龟种类多，数量也多，多与猪圈、农家施肥有关。此外天牛科（天牙锯天牛、曲牙锯天牛）、蟋蟀科（油葫芦）等也是重要中间宿主。甲虫感染率为0.8%～6.0%。一个甲虫感染棘头体可多达178个。犬、猴、野猪等哺乳动物也可作为本虫的保虫宿主。病人作为传染源的意义不大，因为粪中虫卵不易找到。人不是本虫适宜宿主，虫体常不发育为成虫。

人通过生食或半生食含棘头体的甲虫而感染。流行区居民有生食甲虫的习惯，或以烧、炒、烤、焙等方式，未能把甲虫内棘头体全部杀死而食。甲虫的幼虫每年多在4～8月出土，后又变为蛹，短期孵化为成虫，本病流行季节与甲虫生长繁殖密切相关。发病季节多为7～12月，以9～10月为高峰。有的呈地方性流行，如辽宁流行季节为9月，山东为6～9月。

人普遍易感，发病年龄以15岁以下儿童为主，这与儿童喜欢捕食甲虫生食有关。男孩多于女孩。儿童多于成人。

【发病原理与病理解剖】

棘头体被人吞食后在肠内伸出吻突，以角质吻钩挂于小肠壁粘膜上，或吻突侵入肠壁，形成一个圆柱形小窦道，浅者到粘膜下，深者穿破肠壁，引起粘膜损伤，发生出血、坏死、溃疡、穿孔。虫体在发育过程中常更换附着部位，使损伤范围扩大，炎症反应加重。加之虫体本身代谢产物的影响，使患者出现消化道症状如腹痛、腹泻、消瘦、贫血和血中嗜酸性粒细胞增多。由于虫体的吻突深及肠壁的粘膜下层、肌层乃至浆膜层，故极易发生肠穿孔，导致局限性或弥漫性腹膜炎。小的慢性穿孔形成腹腔内炎性包块，发展为腹腔内脓肿、粘连性肠梗阻，亦可损伤肠壁血管导致肠出血。

病变主要在回肠中、下段。受累肠管一般长30～200cm，重者可累及整个小肠。肠粘膜充血、水肿、肥厚，有散在的溃疡，其数目多于虫体。与溃疡相对应的浆膜面上有本病特殊的白色结节突出，直径约0.2～2.5cm，圆形或椭圆形。显微镜下观察，结节中央部分为凝固性坏死，外层为嗜酸粒细胞或浆细胞为主的炎性肉芽肿。虫体常紧叮咬在结节的粘膜面上，牵动虫体时，结节随之扯动。肠穿孔的部位亦位于结节中央。浆膜面上常有纤维素附着，大网膜亦常与肠粘连。肠系膜淋巴结明显肿大，并有大量嗜酸性粒细胞浸润。

【临床表现】

潜伏期约2～3月。临床表现因感染轻重及有无并发症而异。轻者常无症状，可于粪中自行排出虫体，偶有呕吐虫体者。患者多以慢性或亚急性起病，腹痛常为首发症状，位于脐周或右下腹，呈隐痛，亦可阵发性加剧，伴恶心、呕吐、乏力、食欲减退等。腹泻也常见，排稀糊状便，混有不消化食物残渣，每日数次。病程长者有消瘦，贫血。儿童患者可导致营养不良。少数患者有低热。体检时往往发现腹部有不同程度压痛，时可触及腹壁下炎症包块，系发炎、水肿、粘连的肠管，亦可有轻度腹肌紧张。发生肠穿孔后，表现为局限性腹膜炎、腹腔脓肿或弥漫性腹膜炎。也可引起肠梗阻和肠出血等并发症，可危及生命。

最近在山东报告猪巨吻棘头致肠穿孔10例患者中儿童8例，成人2例，均有捕有金龟子和天牛等甲虫史；消化道穿孔并发急性腹膜炎6例，肠梗阻2例，急性阑尾炎与阑尾周围脓肿2例。手术治疗时均有大小不等肠穿孔及腹腔渗出液，穿孔部位为距回盲部1cm以内小肠段，大多数病人有多处肠穿孔，最多1例穿孔5处，3例伴肠粘连，1例空肠扭转及套叠。切除肠段内都有猪巨吻棘头虫，8例1条，最多1例有5条。预后良好，无1例死亡。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1．流行病学　在流行区，流行季节7～12月，有食生或半生不熟的甲虫史均有助诊断。

2．临床表现　以脐周或右下腹痛为主，常发生肠穿孔、肠梗阻等并发症。流行区的儿童如发生

局限性腹膜炎或肠穿孔者，应怀疑本病。一旦发现粪中排出虫体或呕吐虫体，即可确诊。

3．实验室检查　周围血中嗜酸性粒细胞增多。粪便潜血试验呈阳性反应。用本虫的虫卵制成抗原作皮试，呈阳性反应也有助诊断。

4．其他　手术时查见棘头体结节或取肠组织作活检查到虫体或发现腹腔内有虫体均可确诊。

（二）鉴别诊断

由于本病缺乏特征性表现，粪中不易查见虫卵，极易与肠蛔虫病，消化不良等疾病相混淆，发生肠出血、肠穿孔、腹膜炎时应根据流行病史，临床表现及实验室检查进行全面分析，与阑尾炎、胰腺炎、胃穿孔等相鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗

腹痛可给予阿托品等解痉剂；有贫血者应加强营养，补充铁剂及维生素等。

（二）驱虫治疗

尚无特效驱虫药。可服阿苯达唑，成人400－600mg，顿服。儿童为200～400mg，顿服。左旋咪唑，成人150～200mg，儿童2.5～3.5mg/kg，顿服。甲苯咪唑或复方甲苯咪唑也可应用。

（三）手术治疗

当肠道病变演变成肠穿孔，腹膜炎等并发症，立即手术治疗，并钳出虫体。

【预防】

加强卫生宣教，不吃甲虫。对猪提倡圈养，不以甲虫作饲料喂猪。感染的猪应予驱虫治疗。猪粪无害化处理。

（王小根）

参考文献

1．陈佩惠，王翠霞，余盛华，等．北京地区棘头虫病传播媒介初步调查．中国寄生虫病防治杂志，1990，3(2):173

2．杨堂斗，张天政，周绍础，等．猪巨吻棘头虫致肠穿孔10例．中国寄生虫病防治杂志，1992，5(2):139

3．刘立庆，梁瑞文．猪巨吻棘头虫中间宿主的调查．中国寄生虫病防治杂志，1990，3(1):12

第十八节　蠕虫蚴移行症

蠕虫蚴移行症（larva migrans）是由动物蠕虫幼虫在人体内移行所致的一类疾病。它不包括某些人类蠕虫如蛔虫、钩虫等幼虫在发育阶段经肺至肠的移行过程中所造成的病变。动物蠕虫蚴侵入人体后，幼虫不能发育成熟与产卵，人成为一种特殊的中间宿主，称为转运宿主。动物蠕虫与人体二者相互尚未适应，幼虫在体内有移行特性，不易定居，寿命较短，最后自行死亡。

各种动物线虫、吸虫与绦虫的幼虫在人体内均可引起蠕虫蚴移行症。临床表现因病变部位而异，可分为皮肤蠕虫蚴移行症与内脏蠕虫蚴移行症两大类。前者如皮肤匐行疹、稻田皮炎等，后者可引起肝、肺、脑等病变，如热带嗜酸性粒细胞增多症、嗜酸性粒细胞性脑膜炎等。

动物蠕虫蚴在移行过程中可引起各种器官损害，其中以皮肤与肺部病变较多。病理检查时幼虫在贯穿经过的组织中常留有虫穴与坠道等爬行的痕迹。

临床表现主要由于人体对动物蠕虫尚不适应，而对侵入幼虫产生强烈的过敏与炎症反应。全身反应有发热、荨麻疹、血中嗜酸粒细胞明显增多等。局部反应有嗜酸性肉芽肿形成。虫穴中含有豆腐渣样坏死组织与渗出物，其周围的肉芽组织有大量嗜酸性粒细胞浸润。

由于动物蠕虫在人体内不能发育成熟，故实验室检查不能查见虫卵。活组织检查因幼虫的移行特性，有时也不易发现虫体，病原学诊断较为困难，需根据流行病学资料、临床症状，结合活组织检查，皮内试验与免疫学试验等综合分析，才能诊断。

现就国内见到的蠕虫蚴移行症分别简述如下。

一、皮肤蠕虫蚴移行症

皮肤蠕虫蚴移行症（cutaneous larva migrans）又称匐行症（creeping eruption），是某些动物蠕虫幼虫侵入人体移行所致的皮肤损害的疾病。

匐行疹

匐行疹流行于热带与亚热带地区，病原以狗与猫的钩虫（巴西钩虫和犬钩虫）幼虫为主。各种线虫均系寄生在狗、猫、牛、羊、猪等动物肠内，除宿主不同外，其生活史与十二指肠钩虫与美洲钩虫相似。羊钩虫幼虫引起匐行疹在四川省汉源县农村发生过流行。其他动物线虫幼虫引起人体匐行疹报告甚少。

人体皮肤与被动物（猫、狗）粪便污染的土壤接触后，感染性幼虫即可从皮肤侵入。侵入部位以足为多，手部次之。数小时后局部发痒，出现红色

立疹。1～3天后幼虫在皮肤的生长层与真皮之间移行，引起红色的蛇形状皮疹，略高出皮肤表面。患者有难忍的奇痒，尤以夜间为甚。匐行疹持续时间半月至数月。晚期起疱和结痂，最后虫体死亡，逐渐吸收好转。若皮肤搔破后可继发感染。

巴西钩虫与犬钩虫的幼虫除引起匐行疹外，偶可自皮肤经血流移行至肺，并在痰中发现。临床上X线检查可有短暂游走性肺浸润。血中嗜酸性粒细胞增多与轻度咳嗽，但不发热。

匐行疹治疗可用透热疗法，冰冻疗法，用液氮、氯乙烷或二氧化碳霜局部喷雾，以杀死幼虫。皮损广泛而扩散者口服噻苯咪唑，成人的剂量为每次25mg/kg，每日2次，连续2天，如果皮损未愈，3～7天后复治一疗程。噻苯咪唑悬液(100mg/ml)局部涂抹，再用0.1%地塞米松软膏也有较好疗效。

阿苯达唑：400mg顿服，连续3～5天。继发感染可用抗生素。

血吸虫尾蚴皮炎

血吸虫尾蚴皮炎，俗称“鸭屎疯”，是我国各地稻田皮炎的主要病因之一。

【病原学】

病原是毛毕吸虫与鸟毕吸虫。毛毕吸虫以鸭、鹅等水禽为终宿主；鸟毕吸虫以水牛等家畜为终宿主。这两种血吸虫成虫均寄生在上述动物的门静脉与肠系膜静脉，其中卵随粪排入水田后，孵化成毛蚴。椎实螺为其中间宿主，分布于池塘、沟渠、湖沼与田。毛蚴钻入椎实螺后在螺体内发育，于5天左右释出大量尾蚴，尾蚴在20～25℃田水中可存活36小时，当鸭与牛接触或喝含尾蚴的疫水，尾蚴即钻入其体内。在鸭体内约10天后发育成熟与产卵，又从鸭粪排出虫卵。

【流行病学】

（一）传染源

根据上海、福建、四川等地调查，鸭的毛毕吸虫感染率高达75%～88%；吉林省调查水牛的鸟毕吸虫感染率56%～87%。

（二）感染方式

尾蚴皮炎在赤足下秧田拔秧时最易感染。有的地区感染率达100%，其次为冬水田，而水稻田的感染率最低。这与病鸭、病牛的粪便污染水田的程度、田中椎实螺密度以及尾蚴数量多少等因素有关。

（三）易感性

患者以农民为多。年龄、性别不限。发病率以农忙季节为高，对广大农民健康和农业生产影响较大。

本病分布甚广，见于东北、西南、华东、华南等各省。流行季节因各地气候而不同，如上海市、吉林省为6～7月；四川省为4～5月。

【临床表现】

患者多数在下秧田接触疫水15～30分钟开始感觉皮肤发痒，0.5小时尾蚴侵入处出现针尖大小丘疹或丘疱疹，周围有红晕，呈散发或群集对称性分布，局限于浸在水中的皮肤。主要见于小腿，手与前臂也可累及。但陷入泥土中的脚部则很少见有皮损。重复感染时皮肤损害出现更快，而严重，可伴有荨麻疹。因瘙痒而致皮损、可诱发细菌感染。

本病于第3～4天达高峰，约1周内逐渐自行消退，可遗留下暂时性色素沉着。

【诊断】

根据与秧田疫水接触史，结合典型皮肤损害，易于诊断。感染后30分钟内皮肤活组织检查，在表皮与真皮之间可发现尾蚴。

【治疗】

仅需对症治疗，以止痒、消炎、抗过敏与防止感染为原则。可用56～60℃热水反复泡洗以杀死幼虫。局部可用炉甘石洗剂或5%～10%煤酚皂溶液或1%～5%樟脑酒精等。瘙痒剧烈，可口服苯海拉明等。

【预防】

积极防治本病对发展水稻作物的生产具有重要意义。预防措施为结合农业施肥，应用氨水(25kg/亩)等化肥作为秧田灭螺与杀尾蚴药物。个人防护在下秧田前双脚涂抹15%邻苯二甲酸二丁酯乳剂，以防止尾蚴侵入皮肤，药可维持4小时左右。

用碘和聚乙烯吡咯啉（PVP）酮制成络合物(PVP碘制剂)是一种新型血吸虫和稻田皮炎尾蚴防护剂，现场观察，351人皮肤涂擦后下田者均无皮炎发生，未涂擦者487人中有57人发生稻田皮炎，效果较好。

二、内脏蠕虫蚴移行症

内脏蠕虫蚴移行症（visceral larva migrans）是指动物蠕虫幼虫侵入人体，幼虫在体内长期移行，引起肺、肝、脑、眼等内脏病变，产生一系列症候群。幼虫也可从内脏移行至皮下组织，引起嗜酸性肉芽肿，形成皮下结节或包块。临床上以肺部多

见，症状轻重不一，病程长短也不同。病情轻而病程短者过去称为吕弗琉综合征（Loeffer's syndrome）；病情重而病程长者称为热带嗜酸性粒细胞增多症（tropical eosinophilia），也可由花粉、药物与真菌等引起。动物线虫、绦虫与吸虫等幼虫均可引起内脏幼虫移行症。

肺蛔蚴移行症

【病原学】

动物蛔蚴尤其猪蛔虫（ascaris suum）幼虫或人蛔蚴感染均可引起肺蛔蚴移行症。

【流行病学】

我国农村发生"集体性哮喘病"、"哮喘、嗜酸性粒细胞增多症爆发流行"均证明为肺蛔蚴移行症所致。感染方式主要由于生食污染猪或人蛔虫虫卵而未经洗涤块根植物如番薯、胡萝卜等。除散发性病例外，有时可集体感染而爆发流行。甘蔗种植园区儿童因吃不洁甘蔗而引起哮喘；嗜酸性粒细胞增多，调查证明甘蔗节含有大量蛔虫卵之故。发病年龄儿童多于成人。发病季节以6～7月较多见。但冬季爆发流行也不少，故不受季节限制。

【临床表现】

潜伏期3～17天，平均8～9天。此与人体吞食感染性蛔虫卵后第7～8天蛔蚴在肺部停留并产生病变的时间相符合。肺部病变主要是过敏与炎症反应。临床症状因感染轻重和人体反应性而异，但以轻、中度病例较为多见。呼吸道症状为刺激性干咳、胸闷与气喘。重者呼吸困难，呈端坐呼吸。两肺有哮鸣及干、湿啰音。咽部有异物感。约半数患者有38℃左右低热；少数为高热。个别病例伴发荨麻疹或皮疹。

胸部X线检查可见肺门阴影增深、肺纹理增多，出现暂时性游走性肺部浸润，呈点状、絮状或片状，出现与消失很快（3～5天）。如系反复感染，肺部阴影可相继出现，持续2～3周。

血白细胞一般在（10～20）$\times 10^9$/L（10000～20000/mm^3），有高达（30～40）$\times 10^9$/L（30000～40000/mm^3）者。嗜酸性粒细胞占20%～30%，有时可高达60%以上。

病程短暂，一般为7～14天。预后良好。轻者不经治疗而自行痊愈。

【诊断与鉴别诊断】

根据呼吸道症状，胸部X线检查与血中嗜酸粒细胞增多，结合流行病学资料，在流行时容易诊断。本病需与钩蚴移行症鉴别，后者有赤足下田与钩虫幼虫皮炎史；潜伏期较短（2～7天）；早期给予驱钩虫药物治疗有效。如能从痰中或洗胃标本中分离幼虫，也可鉴别。本病患者无家族哮喘史，病后随访也无哮喘发作，故可与支气管哮喘鉴别。此外，花粉、药物或真菌引起的呼吸道过敏性疾病也需与蛔蚴引起者相鉴别。

【治疗】

以对症疗法为主。给予氨茶碱、麻黄素口服或注射，以解除支气管痉挛。口服可待因等镇咳。重症者因肺水肿有呼吸困难、紫绀者应予吸氧，并给予激素如强的松、地塞米松治疗，疗程3～5天。

海群生：剂量每日300mg，分3次饭后口服，连服15天，80%左右嗜酸粒细胞恢复正常，未恢复正常者可重复一个疗程，未见不良反应。儿童可按8～14mg/kg，分3次口服，疗程7～14天。可与抗过敏药物如苯海拉明合用。预防措施与蛔虫病的预防措施相同。

肺丝虫蚴移行症（热带肺嗜酸性粒细胞增多症）

本病于1943年首先描述，为肺部嗜酸粒细胞浸润综合征的一种表现。病程较长，表现有反复发作性咳嗽与哮喘，达数月或数年，伴有肝、脾或淋巴结肿大。早期可见肺泡间隙有组织细胞浸润，继而支气管肺炎和嗜酸性脓肿，数月后形成结节性嗜酸性肉芽肿，最后呈现间质纤维化。肝、脾或淋巴结活检偶可查见微丝蚴。

【病原学】

据近年来研究，认为本病是动物丝虫所致的肺部炎症和超过敏反应。微丝蚴不出现于血液，而存在于内脏器官和组织内，故也称潜隐性丝虫病。人不是其适宜的宿主，故产生剧烈的变态反应，血中丝虫抗体包括IgE滴度升高。患者血清对犬恶丝虫抗原的补体结合试验95%以上呈阳性反应。治疗后抗体效价下降或转阴。海群生治疗本病有显著效果。

【流行病学】

本病多见印度，年发病率为万分之一。在我国福建、上海、安徽、四川、贵州及北方各省也屡有报告。由于其病原体尚未完全确定，故传染源与传播途径尚不明。

【临床表现】

主要症状为长期发作性哮喘、咳嗽、胸闷、气憋、低热与乏力。病程在2个月以上。患者咯白色粘液痰，偶尔带血。肺部可闻啰音。

血中嗜酸性粒细胞显著增多，绝对计数可达 $(3\sim5)\times10^9/L$ $(3000\sim5000/mm^3)$。骨髓中嗜酸性粒细胞系列大量增生，多为成熟型。胸部X线检查可见肺纹增多，有时可见粟粒样阴影。

【诊断与鉴别诊断】

本病的诊断主要根据长期阵发性咳、哮喘史，周围血液中嗜酸粒细胞显著增多与胸部X线片的发现。海群生治疗试验以及部分患者在服药过程中在附睾部位出现淋巴管结节，极少数患者血中发现微丝蚴，均可确诊。本病的鉴别诊断需排除其他蠕虫所致的肺部病变如钩虫病、蛔虫病。

【治疗】

海群生：成人剂量为每次200mg，每日3次口服，疗程1周，呼吸道症状迅速改善，嗜酸粒细胞也明显下降，效果显著。

卡巴砷：成人剂量为每次0.25g，每日2次，疗程10天。必要时间隔半月至1月，可重复一疗程。

此外，犬恶丝虫（dirofilaria immitis）是寄生在狗心腔的线虫，偶尔通过蚊媒传染给人。犬恶丝虫幼虫先在皮下组织内发育，约需70～90天进入血液移至心脏，并发育为成虫，随之侵入肺，引起血管栓塞，产生嗜酸性肉芽肿。肺部X线片可见结节性阴影。患者大多数无症状，偶可有咳嗽、胸痛或咯血。嗜酸粒细胞大多无明显增多。本病常在肺叶切除后病理检查时发现虫体。我国黑龙江省曾有皮下与眼球结膜犬恶丝虫的报告。

弓首线虫病

本病是由犬、猫的弓首线虫（toxocara canis. T. catti）幼虫在体内移行引起的综合征，人兽共患。临床表现有长期持续嗜酸性粒细胞增高，伴有肝肿大、肺炎、高球蛋白血症与发热。病程持续几个月至1年以上。幼虫移至视网膜引起嗜酸性肉芽肿。偶有眼损害与内脏幼虫移行症同时出现。国外报告的内脏幼虫移行症大多指本病而言。患者1～3岁儿童为多。人因爱抚狗或猫，偶尔吞食其虫卵而感染。

【病原学】

犬和猫弓首线虫寄生在犬、狐、狼和猫及猫科动物等终宿主的肠内，虫卵随粪排出，污染土壤与水源。人吞入感染性虫卵后，在小肠内孵出幼虫，钻入肠壁，经门静脉系统移行至肝，再经肝门静脉，下腔静脉，右心到肺内。部分幼虫穿破肺泡由小支气管、支气管、气管、咽部重新返回小肠，由于人不是适宜宿主，幼虫在肠内不能发育成熟而被排出体外。另部分幼虫经肺内血管的动静脉吻合支进入左心，随血运分布全身组织和器官。在感染动物（犬、猫）体内幼虫可经胎盘、乳腺传给胎儿或幼仔；幼虫对实验动物如小鼠、大鼠、豚鼠、家兔、绵羊、猪、鸡、鸽、猴等均易感。除犬、猫外，幼虫在肠内不能发育为成虫，移行至肌肉形成包裹，仍有感染力，持续终生。

【流行病学】

本病分布甚广，美国、英国、法国、加拿大、澳大利亚、菲律宾、墨西哥、新西兰、罗马尼亚、委内瑞拉等感染率较高。美国儿童犬弓首线虫抗体阳性率16%，英国14岁以下儿童为12%～27%，14岁以上者为1%～14%。法国350例弓首线虫病，3岁以下儿童占56%，男性占60%；眼弓首线虫病430例中16岁以下儿童占80%，男性占56.7%。La Rernion是印度洋的岛国，人口520000，曾用弓首线虫幼虫抗原做免疫印迹法检测血清抗体，387人中阳性率达92.8%，其感染率与年龄、性别和卫生条件，供水缺乏有密切关系。

我国新疆小拐地区检查378条狗，弓首线虫感染率7.1%～17.1%。福建省龙岩地区曾有1例急性感染犬弓蛔虫的报告。

【发病机制与病理变化】

感染早期主要是幼虫在宿主体内移行所致的机械性损伤和炎症反应。肠粘膜水肿、点状出血；肝实质出血，肝细胞坏死、炎症细胞浸润；肺充血、出血点，肺泡壁增厚，肺间质嗜酸粒细胞浸润，肺腔和小支气管内分泌物增多。累及脑部，脑膜及脑实质局限性出血，重者大脑、小脑及脑干局灶性变性坏死形成软化灶，神经胶质细胞增生。晚期病变以嗜酸性肉芽肿为主。多见于肝，病变明显，肝表面呈灰白色结节，病理组织检查可见弓首线虫第二期幼虫的嗜酸性肉芽肿。累及中枢神经系统可产生嗜酸粒细胞性脑膜炎或脑膜脑炎。幼虫侵入眼内，常引起视网膜嗜酸性肉芽肿，造成视力障碍。

【临床表现】

病情轻重取决于感染幼虫数、受累器官与组织和持续时间。轻者嗜酸粒细胞增多（20%～40%），持续1年以上可无临床症状。重者可有发热、腹痛、恶心、呕吐、乏力、消瘦，肝明显肿大占80%，伴肝功能损害。约半数病有肺部病变。累及脑部引起脑膜脑炎。累及视网膜引起视力减退。

血象中嗜酸粒细胞持续增多为本病特征，可呈类白血病反应。血浆球蛋白显著增高。血沉增速。

病程长达5～18个月，于幼虫死亡而自愈。

【诊断与鉴别诊断】

（一）临床诊断

根据病人的年龄，有无异食症或幼儿地上爬行、玩耍、吸吮手指与“食土”等以及与猫、犬密切接触史，结合患者临床表现有肝脏肿大，呼吸道症状，血中嗜酸性粒细胞显著而持续增高，在排除其他疾病基础上可初步诊断。

（二）病原学诊断

人不是本虫适宜宿主，粪检找不到虫卵。一般需穿刺或直视手术活组织检查，常可发现虫体，根据其虫体形态和结构鉴别虫种。肝脏活检常发现虫体横切面。

（三）免疫学诊断

弓首线虫幼虫分泌排泄物抗原做间接血凝试验，间接免疫荧光抗体试验、酶免疫吸附试验（ELISA）等检测患者血中特异性抗体，有助于诊断。放射过敏吸附试验（RAST）检测IgE为更敏感。免疫印迹技术诊断本病的特异性与敏感性更好。近年来应用犬弓首线虫单克隆抗体双夹心法ELISA检测患者血循环抗原，既可诊断，还可考核疗效。

鉴别诊断：人蛔及其他线虫幼虫移行可引起肺部病变如Loeffer综合征，但本病较重，病程长，并有再复倾向；而人蛔蚴所致者，病程短，仅数天至3周。此外，应与肺炎、支气管炎、哮喘、百日咳、粟粒性肺结核及其他病因引起的热带嗜酸性粒细胞增多症、视网膜母细胞瘤等相鉴别。

【治疗】

噻苯咪唑：剂量每日20～50mg/kg，分2次口服，疗程7～10天，效果较好。早期眼幼虫移行症，可用每日剂量50mg/kg，连服2～3天，同时激素也有一定效果。本药副作用有头痛、乏力、呕吐、眩晕与皮疹等，发生率约30%。

阿苯达唑：成人400mg顿服，连服10～14天，有较好效果。毒副反应轻而短暂。

氟苯达唑：剂量为50mg，每日2次，疗程21天。治后症状明显改善，嗜酸性粒细胞明显下降。

【预防】

积极宣传本病防治知识，幼儿勿在地上爬行和吸吮手指等。家养犬或猫卫生检验及管理，不使粪便随地污染。治疗病犬和病猫，粪便无害化处理。

广州管圆线虫蚴移行症

广州管圆线虫首先在我国发现而命名。成虫寄生在鼠肺部血管内。人因生食或未煮熟的含第三期幼虫的螺、蛞蝓、鱼、虾及其幼虫污染的蔬菜、瓜果和饮水而感染。幼虫侵犯中枢神经系统引起嗜酸粒细胞性脑膜脑炎或嗜酸粒细胞性脑膜炎。患者有头痛、颈项强直、感觉过敏等脑膜刺激征。脑脊液检查呈血性或黄色，细胞数增多，其中嗜酸粒细胞占25%以上为最突出。血象中嗜酸性粒细胞增多。个别死亡者尸体解剖时脑部有本虫幼虫寄生。近年来我国台湾、泰国、日本、菲律宾、印度尼西亚及太平洋沿岸地区均有病例报告，多数散发，个别有爆发流行。我国广州市亦有病例报告。本病预后大多良好。少数病例可有复发。目前尚无特效药物治疗。

【病原学】

广州管圆线虫寄生在鼠肺动脉内一种线虫。乳白色，表面光滑，二端稍钝，刚取出的活虫肠管内充满血球。体长17～25mm，直径0.26～0.36mm。雌虫大小为21～25mm×0.30～0.6mm。成虫在鼠肺血内管产卵，刚产出虫卵为未成熟胚胎虫卵，大小为46～48μm×68～74μm，呈椭圆形。它在鼠肺内发育成熟卵后第一期幼虫从卵内钻出，进入呼吸道，沿气管移行至咽喉，再吞入消化道，随粪排出。幼虫被软体动物（中间宿主）吞食或主动钻入其体内，进入其血液、内脏、肌肉等处发育，感染2周后，经过2次蜕皮，成为第三期幼虫，对人和鼠具有感染力。鼠吞受感染软体动物后，感染性幼虫在胃内脱鞘并穿破肠壁小血管经门静脉或淋巴系统进入右心至左心，随血运分布全身各器官。但多数幼虫沿颈动脉到达脑部，穿破血管在脑组织表面窜行。在脑组织内再经2次脱鞘成为童虫（约2mm），通过静脉系统到右心达肺部血管并发育成熟产卵。感染后42～45天，粪中可查见第一期幼虫。雌虫每日产卵1500～15000个。

【流行病学】

本病主要分布在热带和亚热带地区，以东南亚地区病例数最多，包括泰国、日本、菲律宾、印度、印度尼西亚、马来西亚、越南及我国（台湾、广州与海南）。近年来古巴、埃及、澳大利亚、美国及太平洋岛屿也有报告。大多为散发病例，每年至少数百例，偶有爆发流行。

终宿主为各种鼠类，自然感染率高。陈心陶（1933）报告广州家鼠及褐家鼠感染率为10.7%，近年来调查褐家鼠感染率为1.63%（164/10034）至2.8%（29/1037）。海南省检查9只沟鼠中5只为阳性。台湾调查Bandicata indica nemorivaga鼠为

25.3%。国外某些流行区鼠感染率可达40%～80%。

中间宿主和转运宿主以水生与陆生螺类和蛞蝓为主，其感染度和感染率都很高。广州市褐云玛瑙螺自然感染率为24.76%～29.7%，其中一只螺含幼虫多达6231条。海南省文昌县该螺感染率为33.3%。近年在广州发现中间宿主还有皱疤坚螺、短梨巴蜗牛、双线嗜粘液蛞蝓、足襞蛞蝓等，其中一只蛞蝓（5.1g重）含三期幼虫5650条。某些地区褐云玛瑙螺往各地出售，其感染率17.2%，使传播范围扩大。此外，尚有青蛙、虾、蟹等体内也查见三期幼虫的报告。

【临床表现】

潜伏期2～4周。人因生食或未煮熟含幼虫的螺或蛞蝓而感染。幼虫常侵犯中枢神经系统，产生脑膜脑炎的症状与体征，临床表现有剧烈头痛、发热、恶心、呕吐、颈直强、抽搐、四肢无力、麻木或瘫痪。大多数患者有脑膜刺激征。也有表现为精神症状者，言无伦次，定向力丧失，记忆力减退，住院2年，最后昏迷、死亡。尸体解剖发现软脑膜炎与双侧前叶和颞叶脑组织软化，在脑组织及大脑小脑血管内找到未成熟管圆线虫才被确诊。偶有低热、头痛2周，昏迷12小时入院，次日死亡。尸检发现脑基底部软脑膜轻微变厚，脑与脊髓无明显病变。脑组织切片查见虫体，坏死虫体其周围有肉芽肿组织包围，有的活幼虫，游离于组织内。

幼虫侵犯眼部可引起眼痛、睫状体充血，视力减退。导致失明者占16%（47/484）。有时活幼虫在前房或玻璃体内，可并发眼内出血和视网膜剥离。

周围血中嗜酸粒细胞明显升高，白细胞总数轻度增多。脑脊液检查压力升高，脑脊液呈混浊或乳白色，白细胞总数增多，嗜酸粒细胞占20%～90%为其特征，糖、氯化物正常或略高。2.5%～10%患者脑脊液可查到幼虫。

【诊断与鉴别诊断】

诊断根据流行病学资料有生食螺或蛞蝓史；患者有脑膜炎或脑膜脑炎的症状与体征；血中嗜酸粒细胞增多，应考虑本病。脑脊液嗜酸粒细胞显著增高，若脑脊液内找到本虫幼虫而确诊。

免疫学诊断常用纯化成虫或童虫抗原用间接血凝试验、酶免疫吸附试验、对流免疫电泳法，间接荧光抗体法等检测病人血清抗体，感染早期（1～40天）阳性率较高，6～12个月血中抗体下降，阳性率低。酶免疫试验检测脑脊液中抗体，阳性反应，更有诊断意义。

鉴别诊断　其他蠕虫病引起高度嗜酸性粒细胞增多，有时累及中枢神经系统如脑囊虫病、旋毛虫病、弓首线虫病、类圆线虫病及棘颚口线虫病等相鉴别。

【防治】

目前尚无有效药治疗，一般采用对症疗法，降低颅内压力以改善症状。大多数病人症状轻，病程数周至数月虫体死亡而自愈。若颅神经损害患者可采用激素。眼部前房查见幼虫可手术摘除，效果较好。本病应预防为主，积极宣传卫生知识，不吃生螺、虾和生水，生熟餐具开分使用，以免污染。

异尖线虫病

异尖线虫病（anisakiasis）是由尖属线虫的幼虫寄生在人体消化道引起的疾病。病原主要为简单异尖线第三期幼虫。成虫寄生于海洋哺乳动物的胃，如鲸、海豚、海豹、鲨鱼等。虫卵随宿主粪排出，在海水中孵出发育为二期幼虫。该幼虫被甲壳类如磷虾（第一中间宿主）吞食后侵入其血腔发育成三期幼虫；海鱼（第二中间宿主）吞食感染性磷虾，幼虫即可钻入鱼消化道及肌肉内寄生。我国东海、黄海和北部湾海域近海鱼类调查，鱼类感染率为70%，其中带鱼、鲐鱼、海鳗等为100%。本病主要分布于日本与欧洲。人因生吃含三期幼虫鱼片如各种凉拌菜而感染。幼虫钻入胃或肠粘膜下层寄生，胃约为肠的2倍。

本病的病理变化以胃或肠粘膜下层嗜酸性肉芽肿形成为特征，粘膜表面溃疡与出血。幼虫穿破肠壁，并发腹膜炎或肠粘膜肉芽肿致肠道狭窄，甚至肠梗阻。

【临床表现】

潜伏期2～20小时。临床表现为上腹部疼痛或绞痛，伴恶心、呕吐。少数有下腹部痛或腹泻。70%病人大便隐血阳性；周围血嗜酸性粒细胞明显增高。偶可在呕吐物中查见幼虫。胃X线钡餐检查有胃角增宽，胃窦部僵直，狭窄或有充盈缺损，皱襞粗大与水肿。胃镜检查除贲门外均可见虫体钻入处，以胃角和胃体为多。局部见有粘膜渗血、糜烂，轻微隆起，皱襞肿大。常见有白色虫体。累及十二指肠、空肠、回肠、盲肠等引起肠异尖线虫病，常在吃生鱼片后1～5天内突然剧烈腹痛、恶心、呕吐、腹胀、低热，继而腹泻、柏油

样粘液便，右下腹、脐部压痛。有时伴发荨麻疹。

若幼虫穿破肠壁进入腹腔，移行至肝、胰、大网膜、卵巢，甚至移至腹壁皮下、腹股沟等，形成嗜酸性肉芽肿，常误诊为恶性肿瘤。

本病诊断主要依靠胃镜检查或从胃或肠道病变组织病理检查发现异尖线虫幼虫。幼虫横切面呈Y形侧束；体壁肌层较厚、食管下部可见腺样结构；体表光滑，无翼膜。根据幼虫形态与结构特征可与蛔虫幼虫相鉴别。

本病应与消化道肿瘤、胃癌、胃息肉、溃疡病、胆石症、胆囊炎、急性阑尾炎、急性胃肠炎等相鉴别。

【防治】

本病目前尚无特效药物治疗。胃异尖线虫病应及早做纤维内窥镜摘除虫体，效果较好。晚期消化道嗜酸性肉芽肿形成或并发肠梗阻或肠穿孔等应及时手术治疗。

本病应预防为主，不吃生海鱼片，鱼肉应煮熟透后食用。鱼肉内幼虫 -20℃ 冻存 2 小时才能杀死。

除上述疾病外，尚有曼氏裂头蚴病，斯氏（四川）并殖吸虫病等也属于蠕虫蚴移行症范畴，可参考有关章节。

（王小根）

参考文献

1. Magnavel JF, Michaut A, Calon N, et al. Epidemiology of human tococariasis in La Reunion Trans R Soc Trop Med Hyg, 1994, 88:531
2. 李中兴. 恶丝虫的人体感染（综述）. 地方性通报, 1989, 4(2):87
3. 藤野隆博, 等. 150例急性胃尖线虫病的临床流行病学和虫体形态. 见：国外医学寄生虫病分册. 1985, (5):227
4. Schantz PM. Toxocara larva migrans now. Am J Trop Hyg 1989, 41:21
5. Pinston P. Acute tropical pulmonary eosinophilia characterization of the lower respiratory tract inflammation and its response to therapy. J Clin Invest, 1987, 80:216
6. 黎世涛, 王秀珍, 周贤坤, 等. 新型血吸虫和稻田皮炎尾蚴防护剂. 实用寄生虫病杂志, 1993, 1(2):15
7. 刘景元, 李大基, 林品超, 等. 热带嗜酸粒细胞增多症的临床观察. 中国寄生虫病防治杂志, 1992, 5(2):147
8. 李建华. 蛔虫引起的内脏幼虫移行症（综述）. 中国人兽共患病杂志, 1990, 12(3):56
9. 黄文全. 蛔虫幼虫引起过敏性肺炎57例报告. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1990, 8(2):156
10. 张月花, 李立, 林金祥, 等. 人体急性感染犬弓蛔虫一例报告. 中国寄生虫病防治杂志, 1990, 3(3):236

第十一章 医院感染

医院感染（nosocomial infection，hospital infection）是随着医院的发展而发生和发展的。在医院现代化发展的进程中，医院感染发展得更常见而复杂，以至影响医疗质量，威胁病人生命，甚至成为临床医学现代化发展的障碍。

医院感染的定义，随医院感染认识的进展而有修改。如1960年的定义是指医院内耐药菌株引起的医院内获得性感染。1970年修改为由医院环境中特有的微生物和插入性操作引起的感染，而与细菌的种类无关。后来发现很多医院感染是自身感染，有易感因素的病人常易发生感染。其病原体多是患者自身的正常菌群或在医院中获得并已在患者的皮肤或粘膜上定植，而后发生的感染 。因此，1980年修改的定义为："医院感染是发生在医院中的一切感染。"据此认为其患者对象包括一切在医院内活动的人群，主要是住院病人和医院工作人员。

后来又发现：医院感染的患者主要是病人。因病人有病，在接受诊断治疗过程中，皮肤粘膜受损，免疫功能降低，较易发生感染，且较复杂；而医院工作人员不是病人，又未接受诊疗，故不易发生感染 。医院感染的病原体主要是条件致病菌。其来源有外源性（交叉感染）和内源性（自身感染）。主要发生在医院内（住院与门诊）与诊疗因素有关。因此，1980年医院感染的定义不够明确。建议可否作如下修改，即"医院感染主要是病人在医院内（也可在医院外）接受诊疗过程中发生的感染"。曾被称为医院相关性感染（hospital associated infection）或医源性感染（iatrogenic infection）。

传染病的患者主要是健康人中对该病的易感者，其病原体主要是典型（传统）的致病菌和病毒，为外源性，主要发生在社会，一般与医疗因素无关。医院感染与传染病的区别见表1-11-1。

医院感染的患病率高（平均9%以上），常见于临床各科，病情较复杂，诊治不易，病死率高，因此必须进行积极的预防和控制，而且还必须加强及时的诊断与合理的治疗，特别是抗菌药的合理应用。

【病因学】

（一）常见病原体（菌）的种类

表10-11-1 医院感染与传染病的区别

	传染病	医院感染
患者对象	健康人的易感者	主要是病人
发病因素	一般与诊疗无关	多与诊疗有关
病原体	传统的致病菌与病毒和寄生虫	主要是条件致病菌，少数病毒与寄生虫
传染来源	外源性	外源性和内源性
发生地点	主要在社会	主要在医院内
传染性	较大	不大
流行性	易发生流行	散发，可局限性爆发
潜伏期	有一定规律性	无一定
临床特征	单一传染病	原患疾病＋医院感染
病原诊断	较单纯	较复杂
治疗	较单纯	较复杂
预防接种	多有效	无
隔离方式	病源性隔离，防传播（隔离传染病病人）	保护性隔离，防受感染（隔离高危病人）

医院感染的病原体主要是细菌，很少数是病毒和寄生虫，兹归纳如下：

1．细菌　约90%以上。

（1）革兰阳性球菌：约20%以上：①葡萄球菌属：金黄色葡萄球菌（金葡菌）与表皮葡萄球菌（表葡菌）。②链球菌属：溶血性链球菌、肺炎链球菌、草绿色链球菌与肠球菌属等。

（2）革兰阴性杆菌：约60%以上，其中有：①肠杆菌：大肠埃希菌（大肠杆菌）属、克雷伯菌属、肠杆菌属、变形杆菌属、枸橼酸杆菌属、沙雷菌属、非伤寒沙门菌属等。②流感嗜血杆菌属。③不发酵杆菌：不动杆菌属、莫拉杆菌属、黄杆菌属与产碱杆菌属等。④假单孢菌属：其中最常见的是铜绿假单孢菌（绿脓杆菌）等。

（3）深部真菌：约5%以上，念珠菌属最常见，其次是曲菌属与新型隐球菌等。

（4）无芽孢厌氧菌：类杆菌属、厌氧球菌与梭杆菌属等。

2．支原体　肺炎支原体等。

3．病毒　疱疹病毒、巨细胞病毒与柯萨奇病毒等。

4．寄生虫　经输血传播的疟原虫、卡氏肺孢子虫与弓形体，可在高度免疫抑制状态的病人发生感染，如长期应用免疫抑制剂的肾移植病人等。

(二)常见病原体(菌)的特点

前述的常见医院感染的病原体(菌)主要是条件致病菌不是传统的致病菌，而具有下列微生态学特点：

1. 条件致病菌　它们经常存在于外界环境中和人体(与其他宿主)的皮肤和粘膜上，生活力强，对健康人一般不致病。在人(宿主)的皮肤与粘膜受损伤后或全身免疫功能降低的条件下，才可引起感染，故称条件致病菌。因为金葡菌、溶血性链球菌与肺炎链球菌引起的感染相当常见，过去将它们认为是致病菌。近年来，因为它们广泛地存在于外界环境和人体的皮肤和粘膜上，一般情况并不引起感染，与其他易于引起流行的传染病致病菌不同，故应将它们归于条件致病之中。

2. 多属人体正常菌群　人体正常菌群主要是指一些与人体共生的细菌。它们是在与宿主共同的历史进化过程中演变而形成的。人体的皮肤、上呼吸道、口腔与肠道粘膜的表面，因与外界相通而长期存在着许多细菌和其他微生物，而皮肤与粘膜在人类进化适应的演化过程中，已具有控制微生物的繁殖和侵袭的正常防御机制，但又不能清除它们，因而构成人体皮肤与粘膜上长期存在的大量正常菌群。一般情况下它们并不致病，甚至还具有抵抗外来细菌的侵入和定植(colonization)的抗定植的保护作用。如正常菌群发生了数量或质量的变化，或人体皮肤和粘膜受到损伤就可能发生感染而致病，所以人体正常菌群中也有条件致病菌。

3. 耐药菌较多　随抗生素的广泛临床应用，耐药菌也逐渐发生。在医院感染的常见病原菌中，对常用抗菌药物耐药菌株较多，甚至对较新的抗菌药的耐药菌株也在出现，还有对多种抗生素耐药的菌株。金葡菌与表葡菌的耐药株很多，特别耐甲氧西林的金葡菌(MRSA)和表葡菌(MREA)的报告日益增多。大肠杆菌，克雷伯杆菌、肠杆菌属的阴沟杆菌与铜绿假单胞菌的耐药株很多。特别是铜绿假单胞菌的耐药性很强，又不易清除。

【流行病学】

(一)感染源

感染源或病原微生物储源是指病原微生物自然生存、繁殖和排出的宿主(人和动物)或场所。

1. 患感染的病人　是重要的感染源。因从感染病人排出分泌物或脓液中含有病原菌的数量较大、毒力较强。

2. 带菌者

(1)带菌的医生、护士：他们接触病人的机会多，带菌率较高，传播给病人引起感染的机会也较多。

(2)带菌的其他病人：住院较久的病人的带菌率常有增高。

3. 环境储源　医院环境中常有较多的病原菌，主要是条件致病菌污染与积存，特别是在病室内污染较多的地方，储积病原菌较多，称为环境储源，由此引起的感染也称为环境感染。其常见的病原菌为铜绿假单胞菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、沙雷菌属、不动杆菌属与黄杆菌属等，它们在潮湿的环境或某些液体中，可存活数月以上，甚至在营养很少的环境中也能繁殖。上述各菌属中的某些菌种，可引起病人的污染或感染。

4. 自身感染又称内源性感染　其感染源就是病人自己。人体的皮肤与呼吸道、口腔、消化道和泌尿生殖道的粘膜表面上长期生存着很多细菌，构成人体正常菌群，很多是长期存在的，也可能有近期从外界侵入形成定植或带菌状态者，在一定条件下，发生菌群失调而引起感染。

5. 动物感染源　鼠类可能是沙门氏菌属，特别是鼠伤寒沙门菌的感染源，可在医院内引起鼠伤寒沙氏菌感染。

(二)传播途径

传播途径很多，可归纳为：

1. 接触传播　可分为直接接触传播与间接接触传播。间接接触传播是最主要的方式。感染源的病原菌可通过医生护士的手、医疗用品或器械或病室内物品传播给病人或引起感染。

2. 空气传播　又可分为：

(1)飞沫与飞沫核传播：通过咳嗽、打喷嚏的带菌飞沫而传播给其他人。

(2)带菌尘埃传播：带菌尘埃被气流扬起而传播感染。

(3)医源性气溶胶传播：通过雾化吸入装置或空调装置等引起的传播。

3. 饮水与食物的传播　污染的食物或饮水可引起肠道感染。

4. 医疗器械的传播　医疗器械的消毒灭菌不够，易引起医院感染。如各种手术器械、输液器、各种内窥镜、插管、呼吸治疗装置、腹膜透析、血液透析、体外循环装置等。

5. 各种药物制剂　如有细菌污染而输给病人体内，可引起严重的败血症。

(三)病人的易感性

病人对条件致病菌的易感性增高，一方面因为

病人的皮肤粘膜受损与全身免疫功能不全，则易发生感染，另一方面是他们因病而接受各种诊疗措施而增加了感染的机会。随病情不同，各种病人对医院感染的易感性也有不同。病情愈复杂、严重与治疗措施愈复杂，则发生感染的机会也愈多。

【发病原理】

医院感染的发病原理是在病原菌与机体免疫反应的基础上，还要受病原菌、病人与医疗三方面复杂因素内部和相互间的综合影响。

（一）病原菌方面的因素

它们主要是条件致病菌和人体的正常菌群，以及耐药菌，它们在正常人体一般并不引起感染，而在病人身上和医疗因素的影响下，发生微生态失调后才引起感染。微生态失调（micro-dysbiosis）包括：①菌群失调（dysbacteriosis）即正常菌群在原位发生数量和质量的变化，如正常菌群中某些菌减少，某些耐药菌生长过多形成优势菌而可致病；或②定位转移或易位（translocation）指某种菌转移到人体的其他部位引起感染；③动态变化，指上述两种情况的动态变化。

（二）病人方面的因素

包括：①皮肤粘膜屏障损伤或炎症；②老年人的免疫功能降低或新生儿与婴幼儿的免疫功能发育不全；③某些重要疾病影响全身健康和免疫功能者，如营养不良、贫血、糖尿病、心、肺、肝、脾或骨髓等器官组织的功能失常；④原发或继发的免疫缺陷病；⑤结缔组织病；⑥白血病；⑦恶性组织细胞增多症；⑧恶性淋巴瘤；⑨恶性肿瘤等。

（三）医疗方面的因素

1. 病人在医院内直接或间接接触病原菌的机会较多。

2. 病原菌侵入的机会较多　如各种诊疗技术操作可损伤皮肤粘膜，而让正常菌群进入体内。

3. 各种手术治疗的影响　各科各种手术治疗的发展很大、成绩也很大。但在病情严重、手术复杂、给手术局部与病人全身也带来不同程度的影响，术后易于发生局部甚至全身感染，使病情更为复杂严重，诊治不易。

4. 免疫抑制治疗　包括肾上腺皮质激素、各种免疫抑制剂和放射治疗。这些对有些病人是必要的，但它们抑制了病人的免疫功能，特别是长期应用免疫抑制剂可以引起某些条件致病菌，甚至少见的条件致病菌感染 。

5. 抗菌药物的影响　各种抗生素和合成抗菌药，是治疗细菌感染和传染病的特效病原治疗的重要武器。随着高效广谱的抗菌药物的广泛应用，很多感染得到有力的控制。但是应用过度或不合理，特别是广谱高效抗菌药的大剂量、长期应用或盲目地联合应用，虽然也可以杀死或抑制敏感的病原菌，但同时又杀死或抑制了正常菌群，耐药菌株得以过度生长成为优势菌，形成菌群失调或微生态失调而使感染复杂化而更难治。因此必须合理地选择和应用抗菌药，争取尽快地控制感染，同时要预防和治疗菌群失调的感染。

【临床表现】

医院感染的临床表现非常错综复杂，兹仅就下列分类，扼要地指出各种医院感染的主要特点如下：

（一）各部位的感染

还可伴有多部位感染。

1. 肺部感染　在我国的医院感染中肺部感染最多（23.3%～42.0%）。而且多较复杂严重。

病原菌的种类：革兰阳性球菌 28.5%，包括金葡菌 8.4%，表葡菌 2.1%，肺炎链球菌 2.4%，肠球菌 2.8%，其他革兰阳性球菌 12.8%。革兰阴性杆菌 57.5%，包括大肠埃希菌属 10.9%，克雷伯菌属 10.5%，肠杆菌属 6.8%，变形杆菌属 3.7%，沙雷菌属 2.1%，铜绿假单胞菌 10.6%，其他假单胞菌 0.7%，其他革兰阴性杆菌 12.2%。厌氧菌 3.4%。白色念珠菌 4.4%，其他真菌 2.7%。未鉴定菌 3.5%。

其主要临床表现为发热、咳嗽、咯痰粘稠或呈脓性。呼吸增快，肺部有湿啰音，重者发绀。X 线胸片可显示肺部炎变部位与程度。痰培养可检出其病原菌与药敏情况。最好要重复痰培养以便判定是否优势菌与病原菌。必要时还需作真菌培养与药敏。与多次痰培养，了解其动态变化。

2. 尿路感染　在我国医院感染中占 20.8%～31.7%居第 2 位。因有无症状的菌尿症的存在，故可能还有相当数量的尿路感染漏诊，在医院尿路感染中，与导管有关的菌尿症可达 37.3%～56%。

其病原菌中革兰阴性杆菌约 80%，其中主要是肠杆菌科和假单胞菌属；革兰阳性球菌约占 20%，其中主要是 D 组链球菌和葡萄球菌。长期应用抗生素病人中真菌性尿路感染也常见。据国内 271 例尿路感染的资料，革兰阳性菌占 21.7%，其中包括金葡菌 7.0%，表葡菌 1.5%，粪链球菌 8.5%，其他革兰阳性球菌 4.4%；革兰阴性杆菌占 63.4%，包括大肠埃希菌属 24.7%，克雷伯菌属 3.3%、肠杆菌属 5.5%，变形杆菌属 5.9%，沙

雷菌属0.73%，铜绿假单胞菌13.7%，其他假单胞菌0.37%，其他革兰阴性杆菌9.2%；厌氧菌0.73%；白色念珠菌4.1%，其他真菌7.4%，未鉴定菌3.0%。

尿路感染的症状为尿频、尿急、尿痛与血尿，或腰痛与肾区叩痛，或发热。尿常规检查有蛋白、白细胞与脓细胞等。

诊断标准：

(1) 无症状菌尿症：①中段尿定量培养菌落计数≥10^5/ml，而以往和当前无尿路感染症状者；②原有尿路感染，现尿培养出新的细菌，菌落计数≥10^5/ml者。

(2) 病人住院后发生尿路感染的症状和体征，加以下一项者：①尿培养菌落计＞10^4/ml，②尿培养菌落计数≥10^4/ml，且多次尿培养为同一种细菌者，③未离心尿标本，每高倍视野中的白细胞超过10个，而入院时尿常规正常者。

3. 胃肠道感染　感染性胃肠炎，指入院48小时后腹泻稀便每日超过3次，连续2日以上者。其病原菌种类很多，其中有些易于发生流行者，应算传染病，有些病原菌又不易确定，故不在此叙述，如细菌性痢疾与沙门菌肠炎等。这里只简介下列两个重要的医院感染性肠炎。

(1) 念珠菌性肠炎：其中常见者为白色念珠性肠炎。多为广谱抗生素治疗引起的肠道菌群失调所致。大便每日数次至10余次，常为稀便，或有粘液，严重者可引起肠道粘膜发生溃疡而解黑色稀便。其大便涂片染色镜检可查见革兰阳性酵母样菌，和革兰阴性杆菌与阳性球菌之比例减少。沙堡斜面培养可检出念珠菌。还可作分类与药敏。

(2) 难辨梭状芽胞杆菌结肠炎（clostridium difficile colitis）：是由难辨梭状芽胞杆菌引起的小肠结肠炎，该菌是严格厌氧的革兰阳性杆菌，其菌体顶端有一卵圆或方形芽孢。该菌至少可产生四种毒素：①A毒素（肠毒素），②B毒素（细胞毒素），③蠕动改变因子与④不稳定因子。该菌为人体正常菌群之一，健康人带菌率多为2%，而产毒株只有一半。在抗生素等因素引起肠道菌群失调，该菌过度生长而引起小肠结肠炎。轻者腹泻水样便，重者可有血便或粘液血便，甚至解出伪膜。可伴明显腹痛、不同程度发热、休克与肠穿孔。

诊断依据：除有上述临床表现外，尚需作：

(1) 大便的特殊厌氧培养：用CCFA平板培养基（头孢甲氧噻吩-环丝氨酸-果糖-卵黄琼脂）。培养阳性、有助于判断，尚不能确诊。

(2) 毒素检测：用于核实诊断。用组织培养法检测B毒素是较好的方法。

4. 败血症　发病率约占医院感染的5%。其病原菌的分布为：革兰阴性杆菌57.5%，包括大肠埃希菌20.4%，克雷伯菌属14.1%，肠杆菌属0.5%，变形杆菌属1.6%，沙雷菌属0.5%，铜绿假单胞菌9.4%，其他假单胞菌0.5%，其他革兰阴性杆菌10.5%。革兰阳性球菌占36.9%，包括金葡菌17.8%，表葡菌10.4，粪链球菌3.7%，其他革兰阳性球菌5%。厌氧菌1.0%。真菌3.1%，包括白色念珠菌1.0%，其他真菌2.1%。未鉴定菌1.0%。

败血症的来源：①原发局部炎症或感染灶；②原发感染灶不明者，可能多系通过粘膜侵入；③由于静脉输液等血管内操作所引起；④静脉输入污染的药液或血液。

败血症的表现：弛张热，不规则寒战高热达39～40℃以上，全身中毒症状显著，血象中白细胞显著增高，多在15000/mm³（15×10^9/L）以上，中性粒细胞85%～90%以上。血培养有病原菌生长。

确诊的主要依据为血培养有病原菌生长。最好取2～3次血培养，以便确定是否病原菌。（参看本书第六章第24节败血症）

(二) 各种病人的感染

1. 老年病人的感染　老年人的健康欠佳，常有某些慢性疾病，免疫功能不全，较易发生各种条件致病菌感染，易发生肺部感染，甚至发生败血症。临床表现常不典型，如有肺部感染时咳嗽吐痰可不突出，发热可不高，白细胞增高可不显，易于漏诊。痰培养中细菌种类很多，常发生菌群失调，混合菌感染与念珠菌感染，以及常发生动态变化与多部位感染，如不作动态的检查就不了解具体情况。

2. 新生儿与婴幼儿的感染　他们的发育与免疫功能不全，易于发生各种条件致病菌的感染。临床表现不典型。常有肠道感染与呼吸道感染，甚至败血症。而且发热可不显著，易于误诊。

3. 重要脏器病人的感染　如肺、心、肝、肾、脑的疾病很常见，其中慢性肺部感染最常见，影响很大。

4. 内分泌与代谢病人的感染　如糖尿病与慢性肾上腺皮质机能减低者易于发生感染。

5. 结缔组织病病人的感染　他们有异常的自身免疫反应，如系统性红斑狼疮等病人又常用肾上

腺皮质激素长期治疗，易于发生感染。如变应性亚败血症的临床表现像败血症，长期高热，白细胞增高，确诊不易，因常用多种抗生素特别是广谱抗生素治疗，不但无效而且易引起菌群失调症，确诊后又需用肾上腺皮质激素长期治疗，也可引起菌群失调症，诊治不易。

6. 血液系统病人的感染　如白血病、恶性组织细胞增多症与恶性淋巴瘤等，他们免疫功能不全，易于发生感染。常用广谱抗生素联合治疗，甚至加用抗真菌药物，用时这些疾病本身又需要用肾上腺皮质激素和抗代谢药物等免疫抑制剂等，这又增加或促进菌群失调症的发生。

7. 恶性肿瘤病人的感染　这些病人病情严重难治，其免疫功能低下，本易发生感染，加之又要采用各种综合治疗，包括：①手术治疗；②抗肿瘤的化学药物治疗和③放射治疗。这些治疗又可引起菌群失调症，特别在有些手术治疗后，又易于发生感染，影响手术的效果。如果未予及时合理地诊断与治疗，后果更差。

8. 传染病病人的感染　各种传染病病人及时收治在传染病室或传染病院，采取了认真的隔离措施和严格的消毒办法，可以有效地预防传染病在医院内的传播。但是有些传染病病人因发热等病情的关系也常用抗菌药物治疗，其中有些病情较重、采用抗菌药物较多或较久者也可发生条件致病菌医院感染，如重症病毒性肝炎病人可发生肺部感染或原发性腹膜炎；流行性出血热、流行性乙型脑炎、伤寒、副伤寒等病人也可因抗生素应用不当而发生条件致病菌感染。

（三）侵入性诊疗技术的感染

随各种诊疗技术增多与应用频繁，引起感染的机会也增多。

1. 内窥镜检查的感染　如支气管纤维镜、消化道纤维镜与膀胱镜和逆行肾盂造影引起的感染。

2. 静脉导管的感染　留置时间较久，输入高营养液等可以引起感染，局部感染或败血症。

3. 气管导管的感染　气管插管与气管切开留置气管导管，特别是加用人工呼吸器都易引起局部与肺部感染。

4. 静脉输入污染药液的感染　常见的是真菌感染或细菌感染。

5. 输血的感染　输血疟疾，肝炎病毒（乙型与丙型）感染与输入细菌污染血的败血症等。

6. 透析的感染　腹膜透析感染与血液透析的毒血症、败血症与肝炎病毒感染等。

（四）各科手术后病人的感染

下面仅简介各科手术后的局部感染和有关的主要感染。实际上还有手术前的感染和手术后因菌群失调等引起的全身各处的感染，如肺部感染、泌尿道感染与肠道感染等。

1. 各科手术切口与手术部位的感染　因各科病情与手术部位而各不相同。其中不只是切口感染问题。

2. 腹部外科（普通外科）手术后感染

（1）胃肠手术后感染可致化脓性腹膜炎。

（2）肝胆胰手术后感染：术前有胆道感染或肝脓肿者术后引流不畅者易于发生感染加重。坏死性胰腺炎的坏死与感染相互影响，清除不易，常为局部与周围的混合感染，持续很久。

3. 胸外科手术后感染

（1）肺部手术后：易有肺部感染、胸膜腔感染与支气管胸膜瘘感染，且常为混合菌感染。

（2）心脏手术后：法乐四联症根治术后感染率最高，其次为瓣膜置换术后易发生心内膜炎。其病原菌多为革兰阳性球菌，如表葡菌、金葡菌；革兰阴性杆菌也较多；真菌也不少，多为念珠菌属，这不仅影响置换术效果而且危及生命。

4. 骨科手术后感染

（1）骨骼创伤和内固定术后感染较难治。

（2）关节置换术后感染　常见病原菌为金葡菌、表葡菌、大肠杆菌与变形杆菌属等。

5. 烧伤科的感染　烧伤的面积与程度与感染有密切关系。其病原菌非常复杂，常见者为金葡菌、表葡菌、大肠埃希菌、不动杆菌属、铜绿假单胞菌与其他假单胞菌与各种真菌等，并易发生肺部感染与败血症。

6. 神经外科手术后感染　常见者为化脓性脑膜炎、脑脓肿、脑室炎与脑室分流术后感染。常见病原菌为大肠埃希菌、克雷伯菌属、金葡菌及表葡菌。其特点为感染的引流困难，抗生素必须选用能通过血脑屏障者。

7. 泌尿外科手术后感染　常见者有肾结石和尿路梗阻感染，尿路器械性诊疗技术后感染，长期留置导尿管的感染。病原菌常见者为大肠埃希菌属、克雷伯菌属、变形杆菌属、肠球菌属、葡萄菌属与念珠菌属等。

8. 妇产科手术后感染

（1）妇科手术后感染：尿路感染最常见。病原菌为大肠埃希菌属、克雷伯菌属、变形杆菌属、铜绿假单胞菌与其他假单胞菌、葡萄球属与念珠菌属

等。

(2) 产褥感染：病原菌为溶血性链球菌、肠球菌属、大肠埃希菌属、变形杆菌属、厌氧链球菌与脆弱类杆菌等。

9. 耳鼻喉科手术后感染　有鼻副窦手术后感染、中耳炎、乳突手术后感染，经乳突的听神经瘤切除术后脑膜炎等。其病原菌有葡萄球菌属、链球菌属、大肠埃希菌属、克雷伯菌属、变形杆菌属、假单胞菌属、厌氧链球菌属与类杆菌属和念珠菌属与曲菌属等。

10. 颌面外科手术后感染　有颌面多间隙感染、下颌骨植骨术后感染。常见病原菌为葡萄球菌属、大肠埃希菌属、克雷伯菌属、假单胞菌属与念珠菌属等。

11. 器官移植术后感染　因长期应用免疫抑制剂治疗可引起感染。

(1) 肾移植术后感染：可发生尿路感染与肺部感染；远期可有巨细胞病毒感染与卡氏肺孢子虫感染等。

(2) 肝移植术后感染：最常见的感染为败血症，常见病原菌多为革兰阴性杆菌，其次为革兰阳性球菌等。

【诊断】

(一) 病原诊断

对较重的感染必需了解：①病原菌的种类及其特点；②病原菌对抗菌药物的敏感性，③病原菌分离出的部位及主要的或继发的部位，④多种菌：主要的与次要的病原菌，⑤病原菌的动态变化。

(二) 病情诊断

应了解：①感染部位：原发局部炎症，毒血症，败血症与迁徙性炎症的部位；②年龄特征：老年人、新生儿或婴幼儿；③原有的基础疾患的种类、程度、治疗效果与现状；④诊治措施及其影响：如侵入性诊疗技术，手术治疗的部位、引流、疗效与现况。免疫抑制剂治疗与放射治疗情况。抗菌药物治疗的详情，如种类、剂量、用法、疗程、变动情况，疗效与副作用以及菌群失调和其优势菌的变动情况等。

【治疗】

(一) 抗菌药物的合理应用

要求有效和安全，并注意节约。

1. 抗菌药物的选用依据应考虑：

(1) 病原菌方面：病原菌的种类、特点、所在部位、药敏与动态变化等。

(2) 病情方面：感染部位，老年或小儿，基础疾患等。

(3) 抗菌药物方面：抗菌活性与其药代动力学特点，如吸收、分布与排泄特点，血药浓度高低，半衰期长短，血浆蛋白结合率高低与毒副反应等。

2. 抗菌药物的选用步骤

(1) 首先凭临床经验治疗：即无细菌培养结果时，根据临床诊断估计病原菌，结合病人情况与参考抗菌药特点，选药试治。开始治疗后，必须根据疗效与不良反应，酌情调整。

(2) 尚需凭检验结果治疗：即获得细菌培养结果与药敏后，结合病情检验资料，再参考抗菌药特点，酌情调整治疗。调整治疗后，也还要再观察疗效与不良反应，决定是否再调整与疗程等。

(3) 各病原菌的常用抗菌药物选用参考：一般选用一种抗菌药物（表 10-11-2）。

表 10-11-2　常用抗菌药物选择参考

病原菌	抗菌药物
葡萄球菌敏感株	青霉素 G
耐药株	苯唑西林、头孢唑啉或阿米卡星
MRSA 或 MREA	去甲万古霉素或伊米配能/西司他丁
肺炎链球菌与溶血性链球菌	青霉素 G 或头孢唑啉
肠球菌	青霉素 G，氨苄西林或去甲万古霉素
大肠埃希菌，克雷伯菌属与肠杆菌属等	哌拉西林、头孢噻肟、头孢唑肟、头孢三嗪或头孢哌酮
变形杆菌属	头孢噻肟或头孢唑肟
其中奇异变形杆菌	还可用大剂量青霉素 G 或哌拉西林
铜绿假单胞菌	哌拉西林、头孢哌酮、头孢他定、环丙沙星、伊米配能/西司他丁或拉他头孢
厌氧菌	甲硝唑、氯林可霉素、哌拉西林或青霉素 G（它对脆弱类杆菌无效）
念珠菌属	氟胞嘧啶、酮康唑、咪康唑、氟康唑或两性霉素 B（毒性反应大）
念珠菌口腔炎	涂 1% 龙胆紫 t.i.d.
念珠菌肠炎	口服制霉菌素
颅内感染	酌选青霉素类，氯霉素或头孢噻肟、头孢唑肟、头孢三嗪或头孢他定
老年人与肾功能不全者	慎用氨基糖甙类

3. 抗菌药物的联合应用问题　一般是选用一种抗菌药即可，而且上述抗生素中多数已是广谱抗生素，如再联合应用，更易引起菌群失调，加重病情。抗菌药物联合应用的指征：①急性严重感染病

原菌未明确时，暂时慎选二联不必三联。②严重混合菌感染一种抗菌药不能兼顾者。如同时有细菌与真菌感染或两种细菌一种药不能兼顾者。

4. 抗菌药物的用法

(1) 静脉滴注：常用于病情较重者，每剂抗菌药加于100ml（或200ml）输液中，于1小时滴完，以便获得适当的血药浓度，q8h或q6h，以维持有效的血药浓度。病情显著减轻后可酌改为肌注。

(2) 静脉推注：最好少用或不用，因推注后即刻血药浓度过高，不必要，而且可增加毒性反应。万一发生过敏反应，则难以解救。

(3) 肌注：用于中度或轻度感染病人。

(4) 口服：用于该药口服后吸收较好，生物利用度较高者，如氟胞嘧啶、氟康唑等。

(5) 局部应用：可酌选用于表浅感染或化脓性胸膜炎、心包炎、关节炎，但其每次剂量应减少至原剂量的1/5以下。雾化吸入剂量也应减至每剂的1/10，以减少局部刺激。

椎管内注射：最好不用，因为：①对脊髓神经根的刺激性大，甚至引起粘连，带来不良后果。②脑室腔与脑内药物浓度不易提高，③目前已有一些能通过血脑屏障的有效抗菌药物可以取代椎管内给药。

关于抗菌药物的剂量与疗程，要根据病原菌的种类与病情特点确定。

5. 抗菌药物不良反应的防治　在老年人与有基础疾患的病人较易发生不良反应，特别是广谱抗菌药易引起菌群失调等加重病情，应注意防治。

(二) 对症治疗

应针对病情酌情处理：

(1) 基础疾患的相应治疗。

(2) 维持水电解质的平衡和补充必要的热量和营养。

(3) 维护重要器官和系统的生理功能，如肺脏与呼吸系统的功能、心脏与血循环系统的功能，肾脏与泌尿系统的功能等。

(4) 有脓肿或炎性积液较多者应及早采取有效的引流措施等。

【预防】

(一) 建立和健全医院感染管理组织

是加强医院感染管理的关键。参照我国卫生部有关文件精神和经验，酌情设立：

1. 医院感染管理委员会（组）　在医院院长领导下负责医院感染的管理与监控工作。委员会设主任委员（组长）一人，由主管医疗业务的副院长兼任，副主任委员（副组长）1～3人，委员数人。负责：

(1) 建立和健全全院医院感染控制规划及管理制度。

(2) 医院感染监测；管理监督；评价效果；发现问题，提出对策。

(3) 对新建设施提出卫生学标准的审定意见。

(4) 医院感染管理有关人员的业务培训，提供技术咨询。

(5) 定期召开医院感染管理委员会议，对有关医院感染问题进行讨论，提出对策。

(6) 发生医院感染重大事件时，应立即逐级上报，并采取果断措施。

(7) 组织落实和评价全院医院管理知识和技术的普及教育。

2. 医院感染管理科（组）是医院感染管委员会的办事机构，在医院感染管理委员会领导下，负责医院感染管理的日常工作，它除经常性制定计划，督促检查计划执行情况开展工作外，还要汇总各部门汇集的资料，进行监测，分析，并向委员会汇报分析情况提出建议，协助医院管理委员会安排月、季度会议等事宜。

3. 临床科室医院感染管理小组　由科室主任或副主任、监控医师、监控护士或护士长组成，负责：①制定本科室医院管理规章制度。②监督检查本科室有关医院感染管理的各项工作，③对医院感染散发病例按要求登记报告；对爆发病例，除上报外，还要分析研究，采取相应措施。④监督检查本科室抗菌药物的应用情况与存在问题，设法解决。⑤有针对性地进行目标监测，采取有效措施，降低本科医院感染发病率等。

(二) 预防措施

经常性的预防措施。

1. 建立和健全有关的规章制度　要求认真执行并经常督促与定期检查。

(1) 清洁卫生方面：包括医院的环境卫生和各科室与各病室的清洁卫生。

(2) 消毒方面：污物与污水的消毒，各科室和各病室的消毒工作，和感染高发区的消毒工作。

(3) 隔离方面：①病源隔离：隔离传染病病人，防其传播；②保护性隔离：隔离医院感染的高危病人，防受感染。

(4) 灭菌方面：中心供应室的消毒灭菌必须进

行严格的质量控制并经常监督检查。

(5) 无菌技术方面：必须严格执行手术室与有关科室的无菌技术操作，并经常监督检查。

2. 医院感染防治知识的培训与提高，包括各科医生、护士、检验、药技与有关人员。

3. 抗菌药物的合理应用 请有经验的临床医师讲解医院感染的发病原理、诊断要点与抗菌药物合理应用的知识和经验，并指导与协助临床诊治。

(三) 控制措施

针对该医院多发的医院感染和局限爆发的控制措施。

1. 流行病学调查与分析并提出控制措施。

2. 加强医院感染的隔离措施：①对爆发的医院感染病人进行感染源隔离与消毒；②对高危的病人进行保护性隔离与消毒。

3. 加强消毒、灭菌与无菌技术工作。

4. 医院感染病人的及时诊断与合理治疗。

(黄安华)

参考文献

1. 王枢群，张邦燮主编. 医院感染学. 重庆：科学技术文献出版社重庆分社，1990
2. 卫生部医政司医院感染监控协调小组. 全国医院感染监控系统监测报告. 中华流行病学杂志，1991，12(特5):21
3. 黄安华. 严重感染的特点与头孢唑肟治疗. 中华流行病学杂志，1991，12(特5):15
4. 宁琴(综述). 金黄色葡萄球菌感染研究进展. 国外医学，流行病学传染病学分册，1993，20(2):72
5. 陈林(综述). 假单胞菌耐药机理及其感染的治疗进展. 国外医学，流行病学传染病学分册，1992，19(3):6
6. 王尔建(综述). 念珠菌与其播散性感染的诊断. 国外医学，流行病学传染病学分册，1994，21(8):336
7. Rey D. Infectious complications of venous cathethers. Path Biol Paris (French), 1993, 41(5):500
8. Bergogne Berezin E. Opportunistic nosocomial multyple resistant bacterial infections-Their treatment and prevention. J Antimicro Chemother, 1993, 32 Suppl A:39

第十一篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

呼吸系统疾病

第一章　总　论

呼吸系统的主要疾病如支气管哮喘、肺癌和慢性阻塞性肺疾患的患病率近年来呈增高趋势。肺部的感染，特别是老年人的呼吸道感染往往是造成死亡的重要原因。免疫力低下时的呼吸系统感染，其临床表现特殊，常具有多种致病原同时存在的特点，不易识别；随着艾滋病和滥用肾上腺皮质激素等其他免疫低下状况的增多，此类感染是临床鉴别诊断时的困难问题。肺部结核菌的感染在我国虽较前有极显著的降低，然而活动性肺结核的患病率，523/10万人口，与经济发达的国家比较仍然严重。由于环境因素诱致的呼吸道疾患已成为防治呼吸道疾患的前沿目标。因此呼吸系统疾病的研究和防治是内科疾病的重要方面。

第一节　呼吸系统疾病的诊断

随着电子物理学、分子生物学、细胞生物学等学科的迅速发展，呼吸系统疾病的诊断方法和技术有了显著的提高。纤维支气管镜检查和通过此项检查而开展的肺活检、支气管肺泡灌洗、肺泡灌洗液中各类细胞，胸腺淋巴细胞亚群的分类等都已成为临床习用的检诊手段。胸部计算机体层摄影（CT）以及薄层CT的应用对于肺区和纵隔的病况有了更细微更精确的了解。分子克隆和免疫组织化学技术的应用更扩大了呼吸疾病的检诊范围。然而，为了做好临床诊断，临诊时不可单凭某一项新的检查技术而疏忽了最基础的诊断步骤和项目，如详细的病史采取和全面的体格检查。

病史资料对于诊断某些疾病的作用有时非常重要。详细地采取病史往往可以加速临床诊断的过程。临床实践中曾遇过这样一个患者，其主诉是咳嗽，检查所见是：肺部浸润、周围血中嗜酸性粒细胞比例增加。细心的医生通过详询病史了解到该病人一直久居北京，但数周前曾到过广东出差而且吃过未经熟煮的生鱼片。这一重要线索引导了医生为患者做了十二指肠引流，在引流液中查到了中华分枝睾肝吸虫的虫卵。经过肝吸虫的治疗后，该病例的肺部浸润消失，血中的嗜酸性粒细胞比例也降到正常。由于病史中曾提到与患者同时到广东出差并吃过生鱼片的还有几位居住在北京的同事，嗣后这些同事均被请到医院进行检查，在其中也肯定了几位病人，在尚未出现临床症状之前接受了肝吸虫的治疗并获痊愈。由此可见，详细的病史非但是临床诊病所必需，也有助于亚临床病例的早期治疗。

对于每一个初诊病人都必须进行全面的物理学检查，当然也应该包括有关的化验检查。对于随诊的病人如果病情相对稳定，每隔一段时间也需再行全面体格检查。

实际上在采取病史的同时，就应该进行望诊，例如观察患者的病容、一般情况、呼吸的频率、规律和深度；说话的气力；有无呼吸困难，有无紫绀或贫血貌；注意患者胸廓前后径的大小，两侧是否对称，扩张运动是否相等；胸壁有无扩张的静脉并弄清它的血流方向；观察患者咳嗽的特点，咳痰是否费力，呼吸和痰液有无臭味等。

临床观察时需将所闻所见细加分析，如一位女患者每次将上身向前倾时便感到气短，若直立或后仰则缓解。原来在她的右侧主支气管内有一个带蒂的圆柱瘤。当上身向前俯倾时，葫芦状瘤体的长径由于重力吸引离开支气管后壁向前悬垂，恰好堵塞支气管管腔的大部分，顿时感气憋，呼吸困难。后仰时葫芦状瘤体的长轴贴靠后壁、管腔堵塞相对减轻，可以通过较多的气流，气短减轻。经过X线体层检查、手术摘除和病理检查证实了上面的情况。

皮肤和皮下组织检查往往被忽视，皮下芝麻大小的结节可为临床医生确诊了结节病。如一位中年女性患者，经过外院胸部X线照片发现双侧肺门部淋巴结肿大原因未明而住院。无发热或皮疹。周身表浅的淋巴结不肿大。细致地检查全身皮肤，发现在上腹部的腹壁皮下处有一个只有芝麻大小的结节。取出上述结节，做病理学检查，结果为结节病，因此双肺门肿大的淋巴结诊断为结节病。假如不是在皮肤表面进行极为仔细地扪诊，感觉到皮下有细小结节样组织、上述这一例的诊断会遇到困难。

除了锁骨上窝的淋巴结具有重要临床意义之外，颈部侧面肿大的淋巴结对于鼻咽癌的诊断、其他转移癌的诊断、结核性淋巴结炎等的鉴别也具有临床意义。腋下淋巴结和腹股沟部淋巴结的扪诊也是重要的。临床医师查体时一般不至于不触摸腋下或

腹股沟部淋巴结，然而认真扪诊滑车上淋巴结和腘部的却不多。通过临床实践体会到，滑车上和腘部的扪诊每例都必须做，因为有好几个结节病病例的诊断是通过滑车上淋巴结活检得到的；另有一例淋巴肉瘤的病例是依赖腘部肿物的活检而确诊的。上述病例当时在其他体部都未发现有肿大的淋巴结。

语音震颤是一项重要检查，可惜常被忽略。例如叩诊和听诊以及X线检查表明肺的某一部分有实变，而语音震颤反而减弱。这是一个重要发现。实变理应加强语音的传导，其所以减弱必然意味着在传导途径中有障碍存在，从而考虑到肺不张和支气管肺癌的可能。

大块的肺部实变、肺不张或胸腔积液可呈浊音或实音，但是范围较小或位置较深的肺内实变不易叩出。如病变离胸廓表面5cm，叩击力量不易达到病灶；肺实质病变范围小于3cm，或胸腔积液少于250ml者也很难叩知。自发性气胸在坐位时往往可通过叩诊发现。

发生支气管腔狭窄的原因有痉挛、支气管粘膜水肿和充血，以及分泌物堵塞。湿性啰音是气体通过液体时所冒的水泡音。最小的湿啰音发生于肺泡，即捻发音。支气管腔内有分泌物时，空气进出吹起水泡音。水泡音于吸气末段最明显，因此时吸入的气流速度最大。

肺间质纤维化的患者往往可以在肺的下底部，特别是背侧或双腋下区听到一种破裂性质而不是水泡性质的附加呼吸音，称为爆裂音。它的存在，听到的区域大小，对于观察肺部病变的变化有帮助。

肺部动静脉之间若因先天性畸形或后天性原因发生直接通联，可以出现喷射性的，往往单向的血管杂音，其音量有的很轻微，倘非仔细听诊不易被发现。假如我们见到肺野有一团阴影，从X线诊断的角度来观察，许多疾病都可以形成这种影像，如肺炎、机化的肺炎、肺结核、肺肿瘤等等。当然也应当在鉴别诊断时想到肺内动静脉瘘。由于动脉和静脉间有了直接的通联，不论它是因为先天血管畸形或是后天肺部化脓病变以后造成的，动脉端的高压和静脉端压力悬殊差别都会带来心脏的负担。临床上需要及时确诊动静脉瘘，以便正确处理。体层X线拍片可以看到自“瘤”体（即上述的团块影）分出的血管，此时假如在胸壁仔细地听诊，可以听到在阴影部位有血管杂音。听到了血管杂音，加上X线体层发现和平片所见，诊断便可以确立。这样也可以在血管造影前及时做出诊断。

杵状指(趾)见于心、肺疾病。在肺部疾病中，以肺癌、肺脓肿、支气管扩张和肺支气管瘘的杵状指(趾)比较明显。骨关节病为指骨和长骨呈骨膜下新骨形成，最多见于支气管肺癌患者，常与杵状指(趾)同时存在，但两者的发生原因尚不明。

Lambert-Eaton肌无力综合征其肌无力损害主要以下肢为主，其肌电图表现为渐增性尺神经重复电刺激异常，其存在不仅见于肺癌患者，也可出现于乳腺癌、胃癌等。在69例小细胞肺癌中有4例呈此种肌无力症。值得注意的是其中3例在肺部症状出现之前即感觉肌无力。经手术或化疗或放疗后肺癌情况改善，肌无力也可以改善。其机理系由于自身免疫性神经肌肉接头前膜缺陷。

做好呼吸系统的物理学检查，诊断每一个病例均需全面、细心、谨慎、负责地进行，不可疏漏。

在呼吸道疾病的化验诊断方面，多聚酶链反应(PCR)曾被广泛地应用于临床。由于PCR技术扩增倍数大，对病原体的DNA检测有助，因此PCR技术被应用于较广的范围，如结核病的检测，支原体或军团菌的检测。最近有一个关于7个较有经验的化验等，采取标准化的标本进行分支杆菌DNA的检测，其结果显示在各化验室之间存在殊异，不论在检验的敏感性和特异性方面都有不足之处。PCR技术的上述缺陷可能来源于DNA的提取、抑制因子的摈除，扩增的方案和检出的技术等方面。这些技术问题在将来经过进一步研究是有望得到解决的。当前PCR尚不能作为常规的结核菌的检测手段。

第二节 呼吸系统疾病的治疗

呼吸系统疾病的治疗包括内科的方法也包括外科的方法。传统的内科治疗手段有药物、氧疗、机械通气，近期也增加针对肺囊性纤维化等疾病的基因治疗。通过纤维支气管镜可进行支气管肺泡灌洗，这种治法对于肺泡蛋白沉着症证明是具有疗效的。由于支气管和肺泡直接与外界相通，雾化或喷雾治疗成为治疗呼吸道疾患的新的有效方法。

呼吸道感染是一种最为常见的呼吸道疾病，原发的呼吸道感染至为多见，在许许多多呼吸系统疾病中往往合并有呼吸道感染，因此控制感染成为呼吸系统的重要治疗项目。

在呼吸系统受到感染时，针对感染的具体病原体，选用适当的抗生药物是治疗成功与否的关键；因此，明确感染的病原体是治疗开始前决定治疗方案的重要步骤。呼吸系统感染的病原体除了常见的细

菌以外，近年来由于各类免疫低下状况增多，应当想到衣原体、军团菌、真菌或肺囊虫感染的可能存在。

就细菌性肺部感染来说，重视痰液中致病性细菌的取得至关重要。支气管感染、支气管周围肺部炎症等下呼吸道感染时，其分泌物往往受咽部或口腔部非致病细菌所污染，使得培养痰液所获得的细菌未必是下呼吸道的真正致病原。鉴别分泌物或痰液是否受污染一般采取痰涂片检查，涂片中若发现较多的鳞状上皮细胞说明该标本可能混杂有口腔内的分泌物。有的作者以低倍镜下每视野见到10个以上的鳞状上皮细胞作为受到口腔内分泌物污染的标志，合格的下呼吸道痰液标本的标志也可以用低倍显微镜下发现每视野的中性粒细胞数超过25个；也可以低倍显微镜下每视野发现的鳞状上皮细胞和中性粒细胞的比例为1:2.5作为合格痰液的标本，这样的痰液才可以送作病原菌培养。

痰液经洗涤后再培养可以得到更好的结果。洗涤痰液可以应用无菌的生理盐水。Bartlett曾观察了未洗涤的痰液和洗涤过的痰液并以直接通过气管吸出的分泌物作对比，经培养分离结果发现洗涤过的痰液中可以明显地减少被污染的细菌数目。

一般痰定量培养分离得到的病原菌浓度应超过10^7CFU/ml。通过纤维支气管镜或人工气道吸引采集到的下呼吸道分泌物经培养分离病原菌其浓度应超过10^5CFU/ml。

一、医院外呼吸道感染

常见的在医院以外患病的呼吸道感染，也称为社会性的感染。从下呼吸道采取的病原菌以肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他布朗氏菌、军团菌等为多见。此外，支原体、衣原体也是造成呼吸道感染的常见的医院外的病原体。

肺炎支原体肺炎不易被确诊。由于目前一般实验室不进行支原体培养，很少单位做支原体血清学的检查，该病的诊断很大程度上依靠临床症状和X线检查。在某些情况下，支原体肺炎不易与其他肺炎，如病毒性肺炎或细菌性肺炎的恢复期或衣原体肺炎相鉴别。该肺炎的治疗，红霉素和与它相似结构的大环内酯类抗生素是较为有效的。

衣原体肺炎以往只认识到沙眼衣原体的下呼吸道感染，其诊断依靠呼吸道分泌物作涂片并经姬姆萨染色，免疫荧光染色或培养。1965年发现肺炎衣原体，又称Twar衣原体，其特异性抗原与沙眼衣原体或鹦鹉衣原体间无交叉反应，微量免疫荧光方法对肺炎衣原体感染有特异性的诊断价值。该种感染可采用红霉素等大环内酯类药物治疗。

军团菌肺部感染自从20年前被发现以来已渐被临床所重视，然而由于该菌需要特殊的培养基，迄今大多数医院仍不能进行细菌培养。诊断主要靠临床资料、血清抗体检查。社会性感染的军团菌肺炎有散发的，也有集体性在人群中暴发。住院的免疫低下状态的患者也往往兼患军团菌感染。治疗方面，有效的药物为红霉素和利福平。喹诺酮类的环丙氟哌酸和氧氟沙星（氟嗪酸）也有一定效果。

二、医院内呼吸道感染

医院内呼吸道感染系指入院时并不存在，住院后获得的。院内呼吸道感染的病原体，根据我们1983年至1992年对住院病员的调查以革兰氏阴性杆菌为主，其中绿脓杆菌、克雷伯杆菌、大肠杆菌为多见，其次为金黄色葡萄球菌、阴沟肠杆菌、不动杆菌、厌氧菌以及念珠菌、军团菌等。

值得注意的是：绿脓杆菌对第三代头孢菌素产生耐药者已达23%～66%。克雷伯杆菌对羧苄青霉素耐药者达11/13，该菌对氨苄青霉素耐药者达15/15。

1989年我们对上呼吸道感染的产生β内酰胺酶菌株情况调查表明：69株革兰阳性球菌产酶阳性者占15.54%，17株革兰阴性杆菌产酶者达7株（41.18%）。此外，耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌已逐渐增多，约达20%～60%。治疗产生β-内酰胺酶细菌或耐甲氧西林的葡萄球菌是临床常遇到的难题。临床治疗时宜结合各病例的具体情况参照投药。哌拉西林和含有酶抑制剂如泰门汀、奥格门汀、优立新等对产生β-内酰胺酶的菌株可考虑采用；第三代头孢菌素，环丙沙星等喹诺酮类抗生素或伊米配能等亚硫霉素对产β-内酰胺酶菌株也宜采用。至于耐甲氧西林的菌株可考虑采用万古霉素、氧氟沙星、环丙沙星等药。

医院内呼吸道感染，特别是在老年患者有吸入性下呼吸道感染者应注意同时存在厌氧菌感染的问题。由于厌氧菌培养常不易执行，临床上应结合病人的实际采取抗厌氧菌的治疗，如大剂量青霉素（每日超过1000万单位）或甲硝唑、克林霉素等。

老年患者、接受肾上腺皮质激素治疗的患者、艾滋病患者或其他免疫低下的病人往往合并感染真菌、军团菌、卡氏肺孢子虫的感染，有的免疫低下的病人可出现临床反应性差的结核菌感染，这些都是在施治中应注意的。

重症的呼吸系统病例常都依赖给氧、机械通气

或平喘，止嗽、化痰药物。有右心负荷，心力衰竭的患者又须强心利尿等措施。具体的治疗在本篇的有关章节中均有所论述。

（罗慰慈）

参考文献

1. 全国肺部感染学术会议制定．医院内获得性支气管——肺感染诊断标准．中华结核和呼吸杂志，1990，13:372

2. 于丽．60例院内获得性肺炎临床分析．中华结核和呼吸杂志，1994，17:30

3. Noordhoek GT, Kolk AHJ, Bjune G, et al. Sensitivity and specificity of PCR for detection of mycobacterium tuberculosis: a blind comparison study among seven laboratories. J Clin Microbiol, 1994, 32:277～284

第二章　通气、肺血流和气体交换

机体的存活需要不断地摄取 O_2 和排出 CO_2，来完成新陈代谢和保持内环境稳定。只有通气、肺血流和气体交换等一系列过程密切配合，才能有效地将 O_2 运到代谢的细胞并将 CO_2 排出体外。当其出现失调或处于异常环境中时，可引起气体交换功能明显减退。

第一节　通　　气

通气是将含 O_2 的外环境气体吸入到肺内并将代谢产生的 CO_2 从肺泡排出到体外的过程。需要根据代谢要求和有关的环境气体成分，不断地更新肺泡气，来补充气体交换后引起的肺泡 PO_2 (P_AO_2) 降低和排出混合静脉血释放到肺泡内的 CO_2。

一、肺容量

每个呼吸周期中被吸入或呼出的气体量称潮气量 (V_T)，静息吸气末还能尽力吸入到肺内的气体量称补吸气量（IRV），静息呼气末还能尽力呼出的气体量称补呼气量（ERV），尽力呼气后还存留在肺内的气体量称残气量（RV）。健康成人 V_T 平均 500ml 左右，睡眠时略减少。运动时随代谢率的改变相应增加。轻中量运动时主要靠 IRV 增加 V_T，大运动量时，还要动用 ERV 来进一步增加 V_T。

静息呼气末存留在肺内的气体量称功能残气量（FRC）。静息呼气末能尽力吸入到肺内的气体量称深吸气量（IC），是 V_T 和 IRV 之和。深吸气末能呼出的最多气体量称肺活量（VC），是 V_T、IRV 和 ERV 之和。尽力吸气后肺内含有的全部气体量称肺总量（TLC），是 VC 和 RV 之和。其中 FRC 具有缓冲呼吸周期中 P_AO_2 和肺泡气 PCO_2 (P_ACO_2) 波动的功能，保证气体交换的连续性。但过多后也可因其过度稀释吸入的环境气体，即降低 P_AO_2 和升高 P_ACO_2，而影响气体交换效率。

从直立位转为卧位后，静脉回流增加，血液进入胸腔增多，腹腔内脏重量移向膈肌和头部方向，肺容量及其组分可发生变化。VC、FRC 和 ERV 略有减少，而 IC 和 IRV 会轻度增加。

二、死腔

健康成人每次吸入 500ml 气体后，总有一部分（约 150ml）留在传导气道中未参加气体交换即被呼出体外。呼气末，这部分气道中又存满呼出的肺泡气，下次吸气时被最先吸入肺泡，降低吸入气中的 PO_2 并升高 PCO_2。因此这部分气道被称为解剖死腔。

健康成人的解剖死腔约 150ml，受体型、年龄、头颈姿势、呼吸类型和药物影响。标准体重成人坐位时，体重的磅数约等于解剖死腔的 ml 数。并随年龄增长而轻度增加，与肺组织弹性减退和 FRC 的增多有关。清醒者颈部伸直或下颌前倾可增加解剖死腔，弯曲颈部可减少解剖死腔。此外，V_T 对解剖死腔有明显影响。吸气时胸廓容量的增加引起经肺压升高，牵拉肺实质和气道增加解剖死腔。通常吸气末肺容量增加 1L 时，可增加 20ml 解剖死腔。

解剖死腔可采用 Fowler 法测定。受试者通过活瓣呼吸时，在近口唇处用快速氮分析仪连续取气样分析氮浓度。单次吸入纯 O_2 后呼吸，氮浓度初为零，死腔气中纯 O_2 被肺泡气冲洗后，氮浓度逐渐升高，最后成为浓度变化不大的平台（图 11-2-1），可代表肺泡气氮浓度。再用氮浓度与呼出气体量作图，画一条 AB 区域相等的直线，从呼气开始到垂直线的气体量即为解剖死腔量。

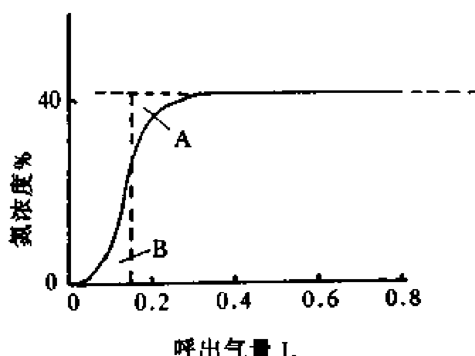


图 11-2-1　测定解剖死腔方法

除了解剖死腔外，吸入气体还可分布到无血流或血流很少的肺泡，结果呼出气中 O_2 很少降低，CO_2 很少升高或无变化。这部分很少或无气体交换

作用的肺泡称肺泡死腔。健康成人的肺泡死腔量很少，但在某些支气管、肺部疾病时可明显增多，影响气体交换。肺泡死腔的变化大部分是由于通气血流关系异常造成。所有引起肺血流异常减少的因素均可增加肺泡死腔。如失血或其它原因引起肺动脉压明显降低时，垂直水平上部肺区的血流将明显减少，引起气体交换不充分，增加肺泡死腔。高水平呼气末正压机械通气时，肺泡内压可压迫肺泡壁毛细血管减少血流增加肺泡死腔。但从直立位转为仰卧后可使肺血流分布趋向均匀，减少肺泡死腔。

解剖死腔加肺泡死腔称生理死腔，构成每次吸气后未参加气体交换的气体总量。由于呼出气中的 CO_2 全部来源于有气体交换功能的肺泡气，V_T 等于肺泡通气（V_A）和死腔通气（V_D）之和，V_T 与呼出气 CO_2 浓度（F_ECO_2）的乘积即等于 V_A 与肺泡气 CO_2 浓度（F_ACO_2）的乘积。

$$V_T \cdot F_ECO_2 = V_A \cdot F_ACO_2$$

又因为 $V_A = V_T - V_D$，所以

$$V_T \cdot F_ECO_2 = (V_T - V_D) \cdot F_ACO_2$$

因为吸入气中 CO_2 极少，可忽略不计，重新整理后可写成：

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{F_ACO_2 - F_ECO_2}{F_ACO_2}$$

式中 V_D/V_T 为死腔/潮气比值，将 CO_2 浓度转换成压力后，即可通过 Bohr 公式计算 V_D/V_T。

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{P_ACO_2 - P_ECO_2}{P_ACO_2}$$

式中 P_ECO_2 为混合呼出气 PCO_2，健康人 P_ACO_2 与 $PaCO_2$ 相等，所以公式可改写成：

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{PaCO_2 - P_ECO_2}{PaCO_2}$$

健康人解剖死腔与生理死腔相近，V_D/V_T 通常在 0.2～0.35 之间。支气管和肺部疾病可因通气分布异常，明显增加生理死腔和 V_D/V_T。

三、肺泡通气

肺泡通气也称有效通气，是每次吸气时进入具有气体交换功能肺泡的气体量。肺泡通气量（$\dot{V}_A$）指每分钟呼吸频率（f）与 V_A 的乘积或每分钟通气量（$\dot{V}_E$）与死腔通气量（$\dot{V}_D$）之差。

$$\dot{V}_A = f \cdot V_A \text{ 或 } \dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_D$$

$\dot{V}_D$ 是 $\dot{V}_E$ 与 $\dot{V}_A$ 之差，静息呼吸时死腔变化不大。$\dot{V}_D$ 变化常由呼吸类型改变引起，而且大多为 f 变化的结果。如 V_T 保持不变，$\dot{V}_D$ 必然随 f 加快而增加。

如果我们不考虑由 f 变化引起的 V_D 改变，f 和 $\dot{V}_D$ 之间可存在线性关系，即在一定范围内，f 会引起 $\dot{V}_D$ 成比例的改变。例如 f 从 12 次/min 增加到 24 次/min，$\dot{V}_D$ 也会增加 1 倍。另如保持 V_T600ml 和 V_D150ml 不变，$\dot{V}_E$ 从 7.2L/min 增至 14.4L/min 时，$\dot{V}_D$ 必从 1.8L/min 增加到 3.6L/min，$\dot{V}_A$ 也会增加 1 倍，即从 5.4L/min 增至 10.8L/min。另一方面，如 f 保持不变，$\dot{V}_E$ 增加后肺泡通气量会相应增加。

肺疾患时可因病理生理的不同改变而影响 V_T 或 f。慢性阻塞性肺病伴有气道阻力增加，增加 V_A 最经济的呼吸类型是增大 V_T 和尽可能地减少 f 以减少呼吸功。相反，限制性肺疾患肺扩张困难，最经济的呼吸类型是加快 f 和尽可能地减少 V_T 来减少呼吸功。

四、通气分布

吸入肺内的气体并不能均匀一致地分布到所有肺泡中，其原因与气道阻力、顺应性和胸内压的不一致有关。

垂直水平的胸内压存在很大差别。直立时肺尖部负压最高，但以 0.025kPa/cm（0.25cmH_2O/cm）的幅度朝肺底方向降低。这一差别与重力引起经肺压垂直水平的差别有关。肺组织密度近 0.25g/ml，即长宽 1cm 高 30cm 的肺组织重量近 7.5g，与肺尖到肺底（30cm）的胸内压差 0.75kPa（7.5cmH_2O）相符。结果引起上肺区扩张程度大于下肺区，或上肺区 FRC 多于下肺区。在此基础上吸气时，由于上肺区已处于顺应性曲线的平坦段（图 11-2-2），吸入气多进入下肺区。但在 RV 吸气时，上肺区处于顺应性曲线的陡直段，吸入气体多进入上肺区。然而重力不能全部解释肺内气体分布的差异。由于深部组织，特别是较大的传导气道对肺扩张的限制，单位肺容积吸入气体量少于近胸膜的肺组织，产生水平面上气体分布的差异。

气道阻力不一致时，吸入气体容易进入气道阻力低的肺内。呼气过程中肺泡压不能达到平衡和呼吸频率加快时会加重气体分布不均。健康人很少受其影响，但存在阻塞性气道病变时，可引起气体分布的明显差异。理论上顺应性高的肺组织易于接受更多的通气，肺血流多的肺区的顺应性可能低于肺血流少的肺区。但直接测定上下肺叶的静态顺应性并无差别。因此尚难断定肺组织顺应性的差别对气体分布的作用有多大。

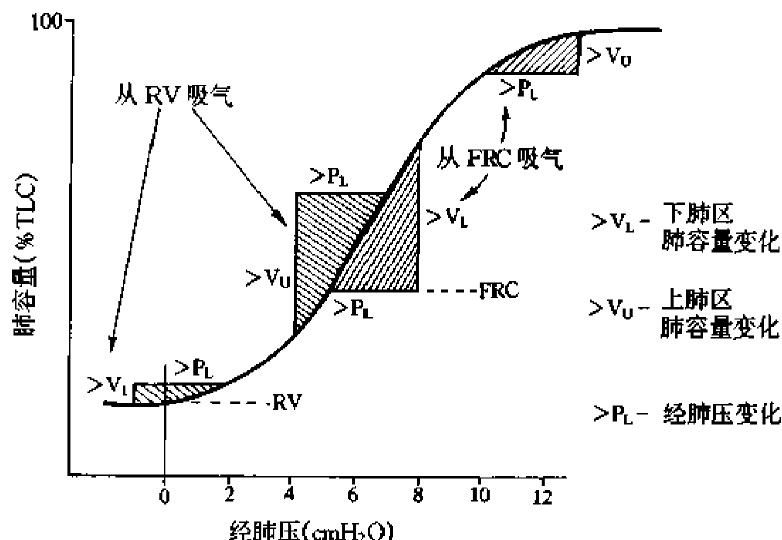


图 11-2-2　吸气时肺容量位置对吸入气体分布的影响

第二节　肺　血　流

肺循环开始于肺动脉，接受右心室送来的混合静脉血，伴随支气管分支到末梢支气管并供应肺泡壁毛细血管床，形成密集的毛细血管网进行气体交换，再经肺静脉将氧合血液送回左心。与体循环比较，尽管二者血流量相同，但肺循环血容量少、阻力小，压力低。此外，体循环血管的主要调节反应是收缩，而肺循环血管床的主要调节反应则是舒张。有利于根据通气的分布调节肺血流来有效地进行气体交换。

一、肺血容量

健康成人的肺血容量约 400～500ml。其中在肺毛细血管床中约 200ml，肺动脉中约 150ml，肺静脉中约 75ml。肺静脉壁较伴行的肺动脉壁薄，但较大的肺静脉含有肌层，因此肺静脉的血容量变化可大于肺动脉。

肺循环与体循环的血流量存在一定差别。一部分支气管动脉循环的静脉血直接回流到肺静脉，少量的冠状静脉血液通过 Thebesian 静脉直接回流到左心室。因此，左心输出量略多于右心，但可与右心输出量达成动态平衡保持血容量的恒定。右心输出量略多于左心并持续一段时间后，即可导致肺血容量明显增多。但肺血容量的调节不仅仅受这一变化的影响，每个心动周期中血容量均可出现波动。心脏收缩期肺动脉和肺静脉压力升高时，肺血容量即增加，而且血容量的变化幅度还与血管顺应性有关。呼吸周期中肺血容量也可出现变化。吸气时胸内负压增高可降低腔静脉压和增加回心血量，使右心输出量和肺血容量增多。相反呼气时，胸内压力升高，肺含气量和血容量均减少。因为肺动脉瓣防止反流，迫使血液流入肺静脉和左心。心脏和胸内大血管周围压力的升高也迫使血液流出胸腔，结果增加从主动脉的外向流出血量，使左心输出量增加。

姿势对肺血容量也有明显影响。直立时腹部和下肢的血容量增加，减少静脉回心血量和肺血容量。转为仰卧后，可使心输出量和肺血容量增加 25%。

二、肺血管压力

肺循环压力很低，静息时仅为体循环的 1/8。其原因可能与两个循环系统功能的差别有关。体循环需要将血液送到不同器官，包括比心脏高得多的头部和伸展的上臂。而肺循环则主要是接受右心血液和将其送到比心脏水平高不多的肺尖，很少需要将血液从一个肺区送到另一肺区。因此，肺动脉的低压有利于减少心脏作功和有效地进行气体交换。

健康人静息时，从肺总动脉测得的平均压仅 2kPa（15mmHg），收缩压和舒张压分别为 3.33 和 1.07kPa（25 和 8mmHg）左右。但肺内不同部位的肺动脉压力可因重力造成很大差别，肺尖到肺底的垂直距离往往即是两者的压力差。如成人直立时从肺尖到肺底的距离 30cm，肺底部的肺动脉压即可高于肺尖部肺动脉压力 2.94kPa（30cmH_2O）。此外，由于肺循环位于胸腔内，胸内压变化可对其

产生明显影响。位于肺圆锥的迷走感受器受到升高的经壁压刺激后，可反射性地降低血压和减慢心率。运动时，虽然肺血管阻力降低，但肺血流量增加更明显，可引起肺动脉轻度升高。

肺毛细血管压力通常介于肺动脉压和肺静脉压之间，在肺毛细血管床段压力下降幅度较大。虽然肺毛细血管和肺泡之间存在内皮细胞、基底膜和上皮细胞，但距离只有0.2～0.6μm，肺毛细血管床周围均是充满气体的肺泡，所以肺毛细血管内压易受肺泡压和周围压力的影响。同时由于静水压作用，不同垂直水平肺区间的压力差别很大。

三、肺血管阻力

肺血管阻力（R）是肺血管对粘滞性血液流动时产生的阻碍作用，可根据肺循环系统压力差(P_1-P_2)和肺血流量（F）的关系得出。

$R=(P_1-P_2)/F$

虽然它不能概括肺循环的全部特点，但允许与其它循环或不同条件引起的肺循环改变进行比较。体循环中从主动脉到右房压力降低约13.3kPa（100mmHg），而肺循环中从肺动脉到左房的压力差仅1.33kPa（10mmHg）。由于通过这两个循环系统的血流量基本相等，所以肺循环的阻力可仅为体循环阻力的1/10。体循环的高阻力是由于肌性动脉收缩引起，利于将血液按需要送到不同器官。而肺循环仅需要将血流分布到面积大顺应性好的肺泡壁毛细血管中，所以需要的阻力很低。

虽然肺血管的阻力很低，但它还具有在肺血管内压力升高后变得更低的特性（图11-2-3）。其原因可能有两个。正常情况下存在一些处于关闭或开放状态但无血流的肺毛细血管。肺动脉压力升高后，会开启并将血液送入这些顺应性极大的毛细血管，引起了肺血管总阻力降低，被称为募集（recruitment）反应。是肺动脉压力从低水平升高后引起肺血管阻力降低的主要机制。另一影响肺血管阻力的重要原因是肺容量变化。肺泡外血管壁（肺毛细血管外的肺血管，包括较大的肺动脉和肺静脉）含有丰富的平滑肌和弹性组织，倾向于低抗扩张而缩小血管直径和增加血管阻力。但肺扩张时，这些血管会受到牵张使血管直径增大和降低血管阻力。因此，肺容量减少时，向外牵张血管壁的力量会少于血管壁自身回缩的力量，使血管阻力增加。肺容量对肺毛细血管阻力的影响取决于肺泡压和毛细血管内压的变化，即经壁压的改变。如果肺容量改变后肺泡压高于毛细血管内压，血管内径会因被挤压缩小使阻力增加。另外如同时伴有肺泡壁的牵张，会迫使毛细血管内径缩得更小，进一步增加血管阻力。

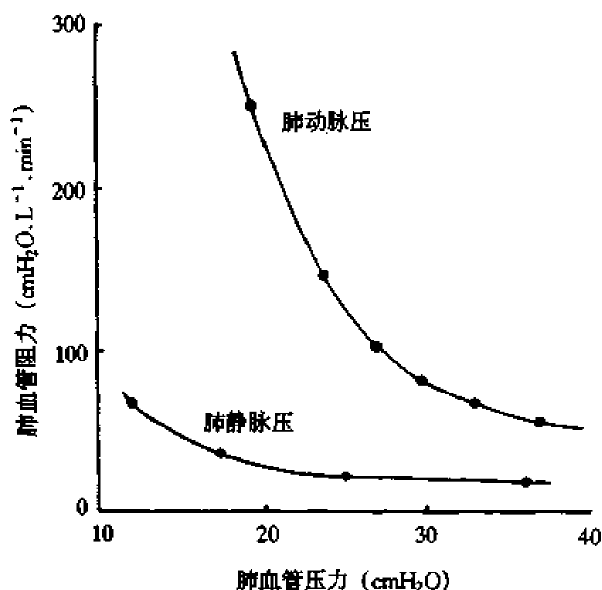


图11-2-3 肺血管压力变化对肺血管阻力的影响

因为平滑肌对决定肺泡外血管直径起重要作用，所以影响平滑肌舒缩的药物可改变肺血管阻力。5-羟色胺、组胺和去甲肾上腺素等是有效的血管收缩剂，在肺容量减少和血管扩张的力量减弱时，肺血管阻力会明显增加。相反，乙酰胆碱、异丙肾上腺素等药物可明显舒张肺血管平滑肌，降低血管阻力。

四、肺血流分布

用放射性氙测定的结果表明，人直立时，肺血流从肺底到肺尖进行性减少。其分布还受姿势变化和运动量的影响。仰卧后，肺尖部血流增多，肺底部变化不大，血流分布趋向均匀。但肺下垂部（背侧面）的血流多于肺上部（胸侧面）。人倒立时，肺尖部血流可超过肺底部，轻度运动后上下肺区的血流均可增多，区域性差别减少。血流分布的差异可通过血管内静水压的差别解释。如把肺动脉系统考虑为连续的血柱，那么从肺尖到肺底30cm距离的压力差即等于30cm水柱。这对低阻低压的肺循环系统无疑是相当大的压力差。根据肺血流与肺动脉、肺静脉和肺泡压力之间的关系，可将肺区分为三类（图11-2-4）。

Ⅰ类肺区：肺血管阻力低，肺动脉压可低于肺泡压，肺毛细血管因此被挤扁使血流无法通过。正

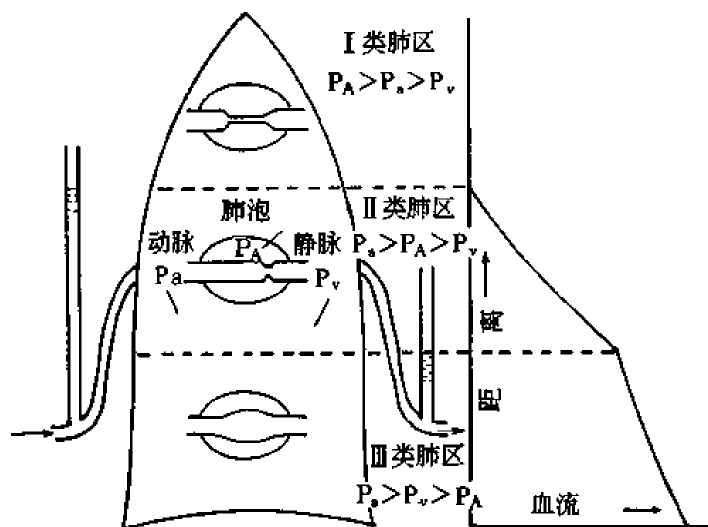


图 11-2-4 静水压差别对血流分布的影响

常情况下，肺动脉压刚好可将血液送到肺尖部，但在肺动脉压降低（如大出血时）或肺泡内压升高（正压机械通气时）时可减少甚至阻断肺毛细血管血流。

Ⅱ类肺区：肺动脉压因静水效应升高，超过肺泡内压，但肺静脉压仍低于肺泡压力。肺静脉对血流无影响，血流由肺动脉和肺泡压力差决定。由于各肺区的肺泡压力变化不大，肺动脉压随着肺垂直水平的降低进行性升高，有效灌注压（肺动脉压-肺泡压）也相应增加，血流分布明显增多。

Ⅲ类肺区：血管内压力因静水效应进一步升高，肺静脉压力已超过肺泡压力。肺血流由肺动脉和肺静脉压力差决定，但也受到毛细血管扩张程度的影响。同样因为各肺区肺泡内压很少变化，肺毛细血管内压也因静水效应下向性升高，引起其经壁压和血流的下向性增加。并可同时开启一些以前关闭的血管，进一步增加血流量。

低肺容量时，肺泡外血管阻力对肺血流的影响明显增强，肺扩张最差的肺底首先出现血流减少。这一现象可能与肺充气减少后，肺泡外血管壁自身缩小的力量明显超过肺外向性牵张的力量有关。因此，充气越少的肺区这一改变会越明显。

第三节 气体交换

在理想的心肺系统中，肺泡和血液的气体分压可达到完全平衡。但是，即使健康人也可因弥散、分流和通气/血流（$\dot{V}/\dot{Q}$）比值失调等因素造成肺泡气和动脉血之间的气体分压，特别是 PO_2 的差别。患有肺和某些循环系统疾病时，这些差别可进一步增大，甚至出现 CO_2 潴留。

一、通气血流关系

气体交换是肺内气体与肺泡周围血液相互作用的结果。健康成人静息时的 $\dot{V}_A$ 约 4L/min，肺血流量约 5L/min，$\dot{V}/\dot{Q}$ 比值 0.8。但这是肺内很多不同 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺泡的平均值，肺内不同肺区间的 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值存在很大差别。其中一些肺泡的 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值可能非常高（很少有血流），也有一些肺泡的 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值又可能非常低（很少有通气），但大多数肺泡的 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值接近 0.8 这一平均值。直立时单位肺容量的通气肺底部最多，肺尖部最少。其原因是 FRC 位时重力引起经肺压垂直水平的差别所致。同样，直立位时单位肺容量的血流也是肺底部最多，肺尖部最少。也主要是由垂直水平的重力差别引起，造成肺底部静水压最高、肺血管扩张最明显、肺血流最多。但重力对垂直水平肺区血流的影响大于对通气的作用，结果导致 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值从肺底向肺尖进行性增高（图 11-2-5）。健康人直立时肺尖的 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值比肺底高 5 倍。

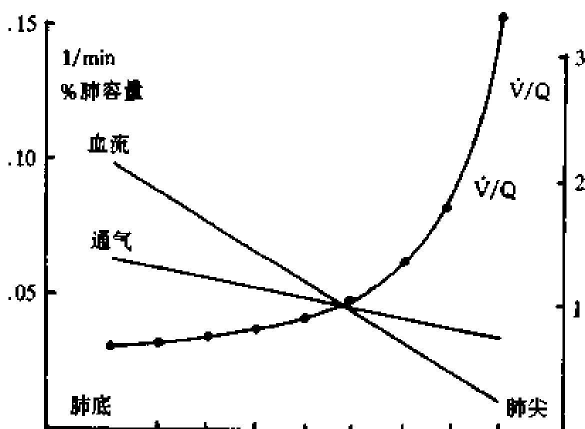


图 11-2-5 垂直水平通气血流的关系

二、$\dot{V}/\dot{Q}$ 比值对气体交换的影响

海平面呼吸空气时，在 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值为 0.8 的肺泡中，PO_2 从 20kPa（150mmHg）降到 13.3kPa（100mmHg），PCO_2 从 O 升到 5.33kPa（40mmHg）。但当 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值降至零（近乎分流），肺泡中 PO_2 将降到 5.33kPa（40mmHg），等于混合静脉血 PO_2。

PCO_2 升到 6.13kPa（46mmHg），与混合静脉血 PCO_2 一致。$\dot{V}/\dot{Q}$ 比值大于零但低于 0.8 时，PO_2 则依据其失调程度从 13.3kPa（100mmHg）向 5.33kPa（40mmHg）进行性降低，PCO_2 从 5.33kPa（40mmHg）向 6.13kPa（46mmHg）方向升高。当血流被阻断 $\dot{V}/\dot{Q}$ 无限大时，肺泡气 PO_2 逐渐升高，PCO_2 逐渐降低，最后与吸入气一致。$\dot{V}/\dot{Q}$ 比值位于 0.8 和无限大之间时，肺泡 PO_2 和 PCO_2 也根据其改变程度相应升高和降低。

虽然 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值的局部差别对气体交换具有重要意义，但对人体来说更重要的是其对气体交换的最后影响，即给组织运 O_2 和排出 CO_2 的能力。即使不考虑弥散因素，PaO_2 和 $PaCO_2$ 也不只是动脉血与肺泡气体分压的简单平衡，还受 O_2 和 CO_2 解离曲线的影响。通过比较高低 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺泡 PO_2 对气体交换的综合影响后即可说明这一问题。例如高 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺泡 PO_2 为 18.6kPa（140mmHg），低 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺泡 PO_2 为 8kPa（60mmHg），$\dot{V}_A$ 均为 2L/min。将这 4L 肺泡气混合后 PO_2 为 13.3kPa（100mmHg），如用其直接与血液平衡后，血 O_2 含量应为 195ml/L，血液 PO_2 也应为 13.3kPa。但高低 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值的肺泡气单独与血液交换后，血氧含量分别为 199 和 181ml/L，混合后的血 O_2 含量仅 190ml/L，PO_2 仅 10.5kPa（79mmHg）。与理论值比较，O_2 含量减少了 5ml/L，PO_2 降低了 2.8kPa（21mmHg）。其根本原因是由于氧离曲线的特点，使高 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺泡血 O_2 含量增加值抵不上低 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺泡的血 O_2 含量减少值。

实际上，健康成人肺泡达 3 亿余，每个肺泡均有各自的 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值，大多数接近 0.8，其余的趋向无限大和无限小。但最后对 PaO_2 的影响取决于高 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺泡对低 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺泡的代偿作用。由于高 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺泡的数量不多于低 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值的肺泡，另外由于氧离曲线的特点，高 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺区无法代偿低 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺区减少的 O_2 含量。即使不考虑其它影响因素，PaO_2 也必定低于 P_AO_2。

$\dot{V}/\dot{Q}$ 比值失调对 CO_2 交换的影响不大，肺毛细血管和肺泡 PCO_2 之间的差别很小。其机理是 CO_2 解离曲线与氧离曲线不同，呈线性，高 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺区可代偿低 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺区的 CO_2 排出作用。另外也由于 CO_2 解离曲线的特点，尽管 CO_2 含量增加很多，PCO_2 却仅有很小幅度升高。

三、$\dot{V}/\dot{Q}$ 比值失调的生理调节

肺内 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值的区域差异可由于姿势改变（如从卧位转为直立）或支气管疾患加重，但机体可通过通气和血流分布的改变对其进行改善。

（一）肺泡气对肺血流的调节

$\dot{V}/\dot{Q}$ 比值降低后，由吸气补充到肺泡的 O_2 必然少于血液摄取的量，降低 P_AO_2。P_AO_2 降低可引起小动脉平滑肌主动收缩并减少血流。在总血流不变时即可将血液分布到其它肺区，改善 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值失调。低 O_2 性肺血管收缩的部位主要是直径小于 500μm 的肺动脉。PO_2 低于 16kPa（120mmHg）即可产生轻度收缩反应，并随着 PO_2 降低进行性增强。肺泡通气减少后 P_ACO_2 升高，引起血液中 H^+ 浓度高于正常后也可导致肺血管收缩，同时存在肺泡低 O_2 时，作用会更加明显。虽然低 O_2 和 H^+ 收缩肺血管有利于改善 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值失调，但可引起肺动脉高压和右心作功增加，此与慢性肺心病和高原病发病有关。

（二）肺泡气对通气的调节

$\dot{V}/\dot{Q}$ 比值高于正常后可使呼出的 CO_2 多于血液释放到肺泡的量，使 P_ACO_2 降低。P_ACO_2 降低后可引起支气管收缩，减少该肺区的肺泡通气。在 $\dot{V}_A$ 总量不变时将通气重新分布到低 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值肺区，肺泡气 PCO_2 升高近正常后，支气管收缩缓解。

（三）其它因素的调节作用

近来的研究表明，混合静脉血和动脉血中 PO_2 降低后均可引起肺血管收缩。但由于直径大于 500μm 的血管接受支气管动脉血供，所以只有 PaO_2 降低时才引起收缩。PaO_2 在 7～5.5kPa（50～40mmHg）之间收缩作用最明显，低于此值后反而出现舒张反应。此外肺血管内皮细胞合成具有强烈扩血管作用的 prostacyclin（PGI_2）和一氧化氮（NO），但尚不完全清楚它们对肺循环生理的影响。

四、弥散

在对流运动减弱时，气体分子的运动要靠压力差弥散完成。被动弥散是肺泡和血液中气体分子交换的唯一机制。

（一）弥散的基本原则

吸入肺内的气流到达肺泡道后就基本停止了，肺泡道和肺泡表面的气体交换靠气相弥散。但质重气体分子的运动慢于质轻的气体分子。依 Graham 定律，两种气体气相弥散率应与它们分子重量（MW）平方根比值成反比。因此，在相同的温度压力条件下：

$$\frac{CO_2\text{弥散率}}{O_2\text{弥散率}}=\frac{\sqrt{MWCO_2}}{\sqrt{MWO_2}}=\frac{\sqrt{32}}{\sqrt{44}}=\frac{5.6}{6.6}=0.85$$

肺泡气中 CO_2 弥散速度仅为氧的85%，但在0.5mm的距离内，80%的 O_2 和 CO_2 均可在0.002秒内达到平衡。由于肺泡平均直径仅0.1mm，所以正常肺泡内的气相弥散不存在问题。但因患肺气肿使肺泡直径明显扩大时，可出现气相弥散功能减退。

肺泡表面和红细胞之间的气体交换为液相弥散。弥散量（V）与 C_S（气体溶解系数），绝对温度（T），弥散面积（A）和肺泡与血液之间气体压力差（ΔP）成正比，与MW、弥散距离（L）和液体粘滞度（η）成反比。

$$\dot{V}=\frac{C_S\times T\times A\times \Delta P}{\sqrt{MW}\times L\times \eta}$$

虽然 CO_2 分子量重，但溶解系数大，综合诸因素后，CO_2 通过肺泡毛细血管膜的速度比 O_2 快20倍。

（二）肺毛细血管气体交换

健康成人肺的血气屏障面积70～100m²，厚度仅0.2～0.6μm。血液通过肺毛细血管时间约0.75s，肺泡和红细胞内的气体压力在0.3s左右即可达到平衡。其中一部分时间用于液相弥散的压力平衡，另一部分为 O_2 和 CO_2 与血红蛋白及血液缓冲系统化学反应需要的时间。

虽然 CO_2 液相弥散速度比 O_2 快20倍，但 CO_2 驱动压（肺泡与毛细血管压力差）仅为0.8kPa（6mmHg）左右，O_2 驱动压比它高8倍，减少了绝对弥散率的差别。此外，H_2CO_3 分解成 CO_2 和 H_2O 的速度较慢，最后 CO_2 的绝对弥散率可能比 O_2 低。尽管如此，健康人肺泡和血液 PCO_2 在0.75秒内也能达到平衡。如果出现动脉肺泡 PCO_2 差（$P_{a-A}CO_2$）往往是混合静脉血流过无通气肺泡的结果。即使血流通过时间缩短，升高 $P_{a-A}CO_2$，但由于其差别很小，很难测出。此外，呼吸调节系统对 $PaCO_2$ 升高非常敏感，可迅速增加 $\dot{V}_A$ 来保持 $PaCO_2$ 在正常范围内。

弥散功能严重受损或心输出量明显增加后（运动时）可引起血流通过肺毛细血管时间显著缩短，导致肺泡和毛细血管 PO_2 平衡不充分，加大肺泡动脉血 PO_2 差（$P_{A-a}O_2$）甚至低氧血症。此外，大运动量时除肺毛细血管通过时间缩短外，还可因 O_2 耗量增大，降低混合静脉血氧含量和 PO_2、增大 $P_{A-a}O_2$。

五、肺泡通气对气体交换的影响

（一）CO_2 交换

CO_2 是依靠通气排出体外的。由于吸入气中 CO_2 可忽略不计，CO_2 产生量（$\dot{V}CO_2$）应等于 $\dot{V}_A$ 和肺泡气 CO_2 浓度（F_ACO_2）的乘积。

$$\dot{V}CO_2=\dot{V}_A\times F_ACO_2$$

将气体浓度转换成分压并重新排列后，可得出肺泡通气公式：

$$P_ACO_2=\frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}_A}\ (P_B-P_{H_2O})$$

机体可根据 $\dot{V}CO_2$ 调节通气，使 P_ACO_2 保持在5.13kPa（40mmHg）左右。$\dot{V}CO_2$ 恒定时，通气变化可改变 P_ACO_2。通气超过机体代谢引起 $PaCO_2$ 低于正常时，即为通气过度。而 $PaCO_2$ 高于正常则说明通气不足。因此，可根据 $PaCO_2$ 的测定结果判断肺泡通气状态。

（二）O_2 交换

吸入气含 O_2 量是 $\dot{V}_A$ 和吸入气 O_2 浓度（F_IO_2）的乘积。O_2 摄取是出、入肺毛细血管血液含 O_2 量之差与血流量的乘积。因此，可通过下面公式计算 O_2 摄取量（$\dot{V}O_2$）。

$$\dot{V}O_2=\dot{V}_A\ (F_IO_2-F_AO_2)$$

将肺泡 O_2 浓度（F_AO_2）转换成 P_AO_2 并重新排列后，可算出 P_IO_2 与 P_AO_2 之差。

$$P_IO_2-P_AO_2=\frac{\dot{V}O_2}{\dot{V}_A}\ (P_B-P_{H_2O})$$

可看出这一公式与肺泡通气公式类似。因此，通气过度将升高 P_AO_2，通气不足将降低 P_AO_2。此外，如假定 $\dot{V}O_2$ 与 $\dot{V}CO_2$ 相等，即呼吸交换率（R）等于1，可算出 P_AO_2。

$$P_AO_2=P_IO_2-P_ACO_2$$

但 $\dot{V}O_2$ 通常不等于 $\dot{V}CO_2$，所以更精确的公式应为：

$$P_AO_2=P_IO_2-\frac{P_ACO_2}{R}-[P_ACO_2\times F_IO_2\times\frac{1-R}{R}]$$

可通过这一公式根据已知的 P_IO_2 和 P_ACO_2 计算 P_AO_2。但由于分流、弥散和 $\dot{V}/\dot{Q}$ 比值不均等原因，PaO_2 总与 P_AO_2 有一定差别，所以不能据其算出 PaO_2。

（三）呼吸交换率（R）

呼吸商（RQ）是组织代谢时 $\dot{V}CO_2$ 与 $\dot{V}O_2$ 的比值，依代谢底物的类型而变化。仅有碳水化合物代谢时，RQ为1。脂肪被代谢时RQ为0.7。蛋白

质的 RQ 平均 0.8。吃混合食物时，RQ 依据三者的比值而变化。R 是肺内 CO_2 排出量和 O_2 摄取量的比值。稳态时，R 等于 RQ。然而，即使保持 RQ 稳定，通气改变也可暂时引起 R 变化。通气过度可排出 CO_2 增多，R 暂时升高，相反，通气不足可暂时降低 R。

正常情况下，R 近 0.85，可导致肺泡氮分压 (P_AN_2) 变化。由于 $\dot{V}O_2$ 多于 $\dot{V}CO_2$，肺泡容量略有减少，又因为氮不参加气体交换，故 P_AN_2 升高。而 R 大于 1 时，P_AN_2 降低。

六、分流

分流通常指两侧循环之间的异常通道，可根据血流的方向分为三类：①右→左分流或静动分流；②左→右分流；③双向分流。从呼吸生理角度，分流指来自体循环静脉的血液没通过有气体交换作用的肺泡即流向肺静脉，结果导致 PaO_2 降低和 $PaCO_2$ 略升高。

正常肺中即有一部分支气管动脉血回流到肺静脉，还有少量冠状静脉血液通过 Thebesian 静脉直接回流到左心室。某些心血管疾病可因心脏或血管中存在异常通道将大量混合静脉血注入到动脉中，引起血 O_2 含量和 PaO_2 明显降低。肺泡萎陷或肺实变仍存在血流时，也可产生分流样效应。虽然分流可升高动脉血中 CO_2 含量，但通常不引起 $PaCO_2$ 升高。原因是呼吸调节系统对 $PaCO_2$ 升高非常敏感，会迅速增加 $\dot{V}_A$ 来降低 $PaCO_2$，甚至还可因同时存在的低 O_2 驱动过强而使 $PaCO_2$ 低于正常。另外，CO_2 解离曲线与氧离曲线明显不同，等容积 O_2 和 CO_2 的改变对气体压力的影响，CO_2 远小于 O_2。

分流对气体交换的影响取决于分流量的大小。由于动脉系统总运 O_2 量等于总血流量 ($\dot{Q}_T$) 乘动脉血 O_2 含量 (CaO_2)，也等于分流血液中的 O_2 含量（分流血流量 ($\dot{Q}_S$) 和混合静脉血 O_2 含量 ($C_{\bar{V}}O_2$) 乘积）与肺毛细血管末端血流量 ($\dot{Q}_T-\dot{Q}_S$) 和 O_2 含量 (C_CO_2) 乘积之和。

$$\dot{Q}_T \times CaO_2 = (\dot{Q}s \times C_{\bar{V}}O_2) + (\dot{Q}_T - \dot{Q}s) \times C_CO_2$$

重新排后得出相对分流率 ($\dot{Q}s/\dot{Q}t$)。

$$\frac{\dot{Q}s}{\dot{Q}t} = \frac{C_CO_2 - CaO_2}{C_CO_2 - C_{\bar{V}}O_2}$$

但当分流是由与混合静脉血不同的分流血液（如支气管静脉血）引起时，则不能确切地算出相对分流量。

（白春学）

参 考 文 献

1. 朱贵卿主编. 呼吸内科学. 北京：人民卫生出版社，1984，38～66
2. West JB. Respiratory physiology-the essentials. 2nd edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979, 12～68
3. Slonim NB, Hamilton LH. Respiratory physiology. Fifth edition. St. Louis·Washington, D. C. ·Toronto: C. V. Mosby, 1987, 48～134
4. Mines AH. Respiratory physiology. 2nd edition. New York: Raven press, 1986, 47～128
5. Patton HD, Fuchs AE, Hille B, et al. Textbook of Physiology. 21th edition. Philadelphia: W. B. Saunders, 1989, 991～1025
6. Marshall BE, Marshall C, Frasch F, et al. Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. Intensive Care Med, 1994, 20: 291～297
7. Dinh-Xuan AT. Endothelial modulation of pulmonary vasculartone. Eur Respir J, 1992, 5: 757～762

第三章　血液气体和酸碱平衡

血中有生理效应的气体是 O_2 和 CO_2。CO_2 不仅与 O_2 有关，也与酸碱有关。因此血液气体（简称血气）与酸碱平衡往往联系在一起。血气测定可以了解 O_2 的供求平衡和酸碱平衡状况，它与水电解质平衡同样重要，是危重病人诊治和重大手术监护中必不可少的参考资料。血气一般是取动脉血标本，在血气仪和 CO 测 O_2 仪同时测定。前者测定 PO_2、PCO_2 和 pH，后者测定 %O_2Hb（即 SaO_2）、%COHb、% MetHb 和 Hb。有了实测的 SaO_2 和 Hb，CaO_2 的计算方能准确。

血气的临床应用是 50 年代开始的。仪器不断改进，应用逐渐普及。因为酸碱与电解质关系密切，新的血气仪还配有测定 K、Na、Cl、Ca 电极。国内自 70 年代起开始生产血气仪，不少医院都已使用。目前经桡动脉插管连续测定血气的方法已用于大手术和其他监护病人，无创伤性脉搏测 O_2 仪（脉 O_2 仪）也已广泛应用于临床（动脉插管连续测定血气可参考 Crit Care Med，1993；21：495 和 1994；22:580）。

第一节　血气的基本内容

一、分压与三个 $PaCO_2$ 方程式

总压力×各自气体浓度就是该气体的分压。总压力包括水蒸气压，体温 37℃ 时为 6.3kPa，计算时应予扣除，因此气道里的 P_IO_2 = （101.3 - 6.3）×21% = 20kPa。O_2 到达肺泡后由于被肺泡中的 CO_2 所稀释，所以 P_AO_2 约为 13.3kPa，进入动脉后 PaO_2 为 12.7kPa，回到右心的混合静脉血 $P\bar{v}O_2$ 为 5.3kPa。

（一）$PaCO_2$ 是通气量的指标　通气量增加时 P_AO_2↑，P_ACO_2（即 $PaCO_2$）↓。肺泡通气量与 $PaCO_2$ 成反比。

$$PaCO_2 = \frac{\dot{V}CO_2 \times 0.863}{\dot{V}_A}$$

上述方程 $PaCO_2$ 单位用 mmHg，$\dot{V}CO_2$ 为 200ml（每分钟 CO_2 呼出量），$\dot{V}_A$ 为 0.35×12L（静息时每分钟肺泡通气量）。通气量单位用 BTPS；血中 O_2 含量、CO_2 含量、溶解度的单位用 STPD，因为 STPD 可换成 mol 单位。

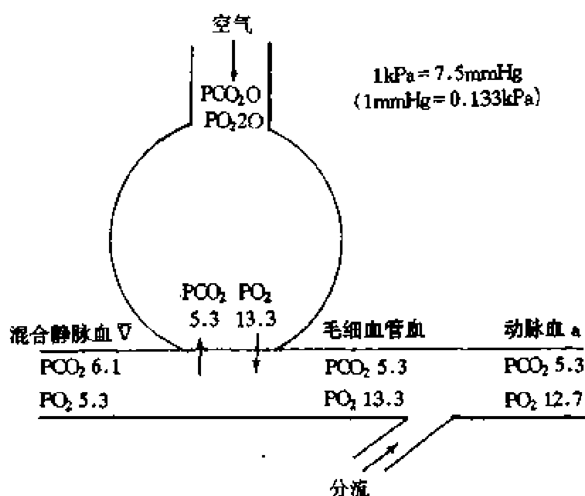


图 11-3-1　肺内气体交换示意图
注：正常人有 2%～5%分流来自支气管静脉、心最小静脉和胸腔静脉

当血液通过肺泡壁毛细血管时，因为 CO_2 弥散力很强，肺泡毛细血管 CO_2 分压 $PcCO_2$ 和 $PaCO_2$ 很快达到平衡，这就意味着 P_ACO_2 = $PaCO_2$ = $PcCO_2$。

（二）死腔方程式　测定 $PaCO_2$ 和 P_ECO_2（呼出气的 CO_2 分压）即可计算生理死腔（解剖死腔 + 效应死腔）。由于呼出气的 CO_2 全部来自肺泡血流，所以测定死腔可以了解肺内 V/Q 比值的状况。

$$\frac{\dot{V}_D}{\dot{V}_T} = \frac{PaCO_2 - P_ECO_2}{PaCO_2}$$

一般 $PaCO_2$ 为 5.3kPa，P_ECO_2 为 3.7kPa，代入后 V_D/V_T = 0.3。当 V_D/V_T > 0.4 时，PaO_2↓。

（三）肺泡气方程式　肺泡气方程式是计算 P_AO_2 的方程式，很常用。

$$P_AO_2 = P_IO_2 - \frac{P_ACO_2}{R} + F$$

F 为校正常数，很小，可忽略不计。R 为呼吸商，一般 CO_2 呼出 200ml/min，O_2 摄取 250ml/min，$R = \frac{200}{250} = 0.8$。海平面上吸空气时 P_AO_2 = 20kPa（150mmHg） - $PaCO_2$ × 1.25 = 13.3kPa。吸空气时 F_IO_2 为 0.21。鼻导管给 O_2 时 F_IO_2 = 21 + O_2L/min × 4%。当

$F_IO_2 \geq 0.6$时（面罩给 O_2），排 N_2↓排 CO_2↑，R为1.0。关于R可参阅ARRD 1991；143:217。

二、O_2 的运转

（一）PaO_2、SaO_2 与 CaO_2 PaO_2 代表肺内氧合状况。从 O_2 离曲线可看出 PO_2 与 $C-O_2$（或 SO_2%）的相互关系。有了 $C-O_2$ 就能了解 O_2 供、O_2 耗和分流状况。血氧含量的计算如下：$C-O_2 = Hb \times 1.34 \times SO_2 + 0.023 \times PO_2$。设Hb 13g/dl，$SO_2$ 98%，PaO_2 13.3kPa 代入后动脉血 CaO_2 = 17.4vol%。因为混合静脉血的 $SO_2$70%，$P\bar{v}O_2$5.3kPa，所以 $C\bar{v}O_2$ = 12.3vol%。随着 F_IO_2 的↑，物理溶解的 O_2 也↑。高压 O_2 舱3ATA时，每100ml血可带6.6ml，所以治疗CO中毒疗效好。

（二）COHb 和 MetHb Hb =〔O_2Hb〕+〔RHb〕+〔COHb〕+〔MetHb〕。O_2Hb 即 SO_2，RHb是还原的Hb，COHb是与CO结合的Hb，MetHb是 Fe^{3+} 的Hb。如患者 SaO_2 84%，COHb 5%，MetHb 2%，那么RHb即为9%。COHb正常人应<3%，重吸烟者可>10%，CO中毒者更高。当COHb>20%时出现头痛气急，>50%后出现昏迷。MetHb正常人应<1.5%，麻醉剂、硝酸脂等和吸毒者MetHb↑。纤支镜术中所出现的低 O_2 血症，有的可能与局麻后MetHb的↑有关。当MetHb>15%时，要考虑用美兰治疗。

从上可知要了解组织 O_2 合状况，要有实际的 SaO_2。CO中毒时因为 PaO_2 不↓，由 PaO_2 计算出的 SaO_2 就不准确。此时不仅 O_2Hb↓，O_2 与Hb亲和力还↑，P_{50}左移，释 O_2↓，加重组织缺 O_2（Comroe）。

（三）O_2 供与 O_2 耗

O_2 供（代号 $\dot{D}O_2$）$= CaO_2 \times \dot{Q}$，用血气和心指数（CI）（热稀释法）测定，设 CaO_2 为20%，Q为5000ml/min，即 $\dot{D}O_2$ 为1000ml/min，也就是12ml/min·kg（700ml/min·m^2 或44.6mmol/min）。O_2 耗（代号 $\dot{V}O_2$）用Fick公式计算或用无创伤性方法测定（Crit Care Med 1991；19：642），约250ml/min，也就是2.5ml/min·kg（145ml/min·m^2 或11.2mmol/min）。运动后，计算 $\dot{V}O_2$ 是了解心肺功能的方法之一。$S\bar{v}O_2$ 的大小可以代表 $\dot{V}O_2$，青年人 $S\bar{v}O_2$ 约为75%，相当于 $P\bar{v}O_2$ 5.6kPa（卧位），也相当于 $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ = 5vol%（$a\bar{v}DO_2$），年老者 $P\bar{v}O_2$ 略↓；青壮年剧烈运动后，$P\bar{v}O_2$ 可↓至2kPa，$S\bar{v}O_2$ 可↓至25%。慢性肺心病由于长期处于相对低 O_2 状态，$P\bar{v}O_2$ 可略↑，我们测定的结果为5.9kPa，较同年龄正常人高0.53kPa。危重病人，$\dot{D}O_2$、$\dot{V}O_2$ 和CI（心指数）能相应↑（$\dot{D}O_2$ > 16ml/min·kg，$\dot{V}O_2$ > 3.5ml/min·kg）者，存活率明显↑（Hankeln 1991）。心力衰竭时，CI↓，$\dot{D}O_2$↓，机体为了维持一定的代谢率，$P\bar{v}O_2$ 明显↓，O_2 的供求失衡。

我们曾经对5名脑血管意外患者同时测定 PaO_2 和颈内静脉血 PO_2，证明病情恶化时，二者差值增大，>7.8kPa；病情好转时二者差值缩小，<6.5kPa。颈内静脉血 PO_2 < 4.0kPa 者提示脑组织缺 O_2 严重（此时△avpH增大，>0.06）。

人体各器官（或组织）代谢率不一，血流量不等，$\dot{D}O_2$ 与 $\dot{V}O_2$ 也不同（表11-3-1）。

表11-3-1 人体各主要器官的血流量和 O_2 耗量

器官或组织	血流量（%）	$CaO_2 - CvO_2$（vol%）	PvO_2（kPa）
心	4	11	3.0
骨骼肌	21	8	4.5
脑	13	6	4.5
肝	24	4	5.3
肾	19	1	7.5

（四）P_{50} P_{50}是 SO_2 50%时的 PO_2，代表Hb与 O_2 亲和力状况，是内呼吸的一个指标。其参考值为3.55kPa（27mmHg）。P_{50}↑，氧离曲线右移；P_{50}↓，氧离曲线左移。体温↑、PCO_2↑、pH↓和2,3-DPG↑等使氧离曲线右移；体温↓、PCO_2↓、pH↑、2,3-DPG↓、COHb↑，变性Hb和胎儿Hb等使氧离曲线左移。2,3-DPG是影响Hb与 O_2 亲和力最重要的因素。它能与Hb结合，稳定Hb分子结构，使Hb与 O_2 的亲和力↓。所以当2,3-DPG↑，氧离曲线右移，SO_2%即↓，释 O_2↑，组织 O_2 合↑；当2,3-DPG↓时，结果则相反。低 O_2 血症（如高原）、贫血、激素等2,3-DPG↑；库存血等2,3-DPG↓。

表11-3-2 P_{50}正常时 PO_2 与 SO_2%的关系

PO_2kPa	SO_2%
1.3	13
2.7	35
4.0	57
5.3	75
6.7	83
8.0	89
9.3	93
10.7	95
12.0	97
13.3	98

（五）$AaDO_2$ 与 Qsp/Q_T　$AaDO_2$（即 P_AO_2-PaO_2）是临床上常用的指标。P_AO_2 可按上述的肺泡气方程式计算。$AaDO_2$ 代表肺的换气（摄 O_2）功能。理论上 $AaDO_2$ 应接近于"0"，实际上 $AaDO_2 < 2.0kPa$（老年人 $< 4.0kPa$）即为正常。$AaDO_2$ 增大提示 V/Q 失调。F_IO_2 0.3 时，$AaDO_2$ 应 $< 9.3kPa$。吸空气时 F_IO_2 恒定，P_IO_2 比较准确（为 20kPa）；吸 O_2 时，只能按 F_IO_2 计算，不十分准确，但可供参考。$AaDO_2/PaO_2$ 谓之呼吸指数，正常人 < 0.15。影响 $AaDO_2$ 的因素除 V/Q 外，还有 Qs/Q_T、CI、$\dot{V}O_2$、弥散功能、氧离曲线的部位和 F_IO_2。

Martin 曾见到一位 27 岁女性患者因胸痛测定血气，结果 pH 7.45、$PaCO_2$ 4.1kPa、PaO_2 11kPa（F_IO_2 0.21，P_B 99.6kPa）、$AaDO_2$ 3.6kPa。$AaDO_2$ 增大，最后经肺扫描诊断为肺梗塞。

Qsp/Q_T 代表生理分流，包括效应分流（Q_{VA}）和解剖分流（Qs）。V/Q＝0 的毛细血管分流相当于解剖分流。分流的计算按 Fick 公式 $VO_2 = \dot{Q}_T \times CaO_2 - \dot{Q}_T \times C\bar{v}O_2$。演算后 $Qsp/\dot{Q}_T = \dfrac{CcO_2 - CaO_2}{CcO_2 - C\bar{v}O_2}$

一般 $PcO_2 = P_AO_2$，PcO_2 为肺毛细血管 PO_2

$\because CcO_2 - C\bar{v}O_2 = (CcO_2 - CaO_2) + (CaO_2 - C\bar{v}O_2)$

$$\therefore Qsp/Q_T = \frac{CcO_2 - CaO_2}{(CcO_2 - CaO_2) + (CaO_2 - C\bar{v}O_2)}$$

（×100 即为分流率）

$CaO_2 - C\bar{v}O_2$ 正常时为 5vol%，根据 Shapiro 应用心导管的经验，在危重病人反应代偿期，如心功能良好，CI↑，$CaO_2 - C\bar{v}O_2$ 可缩小，约为 3.5vol%。倘若失代偿，$CaO_2 - C\bar{v}O_2$ 即扩大，休克者可达 10vol%（参考后面中心静脉血气的临床应用）。

Qsp/Q_T 的简化公式：当 $PaO_2 > 20kPa$ 时，$SaO_2 = ScO_2 = 100\%$，此时血中 O_2 含量之差仅是 O_2 物理溶解量之差，可将上述 Qsp/Q_T 计算公式简化如下：

$$Qsp/Q_T = \frac{AaDO_2 \times 0.023}{(CaO_2 - C\bar{v}O_2) + AaDO_2 \times 0.023}$$

（分压单位 kPa）

临床上如心功能稳定，CaO_2 和 $C\bar{v}O_2$ 恒定，而 $PaO_2 > 20kPa$，那么正如上面所说的 $AaDO_2$ 可作为肺内分流的指标；假如 $PaO_2 < 20kPa$，$AaDO_2$ 就不能代表分流量。分流计算举例见后。

三、CO_2 的运转

（一）HCO_3^-、PCO_2 与 CO_2 含量　血中 CO_2 主要包括 HCO_3^- 和 PCO_2，此外尚有极少量的碳酸、氨甲酰基化合物（CO_3^{2-}、RNH_2COO^- 等），可忽略不计。HCO_3^- 为结合的 CO_2，PCO_2 为游离的 CO_2（即物理溶解的）。动脉血浆 CO_2 含量 $= HCO_3^- + PaCO_2 = 24 + (40mmHg \times 0.03) = 25.2mmol/L$，静脉血浆高 1～2mmol/L。如按容积计算，动脉血 CO_2 含量为 48.5vol%，静脉血为 52.5vol%。所以，每分钟呼出 CO_2 约为 $0.04 \times 5000ml = 200ml$。血浆中 CO_2 含量较红细胞为多，但其含量受 PCO_2 的影响较红细胞小。

（二）高碳酸血症和低碳酸血症的危害

临床上一般比较强调高碳酸血症的危害，其实低碳酸血症的危害也不小。相对来说抢救严重的高碳酸血症的方法要比抢救严重的低碳酸血症的方法多，前者成功率高，后者成功率低（表 11-3-3）。

表 11-3-3　高碳酸血症与低碳酸血症的危害

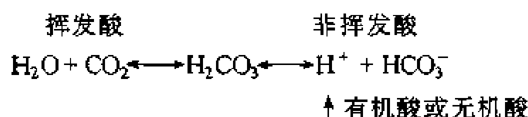
高碳酸血症	低碳酸血症
1. pH↓→组织酸中毒	1. pH↑→组织碱中毒
2. P_ACO_2↑→P_AO_2↓→PaO_2↓	2. O_2 离曲线左移→2,3DPG↓→Hb 与 O_2 亲和力↑→组织缺 O_2→酶反应受阻→乳酸↑
3. 脑组织缺 O_2→乳酸酸中毒 脑血管扩张→脑水肿→血脑屏障↓→脑压↑→肺性脑病	3. 脑血管收缩→脑组织缺血缺 O_2→脑组织酸中毒
4. 组织缺 O_2： （1）儿茶酚胺↑→心率↑→心排血量↑→血压↑ （2）肺小血管收缩→肺动脉压↑ （3）ATP 酶↓→Na 泵功能↓、血 K↑	4. 呼吸功↑→胸内压↑→心回血量↓
5. 心肌缺 O_2 和血 Ca^{2+}↑→心律失常	5. 心排血量↓→冠状动脉血流↓→血压↓心肌缺 O_2→心律失常
6. α受体↑→肾血流↓→尿量↓→血 Cl^-↓、血 K^+↑、血 Na↓、PO_4↑，HCO_3^-↑	6. 游离 Ca^{2+}↓→抽搐
7. 肝脏尿素合成↑→尿 NH_4^+↓，ADH↑→排水排 Na↓→有效血容量↓→RAA↑	7. 肾回收 HCO_3^-↓→浪费 HCO_3^- 尿 Cl^-↓→血 Cl^-↑，血 K^+、Na^+↓
	8. 肝脏尿素合成↓

ADH 抗利尿激素；RAA 肾素血管紧张素醛固酮

四、血的 pH

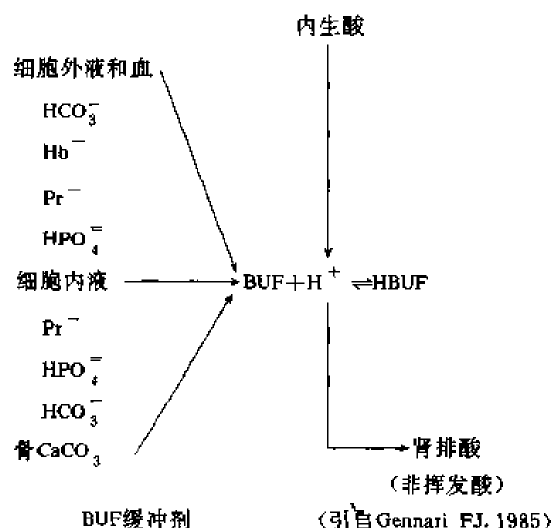
（一）血中酸的来源与 pH 的缓冲　血中 H^+ 活

动度是由血中酸碱缓冲系的相互作用决定的。保持pH的相对稳定才能维持机体正常代谢的进行。当pH<6.8或>7.8，生命活动即停止。机体代谢过程中不断产生大量的酸。血中的酸可分为挥发酸和非挥发酸（固定酸）。挥发酸（即H_2CO_3）可转化为CO_2不断由肺排出，非挥发酸即由肾排出。血中酸的主要来源如下：



必须指出，酸碱内环境稳定不仅仅是酸与碱的化学反应问题。以往许多酸碱指标是体外（试管内）测得的，缺乏整体观。血中HCO_3^-的变化直接受PCO_2的调控，也与电解质、BUN、抗利尿激素、甲状旁腺、血管紧张素，醛固酮等代谢有关。

一般情况下，由食物产生的内生酸（非挥发酸）由细胞外、细胞内和骨的缓冲物质缓冲，然后由肾排出。酸排出后产生新的HCO_3^-对其他被消耗掉的缓冲物质进行反滴定使它们恢复原来水平。因为肾排酸需一定的时间，应急时主要靠软组织、肝、骨等各组织的缓冲。缓冲可分以下三方面。



此外，由代谢所产生的挥发酸，由肺排泄，其中HCO_3^-占81%，$HHbCO_2$占11%，物理溶解占8%（细胞外液5%，细胞内液3%）。

（二）H-H方程（Henderson-Hassalbach，即"三量"相关方程）

$$pH = pk' + \lg \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

∵$[H_2CO_3]$由CO_2溶解量而定

$$\therefore pH = pk' + \lg \frac{[HCO_3^-]}{\alpha PCO_2} = 6.1 + \lg \frac{24}{1.2} \quad \left(\frac{20}{1}\right) = 7.4$$

因为血浆里缺乏碳酸酐酶，CO_2解离（水化）为碳酸的量极微，仅为溶解量的1/800，可忽略不计。αPCO_2的量对血浆CO_2总量而言，虽少，但它是CO_2进出血中的驱动力。

（三）pH的调节

正常时，体内所产生的H^+，约1/2在细胞外液主要与HCO_3^-结合；1/2进入细胞内，与K^+、Na^+交换的同时，与细胞内缓冲系结合。细胞内的pH为6.8，细胞内的缓冲能力较细胞外强，且随着酸中毒的程度而增加。慢性酸中毒时，在细胞内被缓冲的H^+要多一些，特别是骨。

肺和肾是调节pH的主要器官。肺每日呼出CO_2（碳酸气）约14000mmol；肾每日排出非挥发酸约50～100mmol，其中3/4是NH_4^+（如NH_4Cl等），1/4是可滴定酸。肾的主要功能是排H^+，泌NH_3，回收HCO_3^-。肾调节酸碱平衡不是直接的，而是先通过调节Na的平衡来实现的。体液中$[H^+]$：$[Na^+]$为1∶300000。尿的pH偏酸为多，但为了保持血中pH稳定，尿的pH也要有波动，波动范围在4.6～8.0。肾对酸碱的调节机制如图。

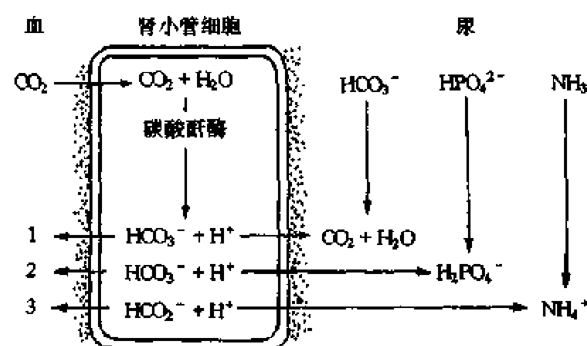


图11-3-2 肾对酸碱的调节机制

呼酸时泌酸主要靠肾小管增加Na/H交换；代酸时泌酸主要靠远曲小管H^+泵。因为净酸的排泄主要是尿NH_4^+，所以除H^+泵外，泌NH_3也是极为重要的。代酸时，如肾功能良好，尿NH_4^+可升高5倍以上。这时，因为NH_3为碱性，$NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+$，尿中游离的$H^+$↓，尿pH并不一定偏酸（可为6左右）。慢性肾衰患者虽然尿pH为酸性，pH<6.0，但由于泌NH_3↓所以净酸排泄↓，这是尿毒症酸中毒的主要原因。

实验证明集合管有泌酸细胞和泌碱细胞，它们均受醛固酮的调控。Al-Awqati提出呼酸时泌酸细胞泌酸增加，而泌碱细胞泌碱是否增加尚未肯定。

但他说过去曾经有人发现慢性呼酸时，尿中 HCO_3^- 增多。我们在临床实践中证实慢性呼酸病情好转时，随着 PCO_2 的下降，升高的 HCO_3^- 也会下降，泌碱细胞泌碱必然增加。

从上可将酸碱紊乱时，肾脏的反应归纳如下：

(1) PCO_2↑时，HCO_3^- 回收↑。

(2) PCO_2↓时，HCO_3^- 排泄↑。

(3) 体内 H^+↑时，HCO_3^- 回收↑，可滴定酸 $H_2PO_4^-$ 和 NH_4^+ 的排泄也↑。

(4) HCO_3^- 原发性丢失时，肾小管泌 H^+ 排 H^+↑。

(5) 血浆 HCO_3^- 原发性↑时，排 HCO_3^-、排 K^+、排 H^+↓。

以上反应均直接或间接与 HCO_3^- 系有关。因此肾小管细胞内和膜上碳酸酐酶所引起的作用十分重要。

体内产生的 CO_2，有一部分是由 Hb 和蛋白系以碳氨化合物的形式进行运转的。

蛋白质所含的氨基酸是两性的，可接受 H^+，防止 pH 下降；或供应 H^+，防止 pH 上升。

肝脏对酸碱平衡的调节作用以往未受到应有的重视，氨基酸脱羧时产生了大量的 HCO_3^-。这些 HCO_3^- 在尿素合成过程中被消耗了。合成 1mol 的尿素要消耗 2mol 的 HCO_3^-。

$$2NH_4^+ + 2HCO_3^- \longrightarrow (NH_2)_2CO + 3H_2O + CO_2$$

换言之，尿素的合成与酸碱内稳密切相关，代酸时，尿素合成↓，代碱时，尿素合成↑。

全身的 CO_2 总量为 6mol，其中 5/6 在骨。这就说明骨的缓冲作用十分重要。骨中 CO_2 包括 CO_3^{2-} 和 HCO_3^-，前者占 60%，后者占 40%。Burnall 发现一般代酸 5～10 天后，骨中 CO_3^{2-} 下降约 10%，而代碱时 CO_3^{2-} 的上升仅为 4%。

骨对酸碱的调控除 CO_2 外，H^+ 与 Na^+、K^+、Ca^{2+} 的交换也很重要。代酸时，由于骨 Ca 的溶解，尿 Ca^{2+} 增加。呼酸时，骨的缓冲作用较代酸为弱。

以往认为 $CaCO_3$ 的缓冲是破骨细胞的作用。新近研究认为破骨细胞的行为是由成骨细胞介导的。成骨细胞调控 H^+-Na^+ 交换，也调控 Cl^--HCO_3^- 交换。Cl^--HCO_3^- 交换受细胞内 Ca 与 cAMP 的影响。

(四) AB、CO_2-CP 和呼吸对 AB 的影响

AB 是血浆中实际 HCO_3^- 含量，参考值 22～27mmol/L。代酸时 AB↓，代碱时 AB↑，有实际意义。

CO_2-CP 是血浆（或血清）中 CO_2 的含量，它代表人体 HCO_3^- 的贮备量，单位为 mmol/L 或 vol%（每 1mmol/L = 2.2vol%）。CO_2-CP 测定方法简便，应用已久，但有以下缺点：①慢性呼酸 + 代酸时，前者 CO_2-CP↑，后者 CO_2-CP↓，互相抵消，容易造成假象。②这项测定是在体外试管内进行的，当血中 pH 偏低时，结果较体内实际含量高。③操作本身技术误差较大。

由于以上缺点，有了血气测定之后，CO_2-CP 这项检查基本上已经不用了。但是 BuBose 指出诊断酸碱紊乱时，要将由计算所得的血浆 HCO_3^- 值（即由血气分析所计算的 HCO_3^- 值）和实测所得的血浆 HCO_3^- 值两者进行对比，以除外实验室误差。而实测 HCO_3^- 最简便的方法仍然是 CO_2-CP 法，因此，在考虑到以上所指出的缺点之后，CO_2-CP 测定法不仅可供参考，而且还有对照作用。

体外实验（试管内）证明 AB（即 HCO_3^-）是不受呼吸影响的，一定的 PCO_2 所形成的 HCO_3^- 全部留在血浆和红细胞内。开放性和非开放性缓冲碱不断相互调节以保持 AB 不变。

但是活体实验证明血浆、组织液和细胞内液中 HCO_3^- 的变化并不是一致的。当 CO_2 潴留，pH 下降 0.3 时，血浆里的 HCO_3^- 增加 9mmol/L，而组织液中的 HCO_3^- 只增加 0.6mmol/L。这时血浆里的 HCO_3^- 逐渐进入组织液和细胞内，所以，血浆的实际 HCO_3^- 较体外实验测得的 HCO_3^- 低。这说明在体内 AB 必然受到呼吸的影响。

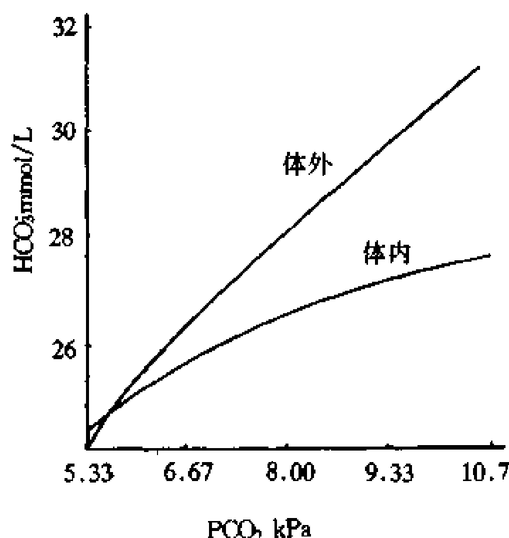


图 11-3-3

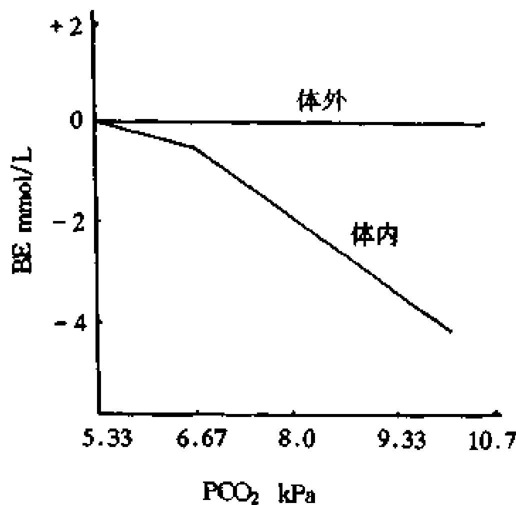


图 11-3-4

举例

	pH	$PaCO_2$ kPa	HCO_3^-	SB (mmol/L)	BE_P
(1) 单纯性慢呼酸	7.31	9.33	35	31	+9
(2) 慢呼酸+代酸	7.19	9.33	26	23	0.5
(3) 单纯性慢呼碱	7.55	2.67	17	21	-6

从上可知体外和体内的结果不一样，实际的 HCO_3^-、AB随着 PCO_2 的变化而变化，有实际意义。SB、BE等指标是体外检测的，因而没有实际应用价值。从举例可知单纯性慢呼酸时BE显示"代碱"，其实没有代碱；而慢呼酸+代酸时BE却"正常"，其实酸中毒相当严重。正因为这样，生化教科书（如Mont-gomery书）和病理生理的书（如Kaufman书）在酸碱代谢个案分析时早已将这些多余的指标删去而加上电解质等有用的参数。经过由美国麻醉学会以及有关专家组织的大西洋两岸酸碱辨证之后，意见已逐渐统一了（参考 Cohen、Rose、Valtin 和 Narrins 等人专著）。

第二节 血气的临床应用

一、低 O_2 血症和呼吸衰竭

组织缺 O_2（线粒体 PO_2<1.0kPa）可分四型即①低 O_2 血症缺 O_2；②循环性缺 O_2；③贫血性缺 O_2；④组织中毒性缺 O_2；以低 O_2 血症为多见。临床上以 PaO_2 的高低将低 O_2 血症分为轻、中、重三型。轻型 10.7～8.0kPa，中型 8.0～5.3kPa，重型<5.3kPa。轻型低 O_2 血症 CaO_2 往往仍正常，而贫血与CO中毒者 PaO_2 虽然正常 CaO_2 却往往下降，$\dot{D}O_2$ 不足。海平面正常人 PaO_2 = 14.1 - 0.43 ×年龄（kPa）。高原地区 PaO_2 相应↓。我国西宁地区海拔 2200m，PaO_2 一般为 9.5kPa。另外肥胖者 PaO_2 也偏低，尤其是卧位。PaO_2 除个别情况外不会<2.7kPa，因为这是维持生存的最低限。

表 11-3-4 低 O_2 血症的原因和发生机制

原因	发病机制	举 例
P_AO_2↓	1.F_IO_2 低 2.V_A 不足	高原、高空、慢阻肺和呼吸肌麻痹等
V/Q 比例失调	1. 气道阻塞 2. 肺泡壁破坏或增厚 3. 毛细血管床减少 4. 血管疾患 5. 肺动脉压改变	如慢阻肺、肺炎、肺水肿、肺动脉狭窄、休克、血栓、心脏右→左分流等
分 流	右→左分流	ARDS、肺不张、肺水肿、肺内血管瘤、支扩、心衰、肝硬化等
$C\bar{v}O_2$↓	组织 O_2 耗↑	代谢率↑或心排出量↓
弥散障碍	气血屏障↑	肺水肿、肺纤维化、间质性肺炎等

1.V/Q 比例失调一般是指效应分流或效应死腔增大，V/Q=0 相当于解剖分流，V/Q=∞相当于解剖死腔；
2. 静息时一般不会有弥散障碍；
3. 慢阻肺：慢性阻塞性肺部疾患。支扩：支气管扩张

从表 11-3-4 可知低 O_2 血症大都与肺疾患有关，但肺外因素如心排出量和代谢率也不可忽视。低 O_2 血症时如 CI↑，$\dot{D}O_2$↑，$\dot{V}O_2$ 相对↓，PaO_2 即↑；休克时代谢率↑，$P\bar{v}O_2$↓，PaO_2 即↓。曾广斌（1990）报道 COPD 患者运动后 PaO_2↓者与 CI↓等因素有关。

肝硬化时肝脏对前列腺素 F_2、血栓素 A_2 以及缓激肽、血管活性肠肽等多肽类物质的降解作用减弱使肺内血管扩张导致分流↑造成低 O_2 血症。根据沙文阁等对肝硬化合并肺血管病变的病理解剖分析，发现肺小动脉不仅数量明显增多，而且还常有肥厚和扩张；胸膜有蜘蛛痣者达 20%。根据我院 9 例肝硬化失代偿患者的分析，PaO_2 为 10.6 ± 2.1kPa（80.6 ± 16.0mmHg），$A\text{-}aDO_2$ 为 4.5 ± 2.9kPa（34.6 ± 21.7mmHg），Qsp/Q_T 为 11 ± 0.1%。以上结果与正常组对照 P 值均<0.01。

脑外伤患者往往出现低 O_2 血症，主要原因是脑外伤后，尤其是当下丘脑受伤，可引起交感释放使周围血管收缩，血液从高阻力的体循环流向低阻力的肺循环，肺内动静脉吻合开放，分流↑、V/Q 比例失调所造成的。有的可因呼吸暂停引起弥漫性

微小肺不张导致低 O_2 血症。有的可因气道阻塞导致低 O_2 血症。

就肺而言，低 O_2 血症最常见的原因是 V/Q 失调，这种情况吸 O_2 有效；但当 $Qsp/Q_T > 25\%$ 时，吸 O_2 往往无效（F_IO_2 0.5 而 PaO_2 ↑ < 1.3kPa）。正常情况下，F_IO_2 每↑0.2，PaO_2 应↑13.3kPa。

目前，呼吸监护学已成为一门学科。血气是诊断呼吸衰竭（呼衰）和进行呼吸监护必要的手段。一般说，$PaO_2 < 8.0$kPa 时可能出现呼衰（组织缺 O_2），但对慢阻肺患者来说，由于机体长期 O_2 耗相对↓，心排血量↑，Hb↑，P_{50}↑，O_2 的释放和利用率也相对↑，PaO_2 要 < 4.7kPa 时方出现呼衰。

明显的低 O_2 血症是呼衰最重要的标记，而 $PaCO_2$ 可高可低。$PaCO_2$ 不升高的呼衰为Ⅰ型呼衰（换气衰竭），此类患者如 ARDS、心衰、肺水肿等 $AaDO_2$ 和 Qsp/Q_T 均明显↑；$PaCO_2$↑的呼衰为Ⅱ型呼衰（通气衰竭）如慢阻肺等，此类患者V/Q↓，由于 P_AO_2↓，所以 $AaDO_2$ 不↑，但 Qsp/Q 却↑。

关于Ⅰ型呼衰时 $PaCO_2$ 不↑的机理以往的解释不正确。主要的机理是肺内血流量↓，$P_{ET}CO_2$↓引起的（参阅后面中心静脉血气的临床应用和碳酸气图的临床应用）。

低 O_2 血症和呼衰举例（例 4、5、6 引自 Martin）

例 1　男性，47 岁，肺结核史 10 年，因痰栓呼吸困难 10 小时，昏迷 2 小时入院。血压 17.6/10.1kPa，脉搏 128/min，呼吸 40/min。

	pH	$PaCO_2$ kPa (mmHg)	PaO_2 kPa (mmHg)	P_AO_2 kPa (mmHg)
入院时	7.00	12.3(92)	4.0(30)	4.7(35)
2 小时后	7.01	18.1(136)	15.4(116)	17.3(130)
	$AaDO_2$ kPa (mmHg)	F_IO_2 %	Qsp/Q_T %	Hb g/L
入院时	0.7(5)	21	22	90
2 小时后	1.9(14)	42	4	90

患者为急性呼衰Ⅱ型。因为 P_ACO_2↑，P_AO_2↓，PaO_2 必然↓。F_IO_2 0.42 后，虽然 PaO_2↑但 $PaCO_2$ 也↑。分流的计算以 CaO_2-$C\bar{v}O_2$ 为 3.5vol% 计因为患者心功能代偿较好。

例 2　女性，64 岁，肺心病 10 年近 3 年咳喘加重。血气如下：

pH	$PaCO_2$ kPa(mmHg)	PaO_2 kPa(mmHg)	F_IO_2 %
7.39	6.9(52)	7.9(59)	21
HCO_3^- mmol/L	$AaDO_2$ kPa(mmHg)	Qsp/Q_T %	Hb g/L
31	3.5(26)	17	160

患者为慢性呼衰Ⅱ型，长期 $PaCO_2$ 偏高，PaO_2 偏低，组织已适应，Hb 也略↑。

例 3　女性　55 岁　胰腺炎术后

	pH	PCO_2 kPa (mmHg)	PO_2 kPa (mmHg)	F_IO_2 %
动脉血(a)	7.39	4.0(30)	16.4(123)	70
混合静脉血($\bar{v}$)	7.22	4.5(34)	4.1(31)	70
	SO_2 %	$A\text{-}aDO_2$ kPa (mmHg)	Qsp/Q_T %	Hb g/L
动脉血(a)	98	45(338)	14	120
混合静脉血($\bar{v}$)	50			

说明：患者为Ⅰ型呼衰，术后心导管监护，同步测定动脉血气和混合静脉血气。这样，分流的计算就准确了（如果没有混合静脉血的血气检测，周身的 O_2 耗量一般只能估计）。

此时 $P_AO_2 = 66.5 - 5.5 = 61.3$kPa

$$CcO_2 = 12 \times 1.34 \times 1 + 0.023 \times 61.3 = 17.47$$

$$CaO_2 = 12 \times 1.34 \times 0.98 + 0.023 \times 16.4 = 16.13$$

$$C\bar{v}O_2 = 12 \times 1.34 \times 0.5 + 0.023 \times 4.1 = 8.13$$

代入后 $Qsp/Q_T = \dfrac{CcO_2 - CaO_2}{CcO_2 - C\bar{v}O_2} = \dfrac{1.34}{9.34} = 0.14$（即 14%）

例 4　男性，65 岁，慢阻肺（吸烟 45 年，40 支/日）因急性发作足肿、发绀数日来院。血气如下：

	pH	$PaCO_2$ kPa(mmHg)	PaO_2 kPa(mmHg)
第一次	7.36	8.0(60)	4.7(35)
6 小时后(神志不清)	7.10	10.7 (80)	5.3 (40)
气管插管后 1 小时	7.30	6.7 (50)	10.7 (80)
利尿剂、激素抗生素治疗后	7.56	5.3 (40)	8.6 (65)
出院后	7.37	7.3 (55)	7.8 (58)

	SaO_2 %	HCO_3^- mmol/L	F_IO_2 %	Hb g/L
第一次	51	33	21	170
6 小时后(神志不清)	64	24	21	/
气管插管后 1 小时	90	24	40	168
利尿剂、激素抗生素治疗后	94	35	28	150
出院后	88	31	21	

患者第一次血气为Ⅱ型呼衰，慢性呼酸。6 小

时后呼酸加重还合并代酸。气管插管后1小时呼酸好转。用利尿剂、激素和抗生素后为呼酸后代碱，补充KCl后病情好转出院。

例5 男性，54岁，CO中毒

	pH	$PaCO_2$ kPa（mmHg）	PaO_2 kPa（mmHg）	F_IO_2 %
因气急头痛测定	7.43	5.0（38）	12.0（89）	21
第二天昏迷	7.36	4.1（31）	10.7（79）	21

	SaO_2 %	COHb %	HCT %
因气急头痛测定	98计算值		44
第二天昏迷	53实测值	46	

例6 男性，55岁，冠心病 硝酸酯治疗 脉O_2仪监护

	PaO_2 kPa（mmHg）	F_IO_2 %	SaO_2 %	SpO_2 %	MetHb %
三天前血气	11.2（84）	21	95计算值		
脉O_2仪监护		21		85脉O_2仪	
血气对照	11.3（85）	21	84实测值		7.2
停硝酸脂2天后		21		92脉O_2仪	

二、中心静脉血气的临床应用

因为静脉血气差异大，所以血气测定都采用动脉血（或动脉化毛细血管血）。近年来，动物实验和临床实践均已证实对循环衰竭患者动脉血气不能反映病人的真实情况，反而容易造成假象。此时，动脉血往往表现为呼碱而静脉（中心静脉或混合静脉）血却表现为呼酸，即动脉血为碱血症而静脉血为酸血症。正常情况下，动静脉血的pH差（ΔpH）、PCO_2差（ΔPCO_2）和HCO_3^-差（ΔHCO_3^-）都很小，ΔpH = 0.03，ΔPCO_2 = 0.8kPa（6mmHg），ΔHCO_3^- = 1～3mmol/L；循环衰竭时二者差值增大，预后不良。

动物实验说明当心搏出量的下降＞20％时（此时血压可尚未下降），动静脉血二者的分离（差值）现象就明显（表11-3-5）。

循环衰竭时动静脉血气分离现象的机理除组织中产生的CO_2增多外，更重要的是肺血流量↓。肺的血流量↓一方面使$P_{ET}CO_2$↓导致$PaCO_2$↓，另一方面由于肺内灌注↓，V/Q↑，死腔↑，导致PaO_2↓。这时组织O_2供↓，O_2耗↑，产生的CO_2也↑，$P\bar{v}CO_2$↑。由于$P\bar{v}CO_2$↑，造成细胞内酸中毒，有人称为静脉性呼酸。Deshwukh将心肺复苏时是由于冠状静脉$PvCO_2$↑所造成的心肌酸中毒称心肌性呼酸。若是物理溶解的CO_2（即PCO_2）进入红细胞内↑，在碳酸酐酶的作用下，结合的CO_2（即HCO_3^-）就会↑，动静脉血HCO_3^-的分离现象就明显。总之，循环衰竭时静脉血气更能反映病理生理的真实情况。

表11-3-5 循环衰竭时动静脉血气的差异

	ΔpH	ΔPCO_2 kPa（mmHg）	$P_{ET}CO_2$ kPa（mmHg）	乳酸 mmol/L	ΔPO_2 kPa（mmHg）
对照组	0.03	0.8(6)	5.1(38)	1.8	6.6(50)
Grundler（1986）	0.27	4.9(37)	↓↓	3.2～6.4	/
Mathias（1988）	0.31	4.7(35)	/	3.0～6.5	9.3(70)

注：结合的CO_2（即HCO_3^-）可由pH与PCO_2按HH方程计算。

近年来，因为儿科监护时取血难，有人自胫骨前穿刺（intraosseous），取骨髓血替代混合（或中心）静脉血测定pH和PCO_2，结果满意。这是了解组织酸碱状态的简便方法。

中心静脉血气举例：男性10岁，室缺修补后

		pH	PCO_2 kPa（mmHg）
91.3.5	14时	a. 7.25	5.7（43）
		v. 7.22	7.5（56）
	17时（休克）	a. 7.03	4.1（31）
		v. 7.36	4.0（30）
91.3.6	上午	a. 7.36	4.4（33）
		v. 7.34	4.8（36）

		HCO_3^- mmol/L	PO_2 kPa（mmHg）	F_IO_2 %
91.3.5	14时	19	27.6（207）	50
		27	8.8（66）	50
	17时（休克）	8	13.1（98）	70
		17	5.5（41）	70
91.3.6	上午	19	14.0（105）	29
		20	6.3（47）	29

患孩术后当天14时动静脉血ΔPCO_2分离、ΔHCO_3^-也分离；17时出现休克，动静脉血ΔpH分离很明显，经过抢救，18小时后“分离”现象消失，病情明显好转。

三、酸碱紊乱

（一）酸碱紊乱的临床类型 除呼酸、呼碱、

代酸、代碱四类单纯性酸碱紊乱外，混合性酸碱紊乱可分三类：①呼吸-代谢紊乱：即呼酸＋代酸、呼酸＋代碱、呼碱＋代酸、呼碱＋代碱；②混合性代谢性酸碱紊乱：即代酸＋代碱、阴离子隙（AG）增多代酸＋高 Cl 代酸、混合性高 AG 代酸、混合性高 Cl 代酸；③“三重性”酸碱紊乱：即代酸＋代碱＋呼酸、代酸＋代碱＋呼碱。

（二）单纯性酸碱紊乱的发病机理和病因

表 11-3-6　单纯性酸碱紊乱的发病机理和常见病因

	pH	$PaCO_2$	HCO_3^-	常见病因	
代酸	↓↑	↓	↓	AG 酸中毒：（AG↑）	①酮酸、乳酸、$H_2PO_4^-$、SO_4^{2-}↑，如糖尿病、肾衰、心衰、休克、缺 O_2、脱水等；②药物性：如水杨酸过量、甲醇、乙醇等
				高氯性酸中毒：（AG 正常）	①腹泻、肠瘘、输尿管乙状结肠术、肾小管性酸中毒；②药物性：如 NH_4Cl、$CaCl_2$、碳酸酐酶抑制剂、输等渗盐水太快等
代碱	↑↓	↑	↑	1. 氯敏感代碱（尿 $Cl^- < 10 \sim 15mmol/L$）：呕吐、胃管吸引、利尿剂、碱剂、高碳酸血症后　2. 氯不敏感代碱（尿 $Cl^- > 10 \sim 15mmol/L$）：皮质激素、醛固酮症、库兴综合征、低钾　3. 其他：甲旁腺功能↓	
呼酸	↓↑	↑	↑	通气不足：如肺心病、呼吸肌麻痹、安眠药、过度肥胖、胸廓畸形，以及人工呼吸机使用不当等。	
呼碱	↑↓	↓	↓	通气过度：如哮喘、肺纤维化、缺 O_2、脑震荡、左心衰早期、水杨酸中毒、精神过度紧张、肝硬化、妊娠以及人工呼吸机使用不当等。	

注：①实线表示原发性、虚线表示继发性（代偿）。②代偿后 pH 趋向正常。③代碱时肺的代偿很有限。④$AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$。⑤氯敏感代碱，输盐水有效；氯不敏感代碱，输盐水无效

单纯性酸碱紊乱的发病机理

1. AG 代酸　AG 代酸是肾脏排 H^+ 功能障碍或酸的阴离子（A^-，即 acid anion）贮积所造成的。A^- 已知的有 29 种，包括无机酸 A^- 如 $H_2PO_4^-$、SO_4^{2-} 和有机酸 A^- 如乳酸、丙酮酸、酮体等。

2. 高 Cl 代酸　正常时，体内产生的 H^+ 与缓冲剂和 A^- 一起由尿排泄。当体内 HCl、NH_4Cl 等酸性物质增多时，为了维持阴阳离子平衡，血中 HCO_3^-↓，Cl^-↑，造成高 Cl 代酸。肾小管性酸中毒时，尿净酸（$NH_4^+ + H_2PO_4^- - HCO_3^-$）排泄↓而 AG 正常，所以血中 HCO_3^-↓，Cl^-↑；腹泻时，由于 $NaHCO_3$ 丢失，血 Cl^- 必然↑（图 11-3-5）。另外，随着 A^- 的排泄，血 Na^+↓，细胞外液容量↓，肾脏回收饮食中的 NaCl↑，致使血 Cl^-↑。

正常		高氯性代酸	
Na^+ 140	Cl^- 103	Na^+	Cl^-
	HCO_3^- 25		HCO_3^-
	AG 12		AG

图 11-3-5　高氯性代酸时阴阳离子平衡示意图

附：代酸新分类（Halperin 1992）

产酸过多代酸

（一）血浆阴离子积聚（AG↑）

（1）L 型乳酸酸中毒（组织缺 O_2、肝病）

（2）酮症酸中毒

（3）D 型乳酸酸中毒（肠道失调）

（4）中毒

（5）其他，如高渗综合征

（二）阴离子从肾（或肠）排泄（AG 正常）

（1）甲苯分泌的马尿酸

（2）阴离子重吸收障碍（如酮症酸中毒＋乳酸酸中毒）

非产酸过多代酸

（一）$NaHCO_3$ 直接丢失

（1）肠道丢失

（2）肾丢失

（二）排 NH_4^+ 减少

（1）尿 pH↑者泌 NH_3 多，尿中游离的 H^+ 少。

（2）尿 pH↓者泌 NH_3 少，尿中游离的 H^+ 多。

3. 代碱

体内酸减少或碱增多时，都可以使血中 HCO_3^- 增多，产生代碱。正常人血中 HCO_3^- 超过 HCO_3^- 肾阈（27mmol/L 左右）时，多余的 HCO_3^- 很快由尿排泄；如果肾小球滤过率（GFR）下降或肾回收

HCO_3^- 增加时，HCO_3^- 就一直维持在一定的高度，造成代碱。促使 HCO_3^- 回收增加的主要因素有：细胞外液有效容量下降、低 K^+、低 Cl^-、高醛固酮症和高碳酸血症等；低 Cl 和失水均可使远曲小管回收 HCO_3^- ↑。

低 Cl 性碱中毒而尿 Cl 低者，输盐水有效，因为输盐水后，GFR 恢复正常，血 Cl^- 上升，HCO_3^- 即↓；对严重低 K^+ 或原发性醛固酮症、库欣综合征代碱患者，输盐水无效，因低 K^+ 未能纠正。

4. 呼酸

呼酸的发病机制是由于肺泡通气量减少，体内产生的 CO_2 不能全部排出体外，致使血中 $PaCO_2$ 升高。呼酸时，肾回收 HCO_3^- ↑。4 天后回收的 HCO_3^- 相对稳定，病程转为慢性。以后，随着 $PaCO_2$ 的↓，HCO_3^- 也逐渐↓。如 $PaCO_2$↓太快将会造成呼酸后代碱。

5. 呼碱

呼碱的发病机制和呼酸适相反。呼碱时，$PaCO_2$ 降低，由于 $PaCO_2$ 降低，HCO_3^- 也随之减少，以维持血中 pH 稳定。呼碱时，尿中 HCO_3^-、排泄↑，排 Cl^-↓，前者导致净酸排泄↓，后者导致血 Cl^-↑。

（三）酸碱紊乱的诊断

1. 诊断步骤

酸碱紊乱诊断一定要结合病史和临床有关资料综合分析。血气所测定的 pH 和 $PaCO_2$ 和由它们按 H-H 方程所求得的 HCO_3^- 值是分析诊断的客观参数。近年来更强调要结合血中电解质（甚至尿中电解质，尿 AG、尿渗透压隙）的变化进行分析。这样，对酸碱电解质内稳的了解就更加全面了。诊断步骤是：

（1）同时测定血气和电解质。

（2）将计算所得的 HCO_3^- 值和实测所得的 HCO_3^- 值进行比较，排除实验误差；两者相比 < ±2mmol/L 为正确。排除技术误差还可以采用 $[H^+] = 24 \times \frac{PaCO_2}{HCO_3^-}$ 简化方程进行（分压单位为 mmHg）。

（3）计算 AG。

（4）计算酸碱紊乱的代偿预计值。

（5）比较血浆 Na^+ 与 Cl^- 浓度、AG 与 HCO_3^- 浓度和 Cl^- 与 HCO_3^- 浓度。

（6）检测尿中电解质和 pH（代碱或高 Cl 代酸）。

2. 单纯性酸碱紊乱和混合性（指呼吸-代谢）酸碱紊乱的鉴别。

近年来大多采用单纯性酸碱紊乱时“三量”相关预计值的计算鉴别之（表 11-3-7）。实测值与预计值基本相符时为单纯性酸碱紊乱，不相符（失代偿）时为混合性酸碱紊乱。

代偿是继发的而且是有限的。单纯性代碱时，肺代偿肾，$PaCO_2$ 升高，但因为通气不足会造成低 O_2 血症，所以 $PaCO_2$ 代偿升高很有限，很少 > 7.3kPa；如果 > 8kPa，肯定合并呼酸。单纯性急性呼酸时肾代偿肺，HCO_3^- 增多；$PaCO_2$ 每升高 1.33kPa，HCO_3^- 升高大约为 1mmol/L；单纯性慢性呼酸时，$PaCO_2$ 每升高 1.33kPa，HCO_3^- 增多 3～4mmol/L。因此，急性呼酸时，HCO_3^- 不会 > 30mmol/L，如 > 30mmol/L，表明合并代碱；同时 HCO_3^- 也不会 < 26mmol/L，如果 HCO_3^- < 26mmol/L，表明合并代酸。另外单纯性慢性呼酸时，肾的代偿不会使 HCO_3^- > 45mmol/L。总之，代偿超过极限者即为混合性的酸碱紊乱。另外，除呼碱外，代偿后的 pH 值不会是正常的，如正常即为混合性酸碱紊乱。以往认为 pH 在 7.35～7.45（也就是 HCO_3^-/PCO_2 接近“20/1”）才算是代偿，否则为失代偿。实践证明这一定义不完全正确。因此，Madias 等五位权威对酸碱平衡的定义提出了新的概念（Kidney Int1979；16:612）。从那以后，酸碱紊乱代偿预计值公式就广泛被采用了。

表 11-3-7 酸碱紊乱代偿预计值及所需时间和限度

原 发	继 发	代 偿 预 计 值	所需时间	代偿限度
代 酸	PCO_2↓	$\Delta PCO_2 = \Delta HCO_3^- \times (0.15 \pm 0.02)$	12～24h	1.3kPa
代 碱	PCO_2↑	$\Delta PCO_2 = \Delta HCO_3^- \times (0.07 \pm 0.02)$	24～36h	7.3kPa
急呼酸	HCO_3^-↑	$\Delta HCO_3^- = \Delta PCO_2 \times (1.1 \pm 0.4)$	5～10min	30mmol/L
慢呼酸	HCO_3^-↑	$\Delta HCO_3^- = \Delta PCO_2 \times (2.6 \pm 0.2)$	72～96h	45mmol/L
急呼碱	HCO_3^-↓	$\Delta HCO_3^- = \Delta PCO_2 \times 1.5$	5～10min	17mmol/L
慢呼碱	HCO_3^-↓	$\Delta HCO_3^- = \Delta PCO_2 \times 3.75$	72～96h	12mmol/L

分压单位：kPa（引自 Kraut）

3. 单纯性代谢酸碱紊乱和混合性代谢酸碱紊乱的鉴别

重病人代酸+代碱并不少见。任何代酸患者在频繁呕吐或补碱过量时，都有可能合并代碱。正常人酸碱内稳的调节，需要一定的时间，比如细胞内外的离子交换完成时间需24～36小时。重病人，尤其是老年或肾机能减退者，由于Na-K-ATP酶和其它有关酶的活性下降，机体一时调节不灵（disorder)，代酸+代碱是完全可能的。代酸+代碱患者如通气不足或通气过度，还可合并呼酸或呼碱，即为“三重性”酸碱紊乱。

判断AG代酸是否合并代碱的方法是比较AG浓度和HCO_3^-浓度。计算AG差值和HCO_3^-差值，看两者差值是否大致相等。假设AG由平均参考值12上升为20，而HCO_3^-由平均参考值24下降为16，那么$\Delta AG=\Delta HCO_3^-$、即为单纯性AG代酸；如$\Delta AG \gg \Delta HCO_3^-$、即为AG代酸+代碱。如酮症酸中毒患者，因呕吐结果$\Delta AG \gg \Delta HCO_3^-$即为代酸+代碱。一般认为，当AG升高时，$HCO_3^-$“正常”(或大于正常)，即为代酸+代碱。Narins称它为不恰当的“正常”HCO_3^-浓度。Rose等提出“潜在的HCO_3^-”概念。他们证实代碱患者休克脱水时乳酸剧增，AG明显升高，HCO_3^-明显下降。这样，虽然HCO_3^-低于正常，也可诊断为代酸+代碱。

血浆中的阴阳离子是平衡的。$AG=Na^+-(Cl^-+HCO_3^-)$。如图11-3-5所示，HCO_3^-的变化与其它三因素有关。

一般说，AG>16mmol/L提示有机酸或（和）无机酸的阴离子增多，代替了HCO_3^-，为AG代酸；关于AG的参考值，Cecil内科学定为“12±2”，认为AG>14mmol/L即可诊断为代酸，然而国内有人提出AG高限以18～20mmol/L为宜。不同意见的原因有二：一是从血气计算的HCO_3^-是动脉血，它比静脉血小2mmol/L，二是$T-CO_2$除了HCO_3^-（结合的CO_2）外还应包括物理溶解的CO_2（约为1.2mmol/L)。根据Gabow等人意见：AG值应以静脉血CO_2总量为准。因此一般来说AG高限定为“16”即可；代酸合并代碱时AG高限以“18”为宜。

除了比较AG与HCO_3^-、Cl^-与HCO_3^-的浓度外，比较Na^+与Cl^-的浓度对判断酸碱紊乱也有一定的意义。正常时Na^+与Cl^-之比为1.4:1。因为Cl^-的变化与pH有关，与水的代谢也有关，而Na^+的变化仅与水有关。所以，如果Na^+:Cl^-失调即提示有酸碱紊乱。从图中可以看出：如Cl^-↓，Na^+与HCO_3^-必然相对↑；反之，Cl↑，Na^+与HCO_3^-就会相对↓。这与Cl^-转移，Cl^-与HCO_3^-两者呈负相关是一致的。例如细胞外液减少患者，血Cl^- 85mmol/L而血Na^+ 130mmol/L，两者都下降，但下降的幅度不成比例。Cl下降15%而Na下降7%，Cl↓>Na↓，提示代碱；反之，如Cl↑<Na↑，即提示代酸。

因为Cl^-与HCO_3^-呈负相关，高Cl代酸合并代碱时，血Cl^-和HCO_3^-可以“正常”（相互抵消）。这种情况的确存在，如肾小管性酸中毒患者原有高Cl代酸，呕吐后就可以合并代碱，这时血Cl^-和HCO_3^-不高也不低。腹泻和呕吐同时存在时，也可以是这样。因此了解病史十分重要。

危重病人的酸碱失常往往比较复杂，代酸时，HCO_3^-降低，但呼酸+代酸时，HCO_3^-可以不降低。肺心病呼酸因进食少，缺O_2可同时合并代酸，又因心衰应用碱化利尿剂而合并低K^+低Cl^-性代碱，呼酸、代酸、代碱可以同时存在，不能因为pH正常而否定酸中毒或碱中毒的可能。

另外，诊断酸碱紊乱还有以下4点需要注意：

(1) 除了血气与同步电解质外，往往还要参考血中的BUN、肌酐、乳酸、糖和渗透压等；

(2) 病重时，代谢因素和呼吸因素的变化可能同时存在，谁是原发谁是继发，就很难区分了；

(3) 要注意动态观察，自身前后对照；

(4) 当BUN/Cr比例明显↑时往往提示失水。

(四) 酸碱紊乱与电解质

1. 酸碱紊乱时电解质的变化

酸碱失常与电解质两者关系密切互为因果。高Cl^-、高K^+可引起酸中毒；低Cl^-、低K^+可引起碱中毒。反之，酸中毒时，血K^+上升，碱中毒时，血K^+下降。pH与K^+呈负相关。Cl^-可在肾小管自由交换，磷酸盐等其余阴离子不能自由交换，如Cl^-下降，肾小管阳离子交换可受影响；如阳离子正常，Cl^-下降时，HCO_3^-即上升，两者亦呈负相关。

代酸时，血K^+升高是由于细胞内外H^+-K^+交换的结果。糖尿病酮症酸中毒和乳酸酸中毒时，K^+的消耗较多，血K^+可以不高。

血中电解质的变化是遵循阴阳离子平衡（电中性）原则和细胞内外渗透压平衡原则而调节的。现将酸碱紊乱时，血中电解质调节机制和变化结果列于表11-3-8：

表 11-3-8 酸碱紊乱时血中电解质的变化

酸中毒		碱中毒	
调节机制	结果	调节机制	结果
尿中排 H^+ ↑，排 K^+ ↓	血 K^+ ↑	尿排 H^+ ↓，排 K^+ ↑	血 K^+ ↓
H^+ 移入细胞内，Na^+、K^+ 移入血清	血 K^+ ↑ 血 Na^+ ↓ =	Na^+、K^+ 移入细胞内，H^+ 移入血清	血 K^+ ↓ 血 Na^+ ↓ =
呼酸时随着 HCO_3^- ↑，Cl^- 移入细胞内尿 HCO_3^- ↓	血 Cl^- ↓ 尿 Cl^- ↑	呼碱时随着 HCO_3^- ↓ Cl^- 移入血清尿 HCO_3^- ↑ PO_4 移入细胞内	血 Cl^- ↑ 尿 Cl^- ↓ 血 PO_4 ↓
代酸时由于 HCO_3^- ↓ 如果 AG↑	血 Cl^- ↑ 血 Ca^{2+} ↑ 血 Cl^- 可正常	代碱时由于 HCO_3^- ↑（H^+ ↓）	血 Cl^- ↓，Ca^{2-} ↓

1. 酸中毒时，血清 K^+ ↑，但总体的 K^+ 还是低；
2. 低 K^+ 引起的碱中毒，由于尿排 K^+ ↓，排 H^+ ↑，尿呈酸性；
3. 严重长期低 K^+ 者常伴低 Mg^{2+}、低 Ca^{2+}

电解质的调节最终都归于肾，影响肾脏调节的因素很多，情况往往是很复杂的。

2. AG（anion gap，阴离子隙）的应用

AG 是血浆阴阳离子平衡中所需的未检测的 A^-，应用于临床已约 20 年。如上所述 AG 是诊断代酸 + 代碱和"三重性"酸碱紊乱时不可缺少的一个指标。一般说，代酸时，如果 AG 增加（参考值为 12±4）说明体液中有酸的积聚，为 AG 代酸，如果 AG 正常即说明为失碱性（高 Cl 性）代酸（表 11-3-9）。

表 11-3-9 高 AG 与低 AG 的原因

AG<8mmol/L	AG>16mmol/L
（1）未检测阴离子浓度↓，如严重的稀释性低 Na 和低白蛋白血症	（1）代酸
（2）血 Cl 估计过高，如高脂血症或溴化物中毒	（2）血浆缩白蛋白↑
（3）血 Na 估计过低，如高 Na 血症或粘稠度↑	（3）使用含 Na 盐的强酸药（HCl 除外）
（4）Na 以外阳离子的贮积，如 M 蛋白↑及严重高 Ca、高 Mg 或锂中毒。	（4）使用含阴离子的抗生素如羧苄青霉素
（5）严重的高 Cl 代酸	（5）严重的代碱

（引自 Sabatini and Kurtzman）

3. 低 Cl 低 K 对肾功能的影响（见下）

（五）尿电解质、渗透压与酸碱

表 11-3-10 低 Cl 低 K 对肾功能的影响

低 Cl	低 K
①使 GFR↓	①使 GFR↓
②激发肾素血管紧张素	②加速近曲小管和远曲小管 HCO_3^- 的重吸收
③加速集合管 HCO_3^- 的重吸收	③尿 Cl 排泄增加（严重低 K 时）
④减少集合管 HCO_3^- 的分泌	④促进盐皮质激素的反应
⑤增加肾对 K 的排泄	⑤降低尿浓缩功能
⑥降低尿浓缩功能	⑥肾血管收缩

除尿浓缩功能↓与肾血管收缩外，其余均能促使升高的 HCO_3^- 持续不降

1. 尿 AG 的临床应用

计算尿 AG 是为了估计尿 NH_4^+ 排泄状况，因为尿中的阴阳离子相等。$Na^+ + K^+ + 2Ca^{2+} + 2Mg^{2+} + NH_4^+ = Cl^- + H_2PO_4^- + 2HPO_4^{2-} + SO_4^{2-} +$ 有机阴离子……。一般饮食时，尿中排泄的 Ca^{2+}、Mg^{2+} 很少，而磷酸盐，硫酸盐和有机阴离子的排泄相对比较稳定。所以尿的阴离子隙大约是 80mmol/d。即尿电解质，$Na^+ + K^+ + NH_4^+ = Cl^- + 80$

尿 NH_4^+/d（mmol）= 0.8［Cl^- −（Na^+ + K^+）］× 尿量（升/d）+ 80

代酸可分为肾性代酸和非肾性代酸。当尿的 pH<6.5（也就是尿中 HCO_3^- 很少）时，如尿中 $Cl^- > K^+ + Na^+$，提示尿 NH_4^+ 多，代酸多为非肾性的；反之，如尿中 Cl^- 明显 $< K^+ + Na^+$，提示尿 NH_4^+ 可能少，这时，即应检测尿的渗透压，按以下公式计算尿 NH_4^+。

尿 NH_4^+ = 0.5［渗透压 −（2（$K^+ + Na^+$）− 葡萄糖 − 尿素）］

糖尿病酮症（尤其是用胰岛素时）由于酮体阴离子排泄↑，Cl^- 排泄↓，尿中电解质就不能反映上述情况，所以需要检测尿的渗透压。

2. 代碱时尿电解质的诊断意义（见图 11-3-6）

3. 高 Cl 代酸时尿电解质和尿 pH 的诊断意义

正常时，一般尿 Na^+ 40～220mmol/d，尿 K^+ 25～125mmol/d，尿 Cl^- 112～250mmol/d。腹泻时尿 Na^+ 尿 K^+ 均↓，肾小管性酸中毒时尿 Na^+ 尿 K^+ 均↑，低醛固酮时尿 K^+↓尿 Na↑。尿 pH 的临床意义参考前面"代酸新分类"。

（六）酸碱紊乱的治疗

酸碱紊乱的治疗除治疗原发病改善循环和呼吸，调节水电解质平衡外可归纳如下：

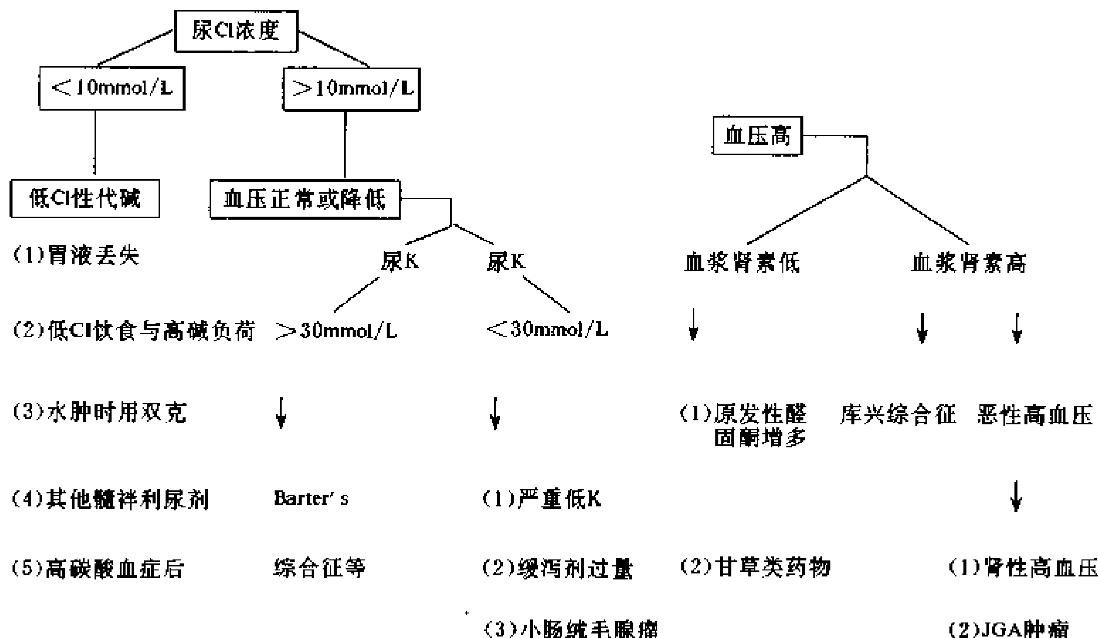


图 11-3-6

1. 代酸时补 $NaHCO_3$ 的剂量和方法要区别对待，医生要熟识它的作用和副作用，灵活掌握。有的代酸可不补碱（参考个案分析）。对大多数来说补碱量宜小不宜大，在血气监护下分次补。急性代酸患者，补碱后 HCO_3^- 上升到 14～16mmol/L 就可以了。因为随着净酸的排泄，肾可产生新的 HCO_3^-；有机酸，如乳酸，可转化为 HCO_3^-；另外，约有 50％的酸要靠细胞内非碳酸氢缓冲剂缓冲。

2. 代碱以防为主，因为不少代碱是医源性的。对一般代碱患者输液并补充 KCl 和适当 NaCl 往往可以奏效。Cl^- 是可以自由交换的阴离子，Cl^- 升高 HCO_3^- 即下降。有的代碱病人可用 10～20g 盐酸精氨酸，疗效好而副作用小，有的患者必要时可给 0.25g 乙酰唑胺（临时医嘱）既可利尿又可纠正代碱。低 K 性碱中毒补 K 时，必须同时补 Cl，Cl^- 将 Na^+ 带出，H^+-Na^+ 交换受抑，肾小管排 H^+ 减小，因而减轻碱中毒；另外 Na^+ 被带出，使 HCO_3^- 减少，纠正碱中毒。

3. 呼酸主要是改善通气，逐渐降低 $PaCO_2$。对肺心病急性发作患者，除应用敏感的抗生素外，要注意水电解质平衡（要使尿量增加）。呼酸时 pH <7.2，不要补碱。补碱要很慎重。因为呼酸时肾回收 HCO_3^- 增加，补碱将会增加肾的负担。

4. 呼碱可用重复呼吸或吸入 5％～10％ CO_2，必要时，可用安定抑制呼吸，但总的来说效果都不理想，ARDS 早期，HCO_3^- 代偿性下降，如补碱就错了。

5. 混合性酸碱紊乱的治疗要抓主要矛盾。假如低 Cl 代碱是主要矛盾，补 Cl 为主；假如 AG 代酸是主要矛盾，输等渗糖水和适量盐水使尿量增加（必要时用利尿剂），AG 自会下降。对代酸＋代碱患者，输液后尿量多，肾会排泄多余的酸和碱。因为尿多，要补足 KCl。

6. 不论补碱、补酸纠正电解质紊乱，都要不断地按照血气和同步电解质的变化逐渐地进行调整，不能呆板地按"公式"计算调补。

7. 应用人工呼吸器，一定要掌握好通气量。

8. 某些严重的代酸或代碱患者，可用透析疗法。

$NaHCO_3$ 是最常用的碱剂，其它"碱剂"基本上都被淘汰了。$NaHCO_3$ 作用快，疗效好，对代酸患者可改善心功能，但 $NaHCO_3$ 有以下副作用必需注意：

（1）可导致水、Na 潴留增加心脏负荷；

（2）可能引起代碱，结果造成代酸＋代碱，使病情加重；

（3）可使 $PaCO_2$ ↑ 抑制外呼吸；

（4）可造成低 K 导致心律失常；

（5）可加重脑组织酸中毒；

（6）可使 O_2 离曲线左移，加重组织缺 O_2；

（7）可使组织 O_2 的利用率↓，乳酸↑。

（七）举例

1. 男性 59 岁　哮喘持续状态激素无效

	pH	$PaCO_2$ kPa（mmHg）	HCO_3^-	K^+	Na^+
			(mmol/L)		
92.4.11	7.36	3.2（24）	14	3.7	155
92.4.13	7.31	6.1（46）	22	3.9	151
92.4.14	7.37	6.4（48）	28	4.4	135
	Cl^-	AG	BUN/Cr	PaO_2 kPa（mmHg）	F_IO_2 %
	(mmol/L)				
92.4.11	90	51	12.7/0.15	8.9（67）	29
92.4.13	115	15		7.2（54）	25
92.4.14	94	13		9.9（75）	25

患者通气量↑，$PaCO_2$↓，HCO_3^- 也相应↓，为呼碱；AG51mmol/L，而 $\Delta AG \gg \Delta HCO_3^-$，还合并代酸＋代碱。因为哮喘持续状态已 4 天，呼吸很快，出汗又多，非显性失水严重；此时 Na^+↑，BUN/Cr 比例也明显↑，提示高渗失水。由于失水造成痰栓，有痰咳不出，病情危重。虽用大量激素和 5% $NaHCO_3$ 100ml 无效，不仅无效，激素还促进 Na 的潴留，$NaHCO_3$ 量虽少，但高渗加重失水。后来，气管切开，加大输液量并利尿，代酸消除，病情好转。

2. 女性 80 岁　慢性肺心病　咳喘加重 1 月多　嗜睡 3 天

	pH	$PaCO_2$ kPa（mmHg）	HCO_3^-	K^+	Na^+
			(mmol/L)		
85.4.15	7.38	9.4（71）	42	5.1	134
85.4.16	7.26	10.1（76）	33	4.3	134
	Cl^-	AG	PaO_2 kPa（mmHg）	F_IO_2 %	
	(mmol/L)				
85.4.15	72	20	8.3（62）	29	
85.4.16	90	11	10.1（76）	29	

患者为代酸＋代碱＋呼酸。呼酸已 1 月余，机体对高碳酸血症已有所适应，故在“三重性”酸碱紊乱中，呼酸在这个时候不是主要矛盾。AG 虽增加，有代酸，但不严重，也不是主要矛盾。而血 Cl^-↓很明显，所以低 Cl 代碱是主要矛盾。患者经盐酸精氨酸 10g、氯化钙 1g、乙酰唑胺 0.25g 和适量生理盐水等治疗，当夜尿量 3000ml。第二天血 Cl^- 明显上升，HCO_3^- 下降，代碱纠正，AG 也降为正常。病情明显好转。

慢性呼酸＋低 Cl 代碱很常见，如每日尿量能＞1300ml 血 Cl^- 能逐渐↑，情况当会好转。

3. 男性 23 岁　失血性休克（腹部外伤内出血）

患者休克，无尿。血浆蛋白 38g/L（白蛋白 26g/L），Hb↓，BUN/Cr↑，Na^+、K^+、Cl^-↓，

	pH	$PaCO_2$ kPa (mmHg)	HCO_3^-	K^+	Na^+	Cl^-
				(mmol/L)		
91.7.26	7.19	6.1(46)	17	3.4	124	94
91.7.27	7.20	6.1(46)	18	3.7	142	105
91.7.29	7.30	6.3(47)	23	4.0	142	102
91.7.30	7.33	6.3(47)	25	4.4	148	99
91.7.31	7.34	6.3(47)	25	3.8	136	97
	AG	BUN/Cr	糖	PaO_2 kPa (mmHg)	F_IO_2 %	Hb g/L
	(mmol/L)					
91.7.26	13	12.7/0.1	4.7	13.1(98)	25	80
91.7.27	19	4.7/0.1		9.4(71)	29	80
91.7.29	17			8.3(62)	21	100
91.7.30	24			14.9(112)	29	100
91.7.31	14			14.7(110)	29	110

提示低渗低容。HCO_3^-↓而 Na^+↓＞Cl^-↓提示高 Cl 代酸。当 HCO_3^- 17mmol/L 时按预计值公式计算，$PaCO_2$ 为 4.2kPa 而病人实测的 $PaCO_2$ 为 6.1kPa，说明还合并呼酸。27 日（术后）轻度 AG 代酸＋呼酸。27～29 日每日尿量在 2300ml 以上，酸碱电解质尚平稳。30 日因 CO_2^-CP15mmol/L，补 $NaHCO_3$210mmol，致使 Na↑、HCO_3^-↑、AG↑，$\Delta AG \gg \Delta HCO_3^-$，为代酸＋代碱。这时心率呼吸加快，因病情需要又开始吸 O_2。尿的 pH8.0 表明 $NaHCO_3$ 过量。幸好患者年轻肾功能好，次日 AG↓，代酸代碱消除。

4. 女性 43 岁　感染性休克

	pH	$PaCO_2$ kPa (mmHg)	HCO_3^-	K^+	Na^+	
				(mmol/L)		
入院时	7.33	2.7 (20)	10	4.5	138	抗休克但未补碱
24 小时后	7.46	3.9 (29)	22	4.0	132	
	Cl^-	AG	PaO_2 kPa (mmHg)	F_IO_2 %		
	(mmol/L)					
入院时	96	32	10.5 (79)	21		抗休克但未补碱
24 小时后	93	17	13.3 (100)	21		

患者 HCO_3↓，$PaCO_2$ 相应↓，AG↑，为单纯性 AG 代酸。休克时，组织缺 O_2，乳酸贮积，休克纠正后，循环改善，缺 O_2 消除，乳酸转化为 HCO_3^-，血中 HCO_3^- 上升。Rose 称它为“潜在的 HCO_3^-”，Cohen 称它“隐藏的 HCO_3^-”。这说明有些代酸患者并不需要补碱。

5. 男性 55 岁　拔牙后感染昏迷 5 小时

血	pH	$PaCO_2$ kPa (mmHg)	HCO_3^-	K^+ (mmol/L)	Na^+
	7.32	5.7 (43)	22	5.8	144
尿	尿糖卌，酮体（－）				

血	Cl^-	AG (mmol/L)	BUN	糖	渗透压 mOsm/kgH_2O
	90	32	10.4	34.3	378
尿	尿糖卌，酮体（－）				

患者高渗性昏迷，$\Delta AG \gg \Delta HCO_3^-$ 为代酸＋代碱；血浆渗透压实测值 373mOsm/kgH_2O，计算值 332mOsm/kgH_2O，渗透压隙明显增大。

6. 女性 72 岁　脑溢血

	pH	$PaCO_2$ kPa (mmHg)	HCO_3^-	K^+	Na^+ (mmol/L)	Cl^-
89.8.18	7.18	4.4 (33)	12	3.4	149	115
89.8.21	7.25	6.1 (46)	20	2.7	180	140

	AG (mmol/L)	BUN/Cr	PaO_2 kPa (mmHg)	F_iO_2 %	输入/排出 ml/d
89.8.18	22	7.8/0.1	19.6 (147)	40	4850/9000
89.8.21	20	12.1/0.15	10.4 (78)	60	4100/4700

患者 8 月 18 日为 AG 代酸＋高 Cl 代酸，另外 $PaCO_2$ 也偏高，还合并呼酸。Cl^-↑＞Na^+↑有三种可能：一是高 Cl 代酸，二是失水，三是呼碱，从 BUN/Cr 比例来看也存在失水；8 月 21 日血 Na^+ 高达 180mmol/L，血 Cl^- 高达 140mmol/L，这一天尿 Na^+ 排泄仅为 1.5g，高渗失水十分严重。

7. 女性 26 岁　妊娠 35 周高血压

	pH	$PaCO_2$ kPa (mmHg)	HCO_3^-	K^+ (mmol/L)	Na^+
88.1.19	7.39	3.8 (28)	18	4.2	138

	Cl^-	AG (mmol/L)	PaO_2 kPa (mmHg)	F_iO_2 %
88.1.19	103	17	17.3 (130)	21

患者为慢性呼碱，可以说这是妊娠的一种生理反应，由于呼碱，所以 PaO_2↑，说明心肺功能良好。

8. 男性 67 岁　自发性气胸 2 天（诊断中的矛盾）

	pH	$PaCO_2$ kPa (mmHg)	HCO_3^-	K^+ (mmol/L)	Na^+
91.12.12	7.35	7.6 (57)	25	4.6	140

	Cl^-	AG (mmol/L)	PaO_2 kPa (mmHg)	F_iO_2 %
91.12.12	96	19	8.8 (66)	29

患者原有阻塞性肺气肿，发生气胸后通气不足为呼酸。这时 AG 略上升而 HCO_3^- 未下降，从电解质来分析 $\Delta AG > \Delta HCO_3^-$，似有代酸＋代碱；但从 $PaCO_2$ 上升来分析却不存在代碱。故为呼酸合并轻度代酸。这种矛盾有时可能存在。

9. 男性 65 岁　慢阻肺合并感染、足肿

	pH	$PaCO_2$ kPa (mmHg)	HCO_3^-	K^+ (mmol/L)	Na^+	Cl^-	[H^+] mmol/L
	7.36	7.8(58)	32	3.2	135	92	54
三天后	7.46	6.0(45)	32	3.1	133	91	34

患者第 1 次血气为慢性呼酸，$PaCO_2$ 每升高 1.33kPa（10mmHg），HCO_3^- 增加 3～4mmol/L，H^+ 增加 2～3mmol/L。HCO_3^- 的升高是由于非碳酸氢缓冲系的滴定和肾净酸排泄两种原因所致。三天后患者 $PaCO_2$ 已↓，但 HCO_3^- 仍高，故为呼酸后代碱。随着饮食中 Cl 的补充，HCO_3^- 逐渐降为正常。

（引自 Kraut）

10. 女性 56 岁　糖尿病，心衰，用速尿

pH	$PaCO_2$ kPa (mmHg)	HCO_3^-	K^+ (mmol/L)	Na^+
7.7	1.5 (11)	30	4.1	127

Cl^-	AG (mmol/L)	糖	尿糖	酮体
78	19	58.1	卌	卌

患者为代酸＋代碱＋呼碱，输液并用胰岛素后加用乙酰唑胺病情逐渐好转。

（引自 Madias）

第三节　脉 O_2 仪和其他无创伤性测定

一、脉 O_2 仪（pulse oxymeter）的临床应用

脉 O_2 仪是近年来改进的无创伤性的测 O_2 仪。脉 O_2 仪应用方法简便，又能不断地进行观察。它所测得的 SaO_2（代号 SpO_2）既快又准。SpO_2 如稳定在 90％以上即说明周围循环和组织 O_2 合基本正常；如吸 O_2，SpO_2↑，往往＞98％。因此，它的应用很广泛，除急救科、麻醉科外，对临床各科需监护的病人都有用。它可减少抽血测定血气的次数。

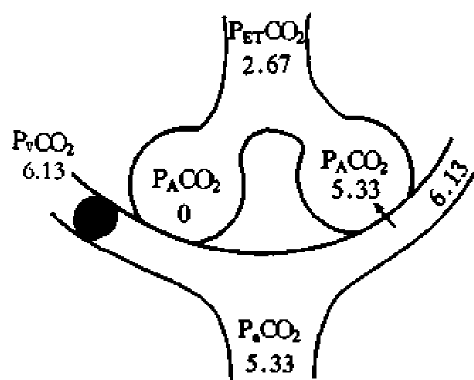
脉 O_2 仪是通过光电式电极探头产生的红光和红外光透过脉搏而获得的，不受非动脉组织的干

扰。使用时将探头夹在示指头上。最近已有改造的探头可夹在前臂上。

SpO_2 不足之处有：1. 对严重的低 O_2 血症 SpO_2 可能偏高，仍需血气对照；2. SpO_2 能区分 O_2Hb 与 RHb，但不能区分 O_2Hb 与 COHb，如实际的 SaO_2 85%，COHb10%，那么 SpO_2 即为 95%；3. SpO_2 降至 85%后，可能是 PaO_2 的↓，也可能是受 MetHb 的影响，也需要有对照。

二、碳酸气图的临床应用

了解危重病人的通气功能除测定 $PaCO_2$ 外，近年来有不少采用碳酸气图进行监护的报道。它的优点是无创伤且可及时连续地观察。正常情况下，呼气末 $P_{ET}CO_2$ 与 $PaCO_2$ 相近。这意味着 V/Q 比例正常。换言之，P（a－et）CO_2 越小越好。如差值＞0.8kPa（6mmHg）即提示死腔大（图 11-3-7）。$P_{ET}CO_2$ 突然上升见于输大量 $NaHCO_3$ 后，也见于低温麻醉后升温期；$P_{ET}CO_2$ 突然下降见于循环障碍肺灌注不良。正常的碳酸气图呼气开始时上升斜坡很陡，接着是平坦段呼气相，时间约 1s 多，此时，PCO_2 约 5.0kPa（37mmHg），吸气时斜坡下降也很快，PCO_2 = 0。呼气开始时如斜坡不陡提示支气管痉挛，呼气相不平坦提示呼吸不稳定，V/Q 比例失调，死腔增大；膈肌功能障碍时呼气相可出现切迹。如 $P_{ET}CO_2$ 波动太大或平坦段消失，人工呼吸机不能折离。



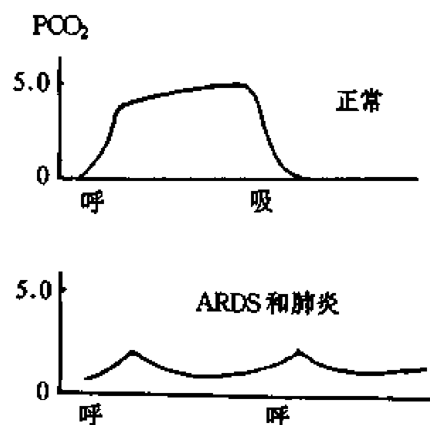


图 11-3-7 碳酸气图像及 $P_{ET}CO_2$↓的机制

三、$P_{tc}O_2$ 与 $P_{tc}CO_2$

经皮测定 PO_2 和 PCO_2（$P_{tc}O_2$ 和 $P_{tc}CO_2$）是非创伤性监测病情变化的方法之一。对周围循环良好的患者，对新生儿、儿童有一定的应用价值。也可应用于运动生理和睡眠生理的研究。一般来说，$P_{tc}O_2$ 大约为 PaO_2 的 90%，而 $P_{tc}CO_2$ 即大于 $PaCO_2$ 1.5 倍；两者均呈线性关系，r 分别为 0.62 与 0.80（P 均＜0.01），回归方程为：

$PaO_2 = 0.7714 \cdot P_{tc}O_2 + 28.29$；绝对差值为 2.4 ± 1.1kPa

$PaCO_2 = 0.8198 \cdot P_{tc}CO_2 + 14.27$；绝对差值为 0.9 ± 0.8kPa

操作时要防止烫伤。

四、动脉化末梢血测定

实际工作中，为了减轻病人的痛苦，动脉化末梢血（毛细血管法）气，一般来说是可行的，不仅儿童可行，成人也可行。谢晓宾等报告用此法所得 PCO_2 的结果与 $PaCO_2$ 高度相关。美国病理学会曾经报告结果如下（表 11-3-11）：

表 11-3-11 一般取血法与毛细血管法调查结果对比

		实验室数	偏碱样品			中性样品			偏酸样品		
			中数	低限	高限	中数	低限	高限	中数	低限	高限
PCO_2 kPa	动脉取血法	12	2.86	2.67	3.33	4.93	2.30	5.62	8.93	5.06	11.06
	毛细血管法	7	2.67	2.13	3.43	4.69	4.01	5.16	8.59	7.76	10.40
PO_2 kPa	动脉取血法	22	20.36	19.01	23.50	11.21	10.76	20.67	6.68	6.13	8.05
	毛细血管法	6	20.10	19.51	21.90	11.16	10.83	12.00	6.53	5.70	8.00
pH	动脉取血法	12	7.601	7.572	7.671	7.439	7.419	7.628	7.231	7.212	7.473
	毛细血管法	7	7.598	7.585	7.630	7.433	7.42	7.476	7.227	7.216	7.271

附录1 血气酸碱分析的符号、名称和参考值

符 号	名 称	参考值
PaO_2	动脉血 O_2 分压	12±2kPa
$PaCO_2$	肺泡气 O_2 分压	13.3kPa
$P\bar{v}O_2$	混合静脉血 O_2 分压	5.3kPa
$C-O_2$	血 O_2 含量	19±3vol%
SaO_2	动脉血 O_2 饱和度	96±3%
$S\bar{v}O_2$	混合静脉血 O_2 饱和度	70%～75%
P_{50}	$SO_2$50%时的 O_2 分压	3.6kPa
$PaCO_2$	动脉血 CO_2 分压	5.3±0.7kPa
$PaCO_2$	肺泡气 CO_2 分压	5.3±0.7kPa
$P\bar{v}CO_2$	混合静脉血 CO_2 分压	6.1±0.2kPa
pH	血浆酸碱度（未分离红细胞）	7.4±0.05
AB(HCO_3^-)	血浆实际的 HCO_3^-	24±3mmol/L
T-CO_2	血浆 CO_2 总量 (HCO_3^- + PCO_2)	26±4mmol/L
$AaDO_2$	PAO_2-PaO_2	1.3±0.7kPa
R	呼吸商 = CO_2 呼出量/O_2摄取量	0.8
V/Q	通气量/血流量	0.8
Q_S/Q_T	分流量	<7%
F_IO_2	吸 O_2 浓度	
AG	血浆阴离子隙	12±4mmol/L

1.PaO_2 参考范围根据 valtin 为 10.0～13.3kPa，新生儿为 5.3～9.3kPa；$PaCO_2$ 参考范围根据 Shapiro 为 4.0～6.6kPa。儿童 HCO_3^-、pH 略低；

2.静脉血 PO_2 各处不一（3.3～6.0kPa），HCO_3^- 高 1～2mmol/L，pH 低 0.02～0.05；

3.体温上升时，校正后 PO_2、PCO_2↑，pH↓

体温 T℃	pH	PCO_2	PO_2
30	7.50	4.0	6.8
35	7.43	4.9	9.3
36	7.41	5.1	10.0
37	7.40	5.3	10.7
38	7.39	5.6	11.3
39	7.37	5.9	12.1
40	7.36	6.0	12.9

4.Qs/QT 为 V/Q=0 时解剖分流，吸纯 $O_2$20 分后测得

附录2 pH 与〔H^+〕换算值

pH	〔H^+〕nmol/L	
	计算值	实际值
7.70	20	20
7.60	26	25
7.50	32	32
7.40	40	40
7.30	50	50
7.20	63	63
7.10	78	79
7.00	98	100

计算方法：pH 在 7.10～7.70，pH 每上升 0.1，〔H^+〕=原来〔H^+〕×0.8；每下降 0.1，〔H^+〕=原来〔H^+〕×1.25。

（陈南明）

参考文献

1. 陈南明，张祖贻．临床血气酸碱研究新进展．南京：南京大学出版社，1993
2. 谢晓兴，刘又宁．动脉化末梢血、经皮肤和呼气末 CO_2 监测在机械通气中的应用．中华结核与呼吸杂志，1993，16:98
3. 韩志钧，李树中，邓福宝主编．血气酸碱分析．沈阳：辽宁科技出版社，1993
4. 江正辉主编．临床水、电解质及酸碱平衡．重庆：重庆出版社，1992
5. 张瑞祥．血气分析临床应用．上海：上海科技出版社，1990
6. 刘昌超，于维琴．血液气体分析与临床解释．天津：天津科技出版社，1987
7. 毛宝龄，郭先健．临床血气分析．北京：人民军医出版社，1985
8. 陈南明等．Prognostic importance of bicarbonate diuresis in patients with chronic hypercapnia．Kidney Int，1992，42:503
9. Hankeln K B，et al．Use of continuous noninvasive measurement of O_2 consumption in patients with ARDS following shock of various etiologies．Crit Care Med，1991，19:642
10. Kissoon N，et al．Comparison of pH & CO_2 tension values of central venous & intraosseous blood during changes in cardiac output．Crit Care Med，1994，22:1010
11. Martin L．All you really need to know to interpret arterial blood gases．Philadelphia：Lea & Febiger，1992
12. Malley W J．Clinical Blood gas-Application & noninvasive alterrations．Philadelphia：WB Saunders Company，1990
13. Marry & Glassock．Acid-base metabolism．In：textbook of nephrology．2nd ed．Baltimore：Williams & wilkins，1988．357
14. Shapiro BA，et al．Clinical application of blood gases．3rd ed．Chicago：Year Book Medical Publishers，1982
15. Zenger M，et al．Measuring oxygen uptake & CO_2 production in critically ill patients using a standard blood gas analyzer．Crit Care Med，1994，22:783

第四章 气道反应性

气道反应性（airway responsiveness）指气道受到某种刺激而发生缩窄的程度，如果这种刺激在正常人呈无反应状态或反应程度较轻，而在某些人却引起了明显的支气管狭窄，即称为气道高反应性（airway hyperresponsiveness），由于气道高反应性的主要成分为支气管高反应性，因此在习惯上这两个名词可相互替代。支气管受到刺激后发生的狭窄，主要是由于平滑肌收缩引起，但随后发生的支气管粘膜充血、水肿、分泌物增加，则是引起支气管狭窄的附加原因。既往认为支气管哮喘（以下简称哮喘）只是一种变态反应性疾病，近年来的研究表明，这种认识是不全面的，事实上许多非过敏原的刺激均可引起哮喘，因此变态反应并不是哮喘唯一的致病因素，而气道高反应性才是各类哮喘的共同特征。有症状的哮喘病人 99%～100% 都有气道反应性增高，但反应性高并不一定都是哮喘，因它还可见于慢性支气管炎，囊性纤维化等疾病。后者气道高反应性的发生机制与哮喘可能有所不同，近年来已有某些方法将二者加以鉴别，因此研究气道高反应性的发生机制，很可能是阐明哮喘发病机制的关键。虽然目前对气道高反应性的认识还有许多问题未解决，但已知它与某些因素密切相关。

第一节 剂量反应曲线

气道高反应性的产生，无论其机制如何，最终都必须有支气管平滑肌的痉挛，可以说支气管平滑肌是各种效应的靶器官。要说明气道高反应性，就必须对支气管平滑肌剂量反应曲线的概念有所了解。

用剂量成倍数增加的组胺或乙酰甲胆碱溶液刺激离体的支气管平滑肌，同时测定该平滑肌张力的变化（等长收缩）或长度的变化（等张收缩）。然后以剂量为横坐标，平滑肌反应为纵坐标，画出一条乙字形曲线（图 11-4-1）。

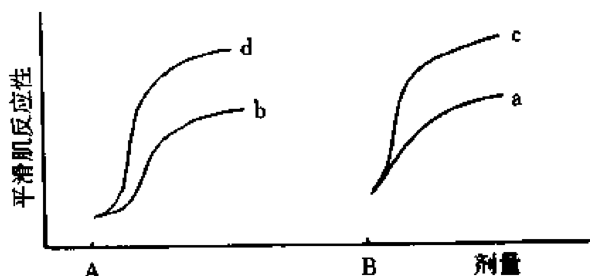


图 11-4-1 几种不同情形的剂量反应曲线

图 11-14-1 中 a 为正常剂量反应曲线，当刺激药物剂量逐渐增大到 B 点时，平滑肌开始有明显的反应，曲线上升。随着剂量的加大，曲线最后达到一平坦的高峰，此时再增加剂量，平滑肌反应不再增加，称为最大反应。曲线b明显地向左偏移，当药物剂量还很小，只是达到 A 点时，平滑肌即有明显的反应，在坐标上水平位置改变了，但最大反应和 a 一样，没有变化，我们称这种情况为敏感性（sensitivity）提高了，即平滑肌开始起反应时的药物刺激剂量明显地较正常为小，或者说反应阈降低了，药理学上称为偏移性超敏感性（deviation supersensitivity）。曲线 c 在坐标上水平位置无改变，但曲线的反应坡度与 a 相比在相同剂量的刺激下，平滑肌反应的强度增加了，最大反应的高度改变了，我们称这种情况为反应性增加（reactivity），药理上称为非偏移性超敏感性（non-deviation supersensitivity）。曲线 d 水平位置、坡度与最大反应高度都有了改变，即敏感性和反应性都增加了。在正常人和轻度哮喘患者用组织胺或乙酰甲胆碱做支气管激发试验时，也可得到相同的乙字形剂量反应曲线。Woolcock 曾对 10 名正常人，2 名轻度哮喘患者与 8 名中度哮喘患者用组织胺做支气管激发试验（图 11-4-2）。

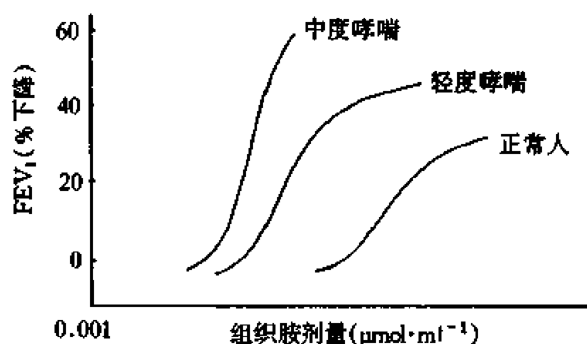


图 11-4-2 组织胺剂量-反应曲线

图 11-4-2 示 10 名正常人剂量反应曲线全部达到了高峰，2 名轻度哮喘患者也达到了高峰，但曲

线左移，坡度高度增加，表示反应性和敏感性都提高了，8名中度哮喘患者曲线也左移，坡度与高度显著增加，FEV_1 虽比用药前的基础值下降60%，曲线仍继续上升，见不到平坦的高峰，此时若再增加组织胺剂量，病人已不能耐受，说明这些患者的反应性异常高。Woolcock 等人的试验还表明无论是正常人还是哮喘患者，敏感性和反应性并不完全平行，敏感性高者，其反应性不一定高，反之亦然，或者是二者并非成比例增高，提示敏感性与反应性的发生机制是不同的。

药理研究表明平滑肌敏感性（sensitivity）与试验药物达到受体部位的浓度有关，或（和）药物分子与受体的亲和力有关。凡剂量反应曲线左移者，受体周围都有大量游离的药物分子，表明已有足够的药物分子与受体结合，达到饱和状态，故开始有较明显的反应。此外，药理学研究还表明，反应性（reactivity）与平滑肌本身的性能有关，例如收缩力强则反应性高。以往的动物实验表明，具有遗传致敏的支气管平滑肌（哮喘模型）在体外试验时，其收缩力并不比对照者大，故哮喘患者的反应性增高，可能并不是平滑肌本身的性能发生了改变，而是由于其他因素的影响，例如支气管基础直径的大小、平滑肌收缩时所需克服的阻力的大小等。

第二节 气道高反应性发生机制

近年来对气道高反应性已做了大量的研究，其发生机制已知与下列因素有关。

一、气道炎症

近年来人们认识到哮喘不仅是致敏肥大细胞脱颗粒导致介质释放而引起支气管平滑肌痉挛的结果，哮喘之所以迁延不愈，是因为气道存在着慢性炎症，使其反应性增高，遇到某些刺激引起支气管平滑肌痉挛，炎症引起的粘膜充血水肿，上皮细胞脱落，粘液分泌增多，粘膜层增厚，使支气管管腔狭窄，均为气道反应性增高的原因，这种慢性炎症形成的机制十分复杂，涉及多种细胞间的相互作用，研究表明嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞以及肥大细胞与这种炎症反应密切相关。巨噬细胞受到过敏原或非过敏原刺激后，可释放血小板活化因子（PAF）与细胞因子（白细胞介素 IL_1），PAF 为强力的嗜酸细胞趋化因子与激活剂，PAF 还可使微血管通透性增加，蛋白渗出，粘膜下水肿，细胞脱落，蛋白与粘液形成粘液栓。嗜酸细胞被激活后，又可释放 PAF，使炎症反复进行。IL_1 可激活T淋巴细胞，释放 IL_3、IL_5 和 IL_4，其中 IL_3、IL_5 可激活肥大细胞与嗜酸细胞，IL_4 可激活B淋巴细胞，分泌 IgE，使肥大细胞与嗜酸细胞致敏，激活后的肥大细胞与嗜酸细胞释放许多炎性介质如组织胺、白细胞三烯、前列腺素、血栓素 A_2 等，这些炎症介质导致气道粘液分泌增多，微血管通透性增加，粘膜水肿。嗜酸细胞还可释放碱性蛋白、神经蛋白、氧自由基等，它们可损伤上皮细胞，使气道失去屏障，感觉神经末梢暴露，通过轴索反射，释放神经肽，使平滑肌收缩，同时过敏原或其它刺激更容易达到粘膜下层，使气道对各种刺激更为敏感，反应性增高，此外上皮细胞损伤，失去上皮细胞衍生松弛因子（EDRF），使对气道平滑肌收缩的抑制作用减弱。近年来研究表明，细胞因子与粘附分子（adhension molecules），在炎症反应中起着重要作用，巨噬细胞、T淋巴细胞、肥大细胞和血管内皮细胞等细胞膜表面有某种糖蛋白，称为整合素（integrin），它是细胞间或细胞外基质与细胞骨架联接之桥梁，T淋巴细胞被激活后，释放 IL_2、肿瘤坏死因子（TNF-β）、干扰素（IFN-γ）等，它们可激活粘附分子，使嗜酸细胞等炎性细胞粘附于血管内皮细胞，逸出血管进入粘膜下组织，炎症反应的持续进行导致气道持久的高反应性。

二、神经控制失调

支气管自主神经包括交感神经、迷走神经、非肾上腺素非胆碱能（NANC）神经等，哮喘患者自主神经之控制异常可由于迷走神经，α-肾上腺素能神经、NANC 兴奋神经之功能增强，或由于β-肾上腺素能神经、NANC 抑制神经之作用减弱。气道炎症可导致感觉神经末梢释放神经肽，使平滑肌收缩，而且气道炎症也可由于神经原性炎症而加剧，使气道反应性增高。

（一）迷走神经

迷走神经节前纤维从中枢直到位于支气管壁的副交感神经节，然后再从此神经节发出节后纤维，分布到支气管平滑肌，迷走神经通过其节后纤维释放乙酰胆碱，使支气管平滑肌收缩，乙酰胆碱的毒蕈碱型受体（muscarinic receptor）分为 M_1、M_2、M_3 三型，M_1 受体位于神经节上，M_3 受体位于平滑肌上，M_2 受体位于迷走神经的节前纤维上。迷走神经兴奋，释放乙酰胆碱，激动 M_1、M_3 受体使

气道平滑肌收缩，而乙酰胆碱又能兴奋 M_2 受体，转而抑制迷走神经末梢释放乙酰胆碱，因而具有自身反馈的保护性作用，故称 M_2 为自身受体。近年来的研究表明，在哮喘患者，M_2 受体的功能存在缺陷，因而自身反馈的抑制作用减弱，使迷走神经兴奋性增高，可能是气道高反应性原因之一，支气管粘膜上皮损伤后，上皮下的刺激性受体（irritant receptor）暴露受到刺激后，通过迷走神经反射，也可使支气管平滑肌张力增加。

（二）交感神经

人类支气管平滑肌并无交感神经直接分布，但平滑肌上有 β_2 受体可被体内儿茶酚胺激活而使平滑肌舒张。研究表明，哮喘患者 β-受体并无原发性数量减少或功能的缺陷，但气道炎症细胞释放的介质可使磷酸肌醇水解，激活蛋白激酶 C（PKC）而使 β 受体磷酯化，使其功能下调，导致气道反应性增高，支气管平滑肌也存在着 α_1 受体，可被炎症介质激活，使平滑肌收缩，但其作用较弱。

（三）非肾上腺素能非胆碱能神经（NANC）

人类气道存在 NANC，可分为非肾上腺素能抑制系统与非胆碱能兴奋系统，前者系使支气管扩张之唯一气道神经装置，受刺激后释放神经递质，如血管活性肠肽（VIP）、使平滑肌舒张，炎症细胞可释放肽酶，破坏 VIP 而使平滑肌收缩。

非胆碱能兴奋神经是一种无髓鞘的感觉神经系统，存在于迷走神经末梢 C 类传入纤维，气道上皮损伤后暴露出神经末梢，受到炎性介质刺激，通过轴索反射，释放感觉神经肽，如 P 物质（SP）、神经激肽 A（NKA）、神经激肽 B（NKB）、降钙素基因相关肽（CGRP），导致支气管平滑肌收缩，粘液腺分泌增多和微血管渗透等，而使气道反应性增高。

三、力学因素

（一）支气管基础直径减小

支气管基础直径是指支气管外径而言，包括管壁在内。支气管管壁由平滑肌、腺体、血管、结缔组织及上皮组成，如同液体一样，是不能压缩的。当外径减小时，管壁的横断面积不变，因此只能增加管壁的厚度而使管腔变窄。如果原来管壁已有增厚，在受到刺激后，支气管平滑肌收缩，外径变小，使管壁更加增厚，管腔就会更为狭窄，使支气管反应性增高。此外，支气管内径大小是通过测定气道阻力间接判断。根据流体力学的原理，在层流情况下，阻力与管腔半径的 4 次方成反比：

$$R_{aw} \propto 1/r^4$$

上式中 R_{aw} = 气道阻力，r = 管腔半径。

由上式可见，基础内径小者与内径大者相比，虽然支气管的收缩程度一样，内径小者气道阻力要高很多。

哮喘病人支气管粘膜均伴有不同程度的炎症、水肿、增厚，管壁有炎性细胞浸润，血管充血，管腔内有分泌物、痰栓等，使管腔变窄，反应性增高。支气管基础直径大小虽可影响支气管的反应性，但不是形成高反应性的唯一因素，因有的研究工作表明，有些正常人与哮喘患者虽然基础气道阻力相同，但支气管反应性却有相当大的差异。

（二）支气管平滑肌的负荷减少

体内支气管平滑肌收缩时，必须克服周围弹性肺组织对支气管的拉力与支气管软骨组织的弹性阻力，才能使管腔缩小。这些对抗平滑肌收缩的力量就是平滑肌的负荷。如果这些负荷减少，即使平滑肌的收缩力量正常，也会使管腔更为狭窄，使反应性增高，在大气道，软骨组织是一个重要的负荷，平滑肌收缩时要使软骨变形，而软骨本身则会产生弹性阻力，使管腔不易变窄，哮喘与慢性阻塞性肺疾病患者之气道炎症，释放一种酶，可破坏软骨，使软骨变软，从而使气道平滑肌的负荷减少，使气道反应性增高。

1985 年作者等曾经研究正常人肺容积的改变对支气管最大反应性的影响，结果表明，肺容积从功能残气量位置减少或增加 500ml，就会对气道阻力产生显著影响。因肺容量大时，肺泡弹性组织对支气管的拉力也越大，使支气管平滑肌的负荷增加；肺容积减小时，拉力减小，平滑肌的负荷减小而使反应性增高。因此作者等推论哮喘病人可能由于支气管周围间质存在炎性水肿，水肿液犹如一道屏障，使肺组织与支气管壁隔开，使肺组织的拉力失去作用，故支气管平滑肌的负荷减小，反应性增高。

（三）气道平滑肌本身的改变

哮喘病人常伴有支气管平滑肌肥厚，虽然单位肌组织的收缩力正常，但由于总的收缩力增加，以及管壁增厚等原因，可使反应性增高。但一般认为平滑肌增厚是哮喘的结果，而不是哮喘的原因，也不是反应性增高的先决条件。

虽然已知上述因素与气道高反应性形成有关，但为何在同样条件下有的人气道反应性增高，发生哮喘，而有的人则否，这可能与个体易感性有关，这种易感性可能来自遗传基因，也可能系后天形

成、或二者并存，其确切机制尚有待探讨。

第三节　气道反应性测定

气道反应性测定须做支气管激发试验，后者系用某种刺激，使支气管平滑肌收缩，再用肺功能指标判定支气管狭窄的程度，测定其反应性。这些刺激一类是特异性的（如变应原）；另一类是非特异性的（如药物、过度通气和运动试验等），对后一种刺激的反应称非特异性支气管反应。现介绍常用的支气管药物激发试验。

常用试剂为组织胺或乙酰甲胆碱，但其作用机制不完全相同。前者为具有生物活性的介质，吸入后直接刺激支气管平滑肌收缩，同时也刺激胆碱能神经末梢，反射性地引起平滑肌收缩；后者为胆碱能药物，吸入后直接与平滑肌细胞上的乙酰胆碱受体结合使平滑肌收缩。一般说，平滑肌对这两种试剂相同剂量的刺激反应程度是一致的，但在某些情况下，也不尽相同，例如轻度慢性阻塞性肺病病人，对组胺的反应强于乙酰甲胆碱，支气管哮喘病人对二者的反应相同。在使用较大剂量时，乙酰甲胆碱的副作用较组胺小。再者，组胺试验后有一短暂不应期，在此期间重复试验则支气管平滑肌不起反应，用乙酰甲胆碱则无此现象。组织胺和乙酰甲胆碱之所以能广泛应用于支气管反应性的测定，一是方法简单易行，二是对这两种试验已积累了丰富的经验，方法已标准化。

一、试剂的制备

磷酸组织胺（histamine phosphate）或氯化乙酰甲胆碱（methacholine chloride）用生理盐水稀释，按浓度 0.03～16mg/ml，倍倍递增稀释，4℃保存，可用两周左右。用前须在室温下放置 30 分钟，因温度会影响雾化剂排出量。

二、雾化装置

溶液的雾化需经过雾化器，雾化原理见图（图 11-4-3）。当压缩气（或氧气）进入雾化器后，因容量骤然扩大，压力降低，因而雾化器内之液体经细管迅速上升（Bernonilli 效应），撞击到上面的挡板上，成为细小的颗粒与空气混合成为雾粒，由雾化器出口排出，多数颗粒撞击在容器壁上仍流入瓶底，排出的颗粒不到 1%。雾化颗粒的大小将受雾化器结构，压缩气体流入的速度与雾化器内溶液量的影响。吸入的雾粒愈小，愈能进入周围气道，较

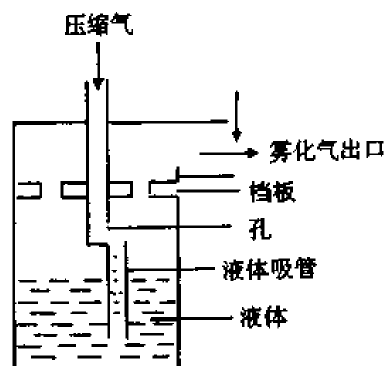


图 11-4-3　喷气式雾化器的结构示意图

适宜的雾化直径为 0.4～5μm。直径＞5μm 者，吸入后多停留在上呼吸道，直径＜0.4μm 者，在呼气时又随之排出，不易在下呼吸道停留。国外产的 Wright 或 Hudson 雾化器都能达到上述要求，目前国内也能生产类似产品。

三、吸入方法

1. 潮气呼吸法　受试者带有孔面罩，并与雾化器出口衔接，雾化器之入口与压缩空气泵或氧气瓶衔接，气源压力为 $3.5kgf/cm^2$，流量为 5～7L/min。试验前受试者休息 15min，先测 FEV_1 基础值两次，取高值。然后在雾化器内盛入 5ml 生理盐水雾化，潮气呼吸，吸入生理盐水 2min 停止，测 FEV_1 与基础值比较，降低不到 10%，继续下一步；如降低 10% 以上，休息 5 分钟再吸生理盐水重测 FEV_1，若此时所测 FEV_1 较试验前之 FEV_1 下降仍＞10%，表明稀释剂本身即可增加气道反应性，不宜进行试验。若无反应，从最低浓度开始，顺次吸入组织胺或乙酰甲胆碱，潮气呼吸，每一浓度吸 2min，吸完后测 FEV_1 等指标，直至 FEV_1 下降值≥20%对照值为止。

2. 计量法：采用 Devibiss No.40 雾化器对气溶胶排出量加以校准，每揿平均排放量 0.003ml。一次试验用 5 个雾化器，分别加入生理盐水和四级不同浓度的药液。组织胺或乙酰甲胆碱浓度为 3.125、6.25、25、50mg/ml。药物吸入顺序和剂量见表 11-4-1。

令受试者休息 15min，测基础 FEV_1 值，重复两次，取高值。雾化器口含管放在上下牙之间，夹鼻夹。先吸生理盐水，呼吸三次，由平静呼气末（功能残气位）开始缓慢吸气 1～2s 至肺总量，屏气 3s 后呼气。吸气开始由试者手控雾化器皮球，给生理盐水一揿，60s 后测 FEV_1 两次（差值须＜100ml），记录其高值。按表11-4-1顺序依次吸入

表 11-4-1 药物吸入顺序和剂量

顺序	浓度 (mg/ml)	吸入揿数	累积量 (μmol)	
			组织胺	乙酰甲胆碱
1	3.125	1	0.03	0.05
2	3.125	1	0.06	0.10
3	6.25	1	0.12	0.2
4	6.25	2	0.24	0.4
5	25.0	1	0.49	0.8
6	25.0	2	0.98	1.6
7	25.0	4	1.8	3.2
8	50.0	4	3.9	6.4
9	50.0	8	7.8	12.8

药物（方法同上），每一剂量吸完后测 FEV_1 等指标，立即再吸下一剂量，至 FEV_1 较吸盐水后 FEV_1 降低≥20%，或达到最高剂量，试验终止，支气管扩张剂吸入。若受试者无哮喘史，第 1、2 剂量吸入后无反应或 FEV_1 下降不到 10%者，试验进程可以缩短，将 3、4 剂量或 5、6 剂量合并，即三揿连续吸完。

四、气道反应性测定指标

支气管受到药物刺激后，平滑肌痉挛，支气管口径变窄。因直接测定支气管口径的改变比较困难，通常是以某些肺功能指标在刺激前后的变化，来间接反映支气管口径的变化。最常用的肺功能指标为：1s用力呼气容积，(FEV_1)、最大呼气流量(PEF)、肺总阻力 (R_L) 与比气道传导率 (G_{sp})。

1. FEV_1　以吸入生理盐水测得的 FEV_1 最高值为 FEV_1 对照值，减去药物吸入后测得的 FEV_1 最高值，其结果等于 FEV_1 对照值 20%时的激发药物浓度（provoking concentration）定为 PC_{20FEV_1}，如是以吸入药物的量计算则称为 PD_{20FEV_1}（provoking dose），以下式表示：

$$\frac{FEV_1\text{ 对照值}-\text{药物吸入后 }FEV_1\text{ 最高值}}{FEV_1\text{ 对照值}}\times 100\%$$

其中等于 20%时的激发药物浓度为 PC_{20FEV_1}（或激发药物剂量 PD_{20FEV_1}）。PC_{20FEV_1} 是以吸入药物浓度作为计算单位，PD_{20FEV_1} 以吸入药物的分子量数量（mol，摩尔）作为计算单位。

如以吸药后 FEV_1 相当于%对照值为纵坐标，以吸入药物浓度为横坐标，联接各点可得到剂量反应曲线（图 11-4-4）。正常人组织胺或乙酰甲胆碱 PC_{20FEV_1}≥8mg/ml，组织胺 PD_{20FEV_1}≥7.8μmol 或乙酰甲胆碱 PD_{20FEV_1}≥12.8μmol，而哮喘患者 PC_{20FEV_1}、PD_{20FEV_1} 小于以上值。选择 FEV_1 作为指标是因其操作简便，重复性好。选择 PC_{20FEV_1} 作为分界点是因 PC_{20FEV_1} 能较清楚地区分哮喘患者与正常人，二者的重叠最少。

同一个体重复试验时，PC_{20FEV_1} 一般上下相差不大于一个稀释度。FEV_1 还能同时反映大小气道的阻塞程度，不受上呼吸道阻力的影响，但在作 FEV_1 测定时，须先用力深吸气，正常人深吸气会扩张支气管，因而会低估药物对支气管的收缩作用，而哮喘患者深吸气会收缩支气管，从而高估药物对支气管的收缩作用。

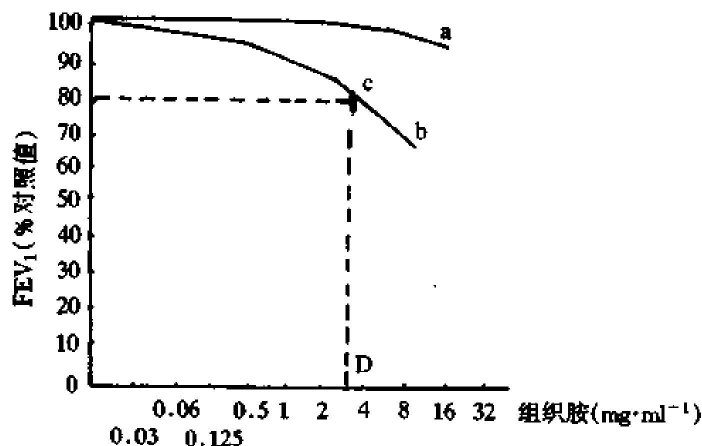


图 11-4-4 正常人与哮喘患者剂量反应曲线
纵坐标为 FEV_1，（%对照值），横坐标为组织胺浓度
a：正常人曲线　b：哮喘患者曲线　c：纵坐标上 80% FEV_1 对照值处划一平行线与 b 线相交点，从 c 点引一垂线与横坐标相交于 D 点，即 PC_{20FEV_1}

2. 呼气流量峰值（peak expiratory flow, PEF）　PEF 可以从肺量计或微型峰速仪测定，仪器简单，方法简便，常采用计量法，经 Devilbiss No.40 手控式玻璃雾化器进行。PEF 反映用力呼气的前一部分，因此是用力依赖性的。它以比对照值下降 20%时的药物浓度（PC_{20PEF}）作为反应指标，其重复性比 FEV_1 稍差，更需要病人的合作，适宜于流行病学调查或职业性哮喘的调查。

3. 气道阻力　本法为潮气呼吸 2min，依次吸入生理盐水与各种浓度之药物雾化剂后测定气道阻力。受试者坐在体积描记仪内，用浅快呼吸法（panting）测定气道阻力 (R_{aw})。以 R_{aw} 为纵坐标，以药物浓度或累积药物剂量（成倍数增加）为横

坐标，可画出剂量反应曲线，呈乙字形，一般是以吸入药物后的R_{aw}增加至对照值（吸生理盐水后测得的R_{aw}）的2倍（200%）时的药物浓度$PC_{200}R_{aw}$或累积药物剂量（$PD_{200}R_{aw}$）表示支气管反应的敏感性，以曲线的坡度表示反应性。此外，也可以G_{SP}（比气道传导率）为反应指标。G_{aw}为R_{aw}的倒数，即$G_{aw}=1/R_{aw}$。在用体积描记仪测定R_{aw}时，可同时测得肺容积（V），G_{aw}除以V即得G_{SP}（$G_{SP}=G_{aw}/V$）。一般以吸药后G_{SP}下降值≥35%对照值时的药物浓度（$PC_{35}G_{SP}$）或累积剂量（$PD_{35}G_{SP}$）表示支气管反应的敏感性，如以G_{SP}下降的百分率为纵坐标，以PC或PD为横坐标，则G_{SP}的下降呈一直线，其斜率表示支气管的反应性。以R_{aw}或G_{SP}为反应指标较FEV_1敏感，虽可避免用力吸气对测定值的影响，但R_{aw}、G_{SP}主要反映大气道功能，同时上呼吸道阻力在总的R_{aw}或G_{SP}中占有相当比例，有重要影响。在测定时，使用浅快呼吸法（panting），可使这种影响减少到最低限度。

五、对受试者的选择和要求

（一）接受激发试验前须经医生检查，排除不宜作本试验的病症，包括心或（和）肺功能不全、高血压、甲状腺功能亢进、妊娠等。

（二）受试者在试验时症状缓解，无呼吸困难和哮鸣音；试验前FEV_1占预计值≥70%。

（三）停用支气管扩张药　茶碱类、β_2-受体兴奋剂或抗胆碱药停用12h；抗组胺药停用48h；皮质激素停口服24h，吸入停12h。

（四）重复试验应选择每天相同的时间进行。

六、安全措施

支气管药物激发试验具有一定危险性。试验时吸入药物浓度应从小剂量开始，逐渐增加剂量。应备有急救药品，如β_2-受体兴奋剂的吸入剂，1:10 000注射用肾上腺素，氧气与输液设备。试验时需有经验的临床医师在场。

七、试验质量控制

支气管激发试验受使用仪器、测定方法、受试者测定时的状态等诸多因素的影响，因此试验方法应标准化，否则结果是不可靠的。

对受试者的选择与要求见前，在此不再重复。

雾化的动力来自压缩空气或压缩氧气，最好是使用压缩空气泵，因可保持恒定的压力，也可以用压缩空气瓶或氧气瓶。压力要求为1.04kgf/cm²（相当于20lbs/in²或138kPa，式中kgf表示千克力）至3.5kgf/cm²（相当于50lbs/in²或345kPa），气流速度应调至5～7L/min，流量比压力更为重要，因其直接影响雾化量，因此每次试验时，必须调好流量，保持恒定。雾化器中雾化剂的容量应固定，例如连续潮气呼吸法每次放入雾化器中的试剂应为5ml。每个雾化器使用前应测定其每分钟雾化排出量，方法如下：

先称量雾化器重量（W_1），放进5ml试剂稀释液，再称重（W_2），接通气源，调节至平常试验时的流量，雾化2min后，再称量雾化器的重量（W_3）。W_2-W_1为5ml稀释液的重量，W_2-W_3为雾化2分钟后排出稀释液的重量。设其容量为V_1则V可由下式求得：

$$5:V=(W_2-W_1):(W_2-W_3)$$

$$V=5\times(W_2-W_3)/(W_2-W_1)\quad\text{(ml)}$$

V再除以雾化时间即得每分钟的雾化排出量，标准雾化排出量为0.13ml/min。如欲达到预定的雾化排出量而求压缩气雾化流速时，可用下法：

因雾化吸入时间为2min，因此V=2min×雾化排出量（ml/min），求得V后代入下式：

$$W_2-W_3=\frac{V\times(W_2-W_1)}{5}$$

等式右侧均为已知数，可求出W_2-W_3值，设为Wx，代表雾化前后雾化器之失重，在同样条件下测定压缩气在几个不同流速时，其雾化器之失重，以W_2-W_3为纵坐标（y轴），以压缩气流速（L/min）为横坐标（x轴），联接以上各点成一直线，在y轴上找出Wx的位置与x轴平行引一条直线与上述直线相交，从此交点引一垂直线与x轴相交，该交点的读数即为达到预定的雾化排出量时所需压缩气之流速。在此应强调，即使是同一厂家生产的雾化器，每个雾化器的雾化量可有较大的区别，因此每个雾化器使用前都应测量一次。

实验表明，雾化颗粒的大小并不象以前所强调的那样重要，因颗粒大小略有不同可产生相同的支气管收缩反应。更为重要的是雾化排出量，但雾化排出量并不等于雾化吸入量，因有些雾化颗粒会沉积在连接雾化器与面罩的胶管中，经面罩呼吸时，也会经面罩损失一部分，但试验仪器与测定方法标准化后，试验结果仍有可比性，特别是每个实验室在建立支气管激发试验的方法时，应注意标准化，并应测定一批正常人与患者，确定在本试验室条件下的正常值。

应当特别提出的是，如果基础肺功能正常，药

物激发试验阳性固然可作为哮喘诊断的参考依据，但是基础肺功能不正常时，例如 FEV_1 低于70%预计值时，作药物激发试验，反应性可增高，这是因为支气管基础口径的大小将会影响其反应性（$R_{aw} \propto 1/r^4$）。慢性支气管炎、肺气肿患者，如 FEV_1 基础值较低，药物激发试验即可为阳性，虽然其反应程度不如真正的哮喘患者那样高，但终究二者之间有重叠。因此从这个意义上来说，药物激发试验是非特异性的，应进一步研究更为特异性的诊断方法。

以上我们仅介绍了常用的支气管药物激发试验，除此之外，还有蒸馏水，高渗盐水试验，运动试验，等二氧化碳过度通气试验（冷空气或室温下）以及变应原特异性支气管激发试验等，读者如有需要，可参考有关文献，在此不再一一赘述。

第四节 支气管激发试验的临床应用

一、协助哮喘的诊断

对典型的哮喘患者根据病史，体征即可作出诊断。如果在症状缓解期，肺功能不正常，经吸入支气管扩张剂后，FEV_1 的改善等于或大于15%，亦可作出诊断。但有些患者在缓解期既无症状，肺功能检查亦正常，此时作支气管激发试验若为阳性，则可协助诊断，因哮喘患者几乎全部有气道高反应性，即使在症状缓解期，气道高反应性仍存在。有些患者仅以慢性咳嗽为哮喘的唯一症状，经多种检查仍不能明确原因，此时作支气管激发试验，若为阳性，则可肯定诊断。这种病人随访数月或数年后，可出现典型的哮喘症状。

二、作为哮喘治疗的参考指标

气道高反应性常与哮喘的轻重程度相平行。高反应性轻者表明可减少用药，重者表示要积极治疗。近年来，已将消除气道高反应性作为哮喘治疗的最终目标。哮喘患者经长期治疗，气道高反应性正常后，即意味着彻底治愈，因此将测定气道反应性作为随访手段甚为重要。

三、研究哮喘的发病机制

气道高反应性为哮喘的特征，如能阐明高反应性的形成原因，也就是阐明了哮喘的发病机制，因此在哮喘的研究工作中，需经常在各种条件下，测定气道的反应性。

第五节 支气管扩张试验

支气管扩张试验系使用一定剂量的扩张支气管的药物使狭窄的支气管扩张，以测定其扩张程度的肺功能试验。临床上常用来判断支气管狭窄的可逆程度作为支气管哮喘诊断的辅助方法，或用来评价某种支气管扩张药物的疗效，以指导治疗或用于科研目的等。

一、试验设备

根据试验所采用的指标而定，从简单到复杂，有峰速仪、肺量计、体积描记仪等。支气管扩张剂多用β-受体兴奋剂的雾化剂吸入，如异丙基肾上腺素、舒喘灵等。虽然口服和静脉试剂也可作支气管扩张试验，但所需剂量远较吸入者大，副作用也大。一般雾化剂吸入所用剂量只为其口服剂量1/10～1/20，异丙肾上腺素作用快，维持时间短；舒喘灵作用时间稍慢，维持时间长，但二者吸入后10分钟都能生效，而且其最强作用时间基本相同。

二、试验方法

受试者试验前6h需停用β-受体兴奋剂吸入，如为口服制剂或口服氨茶碱则需停用12h，如正在服用长效氨茶碱则应停用48小时。试验前休息20min，然后做肺功能检查，如呼气流量峰值（PEF）、用力肺活量（FVC）、第一s用力呼气量（FEV_1）、最大流量容积曲线（MEFV）等。无论使用何种指标，均应重复三次，取其最佳者作为基础值，然后进行β-受体兴奋剂雾化吸入。雾化瓶距口腔4cm左右，从平静呼气末（功能残气位）开始深吸气，同时手按雾化瓶，使喷雾与吸气动作同步，吸气速度不宜太快，直至深吸气末（肺总量位置），屏气5s，然后呼至功能残气位。方法同上再进行第二次吸入，第二次剂量吸入后10分钟再做肺功能检查，肺功能检查均重复三次。β-受体兴奋剂雾化瓶每按一次，其释出雾化剂剂量为100μg，按二次剂量为200μg。

三、评定指标及结果判断

以下任何一项指标达到所列标准即可判为阳性结果，其中以 FEV_1 最为常用。

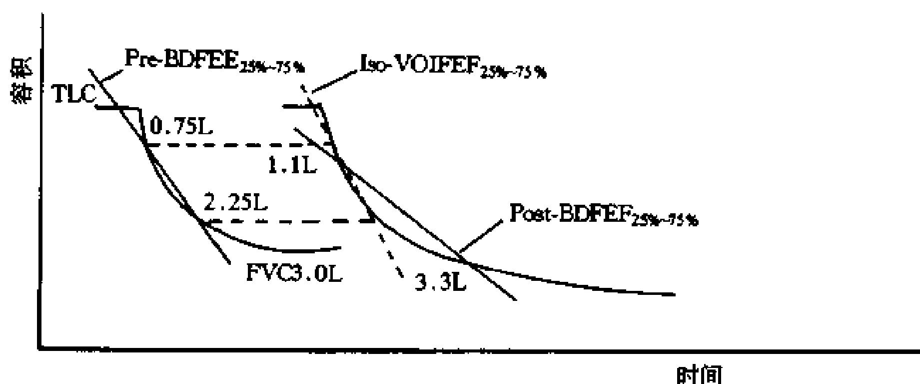


图 11-4-5 吸药前后 Iso-VOL FEF25%～75%比较
纵坐标为容积，横坐标为时间，左边曲线为吸药前的 FVC；右边曲线为吸药后的 FVC，较吸药前明显增加，故吸药后的 FEF25%～75%（Post-BD FEF25%～75%）反比吸药前的 FEF 25%～75%（Pre-BD FEF25%～75%）减少；但若在吸药后的 FVC 上相当于吸药前 FEF25%～75%的肺容积绝对值作比较（等容），则可见 Iso-Vol FEF25%～75%较 Pre-BD FEF25%～75%增加（右边虚线较左边实线坡度陡值）

1. FEV_1 因 FEV_1 重复性较好，且能较好地区分阳性、阴性反应，故目前公认 FEV_1 是最合适的指标，其判断标准用下式表示：

$$\frac{(Post-BDFEV_1)-(Pre-BDFEV_1)}{Pre-BDFEV_1}\times 100\%\geqslant 15\%$$

上式中 Pre－BD 表示吸入支气管扩张剂以前之测定值，Post－BD 表示吸入支气管扩张剂以后之测定值，并且（Post－BDFEV$_1$）－（Pre－BDFEV$_1$）≥200ml。

2. FVC 一般 FVC 与 FEV_1 在吸入支气管扩张剂后均同时增加，但有时在慢性阻塞性肺疾病患者或严重哮喘患者只有 FVC 的增加，而 FEV_1 无明显改变。用下式判断其阳性结果：

$$\frac{(Post)-BDFVC)-(Pre-BDFVC)}{Pre-BDFVC}\times 100\%\geqslant 15\%$$

3. FEF25%～75% iso-vol FEF25%～75%为评定气道阻塞较敏感的指标，但 FEF25%～75%受 FVC 的影响，如 FVC 增加较多，则 FEF25%～75%增加可不显著，甚至减少，因此应测定吸入支气管扩张剂后等容 FEF25%～75%（FEF25%～75% iso-vol）（图 11-4-5），其判断标准用下式表示：

$$\left[\frac{(FEF25\%\sim75\%\,iso\text{-}vol)}{FEF25\sim75Pre-BD}-\frac{(FEF25\%\sim75\%\,Pre-BD)}{FEF25\sim75Pre-BD}\right]\times 100\%\geqslant 30\%$$

4. $\dot{V}_{max50}$iso-vol 现代肺功能仪在测定 FEV_1、FVC 的同时即可描记流量容积（V－V）曲线，从此曲线上可测定 V_{max50}，但与 FEF25%～75%一样，由于吸药后之用力肺活量增加，故以 V_{max50} 作为评定指标不可靠，应测吸药后之等容 $\dot{V}_{max50}$（$\dot{V}_{max50}$iso-vol）（图 11-4-6）。

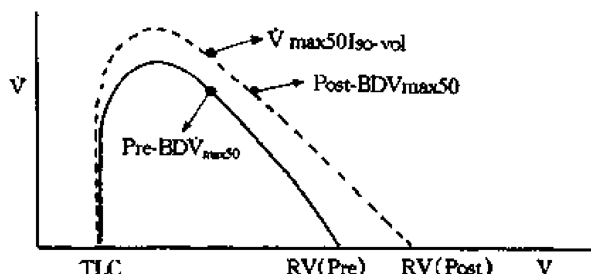


图 11-4-6 $\dot{V}_{max50}$ Iso-Vol 图
纵坐标为流量（V），横坐标为容积（V），实线为吸药前的流量容积曲线，虚线代表吸药后的流量容积曲线，吸药后的 V_{max50}（Post-BD V_{max50}）并未增加，但若以吸药前 50%VC 容积作比容，则 V_{max50} Iso-Vol 较 Pre-BD $\dot{V}_{max50}$增加

$$\left[\frac{(\dot{V}_{max50}Iso\text{-}VOL)}{\dot{V}_{max50}\ (Pre-BD)}-\frac{(\dot{V}_{max50}\ Pre-BD)}{\dot{V}_{max50}\ (Pre-BD)}\right]\times 100\%\geqslant 30\%$$

四、临床应用

1. 诊断哮喘 哮喘患者支气管平滑肌痉挛为支气管狭窄的重要因素，故做支气管扩张试验时，表现出支气管狭窄的可逆性，吸药后肺功能有相当程度的改善。上述阳性标准达标后即表示支气管狭窄的可逆性程度较大，支持哮喘的诊断。但少数慢性阻塞性肺疾病患者有时可出现阳性结果，因此本试验须结合临床资料，鉴别是否哮喘，才更可靠。由于哮喘患者病情常有波动，试验本身即使在同一

个人，在不同时间内，也有一定程度变异，故常常需间隔一段时间，两次或两次以上的结果才比较可靠。另一方面，哮喘患者有时亦可出现阴性结果，其原因如下：

（1）轻症或重症哮喘患者，支气管扩张试验可表现阴性。轻度哮喘患者由于基础肺功能接近正常，故吸药后扩张的程度小；重症哮喘患者由于支气管常有大量粘液栓，故吸药后肺功能改善程度较小。（2）所用支气管扩张剂剂量不够大。

（3）吸药的方法不当。

（4）所采用的试验指标不够敏感。

（5）患者对试验用的支气管扩张剂耐药。

因此出现阴性结果时并不表示支气管狭窄程度一定是不可逆的，需仔细分析。有时试验阴性，需口服强的松 40mg/日，连续一周，再做试验，如肺功能仍无改善者，方可认为是不可逆病变。

2. 指导用药　可通过本试验了解或比较某种支气管扩张剂的疗效。在使用肾上腺皮质激素治疗后，再重复本试验，如无肺功能改善，表示激素无效，可以停用。

3. 对疑似哮喘患者的应用　有些哮喘患者肺功能较差，例如 FEV_1＜70％预计值，不宜作支气管激发试验，如本试验阳性，同样可判断气道反应性增高，但本试验阴性时，并不表示气道反应性一定不高。

4. 对慢性阻塞性肺疾病患者的应用　该患者对本试验阳性时，如同气道反应性增高一样，预示肺功能逐年下降的趋势比较快，更应坚持戒烟，并长期使用支气管扩张剂治疗。

（丁东杰　高占成）

参考文献

1. Nadel JA. Bronchial Hyperresponsiveness. London: Blackwell Scientific Publications, 1987. 173～254
2. Ramsdell JW. Bronchial Provocation Testing. In: Clausen LL. Pulmonary Function Testing Guideline and Controversies. New York: Grune & Strautton, 1984. 205～214
3. Alberts WM. Bronchial Challenge. In: Wilson AF. Pulmonary Function Testing Indications and Interpretations. New York: Grune & Strautton, 1985. 57～68
4. Miller A. Pulmonary Function Tests In Clinical And Occupational Lung Disease. New York: Grune & Stratton, 1986. 307～323
5. Barnes PJ. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. J Allergy Clin Immunol, 1989, 83: 1013～1026
6. Holgate S. Mediator and cytokine mechanisms in asthma. Thorax, 1993, 48: 103～109
7. 气道反应性测定方法. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20 (5): 265～266
8. Sterk PJ, et al. Airway responsiveness standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli inadults. Eur Respir J, 1993, 6 (Suppl.16): 53～83
9. Shim C. Response to bronchodilator. Clin Chest Med, 1989, 10: 155～164
10. 丁东杰, 高占成. 支气管反应性的测定. 见: 穆魁津, 林友华主编. 肺功能测定原理与临床应用. 第一版. 北京: 北京医科大学. 中国协和医科大学联合出版社, 1992. 187～203

第五章　肺的损伤与修复

一、前言

肺为体内最易受损伤的器官之一。因为成人肺有约 143±4m² 的肺泡表面直接与空气接触，肺循环又接受全身的静脉血液，所以空气中和循环中的致伤因子都会损伤肺。损伤出现后常很快出现修复过程，修复的结局与功能恢复的程度常作为人们判断损伤危害性大小的重要依据。了解影响和调控损伤和修复过程的各种因素，寻找防止修复反应不足或过强而引起的功能障碍的办法，将对多种肺部疾病的防治有参考价值。本章仅就与肺的损伤及修复有关的一般性问题做一简单介绍。

二、肺的细胞动力学

细胞动力学主要研究细胞种群的生长特点，如某种细胞在致伤致死后能否再生以及在何种条件下再生增殖等。细胞的动力学不同，其在损伤修复中的作用也不同。因之肺内细胞的动力学（lung cell kinetics）与肺的损伤修复关系十分密切。由于肺内细胞来源复杂而且在正常情况下增殖较慢，对肺内细胞动力学的了解远不如对胃肠道细胞和表皮细胞等更新快的组织的细胞动力学了解的充分。

（一）肺内细胞群的分类

依其在增殖方面的表现不同可将肺内细胞分为三类。

1. 稳定细胞群（stable cell population）　此类细胞为终末细胞，不能增殖。用^{3}H-胸腺嘧啶核苷（^{3}H-thymidine ribo, ^{3}H-TdR）掺入 DNA 检测细胞增殖时 DNA 复制情况查明，肺内的纤毛柱状上皮细胞和肺泡Ⅰ型上皮细胞属于此类。它们在受损伤死亡后不能再生，将由其他细胞增殖填补其空缺。

2. 扩展型细胞群（expanding cell population）成人的这类细胞停留在细胞周期的静止期，在受到损伤和刺激时可进入细胞周期进行增殖。肺内的粘液细胞和Ⅱ型肺泡上皮细胞属于此类。

3. 更新型细胞群（renewing cell population）这类细胞呈不断丢失旧细胞又不断增殖新细胞的动态平衡。小肠粘膜上皮细胞为这类细胞的典型之一。肺内这类细胞较少，有人认为一部分肺泡巨噬细胞可属此类。

（二）细胞周期

细胞周期是指细胞增殖时所经历的四个期。细胞周期开始于 G_1 期（第一个间歇）。处于静止期（G_0 期）的细胞在适当信号作用下进入 G_1 期。作用于 G_0 期细胞使之进入 G_1 期的信号被认为是补助生长因子（competence growth factor）。血小板生长因子属于此类。作用于 G_1 期细胞使细胞变大并准备 DNA 合成的生长因子被称为发展生长因子（progression growth factor），表皮生长因子属于此类。之后，细胞进入 S 期（为 DNA 合成期）进行 DNA 复制并合成组蛋白。再后细胞进入 G_2 期，准备有丝分裂。最后，细胞进入 M 期（为有丝分裂期）进行有丝分裂，从而完成了增殖过程。上述 G_1 期、S期、G_2 期、M 期即为细胞增殖时经历的四个期，也就是细胞周期。由于^{3}H-TdR 可掺入到 S期合成的 DNA 中，所以是最常用来指示细胞增殖的指标。常用标记指数（labeling index, LI）表明某种细胞的增殖情况，LI 即为标记 3 ^{3}H-TdR 的细胞数与该类细胞总数之比值。

（三）肺内主要细胞的细胞动力学

1. 气道上皮　气道上部被以假复层纤毛柱状上皮，包括柱状细胞和基底细胞。基底细胞小，与基底膜相连，其顶端达不到柱状上皮细胞表面。在大气管中基底细胞数量较多，至支气管数量有所减少，至终末支气管和呼吸支气管通常见不到基底细胞。柱状上皮细胞包括纤毛柱状上皮细胞和无纤毛柱状上皮细胞两种。无纤毛柱状上皮细胞又分有分泌颗粒的和无分泌颗粒的两种。目前认为有和无分泌颗粒的无纤毛柱状上皮细胞均属于粘液细胞群体。基底细胞和粘液细胞均可进入细胞周期进行分裂增殖。所有粘液细胞，包括无分泌颗粒的中间细胞或前分泌细胞、有致密分泌颗粒的浆液细胞和 Clara 细胞、有透明分泌颗粒的杯细胞和小粘液颗粒细胞，均为可分裂细胞。无纤毛柱状上皮细胞实为柱状上皮细胞的前体细胞。无基底细胞的终末支气管和呼吸支气管的气道粘膜受损后，出现主要由 Clara 细胞分裂形成新的分泌细胞和分化为纤毛柱状上皮细胞而形成的明显的上皮增殖。气道上皮内各种粘液细胞（无纤毛柱状上皮细胞）代表着不同分泌活性或不同成熟阶段的粘液细胞，在适宜的刺

激下均可分裂形成新的粘液细胞并可分化为纤毛上皮细胞。经放射自显影和光学显微镜和电子显微镜的检查表明，在注入^{3}H-TdR后1小时被^{3}H-TdR标记的DNA显示这些细胞已进入细胞周期准备分裂。因之将粘液细胞视为气道柱状上皮的前体细胞或远祖细胞（progenitor cells）。用NO_2损伤气道上皮后观察各种粘液细胞的增殖反应，发现各型粘液细胞在受到刺激后是做为统一的单位进行反应的，呈现同等程度的分裂活性。无分泌颗粒的细胞（中间型）、有致密颗粒的细胞（浆液型）、有透明分泌颗粒的细胞（杯细胞）^{3}H-TdR的标记频率相等，LI均为4.0%。基底细胞不是气道上皮的远祖细胞，基底细胞的功能可能是帮助柱状上皮细胞附着于基底膜。基底细胞与基底膜之间有半桥粒而柱状上皮细胞与基底膜之间无半桥粒形成，在多种种属动物中、在不同的气道水平上柱状上皮细胞的量与基底细胞的量呈极好的相关关系（r=0.98）等均支持上述观点。粘液细胞增殖的细胞周期中S期为8～12h、G_2期为2～3.5h、M期为0.6h。

2．肺泡上皮　肺泡上皮有Ⅰ、Ⅱ两型。Ⅰ型肺泡上皮细胞覆盖93%－97%的肺泡表面，为大的扁平上皮细胞，不能进行细胞分裂。Ⅱ型肺泡上皮细胞为立方形，分散在Ⅰ型肺泡上皮细胞之间，覆盖肺泡表面积的3%～5%，为可分裂细胞。Ⅱ型肺泡上皮细胞为肺泡上皮的远祖细胞，通过Ⅱ型肺泡上皮细胞的增殖补充损伤后失去的肺泡上皮细胞，包括Ⅱ型肺泡上皮细胞本身和分化为终末的Ⅰ型肺泡上皮细胞。Ⅱ型肺泡上皮细胞增殖的细胞周期中S期为7.3～9.0h、G_2期为1～2h、M期为0.8h。

3．内皮细胞　肺内的内皮细胞衬在血管内面、为肺内数量最多的常驻细胞，约占肺内细胞总数的40%。内皮细胞为可分裂细胞，且为正常肺内各类细胞中标记指数最高的一类细胞。在生长期的肺中或在毛细血管受损后的修复期内皮细胞的标记指数特别高。但由于在光学显微镜下不能很精确地辨认内皮细胞和成纤维细胞，与电子显微镜观察相比光学显微镜观察的标记指数常低于实际值，有时误差可高达45%。由于以上原因，至今尚未能精细地对肺内的内皮细胞的细胞动力学进行研究。

4．间质中的细胞　肺间质内的常驻细胞有成纤维细胞、平滑肌细胞和周细胞。这些细胞均具有进行分裂的能力。成纤维细胞是其中数目最多的，肺内的成纤维细胞又分为收缩型和胶原合成型两种。这两型成纤维细胞的增殖特点也不同。电镜检查表明，初生大鼠肺内收缩型成纤维细胞（含脂成纤维细胞）生后第4天标记指数为5%、第11天为0.4%；不含脂的成纤维细胞生后第4天的标记指数为9.5%、第11天为2.5%。以上表明，两种形态上有差别的成纤维细胞为两种不同的细胞群体。在肺动脉周围的间质中有平滑肌细胞和成纤维细胞。二者具有不同的增殖特点。当肺动脉行至肺泡管水平时，平滑肌不断减少而成为部分肌型动脉，其管壁中仅部分中膜有平滑肌细胞附着，另一部分管壁中则为中间型细胞（intermediate cell）附着。中间型细胞已无平滑肌细胞的典型特征但胞浆中仍有少量肌微丝，动脉越走向远端其所含肌微丝就越少。中间型细胞与内皮细胞紧密相挨有自己的基底膜但无致密体。肺动脉行至肺泡管远端或进入肺泡壁时，血管中完全见不到平滑肌细胞，这部分肺动脉被称为非肌型动脉。在非肌型肺动脉的壁中出现另一种细胞名为周细胞（pericyte）。周细胞中已全无肌微丝也无自己的基底膜。中间型细胞和周细胞均为前体平滑肌细胞（precursor smooth muscle cells），对刺激常迅速做出反应。当动物暴露于低氧环境时，中间型细胞和周细胞变得肥大、分裂并发生表型改变成为类似平滑肌细胞的细胞。对平滑肌细胞、中间型细胞和周细胞的细胞动力学尚未进行精细地研究。

在正常肺的间质内还有移入的少量单核细胞、浆细胞、中性粒细胞和巨噬细胞，在炎症反应时这些细胞移入的数量明显增多。

5．肺泡巨噬细胞　肺内的巨噬细胞主要存在于肺泡上皮表面和间质两个部位。位于肺泡上皮表面的称为肺泡巨噬细胞，负责吞噬各种颗粒并有生物化学方面的作用。位于肺间质的巨噬细胞主要围绕大的血管和气道，数目不及肺泡巨噬细胞多。肺泡巨噬细胞的来源有二：一为血液中的单核细胞移行入肺泡分化为肺泡巨噬细胞；一为已有的肺泡巨噬细胞分裂增殖。后者为肺泡巨噬细胞之主要来源。在损伤性刺激下肺泡巨噬细胞的增殖率升高。在NO_2的损伤作用下，肺泡巨噬细胞的标记指数自0.25%增至10.3%即为一个实例。肺泡巨噬细胞增殖的细胞周期中S期为11h、G_2期为2.5～3h、M期为0.36至0.95h。每天都有大量的肺泡巨噬细胞自肺内排出并有相等数目的细胞生成以维持细胞总数。由于肺泡巨噬细胞有这种规则的丢失和补充，有人认为它应属于更新型细胞群体。

（四）影响肺细胞动力学的条件

1．损伤后的细胞增殖　肺上皮细胞受损后的

修复过程分三个阶段。第一阶段为受损区被剩余的上皮细胞覆盖。第二阶段为一过性上皮增生。第三阶段为恢复到正常分化的细胞类型。大、小气道上皮受损伤后的反应基本相同。对损伤反应最敏锐的是分化至终末型的纤毛上皮细胞。损伤严重时，粘液细胞和基底细胞也被杀伤。在水中溶解度大的有害气体，如 SO_2，主要损伤大气道。吸入浓度低至25ppm 的 SO_2 即出现杯细胞增生、气管和支气管粘膜下粘液腺肥大。溶解度低而氧化作用强的有害气体，如 O_3，主要损伤外周小气道。暴露于 0.2～3.0ppm 的低浓度 O_3 0.5h 至 12h，终末支气管的纤毛上皮细胞出现纤毛丧失、线粒体肿胀、细胞内空泡形成等变化，并出现纤毛上皮细胞由无纤毛上皮细胞代替的现象。在肺泡区域内，首先受损的是Ⅰ型肺泡上皮细胞。损伤严重时可损及Ⅱ型肺泡上皮细胞。无论是仅为Ⅰ型肺泡上皮细胞受损，还是已累及Ⅱ型肺泡上皮受损，均由未受损的肺泡Ⅱ型上皮细胞增殖，覆盖基底膜、并可分化为Ⅰ型肺泡上皮细胞完成修复过程。如果损伤严重致基底膜受损，则难于完全复原。

血管内皮细胞受损后剩余的未受损内皮细胞增殖并移入受损区。这一过程在肺外的大血管中已被肯定。在肺毛细血管床也被肯定，增生时相以后毛细血管床在形态方面恢复正常。

成纤维细胞对损伤有较强的抵抗力。在肺内其他细胞受损时，常继发成纤维细胞的增生。在肺组织受到严重损伤时，成纤维细胞的增殖在修复过程中有重要作用。

在肺上皮细胞或内皮细胞受损后也有肺泡巨噬细胞的增殖，但尚不清楚肺泡巨噬细胞的增殖是对修复过程中出现的生长因子的一般性反应，还是损伤修复过程所需要的反应。

有报导提出，肺内细胞的增殖存在着昼夜差别；随着年龄增长气道上皮细胞和基底细胞的增殖率下降等。所以进行肺的细胞动力学研究时要求在处死动物的时间和动物的年龄等方面要严格地配对。

2. 无明显细胞损伤情况下的细胞增殖　当长期吸入细小灰尘、内燃机排出的废气、惰性的氧化镍等时，从形态学上查不出有细胞损伤，也可见肺内各种细胞进行分裂增殖。这种细胞增殖可能与炎症细胞的作用有关。事先形成白细胞减少的动物吸入炭粉后，肺泡Ⅱ型上皮细胞和间质细胞的增殖明显低于白细胞正常的动物。这一结果支持炎症细胞起作用的观点。

三、细胞粘附受体

细胞粘附受体（cell adhesion receptors）也称为细胞粘附分子（cell adhesion molecules，CAMs）。CAMs 是一群由多种细胞表达的，存在于细胞膜的，参与细胞与细胞、细胞与细胞外基质间粘附的物质。由细胞外区、跨膜区和胞浆区三部分组成。其配基为存在于细胞表面或间质中的大分子。一个细胞表面可有多种粘附受体，它们协同作用介导细胞-细胞和细胞-基质间的粘附。在组织的损伤修复过程中也起重要作用。现将主要的 CAMs 做一简要介绍。

（一）整合素家族

整合素（integrins）是由 α 和 β 两个亚单位通过非共价键结合形成的异二聚体蛋白质，是参与细胞-细胞和细胞-基质间粘附的一类受体。目前已知至少存在着 8 种 β 亚单位和 13 种 α 亚单位，一个 α 亚单位可与两种以上的 β 亚单位结合。α、β 亚单位随机组合成的整合素约 20 多种。现将研究的最清楚的三个亚族进行一简单介绍。它们均有一个共同的 β 亚单位和一组特定的 α 亚单位。按 β 亚单位的不同命名为 β_1、β_2、β_3 亚族。

1. β_1 亚族　主要参与细胞与细胞基质成分之间的粘附。目前已发现的 7 种属于 β_1 亚族的 CAMs 有 6 种为 VLA（very late antigen）是淋巴细胞受有丝分裂原刺激后 2～4 周表达的新抗原，所以 β_1 整合素亚族又称为 VLA 亚族。除激活的淋巴细胞外，VLA 还广泛分布于其他白细胞、内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、血小板等细胞表面。其中 $\alpha_1\beta_1$（VLA-1）的主要配基为层粘连蛋白，也可与胶原蛋白结合；$\alpha_2\beta_1$（VLA-2）主要配基为胶原蛋白也可与层粘连蛋白结合；$\alpha_3\beta_1$（VLA-3）可与纤维粘连蛋白、层粘连蛋白、胶原蛋白三者结合；$\alpha_4\beta_1$（VLA-4）既与细胞外基质中的纤维粘连蛋白结合又与细胞的粘附受体-免疫球蛋白超家族中的粘附蛋白，血管细胞粘附分子-1（vascular cell adhesion molecule-1，VCAM-1）结合；$\alpha_5\beta_1$（VLA-5）为经典纤维粘连蛋白受体、$\alpha_6\beta_1$（VLA-6）为层粘连蛋白受体，$\alpha_v\beta_1$ 为另一种纤维粘连蛋白受体，则均为只有一种配基者。目前对一种配基与多种粘附受体结合和一种受体可与多种配基结合的意义还不十分清楚。稳定的细胞与基质粘附可能需要多种整合素与一种或多种基质分子上多个结合部位发生作用。一种整合素与不同配基的结合对细胞的形态和生理功能可能产生不同的影响。

2. β_2 亚群 由于该群分子主要分布在白细胞上，故亦称为白细胞整合素（leukocyte integrin），由3种CAMs组成。①$\alpha_L\beta_2$（$CD11a/CD_{18}$）又称为LFA-1（lymphocyte function related antigen-1），主要分布于淋巴细胞，单核细胞和中性粒细胞上也有。配体为属于免疫球蛋白超家族的细胞间粘附分子-1（iutercellular adhesion molecules-1，简称I-CAM-1）和ICAM-2。②$\alpha_M\beta_2$（$CD11b/CD_{18}$）又称为MAC-1（macrophage differentiation antigen associated with complement three receptor function）分布于单核细胞和中性粒细胞，配体为ICAM-1、凝血因子X、与细胞膜结合的iC3b等。③$\alpha_x\beta_2$（$CD11c/CD_{18}$）又称糖蛋白150/95（GP150/95），分布于中性粒细胞和单核细胞，配基为iC3b。

3. β_3 亚族 包括血小板糖蛋白的GPⅡb/Ⅲa（αⅡbβ_3，CD_{41}/CD_{61}）和玻璃粘连蛋白受体（$\alpha_V\beta_3$，vitronectin receptor、VNR，CD_{51}/CD_{61}）。GPⅡb/Ⅲa在血小板呈静息状态时无功能，血小板被激活后GPⅡb/Ⅲa才能与配基结合。其配基为纤维蛋白原、纤维粘连蛋白、凝血酶敏感蛋白（thrombospondin）和VWF（willebrand因子）。VNR分布较广，存在于绝大多数来源于间胚层的细胞表面，配基为玻璃粘连蛋白、纤维蛋白原、凝血酶敏感蛋白和VWF。

整合素家族的配体多具有RGD（精-甘-天冬）三肽链结构。纤维粘连蛋白、纤维蛋白原、凝血酶敏感蛋白、层粘连蛋白、玻璃粘连蛋白及Ⅰ型胶原分子等均含有能与整合素结合的RGD序列。整合素也通过识别非RGD与配基结合如VLA-4即通过非RGD序列与纤维粘连蛋白结合。由于一些病毒和细菌的结构中也存在RGD，如艾滋病毒、口蹄疫病毒等，所以整合素家族中的某些成分可能为某些病毒或细菌侵入细胞的一个途径。另已发现某些肿瘤细胞可表达某些整合素而整合素的异常表达与肿瘤的恶变程度及浸润转移有关。

（二）免疫球蛋白超家族

免疫球蛋白超家族（immunoglobulin super family，IgSF）分子的胞外区结构与Ig同源。IgSF广泛分布于淋巴细胞、单核细胞及内皮细胞，主要包括ICAM-1、ICAM-2、VCAM-1、NCAM（神经细胞粘附分子）、LFA-2、LFA-3等。

（三）选择素家族

选择素（selectins）又称为凝集素样细胞粘附分子，因其分子中的胞外区N末端序列存在着由120个氨基酸组成的与C型植物凝集素同源的区域。在介导细胞-细胞粘附中有高度选择性。研究发现植物凝集素样区域可能是选择素与配体结合以及参与细胞间选择性粘附的重要活性部位。目前已发现3种属于选择素家族的细胞粘附受体。其配基为位于细胞膜上的寡糖分子。这3种选择素为①L-选择素，又称为白细胞粘附分子-1（leukocyte adhesion molecule-1，LAM-1）主要分布在白细胞。为淋巴细胞归巢受体。②E-选择素，又称为内皮细胞白细胞粘附分子-1（endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1，ELAM-1），主要分布在内皮细胞。静止的内皮细胞不表达，在肿瘤坏死因子（TNF）和白介素1（IL-1）等刺激下方表达。③P-选择素，主要分布于内皮细胞和血小板，又称为颗粒膜蛋白-140（granular membrane protein-140，GMP-140）结合于血小板α-颗粒和内皮细胞weible-palade小体膜内面，当血小板和内皮细胞被激活时GMP-140随细胞的脱颗粒反应转移到质膜上与中性粒细胞或单核细胞膜上的寡糖lewis X（CD_{15}）结合，介导血栓形成和炎症反应。

（四）钙离子依赖型粘附素家族

钙离子依赖型粘附素家族cadherins为一族依赖细胞外Ca^{2+}的细胞粘附受体。均为单肽链跨膜分子，严格按嗜同类亲和性（homophilic）方式进行粘附，只与相邻细胞上的本型分子结合。主要参与介导特定组织或器官的细胞间粘附。

在组织损伤与修复的整个过程中都有CAMs参与。组织损伤血管破裂，血小板激活GPⅡb/Ⅲa与纤维蛋白原结合，封闭创面形成肉芽组织生长的支架。血小板释放血小板生长因子（PDGF）和转化生长因子-β（TGF-β）等刺激组织再生。内皮细胞和白细胞激活表达CAMs，白细胞进入损伤部位清除坏死组织、细菌等以利组织再生修复。浸润的单核、巨噬细胞释放PDGF、TGF-α、TGF-β等刺激组织再生，由于其释放生长因子持续时间较长在损伤从炎症向修复的过渡中起重要作用。内皮细胞通过其表达的CAMs与纤维粘连蛋白结合，在基质中游走形成血管样结构。成纤维细胞受纤维粘连蛋白、PDGF等吸引进入损伤区。巨噬细胞、成纤维细胞、新生血管和以纤维粘连蛋白为主的新生基质组成肉芽组织。在游走阶段的成纤维细胞表达CAMs很少。在PDGF和TGF-β的刺激下成纤维细胞增殖并发展至基质生成阶段，此阶段的成纤维细胞表达CAMs明显增多。此时，成纤维细胞通过CAMs与基质成分纤维粘连蛋白和胶原蛋白结合使它们呈定向排列。CAMs的细胞内部分又与细胞骨

架相连诱导 f-肌动蛋白沿细胞长轴排列，在 PDGF 刺激下沿长轴收缩，横跨伤口的成纤维细胞产生的张力引起疤痕组织的收缩。

四、生长因子

生长因子是能与靶细胞特异性结合而刺激细胞增殖的（在个别情况下也可抑制细胞增殖）多肽类物质。其种类繁多，广泛存在于各种不同组织，在胚胎发育、创伤愈合过程中起重要作用。现将与肺的损伤与修复有关的主要生长因子做一简要介绍。

（一）血小板生长因子（PDGF）

PDGF 的命名是因为最早 PDGF 系从血小板中提取出来的。PDGF 贮存于血小板的 α 颗粒中，血小板受到刺激后释放出来。现已知巨核细胞、内皮细胞、上皮细胞、激活的单核细胞、巨噬细胞、间质细胞等多种细胞均能生成 PDGF。PDGF 为分子量 30kD 的糖蛋白，含有 A、B 两种肽链由二硫键相联，构成同构或异构的二聚体。有 A-A、B-B、A-B 三种存在形式。A、B 链的基因分别定位于第 7 和第 22 染色体。PDGF 受体也有 α 和 β 两型，存在于成纤维细胞、平滑肌细胞和神经胶质细胞上。PDGF 是结缔组织细胞的主要致有丝分裂剂，但对内皮细胞无作用，因为内皮细胞上无 PDGF 受体。α 型受体可与 A-A、B-B 和 A-B 三种 PDGF 结合；β 型受体只能与 B-B 和 A-B 两种 PDGF 结合。PDGF 与受体结合后，受体发生构形改变继而引起细胞内 pH 改变、花生四烯酸代谢产物的生成、酪氨酸激酶和蛋白激酶 C 激活等一系列反应。激活的酪氨酸激酶和蛋白激酶 C 引起胞浆内某些蛋白磷酸化，传递信息至核引起对复制起重要作用的“myc”、“fos”等核蛋白生成，进而引起细胞增殖。PDGF 的作用为使静止的细胞开始进入 G_1 期的最初阶段，所以它属于补助生长因子或称之为获能生长因子（competence growth factor）。之后还要有发展生长因子（progression growth factor）起作用方能完成细胞分裂的全过程。两种生长因子作用的时间顺序十分严格，如静止期细胞先暴露于发展生长因子后接触补助生长因子则不进入细胞周期。由于 PDGF 是在局部起作用而且浓度低至 1ng/ml 即可使细胞生长，在正常情况下在血浆中检测不出来。PDGF 在血液中被清除也很快，在血浆中的半寿期极短因为它很快与一种和多种蛋白结合。α_2-巨球蛋白是与 PDGF 结合的主要蛋白。PDGF 除刺激间质细胞增殖外，还对成纤维细胞、平滑肌细胞、中性粒细胞和单核细胞有趋化活性；刺激成纤维细胞产生胶原和胶原酶；致血管收缩。PDGF 在组织损伤与修复中的作用是吸引白细胞、成纤维细胞局部聚集。促进成纤维细胞生长增殖、合成胶原。促进肉芽组织形成等有利于伤口愈合。

（二）成纤维细胞生长因子（FGF）

FGF 的命名是由于其被发现时表现出有刺激成纤维细胞增殖的功能。现已知 FGF 的生物活性极其广泛。在体外，FGF 可刺激成纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、上皮细胞、软骨细胞、成骨细胞和神经胶质细胞的增殖。FGF 实际上是一族结构相关的多肽，其特点为与肝素有高亲和力。FGF 有酸性 FGF（aFGF）和碱性 FGF（bFGF）之分，aFGF 的基因位于第 5 染色体、bFGF 的基因位于第 4 染色体。aFGF 和 bFGF 是以其等电点的不同划分的，aFGF 的等电点为 5（不同资料中提供的稍有不同，有人提出为 4.7、有人提出为 5.6）；bFGF 的等电点为 9.6。FGF 的分子量为 16KD。比较 aFGF 和 bFGF 的一级结构，显示有 55% 的氨基酸序列完全相同。体外实验表明，bFGF 的生物活性比 aFGF 大 10 至 100 倍。与肝素结合对 bFGF 的活性影响不大，但可使 aFGF 活性加大 30 至 100 倍。这可能与肝素保护 aFGF 使之免于快速失活有关。aFGF 和 bFGF 可以从彼此的结合部位相互置换，提示它们与同一受体结合。FGF 是已知的引起血管新生的最强因子之一。除对内皮细胞的致有丝分裂作用外还可能对内皮细胞有趋化作用以及引起内皮细胞合成纤溶酶原激活剂的作用。FGF 还能刺激胶原酶的生成，这对于毛细血管内皮细胞向原来存在有细胞外基质的部位移行有重要作用。

在脑和垂体的提取物中 FGF 的浓度很高，在血液中则测不到。编码 FGF 的 mRNA 广泛分布于各组织中，尤以毛细血管内皮细胞中为最显著。由于 FGF 缺少引导其自细胞内分泌出来的疏水序列，其自细胞内释放的机制还不清楚。人们推测，FGF 可能由损伤细胞或死细胞释放，结合于细胞外的基质中，刺激其他细胞增殖。FGF 对结缔组织损伤后的修复和网状内皮系统的组织修复都有重要作用。

（三）类胰岛素生长因子（IGF）

IGF 又称为生长介素（somatomedin）为一族相对小的肽，分子量约为 7kD。最早发现的有 IGF-Ⅰ和 IGF-Ⅱ，现在又发现了一些其他的，但了解最多的仍是 IGF-Ⅰ和 IGF-Ⅱ。IGF-Ⅰ又称为生长介素-C，其基因定位于第 12 染色体。IGF-Ⅱ

又称为生长介素-A，其基因定位于第11染色体。IGF-Ⅰ和IGF-Ⅱ在结构上与胰岛素有类似之处，其受体特别是IGF-Ⅰ受体与胰岛素受体中氨基酸有50%相似性。IGF-Ⅰ是含70个氨基酸残基的单链多肽，IGF-Ⅱ为含67个氨基酸残基的单链多肽，二者有62%的氨基酸同源。IGF能够自血清中测得是与其他生长因子不同之处。早年的研究发现IGF系对生长激素起反应而合成，又因在血清中可测出而认为它是一种内分泌激素。后来的研究发现，IGF有重要的局部作用。它在各种组织中均可生成，以旁分泌的形式起发展生长因子的作用，可刺激成纤维细胞、平滑肌细胞和内皮细胞等增殖。高浓度的胰岛素可以结合并活化IGF-Ⅰ受体。

（四）转化生长因子-β（TGF-β）

TGF的命名是由于它们能引起非肿瘤细胞的表型转化，使其在软琼脂中获得停泊生长不依赖性。实际上TGF-β与TGF-α在功能和结构方面均无共同之处。TGF-β为一族由二硫键连接的二聚体蛋白，由两条相同的肽链组成。目前已发现至少有5种类型的TGF-β，其氨基酸序列约有65%～80%同源。TGF-β_1为分子量25kD的二聚体，由两条分子量为12.5kD、含112个氨基酸的肽链组成。TGF-β_1存在于血小板和包括肺在内的组织中。编码TGF-β_1的mRNA生成有390个氨基酸的前体。TGF-β_1的前体与另一个结合蛋白形成复合物后被分泌出来，经纤维蛋白溶酶或其他酶分解后方有活性。对高分子量TGF-β_1前体的激活为调节TGF-β_1作用的主要控制步骤。TGF-β_1在种属间和组织间有高度保守性，人、灵长类、猪、牛的TGF-β_1分子的氨基酸序列完全相同。TGF-β_2与TGF-β_1的氨基酸序列有70%相同，在种属和组织间也有高度保守性。TGF-β_2的生物学作用与TGF-β_1几乎相同，只是不抑制造血祖细胞的增殖。多数细胞都有TGF-β受体，TGF-β在调节细胞的生长、分化和功能方面作用广泛而复杂。依细胞类型的不同、其他生长因子之存在、细胞在暴露于TGF-β前的状态等的不同而表现为刺激或抑制其生长。一般情况下，对能够分泌PDGF并呈自分泌类型对PDGF进行反应的细胞TGF-β刺激其分裂与增殖；对不能合成PDGF并且不对PDGF起反应的细胞，TGF-β则抑制其分裂和增殖。TGF-β高效地抑制上皮，包括支气管上皮的增生；抑制T、B淋巴细胞的生长；抑制粒细胞巨噬细胞-集落刺激因子（GM-CSF）引起的造血暴增。TGF-β还是成纤维细胞和单核、巨噬细胞的趋化因子。TGF-β可直接刺激成纤维细胞合成胶原、纤维粘连蛋白和蛋白多糖等细胞外基质成分，并通过增加蛋白酶抑制剂的合成及减少蛋白酶的合成等抑制细胞外基质成分的降解。

（五）转化生长因子-α（TGF-α）**和表皮生长因子**（EGF）

TGF-α和EGF在结构与功能方面很相近。不同种属动物分泌的TGF-α分子量在5至20kD之间。自转化的成纤维细胞分泌的TGF-α分子量为5.6kD，为由50个氨基酸组成的单链小肽；自小鼠颌下腺提取的EGF分子量6kD，为由53个氨基酸组成的单链小肽；二者有30%同源性。TGF-α与EGF共用细胞膜上的EGF受体。TGF-α刺激上皮增殖，可能与TGF-β抑制上皮增殖的作用共同控制上皮细胞的稳态。在体外实验中，TGF-α刺激上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞的增殖，并有比EGF强的致血管新生能力。二者在上皮损伤后的恢复及肺发育过程中的上皮增殖过程中均有重要作用。按分子基础计算TGF-α和EGF在刺激培养的上皮细胞和间质细胞的增殖和分化方面效应相等。EGF可代替IGF-Ⅰ作为发展生长因子使经PDGF作用的细胞进入细胞周期的G_1期。EGF受体广泛存在于成年及胎儿的各种组织中，表明它们与正常的细胞功能有关。应用原位杂交技术发现，包括肺在内的各种组织均能产生EGF，只是产生的量远远低于颌下腺及肾脏中的水平。EGF可增加胎鼠肺组织切片产生肺泡表面活性物质的速率并使细胞增殖加大。

五、细胞因子

刺激免疫细胞引起其释放的可溶性蛋白被称为细胞因子。虽然细胞因子并非传统概念中的生长因子，但它们也直接或间接地影响细胞增殖。并在组织的损伤与修复过程中有多方面的作用。现将肺内主要细胞因子做一简略介绍。

（一）白细胞介素-1（IL-1）

IL-1主要由单核细胞产生，淋巴细胞、星形细胞等也可产生。它的作用广泛，可引起胸腺细胞增殖；调控某些辅助T-淋巴细胞的附加生长因子活性；引起造血细胞生长和分化；趋化中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞；引起内皮细胞粘附；刺激粒细胞代谢等。IL-1还可刺激培养的成纤维细胞和软骨细胞合成前列腺素和胶原酶。IL-1的许多作用与它激活炎症细胞后间接发生的作用有关。目前已发现存在着两种IL-1，命名为IL-1α和IL-1β。二者虽为不同基因的产物，但均为先合成

31kD的前体、后以17kD的IL-1分泌。在内毒素的刺激下单核细胞内表达的IL-1 90%以上是IL-1β。在单核细胞的胞浆中已发现一种特异的酶，酶解大分子IL-1β前体。IL-1α和IL-1β虽有不少不同之处，但它们均在同一刺激物（如内毒素）的作用下合成、与同一受体结合、引起靶细胞的类似反应。IL-1受体为80kD的质膜糖蛋白，广泛分布于许多组织之中。在体外，IL-1可刺激平滑肌细胞和成纤维细胞的生长。

（二）肿瘤坏死因子-α（TNF-α）

由于肿瘤坏死因子在结构与功能方面与淋巴毒素有很大相似性，所以将肿瘤坏死因子称为TNF-α而将淋巴毒素称为TNF-β。TNF-α主要由激活的单核、巨噬细胞产生，为由17kD亚单位形成的多聚体。由于发现其有引起某些肿瘤的出血性坏死而命名为肿瘤坏死因子。TNF-α对各种肿瘤细胞均有细胞毒作用。除细胞毒作用外，TNF-α还有其他生物活性。TNF-α引起细胞毒作用的机制，涉及敏感细胞内ADP的核糖基化。对TNF-α的细胞毒作用不敏感的细胞上的TNF-α受体介导TNF-α的其他生物活性。除细胞毒作用外，TNF-α还对内皮细胞和粒细胞功能有调节作用；分化骨髓细胞系；促进B淋巴细胞生长、血管新生；引起间质细胞释放胶原酶；活化巨噬细胞和破骨细胞等。TNF-α对成纤维细胞有微弱的致有丝分裂活性。但它同时刺激成纤维细胞产生IL-6而IL-6抑制成纤维细胞生长，所以TNF-α引起成纤维细胞增殖的作用受到限制。当用IL-6抗体去除培养的成纤维细胞系统中的IL-6时，TNF-α致成纤维细胞有丝分裂的作用可充分显示出来。TNF-α和IL-1有协同作用加大肺内成纤维细胞产生前列腺素。由于PGE_2有抑制成纤维细胞增殖的作用，TNF-α与IL-1合起来呈抑制成纤维细胞增殖的作用。

（三）白介素-6（IL-6）

IL-6又名干扰素-β_2、B细胞分化因子、肝细胞刺激因子。是T细胞、成纤维细胞、单核细胞和肿瘤细胞产生的一种蛋白。可引起肝脏产生急性相反应蛋白，并对白蛋白的合成进行向下调节。IL-6作用于B细胞可增加免疫球蛋白的产生。IL-6是成纤维细胞产生的唯一的一种干扰素。IL-1、PDGF、TNF-α的存在，可使成纤维细胞表达IL-6增多。成熟的IL-6为一21kD糖蛋白，由184个氨基酸组成，为212个氨基酸的前体裂解后的产物。在肺部发生炎症时肝脏生成急性相反应蛋白，包括C-反应蛋白、血清淀粉样蛋白A、α_1-抗糜蛋白酶和纤维蛋白原，并有白蛋白合成的下调，均与IL-6有关。

（四）巨噬细胞炎症蛋白-1（MIP-1）

MIP-1为巨噬细胞对内毒素产生反应时生成的一种细胞因子。动物实验表明，它可引起局部炎症。对中性粒细胞有化学趋化活性并可刺激中性粒细胞进行呼吸爆发反应产生超氧化物。MIP-1可引起发热，且该发热不是通过PGE_2产生的。与IL-1和TNF-α不同，MIP-1不引起肺内的成纤维细胞产生前列腺素。已知至少存在MIP-1α和MIP-1β两种类型的MIP-1。在内毒素刺激后MIP-1的基因表达峰值在8至16小时，在TNF-α之后和IL-1之前。MIP-1为一族新近发现的细胞因子，许多问题尚待进一步研究。

六、参与肺的损伤与修复过程的细胞

在肺的损伤与修复过程中有多种细胞参与，仅就其重要者简单做一介绍。

（一）吞噬细胞

1. 巨噬细胞　早在1922年Alexis Carrel在观察创伤愈合时就发现了白细胞含有引起成纤维细胞增殖的物质。现已查明巨噬细胞和单核细胞可分泌多种细胞因子和生长因子包括PDGF、TGF-α、TGF-β、FGF、IGF-1、IL-1、IL-6、TNF-α、MIP-1等。只是必须在适当的刺激作用下方分泌。必须指出，在早年由于技术方面的问题曾将巨噬细胞分泌的致成纤维细胞有丝分裂的物质称为巨噬细胞衍生的生长因子或肺泡巨噬细胞衍生的生长因子。现在这一名词已不再使用，因为用新技术查明并不存在仅由肺泡巨噬细胞分泌的生长因子。用PDGF的多克隆抗体对肺泡巨噬细胞释放的致有丝分裂活性物质的粗制剂进行免疫沉淀的结果表明，2/3的致有丝分裂活性物质为PDGF。人肺内巨噬细胞产生的PDGF经排阻层析测定表明其分子量与血小板中的分子量30kD的PDGF不同，为36kD和12至17kD。这种差异是由于转录后的不同剪接、还是由于糖化的形式不同所致尚不能肯定。吸入高浓度O_2、石棉，博莱霉素和百草枯的毒性作用均可引起肺泡巨噬细胞产生PDGF。IGF-1为肺泡巨噬细胞分泌的主要发展生长因子。肺内巨噬细胞生成IL-1和TNF-α的情况与血液中的单核细胞有所不同，生成IL-1的量比单核细胞少而生成TNF-α的量比单核细胞多。用原位杂交技术研究IL-1基因表达在单个巨噬细胞和单个单核细胞中的定位表

明，巨噬细胞产生 IL-1 的减少是由于多数细胞的 IL-1 基因表达完全停止而不是由于全部细胞呈 IL-1 基因表达下调所致。体外实验表明，暴露于内毒素 4h 有 16%的受刺激肺泡巨噬细胞表达 IL-1β 的 mRNA；有 81%血中单核细胞表达 IL-1。目前对 IL-1 在正常和疾病的肺中的作用还不十分清楚。可吸入的无机颗粒矽可引起体外培养的单核、巨噬细胞释放 IL-1。暴露于石棉粉尘的大鼠肺灌洗液中的巨噬细胞培养上清液中有高水平的 IL-1。对体内肺中产生的 IL-1 的作用和变化还需进一步研究。释放入肺的 TNF-α 引起快速而弥漫的组织损伤。正常人和结节病患者支气管肺泡灌洗液中的肺泡巨噬细胞几乎不释放 TNF-α，但在内毒素的刺激下结节病患者的灌洗液中的肺泡巨噬细胞产生的 TNF-α 比正常人高一倍多。有报导提出，患有肺尘埃沉着病的煤矿工人血中的单核细胞释放的 TNF-α 增多。用煤粉刺激这些单核细胞释放的 TNF-α 增多。这表明 TNF-α 除在急性败血症情况下损伤肺外，在慢性病理过程中也有作用。最近有报告提出肺泡巨噬细胞释放一种 8kD 的肽，能引起中性粒细胞释放嗜天青颗粒。命名为酶释放肽（ERP）。ERP 在免疫学方面与 C5a、IL-1、TNF-α 和干扰素-γ 均不同。ARDS 病人肺泡灌流液中 ERP 的量是正常人的七倍多。其他种肺部疾患如自发性肺纤维化和肺结节病患者肺灌洗液中 ERP 水平则为正常或低于正常。肺泡巨噬细胞是比较活跃的一种巨噬细胞，这与它直接接触外界空气不断接受新的刺激有关。除上述生长因子和细胞因子外，还分泌其他多种物质，包括：溶菌酶、酸性水解酶类、中性蛋白酶类、精氨酸酶等酶；纤溶酶抑制剂、α_2-巨球蛋白等酶抑制剂类；补体成分；纤维粘连蛋白；核苷及其代谢产物；花生四烯酸代谢产物；活性氧等。巨噬细胞膜上存在着多种受体包括：Fc 受体、C_{3b}受体、植物血凝素受体和非特异性地与乳胶颗粒、凝聚蛋白、甲醛化红细胞等结合的部位。可吞噬包括真菌、原虫、病毒和细菌在内的所有微生物、死亡细胞的残渣、整个细胞及其他异物。巨噬细胞存在着亚群，含表面 I_a 抗原者具有免疫调节能力，起递呈抗原给辅助性 T 细胞的作用。

2. 中性粒细胞　中性粒细胞为多形核吞噬细胞（PMN）在抵抗细菌感染方面有重要作用，也可介导肺内细胞和细胞外间质成份的损伤。中性粒细胞来源于骨髓多功能干细胞。分化至早幼粒细胞时发育出一些颗粒，经瑞氏染色呈蓝色命名为嗜天青颗粒，内含髓过氧化物酶、酸性水解酶类、中性蛋白酶类（弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G、胶原酶等）、酸性粘多糖酶、溶菌酶和阳离子蛋白等。发育至中幼粒细胞阶段 PMN 不再生成嗜天青颗粒，开始产生特异性颗粒。特异性颗粒中含有碱性磷酸酶、溶菌酶、胶原酶、维生素 B_{12}结合蛋白、乳铁传递蛋白等。至成熟 PMN 其中特异性颗粒与嗜天青颗粒之比为 2∶1。除上述两种颗粒外，还有一种在离心沉淀时下降缓慢的小颗粒，名为 C 颗粒，其中含有白明胶酶和纤溶酶原激活剂。循环中的 PMN，在正常情况下，有 1/10 游出血管进入组织。这种少量游出是否表明血管外存在着亚临床状态的炎症，尚不能肯定。组织内发生急性炎症反应时，在炎症介质和趋化因子作用下中性粒细胞经粘附于内皮细胞、移出血管、趋化游走至炎症灶，进行吞噬、脱颗粒和呼吸爆发等反应释放溶酶体酶和氧自由基杀灭细菌也损伤组织。

3. 嗜酸细胞　嗜酸细胞也有吞噬能力但比 PMN 弱得多。嗜酸细胞也来源于骨髓内多功能干细胞，在血液中的半寿期为 6～12h，离开循环的嗜酸细胞定位于各器官组织之中，肺为嗜酸细胞最多的器官之一。其在组织中存留的时间约为数日。人的成熟嗜酸细胞内含直径 0.9～1.3μm 的圆形颗粒，颗粒中部为一电子致密的核心，由 4nm 的重叠板构成，内含分子量 9000 至 11000 的主要碱性蛋白。该蛋白颗粒的嗜伊红性质使之成为嗜酸细胞的标志。另有一较小颗粒主要存在于组织内的嗜酸细胞中，含高浓性的酸性磷酸酶和芳香基硫酸酯酶。嗜酸细胞的胞浆和颗粒中还含有多种氧化还原酶、蛋白酶、脂酶、核酸酶以及组织胺酶和淀粉酶等。嗜酸细胞不含溶菌酶，所含芳香基硫酸酯酶、组织胺酶和磷脂酶 D 远多于其他细胞。组织胺酶灭活肥大细胞释放的组织胺，芳香基硫酸酯酶灭活白三烯 C_4 和 D_4 等，磷脂酶 D 灭活血小板活化因子。嗜酸细胞参与依赖补体和 IgG 抗体的细胞毒作用杀伤寄生虫。体外实验表明，2×10^{-5}mol/L 的主要碱性蛋白对肠蠕虫呈破坏作用。嗜酸细胞在吞噬时也产生呼吸爆发其产生超氧阴离子自由基（O_2^-）的时间比 PMN 长。气道的嗜酸细胞浸润是哮喘的重要特征之一，嗜酸细胞释放的产物对气道上皮有损伤作用。

吞噬细胞的主要趋化因子

（1）来源于细菌产物的趋化因子　1983 年有报告指出大肠杆菌产生的趋化性肽主要是甲酰三肽（N-甲酰-甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸，FMLP）。用^{3}H 标记 FMLP 的苯丙氨酸显示，人的 PMN、人

的单核细胞、兔和豚鼠腹腔的巨噬细胞上均有FMLP受体。

（2）脂质趋化因子　多种花生四烯酸的脂氧酶代谢产物包括12羟二十碳四烯酸（12-HETE）、5-羟二十碳四烯酸（5-HETE）、11-羟二十碳四烯酸（11-HETE）和白三烯B_4均有趋化活性，以白三烯B_4的趋化活性最强。白三烯B_4对PMN和单核细胞均有趋化活性，而以对PMN的趋化研究得较多。研究结果表明，羟基为趋化活性所必需。羟基与羧基间的距离与趋化强度有关，其强度顺序为5-HETE＞11-HETE＝12-HETE。白三烯B_4的趋化活性比5-HETE强10～100倍，3ng/ml的浓度对人的PMN即有趋化活性。

（3）其他趋化因子　C_{5a}是一重要的来源于补体的趋化因子。C_{5a}去掉羧基端的精氨酸为去精氨酸C_{5a}，为人体内存在的常见形式，其活性约为C_{5a}的1/10。目前认为，C_{3a}的趋化活性不强。淋巴细胞经丝裂原刺激或特异性抗原刺激产生的分子量12.5kD的蛋白，被称为淋巴细胞衍生的趋化因子，对人的PMN和单核细胞有趋化活性。PDGF对人的PMN和单核细胞也有趋化活性，对PMN的趋化活性要比对单核细胞强。人的PMN吞噬尿酸等结晶后产生一种8.4kD的因子，对PMN和单核细胞均有趋化活性。此外，纤维蛋白降解产物、O_2^-结合产物等也都有对PMN的趋化活性。

嗜酸细胞的趋化因子主要是肥大细胞释放的组织胺和嗜酸细胞趋化因子A。嗜酸细胞有组织胺的H_1和H_2两种受体，通过H_1受体加强趋化反应、通过H_2受体抑制趋化反应。

吞噬细胞的呼吸爆发　早在1933年就发现了吞噬细胞在吞噬时有耗氧量的急剧增加。后来发现这一耗氧过程为线粒体外耗氧，不被氰化物抑制。现已查明，位于细胞膜的NADPH氧化酶的活化参与这一耗氧过程并产生氧自由基（O_2^-）。细胞内葡萄糖氧化的已糖单磷酸旁路增强产生的NADPH增多。NADPH加上O_2在NADPH氧化酶作用下产生$NADP^+ + O_2^-$。O_2^-经歧化反应产生H_2O_2、O_2^-和H_2O_2经Fenton反应生成羟基自由基（·OH）。在PMN，其嗜天青颗粒中释放出来的髓过氧化物酶和卤族化合物（Cl^-、I^-、Br^-）反应产生OCl^-，如下式

$$H_2O_2 + Cl^- \xrightarrow{\text{髓过氧化物酶}} H_2O + OCl^-$$

OCl^-的杀菌作用比H_2O_2强数倍。O_2^-、H_2O_2、·OH和OCl^-为依赖氧的杀菌作用的重要成员。有NADPH氧化酶方面遗传缺陷的人表现为杀菌能力不足而出现反复感染，名为慢性肉芽肿病。但呼吸爆发产生的氧自由基及其一系列代谢产物对组织的损伤作用也越来越引起人们的重视。

（二）成纤维细胞

成纤维细胞在组织损伤后的重建中有重要作用。它一方面分泌胶原酶、蛋白多糖酶类、糖胺多糖酶类，另方面又合成包括胶原蛋白、蛋白多糖、弹性蛋白、纤维粘连蛋白等细胞外间质成分。这两方面在组织损伤与修复过程中都起重要作用。

成纤维细胞的趋化因子主要分以下四类：①淋巴细胞衍生的成纤维细胞趋化因子：为T淋巴细胞受促丝裂原或特异性抗原刺激时产生的一种分子量为22kD的蛋白。②纤维粘连蛋白：纤维粘连蛋白在一定的浓度范围内对成纤维细胞呈剂量依赖性趋化活性，浓度为1.2μg/ml时趋化活性最高。浓度再加大趋化活性反而下降。纤维粘连蛋白可能为特异性的成纤维细胞趋化因子，对PMN和单核细胞无趋化活性。③胶原蛋白：特别是间质胶原及其α-链，或其含羟脯氨酸的片段均有对成纤维细胞的趋化活性。④补体C_5的片段：补体激活时产生一种分子量80kD的片段，对成纤维细胞有趋化作用。其他如人的C_{5a}和去精氨酸C_{5a}，弹性蛋白原和弹性蛋白中含有六个氨基酸的片段，血小板α-颗粒释放的血小板第4因子、β-血小板球蛋白和PDGF也有成纤维细胞趋化活性。在组织损伤时，邻近的结缔组织中的成纤维细胞在趋化因子作用下移行至损伤部位、积聚、增殖、产生新的结缔组织成分，为损伤“愈合相”的特点。在完成损伤后的组织重建中有重要作用。

（三）内皮细胞

肺循环的解剖和生理特点使肺血管内皮细胞成为易受损伤的部位之一。内皮细胞在修复过程的新毛细血管生成中又有重要作用。所以内皮细胞在肺的损伤与修复过程中是一活跃分子。在人肺动脉内的内皮细胞面积约为1.4m^2，肺静脉分支比肺动脉少内皮细胞的面积也较少。肺毛细血管的内皮细胞面积最大约60m^2。在肺泡壁的血管中由于有些部分白细胞的直径稍大于毛细血管直径，二者接触紧密。在内毒素和一些血液中存在的活性物质流经肺循环时，内皮细胞可发生结构、表面性质和代谢方面的变化，再有活化的白细胞经过则使情况更为恶化，可形成弥漫性肺损伤和严重的肺水肿等。现将内皮细胞主要的正常生理功能简述如下。

1. 合成结缔组织成分　在体内，内皮细胞以其下面的基底膜贴在血管壁上。内皮细胞基底膜含

胶原、糖胺多糖、弹性蛋白、微纤维、层粘连蛋白、纤维粘连蛋白和凝血酶敏感蛋白。

体外实验表明，内皮细胞分泌多种胶原。依动物种属不同和内皮细胞来源的不同其分泌的胶原种类也不完全相同。牛的主动脉、肺动脉和肠系膜静脉的内皮细胞分泌Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ和Ⅷ型胶原。此外，内皮细胞也分泌以硫酸肝素为主要成分的糖胺多糖、弹性蛋白、层粘连蛋白、纤维粘连蛋白和凝血酶敏感蛋白。

内皮细胞也对基底膜进行改造，当受到刺激时释放分解Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ和Ⅴ型胶原的胶原酶和胶原酶抑制剂调控其胶原溶解活性。

2. 促凝作用　完整的内皮细胞覆盖着内皮下部分，不受刺激的血小板不能与完整的内皮粘附。当内皮收缩或被移除而暴露出内皮下部分时则很快被血小板覆盖，血小板并很快脱颗粒。内皮下的Ⅳ和Ⅴ型胶原和微纤维引起血小板聚集和释放TXA_2。血小板粘附于内皮下部分还依赖于内皮细胞合成和分泌的血管性假血友病因子（von willebrand Factor，vWF)。vWF储存于Weibel-Palade小体中，释放后可与Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ和Ⅴ型胶原结合。血小板对vWF的表面受体可通过vWF与内皮下部分粘附。完整的内皮细胞几乎没有组织因子的活性，当暴露于凝血酶或内毒素时其组织因子活性增加10至40倍，再加上洗过的血小板其组织因子活性可增至170倍。组织因子与凝血因子Ⅶ和钙反应大大提高因子Ⅶ活化因子Ⅹ的能力。内皮细胞还通过合成和结合因子$\overline{V}$，结合因子IX_a和X_a等发挥促凝作用。

3. 抗凝作用　完整的血管内皮细胞通过合成PGI_2抑制血小板功能、增强抗凝血酶Ⅲ灭活凝血酶的作用、合成和分泌蛋白S并通过蛋白S加强蛋白C的灭活因子Ⅴa和因子Ⅷa的作用、分泌纤溶酶原激活剂等发挥其抗凝和纤溶的作用。但内皮细胞也生成纤溶酶原活化剂的抑制剂，内皮细胞对纤溶的作用取决于活化剂与抑制剂二者。

4. 内皮细胞生成血管舒缩物质和生长因子　内皮细胞生成的内皮素是目前已知的最强收缩血管物质。肺血管内皮细胞的血管紧张素转化酶使血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素Ⅱ，血管紧张素Ⅱ也为缩血管物质。上述缩血管物质同时具有增殖活性。此外，内皮细胞还产生舒血管物质。一氧化氮(NO)是研究的较多的一种舒血管物质，PGI_2也有舒血管作用。内皮衍生的收缩因子和舒张因子是当前研究较多的一个课题，由于收缩因子多同时具有增殖活性使这一问题与生长因子发生了联系。内皮细胞还合成并分泌一种在生化和免疫学特征上与PDGF类似的生长因子和可能是bFGF的生长因子，在刺激平滑肌细胞、成纤维细胞和内皮细胞生长中起作用。

（四）其他细胞　气道上皮细胞中的无纤毛上皮细胞和肺泡Ⅱ型上皮细胞在修复过程中担负着重要任务，因在细胞动力学部分已经提到了此处不再重复。血小板在止血和伤口愈合中的作用也因在有关部分已提及而不再重复。

七、细胞外间质成分

肺内的细胞外间质成分为气道和肺泡的支架，对保持肺的构形和呼吸力学机制有重要作用。在肺的实质性细胞损伤不能恢复时常有细胞外间质成分填充，所以在肺的损伤与修复过程的组织改建中也起重要作用。肺内的细胞外间质成分的组成与体内其他部分基本相同，包括胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白多糖及粘连蛋白。前两种蛋白为纤维状（胶原蛋白中有的类型呈网状）。蛋白多糖为无定形，填充或包围在纤维之间。各种粘连糖蛋白则分布于细胞之间或细胞与纤维之间，介导它们的相互粘连、现将各种细胞外间质成分做一简要介绍。

（一）胶原蛋白

成年肺中胶原蛋白含量甚高，为结缔组织网的组成部分。肺泡间质、上皮和内皮的基底膜、血管外膜和中层平滑肌之间、气管和大支气管的软骨中均有胶原。胶原蛋白实为一组蛋白，具有不同类型及遗传基因。目前已发现的胶原类型已达十三种，分别以罗马数字表示。它们均含有三条α肽链，但有的类型含三条相同的α肽链、有的为两条相同另一条为不同、有的三条肽链均不同。Ⅱ、Ⅲ、Ⅷ、Ⅹ型胶原含三条相同的α肽链，分别以$[\alpha_1(\text{Ⅱ})]_3$、$[\alpha_1(\text{Ⅲ})]_3$等表示。Ⅰ、Ⅳ两型胶原含两条相同的α_1链和一条α_2链，分别以$[\alpha_1(\text{Ⅰ})]_2\alpha_2(\text{Ⅰ})$和$[\alpha_1(\text{Ⅳ})]_2\alpha_2(\text{Ⅳ})$表示。Ⅵ型和Ⅸ型胶原含三条不同的α肽链。Ⅴ型胶原在不同部位肽链组成不同，有时为两条α_1链、有时为两条α_2链。Ⅰ、Ⅲ型胶原为间质胶原，Ⅱ型胶原为软骨胶原，Ⅳ型胶原为基底膜胶原。目前对这四种胶原研究得最清楚。间质胶原以纤维形式存在，基底膜胶原呈网状。在组织损伤与修复过程中，肉芽组织中的毛细血管芽细胞和内皮细胞等都合成胶原，Ⅲ型胶原先出现；一旦肉芽组织中的毛细血管连通为血管后，便有成纤维细胞增生并出现主要由Ⅰ型胶原组

成的粗大纤维。

（二）弹性蛋白

肺内弹性蛋白含量也很多，依部位不同其含量差异很大自1.3%至47%不等。存在于小叶间隔、气管和支气管、血管和肺泡。肺泡间质中的弹性蛋白占干重的20%～30%，呈纤维网状。弹性蛋白以纤维状存在，其中心为含弹性蛋白的无定形部分为橡胶样的弹性体，由许多呈细丝状的糖蛋白微纤维在周围包裹。肺内平滑肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞、软骨细胞等均能合成弹性蛋白。弹性纤维呈弯曲的单条纤维状，外形不规则，直径约为1～10μm，其长度在拉力下可伸长一倍。在呼吸周期中维持肺的机械性行为中弹性纤维起重要作用。

（三）蛋白多糖

蛋白多糖（proteoglycan）旧称粘蛋白，属于糖蛋白范畴。但只有糖胺多糖（glycosaminoglycan）与蛋白质形成的复合物才称为蛋白多糖。糖胺多糖旧称酸性粘多糖包括透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸角质、硫酸肝素和肝素。在肺内不同部位所含糖胺多糖的种类与量均有不同。气管和支气管内含4-硫酸软骨素与6-硫酸软骨素比其他部分多10～15倍。气体交换组织则主要是硫酸肝素。在肺内，Ⅱ型肺泡上皮细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等均能合成蛋白多糖。体外培养的兔肺组织可合成除硫酸角质以外的所有糖胺多糖。气管软骨可合成硫酸角质。合成的蛋白多糖单体分泌出细胞后聚集成体积庞大的聚集体，填充于胶原纤维和弹性纤维之间为细胞提供具有良好通透性的水合空间。在组织损伤与修复过程中，在伤口边缘的糖胺多糖有刺激成纤维细胞使之产生更多糖胺多糖和胶原的作用。在炎症性损伤时，最早增多的是透明质酸；随后硫酸软骨素慢慢增加达最高值后其含量又逐渐下降，硫酸皮肤素出现；当胶原出现时硫酸皮肤素的量还在增加。修复过程完成后，各种升高的糖胺多糖含量均降至正常水平。

（四）粘连糖蛋白

粘连糖蛋白包括纤维粘连蛋白（FN）、层粘连蛋白（LN）和软骨粘连蛋白（ChN）。其中FN为体内的主要粘连糖蛋白，广泛存在于细胞外基质、细胞表面和血浆及各种体液中。LN和ChN做为补充FN粘连作用之不足分别存在于基底膜和软骨玻璃体中。三者的特性分别见表11-5-1。

表11-5-1 三种粘连糖蛋白的特性

名称	粘附活性浓度	血清中浓度	组织定位
FN	1～5μg	300μg/ml	纤维状结缔组织、基底膜
LN	1～5μg	<1	基底膜
ChN	5～50μg	<20	软骨玻璃体

在损伤修复过程中FN出现很早，吸引巨噬细胞、成纤维细胞、上皮细胞等向受伤的部位移行；做为调理素促进巨噬细胞吞噬损坏的组织碎片；与内皮细胞结合促进新生血管之生成；参与肉芽组织形成等。

（严仪昭）

参考文献

1. 李少华. 细胞粘附受体及其在疾病中的作用. 见：徐仁宝，等主编. 受体的基础与临床. 上海：上海科学技术出版社，1992. 249～280
2. Evans MJ, Shami SG. Lung Cell Kinetics. In: Massaro D. Lung Biology in Health and Disease. New York: Marcel Dekker, 1988. 1～36
3. Kelley J. Cytokines of the Lung. Am Rev Respir Dis, 1990, 141:765～788
4. Postlethwaite AE, Kang AH. Fibroblasts. In: Gallin JI, et al. Inflamation: Basic Principles and Clinical Correlates. New York: Raven Press, 1988. 577～597
5. Rennard SI, Crystal RG. Lung. In: Weiss JB, Jayson MIV. Collagen in Health and Disease. New York: Churchill Livingstone, 1982. 424～444

第六章 肺功能检查

肺主要承担呼吸功能，此外还具有防御、代谢和免疫等功能。本章仅涉及肺的呼吸功能。肺功能中的大部分内容如通气、血流、换气、血气分析、呼吸肌功能和气道反应性等已有专章论及。但出于叙述的系统性和连贯性，本章仍按顺序逐一简略叙述，并介绍如何阅读和分析肺功能测定结果以及肺功能测定的质量控制。

第一节 肺功能测定的原理、方法和临床意义

一、肺容量

（一）肺容量的组成部分

肺容量是外呼吸的空间，是呼吸道和肺泡的总容量。容量是静态的概念，但却是动态活动如通气和换气的基础。

肺容量可以分为若干组成部分（图 11-6-1）：

潮气容积（VT）是每次吸入或呼出的气量。

补吸气容积（IRV）是平静吸气后所能吸入的最大气量。

补呼气容积（ERV）是平静呼气后所能呼出的最大气量。

残气容积（RV）是深呼气后肺内残留气量。

功能残气量（FRC）是残气容积和补呼气容积之和。

深吸气量（IC）是平静呼气后所能吸入的最大气量。是潮气容积和补吸气容积之和。

肺活量（VC）是最大吸气后所能呼出的最大气量。包括深吸气量和补呼气容积两部分，吸足后慢慢呼气测得一次呼气肺活量，呼光后慢慢吸气测得一次吸气肺活量，如将深吸气量和补呼气量分开测定然后相加，测得分次肺活量。

肺总量（TLC）为最大吸气后肺内所含有的气量，是肺活量和残气容积之和。

通常用残气/肺总量百分比，反映残气容积是否增高。

（二）肺容量的测定方法

潮气容积、补吸气容积、补呼气容积、深吸气量、肺活量都可由肺量计直接测定。残气容积须间接测定，以稀释平衡法和体容积描记法最为常用。稀释平衡法以氦或氮为指示气体。由于上述气体不参与气体交换，嘱受检者在平静呼气末重复呼吸肺量计内气体，使肺量计中气体与功能残气充分混匀，此时肺量计中氦或氮的浓度反映功能残气的大小。体容积描绘法是根据波义耳定律，密闭容器内压力与容器容积呈反比。如将受检者置于密闭舱内，胸廓容积的变化引起舱内压力的变化。因此在功能残气位置时，舱内压等于大气压。然后在堵塞口鼻条件下，要求受检者作短促呼吸动作（呼吸频率为 120/min），以函数记录仪记录口腔和舱内压的变化，即可间接计算功能残气位置时的肺内气量。

（三）肺容量测定的临床意义

肺容量随年龄、性别、身高和体重等而变化。因此一般以占预计值的百分比来表达肺容量是否正常。由于正常人肺容量测定值变异较大，故增减20%以上才视为异常。

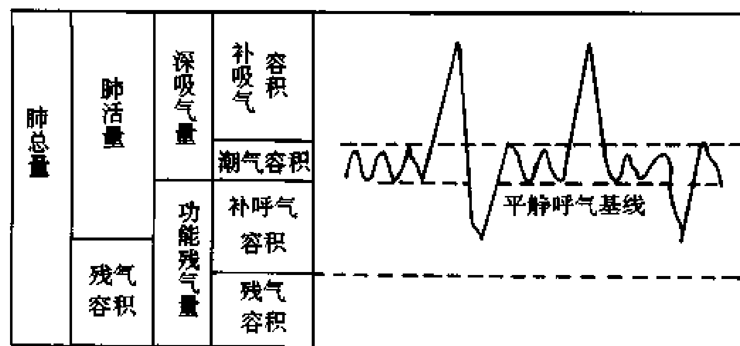


图 11-6-1 肺容量及其组成

深吸气量和肺活量显示通气的贮备，是决定最大通气量潮气量的主要因素之一。功能残气位吸气肌和呼气肌都处于松弛状态，此刻胸廓向外的弹性力与向内的肺泡弹性回缩力以及表面张力平衡，因此比较稳定。肺活量受吸气肌力量、胸廓和肺的弹性回缩力、呼气肌力量和呼气相气道陷闭情况等影响。限制性肺病如弥漫性肺间质纤维化由于肺弹性回缩力增加，因此肺活量减少。而阻塞性肺病其呼气相气道发生陷闭，气体潴留，肺活量也可以减低。但不同的是后者气体潴留引起残气容积增加。故肺总量一般增高。正常人一次肺活量与分次肺活量基本相等，而阻塞性肺病患者分次肺活量高于一次肺活量。

阻塞性肺病患者残气容积增高，为了排除身高、体重等因素的影响，一般用残气容积/肺总量来表达。残气容积测定前患者必须作最大呼气，呼气是否完全与患者努力程度有关，重复性较差。故一般测定功能残气量，再减去补呼气容积即为残气容积。体容积描绘仪测定的是胸廓容量，而稀释法测得的是与呼吸道相通，能与吸入气充分混和的肺泡及呼吸道的总容量。稀释法测验还取决于吸气分布的均匀性和肺泡通气量。因此在慢性阻塞性肺病等患者，病情越严重，呼吸功能障碍越明显，稀释法测得的肺容量更有偏低的倾向。体容积描绘法测得的功能残气量包括通气与不通气的肺泡总容积，而稀释法测得的功能残气量则是通气良好的肺泡容积，两者不尽相等。正常人两者可相当接近。在肺泡通气差、分布不匀的情况下，稀释法与体容积描绘法的测定结果就会有明显差异。

二、通气功能

肺的呼吸功能包括通气和换气两个环节。所谓通气是指肺泡气体与外环境进行气体交换的过程。所谓换气是肺泡气体与肺血管之间的气体交换。

（一）每分钟通气量（V_E）

1. 测定方法　有肺量计测定和开放通路两种方法。①肺量计测定法（或称闭路测定法）：方法与肺量计测定肺容量相同。肺量计内充 O_2 并放置 CO_2 吸收剂，以防止 CO_2 积滞影响通气量。根据描绘的平静潮气容积乘呼吸频率即得每分钟通气量。②开放通路通气测定法（或称开路法）：应用活瓣装置进行测定。受检者吸入空气，呼出气则收集于贮气袋中。测量每分钟贮气量即为每分钟通气量。贮气装置亦可以气体流量计代替，单位时间流量的积分即为每分钟通气量。本法吸入空气，成分稳定，符合生理要求是其优点。

2. 临床意义　每分钟通气量是潮气容积和呼吸频率的乘积。每分通气量的大小与受检者年龄、性别以及身高、体重有关。至于每分通气量中潮气容积与频率的搭配，婴幼儿呼吸往往较为浅快，随年龄增加，呼吸变深减慢。经常参加体育活动者呈深慢呼吸。一般来说限制性肺病患者为浅快呼吸，阻塞性肺病患者为深慢呼吸。

（二）肺泡通气量（$\dot{V}_A$）

吸入气中一部分进入肺泡称为有效通气，另一部分停留在传导气道，属于无效通气或称为死腔。严格地说，进入血流不足的肺泡的通气也不能进行满意的气体交换，也存在死腔。每分通气量减去死腔通气即为肺泡通气量。

1. 测定方法

$$\text{死腔量/潮气容积} = \frac{\text{肺泡气 } CO_2 \text{ 分压} - \text{混合呼出气 } CO_2 \text{ 分压}}{\text{肺泡气 } CO_2 \text{ 分压} - \text{吸入气 } CO_2 \text{ 分压}}$$

公式中肺泡气 CO_2 分压可用动脉血 CO_2 分压代替，吸入气 CO_2 分压假设为零，用单向活瓣收集呼出气，然后测定混合呼出气 CO_2 分压，即可算出死腔量/潮气容积。

肺泡通气量 = 潮气量（1 − 死腔量/潮气容积）× 呼吸频率。

2. 临床意义　肺泡通气量是真正有效的通气量。肺泡通气量不足可由于每分通气量降低，或者死腔比例增加。当每分通气量固定不变时，深慢呼吸的死腔比例较浅速呼吸为小，因此深慢呼吸效率较高。肺泡通气不足引起肺泡气 CO_2 分压增高和 O_2 分压降低。

（三）最大通气量（MVV）（图 11-6-2）

受检者在 15s 内以最大潮气容积和最快呼吸频率进行呼吸，乘以 4 即最大通气量。最大通气量与肺容量、气道阻力、肺胸顺应性以及呼吸肌力都有关。阻塞性和限制性肺病患者最大通气量都降低，因此须根据气速指数来鉴别，气速指数 = 最大通气量占预计值百分比/肺活量占预计值百分比。气速指数 <1 为阻塞性通气障碍，气速指数 >1 为限制性通气障碍。（图 11-6-3）此外，阻塞性病变患者作最大通气时，呼吸基线上移，使气道保持扩张状态，为特征性改变。（图 11-6-4）

（四）时间肺活量

1. 测定方法　受检者深吸气到肺总量，然后嘱用力呼气到残气位，测得用力肺活量（FVC），第一秒用力呼气量（FEV_1）（图 11-6-5）。将用力肺活量分 4

图 11-6-2 正常人最大通气量描图

图 11-6-3 限制性肺病
最大通气量描图

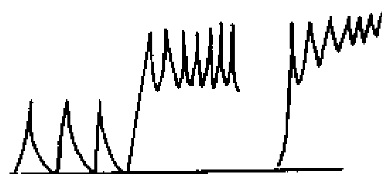


图 11-6-4 阻塞性肺病
最大通气量描图

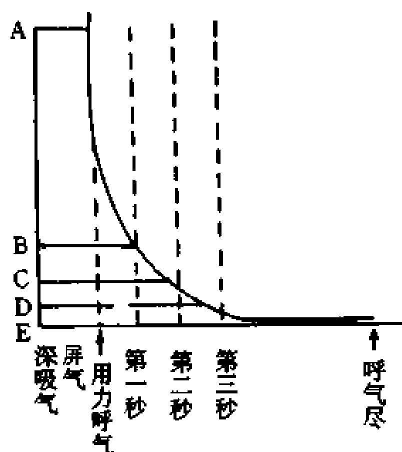


图 11-6-5 时间肺活量描图
AE 用力肺活量(FVC)
AB 第一秒用力呼气量(FEV_1)
AC 第二秒用力呼气量(FEV_2)
AD 第三秒用力呼气量(FEV_3)

等分,取中间 2 等分容量除以呼出中间 2 等分容量所化费的时间即为最大呼气中段流速。

2. 临床意义 正常人 FVC 与 VC 接近。阻塞性肺病患者用力呼气时胸腔内压增高,因此气道陷闭,故 FVC 小于 VC。FEV_1 绝对值的意义不如 FEV_1/FVC%。阻塞性肺病者 FEV_1/FVC 减少,而限制性病变者 FEV_1/FVC 可高于正常。

吸入支气管解痉剂前后 FEV_1 的变化常用于观察气道阻塞的可逆性。

三、肺的换气功能

(一) 弥散功能测定

1. 测定方法 测定 O_2 弥散量在方法上有一定困难,故常常测定 CO 弥散量,再换算成 O_2 弥散量。有一口气法、重复呼吸法和稳态法数种,一般采用一口气法,吸入已知浓度的 He—CO 混合气到肺总量屏气 10s,再呼气到残气位。收集呼出气并测定呼气中 He 和 CO 浓度。由公式可计算出 CO 弥散量。

2. 临床意义 弥散量与肺泡膜弥散面积和距离有关,故肺气肿、肺纤维化、矽肺及肺水肿等弥散功能均受损。弥散量还与肺血容量、血细胞比容和血红蛋白浓度有关;肺郁血和红细胞增多症弥散量增加,贫血患者弥散量降低。通气/血流比例失调,减少有效弥散面积,因此弥散量也降低。可见弥散受到多种因素影响,特异性较差。

不同气体弥散量不同。弥散量与气体分子量平方根成反比,与在间质中溶解度成正比。CO_2 的分子量大于 O_2,但溶解度明显高于 O_2,故 CO_2 弥散能力是 O_2 的 20 倍。因此临床上弥散功能障碍只引起低氧血症,不引起 CO_2 潴留。

弥散量还与弥散膜两侧气体分压差有关,增加吸入气氧浓度可提高肺泡气氧浓度,使弥散膜两侧氧分压差增加,因此因弥散障碍引起的低氧血症可通过吸氧纠正。

(二) 吸入气分布

1. 测定方法 有一口气法、氮清洗法和放射性气溶胶通气显象。

一口气法系吸纯氧到肺总量,然后缓慢呼气到残气位,呼气相氮浓度上升的坡度反映吸气分布情况。氮清洗法通过单向活瓣吸纯氧清洗肺泡中氮气,7min 时用力呼气,测定呼气末残余氮浓度。如气体分布均匀,纯氧清洗肺泡中氮气比较彻底,呼出气中 N_2 浓度便很低。也可反复吸入放射性锝标记的气溶胶,气溶胶沉积到肺泡和气道,记录肺野各部分放射性即可显示通气分布。

2. 临床意义 正常人吸入气分布也不完全均匀,在病理情况下,由于气道阻力不同,或肺组织顺应性不同都可造成吸入气分布不均匀加重。

(三) 肺血流分布

1. 测定方法 静脉注入用锝标记的巨聚颗粒人白蛋白,白蛋白栓塞在肺循环中,用 γ-照相机测定不同区域核素的放射活性即可显示肺血流的分布。

2. 临床意义　正常人肺血流分布受到体位和重力影响，直立或卧位时肺尖部血流量较肺底部为小。若肺血流灌注缺损而不伴有通气显像的稀疏，常常提示肺栓塞。

（四）通气和血流比例

1. 测定方法　直接法通过放射性肺通气-血流显像测定，可先后进行肺通气和血流显像，然后计算同一体位两种显像上各相应核素通气和血流计数值。计算出通气/血流比例。

通气和血流比例失调引起死腔和静动脉分流量增加，如果通气在比例上超过血流量，死腔即增加，如通气在比例上低于血流，产生静动脉分流效应。因此测定死腔和分流量也可间接反映通气/血流比例。

死腔量的测定公式见肺泡通气量测定。

静动脉分流量测定系让受检者通过单向活瓣吸入纯氧20分钟，然后测动脉血气，根据以下公式计算：

$$\text{静动脉分流量}=\frac{0.0031\text{（肺泡－动脉血氧分压差）}}{\text{动脉－混合静脉血氧含量差}+0.0031\text{（肺泡－动脉血氧分压差）}}$$

公式中肺泡氧分压由大气压减去水蒸汽分压，再减去肺泡气 CO_2 分压而得到；动脉血氧分压可直接测定；动脉－混合静脉血氧含量差以5代入，即可计算。

2. 临床意义　有效的气体交换并不完全取决于通气或血流单项分布，关键在于通气和血流在数量上的协调。整体上来说，肺泡通气量4L/min，肺血流量为5L/min，通气/血流比例为0.8。通气或血流单项异常，机体通过代偿进行调节，可保持通气/血流比例正常。如由于气道阻塞或肺顺应性减低引起局部通气不足，则小血管相应收缩；如由于肺毛细血管炎症或栓塞等原因使血流灌注不足，则局部小气道相应缩小使通气量减少，从而维持通气/血流比例相对稳定。

通气/血流比例失调一般只引起低氧血症不伴有 CO_2 潴留。因为通气不足肺泡引起低氧血症和 CO_2 潴留，而通气过度肺泡可排除更多的 CO_2 来加以代偿，但后者氧分压尽管可以提高，但氧含量却因血红蛋白带氧能力的限制增加不多。因此低氧血症仍未纠正。

四、呼吸动力学

呼吸动力学严格地说应当称为通气动力学，通气动力学是阐述引起通气的物理力学。正常人肺的弹性自然位置为收缩到肺门，而胸廓的自然位置则为67%的肺总量。当呼气肌和吸气肌完全松弛时，胸廓和肺的弹性回缩力达到平衡，肺容量处于功能残气位。吸气时吸气肌收缩，胸腔和肺泡内出现负压，气流克服气道阻力进入肺，为了保持容量的扩张还必须克服肺的弹性回缩力。呼气一般依靠肺的弹性回缩力和肺泡表面张力发生，呼气肌并不收缩。在气道阻力增加时，呼气肌也参与呼气动作。在肺总量67%以下胸廓弹性回缩力有助于吸气，超过67%肺总量时，胸廓弹性回缩力与肺弹性回缩力一样都成为吸气的阻力。

通气的动力与呼吸中枢、神经传导和呼吸肌功能有关，而通气阻力则包括弹性阻力（肺和胸廓弹性）和非弹性阻力，非弹性阻力中气道阻力占80%～90%，其它还有呼吸运动造成器官移位所产生的阻力。健康人呼吸运动的弹性阻力约占总的呼吸能量消耗的70%。

呼吸中枢和呼吸肌功能另有专章论及，本节仅介绍肺的弹性阻力和气道阻力。

（一）肺的弹性阻力

肺顺应性和肺弹性回缩力都是表示肺组织弹性的指标，但两者含义不同。肺顺应性表示单位压力变化所引起的容量变化，因此是压力－容量曲线的斜率。而弹性回缩力表示压力－容量曲线上每一容量的相应压力。压力－容量曲线斜率变大，说明顺应性改善，如果曲线位置左移，那么弹性回缩力降低。如图11-6-6所示肺气肿患者压力－容量曲线斜率增加，位置左移，说明肺顺应性增加，而弹性回缩力降低。哮喘病人曲线斜率与正常人相同，而位置左移，说明顺应性相同，而弹性回缩力低于正常。

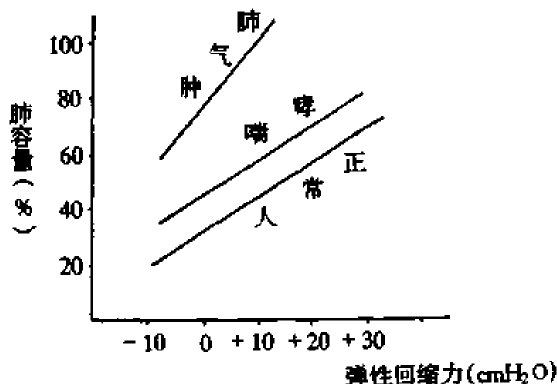


图11-6-6　正常人、哮喘、肺气肿的肺顺应性线的比较

肺顺应性有动态和静态之分，静态顺应性是气

流阻断时肺的顺应性，而动态顺应性则是气流未阻断情况下测得的顺应性，故动态顺应性还受气道阻力影响，呼吸频率越快时，受到气道阻力影响越大。

1. 肺静态顺应性测定方法和临床意义

$$\text{肺静态顺应性} = \frac{\text{肺容积变化}}{\text{经肺压}}$$

经肺压为胸腔内压和肺泡内压之差，胸腔内压用食道压代替，肺泡内压系通过测定阻断气流时的口腔压来得到，同时测定肺容积即可获得静态肺顺应性。肺气肿的静态顺应性增高，肺不张、弥漫性肺间质纤维化、肥胖症或成人呼吸窘迫综合征的肺静态顺应性降低。

2. 机械通气时肺胸总静态顺应性的测定方法和临床意义

$$\text{机械通气时肺胸总静态顺应性} = \frac{\text{潮气容积}}{\text{平台压} - \text{PEEP}}$$

平台压系测定吸气末屏气时压力，也可在吸气末阻断呼气口使潮气容积短暂保留在肺内所测得的压力。机械通气患者静态总顺应性能反映肺实质病变的严重程度以及观察治疗反应。并用于指导PEEP的调节。

（二）气道阻力的测定方法和临床意义

$$\text{气道阻力} = \frac{\text{气道两端压力差}}{\text{气流量}}$$

气流量可藉流速仪于口腔外直接检测，压力差是肺泡压与大气压的差值。气流阻断法是测定肺泡压较简便的方法。其原理是在呼吸过程中，如间歇短暂阻断气流，则阻断瞬时中口腔、呼吸道和肺泡形成密闭空间，其中压力获得平衡，故口腔压相当于肺泡内压。用双联记录仪同时描绘呼吸流速和口腔压力变化，即气道阻力亦可用体容积描绘仪测定。

气道阻力与管道长度、内径、气流速度、形态、气体物理特性等都有关系。层流气体流动规律可用下式表达：

$$\Delta P = \frac{8\eta l v}{\pi r^4}$$

ΔP管道两端压力差，r是管道半径，l为管道长度，η为气体粘度，v单位时间气流量。

在相同气体和管道条件时，公式可简化为：

$$\Delta P = kv$$

管道中气流量增加至一定程度，或管道内径骤变，或在分支处，层流即转变为方向紊乱的湍流。湍流气体流动规律可以下式表示：

$$\Delta P = \frac{f \cdot l v^2}{4\pi^2 r^5}$$

ΔP管端压力差、f摩擦常数、l管道长度、V为气流量r管道半径。f值由管壁光滑度和Reyndd值(RN)所决定，而RN与气体流量(v)、管道直径(d)、气体的密度(D)、粘度(η)都有关系，可用下式表示：

$$RN = \frac{4v}{\frac{\eta}{D} \cdot \pi d}$$

RN＜2000，气流呈层流，＞2000呈湍流。

在相同气体和管道条件，湍流气体流动的压力差与气流量平方成正比，即 $\Delta P = k'v^2$

由上可知相同气流量，层流和湍流要求的气流驱动压相差很大。

流量增高，气道阻力增加。湍流时流量对气道阻力的影响更大。

五、小气道功能

小气道是指内径小于2mm的气道。小气道内径虽小，但分枝多，总截面积大、小气道阻力反而小于大气道。解剖测量2～3代气道总截面积最小，第4～6代以下迅速增加。小气道阻力还与肺容量有关，大肺容量（接近肺总量）时气道扩张，小气道几乎没有阻力，在最小肺容量（接近残气量）时的阻力亦不足总阻力的20%。呼吸道疾病常始发于小气道，而小气道阻塞，对总阻力影响有限，多被忽视，失去早期诊断与治疗的机会。近年来，在总气道阻力生理研究的基础上，小气道阻力检测技术已有很大发展。

（一）闭合气量的测定方法和临床意义

由于重力作用，直立位胸腔内负压呈现自上而下负压递减的梯度，导致吸入气肺内分布在时间和空间上的区域性差异。上肺区肺泡内负压大于下肺区，故吸入气先进入上肺区，后进入下肺区；而下肺区肺泡扩张度大于上肺区，故下肺区充气量大于上肺区。深呼气时，上下肺区同时排气。接近呼气末，下肺区小气道陷闭后，其余肺区的肺泡继续呼气。小气道开始陷闭后尚能呼出的气量称为闭合气量。小气道开始陷闭时肺内留存的气量（即闭合气量与残气容积之和）称为闭合总量。闭合气量测定有两种方法。

1. 氦弹丸法　利用吸入气在肺内分布存在时间差异即“先入后出”的特点而设计。受检者深呼气后，再作深吸气，在吸空气初始时吸入少量氦气，由于吸气先进入上肺区，上肺区肺泡气氦浓度就高于下肺区。用函数记录仪描绘深呼气量和呼气瞬时氦浓度的关系曲线（图11-6-7），曲线可以分

为四相（或四段）：Ⅰ相是呼气开始段，氮浓度为零，相当于解剖死腔的容积；Ⅱ相，上下肺区肺泡气紧随死腔气呼出，氮浓度迅速上升；Ⅲ相，曲线呈相对平坦段，是上下肺泡同时呼气的氮浓度改变；Ⅳ相，氮浓度突然上升，表示下肺区小气道受胸内压挤压闭合，下肺区肺泡中止排气，而氮浓度较高的上肺区肺泡继续呼气。氮浓度开始上升至呼气完毕的Ⅳ相呼气量即为闭合气量（图 11-6-7）。

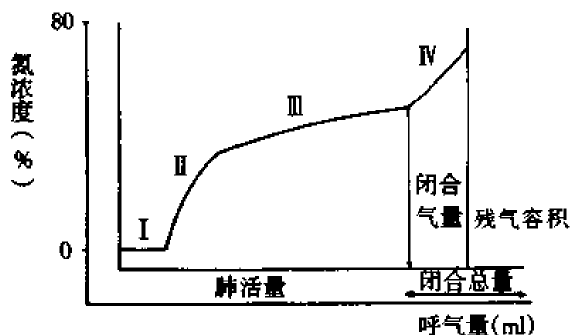


图 11-6-7　闭合气量描图

2．氮测定法　受检者从残气位吸入纯氧至肺总量，用函数记录仪描绘呼气量和呼气瞬时氮浓度的关系曲线。由于深呼气末上肺区肺泡容量较下肺区为大，而深吸气时下肺区肺泡扩张程度较上肺区为大，因此上肺区肺泡充氧量少于下肺区，故上肺区肺泡氮浓度高于下肺区。呼气时氮浓度也出现四相。Ⅳ相呼气量即为闭合气量。闭合气量和闭合总量受到年龄、体表面积的影响。为排除体表面积的干扰，常以闭合气量占肺活量和闭合总量占肺总量的百分数来表示。

闭合气量增高是气道阻塞早期诊断的一项指标，吸烟者常规肺功能异常率较闭合气量为低，在检测大气污染或有害气体对于气道损害上闭合气量也较常规肺功能敏感。但对于常规肺功能已有异常的严重 COPD 患者，气体分布的区域性不匀不仅受到重力的影响，更受到肺部病变的影响，因此第Ⅲ相斜率增高，可不出现下肺区小气道相对同步的关闭而无法确定呼出气指示气体浓度骤然增高的第Ⅳ相。

（二）流量-容积曲线测定方法和临床意义

最大呼气流量-容积曲线是让受检查者在最大用力呼气时用 X-Y 记录仪同步记录呼出气容积及相应各点的呼气流量所得到的一条曲线。曲线左半部分是高肺容量的呼气流量，与受检者呼气时用力程度有关，属用力依赖性。而右半部分低肺容量时，当用力到一定程度后即使增加呼气用力，呼气流量并无增高，为用力不依赖性。这种流量的“自我限制”现象可用等压点理论解释。肺泡内压是呼气的驱动压，等于胸腔内压和肺泡弹性回缩力之和。从肺泡到气道外口（口鼻）压力逐渐降低，气道内压等于胸腔内压的一点称为等压点，等压点到肺泡称为上游段，其气道内压大于胸腔内压，气道扩张。等压点到气道外口称为下游段，其气道内压小于胸腔内压，可受胸腔内压压缩。等压点到肺泡之间的压力降实质上就是肺泡弹性回缩力，而等压点到肺泡的距离即上游段长度，不仅取决于肺泡弹性回缩力，而且与上游段阻力有关。肺泡弹性回缩力降低或小气道阻力增高都可使等压点向肺泡方向移动。呼气过程中肺容量逐渐减低，小气道阻力逐渐变大，肺泡弹性回缩力逐渐变小，等压点逐渐向末梢气道移位。在高肺容量呼气时，等压点处于大气道，其下游管壁仍有软骨环支持。不容易受胸内压作用而塌陷，故用力可以使流量提高。在低肺容量呼气时，等压点处于较小气道，下游段易被压缩。增加用力尽管增加胸腔内压，从而提高肺泡内压，但胸腔内压增加也加重了等压点下游气道的压缩而使之变狭。故流量不受用力（胸腔内压）影响，而主要取决于上游段压力降（肺泡弹性回缩力）和上游气道阻力。

如图 11-6-8 所示，该曲线一开始陡然上升，在 80%～90%肺活量时达峰流量（V_{peak}），然后流量随肺容量减少而降低，正常人下降支接近一条直线，而阻塞性气道病变者下降支向容量轴凹陷。将用力肺活量分为四等分，当肺活量处于 75%、50%和 25%肺活量时相应的最大呼气流量以 $\dot{V}_{max}75$、$\dot{V}_{max}50$ 和 $\dot{V}_{max}25$ 表示。$\dot{V}_{peak}$和 $\dot{V}_{max}75$ 反映大气道阻力和呼吸肌肌力。由于低肺容量时小气道阻力占总气道阻力比重增加，因此用 $\dot{V}_{max}50$ 和 $\dot{V}_{max}25$ 是否降低来判断小气道阻力。此外，曲线下降支的斜率对反映小气道功能也有帮助，其中以 $\dot{V}_{max}50/\dot{V}_{max}25$ 最为常用。

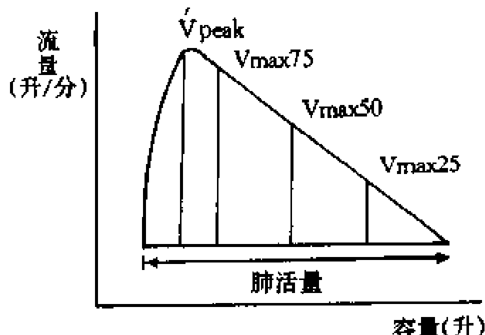


图 11-6-8　流速-容量曲线示意图

凡能引起肺泡弹性回缩力降低或小气道阻力增加的病变均可造成 $\dot{V}_{max}50$ 和 $\dot{V}_{max}25$ 降低。可用于研究吸烟、大气污染、职业病、慢性阻塞性肺病等情况下小气道功能受损情况。同时作最大用力呼气和最大用力吸气动作记录到的流量-容积图形可用于判断大气道阻塞部位和性质。胸腔外大气道可变型阻塞者吸气相受阻明显，而胸腔内大气道可变型阻塞者则以呼气相受阻明显。固定型阻塞者吸、呼相流量均降低。

六、呼吸的控制

呼吸的中枢控制的研究大都在实验室进行。临床上用于观察呼吸兴奋剂疗效，也可用于研究某些疾病的发病机理。

(一) 反映呼吸中枢驱动的指标

每分通气量以及平均吸气流量（潮气容积/吸气时间）都可用来反映呼吸中枢驱动，测定方便和无创伤性为其优点，但每分通气量和平均吸气流量都受到呼吸力学影响，例如COPD患者尽管呼吸中枢驱动增加，但由于气道阻力提高，每分通气量和平均吸气流量并无增加。

P 0.1是吸气开始0.1秒时的口腔闭合压。受检者在气道阻断的情况下吸气，同时记录口腔压。吸气开始0.1s时气道压有良好的重复性，阻断时间超过0.2s，重复性就明显减低。P 0.1测定时气道尚未开放，没有产生气流，因此不受气道阻力影响。此外肺容量也未变化，因此不受肺顺应性影响。故P 0.1可作为反映呼吸中枢驱动的指标。但P 0.1与吸气肌力量有关。功能残气的大小对于吸气肌纤维的初长度有影响，因此功能残气的变化也会影响P 0.1。

(二) CO_2 反应性测定

CO_2 反应性测定有重复呼吸法和稳态法两种。

1. 重复呼吸法　受检者重复呼吸7% CO_2 和40% O_2 的混合气体4min，记录平均吸气流量、每分通气量和P 0.1，同时测定呼气末 CO_2 或动脉血气。每半分钟采样一次。以呼气末 CO_2 或 $PaCO_2$ 为自变量，以平均吸气流量、每分通气量和P 0.1为应变量，计算回归线斜率即反映 CO_2 刺激对通气的反应性。为了防止低氧对通气的刺激，要求测定结束时 O_2 浓度仍超过21%。

2. 稳态法　受检者吸入含有不同浓度 CO_2 的混合气体，同时测定每分通气量、平均吸气流量和P 0.1。每种气体呼吸10分钟。稳态法花费时间较长，故不如重复呼吸法常用。

(三) 低 O_2 反应性测定

低 O_2 反应性测定也有重复呼吸法和稳态法两种。低氧可以刺激通气使 $PaCO_2$ 降低，后者又能抑制通气，影响测定结果。故作低氧反应性时必须保持呼气末或动脉血 CO_2 分压稳定。

测定时随着吸入气氧浓度降低，潮气量或每分通气量即相应增加。氧饱和度与通气量的关系呈直线，而动脉血氧分压与通气量关系为一弧线，故低氧反应性测定时氧饱和度比动脉血氧分压更为常用。

七、呼吸肌功能

呼吸肌力量和耐力是反映呼吸肌功能状态的两个基本方面，两者相互依赖，密切相关。

(一) 呼吸肌力量测定及其临床意义

1. 呼吸肌力量测定

(1) 最大口腔吸气压（P_{Imax}）和最大口腔呼气压（P_{Emax}）最大口腔吸气压是呼气到残气位然后阻断气道，令受检者作最大吸气所测得的压力，而最大口腔呼气压则是吸气到肺总量位然后阻断气道，作最大呼气所测得的压力。通过三路开关和测压计即可测定。上述两项指标分别反映吸气肌群和呼气肌群的力量，还受测定时肺容量的影响。

(2) 最大跨膈压（P_{dimax}）　跨膈压是指腹内压和胸内压的代数和。分别测定胃内压和食管压然后计算出跨膈压。测定时将两根附有气囊的导管分别插入胃和食管，通过压力计测定平静呼吸经膈压，P_{di}在功能残气位阻断气道作最大吸气则测得最大经膈压。

P_{Imax}反映整个吸气肌群的功能，而 P_{dimax}则主要反映膈肌收缩能力。COPD患者膈肌功能先行减退，而肋间肌和辅助吸气肌开始时尚未受损，故 P_{dimax}比 P_{Imax}更早出现异常。但 P_{di}为侵入性检查，测定较复杂，有一定痛苦，故临床上多用 P_{Imax}测定。

2. 呼吸肌力量影响因素　呼吸肌收缩力与肌纤维初长度有关，在一定范围内，初长度越短，收缩力越小。COPD患者肺过度充气，吸气肌初长度缩短，因此吸气肌力量减弱。此外膈肌收缩力与曲率半径成反比，横膈低平使曲率半径变大，故收缩力减低。肌纤维减少或肌纤维萎缩都影响呼吸肌功能，COPD患者由于营养不良、膈肌萎缩、肌重量减轻使肌力下降。其它如缺氧、CO_2 潴留、酸中毒、低钙血症和低磷血症均可影响呼吸肌力量。神经肌肉病变如脊髓损伤、膈神经麻痹、格林巴利综合征和重症肌无力等也会损害呼吸肌力。

(二)呼吸肌耐力测定及其临床意义

1. 呼吸肌耐力测定方法

(1) 最大自主通气量(MVV)和最大维持通气量(MSVC) MVV是受检者以最大努力呼吸15秒钟乘以4所测得的通气量。正常人MVV可维持1分钟。MSVC是指能维持一段时间(如15分钟)的最大通气量,以MVV的百分数表示,正常人65%MVV可维持15min以上,呼吸肌耐力减低者以65%MVV作通气则不能维持15min。MVV和MSVC不但受呼吸肌耐力影响,还与气道阻力有关。而且过度通气可以引起低碳酸血症,对受检者不利。MSVC测定时须控制吸入气CO_2浓度,使肺泡气CO_2分压维持正常。重症患者也不能胜任此项检查。

(2) 最大维持吸气压(SIP) 以30%P_{Imax}为起点,作负荷呼吸,每2min增加10%P_{Imax},取至少负荷呼吸1min以上的最大负荷压力为SIP。SIP显示吸气必须克服的压力负荷,不受气道阻力影响,因此更能反映吸气肌耐力,较MVV和MSVC更具有特异性。

(3) 负荷呼吸时间 让受检者克服额外的阻力负荷或压力负荷进行呼吸,记录在特定负荷下呼吸耐受时间可以显示呼吸肌耐力。呼吸肌能否耐受一般由受检者自己判断,或根据吸气压力的变化。有条件应记录呼吸肌电图,高频/低频比率下降幅度超过20%为呼吸肌疲劳的客观指标。

(4) 张力-时间常数(TT_{di})

$TT_{di}=P_{di}/P_{dimax}\times$吸气时间/呼吸周期

TT_{di}综合了决定呼吸肌耐力的两个因素。P_{di}/P_{dimax}反映膈肌收缩力量的贮备。$P_{di}/P_{dimax}<0.4$,膈肌可以长时间收缩而不发生疲劳。吸气肌在吸气相做功,吸气时间/呼吸周期反映膈肌收缩的时间比例,比例越大,吸气肌能耗也越大。$TT_{di}>0.15$,呼吸肌可能发生疲劳。

2. 呼吸耐力的影响因素 呼吸肌耐力与呼吸肌力量有关,呼吸肌力量降低,耐力也相应受损。此外呼吸肌能量供需平衡对耐力影响很大,凡增加呼吸肌能量需求或降低能量供应的因素均可能影响耐力。呼吸肌收缩效率减低或呼吸功增高,如死腔通气比例增加、气道阻力提高或肺顺应性减退,都增加呼吸肌能量需求。

呼吸肌能量供应与能量贮备以及血液中营养物质有关。营养不良时肌糖原或体脂贮存不足,或患病时营养素摄入不足,都可能降低能量供应。癌症、败血症或外科手术等高分解状态,均可造成体内能量贮存降低。此外能量供应还与呼吸肌血液供应有关,血氧饱和度降低或血红蛋白含量减少,可以影响呼吸肌有氧代谢,减少ATP的合成。休克或血容量不足造成呼吸肌血液灌注不足,从而使呼吸肌氧气和能量物质供应匮乏也能损害呼吸肌耐力。

八、气道反应性测定

(一)支气管扩张试验的测定方法和临床意义

支气管扩张试验是判断气道狭窄可逆性的测定方法,尽管广泛应用,但使用的支气管扩张剂、测定装置、观察的指标和判断标准并不一致。从最简单的峰速仪到较复杂的体容积描记仪都可用于支气管扩张试验。对一般常规肺功能室而言,最常用第一秒用力呼气量(FEV_1)作为评定指标。

试验前受检者应当停止吸入支气管解痉剂6h,停用口服制剂12h,停用长效制剂48h。测定时间肺活量至少3次,要求2次FEV_1误差<5%,取FEV_1较大值。然后按正规方法吸入β-受体兴奋剂2揿,10min后重复上述测定。按以下公式计算:

$$\frac{\text{吸药后 }FEV_1-\text{吸药前 }FEV_1}{\text{吸药前 }FEV_1}\times100\%$$

如≥15%为支气管扩张试验阳性。如果受检者对于所用的支气管解痉剂不敏感,或吸药方法不准确都可能造成假阴性。

哮喘患者气道阻塞有明显的可逆性,故支气管扩张试验可用于哮喘的诊断和鉴别诊断。但少数慢阻肺患者也可出现阳性结果,而哮喘病人合并慢支或肺气肿后气道狭窄的可逆性也会大大减弱,故在分析测定结果时应考虑这些因素。支气管扩张试验还可用于观察支气管解痉剂的疗效和选择适当的药物。

(二)支气管激发试验的测定方法和临床意义

1. 支气管激发试验的测定方法 支气管激发试验是吸入刺激物造成支气管平滑肌收缩,通过肺功能测定来表达气道的敏感性和反应性。

(1) 刺激物:刺激物分两类,一类是特异性的,如变应原。用于确定变应性哮喘的变应原,包括职业性哮喘的确诊。特异性支气管激发试验可能诱发严重的哮喘发作,有一定危险性,故较少开展。另一类是非特异性的,如药物、运动、过度通气和蒸馏水等。其中以组织胺和乙酰甲胆碱最为常用。测定时自最低浓度开始,然后逐次增加浓度。

(2) 吸入方法:药物经雾化后由受检者吸入,大都采用潮气呼吸,也有作5次深呼吸(功能残气位到肺总量位),然后测定肺功能。接着吸入高一个浓度的药物,直至肺功能降低达到规定的范围

（如 FEV_1 降低 20%）。

(3) 肺功能指标：以 FEV_1 最为常用，也有用最大呼气流量或气道阻力。

(4) 支气管反应性的表达：大都用 PC20FEV_1 或 PD20FEV_1 表达。前者是 FEV_1 降低 20%或以上的药物浓度，而后者则是 FEV_1 降低 20%或以上的累积药物用量。

进行非特异性支气管反应性试验仍有可能诱发哮喘，应准备必要的药物和抢救器械。

2. 临床意义　支气管激发试验阳性有助于支气管哮喘的诊断，故常用于哮喘的诊断和鉴别诊断。如以咳嗽为主要症状的哮喘与慢性支气管炎可藉气道反应性加以区别。对于职业性哮喘的确诊，特异性刺激物的支气管反应性试验更有其重要的意义。支气管激发试验还用于疗效的观察和药物的评估，尤其是无明显症状常规肺功能正常的患者，气道反应性能显示预防性用药是否有效。

九、床旁肺功能监测

（一）通气监测方法和临床意义

通气监测指标主要是潮气容积（VT）、呼吸频率（RR）、每分通气量（V_E）、吸气时间（T_i）和吸气时间/呼吸周期（T_i/T_{tot}）。通过测定死腔容积/潮气容积还能换算肺泡通气量（V_A）。可利用感应性体描仪测定上述参数，其原理是用两根感应带分别缚在胸腹部，将感受到的胸腹运动程度经过标定和处理即能转化上述通气指标。如手头无专用设备，可利用其它仪器测量，如用流速仪测量 T_i 和 T_i/T_{tot}，用 CO_2 分析仪记录呼吸次数、呼吸变浅或停顿。机械通气患者可观察呼吸机本身的监测记录。机械通气者监测呼出气更为合理，因为呼吸机产生的气流可能在管道中泄漏，或由于气囊充气不足而沿气管周围上泄，呼出气监测均能显示异常。无监测装置的呼吸机可从呼气口用肺量计或流量计收集呼出气，测定通气参数。

重危病人通气监测可以展现患者病情的变化，如自主呼吸变浅变快常提示病情恶化。有助于及时捕捉机械通气的时机。可以观察治疗措施的疗效。停止机械通气后通气功能动态随访可以判断患者能否耐受停机。机械通气者则可指导呼吸机的调节。

（二）换气功能监测方法和临床意义

可供床旁进行的换气功能指标有死腔容积/潮气容积（V_D/V_T）和肺内分流量/心输出量（见换气功能）。

此外肺泡气-动脉血氧分压差（A-a DO_2）也是十分常用的换气功能指标。可通过分别测定动脉血氧分压（PaO_2）和肺泡气氧分压（P_AO_2），然后计算其差值而获得。肺泡气氧分压可用单向活瓣收集混合呼出气，按下述公式计算：

$$P_AO_2 = \left(\frac{F_EO_2 - 0.21 \times V_D/V_T}{1 - V_D/V_T}\right) \times (760 - 47)$$

如无测定肺泡气氧分压的条件，可用简易肺泡气公式计算肺泡气氧分压。

肺泡气氧分压 = 吸入气氧分压 − 1.25 肺泡气 CO_2 分压

（肺泡气 CO_2 分压可用动脉血 CO_2 分压代替）

A-aDO_2 反映换气功能的障碍，与弥散功能减退、通气/血流比例失调和静脉血分流都有关。A-aDO_2 正常值与吸入气氧浓度（F_IO_2）有关，F_IO_2 越高，正常人 A-aDO_2 也增高，判断时应予注意。A-aDO_2/F_IO_2 能校正 F_IO_2 不同所造成的差异。

（三）血液气体监测方法和临床意义

1. 动脉血气分析　动脉血气标本可由动脉穿刺采取，若需反复多次测定者可动脉留置导管。由动脉插入氧电极可连续监测动脉血氧。经皮氧或 CO_2 分压测定具有无创性和连续监测等优点，但准确性还有待提高，对于末梢循环不佳的患者经皮测定的氧或 CO_2 分压误差更大。

动脉血气测定应有明确的目的性和代表性。如为了观察机械呼吸参数调节是否妥当，应当在调节后 20～30min 采血，吸痰、翻身、剧咳或排便后立即采血也不能代表稳定状态的动脉血气。吸氧管是否被分泌物阻塞、插入深度、吸氧浓度或流量在采血前也都应当注意。

通过动脉血气分析可显示呼吸衰竭的分型。低氧血症者根据有无 CO_2 潴留而分为两种类型。不伴 CO_2 潴留者为换气功能衰竭型，如 ARDS、弥漫性肺间质纤维化所致的呼吸衰竭即属这种类型。而伴有 CO_2 潴留者又根据 A-aDO_2 是否增高而分为单纯通气衰竭或通气合并换气衰竭。前者常见于神经肌肉疾患、麻醉药过量或脑外伤等，而慢阻肺合并感染或 ARDS 晚期则可发生通气合并换气衰竭。

动脉血气分析对于呼吸衰竭的诊断、鉴别诊断、分型、指导治疗和估计预后都有意义。还能用于酸碱失衡的分型。

2. 氧饱和度仪　氧饱和度仪利用血红蛋白氧合程度对于吸收光的影响，将测定器夹在手指尖或耳垂，光源照射后吸收光的不同转换为氧饱和度（SaO_2）。氧饱和度仪测定具有无创性和连续测定的

优点。此外氧饱和度与氧分压不同，氧饱和度能直接反映血液中带氧的量的变化，而氧分压由于氧离曲线的特点不能直接显示缺氧的程度，如氧分压从13.3kPa（100mmHg）下降到8kPa（60mmHg），血液中含氧量的降低比氧分压由8kPa（60mmHg）降低到6.67kPa（50mmHg）要少。故在重症呼吸衰竭有低氧血症的患者进行氧饱和度监测的意义较大。而轻中度肺部疾患者即使氧分压已有降低，氧饱和度仍可正常，可见后者敏感性较差。

3. 潮气末 CO_2 分压（$PetCO_2$）　用 CO_2 分析仪测定潮气末 CO_2，$PetCO_2$ 可代表肺泡气 CO_2 分压，正常人 $PetCO_2$ 与 $PaCO_2$ 接近。$PetCO_2$ 与 $PaCO_2$ 差距增大反映通气/血流比例失调。

（四）呼吸动力监测

机械通气患者通过监测气道压力可以获得呼吸动力的参数。呼吸机压力表可以显示气道峰压和呼气末气道正压（PEEP），在吸气末阻断呼气口可测得平台压（图 11-6-9）。并由以下公式计算肺胸总静态顺应性和气道阻力。

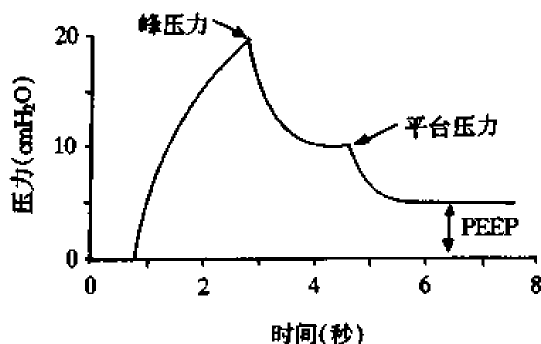


图 11-6-9　机械通气者气道压力记录

$$肺胸总静态顺应性=\frac{潮气容积}{平台压-PEEP}$$

肺顺应性降低见于肺水肿、ARDS、肺间质纤维化等。随着病情好转，顺应性也逐渐改善。

$$气道阻力=\frac{峰压力-平台压}{气流量}$$

当气流量恒定时峰压力与平台压之差即反映了气道阻力，气道痉挛、痰液潴留、支气管粘膜水肿充血都可使气道阻力增加，通过抗感染、消炎、支气管扩张剂或吸痰等措施气道阻力即可降低。

第二节　肺功能测定的开展

一、肺功能测定的指征

肺功能是建立在临床生理学基础上肺呼吸功能的测定。在少数情况下，肺功能对于疾病的病理和病因可能提供了有力的依据，如肺动静脉瘘患者作静脉血分流测定、职业性哮喘患者作特异性支气管激发试验或睡眠-呼吸暂停综合征患者作睡眠生理监测。但这些毕竟有限，在大多数情况下肺功能测定仅仅提供了呼吸功能障碍的性质和程度。

肺功能测定的主要目的如下：

1. 胸部或胸外疾患肺功能损害的性质和程度。

2. 胸部或胸外疾患治疗的疗效评估。

3. 分娩或手术的安全性评价以及术后肺功能预测。

4. 呼吸困难的鉴别诊断。

5. 劳动力鉴定。

6. 重症抢救的监测。

二、填写符合要求的肺功能申请单，全面掌握受检者的情况

出于确定测定项目和分析测定结果的需要，肺功能室医技人员必须认真阅读申请单，并作必要的补充。对于受检者的症状、体征、X线表现和其它实验室资料有全面了解，分析受检者可能存在的病理解剖和病理生理变化，了解目前正在进行何种治疗，疗效如何，病情处于发作期抑或缓解期，本次测定目的，并取以前测定资料作比较。

肺功能的改变是在一定的病理基础上产生的，二者之间存在一定的联系。临床症状、体征和X线检查等既反映病理的变化，也必然提示了肺功能变化的趋势。慢性支气管炎和支气管哮喘病史提示阻塞性通气功能障碍。胸水、气胸和肺组织切除可产生限制性通气功能障碍，肺部炎症或感染既会影响通气、又可减损换气功能。胸廓畸形对肺容量和呼吸动力机制的影响可引起呼吸功能损害也是容易理解的。有些情况如肺内静动脉分流与先天性心脏病的动脉血气分析结果可能相同，但根据病史及体检却不难鉴别。

此外受检者身高、体重、性别、年龄等资料对于预计值推算十分必要，不可遗漏。从体重推测受检者营养状况可以解释某些不明原因的肺功能损害。如食管癌患者常因摄食困难而伴有严重营养不良可造成呼吸肌力下降、通气动力不足。妊娠、吸烟、职业性接触等都可能成为肺功能变化的原因，应予以注明。贫血或心力衰竭肺部血对弥散功能造成不同的影响，记录上述有关的资料，有助于对肺功能资料进行客观的评价。

三、选择适当的测定项目

能否根据临床要求，选用恰当的肺功能测定项目，考核呼吸生理的某一或几个环节，取决于肺功能医师对肺功能测定原理的理解和技术方法的掌握，所以肺功能医师应当既是熟悉呼吸生理的临床医师，又是掌握肺功能测定技术的技术人员。

肺功能测定项目的选择应当贯彻由简单到复杂、由经济到昂贵、由无创到有创的原则。一般先测定肺容量和通气功能，然后根据受检查者所患的疾病和测定目的选择测定项目。如研究吸烟或大气污染对肺功能影响，常规肺功能往往不能显示任何异常，应选择闭合容积或流量-容积曲线测定。肺气肿和慢支的鉴别诊断需测定弥散功能。支气管扩张试验和激发试验用于支气管哮喘的诊断和鉴别诊断。外科手术前安全性评价需测最大通气量，如常规肺功能异常，应进行分侧肺功能测定，以预计术后残余肺功能，必要时作运动试验。对于原因不明的 CO_2 潴留者进行 CO_2 反应性测定。睡眠呼吸障碍者进行睡眠生理监测。呼吸衰竭患者首先应作动脉血气分析，然后根据呼衰类型监测通气或换气指标。准备撤离呼吸机者除肺活量和通气指标外，呼吸肌力量测定有很大意义。

四、肺功能测定的操作

肺功能技术员在测定前必须认真阅读申请单，然后对受检者进行宣教和指导，介绍肺功能测定目的、方法和要领。如怎样经口呼吸，吸气要慢慢吸足，呼气要用力并且呼光，不能中途停顿或吸气等。先作示范并让受检者表演后再做正式测定。

严格按照肺功能测定常规进行操作。为了取得平静呼吸基线，在测定前应当让受检者静息呼吸片刻。每项测定均需重复，两次测定结果误差应在允许范围之内。并选用最佳值。

检查中应注意鼻夹位置是否适当，咬口是否漏气，受检者是否服从口令并及时纠正，从描图上及时发现不足之处。各项测定要合理按排，并留有一定间歇，防止各项测定之间相互影响。例如作最大通气量后立即测动脉血气容易出现低碳酸血症。使用 N_2 平衡法或清洗法测定残气时吸 O_2 浓度较高，立即作 N_2 法闭合气量测定则可引起误差，反之也不妥当。反复多次同一项目测定要注意受检者厌倦和疲劳。做最大用力呼气最佳值大都在前三次中出现，超过 8 次后测定值将低于前 8 次，因此连续测定以 8 次为度。

五、怎样分析和报告肺功能测定结果

（一）浏览肺功能原始记录

在分析测定结果时，不要先着眼于各项数据的大小高低，应将全部记录浏览一下，对受检者的合作程度、操作者的熟练程度以及肺功能变化有一个定性的总印象。

每一项测定都应该注意是否有重复性，操作是否正规。从描图上可以看到受检者呼吸是否平稳，是否根据要求用力呼气，呼气是否呼尽，屏气是否有漏气，呼气过程中有无吸气等等。平静呼吸潮气量逐渐增大可能提示钠石灰失效或未用钠石灰。氧耗量过大可能是肺量计浮筒漏气或受检者鼓膜穿孔所致。应该选择比较满意的结果来进行分析。

有些指标在多项测定中都出现，必须相互印证。比如测定闭合气量和一口气法弥散量时都有肺活量记录，应相互比较。有些指标的临床意义相近或有一定关系，如功能残气量、胸廓气量和一口气 N_2 浓度的高低，都与残气量高低有关。应加以比较是否一致。要注意肺功能变化是否与申请单上提供的临床资料一致。如有矛盾应当追问病史或重新测定。

肺功能测定的记录图形的分析比测定值能提供更为丰富而且有用的资料。以肺活量为例，健康人肺活量描图直上直下、幅度大，吸气和呼气都呈尖峰。平静呼吸基线应位于肺活量中下 1/3 交界处，即深吸气量是补呼气量的 2 倍。深吸气量减少见于胸廓畸形、胸水、气胸、胸膜肥厚、肺间质纤维化、呼吸肌麻痹或体力不支等。而补呼气减少见于肥胖、孕妇、腹水、腹胀气或慢性阻塞性肺病等。补呼气段描图园钝提示呼气困难，见于阻塞性肺气肿等（图 11-6-10、11-6-11）。此外，最大通气量降低者，视呼吸基线上移与否可区别阻塞性或限制性通气障碍。

（二）测定值正常或异常的判断

生理指标的正常值受年龄、性别和身高的影响。此外又与人种、民族、职业、营养和生活环境等有关。不同仪器测得值也有不同。如干式肺量计测得容量与湿式肺量计便有差别。国内各大行政区肺功能正常值可供各单位参考。但由于受检对象不同，仪器和方法不同，参考值毕竟只能参考。建议各单位应当有应用本单位仪器适用于本地区人群的正常值。值得指出的是，以往不少正常值是从医学

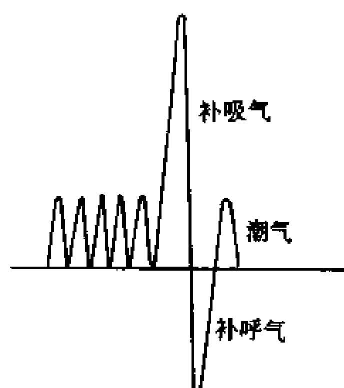


图 11-6-10 正常人肺活量描图

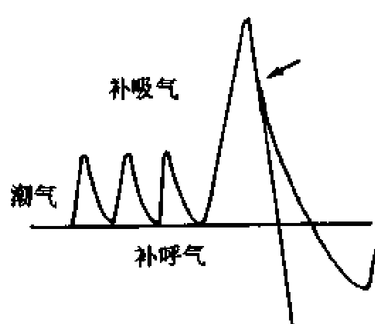


图 11-6-11 呼气困难者肺活量描图

生或医护人员中测得，如用于体力劳动者便显得不妥。由于生理指标个体差异较大，一般与正常值差别超过20%才视为异常。

(三) 肺功能损害的性质

对于上述测定结果进行综合性评估和判断，应包括以下几个方面：

1. 通气功能 有无小气道功能异常，有无阻塞性、限制性或混合性通气障碍，判断依据见表11-6-1。通气障碍者根据有无 CO_2 潴留判断通气代偿或失代偿。

表 11-6-1 通气障碍分型

		阻塞型	限制型	混合型
肺容量	VC	N或↓	↓↓	↓
	FRC	↑↑	↓↓	不一
	TLC	N或↑	↓↓	不一
	RV/TLC	↑	N或↑	不一
通气	FVC	N或↓	↓↓	↓↓
	FEV_1	↓↓	↓	↓↓
	FEV_1/FVC	↓↓	N或↑	N或↓
	MMEF	↓↓	↓	↓↓
	MVV	↓↓	↓	↓↓

2. 换气功能 包括气体分布是否均匀，弥散功能是否正常，静动脉血分流是否增加等等。

3. 动脉血气

(1) 有无低氧血症：在海平面呼吸空气条件下低氧血症判断标准如下：

轻度低氧血症 10.6～8.0kPa（79～60mmHg）

中度低氧血症 8.0～5.3kPa（60～40mmHg）

重度低氧血症 ＜5.3kPa（＜40mmHg）

(2) 有无高碳酸血症或低碳酸血症：有高碳酸血症或低碳酸血症者根据pH正常与否判断酸碱失衡代偿与否。

4. 其它肺功能 根据测定结果报告，呼吸动力、呼吸中枢、呼吸肌和气道反应性等有无异常。

(四) 满足临床要求，回答临床问题，提出建议

肺功能室能否发展以至于能否存在，有赖于肺功能能否密切联系临床，为临床服务、解决临床问题。因此肺功能报告应当提供临床有用的信息供申请者参考，并使受检者得益。

1. 对于诊断或鉴别诊断有用的资料 诸如支气管哮喘、阻塞性肺气肿、肺动静脉瘘、肥胖-通气不足综合征以及睡眠呼吸暂停综合征等肺功能测定都能提供对于诊断十分有用的依据。以支气管哮喘与阻塞性肺气肿的鉴别诊断为例，哮喘患者肺功能可显示以下4个特征：①肺容量和通气功能异常的可逆性②通气功能的昼夜波动性③气道高反应性④弥散功能正常。

2. 对于制定或修改治疗方案有用的资料 治疗的目的除了减轻症状、改善体征和胸部X线异常外，肺功能是否得益是十分重要的一个方面。支气管哮喘患者吸入支气管解痉剂后 FEV_1 的变化可有助于药物的选择。Ⅱ期结节病患者口服肾上腺皮质激素有效者，肺活量增加、弥散和气体分布改善，PaO_2 提高。肥胖-通气不足综合征患者随体重减轻可出现肺活量提高，$PaCO_2$ 降低或正常。

3. 外科手术安全性评估 由于手术本身、麻醉过程和术后并发症等因素，外科手术尤其是胸外科或上腹部手术对肺功能有一定影响。对于肺功能正常的年轻人即使行全肺切除术，仍较安全。但对老年人、吸烟者或肺胸疾患者来说，手术前肺功能测定至为重要。肺功能测定与确定手术适应证、手术方式和范围以及麻醉方式、术后监测的必要性、手术安全性和术后生命质量都有很大关系。

胸外科病人肺容量和通气功能（包括最大通气

量）可作为筛选试验，肺功能不全者则进一步做分侧功能测定（卡仑氏导管、核素通气灌注显象或侧卧位平静呼吸法），少数患者应作运动试验或一侧肺动脉闭塞试验。

4．劳动力鉴定　职业性接触有害气体或粉尘，会造成肺功能损害。肺功能是职业性肺病劳动能力判断以及医疗防护措施制定的重要依据。对于疑为职业性哮喘患者肺功能测定能协助确诊。

5．提出有关建议　肺功能室医师应根据受检者申请单要求结合肺功能测定结果提出建议。如1例肺部块影者静动脉分流量明显增高，建议临床作血管造影而得到确诊。COPD缓解期低氧血症者建议家庭氧疗。吸烟者建议戒烟。肺功能不全者建议术中术后呼吸监测和动脉血气随访等。

六、肺功能室的建设和管理

（一）工作人员的培训和提高

肺功能室最好由医师、技术员和工程技术三方面人员组成。但限于编制和工作量不同，三方面人员都不一定专职。如医师可由临床医师中抽人分管肺功能，技术员也可能兼管B超或心电图，工程技术人员可由仪器修配部门的技工兼任。有关人员在上岗前均应接受培训。

作为肺功能室的医师首先应有一定的呼吸生理的理论知识和肺科临床经验。只有具备扎实的理论基础，才能指导实验室的工作，但缺乏临床经验也当不好肺功能室医师。肺功能测定结果是否符合临床？肺功能报告是否指导临床工作？这是作为一名肺功能医师应当时时关心的问题。当发现肺功能测定结果与临床资料不符时肺功能医师应当深入临床去随访。肺功能医师还必须熟悉仪器性能和操作。只有这样才能从记录中发现测定误差、仪器故障、受检者合作程度以及操作者熟练与否。不应凭一些不该接受的测定资料甚至光凭测定数据发报告。

通过组织讲座和自学等形式培养技术员，提高技术员的理论水平。帮助技术员了解各种肺功能仪器的测定原理、结构特点、使用方法和影响因素等。在阅读肺功能测定结果时及时指出仪器故障、受检者配合不够或操作不当所造成的误差，以不断提高肺功能测定质量。

工程技术人员也应具有一定的呼吸生理理论知识和肺功能测定仪器的操作能力，主要从事仪器的维护保养和修理、开展新的科研项目时仪器的组装、改进甚至试制。

（二）仪器的选购、维护保养和质控

根据实验室工作的内容和目的选购仪器。了解仪器测定的条件、测定范围、精度和误差以及反应时间等。如一般测氧仪反应时间较长，用来测量瞬时变化的氧浓度（如呼出气的氧浓度）就不适宜。测定P0.1和最大口腔吸气压宜用不同量程的压力换能器。容量和N_2浓度测定反应时间不同会影响闭合容量测定。

仪器应定期维护保养，如血气分析仪电极液的补充、电极膜的更换、电极的清洁去污等，仪器除湿剂的定期更换，肺量计定期换水和更换钠石灰。注意水位有无改变、描笔是否通畅、浮筒有无漏气。更为重要的是仪器的校验定标，血气分析仪应当用标准人造血定期检测，容量用标准定量筒定标、流速用流速发生仪校验，记录仪纸速用秒表检测。实验室建设中还应当注意工作环境的要求。如电压不稳定将影响许多仪器的测量精度，也可能损坏仪器设备，应当用稳压电源。室温过高或过低使仪器的工作不稳定，因此有些测定项目需要空调设备。

（三）肺功能室资料的保管

1．肺功能测定的原始记录上应当有受检者姓名和测定日期，经整理编号后归档保管。建立资料索引卡，根据检查日期和姓名等即可查找到有关资料进行比较。若能输入电脑则更为方便。

2．肺功能仪器说明书应当登记造册，统一保管，以便维修时参考。

3．每台肺功能仪器应当有三项常规即操作常规、维护常规和质控常规。另有三本记录，即使用记录、维护修理记录和质控记录，长期保存。以血气分析仪为例，操作者应每天记录仪器是否正常工作、有无故障。更换电极或标准气均应作记录。凡仪器出现故障，如何排除、修理时是否更换配件均应详细记录。用人造血定标日期、测定值和标准值均应记录在册。

（蔡映云）

参考文献

1. 穆魁津、刘世婉. 全国肺功能正常值汇编. 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社. 1990
2. 穆魁津、林友华主编. 肺功能测定原理与临床应用. 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社. 1992
3. 福地義和、本田良行、堀江孝至, 他. 臨床肺機能検査. 肺機能セミナー. 1988

4. Clausen L K, Zarins L P et al. Pulmonary Function Testing Guidelines and Controversies. Orlando, Grune & Stratton, INC, 1984
5. Mines A H. Respiratory Physiology. New York, Raven Press, 1981
6. Slonim N B, Hamilton L H et al. Respiratory Physiology. 5th ed. St Louis, The C. V. Mosby Company, 1987
7. West J B. Respiratory Physiology. 2nd ed. Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 1979

第七章 纤维支气管镜检查

1964年日本池田茂人创制纤维支气管镜，70年代已在世界范围广泛应用，目前已成为呼吸科不可缺少的诊疗工具。它的优点有：①可视范围大，由于其管径细小、可曲度大，可进入全部段，74%的亚段和38%的亚亚段支气管；②病人耐受好、痛苦小，重危病人可在床边检查，还可在维持机械通气时进行；③可在直视下对腔内病变进行各种活检操作，在X线引导下进行肺活检；④可采取防污染措施采集下呼吸道分泌物进行病原学检查；⑤可收集支气管肺泡灌洗液进行细胞学、生化学、免疫学等检查；⑥可连接摄像机、示教镜和电视装置，有利于教学和科研资料收集。晚近，配合激光、微波、高频电刀、后装（after loading）等技术，使纤维支气管镜在治疗方面也取得了较好的临床效果。

第一节 纤维支气管镜检查方法

一、术前准备

术前应向受检者说明检查的目的、必要性和安全性，取得患者的良好配合。检查者应详尽掌握患者胸部X线表现，以便对病灶准确定位。要了解受检者的心肺功能状况，必要时测血气和心电图。对有出血倾向或需肺活检者应作血小板计数和测出、凝血时间。术前应禁食4～6h。至于是否需给术前药尚有争议，一般均在检查前半小时皮下注射阿托品0.5mg，鲁米那0.1g，可达到镇静和减少呼吸道分泌物的作用，还可防止迷走神经反射引起的心脏骤停和麻药的副作用。

二、局部麻醉

先用2%利多卡因溶液作咽喉部及鼻腔喷雾麻醉，亦可用2%～4%利多卡因超声雾化吸入同时麻醉咽喉部及气管。在纤维支气管镜通过声门后，如需要还可自吸引管道滴入。利多卡因总量以不超过300mg为宜。经环甲膜穿刺注入麻药的方法现已逐渐少用。

三、检查步骤

插镜前要检查所用器械及光源。插镜途径可经鼻或经口。多采取仰卧位，亦有取坐位者。经鼻腔插入前，在插入部前端涂以利多卡因胶冻，然后经鼻插入，此法操作简便。

术者左手握镜的操纵部，用右手将镜送入鼻腔，此时边插镜边调节角度调节钮，使镜端沿咽后壁进入喉部，窥见会厌与声门，观察声带活动情况。通过声门将镜送入气管，在徐徐送镜时观察气管粘膜及软骨环，直至隆突，观察其是否锐利及活动情况。确认两侧主支气管口后，先检查健侧，自上而下依次检查各叶、段支气管。注意粘膜外观、通畅情况、有无肿物及分泌物等。健侧支气管检查完毕后，将镜退回到气管分叉处，再依次检查患侧各支，如发现病变，根据需要可做各种活检操作。

四、辅助操作

管腔内病变肉眼观察虽有一定的特征，但最后确诊还有赖于取得组织学、细胞学或细菌学的根据。可按所观察到的病变情况，利用不同的工具采取标本或作相应的治疗。通过纤维支气管镜进行的辅助操作有：①钳检、②刷检、③针吸、④刮匙、⑤吸取、⑥冲洗、⑦支气管肺泡灌洗（BAL）、⑧经纤支镜肺活检（TBLB）、⑨配合激光、微波、高频电刀、后装载等设施。

五、镜下异常的描述与分类

（一）支气管壁的异常

异常的支气管壁改变有：充血、水肿、血管扩张、出血；粘膜萎缩、肥厚、粗糙不平、纵形皱襞；软骨环不清、扩大的粘液腺孔、色素沉着；溃疡、坏死、结节、肿物、瘢痕、瘘管；隆突（管嵴）增宽、变形；气管壁的外压与变形等。

（二）支气管腔异常

有肿物阻塞（截断型、漏斗型或贯通型）；狭窄（环形、偏心形、外压形或不规则形）；扩张、移位、憩室、异常分支等。

（三）支气管腔内异常物质

有分泌物、血液、结石、异物等。

(四) 动态变化

观察声带位置与动度，隆突活动度，有否支气管痉挛，并注意呼吸或咳嗽时的变化。

第二节　并发症及其预防

并发症的发生率与病例选择、术者熟练程度、操作措施的繁简等有关。Credle 和 Suratt 的两组回顾性调查，他们分别报告 24 521 次和 48 000 次纤维支气管镜检查，并发症分别为 0.38% 和 6.50%；死亡率为 0.01% 和 0.025%。我国调查 35 所医疗单位 48 944 例次纤维支气管镜检查，发生各种并发症占 1.5%，死亡 4 例，占 0.008%。Herf 统计 5 450 例次经纤支镜肺活检术后的并发症占 5.08%，死亡率为 0.24%。发生并发症的主要原因有：

一、麻醉与术前用药所引起

局麻药的严重反应有喉痉挛、抽搐、虚脱、呼吸抑制、甚至心脏骤停。术前应用镇静剂对慢性阻塞性肺疾病患者可出现呼吸抑制。

二、插镜过程所引起

常见的有喉、支气管痉挛，低氧血症。后者可诱发各类心律紊乱，心肌缺血性改变，甚至心肌梗死和心脏骤停。

三、辅助操作所引起

国内收集 48 944 例次纤支镜检查中有 211 例 (0.43%) 活检后发生不同程度的出血。在 Herf 报告的 13 例死亡病例中，出血占 9 例。气胸主要由肺活检引起，发生率占 1%～6%，需闭式引流者不及半数。毛刷断落亦偶有发生。

四、术后并发症

主要为发热，约占 6% 左右。肺浸润、菌血症、甚至术后迅速致死的败血症亦偶见报道。

为避免术前给药引起的并发症，有的单位已废除术前用药，至少对有通气障碍的病人应如此。利多卡因不应超过安全剂量。做好咽喉部及支气管麻醉可避免喉支气管痉挛发生。与操作有关的并发症主要由缺氧引起，要选择好适应证，必要时应在吸氧下操作。死亡的直接原因多为出血，故对有凝血机制障碍或有出血倾向者，活检应持慎重态度或列为禁忌。直视下对肿瘤活检或拟行肺活检时，先注入 1∶10000～20000 去甲肾上腺素 2ml，可减少活检后出血。

第三节　适应证和禁忌证

一、适应证

(一) 肺内不明原因的病变。如肺内阴影、肺不张、肺空洞、局限性肺气肿、弥漫性肺病变等，需取得细胞学或组织学确诊者。

(二) 需了解气道状态。如狭窄、堵塞、变形、瘘道、外伤后粘膜或支气管断裂。对支气管插管病人的呼吸道管理。

(三) 难以解释的咳嗽、咯血、哮鸣、声带或膈肌麻痹、胸腔积液等需追究病因者。

(四) 收集下呼吸道分泌物或支气管肺泡灌洗液进行病原学和其他检测者。

(五) 用于治疗。如解除肺不张，钳取异物，注入药物，导入激光、微波、高频电刀以及进行支气管内照射等。

二、禁忌证

(一) 肺功能严重损害，不能耐受检查者。

(二) 心功能不全、严重高血压或心律紊乱。

(三) 全身状态或其他器官极度衰竭者。

(四) 哮喘发作或大咯血，原则上属禁忌，若作为抢救治疗措施可慎重考虑。

(五) 活检的禁忌证有明显的出血倾向、出血素质，肺动脉高压，上腔静脉阻塞等。

第四节　纤维支气管镜检查的临床应用

一、对肺癌的诊断价值

纤维支气管镜检查明显地提高了肺癌的确诊率，对肺癌的早期诊断起了重要作用。

(一) 镜下特征与病理类型的关系

肺癌的纤维支气管镜检查的镜下改变有其一定的特征，结合临床、X 线特征，有助于作出组织学类型的推断。

1. 管内增殖型　包括菜花状、息肉状、结节状病变。为向腔内突出或隆起的肿物，表面常有灰白色坏死物覆盖，管腔呈现不同程度的狭窄或阻塞。鳞癌中的多数和部分未分化癌呈现此类改变。

2. 管壁浸润型 粘膜增厚、粗糙，呈颗粒状凸起，表面充血、肿胀，软骨环消失，管腔可有不同程度的狭窄。腺癌多表现为此型，常造成对称性狭窄（如漏斗状），未分化癌约半数以上以此型为主。

3. 间接征象 管壁呈外压性改变，管嵴增宽，粘膜轻度充血、增厚、肿胀。腺癌由于周围型居多，有时可见到外压等间接征象。

4. 正常 细支气管肺泡癌和各种病理类型的周围型肺癌在纤维支气管镜直视下可无异常所见。

（二）提高确诊率的措施

1. 几种活检工具联合应用可提高阳性率。大量资料表明，联合多种采样方法比任何单一方法的阳性率高。针吸、钳检和刷擦联合应用，可使阳性率提高到93%以上。一般以2～3种方法联合为宜。

2. 应根据镜下特征在取材方法的选择上有所侧重。增殖性病变应以钳检、针吸为主。管壁浸润型一般活检钳不易固定，钳检时成功率低，应以刷检、刮匙为主，钳检应选带固定针的活检钳。间接征象以刷检和针吸为主。镜下正常的周围型病变（包括弥散结节）可经支气管肺活检，并进行刷检和支气管肺泡灌洗。

3. 某些部位的病变应选择特殊的器械操作。位于上叶尖支或下叶背支的病变，因分支角度关系，标准活检钳及毛刷进入有技术上的困难，如改用双关节毛刷或刮匙可提高阳性率。

4. 要特别重视第一次活检的钳取，定位要准确，以肿物基部为好。有苔覆盖时应将苔吸出或钳出，暴露病变后再钳取。

5. 必要的重复检查可提高阳性率。在纤维支气管镜检的病理报告与临床、X线、特别是与镜下所见不符时均应及时进行重复镜检。在重复镜检的病例中约有1/3可获明确诊断。

二、对胸片正常的咯血病人的应用

对于胸片正常的咯血病人进行纤维支气管镜检查的价值在于：①寻找病因，主要为排除或证实肺癌，②对大咯血定位，③进行止血措施。

至于咯血病人的纤维支气管镜检查时机，多数认为在患者仍有少量咯血时进行镜检的定位率高，加重咯血的可能性不大。大咯血时的急症纤维支气管镜检的指征必须是经积极内科治疗无效，急于明确出血部位，以便进行局部治疗或外科手术者。鉴于此时操作有较大危险，宜在手术室内进行，并做好窒息抢救准备。必要时可先放置硬质支气管镜，便于抢救操作。

三、对肺不张、中叶病变、上叶前段病变的诊断价值

肺不张的常见原因为肿瘤、炎症和结核，其它尚有异物、血块、外伤、术后等。中叶和上叶前段病变亦难以定性。通过纤维支气管镜检查，可以确定上述绝大多数病变的病因。在所有肺不张中肿瘤居首位，约占半数，但右中叶肺不张，则以炎症病变居多。中叶病变的病因分布与中叶不张相似。结核作为肺不张的病因已明显减少。上叶前段病变依然是肿瘤占优势。

四、对肺结节病的诊断

过去对肺结节病的诊断，主要依靠浅表淋巴结或皮肤病理检查的证实。胸内结节病的纤支镜改变有炎症表现、外压改变和黄白色小结节等。综合国内四篇胸内结节病纤维支气管镜检查的报道，其活检（包括肺活检和支气管粘膜活检）阳性率为79.4%。据Guenter统计经支气管肺活检的阳性率为57%～90%。Zellweger的资料对结节病Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期的确诊率分别为69.8%、83.0%、75.0%。提示对Ⅱ期结节病的诊断价值更高。肺结节病的病理改变虽然以肺间质为主，但支气管壁亦可广泛受累，特别是粘膜表面粗糙呈黄白色颗粒或结节者，其活检阳性率很高。有人对镜下外观正常的支气管粘膜活检，亦获一定比例的阳性率。国内外的经验均已证明Ⅰ期结节病经肺活检亦可发现非干酪性上皮样肉芽肿，说明此期虽胸片肺野无病变，实际上肺泡炎或肉芽肿改变已存在，只是尚未达到在胸片上显影的程度而已。

五、对支气管、肺结核病的诊断

由于不典型肺结核相对增多，对于痰结核杆菌阴性的病人增加了鉴别的困难，通过纤维支气管镜进行细菌学和病理学检查则成为主要的鉴别手段。肺结核、特别是下叶结核并发支气管内膜结核的机会极大。支气管内膜结核的镜下改变繁多，随不同的病变和病期而异。镜下所见尚无统一分类，亦无特异性。易将增殖型结核（肉芽、结节）误诊为肿瘤，而浸润型改变（充血、水肿、糜烂、溃疡、伪

膜、坏死物等）可误诊为其他炎症。除上述两型外，尚有将溃疡、糜烂另立溃疡型；而对纤维增生、粘连疤痕称为狭闭型。虽然溃疡、糜烂、伪膜和黄白色结节或坏死样物均提示结核可能。最终的确诊尚需依赖细菌学和病理学证实。有一组报告在没有病理及细菌学证实前的镜下拟诊，有63.8%与最后诊断不符。因此，强调刷检、冲洗、直视下活检，必要时行肺活检，可以取长补短，使阳性率提高到80%以上。

六、对胸膜疾病的诊断

对病因不明的胸腔积液，特别是胸片有阴影或有呼吸道症状者，需进行纤维支气管镜检查。这是因为：①支气管癌是引起胸腔积液最常见的肿瘤，②胸水细胞学检查或胸膜活检的结果常不能令人满意。研究表明伴咯血或兼有肺病变的胸腔积液用纤维支气管镜检查的确诊率高于胸膜活检。

利用纤维支气管镜做胸腔镜检查可提高胸膜活检的阳性率。胸膜针刺活检对癌性胸腔积液最佳可获2/3的阳性结果，对结核性胸膜炎约1/2～2/3病人胸膜活检阳性。经过各项检查仍有20%胸腔积液的病因诊断不明。以纤维支气管镜作胸腔镜检查，约90%的病例得以确诊。肿瘤常常多发，病变在壁层多于脏层，组织脆弱易出血。结核结节则较小，呈粟粒状，表面光滑质硬，胸膜表面常有纤维素沉着。

七、应用于下呼吸道感染的病原菌研究

纤维支气管镜为直接采取下呼吸道分泌物提供了一个新的途径，经纤维支气管镜收集标本作病原学检查是下呼吸道感染病原学诊断的一个重要进步。具体方法包括：①直接经吸引管道吸引或用标准细胞刷刷取分泌物培养，其污染率在70%～100%；导入细塑料管吸引或用带保护套管的细胞刷采样，其污染率分别在70%和50%左右。②用带塞导管采取标本。1979年Wimberley首先倡用保护性标本刷（PSB）有两层套管，毛刷在内套管管腔中可伸缩，顶端有聚乙烯乙二醇堵塞，防污染效果好。改进的带塞导管尚有多种，各有其优点，但以Wimberley倡用的PSB应用最广。③支气管肺泡灌洗（BAL）。BAL可收集较大范围肺实质（100万肺泡）的分泌物标本。操作过程污染几不可避免，加上灌入液量与回收量不稳定，均影响结果的准确性。近年Meduri用带气囊的保护性导管作BAL，获得了满意的效果。

用带塞套管刷取，可获分泌物0.01～0.001ml，将其稀释于1ml的保菌液中。每毫升菌落形成单位（CFU）≥10^3为诊断肺部感染的阈值。BAL灌洗液总量为100～240ml。确定感染的阈值为10^4～10^5CFU/ml。

尽管本检查较为安全，但对呼吸衰竭患者仍要持慎重态度。它主要适应于：①院内获得性肺炎或肺炎抗生素疗效不佳者；②痰培养结果的临床意义难以判定者；③疑及厌氧菌感染需病原学证实者；④肺部感染或非感染性疾病难以鉴别者；⑤存在下呼吸道感染而不排痰者。对于正常宿主的社会获得性肺炎则很少需要应用本方法。

八、经纤维支气管镜肺活检术

肺部病变除感染性疾病外，其它如肿瘤性、肉芽肿性、免疫性、胶原性等，常需通过病理学和细胞学的检查始能明确诊断。因而，经纤维支气管镜肺活检术，因其创伤小、并发症少，在国内外已广泛开展。狭义的经纤维支气管镜肺活检系指用活检钳钳取标本，但针吸、刷检、刮匙均属广义的活检范畴，甚至BAL亦有称为液性活检者。

原则上经过各项非创伤性检查，以及肺外活检亦不能确诊的肺弥漫性病变或周围型块影、结节和浸润影患者均为本检查的适应证。有出血素质、心肺功能不全、肺动脉高压或肺大泡者不宜。

所有操作可在或不在X线引导下进行。前者的优点为准确性较高、气胸的并发症少，但需多方面配合，广泛开展受一定限制。一般说来对弥漫性肺病变活检，无需在X线引导下进行。对限局性周围型肺病变，原则上以在X线引导下操作为宜，阳性率达85%左右。对熟练的操作者亦可不在X线引导下活检，国内报告其诊断阳性率亦在70%左右。

常用的活检工具有各种类型的活检钳、穿刺针、毛刷和刮匙。钳取的组织相对较大为其优点，为肺活检最常用的工具。毛刷的优点是能进入活检钳不易进入的支气管开口，操作灵便，特别是双关节毛刷，对肿块附近的亚亚段支气管均可试刷，同时可发挥毛刷与癌肿接触面大的优点。缺点是不能取得组织块，因而对非肿瘤性、非感染性病变的诊断价值小。刮匙具有毛刷相同的灵活性，刮取的细胞量大，有人认为是早期周围型肺癌确诊最有效方法。针吸能刺入病变内抽吸，可达到其它工具不能

达到的部位，且出血量小。但用于周围型肿块活检时必须在X线引导下操作。虽然不同的工具各有其推崇者，但共同的结论是应用两种工具取标本较任何一种方法的确诊率高。

不同性质的病变在活检工具的选用上应有所不同。对局限性肿块可选用钳检、刷检和针吸，以三者合用的阳性率最高。对弥漫性小结节病变以钳检为主，此时刷检和针吸几乎没有价值。对疑及恶性的弥漫型病变还可采用BAL收集灌洗液找脱落细胞。钳取标本以4～6块为宜。

九、在呼吸道急症与监护中的应用

（一）维持气道通畅

在严重呼吸道感染或胸外伤、胸腹手术后并发感染时，可因大量粘稠分泌物郁滞而致气道阻塞。可应用纤维支气管镜在直视下清除气道分泌物，常可使病人迅速出现转机。插镜方式有两种：①经机械通气的共同通道插镜。气管插管的内径应大于纤维支气管镜外径2mm，活检孔内径以2.6mm为好。Barrett报道446次危重病人纤维支气管镜检中82%是在持续机械通气下完成。②床边直接插镜。但必须在充分供氧，做好心电图、血气监测下进行。

（二）缓解哮喘持续状态

哮喘持续状态者，由于支气管内分泌物失水，多有粘液栓形成，反过来又使哮喘不易缓解。此时可通过纤维支气管镜吸引和用加温生理盐水灌洗。灌洗液量一般6～10ml，总量50～100ml，操作时间不超过30min。灌洗液由适量的地塞米松和β_2激动剂所组成。上述操作一般亦应在机械通气的条件下进行，以确保安全。

（三）治疗顽固性咯血

对药物治疗无效的顽固性咯血，可经纤维支气管镜采取以下措施①灌注4℃生理盐水使血管收缩而止血。每次注入30～50ml至出血肺段，留置30s左右即吸出，可重复数次。②注入肾上腺素（1：20000）5ml。③注入凝血酶5ml（100U/ml）或有类凝血酶及凝血激酶作用的立止血（reptilase）。④将Fogarty气囊导管送至出血部位的段、叶支气管口，注入气体充满气囊后留置。对威胁生命的大咯血，如内科治疗无效，出血来源又不明，在具备开胸手术的条件下，可紧急行纤维支气管镜检查，确定出血部位后采取外科治疗。

（四）取异物

在Cunanan报道的300例气道异物中，89%是单用纤维支气管镜取除的，这是由于它具有可弯曲、视野大、损伤小的优点。异物钳的种类较多，可根据异物的大小、形状、性质选用鳄齿钳、鼠咬钳、橡皮钳或篮型异物网。

应用纤维支气管镜取异物时，最好预先插置气管套管，以防止声带损伤或异物在声门下脱落。选择进镜途径时以经口为宜，以免较大的异物难以通过鼻腔。钳住异物后，应将异物钳小心退至活检孔口，然后连同纤维支气管镜一道退出。有时异物为肉芽组织所包绕，取出前应使其松动，否则免强牵拉会造成出血。异物取出后要观察气道情况，有无出血或异物残留。操作过程中注意给氧，可用经皮血氧仪监护。

十、配合其它技术在诊治方面的应用

（一）配合激光应用于肺癌的早期诊断和气道阻塞性病变的治疗

将光敏物质血卟啉衍生物（HPD）静脉注射（2.5～5.0mg/kg）后，因HPD与癌细胞有较强的亲和力，且滞留时间长。因此，在给药24～72h后作激光纤维支气管镜检查，可发现肿瘤部位呈现特征性荧光，有助于诊断和定位。这一技术可用以诊断小至80μm（约相当250μg）的支气管癌灶。其诊断敏感性高，但特异性较差。因某些炎性充血病灶亦可呈阳性荧光，故对显示阳性荧光的部位，尚需作钳检或刷检才得以正确诊断。

激光用于治疗支气管腔内病变近年多推崇掺钕-钇铝石榴石激光（Nd-YAG），在激光光束中心的肿瘤将被汽化，近周围的发生碳化和凝固变性。亦可利用HPD的亲肿瘤特性，以适当波长的激光照射，使HPD产生光化学效应，形成单态氧，它具有强的氧化能力，细胞膜蛋白质凝聚，溶酶体、线粒体等受到破坏，从而杀死癌细胞。同时激光照射的热效应，也有协同作用。

本疗法可用于缓解各种原因引起的气管或支气管腔内阻塞。对于中、晚期支气管癌有大气道阻塞者，作为一种姑息疗法，可取得暂时缓解。Hetzel收集欧美日等国的文献，激光治疗恶性病变引起的气道阻塞2000余例，平均症状缓解率约80%。对各种良性病变产生的阻塞，如肉芽肿、淀粉样变、疤痕狭窄等，大多疗效显著乃至根治。早期支气管癌如因高龄、心肺功能差或其它原因不适于手术

者，激光治疗亦为适应。

激光治疗的主要并发症为出血和穿孔所致纵隔气肿、气胸和瘘管，操作过程尚有低氧血症和烟雾刺激等。

（二）高频电刀与微波加温的应用

1981年日本于保健吉首先应用电刀经纤维支气管镜治疗恶性或良性肿瘤。电刀烧灼应由病灶中心向周围切割，要避免损伤气管或支气管壁。高频电刀还可用来止血。

利用微波治疗机，经纤维支气管镜插入微波天线，将尖端细针刺入肿瘤基底部，通过加温使肿瘤内温度达到42～44℃。高温下瘤细胞变性坏死和自我消化。热疗与放射治疗具有协同作用。加热引起的细胞膜通透性改变，可提高抗癌药物进入细胞内浓度。

（三）配合后装载（after loading）**进行支气管内近距放疗**（brachy therapy）

支气管腔内放疗可减轻对肿瘤周围正常组织的损害，提高放疗效果。其程序是按常规操作将纤维支气管镜送至靶部位后，在直视下经纤维支气管镜吸引管道插入直径1.9mm的施源管（treatment applicator）于肿瘤处。摄正侧位胸片核对准部位后，将该管联接于后装载机，即可传送高能量^{192}铱，通过计算机程序控制放射剂量。通常每周一次，共计3～6次。本疗法效果优于或至少是相当于常规放疗。与单纯外照射比较肺不张的复张率高。对限于管腔和管壁的肿瘤，Tredaniel报告近期组织学完全缓解达72%（18/25）。对中晚期肺癌可改善生存质量，减轻痛苦。本法优点为定位准确、剂量分布均匀合理，肿瘤局部达到高剂量，对周围正常组织损伤小，副作用较少。并发症有支气管痉挛、放射性支气管炎和大咯血。

（四）置入支架（stent）

在气管-支气管置入扩张钢丝支架是近年来发展的方法，支架的种类甚多，主要通过硬质支气管镜或纤维支气管镜置入，用以支撑受破坏的软骨或变形受压的气管，以保持气道通畅。造成气道阻塞的支气管癌，在激光等方法治疗后可置入支架以防止管腔再狭窄。但肉芽肿形成、继发感染、肿瘤生长再堵塞、以及支架移位不容忽视。

十一、纤维支气管镜的研制进展

纤维支气管镜经过不断改进，为满足不同的临床需要，已有多种型号。标准型的纤维支气管镜外径一般为5～6mm左右，钳孔内径2mm，可满足一般需要。为了取得较大的活检组织或便于灌洗和吸引，有外径6～6.5mm，钳孔内径2.6mm的型号（如BF-1TR，FB-19C）。另有双管道型号（如BF-2TR）可同时进行活检、吸痰或给氧。视野大的型号（如BF-6C，BF-10型1T）适于摄影。近年来配合电视荧屏或辅以录象系统，更有利于教学。晚近，电子内窥镜投入临床使用后颇受欢迎，通过内窥镜前端的电荷耦合部件，将体内光能转为电能，再经视频信号处理为图像显示于电视荧屏，图像清晰鲜明，分辨力强。

超细纤维支气管镜是一种专供检查外周气道的一种特殊型号，有BF-1.8T型和BF-2.2T型，顶端部外径分别为1.8和2.2mm，可以观察到7～10级以下的细支气管。使用方法为先用钳孔内径2.6mm的纤维支气管镜（如BF-1T10，BF-1T20）插入气管，观察各亚段以上中央气道，然后楔嵌在要观察的支气管口，再通过2.6mm内径的钳孔将BF-1.8T型（或BF-2.2T型）超细纤维支气管镜插入，即能观察到外周气道的情况，并可接照像机摄影。

（雷振之）

参考文献

1. 贾友明，高育璐，周兆麟，等. 经纤维支气管镜肺活检对肺疾病的诊断价值. 中华结核和呼吸疾病杂志，1982，5:131
2. 雷振之，郭静瑗. 48944例次纤维支气管镜检查的麻醉与并发症. 医师进修杂志，1985，8(3):4
3. 胡华成. 纤维支气管镜肺活检对肺部疾病173例诊断结果. 中华内科杂志，1985，24:133
4. 周淮英，赵自洁，邱晨，等. 纤维支气管镜对966例肺癌的诊断结果分析. 中华结核和呼吸杂志，1987，10:313
5. 王家耀，雷振之. 经纤维支气管镜双塞保护采样法对肺部细菌感染病原学诊断的应用价值. 中华结核和呼吸杂志，1991，14:223
6. 陈文彬，戢朝明，朱辉. 经支气管针吸术对支气管腔外肺癌的诊断价值. 中华结核和呼吸杂志，1992，15:144
7. 姜秀芳，赵文理，陈勇，等. 经纤维支气管镜检查肺结节病43例分析. 中华结核和呼吸杂志，1994，17:375
8. Colt HG, Dumon JF. Trancheobronchial stents: indications and applications. Lung Cancer, 1993, 9:301
9. Hetzel MR, Smith SGT. Endoscopic palliation of tracheobronchial malignancies. Thorax, 1991, 46:325
10. Meduri GU, Beals DH, Maijub AG, et al. Protected

bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis, 1991, 143:855

11. Suratt PM, et al. Deaths and compilcations associated with fiberoptic bronchoscopy. Chest, 1976, 69:747
12. Tredaniel J, Hennequin C, Zaloman G, et al. Prolonged survival after high-dose rate endobronchial radiation for malignant airway obstruction. Chest, 1994, 105:767
13. Wimberley NW, Faling LJ, Bartlett JG. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. Am Rev Resp Dis, 1979, 119:337
14. Zavala DC. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy techniques and results of biopsy in 600 patients. Chest, 1975, 68:12

第八章　支气管肺泡灌洗检查

支气管肺泡灌洗（broncho-alveolar lavage, BAL）是利用纤维支气管镜向支气管肺泡注入生理盐水、并随即抽吸，收集肺泡表面衬液，检查其细胞成分和可溶性物质的一种方法。主要用作有关疾病的临床诊断，研究肺部疾病的病因，发病机理以及评价疗效和预后等。

早在1828年，Green即探索气管插管的可能性，并注入液体进入支气管，但在当时条件下遭到反对。1904年，Cheralier Jackson在支气管镜远端装置光源和安置吸引管，促使硬支气管镜发展。1964年池田发展纤维支气管镜，并用于临床，为BAL开展打下基础。以后在支气管内灌注液体主要用来治疗支气管扩张，冲洗气管内脓性分泌物。直到1974年，Rynolds和Newball发展为支气管肺泡灌洗，20年来，这一检查方法在世界得到广泛的应用与发展。

一、BAL检查方法及灌洗液细胞计数分类

BAL在纤维支气管镜检查时进行。在要进行灌洗的叶（段）支气管注入2% Lidocain 1ml局部麻醉后，将纤支镜前端嵌入段或亚段支气管开口。经纤支镜吸引管推注或滴注静脉注射用生理盐水至肺段或肺亚段，每次注入后随即负压吸引。BAL灌洗部位通常在右中叶或舌叶，其他肺叶也可以进行。灌洗液一般为37℃，室温下（25℃左右）的生理盐水亦可应用。每次注入25～50ml，总量100～250ml，不应超过300ml。负压吸引的压力约为3.33～13.3kPa（25～100mmHg）。要防止负压过大、过猛。中叶或舌叶灌洗，回收量应达到40%以上，下叶或其他肺叶为30%以上。回收的灌洗液（BALF）置于内壁涂硅油的容器（或可防止巨噬细胞贴壁的其他容器）中，容器周围宜用冰块（-4℃）包围，半小时内送至实验室，通常在2～3小时内处理。

BALF细胞计数和分类技术　回收的BALF作计量后，取少量标本置于白细胞计算盘进行细胞计数。在高倍显微镜下计数除上皮细胞及红细胞外的所有细胞（巨噬细胞、淋巴细胞、粒细胞等）。以每毫升回收液的细胞数和回收液的总细胞数表示。细胞分类涂片的制作可用细胞离心器（cytospin）进行。也可用试管离心后分离的细胞涂片制作；此外还可用微孔纤维滤膜制作。cytospin制作涂片需要特殊设备，每次可同时制作多张涂片，效率高，所获得的细胞涂片规范，细胞分布均匀，但对淋巴细胞比例高的标本要丢失一部分淋巴细胞。试管离心法制作的细胞涂片比较简便易行，但不够规范，需要有一定的经验。所制成的细胞涂片用Wright-Giemsa（或Wright、或MGG）染色，在油镜下至少计数200个细胞作细胞分类。

BAL及BALF的细胞计数和分类方法国内外基本一致，但有些问题可作进一步讨论。

1.BAL主要是应用纤维支气管镜进行支气管肺泡灌洗、获取肺泡表面衬液进行炎症与免疫细胞以及可溶性物质检查的一种方法，它与应用少量液体注入支气管进行冲洗（支气管冲洗）以及灌注大量液体进行治疗的支气管肺泡灌洗不同。

2.BAL的灌洗部位，除可直接灌洗有病变的肺叶外，通常多在中叶或舌段进行，因这两个部位纤支镜比较容易嵌入，回收液量和细胞数比下叶多20%左右。对大多数弥漫性间质性肺疾病，在一个部位回收的BALF就可以获得足够的临床资料，通常可以代表全肺。但对于局限性病变如炎症浸润、恶性肿瘤，应选择有病变的肺叶进行BAL。

3.BAL所灌注的液体必须是静脉注射用生理盐水，即无致热原盐溶液，温度最好在37℃，因该温度条件下的盐水很少引起咳嗽、支气管痉挛和肺功能障碍。室温下的液体也可应用。

4.分次注入的灌洗液每次回收后可混合一起进行细胞计数和分类。第一分回收的标本往往混有支气管内成分，为防止混有支气管内成分，也可将第一分标本与以后收集的标本分开进行检查。

5.合适的BALF应为：①达到规定的回收量比例；②不混有血液，一般红细胞数不应超过10%；③不应混有多量的上皮细胞，一般不超过3%。

6.BAL细胞计数和分类方法，文献中有用Hanks液将离心沉淀的细胞洗后再作计数、分类涂片者，这样细胞比较清晰、易数；但也会使一部分细胞在操作过程中丢失。

表 11-8-1 正常非吸烟者 BALF 细胞

作者	年	例数	滴入量	回收 %	总细胞 (×10⁶)	细胞/ml (×10⁴)	Mac (%)	Lym (%)	Neut (%)	Eos (%)
Hunninghake	1983	8	100	52	14.0	26.9	93	7	0	0
Velluti	1984	8	150	63	15.1	16.3	88	11	1	0
Ettensohn	1988	78	120	63	7.3	9.4	95	4	1	0
北医大三院	1987	10	150	62	13.4	14.7	86	13	0.9	0.05

Mac = 巨噬细胞，Lym = 淋巴细胞，Neut = 中性粒细胞，Eos = 嗜酸细胞

表 11-8-2 正常非吸烟者 BALF 中淋巴细胞表面抗原表型

作者	年	例数	方法	淋巴细胞（%）	总-T	TH	Ts	H:S	B 细胞
Hunninghake	1981	6	Micro	7	73	46	25	1.80	未报导
Yamada	1986	25	Flow cyto	13.8	63	45.4	25.3	1.90	5.3
Wallaert	1987	12	Micro	7.7	66.4	48.4	27.5	1.80	未报导

7.BALF 中细胞总数、分类计数的正常范围各家报告有差别，现将正常非吸烟者 BALF 的细胞计数、细胞分类、淋巴细胞表面抗原表型结果例表于后（表 11-8-1 及表 11-8-2）。

表 11-8-3 BALF 中检测的可溶性物质

溶质	浓度近似值
总蛋白	70μg/ml
白蛋白	70μg/ml
免疫球蛋白	
IgG	2.5～10μg/ml
IgG1	1.6μg/ml
IgG2	0.8μg/ml
IgG3	0.06μg/ml
IgG4	0.18μg/ml
IgA	2.5～6μg/ml
游离分泌片	700ng/ml
IgM	100ng/ml
IgE	0.06～0.3ng/ml
α_1 抗蛋白酶	1～2μg/ml
α_2 巨球蛋白	0.04μg/ml
癌胚抗原	0.8ng/ml
转铁蛋白	4μg/ml
纤维连接素	30～150ng/ml
白细胞弹性蛋白酶	+
胶原酶	+
血管紧张素转换酶	+
极性脂质	78μg/ml
非极性脂质	45μg/ml
前列腺素 E	200～2000pg/ml
6 酮（基）$F_{1\alpha}$	20～400pg/ml
血栓素 B	25～85pg/ml
前列腺素 $F_{2\alpha}$	30pg/ml

8. 将 BALF 离心、使上清液与细胞分离后，上清液进行可溶性成分分析。它们有以下来源：①被动漏出（如白蛋白、血清类粘蛋白）；②主动转运（如 IgA、IgM）；③局部产生（分泌成分）。上清液检测的可溶性物质具体见表 11-8-3。通常将分离得的上清液贮存在 -20℃ 冰箱备用，若贮存时间在 3 个月以上，则应放在 -70℃ 冰箱内。

二、BAL 检查的应用

BAL 应用的范围广泛，现就其在几个主要方面的应用进行讨论。

（一）肺部感染的病原学诊断

下呼吸道感染的病原学诊断方法包括以下几方面：①吸引气管支气管分泌物进行细菌学检查；②带塞导管（telescoping plugged catheter, TPC）获取标本，并作细菌定量培养；③BAL 检查。在这些检查方法中，BAL 检查及 BALF 细菌定量培养占有相当重要的地位。BAL 可收集较大范围肺实质（约 100 万肺泡）的肺泡表面衬液标本，可进行某些原虫、病毒以及细菌等检查。BALF 细菌培养大于或等于 10^5CFU/ml 为确定感染的阈值。

BAL 主要用于以下肺部感染性疾病：①社区获得性肺炎，主要用于重症加强护理病房的重症患者或经抗生素治疗未获改善的患者；②医院内下呼吸道感染，特别是长期住院的危重病人和免疫功能受损或免疫缺陷病人。这些病人都需要及时作出正确的诊断和微生物学鉴定，以便选择正确的治疗方案并及时用药。

对于普通细菌感染，通常采用 BALF 定量培养，大于或等于 10^5CFU/ml 为确定感染的阈值。但关于某些特殊感染，如 BALF 分离出结核杆菌或军团菌，即可做出诊断。在免疫功能低下患者，通过 BAL 如发现巨细胞病毒、组织胞浆菌，肺孢子虫等亦可做出诊断。BAL 对免疫功能低下（AIDS）合并肺机会感染的诊断，有很大作用，如对巨细胞

病毒感染，敏感性达96%，特异性为100%。对肺孢子虫感染，敏感性为85%～90%。

机械通气合并肺部感染（ventilator associated pneumonia，VAP） 患者病情多危重，常常是机械通气患者发生死亡的主要原因，尽快确定病原菌，及时应用敏感抗菌药物对提高生存率至关重要，是BAL检查的适应证。TPC对VAP病原学诊断有相当高的敏感性和特异性，与TPC比较，BAL的诊断意义与其相仿，敏感性和特异性分别达到60%和70%～80%。如TPC和BAL联合应用，则敏感性达88%，特异性为100%。Chaster还发现VAP患者BALF中细胞内微生物若超过细胞总数的5～7%，也可作为VAP诊断的标志，其敏感性为86%，特异性为96%。

为避免普通BAL检查受咽喉部分泌物的污染，近来开展了经支气管镜和不经支气管镜的保护性BAL检查。Gaussorgues等对气管插管病人应用Swan-Ganz导管行BAL，Rouby等应用双层保护套管进行BAL，诊断敏感性80%，特异性为66%。此外，应用经纤维支气管镜插入前端带气囊的保护性导管作BAL，效果也满意。

（二）肿瘤细胞检查诊断肺癌和其他恶性肿瘤

BAL诊断呼吸道原发性或继发性恶性肿瘤有较好的结果，包括周围型肺癌、弥漫性肺恶性肿瘤（如细支气管肺泡癌），肺转移癌，癌性淋巴管病、淋巴瘤等等。Pirozynski以BAL对145例肺癌进行检查，诊断阳性者94例，占64.8%，其中52例细胞学诊断与切除肿瘤的最终病理诊断一致，占35.8%。BAL检查结果，受癌类型和肿瘤大小影响。腺癌和肺泡癌阳性率最高，分别为59.2%和80%。能确定肿瘤细胞类型的平均肿瘤大小为4.9±1.8cm，而不能诊断的病例，平均肿瘤大小为2.6±1.2cm。

（三）对间质性肺疾病诊断意义

包括对外源性变应性肺泡炎、结节病、特发性肺间质纤维化的诊断、疗效评价及预后判断提供帮助。

1. 外源性变应性肺泡炎 急性期BALF细胞总数明显增加，达对照组的4倍。细胞分类，在急性期早期阶段，肥大细胞增多（超过1%），但在恢复期，几个月内可降至正常。其次淋巴细胞明显增高，并在整个病程中持续存在，淋巴细胞亚群分析，主要是CD_8^+淋巴细胞占优势，因而CD_4/CD_8比值降低，常小于1。此外CD_{57}^+和CD_{16}^+也增加。因此当BALF检查发现上述特征时，高度提示外源性变应性肺泡炎。临床认为BAL是外源性变应性肺泡炎最敏感的诊断手段，优于X线胸片、肺功能以及血液沉淀素测定。当然，BAL仍只是一种辅助诊断方法。

2. 结节病 其BALF细胞总数增高，主要是T淋巴细胞增加，CD_4^+增加，因而CD4/CD8比值明显增加，大于3.5。这一改变对结节病诊断有重要意义。此外，$O1^+/O7^+$巨噬细胞大于20%，对诊断也有一定帮助。因此，BAL对结节病诊断有重要参考价值，并有助于结节病和其他肉芽肿疾病（包括外源性变应性肺泡炎）鉴别。

BAL检查对估计结节病预后也有一定意义。CD4/CD8比值明显增高者，要紧密随访。中性粒细胞和肥大细胞增高者，可能预示病变发展为纤维化，具有标志作用，但尚不能作为肯定结论。

3. 特发性肺间质纤维化 和结缔组织病肺病变、矽肺等类似，特发性肺间质纤维化BALF主要是中性粒细胞增多，嗜酸性粒细胞也可能增加。据此，可与以淋巴细胞增加为主的其他肉芽肿肺疾病鉴别。

BALF细胞学检查对估计特发性肺间质纤维化皮质激素的疗效可能有一定意义。文献报导，特发性肺间质纤维化BALF淋巴细胞增加者，皮质激素的疗效较好，BALF中性粒细胞和嗜酸性粒细胞增加者，皮质激素的疗效较差。此外，有报导认为BALF中髓过氧化物酶、透明质酸盐以及Ⅲ型胶原肽增高和特发性肺间质纤维化恶化有关。

4. 肺组织细胞增多症 这是一种较罕见的、涉及组织细胞的慢性肉芽肿性疾病。应用CD_1与BALF中郎罕细胞（Langerhans，LC）反应，证实LC大于5%有诊断意义。电子显微镜检查LC细胞结构改变虽有诊断意义，但由于超微结构检查既费时又不经济，因而不易推广。

（四）BAL作为一种特殊检查方法，在某些肺疾病研究中应用

由于BAL能获取肺泡表面衬液，研究其免疫、炎症细胞和各种可溶性成分，从而为多种肺疾病的发病机理研究提供条件。实际上，在BAL开展之初，即研究正常人炎症和免疫细胞，BALF中的各种蛋白质、酶及磷脂成分；以后，通过BAL研究吸烟成瘾者巨噬细胞等改变，确定吸烟的危害；此后，通过BAL开展，对结节病，外源性变应性肺泡炎和特发性肺间质纤维化的发病机理研究取得重要进展。近来，应用BAL等方法对支气管哮喘、成人呼吸窘迫综合征的发病机理进行研究，也取得了重要进展。

（五）其他

BAL对某些少见的肺部疾病诊断有一定意义。

1. 肺嗜酸细胞浸润性疾病　肺或气道嗜酸细胞浸润性疾病包括支气管哮喘、过敏性支气管肺曲菌病、嗜酸细胞性肺炎等等。它们的BALF中嗜酸性细胞均增加，可达20%～90%，其中，嗜酸性细胞性肺炎表现尤为突出。某些间质性肺疾病如结节病，特发性肺间质纤维化，结缔组织病肺病变，药物性肺病变等，也可出现BALF中嗜酸性细胞增多，需注意鉴别。

2. 弥漫性肺出血和肺含铁血黄素沉着症　这类病变主要见于以下情况：继发于心脏、肺血管病变的继发性含铁血黄素沉着症、原发性肺含铁血黄素沉着症、结缔组织病、肺出血肾炎综合征（good pasture syndrome）等。此时BALF可呈血性、有游离红细胞，巨噬细胞内有红细胞及（或）含铁血黄素。尤其是肺泡巨噬细胞内发现含铁血黄素，有较大诊断意义。肺泡巨噬细胞内充满含铁血黄素、且所占巨噬细胞的比例明显增高，即使BALF不是血性、没有游离红细胞、肺泡巨噬细胞内不含红细胞，仍应高度怀疑有肺出血存在。

3. 肺泡蛋白沉着症　肺泡蛋白沉着症患者，BALF肉眼观察呈乳状，离心后有深褐色沉淀物。BALF细胞计数与分类可表现为细胞总数增加；涂片经MGG染色后，细胞外有大量嗜碱性沉着物，有胀大的泡沫状肺泡巨噬细胞、晶体裂口（crystal clofts）和细胞碎片。这些细胞外物质和巨噬细胞胞浆成分同抗淀粉酶染色显示过碘酸雪夫（PAS）弱阳性（粉红色）。电镜下，超微结构亦有改变。

三、BAL检查的安全性和并发症

BAL检查是一种安全的检查方法。动物实验证明，当灌注液量低于300ml时，未发现肺病理组织学改变。BAL检查可发生某些生理性改变，如在检查时，动脉血氧分压下降，通气/血流比下降，持续达24h方可恢复。BAL所引起的动脉血氧分压下降过程及程度和单纯作纤维支气管镜检查相似，说明BAL引起低氧血症的原因主要是由于纤维支气管镜检查、气道阻塞因素所致。

BAL的副作用和单纯纤维支气管镜检查的副作用相近，并发症发生率为0～3%；迄今尚未见直接由于BAL引起的死亡病例报告。BAL引起的不良反应有咳嗽、发热、短暂的肺部浸润性病变以及肺功能受损等。咳嗽多在BAL灌洗时发生；发热可于灌洗后数小时发生，约占10%～30%；肺浸润阴影发生在灌洗的肺段，于BAL后24h发生，持续时间不长，约占10%以下；肺功能受损包括肺活量，FEV_1 以及 PaO_2 下降等。Stumpt对119例纤维性肺疾病，22例正常人进行281次BAL，仅4.3%有轻微并发症，主要为发热、损伤性出血或支气管痉挛。支气管痉挛表现不重，易控制。仅少数病例灌注肺段出现浸润性阴影，1～2天消退。

某些疾病，施行纤维支气管镜易出现一定并发症。这些疾病患者，作BAL的安全性问题是人们关心的问题。已证明，稳定的支气管哮喘患者，作BAL也是比较安全的。只要合理选择病人，死亡率为零，诱发哮喘发作的比例也很低。但要注意以下几点：①操作全过程要经鼻给氧；②预先雾化吸入β受体激动剂；③需作血氧饱和度监测和心电图监测。成人呼吸窘迫综合征患者，纤维支气管镜及BAL可使 PaO_2 进一步下降，检查危险性大。然而不少报告证明，如确需作BAL检查，可在吸入氧浓度大于或等于0.5，以机械通气PEEP 0.49kPa（$5cmH_2O$）支持下，BAL检查亦未见明显副作用。表明，在一定条件下，BAL也是可行的。

四、BAL检查的禁忌证

以下情况不应作BAL检查。

（一）严重心、肺功能损害者，如心力衰竭、严重心律不齐；呼吸衰竭、动脉氧分压低于6.67kPa（60mmHg）者；

（二）新近发生的急性心肌梗死患者；

（三）新近大咯血者；

（四）活动性肺结核未经治疗者。

五、BAL检查存在的问题与前景

BAL包括检查技术，BALF的细胞计数和细胞分类（包括T淋巴细胞亚群），BALF中免疫细胞与炎症细胞及其释放介质检查和BALF可溶性成分的定量检查等方面。经过多年的实践与深入研究，在BAL检查技术方面，大多已趋于一致，但也有一些问题尚待解决。关于细胞计数和细胞分类（包括淋巴细胞亚群），作为临床常规检查已充分标准化了。在BALF可溶性成分检查方面，存在问题较多。主要为灌洗的生理盐水使肺泡上皮衬液稀释。灌洗的液体量和方法不同，导致稀释的程度不同。虽利用白蛋白或钾作为参照物，但在肺炎症性疾病，肺泡上皮毛细血管膜渗透性增加，可使白蛋白

从血浆中漏出;另外,钾也可从溶解的细胞中释出,使它们的应用受到限制,达不到作为参照物的目的。亚甲蓝、尿素也可作外标志物被应用,但由于亚甲蓝可通过弥散或与肺细胞结合而丢失,影响实际应用;尿素能通过上皮毛细血管膜弥散,其应用效果依赖于滴入液体留滞在肺内的时间,时间短则有用。Jones在一组间质性肺病病人进行BAL方法的研究中,要求灌洗液滴入和抽取BALF标本之间的时间小于4min。这在实际应用时,是比较难以全部做到的。此外,最近研究证明,BAL检查时,液体可越过肺泡膜双向流动,因而更增加了细胞衬液可溶性成分测定的复杂性。总之,迄今尚无理想的标准与计算方法定量此种稀释因素,没有可靠的方法评估BALF可溶性成分的绝对浓度。从这一角度看,BAL尚存在难题,只能作为研究工作的工具。

尽管在检查方法中存在这些问题,多年的实践证明,作为一种临床检查方法,BAL对下呼吸道感染的病原学诊断和周围型肺癌细胞学诊断方面,已具有重要地位。由于它能在活体情况下获取肺泡表面衬液各种炎症与免疫细胞及其释放产物,可获取各种可溶性物质,因此随着免疫学、分子生物学的发展,它在研究工作中所具有的作用也是不可限量的。

(赵鸣武)

参考文献

1. Kahn FW, et al. Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. J Infect Dis, 1987, 155:855
2. Klech H, et al. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumomology Task Group on BAL. Eur Respir J, 1989, 2:561
3. Klech H, et al. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumomology Task Group on BAL. Eur Respir J, 1990, 3:937.
4. Meduri GU, et al. The role of bronchoalveolar lavage in diagnosing nonopportunistic bacterial pneumonia. Chest, 1991, 100:179
5. Pirozynski M. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral, primary lung cancer. Chest, 1992, 102:373
6. Violan JS, et al. Comparative efficacy of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. Chest, 1993, 103:386
7. 支气管肺泡灌洗及灌洗液的细胞计数分类技术规范. 中华结核和呼吸杂志, 1994, 17:10
8. 赵鸣武. 再谈支气管肺泡灌洗检查的意义和问题. 中华内科杂志, 1993, 32:581

第九章 胸部影像学检查与诊断

近代医学影像学的发展非常迅速，所包含的内容非常广泛。检查的技术和方法很多，可用于胸部疾病诊断的有：①传统 X 线检查；②CT 扫描技术；③超声检查；④放射性核素显像技术；⑤磁共振成像技术。本章只介绍有关传统 X 线检查、CT 扫描和磁共振成像的内容。

第一节 传统 X 线检查与诊断

传统 X 线检查（traditional X-ray examination）系历史悠久的检查技术，临床应用非常广泛，技术比较成熟，临床各科医师具有比较丰富的观片和分析影像的经验，能够解决许多的诊断问题，同时它常常作为选择其它检查方法的基础，目前它仍为最常用的影像检查方法之一。

一、常规胸部平片

常规胸片（conventional chest film）为首选和最常用的 X 线检查方法，它可以比较清楚地显示胸部正常和异常，而且有些病例可作出比较明确的定位和定性诊断。如果采用高千伏投照技术（管电压在 120kV 以上）则有利于显示胸内某些隐蔽区的病变（心后区的病变），根据常规胸片的发现，可以进一步选择其它的检查方法。另外，胸部平片在健康人群普查中也具有重要的作用。实践证明，它可以早期发现无症状的胸内病变。如：支气管肺癌、肺结核病和纵隔肿瘤等，然而，常规胸片为一互相重叠的复合图像，会丢失许多的图像信息，其密度分辨率较低，对于一些隐蔽区或细微病变的观察还有一定的限度（图 11-9-1，2）。

二、胸部体层摄影

胸部体层摄影（chest tomography）系通过特殊的装置和操作技术，获得人体内某一选定层面上的组织结构的切面图像，而非选定的组织结构则在投影过程中被抹除掉。因而，能够比较清楚地显示人

图 11-9-1 后前立位高千伏胸像，正常

图 11-9-2 左侧位胸像，正常

体内部所选定组织层的正常与异常的形态结构，减少其它非选定组织层的干扰，故有利于局部病变形态的观察与分析。

（一）观察与分析体层片应注意的问题

1. 必须具有近期胸片（两周之内）作参考，以便作到互相印证和补充。

2. 仔细观察与评定所摄体层片是否符合技术标准与要求。

3. 必须清楚地了解胸部体层片所显示的正常X线表现，才能发现和确定异常表现。

4. 对于异常的影像必须仔细地观察与分析，确定异常表现的病理基础，密切结合临床资料进行综合判断与分析。

（二）胸部体层临床应用的价值

胸部体层摄影主要作用是消除人体组织结构互相重叠的影响，有利于体内某一组织器官的层面形态的观察。对于较深部位的病变，能够比较清楚地显示病变的形态与周围组织器官的关系。

由于胸部CT扫描的广泛应用，已经取代了一部分胸部体层摄影。如：肺内病灶体层摄影；然而，纵隔内肺门区病变还具有良好的应用价值。大气道的阻塞性病变（气管、主叶支气管和部分段支气管）的患者，应用气管分叉正位体层，肺门区后倾斜位体层，可显示气管支气管狭窄的形态，以及周围软组织肿块状影。配合支气管镜检查和活组织

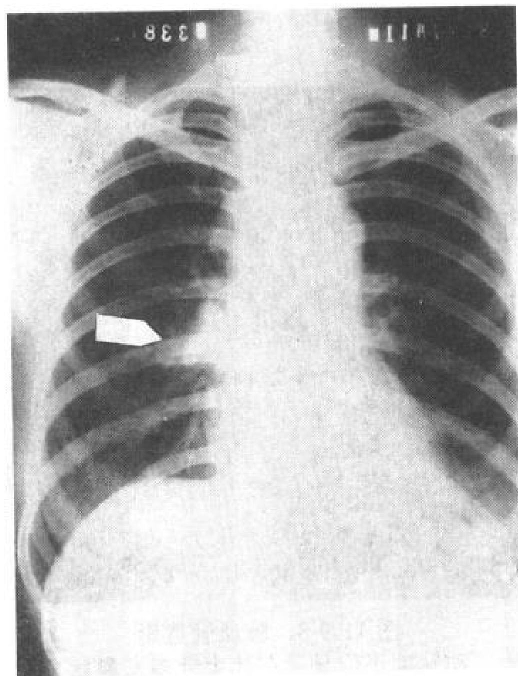


图 11-9-3　后前立位胸像
右肺门影增大，右上纵隔影增宽

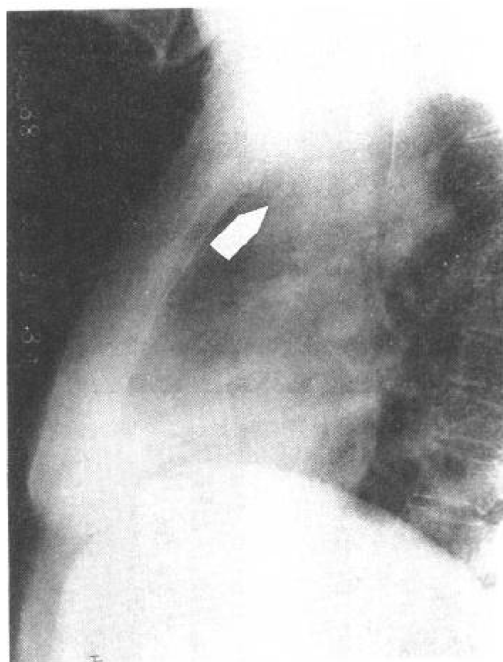


图 11-9-4　侧位胸像
上纵隔区密度增高

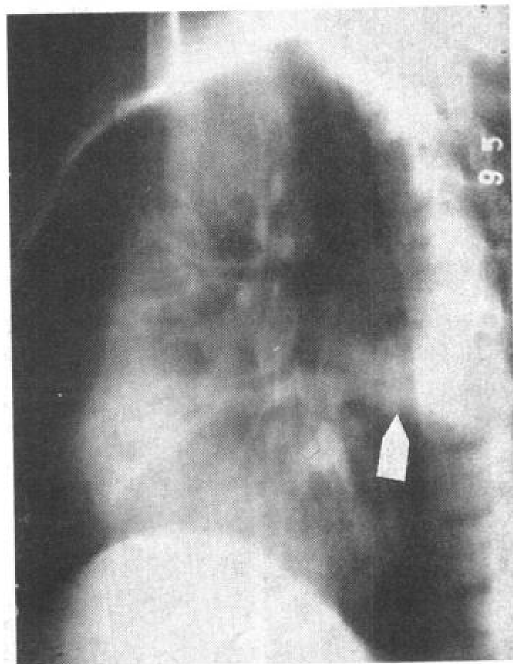


图 11-9-5　右肺门区右后倾斜位体层，
右肺各叶段支气管显示清楚，无狭窄
梗阻、右肺下叶背段实变

检查，则有利于病变的定性诊断。在没有CT设备的地区和医院，胸部体层摄影更为有用（图11-9-3，4，5）。

本例系一中年女性，具有午后低热史3个多月，结核菌素试验强阳性，综合临床诊断，右肺下叶背段肺结核合并纵隔淋巴结核，行抗结核治疗一年治愈。

三、支气管造影

支气管造影（bronchography）在显示支气管病变方面有良好的效果，对于支气管扩张症的诊断具有较大的实用价值，明确支气管扩张的程度和范围，有利于手术治疗适应证的选择。

选择性支气管造影系利用特制的导管（Machida FB 6型导管）将导管先端插入所选定的肺段支气管，进行选择性支气管造影，它可以清楚地显示肺段，亚段以及远侧的支气管病变，对于这个区域支气管肺癌的诊断具有重要的诊断价值。其诊断特征为：①支气管壁局限性不规则，息肉状充盈缺损。②支气管其中一个分支完全梗阻，其残端不规则，并且与肺内结节或肿块密切相关。（图11-9-6，7）

本例为中年男性，具有吸烟史。干咳2年多，痰中带血3年多，X线诊断右肺下叶基底干支气管肺癌。经纤维支气管镜活检为鳞状细胞癌。

支气管造影为一有损伤的检查方法，对患者有一定的痛苦，甚至有一定的危险性。选择性支气管造影需要特制的导管，操作技术较为复杂，故临床应用受到限制。

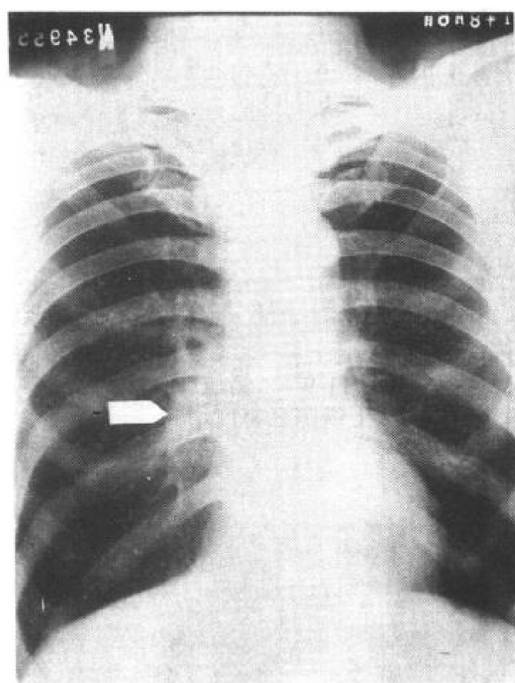


图11-9-6 后前立位胸像，右下肺门影增大增浓

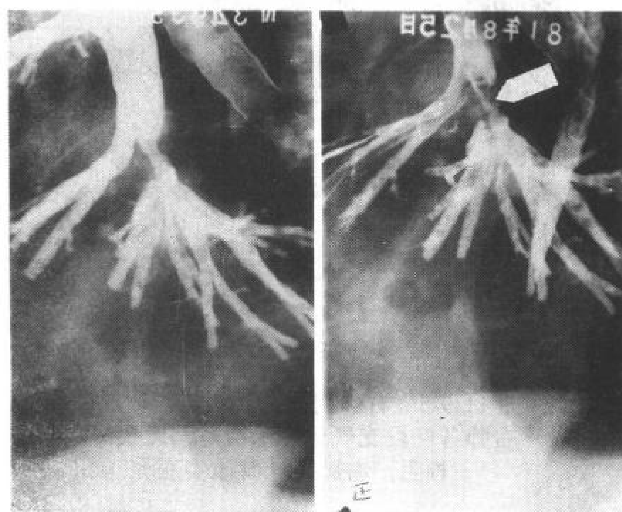


图11-9-7 右侧选择性支气管造影 右下叶基底干支气管不规则狭窄

四、肺血管造影

肺血管造影（pulmonary angiography）包括肺动脉造影，主要用于诊断，如肺栓塞、肺动脉扩张、肺动脉瘤、肺动静脉畸形等。支气管动脉造影，主要用于介入性治疗。如支气管扩张大咳血、肺内恶性肿瘤（肺癌）的化疗或栓堵等。（图11-9-8，9）。

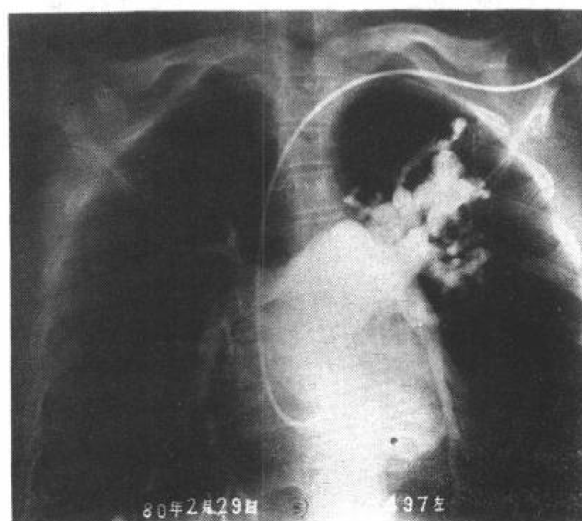


图11-9-8 肺血管造影 动脉期正位显示左肺上叶多发囊状血管充盈。X线诊断：左肺上叶多发动静脉畸形

高。窗宽的意义是以全部灰度等级显示的CT值的范围，它影响图像的对比度。其中心值被称为窗位，它影响图像的亮度。

观察肺内病变应取肺窗，窗宽1000～2000Hu，窗位-600～-800Hu；观察纵隔或胸壁病变应取纵隔窗，窗宽300～600Hu，窗位20～80Hu；观察

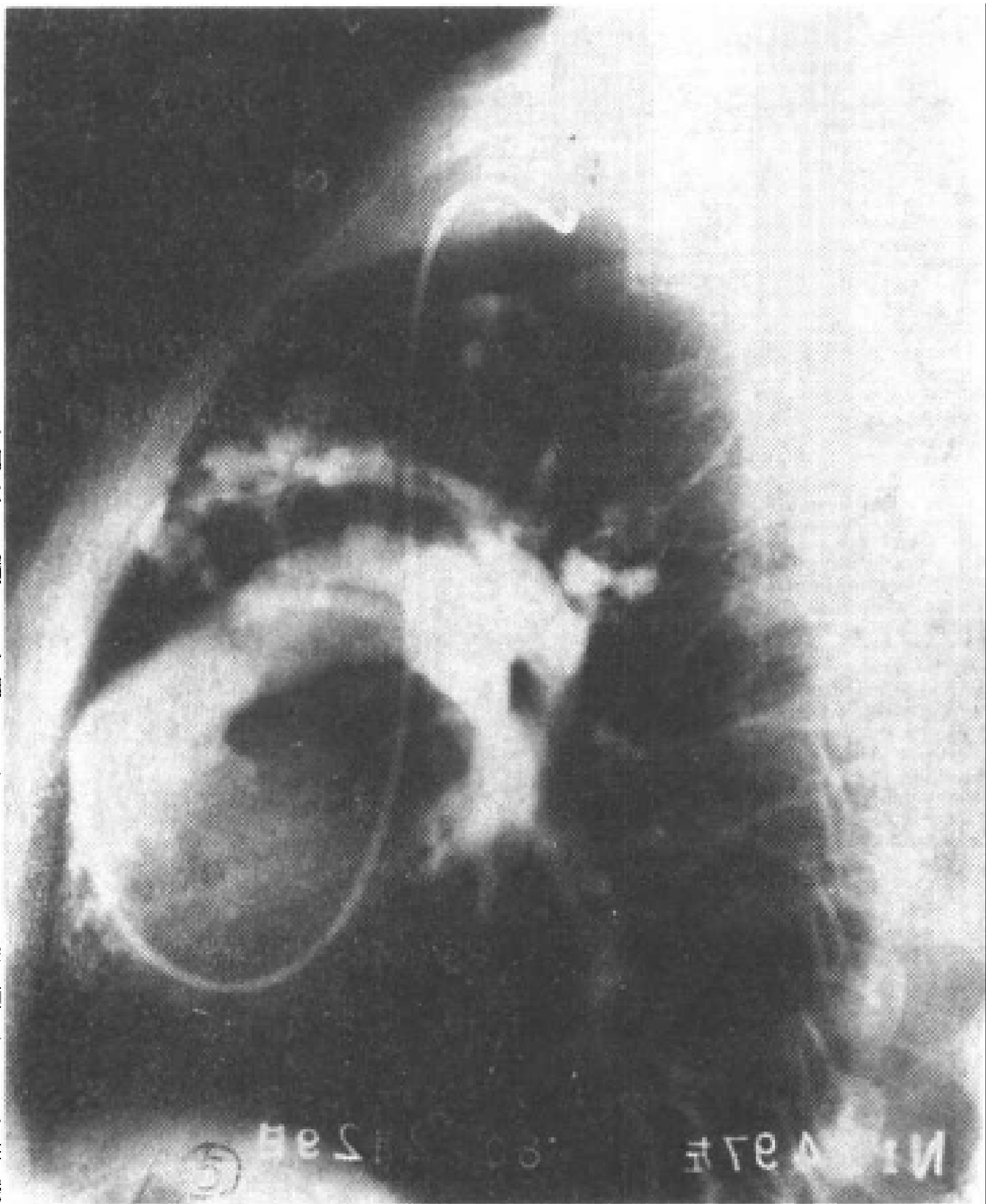


图11
动脉期
发

第二节　胸

CT扫描(compu
发展起来的新的诊
体进行扫描，由探测
理而得到的图像，这
像清晰逼真，解剖关
的检出率和确诊率，

一、胸部

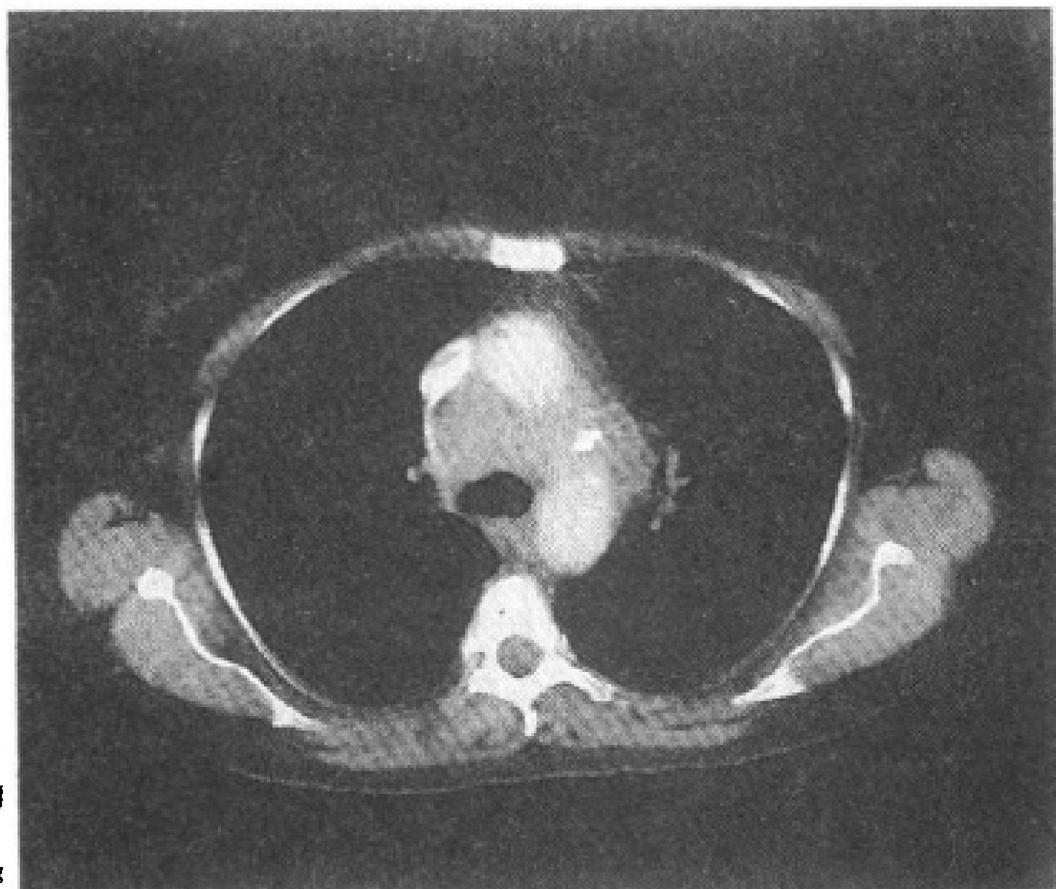
CT室接诊医师
资料，临床医师必
部X线片，明确检
序和技术参数。

（一）胸部常规

胸部常规CT
最基本的方法，多
可满足诊断需要。患者一般取仰卧位。先扫定位像，定出扫描范围。常规层厚8mm或10mm，层间距12mm。在此基础上，视具体情况，如小病灶，增加薄层扫描，层厚多为2mm或4mm。

图像显示的窗宽、窗位技术：通过调整窗宽、窗位使微小的CT值的差别，可用明显的灰度差别予以显示，也就是加大的对比度，使密度分辨率提

诊断。一般静脉团注（bolus injection）含碘造影剂，如：泛影葡胺、欧乃派克和优维显等。造影剂1ml含有约300mg碘，造影剂量为100ml。在注造影剂过程中或之后，对感兴趣的区域，以秒为单位，选择一定时间范围进行扫描，称为动态扫描。研究血管影像的不同时相的密度变化，区分主动脉、肺动脉和静脉等。(图11-9-11)



纵[

（四）图像的重建（fig

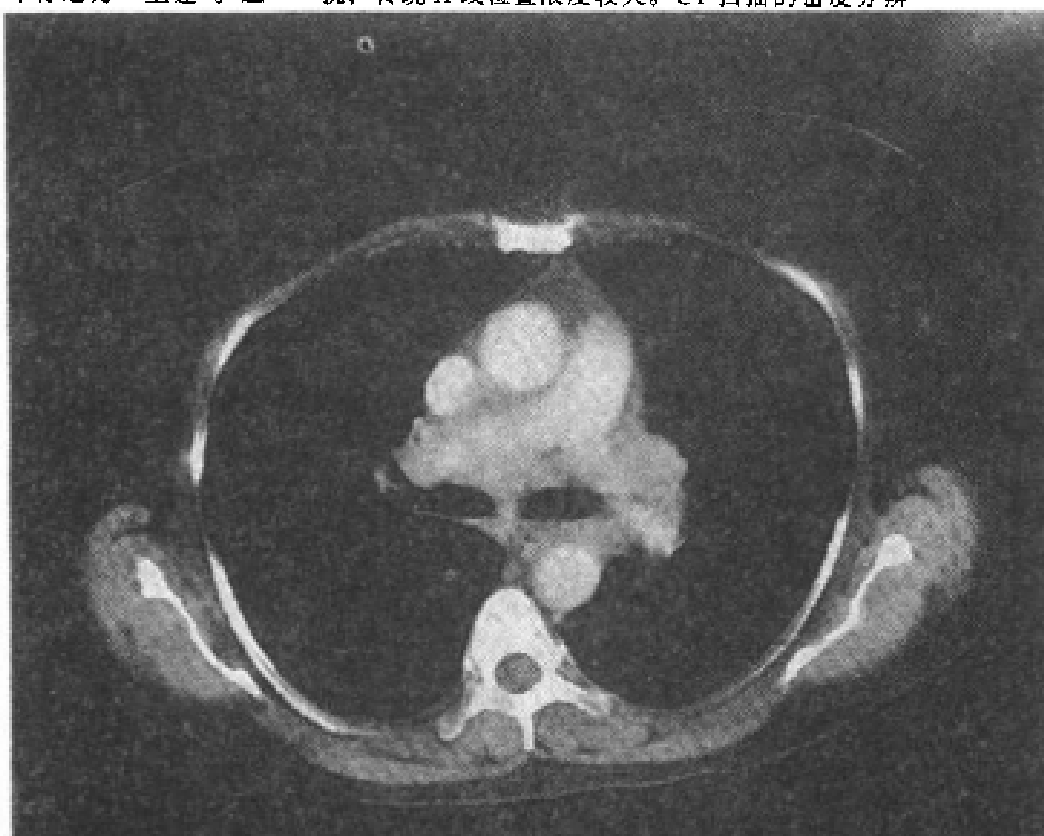
将一组连续的胸部横断扫描所获得的图像数据，通过电子计算机的进一步运算和综合，可显示其矢状面或冠状面的图像，即称之为“重建”。三维成像技术也是由一系列连[
像数据重建而成。多方位的[
于病变的定位和定性诊断，[
确的立体直观效果。横断扫[
数据处理后所得到的图像质[
厚，1mm层间隔，特别采用[
达到三维重建图像的最佳效[

二、胸部CT的[

CT扫描是在传统X线[
性地进行CT扫描。当传统[
度怀疑胸内病变（痰细胞学[
扫描常常被采用为补充性或[
法。CT扫描在显示纵隔内[

（一）纵隔内病变

纵隔内组织器官结构复杂，由于相互重叠的干扰，传统X线检查限度较大。CT扫描的密度分辨



4. 实性肿块 呈实性软组织肿块，呈圆形，椭圆形，如果边界光滑锐利可提示为良性肿瘤。如果形态不规则，边界不清，并侵犯附近的器官组织，密度不均匀等可提示为恶性肿瘤。

5. 甲状腺肿瘤 因含碘较其它组织高，故其密度较高。CT 值为 102～122Hu，如有囊性变和钙化者则密度不均匀，肿瘤位于颈胸界区，容易引起气管的受压变形和移位。

6. 血管异常 CT 扫描可清楚地显示胸内大血管，如主动脉、头臂动脉、肺动脉等。因此可发现这些血管的异常。如血管畸形、血管扭曲、血管扩张和动脉瘤等，如行增强 CT 扫描则显示的更加清楚。因此，就能正确地解释胸部平片所显示的由血管异常所引起的纵隔阴影增宽。

7. 胸腺肿瘤 CT 扫描可显示胸腺肿瘤的局部状态，大小、密度和边缘状态，是否侵犯附近的组织器官，特别是胸膜和心包，这对胸腺瘤良恶性的鉴别诊断具有重要的价值。CT 扫描能清楚的显示正常胸腺不同年龄的密度表现。中老年人胸腺退化萎缩由脂肪代替，故呈低密度，这就易于发现微小的胸腺瘤或胸腺增生，有利于重症肌无力和免疫性疾病的诊断。(图 11-9-12)

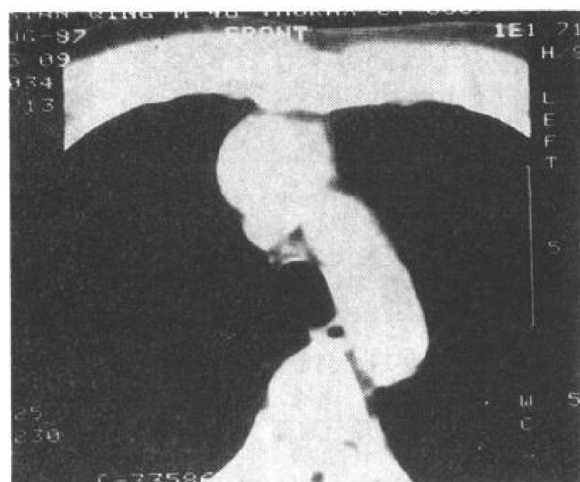


图 11-9-12 胸部 CT 普通扫描
主动脉弓层面，纵隔窗。主动脉弓，上腔静脉前圆形肿块，向右膨凸，诊断为胸腺瘤。手术病理证实

(二) 支气管肺内病变

1. 肺内孤立性结节与肿块 CT 扫描在显示病变的结构，如细小的钙化和小的空洞方面均优于传统 X 线体层摄影；在显示病变与肺交界面方面，如分叶征像和毛刺征像也优于 X 线体层。因此，CT 扫描可代替肺内病灶体层摄影。

2. 能发现肺内隐匿部位的病变 临床痰细胞学检查阳性，传统 X 线检查阴性者应进行 CT 扫描。

3. CT 扫描在显示肺门纵隔淋巴结肿大方面优于 X 线检查：如行增强 CT 扫描则有利于淋巴结肿大与肺门血管的鉴别诊断。

4. CT 扫描可进行病变区密度值的测量，则有利于结节、肿块的良恶性的鉴别诊断，并且可进行 CT 引导下病变区穿刺活检，可得到细胞学和组织学诊断的依据。

5. 肺内弥漫性病变 高分辨率 CT 扫描可清楚地显示肺间质性病变、支气管病变、多发肺大泡、肺小叶病变等（图 11-9-13)。

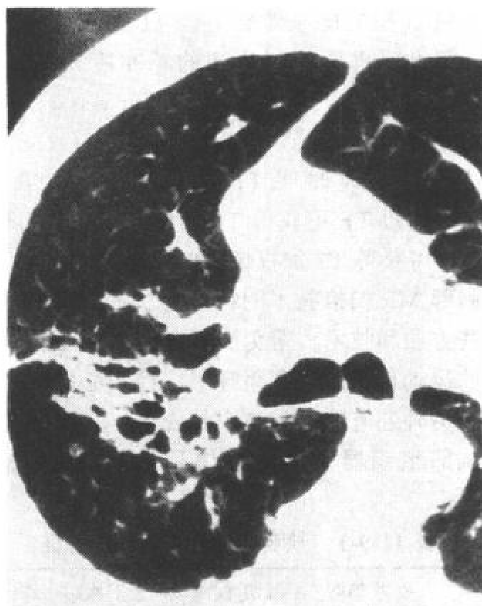


图 11-9-13 高分辨率 CT 扫描
右肺间质纤维化，支气管扩张

(三) 胸膜胸壁病变

正常的胸膜 CT 扫描不能显示。然而，胸膜增厚、粘连、钙化和积液则可清楚地显示，从形态、部位、分布和密度等表现可以诊断胸膜病变，但是病因学诊断有时较为困难。如果有明确的多发结节合并积液，可考虑间皮瘤或转移瘤；如果有明确的胸膜肥厚粘连和钙化为结核性病变。另外，CT 扫描在显示胸壁病变，如骨骼的肿瘤、神经原性肿瘤和乳腺的肿瘤也有一定的作用。

第三节 磁共振成像

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)

是80年代发展起来的成像技术。它属于生物磁自旋成像技术，利用收集磁共振现象所产生的信号，经过电子计算机运算处理，转换等形成图像。MRI扫描技术有别于CT扫描技术，它具有非常良好的组织特性和病变特性的分辨率，并且可多方位成像。如横断轴位、冠状、矢状和斜位等。对于胸内组织器官，纵隔，心脏大血管及胸壁等病变的显示具有独特的优点，能进一步提高影像诊断的准确性。

一、成像技术与影像特征

MRI的图像虽然也属于灰度显示，但所反映的是MR信号强度的不同或弛豫时间T1与T2的长短，而不象CT图像，灰度反映的是组织密度的差异。MRI扫描技术需要获得T1加权像和T2加权像。因此，需要选择适当的脉冲序列和扫描参数。常用多层面，自旋回波（spin echo；SE）序列。扫描的时间参数有：回波时间（echo time；TE）和脉冲重复时间（repetation time；TR）。使用短TR和短TE可获得T1加权像；而使用长TR和长TE可获得T2加权像。时间以毫秒计算。

胸部MR扫描技术的特殊要求：在扫描中要采用一些方法和技术，避免因呼吸运动和心脏搏动所产生的运动伪影，如利用呼吸门控和心电门控触发技术。另外还有特殊的体表线圈等。

胸部组织器官的MR信号强度特征（表11-9-1）。

表11-9-1 胸部MR信号强度特征

技术参数 组织类别	T1加权像	T2加权像	质子像
脂肪组织	白	灰白	灰白
肺和流动的血液	黑	黑	黑
成人胸腺	白	灰	灰白
纤维肌肉	灰	灰黑	灰

MR图像是由MR信号强度决定的。影响MR信号强度的因素有：氢质子密度、T1和T2弛豫时间和液体的流速。由于人体组织器官和病变组织的MR信号强度存在差别，就形成了MR的灰阶图像。强的MR信号区呈白色，弱的MR信号区呈黑色。胸部MR图像灰阶分布的特点：

（一）气管和肺 因充满空气，氢质子密度最低，呈黑色无信号区。这与X线片和CT片黑色低密度影像是一致的。

（二）心脏大血管 内含流动的血液，由于“流空效应”（flow void），表现为黑色无信号区。这与X线片和CT片的灰白色区是不同的。有利于心血管腔内状态的观察，并可鉴别实性病变和血管性病变，优于X线和CT。

（三）骨皮质和钙化 氢质子密度非常小，呈黑色无信号区。这与X线片和CT片高密度白色区相反。因此，MRI在显示骨皮质和钙化方面不如X线片和CT片。

（四）肌肉与其它软组织（纵隔，胸壁） 含有一定的氢质子，具有较长的T1和较短的T2弛豫时间，呈较低的灰色信号区。这与X线片和CT片软组织密度的灰色区相接近。

（五）脂肪组织 氢质子密度极高，并且具有极短的T1值。故在T1加权像上呈白色的高信号区。T2较短，在T2加权像上呈灰白色。这与X线片和CT片的灰黑色区相反。

（六）含水的液体 氢质子密度极高，并且具有长T1和长T2的特点，在T1加权像上呈灰黑色，而在T2加权像上呈白色区域（图11-9-14）。

图11-9-14 胸部MRI SE冠状位T1加权像。纵隔，心脏大血管显示清楚与胸部X线不同

二、MRI在胸部临床应用

（一）颈胸臂交界区病变

这个区域为传统X线检查很受限制的部位。X线CT有所改进，但它只有横断轴位图像比较清楚，而矢状和冠状系重建的图像则不太清楚。因此，对于此区正常和异常的观察受到一定限制。MRI则可从冠状，矢状和横断轴位三个方面进行观察，能清楚的显示该区域正常组织和病变的形态特征、对如下几种情况具有良好的诊断价值。

1．甲状腺肿 MRI图像呈长T1（黑色）和较

长T2（灰白色）的特征。肿块与气管关系密切，可致气管受压移位和变形，如果肿块内有坏死，液化，钙化等，其信号强度不均匀。

2.锁骨上窝区 MRI检查可显示头臂静脉血栓形成，神经纤维瘤，脂肪瘤，淋巴结肿大等。

3.乳腺癌患者 MRI检查可发现锁骨上下及腋窝区淋巴结肿大、转移。

4.气管肿瘤 MRI可显示肿瘤向气管管腔内外以及沿管壁生长的状态。（图11-9-15）

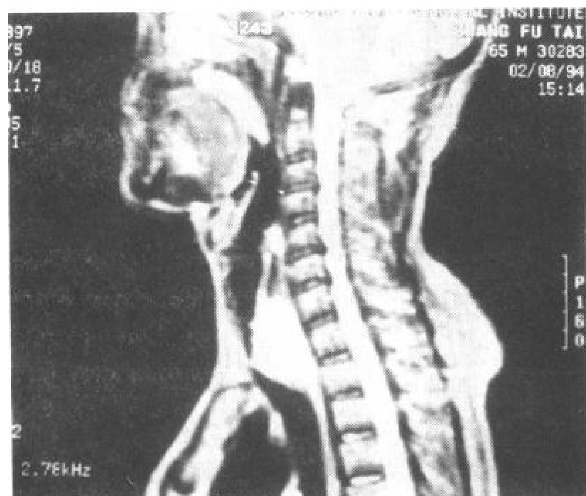


图11-9-15 颈胸界区MRI SE矢状位T2加权像。气管圆柱瘤，以向管腔内生长为主

（二）纵隔肿瘤

1.纵隔脂肪瘤 MRI显示的非常清楚，在T1和T2加权像上均呈高信号的白色表现，多位于前纵隔。如果瘤内混有纤维组织及液化坏死，则信号强度不均匀。

2.纵隔囊肿 纵隔囊肿MR信号强度取决于囊肿液的成分，如浆液为水样的信号特点，在T2加权像上信号强度增高、呈灰白色。畸胎类肿瘤因含多种组织成分，MR信号强度是不均匀的。

3.胸腺瘤 正常的胸腺位于前纵隔，心脏大血管交界区之前，胸骨角之后，信号强度为长T1呈黑色低信号。中年以后，胸腺退化萎缩，由脂肪组织代替，呈短T1白色信号。胸腺瘤MR表现为前纵隔肿块，信号强度高于肌肉，低于脂肪，呈灰白色。瘤内出血坏死，囊性变和钙化等，信号强度呈不均匀状态。肿块的周缘状态有利于良恶性的鉴别诊断。由于胸腺退化，萎缩代之以脂肪，脂肪组织的高信号可掩盖较低信号的胸腺瘤，此为发现较小胸腺瘤方面的限度（图11-9-16）。

4.神经源性肿瘤 MRI可显示肿瘤的位置，大小，形态以及与临近组织器官的关系。肿瘤的信号强度，在T1加权像上与脊髓的信号强度相同，T2加权像上肿瘤信号较脊髓明显增高。

5.肺门 纵隔淋巴结肿大，MRI可以显示并且可以与血管异常相鉴别，优于传统X线和CT扫描。

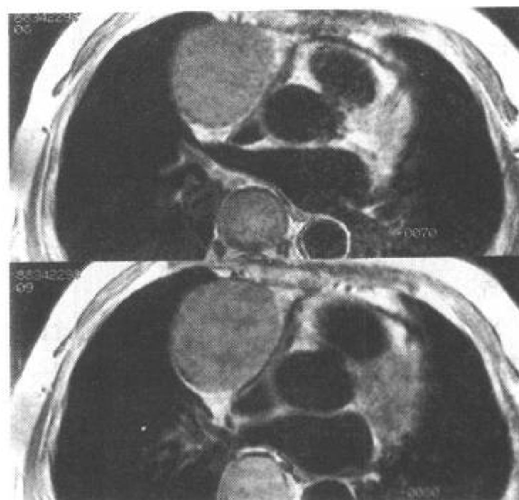


图11-9-16 前纵隔MRI SET1加权像，右前上纵隔灰色肿块，边缘清，为胸腺瘤

（三）胸膜、胸壁病变

1.胸腔积液 T1加权像信号强度较肌肉为低，而T2加权像信号强度明显增高，甚至超过脂肪的信号强度。胸膜间皮瘤在表现为胸腔积液征象的同时，还表现为多发的胸膜结节。在T2加权像上的胸膜结节的信号较积液为低。

2.胸壁肿瘤 MRI能显示正常胸壁结构，因此，能发现胸壁各种原因引起的肿块。根据肿块的周缘状态和信号强度的特征，可提示肿瘤的定性诊断。

第四节 肺部基本病变

一、浸润性实变

浸润性实变（infiltrated consolidation）是肺泡内的气体被渗出物代替所形成的实变，实变的肺泡与正常含气的肺泡交错存在，故实变阴影的界限模糊不清。其病因为：①各种肺炎，②浸润性肺结核，③肺水肿、肺梗塞，④免疫病肺内浸润（红斑狼疮、坏死性肉芽肿），⑤细支气管肺泡癌，⑥嗜酸性细胞肺浸润，⑦淋巴瘤样肺浸润。

（一）浸润性实变X线表现的特点

1. 浸润性实变表现为云絮状或斑片状阴影，边界模糊不清，在叶间胸膜处则以胸膜为界清楚锐利，如侵犯整个肺段或肺叶则以肺叶段为形态特征。

2. 实变的密度 病变中心密度较高，而周围密度较低。以纤维素渗出为主者或吸收期则密度可不均匀。有液化坏死者则形成空洞。由于肺泡实变，较大支气管含气，则可见含气的支气管气影征（air bronchogram sign）。

（二）诊断与鉴别诊断

此为肺内最常见的病变，X线检查对病变的部位，范围，形态及动态变化可提供重要的影像资料。关于病变性质及病原学诊断，必须根据临床资料（病史，症状，体征及实验室检查）进行综合分析判断。

X线复查随诊，包括老片的观察，对诊断具有重要意义。诊断疾病的时间因素和治疗效果的评价，均应考虑急性肺炎、浸润性肺结核、肺水肿、肺梗塞、肺炎型肺泡癌等的病程是各不相同的。

1. 细菌性肺炎 急性肺内感染，具有急性感染的临床实验室检查表现，X线检查表现为新鲜的肺内浸润。斑片状，叶，段形实变阴影，抗炎治疗效果好，短期复查（2～3周）吸收明显和消失。（图 11-9-17）

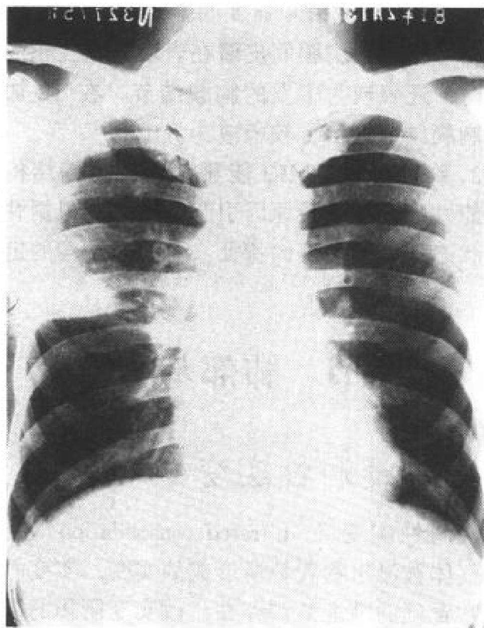


图 11-9-17 后前位胸像
右肺上叶节段性肺炎

2. 浸润性肺结核 多发生在中上肺野，密度不象肺炎那样均匀，吸收消失的缓慢，抗痨治疗效果良好，临床上可有低热，血沉增速，结核菌素试验强阳性等。

3. 肺泡性肺水肿 以肺门为中心向肺野扩展的浸润性实变，呈蝶翼状分布为其特点。如系心原性肺水肿则可见肺循环高压的X线表现，随诊中可以变化较快，可据病史判断病原。如心脏病，肾脏疾病，毒气吸入或短期输液过多等。（图 11-9-18）

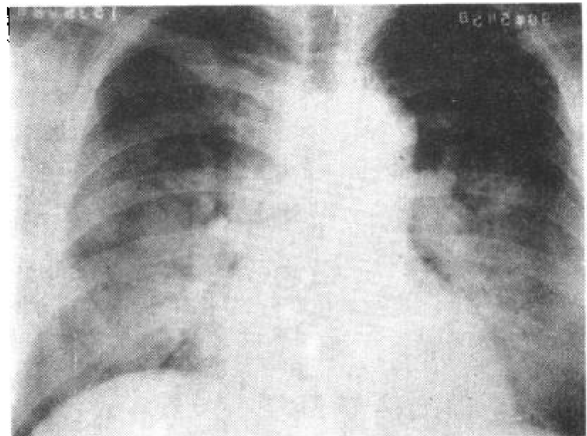


图 11-9-18 后前位胸像
两肺中下野肺水肿（肾炎患者）

4. 肺炎型细支气管肺泡癌 表现不规则的斑片状浸润，甚至大片状浸润。然而，感染发烧的症状不明显，病程进展较肺炎为慢（2～3月或更长），咳痰呈泡沫状，细胞学检查可找到癌细胞。

5. 狼疮肺 红斑性狼疮是胶原血管病。肺内血管丰富，肺内病变是红斑狼疮表现的一部分。多数表现为间质性浸润或纤维变，少数患者可表现为片状实变，与肺内感染鉴别困难。如果在红斑性狼疮活动期，临床感染表现不明显，用类固醇治疗很快吸收，则符合狼疮肺表现。

二、空洞和空腔性病变

肺内空洞是肺内病变（炎症，结核，肿瘤和肉芽肿）发生液化，坏死后，经引流支气管排出形成以含气为特征的X线征像。空洞壁可由坏死组织，肉芽组织，纤维组织，肿瘤组织或洞壁周围的薄层不张的肺组织构成。

（一）空洞X线特点

肺内病变区域内含气透亮区，多数为圆形，亦可有不规则状，根据病理X线表现分以下几种：①蚕蚀样空洞，为大片实变区内多数不规则透亮区，其壁由坏死组织构成。多见于肺结核干酪样肺炎。②薄壁空洞，空洞壁厚一般在2～3mm，由薄层纤维组织或肉芽组织构成，如肺结核空洞，空洞周围肺组织内有各种结核病变，空洞内无气液平

面。③化脓性感染所致厚壁空洞（肺脓肿），化脓性肺实变液化坏死，由引流支气管排出，常可见气液平面表现。④癌性厚壁空洞，由肿瘤液化坏死形成，空洞壁由肿瘤组织构成。癌性空洞的特点：基本病变是肺内肿块，在肿块内出现空洞，空洞壁厚而不均匀，内壁表面凹凸不平，呈结节状突出，一般无气液平面。有继发感染可见气液平面。

（二）诊断与鉴别诊断

1. 结核性空洞　结核性干酪性肺炎以无壁蚕蚀样空洞为特点。浸润型肺结核空洞以多种病理改变为特点，如浸润渗出性病变，纤维增殖性病变，钙化愈合性病变混合存在。空洞形态可呈圆形，亦可呈不规则形。洞壁可薄，亦可厚。如有支气管播散病变存在，也是诊断结核空洞的佐证。空洞部位多在中上肺野。

2. 肺脓疡性空洞　系化脓性肺部感染，呈炎性浸润实变，以有气液平面为特征的空洞，发生在下叶者较多。临床上有急性肺感染的表现。如系金黄色葡萄球感染可见多发感染病变并可伴有胸膜的炎症，空洞壁厚，为炎性渗出性病变。

3. 癌性空洞　最常见者为支气管肺癌，以鳞状上皮细胞癌为多见，肺内肿块性病变为基础，空洞壁厚，为肿瘤组织构成，厚薄不均匀，内表面不平，呈多发结节状突出。临床上有肺内肿瘤的表现。老年，咳痰，咳血，消瘦等（图 11-9-19，20）。

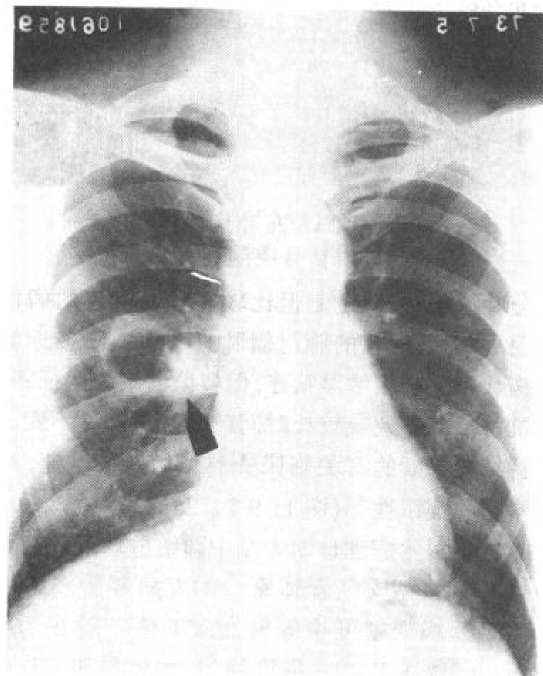


图 11-9-19　后前位胸像癌性空洞，壁薄厚不均有结节

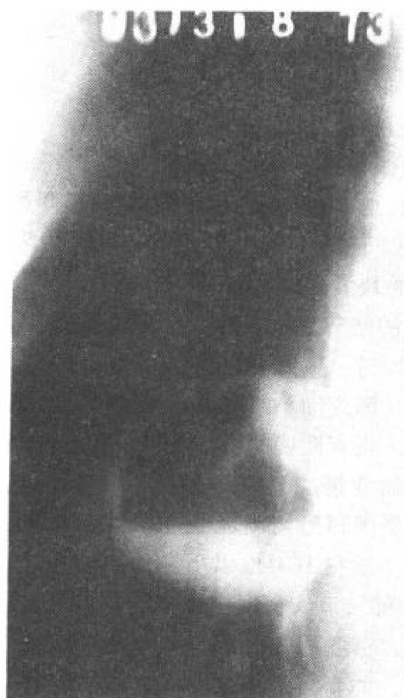


图 11-9-20　右下肺立位病灶体层，癌性空洞，有继发感染

（三）空腔性病变——肺大泡，含气囊肿等

空腔性病变与空洞不同，它是肺内正常气腔（肺泡、支气管）的病理性扩张，它的病理基础是肺气肿，肺纤维化。如伴有气道的半阻塞则形成有一定张力的含气空腔，由于肺支气管发育异常，亦可表现为含气囊肿。

空腔的 X 线表现：薄壁透光区，可单发，亦可多发。特点是壁非常薄，细如发丝，较大透光区内可见细条纤状间隔。

CT 扫描在发现与显示肺内空洞，空腔方面较普通 X 线优越，特别是高分辨率 CT 扫描可发现较多的肺大泡，支气管扩张等。

三、肺内孤立性结节

肺内孤立性结节（single nodular lesion of the lung）是非常多见的病变形态，为肺内单发类圆形病变，其直径在 4cm 以下，大多数病例能为正侧位 X 线片显示，而少数病例由 CT 扫描发现。此种病变的鉴别诊断非常重要，但个别病例的诊断是比较困难的。

（一）病因

引起肺孤立结节的疾病非常之多，概括之可分为两大类：良性肺结节和恶性肺结节。两者的鉴别诊断非常重要。

1. 良性肺结节　①肺结核球形灶（结核瘤），

②错构瘤，③炎性假瘤，④硬化性血管瘤，⑤寄生虫病，⑥囊肿，⑦其它少见的良性病变。

2. 恶性肺结节 ①支气管肺癌，②单发孤立的转移瘤，③其它少见的恶性肿瘤。

（二）影像学表现

孤立性肺结节是局限于肺内的类圆形阴影，其直径在4cm以下，于正侧位胸片上均呈边界清楚的结节状小肿块。

1. 恶性肺结节基本表现 在常规X线胸片上，结节的密度均匀一致，而在体层片和CT扫描片上则可见小泡状影或细小结节堆积而成，阴影的边缘呈不规则状，具有明确的细小分叶征象，呈鞭状凹凸不平，状如桑椹，具有细短的小毛刺，状如绒球。病灶的周围肺野清晰无卫星病灶，CT值在中低等水平，一般在164Hu以下。

2. 良性肺结节 密度中度偏高，CT值一般在164Hu以上，密度可表现为均匀一致，亦可表现为不均匀状态，如新月形小空洞，斑点状钙化，边缘清楚，光滑，锐利，有的可见少数切迹和分叶征是不同的，周围肺野清晰或具有卫星病灶。

（三）诊断与鉴别诊断

孤立性肺结节的诊断与鉴别诊断是临床影像工作中经常遇到的难题之一。而且最多的是周围型支气管肺癌与肺结核球形病灶的鉴别诊断问题。

1. 肺结核球形病灶 ①病灶的部位在中上肺野较多，以上叶后段和下叶背段多见。②病灶的密度较高，而且多不均匀，有的病例可见新月形小空洞，或斑点状钙化点。③边缘可不规整，但典型细

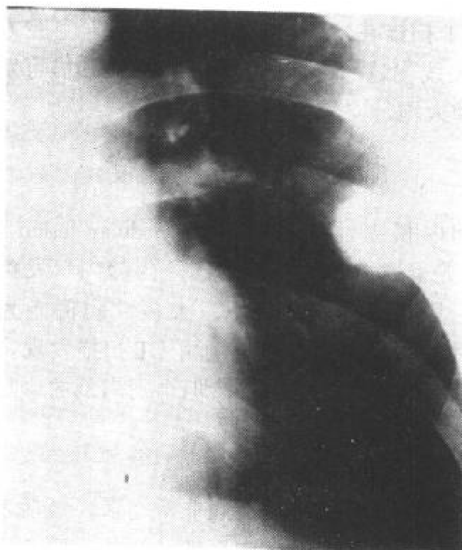


图 11-9-21 左肺正位见左肺近胸壁结节无分叶

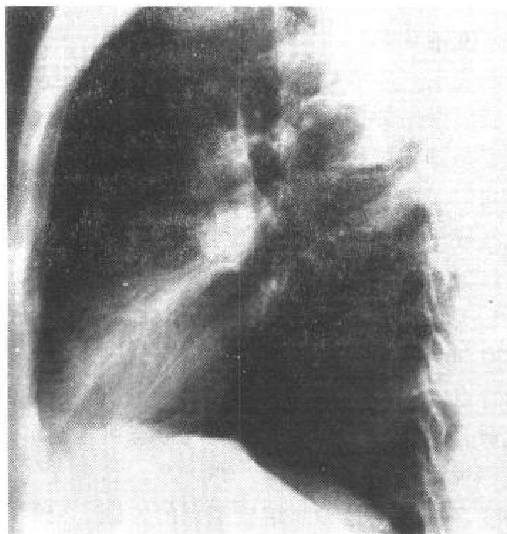


图 11-9-22 侧位见结节居中，边界光整

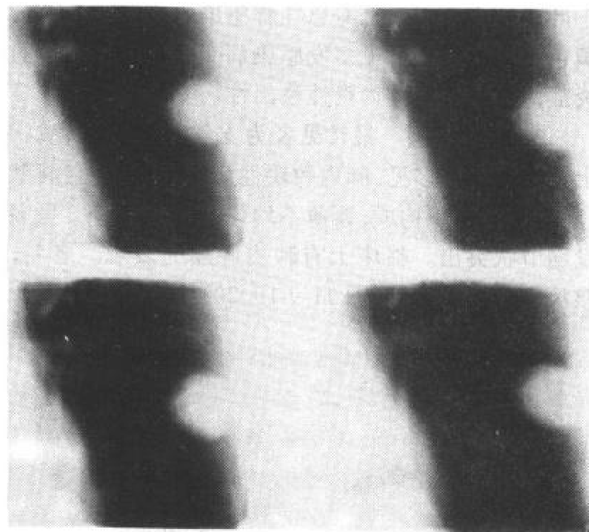


图 11-9-23 左肺病灶体层见结节内新月空洞和钙化点

小分叶征很少，有毛刺但比较粗长。④有的病例可见卫星病灶，病灶的肺门侧肺野更多。⑤接近胸壁的病灶可见胸膜增厚粘连，但典型的胸膜尾征不多。⑥抗痨治疗有效或较长时间(一年半)随诊不变。⑦支持结核诊断的有关临床资料。如血沉增速，结核菌素试验强阳性等(图 11-9-21, 22, 23)。

本例手术病理诊断为左中肺结核球形灶。

2. 周围型支气管肺癌 ①发病年龄多为中老年人。②病变密度中等偏低，CT值一般在164Hu以下。③普通X线片密度均匀，而体层和CT片则可见小泡征和小结节状征。④边缘呈不规则状，具有细小的分叶征像和短细的毛刺征像，整个外观呈

桑椹状或绒球状。⑤一般无卫星病灶，有的病例在病灶的胸壁侧可见小片状浸润。⑥具有胸膜皱缩征（胸膜尾征）。⑦随诊观察，肺癌增长速度属于中等，

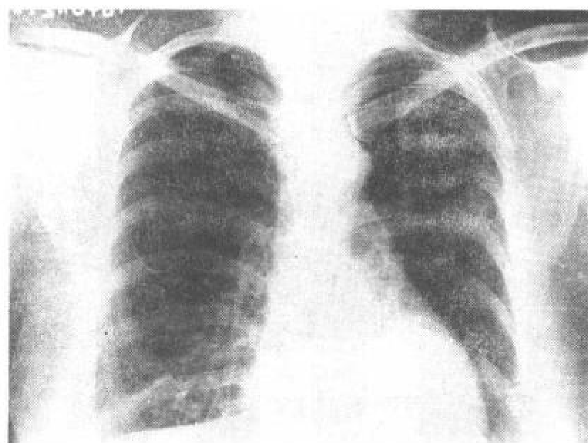


图 11-9-24 正位胸像，左上肺结节密度淡，有胸膜皱缩征

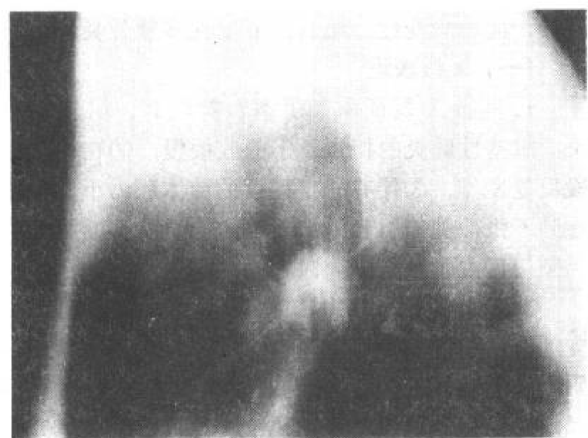


图 11-9-25 左肺病灶侧位体层，结节呈桑椹绒球状

图 11-9-26 病理标本切面像，分叶状结节，有胸膜内陷皱缩，—肺癌

一般炎症和出血在一个月之内吸收，而良性结节在1.5年至2年长期不变，而肺癌在2～4月则有明显增长。⑧临床有关支持肺癌的资料，如痰细胞学阳性。（图 11-9-24，25，26）

（四）随诊观察的时限

1. 普通X线表现倾向于炎性结节（球形肺炎）复查时间要短（2～3周）——正侧位胸片。

2. 普通X线+CT考虑良性结节可能性大，（结核，错构瘤等）复查间隔时间要长，半年至一年。

3. 普通X线+CT首先考虑肺癌，但又不除外良性病变，复查间隔时间，如行常规X线胸片一般1个月左右，如行胸部CT扫描，间隔时间稍长（2～3个月）。

四、孤立性肺肿块

孤立性肺肿块（single pulmonary mass）系肺内直径大于4cm的类圆形病变，为许多疾病引致的基本病变。和孤立性结节除大小不同外，其导致的病因和形态表现也是不同的，其病因以新生物性病变为主，而且恶性肿瘤居多（80%）。

（一）影像表现特点

孤立性肺肿块是影像诊断学的形态描述，呈类圆形软组织密度的阴影，密度均匀，边界清楚，可有分叶征象，但与结节的分叶不同，不是细小的分叶，而呈大弧形的分叶状态，也可见毛刺征象，肿块密度不均匀有的可形成空洞。

（二）诊断与鉴别诊断

1. 肿块的大小在4cm以上，肿块越大恶性肿瘤的机会越大。肿块的形态不规则，呈大弧度的分叶征象，并可见毛刺征象，肿块中心坏死液化形成癌性空洞。

2. 肺门纵隔可见多发淋巴结肿大，淋巴转移的征象以及远处血行转移的征象，如骨破坏。

3. 患者年龄多为中老年，有的可有吸烟史。支气管肺癌是肿块性病变的最常见的疾病。如形成空洞者，以鳞状上皮细胞癌可能性大。（图 11-9-27，28，29）

4. 肿块较大，密度均匀，边界光滑，生长速度稍慢者应考虑肺内肉瘤之可能。

5. 在肿块中出现较多的钙化者，呈爆米花状，随诊较长时间不变者，为肺内错构瘤表现。

6. 肿块边界不清，密度较低，具有较粗长的毛刺，有时合并胸膜增厚，应考虑炎性假瘤或圆形肺不张。

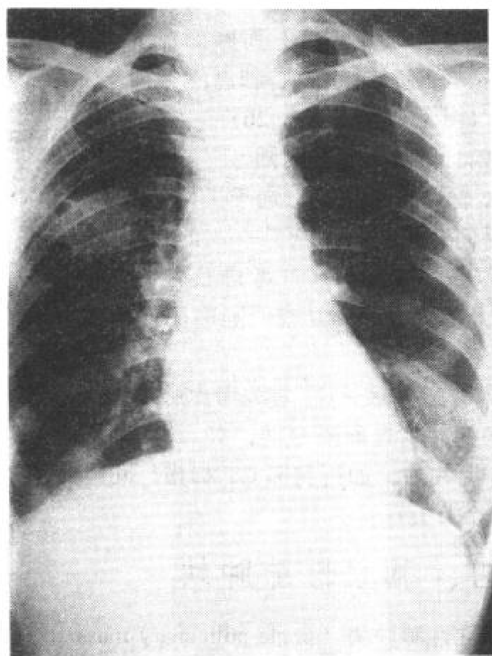


图 11-9-27 胸片正位，右上叶肺癌

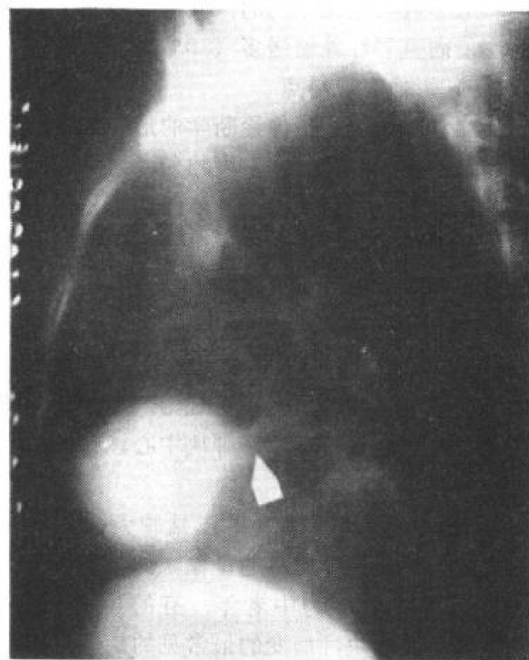


图 11-9-28 右肺中叶肿块体层

五、大支气管狭窄变形

大支气管系指段支气管开口以上的主、叶支气管，可由各种疾病引致管腔的狭窄变形，导致一系列的临床X线表现。这是一组疾病：①良性肿瘤：乳头状瘤，错构瘤，软骨瘤，平滑肌瘤，腺瘤，混合瘤以及神经纤维瘤等。②恶性肿瘤：支气管肺癌，囊性腺样癌，类癌，粘液表皮样癌。③其它病变：结核，炎症后瘢痕性狭窄，坏死性肉芽肿，粘液栓，淀粉样变性，结石，复发性多软骨炎等。

图 11-9-29 与图 11-9-28 同一患者的标本像，右肺中叶鳞癌

（一）X线表现

1. 间接X线征象 阻塞性肺气肿，阻塞性肺炎。阻塞性肺炎的特点：①吸收缓慢，②在相同叶段反复发作，③伴有一定程度的肺体积缩小。阻塞性肺不张，肿瘤引起的肺不张的特点是肺叶的萎缩和肺门区占位性病变同时存在。

2. 直接征象 在体层摄影和支气管造影可见支气管病变的五种形态表现：①管腔内异常软组织阴影呈息肉样充盈缺损，②支气管壁呈不规则增厚，管腔呈环状或不规则狭窄变细，③管腔呈完全性梗阻，梗阻的形态呈杯口状，锥形或鼠尾状，④管腔呈外压性狭窄变细，管壁表面光滑，管腔外有软组织肿块。

3. 诊断与鉴别诊断 引致支气管狭窄变形的病种很多，在诊断中最重要的是确定其良恶性的问题。

（1）良性支气管狭窄X线表现的特点：①管腔内结节状阴影，表面光滑锐利，②管腔内病变与正常支气管壁之间交界清楚，呈锐角征象，③管腔外无异常表现，如软组织阴影，④支气管管腔呈完全的杯口状梗阻，管壁无增厚，附近无异常的结节和肿块，⑤支气管呈局限性环形狭窄，有扭曲变形，局部无异常的软组织影，狭窄的远侧可见支气管扩张的征象。

（2）恶性支气管狭窄X线表现的特点：①支气管呈完全性锥形梗阻，呈不规则状，局部伴有软

组织肿块，②支气管管腔呈不规则狭窄变形、局部僵硬，造影呈不规则充盈缺损，管腔外伴有结节或肿块，③管腔呈偏心性不规则狭窄，表面不光滑，呈凹凸不平状，支气管壁呈结节状肿块，与正常支气管壁之间界线不清，呈斜坡，钝角征象。(图 11-9-30，31)

六、两肺弥漫间质性病变

两肺弥漫间质性病变（diffuse interstitial lesion of lungs）系指肺泡壁，肺小叶间隔，肺血管和支气管周围的病变。包括水肿，细胞浸润和纤维组织的增生，同时可见呼吸性细支气管扩张及边缘的肺泡萎陷。其基本 X 线表现为弥漫性间质浸润或纤维变。它不是一个独立的疾病，系由多种病因引起的肺内表现。

（一）病因分类

1. 继发性肺间质性病变　这是一大组疾病，多为全身性疾病的肺部表现，其中最常见者为免疫性疾病：系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、硬皮病、皮肌炎、结节性动脉周围炎、结节病、干燥综合征等。另外，粉尘的吸入引起的尘肺，肺支气管感染性病变等。

慢性支气管炎，药物引起的化疗肺，组织细胞病 X，ARDS，血管免疫母细胞淋巴结病，过敏性肺炎等也是引致肺间质病变的病因之一。

2. 特发性肺间质纤维化　目前致病原因不明，故其名称甚多：弥漫性肺间质纤维化，间质性肺炎，致纤维化肺泡炎和 Hamman Rich 综合征等。

（二）基本病理改变

早期的病理改变是以终末细支气管至肺组织的炎症过程为特点：①肺泡壁的增厚。②肺泡腔内有成团的单核细胞渗出。③肺间质纤维组织增生。④肺组织的损坏性病变——蜂窝状肺（honeycombing lungs）。

（三）X 线表现

1. 早期表现为肺纹理增重模糊，肺野呈毛玻璃状表现，以中下肺野为著。也可表现为弥漫性斑片状阴影。肺萎缩表现不明显。

图 11-9-30　右中叶选择性支气管造影良性——乳头状瘤

图 11-9-31　右下叶选择性造影恶性——支气管肺癌

2. 间质性浸润和纤维变混合存在。在具有上述表现的同时，且具有纤维化的表现，呈网状，结节状阴影，同时还具有轻度肺萎缩的表现。如轻度的肋间隙变窄，膈肌轻度升高。（图 11-9-32，33）

3. 晚期表现。此期以肺纤维变表现为主[...]种粗细网状结节状阴影，并可见多发肺大泡形[...]蜂窝状肺。肺组织萎缩明显，肋间隙明显变窄[...]肌明显升高。常合并肺内继发感染和肺心病表[...]

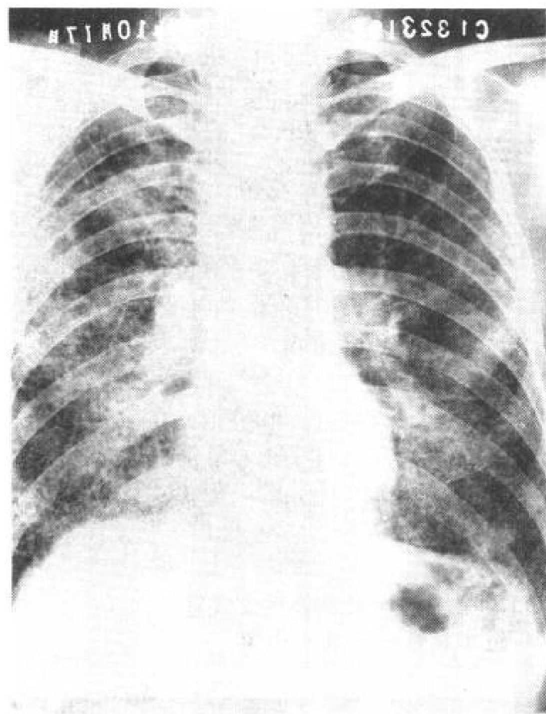


图 11-9-32 后前位胸像两肺弥漫网状结节状影，特发性肺间质纤维变

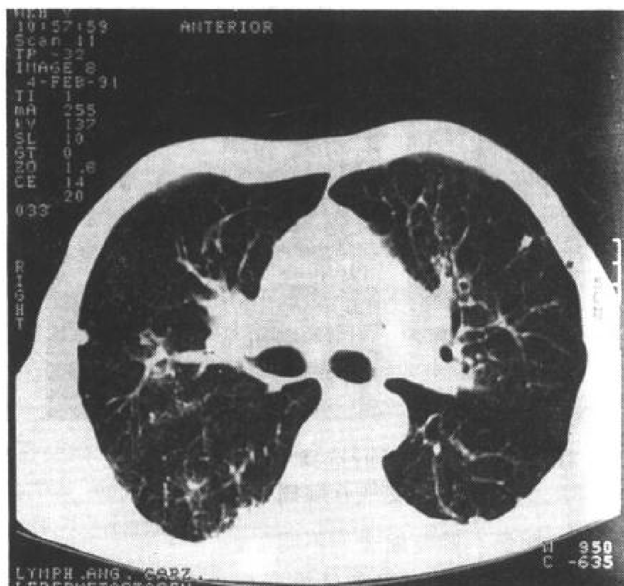


图 11-9-33 CT扫描轴位。气管分叉水平，两肺细网状结节状影——结节病

（四）诊断与鉴别诊断

据X线和CT表现诊断肺间质纤维变是不困难的。然而，要做出病因学诊断有时是非常困难的。一方面由于引致肺间质纤维变的病因是多种复杂的，另一方面影像表现的特异性不强，特别是晚期蜂窝肺阶段，要诊断出原发性疾病是相当困难的，就是病理也只能诊断肺纤维变。因此，必须强调临床医师要从全面的临床资料，疾病发展的全过程进行综合分析判断。

1. 免疫性疾病 这是一大组疾病。临床上是全身多组织器官受累的疾病，肺部病变多在疾病的中晚期出现，而且具有侵犯胸膜和心包的倾向，有助于与结节病的鉴别。

2. 结节病 本病系一种非干酪性良性肉芽肿性疾病，胸部影像表现的特点是两肺门对称性的淋巴结肿大，有的可合并纵隔淋巴结肿大。少数病例出现肺内间质性病变，而且常在中晚期，此时肺门，纵隔淋巴结肿大开始缩小消退。因此，肺内弥漫性病变合并肺门淋巴结肿大有利于结节病的诊断。

3. 尘肺 首先具有粉尘作业的职业史，两肺网状，结节状影。尘肺结节比较明显，而且结节可以融合，合并淋巴结肿大者可见蛋壳状钙化。石棉肺从肺底部开始，常伴有胸膜和心包的增厚粘连，典型描述为“蓬发状心”。

4. 亚急性或慢性血行播散型肺结核 弥漫性结节或钙化合并纤维变，临床上有结核的表现，纤维变的分布以中上肺野为主。

5. 细支气管肺泡癌 少数病例表现为弥漫性间质性病变，因为癌细胞沿着肺泡壁和间质匍匐性生长，不导致终末气腔的实变，而且痰细胞学检查的阳性率也不如弥漫结节型或肺炎型高，故诊断相当困难，应从病程和临床X线表现综合分析判断。

6. 组织细胞病X 为少见的全身性疾病，包括 Letterer-Siwe、Hand-Schu-ller-Christian 氏病和嗜酸性肉芽肿，以网状内皮细胞增生为主，黄色瘤，临床有突眼、尿崩症和颅骨缺损，肺内出现弥漫性网状结节影，即可成立诊断。

（五）特发性疾病

普通间质性肺炎（UIP）是蜂窝状肺的常见病因。起初损害发生在肺泡壁，并导致渗出液进入肺泡腔内。这种液体内含有蛋白质样的水肿液和透明膜。肺泡内的液体很快被单核细胞和淋巴细胞浸润代替，肺泡上皮增生，新生的上皮延伸覆盖着肺泡渗出的凝集块并嵌入肺间质内→纤维性肺泡炎。表现为斑片实变阴影。在1～数周中活化产生胶元，纤维化，表现网状结节状影，纤维组织收缩，肺泡壁变形，最后被破坏，形成肺大泡——蜂窝状肺。肺容积缩小，高分辨率CT能够发现早期轻微的病变。

另外，脱屑性间质性肺炎，结节性硬化，淋巴管肌瘤病和神经纤维瘤病等也是蜂窝状肺的罕见病因之一。

第五节 肺门纵隔肿块

肺门纵隔是胸内器官的重要部分，在X线片上形成中央阴影。由于肺门纵隔内部密度对比度差，传统X线检查限度较大，胸部CT和MRI对肺门纵隔的检查具有很高的软组织密度分辨率，一些微小的病变也能发现，并且能鉴别囊实性肿块和血管的异常，进一步提高了纵隔肺门影像检查的效果。

一、肺门影增大

肺门是肺和纵隔的连接部分，在影像诊断学上，主要系由肺动脉和上肺静脉干构成，两侧的下肺静脉在较低的部位进入左心房，故不参与影像诊断学肺门的构成。两侧的主支气管，右侧中间段支气管和部分叶支气管，在胸片上（高KVP）也能显示。当然，CT和MRI可更清楚的显示气管与血管的关系，正常的淋巴和神经是难以显示的。正常状态左肺门要比右肺门高1.5～2cm，在老年人，特别是肺气肿患者左肺动脉弓形成类圆形阴影，不要误诊为肺门肿块，右侧中间段支气管是认识右肺门的重要标志，而且右下肺动脉横径的测量定点在其外侧壁。对于肺动脉高压的诊断具有重要意义。

（一）肺门增大的病因

1．血管性肺门影增大 多为两侧性肺门影增大，以肺循环高压为主：①左到右分流先天性心脏病——动脉导管未闭，房室间隔缺损等。②肺源性心脏病——慢性支气管炎，肺气肿，尘肺，肺梗塞以及肺间质纤维变等。③左心衰竭——二尖瓣病变，左房粘液瘤等。

2．肺门区实性肿块 最常见，可以是单侧的，亦可以是双侧性的肺门影增大。

（1）肿瘤性肺门肿块：最常见的病因是原发性支气管肺癌，其次为恶性淋巴瘤，血液病和转移瘤等。

（2）感染性淋巴结肿大：以淋巴结核最为常见（单侧）。如系双侧性的则两侧是不对称性的。另外，霉菌，病毒感染亦可引致肺门淋巴结肿大。

（3）免疫性疾病：其中较常见者为结节病。两侧对称性淋巴结肿为其特点，血管免疫母细胞淋巴结病。

（4）其它：职业病——尘肺等。

（二）肺门增大的影像表现

1．血管性肺门影增大 系肺循环高压所致肺血管的异常。①中心肺动脉扩张，肺动脉段的膨突和肺门血管的增粗，而且肺周围血管反而纤细，表现为右下肺动脉截断征象。⑤间质性和（或）肺泡性肺水肿表现。如间隔线和（或）两侧肺门旁实变。③肺源性心脏病，肺间质纤维变或肺气肿，右心室增大。④左到右分流先天性心脏病，肺血增多，表现为肺充血，透视下可见肺门舞蹈征象（图11-9-34）。

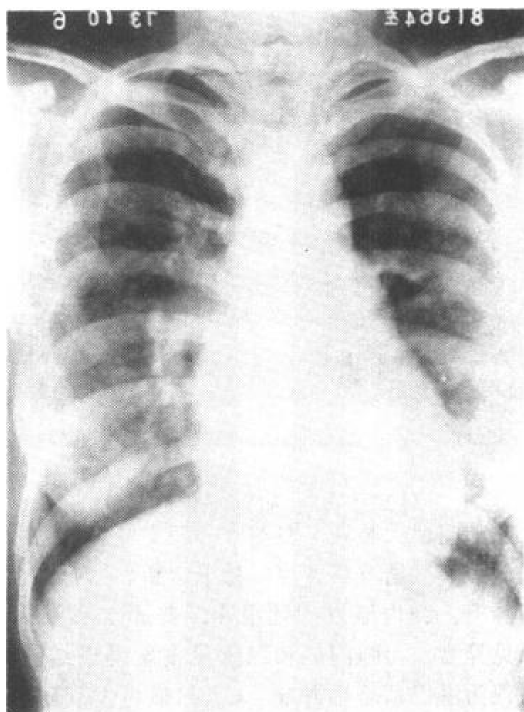


图11-9-34 后前位胸像（远达）两肺血管充血增多。肺门血管增粗，肺动脉段突出，先心病，动脉导管未闭

2．非血管性肺门影增大，肺门区血管外实质性结节状肿块，表现为肺门阴影密度增高，肺门正常形态消失代之以结节状肿块，呈分叶状，以单侧多见，也可以是双侧的，可伴有支气管受压移位和狭窄变形，如右侧中间段支气管位置和形态改变，有的病例肿大的淋巴结可出现致密的钙化斑（图11-9-35）。

3．肺野内可出现局限性或弥漫性肺内病变（局限斑片，结节，肿块和网状结节状影）。

（三）诊断与鉴别诊断

影像检查发现和诊断肺门增大是不困难的，其困难有二：①淋巴结肿大和正常或异常的血管鉴别诊断有时是比较困难的，如采用增强CT扫描或MRI检查则有利于血管和肿大淋巴结的鉴别诊断。②实质性肺门肿块的病因学诊断，在某种病例是比较困难的。因此，临床医师必须认真仔细的观察，全面系统的分析，综合所有临床资料进行判断。

1．支气管肺癌是引起单侧肺门增大的最常见的病因之一。周围型肺癌具有肺门淋巴结转移则表

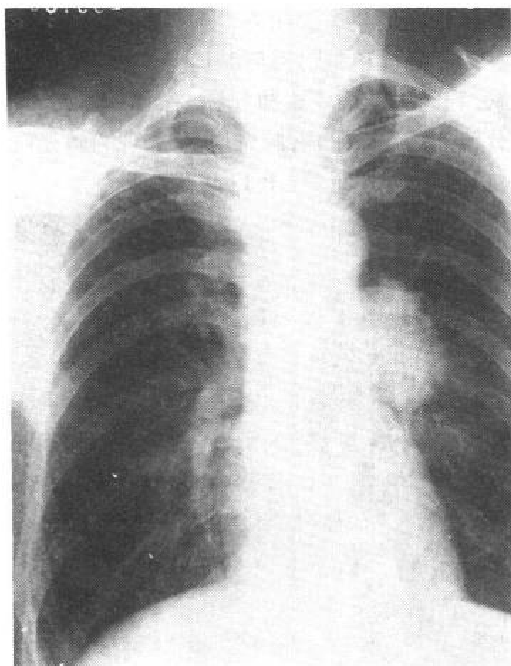


图 11-9-35 后前立位胸像
左肺门巨大肿块，左侧中心型支气管肺癌

现同侧肺门区结节状肿块，易于诊断。然而，在小细胞肺癌，肺内原发病灶很小，普通 X 线胸片肺野未见异常，而肺门区和纵隔见多发淋巴结肿大，有时误为淋巴系恶性肿瘤。CT 扫描可发现隐蔽的肺内小的原发性肺癌，中心型支气管肺癌。普通 X 线片首先发现肺门结节状肿块，气管分叉正位体层

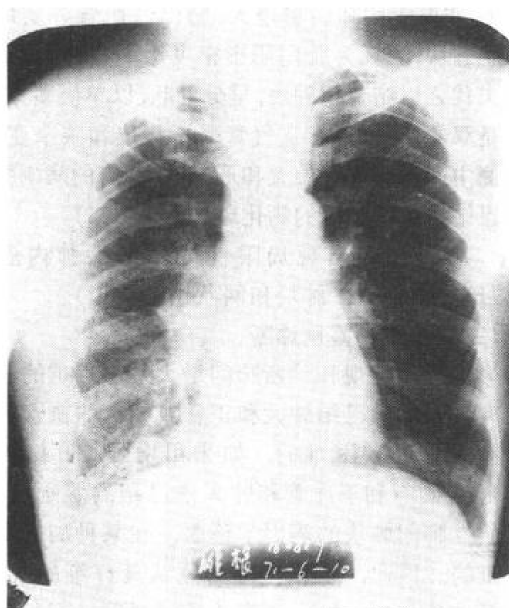


图 11-9-36 后前立位胸像
右肺门增大，肺野清

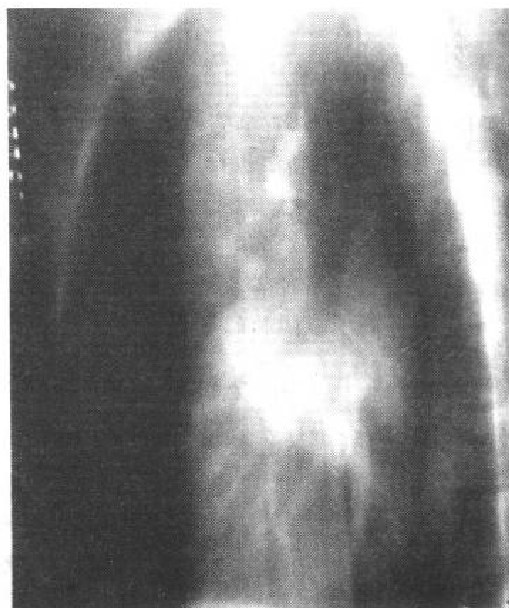


图 11-9-37 图 11-9-36 同一病例右肺门后斜位体层肺门淋巴结肿大，——结核

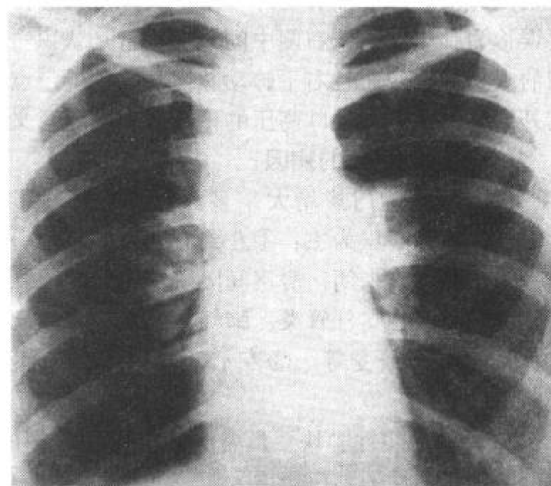


图 11-9-38 后前位胸像，两肺门对称性淋巴结肿大，合并右上纵隔淋巴结肿大——结节病

或后斜位体层，发现相应支气管的狭窄变形，确定诊断并无困难。但是，少数单纯的向气管管腔外生长的支气管肺癌的诊断有时比较困难。

2. 肺门淋巴结核 肺内有局限性结核病变，合并同侧肺门淋巴结肿大。如为青年患者，以支气管淋巴结核最为常见，单纯的肺门淋巴结肿大，肺内无结核病变。如系中老年患者，诊断结核则比较困难，如果支气管体层和支气管镜检查均未发现支气管异常，临床上排除了肺癌，可考虑淋巴结核进行治疗和观察（图 11-9-36，37）。

3. 结节病　以两侧肺门对称性淋巴结肿大为特点。青壮年,无明显的自觉症状,当肿大的肺门淋巴结有缩小,边缘变的模糊不清时,而肺野内出现弥漫性病变,斑片,网状结节状影,临床资料中无诊断结核的证据,则可诊断胸内结节病。(图 11-9-38)

4. 职业性尘肺　患者具有粉尘作业史。肺内具有弥漫性网状结节状影,肺门淋巴结肿大是双侧性的,可出现典型的蛋壳状钙化。

二、纵隔肿块

纵隔系胸部中间部分,在 X 线片上形成中央阴影,纵隔内含有非常重要的组织器官:气管支气管,心脏大血管,淋巴系统,食管和神经等。纵隔的影像解剖分区是非常重要的,其分区的方法很多,当代为多数学者所采用,简单实用的是三分区法:①前纵隔是心脏大血管前缘至胸骨的狭长三角区,内含胸腺和少数淋巴组织。②中纵隔是气管,心脏大血管,肺门所占据的区域,并且含有非常丰富的淋巴组织。③后纵隔系气管后壁和心后缘连线以后的区域,内含食管,降主动脉,神经和少数淋巴组织。

1. 纵隔肿块的病因分类

(1) 前纵隔:胸内甲状腺肿,胸腺肿瘤,胸腺增生,畸胎类肿瘤,心包囊肿,心包脂肪垫和脂肪瘤等。

(2) 中纵隔:各种原因引起的淋巴结肿大(结核,结节病,转移瘤,其它等),淋巴系肿瘤(淋巴肉瘤,何杰金病,网织细胞肉瘤),血液病,免疫病等。

(3) 后纵隔:神经原性肿瘤,食管肿瘤,降主动脉瘤,脊柱结核寒性脓肿,膈疝等。

2. 影像检查方法的选择

(1) 普通 X 线胸部正侧位片(高 KVP 技术)。

(2) 胸部传统 X 线体层(无条件 CT 者)。

(3) 胸部普通 CT 扫描和螺旋 CT 扫描。胸部 CT 血管造影以及超高速 CT 扫描等。

(4) 胸部磁共振成像(MRI)。

选择的基本原则是患者诊断和治疗的基本需要和由简入繁的检查顺序。

3. 影像表现

(1) 纵隔阴影增宽:单侧或双侧,纵隔胸膜推挤移位征象。因为肿块被纵隔胸膜覆盖,故与肺野之界面光滑锐利,此为纵隔内肿块的重要指征。

(2) CT 扫描显示:纵隔内肿块的密度表现可明确为实性,囊性和脂肪性肿块。另外,高密度的骨化,钙化或牙齿等征象,有利于肿块的定性诊断。

(3) 纵隔肿块 MRI 表现:脂肪性组织肿块呈短 T1 和短 T2,表现为浅白色,囊肿肿块呈长 T1 为深黑色区,长 T2 为亮白色区,实性肿块呈中等程度的 T1 和 T2,呈灰色,血管和血管性肿块由于流空效应,呈无信号的黑色区。

(4) 肿块的边缘状态:清楚,光滑锐利,不清楚,附近气管的受压变形,移位和侵蚀等现象。另外远处转移的征象,如骨破坏等。

4. 诊断与鉴别诊断

(1) 肿块的定位是否在纵隔之内,或者说肿块起源于纵隔内组织器官,这就需要与贴近纵隔的肺内肿块相鉴别。

纵隔胸膜的位置与形态是鉴别诊断的基本依据。纵隔胸膜向肺野侧移位,肿块的表面光滑锐利,而且纵隔胸膜反折处具有特殊的表现。在胸片或体层片上肿块的上下交界处和 CT 扫描片上肿块的前后交界处呈钝角征象,此为纵隔内肿块的典型表现。然而,贴近纵隔的肺内肿块则表现为纵隔胸膜向纵隔内移位,甚至前连合线向对侧移位,肿块的表面粗糙不平和有分叶征象,肿块与纵隔的接触面与纵隔内肿块恰好相反,呈锐角征象。

(2) 纵隔肿块在纵隔分区的位置,与肿块的定性分析诊断具有重要关系,如前纵隔心脏大血管交界处之前以胸腺瘤最常见,其次为畸胎类肿瘤,中纵隔区以淋巴结肿大和肿瘤最常见,后纵隔区以神经原性肿瘤最常见。

(3) 良恶性的鉴别诊断

1) 恶性肿瘤的影像表现:①广泛巨大的纵隔肿块,向纵隔的两侧及前后扩展,甚至合并肺门区肿块,在侧位胸片上肿块的边缘模糊不清,以淋巴系恶性肿瘤可能性最大。②前纵隔肿块,侵犯胸膜,出现多发结节和积液,为侵袭性胸腺瘤表现。③后纵隔后沟区肿块,伴有附近骨质的侵蚀性破坏。④随诊中有近期增长较快,或出现远处转移者。⑤上腔静脉具有明显的受压变形,呈不规则狭窄,临床上有上腔静脉梗阻综合征(图 11-9-39)。

2) 良性肿瘤:①密度均匀,边界清楚的纵隔内小肿块。②囊性肿块,CT 表现为低密度,MRI 表现为长 T1 和长 T2(图 11-9-40)。③脂肪性肿块,CT 表现为更低的密度,MRI 表现为短 T1 和短 T2,呈白色区域。④临床上无症状,随诊观察中较长时间大小不变。⑤后纵隔肿瘤。附近肋骨或椎骨呈受压变形,有骨质硬化现象。(图 11-9-41,42)

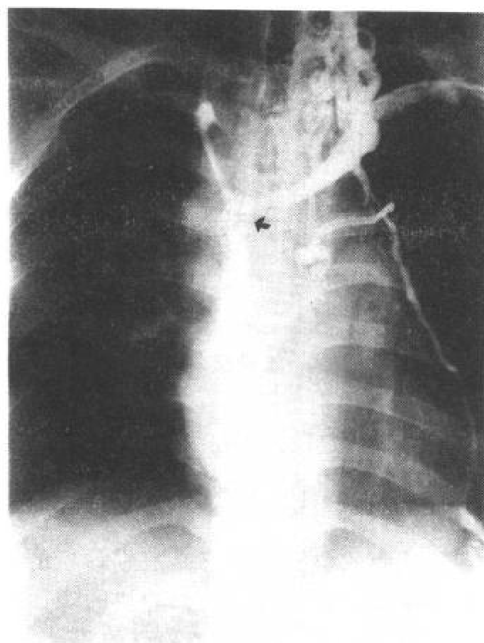


图 11-9-39 上腔静脉造影正位
上腔静脉系统，呈不规则狭窄变
形，为何杰金氏病所致

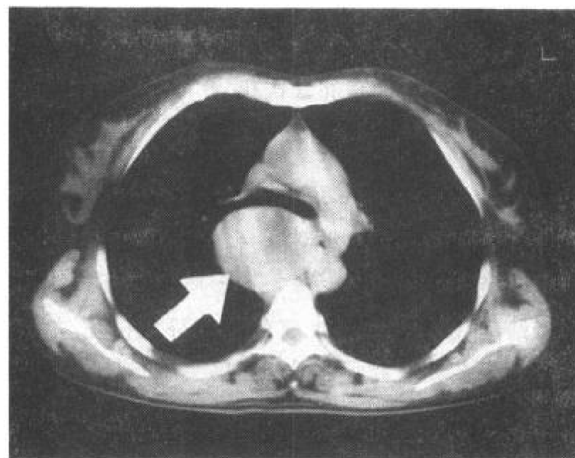


图 11-9-40 CT 轴位，气管分
叉层面，干气管分叉后低密度
肿块，为支气管囊

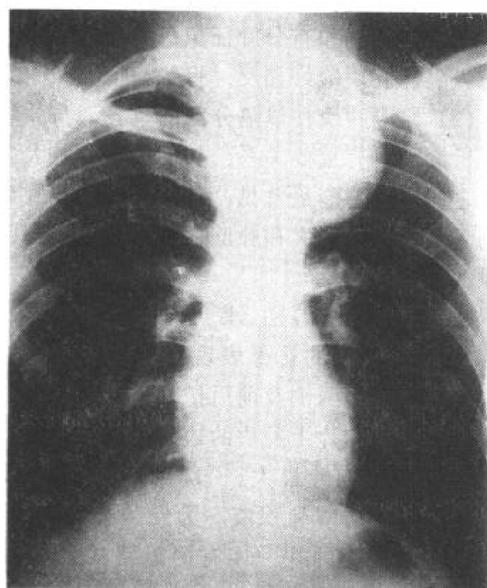


图 11-9-41 后前立位胸像，左上
纵隔肿块边缘光滑锐利

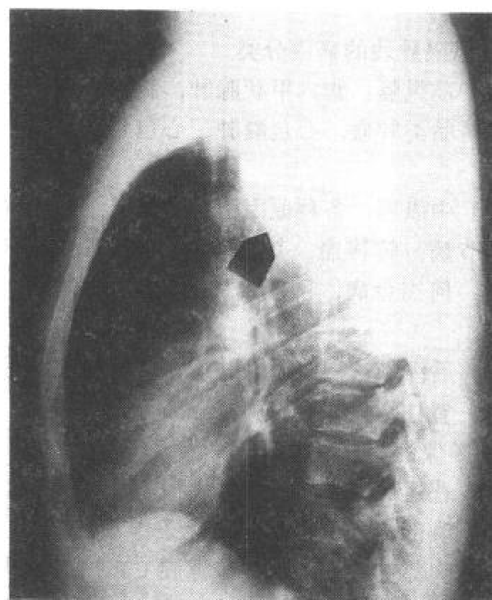


图 11-9-42 上图同一病例左侧位
胸像，后纵隔肿块前下边界清楚
锐利。纵隔神经纤维瘤

（严洪珍）

参考文献

1. 严洪珍，朱元珏. 胸部影像检查的合理应用. 中国内科专家经验文集. 沈阳：沈阳出版社，1991. 91
2. 严洪珍. 比较影像诊断学探讨. 中华放射学杂志，1994，28 (11)：P727
3. 严洪珍. 纵隔肿块影像学检查与诊断. 北京医学，1989，11 (5)：P292
4. 严洪珍，刘洪瑞，王兴文，等. 胸腺肿块的影像诊断. 中华放射学杂志，1990，24 (4)：P203
5. 严洪珍. 大支气管狭窄变形的 X 线分析. 临床放射学杂志，1986，5 (5)：P228

6. 李果珍，戴建平，王仪生，等. 临床CT诊断学. 北京：中国科学技术出版社，1994. 225
7. 高元桂，蔡幼铨，蔡祖龙，等. 磁共振诊断学. 北京：人民军医出版社. 1993. 391
8. 贺文，李铁一. 肺门CT形态的研究. 中华放射学杂志，1994，28(8)：P513
9. Austin JH. Pulmonary Carcinoidosis: What are the learning from CT? Radiology, 1989 Jun. Vol. 171 (3):P603
10. Altman NR, Purser RK, Post MJ. Tuberous sclerosis: characteristics at CT and MR imaging. Radiology, 1988. May Vol. 167 (2):P527
11. Baron RL, Lee TK, Sagelss, Leviff RG. Computed tomography of the abnormal thymus. Radiology, 1982. Jan, Vol. 142 (1):P127
12. Baron RL, Leviff RG, Sagelss, Stanley RJ. Computed tomography the evaluation of mediastinal widening Radiology. 1981. Jan. Vol. 138 (1):P107
13. Brauner MW, Grenier P, Mompaint D, Lenair 's, De Gremaoux H. Pulmonary Sacoidosis: Evaluation with high-resolution CT Radiology, 1989. Aug 127. (2): P467
14. Stark DD. MD, Bradley WG, JR. Magnetic resonance imaging. second edition. Mosby-year book Inc. 1992. P1429
15. Wegener OH. Whole body computed tomography. Blackwell seientific publications. second edition Boston. USA. 1992. P137
16. Werneck K, Vassallo P, Patter R, Luckener HG, Peters PE. Mediastinal tumor: Sensitivity of detection with sonography compared with CT and radiography Radiologhy. 1990. Vol. 175 (1):P137
17. Zerhoun EA, Scott WW, Jr. et. al Invasiv thymomas: diagnosis and evaluation by computed tomography. J comput assist. Tomogr. 1982. Feb. Vol. 6 (1): P92

第十章 核医学检查

核医学在呼吸系统疾病的应用，近年来有很大发展，主要内容为：①肺灌注与通气显像；②肺部肿瘤阳性显像。

第一节 肺灌注与肺通气

放射性核素肺通气/灌注显像相结合的方法，已广泛地应用于肺部疾病的临床诊断，特别是肺栓塞（PE）的诊断，它比单纯应用肺灌注显像具有更高的敏感性与特异性。下面分别加以介绍。

一、肺灌注显像（Q显像）

（一）原理

肺泡毛细血管的直径为7～9μm，静脉内注射放射性标记的颗粒物质（如^{99m}Tc-大颗粒聚合人血清白蛋白（MAA），直径（10～60μm），颗粒随血流进入肺动脉，一过性嵌顿在毛细血管内，放射性颗粒在肺部的分布量与肺动脉血流量成正比。因此，用γ相机测定肺部放射活度可以获得肺部血流灌注情况，故这种显像称为肺灌注显像。一般注射1mgMAA约含25万～100万微粒，可使1/1500极小的肺小动脉血流阻断，这对一般病人来说，不致于引起任何心肺血液动力学改变，是安全可靠的，嵌顿在肺小血管内的大微粒，经过一定时间后降解成小分子，被吞噬细胞清除。标记的颗粒在肺内的生物半衰期为2～6h。

（二）肺灌注显像剂

常用的显像剂是^{99m}Tc标记的MAA和人血清白蛋白微球（HAM）。HAM的优点是颗粒大小可以控制在一定的范围内，比较均匀。使用和制备显像剂时必须注意颗粒的数目和大小，一般推荐的颗粒数为20万～70万。MAA颗粒的直径大小应为10～60μm，HAM直径大小为15～30μm，颗粒过大易造成较大的小血管阻塞而引起不良反应，还可因分布不均而造成局限性浓聚，即“热点”。颗粒过小，则可以通过肺毛细血管进入肝脏，使肝、脾显影，影响对疾病的诊断。

肺灌注显像剂可能引起副反应，它们的选择以安全、可靠及使用方便为原则。一般来说，肺灌注显像是非常安全的，阜外医院应用^{113m}In-MAA或^{99m}Tc-MAA检查8000余例病人，无1例发生严重反应。但有极个别病人静脉注射^{99m}Tc-MAA后10～30min感到胸闷、气短，一般给予吸氧、镇静剂及平卧休息后，症状即消失。国外曾有用^{99m}Tc-MAA给严重肺循环高压病人作肺显像，注射显像剂后6h，病人发生严重缺氧而死亡的报告。因此，对此项检查应高度警惕严重副反应，提高检查的安全性。应采取如下措施：①严格掌握适应证，对严重肺动脉高压、肺血管床严重损害的病人应慎用，对青、链霉素有过敏史的患者应慎用；②静脉注射^{99m}Tc-MAA前15min，令病人休息、吸氧（减少肺血管痉挛）；③MAA的注射剂量应尽可能地少，以颗粒数20万～70万为宜，也就是说，放射性比活度要高，以减少蛋白注入量；④备有急救药品及氧气。

（三）适应证和禁忌证

1. 适应证

（1）怀疑肺动脉血栓栓塞症的患者；

（2）了解肺部肿瘤、肺大泡、肺结核、支气管扩张等病变对肺血流的影响程度和范围，为手术和化疗提供肺血运情况；

（3）观察肺气肿、慢性支气管炎和肺心病患者肺血运受损情况及药物的疗效；

（4）原因不明的肺动脉高压或右心负荷增加的病人；

（5）某些先天性心脏病，全身性疾病如胶原病和大动脉炎、怀疑肺动脉受累时。

2. 禁忌证

（1）对有明确过敏史或过敏体质者应作皮肤过敏试验；

（2）对有大量右到左分流的患者慎用，因为颗粒有可能通过体循环进入到大脑、肾、心脏及其它脏器；

（3）对于严重肺动脉高压及肺血管床极度受损者禁用，对一侧肺切除患者应给减半的剂量；

（4）孕妇及哺乳期妇女禁用。

（四）检查方法

给药前患者先吸氧10～15min，防止缺氧引起的肺血管痉挛，改善肺血循环，以获得满意的图像。一般取仰卧位，静脉给药，因坐位注射时肺尖

部血流受重力作用而减少，使放射性分布稀疏。如需专门观察肺动脉高压对肺血流分布的影响则以坐位注药为宜。

平面显像：一般取仰卧位前后（ANT）、后位（POST）、右侧位（RL）、左侧位（LL）、30°右后斜位（RPO）及30°左后斜位（LPO）。为了观察下叶及上叶的放射性缺损，必要时应增加左、右前斜位（LAO、RAO）。

断层显像：平面显像是将三维结构的脏器以二维图像显示，易使病变组织与周围正常组织重叠，造成假阴性或假阳性的诊断错误，为了克服上述缺点，近年来单光子发射型断层显像（single photon emission tomography，SPECT）应用很广泛，肺灌注断层显像一般取360℃旋转，每转6°1帧，共采集60帧，矩阵为64×64，或128×128，经滤波反投影重建为冠状面、矢状面与横断面3个方向的断层图像

二、肺通气显像（V显像）

（一）原理

反复吸入密闭系统中的放射性惰性气体（如^{133}Xe）或气溶胶（如^{99m}Tc-DTPA气溶胶），待其沉积在气道和肺泡并达到平衡浓度后即可显像，其在肺内的分布与肺的局部通气量成正比。因此，通过体外探测放射性分布，可以估价肺的局部通气功能，应用气溶胶显像，还可估价支气管粘膜纤毛廓清机能、肺上皮细胞通透性等。正常人的肺通气显像表现为气道和肺内放射性分布大致均匀，除气管和左、右支气管有时显像以外，与肺灌注显像相似。当气道狭窄或阻塞，或肺泡内存有渗出物或萎缩时，造成局部通气量或空间减少可出现局部放射性稀疏或缺损区。根据异常影像的位置和形态，可分为一侧肺通气异常、肺叶性通气异常、肺段性通气异常和弥散性通气异常。

（二）检查方法

1. ^{133}Xe吸入体

（1）单次吸入显像：嘱患者深呼吸，于呼气末期，操作者通过肺功能仪的入口，将^{133}Xe以“弹丸”式注入555～740MBq（15～20mCi），同时令患者深吸气吸入容器中的^{133}Xe惰性气体并屏住呼吸3～5s，采集单次吸入显像，用预置计数方式为1.0×10^5。

（2）平衡期显像：单次吸入显像后，患者在密闭容器内反复呼吸含^{133}Xe的混合气体2～5min，待肺部放射性与容器内放射性达到平衡后，用预置计数方式，采集平衡期显像，一般为3.0×10^5计数。

（3）洗脱显像：让患者吸入室内空气，而呼出带Xe的气体，呼出的^{133}Xe经吸附装置吸附，肺内放射性逐渐降低，用时间采集，一般采集时间应不少于5min。

采集完毕后，可计算肺通气量、肺活量、平均通过时间和通气率，通过半清除时间T1/2（放射性核素从肺内清除一半的时间）定量评价肺对^{133}Xe的洗脱功能。

2. Tc-DTPA气溶胶吸入法

首先置雾化器于工作状态，将1110～1480MBq（30～40mCi）^{99m}Tc-DTPA溶液（3ml）注入超声雾化器容器中，受检者固定口管或面罩，嘱患者呼吸气溶胶5min后，取ANT、30° LPO、30° RPO、LL、RL及POST行计数采集，每帧计数2.0×10^5。

三、临床应用

1. 肺栓塞的诊断和疗效观察　肺动脉血栓栓塞症是由于血栓或其它栓子阻塞肺动脉所引起，其临床症状往往是非特异性的，大多数患者表现为呼吸困难和胸痛、咳嗽、咯血、口唇紫绀、肺部啰音等，部分患者有下肢深静脉血栓栓塞性静脉炎史。Dale等报道，有症状的肺动脉血栓栓塞症的患者，在急性期如得不到及时治疗，其死亡率可超过30%以上。如经及时的溶栓治疗，病死率可明显下降。由此可见，肺栓塞的早期诊断和及时合理的治疗是相当重要的。另外反复发作的慢性肺动脉血栓栓塞症可导致肺动脉高压。早期诊断，排除栓塞的原因，可以起到防止肺动脉高压恶化的作用。肺栓塞的最初几天内，肺组织尚未发生坏死，X线胸片多正常，而肺灌注显像则已有明显的异常，表现为局部血流受损，其特点为①肺部缺损的部位往往和肺段、肺叶解剖的定位一致；②综合X线胸片和^{133}Xe肺通气或^{99m}Tc-DTPA气溶胶吸入显像的结果可提高诊断的准确性。肺局部灌注缺损亦可见于肺部其它疾患和肺炎、肺大泡、肺癌等。这些疾病的X线胸片均有该病变的特征性的异常表现。而肺动脉血栓栓塞患者的X线胸片往往无实质性病变，仅可见肺动脉高压及肺血管纤细等改变；③系统观察对肺栓塞的诊断有帮助。肺栓塞最快24h内恢复正常，约40%在数日内恢复，其余可持续2～3周，甚至完全不恢复。其它肺部炎症等，可随炎变的吸收，肺显像亦恢复正常；④约1/3的病例

即使在抗凝治疗过程中，还会出现新的缺损区，可能为新的栓塞；⑤有部分病例可找到栓子的来源，如风湿性心脏病心腔内的赘生物，下肢深静脉炎等，怀疑肺栓塞的病人，应进行下肢静脉核素造影；⑥单个亚肺段缺损，肺栓塞的可能性为33%，而多个亚肺段缺损，则肺栓塞的可能性升为88%，多个肺段性缺损，肺栓塞的可能性为100%。故确定肺灌注缺损的肺段分布对诊断肺栓塞十分重要。此外，肺灌注显像的缺损形态对定位诊断也有一定帮助。如左肺上叶尖后段的栓塞，一般呈楔形或倒三角形；左肺下叶背段的栓塞，于左后斜位显示为左肺内侧缘中部呈三角形缺损区；左叶上舌段缺损部位靠外下方，形态呈楔形；左肺上叶下舌段的缺损部位正好在其下方，左肺上叶前段的缺损部位靠前，于左肺中部呈典型楔形缺损。右肺下叶后基底段缺损于右肺的最内缘，呈长条形。右肺下叶背段的缺损于右肺的内缘中部呈典型三角形，前基段病变靠前呈长方形缺损，紧接着为外基底段缺损，形状同前。右肺上叶病变定位较困难，右肺中叶内段病变右侧位显示最清晰，于前下缘呈四方形缺损，易与心影混淆。本法具有简便和无创等优点，并可重复检查以观察肺栓塞病情演变和疗效。

通气/灌注显像不匹配是诊断肺栓塞最重要的依据，对肺灌注显像和^{133}Xe或^{99m}Tc-DTPA气溶胶通气显像进行认真的对比分析，仔细比较两种图像的相同部位放射性分布情况，注意放射性缺损的大小、范围和形状，如果两者基本一致，称两种影像匹配（match），表明该部位的血流、通气均受损，常见于肺部炎症、肿瘤等，如通气显像正常，灌注显像不正常，称两种图像不匹配（mismatch），提示肺栓塞的可能性最大。根据两种图像的分析，得出肺栓塞的可能性（PEprobability）是多少？作为临床诊断的标准。

高度可能性（>75%）：

（1）两个肺段以上或一个肺段和两个或更多的亚段的灌注缺损区，无相应的通气显像和胸片异常。

（2）灌注显像的缺损区大于胸片病灶范围，通气显像未见相应部位的异常。

中度可能性（50%～75%）：

（1）一个肺段或两个亚肺段的灌注缺损，相应部位无通气显像异常。

（2）灌注显像缺损区大于或等于胸片异常的范围。

低度可能性（<50%）：

（1）局灶性肺通气显像与肺灌注显像异常，两者匹配，不呈肺段分布。

（2）肺灌注显像的缺损区小于胸片病灶范围。

不能确诊型（undetermined）：于个别情况下，肺灌注显像可见单个或多个放射性稀疏缺损区，但不按肺段或亚肺段分布、胸片或通气显像表现亦不典型，使图像分析很难做出明确诊断，故称为不能确诊型，一般需作肺动脉造影，才能确定诊断。

肺灌注与肺通气显像相结合是目前诊断肺栓塞最有效的无创性方法，其诊断的敏感性为90%～95%，特异性为85%～90%，美国Wagner认为：肺灌注显像正常，基本可排除肺栓塞，但肺灌注显像不正常，除肺栓塞外，还可见于多种急、慢性肺部疾患，如炎症、肿瘤、胸腔积液、心脏疾病等。因此，要密切结合临床，同时与胸部X线摄片、肺通气显像以及下肢静脉核素显像等检查相结合，综合分析，可大大提高核素显像对肺栓塞诊断的特异性与准确性。

我国急性肺栓塞的发病率不如西方国家多见，但慢性肺动脉血栓栓塞症并不少见，阜外医院自1973年开展肺灌注显像以来已作了8000多例检查，均是为了明确是否有慢性肺栓塞的可能，从中也筛选出来部分慢性肺栓塞患者。

2. 肺源性心脏病　由慢性支气管炎、肺气肿引起的肺源性心脏病，其中有90%以上的病人，肺灌注显像不正常，表现散在、局灶性放射性稀疏缺损，不呈肺段分布。有些患者还表现肺动脉高压血液动力学改变。同时，肺通气显像也不正常。

所谓肺动脉高压的血流分布图形，即两肺上部的放射性多于两肺下部放射性，形成一种“八”字形。阜外医院总结了50例慢性肺心病、肺气肿患者的肺灌注扫描结果，肺心病组病人表现为肺动脉高压的肺血流分布与肺血运受损的图形，占96.3%，慢性支气管炎、肺气肿组为56%。由此可见，肺灌注显像对鉴别诊断肺气肿与肺心病的价值不大，但对肺心病病人肺血管床损害的部位、程度、范围以及药物疗效的观察等有一定参考价值。

第二节　肺部肿瘤的核素显像

临床上，肺部肿瘤的诊断主要依靠病史、体征、胸部X线片、痰液检查、CT等，近年来，核素显像技术在肿瘤诊断上的应用，日益受到重视，发展也很快，特别是肿瘤代谢显像、肿瘤标志物显像，对肿瘤良、恶性的鉴别诊断、淋巴结转移、肿

瘤分期等，有较大的临床价值。

一、亲肿瘤的核素显像

（一）^{67}Ga-柠檬酸盐

自1969年^{67}Ga首次应用于肿瘤诊断，至今20余年，仍然在临床应用，实践证明：^{67}Ga对肺癌、纵隔霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤、肺结节病（sarcoidosis）、AIDS病肺部感染等诊断有一定的临床价值。经病理对照，^{67}Ga诊断肺癌的阳性率从83.6%～93%，美国纪念Sloan-kettering癌症中心Larson总结280例，^{67}Ga对肺癌诊断的阳性率85%，上海协作组（1980年）的阳性率为83.6%，Silberster总结489例，阳性率为93%。

^{67}Ga对肺癌纵隔和肺门淋巴转移的诊断价值：肺癌是否有纵隔和肺门淋巴转移对临床分期和确定治疗方案有重要意义，多数学者认为，^{67}Ga显像优于常规胸部X片和常规X线断层，与CT相比，^{67}Ga由于其图像质量和解剖关系不如CT清楚，但^{67}Ga是亲肿瘤的阳性显像，特异性好，一般认为临床可疑淋巴转移，CT检查阴性，可采用^{67}Ga检查。此外，近年来，采用^{67}Ga肺部断层显像（SPECT）与CT显像的融合（fusion）技术，可清楚地显示病变的解剖结构与核素的亲肿瘤（cancer）性，可明显提高阳性率。^{67}Ga诊断纵隔和淋巴转移的阳性率为89%～92%，特异性为67%～75%。

^{67}Ga单光子断层显像（SPECT）对纵隔恶性淋巴瘤的诊断价值是：①鉴别霍奇金病治疗后是复发还是纤维化：霍奇金病放射治疗后，部分病人仍可见到纵隔的阴影增宽，临床上要了解，该处增宽是放疗后的纤维化，还是霍奇金病复发？CT有时很难明确诊断，^{67}Ga核素断层显像如阳性，表明肿瘤复发，否则，多为纤维化组织。KostukogLu用高剂量的^{67}Ga断层显像30例经活检确诊的放疗后何杰金病人，SPECT诊断复发的阳性率为96%，特异性为80%（4/5例治疗病人），CT的阳性率为89.5%。②预测恶性淋巴瘤的预后：一般认为^{67}Ga对恶性淋巴瘤治疗后的预后估价有意义，如^{67}Ga显像阳性，说明恶性淋巴瘤经放疗后的瘤细胞是存活的，预后差，如^{67}Ga显像阴性，一般来说预后较好，平均存活期延长。

^{67}Ga的物理半衰期（T1/2）为78h，γ射线的能量分别为93（38%）、185（23.6%）、300（19%）和394（7%）keV，属于中能核素，图像质量不如低能核素如Tc（能量为140keV），是其缺点之一，但近年来报道的一种新型数字图像探测系统（digital imaging system），可以克服这一缺点。此外，^{67}Ga为加速器生产的核素，价格较贵，是它另一缺点，限制了其在临床的广泛应用。

（二）^{201}Tl与^{99m}Tc-甲氧异丁异腈化合物（MIBI）

^{201}Tl与金属离子K相似，可蓄积于心肌细胞内，故广泛应用于心肌灌注显像。近年来，^{201}Tl也逐渐用于肿瘤的阳性显像，特别对头颈部和肺部肿瘤有较大的亲和性，^{201}Tl肿瘤积聚的原理尚不清楚，一般认为可能与癌细胞上的Na^+-K^+-ATP酶泵功能有关，癌细胞具有摄取^{201}Tl的能力，而正常组织则否，此外，恶性肿瘤部位血运丰富，也是肿瘤组织摄取^{201}Tl的因素。

^{201}Tl诊断肺癌的阳性率：1976年Salvatore报告43例，阳性率为88%。1978年日本久田欣一总结57例，^{201}Tl平面显像的阳性率为70%。1992年Matsuno报告34例肺癌，^{201}Tl平面显像的阳性率为82%(28/34)，但采用单光子断层显像，由于克服了平面显像肿瘤与正常组织重叠引起的误差，阳性率可提高。Matsuno用^{201}TlSPECT检查肺癌纵隔和肺门淋巴结转移灶，阳性率为88%，其效果优于^{67}Ga。

^{201}Tl的优点是能量适合于γ相机或SPECT，图像质量优于^{67}Ga，但其缺点是γ射线能量偏低，组织衰减（attenuation）问题较大，它也是加速器生产，价格较贵，近年来研制的^{99m}Tc标记的甲氧异丁异腈（MIBI），效果及价格优于^{201}Tl。

^{99m}Tc-MIBI：是80年代中期美国研制出来的放射性药物，目前我国亦可生产，供临床应用，Tc核素的优点是：①它是Mo-Tc发生器生产的核素，供应很方便，价格亦较便宜；②它的物理半衰期短（T1/2=6h），单一γ射线，对病人的辐射剂量低，可以使用较大剂量370～925MBq（10～25mCi），增加了计数率，改善图像质量，提高诊断效果；③γ射线能量非常适合γ相机及SPECT检查，图像清晰。

^{99m}Tc-MIBI最初是用于心肌灌注显像，近年来才发现它也可积聚于肿瘤，成为亲肿瘤的显像剂，目前的研究集中于甲状腺癌、甲状旁腺腺瘤、乳腺癌、脑瘤及肺癌等方面，展现了广阔的应用前景。

T.Komori等应用^{99m}Tc-MIBI肺断层显像检查了18例原发性肺癌，1例肺部恶性淋巴瘤和1例肺结核病人，^{99m}Tc-MIBI静脉内注射后30min与3h应用3探头SPECT进行肺部断层显像，于病变区与对侧正常区采集数据计算病变区摄取比值，结果表明：19例肺部恶性肿瘤患者^{99m}Tc-MIBI摄取比

值均增高，早期（30min）与晚期（3h）的比值分别为1.72±0.49，与1.95±0.69（平均值±标准差），经手术及化疗治疗后，此比值恢复正常。

中国医学科学院肿瘤医院核医学科应用^{99m}Tc-MIBI于50例怀疑为肺癌患者进行三相显像，即所谓灌注相、血池相和摄取相，静脉内注射^{99m}Tc-MIBI 925～1110MBq（25～30mCi）后即刻以每3s 1帧的速度采集24帧，观察肺部肿瘤示踪剂的血流灌注情况，5min后采集的图像乃反映肺部肿物的血池改变（blood pool），1～3h后采集的图像乃反映肿瘤对^{99m}Tc-MIBI的摄取情况。^{99m}Tc-MIBI显像与胸部X线片、CT及支气管镜检查的阳性率见表11-10-1。

表11-10-1 几种检查方法对肺癌诊断准确性的比较

	^{99m}Tc-MIBI	胸部X片	CT	内窥镜
灵敏度（%）	86.8	92.1	97.1	66.7
特异性（%）	75.0	33.3	50.0	100
准确性（%）	84.0	78.0	86.4	74.4

二、肿瘤代谢显像

^{18}F-脱氧葡萄糖（FDG）正电子发射型断层显像（PET）已广泛应用于神经系统、心血管系统及肿瘤的糖代谢显像的研究及临床，显示了良好的前景，^{18}F-FDG PET在肺部肿瘤的应用，1994年6月在美国41届核医学年会上进行了专门讨论，主要有以下的特点：

1. 鉴别诊断肺部孤立性结节性阴影（SPNs） Gupta报告66例胸部X线片显示的SPNs，结节直径0.5～3.0cm，所有病人均于静脉内注射^{18}F-FDG后1h进行PET检查，51例最后确诊为肺癌，其中48例F-FDGPET显像阳性，阳性率为94%。3例假阴性均为腺癌，直径小于1.5cm，15例良性病变（肉芽肿6例，组织胞浆菌病4例，非特异性炎症2例，错构瘤2例，肺炎纤维化1例），^{18}F-FDG PET显像阴性者13例，特异性为87%，总的诊断准确率为92%。

2. 评价肺癌的治疗效果与预后 Knopp报道^{18}F-FDG PET检查17例肺癌患者治疗前后肿瘤糖代谢的变化，其中12例治疗后^{18}F-FDG摄取明显降低，临床疗效好。另外，5例病人中^{18}F-FDG摄取无明显变化者1例，摄取值反较治疗前升高者4例，全部临床疗效不好。最近（1994年）Knopp又报道39例小细胞型肺癌经化疗2～3疗程，随诊时间从1988～1993年，根据患者化疗后PET检查结果，判断为无改变或恶化组，部分缓解组与显著缓解组，其存活时间分别为7.6（3～12）月，17.6（11～32）月和32（17～56）月，^{18}F-FDG对监测病人治疗后的反应以及预后评估有价值。

3. 检查全身或纵隔淋巴结转移 Pounds应用^{18}F-FDG进行全身扫描及胸部显像，可以确定是否有全身如肝、脑、骨等及局部肺门淋巴结转移。26例确诊为肺癌患者，经开胸探查及活检等病理诊断确诊为转移灶，^{18}F-FDG PET对肺门淋巴结转移灶诊断的阳性预测值为88%，阴性预测值为94%，而CT分别为57%与79%，其中有3例远处转移，PET为阳性，CT扫描为阴性，PET也没有1例假阳性的报道。

4. 肺癌治疗后鉴别是肿瘤复发还是纤维化 ^{18}F-FDG检查对确定手术、放疗或化疗后，肺部残余阴影的性质也有较大帮助。Kim报告61例确诊为肺癌(37例)或胸部恶性肿瘤(24例)经手术、放疗或化疗，^{18}F-FDG PET显像对肿瘤复发诊断的灵敏度、特异性和准确率分别为100%，88%和96%。

（刘秀杰）

参考文献

1. 刘秀杰，马寄晓主编．临床心肺核医学．第九、十章．北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1993年．P203～222
2. Wellman HN, Pulmonary thromboembolism: current status report on the role of nuclear medicine. Seminars in Nucl Med. 1986, 16:236～274
3. 刘蕴忠，刘秀杰，何作祥等．放射性核素显像对闭塞性肺血管病肺动脉高压的诊断价值．临床医学影像学杂志，1992，3:206～208
4. Waxman AD: The role of Nuclear Medicine in pulmonary neoplastic processes. Seminars in Nucl Med 1986, 19: 285～295
5. Divgi CR, Welt S, Kris M, et al: Phase I and imaging trial of ^{111}In labeled anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 224 in patients with squanmous cell lung Carcinoma J Natl Cancer Inst 1991, 83:97～104
6. Li, JX, Mou Jw, Zhang J, et al: Three phase imaging with ^{99m}Tc-MIBI in lung cancer diagnosis. Proceedings of the world Chinese conference of Nuclear Medicine, Wuxi, 1993, P100－103

第十一章　氧气治疗与氧中毒的防治

机体代谢所需的氧（O_2）靠呼吸器官不断地从外环境中摄取，并通过血液循环，输送到全身各脏器和组织，再将代谢产物二氧化碳（CO_2）排出体外，构成一个有机的呼吸生理过程。

在海平面，空气氧被机体吸入呼吸道、肺泡、动脉血（a）、混合静脉血（$\bar{v}$）和组织细胞线粒体，氧分压呈阶梯降低，分别为20.8kPa（156mmHg）、20kPa（150mmHg）、13.8kPa（104mmHg）、12.7kPa（95.25mmHg）、5.3kPa（39.75mmHg）、0.66kPa（5mmHg）。动脉血的氧分压（PaO_2）是反映肺泡气与肺循环的气体交换功能，全身动脉血氧分压和血中的氧含量均相同。由于人体各器官或组织的代谢率不一，血流量亦不等，则氧耗量和供氧量也不相同，如在平静时健康人各主要脏器心、脑、肠、胃、皮肤的氧耗量，即动静脉含氧量之差分别为11.4Vol%、6.3Vol%、4.1Vol%、1.3Vol%和1Vol%，亦说明各组织静脉血的氧分压并不一致。反映机体总的耗氧量，即动脉血与混合静脉血含氧量之差（CaO_2-$C\bar{v}O_2$）为5Vol%。根据Shapiro的经验，危重病人反应代偿期，心功能良好，心排血量增加，CaO_2-$C\bar{v}O_2$以3.5Vol%为适当。若心功能失代偿排血量减少，代谢增加所致组织氧耗量增加，使$C\bar{v}O_2$减少，CaO_2与$C\bar{v}O_2$之差增加。在氧分压阶梯过程中，如发生吸入低浓度氧、呼吸功能障碍引起低氧血症。循环功能障碍、血载运氧异常（贫血、CO中毒），以及代谢增加所致的供氧不足，发生组织缺氧。另碱中毒不利氧合血红蛋白释放氧给组织细胞利用，还因氰化物类中毒使组织细胞不能利用O_2，均能造成组织缺O_2（hypoxia）。严重缺O_2影响组织氧化磷酸化过程，以致能量供应不足，若为无氧代谢，其能量转化率低，高能量磷酸键仅为氧化代谢的1/19。故严重缺O_2引起代谢紊乱，发生多脏器功能损害，乃至危及生命。为维持机体重要脏器新陈代谢，氧气治疗（oxygen therapy）能增加对组织氧的供应，改善组织缺O_2，但不是单纯靠氧疗都可以纠正组织缺O_2；相反，氧疗应用不当，如持续高浓度氧疗会引起氧中毒（oxygen toxicity），缺O_2将进一步加重，使病情恶化，所以必须开展合理氧疗和防治氧中毒。

第一节　氧疗的原理及其临床应用

氧疗是通过增加吸入氧浓度（F_IO_2），提高肺泡氧分压（P_AO_2），加大肺泡膜两侧氧分压差，促进氧的弥散，提高动脉血氧分压（PaO_2）和血氧饱和度（SaO_2），增强向组织的供氧能力，改善，乃至纠正组织缺O_2。

一、氧疗对不同原因组织缺O_2的治疗作用

（一）呼吸系统疾病所致的低氧血症

1. 肺泡通气不足　因神经肌肉、胸廓及气道疾病所致的急慢性肺泡通气不足，引起PaO_2下降和$PaCO_2$升高，且缺O_2和CO_2潴留的程度是相对应的。虽氧疗能明显提高PaO_2，但无助于CO_2排出，如氧疗抑制通气，CO_2潴留更趋严重。人工或机械通气能有效提高肺泡通气量。

2. 通气与血流比例失调　由于吸入气体或血流在肺内分布不匀会引起通气与血流比例失调，当通气（$\dot{V}_A$）与血流（$\dot{Q}_A$）之比值小于0.8时，会发生不同程度的从右至左的效应分流，产生低氧血症；若$\dot{V}_A/\dot{Q}_A>0.8$，会使生理死腔增加。氧疗能提高通气不足的肺泡氧分压，可使PaO_2上升。

3. 右至左的分流增多（即静脉血掺杂$\dot{Q}s/\dot{Q}T$增多）　健康人心排出量中约有3%的静脉血不经过肺毛细血管进行气体交换而直接进入动脉血，称为右至左的分流。少量的分流不会引起低氧血症。由于先天性心脏病、肺动-静脉瘤等病理性解剖分流，还有肺炎性实变、肺水肿或肺不张等因肺泡无气所致的毛细血管分流，这种右至左的分流的增加，会引起低氧血症。氧疗不能提高分流的静脉血的氧分压，若分流量超过35%以上，则吸高浓度O_2亦难以纠正低氧血症。

4. 弥散功能障碍　当呼吸面积减少，弥散距离增加，间质发生胶原改变，均可影响弥散功能。因O_2的弥散能力仅为CO_2的1/20，故弥散障碍只产生单纯缺O_2。吸O_2可使P_AO_2升高，提高肺泡膜内侧的氧分压差，弥散量随之增加，一般弥散障

碍所致的低氧血症，吸中等浓度氧（35%～45%），可缓解缺 O_2。

从上可知通气与血流比例失调，右至左静脉血分流增加，以及弥散功能所致的换气障碍的结果，均导致低 O_2 血症，并无 CO_2 潴留，由于缺 O_2 刺激化学感受器引起通气过度，反使 $PaCO_2$ 偏低。

（二）大气性缺氧

因由于高原、高空的大气压过低、或其他因素，如谷仓因湿热促使稻谷代谢增加，消耗空气中的氧，从而吸入低浓度氧的空气导致缺 O_2，这些均可氧疗纠正之。

（三）氧耗量增加

由于发热、寒战发抖、抽搐等，使机体耗氧量增加，加重患者缺 O_2，在氧耗量（$\dot{V}O_2$）增加的情况下，要维持 PaO_2 正常，必须成倍地增加肺泡通气量，如 $\dot{V}O_2$ 分别为 200ml、400ml 和 800ml，则 V_A 需相应增至 3L、6L、12L。有通气功能障碍的患者，肺泡通气量不能增加，PaO_2 降低，发生低 O_2 血症。氧疗能提高 PaO_2，可改善缺 O_2。

（四）氧运载障碍

严重贫血引起组织缺 O_2，因 PaO_2 和 SaO_2 均正常，氧疗无效，只有输血或治疗贫血方能改善组织缺氧。CO 中毒是由于 CO 与 Hb 亲和力比 O_2 大 300 倍，而结合成的 HbCO 的离解又比 HbO_2 离解慢 3600 倍，还会影响 HbO_2 释放 O_2，导致组织细胞缺 O_2，可 PaO_2 属正常或偏低，只有高压氧疗，在 2～3 大气压下吸纯 O_2，此时溶解的氧达 6.6Vol%，能满足组织需要，并可加速 HbCO 的离解，促进 CO 清除。

（五）循环障碍

心功能不全、血容量不足、休克等引起微循环障碍造成组织缺氧，氧疗有一定帮助作用。

（六）组织细胞不能利用氧

如氰化物中毒阻断了细胞氧化过程中的电子传递，使组织细胞不能利用氧，可用 4-二甲基氨基苯酚解毒剂，吸高浓度氧使 PaO_2 升高，提高组织细胞对氧的摄取能力，并对失活的细胞呼吸酶具激活作用。

二、合理氧疗

本文重点是阐述呼吸系疾病所致低氧血症的氧疗，从上述可知低氧血症与多种因素有关，临床上往往不是单一的因素（通气不足、通气与血流比例失调、右至左的分流或弥散障碍），可有几种因素障碍同时存在。在氧疗前应密切结合患者病情和实验室资料进行分析，为合理氧疗提供客观依据。

首先应了解患者呼吸衰竭（以下简称呼衰）属急性还是慢性缺 O_2，因前者不像后者的呼吸功能损害逐渐加重，低氧血症可增加红细胞生成素，刺激骨髓引起继发性红细胞增多，增加血液携氧量，以及机体重要脏器有一定代偿耐受能力。如急性呼衰不及时纠正严重缺 O_2，会危及重要脏器损害，乃至患者生命。

其次要知道患者属何种性质的缺氧，是非阻塞性肺病（肺炎所致的实变、肺水肿、肺不张、弥散性肺间质纤维化、肺血管性质疾病等），还是阻塞性肺病（慢性支气管炎肺气肿、肺心病、支气管哮喘等）或神经肌肉、胸廓、呼吸肌等病变影响呼吸泵功能。前者为肺换气功能障碍导致缺 O_2，刺激化学感受器使通气过度，发生低二氧化碳所致的低碳酸症，称Ⅰ型呼衰；后者若为单纯肺泡通气不足，发生缺 O_2 和 CO_2 潴留的Ⅱ型呼吸衰竭，另因气道阻塞，引起吸入气体分布不匀，造成通气与血流比例失调，以及弥散障碍，使缺 O_2 加重。若非阻塞和阻塞性因素同时存在，则缺氧更为严重。

还需了解患者缺 O_2 程度，何时需氧疗，即氧疗指征。随着缺 O_2 程度的不同，可出现不同的临床表现，如唇指甲紫绀、气急、智力和神志的改变，以及各脏器功能受到影响等，但症状、体征还受到 CO_2 潴留，酸碱平衡失调和电解质紊乱的影响。应作动脉血气分析，它不但能明确患者属何种类型的呼衰，还可知道缺氧的严重程度和有无酸碱平衡失调，为合理氧疗提供客观依据。健康人 PaO_2 参照值为 13.3～0.3×年龄±0.67（kPa），或为 100～0.3×年龄±5（mmHg）。凡低于此下限值，称为低氧血症（hypoxemia），但这并不是氧疗的指征，因 PaO_2 从 13.3kPa（100mmHg）降至 8kPa（60mmHg），其 SaO_2 仍大于 90% 以上。据血红蛋白氧离解曲线特性，当 PaO_2 < 8kPa（60mmHg）时，SaO_2 开始随血氧分压陡直下降，急性患者应考虑氧疗。加上患者夜间睡眠时，PaO_2 由于呼吸浅慢、肺泡的陷闭可下降 0.66kPa（5mmHg）或更多，组织会发生缺氧和心肌损害。从理论而言，组织缺氧才是考核缺氧的可靠指标，最好结合混合静脉血氧分压（$P\bar{V}O_2$）的变化，若低于 5.3kPa（40mmHg）或 4.67kPa（35mmHg），说明组织缺氧。故 Mithocher 提出若 $PaCO_2$ < 6kPa（45mmHg）、PaO_2 < 8.7kPa（65mmHg）时，$P\bar{v}O_2$ 降低需氧疗，或 $PaCO_2$ > 6kPa（45mmHg），PaO_2 < 6.7kPa（50mmHg）时，$P\bar{v}O_2$ 降低亦需氧疗。

（一）呼吸或心脏呼吸骤停

一般健康人平静时每分钟心输出量5L，CaO_2为20Vol%，血液输送氧量1.0L，机体每分钟氧耗量为200ml～300ml。一旦因多种突发因素如电击、脑外伤、脑炎、药物麻醉或中毒等直接或间接抑制呼吸中枢，以及神经-肌肉疾患，如脊髓灰白质炎、急性多发性神经根炎、重症肌无力等均可影响通气不足，乃至呼吸停止。在功能残气位机体能保持肺循环，仍能藉肺泡与混合静脉血的氧和二氧化碳分压差继续进行气体交换，即称弥散呼吸，它仅可提供机体1.5～2min的氧。一般认为$PaO_2 \leq 4.0kPa$（30mmHg）时，心、脑、肾、肝等重要脏器的氧代谢发生严重障碍，当$PaO_2 < 2.7kPa$（20mmHg），脑组织发生不可逆的损伤。如有呼吸系疾病肺功能不全的患者呼吸停止，则可抢救的时间更短暂。所以一旦呼吸停止，应立即在现场清理口腔分泌物，在呼吸道通畅下，作口对口的人工呼吸。操作者应先作快速深呼气至残气位，再快速吸至肺总量，随即将气吹入患者口中，这样比在功能残气位作深吸气后所呼出的氧浓度要高。如有条件作带气囊导管的口腔气管插管，手控简易呼吸囊进行高浓度或纯氧的人工通气。如伴心脏停搏，还应作有效的体外心脏按摩等有关心肺复苏的抢救措施。随后再调换成呼吸机进行合理氧疗的机械通气。

（二）急性呼衰时的氧疗

原肺功能正常，因肺部或胸廓气道病变发生急性缺氧，或缺氧伴CO_2潴留患者的氧疗。

1. 单纯缺氧　急性肺炎实变、肺水肿和肺不张等换气功能损害发生缺氧，刺激化学感受器或肺内牵拉感受器，使肺泡通气过度，$PaCO_2$偏低。可给予吸入较高氧浓度（35%～50%）或高浓度氧（>50%），纠正低氧血症，通气过度可随之改善。而严重的急性呼吸窘迫综合征由于肺内动静脉样分流为主的换气功能障碍，若分流量>35%以上，吸氧浓度>60%至100%，仍得不到纠正缺氧，则应结合呼气末正压机械通气（PEEP）、利尿等综合措施以改善缺氧，随时要注意降低吸氧浓度，以防氧中毒发生。

2. 缺氧伴二氧化碳潴留　由于肺部病变的换气功能损害进一步加重，因肺顺应性降低和通气量增加等可使呼吸功增加，呼吸肌氧耗量高达正常人10倍以上。当呼吸肌疲劳，肺泡通气量急剧下降，发生二氧化碳潴留，缺氧更严重。或胸廓、神经肌肉和气道等病变所致的急性肺泡通气不足，而发生严重缺氧伴CO_2潴留，均应采用机械通气氧疗。

（三）慢性呼衰急性发作时的氧疗

1. 单纯缺氧　对弥散性间质性肺炎、间质性肺纤维化、肺间质水肿、肺泡细胞癌及癌性淋巴管炎的患者，主要表现为弥散损害，通气与血流比例失调所致的慢性缺氧，常因肺部感染发生呼衰加重。一般以较高氧浓度可纠正缺氧，而更晚期的患者吸高浓度氧效果亦差，如发生CO_2潴留时，必要时可作机械通气氧疗，但预后不佳。

2. 缺氧伴二氧化碳潴留的氧疗　其氧疗原则应为低浓度（<35%）持续给氧，其原理如下：慢性呼衰失代偿者缺氧伴CO_2潴留是通气不足的后果，由于高碳酸血症的慢性呼衰患者，其呼吸中枢化学感受器对CO_2的反应性差，呼吸的维持主要靠低氧血症对颈动脉窦、主动脉体的化学感受器的驱动作用，若吸入高浓度氧，PaO_2迅速上升，使外周化学感受器丧失低氧血症的刺激，患者变慢而浅的呼吸，$PaCO_2$随之上升，严重时可陷入CO_2麻醉状态，这种神志改变往往与$PaCO_2$上升的速度有关；吸入高浓度氧，解除低O_2性肺血管收缩，使高肺泡通气量与血流比（$\dot{V}_A/\dot{Q}_A$）的肺单位中的血流向低$\dot{V}_A/\dot{Q}_A$比肺单位，加重通气与血流比例失调，引起生理死腔与潮气量之比（V_D/V_T）的增加，从而使肺泡通气量减少，$PaCO_2$进一步升高；根据血红蛋白氧离解曲线的特性，严重缺氧，PaO_2与SaO_2的关系处于氧离解曲线的陡直段，PaO_2稍有上升，SaO_2便有较多的增加，但仍有缺氧，能刺激化学感受器，减少对通气的影响；低浓度氧疗能纠正低肺泡通气量（$\dot{V}_A$）的肺泡氧分压（P_AO_2），此与吸入不同氧浓度时肺泡氧分压与肺泡通气量的关系曲线，都有前段陡直，后段平坦的特点，当吸入30%以上的氧浓度，虽肺泡通气量低于1.5L/min，P_AO_2保持在10.67kPa（80mmHg）以上，而肺泡二氧化碳分压（P_ACO_2）将超过13.3kPa（100mmHg），一般吸入低浓度氧，$PaCO_2$上升不超过17/21，即PaO_2上升2.8kPa（21mmHg），则$PaCO_2$上升不超过2.26kPa（17mmHg）。

实践证明间歇氧疗并不能防止CO_2进一步潴留，然而停吸氧会加重缺氧和CO_2潴留。目前对伴CO_2潴留的低氧血症应持续低浓度氧疗。

对肺泡通气不足伴换气损害的缺O_2更严重的呼衰患者，需较高浓度氧疗，为防止CO_2麻醉，可加用呼吸兴奋剂监测其疗效，如无效、应给予鼻罩或口鼻面罩，或建立人工气道机械通气氧疗。

（四）慢性呼衰缓解期的长期氧疗

近20多年来，国内外对慢性呼衰缺O_2患者开展长期氧疗，并取得较好疗效。如英国医学研究中心（MRC）对慢性阻塞性肺病（COPD）低氧血症患者每日持续吸氧15h（包括睡眠），随访5年的结果表明其生存率比非氧疗组高，分别为55%和33%。在美国夜间氧疗试验（NOTT）组，对COPD低氧血症患者随机分每日夜间氧疗（12h）和持续氧疗（19～24h）两组，26个月氧疗结果示持续氧疗组的存活率为夜间氧疗组的1.94倍。云南省人民医院对COPD中度肺心病缓解期患者开展长期家庭氧疗，每日吸氧15～24h，3年后，氧疗组的病死率为20%，而对照组病死率60%。以上说明吸氧者优于不吸氧者，长期吸氧者疗效最佳。由于长期氧疗提高慢性呼衰患者的动脉血氧分压和氧合血红蛋白浓度，增加组织供氧，改善心脑肺肾功能，降低肺动脉压、红细胞和血粘度，减轻水钠潴留，防止肺心病恶化，改善呼吸困难和睡眠，增强活动能力和耐力，从而减少失代偿性急性呼衰的发生率、住院次数、时间和医疗费用，使患者的寿命延长和提高了生活质量。慢性呼衰患者的PaO_2 < 7.3kPa（55mmHg）或$PaO_2$7.3kPa～8kPa（55mmHg～60mmHg），伴右心功能不全，红细胞增多，血细胞比容>55%；以及PaO_2>8kPa，夜间睡眠时，SaO_2<88%，均可给予长期氧疗。通常以鼻导管或鼻塞吸入低浓度氧（<30%），每日吸氧不少于12h，但要注意随访动脉血气分析，有无$PaCO_2$进一步升高。活动或呼吸锻炼时可适当增加吸入氧浓度。有条件者可开展家庭氧疗，氧源一般采用高压缩氧气筒、利用分子筛将空气中氮滤过的浓缩制氧器，还有液态氧罐等装置。医务人员通过定期家访了解患者病情，调节氧流量，指导其康复呼吸锻炼等。若伴有CO_2潴留的缺O_2患者，晚间可作鼻面罩双气道正压通气（BiPAP）氧疗。

（五）给氧方法

鼻导管或鼻塞给氧，此为常用的氧疗方法，其吸入氧浓度（F_IO_2）与吸入氧流量大致呈如下关系：$F_IO_2 = 21 + 4 \times$吸入氧流量（L/min）。但应注意同样氧流量，吸入氧浓度随吸入每分钟通气量的变化而改变。若低通气量吸氧，其实际氧浓度要比计算的值高；而高通气量吸入则相反，张口呼吸时FIO_2亦低。鼻导管应插入接近软腭的深度，还需定期检查导管有无分泌物的阻塞，保持导管的通畅，若流量>6L/min会造成难以耐受的刺激和鼻粘膜上呼吸道的干燥。若在氧源上装上具高科技电子阀门和微电脑的脉冲吸氧配件（pulse oxygen supply），它仅在吸气前2/3喷射出所需的氧气进入肺部，而在吸气后期吸入外周具一定湿度的空气、保护呼吸道纤毛功能，利分泌物排出不招致感染，其氧耗量仅为持续吸氧的32%，其还具有可调呼吸停顿3s至20s的发声或出现红灯的呼吸监护装置。

面罩供氧是通过Venturi原理，利用氧流量产生负压，吸入空气以稀释氧，调节空气进量可控制吸入氧浓度在25%～50%范围内，面罩内氧浓度较稳定，其缺点是进食、咳痰不便。

经气管氧疗在第1气管环平面经皮插入内径为1mm～2mm组织相容性好、强度高的导管，将氧送至隆突上2cm处的气管内。氧流量要比经鼻氧疗减少35%～50%，且供氧不随呼吸形式的变化而改变。缺点易发生干燥分泌物阻塞导管末端，需每日用生理盐水冲洗2～3次，保持导管通畅供氧。约有6%发生皮下气肿，一般1～2天吸收。咳嗽剧者可用利多卡因0.5ml注入，每日3～4次。对有严重缺氧、CO_2潴留、气道高反应性、大量分泌物、严重心律不齐和精神焦虑的患者应慎用。

高频喷射通气（HFjV） 呼吸频率每分钟60～120次，氧气驱动压0.8kg～1.5kg/cm^2，在气道开放条件下进行低潮气量、低气道压，对循环功能影响小，可产生自发性呼气末正压0.20～0.50kPa（2cmH_2O～5cmH_2O），增加功能残气的机械通气，使PaO_2上升。这种单纯性缺氧的疗效较好，如频率太快，潮气量过小，会影响CO_2排出，经适当的调节呼吸频率，增加潮气量和延长呼气时间，$PaCO_2$可能会有所下降。

配合机械通气，通过空气与氧混合装置控制吸入氧浓度。

第二节 氧中毒的防治

氧对细胞生物效应具双重作用，组织细胞有氧代谢产生足够能量才能维持正常生理功能，随着氧分压降低，影响细胞有氧代谢，对细胞损害加重。相反过高的氧分压同样会损伤细胞。氧分压（横轴）与其对细胞的生物效应（纵轴）呈⌒曲线，平坦部为最佳生物效应的氧分压。1873年Paul Bert首先系统研究氧中毒（oxygen toxicity），并报告高压氧（hyperbaric hyperoxia）对机体中枢神经和肺组织等器官的损害。在常压下吸高浓度氧（normobaric hyperoxia）亦可引起肺、脑等重要脏器的损

伤，称高氧中毒（hyperoxia toxicity），现着重阐述高氧吸入对机体的毒作用及其防治。

一、氧毒性作用的机制

在正常情况下，弥散到细胞内的氧分子，由细胞线粒体内细胞色素氧化酶催化还原成水的同时，约有2%的氧分子在还原过程中形成氧自由基（free radicals of oxygen），包括超氧阴离子自由基（O_2^-）、过氧化氢（H_2O_2）和羟自由基（·OH）。而·OH是在H_2O_2还原成H_2O的中间产物，是最强的氧化基因。这些氧自由基引起生物体不良的氧化反应，包括细胞膜脂质的过氧化反应，蛋白质巯基的氧化和交联，以及DNA和RNA交联反应等。损伤生物膜，细胞内的酶损伤线粒体，影响氧化磷酸化的过程，导致三羧酸循环障碍，使细胞呼吸功能丧失。但氧自由基可被组织抗氧化系统（tissue antioxid system）所清除，如过氧化物歧化酶（SOD）清除O_2^-、过氧化氢酶清除H_2O_2，若有效地清除O_2^-和H_2O_2，亦阻止了活性最强的·OH产生。还原型谷胱甘肽过氧化酶，还原型谷胱甘肽酶、维生素E、维生素C亦可减少氧自由基的产生。

在吸入高浓度氧后，由于肺泡氧分压和PaO_2过高，氧自由基生成速度加快，其量超过组织抗氧化系统的清除能力，从而损伤组织细胞发生病理改变，其损伤程度与吸入氧浓度和持续时间有关。所以目前一般认为氧中毒主要以氧自由基学说来解释（free radical of oxygen）。

二、氧中毒的病理及其病理生理

高浓度氧（高氧分压）吸入对机体组织的毒作用，首先受损伤的是呼吸系统。健康人吸70%～95%氧3h见气管粘液流动速度减慢，6h后上呼吸道粘膜充血、水肿、分泌亢进等炎症反应。过氧化物刺激巨噬细胞生成并释放趋化因子，促使中性粒细胞粘附到内皮细胞上发生炎症反应，损伤内皮细胞，肺毛细血管通透性增加，肺泡和间质水肿、出血，纤维蛋白渗出，Ⅰ型上皮细胞破坏，透明膜形成。进一步发展可见Ⅱ型肺泡上皮细胞肥大增生，纤维母细胞增殖，胶原合成加速，肺组织纤维化。严重时发生急性呼吸窘迫综合征的病理改变。

高氧浓度吸入，抑制气管、支气管的纤毛运动，气道清除力降低，肺泡巨噬细胞的吞噬灭菌能力减弱，干燥的氧气使分泌物粘稠不易排出，更易发生感染，加重气道阻塞，使吸入气分布不匀，高浓度氧吸入，不断将肺泡氮被洗出，肺泡内留存为可吸收的氧、二氧化碳和水，加上肺泡表面活性物质减少，肺泡和间质水肿，一旦气道或小气道阻塞，肺泡和肺小叶，乃至肺叶发生萎陷或不张，引起肺容量变小，肺顺应性和弥散量减少，通气/血流比例失调严重，肺内右向左分流增加，发生换气功能损害，以致缺氧更为严重，造成多脏器功能损害。

若健康人吸纯氧，不但使PaO_2很高，PaO_2可高达80kPa（600mmHg）以上会使肺组织严重损害，还可使重要脏器受损，如视网膜的毛细血管受损，导致其闭塞，造成晶体后纤维组织增生，视力丧失；当PO_2超过2.5ata时，会出现中枢神经系统症状。另由于Haldane效应不利于血液血红蛋白从组织摄取二氧化碳。更要强调的是高浓度氧吸入，即使P_AO_2很高，并无高PaO_2，组织损害主要局限于肺。此外，PaO_2过高可促进交感-肾上腺素分泌功能亢进，削弱对循环的血管活性物质的清除作用，可能会加重肺的损伤。

健康人在常压下，一般能长期耐受吸<35%的氧，或短期吸40%以下氧可无明显氧中毒症状，吸50%氧44h后，作支气管肺泡灌洗（BAL），发现支气管灌洗液（BALF）中的脂质过氧化物比21%氧的基础值增加10倍以上，弹性蛋白酶抑制活性较基础值明显增加，肺巨噬细胞（AM）合成及释放白细胞三稀（LTB_4）明显增高，细胞总数、AM、嗜酸细胞，淋巴细胞均明显增高。虽于2周后可恢复正常，但$F_IO_2$50%仍不应作为长期氧疗的吸氧浓度。F_IO_2>60%时，1～2天可致肺损伤、吸纯$O_2$12～24h时有胸骨后不适，鼻塞、咽喉痛、肺活量减少，少数病人10～100h后，有严重顽固性咳嗽、胸痛、呼吸窘迫、感觉异常、头痛、恶心呕吐和食欲不振，重者肺部X线胸片可见浸润阴影，可伴有胸腔积液等表现。氧中毒还存在个体差异，一些感受性增强因素，如甲状腺、肾上腺皮质激素、交感神经刺激等、营养不良致组织抗氧化系统生成不足、维生素E缺乏，均可增强对高氧敏感性。相反，逐步提高的氧浓度或间断吸氧由于机体适应性，可减轻氧对机体的毒作用，这可能与机体有足够时间产生抗氧化酶类有关。所以氧中毒与多种因素有关，尚难明确氧中毒的吸氧浓度。从上可知，$F_IO_2$50%可引起肺部细胞学及炎性介质的变化。根据吸氧浓度（横坐标）与分流量（纵坐标）的关系呈曲线形改变（◡），从$F_IO_2$21%增至50%分流量逐渐减少，当F_IO_2>50%以后，则分流量不断上升，所以现一般认为F_IO_2>50%为高浓度

氧疗。最理想的氧疗应对患者组织细胞具最佳生物效应和右至左的分流量亦有所减少的氧浓度。

三、氧中毒的防治

防治氧中毒的发生，首先应避免不必要的高浓度氧吸入，如低浓度氧疗既可改善因通气不足和通气/血流比例失调所致的 COPD 呼衰时的缺氧，又可防止加重 CO_2 潴留。而对因换气功能损害的呼衰患者，确需高浓度氧疗，亦应根据病情，采取下列综合措施，在改善组织缺氧条件下，逐步降低吸氧浓度，以减轻氧的毒副作用。

需吸高浓度氧的患者可尽早作鼻或口鼻面罩呼气末正压通气（PEEP）或持续气道内正压通气（CPAP），必要时进行经鼻气管插管或气管切开呼气末正压机械通气。因 PEEP 使萎陷的小气道、肺泡扩张、促进肺间质和肺泡水肿消退，提高肺顺应性，增加功能残气量，改善通气/血流比例失调，降低肺内右至左的分流，降低呼吸功，减少氧耗量，从而提高 PaO_2，使 $SaO_2>90\%$。如 PEEP 疗效较差时，在心功能许可情况下，还可适当延长吸气末的停顿时间，或采用反比通气（IRV），以利气体分布均匀，更进一步地改善换气功能。

近年来采用吸 NO，可使肺动脉压和肺血管阻力降低，改善通气/血流比例，增加动脉血氧含量，改善组织缺氧，而不影响体循环血管扩张，以利降低吸氧浓度。

维持足够的血红蛋白含量和循环功能的改善，以提高其携氧能力。在电解质（K^+、Na^+、Cl^-）正常情况下，应用利尿剂（速尿），促使肺间质、肺泡及支气管粘膜水肿消退，以改善换气功能。加强气道湿化，稀释分泌物，并作翻身拍背体位的引流和吸出分泌物，以及雾化吸入 β_2 激动剂和抗胆碱能药物使支气管扩张，以保持呼吸道通畅，必要时，可短期应用糖皮质激素。发热者应给予降温以减少需氧量。加强营养，给予高蛋白和多种维生素，尤其维生素 E 和维生素 C 以及微量元素硒、钴、锌、镁等，增加机体抵抗力、免疫力和提高组织的抗氧化能力。当然更重要的是及早控制引起缺氧的原发病，如根据痰细菌的敏感性选用有效的抗生素控制感染等。如有 1 例 70 岁慢性支气管炎、肺气肿伴肺间质纤维化肺心病的慢性呼衰患者，缓解期 $PaO_2$6.6kPa（50mmHg）左右，$SaO_2$88%左右，平日在家吸低流量氧疗。由于肺部广泛炎症引起失代偿性急性呼衰发作，经气管切开作呼气末正压通气〔PEEP 0.50kPa，（5cmH_2O）、潮气量 500ml〕治疗，100%氧，PaO_2 仅 7.1kPa（53.3mmHg）、$SaO_2$83.2%。在脉氧仪动态监测血氧饱和度，使 SaO_2 维持在 90%以上，将 PEEP 从 0.50kPa（5cmH_2O）逐步增加至 1.47kPa（15cmH_2O），潮气量增至 650ml，并用速尿利尿。10h 后，F_IO_2 从 100%降至 60%，$PaO_2$7.8kPa（58.5mmHg）、$SaO_2$92.8%。因消化道出血，输新鲜血、静脉高营养、控制补液量、补充电解质、速尿利尿、体位引流充分吸出分泌物，以及抗生素等积极治疗，3 天后 PEEP 降至 0.98kPa（10cmH_2O），1 周后降至 0.59～0.79kPa（6～8cmH_2O）。肺部炎症逐渐吸收，1 月后 F_IO_2 从 60%降至 50%，F_IO_2 从 50%另降至 40%又化 1 个半月，以后患者吸氧浓度维持在 35%～40%，SaO_2 维持在接近 90%左右。患者远近记忆力佳、视力良好，胸部 X 片两肺炎症吸收，仅肺间质改变比发病前稍有增加，心电图示心肌缺血改善，肝肾功能无异常。从临床实践中体会到，只要重视合理氧疗，采取综合措施，积极控制原发病，逐步降低吸氧浓度，氧中毒一般是可以防治的。

（钮善福）

参考文献

1. 崔祥瑛，王鸣岐，萨藤三．实用肺脏病学．上海：上海科学技术出版社，1991
2. 刘志光，等．高浓度氧疗致慢性阻塞性肺疾病患者动脉血二氧化碳分压增高的机理．中华结核和呼吸病杂志，1992，3:170
3. Spearman CB, Sheldon RL, Egan DF. In: Egan's fundamentals of Respiratory Therapy. 4th ed. St Louis: Mosby, 1982. 422～480
4. European Society of Pneumology task grop. Recommendations for long term Oxygen therapy. Eur Respir J, 1989, 2 (2) 160～164
5. Tiep BL. Long-Term Home Oxygen Therapy. Clin chest Med. 1990, 11 (3) :505～521
6. Lodato RF. Oxygen Toxicity. Critical Care Clinics, 1990, 6 (3) :749～763
7. Bryan CL, Jenkinson SG. Oxygen Toxicity. Clin chest Med, 1988, 9 (1) :141～151
8. Jackson RM. Molecular Pharmocologic and Clinical aspects of Oxygen-Induced lung Injury. Clin chest Med, 1990, 11 (1) 73:84

第十二章 机械通气

随着呼吸生理理论的发展，呼吸机的技术性能不断改善，机械通气在临床的应用不断增多、机械通气可大大减低呼吸衰竭的病死率，是治疗呼吸衰竭重要而有效的手段。但如应用的不适当，不仅造成人力、物力浪费，也会给机体带来各种有害影响，甚至造成不可挽回的后果。为达到合理应用机械通气的目的，从事机械通气治疗者不仅要有丰富的临床知识，也必需掌握一定程度的呼吸生理知识及专门技术，并对所应用呼吸机相当熟悉。本章重点从临床应用角度介绍有关机械通气的知识和技术。

第一节 机械呼吸机的工作原理

一、机械呼吸机的分类

习惯于简称为呼吸机的机械呼吸器，是一系列肺通气装置（lung ventilator）的总称。ventilator 意为通气器，这一用语的涵义要比 respirator（呼吸机）更为准确，因机械呼吸机只能协助或代行机体通气的功能，对气体交换过程中必不可少的弥散、肺循环等功能的实施，影响很少或毫无影响。事实上通气器并不能代行完整的呼吸功能，与临床上应用的人工心肺机、人工肾等人工脏器的意义有所不同。从事机械通气治疗的临床工作者，应当熟悉有关机械通气的基本理论，既认识到呼吸机改善通气的巨大作用，又充分了解它的局限性。在术语方面，本章仍采用国内习惯用法，通称 ventilator 为呼吸机或呼吸器。

（一）医用呼吸装置的分类

按照国际标准化组织（ISO）1972 年的规定，医用呼吸装置（breathing machine for medical use）应包括表 11-12-1 各项中的所有装置。表中第 7 项，近年来发展起来的高频通气装置，为笔者所加入；表 11-12-1 中 1～3 项为气道内正压通气装置；4 为体外负压通气装置；5，6 为通过被动运动的方法引起呼吸运动的装置。通过电刺激膈神经引起膈肌收缩而产生通气的方法，应包括在第 6 项中。此种人工通气方法，对因神经肌肉疾患引起的通气障碍有一定的治疗作用，但目前仍处于实验探讨阶段。

在表 11-12-1 中所列各装置中能应用于成人，确实能达到通气目的，并可代行通气功能数小时以上者，只有 1，2，4 项。2 项复苏器，临床上习惯于称为简易呼吸器，4 项体外负压通气装置，目前已很少应用。本章中机械呼吸机或呼吸机的概念，除特殊注明者外，仅指表 11-12-1 第 1 项的各种正压肺通气器。

表 11-12-1 医用呼吸装置的分类

1. 肺通气器	1）铁肺
1）控制型	2）胸骨式
2）辅助型	3）带式
3）控制-辅助型	5. 摇动器
2. 复苏器	6. 电刺激器
1）手动	7. 高频通气器
2）气动	1）高频正压通气(HFPPV)
3）电动	2）高频射流通气(HFJV)
3. 吸入治疗用通气器	3）高频振动(HFO)
4. 体外式通气器	

（二）正压与负压呼吸机

像自然呼吸那样，吸气时吸气肌收缩，胸腔负压增大，肺泡内压下降低于大气压水平，将体外环境中的气体吸入肺内；在呼气时则靠吸气时所贮存的势能释放，而将气体呼出，这种呼吸运动称为负压呼吸。相反，如大多数机械通气那样，吸气时提高气道口处的压力，使超过肺泡压，将气体压入肺内的通气方式称为正压呼吸。当今在临床上应用的呼吸机，大都采用正压呼吸的通气方式。正压呼吸，不同于生理状态的负压呼吸，对机体有一定的不良影响，无奈因为技术上的困难，使用机械装置很难有效地完全模仿生理情况下机体的复杂呼吸运动。

自本世纪 30 年代到 60 年代期间，体外负压呼吸机曾在临床上应用。其方法是将除头部以外的整个人体（或仅胸部），密封于一顺应性极小的硬质容器中。用电泵间歇抽气，使容器中产生负压，进而使胸腔负压增加以致肺泡压低于大气压，于是，气体吸入肺内。当初曾认为，此种通气方法，吸气时胸腔负压增大，与自然呼吸类似，有利于静脉回流，因而优于正压呼吸，但事实上由于整个身体（或大部分躯干部）处于负压环境中，末梢静脉扩

张，血流重新分布，结果对血液循环的影响与正压呼吸并无多大差别。而且，体外负压呼吸还有某些缺点，例如这种通气方法不能保证有效的通气量，如果上气道有阻塞，则体外负压可促使肺不张、肺水肿等严重合并症的发生。再加上这种装置本身笨重、护理困难等等，今日铁肺完全让位于正压呼吸机。但国外仍有人在致力于胸胃式及带式体外通气器的改进。

二、呼吸机的动力

机械呼吸器的动力来源于电力、压缩气体，或二者的结合。

（一）气动机械呼吸机

气动机械呼吸机的通气以压缩气体为动力来源，其所有控制系统也都是靠压缩气体来启动。由高压压缩气体所产生的压力，通过机械呼吸机内部的减压阀、高阻力活瓣，或通过射流原理等方式而得到调节，从而提供适当的通气驱动压及操纵各控制机制的驱动压。

（二）电动机械呼吸机

单靠电力来驱动并控制通气的呼吸机，称为电动机械呼吸机。电动机械呼吸机也需要应用压缩氧气，但只是为了调节吸入气的氧浓度，而不是作为动力来源。电可通过带动活塞往复运动的方式来产生机械通气，或通过电泵产生压缩气体，压缩气体再推动风箱运动而产生通气。

（三）电-气动机械呼吸机

电-气动机械呼吸机，只有在压缩气体及电源二者同时提供动力的情况下才能正常工作与运转。通常情况是，压缩空气及压缩氧气按不同比例混合后，既提供了适当氧浓度的吸入气体，也供给了产生机械通气的动力。但通气的控制、调节，及各种监测、警报系统的动力则来自电力。所以这类呼吸机又称为气动-电控制呼吸机。比较复杂的多功能定容呼吸机大多都采用这种动力提供方式。

三、呼吸机的功能组成

当前在世界上应用的机械呼吸机多达数百种，从简单的气动定压型机械呼吸机，到装有电子计算机及各种辅助设备的定容型多功能呼吸机。国内临床上常用的亦有数十种之多。这些机械呼吸机的设计、构造、操作方法等都互不相同，很难以一个统一的模式来加以阐述。但无论如何复杂的呼吸机，按各部分构造的功能不同，大致可分为如表11-12-2所示的几个功能组成部分。以下分别阐述各部分的功能与调节。

表11-12-2 机械呼吸机的功能组成

1. 基本功能 1）提供可变通气压力或容积 2）调节呼吸频率或呼吸周期 3）调节吸气流速或吸、呼比 4）调节辅助通气的敏感度 2. 次级功能 1）调节吸入气氧浓度 2）加湿、加温功能 3）压力安全阀 3. 特殊功能	1）压力波型选择 2）呼气流速限制 3）深吸气功能 4）呼气末正压(PEEP) 5）压力支持（PSV） 6）自发通气回路 i）间歇强制呼吸(IMV) ii）持续气道内正压呼吸(CPAP) 4. 附属功能 1）监测系统 2）警报系统 3）记录系统

（一）基本功能

呼吸机的基本功能是协助机体完成通气，简单的机械呼吸机，只要具备表11-12-2中第1项1）至3）的各项功能，即可正常工作。不带有自发呼吸触发装置的呼吸机，只能进行控制通气，不能进行辅助通气。

1. 通气量或通气压力　其原理及调节方法随呼吸机种类而不同。定压型呼吸机优先设定压力，通气量决定于通气压力的大小，定容型呼吸机，预先设定通气量，通气压力的大小决定于通气量。

2. 通气频率或呼吸周期　根据呼吸机种类不同，有的设定通气频率，有的则设定呼吸周期时间。呼吸周期指每一次呼吸所耗时间，包括吸气、呼气及静止期所耗时间总和。通气频率与呼吸周期互为决定因素。如已设定通气频率每分钟为12次，则呼吸周期时间固定为5s。反之，如设定呼吸周期为5s，则每分钟有12次规律性机械通气。

3. 吸气流速或吸、呼时间比　吸气流速与吸呼时间比互相关连，互相调节。吸气流速愈快，则吸气时间愈短，在呼气时间不变的前提下，则吸、呼时间比缩小。有的定容型呼吸机可事先设定固定的吸、呼时间比，在通气容积及呼吸频率不变的前提下，吸、呼时间比愈大，吸气流速愈低。相反，吸、呼时间比愈小，吸气流速愈快。

4. 触发辅助呼吸的敏感度　当患者存在着自主呼吸，但又不能维持足够的通气量时，可通过机械辅助通气的方式来增加通气量。所谓辅助通气，就是机械呼吸机靠患者的吸气努力来触发。一般，呼吸机是通过特定的传感器来感知吸气时回路中压力或流速的变化，发出信号启动通气的。调节传感器对压力或流速信号感知的敏感度阈值尽量使机械送气与自发呼吸相协调，是本项调节的目的。如敏

感度过高，患者吸气努力以外的微小压力或流速变化亦可触发机械通气，使通气频率增加，有可能导致通气过度。如敏感度过低，患者呼吸肌无力时难以触发机械通气，使自主呼吸与机械通气不相协调，会增加呼吸肌的疲劳。敏感度的高低，一般以吸气时回路中所产生的负压为指标。成人应小于负0.29kPa（3cmH_2O），新生儿应在29.4～49kPa（-0.3～-0.5cmH_2O）之间。

除敏感度外，从患者吸气努力开始，到机械送气启动的应答时间也很重要。设计不良的呼吸机，其应答时间过长，同样造成自发呼吸与机械通气的不协调，此种现象在自发呼吸频率快时更为明显。设计良好的呼吸机，其辅助通气的应答时间，成人应小于0.1s，新生儿应在0.02～0.05s之间。

（二）其它功能

1．吸入气氧浓度　以电力控制的定容型呼吸机，其吸入气氧浓度的调节十分方便。通过空气、氧气混合器等装置的调节，可以得到比较稳定的任意氧浓度的吸入气体。

以压缩氧气为动力的定压型呼吸机，其吸入气氧浓度不易调节。因为如单纯用纯氧通气，很快就会发生氧中毒，所以必须在吸入氧气中混进空气。Bird Mark呼吸机利用压缩氧气喷出时的射流原理，吸进空气而使纯氧稀释。虽然其设计氧浓度为40%左右，但与患者相接后，因压力增高，一般氧浓度都在50%左右。对于顺应性降低或气道阻力增高的患者，为保证足够的通气量，就必须提高吸气压力，因而氧浓度可高达60%～80%，长期应用很难避免氧中毒的发生。

如果定压呼吸机的雾化器亦以压缩氧为动力，使用雾化器时氧浓度还会进一步增高，应予注意。另外，根据笔者经验，应经常清洗或更换定压型呼吸机（采用射流原理者）的空气过滤器，如长期不清洗，泡沫垫上的进气孔皆被灰尘堵死，实际上无异于呼吸纯氧。

2．压力安全阀　压力安全阀是定容型呼吸机，为避免压力过高造成气压损伤而安装的特殊装置。现代定容呼吸机工作时，如气压超过安全界线，在报警的同时，安全阀打开，中断正压送气。一般认为，正常肺在开胸条件下可以耐受16.7kPa（170cmH_2O）的压力，非开胸时可耐受140厘米水柱的压力。但患某些疾病，如肺气肿时4.9kPa（50cmH_2O）或更低的压力即可产生气胸、纵隔气肿等合并症。所以定容型呼吸机压力安全阀的装置及阈值的调整是十分重要的。

3．警报系统　表11-12-3按照各种呼吸机上装着率的大小，排列了常用的各种警报系统，各种警报系统阈值的设定，应根据不同患者的具体病情来进行。

表11-12-3　机械呼吸机中常用报警装置

1．电源切断 2．压力过低（常提示气路脱开或漏气） 3．压力过高（常提示气路堵塞或气道阻力升高、顺应性下降） 4．氧气或空气源压力不足 5．辅助呼吸时自发呼吸停止	6．辅助呼吸时自发呼吸与机械通气不协调 7．氧浓度过低、过高 8．湿化器中水量不足 9．气道口温度过高、过低 10．呼气时间不足，吸、呼气之比过大

4．记录系统　机械通气呼吸曲线的记录，有利于评价患者病情及治疗经过，总结经验，选择更合适的机械通气条件。资料的保存、积累也有利于科研、教学的需要。

最基本的呼吸力学三要素为容积（V）、流速（V̇）及压力（P），已知此三要素后，通过进一步计算，可得到每分通气量、平均气道内压、气道阻力、顺应性及呼吸功等重要参数。压力通过压力传感器直接测得，流速通过连有差压型传感器的流速计来测得，流速对时间的积分，则为容积。

四、呼吸机的切换方式

所谓切换，就是指从吸气相向呼气相的转变。切换方式，随呼吸机的种类而不同。同一呼吸机也可含有二种以上不同的切换方式。

（一）压力切换

当机械吸气压力达到预定值后，吸气终止，转为呼气，称为压力切换。而压力以外的因素，如吸气容积、吸气时间、吸气流速等，都是可变的。Bird Mark呼吸机就是采用磁力与气压相对抗的方式，来进行压力切换的。因压力预先设定，当顺应性或气道阻力发生变化时，潮气量将随之改变。不能保持稳定的潮气量，是压力切换的缺点。

（二）容积切换

当机械通气容积达到预定值后，吸气停止，转为呼气，称为容积切换。采用容积切换的呼吸机，当气流阻力及顺应性发生变化时，为保证稳定的潮气量，吸气压力随之相应改变。

容积切换可以靠监测活塞或风箱的运动来完成，也可靠监测吸气流速的方法来进行（因流速对时间的积分即为容积）。容积切换是现代呼吸机最常用的切换方式，其优点是可以保持通气量的稳定。

（三）时间切换

吸气时间达到预定值后，吸气转为呼气，称为时间切换。吸气时间固定，当顺应性，气道阻力发生变化时，吸气压力、容积、流速都要发生变化。

（四）流速切换

吸气时流速的波形随时间而变化，当流速达到设定水平时吸气转为呼气，称为流速切换。Bermett PR 呼吸机装有重力敏感阀，当通过这一气阀的流速降低到一定水平时，此阀关闭，吸气停止，呼气开始。

（五）两种以上切换方式的结合

现代容积切换型呼吸机，可并用其它切换方式，使功能增多。容积切换呼吸机的压力安全阀，就是压力切换方式。当压力超过设定安全阈值时，即使尚未达到预定潮气量，安全阀开放，强制提前终止吸气，转为呼气，以避免气压损伤。又如，Bear 1 型呼吸机装有时间切换装置，如因某种原因，吸气时间过长，使吸、呼时间比超过设定安全阈值时，将会中断吸气而转为呼气。此种机制的目的在于保证有充分的呼气时间。

第二节 常用机械通气模式

同一呼吸机往往设有多种不同的通气模式，了解这些模式的意义、应用方法，根据病情适当选用并及时转换，是机械通气的基本技术，兹将常用模式介绍如下：

一、控制通气

其特点是无论患者自主呼吸如何，呼吸机总是按预先设置的频率，潮气量（或压力），进行规律的通气，适用于自主呼吸消失或很微弱的患者，应用于自主呼吸较强患者则很难达到自主呼吸与机械通气的协调。对于自主呼吸亢进的患者，如应用辅助通气模式仍不能使与自主呼吸相协调，有时也可应用药物抑制自主呼吸后采用控制通气模式。

新近生产的呼吸机都兼有控制与辅助通气方式，或二者结合在一起组成辅助/控制通气方式。只有控制通气方式的呼吸机，一般只适用于自主呼吸消失的患者，应用于自主呼吸比较健全者，则很难取得机械通气与自主呼吸的协调。

二、辅助通气

它与控制通气的不同是，机械通气的启动由患者自发吸气动作来触发。因而通气频率决定于患者的自主呼吸，潮气量则决定于预先设定的容积（或压力）的大小。对于自主呼吸频率尚稳定患者，应尽量采用辅助通气而避免采用控制通气模式。

三、辅助/控制通气

是一种较先进的通气模式。它与单纯辅助通气的主要不同是，当自主呼吸频率过慢，每分通气量小于设定值时，呼吸机本身可检知，并自动以控制通气方式来补充，以防止通气不足的发生。应用起来比较安全。如设定的呼吸频率、每分通气量不足以维持正常通气，或因缺氧没有得到解决，或因其他原因自主呼吸频率大于机械通气频率时，患者可额外触发机械通气，使每分通气量增加。

即使采用辅助或辅助/控制通气模式，有时自主呼吸仍难与机械通气协调，这种情况往往多见于自主呼吸频率过快的患者。此时应注意第一节中提到的触发灵敏度的调节，还应注意气路是否有漏气，堵塞，吸氧浓度（FiO_2）是否不足，设定的通气频率，每分通气量是否合适等。如机械通气与自主呼吸不协调，达不到机械通气治疗的目的，有碍于呼吸、循环功能。

四、间歇指令通气（IMV）与同步间歇指令通气（SIMV）

二者的共同特点是，在单位时间内既有机械通气又有自主呼吸。IMV 是控制通气与自主呼吸的结合，SIMV 则是辅助通气与自主呼吸的结合，最近的呼吸机多采用 SIMV 方式，很少有 IMV。该种通气模式主要应用于撤离机械通气的过程中。具体方法是设定不能满足机体需要的机械通气频率，使患者在机械通气间隔内可进行自主呼吸，随病情好转逐渐减少机械通气次数，直至最后停机。

该通气模式的优点是：①不需大量镇静剂；②可减少因通气过度而发生碱中毒的机会；③长期通气治疗时可防止呼吸肌萎缩的发生，有利于脱离机械通气；④降低平均气道内压，减少机械通气对循环系统的不良影响。其缺点是：①对患者增加通气的要求反应不良，不适当应用可致通气不足；②增加患者呼吸功消耗，不适当应用会导致呼吸肌疲劳，延长脱离呼吸器适应过程的时间。

五、压力支持通气（PSV）

该通气模式比其他辅助通气模式更接近生理状

态。患者每次自发吸气，都自动接受预先设定的一定程度的压力支持。患者本身独自控制呼吸频率及呼、吸气时间，并与支持压力共同决定吸气流速及潮气量。PSV被认为不仅可改变通气压力-容积曲线的形态，也可以节省呼吸功。PSV主要也应用在撤离机械通气的过程中，与SIMV相比它不增加呼吸功的消耗，有一定的优越性。如应用较高的支持压力（1.96kPa以上）也可单独用PSV来治疗呼吸衰竭。

PSV有广泛的应用前景但必须注意，因PSV的通气频率，潮气量等，在很大程度上决定于患者的自主呼吸。因而对于自主呼吸不够稳定的患者，不适于应用PSV。

六、容积固定压力支持通气（VAPS）

VAPS是volume assure pressure support的缩写，意即保证容积的压力支持。VAPS与PSV的主要不同是，当PSV时如潮气量小于设定值，则呼吸机可在PSV实施途中自动将通气模式改为类似于容积切换的辅助通气，以保证潮气量及每分通气量不减少，而当潮气量达到预定值时，这种附加的机制则不工作，与普通的PSV无区别。因而这种通气模式可适用于呼吸肌力较弱或不稳定的患者，而确保每分通气量不减少。

七、SIMV加PSV

某些多功能呼吸机具有这种模式。二种模式叠加在一起，使SIMV中的自主呼吸变成了PSV方式，从而可避免呼吸肌疲劳的发生。此种模式中PSV的支持压力及SIMV的机械通气频率都可调节，应用起来选择性较大。主要也是应用于撤离机械通气的过程中。笔者曾应用这种通气模式（Servo 900C）成功地为一位机械通气一个月以上，按文献记载撤离机械通气希望很小的ARDS年轻女患顺利脱掉了呼吸机。撤离过程延续了12天之久，常需反复细致调整支持压力及机械通气次数。

八、指令分时容积通气（MMVV）

SIMV时如自主呼吸不稳定，则每分通气量不能恒定，为克服这一缺点，新近某些呼吸机设计有MMVV模式。MMVV的优点是，当自主呼吸减弱时可自动增加机械通气，相反自主呼吸功能恢复时，则自动减少机械通气，维持每分通气量在通气过程中相对恒定，即使应用于各种脑病，镇静剂过量，全身麻醉等患者，也可保持稳定的通气。MMVV既可应用于呼吸衰竭的治疗，也可应用于脱机的过程中。其主要缺点是，如应用于自主呼吸浅快的患者，因无效通气增多，虽每分通气量不减少，肺泡通气仍可不足。

九、持续气道正压通气（CPAP）

CPAP实际上是一种自主呼吸，只不过在整个呼吸周期施以一定程度的气道正压，从而达到防止肺与上、下气道萎缩，改善肺顺应性，对抗严重COPD患者存在的内在PEEP（PEEPi），减少吸气阻力的目的。CPAP可应用于阻塞性睡眠呼吸障碍综合征也可应用于轻症或恢复期的ARDS，也有人用来治疗支气管哮喘。我们曾应用CPAP于15名支气管哮喘患者，证实了其具有机械性舒张支气管的作用。

CPAP回路还为我们提供了不脱离呼吸机而观察患者自主呼吸时肺功能的机会，为测定机械通气条件下患者肺功能，判断是否可脱离呼吸机提供了方便。

十、双气道正压通气（BiPAP）

该通气模式相当于PSV加CPAP，吸气支持压力与CPAP水平都可得到调节，可应用于经过选择的肺损伤与COPD患者。BiPAP可通过面罩与患者连接，如应用得当可使部分患者避免气管插管。凡同时具有PSV与PEEP的呼吸机，经适当调整都可得到BiPAP，也有BiPAP专用呼吸机，一般是通过面罩与患者相连。

十一、压力释放通气（PRV）

PRV是pressure release ventilation的缩写。轻症急性肺损伤可采用CPAP来治疗，但是单纯CPAP时自主呼吸得不到任何辅助。为解决这一问题，Downs等在1983年介绍了PRV通气模式。其原理是在CPAP基础上，呼气时通过压力释放活瓣定时释放PEEP，使FRC减少，呼出气容积增加。应用PRV时通气量增加的多少，取决于PRV的频率，PEEP的释放梯度，以及释放时间、肺顺应性、气道阻力等。

最先试用于临床的是间歇指令压力释放通气（IMPRV），Cesar呼吸机采用这种方式。IMPRV

可提供与患者呼气同步的压力释放，如需用间歇指令的方式，则间歇次数可得到调节。为抵消呼吸机本身所增加的患者呼吸功，IMPRV 一般还提供一定程度（0.49kPa 左右）的压力支持。据例数不多的临床报告，IMPRV 应用于轻症急性肺损伤，可有效保证足够通气，维持正常 PaO_2，与常规机械通气相比减少平均气道内压及发生气压伤的机会。

Drager 呼吸机如 Evita 呼吸机，具有 BiPAP 功能，其吸气支持压力与 CPAP 水平与持续时间都可得到自由调节，如将 CPAP 调到较高水平，使支持压力水平低于 CPAP，即可得到 PRV。也有 PRV 专用呼吸机。

十二、压力调节容积控制通气（PRVCV）

PRVCV 是 pressure regulated volume control ventilation 的缩写。应用此种通气方式时呼吸机在每次通气自动监测肺与胸廓的呼吸力学变化，在保证固定潮气量的同时尽量使吸气压力减少。PRVCV 在将来有可能取代普通的容积控制通气，目前为 Siemens Servo 300 型所独有。

十三、容积支持通气（VSV）

VSV（volume support ventilation）与 PSV 类似是一种特殊的辅助通气模式，其优点是能保持恒定的潮气量，当患者自主呼吸功能增强时支持压力水平自动减低，相反则自动增加支持压力水平。当自主呼吸停止 20s 以上时，VSV 可自动转换成 PRVCV。该种通气模式目前也为 Siemens Servo 300 型独有。

第三节 机械通气对生理功能的影响，适应证与并发症

本章第一节已经提到，正压机械通气与生理状态下的自主呼吸有所不同，在起到治疗作用的同时也可能给机体带来一些不良影响。全面考虑机械通气正、负两方面的影响，适当掌握应用适应证，避免可能发生的并发症是很重要的。

一、机械通气对生理功能的影响

（一）机械通气对呼吸生理的影响

目前临床上应用的机械通气器，绝大部分都属于正压通气器。正压通气与生理情况下的呼吸运动大不相同。自然呼吸时，吸气时胸内负压升高，使肺泡压低于大气压，气体被吸入肺内；呼气时则靠肺及胸廓的弹性回缩力，将气体排出。机械正压通气的呼气驱动与自然呼吸相仿，但吸气则截然不同，是靠在气道口处施以正压，将气体压入肺内。因而，肺泡内压及胸腔内压都大大升高，对呼吸、循环产生一系列不同于自然呼吸的影响，同时，也可能引起某些并发症。

正压通气对呼吸生理的主要影响，可概括如下：

（1）正压通气使气道及肺泡扩张，同时因肺泡压升高，肺血容量也相应减少，故肺容积增加。这种效应在应用 PEEP 时更为明显，健康人当 PEEP 为 0.49kPa 时，FRC 可增高 500ml 左右。

（2）在吸气时间充分，特别是应用吸气末正压时，有助于气体在肺内的均匀分布。

（3）由于气体分布不均得到改善，生理无效腔减少；同时，因人工气道的建立，解剖无效腔亦减少，在同一呼吸频率及潮气量前提下，肺泡通气量增加。

（4）因肺泡压升高，一方面抑制了肺毛细血管内液体向外渗透，减少肺泡及间质内的液体，增大了单位压力差下的弥散能力；另一方面也增大了肺泡-毛细血管氧分压差，有利于氧向血液中弥散。

（5）机械通气之初，常应用较高的吸氧浓度及较大的潮气量，因而使化学感受器受到的刺激减少，牵张感受器受到的刺激增强，自主呼吸受到抑制。这种效应有利于机械通气与自主呼吸的协调。

（二）机械通气对循环生理的影响

正压机械通气对循环生理的主要影响为使回心血量减少，心输出量下降。回心血量的多少取决于血容量及周围静脉与中心静脉的压力差，正压呼吸时因吸气相胸内负压减少，中心静脉压升高，故静脉回流减少，心输出量下降，严重时血压下降。这种不良影响随吸气压力增高、吸气时间延长、吸气末正压时间延长及 PEEP 值增高而增大。也就是说机械通气对循环功能影响的大小，主要决定于平均气道内压的大小。

机械通气之初常发生血压下降，如能除外血容量不足等原因，可适当调节通气参数，在保证足够的通气量条件下，使平均气道内压尽量下降。

二、机械通气的并发症及其防治

常见的机械通气并发症有人工气道堵塞，脱落

而致窒息，通气不足；通气过度所致呼吸性碱中毒；氧中毒，气压损伤，继发感染；因回心血量不足所致心输出量下降，低血压，休克；以及上消化道出血，肝、肾功能障碍等。

笔者回顾性分析了解放军总医院呼吸监护室5年间82例行机械通气治疗患者的并发症发生情况，结果共有62例患者发生了一种以上并发症，总发生率达76.8%之多。其中机械通气三天以内者发生率31.3%（5/16）、三天以上者发生率87.9%（58/66），二者间相差显著。

机械通气并发症，特别是严重并发症，如脏器系统功能不全，严重气压伤、人工气道合并症等的发生与否，直接与预后有关。因而，应尽量防止发生，一旦发生则要采取积极的治疗措施。

气压损伤多发生于原有肺气肿，肺大泡患者，或ARDS的恢复期。本组有3例ARDS发生了气压损伤，皆在恢复期。机械通气治疗有效，肺顺应性恢复后应及时减低呼气末正压（PEEP）值，否则可能发生气胸。气压损伤易在患者咳嗽或应用深吸气功能（Sigh）等气道压力突然升高时发生，应注意预防。气管切开患者纵隔气肿气体可望从切口处慢慢溢出，一旦严重气胸出现应立即行胸腔闭式引流。

循环系统并发症的发生主要与平均气道内压有关，对于原有心功能不良的患者，机械通气时应监测平均气道内压，适当调整通气参数使其值不过高，有条件者最好能作心输出量监测，特别是在应用PEEP时。采用高容积低压力套囊气管导管可减少气道粘膜损伤的发生；应用抗酸剂控制胃液pH在3.5以上有助于对上消化道出血的预防。严格无菌操作，合理应用抗生素，加强全身支持疗法，是减少继发感染的重要措施。具体应注意以下几点：①严格掌握气管插管与气管切开的无菌技术，尽量避免插管时的气道损伤。②严格掌握吸痰无菌技术，避免损伤气道粘膜。③每24～48h消毒更换一次管道、湿化器及其他气路联接装置。④用无菌蒸馏水或生理盐水充填湿化器。⑤注意消毒、隔离，防止交叉感染。⑥提高机体抵抗力，保证水分、营养供给，维持组织、器官的血流量及氧供应。⑦及时治疗气道闭陷，肺不张。⑧合理应用抗菌药物。

三、机械通气的适应证选择

机械通气可能给机体带来的益处主要有如下三方面：①维持适当的通气；②在一定程度上改善气体交换功能；③减少呼吸功的消耗，使呼吸肌疲劳得到缓解。以上机械通气对呼吸生理过程的影响，是决定采用机械通气治疗的重要依据。

文献上并无统一的适应于各种情况的机械通气适应证标准，机械地规定统一标准也并非明智之举，临床也很难照章执行。其原因主要是因为机械通气的适应证标准随应用目的而不同；随导致呼吸衰竭的疾病及其发展过程而不同；当然也应随有关设备设置情况、从事机械通气治疗医务人员的经验和技术水准而不同。也有人主张，在开始机械通气治疗之前应充分估计治疗对象的病情是否可逆，有无撤机的可能，以减少无意义的马拉松式的人力物力消耗。

（一）机械通气治疗的呼吸生理标准

有学者主张进行床旁呼吸功能监测，对于成人患者呼吸功能障碍达到表11-12-4所列标准任一项时，即应开始采取机械通气治疗。表11-12-4的标准可供临床参考，但有时呼吸功能障碍尚未严重到表11-12-4程度时即已开始了机械通气；另外如COPD患者有时虽$PaCO_2$高达8.0～9.3kPa，但并不一定需要机械通气。同时，某些参数，如VC、最大吸气压力等测定需要患者的配合，对于呼吸衰竭患者来说可能是很困难的，而无效腔与肺内分流的测定需分析呼出气二氧化碳、或采取混合静脉血，比较复杂。

表11-12-4 机械通气治疗的呼吸生理标准

1. 呼吸频率>35次/min
2. VC<10～15ml/kg体重
3. $P_{(A-a)}O_2$ >6.67kPa（FiO_2=0.21）
4. $P_{(A-a)}O_2$ >40kPa（FiO_2=1.0）
5. 最大吸气压力<2.45kPa
6. $PaCO_2$>6.67kPa
7. 生理无效腔/潮气量>60%
8. 肺内分流（Q_S/Q_T）>15%

（二）不同基础疾病情况下机械通气治疗适应证的选择

表11-12-4的标准是对一般情况而言，对于特殊病因所致呼吸衰竭，标准的掌握应有所差异。以下根据有关文献，并结合笔者经验针对特定病因引起呼吸衰竭进行机械通气治疗的适应证选择原则作一简述。

1. 神经肌肉疾患引起的呼吸衰竭　重症肌无力、脊髓灰质炎、肌萎缩性侧索硬化症、急性感染性多神经炎等疾病引起的呼吸衰竭，属于泵衰竭，主要表现为呼吸驱动力不足。原则上当最大吸气压力小于2.45kPa或VC小于15ml/kg，或呼吸频率

大于 30～40bpm，可考虑进行机械通气治疗。但笔者建议，在开始机械通气前应充分估计其原发病是否可逆。对于某些无撤离机械通气可能的患者，应综合考虑医疗、经济、社会等多因素，慎重决定。

对于此类呼吸衰竭患者，我们曾有过多例短期进行机械通气后原发病治愈、顺利撤离机械通气的成功经验；但也遇到两例脊髓侧索硬化症患者，因原发病无改善，一例机械通气一年后死于合并症，另一例已 29 个月，虽无严重合并症发生，但已无脱离机械通气的可能。

2. 因镇静剂过量等导致呼吸中枢抑制而引起的呼吸衰竭：此类呼吸衰竭一般需机械通气时间不长。为减少呼吸功消耗、防止呼吸突然停止及胃内容误吸等，当吸氧后 PaO_2 改善不理想，或呼吸频率大于 30～40bpm、或咳嗽反射减弱咳痰无力时，即应考虑建立人工气道、行机械通气治疗。

3. 心肌梗死或淤血性心力衰竭合并呼吸衰竭 此类呼吸衰竭的特点是通气功能一般良好，主要为气体交换障碍，氧耗量增加，低氧血症。适当应用机械通气可促进氧和作用，改善心肌缺血，也有可能减轻心脏负荷。但因正压机械通气有减少回心血量、降低心输出量之弊，应慎重考虑。最好能采用压力支持等对循环功能影响较小的通气模式。以往曾将心肌梗死列为机械通气禁忌证，现已有所改变，当吸氧浓度（FiO_2）已达 60％以上，PaO_2 仍小于 8.0kPa 时，对这类疾患也可谨慎地进行机械通气治疗。

4. ARDS 或其他原因肺水肿及肺炎、支气管哮喘等引起的呼吸衰竭 此类呼吸衰竭在早期主要表现为低氧血症，为代偿低氧，常表现为过度通气、呼吸性碱中毒。一旦出现 CO_2 潴留，则提示已有呼吸肌疲劳的发生、病情危重。一般当 FiO_2 达 60％时，PaO_2 仍低于 8kPa，或 $PaCO_2$ 大于 6kPa，pH 小于 7.3 时，即可考虑开始机械通气治疗。

（1）一般肺炎的低氧血症主要来自通气/血流不均等，吸氧能很快纠正。如氧疗效果不佳，进行性加重则提示病变范围广泛或合并 ARDS 等。

（2）机械通气是治疗重症支气管哮喘十分有效的手段，当药物治疗难以奏效，出现高碳酸血症及意识障碍时，有条件者应及时进行机械通气治疗。我们最近曾采用正压机械通气加 PEEP 的方法，成功挽救了 8 名支气管哮喘患者的生命。

（3）ARDS 来势凶险、发展较快，能否及时采取适当的机械通气治疗与预后密切相关。因临床上测定 FiO_2 很困难，笔者建议一旦诊断明确，在吸氧情况下低氧血症仍在发展，即应开始机械通气治疗。近 5 年内我科采用机械通气加 PEEP 方法共治疗 13 名 ARDS 患者，10 人存活，3 人死亡。其中一男性青年患金葡菌肺炎，表现为顽固进行性低氧血症，入院当时 X 线胸片并无肺水肿征象。因高度怀疑 ARDS，入院后 1 小时内即行经鼻低压气囊插管机械通气治疗。该患者在 $FiO_2$1.0 时，$P_{(A-a)}O_2$ 83.1kPa，远高于表 11-12-4 标准。次日重复 X 线胸片则表现出典型肺水肿，证实了诊断。因早期采用了机械通气，该例收到良好疗效，7 日内撤离了机械通气。从 $P_{(A-a)}O_2$ 结果来看，该患者属重症 ARDS，如延误治疗时机，则预后很难想象。

5. COPD 患者慢性呼吸衰竭急性恶化 此类患者在呼吸科呼吸衰竭患者中占大多数。因慢性呼吸衰竭机体代偿，虽严重低氧、CO_2 潴留，机体仍可耐受。一般在无急性加剧时无需紧急处理，故机械通气适应证标准有别于其他病因所致呼吸衰竭。对这类患者 $PaCO_2$ 绝对值并不重要，重要的是 $PaCO_2$ 增高的速度及继而产生的 pH 变化。笔者认为，当 pH 小于 7.2～7.25、呼吸频率大于 30～40 次/min，或出现呼吸抑制、严重神志障碍时应开始机械通气治疗，在合理氧疗后如 PaO_2 仍小于 4.67～6.0kPa，也可考虑机械通气。

有人采取面罩正压机械通气配合吸氧的方法来治疗这类患者，笔者认为并不可取。如患者能很好配合，通气量可能有所增加，可促使 CO_2 排除。但大多数情况下是通气量并不明显增加。正压吸氧提高了 PaO_2，解除了乏氧对呼吸中枢的兴奋作用，继而必将带来呼吸抑制，使高碳酸血症加重。晚近采用了压力支持方法行面罩机械通气，其疗效还有待于长期观察。

6. 用于预防目的的机械通气治疗 在开胸手术后或败血症、休克、严重外伤情况下，如估计患者在短时间内有发生呼吸功能不全时，可预防性应用机械通气，以防止呼吸衰竭的发生。

开胸及上腹部手术因肺组织、胸廓损伤或伤口疼痛、包扎等使膈肌活动受限，再加上麻醉等因素，呼吸功能在术后一段时间内明显下降，术后 48h 内 FEV_1 下降可达 50％之多。因而对某些术后患者有行机械通气辅助治疗的必要性，我院心外科几乎每例手术后患者都要在监护室内进行一段机械通气治疗，以加速其康复，防止呼吸衰竭及继发心力衰竭的发生。

第四节　机械通气参数的调节原则

一、吸氧浓度的调节

机械通气之初为迅速纠正患者的缺氧状态，可吸高浓度氧，为计算 Qs/QT 方便，也可吸纯氧，但不应超过 30min。开始机械通气时短时间提高氧浓度，也能起到抑制自主呼吸，使自主呼吸与机械通气容易同步的作用。机械通气进行中应根据 PaO_2 测量结果来调节吸氧浓度。其原则是，根据不同病情维持 PaO_2 在 8.0～12.0kPa 间，而尽量减低吸氧浓度。长期吸入 50%～60% 以上氧，有可能发生氧中毒，应尽量避免。如吸氧浓度必须超过 60%，才能维持 PaO_2 大于 8.0kPa，可考虑应用呼气末正压（PEEP）等来配合。

对于缓解时期即存在着低氧血症的慢性呼吸衰竭急性加剧患者，在准备撤离机械通气时，应调节氧浓度致患者 PaO_2 接近缓解期水平。否则一旦脱离呼吸机，鼻导管吸氧时 PaO_2 会有较大幅度减低，患者不易耐受。

二、通气频率、潮气量和每分通气量的调节

潮气量的调节方式随呼吸机的种类而不同，定容型呼吸机直接调节潮气量。近年来因强调通气所致容积、压力损伤，一般多主张采用较小的潮气量。

每分通气量为潮气量与呼吸频率的乘积，有的呼吸机潮气量，通气频率分别调节，也有的先固定每分通气量，再决定通气频率，潮气量则为每分通气量与通气频率之商。机械通气之初，对于 VD/VT 基本正常，无明显二氧化碳产量增多患者，可考虑将通气频率调节在 15～20 次，潮气量 7～10ml/kg，维持每分通气量 5～8L 左右。以后据血气分析来调整。

$PaCO_2$ 测定是了解通气不足或过度的唯一最可靠的指标，通过呼出气二氧化碳浓度的监测也可间接了解 $PaCO_2$。由于无效腔的关系，为维持相同水平的 $PaCO_2$，所需每分通气量可大不相同。当然通气量的大小也与每分二氧化碳产量多少有关。

在调整潮气量与每分通气量时还必须注意到，即使是定容型呼吸机其设定的通气量与患者实际通气量也是不相等的，因各类呼吸机都有自己的无效腔，其中包括静态与动态无效腔。静态无效腔取决于与人工气道相连的重复呼吸管道的容积，动态无效腔则取决于呼吸机的可压缩系数及吸气压力。假如某呼吸机及与其相连管路系统可压缩系数为 2ml/0.1kPa，吸气压力为 3kPa，则意味着每次通气有 60ml 气体被压缩在呼吸机及其管路中，不能进入患者肺内。根据以上道理，患者实际吸入的气体容积，总要小于机械通气设定的容积。

在保证适当的肺泡通气量前提下，根据不同疾病的各自呼吸生理特点，应选择不同的潮气量与通气频率搭配。如 COPD 患者以气道阻力升高为特点，可选用较慢通气频率与较大潮气量。这样在肺泡通气量增大的同时，因呼吸周期时间长，吸、呼气时间皆可延长，流速减低，气流阻力减少，有利于吸入气体的均匀分布，也可减少克服气道阻力的呼吸功消耗。又如：ARDS 等肺水肿，肺纤维化患者，以顺应性降低为特点，如选用较小潮气量，较快通气频率，则可降低吸气压力，减少克服弹性阻力的呼吸功消耗，减轻正压机械通气对回心血量的影响。

三、吸、呼气时间比的调节

生理情况下自主呼吸时，吸、呼气时间并不相等，呼气时间要稍大于吸气时间。机械通气时每一呼吸周期吸、呼时间要维持一定的比例，其中吸气时间也包括吸气末暂停时间。通常情况下可将吸/呼时间比调至 1:1.5～1:2.0 左右。因呼气时气道口径的变化，呼气阻力要大于吸气阻力，这种现象在 COPD 患者中会更明显。因而为减低呼气阻力，保证呼气充分，肺内无气体滞留，对于阻塞性通气障碍患者，吸/呼时间比可在 1:2 以上。而限制性通气障碍患者吸/呼时间比可调节在 1:1～1:1.5 之间。

在个别情况下，也有时将吸/呼时间比调至小于 1，称为反比通气。反比通气时因呼气不充分，可产生 PEEP 样效果，可用来代替 PEEP，或与 PEEP 并用减少 PEEP 值。反比通气时，可将吸/呼时间比调节到 1.5:1，2:1，3:1 等。反比通气可用来治疗 ARDS 与重症支气管哮喘，但也有人主张只在 PEEP 治疗无效时才考虑应用。反比通气技术复杂，因平均气道内压显著增加，对循环影响较大，应用时要十分慎重。反比通气与 PEEP 在某些情况下可互相代替，究竟应用哪种方式最有利，对机体不良影响最小，还有待今后的研究来证明。

四、吸气压力的调节

定容型呼吸机吸气压力取决于潮气量的大小、

无需特殊调节。但如吸气压力过高可产生气压损伤，因而常设定一最高吸气压力，超过这一阈值安全阀开放，自动停止吸气。一般可将这一安全界线设定在高于维持正常潮气量所需压力 0.98kPa 左右。

定压型呼吸机的吸气压力直接与潮气量的大小有关，在监测潮气量基础上，通过吸气压力调节来改变潮气量。吸气压力过低，达不到设定值，吸气不向呼气转换，往往是气路漏气的结果。吸气开始后很快达到设定压，转为呼气，而胸廓无起伏运动，监测不到呼气潮气量或潮气量很小，往往是气道阻塞的结果。

五、吸气末正压时间的调节

吸气末正压（end inspiratory positive pressure）也称为吸气暂停（inspiratory hold）或暂停压（pause pressure）。吸气末正压是一种特殊功能，并不是所有呼吸机都具有这种功能。其原理是，当机械送气气流停止后的一段时间内，呼气阀暂不开放，使吸入气体继续在肺内停留一段时间，同时维持一定程度的气道，肺内正压继续存在。应用吸气末正压的主要目的是，改善气体在肺内的分布，促进肺泡气中氧向血液的弥散，减少无效腔通气，此种功能尤其适用于 COPD 等严重肺内气体分布不均的患者，此时，在不改变氧浓度前提下可使 PaO_2 有所增高。

吸气末正压值的大小只决定于被通气患者肺与胸廓的顺应性，并非可人为调节，我们要调节的只是吸气末正压的持续时间。延长吸气末正压时间，固然有利于氧的交换，但如时间过长，因平均气道内压的升高，会使心脏负担加重。一般吸气末正压时间不超过整个呼吸周期时间的 20%。

定容型呼吸机吸气末正压的应用为气道阻力、顺应性的计算提供了方便条件。气道阻力顺应性等呼吸力学参数的监测对判断病情、调整通气参数等都有重要意义。特别在 ARDS 的治疗中，顺应性变化可揭示病情的发展趋势，也是调节 PEEP 值的重要依据。

顺应性及气道阻力分别可从以下公式中计算出来：

$$顺应性（C）=\frac{V}{P_b}$$

$$气道阻力（R）=\frac{P_a}{\dot{V}}$$

P_a 为消耗于气道阻力的压力，P_b 为消耗于弹性阻力的压力。

以上公式计算出来的顺应性 C 为胸廓、肺及肺与呼吸机管路中被压缩气体顺应性总合，又称为有效顺应性（effective compliance）。其正常值随呼吸机种类而不同，大约在 60～100ml/0.98kPa 之间。上式中 $\dot{V}$ 为吸气流速，因而所得 R 为吸气阻力，如将流速换为呼气流速则可得到呼气阻力。因气道阻力随流速大小而变化，故当重新调节呼吸机参数时，气道阻力值也可能发生人为变化。在比较气道阻力时应注意尽量使通气参数保持不变。

六、呼气末正压应用与调节

呼气末正压（PEEP），就是在呼气末使气道口压力高于大气压水平，因此时气流停止，故气道、肺泡压也高于大气压。PEEP 的应用有利于防止肺泡陷闭，增加功能残气容积，提高肺顺应性。同时，因肺泡压升高，在吸氧浓度不变前提下，肺泡-动脉血氧分压差升高，有利于氧向血液弥散，PaO_2 升高。另一方面，PEEP 的应用也可能对机体造成不良影响。主要表现为气压损伤，以及因平均气道内压、胸内压上升而致回心血量减少，心输出量下降。PEEP 也可能加重正压机械通气的其它合并症，如颅内压升高，肾功能减退，肝淤血等。

正因为 PEEP 对机体有上述正、反两方面的影响，因而适当选择适应证，根据病情需要及时适当调整是十分重要的。PEEP 的应用主要有以下几种情况：

1. 应用于 COPD 患者　COPD 患者往往呼气不充分，在呼气末存在着内在 PEEP，在气道口施以低值 PEEP（一般不超过 0.5kPa），有利于减少吸气功，对抗内在 PEEP。此种方法在美国提倡应用者较多，我们应结合病情慎重应用。

2. 应用于支气管哮喘　轻症患者可采用面罩 CPAP 的方法。如前文所述，我们曾应用于 15 例哮喘患者，20 分钟后其中 9 例哮鸣音有不同程度减少，平均 FEV_1 从 1.19±0.69L 增加到 1.36±0.73L（$P<0.01$）。

建立人工气道后采用正压机械通气加 PEEP 的方法，是抢救急症垂危支气管哮喘患者的十分有效方法之一。笔者用此种方法先后成功抢救了 8 名因支气管哮喘发作而呼吸衰竭，生命垂危患者。所有患者均在 48h 内顺利脱离了机械通气，应用最高 PEEP 为 1.76kPa。Andersen 曾应用最高为 2.45kPa PEEP，成功抢救了一重症患儿。PEEP 应用于重症哮喘需要一定的技术及监测手段，笔者建议

PEEP最好不要高于1.96kPa，并注意一旦病情缓解，气道阻力下降后，应及时减低PEEP值，避免气压损伤的发生。前述8名患者中无一例发生气压损伤等机械通气合并症。

3. 应用于ARDS等的治疗　累及双侧肺的弥漫性浸润性病变，临床表现为顽固的低氧血症者是应用PEEP的最主要适应证。特别是在ARDS的治疗中，PEEP可发挥关键的作用。

七、深吸气功能的应用与调节

深吸气功能又称叹气（sigh），其应用目的主要在于防止肺不张的发生，健康人平静呼吸时，其潮气量并不是一成不变的，每隔一定时间就要不由自主地作一次深吸气。每次深吸气的通气量为普通潮气量的二倍左右，其生理意义在于使所有肺单位都得以充分张开，防止肺不张的发生。

接受机械通气治疗的患者长期卧床，体位固定，且常因昏迷应用镇静剂等而致咳嗽反射消失，分泌物引流不畅，再加上吸氧使肺泡气中含氮成分减少，更易被血液循环所吸收。以上这些因素都可促进肺不张的发生，因而长期接受机械通气治疗患者，特别是在潮气量较小的情况下，有必要定期进行人工深吸气，防止肺不张的发生。

深吸气功能的设定与调节方法，随呼吸机的种类而不同。有的只设定间隔时间，深吸气时的通气量为普通潮气量的一定倍数；有的间隔时间及深吸气通气量都可随意调节；也有的呼吸机每间隔一定通气次数，自动发生深吸气。一般在潮气量较大时（普通体重患者潮气量大于700ml），可不施加深吸气功能。如潮气量较小，可每小时进行6～10次，通气量为普通潮气量1.5倍左右的深吸气。如果深吸气功能频率较快，通气量较大，则应将由此产生的额外通气量增加计算在总通气量之内，避免过度通气而发生呼吸性碱中毒。

不具有深吸气功能的呼吸机，必要时可用连接简易人工呼吸器的方法来代替。虽然可以期望深吸气功能会起到一定程度的预防肺不张的作用，但它并不能使已经萎陷的肺泡再张开。临床应用时还必须充分估计到，随着深吸气时通气量的增加，气道内压必定相应升高，应注意由此而产生的气压损伤。

八、机械通气与自主呼吸的协调

如患者的自主呼吸与机械通气不相协调或发生对抗，则可使呼吸功消耗增加、通气量减少、心脏循环负担加重，严重者甚至可发生休克与窒息。所以，及时找出自主呼吸与机械通气不相协调的原因，采取相应对策，使二者协调，是保证机械通气治疗成功的必要条件之一。

当自主呼吸与机械通气不协调（以下简称呼吸对抗）时，有的呼吸机可自动发生警报，提醒医护人员注意。呼吸对抗连续发生时，患者可出现躁动、呼吸频率突然增快，同时通气量减少。采用控制呼吸方式时，如患者自主呼吸很微弱，机械通气量又合适，则自主呼吸多被抑制，不会发生呼吸对抗。但如果患者意识清楚，自主呼吸较强时，除非患者已习惯于这种通气方式、主动予以配合，否则，控制呼吸很难保证与自主呼吸协调。与控制呼吸方式相比，辅助呼吸及辅助-控制呼吸方式，因装有启发机械通气的同步装置，比较容易达到自主呼吸与机械通气的协调。尤其是后者，既能使自主呼吸与机械通气同步，又能在自主呼吸频率不足时、自动提供强制性通气，以保证必要的每分通气量，具有很大的优越性。但即使这样，在某些情况下，仍可能有呼吸对抗现象发生。另外，同步装置最多只能保持自主呼吸与机械通气频率一致，潮气量，吸、呼时间比等，仍需根据病情来调节。这些参数调节不当，也是发生呼吸对抗的原因。

（一）产生呼吸对抗的原因

1. 机械通气治疗早期　神智清楚，呼吸促迫的患者，在接受机械通气治疗的早期，尤其是应用控制呼吸方式时，患者不适应，很难得到充分合作而易发生呼吸对抗。此外，气管插管过深，进入右侧支气管，也是机械通气治疗早期发生呼吸对抗的原因之一。

2. 治疗过程中的病情变化　治疗过程中如果患者氧需求量或二氧化碳产量增多，或顺应性降低，气道阻力增加，致使呼吸功增大，或体位变化等，都可能造成呼吸对抗。具体原因可概括为以下数种：

（1）机械送气时患者咳嗽与机械通气相冲突。

（2）因感染发热、抽搐、肌肉痉挛等促使氧耗量增大、二氧化碳产量增多，原设定的通气量、吸氧浓度等已不能满足需要。

（3）疼痛、烦躁、体位改变等引起腹肌紧张度改变，而使胸壁顺应性发生变化，结果也促使吸气压力增高，超过限定值。

（4）发生气胸、肺不张、肺栓塞、支气管痉挛等。

（5）心脏循环功能发生改变。

3. 患者以外的原因　呼吸机本身、人工气道

及通气回路的变化，也可能成为呼吸对抗的原因。

(1) 同步功能的触发敏感度调节不当或失灵，或呼吸机本身从自发吸气努力开始，到机械通气启动的应答时间过长。

(2) 人工气道被分泌物等堵塞，回路管道积水过多，呼气阀或呼气末正压阀发生故障。

(3) 气管导管套囊破裂、漏气，或气路连接处密闭不严，使通气量减少，触发失灵。

（二）呼吸对抗时的对策

发生呼吸对抗时，关键是搞清原因，然后再针对不同原因，采取不同的处理方法。当不能确定呼吸对抗是否因为呼吸机本身原因，或气体回路的问题引起时，可停掉呼吸机，采用简易呼吸器进行人工通气，以搞清原因。

机械通气治疗早期，对神智清醒的患者，应予适当解释，争取得到患者的配合。也可在治疗早期应用简易呼吸器进行人工通气，使患者逐渐适应，并摸索出大致适当的呼吸频率及潮气量等参数，作为应用呼吸机的过度准备。采用控制呼吸方式时，可在治疗初期，用吸纯氧并增大通气量的方法，抑制患者的自主呼吸。如经过以上处理，仍不奏效，在可肯定排除患者以外引起呼吸对抗的诸原因后，可应用安定等镇静剂、吗啡等呼吸抑制剂及箭毒、可可林等神经肌肉阻滞剂等药物，来抑制患者的自主呼吸。

对于机械通气治疗过程中因氧耗量增加或二氧化碳产量增多引起的呼吸对抗，适当增加通气量或吸氧浓度，仔细调节潮气量，吸气流速，吸、呼气时间比等，可望收到较好效果。因烦躁、疼痛、精神紧张等引起的呼吸对抗，可使用适量的镇静止痛剂。对于气胸、肺不张等机械通气合并症所致呼吸对抗，应积极治疗合并症。在辅助呼吸过程中发生的呼吸对抗，如经适当处理仍不奏效，患者呼吸频率快、幅度大时，也可考虑用药物抑制自主呼吸，改成控制呼吸或辅助-控制呼吸方式。

第五节 机械通气时的监测

随着机械通气治疗技术的进展，相应的各种监测手段亦日趋完善。在呼吸衰竭治疗过程中，能否进行适当的呼吸循环监测，是决定机械通气应用成败的条件之一。

一、呼吸功能及血气监测

（一）呼吸功能监测

1. 潮气量 潮气量与呼吸频率共同决定每分通气量的大小，是机械通气时的最基本监测内容。应注意的是，不同类型的呼吸器，其潮气量调节，测定方法也不同。定压型呼吸器，是通过调节吸气压力来改变潮气量的，因而潮气量相对较不稳定，可随患者气道阻力及顺应性的增减而发生变化。即使是定容型呼吸器，其设定的潮气量与患者的实际通气量亦有差别。其原因是，当呼吸器靠其活塞或风箱的机械运动为患者进行正压通气时，将有一部分气体在呼吸机内部及其管路系统内被压缩，而不能进入患者肺内。被压缩气体量的大小，取决于呼吸机及其气路系统的容积，构成呼吸机及其管路系统材料顺应性的大小，以及通气压力的大小。

一般成人用呼吸器，其气体可压缩系数（compressibility factor）为 20 ~ 40ml/kPa（2 ~ 4ml/cmH_2O）左右，如采用顺应性较大的橡胶管作气路，则该系数会显著增大。假如呼吸器的可压缩系数为 40ml/kPa（4ml/cmH_2O），机械通气时的吸气压力为 3kPa（30cmH_2O），则每次机械通气时，将有 120ml 气体被压缩在呼吸器及其管路中，不能进入肺内。因而一般情况下，定容型呼吸器所设定的潮气量，要大于患者实际通气潮气量。一旦管路系统有漏气，这种差别将更大。根据以上道理，除需不断监测活塞、风箱等机械通气的距离外，一般呼吸器都装有呼出气容积测定装置。

2. 气道压力 气道压力在每一呼吸周期内不断变化，需要监测的压力有最大吸气压力、吸气末正压（holding pressure，也称 pause pressure），呼气末正压（PEEP）及平均气道内压。当呼吸频率较慢时，从气压表上可直接区分出最大吸气压力，吸气末正压及呼气末正压。许多现代呼吸器装有自动检测装置，以数字的形式显示以上各压力，并计算出平均气道内压来。

最大吸气压力直接决定潮气量的大小，其值过高会造成气压损伤，吸气末正压的应用，可改善气体在肺内的分布，但如时间过长，则会对循环系统造成不良影响。呼气末正压多应用于呼吸窘迫综合征（ARDS）治疗中，应用适当可收到增大功能残气量及肺顺应性，促进肺泡气中氧向血液中弥散的效果；但如呼气末正压值过高，则可使心输出量减少。因而要根据患者病情变化不断调节。

机械通气时对循环功能的影响，主要取决于平均气道内压的大小。呼吸频率增快，吸气时间延长，吸气末正压时间延长，最大吸气压力及呼气末正压值增大，皆可使平均气道内压增加。因而、可

使回心血量减少，心输出量下降。应用呼气末负压(NEEP)，可降低平均气道内压，减轻机械通气对循环系的不良影响。但因使气道和肺萎陷，功能残气量减少，大大限制了其应用。

3. 气道阻力及顺应性　气道阻力及呼吸系顺应性的监测，可帮助了解气道阻塞或肺气肿、肺纤维化等的严重程度。对呼吸衰竭的治疗有重要参考意义。尤其在ARDS治疗过程中，如能监测顺应性的变化，对病情观察，呼气末正压的调节等，都有重要意义。如通过呼气末正压的调节，患者顺应性升高，则说明该呼气末正压应用恰当。采用定容型呼吸器进行机械通气，在应用吸气末正压时，气道阻力及顺应性的计算相对比较简单，分别可通过以下公式算出：

$$\text{气道阻力} = \frac{\text{最大吸气压力} - \text{吸气末正压}}{\text{流速}} \quad (1)$$

$$\text{顺应性} = \frac{\text{潮气量}}{\text{吸气末正压} - \text{呼气末正压}} \quad (2)$$

因为在应用吸气末正压的吸气暂停时间内气流停止，不需要克服气流阻力的压力消耗。故公式(2)中吸气末正压与呼气末正压之差，完全用来克服呼吸系的弹性阻力；而公式(1)中最大吸气压力与吸气末正压之差，刚好等于克服气流阻力的压力消耗。监测时应注意，因呼吸器中的压力传感器都有一定的反应延迟时间，只有在吸气末正压时间足够长时，计算结果才较少有误差。

该方法计算所得顺应性，为整个呼吸系（肺与胸廓）顺应性之和，同时也受到呼吸器机械因素的一定影响，又称为有效顺应性（effective compliance）。其“正常值”随呼吸器的种类而不同，一般在0.6～1.0L/kPa（60～100ml/cmH_2O），无论是气道阻力还是顺应性，与其绝对值相比，变化趋势更为重要。比较同一机械通气条件下的气道阻力及顺应性，如前者逐渐减少，或后者逐渐增加，则说明治疗有效，气道阻塞缓解、或肺水肿减轻。

（二）血气监测

血气监测对于呼吸衰竭的诊断与治疗，正如高血压的血压测定，糖尿病的血糖测定一样必不可少。不进行血气测定而施机械通气，很难防止通气不足或过度而产生的呼吸性酸、碱中毒，是很危险的。

1. 动脉血气分析　西方国家在治疗重症呼吸衰竭时，多采取动脉内留置导管的方法，既便于随时采取血液标本进行血气分析，也可通过连接压力传感器连续监测血压变化。因这种方法有一定合并症，又增加了护理上的难度，目前在我国应用尚少。动脉穿刺采血是我国最常用的方法。对于婴幼儿，因采动脉血较困难，而且动脉化毛细血管血的血气成分与动脉血十分相近，故可采取耳垂、指端甚至足跟处，经加温后的毛细血管血来代替。因静脉血与动脉血二氧化碳分压比较接近，如只想了解二氧化碳分压的变化趋势，以供调节机械通气量时的参考，也可测定静脉血二氧化碳分压，来代替$PaCO_2$测定。

应注意每当吸氧浓度或其他通气条件发生变化时，都要经过20min左右的稳定时间，过早采血，测得结果将部分反映通气条件改变前的血气值。

2. 经皮肤PaO_2、$PaCO_2$测定　这是近年发展起来的新技术。其优点是，不必采血而达到连续监测氧及二氧化碳分压的目的。当被检者周围循环功能良好时，经皮肤测定值与血气分析结果相关良好，且二者间是一定的倍数关系。经皮肤PO_2大约为PaO_2的90%，而经皮肤PCO_2为$PaCO_2$的1.55倍左右。经皮肤PCO_2大于$PaCO_2$，系因二氧化碳的乏氧温度系数理论所决定的。因通常CO_2电极温度多在40℃左右，故测得值大于37℃时的PCO_2。有的仪器装有自动校正回路，可得到与$PaCO_2$相近的测定值。

3. 经皮肤血氧饱和度测定　这是通过红外线来测定氧和血红蛋白含量的技术。传感器常安置在耳垂、手指尖等部位，有的同时也能测出脉搏来。其优点是方法简便易行，装有多波长自动校正的仪器，测定值与动脉血氧饱和度（SaO_2）相关良好，绝对值也十分接近。

与经皮肤PO_2、PCO_2测定一样，经皮肤血氧饱和度测定也受到测定局部血液循环情况的影响，当局部血流不稳定时，测定误差增大。

4. 呼出气二氧化碳的监测　连续监测呼出气二氧化碳分压（或浓度），在机械通气治疗中有较大的实用意义。因潮气末二氧化碳分压（$P_{ET}CO_2$）可反映肺泡气二氧化碳分压，且与$PaCO_2$相关良好，绝对值接近。因而可根据$P_{ET}CO_2$的测定来调整机械通气量，减少动脉血气分析次数。通过呼出气二氧化碳分压监测，还可得到二氧化碳产生量、死腔、潮气量比等重要参数。测定方法有质谱仪法及红外线法。因前者仪器昂贵，临床上以后者应用为多。红外线法的基本原理是：二氧化碳可吸收红外线，且吸收量与二氧化碳浓度成正比。

(1) 潮气末二氧化碳分压测定：潮气末二氧化碳分压（$P_{ET}CO_2$）可反映肺泡气PCO_2，与$PaCO_2$

相关良好，绝对值接近，在机械通气中应用十分普遍。测定 $P_{ET}CO_2$ 可大大减少血气分析次数，根据 $P_{ET}CO_2$ 来调整每分通气量。潮气末二氧化碳浓度（$F_{ET}CO_2$），与 $P_{ET}CO_2$ 的关系可用下式表示：

$P_{ET}CO_2$ =（大气压 - 饱和水蒸气压）× $F_{ET}CO_2$

笔者测定了不同病因所致呼吸衰竭患者接受机械通气时的 $PaCO_2$ 与 $P_{ET}CO_2$，共 135 例次，二者间关系可用下式表示。

$PaCO_2 = 0.128 \times P_{ET}CO_2 + 0.722$ (kPa)

$P_{ET}CO_2$ 与 $PaCO_2$ 的差距大小，主要决定于无效腔与潮气量之比（V_D/V_T）。

（2）二氧化碳产量：对呼出气二氧化碳平均流速进行积分，则可得到每分二氧化碳产量。二氧化碳产量反映患者的代谢情况，可根据其值来计算热量的补充。输入过量碳水化合物，体温升高，感染、抽搐等，二氧化碳产量增加。

（3）V_D/V_T 的测定：已知 V_D/V_T 可以按图 11-12-2 的曲线来更精确测定每分通气量。健康者 V_D/V_T 小于 0.3，ARDS 等患者明显增大，且与预后有关。V_D/V_T 的计算公式如下式：

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{PaCO_2 - P_{\bar{E}}CO_2}{PaCO_2}$$

式中 $P_{\bar{E}}CO_2$ 为平均呼出气二氧化碳分压。

二、血流动力学监测

机体进行气体交换，有赖于呼吸与循环系统的密切配合，并且正压机械通气本身，对循环系统也有一定的不良影响。因而在机械通气时，应进行必要的血流动力学监测。

（一）血压、脉搏、尿量等监测的意义

血压、脉搏、尿量等为最基本的血流动力学监测内容，脉搏增快除可因发热等引起外，也可能是血容量不足的前兆。因机械通气可能使心输出量减少，继而血压下降，所以在开始机械通气之初，及每当对通气参数作较大调整之后，要严密观察血压的变化。尿量的连续测定，记录有重要意义。在肾功能无严重障碍、血容量基本正常条件下，尿量能较好地反映肾血流灌注情况。

（二）肺动脉导管的应用及意义

在肺动脉内插入带有气囊的漂浮导管，可以测得许多重要的血流动力学参数。在西方国家，经常应用于伴有心功能不全的呼吸衰竭患者及接受较高值 PEEP 治疗的患者。肺动脉导管的应用，提供了最可靠的血流动力学监测手段。对于肺水肿原因的鉴别，血容量的管理，PEEP 的调节及休克的原因判定、治疗等有重要参考意义。

1. 肺动脉阻断压的测定及意义　肺动脉阻断压（PAOP，也称为肺毛细血管楔压 PCWP）。当位于肺底部肺动脉内导管尖端的气囊充气时，血流被阻断，故导管尖端开口处测得的压力——PAOP，反映左心室舒张末期的压力。正压通气时的 PAOP 测定，会受到一定的干扰，应在呼气末肺泡内压最小时读出 PAOP。应用 PEEP 时，情况会更复杂，误差可能增大。但误差不至于大到干扰决定治疗方针的程度。

PAOP 的测定对判断肺水肿的原因及血容量的管理有重要参考意义。其正常值为 0.196 ~ 1.57kPa（2 ~ 16cmH_2O），心原性肺水肿 PAOP 明显增高，而高通透性肺水肿，如 ARDS，PAOP 则正常。如血压偏低，PAOP 又小于 0.98kPa（10cmH_2O），则为补充血容量的指征。如 PAOP 大于 1.96 ~ 2.45kPa（20 ~ 25cmH_2O），血压又正常，则为应用利尿剂的指征。在呼吸衰竭治疗过程中 PAOP 的增高，意味着肺间质积液增多，PAOP 即使在正常范围内的增高，对气体交换也是很不利的。

2. 心输出量的测定及其意义　应用带有 4 个腔的特制漂浮导管（thermodilution catheter），可通过温度稀释法测得心输出量（CO）。此种方法测得结果较为准确，但在心输出量过低时，也会有一定误差。一般连续测 3 次，取平均值作为测定结果。当心内存在血液分流，或有明显二尖瓣、三尖瓣返流时，此方法不适用。

通过心输出量测定，可进一步计算出肺血管及周围血管的阻力，也可计算出氧的传递能力、氧消耗量等。其中氧传递能力的计算，如以下公式所示：

$$\text{氧传递能力} = CO \times (1.39Hb \times SaO_2 + 0.003 \times PaO_2)$$

机械通气的治疗目的是增加氧向组织器官的传递能力，而不是单纯为提高 PaO_2。比如在治疗 ARDS 过程中，提高 PEEP，则 PaO_2 可能升高，因而血氧含量（公式括号中部分）增大。但如果 PEEP 过高致 CO 下降，则 CO 与血氧含量乘积反而可能减少，也就是氧的传递能力下降，加重了组织缺氧。所以在应用较高 PEEP 时，最好能进行 CO 的监测。

3. 混合静脉血气分析的意义　在位于肺动脉内导管气囊放气状态下，很容易得到混合静脉血标

本。混合静脉血氧分压（$P\bar{v}O_2$）或氧饱和度（$S\bar{v}O_2$），能较好地反映组织器官的氧和情况。机械通气时，应尽量使 $P\bar{v}O_2$ 大于4kPa（30mmHg），或 $S\bar{v}O_2$ 大于60%～70%。

4.肺内血液从右向左分流率的计算及意义 分别采取动脉血及混合静脉血，进行血气分析，可较准确地计算出肺内从右向左的血液分流（$\dot{Q}s/\dot{Q}t$）：

$$\frac{\dot{Q}s}{\dot{Q}t}=\frac{CcO_2-CaO_2}{CcO_2-C\bar{v}O_2}$$

式中 CcO_2、CaO_2、$C\bar{v}O_2$ 分别为肺终末毛细血管、动脉血、混合静脉血的氧含量。CaO_2、$C\bar{v}O_2$ 及 CcO_2 的计算可分别参见以下公式：

$$CaO_2 = 1.39\times Hb\times SaO_2 + 0.003\times PaO_2$$

$$C\bar{v}O_2 = 1.39\times Hb\times S\bar{v}O_2 + 0.003\times P\bar{v}O_2$$

$$CcO_2 = 1.39\times (1-HbCO\%)\ Hb + 0.003\times PAO_2$$

式中HbCO%为与一氧化碳结合的血红蛋白含量百分比，可假定为1.5%，PAO_2 为肺泡气氧分压，可依肺泡等式算出：

$$PAC_2 = (PB-47)\times F_IO_2-\frac{PaCO_2}{R}$$

式中PB为大气压，F_IO_2 为吸氧浓度，R为呼吸商。

机械通气中 $\dot{Q}s/\dot{Q}t$ 的变化直接与预后相关，其正常值小于5%，大于15%为需要进行机械通气的指征。一般在 $\dot{Q}s/\dot{Q}t$ 大于20%情况下很难取得撤离机械通气的成功。

第六节 机械通气的撤离

机械通气治疗的主要目的是辅助呼吸衰竭患者度过暂时难关，待患者自主呼吸能达到适当水平的呼吸功能时就要及时撤离，而不是永远代替自主呼吸。因而何时、通过什么方法顺利撤离机械通气，常是机械通气疗法的关键问题之一。鉴于机械通气合并症的严重性，以及长期机械通气的巨大人力物力的消耗，对那些无撤离可能的患者，是否要终生以机械通气来维持，是临床上值得探讨的问题。

一、撤离及恢复机械通气的生理指征

机械通气时间长短因病情而异，可从数小时到数月、甚至数年而不等。对于呼吸衰竭不甚严重或导致呼吸衰竭原因可很快解除者，机械通气需时较短，不会发生撤离的困难。但对那些原有慢性呼吸衰竭、呼吸肌疲劳和（或）萎缩或中枢神经系统及脊髓严重病变者，则撤离机械通气可能很困难。一般机械通气时间愈长，撤离愈困难。长期进行机械通气，呼吸肌可发生废用性萎缩，产生对机械通气的依赖。

为判断撤离机械通气后，靠患者自主呼吸，通气及氧合作用是否能满足机体的基本需要，可在撤离呼吸机步骤开始前，对患者进行床旁呼吸功能测定。如达下列呼吸生理指征各项指标，可考虑开始撤离机械通气。

①最大吸气压＞1.96kPa（20cmH$_2$O）；②VC＞10～15ml/kg体重；③FEV_1＞10ml/kg体重；④MV（安静时）＜10L，MVV＞2×MV（安静时）；⑤$P(A-a)O_2 < 39.9\sim46.6$kPa（300～350mmHg）（$FiO_2=1.0$）；⑥$PaO_2>39.9$kPa（300mmHg）（$FiO_2=1.0$）；⑦$PaO_2\geq8.0$kPa（60mmHg）（$FiO_2<0.4$）；⑧$\dot{Q}s/\dot{Q}t<15\%$；⑨VD/VT＜0.55～0.6。

上述指标中1～4各项反映患者的通气能力，一般认为如最大吸气压力大于1.96kPa（20cmH$_2$O），则患者具有深吸气及作有效咳嗽的能力，撤离机械通气后可自行排痰，不必依赖吸引。VC如大于10～15ml/kg体重，则发生肺不张的机会较小。FEV_1 既反映气道阻塞情况，也受呼吸肌力的限制，对COPD患者有重要意义。如大于10ml/kg体重，则撤离较易取得成功。MVV反映通气储备能力，因测定MVV易造成呼吸肌疲劳，故应用较少。5～9各项反映氧合能力，其意义及计算方法请参照已发表的文章。一般如 $\dot{Q}s/\dot{Q}t$＞20%，则很难取得撤离机械通气的成功。

如果导致呼吸衰竭原因解除，呼吸功能逐日好转，即使某些指标尚未达到上述标准，亦可考虑开始撤离机械通气。进行床旁呼吸功能测定时，一定要避免造成或加重患者呼吸肌的疲劳。测定前适当增加吸氧浓度，每次测定后重新与呼吸机相接，让患者休息一段时间。某些多功能呼吸机可通过CPAP回路在不脱离呼吸机情况下进行通气功能测定，并可直接计算出结果，应用起来较为安全方便。

在撤离机械通气过程中，如出现下述生理指征之一时，应立即恢复机械通气。但下述 PaO_2、$PaCO_2$ 标准不适用于COPD所致慢性呼吸衰竭急性恶化患者，因慢性呼吸衰竭患者对长期低氧血征和（或）二氧化碳潴留已耐受。故应降低 PaO_2 提高 $PaCO_2$ 标准，具体可参照患者急性呼吸衰竭发作前

的稳定水平，重新制定。

①收缩压变化＞2.66kPa（20mmHg）或舒张压变化＞1.33kPa（10mmHg）；②脉搏＞110次/min，或每分钟增加20次以上；③呼吸频率＞30次/min，或每分钟增加10次以上；④TV＜250～300ml；⑤出现严重心律不齐；⑥PaO_2＜8.0kPa（60mmHg）；⑦$PaCO_2$＞7.32kPa（55mmHg）；⑧pH＜7.30。

二、撤离机械通气前的准备

在撤离机械通气前，除导致呼吸衰竭的原因必须得到基本控制外，还需注意如下几项：

1.解除患者心理负担　长期机械通气的患者习惯于辅助呼吸，多对机械通气有依赖性，对撤机有恐惧感，担心呼吸困难和窒息的发生，应对患者做充分的解释工作。为减少患者心理负担，增强其信心，也可将机械通气改为半卧式或坐位来进行。

2.纠正酸碱平衡失调　在自主呼吸时，如有代谢性碱中毒存在，机体将以减少肺泡通气量的方式来代偿。因而在碱中毒存在时撤离机械通气将可能发生肺不张或（和）加重低氧血症。COPD患者如有因过度通气产生的呼吸性碱中毒存在，对撤离机械通气极为不利。因此时肾脏以增加碱的排除的方式来代偿呼吸性碱中毒，停用呼吸机后因气道阻塞的存在，$PaCO_2$会迅速升高，而机体碱余很少，可很快转为酸中毒。COPD患者脱机前，$PaCO_2$不必降至正常水平，以保持在呼吸衰竭急性恶化前的稳定水平为宜。

3.维持适当的氧输送能力：除PaO_2外，氧输送能力尚与Hb含量、心血输出量等有关。而这些因素往往被忽视。撤离前患者血压、心血输出量应基本正常，Hb应大于10g%。

4.适当补充营养　从机械通气转为自主呼吸，热量及氧的消耗都要增加。因而适当补充营养十分重要。有报告表明对于低蛋白血症患者提高血浆蛋白含量，有利于机械通气的撤离。同时因呼吸商的关系，输入大量的糖将增加二氧化碳产量，加重呼吸负担，应予避免。

5.控制感染　发热与感染都使氧耗量与二氧化碳产量增高，要求机体增大通气量来代偿，加重呼吸负担，不利于机械通气的撤离。

三、撤离方法

病情较轻、机械通气时间较短的患者，可经过1h左右试验停机，观察患者的反应并作血气分析，如无明显异常可直接撤离，不经过过渡阶段。但较长时间进行机械通气，或有呼吸肌萎缩、疲劳发生时，多需采取特殊技术。

1.经T型管呼吸法　停用呼吸机进行试验性自主呼吸时，在人工气道口连接一T型管的目的主要是为增加吸氧浓度。当氧流量为10L/min时，吸氧浓度可达50%。对于较长期机械通气患者，开始停机时间不宜过长，每次10～20min左右，只在日间进行。逐渐增加停机时间及次数，当证明安全时再开始夜间停用。出现上述需恢复机械通气生理指征时应立即恢复机械通气。

2.间歇指令通气（IMV）与同步间歇指令通气（SIMV）　该种通气模式的特点是在机械通气中间插有自主呼吸，随着自主呼吸能力的增强，逐渐减少每分机械通气次数，以至最后停用呼吸机，现在多采用SIMV，很少有IMV模式。但应注意不适当地应用IMV或SIMV可加重呼吸肌疲劳，特别是在应用按需阀（demanded valve）供气的呼吸机时。

3.压力支持通气（PSV）　压力支持通气是近年来发展起来的新通气模式。它具有接近自主呼吸、减少呼吸功消耗等优点，已广泛应用于撤离机械通气的过程中。撤离早期可应用较高的支持压力（1.96kPa，20cmH_2O左右），随患者呼吸功能恢复逐渐减少，直至为零。PSV可与SIMV合用，则既能调节支持压力，又能调节每分机械通气次数，效果较好。我们曾应用此方法于数例撤离机械通气困难的患者，皆取得了成功。

（刘又宁）

参考文献

1. Burton GG, et al. Respiratory Care. 2nd ed. J B Lippincott Company, 1984
2. Kirby RR, et al. Mechanical Ventiletion. New York: Churchill Livingstone, 1985
3. 天羽敬祐，他．呼吸管理の技術上臨床．チーム医療，1981
4. 刘又宁，李峻亨．机械通气与临床．科学出版社，1990
5. 刘又宁．普及和提高机械通气的临床应用水平．中华医学杂志，1992，72:389
6. 刘又宁，陈良安．机械通气并发症82例临床分析．中华内科杂志，1991，30:692
7. 刘又宁，等．压力支持通气在呼吸衰竭治疗中的应用．中华结核和呼吸杂志，1991，14:50
8. 刘又宁，等．呼气末正压及持续气道内正压机械通气在支气管哮喘治疗中的应用．中华结核和呼吸杂志，

1991，14:156

9. 刘又宁．现代多功能呼吸机特殊通气方式的意义及临床应用．国外医学·呼吸分册，1989，9:1

10. 刘又宁．机械通气时的呼吸功能及血气监测．中华结核和呼吸杂志，1989，12:174

11. 刘又宁．机械通气时的血流动力学监测．中华结核和呼吸杂志，1989，12:241

12. 刘又宁．机械通气的撤离．中华结核和呼吸杂志，1990，13:245

13. 劉又寧，謝曉賓．人工呼吸における毛細血管血CO_2，經皮測定CO_2および呼気CO_2測定の意味と臨床応用．呼吸，1992，11(10):1298～1304

第十三章 平喘药物的临床应用

支气管哮喘是一种由免疫性和非免疫性刺激引起的支气管炎症性病变，其发病过程较复杂，包括气道内炎症细胞的激活，炎症介质的释放，这些炎症细胞及介质作用于气道上皮、气道平滑肌、血管内皮细胞、粘膜下腺体，导致气道上皮损伤、平滑肌痉挛收缩、血管通透性增高、粘膜水肿、粘液分泌增加，并损伤感觉神经末梢使之释放神经多肽（P物质、神经激肽A、B等）。这些变化最终引起气道口径缩小、气道阻力增高以及气道反应性增高，临床上出现一系列伴有喘息的呼吸困难症状。以往的平喘药只是指能使支气管扩张，缓解喘息症状的药物，近年来，随着对支气管哮喘发病机制的深入了解，对平喘药的作用及应用目的有了更为确切的认识。平喘药临床应用的主要目的有三：①抑制和消除气道炎症性病变，②预防哮喘的发作或复发，③控制气道阻塞症状。由于参与支气管哮喘的发病因素十分复杂，目前的认识是单用一种药物治疗哮喘不易获得满意的疗效，应按临床实际情况采用不同的平喘药物。平喘药除了治疗支气管哮喘外，还对其他阻塞性肺部疾病有不同程度地改善肺通气功能的效果。

一、平喘药的分类及临床评价

临床常用的平喘药至少有抗炎性平喘药、抗过敏性平喘药及支气管扩张药三大类。一般是根据各药的主要作用加以分类的，但多数平喘药有两种或两种以上的作用机制，在各药介绍中再予阐述。

（一）抗炎性平喘药

气道炎症是支气管哮喘的重要病变，抑制气道炎症反应对于控制哮喘的发病十分重要。安全、有效的抗炎性平喘药已成为治疗哮喘的重要药物。常用的抗炎性平喘药有：

1．糖皮质激素（glucocorticoids） 糖皮质激素具有强大的抗炎作用，可抑制多种参与哮喘发病的炎症细胞，如能抑制肺巨噬细胞释放炎症介质；减少肺肥大细胞数量；减少嗜酸性粒细胞在气道的聚集和介质释放；减少淋巴细胞数量及抑制淋巴因子的释放；抑制中性粒细胞的游走功能等。通过诱导生成抑制性蛋白如脂皮素、巨皮素等，抑制磷脂酶 A_2 活性，使花生四烯酸不能从膜磷脂释出，从而导致由花生四烯酸分解产生的炎症介质如白细胞三烯类、前列腺素类、血栓素 A_2 及血小板激活因子等的形成减少。还能诱导产生另一种抑制性蛋白血管皮质素（vasocortin），抑制血管的通透性，减少血浆外渗，减轻气道粘膜肿胀。此外，还能降低气道高反应性；增强气道平滑肌对儿茶酚胺的敏感性。近年发现活化的T淋巴细胞分泌的淋巴因子与哮喘炎症性支气管粘膜嗜酸性粒细胞的聚集密切相关。糖皮质激素能抑制哮喘病人支气管粘膜内活化T淋巴细胞的增殖及分泌淋巴因子的能力，临床上糖皮质激素对哮喘的疗效与其体外抑制活化T淋巴细胞的程度相一致。气道粘膜柱状细胞可分泌多种淋巴因子，吸入糖皮质激素后可使此类细胞数减少，抑制淋巴因子的释放。综上所述，糖皮质激素的抗炎作用是通过多环节而发挥作用的。

糖皮质激素不论周身应用或局部吸入给药对支气管哮喘有较好的疗效。在急性重症哮喘时，在给予40%～60%高流量吸氧及大量吸入 β_2 肾上腺素受体激动剂的基础上，必须周身应用糖皮质激素，一般用强的松龙30～60mg口服或氢化可的松200mg静脉滴注或地塞米松4mg静脉注射，必要时可口服与注射同时进行。特别是病人血压下降时，可重复注射氢化可的松。由于长期周身应用能引起下丘脑-垂体-肾上腺皮质功能抑制，可产生明显的周身性不良反应；而且这种不良反应的发生率高，并有严重性，因此，本类药物周身应用必须严格控制适应证。除急性重症哮喘病例外，对慢性哮喘病例应用其他平喘药疗效不著，明显影响生活者亦可考虑周身应用糖皮质激素。

糖皮质激素吸入给药是治疗和控制哮喘的最佳方法，吸入给药比口服或其他周身用药的不良反应少见得多，易于长期维持，而其疗效能满足临床需要。

吸入性糖皮质激素应具有一定的条件：脂溶性要高，局部抗炎作用强，并要求在肝脏内代谢快，经口吞咽后可迅速灭活，可使全身反应发生率低。

糖皮质激素吸入给药对多数慢性哮喘病人都能控制病情，但一般在用药10天后呼吸量增加才达高峰，因此，必须预先用药。对于口服糖皮质激素

的哮喘病例，气雾吸入后可减少糖皮质激素的口服用量。若用吸入给药代替口服给药时，必须在吸入时同时继续口服糖皮质激素，且不能减量；可在2周内逐步减少糖皮质激素的口服量。对于哮喘持续状态，因不能吸入足够的糖皮质激素，往往不能发挥其作用，故不宜应用。

糖皮质激素吸入给药的不良反应可有两方面：①局部口咽反应：常见的为声音嘶哑与念珠菌感染。这些反应的发生率与剂量呈依赖关系，如在每次用药后充分漱口，不使药物残留于口咽部，可明显减少发生率。每日剂量分2次吸入较分4次吸入，引起口咽部不良反应的发生率要低。长期吸入会不会象皮肤局部用药一样引起上皮萎缩？体外试验表明人肺成纤维细胞对糖皮质激素的敏感性要比皮肤成纤维细胞低100多倍，常用量糖皮质激素不会引起呼吸道上皮萎缩。②周身反应：常见量的糖皮质激素吸入对肾上腺皮质功能不影响，但引起后被膜下白内障（posterior subcapsular cataracts）、抑制儿童生长和对儿童与经绝期妇女骨骼中矿物质含量可降低等周身不良反应，宜重视观察。

常用的吸入性糖皮质激素及其特点、用量见表11-13-1。

2. 奈多罗米钠（Nedocromil sodium）　本品为吡喃喹诺酮衍生物。具有较强的抗炎作用。对嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及巨噬细胞的功能均有抑制；并能抑制肥大细胞释放白细胞三烯、组胺等炎症介质；还能抑制气道上皮细胞释放粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）及气道感觉神经C-纤维释放P物质等神经肽。还能降低气道高反应性。

本品采用气雾吸入给药，适用于防止支气管哮喘的发作，但对哮喘急性发作见效慢，必须合用气道扩张药，才能控制喘息。对各种病因引起的哮喘，不论其严重程度如何，每日吸入8～16mg，6周后能非常有效地控制哮喘发作。本品气雾吸入4mg，每日4次，其疗效与每日吸入二丙酸培氯米松0.4mg相仿。长期吸入本品可明显改善病情。其作用强于色甘酸钠，推荐用于慢性哮喘的维持治疗或替代其他平喘药。对已用气道扩张药治疗而疗效不著的病例，合用本品常能提高疗效。对糖皮质激素依赖病例应用本品后可减少激素的用量，甚至可撤除激素。

不良反应轻微，偶见恶心、呕吐、咽部刺激感、咳嗽、头痛等。约有10%病例有异味感（主要是苦味），一般不影响继续用药。

（二）抗过敏平喘药

本类药物是一类阻止过敏介质释放的药物，通常称为过敏介质阻释药。主要作用环节是抑制肥大细胞由抗原诱发的过敏介质（如组胺、白三烯、前列腺素$F_{2\alpha}$等）的释放过程，从而阻断了速发型过敏反应的发生。速发型过敏反应是哮喘的主要病因之一，由于本类药物能抑制这一反应，故能预防哮喘的发作。本类药物对哮喘急性发作病例立时用药无效，必须在接触诱发因素前7～10天用药，是一类哮喘预防药物。对各型哮喘的发作均有预防作用。

1. 色甘酸钠（cromolyn sodium；DSCG）又名咽泰（intal）　本品抑制呼吸道速发型过敏反应至少通过三个环节：①稳定肥大细胞的细胞膜，阻止肥大细胞释放过敏介质。对嗜碱性粒细胞与中性粒细胞也有阻释作用，因此本品亦有抗炎作用。本品可与细胞膜的蛋白质结合，这一蛋白质是钙通道伴有IgE（Fc）受体部位的一部分，经结合后，可加速钙通道的关闭，使钙离子内流受到抑制，从而阻止肥大细胞等脱颗粒。预先吸入色甘酸钠，可以抑制抗原诱发的速发反应与迟发反应。②直接抑制引起支气管痉挛的某些反射。本品吸入后，能防止二氧化硫、冷空气、甲苯二异氰酸盐等刺激引起的支气管痉挛。这是由于色甘酸钠抑制了感觉神经末梢

表11-13-1　常用的吸入性糖皮质激素及其特点

制　剂	作用特点	用法与用量
二丙酸培氯米松 beclomethasone dipropionate	局部抗炎作用较地塞米松强约500倍。吸入50～100μg后，肺后浓度可达10～20ng/g，代谢速率缓慢	42μg/一下，每次喷二下，每天3～4次（252～336μg/d），必要时每次喷3～4下，每天4次（504～672μg/d）
布地奈德 budesonide	不含卤素，局部抗炎作用较二丙酸培氯松强一倍	起始用量200～400μg/次，维持量100～200μg/次，每天2～4次
氟尼缩松 flunisolide	局部抗炎作用较二丙酸培氯松、布地奈德为弱	250μg/一下，每次喷二下，每天2次（1000μg/d）必要时每次喷二下，每天3～4次（1500～2000μg/d）
曲安西龙 triamcinolone	含氟的泼尼松衍生物，抗炎作用较弱	100μg/一下，每次喷二下，每天3～4次（600～800μg/d）

释放神经多肽（P物质、神经激肽A等）所致。③降低气道高反应性。

本品是一高极性的化合物，口服不易由胃肠道吸收。必须用特殊吸入器粉雾吸入，一次吸入剂量不能少于20mg，每天至少吸入2次。必要时可吸入4次，可以提高疗效。如疗效不著，每次剂量可增至40mg。一般在4周内应见效，8周无效者可弃用。本品溶液气雾吸入，由于在肺内滞留时间短暂，疗效差，故不采用。

本品对各型哮喘的发作均有预防作用，对外源性（吸入型）哮喘疗效最好，特别是对已确定抗原的年轻病人疗效更佳；对内源性（感染型）哮喘疗效稍差，约60%的病例有效；对常年发作的慢性哮喘（不论外源性或内源性）进行长期治疗后，半数以上的病例有不同程度的好转。对运动性哮喘疗效较满意，预先用药几乎全部病例可防止发作。对糖皮质激素依赖型哮喘经本品治疗后，可减少激素用量，少数病人甚至停用激素。

治疗过程中不良反应少见，少数病人吸入药物后咽部和气管有刺激感，出现胸部紧迫感，甚至诱发哮喘。必要时可同时吸入β受体激动药，防止其发生。

2.酮替芬（ketotifen，KTTF） 基本作用与色甘酸钠相似，具有较强的抗过敏作用。但与色甘酸钠相比，有不同之处：①本品为H_1受体阻断药，能直接拮抗组胺作用；②可提高β肾上腺素受体对β受体激动药的敏感性。当长期应用β受体激动药出现低敏感现象时，本品可逆转此低敏感现象，恢复β受体激动药的效应。目前认为本品可作用于β肾上腺素受体激酶（β-adrenergic receptor kinase，BARK），通过该酶可激活β受体。本品与β受体激动药合用，不仅可防止低敏感现象的发生，而且可提高疗效。③可以拮抗由血小板激活因子引起的肺组织内嗜酸性粒细胞聚集，降低气道的高反应性。

本品是哮喘预防用药，对各型哮喘有一定的预防发作的效果。对儿童哮喘疗效最好，其疗效与用药时间有关，一般用药12周疗效最好。对成人哮喘的疗效较儿童哮喘为差，但用药后哮喘发作的次数、持续时间和严重程度均减轻。对糖皮质激素依赖型哮喘病例，可减少其激素的用量。对运动性哮喘无疗效。成人与儿童均口服，1mg/次，2次/d。

不良反应少见，可有镇静、嗜睡、头晕、口干等副作用，继续用药几天后可自行减轻，不必停药。驾驶员、操纵精密机器者、高空工人应慎用。

3.曲尼司特（tranilast） 作用与色甘酸钠相似，具有抗速发型过敏反应作用，但作用强度较色甘酸钠为弱。本品也是哮喘预防药物，适应症同色甘酸钠。可口服，100～200mg/次，2～3次/d。

不良反应有食欲不振，恶心，腹痛等。偶有肝功能障碍，膀胱炎症状。

（三）气道扩张药

本类药物的主要作用是使气道平滑肌舒张，能迅速控制哮喘症状，是一类重要的对症治疗药物。

1.β肾上腺素受体激动药 本类药物通过激动β肾上腺素受体，可产生下列作用：①气道平滑肌舒张，为其主要作用；②抑制肥大细胞、中性粒细胞等释放炎症介质；③抑制血管内皮通透性，减轻气道粘膜水肿；④促进粘液分泌和纤毛活动，从而加强气道清除功能；⑤促进肺泡Ⅱ型细胞分泌表面活性物质。这些作用均有利于控制哮喘症状。由于本类药物具有多方面作用，控制哮喘症状较其他气道扩张药为强，尤其是$β_2$受体激动药在治疗量时，对气道选择性高，不良反应少，特别是严重的不良反应极少见，不必进行药物血浓度监测，故是哮喘首选的对症治疗药。本类药物的主要缺点是对气道炎症无抑制作用，只能控制哮喘症状，需要配合抗炎药物的治疗，才能收到较好的疗效。此外，由于$β_2$受体在骨骼肌慢收缩纤维也有分布，对机体代谢有一定影响，因此，用药过程中可引起骨骼肌震颤、血乳酸及丙酮酸增高、低血钾等代谢紊乱。本类药物长期应用还可产生低敏感现象，表现为药效降低，特别是作用持续时间缩短尤为突出，这是由于$β_2$受体下调（down regulation），使之细胞外膜$β_2$受体数月减少所致。

本类药物可分选择性$β_2$受体激动药和非选择性β受体激动药两大类。选择性$β_2$受体激动药按其作用持续时间长短又可分为中效选择性$β_2$受体激动药和长效选择性$β_2$受体激动药。

（1）中效选择性$β_2$受体激动药

1）沙丁胺醇（salbutamol、albuterol）：又名舒喘灵、羟甲叔丁肾上腺素。

体外试验表明，本品对气道平滑肌作用的选择性指数较高，以气道平滑肌/心肌作用的等效浓度之比（即选择性指数），沙丁胺醇为250，特布他林为138，异丙肾上腺素为1.4。如以增高哮喘病人FEV_1/心率的剂量比为指标，静脉注射较小剂量（0.1μg/kg·min）沙丁胺醇就能明显提高FEV_1，随着剂量增大，才能使心率加快，选择性指数为8；而异丙肾上腺素在增加FEV_1的同时即能加速心

率，选择性较差。

本品可口服、气雾吸入、静脉滴注，用药后可迅速缓解哮喘急性症状。目前推荐气雾吸入给药，因为这种给药方法在气道平滑肌分布浓度高，除直接作用于气道平滑肌外，小部分吸收入支气管静脉到右心室，然后再进入肺循环，所以这种给药方法作用最快，对心脏作用最小。口服给药需在血药浓度达到一定水平方能奏效，作用不及气雾吸入给药迅速，主要用于频发性或慢性哮喘的症状控制和预防发作。静脉注射或滴注的平喘作用虽迅速发生，但并不比气雾吸入强，而且作用持续时间短，骨骼肌震颤和代谢紊乱等不良反应较多见，因而不常采用，仅用于病情紧急需要立即缓解气道痉挛病例。气雾吸入：每次 0.1～0.2mg，3～4 次/d。口服 2～4mg/次，3～4 次/d。静脉滴注 4～10mg/次。

本品安全性较大，一般不必进行血药浓度监测。特别是气雾吸入更为安全。有报道沙丁胺醇用量超过治疗量数十倍，心脏不良反应仅见窦性心动过速，未见心律失常的病例，亦未见中毒致死，由此可见本品的安全性远较异丙肾上腺素与氨茶碱为大。

2）特布他林（terbutaline）：又名间羟舒喘灵、间羟叔丁肾上腺素

基本作用与适应证与沙丁胺醇相似，但其作用强度较沙丁胺醇为弱，对气道平滑肌作用选择性指数低于沙丁胺醇。

可气雾吸入、口服及皮下注射给药。但口服后在吸收过程中大部分形成硫酸酯类，生物利用度只有 10%，影响疗效。皮下注射给药生物利用度为 95%。目前推荐气雾吸入给药为主，皮下注射能迅速控制症状，不良反应较肾上腺素少见，病人易耐受，故可替代肾上腺素。

气雾吸入 0.25～0.5mg/次，2～4 次/d；口服 5mg/次，3～4 次/d；皮下注射 0.25～0.5mg/次。

3）克伦特罗（clenbuterol）：又名克喘素、氨哮素。

本品为强效选择性 β_2 受体激动药，气道扩张作用约为沙丁胺醇的 100 倍，为目前中效选择性 β_2 受体激动药中作用最强者。并有明显增强气道纤毛运动，促进痰液排出的作用。

气雾吸入约 5min 起效，作用维持 2～4h。口服后 10～20min 起效，作用维持 6h 以上。直肠给药作用维持时间更长，可达 12h 以上，临睡前用药一次即可。

气雾吸入 10～20μg/次，3～4 次/d；口服或舌下含 40μg/次，3 次/d；栓剂 60μg/粒，直肠内给药，1 粒/次，临睡前用。

不良反应较沙丁胺醇少见，且程度轻。偶见短暂头昏、轻度肌震颤、心悸等。

4）氯喘（clorprenaline）：对气道平滑肌作用选择性指数较低。气道扩张作用较弱。主要用作复方制剂，如复方氯喘片每片含氯喘 5mg、溴己新 10mg、去氯羟嗪 25mg，1 片/次，3 次/d。对慢性哮喘可预防其急性发作。

（2）长效选择性 β_2 受体激动药：本类药物是近年来气道扩张药的一个重要进展。其特点是：①气道扩张作用强大持久。②具有明显的抗炎作用，可抑制抗原诱发的迟发性气道痉挛反应、血管通透性增高及嗜酸性粒细胞浸润现象。③不良反应明显少见。因此，从作用环节、适应范围、疗效、使用方便多方面均优于中效类药物。

1）福摩特罗（fomoterol）：本品对气道平滑肌作用选择性指数高，以气道平滑肌/心房作用之比为 500，治疗量几乎不影响心率与血压。哮喘病人吸入本品随剂量依赖地增加 FEV_1、FVC、PEFR、sGaw。吸入后约 2min 起效，2h 达高峰，作用持续 12h 左右。口服约 30min 起效，作用持续时间约 12h。具有明显的抗炎作用。

主要用于慢性哮喘及慢性阻塞性肺病，有效率在 70%～100%。因其为长效制剂，特别适用于夜间发作的哮喘病人，疗效尤佳。并能有效地预防运动性哮喘的发作。长期应用未见低敏感现象发生。气雾吸入 12～24μg/次，2 次/d，6h 内不宜超过 24μg，24h 内不宜超过 72μg。成人口服 80μg/次，2～3 次/d；儿童 1.5μg/(kg·次)，2～3 次/d。

不良反应与中效类选择性 β_2 受体激动药相似，有肌震颤、心悸、心动过速等，治疗量时少见，超量应用易出现。

2）沙美特罗（salmeterol）：本品的作用与福摩特罗相似，具有强大的气道扩张作用与抗炎作用。本品与 β_2 受体的结合虽不及沙丁胺醇强，但因本品带有 10 个碳的长侧链，能与 β_2 外受体（exoreceptor）结合，不易解离，可对 β_2 受体起到长效作用。本品的作用持续时间较福摩特罗更为持久。吸入后约 15min 起效，3～4h 达高峰，可维持 12h 以上。

适应证同福摩特罗，主要用于慢性哮喘与慢性阻塞性肺病。平喘疗效优于沙丁胺醇、特布他林与茶碱。特别适用于夜间发作的哮喘，疗效更佳。轻、中度哮喘患者吸入 50μg/次，2 次/d；重度哮喘可吸入 100μg/次，2 次/d。

不良反应与福摩特罗相似，一般少见。

(3) 非选择性β受体激动药：本类药物对α、β受体均有强大的激动作用，其中β_2受体激动作用是其平喘的主要机制。但对β_1受体也有强烈的激动作用，可引起心动过速、心律失常，严重者可出现心室纤颤；同时激动血管α受体，使之血压明显升高。心血管系统的不良反应限制了本类药物的应用。目前有些医疗单位还习惯用肾上腺素（adrenaline）来缓解哮喘急性发作的症状。皮下注射本品对哮喘急性发作的疗效较静脉注射氨茶碱为强，但病人往往不能耐受。实质上可用选择性β_2受体激动药替代，如皮下注射特布他林较肾上腺素不良反应少，疗效亦可靠，可完全替代。肾上腺素皮下注射，成人0.25～1mg/次，必要时2～4h注射1次；小儿0.02～0.03mg/次，极量0.5mg/次。

2. 茶碱（theophylline） 本品能直接松弛气道平滑肌，但其作用强度较β受体激动药弱。作用机制可能是多环节的，包括抑制磷酸二酯酶、阻断嘌呤受体、促进内源性肾上腺素释放、抑制Ca^{2+}内流等。近年证明，小于气道扩张作用的低剂量具有抑制巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞的功能；抑制抗原、PAF、内毒素等引起的气道炎症；抑制气道内炎症性细胞因子的形成等明显的抗炎作用。并有免疫调节作用，可减少气道T细胞，该细胞对哮喘炎症反应的诱发和维持起着重要作用。此外，还能降低气道高反应性，解除呼吸肌疲劳（尤其是膈肌疲劳）和兴奋呼吸中枢等作用。

在慢性哮喘病例常用口服给药来防止发作。急性哮喘采用静脉注射或滴注给药迅速缓解症状。单独应用茶碱的机会不多，通常与气雾吸入β_2受体激动药联合应用。茶碱的平喘疗效不及β受体激动药。鉴于茶碱有明显的抗炎作用，近年有倡导低剂量茶碱口服（血药浓度只需达到5～10mg/L）与低剂量糖皮质激素吸入联合使用，可收到满意疗效。低剂量茶碱（常用量的一半）与酮替芬合用，疗效与全剂量的茶碱相同，而不良反应明显减少。

茶碱的安全范围窄，加之应用剂量个体差异较大，如剂量掌握不好，易引起中毒。特别是静脉给药可引起严重的心血管反应如心动过速、心律失常、血压骤降、惊厥、昏迷等症象，甚至呼吸、心跳骤停致死。严格掌握用药剂量，定时监测血浆药物浓度，及时调整剂量是避免茶碱中毒的主要措施。茶碱口服0.2g/次，3次/d。静脉用制剂为氨茶碱注射液，因氨茶碱水溶性大，可制成注射液，静注：0.25～0.5g/次，以25%～50%葡萄糖溶液20～40ml稀释，在5～10min内缓慢注射；静滴：0.5g/次，以5%葡萄糖溶液100～200ml稀释后缓慢滴入。

茶碱缓释或控释制剂的主要优点是血浓度波动小，服药后能维持较长时间的有效血药浓度，适用于慢性哮喘病人，特别是夜间发作的病例。一般制剂每片含茶碱300mg，每12h口服1片。

3. 异丙托品（ipratropium，sch1000） 本品为M胆碱受体阻滞药。对气道平滑肌具有较高的选择性，有较强的直接松弛作用，对心血管系统的作用不明显。因本品为季铵盐，口服后胃肠道不易吸收，主要采用气雾吸入给药。本品气雾吸入40或80μg的疗效相当于气雾吸入200μg沙丁胺醇的疗效，但本品起效较慢，达峰时间约30～120min，作用维持4～6h。本品对过敏性与非过敏性哮喘的疗效均较满意，而β受体激动药对非过敏性哮喘的疗效不及过敏性哮喘疗效。对运动性哮喘的疗效较β受体激动药为差。老年哮喘病人往往由于气道β受体数目减少，对β受体激动药的敏感性降低，疗效不著，采用本品可收到疗效。气雾吸入40～80μg/次，3～4次/d。

不良反应少见，少数病人有口干、口苦感。对气道清除能力与痰粘稠度均无明显影响。在老年病例不会引起尿潴留与肠胀气。

二、平喘药物及其给药途径的选择

哮喘的药物治疗首先应避免可能的哮喘促发因素，全面分析患者病情，正确选择合宜的平喘药物及其给药途径，定期分析病情，调整治疗方案。按哮喘病情严重度可分为轻度、中度、重度哮喘三级，进行分级治疗。治疗方案见图11-13-1。

轻度哮喘病例肺功能基本上正常，但有气道高反应性，当运动、接触不同刺激物及抗原，或呼吸系统感染可引起发作，症状不严重。选用β_2受体激动药吸入，症状即消失。一般不必同时口服茶碱。如吸入β_2受体激动药，每日3～4次，不能完全控制症状，应考虑增加药物。

中度哮喘病例每周发作多于2次，而且在夜间发作居多，吸入β_2受体激动药不能完全控制症状，特别是不能控制夜间发作。可考虑加用茶碱缓释制剂或长效β_2受体激动药口服。如果有些病例一线药物是口服茶碱，而症状得不到控制，可加用吸入β_2受体激动药。如疗效不理想时，可加用抗炎药，如二丙酸培氯米松或布地奈德，每日2次吸入。亦可

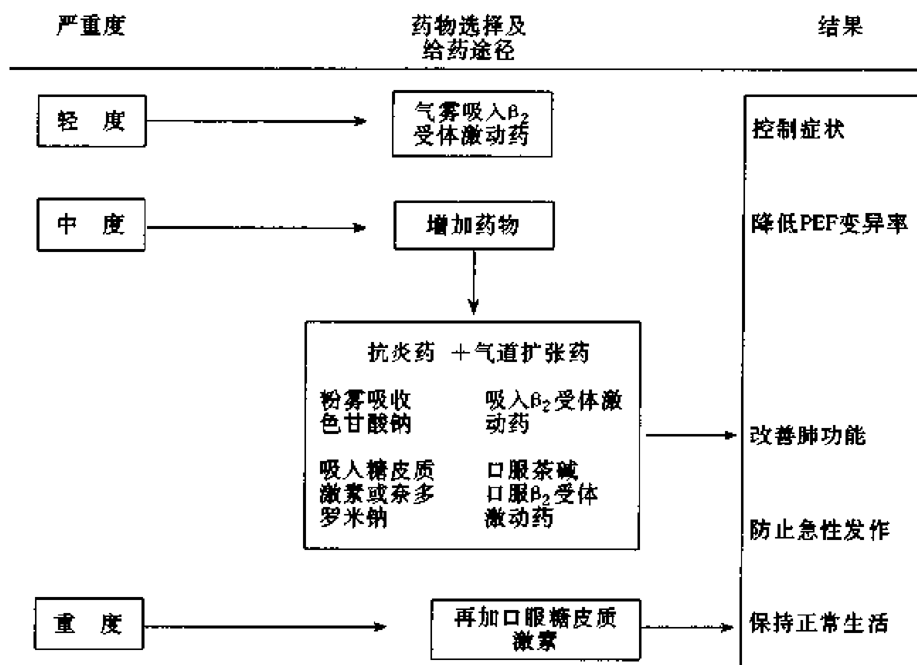


图 11-13-1　支气管哮喘分级治疗方案

选择性加用奈多罗米钠或色甘酸钠吸入。有些哮喘病例如老年人或者应用β受体阻断剂后可选用M受体阻断剂-异丙托品吸入，但应考虑到异丙托品起效较慢，一般在30～90min后作用才能达到高峰。必要时可加用氨茶碱静脉滴注。

如经大剂量气道扩张药与色甘酸钠或糖皮质激素吸入后，哮喘症状未能控制，可以认定为重度哮喘。必须加用口服糖皮质激素，尽可能采用最低剂量，隔天或每天给予。

哮喘急症处理：立即给予40%～60%高流量吸氧，大剂量吸入 β_2 受体激动药，如沙丁胺醇或特布他林雾化吸入；口服强的松龙30～60mg或静脉滴注氢化可的松200mg或静脉注射地塞米松4mg，必要时口服与静脉给药同时应用。亦可选用大剂量异丙托品吸入；氨茶碱0.25g经稀释后缓慢静脉推注，或沙丁胺醇250μg静脉注射。上述治疗后15min评价疗效，并继续吸氧，同时给予糖皮质激素。

色甘酸钠的抗炎作用不及糖皮质激素，但其过敏介质阻释作用较强，只要吸入方式正确，保证有足够的量吸入肺内，并能在接触抗原前7～10d预先吸入，对于过敏性哮喘的疗效还是满意的。酮替芬也相似，但可口服，使用方便，用于儿童过敏性哮喘疗效较好。该两药只能作为哮喘预防用药，值得推广。

平喘药物吸入给药是治疗哮喘的最佳给药途径。常用的吸入装置是定量吸入器（pMDI）。这种吸入器必须经过良好训练，才能保证药物充分吸入肺内。即使经过良好训练的健康人，使用MDI只有10%药量到达肺部；患有阻塞性肺病的病人吸入药物到达肺部的仅6%～9%。为了改善药物传递到肺部，现用都宝（tubuhaler），或在吸入器附加贮雾装置（spacer）。正确使用MDI加贮雾装置，可比仅使用MDI吸入到达肺部的药物增加2倍，作用增强；并可明显减少吸入性糖皮质激素的口咽部并发症。这种装置已使用于急性重度哮喘，可以迅速有效控制症状。

（卞如濂）

参考文献

1. Barnes PJ. New drugs for asthma. Eur Respir J, 1992, 5:1126～1136
2. Djukanovic R, et al. Mucosal inflammation in asthma. Am Rev Respir Dis, 1991, 131:434～457
3. McFadden ER. When to use high dose inhaled steroids. J Respir Dis, 1991, 12:1005～1012
4. Alabaster VA, Moore BA. Drug intervention in asthma, present and future. Thorax, 1993, 48:176～182
5. James TC, Reed CE. Inhaled β-agonists, weighing risks and benefits. J Respir Dis, 1993, 14:991～1006
6. Guest Editorial. Role of long-acting beta agonists in asthma. Ann Allergy, 1992, 69:381～384
7. Editorial. Management of asthma. J Allergy Clin Immunol, 1991, 88:477～492
8. Poe RH, Israel RH. Theophylline, still a reasonable choice? J Respir Dis, 1994, 15:19～32

第十四章 支气管扩张和慢性支气管炎

一、支气管扩张

支气管扩张（bronchiectasis）（以下简称支扩）是支气管树的异常扩张，为一种常见的慢性支气管感染性疾病。由于支气管及其周围肺组织的慢性反复炎症损坏管壁，使支气管变形及持久扩张。主要症状有慢性咳嗽、咳脓痰和反复咯血。起病多在儿童或青年期。

【病因和发病机制】

支扩分为先天性与继发性，先天性支气管缺陷或遗传性疾病，如囊性纤维化，先天性γ球蛋白缺乏症，williams campbell 综合征。继发性为后天获得性疾病，如异物吸入，肺结核等。

引起支扩的基本因素是支气管与肺的反复感染和支气管阻塞。支气管与肺反复感染，使支气管各层组织，尤其是平滑肌纤维和弹性纤维遭到破坏，削弱了管壁的支撑作用，吸气、咳嗽时管腔内压力增高及胸腔负压的牵引而扩张，呼气时不能回缩，分泌物长期积存在支气管腔内，支气管壁的炎症和破坏进一步加重，逐渐发展为支扩。支气管周围纤维增生、广泛胸膜增厚以及肺不张等造成牵引，也是导致支扩的重要因素。

支扩形状可分为囊状、柱状及混合状；先天性多为囊状，继发性多为柱状。典型的病理改变是由支气管壁组织破坏所造成的管腔扩大，管壁上皮呈急性及慢性的炎症与溃疡，柱状上皮被鳞状上皮所替代，支气管周围呈炎症改变、纤维化及肺气肿。肺血管与支气管血管互相吻合增多。由于支气管粘膜的纤毛柱状上皮破坏，分泌物潴留于支气管腔内，不易排出，炎症进一步加重，气道呈高反应，出现支气管痉挛，吸入气体分布不均匀，通气/血流比率失常，生理分流出现。加之该病肺血管与支气管血管吻合支增多，交通支开放，肺的解剖分流亦增加，常有低氧血症，导致呼吸衰竭。病变进一步发展，肺循环阻力增加，加重右心负荷，影响右心功能发展为肺心病。

【临床表现】

病程多呈慢性经过，发病年龄多在小儿和青年期，临床常见症状是咳嗽、咳痰、咯血及反复肺部感染，如有厌氧菌感染，痰与呼吸有臭味。反复咯血占 57%～75%，咯血量差异较大，可自痰中带血至大量咯血，咯血量与病情严重程度、病变范围不一定平行。部分病人以反复咯血为唯一症状，临床上称为“干性支气管扩张”，常见于结核性支扩，病变多在上叶支气管。早期与轻度支扩患者可无异常体征，病变反复感染后，肺部可闻及位置固定、性质不变的湿性啰音，病变严重广泛者，有时可闻及哮鸣音，出现紫绀、杵状指（趾）。

【影像学表现】

1. 胸部平片　表现为病变区纹理增多、增粗、排列紊乱，若扩张的支气管内有分泌物潴留，则呈柱状增粗。囊状支气管扩张在胸片上显示大小、分布不等的蜂窝状，圆形或卵圆形透明区。约有10%左右支扩患者的胸部平片无异常改变。

2. 胸部 CT　支扩的 CT 表现为支气管逐渐变细的征象消失，管壁增厚，正常不显示支气管的周边也可见支气管，增宽的支气管横径超过与之伴行的肺动脉呈囊状、柱状或串珠样扩张，当扩张的支气管内有粘液栓堵塞，CT 表现为非特异性结节或类似浸润影，但在高分辨率 CT 常可识别，其敏感性为92%左右，特异性为 93%～100%。为此 CT 检查，可使部分病人免除支气管造影检查，特别是对造影剂过敏患者能接受此项检查。但要行手术切除者，需要明确手术范围，仍应作支气管碘油造影。

3. 支气管造影　支气管造影可确诊支扩的存在，病变的类型和分布范围，对决定是否手术切除，切除的范围有肯定的意义。

【诊断与鉴别诊断】

对持久性咳嗽、咯脓痰、反复咯血；肺部有固定性、持续不变的湿性啰音、杵状指（趾），胸部平片有纹理粗乱、蜂窝样改变；胸部 CT 有柱状扩张、管壁增厚或念珠状改变，临床可以诊断为支扩。如要进一步明确病变部位与范围，加作支气管碘油造影。

在鉴别诊断中咳嗽、脓痰不多的患者易与慢性支气管炎相混淆，根据病史、体征及胸部平片可以鉴别，必要时可作高分辨率 CT 及支气管碘油造影。

偶有咯血的“干性支扩”，易误诊为肺结核或支气管肺癌，可作痰细菌学及细胞学检查，纤维支气管镜或支气管碘油造影以资鉴别。

先天性支扩与先天性肺囊肿易混淆，但后者无

远端肺组织发育不全。

【治疗】

支扩的治疗原则是除去病原，促进痰液排出，控制感染，必要时手术切除。

1. 病原治疗　如γ-球蛋白缺乏症用替代疗法，对合并有慢性鼻窦炎，慢性齿龈炎等应积极根治。

2. 保持支气管通畅，积极排除痰液。

(1) 体位引流：由于扩张支气管丧失弹性、纤毛上皮破坏，纤毛活动受阻，痰液不易排出。体位引流是根据病变的部位采取不同的体位，原则上应使患肺位置抬高，引流支气管开口朝下，痰液流入大支气管和气管，经咳嗽而排出。如痰液粘稠可应用祛痰剂，或引流前用生理盐水雾化吸入，使痰变稀薄，更利于体位引流。

(2) 纤维支气管镜吸引痰液：如体位引流痰液仍不能排出，可应用纤维支气管镜吸痰，必要时在支气管内滴入1/1000肾上腺素消除粘膜水肿，减轻阻塞，利于痰液排出。

(3) 支气管扩张剂：支气管痉挛影响痰液排出，如无咯血可应用支气管扩张药如氨茶碱0.1，3次/d，或美喘清25μg，3次/d，或博利康尼2.5mg，2次/d，或喘特灵8mg，2次/d。

3. 积极控制感染　控制感染是支扩急性感染期的主要措施。抗菌素的选择既应根据感染细菌的种类，也要考虑药物的特性如吸收程度，与蛋白结合力，对肺组织和气道分泌物的穿透力等。轻型以口服为主，重症宜联合用药静脉输入；有些病人也可经雾化吸入，或经纤支镜局部给予抗菌药。

4. 外科手术切除　根治支扩的唯一方法是将患部肺组织手术切除，对于双侧广泛支扩、或并发肺气肿或年老体弱患者，估计病变切除后，将导致严重呼吸功能损害者，不宜手术。病变局限，有反复咯血或感染者是手术适应症。

【预防与预后】

继发性支扩是可以预防的，如增强机体的抗病能力；积极防治婴幼儿呼吸道感染；治疗鼻腔，咽喉慢性病灶。对支气管结核、淋巴结结核，做到早期诊断，及时治疗。注意防止异物进入气管，一旦发现立即经纤维支气管镜取出。

以往支扩患者死亡年龄多在40岁以前，目前由于抗菌素广泛应用，严重的支扩已明显减少，死亡率明显降低。

二、慢性支气管炎

慢性支气管炎（chronic bronchitis）（以下简称慢支）是由于物理、化学因素如大气污染、吸烟；感染因素如病毒、细菌及支原体等；引起气管、支气管粘膜，炎症细胞浸润。腺体增生肥大，分泌功能亢进，粘膜上皮杯状细胞增多，支气管与细支气管鳞状上皮细胞化生、纤毛消失，平滑肌肥厚等变化。

【临床表现】

咳嗽、咳痰和气急等症状，早期症状轻微，多在寒冷季节发作，春暖后缓解；晚期炎症加重，症状持续存在。本病早期多无特殊体征，大多数在肺底可闻湿性啰音和干性啰音，有时咳嗽后可消失，喘息型慢支炎发作时，可闻哮鸣音，缓解后消失。

【诊断依据】

临床上以咳嗽、咯痰为主要症状或伴有喘息，每年发作至少持续3个月，并连续2年以上。排除心肺其他疾病引起的咳嗽、咯痰、喘息症状；如肺结核、尘肺、肺脓肿、支气管哮喘、支气管扩张和心脏病。

【治疗原则】

根治病因、消除症状、防止并发症发生，促进患者康复。发作期以控制感染、祛痰、解痉、止咳为主。缓解期主要为加强体质锻炼，提高机体抗病能力；积极清除潜在病灶如鼻窦炎、扁桃体炎等。并消除其他对呼吸道刺激因素，包括戒烟、预防大气污染及尘埃等。

慢支炎多伴有阻塞性肺气肿，从全国慢性肺心病协作组调查，肺心病的病因80%左右为慢性阻塞性肺病，但病程发展缓慢。慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary diseases，COPD）指的是由于慢性气道阻塞所引起的病理生理变化和疾病，近来学者趋向于将此名词应用于有气道阻塞的慢性支气管炎和肺气肿，也包括小部分伴有持续气道阻塞的支气管哮喘。本篇仍然将慢性支气管炎、肺气肿和支气管哮喘分别在三章中加以论述。

（邹霞英）

参考文献

1. Ellis DA, et al. Present outlook in bronchiectasis. clinical and social study and review of factors influencing prognosis. Thorax, 1981, 36:659～64
2. Cooke JC, et al. The role of computed tomography in diagnosis of bronchiectasis. Thorax, 1987, 42:272～77
3. Barker AF, et al. Bronchiectasis. update of an orphan disease. Am Rev Respir Dis, 1988, 137:969～78

4. 朱贵卿. 呼吸内科. 北京：北京人民卫生出版社，1984，275～281

5. 崔祥瑸，等. 实用肺脏病学. 上海：上海科学技术出版社，1992，257～59

6. 李坚，等. 支气管扩张症的若干研究进展. 中华结核和呼吸杂志，1993，5:295～97

7. 蔡如升. 慢性肺心病20年防治研究. 北京：北京科学技术文献出版社，1994.11

第十五章 肺　　炎

第一节 细菌性肺炎

肺炎是一类常见病、多发病。即使当代抗菌药物的开发及诊断与微生物技术均有很大的发展，呼吸监护措施的不断完善，肺炎病死率在美国仍占常见死因第六位，60岁以上者则为第四位。在我国，肺炎同时也居医院内获得性感染的首位，并且是最主要的医院内感染致死原因。由于老龄、机体机能障碍、免疫功能低下宿主的增多、危险人群的改变，使致病因素的范围及毒力均增加；因此，新的诊断方法及新的病原体也不断出现。在治疗处理中更面临着耐药现象的干扰。所以肺炎仍然为医学界所重视。

一、分类

肺炎可按解剖学分类或病因学分类。按解剖学分类，可以分为：①大叶性肺炎，指炎症累及单个或多个肺叶，也可以受累肺段，主要为肺泡性肺炎；②小叶性肺炎指炎症累及细支气管、终末细支气管及其远端的肺泡，也称支气管肺炎；③间质性肺炎，主要累及肺间质，包括支气管壁、支气管周围间质组织及肺泡壁。

病因学分类有利于进行针对性治疗，为当前所普遍采用。由于医院内外所发生的肺炎在病因方面存在差别，所以在病因诊断方面十分重视属于社会获得性肺炎（community acquired pneumonia），抑或医院内感染肺炎（nosocomial pneumonia）。

（一）社会获得性肺炎

在医院外所发生的肺炎，无医源性或侵入性因素。这类肺炎的传播途径如吸入飞沫、空气或血源传播。病原体以肺炎链球菌最为多见，其后依次为肺炎支原体、嗜肺军团菌或病毒。其它如流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌或肺炎克雷伯杆菌，虽然相对为少，但均系重要的致病菌。对于免疫功能障碍患者，社会获得性肺炎往往系“机遇性”感染。

【临床表现】 一般急性起病，胸部X线表现以肺泡浸润为主（约占81%），病变吸收与年龄、免疫状态及病原体有关。一般超过一个月未完全吸收者多与潜在疾病如慢性支气管炎、肺气肿及肺癌有关。痰液革兰氏染色及培养有助于初步诊断，痰液质量十分重要，上皮细胞>5/高倍视野，多表明有口腔菌群污染。

（二）医院内感染肺炎

近年来在重症监护单位的患者，外科手术后合并症，接受各种医疗器械介入之患者，免疫功能障碍患者（器官移植，恶性肿瘤，血液病，艾滋病等）增多，医院内感染肺炎的发生日益受到重视。在加强护理单位停留超过48h者，10%发生医院内感染肺炎，而接受机械通气48h以上，肺炎发生率达21.9%。医院内感染肺炎可能是通过口咽部吸入、血源性播散或吸入污染的气雾，而多数为口咽部吸入所致。引起下呼吸道感染也与微生物数量、毒力及宿主全身或局部防御机制有关。医院内感染肺炎的病原菌以革兰阴性细菌如大肠埃希氏菌、肺炎克雷白杆菌、铜绿假单孢杆菌、其它肠杆菌属及金黄色葡萄球菌为多见。这些细菌常对多种抗生素耐药。对于免疫功能障碍宿主，肺炎的临床表现往往取决于临床及血液系统表现，发热系最多见症状，咳嗽、咳痰及白细胞增高，胸部X线显示新的浸润均为重要依据。这类病人对少见病原体易感，诊断常借助侵入性方法，如经皮针吸术、经纤维支气管镜活检及保护性毛刷、支气管肺泡灌洗、开胸肺活检。

二、细菌性肺炎的处理

（一）流行病学及临床表现

对于社会获得性肺炎或医院内感染肺炎流行病学资料均有助于诊断，如地区差别、季节、职业等。

临床表现如沙眼衣原体易感染新生儿，支原体感染儿童为主，革兰阴性细菌则易感染老年。慢性阻塞性肺病患者以肺炎链球菌或流感嗜血杆菌为主要病原菌，干扰细胞免疫对军团菌及奴卡菌更为易感。临床症状对细菌性肺炎的诊断也可提供参考，如肺炎链球菌肺炎及军团杆菌肺炎均有其“典型”的病史，物理检查则对肺炎诊断、病情判断、合并症的存在（如胸膜炎、心包炎、心内膜炎）均具有重要意义。

（二）影像学及实验室检查

胸部X线检查必须进行以确认病变的性质及

范围。并且胸部X线表现有助于提示所涉及的鉴别诊断，随访检查可明确感染的消散，排除其它可能存在的潜在疾病如肿瘤，以及残余的肺损伤或纤维化。实验室检查如白细胞计数、血清电解质、肝肾功能在肺炎病人均属必要。

（三）微生物学检查

采取标本的正确与否有助于临床诊断及恰当的治疗。在启用抗生素之前应尽可能采取各种有关标本，如血液、胸液、脑脊液培养，其阳性培养结果可以作为确诊的依据，然而其阳性率通常低于20%。因此痰液或其它呼吸道分泌物标本是常用的取材。痰液因受口咽部寄殖菌污染，并且不适合于厌氧菌培养，目前认为痰培养前作适当处理，是提高特异性的关键，如洗涤法、定量培养。此外，不同的微生物也应选择相适应的培养基，如军团菌培养、结核菌培养及真菌培养。

为避免上呼吸道污染的采样方法系直接取材于下呼吸道。这些侵入性诊断方法不列为常规应用，而用于严重的医院内获得性肺炎、免疫抑制患者肺炎及对经验治疗反应不佳者或不明原因的肺部浸润，也适用于证实厌氧菌感染。其中常用的方法如经气管吸引法（transtracheal aspiration, TTA）、经胸壁穿刺吸引法（transthoracic lung aspiration, TLA）、纤维支气管镜防污染毛刷（protected specimen brush, PSB）、支气管肺泡灌洗（bronchioalveolar lavage, BAL）及封闭套管导管（occluded telescopic catheter, OTC）等。

（四）血清学诊断

对某些难于分离病原体所致肺炎，血清学诊断有时可有助于诊断，但抗体滴度成≥4倍升高往往需一定时间，因此不易及时诊断。补体结合试验常用于衣原体感染，间接免疫荧光抗体检测常用于军团菌肺炎，此外也可应用于真菌感染如隐球菌、组织胞浆菌或病毒感染回顾性诊断。

（五）抗菌药物的选择

肺部细菌性感染的抗菌药物应用，首先应遵守抗菌药物临床应用的基本原则，即及时确立病原学诊断，熟悉抗菌药物的适应证、抗菌活性、药动学特点、不良反应及药物间相互作用，并且结合患者所处的病理生理状态、免疫机能等。

三、与呼吸系统感染有关的宿主防御机制的评价

1. 机械屏障及粘液纤毛清除功能　可以预防吸入或直接进入气道的微生物或通过粘液纤毛运动排出。

2. 局部免疫球蛋白或其它免疫物质保护　如局部IgA缺乏使上气道及肺出现异常细菌集落形成。铁蛋白及乳铁蛋白对多种细菌具有抑制作用。

3. 肺泡内环境改变　其它免疫球蛋白如IgG_4、IgG_2缺乏或补体旁路活化、肺泡表面活性物质合成减少、肺泡巨噬细胞吞噬功能低下影响对细胞内微生物（军团菌、卡氏肺孢子虫、分支杆菌）的杀灭。

4. 多核粒细胞化学趋化刺激减少　导致炎性反应低下往往伴随革兰氏阴性细菌或真菌感染。

四、肺炎的抗菌药物治疗原则

细菌性肺炎的抗菌药物治疗应同样遵循抗菌药物的治疗原则，即对病原体给予针对性治疗。肺炎的病原体检查可以临床资料为基础，如流行病学，区分社会获得性肺炎或医院内感染性肺炎，结合临床表现及病原体检测。抗菌药物的选择则首先按社会获得性肺炎及医院内感染肺炎给予经验治疗，见表11-15-1、2。

表11-15-1　社会获得性肺炎的经验治疗

基础疾病	可能的病原体	经验治疗
健康成人	肺炎链球菌、肺炎支原体	青霉素或红霉素
	肺炎衣原体、军团菌属	红霉素
流行性感冒后	肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感杆菌	头孢呋辛
慢性支气管炎	肺炎链球菌、流感杆菌	头孢呋辛 头孢克罗
吸入性肺炎	厌氧菌	青霉素（大剂量） 克林霉素 头孢西丁

表11-15-2　医院内感染肺炎的经验治疗

基础疾病	可能的病原体	经验治疗
慢性阻塞性肺病	需氧革兰阴性杆菌	头孢克罗
	流感杆菌	头孢呋辛
重症监护室	金黄色葡萄球菌	苯唑西林加氨基糖甙类
	需氧革兰阴性杆菌	哌拉西林加氨基糖甙类
高危患者	同上	三代头孢菌素 或亚胺培南、环丙沙星
机械通气伴吸入病史	革兰阴性杆菌 厌氧菌	亚胺培南 或三代头孢菌素加克林霉素
可疑军团菌	军团菌属	红霉素

第二节 肺炎链球菌肺炎

肺炎链球菌肺炎（pneumococcal pneumonia）的发病率在世界多个地区呈急剧的下降，主要由于环境卫生条件的改善，及时应用有效治疗，但在不发达地区肺炎链球菌肺炎仍为住院肺炎病人多见病因之一。原发性肺炎链球菌肺炎为肺泡性肺炎；继发性则多为支气管肺炎。张晓平等认为，肺炎链球菌肺炎在社会获得性肺炎中仍属常见，青壮年以肺泡炎实变为多数，老年则以支气管肺炎表现为多见。本病以冬春为高发季节，自抗菌药物大量应用以来，临床典型的大叶肺炎已趋少见。

【病原和发病机制】 肺炎链球菌于1881年首次由巴士德（Pasteur）培养和分离。该菌系革兰阳性、圆形、卵圆形或柳叶刀形，多以成对排列。在血琼脂培养基生长可出现α-溶血。该菌具有多糖荚膜决定其致病力，无荚膜者通常不致病，荚膜多糖体具有特异抗原性，并抑制中性粒细胞的吞噬功能。目前已有84种抗原型，其中17种与80%的感染有关，如1、3、4、6、7、8、9、12、14、18、19及23等血清型。成人肺炎链球菌肺炎所分离的细菌80%属1-8型，以1-3型最为多见，其中3型毒力最强，病死率高，在有效抗菌药物应用之前常以相应抗血清作被动免疫治疗，故重视菌型鉴定，在进入有效化疗后已无重要临床意义。

肺炎链球菌系上呼吸道定植菌，约可以自20%～40%正常人鼻咽部分离出来，春季可高达40%～70%，婴儿及儿童的检出率分别达60%及25%。当人体呼吸道防御机能降低时细菌则可越过上气道及支气管的粘液纤毛清除屏障进入肺泡，并在肺泡内繁殖滋长，导致肺泡毛细血管充血扩张，引起粘液性水肿及多形核白细胞及少量红细胞渗出，渗出液含有细菌，经肺泡Kohn's孔向邻近肺组织蔓延，而累及整个肺叶或肺段。病变发生始于外周，故叶间分界清晰，5%～10%波及胸膜，老年及婴儿也可由支气管播散形成支气管肺炎。肺炎链球菌不产生任何临床有意义的毒素，故不致引起原发性组织坏死形成空洞。肺炎链球菌肺炎起病常与酗酒有关，主要与意识障碍会厌活动失灵，而致吸入细菌。且根据Rebuck等发现当血中酒精浓度达到150mg/dl可使白细胞活动能力下降，从而影响白细胞在内皮细胞的粘附。约15%～25%出现菌血症可导致继发性转移性肺外病灶，最多见并且严重的是到达蛛网膜下腔引起脑膜炎，其它如化脓性关节炎、心包炎、心内膜炎及腹膜炎。

【临床表现】 肺炎链球菌肺炎的临床表现多样，由于病程、年龄、对抗生素治疗反应、宿主免疫功能不同，病情可由轻症至致死性重症。其典型的表现是起病急骤，突然出现咳嗽、畏寒、高热（甚至达40℃）、肌痛，呼吸快速而浅，心动过速、鼻翼扇动、软弱、寒战。开始咳出少量粘液性或带血丝痰，24～48h后出现粘稠脓性铁锈色痰，与肺泡渗出与出血有关。75%患者有明显胸痛，致使其取患侧卧位。此外多汗、恶心、呕吐亦多见，若未获及时治疗则病变可由单叶至多叶，而出现缺氧，甚则发生成人呼吸窘迫综合征（ARDS）。

物理检查病人呈急性病容，呼吸快速，且辅助呼吸肌参与。发热，心动过速，也可出现低血压，胸部听诊受累部位呈支气管肺泡呼吸音或管性呼吸音及湿啰音。发生实变时语颤及触觉震颤均增强，呼吸音减低及语颤降低多提示有胸液。中耳炎、鼻窦炎也常合并存在。起病48小时以上未经治疗可同时发生肺外病灶，则出现相应体征，如脑膜刺激征、病理性心音等。

胸部X线检查呈现大叶性或小叶支气管肺炎，少有空洞，部分病例可见胸液，一般量少，若作认真系列观察，出现率可达50%，偶发脓胸，<1%。病变消散有时需达一月之久。

【实验室检查】

1. 常规实验室检查

(1) 白细胞计数升高，达10～30×10^9/L，中性粒细胞增多伴核左移，约20%患者白细胞正常或低于正常。

(2) 血沉加快、部分病人胆红素及肝酶轻度升高。

(3) 动脉血氧降低，碱血症（呼吸性碱中毒）。

2. 病原学检查 血培养应常规进行，阳性率约15%～25%，须在抗生素治疗前采样。根据病情，肺泡、气道分泌物（痰、支气管保护性毛刷、支气管肺泡灌洗液）进行培养，阳性率16.8%。涂片革兰氏染色可检出革兰阳性双球菌，阳性率27.4%。其它体液如胸液、关节腔积液，均可作涂片检查及培养。

痰液检测肺炎链球菌荚膜抗原（PCA）一般菌量需达10^5/ml，目前应用方法阳性率如下：协同凝集试验（CoA）46.3%，对流免疫电泳（CIE）75.6%。它受治疗影响较小，尤其适合于在已开始治疗而痰培养阴性、涂片染色仅见少数完整细菌的病例。

此外有关DNA杂交的研究表明，细菌也需达到一定数量方可检出。应用聚合酶链反应扩增肺炎链球菌DNA，虽可提高检出率，但少量污染的细菌往往造成假阳性，目前尚未被临床采用。

【治疗与预后】 肺炎链球菌肺炎一旦被诊断，治疗应尽早开始，应用敏感抗菌药物，而不必等待病原学的确立。目前青霉素G仍为首选药物，敏感菌株MIC<0.1μg/ml，当使用治疗剂量120万~240万单位/d，组织浓度可以达到MIC水平。菌血症病人经青霉素G治疗后可明显降低病死率，但近年来欧洲部分报道肺炎链球菌对青霉素耐药菌株的出现。对此可使用其它β-内酰胺类抗生素，开始治疗尤其对病情严重者应给予静脉注射，疗程至少5~7天。青霉素过敏者可用红霉素，当前细菌耐药情况虽有出现，如南非及西班牙学者报道对青霉素高度耐药，MIC为4.0μg/ml，但多数肺炎链球菌对之仍保持敏感。对中度耐药细菌可加大药量。

青霉素用量达600万单位/d仍可有效，而高度耐药者对其它β-内酰胺类抗生素也可能耐药，可以改用万古霉素或利福平。此外，三代头孢菌素中头孢三嗪、头孢噻肟及亚胺配能对高度耐药肺炎链球菌仍具较高活性。肺炎链球菌对部分抗菌药的耐药标准见表11-15-3。

表11-15-3 肺炎链球菌对部分抗菌药的耐药标准

抗菌药物	MIC_{90} (μg/ml)
青霉素G	
中度耐药	0.1
高度耐药	2.0
红霉素	1.0
氨下青霉素	0.5
头孢唑啉	1.0
头孢呋辛	0.25~0.44

NCCLS 1993
MIC 最低抑菌浓度

【预后】 合并症的出现，如与菌血症有关的脑膜炎、化脓性关节炎及心内膜炎，约5%患者可能发生脓胸，以上均影响预后。未经治疗的肺炎链球菌肺炎病死率约25%，而及时得到青霉素G治疗者低于5%。老年、白细胞低下、休克、延误治疗者预后均差。细菌荚膜多糖分型3型者因毒力强或属耐药细菌亦影响预后，应及时给予支持治疗及调整抗菌药物。

第三节 葡萄球菌肺炎

葡萄球菌在自然界广泛存在，其中致病性最强的葡萄球菌，如产生凝固酶的金黄色葡萄球菌（金葡菌），正常人约15%携带此菌，它可以形成侵入并迅速播散，在血液中繁殖致感染性休克，但也可潜伏于体内不致病。当前葡萄球菌已仅次于革兰阴性杆菌成为医院内感染的病原菌，由于第三代头孢菌素及氟喹诺酮类药物的广泛应用，金葡菌在医院内感染更呈明显上升趋势。

【病原与流行病学】 葡萄球菌属微球菌科，它有3个具临床重要性的种：金黄色葡萄球菌(S. aureus)、表皮葡萄球菌（S. epidermidis）及腐生葡萄球菌（S. saprophyticus）。该类细菌目前在人群中部分携带，有致病性且有耐药性菌株，尤其多为医院医生及护士所携带。如在医院出生婴儿，二周后鼻腔带菌率可达80%~100%。近年来耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）所致医院内感染，常呈多重耐药，即使应用万古霉素，死亡率尚高达10%~30%。因此MRSA目前已引起临床医学与预防医学界高度重视。

葡萄球菌系人类化脓性感染最重要的病原菌，除引起局部化脓性感染外，还可引起肺炎、心包炎、骨髓炎、脑膜炎、败血症等，葡萄球菌尚可引起中毒性休克综合征（toxic shock syndrome），多与妇女使用月经塞有关。关于凝固酶阳性的细菌如金葡菌、中间型葡萄球菌等，认为细菌毒力较高，为主要致病菌，而凝固酶阴性细菌如表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌等往往在血培养阳性时认为系污染菌，目前发现葡萄球菌菌血症中10%属于此类，多感染全身免疫机能低下者，如肿瘤化疗、类固醇制剂使用，并且凝固酶阴性葡萄球菌的广泛耐药也造成治疗上的困难。

【发病机制与病理】

1. 细菌毒力 金葡菌可以产生细胞外酶，如透明质酸酶使细菌易于在组织内播散，凝固酶则使部分组织降解，杀白细胞素（leukocidins）可直接对白细胞或血小板产生毒性，金葡菌所产生的毒素如α、β毒素以及6种内毒素（A、B、C、D、E、F），此外金葡菌的荚膜与细胞壁含肽糖及胞壁酸均与菌血症有关。金葡菌大多数菌株含有A蛋白，它是胞壁组成的一部分，具有免疫活性，尤其与免疫球蛋白G的Fc片段有高度亲和力，使IgG分子聚集并固定补体，通过干扰胞壁酸-肽糖复合体与

补体的作用，细菌荚膜可使其免受吞噬，促使细菌在组织中播散。

2. 宿主防御功能 宿主对金葡菌的反应属于非特异性防御。特异性抗体及T-细胞介导的防御机能很少参与，因此表现为保护性屏障及中性粒细胞吞噬。

肺组织产生明显的炎性反应，如中性粒细胞浸润、局部充血、水肿、出血。严重感染可出现广泛组织坏死，肺泡壁破坏，可以出现含气空腔，称为肺气囊（pneumatoceles），这一现象在儿童中具有特征性，成人则易形成厚壁脓肿。

血源性金葡菌肺炎往往继发于金葡菌败血症或脓毒血症。败血性栓子引起多发性肺小动脉栓塞，引起多发性肺脓肿，累及胸膜则并发脓胸或脓气胸。

【临床表现】 葡萄球菌肺炎临床表现多样，取决于年龄、健康状况、侵入细菌数量与毒力，与其它细菌性肺炎相比并无特征性。

金葡菌肺炎通常获自医院，原发性葡萄球菌肺炎多见于儿童，在既往健康成人往往发生于病毒感染后，起病急骤，但不常出现寒战及胸痛等大叶性肺炎的典型症状，发热、畏寒，痰液呈脓性或脓血性，痰涂片革兰氏染色可见成堆革兰氏阳性球菌。该病进展迅速，呼吸困难、高度发绀、焦虑神情，均提示严重的预后。本病往往呈弛张型高热，并早期出现周围循环衰竭，显著毒血症，而神志多保持清醒。

体检早期体征不明显，与临床严重中毒症状不相称。大部分病例有弥漫性肺叶浸润则叩诊呈浊音，呼吸音减低、粗大或细湿啰音，但较少示实变体征，有时全肺可闻及粗大湿性啰音。

本病少数亦可呈亚急性过程，症状轻，发热较低，少量脓性痰，多易在免疫机能低下，或老年中出现。

胸部X-线表现多样，最常见为单个或多个散在片絮状浸润的支气管肺炎表现，迅速扩展，空洞形成以背部及下肺野多见。炎症浸润周围可以出现一个或多个气囊，迅速增大或消失，也可出现厚壁空洞，常出现胸膜腔积液或液气胸，尤以婴幼儿多见。血源性金葡菌肺炎呈两肺多发性斑片状影，中央密度高，周围出现肺气囊，局灶性实变相对少见。

【实验室检查】 白细胞计数显著升高，$(15\sim25)\times10^9/L$，中性粒细胞核左移，有中毒性颗粒。痰涂片革兰氏染色见成堆大量革兰阳性球菌及脓细胞，由于葡萄球菌被吞噬后仍能存活数小时，因此细胞内细菌亦可检出。

细菌培养可以取材自痰、支气管分泌物、胸液、血液或肺组织，阳性者可确立或部分确立诊断。

胞壁酸（teichoic acid）抗体测定：系抗葡萄球菌细胞壁成分之抗体，对于深部感染，尤其是细菌学检查阴性者具有意义。

【治疗】 葡萄球菌肺炎通常比较严重，即使给予适当治疗病死率仍高达50%，治疗成功取决于及时有效抗菌药物治疗及加强支持治疗。

目前由于葡萄球菌耐药株的日益增多，尤其是医院内感染，除对青霉素耐药外，亦对头孢菌素类或其它抗生素耐药。上海医科大学抗生素研究所发现葡萄球菌对各种常用抗生素的耐药率见表11-15-4。

表11-15-4 葡萄球菌对常用抗生素的耐药率

药 物	金葡菌	表葡菌
青霉素	96	92
红霉素	75	63
四环素	67	50
克林霉素	51	43
头孢噻吩	29	10
苯唑西林	60	57
庆大霉素	52	47
万古霉素	0	0
利福平	29	10
复方新诺明	33	57
诺氟沙星	33	18

目前80%～90%的社会获得性金葡菌肺炎中，金葡菌常通过产生β-内酰胺酶而对青霉素耐药，但对抗金葡菌青霉素及一代头孢菌素犹保持敏感。70年代以来，医院内感染金葡菌及表皮葡萄球菌逐渐对甲氧西林耐药，即MRSA，MRSE。一旦出现对甲氧西林耐药，往往对β-内酰胺类抗生素如头孢菌素及抗葡萄球菌青霉素耐药。因此葡萄球菌肺炎患者抗菌药物的选用应在经验用药的期间，注意微生物学检验结果，金葡菌或凝固酶阳性葡萄球菌是否为耐甲氧西林株。

金葡菌肺炎一般均病情危重，通常首选苯唑西林或氯唑西林、头孢噻吩、氨基糖甙类、万古霉素等静脉给药，克林霉素、利福平等可作为联合用药，而证实为MRSA感染则以万古霉素或去甲万

古霉素为首选药。目前尚未发现有耐药株出现，治疗效果卓越，但具有一定的耳毒与肾毒性，肾功能减退患者应作血药浓度监测，使峰谷浓度值保持在30～40mg/L～5～10mg/L。此外，在重症病例或有迁徙性病灶者宜予联合用药，加用利福平、庆大霉素、奈替米星以及氟喹诺酮类药物（环丙沙星、氧氟沙星、依诺沙星）。

凝固酶阴性葡萄球菌肺炎以表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌及腐生葡萄球菌较常见，约50%对苯唑西林耐药，因此对MRSE也宜选用万古霉素。

【预后】 本病发展迅猛，因此早期治疗应予强调，起病1～10天内治疗病死率3.4%，10～20天内治疗者10.6%，20天以上则高达32%。合并菌血症，应搜索迁徙病灶，如脑膜炎、心内膜炎，脓胸等，给予及时处理。

第四节 克雷白菌肺炎

克雷白菌肺炎（Klebsiella pneumonia）中最多为肺炎克雷白杆菌（Klebsiella pneumoniae）所致。目前克雷白杆菌肺炎在医院内感染肺炎中占有重要地位，由于其发病率高且耐药菌株不断增加，病情可很凶险，因此引起临床的重视。

【病原及病理学】 肺炎克雷白杆菌（K.pneumoniae)属于克雷白氏菌属（Klebsiella），无鞭毛，不运动。包括3个亚种，即肺炎克雷伯氏菌肺炎亚种（K.pneumoniae subsp.pneumoniae）、肺炎克雷伯氏菌臭鼻亚种（K.pneumoniae subsp. ozaenae）和肺炎克雷伯氏菌鼻硬结亚种（K. pneumoniae subsp.rhinoscleromatis）。此外产酸克雷伯氏菌(K.oxytoca）也曾自临床标本中分离出来，引起输液性败血症。引起肺炎95%为肺炎克雷伯杆菌，该菌为直杆菌，散在，成对，少数呈短链排列。革兰染色呈阴性，有明显荚膜，培养后菌体较长，常呈多形性，有菌毛。分型的主要抗原系K抗原物质，为荚膜多糖，虽然抗原型与致病性及流行病学有关，但尚未得出一致结论。罗文侗等调查上海地区克雷伯菌肺炎，发现以K_1及K_{33}最为常见，而伴有菌血症者分别为K_1、K_2及K_3型。正常人上呼吸道该菌寄殖发生率2%～25%。肺炎克雷伯杆菌毒力强，有良好的环境适应能力，而长期生存对多种抗生素易产生耐药性；汪复等研究表明，85和58kb的大分子量质粒携带耐药质粒，尽管耐药菌产生不同类型，但质粒类型基本相同。

实验性肺炎克雷伯杆菌感染通常开始呈小叶分布，并以通过肺泡间孔氏孔至临近肺泡病变的特征系其水肿液中细菌可自由繁殖，而进入附近肺组织，自外向内呈大量中性粒细胞及吞噬细胞浸润而呈实变，其间有大量细菌存在并且明显的肺泡壁破坏及纤维母细胞活化。

克雷伯杆菌肺炎发病以上肺占优势，致死性病例多有明显灰红色肺实变，胸膜有纤维素性渗出，由于肺正常结构的破坏常有空洞形成，空洞壁由肉芽组织、部分上皮化的残存肺泡及纤维组织组成。

【临床表现】 中老年为易感对象，男性多于女性，并且多有慢性潜在疾病，如慢性支气管肺疾患、糖尿病及酗酒。起病急骤，高热占60%，寒战、咳嗽、咳痰占90%，胸痛占80%，典型的痰液呈粘稠血性果浆样，可出现大量明显咯血。体检病人呈急性热病容，呼吸困难、快速，紫绀，少数有黄疸或休克，体温在39～40℃间，有肺部实变体征。

胸部X线示肺叶实变，小叶浸润及脓肿形成，上叶尤为好发，由于炎性水肿浸润重，叶间隙常呈弧形向下膨出。50%出现肺实质破坏，如肺坏死或肺脓疡，可有巨大空洞形成，1/4患者伴脓胸。

【实验室检查】 白细胞升高占3/4，白细胞减少预后不良，痰涂片可见G-粗短杆菌有荚膜，25%患者血培养阳性。

【治疗与预后】 有效抗生素治疗前死亡率50%～97%，抗菌药物适当治疗后仍在20%～50%。老年、严重潜在疾病、白细胞低下、菌血症均示预后不良。一旦临床诊断成立，应立即给予经验治疗，对重症患者，氨基糖甙类与β-内酰胺类抗生素联合治疗或三代头孢菌素治疗应作为首选。轻度患者可选用第一代或二代头孢菌素，氟喹诺酮类如环丙沙星、氧氟沙星均对肺炎克雷伯杆菌具有良好的抗菌活性，重症病例可采用二者静脉与口服序贯用药。此外支持治疗、氧疗、保持气道通畅也应予以注意。

第五节 流感嗜血杆菌肺炎

流感嗜血杆菌肺炎（Hemophilus influenzae pneumonia）易发生在3岁以下婴幼儿，并易伴发脑膜炎，近年来其发病率明显上升。老年由于抗体水平的低下也属好发。慢性阻塞性肺病、低丙种球蛋白血症、严重潜在疾病者亦属易感。酗酒者感染易伴有菌血症。

【病原及病理学】 流感嗜血杆菌1892年由Pfeiffer首先分离出来，系革兰氏阴性短小杆菌，

无动力，无芽胞。有荚膜的光滑型流感杆菌，其荚膜多糖系抗原决定簇。可将其分为6个血清型，其中b型对人类致病性最强。本菌抵抗力脆弱，干燥易于死亡。呼吸道感染通过飞沫吸入，并寄殖于鼻咽部。无荚膜菌株一般引起慢性呼吸道感染。有荚膜流感杆菌也可随血流入侵组织，儿童多见，引起脑膜炎、肺炎、关节炎或其它化脓性感染。

流感嗜血杆菌所致肺炎，大体及镜下所见均与肺炎链球菌肺炎相似，在鉴别时有赖于组织中细菌的检出或培养以确认。

【临床表现】 起病前常有上呼吸道感染史，多半发生在老年，>50岁占2/3，50%合并慢性阻塞性肺疾病，慢性酗酒者占1/3，以上起病可呈缓慢渐进性。急性肺炎起病急骤，表现为急性细支气管炎，常见畏寒、寒战（45%），发热、咳脓性痰、呼吸困难、胸痛占35%，婴幼儿常迅速进入全身衰竭。

物理检查病人呈急性热病容，呼吸急促及呼吸困难，1/3病例肺实变区域可闻及湿啰音。约25%患者出现胸液，但胸液多系无菌性。

胸部X-线：两下肺为流感杆菌肺炎之好发部位，75%呈片状浸润的支气管肺炎，此外呈密度增高实变样病变，呈肺叶或肺段分布，胸腔积液见于25%病例，常出现在住院后，很少见肺实质破坏或空洞形成。Rello等发现与呼吸机有关的流感杆菌肺炎平均在插管后10.8天发病。

【实验室检查】 大多数流感嗜血杆菌肺炎伴有白细胞中度升高。白细胞减少预示严重预后。痰涂片革兰染色见大量G-球杆菌，但如缺乏典型痰液细菌学结果则有赖培养结果。由于流感嗜血杆菌生长有对X因子及V因子的需求，可用以作细菌学鉴定。通常痰培养阳性率可达70%，而血培养阳性率为20%。

【治疗与预后】 流感嗜血杆菌有6种荚膜型以及不能分型株。儿童多为B型荚膜株致病，成人则多为非荚膜型或不能分型株。由于20%B型株对氨苄青霉素耐药，因此对治疗药物选择有参考意义。成人流感嗜血杆菌肺炎通常首选氨苄青霉素，一般选择静脉用药6克/d。如果病情危重或发现对氨苄青霉素耐药则宜选用二代头孢菌素，如头孢呋辛、头孢克罗或阿莫西林加棒酸。三代头孢菌素也属有效，但并未广泛采用。经过有效治疗，起效一般迅速，72h可见退热。本病预后与基础疾病关系密切，经过恰当治疗病死率约6.6%，但老年（>50岁）、基础疾病严重或耐氨苄青霉素菌株感染病死率则高达30%。

第六节 绿脓杆菌肺炎

绿脓杆菌肺炎（Pseudomonas aeruginosa pneumonia）通常分为菌血症型及非菌血症型，前者多见于血液或淋巴网状系统疾病患者所罹患，后者则由于慢性病患者的口咽部菌落吸入而致，临床以后者多见。当前绿脓杆菌已成为医院内下呼吸道感染的最常见病原菌，多数发生在慢性肺胸疾病，接受激素治疗或呼吸治疗者，伴菌血症者则由于宿主防御机能低下。此外绿脓杆菌感染十分多见于囊性纤维化患者。

【病原学与发病机制】 绿脓杆菌（P. aeruginosa）为假单孢菌属中最多见的机会致病菌，为G-无芽胞需氧杆菌，在自然界广泛分布，正常人上气道寄殖占5%，住院的恶性病变患者占50%，是医院内感染的主要病原菌之一，可以产生各种毒素及酶，如胞外粘液质、溶血素、脂肪酶、弹性蛋白酶、DNA酶、磷酸脂酶、内毒素及外毒素，大都参与绿脓杆菌致病性。

菌血症型肺炎与宿主防御机制改变有关，多数菌株可耐受补体/抗体介导的杀伤。细菌的清除有赖于多形核白细胞，因此白细胞减低及严重烧伤是发生菌血症的危险因素。

上气道菌落吸入则多与局部防御机制破坏，如慢性阻塞性肺病、囊性纤维化、纤毛上皮清除功能障碍、气管插管、气管切开、机械通气、鼻胃管等因素致细菌毒力因子如菌毛粘附、内毒素与外毒素、蛋白溶解酶的作用使细菌得以在呼吸道上皮粘附，进而蔓延形成肺叶实变或支气管肺炎。组织坏死形成多发性小脓肿，病变以下叶居多，半数双侧肺受累，并波及胸膜。镜下示肺泡内炎性渗出，由多核白细胞与单核细胞组成。

【临床表现】 非菌血症型患者多系老年，有中毒性表现，畏寒、发热、咳嗽，伴大量脓性痰，相对性缓脉，开始白细胞增高不明显，胸片示双侧下叶结节状浸润，可进展为脓肿或脓胸。

菌血症型多见于烧伤、恶性肿瘤化疗后粒细胞低下或接受皮质激素治疗者。表现为高热、意识模糊、呼吸困难并急促，中毒症状重，咳嗽、少量痰，胸部体征不多，包括干湿性啰音。皮肤出现坏死性湿疹（ecthymagangrenosum）表明细菌对血管内皮的侵犯。白细胞降低往往与免疫抑制治疗有关。

胸部X线：早期变化很少，仅见肺血管充血，继之出现片状支气管肺炎并发展为多个空洞。由于绿脓杆菌有侵犯血管的特点，因此菌血症型肺炎有时类似肺血栓表现。

【微生物学诊断】 在医院环境内多存在于水池、酸性溶液及医疗器械，如呼吸机、麻醉机及呼吸治疗仪，因此与医院内感染关系密切。此外，洋葱假单孢菌（P.capacia）、嗜麦芽假单孢菌（P.maltophilia）及假产碱假单孢菌（P.pseudoalcaligenes）也可引起肺炎。诊断中应结合病人情况来评价痰液细菌学检查结果，如免疫功能低下患者痰量往往很少，但血培养常出现阳性。胸腔积液或脓胸也是取得可靠标本的来源。上气道细菌的寄殖使痰培养结果不易判断，在危重病人应采取多种可靠方法取材，如经气管抽吸、经胸壁抽吸、经纤维支气管镜保护性毛刷等。

【治疗与预后】 对确立诊断病人应该及时给予有效治疗，即选用抗假单孢β-内酰胺酶类抗生素，包括抗假单孢青霉素类，如羧苄青霉素、磺苄青霉素、哌拉西林，但目前除哌拉西林外，其它已有较多耐药株出现。抗假单孢头孢菌素以头孢他啶及头孢哌酮应用广而保持较好抗菌活性，此外，头孢哌酮与青霉烷砜组合后，由于提高了对产β-内酰胺酶菌株之活性，使绿脓杆菌的敏感率由单药的66.6%提高到85.1%。由于绿脓杆菌产生多种质粒介导的纯化酶及改变细胞壁的能量供应，阻止药物的摄入，目前氨基糖甙类抗生素如庆大霉素及妥布霉素普遍存在耐药现象，而丁胺卡那霉素耐药率仍保持在5%以下。碳青霉烯类的亚胺配能，对绿脓杆菌也有良好的抗菌活性，可作为二线用药。另外，单环类β-内酰胺类抗生素如单酰胺菌素，对绿脓杆菌有较高的抗菌活性，干扰正常菌群较少，且无明显肾毒性，也可选用。目前抗绿脓杆菌单克隆抗体可使调理吞噬活性升高1log10，正在临床试用中。

本病多发生于有潜在性疾病患者，病死率36%～81%，以重症监护单位收治者最高。菌血症型可以在任何器官出现迁徙性病灶，而非菌血症者则以局部形成脓肿或脓胸为主要合并症。此外，基础病的治疗、原发的病理生理改变及支持治疗均属必要。

第七节 其它肠杆菌科细菌性肺炎

肠杆菌科（enterobacteriaceae）细菌除克雷伯菌属之外，常见引起肺部感染者有肠杆菌属（enterobacter）、变形杆菌属（proteus）、摩根菌属（morganella）、普罗威登斯菌属（providencia）、沙雷菌属（sarratia）、枸橼酸杆菌属（citrobacter）。这科细菌广泛分布于自然界，存在于人和动物肠道、水、土壤之中，引起人类致病者约50个菌种，在临床上缺乏特殊典型表现。可作为社会获得性肺炎或医院内感染肺炎之病原体，其中尤以大肠埃希菌、沙雷菌、肠杆菌、变形杆菌及摩根氏菌为多见。

肠杆菌科肺炎易发生于老年人或伴有潜在疾病、活动受限者如慢性肺部疾病、心脏病、肾功能衰竭、糖尿病、慢性酒精中毒或神经系统疾病以及免疫功能抑制患者。在重症监护单位中由于经口、鼻插管、机械通气、鼻胃管留置、制酸治疗等，致肠道中及口咽部的细菌成为感染的主要来源，此外大肠杆菌及沙门菌更容易来自菌血症。在重症监护病房中也可造成经呼吸治疗设备而致的局部流行，其中以沙雷氏菌、克雷伯氏菌及绿脓杆菌为多见。

【细菌学诊断】 肠杆菌科细菌特征系革兰阴性杆菌，多数菌种以周生鞭毛运动，无芽孢，不抗酸。兼性厌氧，在普通培养基上生长良好，均能发酵葡萄糖不产生氧化酶。DNA的G+C为38～60mol%。部分菌属根据特异性表面抗原，如荚膜（K）、菌体（O）、鞭毛（H）分型或分血清型，其中属于致病菌，如肠杆菌属、克雷伯菌属、沙雷菌属、变形杆菌属，或条件致病菌，如枸橼酸杆菌属、摩根菌属、普罗威登斯菌属。致病菌中以沙雷菌属引起呼吸系感染及其它感染，如心内膜炎、腹膜炎，败血症最为多见。肠杆菌属中阴沟肠杆菌是引起医院内感染的常见菌、并且对多种抗生素耐药。枸橼酸杆菌目前以引起医院内感染为主，其中弗劳地枸橼酸杆菌对头孢菌素（包括三代）已出现耐药现象。

对住院高危病人疑及本病者，需进行痰涂片及培养，但由于口咽部污染尚难以确认，对可以耐受病人可考虑经气管抽吸或经纤维支气管镜保护性毛刷取材，但病情不允许的患者则给予经验性治疗，并根据病情考虑其它侵入性诊断，如经胸壁穿刺抽吸（TNAB）。血培养、胸液培养可获得可靠诊断，血培养阳性率约20%，在免疫功能抑制宿主发生菌血症时可达30%，而由于上气道病原体吸入而致病者则常表现为混合性感染。

【临床表现】 肠杆菌属细菌所致肺炎多易犯老年、潜在疾病或免疫功能抑制患者。起病急，出现呼吸困难、畏寒、发热（37.7～38.8℃）及咳嗽。

沙雷菌肺炎由于生长时产生灵菌红素，痰液呈粉红或红色，但医院内感染者以无色素为主。体温升高虽不如革兰氏阳性菌肺炎，但呼吸快速显著，无明显肺实变体征。白细胞升高、肾功能异常或贫血可见。胸部X-线多示双下叶支气管肺炎，而变形杆菌或摩根氏菌属感染可出现实变，尤以上叶后段及下叶背段多见。肠杆菌科肺炎较少出现空洞，在病程中可能出现胸液甚至脓胸。

【治疗与预后】 由于本病多数具有潜在疾病、老年或免疫功能低下患者，目前肠杆菌属耐药菌已增多，尤其是沙雷氏菌属、肠杆菌属。经验治疗以哌拉西林或第一、二代头孢菌素加氨基糖甙类抗生素为首选，在细菌分离及药敏试验指导下选用第三代头孢菌素、氟喹诺酮类。对病情危重伴菌血症者则应选用具强大杀菌作用的三代头孢菌素或β-内酰胺类与酶抑制剂的复合制剂，如依米配能、特美汀。

第八节 卡它布兰汉菌肺炎

卡它布兰汉菌（Branhamella catarrhalis）系革兰阳性双球菌，痰涂片可见于细胞内外，是无荚膜、无鞭毛的需氧菌。既往多认为非致病菌，寄生于上气道，它往往与中耳炎、鼻窦炎有关。成人偶尔引起败血症、心内膜炎。由于该菌是鼻咽部正常菌群的一部分，因此认为只有在经气管抽吸得到纯培养方认为系肺部病变之致病菌。高发病季节为10～4月。

【临床表现】 卡它布兰汉菌肺炎一般发生于免疫功能抑制患者，慢性阻塞性肺病伴发居于首位，其次如恶性疾病、心力衰竭、酗酒等。起病渐进，以咳嗽、气促为前驱，少数有胸痛，痰中带血，体温在39℃以下，体格检查呈支气管肺炎或肺实变体征，白细胞及中性粒细胞升高。总的临床经过比较轻。胸部X-线示间质或间质与肺泡浸润相混合存在于基础病变之上。

【诊断与治疗】 卡它布兰汉菌为需CO_2、革兰阴性双球菌，氧化酶阳性，可还原硝酸盐，自痰涂片检出该菌一般应在×1000放大镜野下检出，>10～50个革兰阴性球菌，而痰培养则由于该菌为上气道常驻细菌，阳性结果的解释应慎重，而纯培养结合临床表现可考虑为致病细菌。

卡它布兰汉菌β-内酰胺酶发生率为67%，体外药敏对青霉素耐药率达91.6%。治疗可选用第一代或二代头孢菌素、红霉素、二甲胺四环素或羟氨苄青霉素/棒酸。强调参考药敏试验指导用药。

由于卡它布兰汉菌肺炎多发生于严重基础疾病患者，虽然经过治疗，但三个月内病死率高达50%。

第九节 不动杆菌属肺炎

不动杆菌属（Acinetobacter calcoaceticus）属于无色杆菌科，广泛存在于周围环境，系条件致病菌，可致呼吸道、泌尿道感染或败血症，近年来报告成为医院内感染的重要病原体。临床标本中以硝阴生物型分离频率最高，上海地区自临床分离之476株非发酵菌中，不动杆菌占24.8%，其中硝阴不动杆菌占22.3%。

【病原学与流行病学】 不动杆菌属（acinetobacter）分类经多次变迁，1971年将其列入奈瑟氏菌科，不动杆菌属，1986年通过DNA杂交将不动杆菌分为6个种。本菌为革兰阴性非发酵球状或球杆状，常排列成对，或短链，无芽孢或鞭毛，需氧，对营养无特殊要求。其抗原结构复杂，至少有荚膜抗原K抗原及O抗原。

本病可以为医院内感染或社会获得性感染病原体，发病率呈明显上升，目前受到临床关注。医院内感染多由于内源性细菌的吸入或污染的呼吸治疗器械引入，细菌也常寄贮于皮肤，正常人占25%，可通过直接接触传播，易感高危人群如加强监护室病人、气管切开、近期手术或接受抗生素治疗者。好发季节为夏末，Cordes等报告，在铸造工中发病率高，可能与接触金属粉尘及矽尘有关。

【临床表现】 社会获得性不动杆菌肺炎一般凶险，急性起病，呼吸快而窘迫，发热、咳嗽、咳痰、胸痛，明显缺氧，住院病人于24h内约半数发生休克，菌血症多见。血培养阳性，白细胞计数低，年龄>45岁、吸烟、酗酒、具有潜在疾病如慢性阻塞性肺病或糖尿病者，病死率高达64%。

胸部X-线可呈大叶实变或支气管肺炎，并迅速融合，或进而发展为双侧性。半数病人发生胸腔积液，并呈化脓性。

医院内感染不动杆菌肺炎则如其它革兰阴性杆菌肺炎，白细胞升高。X-线多呈双侧支气管肺炎，血培养很少阳性。

确定不动杆菌感染主要根据：具有呼吸道感染症状与体征；痰培养为不动杆菌，纯培养或优势菌或连续2次以上检出同一病原体。

【治疗与预后】 不动杆菌中醋酸钙不动杆菌及

其2个亚种硝阴亚种、洛菲亚种，70年代对第一、二代头孢菌素普遍耐药，对三代头孢菌素及氨基甙类抗生素尚保持一定的敏感。由于它具有多种耐药基因，通过R质粒传递，故当前耐药株明显增多。近年来，呼吸道所分离不动杆菌97%对氨基糖甙类耐药，对头孢哌酮耐药率也达60%。因此对社会获得性不动杆菌肺炎如伴菌血症者，应以三代头孢菌素作为一线用药，并与氟喹诺酮类药物，其中如氧氟沙星与环丙沙星联合应用，可以提高疗效。对老年及严重基础疾病患者加强支持治疗，纠正已存在疾病的病情亦十分重要。

第十节 脑膜败血性黄杆菌肺炎

脑膜败血性黄杆菌（Flavobacterium meningosepticum）为黄杆菌属（flavobacterium）的一种主要细菌，无芽孢，无动力，呈革兰氏阴性，在生长过程中产生黄色素，以发酵方式利用葡萄糖，产酸量少，而认为系非发酵菌。它有6个血清型，致脑膜炎者多属C型，广泛存在于自然界土壤及水中，为一机会致病菌，医院中患者及医务人员中常见带菌，可致手术后败血症、肺炎、心内膜炎及化脓性脑膜炎，是医院内感染常见的细菌，对婴儿有很高的选择性与毒力，引起婴儿流行性脑膜炎及败血症，病死率高达69.5%。在成人多半感染有明显基础疾病患者，肺内病变呈多发性，见于引流差的下叶，有时出现胸液，血源性者可累及双肺，呈多发性脓肿。有严重毒血症反应，出现循环衰竭、中毒性休克。痰黄色粘稠，肺部病变广泛者呼吸困难以至呼吸衰竭。

脑膜炎性黄杆菌对多种抗生素耐药，包括三代头孢菌素，兼之严重的基础疾病，故病情凶险。目前，体外以氟喹诺酮类比较敏感，氧氟沙星及环丙沙星的敏感率77%～100%。重症病人应予静脉注射，疗程2～3周。此外，如红霉素、利福平及复方新诺明等，常示敏感，可参考细菌体外药敏指导治疗。

第十一节 厌氧菌肺炎

肺部厌氧菌（Anaerobic bacteria）所致感染相对少见，且易被忽视，吸入性肺炎约90%可检出厌氧菌，其中半数或2/3仅分离出厌氧菌。由于厌氧菌分离困难，难以证实，而低估了其发生率。口腔内有多种厌氧菌寄殖，因此肯定的诊断有赖于标本来源能避免污染。通常认为厌氧菌感染既是社会获得性肺炎，也是医院内感染肺炎的重要原因。而吸入（aspiration）是厌氧菌致肺部感染的主要途径。在昏迷、抽搐、全身麻醉情况下最易引起吸入口咽部厌氧菌。虽然正常人45%在深睡时有吸入现象，然而发生感染尚决定于吸入细菌量、毒力及机体防御机制良好，如支气管粘液纤毛上皮清除能力。此外，龈周疾病也是厌氧菌感染之危险因素，因为在龈周疾病时唾液中厌氧菌数目远高于正常的10^8CFU/ml。

【病原学及发病机制】 厌氧菌指在其生长繁殖过程中对氧敏感，必须具备无氧环境方能生长及生存。目前厌氧培养技术的改进已能分离出有芽孢及无芽孢厌氧菌，其中主要者依次为无芽孢革兰阴性杆菌占43%，革兰阳性球菌24%、革兰阳性杆菌20%，有芽孢革兰阳性梭形菌10%。1980年Finegold调查厌氧菌菌血症占厌氧菌感染20%，其中4/5是单纯厌氧菌感染，病死率达50%。肺部感染以上叶后段为最多见，右侧多于左侧，其次为下叶背段，为吸入性感染好发部位。有病变的支气管树对稠厚或颗粒状异物难以清除，在支气管阻塞或肺不张时尤甚。膈下的厌氧菌感染也可经淋巴引流或直接侵犯肺与胸膜。厌氧菌感染早期为炎性浸润，可以发展为坏死性，形成空洞，经修复的支气管树可形成支气管扩张。

【临床表现】 肺与胸膜厌氧菌感染均为混合性感染，其临床表现主要有肺炎、肺脓疡及脓胸，三者常交叉存在。

肺炎以急性起病，发热、咳嗽、胸痛，患者多伴有龈周疾病或咽部反射迟钝，受累肺部有啰音，呼吸音减低，胸部X-线示支气管肺炎，浸润多见于低垂部位。病变发展可出现坏死性改变，症状加重，高热、胸痛、呼吸快速而困难，脓性痰，白细胞明显升高，胸部X线示浸润密度增高，多数小坏死区（<2cm），无液平，约1/3伴脓胸。若未得及时治疗，则发展为肺脓疡，而肺部炎症趋于局限化，半数患者有腐败样痰或咯血。在低垂部肺段，X线可出现多个或单个脓腔，约1/3有脓胸。

【诊断与治疗】 肺部厌氧菌感染的微生物学诊断较为困难。在一大组研究分析表明，肺与胸膜感染者每例平均可分离出3.2株细菌，其中2.6为厌氧菌，而0.6为非厌氧菌，表明大多数是混合感染。常见的感染肺部的厌氧菌见表11-15-5。

表 11-15-5　肺部厌氧菌感染常见厌氧菌

革兰染色	厌	氧　菌
革兰阴性菌	核粒梭杆菌	F. nucleatum
	脆弱类杆菌	B. fragilis
	产黑素类杆菌	B. melaninogenicus
	口腔类杆菌	B. oralis
	韦荣菌属	veillonella spp.
革兰阳性菌	消化链球菌	Peptostreptococcus spp.
	厌氧链球菌	S. anaerobic
	微需氧链球菌	S. microaerophilic

肺与胸膜厌氧菌的治疗通常除脆弱拟杆菌外以青霉素为首选，然而目前厌氧菌产生β-内酰胺酶株增多，出现耐药，但对肺与胸膜疾病的厌氧菌感染根据不同的厌氧菌，仍可用大剂量青霉素（1200万～1800万 u/d）静滴，同时加用甲硝唑或替硝唑以覆盖产酶菌。目前厌氧菌对抗菌药物敏感情况如表 11-15-6。

在急性厌氧菌肺炎伴脓肿形成时开始静脉用药，临床好转后改肌肉注射或口服，至肺部病灶消散，对一般肺炎患者应连续用药 2～4 周。脓胸者应予引流。治疗厌氧菌的同时尚应给予混合性细菌感染相应的治疗。

表 11-15-6　厌氧菌对抗菌药物的敏感情况

	青霉素	氯霉素	氯洁霉素	红霉素	甲硝唑	头孢西丁	依米匹能
微需氧及厌氧球菌	3+～4+	3+	2+～3+	2+～3+	2+	3+	3+～4+
脆弱拟杆菌	+	3+	2+～3+	+～2+	3+	2+～3+	3+
产黑素拟杆菌	2+～3+	3+	3+	2+～3+	3+	3+	3+
梭形杆菌属	4+	3+	+～2+	+	3+	4+	4+

第十二节　军团菌肺炎

军团菌属（legionella）细菌是一种具有高度爆发流行性呼吸道感染的致病菌。1976 年在美国费城（Philadelphia）的一次退伍军人大会上爆发，是一种以发热、咳嗽、胸痛、腹泻及呼吸困难为主的疾病。1977 年 McDade 等证实致病菌为嗜肺军团菌（L. pneumophila），并将该病称为军团病（legionnaires disease）。目前已成为一个世界性肺部感染。

【病原学与流行病学】　除了嗜肺军团菌外，至 1992 年，军团菌属至少发现 34 个种及 52 个血清型，其中约半数分离自临床标本。嗜肺军团菌血清 1 型占军团菌属感染的 90%，而其它的种在临床表现或对抗生素敏感方面均与嗜肺军团菌无显著差别。军团菌呈革兰阴性染色，无荚膜，不产酸，有 1～2 个极鞭毛及侧鞭毛，可运动，需氧；生长对培养基有特殊的要求，如需要胱氨酸，目前以缓冲的活性炭酵母浸膏（BCYE）为标准培养基，以 N-乙酰胺基-乙胺基乙烷磺酸作为缓冲剂，使培养基的 pH 保持稳定。

本病的发病率因不同地区而异，在英国及其联合王国 25 所医院调查，军团病在住院肺炎中占 2%，美国统计每年发病约 25000～50000 人，占住院肺炎<1%～>30%，可能与诊断方法有关。美国疾病控制中心报告，50 岁以上的罹病者占军团病患者 65%。本病分布遍及欧、美、亚、非洲多个国家，我国自 1982 年发现军团病以来已有 3 次流行，及 36 例以上散发病例报告。目前国外认为军团菌在社会获得性肺炎发病中占第 3～4 位，因此在这类肺炎经验治疗中应予考虑。医院内感染也有增多趋势，尤其在加强监护单位及器官移植患者。

【发病机理及病理学】　军团菌属为一兼生性细胞内细菌，可以在巨噬细胞内繁殖，因此治疗药物应对吞噬细胞有较好的穿透性。体外动物实验发现，活化的 T 淋巴细胞产生的淋巴因子可以刺激吞噬细胞，使其具有较高的杀菌能力。细胞介导的人类单核细胞及巨噬细胞活化是杀灭细胞内细菌所必需，因此认为细胞免疫，尤其是肺泡巨噬细胞在宿主防御军团菌方面有重要作用，而血清抗体则对多核白细胞、单核细胞、肺泡巨噬细胞起调理作用，因此细胞免疫功能受损者，如肿瘤、艾滋病患者及器官移植受者为易患对象，并且病死率也较高。

【临床表现】　军团菌感染临床分为两大类型，轻型仅如同流感样症状，多呈自限，称为庞蒂克热（Pontiac fever），重型则为军团病，系一多脏器受累疾病，除引起肺炎改变外，尚有明显消化系统症状（如恶心、呕吐、腹泻）、神经精神症状（如谵妄、幻觉、嗜睡、定向障碍、语言障碍等）及肝肾

功能损害等表现。

军团菌肺炎潜伏期通常为2～10天，在宿主免疫功能低下时则缩短。前驱症状如乏力、嗜睡、畏寒发热、食欲不振、头痛及肌痛，继之表现出肺炎症状，咳嗽无痰或少量粘液痰，半数病人有明显呼吸困难，约1/3患者有咯血以及各种肺外表现，如腹泻约占半数，病人呈水样便，患者中25%有恶心、呕吐及腹痛，除头痛以外约1/3患者有精神神经症状，如意识模糊、迟钝、谵妄及抽搐。由于明显的肺外症状，有时掩盖呼吸系统症状。

体格检查：患者呈急性热病容，1/3患者体温往往高达39.5～40℃，相对性缓脉出现于60%患者。受累肺局部有干湿性啰音或实变体征，有时可闻及胸膜摩擦音。腹部轻度压痛，肝略见肿大。常无定位性神经系统体征。此外10%患者出现休克。军团病伴急性肾功能衰竭主要为急性肾小管损害，可以出现血尿及蛋白尿。

胸部X-线：肺部炎性浸润改变，但程度往往滞后于临床表现，呈肺叶分布的肺泡型炎症，有时呈结节状或亚段分布，50%病例可出现患侧少量胸液，部分病人可有空洞形成，尤其在重症，或应用过皮质激素或免疫功能低下者。

实验室检查：常规实验检查缺乏特异性，白细胞升高伴核左移，重症病例则白细胞及血小板均减少。半数以上患者有低钠及低磷酸血症，血清肌酐、磷酸肌酐激酶及肝酶均可轻度升高，有低氧血症。

【实验室诊断】 本病临床及常规实验室检查缺乏特异性，因此诊断的建立要依靠实验室检查。

1.病原菌培养 自痰液、胸水、血液中分离出军团菌，以气管分泌物阳性率最高，当前受到广泛重视。军团菌生长所需特殊培养基，目前国外已能提供多种人工培养基培养阳性菌，经过鉴定是最可信的诊断依据。目前国内已分离出嗜肺军团菌Lp1、Lp3、Lp5、Lp6及Lp9、米克戴德军团菌、戈曼军团菌。

2.直接免疫荧光法也可用于临床标本，本方法快速，其敏感性为70%，特异性95%，但由于对涂片解释需要经验，假单孢菌属及脆弱拟杆菌可能出现交叉反应，并且目前新的菌种不断出现，须有其特异性血清，所以在应用中尚有一定限制。

3.血清学诊断 检测患者血清中特异性抗体，间接荧光抗体法（IFA）应用最为普遍，被美国疾病控制中心推荐为抗体测定方法，此外间接血凝法、酶联免疫吸附试验（ELISA）及微量凝集法均有应用。国内1992年4月制订军团菌肺炎诊断标准（试行）如下：

（1）临床表现：发热、寒战、咳嗽、胸痛等呼吸道感染症状。

（2）X线：胸片具有炎症性阴影。

（3）呼吸道分泌物、痰、血或胸水在活性炭酵母浸液琼脂培养基（BCYE）或其它特殊培养基有军团菌生长。

（4）呼吸道分泌物直接荧光法（DFA）检查阳性。

（5）血间接荧光法（IFA）检查：前后两次抗体滴度呈4倍或以上增高，达1:128或以上。

试管凝集试验（TAT）：前后两次抗体滴度呈4倍或以上增高，达1:160或以上。

微量凝集试验（MAT）：检测前后两次抗体滴度呈4倍或以上增高，达1:64或以上。

凡具有1、2同时又具有3、4、5项中任何一项者，诊断为军团菌肺炎。

注：对于间接荧光抗体试验或试管凝集试验，效价仅一次增高（IFA＞1:256，TAT＞1:320），同时有临床及X-线胸片炎症表现的病例可考虑为可疑军团菌肺炎。

4.分子生物技术 目前也用于军团菌感染之诊断，如特异性表位蛋白单克隆抗体可用于检测环境及人体分离标本。多聚酶链式反应（PCR）技术可扩增军团杆菌属特异性及种特异性编码基因，可以测试出10fg的基因组DNA。目前已有报告用于临床。

【治疗与预后】 目前尚缺乏对照的临床观察，对不同药物的临床疗效评价多局限于回顾性或体外试验。军团菌肺炎推荐用药见表11-15-7。军团菌易感细胞免疫功能低下患者，因此在治疗中采用推荐用药的同时，仍应注意病情的发展。

表11-15-7 军团菌肺炎推荐用药

临床状态	用 药	剂量及给药途径
轻/中度无免疫抑制患者	红霉素乳糖酸盐 或克拉霉素	1g 静滴q.6h. 500mg口服 q.12h.
重度伴免疫抑制患者	红霉素乳糖酸盐 +利福平	1g 静滴q.6h. 450～600mg 静滴或口服q.6h. 疗程≥3周

对红霉素不耐受者可以替换的药物包括：环丙沙星200mg静滴q.6h.、利福平600mg静滴或口服q.12h.。此外罗红霉素、阿齐红霉素体外药敏实验

中也显示出对军团菌属具有良好的抗菌活性。

军团菌肺炎的预后与是否接收有效抗菌药有直接关系。红霉素效果显著，往往在48h内显效，呼吸系统及神经精神症状减轻，体温逐步下降。尽管临床症状有进步，但胸部X线所见往往呈继续进展现象，在症状消失后一月余方见完全消散，甚至残存疤痕或纤维化，以致肺CO弥散功能（DLco）呈下降。流行发病者经治疗病死率5%～24%，散发病例病死率达69%。军团菌肺炎作为多系统受累疾病，肺外表现包括神经系统、消化系统及肾损害均有报导，有时甚至需作透析治疗，但一般持续时间很少超过数月。

第十三节　奴卡菌病

奴卡菌病（Nocardiosis）为奴卡菌属所致感染，80%为星形奴卡菌（N.asteroides）所致，巴西奴卡菌（N.brasiliensis）主要引起皮肤病变，豚鼠奴卡菌（N.caviac）也可使人类致病。本病以肺部为原发灶者占56%～85%，呈化脓性感染，奴卡菌为土壤微生物，通过气溶吸入或经过创面而感染，在免疫抑制宿主（肿瘤、结缔组织病、器官移植及接受皮质激素）为易感对象，进入艾滋病感染时代发病率有所提高。

【微生物学及病理学】　奴卡菌系革兰阳性菌，呈纤细的丝状分支及细的点状外观，需氧生长，易于培养。进入体内形成亚急性或慢性感染，以形成脓肿为特征，与细菌性感染不易区分，细菌存在结节状或团块状病灶中央坏死物中，主要病理改变为中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、组织细胞浸润及肉芽肿形成。

【临床表现】　奴卡菌病以星形奴卡菌感染最为多见。70%～90%病例肺部受累，血行播散发生肺外病灶者占15%～45%，其中脑、脑膜、脊柱受累者占10%～30%，约占早期器官移植导致感染者15%，近10年来虽有所减少，但仍为器官移植的重要合并症，尤其是心脏移植的受体及其它器官移植后接受强化免疫抑制治疗者。一般于移植后6周发病，以皮质激素及硫唑嘌呤治疗时奴卡氏菌病发生率13%，而应用环孢素以来下降至4%。主要症状为发热、干咳、胸痛、体重下降，容易与结核、真菌或肿瘤相混淆。胸部X-线呈现肺叶实变及单个或多个结节状以至出现空洞，继之出现胸腔积液，甚至侵犯胸壁。部分可以血行播散至脑而出现脑脓肿。

【诊断】　感染部位标本如痰、胸液、穿刺物等涂片与培养阳性率不高，对疑似病例痰涂片宜用改良的抗酸染色，培养应多次送检，培养阳性一般须经2～3周，故治疗不应因此而被延误。经皮穿刺针吸、经纤支镜采样均有助于提高检出率。

尚未建立供临床普遍采用的血清诊断方法。纯化糖蛋白抗原虽具有高敏感性，但与分支杆菌、放线菌有交叉反应。近来Sugar等用酶免疫法，抗原来自星形奴卡菌培养物滤液，通过Western印迹杂交可检出55kD亚单位蛋白质，而结核病人血清均无阳性反应，认为具有较好的敏感性。

【治疗】　磺胺类药物是有效治疗的首选，与甲氧苄氨嘧啶（TMP）联合有协同作用。治疗中强调磺胺制剂的峰浓度应达100～150μg/ml，以确保血中有效药物浓度，即磺胺异噁唑8～12g/d，按每6h一次分配，口服或静脉注射，其它可供替代的药品如阿米卡星、二甲胺四环素、亚胺配能、头孢氨噻肟及头孢曲松，疗程应长达3～6个月。近期报告对常用有效药物出现耐药现象，因此在治疗中应参考所分离细菌的药敏试验调整用药。

（康晓明）

参考文献

1. Kaye MG, Fox MJ, Bartlett JG. The clinical spectrum of staphylococcus aureus pulmonary infection. Chest, 1990, 97:789～98
2. Rello J, Ricari M, Ausina V. Pneumonia due to hemophilis influenzae among mechanically ventilated patients. Incidence, outcome and risk factors. Chest, 1992, 102:1562～5
3. 罗文侗，等. 克雷白杆菌血清分型及其临床意义. 中华结核和呼吸杂志，1990，13:325
4. 汪复，王宇倩，朱德妹. 肺炎杆菌的耐药机理研究. 中华医学杂志，1995，75:15～18
5. 张晓平，等. 肺炎球菌肺炎100例临床分析. 中华内科杂志，1989，28(1):11
6. Coonrod JD. Pneumococcal pneumonia. Semin Respir Infect, 1989, 4:4
7. Wright PW, Walace RJ, Shepherd JR. A descriptive study of 42 cases of branhamella catarrhalis pneumonia. Am J Med, 1990, 88(5A):2S-8S
8. 陈尔琼，赵德恒，宾威，等. 不动杆菌呼吸道感染. 中华内科杂志，1991，30(2):109
9. 康晓明. 军团菌肺炎研究进展. 中华结核和呼吸杂志，1992，15:260
10. Roig J, Carreres A, Domingo C. Treatment of Legionnaires' disease. Drugs, 1993, 46(1):63～79

11. Rolfe MD, Strieter RM, Lynch JP. Nocardiasis. Semin in Respir Med, 1992, 13:216～33
12. Murry JF, Nadel JA. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Saunders, 1988
13. 李仲兴，郑家齐，李家宏，主编. 诊断细菌学. 黄河文化出版社，1992. 11
14. 崔祥镔，王鸣岐，萨藤三主编. 实用肺脏病学. 上海科学技术出版社，1991. 12
15. Baum GL, Wolinsky E. Textbook of pulmonary disease. Little Brown, 1994

第十四节 病毒性肺炎

病毒性肺炎是由多种不同种类的病毒侵犯肺实质而引起的肺部炎症，通常由上呼吸道病毒感染向下蔓延所致。临床表现主要为发热、头痛、全身酸痛、干咳及肺浸润等。本病一年四季均可发生，但多见于冬春季节。肺炎的发生除与病毒本身的毒力、感染途径及感染量有关外，宿主的年龄、呼吸道局部及全身的免疫功能状态等也是主要的影响因素。一般小儿发病率高于成人，婴幼儿高于年长儿。据统计本病在非细菌性肺炎中约占 25%～50%；婴幼儿肺炎约 60% 为病毒所致。

【病原】

（一）流感病毒（influenza virus）

属正粘病毒科，系 RNA 类病毒。有甲、乙、丙三型，流感病毒肺炎多由甲型流感病毒引起，而乙型、丙型引起者较为少见。甲型流感病毒抗原变异是常见的自然现象，主要是血凝素（H）和神经氨酸酶（N）的变异。当抗原转变而产生新的亚型时，可引起大流行。

（二）腺病毒（adenovirus）

为无包膜的双链 DNA 病毒，主要在细胞核内繁殖，耐温、耐酸、耐脂溶剂的能力较强。在人类已分离出 41 个血清型，其中容易引起肺炎的有 3、4、7、11、14 和 21 型，在我国以 3 型和 7 型最为多见。

（三）呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）

系具有包膜的单股 RNA 病毒，属副粘病毒科的肺病毒属（pneumovirus），仅 1 个血清型。RSV 极不稳定，在室温下 2 天内效价下降为原来的 1/100，是下呼吸道感染的重要病原体。

（四）副流感病毒（parainfluenza virus）

属副粘病毒科，与流感病毒一样，表面有血凝素和神经氨酸酶。和人类有关的副流感病毒分为 1、2、3、4 四个型，其中 4 型又可分为 A、B 两个亚型。在原代猴肾细胞或原代人胚肾细胞培养中可分离到本病毒。副流感病毒作为婴幼儿病毒性肺炎的病原，近年来在我国北京和南方一些地区仅次于合胞病毒和腺病毒，居第三位。

（五）麻疹病毒（measles virus）

属副粘病毒科，仅一个血清型。电镜下呈球形或多形性。外壳有小突起含血凝素，但无神经氨酸酶，故与其他副粘病毒不同。通常病毒在人胚和猴肾细胞中培养，5～10 天后可出现多核巨细胞和核内包涵体。本病毒经上呼吸道及眼结膜侵入人体引起麻疹。肺炎是麻疹最常见的合并症，也是引起麻疹死亡的主要原因。

（六）水痘带状疱疹病毒（varicella-zoster virus, VZV）

为双链 DNA 病毒，属疱疹病毒科，仅对人有传染性。在外界环境中生活力很弱，能被乙醚灭活。该病毒在感染的细胞核内增殖，存在于患者疱疹的疱浆、血液和口腔分泌物中。接种人胚羊膜等组织内，可产生特异性细胞病变，在细胞核内有嗜酸性包涵体形成。成人水痘患者发生水痘肺炎者较多。

（七）鼻病毒（rhinoviruses）

属微小核糖核酸病毒群（picornavirus），为无包膜的单股 RNA 病毒，根据血清中和试验已发现有 100 多个血清型。鼻病毒是人类普通感冒的主要病原，同时亦可引起下呼吸道感染。

（八）巨细胞病毒（cytomegalo virus, CMV）

CMV 和单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒及 E-B 病毒同属疱疹病毒科，都是在宿主细胞核内复制的 DNA 病毒。CMV 有很强的种族特异性，人巨细胞病毒只感染人。通常 CMV 是一种条件性致病原。除引起肺炎外，还可引起全身其它脏器的感染。

此外，E-B 病毒、冠状病毒及肠道病毒中的柯萨奇和埃可病毒等亦可引起肺炎，但较少见。

【流行病学】

病毒性肺炎通常是由于上呼吸道病毒感染向下蔓延累及肺实质的结果。受上述各种病毒感染的病人是其主要的传染源。一般以空气飞沫传播为主，病人或隐性感染者通过说话、咳嗽或打喷嚏等方式将病毒播散至空气中，易感者吸入后即能感染。其次，通过污染的食具或玩具以及与病人的直接接触也起一定的传播作用；粪-口传播见于肠道病毒。此外，还可以通过输血和器官移植途径传播。在新生儿和幼婴患者中，母婴间的垂直传播亦是一条重

要的传播途径。

正常人群在受到上述病毒感染后，并不一定发生肺炎，只有在全身或呼吸道局部免疫功能低下时，才容易发生本病。一般以婴幼儿和老年人多见，而流感病毒肺炎则好发于原有心、肺疾患及慢性消耗性疾病者。在某些免疫功能低下者中，如艾滋病患者、器官移植病人、肿瘤患者接受大剂量免疫抑制剂、细胞毒药物及放射治疗时，其病毒性肺炎的发生率明显升高。据国外报道，骨髓移植病人由于高度免疫抑制，巨细胞病毒肺炎的发生率可高达16%～32%；心脏和肾移植病人在10%～20%。

本病一年四季均可发病，但冬春季较多。其流行形式多表现为散发流行或暴发，流感有时可出现大规模的流行。一般认为，在引起肺炎的病毒中，以流感病毒最多见。但据近年我国北京、上海、广州、河北、新疆等地的病毒原学监测，小儿下呼吸道感染中腺病毒和呼吸道合胞病毒引起者分别占第一和第二位。北方各省的发病率高于南方，其病情也较严重。此外，随着近年来器官移植的广泛开展，巨细胞病毒肺炎的发生率有明显增高趋势。

【病理】

单纯病毒性肺炎的主要病理改变为细支气管及其周围炎和间质性肺炎。在细支气管可见上皮破坏、粘膜下层水肿、管壁和管周有以淋巴细胞为主的炎性细胞浸润；在肺泡壁和肺泡间隔的结缔组织中，有各种单核细胞浸润；肺泡水肿，被覆含蛋白和纤维蛋白的透明膜，使肺泡弥散距离增厚。严重时可出现以细支气管为中心的肺泡组织的片状坏死，在坏死组织的周边常可找到包涵体。合胞病毒、麻疹病毒、巨细胞病毒引起者，肺泡腔内尚可见散在的多核巨细胞。腺病毒肺炎常可出现肺实变，以左下叶最多见，并可超出某个肺叶，实变以外的肺组织可有明显肺气肿。

在病毒感染的基础上，由于支气管及肺组织受损，易于导致细菌的侵入。继发细菌性肺炎时，在肺泡腔内可见大量以中性粒细胞为主的炎性细胞浸润。严重者可伴有小脓肿形成、纤维素性或化脓性胸膜炎及广泛的出血。

【临床表现】

一般病毒性肺炎起病缓慢，绝大部分患者开始都有咽干、咽痛、继之喷嚏、鼻塞、流涕、发热、头痛、纳差以及全身酸痛等上呼吸道感染症状。病变进一步向下发展累及肺实质发生肺炎，则表现为咳嗽，多呈阵发性干咳，气急、胸痛、持续高热。体征多不明显，有些患者可在下肺部闻及小水泡音。病程多在2周左右，病情一般较轻。婴幼儿患者以及存在免疫缺损的病人患本病时，病情多较严重。除上述肺炎的一般表现外，病人多有持续的高热、剧烈咳嗽、血痰、心悸、气促、呼吸困难和紫绀等。查体可见吸气三凹征和鼻翼煽动，肺部可闻及较为广泛的干、湿啰音及哮鸣音。并可出现ARDS、心力衰竭和急性肾功能衰竭，甚至休克。胸部X线检查主要为间质性肺炎的改变，两肺呈网状阴影、肺纹理增粗、模糊。严重者两肺中、下野可见弥漫性结节性浸润，但大叶性实变少见。X线表现一般在两周后逐渐消退，有时可遗留散在的结节状钙化影。

流感病毒肺炎多见于流感流行时，原有慢性心、肺疾患者以及孕妇为其易感人群。起病前流感症状明显，起病时多有高热、呼吸道症状突出，病情多较严重。病程可长达3～4周，病死率较高。腺病毒感染引起肺炎者，多有急骤高热，体温在39℃～40℃，呈稽留热型，热程亦较长。此外，约半数以上的病例有呕吐、腹胀、腹泻等消化道症状，一般认为可能与腺病毒在肠道内繁殖有关，合胞病毒肺炎患者绝大部分限于2岁以内儿童，约2/3病例有一过性高热，呼吸喘憋症状明显。麻疹病毒肺炎为麻疹的并发症，起病初期多有上呼吸道感染症状，口腔麻疹粘膜斑（Koplik斑）和全身出现皮疹是麻疹的典型表现。并发肺炎时，呼吸道症状加重、高热持续不退、肺部可闻及干、湿啰音。水痘是由水痘带状疱疹病毒引起的，以全身皮肤水疱疹为主要表现的急性传染病。成人水痘并发肺炎较为常见，原有慢性疾患基础和（或）免疫功能低下者中，并发肺炎的机会则增多。水痘肺炎多发生于水痘出疹后1～6天，高热、咳嗽、多有痰血或咯血，两肺可闻及湿性啰音和哮鸣音，很少有肺实变体征。

【实验室检查】

（一）血象及痰液检查

病毒性肺炎患者血白细胞计数一般正常，也可稍高或偏低。血沉往往正常。继发细菌性感染时白细胞总数和中性粒细胞均增高。痰涂片所见的白细胞以单核细胞占大多数，痰培养常无致病细菌生长。

（二）病原学诊断

1. 病毒的分离　由于许多呼吸道病毒象合胞病毒、流感病毒、单纯疱疹病毒等对外界温度特别敏感，故应于发病后尽早作鼻咽拭子或收集鼻咽部冲洗液、下呼吸道分泌物或肺活检标本，采集好的

标本应立即放置冰壶内输送到实验室。为取得更好的结果，应提倡床边接种标本，通过鸡胚接种、人胚气管培养等方法进行病毒分离。该方法可靠，重复性好，特异性强。但操作繁琐、需时间长，故对急性期诊断帮助不大，但在流行病学上具有重要作用。

2. 血清学检查　常规血清学诊断技术包括补体结合试验、中和试验和血凝抑制试验等。通常需收集急性期和恢复期的双份血清作抗体滴度比较，效价升高4倍或4倍以上即可确诊。本方法主要为回顾性诊断，不适作早期诊断。目前已有报道，采用急性期单份血清检测合胞病毒、副流感病毒的特异性 IgM 抗体，敏感性、特异性均较高，弥补了双份血清诊断的不足，可作为早期诊断指标。

3. 特异性快速诊断

(1) 电子显微镜技术：目前已被用于合胞、副流感、单纯疱疹及腺病毒的诊断，整个过程约耗时一小时，但由于技术复杂、费用昂贵，故难以在一般实验室推广应用。

(2) 免疫荧光技术：是目前应用最广的方法，其敏感性、特异性均与组织培养法近似。据信在检测合胞病毒抗原方面，其诊断正确率达 70% ~ 98.9%，具有快速、简便、敏感、特异等特点。

(3) 酶联免疫吸附试验（ELISA）及酶标组化法：目前已被应用于呼吸道病毒抗原的检测，具有快速，简便的特点。

(4) 辣根过氧化物酶-抗辣根过氧化物酶法(PAP)：是一种非标记酶技术，用以快速诊断合胞病毒感染与免疫荧光法一样敏感与特异。而且所需设备简单，更适于在基层单位开展。

【诊断与鉴别诊断】

病毒性肺炎的诊断主要依靠有关病毒感染的基本特征，肺炎的临床表现以及实验室检查。由于各型肺炎间缺乏明显的特异性，因此最后确诊往往需要借助病原学方面的支持。此外，某些病毒原发感染的典型表现，如麻疹早期颊粘膜上的 Koplik 斑；水痘的典型皮疹等，都可为诊断提供一些帮助。

鉴别诊断主要是与细菌性肺炎相鉴别。一般病毒性肺炎以小儿多见，常有流行，发病前多有上呼吸道感染、周身不适等前驱表现，血白细胞总数正常或偏低，中性粒细胞不高。细菌性肺炎则以成人多见，无流行性和明显的前驱症状，白细胞总数及中性粒细胞均明显升高。X线检查，前者一般以间质性肺炎为主，肺纹增粗。而后者则多以某一肺叶或肺段病变为主，呈密度均匀的片状阴影。中性粒细胞碱性磷酸酶试验、四唑氮蓝（NBT）还原试验、C反应蛋白试验以及痰菌培养和病毒学检查可帮助两者的鉴别。值得注意的是，在呼吸道病毒感染的基础上，呼吸道自身的防御机能及全身抵抗力均不同程度地受到削弱，故较易继发肺部的细菌感染。其中以肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌以及溶血性链球菌为多见。一般多发生在原发病毒感染热退后 1～4 天，患者再度出现畏寒、发热，呼吸道症状加剧，咳嗽、咯黄痰以及全身中毒症状等细菌性肺炎的表现。

此外，本病还应注意与支原体、衣原体肺炎、上呼吸道感染、急性支气管炎以及某些传染病早期进行鉴别。

【治疗与预防】

(一) 治疗

由于目前尚缺少特效的抗病毒药物，因此本病仍以对症治疗为主。

1. 一般治疗　注意保暖，维持呼吸道通畅、给氧、及时纠正水、电解质和酸碱失衡。

2. 抗病毒药物治疗　①金刚烷胺：成人 0.1g 每日 2 次；小儿用量酌减，一般连服 3～5 日，早期应用对防治流感有一定效果。②三氮唑核苷（病毒唑，Virazole)：为广谱抗病毒药物，对合胞病毒、腺病毒及流感病毒肺炎均有一定疗效。可按每日 10mg/kg，口服或肌注。近来提倡采用气道内给药，剂量 2 岁以下每次 10mg；2 岁以上每次 20～30mg，溶于蒸馏水 30ml 内，雾化吸完为止，每日 2 次，连续 5～7 天。巨细胞病毒、疱疹病毒引起者，可用无环鸟苷、阿糖腺苷。

3. 中草药治疗　某些中草药对病毒感染有一定疗效，如板兰根、黄芪、金银花、大青叶、连翘、贯众、菊花等。

4. 生物制剂治疗　随着近年来各种生物制剂的不断问世，用以治疗病毒性感染的报道并不少见。有人报告采用 α-干扰素肌注治疗小儿呼吸道病毒感染，显示退热快、体征恢复迅速、病程缩短、无明显副作用。采用初乳提取 SIgA，经雾化吸入治疗婴幼儿 RSV 感染，也取得良好效果。此外，胸腺素、转移因子等对一些重症病毒性肺炎的治疗亦有一定疗效。

5. 继发细菌感染时应投予相应的敏感抗生素，以控制和消除细菌感染。

(二) 预防

流感疫苗、水痘疫苗、麻疹疫苗接种对预防相应病毒感染有一定效果。值得注意的是，免疫功能

低下者应禁用麻疹减毒活疫苗。近年来国外采用3、4、7型腺病毒口服减毒活疫苗在新兵中小规模应用，证明有预防效果。此外，早期较大剂量注射丙种球蛋白对麻疹和水痘的发病具有一定的预防作用；应用含有高滴度CMV抗体免疫球蛋白被动免疫，对CMV肺炎有一定预防作用。

关于合胞病毒及副流感病毒的疫苗，因以前的现场试验证明无保护作用，且于以后感染时症状加剧，故已中止试验。现正致力于研制局部应用的基因减毒活疫苗，但进展缓慢。

（李平升　李　强）

参考文献

1. 张梓莉，小儿病毒性呼吸道感染与病毒性肺炎．北京：中国医药科技出版社，1990:95
2. Greenberg SB. Viral pneumonia. Infect Dis Clin North Am, 1991; 5(3):603
3. Ruben FL, Nguyen ML. Viral pneumonitis. Clin Chest Med, 1991, 12(2):223
4. Freymuth F. et al. Virologic diagnosis of interstitial pneumonia. Rev Prat, 1991, 41(4):310
5. Betts RF. Antiviral agents in respiratory infections. Semin Respir Infect, 1991, 6(3):147

第十五节　立克次体肺炎

立克次体是一种寄生于细胞内、介于细菌和病毒之间的原核细胞型微生物。立克次体病（rickettsiosis）是各种不同立克次体所致的一组急性传染病，可分为斑疹伤寒、斑点热、恙虫病、Q热和战壕热5群。其分布呈世界性或地区性，国内主要有流行性斑疹伤寒、地方性斑疹伤寒、Q热和恙虫病。Q热是由Q热立克次体所致的一种自限性自然疫源性疾病，是唯一通过呼吸道传播的立克次体病，最常引起肺炎，本节仅对Q热肺炎加以讨论。

【病原学】

Q热立克次体又称贝氏立克次体（Rickettsia burneti）或贝氏柯克斯体（Coxiella burneti），可在鸡胚、家鼠、大田鼠和豚鼠中繁殖，革兰染色呈阴性，病原体含有DNA和RNA，对低温、干燥耐力较强，且能耐气溶胶化。被感染的人或动物均能产生凝集抗体和补体结合抗体，但对普通变形杆菌X株不产生凝集素。Q热立克次体可有相的变异，从动物及蜱体内新分离时属Ⅰ相，经鸡胚传代适应后变为Ⅱ相，Ⅰ、Ⅱ相又可相互转换，同一菌株其Ⅰ、Ⅱ相的DNA内切酶图谱也有差异，故相变异可能伴有DNA结构的改变。

【流行病学】

本病发现已有50多年，地区分布呈世界性，我国已有15个省市发现本病，尤以西南地区较多，东北、西北地区也有流行，据调查北疆地区健康人群感染率为3%～28.5%。牛羊为Q热主要传染源，受染动物多外观健康，但在其胎盘组织、乳汁、羊水和排泄物中有大量病原体。病人通常非传染源，但其痰中所含病原体偶可感染周围人群。Q热的传播途径主要是呼吸道，其次是接触传播，也可经消化道侵入。人群对Q热立克次体普遍易感，青壮年及牧民、兽医、屠宰场或皮毛加工厂工人和实验室工作人员发病率较一般人高。流行地区隐性感染者很多，病后有持久免疫力。

【发病机制】

病原体侵入人体后，在局部单核细胞内繁殖生长，继侵入血循环引起立克次体血症，主要累及小血管及心、肺、肝、肾等脏器。肺内病变为弥漫性浸润呈大叶分布，肺泡内有单核、淋巴、巨噬细胞及纤维蛋白素渗出，在巨噬细胞内可发现贝氏立克次体。细支气管粘膜常有炎性坏死，肺间质水肿，肺泡间隔因细胞浸润而增厚，并有坏死灶。

【临床表现】

本病潜伏期10～28天。起病大多较急，有发热、寒战、头痛、肌肉酸痛和全身无力。体温可达40℃，呈稽留热或弛张热。无皮疹。病程一般为1～2周，慢性Q热病程可长达一年以上。

约半数以上的Q热患者有肺炎，但呼吸道症状并不突出，于发热第二周出现干咳，偶有少量粘痰或痰中带血。肺部体征也不明显，常需X线检查才能发现肺被累及。X线表现为大小不等的斑片状模糊阴影，甚至肺叶实变，常局限于一侧或两侧肺下叶，吸收期可呈圆形阴影，消散较慢。Q热尚可引起肝炎、心内膜炎、心肌炎、心包炎、脑炎、肾炎等，可单独或联合发生。

【实验室检查】

主要为血清免疫学检测，常用者有补体结合试验（CF）、凝集试验（MA）、间接免疫荧光试验（IFA）和酶联免疫吸附试验（ELISA）等。单份血清CF在1:32～1:64或IFA在1:64～1:128或双份血清抗体效价升高4倍或以上有现症诊断意义。补结抗体效价常维持数年不退，故常被用于流行病学调查。MA采用Ⅱ相抗原，比补结抗体出现早，效价也高，但持续时间较短。相变异在诊断中有应用价值，Ⅱ相抗体比Ⅰ相抗体出现早，急性期Q

热Ⅰ相抗体缺如，故应用IFA和ELISA测定Ⅰ、Ⅱ相抗体可鉴别急、慢性Q热。Ⅰ相抗体效价增高（≥1:200）提示亚急性、慢性感染或Q热感染性心内膜炎。上述方法中ELISA最敏感，并可用于早期诊断。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要根据接触史或有关职业史、临床表现及血清免疫学检查。本病外斐试验阴性，藉此可与其它立克次体病相鉴别。将发热病人的体液注入豚鼠腹腔，观察发病情况、检测血清中特异性抗体并作病原体分离，亦有助于诊断。

Q热肺炎需与病毒性肺炎、支原体肺炎、鹦鹉热和军团杆菌肺炎相鉴别。肺炎表现不明显时需与流感、传染性单核细胞增多症、伤寒、巨细胞病毒感染等鉴别。

【治疗与预防】

四环素、强力霉素、红霉素和氯霉素对本病有效。首选四环素，每日4次，每次0.5g。服药后约48～72h内退热，但X线表现完全吸收常需6个月之久。疗程一般为一周，偶有复发者，复发后再治疗仍有效。慢性Q热需联合用药，疗程宜长。本病一般预后良好，病程自限，不经治疗者病死率≤1%。合并心内膜炎时预后差。

预防措施包括管理传染源，切断传播途径，对易感者接种疫苗，潜伏期给予预防性抗菌药物，可防止发病或使病情减轻。

（李平升　黄　怡）

参考文献

1. 范明远．中国立克次体病研究概述．中国人兽共患病杂志，1991，7(2):16
2. Rickworth FF, et al. The radiological appearance of Q Fever pneumonia. Clin Radiol, 1991, 44(3):150
3. 俞国泉，等．Q热立克次体微量凝集试验．中华流行病学杂志，1983，4(6):359
4. Embil J, et al. The immune response in a cat-related outbreak of Q Fever as measured by the indirect immunofluorescence test and enzyme-linked immunosorbent assay. Can J Microbiol, 1990, 36(4):292
5. 俞树荣，等．应用ELISA检测Q热立克次体的研究．中华微生物学和免疫学杂志，1983，3(5):315
6. Sobradillo V, et al. Antibiotic treatment in pneumonia due to Q Fever. Thorax, 1992, 47(4):276

第十六节　衣原体肺炎

衣原体（chlamydia）是一种可在光学显微镜下观察到的细胞内寄生物，可用姬姆萨法染色，呈球形。它具有RNA和DNA及一定的酶，能独立进行极少的物质代谢，以二分裂的方式繁殖，有共同的补体结合抗原，对一些抗菌药物敏感。以往公认对人类有影响的衣原体有两种：鹦鹉热衣原体（Chlamydia psittaci）和沙眼衣原体（Chlamydia trachomatis），前者可导致鹦鹉热（psittacosis）又称鸟热（ornithosis），后者可引起沙眼、泌尿生殖道衣原体病和婴儿肺炎。近几年新发现的一种衣原体-肺炎衣原体（Chlamydia pneumoniae，TWAR株），可引起许多急性呼吸道感染疾患，临床表现以肺炎为主。

一、鹦鹉热衣原体肺炎

鹦鹉热衣原体肺炎是由鹦鹉热衣原体引起的一种人禽共患病，其临床特征为发热、头痛、肌痛和以阵发性咳嗽为主要表现的间质性肺炎。

【流行病学】

该病在我国最早报道在1948年北京有8例，以后陆续有病例报告。在一些有观赏鸟类为民俗的国家或地区，估计10%～20%的肺炎是由鹦鹉热衣原体所引起。鹦鹉类及其它鸟类，如鸽子、鹰、火鸡、鹧鸪、笼鸟及鸭等都是重要的带病原体动物。病原体可从受染鸟类的眼、鼻分泌物及粪便中排出，主要通过呼吸道传播给人，但人-人传播少见。食用家禽无患病危险，与上述动物密切接触者易感本病。

【发病机制】

病原体经呼吸道进入人体后经血行进入肝脾的单核巨噬细胞中繁殖，然后再经血入肺引起小叶性和间质性肺炎。早期肺泡内有炎性细胞和水肿液渗出，并常有少量出血，然后出现肺间质、肺泡和血管周围间隙单核细胞浸润，肺组织增生，肺门淋巴结肿大。小气道内可见凝胶状粘稠分泌物，重症病例可见局灶坏死和毛细血管栓塞。病变主要累及肺叶或肺段的下垂部位。典型病例可在单核细胞和巨噬细胞内发现病原体包涵体。由于可发生血液播散，故可引起脉管炎和多系统损害。

【临床表现】

潜伏期1～2周，长者可达4周。轻者如流感样表现。一般起病隐潜，始有畏寒、发热，体温在一周内逐渐升高，可达39～40.5℃，伴相对缓脉。患者感乏力、纳差、恶心、呕吐，常有剧烈头痛、关节痛和肌肉酸痛（主要累及颈、背部肌肉），偶见斑疹。轻症病程约一周，重症病人可持续2～3

周。起病一周左右出现咳嗽，咳少量粘痰偶带血丝。体征常不明显，肺部可闻及捻发音，实变征及胸腔积液征少见，多数病人有肝脾肿大。胸片显示斑片状浸润阴影，从肺门向外放射。下叶多见，偶可见弥漫性粟粒样、结节样阴影或大叶实变。重症病例可有谵妄、昏迷，常伴有呼吸窘迫、紫绀、心动过速、黄疸及尿素氮升高等，提示预后较差。

【实验室检查】

白细胞计数正常或轻度升高，血沉增快。血清学检查常用补体结合试验（CF）和微量免疫荧光试验（MIF）。前者无特异性，抗体效价升高4倍以上或≥1∶64时提示有衣原体感染，但不能区别是何种衣原体，后者能特异地鉴别鹦鹉热衣原体、肺炎衣原体和沙眼衣原体及其亚型，并可区别急性感染和既往感染。急性感染时抗体效价增高4倍以上，或IgM≥1∶16，IgG≥1∶512；既往感染者IgM<1∶16，IgG<1∶512。快速免疫酶联染色法（IESA）检测衣原体，较特异、敏感且简便易行。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要根据有病鸟接触史、临床特征及血清学检测。有条件者可取病人的血、痰接种至鸡胚及小白鼠或细胞培养中作病原体分离。

鹦鹉热肺炎需与病毒性肺炎、支原体肺炎、流感、Q热、结核、真菌感染和阻塞性细菌性肺炎相鉴别。若肺炎症状不突出，尚需与其它全身发热性疾病鉴别。

【治疗】

首选四环素，每日2～3g，分4～6次口服，疗程10～14d。一般用药后48～72h体温下降，症状开始缓解。治疗后仍可有复发，若无禁忌可予第二疗程。青霉素和红霉素亦有效。经过治疗者病死率约1%～5%。

二、婴儿沙眼衣原体肺炎

当孕妇生殖道有沙眼衣原体感染时，约10%的婴儿出生时可受染发生沙眼衣原体肺炎。常在1～4个月发病。表现为气急、阵发性咳嗽、咳嗽后紫绀，甚至窒息，不发热。肺部可闻及啰音及少量哮鸣音，胸片可见肺充气过度、间质弥漫性及实质斑点状渗出性病变。此型肺炎消散缓慢，常需几周至几个月。诊断主要根据临床表现，眼、鼻咽部分泌物涂片作姬姆萨、免疫荧光染色或培养发现沙眼衣原体。MIF IgM滴度升高有助于诊断。治疗采用红霉素$50mg \cdot kg^{-1}/d$分4次服用，疗程2～3周。

三、肺炎衣原体肺炎

1965年在我国台湾小学生沙眼疫苗检测时，从沙眼结膜中分离出一种新的衣原体，根据首先分离到的头两株衣原体名称TW-183和AR-39，取其各自前面两个字母而取名为TWAR。最初认为它是沙眼衣原体的一个株，后又根据在细胞内培养的包涵体形态，将其归于鹦鹉热衣原体的一个株，进一步对其原体超微结构及DNA分析研究表明，它既不同于沙眼衣原体，也不同于鹦鹉热衣原体。它具有特异性抗原，与沙眼及鹦鹉热衣原体之间无交叉反应。最近由Grayston推荐，正式命名为肺炎衣原体。肺炎衣原体感染见于许多国家和地区，四季均可流行，通过人-人传播。它可引起地区性流行的急性呼吸道感染，流行期间70%～75%的易感者可被感染，感染后的免疫力很弱。患者多为青少年，在老年人及具有慢性病的住院病人中也可引起肺炎。医院内获得的TWAR感染有可能是呼吸道潜在感染被重新激活所致。

肺炎衣原体主要引起急性呼吸道感染，包括肺炎、支气管炎、鼻窦炎和咽炎等，临床表现以肺炎为主。肺炎衣原体肺炎的临床表现类似肺炎支原体肺炎，无特征性，可有发热、咳嗽、寒战和肌痛，肺部可有湿罗音，胸片主要为单个浸润病灶，位于肺段或亚段，下叶多见，住院的肺炎病人中少数可有双侧病变。诊断主要靠病原体的分离和血清学检测，TWAR抗原的MIF对肺炎衣原体具有特异性诊断价值。TWAR单克隆荧光抗体染色能识别咽试子涂片及细胞培养中的衣原体包涵体，可用于临床诊断。治疗同鹦鹉热衣原体肺炎。

（李平升　黄　怡）

参考文献

1. Grayston JT, et al. Current Knowledge on Chlamydia pneumoniae, strain TWAR, an important cause of pneumonia and other acute respiratory diseases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1989, 8(3):191
2. Campbell JF, et al. Culture-confirmed pneumonia due to Chlamydia pneumoniae. J Infect Dis, 1991, 164(8):411
3. 汪泱，等．免疫酶联染色法检测衣原体感染的研究．中国人兽共患病杂志，1992，8(3):15
4. Grayston JT, et al. A new Chlamydia psittaci Strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. N Engl J med, 1986, 315:161

第十七节 肺炎支原体肺炎

肺炎支原体肺炎是由肺炎支原体（Mycoplasma pneu moniae）引起的肺部炎症，其临床主要表现为发热、咽痛、咳嗽及肺浸润，肺部X线征象可较明显，而体征相对较少。既往由于病原未明，曾被称为原发性非典型肺炎、伊顿因子（Eaton agent）肺炎、冷凝集素阳性肺炎等。肺炎支原体常引起上呼吸道感染而不伴有肺炎，也可引起无症状性感染。

【病原学】

支原体是已知能在无细胞培养基上独立生长的最小微生物，在含马血清和酵母的琼脂培养基上培养10天后，可见其菌落包埋在琼脂表面下呈特征性“油煎荷包蛋”样形态，中心呈颗粒状，周围有透明带。支原体直径约200nm，因缺乏坚固的胞壁，故呈多形性，细胞浆内含有核糖体和细丝，经代谢能产生能量。目前已知人支原体有8种，唯肺炎支原体能引起呼吸道感染，它可发酵葡萄糖、甘露糖、麦芽糖等，并能产生溶血素，可在24～48h内完全溶解绵羊或豚鼠的红细胞，藉此可与其他支原体相鉴别。其他支原体可引起泌尿生殖系统感染，一般不侵犯呼吸道。近年来报道，来自家畜的一种精氨酸支原体（Mycoplasma arginini）曾使一非何杰金淋巴瘤患者感染而发生败血症和肺炎致死。免疫抑制者可发生支原体脓肿和关节炎。

【流行病学】

在普通人群中，肺炎支原体感染常呈家庭内传播，家中一学龄儿童患病，可致多人感染，而以男性为多见。本病全年均可发生，晚秋及早冬为发病高峰季节，其中临床表现为肺炎者约占受染者的3%～10%。肺炎支原体肺炎的发病率国外有报道为1.3/千/年，占所有肺炎的15%～20%。近年我国北京地区儿童肺炎支原体肺炎在小儿肺炎中占19.6%～33.1%，平均25.7%。本病大约4年左右可发生大流行一次，流行时发病率可高出平时两倍，夏季的发病率也显著升高。肺炎支原体感染最常见于学龄儿童和青少年，6～10岁儿童占60%以上，5岁以下和40岁以上者少见。集居的大学生、军人和囚犯均属高危人群，其肺炎支原体肺炎的发病率占所有肺炎的20%～50%。慢性阻塞性肺病患者常伴发肺炎支原体感染，并成为该病急性发作的诱因之一。免疫功能低下发生肺炎者，肺炎支原体也属常见病原。支原体传染主要发生在本病急性期，通过口鼻分泌物传播。感染后常呈带支原体状态，长者可达5个月之久。患者体内可产生抗体，但非持久性免疫，因已证明在感染本病后4～10年有第二次发病者。

【发病机制】

肺炎支原体进入下呼吸道后，一般并不侵入肺泡内，仅粘附在气管及支气管上皮细胞表面，通过产生过氧化物而造成细胞损伤，引起上皮纤毛运动丧失或纤毛脱落，以及粘膜下细胞浸润等变化。肺炎支原体所致之肺炎和肺外器官病变的发病机制尚未完全阐明，有人认为肺炎的发生可能是宿主对感染的一种超免疫反应，是患者对支原体及其代谢产物的过敏反应所致。肺外器官病变的发生，可能与感染后引起免疫反应、产生免疫复合物和自身抗体有关。但也有报道，肺炎支原体可通过淋巴和血路直接侵犯神经系统和心脏，从而引起脑膜脑炎和心肌心包炎等。

【病理】

肺部病变主要呈急性支气管炎、间质性肺炎和支气管肺炎等变化，后者多为小片状或融合成大片炎症。肺泡内有少量渗出液，也可见灶性肺不张和肺气肿，偶见肺实变。肺泡壁和间隔常有中性粒细胞和单核细胞浸润，支气管粘膜可见上皮脱落、坏死及中性粒细胞浸润。胸膜可有纤维蛋白渗出性炎症。中枢神经受累者，可见脑膜炎、脑炎及脊髓炎病变，并发心脏疾患者，可见心肌心包炎症。尸检病例还发现有弥漫性血管内凝血、多发性血管内血栓形成和栓塞。

【临床表现】

肺炎支原体感染的潜伏期一般约2～3周，实验性感染为9～12d。本病常以上呼吸道感染的姿态起病，其中有些病例进而发生气管支气管炎和肺炎。在家庭流行中，约1/3成员发展为肺炎，近1/2为气管支气管炎，10%仅有咽炎，10%呈无症状性感染。一般起病隐潜，症状较轻，常有畏寒、发热，体温多在38～39℃左右，伴有咽痛、头痛、乏力、全身不适等。刺激性咳嗽为本病突出症状，无痰或仅有少量粘液性痰，无咯血，但偶有咳痰带血丝者。咳剧者常诉胸骨后及两季肋部疼痛，多持续数周方见缓解。食欲不振、恶心、呕吐、腹泻等，并不少见，但程度较轻。少数病人可有关节痛和关节炎，多为大关节，呈游走性。约1/4的患者可发生多形性红斑，儿童居多，其中少数可有溃疡性口腔炎和结膜炎。儿童患者常有耳痛及大泡性鼓膜炎，成人则以鼻旁窦炎为常见并发症。

体检常见轻度鼻塞、流涕，咽部充血。少数有鼓膜充血水肿、颈部淋巴结肿大及多形性皮疹。肺部体征多不明显，肺炎病人可闻肺部细湿罗音，无实变体征。胸膜摩擦音及胸腔积液体征少见。

X线检查肺部病变半数以上呈多叶分布，近半数两侧被侵犯，75%～90%的病例有下叶受累。病变可孤立的局限在肺周围部位，但大多从肺门向周围延伸。肺部常见一处或多部位的斑点状、斑片状或均匀模糊阴影。15%～20%的患者可见少量胸腔积液。

本病未治病例，发热可持续1～2周，X线征象可维持长达3周以上而不消散，咳嗽持续时间长，并伴有明显乏力、倦怠。经有效抗生素及时治疗者，平均3d退热，肺部炎症可在7～10d消失。本病大多较轻，虽有严重者，但很少引起死亡。少数病例可见肺外器官受累，引起脑膜脑炎、多发性神经炎、关节炎、心包炎、心肌炎、肝炎、肾炎、Stevens-Johnson综合征、血小板减少性紫癜、弥漫性血管内凝血和溶血性贫血等。高冷凝集素血症与溶血性贫血的发生有关。

【实验室检查】

在急性期，白细胞计数多属正常，近1/4的患者有白细胞增高，约在10～15×10^9/L左右。也有呈白血病样反应或白细胞减少者。约2/3病例红细胞沉降率增快（>40mm/h）。尿液分析可有微量蛋白，肝功能检查也可有转氨酶升高。胸腔积液呈浆液性或浆液血性，蛋白质32～49g/L，白细胞计数100～600×10^6/L，在胸液中曾有分离出支原体者。

病原学检查可采集患者咽部分泌物（喉拭子、咽洗出液）、痰、支气管肺泡灌洗液等进行培养和分离肺炎支原体。抗体出现后，培养仍可阳性。发生脑膜脑炎、心包炎及大泡性鼓膜炎者，可分别采取脑脊液、心包积液或中耳分泌物培养，也可分离出支原体。病原学检查诊断可靠，用大豆胨培养基（soy peptone medium）阳性率可达58%～68%，特异性为97%。但培养技术难度较大，繁琐费时，无助于本病的早期诊断。

血清学检查是确诊肺炎支原体感染最常用的检测手段，如补体结合试验（CF）、间接荧光抗体测定（IF）、间接血凝试验（IHA）、酶联免疫吸附试验（ELISA）及生长抑制试验等，由于所用抗原是从肺炎支原体脂质提取物制备的，故具有特异性诊断价值。其中ELISA及IHA IgM抗体出现早、消失快，有利于用单份血清结果判断现有或近期感染。IF和ELISA IgG抗体出现晚，维持时间长，较适用于流行病学调查。生长抑制试验特异性强，但试验周期长，应用红霉素等有效药物治疗后影响结果的判断。CF试验虽不比其他血清学检查敏感和特异，因方法简便而被普遍应用。其抗体滴度呈4倍增高常见于发病第二周内，第四周达最高峰，持续4～6个月，2～3年内逐渐降至最低水平，故不仅可用于现症诊断，更有助于流行病学调查。临床上沿用多年的一种非特异性血清学诊断方法——冷凝集试验，由于冷凝集抗体（抗红细胞I抗原的IgM抗体）出现较早（发病第一周末），阳性率较高（50%～75%），下降也快（4周后迅速下降），故在目前仍不失为一项简便、快速、实用和较早期的诊断方法，但必须结合临床及其他血清学检测进行判断。

近年来为了谋求肺炎支原体感染的早期诊断，一些新的诊断技术在不断建立。固相酶免疫技术ELISA法、多克隆抗体间接免疫荧光测定、单克隆抗体免疫印迹法等，可直接从患者鼻咽分泌物或痰标本中检测肺炎支原体抗原而确立诊断。此法快速、简便，符合临床要求，但其敏感性、特异性和稳定性尚待进一步提高。核酸杂交技术和聚合酶链反应技术（PCR），可直接从痰、咽拭子或支气管肺泡灌洗液标本中检测肺炎支原体特异性核酸，经初步试用表明，它对肺炎支原体肺炎敏感性高，特异性强，具有快速、早期诊断价值。但尚待继续深入研究，优化检测方法，并经受临床实践的检验，方可推广应用。

【诊断与鉴别诊断】

肺炎支原体肺炎的临床表现、胸部X线征象及一般实验室检查均缺乏特征性。如患者家中、学校或军营内有类似疾病发生或流行，病人以上呼吸道感染起病，刺激性干咳为突出症状，肺部有明显浸润阴影而体征较少，白细胞计数不高，全身毒血症状较轻，不符合一般细菌性肺炎，青霉素和头孢霉素治疗无效者，应首先考虑本病的可能。血清学检测其抗体滴度：补体结合试验≥1:16、间接血凝试验≥1:32、间接荧光试验≥1:16、酶联免疫吸附试验1:200稀释血清OD值≥0.5、冷凝集试验≥1:32时具有诊断意义，双份血清抗体滴度呈4倍以上升高者，说明为近期感染。有条件者可作肺炎支原体培养。

本病应注意与急性浸润型肺结核、病毒性肺炎、细菌性肺炎、衣原体肺炎、立克次体肺炎、军团杆菌肺炎等相鉴别。血清学及病原学检测是最有价值的鉴别诊断方法。

【治疗】

红霉素及四环素是治疗肺炎支原体感染的有效药物。成人一般予红霉素口服，每次 0.5g，每 8 小时一次，或予服四环素每次 250mg，每 6 小时一次，10～14 天为一疗程。严重病例可加大药物剂量，延长疗程至 21 天。有时也可予红霉素静脉滴注。8 岁以下小儿主要用红霉素治疗，剂量每天 30～50mg/kg，分 3 次口服，疗程 10～14d。一般治疗效果良好，偶有复发者，再用上药治疗仍有效。新的红霉素如 6-氧甲基红霉素（clarithromycin）、阿齐红霉素（azithromycin）等具有组织浓度高、半衰期长、抗菌作用更强、胃肠道反应小等优点，一日口服二次，即可收到满意效果。有些病例疑为肺炎支原体肺炎，而又难与军团菌肺炎或肺炎链球菌肺炎鉴别时，应首选红霉素治疗。

（李平升）

参考文献

1. 郭章稹，等．肺炎病儿支原体感染的监测研究．中华流行病学杂志，1992，13（5）：318
2. 曹玉璞，等．肺炎支原体感染的血清学诊断及其临床应用．中华内科杂志，1984，23（9）：540
3. 俞康龙，等．亲和素酶联免疫吸附技术快速诊断肺炎支原体感染．中华结核和呼吸病杂志，1992，15（6）：339
4. Kmy GE, et al. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia. sensitivities and specificities of serology with lipid antigen and isolation of the organism on soy peptone medium for identification of infections. J clin Microbiol, 1990, 28(9): 2087
5. Cimolai N, et al. Rapid immunoblot method for diagnosis of acute Mycoplasma pneumoniae infection. Eur J Clin Microbiol infect Dis, 1990, 9(3): 223
6. Edeistein pH. use of DNA Probes for the diagnosis of infections Caused by Mycoplasma pneumoniae and Legionellae-a review. Adv Exp Med biol, 1990, 263: 57

第十六章　肺结核病

肺结核病（pulmonary tuberculosis）是一个古老的疾病，在我国和埃及数千年前的古尸中即证明其存在。大规模流行始自16世纪的欧洲，尔后是北美和亚非等。由于危害之烈而被称作“白色瘟疫”。1882年Koch发现结核杆菌，本世纪50年代以异烟肼（INH）问世为标志的抗结核化疗新时代的到来，是人类与结核病漫长斗争历程中两座最具代表性的丰碑。现代化疗和其它防治措施取得的巨大成功曾使人们期望本世纪末或下世纪初10年内在发达国家首先消除结核病。但是自80年代中期以来，在美国等发达国家由于AIDS流行等原因，结核病疫情回升，并出现了多重耐药菌等许多新挑战，近期消除结核病的希望陷于破灭。在发展中国家近40余年来防治工作虽然取得成绩，但疫情依然严重。最近WHO通报告诫人们，结核病仍旧是全球感染与传染病的第一“杀手”，是一个被严重忽视的人类健康危机，需要重新加以强调，以期引起重视。

【流行病学】

（一）流行环节

1. 传染源　肺结核患者的排菌是最主要传染源，此类患者又称传染性肺结核，未经化疗和化疗初期其传染力最强。Rouillon曾提出，虽然痰菌阴转及治疗需要数月之久，但化疗开始后2周传染性即可能消失。国内王忠仁等研究表明，化疗后12周内培养阴性的结核菌株毒力不变，致病力并无降低。因此可以认为化疗后2～4周随着排菌量减少，传染性减弱；而只要排菌，传染性不一定完全消失。

2. 传播途径　肺结核的主要传播途径为病人与健康人之间的经空气传播。随咳嗽排出而悬浮于空气飞沫中的结核菌被健康人吸入后即可引起感染。排菌量愈多、接触时间愈长、飞沫愈小（$<5\mu m$），危害愈大。情绪激昂的讲话、咳嗽和打嚏所产生的飞沫多、直径小，其影响最显著。患者随地吐痰，痰液干燥后结核菌随尘埃飞扬，亦可造成吸入感染。由于这种传播形式空间广、菌量低，加上吸入者的呼吸道防御机制容易清除少量吸入菌，在传染过程中的重要性并非如早年所强调的那样。诚然，随地吐痰是一种陋习，应当力戒。

3. 易感人群　生活贫困、居住拥挤、营养不良等是社会经济落后社会中人群结核病高发的原因。有资料提示黑人和爱斯基摩人对结核病更敏感，与其说这是种族和民族间差别，不如说社会经济发展水平的影响更为重要。婴幼儿、青春后期和成年早期尤其是该年龄期女性、以及老年人结核病发病率较高；某些疾病如糖尿病、矽肺、胃大部分切除后、麻疹、百日咳等常易诱发结核病；免疫缺损性疾病和接受免疫抑制药物治疗尤其好发结核病。因此有足够证据表明宿主免疫状态是影响结核病易感性和发病的最重要体质性因素。

（二）主要流行病学指标

1. 肺结核患病率和涂阳患病率　患病率和涂阳患病率是指一个国家、地区或团体在一定时期内经X线检出的肺结核及其中痰菌涂片阳性患者分别占受检总人数的比率。前者受读片误差影响，特异性不高；后者方法及结果易于标准化，特异性高，直接反映社会中传染源的密度，更具流行病学意义。

2. 肺结核（年）发病率和（年）涂阳发病率　结核病是慢性病，可以历经数年，患病率为累积数，不够敏感。以一年内新检出的活动性肺结核及其中涂阳患者分别占人群总数的比率，即（年）发病率和（年）涂阳发病率，则能比较敏感地反映出流行动态和防治效果。

3. 肺结核登记率　由基层医疗防治机构按统一规格将本区一年内原有和新发肺结核病例及其痰检结果登记上报，汇总统计出该地区各种状态结核病的登记率。其实施操作经济节约，是反映疫情的有用指标，但受影响因素多，特别是漏报。

4. 结核病死亡率　指一个地区人群在一年内因结核病死亡人数占总人口的比率，主要反应患者病情严重性，流行病学意义不大。

5. 结核感染率和年感染率　指一个地区人群中受结核菌感染者（结核菌素试验阳性）以及一年内受感染者分别占总人口的比率。它间接反映传染源数量和密度，是疫情最终控制的重要指标。

（三）流行现状

1990年WHO统计全球大约有1/3人口即17亿人感染结核，现患结核病人约2000万，每年有

800 万新病例，其中半数以上为排菌的传染性肺结核病人，每年有 280 万人死于结核病，占各种死因的 7%，占各类传染病死亡数的 19%。新发病例的 95%、死亡者的 99% 集中在发展中国家。我国 1990 年全国结核病流行病学抽样调查推算，肺结核患病率为 523/10 万人口、涂阳患病率为 134/10 万人口，估计全国有活动性肺结核病人 593 万人、涂阳病人 151 万人，是世界第一“结核病大国”。14 岁以下儿童结核感染率为 7.5%。结核病死亡率 20.4/10 万人口，其中肺结核 19.1/10 万人口。疫情分布呈现农村＞城镇＞城市的态势，农村患病率为城市的 2.4 倍。与 1979 年和 1984/85 年两次调查比较，这后 5 年患病率年递降率仅为 0.9%，明显低于前 5 年的 4.9%，并且低于人口增长率，首次出现了患病率下降而患病人数增加这类在第三世界国家由于防治不力经常可以遇见的严重情况。虽然结核病有其自身的流行规律，在经过 150～200 年达到流行高峰后其持续时间可以超过 300 年。但是现代化疗和控制技术使流行高峰自然持续时间显著缩短。目前在世界范围出现的疫情徘徊或回升，除 AIDS 流行、移民增加、部分人口贫困化未得改善甚至加剧等因素外，投入不足、放松警觉、化疗与其它防治措施实施与管理不善也是十分重要的因素。1993 年世界开发银行报告，世界各国用于感染、传染病的外援资金中结核病仅占总金额的 3%，而死亡率却居首位。为此 WHO 在 1993 年召开的第 46 届世界卫生大会上宣布结核病全球紧急状态和呼吁采取迅速行动与结核病危机进行斗争。

【病原】

结核杆菌属放线菌目、分支杆菌科、分支杆菌属，是一群不能运动、不产芽胞、兼性需氧的短小杆菌，呈现抗酸染色。生长缓慢，至少需要 2～4 周才有可见菌落。对人类致病的主要是人型结核分支杆菌，其标准菌株为 $H_{37}RV$。牛型结核分支杆菌在人类结核病中已经比较少见，但在我国少数民族地区的患者牛型结核杆菌分离率较高，可能与牛奶消毒不严有关。非洲型结核菌介于上述两型之间，可能为一种中间类型，在非洲人中偶尔引起致病。鼠型结核菌仅对啮齿类动物有致病性。

【发病机制和免疫学】

结核菌无荚膜，对巨噬细胞的吞噬无抵御能力，为典型胞内寄生菌。结核菌不产生毒素，亦无侵袭酶，其致病性的物质基础可能与某些细胞成分如索状因子、硫脂、磷脂、糖脂蛋白、阿拉伯甘露糖聚糖脂等有关，但迄今没有发现某一特定成分能够引起和满意解释结核病的全部病理变化。一般仍然认为结核病是病原体与宿主相互作用，由细胞免疫介导的免疫病理反应及组织损伤的结果。

被吞噬的结核菌因菌量、毒力和巨噬细胞含酶及杀菌素的不同，其命运有所不同。菌量少、毒力低的结核菌为巨噬细胞的非特异性杀菌活力所杀灭，不留任何痕迹或感染证据。然而一旦细菌繁殖致巨噬细胞死亡，释出的结核菌又为其它巨噬细胞吞噬。在这一过程中细菌及其碎屑以及宿主产生的 C_{5a} 等则吸引更多巨噬细胞和中性粒细胞向局部聚集，形成早期病灶，其中结核菌和巨噬细胞处于共生状态。经过 2～4 周宿主产生两种形式的免疫反应，即细胞介导免疫和迟发性变态反应，构成对结核病发病和预后具有决定性影响两大因素。

（一）细胞介导免疫反应

经巨噬细胞加工处理的结核菌特异性抗原递呈给 CD_4^+ 淋巴细胞表面特殊的 γT 淋巴细胞受体，后者被致敏，并增殖形成单克隆细胞系。当再次受到抗原刺激时，致敏淋巴细胞产生和释放多种淋巴因子如巨噬细胞和淋巴细胞趋化因子、巨噬细胞激活因子、白细胞介素-1 和-2、肿瘤坏死因子、移动抑制因子、有丝分裂因子、淋巴细胞转移因子等，从而导致单核细胞趋化、留驻局部、激活、分裂增殖、以及未致敏淋巴细胞直接转化为致敏淋巴细胞。被激活的巨噬细胞代谢增加，吞噬、消化、分泌和处理抗原能力均明显增强，并产生大量反应性氧代谢产物、各种氧化和消化性酶类以及其它杀菌素，赋予它有效杀灭结核菌的特殊能力。这种免疫力在淋巴细胞是特异性的，而对于作为效应细胞的巨噬细胞则是非特异性的。研究表明，在 CD_4^+ 介导抗结核免疫反应中抑制性 T 淋巴细胞 CD_8^+ 也参予作用。它能溶解已吞噬结核菌和受抗原作用的巨噬细胞，导致结核菌释放和扩散，宿主细胞溶解和组织破坏。另一方面，藏匿在宿主内皮细胞、上皮细胞等细胞内结核菌藉助 CD_8^+ 对靶细胞的溶解作用而释放，进而为邻近部位具有高度杀菌活力的巨噬细胞吞噬和消灭。两种 T 淋巴细胞对细菌和宿主的最终作用取决于二者之间的平衡。T 细胞介导的特异性抗结核免疫力使宿主在感染结核菌后可免于发病，或者发病后病变趋于局限。反之，倘若免疫力不足或入侵菌量大、毒力强，特别是伴随迟发型变态反应时，则导致临床发病和病变扩散。

（二）迟发型变态反应

迟发型变态反应是宿主对细菌及其产物的超常免疫反应，亦由 T 细胞介导、以巨噬细胞为效应

细胞。在一定条件下如局部聚集的抗原量较低时，迟发型变态反应有利于预防外源性再感染和在局部器官扑灭血源播散性结核菌，因为外源性结核菌吸入和内源性血行播散在一定时间和一定局部其菌量总是很有限的。但在大多数情况下，迟发型变态反应由于其直接作用（淋巴细胞和巨噬细胞释放肿瘤坏死因子和蛋白水解酶等产物）和间接作用（局部血管栓塞和缺血），引起细胞坏死和干酪化，造成组织破坏。一旦空洞形成，结核菌大量繁殖，导致播散。

（三）Koch现象和肺结核发病学

以结核菌注入未受感染的豚鼠，10～14天后出现注射局部肿结，逐步形成溃疡，淋巴结肿大，终因结核菌周身播散而死亡。但对3～6周前受低剂量感染、结素反应转阳的豚鼠注射与上述实验等量的结核菌，2～3天后局部呈现激烈反应，迅速形成浅表溃疡，以后较快愈合，无淋巴结肿大和周身播散，动物仍然存活。此即Koch现象。前者为初次感染，机体无免疫力，亦无变态反应；后者的剧烈局部反应表示出现了变态反应，而病灶趋于局限和不播散，为获得免疫力的证据。Koch现象同临床上原发性肺结核和续发性肺结核的不同表现是相吻合的。人体感染结核菌后有90%因获得免疫力而终生不发病，称为结核感染。5%的人因免疫功能低下而发病，是为原发性肺结核。另5%感染后仅在机体免疫力下降时而发病，称为续发性肺结核，是成人肺结核的最主要感染来源。虽然外源性再感染亦可以是一种感染来源，并且据认为近年来有增加趋势，但总的说成人肺结核的发病仍以内源性感染为主。初染结核菌除潜匿于胸部淋巴结外，亦可随感染初期菌血症到达其它脏器而潜伏，成为日后孤立性肺外结核发病的来源。

结核病的发病机制和免疫学基础是十分复杂的，许多细节迄今尚未阐明。譬如固态干酪样病灶一旦液化其组织环境为何就突然变得适合细菌大量繁殖生长，体液免疫在宿主抗结核免疫反应中的意义以及为何会出现体液免疫与细胞免疫的反向变化，非免疫抑制患者感染结核后有时为何会出现细胞免疫无反应性，免疫反应与变态反应的关系等均有待于深入研究。

【病理】

（一）基本病变

渗出：肺组织对入侵结核菌的最初反应是肺泡毛细血管扩张，肺泡上皮中度肿胀，随后很快出现下列改变：①纤维素-单核吞噬细胞性肺泡炎：肺泡内有单核细胞聚集，其中可见许多结核菌。此外尚有纤维素，某些胞外结核菌，偶尔有多核白细胞。此型病灶极易发生干酪样变。②多核白细胞肺泡炎：以多核白细胞渗出和浸润为主，伴纤维素渗出和水肿，可见大量结核菌，偶尔出现固体性干酪样变，但更多见的是迅速液化。对结核菌敏感的豚鼠实验性结核病中此型反应比较多见，在人类结核病中尚不能肯定。③纤维素性肺泡炎：纤维素渗出，很少有细胞成分和结核菌见到，但亦易干酪化。原发渗出反应的程度及持续时间随菌量、宿主自然抵抗力和变态反应的出现而异。单纯渗出而无干酪样变时其肺泡结构完好，经治疗后病变消散，肺结构复原而无痕迹。

干酪样变性：为结核病的特征性病理变化之一。原渗出性病变中结核菌数量减少而出现坏死，如同乳酪般。发生机制尚不完全清楚，被认为是变态反应和细胞免疫作用的结果。其演变：①病变保持固态，可以进一步局限化、吸收、透明性退变，若大量坏死物质存在则可以钙化以至骨化。②液化：由于多核白细胞释放蛋白水解酶，以及其它许多因素参与作用，病变软化和液化。软化过程中结核菌大量繁殖。当液化物质经支气管排出即形成空洞，新鲜空气进入，更促进结核菌在空洞内壁的旺盛繁殖，成为病变播散恶化的重要来源。

结核结节：结核病变在最初的白细胞参与后，随着代之以单核巨噬细胞在病灶周围浸润，并继续吞噬结核菌和进一步转化为类上皮细胞。巨噬细胞有时不典型分化和融合而形成郎罕巨细胞。这种主要由单核细胞参与的炎症反应是一种肉芽肿性炎症，不同于多核白细胞对化脓菌的炎症反应。

非特异性反应：在结核病变周围有时出现水肿和细胞渗出，甚至出血等非特异性病变。据认为这是对结核病变或对被破坏结核菌副产物的过敏反应。在肺较其它器官这种非特异性病变更常见，可扩展至整叶肺或全肺，多见于中、青年患者，常引起死亡，但病变可逆性成分居多，治疗反应甚佳。

（二）病变转归

1.好转、痊愈

（1）消散吸收：在渗出性病变和轻微干酪样变中肺结构大体完整，血供丰富，当宿主免疫力提高特别是经有效化疗，病变完全吸收消散，不留疤痕。

（2）纤维化：结节性病灶中的成纤维细胞和嗜银纤维增生，形成纤维化。类上皮细胞亦可转化为成纤维细胞，间接参与纤维化过程。纤维化多数自

病灶周围开始，偶尔也出现于病灶中央。最终成为非特异性条索状或星状疤痕灶。

(3) 钙化和骨化：随着干酪性病灶的局限化而逐渐脱水、干燥，最终钙质沉积其中。在儿童钙化灶可进一步骨化。钙化是病变静止和愈合的反映。但有时病变呈混合性，部分病灶纤维化和钙化，而另一部分病灶仍然活动甚至进展。即使完全钙化的病灶并不一定都达到生物学痊愈，其中静止的残留菌仍有重新活动的可能性。

(4) 空洞转归：空洞内细菌消灭和病灶吸收使空洞壁变薄并逐渐缩小，最后由于纤维组织的向心性收缩，空洞完全闭合，仅遗留星状疤痕。在有效化疗作用下，有些空洞不能完全关闭，但结核的特异性病变均告消失，支气管上皮细胞披覆空洞内壁成为净化空洞，亦是空洞痊愈的良好形式。有时空洞引流支气管阻塞，其中坏死物浓缩，空气吸收，周围逐渐为纤维组织所包绕，形成纤维干酪性病灶或结核球，保持静止稳定。但支气管可以再通，空洞复现，病变重新活动。

(三) 恶化进展

1. 干酪样坏死和液化　已如前述。

2. 扩展和播散　扩展指病灶范围扩大，播散指结核菌的扩散，但二者大多相伴而存，不便严格区分。病变蔓延扩大源于病灶周围炎或新病灶。播散包括沿支气管、淋巴管和血行、以及淋巴结-支气管、淋巴-血行等途径，多见于久治不愈的空洞性病变和严重免疫抑制患者。

3. 重新活动　钙化和其它形式的非活动性病灶中潜伏的静止期结核菌，可以因为机体免疫力严重损害或肺部破坏性病变（如化脓性肺炎）而使其崩解破溃，引起病变复燃。但只要经正规化疗，此种情形已很少见。

【临床表现】

(一) 发病过程和临床类型

1. 原发性肺结核　初次感染结核菌后不久即发病的肺结核谓之原发性肺结核，又称初染肺结核。多见于儿童，偶尔见于未受感染的青年和中年人。病变好发于胸膜下通气良好的肺区如上叶下部和下叶尖部。其时机体尚未形成特异性免疫力，病菌沿引流淋巴管到达肺门淋巴结，进而可以出现早期菌血症。大约4～6周后免疫力形成，病变迅速控制，90%以上感染者不治自愈，仅遗留钙化灶。若原发感染机体不能建立足够免疫力或变态反应强烈，则形成临床原发性肺结核，典型病变包括肺部原发灶、引流淋巴管和肺门/纵隔淋巴结的结核性炎症。有时X线上仅显示肺门/纵隔淋巴结肿大，也称支气管淋巴结结核。少数严重病例肺内原发灶可成为干酪性肺炎；淋巴结干酪性坏死破入支气管和沿支气管播散；肿大淋巴结压迫或干酪样坏死物阻塞支气管则出现肺不张；早期菌血症或干酪样变蚀及血管可演进为血行播散性结核病。多数原发性肺结核患者临床症状轻微，预后甚佳。

2. 血行播散性肺结核　大多数病例为原发性肺结核的恶化所致，多见于儿童。在成人原发感染后隐潜结核菌破入血行、偶尔由于肺或其它脏器继发性活动性结核病灶侵蚀邻近淋巴血道而引起。入侵途径不同，病变部位亦异。由肺静脉入侵引起全身播散性结核病；经体静脉、肺静脉或支气管动脉入侵者则主要引起肺部粟粒性肺结核。血行播散性肺结核发生于免疫力极度低下者，诱因包括麻疹、百日咳、糖尿病、分娩以及免疫抑制状态等。一次性或短期内大量结核菌入侵引起的急性血性播散性结核病临床表现复杂多变，常伴有结核性脑膜炎或其它脏器结核。当少量细菌间歇多次入侵或机体免疫力相对较好时则形成亚急性或慢性血行播散性肺结核。

3. 继发性肺结核　本型是成人肺结核最常见类型。由于免疫和变态反应二者复杂的相互关系及治疗措施等的影响，继发性肺结核常是多种病理形态并存，好发于肺上叶尖后段和下叶尖段，很少肺门淋巴结肿大，病灶趋于局限，但易有干酪坏死和空洞形成，排菌多，在流行病学上更具重要性。

(二) 症状和体征

肺结核患者临床症状轻重不一。临床类型、病灶性质和范围可以是重要决定因素，而机体反应性和肺功能储备能力亦有重要影响。

1. 全身症状　发热为肺结核最常见的全身毒性症状，多为长期低热，每于午后或傍晚开始，次晨降至正常，伴有倦怠、乏力、盗汗。有的患者表现为体温不稳定，每于活动或妇女月经期体温轻度升高，但恢复迟缓。当病灶急剧进展扩散时则出现高热，呈稽留或弛张热型，常伴畏寒，但很少寒颤，而且全身情况和精神状态相对良好，不同于严重革兰阴性杆菌感染时的高热。系统性症状其它尚有食欲减退、体重减轻、妇女月经不调、易激惹、心悸、面颊潮红等。

2. 呼吸系统症状

(1) 咳嗽、咳痰：干咳或少量粘液痰。有空洞时痰量增加，若合并继发感染则出现脓性痰。合并支气管结核时则有刺激性呛咳，或伴喘鸣。

(2) 咯血：1/3～1/2的肺结核患者在不同病期有咯血。结核性炎症使毛细血管通透性增高，常表现痰血；病变损伤小血管则血量增加；空洞壁的肺动脉瘤（Rusemussen′s动脉瘤）破裂则引起大咯血；广泛病变累及支气管动脉亦易导致大咯血。愈合性病变（纤维化、钙化）亦可直接或间接（继发支气管扩张）损伤血管引起咯血。活动性肺结核出现中、大量咯血时易于引起结核播散，咯血后持续高热常是播散的有力提示。

(3) 胸痛：部位不定的胸痛常是神经反射作用引起。胸膜性胸痛应警惕合并胸膜炎的可能。膈胸膜受刺激时疼痛可放射至肩部或上腹部。

(4) 呼吸困难：重度毒血症状和高热可引起呼吸频率增速，但真正的呼吸困难仅见于肺结核引起广泛肺组织破坏、合并胸腔积液或广泛胸膜增厚、粟粒性肺结核并发ARDS时。

3. 体征

肺结核病的体征取决于病变性质、部位、范围或程度。以渗出性病变为主的肺实变或干酪性肺炎时可有叩诊浊音、听诊闻及支气管呼吸音和细湿啰音等发现。继发性肺结核好发于上叶尖后段，故肩胛间区闻及细湿啰音对诊断有很高提示价值。空洞性病变位置浅表而引流支气管通畅时有支气管呼吸音或伴湿啰音，巨大空洞可出现带金属调的空瓮音。慢性纤维空洞性肺结核的体征有胸廓塌陷、气管和纵隔向患侧移位、叩诊音浊、听诊呼吸音降低、啰音、以及肺气肿等体征。支气管结核有局限性哮鸣音。

4. 特殊表现

(1) 肺外变态反应性表现：多见于青少年女性，其表现类似风湿热，有人称之为"结核性风湿症"。主要表现有多发性关节炎或关节痛、结节性红斑或环形红斑、疱疹性结膜角膜炎、慢性睑缘炎等。

(2) 无反应性结核：亦称结核性败血症，是一种严重的网状内皮系统结核病，病理上呈现严重干酪样坏死，有大量成簇结核菌存在，而缺乏类上皮细胞、巨细胞等结核病的典型细胞反应。见于极度免疫抑制患者。临床表现为稽留热，可见骨髓抑制或类白血病反应。肺部属血行播散性肺结核一类，但呼吸道症状和X线表现不明显或缺如。

(3) 特殊宿主结核病的不典型表现：免疫抑制、老年、糖尿病、矽肺及慢性呼吸道疾病等特殊宿主发生结核病时，其临床表现（包括X线征象）往往很不典型，起病和临床经过或隐匿或呈暴发性，变化不一，症状常被掩盖或"伪装"，极易误诊。

【实验室及特殊检查】

（一）结核菌检查

1. 涂片和培养　痰涂片萋-尼染色检出抗酸杆菌是诊断肺结核的最初步骤和证据，并且使快速分离鉴定结果得以确认。痰涂片抗酸杆菌检查也是快速检出传染源和随访疗效的基本手段。国内外一致主张采用厚涂片法，每张涂片观察视野不应少于100个，阴性时应继续观察到300个视野。根据报告分级标准规定：0条/300视野为（－），1～2条/300视野为（±），1～2条/100视野直接报告细菌数，3～9条/100视野为（+），3～9条/10视野为（++），1～9条/视野为（+++），>9条/视野为（++++）。痰涂片检查的缺点是敏感性低，估计细菌浓度≥10条/ml痰液时涂片才出现阳性。而且抗酸杆菌阳性尚需经培养菌型鉴定才能最终确定结核杆菌。在未经治疗的肺结核痰培养的敏感性和特异性均高于涂片检查，在涂片阴性或诊断有疑问时培养尤其重要。培养阳性菌株进一步作药敏测定，可以为治疗特别是复治提供重要参考。因此涂片和培养二者都是诊断结核病所必需的，不可或缺。需要指出的是，为避免涂片假阳性，在菌量很少时应重复多次检查；对于少量排菌患者化疗会迅速影响培养结果，必须化疗开始前留取培养标本；无痰患者和不会咳痰的低龄儿童取胃液作涂片和培养仍是一种值得采用的方法。此外在无痰患者应用导痰或气管穿刺、纤支镜等从下呼吸道直接采样均被推荐。

2. 快速分离鉴定技术　涂片不能区分结核杆菌与其它抗酸杆菌，而培养生长缓慢，不能及时提供诊断。鉴于生长缓慢是结核杆菌的重要生物学属性，是由遗传基因所决定的。人们曾致力于结核菌快速培养的研究均未获成功，表明快速培养几乎是不可能的。70年代以来努力寻找在结核菌微量生长的早期、不待菌落出现即能作出菌型鉴定的新技术，现已成功，这就是目前应用的Bactec 460系统。它采用含放射性^{14}C棕榈酸为底物的$7H_{12}$分支杆菌培养基，当标本接种于培养基后有分支杆菌生长时，其代谢产物与底物作用生成$^{14}CO_2$，后者送入电离室自动显示测定结果。加入NAP（P-nitro-acetylamino-B-hydroxypropiophenone）药物便可与非结核分支杆菌相鉴别。此系统亦可用于药敏测定。据一些报告此系统检测分支杆菌平均9天、结核菌鉴别5天、药敏测定6天即能完成，与常规方法符

合率极高。缺点是设备及试剂昂贵，而且可能低估耐药性。

3. 结核菌基因检测 基因检测在理论上被认为是敏感性和特异性均高、简便、快速的诊断方法。它不同于针对表现型的诊断技术，而是测定结核菌的DNA遗传基因。其方法包括：①结核菌核酸探针 灵敏度低，缺少种特异性探针；②聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR） 是一种由一对特定寡核苷酸引物介导的DNA体外酶促扩增技术，能使待检核酸序列拷贝数成百万倍地增加，以在试管内扩增方式浓缩了DNA扩增和基因表达的整体细胞增殖过程，具有快速、特异、敏感和不依赖培养等优点。③核酸指印技术 是利用直接观察细菌染色体的限制性内切酶酶切片断的特征性带谱以鉴定菌株的基因诊断技术，可达到现有其它技术不能实现的株间鉴定，用于流行病学研究尤其有价值。应当说，基因技术的发展为结核病的诊断开辟了新途径，并可能带来革命性变化。近年PCR技术发展甚快，但也出现了许多令人困惑的问题。譬如临床上常遇见PCR（+），而培养/涂片（-），相反情形亦有所见，因而产生PCR检测结果可信性的疑问。实际上反映出传统的细胞（细菌）水平和新的分子水平理解上的差异。现行观念以细菌学阳性作为鉴别标准，而将与之不符者均归之为非特异性。但是正在发展的分子医学认为常规细菌学也是有缺陷的，需要建立新的概念和判断标准。两种概念互相融合和形成新标准需要大量深入的研究和时间。不应以常规细菌学观念简单地评判基因诊断的绝对标准，这可能会涉及到细菌死后的DNA后滞效应、细菌的亚细胞形态等许多理论和实践问题。当然PCR技术本身亦需不断改进和完善。

（二）免疫血清学检测

酶联免疫吸附试验（ELISA）技术虽然显著提高了免疫血清学检测的灵敏度，但是结核病属于细胞介导免疫，体液免疫的意义仍不清楚，而且结核菌抗原复杂，迄今未获得高特异性抗原。因此检测血清抗结核抗体之于结核病诊断其价值有限。相对而言，检测痰或其它体液中结核菌抗原的免疫学方法可能更有发展前景。

（三）结核菌素（结素）皮试

结素试验系检测细胞介导的迟发型变态反应。目前均主张以结素纯蛋白衍化物（PPD）0.1ml（5Tu）于左前臂内侧皮内注射（Mantoux法），72小时观察皮肤反应结果。我国规定以硬结为判断反应的标准：硬结平均直径＜5mm为阴性，5～9mm为一般阳性，10～19mm为中度阳性，≥20mm或虽不足20mm、但有水泡和坏死为强阳性。美国胸科学会和疾病控制中心于1990年修订了Mantoux皮内法结素阳性反应判定标准，凡符合下列条件而反应直径＞5mm者为阳性反应：①HIV感染或有感染危险而尚未证实感染者；②近期与传染性肺结核有密切接触史者；③胸部X线片有陈旧性肺结核病灶者。凡不符合上述条件而具有其它感染结核菌危险，其反应直径＞10mm为阳性反应，其中包括：①在亚、非、拉等结核病高流行区出生者；②静脉注射麻醉药成瘾者；③医疗条件较差的低收入者，包括当地美国人；④长期疗养者（包括矫治院、私人疗养院、精神病院等）；④易感结核病的慢性病患者，如矽肺、胃切除、空回肠分流、消瘦、慢性肾功能衰竭、糖尿病、肿瘤等；⑤高危人群，如卫生保健人员、长期住院患者、监狱犯人和贫民区居民。除上述对象以外所有人员则以硬结＞15mm为阳性反应。结素试验的主要用途：①社区结核菌感染的流行病学调查或接触者的随访；②监测结素阳转，适用于儿童和易感高危对象；③协助诊断。目前所用结素（抗原）不是高度特异性的，与其它分支杆菌、以及奴卡菌和棒状杆菌有共同的细胞壁抗原。许多因素可以非特异性方式影响试验结果而出现阴性反应，如急性病毒感染或疫苗注射、免疫抑制性疾病或药物、营养不良特别是儿童、结节病、肿瘤、其它难治性感染、老年迟发变态反应衰退等。尚有少数患者已证明活动性结核病但无前述影响因素亦见结素反应阴性，即所谓“无反应性”（anergy），其机制尚不完全清楚。短期（1～12月）内重复结素试验可引起“推助效应”，即第一次注射抗原后使已经减弱的免疫活性细胞唤起回忆反应，重复注射则引起阳性或强阳性。倘无感染则重复试验不会引起阳性。尽管结素试验在理论和解释上尚存在困惑，但在流行病学和临床上仍是有用的。阳性反应表示感染，在3岁以下婴幼儿按活动性结核病处理；成人强阳性反应提示活动性结核病可能，应进一步检查；阴性特别是较高浓度（100～250TU）二期试验仍阴性则可以排除结核病。

（四）影像学检查

X线胸片是诊断肺结核的必备检查。我国三次流行病学调查表明活动性肺结核痰菌阳性率均低于30%，而X线对肺部病变的发现率显著为高，对肺结核病变部位、范围、性质、演变以及有时对于

治疗选择均有重要价值。肺结核的X线影像取决于病变类型和性质，虽然有一定特征，但X线诊断肺结核并非特异性，而且受读片者水平和经验以及病变表现多样性等因素影响。胸部CT检查有助于发现隐蔽区病灶和孤立性结节的鉴别诊断。另在显示纵隔肺门淋巴结、肺内空洞、钙化、支气管充气征和支气管扩张等较X线敏感，在一些诊断困难病例可作为补充检查手段。

（五）纤维支气管镜和活组织检查

通过纤支镜采集下呼吸道分泌物或冲（灌）洗标本作细菌学检查，并对支气管或肺内病灶进行活检以提供病理学检查，近年来在痰菌阴性和X线征象不典型病例应用结果表明具有很高诊断率，而且纤支镜检查可以起到"激惹"作用，在术后3～4天内连续查痰可提高细菌检出率。除经纤支镜活检外，对选择性病例在B超或X线（包括CT）引导下应用切割针、钩针肺活检或细针穿刺吸引活检也是有价值的。组织学检查除常规染色镜检外加用抗酸染色十分重要，特别是镜下显示坏死、但非典型干酪样坏死时，抗酸染色阳性率远高于肉芽肿性炎症病变。在无反应性结核组织学上常表现为非特异性炎症坏死，更有赖于抗酸染色寻找细菌学证据。

【诊断和鉴别诊断】

肺结核的临床表现大多缺乏特征性，有些患者症状轻微或者缺如。过去依靠X线普查发现病例的方法已不适应流行病学的客观变化和耗费-效益的经济原则，现今强调在因症就诊者中及时发现和确诊，关键是提高对本病的识别和正确运用现有诊断技术。临床上凡遇有下列情况时均应警惕结核的可能性：①反复发作或迁延不愈的咳嗽或伴咳痰、以及呼吸道感染经抗炎治疗3～4周仍无改善；②痰中带血或咯血；③长期低热或"发热待查"；④肩胛间区有啰音或年轻患者有局限性哮鸣音；⑤有结核诱因或好发因素如糖尿病、矽肺、胃大部切除、免疫抑制性疾病或接受激素和免疫抑制剂治疗者；⑥有关节疼痛和皮肤结节性红斑等变态反应表现而无其它原因可解释者；⑦有渗出性胸膜炎、肛瘘、长期淋巴结肿大等既往史；⑧婴幼儿和儿童有传染性肺结核密切接触史者。

肺结核诊断中还有一个重要问题是活动性的判定。临床症状无特征性，仅作参考，主要应根据痰菌和X线。儿童特别是婴儿肺结核则当依靠结核菌素和X线。在成人痰菌阳性肯定属活动性。X线上凡渗出性和渗出增殖性病灶、干酪性肺炎、干酪样病灶和空洞（除外净化空洞）等都是活动性征象；增殖型病灶、纤维包裹紧密的干酪硬结灶属非活动性病变。由于继发性肺结核病变多为混合性，在未全部达到增殖或纤维钙化时仍属有活动性，但对这类病变判定非常困难、易受读片误差的影响。在X线上非活动应是病变达到最大限度吸收，这就需有旧片比较或经随访观察才能确定。初次胸片不能肯定活动性的病例作为"活动性未定"给予动态观察。我国规定痰菌阳性活动性肺结核在管理上划为Ⅰ组，具有传染性；痰菌阴性而X线显示活动性划为Ⅱ组（非传染性）。病变无活动性、痰菌连续阴性（每月至少检查一次）6个月以上，或空洞虽然存在、但痰菌连续阴性1年，称为稳定期，属登记管理上的Ⅲ组。稳定性病例经2～3年观察，病灶不变、痰菌持续阴性，即为临床痊愈，注销登记管理。

肺结核的临床和X线表现可以酷似许多肺部疾病。原发性肺结核当X线仅显示肺内病灶而肿大的肺门淋巴结核不明显、或原发灶周围有大片渗出、病变波及整叶并将肺门掩盖时，继发性肺结核当主要表现为渗出性炎性病变或干酪性肺炎时，需要与其它病原体特别是细菌性肺炎相鉴别。肺结核空洞特别当其周围渗出性病变较多或伴有较高液平时，应与肺脓肿加以区别。薄壁空洞需与肺囊肿和囊性支气管扩张鉴别。结节状结核灶、结核球以及支气管结核应特别注意排除肺癌。支气管淋巴结结核需要鉴别的病种有结节病、淋巴瘤、组织细胞增生症X、转移性恶性肿瘤等。血行播散性肺结核呈现严重毒血症状而早期X线征象不明显时当与伤寒、败血症等非结核性感染和其它各类发热性疾病鉴别；从肺部粟粒或微结节性病变来看，非结核性肺部感染、细支气管肺泡细胞癌、癌性淋巴管炎、各类肺泡炎和间质性肺病都在鉴别之列。鉴别诊断方法除详尽的临床资料、高质量的影像学材料外，竭尽最大努力以获取可靠的细菌和（或）组织学证据至关重要。实在无法做到时，则审慎的动态观察、试验性治疗亦是可以接受的，但观察时间应限制在1月左右，而不宜过长，特别是需与肿瘤鉴别时。

【治疗】

（一）化学药物治疗

1. 抗结核药物　主要抗结核药物见表11-16-1。近年来在临床应用的抗结核新药主要有两类。利福霉素类衍化物利福定为我国於1976年合成，已在临床应用10余年，用药剂量小，副作用相对

表 11-16-1 抗结核药物临床药理学及用法

药 物	最低抑菌浓度(MIC) μg/ml	成人剂量		制菌作用	药代动力学及药物相互作用	毒副反应
		每 日	每周2次			
一线杀菌剂						
异烟肼 isoniazid (INH或H)	0.01~0.05	0.3~0.4	0.6~0.8	抑制结核菌DNA合成。对细胞内、外结核菌均有杀灭作用	经胃肠吸收迅速,1~2h达到高峰浓度。经肝脏乙酰化代谢灭活,快型乙酰化者半衰期1/2~1h,慢型2~4h。广泛分布于体液和组织。24h内大部分以乙酰异烟肼自尿排泄。肼基团与Mg^{2+}、Fe^{2+}、Al^{3+}等金属离子能形成螯合物影响吸收。延长胃排空药物和乳糖亦影响其吸收。抑制肝微粒体酶对苯妥因钠的代谢灭活。抑制单胺氧化酶,增加肾上腺素能药物和度冷丁等麻醉剂的毒性反应,阻碍谷氨酸、精氨酸降解及排泄,不利于肝性脑病治疗	偶有周围神经炎、中毒性肝炎,诱发癫痫,引起精神症状。罕见毒副作用有过敏反应、溶血、粒细胞减少、男性乳房发育、癞皮病等
利福平 rifampicin (RMP或R)	0.01~0.10	0.45~0.6	0.8~0.9	与菌体RNA聚合酶结合,干扰DNA和蛋白质合成。对细胞内外菌均有作用,特别是从静止菌间歇突发生长的细菌	经胃肠吸收,1.5~3h达峰。有效浓度维持8~12h。经胆排泄后部分经肠肝循环而再吸收和继续乙酰化,代谢产物仍有作用。半衰期2.5~3.0h。60%经粪便排泄。广泛分布于组织和体液。兴奋肝脏微粒体酶,加速INH代谢生成对肝脏有毒的乙酰肼,加速雌激素分解,致避孕药失效,使洋地黄、华福林、激素、D_{860}和美散痛等有效剂量增加。PAS、巴比妥、利眠宁及蛋白质饮食可影响其吸收	黄疸、转氨酶一过性升高,主要见于有慢性肝病、酗酒、和老年人。高剂量可引起过敏反应(流感样症状、皮肤综合征、呼吸综合征、紫癜,严重者急性溶血和肾衰)。均较少见。胃肠道不适较常见
链霉素 streptomycin (SM或S)	0.4~1.0	0.75~1.0	0.75~1.0	干扰细菌蛋白质合成。作用于偏碱性环境细胞外结核菌,与KM、VM呈单向交叉耐药	肌注后1h血液达高峰浓度,24h后大部分以原药经肾排泄。半衰期25h。不易通过血脑屏障。阻止神经接头作用,与肌肉松弛剂和麻醉剂配伍需谨慎,利尿剂增强其耳毒性,肾功能不全时尤易发生。酸性药物削降其作用	第Ⅷ颅神经毒性及肾脏毒性作用。偶有过敏反应和发热
吡嗪酰胺 pyrazinamide (PZA或Z)	pH5.5时>20	1.5~2.0	2.0~3.0	作用机制不明。对酸性环境下和细胞内静止菌有较好杀灭作用	口服2h血清达高峰浓度,3~48h内血清浓度和尿排泄均呈指数性下降。半衰期9h左右。广泛分布于组织和体液,30%以吡嗪酸、少量以原形自尿排泄	偶有肝脏损害、高尿酸血症和痛风
二线抑菌剂 乙胺丁醇 ethambutol (EMB或E)	1.0~5.0	0.75~1.0	1.6~2.0	抑制RNA合成,与其它抗结核药无交叉耐药性,能防止耐药菌产生	口服吸收良好,4h血清达高峰浓度,24h内大部分以原形经肾排泄。抑制肾小管尿酸排泄,忌与利尿剂配伍,碱性药物降低药物效果。	球后视神经炎,偶有过敏反应
对氨水杨酸 para-aminosalicylic acid (PAS)	0.5~2.0	8~12	10~12	可能为干扰结核菌生长素合成,使之丧失对铁的摄取而起抑菌作用	口服吸收快,1.5~2h血清达高峰浓度,半衰期1.5h。可弥散至组织和体液,CSF浓度低。在肝脏与INH竞争乙酰化,增强INH作用,亦增强其毒副反应。7h内自尿排泄,部分为原药形式。干扰甲状腺吸碘功能,忌与抗甲状腺药配伍。氢氧化铝减少PAS吸收,丙磺舒降低PAS的肾脏排泄。PAS增强抗凝血药作用,易致出血倾向	胃肠道刺激,过敏反应,包括剥脱性皮炎、药物性肝炎等严重并发症。甲状腺功能减退、低血钾
氨硫脲 thioacetazone (TB_1)	0.4~1.0	0.075~0.10	—	作用机制不明。抑菌作用。据认为本品与SM有协同作用,能防止INH耐药菌株产生	口服吸收良好,4h血清达高峰浓度,约15%以原形从尿中排出	胃肠道刺激,较大剂量有造血系统抑制、黄疸、皮疹、蛋白尿等
卷曲霉素 capreomycin (CPM)	0.4~1.0	0.75~1.0	—	类似SM,作用较弱。对常用抗结核药耐药菌株敏感。与VM有交叉耐药	肌注1h后血清达高峰浓度,半衰期3~4h,24h内大部分以原药自尿排泄。体内分布类似SM,不能透过血脑屏障	同SM,较SM为重,低血钾、低血钙

续表

药　物	最低抑菌浓度(MIC) μg/ml	成人剂量		制菌作用	药代动力学及药物相互作用	毒副反应
		每日	每周2次			
卡那霉素 kanamycin (KM)	0.5~2.0	0.75~1.0	—	类似SM,作用差	吸收、分布和体内过程类似CPM	同SM,耳毒性甚过双氢链霉素,前庭毒性略低,而肾毒性略强于SM
紫霉素 viomycin (VM)			1.0	类似SM,作用仅约SM的1/4	类似SM	同SM
乙硫异烟胺及丙硫异烟胺 ethionamide (1314Th) prothionamide (1321Th)	1.0~5.0	0.75~1.0	—	结构类似INH,制菌作用机制尚不清楚,可能为抑制分支菌酸合成而起作用。对耐INH、SM和PAS菌株敏感,与TB_1交叉耐药	口服后3h血清达高峰浓度,体内分布广泛,CSF浓度高。几乎全部在肝脏灭活后经肾排泄	胃肠不适、肝脏毒性、精神症状,周围神经系统疾病,男性乳房增大症。1321th副作用较1314th为轻
环丝氨酸 cycloserin (CS)	10~20	0.5~0.75		干扰结核菌壁合成。对各种主要抗结核药耐药菌敏感	口服吸收良好,4h血清达高峰浓度,分布广泛,CSF浓度高,代谢途径不明,60%~70%以原药自尿排泄	精神症状和癫痫,偶有过敏反应

较轻。但近年陆续报告其远期疗效差、复发率高。利福喷丁（rifapentini）是一种半合成的长效利福霉素类药物，每周服药1～2次，每次500～600mg。国内Ⅱ期临床研究表明与RFP疗效相仿，满3年随访复发率很低。适用於短程间歇督导化疗，具有发展前途。喹诺酮类氟嗪酸和环丙氟哌酸均有中度抗结核活性，后者已由FDA批准可试用于耐药菌结核病患者。根据目前国内情况来看，在结核病治疗方面与在其它细菌性感染治疗一样，喹诺酮类药物应用颇多不当和偏滥，需要改进。

2. 化疗原则和理论基础　结核菌的生物学特性、结核病病理的特殊解剖和环境因素、以及现有抗结核药物的药理性特性决定了抗结核化疗不同于通常细菌性感染的化疗，必须遵循早期、联合、规则、足量、全程的基本原则，尤以联合和规则用药最为重要。Mitchison等通过实验研究发现结核病灶中存在4种不同代谢状态的结核菌群，对抗结核药物的反应各异。A菌群即快速繁殖菌，INH对它的杀灭作用最强，其次是RFP和SM。这些细菌中虽然对药物敏感，但也含有少量天然耐药突变菌，如耐INH或SM菌株为$10^{-5\sim-6}$。应用一种药物后敏感菌被杀灭，而耐药菌迅速生长而成为优势菌群，造成临床上病情一度好转后复又恶化，细菌耐药。联合用药可起到交叉杀灭作用，如联合2药则耐药机率从$10^{-5\sim-6}$降至$10^{-10\sim-12}$。每克干酪组织或空洞壁组织含菌量为$10^{6\sim10}$，联合2～3药便能有效防止耐药菌的出现。强化治疗主要针对此类菌群，目标是杀菌，临床痰菌转阴，并防止耐药性的产生。B菌群又称慢速繁殖菌，即处于细胞内酸性环境中的半休眠菌，PZA最有效，INH也有一定作用。C菌群即偶发繁殖菌，它们在大多数时间中处于低代谢或半静止状态，但可以在短时间（约1h）突发生长，以利福平作用最佳。干酪病灶内细菌多属此类。D菌群或称全休眠菌，为数甚少，仅能靠宿主免疫能力清除，但有报告RFP对此类菌群也有效。在实验动物模型和临床上应用INH，A菌群迅速被扑灭，显示早期高效作用，随着细菌生长速度减慢，渐渐失去作用。RFP杀灭C菌群，但疗程过短仍易复发，故应贯彻疗程始终。消灭B菌群是实现灭菌目标、防止复发的关键，PZA能有效作用于这些存在于巨噬细胞内酸性条件下的细菌。过去认为PZA对细胞外细菌无作用，但近年研究认为由于急性炎症伴缺氧和二氧化碳、乳酸蓄积的病灶环境中pH下降，此时PZA对细胞外细菌亦有作用。1985年Mitchson修正原来假说，提出了一个新的抗结核药物作用机制模式，成为短程化疗的理论依据。治疗早期结核菌大多处于细胞外包括干酪化区域内，生长繁殖快，环境稍偏酸(pH6.5～7.0)，INH作用最强，SM也有一定作用，PZA尚不能成为杀菌剂。随着炎症反应出现，pH下降，部分细菌生长受抑，成为相当于B、C组菌群。此时PZA和RFP较INH更具杀菌作用，而SM完全不起作用。在有大量细菌的空洞性病灶内由于炎症反应消长，引起pH变化，导致A、B菌群互换。研究表明PZA的作用在疗程最初2月即完成。结核菌区别于其它病原菌的重要生物学特

性即是B、C组菌群的长期存在，一定条件下重新生长繁殖。药物治疗除应联合外尚必须长时间维持相对恒定的血药浓度，俾使重新生长繁殖的细菌仍暴露在有效药物的控制下，这就需要全程规则用药。大量研究和经验表明用药不规则或未完成疗程是化疗失败的最重要原因。

3. 初治 新发现或已知活动性肺结核凡未治疗或用始治联合方案规则用药未满疗程或不规则化疗未满1月为初治。通常分为初期强化治疗和维持（巩固）治疗两阶段。第一阶段旨在消灭生长繁殖菌，使痰菌转阴，迅速控制病情和消除传染。第二阶段在于消灭代谢低落及间歇生长的半休眠菌，以达到灭菌和彻底治愈，防止复发。

（1）长程化疗方案：联合 INH、SM 和 PAS（或 EMB）治疗，每日给药，总疗程1.5年。其中SM仅用于强化阶段2～3个月。疗效确凿，5年复发率低，曾被作为标准治疗方案，现在短程化亦取得同样良好疗效，故该方案不再是“标准”方案。痰菌阴性、组织破坏不严重的续发性肺结核强化阶段可二药（INH + SM）联用，巩固阶段以 INH + PAS（EMB）维持。长程治疗费用较高。WHO 在非洲推荐 INH 300mg/d + TB_1 150mg/d，痰菌阴转率达80%，若最初4～8周加用SM，阴转率可超过90%，而价格十分低廉。但不同地区人群或人种对 TB_1 的耐受性和毒副反应差异甚大，限制了它的普遍推广。长程治疗的另一缺点是疗程长，不易坚持规则、全程治疗，当前趋势是短程和间歇化疗方案取而代之。但在 RFP 等药源不能保证的地区，长程治疗仍不失其应用价值。

（2）短程化疗方案：短程化疗是化疗史上的一大飞跃，其物质基础是 RFP 的出现和对 PZA 的重新评价。短程化疗的优点是便于规则用药和全程管理，减少治疗失败，而治疗费用相对减少。1991年我国制订的短程化疗统一方案规定在初治涂阳病人可选择 2S（或 E）HRZ/4HR，即 SM（或 EMB）、INH、RFP和 PZA 每日一次2个月，维持期 INH 和 RFP 每日1次4个月；或 2S（或 E）HRZ/$4H_3R_3$（即继续期 INH + RFP 每周3次，4个月）。在涂阴病人方案相仿，强化治疗或维持治疗包括总疗程尚可进一步缩短。

（3）间歇化疗方案：结核菌在一次接触高剂量抗结核药物后出现生长抑制延缓，只要在其重新生长繁殖之前再次投以高剂量药物，则细菌持续被抑制直至最终消灭。这就为间歇化疗提供了理论依据。临床证明间歇化疗与标准长程或短程化疗疗效相仿，而总药量减少，节约费用，更重要的是便于督导化疗，保证全程规则用药。间歇化疗方案有不完全间歇和全程间歇两种。前述短程化疗标准方案第二种（2SHRZ/$4H_3R_3$）即属不完全间歇，强化治疗阶段仍是每天给药。近来有人主张将间歇化疗的强化缩短至2～4周。痰菌强阳性、病情较重的患者应用间歇治疗当以不完全间歇为宜。在推行国家结核控制计划大规模治疗中目前多倡导全程间歇，尽可能减少服药次数，以减少督导工作量和药物毒副反应。世界银行和 WHO 协助我国的结核病控制项目即采用全程间歇督导方案 $2H_3R_3Z_3S_3$/$4H_3R_3$ 或 $2H_3R_3Z_3$/$4H_3R_3$。

结核病治疗药物的发展与治疗方法的深入研究使治疗技术趋于规范化，对结核病防治工作的成功起到了重要保证作用，在实施大规模国家结核病控制计划时尤其强调采用统一方案，在大多数的不住院治疗患者中也应推行统一化疗方案，以便于管理和考核。但是结核病本身的复杂性和多样性，对治疗的要求显然不尽相同。在特殊情况下如在免疫损害宿主、老年人或有其它合并症时，则应在坚持基本原则的前提下根据病情区别对待，不拘泥于统一方案。

4. 复治 凡初治失败、规则用药满疗程后痰菌复阳、不规则化疗超过1月、以及慢性排菌患者均列为复治。细菌耐药、组织破坏严重并伴广泛纤维增生是治疗的主要困难所在。复治目标视病情而异，大体分为：①细菌转阴和治愈；②为手术治疗创造条件，即控制和稳定播散病灶，以便手术切除原来药物无法治疗的局部病灶。拟定复治方案最为关键的是了解细菌的耐药情况。详细搜集、核实和分析治疗史，对估计耐药性、拟定最初复治方案有重要参考价值。如果过去治疗为联合用、基本规则，由于疗程不足或其它原因而复发，则原来方案所有药物仍属敏感。若初治时病灶活动性不高，以趋于包裹的小片干酪灶或结节灶为主，其中菌量不多，药物很少渗入病灶，产生耐药机会亦少，原来所用药物可能依旧敏感。产生耐药性最多见于既往不规则或单一药物治疗，包括名义上联合、实际上为单一药物治疗者。通过评估，保留敏感药物或增加未用过的药物，由2～3种估计敏感的药物组成复治方案，待实验室药敏测定结果报告后，可结合临床审慎评价、酌情调整。既往若未用过 RFP、EMB或 PZA，则此2～3种药物联合疗效最佳，疗程6～9月或稍长。倘若已应用过 RFP 等，则复治仅能在第二线抗结核药物中选择。喹诺酮类药物对

复治提供了新的选择机会，但必须强调与其它有效药物联合。复治方案中均保留 INH，但不要视为可依靠药物。复治方案的拟定必须保证方案的整体性和所联合药物的可靠性，决不要逐个药物试加，如原方案 INH+SM 疗效不好，遂加用 RFP，仍不见效或短期见效又恶化，再加用 PZA，如此貌似多种药物联合，实际为变相单一化疗，终将无药可施。

（二）外科治疗

化疗的发展使外科治疗在肺结核治疗中的比重和地位显著下降。目前肺结核外科治疗的指征大体限于：①化疗尤其是经过规则的、强有力化疗方案治疗 9～12 个月，痰菌仍然阳性的干酪性病灶、厚壁空洞、阻塞性空洞；②单侧毁损肺、支气管结核致管腔狭窄伴肺不张或肺化脓症；③结核性脓胸或伴支气管胸膜瘘；④药物不能控制的大咯血；⑤疑似肺癌或并发肺癌可能。这些病人大多病情严重，有过反复播散、病变范围广、功能损害重，能否胜任或适宜手术尚须参考心肺功能、播散病灶控制情况，并就手术效果、风险程度及康复预计目标等全面衡量，以作出合理选择。

【预防】

结核病预防包括病例发现、实施有效化疗及管理，以减少和消灭传染源；接种卡介苗以保护易感人群，以及化学预防以减少发病危险；加速社会经济发展和倡导卫生文明的社会风尚，以提高人群抗病能力和切断传播途径。经过数十年来的努力，结核病防治工作取得成绩，并形成一整套成熟和有效的技术措施和政策，关键是狠抓落实。我国1990～2000 年结核病防治规划要求以 1990 年疫情为基础，到 2000 年各省、自治区、直辖市涂阳患病率平均下降 50%，全国涂阳患病率下降至 70/10 万以下，任务十分艰巨，需要结核病专业和非专业医务人员以及全社会力量的共同努力。

（何礼贤）

参考文献

1. 彭卫生，王英年，肖成志主编．新编结核病学．北京：中国医药科技出版社，1994

2. Wolinsky E. Tuberculosis. In: Baum GL, Wolinsky E. Textbook of pulmonary diseases. 4-th ed. Boston: Little Brown, 1994

第十七章 肺真菌感染

【概述】

真菌病又称霉菌病。可以为原发性感染，也可以继发于病毒或细菌感染之后。

真菌对人体的致病力呈条件性、机会性侵害。真菌病的发生和发展取决于三个方面：真菌的特性和接触的数量；宿主的免疫功能状态；环境条件影响宿主与真菌之间的关系。

呼吸道真菌感染的途径：

1. 内源性感染　有些真菌，如念珠菌通常寄生于健康人的口腔和上呼吸道内，不引起病变。当机体抵抗力降低时，这类长期寄生菌乘虚而入，引起呼吸道炎症。

2. 外源性感染　机体吸入带有真菌的分生孢子的粉尘，引起炎症或变态反应，如曲霉菌属。

3. 继发侵袭性感染　多见于因各种因素引起的宿主免疫功能低下的病人，体内其他部位的真菌病灶经血液或淋巴系统播散到肺部，如隐球菌、毛霉菌等。

机体感染真菌后的临床症状轻重各异。取决于机体的免疫功能状态与真菌致病力之间相互作用的结果。如果免疫功能健全，吸入真菌后通过炎症反应和吞噬作用将病原菌抑制，临床表现为气管炎或支气管炎症状；如果免疫状态不能将病原菌完全消灭，致病菌的持续存在将引起机体的迟缓反应，肉芽肿形成，或超敏的Ⅰ型变态反应，表现为哮喘症状；如果机体的免疫功能极度抑制，则发生侵袭性肺真菌病，或因全身性真菌播散而致命。

真菌感染引起的超敏变态反应表现为两种类型：嗜酸性细胞增多肺病变和过敏性肺炎。

1. 嗜酸性细胞增多肺病变　包括过敏性支气管肺曲菌病（allergic bronchopulmonary aspergillosis ABPA）和其他霉菌引起的类似反应，即过敏性支气管肺霉菌病。其发病机制为Ⅰ型和Ⅱ型变态反应。病理基础为嗜酸性细胞肺炎改变，伴支气管粘液栓和支气管中心肉芽肿形成。突出的临床症状为咳喘、咳血和有时发烧。胸片呈游走性肺浸润、近端支气管扩张或其他非特征表现。

2. 过敏性肺炎　又谓外源性过敏性肺泡炎。发病机理为Ⅲ型或Ⅳ型变态反应，病理表现以淋巴细胞浸润为主，非干酪性肉芽肿形成，肺泡间质增宽，如不及时治疗可进展为肺间质纤维化。

很多因素可引起过敏性肺炎，其中真菌孢子的吸入为最常见因素，接触病原菌4～6h后出现喘憋不适症状，脱离过敏因素后症状可以缓解。

真菌病的诊断一般取决于形态学特征，痰或病灶区组织真菌涂片和培养。血清学试验往往因交叉反应难以确诊。皮肤试验一般用于流行病学的调查，皮肤试验阳性表明过去曾发生过真菌感染，但不能做为诊断的依据。

多年来，抗真菌的药物较局限。Ⅱ型霉素B虽对多种霉素病有较好反应，但对免疫受损的病人应答反应率很低，特别是其对肝、肾功能的毒性作用限制了药物的使用。5-氟胞嘧啶虽能抑制真菌的生长，但易发生耐药性。酮康唑为第一个广谱口服抗真菌制剂，对组织孢浆菌病、芽生菌病和副球孢子菌病有效，但抗菌谱窄，胃肠道反应大。

近年，新型的三唑类抗真菌药：伊曲康唑、氟康唑和米康唑应用临床，取得较好的效果。

伊曲康唑为一广谱抗真菌制剂，对真菌细胞色素P-450有高度选择性，对靶组织有极好的渗透性。很多真菌对伊曲康唑敏感，其中曲霉菌和念珠菌的临床疗效更为显著。该药有较强的亲脂性，应于餐中服用。经肝脏代谢，代谢产物经粪便或尿液排出。常规剂量为每日200mg，依病情决定服药时限。伊曲康唑的副作用较轻微、腹部不适、皮疹、月经紊乱、或轻度转氨酶升高。用药过程应定期监测肝肾功能状态。

氟康唑，又名大扶康为三唑类抗真菌药，抑制真菌固醇合成，对念珠菌、隐球菌引起的系统性深部真菌感染疗效卓越。有口服与静脉点滴2种剂型，80%由尿液排出。常规剂量为50～200mg，疗程依病情与临床反应而定。副作用为恶心、厌食、乏力、转氨酶升高。用药过程应定期监测肝肾功能状态。

米康唑为人工合成的1-苯乙基咪唑衍生物。对念珠菌、曲霉菌、新生隐球菌、皮炎芽生菌、组织孢浆菌疗效满意。静脉输入米康唑可用于治疗深部真菌感染，气管滴注或雾化吸入治疗呼吸道真菌病。该药可引起恶心、呕吐、肝肾功能损害。

【呼吸道真菌病】

一、组织孢浆菌病

组织孢浆菌病为组织孢浆菌感染呼吸道而发生的病变。有地理分布的地区性特点。本病为非传染性。有自限性，但可重复感染而发生慢性或播散性病变。

1. 病原学　组织孢浆菌为有荚膜的双性形态真菌。在自然环境中以菌丝状态出现，产生有结节的大型分生孢子（8～16μm）和微型分生孢子(2～10μm)，后者更易被吸入呼吸道。在感染的宿主体内，37℃体温条件下以酵母状态生长，卵圆形(2～3×3～4μm)，无荚膜，于酵母体的细颈部可产生单一芽孢。

2. 流行病学　虽然组织孢浆菌病见于世界各地，但有地理性分布特点。带有荚膜的组织孢浆菌易生存于含有腐生植物温潮的土壤中，混有各种鸟类的粪土刺激组织孢浆菌生长良好。虽然鸟类不被感染，但它们的羽毛可以携带菌。蝙蝠可以被感染，而且能从肠道溃烂的粘膜中分泌酵母菌。组织孢浆菌的微生孢子污染的空气可引起散发性感染，而严重污染的尘埃可引起组织孢浆菌病的暴发。例如，有鸟巢的旧建筑物拆除时，藉风暴引起粪土中菌的传播，可以发生组织孢浆菌病的流行。

3. 发病机理和病制　生长在土壤中的组织孢浆菌分生孢子飘浮于干燥的空气中，被机体吸入后达到肺组织，在肺实质内开始酵母阶段的双分裂繁殖。最初的组织反应为多形核白细胞炎性渗出，继之，肺泡巨噬细胞聚积将酵母菌吞噬。如果机体免疫功能健全，T淋巴细胞介导的免疫起主导作用，发生延迟反应和肉芽肿形成，病情自限，为自动的症状改善。原发病灶愈合后，肺内或肺门区遗留钙化灶，或因纤维化引起纤维素性纵隔炎，合并细支气管或血管的阻塞，例如上腔静脉阻塞。如果机体免疫功能低下或婴幼儿，组织孢浆菌通过血液多器官播散、肝、脾、肾等均可累及，为播散型组织孢浆菌病。

原有肺脏疾患或肺气肿的病人，为组织孢浆菌易感的危险因素，肺实质发生干酪性坏死或空洞形成，为进展性或慢性组织孢浆菌病。在炎性或坏死的病灶区组织内，可见到巨噬细胞中含有组织孢浆菌菌丝。

组织孢浆菌病的病理表现各异，孤立的小结节或边界清楚的组织孢浆菌瘤，表面呈干酪硬度，中心有灶性肉芽物质，整个瘤体坚硬或橡皮感，带有洋葱样层层结构，颜色各异，粉色、灰色或黄色。显微镜下呈不同程度的炎性反应、组织反应。以吞噬细胞、巨细胞、浆细胞、淋巴细胞或纤维细胞为特点，伴中性粒细胞和嗜酸性细胞浸润，上皮细胞肉芽肿或干酪肉芽肿形成。

4. 临床表现　组织孢浆菌病的临床表现依病情进展分为急性、播散性和慢性。急性原发病变，患者可无症状，或非特异性的呼吸道症状。突然发病干咳、发热、胸痛、气短。有些病人关节痛伴结节形红斑。播散型病性危重，伴肺外多器官播散性损害，急性菌血症期，发热，肝脾肿大腹膜炎，肾上腺功能不全。慢性期多见于原有肺病患者，咳嗽、血痰、发烧等症状可持续数周或数月，肺组织炎症、梗塞、坏死。

组织孢浆菌病的胸部X线片呈多样表现：局限性肺炎，有（或）无肺门淋巴结肿大、空洞、或胸腔积液，或桑椹样结节。病灶愈合钙化后呈硬币样迹像。

5. 诊断　痰、或病灶区组织培养可发现病原菌。由于组织孢浆菌呈间歇散发，故应每日查痰连续6次。HE染色不易发现组织孢浆菌，而乌拉托品银染色有助于痰原菌的发现。骨髓的巨噬细胞和周围血的多形核白细胞内可发现酵母菌。病变区的肉芽组织经过银染色也可发现病原菌而且病灶越坚硬越容易找到。

组织孢浆菌病血清抗体的出现和浓度升高可做为辅助诊断的参考。

组织孢浆菌皮肤试验阳性，只能表明机体过去曾感染了组织孢浆菌，不能做为疾病的诊断依据。

6. 治疗　组织孢浆菌病的治疗取决于感染的类型。轻者，病情可自限，不需治疗。重症者，一般首选Ⅱ性霉素B，1mg/（kg·d），加入5%葡萄糖液500ml静脉点滴，持续16～20周。药物的副作用为胃肠道反应，肝肾功能损害、发烧、或静脉炎。

近年，新的制剂伊曲康唑对组织孢浆菌病的治疗效果尚在观察中。

二、念珠菌病

1. 病原学　念珠菌有多种：白色念珠菌、星状念珠菌、热带念珠菌、高里氏念珠菌。其中以白色念珠菌为最常见的致病菌。

念珠菌为二性形态真菌，通常以酵母状态殖生，当组织被侵袭时，呈假菌丝体结构，仍为酵母菌样。酵母菌的胚芽孢子经系列芽生而为假菌丝体。

2. 流行病学　念珠菌存在于自然界。白色念珠菌寄生于口咽、胃肠道和阴道。非白色念珠菌常

常侵犯皮肤。系统性念珠菌病常发生于医院环境，例如长期导管插入或心瓣膜置换术易导致全身念珠菌感染。

3. 发病机理和病制 念珠菌为化脓性感染，中性粒细胞的减少是念珠菌播散的危险因素。粒细胞和细胞介导的免疫为宿主防御的主要机制，通过氧化和非氧化机制，中性粒细胞杀伤侵入的酵母菌。

念珠菌感染肺组织后，病灶中心呈干酪坏死，内有酵母菌孢子，周围有菌丝、巨噬细胞和淋巴细胞浸润，肺泡壁增厚，支气管纤维组织增生。

4. 临床表现 呼吸道的念珠菌病有2种类型：

(1) 支气管炎：咳嗽、少量粘液脓性痰，无特殊体征，或肺部少量干湿啰音，周身情况良好。

(2) 肺炎型：发烧、畏寒、咳喘、胸闷、气短、咳血或带酵母菌臭味。胸X线片示中下肺野纹理增多，或结节状阴影，或大片融合阴影自肺门向周边扩展。肺尖很少受累，有时合并胸膜反应。血源播散的粟粒样损害有时小到难以在胸片上发现。

5. 诊断 正常人中10%～20%的痰液存在念珠菌，所以痰菌阳性不一定是念珠菌病，需嗽口清洗后送痰检，连续培养三次以上阳性始可确诊。血源播散者可由血、尿、脑脊液中进行检测。

6. 治疗

(1) 氟康唑：为广谱三唑类抗真菌药，能选择性地抑制真菌甾醇合成，对念珠菌感染效果明显。治疗剂量依病情而定，200～400mg，每日一次，口服或静脉滴注。药物以原型经肾脏排出。副作用为消化道症状或肝肾功能损害。

(2) 伊曲康唑：为广谱唑类抗真菌制剂，抑制真菌胞膜麦角甾醇的合成。肝内代谢，经肾或粪便排泄。口服常规剂量为100～200mg，每日一次。本品亲脂性强，于就餐时服效果满意。药物副作用为轻微胃肠道反应，或短暂转氨酶升高。

(3) Ⅱ性霉素B：为历史悠久的抗真菌剂，0.5～1.0mg/(kg·d)，入5%葡萄糖液内静脉点滴，总剂量1.0～2.0g。较明显的胃肠道反应和对肝肾功能的损害为其主要的副作用。

三、隐球菌病

新型隐球菌引起的机会性感染呈急性、慢性或血源性播散。

1. 病原学 致病的隐球菌为芽生酵母菌，被以多糖类荚膜。芽体一般为单个。隐球菌生长于鸟类或土壤中，健康人体内无隐球菌寄生。

2. 流行病学 隐球菌病散发于世界各地。其发生是由于吸入空气中的病原菌。特别是在多鸟巢的环境中患病率较高。

3. 发病机理与病制 机体感染隐球菌后，体内C3补体被激活，肺泡巨噬细胞对隐球菌的吞噬作用加强，表现为细胞介导的免疫反应。

隐球菌经呼吸道侵入，在肺内形成感染灶，引起肺门淋巴结肿大或胸膜下形成小结节。其病理组织学表现差异较大，病灶区可呈泡沫状、明胶状改变或肉芽肿形成。干酪化、钙化、或较少的纤维化。

4. 临床表现 呼吸道隐球菌病轻者无症状。重者有发烧、咳嗽、胸痛、少量粘痰、咳血、周身不适或刺激性胸膜病变、胸膜摩擦音或胸水形成。胸X线片为孤立或多个结节，融合性浸润阴影，粟粒状稠密影，各肺叶均可受累，有时形成空洞，伴肺门淋巴结肿大。慢性隐球菌肺病变长期不治疗，病程可延续4～19年。

5. 诊断 痰或脑脊液离心沉淀后，置沉淀于玻片上，加一滴油墨汁，覆盖盖玻片，光学镜下可找到圆形厚壁孢子。

6. 治疗

(1) Ⅱ性霉素B：0.5～1.0mg/(kg·d)，加入5%葡萄糖液静脉点滴。药物副作用为胃肠道反应、静脉炎、肝肾功能损害。

(2) 氟康唑：常规剂量200～400mg/d，病人易于耐受，400～800mg/d，可获得较高治疗率。药物的副作用为轻度胃肠道不适，转氨酶升高，或过敏性皮疹。

(3) 伊曲康唑：该药积聚于脑膜，但不进入脑脊液。常规剂量为100～400mg/d，因其亲脂性强，故就餐时服。药物的副作用为轻微胃肠道反应，少数病例表现为转氨酶轻度升高。

四、曲霉菌病

曲霉菌病具有各种各样的临床表现和感染的类型。其发生常常伴有某些易感因素，为机会性感染。

1. 病原学 曲霉菌病属有多种，只有数种致病，为条件致病菌。常见者为烟黄色曲霉菌、黄曲霉菌、黑曲霉菌、土霉菌等。寄生于人的呼吸道者多为烟黄曲菌、该菌产生毒素，引起组织坏死和临床中毒反应。

曲霉菌病始于自然界，多为寄生。菌落表面被以色素，不光滑如天鹅绒样，显微镜下可见到菌丝和芽孢。为非二性形态的丝状真菌。

2. 流行病学　曲霉菌和感染遍及全球，无地区性、亦无年龄、性别、种族倾向。为机会性感染。易感的因素包括：营养不良、激素、细胞毒制剂、抗菌素、特别是广谱抗菌素的长期应用或特殊情况下与病原菌的频繁接触，均可诱发呼吸道曲霉菌病。

近年发现：吸大麻亦为曲霉菌病的易感因素。从大麻中可以培养出曲霉菌，免疫功能正常的吸大麻者将近半数对曲霉菌易感。

3. 发病机理与病制　机体吸入曲菌孢子后，发生病变的程度取决于宿主的防御功能。健康人对曲菌有较强的抗拒力，然而，少数正常人，当病毒感染或过度劳累时，亦可发生不同程度的呼吸道曲菌感染。可开始于腭部、会厌或鼻窦。侵袭性肺曲菌病90%以上是吸入空气中污染的大量孢子进入肺，并通过肺组织蔓延。机体抗肺损害的两个重要防御机制为中性粒细胞和肺泡巨噬细胞。前者将曲菌的分生孢子吞噬，但不能杀死，故不能限制其生长。后者不仅能吞噬而且能杀死曲菌的分生孢子，抑制孢子发芽。

曲菌侵入呼吸道的病理表现是以广泛支气管炎、细支气管炎和肺组织的炎症、糜烂、溃疡和组织坏死为特征。发芽孢子的菌丝侵袭支气管内膜，引起坏死性支气管肺炎，肺血管被侵袭时出现三种效果：血栓形成、栓塞或梗塞体组织坏死。血管破坏引起咳血；病灶扩展侵犯循环系统引起广泛播散，脑、心、肾和脾脏受累。有时，肺外的曲菌病灶可由血源播散到肺。

4. 临床表现　曲菌病的呼吸道症状非单一性。表现为4种类型：曲菌性气管炎或支气管炎；曲菌球；过敏性支气管肺曲菌病；侵袭性肺炎。

（1）曲菌性支气管炎：是以曲菌芽孢形成的菌丝体在支气管粘膜上生长为特征。粘膜表面呈轻微的炎症反应，一般无组织侵害。咳嗽、咳痰、痰内含有颗粒和混有菌丝的细支气管管型。有时病人仅觉喉部堵闷不适或夜间自闻喉部喘鸣声。乏力、低热、盗汗、食欲减退。体征一般正常或偶闻及干啰音。胸X线无异常发现，或仅有肺纹理增重。

（2）曲霉菌球：曲菌的菌丝在肺组织内繁殖、缠结、退化，并与组织碎片形成球体，寄生在原已存在的慢性坏死性病灶的空洞内。最常见者为结核性空洞、支气管扩张、肺囊肿、结节病、肺大泡或坏死性的新生物。殖入空洞内的曲菌腐物寄生，伴轻微的组织侵袭。全身症状不明显，而以反复咳血和刺激为突出症状。痰少，痰内不易找到曲菌。体征一般正常。胸X线片示：空洞内有圆形或卵圆形球体，球体顶端盖一空气形成的新月形透亮区，球体随人的体位而变动，可自行液化或吸入，较少发生侵袭性病变。

（3）变态反应性支气管肺曲菌病（allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA）：曲菌作为抗原而非感染殖入呼吸道，机体发生即刻的以IgE为介导的Ⅰ型变态反应和免疫复合物IgG介导的Ⅲ型变态反应。局部出现的水肿、出血和坏死为特征的阿图（Arthus）炎性过敏反应，和肉芽肿的形成Ⅳ型变态反应在ABPA发生的机制中也起一定作用。

ABPA的病理特点，主要表现为支气管粘液栓塞和支气管中心肉芽肿形成。

1）支气管粘液栓塞：病灶区支气管扩张，壁薄，粘膜表面粗糙，软骨环萎缩。扩张的支气管内含有非浓缩的粘液和碎片，或坚硬的粘栓，玻璃样、胶冻硬度。棕褐色或灰色的分层结构。显微镜下观察：栓塞的粘液主要为退化的嗜酸性细胞和支气管上皮细胞。分层排列为其病理特征。粘液内可发现chorcol-leyden结晶和菌丝。支气管壁薄，内有萎缩的软骨岛，支气管腺体数量减少，粘膜溃疡，粘膜下层有慢性炎症细胞浸润，内含大量嗜酸性细胞。

2）支气管中心肉芽肿形成：病变可延及远端末梢的细支气管，侵犯肺组织。破坏的肺组织内有黄色、干酪样物质，类似坏死性肉芽肿，呈线状或结节状沿支气管分布，呈一条长的或匍行的状态。显微镜下发现支气管中心坏死性肉芽肿和破坏的细支气管。病变早期，尚能确认支气管上皮细胞。随病情进展，组织紊乱，以特殊的弹性染色方法，可以发现围绕肉芽肿的细支气管弹性组织层损害，肉芽肿的中心有中性细胞和嗜酸性细胞。特殊染色可发现坏死组织的中心有菌丝，肉芽肿周围呈慢性炎症改变，内含大量嗜酸细胞和瘢痕组织。

支气管中心肉芽肿为ABPA的严重表现，支气管和肺实质呈不可逆的破坏性病变。

ABPA的临床表现：以发作性哮喘为突出症状，伴阵发性剧烈咳嗽、大量虚汗，尤以夜间为重。早期大量泡沫状或粘液性脓痰，内含粘稠的痰栓、圆柱状、球状、颗粒状，白色、褐色或黑色。突发的寒颤、高烧、持续数小时，数日或数周。咳血、剧烈的局限性胸痛常见。乏力、纳差、胸闷、周身不适为ABPA患者共有的症状。体征可以完全正常，或散在哮鸣音、局限性干湿啰音。

ABPA的胸X线片呈多样变化。肺内游走性侵润影，多见于上肺野，全肺叶，或肺段不张。扩张的支气管呈指套征（纵切面）、葡萄串状或牙托状（横切面），双轨征为支气管壁增厚不可逆的病变影像，近端支气管扩张为ABPA的胸X线特征。

ABPA的病程一般分为5期：

1）急性期：以反复的哮喘发作和全身症状及呼吸道疾患为表现。周围血嗜酸性细胞增高，胸片示肺浸润影，曲菌皮肤试验即刻反应阳性，血清IgE及特异IgE抗体增高，激素治疗反应良好。

2）缓解期：病情处于稳定状态。

3）恶化期：急性期症状复现。少数患者症状可能不明显。为防止病情进展，需定期以血清IgE的数值和胸X线片进行监测。

4）激素依赖期：患者需长期服用激素控制哮喘发作，血清抗曲菌IgE抗体持续阳性。由于长期服用激素，药物的副作用导致临床症状的复杂和治疗的困难。

5）纤维化期：为ABPA的晚期阶段，慢性间质纤维化表现，肺功能呈阻塞性或混合性功能障碍。激素治疗无反应。

目前，有关ABPA的诊断一般遵循下列标准：①哮喘症状；②血嗜酸性细胞增高；③曲菌抗原的皮肤试验即刻反应阳性；④血清IgE增高；⑤血清抗曲菌特异IgE抗体阳性；⑥肺浸润病史；⑦近端支气管扩张。附加的诊断标准为：痰曲菌培养阳性，痰嗜酸性细胞阳性；痰栓病史和迟缓的皮肤试验阳性。

（4）侵袭性曲霉菌肺炎：多见于免疫功能低下的病人，患者常伴粒细胞减少，呼吸道巨细胞病毒或卡氏囊虫的感染。坏死性支气管肺炎和出血性肺梗塞为其病理基础。干咳、咯血、胸痛、寒颤、发烧、气短、呼吸急促为肺脏侵袭性病变，较少发现阳性体征。胸X线片可以正常或呈单发、多发的结节，浸润的斑片阴影、空洞形成。诊断方法，除了有关病史和临床症状，痰、鼻腔分泌物和血曲菌培养阳性、纤维支气管镜肺活检或经皮穿刺吸取病灶组织均有诊断价值，通过血清或灌洗液中曲菌属抗原测定亦有一定意义。

5．治疗　曲霉菌支气管炎用药（或）不用药可以痊愈。肺曲菌球者如有反复咳血，长期不愈，行手术切除。ABPA患者一般主张激素治疗。激素只能缓解哮喘症状，并不能改善病变的本质。且容易导致激素的副作用及其依赖性。协和医院呼吸科于1994年治疗6例ABPA患者，未用激素而采用抗真菌制剂，取得满意疗效。我们认为，治疗ABPA应首选抗真菌制剂，当喘鸣症状危重，必须加用激素时，以吸入激素或短暂给予为妥，此观点尚待研讨。侵袭性肺曲菌病的治疗，以提高机体免疫功能，控制基础病变，在抗霉菌治疗的同时，加强全身支持疗法。

目前较新的抗曲菌制剂：

（1）伊曲康唑：为新型口服广谱抗真菌制剂。对真菌细胞色素P-450有高度选择性，对靶组织有极佳的渗透性。通过破坏真菌细胞膜的重要成分——麦角甾醇的合成而发挥抗真菌作用。尤以对曲霉菌属疗效显著。该药亲脂性强，常规剂量为200mg/日，就餐时服用。依据病情调整剂量，疗程一般为半年或1～2年。药物副作用为轻微胃肠道反应，头晕、腹胀，偶有皮疹或转氨酶轻度升高。

（2）氟康唑：为广谱抗真菌制剂，抑制真菌的甾醇合成。口服或静脉点滴均可，常规剂量为50～200mg/d。药物的不良反应为肝肾功能轻度损害。

（3）米康唑：抑制菌体细胞膜，改变其通透性，阻止营养的摄取，促使真菌死亡。静脉点滴10mg/（kg·d），加入生理盐水稀释。因其对肝肾功能损害明显，一般采用雾化吸入，米康唑20ml加入生理盐水60ml，每日分2～4次雾化吸入，雾化后清水漱口，以免引起口腔粘膜刺激。

五、毛霉菌病

毛霉菌可存在于健康人的鼻腔、咽喉和粪便中，一般情况下不致病。当机体免疫功能低下时，而发生机会性感染。重症糖尿病、淋巴瘤和白血病患者常易感染，一般发生于终末期病变。

1．病原菌与流行病学　毛霉菌在组织内呈非分隔的厚壁菌丝。其孢子可通过呼吸道吸入，无年龄、性别、种族或地区差异。毛霉菌污染的环境，例如医院，常引起免疫功能低下病人中毛霉菌病的暴发流行。

2．发病机制与病理　机体吸入孢子，侵入肺组织和血管，病变组织呈肉芽肿反应。毛霉菌可侵犯大小动脉，在动脉的弹力层内繁殖，严重损伤血管，引起血栓形成，梗塞或出血。病变可通过血源广泛播散。但在血液中很少发现毛霉菌。

3．临床表现　早期上呼吸道病变表现为鼻粘膜分泌物增多、流涕、鼻血、水肿。放射线片鼻粘膜呈结节样增厚。肺部毛霉菌病的临床症状无特异性，梗塞和空洞类似侵袭性肺曲菌病，胸X线片呈大片或小结节状阴影。

4. 诊断　痰涂片可发现毛霉菌菌丝，痰培养阳性率较低。有时需行创伤性诊断方法，例如支气管镜肺活检或开胸活检始能确诊。

5. 治疗

Ⅱ性霉素B：0.5～1.0mg/（kg·d）加入5%葡萄糖液内静脉点滴，依病情而决定用药疗程。Ⅱ性霉素B易引起胃肠道反应、低血钾、血栓性静脉炎和肝肾功能损害，治疗过程应严密监测。

近年，新型的唑类抗霉菌制剂；初步试用于呼吸道毛霉菌感染，疗效尚在观察中。

六、放线菌病

1. 病原学　放线菌为厌氧菌，不能在体处生存，常寄生于卫生不良的口腔内。通过误吸含有放线菌颗粒的分泌物而发病。放线菌颗粒色黄，中心部为菌丝，四周菌丝呈放线状排列，菌丝的末端膨大呈棒状。

2. 流行病学　放线菌病散发于世界各地，一般多见于男性。无气候、职业、种族或年龄特征。

3. 发病机制与病理　放线菌易侵袭人体粘膜的破损区，并适于无氧条件下在失活的组织内生长，引起化脓、肉芽肿形成和广泛的纤维化。病灶可穿破组织广泛蔓延，形成窦道，侵犯周围器官。

放线菌颗粒混杂脓性、肉芽肿和纤维化进程为其主要特征。

4. 临床表现　发病一般呈隐匿性，不规则发烧、咳嗽、脓痰或血痰，类似严重的肺炎或肺化脓症。纵隔受累可出现胸骨绞痛、呼吸与吞咽困难。累及胸膜时引起胸膜渗出、胸壁脓肿或瘘管形成。

胸X线片为单侧或双侧肺野不规则浸润影，形态大小不一，由粟粒状至实性大面积浸润，或形成空洞。软组织感染蔓延到肋骨或骨髓时，引起骨膜炎、肋骨或脊椎骨破坏征象。

5. 诊断　本病早期较难确诊。病灶组织或分泌物中检出硫磺颗粒可以确定诊断。痰内硫磺颗粒的阳性率较低。

6. 治疗　大剂量青霉素200万～600万，静脉点滴，疗程为数月或半年，或合并磺胺药治疗效果较好。

（姜秀芳）

参考文献

1. Kitchen, v s., Savage M, Harris J R W. Candida albicans resistance in AIDS. Journal of infection, 1991, 22: 204～205
2. Ampel N M, Dols C L, Glagiani J. N. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infections: results of a prospective study in a coccidiodal endemic area. American Journal of Medicine, 1993, 94(3):235～240
3. Sarosi G A. , Johnson P C. Disseminated histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. Clinical infectious Diseases, 1992. 14(Suppl 1):60～71
4. Wheat L J, connolly-stringfield P A, Baker R L, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. Medicine, 1990, 69(6):361～374
5. Lortholary O, Meyohas MC, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. report of 33 cases. Am J Med, 1993, 95: 177～87
6. Klapholz A, Salomon N, Perlman DC, Talavera W. Aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Chest, 1991, 100:1614～8
7. Masur H, Michelis MA, Wormser GP, et al. Opportunistic infection in previously healthy women. Initial manifestations of a community-acquired cellular immunodeficiency. Ann Intern Med, 1982, 97:533～9
8. Perfect JR, Klotman ME, Gilbert CC, Crawford DD, Rosner GL, Wright KA, Peters WP. Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. J Infect Dis, 1992, 165(5):891～897
9. Anaissie E, et al. Fluconazole therapy for disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. Am J Med, 1991, 91:143～150

第十八章 肺寄生虫病

第一节 肺螨病

肺螨病（pulmonary acariasis）是由嗜肺螨类经呼吸道侵入，并寄生于肺部而引起的肺寄生虫病。本病有明显职业性，从事粮食储存加工，及中草药调剂者患病率较一般人群明显增高，达5.3%～17.9%。入侵人肺部常见的螨种有粉尘螨、屋尘螨、粗脚粉螨、纳氏皱皮螨、腐食酪螨及埋内宇尘螨等，多有致敏性。1945年Soysa报道慢性支气管哮喘住院病人中，螨浸出液皮试阳性反应者达52.4%，近年来国内报道阳性率在70%～80%，浙江医科大学附属第二医院为52.3%。亦有报道支气管哮喘患者的痰螨阳性率达25.8%，而健康者仅4.2%。

【发病机制】 嗜肺螨类经呼吸道进入肺后，除对肺泡局部机械刺激引起炎症外，虫体、代谢产物、虫卵都是强烈的过敏原，可引起Ⅰ型、Ⅲ型甚至Ⅳ型变态反应，导致过敏性鼻炎、支气管炎或哮喘，以及肺实质的损害。

【病理】 两肺可见散在或融合略呈圆锥形结节，1～2mm大小，个别可达5mm以上，多靠近脏层胸膜，略隆起，微黄，切面可见到金黄色物质，结节压片可找到螨虫。细支气管和支气管周围有嗜酸性粒细胞浸润，偶亦可见广泛的肺实变及局部胸膜粘连，无肺门淋巴结肿大。

【临床表现】 缓慢起病，临床表现不一，或类似感冒、支气管炎，或类似肺结核，或呈哮喘样发作。主要症状有咳嗽、咳痰、胸闷、胸痛、气促、乏力等，部分患者有低热、盗汗。痰多为白色泡沫状，偶有痰中带血，合并细菌感染时有黄痰。部分病人有长期干咳，或严重哮喘。查体，肺部可听到干啰音，少数有湿啰音或哮鸣音。

【实验室检查】 末梢血象白细胞正常或轻度增加，嗜酸粒细胞常增高，约占4%～50%。血清IgE明显增高，可达正常人的5～6倍，IgG和IgA也增高，IgM在疾病早期虽有不同程度增高，但与对照组比较无明显差异。痰可有较多的嗜酸粒细胞，偶见夏科氏结晶，痰经消化离心涂片找到螨成虫、幼虫或卵可确诊。

免疫学检查：常用的有间接荧光抗体试验（IFA），方法简便，敏感性及特异性均较好；间接血凝试验（IHA），阳性率较IFA稍低，其特异性也较好，诊断肺螨病时其滴度宜≥1:16；亲和素酶联免疫吸附（ABC-ELISA）试验，方法简便、快捷、易推广，其阳性率在80%左右。但此等试验必需与临床检查结合，才能正确诊断。

X线诊断：主要征象有肺门阴影增宽，纹理增粗，两肺中下野可见云雾状阴影或散在、大小不等的结节状阴影，此为肺螨病特征性的X线表现。

【诊断和鉴别诊断】 从事粮食或中草药贮存、加工、调剂及密切接触者，如具有呼吸道症状或体征，经一般抗炎治疗无好转或时轻时重，血象嗜酸粒细胞增多，X线有肺门增宽、纹理粗乱、有散在小结节或小片状阴影。免疫学检查血清螨特异性抗体阳性，应予怀疑，如痰找到螨成虫、幼虫或卵可确诊。本病误诊率甚高，有报道达33.3%～77.35%，易与慢性支气管炎、哮喘、肺结核、Löeffler's综合征、胸内结节病、肺吸虫、肺部感染等病混淆，应予仔细区别。

【治疗】 以往曾用卡巴胂、乙胺嗪、吡喹酮等药治疗，卡巴胂对肺螨虫病有肯定疗效，但因其毒性太大，80年代中期起已被甲硝唑代替，甲硝唑杀螨效力佳，服用方便，副反应少，疗效可达90%以上。成人剂量0.6g/d，分3次服或0.8g/d，分2次服，7天为一疗程，连用3个疗程，每疗程间隔为7～10天。副反应有食欲不振、恶心、腹泻等，停药后消失，患者多能耐受。如合并肺部感染，则有针对性的选用抗生素治疗，临床症状明显者则对症处理。

【预防】 注意个人及环境卫生，加强室内通风采光，保持室内干燥，或用1%林丹（Lindance）液浸泡衣服、枕套、被单等。

（刘富光）

第二节 卡氏肺孢子虫病

卡氏肺孢子虫病（pneumocytosis carinii）或称卡氏肺孢子虫肺炎（pneumocystis carinii pneumonia）是由卡氏肺孢子虫引起的间质性浆细胞性肺炎，是

呼吸系统一种致命的急性机会感染性疾病。1942年 Vander Meer 首先报道，本病多见于早产或营养不良的婴幼儿，或先天免疫缺陷病的患者，更多见于恶性肿瘤、白血病、器官移植以及长期大剂量应用肾上腺皮质激素、细胞毒药物或放射治疗患者。随着获得性免疫缺陷综合征（AIDS）在世界各地的出现与流行，本病亦急剧增加。国内文献迄今报道约 20 例，但生前诊断不多。

卡氏肺孢子虫病能在猫、狗、羊、猪、马、猴、鼠、兔等动物体内寄生，亦可寄生于健康人的肺泡内，虫体成簇存在于肺泡渗出液中，并粘附于肺泡上皮表层。血清学及组织学调查显示 1%～10%正常人群有该虫感染，尸解发现约 4%人体内有肺孢子虫，在 AIDS 患者中，本虫感染率高达 50%～80%。健康人感染后一般不发病，但带虫状态可持续多年，故病人及带虫者可能是本病的传染源，其传染径路估计主要由飞沫经呼吸道传染，少数为经胎盘先天性传染。本虫有高度的宿主特性，尚未发现人与动物间传播。

【发病机制及病理】 健康人感染肺孢子虫后一般不出现临床症状，即所谓隐性感染，但当宿主因某种原因而引起免疫功能低下时，本虫便在肺泡内大量迅速繁殖，导致肺孢子虫性肺炎。病变多局限于肺内，鲜有播散至其它器官者。典型病理变化为肺泡间隔间有炎症细胞浸润，婴幼儿以浆细胞为主，儿童及成人以淋巴细胞为主，肺泡腔内有多量蛋白样渗出物、成堆虫体及其崩解物，形成较具特征性的泡沫状结构，其中尚可见巨噬细胞和嗜酸粒细胞，除非合并细菌感染，否则中性粒细胞少见，亦无肺组织的坏死、化脓和广泛纤维化等改变。肺泡上皮增生，肺间质充血水肿，肺泡间隔增宽，造成肺泡-毛细血管阻滞，出现通气和换气功能障碍。如病程较长或治疗不及时，可出现大泡性肺气肿、间质纤维化、肺心病等，但胸腔积液罕见。

【临床表现】 潜伏期 1～2 个月（22～78 天）。发病无季节及性别差异，但与年龄及体质状态有关，临床通常分为二型。①流行型或婴儿型：主要发生于 2～6 个月龄的早产儿及营养不良儿，可在育婴机构内流行。起病多缓慢，可先有低热、纳差、腹泻，体重减轻，继而出现进行性加重的干咳、气促、发绀。病程 1～2 个月，如不及时治疗可死于呼吸衰竭，病死率为 20%～50%。②散发型或儿童-成人型：好发于免疫功能受高度抑制的儿童和成人，起病可急可缓，有中、高度发热，咳嗽，胸痛，腹痛，进行性呼吸困难，发绀，短期内（数日或数小时）病情急剧恶化，甚至死于呼吸衰竭，病死率几达 100%。本病患者临床症状虽严重但体征常缺如，极少数在肺底可听到少量湿啰音，偶有肝、脾、淋巴结肿大。Kwok 认为卡氏肺孢子虫可引起视网膜“棉絮状斑点（Cotton-Wool spots)”，是本病的一个重要体征。严重病例可合并巨细胞病毒、细菌、真菌及弓形虫等感染。AIDS 患者可有 Kaposi's 肉瘤和卡氏肺孢子虫肺炎或其它机会致病菌感染共存。

【实验室检查】

（一）周围血象可见血红蛋白减低，白细胞正常或升高，常在（15～20）$\times 10^9$/L，但接受细胞毒制剂治疗者可低下，淋巴细胞绝对数减少，血小板减少，嗜酸性粒细胞增多。

（二）病原体检查

从肺组织或呼吸道分泌物中找到含有 8 个囊内小体的卡氏肺孢子虫可确诊。普通咳痰或支气管吸取物的检出率很低（仅 6.0%左右），但为非创伤性，仍首先采用。经皮穿刺肺活检、胸腔镜肺活检、剖胸肺活检等检查为确定诊断的重要途径，能大大提高检出率，然合并症较多，患者不易耐受。近年经纤支镜肺活检和刷检及支气管肺泡灌洗检查诊断卡氏肺孢子虫病广泛应用。三者综合检查其阳性率可达 94%～100%，且可重复应用，能判断疗效和预后。

（三）免疫学检查

虽然补体结合或间接荧光法可发现血清中卡氏肺孢子虫抗体，但由于本病患者均处在高度免疫抑制状态，且带虫者卡氏肺孢子虫抗体滴度亦可增高，故免疫学检查对本病的早期诊断帮助不大。

（四）分子生物学检查

用克隆化的卡氏肺孢子虫的 DNA 片作为诊断性探针来检测卡氏肺孢子虫，是一项非常敏感和特异的检测方法。PCR 法对本病的诊断作用尚未肯定。

（五）X 线检查

早期两肺可见网状、条索状、粟粒状间质炎症性阴影，随着病情进展，阴影自两肺门沿支气管向外扩展，出现多发性小片状、类结节状酷似支气管肺炎的阴影，亦可融合成大片，但肺尖和肺底很少受累，偶可见小段肺不张，外周肺气肿，肺大疱，空洞形成及气胸。如病变靠近胸膜，亦可有轻度胸膜反应性增厚，但罕有胸腔积液，约 10%～25%患者 X 线表现正常。

（六）肺功能及动脉血气分析检查

本病的肺功能障碍明显，潮气量、肺总量及弥散量均下降，后者变化早于X线胸位改变，故为一敏感的辅助诊断的指标。本病血气分析常示动脉血氧分压低于8.0kPa，动脉血二氧化碳分压正常或偏低，pH值增高，提示有呼吸性碱中毒，但晚期亦可出现呼吸性酸中毒。Stover等提出用运动时肺泡-动脉分压差减去静息时肺泡-动脉氧分压差，如其值少于0.7kPa，对卡氏肺孢子虫病的诊断有帮助。

【诊断】 对高危患者根据有关症状，X线特征，肺功能检查结果，可考虑本病，肺组织或气管分泌物中找到卡氏肺孢子虫确诊。

【治疗】 本病病死率很高，但早期治疗效果较好，可望得到康复，故疑为本病时应立即开始试验治疗。

1. 复方磺胺甲基异噁唑（复方新诺明，TMP-SMZ） 为抗叶酸类药物，能与对氨苯甲酸竞争二氢叶酸合成酶，阻碍二氢叶酸合成。本药被认为是治疗卡氏肺孢子虫病较为理想的药物，有效率达86%。成人剂量为TMP 15～20mg·kg^{-1}/d，加SMZ 100mg·kg^{-1}/d，分4次口服，疗程14～21天，最好加服小苏打。病情严重者可用TMP 15～20mg·kg^{-1}/d加SMZ 75～100mg·kg^{-1}/d静脉滴注，疗程一周左右，病情好转后改为口服，剂量、用法、疗程同前。副反应较明显，有皮疹、恶心、呕吐、中性粒细胞及血小板减少，静脉炎等，1988年Sattler指出如将TMP的血清浓度减为5～8μg/L，可减轻副作用。

2. 羟乙基磺酸戊烷脒（pentamidine） 本药能抑制核苷酸合成DNA及RNA，同时抑制氧化磷酸化过程，故能迅速杀死卡氏肺孢子虫。成人剂量为4mg·kg^{-1}/d，深部肌注，2周为一疗程，重者可静滴。本药曾认为是治疗卡氏肺孢子虫病的首选药物，但因其副作用（如恶心、呕吐、头晕、低血压、肝肾功能及造血功能障碍、糖代谢紊乱、一过性氮质血症等）高达50%，故用者日少，但在复方新诺明过敏或无效时，本药仍有疗效。1990年Montgomery给患者用本药600mg雾化吸入，每日一次，疗程21天，疗效与口服TMP-SMZ组相当，但副作用较肌注大减，但复发率达35%，故对重症有广泛肺泡实变者，雾化吸入治疗并非首选。

3. 乙胺嘧啶（pyrimethamine）加磺胺嘧啶（SD） 前者剂量为25mg/d，后者4g/d，口服并应加小苏打以减少副作用，疗程14～28天。用以上三种药物时，均应加甲酰四氢叶酸钙6mg/d肌注，以减轻这些药对骨髓抑制作用。

4. 氯林可霉素加伯氨喹 二药单独应用均无抗卡氏肺孢子虫作用，但联合应用疗效达80%～90%，剂量氯林可霉素600～900mg静滴，每6～8小时一次，伯氨喹15～30mg，每日1次口服，疗程3周，副作用以皮疹最多见，但不影响治疗。近年来有报道用二甲基鸟氨酸（eflornithine）、trimetrexate、piritrexim（均为抗叶酸药）等新药治疗卡氏肺孢子虫病取得一定疗效。Bozzette给病人在常规疗法的基础上，口服强的松40mg每日两次共5天，然后逐渐减量，取得明显的临床效果，对重症患者使用皮质激素比不用者死亡率降低约50%。但应强调在使用激素作为辅助治疗时，必须明确诊断。

【预防】 隔离传染源，不滥用免疫抑制剂及肾上腺皮质激素，严格输血及血液制品检验和管理，反对性生活紊乱，密切观察高危人群，早期发现，早期治疗。

（刘富光）

第三节 肺吸虫病

【病原学】

肺吸虫病(pulmonary distomiasis)又称并殖吸虫病(paragonimiasis)，是并殖吸虫在肺或其它脏器寄生所引起的急性或慢性寄生虫病。此病几遍布全球，我国辽宁、吉林、浙江、广东等28个省、市、自治区均有分布，其中18个省、市、自治区有流行报道，估计全国患者达500万。世界上已知的肺并殖吸虫近40种，我国有23种，对人类致病的有8种，但流行的仅卫氏并殖吸虫和四川并殖吸虫或斯氏狸殖吸虫，后二者是否同物异名尚有争论。

并殖吸虫的第一中间宿主是川卷螺、秋吉螺等多种淡水螺，第二中间宿主是石蟹、华溪蟹、蝲蛄、沼虾等甲壳类动物，终宿主是人、狗、猫、鼠、猪、狐、貂、虎、狮等哺乳类动物，除人外这些动物都称为保虫宿主，是构成自然疫源地的主要传染源。虫卵随终宿主的痰或粪便污染水源，在28～30℃经3～6周后发育成毛蚴，毛蚴侵入多种淡水螺体内，约3个月后经胞蚴、母雷蚴、子雷蚴、最后形成尾蚴，尾蚴从螺体逸出，进入第二中间宿主淡水蟹类、蝲蛄、沼虾等的鳃、肝或肌肉等处，发育成囊蚴，终宿主或半生食或生食带有囊蚴石蟹、华溪蟹、蝲蛄、沼虾等或饮带囊蚴的溪水时，囊蚴进入胃内，经消化后尾蚴脱囊而出、穿过

肠壁进入腹腔，在脏器间停留或移行，及后多数蚴虫穿过腹腔、胸膜至肺，在肺内发育为成虫，并形成囊肿。有些幼虫尚可沿颈内动脉上行，经颈动脉管外孔、颈动脉管和破裂孔上口入颅中凹，并侵入大脑，引起脑实质病变。有些可寄生在皮下、肌肉、眼眶、心包等处，但异位寄生的幼虫多不能发育成熟产卵。自感染至成虫产卵约需2～3个月，成虫多存活5～6年，长者可达20年。由于并殖肺吸虫虫体移行、定居、虫卵以及代谢产物等刺激物损害及免疫反应，故机体出现血液中嗜酸粒细胞增高，肺或其它脏器出现小脓肿、囊肿、嗜酸性肉芽肿、“遂道”及纤维疤痕形成等病理改变。

【临床表现】

并殖吸虫病是以肺部病变为主的全身性疾病，临床表现较复杂，症状轻重与入侵虫种、受累器官、感染程度、机体反应等多种因素有关。起病多缓慢，因准确感染日期多不自知，故潜伏期难以推断，长者10余年，短者仅数天，但多在6～12个月，患者可有低热、咳嗽、咳烂桃样痰或血痰、乏力、盗汗、食欲不振、腹痛、腹泻或荨麻疹等临床表现、按其侵犯的主要器官不同，临床上可分四型。

1. 肺型　肺为卫氏并殖吸虫最常寄生的部位，症状以咳嗽、血痰、胸痛最常见，典型的痰呈果酱样粘痰，如伴肺部坏死组织则呈烂桃样血痰，90%患者可反复咯血，经年不断，痰中或可找到虫卵。当并殖吸虫移行入胸腔时，常引起胸痛，渗出性胸膜腔积液或胸膜肥厚等改变。四川并殖吸虫咳嗽、血痰少见，而胸痛、胸腔积液较多。少数患者可有荨麻疹或哮喘发作。

2. 腹型　腹痛尤以右下腹为多见，轻重不一，亦可有腹泻、肝肿大、血便或芝麻酱样便，在其中或可找到成虫或虫卵。体检偶有肝、脾、淋巴结肿大及腹部结节、肿块或腹水。四川并殖吸虫常在肝内形成嗜酸性脓肿，导致肝肿大及肝功能异常。

3. 脑型　常为卫氏并殖吸虫引起，多见于儿童及青壮年，可有头痛、呕吐、发热、视力减退、视神经乳头水肿、癫痫、偏盲、失语、感觉异常、昏迷等症状，如侵犯脊髓则引起运动障碍、腰痛、截瘫、大小便失禁等。脑脊液检查可正常或白细胞增多。

4. 结节型　以四川并殖吸虫引起多见，其发生率约50%～80%，常发生于腹、胸、背、腹股沟、大腿、阴囊、头颈、眼眶等部位，黄豆至鸭蛋大，结节为典型嗜酸性肉芽肿，内有夏科氏结晶或可找到虫体但无虫卵。约有20%卫氏并殖吸虫患者可有此症象，结节多位于下腹部及大腿皮下、或深部肌肉内，1～6cm大小，孤立或成串存在，结节内有夏科结晶，虫体或虫卵。

【实验室检查】

（一）末梢血白细胞1万～4万/mm^3，嗜酸粒细胞5%～20%，急性期可达80%以上。卫氏并殖吸虫患者痰可找到虫卵、嗜酸粒细胞及夏科结晶。

（二）免疫学检查

皮内试验、补体结合试验、后尾蚴膜试验等敏感性均95%以上，但特异性不高，与血吸虫病、华支睾吸虫病、姜片虫病等有交叉阳性反应。酶联免疫吸附试验有很高敏感性及特异性。有学者认为如酶联免疫试验阳性再加上其它两项免疫学试验阳性便可确诊本病。

（三）X线表现

各型并殖吸虫病肺部X线所见随各期病理不同而表现不一，常在两肺中下野和内侧见有小片状，结节状，内有单房或多房透亮区，周围有长短不一条索状阴影，致密点状或胸膜粘连，胸膜肥厚等阴影。这些表现皆为虫体在肺内移行所致。

【诊断】

根据流行病学资料特别是有进食生的半生的来自疫区的蟹类、蝲蛄、沼虾，临床上有长期发热、咳嗽、果酱样痰、胸痛、腹痛、腹泄、游走性皮下结节或包块、头痛或癫痫等，末梢血象嗜酸粒细胞持续增多，X线胸片有特殊阴影，痰或粪中找到并殖吸虫卵，免疫学检查阳性便可明确诊断。但应注意与肺结核、结核性胸膜炎、结核性腹膜炎、原发脑肿瘤等鉴别。

【治疗】

1. 硫双二氯酚（别丁，bitin）　口服易吸收，主要作用于虫体生殖器官，有疗效较著、副作用小、复发率低等优点，是治疗本病较理想药物，成人剂量3g/d，儿童50mg/（kg·d），分3次服，每日或隔日服药，10～20个治疗日为一疗程，必要时可重复治疗，近期治愈率84～100%。副反应有腹泻、腹痛、恶心、厌食、呕吐等，不需中断治疗。个别可出现赫氏反应或中毒性肝炎，孕妇忌用。

2. 吡奎酮（praziquantel）　为广谱驱虫药，治疗本病有服用方便、疗效高、疗程短、副反应小等优点，现已为治疗并殖吸虫的首选药物。成人剂量75mg/kg，分3次服，连服两天，总剂量150mg/kg，治愈率90%。一般需2～3个疗程。副反应有

头昏、恶心、胸闷、心悸、早搏等。

3. 外科手术 皮下包块可在局麻下切除，切开虫体可取出，如无虫体可组织切片供诊断参考。

（刘富光）

第四节 肺包虫病

【病原学】

肺包虫病（pulmonary hydatidosis）是细粒棘球绦虫的幼虫，（少数为多房棘球绦虫的幼虫）寄生在肺引起的人畜共患的地方性、流行性的肺部寄生虫病。包虫病几遍布全球，我国除西北及西南诸省及自治区畜牧业地区为主要流行区外，四川、陕西、云南、贵州、河北、辽宁及黑龙江等地亦有散发报道，其发病数以细粒棘球绦虫占大多数，多房棘球绦虫仅占 2%～3%。

细粒棘球绦虫的终宿主是犬科动物，主要是狗，其次是狼、狐等食肉动物。中间宿主以羊为主，其次为牛、马、猪、骆驼、牦牛、鹿、羚羊及野生啮齿类动物。人是其偶然的中间宿主。

细粒棘球绦虫的成虫寄生于狗的小肠内，虫卵随粪便排出，污染了草原、水源、食物或犬的皮毛等。虫卵如被中间宿主吞食，在十二指肠内经消化液的作用，六钩蚴脱壳而出，穿入小肠粘膜的毛细血管，顺血流达肝脏，大部分在肝脏寄生，少部分通过肝静脉和下腔静脉到达肺，并在肺内发育成为包虫囊肿，极少数经肺静脉入体循环到达其他器官，发育成为棘球蚴或包虫囊肿。如包虫囊肿被狗吞食，其内的原头蚴在狗小肠中发育为成虫。六钩蚴进入肺脏或其他组织后，如不被杀灭，约 3 周后可成为囊状体，即细粒棘球蚴或多房棘球蚴，感染 5 个月开始产生育囊及原头蚴。多数幼虫在 5 年左右死亡，但少数寿命可达 20～30 年，形成巨大囊肿。囊肿分内外两层，外囊为纤维包膜，内囊为虫体本身。内囊又分为两层，外层为角质层，有保护生发层及吸收营养的作用，内层为一排细胞组成的生发层，能产生育囊、原头蚴、子囊及囊液。囊液中含有毒性蛋白及以弧-5 抗原、B 抗原为主的多种抗原，这可能是囊液漏出时产生不同程度过敏反应的原因之一。育囊、子囊及原头蚴脱离发生层落入囊液中，称为囊砂。原头蚴如被播散到中间宿主的其它组织内，便可形成继发性囊肿。如被犬吞食，每一原头蚴便发育成一条成虫。

肺包虫多寄生在肺周围或叶间表面上，右肺多于左肺，下叶多于上叶，并且由于肺组织较柔软，血循环旺盛，营养充足以及胸腔负压等，故肺包虫囊肿增生速度较快，每年平均增长 2～6cm，可压迫周围支气管及肺组织出现相应症状。

【临床表现】

肺包虫病约占人体包虫病的 18.4%～22.3%，男高于女，儿童约占 25%～30%，肺内单发约占 65%～75%，多发约占10%～15%。起病缓慢，多在儿童期感染，成年后才发病。症状因囊肿大小、部位、数目、有无并发症而异，早期多无症状，或有荨麻疹，当包虫囊逐渐增大时可出现干咳、胸痛、胸闷、呼吸困难等压迫症状，肺尖部囊肿偶亦可出现 Pancoast 综合征及 Horner 综合征。当囊肿破裂时可有呛咳或咳出大量水样囊液、粉皮状内囊碎片和子囊，甚或窒息，并可出现皮肤潮红、喘息、荨麻疹甚至休克等过敏反应，偶亦可有大咯血。囊肿破裂后约 25%左右有继发感染，可出现发热、胸痛、咳嗽、脓痰、咯血等酷似肺炎或肺脓肿的症状。体征：囊肿较大时可有气管、纵隔移位，局部叩诊浊音及呼吸音减低。有并发症者体征常较明显，如伴肝包虫病或肝-肺-支气管瘘，则有肝大、黄疸或胆色素痰。儿童常出现患侧胸廓畸形、营养不良、发育障碍。

【器械检查】

（一）X 线表现

X 线检查是诊断肺包虫病的重要方法。囊肿较小时仅见密度减低、边缘不清的浸润阴影，但囊肿大于 2cm 时便可出现单发或多发轮廓较清或有外囊钙化的类圆形阴影，周围极少有炎症反应。有时可见手握球征、包虫囊呼吸征（透视下），巨大囊肿可致气管向健侧移位，心脏移位者少见。有合并症时可见新月征、双弓征、水上浮莲征、日环蚀征、游动团块征或胸腔积液积气等征象。

（二）超声波及 CT 检查

由于肺包虫囊肿多接近于肺表面，故超声波诊断的准确率高达 90%以上，并可分为单纯型、含子囊型、钙化型、感染型及破裂型等，与 CT 检查基本符合。

（三）纤维支气管镜检查

因易引起囊肿破裂故原则上不用，但对病程长、不易与其他肺部疾病鉴别者，纤支镜检查亦有一定帮助。

【实验室检查】

半数患者末梢血中嗜酸粒细胞增多，一般为 5%～10%，但亦有高达 70%者。如囊肿破裂，可在痰、胃液、胸腔液中找到囊壁碎片、子囊及原头

蚴等。免疫学检查：卡松尼（Casoni）皮内试验是目前最常用的免疫检查，敏感性较高，但特异性差，阳性率60%～90%，假阳性率10%左右。

血清免疫学检查目前常用的有补体结合试验、间接血凝试验、联酶吸附试验、对流免疫电泳试验及点免疫结合法等，后二者的敏感性、特异性均高，假阳性率低，为临床所乐用。由于肺包虫病免疫试验的阳性率低于肝包虫病，故在诊断时除内皮试验外，尚应采用二、三种血清免疫学检查，以提高诊断准确率。

【诊断与鉴别诊断】 根据流行病学，与狗、羊频繁接触史，有相应的呼吸道症状或可疑的囊肿破裂症状及体征，过敏史，典型的X线或超声波表现，皮内试验及血清学免疫试验阳性，气管排出物中找到包虫囊碎片或原头蚴便可确诊。但需与支气管囊肿、肺癌、肺转移性肿瘤、肺结核、肺脓肿、纵隔肿瘤、包裹性胸腔积液等鉴别。

【治疗】

（一）外科手术

是根治本病的主要方法。90%肺细粒棘球蚴囊肿和多房棘球蚴囊肿需要和可以手术治疗。手术方法有内囊摘除和肺叶切除两种，后者仅限于伴有明显支气管扩张、严重感染、肺组织大片毁损、外囊钙化或疑伴肺癌者。

（二）药物化疗

约有10%左右肺包虫病患者由于多发囊肿。肺功能甚差等原因不能手术或手术后复发者，需要药物化疗，但化疗效果尚欠满意。目前常用的药物有甲苯咪唑（mebendazole; MEB）30～50mg·kg/d，分3次口服，3～6个月为一疗程，治疗至少一年以上，总有效率为61.2%。丙硫咪唑（albendazole，ALB），15～18mg·kg^{-1}/d，分2次口服，28天为一疗程，间隔半月重复，一般用3～6疗程，总有效率80%左右，与MEB相比，ALB具有剂量小、疗程短、更安全的优点。上述二药的副作用有上腹部不适、低热、皮疹、头晕、粒细胞减少等，但均较轻。吡喹酮（praziquentel.pz），国内常用，20～30mg·kg^{-1}/d，分3次口服，6天一疗程，停药4周可重复1～2疗程，原头蚴死亡率仅50%左右。可术前或术后使用以杀死术中漏出的原头蚴，降低手术复发率。

【预防】

加强卫生宣传，建立防治网，加强对犬类的管理，捕杀野狗，羊、狗分居，杜绝让狗吃未煮熟的家畜内脏，对狗定期检疫，集中驱虫，加强对屠宰场管理，严格执行病死畜焚烧或深埋法规，避免与狗密切接触，不吃未煮熟食物，不喝生水等。

（刘富光）

第五节 肺血吸虫病

肺血吸虫病（pulmonary schistosomiasis）是最主要的异位血吸虫病。本病的确切发病率不详，但有50～70%的血吸虫病患者出现咳嗽、胸痛、咯血等肺部损害症状，说明本病发病率并不低。

在我国流行的是日本血吸虫病。人接触疫水，尾蚴钻入皮肤脱尾而成童虫，童虫在皮下停留24～36小时后，随血液或淋巴液经右心、肺动脉达肺血管，小部分在肺静脉内发育、成长、甚至产卵，虫卵沉积在肺中，大部分通过肺循环经肠系膜动脉进入门静脉系统，然后再到痔上静脉及肠系膜下静脉寄生、产卵，虫卵经肝静脉或门静脉侧支循环而入肺，并在肺中沉积。当童虫在肺部移行时引起了肺组织的充血、出血和嗜酸细胞浸润等机械性损伤及过敏性肺炎的病理变化，沉积在肺血管床及肺间质的成熟虫卵由于能分泌可溶性虫卵抗原，导致大量嗜酸粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞浸润以及中心部坏死，形成嗜酸性脓肿，虫卵死亡后脓肿逐渐吸收而形成嗜酸性肉芽肿，此类肉芽肿有大量类上皮细胞和异物巨细胞，形成与结核结节很相似的假结核结节，以后假结节逐渐吸收、纤维化。

【临床表现】 临床症状的轻重因入侵的童虫数、虫卵数及肺部受累范围而异。急性感染后1～2周童虫在体内移行时，由于异蛋白反应，可出现畏寒、低热、荨麻疹、咳嗽、胸痛、痰中带血、哮喘等症状，偶有干或湿啰音。末梢血及痰中嗜酸粒细胞增多，但痰虫卵常阴性。感染4～6周后，由于成熟卵虫在肺内大量沉积，可出现发热，热型和发热程度不一，重者可达40℃，毒血症等，干咳、气急、胸痛、心悸、荨麻疹、淋巴结肿大。重者可有呼吸困难、肺水肿和发绀。少数可出现肺动脉高压和右心衰竭。患者可有乏力、食欲不振、腹泻及肝脾肿大等。慢性期患者可出现血吸虫性慢性支气管炎、过敏性肺炎、支气管肺炎及胸膜炎等。极少数患者可有肺部瘢痕癌。

【实验室检查】

（一）急性期嗜酸粒细胞常增高达15%～20%，偶亦可达70%。但嗜酸性粒细胞增高与感染轻重不成比例，晚期病例增高不明显。痰嗜酸性粒细胞增多，偶可找到血吸虫卵或童虫。肝功可有

异常。大便孵化及涂片找虫卵阳性，直肠粘膜活检压片检查虫卵阳性。免疫学检查：抗原皮内试验阳性，尾蚴膜试验特异性高，阳性率可达95%以上，有早期诊断价值，但与肺吸虫病、华支睾吸虫病有交叉反应。环卵沉淀试验阳性率亦在95%以上，且很少出现假阳性，对本病早期诊断很有意义。间接血凝试验阳性率高，40分钟便可判断结果，便于现场辅助诊断。

（二）X线检查

肺血吸虫病常见的X线表现有：①肺纹理增粗呈网状：两肺中下野中内带多见，病理基础是虫卵侵入小气管、淋巴管引起损伤，导致充血扩张，管壁增厚或纤维化所致，肺血吸虫病患者90%有此表现。②粟粒样或斑点状：酷似血行播散型肺结核，但结节相对较少，大小不一，边缘模糊，多位于两肺中下野，部分可融合成片，可以鉴别。此型病理基础是肺内肉芽肿及过敏性肺泡炎，多有自限性，常于1～2个月内消退。③片状，为童虫在肺部移行时引起的肺出血或过敏性肺炎所致，常于1～2周后吸收。④片块状：慢性肺血吸虫病可有肺内片块影、边缘较清、类似炎性假瘤，为血吸虫病肉芽肿所致。

（三）纤维支气管镜检查

是近年诊断肺血吸虫病的新方法，由于有大量虫卵在肺组织及支气管粘膜下沉积，故可见粘膜充血、水肿、溃疡、支气管狭窄及粘膜下苍白的粟粒状结节，活检压片可找到血吸虫卵。

【诊断和鉴别诊断】

主要依据是在流行地区有明确的疫水接触史，具有一般血吸虫病及肺部的症状及体征，X线胸片的特殊表现，痰或纤支镜找到血吸虫卵，血嗜酸粒细胞增高，免疫学检查阳性便可确诊，但应与Ⅱ、Ⅲ型肺结核、慢性支气管炎、支气管肺炎等鉴别。

【治疗】

吡喹酮：是治疗血吸虫病的首选药，适用于各期患者，对成虫、童虫、虫卵均有作用，口服吸收迅速，0.5～1.0小时血药浓度达高峰，门静脉血药浓度10倍于周围血液，无积蓄作用，急性血吸虫病患者成人剂量为30mg/(kg·d)，分3次口服，连服4天，总剂量120mg/kg。慢性血吸虫病患者成人剂量30mg/(kg·d)，连服2天，总剂量60mg/kg。副作用为头晕、乏力、心悸、早搏等，但均轻微。至于酒石酸锑钾、呋喃丙胺、硝硫氰胺等药均趋淘汰。急性血吸虫病如中毒症状严重可适当应用激素。

（刘富光）

参考文献

1. 陈兴保，孙新，胡守锋．肺螨症的临床观察及其治疗的研究．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1990，8(3)：217
2. 王安潮，陈兴保，孙新，等．实验性肺螨的病理与胸部X线表现．中华结核和呼吸杂志，1990，13(6)：382
3. 瞿介明，何礼贤，李锡莹．卡氏肺孢子虫肺炎诊断及其进展．中华结核和呼吸杂志，1991，14(4)：236
4. 郑碧霞综述．肺孢子虫病药物治疗的研究进展．国外医学．内科分册，1993，20(6)：258
5. 黄文礼．肺吸虫病．见：崔祥宾等主编．实用肺脏病学．上海：科学技术出版社，1991，315～319
6. 陈雅棠．包虫病的研究进展，临床内科杂志，1994，11(5)：4
7. 孙铁，陈佩惠．人体包虫病的化疗．中国寄生虫病防治杂志，1990，3(3)：248
8. 张锦贤，芦树森，陶正义．经纤维支气管镜诊断慢性血吸虫病六例报告．中华结核和呼吸杂志，1989，12(4)：232
9. 林瑞炮．急性血吸虫病一例报告，浙江寄生虫病，1988，4：33
10. 李远保．肺包虫的特殊X线征象分析，中华结核和呼吸杂志，1994，17(1)：5
11. Bartlett MS, Smith J W. Pneumocystis Carinii: an opportunist in immunocompromised Patients. clin Microbiol Rev, 1991, 4(2): 137
12. Kaufman MB, DeMuria D. Corticosteroids in AIDS with pneumocystis Carinii pneumonia. Ann pharmacother, 1992, 26(7～8): 932
13. Xu Z B. Studies on clinical manifestations, diagnosis and control of paragonimiasis in China. southeast Asian J Trop Med pubilc Health, 1991, 22(Suppl): 345
14. Jerray M. Hydatid disease of the lungs, study of 386 cases. Am Rev Respir Dis 1992, 146(1): 185

第十九章　支气管哮喘

支气管哮喘是一种常见的慢性气道疾病，特征为气道炎症、可逆性气道阻塞和气道高反应性（AHR）。临床主要表现为发作性呼吸困难、咳嗽和哮鸣音。近年本病的发病率和死亡率有增高趋势，引起了世界范围内的广泛注意。

本病患病率据不同地区报告，欧洲工业国约7%，美国约3%，新西兰11%，我国约1%～4%。

【发病机制】

（一）气道炎症

哮喘的发病机理尚未完全阐明。近年随着免疫病理学的进展，认识到气道慢性炎症是哮喘发病的核心问题，虽轻症哮喘，气道也有炎症表现：炎细胞浸润，毛细血管渗漏，粘膜水肿，分泌物增多。哮喘的气道炎症涉及许多细胞、炎性介质和细胞因子的作用。肥大细胞、嗜酸细胞和T淋巴细胞是主要作用细胞。在过敏原引起的IgE介导的早期速发反应中肥大细胞激活，脱颗粒，释放组织胺，白细胞三烯（LTB_4，LTC_4），前列腺素E_2（PGE_2），血小板激活因子（PAF）等炎性介质，引起平滑肌收缩、毛细血管渗漏、粘膜水肿和粘液腺分泌增多。并召引其他炎细胞向气道转移，释放更多的炎性介质引起迟发反应。

嗜酸细胞在迟发反应和迟发反应后起更重要的作用。细胞因子白介素3（IL-3）、白介素5（IL-5）和粒巨细胞集落刺激因子（GM-CSF），引起嗜酸细胞活化。活化的嗜酸细胞又能合成释放许多炎性介质和细胞因子，包括LTC_4，PAF，PGE_2，氧自由基，IL-3，IL-5，巨噬细胞炎性肽（MIP-α）等，进一步增强和扩大炎性反应。嗜酸细胞并能释放多种有毒性的碱性蛋白、包括主要碱性蛋白（MBP）、嗜酸细胞阳离子蛋白（ECP）、嗜酸细胞神经毒素（ENP）和嗜酸粒细胞过氧化酶（EPO），能直接损伤气道上皮，导致气道高反应性。

T淋巴细胞是致炎性细胞因子的主要来源。T淋巴细胞Th_2亚群和肥大细胞产生IL-4和IL-5。IL-5促进嗜酸细胞的募集、活化、趋化和延长其寿命；IL-4对IgE的合成和内皮细胞粘附分子有上调作用。T淋巴细胞和血小板产生单核细胞趋化因子（MCP-1，MCP-3）均对嗜酸细胞的活化和趋化有很强的作用（图11-19-1）。

（二）气道高反应性

气道高反应性指气道对不同刺激的平滑肌收缩反应增高。哮喘患者可因吸入外来的过敏原，如花粉、霉菌、屋尘螨、动物皮毛垢屑，或非特异性刺激如吸入组织胺、乙酰甲胆碱、高渗盐水，或运

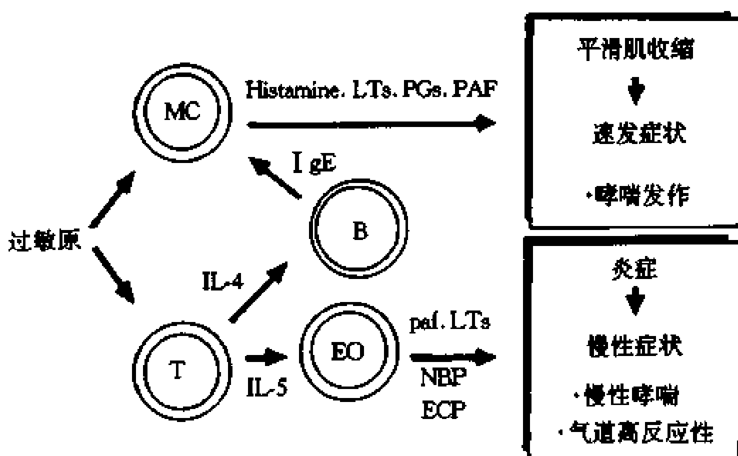


图11-19-1　哮喘的发病机制
MC—肥大细胞　B—B淋巴细胞　T—T淋巴细胞　EO—嗜酸性粒细胞

动、过度通气等引起气道收缩。气道反应性增高和增高程度，可在实验室中采用标准激发试验，如吸入浓度递增的组织胺、乙酰甲胆碱、心得安、高渗盐水，或运动激发等方法加以确定（表 11-19-1）。

表 11-19-1 激发气道收缩的因素

1. 介质： 组织胺、白三烯 C4 前列腺素 E_2 和前列腺素 $F_{2\alpha}$腺苷
2. 药物： 胆碱能激动剂（乙酰甲胆碱） β_2-肾上腺受体阻抗剂（心得安）
3. 抗原： 吸入性（花粉、动物毛皮垢屑、屋尘） 食物性（奶、蛋、果仁）
4. 物理因素： 运动、过度通气 不等渗盐水雾化吸入
5. 空气污染： 二氧化硫、臭氧、吸烟、强烈气味
6. 口服药物： 阿司匹林　苯甲酸、酒石酸盐
7. 其他： 寒冷、胃液返流

气道高反应性增高是气道炎症引起上皮损伤的后果。上皮损伤后纤毛上皮剥脱，外来刺激容易通过上皮屏障，上皮下感觉神经末梢暴露易受刺激以及来自上皮细胞的上皮松弛因子减少均与气道高反应性有关。

（三）神经机制

肾上腺素能神经、胆碱能神经和非肾上腺素能非胆碱能神经（NANC）对气道平滑肌的张力，气道粘液腺分泌，微血管血流和通透性和炎细胞释放介质有调节作用。炎性介质与神经递质之间相互关连。通过神经机制可加重或减轻气道炎症。

哮喘的自主神经功能障碍主要表现胆碱能神经功能亢进。中枢性迷走神经张力增加，气道粘膜内刺激感受器和迷走神经末梢 C 纤维受炎性介质的刺激可引起反射性支气管收缩。并能加强胆碱能神经节后神经末梢释放乙酰胆碱。乙酰胆碱通过效应细胞的胆碱能 M 受体，引起平滑肌收缩和腺体分泌增强。哮喘患者气道胆碱能神经 M 受体的数量增多，功能增强。肾上腺族能神经 β_2-受体激动可引起气道平滑肌舒张。哮喘患者肾上腺素能 β_2 受体功能下降，与超负荷刺激使肾上腺素释放减少和长期规律应用 β_2-激动剂使 β-受体的敏感性降低有关。是否存在原发性“β 受体阻滞”尚有争议。气道的 NANC 神经系统能调节支气管口径的大小。NANC 神经末梢释放血管活性肽（VIP），具有松弛气道平滑肌、扩张血管，并能抑制肥大细胞释放介质和加强粘液纤毛清除功能等作用。NANC 神经释放的另一类神经肽，包括 P 物质（SP），神经激肽 A 和 B（NKA，NKB），则有支气管收缩作用，并引起血管通透性增高和粘液分泌增强，加重气道炎症。

（四）个人和环境因素

特应性：流行病调查结果表明哮喘与特应性素质有关。但人群中约 40% 抗原皮肤试验呈阳性反应，仅有 7% 左右患哮喘，而且有些哮喘病人并无特应性。儿童和青年哮喘患者，抗原皮肤试验阳性常伴有气道反应性增高。花粉哮喘的发病与吸入花粉引起的抗原-抗体反应明显相关，常有明显的季节性，同时其他非特异性激发如运动激发试验可呈阳性反应。特应性是某些哮喘患者发病的重要因素但不是直接原因。

遗传因素：哮喘有家族聚集性，家系调查表明哮喘患者近亲中各种过敏性疾病和哮喘的患病率高于一般人群，已证实特应性体质、血清总 IgE 水平、特异性 IgE 水平和抗原皮试阳性受遗传控制，染色体有遗传基因表达。近亲繁殖的动物和孪生子研究亦认为气道高反应性可能有遗传因素。

【病理】

哮喘致死者肺充血，过度充气，肺段和亚肺段广泛阻塞，气道粘液栓中含有炎性渗出物和浆蛋白和脱落坏死的上皮细胞，气道表面上皮损伤脱落，有时可见鳞状上皮化生。上皮基底膜增厚，网状层增厚尤为明显，可有透明性变。小血管扩张、充血和水肿。支气管壁细胞浸润，以嗜酸细胞和淋巴细胞为主。支气管平滑肌肥大，肌纤维增多。粘液腺和粘液分泌细胞体积增大，杯状细胞增多，支气管壁增厚。稳定的轻型哮喘患者，经纤维支气管镜取支气管粘膜活组织检查，亦可见支气管壁表面上皮细胞的破损脱落，粘膜下网状层增厚和炎细胞浸润，肥大细胞和中性粒细胞增多。嗜酸细胞、T 淋巴细胞增多。主要包括活化的 T 淋巴细胞（CD_3^+ 和 CD_4^+），伴有活化的 B 淋巴细胞（CD_{25}^+）和活化的嗜酸细胞（EG_2^+）。

【临床表现】

症状与体征

哮喘的临床症状因发作的轻重和支气管狭窄的程度而异。典型的症状为发作性呼吸困难、胸闷、咳嗽和哮鸣，有时咳嗽为唯一症状。哮喘症状可在数分钟内发作，用支气管扩张药可很快消失。常有明确的既往发作史，因某种激发因素如运动，接触

某种致敏物，上呼吸道感染，或精神刺激引起。哮喘发作的严重程度除根据临床症状外，体征和客观检测更为重要。哮喘发作时胸部检查，常呈过度充气状态，有广泛的哮鸣音，呼气音延长。但非常严重的哮喘发作，气道阻塞，呼吸无力，哮鸣音可不出现。哮鸣音亦可因肺部其他病症引起。因而哮鸣不是哮喘气道阻塞轻重程度的可靠指标。呼吸辅助肌胸锁乳突肌收缩加强，呼吸频率和心率增快，奇脉，胸腹反常运动，紫绀，意识障碍，提示病情严重。

【实验室检查】

（一）周围血白细胞数和分类

一般正常，低密度嗜酸细胞增多。痰中含嗜酸细胞增多，可见嗜酸细胞退化形成的夏科雷登(Charcot leyden)结晶和脱落的气道上皮细胞形成的Creola小体。

（二）胸部X线检查

一般显示两肺过度充气，无肺实质性浸润。哮喘的患者X线检查的主要目的是排除合并症如肺部感染，肺叶或肺段不张，气胸或纵隔气肿等，并注意心脏情况。

肺功能检查：

哮喘急性发作时，气道狭窄，阻力增大，一秒最大呼气容积（FEV1），和最大呼气流率（PEF）降低，其他指标改变包括肺活量（VC）降低和肺总量（TLC）增高。PEF是十分有用的指标，因其简便可以用微型峰流速计反复测定。

吸入浓度递增的组织胺或乙酰甲胆碱进行支气管激发试验，测定气道反应性。气道反应性增高可以作为诊断哮喘的客观佐证。

血气分析：

严重哮喘发作，或长时间发作支气管扩张药无效的病人，应进行血气分析，可有不同程度的低氧血症，中度哮喘发作，一般有动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)降低，和pH值增高。低氧血症引起的反射性肺泡通气过度，导致低碳酸血症和呼吸性碱中毒。血气检查有两个目的：①低氧血症的程度反映通气/血流比例失调的程度，可客观评估病情严重。②PaO_2降低而$PaCO_2$“正常”或增高，提示严重气道阻塞，呼吸衰竭。

【诊断】

哮喘患者一般根据病史，典型的症状，发作时的体征和用药效果，不难确定诊断。肺功能的监测为判断哮喘的严重程度提供客观依据。

1．最大呼气流速（PEF）和第一秒最大呼出容量（FEV_1）测定　可采用微型峰流速计测定，方法简便，适用于家庭或医院中随时观测病情和预后。PEF与FEV_1降低与气道高反应性显著相关。PEF测定每天需测两次，清晨和10～12h后各测一次或用支气管扩张剂前后各测一次。计算每日PEF变异率。

$$\text{PEF变异率} = \frac{\text{最高PEF} - \text{最低PEF}}{\text{最高PEF}} \times 100\%$$

PEF低于预计值或本人最佳值的80%提示气道阻塞，PEF变异率＞20%，提示可逆性气道阻塞，病情不稳定，需要进一步治疗。

2．支气管扩张试验　吸入β_2激动剂（如舒喘灵400μg）后15min，FEV_1或PEF下降15%以上为阳性，提示可逆性气道阻塞。

3．气道反应性测定（支气管激发试验）　须在哮喘缓解期进行。一般采用组织胺或乙酰甲胆碱吸入浓度成倍递增，吸入每一浓度后测FEV_1，以FEV_1降低至吸药前基础值的80%时组织胺或乙酰甲胆碱激发浓度（PC_{20}值）作为判定气道反应性的指标。PC_{20}值＜8mg/ml表明气道反应性增高。气道反应性愈高PC_{20}值愈低，与哮喘的轻重程度相关。

4．过敏原皮肤试验　采用多种抗原浸液的稀释液0.02ml皮下注射，或用挑刺、划痕方法。15min后局部丘疹≥5mm，伴有红晕或伪足者，为阳性反应。皮肤试验结果与抗原吸入不完全一致，并不能作为查明过敏原的确切依据，需结合病史中接触抗原与哮喘发作的关系加以分析。

【特殊类型的哮喘】

（一）职业性哮喘

由于作业环境中的致敏物质引起的哮喘，称职业性哮喘。能引起职业性哮喘的物质很多。包括植物性微粉尘，如花粉、谷粉，动物身体成分，菌类抗原，花粉，菌类孢子如木耳孢子、黑穗菌孢子，药物、化学物质等。在我国常见的职业性哮喘主要有异氰酸脂（TDI）哮喘，谷物哮喘，木尘哮喘，蚕丝业哮喘和金属哮喘六类。

职业性哮喘的诊断依据：①患者有哮喘症状；②肺功能检查证明有可逆性支气管狭窄和气道高反应性；③有职业致哮喘物质接触后哮喘发作病史，脱离环境后哮喘发作减轻或消失；④职业性抗原或意异性支气管激发试验阳性。抗原特异性抗体检查特异性IgE测定免疫吸附试验，酶联免疫及荧光分析等有助于病因诊断。致敏原皮肤试验和吸入诱发试验有危险性，必须严密监护。

（二）阿司匹林哮喘

哮喘患者中10%～30%不能耐受阿司匹林，口服阿司匹林后1～2h发生鼻炎和哮喘症状，女性多见，多在30～40岁发病。多数患者亦不能耐受其他非激素性抗炎药物。阿司匹林过敏、哮喘和鼻息肉同时存在时称阿司匹林过敏三联症。约占哮喘的2%～3%。阿司匹林哮喘的发病机制未明，多认为与抑制环氧化酶有关。致使花生四烯酸的代谢转向脂氧化途径，白细胞三烯（LTC_4，LTD_4）产生和释放增多引起支气管收缩；前列腺素E减少导致肥大细胞膜的不稳定，释放过多的组织胺和LTB_4引起气道收缩和炎症反应。阿司匹林哮喘的诊断根据病史和临床特征。患者服用阿司匹林或其他非类固醇类抗炎药物后数分钟至数小时发生哮喘症状，伴有血管运动性鼻炎，面色潮红。患者常有多年鼻炎、鼻息肉史。血液嗜酸细胞可增多；诊断性试验常采用口服法：间歇依次口服剂量递增的小量阿司匹林，每次间隔3h。服药后FEV_1或PEF降低15%以上为阳性反应。试验须在缓解期FEV_1 >15L，严密监护之下进行。

（三）运动性哮喘

剧烈运动可引起哮喘发作，称运动哮喘（EIA）。运动对哮喘患者是一种非特异刺激，70%～90%哮喘患者运动试验阳性（次极限量运动后FEV_1或PEF较基础值下降15%以上）。运动诱发哮喘机制未明，可能与运动时过度通气气道水分和热丢失引起的温度降低和渗透压改变有关。并有实验研究表明，运动刺激肥大细胞释放炎性介质增多引起哮喘。

【鉴别诊断】

多数哮喘患者根据发作时症状、体征和过去发作的历史，诊断不难，有时须与以下病症鉴别。

1. 急性左心衰竭　多因左心室排血不足，或左心房排血受阻引起静脉及毛细血管压力增高，液体从毛细血管渗漏至肺间质和肺泡甚至气道中，发生肺水肿。表现为突然气急，端坐呼吸，发绀。咳嗽，心率增快，两肺广泛哮鸣，与哮喘相似。但患者有高血压心脏病，冠心病，重度二尖瓣狭窄等有关病史及其他心功能障碍表现。心脏扩大，粉红色泡沫状痰，心尖区奔马律和两肺广泛湿啰音有助于肺水肿的诊断。

2. 上呼吸道阻塞　因水肿、异物、肿瘤等引起。局部可以听到哮鸣，与哮喘时两肺广泛哮鸣不同；支气管扩张药无明显效果，喉镜或纤维支气管镜检查可明确诊断。

表11-19-2　职业性哮喘抗原来源和职业

	抗原来源	有关职业
植物性粉尘	谷物粉	农民，谷物处理和加工
	面粉	食品业
	饲料	饲养业
	木材	锯木业、伐木业
	茶	制茶业
	咖啡豆	制咖啡业
动物排泄物或分泌物	家禽、蛹、蛾	养蚕业、丝绸业
	鸽	养鸽业
	猪粪、动物毛	饲养员、兽医、动物爱好者
	贝壳、珍珠粉	贝壳、珍珠加工业
花粉和菌类孢子	花粉	栽培、采摘、加工业
	木耳孢子	
	黑霉菌孢子	
	蘑菇	
药物·化学物质	青霉素、头孢菌素、螺旋霉素、甲氰咪呱等	药房、医院工作及制药业
	异氰酸盐、邻苯二甲酸	油漆、塑料、涂料业
	松香和焊接剂	焊工
	活性染料	染料业
	过硫酸盐	美容业
	乙二胺、对苯二胺	涂料和橡胶业

3. 局限性支气管狭窄　肺癌引起的支气管狭窄比较常见，有局限性持续性哮鸣音，同时可有咳嗽咯血，和肺癌的肺外表现，与哮喘不同。

4. 慢性支气管炎　长期咳嗽咳痰。常伴有肺气肿和阻塞性通气障碍，气道反应性可以增高，与气道口径缩小有关。慢性支气管炎常因感染时炎性刺激引起平滑肌痉挛而有哮鸣，感染控制后哮鸣消失。

5. 肺曲菌病　临床表现以反复哮喘为特征，咳嗽，痰呈粘稠团块或索状，或咯出树枝状支气管管型。X线检查可见肺段性不张和手指状粘液嵌塞征。周围血白细胞数和IgE增高，曲菌抗原皮肤试验可见速发型，迟发型，或双相反应。皮质激素治疗有效。

【治疗】

哮喘是一种慢性病需要长期有计划的治疗，保持疗效和预防复发。

（一）药物治疗

包括支气管扩张剂和抗炎药的配合应用。支气管扩张剂能松弛支气管平滑肌，主要起缓解或阻止支气管收缩作用。抗炎药控制和预防支气管炎症的

发展，降低气道反应性。

1. 支气管扩张剂

1）β_2-激动剂：是目前最常用的支气管扩张剂，能使收缩的支气管平滑肌舒张，改善气道狭窄，增加通气流率。常用的β_2-激动剂有羟甲叔丁肾上腺素（salbutamol，沙丁胺醇，舒喘灵，喘乐宁），叔丁喘宁（terbutaline，博利康尼）和酚丙喘宁（fenoterol），均属短效β_2-激动剂，作用时间4～6h，能迅速缓解气道平滑肌痉挛，对解除急性哮喘症状可作为首选药物。长效β_2-激动剂美喘清（procaterol）作用12h，施立稳（salmeterol）和bambuterol，作用长达12～24h，适用于夜间哮喘。β_2-激动剂主要用于减轻急性症状，对气道炎症作用很小。有人观察长期用β_2-激动剂患者，支气管肺泡灌洗液中炎细胞并不减少，反而增多，并可能引起β_2受体功能下调和气道高反应性愈加增高，因而不主张长期规律用药。

β_2-激动剂用药方法以吸入法最为可取，其优点为高浓度的药物直接作用于气道局部，作用迅速并可避免全身性副作用。雾化吸入通常使用手持定量雾化吸入器（MDI）。若病人配合有困难（重病，小儿）可加用贮雾瓶（spacer），使雾化释出的药物在瓶中停留数秒，病人可从容吸入，并可减少雾滴在口咽部沉积引起刺激。干粉吸入器可避免使用可能有害的氟里昂喷雾剂。应教育病人学会正确使用雾化器，以保证有效的吸入剂量。

口服β_2-激动剂，如沙丁胺醇2.5mg每日三次，15～30min起效，副作用较少，可有心悸，心率增快，震颤比较多见系骨骼肌β_2-受体激动所致。重度哮喘发作，气道阻塞影响吸入治疗效果，可经肌肉注射或静脉途径给药。如沙丁胺醇0.5mg静脉滴注，滴速2～8μg/min。

2）氨茶碱：含有黄嘌呤集团，有舒张支气管作用。以氨茶碱和茶碱控释剂最为常用。氨茶碱用于临床治疗哮喘已50余年，其作用机制仍未阐明。传统概念认为茶碱通过抑制磷酸二脂酶，提高平滑肌细胞内cAMP浓度而起平滑肌舒张作用，现此说法已难成立，因临床治疗剂量对此酶影响很少，其他更强的磷酸二脂酶抑制剂并无扩张支气管作用。茶碱的平喘作用可能涉及对腺苷受体的拮抗作用，刺激肾上腺素分泌，增强呼吸肌收缩，和增强气道纤毛清除功能。口服氨茶碱一般剂量为每日6～10mg/kg。氨茶碱控释剂可用于控制夜间哮喘发作。氨茶碱静脉推注或滴注仅用于重症，首次剂量6mg/kg，维持量0.8mg/（kg·h）r。注射浓度不宜过高，速度不宜过快，以防中毒症状发生。最好在用药开始即监测血浆茶碱浓度，安全有效的浓度为6～15μg/ml。发热，妊娠，小儿或老年；肝脏疾病，心功能或肾功能不全，及甲状腺功能亢进者慎用。合用甲氰咪胍、喹诺酮、大环内脂类药物可影响茶碱代谢而排泄缓慢，应减少用药量。双羟丙茶碱（喘定）效果较氨茶碱差，副作用较少。

3）抗胆碱药物：吸入抗胆碱药物可以阻断节后迷走神经通路，降低内源性迷走神经兴奋，并阻断因吸入刺激物引起的反射性支气管收缩，但不能抑制抗原引起的速发和迟发反应，和运动后的反应。一般而言，抗胆碱药物扩张支气管的效果较β_2激动剂为弱，起效缓慢，可作为辅助药物。在哮喘急性发作时，两者有协同作用。使用β_2激动剂有较大的副作用（如心动过速）时可使用此类药物。对有慢性支气管炎症状，咳嗽明显的病人效果较好。溴化异丙阿托品口服吸收不良，主要用于雾化吸入，每揿20～40μg，约5min起效，维持4～6h。

2. 抗炎药

1）糖皮质激素：抗炎药能阻止气道炎症的发展和降低气道高反应性，对哮喘有治疗和预防作用。糖皮质激素：是目前治疗哮喘最有效的抗炎药物。常用的合成糖皮质激素有可供口服的强的松和强的松龙等，可供注射用的氢化可的松和甲基强的松龙等，以及吸入用二丙酸倍氯松（必可酮，beclomethasone dipropionate，BDP）和丁地米松（budesonid）。

糖皮质激素作用于哮喘气道炎症有关的多种细胞，包括嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、T淋巴细胞、肺泡巨噬细胞、上皮细胞和血管内皮细胞。主要通过以下途径发挥抗炎效应：①加强或抑制基因转录，影响细胞因子及其受体的合成；②增加内源性磷脂酶A_2抑制物一调脂素（lipocortin）的生物合成，干扰花生四烯酸代谢，减少炎性介质如LTS、PGS和PAF等产生；③抑制嗜酸性粒细胞的增殖、活化与趋化；④抑制细胞粘附分子的表达；⑤重建细胞膜上的β_2-受体，防止长期用药引起的β_2受体下调，恢复其对β_2激动剂的敏感性。此外，糖皮质激素对肺泡巨噬细胞产生NO（有增加气道血流量和血浆渗出作用）和上皮细胞合成内皮素-1有抑制作用；并能促进神经内肽酶的合成，减少NANC神经递质P物质等。这些均有助于哮喘的控制。

2）色甘酸二钠：是目前治疗哮喘最好的非激素类抗炎药，其机制尚未完全阐明。以前认为色甘

酸二钠能稳定肥大细胞膜，抑制介质释放，能预防抗原、运动和冷空气等引起的速发反应。近年的研究表明，色甘酸二钠对迟发反应也有一定的预防效果。该药尚能抑制气道感觉神经末梢C纤维，减轻哮喘的咳嗽症状和降低组织胺气道反应性。色甘酸二钠与皮质激素合用有协同作用。在皮质激素撤离后应用色甘酸二钠可使哮喘继续得到控制。但是，色甘酸二钠的效果逊于皮质激素，且存在较大的个体差异，小儿反应优于成人，因其副作用很小，可列为小儿患者的首选药物。常规用量20mg，2～4次/日，口服4～6周为一疗程。

3）nedocromil作用与色甘酸二钠相似，在欧洲较为常用，粉剂吸入4mg，2～4次/日。

4）其他抗炎药物：①酮替芬：新型抗组胺药，对PAF引起的气道炎症有阻抑作用，长期应用可能对慢性轻型哮喘有效。常用量1～2mg/d，口服。主要副作用为嗜睡和倦怠。②氨甲蝶呤：对慢性哮喘有替代皮质激素的作用，用于皮质激素依赖性患者可能减少激素的用量。因此药能引起肺纤维化、造血系统和肝脏损害，一般仅用于个别重症难治患者。

其他免疫调节药物如环孢菌素，axathioprine；金盐制剂、竹桃霉素均有抗炎作用和激素替代作用，毒副作用较大，确切疗效尚须进一步研究。

（二）慢性哮喘分级药物治疗

根据哮喘的病情分为轻、中、重三级，采取不同的药物治疗方案

轻度：其基础肺功能正常但气道反应性增高，短暂轻微气道阻塞症状发作次数少于每周两次，FEV1或PEF>80%预计值或本人最佳值。一般仅需在有症状时，按需吸入β_2兴奋剂即可控制，不需使用皮质激素。

中度：发作频繁，每周两次以上，夜间哮喘，>2次/月，FEV1或PEF 60%～80%预计值，对β_2激动剂反应不佳或环境中有触发物存在时，除按需吸入β_2激动剂和加服缓释型支气管扩张剂外，应考虑联合使用抗炎药物。吸入BDP 400μg/d，常可有效地缓解症状。如仍不能控制哮喘发作，且有病情恶化表现（PEF继续降低，夜间哮喘加重）可增加BDP吸入量至800μg/d，或给一短程皮质激素口服治疗。如强的松20～30mg/d，单剂或早晚分服，连续3～7天，停服或减量停服。若哮喘症状不再出现，肺功能保持正常，可不再使用。一般认为慢性中度哮喘常很脆弱，病情不稳定，容易急性发作，对所有这类患者，都应给予皮质激素吸入治疗，这样可有效地减轻症状，减少支气管扩张剂的用量和改善肺功能，但气道的反应性改善需数周至数月。

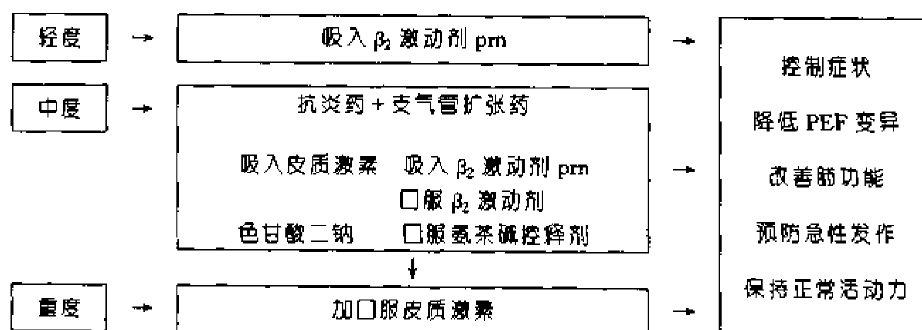
重度：频繁发作和夜间发作，PEF或FEV1<60%预计值。在使用大剂量支气管扩张剂和吸入糖皮质激素不能控制时，需在上述中度患者治疗的基础上较长时期口服皮质激素治疗。在医生监督下服用最低有效量，每日或隔日给药。密切注意激素不良反应如高血压、糖尿病、骨质疏松，白内障和精神改变等，可试用较大剂量的BDP吸入以减少激素的口服量。吸入时使用贮物器可预防或减少声音嘶哑和咽部念珠菌病等局部不良反应的发生（表11-19-3）。

（三）回避或控制触发因素

回避或控制触发因素可减轻症状，并可长期减轻气道炎症和气道高反应性。哮喘患者应尽量明确哮喘的触发因素注意室内外环境的改善，减少环境中抗原和刺激物的浓度，防避和控制尘螨、动物性抗原和职业性致敏物及有关的某种食物。室内刺激如吸烟、喷雾、烹调油烟以及口服药如阿司匹林或非激素抗炎药β受体阻滞药（心得安）和放射显影剂等均可诱发或加重哮喘，应注意防避。

（四）特异性免疫疗法

表11-19-3 慢性哮喘用药的指征和方法



对于明确存在特异性抗原，无法回避且用药物治疗不能很好控制症状的轻-中度过敏性哮喘，可用特异抗原的提出液进行特异性减敏治疗，减轻因某些过敏原如屋尘螨，花粉激发的哮喘症状。可用于有肯定的过敏原难以回避，适当药物不能控制症状的患者。一般浓度 10^{-5}开始，皮下注射 0.1ml，每周注射 1～2 次，每一浓度注射 5～10 次，下一浓度增加 10 倍，至 10^{-2}维持常年或季节性注射对部分病人有效。必须注意所用脱敏抗原的纯化程度。有些病人（如妊娠期）对过敏原的敏感性增高，可能引起严重的过敏反应。

流感疫苗可用于中度和重度哮喘，取自灭活的病毒，应用较为安全。

（五）哮喘急性发作的处理

哮喘急性发作指病人出现进行性加重的气喘、咳嗽、胸闷。常有呼吸窘迫。呼气流率明显下降，FEV1 或 PEF 测定症状更能客观地反映气流受阻的严重程度。

治疗目的：①尽快缓解气道阻塞；②纠正低氧血症；③恢复正常肺功能；④预防进一步发作加重或再次发作。

哮喘急性发作通常反映长期治疗的失败，或因暴露于某种空气中的抗原或致敏物；误用药物如 β_2 阻滞剂、非激素抗炎药，或原因不明。哮喘急性发作常进行性恶化，可以致死。严重发作及死亡的原因与医生和病人对病情认识不足，警惕性不高未及时充分治疗有关。成功的治疗取决于密切观察病情，监测肺功能掌握气道阻塞的严重程度，及时使用皮质激素。随访和教育病人注意预防下一次的严重发作。

1. 轻至中度急性发作的处理　开始 1h 内，吸入短效 β_2 激动剂如舒喘灵每 20min 2～4 揿，一般能迅速缓解气道阻塞症状，若反应良好 PEF 回升至 80%以上并持续 3～4h 以上，可回家治疗，继续间断吸入支气管扩张药，亦可加用缓释氨茶碱控制夜间发作。若单用 β_2 激动剂吸入 1h 症状无改善，PEF 50%～70%应使用皮质激素以加速哮喘的缓解，并可静脉注射氨茶碱，继续观察监测 PEF、脉搏和血氧饱和度。

2. 重度急性发作的处理　严重急性发作，PEF <50%预计值（或个人最佳值）用支气管扩张剂无明显改善，病情进一步恶化，PaO_2 < 8.0kPa (60mmHg)，$PaCO_2$ > 6.67kPa（50mmHg），可危及生命应在医院迅速处理：

给氧：用鼻导管或面罩吸氧，保持 PaO_2 > 8.0kPa（60mmHg），$SaO_2 \geq 90\%$，监测血氧。

支气管扩张剂：β_2 激动剂吸入，使用 MDI 或用氧气为气源雾化吸入沙丁胺醇，可加溴异丙托品 0.25～0.5mg，每 20～30min，1h，或用贮气罐给药每次 2～8 揿。如果无效可皮下注射、肌肉注射或静脉注射，但应密切注意心血管副作用。急性过敏或有血管性水肿用 β_2 激动剂无效者可皮下或肌肉注射麻黄素 0.2～0.3mg。

氨茶碱静脉注射一般认为效果并不高于足量 β_2-激动剂，但有助于改善呼吸功能和延长 β_2-激动剂的作用时间。一般用于住院急重哮喘患者，应进行血浓度监测并注意影响茶碱代谢的因素。

皮质激素：支气管扩张剂效果不佳者必须及时应用；支气管扩张剂有效者亦须加用皮质激素以加速急性发作的缓解。皮质激素口服和静脉给药同样有效，起效时间 4～6h。通常静脉滴注氢化考的松 100～200mg，每 4～6h，或甲基泼尼松 2mg/kg，每 4～6h。病情好转（一般 24～72h）可改为强的松口服每日 30～40mg。如症状继续好转，每三日减日量 5mg 至停服。有的患者皮质激素难以撤离，可减至最小维持量，或改用二丙酸倍氯松雾化吸入，或试用色甘酸二钠。

其他药物：抗生素不能控制哮喘性炎症，于患者有发热、脓性痰或 X 线检查提示合并细菌感染时可以应用。“化痰药”常对症状无益，反而可能加重咳嗽和气流阻塞。禁用镇静剂以防抑制呼吸。环磷酰胺，环孢霉素，速尿，硫酸镁等对难治哮喘的效果尚不明确。

补液：哮喘重度发作时，因努力呼吸和大量出汗易脱水，痰不易咯出，应适当补液并注意纠正酸碱平衡和电解质紊乱。

机械通气：重度哮喘经积极治疗一般可以缓解，少数（1%）呼吸衰竭患者须建立人工气道和机械通气。目的在于改善低氧血症使患者脱离生命危险，同时纠正高碳酸血症和恢复呼吸肌的疲劳。但在严重哮喘状态下气管插管和使用呼吸机，技术上困难较大，合并症多，必须严格掌握适应证。

机械通气的指征为：① PaO_2 低于 6.7kPa (50mmHg)；②意识障碍半昏迷或昏迷；③呼吸肌疲劳象严重，不能说话，哮鸣音减弱或消失；④ $PaCO_2$ 在 6.7kPa（50mmHg）以上。

气管插管应选择口径较大的气管导管、机械通气的同时，照常应用支气管扩张剂和大剂量的皮质激素，必要时用镇静剂或肌松剂。

哮喘在发作的情况下，气道阻力和气道内压显

著升高，肺泡内压增高，机械通气方式宜采用低潮气量辅助通气或压力支持通气（PSV），哮喘患者采用呼气末正压（PEEP）治疗是否适宜，尚有争论。因严重哮喘发作时已存在内源性终末呼气正压（DGPDi），肺泡充气过度，呼气期由于呼吸肌收缩胸内压增高，小气道闭陷，气道阻力增加，呼气流率降低，肺泡内压增高，于呼气末肺泡压可高于大气压。在这种状态下若加用气道正压通气（CPAP）或PEEP治疗。一方面可提高气道内压，降低肺泡压与气道压的差值，有利于降低气道阻力和呼气功；另一方面可能使肺泡过度膨胀加重，招致气胸等气压性损伤，应用必须慎重。

正压通气影响静脉血回心，可导致心排出量下降、血压下降和组织低灌注，应注意在机械通气前充分补液以扩充血容量，机械通气期间注意气道湿化，以防止支气管内粘液栓形成。

【预防】

哮喘的预防包括：去除危险因素；早期诊断和治疗，防止病情发展；积极控制症状，防止病情恶化和减少并发症。

1. 有特应性素质者，应行环境控制，减少与空气中的抗原接触，戒除吸烟和被动吸烟。婴儿出生后乳营养，避免高抗原饮食一年。预防呼吸道感染。职业哮喘可通过选择职业进行预防。

2. 避免和消除触发因素，若无法避免，提前用药预防如在运动前或进入接触敏感物的环境前，用 β_2 激动剂或是色甘酸二钠。

3. 早期诊断和合理治疗防止病情发展恶化，减少合并症。

4. 教育患者加强自我管理　为了预防哮喘发作，患者应能识别哮喘发作的早期信号、及时合理用药。发作时要镇静、休息，保持足够的液体摄入量，按医嘱进行处理。学会正确使用微型PEF测量器自行监测PEF。

5. 医生和有关保健人员除提出合理的治疗计划外，应充分认识哮喘的潜在危险型和合理管理的有效性，加强与病人的联系，对病人进行自我管理教育。

【预后】

哮喘的转归和预后因人而异，一般而言，儿童哮喘约20%～30%在青年期症状消失，气道反应性恢复正常。轻症容易恢复，病情重、气道反应性增高明显或伴有其他过敏性疾病者不易痊愈。中年患者痊愈率低，发作频繁，肺功能降低，和伴有慢性支气管炎或（和）肺气肿者不易痊愈。成年哮喘患者肺功能障碍可逐步发展为慢性阻塞性通气功能障碍。儿童和青年哮喘患者的可逆性气道阻塞是否容易发展为成年后的慢性气道阻塞，尚未证实。发展为不可逆气道阻塞致早期死亡的因素不明。皮质激素治疗对预防不可逆性气道阻塞有重要价值。

（孙　滨）

参考文献

National institute of health USA. Global strategy for asthma management and prevention. Washington DC: Medical communications resources, 1995. 2～7

第二十章　肺血栓与肺栓塞

肺栓塞（pulmonary embolism）是内源性或外源性栓子堵塞肺动脉或其分支导致肺循环障碍的临床和病理生理综合征。肺栓塞发生肺出血或坏死者称肺梗塞。肺栓塞栓子主要是血栓，亦可能是脂肪栓、瘤栓、菌栓、气栓、骨髓或羊水栓等。

【流行病学与病因学】

美国每年约有70万肺栓塞患者，20%～30%死亡，占死亡原因的第三位。仅次于肿瘤和心肌梗塞。我国尚无确切的流行病学资料。

多数肺栓塞与某些疾病和易发因素有关，如下肢静脉炎或血栓、近期手术、长期不活动、慢性心肺疾病、肿瘤、孕妇或口服避孕药，肥胖等。

1. 年龄与性别　肺栓塞发病率随年龄增长而增加，50～70岁发病率显著高于其他年龄组，男性多于女性，男:女为1.24:1。

2. 静脉血栓　肺栓塞约有40%为原发性肺栓塞与深静脉血栓（DVT）有关。美国每年约有30万住院患者有静脉血栓，其中5万人死亡，是第三位最常见的心血管疾病。血栓多数来自盆腔静脉、髂静脉、股静脉、腘静脉和腓静脉，约占95%。前列腺静脉少于50%。静脉血栓脱落原因可能与静脉内压突然升高或静脉内血流突然增多有关。

3. 近期手术和创伤　约36%肺栓塞有3个月内的手术史，主要有骨科、产科肿瘤、腹部大手术，还有冠状动脉搭桥术、肾移植和脾切除。约6.1%在创伤后并发肺栓塞。

4. 心肺疾病　12%肺栓塞原有心脏病，如风心病、冠心病、感染性心内膜炎，尤其合并房颤和心力衰竭时易发生肺栓塞，心腔内附壁血栓脱落造成。有研究报告原有心肺疾病比无心肺疾病患者易合并肺栓塞。

5. 肿瘤　4.3%肺栓塞原有肿瘤。多为胰腺癌、肺癌、结肠癌、泌尿系癌、胃癌和乳腺癌。

6. 凝血机制改变　仅有少部分年轻患者由于缺乏抗凝因子，如蛋白S、蛋白C、抗凝血酶Ⅲ和血浆酶原缺乏形成的高凝状态引起肺栓塞。还有真性红细胞增多、血小板变性、高脂血症等易形成血栓致肺栓塞。

7. 其他　1%肺栓塞患有系统性疾病，如风湿病、系统性血管异常等。还有长期不活动、肥胖、口服避孕药等危险因素。

【病理和病理生理】

由于肺栓塞大小及数目不同、阻塞部位及范围不同，结果也不同。

①大块栓子阻塞肺总动脉或骑跨左右肺动脉，可使患者突然死亡。②大块或广泛肺栓塞使约50%以上肺动脉突然堵塞，引起急性肺动脉高压导致急性肺心病、急性右心衰竭。③较小的肺动脉（直径3mm以下）栓塞或血栓形成，使肺动脉叶以下分支堵塞，伴有该处支气管动脉循环障碍，该区肺组织中断血流供应、肺组织出血性坏死形成肺梗塞。④当肺栓塞不足以引起急性肺心病及肺梗塞，部位局限，则仅有轻度呼吸循环障碍。

（一）病理改变

1. 急性肺栓塞　急性肺栓塞引起猝死通常是肺总动脉或左右肺动脉阻塞，血栓可能存在于右心。血栓特征为新鲜、圆柱型，可为干性或脆性的，表面、切面为深红色，由血小板、纤维蛋白、血细胞组成。因为栓子对肺动脉的压力，血管通常扩张、壁变薄。

2. 慢性肺栓塞　肺清除血栓能力很强，通过内源性纤溶系统酶的活性，血凝块中的纤维蛋白网被溶解形成血栓碎片，小血栓可完全溶解。另外血栓机化，机化血栓毛细血管端相互吻合成网，血流再通，阻塞部分因此可恢复部分血流。机化血栓堵塞于主要肺动脉，有时表现为肺动脉高压。

3. 肺梗塞　血栓栓子堵塞肺动脉的一半即发生。梗塞少于叶或段肺栓塞。因为肺有双重血液供应系统，支气管动脉毛细血管与肺循环广泛连接，能防止肺动脉栓塞血流中断供给，所以肺梗塞很少发生，除伴有支气管循环不健全或肺静脉障碍和心血管的普遍损害。病灶呈楔形、片状、带状或不规则，常呈叶或段分布。梗塞坏死组织几乎都有出血。

4. 肺小动脉血栓　是尸检中最常见的，数量较少，偶有多发。患者表现原发性肺动脉高压。肺栓塞部位及发生频率见示意图11-20-1。

（二）病理生理变化

肺栓塞可引起不同程度的血流动力学和呼吸功能的改变。肺栓塞血流动力学改变主要取决于栓塞

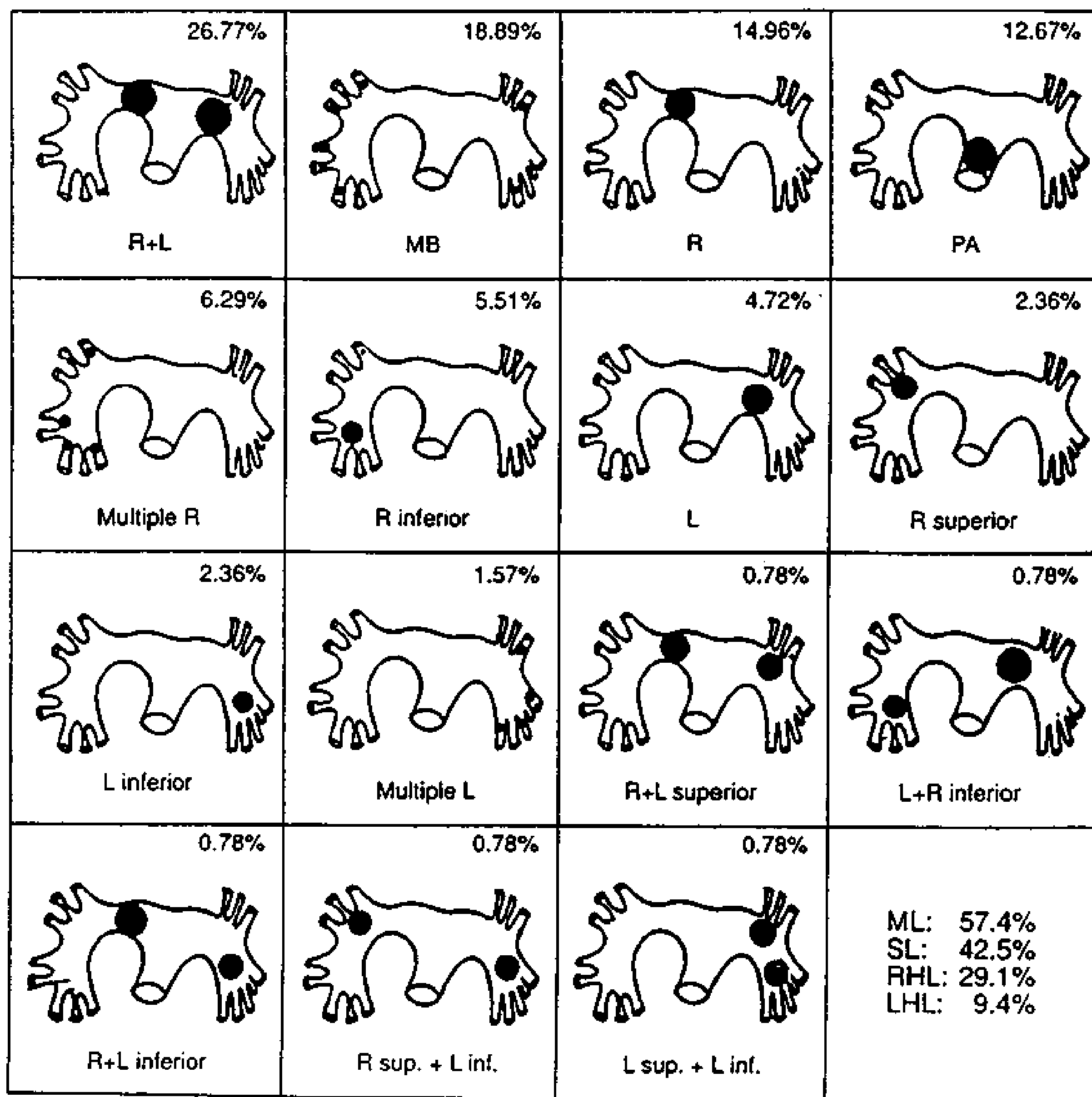


图 11-20-1 肺栓塞部位及发生的频率
R=右 PA=肺动脉 L=左 ML=多发性 SL=一个部位
RHL=右侧 LHL=左侧 MB=双侧 引自参考文献9

肺血管的多少和心肺功能状态。原无心肺疾病史者，肺血管截断面积 30%～50%，才出现肺动脉高压，多为中等度肺动脉高压。原有心肺疾病史者肺动脉压会更高。当大块肺栓塞，肺循环阻力急剧增高，右室不能相应地代偿时导致右心衰，循环衰竭和死亡。肺栓塞致肺血管阻力增加，除机械堵塞因素外，还有体液因素的作用，如血小板释放的5-羟色胺和磷酸腺苷、血小板生长因子、花生四烯酸的代谢产物（TXA2 PGH2）；中性粒细胞酶产生血小板活化因子和 TXA、白三烯及白三烯肽类等收缩血管，肺动脉阻力增加。

肺栓塞致反射性支气管痉挛，气道阻力增加；栓塞部分肺泡表面活性物质减少，肺泡萎陷，引起局部或弥漫性肺水肿，肺通气和弥散功能下降，通气/灌注比失衡，死腔增大，导致不同程度的低氧血症。

【临床表现】

肺栓塞临床表现多种多样。1979 年 Sharma 等将肺栓塞主要症状、体征分为：①肺梗塞：突然胸痛、呼吸困难、咯血和胸膜摩擦音；②急性肺心病，突然出现呼吸困难、紫绀和右室衰竭及低血压；③不能解释的呼吸困难。Dalen 报告 95%肺栓

塞仅具有以上三个综合征之一，而且原有慢性阻塞性肺病，充血性心力衰竭者，这些表现无特异性。

最常见的症状：①呼吸困难（80%～90%）；②胸痛（60%～80%）；③咯血（20%～30%），提示肺梗塞存在；④咳嗽（40%～53%），多干咳，伴喘息；⑤惊恐（55%）；⑥晕厥（13%），系大面积肺栓塞引起的脑供血不全。很少出现典型肺梗塞三联症（呼吸困难、胸膜性疼痛及咯血）。

一般体征有发热（<38.5℃），呼吸急促，心率增快，紫绀等。呼吸系统体征常有肺部哮鸣音和干湿啰音，可有肺血管杂音，胸膜摩擦音。心血管方面体征有肺动脉第2音亢进，可闻及第3及第4心音，心动过速和心律不齐。也可有下肢水肿及局部压痛。肺栓塞临床表现及发生频率见表11-20-1。

表11-20-1　肺栓塞临床表现及发生频率

项　目	PaLa A(1986)(97例)		Stein PD(1991)(117例)		PIOPED (1992)			
	N	%	N	%	$N_{女}$	%	$N_{男}$	%
胸膜性胸痛	63	64.9	77	66	74	60	77	57
呼吸困难	77	79.4	85	73	99	90	106	78
咳　嗽	38	39.2	43	37	51	41	54	40
咯　血	13	13.4	15	13	13	10	29	21
紫　绀			1	1				
猝　死	20	20.6						
心　悸	30	30.9	12	10				
下肢疼痛			30	26	28	33	41	30
下肢水肿			33	28	30	24	49	36
胸膜摩擦音	22	22.7	3	3	2	2	9	7
第三、四心音			28	24	75	60	78	57
心动过速≥100次/分	40	41.2	35	30				

【实验室检查】

肺栓塞常有①白细胞增高；②血沉增快；③胆红质升高；④谷草转氨酶、乳酸脱氢酶和磷酸肌酸激酶可正常或升高。这些对诊断无特异性价值。

D-Dimer（D-二聚体）测定：D-二聚体是血浆中纤维蛋白的降解产物。肺栓塞、静脉血栓时内源性纤溶系统激活，导致D-二聚体增多。应用ELISA和单克隆抗体方法可测定。此项检查敏感性95%，特异性32.5%。

血气分析　肺栓塞血气分析特点为低氧血症（约80%），通常伴有$PaCO_2$降低，除较小肺血管堵塞，PaO_2可正常外，可能由过度通气所致。如果慢性阻塞性肺病患者PaO_2低，同时$PaCO_2$也降低时要警惕肺栓塞的发生，尤其对原有CO_2潴留者有意义。86%～95%肺栓塞P（A-a）O_2增大。

【特殊检查】

1. X-线　对肺栓塞无特异性价值。提示肺栓塞的征象：一侧或某区域肺血管纹理显著稀疏、纤细、走行异常。当解剖结构改变，胸片80%显示异常。常见有肺浸润或肺梗塞阴影呈楔形、带形或球形。慢性肺栓塞者，肺动脉段突出，右下肺动脉增宽。还有膈肌抬高，心影增大和少量胸腔积液。

2. CT和MRI　CT可用于怀疑肺栓塞，偶尔能发现栓子。肺梗塞引起CT上肺实质的改变。MRI，即磁共振对肺动脉研究进展不快，对血栓监测也不敏感，对危重病人不适宜。

3. 心电图　典型表现为S1Q3T3，即Ⅰ导联S波变深，Ⅲ导联Q波出现和T波倒置。心动过速和ST段下移最为常见，可能由于右室心肌缺血和左室压力负荷过重。可发生心律失常，多为房性早搏，室上性心动过速、阵发性心房纤颤和室性早搏。

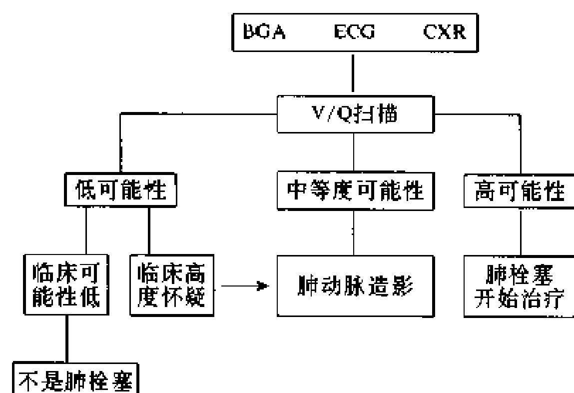
4. 肺核素扫描——肺通气/灌注（V/Q）扫描是肺栓塞的基本筛选技术，已经历20年。主要用筛选怀疑肺栓塞和选择需要肺动脉造影。多方位的肺灌注扫描是用^{99}锝标记人体白蛋白，蛋白颗粒在血管内均匀分布，滞留于毛细血管前动脉。单纯肺灌注扫描对诊断肺栓塞相当敏感，如果扫描结果正常，可排除肺栓塞。肺通气扫描应用^{122}氙或^{133}氙吸入扩散至全肺。V/Q扫描提高了对肺栓塞诊断的准确率，达91%～95%，是安全、无创及有价值的诊断方法。检查结果，V/Q扫描正常可排除肺栓塞；Q扫描缺损、V扫描正常，可诊断肺栓塞；V/Q扫描既无通气也无灌注，不能诊断肺栓

塞，可行肺动脉造影。

5. 肺动脉造影　是临床诊断肺栓塞唯一“黄金”标准，能确定部位、范围，同时又能评价血流动力学和心功能状态，其敏感性、特异性和准确性极高。主要征象为动脉内充盈缺损，肺动脉分支截断现象或充盈和排空延迟，肺野无血流灌注。由于此检查费用贵，有创及合并症，限制了它的广泛应用。选择用于V/Q扫描不肯定者和慢性肺栓塞血栓机化者。

【诊断】

对肺栓塞的诊断仍较困难，误诊、漏诊率很高。国外报告生前诊断率仅28%。北京医院1992年前临床与尸检对照分析，误诊率86%。肺栓塞及时治疗明显地降低死亡率。因此早期诊断肺栓塞十分重要。首先提高对肺栓塞的认识，如果病人原有疾病突然加重，呼吸困难、伴有下肢静脉炎；或术后、创伤后出现呼吸困难、胸痛、咯血、晕厥；不能解释的呼吸困难、休克等，可进入下列诊断程序：



BGA：血气分析　ECG：心电图　CXR：胸片

胸片、心电图有助于排除其他疾病。肺V/Q扫描是诊断程序的关键。如果是门诊患者可检查血浆D-二聚体以筛选。V/Q扫描中等度、低可能性，临床高度怀疑者可行肺动脉造影；V/Q扫描高度可能性，可诊断肺栓塞。

【鉴别诊断】

①肺炎：发热、胸痛、咳嗽、白细胞增高；胸片：浸润阴影，与肺栓塞易混淆。必要时可行肺V/Q扫描加以鉴别。②胸膜炎：肺栓塞可出现胸膜摩擦音、胸腔积液，但很少有结核中毒症状，胸水为血性，量少，吸收快等加以鉴别。③急性心肌梗塞：常有胸痛、休克。但急性心肌梗塞确诊方法为综合临床心电图和血清酶学的特征改变。

【治疗】

1. 一般措施　①监测血压、心率、呼吸和血气分析等；②吸氧、镇静、止痛，必要时给予吗啡、度冷丁；③改善通气，应用氨茶碱、支气管扩张剂缓解支气管痉挛；④补充液体，抗休克；⑤纠正急性右心衰；利尿、降低肺循环阻力，增加心输出量。

2. 溶栓治疗　许多临床研究表明应用链激酶的γ-PA能迅速改善血流动力学和心功能情况。机制可能为外源的纤溶酶原激活体内的纤溶酶原，使之转化为纤溶酶，使血栓迅速溶解，肺血流恢复、肺循环阻力下降，改善心肺功能。

方法：肺V/Q扫描或肺动脉造影证实肺栓塞，选择FDA建议方案之一开始溶栓（表11-20-2）。溶栓后每4h检查部分凝血酶（PTT），维持正常上限值的2倍。开始应用肝素。溶栓治疗绝对禁忌证：①活动性内脏出血，大便潜血阳性；②出血性脑卒中；③颅内或脊髓疾病（如肿瘤）；④近期颅脑手术或脑外伤。相对禁忌证：①近期大手术或外伤；②不能在体表压迫部位活检或介入性检查、治疗；③非出血性脑卒中；④未控制的严重高血压；⑤严重凝血障碍及肝肾功能不全者。

表11-20-2　FDA批准的肺栓塞溶栓方法

SK	250,000 IU负荷量30′，然后100，000IU/h×24h（1977年）
UK	4400 IU/kg负荷量10′，然后4400IU/kg/h×12~24h（1978年）
γ-PA	100mg 2h持续静脉滴注（1990年）

由于肺栓塞诊断复杂，肺动脉造影延长了溶栓的时间，易合并出血。最近提出新的溶栓方法、更安全、更迅速、更经济（表11-20-3）。

表11-20-3　新旧肺栓塞溶栓方法

	旧方法	新方法
时　间	5天	14天
诊　断	肺动脉造影	肺V/Q扫描
给药时间	12~24h	2h
给药途径	肺动脉导管	外周静脉
实验室检查	多	PTT少
溶栓地点	ICU	普通病房

3. 抗凝治疗　经常用于预防和治疗肺栓塞。药物为肝素和口服抗凝药物，前者用于预防和短期治疗，后者用于高危患者和长期抗凝治疗。标准的肝素治疗方案如表11-20-4。治疗期间，PTT维持在正常值的1.5~2倍，通常7至10天。然后给予

口服抗凝剂继续预防治疗3～6个月，口服抗凝药常用华法令，为香豆酸衍生物，抑制维生素K的作用，改变原始凝血物质。首次剂量约为4mg，以后根据凝血酶原时间及活动度调节剂量。凝血酶原活动度维持在20%～30%。停用抗凝药物宜逐渐减量，以免复发。肝素禁忌证：感染性心内膜炎、恶性高血压，脑血管病、潜在性出血疾病。

表11-20-4 肝素短期治疗静脉血栓方案

肝素	5000U静脉注射，然后1400U/h静脉滴注或者17,500U 2次/日调节肝素剂量(根据PTT)

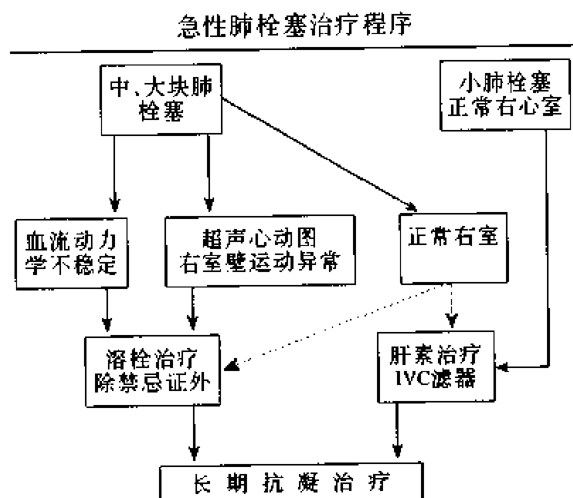
4. 手术治疗

1) 下腔静脉滤器：主要用于活动性出血不能应用肝素和尽量应用足够的肝素又出现肺栓塞，也用于患者不能接受溶栓治疗者。它能预防肺栓塞而不是DVT。因此，如果可能，可继续抗凝治疗。虽然植入下腔静脉滤器，仍有3%～5%肺栓塞复发。

2) 肺栓塞导致肺动脉高压，治疗效果欠佳者可选择手术。

5. 急性肺栓塞治疗程序

急性肺栓塞治疗程序



（缪竞智 孙铁英）

参考文献

1. Becker DM, Phibrick JK, Selby JB. Inferior Vena cava filters: indications, safety, effectiveness. Arch Intern Med, 1992, 152:1985～94
2. Cutaia M, Rounds S. Hypoic pulmonary vasoconstriction, physiologic significance, mechanism and clinical relevance. Chest, 1990, 97:706～18
3. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. Chest, 1992, 101:163s～71s
4. Giuntini Diricco Marim. Epidemiology. Chest, 1995, 107(Supp):3s～9s
5. Goldhaber SZ, Morpurgo M. for the WHO/ISFC Task Force on Pulmonary Embolism. Diagnosis, treatment, and prevention of pulmonary embolism. report of the WHO/International Sociaty and Federation of Cardiology Task Force. JAMA, 1992, 268:1727～33
6. Goldhaber SZ. Recognition and Management of Pulmonary embolism. Heart Dis Stroke, 1993, 2:142～6
7. Goldhaber SZ, Simons GR, Elliotl CG. Quantitation Plasma D-dimer levels Among Patients undergoing Pulmonary Angiography for suspected pulmonary embolism. JAMA, 1993, 270:2819～22
8. McIntyre KM, Sasahera AA. Hemodynamic and ventricular responses to pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis, 1974, 17:175～90
9. Morpurg M, schmid C. The spectrum of Pulmonary embolism Clinicopathologic correlation. Chest, 1995, 107(supp):18s～20s
10. PIOPED Investigation. Valne of ventilation perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of puhmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA, 1990, 263:2753～96
11. PIOPED Investigation Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. chest, 1990, 97:528～33
12. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML. A prospective investigation of Pulmonary embolisim in women and Men. JAMA, 1992, 268:1689～96
13. Sharma GVRK, Sasahara AA. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism. Med clin North Am, 1979, 63:239～50
14. Stein PD, Terrin ML, Hales CA. Clinical, Laboratory roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease: Chest, 1991, 100:598～602
15. Stein PD. Strategy for diagnosis of patients with suspected acute pulmonary embolism. Chest, 1993, 103:1553～9

第二十一章 原发性肺动脉高压

【前言】

原发性肺动脉高压（primary pulmonary hypertension）是一少见疾病，因其病因不明，而区别于继发性肺动脉高压。1987年美国做了多中心的广泛调查，对原发性肺动脉高压的流行病学、病因学有了进一步了解。诊断和治疗也比过去有了进步，但该病的预后仍然不好，多在症状出现后数年内死亡。虽然1891年Romberg首次报道一例不能解释的肺动脉高压，但直到1950年心导管检查术问世后“原发性肺动脉高压”才得以诊断。

原发性肺动脉高压的定义　系指原因不明的“致丛性肺动脉病（plexogenic pulmonary arteriopathy)”，即由动脉中层肥厚、细胞性内膜增生、向心性板层性内膜纤维化、扩张性病变、类纤维素坏死和丛样病变形成等构成的疾病。在临床上诊断的“原发性肺动脉高压”，病理检查通常包括原因不明的致丛性肺动脉病、多发性哑型肺血栓栓塞、肺静脉堵塞病及其他少见的疾病。虽然这组疾病中的任何一种都可能是一疾病的实体，但临床表现却非常相似，即使做了血流动力学检查也难以将它们区分开。因此，1975年世界卫生组织原发性肺动脉高压专家委员会建议临床上笼统地将他们称为“不能解释的肺动脉高压”。需指出，“原因不明”与“不能解释”两个术语的涵义是不同的，前者在病理学上可以明确诊断，但病因不明，即原发性肺动脉高压；而后者指在临床上不能区分的肺动脉高压类型，在病理学上可以做出明确的诊断，其病因可能清楚，也可能不清楚。目前，“不能解释的肺动脉高压”这一术语虽已被接受，但“原发性肺动脉高压”的术语仍被广泛应用。因此，作为临床医师应当明了，临床上诊断的“原发性肺动脉高压”不同于病理学的诊断，它包括一组疾病，至少有三种以上，而“不能解释的肺动脉高压”也是一组疾病的总称，但不是疾病的实体。

【流行病学】

由于①原发性肺动脉高压很少见；②肺动脉压的测量需做右心导管术；③症状仅在中、重度肺动脉高压，病程的相对晚期才出现；④没有原发性肺动脉高压动物模型可做等原因，对其流行病学的了解不多。现有的大部分资料都是临床所提供，不可能十分准确。迄今报道的病例已超过1000余例，比最初认为的要多得多，占内科临床的4/56000例，心血管病患者的14/6000例，连续右心导管检查的17/1550例，非选择尸检的0.08～0.2‰或1.3‰。

（一）危险因素

根据有限的流行病学调查资料，总结出的危险因素有：①年龄和性别：原发性肺动脉高压最多发生在20～45岁年龄组，平均36岁，大于60岁者仅占9%。女性与男性之比为1.7∶1，20～30岁年龄组女性居多，儿童两性比接近于1。资料提示原发性肺动脉高压，以年轻女性较易罹患。②遗传因素：许多原发性肺动脉高压患者表现有遗传倾向，可能呈常染色体显性遗传，家庭患病率约占7%。③环境、社会和地理因素：Fuster分析120例原发性肺动脉高压患者，未发现职业和环境因素与其发病有关。由于病例少，很难估计原发性肺动脉高压的地理分布，有报道印度、斯里兰卡多于西方。美国187例患者的登记资料也未发现有种族差异。④药物或中毒因素：原发性肺动脉高压与吸烟无关。某些植物可引起肺动脉压升高，如生长于热带、亚热带的灌木“猪屎豆属植物（crotalaria spectabilis)”可通过引起肝脏损伤产生肺动脉高压。减肥药aminorex曾在欧洲三个国家出售，肺动脉高压患者突然增多，高达10倍，停售后患者减少。⑤与某些疾病的联系：如自家免疫性疾病、肝硬化及人类免疫缺陷病毒感染等可合并原发性肺动脉高压。

（二）自然病程和预后

初期进展中的原发性肺动脉高压仅有轻微和非特异的症状，少有做右心导管检查者，故对早期病情了解得不多。多数患者在诊断原发性肺动脉高压前2年才有症状，诊断后一般生存少于4年，但有的患者也可活到10年，甚至更长的时间。与生存时间呈正相关的因素有较高的心脏指数和血氧饱和度以及低的右房压，肺动脉压的预后意义不大。我们的资料分析结果与上述基本相同，影响预后的单因素有心脏功能、氧分压、心率及心排血量；肺动脉压仅在多因素分析中起一定作用。有的研究发现肺动脉压高度与症状的严重程度相关，症状愈重，肺动脉压愈高及心排血量愈低。原发性肺动脉高压

患者多数死于右心衰竭，仅1/6患者的直接死因不清。

【病因】

原发性肺动脉高压的基本病变是致丛性肺动脉病，迄今其病因不明，没有一个单一病因因素可解释其发病过程，很可能是某些病因因子长期作用的最终共同结果。可能有关的病因分述如下。

（一）肺血栓栓塞

最初某些作者认为许多小的临床亚型的血栓栓塞可能是多数原发性肺动脉高压的原因，因为病理发现，临床诊断的原发性肺动脉高压患者约半数是慢性肺血栓栓塞，但以后的研究发现，组织学上血栓栓塞性肺动脉高压不同于致丛性原发性肺动脉高压。血栓栓塞性肺动脉高压肺血管中层肥厚较轻，内膜纤维化呈偏心性，从不发生扩张性病变，类纤维素动脉炎及丛样病变形成，与致丛性肺动脉病不同。

（二）血管收缩

丛样病变形成是原发性肺动脉高压最终的血管形态学改变；而其早期为小动脉中层肥厚和无平滑肌的细动脉肌型化，这提示血管收缩可能是原发性肺动脉高压的初始机制。血管扩张药物能降低某些患者的肺动脉压和肺血管阻力，进一步支持血管收缩机制参与原发性肺动脉高压的发生。雷诺病经常与原发性肺动脉高压合并存在，也有利于血管收缩的病因机制。现已认识到肺血管内皮与相邻平滑肌间的关系，乙酰胆碱松弛兔动脉环有赖于内皮的完整性，内皮细胞的损伤可减少内源性肺血管扩张剂（前列腺素）的形成，并释放某些生长因子促使平滑肌增生肥大，但内皮细胞功能异常引起血管收缩的机制尚不完全清楚。

（三）自家免疫性疾病

系统性红斑狼疮、雷诺病、CREST综合征、硬皮病、类风湿性关节炎、皮肌炎、多发性肌炎和混合性结缔组织病等均可合并原发性肺动脉高压。原发性肺动脉高压患者中，29%～40%循环抗核抗体阳性，11%合并雷诺现象。8例CREST综合征（钙质沉着，雷诺现象，食管动力障碍，指（趾）硬皮病和毛细血管扩张）患者中7例有肺动脉高压，这些均提示原发性肺动脉高压似部分与自家免疫性疾病有关。

（四）家族因素

1927年Clarke等首先报道了单一家庭有一个以上成员患不能解释的肺动脉高压。1970年Wagenvoort等收集28个家庭58例原发性肺动脉高压患者，其中包括一对孪生，一个家庭也可遗传几代。曾报道一个家庭有异常的纤维蛋白溶解，提示肺动脉高压的发生可能与复发性微血栓溶解障碍有关，但另外一些家族并未发现有此异常。

（五）与妊娠和月经周期有关的因素

原发性肺动脉高压经常在孕期被首先发现，妊娠过程血流动力学改变加重；月经周期可影响体血管的反应性，是否也影响肺血管尚不清楚。至于育龄妇女原发性肺动脉高压增多的原因还不明了，显然不是单一病因因素所引起。有人曾提出羊水栓塞可能是原发性肺动脉高压的病因因素，但组织学检查未能证实有残留的羊水栓塞存在。

（六）药物与饮食

多数原发性肺动脉高压患者没有不规则的用药和异常饮食的历史。1967～1970年在欧洲应用节食药aminorex后，原发性肺动脉高压发生率突然增加10倍，停用后很快“流行”平息。约2%服aminorex者发生了肺动脉高压，这些人可能是遗传易感或与常用药物，如可改变肝脏代谢的扑热息痛同用有关。他们与原发性肺动脉高压患者不同，预后较好，停药后多数恢复。口服避孕药与原发性肺动脉高压的关系尚不明确，某些患者发病可能与其有关。

（七）肝硬化和门脉高压

肝硬化患者可发生肺动脉高压，组织学改变与原发性者不能区别，二病合并发生为肝硬化尸检的0.016%～0.26%。肝硬化与原发性肺动脉高压同时发生，可能是自家免疫过程的一部分。虽然门静脉血栓与肺栓塞有关，但其肺组织学所见类似原发性肺动脉高压，而不是血栓栓塞性病变。

（八）其他的病因线索

13例原发性肺动脉高压患者中7例体内血小板存活时间下降，提示血小板可能参与原发性肺动脉高压的发生。血小板所释放的因子在体外可刺激平滑肌增生，也使在体兔肺血管内皮细胞损伤，平滑肌增生，当血小板减少时增生明显地被抑制，说明血小板在肺动脉高压发生中起部分作用。已知血栓素A_2可引起血小板集聚和肺血管收缩，肺动脉高压患者血中其降解产物血栓素B_2明显增高，还不清楚这一增高是原发的，还是继发的。文献曾报道一例用消炎痛（前列腺素样物质抑制剂）后肺动脉压下降，这是否说明血小板、前列腺素样物质，包括白三烯参与原发性肺动脉高压的发病过程尚需进一步研究。

【病理生理】

原发性肺动脉高压的病因和发病机理虽仍不清楚，但其广泛的肺肌型动脉和细动脉管腔狭窄和阻塞却使肺循环阻力明显增加，可超过正常的12～18倍；肺动脉收缩压达20.00kPa（150mmHg），平均压达13.33kPa（100mmHg）以上；肺毛细血管嵌压和左房压基本正常。由于右心室后负荷增加，右室肥厚和扩张，当心室代偿功能低下时，右心室舒张末期压和右房压明显升高，心排血量逐渐下降，重症患者常低于正常的50%以下。体循环血压下降，收缩压常降至12.00～13.33kPa（90～100mmHg）或更低，脉压变窄，组织灌注不良，出现周围性紫绀。

正常的右心供血与左心不同，不仅在舒张期，而在收缩期冠状血管也有血流通过，即"双期供血"，但随右心室压力不断升高，右心供血逐渐变为舒张期，心肌供血减少；同时，由于右室心肌肥厚，耗氧增多，发生心肌缺血。除可能引起心绞痛外，又促使心脏功能恶化，形成恶性循环，最后导致右心衰竭。另外，由于血管硬化，血管床减少，肺顺应性下降，肺容量减少，加之毛细血管血流量降低，肺通气/灌注比失衡，致肺换气功能障碍；又由于心排血量下降，组织灌注不良引起的动-静脉血氧分压差加大及右房压升高后，卵圆孔开放等共同作用的结果，出现低氧血症及其代偿性过度通气，动脉血二氧化碳分压下降和呼吸性碱中毒。

【组织病理】

临床诊断的原发性肺动脉高压，除真正的原发性肺动脉高压以外，还可能包括反复发生的肺血栓栓塞、肺静脉堵塞病、肺血管内皮瘤病及原发性肺动脉炎等。但作为一种疾病的实体，真正的原发性肺动脉高压的病理改变应是特征性的致丛性肺动脉病。主要影响肺肌型动脉和细动脉，经常累及中层、内膜或整个动脉壁。

中层病变：中层即肌层、平滑肌组织异常增多，肌层变厚。平滑肌细胞可扩展延生到部分肌型或无肌型泡内小动脉。中层肥厚的程度因患者和因血管而不同，既可单纯肌层肥厚，也可合并内膜增生。随病变的进展，中层肥厚的平滑肌可部分或全部被纤维组织所取代，退变、萎缩，致中层变薄和血管腔扩张。

内膜病变：不管中层病变处于哪个阶段均可合并内膜改变，主要有二个类型：①内膜细胞性增生，发生于疾病的较早阶段，有可逆性；②向心性板层性（洋葱皮样）内膜纤维化，由肌纤维母细胞和弹力纤维组成，被丰富的无细胞结缔组织基质分开。向心性板层性内膜纤维化反映病变进展、严重，多属于不可逆性病变。

整个动脉壁病变：影响动脉壁全层的病变有动脉炎、丛样病变及扩张性病变。动脉炎是一原发性炎症过程，常累及内膜和中层，较少侵及外膜，可发生坏死和纤维素渗出（类纤维素坏死），多形核白细胞和淋巴细胞浸润。动脉炎愈合后血管壁可留有瘢痕以及含有钙、铁沉着的纤维化。丛样病变是原发性肺动脉高压的特征性标志，其特点是在靠近较大开通的肌型动脉与小动脉起始部的动脉瘤扩张，瘤腔内充满薄壁血管网，内层衬以内皮细胞，中层部分或全部破坏，外膜代以颗粒组织。病变近端，开通的动脉明显变窄，内膜纤维化；远端，丛样病变进入扩张的薄壁血管网和类纤维素坏死的血管内，类纤维素坏死血管腔内含有血小板或血栓。至于扩张性病变是独立存在的改变还是致丛性病变发展不同阶段的部分表现还不清楚。

需要指出的，致丛性肺动脉病不是原发性肺动脉高压所仅有，也可见于分流性先天性心脏病，结缔组织病等肺动脉高压。有的作者也描述原发性肺动脉高压的病理改变可见偏心性内膜纤维化、血栓机化再通及肺静脉病变等，这些改变不像是由致丛性肺动脉病所引起，而是反复发生的肺血栓栓塞或肺静脉堵塞病的病理所见。

【临床表现】

（一）症状

原发性肺动脉高压依据肺动脉压和心排血量将其临床经过分三个阶段：初期、后期和终期，见图11-21-1。初期（Ⅰ期）：肺动脉压逐渐升高，心排血量正常，患者通常无症状，仅在剧烈活动时感到不适；后期（Ⅱ期）：肺动脉压稳定升高，心排血量仍保持正常，可出现全部症状，临床病情尚稳定；终期（Ⅲ期）：肺动脉高压固定少变，心排血量下降，症状进行性加重，心功能失代偿。美国多中心收集的187例原发性肺动脉高压的登记调查分析，常见的初始症状如下：呼吸困难（60%），疲乏（73%），胸痛（47%），昏晕（41%），浮肿（37%），晕厥（36%），心悸（33%）。我们分析41例不能解释的肺动脉高压患者，其症状发生率为：呼吸困难88%，胸痛48%，昏晕35%，晕厥15%，咯血27.5%，雷诺征7.5%。

1. 呼吸困难　是最常见的症状，其特征是劳力性，发生与心排血量减少，肺通气/血流比失衡和每分钟通气量下降等因素有关。

2. 胸痛　可呈典型心绞痛发作，常于劳力或

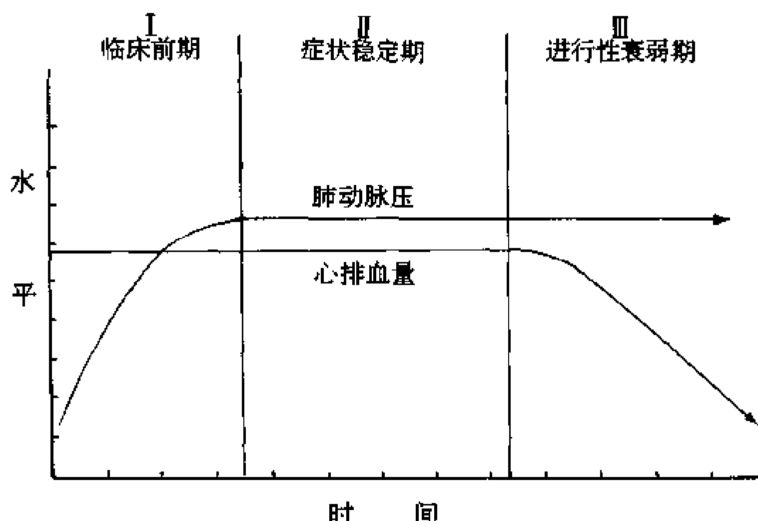


图 11-21-1　原发性肺动脉高压的临床经过
（引自 Rich S. Progress in Cardiovascular Diseases 1988, 31:205～238）

情绪变化时发生，因右心后负荷增加，右室心肌组织增厚，耗氧增多，以及右冠状动脉供血减少等引起的心肌缺血。

3. 晕厥　包括晕厥前（昏晕）和晕厥，多于活动后发生，休息时也可出现，系脑组织供氧突然减少所引起。以下情况可以诱发：①肺血管高阻力限制运动心排血量的增加；②低氧性静脉血突然分流向体循环系统；③体循环阻力突然下降；④肺小动脉突然痉挛；⑤大的栓子突然堵塞肺动脉；⑥突发心律失常，特别是心动过缓。

4. 疲乏　因心排血量下降，氧交换和运输减少引起的组织缺氧。

5. 咯血　与肺静脉高压咯血不同，肺动脉高压咯血多来自肺毛细血管前微血管瘤破裂。咯血量通常较少，也可因大咯血死亡。

原发性肺动脉高压患者的症状都是非特异性的，且多在肺动脉高压进展后出现，因此，推测在肺循环异常改变前存有一个临床潜伏期，这对有肺动脉高压危险因素的人做进一步检查十分重要，以利于早期诊断和早期治疗。

（二）体格检查

原发性肺动脉高压的体征多与肺动脉压升高和右心功能不全有关，通常肺动脉高压达中度以上，物理检查才有阳性发现。常见有呼吸频率增加，脉搏频速、细小，早期紫绀不明显。因右心肥厚顺应性下降，颈静脉搏动增强，右心衰竭时可见颈静脉充盈。胸骨左下缘有抬举性搏动，反映右心室增大。左侧第 2 肋间可看到或触及肺动脉收缩期搏动，并可扪及肺动脉瓣关闭振动，该区听诊可闻及收缩期喷射音及喷射性杂音，肺动脉第二音亢进和距离不等的第二心音分裂。肺动脉压愈高，肺血管顺应性愈小，分裂愈狭窄，当右心衰竭时，分裂固定。严重的肺动脉高压，肺动脉明显扩张，可出现肺动脉瓣关闭不全的舒张早期返流性杂音，也称 Graham Steel 杂音。在胸骨左缘第 4 肋间，可闻及三尖瓣全收缩期返流性杂音，吸气时增强，通常来源于右心室扩张，也可见于乳头肌及腱索自发性断裂。右心性第四、第三心音分别反映右心室肥厚和右心功能不全。

物理检查对确定肺动脉高压有一定帮助，但不能完全区分肺动脉高压是原发性的抑或继发性的。

【特殊检查】

（一）胸部放射线检查

胸部 X 线检查对肺动脉高压的判断有一定帮助，但无一征象能准确地反映出肺动脉高压的程度。常用于提示肺动脉高压的 X 线征象有：①右下肺动脉横径增宽，国人正常值小于 15mm；②肺门宽度与 1/2 胸廓横径比增加，即从前正中线至肺动脉段缘间的距离与 1/2 胸廓横径之比，正常值为 28.1±4.5%；③肺门胸廓指数增加，即从前正中线水平至左、右肺动脉主要分支间距离之和与整个胸廓横径之比，正常值为 34±4%；④肺动脉段突出，正常值小于 3mm；⑤肺门动脉扩张与外围纹理纤细形成鲜明的对比或呈"残根状"；⑥右心房、室扩大；⑦心胸比率增加，正常小于 0.50。需指出，轻、中度原发性肺动脉高压的胸部 X 线可无异常所见，重症患者改变明显，诊断的敏感性较高。

（二）心电图

心电图不能直接反映肺动脉压升高，只能提示右心房、室的增大或肥厚。对原发性肺动脉高压诊断有用的心电图指标见表 11-21-1。此外，“肺型P”，Ⅱ、Ⅲ、aVF 及右胸前导联 ST-T 改变也是常见的心电图异常。

表 11-21-1 不同心电图指标对右心室肥厚的诊断结果

指　　标	真阳性（敏感性）%	假阴性 %	真阴性（特异性）%	假阳性 %
QRS电轴≥+100度	19	81	96	4
RV_1>0.5mV	2	98	99	1
R/S V_1>1	6	94	98	2
R/S V_6<1	16	84	93	7
$S_Ⅰ S_Ⅱ S_Ⅲ$征	24	76	87	13

（三）超声心动图和多普勒超声检查

当今超声心动图虽不能直接测量增高的肺动脉压，但肺动脉压增高引起的某些间接而特征性的超声征象，对肺动脉高压的判断却颇有帮助。常见的征象有：

1. 右室肥厚和扩大　右心室肥厚是慢性收缩期负荷过重的直接后果，不仅与肺动脉高压的程度和时间有关，也可能与个体对肥厚反应的调节有关。右室游离壁在轻度肺动脉高压时已增厚，室间隔也增厚，运动幅度减弱，或呈矛盾性运动。78%原发性肺动脉高压患者有右室增大。正常右室游离壁厚度≤4mm，右室内径小于20mm。

2. 肺动脉内径增宽和膨胀性下降　二维和M型超声心动图可清楚显示中心肺动脉扩张。正常主肺动脉内径小于25mm，右肺动脉内径小于18mm。肺动脉壁顺应性随压力的增加而下降，收缩期扩张也随之变小。

3. 三尖瓣和肺动脉瓣返流　心脏增大和瓣环扩张可引起三尖瓣和肺动脉瓣返流。多普勒超声心动图测出的三尖瓣返流率和程度与造影所见有良好相关，然而正常人有三尖瓣轻度反流者为0～44%，因此，多普勒超声心动图检出的轻微三尖瓣返流的意义应结合其他检查综合判断更为稳妥。同样，正常人肺动脉瓣返流发生率约为13%～90%，检出轻度返流的意义需全面衡量。肺动脉高压时返流峰速和时限增加，并随压力波动而改变，返流速度与舒张期肺动脉-右室间压差相关。

4. 肺动脉瓣运动异常　在肺动脉高压早期M型超声心动图的研究已注意到肺动脉瓣运动的变化。正常情况下舒张晚期肺动脉瓣后叶有一小负向波，称“a”倾斜，紧接心电图P波之后发生，反映正常肺动脉舒张末期右房收缩引起较小的右室-肺动脉压差增加，当肺动脉舒张压轻微增加时可阻止“a”波的出现。正常“a”波幅度平均为3～5mm，小于2mm可有轻度肺动脉高压、“a”波消失通常提示肺动脉平均压大于5.3kPa(40mmHg)。但需注意当右室舒张末压增加时“a”波可重新出现。肺动脉瓣开放速率增加是肺动脉高压另一个传统超声征象，它与收缩早期右室-肺动脉间压差的大小有关，而与肺动脉压绝对值无关。第三，M型超声心动图肺动脉高压特征性所见是收缩期切迹或呈“W”图型，反映肺动脉瓣收缩期部分关闭，发生率约60%，该征象有时在无肺动脉高压存在时也可能出现。

5. 肺动脉压的定量化测量常用的指标有：①三尖瓣返流峰速，与右室收缩压间有良好的相关，相关系数达0.90以上；②右室流出道或主肺动脉血流加速度或高峰流速提前，血流加速时间或高峰时间与射血时间比与肺动脉压的相关系数在0.7～0.8之间；③用M型超声心动图或多普勒血流信号测量右室收缩时间间期，发现肺动脉高压患者射血前期延长，射血期变短，二者的比率增大，后者与肺动脉压的相关系数约0.7，80%正常儿童比率<0.3，>0.4者中90%肺动脉平均压>3.3kPa(25mmHg)；④右室等容舒张时间(肺动脉瓣关闭到三尖瓣开启时间)延长，等容舒张时间与肺动脉收缩压的关系主要决定于肺动脉瓣关闭到三尖瓣开放间的右室压下降幅度，但也受心率、右房压和舒张率的影响。因此，其更多用于正常与轻度肺动脉高压的鉴别。

虽然有许多定量化肺动脉压超声检测方法，相关系数甚至高达0.90以上，但其可解释的肺动脉压变量也只有0.6左右，因此“定量化”检查只能做一参考。尽管如此，超声心动图和多普勒超声心动图检查对原发性肺动脉高压的诊断仍是一有用的无创性检测方法。

（四）放射性核素肺通气/灌注扫描

常用以排除肺动脉高压的血栓栓塞性原因，肺

扫描多表现肺段或肺叶灌注缺损，而原发性肺动脉高压肺灌注扫描显示正常或呈弥漫性稀疏。有人报道，肺扫描对进一步鉴别不能解释的肺动脉高压中的真正原发性肺动脉高压（致丛性肺动脉病）与多发性哑型肺血栓栓塞有一定价值，后者多呈散在的不规则缺损。

（五）肺功能和血气酸碱改变

原发性肺动脉高压患者肺功能测定一般呈轻度限制性通气障碍和弥散功能障碍，无气道阻塞。早期血氧分压可正常，多数患者有轻、中度低氧血症，系由心排血量减少和通气/灌注比失衡所引起的混合静脉血氧分压下降的结果，重症低氧血症可能与卵圆孔开放有关。几乎所有患者均伴有呼吸性碱中毒。肺功能测定对诊断原发性肺动脉高压是一项不敏感的检查方法。

（六）血流动力学特点

早期轻症原发性肺动脉高压患者的症状不多，就医者少，不易得到该期血流动力学资料，因此，多数患者的血流动力学特征是重度肺动脉高压。肺动脉平均压通常增加3倍，约为8±2.4kPa（60±18mmHg），范围3.7～16.9kPa（28～127mmHg）；右房压轻到中度增加，为1.2±0.8kPa（9±6mmHg），范围0～3.9kPa（0～29mmHg）；肺毛细血管嵌压正常；心脏指数轻度减少，为2.27±0.9L/min/m^2，范围0.8～7.9L/min/m^2。阜外医院63例不能解释的肺动脉高压血流动力学资料与上述相似，基线平均肺动脉平均压为8.7±0.3kPa（65.1±2.4mmHg），平均肺动脉收缩压为13.6±0.4kPa（102.1±3.3mmHg）、平均全肺阻力指数为33.2±2.2u/m^2；平均心脏指数为2.29±0.10L/min/m^2，平均右房压为1.4±0.1kPa（10.4±0.9mmHg）。所有资料说明，患者就诊过晚，多数已有重度肺动脉高压和右心功能不全，这不能不影响患者的治疗和预后。

血流动力学分析发现，症状的严重性与肺动脉高压的程度关系不大，可能与右房压增加和心排血量减少有关，这二者均反映右心室功能不全。出现症状的时间小于一年者与大于三年者之间肺动脉平均压相似，表明在病程的早期肺动脉压已增加到高水平。仅有劳力性呼吸困难的患者肺动脉高压已相当严重，疲乏和浮肿反映已有右心衰竭，处于病程的晚期。

【诊断和鉴别诊断】

原发性肺动脉高压患者从症状出现平均生存4年，阜外医院资料为5.9±0.7年，理应有足够的时间进行诊断和治疗，甚至做到早期诊断及时治疗。遗憾的是，据阜外医院资料院外误诊率高达94%，究其原因可能是对该病的认识不够，因其少见，在鉴别诊断中常易被忽视；另外，也可能对该病的诊断方法和程序不够熟悉。因此，为提高原发性肺动脉高压的诊断水平，首先在提高对本病认识的基础上，按图11-21-2诊断程序排除所有可能的继发性肺动脉高压，以确定诊断。

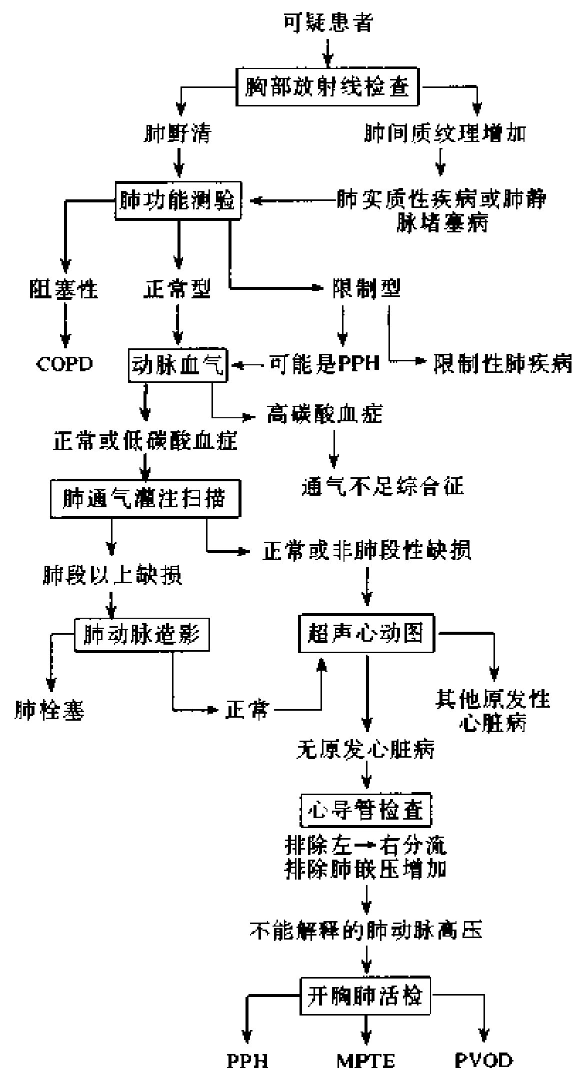


图11-21-2 原发性肺动脉高压的诊断程序
COPD=慢性阻塞性肺疾病 PPH=原发性肺动脉高压 MPTE=多发性肺血栓栓塞 PVOD=肺静脉堵塞病

原发性肺动脉高压的症状和体征均是非特异性的，只能提示有肺动脉高压的可能。结合胸部X线、肺功能及动脉血气检查，基本可除外继发于肺实质性疾病肺动脉压升高，如慢性阻塞性肺病、肺间质纤维化等。放射性核素肺通气/灌注扫描和肺动脉造影检查基本可排除较大块的肺血栓栓塞。超

声心动图和右心导管检查对继发于心脏病的肺动脉高压可以排除。通过以上检查，肺动脉高压的原因仍不能明确者，临床上可诊断为不能解释的肺动脉高压，主要包括致丛性肺动脉病（真正的原发性肺动脉高压）、多发性肺血栓栓塞及肺静脉堵塞病等，它们之间的鉴别，虽肺灌注扫描可给予一定帮助，但唯一可靠的方法是开胸肺活检，做病理形态学诊断。

原发性肺动脉高压属致丛性肺动脉病，早期病变可能可逆，经治疗有好转的可能；晚期多进行性发展，治疗困难。因此，早期诊断，早期治疗对预后十分重要。

如上述，该病误诊相当普遍，根据阜外医院的资料，被误诊为先天性心脏病者35%，包括房间隔缺损、肺动脉瓣狭窄、动脉导管未闭、法乐三联症及艾布斯坦畸形等；误诊为后天性心脏病者占36%，包括风湿性心脏病、冠心病、心肌炎、心肌病及心包炎等；误诊为胸肺疾病者占12%。以上可见，凡能引起右心增大的心肺疾病均有可能与原发性肺动脉高压进行鉴别，只要在实践中提高对原发性肺动脉高压的认识，按照一定的诊断程序，排除所有的继发性肺动脉高压，临床诊断不能解释的肺动脉高压不应是很困难的。

【治疗】

30年前患原发性肺动脉高压是灾难性的，预后十分险恶。当今如能早期诊断，及时治疗，约10%～20%患者的病情可停止发展，甚至有某种程度的恢复。

治疗的目的：因原发性肺动脉高压的病因不清，治疗带有经验性质。从组织学特征上考虑，“原发性肺动脉高压”的组成包括血栓栓塞、致丛性、肺静脉堵塞性及其他疾病。治疗主要应针对血管收缩、血栓形成、内膜损伤及心功能不全等方面进行，旨在恢复肺血管的张力、阻力和压力，改善心功能，增加心排血量，提高生存质量；建立长期的治疗方案使增生的内膜、肥厚的中层，甚至更严重的形态学改变得以减轻或消失。正确的治疗应包括急性血管反应性试验和长期药物治疗等。

（一）血管扩张药

推测，肺血管张力的改变至少在某些原发性肺动脉高压肺血管阻力增加中起重要作用，但目前还不清楚，是否首先是平滑肌发生改变还是小动脉内膜发生损伤。有三种可能情况：①起始改变是严重而持久的肺血管收缩伴内皮损伤，而最终发展成致丛性肺动脉病；②原发损伤是肺血管内皮细胞，增生的内皮引起肺血管收缩或通过释放血管收缩物质，或与血小板相互作用增加血栓素A_2的生成，使内皮不能产生血管扩张物质，如前列环素或内皮舒张因子等；③肺血管内膜增厚，管腔变窄。以上不管是哪一种病理生理的后果，减少肺小动脉的张力都是有益的。

1. 肺血管反应性的测定　一般相信，疾病的早期不管初始病变是在内膜或在平滑肌，血管收缩总是经常存在的，血管扩张剂治疗可使收缩减轻；而在疾病的晚期，由于内膜纤维化和肥厚的中层纤维化或血栓形成限制了血管的扩张和血管的反应性，对治疗反应不佳，甚至出现矛盾反应。因此，原发性肺动脉高压患者，如有可能，在确定长期血管扩张药治疗前都应做右心导管检查，以检测肺血管的反应性。

（1）急性药物试验：理想的药物试验应提供以下信息：①是否存在肺血管收缩；②是否存在固定的肺血管结构改变；③预后判定；④应用血管扩张药的安全性。

（2）急性药物试验与长期治疗效果：急性试验的结果可比较准确地预测患者的长期疗效。

（3）有无固定性肺血管结构改变：虽然对血管扩张药缺乏反应被认为有进行性肺血管病变，但缺少反应也可能是由于内皮损伤或血管功能不全，不一定都是血管结构固定性阻塞。尽管如此，血管扩张药通过引起血流动力学改变可能区别阻塞与内皮损伤。

（4）对血管扩张药的急性反应与预后判断：一组患者随诊2年，发现急性试验反应良好者平均生存时间比无反应者长。亦有作者比较观察了15例原发性肺动脉高压患者的血管反应性、预后与形态学间的关系，平均随访22月，结果6例稳定或改善；9例恶化或死亡。稳定好转组内膜占动脉壁截断面积为10.1±7.7%，而恶化死亡组为25.6±15.8%。

（5）血管扩张药急性试验的安全性：原发性肺动脉高压患者右心导管检查术的危险性较小，美国国家前瞻性研究187例诊断性检查无一例死亡。另报道417例血管扩张药急性试验过程中死亡2例，病死率小于0.5%。试验过程常见的副作用还有体循环低血压，肺动脉压矛盾性升高及氧分压进一步下降等，停药后多能自然恢复。

（6）血管扩张药急性试验的血流动力学反应：几乎所有用于治疗原发性肺动脉高压的药物都来自抗高血压药，事实上，肺血管扩张药的剂量多是以体循环血压的下降来确定。迄今，除氧气及一氧化氮外，尚无其他药物能选择性地作用于肺循环，遗

憾的是，急性吸氧试验对原发性肺动脉高压一般无明显反应。一氧化氮吸入常用浓度为20～60ppm，15～30min，多有良好反应。

血管扩张药通常可引起三类血流动力学反应，一类可能有好处，两类有危险。具体的是：①良好反应患者肺动脉和体动脉血管床扩张，心排血量增加，肺动脉压明显下降，体动脉压下降轻微；②不良反应者体动脉扩张、肺动脉固定不变，心排血量不增加，体动脉压急剧下降；③另一类不良反应者体动脉扩张、心排血量增加，肺血管扩张不充分，肺动脉高压进一步加重。至少肺动脉压下降22%，肺血管阻力下降36%才能认为反应良好。

前列环素（PGI_2，PGE_1）作为血管扩张疗法的指导用药可能是一较好的急性试验用药物，出现血流动力学反应迅速，半衰期短，作用时间仅5～10min。另外可用的药物有硝苯吡啶和肼苯哒嗪。

2. 血管扩张药的长期血流动力学反应　血管扩张药急性血流动力学反应可预测原发性肺动脉高压患者的长期预后，也可提供组织学改变的基本线索，但长期应用血管扩张药能否延长患者的生命尚无前瞻性、有对照的研究报道。长期血管扩张药治疗反应良好者，急性试验不应没有肺血管阻力下降。药物试验对患者的慢性治疗将会减少用药的危险性，带来潜在的好处。

Kreiner随机观察8例原因不明的肺动脉高压患者对7种不同药物的急性血流动力学作用(硝苯吡啶、氨力农、异丙肾上腺素，巯甲丙脯酸、前列腺素、双肼苯哒嗪及硝酸甘油)。良好反应的标准是肺血管阻力下降大于基线值的30%。整体结果是，肺血管阻力下降从硝酸甘油的9±12%到前列腺素的38±23%。个体对各药物的反应和个体间对同一药物的反应变异性难以预料。反应最好的药物是前列腺素(5例)；无反应的药物是双肼苯哒嗪和硝酸甘油(0例)。2例患者对所有药物均无反应。肺血管阻力下降大于30%者共16例次。肺动脉平均压平均下降从6.54±1.10到5.24±0.85kPa(49.1±8.2到39.4±6.4mmHg)；心脏指数从2.5±0.6增至3.4±0.8L/min/m^2，结果见表11-21-2。

就总体血流动力学作用来看，巯甲丙脯酸、血栓素合成抑制剂（CGS 13080）及异搏定的疗效不佳，而异丙肾素长期应用虽可改善血流动力学状态，但常因副作用而不能耐受。前列环素慢性静脉滴注虽可改善患者的体力耐量，但使用不便，且常招来感染等并发症。硝苯吡啶和硫氮䓬酮的作用较好。血管扩张药的联合应用可能增强药物的治疗作用并减少副作用。长期服用血管扩张药的患者应定期做血流动力学复查，以确定是否继续用药。

血管扩张药用于治疗原发性肺动脉高压已逾40年，先后用过多种药物，较常用的药物分类介绍如下。

（1）β-肾上腺素能受体兴奋剂：异丙肾素舌下含服10mg，通常只降低肺血管阻力，而肺动脉压不变甚或升高，系心排血量增加之故；少数患者也可见肺血管阻力和压力同时下降。长期服用可改善血流动力学，但常因心悸、震颤、心绞痛等并发症而不能坚持应用，该药可改善症状而不能延长生命，目前已被其他血管扩张药所代替。

（2）α-肾上腺素能受体阻滞剂：酚妥拉明中等程度降低肺动脉压和阻力，但可诱发立位性低血压。苯苄胺（酚苄明）是一长效α-肾上腺素能受体阻断剂，也有降低肺动脉压和阻力的作用。

（3）钙拮抗剂：常用的有硝苯吡啶和硫氮䓬酮及其长效剂型，可降低静息和运动过程肺动脉压和阻力，作用大于肼苯哒嗪，对体循环压影响较小。硝苯吡啶的急性扩血管作用大于硫氮䓬酮，它虽可进一步恶化通气/灌注比值，但由于心排血量增加、混合静脉血氧分压升高，动脉血氧分压还有提高，有时对心脏功能不全患者表现出一定的抑制作用。

表11-21-2　8例原因不明的肺动脉高压患者对七种药物的反应

例号	硝苯吡啶	氨力农	异丙肾上腺素	巯甲丙脯酸	前列腺素	双肼苯哒嗪	硝酸甘油
1	−	+		+	+	−	−
2	+	−	−	−	+	−	−
3	−	−	−	−	−	−	−
4	+	+	−	+	+	−	−
5	−	−	−	−	−	−	−
6	+		−	+	+	−	−
7	+		+	−	−	−	−
8	−	−	+	+	+	−	−

“+”反应满意　　“−”反应不满意

也有人主张对前列环素 I_2 急性试验反应良好者继之给以大剂量的硫氮䓬酮（480～720mg·d）。

（4）直接作用于平滑肌的血管扩张药：①氯甲苯噻二嗪（二氮嗪）能降低肺动脉压和阻力，改善症状和血流动力学，重症患者大剂量静脉给药发现心率、心排血量和肺动脉压增加，也可发生体循环压力明显下降。有报道长期口服可降低肺动脉压，但也可引起外周水肿、糖尿病、体位性低血压、多毛症、恶心、呕吐等。②肼苯哒嗪自从报道口服该药降低静息和运动肺血管阻力以来，已被用于临床，轻症效果较好，重症患者肺动脉压降低不满意，且可引起明显的体动脉压下降。③前列腺素（PGI_1，$PGE_{1,2}$）虽不是选择性肺血管扩张药，但它能降低肺循环阻力和肺动脉压，并增加心排血量，也不恶化肺通气/血流比值，副作用相对较小。④潘生丁可刺激内源性前列环素的生成，阻止缺氧性肺动脉高压的发展，兼有肺血管扩张和抗血小板集聚的作用。⑤巯甲丙脯酸通过抑制血管紧张素转换酶的活性，减少组织及循环血中血管紧张素Ⅱ含量，同时增加缓激肽及前列环素水平，降低肺动脉压，个别

表 11-21-3　用于治疗原发性肺动脉高压的血管扩张药

药　名	作用机制	急性试验	通常的维持用法	主要副作用
硝普钠	直接作用于血管平滑肌，扩张体动、静脉	10μg/min，静脉，每4min增加10μg/min，直至体动脉收缩压<95mmHg或肺动脉收缩压比对照>10mmHg（最大剂量60μg/min）	肼苯哒嗪10mg每6h，直至50mg每6h，消心痛10mg每6h，直至50mg每6h	体血管扩张，低血压，高浓度时氰化物中毒
肼苯哒嗪	直接作用于血管平滑肌，对细动脉比静脉扩张作用大，心肌兴奋作用	10mg静脉，10min后重复一次，20min后做运动血流动力学	肼苯哒嗪开始10mg每6h，增至50～75mg，每6h	潮红，鼻充血，结膜炎，中枢神经刺激，药物热，肌肉痉挛，红斑样综合征
氯苯甲噻二嗪	可能直接作用于血管平滑肌，对细动脉比静脉扩张作用大，可拮抗钙的作用	静脉序列快速注射50mg、100mg、200mg、300mg，每剂5min后重复血流动力学，如肺动脉收缩压比对照>5mmHg序列停注	氯甲苯噻二嗪100mg每日2次，增至100mg，每日3次	体血管扩张和低血压，长期应用高血糖、钠水潴留
异丙肾素	β-肾上腺能受体激动剂，松弛张力增高的血管平滑肌，增加静脉回流，正性肌力及变时作用	1μg/min静脉，每分增加1μg，直至心率>100/min或肺动脉收缩压比对照>10mmHg，最大剂量5μg/min	异丙肾素舌下10mg每4h直增至20mg每3h，间羟舒喘宁5mg每日3次	心悸、心动过速、潮红、心律失常
酚妥拉明	α-受体阻滞剂，扩张体循环细动脉和大静脉，正性肌力作用	0.5mg/min静脉，最大剂量10mg	酚妥拉明25mg每6h，增至50mg每3h，酚苄明10mg/d，增加10mg每4天，最大40mg/d	心动过速，心律失常，心绞痛，刺激胃肠道
异搏定	干扰血管平滑肌钙内流	0.1mg/kg，以1mg/min静注	异搏定80mg，每日3次	体血管扩张、低血压、负性变力、变时作用，胃难耐受，中枢神经紊乱
硝苯吡啶	干扰血管平滑肌钙内流	10mg舌下，15min重复一次	硝苯吡啶50mg每日2次	体血管扩张，低血压，潮红，感觉迟钝，周围浮肿
巯甲丙脯酸	血管紧张素Ⅰ转换酶抑制剂	6mg静脉单剂	巯甲丙脯酸12.5～50mg，每日3次	体血管扩张，低血压，蛋白尿，白细胞减少，粒性白细胞缺乏症，骨髓发育不全，荨麻疹，血管性水肿，味觉异常
前列腺素 E_1	扩张肺血管	20～25μg/kg/h静滴	逐步调整剂量	皮肤潮红，头痛，恶心
前列环素 I_2	扩张肺血管	1～12ng/kg/min静滴	持续静脉滴注	皮肤潮红，头痛，恶心
一氧化氮（NO）	扩张肺血管	20～80ppm吸入	长时间吸入	

表内药物为国外剂量，仅供参考

已有治疗成功的报道，多数效果并不理想。

上述各药的具体用法和参考剂量见表11-21-3。

现在已知血管扩张药可以引起某些副作用，尤其对重症不能解释的肺动脉高压患者应特别注意。常见的副作用有①体循环血压下降；②肺动脉压矛盾性升高；③低氧血症加重；④右心功能恶化；⑤猝死等。因此在用药过程中，特别在初始用药或增加剂量时应在密切观察下进行。

（二）抗凝治疗

不能解释的肺动脉高压所包含的几种疾病中，不管是慢性多发性肺血栓栓塞，真正的原发性肺动脉高压或是肺静脉堵塞病都可能有原发或继发性肺血栓栓塞或血栓形成，增加肺循环阻力和肺动脉压，抗凝治疗对这些患者，特别是血管扩张药治疗无效者可能是适宜的。常用的口服抗凝剂是华法令，成人首次剂量约为4mg，以后根据凝血酶原时间和活动度（后者维持在30%～40%之间）调整剂量，疗程6个月到一年。有出血及出血倾向者禁用。

（三）心肺移植

原发性肺动脉高压患者的预后不良，仅10%～20%患者经血管扩张药等治疗病情好转和稳定，生存时间超过5年者不及1/3，尤其晚期重症患者保守治疗已无希望，常是心肺或肺或单肺移植的适应证。原发性肺动脉高压实施心肺移植的具体指征是心脏指数小于1.5L/min/m^2、混合静脉血氧饱和度小于63%，对急性前列环素药物试验反应不好。

（四）心功能不全的治疗

对延长患者的生命有一定作用，特别是心功能不全的早期。治疗方法与一般心力衰竭者相同，唯血管扩张药的使用宜小量。

【预防】

原发性肺动脉高压的病因不清，流行病学的资料有限，又无相似的动物模型可供研究，故其预防比较困难，只能根据有关推测的病因进行。

【预后】

30年前原发性肺动脉高压患者的预后是灾难性的，症状出现后平均只能生存2～3年。近来，通过血管扩张药物的急性试验和慢性治疗已发现20%～30%患者的病情有所缓解或停止发展，在一定程度上改善了预后；单肺移植的成功使器官移植的远期生存率明显提高，这些都给原发性肺动脉高压患者的治疗带来希望。

（程显声）

参考文献

1. 程显声．肺血管疾病学．北京：北京医科大学．中国协和医科大学联合出版社，1993，165～178
2. 程显声．原发性肺动脉高压．临床内科杂志，1992，9:1
3. 程显声，马秀娥，张海鹰．闭塞性肺动脉高压的自然病程和长期疗效分析．中国医学科学院学报，1992，14:295
4. 赵彦芬，程显声．不能解释的肺动脉高压的诊断．中国循环杂志，1989，4:110
5. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension. Natural history and the importance of thrombosis. Circulation, 1984, 70:580
6. Grobbee DE, Gan KH. Epidemiology of primary pulmonary hypertension. In: Wagenvoort CA, Denolin H. Pulmonary circulation: Advances and controversies. Amsterdam: Elsevier, 1989, 199
7. Groves BM, Turkevich D, Donnellan K, et al. Current approach to treatment of primary pulmonary hypertension. Chest, 1988, 93 (Suppl 3) :175
8. Groves BM, Turkevich D, Reeves JT. Early diagnosis of primary pulmonary hypertension. In: Wagenvoort CA, denolin H. Pulmonary circulation: Advances and controversies. Amsterdam: Elsevier, 1989, 237～253
9. Hatano S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO Meeting, Geneva: WHO, 1975
10. Kreiner G, Ciostrzonek P, Heinz G, et al. Drug-testing in patients with pulmonary hypertension of unknown cause. European Heart Journal, 1992, 13:776
11. Rich S, Dantzker D, Ayres S, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med, 1987, 107:216
12. Rich S. Primary pulmonary hypertension. Prog Cardiovas Dis, 1988, 31:205
13. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Circulation, 1994, 89:1733
14. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation, 1970, 42:1163
15. Wagenvoort CA. Lung biopsies in the differential diagnosis of thromboembolic versus primary pulmonary hypertension. Prog Respir Res, 1980, 13:16
16. Wagenvoort CA. The terminology of primary pulmonary hypertension. In: Wagenvoort CA, Denolin H. Pulmonary circulation: Advances and controversies. Amsterdam: Elsevier, 1989, 163～189

17. Weir EK. Acute vasodilator testing and pharmacological treatment of primary pulmonary hypertension. In: Fishman AP. The Pulmonary circulation; Normal and abnormal. Philadelphia: Up, 1990. 485~499

18. Xuan DAT, Higenbottam TW, Scott JP, et al. Primary pulmonary hypertension: diagnosis, medical and surgical treatment. Resp Med, 1990, 84:189

第二十二章 肺 气 肿

【引言】

肺气肿（pulmonary emphysema）是一种状态，表现为终末细支气管远端的气腔出现持续异常地增大，肺泡壁破坏，但无明显纤维化。这是以病理学为基础的定义。说明病变仅位于腺泡内，而且仅涉及有肺泡通气的区域。肺泡壁的破坏意味着肺泡组织破坏，不能再生，因而基本上是不可逆的。而肺过度充气和过度膨胀则没有肺泡组织的破坏。因而，肺气肿是一种疾病，肺过度充气则系继发于其他过程的改变。严格地说，肺气肿仅能从病理形态学做出诊断。

近代对肺气肿的认识，开始于50年代末期。由于加压固定技术的应用，使得离体肺实质能够均匀扩展到活体状态时的肺总量位置，这样就能对肺标本进行相互比较和定量观察。

【病理】

肺气肿时，体积增大，肺组织柔软，缺少弹性，肺呈多孔状。显微镜下可见肺泡，肺泡囊明显扩大，肺泡壁变薄，弹性纤维萎缩、断裂或消失。肺泡壁毛细血管数减少，管腔变窄，阻塞。有时也可见间质内纤维增生。电镜下可见Ⅰ型肺泡上皮细胞损伤。基底膜增宽，Ⅱ型细胞也有增生。血管内皮细胞肿胀，管腔缩小。扫描电镜可见肺泡开窗，破坏。

从病理形态上，可将肺气肿分为腺泡中央型，全腺泡型以及间隔旁，局灶性等。

腺泡小叶型：又称为小叶中央型。小叶为次级小叶，起源于同一小叶支气管，由一组终末细支气管和腺泡组成，外由一层结缔组织包围，称为小叶间隔。该型在大体上可见，气腔扩大，直径为1～10mm，周围为正常肺组织。典型的腺泡小叶型涉及呼吸性细支气管，因而病变位于腺泡的中央。病灶直径<1mm时，很难发现，因为肺泡导管也可达0.7mm。如大于10mm，则包括很多腺泡，其腺泡中央型的特点即消失。该型更精确地说，可称为近端腺泡型肺气肿，表明气肿位于腺泡近端，即呼吸性细支气管处。

腺泡中央型好发在肺上部区域，边界清晰，但没有一清楚的壁。中间可有一些细线将肺实质分隔，经常可见色素沉积在病灶区。如将肺标本从液体中提出，在正常肺实质切面下，其肺气肿部分易于萎陷。显微镜下，呈多孔状，其壁从结构上看，类似正常肺泡隔、轻度增厚。肺泡导管和病灶相通，形态正常。在病灶边缘，可以见到呼吸性细支气管的残余部分或近端细支气管，同时伴有小的肌性动脉。在该区域间质中可见黑色素。邻近肺气肿区的终末细支气管中可见纤维狭窄、慢性炎症和粘液嵌塞。气肿壁上可有开窗孔，约20～280μm，比孔氏孔大（2～12μm）。壁有炎性细胞浸润，毛细血管网减少。

全腺泡型：又称全小叶型。大体上与腺泡中央型相仿，气腔扩大，但涉及全小叶或腺泡。气腔大小也为1～10mm。病变主要分布在肺的基底段或呈弥漫性分布。镜下和腺泡中央型相仿，但不仅位于腺泡中央部分。

两型从巨体上区分是困难的，两者是独立而又有关联。

【病因学】

肺气肿的产生是由于弹性蛋白酶及其抑制剂之间的平衡失调所引起的肺实质弹性网状结构的破坏。它的发生和遗传、肺损伤、感染、营养不良和环境污染等多种因素有关。临床上有些疾患如Marfan综合征，患者有全身弹性蛋白缺陷，同时伴有肺气肿。

在有α_1-抗胰蛋白酶遗传缺陷患者中，特别容易产生肺气肿，易于用上述理论解释。因为α_1-抗胰蛋白酶是主要的弹性蛋白酶的抑制剂，为肝脏分泌的一种糖蛋白，占α_1球蛋白的90%，又称为α_1-蛋白酶抑制剂，在机体对抗肺气肿的致病因素过程中起重要作用。它可使90%弹性蛋白酶活性受到抑制，其次则为α_2巨球蛋白及其它抑制因子。只有α_1-抗胰蛋白酶的功能受损，血清弹性蛋白酶抑制力才会显著降低。α_1-抗胰蛋白酶受一对常染色体隐性基因控制，它有20多个表现型，可通过电泳加以鉴别。虽然存在着种系间的差别，90%人群是M型的纯合子，按蛋白酶抑制系统（Pi）命名，即为PiMM。其次重要的表现型为PiMZ，具有此种表现型的有时可表现为血α_1-抗胰蛋白酶降低。纯合子PiZZ仅占1%，其血α_1-抗胰蛋白酶严重缺失，对弹性蛋白酶抑制能力明显受损。目前资料表

明，MZ杂合子产生肺气肿机会较少，而ZZ纯合子则在其生命过程中极易产生有临床意义的肺气肿。其它表型较少见，和肺气肿的产生关系不大。

自60年代发现α_1-抗胰蛋白酶的含量与肺气肿关系以来，最近从这些患者的肺分泌物中检出部分失活的α_1-抗胰蛋白酶，人们开始对α_1-抗胰蛋白酶的抑制效力的变化予以重视。因为大多数肺气肿病人中其血浆和肺内的抗胰蛋白酶浓度均正常。因而蛋白酶和其它抑制剂间的不平衡更重要，其中吸烟是主要危险因素，吸烟通过氧化失活和水解失活两种方式，造成α_1-抗胰蛋白酶功能性不足。烟雾中除含自由基外，还可通过激活肺组织内的中性粒细胞和肺泡巨噬细胞的髓过氧化物酶，释放大量自由基。氧化型的α_1-抗胰蛋白酶对弹性蛋白酶的抑制效力减少到原来的1/2000。吸入肺内的烟雾还可激活组织蛋白酶B，并可损伤肺泡巨噬细胞和肺内的中性粒细胞，释放内源性弹性蛋白酶，引起体内弹性蛋白或α_1-抗胰蛋白酶的水解。

肺组织中的弹性蛋白酶来自巨噬细胞和中性粒细胞。吸烟者终末气道周围聚积成群的巨噬细胞，比非吸烟者高5～10倍。吸入的烟草烟雾能直接损伤这些细胞。巨噬细胞释放弹性蛋白酶和中性粒细胞化学趋化因子，后者吸引血液中的中性粒细胞到达终末气道的周围和肺实质，并释放内源性蛋白水解酶，同时由于烟雾中的氧化剂使抑制能力降低，可使肺弹性蛋白的降解速度加快。且中性粒细胞弹性蛋白酶的底物专一性较广，除降解弹性蛋白外，也能降解肺结缔组织基质中的其它成分，包括胶原、蛋白多糖等。吸烟还通过阻断弹性蛋白的交联过程而抑制肺组织的正常修复机制，又可影响结缔组织的正常合成，使肺结缔组织的胶原纤维和弹性蛋白对蛋白酶的水解作用变得敏感，当肺实质破坏而不能及时修复时，便可出现肺气肿。

临床研究提示吸烟者由于使抑制剂失活，而形成α_1-抗胰蛋白酶等功能性不足，影响了弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶的失衡。但是，这方面的观察不能解释为何仅有一小部分吸烟者产生肺气肿。事实上在重度吸烟者中仅约15%～20%产生气道阻塞功能障碍，而且部分学者不能证明早期观察到的吸烟者α-抗胰蛋白酶减少的现象。因而在发病机制中尚应涉及机体本身因素，即吸烟易感性。随着在分子水平上对神经内分泌免疫网络的不断揭示，已经明确：机体免疫系统的功能与神经内分泌系统有密切关系。目前国外对肺部慢性炎症中肺神经内分泌细胞的增多及铃蟾肽系列（Bombesins）和吸烟引起的一系列肺部疾病进行研究，表明肺内神经内分泌细胞在引起肺气道炎症，气道壁改变，支气管反应性和慢性气道阻塞有潜在作用，是引起吸烟易感性的因素。此外，有学者提出另一种和吸烟易感性有关的机制，即吸烟者中，可见大量含弹性蛋白酶的细胞积聚到肺。当这些细胞和肺基质密切接触后，α-抗胰蛋白酶仅能部分限制结缔组织的降解。肺气肿患者表现为对趋化刺激，肺内会聚积更多的中性粒细胞。即使存在着弹性蛋白酶抑制剂情况下，仍能造成结缔组织的更多降解，可能和中性粒细胞的甲酰基多肽受体表达增强有关。

总之，弹性蛋白酶活性增加，可能是炎症细胞释放过多，也可能是吸烟，环境污染等各种因素，使蛋白酶抑制剂失活，而造成两者的平衡失调所致。

【临床表现和分型】

肺气肿本身的主要症状为进行性加重的呼吸困难，活动后加剧。全身症状有疲劳，食欲不振和体重减轻。

伴有慢性支气管炎的肺气肿临床上最常见，患者还有咳嗽、咯痰及喘息。晚期可出现肺心病右心衰竭表现。

体格检查可见肺过度充气体征，胸廓呈桶状胸，胸前后径增大，肋间隙增宽，腹上角增大，呼吸活动减弱，可出现辅助呼吸肌活动增加，二肺叩诊呈高清音，心界缩小，肝上界下移，肺下界降低，呼吸音降低等。

根据临床上，X线和功能改变，肺气肿临床上可分为支气管炎型和气肿型，其病变在病理上分别处于气道或肺泡即腺泡中央型和全腺泡型。目前认为两者是不同的疾病实体，其形成机制不同，前者发病中，小气道病变显著（管壁肌肉，纤维组织增生），肺泡对支气管的附着减少，肺泡壁炎症成分多，并和肺组织破坏指数相关，气道反应性常增高，而后者则表现为肺的力学特性改变，肺弹性回缩力正常。

在肺功能上，支气管炎型肺气肿中，$\dot{V}/Q$降低区域大，以分流为主。有通气区小，弥散能力尚好，但$\dot{V}/Q$值小，因而易于CO_2潴留和低氧血症。气肿型肺气肿则表现RV，FRC和TLC增加，以死腔增加为主。肺弹性回缩力降低，静态顺应性增加。PV曲线较正常上移，氮清洗率降低，弥散能力下降。$\dot{V}/Q$增加区域大。

【X线检查】

1. 胸廓形态 肋骨呈水平状，肋间隙增宽。侧位见胸廓前后径增大，胸骨后间隙增宽，胸骨柄前突，上、中部尤为明显。胸骨后缘至升主动脉前缘的最大距离达 3cm 以上，向下可延至膈上方 4cm。

2. 横膈 两侧膈顶下降，位于 11 后肋或第六前肋以下。膈活动度降低。有时见膈顶呈阶梯状肋膈肌靠影。侧位时，膈肌弧度消失，平坦，与后胸壁几成 90°角。

3. 肺野 肺透亮度增高，肺血管纹理纤细、稀疏，同时肺门和内带肺血管影增粗（肺纹细小型）。支气管炎型肺气肿可在血管纹理减少的同时见到支气管影增粗紊乱（肺纹增多型）。

4. 心脏 心影缩小，狭长呈滴状，导致心脏横径，心胸比率和心脏面积减少。有时可见心下间隙。

【呼吸功能检查】

1. 肺容量改变 由于肺组织弹性的减低，呼吸气腔的扩大，在肺气肿患者中可见肺的容量增大，表现为肺总量（TLC）增加，（可达其预计值 150%），说明其吸气肌产生的吸气压力出现了某种程度的变化。由于其容量增加，吸气肌处于力学不利的位置，用体容积描记法测定 TLC 较正确，用氦稀释法则可能偏低。VC 在肺气肿早期可增加，随着残气量的增加，影响了肺活量组成的下半部分因而 VC 低于正常，并随气道阻塞加重而下降。用力呼气肺活量受影响则更显著。

FRC 和 RV 升高，包括绝对值及 RV 占 TLC 的比值。这是由于肺弹性回缩力降低和内源性 PEEP 之故，在平静呼气及用力呼气过程，在呼气流速停止前即被中断，而造成气体陷闭。

2. 呼吸动力学改变 胸内气道狭窄的主要特征是气流阻力增加，在呼气过程中，各种肺容量状态下最大流速均降低。肺气肿造成肺泡壁受损，引起气道的直径减少。肺气肿与反映气流阻塞的指标，如第一秒用力呼气肺活量（FEV1）关系最为密切。

如果观察最大流速和胸廓气量变化间的关系，则可见曲线和呼出容量相比，峰波更高。因为用力呼出时，呼出气量少，可能主要来自传导气道内的容量，而用力呼气造成气体压缩，胸廓气量减少较多，而到呼气末时则压力释放，胸廓气量显得较平坦。由于肺弹性减退，而同时又减少对支气管的牵拉，因而表现为静态顺应性增加而动态顺应性降低。

3. 气体交换功能改变 肺气肿引起肺气体交换障碍的主要机制是通气/灌注失调，引起低氧血症，可以有或不伴有高碳酸血症。通过多种惰性气体测定技术，发现肺气肿患者呈双模式，即肺内存在正常通气/灌注区和通气/灌注升高区（或通气/灌注降低区）。气肿型肺气肿患者，多为通气/灌注升高型，即生理死腔增大，静脉血掺杂少，因而在通气过度下，其静息血气分析正常；而支气管炎型部分表现为通气/灌注降低，形成低氧血症。肺气肿患者中的吸烟者存在着碳氧血红蛋白，减少了携氧能力，也是形成继发性红细胞增多症的决定因素。

严重肺气肿时弥散功能降低，部分和通气分布不均有关，但大多数 KCO 也低，KCO 降低可能是由于肺泡表面积减少，肺泡壁破坏，毛细血管床破坏。

4. 呼吸中枢调节的改变 一部分肺气肿患者中，CO_2 通气反应性受损，尤其在支气管炎型肺气肿中，静息 PCO_2 值高于其预期的 FEV_1 值，经常显示有 CO_2 通气反应性和低氧通气反应性的降低。

5. 运动负荷时的改变 肺气肿患者的运动能力通常和 FEV_1 的变化相关，但从静态肺功能测定来估计其运动能力很困难。在某一运动负荷下，因呼吸做功的增加，其通气量较常人为高。其在运动时所能达到的最大通气量可用（$18.9 + FEV_1$）+ $9.7 L min^{-1}$推算，运动时出现 PaO_2 的降低和气流阻塞程度相关，通气能力的降低造成了运动能力的受限。

在运动负荷时，循环功能改变，表现为肺动脉压升高，心搏量降低，心率增加。在运动负荷的转折点上，心排量及心率均低于预计的最大值，故患者虽均不健壮，但较少产生无氧代谢，高运动量下较少出现血乳酸及通气量不成比例的升高。

给氧可增加运动耐量，可能通过减少肺动脉压升高，改善 PaO_2，降低对呼吸系统的需要而达到。但吸氧情况下，通气增加的转折点和呼吸空气情况下仍相仿。

6. 呼吸类型的改变 患者在生理上适应气道阻力的增加，部分通过吸气肌的张力，维持过度充气，形成平静呼气基线的上升，FRC 点上移。潮气呼吸在肺压力-容积曲线的上段进行。呼吸频率加快，呼吸肌运动不协调，出现胸腹反常呼吸运动或周期性胸，腹式呼吸的转换。

7. 睡眠状态下的改变 肺气肿患者在睡眠时，可出现低氧的加重，有学者根据一些假设，将

SaO_2 和 PaO_2 进行换算，经观察发现正常人睡眠时在 REM 阶段，PaO_2 下降 1.33～2.67kPa（10～20mmHg），气肿型肺气肿 23±13mmHg，在支气管炎型肺气肿 16±6mmHg，由于支气管炎型肺气肿清醒时已常有低氧，故影响最大。一般认为，如清醒时血氧正常，则不太可能出现夜间低氧血症，除非合并有阻塞性睡眠呼吸暂停。

【治疗】

由于肺气肿引起的结构损害，其气道阻塞大多是不可逆的。通过治疗希望改善肺功能可能性小，治疗的目的主要为：防止肺功能进一步损害；缓解症状；处理并发症。

迄今为止，停止吸烟和长期吸氧两种方法能显著改变疾病的自然病程。停止吸烟后可显著减慢病情的恶化速度。长期吸氧可改善缺氧对肺气肿患者的生存时间的影响。其他治疗方法的影响尚不清楚，但可以改善临床症状和生活质量。临床医生应根据病人的需要，治疗的益处及其花费，全面加以权衡，合理治疗。

1．戒烟　有资料清楚证明，戒烟可影响其自然病程，但对大多数患者来说，功能明显改善是不可能的，但戒烟后，随年龄增加不再表现出肺功能进一步受损的现象。有人观察一组患者，DLCo 下降速度减慢，同时症状得到改善。戒烟的成功需要患者的决心，首先要打断生理成瘾环，通常尼古丁完全撤离需 2～4 周，戒烟时可表现有头痛，腹泻、神经质和失眠，此外还可出现体重增加。

2．抗菌素治疗　支气管化脓性感染是造成肺气肿患者生命危险的重要因素，引起的致病细菌中常见的为流感嗜血杆菌，肺炎球菌，卡他摩拉菌和金黄色葡萄球菌。应根据细菌类型选择敏感药物，此外，病毒和支原体在引起呼吸道感染也起一定作用。

3．支气管扩张剂　虽然其气道阻塞因素是不可逆的，但并非绝对。一般在应用支气管扩张剂前后肺功能监测中，其改变率为 5%～10%，和测试本身变异率相似。但如果连续观察，则仍可发现有一定的改善，故凡有症状均可给予，如有主觉症状的改善则可使用。

目前国外β激动剂气雾吸入是主要途径，选择作用强，局部用药剂量小，副作用少。在急性发作时，可加用贮气器或持续雾化吸入。抗胆碱药，如异丙托品雾化吸入，肠胃道很少吸收，也不通过血脑屏障，起效稍慢，但血内高峰浓度和β激动剂相仿。二者均可作为对肺气肿患者的一线药物，互为替补。茶碱类缓释片解决了药物剂量应用上的问题，易于接受。它可以增加运动耐量，改善呼吸肌功能，减轻呼吸困难。茶碱类的副作用在于其治疗阈值狭，需经常监测血内浓度，但在老人中出现严重毒性反应并不多见。

4．激素治疗　对病情稳定者无意义。Mendella 报告 44 例患者用甲基强的松龙 32mg/d，2 周，29%出现 FEV_1 的改善，和年龄，吸烟史等关系不大。因而临床建议对肺气肿患者口服激素观察，强的松 40～60mg/d，1～2 周，如 FEV_1 增加 25%者，则可考虑给予激素治疗，用吸入激素替代，逐渐减少口服剂量，保持最小维持剂量。

5．氧疗　严重肺气肿患者的典型临床表现为低氧血症。长期慢性低氧引起患者运动能力受限，体重下降，精神神经改变，肺泡低氧可引起局部肺血管收缩，使 V/Q 接近正常，但引起肺动脉高压。因而持续低流量吸氧有好处，经过 12～19h/d 吸氧的长期观察，可见死亡率降低，血中红细胞数降低，肺动脉压及阻力降低，运动耐量增加。因而对血 PaO_2<7.33kPa（55mmHg），红细胞增多，右心室肥大及有肺心表现者可考虑家庭氧疗，维持 PaO_2 在 8.66kPa～10.7kPa（65～80mmHg），$SaO_2$88%～90%睡眠时氧流量增加 1L/min。

6．物理疗法和呼吸肌锻炼　肺气肿患者由于肺过度充气，膈肌下降，平坦，活动度减弱。呼吸类型改变，出现浅快呼吸及胸腹反常运动。呼吸肌锻炼的目的是要改变浅快呼吸为深慢有效呼吸，利用腹肌帮助膈肌运动。缩唇呼吸可减少呼吸频率，增加呼气阻力，减少气体流速，增加口腔压，保持气道在呼出过程中扩张，减少呼出阻力和气体陷闭，腹式呼吸可增加膈肌活动、调整呼吸频率，呼气时间为吸气的一倍。增加肺泡通气量，减少气体的残留。

并应鼓励患者进行力所能及的体育锻炼，如太极拳，散步，气功等，增进健康状态，肌肉放松，减少焦虑，通过生物反馈，控制心率和呼吸困难，增加运动耐量。

指导患者体位引流，体外拍击，有助于分泌物的清除。

（黄绍光）

参考文献

1. Baum GL, Wolinsky E. Textbook of Pulmonary Diseases. 5th ed. Boston: Little, Brown, 1994
2. AGuayo SM. Determinants of Susceptibility to ciqarette

Smoke. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149:1692

3. Stockley RA, Grant RA, Llewellyn-Jones CG, et al. New trophil Formyl-Peptide Receptors. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149:464
4. 王宠林. 吸烟与肺疾病. 中华结核和呼吸杂志, 1988, 11:365
5. 朱贵卿. 呼吸内科学. 北京: 人民卫生出版社, 1984

第二十三章 肺心病

【引言】

慢性肺原性心脏病是慢性支气管炎、肺气肿、其他肺胸疾病或肺血管病变引起的心脏病，或有心功能不全。大量血流动力学监测结果显示，在肺心病缓解期约半数的病例，其肺动脉压并不增高。在诊断肺心病时应排除左心疾病或先天性心血管病引起的心脏病理改变。

急性肺心病不同于慢性肺心病是由于大血栓栓塞或多发性肺动脉栓塞而引起的心脏损害。

【流行病学】

根据1973年我国肺心病流行病调查资料，平均全国肺心病的患病率为0.48%，由于各地调查的诊断标准不尽相同而调查的人群结构和质控不够统一，上述数字仅供参考。

全国卫生统计资料（1986年）显示：北京、上海、广州三市和农村的肺心病及其他心脑血管病的分析结果见表11-23-1。

【病因学】

造成肺心病的病因约85%是慢性阻塞性肺疾病所引起。对后者随访调查结果显示约25%的患者在8至12年内发展为肺心病。吸烟、空气污染、气候剧变等易导致产生肺部慢性阻塞性病变。肺结核、反复感染的支气管扩张症、矽尘肺、弥漫性肺间质纤维化等均可导致肺心病。肺的低通气综合征，由于胸廓或胸膜肥厚等胸廓和胸膜疾患以及严重的脊柱侧弯等也可造成通气障碍、缺氧、肺动脉压力增高、右心负荷增加，右心室肥大。

【病理生理】

在慢性缺氧时，肺动脉壁的内皮细胞、平滑肌细胞、周皮细胞、合成纤维细胞均可发生增殖和肥厚，缺氧早期较大的肺动脉外膜成纤维细胞增殖，使外膜增厚变硬，造成血管顺应性下降，限制其扩张，血管阻力增加，慢性缺氧时外周肺小动脉的肌性及部分肌性动脉的平滑肌明显增殖肥厚，并可使非肌性动脉变成肌性动脉，这样非肌性动脉比正常减少，而肌性动脉比正常增加。由于肺小动脉中层肥厚和肌化，血管内腔变细，管壁张力和血流阻力增加，加上内皮细胞增殖，使管腔更窄，是造成肺动脉高压发展的重要因素。缺氧也可使肺血管的胶原及弹性蛋白合成增加，由于肺小动脉的肌层中夹杂胶原纤维和弹性纤维，内膜中也有弹性蛋白组成的内弹力膜，缺氧后胶原的增生和堆积等可使管壁变厚，管腔变狭，加重肺动脉高压。上述变化不一定是缺氧直接的作用，而是缺氧引起肺动脉收缩，

表11-23-1 1986年我国几个城市心血管病及肺心病死亡率比较分析（1/10万人口）

疾病名称	北京				上海				广州			
	城市		农村		城市		农村		城市		农村	
	死亡率	构成%	死亡率	构成%	死亡率	构成%	死亡率	构成%	死亡率	构成%	死亡率	构成%
男：各种疾病	517.9	100	688.7	100	668.4	100	654.6	100	571.1	100	636.2	100
心血管疾病	250.0	48.27	399.1	57.95	214.3	31.13	237.9	36.24	183.3	32.10	163.2	25.65
冠心病	59.5	11.48	58.7	8.52	38.9	5.82	19.3	2.95	152.48	26.7	17.3	2.71
肺心病	44.7	8.63	121.3	17.61	42.4	6.34	105.8	16.16	175.32	30.7	40.8	6.41
脑血管病	124.2	23.98	187.2	27.18	112.4	16.81	94.1	14.38	89.2	15.61	77.3	12.15
女：各种疾病	474.5	100	620.6	100	628.1	100	580.0	100	540.2	100	545.6	100
心血管疾病	254.1	53.55	377.3	60.79	217.3	34.59	260.7	44.9	207.8	38.46	203.3	37.26
冠心病	53.4	11.25	51.9	8.26	35.2	5.60	22.9	3.95	19.9	3.68	20.1	3.68
肺心病	53.37	11.24	122.7	19.77	32.9	5.24	92.6	15.96	3.68	6.81	56.6	10.37
脑血管病	115.5	24.34	167.7	27.02	118.9	18.93	115.6	19.93	99.7	18.45	83.7	15.34

摘自1986年全国卫生统计年报资料 卫生部卫生统计室。城市、农村肺心病和心脑血管病死亡率比较分析（1986）

肺血管内压力升高，从而刺激胶原和弹性蛋白增加。缺氧后细胞增殖的机制，目前重视多种可溶性化学信使，即：刺激或抑制细胞增殖的生长因子及生长抑制因子。缺氧时首先使肺血管内皮细胞释放生长因子，可使内皮细胞生长，分泌促平滑肌生长的因子，又称平滑肌细胞促分裂素（mitogen），它是慢性缺氧引起肺血管平滑肌增殖的原因之一。慢性缺氧也可刺激内皮细胞产生血小板衍生生长因子（PDGF），在缺氧性肺血管重组中起重要作用。有人发现大鼠缺氧后 PDGF A 链的 mRNA 在缺氧时无变化，但 PDGF B 链的 mRNA 缺氧后 7 天即增加。缺氧后转化生长因子（TGF）β（来源于成纤维细胞）表达增加；胰岛素样生长因子 1 及 2（IGF-1、及 2），在缺氧时有变化；内皮细胞衍生的周细胞抑制因子（EPIF）也有变化。这些均可能参予肺动脉重组的调节。

中国医学科学院基础医学研究所发现连续低压缺氧（模拟海拔 5000m）后 7 天：肺动脉压升高，肺动脉羟脯氨酸含量明显增加，可溶性胶原Ⅲ/Ⅰ比值明显升高。此两型胶原堆积增多与其基因表达升高有关。超微结构观察表明，肺动脉中膜平滑肌细胞肥大，向分泌表型转化，周围胶原及弹性纤维增多，外膜成纤维细胞增生肥大，分泌活跃，周围胶原纤维明显增多。上述缺氧情况下 15 天大鼠肺泡非肌性血管明显肌化，由占泡内动脉总数的 6%，增至 30%。缺氧早期主要由部分肌性血管转化为肌性血管，缺氧后期主要由非肌性血管经部分肌性血管转变为肌性血管。$<50\mu m$ 肌化血管所占百分数随缺氧时间的延长分别与肺动脉平均压与右室收缩压呈正相关，说明肺血管肌化形成是肺动脉高压的重要因素，缺氧致肺血管肌化时血管内皮细胞有形态变化，如胞内水肿、内膜面积增加。缺氧后、早期肺动脉中膜平滑肌细胞仍为收缩表型，随着缺氧时间的延长，平滑肌细胞转变成合成表型者增多，胞浆内肌丝减少，而粗面内质网和游离核糖体增多。

由于缺氧可导致肺动脉血管内皮和平滑肌的系列细胞学和分子生物学的改变；由于肺通气不足、肺血管床减少、肺循环阻力增高，加以缺氧引起肺血管痉挛收缩、红细胞增多、血液粘稠度增高、产生肺动脉高压从而加重右心负担，使右心室肥大、扩张，逐渐形成慢性肺心病。在此基础上并发急性呼吸道感染时，肺循环阻力超过右心负荷，右心室功能失代偿，右心排血量下降，导致右心心力衰竭。

【病理解剖】

肺心病时右心室扩张、肥厚。右心房也增大。部分病例伴左心室肥厚。肺动脉瓣环的周径超过主动脉瓣环。三尖瓣扩大，可造成三尖瓣关闭不全，肺动脉瓣下 1.2～2.0cm 处的右室前壁肌肉厚度超过 0.4～0.5cm。右室右房心肌肥大、间质充血、水肿、纤维化、肌肉萎缩或小灶性疤痕形成。心肌的病变与呼吸循环衰竭、肺部感染和肺动脉压增高等有关。右房、右室、左室心内膜有附壁血栓。可以发现在单纯性肺心病病例存在左室肥厚。当然，当发现左室增大时应排除累及左心损害的其他原因。

心脏传导系统的连续切片观察说明：肺心病时心律失常的出现有其病理学基础，如：双心房增大、广泛间质纤维化，右房为显著，窦房结广泛纤维化、结细胞减少，或有充血、出血和慢性炎症，结周也有慢性炎症。

肺心病的病理学诊断和临床生前诊断的符合率约为 86%，而一般心内科疾病生前诊断和尸检后病理学诊断的符合率为 75%。

【临床表现】

（一）肺心功能代偿期

在慢性咳嗽、咳痰或喘息反复加重的过程中，逐步出现乏力、厌食、胸闷、气急性心悸。可有紫绀、低热和明显的肺气肿体征。心浊音界多正常，或因肺气肿而浊音界缩小，偶有扩大。肺动脉第二音亢进或分裂，剑突下有明显的心脏搏动，三尖瓣区可闻及收缩期杂音。

（二）肺心功能失代偿期

右心衰竭表现为心悸、气急，上腹胀痛、胃纳减退、恶心、呕吐等。患者紫绀明显，有体循环淤血等表现。心率加快，可有期前收缩等心律失常。剑突下区有明显的三尖瓣相对关闭不全的收缩期杂音，心前区可有舒张期奔马律。心排血量不足时出现肢冷、低血压、脉压小、心率快、紫绀加重及无尿。当左心室也肥大并衰竭时，有肺水肿的临床表现。由于肺、心功能均受影响，气体交换障碍比单一的肺脏或心脏病变更为严重。如缺氧与二氧化碳分压增高发生急骤，可引起神经精神症状。有的呈大脑皮质功能抑制、表情淡漠、神志恍惚、嗜睡、昏迷。有时呈兴奋，症状以狂躁、精神错乱和抽搐为主。缺氧和二氧化碳潴留引起一系列病理生理改变，常为肺心病患者死亡的主要原因之一。

慢性肺心病失代偿时，呼吸功能测验，血气分

析、血电解质等实验室检查有助于了解病变程度和功能减损的性质。不到半数患者在肺心病急性发作期有红细胞增多、红细胞比容增高；亦有因水肿及血液稀释而引起贫血、红细胞比容下降。白细胞计数可因肺部感染而增高。肺、心功能衰竭期或心原性肝硬化时、可有出血、凝血时间延长及血小板减少，可能因弥漫性血管内凝血或肝功能损害和脾功能亢进所致。缺氧时，蛋白质分解过盛，肾血流量下降或有消化道出血时，可导致氮质血症；尿中有蛋白、管型和白细胞发现。

由于反复发作的多发小血栓堵塞肺动脉造成的肺心疾患其突出临床表现为气促和低氧血症。因此，临床上遇到患者气促、动脉血氧降低而不易被纠正者就进一步检查是否有多发小血栓。

【特殊检查】

（一）X线诊断

对原发胸肺疾患进行全面的分析，而且要密切结合临床症状、体征、病程和呼吸功能、血气等变化，探讨它和心脏改变的联系。

1．肺动脉高压的X线征象　在慢性胸肺疾患肺动脉高压的诊断上，国内外不少作者强调右肺下动脉扩张的意义。国外有人以18mm为阳性指征，阜外医院在106例慢性支气管炎男性成人与右心导管检查结果对照，肺动脉高压的符合率达72.2%，参考风湿性心脏瓣膜病肺动脉高压的研究，他们认为以15mm作为右肺下动脉扩张的阳性指征较为合适。即便如此，仍有一部分假阴性病例，如按18mm计假阴性则高达半数以上。

2．右心室、右心房和心脏增大，或轻度左心室增大心尖上翘；心前缘隆凸；和肺动脉段下圆锥部隆凸影象，后者表示右心室流出道增大，也可结合右前斜位和后前位胸相观察。此外，心脏和大血管搏动情况以及肺血影象的分析也有助于诊断。

有关慢性肺原性心脏病X线诊断的标准请参看附件一。

（二）心电图检查

请参阅附件二。

慢性肺心病病例其心电图呈低电压、直位心、$V_{1\sim3}$为QS反映肺气肿和右心房、右心室增大。高尖的P波，顶角<70°，振幅≥2mm和平均电轴≥90°表明右心房增大，而右偏的电轴、呈QR型的aVR，右胸导联呈R型和左胸导联呈rS反映右心室增大。从心电图角度来判断肺心病是否合并有冠心病是临床关注的问题。阜外医院分析了病理和心电图对照的肺心病是否合并有冠心病者，临床从心电图上出现了酷似心肌梗死图形者有6例；经病理对照检查，5例均未发现有心肌梗死，有1例病理虽发现有心肌梗死区，但其冠状动脉却属正常。该作者等认为应参照各方面的临床资料进行全面考虑方能做好诊断。

（三）超声波检查

由于肺心病病例常有肺气肿，心脏和大血管被含气的肺覆盖后超声检查存在困难。超声方法对于肺动脉压力的估测也不很灵敏。目前在许多医院已经装备了多普勒超声检查或彩色多普勒超声心动仪。超声检查对于肺心病病损的检测效果有了进一步提高。阜外医院采用超声多普勒方法，以血液加速时间、右室射血前期、右室射血前期与血液加速时间之比，右室加速前期与右室射血时间之比及平均加速度等指标测定肺心病患者的肺动脉压，发现肺心病病例和正常人之间的差别，经统计学分析具有意义，其敏感性达95%，其特异性为94%。经食管安置超声探头对于肺动脉压的无创性检测有帮助。请参看附件3。

（四）肺阻抗血流图

应用肺阻抗血流图方法估测肺动脉压力经过国内多单位多年的努力，探讨了测量的方法，寻觅了不同的计算公式。同济医科大学以漂浮导管测压，比较了慢性阻塞性肺疾患者在运动前、和运动后的肺阻抗血流图检出的肺动脉平均压（PAP_M），发现病人在安静时，其$PAP_M \leqslant 2.67$kPa（20mmHg），运动后有的患者的PAP_M可升到4.0kPa（30mmHg）以上。其准确率可达71%，为早期检查肺动脉高压摸索了新的途径。

（五）放射性核素检查

采用^{113m}铟或^{99m}锝标记的大颗粒聚合人血清白蛋白代替上述两种示踪剂的氢氧化铁，作肺灌注扫描，可减少毒性进行肺动脉血流分布的探测。肺心病患者的灌注扫描图形分析有10%显示肺动脉高压引起的血流受损。然而，临床上迄今尚缺乏可以有效地预测肺动脉压力状态的单一项目的非创伤性检测方法，而联合数项单一的非创伤性检测肺动脉压力的手段能较满意地达到上述目的。如多普勒超声检查和二维超声检查联合血气分析、心电图、^{201}铊心肌核素检查及第1秒时间肺活量等。Bishop JM等报告采用临床征象、第1秒时间肺活量、动脉血氧分压、心电图、肺动脉X线征象、M型超声心动图和^{201}铊心肌核素检查以了解右心室状况等并应用Fisher's准确试验（Fisher's exact test）进

行统计分析。他们的观察在6个国家中9个中心进行，共观察了慢性阻塞性肺疾患病例370名，并以73例致纤维化肺泡炎病例为对照组。作者等认为：肺动脉压超过4.0kPa（30mmHg）者，检测的敏感性为83%，其特异性为91%。

应用[201]铊心肌扫描肺心病病例右室比左室摄取[201]铊的比例增加，此种检查法对了解心肌状况较准确。核素测定方法通过心功能仪和γ相机可检测右心功能。朝阳医院检查了125名肺心病患者的右心功能，结果发现：右室射血分数下降，其高峰充盈率降低，特别是在失代偿期的心脏衰竭患者，后者的高峰充盈率有更明显的降低。

（六）心导管检查

心导管检查是测量肺动脉压力变化的直接有效的诊断心脏被累情况和观察肺心病效果的手段，临床上其他检诊方法常常以心导管检测的结果作为对比的标准。只是心导检测是有创的，因此它不适于作为常规检查方法，特别是作为治疗过程中，定期多次复检以判断病情的手段。

【诊断和鉴别诊断】

肺心病的临床诊断一般不困难。首先患者具有明确的慢性呼吸系疾病的基础，如慢性支气管炎、肺气肿、肺结核、尘肺、支气管扩张或胸膜、胸廓、呼吸肌、肺血管、肥胖低通气以及神经或中枢神经系统的病损。此外，患者有肺动脉高压、右心室肥厚、扩大或伴有右心功能不全的表现。诊断肺心病时应排除肺心病以外其他心脏病的存在。当然，肺心病也可以同时兼有其他类型的心脏病。

临床上鉴别诊断时可考虑以下情况：

（一）冠心病

细询既往病史、分析客观发现，鉴别肺心病和冠心病一般不会有困难。然而在吸烟者，特别是既有冠心病又有肺心病时，明确心脏损害的性质却不容易。肺心病病例伴有严重左心功能衰竭者提示其也并存冠心病。阜外医院的肺心病病例尸检材料中有25%其冠状动脉因粥样硬化而使管腔堵塞达75%以上，由此可见对于肺心病的诊断和与冠心病的鉴别应充分掌握全面临床资料进行分析。

（二）慢性多发性肺血管小栓塞

此类患者的主诉为进行性气喘，特别是在运动以后，而客观的发现往往是突出的动脉血氧分压值降低。其临床表现可有肺动脉高压和右心功能不全。由于缺氧突出，它与一般肺心病不同。肺的核素检查，特别是进行肺血管灌注和肺通气核素检查有助于确定，必要时可作肺动脉造影。

【治疗】

由于慢性支气管炎、肺气肿是慢性肺原性心脏病的主要基础病况，急性呼吸道感染是慢性肺原性心脏病急性发作的最常见诱发因素。因此，治疗肺心病急性发作的主要环节应包括：控制呼吸道感染、维持呼吸道通畅，提高供氧效率，减少二氧化碳潴留，纠正电解质失衡和必要时采用强心利尿措施。在慢性肺原性心脏病急性发作后的缓解期中应注意恢复其心肺功能、提高他们的抗病能力，以防止再度急性发作。

迄今为止，肺原性心脏病和慢性阻塞性肺疾病病人的肺和气道形态学改变很难根本修复，所以治疗的目标多属缓减肺心病的发展进程或减轻他们的症状或各种病诉。防治的措施是多方面的，下面仅就4个方面加以叙述：

（一）控制呼吸道感染

随着抗生素被广泛地应用与不断更新，呼吸道感染的病原菌和它们对抗生素的敏感性均发生了明显的变化。近10余年间，革兰阴性杆菌取代了60年代的革兰阳性金黄色葡萄球菌成为肺部感染的主要致病菌。克雷白杆菌、绿脓杆菌和大肠杆菌是临床上常见的致病性革兰阴性杆菌。上海中山医院报道，经气管插管采集下呼吸道分泌物200份作定量的细菌培养，发现革兰阴性杆菌的感染率达81.6%。广州呼吸病研究所从肺部感染病例的痰和纤维支气管镜吸出的分泌物中分离出145株病原性假单孢菌，其中绿脓假单孢菌占31.7%。

近年全世界新发现的各类抗生素超过400种，新的品种在不断地增加，老的抗生素，由于细菌对它们产生耐药性而减效。现在革兰阳性细菌约有81%对四环素产生耐药性，而革兰阴性杆菌对四环素的耐药菌也占72%。氯霉素虽然对流感杆菌属有效，但因它可能引起骨髓被抑制而少被临床采用。其他如革兰阴性杆菌多采用氨基糖甙类药物如庆大霉素、丁胺卡那霉素等，然而由于它们对肾脏可能引起损害，应用时，特别是应用于老年患者时尤应注意，注意剂量宜小，投用时间宜短。临床投用时，考虑联合抗生素治疗。β-内酰胺类药物如氧哌嗪青霉素和一些新头孢菌素类药物如头孢三嗪、头孢噻甲羧肟等也可慎重地选用。药物的用量应当注意，不可忽视，即使有些抗生素一般认为副作用较小，或药品说明书上明确写明头孢噻甲羧肟的用量的高限可达每日静脉内滴入6g总量，而实际上

表 11-23-2 从住院病人分离取得的金黄色葡萄球菌对抗生素耐药率（%）

抗生素	MRSA 181 株		MSSA 207 株		MRSCoN 274 株		MSSCoN 282 株		肠球菌 389 株	
	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I
苯唑青霉素	100	0	0	8	100	0	0	18	96	0
氨苄青霉素	87	8	82	0	89	6	75	5	20	0
氧哌嗪青霉素	61	7	28	30	37	12	7	18	19	5
氨苄青/青霉烷砜	37	15	0	4	20	13	1	1	17	1
头孢呋肟	60	5	0	0	44	6	0	2	66	10
亚胺硫霉素	35	1	0	0	28	1	1	0	18	1
头孢他啶	77	11	6	8	62	19	7	14	85	7
头孢哌酮	41	26	0	15	19	25	0	5	42	47
头孢唑啉	52	13	0	0	33	11	1	1	65	24
头孢氨噻肟	63	28	0	15	43	35	2	19	64	22
头孢三嗪	78	18	5	24	51	38	5	25	72	19
庆大霉素	62	6	15	2	65	5	16	5	75	13
丁胺卡那霉素	25	6	2	0	31	6	2	1	90	4
环丙氟哌酸	50	10	10	4	44	13	11	4	31	34
氧氟沙星	46	6	9	2	42	11	12	3	24	14
万古霉素	0	0	0	0	0	0	0	0	2	31

MRSA＝耐苯唑青霉素金黄色葡萄球菌 MSSA＝对苯唑青霉素敏感的金黄色葡萄球菌 MRSCoN＝耐苯唑青霉素的凝固酶阴性葡萄球菌 MSSCoN＝对苯唑青霉素敏感的凝固酶阴性葡萄球菌

（引自许淑珍等，临床微生物学 1995；1(2):3）

有的患者每日接受 6g 总量的该药后，引起了严重的肾损害。

喹诺酮类药物如氟哌酸、氟嗪酸和环丙氟哌酸等已在国内应用。复方亚胺硫霉素（泰宁）作为另一类新的抗生素也被临床所采用。为了防止耐药性的产生，应重视病原菌的检查。目前国内呼吸道感染的致病菌中有 30% 产生 β-内酰胺酶，这是临床医师在选用抗生素时应注意的。

耐苯唑青霉素的金黄色葡萄球菌是伴有呼吸道感染的肺心病病人导致心力衰竭的致病菌，药物的作用究竟怎样是大家关心的问题。这里举出北京五个医院从住院病人分离取到的金黄色葡萄球菌对 16 种抗生素耐药情况的调查可供治疗肺心病合并感染时的参考（表 11-23-2）。从表中可见住院病人中耐苯唑青霉素金黄色葡萄球菌对患者的威胁。

（二）给氧和通气治疗

肺心病病人在急性发作期由于气道内分泌物增加、粘膜水肿、支气管平滑肌痉挛和细支气管扭曲，肺泡通气和血流灌注的比例（V/Q）减低，动脉血中的氧分压下降，缺氧。此时为患者给氧须使其动脉血氧浓度至少提高到 85%～90%，其动脉血氧压力应超过 6.7kPa（50mmHg）。

除了在肺心病急性发作期必须给氧以外，对于恢复期慢性肺心病、慢性阻塞性肺疾病病例应如何给氧、其效果如何，Fletcher EC 等做了较长期的观察。他们报道了对慢性阻塞性肺疾病病例有睡眠缺氧者随访了 3 年。其对象是 51 名中度至重度的病例，昼间其动脉血氧，$PaO_2 \geqslant 8kPa$（60mmHg），其中 38 例为经证实睡眠缺氧，13 例为非睡眠缺氧者。治疗处理分为 3 组：①通过氧气浓缩器，夜间以 3L/min 的流量给氧，计 19 例。②仿照上一组，伪装也通过氧气浓缩器而实际上仅是吸入室内的空气，计睡眠缺氧者 19 例。③不用氧气浓缩器，仅吸空气且无睡眠时缺氧者 13 例。随访 36 个月后，第①组的病例其肺动脉压下降 －0.5kPa（－3.7mmHg），第②组的肺动脉压上升 0.52kPa（＋3.9mmHg）。从病死率来看，第①组和第②组之间的差别无统计学上的意义，但睡眠缺氧者较无睡眠缺氧者其病死率增高。Petty TL 也报道，给缺氧的重症慢性阻塞性肺疾患病者昼夜吸氧可明显地提高存活率。肺心病病人在病情缓解期继续给氧的效

果也通过多中心的调查研究所证实。在工业发达的国家，应用可携带式的输氧装置是有效可行的提高该类患者生活质量的方式。

陈荣昌等在应用面罩或鼻罩的情况下，以双向气道持续正压通气（BiPAP）治疗急性加剧的慢性呼吸衰竭病例，并观察到即使是动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）>9.3kPa（70mmHg），如给面罩或鼻罩加单向阀，并以5L/min的氧流量以减少其死腔，其结果不但能提高PaO_2，其$PaCO_2$也会下降。上述作者等应用BiPAP呼吸机，S/T-D型，吸气相压力（IPAP）开始用0.98kPa（10cmH_2O），逐渐增加到1.47～1.96kPa（15～20cmH_2O），使潮气量达到5ml/kg，呼气相压力为0cmH_2O，连续通气3h，间断15min以利吸痰或咳痰。必须指出的是：应用气道内正压通气加罩的情况下，需加强床边护理，注意患者的通气状态，勿使二氧化碳排出受阻而影响病情。对于病情较重或经加罩BiPAP机通气效果欠佳者应不失时机地改变通气形式，此时经鼻插管，保持呼吸道畅通是必要的考虑手段。

（三）消除分泌物，保持呼吸道通畅

肺心病患者多伴有慢性支气管和气管炎症，分泌物增多，粘度增加，其支气管纤毛运动减退，粘液难于排出，分泌物积滞并壅塞管腔内有碍通气的改善，也容易造成继发感染，因此祛除分泌物保持气道畅通是临床治疗的重要方面。

1. 祛痰药的应用　祛痰药可分为恶心性祛痰药如氯化铵，刺激性祛痰药如安息香酊、桉叶油等可供吸入，和粘液溶解药如乙酰半胱氨酸等二硫键裂解剂、胰蛋白酶等蛋白分解酶，和溴己新等多糖纤维素分解剂。分泌物的粘度降低或稀化后易于排出有利于保持呼吸畅通改善通气。除此之外更可雾化吸入生理盐水或2%～3%盐水使分泌物稀化。

2. 气道的湿化、温化　肺心病患者由于呼吸困难常张口呼吸、大量水分从呼吸道呼出，粘膜干燥、分泌物固结难于排出，此时亟需保持气道湿化、温化。目前一般病房均有超声单纯湿化而无温化往往因温度过低反而造成支气管平滑肌痉挛，管腔缩窄。因此须注意使湿化液温化。

（四）肺心病心力衰竭时的处置

肺心病患者特别是并有心力衰竭时缺氧是突出的临床问题。由于严重缺氧、加以此类患者常有窦房结、结周的病理改变，往往出现心律失常，更由于有的病例呈高碳酸血症、呼吸性酸中毒以及电解质失衡，投用强心药剂如洋地黄时更易出现毒副作用。因此采用强心药物时应特别谨慎，一般用量宜控制在常用量的2/3左右。

投用利尿剂有利于纠正心力衰竭时的心脏负荷，然而须注意过度利尿易导致低钾、低镁和酸碱紊乱。

（五）药物对缺氧性肺动脉高压的作用

神经因素、体液因素和介质因素等对缺氧性肺动脉压力的影响国内外已做过研究观察。肺动脉α和β受体兴奋性失衡可影响肺动脉舒张失常。β受体阻滞剂心得安作用于肺动脉后，肺动脉α受体占优势，血管收缩。缺氧情况下参与肺血管收缩的体液因子和介质有：组胺、儿茶酚胺、5-羟色胺、前列腺素、血管紧张素、血管活性肠肽、环核苷酸和内皮素等。缺氧可作用肺血管的内皮细胞，使它减少内皮舒张因子（EDRF）的释放，增加内皮收缩因子（EDCF）的释放。此外，缺氧还可以引起细胞膜钙离子运转失常，血管平滑肌细胞因缺氧而失钾摄钠，细胞膜部分去极化，钙离子向细胞膜内流动，导致平滑肌收缩。钙离子拮抗剂对抑制缺氧性肺动脉收缩有效，异搏定可对抗肺血管平滑肌的高反应性。钙离子拮抗剂有对抗血小板活化因子（PAF）收缩肺动脉的作用。

于润江等通过动物实验观察到硝苯吡啶有抑制肺动脉压力增高的作用而对体循环无影响。该药可较明显地降低慢性阻塞性肺疾病患者的平均肺动脉压、肺血管阻力、增加心脏输出量，对于周围血压和心率则无明显的影响。此外作者等还报道了白花前胡提取物F-8可降低肺动脉压力和肺血管阻力，该提取物可能用于防治肺动脉高压。

（六）关于应用肾上腺皮质激素的问题

在慢性阻塞性肺疾病、肺心病急性发作期投用肾上腺皮质激素，可改善其肺功能。这种效果往往可以在静脉滴入肾上腺皮质激素后的12h到3日之内被观察到。国际范围内，学者们对于激素应用于急性发作期和缓解期肺心病的指征并不一致。Albert RK等报道了一组设计较好的临床观察，该文以44例慢性阻塞性肺疾病急性呼吸衰竭的患者为对象进行观察。这些病例的PaO_2 < 8.6kPa（65mmHg），$PaCO_2$ > 7.1kPa（50mmHg），pH < 7.35。应用甲基强的松龙（0.5mg/kg）静脉滴注，6h1次，3天，观察第1s时间肺活量的改变并与对照组比较，有明显的升高（$P<0.001$）。因此，在急性期，肾上腺皮质激素的应用对改善肺功能是肯定的，处于稳定期的患者经肾上腺皮质激素治疗

后，其效果则不显著，须注意肾上腺皮质激素的副作用。特别是当合并急性呼吸道感染时，是否已同时投予针对病原菌的足量的敏感抗生素是很关键的。临床医师不难遇到由于不恰当地应用肾上腺皮质激素而造成感染加剧或明显恶化的病例。

【预防】

吸烟是造成慢性支气管炎、肺气肿，从而导致肺心病的一个重要因素，戒烟对于肺心病的防治显然是重要的。空气污染，特别是与污染环境有关的职工应注意防护。防止呼吸道感染诱发肺心病症状加剧也是亟需重视的。对长期罹病的肺心病患者，采取必要措施，防范反复病情加重是防病的关键，如：充分的营养支持，维生素的补充、各种微量元素的摄入，必要的蛋白质或氨基酸补给等；保暖、避免因受凉而降低整体抵抗力。

附件一、慢性肺原性心脏病X线诊断标准

1. 右肺下动脉干扩张：①横径≥15mm；或②右肺下动脉横径与气管横径比值≥1.07；或③经动态观察较原右肺下动脉干增宽2mm以上。

2. 肺动脉段中度凸出或其高度≥3mm。

3. 中心肺动脉扩张和外围分支纤细两者形成鲜明对比。

4. 圆锥部显著凸出（右前斜位45°）或"锥高"≥7mm。

5. 右心室增大（结合不同体位判断）。

具有上述1～4项中的一项可提示，两项或以上者可以诊断，具有5项一项者则可诊断。

附件二、慢性肺原性心脏病心电图诊断标准

（一）主要条件

1. 额面平均电轴≥+90°。

2. V_1 R/S≥1。

3. 重度顺钟向转位（V_5 R/S≤1）。

4. $RV_1 + SV_5 > 1.05mV$。

5. aVR R/S或R/Q≥1。

6. $V_{1\sim3}$呈QS、Qr、qr（需除外心肌梗死）。

7. 肺型P波：①P电压≥0.22mV，或②电压≥0.2mV呈尖峰型，结合P电轴>+80°，或③当低电压时P电压>1/2R，呈尖峰型，结合电轴>+80°。

（二）次要条件

1. 肢导联低电压。

2. 右束支传导阻滞（不完全性或完全性）。

具有一条主要的即可诊断，两条次要的为可疑肺心病的心电图表现。

附件三、慢性肺原性心脏病超声心动图诊断标准（1980年修订）

（一）主要条件

1. 右心室流出道内径≥30mm。

2. 右心室内径≥20mm。

3. 右心室前壁的厚度≥5.0mm，或有前壁搏动幅度增强者。

4. 左/右心室内径比值<2。

5. 右肺动脉内径≥18mm，或肺动脉干≥20mm。

6. 右心室流出道/左心房内径比值>1.4。

7. 肺动脉瓣曲线出现肺动脉高压征象者（a波低平或<2mm，有收缩中期关闭征等）。

（二）参考条件

1. 室间隔厚度≥12mm，搏幅<5mm或呈矛盾运动征象者。

2. 右心房增大，≥25mm（剑突下区）。

3. 三尖瓣前叶曲线DE、DF速度增快，E峰呈尖高型，或有AC间期延长者。

4. 二尖瓣前叶曲线幅度低，CE<18mm，CD段上升缓慢，延长，呈水平位或有EF下降速度减慢，<90mm/s。

说明：

（1）凡有胸肺疾病的患者，具有上述两项条件者（其中必具一项主要条件）均可诊断肺心病。

（2）上述标准仅适用于心前区探测部位。

（罗慰慈）

参考文献

1. 陈荣昌，等．用面（鼻）罩压力支持辅助通气治疗慢性呼吸衰竭急性加重患者．中华结核和呼吸杂志，1992，15(5):285～287
2. 罗慰慈．肺心病防治的进展．见：钟南山主编．现代呼吸病进展．北京：中国医药科技出版社，1994．320～325页
3. 蔡如升．慢性肺心病20年防治研究．北京：科学技术出版社，1994
4. Albert RK, et al. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. Ann Int Med, 1980, 92:735～759
5. Bishop JM, et al. Combined use of non-invasive techniques to predict pulmonary arterial pressure in chronic pulmonary disease. Thorax, 1989, 44:85～96
6. Butler J. Cor pulmonale. In: Murray JF, Nadel JA. Text Book of Respiratory Medicine. 1st edition. Philadelphia:

Saunders, 1988. 1423

7. Fletcher EC, et al. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO_2 above 60 mmHg. Am Rev Respir Dis, 1992, 145:1070

8. Petty TL. Home Oxygen. The Medical Clinics of North America, 1990, 74(3):715~729

第二十四章 特发性肺（间质）纤维化

【概述】

特发性肺（间质）纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF），是慢性间质性肺疾病中的一种。间质性肺疾病（interstitial lung disease，ILD）乃是指一大组异质性疾病，包括180种以上的独立疾患，疾病过程侵犯广泛的肺组织，如肺泡间隔、肺泡壁、肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞以及肺泡间隔中的基质、间质细胞及邻近的小气道小血管等。在一定程度上，此组疾患具有相似的临床表现，影像学和肺功能的变化。其中许多疾病的诊断治疗均不容易，从而引起临床和基础研究者的关注。ILD一般被区分为原因不明和原因已明两大类，前者中有矽肺、外源性过敏性肺炎等，后者中除结节病，结缔组织病肺疾病外，IPF是较为常见的一种疾病。它临床上多表现为进行性呼吸困难伴有刺激性干咳，胸部X线片显示双中下肺野的网状阴影，肺功能为限制性通气障碍，虽经详细病史询问和调查不能发现其致病原因。病情一般持续进展，最终因呼吸衰竭而死亡。本病虽病因不明，仍为一独立疾病，有待深入研究以揭示其致病病因和发病机制，提高诊治水平，方能改变其不良的预后。

历史背景　有关IPF的历史可以追溯到1935年，Hamman和Rich在美国首先报告4名严重呼吸困难紫绀的患者，均在半年以内死亡，1949年他们在杂志[1]发表了4例患者详细的肺部病理改变，并命名为"急性弥漫性肺间质纤维化"。此后，学者们发现多数患者病情较Hamman-Rich报道者缓渐，甚至有未经治疗存活数年的患者。1965～1969年期间美Liebow和Carrington[2]根据病理形态学特点提出了脱屑性间质性肺炎（desquamative interstitial pneumonitis，DIP），寻常性间质性肺炎（usual interstitial pneumonitis，UIP）等的组织病理学特点，当后人结合临床表现认为DIP和UIP可能是IPF病程中的不同阶段，DIP为早期肺泡炎阶段，UIP则为肺泡间隔及间质纤维增生阶段。也有人则认为IPF可以根据浸润细胞种类和组织病理学改变分为以DIP或以UIP为主的不同临床类型，因二者对治疗反应和预后上有些区别。

1964年Scadding[3]根据形态变化，提出纤维化性肺泡炎（fibrosing alveolitis）的称谓，后来又冠以隐匿性的描述，以区别于能肯定发病原因的部分患者。于是，隐匿性致纤维化肺泡炎（cryptogenic fibrosing alveolitis，CFA）这一病名广泛地用于英国和欧洲大陆。实际上，IPF和CFA都代表着同一个原因不明的慢性弥漫性的肺实质的炎症性疾病。

同时，还要指出，英国学者认为CFA还包括了因结缔组织病引起的肺间质病变，他们采用"单纯性"致纤维化肺泡炎（Lone CFA）一词以表示确属原因不明的肺间质纤维化。至今，IPF这名称已为较多国家的学者们接受和采用。

【流行病学】

由于本病较为少见，而临床诊断有一定难度，准确的流行病史资料较匮乏。一般多从估计的间质性肺疾病的发病数字中推算而得。最近美国Coultas DB等[4]根据1988年10月1日至1990年9月30日新墨西哥州Bernalillo郡调查了经肺科医师转诊病历，医院出院诊断，组织学病理报告和死亡证明，并重新复检了510例尸检资料，最后得出成人（≥18岁）中ILD总流行患病率为80.9/10万（男性）和67.2/10万（女性），总发病率为31.5/10万（男性）和26.1/10万/年（女性）。其中肺纤维化和特发性肺纤维化占所有诊断ILD中46.2%（男性）和44.2%（女性），作者们认为在总人口中ILD的发生情况较过去由某些特定人群中估算所得资料要较为常见。而由之也可以推论IPF的流行情况也较过去推测的认识有所不同，至少并不罕见。很可能有些患者被漏诊。而目前国内对此一大类肺部疾病的流行状况尚无可靠资料，值得在今后进行有计划的临床流行病学调查时增加对此类疾病的内容，以获得我国流行病学资料。

【病因】

本病既然被称为特发性或隐懸性即说明对本病的直接致病因子尚不清楚。根据已有的资料仅能了解到遗传、感染和免疫功能异常均可能起着一定的致病作用[5]。

（一）遗传因素

推测具有某些遗传易感性的个体，在一些环境中的刺激物作用下，失去了对炎症反应，免疫调节和纤维化反应的控制，逐渐发展形成本病。对IPF

患者组织相容人白细胞抗原（HLA）表型出现频率调查结果并不一致，报告出现增高者计有 HLA-B12，B15，DW6，DR2B8 等而 DW3 表型则为降低。

家族性肺纤维化患者的存在也提示 IPF 的发病可能存在着基因遗传的基础。虽然临床症状，X 线发现，呼吸生理和组织形态学变化家族性与散在的 IPF 间毫无区别，但对家族性肺纤维化家系中无临床表现的成员进行检查可以发现有肺泡炎症存在的证据。并且染色体 14 上免疫球蛋白 γ 的位点 GM1 与 IPF 发生间似乎存在着一定的关联。此外肺纤维化常与一些遗传性疾病如 Hermansky-Pudlak 综合征，高雪病，神经纤维瘤病，尼曼-区克病等合并存在也从另一侧面提示 IPF 可能是一具有遗传性因子的疾病。

（二）病毒致病因子

虽然通过超微结构研究尚未能发现 IPF 病变中有病毒颗粒存在，也未能从 IPF 的临床标本中培养出病毒病原，然而，血清学研究提示 EB 病毒感染可能与 IPF 发病间存在着联系。

（三）免疫异常

从 IPF 患者的血液，BAL 液以及肺组织中均存在着免疫学异常的证据，80% IPF 患者有高丙种球蛋白血症，以 IgG 增高最常见，41% 患者冷球蛋白阳性，绝大多数患者红细胞沉降率增速。抗核抗体 7%～25% 患者阳性，类风湿因子 14% 阳性，抗 DNA 拓扑异构酶Ⅱ抗体可在部分 IPF 患者中检出。血中检出循环免疫复合物（CIC）且与肺标本中炎性细胞浸润程度相关联，IPF 患者 BAL 液中 IgG 水平增强，在活动性 IPF 患者的 BAL 液中也可检出分泌 IgG，B 淋巴细胞和激活肺泡巨噬细胞数目增高。免疫组织化学研究可以发现在肺泡壁毛细血管上有免疫球蛋白和补体着染。以上发现均提示免疫学的异常改变在 IPF 发病上起着重要作用。

【发病机制】

慢性炎症（inflammation）机制乃是 IPF 发病的基础，这一基本概念虽已被公众所接受，但炎性和免疫效应性细胞究竟怎样损伤肺实质细胞，导致结缔组织成分增生，最终引致肺的纤维化仍未阐清。

IPF 的发病过程可以概括为肺泡炎、肺实质损伤和修复（或纤维化）三个重要环节。

（一）肺泡炎

动物实验和一些临床资料提示可能是某些抗原类物质的直接刺激，引起一系列免疫病理反应[6]。因为不但 IgG 的 IgG1/G3 比值和释放 IgG 细胞数目均有增高，并有免疫复合物的形成，IgG 可能起调理素的作用也可能成为免疫复合物的一部分而作用于肺泡巨噬细胞（Am）表面，使 Am 激活。随之，一系列的炎症，损伤作用发生。IPF 肺泡炎的细胞成分很复杂，其中 Am 起着关键作用。

1. 肺泡巨噬细胞（Am） IPF 发病中 Am 的重要作用已被确认，肺泡腔内和肺泡间隔中 Am 数目显著增多且处于活化状态，但使 Am 聚集并活化的确切原因尚未弄清，依赖中性粒细胞的纤维连接素（fibronectin）碎片的生成以及其它一些趋化活性物质如免疫复合物，补体降解产物，微生物以及其它有机或无机的微粒等均可能起活化和趋化 Am 的作用。

激活的 Am 可以释放：①多种酶类，细胞因子，补体成分等启动或维持炎症过程，②释放中性粒细胞趋化物质如白三烯 B4（LTB4），白介素 8（IL-8）、血小板衍生生长因子（PDGF），血小板活化因子（PAF）等以吸引粒细胞进入肺泡腔加重肺泡炎症，其中 IL-8 是现今已知的强有力的选择性趋化中性粒细胞的多肽，IPF 患者的 Am 能自发发生 IL-8 mRNA 过强表达。有作者发现 IL-8 mRNA 的过度表达及 IL-8 水平均与 IPF 患者 BAL 液中的中性粒细胞数目相关联。③Am 与粒细胞一道可以释放毒性氧化物，这些自由氧基是肺实质尤其是上皮细胞的强损伤物质；④Am 还直接释放许多间质细胞的生长因子如纤维连接素（FN），PDGF 和胰岛素样生长因子（IGF-1）。

2. 中性粒细胞 70 年代支气管肺泡灌洗技术开始应用于临床研究，发现 IPF 患者的 BAL 液中中性粒细胞的数目明显高于正常，Crystal 等人首先提出中性粒细胞肺泡炎的观点[7]，并经实验研究提示中性粒细胞具有释放自由氧基和强力的蛋白酶（如胶原酶和中性粒细胞弹性酶）的作用，而明确它们在 IPF 发病中对肺实质的重要损伤作用。且有证据说明活化的粒细胞的损伤作用因谷胱甘肽缺乏得到增强，谷胱甘肽存在于肺泡上皮衬液之中，是抗氧化保护系统的一种重要成分，它的缺乏，增加肺泡上皮对氧化性损伤的易感性。

随着研究的深入，发现 IPF 和 BAL 液内中性粒细胞比值增高的患者多属重症进展期，而于病程早期患者中 BAL 液中 PMN 比值可不增高，又发现在 IPF 患者的肺标本中未能证实在间质中有 BAL 液中 PMN 增高的相平行的 PMN 浸润增多，同时，有作者指出在使用皮质激素治疗获得病情好转的患

者中并未能见到相应的 BAL 液 PMN 数目的变化。此外，尚有一些其他的资料，如吸烟者中虽发现也有 BAL 中 PMN 的增高，即类似的粒细胞性肺泡炎但引起损伤的结果并非是纤维化而是肺气肿以及 LTB4 在志愿者中可引起 PMN 在肺泡内集聚但未引起肺泡毛细血管通透性变化，也未能说明 PMN 对急性肺损伤的作用等等。都在提示 PMN 虽然重要但有可能不是唯一的致损伤细胞。

3. 淋巴细胞 起初在探讨 IPF 的发病过程中，淋巴细胞没有像 PMN 那样被重视。后来，有作者指出在 IPF 的早期，BAL 液中，正常只占 10%左右的淋巴细胞可以高达 32%，而 PMN 只有 10%，而在病程晚期，已有明显肺功能变化的病人中淋巴细胞仅只占 6%，而 PMN 为 23%。再者，BAL 中淋巴细胞增多与肺组织标本中肺泡间隔中淋巴细胞浸润形成的炎症密切相关，相反，与肺组织纤维化，蜂窝形成呈负相关。于是，有作者提出在形成明显纤维化之前，淋巴细胞聚集，因而淋巴细胞可能造成肺的损伤。实际上，淋巴细胞也确有可能起损伤肺组织的作用，因为 T-细胞本身可介导细胞毒作用，直接破坏肺实质；而细胞毒性淋巴细胞也会有蛋白酶，有实验证明经白介素 2（IL-2）活化的周围血淋巴细胞合成一种丝氨酸蛋白酶，它能降解结缔组织。同时，T-细胞可辅助 B 细胞的增殖，生成免疫球蛋白和免疫复合物。后二者又活化粒细胞释放自由氧基，在上皮或内皮细胞表面使补体结合，杀伤肺组织细胞等。因此，淋巴细胞正在成为研究的对象，以了解它们在疾病早期可能发生的损伤作用。但是，也有学者提出另一种解释，淋巴细胞也可能起着对抗纤维化的作用，因为纤维化进展时，BAL 液中淋巴细胞数目接近正常。无论哪一种解释，IPF 肺泡炎中淋巴细胞的作用有待深入观察。

4. 嗜酸性粒细胞 在 IPF 患者 BAL 液中和肺组织标本中均见到嗜酸性粒细胞的增多，虽然增多的程度不如 PMN 严重，它们仍然有着损伤肺组织的作用，因为嗜酸性粒细胞也能释放自由氧基和胶原酶。可能它们损伤作用的重要性不如 PMN。也有作者认为嗜酸细胞<5%是预后较好的一项指标。

5. 嗜碱性粒细胞和肥大细胞 某些形态学研究表明在 IPF 肺实质中嗜碱性粒细胞/肥大细胞数目增多，BAL 液中组胺水平增多，但其意义有待继续研究。

6. 肺泡上皮细胞 IPF 发病过程中均可见到 Ⅰ 型肺泡上皮的缺失，Ⅱ 型细胞增生、肥大。上皮细胞不但被损伤与修复。近来更注意到它们参与 IPF 的发病过程。已有作者发现 IPF 患者的肺上皮细胞显著表达单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）mRNA，也持续分泌 MCP-1，MCP-1 是一属于趋化细胞因子家族中 β 家系中的成员。MCP-1 能吸引单核/巨噬细胞在肺泡和间质中聚集，再继续分泌多种细胞和生长因子。

对上皮细胞以及内皮细胞功能研究，将近一步揭示 IPF 发病中各个复杂环节。

（二）肺损伤

弥漫性肺实质的炎症造成广泛肺损伤是 IPF 发病中的重要环节，但损伤的机制仍是一重要课题。

1. 毒性氧化物可能是目前被证实的最为主要的致损伤性物质。中性粒细胞和巨噬细胞均释放而直接破坏肺组织。

2. 蛋白酶类 可能中性粒细胞来源的胶原酶和其他蛋白溶酶也能直接破坏肺组织。

3. 细胞毒性（CD_8^+）T 细胞很可能参与，此方面的研究工作正在进行中。

4. 细胞粘附分子（adhesion molecules）或称结合素（integrins）的作用。近年来，细胞生物学研究的一项重要进展是揭示炎症细胞（淋巴细胞和粒细胞）由血循环得以进入炎症病变区域，和损伤靶细胞，粘附分子起着重要作用[8]。IPF 乃是一慢性炎症性疾病，在它的发病中，粒细胞如何被募集（recruit）到肺间质中，Am 和粒细胞又如何损伤内皮细胞或其他肺组织细胞如上皮细胞，粘附分子也在起着不容忽视的作用。如 Schaberg T[9] 报道 IPF 患者的 Am 表面表达活性 β_2 结合素，即 CD_{11}/CD_{18} 家族分子的数目较正常对照者明显增高。CD_{11}/CD_{18} 家族即细胞粘附分子（Leu CAM）在白细胞表面存在，而 Leu CAM 受体的天然配体为细胞内粘附分子 1 和 2（ICAM-1，ICAM-2），后者则在内皮和上皮细胞表面表达。β_2 结合素这一家族和 ICAM 间的相互作用可使粒细胞粘附于内皮细胞表面，从而穿过血管内皮细胞层到达炎症病变区域，同时损伤内皮细胞功能，引起内皮通透性变化。此领域的深入，可以展望将有可能获得直接作用于募集粒细胞水平的抗御炎症的新型治疗措施。

（三）修复和纤维化

与肺损伤的同时，复杂的修复过程也在进行，它们包括间质细胞的增殖，基质成分生成增多，胶原代谢的异常，肺纤维化过程持续进展，以蜂窝肺告终。

1. 胶原代谢的失常 胶原蛋白是肺基质（ma-

trix）最主要的构成成分，占非细胞部分的60％～65％。胶原的分子结构已很清楚，是由三条α链组成的原胶原分子形成胶原，由于构成原胶原α链的不同决定了胶原类型[10]。肺胶原中Ⅰ型胶原约占60％～70％，Ⅲ型为30％～40％。

IPF基质组织中胶原约占70％，弹性硬蛋白（elastin）约25％，纤维连接蛋白（fibronectin FN）约占2％，占有约1％的糖胺多糖（glycosaminoglycans）。肺总胶原含量的增高可不明显，但胶原Ⅰ型和Ⅲ型蛋白的合成和降解则不正常，病程早期胶原Ⅲ型含量有所增加，随病程进展可见到Ⅰ型与Ⅲ型比值的升高。除合成增加外也有降解的增强。胶原蛋白的降解均需经特异的胶原酶完成。有作者报告IPF患者的BAL液中Ⅲ型原胶原N-端肽含量增高，也提示Ⅲ型胶原的降解增强。IPF患肺中Ⅰ型胶原增加也被多次证实。

2. 成纤维细胞（fibroblast FB）增多和功能增强　IPF患者肺标本显示FB数目明显增多，同时功能也有变化。胶原Ⅰ型蛋白的主要来源是由FB合成，IPF患者肺中Ⅰ型胶原含量增多说明FB合成功能活跃。由肺活检标本中可以直接看到FB内质网扩张，细胞内充满大量丰富的原胶原，也是FB代谢活跃的一个证据。再者，由IPF患者肺标本中分离出来的FB细胞株有相当数量在体外培养条件下能迅速增殖。因此，肺内成纤维细胞异常增殖导致Ⅰ型胶原合成和Ⅲ型胶原降解乃是IPF发病中的关键环节。

3. FB生长因子的异常分泌　在细胞生长周期的合宜时刻，有相应的一系列外源性生长因子工作，FB方能复制。其中，赋能因子（competence fators）在G_1早期作用使细胞能通过G_1期，并能使之在G_1晚期对前进因子（progression factors）发生反应，然后在前进因子作用下，细胞继续通过细胞周期而复制成功。FN的复制过程中，赋能因子已被证实的为血小板衍生生长因子（PDGF）和纤维连接蛋白（FN），前进因子为巨噬细胞衍生生长因子（AMDGF）现称胰岛素样生长因子-1（IGF-1）。

（1）肺泡巨噬细胞是主要来源：肺内许多细胞如内皮细胞、动脉平滑肌细胞也可产生PDGF，但AM是主要的生长因子的来源细胞，而在IPF患者分离到的AM可自然生成PDGF且生成量超过正常AM。

PDGF因最早由血小板α颗粒中分离而得。为一29kD～33kD的糖蛋白，由A和B链由二碳酸联合构成。其分子结构已经清楚，近年来分子生物学研究已知A链基因位于染色体7的短臂上，B链基因位于染色体22长臂上，生成一3.4～4.2kb的mRNA。既往也称之为C-sis癌原基因，现发现已在IPF患者中AM的基因表达增强，同时也较正常人的AM释放增多。

近来，发现IPF患者AM的PDGF B链基因的活化受到α干扰素的上调影响[11]。而且，通过对FB表面受体研究，了解到受体α与β亚单位对不同的PDGF二合子（dimers）的结合，起着决定性作用。可能因此虽在同一PDGF生长因子作用下，FB不同株可有不同的增殖反应。预期随着研究深入，有可能去干扰PDGF在特殊靶细胞的活性，从而影响疾病的进程[12]。

PDGF不但有吸引和活化FB的功能，对平滑肌细胞也有趋化作用，在IPF的肺间质中，平滑肌数目也增多。

（2）纤维连接蛋白（FN）：为一440kD的糖蛋白，乃是细胞外基质的一个构成成分。AM能生成FN，FN能刺激静息状态FB复制。IPF患者的AM能自然释放较大量的FN。

（3）肺泡互噬细胞衍生生长因子（AMDGF）：为一18kD蛋白，可在12h内引导FB合成DNA，48h内细胞分裂。静息状态AM并不产生AMDGF，经许多物质如免疫复合物刺激后，AM方释放此生长因子。已经发现，IPF患者的AM可以自然释放AMDGF。近来，已知AMDGF即是胰岛素样生长因子-1（IGF-1）。

PDGF和FN起赋能因子的作用，但有它们的存在，继之有IGF-1的参加，FB则得以迅速复制、增殖。

可见，IPF的发病甚为复杂，许多重要环节远未阐明，尚待大量深入的研究工作。然而，初步可以假设在某种持续存在的抗原性物质的刺激下，肺内淋巴细胞聚集，免疫球蛋白产生。在某些细胞因子如α-干扰素的作用下，同时还有免疫复合物一道使AM激活。活化的AM趋化白细胞形成肺泡炎，造成结缔组织和上皮、内皮细胞的广泛损伤。在AM释放生成因子的作用下，成纤维细胞异常增殖和活化，胶原代谢失常。一些抑制成纤维细胞增殖的成分不能拮抗[13]，FB持续复制，纤维化不断进展。伴有平滑肌细胞的增殖，肺内血管也被累及。正常的肺泡功能单位闭锁，形成大片瘢痕组织而呈蜂窝肺的终局改变。

【病理形态学变化】

尸检或移植肺取得的肺标本均显示病肺已失去正常海绵样的结构，肺变小而硬如橡皮。镜下组织学表现则呈现典型的蜂窝肺改变。

活检标本可以提供不同时期的病理变化，但要注意到采取标本的病期和病变部位。

在病变早期，肺泡间隔可因水肿和炎性细胞浸润而增厚。浸润细胞可以主要是淋巴细胞、肺泡巨噬细胞(AM)、中性粒细胞和少数嗜酸性白细胞，即为上文所述的肺泡炎阶段。在病情急性进展时期，渗出细胞和增殖的成纤维细胞可使肺泡间隔因之明显增厚，以致突入肺泡腔，甚至使肺泡腔闭锁。肺泡上皮细胞脱落入肺泡腔内，代之以立方上皮。

当病变分布较为均匀，肺泡中充满大量肺泡巨噬细胞，而间质内浸润相对较轻，纤维化的程度也较轻微，肺泡几乎均由Ⅱ型肺泡上皮覆盖时，即为上文所提“DIP”类型的IPF改变。

随病变进展，FB增殖，纤维化持续进行，正常肺泡成分大量丧失，代之以广泛的纤维结缔组织的瘢痕，肺泡腔，小气道闭锁。而附近区域的终末细支气管可因牵拉而扩张，形成气腔，于是，即成为所谓的蜂窝肺。

但必须指出，在整个肺中，病变呈点状分布，不同阶段的病变可在不同部位出现，因此，在广泛纤维化的病变区域以外，也可能存在着炎性病变。也就是说，病变的不均一性是IPF组织形态学表现的一个特点，可以把它作为与其它一些疾病引起的纤维化相区别的一项鉴别诊断的依据。

1998年Katzenstein ALA与Myer JL对IPF的病理形态学分类提出了新的见解，认为呼吸性细支气管炎性肺间变病（RBILD）可取代原来的DIP，且对NSIP即非典型性间变性肺脏炎作了较清楚的描述，值得重视。

此外，约有10%IPF患者可能并发肺癌，值得注意。

【临床表现】

IPF较不常见，且诊断较为困难，我国尚无确切的患病率资料。各年龄组均可罹病，以40～70岁较多。性别也无明显差别，但男性常较多于女性。北京协和医院报道一组间质病中IPF 25例，平均年龄51.4±2.9岁，男14例，女11例[14]。

1. 症状　进行性加重的呼吸困难是最主要的症状，约占84%～100%。呼吸困难进展的速度常因人而异。如Hamman-Rich报道3个月内病程者极少见，一般进入呼吸功能不全，影响活动多在1～3年，少数年长者也能保持多年相对稳定不变。

另一常见症状为刺激性干咳，常较严重。当合并细菌感染时可有咳痰。

此外，常伴发的症状有乏力，厌食、消瘦等。发热较少见，合并感染时可有高热。有时也出现关节疼痛，极少胸痛。

2. 体征　安静时呼吸频率可稍增加，稍一活动，即出现明显气短。但病程晚期，静息不动，甚至吸氧下仍感明显呼吸困难。重症患者均出现紫绀，低氧血症，直至终末期方合并高碳酸血症。杵状指趾很常见（64%～90%），但不伴有肺性骨关节病。晚期可有右心功能不全的体征。吸气时双侧肺底可闻及连续、高调的湿性啰音（即Velcro啰音），较为常见，在半数以上患者中可发现，乃一值得强调的体征，但并不特异。

【实验室检查】

1. 影像学检查

(1) 胸部X线平片：早期IPF患者可显示双下肺野的模糊如磨玻璃样密度增高阴影，乃提示肺泡性浸润性病变的病理基础，也是肺泡炎的X线表现。随病情进展，肺野内出现线性条状纹理，错综如细网格样，称为网状阴影。当在网状阴影上同时出现多数1～5mm大小的结节则为网状结节状阴影。病情晚期，肺体积因纤维化而缩小，双肺纤维条索阴影弥漫布于全肺，其间可见环形小囊性透亮区，常以蜂窝肺形容，乃是纤维化伴有终末细支气管扩张成腔所致。

多无纵隔、肺门区淋巴结增大。胸膜不受侵犯，但常因肺大泡破裂出现气胸。

因之，单凭胸部平片可发现95%以上的间质性肺病患者，仅<5%IPF患者，胸部平片可以正常，但平片所示的异常表现并非IPF所特有，鉴别诊断时尚需分析影像学的发现、结合临床症状和其他实验室检查结果加以判断。

(2) CT和高分辨CT（HRCT）：近年来，CT和HRCT已被应用于间质性肺疾病的诊断[15]。在常规CT基础上在主动脉弓、气管隆突和膈上1cm处三个水平增加薄层细扫，高分辨处理，可获得许多胸部平片所不能提供的资料。

在IPF患者，常规CT检查可发现X线胸片正常的肺部病变，异常的影像多出现在背部周边部位，线形条索间有囊性透亮区，病变分布呈新月形。随病情进展，病变范围渐扩大到全肺。HRCT检查呈现不规则线样改变，伴有囊性小气腔。当出现斑片状肺泡性渗出性模糊阴影时，反映炎症病变的活动性。小叶间胸膜增厚也是IPF的一种常见征象。由于CT能清楚显示纵隔和胸膜，可与一些易侵犯此处的间质病提供鉴别诊断的依据。由于IPF病情活动性判断较为困难，有作者认为HRCT的判断可能较胸部平片、肺功能和某些化验室指标更

为优越。CT 和 HRCT 在 IPF 等间质性肺病中应用的前景还待深入开发[16]。

(3) 核医学显象：^{67}镓显象由于此核素半衰期短，临床应用一直受限。近来利用锝进行肺泡上皮清除功能的检查，有可能可以帮助了解肺泡上皮的通透性，而成为一项有助于判定病变活动性的检测手段，但尚有待于更多临床观察的确认。此外，正子发射体层摄影（positron emission tomography，PET）可以测定葡萄糖摄取量，而葡萄糖摄取的变化可能可以反映疾病病情的好转或恶化。

2. 肺功能检查　是一项无创性检查，一般常规通气功能测定可以发现有无限制性通气功能障碍，有无气道阻塞，在和气道阻塞性疾病鉴别时很有帮助。一氧化碳弥散量的下降，动脉血氧分压降低而不伴有 CO_2 升高，或是运动后血氧分压明显下降等都是 IPF 肺功能检查中的特点。而动态观察下，当肺功能指标持续恶化时，能反映病情进展，但当肺功能相对稳定，并不能说明病情稳定，有时已经显著障碍的功能指标已无从进一步反映病情的恶化。

3. 血清学检查　血沉常增速，循环免疫复合物和血清免疫球蛋白水平可增高。类风湿因子，抗核抗体等可以出现阳性改变，但其他特异性反映结缔组织病的免疫学指标则为阴性。部分 IPF 患者血清中可出现抗肺胶原抗体，此项检查具有特异性[17,18]。

4. 纤维支气管镜检查和支气管肺泡灌洗　纤支镜检查在 IPF 患者主要目的为排除其他疾患如结节病，结核病，新生物等，同时也是为进行 BAL 和经支气管镜肺活检（TBLB）。

纤支镜直接观察多无异常发现。BAL 液中细胞成分因疾病病期不同可有中性粒细胞或淋巴细胞的增多。上清液中可有一些有诊断意义的物质的增高如胶原酶，前胶原成分，磷酯等。自然，BAL 技术是进行临床研究的一项有用的手段，通过它可以收集到患者的 AM 等。

5. 肺活检　最直接的诊断方法仍是肺活检。TBLB 因取材小在 IPF 的诊断上有限制，但为鉴别诊断仍很有用，在解释 TBLB 标本时要注意到它的局限性，以防止假阳性的可能。

开胸肺活检虽然取材满意，但损伤大，合并症较多为其不利之处。在晚期、重症患者常不能承担此项手术。近来，经光导纤维胸腔镜，通过电视传放，经过操作孔可行活体组织夹取，甚至肺叶切除。手术创伤小，只经胸壁肋间切开三个孔道以通过纤维胸腔镜和手术操作器械，不需切开胸腔。视野清晰，手术操作安全，合并症发生率较开胸手术低[19]，为间质性肺疾病的诊断提供一有利的方法。

【诊断和鉴别诊断】

由于 IPF 的症状，体征均无特征性，在诊断此病时，和其他肺间质病的鉴别诊断既重要但又比较困难。

病史的详细询问占十分重要的地位，如细致的个人史和职业史的采取，有可能发现某些外源性过敏性肺炎的致病原因像饲养家禽对饲鸽者肺的诊断，石棉接触的职业史之于石棉肺等。也要注意发现某些有特异性诊断的化验室指标，如 SS 抗体之于干燥综合征，血管紧张素之于结节病等。运用排除诊断法的途径，尽可能排除其他能考虑的可能性，再结合本病的临床特点如突出的呼吸困难，杵状指，Velcro 啰音等，和影像学、肺功能检查的异常所见将能建立 IPF 的初步诊断。在病情允许下，进行 TBLB 和 BAL 检查，多数患者将可获得诊断。若仍有怀疑难以认定时，则需经肺活检以得病理形态学的确证。

除了需与其他间质性肺疾病鉴别、在临床工作中，常有时由于仅根据咳嗽气短症状，忽略并无足够胸部 X 线和气道阻塞的肺功能检查的证据，误诊为慢性支气管炎、肺气肿或慢性阻塞性肺疾病，以及肺结核等较为常见的肺部疾病，延误了治疗。此外，需要鉴别的重要疾病是支气管源癌中的肺泡细胞癌，它也能表现为气短，肺内出现弥漫性结节性阴影，但痰脱落细胞学和 TBLB 的肺活检是不难提供诊断依据的。可把 IPF 诊断过程概括为图 11-24-1。1994 年中华医学会呼吸学会曾提出 IPF 诊治试行方案（中华结核和呼吸杂志 1994，17：8）

对于 IPF 的诊断除了判断本病的有无，同时也必需诊断本病的活动性，方能制定正确的治疗方案和判断预后。虽然系统的肺功能检查和胸片可以提供依据但常不够敏感与准确，BAL 液中细胞成分分析，无论是淋巴细胞或中性粒细胞占优势均是炎症病变有活动性的有力依据。假若，当胸片和 HRCT 均展示弥漫广泛的纤维化改变，BAL 液中各种细胞比值接近正常，血清学中也无其它提示病变活动的迹象如血沉、免疫球蛋白水平正常时，虽然患者有明显的气短、紫绀等临床症状，估计肾上腺皮质激素和细胞毒制剂的使用陡然增加继发感染的可能，而不能减轻或控制病情的进展。

【治疗】

现有的治疗措施主要为肾上腺皮质激素和免疫功能抑制剂的应用，以对抗炎症病变，效果并不满意，仅部分患者（15%～50%）有较好反应。

1. 肾上腺皮质激素的使用　由于肾上腺皮质激素不仅能阻止中性粒细胞及淋巴细胞向肺部聚

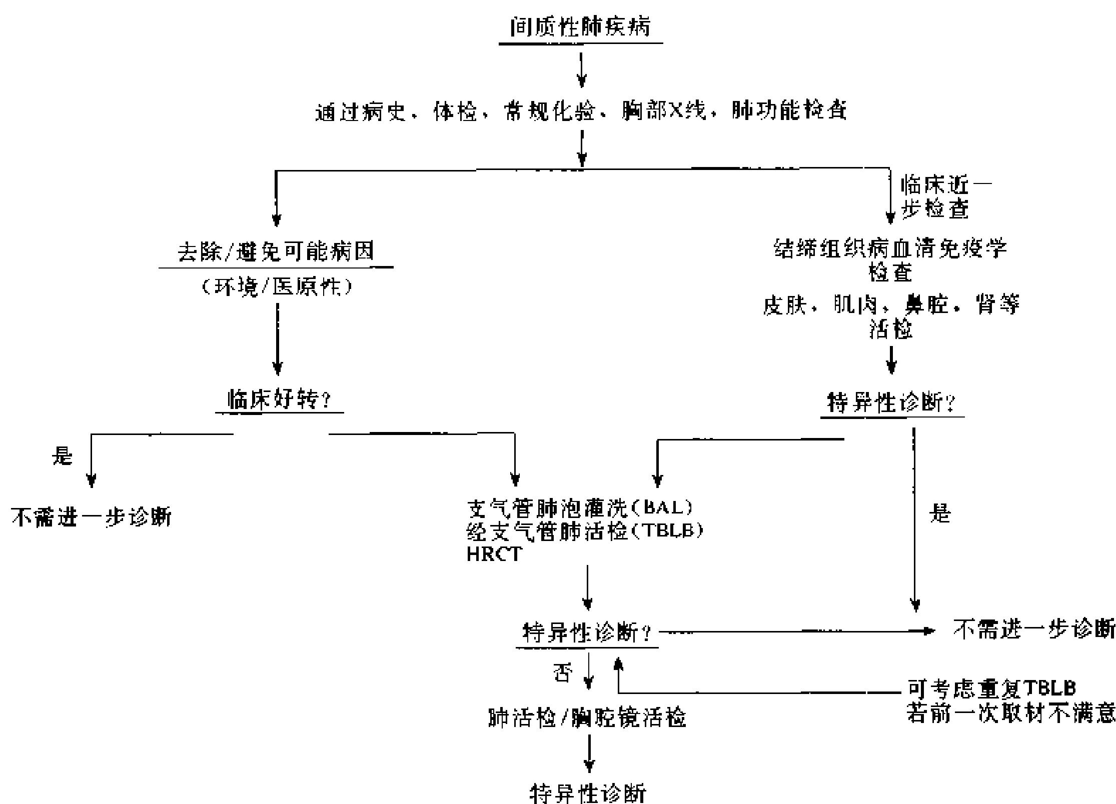


图 11-24-1 IPF 诊断过程简图

集，且能通过减少免疫复合物的形成，抑制巨噬细胞的分泌功能及干扰中性粒细胞在内皮上的粘附从而抑制炎症反应。治疗的最佳剂量及维持时间无一致意见，多主张根据临床反应调整，强调个体化。目前大多数临床医师建议强的松 1.0～1.5mg/0.1kg·d，再维持 3 个月再逐渐减至 0.25ng/0.1kg·d，服用 6 个月，以后再慢慢减量，如在减量期间病情加重，则需加量维持病情的稳定，如病人反应欠佳或禁忌应用时，需改用或加用免疫抑制剂，个别急剧进展病情严重患者可短期应用大剂量皮质激素静脉输注，也可试用甲基强的松龙的冲击治疗。

使用强的松治疗后约 50% 患者呼吸困难等症状可获减轻，20%～25% 患者胸片或肺功能有所好转。

2. 环磷酰胺 它可抑制 B 和 T 淋巴细胞功能，对 B 淋巴细胞有细胞毒作用，直接抑制免疫球蛋白的生成，尚缺乏严格对照前瞻性观察的资料有说服力地证明此药对 IPF 的疗效、但有资料说明在部分肾上腺皮质激素疗效欠佳的患者当加用环磷酰胺或其它免疫抑制剂后能得到抑制粒细胞肺泡炎或改善肺功能的效果。常用剂量是 1～2mg/0.1kg·d（不超过 200mg/d），口服或 200mg 一周两次或 400mg 一周一次静脉滴注，最常见副作用为骨髓抑制，胃肠道反应，脱发及出血性膀胱炎等，外周血白细胞计数不低于 4×10^9/L 时可继续应用。但也要注意本药也可诱发肺纤维化故加用后不能控制病情进展时应当及时停药。

3. 硫唑嘌呤 此药抑制 B、T 淋巴细胞起细胞毒作用抑制免疫球蛋白生成，阻止白细胞表面受体的表达。有少数报告提示加用本药后可收到治疗效果。常用剂量为 3mg/0.1kg·d。副作用也为骨髓抑制和增加合并感染或发生恶性肿瘤危险性等。

4. 氨甲蝶呤 通过抑制淋巴细胞的增生和中性粒细胞的趋化对抗炎症反应。对疗效评价缺乏成熟经验报导，可用 10mg 每周一次口服的方案。

5. D-青霉胺 也是通过抑制 T 细胞功能后抑制免疫反应和免疫球蛋白的产生，还影响自然杀伤细胞、单核细胞及中性粒细胞的趋化性，当常规治疗无效时可以考虑试用。先予 125～250mg/d，根据临床反应和耐受性逐渐加大至 750～1000mg/d。副作用为肾毒性，血细胞减少，肝炎黄疸等，偶见肺出血肾炎综合征发生。

6. 秋水仙碱，环孢霉素等均在临床试用观察之中（21，22）。我国学者有应用汉防己甲素治疗肺纤维化取得一定效果的实验室依据，有待更多的临床观察与研究。

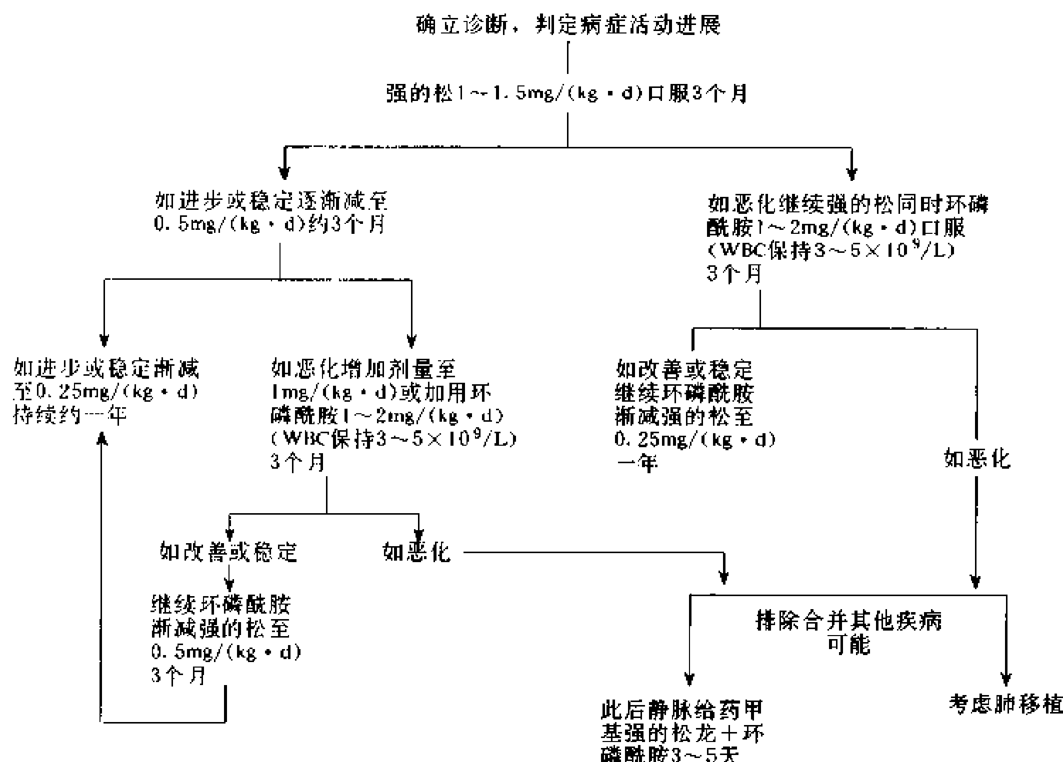


图 11-24-2　IPF 治疗简图

7. 其它非药物治疗　如血浆置换在急性发展期能否有效值得探索。

肺移植：至 1992 年全世界单侧肺移植超过 1000 例，其中半数为肺纤维化患者。当患者渡过排异反应及其它肺移植合并症感染或闭锁性细支气管炎等症，移植肺能顺利存活是 IPF 患者得到长期生存的机会。

8. 其它对症措施　氧气疗法治疗低氧血症，改善右心功能和及时控制细菌和霉菌性继发感染却是十分重要的。

IPF 治疗可概括为图 11-24-2。

【预后】

IPF 因其发病原因未明，治疗措施尚未能改变其自然病程与转归。虽少数患者可能自然缓解或病情持续稳定，但大多数患者存活时间在 3～5 年之内[23,24]。

（朱元珏）

参考文献

1. Hamman L, Rich AR. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Bulletin of Johns Hopkins Hospital, 1944, 74:177
2. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, Le May M. Frontiers of pulmonary radiology. New York: Grune and Stratton, 1964. 102～141
3. Scadding JG. Fibrosing alveolitis. Br Med J, 1964, 2: 686
4. Cultas DB. Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 150:961～972
5. Mortenson RL, Panos RJ, King TE Jr. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Bone RC. Pulmonary and Critical Care Medicine, St. Louis: Mossby-Year Book, 1993. 1～12
6. Cherniak RB, Kalica AR. Current concepts in idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis, 1991, 143: 680～683
7. Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, et al. Interstlitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower repiratory tract. N Engl J Med, 1984, 210:154～168
8. Stoolman LM. Adhesion molecules involved in leukocyte recruitment and lymphocyte recirculation. Chest, 1993, 103:79S～80S
9. Schaberg T, Rau M, Stephan H, et al. Increased number of alveolar macrophages expressing surface molecules of the CD11/CD18 family in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis is related to the production of superoxide anions by these cells. Am Rev Respir Dis, 1993, 147:

1507～1513

10. Kelly J, Collagen in Lung cell biology. In: Mossaro D. Lung Biology in Health and Disease. New York: Marcel Dekker, 1989. 821～865
11. Shaw RJ, Benedict ST, Clark RAF, et al. Pathogenesis of pulmonary fibrosis in interstitial lung disease. Am Rev Respir Dis, 1993, 147:1507～1513
12. Marinell WA, Polunvsky VA, Haarmon KR, et al. Role of platelet derived growth factor in pulmonary fibrosis. Am J Resp Cell Mol Biol, 1991, 5:503～504
13. Zhu YL, Zhao WL, et al. Effect of calcium blockers and calmodulin inhibitor on the fibroblasts in alveolar macrophage conditioning medium. Chest, 1993, 103:248S
14. 王洪武，朱元珏．几种常见的肺间质病的临床分析．天津医药，1995，23:23～26
15. Raghu G. Interstitial lung disease. A diagnosis approach. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151:909～914
16. Hansell DM, Kerr IH. The role of high resolution computed tomography in the diagnosis of interstitial lung disease. Thorax, 1991, 46:77～84
17. 姜秀芳，朱元珏，赵文理，等．肺间质纤维化血清抗体检测意义的探讨．中华结核与呼吸杂志，1990，13:147～149
18. Nakos G, Adams A, Andriopoulos N. Antibodies to collagen in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest, 1993, 103:1051～1053
19. Bensond DD, Mc Intyre Jr RC, Waring BJ, et al. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. Chest, 1993, 103:703～705
20. Hunninghake BW, Kalica AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151:915～918
21. Peters SG, Mac Dogall JC, Douglas WW, et al. Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. Chest, 1993, 103:101
22. Zhang L, Zhu YJ, Luo WC, et al. The protective effect of colchicine on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. Chin Med Sci J, 1992, 7:58～60
23. Dayton CS, Schwartz DA, Helner RA. Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy. Chest, 1993, 103:69
24. Isumi T, Nagai S, Kondo Y, et al. 10-year follow up of 222 patients with idiopathic pulmonary fibrosis. A nation-wide survey report in Japan. Am Rev Respir Dis, 1992, 145:A215

第二十五章　特发性肺含铁血黄素沉着症

特发性肺含铁血黄素沉着症（idiopathic pulmonary hemosiderosis）既往又称 Ceelan 病、特发性肺褐色硬变综合征。于 1864 年首先由 Virchow 报道，1931 年 Ceelan 总结了临床的特征。本病为少见病，我国自 1960 年至 1983 年共报道 100 例，多见于儿童，尤以 1～2 岁为多，但也见于成人，成人约占 20%，多在 30 岁以下，老年人发病者也有个例报道。其特点为肺泡毛细血管反复出血，渗出的血液溶血后，其中珠蛋白部分被吸收，而含铁血黄素沉着于肺组织。患者临床表现为反复发作的咳嗽、咯血、气短和缺铁性贫血。

【病因】

病因未明。国外学者提出多种假说：①肺泡壁毛细血管及邻近的上皮细胞发育结构功能异常，或弹性纤维存在异常的酸性粘多糖，使血管壁削弱并扩张。或因病毒感染所致肺泡壁的损害。②牛乳过敏：Heiner 报告 7 例小儿牛乳过敏者，其中确诊为特发性含铁血黄素沉着症者 4 例，牛乳皮肤试验均阳性，牛乳沉淀素增高，停牛乳后症状消失，未再发病。但牛乳过敏不能解释所有婴儿的发病。现对明确由牛乳过敏所致病者，称为 Heiner syndrome。③遗传因素：此病患者有因父母系近亲婚配，或为双胞胎发病，或为兄弟两人发病，故认为发病与遗传因素有关，但至今未见基因证实。④接触有机磷杀虫剂有关：Cassimos 在希腊对证实为此病的 30 例儿童进行了流行病学调查，80%的儿童在乡村生长，饮食中蛋白质较少，50%患儿与有机磷杀虫剂有持续接触史，更确切的依据尚有待进一步证实。⑤免疫因素：多数学者认为本病发病与免疫有关。1954 年 Steiner 提出特发性含铁血黄素沉着症系不明原因的抗原刺激患者产生了抗体，抗原抗体作用于肺泡，肺泡上皮受损，致使肺泡毛细血管扩张、渗透性增加、破裂，导致肺泡毛细血管反复出血。Valassi 报道 31 例特发性肺含铁血黄素沉着症患者，血清 IgG、IgA、IgM 均增高，以 IgA 更明显，也有作者报道 50%以上患者血清 IgA 升高。部分患者嗜酸细胞增多，肺内肥大细胞集聚。有些患者抗核抗体、冷球蛋白抗体阳性。1994 年 Blanco-A 等报道 4 例特发性肺含铁血黄素沉着症，儿童血清中抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）3 例均为阳性，并发现其滴定强度与疾病程度有关，滴定度越高，病情也越重，预后也差，故认为 ANCA 可作为判断疗效的指标。某些病例经用肾上腺皮质激素、免疫抑制剂或血浆置换治疗有效。这些均支持发病与免疫有关。

【病理】

肺外观呈褐色实变状，重量增加，表面及切面有散在出血斑及深棕色含铁血黄素沉着区。肺门、纵隔淋巴结可见肿大，并因含铁血黄素沉着而呈棕色。光学显微镜见肺泡上皮细胞肿胀、变性、脱落和增生，肺泡毛细血管扩张、扭曲。病变发作期肺泡和间质内可有红细胞和含铁血黄素的巨噬细胞。肺泡毛细血管反复出血可至肺泡间质、血管的弹性纤维变性，含铁血黄素沉着，内膜纤维化，支气管动脉肌层轻度增厚，在淋巴管周围有淋巴细胞、浆细胞和含铁血黄素巨噬细胞浸润、淋巴管扩张，慢性阶段最后可导致弥漫性肺间质纤维化、肺气肿、支气管扩张、肺动脉高压和肺心病。电子显微镜可见弥漫性毛细血管损害，内皮细胞水肿，Ⅱ型肺泡上皮局部增生，基底膜失去正常结构，呈灶性破裂，蛋白沉积于基底膜上，病变程度不一。肺脏经洗涤干燥后，肺组织内含铁量比正常大 5～2000 倍。

【临床表现】

因病变时期、程度不同表现各异：急性出血期：突然发病，轻咳，咯少量新鲜血丝或小血块，也有咯血量较多者，患者自觉气短、呼吸加快、胸痛、心悸、心率增快、乏力、低热，面色可苍白，肺部检查也可正常，但重者呼吸音减低，可闻哮鸣音，或可听见大小不等的湿啰音。严重患者可发生心肌炎，从而有心律紊乱、房室传导阻滞，甚至猝死。慢性反复发作期：上述症状反复发生，肺泡反复出血，最后导致广泛的肺间质纤维化。患者常有慢性咳嗽、气短，活动后尤著。若继发肺部感染可有高热、咳嗽加剧、咯黄痰等症状。病程后期可并发肺动脉高压、肺心病和呼吸衰竭。体格检查：贫

血貌、肺间质纤维化较明显时，肺部可听见爆裂音（velcro音），与细小湿啰音相似，但音调高、表浅、胸部两侧面下肺为多，吸气末时较明显，目前多认为爆裂音系小气道突然张开所致。部分患者有杵状指，少数患者有肝脾肿大。本病静止期若无合并症肺间质纤维化不重者，患者可无何症状。

【胸部X线表现】

急性发作期：胸部X线可正常，也可显示为两肺纹理增多、或为两侧肺野弥漫性小结节状阴影，以肺门、下肺野较明显。重者可融合成大片状或絮状阴影，少数患者表现为局限性或单侧肺的病变。肺门、纵隔淋巴结可肿大。多数肺部病变在1～2周内明显吸收，但亦可延续数月或反复出现。慢性发作间歇期形成肺间质纤维化时，胸片可有弥漫网状结构，重者有囊样透明区。后期可有肺动脉高压和肺心病的表现。胸部CT检查可以更早期发现中下肺野有弥漫性小结节状阴影。

【实验室检查】

急性期除极少数病人外，多有缺铁性小细胞低血色素贫血，由于铁沉积在肺内，特别是在肺泡巨噬细胞中，不能运转合成血液。在急性出血时D_LCO反而增加，贫血时D_LCO须用血红蛋白值校正。慢性期发生肺纤维化后，肺弥散功能减退，肺顺应性、肺总量、残气量下降。为限制性通气功能障碍。若后期合并肺气肿、肺心病时，MBC、FEV_1下降，则显示为混合性通气功能障碍。

【诊断及鉴别诊断】

如患者有反复咯血（特别是儿童），不明原因缺铁性贫血，胸部X线片上出现弥散性小结节状或片状、网状阴影，应疑及本病。需进一步反查检查痰、胃液及支气管肺泡灌洗液、或肺活检，若找到典型的含铁血黄素巨噬细胞可明确诊断。但临床上需与下列疾病鉴别：

1. 继发性肺含铁血黄素沉着症　最常见于心脏病心力衰竭患者，尤其是二尖瓣狭窄及多种原因引起的慢性左心衰竭。由于肺淤血，使肺内毛细血管压长期增高，血液外渗及出血，患者可反复咯血，含铁血黄素沉积于肺组织中，巨噬细胞将其吞噬，故也可见含铁血黄素的巨噬细胞，又名心力衰竭细胞。但根据特发性肺含铁血黄素沉着症患者；血清铁降低，网织红细胞增高，末梢血嗜酸细胞也可增高，血沉增快。血红蛋白在肺泡内破坏，血清胆红素可以增高。血清IgA增高，直接Coomb试验、冷凝集试验、嗜异凝集试验可呈阳性。血清乳酸脱氢酶由于肺组织损伤、红细胞破坏可增高。有时大便潜血为阳性。心脏受累时可见心电图异常。痰、胃液、支气管肺泡灌洗液或肺活检组织中找到典型的含铁血黄素巨噬细胞对诊断有重要意义。血气分析：早期患者多正常，肺泡大量出血或发生广泛肺间质纤维化时，PaO_2降低，$PaCO_2$正常或下降，重者可呈现为Ⅰ型呼吸衰竭。后期合并肺气肿、肺心病发生呼吸衰竭时，PaO_2下降外$PaCO_2$可升高，表现为Ⅱ型呼吸衰竭。纤支镜在支气管内可见血液，必要时可透过支气管壁取肺活检，以明确肺泡出血的原因。

肺功能检查：急性发作期由于肺泡出血，肺内形成不流动的血管外血池，红细胞血红蛋白可摄取一定量的CO，故用CO测定的肺弥散功能，心脏体征和胸片检查，一般不难鉴别。

2. 其他原因所致肺泡出血疾病　如系统性红斑性狼疮、Wegener肉芽肿、结节性周围动脉炎、过敏性紫癜、白塞病、特发性冷球蛋白血症、药物过敏所致（如D-青霉胺）等。再者感染性肺炎，胸部外伤者也可引起肺泡内出血。支气管内出血虽不是肺泡出血，但可吸入肺泡内。这些疾病均有其本病的特征，除肺泡出血外，还有其他的损害和临床症状，组织病理学也可有所不同。不难作出正确诊断。

3. 肺出血-肾炎综合征（Goodpasture syndrome）此综合征的临床特点是反复咯血，胸部X线呈两侧肺野有散在小结节状或片状阴影外，肾脏有肾小球肾炎的改变，常为急进型或亚急性型。由于肾小球基底膜和肺泡毛细血管基底膜具有交叉反应性抗原，抗肾小球基底膜（抗-GBM）抗体能与肾小球基底膜和肺毛细血管基底膜起反应，引起肺出血和肾炎。在患者血清中能检出抗-GBM抗体。免疫荧光检查，在肾小球和肺泡毛细血管的基底膜上都有免疫球蛋白IgG和C_3沉着。在临床上有肾小球肾炎的表现，为其与特发性肺含铁血黄素沉着症的重要区别。

4. 血行播散型肺结核　肺含铁血黄素沉着症胸部X线表现为弥漫性小结节阴影时，易与血行播散型肺结核相混淆。但后者有明显的中毒症状，阴影以两上肺野为多，很少咯血。痰中找不到含铁血黄素的巨噬细胞，抗结核治疗有效。

【治疗】

目前无特效治疗方法。急性发作期应卧床休息，停服牛乳，咯血患者给予镇咳药，止血剂和铁剂，大量咯血必要时输血。有些学者认为肾上腺皮质激素控制急性期的症状疗效较肯定，故在急性期

宜使用肾上腺皮质激素治疗，用量：氢化可的松 4～5mg/（kg·d），强的松 1～2mg/（kg·d），症状完全缓解 2～3 周后逐渐减至维持量，持续应用半年。若症状有反复，维持量可用至 1～2 年。肾上腺皮质激素无效者，一般多加用免疫抑制剂硫唑嘌呤，用量：1.2～2mg/（kg·d），可增至 3～5mg/（kg·d），成人患者用量为 50～100mg/d，无任何副作用可持续应用一年以上，有报道疗程 1.5 年效果良好。也有肾上腺皮质激素加用环磷酰胺的报道。血浆置换能去除免疫复合物所产生的持久性的免疫损伤，能使患者临床症状、胸部 X 线、肺功能得到改善。获得良好疗效的关键在于早期诊断，要尽早控制急性发作，避免形成肺间质纤维化。慢性静止期可采用去铁疗法，用铁络合剂驱除肺沉积的铁，以阻止肺纤维化的发展。可用去铁铵（又称去铁敏）剂量：25mg/（kg·d），1 次/d，肌注，可使 24h 尿的铁排出量明显增加。但因铁络合剂有明显的毒性作用，故未能推广。形成肺间质纤维化有继发肺部感染患者，应使用抗生素。若合并肺动脉高压、肺心病、呼吸衰竭患者，则需针对这些并发症进行治疗。

【预后】

儿童预后较成人为差，儿童病程进展者平均存活 3 年。成人趋向于隐袭型。本病也可自行缓解。国外报道 68 例：20 例出现症状至死亡平均 3.3 年，17 例症状出现平均 5.5 年后病情仍有活动，12 例平均 5.4 年后病变相对稳定，19 例平均 4.5 年后痊愈。病程最长者可达 20 年。死因大都为咯血、或因并发呼吸衰竭、肺心病而死亡。

（何　冰）

参考文献

1. 萨藤三. 特发性肺含铁血黄素沉着症. 见：崔祥滨等主编. 实用肺脏病学. 第一版. 上海：上海科学技术出版社，1991. 521～523
2. 褚美瞻. 特发性肺含铁血黄素沉着症. 见：诸福棠等主编. 实用儿科学. 第四版. 北京：人民卫生出版社，1985. 101～103
3. Watters LC. Chronic alveolar filling disease. In: Schwarz MI, et al. Interstitial lung disease. Toronto: Decker, 1988. 139～253
4. Perez Padilla JR. Respiratory function in interstitial lung disease. In: lama MS. Interstitial pulmonary diseases. Boston: CRC, 1991. 259～276
5. Blanco A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in idiopathic pulmonary hemosiderosis. Pediatr Allergy Immunol, 1994, 5 (4) 235～9

第二十六章 肺出血-肾炎综合征

本病（Goodpasture's Syndrome）为一种少见疾病。其特征为反复咯血，肺部浸润，血尿和增生性肾小球肾炎。好发于青中年男性，病变进展迅速，预后险恶，多因大咯血或肾功能衰竭死亡。

【引言】

1919年E W.Goodpasture报告一例男性18岁病人，患流感后出现咳嗽、咯血，并有严重肾炎，死后尸检发现有肺内出血，肾皮质出血，呈增生性肾小球肾炎样改变。其后陆续有类似病例报告，至1958年MC.Stanton等将具有上述临床表现及病理改变者，作为独立疾病命名为Goodpasture's综合征。

1964年FL.Benoit等收集1955～1963年间文献共52例，1970年AJ.Proskey等收集1963～1987年间文献共56例，先后对本病作了综合分析报道。我国自1965年陶仲为首例报告以来，据不全统计已有100余例见诸报道。大系列的综合报道为1987年林丽蓉等进行的55例分析。

【病因学】

本病病因尚未明了，多数报道认为本病与自身免疫有关。在患者血清中抗肾小球基底膜（抗-GBM）抗体滴度增高，由于肾小球基底膜和肺泡毛细血管基底膜具有交叉抗原性，抗-GBM抗体可与肾小球及肺泡毛细血管基底膜起反应，引发肺出血和肾炎。在肾小球和肺泡毛细血管的基底膜上，免疫荧光检查可发现IgG和C_3沉积。应用灵长类动物，给其注入患者血清中抗-GBM抗体可诱发本病。给羊注入加完全Freun佐剂的异种肾小球基底膜或肺毛细血管基底膜，可诱发抗-GBM抗体产生，并可引起与本病相似的肾小球肾炎，急性肺损伤和肺出血。以上资料证明本病为抗-GBM抗体引起的Ⅱ型变态反应。但抗-GBM抗体在人体内怎样产生的尚不清楚，可能与下列因素改变或暴露了基底膜的抗原性，刺激机体产生了抗-GBM抗体。

（一）病毒学说

本病的10%～30%患者发病于上呼吸道感染或病毒感染后；有的研究在肾小球上皮和内皮细胞中发现了病毒颗粒，通过这一因素改变或暴露了基底膜的抗原性。

（二）化学物质的刺激有关

有作者报告烃溶剂或一氧化碳的吸入者中，发生本综合征的病例较多，因此推测本病的发病可能与某些化学物质的刺激有关。

（三）遗传因素有关

有的报告本病有家族性倾向；已报告有5对双生兄弟或姊妹在分别接触化学物质后，于短期内先后患本综合征。还有作者报告本病与HLA-DR_2和HLA-DR_5编码的基因有关联。故认为本病可能为在遗传基础上接受病毒或化学物质的刺激有关。

近年由于分子生物学的进展，关于抗-GBM抗体已被证明为IgG，亚型为IgG_1，IgG_4，少数为IgM，IgA。在构成肾小球基底膜分子中Ⅳ型胶原2-3链的NC-1部分已被证明为"Goodpasture抗原"（GP-A）。通常GP-A在机体内呈"隐蔽"状态，可能由于上述因素暴露了其抗原性，引起抗-GBM抗体产生。

【病理解剖】

肺　肉眼可见肿大明显，表面有弥漫性出血，切面可有水肿及新旧出血灶。光镜检查肺泡结构保持完整，肺泡腔内有大量红细胞，有含铁血黄素的巨噬细胞。肺泡壁呈局灶性纤维组织增生、肥厚，Ⅰ型及Ⅱ型肺泡细胞肥大，无动脉炎。电镜检查可见毛细血管基底膜局部肥厚、断裂，而内皮细胞正常。免疫荧光检查在毛细血管基底膜有IgG和C_3呈线状沉积。

肾　肉眼可见苍白、体积增大，表面有出血斑，早期呈局灶性晚期呈弥漫性分布；切面肾皮质可见出血点。光镜检查肾小球毛细血管丛有缺血、坏死，肾小囊上皮细胞肿胀、增生，继而有新月体形成，最终导致肾小球纤维化、收缩粘连于肾小囊壁的一侧。肾间质可见炎症细胞浸润及不同程度的纤维化。肾小管可有变性、萎缩和坏死。电镜检查有肾小囊上皮细胞增殖，形成新月体，肾小球基底膜增生、断裂。免疫荧光检查在肾小球基底膜上可见IgG及C_3呈线状沉积。

【临床表现】

本病好发于青中年男性。多数病例在15～35岁年龄组，男女之比为3～4:1。发病前10%～30%病例有上呼吸道感染症状。

肺部症状　咯血常为首发症状。咯血量可为少

量血痰到大咯血；在咯血期间常伴有咳嗽、气促、全身不适，肺部可闻及干、湿啰音，有时有胸痛及发热。咯血多为间断性，少数可为大量咯血不止，甚至窒息死亡。肺部病变严重、广泛者，可出现呼吸衰竭表现。

肾症状　多数病例肾症状在咯血后数周到数月后出现，少数出现在咯血之前。肾症状似肾小球肾炎，初期表现为镜下血尿、蛋白尿、细胞和颗粒管型等，有些患者是咯血过程偶然查尿始被发现。继之出现进行性肾功能衰竭，迅速出现少尿、无尿、浮肿、贫血、血压升高、恶心、呕吐及神经精神症状等尿毒症表现。

【实验室检查】

（一）血液常规检查

可有不同程度贫血像，多数为正常细胞性贫血，少数为小细胞低色素性贫血，多有白细胞数增多和核左移。

（二）尿液常规检查

可有蛋白尿、红细胞、白细胞、颗粒和细胞管型。

（三）痰液检查

可查到有含铁血黄素的巨噬细胞。

（四）血化学检查

肾损伤明显者可有非蛋白氮、尿素氮和肌酐增高；有的病例可见血清白蛋白减低、球蛋白和 α_2 巨球蛋白增加，γ-球蛋白减低；血清钾升高；血清铁降低；少数病例可有血清冷球蛋白出现。

（五）骨髓检查

呈红细胞增生性骨髓像。

（六）临床免疫学检查

少数有抗链球菌溶血素“O”增高、血清中抗-GBM 抗体滴度升高。肺或肾活体组织免疫荧光检查可在肺毛细血管或肾小球基底膜有 IgG 及 C_3 沉积。

【特殊检查】

（一）胸部 X 线检查

多数病例有与肺出血相关的异常浸润影。可见两肺有从肺门向外放散的弥漫性颗粒状或结节状阴影，但肺尖部少见。出血量多时可融合成片状阴影，范围也较大。肺浸润影随出血的咳出和吸收可迅速变化或消失。咯血反复发生者潴留于肺部的含铁血黄素可引起肺间质纤维组织增生和纤维化，此时即使咯血间歇期内亦可看到弥漫性网状或小结节状阴影，此种改变病程越长越明显。

（二）呼吸功能检查

由于肺泡内有反复出血，肺间质纤维化等改变，终至引起呼吸功能改变。主要有限制性通气功能障碍、气体分布不均、弥散功能障碍，动脉血氧分压降低，肺泡与动脉氧分压差增大等，动脉血二氧化碳分压则由于呼吸困难过度通气可降低。

（三）放射性核素检查

应用 ^{51}Cr 或 ^{59}Fe 标记红细胞肺显像检查，可于肺出血病灶显示异常。

【诊断和鉴别诊断】

根据临床表现，胸部 X 线检查，血和尿常规检查等可作判断。反复咯血病史，胸部 X 线检查可见典型肺浸润阴影，尿中查到红细胞、颗粒管型及蛋白尿，痰中查到含铁血黄素细胞，有进行性贫血等可作出初步诊断。血清抗-GBM 抗体阳性，肺或肾活体组织免疫荧光检查在肺泡毛细血管或肾小球基底膜有 IgG 和 C_3 沉积，可明确诊断。呼吸功能检查、^{51}Cr 或 ^{59}Fe-红细胞肺显象检查对诊断有参考意义。

本病需与以下疾病作鉴别诊断：

（一）特发性肺含铁血黄素沉着症

胸部 X 线所见本症与肺出血-肾炎综合征不易区别，但本症多见于 16 岁以下儿童，很少合并肾炎，病程较长，预后较好等有助于二者区别，肺或肾活体组织检查可确定诊断。

（二）尿毒症肺炎

有肾炎病史，见于尿毒症晚期，氮质血症先于肺部浸润影出现。胸部 X 线肺浸润影以肺门为中心，心影常扩大，此种改变与临床尿毒症症状平行，此点与肺出血-肾炎综合征不同。肺或肾活体组织检查可明确鉴别。

（三）急性肾小球肾炎并发肺水肿

由于明显高血压、钠水潴留，急性肾小球肾炎患者突然出现急性左心衰竭肺水肿时应注意二者的鉴别。本病患者有链球菌感染史，具有急性肾炎和急性肺水肿临床特征，胸部 X 线所见为肺水肿的特异性改变等可资鉴别。肾活体组织检查二者病理组织学改变各异。

（四）结节性多动脉炎

本病约 1/3 患者有肺肾同时受累，此时与肺出血-肾炎综合征临床表现有些相似。但本病病变以小动脉炎为主，除肺肾受累外还可累及其他器官，可出现皮损、肌炎和关节炎等症状。胸部 X 线检查肺部阴影变化与咯血无关，末梢血象常有嗜酸性粒细胞增多，皮肤结节作活检有小动脉炎改变，有助于二者鉴别。

（五）韦格内（Wegener）肉芽肿

本病有上、下呼吸道肉芽肿、肾小球肾炎和广泛坏死性血管炎，临床表现有时与肺出血-肾炎综合征相似。但本病鼻咽部受累表现，胸部X线检查有单发或多发的肺浸润影，易于形成空洞等为肺出血-肾炎综合征所少见，上呼吸道肉芽肿的活体组织检查有助于二者鉴别。

（六）混合型过敏性紫癜

本病尿检查可有蛋白尿、血尿和管型，有咯血时需与肺出血-肾炎综合征作鉴别。本病为机体对某些物质发生变态反应所引起，除肺肾症状外有皮肤淤点、关节肿胀、疼痛和腹痛等表现可资鉴别。

（七）系统性红斑狼疮

有肺部病变出现肺出血者，其临床表现和胸部肺X线检查所见，与肺出血-肾炎综合征相似，如同时有肾损伤二者更难鉴别。本病多同时有活动性系统性红斑狼疮的其他表现如皮肤病变、关节炎、浆膜炎等表现，血中查到狼疮细胞，血清抗核抗体阳性、抗双链DNA抗体阳性或抗Sm抗体阳性等有助于二者鉴别。

【治疗】

本征采取的主要疗法有：

（一）肾上腺皮质激素

由于本征与自身免疫有关，故多数报道主张尽早应用肾上腺皮质激素治疗。本药具有良好的抗炎作用；可预防炎症细胞的活化和迁移；抑制抗原抗体反应和减少抗体生成，可使一些病例的肺、肾症状减轻，特别是对迅速阻止咯血有效，并对病变进展起到一定的缓解作用。一般应用泼尼松 prednisone，每次10～15mg，4次/日口服。疗程长短应根据血清抗-GBM抗体滴度确定，泼尼松的维持疗法直到该滴度转阴6个月方可停药。对晚期病例本药无效。

甲基泼尼松龙 Methylprednisolon 冲击疗法

静脉滴注1～2g/d，3天为一疗程。一些报告表明对本征大咯血的止血效果明显；有的报告还表明，如无应用本剂禁忌，对确定诊断的、在可逆性病变阶段的患者，进行一到数个疗程冲击治疗，对病变恢复有益。在冲击治疗期间大剂量甲基泼尼松龙可促发和加剧血液高凝状态，治疗过程应加用抗凝剂肝素。

（二）其他免疫抑制

据报道环磷酰胺 Cyclophosphamid 100～200mg/d口服；硫唑嘌呤 Azathioprin 1～4mg/(kg·d)口服，对本征有一定疗效，但单独使用疗效不大，与肾上腺皮质激素并用效果较好。

（三）透析疗法

出现肾功能衰竭时可进行血液或腹膜透析。进行透析疗法对肾功能衰竭可起到延长生命作用，部分病例肺病变可有所好转。

（四）血浆置换疗法

可移除血循环中抗-GBM抗体，减少血清中抗原、补体和某些炎性介质含量，从而可降低免疫反应的致病作用。血浆置换量为2～4L/d，每日或隔日一次，维持2～4周，具体疗程依据血清不能测出抗-GBM抗体和参考临床症状改善程度确定。有的报告提出应用本疗法，配合应用免疫抑制剂可收到良好效果。

（五）肾切除和肾移植

有报告指出：对本征作双肾切除后进行肾移植，循环中抗-GBM抗体滴度降低，肺出血得到改善，可使本征增加"自限性"，提高痊愈机会。

（六）对症治疗

针对咯血的处理；肺部继发感染时应尽早应用抗菌药物；出现呼吸衰竭或窒息时的抢救；对贫血的输血治疗及补充铁剂等支持疗法不可忽视。给予潘生丁及肝素对改善病情有一定作用。

【预后】

早期报告本征预后险恶，大多数病人遗留有永久性肾损伤，并由于肾功能衰竭、呼吸衰竭或咯血窒息死亡。Proskey 等1970年报告的一组56例患者75%死亡，半数死于肺出血，平均存活12.7个月；半数死于尿毒症，平均存活7.6个月。国内林丽蓉等1987年报告的一组55例病人60%死亡。总结早期的报告：从出现症状到死亡时间，短者仅11天，长者在2～4年，平均1年左右，极少数有自发痊愈者。但近15年来由于早期诊断和治疗手段的进展，使本征4年存活率有所提高，关键为增强对本征的认识，早期确诊，尽快采取相应的治疗，促进自发痊愈。

（赫国志）

参考文献

1. 林丽蓉，等．肺出血-肾炎综合征55例分析．医师进修杂志，1987，11:11
2. 陈庆荣，等．Goodpasture综合征的诊断与治疗——附7例报告及文献复习．中华肾脏病杂志，1991，7(2):93
3. 汤泰秦．肺出血肾炎综合征．实用肺科杂志，1994，1(1):44

4. 森田博之. 他. Goodpasture症候群. 日本臨床, 1992, 50(增刊):37
5. 杉崎徹三. RPGNと抗GBM抗体. 肾と透析 1992; 33(1):75
6. Boyce NW, et al. Idiopathic goodpasture's Syndrome, fatal pulmonary hemorrhage and crescentic glomerulonephritis in the absence of immune reactant depasition. Nephron, 1986, 44(1):22
7. Leatherman JW, et al. Alveolar hemorrhage Syndrome. diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. Medicine, 1984, 63(6):343

第二十七章 嗜酸性综合征和嗜酸性肉芽肿

第一节 嗜酸性综合征

嗜酸性综合征又称嗜酸粒细胞肺综合征（pulmonary eosinophilic syndrome）。嗜酸粒细胞肺浸润（pulmonary infiltration with eosinophylia, PLE）综合征。本综合征为一组包括多种病因的变态反应性疾病，其中部分病因仍未明确。临床共同特点为咳嗽、胸闷、气促或伴有哮喘发作。胸部X线表现为肺部片状或云雾状浸润性阴影。并可呈游走性、外周血、支气管炎肺泡灌洗液（BALF）和组织中嗜酸性粒细胞（EOS）增多。病情轻重不一，自症状轻微，呈一过性表现至严重致死性病变。Crofton（1952）将其分类为：①单纯性肺嗜酸粒细胞增多症（simple pulmonary eosinophilia, Loeffler's syndrome）；②慢性肺嗜酸粒细胞增多症（prolonged pul monary eosinophilia）；③哮喘型肺嗜酸粒细胞增多症（asthmatic pulmonary eosinophilia）；④热带嗜酸粒细胞增多症（tropical pulmonary eosinophilia）；⑤结节性多动脉炎（polyarteritic nodosa）和韦氏肉芽肿病（wegener's granulo matosis），近年来亦有一些其他临床分类，尤其对过敏性支气管肺曲菌病（allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA）有较多报道。虽然病因各异、但其免疫发病学机制均涉及病变组织部位EOS的趋化，粘附和激活，某些补体成分，嗜酸粒细胞趋化因子（ECFA），白细胞介素，淋巴因子等对EOS均具有选择性趋化作用。局部炎症反应激活EOS活性，使其溶酶体脱颗粒和氧化活性增加，而EOS颗粒含有多种酶和阳离子多肽。包括主要碱性蛋白（major basic protein, MBP）和嗜酸性阳离子蛋白（EOS cationic proteins ECPs）。产生趋氧基和羧基，导致病变组织的损害和破坏。

一、单纯性肺嗜酸粒细胞增多症

单纯性肺嗜酸粒细胞增多症（simple pulmonary eosino-philia, hogller's syndrome）主要特点为全身和呼吸道症状轻微，肺部X线表现呈短暂性浸润影。伴外周血EOS增高。病程短暂，且呈自限性，通常在1～2周内自愈。

1. 病因学　常见病因为吸入花粉真菌孢子、常青藤、镍和其他烟雾。亦可能与寄生虫感染有关。如蛔虫、钩虫、血吸虫、阿米巴等。亦有很多药物可引起。Loeffler's sym的报道，如青霉素类、磺胺类、阿司匹林（asprine）、呋喃妥类、对氨水杨酸（PAS）、氨甲蝶呤（MTX）、丙酸培氯松（BDP）、色甘酸钠和可卡因等。

2. 病理解剖　肺组织呈支气管肺炎病变。镜检示肺间质，肺泡壁和终末细支气管不同程度EOS浸润，血管病损少见。

3. 临床表现　常见症状为干咳、或有少许粘痰，偶有黄痰或血痰。胸部不适感或同时有上呼吸道感染的症状。全身症状包括低热、疲乏和全身不适。药物引起者则往往同时有发热和皮疹等表现。胸部体征取决于肺部病变范围，但大多无阳性体征，部分病例临床表现不明显由常规胸部X线检查偶然发现。

4. 实验室检查　白细胞计数正常或轻度增高。EOS轻度增高，但很少超过25%，痰液中和支气管肺泡灌洗液（BALF）可发现EOS细胞增多，血IgE，IgM高于正常值。

5. 特殊检查　胸部X线表现为片状或圆形边界不清的模糊阴影，范围不一，位于上肺野的小片状或结节状阴影往往易被误断为肺结核病灶。但本病的X线特征为阴影短期内消失（<20天）、或呈游走性，可资鉴别。

6. 诊断和鉴别诊断　根据症状较轻、病程短、胸部X线表现短暂或呈游走性、血EOS增高可作临床诊断依据。需与肺结核、肺炎和肺栓塞鉴别。后者病程较持久。且血EOS均不增高。

7. 治疗　可根据症状给予对症治疗。

8. 预后　良好，通常在2周内恢复，部分在2～4周期间恢复。

二、慢性肺嗜酸粒细胞增多症

慢性肺嗜酸粒细胞增多症（prolonged pul-

nonary eosinophilia）临床表现与 Loeffler's syn 相似。但症状较明显。且病程持续较久，可达 1 个月以上，女性多于男性，且以青年发病较多。

1. 病因学　各种霉菌、肉类、寄生虫、药物和骨髓移植均可促发。往往有个人或家属过敏史。

2. 病理生理　本病的发生与 EOS 活化和分解相关。对 BALF 的细胞作免疫电镜检查可见溶解的 EOS，且在肺泡巨噬细胞内发现三种 EOS 蛋白。即主要碱性蛋白（major basic protein）、嗜酸性阳离子蛋白（eosinophil cationic protein）和夏科-莱登蛋白，能影响巨噬细胞的功能。

3. 病理解剖　肺部病变组织有大量 EOS 浆细胞和多核巨细胞浸润并聚集形成嗜酸性肉芽肿。

4. 临床表现　常见症状为干咳或伴咯痰和痰血，以及胸部不适感。全身症状以发热较明显、多呈高热。肺部可闻及细湿罗音，此外可同时有鼻窦炎。血管神经性水肿和肝、脾肿大等表现。

5. 实验室检查　白细胞计数明显增高、EOS 增多达 20%～70%，痰液检查可发现 EOS 细胞，血清总 IgE 增高。

6. 特殊检查　胸部 X 线表现为大片状模糊阴影或呈粟粒结节状阴影。病变分布范围大小不一，可呈双侧性分布或呈游走性，反复出现。经纤支镜作 BALF 和肺活检可见大量 EOS 细胞，淋巴细胞和单核细胞。

7. 诊断和鉴别诊断　根据临床症状，胸部 X 线检查和血 EOS 增高、可作临床诊断。本病特点为患者体温较高。胸部 X 线表现范围较广泛。但全身一般情况相对较好。且病程长，需与肺结核病鉴别。

8. 治疗　对症状较明显者可用强的松龙（prednisolone）治疗。开始剂量为 20mg/d、疗程的 4 周、治疗过程中注意观察胸部 X 线和血 EOS 变化，采用丙酸倍氯松作大剂量（800mg/d）吸入治疗。亦有一定疗效，疗程约 4 周。

9. 预后　病程较长。可持续 4～6 周，少数病例可持续达半年。

三、哮喘型肺嗜酸粒细胞增多症

引言　哮喘型肺嗜酸粒细胞增多症（asthmatic pulnonary ecsinophilia）的特点为反复发作哮喘，伴肺部浸润性阴影和外周血 EOS 异常增高。可以演变成支气管扩张和肺纤维化。

1. 病因学　某些真菌、寄生虫（如芒螨）、动物毛屑、花粉、谷尘、咖啡尘、蛋白溶酶均可致病。其中烟色曲菌（aspergillus fumigatas）引起的过敏性支气管-肺曲菌病（allergic broncho-pulmonary aspergillosis ABPA）报道日见增多。认为本病并发肺纤维化发生率高。可导致心、肺功能衰竭。因此及时诊断和治疗极为重要。

2. 病理生理　烟色曲菌寄殖于支气管腔内，引起组织对曲菌抗原的免疫学反应，产生 IgE 介导的Ⅰ型过敏反应和免疫复合物Ⅲ型过敏反应。在Ⅰ型变态反应时嗜碱细胞脱颗粒释放的 ECFA 和白介素类（ILB_4）能吸引 EOS 细胞到原发过敏反应部位。引起迟发 IgE-依赖 EOS 反应。EOS 释放阳离子蛋白、MBP 和过氧化酶，能进一步刺激肥大细胞和嗜碱细胞，进一步释放介质、直接引起肺组织的损伤和支气管痉挛和分泌增多。

3. 病理解剖　肺组织呈斑片状融合病灶，并可见多呈嗜酸性粒细胞浸润，伴有中性粒细胞，淋巴细胞和浆细胞浸润。并形成巨细胞肉芽肿。近端支气管壁呈基底膜增厚、粘膜水肿、粘液腺和平滑肌增生、以及支气管扩张管腔内有多量粘液痰栓堵塞和附壁，内含多量嗜酸性粒细胞，脱落纤毛夏科-莱登结晶和菌丝。部分病例并有动脉炎和坏死区。

4. 临床表现　病情轻重不一，大多数患者为中年以后出现反复、顽固哮喘症状，可能有个人或家族过敏史。因此往往首先被诊断为支气管哮喘。患者往往同时有高热，胸痛和持续咳嗽，并可咯出棕色、坚硬的痰栓。内含 EOS 和菌丝（粘液栓塞）或灰白色稠粘、管型或分支型的分泌物，内含脓细胞和纤维蛋白（成型性支气管炎），当痰栓咳出后发热和胸痛可迅速消失。

5. 实验室检查　白细胞计数常明显增高。EOS＞20%，痰涂片检查可发现 EOS 细胞和真菌菌丝，烟色曲菌培养阳性率约为 50%。血清曲菌沉淀素抗体阳性仅表示感染，且特异性不够。但皮质激素治疗后滴度降低，复发时可再增高。特异性血清抗体（IgA、IgG、IgE）阳性。总 IgG、补体、C_3 和循环免疫复合物（CIC）阳性。

6. 特殊检查　胸部 X 线检查急性期特征为肺野片状模糊浸润影，范围不一、由小斑片状至占据整个肺野、常为双侧性、以两上肺野居多。阴影可游走或反复出现，常在咯出粘稠痰栓后阴影消失，或残留近端支气管扩张和肺不张表现。可见近端支气管变形，成条状平行或环状（管壁）影以及“牙膏状”或“指套状”阴影。长 2～3cm，宽 5～8cm。（管腔内填满粘稠分泌物或粘液栓）。痰栓咳

出后可见"Y"型或"V"型以及葡萄串状支气管扩张。慢性病例可见两肺纤维化表现，高分辨度CT扫描早期可发现肺泡炎改变。并能发现胸部X线片未能见到的支气管扩张。可替代支气管碘油造影。

纤维支气管镜检查取痰栓涂片，见粘液中含EOS聚集。伴散在的Charcot-Leyden结晶和真菌菌丝，提示ABPA的粘液栓塞成分，有诊断价值。BALF中则见中性、嗜酸性粒细胞增多和特异性IgG、IgA、IgM增高。

皮肤试验 半数以上患者曲菌抗原皮肤划痕试验呈阳性反应，先出现短暂红晕，迅速消退，3～7h后再出现结节样病灶，持续24h后开始消散。活检可见嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润。

支气管激发试验 曲菌提取液作激发试验可出现速发和迟发型反应，表现为支气管痉挛，气道阻力增加和哮喘急性发作。但有时可产生严重反应，宜慎用。

7. 诊断和鉴别诊断 本病的诊断要点为：①发作性喘息和肺部嗜酸粒细胞浸湿；②咯出棕色坚硬痰栓，内含真菌菌丝；③血液和痰液EOS增多；④对烟色曲菌抗原皮肤试验阳性（Ⅰ、Ⅲ型反应）；⑤痰培养烟色曲菌可能阳性；⑥特异性血清沉淀素抗体阳性；⑦中央型支气管扩张；⑧烟色曲菌抗原支气管激发试验阳性（双相反应）；⑨血清总IgE、补体、C_3、循环免疫复合物（CIC）阳性。

对于同时有多脏器病变表现者，应鉴别结节性多动脉炎，需藉活组织检查作鉴别。

8. 治疗 应及时使用糖皮质激素类药物，以控制急性症状和防止发生永久性肺损害，可用强的松（prednisone）40～60mg/d，口服，连续二周。待急性症状控制后，每2周减量5mg，维持治疗3个月，或用强的松龙（prednisolone）20～40mg/d，口服，维持量为7.5mg/d，口服，丙酸倍氯松（beclomethasone）大剂量吸入治疗可能减少或停止维持期口服皮质激素的应用。

治疗期间应注意观察临床演变及作胸部X线和血清IgE随访检查。

脱敏治疗和抗真菌治疗疗效未确定。

9. 预后 急性期及时采用糖皮质激素治疗可以加速控制喘息症状和肺部浸润阴影消退。但复发常见，部分病例长期依赖糖皮质激素治疗，若病情持续发展，则最终发生广泛肺纤维化和心，肺功能衰竭。

四、热带嗜酸性粒细胞增多症

热带嗜酸性粒细胞增多症（tropical pulmonary eosinophilia）临床特点为，发热、阵发喘促。血白细胞和嗜酸性粒细胞增多，胸部X线表现为肺部浸润性阴影，有机砷剂治疗有效，多发生于热带地区。见于非洲、南美、南太平洋和南亚等地。

1. 病因学 本病系由丝虫感染所致。患者血清中含抗丝虫抗体，血清补体结合试验强阳性反应。且发病与Ⅰ型和Ⅲ型变态反应有关，亦可能与Ⅳ型反应有关。

2. 病理学 肺组织有不同程度实质病变。镜检可见肺泡腔、肺间质大量嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞和中性多核细胞浸润，呈大片嗜酸性粒细胞肺炎，偶可出现脓肿及灶性肉芽肿形成及细支气管坏死，病灶中央有微丝蚴残骸。病程长者出现肺纤维化。肝脏亦可能出现肉芽肿结节。

3. 临床表现 咳嗽，痰量不一，多为少量粘液，偶有痰血，阵发喘促，以晨间为甚。全身症状为不同程度发热、纳差、体重减轻。体征以肺部湿罗音和哮喘音为主。并有肝、脾和浅表淋巴结肿大。晚期病例则有心，肺功能障碍的表现。

4. 实验室检查 白细胞计数［$\geqslant 15\times10^9$/L ($15000/mm^{-3}$)］和嗜酸性粒细胞（20%～90%）明显增高。痰液检查可发现大量EOS细胞。大便检查可发现蛔虫卵。血清丝虫补体结合试验阳性。此外可见冷凝集试验和华康氏试验呈阳性反应。以及血清球蛋白增高。

5. 特殊检查 胸部X线表现为双肺模糊阴影，融合成大片状和条纹状，并可形成空洞，亦可呈粟粒状表现。慢性病例表现为两肺纤维化，纤支镜肺活检帮助诊断。

6. 诊断和鉴别诊断 流行地区结合临床表现，胸部X线表现及实验室检查不难诊断。但须与支气管哮喘作鉴别。涉及多脏器病变者需考虑结节性多动脉炎。

7. 治疗 首选diethylcarbamasine（海群生）每天6～8mg/kg分三次口服。连续治疗2～4周。也可用卡巴胂400～600mg/d，分2～3次口服，10日为一疗程。必要时停药10天后再作第2疗程治疗。或用亚乙酰栓砷（acethlarsen）0.75肌注。每周2次，4～8次为一疗程，若并发血尿则需停药。

8. 预后 偶有自愈，但多数反复发作，慢性病例出现肺纤维化。

第二节　肺嗜酸性肉芽肿

肺嗜酸性肉芽肿（pulmonary eosinophilic granuloma）亦称肺组织细胞增多症 X（htistiocytosis X），为原因不明的网状内皮系统肉芽肿病，特点为组织细胞异常增生和肉芽肿形成、常伴有骨骼、皮肤粘膜病变和隐性糖尿、闭经等，尚包括两种亚型。即①Hand-Schillel-christian disease，以幼儿居多，病程急剧，预后差。死亡率高；②Letter Siwe disease，亦以幼儿居多，但病程较慢。常伴有骨损害、突眼和尿崩三联征。

1. 病因学　病因未明，有认为与病毒感染有关，因为在病变组织中发现线粒体内结晶包涵体。但动物实验性感染未获致病证据。此外 95% 以上患者有吸烟史，有关效应细胞为单核巨噬细胞系统，通常指组织细胞，含色素肺泡巨噬细胞和组织细胞 X 的联合 LHX 细胞。

2. 病理解剖　病变早期可见肺内广泛灰白色或黄褐色结节病灶，直径 2～10mm 左右，表面不规则或呈囊灶变，多位于胸膜下。晚期则形成广泛纤维化及蜂窝状表现，最终发展为非特异性肺纤维化。镜检见结节病灶内含多种细胞，包括组织细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、浆细胞，嗜酸粒细胞和多核白细胞等。组织细胞融合于多核巨细胞内含嗜苏丹染色物质，亦可见原纤维和 Langerhaus 小体。急性活动期可见大量组织细胞（histiocytosis X）、慢性期则逐渐减少，而形成纤维化，电镜检查可见 H-X 细胞内有 X-小体和 Birbeck 颗粒但非特异性。

3. 临床表现　多见于 20～40 岁成年人。呼吸道常见症状为咳嗽、胸痛和气促，少数表现为哮喘和咯血。部分病员有全身症状，如发热、疲乏、不适和体重下降。肺部听诊可闻湿罗音和哮鸣音。少数病例以气胸为首发症状。约 1/4 患者无临床症状，经常规胸部 X 线检查发现。肺外表现包括斑丘疹、皮肤结节、隐性糖尿病、孤立或多发性骨损伤、肝、肾病变等。

4. 实验室检查　血常规和血清学检查多无异常发现，血嗜酸粒细胞数未见增高，血沉正常或轻度增高。

5. 特殊检查

1）胸部 X 线检查：胸部 X 线表现为两肺弥漫性阴影，早期以小结节状阴影为常见，直径 1～10mm。多分布于两侧中、上肺野，亦可呈空洞样表现，晚期则表现为网状结节影，肺广泛纤维化或呈蜂窝状肺表现，亦以位于上中肺野为多见，部分病例有气胸表现。高分辨度 CT 肺扫描能更清晰显示肺胸膜病变，对诊断有很大帮助。

2）纤维支气管镜检查：经纤支镜肺活检(TBLB)对诊断有很大帮助。活检病理检查可见含组织细胞和嗜酸粒细胞的肉芽肿病变。电镜检查可发现细胞浆内 Langerhans 体(Birbeck)颗粒或 X 小体。组织细胞 S100 蛋白免疫组化染色呈阳性反应。但可能因所取标本较少而影响诊断阳性率，必要时作剖胸活检。经纤支镜作支气管肺泡灌洗液(BALF)检查。可利用 OKT6 单克隆抗体，S100 蛋白抗体，HLA-DR 蛋白抗体检查，以发现细胞表面抗原。虽均非特异性，但以 OKT6 单抗法阳性率较高。BALF 中 CD1-阳性细胞可提示为肺嗜酸性肉芽肿。

6. 诊断和鉴别诊断　根据临床和 X 线检查结合纤支镜检查（TBLB、BALF）可作诊断。

7. 治疗　无症状及胸部 X 线表现提示病变稳定者可不必用糖皮质激素治疗，但应随访，并强调戒烟。症状明显或病变呈进展性者应及时使用糖皮质激素治疗，开始剂量为每天 prednisone 0.75～1.0mg/kg体重，分次口服。以后可根据临床好转逐渐减量。疗程 6～12 个月。糖皮质激素治疗无效者可试用长春新碱（VCR）或长春花碱（VLB）。放射治疗通常无效。

8. 预后　部分病例可自愈，或经糖皮质激素治疗而愈。但病情反复，后期发生广泛肺部纤维素性病变和阻塞性细支气管炎，出现严重低氧血症和心、肺功能衰竭。合并多脏器病变者预后亦差。

（邓伟吾）

参考文献

1. Curtis JL, Schuyler MM. Immunologically Mediated Lung Disease. In: Baum GL, Wolinusky E. Textbook of Pulmonary Diseases. 5th Ed. Boston: Little Brown, 1994. 689
2. Prakash. Hematologic Disseases. p1553
3. 王宠林. 肺嗜酸粒细胞增多症. 见：崔祥滨. 实用肺脏病学　上海：上海科学技术出版社，1991. 461
4. 邓伟吾. 韦氏肉芽肿病的诊治. 新医学，1994，25(11):565
5. Bhatnagarpk Banerjec R, SarmapPu. Serological findings in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis during remission. J. Infect, 1993, 27(1):33～7
6. Ray D, Jayachandran CA. Ventilation perfusion scintiscanning in tropical pulmonary eosinophilia. Chest, 1993, 104(2):497～500

7. Imbeault B, Cormiery. Usefulness in inhaler high-dose corticosteroids in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest, 1993, 103 (5):1614~7
8. Greenberg PA, Miller TP, Robert SM, Smith LL. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. Ann Allergy, 1993, 70 (4):333~8
9. Chen KT. Cytology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Diagn Cytopathol, 1993, 9 (1):82~5
10. Udwadia FE. Tropical eosinophilia. Respir Med, 1993, 87 (1):17~21
11. Tanin A, Torpier G, Courtin P, et al. Segregation of EOS protens in alve olar macrophage compartments in chronic eosinophilic pneumonia. Thorax, 1993, 48 (1):57~62
12. Vaughan LM. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. clin Pharm, 1993, 12 (1):24~33
13. Housini T, Tomashefski JF, Cohens, et al. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilia granuloma Arch Pathol Lab Med, 1994, 118 (5)523~30
14. Shijubon N, Shijehara K, Tsutahara S, et al. Increased Level of Circulating Gamma/Delta Tcells in a patient with eosinophilic granuloma. Chest, 1994, 105 (3): 967~8
15. Larandier M, Carre P. Effectiveness of inhaled high-dose corticosteroid in chronic eosinophilic pneumonia. Chest, 1994, 105 (6):1913~4
16. Tsynemi K, Kanayama I, Kondot, et al. Acute eosinophilic pneumonia evaluated with HRCT. Intern Med, 1993, 32 (12):891~4
17. Richard C, Calavia J, Loyolat, et al. Chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with allogenic bone marrow transplantation. Med Clin Barc, 1994, 102 (12):462~4
18. Angus RM, Davies ML, Cowan MD, et al. Computed tomographic scanning of the lung in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis and in asthamatic patients with positive skin test to A. funigatus. Thorax, 1994, 49 (6):586~9
19. Moser M, Crameri R, Brust E, et al. Diagnostic value of recombinant A fumigatus allergen T a for Skin testing and serlolgy. J Allergy Clin Immunol 1994, 93 (suppl 1):1~11
20. 陆慰萱，朱元珏，罗慰慈，等. 慢性嗜酸粒细胞肺炎的诊断和治疗. 中华结核和呼吸杂志，1990，13 (1):12~14

第二十八章　结节病和韦格内肉芽肿

第一节　结　节　病

结节病（sarcoidosis）是一种原因未明的多系统肉芽肿性疾病，临床上常表现为双侧肺门淋巴结肿大、肺部浸润、皮肤和眼的损害。病变也可侵犯肝、脾、淋巴结、腮腺、心脏、神经系统、肌肉、骨骼及其他器官，结节病的病理学特征为多脏器非干酪性，由类上皮细胞、巨噬细胞和多核巨细胞构成的肉芽肿。其免疫学特征是病灶部位的细胞免疫功能增强，而周围血液中的细胞免疫功能降低，表现为迟发型变态反应受抑制。本病的确诊有赖于组织病理学证实，并除外其他肉芽肿性疾病。结节病的病程和预后与起病方式有关，急性起病伴有结节性红斑或无症状的双侧肺门淋巴结肿大者常能自行缓解，而隐袭起病且伴有肺外多脏器损害者，或伴有纤维化、神经系统及心脏病变者则预后不良。肾上腺皮质激素可以缓解症状，控制炎症和抑制肉芽肿的形成。

【流行病学】

呈世界性分布，多见于寒冷地区和国家，欧洲发病率较高，为10～40/10万人口，亚洲和非洲较低，亚洲地区日本发病人数较多，发病率为5～6/10万人口。本病多见于30～50岁中年成人，年龄在30～39岁者占55.6%，女性略多于男性。我国于1958年报道了第一例结节病，至1965年共报道7例，1982年中华结核和呼吸系疾病杂志编委会综合报道129例，至1990年我国公开报道的结节病病例已达768例，说明结节病在我国并非罕见。

【病因学】

结节病的病因迄今未明，可能的病因包括感染、化学因子、药物、变态反应、自身免疫及遗传等因素，但多数研究集中于感染性病因。以往长期认为结节病可能是结核病的一种变异类型，但目前普遍认为两者并无直接关系。有人认为支原体和病毒感染两者的相互作用可以引起本病，但至今未得到证实。结节病屡有家族发病的报道，表明遗传因素可能在结节病的发病中起重要作用。近年来国内外学者采用聚合酶链反应（PCR）检测结节病临床标本中的分枝杆菌DNA，研究结果表明，在相当一部分结节病患者中可检出结核分支杆菌（MTB）及结核分支杆菌以外分支杆菌（MOTT）的DNA，提示上述微生物可能是结节病的病原体。Mitchell采用液相杂交法进行检测，发现有分支杆菌的结节病脾组织平均杂交数为5.2±1.7/s，较对照组的1.0±0.2/s高4.8倍，提示分支杆菌对结节病有致病作用。但Denis等应用PCR对结节病人不同部位肉芽肿组织的研究结果，只在少数结节病人的标本中发现有结核杆菌的存在，与对照组相比没有明显差异。总之，本病病因的假说虽多，但至今未能确定，可能是一种与感染因素、免疫因素，同时也与遗传因素相关联的免疫性疾病。

【病理生理】

结节病的发病机制自始至终参与免疫反应。近年来由于分子生物学技术及支气管肺泡灌洗方法的应用，人们对免疫反应调节异常在结节病发生、发展过程中的作用有了进一步认识。结节病的免疫学特征是细胞免疫功能减退，表现为周围血液内T淋巴细胞总数减少，对各种延迟型皮肤试验的反应减弱或消失。但通过对支气管肺泡灌洗液（BALF）的研究，发现结节病患者BALF内巨噬细胞及淋巴细胞的绝对数均明显增加，表明病变部位的细胞免疫功能是明显增强的。使用单克隆抗体技术对BALF中的T细胞亚群进行分析，发现活动性结节病患者的辅助性T淋巴细胞（CD_4^+）明显增多，在病变部位处于激活状态，而抑制性T淋巴细胞（CD_8^+）则低于正常，使CD_4^+/CD_8^+比值明显增高。巨噬细胞和T淋巴细胞在激活过程中可通过多种细胞因子相互作用，相互影响。目前已知能激活巨噬细胞的细胞因子有γ-干扰素（IFNγ）、肿瘤坏死因子（TNF）、白介素2（IL-2）、白介素4（IL-4）、单核细胞集落刺激因子（M-CSF）和粒细胞单核细胞集落刺激因子（GM-CSF）；而使T淋巴细胞激活的因子有IFNγ、IL-2、IL-4、IL-6。T淋巴细胞和巨噬细胞被激活后释放的一系列淋巴因子，使单核细胞和T淋巴细胞由血液向肺泡病变部位移行、积聚、停留、增生和分裂，形成以T淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞等炎性细胞为主的肺泡炎，即结节病的早期肺泡炎阶段。当病变继续进展时，肺泡炎的成分不断减少，类上皮细胞逐渐增多，并在

其所分泌的肉芽肿激发因子等的作用下，逐渐形成典型的非干酪样结节病性肉芽肿。在疾病后期，巨噬细胞释放的纤维结合蛋白（fibronectin）能吸引大量的纤维母细胞，与此同时，周围的炎症和免疫效应细胞进一步减少以致消失，最后导致肺间质纤维化。约有10%～20%胸内结节病患者发生肺间质纤维化。

【病理解剖】

非干酪坏死性肉芽肿是结节病的主要病理特征。典型的肉芽肿中心由巨噬细胞、类上皮细胞和多核巨细胞组成，外周有淋巴细胞，主要是T淋巴细胞、单核细胞和成纤维细胞包绕。结节病性肉芽肿结节在组织内分布均匀，大小形态一致，无干酪坏死。在类上皮细胞或多核巨细胞胞浆内可见到3种包涵体，即①舒曼小体（Schaumann bodies）：呈圆形或卵圆形，直径约为100μm，嗜碱性，较大的小体呈现为嗜碱性同心性环层状，含有钙和铁。②双重折射结晶小体（doubly refractile crystalline inclusion bodies）：直径1～20μm，可接受钙及铁的染色。③星状体（asteroid bodies）：由中央部位向周围伸出放射状细丝，犹如星状，故名。整个小体直径为5～25μm。结节病性肉芽肿抗酸染色多呈阴性反应，镀银染色可见结节内及结节周围有较丰富的网状纤维。在结节内有时可见薄壁小血管。结节病肉芽肿可侵犯肺的任何结构，大小不等的气道、血管壁、胸腔等部位均可找到肉芽肿性病变。肺部肉芽肿大部位于肺间质内，常可导致肺弥漫性间质性损害，也可出现在肺泡腔内。结节病肉芽肿在疾病发展过程中可互相融合，形成较大结节。广泛肺纤维化可使肺结构变形，形成直径0.2－1.0cm囊性空隙和支气管扩张，即蜂窝样肺。

【临床表现】

缺乏特异性，约40%病例无症状。多数病例起病隐匿，症状轻微。常见症状有疲乏无力、低热、食欲不振、肌肉及关节疼痛等。呼吸道症状主要表现为轻度咳嗽和胸闷，个别病例可出现胸痛、痰中带血甚至咯血。少数病例可急性起病，表现为发热、结节性红斑和关节疼痛，即Loefgren综合征。结节病以胸内结节病最多见，约占全部病例90%以上。胸外结节病以皮肤、眼及周围淋巴结最多见。皮肤结节病约占11%，皮肤病损除结节性红斑外，尚有斑丘疹、皮下结节、皮肤斑点和冻疮样狼疮。眼结节病约占21%，大多起病隐袭，病情呈慢性发展过程，主要表现为虹膜睫状体炎，也可表现为急性结合膜炎和干燥性角膜结膜炎，晚期可并发白内障和继发性青光眼。神经系统结节病较少见，约占8%，表现为脑病、占位性病变或肉芽肿性脑膜炎，病变也可侵犯周围神经和脑神经，出现面神经麻痹。结节病可直接侵犯心肌，引起心动过速、传导阻滞和心力衰竭；侵犯心包时引起心包炎；心肌结节病与猝死有一定关系。消化系统结节病主要侵犯唾液腺、肝、脾及胰腺，但较少见。结节病可侵犯全身任何部位的表浅淋巴结，以右侧斜角肌部位最为多见。结节病性关节炎以侵犯大关节为主，表现为单发性或多发性关节炎。内分泌系统的结节病可有垂体病变，发生烦渴、多尿以及促性腺、促肾上腺皮质激素分泌缺损。

【实验室检查】

血象检查多无异常，但活动期结节病周围血淋巴细胞可中度减少，嗜酸细胞暂时增高，有时可出现血小板减少及紫癜，偶可见溶血性贫血及全血细胞减少。血沉多加快，其原因可能与血清球蛋白含量增加有关。C反应蛋白在少数病例可增高。活动期患者约有2%～10%合并高钙血症及高尿钙症，持续性高钙血症可导致肾结石及肾钙质沉着症。血清磷多正常，碱性磷酸酶正常或轻度增高。约有1/2病例血清球蛋白增加，白蛋白减少。活动期患者的免疫球蛋白浓度一般均增多，其中高IgM可与结节性红斑同时存在。周围血液内免疫复合物多见于双侧肺门淋巴结肿大及伴有结节性红斑的结节病患者。肝功能及电解质多无特殊变化。

血清血管紧张素Ⅰ转换酶（SACE）在活动期患者多增高，其阳性率约为75%～81%。SACE活性随病情变化而改变，病情缓解时下降直至恢复正常，复发时再度增高。SACE活性测定是目前在临床上应用较多的一项辅助检查，对活动期结节病的判断和病情观察有一定意义。

^{67}镓同位素扫描是反映胸内结节病活动期较为灵敏的指标。^{67}镓同位素在扫描时多积聚在肉芽肿的浸润部位，其积聚程度与病变范围和疾病的活动性显著相关。

支气管肺泡灌洗液（BALF）的细胞成分和T细胞亚群的分析，对进一步了解结节病局部的免疫过程和判定结节病病变的活动性有重要意义，对评价治疗效果也有一定参考价值。正常人BALF中主要为巨噬细胞，淋巴细胞数不应超过10%，结节病可上升到15%～50%，甚至高达60%。BALF中的淋巴细胞经鉴定主要为T淋巴细胞。对T淋巴细胞进行亚群测定，结果显示，未经治疗的结节病患者，BALF中辅助性T淋巴细胞（CD_4^+）的百

分比明显增高，但抑制性T淋巴细胞（CD_8^+）的百分比则下降或无明显变化，导致CD_4^+/CD_8^+比值增高，CD_4^+/CD_8^+比值增高是结节病的特征性表现。

血清溶菌酶（SL）、血清β_2微球蛋白（β_2M）和血清纤维结合蛋白（FN）在结节病活动期均增高，但缺乏特异性。血清白介素Ⅱ受体（IL-2R）在活动期结节病患者明显增高，其临床意义与SACE相似，是活动期结节病较为敏感的指标。血清前胶原Ⅲ肽（S-PCP-Ⅲ）是测定纤维母细胞活性的重要指标，进行型结节病患者的S-PCP-Ⅲ浓度明显高于稳定型结节病患者。

【胸部影像学检查】

结节病伴有X线胸片异常者占90%以上，因此X线胸部检查是发现结节病的主要途径。根据我国1993年第3次修订的结节病诊断及治疗方案，胸内结节病的X线表现可分四种类型或期，即0期：属于早期肺泡炎阶段，肺部X线检查阴性。Ⅰ期：两侧肺门和(或)纵隔淋巴结肿大，常伴有右气管旁淋巴结肿大，但肺部无异常。$Ⅱ_A$期：肺部浸润病变伴肺门淋巴结肿大。肺部病灶常表现为弥漫粟粒样至1cm以上片状、棉絮状或结节状浸润，可伴网织状改变。$Ⅱ_B$期：肺部浸润病变与$Ⅱ_A$期相同，但不伴肺门淋巴结肿大。Ⅲ期：肺纤维化，是结节病的晚期表现，可并发肺大泡、囊状支气管扩张、气胸、肺不张、最后发展为肺动脉高压和肺心病，以上四期并不代表结节病发展演变的规律，Ⅲ期病变不一定从两侧肺门淋巴结肿大演变而来。

过去认为结节病很少侵犯胸膜，现证实结节病合并胸膜病变者并不少见，但一般不引起大量胸腔积液。

近年来，胸部常规CT扫描及高分辨薄层CT扫描应用于临床，其中胸部常规CT扫描对小结节样病变及支气管周围或血管周围间质性浸润的发现较好，而薄层CT扫描对细支气管和间质纤维化的诊断率较高。目前磁共振显像（MRI）已被用于纵隔病变的诊断，能清楚显示淋巴结肿大与周围器官的关系，MRI能显示直径10mm的淋巴结肿大。

胸部X线检查、常规CT扫描、高分辨薄层CT扫描及MRI的联合应用，对进一步提高胸内结节病诊断的正确率有一定价值。

【肺功能测定】

早期肺功能异常一般表现为气体交换功能轻度异常及肺容量轻度减低，动脉血氧分压平静时正常，运动时下降。当肉芽肿性病变广泛侵犯肺实质时可出现小气道功能异常。结节病患者发生阻塞性通气障碍者较为多见，晚期病例进入肺间质纤维化时，肺容量进一步减少，肺功能表现为限制性或混合性通气功能障碍，且多伴有弥散功能减退。胸内结节病患者早期即可出现轻度肺功能异常，但多无明显症状，出现活动后气短等自觉症状时肺功能均已明显减退。结节病导致肺功能明显减退者约占1/3，是导致结节病死亡的重要原因。

【诊断和鉴别诊断】

结节病属多脏器疾病，其症状随受累脏器而不同，因此结节病的诊断应密切结合临床。结节病的确诊仍需要病理组织学依据，经病理学证实，并排除其他肉芽肿性疾病或淋巴系统肿瘤，也应注意除外结核病或合并结核病。我国1993年第3次修订的结节病诊断方案为：①胸片呈双侧肺门及纵隔对称性淋巴结肿大（偶见单侧肺门淋巴结肿大），伴或不伴有肺内网状、结节状、片状阴影。必要时参考胸部CT进行分期。②组织活检证实或符合结节病（注：取材部位可为表浅肿大的淋巴结、纵隔肿大的淋巴结、支气管内膜结节、前斜角肌脂肪垫淋巴结活检、肝脏穿刺或肺活检等）。③Kveim试验阳性反应。④SACE活性升高（接受激素治疗或无活动性的结节病患者可在正常范围）。⑤5TU-PPD-S试验或5TU结核菌素试验为阴性或弱阳性反应。⑥高血钙、高尿钙症，碱性磷酸酶增高，血浆免疫球蛋白增高，支气管肺泡灌洗液中T淋巴细胞及其亚群的检查结果等可作为诊断结节病活动性的参考。有条件的单位可作^{67}镓同位素注射后，应用SPECT显像或γ照像，以了解病变侵犯的程度和范围。具有①、②或①、③条者，可诊断为结节病。第④、⑤、⑥条为重要的参考指标，注意综合诊断，动态观察。

结节病活动性的判定标准为：①凡病情进展，SACE活性增高，免疫球蛋白增高或血沉增快者为活动性结节病。有条件的单位可做支气管肺泡灌洗术，参考灌洗液中淋巴细胞百分数和CD_4^+/CD_8^+比值，或作^{67}镓扫描来判定活动性。②凡临床症状好转，上述客观指标基本上属正常者为无活动性结节病。如果病情持续好转，稳定状态达5年以上者，可称为痊愈。

结节病应和下列疾病相鉴别：①肺癌。中心型肺癌常伴有肺门淋巴结转移，导致同侧肺门淋巴结肿大。X线胸片表现为单侧肺门影增大，同侧肺野可发现肺癌原发灶。纤支镜检查、刷片、活检和痰细胞学检查有助于鉴别诊断。②肺门淋巴结结核。

多为单侧性或双侧性不对称肺门淋巴结肿大，以右侧肺门为多见，边缘较模糊，常可见钙化点，结核菌素试验阳性反应率高。③淋巴瘤。常见者有淋巴肉瘤、霍奇金病等。X线胸片所见，肺门肿块呈波浪状，边缘清楚，常不对称，并常伴有纵隔阴影增重，肺实质偶有病变。④肺部转移性肿瘤。原发肿瘤以胃癌、乳腺癌和肺癌常见，肺门及纵隔淋巴结常同时被侵及，肿大明显，但多为单侧性，病变发展快，患者全身情况差。⑤肺真菌病。以组织胞浆菌病较为多见，胸部X线所见与肺结核极相似，痰检真菌有助于鉴别诊断。⑥心脏疾患。如房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭等左向右分流的先天性心脏病，X线可见双侧肺门对称性增大，边缘清楚，密度均匀。但透视下心脏搏动明显，心衰时增大的肺门影边缘模糊，搏动微弱。⑦其他疾病。如矽肺、铍中毒、病毒性肺炎等也可导致双侧肺门淋巴结肿大。

【治疗】

本病尚无特异性治疗方法。肾上腺皮质激素仍是治疗结节病的首选药物。皮质激素可以缓解病情，减轻局部及全身症状，抑制肉芽肿性炎症的发展，迅速消除肺部浸润，并能减少肺纤维化的形成，从而达到控制病情进展的目的。一般说来，皮质激素适用于系统性症状明显和伴有功能障碍的结节病患者，以及血钙和尿钙增高的病例。以下为使用肾上腺皮质激素治疗的适应证：①症状明显的Ⅱ期及Ⅲ期胸内结节病患者。②胸外结节病伴有重要脏器受损者。③Ⅰ期胸内结节病伴有明显胸部症状（如咳嗽、胸部疼痛或压迫症状）者。对有肺功能改变或生化检查显示有活动性的Ⅰ期结节病患者也应予以治疗。症状不明显的Ⅰ期胸内结节病不必使用皮质激素治疗，但应追随观察病情的演变。无活动性的Ⅲ期结节病，已有明显肺纤维化形成者，使用皮质激素往往无效。Ⅰ期胸内结节病急性起病伴有结节性红斑者，也可给予非类固醇类消炎药物，如阿斯匹林、消炎痛等药物控制症状。

使用皮质激素治疗结节病，原则上开始时用药剂量要充分，应能抑制肉芽肿的活性，可有效地改善临床症状和控制X线胸部病变的发展。从保护肾上腺皮质功能的观点出发，皮质激素的选用以短效的强的松（或强的松龙）为好，可每晨8时给药1次，病情控制后改为隔日1次，以减少长期使用皮质类固醇的副作用。用药剂量和用药期限应根据病情的轻重和治疗效果确定。一般情况下，口服强的松的起始剂量可考虑为30～40mg/日，每晨一次服用，有效者逐渐减量至维持量，可根据情况每2个月递减5mg/d，维持量为10～15mg/d。服药4～6周无效者可停药，改用其他治疗。用药期限急性和轻型病例至少连续服药6个月以上。Ⅰ期胸内结节病可考虑9～12个月；Ⅱ期12～18个月；Ⅲ期18～24个月。用药过程中应定期作X线胸片、肺功能和SACE活性测定等检查，以确定治疗是否有效。停药后1～2月应严密观察病情变化，防止复发。鉴于我国结核病的发病率较高，对伴有结核病的患者，应同时加服抗痨药物。

近年来，丙酸倍氯米松（Budesonide）气雾剂局部吸入治疗结节病，已逐渐应用于临床，主要用于Ⅱ、Ⅲ期胸内结节病患者，可全部或部分代替口服皮质激素，从而大大减轻了长期口服皮质类固醇导致的全身性副作用。用量为每次800μg，一日二次，可在开始时2～3个月与口服强的松同时应用，以后改为单用吸入作维持治疗，可取得较好效果。

治疗结节病的其他药物有：①氯喹。据称对某些病例的慢性肺纤维化和皮肤病变，如冻疮性狼疮有效。由于氯喹对眼部有毒性作用，在开始用药前应作全面眼科检查，用药期间每3～6月复查一次。用药期限在一年以内可减轻眼部毒性反应。②氨甲蝶呤。小剂量单独用药，用以治疗慢性皮肤结节病，或作为皮质激素的备用补充药物。长期服用可导致肺纤维化。③硫唑嘌呤。主要用于治疗使用皮质激素或氯喹无效的患者。

结节病病例均宜连续观察，第一年每月复查一次；第2年每3月复查一次；第3～5年每半年复查一次。如发现病情有活动，应加强治疗。

【预后】

结节病的病程一般呈良性经过，约75%患者的病情可自行缓解，20%～25%患者出现不同程度的肺功能永久性损害，约有5%～10%患者最终死亡，死亡原因多为肺纤维化导致的呼吸衰竭和肺心病。胸内结节病Ⅰ期患者，病变在2年内自行消退者约占80%，而Ⅱ、Ⅲ期患者，病变自行消退者分别占65%和30%，Ⅲ期患者的预后最差，常导致肺纤维化和肺心病。Tukiainen等认为结节病患者年龄在50岁以上，症状持续时间在6个月以上，无结节性红斑，肺门淋巴结肿大伴有明显肺实质病变者予后多不良。肺功能改变与预后无密切相关。

第二节　韦格内肉芽肿

韦格内肉芽肿（Wegener granulomatosis）是一

种特殊类型的肉芽肿性血管炎，因1936年德国病理学家Wegener首先报告，故名。本病主要累及上、下呼吸道，肾脏和其他器官。病变限于上、下呼吸道而无肾脏病变者称局限性韦格内肉芽肿。

【病因和病理生理】

本病的病因尚不清楚，可能与免疫反应异常有关。由于绝大多数患者先有上呼吸道症状，因此有人认为上呼吸道感染时，细菌或病毒作用形成抗原，导致机体产生变态反应而发生本病。在动物模型中，电镜检查提示本病的基础病变是一种免疫复合物所致的坏死性血管炎和坏死性肉芽肿。应用免疫荧光法研究，在有些肺泡壁和上颌窦粘膜的小血管壁有IgG与IgM的沉积，在血循环中证明有免疫复合物。肉芽肿内免疫复合物沉积在抗免疫治疗后消失，提示免疫复合物在发病中起重要作用。本病半数病例类风湿因子及抗平滑肌抗体阳性，故认为本病可能是一种自身免疫性疾病。此外，由于本病血管炎的表现与结节性多动脉炎中所见到的局灶性坏死性小动脉炎和细动脉炎极相似，并在部分（38%）患者发现有抗乙型肝炎病毒抗体，因此有人认为本病可能是一种异型结节性多动脉炎。

【病理解剖】

本病的基本病变为坏死性血管炎，累及小动脉和小静脉，伴有肉芽肿形成。肉芽肿常表现为血管周围的结核样结构，成熟的肉芽肿有坏死倾向。上呼吸道多早期受侵，粘膜肥厚，发生坏死性溃疡，软骨与骨质可破坏，病变蔓延可累及中耳和眼。肺内病变为坏死性肉芽肿与多发性血管炎，肺小动脉与肺小静脉壁破坏，有淋巴细胞浸润，并可见嗜酸性和中性粒细胞。肉芽肿内可见类上皮细胞、多核巨细胞、浆细胞、淋巴细胞及少量嗜酸性细胞，肉芽肿中央部分有坏死或伴继发感染。邻近小动、静脉血管壁有血管炎病变，类似结节性多动脉炎。肺部表现为浸润性或多发性结节性病灶，并易产生空洞。支气管内病变可引起气道阻塞和肺不张。肾脏的典型改变为坏死性肾小球肾炎，伴有肾小球血管丛的纤维蛋白变性和坏死，继之血管丛和包囊上皮增生并形成肉芽肿。病变开始时为局灶性或节段性，可迅速扩展导致肾功能衰竭。除肺及肾脏外，皮肤、心血管、消化及神经系统均可受侵。

【临床表现】

本病的临床症状较为复杂，多数病例于发病初期首先出现以鼻咽部为主的上呼吸道症状，如鼻分泌物增多，流脓涕，鼻衄，甚至排出坏死组织。鼻及咽部出现糜烂、溃疡及坏死，副鼻窦粘膜坏死与骨质破坏，鼻中隔破坏可造成鞍鼻，常继发感染性鼻窦炎，致病菌多为金黄色葡萄球菌。

约60%病例有皮肤粘膜损害。由于急性坏死性血管炎与栓塞，可引起皮肤坏死性丘疹、水泡、隆起的紫癜、溃疡和皮下结节。皮肤活检可见非特异性急慢性炎症伴坏死性肉芽肿性血管炎。

眼部症状也较常见，主要表现为突眼和由于突眼引起的眼睑水肿和角膜炎，肉芽肿压迫视乳头可引起视乳头水肿及萎缩，导致视力减退或消失。耳部损害约占病例的1/3左右，常见有浆液性中耳炎，表现为耳痛、耳溢及重听等。

肺部症状主要为咳嗽、咯血、胸痛，严重者出现呼吸困难，X线显示单个或多个圆形结节影，常为双侧性，多有空洞形成，空洞壁厚而不规则，内缘不平滑，易误诊为肺结核。有时表现为大片肺炎样浸润阴影，亦可呈广泛播散性结节状阴影。可有胸腔积液。少数病例有肺门淋巴结肿大。

肾脏损害常在病程稍后出现，几乎见于所有病例，表现为尿蛋白、红白细胞和管型，也可有血尿、脓尿者。肾功能一旦出现异常，病情常急剧恶化并导致肾功能衰竭。

神经系统病变约占病例的1/5左右。神经系统血管炎是产生神经系统并发症的主要原因，如多发性单神经病变、多发性神经炎以及运动感觉神经障碍等。

心血管系统受损者较少，约占15%左右，表现为急性心包炎、心肌炎和充血性心肌病。冠状血管炎可引起难以控制的心律失常和猝死。消化道最常见的病损为口腔及肠道粘膜溃疡，可出现腹痛、腹泻、便血等症状。

本病预后不佳，早期以上呼吸道症状开始，继之向全身各系统播散，最后常以肾功能衰竭告终，后者是死亡的主要原因。

【实验室检查】

血象白细胞总数增加，半数病例可达$18 \times 10^9/L$（$18000/mm^3$）以上，嗜酸性粒细胞可轻度增加，血沉增快，贫血常见于具有上、下呼吸道及肾脏损害（ELK）的三联症和伴有肺泡出血的患者。尿液检查可发现蛋白，红、白细胞及管型，肾功能受损时肌酐及尿素氮升高。γ-球蛋白及循环免疫复合物常增高。约有40%～50%的ELK三联症患者类风湿因子阳性。抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）对本病的诊断及病情观察有较重要价值。

【诊断和鉴别诊断】

本病的早期诊断十分重要，是治疗成功与否的

关键。本病诊断的主要依据为①上呼吸道症状：表现为鼻及鼻窦部粘膜坏死，X线检查可见鼻窦骨破坏。②肺部症状：X线胸片示片状浸润、结节及空洞。③皮肤粘膜损害。④肾炎症状。因此对肺部X线有上述表现，同时伴有鼻、鼻窦、皮肤、肾、耳及眼部病变者，应高度怀疑本病。本病的确诊，需靠病理活组织检查，组织可取自鼻窦或口咽部，经纤支镜肺活检及经皮穿刺肾活检可提高诊断阳性率。

韦格内肉芽肿应与下列疾病相鉴别：①肺结核、结节病及中线坏死性肉芽肿最易与本病相混淆，应特别注意鉴别。中线坏死性肉芽肿病变限于上呼吸道，主要侵犯面和鼻部的软组织，常有骨质破坏。肺结核与结节病很少表现为ELK三联症，前者可查见结核菌，后者有独特的病理变化及临床过程。②过敏性肉芽肿性血管炎（C-S综合征）：是以哮喘、嗜酸性粒细胞增多和肉芽肿性血管炎为特征的一种全身性疾病，无骨质破坏，肾脏受损者罕见。③淋巴瘤样肉芽肿病：是一种以血管为中心的肉芽肿病，X线肺部表现与韦格内肉芽肿相似，但肾脏很少受累，此病较少见。④坏死性结节病样肉芽肿病：本病无上呼吸道症状和肾改变，预后良好，可能是结节病的一种变型。

【治疗】

未经有效治疗的病例多于2年内死亡，平均存活时间仅5个月。目前常用药物为皮质类固醇和烷化剂。早期病例病变局限于上呼吸道时，皮质类固醇常能有效地控制病情发展。当病变侵及肺部及肾脏时，应尽早采用皮质类固醇和环磷酰胺或硫唑嘌呤的联合治疗。开始时环磷酰胺2mg/(kg·d)i.v.，同时口服强的松1mg/(kg·d)，共用2～4周，至环磷酰胺效果出现，强的松改为隔日口服，并逐渐减量至隔日20mg以下以至停药。减停药过程应根据病情而定，只有在临床症状和病理变化完全消退达一年以上时，才可逐渐减量甚或终止治疗。

【预后】

未经治疗者多在2年内死亡。皮质类固醇能使早期病例暂时缓解，但未能明显改善远期予后，患者最终死于肺功能和肾功能衰竭。近年来综合采用细胞毒药物，如烷化剂（环磷酰胺）和嘌呤拮抗剂（硫唑嘌呤），以及血浆透析治疗，患者生存期延长，甚至得以治疗。肾功能衰竭者可作肾移植治疗。

（李庆棣）

参考文献

1. 林耀广．胸内结节病．朱贵卿主编．呼吸内科学．北京：人民卫生出版社，1990.590～599
2. 罗慰慈，朱元珏，明安宇．有关结节病诊治的一些问题．中华结核和呼吸杂志，1989，12:196～199
3. 马奎，白友贤，张孟增．结节病X线诊断的几个问题探讨．中华结核和呼吸杂志，1991，14:33～34
4. 徐作军．结节病免疫病理学研究进展．国外医学．呼吸分册，1994，14:3～7
5. 结节病学组．结节病诊断及治疗方案（第三次修订草案）．中华结核和呼吸杂志，1994，17:9
6. 康克非．韦格内肉芽肿．见：戴自英主编．实用内科学．北京：人民卫生出版社，1993.799～802
7. 朱元珏．肺血管炎．见：程显声主编．肺血管疾病学．北京：北京医科大学协和医科大学联合出版社，1993.252～257
8. 于丽，赵宁，朱元珏．过敏性肉芽肿血管炎．中华内科杂志，1993，32:685～687
9. Seaton A, Seaton D, Leith AG. Sarcoidosis. In: Crofton and Douglas′s Respiratory Diseases. 4th ed. Oxford: Blackwell. 1989. 630～659
10. DeRemee RA. Sarcoidosis and Wegener′s granulomatosis. A comparative analysis. Sarcoidosis, 1994, 11: 7～8
11. Fidler HM. Mycobacteria and sarcoidosis. Recent advances. Sarcoidosis, 1994, 11:66～68
12. Sabor SA, Johnson NM, Mcfaddent J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase-chain reaction. Lancet, 1992, 339:1012～1015
13. Selroos O. Treatment of sarcoidosis. Sarcoidosis, 1994, 11:80～83
14. Tsutsumi T, Nagai S, Imai K, et al. Soluble Interleukin-2-Receptor in Blood from patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Sarcoidosis, 1994, 11:102～109
15. Tukiainen P, Taskinen E, Riska H. The prognostic value of broncho-alveolar lavage in sarcoidosis. Sarcoidosis, 1994, 11:69～72

第二十九章 支气管和肺淀粉样变

淀粉样变是指一组表现各异的临床综合征，其共同点为患者均具有细胞外淀粉样蛋白质沉积。1854年Virchow首次将本病称为淀粉样变性(amyloidosis)，这是因沉积的淀粉样物（amyloid）具有与纤维素相同的染色特性。它对结晶紫有异染性，可被过碘酸-雪夫（P.A.S）染色染成紫色，对刚果红有嗜染性。经刚果红染色，在偏光显微镜下呈黄、绿二色性双折射光体。在电镜下淀粉样物呈特征性纤维丝状结构。由于淀粉样物具有许多共同的组织学、组织化学和超微结构特点，既往认为淀粉样变是一种单一疾病。近20年来随着有关学科的发展，现已证实淀粉样物含有不同的蛋白质类型，因而淀粉样变包括一组异源性疾病。其临床综合征和淀粉样原纤维类型见表11-29-1。

表 11-29-1 淀粉样变分类

临床综合征	淀粉样原纤维类型
原发性或骨髓瘤相关性淀粉样变（多累及心血管、肌肉和肺等）	免疫球蛋白轻链（AL）或其片断
继发性或炎症相关性淀粉样变（多累及骨髓、脾、肝、肠、肾和肾上腺等）	血清淀粉样蛋白A（AA）
老年性心脏淀粉样变	甲状腺素结合前白蛋白（TBPA）
血透析相关性淀粉样变	$β_2$微球蛋白
家族性淀粉样变	
神经病变性	TBPA
心肌病变性	TBPA
肾病性	AA
血管性	Cystatin
局部淀粉样变	
无瘤块形成	
脑病变	TBPA
胰岛病变	胰岛瘤相关多肽
皮肤病变	AL或角蛋白
有瘤块形成	
伴随浆细胞瘤、组织细胞瘤或淋巴瘤	AL
伴随髓样瘤	前降钙素（?）
伴随胰岛细胞瘤	胰岛瘤相关多肽
结节性淀粉样变	以AL为主

系统性淀粉样变常累及呼吸系统。据统计，肺受累占原发性淀粉样变病例的70%～100%，继发性淀粉样变的20%～73%，家族性淀粉样变的67%，老年性心脏淀粉样变的49%～100%。系统性淀粉样变尸检者中43%～77%有气管支气管受累。呼吸系淀粉样变的主要临床类型见表11-29-2。部分患者兼有几种类型。

表 11-29-2 呼吸系淀粉样变

1. 与原发性、继发性、家族性或老年心脏淀粉样变相关的呼吸系淀粉样变	弥漫性
2. 呼吸系局限性淀粉样变	(3) 肺实质结节性
(1) 上呼吸道	单个
(2) 气管支气管	多个
局灶性	粟粒性或融合结节性
	(4) 肺泡隔弥漫性

细胞外沉积的淀粉样物为一种β-反褶性层片状多肽纤维丝结构。尽管只有少数氨基酸序列可形成此结构，但多种蛋白质含有此结构而被刚果红染色。淀粉样原纤维在钙离子存在的条件下与肝细胞合成的循环血清蛋白（9，$5Sα_1$-糖蛋白）结合，因而可被P.A.S.染色。在可形成β-反褶层片状结构的蛋白质中，免疫球蛋白轻链（AL）是最主要的一种。一些轻链的可变区（variable region，尤其是lambda区）具有潜在的淀粉样变原性。经蛋白酶水解后，轻链中的可变区与恒定区（constant region）分离，继而形成纤维丝并沉积于组织中。但至今尚未弄清形成淀粉样变的免疫球蛋白的来源。一种理论认为淀粉样物是来自局部呈单克隆增殖的免疫细胞，主要是浆细胞。这些免疫细胞发生异变，产生结构异常的或超出机体清除能力的过量正常免疫球蛋白，其降解产物形成相应的轻链片段并沉积为淀粉样物。有作者认为巨噬细胞是免疫球蛋白多肽前体转化为淀粉样结构的重要场所，故淀粉样变周边区往往有浆细胞和巨噬细胞浸润。伴随浆细胞瘤、淋巴瘤的淀粉样变支持这一理论，临床尚可见浆细胞瘤或淋巴瘤转变为淀粉样瘤（amyloidoma）的病例。目前认为呼吸系局灶性淀粉样变的发病机制多属此类。另一种理论认为循环血中有关蛋白前体从血管漏出并沉积于肺是淀粉样变的来源。这种渗漏与局部炎症引起的血管通透性增加有关。漏出的淀粉样变原性蛋白片断降解后与细胞外基质结合，形成纤维丝状淀粉样物。一些患者血中

查到单克隆蛋白前体支持这一理论。现认为原发性或骨髓瘤相关性肺间质广泛淀粉样变的发病机制多属此类。病变区可不伴浆细胞浸润。

近年来，通过萤光免疫法或免疫组化法用特异抗血清来测定免疫球蛋白轻链、淀粉样蛋白A、前白蛋白、β_2微球蛋白等已成为可能。已有报道用免疫组化法测出患者淀粉样沉积物和浆细胞中有染色阳性的lambda（λ）或kappa（κ）轻链，今后有望更广泛地应用这些方法来确定蛋白原纤维的类型，这将有助于鉴别各临床综合征及对发病机制的进一步认识。

呼吸系淀粉样变有以下几种临床类型：

（一）喉淀粉样变

喉是呼吸道局灶性淀粉样变最常见的部位，据报道约占75%。喉淀粉样变约占喉良性肿瘤的1%，至今已报道逾250例。发病年龄9～90岁（平均48岁），男女之比为1:1。假声带为最常受累部位，声带及会厌亦常被侵及。主要症状为声音嘶哑，偶伴出血，甚至引起致死性上呼吸道出血。经喉镜可见弥漫性粘膜肥厚，或伴有光滑、质硬的息肉样肿物。组织活检显示粘膜下淀粉样物沉积，侵及血管壁或浆液粘液腺基底膜，脂肪组织中的淀粉样物可呈透明环状，常有浆细胞、异物巨细胞等在周边浸润，可见局灶性钙沉积。Lewis等报道22例喉淀粉样变，活检组织免疫组化染色发现12例lambda-轻链阳性，5例kappa-轻链阳性，仅3例轻链阴性，证实喉局灶性病变的淀粉样原纤维是以轻链为主。

呼吸道多发淀粉样变侵犯喉者亦不少见，约占12%～40%。偶见其他脏器如泪腺、淋巴结、胃或皮肤淀粉样变累及喉者。Lewis报道的22例中7例同时有气管淀粉样变。喉淀粉样变从临床及喉镜所见有时很难与喉癌区别，有赖于过细的病理组织学检查，刚果红染色显示双折光性有助于明确诊断。

（二）气管支气管淀粉样变

气管支气管淀粉样变已报道百余例，发病年龄16～76岁（平均53岁），男女之比1:1。绝大部分无基础疾病。临床类型以多灶性气管支气管粘膜下斑块最常见（约占85%），其次为单灶瘤块样肿物，弥漫浸润型最少见。病变一般不扩展至支气管壁外。常见症状有呼吸困难或喘鸣（54%），咳嗽（49%），咯血（46%），声音嘶哑（24%）。因气道狭窄分泌物滞留常有继发感染，此时咳嗽呈持续性伴咯脓痰，可有发热和白细胞增高。支气管阻塞可造成肺叶或肺段不张，患者可出现活动后气短，呼吸困难。淀粉样物沉积导致血管脆性增加和出血机制障碍，故咯血颇为常见。X线征象包括阻塞性肺炎、肺不张和气管支气管树局灶性或弥漫性狭窄。约1/4病例X线所见在正常范围。支气管镜检可见支气管壁多处或单灶隆起或普遍性狭窄。隆起呈光滑无蒂结节，大小不等，大者可达1cm，其上覆盖苍白上皮。有时支气管完全阻塞。诊断主要靠组织活检。病理显示粘膜下有不规则结节状或弥漫片状均质嗜伊红物沉积，可深达软骨周围，包绕粘液腺。多数病例可见不同数量的浆细胞和多核巨细胞浸润。约14%病例有骨质化生。个别病例骨化异常明显和广泛，可诊断为继发性气管支气管骨化病（tracheobronchopathia osteoplastica）。病变部粘膜上皮完整，偶可见鳞状化生。已报道死于呼吸道淀粉样变19例（均为多灶性或弥漫性病变），死因主要为出血、感染和呼吸衰竭。6例死于出血者中，4例因经支气管镜夹除病灶引起大出血死亡。2例死于弥漫性病变者尸检证实有原发性系统性淀粉样变。

喉和气管支气管淀粉样变的治疗可采用激光烧灼或经支气管镜小块钳夹，但有可能引起严重出血，应注意防范。有人试用腔内放射和免疫抑制剂治疗，在部分患者中取得一定疗效。对单个肿块可手术切除，尤其是喉局部淀粉样变可经一次或多次手术切除治愈。

作者曾收治一例支气管淀粉样变。患者男性，50岁，因间断发热、咳嗽、咯脓痰及活动后气促4个月经反复治疗不愈而入院。查体右下肺叩浊，呼吸音减低。血白细胞、血气、免疫球蛋白等在正常范围；痰多次查抗酸杆菌阴性。胸片示双肺门影稍浓，右心缘处有三角形密度增高影，与心影呈轮廓模糊征，侧位断层阴影位于中叶，中叶支气管有阻塞征。肺功能检查示轻度阻塞性通气障碍。两次支气管镜检均见双侧叶、段支气管普遍肥厚变形，可见多处息肉样肿物及凹凸不平，易出血，右中叶支气管完全阻塞，右下叶及左舌叶支气管明显狭窄，粘膜充血。两侧隆起处活检病理报告为支气管淀粉样变。经抗生素治疗症状减轻，右中叶实变影吸收，部分复张。但右下叶基底段又出现模糊片影。经抗生素及小剂量环磷酰胺治疗后症状完全缓解，右下叶阴影大部吸收。再次支气管镜检见粘膜肥厚减轻，色苍白，息肉样突起略变平，各支气管开口仍狭窄。诊断为支气管淀粉样变合并右中下叶阻塞性肺炎和右中叶肺不张。

（三）肺淀粉样变

肺淀粉样变至今已报道160余例。如前所述，肺淀粉样变可表现为单个或多个实质结节状（一侧或两侧）、粟粒状、融合结节状或肺泡间隔弥漫性病变。

结节型病变多位于肺周围胸膜下区，由不规则团块状嗜伊红淀粉样物组成，呈灰色光亮结节，大小不等，大者可达8cm，挤压肺实质。有的含白垩质小点或形成硬块。其间或邻近小血管壁和肺泡隔也有淀粉样物沉积。外周常有淋巴细胞、浆细胞和组织细胞呈不规则片状浸润和巨噬细胞反应（吞食淀粉样物）。1/4病例可见钙化及骨或软骨化生，约5%病例有空洞形成。已报道单结节型47例，多结节型55例，粟粒型32例。发病年龄37～94岁（平均65岁）；男女之比结节型1.4～1.5∶1，粟粒型1∶1。仅25%单结节型和50%多结节型有症状。主要症状为咳嗽，无痰或少痰，咯血和活动后气促。咯血多为间断小量或痰中带血。肺功能一般不受损。病变往往由X线或CT检查发现。胸片显示边界清晰的单个或多个圆形阴影，可有轻度分叶。由于影象学所见难与原发性或转移性癌瘤相区别，故诊断主要靠开胸肺活检或手术切除后病理检查，个别病例经针吸肺活检确诊。极少单结节型（2%）和多结节型（7%）合并系统性淀粉样变。

粟粒状或融合结节型约90%有症状，主要为呼吸困难、气促、咳嗽、咯少量白粘痰和咯血，较常合并肺部感染。肺功能检查可有限制性通气障碍。X线及CT片示两肺弥漫性网状结节影，可伴肺门及纵隔淋巴结肿大（淋巴结淀粉样变）。临床诊断有一定困难。已报道的病例中约一半为死后尸检诊断，其余为经支气管镜肺活检或开胸肺活检诊断。病理可见肺间质和血管及其周围结缔组织广泛淀粉样变，呈小结节或条片状，主要累及肺肌型血管的肌层，也可伴有钙化及骨化。约16%合并系统性淀粉样变。本型病变呈慢性进行性，预后较结节型差。

肺泡间隔弥漫性淀粉样变的胸部X线征与粟粒结节型很难区别，亦呈网状或网状结节状影，有时与肺水肿很相似，常伴有肺门及纵隔淋巴结肿大，可有一侧或双侧少量胸腔积液。高分辨率CT有助于提示弥漫性肺泡间隔淀粉样变。除网状和小片状阴影外，可见小叶间隔增厚，中下叶散在直径1～4mm的边界清晰的小结节，部分可有融合，其内可见点状钙化影。病理示两肺体积可增大，灰色，质地呈橡胶状。病变主要位于肺泡隔间质和小动、静脉周围。超微结构检查见淀粉样物沉积于肺泡隔的胶原纤维部分，肺泡隔薄部（即肺泡上皮和毛细血管内皮基底膜融合为一的部位）较少受累。但大量沉积可导致肺泡隔的明显增厚和肺泡毛细血管阻塞。可并发轻度纤维组织增生。肺门及纵隔淋巴结淀粉样变十分常见。全部病例均有症状。进行性气促、呼吸窘迫频数最为常见和突出。其他有咳嗽咯痰，有时痰中带血，反复并发肺部感染，经常发热伴咯脓痰。两肺可闻细湿罗音。后期出现紫绀和低氧血症。肺功能检查多有弥散减低和限制性通气障碍。诊断主要靠经支气管肺活检和开胸肺活检。部分病例死后经尸检确诊。已报道的29例中18例合并系统性或心脏淀粉样变（62%）。病情进展快，患者多死于呼吸衰竭、继发感染或全身衰竭。极少数病例呈慢性进行性。

作者观察到一例兼有肺粟粒结节型及肺泡隔型的系统性淀粉样变。患者男性，74岁，因进行性呼吸困难、咳嗽咯痰、纳差消瘦入院。3年前患溃疡性结肠炎，迁延不愈。2年前胸片发现两下肺纹理增多呈网状影。查体呼吸窘迫，30/min，两肺呼吸音低，两下肺有湿啰音。血生化及免疫学检查未见特殊异常。胸片示双肺弥漫性网状结节状间质浸润影，内带有多个密度极高的小钙化影，右侧少量胸腔积液，心影增大。痰及胸水未查到瘤细胞。经氧疗、抗感染及肾上腺皮质激素等治疗疗效欠佳，呼吸困难及低氧血症进行性加重，患者于3个月后死亡。尸检发现多脏器受损，肺损害最严重。两肺体积增大，切面满布灰色小结节，触之质硬有砂粒感。组织学显示结节内含无结构嗜伊红性物质，其中心有钙化，经刚果红染色及偏光显微镜观察证实为淀粉样物，主要侵及肺血管的肌层及其周围的肺间质；肺泡隔和胸膜也受累。心、肝、脾、肾、肾上腺、结肠及甲状腺也有淀粉样变。

至今仅报告14例胸膜淀粉样变，多为系统性淀粉样变的一种表现，亦有单纯累及胸膜者。病理见胸膜呈炎性反应，淀粉样物沉积于致密纤维胶原深层及肉芽组织表层之间，胸液呈渗出性，胸膜表面覆盖纤维素性渗出物，淀粉样原纤维阻塞淋巴管，导致回吸收障碍，故抽胸液后极易复发。诊断须靠胸腔镜引导下或开胸胸膜活检证实。另外，尚有个别淀粉样肌病累及膈肌，引起跨膈压下降、膈肌无力以至呼吸衰竭的报道。

除系统性淀粉样变外，约20%呼吸系淀粉样变患者有其他基础疾病，最常见者为结核病，高丙种球蛋白血症，干燥综合征、类风湿病等结缔组织病，肾病综合征，新生物及梅毒等。亦有继发于过

敏性肺泡炎和尘肺的报道。这类继发性淀粉样变临床症状往往不明显，多于胸部X线检查或支气管肺组织活检甚至尸检时发现。因此对呼吸系淀粉样变者应作有关检查以确定有无基础疾病，以免贻误对后者的治疗。

肺单个或多个结节型淀粉样变可手术切除，但部分患者于术后数年内复发。对粟粒型和肺泡隔型尚无确切有效疗法。有人曾应用肾上腺皮质激素，环磷酰胺、苯丁酸氮芥等免疫抑制剂，秋水仙碱或放射治疗，仅对部分患者有一定疗效。

（崔德健）

参考文献

1. 萨藤三. 呼吸道的淀粉样变性. 见：崔祥瑸，等主编. 实用肺脏病学. 上海：上海科学技术出版社，1991. 530～531.
2. 黄席珍，等. 呼吸道淀粉样变二例报告. 中华内科杂志，1985，24(3)：165
3. Astoul P, et al. Pleural amyloidosis: thoracoscopic diagnosis and physiopathological approach. Rev Mal Respir, 1992, 9(6):629
4. Bennett JD, Chowdbury CR. Primary amyloidosis of the larynx. J Laryngol Otol, 1994, 108(4):339
5. Berg AM, et al. Localized amyloidosis of the larynx: evidence for light chain composition. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1993, 102(11):884
6. Chen KTK. Amyloidosis presenting in the respiratory tract. Patho Annu, 1989, 24, ptl: 253～273
7. Graham CM, et al. High-resolution CT appearance of diffuse alveolar septal amyloidosis. Am J Roentgenol, 1992, 158(2):265
8. Hay JG, Turner-Warwick M. Amyloidosis. In: Murray JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: Saunders, 1988. 1511～1512, 1915～1920
9. Lewis JE, et al. Laryngeal amyloidosis: a clinicopathologic and immunohistochemical review. Otolaryngol Head Neck Surg, 1992, 106(4):372
10. Orriols R, et al. Localized alveolar-septal amyloidosis with hypersensitivity pneumonitis. Lancet, 1992, 339(8804):1261
11. Slanetz PJ, et al. Nodular pulmonary amyloidosis. Am J Roentgenol, 1994, 163(2):296
12. Stack BHR, Thomas JSTJ. Pulmonary amyloidosis. In: Brewis RAL. Respiratory Medicine. London: Bailliere Tindall, 1990, 1192～1194
13. Young WA. Bronchopulmonary amyloidosis-multiple tissue involvement and long follow-up. Aust NZ J Med, 1989, 19:463

第三十章 肺泡蛋白沉积症

肺泡蛋白沉积症（pulmonary alveolar proteinosis，PAP）是一种原因未明的慢性疾病，其特点是无细胞的不可溶性富磷脂蛋白物质聚积于肺泡。如不治疗，可能自行消退或导致呼吸衰竭甚至死亡。在其病程中，可能合并机会性感染。1958年Rosen等作为独立的疾病报道了经肺活检和尸检证实的27例，命名为肺泡蛋白沉积病，文献也称为Rosen-Castleman-Liebow综合征。

【病因和发病机制】

肺泡蛋白沉积症的病因未明，虽然有人发现该病症可伴发于感染性疾病（如卡氏肺囊虫肺炎），尘肺或免疫缺陷症，因此把PAP分为原发性和继发性，但实际上所谓继发性PAP的病因尚未得到承认，因此这种分类无实际意义、也无充分理由。先天性肺泡蛋白沉积症（congenital pulmonary alveolar proteinosis，CPAP）也有报道，其CPAP很象遗传病，它发生于整个新生儿期，而且很快发生呼吸衰竭，对现有治疗的反应极差，几乎是不治之症，没有活过1岁者，因此与成人PAP有些不同。但在肺泡蛋白和脂质沉积方面，两者又很相似。

表面活性剂样脂肪和/或蛋白聚积在肺泡内的起始刺激未明。确实，肺泡蛋白沉积症可以是对各种损伤性因子的非特异性肺反应的结果。Singh等（1983）认为可能与下列因素有关：①在遗传上易感的人，肺损伤可以导致炎症渗出并使粘膜纤毛的清除作用受到损害；②尽管最早的炎症变化消退，但表面活性物质也会聚集而且不能有效地清除；③巨噬细胞功能受到损害；④肺泡内碎片的增多导致巨噬细胞功能的进一步损害，后者又使肺泡内碎片的清除减少，如此形成恶性循环。Singh等很重视肺泡蛋白沉积症病灶内不出现肺泡巨噬细胞的现象，他认为这可能是由于肺泡内蛋白样物质抑制巨噬细胞的游走及其他功能。樋口等也发现本症患者支气管肺泡灌洗液中巨噬细胞极少，没有氮蓝四唑（NBT）还原能力，游走能力也很差。Golde等曾报道本症患者肺泡巨噬细胞培养结果表明细胞生存期短，化学趋向性及玻璃板附着能力差，这表明细胞功能确实受到损害。

实际上起始的肺损伤的性质并不清楚。短期接触损害作用强的硅尘后所产生的硅肺患者，其肺组织学改变与肺泡蛋白沉积症相似，很难区别。同样，大鼠接触玻璃纤维、石英、铝粉尘的飞沫后也可发生肺泡蛋白沉积症。但实验表明肺对石英粉尘吸入的反应有明显的种属的差异性，同样的刺激可使大鼠出现肺泡蛋白沉积症，豚鼠和大田鼠则产生脱屑性间质性肺炎（desquamative interstitial pneumonitis）。刺激是无处不有的，但肺泡蛋白沉积症并不常见，这表明其发生机制可能是对普通刺激的非寻常的反应。因此有人认为肺泡蛋白沉积症不是独立的疾病，而是对各种损害的特殊的肺泡反应。

以往认为，肺泡巨噬细胞功能抑制必须在肺泡表面活性物质产生过多或清除不足的基础上才能出现。目前已证明这些病人脂质合成不增加，但降解减少和（或）清除减少。然而，最近普遍重视Ⅱ型肺泡细胞的层状体（Lamellar bodies）和肺泡腔之间的双向表面活性剂的流动。这些资料表明从肺泡回流到Ⅱ型细胞的表面活性剂在数量上比肺泡巨噬细胞清除的数量要大得多。根据这些资料，肺泡蛋白沉积症的起始因素既不是由于表面活性剂产生过多，也不是由于肺泡巨噬细胞对脂蛋白的清除减少，而是由于表面活性剂的利用不足。后者是因为从肺泡腔回流到Ⅱ型上皮细胞的肺泡表面活性剂减少，结果导致过多的脂蛋白碎片抑制肺泡巨噬细胞。最近，Korst等（1995）强调CPAP的某些类型与肺泡表面活性物质相关蛋白SP-B有关，至少部分CPAP与肺泡表面活性物质相关蛋白SP-B（第2染色体上由9.5-kb基因编码的8.7-kD蛋白）的基因编码突变有关。目前已知道，这种病症时SP-B缺失，但还有证据表明SP-A，SP-C等其它肺泡表面活性蛋白也有异常。

肺泡蛋白沉积症时肺泡表面张力降低与肺泡内物质间的关系尚有许多争论。一些作者认为这些物质并不降低表面张力，甚至有些作者报道这些肺泡物质的性质并无缺陷。

【病理】

大体标本的典型表现是弥漫性非特异性结节或融合性实变。结节区硬，呈灰黄色或褐黄色。结节区直径数毫米到2cm。切面可见粘稠黄色液体流出。如果不合并感染，胸膜所见正常。

光学显微镜表现与卡氏肺囊虫肺炎极为相似，但没有病原体。肺泡腔的典型改变是充满抗淀粉酶物质，呈颗粒状，嗜酸性过碘酸雪夫（periodic acid schiff，PAS）染色阳性。在嗜酸性物质之内，往往可见散在的针状的无细胞间隙，可能由胆固醇或其他脂质所形成。病变区可见比较浓密的嗜酸性圆形小体，可能为坏死碎片。散在分布着有空泡形成的泡沫状肺泡巨噬细胞。肺泡间隔通常是正常的，但有时可见Ⅱ型肺泡细胞增生。偶尔可见间质炎症和增厚，有时还同时可见多形核巨细胞和肉芽。在一些白消安（busulfan）引起的间质纤维化的病人，有时可见局限肺泡蛋白沉积症，但很难明确地把肺泡蛋白沉积症与间质病变联系起来，因为这些病人原有慢性髓细胞白血病，现在已了解后者也可合并肺泡蛋白沉积症。本症的肺组织尽管间质炎症或纤维化，炎症细胞和巨噬细胞通常数量很少，但肺活检的冰冻切片显示肺泡物质为嗜碱性染色，与永久切片的嗜酸性染色不同，必须注意。

电镜检查显示肺泡内碎片中存在大量浓缩的层状髓磷脂（myelin）和其他层状体。层状体来自通常见于Ⅱ型肺泡上皮细胞的胞浆包涵体，与前者相似。这些结构由相互交替的浅色层和深色层组成。深色层即嗜锇层（osmiophilic lamellae）由三层卵磷脂（phosphatidylcholine）膜所构成。浅色层是不定形的物质，主要为蛋白质，位于膜间隙。

肺泡内无细胞物质由糖蛋白和脂质构成。脂质部分包括磷脂、胆固醇和游离脂肪酸，但什么成分为主，目前还不一致。有人认为是棕榈酰卵磷脂（palmitoyl lecithin），有的则认为是二棕榈酰卵磷脂（dipalmitoylposphatid ylcholine）。

肺泡蛋白沉积症时，肺泡内表面活性脱辅基蛋白（apoprotein）染色很强，包括SP-A，SP-B，SP-C。本来SP-A主要起控制Ⅱ型细胞分泌和再摄取肺泡表面活性物质的作用，SP-B和SP-C则能帮助磷脂的吸附并能改善肺的顺应性。肺泡内表面活性物质含多种糖蛋白（glycoprotein）：

1. 高分子质量（250000 dalton）糖蛋白。它可能是两种较小（分子质量分别为62kD和36kD）的糖蛋白的前体。这两种小的糖蛋白由短的胶原和非胶原多肽系列组成。它们的碳水化合物成分包括唾液酸（sialic acid）、半乳糖（galactose）、甘露糖（mannose）、果糖（fructose）、N-乙酰葡糖胺（Nacetylglucosamine）。

2. 分子质量为130kD的糖蛋白。它可能是另外一种前体糖蛋白，与兔抗第一种高分子质量糖蛋白抗血清有交叉反应。

3. 分子质量45kD的糖蛋白。这是一种水溶性糖蛋白，它的碳水化合物成分稍有不同，不含羟脯氨酸（hydroxyproline）。

除了糖蛋白以外，病人的肺泡内物质中透明质酸（hyaluronic acid）和透明质酸酶（hyaluronicase）也增加。与正常人肺泡表面活性剂比较，蛋白/脂质的比例增大。肺泡物质中免疫球蛋白，特别是IgG也显著增多。这些病人的肺分泌物中碱性磷酸酶也增加。

肺泡蛋白沉积症患者肺泡巨噬细胞数量减少，功能减弱。功能的变化大概是这些细胞到达肺泡后才发生的，而且可能与大量摄入异常的无细胞肺泡物质有关。周围血单核细胞对有丝分裂原（mitogen）的反应正常，故肺泡物质似乎含有抑制促有丝分裂反应的物质。这种抑制作用是通过干扰正常单核细胞-淋巴细胞相互作用来实现的。肺泡物质的脂质部分可减少淋巴细胞的增生。肺泡巨噬细胞到达肺泡前好象是正常的，到肺泡后才受到肺泡内碎片的伤害。

【临床表现】

据文献报道，男性患者较多见，男:女约为2～2.5:1。患者年龄分布广，从新生儿至70岁以上老人，但以30～50岁的中年人最多见，中国协和医大已确诊的9例中，男6例，女3例，平均年龄43.8岁。该病症没有明显的种族或地理好发因素。约有一半的病人接触过各种各样的灰尘或溶液，包括二氧化硅、石棉、镉、锡、铝等。尽管只有35%的病人有明确的粉尘接触史，但Mc Euen等发现肺泡蛋白沉积症患者，54%肺双折射颗粒定量计数增加。有些文献报道吸烟者的发病率高。家族内发生者极少，但Teja等（1981）报告4例同胞病例，Webster等（1980）也报告2例同胞患者伴血清及分泌IgA降低，这些报告表明部分患者可能与常染色体的隐性遗传有关。

临床表现可分三种类型：①无症状，只有胸部X线异常表现，约有1/3的患者属这种情况；②约1/5的患者起病较急，表现咳嗽、发热、胸部不适等，症状的出现常与机会性感染有关；③隐袭起病，占病人总数的一半以上。咳嗽、呼吸困难的症状与肺泡内聚集的内容物的数量有直接关系，但症状表现与胸部X线表现不平行，往往较之为轻。80%～90%的患者在劳累后出现症状。多数病人为干咳，但有时咳出白明胶样或脓性痰，量可较多。一般不咯血，但进行性发展的病例可伴咯血、胸

痛、疲乏、无力。一般不发热，如果有发热应怀疑合并感染。儿童患者可以主要表现腹泻、呕吐。

物理检查：一般无特殊发现。但有的报道41%～86%可闻肺啰音。其他体征包括紫绀、杵状指和肝脾肿大。极少数报道表明可以合并肺心病。

约8%的患者与血液学的异常有关，但与原发性肺泡蛋白沉积症本质不同，后者与血液学异常无关，肺泡内容物的性质也不同。Bedrossian 等认为，与血液学异常有关者是由于肺泡巨噬细胞的数量或功能存在原发性缺陷。成人有关的血液学异常包括急性原始粒细胞白血病(acute myeloblastic leukemia)、慢性髓细胞性白血病、Fanconi 's 贫血、异型蛋白血症（paraprotemia）及其他各种各样的血液学异常。1岁以下的婴儿主要是胸腺淋巴发育不全(thymic alymphoplasia)。

估计15%的患者合并机会性感染，比较特殊的病原体包括诺卡菌属、曲霉属、隐球菌、组织胞浆菌、毛霉菌(mucor)、分支杆菌、肺孢子虫、单纯疱疹、巨细胞病毒等，其中诺卡菌属感染最为常见。

【胸部X线表现】

胸部X线异常的范围和严重性与临床表现和生理学损害不平行。虽然少数患者没有特征性的X线表现，但多数呈双下肺对称性肺泡浸润，并可见支气管充气征。这些浸润影可以以肺门为中心呈放射状形成蝶形或蝙蝠翅膀状阴影，很象心源性肺水肿（图11-30-1A）。几乎所有患者都可见弥漫性双侧肺泡充盈性改变，但这些改变与流体静力性肺水肿不同，它通常不表现 Kerley B 线，也没有胸腔积液。如果肺泡蛋白沉积症患者出现胸腔积液，应当考虑到合并感染或充血性心力衰竭。

肺泡或肺泡浸润有时融合成结节样阴影，后期可出现网状结节状间质浸润，甚至发展成肺大泡甚至形成蜂窝肺（图11-30-1B），并可见 Kerley B 线。此外，在实变区的周围有时也可见网状结节状阴影，偶尔可见不对称的周围肺野浸润，这些表现往往表明合并感染。有些病人在结节状融合的阴影中可见小的透亮区，为尚未实变而呈代偿性气肿或残留的含气肺泡，但不形成空洞，如果有空洞形成，应高度警惕感染的可能。

少数患者偶尔可见肺不张，特别是肺灌洗以后，有时早期即表现间质浸润。偶尔报道合并自发性气胸。在肺泡蛋白沉积症的整个病程中，不表现肺门、纵隔淋巴结肿大，如果出现应考虑伴发淋巴瘤。还有少数患者，尽管组织学改变为广泛受累，但胸部X线仍然正常。

A

B

图11-30-1 肺泡蛋白沉积症的胸部X线表现
患者男性48岁，因呼吸困难16个月于1995年8月在我院住院。查 PaO_2 8.5kPa（63.8mmHg），胸部X线示双肺门及双中下肺弥漫性渗出性密度增高影（图A），胸部CT扫描可见双肺弥漫性网状结节状间质浸润、并有多发性肺大泡形成(图B)。支气管肺泡灌洗液呈白色米汤样混浊，并有白色沉淀物，PAS染色阳性，奥辛蓝染色阴性。经支气管肺活检病理也符合肺泡蛋白沉积症。支气管肺泡灌洗后，病人呼吸困难症状明显减轻，一周后复查胸片显示双肺阴影明显吸收减少

胸部CT检查显示弥漫性肺泡充盈，可以为对称性或不对称，有时可见支气管充气征。这些改变对于诊断没有特殊价值。

【实验室检查】

肺功能改变主要是限制性通气障碍及弥散功能降低、肺顺应性减少，而气流一般无明显受限。有症状患者，约1/3静息时有低氧血症，一半以上的患者出现运动后饱和现象。几乎所有病人都有肺分流增加。

多数患者血红蛋白正常，仅少数增高。白细胞计数一般正常，但有时可见中性粒细胞轻度增多。血沉正常。少数病例球蛋白增高，包括 α_1、α_2 球蛋白增多，有时可见 β 或 γ 球蛋白增多，但白蛋白降低。几乎所有患者血清乳酸脱氢酶（LDH）增加，特异性同工酶无明显异常。一般认为血清LDH升高与病变活动性有关，与肺部病变程度基本平行。血清LDH升高的原因还不清楚，据推测可能与肺泡巨噬细胞和Ⅱ型肺泡上皮细胞死亡的增多有关，在病变吸收期，少数病例还可见血清脂质和胆固醇增高，这可能与肺泡腔内脂质吸收有关，但脂蛋白脂酶活性正常。

痰和支气管肺泡灌洗液检查显示过碘酸雪夫（PAS）染色阳性，但奥辛（Alcian）蓝染色阴性。胶体铁染色为多染性。Masson三色法染为桔黄色。显微镜检查可见针形空隙，电镜可见环形包涵体。

【诊断】

本病的临床表现没有特征性，因此诊断主要靠胸部X线改变和痰、支气管肺泡灌洗液的实验室检查，但最后确诊需靠肺活检或尸检。在胸部X线片上，肺泡蛋白沉积症需与肺水肿、肺炎或肺霉菌病、结节病、肺部结缔组织病、矽肺、卡氏肺囊虫肺炎等鉴别。

痰或支气管肺泡灌洗液的检查较有意义。BALF的典型所见是：肺泡巨噬细胞几乎消失；在嗜酸性颗粒的背景上可见弥漫分布的大的、无细胞的、嗜酸性小体；PAS染色阳性，而Alcian蓝阴性。但PAS染色不能鉴别“原发性”肺泡蛋白沉积症和继发于淋巴瘤或白血病的本症患者。Singh等（1983）报道“原发性”者对表面活性特异性脱辅基蛋白（surfactant-specific apoprotein）呈均一的反应，而继发性者只表现局部的反应。

经支气管肺活检是目前弥漫性肺疾病时常用的诊断方法，但对特发性肺泡蛋白沉积症来说，文献并不强调它的价值。理由是，经支气管肺活检得到的组织有限，不足以除外继发感染；而这对于肺泡蛋白沉积症来说是比较重要的，为了达到这个目的，一般希望得到较大的组织块，因此开胸肺活检价值较高。尽管如此，Rubinstein等（1988）仍认为，作为开胸肺活检前的筛选，经支气管肺活检仍有一定的价值。

【治疗和预后】

有些病人开始时没有症状，也有些病人的肺部浸润可以自行消退，因此不一定诊断明确就需要马上治疗。当病人不能维持正常活动或者生理功能损害进行性发展时即应开始治疗。

（一）药物治疗

症状较轻或生理功能损害较轻的患者，可以用溶解粘液的气雾剂、温盐水气雾剂和口服碘化物。不能灌洗的病人，也可用胰蛋白酶吸入。用胰蛋白酶气雾剂时，每天至少10万单位（最好20万单位），连续治疗3周以上。治疗应在医院进行，从小剂量开始逐渐加量至10万单位，每日两次。如果有效，继续这个剂量治疗4～6个月。胰蛋白酶治疗的主要副作用是：口腔和咽喉烧灼感、过敏、剧烈咳嗽、胸痛、发热、哮喘和可疑的肺气肿。由于胰蛋白酶的副作用大，疗程长，因此没有被广泛采用。Diaz等（1984）曾报道1例用溴环己胺醇（ambroxol）气雾剂后显示明显疗效，但其药理作用还不清楚。皮质激素对肺泡蛋白沉积症无益，而且由于本病容易合并感染，因此皮质激素的使用可能促进继发感染。

（二）全肺灌洗

经双腔气管内导管进行全肺灌洗已广泛用于临床。理论上，灌洗的好处主要是：①机械去掉导致生理功能障碍的脂蛋白碎片；②由于抑制肺泡巨噬细胞功能的肺泡内物质被清除，因此打断了恶性循环，使有功能肺泡巨噬细胞重新出现，从而抑制了肺泡内容物的重新聚集。

全肺灌洗一般是安全的，可以重复，病人可以很快恢复活动和工作，孕妇也可酌情使用。Rogers等提出的指征是：①诊断明确；②分流率＞10％；③呼吸困难等症状明显；④显著的运动后低氧血症。

对于比较严重的患者，有些作者主张在插入双腔管以后，灌洗以前分别测定每一侧肺的氧摄入量，或进行定量通气灌注扫描。

全肺灌洗除了手术中所需的常规监测设备外，还需要动脉监测系统以观察血压、血气，需要耳氧计、食管热敏电阻器（监测温度）、双腔气管内管（Robertshaw或arlen）、纤维支气管镜、大口径导管、生理盐水加热器、30～50L的37℃温无菌生理盐水。虽然有人在生理盐水中加入肝素钠乙酰半胱氨酸（Heparin sodium acetylcysteine）、碳酸氢钠，但疗效未见明显提高。因此目前通常只用无菌生理盐水。全身麻醉可用氟烷（halothane）或氟甲氧氟烷（enflurane）导入。有明显支气管痉挛或气道高反应性者可能氟烷更为适宜。

置入双腔气管内管后必须进行周密检查保证整个系统不漏气（图11-30-2）。首先用纤维支气管镜检查管的位置，然后增加支气管内套囊（通常为左侧）气量，恰到支气管内腔在原有外套囊压状态下开始下陷为止。气管套囊注气膨胀至指示囊可感觉到

有轻中度张力即可。当通气肺膨胀到静力压(static pressure)4.9kPa(50cmH_2O)时，非通气肺呼气口漏气情况的检查可以确定两肺功能完全分离的程度。通过这种方法的检查，双侧肺都应当是足够密闭的，但还应通过支气管镜证明管腔是开通的。弄清这一点很重要，如果支气管内套囊过度膨胀，支气管管腔就可能严重狭窄，而且可形成支气管套囊疝，跨越隆凸阻塞对侧(一般为右侧)主支气管开口。不过，即使确实没有漏气，但非通气肺残留一定量气体，因此在通气肺的第五、六次膨胀时，由于挤压了非通气肺，结果仍可见少量气泡从非通气肺冒出。

双侧肺都必须用100%O_2通气10～15min以便将氮气洗出。然后夹住导管5min，使灌洗肺排出气体，并使氧吸收。夹管时间不宜太长，否则可引起全肺不张。为了避免发生可能的肺不张，可使用另一种更好的排气方法，即在1min内注入相当于所测定的氧耗率的生理盐水量。这种排气方法是为了避免由于生理盐水输入过快而引起气囊形成或输注过慢而造成肺不张。当滴入的生理盐水累积量大致等于肺的功能残气量时，就可以开始反复灌洗。

全肺灌洗的装置见下图(图11-30-3)，生理盐水悬挂在隆突水平上方150cm处。灌洗时病人的体位各作者报告不同，有的采取仰卧位，有的采用侧卧位。侧卧位者也有人灌洗下侧肺，有的灌洗上方肺。

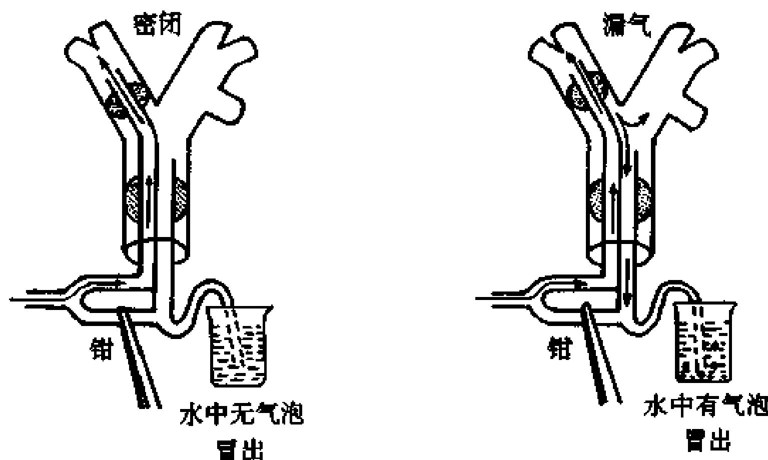


图11-30-2　气道密闭状态检查

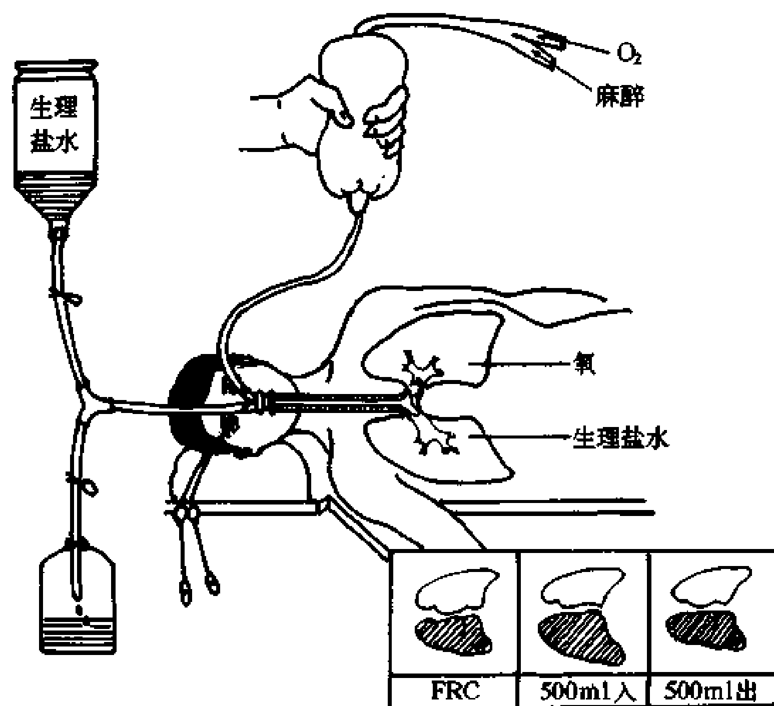


图11-30-3　肺灌洗装置

肺充以相当功能残气量（functional residual capacity, FRC）的生理盐水量以后，滴入大概相当于肺总量（通常为500～1000ml）的盐水，然后吸出同量的肺灌洗液。这个过程反复进行，直至流出液完全清亮，总量一般为25～40L。一般10L以后，流出液就不那么混浊，这时可配合拍击灌洗肺。灌洗结束前，将病人置垂头仰卧位（Trendelenburg位）进行吸引。

另一种方法是每一次都完全充满肺并完全吸出而不是充注到肺总量，也不吸引到FRC。

在进行肺灌洗过程中应密切监测灌洗肺的液体平衡。整个过程，约有相当于单侧肺残气量（约500～1500ml）的生理盐水留在该侧肺内。

全肺灌洗的主要合并症是：①气体交换障碍：当肺充盈的盐水量相当于FRC时，若气道流体静力压（airway hydrostatic pressure）小于肺动脉压，血流仍然可以到达非通气的灌洗肺，因此气体交换所受到的损害最严重，这时的生理学分流也是最大的。当灌注肺充盈到相当肺总量水平，或气道压力超过肺动脉压时，气体交换所受到的损害最小；②肺活量减少：灌注后的24h内，病人的肺活量可以减少1.5L；③灌注的生理盐水流入双侧肺；④肺不张；⑤低血压；⑥液气胸；⑦支气管痉挛；⑧肺炎。

肺灌洗后应即摄胸片以除外液气胸。有些病人在麻醉恢复后很快就可拔管，但其他病人可能需要经单腔气管内管辅助通气2～6h。

多数作者报道，灌洗后24～48h内症状和生理学改变（尤其是气体交换）可以改善，但胸部X线表现的改善较慢，一般需要数日至数周。如果3～4天后仍未见气体交换改善，LDH仍高，那么应考虑再行灌洗。一般来说，一侧肺灌洗后2～3天可行另一侧肺灌洗。

全肺灌洗过程中，有时可行体外氧合作用以确保灌洗顺利进行，其适应证是：①婴儿同时进行双侧全肺灌洗；②肺切除以前；③灌洗前已有严重的气体交换障碍。

（三）基因治疗的可能性

尽管成人的PAP基因疗法尚未见报道，但最近Korst等认为CPAP的基因治疗是可能的。作者在上述SP-B和SP-A基因突变的研究基础上建立了复制不充分的重组腺病毒载体（AdCMV、SP-A和AdCMV、SP-B），该载体含人SP-A和SP-B的cDNA分子。这种cDNA分子编码人肺泡表面活性物质相关蛋白，它已被转移到肺上皮，并能由肺泡上皮表达。在体外培养的人上皮细胞株或Sprague-Dawley大鼠的肺的体内实验均证明这些载体能引导人SP-A和SP-B的cDNAs的表达，这就为CPAP提供了治疗选择的可能性。这对新生儿呼吸窘迫综合征和成人PAP的治疗也是一种很有价值的启示。

病人的临床过程差别很大，可能为下列三种情况之一：①进行性发展：病人常合并感染，尽管反复灌洗，但终由于呼吸衰竭而死亡；②病情基本稳定，但反复发作：这类病人往往需要每隔6～24个月灌洗一次；③自身缓解或经灌洗后改善，没有复发。约有一半以上的患者经灌洗后，病情明显改善，不需再行灌洗。近年来，由于全肺灌洗的开展，肺泡蛋白沉积症患者的预后明显改善。

（林耀广）

参考文献

1. 中田胜次ほが．肺泡蛋白症（pulmonary alveolar proteinosis）の1例と生検肺の病理組織学的，電子顕微镜的所见と文献的考察．日胸，1986，45:616
2. 冈田庆夫ほが．肺泡蛋白症．细胞，1982，14:283
3. 荒井達夫ほが．肺泡蛋白症．医学のあゆみ，1981，117:673
4. 樋口定信ほが．肺泡蛋白症の1例．日胸疾会誌，1983，21:85
5. Watters LC. Chronic alveolar filling disease. In: Schwarz MI, King TE. Interstitial lung Disease. Toronto: Decker 1988:239
6. Singh G, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Staining for surfactant apoprotein in alveolar proteinosis and in conditions simulating it. Chest, 1983, 83:82
7. Golda DW, et al. Deffective lung macrophages in pulmonary alveolar proteinosis. Ann Intern Med, 1976, 85:304
8. Ramirez RJ, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. nature and origin of alveolar lipid. Am J Med, 1968, 45:502
9. Hallman M, et al. Analysis of labeling and clearance of lung surfactant phospholipids in rabbit. Evidence of bidirectional surfactant flux between lamellar bodies and alveolar lavage. J Clin Invest, 1981, 68:741
10. Claypool WD, et al. Update on the clinical diagnosis, management and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). Chest, 1984, 85:550
11. Heard BG, et al. Busulphan lung. Thorax, 1968, 23:187
12. Sahu S, et al. Characterization of a 130, 000-dalton glycoprotein isolated from pulmonary secretions of pa-

tients with alveolar proteinosis. Inflammation, 1979, 3:437

13. Sahu S, et al. Characterization of a high-molecular weight glycoprotein isolated from the pulmonary secretions of patients with pulmonary alveolar proteinosis. Biochem J, 1979, 177:153
14. Glew RH, et al. Isolation, characterization and localization of a 45,000 molecular weight, soluble glycoprotein from the lung in pulmonary alveolar proteinosis. Biochem Biophys Acta, 1981, 670:101
15. Stratton JA, et al. The immunoinhibitory activities of the lung lavage materials and sera from patients with pulmonary alveolar proteinosis (PAP). J Chin Lab Immunol, 1981, 5:81
16. McEuen DD, et al. Particulate concentrations in pulmonary alveolar proteinosis. Environ Res, 1978, 17:334
17. Teja K, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in four siblings. N Engl J Med, 1981, 305:1390
18. Webster JR, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in two siblings with decreased immunoglobulin A. Am J Med, 1980, 69:786
19. Bedrossian CWM, et al. Alveolar proteinosis as a Consequence of immunosuppression. Human Pathol, 1980, 2 Suppl. 11:527
20. Gilligan DM, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: Primary and secondary. A report of three cases. Ir J Med Sci, 1989, 158:14
21. Katyal SI et al. Characterization of a second human pulmonary surfactant-associated protein SP-A gene. Am J Respir Cell Mol Biol, 1992, 6:446
22. Korst RJ, et al. In Vitro and In Vivo transfer and expression of human surfactant SP-A-and SP-B-associated protein cDNAs Mediated by replication-deficient recombinant adenoviral vectors. Human Gene Therapy, 1995, 6:277

第三十一章 外源性过敏性肺泡炎

外源性过敏性肺泡炎（extrinsic allergic alveolitis）亦称过敏性肺炎（hypersensitivity pneumonitis），是由于反复吸入某些有机尘颗粒所引起，免疫介导的肉芽肿性间质性肺病，呈淋巴细胞-巨噬细胞肺泡炎，后期可以发展为肺纤维化。典型的急性发作，有发烧等全身症状及咳嗽等肺部症状，与结节病或其他肉芽肿疾病不同，不伴有其他器官的表现。

【病因学】

本病可由许多种有机的过敏物质所引起的相同或类似的病理和临床表现，可引起本病的抗原物见表 11-31-1。

表 11-31-1 可致外源性过敏性肺泡炎的抗原

疾病	抗原	抗原来源
农民肺	微小多孢子菌 嗜热放线菌 热吸水链霉菌	发霉的干草、谷物、饲料
湿化器肺或空调器肺	嗜热放线菌 耐热杆菌 原虫 青霉菌属	湿化器、空调器水系统污染
鸟、禽饲养者肺	鸟、禽类粪便或蛋白	鸟、禽类粪便
蔗尘肺	嗜热放线菌	发霉的甘蔗
蘑菇工人肺	嗜热放线菌	蘑菇的肥料
麦芽工人肺	棒曲菌	发霉的大麦
乳酪工人肺	乳酪青霉菌	发霉的乳酪
皮毛工人	动物皮毛	动物皮毛
咖啡工人肺	咖啡豆粉尘	咖啡豆
垂体粉吸入者肺	牛或猪蛋白	垂体后叶粉
化学工人肺	异氰酸盐	化学制剂

在职业工作环境中，例如农民、鸟禽饲养、种植蘑菇工人等，或生活环境中，如居住在安装湿化器或空调器的室内，饲养宠物者，都能吸入相应的抗原物引起发病。抗原的颗粒在 1～5μg 大小者，可随呼吸吸入肺泡。农民在发霉的干草环境中工作，每分钟可吸入 75 万个霉菌孢子，其中绝大多数是嗜热放线菌，该菌是农民肺最常见、最重要的致病抗原，它在温热、潮湿的环境中，在霉烂的有机物中生长良好，在发霉的干草中存在大量嗜热放线菌，在短时内吸入大量作为抗原的该菌，产生急性症状，少量多次反复吸入该抗原时，则呈隐袭出现的慢性症状。

在接触有机尘的人群中，只有少数人发病，提示患者有易感因素。有人研究认为是由 HLA 决定的，遗传免疫反应在本病发病中可能起一定作用，特别是在农民肺和饲鸽者肺的病人，但在其他类型的外源性过敏性肺泡炎者未能获得证明。

目前认为外源性过敏性肺泡炎是免疫复合物疾病，属Ⅲ型过敏反应。早在 1962 年 Pepys 等即观察到在 87%的农民肺病人的血清中存在有抗发霉干草抗原的沉淀抗体，后来经许多学者所证实。患者血清中存在 IgG 循环抗体，称为血清沉淀素，此抗体对相应的抗原可形成可见的沉淀带。农民肺患者肺活检可见类似 Arthus 反应的血管炎，免疫荧光技术检查可见病变部位有 IgG 和补体 C_3 的沉着，提示本病属Ⅲ型过敏反应。在血循环中抗原与抗体形成免疫复合物，沉着于肺泡壁和毛细血管壁，激活补体，引起肺泡炎，产生临床症状。然而，也有报道，在无症状的抗原物接触者，也发现了沉淀抗体，甚至 50%的无症状者有此抗体；15%的农民肺者并无沉淀抗体的存在；吸入抗原激发的患者血清补体并不降低；肺组织学检查未见到血管炎等，提示本病的发病机制未完全清楚，不能仅用Ⅲ型过敏反应解释。

近年来重视了细胞介导的免疫在有机尘抗原引起过敏性肺炎的发病机制中的作用。在过敏性肺泡炎患者，血清内显示有激活的 T 淋巴细胞；在发作期患者支气管肺泡灌洗液内细胞数增多，多数为淋巴细胞，可占 60%～70%，大部是具有抑制/细胞毒（suppressor/cytotoxic）（CD_8^+）表面标记，在支气管肺泡灌洗液中释放淋巴因子，如游移抑制因子（MIF），巨噬细胞激活因子（MAF），介导免疫反应。在肺活检标本中，显示肺泡腔和间质中，有淋巴细胞-巨噬细胞肺泡炎，并可形成肉芽肿，这些提示有细胞免疫的参与。总之，本病发病机理是复杂的，免疫复合物，Ⅲ型过敏反应是主要的发病机理，也有Ⅳ型免疫的参与。

【病理】

不同的有机抗原物引起的过敏性肺泡炎，其病理学改变大致相似，依吸入抗原物的多少与疾病的

阶段表现有所不同。在急性期表现为间质及肺泡壁有淋巴细胞，巨噬细胞浸润，也有浆细胞及少数嗜酸细胞，早期可有中性粒细胞浸润，肺泡间隔肿胀。电镜下可见到肺泡毛细血管屏障的薄区基底膜增厚，甚至崩解，在厚区的两层基底膜之间胶原纤维增多。光镜下见肺泡腔内有浆液性渗出物，肺泡有出血、水肿。病变可累及细支气管和邻近的小血管，显示阻塞性细支气管炎，致使呼吸性细支气管和肺泡管发生扩张，肺血管显示肺小动脉内膜细胞肿胀，胞浆内出现空泡，肌纤维肿胀，内膜细胞增生，伴有炎性细胞浸润，呈炎性改变。

亚急性期的特征病变是肉芽肿形成，为非干酪性肉芽肿，类似结节病，但本病的肉芽肿较小，排列疏松，有较多的淋巴细胞散在于肺实质中。肉芽肿在接触抗原后3周内出现，在一年内消散，此外，尚可见细支气管炎，肺泡内可见胞浆呈泡沫状巨噬细胞，间质仍有不同程度的炎性细胞浸润。

慢性期肺脏出现弥漫性间质纤维化，肉芽肿病变可存在或消失，在肺泡间隔有程度不一的淋巴细胞浸润，有局灶性淋巴细胞、浆细胞集结，在细支气管炎和肺小血管周围显著。肺的组织结构破坏，呈囊性改变，囊的直径从数毫米至数厘米不等，呈“蜂窝肺”。肺小动脉壁增厚、硬化。此阶段难与其他原因造成的弥漫性肺间质纤维化相区别。

【临床表现】

可呈急性、亚急性及慢性过程，由吸入抗原的多少、频率、时间，和宿主对抗原的反应来决定。

急性者为短时间内反复吸入大量抗原引起的。典型者，在吸入抗原后4～6h，出现急性症状，包括发烧、咳嗽、呼吸困难。此三个症状有人称为三联征。发热多在38℃以上，可呈弛张热。多数有咳嗽与呼吸困难，还有乏力、全身不适、出汗、头痛、躯体痛、恶心等全身症状。大多数病人临床症状与接触抗原物的环境关系是明显的，脱离该接触抗原的环境，症状可缓解。再次接触抗原，症状又复出现。体检两肺可有细湿罗音或捻发音，重者可出现紫绀。

亚急性，呈亚急性表现者不太常见，可由急性发展而来，或接触抗原数量不大，通过机体反应因素而呈亚急性。症状持续数日或数周、有咳嗽、呼吸困难，伴有食饮减退，体重减轻，重者可有紫绀。

慢性者由反复、持续接触抗原而引起，或由急性、亚急性发展成为慢性。起病隐袭、主要症状为咳嗽、呼吸困难，多无发热，常为劳累后呼吸困难，常有疲乏、无力、纳差、体重下降。体检可有紫绀。两肺有细湿罗音或Velcro罗音，杵状指（趾）少见。可发展为肺心病及呼吸衰竭。

【胸部X线】

本病的胸部X线表现多种多样，并无特异性，胸片表现与临床病情的轻重程度并不平行。按急性、亚急性与慢性不同病期，表现不同。

急性期：胸片可大致正常，在一组26例蘑菇肺患者，仅8例（30%）有胸部X线改变，胸片无明显异常者也不能除外本病。急性期可出现双肺弥漫性、细小、边缘模糊的结节状阴影，结节1～5mm大小，中、下肺野为多、双肺病变大致相若，可伴有线状、片状阴影，有些可表现为肺门模糊，病变呈可逆性。

亚急性期主要胸部X线表现为线样阴影和小结节影，呈网结样改变，无纵隔或肺门淋巴结肿大，一般不伴胸腔积液及胸膜肥厚。

慢性期则表现为肺弥漫性间质纤维化，表现为两肺索条状和网状结构阴影增多，伴有多发的小囊状透明区呈“蜂窝肺”表现，肺有收缩，肺容积缩小。

【实验室检查】

在急性期周围血中白细胞计数增多，以中性粒细胞为主，嗜酸细胞增多者仅少数病人。血沉多增速。C反应蛋白也可阳性反应。血清IgG及IgM可升高，蛋白电泳呈球蛋白增高。类风湿因子亦可阳性，补体可下降或正常。

大多数过敏性肺炎血清中可检出抗致病有机抗原或动物蛋白抗原的特异沉淀抗体，属IgG，称为沉淀素（serum precipitin）。用双向琼脂扩散、酶联免疫吸附试验，反向免疫电泳或放射免疫分析法等检出。在农民肺、蘑菇工人肺、蔗尘肺、饲鸽者肺、饲鹦鹉者肺等均能查出对相应抗原的抗体。但在无症状的相同抗原接触者，也有许多人可查出血清沉淀抗体。沉淀抗体检查是敏感的，但缺乏特异性。抗体为IgG，能结合补体。

肺功能：本病主要病变在肺泡腔和间质内，急性及亚急性期表现为限制型通气障碍，表现为用力肺活量，1秒钟用力呼气容积，肺总量均降低，肺顺应性减退，1秒率常保持正常。CO弥散量正常。血气分析动脉血氧饱和度可降低，动脉血CO_2分压可轻度降低。此期肺功能的损害在脱离过敏原接触并治疗后，可以逆转。

慢性期肺活量，肺总量减低，CO弥散量降低。动脉血氧饱和度及氧分压降低，CO_2分压亦降低。此期肺内病变主要是肺间质纤维化，肺功能损害难

以恢复。

支气管肺泡灌洗。支气管肺泡灌洗液(BALF)检查对本病的诊断是很有帮助的。正常人非吸烟者BALF中,以巨噬细胞占多数,占85%,淋巴细胞7%~12%,中性粒细胞1%~2%,还有嗜酸细胞、嗜碱细胞等。在外源性过敏性肺泡炎患者的BALF中细胞数明显增多,可比对照组高3~5倍,此增高大部分是淋巴细胞,当然,在抗原接触后也有一过性中性粒细胞增多。淋巴细胞可达60%或以上。在淋巴细胞中主要是T淋巴细胞,而B淋巴细胞仅占少数。在T淋巴细胞中多数是抑制性T淋巴细胞(OKT_8或CD_8),使OKT_8多于OKT_4,OKT_4/OKT_8(CD_4/CD_8)比值倒置。如病人仍接触抗原,则CD_8^+细胞持续增加,CD_4/CD_8倒置持续,自然杀伤细胞也增加。脱离抗原后6个月CD_4^+细胞恢复,CD_8^+细胞减少,CD_4/CD_8恢复正常。

在BALF中免疫球蛋白也增多,IgG较无症状者增高约4倍,IgG_4增多。

^{67}镓肺扫描在本病多数肺内有^{67}镓浓聚,呈阳性反应,有人检测发现在近期接触抗原的病人,^{67}镓扫描阳性,停止接触抗原4~6周后,^{67}镓扫描转为阴性。

吸入激发试验:用致病抗原物的提取液雾化吸入,在1h至数小时后出现阳性反应,表现为发热,不适,咳嗽,呼吸困难,肺功能减退,也可出现支气管痉挛。阳性反应对诊断有帮助。对于已经肯定为某种抗原引起本病者,血清已查出有特异性沉淀抗体者,不必作此试验,本试验可引起症状发作,对重症,肺功能损害重者应慎重考虑。

皮肤试验:用抗原作皮肤试验可阳性。

【诊断与鉴别诊断】

根据有机物质抗原接触史,临床症状体征,胸部X线表现,结合血清学检查有沉淀抗体,BALF检查有抑制性T淋巴细胞增多等改变,一般可以作出诊断。对诊断困难的病例可做肺活检,也可以作抗原吸入激发试验。本病的临床表现无特征性,可与其他疾病混淆,应进行鉴别。

急性期需与支气管哮喘发作鉴别。支气管哮喘有反复发作史,有特应性病如过敏性鼻炎等病史或家族史,呼吸道感染,冷空气、服阿司匹林等可以诱发,发作多不伴发热,肺内为干鸣音而非细湿罗音,血清内无沉淀抗体,胸部X线检查呈过度充气,无网结样、片状阴影,这些与过敏性肺炎不同。

本病要需与感染性肺炎鉴别。本病有职业或非职业性有机抗原或鸟禽蛋白物质吸入史,随后本病发作,两肺为细湿罗音,散在、而无局限性实化体征。胸片可呈磨玻璃样改变,有网结状阴影,与感染性肺炎的局限性、片状影或实变影不同。本病血清沉淀抗体阳性,感染性肺炎却无。一般病例鉴别不难,必要时可依抗原吸入激发试验,支气管肺泡灌洗,以及肺活检等加以鉴别。

慢性期需与结节病鉴别。结节病病因不明,与抗原物接触无关,无发热,可有浅表淋巴结、肺门及纵隔淋巴结肿大,有肾、眼、皮肤等侵犯,在BALF中淋巴细胞增多是以辅助性T淋巴细胞为主,无沉淀抗体等,可与过敏性肺炎区别。

慢性期亦需与特发性弥漫性肺间质纤维化鉴别。本病有有机抗原接触史而后者病因不明,前者发病较急,后者隐袭;前者有发热,后者无发热;前者有沉淀抗体,后者却无;BALF中前者抑制性T淋巴细胞为主,后者多为中性粒细胞。这些可将二者鉴别,必要时可做激发试验。

【治疗与预防】

本病在发病后应立即脱离接触致病的有机抗原物、脱离工作环境,症状可在24h内有改善、胸片、肺功能也逐渐有改善,以至恢复。重症病例除脱离接触过敏物外,应给予吸氧,以缓解呼吸困难与紫绀。可给予激素,常用强的松,每日30~60mg,2~3周后视病情调整剂量,而后减量以至停用。重症者可应用抗生素以防继发感染。慢性期的病例,肺内已有间质纤维化,激素不能对其逆转。对近期有抗原接触,肺内有炎症改变者,激素尚有一定帮助。

预防吸入过敏物是防止和减少发病的关键。农民收割谷物等应晒干后入仓,防止发霉;饲养家禽时要保持场地清洁,及时处理其粪便及脱落的羽毛;湿化器和空调器要保持清洁,防止污染。在有过敏原环境中工作时,可用防护口罩。

急性者脱离过敏原,可以恢复,预后尚好,但有致死的病例,慢性者预后不定,在农民肺6年内死亡率10%,另有30%有明显的肺功能损害。

(刘秉锟)

参考文献

1. Sharma O P. Hypersensitivity Pneumonitis: A clinical approach. In: Herzog H. Progress in respiration research. Basel: Karger, 1989. Vol 23
2. Milburn HJ. Loymphocyte subsets in hypersensitivity pneumonitis. Eur Respir J. 1992, 5(1):5
3. 朱景玉,等. "农民肺"的病原学和发病机理的研究. 中华医学杂志,1986,66(6):361

第三十二章　尘　肺

第一节　尘肺概论

尘肺（Pneumoconiosis）是各种尘肺的总称。大量能飘浮于空气中的粉尘，主要发生于某些工业生产过程，形成生产性粉尘污染作业环境，致使作业工人长期吸入粉尘而影响健康。工业生产环境所产生的粉尘种类繁多，粉尘性质、浓度、颗粒大小、劳动强度以及接触粉尘年限等因素对健康危害程度不一，性质不同。有的粉尘可引起结缔组织增生、纤维化甚至胶原性变化，引起肺功能损害，此类属于尘肺范畴。而吸入某些粉尘仅在肺内沉着，不产生纤维化或甚轻微；有的粉尘可引起变态反应、毒性作用及致癌作用但不属于尘肺范畴。

一、尘肺的定义

按我国规定尘肺是因长期吸入生产性粉尘并在肺内有粉尘储留而发生的肺组织纤维化。由于各国社会关系和经济发展状况不同等因素，各国对尘肺定义不尽相同。1971 年国际劳工组织（International Labour Office, ILO）正式通过尘肺定义是："粉尘在肺内蓄积并引起组织反应。"并规定"粉尘"指的是固相无生命的颗粒构成的气溶胶。

二、尘肺的分类

依据 ILO 制定的尘肺定义所规定粉尘含义以及我国多年来通过大量临床观察、X 线胸片检查、病理解剖和实验研究认为尘肺按其病因可分为五类：

（一）矽肺

吸入大量游离的二氧化硅粉尘所致。

（二）硅酸盐肺

吸入大量含有结合的二氧化硅粉尘所致。其中有石棉肺、滑石粉尘肺、水泥尘肺和云母尘肺等。

（三）炭尘肺

吸入大量含有非硅性的煤、石墨、炭黑等分别称为煤尘肺、石墨尘肺和炭黑尘肺等。

（四）混合性尘肺

吸入大量游离的二氧化硅粉尘和其他物质混合的粉尘，其中有煤工尘肺、铸工尘肺等。

（五）金属尘肺

吸入大量某些金属粉尘，如铝尘肺、电焊工尘肺等。

我国现行列为职业病的尘肺共有 12 种，即矽肺、煤工尘肺、石墨尘肺、炭黑尘肺、石棉肺、滑石粉尘肺、水泥尘肺、云母尘肺、陶工尘肺、铝尘肺、电焊工尘肺和铸工尘肺。

三、粉尘理化特性对尘肺发生发展的影响

作业环境中粉尘对人体的影响除与各类粉尘固有质量特性密切相关外，其共同具有的理化特性对人体的影响有：

（一）粉尘的分散度

环境中粉尘由颗粒大小不同的百分比组成，越微小的颗粒的百分数越大，则表明其分散度高。分散度与粉尘在环境空气中飘浮时间有关，分散度高的粉尘在环境空气中飘浮时间长，被吸入的机会增加。

（二）粉尘颗粒的比重

比重大的粉尘沉降速度较比重小的快。粉尘颗粒大小相同时比重小的沉降速度慢，被吸入的机会增加。

（三）粉尘的浓度

环境空气中粉尘的浓度尤为重要。环境空气中粉尘浓度越高被吸入的量就越多。

（四）粉尘颗粒的形状

粉尘颗粒的形状在一定程度上影响粉尘的危害程度。形状愈接近圆球形其降落阻力愈小沉降速度愈快。纤维状颗粒吸入机体对呼吸道损伤程度增加。

（五）粉尘颗粒的硬度

颗粒硬度对粘膜损伤具有一定影响，特别对破坏上呼吸道粘膜防护机能有关。

（六）粉尘的化学性质

粉尘的化学性质对机体的危害程度具有直接作用。结晶型二氧化硅的危害性与结合型硅酸盐对机体危害性不同。混合性粉尘组成比例不同危害性亦异。

（七）粉尘的溶解度

粉尘的溶解度对机体危害性除与溶解度相关外，还与粉尘本身的毒性有关。某些具有毒性物质粉尘进入机体后溶解度高，吸收增加而产生毒性作用，如铅、砷等。而有些本身无毒性或毒性低又能在溶解后易于排泄则对机体危害性甚少。有些矿物质溶解度小则可在肺泡内沉着，而无显著损害。有的虽然溶解度小但其危害性很严重。

（八）粉尘荷电性

颗粒物质原子组合其表面电荷对肺组织产生纤维化活性具有重要因素。分子结构不同荷电性不同。荷电性对粉尘在环境空气中飘浮时间有关，同性电荷相斥增加颗粒在空气中飘浮时间。异性电荷相吸使颗粒相互吸附凝结体积增大易于沉降。

四、人体对粉尘的清除与防护机能

同一工作环境、同一工作条件、同一劳动强度发生尘肺与否以及尘肺发展程度有一定差异，表明机体对粉尘具有防护和清除能力。

人体呼吸道具有防御机能。接触粉尘作业工人吸入粉尘约有98%～99%以上的颗粒被清除出呼吸道。只剩下1%～2%微小颗粒滞留于肺组织而引起肺部损伤。首先鼻前庭的鼻毛和腺体构成的栅栏作用，对许多大颗粒粉尘形成屏障作用。鼻道狭窄而弯曲、鼻甲及咽喉被敷的粘膜中的粘液腺分泌粘液能有效地吸附多量的粉尘。大部分颗粒在上呼吸道内被清除。进入气管、支气管或细支气管的粉尘沉着主要取决于颗粒的大小、呼吸流速和解剖特点，部分粉尘可藉气道的上皮纤毛运动排到咽喉部被咳出或被吞入消化道。下呼吸道支气管逐级分支、细支气管倾斜度以及气道总横截面积增大使气流速度减慢，增加粉尘沉降机会。直径1～5μm的微粒沉积在末梢支气管，1μm的微粒可越过呼吸性细支气管而达到肺泡。沉积在肺泡内的粉尘被巨噬细胞吞噬。尘粒或含粉尘的吞噬细胞也可通过肺泡壁进入肺间质和淋巴管。

上述防护机能可因上呼吸道疾病、吸烟、慢性支气管炎或长期吸入一定浓度的粉尘等因素使清除功能下降。呼吸道清除功能尚与吸入粉尘理化性质相关。沉积于肺泡的惰性粉尘易在肺泡区滞留，被吞噬细胞吞噬并从肺泡游动到无纤毛的呼吸性细支气管区域。具有细胞毒的粉尘对巨噬细胞有明显的致死作用。沉积在终末细支气管的颗粒仅有少数能被巨噬细胞转送到有纤毛的区域被清除。

总之，人体呼吸道虽具有一定防护和清除有害物质的能力，但是长期大量吸入粉尘可损伤呼吸道防护和清除能力，使吸入的粉尘进入肺泡区。当吸入粉尘超过呼吸道清除能力则贮留率增加。但个体间还存在很大差异。肺泡沉积的粉尘主要为直径3～4μm颗粒，较大或较小（0.2～0.5μm）的颗粒沉积率均较少。

五、我国现行（1986）尘肺诊断标准

我国政府为防止矽尘对工人的危害，曾制定过一系列政策和防治措施。1957年在初步调查的基础上制定了“矽肺病诊断标准”（草案）。1963年进行修正，在国家公布的《粉尘作业工人医疗预防措施实施办法》中规定了关于《矽肺X线诊断标准》(1963)。明确提出矽肺各期诊断标准，系统地阐明正规X线检查技术，强调结合职业史的X线诊断原则，成为我国第一部也是在当时以解决待遇为目的最完善的诊断标准。自1963年公布矽肺诊断标准以来，经过20多年实施，积累丰富的经验并为从事职业病医师和肺科医师所熟练掌握。为了适应科学的发展、经济建设和对外开放，便于国际交流等方面的需要，我国于1986年11月公布并在全国实施新修订的《尘肺X线诊断标准》。这个标准既珍惜以往我国在矽肺诊断中所积累的丰富经验，又尽量保留了1963年诊断标准中的一些基本原则，以保证学术上和政策上的连续性。也采纳了ILO尘肺X线影像分类法（1980）的优点。从而缩小了我国尘肺诊断标准与ILO尘肺X线诊断标准的差异，使之符合当前国际尘肺发展的动向。我国现行《尘肺X线诊断标准》与ILO尘肺X线影像分类法（1980）的简易分类法相似，并附有一套32张标准胸片，我国选定标准胸片所表现的X线影像是诊断各期的下限即最低必须具备的改变，因而基本上能保证各期的界限。用以在各类粉尘肺诊断时进行对比参考，用来替代文字描述的X线影像。并力求与国际X线分类方法的一致性，便于和国际间对尘肺的统计与研究成果进行比较和交流。必须认识到任何一种疾病的分类法都不可能是最终的、完整无暇的。随着科学的发展、人们认识不断深化，疾病分类也必将会不断改进。

中华人民共和国国家卫生标准

尘肺X线诊断标准（1986）及处理原则

尘肺X线诊断标准（1986）适用于我国现行“职业病名单”中规定的各种法定尘肺。

诊断原则

尘肺X线检查是确定尘肺的主要诊断方法。应根据详细可靠的职业史、技术质量合格的后前位胸片、参考必要的动态观察资料及该单位尘肺流行病学调查情况方可做出X线诊断和分期。

尘肺的临床诊断除X线诊断和分期外，还要结合患者的病史、症状、体征、临床化验和必要的特殊检查进行鉴别诊断。早期发现并发症和评定代偿功能。

诊断和分级标准

无尘肺（代号O）：无尘肺X线的表现。

0+：X线表现尚不够诊断为Ⅰ期者。

一期尘肺（代号Ⅰ）：有密集度1级的类圆形小阴影，分布范围至少在两个肺区内各有一处每处直径不小于2cm；或有密集1级的不规则的小阴影，其分布范围不少于两个肺区。

Ⅰ+：小阴影明显增多但密集度与分布范围中有一项尚不够定为Ⅱ期者。

二期尘肺（代号Ⅱ）：有密集度2级的类圆形小阴影或不规则的小阴影，分布范围超过四个肺区；或有密集度3级的小阴影，分布范围达到四个肺区。

Ⅱ+：有密集度3级的小阴影，分布范围超过四个肺区；或有大阴影但尚不够定为Ⅲ期者。

三期尘肺（代号Ⅲ）：有大阴影出现；其长径不小于2cm，宽径不小于1cm。

Ⅲ+：单个大阴影的面积或多个大阴影面积的总和超过右上肺区面积者。

尘肺X线诊断标准注解

肺区划分办法 将肺尖至横膈顶的垂直距离等分为三，用等分点的水平线将每侧肺野各分为上、中、下三区。

小阴影：小阴影指直径或宽度不超过1cm的阴影。

类圆形小阴影：形态呈圆形或近乎圆形其边缘整齐或不整齐。可按直径大小约略地分为三类：p：直径约1.5mm以下。q：直径约1.5～3mm。r：直径约3～10mm。

不规则形小阴影：指一群粗细、长短、形态不一的致密阴影，它们可以互不相连，也可以杂乱无章地交织在一起表现为网状，有时呈蜂窝状。可按其宽度约略地分为三类：s：宽度约1.5mm以下。t：宽度约1.5～3mm。u：宽度约3～10mm。

小阴影密集度：指一定范围内小阴影的数量。密集度分为三级，其标准见标准片。

类圆形小阴影密集度

1级：一定量的、肯定的类圆形小阴影。肺纹理清晰可见（如为p即直径2cm范围内约有10个上下）。

2级：多数的类圆形小阴影。肺纹理一般尚可辨认。

3级：很多量的类圆形小阴影。肺纹理部分或全部消失。

不规则形小阴影密集度

1级：相当量的不规则形小阴影。肺纹理一般尚可辨认。

2级：多量的不规则形小阴影。肺纹理通常部分消失。

3级：很多量的不规则形小阴影。肺纹理通常全部消失。

密集度与范围判定方法：要对各个肺区内出现的全部小阴影的密集状况进行综合判定。①判定肺区要求小阴影占该区面积的2/3。②分布范围即出现小阴影的肺区数。③以大多数肺区内密集度为主要判定依据。④以分布范围不少于两个肺区的较高级别密集度为主要判定依据。

大阴影：大阴影指最长径1cm以上的阴影。不够定为“Ⅲ”的阴影①小阴影聚集尚未形成均匀致密的块状影；②大阴影尚未达2cm×1cm；③出现“斑片条”或“发白区”。

胸膜改变：尘肺有不同程度胸膜增厚、粘连及钙化等改变。如改变明显，可记录在附加代号栏内。胸膜斑是指厚度大于3mm的局限性胸膜增厚。在以不规则形阴影为主要肺部表现的石棉肺，当肺部改变为O+时，如有两侧胸壁局限性胸膜斑，可定为Ⅰ期。如肺部改变为Ⅰ+，而胸膜斑已涉及部分心缘和膈面，使之变得模糊，可定为Ⅱ期。肺部改变已定为Ⅱ期虽无Ⅲ期所要求的大阴影出现，而胸膜斑范围广泛累及心缘，使其相当部分显示蓬乱，可定为Ⅲ期。

关于各期（+）：为了有利于病情的动态观察，在各期内分别增加O+、Ⅰ+、Ⅱ+、Ⅲ+，并非独立分期。

尘肺合并症：①肺结核：系指活动性肺结核，如渗出、增殖、干酪、空洞形成、支气管或血行播散等。病变纤维化、硬结、钙化者不做为合并肺结核论。②肺气肿、肺原性心脏病：按中华医学会呼吸系学会规定的诊断标准诊断分级。③呼吸系统炎症：系指支气管扩张，各种急、慢性肺部炎症。④自发性气胸；⑤肿瘤：指与接触石棉粉尘有关的肺癌、胸膜间皮瘤。

附加代号：

bu 肺大泡； ca 肺癌或胸膜间皮瘤；
cp 肺心病； cv 空洞；
ef 胸腔积液； em 肺气肿；
es 淋巴结蛋壳样钙化；
pc 胸膜钙化； pt 胸膜增厚；
px 气胸； rp 类风湿性尘肺；
tb 活动性肺结核。

标准片：本标准所附标准片32张与文字条文同等重要。阴影形态及密集度必须对照参考。

六、尘肺诊断中一些特殊方法应用的研究

近些年来国内外曾对尘肺的诊断试图从生化、电生理及免疫等方面寻找对尘肺诊断有关的指标，但迄今尚无满意的结果。胸部摄影仍为各类尘肺诊断与分期的主要方法。近年来各种特殊投照技术如高千伏胸部摄影及电子计算机断层摄影即CT，在各类尘肺早期诊断的研究已为从事尘肺研究者所重视。对于一些诊断和鉴别诊断疑难的尘肺病例可酌情采用高千伏胸部摄影、电子计算机断层摄影、肺活检、偏光显微镜、能谱分析电镜、X线衍射技术及肺磁图等技术。

参考文献

1. ILO. International classification of radiographs of Pneumocoses revised (1980). Occupational Safety and Health series, NO 22. Geneva International Labour Office, 1980
2. ILO. Encyclopaedia of occupational health and safety. Geneva 1971
3. Baun GL, and Wolincky E. Textbook of pulmonary disease. 3rd ed. Boston: Little Brown, 1983. 743～754

第二节 矽 肺

矽肺（silicosis）是由于长期吸入含大量游离二氧化硅的粉尘所引起的肺部纤维化为主的疾病。

【病因学】

二氧化硅广泛存在于地壳的岩石之中。游离的二氧化硅结晶体存在着不同的形式，其特性亦异。其中有石英、燧石、方石英、鳞石英和稀少的黑硅石。在这些类型中以鳞石英致纤维化最严重，其次为方石英，再其次为石英。石英在自然界分布最广，因而石英粉尘对人体危害性也就最大。

现代工业生产接触粉尘职业的数量和工人不断增加。通常将接触含有10%以上游离的二氧化硅的粉尘作业称为矽尘作业。接触矽尘的作业种类较多，如各种矿石开采、凿眼、爆破、碾碎、选矿、开凿隧道、煤矿掘进、石英研磨、水泥制造、金属铸造过程的喷砂清洗、清除金属铸造表面毛刺抛光、采石、玻璃制造、筑路的砾石、锅炉除垢、炼钢炉换衬、橡胶制造使用的填料、陶器、工艺瓷砖、耐火材料及搪瓷制造等。

矽肺是危害最严重的尘肺。在尘肺中矽肺发病率最高。矽肺的严重程度取决于三个因素：空气中的粉尘浓度、粉尘中游离二氧化硅的含量和接触时间。此外，防护措施及个体因素如个人习惯（吸烟），上、下呼吸道及肺部疾病等在矽肺发生发展中均有一定影响。

【发病机制】

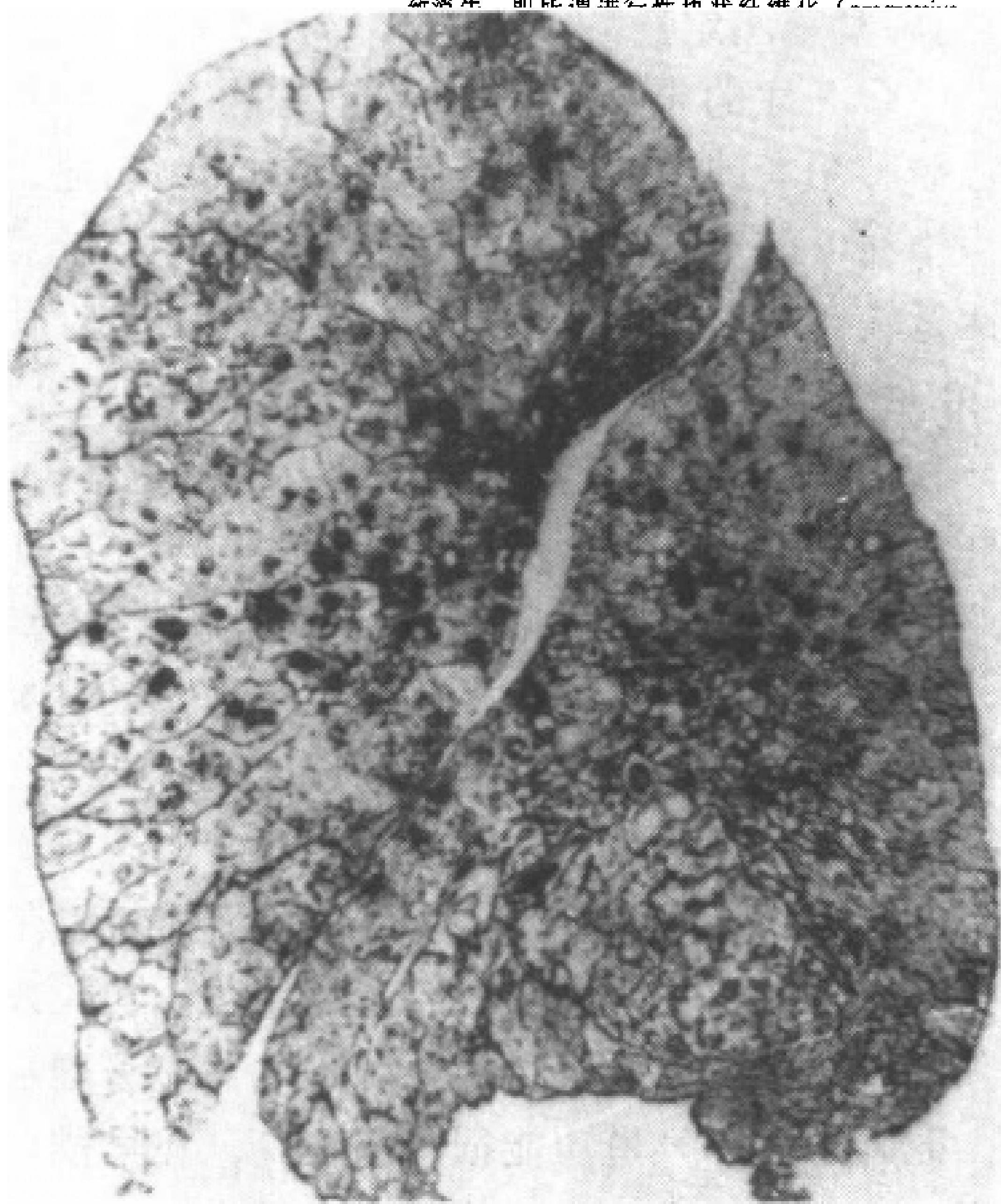
游离二氧化硅颗粒进入肺泡，被聚集在肺淋巴管起始部位的肺巨噬细胞所吞噬。巨噬细胞吞噬二氧化硅粉尘后发生巨噬细胞自溶。由于二氧化硅引起细胞溶解而引发一系列生物学反应，受损的或自溶破坏的巨噬细胞释放出“致纤维化形成因子”使纤维母细胞增生，进而形成胶原纤维。同时二氧化硅沉着部位有其它巨噬细胞（血中的单核细胞或组织细胞）浸润，二氧化硅粉尘蓄积在组织间隙内形成巨噬细胞肉芽肿。肉芽肿内的巨噬细胞因石英粉尘的作用而自溶，并不断为形成新的肉芽肿所取代。因此，二氧化硅粉尘蓄积部位也是巨噬细胞聚集和破坏部位。肺组织中沉积的二氧化硅粉尘刺激成纤维细胞而加快胶原纤维形成，并刺激浆细胞和浆母细胞产生抗体。抗原和抗体一起沉积在胶原纤维上。在粉尘灶和巨噬细胞聚集的周围可看到数量不等的浆细胞。

【病理】

矽肺的基本病理变化是矽结节形成和伴有弥漫性肺间质纤维化。肉眼观察肺脏多呈灰褐色，体积增大，重量增加，质地较硬。触摸肺表面有砂粒感或硬块感。肺的切面可见大小不等之结节或硬块，境界较分明。在结节病变周围肺组织可见有肺气肿。早期单纯性矽肺的矽结节呈3～12mm大小不等的圆形或粗糙星状全肺弥漫性分布（图11-32-1）。通常肺门淋巴结增大。显微镜下呈无细胞结构薄层排列的透明蛋白形成的结节。有时聚积成均匀团块，外围包绕着不成比例的网状纤维、巨噬细胞、成纤维细胞和不同成熟期的浆细胞，与透明变性的中心形成明显界限。（图11-32-2）外周细胞环

很大程度表明损害严重程度。结节损害见于肺实质任何部位，但常发生在静脉和细支气管周围。随着病变发展病灶周围显示结缔组织细胞和色素扩张入周围实质形成匐形的边缘。并出现少量慢性炎性细胞，通常为浆细胞和淋巴细胞。使用偏光显微镜在组织切片中能检出多寡不等的阳性尘粒，呈灰白、中等亮度，直径 1~2μm，部分直径在 3μm 以上的双折射颗粒。以巨噬细胞内及纤维化区域内多见。如已形成胶原透明结节则胶原纤维之间也可见到细小散在的阳性颗粒。矽尘早期只存在于淋巴结皮质的窦和索内。间质纤维化区域尘粒多少与纤维化严重程度相平行。小叶间及胸膜下也能见到偏光阳性尘粒。如利用高热灰化后的切片，再经偏光显微镜观察，与原切片相比除尘量略减少外，仍可见到折射的颗粒。如将肺组织制成超薄切片，在电镜下找出晶状尘粒后经能谱分析测试，能分析出其主要元素为硅及微量其它元素。偏光显微镜及电镜下能谱分析对矽尘，特别是含矽量较低的不典型病变或典型病变，对确定属于矽性帮助较大。特别是对含矽量较低的多种尘肺的鉴定有一定的实用价值。

随着病情的发展，结节趋向扩大和融合形成大而致密的块状透明蛋白，并且正常肺组织被压缩以致消失，即所谓进行性块状纤维化（progressive



可见到散在的非坏死性肉芽肿。随着病变的发展也可出现类似纤维化的改变。胸膜于矽肺晚期可见胸膜肥厚及粘连，肋间隙变窄，纵隔心包粘连。

暴露于浓度特别高的二氧化硅粉尘作业环境，可产生急性矽肺的病理表现。间质内有大量炎性细胞浸润、矽结节较少且多为未成熟的结节，肺泡内有大量脂蛋白沉着称为肺泡脂蛋白沉着症（alveolarlipoproteinosis）。

【临床表现】

临床表现有三种形式即慢性矽肺、急性矽肺和介于两者之间的加速性矽肺（accelerated silicosis）。（表 11-32-1）这三种临床表现形式与接触粉尘浓度、矽尘含量及接尘年限有显著关系。在临床上以慢性矽肺最为常见。

表 11-32-1 不同临床形式矽肺的主要特征

临床类型	暴露浓度	矽尘 %	接尘年限	接尘至胸片显示(年)
慢性矽肺	中等	<30	20～40	20
加速性矽肺	中等至高度	47～84	5～15	4～8
急性矽肺	重度	90～100	<3～6	<1～3

早期多无任何临床症状，仅在定期体检或因其它原因作胸部拍片时才被发现。肺部甚至已达到Ⅱ期矽肺的改变。但如有合并症或随病程进展可出现多种症状。症状轻重与肺内病变程度往往不完全平行。胸痛、胸闷出现较早，感到出气不畅或胸部压迫感。有的胸部隐痛或一过性针刺样痛，疼痛与呼吸或体位无关。气短可以是最早出现的症状。起初劳动较重或登高时气短，此种多由于肺纤维化，特别是合并肺气肿有关。也可因合并感染等所致。早期患者多无咳嗽、咳痰表现，但矿工中有吸烟习惯者，多伴有咳嗽、咳痰等支气管炎症状，因而造成与矽肺的症状相混淆。病情较重在轻劳动时出现气短，而晚期患者呼吸困难可极为严重，轻微活动甚至休息时也感气短，不能平卧。至晚期胸膜发生严重粘连增厚反而胸痛减轻，往往感胸部紧束或沉重感。晚期常伴有持续性阵咳。无痰或少量粘痰。有继发感染时可出现脓性痰。单纯性矽肺咯血者少见。一般无哮喘，但有些患者由于气道狭窄扭曲或纤维化，特别是晚期可有喘鸣表现。除呼吸道症状外，晚期矽肺常有食欲减退，体力衰弱，体重下降，盗汗等症状。

急性矽肺现今已少见。出现症状较早，而且发展迅速。呈进行性呼吸困难伴有干咳或少量粘痰。可有全身中毒症状，如发热和不适等。经过 1～2 年甚至数月即可由Ⅰ期发展至Ⅱ期甚至Ⅲ期。病程短，预后极差。

早期矽肺多无体征，晚期患者可出现慢性阻塞性肺疾病的体征。杵状指少见。合并感染时两肺可听到干、湿性罗音，晚期往往合并肺心病、心力衰竭。

【肺功能测定】

无合并症的早期矽肺患者肺功能多无明显改变。矽肺患者肺功能改变以肺容积改变为明显，中国医学科学院对钨矿矽肺的调查发现Ⅰ期矽肺患者肺活量较正常工人减低 10%～20%，Ⅱ期矽肺减低 20%～30%，Ⅲ期矽肺减低可达 30%～50%。第一秒用力肺活量（PEV_1）与用力肺活量（FVC）下降程度相一致，或低于 FVC。

矽肺患者肺功能以限制性通气功能障碍为主。但是由于矿工中吸烟者较多，合并慢性支气管炎肺气肿者可出现阻塞性通气功能障碍或混合性通气功能障碍。当肺部呈现团块状病变时通常出现严重气道阻塞，最大通气量显示不同程度下降，特别是气道阻力增加。由于肺部广泛结节纤维化，功能残气可仅轻度增加，但残气量与总肺量之比显著增加。

矽肺患者小气道功能损害率较高，在早期即可发现一定程度损害。由于往往有吸烟史，因此小气道功能常可能是矽肺与吸烟综合因素的结果。

矽肺由于肺泡及间质的广泛纤维化，毛细血管闭塞、血流量减少，肺气肿形成，气体分布不均、弥散面积减少，致使一氧化碳弥散功能（DLco）明显下降。并随病变加重，特别是出现团块状病变或阻塞性肺疾病时 DLco 下降剧增。单纯矽肺动脉血气往往很少受影响，特别是动脉血 pH 和 $PaCO_2$ 多无异常。随矽肺的进展而出现异常，特别是出现严重阻塞或限制性通气功能障碍，则 PaO_2 降低；甚至在休息状态下也有明显下降，处于低氧血症。

【X 线表现】

胸部后前位拍片是诊断矽肺的主要方法。胸片主要表现结节阴影、网状阴影或（和）大片融合病灶。其次为肺门改变，肺纹理改变和胸膜改变等。

结节阴影是矽肺典型的征象，多分布在中下野，以右侧为多，以后逐渐扩展至全肺野。典型结节呈散在、孤立的阴影。多为圆形、类圆形或不整形。密度较高。边界较清楚。结节在同一胸片上大小比较一致。结节直径一般为 1～3mm。早期结节较小，数量也少，密度较低。随病情发展，结节逐渐增大、增多、增密，呈现典型表现（图 11-32-4）。病灶融合为晚期矽肺的表现，主要是由矽结节

的纤维增生所致。初期结节在肺内局部聚集，进而互相靠拢、连接、逐渐融合成团块状，融合块中部密度较深，边缘较淡。随病变发展，密度逐渐均匀，轮廓渐趋清楚成为界限清晰、密度增高的大块状阴影。融合团块可呈单个或多个。多见于两侧肺上野外带，往往呈八字形或翼状或香肠状。团块也可不对称或仅在某一叶出现。团块收缩造成气管纵隔移位、变形、扭曲。心脏被牵拉移位。肺门往往上移致使增粗的肺纹呈"垂柳状"。团块阴影与肺门间有条索状阴影相连，膈胸膜因粘连收缩呈现天幕状阴影。大团块因缺血发生坏死可形成空洞。单纯矽肺的团块出现空洞者较少，往往是并发有肺结核干酪坏死而形成空洞。矽肺前期胸片上可见到肺纹理普遍增多增粗显示纹理紊乱、扭曲和变形，并可在双肺野外带见到增粗的纹理。但是在矽肺形成密集的结节小阴影、晚期大量结节融合和肺气肿形成，肺纹理反而稀疏甚至不明显。

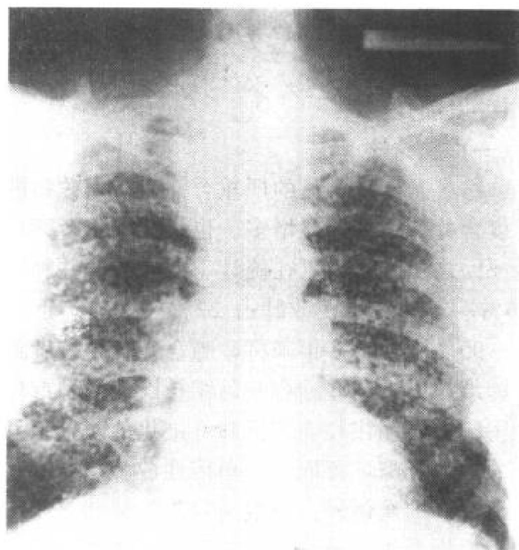


图 11-32-4

长期作业环境吸入二氧化硅浓度较低或混合有其它粉尘则肺部形成间质纤维化，互相交织而成网状阴影。网状呈现粗细混杂、长短不等、形态各异的纤维条索状不规则阴影。但又与肺纹理无联系，往往初期网状较细，随后逐渐粗乱。网状密集时肺野朦胧呈毛玻璃混浊。在网状之间常有泡性肺气肿，呈现白圈黑点影像。

矽肺患者胸片上可见到增大的淋巴结，显示肺门阴影增大、浓密、边缘模糊不清。部分病例可见到肺门或纵隔淋巴结周边形成一薄层而致密环状蛋壳样钙化阴影，有的可成堆出现。此种钙化改变与矽肺严重程度往往不一致，甚至尚无明显矽结节存在情况下已发生。如有长期粉尘吸入的职业史则蛋壳样钙化可提示有矽肺的存在。

晚期矽肺胸片可见到胸膜肥厚粘连，肋间隙变窄，肋膈角消失及纵隔心包粘连等征象。

急性矽肺发展迅速，胸片与慢性及加速性矽肺不同。多于接触高浓度粉尘 1～2 年甚至数月之后肺部出现矽结节，数量可以较少，结节较小、密度较淡，边缘较模糊，但发展迅速，数月后矽结节明显增多增大，有的患者在发现时呈现急性矽肺所突出表现的两肺广泛棉絮状阴影。密度较均匀，随病情发展密度增高。严重者棉絮状阴影呈大片云雾状阴影，有的几乎占满大部分肺野。矽结节和肺纹理均被遮盖（图 11-32-5）。急性矽肺矽结节和肺门淋巴结钙化发生率较高且很突出。可呈双侧肺门部多个淋巴结钙化甚至支气管旁淋巴结钙化。可呈蛋壳样、斑块样、桑椹样甚至多个钙化呈串珠状。迅速发展的矽结节，广泛棉絮状阴影及肺门淋巴结钙化构成急性矽肺突出表现。

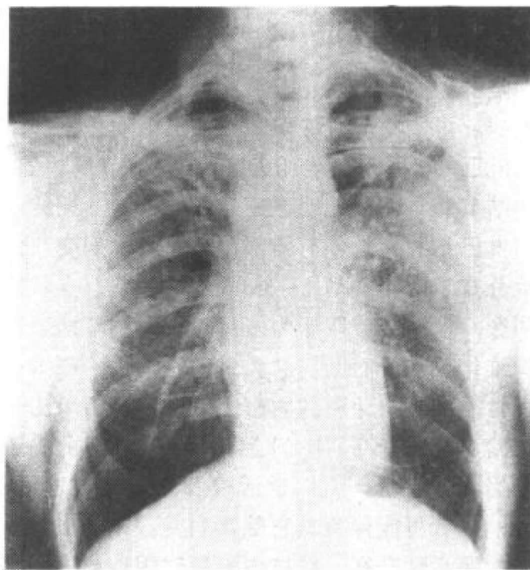


图 11-32-5

【诊断】

根据详细接触粉尘的职业史，特别是了解作业场所空气中粉尘浓度，游离二氧化硅的含量、粉尘的分散度，从事矽尘作业的工龄，防护措施等。并应注意作业场所粉尘历史动态状况，各个时期保护条件和劳动强度等等。技术质量合格的后前位胸片，对照标准胸片相近的病变表现，结合临床表现及相应的必要检查以排外其它疾病的可能，矽肺的诊断大多无何困难。慢性矽肺往往在接尘长达 20 年方在胸片上显示有病变。快速性矽肺也在接尘 5

年以上胸片上才显示有病变，而且在接尘一定时期后即使脱离粉尘作业，多年后胸片上才显示出矽肺的改变，并可继续发展。因此对疑有矽肺的患者应仔细追问以往职业史。我国部分地区农民早年从事过土法矿山开采，而后又返回农村从事农业生产，若干年后出现肺部病变，由于忽略以往职业史的询问，造成长期误诊。

对矽肺病例应按我国《尘肺X线诊断标准》(1986)进行诊断和分期。

【鉴别诊断】

(一) 急性粟粒性肺结核

是全身血行播散型结核。起病较急。有严重中毒症状，高热、盗汗、虚弱、体重下降、气急等。有时可伴发结核性脑膜炎和其它部位的结核病，往往在起病后3～4周胸片出现均匀分布、大小大致相等的粟粒样阴影，直径约1～2mm，边缘较整齐。经抗痨药物治疗可完全恢复，肺部粟粒病变逐渐消失。而矽肺除气短等呼吸道症状外，无全身中毒症状，且小结节阴影在胸片上表现密度较高，结合职业史鉴别多无困难。

(二) 结节病

是一种原因不明、非干酪性类上皮细胞肉芽肿性疾病。可侵犯全身许多脏器，但多发生在肺部及胸内淋巴结。矽肺应与Ⅱ期和Ⅲ期结节病相鉴别。胸内结节病早期常无明显症状或体征。Ⅱ期结节病肺门淋巴结肿大，伴有肺部浸润。肺部病变广泛对称地分布于两侧，呈1～3mm的结节状、点状或絮状阴影，但以结节阴影为多见。Ⅲ期结节病肺部呈现纤维化改变，而肺门肿大淋巴结消失。纤维化阴影中常混杂有肉芽肿的阴影，病变广泛者可出现肺脏皱缩、膈肌升高、肺门上提等。结节病的确诊主要依据胸片改变、组织学活检及Kviem试验阳性。另外，患者可能伴有其它脏器病变。血清血管紧张素转换酶活性升高，结核菌素皮试阴性或弱阳性可作为参考指标。

(三) 弥漫性间质性肺纤维化

是一组由不同病因引起的肺弥漫性疾病。矽肺及其它尘肺属于已知病因的弥漫性间质肺纤维化。因此矽肺应与其它多种弥漫性间质性肺纤维化相鉴别，其中以特发性弥漫性间质性肺纤维化为常见。特发性弥漫性间质性肺纤维化也称为隐原性致纤维性肺泡炎。可呈急性或亚急性，更多见为慢性型。慢性型发病多隐蔽。病变发展可出现活动时气短，严重时休息也感呼吸困难。自觉胸部紧束感。患者常有杵状指，双肺背部常有表浅、细小、高调的罗音称为爆裂性罗音，早期肺泡炎阶段胸片可无明显异常，或两肺下野呈毛玻璃样阴影。中期两肺出现弥散性网状条索和斑点状阴影，但肺门淋巴结不肿大，晚期结节阴影增粗，并出现多个环状透明区即蜂窝肺。因此临床表现与矽肺极为相似，仔细询问职业史可资鉴别。

(四) 含铁血黄素沉着症

分为特发性与继发性，特发性系因肺部的毛细血管障碍所致。发病原因尚无定论。为少见疾病。成人患病较儿童为少。临床以反复发作咯血、气短和不明原因的缺血性贫血为特点。胸片出现弥漫点状、网状、片状或云絮状阴影，晚期出现广泛间质肺纤维化。经纤支镜活检组织用普鲁士蓝染色见有含铁血黄素沉着。痰内也可查到含铁血黄素巨噬细胞。继发性主要继发于风心病二尖瓣狭窄和各种原因引起慢性左心衰竭。患者有心脏病体征。胸片上可见弥漫性细结节状阴影，直径1.5～2mm，密度稍高，伴有少量条索状阴影以及心影改变。根据患者有心脏病及反复左心衰竭病史而无粉尘接触史可资鉴别。

【并发症】

(一) 肺结核

肺结核是矽肺常见的严重合并症，随矽肺的严重程度合并肺结核明显增多。也是矽肺患者死亡的主要原因之一。国内以往统计Ⅰ期矽肺合并肺结核占10%～30%，Ⅱ期矽肺占22%～30%，Ⅲ期占50%～90%以上。多年来将矽肺合并肺结核者简称为矽肺结核。Ⅰ期矽肺合并肺结核以浸润型或增殖型为主，而Ⅲ期往往在广泛肺纤维化的基础上发生严重的大块干酪坏死病灶。单纯性矽肺除非有感染和迅速发展的病例外，一般无发热等症状，如出现长期不规则低热、盗汗、食欲不振、体重下降、无力等往往是合并肺结核的重要象征。矽肺患者近期出现咳嗽、咯痰也提示合并结核的可能。咯血为合并肺结核的重要症状之一。痰液找结核菌阳性率不高，有人认为由于严重纤维化，支气管扭曲变形和上皮受到严重破坏，使支气管引流不畅，痰液排出困难所致。因此，排菌常迟于临床表现，临床如要等待痰菌阳性确定诊断会贻误治疗。

胸片动态观察对矽肺合并肺结核的确定具有重要意义。早期矽肺发生肺结核在胸片上易于识别，结核病灶位于肺部上野，呈局限性、与肺野矽结节阴影易于区别。晚期矽肺结节融合成团块状，胸片上比较复杂，常不易识别。结核病灶特点呈两侧不对称、形状不规则的团块状或大片云雾状浸润阴

影，边缘模糊，易形成空洞和多变的特点。如经强有力的抗痨治疗可趋向吸收好转，而矽肺的结节和结节融合的团块病灶则比较稳定缓慢进展。但是矽肺发展到相当严重程度隐藏在矽肺病变内的结核病灶在胸部平片上有时不易发现。因此，CT胸部扫描或胸部断层会有较多发现，据报道通过断层发现矽肺结核病灶和结核空洞的检出率为93.2%，而后前位胸片检出率为46.8%，二者有明显差异。

（二）肺部感染

矽肺患者由于免疫功能改变对病毒和细菌的感染抵抗力降低，易于罹患呼吸道感染。加之肺部纤维化、淋巴循环阻塞、支气管引流不畅，一旦感染波及下呼吸道易发生支气管肺炎。肺部感染往往促进矽肺的发展，并易诱发呼吸衰竭和死亡。

（三）慢性肺原性心脏病

晚期矽肺由于形成肺大泡及肺气肿，肺血管床减少，肺血管周围或以小血管为中心的胶原纤维病灶形成，使肺循环阻力增加。肺部大团块形成，呼吸及循环面积减少，通气血流比例失调，导致缺氧，长期肺动脉高压和心脏负荷加重形成肺原性心脏病。尤其当继发呼吸道感染时往往导致心力衰竭和呼吸衰竭，成为晚期矽肺主要死亡原因。

（四）自发性气胸

矽肺由于广泛纤维化，使肺泡壁弹性丧失，伴有肺气肿及肺大泡，因而易于发生自发性气胸。常见症状为突然呼吸困难或呼吸困难突然加重及胸痛，也有无任何症状而在体检时发现。矽肺并发自发性气胸可反复发作。少数可发生双侧自发性气胸。由于晚期矽肺肺功能极度下降，一旦发生气胸若处理不及时可导致患者死亡。

【治疗】

对矽肺发生，关键在于采取有效防护措施。对矽尘作业工人应定期体检，尽早发现。矽肺确诊后应立即将患者调离粉尘作业。根据患者健康状况及代偿程度，安排适当工作和疗养。早期发现并及时调离粉尘作业可大大延缓矽肺的进展和肺功能障碍。同时应加强对患者呼吸道感染和肺结核的预防和治疗。定期的健康检查、合理生活制度和与体力相适应的体育锻炼，可增强身体的抗病能力。

迄今，对矽肺尚缺乏可靠而有效疗法，近半个多世纪来国内外为探讨防治矽肺有效疗法做了大量工作。远在1937年Denny等采用铝尘吸入作为矽肺预防措施之一，主要改变游离二氧化硅表面结构，使其形成铝硅酸盐，从而降低二氧化硅毒性及其对吞噬细胞的破坏作用。铝制剂包括无机铝及有机铝的各个种剂型对实验性矽肺具有一定疗效。但临床上并未获得满意疗效。加拿大仍以铝尘吸入作为矽肺预防措施之一。法国Amoudru（1982）报道采用0.5%铝盐雾化吸入治疗矽肺，经五年观察稳定占65%，但进展只占35%。

克矽平（聚乙烯吡啶氮氧化合物poly-2-vinl pyridine-N-oxide；PVNO或P204）系1961年法国Schlipkoter合成。为高分子聚合物。通过它的氧原子与石英表面的羟基形成氢键而产生作用，使巨噬细胞不受石英粉尘的损伤，从而防止巨噬细胞死亡和矽结节的形成。克矽平临床采用20～40mg/kg·周，分次雾化吸入或肌肉注射，以3个月为一疗程。间隔1～3个月后可重复治疗。用药可长达2～3年。或按30～40mg/kg以生理盐水200ml稀释后，40滴/分，静脉滴注，第一个月每周给药一次，第二个月每两周给药一次，第三个月以后每月给药一次，持续治疗一年。经临床试用近期及远期疗效观察，部分病例延缓病情进展。但是矽肺的发生发展是长期缓慢进展的过程，由于接触粉尘量、粉尘性质、个体间的差异等因素，对其真实疗效判断，需有可靠的对照和客观的评价标准，并长期观察才能确定。

磷酸哌喹（piperaquine）为抗肿瘤药物同时具有抗纤维化作用。国内通过动物实验性矽肺研究证明具有防治效果，并经十年临床验证表明该药不仅可阻止某些矽肺发展，而且还可使某些病变好转。目前认为对融合灶及新形成的结节性病变或病变发展较快的急性和快速性矽肺有一定疗效。而对长期稳定或进展缓慢者则疗效较差。用于矽肺预防每次400mg，10～15天口服一次，用于治疗每次500～700mg，每周一次，半年为一疗程；间歇一月后进行第二疗程，总疗程2～5年。

汉防己甲素（tetrandrine）属双苄基异喹啉类。经实验研究证明能使矽肺内胶原含量减少，胶原性质发生改变，可溶性胶原含量相对增加。形态上更可见到胶原纤维有崩解、消散的现象。临床应用对急性及快速性矽肺疗效较好。团块周边雾状阴影消散，团块缩小。部分团块中心的密度减低，阴影显得稀疏、浅淡。可能与矽结节中填充物如己糖和脂类减少，特别是胶原蛋白中可溶性比例增加，胶原蛋白崩解有关。汉防己甲素可能为现今所发现治疗急性及快速进展型矽肺较为满意之药物。

【预防】

控制和减少矽肺的关键在于预防，预防首要是降低工作环境粉尘，依照我国国家标准车间空气中

含 50%～80% 游离二氧化硅粉尘最高容许浓度为 1.5mg/m²。车间空气中含 80% 以上游离二氧化硅粉尘最高容许浓度为 1mg/m²。为此，应加强行业管理和制定、公布、执行劳动保险制度。建立严格的卫生监督和环境监测制度。进行生产技术改革，从生产过程、工艺过程根本上消除粉尘的产生。对产生生产性粉尘的作业，根据行业特点采用湿性作业，如对矿井下开采，原料的粉碎、研磨等。对某些工艺过程不宜湿性作业，须对产尘设备加以密闭，防止粉尘外逸和防止工人与粉尘接触。

加强医疗预防措施，对接尘作业就业前作好健康检查。定期拍摄胸片。对已脱离粉尘作业者亦应定期随访。对有上呼吸道疾病、支气管肺疾病者特别是患有肺结核者、心血管疾病者均不得从事矽尘作业。对接触工人应加强个人防护，重视个人卫生，劝止吸烟，开展体育锻炼。

矽肺是一种不可逆的进行性肺部组织纤维化病理改变，一旦发生将继续发展。因此防止矽肺发生是劳动保护重要任务。

参考文献

1. WHO. Technical report series NO. 734 1986 (Recommended Health-based limit in occupational exposure to dusts silica and coal; report of a WHO group)
2. ILO. Encyclopaedia of occupational health and safety. Geneva 1971
3. Baun GL, Wolincky E. Textbook of pulmonary disease. 3rd ed. Boston Little Brown, 1983. 743～754
4. Banks DE, et al. Silicosis in silica flour workers. Am Rev Respir Dis, 1981, 124:445
5. Peters JM. Silicosis. In: National Institute of Occupational Safety and Health/Health and Human Services. occupational respiratory disease. Washington DC. 1983
6. 李全路、李微影．磷酸喹哌治疗 23 例矽肺临床十年观察．中华结核和呼吸系疾病杂志，1986，9:35
7. 姜蕙馨，等．汉防己甲素治疗矽肺作用机理的初步探讨．中华结核和呼吸系疾病杂志，1983，6:92

第三节 煤工尘肺

煤工尘肺（coalminers pneumoconiosis）是煤矿工人长期吸入生产环境中粉尘所引起的尘肺。由于各国对煤工尘肺发生的病因观点不同，对煤工尘肺概念并非一致。从我国煤矿的实际出发，煤矿工人在煤矿开采过程往往从事过不同工种，如既从事过掘进，又从事过煤炭挖掘；而且煤的品位在同一矿中也不尽然相同，品位低的煤层可含大量岩石，煤矿工人长期吸入生产性粉尘中既有煤尘又有矽尘。我国煤工尘肺的概念包括由煤尘及矽尘等混合性粉尘所引起为煤矽肺（anthracosilicosis）、纯煤粉尘吸入而引起的煤肺（anthracosis）和吸入矽尘引起的矽肺。煤矿工人中尘肺以煤矽肺最为多见。

【病因】

煤尘浓度在井下开采为最高，主要位于开采面。自 20 世纪 60 年代以后随着工业的发展，机械化开采常使矿尘中石英含量增多。主要是由于机械切割时采集到邻近的岩石层。另外有些煤矿水源缺乏，采煤时所产生粉尘量超过国家规定标准。皮带运送时所产生粉尘量也大。此外，煤炭装运、堆垛及船舱中粉尘浓度均较高。1972 年国际尘肺会议的总结中曾明确指出：如肺内粉尘中游离二氧化硅浓度大于 18% 时其病理表现为矽肺；小于 18% 时则为煤工尘肺。国际劳工组织（ILO）以煤尘为依据发表的资料将煤工尘肺分为单纯性和复杂性两类。单纯性煤工尘肺是吸入并在肺内滞留过量的煤尘所致。在大多数煤矿中，采煤时所产生粉尘中游离二氧化硅含量很少超过其重量的 10%，通常低于 5%。因此认为煤炭工人中游离二氧化硅损伤极小。复杂性煤工尘肺是指煤肺患者肺部大块纤维化，其病因以往认为与二氧化硅有关。自从发现接触纯煤尘工人肺内复杂性煤肺后这种学说已被否定。现今认为可能因素有：①结核病及感染学说，因为在煤肺患者尸检发现大量结核菌，但在大多数复杂性煤工尘肺患者痰中难以找到结核菌和采用有效抗痨药物治疗无效，所以推测煤工尘肺患者结核感染为终末现象。而其它致病菌感染亦缺乏实际证据。②免疫学说是较早提出的，自 1953 年提出 Caplan 综合征后免疫学说受到重视。③粉尘负荷学说，复杂性煤工尘肺是肺内粉尘超过一定水平所引起，并随着单纯性煤工尘肺的发展而逐渐发生复杂性煤工尘肺。现今支持此学说者较多。

【病理】

依据接触煤尘时间的不同，单纯性煤工尘肺大体解剖外观改变不一致。通常除了在胸膜表面有黑色素沉着外，肺脏无明显异常。淋巴结往往增大，呈均匀的色素沉着且坚硬而无纤维变化。肺脏切面位于邻近终末和呼吸细支气管显示有许多直径为 5mm 以上的色素沉着灶。邻近粉尘集积的气腔，常轻度扩张，被称为灶性肺气肿，这种特殊病变称为煤斑（coal macule）。它是由于集积的粉尘灶和吞噬粉尘的吞噬细胞集聚在呼吸性细支气管、肺泡和

细支气管周围的间质以及网硬蛋白和灶性肺气肿所构成。

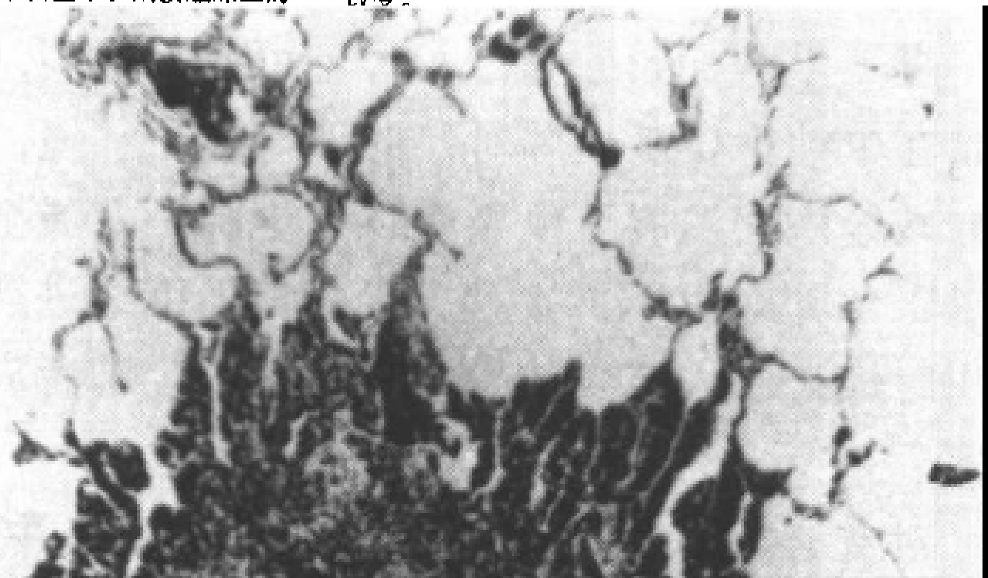
显微镜下可见吞噬细胞埋置于网硬蛋白形成的网状组织内。巨噬细胞因吞噬粉尘而变形。粉尘集聚、吞噬细胞和网硬蛋白围绕着呼吸细支气管和周围的肺泡。

有的学者认为单纯性煤斑灶性肺气肿是由于网硬蛋白组织收缩，伴有周围气腔或细支气管的扩张，而无明显的组织破坏。但有的学者则认为在粉尘和网硬蛋白的沉着区域肺泡壁及毛细血管受到一定程度的破坏。

煤工尘肺的结节病变，显微镜下小结节约 7～19mm。较大的病变则属于进行性大块纤维化。结节见于煤斑的背景之中是由吞噬粉尘的吞噬细胞与胶原纤维及网硬蛋白所组成。(图 11-32-6)。

图 11-32-6

进行性大块纤维化通常发生于长期接触煤尘的工人，其特征为融合为位于一侧或两侧肺尖部小，直径约 1～2cm，扩展至邻近的肺叶。显的浓密无细胞胶原组织病变。而在大块纤维化见到胶原包绕并混杂有肺实质。残余血管呈现



浆细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等慢性炎性细胞。在纤维团块内大的支气管和肺血管均被闭塞。

进行性大块纤维化病例尸检及动物接种证实大约 40% 有结核杆菌感染，因此有的学者认为进行性大块纤维化是由单纯性煤工尘肺并发感染所致。若发生缺血性坏死则形成空洞。

类风湿关节炎常发生在进行性大块纤维化的病例，呈现一种独特表现。1953 年 Caplan 首先描述在接触粉尘的某些矿工发生大量结节样病变伴发类风湿。这种复杂病变被称为类风湿尘肺，也称为 Caplan 综合征。通常发生于单纯性煤工尘肺患者。结节病理改变与典型矽结节不同。显微镜下可见坏死性胶原，周围组织细胞经常排列呈栅栏形。层状胶原团块多为透明变性和无细胞成分，在周围包含较通常所见为多的中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞。

【临床表现】

首先应注意接触粉尘的期限和职业史。一般发展为单纯性煤工尘肺在井下接尘时间为 10～12 年以上。早期多无症状，肺功能通常无异常改变。多数在定期检查时经胸片发现有早期煤工尘肺。矿工中吸烟者较多，慢性支气管炎的发病率较高。患者常有胸闷、胸痛的症状，多为胸部隐痛或无固定部位的胸部疼痛。

随着接触粉尘时间的增加，可出现气短和咳嗽增重。胸片表现也随之明显。呼吸困难加重与大块肺纤维发展往往相一致。痰呈黑色，量较多。当大块纤维化部位发生缺血坏死形成空洞则经常咯出大量黑痰。当合并急性感染时也可咯出大量脓性痰。

在早期多无明显体征。当肺部发生进行性大块纤维化时可出现桶状胸，扣诊呈过空响，听诊呼吸音减低以致消失。当继发感染可听到湿性罗音，以双肺底为明显。偶有发生紫绀和杵状指者。

【X 线表现】

煤工尘肺胸片表现特征有①网状改变；②结节状改变；③结节融合；④块状阴影和⑤多量绒毛状改变。

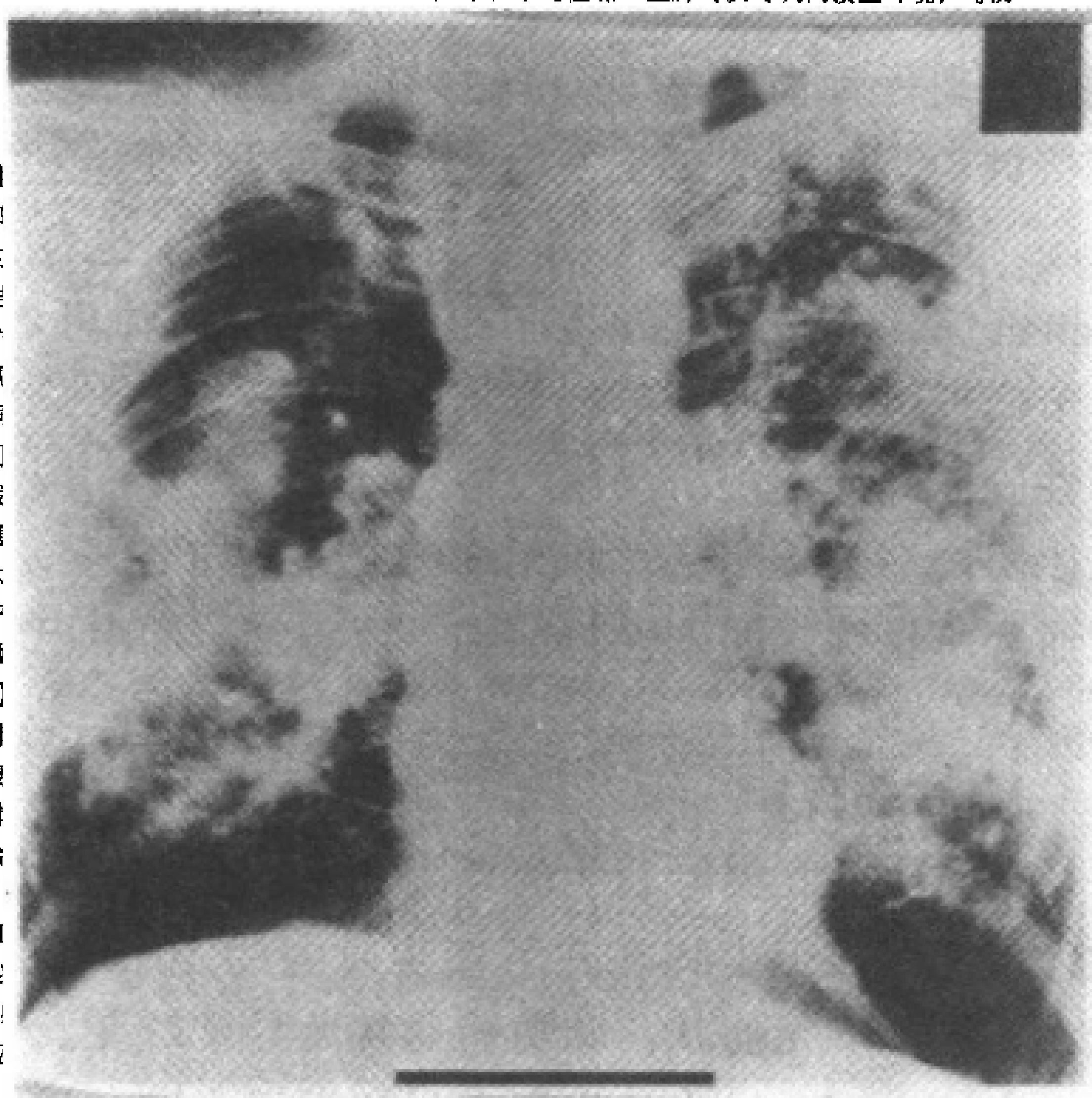
成不透明的进行性大块纤维化，通常位于两肺上野，但也可跨肺叶融合至中、下肺野（图 11-32-7），有时仅发生在一侧肺野。通常为大块状均匀的、对称性、界限明显的阴影。这些改变往往在单纯性煤工尘肺弥散结节阴影的背景上发生。但偶见于胸片背影正常或矿工接触粉尘较短的患者。

伴有类风湿性……plan 综合征的胸部……清晰、分布较均匀……周围部分。圆形结……为 1cm 左右。有时……关性，或开始出现……变可出现中心空洞……

合并肺结核可……洞。但空洞也可发……可出现液面，应通……鉴别。在进行性大……合并有肺气肿，严……节显示不清，以致……

【肺功能测定】

早期煤工尘肺……间长、吸烟、反复……脏功能。煤工尘肺……多见，其次为混合……尘肺患者的 FEV_1……于正常人或接尘工……降。各项指标中以……VC 预计值最为敏……时肺总量、肺顺应……



能（DLco）在正常范围。进行性大块纤维化患者 DLco 下降至预计值 50% 以下。弥散功能下降亦可能归因于阻塞性肺病或伴有矽肺。

【合并症】

煤工尘肺主要并发症为慢性支气管炎和肺气肿。尽管多发生在有吸烟的煤矿工人，但是也见于不吸烟的煤矿工人。肺心病右心室肥厚常发生于复杂性煤工尘肺患者。但接触煤尘工龄 30 年以上者 50% 以上有中等或重度右心室肥厚。

Caplan 综合征在煤工尘肺中发病率较其它尘肺为高。在煤矿工人中发病率为 0.1%～0.4%。

煤工尘肺合并肺结核亦较多，其发生率约为 20%，合并肺结核往往使病变明显加重，使单纯性煤工尘肺迅速进展为进行性大块纤维化且抗痨治疗疗效差。

【治疗和预防】

煤工尘肺犹如矽肺为一种不可逆的疾病，但是如果在单纯性煤工尘肺时及时调离接尘环境，可防

在自然界存在有6种类型不同特性的石棉，但是它们均具有细纤维、可弯曲晶体的共性。石棉的价值在于它具有耐强酸、耐热、绝缘和纤维的特性。为现代工业用途极广的原料。石棉引起有关病变与环境中粉尘浓度密切相关。在粉尘浓度较低的环境发病工龄一般在10～15年以上；但粉尘浓度较高的环境工龄较短，仅5年左右。国内外均有报道一些非职业性间接接触发病者。并发现石棉工人家属中间皮瘤发病率显著增高。城市居民肺内石棉小体和石棉纤维增多，这可能与空气污染及生活环境中如涂料、壁纸粘合剂所含石棉有关。因此应重视石棉公害对人们所构成的威胁。暴露石棉引起病变有四类：即石棉肺、胸膜斑及胸膜钙化、肺癌和间皮瘤。从致命性看以肺癌最为重要，其次为石棉肺和间皮瘤，胸膜斑及胸膜钙化虽不足以直接引起死亡，但可严重影响肺功能。

【病因学】

我国盛产石棉，随着工业发展石棉的应用范围日益增多，接触石棉粉尘人数将会增加。据Kleinerman介绍在美国虽然暴露于石棉初级产品工人仅数万人，但是接触石棉各种工种的工人竟达230万～250万。由于石棉具有纤维和耐热特性，广泛应用于绝缘材料和建筑材料。已知石棉有一千多种用途，如石棉水泥产品、塑料的填料、锅炉与管道的绝热材料、石棉布制作的防火衣及防火屏障、制动器及离合器摩擦片的衬片、各种滤过器以及航天器材等。

引起与石棉有关疾病的工种有从事石棉初级产品的石棉矿的开采、选矿、粉碎等工种和从事二级石棉产品加工工业的工种。而潜在接触工种则非常多，如造船厂、机车厂、锅炉厂的建造工、汽车制造厂的制动器、离合器衬片制造与装配、使用绝缘材料、隔热材料及管道工等均可吸入石棉粉尘，均为潜在接触石棉者。均有发生与石棉相关的疾病的可能性。

【发病机制】

石棉肺的发病机制近年来已有较大的进展，直到本世纪70年代末一直认为长度在20μm的长纤维对发生石棉肺起主要作用。晚近Wagner等通过动物实验证实小颗粒较长纤维损害尤为严重。从动物实验表明纤维化程度与接尘总时间较接触粉尘量的关系更为重要。

石棉在组织内作用机制迄今尚未清楚。有的认为石棉纤维在体内缓慢溶解过程。例如吸入的石棉由温石棉和闪石棉所构成，而在炭化的肺组织仅发现含有闪石棉，提示温石棉被溶解，使游离二氧化硅刺激组织产生纤维化。也有学者认为石棉纤维锋利的末端损伤肺和胸膜而引起肺纤维化。

鉴于石棉肺患者类风湿因子和抗核抗体阳性率较高，肺内有异常球蛋白沉积，因而推测是由于巨噬细胞裂解后产生变性蛋白引起的自身免疫反应。通过体外细胞培养发现，石棉对细胞在早期作用于细胞膜，使细胞通透性增加。后期反应为吞噬细胞的溶酶体与被吞噬颗粒之间的作用，引起巨噬细胞反应而产生致纤维化的作用。因而再加上体内自身免疫的非特异炎性反应和非特异性抗体作用而使纤维化过程持续发展并加速纤维化。

【病理】

石棉对呼吸道损害可分为三类：①胸膜斑或渗液；②肺实质产生肺纤维化和③支气管或胸膜肿瘤。这几种损害可单独发生也可合并发生。

胸膜斑位于壁层胸膜，大小从1～2cm至10cm以上的纤维组织。斑块呈坚硬、隆起、不透明、白色表面光滑或圆形凸起。最常发生于壁层胸膜的后部、侧面或膈胸膜。胸部两侧发生机会无明显差异。且多为双侧和多发性，单侧仅占3%～4%。胸膜斑可钙化。显微镜下斑块为单层扁平内皮细胞覆盖于浓密的无细胞胶原纤维之上；胶原纤维内可有钙盐沉着。斑块实质内看不到石棉小体，但在电子显微镜下观察到少量石棉纤维。通常没有炎性细胞浸润和仅有少量毛细血管内皮层。偶有过渡增生的内皮细胞。一般认为胸膜斑为良性病变。但1979年Edge报道接触石棉工人的胸膜斑上发生恶性胸膜间皮瘤机会较多。石棉也可引起胸腔积液、胸膜粘连和广泛胸膜纤维化。1982年Edge等报道石棉工人发生胸腔积液，可发生于短期少量接触石棉粉尘者。胸腔积液可为血性，胸水中罕能发现石棉小体或石棉纤维。胸水可自行消退。但也可发展为慢性纤维增厚，而需行纤维板剥离手术。

石棉肺为伴有炎性反应的广泛性肺间质增厚和肺实质内细胞增生。大体解剖时肺的切面由坚硬而轻微收缩的灰白色条纹或成股的纤维分成赤褐色或铁锈色的区域。石棉肺的肺间质纤维化从邻近呼吸性细支气管开始。早期病变表现在呼吸细支气管周围的肺泡腔内有肺泡巨噬细胞聚集。在巨噬细胞内及间质内有石棉小体与石棉纤维。由于胶原组织或(和)网硬蛋白沉积，呼吸性细支气管壁变厚，肺泡及小气道上皮细胞层增生或鳞状化生。随着接触石棉粉尘时间的延长，呼吸性细支气管受侵犯范围增加。起初为受累的肺泡管及呼吸性细支气管邻近

的呼吸性细支气管受累增多，终末小支气管壁上皮化生或增生。纤维化的范围从肺泡壁延及周围的间隔，而产生非常广泛的纤维化，使所有肺泡结构丧失。伴随纤维化进展、气腔的丧失，纤维呈不规则线性向胸膜下肺实质内延伸，以下叶多见。纤维化区域没有结节。大气道往往无病变。但是纤维化区域的支气管可由于肺实质瘢痕收缩而闭塞。纤维化可在正常肺实质中散在发生或伴有蜂窝肺。蜂窝肺特征是气腔病理性扩张，其直径从2mm到1～1.5cm。气腔的壁变厚、变硬和纤维化。石棉肺一般不伴有肺气肿。蜂窝肺有时可累及一个肺段或一个肺叶，使整叶和整段的肺实质呈大量的1～2cm蜂窝状。且多发生在下叶。蜂窝肺的发展使扩大的气腔替代了肺实质。石棉肺病理诊断应具备肺纤维化和石棉小体。如仅有石棉小体而无肺间质纤维化则不能诊断为石棉肺。

在疾病晚期由于血管肌层肥厚和内膜纤维化，致使肺小动脉壁增厚。因而通常伴有肺动脉高压，最终形成肺心病和右心衰竭。

【临床表现】

石棉肺典型而突出的症状为用力时气短，气短程度与病变严重度有关。一般为干咳，严重吸烟者咳嗽往往较重，且伴有咯痰。胸痛往往较轻，常位于背部或胸骨后。咯血较罕见，病变发展则食欲下降、体重减轻。起病多隐匿，症状出现多在接尘7～10年以上，但少数也有仅在接尘后一年左右而出现症状者。在疾病早期多无体征。后期可出现紫绀。可伴有杵状指。胸廓运动多正常，病变严重时呼吸运动度受限。触诊语颤降低。扣诊一侧或双侧肺底发浊，常与胸膜增厚或有渗液有关。湿性罗音或捻发音往往提示肺实质受累。通常在双侧前后胸均能听到。当发生心力衰竭时心脏扩大，肺底湿性罗音。胸膜增厚或发生间皮瘤时则局部扣浊，触诊语颤及呼吸音减弱或消失。纯石棉纤维刺入手指可发生石棉疣或鸡眼。

【X线所见】

早期表现为在两肺下野和基底部有细小、弥漫、均匀的浸润。(图11-32-8) 罕有结节阴影。阴影边缘不规则、大小不等。按尘肺诊断标准可呈现s (直径为1.5mm) 或t (直径为1.5～3mm) 或u (直径为3～10mm)。胸膜反应明显，常有钙化斑。偶可见到胸腔积液，当胸膜异常表现时应考虑有胸膜间皮瘤。中等度病变阴影大量增多。通常仍以双肺下野为主。可呈现毛玻璃状，提示有胸膜增厚改变。心脏边缘和横膈表面通常表现模糊和松蓬状。重度病变浸润可延及肺中野。但肺尖罕有受累。心脏边缘无法区分。肋膈角和横膈圆顶因肺实质致密而变得模糊。当肺部病变进展发生心力衰竭则心影扩大。心影阴影轮廓与伴发肺水肿难以区分。一般出现中等度、重度X线所见往往至少接触石棉粉尘10年以上。

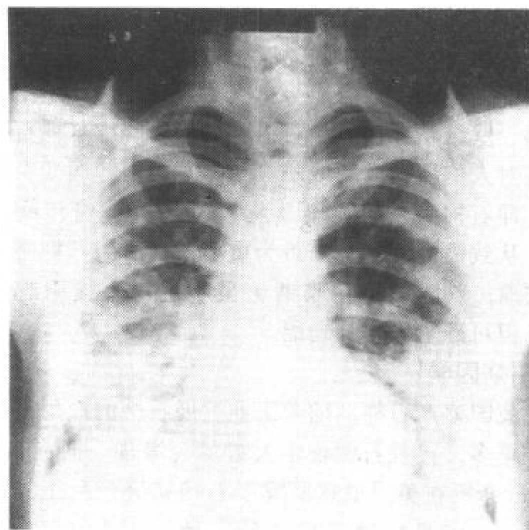


图 11-32-8

【肺功能测定】

石棉肺肺功能改变为典型的肺容量减少和弥散功能受损，气体交换异常。近年证实呼气流速率下降可能是石棉肺的早期表现。因此，常为混合性呼吸功能障碍。患者在休息状态 PaO_2 常有所下降，当用力时则下降明显。$PaCO_2$ 甚少升高。肺泡-动脉氧梯度始终上升。弥散功能 (DLco) 下降，并和胸片表现相一致。

【并发症】

石棉肺主要并发症为肺癌，大约50%石棉肺患者死于肺癌。由于肺纤维化致使发生肺癌。早期诊断极为困难。而且肺功能受损也难以胜任手术治疗。支气管肺癌起病多隐蔽，通常在接触石棉粉尘20～30年后。肿瘤细胞类型以腺癌为多，鳞癌次之。不吸烟而暴露于石棉者发生肺癌较不吸烟的正常人高出5倍左右，既吸烟又有石棉暴露者可高达50倍左右。

间皮瘤潜伏期较肺癌为长，可从开始接尘长达30～40年后发生。间皮瘤起病多隐蔽，病程缓慢，治疗采用保守疗法，效果较差。职业暴露于石棉发生间皮瘤机率较高。甚至仅因居住环境有污染而发病者。

【预防】

防止石棉对人体的危害主要在于预防。石棉车间必需达到国家卫生标准，我国现行规定石棉粉尘和含有10%以上石棉的粉尘的最高容许浓度为$2mg/m^2$。含有10%以下的石棉粉尘为$4mg/m^2$。密闭机器装置，配备通气除尘设备，且应防止因通风而对周围环境的污染。在和其它产品相混合和进行纺织时应事先将纤维湿化，能有效降低粉尘的产生。在拆除陈旧绝热绝缘材料、喷涂新的绝热材料时应加强个人防护，配用有供气帽的呼吸防护设备。此类供气帽上备有泵、滤过器和能源设备。对含有石棉产品进行研磨、钻孔、锯断等要安装真空除尘器，严禁采用刷扫等。工人上下班应更换衣服并进行清洗。禁止穿着工作服离开工作场所及防止污染家庭环境，造成家人的发病。

为了控制石棉暴露采用少毒物质替代石棉，包括玻璃纤维、岩石绒、矿渣绒和各种人工纤维等。矽酸盐钙为良好绝缘的替代物。预防石棉肺是关键，迄今治疗尚无有效措施。

参考文献

1. Berry G, et al. Asbestosis: A study of dose-response relatioships in an asbestos textile factory. Br J Ind Med, 1979, 36:98
2. Epler GR, et al. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. JAMA, 1982, 247:617
3. Baun GL, Wolincky E. Textbook of pulmonary disease. 3rd ed. Boston: Little Brown, 1983

第五节　滑石尘肺

滑石尘肺（talcosis）是由于长期吸入大量滑石粉尘而引起肺间质纤维病变。

滑石为含水硅酸镁。它是由镁、铁之间含有两个硅结合而成。滑石可呈平板状、颗粒状、纤维状、扁平状。通常具有透明柔韧特性。石英、氧化铁、硫化物和硅酸盐常伴存于滑石之中。在许多滑石蕴藏区域岩石中含有透闪石棉或蛇纹石棉。因此滑石对人体的危害取决于其矿物成分和颗粒大小。滑石用途广泛，用于皮革、橡胶、纺织、陶瓷、造纸、医药、日用化妆品、油漆添加剂、农药、绝缘材料、农药的载体、机械制造业作为添料、防粘剂等。

【病理】

滑石尘肺病理特点依据滑石内所含的石棉物质。暴露于滑石粉尘经偏光显微镜可见到在间质纤维化中有双折射的尘埃颗粒。一般接触粉尘约在15年以上可见到包括有少量多核巨细胞和支气管周围纤维化。而接触粉尘20年以上则可见到广泛纤维化、多量双折射光的滑石颗粒及多量的多核巨细胞和扩大的局限性气腔。气腔壁纤维化。局部动脉及小动脉显示中层增厚和内膜硬化。肺门淋巴结可中等度增大。如所接触粉尘含有透闪石棉和直闪石棉纤维，则在间质纤维化的同时可见到胸膜增厚与钙化和典型石棉小体。心包钙化也有报道。

【临床表现】

起病多隐匿，以气短、咳嗽、咯痰为主要症状，呼吸困难可呈进行性，严重者可使患者活动困难。长期患者可有右心衰竭的表现。

伴有严重肺功能损害者胸部检查可有不同程度变化，如胸廓扩张受限、喘鸣及干性罗音等。严重者可有心力衰竭体征。可有杵状指及发绀。

由于起病隐匿，早期症状多轻微，体征甚少。因此主要依靠胸片才能发现。在吸毒者有静脉注射含有滑石粉的药物史和进行性呼吸困难及咳嗽，体征包括有多次静脉注射痕迹。

【X线表现】

长期接触滑石粉尘胸片表现为小圆形或不规则阴影且早于网状结节改变。在工龄15年以上者约有1/3有胸膜改变，胸膜斑犹如石棉肺可发生于横膈表面甚至出现钙化。

【肺功能测定】

表现肺活量、最大通气量及肺总量下降，DLco轻度下降。随肺部纤维化及肺内小结节增加FEV_1、FVC、$V_{max}50\%$及$V_{max}75\%$下降加重。

【治疗】

慢性工业性滑石尘肺治疗上与其它有关尘肺治疗相同，实际上罕有疗效。唯一的是预防。一旦有X线改变或肺功能异常已无法改善。因此当发现患者应立即停止接触滑石粉尘。如果肺部损伤呈进行性可试用肾上腺皮质激素，疗效尚难肯定。对心肺功能衰竭者治疗与通常所见心肺功能不全治疗相同。

参考文献

1. Gamble JF, et al. An epidemiologic study of a group of talc workers. Am Rev Resir Dis, 1979, 119:74
2. Hopkin GB, Taylor DG. Pulmonary talc granulomatosis: A complication of drug abuse. Am Rev Respir Dis, 1970, 101:101

第六节 铍 病

铍病（berylliosis）是近代工业中由于吸入铍的化合物而引起的尘肺。急性型特征是化学性肺炎。患者若不在急性期死亡，则可获得完全恢复。而慢性型起病隐匿，晚期发展为间质性肺炎或纤维化。这两种急慢性铍肺从起病形式、病理表现、直到发病机制和结局完全不同。

【铍的特性及其用途】

铍是最轻的金属也是张力最强的轻金属。绿柱石矿是铍的主要来源。铍与许多金属制成合金，用途最广的是铍铜，它具有很高的抗张强度并能用热处理加以硬化。铍铜具有不引起火花的特性，因此用于特需电器开关部件，由于张力最强而用作手表的发条，膜片和垫片等。但最大用途之一是在核反应器中作为减低裂变反应速度的缓和剂以及做为减少中子从反应堆芯泄漏的反射器。混合的铀铍用作中子源。在X射线管中铍箔用作铍窗材料。由于它质轻、弹性大具有热稳定性成为现代航天航空工业中重要材料之一。用途亦日益扩大。

一、急性铍病（acute berylliosis）

急性铍病以急性化学性肺炎形式表现。

【病理】

急性或亚急性肺炎为急性铍病所特有的表现。肺部观察表现为急性化学性肺炎。大体解剖所见开胸时肺脏大而重，不下陷。由于充血、水肿和肺泡内渗出使肺脏呈现红色。胸膜通常是光滑的。如病程拖延或继发感染则胸膜上有模糊的纤维斑点。肺脏的切面常呈湿润、暗红、坚硬和颗粒状，气腔经常为渗出物所填充。肺实质在正常肺组织之间夹杂有弥漫斑点。支气管粘膜充血和轻度增厚。肺门淋巴结稍肿大，软而湿润并有色素形成和纤维化。

显微镜下，受累的肺泡腔充满多样的渗出物，有些为深染的嗜酸性颗粒而无细胞。其它部位渗出物中有巨噬细胞、脱屑上皮细胞、红细胞、淋巴细胞和浆细胞。肺泡上皮呈灶性立方形增生或剥脱。细支气管内有细胞和蛋白质渗出，细支气管上皮增生呈鳞状化生。经常可见到机化性阻塞性毛细支气管炎。大支气管显示充血，伴有慢性炎性细胞浸润和不同程度的粘膜水肿。淋巴结呈现急性或亚急性过程，输入淋巴管和淋巴结的实质水肿与淋巴组织内有红细胞、巨噬细胞、浆细胞和淋巴细胞不规则的浸润。肝脏亦可观察到重度或中等度中心性坏死。心脏呈灶性间质性水肿和灶性急性间质性心肌炎。

【临床表现】

吸入引起的急性化学性肺炎，见于吸入金属铍或其化合物以及所有可溶性铍的盐类。严重暴露者可于72h内发病。而轻度者起病可较隐蔽。起初为干性咳嗽或伴有痰中带血丝及胸骨后痛。身体软弱不适，咳嗽发生数日后出现用力时气短。如上述症状继续存在，则出现缺氧和体重下降，并可有紫绀、呼吸急促、心动过速。一般无发热，但若病情发展也可有低热。双侧肺底出现罗音，严重者可出现虚脱。病程可长达1～4个月。病变可完全吸收或死于急性过程。急性铍病胸部X线表现常常在症状体征前数周出现。在早期X线表现为非特异性。肺纹理增重，随后双侧对称粗糙的斑片状阴影，以肺门区为明显。当临床改善肺部显示小结节状或成团样改变。病情消散后一般不残留任何改变。

二、慢性或亚急性铍病（chronic or subacute berylliosis）

暴露于铍化合物引起的慢性铍病在许多方面与急性铍病不同。慢性铍病通常发生于接触铍提取物、铍的冶炼、合金制造、金属机械加工、陶瓷制造以及原子能的研究者。Sterner等于1951年报道居住于铍工厂邻近的居民也有发病者。该氏发现在铍工厂1.2km范围内空气存在铍的污染。发病数与工厂距离有明显的关系，在0.4km范围内发病率约为1%，而1.2km以外则无发病者。

【病理】

慢性铍病肺的大体解剖无特殊性。胸膜表面可有弥漫性颗粒，少数气管支气管可显示有水肿。受累淋巴结轻度肿大、坚硬、有色素沉着伴有灶性细胞浸润的肉芽肿。由于间质病变使肺实质呈一定程度的变硬而少弹性。间质和肺泡壁变得粗糙。某些区域肺泡腔可消失。

显微镜下弥漫性肺纤维化为基本病变。部分有肉芽肿。非干酪性化肉芽肿为主要特征。约80%病例肺间质有细胞浸润，而其中仅44%显示有肉芽肿形成。肉芽肿是由上皮细胞、郎罕氏异物巨细胞聚集而成。并有组织细胞、淋巴细胞和浆细胞。肉芽肿多见于间质组织内也常取代肺泡壁。肉芽肿也可见于胸膜下、支气管周围或血管周围。肉芽肿周围肺泡间隔变厚，肺泡上皮增生和呈立方形。肺泡内可有单核细胞。可以观察到几种类型的巨细胞，大约有22%病例可见到在巨细胞浆内有星样

折射体的巨细胞。曾有报道42%～64%病例组织中可见到直径为50μm以上似壳样、中心呈薄片的嗜碱性的Schaumann小体。数量较多的这类小体往往见于弥漫性间质的细胞浸润病例，也可见于肺门淋巴结内。有两种结晶体：①胆固醇结晶见于石蜡包埋的组织裂隙内；②大小为3～10μm形态不规则多角形宝石样折光体。通常呈边缘清晰片状并常与Schaumann小体同时存在。这些特异性改变从未见于其它病因所形成的肉芽肿。

大约有40%病例可见到散在的小结节病变，它可以是单个也可以是多发的。显微镜下显示小结节中心为透明变性，四周围绕有色素沉着的狭窄纤维化区域。外周可有细胞浸润。这些病变中不含有硅颗粒。中心聚集的上皮样细胞发展为交错的条纹状透明变性组织。除了肉芽肿变化为纤维化外，通常间质也发生纤维化。肺门淋巴结的肉芽肿亦伴随有同样的变化。

通常不伴有肺气肿。肺泡细胞浸润和化生非常少见。血管常有改变，在严重纤维化区域经常有灶性血管内膜炎。重症铍病伴有间质病变常有肺动脉高压。而且血管硬化及血管床减少致使发生缺氧。并发肺心病为常见致死病因。约有15%慢性病例发生肺栓塞。实验性铍暴露过程引起肺部肿瘤，观察到首先在终末和呼吸性细支气管和邻近肺泡区域上皮增生。增生最初为非典型上皮，经过9个月，每天吸入最终形成癌。一般为腺癌，但也见鳞癌伴有上皮珠形成。有单发的也有多发的。并可发生血行转移。晚近流行病学的研究，也表明慢性铍病中肺癌发病率增加。

【发病机制】

慢性铍病发病机制迄今仍不完全清楚。有两种学说：Hardy主张慢性铍病是全身铍中毒。其理由：①在暴露于铍的工人全身组织及体液内均有铍的存在；②在其它器官如肝、肾均有病理改变。

另一学说并已为多数学者所接受的，认为慢性铍为敏感增高形成。①发病率相对较低；②暴露铍后潜伏期较长和③组织损害的特征及肾上腺皮质类固醇治疗后的变化均支持此论点。但是Hardy全身中毒概念可正确解释急性病例，对慢性病例解释似难以使人信服。

【临床表现】

慢性铍病其潜伏期可长达20年。接触铍的历史对诊断最为重要。慢性铍肺的严重程度与暴露铍化合物的量及在肺内潴留无关。国外报道成批的病例曾见于某些工厂，例如进行铍提取物工厂、X线球管生产厂、铍合金厂以及早期采用铍制造荧光灯的工厂等。曾有研究报道在这些工厂中急性和慢性型发病率在5.8%～7.5%之间。女性较男性发病率为高。女性平均在30岁，男性为35岁。慢性型起病多隐蔽。包括慢性咳嗽，多为干咳。随后出现气短，特别是活动时气短。体重下降，疲乏无力以及食欲减退。偶有发生肾结石、气胸和肌肉及关节疼痛者。多无明显体征。在晚期可有杵状指及心率加快。严重病例可有紫绀、肺部罗音及心衰表现。慢性铍病约有11%病例肝脾肿大或轻度脾肿大。并能在肝脏活检中发现无干酪坏死性肉芽肿。以及约3%～7%病例发生肾结石。常有高血钙、尿钙升高以及血尿素升高。尿液和肺组织利用化学方法或分光光度计进行分析证实有铍的存在。并可用以作为铍肉芽肿与其它病因所致肉芽肿的鉴别。

【胸部X线表现】

通常肺部双侧见到分布均匀、弥漫性细粟粒状阴影，与粟粒性肺结核很相似。也可呈典型毛玻璃状改变。病变可增大呈结节状。粟粒、结节和线样病变尤为常见。有统计在最初拍片发现混合型占58%，单纯结节状占32%，单纯粟粒状占10%。肺门淋巴结可轻度增大。最初出现的肺部浸润阴影很少保持不变，可有所减少但很少能完全消失。随着受累肺组织收缩，条索状阴影继续发展，邻近肺组织透光度增加。浸润病变区域通常发生在肺上叶，常随着病情发展，甚至在治疗情况下肺组织发生收缩。由于肺大泡的形成常发生气胸。在10%以上病例肺门淋巴结钙化，也可同时有肺野结节阴影钙化，但较少见。

【肺功能测定】

慢性铍病肺功能改变是由于肺部广泛分布的间质炎症和肉芽肿病变所致。典型改变随着病变轻重而有不同程度弥散功能减退和限制性肺功能障碍。活动时弥散功能减退可明显加重。VC，TLC可相应下降，RV随之成比例下降。因而RV/TLC比例并不增加。由于气道阻力增加，肺实质硬化不明显，肺容量下降较轻。肺顺应性降低。经10～20年系统随访可出现中等度气道阻塞表现，这主要由于蜂窝肺或肺纤维化以及合并慢性支气管炎所引起小气道改变。很少发生肺气肿。轻度铍病肺间质纤维化$P_{A-a}O_2$轻度增加，血氧轻度下降。

【鉴别诊断】

Boeck肉样瘤：从病理和临床与慢性铍病两者有相似之处。但慢性铍病典型病例体重下降、厌食、肺门淋巴结肿大较轻，无视力改变、合并活动性肺结核较少。

结节病：慢性铍病与结节病均发生淋巴结肿大及间质纤维化改变。结节病 Kveim 皮试呈阳性反应而铍病则无反应，以往国外临床采用铍作贴斑试验认为在多数铍病呈阳性反应但对此试验目前尚有争议。铍病对肾上腺皮激素疗效不如结节病明显。应重视职业史及工作环境的了解。血清紧张素转换酶也可升高，结节病升高较慢性铍病机会为多。

【急慢性铍病的防治】

现今，铍病采用肾上腺皮质激素是唯一治疗方法。激素治疗主要用于炎性渗出阶段可使肺泡间隔中炎性渗出、水肿及早期肉芽肿消退。制止纤维母细胞增殖从而减轻肺纤维化，防止病变的进展。经过肾上腺皮质激素类药物治疗可明显延长生命，据统计经治疗后平均存活期为 11.2 年；未经治疗对照平均存活期为 4.2 年。一旦发现有铍病者均立即脱离接触，急性铍病可采用强的松 5～10mg 每日三次，或每晨 30mg 一次。卧床休息，对症处理，加强护理和防止感染。慢性铍病采用强的松足量治疗每日 30～60mg 持续 3 个月以上。病情明显缓解后可缓慢的减量维持 1～2 年或更长。可控制肺纤维化的发展，改善弥散功能。过早停药可使病情复发。长期使用强的松期间应加用丙酸睾丸酮促进蛋白质的合成，防止因长期服用强的松的副作用。

铍为最轻的金属，质地较轻，其粉尘及冶炼过程蒸发之烟雾吸入危害极强，因此应加强密闭和消烟除尘措施。

参考文献

1. Deodher SD, et al. A study of immumologic aspects of chronic berylliosis. Chest, 1973, 63:309
2. Coats JE, et al. Beryllium disease: Relation of clinical, physiological and radiological features to the estimated exposure to beryllium. Am Rev Respir Dis, 1978, 117:228

第七节 金属粉尘肺疾病

许多重金属和其化合物在肺部可引起密集的小阴影，但是长年可无任何症状，肺部改变亦无明显进行性变化。吸入的金属粉尘种类较多，其中有含钙成分的石灰石、大理石、水泥、石膏，其它如铁与氧化铁、锑及氧化锑、锡及氧化锡、硫酸钡及硫化物。在这些当中以氧化铁所致尘肺为多。上述各类型尘肺多无症状及体征。肺部病变呈现密集小结节或网状。小结节与矽肺相似。经长期随访进行胸片系列观察多无发展也无明显的纤维化改变。因此这类病变多于定期体检拍片始被发现。

一、电焊工尘肺(Welder pneumoconisis)

系电焊作业采用电弧或氧乙炔电焊，电焊过程产生大量电焊烟。由于采用电焊条成分不一，因而电焊时烟的成分较复杂。其中主要为三氧化二铁、二氧化硅、氧化锰及少量氟化物、铬、镍等。另外电焊时作业环境差别亦大，可以是露天，也可以是在大锅炉、船底舱、大铁罐等。加之在电焊时使用氩的防护面罩，局部烟雾含量可以很高。并产生可引起明显肺损伤的臭氧。在通风不良的船舱、大铁罐、大锅炉内电焊作业局部空气气溶胶浓度可高达 70～200mg/m^2，而露天作业可仅 5～10mg/m^2，电焊工长期在通风不良环境工作吸入大量含氧化铁及其它金属的烟雾，在肺部产生小结节病变。组织学检查为结节而纤维化多不明显。无其它性质的结晶。这种尘肺特点肺部充满成丛的含有棕色氧化铁颗粒的巨噬细胞（图 11-32-9）。以普鲁士兰染色呈蓝色颗粒物质。肺泡壁显示不同程度增生的上皮细胞和轻度网状纤维，但无胶原纤维沉着。临床多无明显症状。也可有胸闷、咳嗽、气短等。胸部 X 线早期以网织阴影为主，同时伴有明显的点状圆形

图 11-32-9

小阴影。随着病程发展，小圆形阴影增多，可布满整个肺野。极少也可出现团块阴影。此类患者除调离工作外多无特殊治疗。

二、铸工尘肺

铸造工人生产中长期吸入生产环境空气中粉尘所引起的尘肺。它是由于砂尘及铁尘结合所引起病变，因此属于矽铁尘肺（silicosi-derosis）。铸造生产可分为黑色金属铸造（铸铁、铸钢）与有色金属铸造（铜、铝合金、镁合金等）。由于铸造生产中使用砂型不同及工种不同，因而铸造工人在生产中接触的粉尘性质、浓度有很大差别。铸钢使用石英砂游离二氧化硅含量在90%以上，铸铁常用河砂，含游离二氧化硅为40%～70%。铸铁车间发生的尘肺，工龄较长、病情缓慢，常表现为间质性病变。

近20多年来在铸造过程已采用锆石砂、橄榄石砂、石灰石砂、白云石砂替代石英砂。这些砂型含游离二氧化硅低，危险性较石英小。但近年已有学者提出橄榄石砂、石灰石砂、白云石砂可引起大鼠肺纤维增生。因此对型砂的替代物有无危害性尚需进一步观察。

三、镉引起肺部病变

在冶炼镉或利用镉制造时吸入过量的镉的烟雾可引起化学性肺炎。起病急伴有头痛、胸痛、咳嗽、呼吸困难、体温脉搏及呼吸频率均增加。X线检查肺部呈斑片状肺浸润，若吸入量过大可引起紫绀，产生呼吸窘迫乃至死亡。而非严重病例可完全恢复。

曾报道工人生产蓄电池暴露于氧化镉粉尘而引起慢性镉中毒，其症状表现有呼吸及泌尿系统症状。肾受累产生蛋白尿，也可发生氨基酸尿，主要为羟基酸、β-丁羟氨酸、丝氨酸。长期接触镉损伤肾廓清率，和肾浓缩功能减退。呼吸道损伤可发生于接触镉粉尘后数月乃至数年。主要肺破坏引起肺气肿。慢性镉中毒由于严重肺气肿引起呼吸困难，但无咳嗽咳痰等。镉工人所引起肺气肿其病理改变与慢性支气管炎所引起肺气肿不同。

每当确诊时，患者病情多已严重而丧失活动能力，因此必须重视预防。对镉的烟雾、粉尘及其盐类必须加以控制，及早阻止不可逆的改变。

（邢祖林）

参考文献

1. 中华人民共和国国家卫生部．尘肺X线诊断标准（1986）及处理原则
2. 刘学泽，罗素琼．我国石棉肺和石棉肺粉尘危害的现状与展望．中华劳动卫生职业病杂志，1991，9:105
3. International Labour Office, Guidelines for the use of ILO International classiification of Radiographs of Pneumoconiosis (revised edition, 1980). Occupational Safety and Health Series No 22. Geneva: International Labour Office, 1980
4. Banks DE, Morring KL, Boehlecke BA, et al. Silicosis in silica flour workers. Am Rev Respir Dis, 1981, 124:445
5. Baum GL, Wolinsky E. Textbook of Pulmonary disease. 3rd edition. Boston: Little, Brown, 1983
6. Suratet PM, Winn WC, Brody AR, et al. Acute silicosis in tombstone sandblasters. Am Rev Respir, 1977, 115:521
7. Higgins ITT, Aslett EA. Chronic Pulmonary Disease in Coal miners. Washington DC: Health and human Services, 1981. No 81～109
8. Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. JAMA, 1982, 247:617
9. Gamble Jf, Fellner W, Dimes MJ. An epidemiologic study of a group of talc worker. Am Rev Respir Dis, 1979, 119:74
10. Coates JE, Gilson JC, Oldham PD, et al Beryllium disease: Relation of clinical, physiological and radiological features to the estimated exposure to beryllium. Am Rev Respir Dis. 1978, 117:228

第三十三章 急性呼吸窘迫综合征

【引言】

急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）是急性呼吸衰竭（acute respiratory failure，ARF）的一个类型，早在第一次世界大战期间，已有严重创伤导致ARF的记载。1967年Ashbaugh等首次报道ARDS以来，已日益受到重视。实验证明，许多因素可引起与ARDS相类似的病理变化和临床表现，但对其发病机理仍未完全阐明。随着肺功能、血气分析、机械通气、血液透析等先进技术的发展和临床应用，虽然一些重危ARDS病人得到治愈，但ARDS病人的平均死亡率仍高达50%以上。由于引起ARDS的原发疾病往往与呼吸系统无关，因而导致命名上的混乱，半个世纪以来，出现30个以上的ARDS同义词，其中以ARDS和急性肺损伤（acute lung injury，ALI）两词的应用最为广泛。目前认为ALI是指各种原因引起的急性呼吸衰竭，主要包括ARDS等。晚近（1992）认为，ALI的重症者才可发生ARDS，故ARDS均存在ALI，而ALI并不均发生ARDS。

目前多数学者认为用急性呼吸窘迫综合征（acute）而不用成人（adult respiratory distress syndrome）呼吸窘迫综合征一词，能更好地与婴儿呼吸窘迫综合征相区别。

【流行病学】

1944年至1977年，美国国家心、肺和血液研究所（NHLBI）对713例ARDS病人进行分析，除27例使用体外膜式氧合器（ECMO）治疗外，其余686例中，12～65岁组490例的死亡率为61%，65岁以上组196例的死亡率高达81%。ARDS伴发器官功能衰竭呈进行增多者，死亡率接近100%。12～65岁组并发肾功能衰竭者，死亡率为85%，气管切开3天内死亡率，占该组气管切开最终死亡的90%。认为存活率与使用机械通气无明显相关，与年龄和并发多器官衰竭（MOF）有关。美国全年ARDS病例约15万，死亡率20%～80%。

1981年Petty历时5年按顺序对100例ARDS病人共计57种不同发病因素进行观察，其中以败血症和休克的预后最差。1983年Fowler回顾性对ARDS 936例进行分析，以体外循环、烧伤、败血症、输血过量、骨折、肺炎伴呼吸衰竭、DIC和误吸等8种为常见发病因素。

1991年强调感染、菌血症、脓毒症（sepsis），败血症（septicemia）、脓毒性休克和脓毒性综合征（septic syndrome）等感染性和非感染性炎症，均可引起全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）。凡有下列两项或两项以上者，即可确定为SIRS：①体温＞38℃或＜36℃；②心率＞90次/min；③呼吸＞20次/min，$PaCO_2$＜4.3kPa（32mmHg）；④白细胞计数＞12×10^9/L，＜4×10^9/L，或带状核白细胞＞10%。革兰阴性杆菌脓毒症伴发SIRS者较为多见，美国每年约有40万病例；其中仅30%的病人出现革兰阴性菌血症。脓毒性综合征的死亡率为20%～60%。多器官功能障碍是SIRS的常见并发症，进一步发展为多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）和MOF。肺为这一病理进程中易受损伤的首位靶器官，MODS则是其严重的后果。ARDS只是MOF在肺部的表现。ARDS病人很少直接死于呼吸衰竭，多见于MODS，这也是ARDS的死亡率居高不下的原因。

【病因学】

临床上许多疾病可伴发ARDS，现将其病因分为9类。

1. 休克　各种类型休克，以脓毒性和败血性休克最为常见。

2. 创伤　多发性创伤是引起ARDS的一个重要病因。创伤后短期内引起ARDS的病例较多，包括双肺挫伤和广泛肺损伤。Shoemarker（1980）连续监测152例内科与外伤等各种不同病因的患者，其中60例发生ARDS。头部创伤因中枢性交感神经传出障碍，导致高阻力血管系统的血液流向低阻力血管床，使肺动脉压升高和血容量增多，肺毛细血管通透性增加，发生近似溺水引起的ARDS，并使肺表面活性物质被冲洗出或被破坏，更增加了肺泡-毛细血管膜的渗透性。

3. 严重感染和脓毒血症　肺内、外的细菌、病毒、真菌、原虫等感染。

4. 吸入有毒气体　如高浓度氧、NO_2、NH_3、Cl_2、SO_2、光气、醛类、烟雾等。

5. 误吸 胃内容物、淡水、海水等，约1/3发生ARDS。

6. 药物过量 巴比妥类、水杨酸、双氢克尿塞、秋水仙碱、阿糖胞甙、海洛因、美沙酮、硫酸镁、链激酶、荧光素等。

7. 代谢紊乱 肝功能衰竭、尿毒症、糖尿病酮症酸中毒。急性胰腺炎约2%～18%并发ARDS。

8. 血液系统疾病 大量输血、体外循环、DIC等。

9. 其它 子痫前期、颅内压增高、淋巴管性癌病等。

【病理生理与发病机制】

(一) 病理生理

ARDS为肺泡毛细血管膜渗透性增加，导致非心源性肺水肿；低灌注、缺氧、感染等均可影响肺表面活性物质的合成和代谢，迅速出现下列病理生理变化：

1. 肺容量和功能残气量(FRC)减少

1) 肺泡被液体充盈，通气量减少。

2) 间质水肿将小支气管压缩。

3) 表面活性物质的活性降低或功能异常，水肿液亦可使其失去活性。

2. 顺应性降低

顺应性降低比肺容量减少更为明显。FRC减少，即肺顺应性回缩力增加。只有提高气道压力，才能提供足够的潮气量，增加FRC，提高顺应性。

3. 气体交换和弥散功能障碍

通气/灌注(V/Q)比值失调和肺内分流增加，是ARDS的基本病理生理特征。正常分流小于3%，当血流通过低通气区，如肺不张、水肿区，分流量可高达30%；当血流通过高V/Q比值区(>0.8)，增加了生理死腔，其结果出现低氧血症。肺泡和间质纤维化等，均可引起弥散功能障碍、发生低氧血症。ARDS晚期出现CO_2潴留，标志着肺实质病变分布广泛。静脉分流、死腔增加和弥散功能障碍等三者广泛存在时，即令吸高浓度氧亦难奏效。

(二) 发病机制

ARDS发病机理十分复杂，包括参与反应的细胞，导致急性肺损伤的介质和肺表面活性物质异常等。

1. 参与反应的细胞

多核白细胞(PMN)、单核巨噬细胞，肺泡上皮细胞和血管内皮细胞等对ARDS的发生和发展起重要作用。细菌内毒素、补体C5a、免疫复合物、脂多糖、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、甲酰寡肽(一种G^-杆菌分泌的肽类)等均可激活PMN等细胞，使其在肺毛细血管内被扣压(sequestration)，并释放大量氧自由基、蛋白溶解酶、花生四烯酸代谢产物等，从而损伤肺泡毛细血管内皮细胞；还释放炎性介质并激活补体、凝血和纤溶系统，诱发其它介质释放，产生级联(cas-cade)反应，形成恶性循环，可能是ARDS难以治愈的原因之一。PMN具有粘附、趋化性、吞噬和杀菌等功能，由于PMN和单核巨噬细胞膜上还原辅酶Ⅱ(NADPH)氧化酶活性增强，引起呼吸爆发(respiratory burst)，释放大量氧自由基、导致严重的肺损伤。随后在肺内出现炎性细胞，释放出多种介质，加重肺损伤。单核巨噬细胞等产生细胞因子(cytokines)，包括白细胞介素(ILS)，TNF-α、克隆刺激因子等，均加重肺损伤。

肺泡上皮细胞具有屏障的保护作用，是典型的类脂乳生物膜，可阻止约90%非溶性分子的跨膜运动。损伤后膜孔增大，具有屏障作用的细胞脂层被剥脱，渗透性增加。血管内皮细胞损伤后产生血栓素A_2(TXA_2)，血小板活化因子(PAF)和白细胞三烯(LTS)，引起血管内皮细胞收缩，细胞连接部位形成裂隙，使大分子物质和炎性介质PAF、LTS等渗出血管外。纤维连结蛋白(fibronectin, Fn)具有调理单核巨噬细胞吞噬功能，Fn被破坏或减少后，促进渗透性肺水肿的发生。

2. 导致急性肺损伤的介质

1) 氧自由基：氧自由基是重要的炎性介质之一，可使PMN在炎症区聚集、激活并释放溶酶体酶，损伤血管内皮。氧自由基包括超氧阴离子(O_2^-)、羟自由基(OH·)和单线态氧($^1O_2$)。过氧化氢(H_2O_2)虽不是氧自由基，却也是一种毒性氧。氧自由基平均寿命仅10^{-3}秒，当呼吸爆发时，吞噬细胞所摄取的氧几乎全部还原为O_2^-，约80%O_2^-又被歧化为H_2O_2。O_2^-和H_2O_2又形成OH·，后者在体内尚无相应的清除剂，因此，OH·是一种对机体危害性极大的氧自由基。H_2O_2还在髓过氧化酶(MPO)的作用下，转化为次氯酸(HOCL)等有害物质。PMN介导的肺损伤，主要是通过释放氧自由基来完成的。后者与花生四烯酸和蛋白酶起协同作用，加重了肺损伤。脂过氧化物经铁等金属离子催化裂解后，引起过氧化反应，产生大量丙二醛(MDA)及新生的氧自由基，对机体的危害性更大。细胞膜上脂过氧化一旦开始启动、便反复不停，其对组织的损伤、约占氧自由基

的90%，是导致肺损伤的主要环节。当ARDS发病6～24h，肺巨噬细胞迅速增多，并持续较长时间，反馈作用使该细胞产生更多的氧自由基。

2）花生四烯酸代谢产物：花生四烯酸存在于细胞膜磷脂中，经磷脂酶 A_2（PLA_2）催化形成 LTB_4、LTC_4 和 LTD_4 等，LTB_4 由肺泡巨噬细胞等产生，对PMN具有很强的趋化性。这些LTS均能增加血管渗透性，可直接引起肺水肿；花生四烯酸经环氧合酶途径代谢为 PGE_2、MDA、PGI_2、TXA_2 等。PGI_2 和 TXA_2 因产生和释放失调，TXA_2 增加，是引起肺损伤的重要因素之一。

3）肿瘤坏死因子-α：TNF-α主要由单核巨噬细胞产生，正常含有微量，一旦受到刺激后，很快合成TNF-α；肺内TNF-α浓度明显升高，与肺泡组织内巨噬细胞含量丰富有密切关系。TNF-α的生物活性广泛，是感染性休克的重要炎性介质，有"广谱性炎性介质"之称。它能使PMN在肺内聚集、与内皮细胞粘附、并损伤肺泡毛细血管内皮细胞、激活PMN；TNF-α可降低肺顺应性，在ARDS早期是导致肺顺应性下降的介质。因此，TNF-α可能是肺损伤的启动因子之一。

4）血小板活化因子：PAF是典型的炎性介质，来自血小板和PMN等细胞。ARDS早期血小板便在肺内滞留、聚集，并释放PAF、TXA_2、LTS等一系列炎性介质，引起血管收缩，渗透性增加和肺动脉高压。PAF可再次激活PMN并释放氧自由基，使PMN和血小板在肺内再聚集，如此反复形成恶性循环，进一步导致肺损伤；并可刺激平滑肌细胞、纤维母细胞增生，使血管修复，最终导致弥漫性纤维化的不良后果。

5）白细胞介素：联系白细胞之间相互作用的因子称白细胞介素，主要由单核巨噬细胞产生，其生物活性主要为炎症和免疫反应两个方面。与ARDS发病关系密切的主要是IL-1和IL-8等。仅IL-1自然杀伤细胞并无刺激作用，IL-1与IL-2和（或）干扰素同时存在时，才能增强PMN趋化性。IL-1为急性反应的主要调节物质，亦为免疫反应的启动因子和组织因子样促凝血作用，IL-1还诱导单核巨噬细胞产生IL-6、IL-8、PGE_2 等，细菌内毒素是刺激该细胞产生IL-1的主要物质，因而，脓毒症、休克、创伤引发ARDS时，血中IL-1水平升高。IL-1和TNF-α可能是急性肺损伤的启动因子之一，主要使TMN与血管内皮细胞粘附，细胞粘附分子整合素（integrins）和选择素（selectins）能增强粘附作用。

3. 肺表面活性物质

肺表面活性物质（PS）在肺泡Ⅱ型上皮细胞内合成，分泌到肺泡腔内面形成薄层，构成气液面（air-fluid interface），具有降低气液面表面张力、防止肺泡萎陷、保持适当肺顺应性，减少呼吸功和减少肺水肿等功能。当ARDS发生后，肺泡Ⅱ型上皮细胞首先受到损伤，表现活性物质合成减少或消耗增加，活性降低，丧失其正常功能，发生肺泡水肿。

【病理解剖】

引起ARDS的原发病虽然多式多样，但肺部病理形态学改变却很相似。Pietra等认为不同时期和不同部位的肺脏，其病理形态学改变均不相同。外观肺充血、水肿、表面有大小不等散在暗红色斑状出血点。可见从分散在瘀斑、充（出）血性肺不张、暗红色或灰色肝样变。胸腔可出现积液或积血，肺切面可挤压出大量水肿液体。有毒气体吸入后，首先损伤肺泡上皮细胞；血源性引起者（如脓毒症、败血症）则首先损伤毛细血管内皮细胞。肺损伤的病理变化分为三个阶段。

（一）早期浸润期

见于发病24～96h内死亡者，肺组织学表现间质水肿、充血、红细胞和白细胞在组织间隙浸润、多核白细胞和血小板在肺微管内聚集，微血栓形成。电子显微镜观察到Ⅰ型上皮细胞损伤较Ⅱ型上皮细胞早，Ⅱ型上皮细胞化生代替Ⅰ型上皮细胞。多于气体交换最薄的肺泡壁（0.5μm）部位首先发生坏死。可见透明膜形成。毛细血管内皮细胞肿胀，胞浆基质电子密度降低，饮泡（pinocytotic velicles）增大，大小不等。

（二）增殖期

3～10天内死亡者，由于Ⅱ型上皮细胞迅速增殖，肺泡上皮变厚。因白细胞浸润，成纤维细胞和水肿使间质肿胀、毛细血管数目减少。

（三）纤维化期

7～10天后死亡者，开始从肺泡间隔呈进行性弥漫性纤维化，透明膜可转化为纤维组织，并有肺气肿的改变。

【临床表现】

（一）症状

ARDS多发生在脓毒症、败血症、严重创伤、休克、误吸、急性胰腺炎等原发病发展过程中，易误认为原发病情加重而被忽视。临床症状：①起病急剧而隐袭，常在原发病后数小时至3天内发病，易被原发病症状所掩盖，或易与肺部感染或左心衰

竭相混淆。②呼吸频数（>20次/min）或（和）呼吸窘迫、困难；吸气时锁骨上窝及胸骨上窝下陷。年老体弱或妇女患者，呼吸道症状表现较轻，应引起重视。③咯血痰或血水样痰。④缺氧症状：随着病情发展，唇和指甲发绀越来越明显。缺氧症状并不因吸氧治疗而改善。⑤发热。

（二）体征

呼吸迫促而困难，发绀。早期肺部多无啰音。起病前如有呼吸道疾病，可听到捻发音和偶有喘鸣音。随着病情发展，湿啰音逐渐增多。

（三）实验室检查

1. PaO_2　常低于8kPa(60mmHg)，即使吸入氧浓度(FIO_2)>0.5，PaO_2仍低于6.7kPa(50mmHg)时，可作为判断ARDS的一项重要依据。

2. PaO_2/FIO_2　ARDS≤200mmHg，ALI≤300mmHg。可疑ARDS患者如PaO_2/FIO_2<40kPa（300mmHg）并继续下降时，应高度警惕由ALI发展为ARDS。

3. $(A-a)PO_2$　当$FIO_2=0.21$(吸空气)时，$(A-a)PO_2$由1.333～2.67kPa(10～20mmHg)可增高超过6.7kPa（50mmHg）。

4. $PaCO_2$　发病早期因过度通气，$PaCO_2$多明显降低，常低于4kPa或更低，出现呼吸性碱中毒。晚期因严重组织缺氧，加重代谢性酸中毒，$PaCO_2$升高。晚期出现呼吸性酸中毒，表明病情严重，预后不良。因肺水肿使肺顺应性由正常量500～1250μml/kPa降至90～130ml/kPa，Qs/Qt（肺内分流量占心排血量%）由正常<0.5%增至10%以上。

（四）胸部X线征象

发病24h左右多无异常发现，或仅有肺纹理增多。以后逐渐出现片状阴影，相互融合呈磨玻璃样，可波及两肺大部，并可见支气管充气征，心影边缘尚清晰可见。晚期两肺阴影密度普遍增高，支气管充气征明显。心影边缘不清或消失，形成"白肺"（white lung）。

（五）分期

1987年Greene从病理放射表现分为三期：Ⅰ期：毛细血管充血、皮内细胞肿胀和微肺不张。Ⅱ期：液体漏出、纤维蛋白沉积和透明膜形成。Ⅲ期：肺泡细胞增殖、胶原沉积和微血管破坏。各期特征见表11-33-1。

【诊断和鉴别诊断】

目前对ARDS尚缺乏简单可靠的诊断指标和方法，仍是依据临床表现进行综合判断。凡存在发生ARDS的各种致病因素时，应视为ARDS发病的高危人群。直接致病因素如误吸、弥漫性肺感染（如细菌、病毒等）、有毒气体吸入、肺挫伤等；间接致病因素如脓毒症综合征，严重的胸外创伤、过量输血等被视为高危因素。上述因素发生12～48h内如临床症状突然加重，就应警惕ARDS发生的可能性，并加强监护和血气分析。如起病急，出现吸高浓度氧难以纠正的低氧血症，PaO_2/FIO_2≤40kPa（300mmHg）（不论是否使用PEEP），X线胸片显示两肺浸润，肺动脉楔压（PaW）≤2.4kPa（18mmHg）而临床又无左房高压者，即可作为ALI的推荐标准；当病情进展PaO_2/FIO_2≤26.7kPa（200mmHg），并出现呼吸急促、困难时、可作为ARDS的推荐标准。须与急性左心衰竭、急性心肌梗塞、肺栓塞、自发性气胸等疾病相鉴别。

【治疗】

目前对ARDS的治疗纯属支持疗法。治疗原则包括针对发病机理以纠正缺氧，积极治疗原发病以防止进一步损伤。不应把ARDS仅视为急性肺损伤，而应当作肝、肾、心、肠、脑、血液和内分泌等系统均累及的多器官损伤。因此，早期发现和及时治疗是非常重要的。对脓毒症、败血症、严重创伤、急性胰腺炎、误吸等易发生ARDS的人群，尤

表11-33-1　ARDS各期特征

分期	持续时间	病　理	临床所见	典型X线表现	鉴别诊断
Ⅰ期	病后0.5～1天	毛细血管充血、内皮细胞肿胀	微肺不张所致ARF的分流，由PEEP可缓解的低氧血症	低肺容量，肺野清晰	神经肌肉性通气不足，气道阻塞，肺栓塞
Ⅱ期	2～5天	液体漏出，纤维蛋白沉积，血管阻塞	由肺实变所致分流，PEEP不能缓解的低氧血症	合并感染或出血时，局部透亮或阴影致密	心源性肺水肿，液体超荷，大量误吸，医院内感染，肺出血
Ⅲ期	5天以后	肺泡细胞增生，胶原沉积，微血管破坏	V/Q比例失调，低氧血症	同第Ⅱ期	同第Ⅱ期

其伴发细菌感染等两种以上因素存在时，应加强监护，进行血气分析监测，防止单纯以呼吸次数作为判断指标。现分别从控制感染、改善通气，减轻肺和全身损伤，肺表面活性物质替代疗法等介绍之。

（一）积极控制感染

感染既是引起ARDS的第一位高危因素，又是影响其死亡率的首要因素。因此，控制感染是一项至关重要的措施。根据141例ARDS的临床资料，可归纳为4类：①感染部位不明确，血培养阳性者，无1例存活。尸体检查常在腹腔内发现感染灶；②感染部位不明确，血培养阴性者，临床表现为发热、白细胞增高、预后不良；③感染病灶明确，血培养阳性者，因能及时处理，存活率61%，预后较好；（4）感染部位明确，血液培养阴性者，存活率30%，与临床败血症的预后相似。Steinberg等报道由于感染和败血症的有效治疗，10年来ARDS的死亡率从65%降至40.4%。目前认为，对ARDS重危病人应口服或口咽局部应用非吸收性抗生素，同时静脉输注抗生素，以减轻医院内肺部感染。对已明确感染者，应尽早使用强有力的广谱抗生素。

（二）改善通气和纠正低氧血症

呼吸道畅通，合理的湿化、及时吸痰和引流等措施均十分重要。对中度和重度ARDS病人需要气管插管和机械通气。

呼气末正压通气（positive end-expiratory pressure ventilation, PEEP） 1967年Ashbaugh首次报道12例ARDS病人，其中5例使用PEEP，3例存活。20多年来，许多学者肯定了PEEP疗效，为抢救ARDS的一项重要措施。PEEP疗效的主要原理：（1）提高FRC，增加肺容量，提高肺顺应性，减少静脉血回流，改善通气和血液循环；（2）防止小气道和肺泡陷闭，使动脉血氧合得到改善。PEEP的压力应逐渐增加，每次增0.3～0.4kPa，使心脏逐渐地代偿，利于血管外液的消退，减轻肺间质水肿。当PEEP脱机时，亦应逐渐减压，避免颅内压升高。有鉴于此，提出了“最佳PEEP”（best PEEP）或“理想PEEP”（optimal PEEP）的概念：①最佳的氧合：以PaO_2或FIO_2/PaO_2比值为检测指标；②最大的氧输送；③最佳的顺应性；④最低的无效腔/潮气量比值（VD/VT）；⑤最低的肺血管阻力；⑥最低Qs/Qt；⑦最低$PaCO_2$-$PeCO_2$（潮气末CO_2）差；⑧最低水平的PEEP（当$FIO_2 \leqslant 0.5$），能够使$PaO_2 \geqslant 8kPa$（60mmHg）。若能使$FIO_2 < 0.5$，可持续数周不至出现氧中毒。其中以最大氧输送为最主要指标，目的是解决组织缺氧，减少MOF的发生。

持续气道正压通气（continuous positive airway pressure, CPAP） 在自主呼吸状态下，气道内压在整个呼吸周期中均高于大气压。对一些ARDS病人使用面罩CPAP，可避免气管插管和减轻呼吸支持，对改善低氧血症有效。使用面罩CPAP不宜超过12h。

静脉-静脉体外CO_2除去器（extracorporeal CO_2 removal, $ECCO_2R$） 让小部分静脉血（约25%）回流经过膜式气体交换器进行氧合，除掉CO_2，使ARDS的存活率有所提高。目前尚在试用阶段。

静脉内机械性血气交换装置（intravenous mechanical blood gas exchauge device, IV OX） 是一个特制的导管系统，内有多根中空的纤维组成，在静脉内进行O_2和CO_2的交换。目前美国有些单位已向临床过渡，亦在试用过程中。

（三）药物治疗

随着对ARDS发病机制和临床的深入研究，针对其发病环节进行药物干预，可望减轻肺和全身性损伤。

1. 肾上腺皮质激素　肾上腺皮质激素可减轻过敏、炎症和中毒反应；缓解支气管痉挛，抑制PMN和血小板聚集，防止血栓形成，稳定溶酶体膜，减少溶酶体酶等释放，增加肺表面活性物质的合成，减轻肺不张。但对ARDS病人是否使用肾上腺皮质激素治疗，仍有争议。皮质激素使用越早越好，发病4天后使用疗效差。Sladen报道甲基强的松龙30mg/kg，经静脉推注，每6小时1次，48小时骤停，10例中9例存活。由于ARDS病人常伴有感染，使用皮质激素如超过3天，死亡率反而增加。因此，皮质激素不能常规使用；由败血症、严重感染所诱发的ARDS，皮质激素更应忌用或慎用。但对多发性长骨或骨盆骨折患者，早期应用甲基强的松龙治疗，可减少脂肪栓塞综合征的发生。

2. 非皮质醇类抗炎药物　非皮质醇类抗炎药物（nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAI）主要包括前列腺素（PG）代谢的脂氧合酶和环氧合酶通路抑制剂，如布洛芬（ibuprofen），消炎痛和甲氯灭酸（meclofenamate）等。NSAI治疗ARDS作用机理，主要是对抗血栓素（TX）和白三烯（LT）的血管收缩作用，降低肺动脉压和血管外肺水含量，恢复生理性V/Q比值，抑制PMN的游走和粘附功能，减少氧自由基的产生。由于PG代谢产物与ARDS发病的始动因素有关，故NSAI必

须于 ARDS 发病早期给药。NSAI 可抑制 PG 代谢，造成肾功能损伤，应引起重视。

3. 氧自由基清除剂和抗氧化剂

1）蛋白性氧自由基清除剂：主要为超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）和谷胱甘肽过氧化酶等，SOD 和 CAT 合用，效果较好。

2）水溶性低分子氧自由基清除剂：黄嘌呤氧化酶（XO）能催化次黄嘌呤转化为黄嘌呤，同时产生 O_2，故有人用 XO 抑制剂别嘌呤醇治疗 ARDS。谷胱甘肽和 N-乙酰半胱甘肽可减轻氧自由基损伤。尿酸参与了人体肺组织抗氧化反应，可能是强有力的内源性氧自由基的清除剂。

3）低分子疏水性氧自由基清除剂：氨苯砜（dapsone）可抑制 PMN 呼吸爆发，减少氧自由基的产生。抗氧化剂维生素 E 虽有治疗 ARDS 显效的报道，但因可抑制 PMN 的杀菌功能，有增加医院内感染之虞。

4. 血管扩张剂　理论上，血管扩张剂能降低肺血管阻力，改善肺血流；实际上，也降低了生理性肺血管低氧性收缩和外周血管阻力，加大 ARDS 病人业已存在的肺内和外周的分流，减少了氧合。故目前多不主张应用血管扩张剂治疗 ARDS。由于药物作用点的不同，下列药物仍可选用。

1）一氧化氮（NO）：吸入 NO 后，能选择性地扩张肺部有通气而血流灌注不良区域的血管，改善 $\dot{V}/Q$ 值，提高动脉氧合，降低 FIO_2 和通气的阻力。NO 与血红蛋白有高度的亲和力，可迅速结合而失活，因此，不扩张体循环血管。Rossint 等（1993）给 9 例严重 ARDS 病人吸入 18ppm NO40min 后，肺动脉压和肺内分流量均明显下降，PaO_2/FIO_2 明显上升，但平均动脉压和心输出量不变。其中 7 例连续吸入 5～20ppm NO 3～53 天，结果全部存活。长期吸入低浓度 NO 对机体的影响，尚需大量临床实践验证。

2）山莨菪碱（anisodamine）：该药有类阿托品结构，可阻断胆碱能 M 受体，解除小血管痉挛，改善微循环，改善 $\dot{V}/Q$ 比值失调，提高 PaO_2，改善组织供氧；还发现此药能稳定溶酶体膜，减少 PMN 聚集，防止微血栓形成，间接减少氧自由基的产生，减轻肺组织的损伤。ARDS 发病早期，以小血管痉挛和轻度微血栓为主，使用山莨菪碱可改善血流供给和 $\dot{V}/Q$ 比值；晚期因通气和血流均降低，$\dot{V}/Q$ 比值发生严重失调，疗效较差。山莨菪碱剂量不宜过大，一般以 10～20mg，每 6 小时一次，病情改善后酌减或停用。以免血管进一步扩张、加重 $\dot{V}/Q$ 比值失调。

3）PGE_1：PGE_1 可扩张血管、降低肺动脉压和肺血管阻力，使静脉压降低，减轻肺水肿；抑制 PMN 和血小板聚集，减少氧自由基的产生和溶酶体酶的释放等。PGE_1 每经肺循环一次，绝大部分的 PGE_1 被肺血管内皮细胞灭活，对全身的作用很小。但 ARDS 和 ALI 病人的肺血管内皮细胞已损伤，其灭活作用减弱，可出现面部潮红、头痛、心律失常、腹泻等副作用。最近发现 PGE_1 能改善组织的氧摄取，有益于 ARDS 病人。但对该药评价褒贬不一，尚需进一步验证。

5. 肺表面活性物质　发生 ARDS 时，PS 有质和量的异常，故应设法增加其生理合成、分泌或外源性补充，为近年来研究的热点之一。现有 4 种 PS 用于临床：①自然提取物：从支气管肺泡灌洗液（BALF）或羊水中经密度梯度离心所得，内含全部脱辅基蛋白（apoprotein）；②改良天然制剂：从 BALF 或肺匀浆中经有机萃取所得，常被肺泡膜磷所污染，仅含低分子脱辅基蛋白；③人工制剂：用天然或人工表面活性剂成分合成，不含脱辅基蛋白；④重组表面活性剂：用天然磷脂和中性脂肪成分与一种以上的脱辅基蛋白重组而成，是一较新制剂。上述各制剂已分别应用于临床，均有成功的病例报道。但临床上广泛应用表面活性剂，尚需在提高疗效，减少过敏反应和寻找制剂来源等方面进行深入的研究。

此外，抗体疗法和基因疗法引起关注。肺是最适于基因治疗的器官，抗氧化剂或蛋白酶抑制剂基因对 ARDS 可能有效。晚近 Wispe 等将氧化锰歧化酶基因与表现活性蛋白（SP-C）基因融合后，注入转基因小鼠胚胎，发现有潜在的疗效。由于严重感染和 SIRS 在 ARDS 发病中的重要地位，已有人尝试应用抗循环内毒素抗体、抗 TNF 单克隆抗体和重组人类 IL-1 受体拮抗剂等治疗 ARDS。

【预防】

根据 307 例 ARDS 病人分析结果，轻、中和重度的死亡率分别为 15%，55% 和 89%。因此，ARDS 病人的早期发现和诊断，是采取有效治疗、降低死亡率的一个重要方面。凡具备可引起 ARDS 的原发疾病，如脓毒症、败血症、肺挫伤、严重创伤、误吸、急性胰腺炎、大量输血等患者，应列为高危病例进行严密观察和加强监护。如病情突变，呼吸频率大于 20 次/min，PaO_2 逐渐降低，便应警惕 ARDS 的发生；在积极治疗原发病的同时，果断采取有效措施，不必待病情发展到严重阶段再进行

处理。

（毛宝龄）

参考文献

1. 毛宝龄，郭先健，史景泉，等．呼吸窘迫综合征发病机理实验研究．中华内科杂志，1989，28(10):601
2. 朱元珏．成人呼吸窘迫综合征．见：朱贵卿主编．呼吸内科学．北京：人民卫生出版社，1984．444～457
3. 毛宝龄，等主编．成人呼吸窘迫综合征．北京：人民军医出版社，1991．49～71
4. 毛宝龄，等．成人呼吸窘迫综合征发病机理诊断和治疗．见：钟南山等主编．现代呼吸病进展．北京：中国医药科技出版社，1993．524～552
5. ACCP/SCCM Consensus Conference. definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest, 1992, 101:1644
6. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. Lancet, 1967, 2:319
7. Bernard GR, Artigas AL, Brigham KL, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS. definition, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. Intensive Care Med, 1994, 20:225
8. Bones RC. The adult respiratory distress syndrome. In: Pulmonary and critical care medicine, 1993, 3:1～9
9. Donnelly SC, Robertson C. Trauma, inflammatory cell and ARDS. Arch Emerg Med, 1993, 10:108
10. Ingram RH. Adult respiratory distress syndrome. In: Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994. 1240～1243
11. John SM, Robert JB. ARDS and sepsis. dfinitions and new therapy. Can J Anaesth, 1993, 40(7):585
12. St. John RC, Dorinsky PM. Immunologic therapy for ARDS, septic shock, and multiple-organ failure. Chest, 1993, 103:932

第三十四章　肺　　癌

原发性支气管肺癌（简称肺癌）是当今世界上严重威胁人类健康与生命的恶性肿瘤，发病率在多数国家有明显增高趋向。近年来我国许多大城市肺癌已成为恶性肿瘤第一位。虽然近年对肺癌发病机制研究有了很大进展，但其长期存活率仍非常低。

【流行病学】

在很多发达国家中，肺癌发病率都有明显上升趋向。据估计，全世界每年有 60 万左右新肺癌病人。美国肺癌的增长率比其它各种恶性肿瘤都迅速，预测 2000 年时，每年死于肺癌者超过 30 万人。日本男性肺癌死亡率也超过胃癌的死亡率，跃居恶性肿瘤的首位。我国肺癌的发病率几乎呈直线上升，1973～1975 到 1990 年间肺癌发病率每年递增 11.9%。上海、北京、天津、沈阳、广州、南京、鞍山及云南个旧等地区肺癌死亡率先后跃居到各类恶性肿瘤的首位。预测至 2025 年我国每年死于肺癌者将达 90 万人。世界卫生组织报告肺癌和艾滋病将是 21 世纪初危害人类最严重的两个常见病。美国癌症协会正在为到 2000 年使肿瘤的治愈率达到 70%的目标奋斗。在我国积极开展肺癌的防治研究是具有非常重要的现实意义的。

【病因和发病机制】

（一）吸烟是肺癌第一危险因素

肺癌病人中 3/4 有重度吸烟。吸烟者比不吸烟者肺癌发病高 10～13 倍，且与开始吸烟年龄有关，19 岁以下青少年开始吸烟，死亡于肺癌的机会更大。1985 年美国报告男性肺癌中 86%和女性肺癌中 79%归于吸烟。国内外研究一致表明吸烟与鳞癌、小细胞肺癌（SCLC）关系密切。纸烟中含有苯并芘、烟碱、亚硝胺及微量砷等 10 余种致癌物质。国外研究结果指出：家庭及办公室内有吸烟者，不吸烟者每天从空气中所吸入的有害物质并不少于吸烟者，而且不吸烟者对烟草中有害物质的刺激反应更大于吸烟者。美国的一项研究认为有 20%的肺癌归因于环境中的烟草烟雾，因此已将其列为 A 级致癌物。许多国家已发起了广泛的劝阻吸烟的运动，甚至制订了法律，禁止在公共场所吸烟。美国自 1984 年开展了戒烟运动后，肺癌发病率已无明显上升。我国目前已有 3 亿烟民，尤使人担心的是城市 30%～40%的中学生也吸烟，因此劝阻及控制吸烟的运动是势在必行。

（二）大气污染

据许多城市上空大气分析，致癌物质明显高于农村，因城市中工业燃料燃烧后及大量机动车排出废气中具有 3，4-苯并芘、甲基胆蒽类环烃化合物、SO_2、NOX 和飘尘等，它们均具有致癌的作用。

（三）室内微小环境的污染

国内已报告女性肺癌与室内空气污染有关，如厨房小环境煤焦油、煤烟、烹调油烟（如菜油和豆油高温加热后产生油烟凝聚物）等污染；香烟雾；室内氡气、氡子体等均可成为女性肺癌危险因素。

（四）职业危害

某些职业的劳动过程和劳动环境中具有可能导致或促进肺癌发生、发展的致癌物质。目前已被国际组织确认的致癌物质有铬、镍、砷、铍、石棉、煤烟、煤焦油、芥子气、异丙油、二氯甲基醚、及电离辐射。推测有致癌作用物质有：丙烯腈、氯乙烯、镉、玻璃纤维、人工纤维、二氧化硅、滑石粉及氯化苯等。由于肺癌形成是一个相当漫长的过程，因此停止接触后需相当长的时间，才发现肺癌。

（五）慢性肺部疾病

慢性气管炎、肺结核等与肺癌危险度有显著关系。甚至结节病及间质性肺纤维化患者中，肺癌的相对危险度也较高。北京协和医院已报告硬皮病伴发肺癌，以腺癌和细支气管肺泡癌多见。

（六）营养状况

维生素 E、B_2 的缺乏及不足在肺癌病人中较为突出。食物中长期缺乏维生素 A、β 胡萝卜素和微量元素（锌、硒）等易发生肺癌。

（七）遗传因素

遗传因素与肺癌的关系已越来越受到重视。有报告在几代人中数十名家庭人员连续发生癌症。患者常有第 3 染色体短臂缺失。正常细胞发生癌变前期常有一系列基因改变，如原癌基因中 ras 家族 12 位点突变，myc 家族及 Her-2/neu 的活化。隐性或抑癌基因失活（Rb_1、$3P_{21}$、及 P_{53}）。70 年代文献报告 3，4-苯并芘须经人体内芳香烃羟化酶（AHH）作用，才转化为有致癌活性物质，而 AHH 与遗传有密切关系，因此肺癌具有一定的潜在血缘遗传性，目前正在深入研究中。

【病理】

1980年世界卫生组织对肺癌的分类进一步修改（表11-34-1）。

表11-34-1 世界卫生组织对肺癌的分类方法

1980年	1980年
10. 表皮样癌（鳞癌）	32. 中度分化
11. 分化好	33. 分化差
12. 中度分化	34. 细支气管肺泡性/乳头状
13. 分化差	40. 大细胞癌
20. 小细胞未分化癌	(40/30)伴粘液分泌
21. 淋巴细胞样(燕麦细胞)	(40/10)伴多层结构
22. 中间型细胞(梭形、多角形及其他)	41. 巨细胞性
30. 腺癌	42. 透明细胞性
31. 分化好	

根据各型肺癌的生物行为，目前将肺癌分两大类，即小细胞肺癌（SCLC）和非小细胞肺癌，后者包括鳞癌、腺癌、大细胞癌及腺鳞癌。

（一）小细胞肺癌

近年来SCLC发病率有明显增多趋势，文献报告约占肺癌25%，北京协和医院80年代纤维支气管镜检查结果SCLC为30.7%。是肺癌中恶性程度最高的类型。

SCLC多数起源于大的支气管，并在支气壁内浸润性生长，引起管腔狭窄，一般不形成多发肿块。肿瘤早期侵犯肺门、纵隔淋巴结及血管，因此在初次确诊时60%～80%的病人已全身转移，最常见的胸外转移为：肝22%～28%、骨髓17%～30%、中枢神经系统8%～15%、骨40%、及后腹膜11%。周边型SCLC少见。肿瘤质地软、灰白，有粘液样变性，出血和坏死多见。有多种细胞形态，如淋巴样、燕麦型、梭形等。典型燕麦细胞约二倍于淋巴细胞；胞浆稀少；核深染；可呈圆形或梭型，分裂像多见；染色质分散；核仁不易观察到。细胞呈弥散分布，亦可排成索状、小梁及管状。有的细胞排列在小血管周围，呈假玫瑰花结。在变性区域的血管周围有嗜碱细胞浸润，这可能是因坏死肿瘤细胞的DNA积聚引起。中间型及梭型细胞的胞浆增多，染色质粗，核仁明显。变异的SCLC细胞是小淋巴细胞四倍大，细胞核较燕麦型的大，细胞浆更多，染色质呈凝集状，也有呈分散状，核仁明显。WHO对SCLC分型有多次修改，按细胞形态学，治疗反应及预后、1988年提出分为小细胞癌、小细胞-大细胞型、混合型。后者由燕麦细胞、腺癌或鳞癌复合而成。经支气管镜活检标本极易受挤压。

电镜下见癌细胞无基膜，桥粒少或无。胞质内有神经分泌颗粒，直径50～240nm，呈圆形，有界膜及亮晕，核心较致密。免疫组化及特殊肿瘤标记，显示SCLC是属神经内分泌源性肿瘤，起源于支气管上皮和粘液腺内Kultschitzky细胞(K细胞)。

（二）非小细胞肺癌（NSCLC）

本组各型细胞分期、治疗相似，但不同类型的组织学，其临床表现不同。

1. 鳞状细胞癌　多数起源于段和亚段支气管粘膜。并在支气管内形成肿块，堵塞管腔，引起阻塞性肺炎。肿块易发生中心坏死和形成空洞。细胞学研究显示由于鳞状细胞化生逐渐演变为肺癌。组织学特点是癌巢内可见角化现象、细胞间桥。鳞癌细胞多数为中度分化及分化差。分化好者较少。分化好的癌细胞常有角化珠。分化差的无角化现象。变异型鳞癌细胞呈梭型，主间质分界清楚，均为分化差的鳞癌。

电镜见癌细胞之间有桥粒连接、张力微丝附着，胞质内有散在成束的张力微丝。分化差的鳞癌桥粒和张力微丝束数量少。少数癌细胞含有神经分泌颗粒。

2. 腺癌　主要来自支气管腺体，3/4以上发生于肺周边。早期即可侵犯血管和淋巴管，引起远处转移。癌细胞为立方形或柱状、细胞核不规则，核仁明显，在纤维基质支持下形成腺体状。腺癌可分腺泡性、乳头状、粘液性腺癌及实性粘液细胞癌。后者由印戒状粘液细胞构成实性癌巢。肺腺癌常需与转移性腺癌鉴别，如来自结肠、直肠、乳腺、甲状腺及肾等恶性肿瘤。肺腺癌常发生于原先肺有损伤的区域，因此癌组织内有明显纤维化、瘢痕及炭末沉着，故有时称疤痕癌。癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）免疫组化阳性有利于与间皮瘤鉴别。

电镜显示癌细胞间有微腔、连接复合体、及指突状连接。胞质内高尔基氏器较发达，有分泌颗粒、粘液颗粒、及微腔存在。

细支气管肺泡癌属肺癌的一个亚群，占全部肺癌的2.8%～4%。均位于肺的周边。大体形态可分为单个结节型、多发结节型及弥漫型。单个结节型中部分病灶生长极缓慢。弥漫型可侵及多肺叶，或双侧肺野。癌细胞为分化好的柱状细胞，在终末细支气管或肺泡壁表面蔓延，不侵犯或破坏肺的结构。也可在肺泡腔内形成大小不等的乳头状结构。或癌细胞呈立方状或柱状的粘液细胞衬于肺泡壁

上，肺泡腔内充满粘液物质，多见弥漫型。电镜观察细支气管肺泡癌主要发生于支气管的Clara细胞、Ⅱ型肺泡细胞及粘液细胞，因此它也可能是一种异源性肿瘤。

3. 大细胞癌　为一高度恶性的上皮肿瘤，多发生于周边肺实质。在肺癌中占2.2%～8.6%。瘤细胞大，分化差，形态多样，核大，染色深，核仁显著，胞浆丰富，有粘液形成。细胞呈双向分化或间变，约80%腺样分化，10%鳞状分化，因此与鳞癌或腺癌难以区分。大细胞癌有两种变型：①透明细胞癌：胞体较大，胞浆呈透明状，应与来自肾、甲状腺肺转移性透明细胞癌相鉴别。②巨细胞癌：单核或多核巨瘤细胞占30%以上，瘤细胞弥漫分布。电镜显示有神经内分泌细胞特点。

4. 腺鳞癌　具有明确的腺癌、鳞癌的组织结构，两种成分混杂在一起，或分别独立存在于同一瘤块内。电镜观察下，腺鳞癌高达49%，多数鳞癌可能属于本型。

近年来组织学的研究证明各类型的肺癌细胞均来自于呼吸道粘膜的干细胞（stem cell)。SCLC组织学常发现有混合的细胞类型，也支持各类型的肺癌细胞，或同一个细胞均可分化成鳞癌、腺癌和SCLC。肺癌超微结构的研究，对肺癌的异质性(heterogeneity）有了更多的发现，约35%～60%或更多肺癌并非为单一分化的细胞，往往由两种或三种不同分化细胞构成，这对临床治疗及预后评估具有重要意义。

【临床表现】

多数肺癌病人就诊时已有症状，仅5%无症状。

1. 由原发肺癌引起的症状如咳嗽、咯痰、咯血（多见痰中带血丝)，呼吸困难、胸痛和发热。

2. 肿瘤胸内蔓延　如胸痛、呼吸困难、胸闷，声嘶哑、上腔静脉阻塞、膈肌麻痹、及食管受压、心包胸腔积液症状等。

3. 远处转移　锁骨上、颈部等淋巴结肿大。中枢神经系统症状，如偏瘫、癫痫发作，往往是颅内转移表现。背痛、下肢无力、膀胱或肠道功能失调，应高度怀疑脊髓束受压迫。肝转移时有肝肿大及疼痛。

4. 非转移的症状　厌食、乏力、体重下降及肺癌肺外表现。明显厌食、体重下降往往也是肺癌发生转移的线索。

肺癌病人最初症状见表11-34-2，常见为咳嗽及咯血，继之伴胸痛及呼吸困难。在高危人群中凡有1个或1个以上症状持续不见好，应警惕肺癌之可能。不同细胞类型的肺癌临床表现可不同。中心型肺癌因气道的阻塞，易引起呼吸困难及阻塞性肺炎。周围型肺癌侵犯胸膜和胸壁后才出现症状，如胸痛及胸腔积液引起呼吸困难。肺尖部肺癌称为Pancoast瘤，表现为肩部疼痛，并放射至上臂尺神经分布范围，伴Horner's征。

表11-34-2　100例肺癌病人初始症状

症状	%	症状	%
咳嗽	21	乏力	3
咯血	21	上腔静脉压迫综合征	3
胸痛	16	声嘶	3
呼吸困难	12	中枢神经系统症状	3
胸外疼痛	5	肩痛	2
厌食、体重下降	5	杵状指	1
颈部肿块	5		

体检发现局限性喘鸣音、呼吸音低下或消失、局限性肺气肿等，均提示新生物阻塞气道之可能。

【肺癌的肺外表现】

某些肺癌病人可出现一些少见症状或体征，这些表现不是肿瘤的直接作用或转移引起的，它可出现于肺癌发现之前或之后，也可同时发生。这类症状和体征表现于胸部以外的脏器，故称为肺癌的肺外表现（paraneoplastic syndromes)。熟悉这些临床表现对诊断有帮助，以免发生误诊。常见肺外表现见表11-34-3。

（一）异位内分泌综合征

系指肿瘤分泌一些具有生物活性的多肽或胺类激素，如促肾上腺皮质激素、甲状旁腺素、降钙素、5-羟色胺、胰岛素原样物质、抗利尿激素、生长激素释放因子（CRF)、血管活性多肽（VIP）等。从而病人表现出特殊的内分泌障碍，称之异位激素综合征。

1. 抗利尿激素分泌异常综合征（SIADH）　精氨酸血管升压素或抗利尿激素（ADH）控制着自由水经肾的排泄。SCLC中SIADH发生率达7%～12%。常表现为低钠血症及低渗透压血症，临床表现为倦睡、易激动、定向障碍、癫痫样发作、或昏迷。诊断依据：低钠血症；低渗透压血症；尿钠排出持续增加；水负荷试验显示摄入水量等于排出水量，尿渗透压增高；血中肾素活性正常；肾功能及肾上腺皮质功能正常。

治疗：主要限制水的摄入；必要时输入3%高渗盐水；口服醋酸去氧皮质酮（DOCA）20mg/d或9-氟可的松3～8mg/d。

2. 异位ACTH　综合征　约70%肺癌病人血

表 11-34-3 肺癌的肺外表现

内分泌异常
抗利尿素分泌失常（SIADH）
异位 ACTH 分泌（Cushing 综合征）
异位甲状旁腺素及高钙血症
黑色素细胞刺激、绒毛膜促性腺激素、生长激素、胰岛素原样物质
神经肌病
肌无力综合征（Lambert-Eaton 综合征）、多发性肌炎、癌性神经肌病
神经病变
混合性感觉神经病变、感觉运动性神经病变
脑病
脊髓病、栓塞性脑梗塞、痴呆、精神病
皮肤病变
色素沉着、瘙痒、掌趾皮肤过度角化症、多毛症、黑棘皮病、微黑环形红斑
血管
游走性血栓性静脉炎、无菌性心内膜炎、心内膜炎、动脉栓塞
血液
贫血、溶血性贫血、红细胞发育不全、血小板减少性紫癜、弥漫性血管内凝血、纤维蛋白原低下血症、嗜伊红细胞增多症
结缔组织病
杵状指、肺性肥大性骨关节病、厚皮骨膜病
免疫性疾病
皮肌炎、系统性硬化、膜性肾小球肾炎、佝偻病、腹膜后纤维化、慢性甲状腺炎
蛋白病
低蛋白血症、高γ球蛋白血症
淀粉样病
全身性症状
厌食、恶液质、发热、味觉功能丧失

浆中 ACTH 增高。当发生脑转移时，脑脊液中 ACTH 也增高。ACTH 前身物为 N-POMC（Pro-opiomelanocortin），它与 ACTH 是以等分子数方式释放入血的。北京协和医院用放射免疫法测定了 103 例肺癌病人的血浆，超高限为 50.5%。文献报告有异位 ACTH 综合征者仅 1%～3%。且多数为不典型的柯兴综合征表现，如色素沉着、水肿、肌萎缩、低钾血症、代谢性碱中毒、高血糖及高血压等。向心性肥胖和紫纹非常罕见。大剂量地塞米松抑制试验阳性。若肿瘤不能切除，为抑制肾上腺皮质激素，可口服甲基二吡啶基丙酮（2～6g/d），再加入服氨基导眠能（0.75～1.5g/d）或双氯苯二氯乙烷（O, P'DDD）（2～6g/d 逐增加至 8～10g/d）。

3. 高钙血症　常见于鳞癌。其可分泌甲状旁腺（PTH）样激素，该激素与 PTH 受体结合，激活破骨细胞活性和前列腺素 E_2，从而引起高钙血症。轻度高钙血症时，病人表现为口渴、多尿。重度者有恶心、呕吐、便秘、嗜睡及昏迷。治疗方面主要是加强水化；口服二磷酸（diphosphonates）、肾上腺皮质激素；抗肿瘤治疗。

（二）其它肺外表现

肺癌病人中患非转移性的神经肌肉病变约 15%，可发生于肺癌确诊前数月。发生机理目前仍不清，推测与肿瘤产生的体液物质有关。最常见为多发性周围神经炎，伴混合性感觉、运动障碍。肌无力样综合征（Lambert-Eaton 综合征）多见于 SCLC，其与神经终末部位的乙酰胆碱释放缺陷有关。临床表现类似肌无力的症状，即随意肌力减退，早期侵犯骨盆带肌群及下肢近端肌群，反复运动后肌力可得到暂时性改善。70%以上病例对新斯的明试验反应欠佳。肌电图低频反复刺激示动作电位波幅递减，而高频刺激时可引起暂时性波幅增高，从而可区别于真正的肌无力征。其它神经肌肉病变包括多发性肌炎、皮肌炎、痴呆、小脑变性等。骨的变性多见于非小细胞肺癌，如杵状指及肥大性骨关节病变，受累关节肿胀、压痛。长骨远端骨干 X 线显示骨膜增厚，新骨形成，核素骨显像呈现病变处有核素浓聚，肿瘤切除术后可迅速恢复。

【诊断】

临床医师若能熟悉本病各种临床表现，及时进行全面体检、X 线、痰细胞学及支气管镜检查，约 70%～95%的肺癌病人可得到确诊。配合一些特殊的实验室检查，明确病理类型，原发肿瘤位置、侵犯范围、转移情况等将有利于肺癌的分期、治疗方案选择及预后的估计。肺癌的早期诊断是提高治愈率的前提，但目前仍缺乏早期有效的特殊诊断方法。

（一）症状和体征

凡 40 岁以上、长期吸烟、患有慢性呼吸道疾病、具有肿瘤家族史及致癌职业接触史者的高危人群，有下述临床表现应考虑除外肺癌，如不明原因的刺激性咳嗽、隐约胸痛、血丝痰；原有慢性肺疾病，近期症状有加重，持续 2～3 周不愈；肺结核病人经正规抗结核治疗无效，病灶有增大；有非特异性全身性皮肤、神经、内分泌表现者；体检有单侧局限性哮鸣音或湿啰音。

（二）胸部 X 线检查

本检查是诊断肺癌最基本的方法。配合支气管体层相、左右后支气管体层相、及病灶体层相可更明确病灶部位。

1. 中心型肺癌　肿瘤发生于主支气管、叶和段支气管，X 线特征为：①直接 X 线征象：支气

管壁不规则增厚、狭窄及中断，管内可见肿物。当肿物增大，侵犯肺实质时，见肿物边缘有切迹、分叶及毛刺。肿物与不张肺、阻塞性肺炎并存时，可呈现横S型的X线征象。②间接征象：由于肿物在气管内生长，可引起气管狭窄，X线形成局限性气肿、肺不张、阻塞性肺炎和继发性肺脓肿征象。

2.周边型肺癌　肿瘤发生于亚段和亚段以下支气管。早期周边型肺癌直径<2cm。肿瘤呈结节状、球型、斑片或网状阴影，肿块周边也具有毛刺、切迹及分叶，常有胸膜被牵曳，也称胸膜皱缩征。经动态观察肿物可逐渐增大。引起肺门淋巴结肿大、肺段阻塞性肺炎、胸腔积液、肋骨受侵。

3.细支气管肺泡癌　X线可表现为孤立球形阴影、肺炎型、双肺弥漫小结节型。部分病灶发展缓慢，可经历数年无变化。极易误诊为浸润型及粟粒型肺结核、肺炎、和肺间质病变。

（三）胸部CT扫描及核磁共振（MRI）

胸部CT具有更高的分辨率，可发现更小和特殊部位的病灶，了解病灶对周围脏器、组织侵犯程度。显示纵隔、肺门淋巴的肿大，有利肺癌的临床分期，但其精确度仅50%。当不能分辨胸内淋巴结或血管阴影时，MRI检查具有一定的分辨意义。但它对肺内病灶分辨率不如CT扫描高。

螺旋式CT连续性扫描速度快，对比介质容积小，更好地进行图像三维重建，可显示直径小于5mm的小结节、中央气管内病变及第6～7级支气管及小血管，明确病灶与周围气道、血管关系。

上述高分辨显像设备和电视监测装置下，肺内或纵隔内病灶显像更清楚，定位正确，有利于细针进行肺、肺门和纵隔淋巴结穿刺，取得合适标本，进行病理检查。

（四）痰脱落细胞学检查

痰脱落细胞学检查阳性率可达80%，中心型肺癌阳性率2/3，周边型肺癌为1/3。为提高痰液阳性率，必须得到由气管深处咳出的痰，标本必须新鲜，送检应达6次以上。若配合免疫组织化学细胞检查可提高阳性率。

（五）纤维支气管镜检

纤支镜检查是诊断中心型肺癌的主要方法，经活检及刮片阳性率达80%～90%。经纤支镜也可行肺活检（TBLB）、肺泡灌洗等，故对周边型肺癌也有一定的诊断价值。

目前有肺成像荧光内窥镜（the lung imaging fluoreaceence endoscope，LIFE）。原位癌和不典型增生的支气管粘膜对氦-镉激光（波长442mm）所激发的荧光强度显著低于正常粘膜，这种差别可被多通道光学探头测出，利用LIFE可以分辨出支气管粘膜腔内的原位癌和癌前期病变，以便进行病变部位活检，使原位癌的检出率较传统支镜提高了50%，有利于发现多个原位癌灶，及肺癌浸润部位，更好地选择手术切除范围。

（六）病理学检查

除经支镜直视下采取活检外，也可经皮肺活检、经支镜肺活检、经纵隔镜及胸腔镜活检、锁骨上肿大淋巴结和胸膜活检、超声引导下行肺病灶针吸等，均可取得病变部位组织，进行病理检查，对诊断有决定性意义。

（七）核素闪烁显像

骨核素闪烁显像可以了解有无骨转移，其敏感性、特异性和准确性分别为91%、88%、89%。若用核素标记促生长素抑制素类似物（somatotatin analogues）显像将更有利于SCLC的分期诊断。同位素标记的抗CEA抗体静脉注射后的显像，也可提高胸腔内淋巴结转移的检出率。

正电子发射断层显像（positron emission tomography，PET）通过跟踪正电子核素标记的化合物在体内的转移与转变，揭示代谢物质在体内的生理变化，能无创性地从体外显示人体内部组织与器官的功能，并作出定量分析。所用的示踪核素均为天然代谢物的主要元素，半衰期短，放射性很快从体内消失，如采用2-^{18}F脱氧葡萄糖（fluorine-18-Fluorodeoxyglucose′，FDG）示踪元素，对肺癌进行定位及随诊，诊断敏感性为93.6%，特异性为80%。

（八）癌标志物的检测

迄今尚无任何一种可靠的血清癌标物用于诊断或普查肺癌。目前已用于临床测定的如组织多肽抗原（TPA）、癌胚抗原（CEA）、鳞癌抗原（Scc-Ag）、CYERA21-1等对NSCLC的诊断有一定意义。神经特异性烯醇化酶（NSE）、蛙皮素（BN）、肌酸磷酸同工酶BB（CPK-BB）、胃泌肽（GRPC）等测定对SCLC诊断有利。如采用多个指标联合检测，有可能提高检出率。

（九）肺癌的基因诊断

肺癌的发生常由于原癌基因的激活和抑癌基因的缺失所致，因此癌基因产物有可能成为检测早期肺癌的标志物，如C-myc基因扩增、ras基因突变、抑癌基因R6、P^{53}异常，文献报告肺癌临床出现前的1～13个月的痰脱落细胞中可检出原癌基因和抑癌基因的突变。北京协和医院报告用PCR-SSCP方法对30例肺癌手术标本检测了P^{53}外显子6、7、

8，突变率88.2%，同样方法测定了25例支镜活检肺癌标本，阳性率60%，并测得痰脱落瘤细胞也有突变发生，因此某些癌基因的监测可能对肺癌的诊断有一定帮助。

肿瘤细胞以非整位染色体或四倍体为主，通过DNA定量分析仪，对支镜活检标本、胸腔积液进行DNA定量分析，可作为肺癌辅助诊断之一。

【肺癌分期】

重视肺癌的临床分期可为制订合理的治疗方案及预后推测提供较客观的依据。为了正确分期应作如下检查：

1. 详细询问病史和全面体检，注意有无可疑的转移征象。

2. 胸CT、MRI及纤支镜对分期有重要意义。

3. 骨髓穿刺和活检，骨闪烁显像等检查，SCLC骨髓转移率很高，一旦发现骨转移，提示已有多器官转移。

4. 脑、腹CT及同位素扫描，对发现转移灶有一定的意义。

1988年国际抗癌协会（UICC）又重新修订了肺癌的TNM分期，详见表11-34-4。TNM分期适用于NSCLC。SCLC多数病例确诊时已达Ⅲ～Ⅳ，因此多采用美国退伍军人医院制定的限局性（LD）和广泛性（ED）两期方法。限局性系指病变局限于一侧胸腔、纵隔、前斜角肌与锁骨上淋巴结，但不能有明显上腔静脉压迫、声带麻痹和胸腔积液。广泛性系指超过上述范围的病人。80年代后探讨SCLC手术适应征，故也采用TNM分期。

【治疗】

70%～80%的肺癌病人在确诊时已超越了根治性切除的范围，因而治愈率不高，NSCLC5年存活率仅10%～15%。SCLC80%～90%对治疗有较好的反应，但5年存活率仅2%～5%。目前采用了综合治疗，治愈率已逐年提高。

（一）非小细胞肺癌

NSCLC在肺癌中约占75%～80%，手术为首选治疗方法，但在确诊时，仅25%病人适合手术治疗，大部分病人已失去手术机会，故必须采用综合疗法。

1. 早期择期手术治疗　适用Ⅰ期（$T_{1\sim2}N_0M_0$）、Ⅱ期（$T_{1\sim2}N_1M_0$）病人。当病灶局限，未侵袭对侧及高位纵隔淋巴结，可行肺叶、肺段、楔形、双肺叶及袖状切除术。1988年Carr报告术后5年存活率：鳞癌Ⅰ、Ⅱ期分别为56%及

表11-34-4　肺癌的TNM分期标准（1988）

T＝Tx	隐性癌在支气管分泌物中找到癌细胞，但在X线或支气管镜检查未发现癌肿
T_0	无原发性癌的征象
Tis	原位癌
T_1	癌肿最大直径在3cm或以内，周围为肺脏组织或脏层胸膜。在支气管镜下未见有向叶支气管近端侵犯
T_2	癌肿最大直径在3cm以上或任何侵犯主支气管，但距隆突2cm以上；侵犯脏层胸膜；或任何大小的癌肿向肺门区扩展伴有关联的肺不张或阻塞性肺炎，其范围不超过全肺
T_3	癌肿任何大小并伴有向邻近器官直接侵犯，如胸壁包括肺上沟肿瘤、膈肌或纵隔、胸膜、壁层心包，或在支气管镜下与隆突相距不到2cm，但未侵犯隆突；或与癌肿关联的肺不张、或阻塞性肺炎、其范围达全肺
T_4	任何大小的肺癌已侵犯纵隔、心脏、大血管、气管、食管、椎体、隆突；或伴有胸腔积液

注：1. 少见情况：表浅肿瘤可只侵犯支气管壁，这时不论侵犯范围多大，甚至侵及主支气管的远端也归为T_1

2. 与肿瘤有关的胸腔积液在多数情况下是由肿瘤引起。但也有少数病人反复多次细胞学检查均为阴性，这种积液为非血性，也不是渗出液。这时如临床上也不符合是肿瘤直接引起的，可仍分为T_1、T_2或T_3

N＝Nx　无法估价区域性淋巴结的转移情况

N_0　未发现有区域性淋巴结转移

N_1　有支气管周围和/（或）同侧肺门淋巴结转移包括原发癌肿的直接侵犯

N_2　有同侧纵隔淋巴结及（或）隆突淋巴结受侵

N_3　对侧纵隔、对侧肺门，同侧或对侧前斜角肌或锁骨上淋巴转移

M＝M_x　无法估价是否有远处转移

M_0　未发现远处转移

M_1　有远处转移，可注明转移器官名称

2. 评价TNM分期的最低要求

T　临床检查、X线及内窥镜检查

N　临床检查、X线及内窥镜检查

M　临床检查、及X线检查

如未达到以上检查，可用Tx、Nx、Mx标记

肺癌的临床分期：

隐性癌	T_x	N_0	M_0
0　期	T_{is}	N_0	M_0
Ⅰ　期	T_1	N_0	M_0
	T_2	N_0	M_0
Ⅱ　期	T_1	N_1	M_0
	T_2	N_1	M_0
ⅢA期	T_1	N_2	M_0
	T_2	N_2	M_0
	T_3	NO，N_1，N_2	M_0
ⅢB期	任何T	N_3	M_0
	T_4	NO，N_1，N_2	M_0
Ⅳ　期	任何T	任何N	M_1

37.1%。腺癌Ⅰ、Ⅱ期分别为61.2%及26%。病变已累及同侧纵隔淋巴结、或胸壁的Ⅲa病人，也包括Pancoast瘤病人（未侵及椎体及交感神经节），仍可试行肿瘤切除及胸壁重建，切除边缘无癌细胞者，5年存活率达40%以上。一般N_2受累及时，手术预后差，但应争取完全切除纵隔淋巴结。

2. 放射治疗　适用于以下病人：

1）常规放疗：可适用于Ⅰ期病人，如高年体弱，有伴发病已不宜手术，或拒绝手术者，治疗后长期存活率可达20%以上。高剂量放疗能否达到更满意效果，目前在研究中。

2）辅助性放疗：常用于N_{1-2}的术后病人，或肿瘤切除之边缘残存癌细胞。经辅助性放疗，可使复发率下降，但长期存活率仍不满意。

当病灶累及胸壁、病灶较大（包括Pancoast瘤）时，如术前辅助性放疗，使症灶缩小，以便全部切除肿瘤，减少复发。

3）缓解症状放疗：可用于肺癌引起的难治性咳嗽、咳血、肺不张、阻塞性肺炎、上腔静脉压迫综合征等，对骨转移引起的疼痛、脑转移引起的中枢神经系统症状均可得到改善。

3. 化学治疗

1）Ⅰ期、Ⅱ期病人经外科手术切除术后，可能潜在血行、淋巴循环的微小转移病灶，因此术后仍应行全身化疗、及局部放疗，以防止术后发生局部复发及远距离转移。

2）$Ⅲ_a$期NSCLC术前化疗已被多数学者接受。Ⅲa（T_3或N_2M_0）病变已侵犯到胸内其它器官、淋巴结等，因此潜在远距离血行转移机会较大，应于术前、术后进行全身化疗并辅以放疗。1994年Roth报告可切除的Ⅲa期病人，若术前、术后行化疗，中位生存期为64个月，术后2年及3年存活率分别为60%及56%。单纯手术组，中位生存期为11个月，2年及3年存活率为25%及15%。

3）Ⅲb（$T_3N_2M_0$）、Ⅳ（M_1）期病人已不宜手术或放疗，经化疗也可延长生存期。

NSCLC有效化疗药物反应率仅14%～40%，主要因其存在原发多药耐药（multidrug resistance, MDR1），北京协和医院用RT-PCR测15例NSCLC手术标本，显示MDR1基因表达13例，高表达7例。如何对肿瘤细胞耐药调控是NSCLC化学治疗研究之一。早期多药联合应用可能减少肿瘤耐药细胞株的产生，增加瘤细胞的杀伤率。

常用的有效联合方案如：环磷酰胺（CTX）+阿霉素（ADM）+顺氯铂氨（PDD）、CTX+长春新碱（VCR）+5-氟尿嘧啶（5FU）、丝裂霉素（MMC）+长春花碱酰胺（VDS）、MMC+异环磷酰胺（IFO）+PDD、MMC+PDD+鬼臼乙叉甙（VP16）等。

近年来用于NSCLC的新癌药物有以下几种：①紫杉醇（taxol）及其半合成衍化物Taxotere，有效率分别为24%及38%。作用机制是促进肿瘤细胞微管蛋白聚合，从而抑制癌细胞的有丝分裂。②半合成喜树碱类CPT-11及柘朴异构酶抑制剂topotecan，有效率为31.9%及17%～43%，两药均抑制细胞核柘朴异构酶Ⅰ，与DNA共价络合，造成DNA单链断裂。③去甲长春花碱（Navelbin），有效率29%，作用机制与紫杉醇不同，它是阻止微管蛋白再聚合，从而抑制细胞分裂。④2′-2′二氟脱氧胞嘧啶核苷（gemcitabine）有效率24%。

（二）小细胞肺癌

SCLC经综合治疗，化疗、放疗及手术，治愈率已有明显提高，LD期病人治愈率可达20%。

1. 全身化学治疗　SCLC常有潜在性的血、淋巴道的微小转移，因此为全身性疾病，SCLC又对化学治疗非常敏感，故行全身性化学治疗非常必要。经序贯性联合化疗，近期疗效可达60%～90%。LD及ED期CR分别为50%及20%，疗后中位生存期分别为14～16个月及6～8个月。少数病人经化疗能达到治愈。SCLC对许多化疗药物非常敏感，如CTX、VCR、PDD（卡铂CBP）、VP16、VM26（鬼臼噻吩甙）、ADM、MTX（氨甲喋呤）、CCNU（环己亚硝脲）等。

常用方案：CBP+VP16、VM26+GBP、CTX+VCR+MTX+VP16、CTX+VCR（或VBL）+ADM、PDD+ADM+VP16等。

一般诱导化疗以2～3周期为宜，使较大的病灶经化疗后缩小，以利于手术及放疗。此时手术，见癌细胞坏死、空泡等现象明显，大于3周期后，易发生纤维化，增加手术难度。

手术后或放疗后应继续化疗，若术前未化疗，血及淋巴道内很可能存在微转移灶，术后因手术的挤压、出血等又构成远处转移，转移灶内细胞倍增时间短，生长迅速，因此尽早化疗非常必要。待病人外科情况和生活质量基本恢复后，即应开始化疗，一般术后2～3周可行化疗。

SCLC化疗周期应大于3～4周期化学治疗，约1/3病人能耐受8周期以上的化疗。北京协和医院长期存活的SCLC（未手术）多数经受10周期以

上化疗。长期化疗是否能改善病人的存活率目前还不清楚。

提高化疗剂量强度（dose intensity，DI）是目前研究的一个新治疗方法。Sirzea 报告应用 CAVE（CTX + ADM + VCR + VP16）总有效率 57%，低剂量组有效率为 35%，高剂量组达 90%。尤其是 CTX及 VP16 治疗 SCLC 时，疗效与剂量强度相关。当剂量增高，药物毒性也明显增高，GCSF 的使用可预防严重骨髓抑制及化疗引起的感染。国内、外正在应用自体骨髓移植及造血干细胞移植，提高化疗药物剂量强度。

SCLC 复发时，可采用新药达到解救目的。新药如紫杉醇、去甲长青花碱、喜树碱类和 2′-2′二氟脱氧胞嘧啶核苷等。

2. 局部治疗　SCLC Ⅱ、Ⅲa 病人化疗后约 20%～50% 病人出现局部复发，即使支镜检查为 CR（全部缓解），开胸手术标本中仍可见少量癌细胞存活。又 SCLC 病理分型，除小细胞型外有小细胞-大细胞及混合型，后者混有 NSCLC，此化疗后往往还残留不敏感的 NSCLC。SCLC 早期为单克隆细胞，当肿瘤迅速增大时，由于遗传学上的不稳定性，可以分化成新的群体细胞，如有耐药细胞产生；自发基因突变而呈现多样的瘤细胞表型；各亚型间又可相互转化，从而造成治疗上的困难，及 SCLC 复发根源，因此局部治疗非常重要，局部治疗主要包括手术切除肿瘤及放疗。因此年轻者应更多考虑化疗后行手术治疗，彻底切除病灶，对无法切除的残留病灶应安置金属标记，为术后作放疗定位。Ⅲa 期病人由于胸内病变范围广泛，或对侧胸内、或锁骨上淋巴结已有转移，待化疗后，病灶缩小，再行放疗。

国外文献报告相当于 NSCLC 和 TNM 分期为Ⅰ·Ⅱ病人（<10%）试行先手术、后化疗，可进一步提高 5 年生存率，北京结核病胸部肿瘤研究所报告 LD 的 SCLC 病先手术后化疗，5 年生存率为 26%。

3. 化疗与放疗同步进行的治疗目前正在观察研究中，这样可减少放疗时出现远处转移，有可能提高 5 年生存率。放疗部位应包括原发病灶、双肺门和纵隔、双锁骨上区。

4. 预防性脑照射也是目前争论的一个问题。由于药物不易透过血脑屏障，因此 SCLC 脑转移率达 40% 以上。如若行预防性脑照射，脑转移发生率可减少 5%～10%，但不能增加生存期。目前主张密切随诊，及时发现转移灶，及时治疗。

（三）肺癌介入性治疗

1）支气管动脉灌注化疗（BAI）：适用于失去手术指征，全身化疗无效的晚期肺癌者，其局部化疗毒副作用小，可缓解症状，减轻病人痛苦，提高生活质量。

2）经纤维支气管镜介导治疗：①YAG 激光切除治疗：凡支镜能直接窥见的支气管肿瘤及中心型肺癌引起顽固性咯血，YAG 激光可解除肿瘤引起的气道阻塞及控制出血。②经纤支镜行腔内放疗：是近距离的局部放疗，由计算机测量来控制气管内放疗量和范围。经治疗 80～85% 肿瘤阻塞症状可得到缓解，止咯血有效率 80%。故适用于不宜手术的气管、主支气管肿瘤，以便为手术治疗及外照射作准备。③B 超声引导下的介入治疗，可直接将抗癌药物等注入肿物。

（四）生物调节剂

如干扰素、白介素Ⅱ（IL2）肿瘤坏死因事等已应用于临床。

（五）其它疗法

近年来我国已用 γ 刀、快中子等治疗肺癌。

已证明肺癌具有较长的恶变前期，即由单个恶性细胞至临床表现为肺癌，将持续数月至数年，这也称为临床前期，该期往往是恶性细胞的可逆期。若在临床前期，能检出本瘤，进行治疗，有利于疗后的长期存活。多数学者认为定期对高危人群开展痰细胞学及胸片检查，有一定的价值，由于上述两项检查敏感性较差，目前已探讨用分子生物学方法来测定痰标本中变异基因和可溶性 DNA 等，这将有助于肺癌的早期诊断及开展预防性化学治疗。

（李龙芸）

参考文献

1. 孙燕. 肺部肿瘤. 见：方圻　主编. 现代内科学. 北京：人民军医出版社，1995. 1435～1466

2. Carr DT, Holoye PY. Bronchogenic carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Saunders, 1988. 1174～1247

3. Johnson DH. Recent developments in chemotherapy treatment of small-cell lung cancer. Seminars in Oncology, 1993, 20:315～325

4. LiMao, et al. Detecetion of oncogene mutation in sputum precedes diagnosis of lung cancer. Cancer Res, 1994, 53: 1634～1637

5. Liu Rj. Chemotherapy Outcomes in advanced non-small-cell lung carcinoma. Seminars in Oncology, 1993, 20: 200～301

第三十五章　自发性气胸

【引言】

因肺实质和脏层胸膜破裂产生胸膜腔内空气蓄积称为自发性气胸，不包括因医源性、创伤性及机械通气所致肺和脏、壁层胸膜破裂引起的气胸。本病为内科常见急症，遍于世界各国，欧洲、日本、俄国等近年发病率有增加趋势；我国1993年全国急症学术会议上，收集自发性气胸论文约134篇，共计8826例。本病无明显季节上差别。性别分布虽因病因不同而有差异，但总体男性多于女性(5～6∶1)。可见于任何年龄（包括新生儿），不同病因发病年龄差别显著，20～40岁的高发病与胸膜下大疱（bleb）有关，60岁以上的发病高峰与阻塞性肺气肿性大疱（bulla）的病因密切相关。

【病因与发病机制】

随着医学的发展，自发性气胸的病因学已发生了变化，1880年以后的50年间主要强调了肺结核是常见病因。自1932年Kjaergaard提出本病多见于胸膜下大疱后，加之结核病的有效控制，人类寿命延长，慢性阻塞性肺大疱引起自发性气胸增加，不同成因的肺大疱疾病成为主要病因。近20年免疫学研究进展，弥漫性间质肺疾病、获得性免疫缺陷性综合征（AIDS）等非大疱性疾病引起的自发性气胸明显增加，Wait等报告120例自发性气胸中，肺大疱（bleb及bulla）疾病占35.8%，而非大疱性疾病占64.2%。以往按病因分自发性气胸为原发性（或称特发性）和继发性（继发于各种肺疾病），由于诊断技术进步，原发性者肺及胸膜病变已能发现。现简述常见病因及其发病机理如下：

（一）肺尖胸膜下bleb破裂和胸膜发育不全

胸片尤其胸部CT片可发现此种bleb，胸腔镜直视下可见脏层胸膜下单发或多发的bleb，直径多小于2cm（图11-35-1，2），其基底部有散在的圆或卵圆形小孔，在一定压力下或完全不用力情况下bleb破裂，空气进入胸膜腔；远离脏层胸膜的bleb破裂时，空气先进入肺间质，沿血管、细支气管周围进入压力较低的纵隔，气体积聚纵隔压力增加，可使纵隔胸膜破裂，空气进入胸膜腔；少数情况也可由于脏层胸膜（常在肺尖）先天性发育不全，使肺泡与胸膜腔间存在裂隙，产生缓慢的胸膜腔积气。由bleb或发育不全引起的自发性气胸多见于瘦长体型20～40岁的男性，常无其他呼吸系统疾病史。

图11-35-1　胸膜下bleb

图11-35-2　胸膜下bleb

（二）肺气肿性bulla破裂

慢性阻塞性肺疾病（COPD）时，气道长期阻塞，使肺泡过度充气，久之肺泡壁破坏，肺泡破裂

融合成气肿性大疱（图 11-35-3）。胸片或 CT 片上有时可见 bulla 内有残存的血管、肺泡间隔。一旦邻近脏层胸膜的 bulla 内压力升高，使其破裂引起气胸。多见于 40 岁以上的男性、有慢性咳嗽、长期吸烟史，是老年人气胸常见原因。

图 11-35-

（三）肺结核

肺结核引起

告 95 例儿童自

21%，仅次于化

性瘢痕收缩，小

气肿疱的破裂；

和毁损肺，对侧

阻塞，使过度充

（四）月经性

为反复发生

72h 内，首次多

生机理尚未完全

子被月经冲出，

进入胸膜腔；②

位，或形成胸膜

入胸膜腔；③经

管，肺泡过度膨

性应用抑制性激

止气胸的发生。

（五）其他

1. 感染　金

见于儿童，尤其

所致。肺脓肿空洞破裂引起的脓气胸已少见。真菌感染发生自发性气胸已有报告。寄生虫感染中肺包虫囊肿破裂可引起；HIV 感染的艾滋病、脏器移植时免疫抑制剂应用，使卡氏肺囊虫肺炎（pneumocystic carinii pneumonia, PCP）发病率上升，Wait 等报告中占 20.8%（25/120 例）。PCP 产生气胸的机理尚未肯定，可能与气肿性大疱有关，或与囊性蜂窝肺有关。Beers 证明 PCP 在组织学上广泛间质炎症、肺周边部及胸膜下组织坏死、大疱形成。

2. 恶性肿瘤　肺癌时小支气管阻塞，远端形成的气肿疱破裂，癌性空洞直接破入胸膜腔以及胸膜癌转移灶均可产生自发性气胸，多同时合并血性渗液或血气胸。淋巴瘤多因放疗后放射性肺炎或肺纤维化致小支气管阻塞所致。

3. 少见的肺疾病　如囊性肺纤维化、弥漫性肺间质纤维化、结节病、先天性肺囊肿、嗜酸性肉芽肿、Marfan 综合征、Ehlers-Danlos 综合征等引起

呼吸空气自由出入胸膜腔。胸膜腔压力接近大气压，抽气后压力不变。多因肺严重病变，破口周围纤维瘢痕牵拉造成。呼吸周期中产生纵隔摆动，严重影响呼吸循环生理。

（三）张力性气胸（高压性气胸）

破口处形成单向活瓣，吸气时胸膜腔内压力降低，活瓣开放，空气进入；呼气时压力升高关闭活瓣，空气不能逸出，胸膜腔内气体逐渐增加，压力逐渐升高，甚至高达1.96kPa以上，抽气后压力虽可暂时降低，但不久再度升高。此型为内科常见急症，多由肺气肿性bulla破裂引起。持续胸腔高压引起呼吸循环功能严重障碍，甚至严重缺氧、休克。可合并纵隔气肿。

【临床表现】

多为单侧，同时双侧者仅占10%。

（一）症状

1. 呼吸困难　严重程度与气胸发生快慢、类型、肺萎陷程度和基础肺功能有密切关系。肺功能正常的单侧闭合性气胸，肺压缩达80%～90%可无明显呼吸困难，或仅活动时稍感气短；而患COPD的老年人，尤其张力性气胸时，即使肺压缩仅20～30%，呼吸困难明显。

2. 胸痛　常呈突然发生持续性尖锐的刺痛或刀割样痛，咳嗽、吸气加剧，多于1～3天后减轻或消失。持续性胸骨后痛提示纵隔气肿存在。

3. 刺激性干咳　气体刺激胸膜产生，无痰或偶有少量血丝痰，可能来自肺破裂处。

（二）体征

1. 呼吸增快、发绀　多见于张力性气胸；大汗、四肢厥冷、血压降低伴贫血外观及胸腔积液体征时，应警惕有血气胸存在。

2. 气管、心脏向健侧移位　左侧气胸的心脏浊音界和右侧气胸的肝上界均消失；颈、胸部，甚至头部腹部可出现皮下气肿。

3. 胸部检查　患侧呼吸运动减弱，肋间膨出，叩诊呈鼓音，呼吸音明显减弱或消失。小量气胸患侧呼吸音减弱可能是唯一体征。左侧气胸或纵隔气肿时，胸骨左缘可听到与心跳一致的咔嗒音，称Hamman征，左侧卧位和呼气时明显。气胸吸收肺复张时也能出现，由于心跳挤压纵隔或左胸膜腔内气体，或心跳使分开的脏、壁层胸膜突然接触产生。

（三）X线检查

胸片显示胸膜腔积气带呈无肺纹理的均匀透亮区，内缘为呈弧形的线状肺压缩边缘。气胸大小定量计算可按O'Neill推荐的：$1-\frac{(\text{压缩肺平均直径})^3}{(\text{同侧胸腔直径})^3}$的百分数，目测或仅用肺压缩大小占同侧胸腔大小的百分数估计均不精确，因未考虑容量体积因素。小量气胸可拍深呼气或健侧卧位胸片，积气带更清楚。胸片上可有胸膜粘连带，或使肺压缩边缘呈分叶状；可有液气胸，但多为少量积液，如大量时应警惕血气胸。气管、心脏可向健侧移位，同侧膈下降；并发纵隔气肿时，纵隔甚至皮下显示积气影。胸部CT片能清楚显示胸膜腔积气的位置，并能与纵隔气肿区别。

（四）肺功能检查

血气分析显示动脉氧分压(PaO_2)降低，动脉二氧化碳分压($PaCO_2$)多正常或因过度通气而降低。随萎陷肺血管收缩，血流减少，通气/血流比例恢复正常，分流减少，PaO_2上升或恢复正常。慢性气胸则表现为限制性通气功能障碍和肺顺应性降低。

【诊断】

（一）气胸诊断

根据病史、体征和胸片诊断一般不困难，老年有COPD病史者，胸片对诊断小量气胸极为重要。胸膜腔测压既可确诊，又有助于判断类型。胸腔气体PO_2和PCO_2分析也可用于鉴别类型，闭合性气胸时$PO_2<5.33kPa$，$PCO_2>PaCO_2$，张力性气胸PO_2在8kPa左右，$PCO_2<PaCO_2$，开放性气胸$PO_2>13.33kPa$，$PCO_2<PaCO_2$。

（二）病因诊断

详细病史、全面检查多能确定病因。对无特殊病史的青年病人，CT片多能发现胸膜下bleb。胸腔镜检查可直接观察bleb或bulla的部位、大小以及数目。用60%泛影葡胺40～60ml进行胸膜腔造影，显示肺大疱呈圆形囊状透光区凸于肺表面，随呼吸波动、多发性大疱呈葡萄状或散在于肺表面；亦可见到胸膜粘连带、破裂口气泡征。

【鉴别诊断】

（一）急性心肌梗塞

胸痛、呼吸困难、休克等可误为急性心肌梗塞，尤其左侧气胸心电图可出现电轴右偏、胸导联R波电压降低及T波倒置等易误为急性心内膜下心肌梗塞，应注意高血压及冠心病史，心音性质及节律，心功能不全及气胸体征的检查，宜床边胸片及心电图动态观察。

（二）急性肺梗塞

虽可有呼吸困难或休克，但常有发热、咯血、血白细胞升高、有产生栓子的基础疾病，无气胸体

征，胸片示气胸无肺梗塞的特征表现。

（三）肺大疱

局限性包裹性气胸可与张力性肺大疱混淆，肺大疱病史有助诊断，胸片上大疱呈圆形或椭圆形，位于上部的大疱下缘呈倒抛物线，而气胸下缘为斜向外方的抛物线；位于下部的大疱上缘呈抛物线，气胸上缘呈外上内下倒抛物线。

【治疗】

（一）一般处理

应卧床休息，限制活动。气胸小于20%不需抽气，因正常胸膜腔气体吸收速度约1.25%容积，20%气胸经两周可完全吸收。可给镇咳、止痛对症治疗。有感染存在视情况选用相应抗生素。发绀应给氧疗，Katz认为吸氧可提高 PaO_2，降低血氮分压，提高血与胸膜腔氮分压差，促进氮向血中转移，有利胸腔气体吸收。

（二）抽气减压

1. 抽气指征　大于20%的各型气胸，肺功能差的COPD病人、张力性和开放性气胸均应积极抽气治疗。

2. 部位　选择积气最多处。无胸膜粘连者多在锁骨中线第2或腋前线第3肋间。

3. 方法　①注射器抽气法，仅用于紧急情况下。②气胸箱抽气：可观察抽气前、后胸膜腔压力、抽气量。多适于闭合性气胸，张力性及开放性者疗效差。③水封瓶闭式引流正压排气：适于张力性气胸。现多用套管针穿刺法将排气管插入胸膜腔，外端连接于水封瓶。排气管宜选用较粗质硬的硅胶管或小儿肛管。水封瓶中玻璃管应埋入水中2～3cm，过深不利于排气。闭式引流后不再有气泡逸出，玻璃管中液面上升随呼吸波动，表面肺破口愈合，观察24～48h后，扶闭排气管再观察24h，病情稳定，胸片证实肺已复张，即可拔管。如管内液面无波动，提示阻塞或管口贴近壁层胸膜或复张的肺，转动排气管方向、稍微拔出或用消毒生理盐水冲洗，多可恢复波动。④持续负压排气：闭式引流持续1周以上破口仍未愈合继续漏气者，应加用负压吸引，一般用 -0.29～-1.37kPa（-3～-14cmH_2O）压力吸引，可用带负压表的气胸箱或吸引器连接于水封瓶；如用普通吸引器，因负压过大，病人常感不适或疼痛，甚至引起复张性肺水肿，可于水封瓶内安放0.78～0.98kPa（-8～-10cmH_2O）压力的调压管，缓冲吸引器对胸膜腔的强负压吸引作用。

（三）外科治疗

1. 适应证　①开放性气胸　手术能切除破口周围瘢痕，修复胸膜瘘。②慢性气胸　经内科正、负压引流正规治疗3月以上，破口不愈合，肺未复张者为慢性气胸。由于肺表面纤维机化组织包裹，形成"冰冻肺"状态，即使破口愈合，胸膜腔压力不高，肺仍难以复张。③复发性气胸　复发1次者约20%～25%，大于3次者高达50%～60%。虽胸腔插管刺激或注入硬化剂产生胸膜粘连可防止复发，但半数病例无效，仍需手术治疗。月经性气胸停用避孕药后仍再发，手术治疗较彻底。④血气胸　胸膜粘连带体循环供血，压力高，附近肺组织收缩性差，撕裂后可发生大出血。如出血量大、速度快（引流量>100ml/h）应及早手术处理，止血、清除积血、剥离粘连带，防止形成纤维胸，胸腔血可自身回输。

2. 手术方法　大疱切除、折叠缝合，瘢痕切除，壁层胸膜部分切除，肺叶或全部切除。应尽量保存功能肺组织并兼顾根除基础病变。用纱布轻擦胸膜，可促进术后胸膜粘连及固定，手术治疗复发率小于1%。文献报告经胸腔镜激光或电灼肺大疱治疗复发性气胸。电视胸腔镜下手术，治愈率95.5%。

（四）胸膜粘连术

经插管或胸腔镜注入硬化剂（滑石粉、四环素、50%葡萄糖等），产生无菌性炎症，胸膜广泛粘连，闭锁胸膜腔，防止气胸复发。

（五）并发症及治疗

1. 纵隔气肿、皮下气肿　气胸有效治疗后破口愈合，纵隔及皮下气肿数天内吸收。严重引起压迫症状时，可用针头抽气。

2. 血气胸　肺复张多使出血停止，反复或大量出血时，输血同时应行外科治疗。

3. 复张性肺水肿　发生机制：长期萎陷肺的快速复张、表面活性物质丢失、肺动脉压及毛细血管通透性改变等。死亡率大于20%。对慢性气胸尤其大量时应使肺缓慢复张、避免强负压吸引是预防的有效措施。

（六）原发病处理

针对病因治疗，应注意气胸诱发COPD的呼吸衰竭。

【预后】

预后取决于原发病、基础肺功能、气胸类型、有无并发症及治疗措施。闭合性气胸90%可治愈。死亡率无并发症者5%～10%，血气胸者20%，双侧气胸肺功能差者高达50%。

（叶曜岑）

参考文献

1. 马厚志. 自发性气胸. 实用内科杂志, 1993, 13(增刊):28
2. 钱桂生, 杨晓静, 赵自强, 等. 胸腔气体分析在自发性气胸诊断中的价值. 中国危重病急救医学, 1994, 6(1):21
3. Afessa B, Green WR, Williams WA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia complicated by lymphadenopathy and pneumothorax. Arch Intern Med, 1988, 148(12):2651
4. Beers MF, Sohn M, Swartz M. Recurrent pneumothorax in AIDS patients with pneumocystis pneumonia: a clinicopathologic report of three cases and review of the literature. Chest, 1990, 98:266
5. Bense L. Spontaneous Pneumothorax. Chest, 1992, 101(4):891
6. Carter EJ, Ettensohn DB. Catamenial pneumothorax. Chest, 1990, 98(3):713
7. Cheng YJ, Chou SH, Kao FI. Familial spontaneous pneumothorax-report of seven cases in two families. Kao-Hsiung-I-Hsueh-Ko-HsuehTsa-Chih1992, 8(7):390
8. Ferraro P, Beauchamp G, Lord F, et al. Spontaneous primary and secondary pneumothorax: a 10-year study of management alternatives. Can J Surg, 1994, 37(3):197
9. Jantz MA, Pierson DJ. Pneumothorax and barotrauma. Clin Chest Med, 1994, 15(1):75
10. Kirby TJ and Ginsberg RJ. Management of the pneumothorax and barotrauma. Clin Chest Med, 1992, 13(1):97
11. Terndrup TE, Bosco SF, McLean ER. Spontaneous pneumothorax complicating pregnancy-case report and review of the literature. J Emerg Med, 1989, 7:245
12. Wait MA, Estrera A. Changing clinical spectrum of spontaneous pneumothorax. Am J Surg, 1992, 164(11):528

第三十六章 胸腔积液与结核性胸膜炎

第一节 胸腔积液

一、胸腔积液的机制

健康人胸膜腔内有少量淋巴液润滑胸膜的表面，以减轻脏层胸膜和壁层胸膜在呼吸运动时相互之间的摩擦。一般 X 线或超声波检查不能发现。少量胸液不断由壁层胸膜形成，而又不断被脏层胸膜吸收，在 24h 内从胸腔内经过的液体为 5000～10000ml，约为血浆总量的 20%。它的产生和吸收处于动态平衡。达到这样的平衡主要取决于两层胸膜和胸膜腔的静水压、胶体渗透压及胸膜腔内的负压。平静呼吸时胸腔内压力平均为 -0.049kPa（$-5cmH_2O$）。胸液内含有蛋白，具有胶体渗透压，正常为 0.0784kPa（$8cmH_2O$）。壁层胸膜有体循环供血，因此，毛细血管静水压高，为 0.294kPa（$3cmH_2O$）。脏层胸膜由肺循环供血，静水压低为 0.108kPa（$11cmH_2O$）。（图 11-36-1）为胸液的动力学示意图。就静水压和胶体渗透压而言，驱动液体从壁层胸膜进入胸膜腔的压力是 0.343 - 0.254 = 0.088kPa 水柱（$35-26=9cmH_2O$），而驱动胸液从胸膜腔进入脏层胸膜毛细血管压力是 0.254 - 0.156 = 0.098kPa 水柱（$26-16=10cmH_2O$）。由此可见，胸腔内液体由壁层胸膜进入胸膜腔，并从脏层胸膜以相等的速度回吸收。一般留在胸腔的液体少于 20ml，其蛋白含量少于 20g/L。

胸液的形成和吸收是遵循 Starling 定律的，用方程式表示：

$$F = K(Pc - Ppl) - (OPp - OPpf)$$

式中：

F 为胸液，也可理解为驱液压

K 为毛细血管滤过系数

Pc 为毛细血管静水压

Ppl 为胸腔负压

OPp 为胸膜血浆胶体渗透压

OPpf 为胸水胶体渗透压

从方程式可以显示增加毛细血管静水压及滤过系数，降低胸膜血浆胶体压，增加胸膜腔负压或胸水胶体渗透压，均可引起胸腔积液。以上所述是从

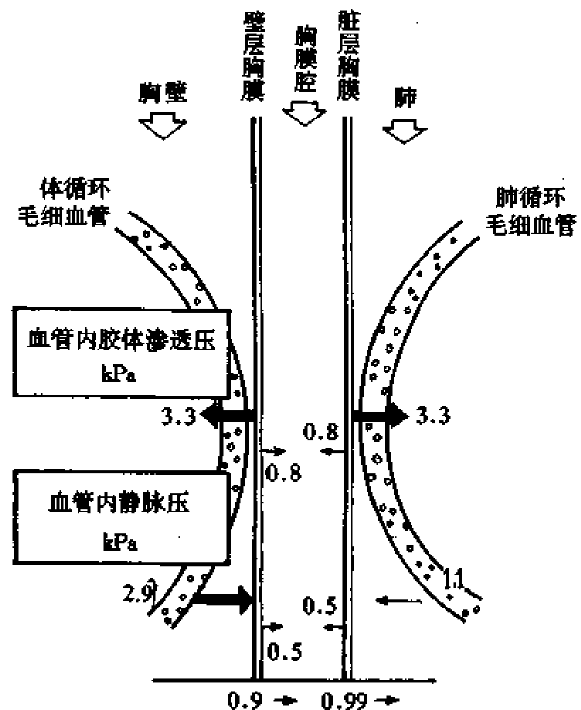


图 11-36-1 胸液形成与吸收的有关压力示意图（仿 Fraser 和 Pare）

主要的压力梯度来考虑胸液的形成，实际上要考虑到组织内的压力，间皮细胞层的渗透性以及局部淋巴管内的压力。脏层胸膜具有非常丰富的毛细血管，在调节胸液的压力和容量方面，较壁层胸膜起的作用更为明显。

二、胸液的性质和成分

不同病因引起的胸液，性质和成分各异，而内含的成分又是决定性质的主要因素，但有时相同性质的胸液可以是不同疾病所产生，所以临床医师判断胸液的病因时必须结合病史、体格检查及其它实验室检查综合分析来决定。

（一）肉眼观

漏出液一般为浅黄色，透明液体；渗出液的颜色一般较深、微混；脓胸时胸液混浊更明显。由于感染引起的胸液常为黄色。含蛋白质较高的渗出液一般粘稠度较高，往往可自行凝固。胸液中红细胞数大于（5～6）$\times 10^9/L$ 时可见粉红色。外伤性血性胸液往往可凝固，一般血性胸液因血液进入胸腔

后其凝血因子可受损耗而使胸液抽出后不至于凝固。

（二）显微镜下所见

漏出液有核细胞数少于 0.1×10^9 个/L，分类计数以淋巴细胞为主，少量间皮细胞。渗出液的有核细胞数常大于 0.5×10^9 个/L，急性感染性疾病以中性粒细胞为主，慢性则以淋巴细胞为主。化脓性胸液，白细胞数可增至 10×10^9/L 以上。分类计数以中性粒细胞为主。结核或肿瘤引起的胸液，白细胞（0.5～2）$\times10^9$/L，胸液中发现肿瘤细胞对确定诊断有重要意义。

（三）胸液的化学性质检查

正常胸液含有少量蛋白，一般在 1.38～3.35g/100ml，平均为 1.77g/100ml。粘蛋白定性（Rivalta）试验阴性反应。临床上常以 3g/100ml 的蛋白含量作为区别漏出液和渗出液的分界线。蛋白含量超过 3g/100ml，胸液中蛋白含量比血清蛋白含量大于 0.5 为渗出液。

正常人胸液中的葡萄糖含量相当于血液中的葡萄糖含量，约 40～60mg%，结核性和炎症胸液中的葡萄糖含量常低于血液中的含量。肿瘤性胸液葡萄糖含量也可降低，风湿性疾病引起的胸液葡萄糖的含量最低。

乳酸脱氢酶（LDH）：胸液中的 LDH 含量和胸液中 LDH 与血中 LDH 含量的比值对判断胸液性质有较大的意义。漏出液中的 LDH＜200 单位/L，胸液中 LDH/血液 LDH＜0.6；渗出液中的 LDH 含量大于 200 单位/L，胸液中 LDH/血液中 LDH＞0.6。

酸碱度：一般胸水呈碱性，pH 接近 7.6，漏出液 pH7.40～7.50，渗出液 pH7.35～7.45。

透明质酸：胸膜恶性间皮瘤的胸水，透明质酸可明显升高，常＞0.8mg/ml。

此外，还有腺苷酸脱氢酶（ADA），溶菌酶（LIM）、铁蛋白、血清 CA125、前列腺素、干扰素-γ，可溶性白介素 2 受体（sIL-2R）等许多生化指标，在判断胸液性质时均有一定意义，但都不是特异性指标，相互之间存在有一定的重叠。

三、胸腔积液的分类及主要病因

临床上常将胸液分为漏出性、渗出性和乳糜胸液。

（一）漏出液

漏出液的产生机制主要是微血管循环静水压升高或微血管循环胶体渗透压降低或胸膜腔内压降低。常见病因有充血性心力衰竭、肝硬化、肾病综合征、上腔静脉阻塞、心包缩窄、腹膜透析、肾小球肾炎、尿毒症、Fontan 或手术后、粘液性水肿、肺栓塞、完全性肺不张、结节病等。

（二）渗出液

产生机制是微血管循环通透性升高、胸膜腔淋巴引流受阻。常见病因有肿瘤（转移性肿瘤、原发性间皮瘤）、感染（结核病、细菌感染、寄生虫感染、病毒感染）、肺栓塞、胶原结缔组织疾病（类风湿性胸膜炎、系统性红斑狼疮、药物诱发红斑狼疮、免疫母细胞淋巴结病、Immunoblastic lymphadenopathy、Sjoren 综合征、Churg-Stranss 综合征、Wagenor 肉芽肿）、药物诱发的胸膜病变（呋喃呾啶、Dantrolene、麦角新碱、brom ocriptine、乙胺碘呋酮、甲基苄肼、氨甲喋呤等）、其它（医源性损伤、放射性治疗、石棉接触、心包膜手术后或心肌梗死后综合征、尿毒症等）。

在众多能发生胸腔积液的病因中，就临床上比较多见的几种加以论述。

1. 肿瘤性胸腔积液　肿瘤性胸腔积液是恶性肿瘤向胸膜或纵隔淋巴转移的结果。原发肿瘤以肺癌和乳腺癌为主，其次为淋巴瘤。它们约占肿瘤性胸腔积液的 3/4。少数为卵巢、胃、子宫肿瘤、肉瘤等。

肺癌中约有 15% 伴有胸腔积液，其中以腺癌为多见。乳腺癌约占 1/2 可以发生胸腔积液，其中半数为大量积液，多数在病变同侧，也可发生在对侧，双侧同时发生者少，仅占 15%。淋巴瘤约占 16% 左右伴有胸腔积液，其中 2/3 为乳糜胸。

肿瘤引起胸腔积液的直接可能原因有①肿瘤胸膜转移，使血管的通透性增加，蛋白渗入胸腔的量超过回吸收的量；②肿瘤压迫淋巴管，使淋巴液回流受阻或胸导管受阻是产生肿瘤性胸腔积液的主要机制；③支气管受压，产生肺容积减少，使胸腔内压力降低；④心包填塞使血管静水压升高，产生液体外漏。

间接机制可能有①低蛋白血症；②阻塞性肺炎；③肺栓塞；④内分泌障碍。

肿瘤性胸腔积液临床上除有肿瘤本身的症状外常有气促（50%）、消瘦（32%）、胸痛（25%）、乏力（21%）和纳差（14%）。X 线检查有积液征象，多为大量积液。计算机体层摄影（CT）对肺内肿瘤及纵隔病变有帮助。抽出液体多为血性胸液（70%～80%），抽液后迅速生长；多无发热等中毒

症状，结核菌素试验阴性，胸液中60%左右可找到癌细胞。胸膜活检有39%～75%的阳性率。胸腔镜检和开胸活检也是不失时机的一种诊断手段。如有顽固性咳嗽、痰血、肺不张等纤支镜检查可能发现肺癌征象。

肿瘤性胸腔积液的治疗包括原发性肿瘤的治疗（参阅有关章节）；局部注射治疗，可用氯氨顺铂或卡铂，每周一次；用粘连剂：滑石粉、四环素、生物制剂等促使胸膜粘连有效。肿瘤性胸腔积液预后不良，但不是肿瘤手术的禁忌症。

2. 风湿性疾病　风湿性疾病是泛指侵犯骨、关节以及周围组织的一大组疾病，其中引起胸腔积液较多见的是弥漫性结缔组织中的类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮。

(1) 类风湿性关节炎：类风湿性关节炎在尸检中约有50%的病例可见胸膜粘连和（或）胸腔积液。45岁以上的男性占多数，生前无自觉症状，有胸痛或其它胸膜炎症状的不过20%。

Faurshou用纤维胸腔镜观察到类风湿胸腔积液患者壁层胸膜有轻度糜烂性炎症，胸膜增厚表面有多数散在囊泡和结节，脏层胸膜亦可见瘤状和泡状突起，胸膜活检呈非特异性炎症后肉芽肿病变，组织学所见与类风湿的皮下结节相似。胸膜的病变可出现在关节炎之前。

胸腔液一般为少量或中等量，可一过性也可反复发作。少数为慢性大量胸液。由于免疫功能障碍和免疫抑制剂的使用，极少数患者可以继发化脓性胸膜炎，也可胸膜下坏死性结节破裂而出现胸或支气管胸膜瘘。

胸液多为草黄色渗出性，蛋白含量>35g/L，白细胞（1～3）$\times 10^9$/L（1000～3000/mm^3），以T淋巴细胞为主。胸水葡萄糖含量极低，常低于1.96mmol/L（35mg/dl），有时<1.4mmol/L（25mg/dl）。血糖一般正常、静脉注射葡萄糖也不能提高胸液中的葡萄糖含量，有助以鉴别其它原因引起的胸腔积液。胸水中CH50和C_3、C_4补体成分低下，这与系统性红斑狼疮不同。IgM型类风湿因子常阳性，比血清阳性率高。胸水中可找到“类风湿关节炎细胞”，实际上是吞噬了IgM的巨噬细胞，可与抗IgM血清起荧光反应，解体后即可查出类风湿因子。乳酸脱氢酶（LDH）含量增高；胆固醇结晶常阳性。

本症应与肿瘤性、结核性等胸腔积液相鉴别，除有赖于病史、体征、免疫学、生化检查外，胸膜活检有决定诊断的价值。

类风湿性胸腔积液少量可自行吸收。肾上腺皮质激素治疗效果良好，必要时可加用环磷酰胺、硫唑嘌呤等免疫制剂。反复出现胸腔积液时，局部可注入粘连剂，避免复发。

(2) 系统性红斑狼疮：系统性红斑狼疮合并有胸膜炎者约50%～75%，其中40%左右有少量或中等量积液，大量积液应警惕继发感染。通常为双侧性，亦可为单侧者，具反复性。有胸痛、发热，有时并发心包积液。胸液为草黄色渗出液，白细胞含量少，以单核细胞为主，蛋白含量通常>30g/L，葡萄糖含量>3.08mmol/L，高于类风湿关节炎胸腔积液，胸水中可检出狼疮细胞；抗核抗体阳性；补体C_3、C_4含量甚低。

少量积液可自行吸收。肾上腺皮质激素治疗加抽液可使胸液迅速吸收。

3. 嗜酸性胸腔积液　胸液中含有多量嗜酸细胞称为嗜酸性胸腔积液。一般嗜酸细胞占胸液细胞的10%以上。本病约占胸腔积液的3%～10%。

嗜酸性胸腔积液常见于血胸、血气胸和寄生虫病；感染、变态反应、外伤、药物反应均可出现嗜酸性胸腔积液；也可见于嗜酸细胞增多性肺炎、热带性肺嗜酸细胞增多症、肋骨嗜酸性肉芽肿。

嗜酸性胸腔积液的机制不明。认为与局部或全身的过敏刺激有关，人肺存在过敏性嗜酸细胞趋化因子（ECF-A）使嗜酸细胞积于胸液中。

Campbell等认为嗜酸性胸腔积液的临床特征是①男性多见，约占75%；②病变多见于左侧；③75%患者血中嗜酸细胞增多；④48%的胸液为血性或带血性；⑤大多数病例胸液的蛋白含量增多；⑥胸液本身预后良好，很少复发。

嗜酸性胸腔积液治疗原发病为本，积液本身无特殊治疗方法。

4. 心力衰竭所致胸腔积液　失代偿期心力衰竭发生胸腔积液约占40%～72%。3/4以上为双侧性，单侧积液者右侧约为左侧的两倍。左、右心衰均可引起，但以全心衰为多见。

患者表现为心衰的症状和体征。X线表现除有胸腔积液征象外，可见肺门阴影增多。有时积液局限于叶间裂，X线表现须与肿瘤鉴别。积液为漏出液，多为少量积液。陈旧性积液可表现为渗出液。

心衰治疗后胸液可自行消失。若长期不消失应与其它原因的胸腔积液相鉴别。

5. 泌尿系统疾病所致胸腔积液　慢性肾功能衰竭进行腹膜透析或血液透析时可出现浆液血性或出血性胸腔积液。

尿毒症患者胸腔积液的发生率约3%，但胸液出现与尿毒症的严重程度无直接关系。

发生积液的原因与免疫复合物有关，循环免疫复合物可以起尿毒症尿素的作用。复合物的作用使胸膜的通透性增加。

胸腔积液可以是单侧或双侧，可少量或中等量胸腔积液，液体为渗出液，常为血性，以淋巴细胞为主，葡萄糖含量正常。胸膜活检示机化性纤维蛋白性渗出和颗粒组织。胸腔积液的结果可引起纤维化和肺的收缩。约75%患者可透析后胸水消失。胸腔内注入肾上腺皮质激素可能有助胸液吸收。

腹膜透析后可发生胸腔积液，胸液的成分与透析液很相似，这表明胸腹腔之间有沟通现象，可能通过膈肌缺损进行的。以右侧胸腔积液为多。一般主张每次减少透析量和改用坐位或右侧向上的体位，有些人改用血透后胸水减少。

6. 消化系统疾病所致的胸腔积液　消化系统疾病所致的胸腔积液常见于肝脏疾病、胰腺疾病和食管破裂。

(1) 肝脏疾病：病毒性肝炎、肝内脓肿、肝移植和肝硬化均可发生胸腔积液，但最多见还是肝硬化发生的胸腔积液，文献报道为0.4%～25%，一般为5.5%左右。胸腔积液的尸检中1%为肝硬化所致。72%为双侧性，单侧者以右侧为多。

胸腔积液的原因可能是：淋巴压力过大、奇静脉高压、低蛋白血症，此外还可能与膈肌缺损有关。由于腹压过高使“膈肌大泡”破裂所致。

肝硬化患者胸腔积液可相当大量，通常为漏出液，蛋白<30g/L，偶尔也可以为渗出液。血性罕见。

治疗包括利尿、低钠饮食和适当的营养。尽量避免胸腔排液。

(2) 胰腺疾病：急性胰腺炎、慢性复发性胰腺炎、胰腺假囊肿、胰腺脓肿和胰腺癌都可出现胸腔积液。在一组1096例各种原因的胸腔积液中，胰腺炎引起者占0.54%。许多人出现胸水以前无急性胰腺炎的病史。急性胰腺炎胸腔积液的发生率约2.5%～40%，一般为10%，多数发生在左侧，右侧少见。慢性胰腺炎发生胸腔积液少见。

胰腺疾病发生胸腔积液的机制可能是：①经过膈肌淋巴管将液体送到胸腔；②膈下假囊肿与胸腔直接沟通；③膈肌下方的化学炎症扩展到胸腔。

急、慢性胰腺炎的胸液为渗出液，偶为漏出液。白细胞$>10\times10^9/L$（$10000/mm^3$），外观很象化脓性胸腔积液。慢性胰腺炎有时有乳糜胸。特征性的胸液改变是胸液中淀粉酶含量很高。胸液中脂酶活性也很高。

胰腺炎胸腔积液的诊断依据①病史体征；②胸液检查；③血清和胸液酶学检查；④胰腺B超；⑤腹部CT；⑥内窥镜逆行胰胆管造影。

治疗同急性胰腺炎，少量胸液可自行吸收，大量胸液可抽液减压，促进吸收。

(3) 食管破裂：食管破裂60%可合并胸腔积液。多是医原性。食管破裂首先引起纵隔炎，进一步使纵隔胸膜破裂，发生胸腔积液。通常发生在左侧。胸液由于受来自于口腔、咽喉细菌的污染，胸水中中性白细胞增高，pH低，淀粉酶活性增高。可通过食管造影作出诊断。一旦作出诊断必须立即手术修补食管、纵隔和胸腔引流，大量抗生素控制感染。死亡率高。

(三) 乳糜胸液

淋巴液从胸导管或主要淋巴管漏出进入胸腔，即成乳糜胸液。外观呈乳状无味、无菌呈碱性，甘油三酯的浓度>1.2mmol/L（110mg/dl）或脂蛋白电泳显示乳糜微粒带。引起乳糜胸的病因包括肿瘤、结核、锁骨下静脉血栓、各种原因的损伤、丝虫病、上行性淋巴管炎、Waldenstrom巨球蛋白血症，Gorham病的淋巴管瘤等。临床上有1/3的病人无明显的病因，称特发性乳糜胸。一般认为，乳糜胸由脏层胸膜渗入胸腔，以右侧多见，其次为左侧，双侧少见。

乳糜胸患者临床上除原发病所见的症状外，主要表现为乏力，体重减轻，尿少和脂溶性纤维素缺乏，胸液外观呈牛奶样，不凝固。外伤后的乳糜胸可呈血性，而且混浊，失去乳状外观，易误诊。乳糜胸液离心后不变、清亮者称假性乳糜胸。乳糜胸液的脂肪含量比血浆高，胸水涂片苏丹Ⅲ染色可见脂肪球。

临床上有时可见到慢性包裹性积液的外观呈乳状，这是细胞膜变性的结果，常需与真性乳糜胸鉴别（表11-36-1）。

乳糜胸的治疗包括病因治疗，如先天性可考虑手术结扎渗漏的胸导管或开放性瘘管；肿瘤引起的可酌情行放疗或各种胸膜固定手术。胸腔引流有利肺的复张，但必须补充失去的营养物质。饮食应富于维生素、碳水化合物和中链甘油三酯，以便直接吸收入静脉循环。

(四) 脓性胸腔积液

表 11-36-1 乳糜与假性乳糜鉴别要点

特 征	乳糜	假性乳糜
外观	乳状	乳状
静置后的奶油层	有	没有
脂肪球（苏丹Ⅲ染色）	有	没有
加强碱和有机溶剂后反应	澄清	不澄清
比重	>1.012	<1.012
甘油三酯（mmol/L）	1.65~3.85	2.75
胆固醇（mmol/L）	1.56~3.9	10.4~26
显微镜检查	淋巴细胞和脂肪球	细胞极少，可见胆固醇结晶
常见病因	外伤、肿瘤，先天性	结核、肾病综合征

胸膜腔积液发生化脓性细菌感染时，可发生脓性胸腔积液。胸液中含有大量多形核白细胞，积液呈脓性，常见细菌有肺炎双球菌、葡萄球菌、厌氧菌等。治疗需用抗菌素和局部引流脓液。

（五）血性胸液

胸腔中红细胞比例>20%，常见于外伤、出血性疾病。肿瘤、结核也可出现血性胸液，但红细胞数比外伤性及出血性疾病少，血液不凝固。左侧血胸，尤其纵隔相应增宽时，常提示主动脉破裂或剥离。大量积液需插管引流，持续出血需手术治疗。

四、胸腔积液的诊断步骤

胸腔积液的诊断步骤一般包括以下几个方面。

（一）明确有无胸腔积液

根据病人的症状、体格检查、胸部 X 线和超声波检查可以作出有无胸腔积液的诊断。

（二）明确胸腔积液的性质

表 11-36-2 胸膜腔漏出液和渗出液的特点

	漏出液	渗出液
胸液外观	清亮透明	微浊
比重	<1.016	>1.016
蛋白定性	阴性	阳性
蛋白定量	<30g/L	>30g/升
胸液蛋白/血清蛋白	<0.5	>0.5
乳酸脱氢酶（LDH）	<200 单位/L	>200 单位
胸液中 LDH/血清中 LDH	<0.6	>0.6
胸液中葡萄糖	<19.37mmol/L	>19.37mmol/L
白细胞计数	$<100\times10^6$/L	$>100\times10^6$/L

获取胸液进行常规及生化检查进一步可以判定胸液性质。临床上大多数疾病引起的胸腔积液包括在漏出液和渗出液之中，因此，将两者的特点列表 11-36-2。

（三）病因诊断

根据病史、体格检查及其它辅助检查作出病因诊断。漏出液和渗出液的常见病因参阅第三部分。最后根据病因订出治疗计划。

（张珍祥）

参考文献

1. 朱贵卿，呼吸内科学，北京：人民卫生出版社，1984：620~632
2. 崔祥宾等，实用肺脏病学，上海科技出版社，1991：532~547
3. 林耀广，系统性疾病和肺，北京：北京医科大学和协和医科大学联合出版社，1992，93~103
4. 邝贺龄，内科疾病鉴别诊断学，第二版，北京：人民卫生出版社，1983，104~110
5. 胡华成，恶性胸腔积液的诊断进展（综述），临床荟萃，1990；5(7):289
6. 湖南医学院第一附属医院内科，全身性红斑狼疮 100 例临床分析，中华内科杂志 1978；17(5):365
7. Light RW, Management of pleural effusions. In: The pleura in health and disease. Edited by: Chretien J. et al. New York; Published By: Marcel Dekker, LNC, 1985, 289~810
8. Vladutin AO, Pleural Effusion. New York; Futura Publishing Co. 1986; 1~422
9. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ et al: Harrison's principles of Internal Medicine 12th Ed 1991, New York McGraw-Hill Inc
10. Wyngaarden and Smith et al; Cecil Textbook of Medicine 19th Ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1992

第二节 结核性胸膜炎

结核性胸膜炎是机体处于高度过敏状态，对结核菌素和蛋白成分出现高度反应的胸膜炎症，是原发感染或继发感染结核而累及胸膜的结果。多见于儿童和青少年。临床上以胸痛、发热、气短和具有特征性结核性积液。胸部 X 线检查多无肺结核灶。化学治疗有特效，少数病人可自愈。未经化疗的病人，5 年内约有 2/3 出现结核病。结核性胸膜炎治疗不当，可形成脓胸。

【病因】

引起结核性胸膜炎的病原是结核分支杆菌。结核菌到达胸膜的途径有：肺门淋巴结核的细菌循淋巴管逆流至胸膜；胸膜临近的结核病灶破溃，使结核或结核感染产物直接进入胸膜腔；急性或亚急性血行播散。多数病例从胸液中查不到结核菌。

【病理】

结核性胸膜炎病变早期为胸膜充血，血管通透性改变，白细胞浸润，随后为淋巴细胞占优势。表面有纤维素性渗出，继而出现浆液渗出，胸膜可有结核结节形成。

【临床表现】

结核性胸膜炎临床表现各异，有的类似于急性肺炎（占60%病例），并发热、干咳（80%）和胸痛（75%）；有的呈亚急性或慢性的形式，发热为其主要症状。

胸痛多位于胸廓呼吸运动幅度最大的腋前线或腋后线下方，深呼吸或咳嗽时胸痛更加明显。此时为胸膜互相贴近摩擦，称“干性胸膜炎”，胸膜摩擦音为重要体征。少数因症状较轻可以自愈，因此，胸部X线检查时仅发现肋膈角有少许胸膜粘连，而患者并无病灶。若病情继续发展，胸膜腔出现积液，称“渗出性胸膜炎”。随积液量增加，胸痛消失，出现气短。发热与胸腔积液并无平行关系，40%患者午后低热。80%的病人有咳嗽，无痰或少量粘液痰。常有乏力、食欲减退。

体格检查　患者常喜向患侧卧位，大量积液时，可有气管移位。急性期患侧胸廓饱满；进入慢性期可有患侧胸廓低平，肋间隙变窄，语颤消失。患侧液平面以下叩诊浊音，听诊呼吸音减弱或消失。一般液平面上方由于肺组织被压缩，听诊时呼吸音增强，有时可听到支气管肺泡呼吸音，偶有小水泡音。少量积液体征不明显，容易漏诊。

【实验室检查】

结核性胸膜炎早期，血中白细胞总数可轻度增高，分类计数以中性粒细胞为主，约在病程第四周以后，白细胞总数多为正常，分类中淋巴细胞占优势。血沉增快。中等浓度纯蛋白衍生物（PPD）试验，70%患者出现阳性或强阳性反应。如果6～8周后再复查，先前阴性患者也可转为阳性。

多数胸液为草黄色，透明或微浊，呈毛玻璃状。少数胸液可呈黄色、深黄色、浅红色乃至血性。胸液比重在1.018以上，粘蛋白试验呈阳性反应，蛋白含量在3g/L以上，pH在7.0～7.3之间，糖含量多在2.8mmol/L以下乳酸脱氢酶（LDH）>200国际单位，胸水腺苷脱氨酶（ADA）比血清ADA>1。胸液中的白细胞总数常为0.5～2×10^9/L；（500～2000/mm^3）急性期胸液中性粒细胞占多数，慢性期则以淋巴细胞为主，间皮细胞少于5%。胸液涂片或集菌均不易找到结核菌，培养法约10%～30%阳性。利用聚合酶链反应（PCR）检测，可能阳性。阳性率60%～81.1%。闭合胸膜活检多处取材50%～80%可见干酪样或非干酪肉芽肿组织。

【X线检查】

肋膈角胸膜粘连者常询问不出过去胸膜炎病史；少量胸液和临床症状、体征不明显者往往通过X线检查发现。300ml以上积液时，可见肋膈角变钝；中等量积液在胸部可见密度均匀阴影，其上缘呈下凹的弧形。平卧时由于积液平铺胸腔，患侧整个肺野透亮度比对侧低。大量积液时，患侧全为致密阴影，常仅肺尖透亮，纵隔移向健侧。肺底与膈肌间的积液有时误诊膈肌升高，侧卧患侧时，可见胸液流散侧壁。当有胸膜粘连时，胸液被包裹局限，液体不随体位改变而移动，阴影边缘多光滑、饱满。叶间积液，后、前位胸片上有时误诊为肺炎，侧位胸片呈梭形的叶间阴影有助于明确诊断。圆形或椭圆形包裹性叶间积液有时误为肿瘤，应注意鉴别。

一般认为大多数结核性胸膜炎病人胸部X线检查肺实质内无明显病变，但最近研究发现大多数结核性胸膜炎患者伴发轻微肺实质内结核病变，CT检查可能发现。

【超声波检查】

超声波检查有助于明确积液的部位，可为抽液准确定位，同时可鉴别胸膜肥厚和实质性病变。

【诊断和鉴别诊断】

根据病史、体征、X线检查和胸液检查，结核性胸膜炎一般不难诊断，PPD试验对结核性胸膜炎的诊断有很大意义，胸膜活检和细菌学检查则具有确诊价值。结核性胸膜炎须与下列疾病鉴别。

细菌性肺炎：结核性胸膜炎的急性期常有发热、胸痛、咳嗽、气短，积液部位叩诊浊音，血白细胞增多，胸部X线表现高密度均匀阴影，易误诊肺炎。但肺炎咳嗽，有痰，常有铁锈色痰。肺部为实变体征，痰涂片或培养可发现病原菌。结核性胸膜炎以干咳为多，偶有少量痰。胸部为积液体征，PPD试验阳性，血白细胞总数不增高。超声波检查可以鉴别，抽胸液可明确诊断。

流行性胸痛和肋间神经痛：干性胸膜炎或仅有少量积液的结核性胸膜炎有胸痛、低热，当胸部X

线检查报告阴性时，须与流行性胸痛和肋间神经痛鉴别。胸膜炎常有干咳，胸痛部位在呼吸运动幅度最大的腋前线或腋后线下方，深呼吸和咳嗽时加剧，体检可能有胸膜摩擦音，结核菌素试验阳性。流行性胸痛是柯萨奇B病毒感染引起，常有乏力、咽痛、发热、纳差，有时可有腹泻等消化道症状。胸痛常可放射至肩和上腹部。胸肌可有压痛，咽拭子或粪便病毒分离以及有关血清学检查可以确诊。肋间神经痛胸痛沿肋间神经走向分布，受累神经分布还常有感觉减退或过敏。胸廓有时可出现带状疱疹，但无咳嗽，也无胸膜摩擦音体征。

癌性胸腔积液：结核性胸膜炎尤其是年龄在40岁以上，结核中毒症状不明显，大量胸液和（或）血性胸液时应与癌性胸腔积液相鉴别。恶性肿瘤（乳腺癌、支气管肺癌、淋巴瘤等）并发胸腔积液约占25%，一般具有以下特点：①渗出液、增长快、常为大量积液（约66.6%为大量积液），反复抽吸不尽，而无中毒症状。②常为血性胸液（80%～90%），红细胞＞100万/L，若能排除损伤、肺栓塞，多为肿瘤。③胸水中细胞分类以小淋巴细胞为主（52%），缺嗜酸性细胞。④结核菌素试验阴性反应，试验性抗痨治疗无效。⑤胸液细胞学检查和胸膜活检50%～70%的患者可以明确诊断。对结核性胸腔积液与癌性胸腔积液的鉴别诊断有一定帮助的检查甚多，可作参考者见表11-36-3。

在与癌性胸液鉴别十分困难的病例，试用抗结核化学疗法（不用肾上腺皮质激素）胸液抽后不再增长时，结核性胸膜炎的可能性大。

其他原因引起的胸腔积液，结核性胸膜炎有时还需和下列少见疾病引起的胸腔积液相鉴别，如：胶原结缔组织疾病：包括类风湿性胸膜炎，系统性红斑狼疮，药物诱发红斑狼疮，免疫母细胞淋巴结病（immunoblastic, lymphad enopathy），Sjögren综合征，Churg-Stranss综合征，Wegener肉芽肿，Meig综合征等。胃肠道疾病，如：食管穿孔、膈疝、静脉曲张经内窥镜硬化治疗后等。药物诱发的胸膜病变有时也应注意到，如：呋喃坦啶、乙胺碘呋酮、氨甲蝶呤、Dantrolene、Bromocriptine等、上述各类病症有相应的临床特点可借以鉴别。

【治疗】

结核性胸膜炎的治疗目的在于治疗和预防后发的活动性肺结核；解除症状和防止胸膜粘连。治疗方法包括化学治疗和抽吸胸液二大方面。

化学治疗与肺结核治疗一样，口服异烟肼0.3克，每日一次、乙胺丁醇0.75g，每日一次和利福平0.45g，每日一次，2个月后改用二联，用药1～1.5年。治疗期间注意药物的副作用，每月查肝功能一次，注意视力的检查。一般经过化学治疗1～2周体温正常，少量积液可自行吸收。中等量以上的胸腔积液，每周抽胸液2～3次，缓慢抽吸胸液，每次抽液约1000ml左右，最多不超过1500ml。若出现头晕、出汗、面色苍白、脉搏细弱、四肢发

表11-36-3 结核性胸膜炎与肿瘤性胸腔积液的鉴别

内　容	结核性胸膜炎	肿瘤性胸腔积液
年龄	青、少年多见	中、老年多见
发热	有	无
PPD试验	阳性	阴性或一般阳性
胸液量	多为中、少量	多为大量，抽吸后生长快
胸液颜色	草黄色	多为血性（90%）
胸液细胞类型	淋巴细胞为主，间皮细胞＜5%	大量间皮细胞
脱落细胞检查	阴性	可找到肿瘤细胞
胸液乳酸脱氢酶（LDH）、同工酶	$LDH_{4,5}$增高	LDH_2增高
胸液溶菌酶活力（LIM）	＞65μg/ml	＜65μg/ml
	胸液LIM/血清LIM＞1	胸液LIM/血清LIM＜1
胸液腺甘脱氨酶（ADA）	＞45μ/L	＜45μ/L
	胸液ADA/血清ADA＞1	胸液ADA/血清ADA＜1
癌胚抗原（CEA）	＜20μg/L	＞20μg/L
	胸液CEA/血清CEA＜1	胸液CEA/血清CEA＞1
铁蛋白	＜700ng/ml	＞700ng/ml
类粘蛋白	＞1g/L	＜1g/L
γ干扰素	显著升高	低（＜2μml）
染色体	整倍体	非整倍体
PCR	阳性	阴性
胸膜活检	结核肉芽肿	肿瘤组织
CT	（－）	肿瘤特征

冷、血压下降等反应，立即停止抽液，皮下注射0.1%肾上腺素0.5ml，同时静脉内注射地塞米松5～10mg后保持静脉输液，至症状完全消失。抽吸胸液过快，可发生复张性肺水肿，应予以防止。

抽吸胸液可促进胸液及早吸收，减少纤维素沉积和胸膜增厚，胸液一般4～6周吸收，少数可持续3～4个月。

结核性胸膜炎不需封闭引流，除非形成脓胸。也不主张常规应用皮质激素，因有许多副作用。当大量胸腔积液，吸收不满意或中毒症状重的患者可用强的松30mg/d，至胸液明显减少时，每周减少强的松2.5～5mg。减量太快，可出现反跳回升，使胸液吸收更慢。经双盲随机研究证实，化疗同时加用强的松0.75mg/（kg·d)，可较快减轻症状，促进胸液吸收，但对胸膜肥厚无影响。

胸腔内注射抗痨药物及激素没有肯定意义，一般口服抗痨药物后，胸液中的药物浓度已达到足够的浓度。胸腔内注射药物对胸液吸收及预防胸膜肥厚与不用药物无显著差异。

结核性胸膜炎能及时得到正规抗结核治疗，预后良好。

（张珍祥）

参考文献

1. 朱贵卿．呼吸内科学．北京：人民卫生出版社，1984.620～632
2. 崔祥瑛，等．实用肺脏病学．上海：上海科技出版社，1991，532～547
3. 林耀广．系统性疾病和肺．北京：北京医科大学和协和医科大学联合出版社，1992.93～103
4. 邝贺玲．内科疾病鉴别诊断学．第二版．北京：人民卫生出版社，1983.104～110
5. 胡华成．恶性胸腔积液的诊断进展（综述）．临床荟萃，1990，5(7):289
6. Light RW. Pleural Disease. 2nd edition. Philadelphia: lea & Febiger, 1990. 39～282
7. Arnaund de Lassence, Denise Lecossier, Catherine, et al. Detection of mycobacterial DNA in pleural fluid from patients with tuberculous pleurisy by means of two protocols. Thorax, 1992, 47:265
8. Wit D, Maartens G, Steyn L, et al. A comparative study of the polymerase chain reaction and conventional procedures for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Tuber. Lung Dis, 1992, 72:262

第三十七章 胸膜间皮瘤

胸膜间皮瘤（Pleural mesothelioma）是一种原发性胸膜肿瘤，发生于胸膜间皮组织或胸膜下组织。早在1767年就有人在尸检中发现2例胸膜肿瘤，1870年Wagner E.把间皮瘤看作是一个病理实体，1921年Robertson又对胸膜肿瘤从临床和病理上进行了详细描述，1931年Klemperer等报告5例原发性胸膜肿瘤，并将其分为局限性和弥漫性两类，至1940年后逐渐有较多的间皮瘤报告。

胸膜来源于中胚层，在胚胎发育过程中，中胚层分裂为两层，并形成浆膜腔，其表面为间皮细胞所覆盖。由于间皮细胞有双向分化能力，它可向成纤维细胞样形态分化，也可向上皮样细胞形态分化，因此间皮细胞瘤有多种多样组织形态学特点。根据生长方式，胸膜间皮瘤可分为局限性和弥漫性两类，局限性一般多为良性，弥漫性为恶性；从组织学类型分，可有纤维型、上皮型、肉瘤样型、混合型及过渡型等，纤维型多为良性，其它类型多为恶性。

【流行病学】

与原发性或转移性肺肿瘤相比，胸膜间皮瘤少见。其确切发病率尚不清楚。在所调查的人群中，其发病率也有不同。McDonald等1970年报告加拿大男女发病率分别为0.65和0.35/100万人群/年，而1969～1972年魁北克的发病率男女分别为1.56和0.74/100万人群/年；1976年意大利报告男性患病率高达21.4/100万人群/年；英国在1967年～1968年男女患病率也分别为1.88和0.42/100万人群/年。在过去的20年里间皮瘤的患病率在逐步增加，1960年以前美国的年发病率为1～2/100万人群，1990年为15/100万人群，估计美国每年大约有1500～3000个新病例，在其它国家如加拿大、瑞典、英国、南非和澳大利亚等也有类似倾向。其中增加主要在男性，为女性的6～7倍。增加的原因是由于职业性接触石棉增多使间皮瘤的患病率确实增加，同时与对本病的认识和诊断技术的提高也有关系。但胸膜间皮瘤的尸检发现率较低。McDonald等综合1950～1970年间6篇文献报告8个城市共69302例尸检中发现间皮瘤165例，仅占0.24%。国内尚未见较完整的胸膜间皮瘤患病率和死亡率的报告，但自60年以来，间皮瘤的报告也逐渐增多，据统计至1985年共约195例，中华结核和呼吸杂志编委会于1987～1988年在全国范围内征集到胸膜间皮瘤310例进行了综合分析，以后每年又有约100例间皮瘤发表。在与石棉接触的人群中，间皮瘤的发病率较高。有人报告四川某地因开采青石棉而环境污染严重，当地居民胸膜斑检出率高，间皮瘤发病率也高达85/100万人群/年。

【病因】

有证据表明，石棉是恶性间皮瘤最重要的致病因素，但良性间皮瘤的发病与石棉接触无关。多数文献报告，约50%以上的间皮瘤患者有石棉接触史，其中男性较女性更为密切，女性间皮瘤患者极少有石棉接触史。需要多少量的石棉才能引起间皮瘤还不清楚，但接触石棉的量越大，接触时间越长，则其患病率就越高。石棉引起间皮瘤的确切机制还不清楚。有人认为石棉的物理特性较化学特性更为重要，长而细的纤维，一般长＞8μm，直径＜0.25μm，或长与直径的比例大于32者较短而粗的纤维更具致肿瘤性。在石棉种类方面，有人认为商业闪石、青石棉和一种非洲石棉（amosite）较温橄榄石（chrysotile）更具致肿瘤性。国内吴逸明等研究也认为长度≥5μm，直径≤0.3μm，尤其是≤0.25μm的闪石类石棉纤维，主要是青石棉和铁石棉纤维对人体危害性较大。动物实验也证实，以青石棉注入大鼠胸膜腔内可诱发胸膜间皮瘤，其诱发率较高。从接触石棉至发生间皮瘤之间的潜伏期约为20年或以上。除石棉以外，一些非石棉因素也可诱发间皮瘤，例如接触毛沸石（erionite）、结核性胸膜炎的瘢痕、病毒感染、慢性炎症、胸部放射治疗以及玻璃棉等，有人认为几乎任何因子所引起的胸膜损伤均可诱发间皮瘤。遗传因素也可能很重要，国外有家族间皮瘤的报告，两对同胞兄弟和两对双胞胎同患恶性胸膜间皮瘤。同时有约20%的男性和55%的女性间皮瘤患者无任何致病因素可查。

【病理】

（一）局限性间皮瘤

起源于脏层或壁层胸膜，以脏层胸膜为主。范围局限，多为单发，呈圆形或椭圆形，位于叶间胸膜者可呈卵圆形。大小不等，可非常大，但一般不

超过10cm。可分叶，有包膜，表面光滑，质地较坚硬。瘤体无蒂，基底较宽，少数有蒂。显微镜检查瘤体可以纤维成分为主的纤维型，也可呈上皮成分为主的上皮型以及两者兼而有之的混合型。上皮型间皮瘤可有恶性倾向。

（二）弥漫性间皮瘤

可发生于胸膜任何部位。在早期，病变在胸膜表面呈多形白色或灰色的颗粒状、结节状或片状。进一步蔓延可累及部分或整个一侧胸膜，呈厚度不等的胼胝样增厚或结节状、乳头状、块状改变，并包绕和压缩肺脏引起肺不张。瘤体质地较实，也有质软呈鱼肉样者。70%间皮瘤患者有胸腔积液。肿瘤常可侵犯肺、肋间隙、肋骨，以及皮下组织、横膈、肝、心包和纵隔，并可向锁骨上、肺门及纵隔淋巴结转移。晚期可有脑、骨髓等全身重要脏器远处广泛转移。弥漫性间皮瘤的组织类型差异较大，可分为上皮型、肉瘤样型、混合型、过渡型以及促结缔组织增生型（desmoplastic）等。上皮型最常见，约占57%～73%，瘤细胞呈立方形、多边形或圆形，形成管状或腺状结构以及较少见的腺样囊状类型。其次为混合型或双相型间皮瘤，具有上皮型和肉瘤样间皮瘤的组织学特点，可能同一部位两种类型都有，或一处为上皮型，另一处为肉瘤样；肉瘤样间皮瘤也有多种组织形态，有类似于纤维肉瘤或平滑肌肉瘤，有呈纤维组织细胞或多形肉瘤的形态，有的肉瘤样间皮病可有骨和软骨化生。过渡型间皮瘤为上皮型和肉瘤样型之间的过渡类型，由大的多角形细胞和肥大纺锤状细胞组成；促结缔组织增生型间皮瘤诊断较困难，因为它们与慢性胸膜炎等引起的良性反应性胸膜增生相类似。恶性胸膜间皮瘤与肺腺癌或转移性腺癌在光镜下常难以鉴别，需依靠电镜及免疫组化检查进行诊断。

【临床表现】

（一）局限性间皮瘤

任何年龄均可发生，但以60～70岁多见，男女相当。常无症状，瘤体较大或伴有胸腔积液时，可有胸痛、咳嗽、呼吸困难、乏力、消瘦和发热等症状。少数患者可有肺性肥大性骨关节病变和杵状指以及低血糖等表现。体征多无异常。

（二）弥漫性间皮瘤

发病年龄以40～60岁为多，男性多见，早期可无症状。随着病变进展，症状增多，常见的有胸痛、进行性呼吸困难、咳嗽和体重减轻等。胸痛一般局限于病变部位，从轻度不适、钝痛直至严重的神经痛，少数可放射至肩臂部。呼吸困难也轻重不一，从活动后气急至端坐呼吸。咳嗽主要为干咳，可有少量咯血。部分患者可有低热或中等度热。晚期，常有食欲减退、迅速体重减轻、虚汗、恶液质、发绀、胸痛剧烈。此外，尚可有关节痛、低血糖等。体征随不同患病阶段而有不同。有胸腔积液者，患侧出现积液体征。在晚期可有锁骨上及腋窝等淋巴结肿大，皮下结节及肋骨触痛等，患者胸壁活动受限、收缩、固定，最后可成为“冰冻胸”。病变有沿着针刺通道和胸腔手术疤痕生长的倾向。侵犯纵隔可引起神经症状如声带麻痹和霍纳综合征；侵犯胸壁可引起肋间神经痛和皮肤感觉缺失或改变。压迫上、下腔静脉可引起浮肿。肺性肥大性骨关节病较良性间皮瘤少。偶尔自发性气胸可为首发表现。

【实验室检查】

早期血常规多正常，病情进展可出现不同程度的贫血。血沉也常正常。结核菌素试验一般阴性。胸液检查是胸膜间皮瘤的诊断线索之一。胸液常呈草黄色，较粘稠，pH值小于7.3，约30%～50%的间皮瘤病例胸液呈粘液血性或血性。而且抽液后再长迅速，出血增加。胸液常为渗出液，细胞总数和白细胞不多，但可多种细胞混合存在，如间皮细胞、淋巴细胞、组织细胞和多形核白细胞等，含蛋白量高，约为35～55g/L。乳酸脱氢酶（LDH）水平增高，部分病例糖含量降低。胸液中酸性粘多糖（AMP），主要是透明质酸水平可增高，但无特异性。约35%的病例胸膜细胞学检查阳性。由于良性胸腔积液所引起的间皮瘤增生、肥大较为常见，良恶性间皮细胞之间又难以鉴别，因此，胸液细胞学诊断价值有限，仅可作为一种诊断线索，需进一步作病理活检证实。

【特殊检查】

（一）胸部X线检查

局限性间皮瘤呈孤立性肿块，圆形或椭圆形，与胸膜相连。胸腔积液较少见。肺和其余部位胸膜常正常。

弥漫性间皮瘤常表现为一侧胸腔积液，纵隔向对侧移位。抽去液体后可见胸膜弥漫性增生，凹凸不平，或呈波浪状、结节状，多见于肺基底部。分层或深曝光摄片可显示肿瘤周围的肺被压缩。有时可见到胸膜斑、胸膜钙化，有鉴别诊断意义。在晚期，患侧局部胸廓膨隆，如胸液减少或吸收，则胸廓可收缩凹陷，可见肺门淋巴结肿大、心包积液、肋骨破坏以及胸壁软组织块影等。

（二）CT和MRI检查

CT 可清晰地显示胸膜增厚、结节、胸腔积液、肺组织改变、纵隔淋巴结肿大、心包积液、肋骨破坏、膈肌增厚以及胸壁软组织块影等。从而有助于对间皮瘤的诊断和鉴别诊断以及预后判断。同时，可在 CT 导引下行胸膜活检或经皮穿刺活检。有人对 41 例已证实为恶性间皮瘤患者在术前同时进行横膈、胸壁和纵隔的 CT 和 MRI 检查，显示两种方法的敏感性均高，而特异性较低。在目前情况下，为确立手术的可行性，可先进行 CT 检查，在疑难病例，才以 MRI 作补充检查。

（三）其它

人工气胸后拍摄侧卧位片或行胸腔造影可清晰地显示肿块。B 超检查可了解胸膜病变和胸腔积液情况，也可在 B 超导引下行经皮穿刺活检。

【诊断和鉴别诊断】

1. 局限性胸膜间皮瘤术前不易诊断。当胸部 X 线发现胸膜表面有局限性块影时应想到本病，并应与包裹性积液、胸膜结核病变、良恶性肺肿瘤、胸壁肿瘤等鉴别。

2. 恶性弥漫性胸膜间皮瘤在早期常延误诊断。胸腔积液原因不明，尤其是胸液产生后胸痛仍进行性加重，此时应想到本病。石棉接触史是重要的诊断线索。胸部 X 线检查是发现胸膜病变的重要方法之一。CT 扫描较常规 X 线检查能更清晰地显示胸膜病变，并可发现少量胸腔积液。确定诊断有赖于胸膜活组织检查，经皮胸膜活组织检查在 1/3 病例可获得恶性细胞。有人认为，最理想的方法是作胸腔镜检查，不仅可直接窥见病变形态，而且可在直视下取得较大的活组织，其阳性率可达 80%。如果胸膜腔由于粘连或肿瘤而闭塞，可行胸廓切开术检查，其阳性率超过 90%。

本病应与结核性胸膜炎和肺癌胸膜转移、尤其与胸膜转移性腺癌相鉴别。结核性胸膜炎一般可根据结核的中毒症状、胸液检查和胸膜活检发现结核病变等可作出诊断。与转移性腺癌的鉴别较为困难。可通过病史、临床表现、影像检查、反复的胸液细胞检查和胸膜活检等进行综合分析。近年来应用电镜检查、组织化学和免疫组织化学技术进行鉴别检查，提高了恶性间皮瘤诊断的准确性。其鉴别点为：①组织化学：约 20% 的上皮型间皮瘤产生高度酸性的透明质酸，用阿尔新蓝和 Hale's 胶体铁染色后呈阳性，但经透明质酸酶消化后再染色则转阴性，而肺腺癌消化后常仍呈阳性。②免疫组化：恶性间皮瘤癌胚抗原（CEA）染色常呈阴性，波形蛋白（vimentin）多数呈阳性，而肺腺癌则相反，前者多呈阳性，波形蛋白多为阴性。细胞角蛋白（cytokeratin）在上皮型间皮瘤和肺腺癌均存在，鉴别意义不大。但联合检查上述几种物质，对恶性间皮瘤的诊断有价值。③电镜检查：恶性间皮瘤细胞表面有很多细长蓬发样微绒毛，胞浆内有丰富的张力丝；腺癌细胞表面微绒毛较少，且短而直，其上覆盖有多糖蛋白复合物，胞浆内张力丝极少。

【治疗】

1. 局限性间皮瘤主要为手术治疗，放射和化学治疗效果不佳。手术方式包括肿瘤局部切除、胸膜切除等。因少数良性肿瘤在手术后可复发或转移，故对于无完整包膜，与周围组织有粘连者，应扩大手术。局限性间皮瘤的预后取决于能否完全切除肿瘤。来自脏层胸膜的有蒂肿瘤行楔形肺切除，常可治愈。来自壁层、纵隔或横膈的肿瘤，有的可被完全切除，有的不能完全切除。完全被切除者可治愈，而不能完全切除者，预后较差，常在 2 年内死亡。

2. 恶性胸膜间皮瘤是一种高度恶性的疾病，其平均生成时间为症状出现后 12～15 个月，约 75% 的患者在诊断后一年内死亡，诊断后的平均生存时间为 8～10 个月。治疗方法包括外科手术、放射治疗、化学治疗及联合治疗。放射治疗对于局部病情控制和延长生存时间有一定效果，但由于恶性间皮瘤病变范围广，照射时常会影响肿瘤周围的肺实质、心、脊髓等组织，因而受到一定限制。一般可在手术过程中照射治疗残存的肿瘤病变，也可在手术后行体外照射。化学治疗效果也不太满意。单药治疗有效的药物有阿霉素、环磷酰胺、氮甲咪唑、5-氟尿嘧啶、5-氮杂胞苷和顺铂等。顺铂加阿霉素或顺铂加丝裂霉素的有效率在 15%～20% 左右。阿霉素加环磷酰胺加长春新碱的疗效也相对较好。外科手术为弥漫性间皮瘤的主要治疗方法，但手术方式还不统一。主要有两种方式：第一，胸膜肺切除术或胸膜外肺切除术，经胸膜外方式将胸膜、肺、一侧横膈和同侧的心包，包括肿瘤全部切除。由于恶性间皮肿瘤患者的年龄一般均超过 50 岁，且常合并有基础心肺疾病，因此仅有 25% 患者能接受此种手术，手术死亡率也高，达 10%～30%，故目前较少采用。第二，胸膜切除术和胸膜剥除术，病变局限于一侧者约 90% 的患者均可施行，常联合放疗或（和）化疗。Hilaris 等应用此种方法治疗 41 例，中位生存时间 21 月。有人报告在手术中胸腔内注入顺铂和术后继续顺铂和丝裂霉素全身化疗，中位生存时间超过 17 个月。说明手术

加放疗或（和）化疗能显著改善中位生存时间。有大量胸液者应在尽量抽去胸液或引流后，腔内注射短小棒状杆菌、四环素，或化学药物如阿霉素、顺铂、丝裂霉素、氨甲喋呤、长春新碱等，以及免疫调节剂或细胞因子如白介素-2 或白介素-2 加 LAK 细胞联合治疗或 α、β、γ-干扰素等，对控制胸腔积液，促进胸膜粘连，减轻症状有一定疗效。α、β、γ-干扰素等免疫调节剂还可用于全身治疗，大量证据表明细胞毒药物和细胞因子之间有协同作用。

（罗文侗）

参考文献

1. 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 胸膜间皮瘤 310 例综合分析. 中华结核和呼吸杂志，1990，13 (4)：216～220
2. 李龙芸，罗慰慈，朱云珏，等. 间皮瘤与间皮细胞增生. 中华内科杂志，1990，29 (6)：328～331
3. 张贤良，步宏，刘立荣，等. 恶性胸膜间皮瘤（3 例尸解病例的组织化学和免疫组织化学研究）. 华西医学，1992，7 (1)：87～89
4. 于国，李维华. 恶性间皮瘤的超微结构诊断和鉴别诊断. 解放军医学杂志，1988，13 (4)：259～261
5. 吴人亮，彭杰青. 间皮瘤的形态结构诊断和鉴别诊断. 中华肿瘤杂志，1988，10 (2)：123～125
6. Hammar SP, Bolen JW. Pleural neoplasms. In: Dail DH & Hammar SP. Pulmonary Pathology. New York: Springer-Verlag. 1988. 973～1025
7. Gibbs AR. Role of asbestos and other fibers in the development of diffuse malignant mesothelioma. Thorax, 1990, 45: 649～654
8. Hilaris BS, Nori DT, Kwong E, et al. pleurectomy and intraoperative brachytherapy and postoperative radiation in the treatment of malignant pleural mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984, 10:325～331
9. Legha SS, Muggia FM. Pleural mesothelioma: Clinical features and therapeutic implications. Ann Inter Med, 1977, 87:613～621
10. Martini N, McCormack PM, Bains MS, et al. Pleural mesothelioma. Ann Thorac Surg, 1987, 43:113～120
11. Peterson JT, Greenberg SD, Buffler PA. Non-asbestos-releted malignant mesothelioma. Cancer, 1984, 54 (5): 951～960
12. Patz FF Jr, Shaffer K, Piwnica-Worms DR et al. Malignant pleural mesothelioma value of CT and MR imaging in predicting resectability. Ajr Am J Roentgenol, 1992, 159 (5):961～966
13. Ruffie P. Pleural mesothelioma. Curr Opin Oncol, 1992, 4 (2):334～341
14. Rusch V, Livingston R. Radical decortication, intraoperative intrapleural cisplatin (CDDP) and post-operative systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma (MM). Proc Am Soc Clin Oncol, 1989, 8:219
15. Rusch VW. Diagnosis and treatment of pleural mesothelioma. Semin Surg Onco, 1990, 6:279－285

第三十八章 纵隔疾病

纵隔为位于胸腔中部的解剖区域，将胸膜腔分为左、右两个。纵隔内含有许多重要器官和组织，为各种原发和继发疾病的部位所在，主要包括炎症、出血、气肿、动脉瘤、囊肿、肉芽肿以及各种原发性和转移性肿瘤等。纵隔疾病的临床表现随病变发生部位的不同而异，其症状除涉及病变本身和邻接结构受累的表现外，还可通过病变局部所产生的分泌因子和免疫因子而影响全身，因此，有必要强调纵隔疾病与其它系统性疾病间鉴别的重要性。近代随着显像技术如计算机体层扫描（CT），核磁共振显像（MRI）和各种放射性核素扫描等的进一步发展和联合应用，使判断纵隔疾病解剖范围的能力有了很大的提高。电子显微镜的扩大应用，单克隆抗体技术的改进，以及免疫组化和放免分析技术的革新，使纵隔疾病的诊断能达到更特异性认识的可能。麻醉、外科技术，围手术期病人的处理，和化疗、放疗及免疫疗法的不断改进，使纵隔疾病患者的病死率日益下降，生活质量也不断地得到提高。

纵隔上起胸腔入口，下至横膈，前面为胸骨，后面为脊柱，两侧以纵隔胸膜为界。因许多纵隔疾病常发生于纵隔中的某些特定部位，为了方便对纵隔病变的定位，有必要将纵隔进行人为的区分。自胸骨角至第4胸椎的平面将其分为上、下两个纵隔。下纵隔以心包囊为界又分为前、中、后三个部分：心包囊前与胸骨之间为前纵隔，心包囊后至脊柱间为后纵隔，中纵隔则位于心包囊中（图11-38-1）。然而，临床上许多上纵隔病变常累及前纵隔，因此，较实用的纵隔区分常为前上、中和后纵隔三个区域。

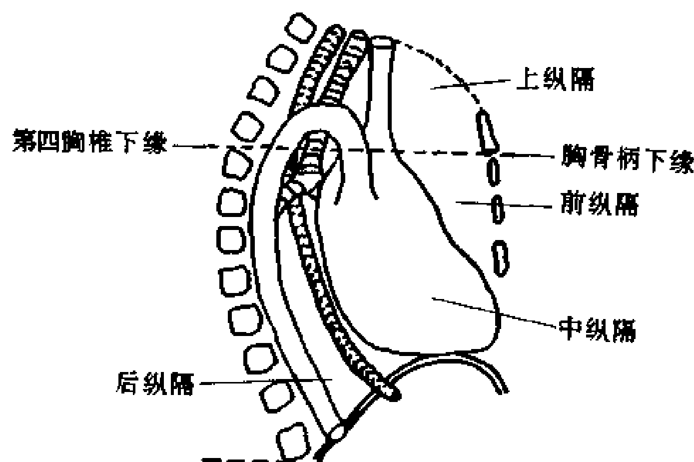


图11-38-1 纵隔的划分

前上纵隔内含胸腺、主动脉弓及其分支、大静脉、淋巴管和脂肪组织；中纵隔内含心脏、心包、膈神经、气管分叉和主支气管、以及两侧肺门和淋巴结；后纵隔内含食管、迷走神经、交感神经链、胸导管、降主动脉、奇静脉和半奇静脉系统，脊椎旁淋巴管以及脂肪组织。

第一节 纵隔炎

一、急性纵隔炎

急性纵隔炎（acute mediastinitis）为一严重的潜在致死性疾病，常见于创伤或器械检查所致的食管穿孔，胸部穿通伤，食管术后吻合口瘘，气管支气管穿孔，食管癌坏死，异物侵蚀，自发性食管破裂，以及源于肺实质，胸膜，胸壁，椎体或颈部感染扩散于纵隔。亦可作为纵隔术后的合并症，如心脏术后引起的纵隔感染等。

急性纵隔炎的临床表现包括高热、心动过速、吞咽困难、气急和上腔静脉压迫症状，白细胞增多，和局限性胸、背部疼痛，因器械检查导致食管穿孔的部位多于环咽肌水平，故其疼痛每局限于颈部。此外，皮下气肿引起的颈部肿胀几乎所有病人均可见及。有时还可听到胸膜摩擦音。X线表现为纵隔增宽，食管穿孔者可见纵隔气肿和颈部软组织内有空气存在。侧位胸片是判断纵隔气液面、异常软组织密度和胸骨断裂的简单有效的方法。CT检查对于区别弥漫性纵隔炎与局限性囊肿较为可靠，此外亦有助于确定与纵隔炎相关的邻接组织感染的存在，如膈下脓肿、软组织感染和胸骨后感染等。吞钡检查可见钡剂外渗至食管周围。食管镜检查常为诊断潜在性食管穿孔的主要手段，纤维支气管镜检查亦为评价潜在的气管支气管破裂的必要措施。

急性纵隔炎的处理主要在于病因治疗，在采取标本进行病原学检查后，应立即给予抗生素，然后根据细菌培养和敏试结果再予以调整。配合降温、止痛、镇静和氧疗等对症处理以解除患者的痛苦，此亦十分重要。某些患者单纯非手术处理虽可获得疗效，但尽快手术引流仍为控制感染最有效的措施，包括切开纵隔彻底清创和灌洗，以及引流与纵隔感染有关的脓胸、膈下脓肿或颈部脓肿等均应予以施行。

二、慢性纵隔炎

慢性纵隔炎（chronic mediastinitis）多为结核菌、霉菌或组织胞浆菌感染后的慢性炎症肉芽肿过程，此外，结节病、矽肺等亦可为其病因。常累及纵隔淋巴结，并可压迫邻近组织器官，如腔静脉、气管、支气管和食管引起阻塞，甚至发生纵隔纤维化的严重后果。胸片常见上纵隔增宽，气管旁分叶状块影，内可有钙化灶。当有活动性感染存在时，为抗结核和抗真菌治疗的指征。除内科治疗外，很少情况下需要外科手术以解除上述有关组织器官的压迫和阻塞。

第二节　纵隔气肿

造成空气进入纵隔引起纵隔气肿（mediastinal emphysema）的原因很多，空气可来自气管、支气管、食管、颈部或腹部。穿通伤和这些结构的穿孔、破裂为纵隔气肿的常见原因。自发性纵隔气肿则以张力性气胸和支气管哮喘急性加重期为常见。其发生机制为当创伤，正压通气或严重哮喘发作时肺内压力增加，受累的肺泡破裂引起肺间质气肿，然后空气沿血管或支气管外结构进入肺门到达纵隔。此外，纵隔气肿亦可因腹内空气经膈裂孔进入纵隔引起。

纵隔气肿发生时，患者常诉胸骨下疼痛并放射于背部，随着纵隔内压力的增高，空气可进入颈部、面部、胸部、上臂、腹部皮下，及腹膜后的软组织中。此时于胸骨切迹上方、胸壁和颈部皮下出现捻发感。心前区可闻及有节律的与心脏收缩期同步的特征性嘎吱音（Hamman 征）。严重张力性纵隔气肿的患者可表现呼吸困难、紫绀、颈静脉怒张和上肢静脉充盈，少数患者可出现循环衰竭。

本病的诊断不难，胸片上发现纵隔内有气体存在并扩散于胸肌、颈部和四肢可予证实。纵隔气肿如能针对病因进行处理，大多能迅速吸收，不发生严重后果，但需密切观察张力性纵隔气肿的发生。治疗以对症为主，包括休息，适当给予镇静、止痛和氧疗。除非基础疾病的需要，一般很少需施行手术。如有心脏受压表现，可在局麻下于胸骨上切迹作皮肤切口，剥离皮下组织使空气外逸。

第三节　纵隔出血

纵隔出血（mediastinal hemorrhage）的原因很多，但最常见者为创伤的结果，胸部穿通伤引起的大动脉或静脉的撕裂，挫顿伤导致的主动脉或大血管的断裂，胸内夹层动脉瘤破裂等均可伴发严重的纵隔出血。经胸骨切口心脏手术后纵隔内积血亦非少见。抗凝治疗，溶栓疗法，肝功能不良，尿毒症，血友病和纵隔肿瘤及囊肿等亦可引起纵隔出血。此外，短暂急剧的胸内压增加，如剧烈干咳或呕吐时，可导致纵隔小血管破裂发生纵隔出血。

本病的临床表现随病因而异，胸骨后疼痛放射于背部或颈部最为常见。纵隔内积血可发生纵隔结构受压的征象，包括呼吸困难，静脉扩张，紫绀和颈部皮下出现瘀斑。当大量血液淤积时可引起心动过速，低血压，排尿减少，左、右心室充盈压同等减少和右室舒张期陷闭等纵隔填塞的表现。纵隔填塞的发生较心包填塞为慢，此系因纵隔的容量较心包为大之故。

纵隔出血的诊断包括胸片上可见纵隔增宽，正常主动脉轮廓丧失和前上纵隔出现软组织密度的阴影。超声心动图和 CT 检查，特别在有假腔存在时，可较好地了解包块内含有血液或血块，及其与血管结构的关系。动脉造影有助于出血部位或内膜破裂位置的定位。外科手术为本病治疗的当务之急，除能针对出血的来源予以止血外，还可清除血液、血块减轻压迫，并能处理基础疾病。

第四节　上腔静脉阻塞

上腔静脉阻塞（superior vena cava obstruction）可由各种累及纵隔的良、恶性病变所引起，从压迫、入侵以至血栓形成为其阻塞的病理学特征。原发肿瘤或气管、支气管旁淋巴结转移病变引起者为多见，其中以右上叶肺癌最为常见。其它如恶性生殖细胞瘤和胸腺瘤等次之，而淋巴瘤则多发生于儿童。因良性病变引起者大约不足 25%，包括结核病和组织胞浆菌病所致的纵隔肉芽肿，特发性纵隔纤维化，纵隔甲状腺肿，支气管囊肿、畸胎瘤，胸

膜钙化和胸内主动脉瘤等。

上腔静脉阻塞后，使流入上腔静脉的静脉系统压力增加，造成具有特征性的综合征，包括头颈部和上肢水肿，颈静脉怒张伴上肢和胸壁侧支静脉扩大，紫绀，以及因脑循环静脉压增加引起的头痛和其它神经精神症状。

本病的诊断首先应确定其基础疾病，其中75%以上为恶性肿瘤所引起，因此早期建立组织学诊断十分重要，如条件许可，可作经皮穿刺活检或开胸活检。增强CT扫描或MRI足以确定上腔静脉的阻塞部位，亦有助于建立病因诊断的可能。必要时可行静脉血管造影，借此可提供更确切的阻塞部位和侧支循环建立的状态，特别对考虑施行搭桥手术治疗的患者尤有指征。

恶性肿瘤引起的上腔静脉阻塞，可根据组织学的类型给予多种药物联合化疗，或配合放疗和皮质激素等处理，尤其对病情发展迅速的患者，施行紧急化疗对于减轻阻塞，缓解症状有所助益。因这些患者多属晚期，手术治疗的指征很少，在姑息疗法的基础上施行手术搭桥或上腔静脉内置入多四氟乙烯（polytetrafluoroethylene）移植物进行血管建造，可提高阻塞的再通率。良性疾病引起的上腔静脉综合征，若病因明确，如结核或组织胞浆菌病等，药物治疗配合利尿和液体入量限制等，每可获得良好的疗效。良性肿瘤者，随着病程的推移，当侧支循环逐渐建立后，临床症状可获得缓解。对症状严重的患者亦应考虑手术治疗。

第五节 纵隔疝

纵隔疝（mediastinal hernia）为一侧肺部分通过纵隔突出于对侧的胸腔中，其最常发生的部位为前纵隔胸骨与心脏和大血管之间的间隙，此系因该处组织较疏松之故。虽中纵隔在心脏与主动脉之间亦可发生纵隔疝，但较少见。本病常见的原因为肺过度膨胀，如肺大泡，或严重代偿性肺气肿使部分肺疝入对侧胸腔；或一侧胸膜严重增厚，肺结核纤维化和肺不张，将纵隔和健侧部分肺牵引至患侧胸腔中。治疗以处理基础疾病为主。

第六节 纵隔囊肿

一、支气管囊肿

支气管囊肿（bronchogenic cyst）多发生于中、后纵隔，常位于气管、主支气管旁或隆突后，可与气管、支气管腔交通，或囊肿紧邻气管，或由一软骨束与其连接，但不与其交通。囊肿表层以假复层纤毛柱状上皮覆盖，其壁由软骨、平滑肌、纤维组织和粘液腺组成，内含乳白状或棕色粘液。表面光滑呈卵圆形，直径约数cm，孤立性或多发性。咳嗽、呼吸困难和喘息时可发生，但不常见。放射学检查于隆突水平可见边缘清晰的卵圆形其密度与水近似的影像。可长时间不变，少有钙化征象。吞钡后可见食管受压，如囊肿与支气管交通，于囊肿内可见气液面，CT扫描有助于准确定位。囊肿壁可发生腺癌，囊肿恶变者亦曾有报告。并具有潜在感染、出血和破入纵隔或胸腔的危险。囊肿感染时可先用抗生素治疗，然后再作手术切除。

二、心包囊肿

心包囊肿（pericardial cyst）较为常见，好发于前纵隔和心膈角，以右侧为多。内含清亮液体，壁内覆以扁平的内皮或间皮，并衬以淡薄的纤维化组织。囊肿大多不与心包腔交通。超声心动图和CT扫描可作出诊断。胸片示囊肿边缘清晰，呈圆形或椭圆形，直径约3～8cm，侧位片囊肿呈水滴状，其形态随呼吸或体位变换而改变。因大多为良性，故临床症状不明显，早期诊断手术切除疗效较好。

三、胃肠囊肿

胃肠囊肿（gastroenteric cyst）罕见，常包埋在食管肌层组织内，且不与食管相通。囊壁覆以食管、胃或小肠的粘膜。大多于婴儿或儿童期发现。男性多见。可伴发溃疡而引起疼痛和出血。胃肠囊肿多位于纵隔脊柱旁，为一边缘光滑、密度均匀的圆形或卵圆形的X线影像。如囊壁破裂胃肠内空气可进入囊腔。吞钡检查可见食管外压迹象，囊肿与胃肠相通者，则钡剂可进入囊腔。本病多无症状，如囊肿压迫食管或气管可发生相应征象。当并发溃疡时常诉胃痛。手术切除疗效较好。

第七节 纵隔原发性肿瘤

各种不同组织学类型的肿瘤均可原发于纵隔，且良、恶性肿瘤的发生率均高。原发纵隔肿瘤的种类繁多，其分类见表11-38-1。纵隔中各种肿瘤的相对发病率各家报导虽存在一些差异，但一般认为最常见者为神经原性肿瘤（21%），胸腺瘤（19%），次为淋巴瘤（13%）和生殖细胞肿瘤

表 11-38-1 原发纵隔肿瘤和囊肿的分类

神经原性肿瘤	间质肿瘤
神经纤维瘤	纤维瘤/纤维肉瘤
神经鞘瘤	脂肪瘤/脂肪肉瘤
神经肉瘤	横纹肌肉瘤
神经节瘤	黄色肉芽肿
成神经细胞瘤	粘液瘤
化学感受组织瘤	间皮瘤
副神经节瘤	血管瘤
胸腺瘤	血管内皮瘤
良性	血管外皮细胞瘤
恶性	淋巴管瘤
淋巴瘤	淋巴管肌瘤
何杰金病	淋巴管外皮细胞瘤
成淋巴细胞性淋巴瘤	内分泌肿瘤
大细胞弥漫生长型淋巴瘤	胸内甲状腺
T 免疫母细胞瘤	甲状旁腺瘤/癌
B 免疫母细胞瘤	类癌
致硬化的滤泡细胞瘤	囊肿
生殖细胞肿瘤	支气管
畸胎皮样瘤	心包
良性	肠
恶性	胸腺
精原细胞瘤	胸导管
非精原细胞瘤	非特异性
胚胎瘤	巨大淋巴结增生
绒毛膜癌	Castleman's 病
内皮瘤	软骨瘤
原发癌	髓外造血

(10%)。

纵隔肿瘤最常发生于前上纵隔(54%),而后纵隔(26%)和中纵隔(20%)则较少累及。许多纵隔病变具有各自好发的不同区域(表 11-38-2),因此纵隔肿瘤的定位有助于肿瘤性质确定的参考、诊断性检查的安排和判断手术治疗的可能性。此外,还有助于认识压迫或邻接器官受累的表现,如前上纵隔肿瘤最可能引起上腔静脉综合征;中纵隔肿瘤最易发生心包填塞;后纵隔肿瘤最常导致脊髓受压的症状。

表 11-38-2 纵隔原发肿瘤和囊肿的好发部位

前上纵隔	中纵隔	后纵隔
胸腺肿瘤	囊肿	神经原性肿瘤
淋巴瘤	淋巴瘤	良性
生殖细胞瘤	间质肿瘤	恶性
良性	癌	囊肿
恶性		间质肿瘤
癌		内分泌肿瘤
囊肿		
间质肿瘤		
内分泌肿瘤		

纵隔肿瘤中 25%~42% 为恶性,其中淋巴瘤、胸腺瘤、生殖细胞瘤、原发癌和神经原性肿瘤为常见。纵隔恶性肿瘤的相对频率亦随解剖部位不同而异。前上纵隔肿瘤恶性的可能性(59%)较之中纵隔(25%)和后纵隔(16%)为大。恶性病变的相对百分比随年龄亦存在着差异,20~40 岁患者纵隔肿块恶性的比例较大,此阶段与淋巴瘤和生殖细胞肿瘤的发病高峰相一致。相反,10 岁以前的患者纵隔肿瘤良性者则较多。

一、纵隔肿瘤的症状

纵隔肿瘤的症状个体间差异很大,视肿瘤的性质而定。可无任何症状由常规胸片检查获得诊断,或因肿瘤累及或压迫邻近组织器官而出现的局部症状,甚至因内分泌或免疫功能改变而表现为全身性症状,这些症状可属非特异性,或为某些肿瘤的特征性表现,如胸腺瘤患者常出现重症肌无力。

纵隔肿瘤出现症状者约占 56%~65%,其中良性者无症状(54%)较之恶性者(15%)为多。前上纵隔肿瘤最易出现症状,其发生率(75%)较后纵隔(50%)和中纵隔(45%)为常见。纵隔肿瘤最多见的症状有胸痛、呼吸困难、咳嗽和发热,次为体重减轻、上腔静脉阻塞、重症肌无力和吞咽困难。从总体来看重症肌无力虽不是最常见的症状,但在胸腺瘤患者中其发生率可高达 43%。有关纵隔内器官受累或压迫的症状,如上腔静脉综合征,霍纳综合征,声嘶和严重疼痛等,虽良性肿瘤有时亦可出现,但大多为恶性肿瘤的征象。此外,许多纵隔肿瘤具有内分泌功能,从而引起全身性症状,表现为各种特殊的症候群(表 11-38-3),如柯兴综合征系由于异位促肾上腺皮质激素引起,大多发生于癌瘤;甲状腺毒症,由甲状腺肿引起;高血压和高动力循环状态由嗜铬细胞瘤产生;而继发性高钙血症则由于纵隔内甲状旁腺肿瘤释放甲状旁腺激素增多所致。

表 11-38-3 纵隔肿瘤产生激素所致的系统性综合征

症 状	肿 瘤
高血压	嗜铬细胞瘤、化学感受组织瘤、神经节瘤、成神经细胞瘤
低血糖	间皮瘤,畸胎瘤,纤维肉瘤,神经肉瘤
腹泻	神经节瘤,成神经细胞瘤,神经纤维瘤
高钙血症	甲状旁腺瘤(癌),何杰金病
甲状腺毒症	甲状腺瘤(癌)
男子女性型乳房	非精原细胞的生殖细胞瘤

二、纵隔肿瘤的诊断

诊断的目的在于作出准确的组织学分类和病变的分期，从而确立适当的治疗。过细地询问病史和体格检查可以获得有关纵隔内组织器官受累、转移和并发症的重要资料。首先是拍摄后前位和侧位胸片，结合透视、吞钡摄片和断层摄影，可了解肿瘤的位置、大小、紧邻区域的受累情况，病变系囊性抑或实体性，以及是否钙化等。由此可缩小鉴别诊断的范围，了解肿瘤受累的情况，如呼吸时膈运动和吞咽时肿块活动等，以及提供能否切除的证据。

CT 扫描有助于发现常规胸片上未能发现的或因病灶太小难以判断的病变，如主-肺动脉窗和隆突下区域肿大的淋巴结，可明确提供肿块与纵隔结构间的关系、胸壁受累的情况以及后纵隔肿瘤扩展至脊髓的可能。增强 CT 还可精确显示纵隔包块是否起源于血管，如主动脉、心室和 Valsalva 窦动脉瘤等，并可了解肿瘤周围的血管、心包、肌肉和骨骼浸润和压迫的情况。通过 CT 值的测定对于鉴别囊性和实体性肿瘤具有重要的价值。此外，CT 还可提示放疗投照的部位，判断手术切除的可能性以及评价治疗的效果等。MRI 为非创伤性不用造影剂可提供优良影像的显影技术，亦常用于纵隔肿块的诊断，对心血管或脊髓受累的纵隔肿瘤，当 CT 显影不满意时，MRI 则有助于进一步刻划其清晰的轮廓。

超声心动图对中纵隔肿瘤如原发于心脏的肿块、心包的病变或肺动脉狭窄等具有重要的价值。对于囊性肿瘤的定界，尤其当病变紧邻胸壁时或心包和胸膜腔有渗液存在时，用以导向针刺抽液或活检亦具有十分重要的意义。心血管先天性异常或大血管动脉瘤可与纵隔肿瘤混淆，必要时可通过心血管造影予以鉴别。

^{131}碘、^{201}铊或^{99}锝等核素扫描对纵隔甲状腺肿、胸腺瘤、甲状旁腺瘤及嗜铬细胞瘤等可作出满意的诊断。血浆特异性激素水平或生物标记物的测定，如甲状旁腺瘤的甲状旁腺激素；嗜铬细胞瘤的儿茶酚胺和生殖细胞瘤的甲胎蛋白以及绒毛膜促性腺激素（HCG）等的检测，均有助于确定这些肿瘤的诊断。

获取活体标本进行病理学和细胞学检查，包括针吸活检、纵隔镜检查和纵隔探查术等，在确定肿瘤的性质、化疗药物的选择和提供手术的可行性等方面均具有决定性的作用，可视具体情况选择应用。

三、常见的纵隔肿瘤

（一）神经原性肿瘤

神经原性肿瘤（neurogenic tumors）为最常见的原发纵隔肿瘤，起源于神经鞘、神经纤维或交感神经节细胞。好发于后纵隔，沿脊柱旁沟生长。可发生于任何年龄，且大多为良性，但发生于儿童者则多倾向于恶性。该类肿瘤按其起源的不同具有多种组织学类型，包括神经鞘瘤，神经纤维瘤，神经肉瘤，神经节瘤，成神经细胞瘤，成交感神经细胞瘤，副神经节瘤和嗜铬细胞瘤。这些肿瘤的类型在一般光学显微镜下难以确定，但超微结构形态学的观察则有助于区别。神经纤维瘤的发生还与 Von Recklinghausen's 病（多发性神经纤维瘤、囊性纤维性骨炎和畸形性关节炎）有关。

大多数神经原性肿瘤，尤其是良性者可无任何症状，常偶尔于胸片检查时发现。恶性者可出现胸痛、咳嗽和呼吸困难，系由于邻近组织结构受压所致，如脊髓压迫、臂丛受刺激、Horner's 征、膈神经和喉神经麻痹等。曾有恶性神经鞘瘤引起主动脉破裂的报告。部分患者疼痛是由于脊柱旁的肿瘤经椎间孔生长累及脊髓之故。放射学检查证明有椎弓侵蚀或椎间孔扩大的证据。CT 扫描或脊髓造影可进一步证实。X 线检查神经鞘瘤和神经纤维瘤每呈圆形或卵圆形致密且边界清晰的阴影，位于胸廓上半部，有时可见钙化。因肿瘤压迫肋骨可变薄，肿瘤恶变时肋骨常被侵蚀。

神经原性肿瘤，即使无症状，均需手术切除，因术前诊断不一定正确且有恶变倾向。神经纤维瘤和神经鞘瘤术后预后较好。低分化的成神经细胞瘤较易转移，预后较差，但这些肿瘤对放疗敏感，术后配合放疗其 5 年生存率较高。

（二）畸胎瘤

畸胎瘤（teratoma）大多发生于前纵隔，仅少数位于后纵隔，常于成人期发现，占纵隔肿瘤的 10%，其中 1/3 为恶性。内含毛囊、头发、牙齿、上皮细胞、汗腺和神经等外胚层组织；横纹肌、平滑肌、软骨、骨、血管和结缔组织等中胚层组织；以及胰腺、胸腺、甲状腺、支气管上皮、肠上皮和肝等内胚层组织。由外胚层组织组成的为单纯囊肿，或由内、外和中胚层组成的为复杂的实体瘤。畸胎瘤可十分巨大并压迫其邻接结构引起胸骨后不适或疼痛、咳嗽、气促、上腔静脉阻塞、膈神经麻痹和肺不张等。有时可破入胸膜腔、心包、主动脉或腔静脉。如破入支气管树还可咯出毛发及皮脂腺

内容物。该瘤还有分泌消化酶功能，引起溃疡、出血和肿瘤周围的炎症反应。70%的畸胎瘤为良性，患者年龄和肿瘤大小与恶性变间的关系不甚密切。胸片上呈轮廓光滑的良性外观，或呈分叶的表面不规整的恶性形态。恶性畸胎瘤患者血中甲胎蛋白和癌胚抗原水平常升高，应用放免和免疫组化法测定这些肿瘤标记物有助于畸胎瘤的诊断。根治性手术疗效较好。

（三）胸腺瘤

胸腺瘤（thymoma）为纵隔肿瘤常见的一种类型，国内报导仅次于畸胎瘤或神经原性肿瘤，多发生于成人期，好发于上前纵隔，占纵隔肿瘤的20%，其中2/3为恶性。根据其主要细胞成分可分为淋巴细胞型、上皮细胞型、混合型和梭形细胞型4类，其中淋巴细胞型预后较好。半数患者无症状，当压迫气管时可出现咳嗽、气急和胸痛，压迫食管时则出现吞咽困难。上腔静脉综合征罕见。胸腺瘤患者重症肌无力的发生率为40%，而约15%重症肌无力者伴胸腺瘤。过去认为伴重症肌无力者其预后较差，但近代认为其预后主要与胸腺瘤的病期有关、而与重症肌无力无确切联系。除重症肌无力外，胸腺瘤还可伴随许多其它的临床症状，如红细胞发育不全，柯兴综合征，低丙种球蛋白血症，巨食管症以及某些胶原血管疾病，其确切发生率和病因目前尚未完全阐明。此外，源于胸腺内嗜银细胞的类癌有时亦可发生。目前虽然认为胸腺瘤属自身免疫过程，但无证据表明降低血清抗体水平与症状缓解间的任何关系。

典型胸腺瘤的X线表现为在心脏和大血管连接处可见孤形或椭圆形均匀致密的阴影，其大小差异很大，自2cm至30cm以上不等，大多为5～10cm，内可有钙化，边缘清晰，呈分叶状。块影在纵隔内一侧或双侧，心脏和血管向后移位，偶可发现心脏肥大和心包积液。该病如能早期施行手术，继之放疗，可使症状获得缓解。国内报导手术病例5年生存率为75%，10年生存率为60%。

（四）淋巴瘤

淋巴瘤（lymphoma）占纵隔肿瘤的17%，多发生于中、前纵隔。任何年龄均可发病，但以30～40岁为多见。所有的淋巴结虽均可累及，但支气管旁淋巴结受累者为常见。该类肿瘤均为恶性，但何杰金淋巴瘤的预后相对较好，而非何杰金淋巴瘤其预后则较劣。该病病因尚不明了，可能与病毒感染和机体免疫障碍有关。

临床表现主要有咳嗽、胸痛、呼吸困难和压迫症状，同时伴颈部及周身淋巴结进行性无痛性肿大。全身症状为发热、乏力和贫血等。X线显示纵隔阴影一侧或双侧增宽，边缘呈波浪状或分叶状，肺部浸润或肺不张，胸腔可有积液，肋骨、脊柱可有转移性骨质破坏。纵隔镜活检或颈部淋巴结穿刺或活检，可作出组织类型的诊断。局限性纵隔淋巴结的淋巴瘤可采用放疗，如已累及其它主要器官者可采用多种药物联合化疗配合放疗，以延长患者的生存期。对于何杰金淋巴瘤，有人主张经获取活检标本获得确切的组织学分类后，可考虑手术切除继之放疗处理。

（五）纵隔癌

纵隔癌（mediastinal carcinoma）较为少见，约占纵隔肿瘤的3%～11%，男性患者以鳞癌为常见。其起源虽不甚明确，但大多认为可能来源于肺，亦可发生于某些囊性病变的基础上，预后恶劣。一般多采用放疗处理，然大多无效，病情迅速发展而死亡。

（六）生殖细胞瘤

生殖细胞瘤（germ cell tumors）系来自未完全由泌尿生殖脊分裂的原始纵隔生殖细胞，而非生殖腺肿瘤的转移，由单纯或混合形式组成，包括精原细胞瘤，胚胎癌，畸胎瘤，绒毛膜癌和卵黄囊瘤等。占纵隔肿瘤的1%～4%，其中1/2为精原细胞瘤。临床上区别精原细胞瘤和非精原细胞瘤极为重要。因前者对放疗甚为敏感，采用手术联合放疗可使5年生存率提高至75%，后者则对放疗不敏感，大多主张手术，早期化疗和选择性放疗。因这些肿瘤大多能产生肿瘤的生物标记物，如甲胎蛋白（AFP）和绒毛膜促性腺激素（HCG），故在治疗过程中可连续测定这些标记物以监测治疗效果。

（七）甲状腺瘤

甲状腺瘤（thyroid tumors）发生于纵隔内者甚为少见，胸内甲状腺肿块常为甲状腺的良性结节或囊性肿大，甲状腺沿椎体前坠入胸骨后。另外因胚胎发育异常所致的甲状腺异位于纵隔内者甚为少见。女多于男，年龄多在40岁以上。3/4的患者表现为喉鸣、咳嗽和呼吸困难。最常发生于前纵隔，偶可引起上腔静脉综合征。胸片示气管移位，上纵隔阴影与颈部阴影相连，肿块边缘清晰，可见囊性变和钙化。胸部透视可见胸内甲状腺随吞咽上下移动。可用^{131}碘扫描作出诊断。胸内甲状腺的血供常来自胸部而非颈部，故胸内血管造影可显示其轮廓。有症状的患者应考虑手术切除。

（八）甲状旁腺瘤

甲状旁腺瘤（parathyroid adenomas）10%位于前和上纵隔，并常包埋于胸腺组织中，因其具有内分泌活性，故部分患者出现甲状旁腺功能亢进的症状，如疲乏、厌食、恶心、呕吐、便秘和肌张力降低等。局部压迫症状少见。实验室证据有高钙血症、高钙尿症、血磷酸盐降低和碱性磷酸酶增高。目前对于疑及纵隔甲状旁腺瘤患者的诊断多采用常规胸片，甲状腺下动脉造影，核素扫描，CT及甲状旁腺激素测定等予以实现。近代曾有采用经导管作纵隔甲状旁腺消融以取代手术治疗成功的报告。

四、纵隔肿瘤的处理原则

因纵隔恶性肿瘤的发生率很高，预后不良，因此强调早期诊断及时治疗十分重要。即使是良性肿瘤，除非手术治疗，恶变的可能性亦很大，而且增大的良性肿瘤还可发生威胁生命的合并症。所以无论良、恶性纵隔肿瘤均应把握时期，在条件许可的情况下考虑手术切除。据报告纵隔肿瘤患者术后5年以上的生存率可达36%，提示获得客观诊断给予手术治疗的重要性。对不允许手术治疗的患者，如恶性肿瘤较局限，对化疗反应良好，亦可在化疗后再作剖胸切除肿瘤，此有助于延长患者的生存期。对未能采用手术治疗的患者，目前多主张联合化疗和放疗，此不仅提高了何杰金淋巴瘤，而且包括非何杰金淋巴瘤、恶性胸腺瘤、生殖细胞瘤和成神经细胞瘤患者的生存率。但放疗和化疗后期可能出现一些不良反应，如放射性心包炎、纵隔炎、肺炎、脊柱侧弯以及骨髓抑制、免疫功能受损和严重感染等，因此应严格掌握化疗和放疗的适应证，选择恰当的药物和剂量。治疗过程中应密切观察，尽量避免其副作用的发生。此外，支持疗法、免疫疗法、对症疗法及中西医结合疗法，在增强患者机体抵抗力，减轻患者痛苦和降低化疗的不良反应等方面，均可发挥积极的作用。

（陈文彬）

参考文献

1. 杨献基．纵隔疾病．见：崔祥瑸，王鸣岐，萨藤三主编．实用肺脏病学．上海：上海科学技术出版社，1991.553～561
2. Davis RD, Sabiston DC. The mediastinum. In: Sabiston DC. Textbook of surgery. The biological basis of modern surgical practice. 14th ed. Philadelphia: Saunders, 1991. 1771～1795
3. King TC, Smith CR. Chest Wall, pleura, lung, and mediastinum. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. Principles of surgery. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1994. 757～777
4. Celli BR. Diseases of the diaphragm, chest wall, pleura, and mediastinum. In: Cecil textbook of medicine. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 1992. 450～452

第三十九章 膈肌疲劳

呼吸肌肉是呼吸运动的动力泵。尽管在1936年Caurnand等已描述过呼吸肌肉活动的不协调与患者的气促有关，然而，直到1977年Roussos等用附加吸气阻力法才首次测定了人体的膈肌疲劳；并提出了一个临床上重要的问题：在生理或病理状态下自主呼吸过程中，可能会发生膈肌疲劳。近十多年来，对呼吸肌肉疲劳的基础及其与呼吸系统疾患的关系，进行了深入的探讨。现已清楚，呼吸肌肉是肺呼吸过程的泵，在一定条件下，会出现呼吸肌疲劳（泵衰竭），这是呼吸衰竭发病过程中的重要环节。在各种与呼吸功能不全有关的疾患中，对呼吸肌肉功能的评价和康复治疗，具有重要的理论和现实意义。

一、呼吸肌肉的组成及其功能

人的呼吸肌肉由膈肌、肋间肌和腹肌三部分组成。另外还有辅助呼吸肌包括胸锁乳突肌、颈部、背部及肩带肌肉（斜角肌、斜方肌等）。按照功能分类，呼吸肌可分为吸气肌（膈肌、肋间外肌、胸锁乳突肌等）和呼气肌（肋间内肌，腹肌等）。和其它骨骼肌一样，这些肌肉均含有红肌纤维即慢收缩抗疲劳纤维（Ⅰ类纤维）和白肌纤维即快收缩纤维（Ⅱ类纤维）。Ⅱ类纤维又可分为快收缩耐疲劳纤维（ⅡA纤维）和快收缩快疲劳纤维（ⅡB纤维）。在人类膈肌，三者的比例约为：Ⅰ类：50%；ⅡA类：25%；ⅡB类：25%。

呼吸过程中膈肌及胸腹腔的变化见图11-39-1。在正常呼吸过程中，吸气时膈肌收缩，下降，加上肋间外肌收缩，使肋骨上抬，胸廓扩大。在这过程中膈肌肋部起主要作用，但膈肌脚部亦参与此过程。与此同时，腹肌舒张，腹壁外膨。呼气过程常是被动的。肺和胸廓的弹性回缩使肺回到功能残气位。当然，用力呼气时，肋间内肌及腹肌亦参与收缩。在吸气过程中膈肌起的作用占呼吸肌的60%～80%。

和普通骨骼肌一样，呼吸肌肉遵循初长-张力关系，力量-速度关系，刺激频率-力量关系。所以，肌力与静息长度，收缩速度，刺激频率（中枢驱动）有关（图11-39-2）。亦与呼吸肌肉的整体协调有关。

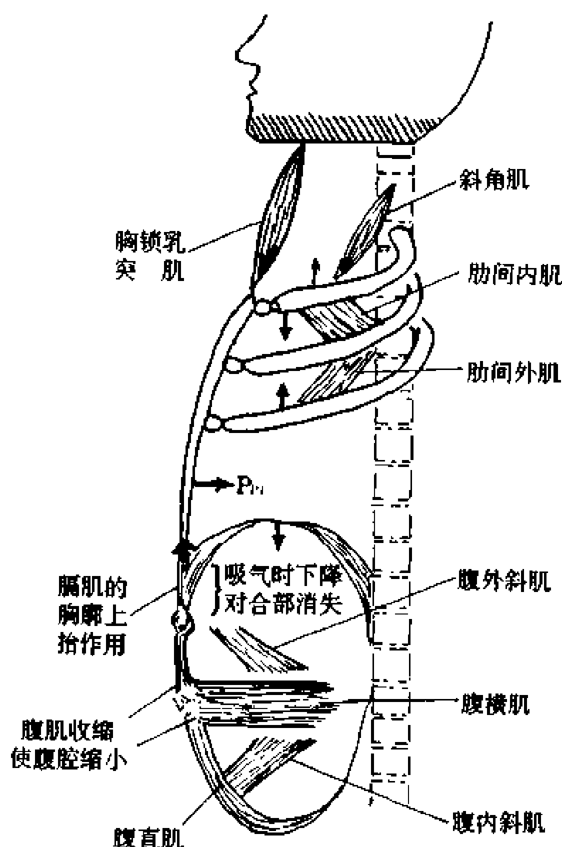


图11-39-1 呼吸肌的组成和在呼吸过程中的作用示意图

膈肌收缩的效能与其本身的形状及长度有密切关系。在同样的收缩强度下，若膈肌初位置越向上弯曲，能产生压力就越大，吸气就越有效。在极端情况下，例如膈肌完全平坦时，其收缩不仅不会产生跨膈肌压，还会使胸廓下缘肋间内陷（Hoover氏征）和形成矛盾呼吸。

二、呼吸肌肉无力和疲劳的基础

（一）呼吸肌肉疲劳的定义

过去曾把呼吸肌肉疲劳定义为：在持续或反复收缩过程中不能维持或再产生预定的（或需要的）力量。1988年美国心肺和血液研究会对上述定义进行修改后提出了新的定义。呼吸肌肉疲劳是指肌肉在负荷下活动而导致其产生力量和（或）速度的能力下降，这种能力的下降可通过休息而恢复。与

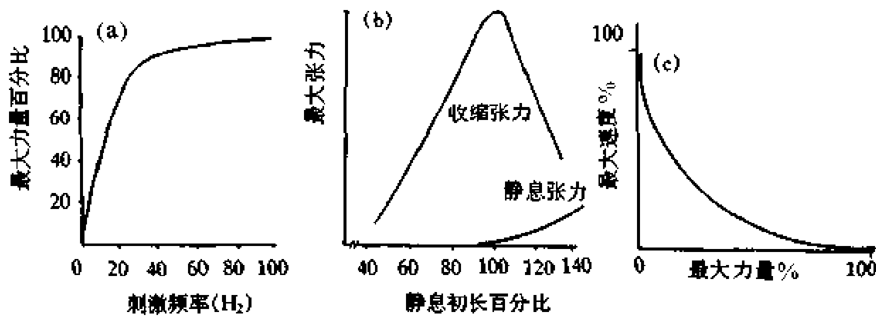


图 11-39-2 肌肉的基本特性

(a) 频率-力量曲线 (b) 初长-张力曲线 (c) 速度-力量曲线

之相比，呼吸肌肉无力（weakness）是指已充分休息的肌肉产生力量的能力下降。新的呼吸肌肉疲劳的定义包含有下述意义：①疲劳的出现可明显早于功能衰竭，例如在无高碳酸血症前，可存在着呼吸肌肉疲劳。②有助于建立诊断的标准，例如，休息疗法后，疲劳的肌肉功能恢复；亦有助于鉴别肌肉无力。③诊断标准的建立有助于临床判断呼吸肌肉疲劳的存在、意义、发病率、危险因素和治疗方法。

（二）呼吸肌肉疲劳的基础和发病机制

正常完成呼吸运动的过程如图 11-39-3 所示，呼吸肌肉处于中间环节，接受中枢的驱动，克服呼吸系统阻力。整个呼吸链的任何一部分病变，导致驱动-肌力-负荷的失衡，均有可能导致呼吸肌肉疲劳。

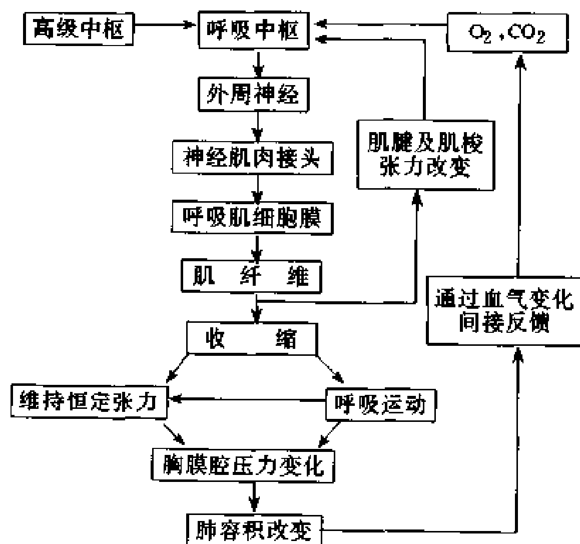


图 11-39-3 呼吸过程的环链

1. 呼吸中枢驱动不足 中枢病变或抑制因素可使呼吸中枢驱动减少，引起肌力下降。同时疲劳的肌肉需要更高的中枢驱动才能产生相应的力量。根据刺激频率与肌力变化的关系，呼吸肌肉疲劳可分为低频疲劳和高频疲劳（如图 11-39-4 所示）。高频疲劳是指在高频（60～100Hz）中枢驱动或电刺激时产生的肌力特别低。其发生快，持续时间短（常<10min），伴有 EMG 电压的降低，通常认为与神经肌肉接头兴奋传导障碍有关。低频疲劳是指在低频（10～30Hz）中枢驱动或电刺激时产生的肌力特别低，使频率-力量曲线右移。此种疲劳持续时间长，易伴有肌肉的损伤。低频疲劳与肌肉本身的兴奋收缩偶联障碍有关。生理状态下呼吸中枢驱动频率处于低频范围。所以，人体的呼吸肌肉疲劳主要是低频疲劳。在 COPD 中，当存在膈肌疲劳和呼吸衰竭时，呼吸中枢驱动是增加的。然而，Bellemare 等用吸气相附加颤搐式（twitch）膈神经电刺激法，仍能使疲劳的膈肌产生更大的跨膈压，提示存在相对的中枢驱动不足。

2. 神经肌肉疾患 COPD 患者普遍存在着膈肌萎缩，其程度与营养不良和肺气肿的程度呈正相关。严重的 COPD 患者可能存在长期慢性的低频疲劳，亦可能是肌萎缩的原因之一。膈肌疲劳时出现浅快呼吸，而浅快呼吸本身亦可能会引起肌肉无力。

3. 肌肉初长和形状的改变 如上所述，呼吸肌肉遵循初长-力量曲线规律。在残气位，吸气肌肉处于最佳初长状态，能产生的吸气力量最大。肺气肿患者胸廓上抬、膈肌低平，处于较短的初长状态，收缩力下降。从残气位至肺总量位，肋间外肌和辅助吸气肌缩短不超过 20%，而膈肌缩短达 40%。所以，肺气肿对膈肌肌力影响更明显。膈肌缩短时伴变平，其弧度变大。根据 Laplace 原理（$P=2T/R$）可见，不利于跨膈压的产生。

4. 负荷增加 胸肺部疾患引起气道阻力增加，呼吸系统有效顺应性下降，增加了呼吸肌肉的负荷。有报道剧烈运动后或分娩过程中反复的膈肌收缩可引起膈肌疲劳。COPD 患者呼吸作功和耗能明显增加，安静时增加 8 倍，运动时可增加 80 倍。

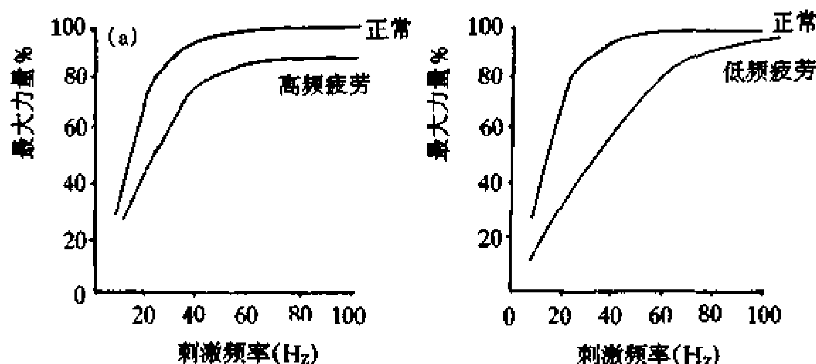


图 11-39-4　肌肉的高频和低频疲劳

5. 代谢因素　许多因素可引起呼吸肌肉力量下降（表 11-39-1）。

表 11-39-1　可引起呼吸肌力下降的代谢因素

低磷血症	高碳酸血症
低镁血症	甲状腺功能低下或亢进
低钙血症	激素
缺氧	药物性重症肌无力综合征

6. 能量供应不足　当呼吸肌肉作功的能耗超过其能量供应，和（或）乳酸堆积，pH 值下降时，就可能出现疲劳。心功能不全，休克，贫血或低氧血症的患者由于呼吸肌肉血流量或能量供给减少而出现膈肌疲劳。吸氧可使疲劳改善。Tada 等用^{32}磷核磁共振法，测定肌肉磷酸肌酐（Pcr）与无机磷（Pi）的比例（Pcr/Pi），间接反映 ATP/ADP 比例，发现 COPD 和心功能不全患者的前臂肌肉此比值下降，运动后进一步降低，提示存在骨骼肌代谢异常。Gertz 等用肌肉穿刺活检法，发现 COPD 患者肋间肌肉 ATP 和磷酸肌酸明显下降伴乳酸增多。

综上所述，呼吸肌肉疲劳的产生通常是多种因素相互作用的结果，其中包括：肌肉本身的改变，神经反射和行为调节。例如，在 COPD 中，同时存在肌肉萎缩，初长和形状改变，能量供应不足，负荷过重和相对性中枢驱动不足等因素。呼吸用力程度增加时反射性使潮气量减少，频率加快（浅快呼吸）；气促使患者活动减少，呼吸负荷减轻（行为调节）。每一种疾病过程中呼吸肌肉疲劳发生的重要环节是什么？仍有待进一步深入探讨。

三、呼吸肌肉功能测定

呼吸肌肉功能测定大致可分为①力量测定，②耐力测定③疲劳测定。实际上三个方面互相联系和重叠。近 10 多年来，对呼吸肌肉功能测定的方法，进行了深入广泛的探讨。从肌力，肌电频谱，前仍未有普遍接受的、容易用于临床的方法。从呼吸肌肉疲劳的新定义的角度，估计颈部膈神经电或磁电刺激和呼吸肌肉休息后力量的改变的方法，有较好的临床应用前景。

（一）呼吸肌肉力量测定

1. 最大吸气压和呼气压

（1）最大吸气压（MIP）是指在残气位（RV）或功能残气位（FRC），气道阻断时，用最大努力吸气能产生的最大吸气口腔压。它反映全部吸气肌的综合吸气力量。MIP 的正常值尚无统一的标准，Brushi 等报道 625 例（男：266；女 359，18～70 岁）正常人测定 MIP 的正常预计值此式如下；得的 MIP 平均值见表 11-39-2。

LnMIP（RV）= 4.02 - 0.26 性别 - 0.004 年龄（岁）+ 0.47 体表面积（米^2）

（SE = 0.333　R^2 = 27%）

LnMIP（FRC）= 3.89 - 0.22 性别 - 0.004 年龄（岁）+ 0.52 体表面积（米^2）

（SE = 0.337　R^2 = 25%）

注：Ln 对数转换；MIP 单位　cmH_2O；性别男 = 0　女 = 1 得 MIP 平均值见表 11-39-2

表 11-39-2　测得的成人最大吸气压（cmH_2O）

MIP	男	女
RV	119.84 ± 36.51	83.71 ± 30.11
FRC	118.41 ± 37.19	84.45 ± 30.31

从上式可见，MIP 变异较大，临床上作粗略估计时，以最低值为标准，男性：7.35kPa（75cmH_2O），女性：4.9kPa（50cmH_2O）。

MIP 反映吸气肌肉的综合力量，其临床意义主要有：①在神经肌肉疾病或外伤时，对吸气肌肉

功能作出评价，为疾病的诊断和严重程度判断提供参考，当 MIP<正常预计值的 30%时，易出现呼吸衰竭。②对肺过度膨胀（如肺气肿），胸廓畸型及药物中毒发生继发性呼吸困难时，对吸气肌肉功能评价。③作为能否脱离人工呼吸机的参考指标。MIP≥1.96kPa（20cmH_2O）时，成功脱机的可能性大。

（2）最大呼气压（MEP）：是指在肺总量（TLC）位，当气道阻断，用最大努力呼气时能产生的最大口腔呼气压。它反映呼气肌肉的综合呼气力量。测定方法和注意事项与 MIP 测定类似。MEP 测定时，口腔和胸内高压会引起头晕、眼花等症状，所以，持续时间宜<2sec。能见到呼气压力的相对平台即可。Brushi 等报道 625 例（男性 266 例，女性 359 例，年龄为 18～70 岁）正常人 MEP 的正常参考值如下式；平均值见表 11-39-3。

LnMEP（TLC）＝4.48－0.18 性别－0.0004 年龄（岁）－0.003 性别×年龄＋0.25 体表面积（m^2）（SE＝0.213 R^2＝46%）

LnMEP（FRC）＝4.54－0.35 性别－0.003 年龄（岁）＋0.24 体表面积（m^2）（SE＝0.230 R^2＝46%）

注：Ln：对数转换；MEP 单位：cmH_2O；性别：男＝0；女＝1。

MEP 可用于评价神经肌肉疾患病人的呼吸肌肉功能。因为 MEP 是有效咳嗽的重要因素，所以也用于评价病人的咳嗽及排痰能力。通常 MEP 超过 9.8kPa（100cmH_2O）时即表示有效，再高亦无更多的临床意义。

表 11-39-3 测得的成人最大呼气压（cmH_2O*）

MEP	男	女
TLC	139.83±30.16	95.26±20.08
FRC	134.24±31.32	88.70±21.22

注：* 1cmH_2O＝0.098kPa

2. 跨膈压（Pdi） 用囊管法测定食管中下 1/3 交界附近的压力（Peso）和胃内压力（Pgas）来反映胸内压和腹内压（图 11-39-5 示）。而跨膈压（Pdi）为吸气相腹内压（胃内压）与胸内压（食管内压）的差值。通常取吸气末的数值。在正常情况下，吸气时食管内压为负压，胃内压为正压，pdi 实际是 Pgas 和 Peso 二个绝对值之和。最大跨膈肌压（Pdimax）是指在功能残气位（或残气位），气道阻断状态下，以最大努力吸气时产生的 Pdi 最大值；此时，测得的 Peso 最大值反映吸气肌肉综合力量，其数值接近或稍大于 MIP。相应的 Pgas 与测定的方法有关。Pgas 为计算 Pdi 时的必要测定值。Pdimax 是可用于临床的反映膈肌力量的可靠指标。自然吸气至肺总量位时测得的 Pdi 称作肺总量位 Pdi（Pdi TLC），它反映克服肺弹性回缩力所需的 Pdi。Pdi TLC 与 Pdimax 的比值，可反映膈肌贮备力。

文献报道正常人 Pdimax 在 8.82－21.34kPa（90～215cmH_2O）之间。与性别、年龄、身高等因素有关；亦与测定方法有关（表 11-39-4）。广州呼吸疾病研究所对 6 例 40 岁以上正常男性测定 Pdimax 为 13.33kPa±2.84（136±29cmH_2O）。临床上简易判断 Pdimax，男性：≥9.6kPa（98cmH_2O），

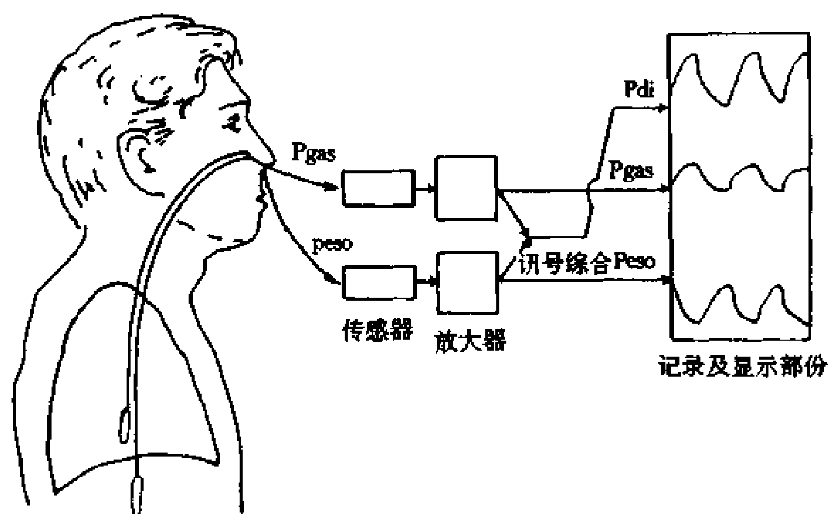


图 11-39-5 跨膈压测定及仪器组成示意图
Pdi：跨膈肌压 Pgas：胃内压 Peas：食管内压
注：记录及显示部分可用记录仪、示波器或电脑

表 11-39-4　不同方法或作者测得的跨膈肌压

方　法	肺容量位	食道压	胃内压	跨膈压	变异系数	作者
关闭气道法	RV	-124	-5	119	26	Braun NMT
关闭气道法	RV	-83	7	90	41	Miller J
关闭气道法	RV	-99	11	110	46	Rochester DF
关闭气道法	FRC	-104	10	114	18	Braun NMT
关闭气道法	FRC	-93	-2	91	40	DeTroyer A
关闭气道法	FRC	-69	76	145	23	Laporta D
关闭气道法	FRC	-96	32	125	38	Rochester DF
鼓　腹　法	FRC	10	155	145	26	Laporta D
鼓　腹　法	FRC	23	126	103	62	Roehester DF
复合反馈法	FRC	-70	110	180	8	Laporta D
吸　鼻　法	FRC	-100	37	137	20	Miller J
吸气至肺总量	TLC	-34	5	39	37	DeTroyer A
吸气至肺总量	TLC	—	—	79	41	Fracchia C
						Miller J
						DeTroyer A
						Fracchia C

女性：≥6.86kPa（70cmH_2O）为正常。

正常呼吸运动过程中，膈肌的作用占 60%～80%。其功能的好坏与呼吸泵的功能密切相关。Pdimax 反映了膈肌作最大收缩时所产生的压力。当膈肌疲劳时，Pdi 与 Pdimax 均明显降低，Pdi 进行性降低是膈肌疲劳的表现，多见于重度慢性阻塞性肺疾患及神经肌肉疾病患者；膈肌收缩力也受其初长度的影响。因而在高肺容量及胸廓膨隆（如重度肺气肿）时，Pdimax 亦明显降低。

（二）呼吸肌肉耐力测定

耐力是指呼吸肌肉维持一定的力量或作功时对疲劳的耐受性。对呼吸肌肉来说，耐力比力量更重要。

1. 膈肌张力时间指数（TTdi）　肌肉的耐力取决于能量（血流）供给，肌纤维组成及其作功大小等因素。作功的大小主要取决于其收缩的力量和收缩持续时间。对于膈肌来说，吸气时膈肌产生的平均跨膈压与其收缩持续的时间的乘积相当于膈肌所做的功。跨膈肌压越大，持续时间越长，作功就越大，越可能产生疲劳。膈肌的力量个体差异大，为了进行个体性计算，Bellemare 等把膈肌收缩产生的 Pdi 的平均值（$\overline{Pdi}$）和 Pdimax 的比值反映收缩强度；吸气时间（Ti）与呼吸周期总时间（Ttot）的比值反映了膈肌收缩持续时间。将两者综合，得出 TTdi。

$TTdi = \overline{Pdi}/Pdimax \times Ti/Ttot$

在安静自然呼吸时（无外加阻力负荷时）正常人的 TTdi 约为 0.02 左右。在有吸气阻力负荷下，TTdi 可明显提高。当 TTdi 高于 0.15 这个阈值时，膈肌就有可能在 45min 内发生疲劳。Bellemare 等把 TTdi = 0.15 定义为膈肌疲劳阈值（图 11-39-6 所示）。即 TTdi<0.15 时，不容易出现膈肌疲劳。TTdi 越高，膈肌疲劳的发生就越快。例如将 TTdi 提高到 0.25，正常人呼吸 9～12min 后即可发生膈肌疲劳。慢性阻塞性肺疾患者的 TTdi 一般比正常人高2.39～4倍（0.037～0.06），当有急性感染

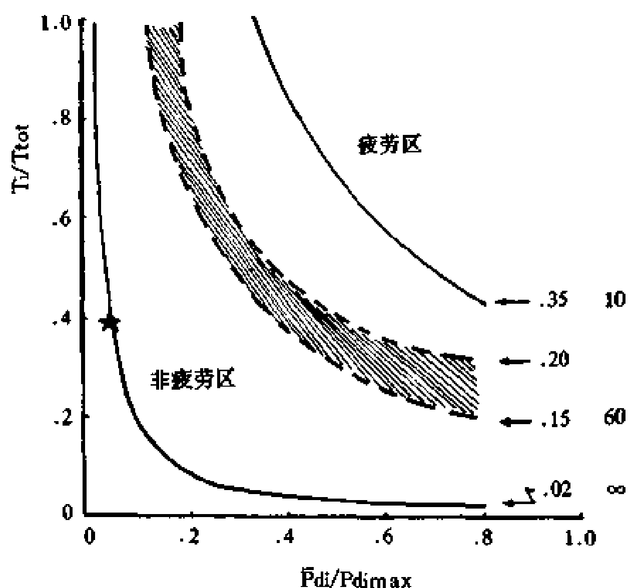


图 11-39-6　膈肌张力时间指数曲线与疲劳阈值
TTdi：膈肌张力时间指数；Ti/Ttot：吸气占呼吸周期比例；$\overline{Pdi}$/Pdimax：平均跨膈压占最大跨膈压比例

时，气道阻力增大。为了克服气道阻力，Pdi 也会增加，使 TTdi 进一步增高，有可能产生膈肌疲劳。因而自然呼吸状态下，TTdi 的增加在一定意义上反映了膈肌功能储备的减少。然而，对 TTdi 阈值仍存在着分歧。TTdi＞0.15 为膈肌疲劳阈值这一概念是在附加吸气阻力条件下提出的。在自然呼吸中可能有明显的不同。在自然呼吸或呼吸衰竭发展过程中，膈肌疲劳还受中枢驱动，吸气流速和吸气过程中肺动态充气过程（膈肌动态变短）等因素影响。Pardy 等认为运动过程中阈值 TTdi＜0.15。在广州呼吸疾病研究所的实验中观察到，自然呼吸的运动过程中，TTdi＜0.10 时即可出现膈肌疲劳。另外，Clanton 等认为吸气过程中 Pdimax 随着肺容量的增加而减少。如果引入动态 Pdimax 来计算，阈值 TTdi 应为 0.20。TTdi 测定时需要插入食管和胃囊管。

根据 TTdi 的原理，亦可用口腔张力时间指数（TTI）的概念求得疲劳阈值。在吸气阻力试验时，吸气平均口腔压（$\overline{Pm}$）和 MIP 代替 $\overline{Pdi}$ 和 Pdimax，求得 $TTI=\overline{Pm}/MIP * Ti/Ttot$。TTI＞0.15 为疲劳阈。同样道理，亦可用食道压来求得 TTI，即 $TTI=\overline{Peso}/Pesomax * Ti/Ttot$。TTI 反映全部吸气肌肉的整体耐力。吸气时所需的平均力量与潮气量（VT）和动态顺应性（Cdyn）有关。Milic-Emili 通过公式转换提出努力吸气商（Respiratory Effort Quotient，IEQ）

$$IEQ=\frac{(K.VT/Cdyn)\times(Ti/Ttot)}{MIP}$$

上式中 K 为常数，与吸气压力波形有关。通常为 0.75。IEQ 可用于人工通气的监测。通过食管压（胸内压）监测求 Cdyn，算出 IEQ。当 IEQ 增大时，提示呼吸负担重，脱机困难。

2. 呼吸肌肉耐力测定的方法　耐受时间（Tlim）是指呼吸肌肉在特定强度的吸气阻力或特定的 TTdi 负荷下收缩所能维持而不发生疲劳的时间。耐力试验可用很多方法如胸腹缚带法等。通常以吸气阻力法最常用。通过调整吸气阻力、吸气时间和呼吸频率（常用 15 次/min），达到一定的 TTdi（反映膈肌）或 TTI（反映全部吸气肌）值，观察呼吸耐受的时间，TTdi 与 Tlim 的关系见图 11-39-6。在广州呼吸疾病研究所的观察中，TTdi 为 0.25 时，正常 40 岁以上男性 Tlim 为 9～12min，而中-重度 COPD 患者为 2～5min。亦可用吸气阈值负荷法（Threshold load）测定 Tlim。通常用带重力的活塞，必须用力吸气达到阈值压力时才能把阀门打开产生吸气流。所以整个吸气过程压力较恒定，与流速关系不大。通过调整活阀重力而调节 TTdi 或 TTI，测定相应的 Tlim。此法应用较容易。

可耐受吸气压（SIP）是一种反映吸气肌肉耐力的简易方法。通过一个可调节的阈值阻力器，调整吸气阻力，观察可耐受 10min 的最大阻力（以口腔压为准）。Nickerson 等测得 15 例正常人的 SIP 为 60%MIP。

另一种简易方法是"最大努力等容吸气法"。在气道关闭状态下最大努力吸气，每次持续 10s，休息 5s，连续 18 次。用最后 2 次收缩产生的压力与最初 3 次产生的压力的比值作为耐受指数。

3. 通气耐受试验　最大通气量是指 12s 时间内最大努力呼吸能达到的通气量。当持续时间延长时，能维持的通气量下降。按照呼吸肌肉耐力测定的原理设定一定的通气水平，观察可耐受的时间，称作通气耐受时间测定。如图 11-39-7 所示，通气量与耐受时间的关系和跨膈压与耐受时间的关系图平行。通气量在 90%MVV 以上耐受时间极短，能维持 15min 或更长时间的通气量称作最大持续通气量（MSV）。正常人，MSV 占 MVV 的 70%左右。在病人中，MSV 变化较大。在 COPD 中平均占 80%的 MVV。MSV 测定可作为自然呼吸状态下呼吸肌肉耐力的测定。在通气功能不变的前提下，MSV 的变化间接反映呼吸肌肉耐力的变化。呼吸耐力锻炼可使 MSV 增加。作 MSV 测定时要用等 CO_2 通气法。

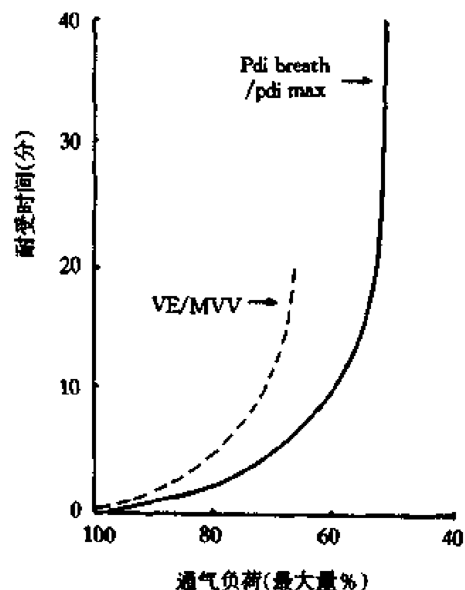


图 11-39-7　膈肌和通气的负荷与耐受时间
$\overline{Pdi}$ breath/pdimax：每次呼吸跨膈压占最大跨膈压的百分比；VE/MVV：通气量占最大通气量的百分比

4. 运动膈肌功能试验　在以上的试验中，膈肌是在外加吸气阻力的条件下测定其耐力的。这与自然呼吸有很大的不同，亦无法观察膈肌疲劳与通气贮备动员的关系。运动膈肌功能试验是采用递增运动负荷的方法，使通气增加，同时亦增加膈肌的自然负荷，这样可以动态观察膈肌功能的变化。通常采用递增式极量踏车运动试验的方法动态测定潮气量，呼吸频率，氧耗量，心率等参数及膈肌参数（Pdi，TTdi，呼吸同步性等），直到达极量运动水平。在广州呼吸疾病研究所的测定中，正常人，随着运动负荷的增加（O_2 耗量和 CO_2 排出量增加），吸气末胃内压（Pgas），食管内压（Peso）和 Pdi 均呈线性增加。但在中度阻塞性肺疾病患者，运动开始时 Peso、Pgas 和 Pdi 虽有一定的增加，但运动中后期，随着运动负荷增加，Pgas 不能随之增加，反而逐渐下降，最终出现负值、形成吸气末膈肌反常呼吸。Pdi 亦有相同变化，极量运动时 Pgas 和 Pdi 均显著低于正常人。

慢阻肺病人运动过程中 Pgas 和 Pdi 的异常改变，亦可能是由于运动中肺内功能残气增加，膈肌低平而引起。但结合膈肌肌电频谱分析的结果，证明 Pgas 及 Pdi 的上述变化同时伴有膈肌肌电图中位数频率（FC）下降，高频/低频比（H/L）下降，提示是由于膈肌疲劳所致。

运动膈肌功能试验在评价膈肌力量贮备及疲劳方面，具有较高的敏感性，还可以判断膈肌疲劳与通气功能下降的关系。在广州呼吸疾病研究所的报道中，膈肌疲劳的出现先于呼吸功能贮备的耗竭，认为膈肌疲劳是通气功能不全的发生机制之一。

（三）呼吸肌肉疲劳的测定

疲劳是一种连续过程，当肌肉负荷过重时，随着时间延长，肌肉内及整个神经-肌肉-呼吸链发生多种变化。尽管力量进行性下降，能量耗竭，但在神经系统的适应性调节下，通常不至于发生肌肉损伤和兴奋障碍。

呼吸肌肉疲劳的测定方法见表 11-39-5。

表 11-39-5　呼吸肌肉疲劳的测定方法

直接测定：
1. 最大等长收缩压力或力量（Pdimax，MIP）下降
2. 无法达到预设的吸气压力或力量
3. 膈神经电刺激诱发的 Pdi 下降
4. 电刺激胸锁乳突肌的反应下降
5. 经呼吸休息疗法后肌力明显改善
反映或预示疲劳的测定：
1. 肌电图的频谱改变：中位数频率（FC）和高频/低频（H/L）比率下降
2. 吸气肌肉松弛速率下降或松弛时间常数增大
3. TTdi 或 TTI 超过疲劳阈值
4. Pdi 波形的峰值提前
5. 体检发现呼吸促，辅助吸气肌动用，呼吸不同步或反常呼吸

TTdi：膈肌张力时间指数；TTI：时间张力指数

1. 肌电图频谱分析　和其它骨骼肌一样，当刺激神经或中枢冲动传至呼吸肌肉时，其肌纤维膜产生去极化及复极过程，从而产生肌电信号。此过程发生在刺激后数毫秒之内。此讯号可以通过肌电图仪记录下来即 EMG。EMG 由不同的频率组成，其频谱主要在 20～250Hz 之间。频谱分布的变化是疲劳过程的早期表现。采用 Pdi 与 EMG 同步分析的方法，发现膈肌疲劳时其 EMG 频谱的低频成分（L：20～48Hz）增加，高频成分（H：150～350Hz）相应减少，相应地，其中位频率（Centroid frequncy-FC，即全部频谱的中位数值）降低。目前常作肌电测定的呼吸肌肉有膈肌和胸锁乳突肌。膈肌 EMG 可通过食管电极，体表电极和经皮穿刺电极测定。

膈肌 EMG 频谱分析的正常参考值受实验室条件不同及个体差异的影响，变异较大。文献报道 FC 在 70～120Hz 之间，H/L 在 0.3～1.9 之间。在吸气阻力或运动试验中，当 FC 或 H/L 比基础值下降 20% 即表示有显著性改变，是疲劳的早期改变，先于肌力的下降。在呼吸机撤离，吸气阻力试验或运动试验过程中，均可观察到 EMG 的上述改变后出现肌肉力量下降。由于正常参考值变异大，所以，动态监测有更大的意义。

2. 膈神经电刺激法　膈神经电刺激可使膈肌收缩产生一定的压力。膈神经颈部在胸锁乳突肌的后下方。在胸锁乳突肌后缘，锁骨上 4cm 处，用经皮电极或针状穿刺电极可刺激膈神经。膈肌遵循频率-压力规律。超强强直性（Tetantic）刺激频率与诱发的 Pdi 的关系见图 11-39-2（a）。可见强直性超强刺激频率达 80～100Hz 时，可诱发最大 Pdi。膈肌疲劳时，在各种刺激频率下 Pdi 均下降，早期和恢复期以低频刺激时尤为明显。但此法可引起刺激部位明显疼痛；同时，肩颈部肌肉收缩可使电极移位而影响测定的结果。后来，Bellemare 等（1984）及 Aubier（1985）对上法进行了改进。采用单次性颤搐（Single-twitch）刺激法，其优点是：①基本无局部疼痛；②肩颈部肌肉收缩不明显，电极易于固定。在判断膈肌本身的肌力或疲劳时，应用呼吸间歇期（松弛的肌肉）电刺激法，观察诱发的 Pdi 值。在判断中枢驱动时，用吸气相附加电刺激法，观察 Pdi 的变化。在自主呼吸的基础上 Pdi

增加量，可反映呼吸中枢驱动。

颤搐法膈神经电刺激测得的 Pdi 约占 Pdimax 的 17%～21%，如果下降至 12%以下，认为存在膈肌疲劳。

膈神经电刺激法的优点：①较客观地测定膈肌疲劳，不受自主努力程度或呼吸方式的影响。应用方便，是较有前途的检测方法。②可鉴别外周性或中枢性疲劳。③诱发的 Pdi 可反过来推算 Pdimax。④单侧膈神经电刺激可用于单侧膈肌功能测定。

3. 呼吸肌肉松弛速率　当呼吸肌肉疲劳时，其收缩后的松弛速率减慢。此指标可通过 Pdi，Peso 或口腔压在吸气后的下降曲线而测得。肌肉收缩方式可用方波式，吸鼻法或颤搐式电刺激法。松弛速率与峰值压力成正比。所以，要将松弛速率以峰值压力作标化。Robert 测得 6 例正常人的膈肌最大松弛速率（压力标化后）为 $0.0079 \pm 0.0005ms^{-1}$。当膈肌疲劳时，下降到 $0.0065 \pm 0.0003ms^{-1}$（下降 18%）。松弛速率另一定量方法是从松弛的曲线的指数式时相测得松弛时间常数（TR）。指数式时相通常在压力下降至峰值的 70%以下时出现。通过将压力的对数作横坐标，时间作纵坐标作图，曲线的直线部分的斜率的倒数即为 TR。正常人 TR 为 50～60ms，肌肉疲劳时为 80～90ms。

4. 呼吸形式和 Pdi 波形的改变　实验和临床观察表明，膈肌疲劳时会出现浅快呼吸，呼吸不同步甚至腹式反常呼吸，伴有明显的辅助呼吸肌动用。Bellemare 观察到正常人出现膈肌疲劳时（吸气阻力法）亦会出现膈肌反常呼吸，Cohen 等观察人工通气脱机过程中的 COPD 患者，发现膈肌疲劳的发生与呼吸不同步和反常呼吸有较好的一致性。呼吸形式的测定可用胸腹动度或胸膜内压描记法。前者简单易行，后者切实可靠。

此外。Levine 等报道膈肌疲劳时 Pdi 的波形的变化。通过动态监测运动过程中 Pdi 的动态变化，发现 COPD 患者膈肌疲劳时，自然呼吸的 Pdi 波形峰值提前在吸气的早中期（吸气间期的前 39%～50%）而正常对照者 Pdi 峰值出现在吸气的中、后期（吸气间期的 39%～90%）。此改变稍先于 EMG 频谱的改变，认为是膈肌疲劳的早期征象。

5. 休息后肌肉功能的改变　依据新的呼吸肌肉疲劳的定义可知，单纯的肌力下降不一定是疲劳。通过呼吸休息治疗后，肌力恢复，可作为呼吸肌肉疲劳的诊断标准。无创性人工通气如负压通气或经罩正压通气可使呼吸肌肉充分休息。重度 COPD 患者，尤其是呼吸衰竭患者，经休息治疗后肌力及临床状态均改善。估计休息疗法可使许多病人得益，亦是有前途的临床诊断呼吸肌肉疲劳的方法。但目前关于休息疗法和肌力改善判断方法等，仍没有统一的标准。

四、呼吸肌肉无力或疲劳对肺功能的影响

神经肌肉疾病引起的呼吸肌肉无力的肺功能改变主要是限制性改变。MVV 和 MSV 明显降低，肺活量下降和功能残气量下降（与呼吸末肌张力降低有关）。残气量（RV）的改变差异较大。呼气肌肉无力可使 RV 增大。慢性神经肌肉疾患患者可导致呼吸系统有效顺应性降低。上述情况发展到一定程度，可引起浅快呼吸，辅助呼吸肌动用，最终导致呼吸衰竭。早期为Ⅰ型呼吸衰竭，后期为Ⅱ型呼吸衰竭，肌无力时另一相对特征性肺功能改变是卧位肺活量下降更明显，与坐位比较，下降>25%。然而，肺功能的改变不能敏感地反映肌肉力量的变化。肌力下降 50%时，肺活量仅下降 20%。但当肌力下降至正常的 25%以下时，肺活量迅速下降。

COPD 患者主要的病理改变是呼气性阻塞。Derenne 等认为，吸气肌力是对气道阻塞的主要代偿机制。在负荷状态下通气量增加时，正常人的代偿机制包括 4 个方面。①吸气流速增加；②吸气容量增加；③呼气流速增加；④呼气容量增加。在 COPD 患者，当存在严重的呼气阻塞，在呼气末低容量位阻塞更明显，只能通过增加吸气流速和吸气容量来增加通气量。这一过程依赖吸气肌肉力量。

五、呼吸肌肉疲劳的防治

治疗应从 3 个角度去考虑：①呼吸中枢驱动；②减轻呼吸负荷；③增加呼吸肌肉力量。

（一）中枢驱动

在多数情况下，呼吸中枢驱动是足够的。COPD 伴呼吸衰竭的患者中枢驱动是增加的，但仍存在着相对的不足。疲劳的肌肉频率-力量曲线右移。即产生相同的力量时需要更大的中枢驱动。呼吸兴奋剂如 Almitrine、Doxapram 等可刺激呼吸中枢使通气量短时增加。但有可能增加气促和呼吸肌肉疲劳。然而，药物引起的中枢抑制时，兴奋剂是重要的治疗。

（二）减轻呼吸负荷

这是临床上重要的治疗，可取得显著的效果。

1. 首先要去除增加通气需求的因素如发热，酸中毒，运动、低氧，高碳水化合物负荷等。

2. 治疗胸肺疾患，如控制感染，改善呼吸系统顺应性等。

3. 保持气道通畅，清除痰液，解除气道痉挛。对于老年患者，要注意有无睡眠性阻塞性呼吸暂停综合征。

（三）增加呼吸肌肉收缩力（呼吸泵力量）

1. 去除降低肌肉收缩力的因素　低钾、低镁、低磷、激素、阿狄森病、甲亢或甲低、休克、败血症等均可降低呼吸肌力，要及时处理。报道有超过100种药物，尤其是大环内酯类、氨基糖甙类和中枢抑制性药物，可降低呼吸肌肉力量，尤其是膈肌力量。

2. 治疗神经肌肉疾患，如重症肌无力等。

3. 营养支持　临床上常见的呼吸肌肉萎缩和无力的原因是全身性营养不良。在危重监护的病人中，胃肠外营养支持可增加呼吸肌肉力量。对于稳定期COPD患者，餐间附加营养饮食能否增加体重和呼吸肌肉力量，仍存在着争论。广州呼吸疾病研究所的研究结果显示，COPD患者存在着混合型营养不良，血支链氨基酸减少。补充足够的热量和支链氨基酸特别重要。营养支持要注意总热量及各种成份的合理性（平衡饮食）。Roger等认为附加营养餐可使营养不良的COPD患者体重增加，呼吸肌肉力量和步行距离增加，临床状态改善。

4. 药物治疗　药物增强呼吸肌肉力量的作用仍存在着争议。文献报道茶碱类、β_2受体激动剂、洋地黄、咖啡因等均有可能使呼吸肌肉力量增加10%～20%。然而，肌力增强时有可能伴有呼吸能耗的增加。其临床应用的价值仍未能明确。

5. 呼吸锻炼　呼吸锻炼是指通过各种与呼吸肌肉活动和呼吸过程有关的锻炼方法，以提高呼吸肌肉耐力和力量，增加呼吸的有效性。它在COPD患者中的疗效仍存在争论。通常认为呼吸锻炼仅适用于中度通气功能损害伴有气促的患者。重度通气功能损害伴严重气促的患者有可能存在慢性疲劳，不宜应用呼吸锻炼。呼吸锻炼遵循三个基本原则：负荷性，针对性和可逆性。所以要求在一定的强度负荷下作针对某一特定功能长期锻炼。负荷的强度与效果有关。重负荷锻炼只能增加肌力而不能增加耐力。低负荷反复锻炼可增加肌肉的耐疲劳纤维、增加耐力。过度锻炼有可能导致肌肉损伤和萎缩。所以，休息与锻炼配合应用可能有帮助。锻炼的方法包括有：吸气阻力或（和）负荷锻炼，等CO_2最大持续通气锻炼，体外膈神经电刺激（强制性锻炼），运动锻炼，腹式呼吸，深慢呼吸，缩唇呼吸等。Dekhuijzen等认为目标流速吸气阻力锻炼可增加吸气肌力和改善呼吸有效性。锻炼时要注意：①必须是稳定期患者，有稳定的维持用药，宜同时戒烟。②合适的运动量和时间。吸气负荷锻炼时口腔压应用MIP的30%～40%，每次锻炼15min，每天2次，每周5～7天。运动锻炼推荐每天30～45min，每周3～5天，9～8周为一疗程。运动量应达到血乳酸开始堆积的水平（无氧代谢阈）。对于COPD患者来说，相当于患者最大运动耐受量的50%～60%。呼吸方式锻炼推荐每天2次，每次10min。③配合物理治疗，心理治疗和营养支持。

6. 呼吸肌肉休息　已疲劳的呼吸肌肉，需要休息才能康复。Ⅱ型呼吸衰竭患者已存在功能衰竭，根据呼吸肌肉疲劳的定义和发展过程推理，肌肉疲劳先于功能衰竭。所以，认为Ⅱ型呼吸衰竭患者存在呼吸肌肉疲劳。用呼吸描记法（监测反常呼吸），肌肉休息后肌力的改变或肌电频谱分析均显示COPD或胸廓疾患伴Ⅱ型呼吸衰竭的患者存在呼吸肌肉疲劳。慢性疲劳会引起肌肉损伤和萎缩，使肌肉功能进一步下降。尽管减轻呼吸负荷可使呼吸肌肉得到部分休息，目前可明确地使呼吸肌肉休息的方法主要是辅助人工通气。在康复治疗方面，主要是无创性人工通气，包括有：负压通气、经罩气道内正压通气、腹压带、摇摆床等。文献报道应用较多和效果较好的方法主要是气道内正压通气和负压通气。

1）负压通气（NPV）：用作NPV的呼吸机类型较多，包括有铁肺、便携肺、防水衣型肺、胸甲肺等。随着近年呼吸肌肉休息疗法的发展，其应用的简便性和性能亦不断得到改善。目前商品化的负压呼吸机可同步或控制通气，负/正压交替，产生持续负压（类似CPAP功能）和对漏气补偿等。最大负压可达$-100cmH_2O$；亦可同时产生振荡压力，实现胸外振荡的作用。NPV可产生明确辅助通气的效果，使呼吸肌肉休息。在神经肌肉疾患和慢性阻塞性肺疾患的研究应用的结果显示，可使气促症状减轻，活动耐受力改善，动脉血气改善和呼吸肌肉力量增加。

2）无创性气道内正压通气（NIPPV）：作NIPPV时，可通过咬嘴、鼻塞、鼻罩或全面罩连接。此法通气效果确切，使用方便。近年在应用方法上有进一步改善。已有商品化生产“用者模制”的面罩、鼻罩或咬嘴，增加了连接的紧密性和舒适感。在通气模式方面，过去常用压力转换或容量转换。近年的应用经验和研究表明，同步性能好的通

气模式，如压力支持或压力调控容量转换等，效果更好，患者感觉更舒服。流量同步优于压力同步触发。有些呼吸机尚有漏气补偿功能。文献报道NIPPV可使呼吸肌肉休息，改善患者的气促等症状，增加活动耐受力和动脉血气。在广州呼吸疾病研究所近两年的研究中，30例有明显气促症状的COPD患者随机分成无创性罩通气组（15例）和对照组（15例）。用流量触发同步的罩压力支持通气(BiPAP呼吸机)，每天2h，连续3周。可使患者的气促减轻，12min步行距离增加；而对照组无此改变。此改变与膈肌力量（Pdi）的改善呈正相关。

目前，对于呼吸肌肉休息疗法的作用尚存在争论。在病例选择，应用指征，方法和疗程等方面，尚无统一标准，有待进一步深入探讨，以便更好地指导临床实际工作。关键的问题可能是如何能使呼吸肌肉得到恰当的休息和治疗时患者感觉舒服。尽管NPV和NIPPV均可使呼吸肌肉休息，通常认为NIPPV的效果更显著，更确切。

六、呼吸肌肉疲劳研究的意义和展望

从呼吸肌肉功能、疲劳的角度，对通气功能不全和呼吸衰竭的发病机制有了新的认识。呼吸中枢驱动-肌肉力量-负荷三者的相互关系可见，呼吸肌肉（主要是吸气肌肉）无力或疲劳是呼吸泵衰竭发病过程的重要环节。尽管近10多年的研究取得了很大的进展，但目前仍存在着许多需要进一步探讨的问题：①自然呼吸状态下肌肉疲劳的发病机制如何？中枢-肌力-负荷之间如何相互影响和调节？②疲劳后肌肉本身有什么变化。尤其是其内部的分子生物学改变。随着认识的深入，已知下述人群容易发生呼吸肌肉疲劳：①早产或新生儿；②慢性呼吸负荷加重或肌无力（包括神经肌肉疾患）③能量供应障碍如休克，心功能衰竭。④哮喘或COPD患者负荷突然加重时。⑤急性高负荷状态如剧烈运动或分娩过程。建立临床上可接受的诊断方法很重要。经皮膈神经颤搐式超强电刺激或颈部磁电刺激诱发Pdi，呼吸肌肉休息后的肌力改变和口腔吸气压似乎有较大的临床价值。对呼吸肌肉疲劳的认识，亦为呼吸衰竭治疗的策略和方法提出了新的观点。减轻呼吸负荷，和无创性辅助人工通气使呼吸肌肉得到休息，可望成为呼吸衰竭的重要治疗方法。

（陈荣昌　钟南山）

参考文献

1. Grassino A, et al. Respiratory muscle fatigue and ventilatory failure. Ann Rev Med, 1984, 35:625
2. NHLBI Workshop Summary. Respiratory muscle fatigue: Report of the respiratory muscle fatigue workshop group. Am Rev Respir Dis, 1990, 142(2):474~480
3. Moxham X. Respiratory muscle fatigue: Mechanisms, evaluation and therapy. Br J Anaesth, 1990, 65(1):43~53
4. Rochester DF. Tests of respiratory muscle function. Clin Chest Med, 1988, 9:249~261
5. Aldrich TK, et al. Adverse effects of drugs on the respirotory muscles. Clin Chest Med, 1990, 11(1):177~189
6. Wuyam B, et al. Metabolism and aerobic capacity of skeletal musele in chronic respiratory disease. Eur Respir J, 1992, 5:157~162
7. Brushi C, et al. Reference values of maximal respiratory mouth pressures: A population-based study. Am Rev Respir Dis, 1992, 146:790~793
8. 陈荣昌，等．慢性阻塞性肺疾患的膈肌疲劳．中华结核和呼吸杂志，1989，12:158
9. Goldberg P, et al. Assessment of respiratory muscle dysfunction in chronic obstructive lung disease. Med Clin North Am, 1990, 74(3):643~660
10. Bolton CF, et al. Needle electromyography of the diaphragm. Muscle Nerve, 1992, 15(6):678~681
11. Zhang YC, Zhong NS. COPD and Noninvasive Ventilation. RT International, 1995, 4(1):99~106
12. Similowski T, and Derenne-JP. Inspirtory muscle testing in stable COPD patients. Eur Respir J, 1994, T(10):1871−6

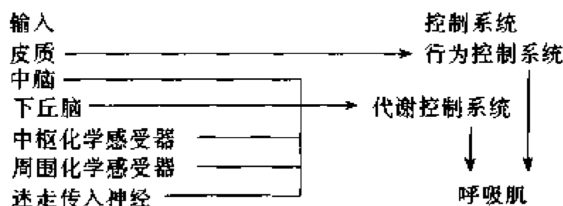
第四十章　呼吸调节异常

人体的呼吸控制，是很复杂的机能。机体通过中枢神经系统、神经反射和体液化学的变化等环节进行呼吸调节。中枢神经系统的调节有两个方面：①受大脑皮层的控制，可在一定限度内随意调节呼吸的频率和深度；②受以脑干为主的神经结构控制，调节自主的节律呼吸。延髓是呼吸节律的起源部位，破坏了延髓，则呼吸会中止。脑桥有调整中枢和长吸中枢，可完善呼吸节律的调整。脊髓是联系上位脑部和主要呼吸肌的神经通路。

神经反射是神经系统进行活动的一种形式。反射过程包括感受器、传入神经、中枢传出神经和效应器五部分，如肺牵张反射在肺扩张缩小时，引起的反射性呼吸改变，它的主要方面是抑制吸气，但在某些情况下也能短时间地兴奋吸气，如在肺扩张时，能短期兴奋吸气中枢产生 1～2 次深吸气，称为喘气反射。呼吸肌的本体感受性反射，如肋间肌和膈肌除了有大量的肌纤维之外，还含有肌梭，肌梭是肌肉的本体感受器，肌纤维受到牵拉时，肌梭感受器将冲动经脊神经背根传到脊髓中枢，又由脊髓前角 γ 运动神经元传到肌梭，引起收缩，同时脊髓前角 α 运动神经元的兴奋传到肌纤维，引起收缩。防御性呼吸反射，如咳嗽反射和喷嚏反射引起的呼吸改变等。

呼吸的化学性调节，根据化学感受器的不同，分为中枢性和周围性两大类。中枢性化学感受器位于延髓腹外侧表面。周围化学感受器有颈动脉体（位于颈总动脉和颈内外动脉分支处）和主动脉体（实际上是一群分散的细胞，分布在主动脉和左右锁骨下区以及肺动脉和主动脉弓之间）。血液中的二氧化碳（CO_2）是维持正常呼吸节律的一个重要因素。吸入含有 15% 以下浓度 CO_2 的气体时，机体的呼吸受到兴奋，通气量增加，以利于稳定肺胞中的气体成分。当吸入气的 CO_2 浓度增加至 20% 时，呼吸被抑制，通气量下降。缺氧对通气的兴奋作用是通过周围化学感受器实现的。缺氧对呼吸的兴奋作用远不如 CO_2 对呼吸的兴奋作用强。动脉血中氧分压（PaO_2）下降至 7.98kPa（60mmHg）时对颈动脉化学感受器形成刺激。增加血液中的氢离子［H^+］亦可兴奋化学感受器，增加呼吸频率和深度，使肺泡的通气量增加。脑脊液中［H^+］浓度增加时，灌注延髓表面，则呼吸增强，反之，当［H^+］浓度减少时，呼吸减弱。动脉血 $PaCO_2$ 增高，PaO_2 降低和［H^+］浓度增加，这三个因素都能兴奋呼吸，它们在各种生理和病理条件下不是单独发生变化，三者的改变也不总是平衡的，临床上需动态、综合地分析它们对呼吸的影响。肺泡通气的调节机制见表 11-40-1。

表 11-40-1　肺泡通气的调节机制



充分了解呼吸调节的生理和病理机制，对临床患者出现呼吸调节异常，如睡眠时呼吸暂停，低通气和高通气是很重要的。本章重点介绍睡眠呼吸暂停综合征，低通气综合征和高通气综合征。

第一节　睡眠呼吸暂停综合征

一、睡眠对呼吸的影响

睡眠醒觉是机体周期性需要的主动状态，是一种周期现象，根据脑电图及眼动图监测，睡眠可分为两种不同的时相：即快速眼动睡眠（REM）和非快速眼动睡眠（N-REM），REM 睡眠亦称矛盾睡眠或梦睡眠期。成人第一次 REM 睡眠往往发生在入睡后 80～120min，持续约 10min，以后约每隔 90min 交替一次，一夜可出现 4～5 次，持续约 15～40min，多发生在睡眠的后夜。N-REM 分Ⅰ～Ⅳ期，Ⅰ、Ⅱ为浅睡，Ⅲ、Ⅳ期为深睡或称慢波睡眠，无论 REM 或 N-REM 睡眠均可对呼吸发生重要的生理作用（表 11-40-2）。特别是对呼吸的驱动、稳定性和通气的机制。在 N-REN 睡眠时，对整个呼吸驱动是减低的，由于呼吸刺激醒觉效应和对化学敏感性的降低，在Ⅰ～Ⅱ期睡眠，由于以上改变及中枢神经系统波动在睡眠和醒觉之间，呼吸

表 11-40-2 睡眠对呼吸生理学的影响

特征	Ⅰ～Ⅱ期睡眠	Ⅲ～Ⅳ期睡眠	快速眼动睡眠
呼吸类型	周期性	稳定	不规则
呼吸暂停	短，中枢性	很少	短，中枢性
$PaCO_2$	可变的	↑0.26～1.07kPa（2～8mmHg)以上（较醒觉）	可变的，与3～4期睡眠类似
肋骨的肌肉	活动	活动	抑制
横膈	活动	活动	活动
上气道肌肉	活动	活动	抑制
化学反应性	较醒觉↓	较1～2期↓	较3～4期↓
对呼吸刺激的醒觉反应	低阈	低阈	高阈

驱动波动，而倾向于出现周期性呼吸占优势，如可出现短期的呼吸暂停和陈-施（Cheyne-Stokes）呼吸。一旦慢波睡眠建立，非化学的呼吸输入最小，由于代谢呼吸调节系统的作用，呼吸是规则的，在这些情况下，整个呼吸驱动常是稳定的，较醒觉时每分钟通气量减低 1～2L/min，动脉 CO_2 分压（$PaCO_2$）增高 0.26～1.07kPa（2～8mmHg），动脉氧分压（PaO_2）降低 0.67～1.33kPa（5～10mmHg）。在 REM 睡眠时，呼吸驱动常是不规则的，通气对化学的和机械的刺激反可暂时地减低或消失，出现短期 10～20s 的中枢性呼吸暂停，是相当普遍的。除此之外，伴随骨骼肌张力此时发生抑制，肋间和呼吸辅助肌活动是降低的，胸腹活动也相对降低，引起通气进一步降低，和出现功能残气减低。由于 N-REM 和 REM 睡眠呼吸驱动、肌肉活动的影响和作用于上气道的肌群和胸壁，因此上气道阻力在 N-REM 睡眠较醒觉时阻力是增高的，甚至在 REM 睡眠时也是增高的。这些睡眠对呼吸的生理影响，可在健康人带来一些不良影响，而在有呼吸结构或功能紊乱的患者，则可发生重要的临床后果，例如：在原发性肺泡低通气综合征病人，由于代谢性呼吸驱动的功能缺陷和呼吸刺激对醒觉作用的撤除，睡眠时可引起大量的低通气或呼吸暂停，在横膈无力或瘫痪的病人，在 REM 睡眠时，由于肋间和辅助呼吸肌活动抑制，则可引起大量的低通气。在有小的上咽腔结构窄小的病人，在 REM 睡眠时，由于上气道肌肉活动的抑制，则可发生上气道萎陷的倾向。

二、睡眠呼吸暂停(SAS, sleep apnea syndrome)的定义

诊断标准不完全一致，最早及目前大多采用的定义是：呼吸暂停系指口和鼻气流停止至少 10s 以上；呼吸气流降低到超过正常气流强度 50%以上，并伴有 4%氧饱和度（SaO_2）下降者称为低通气。病理性 OSAS 系指每晚 7h 睡眠中，呼吸暂停反复发作在 30 次以上或睡眠呼吸紊乱指数（AHI，即平均每小时睡眠呼吸暂停次数＋低通气次数）超过 5 次以上。SAS 分为三型：①阻塞性（OSAS）：指鼻和口腔无气流，但胸腹式呼吸依然存在；②中枢性（CSAS）：指鼻和口腔气流与胸腹式呼吸运动同时暂停；③混合性（MSAS）：指一次呼吸暂停过程中，开始时出现中枢性呼吸暂停，继之同时出现阻塞性呼吸暂停。有人认为，各型睡眠呼吸暂停都可能伴有中枢神经系统呼吸功能调节障碍，建议分为阻塞为主型或中枢为主型。对高龄无主诉不适者，如单纯依靠呼吸紊乱指数大于 5 作诊断，可出现假阳性，多数采用呼吸紊乱指数大于 10 和结合 SaO_2 下降的程度来一起考虑。

三、SAS 的发病情况

老年或婴儿睡眠时周期性呼吸变浅或暂停，可视为中枢性呼吸暂停。正常成人在高原或在 REM 睡眠亦可见到 CSA。Carskadon 和 Dement 观察 62 岁以上的高龄者，37.5%发生中枢性呼吸暂停或低通气。其他学者报告 12%～66%人群在 REM 睡眠可发生持续 5～15s 的呼吸暂停，支持 CSA 是非常常见的，尤其在老年者。OSAS 是临床较为常见的一种疾患，发病占有关睡眠疾患的 1/2～2/3。由于流行病学的调查方法不同，发病率不同，早年美国报告，40 岁以上男性的患病率为 1.24%；近年报告发病率男性可高达 0.7%～10.9%；女性 2.3%～6.3%；多数报告男性发病率高于女性，40 岁以上老年者居多。

四、SAS 的发病机制及病因

OSAS 患者经生理学、放射学和纤维内窥镜的观察，引起 OSAS 发病的三个基本特征已阐明，这就是：①上气道阻塞的位置是在咽部；②咽腔的大小在于咽肌，取决于咽腔关闭压和开放压的平衡；③OSAS 患者通常有咽解剖和舌、下颌结构的异常。肌肉、神经、体液等因素均参与发病，属于呼吸调节障碍性疾患，发病机制尚待进一步阐明。睡眠时上气道狭窄，悬雍垂粗长，软腭松弛，舌根肥大后置及松弛，临床上见于 10 多种疾患，如肥胖者；鼻部疾患和鼻瓣的弹性下降、过敏性鼻炎、鼻中隔弯曲、鼻息肉、鼻中隔血肿、鼻咽部癌瘤、淋巴瘤、腺样体及扁桃体肥大、咽部肥厚及悬雍垂肥

大粗长等。此外肢端肥大症、甲状腺功能减低症、巨舌、先天性或后天性下颌发育不良。小颌、下颌僵硬、咽水肿、喉功能不全、声带麻痹等均可发生OSAS。见图11-40-1。

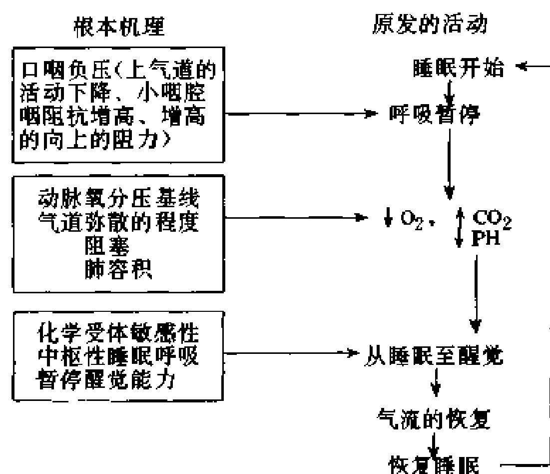


图11-40-1　阻塞性睡眠呼吸暂停活动的原发顺序及其致病机理

病理性CSAS可见于多种疾患，如神经系统、运动系统的病变、脊髓前侧切断术、血管栓塞或变性病变引起的双侧后侧脊髓的病变，如自主神经的功能异常，家族性自主神经异常、胰岛素依赖性糖尿病、Shy-Drager综合征、脑炎；其他疾患如膈肌的病变、肌强直性营养不良、肌病等；脑脊髓的异常，如Ondin Curse综合征(呼吸自主控制对正常呼吸刺激反应的衰竭)、枕骨大孔发育畸形、脊髓灰白质炎、外侧延髓综合征；某些肥胖者、充血性心力衰竭、鼻阻塞等；发作性睡眠猝倒和一些OSAS者行气管切开或悬雍垂咽成形术后。见表11-40-3。

表11-40-3　中枢性睡眠呼吸暂停的发病机制

呼吸调节或肌肉功能的缺陷
中枢性肺泡低通气综合征（原发、继发） 　呼吸神经肌肉疾病、呼吸驱动短暂的波动、睡眠开始时的不稳定性
继发于高通气引起的低碳酸血症、低氧血症 　如心肺疾病、心血管疾病、肺充血、中枢神经系统疾患、循环时间的延长
中枢呼吸驱动反射性抑制 　食管反流 　吸入 　上气道塌陷

五、OSAS的病理生理改变与临床表现

OSAS患者睡眠时可反复发生低氧血症及高碳酸血症，严重者可使pH下降失代偿，对机体可产生多方面的影响，睡眠时因上气道狭窄，呼吸气道通过狭窄气道引起咽壁颤动，可发生鼾声，鼾声可大可小，鼾声与呼吸暂停间歇、交替出现，有的患者可发生憋醒，憋醒后常感到心慌、胸闷或心前区不适、盗汗等，有的患者本人常不知睡眠时打鼾和睡眠呼吸暂停，往往被同室居住的人观察到，由于呼吸暂停窒息时间较长，身体常翻动、四肢乱动、突然坐起或翻倒床下，甚至出现紫绀及睡眠时昏迷。由于夜间醒觉多深睡少，睡眠片断，质量不好，患者睡醒后仍感困倦、疲乏嗜睡、睡眠时和醒后头痛；睡眠时由于张口呼吸，醒后感口干舌燥，咽部不适。嗜睡严重的患者，在吃饭、与人交谈和看电视时也经常打瞌睡，骑自行车可因打瞌睡而摔倒受伤，汽车司机可因开车打瞌睡而发生车祸。低氧造成脑受损可出现头晕、记忆力减退，反应迟钝或急躁，性功能减退或阳痿等。低氧引起全身血管收

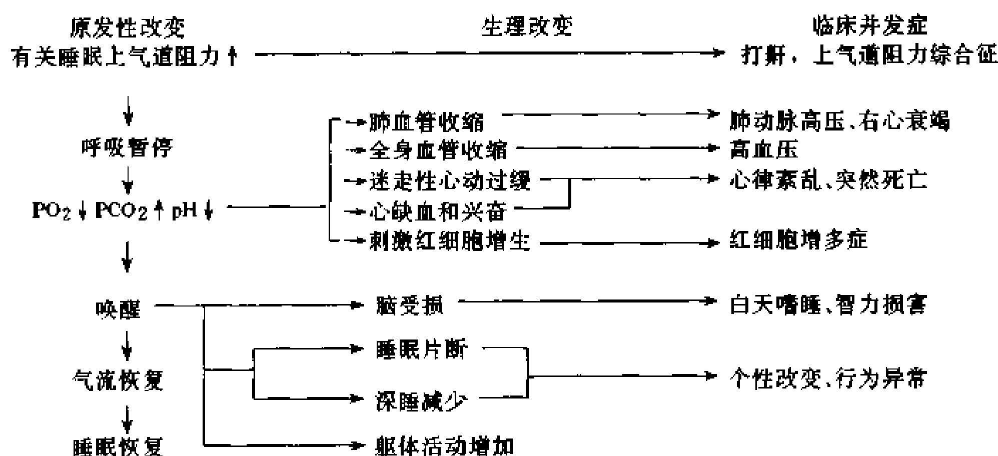


图11-40-2　阻塞性睡眠呼吸暂停病理生理改变与临床表现

缩，可导致高血压，此类高血压患者常为睡醒后血压增高，睡醒起床活动或治疗使低氧消除后，血压可恢复正常。低氧使肺血管收缩，使肺动脉压增高，可发生右心衰竭。低氧可发生迷走神经性心动过缓，心肌缺血和兴奋，可发生心律紊乱，甚至突然死亡。低氧刺激红细胞增多，可发生继发性红细胞增多症。值得注意的是，医生常仅看到这些临床表现，而忽视了所有这些多系统功能损害发生临床表现的原因是由于睡眠时上气道阻塞所致，常造成误诊误治，值得警惕。见图 11-40-2。

六、OSAS 的诊断与鉴别诊断

只要提高警惕，对 OSAS 患者的诊断并不难，根据病史、体征和对患者入睡后观察 15min 以上，则可作出推测性诊断。但确诊分型，了解患者病情的轻重程度和治疗效果的观察，则需进行多导睡眠图（PSG）的监测检查，对患者睡眠时整夜监测记录脑电图（C3～A1A2，C4～A1A2）、眼动图、肌

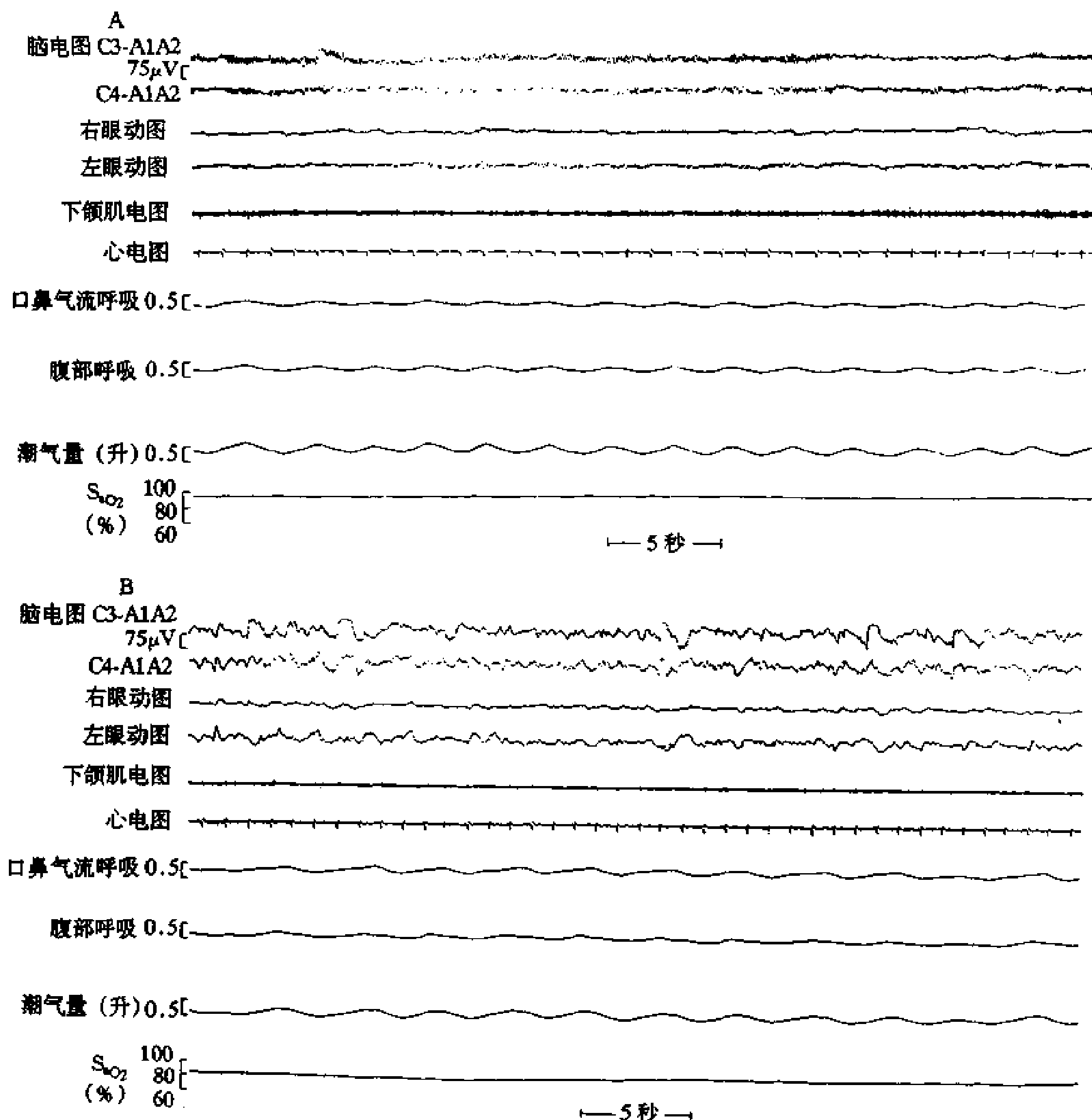


图 11-40-3 原发性肺泡低通气多导睡眠图记录

自上而下：脑电图、右和左眼动图、下颌肌电图、心电图、口鼻气流呼吸、和腹部呼吸、潮气量和血氧饱和度。A. 安静醒觉时 B. N-REM Ⅱ期睡眠时

注意：在睡眠时潮气量、呼吸频率和血氧饱和度降低

电图、用热敏电阻测定鼻和口腔气流、阻抗或电阻式测定胸腹式呼吸、心电、脉搏、血氧饱和度计监测 SaO_2 等。PSG也可在患者白天睡眠时监测而确诊，但由于白天睡眠浅，快速眼动（REM）睡眠少，不能完全全面反映患者病情的严重程度。PSG检查技术，近年发展较快，患者不仅可住在医院进行监测，还可携带回家在更自然的睡眠条件下监测或进行初筛监测。由于PSG检查费时，费人力，价格昂贵。临床上往往先对患者进行初筛检查，睡眠时仅监测患者口、鼻呼吸及 SaO_2，这种检查简便、费用低廉，可携带回家，在更自然的条件下进行检查，我们曾对初筛检查与PSG检查进行过对比观察，有较高的敏感性和特异性，已在临床上推广使用。见图11-40-3，表11-40-4，表11-40-5。

上气道CT断层扫描测定咽腔的横断面积。头颅、颜面侧位相可显示后气道宽度、颅底的角度、下颌骨和甲状舌骨的位置等指标，可为外科手术提供确切的依据。见图11-40-4，表11-40-6。

表 11-40-4　实验检查睡眠时呼吸紊乱

试验类型	采用方法	技术
筛选	SaO_2	耳或指，氧饱和度计
	PCO_2	经皮传感器
	心率，节律	Holtor监测
标准多导睡眠图	脑电图	表面电极
	眼动图	表面电极
	颏下肌电图	表面电极
	腓肠肌肌电图	表面电极
	呼吸类型	表面换能器
	SaO_2，PCO_2	耳或指，氧饱和度计经皮传感器
	心电图	标准电极
特殊方法	胸内压	食管导管
	膈肌电图	食管或表面电极
	食管pH	食管电极
	动脉血气	动脉导管
	肺动脉压	Swan-Ganz导管
	体血压	动脉导管或无创监测

表 11-40-5　打鼾患者诊断处理示意图

打鼾	无症状 无呼吸暂停证明		不需睡眠检查	预防性劝告
	无症状 无呼吸暂停证明	初筛检查	正常 异常	预防性劝告 OSAS治疗
	轻至中度白天嗜睡	初筛检查	明显异常 轻度异常或正常 全夜多导睡眠监测 OSA 无OSA	全夜多导睡眠图监测 OSAS治疗 其他治疗或进一步检查
	严重白天嗜睡 右心衰竭 高碳酸血症	全夜多导睡眠监测	不能诊断OSAS 诊断OSAS	其他治疗或进一步检查 积极的治疗　OSA

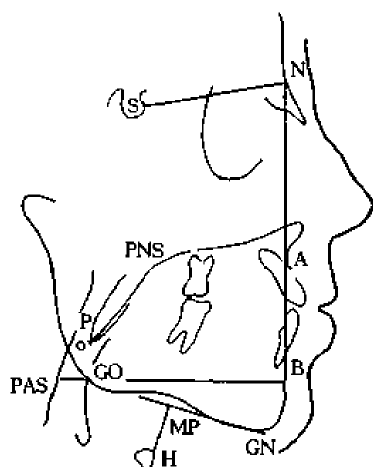


图 11-40-4　颅咽结构像测量标记点
S：垂体窝中心点，N：鼻额缝最前点，A：前鼻棘与中切牙之间最凹点，B：下颌骨前缘最凹点，PNS：硬腭最后点，P：软腭顶点，GN：下颌骨前部最下点，GO：下颌角后下点，MP：下颌骨平面，H：舌骨前上点，PAS：咽部后气道宽度

检查多次小睡潜伏时间试验（multiple sleep latency test，MSLT），可评估患者嗜睡的严重程度及与其它嗜睡症，与发作性睡病等疾患作鉴别。

表 11-40-6　55例正常人颅咽部测量结果与国外资料正常值

	国内正常人测量结果	国外资料正常值
SNA	79.95±2.61°	82±2°
SNB	77.67±2.65°	80±2°
ANB	2.29±1.50°	2°
PAS	11.03±2.61mm	11±1mm
MP-H	10.25±3.64mm	15±3mm
PNS-P	35.22±4.24mm	37±3mm

数值为 $\bar{x}\pm s$

七、治疗

（一）内科治疗

1．一般治疗　建议患者戒烟酒，取右侧卧位，

睡前勿饱食，勿服安眠药，停止注射睾酮，治疗与发病有联系的疾患，如肥胖症，需控制体重，逐渐减肥，控制饮食，适当增加运动，如能降低体重5%～10%，对改善症状及睡眠呼吸暂停，提高SaO_2，有肯定疗效。对合并甲状腺机能减低症患者，逐渐予以补充甲状腺素的治疗，可使睡眠呼吸暂停完全消失或显著改善。对肢端肥大症患者，手术切除垂体肿瘤或服用抑制生长激素分泌的药物，亦可减轻症状。避免病情发展，因OSAS患者易患高血压、心脑血管疾患，为减少危险因素，亦应予以相应的治疗。

2．药物治疗　增加上气道开放，减低上气道阻力的药物，如鼻塞的患者，睡前滴用血管收缩剂，如滴鼻净，麻黄素等。神经呼吸刺激剂，如安宫黄体酮(progesterone)，20～40mg，每日3次。服用普罗替林(protriptyline)和氯丙嗪(clomipramine)，可抑制快速眼动睡眠，减轻由此期引起的更重的低氧及呼吸暂停。OSAS睡眠时均可发生不同程度的低氧血症，经鼻供氧，对减少低通气引起的低氧有效，对上气道阻塞引起的呼吸暂停，可取消低氧对呼吸中枢的刺激，可延长呼吸暂停时间，对提高最低SaO_2疗效不明显。对严重OSAS患者，如供氧加上持续正压通气(CPAP)治疗，则可明显减少呼吸暂停的次数和改善低氧血症。

3．经鼻面罩持续气道正压通气（CPAP）治疗　CPAP对OSAS患者，尤以中重度及中枢性呼吸暂停患者，是一个常用的最有效的治疗方法，坚持应用，可改善远期预后，CPAP机体积小，使用方便，可携机回家长期治疗，长期应用耐受性约70%左右，其治疗原理是用一空气泵，将空气过滤湿化，经鼻面罩与患者相接，输送的正压范围在0.2～2kPa（2～20cmH_2O）。我们应用此法治疗OSAS已7年余，我们的经验是1kPa（10cmH_2O）左右的压力，患者易接受，压力太大，患者感发憋不适应，由于一定正压的空气进入呼吸道，可使患者功能残气增加，减低上气道阻力，刺激上气道机械受体，增加上气道肌张力，防止睡眠时上气道塌陷。CPAP治疗后患者的呼吸暂停次数可明显减少或消失，SaO_2上升，睡眠结构改善，患者症状明显减轻，生活质量提高。国外已广泛推广应用10余年，至少有6种CPAP机型，国内有一种机型(航空航天部二院四部生产)，我们应用的体会是要想使CPAP治疗获得满意的治疗效果，鼻面罩一定要合适，舒服，不漏气，以免气流吹伤面罩周围皮肤，需用湿化空气装置，治疗前、后必须用多导睡眠图监测对比，以测知合适的正压水平。目前双水平正压通气（BiPAP、VPAP及Auto-CPAP具有吸气、呼气正压可分别调节及同步等功能，正压通气治疗机增加延时的装置及改良的发泡式面罩等，这些措施，均增加了患者对CPAP治疗的适应性，扩大了临床应用范围。见表11-40-7，表11-40-8。

表11-40-7　鼻CPAP和鼻通气治疗的指征

鼻CPAP指征	严重打鼾
阻塞性睡眠呼吸暂停	鼻通气指征
中枢性睡眠呼吸暂停	伴随有神经肌肉疾病的呼吸衰竭
睡眠呼吸暂停伴随慢性肺病	脊柱后侧突
夜间惊厥	中枢性睡眠呼吸暂停

表11-40-8　国产CPAP机治疗275例OSAS患者前、后PSG各项参数变化（$\bar{x}\pm S$）

参　数	治疗前	治疗后
睡眠时间（min）	624.0±147.0	634.7±151.3
非快速眼动(N-REM)睡眠时间(%)	92.6±2.8	87.4±4.2**
Ⅰ期（%）	50.2±1.1	32.4±0.1**
Ⅱ期（%）	39.9±1.0	47.0±0.8**
Ⅲ+Ⅳ期（%）	2.2±1.2	2.0±1.2
快速眼动（N-REM）睡眠时间（%）	8.5±0.4	13.3±0.5**
醒觉时间（分）	83.3±4.0	75.3±3.5*
最长呼吸暂停时间(s)	55.3±1.9	14.2±1.1**
平均呼吸暂停时间(s)	25.7±0.6	10.2±0.7**
呼吸紊乱指数	45.7±1.6	3.1±0.5**
最高SaO_2%	96.6±0.1	96.7±0.1
最低SaO_2%	62.0±1.1	85.2±0.5**

*$P<0.05$　　**$P<0.001$

4．口腔正畸及矫治器治疗　根据作用方式和部位的不同，大致分为三类：

（1）鼾声治疗装置：一部分打鼾者同时伴有睡眠呼吸暂停，另一部分患者仅有鼾声，而无呼吸暂停；治疗仅用于打鼾或伴有轻、中度阻塞性睡眠呼吸暂停的患者。矫治器其作用部位大多在软腭，如由Paskow发明的可调性软腭上托器（adjustable soft palate lifter，ASPL），其作用原理是通过矫治器的塑料扣，轻轻地上托软腭并限制软腭在睡眠期间颤动来降低或消除鼾声。治疗鼾声的有效率约60%，不适用于治疗严重的OSAS，对该装置敏感者可引起恶心，需进行软腭训练使其感觉迟钝后才能完成治疗。

（2）舌治疗装置：引舌向前以防止上气道阻塞的治疗方法已有几十年历史，为近年舌治疗矫治器

的设计提供了理论基础，由 Samelson 发明的舌固位装置（tongue retaining device，TRD）其作用原理是在睡眠期间戴用该装置时，在其前端的囊腔内产生负压，通过该负压吸附舌体向前，如患者鼻腔阻塞，可采用两侧附通气气管的改良型 TRD。1982 年文献报告 14 例 OSAS 患者治疗后，呼吸紊乱指数、低氧及睡眠结构明显改善，但患者耐受性差，影响推广使用。

(3) 改变下颌姿势位置的矫治器：据文献报道，首次采用牙科矫治器治疗 OSAS 是在本世纪初，至今已有多种该类矫治器，已有近 1200 余例 OSA 患者进行了治疗，有效的研究报道是应用于治疗轻、中度的 OSAS。其作用原理可能是通过前移和（或）向下移动下颌位置、使颏舌肌等肌肉张力增大，从而使舌根部及舌骨向前移，最终扩大上气道，并促进儿童下颌生长发育。适宜于不能耐受经鼻 CPAP 及行外科手术危险性较大的、阻塞部位在下咽部、及对治疗又积极合作的患者。矫治器只需在睡眠时戴用，而且应使患者感觉舒适，并有充分的上下颌咬合接触，以防止牙位在垂直方向改变。该疗法具有简单，无创，及费用低廉等优点。中枢性睡眠呼吸暂停、有颞下颌关节炎、关节弹响或其它关节症状、患过敏性鼻炎和鼻腔阻塞的患者，不适宜采用矫治器治疗。采用口腔矫治器治疗的病例选择，一般由睡眠呼吸内科专家决定，然后再由口腔正畸专家决定采用何种矫治器。

（二）外科治疗

手术疗法治疗 OSAS 经历了 30 年的研究过程，1964 年日本 Ikematzu 首先创用咽成形术治疗鼾症。1969 年西德首用气管切开术治疗 OSAS。1981 年日本 Fujita 首用悬雍垂咽腭成形术（UPPP）治疗 OSAS。1983 年美国 Simmons 行颚咽成形术治疗 OSAS。1979 年美国 Kuo 行下颌骨切开前移术治疗 OSAS。1986 年美国 Riley 行下颌骨切开及舌骨悬吊术治疗 OSAS。1982 年美国 Afzelius 行舌缩窄成形术治疗肢端肥大症引起的 OSAS。1987 年日本 Fujita 行舌成形术治疗 OSAS。手术疗法虽花样繁多，目的均在于解决 OSAS 患者的上气道狭窄和梗阻、手术为有创性。并不能解决 OSAS 患者神经化学受体敏感性及中枢神经对睡眠呼吸暂停的醒觉能力，因此需严格权衡手术利弊，严格掌握手术适应症，尤以对高龄患者。由于 CPAP 治疗 OSAS 成功，行气管切开手术疗法更多用于对 CPAP 治疗不适应严重的 OSAS 患者，下面简述北京协和医院已开展的一些 OSAS 患者的手术疗法。

1. 气管切开术或气管造口术　对 OSAS 伴严重夜间睡眠时低氧导致昏迷、肺心病、心力衰竭或心律紊乱的患者，仍是解除上气道阻塞引起致命性窒息，最有效的救命措施。对能耐受 CPAP 治疗的 OSAS 患者，因可获较好的疗效，需要此种治疗者已减少。

适应证：

1) 严重 OSAS 伴有心搏缓慢（心率低于 40/min)、心跳停止、严重高碳酸血症（$PaCO_2$ > 6.67kPa，50mmHg)、SaO_2 低于 50%，心室性心动过速及并发肺心病呼吸衰竭或心力衰竭者。

2) OSAS 严重患者。拟行口咽成形术或上颌前移术，先行气管切开术或气管造口术，以提防术中发生窒息。

2. 手术方式　有气管切开术（tracheotomy)，气管造口术（tracheostomy)。

3. 疗效评价　疗效可靠，常挽救患者生命，免于猝死。中国协和医大 1987 年至今严重 OSAS 行此术治疗者 10 余例，至今均存活，最长带管生存 8 年余。患者术后阻塞性呼吸暂停消失或明显改善，随着造成上气道阻塞因素的去除，如肥胖者减肥、肢端肥大症患者垂体肿瘤被切除、甲状腺机能减低症患者补充甲状腺素治疗后得以纠正、OSAS 严重并发症经气管切开术后好转及咽成形术或小颌矫治术后病情好转，得以封闭气管造口。另有部分患者，感气管造口术后带来的反复气管感染或带来的生活不便，要求封闭气管造口而后继续接受 CPAP 治疗。由于 CPAP 治疗 OSAS 效果明显，临床上行气管切开或造口的病人已减少。

（三）鼻阻塞性疾病的治疗

鼻是上呼吸道最先和外界接触的部位，经鼻呼吸者，对气道扩张的效应强。由于鼻腔含多种感受器效应，很多鼻腔的疾病均能产生鼻阻塞的症状，当鼻呼吸作用减少，则鼻呼吸的气道扩张效应减弱，因此鼻阻塞者常用口进行呼吸，使鼻气流停止或更减弱，也成为 OSAS 的发病因素。

引起鼻阻塞的疾病很多，较为常见的多发病为鼻中隔偏曲、慢性肥厚性鼻炎、过敏性鼻炎、血管运动性鼻炎、鼻息肉及腺样体增殖等。治疗需根据不同的原因及鼻塞的严重程度，而采用药物保守治疗、鼻翼的修复、鼻中隔矫正术、鼻息肉摘除术、肥大下鼻甲切除术及腺样体摘除术等。

（四）悬雍垂腭咽成形术（uvalopalatopharyngoplasty，UPPP)

是目前较常用的手术治疗方法，其手术指征为

长的软腭、过多的侧咽壁及扁桃体组织肥大。一般采用1%奴佛卡因局部浸润麻醉，经口摘除扁桃腺，切除部分软腭及悬雍垂，增大口咽和鼻咽入口直径，有效率一般在50%左右，呼吸紊乱指数可减少20%～50%，术后部分患者症状改善，严格选择手术适应症，有效率可达87%。中国协和医大分析94例OSAS行UPPP术后随诊1～3年，有效率为63%。也有一部分患者手术近期有好转，术后数年又复发，由于舌根下坠或转成中枢性睡眠呼吸暂停。

常见并发症有术后出血;咽痛;一般3～7天消失。少数患者术后偶有进食反流鼻腔者，常可自愈。少数患者术后感咽干，咽发紧，但真正发生口咽闭锁或狭窄者极少。由于有些严重OSAS患者合并有呼吸调节障碍，术中、术后可发生呼吸暂停，导致发生窒息而死亡。对此类患者应加强监护，及时采用机械通气，是避免发生手术意外的重要措施。

（五）舌成形术（lingnoplasty）

Fujuita 1987年报告用激光行中线舌根部切除（midline laser glossectomy），在下咽形成中线通道，以减少呼吸阻力，从而减少和消除呼吸暂停，目的在代替下颌及舌骨手术。主要适用于经临床、Muller法检查、X线头颅测量确定上气道塌陷位于下咽、咽UPPP术无效或效果轻微、而提示由于大舌、舌根后移或有舌根扁桃体肥大、会厌增长及会厌披裂增厚者。报告12例，11例术后气管切开堵管，但3例仍有显著呼吸暂停，有8%发生味觉改变，此术仍在研究中，尚不宜推广。近年亦有用激光切除悬雍垂，以减轻打鼾，手术较简便，常可在门诊进行。

（六）下颌前移或上下颌骨前徙术

OSAS患者中，有相当一部分是下颌明显后缩，而上颌位置相对正常，术前评估证明阻塞部位在舌根。存在小颌和下颌后缩畸形者，行下颌前移术，可获良好面型和咀嚼功能。如患者术前咬合关系正常，单纯移动下颌骨，会造成咬合关系紊乱，甚至下颌前突和反合，因此，在移动下颌的同时，亦应相应地前移上颌骨，才能保证良好的咬合关系和咀嚼功能。此类手术，临床上均有明确适应证，均由口腔颌面外科专家进行。为防止术中、术后严重OSAS患者发生意外，需加强监护或做暂时性气管切开术。

（七）舌骨悬吊术

OSAS患者常伴有舌骨位置偏低，而舌骨和舌根与舌骨肌的附着密切联系，舌骨过低的问题不解决，舌根阻塞气道的问题不能解决；如患者颌骨无明显后缩，如行整体前移双颌骨，必然带来面型的不协调，因此美国Riley和Powell发明这种手术，通过切断所有舌骨下肌群在舌上的附着，将颏部包括颏棘前移，再使用大腿取得的阔筋膜，将舌骨悬吊于前上位置。这种手术的适应证是：颌骨发育正常，无病态肥胖，呼吸紊乱指数＜50、SaO_2≥70%。其并发症有暂时的颏神经麻痹、截骨线过高可造成下颌骨骨折以及手术水肿造成暂时语言和吞咽困难等。

对OSAS的治疗目前公认的指征是白天过度嗜睡、改善白天的行为；呼吸紊乱指数≥20；SaO_2＜90%以及伴随阻塞引起的心律不齐和血动力改变。外科手术治疗方法的选择，对确认OSAS患者的阻塞部位至关重要，Fujita将OSAS患者气道的阻塞情况分为以下3型：

Ⅰ型：腭位置正常，中等度口咽腔缩小；即阻塞部位在腭而舌是正常。

Ⅱ型：腭位置低和具有A：口咽气道过度缩小或B：口咽部和下咽部同时受累。及阻塞部位在腭和舌基部。

Ⅲ型：口咽部正常，下咽部异常（特别见于下颌后缩及小颌畸形）。即阻塞部位在舌基部，腭正常。

由于OSAS患者比较常见的阻塞是软腭过长同时合并有舌根后缩或肥厚，但阻塞部位因人而异，因此必须对每位OSAS患者的阻塞部位进行确认并作相应的处理才能解决问题。对严重的OSAS患者，常同时伴有中枢神经系统醒觉障碍，化学感受器敏感性低等问题，单一扩大上气道腔容积的手术难于奏效，术后效果不可预测，因此对中、重度OSAS患者，常多用CPAP治疗，而有替代手术治疗的倾势。

根据治疗的目的及病情轻重程度，临床最常用的治疗OSAS患者方法如表11-40-9。

表11-40-9 OSAS最常用的治疗方法

目的	轻中度OSA	严重OSA
增加上气道肌张力	避免饮酒及服用镇静剂	普罗夫替林抗抑制剂
增加上气道腔容积	减肥，带矫治器，避免仰卧	UPPP术
减低上气道负压	改善鼻腔通畅	经鼻CPAP
建立阻塞旁路通气		气管切开

（黄席珍）

参考文献

1. 黄席珍．睡眠呼吸暂停综合征．钟南山，府军，朱元珏主编．现代呼吸病进展．北京：中国医药科技出版社，1994．553
2. Phillipson EA. Sleep Disorders. In: Marray/Nadel. Textbook of Respiratory Medicine . 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1994. 2301～24
3. Kryger M. Sleep Breathing Disorders. In: Kryger, Roth, Dement. Principles and practice of sleep Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1994. 603～736
4. Sulivan CE, Issa F G, Berthon-Jones M, et al. Home treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airways pressure applied through a nose mask. Ball Eur Physiopathol Respir, 1984, 20:49～54
5. He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep Apnea. chest, 1988, 94: 9～14
6. John W, Sheparde Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, Myocardial infarction and stroke in relation to obstructre sleep apnea. Clinic chest med, 1992, 13 (3): 437～58
7. Douglas NJ, Poloo. Pathogenesis of obstructive sleep apnea/Hypopnoea syndrome. Lancet, 1994, 344 (sept): 653
8. Polo O, Berthon-Jones M, Douglas NJ, et al. Management of obstructive sleep/Hypopnoea syndrome. Lancet, 1994, 344 (sept 3): 655
9. 黄席珍，吴全有，曾照实，等．对打鼾者睡眠呼吸暂停的初筛检查．中华结核和呼吸杂志，1990，13(1)：3～5
10. 黄席珍，吴全有，李龙芸，等．多导睡眠图的临床应用．中华内科杂志，1991，30(12)：758
11. 黄席珍，李龙芸，蔡柏蔷，等．阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（104例临床分析）．北京医学，1991，13(1)：9
12. 黄席珍，吴全有，徐永兴，等．经鼻持续正压通气治疗阻塞性睡眠呼吸暂停．中华结核和呼吸杂志，1991，14(4)：225
13. 于丽，黄席珍，吴全有，等．夜间经鼻面罩持续正压通气治疗中枢性低通气．中华结核和呼吸杂志，1994，17(1)：38
14. 黄席珍．睡眠呼吸障碍治疗的进展．见：中华结核和呼吸杂志编辑委员会．BIPAP呼吸机临床应用论文专集，1994．19
15. 黄席珍，吴全有，于丽，等．经鼻双水平气道正压通气治疗阻塞性睡眠呼吸暂停．中华结核和呼吸杂志编辑委员会．BIPAP机临床应用论文专集，1994．47

第二节 低通气综合征

呼吸代谢控制缺陷，呼吸神经肌肉器官，胸壁，肺或气道缺陷均可发生低通气。很多疾病都可导致肺泡低通气的产生。

【发生机制】

各种疾患损害的部位不同产生慢性低通气的机制亦不同（见表11-40-10，表11-40-11）。

表11-40-10 伴随慢性肺泡低通疾患的分类

化学敏感性疾患	颈动脉体功能不全 创伤 延长的低氧血症 代谢性碱中毒
脑干完整性，节律发生的网状结构疾患和脑干运动神经疾患	延髓脊髓灰质炎，脑炎 栓塞 脱髓鞘疾患 服用慢性药物 结节病 新生物 原发性肺泡低通气综合征
脊髓、周围神经及呼吸肌	脊髓灰质炎 运动神经元病 周围神经病 重症肌无力 肌萎缩 慢性肌病
胸壁机构疾患	脊柱后侧突 纤维胸 胸廓成形术 强直性脊椎炎 肥胖低通气综合征
肺和气道疾患	咽和气道的狭窄 阻塞性睡眠呼吸暂停 囊性纤维化 慢性阻塞性肺病

表11-40-11 慢性肺泡低通气的基本的机制

累及的机制	缺陷的位置和类型	区别的主要特征
感受器	代谢性碱中毒	pH↑、碱中毒
	周围化学感受器	对低氧血症反应的损害
	中央化学感受器	对高碳酸血症反应的损害
控制器	脑干呼吸神经原或网状结构	化学反应损害 引起睡眠低通气
效应器	神经肌肉器官	正常的通气机制
		最大呼吸压力减低
	通气器官	通气机制损害

表11-40-10和表11-40-11提示，慢性低通气可由呼吸驱动、呼吸神经肌肉系统及其器官的损害引起。在呼吸驱动损害、呼吸神经肌肉系统缺陷或上气道阻塞的疾患中，尽管肺是正常的，但由于低通气引起每分钟通气量的减少，均可引起 $PaCO_2$ 的增高。通气器官的损害，如慢性阻塞性肺疾患引

起的低通气，不仅是由于通气机制的损害，也同时与固有的或继发的中枢驱动减低，用利尿剂和激素治疗后所引起的代谢性碱中毒有关。

【生理和临床的特征】

因肺泡低通气综合征的标准是引起肺泡 PCO_2（$PaCO_2$）降低而导致 $PaCO_2$ 的增高，出现呼吸性酸中毒，血浆碳酸氢离子［HCO_3^-］代偿性增高和氯离子［Cl^-］浓度的减低，而 $PACO_2$ 的增高，由于肺泡气组成的公式，必然会引起肺泡氧（PAO_2）强制性的被减低，从而产生低氧血症，如低氧血症严重，临床上可出现紫绀。低氧血症刺激红细胞生成素（erythropoiesis）的产生，可引起继发性红细胞增多症。低氧血和高碳酸血症联合的作用，可使肺血管收缩，最终导致肺动脉高压，右室肥厚和充血性心力衰竭。睡眠时因呼吸中枢驱动进一步减低，血气紊乱改变更为明显，高碳酸血症增高引起脑血管扩张，可出现晨起头痛，夜间睡眠质量受到严重的损害，可出现晨起乏力，意识混浊，白天嗜睡及智力下降等（图 11-40-5）。其它则随引起的基础疾患不同，而有不同的临床表现。

【诊断】

借助实验室一系列的试验检查，对慢性低通气综合征引起的损害部位的确定有帮助。（表 11-40-12）

从表11-40-12可看出，在代谢控制系统损害

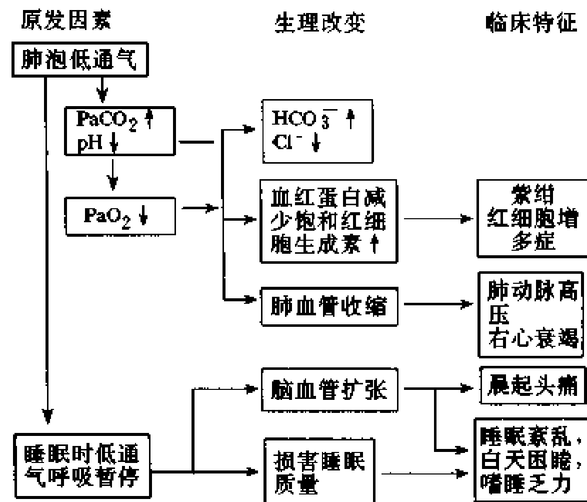


图 11-40-5 肺泡低通气产生的原发因素、生理反应和临床特征

表 11-40-12 肺泡低通气综合征基于损害部位实验室试验的类型

损害部位	对 CO_2、低氧反应 通气	P.1	膈肌电图	睡眠研究	随意高通气	最大吸气呼气压	容量流率	阻顺应性
代谢控制系统（化学感受器完整的脑干神经） ↓	↓	↓	↓	低通气 ↑ CSA	正常	正常	正常	正常
呼吸神经肌肉系统（脑干运动神经元）脊髓，呼吸神经和肌肉 ↓	↓	↓	↓	低通气 ↑ CSA	↓	↓	↓	正常
通气器官（胸壁、肺）	↓	正常	正常	易变	↓	正常	异常	异常

P.1＝吸气 0.1s，紧接气道闭塞时的口腔压

引起慢性低通气的患者，检查通气对 CO_2 和低氧的反应，P.1 和膈肌肌电图的反应是降低的，睡眠时低通气常更明显，中枢性睡眠呼吸暂停增加。由于患者行为的呼吸控制系统，神经肌肉系统和通气器官是完整的，故患者有随意通气的增强，有正常的吸气和呼气肌压力来对抗气道的闭塞，肺量计测定的容量流率，呼吸系统的阻力、顺应性和（A-a）PO_2（肺泡动脉氧-动脉氧分压差）测定是正常的。有呼吸神经肌肉系统缺陷的患者，除对 CO_2、低氧、通气反应、P.1 和膈肌肌电图反应的低下外，由于不能产生随意的通气增强和不能产生稳定的呼吸压力，故测定随意高通气、最大吸气、呼气压和肺容量流率降低。至少在疾病早期，呼吸系统的阻力、顺应性和（A-a）PO_2 是正常的。在胸壁和肺通气器官缺陷的患者，可见典型的呼吸系统阻力、顺应性、（A-a）PO_2、随意高通气以及对 CO_2 的反应异常，因神经肌肉系统是完整的，最大吸气，呼气压，对 CO_2、低氧、P.1 和膈肌电图的反应是正常的。

【治疗】

（见表 11-40-13）。

表 11-40-13 原发性肺泡低通气的处理

药物方法	呼吸刺激药物（安宫黄体酮，醋氮酰胺） 供氧	机械的方法	摇滚床 负压通气机 正压通气机 膈神经刺激

除引起慢性低通气综合征的基础病及其同时存在的代谢性碱中毒包括升高的［HCO_3^-］治疗外，其治疗的方法有：

1. 药物治疗　包括刺激呼吸药物如安宫黄体酮（progesterone），对一些肥胖低通气及COPD患者可改善呼吸的化学驱动，增加每分钟通气量，可使$PaCO_2$下降0.667～1.33kPa（5～10mmHg），改善氧合，用量20mg，3/d。偶见男性患者服药后有阳痿，女性经期患者，停药后有少量月经来潮外，未发现明显其它副作用。醋氮酰胺（acetazolaimide，Diamox）通过促进（HCO_3^-）利尿排出，可引起代谢性酸中毒，刺激通气，对中枢性睡眠呼吸暂停及高原睡眠呼吸障碍可能有效。用量为0.25，1～3/d。需注意尿钾丢失引起的低钾血症和警惕肾功能损害。

一些原发性肺泡低通气患者对长期夜间供氧反应良好，支持在睡眠时低氧血症可加重它们的低通气疾患。一些在慢性肺泡低通气患者，供氧后减轻低氧血症、红细胞增多症和肺动脉高压有效，但能加重CO_2的潴留和伴有神经症状，供氧量必须谨慎和有监测，使供氧既可满足机体的需要，又不致于加重CO_2潴留，尤其是对伴有长期慢性CO_2潴留的患者。

2. 辅助通气　大多数慢性低通气患者有呼吸驱动或神经肌肉疾病，最终要用机械辅助通气治疗。当低通气严重时，可能需24h连续辅助通气，但很多患者仅在睡眠时使用辅助通气就足以使临床症状明显改善，同时使白天$PaCO_2$降低。辅助通气的方式有摇动床、护胸甲、负压通气机和正压通气等。我们经鼻面罩用双相气道正压通气机（Bi-PAP）和间歇正压治疗--些患者，避免了气管造口术、降低了呼吸功和上气道阻塞，获得了较好的临床效果。使用负压通气时需注意避免发生上气道闭塞。

3. 膈肌起搏　除脊髓高颈段病变、膈肌的下级神经元和神经完整的患者外，电刺激膈神经可增强膈肌收缩，以增强通气，但此治疗易致膈肌疲劳，通常禁忌使用。

第三节　高通气综合征

【定义】

当肺泡CO_2（P_ACO_2）低于正常4.93～5.73kPa（37～43mmHg）时存在肺泡高通气。高通气与呼吸过度不是同义的。呼吸过度为每分钟通气量增加而不涉及$PACO_2$。虽然高通气常伴有呼吸困难，但高通气的患者不一定有气短的主诉，反之，有呼吸困难的患者不一定是高通气。

【病因学】

很多疾病可引起肺泡高通气（表11-40-14）

表11-40-14　高通气综合征

低氧血症	肝衰竭
高原	神经疾患
肺部疾病	精神性的或焦虑过度通气
肺疾患	中枢神经系统感染、肿瘤
肺炎	药物引起
间质性肺炎、纤维化、肺水肿	水杨酸
肺栓塞、肺血管病	二甲黄嘌呤衍化物（Methylxanthine derivatives）
支气管哮喘	β-肾上腺能拮抗剂
气胸	安宫黄体酮
心血管疾患	其它
充血性心力衰竭	发热、败血症
高血压	疼痛
代谢性疾患	妊娠
酸中毒（糖尿病性、肾性、乳酸性等）	

无论何种病因引起的高通气，其根本的机制均涉及呼吸驱动的增加。低氧通过周围的化学感受器驱动通气；各种肺疾患和充血性心力衰竭通过刺激传入迷走神经在肺和气道的受体驱动呼吸；低心排出量和低血压均通过刺激周围的化学感受器和固有的气压受体增加通气。代谢性酸中毒是一个潜在性的呼吸刺激和兴奋因素，也可与同时合并低氧血症，通过增加周围化学感受器的敏感性和作用于周围和中枢的化学感受器而增加通气。肝功能衰竭引起高通气，推测是由于代谢刺激，作用于周围和中枢的化学感受器。各种神经疾患，包括精神因素、焦虑、严重的脑血管功能不全、中脑和下视丘疾患等，均能通过皮质结构对脑干呼吸神经干扰发挥正常抑制神经的作用而增加通气。发热和败血症也是通过中枢或周围化学感受器或直接通过脑干的作用而增加通气。许多药物可产生高通气，妊娠、安宫黄体酮和其它激素引起的高通气等均是由于对呼吸神经的作用而产生效应。

【生理特征和临床表现】

高通气常伴有呼吸驱动、肌肉作用力和每分钟通气量增加，常出现呼吸性碱中毒、低碳酸血症。由于呼吸性碱中毒时，血红蛋白氧的亲合力大大增加，虽然SaO_2正常，但氧合血红蛋白在组织中难于解离而造成的组织缺氧，不是吸氧所能改善的。肝组织缺氧可造成酮血症及血内乳酸增加。慢性低

碳酸血症肾的代偿作用可表现为肾小管产生 H^+，H^+ 交换也减少，使 HCO_3^- 回吸收下降而排出增加。肾保持较多的 Cl^- 以填充因 HCO_3^- 下降所减少的阳离子。氨的排泌减少、尿的酸度下降。酮体、乳酸等代谢产物的潴留，可起部分的代偿作用。

高通气的临床表现主要决定于呼吸性碱中毒程度和是急性还是慢性。高通气最常见的症状是呼吸困难，呼吸浅而快，其程度随 $PACO_2$ 改变的程度而不同。当 $PaCO_2$ 下降到3.325kPa（25mmHg）以下时，由于脑血流下降而加重脑损害。急性 $PaCO_2$ 下降0.798kPa（6mmHg），脑血流可减少20%。当 $PaCO_2$ 下降至1.995～2.66kPa（15～20mmHg）时，则脑血流减少至正常的64%。但此时脑耗量不减，故脑静脉血氧明显下降，脑组织缺氧，常可出现神经系统的症状，如头昏、视觉损害、晕厥、感觉异常等。继发于脑血管的痉挛，可引起癫痫发作；继发于血清游离钙的降低，可出现手足的痉挛和抽搐、神经肌肉兴奋性亢进和肌肉震颤等；继发于低磷血症，则可出现肌无力等。严重的碱血症，也能引起心脏的节律不齐和心肌缺血。由于游离钙减少，Na^+、K^+ 和 H^+ 在细胞内外液中转移，心肌的应激性亦增加。呼吸性碱中毒对清醒者血压和心搏量影响近于正常，而对麻醉者则可使血压下降和心搏量减少，这可能与周围血管容量大小有关。心血管的反应亦随 $PaCO_2$ 下降和持续时间的长短而不同。急性 $PaCO_2$ 下降的前3～4天，心率和心搏量可倍增，而每次心搏量及血压无改变。$PaCO_2$ 下降持续1～2周后，心搏量则又恢复正常。原发性呼吸性碱中毒患者也容易发生周期性呼吸和中枢性睡眠呼吸暂停。

【诊断】

根据病史、物理检查和同时存在的内科疾患，大多数高通气综合征患者的原因容易发现。对原因不明显的患者，常需借助于血液的气体分析，首先确立是否存在有肺泡高通气及其严重程度，pH 改变也同样重要。原发性呼吸性碱中毒时 pH 升高，而原发性代谢性酸中毒时 pH 则下降。$PaCO_2$ 的测定也很重要，根据计算公式 P（A-a）O_2，如 P（A-a）O_2 增大则支持由于肺部疾患作为基础原因而引起的高通气。如血浆的 HCO_3^- 低，常提示疾患是慢性过程，且倾向是器质性的疾病。若怀疑为精神性原因引起的高通气，则在睡眠时测定通气和经动脉或皮下测定 PCO_2 是十分有用的，此类病人睡眠时高通气常不复存在。

经常发生不能解释的高通气疾患，如肺血管病（特别是慢性或反复发作的血栓栓塞）和精神的或焦虑性高通气，如为肺血管病引起的高通气，常在运动时有呼吸困难和 P（A-a）O_2 增大，在运动时仍然有高通气。相反，在精神性高通气患者，典型的呼吸困难主诉是在休息时，常有叹息样呼吸，他们更多的主诉是头昏、出汗、心悸和感觉异常。在轻到中度运动时，其高通气倾向于消失和 P（A-a）O_2 正常，但心率和心排出量可能增加，这些改变与其代谢率有关。

【治疗】

通常肺泡高通气常无症状或不引起严重的临床后果，因此临床上一般着重于引起高通气的基础疾患的治疗。精神性或焦虑性引起的高通气，需要仔细解释病情，消除顾虑，也可适当用一些镇静安眠药或加用一面罩或氧气袋，增加呼吸死腔，症状可迅速得到控制。对少数严重碱中毒引起明显脑血管收缩，出现神经系统症状或心律紊乱的患者，让病人吸入低浓度（3%～5% CO_2）的混合氧，或用生物反馈治疗也可能有益。发生手足抽搐时，静脉注射钙剂，有助于症状的缓解。

（黄席珍）

参考文献

1. Kryger MH. Fat, Sleep, and Charles Dickens: Literary and Medical Contributions to the understanding of sleep apnea. Clinics in Chest Medicin, 1985, 6(4):555
2. Guilleminauet C. Clincal features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Meir H, Kryger, et al. Principles and practice of sleep medicine, 1st ed. Philadelphia: Saunders, 1989. 552～558
3. Michael J Thorpy, Philip S Ledereich. Medical treatment of obstructive sleep apnea syndrome. In: Michael J Thorpy. Handbook of sleep disorders. 1st ed. New York: Marcel Dekker, 1990. 285～309
4. Aaron E Sher. The upper airway in obstructive sleep apnea syndrome: pathology and surgical management. In: Michael J Thorpy. Handbook of sleep disorders. 1st ed. New York: Marcel Dekker, 1990. 311～355
5. 黄席珍，等．对打鼾者睡眠呼吸暂停的初筛检查．中华结核和呼吸杂志，1990，13(1):3～5
6. 黄席珍，等．多导睡眠图的临床应用．中华内科杂志，1991，30(12):758
7. 黄席珍，等．阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（104例临床分析）．北京医学，1991，33(1):9～10
8. 黄席珍，等．经鼻持续正压通气治疗阻塞性睡眠呼吸暂停．中华结核和呼吸杂志，1991，14(4):225～227
9. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea.

Chest, 1992, 10 (12):541

10. Parish JM, et al. Cardiovascular effects of sleep disorders. Chest, 1990, 97 (5):1220
11. Phillipson EA. Disorders in the control of breathing. In: Murray. JF, Nadel JA. Textbook of respiratory medicine. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 1988. 1831
12. Phillipson EA: Disorders of ventilation. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1991. 1118～1122

第四十一章 遗传性呼吸系统疾病

呼吸系统遗传病有很多种，下面就其中较重要的，且有代表性的予以扼要的介绍。

第一节 不动纤毛综合征

不动纤毛综合征（immotile cilia syndrome, ICS）是由纤毛结构缺陷引起多发性异常的遗传病，包括 Kartagener 综合征及其他单基因病，发病率约为 1:30 000～1:60 000。为常染色体隐性遗传。

【发病机制】

纤毛上皮分布于上、下呼吸道、耳咽管、脑及脊髓的室管膜和输卵管等处。精子尾部是一种特殊的纤毛。电镜检查纤毛横截面，可看到 9 个外周双微管和 2 个中央微管（图 11-41-1）。这些微管通过三种接合物即纤毛蛋白臂（dynein arm），连接蛋白环（nexin link）和放射辐（radial spoke）将它们连接起来，保持固定位置。通过纤毛波浪式摆动可不断地清除气道内含有尘粒的粘液分泌物，以保持干净，免受感染。ATP 是纤毛运动的能源。精子尾的纤毛运动使精子能向前游动，利于受精。

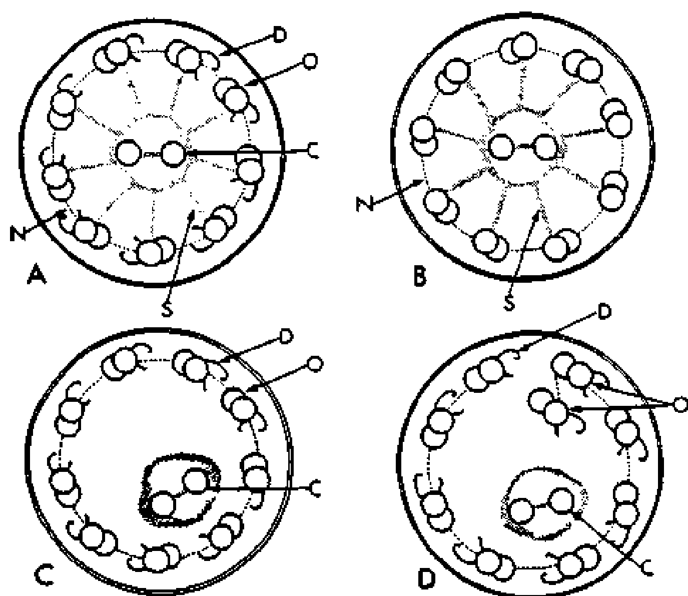


图 11-41-1 不动纤毛综合征及正常呼吸道纤毛横切面模式图
(A) 正常；(B) 纤毛蛋白臂缺陷；(C) (D) 放射辐缺陷
C：中央双重微管；O：外周双重微管；D：纤毛蛋白臂；S：放射辐；N：连接环

ICS是一种和遗传有关的纤毛结构缺陷。主要为纤毛蛋白臂或放射辐的缺陷，从而使纤毛运动异常，粘膜上纤毛清除功能障碍，以致造成反复感染。精子尾部是一种特殊的纤毛，当其结构异常时，精子失去运动能力，造成不育。胚胎发育过程中，若纤毛结构异常，由于缺乏正常的纤毛摆动，将随机地发生内脏旋转；在妊娠 10～15 天时，内脏若发生左旋转代替了正常的右旋转，将引起脏器转位。

【遗传学】

本病为常染色体隐性遗传，现已证实纤毛轴丝含有 100 多种多肽，任何一种多肽有缺陷均可造成同样的病理结果。因此具有明显的遗传异质性。有纤毛蛋白臂部分或完全缺失者（单纯外侧或内侧纤毛蛋白臂缺失，或双侧均缺失），有放射辐缺陷者，有中央鞘缺失，也有临床症状典型而纤毛超微结构正常者。其中以纤毛蛋白臂完全缺失者最常见（占 74%）。

【临床表现】

发病早，往往在新生儿或婴儿早期发病，出现气道阻塞，呼吸困难。由于纤毛的结构缺陷与清除功能障碍，可反复发生上呼吸道感染，慢性支气管炎或间质性肺炎，导致肺不张及支气管扩张。表现为咳嗽、咳脓痰、咯血、呼吸困难等症状。由于慢性鼻炎，鼻窦炎引起鼻窦内粘液或脓性分泌物潴留，鼻孔流脓；尚可有鼻息肉、额窦异常或其它鼻窦发育不全等。中耳和耳咽管纤毛异常，可致慢性复发性中耳炎，鼓膜穿孔，耳流脓。精子尾失去摆动能力可致不育症。胚胎纤毛细胞的纤毛结构异常可致内脏完全性或部分转位。临床表现有明显的异质性。

Kartagener 综合征是 ICS 中的一种，主要表现为支气管扩张、鼻窦炎及内脏转位三大特征，但仅有约半数 ICS 患者没有内脏转位。其他表现还有男性不育、鼻炎、无嗅觉、鼻息肉、慢性或复发性中耳炎及鼻窦异常等。由于脑的室管膜为纤毛上皮，约 2/3 的患者有较严重的慢性头痛，可能与室管膜的纤毛上皮缺陷有关。头痛常为患者就诊的主诉。

【诊断及鉴别诊断】

根据临床表现及粘膜活检可以确诊。本病应与慢性呼吸道感染、支气管扩张鉴别。支气管哮喘也可发生纤毛功能异常，但纤毛结构无特殊缺陷。各种免疫异常也可反复发生呼吸道感染和纤毛运动障碍，但本病患者免疫学检查一般正常。

【治疗】

呼吸道反复感染的治疗，可用抗感染及促进痰液排出的药物。病变局限，有手术适应证者应及时手术治疗。同时应治疗鼻窦炎。

【预防】

增强体质，防止呼吸道感染。

第二节 α_1 抗胰蛋白酶缺乏症

1963年瑞典生化学家Laurell发现在某些早期肺气肿的患者中，血浆电泳缺少α_1球蛋白带，血清抑制胰蛋白酶的能力减低。1965年Eriksson则进一步研究了α_1抗胰蛋白酶(α_1-antitrypsin α_1-AT)缺乏与慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的关系，发现在杂合子血清中抑制蛋白酶活性有部分降低，而在纯合子中则明显减低。1969年Sharp发现α_1-AT缺乏与婴儿肝硬化有密切关系，近年来又有报道与肝癌的发病有关。

PI基因控制α_1-AT的合成，是在常染色体上的复等位基因，按孟德尔共显性遗传方式传递。α_1-AT有明显的遗传变异性，已发现有70多种PI变异型，其中绝大部分为中性，最常见的引起α_1-AT缺乏的变异型为PIZZ。

【发病率】 α_1-AT缺乏症中PI*Z的基因频率在北高加索人群中为0.0122，纯合子频率为1/6700。在北欧较高，基因频率为0.018。黑人与东方人群中，PI*Z仅见于与白种人的混血儿中。我国应启龙、顾学范及于世辉等分别研究了北京汉族、上海汉族、东北及内蒙地区的汉族和6个少数民族中的α_1-AT变异型，发现中国汉族中最常见的变异型为PI Etokyo。在少数民族中，蒙、达翰尔、鄂温克、鄂伦春及朝鲜族也有PI Etokyo的存在，但缺少高加索人中较常见的PI*Z及低活力型基因PI*S。这点与日本人群体相同。于世辉的结果是在2614例中国人中，发现37例α_1-AT变异型，其基因频率为0.0073。其中PI Etokyo的基因频率为0.0038。

α_1-AT缺乏与COPD的关系：在高加索人中，COPD患者中有1%～2%有α_1-AT缺乏。男:女为2:1，可能与男性吸烟比女性多有关。我国应启龙等对110例COPD患者及于世辉等对238例COPD患者进行α_1-AT遗传类型检测，结果均未发现缺失型基因PI*Z与低活力型基因PI*S。说明在中国人的COPD病因中，α_1-AT缺乏症远不如高加索人重要。日本人群体也如此。

【正常代谢】

α_1-AT是人类血浆中最主要的一种蛋白酶抑制剂（protease inhibitor 简称 PI）。它能与多种丝氨酸蛋白酶结合形成复合体，包括弹性蛋白酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、凝血酶及细菌蛋白酶。复合体被网状内皮细胞摄取并降解。其最重要的抑制作用在抑制中性粒细胞的弹性蛋白酶。弹性蛋白酶可作用于肺泡壁的弹性蛋白及其它组织的结构蛋白而造成损坏。因此α_1-AT的主要生理功能是保护下呼吸道及其他组织，免受弹性蛋白酶的损伤。

α_1-AT是在肝细胞内合成的一种糖蛋白。释放入血浆后构成α_1球蛋白的主要成分，约占全部血清蛋白的4%。其分子量为52kD，电泳分离时它泳动于α_1位置。正常人（PIMM型）血浆中α_1-AT浓度为1.3mg/ml。不同PI型个体的浓度不同。

【发病机制】

正常情况下体内蛋白酶与蛋白酶抑制剂呈平衡状态。α_1-AT缺乏症中则弹性蛋白酶与其抑制剂之间失去平衡，以致弹性蛋白酶对肺泡结构造成持续损伤。主要损伤了肺泡结缔组织基质中的弹性纤维而引起肺气肿。弹性纤维是由弹性蛋白及微纤维组成，弹性蛋白只能被弹性蛋白酶降解。

α_1-AT缺乏症是由于肝细胞中合成的α_1-AT不能分泌到血浆，并在粗面内质网中贮积形成包涵体，用PAS染色呈粉色颗粒，大小不等。通过对肝细胞中包涵体的分析，发现其碳水化合物的结构不正常，缺少末端N-乙酰唾液酸残基，而有一个含有多个甘露糖的核心，是一个加工不完全的糖蛋白。缺乏α_1-AT活性的Z型蛋白质为正常M型蛋白质342位上的赖氨酸为谷氨酸所取代。造成Z型蛋白聚集。这可能是引起不分泌的原因。

【遗传学】

α_1-AT是由一组常染色体共显性等位基因所编码。其基因座被命名为PI。用区带电泳技术分析人类α_1-AT电泳迁移率，发现人群中存在多态现象。现已知有75种基因型，等位基因按电泳迁移速度的快慢以英文字母排列如下：B、E、F、G、I、L、M、MI、N、P、R、S、V、W、X、Z。（图11-41-2）。基因命名为PI*M、PI*Z等、无效基因PI null现改称为PI*QO。已鉴定出的表型有30

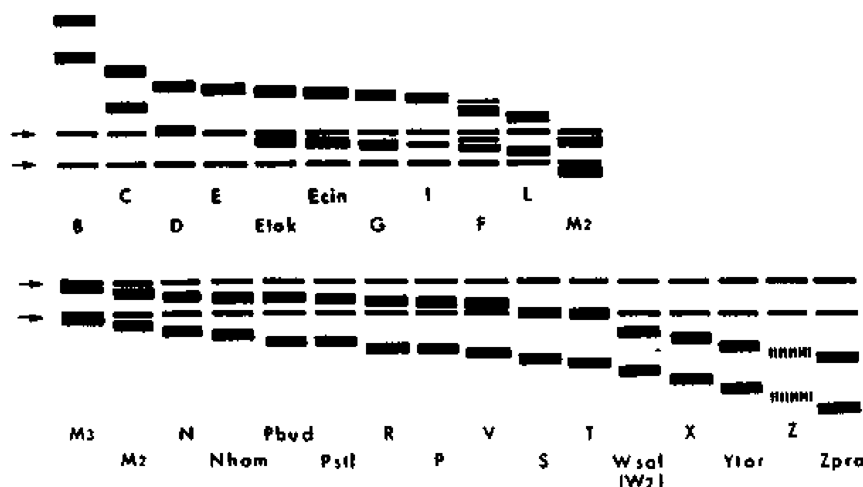


图 11-41-2 聚丙烯酰胺等电聚焦电泳显示的 PI 变异型
上图为 M 带阳极侧变异型，下图为 M 带阴极侧变异型。两个箭头的位置代表 M1 的两条带

多种，纯合子命名为 PIM，PIZ 等，杂合子如 PIMS，PIMZ 等（简写 MM，ZZ，MS，MZ 等）。

PI＊M 是最常见的具有正常功能的基因型。绝大多数人是 PI＊M 的纯合子(MM)，其血清中 α_1-AT 含量正常，功能也正常。PI＊Z 是 α_1-AT 严重缺失的等位基因，纯合子为(ZZ)，个体血清中 α_1-AT 含量为正常人的 15%～20%。这种人常常发生阻塞性肺部疾病及幼年型肝硬化。PI＊S 等位基因的纯合子(SS)个体血清中的 α1-AT 含量中度缺乏，约为正常人的 60%，这种人也有罹患肺气肿的倾向。此外还有各种类型的杂合子，如 MZ，SZ 等杂合子也有 α_1-AT 缺乏，分别为正常人的 60%及 39%，其中有些人也有发生肺气肿及肝硬化的风险。各种类型 PI 基因及其基因频率及临床表现见表 11-41-1。

编码 α_1-AT 的基因座（PI）定位于 14q32.1。基因长 10.2kb，含 1，434bp 的编码区。有 4 个内含子，5 个外显子。第 1 外显子与第 2 外显子的 5′端及第 5 外显子的 3′端为非编码区。

【临床表现】

在高加索人中，有 1%～2%的肺气肿患者伴有 α_1-AT 缺乏。80%～90%的 PIZZ 型个体有全小叶型肺气肿（panacinar emphysema）。其临床特点是：发病年龄早，肺部症状出现于 30～40 岁。早期症状为运动性呼吸困难，半数患者有咳嗽及反复呼吸道感染。体检可见患者消瘦、呼吸音低。X 线胸片显示横膈低平，肺过度充气，外周血管减少，尤其以肺下叶明显。肺功能检查显示严重肺气肿，总肺量增加，残气量/总肺量的比值增加，呼气受限，弥散量减低，经肺压力减低，肺膨胀性（lung compliance）增加。早期患者动脉血检查有轻至中度低氧血症，而无高碳酸血症；晚期患者低氧血症加重伴有高碳酸血症及血清中代偿性 HCO_3^- 水平升高。心电图显示慢性右心劳损，电轴右倾，右心室肥厚，可伴有右侧束支传导阻滞。

吸烟对发病年龄及病程有很大影响。不吸烟者出现呼吸困难的年龄为 45～50 岁，而吸烟者为 35 岁。在不吸烟者中，98%的女性，65%的男性能活至 55 岁。而在吸烟者中，仅有 30%女性，18%男性能活至同样年龄。吸烟可增加肺损伤的机制是增加氧化作用及使肺部 α_1-AT 的活性减低。吸入的烟

表 11-41-1 美国高加索人群体中 PI 等位基因、基因频率 α_1-AT 活性及临床表现

等位基因	基因频率	α_1-AT 活性	临床表现
α_1-AT 正常者		(%)	
PI MIA	0.20～0.23	100	正常
PI MIV	0.44～0.49	100	正常
PI M2	0.10～0.11	100	正常
PI M3	0.14～0.19	100	正常
α_1-AT 缺乏者			
PI Z	0.01～0.02	15～20	肺气肿、肝病
PI M (Malton)			肺气肿、肝病
PI S	0.02～0.04	60	肺气肿
PI M (Heerlen)			肺气肿
PI M (Mineral Springs)			肺气肿
PI M (Procida)			肺气肿
PI M (Nichinan)			肺气肿
PI I		68	肺气肿
PI P (Lowell)		30	肺气肿
PI QO		0	肺气肿
PI Pittsburgh			出血性疾病

雾中含有大量氧化剂可直接影响 α_1-AT 的活性。此外也作用于白细胞，促使白细胞释放弹性蛋白酶，它能裂解 α_1-AT。

【诊断及产前诊断】

（一）诊断

根据临床表现结合病史可作出肺气肿的诊断。在高加索人群中，凡是肺气肿患者皆应除外 α_1-AT 缺乏症的可能性。可先通过筛查试验，如血清蛋白电泳。醋酸纤维电泳时可显示 α_1 珠蛋白峰缺失或减低，再进一步可做特异性的免疫学分析（如放射免疫扩散法、电泳免疫分析等）。此外可测血清胰蛋白酶抑制活性。为了确诊为 α_1-AT 缺乏症，还需做 PI 定型检查。

（二）产前诊断

可通过脐静脉取胎儿血作 PI 定型检查，也可用绒毛及羊水细胞作基因分析。

【治疗】

用炔羟雄唑（danazol）治疗，可使肝细胞产生的 α_1-AT 增加，血浆中 α_1-AT 浓度也增加。此药为人工合成的类固醇类药物，但无雄激素的性能。43 例患者用 danazol 治疗一个月后，50%（主要为男性）血清 α_1-AT 浓度上升，有效地防止了肺及肝的损伤。但 19% 表现有肝转氨酶升高的副作用。

α_1-AT 补充治疗：静脉输入正常人血浆或血浆制品可补充 α_1-AT，使弹性蛋白酶与蛋白酶抑制剂之间恢复平衡。输入适量的 α_1-AT，使之达到呼吸道上皮细胞及肺泡间质液中，可达到这一目的。一次输入足够量，可维持有效抑制作用达一个月之久。近几年来重组 DNA 技术的发展，可从大肠杆菌及酵母中产生大量正常人 α_1-AT 用于治疗。可减少使用血浆或血浆制品及与之相关的感染问题。

第三节 肺泡微结石病

肺泡微结石病（pulmonary alveolar microlithiasis）是肺泡内存在弥漫性分布的含钙、磷的微细结石。此病罕见，致病因素尚不清楚。钙代谢正常。1918 年首先由 Harbitz 报道，迄今国内外已有几百例报道。

【病理】

可见肺泡内沉积许多微细结石（称为钙球）。切面见沙样颗粒，呈弥漫性分布，以肺底部最多，直径 0.02～3mm。肺泡壁常正常，晚期患者可见有白细胞侵润及纤维化。

【遗传学】

本病有明显的家族倾向，多数为同胞。国外报道同胞中有患者的占 62.3%。国内报道的 48 例中，有家族性者 34 例，占 70.8%。有的家系为近亲结婚。本病为常染色体隐性遗传。

【临床表现】

多数患者早期常无临床症状，常因其他原因作胸部 X 线检查时偶尔发现。大部分患者于 40 岁左右得到诊断、个别病例发现于早产婴儿或 90 岁时。男女患病率无显著差异，疾病呈慢性进行性，早期常表现为轻度干咳、气短，体检正常或有时于肺底可闻捻发音。多年以后有的会出现呼吸衰竭及肺心病。多数早期患者肺功能正常。主要改变为逐渐出现的限制性通气功能障碍。在无呼吸道阻塞情况下，肺量及肺活量减低。在休息状态时，动脉氧分压（PO_2）常正常，但肺泡动脉氧分压差（A-a）PO_2 增加及弥散能力减低。（A 代表肺泡，a 代表小动脉）。

【诊断与鉴别诊断】

胸部 X 片表现具有特征性，主要为两肺均匀散布的无数细微砂粒状阴影，边缘锐利但不规则，直径小于 1mm。以中、下肺野明显，也可融合成均匀一片，呈毛玻璃状。若临床症状不明显，而胸部 X 线具有上述特征性改变，病情进展慢，结合家族史，无粉尘接触史，可诊断本病。可进一步查痰中结石。肺活检有助于确诊。本病应与粟粒性肺结核、肺含铁血黄素沉着症、尘肺、钡尘肺、锡尘肺鉴别。

【治疗】

无特效疗法。对症治疗可减轻症状。

第四节 肺泡蛋白沉积症

肺泡蛋白沉积症（pulmonary alveolar proteinosis 简称 PAP）是由于富含磷脂的蛋白质沉积于肺泡及细支气管，影响了肺泡与血液间氧的转运。此物质 PAS 染色阳性，不易溶解。患者主要症状表现为运动性呼吸困难，有的有低氧血症。此病于 1958 年由美国病理学家 Rosen S.H 等报道，他认为此病系环境中某种因素所致。现已肯定，吸入高浓度矽尘可以致病，属职业性呼吸系疾病。但在未接触过矽尘的 PAP 患者中，其病因尚未弄清。本病多见于成人，常为特发性。但也有婴儿、儿童患者的报道，家系中同胞常多人发病。

【发病机制】

关于肺泡中沉积的蛋白质来源的假说有：

1. 通过蛋白质沉积物化学成分的分析，发现它类似表面活性剂。在正常情况下，肺泡细胞分泌一种含磷脂的表面活性剂，使肺泡表面张力减低，从而有助于维持肺组织的弹性。因此推测是由于肺泡细胞分泌的表面活性物质过多，不能再吸收所致。

2. 肺泡灌洗液中的物质经电镜检查可见肺巨噬细胞的胞浆中有许多薄层状小体，最后巨噬细胞破裂，释放大量蛋白质，贮积于肺泡中。

3. 吸入外源物质的反应。本病影响肺泡表面，不仅引起表面活性物质分泌过多，而且回吸收减少。这些现象可能为吸入外源物质的反应。

【遗传学】

已有多篇报道，婴儿或新生儿患者的家庭中，有同胞患病。有的患儿的双亲为近亲。因此部分病例可以肯定为常染色体隐性遗传病。

【临床表现】

主要症状为运动后气短。有时有轻咳，有低氧血症者，常伴有体重减轻。有的有杵状指、紫绀或视网膜出血。休息时呼吸正常，胸部阳性体征少，肺底有时可听到少量细啰音。若听到大量湿啰音者应考虑有继发感染。X 线胸片示双肺有相同的侵润病变，肺门阴影重，外侧较轻。有的患者经肺灌洗后两肺阴影消失。

肺功能检查的特点为 CO 弥散容量 DLco 及每升肺泡容积的 CO 弥散容量 DLco/VA 均减低，提示肺泡与毛细血管间的气体交换受阻。动脉氧分压 PO_2 降低，但 pH 正常，表示有慢性呼吸性碱中毒。

【诊断】

许多肺部疾病都表现有气短及胸片中肺部侵润改变。一般胸片常不能作出诊断。放射性同位素镓（^{67}Ga）的肺部扫描有助于鉴别。这是由于 PAP 肺泡中的蛋白质物质不能摄取同位素镓，而肺炎等的炎性渗出则可以。确诊可通过检查肺灌洗液或支气管镜检查时取肺活检。PAP 患者肺灌洗液呈乳白色，镜下可见到大量的碎片，巨噬细胞的胞浆 PAS 染色阳性。在电镜下可见大量薄层状小体与磷脂形成的螺旋。因此对不发热的患者，胸片上显示有肺门侵润阴影，而无明显体征时，鉴别诊断时应考虑此病。

【治疗】

肺部灌洗是唯一有效的治疗措施

【预后】

成人患者若能早期诊断，经肺部灌洗治疗，预后较好。婴儿及儿童期发病的，预后较差。

第五节　原发性自发气胸

自发气胸可分原发性和继发性两种。原发性自发气胸（primary spontaneous pneumothorax）是指用常规方法检查不能发现肺部有明显病变的气胸。是气胸中最常见的一种。在美国平均每年每 10 万男性中有 7.4 人发病，女性 1.2 人发病，男女发病比例约为 6∶1。多发生于 20～40 岁健康人。症状以突然出现胸痛和呼吸困难为特征。本病有家族聚集现象，属常染色体显性遗传。

【发病机制】

通过胸腔镜和开胸检查，发现此病是由于肺尖胸膜下小疱（bleb）或肺大疱（bullae）破裂所致。胸膜下小疱是由于肺泡破裂形成的气疱，位于脏层胸膜和肺表面之间，而肺大疱是肺泡过度膨胀，穿破肺泡隔，与相邻的肺泡融合而产生的。发病的确切机制尚不十分清楚，可能是由于肺泡壁弹力纤维的先天缺陷所致，也可由于细支气管炎症使管腔狭窄，起着单向活瓣作用，导致肺泡过度充气和肺泡壁破坏，易形成弥漫性小疱或肺大疱。当疱内压力逐渐增加，最终使小疱或大疱破裂，引起气胸。吸烟与本病有密切关系，患者中有 92% 吸烟或过去曾吸过烟。本病易发生于细长体型的青年男性。细长体型的人胸腔相对长，肺尖的肺泡承受更大的扩张力，是形成小疱的原因。

【遗传学】

本病有家族倾向，呈常染色体显性遗传。它也是遗传性结缔组织病的一种合并症，尤其在马凡综合征及 Ehlers-Danlos 综合征可见此合并症。α_1-抗胰蛋白酶缺乏症合并肺大疱时也可发生气胸。具有 HLA A_2B_{40} 单体型的人易发生气胸。

【临床表现】

见第 11 篇第 35 章自发性气胸

第六节　遗传性出血性毛细血管扩张症

遗传性出血性毛细血管扩张症（hereditary hemorrhagic telangiectasia，又称 Rendu-Osler-Weber 病），是一种先天性皮肤及粘膜血管畸形的疾病。临床上以反复出血及皮肤、粘膜毛细血管扩张为主要特征。有的可在内脏形成血管瘤或动静脉瘘。本病有 15% 合并有肺动静脉瘘；肺动静脉瘘病人有

半数合并有遗传性出血性毛细血管扩张症。

【发病机制】

本病的基本病变为全身毛细血管的局部扩张，并可形成血管瘤。这可能与先天性小动脉壁肌层薄弱或血管壁缺乏弹性纤维有关。病变的确切机制未明。

【遗传学】

本病为常染色体显性遗传，外显率为80%左右。男女比例为1.5:1。1944年Snyder及Doan报导一例纯合子，父母皆为本病患者，其子死产，内脏有广泛血管瘤性畸形。

【临床表现】

（一）皮肤及粘膜毛细血管扩张

为红色及紫红色斑痣样皮疹，呈网状或蜘蛛状，压之褪色。最多发的部位为舌尖及唇粘膜，也可发生在面部、结膜、耳廓、鼻腔、口腔、胃肠道、膀胱粘膜。这些部位的出血是主要的问题。也可出现于躯干、四肢及指（趾）甲床等处。

（二）血管瘤及动静脉瘘

可出现于肺、肝、脑、肾等器官。肺动静脉瘘可构成右至左的分流。分流程度取决于瘘的大小与数量。少量分流在运动后才显出低氧血症。较大分流，即使吸入纯氧，也不能使低氧血症得到纠正。分流量达到20%～30%以上则症状明显。大部分成人患者无症状，至40～60岁才出现症状，有的患者在幼年时可突然发生肺功能衰竭。

呼吸困难及气短是最常见的。最先出现运动后呼吸困难，病情发展后则为休息时呼吸困难。直立或坐位会使气短加重，而平卧时则可减轻，称直立型低氧血症。由于患者处于直立位时，受地心吸力，肺血流量通过动静脉瘘增加，加重动脉低氧血症。而平卧时则减轻。吸氧可减轻缺氧症状，但患者仍有换气过度。

咯血为次常见的症状，也可出现于无症状患者。虽然常见，但很少危及生命。也可发生大量咯血。此外有发绀、杵状指（趾）、鼻衄等。胸部听诊时，病变附近胸部有收缩期血管性杂音，于吸气时更响。病变破裂至胸腔可引起血胸。并发肺动脉高压时间较长者，可致右心受累。肝脏的血管瘤及动静脉瘘可致肝肿大，甚至肝硬化。颅内发生血管畸形时可有头痛、眩晕、复视及感觉异常等症状。

（三）出血

出血常为促使患者就诊的症状。以鼻衄最多见。于儿童期可反复发生，但多不被注意。其次为胃肠道出血，多为难以诊断的慢性出血，偶尔也有大出血者。其他如舌、口腔、牙龈等粘膜也可发生出血。

【诊断与鉴别诊断】

根据典型的皮肤粘膜病变、反复鼻衄史及家族史即可确诊。胸部平片可发现肺内血管瘤，呈均匀的圆形阴影；肺血管造影除可发现细小病变外，还可确定动静脉瘘的位置。

本病有反复出血的症状，故须与其他出血性疾病进行鉴别。做有关的出血、凝血机制检查，有助于鉴别诊断。有肺动静脉瘘的患者须与肺静脉曲张鉴别。后者为良性肺血管畸形，主要表现为咯血。肺血管造影可见曲张部位的静脉相，而肺动静脉瘘则容易见到病变在动脉相。肺动静脉瘘发绀明显时，须与青紫型先天性心脏病和原发性肺动脉高压症相鉴别。

【治疗】

无根治方法，以保守对症治疗为主。

第七节 原发性肺动脉高压

原发性肺动脉高压（primary pulmonary hypertension, PPH）是一种原因不明，毛细血管前肺小动脉压不同程度增高的疾病，表现为广泛的肺小动脉硬化和丛状病变，继发右心肥大。休息时，平均肺动脉压超过3.33kPa（25mmHg）或在运动时，平均肺动脉压超过4.0kPa（30mmHg）时，称为肺动脉高压。诊断原发性肺动脉高压，须排除其他原因的肺实质性疾病，如慢性气流阻塞，严重通气不足、左心室衰竭及先天性心脏病有心内分流所致的肺动脉高压。本病可发生在任何年龄，以青年人多见。成年女性多于男性，女：男为2:1，16岁以下男女发病率相等。发病率在心脏病患者中占0.17%～2.5%。

【发病机制】

病因不明，由于广泛的肺细小动脉硬化，狭窄或闭塞，肺循环阻力增大，导致肺动脉高压。肺动脉高压早期，右心室功能代偿，右心室肥厚。随病情进展，超过了右心室的负荷量，造成右心室扩张，排血量下降，右心房也扩大，最终导致右心衰竭。由于广泛的肺细小动脉管腔狭窄，血管床减少，肺微血管血流充盈不足，影响正常气体交换，弥散功能下降，动脉血氧分压轻度降低。由于慢性缺氧引起的过度通气，可出现轻度的呼吸性碱中毒。肺泡气与动脉血二氧化碳分压差可能超过0.7kPa（5mmHg）。

很多证据表明，PPH的原始损伤位于肺血管内皮细胞。PPH患者内皮细胞代谢功能异常，由内皮细胞释放的内皮舒张因子（EDRF）为一强效血管舒张剂。内皮细胞还能合成强效血管收缩肽，即内皮素（endothelin）。当EDRF和内皮素的释放失去平衡，可引起肺血管收缩及肺血管壁结构变化。

1973年Inglesby等发现患者抗纤维蛋白溶酶升高。曾有人推测，反复的肺部小栓塞形成及纤维蛋白溶酶降低是本病发生的基础，但尚未证实。

【病理】

早期可见肺动脉中层增厚及肺小动脉的肌化（muscularization of arterioles），此种改变在儿童期尤其明显。肺动脉内膜增生及层状内膜纤维化，使肺动脉呈洋葱样，此种病变在成人比儿童明显。内膜增生可导致血管腔狭窄甚至闭塞，肺循环阻力增大，继之血管扩张。某些区域血管呈局限性扩张，形成了典型的丛状病变，血管壁仅由一层薄的弹力膜构成，有的类似海绵状血管瘤。

【遗传学】

有家族聚集倾向，有的家系中至少在两代人中均有患者。某些家系中有父传子现象，故可排除X连锁遗传。遗传方式为常染色体显性遗传，不完全外显。

【临床表现】

见第11篇第21章 肺动脉高压

（施惠平）

参考文献

1. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man. 9th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1990
2. 杜传书，等. 医学遗传学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，1992
3. 陈士葆. 遗传与消化、呼吸系统疾病. 北京：科学出版社，1990
4. Murray JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: Saunders, 1988
5. Scriver CR, et al. The Metabolic Basis of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill Information Services, 1989
6. 吴俊秀. 纤毛无运动综合征. 国外医学. 呼吸系统分册，1989，9(4):186
7. Ying QL, Liang CC. Allelic freqnencies of plasma alpha-1-antitrypsin in Chinese. Sci Sinica, 1984. B27:161
8. 张贯寅. α_1抗胰蛋白酶缺乏症. 国外医学. 遗传分册，1984，7(6):11
9. 于世辉，等. α_1抗胰蛋白酶遗传多态性及其与疾病的关系. 遗传与疾病，1989，6(4):193
10. 于世辉，等. α_1抗胰蛋白酶遗传变异型的研究. 遗传与疾病，1990，(7):65
11. 王 琳，等. 肺泡微石症一例20年临床追踪观察. 中华结核和呼吸系疾病杂志，1985，8(3):164
12. 周翠兰，等. 肺泡微石症二例报告并综合国内35例分析. 中华结核和呼吸系疾病杂志，1985，8(5):293
13. 张广宇. 肺泡蛋白沉着症. 国外医学. 呼吸系统分册，1991，11(1):16
14. 刘吉煌. 原发性肺动脉高压. 国外医学. 呼吸系统分册，1988，8(1):15
15. Dinh Xuan（吴康健译）. 原发性肺动脉高压的诊断及内外科治疗. 国外医学. 呼吸系统分册，1991，11(1):142

第四十二章　慢性呼吸衰竭

【定义】

呼吸衰竭是由于各种原因引起呼吸生理过程发生变化而引起的低氧血症，伴或不伴高碳酸血症，从而导致机体一系列生理功能和代谢紊乱的综合征。在海平面或接近此大气压下，静息时吸入室内空气，如动脉血氧分压（PaO_2）低于8kPa（60mmHg）或动脉二氧化碳分压（$PaCO_2$）高于6.67kPa（50mmHg）时可诊断为呼吸衰竭。因为PaO_2低于8kPa时才会明显兴奋呼吸中枢，而$PaCO_2$高于6.67kPa时病人才会感到明显不适。不过在慢性呼吸衰竭时由于病情为逐步进展，病人也逐渐适应，常于$PaCO_2$高于8kPa时才会发生症状，故有人认为慢性呼吸衰竭时$PaCO_2$应高于8kPa为标准。从临床角度来看，个体对缺氧或二氧化碳潴留的感受不同，难以从病人的症状上划出诊断呼吸衰竭的界线，故呼吸衰竭的精确诊断主要依靠动脉血气分析，而非依靠床边检查资料。

呼吸衰竭可分为急性和慢性两类，急性呼吸衰竭主要指原来肺部正常，由于某种原因，如外伤、休克、电击、溺水、中毒、严重感染以及各种危、急、重症等引起的呼吸衰竭，起病急骤、死亡率高。必须及时抢救方有可能挽救生命。常见者如急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。慢性呼吸衰竭则常是在原有肺（胸）部疾病基础上，病情逐渐发展而来。由于病情进展慢，有时虽然PaO_2已下降或$PaCO_2$已上升，但患者通过代偿、适应，仍然能从事轻的工作或生活自理时称代偿性慢性呼吸衰竭。当突然出现了致病诱因，如呼吸道感染、哮喘发作等，使病情急剧加重（急性发作），失去代偿能力时称失代偿性慢性呼吸衰竭。本章将重点论及慢性呼吸衰竭。

【呼吸衰竭的分型和发病机制】

只有缺氧，不伴（或很轻）二氧化碳潴留者也称Ⅰ型呼吸衰竭，此型没有明显的通气不足，故能够排除机体产生的二氧化碳，但当某些气体交换单位得到的血流灌注多于匹配的肺泡通气量时，即通气/血流灌注（$\dot{V}_A/\dot{Q}$）比值明显低于0.8时，静脉血得不到充分的氧合进入左心，就会产生动脉低氧血症。这是严重缺氧的最常见原因，经吸氧后较易加以纠正。“单纯的”通气-灌注失衡时虽然也可引起二氧化碳升高，但升高的二氧化碳将刺激外周和中枢的化学感受器，使肺泡通气量增加，结果，$PaCO_2$又降至正常。肺的气体弥散面积减少（如肺实质病变、肺气肿、肺不张等）和弥散膜增厚（如肺间质纤维化、肺水肿等）均可引起氧的弥散障碍而缺氧（如病人安静时可能没有明显的缺氧），而二氧化碳的弥散能力是氧弥散力的20倍，故仍可排出，一般不会引起二氧化碳的潴留。血流由右向左分流常见于肺泡萎陷（如肺不张）或肺泡充满液体物质（如肺水肿、肺炎、肺泡内出血等）的患者病变部位失去通气，而血流灌注仍存在，与通气-灌注不相匹配相类似，可引起缺氧而不伴二氧化碳潴留。吸入含氧量低的气体或因故耗氧量增加（如寒战高热、失眠、呼吸功增加以及心理因素等）时也可加重缺氧，而不增加二氧化碳潴留。

缺氧并伴二氧化碳潴留者也称Ⅱ型呼吸衰竭，除上述因素引起缺氧外，肺泡通气明显不足是二氧化碳潴留的主要原因。因为当肺泡通气是正常时，如前述，即使CO_2生成增加也可通过增加通气量而加以排除，当因病而肺泡通气不足以排除同一时期所产生的CO_2时$PaCO_2$即增加，导致Ⅱ型呼吸衰竭，这是慢性呼吸衰竭常见的类型。

临床上可能看到血气分析报告只有二氧化碳潴留而没有明显缺氧的病例，这多半是Ⅱ型呼吸衰竭患者经给以高浓度氧吸入后缺氧得以纠正，而肺泡通气没有改善。缺氧纠正后，缺氧时对颈动脉体（窦）和主动脉弓的化学感受器的刺激消失，此时慢性二氧化碳潴留（高碳酸血症）对化学感受器的刺激反应已不敏感（麻醉），于是对呼吸的化学调节全部消失，肺泡通气量进一步下降，动脉血二氧化碳潴留反而加重。这是不正确给氧的医源性病态，并非慢性呼吸衰竭的自然病理过程中的一个类型，人体对此化学调节（低O_2和高CO_2）的通气应答有较大的个体差异，应加注意。

【慢性呼吸衰竭的病因】

能导致慢性呼吸衰竭的疾病通常是支气管-肺疾病所引起。慢性阻塞性支气管炎、肺气肿是最常见的病因（笼统称作“慢性阻塞性肺疾病COPD”），加上慢性支气管哮喘、重症支气管扩张症等约占慢性呼吸衰竭病因的80%以上。在此疾

病的基础上常可因继发感染或变态反应而发生急性发作，使原有的慢性呼吸衰竭进一步加重，具有十分重要的临床意义。其他导致慢性呼吸衰竭的疾病包括：肺实质浸润性疾病（如肺部严重感染、结节病、尘肺、弥漫性肺间质疾病、慢性外源性过敏性肺泡炎、肿瘤等）、胸壁和胸膜疾病（如脊柱严重弯曲畸形、大量胸膜腔积液、气胸以及广泛胸膜增厚、外伤、多发性肋骨骨折等）、神经肌肉系统疾病（如累及脑、神经通路、呼吸肌疾病等），此外还有我国较少见的病因肺血管性疾病（如肺血管炎、血栓栓塞等）。近年来发现睡眠呼吸暂停综合征的病例逐步增加，不但肥胖者、老年人中多见，即使不太肥胖、年轻者，甚至儿童中也时有发生。在临床上常见病人夜间憋气惊醒坐起而被疑为“冠心病”者中，有不少人乃睡眠呼吸暂停所致，严重时可引起慢性呼吸衰竭。

【呼吸衰竭对人体的影响】

（一）缺氧的影响

在供氧不足时组织细胞通过增强利用氧的能力和增强无氧酵解过程以获取能量，但呼吸衰竭时无氧酵解过程增强的同时可造成乳酸堆集，引起代谢性酸中毒。PaO_2 低于 4kPa 时能损伤细胞膜、线粒体和溶酶体，使代谢变化更加复杂化。慢性缺氧常可导致氧自由基生成增加，清除氧自由基的超氧化物歧化酶（SOD）则减少，这也是造成许多脏器损害的因素。机体对缺氧的耐受性取决于重要的生命器官（脑、心脏）的需氧量和肺、心脏及造血系统的代偿能力（增加供氧）以及组织利用氧的能力。慢性缺氧可使上述代偿能力增强以增加对缺氧的耐受力。

1. 缺氧对脑的影响　脑是耗氧量最高的器官（约占全身耗氧量的 25%）对缺氧十分敏感，特别大脑皮层缺氧时脑细胞代谢立即发生障碍，神经传导也失灵。细胞内外电解质平衡紊乱，加上酸性代谢产物增加引起脑肿胀和水肿，压迫血管，血流更减少，进一步加重缺氧。严重时可产生脑疝而危及生命。另外脑的微血管通道狭窄或阻塞可引起循环障碍。脑缺血缺氧后产生大量氧自由基，进一步损害脑细胞，甚至引起脑细胞溶解。缺氧时为了代偿也可使脑血管扩张以减少脑循环阻力，增加血流量，但严重缺氧时血流量是减少的。缺氧时病理解剖变化主要是神经细胞肿胀、淤血和出血、神经细胞增生浸润。

2. 缺氧对循环系统的影响　一般认为缺氧时血压上升、心率加快、心排出量往往下降。绝大多数病人会出现心律失常。缺氧时肺小动脉收缩，阻力加大，肺动脉压上升，久之可导致肺原性心脏病。然而缺氧时人类的血管反应性有强有弱，因而肺血管的收缩并非一致。缺氧的早期或呼吸衰竭的缓解期肺动脉高压是可逆的，但缺氧数小时后即可开始出现肺血管的结构重组。慢性缺氧时肺动脉的内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞均可增殖和肥厚（表皮生长因子可能参与这一过程），非肌性动脉也可变成肌性动脉。小动脉中层肥厚和肌化，管腔变窄，管壁增厚，使肺动脉压更加上升，甚至使用扩管药物肺动脉压也难以下降。缺氧时肺及肺血管的 β_2 受体作用下降，β_2 受体的 mRNA 的表达也下降。最近我们在大鼠中还观察到缺氧时可通过抑制肺动脉内皮细胞的一氧化氮合成酶（NOS）活性及其 mRNA 基因转录明显降低，而在肺动脉高压的发病中起某种作用，这都说明肺动脉高压的形成有其分子生物学基础。缺氧还可能直接作用于肺血管平滑肌细胞膜而使其去极化，导致钙离子跨膜内流增加，引起血管收缩。也可能引起某些血管活性物质的形成和释放导致肺血管收缩，如白三烯、血管紧张素Ⅱ、5-羟色胺、前列腺素、组织胺、儿茶酚胺和心钠素等均可引起肺血管收缩。反过来我们也发现缺氧时大鼠肺神经内分泌细胞内降钙素基因相关肽（CGRP）含量增加，此物质可能降低缺氧性肺动脉阻力和压力，这可能是一种代偿保护机制，但如果用外源性 CGRP 作为药物给肺心病人静脉滴入时也可引起体循环血压下降和心率增加的不利作用。

3. 缺氧对呼吸系统的影响　PaO_2 降至 8kPa 以下时可通过颈动脉体（窦）和主动脉弓化学感受器反射性兴奋呼吸，吸氧后如 PaO_2 升至 8kPa 以上时此作用明显下降。慢性缺氧时此反射也会减弱。慢性阻塞性肺疾病患者的颈动脉体体积增大具有代偿意义，但长期慢性缺氧时其中嗜铬体为空泡所取代，失去了这一作用。长期缺氧时通气反应减弱也可以视为一种保护性反应，因为长期过度呼吸运动增加了耗氧量，加剧了机体氧的供求矛盾。

4. 缺氧对造血系统的影响　长期缺氧可致红细胞生成素增加促使红细胞增生（在我国此类现象较国外少见），加上血中免疫球蛋白及纤维蛋白原的增多，血管内皮细胞破坏引起血小板聚集，红细胞变硬而全血粘度增加等，可使血液呈高粘状态。严重时可发生血栓栓塞，甚至出现弥漫性血管内凝血（DIC）。缺氧还可导致红细胞免疫功能障碍，也值得加以重视。

5. 缺氧对肝脏、消化系统的影响　肝脏循环较丰富，但对缺氧较敏感。轻者血清谷丙转氨酶（SGPT）可增高，严重时可造成肝小叶中心肝细胞变性、坏死、空泡形成，甚至大块坏死。缺氧（加上 CO_2 潴留）可使胃粘膜细胞代谢和屏障功能发生障碍，导致胃粘膜糜烂、溃疡、出血。

6. 缺氧对肾脏功能的影响　单纯性缺氧对肾功能影响不明显，因为肾脏有强大的代偿功能，但伴二氧化碳潴留时则可受累。一般经治疗呼衰缓解后，肾功能可恢复正常。

7. 缺氧对呼吸肌的影响　呼吸衰竭时呼吸肌，特别是膈肌的疲劳，近十余年来方受到重视。缺氧（加上酸中毒、气道阻力、营养不良、内毒素等）使呼吸肌很易疲劳，收缩力下降，出现胸、腹呼吸矛盾运动，进一步加重肺泡通气障碍，形成恶性循环。我们在动物实验时发现慢性缺氧可使膈肌细胞琥珀酸脱氢酶活性下降，Ⅰ类纤维减少、线粒体肿胀变性，神经传导发生障碍。缺氧（或内毒素）还可使膈肌细胞产生氧自由基增多，超氧化物歧化酶（SOD）活力下降，进一步损害膈肌的收缩力和耐力。

（二）二氧化碳潴留（高碳酸血症）的影响

二氧化碳潴留时必须有缺氧存在，因而从临床角度上看两者对机体的影响难以绝然分开。另外高碳酸血症引起的机体变化不仅取决于 CO_2 过剩的量，还取决于 CO_2 潴留的速度。若 CO_2 缓慢上升，机体可发挥代偿作用，有时 CO_2 上升到“致死”水平，病人临床表现可能仍然很轻。现就较明确为 CO_2 潴留的影响分述如下：

1. 高碳酸血症对脑的影响　正常时脑脊液（CSF）的 pH、HCO_3^- 低于动脉血，而 CO_2 却高于动脉血。这是因为 CSF 中碳酸酐酶含量极少，不易形成 HCO_3^-，而 CO_2 却容易通过血脑屏障。$PaCO_2$ 上升时很快与 CSF 的 CO_2（$P_{CSF}CO_2$）达到平衡，使 CSF 的 pH 下降。另外可引起脑细胞功能和代谢紊乱，出现脑神经症状。高浓度 CO_2 具有麻醉作用。“肺性脑病”即主要是 CO_2 麻醉所致（当然还有缺氧、酸中毒等其他原因）。CO_2 潴留还可引起脑血管扩张，出现充血、水肿、颅内压增高等。CO_2 上升导致的呼吸性酸中毒，使 H^+ 向细胞内转移，加重脑细胞内酸中毒，导致中枢抑制，降低溶酶体膜的稳定性，释放出各种水解酶，一方面促使细胞死亡，另一方面作用于 γ-球蛋白，生成缓激肽，使血管对儿茶酚胺的反应降低，加重脑循环障碍，脑功能进一步受损。

2. 高碳酸血症对循环系统的影响　$PaCO_2$ 增高时心率加快、心搏出量增加、血压上升，这与刺激交感神经的间接作用和过度通气增加静脉回心血量也有关。$PaCO_2$ 严重增高时 pH 下降，心排出量反而减少，血压下降，甚至休克。酸中毒可引起肾上腺素释放，对心肌可有正性肌力作用，但严重时又可选择性阻断其对心血管的效应。H^+ 效应可竞争性抑制 Ca^{2+} 的内流以及心肌细胞浆网对 Ca^{2+} 的释放，使心肌收缩力进一步下降，轻时尚可通过儿茶酚胺增强心肌的作用所抵消，pH＜7.20 时就会导致心肌收缩力减弱，心搏量下降，机体更为缺氧。

3. 高碳酸血症对呼吸系统的影响　CO_2 是呼吸中枢兴奋剂，$PaCO_2$ 主要通过延髓，部分通过颈动脉体的化学感受器增加通气量。慢性呼吸衰竭时 $PaCO_2$ 缓慢上升，其增加通气的功能不如急性呼吸衰竭时明显。长期 CO_2 潴留时化学感受器的敏感性和反应性减退，甚至“麻醉”。有时 $PaCO_2$ 很高，而通气并不增加，与肺部病变严重、分泌物阻塞气道也有关，此时呼吸道阻力加大，呼吸肌负担过重而疲劳，应与前者相区分。

4. 高碳酸血症对肾脏的影响　如前述，缺氧伴二氧化碳潴留时肾功能才受影响。轻度 CO_2 潴留时扩张肾血管，增加血流量而促进利尿。$PaCO_2$ 过高时使肾交感神经兴奋，才导致肾损害。CO_2 潴留导致的呼吸性酸中毒使肾损害进一步加重。另外实验证明狗吸入 CO_2 两周后尿钙排泄增加，这是呼吸性酸中毒直接抑制肾小管的钙吸收所致，给鼠吸入 10% 的 CO_2 后肾的 3mRNA 带的水平成倍增长，这种适应性变化可能影响慢性高碳酸血症的肾脏酸化特性的增加。

5. 高碳酸血症对其他系统的影响　高碳酸血症对其他系统的损害，目前报道不多，尚待进一步研究。有报道称呼吸性酸中毒引起的电解质变化可影响神经肌肉的兴奋性。

（三）慢性呼吸衰竭对水、酸-碱平衡和电解质的影响

高碳酸血症直接导致呼吸性酸中毒。慢性呼吸衰竭时 CO_2 潴留经肾脏代偿调节，在一定范围内可保持 pH 值稳定。但超过机体的代偿能力时将使 pH 值明显下降而失代偿。缺氧又会引起代谢性酸中毒。慢性呼吸衰竭还可诱发低钠、低渗血症，这是由于缺氧和高碳酸血症可刺激垂体后叶释放抗利尿素、降低肾小球滤过率，影响肾素-血管紧张素系统，继发性醛固酮增多，严重干扰了水、钠代谢

过程。但又有 Varsano 等报道，呼吸衰竭时可产生一种内源性地高辛样免疫反应性物质（Digoxin-like immunoreactive factor）有利尿排钠作用。国内统计呼吸衰竭伴肺心病时低钾、低氯、低镁、低钙、低磷也很常见。有关其他稀有元素，如铜、锌、硒等的变化也有报道，但仍待进一步证实。

【慢性呼吸衰竭的临床表现】

慢性呼吸衰竭时患者常已有原发疾病存在，呼吸衰竭的症状与原发病的症状混合存在，不易分清。慢性呼吸衰竭失代偿期病人的主要临床表现如下：

1. 呼吸困难　呼吸衰竭时常见有呼吸困难，表现为呼吸节律和频率的变化，点头和提肩呼吸。但呼吸困难时并非一定有呼衰，例如高度肺气肿时点头和提肩呼吸很明显，并不伴呼衰；相反，呼衰时不一定表现为呼吸困难，例如中枢神经药物中毒时呼吸常均匀而缓慢。

2. 紫绀　这是缺氧的典型症状。当毛细血管的还原血红蛋白高于每升 50g 时在口唇、粘膜和甲床处易看到紫绀。因此同样缺氧水平下血红蛋白愈高（如前述慢性呼吸衰竭时常有高血红蛋白症存在）愈易看到紫绀。相反，贫血时虽有缺氧也可能看不到紫绀。

3. 神经精神症状　如前述二氧化碳潴留以及缺氧会使中枢神经功能紊乱。轻者有智力和定向功能障碍以及血管扩张性头痛。重者可出现二氧化碳麻醉状态-“肺性脑病”，神志淡漠，肌肉震颤、抽搐，甚至嗜睡、昏迷。早期也有出现兴奋症状者，可被误诊为精神病发作，虽较少见，但应注意。

4. 循环系统症状　早期可出现心动过速、血压升高、严重时血压可下降，甚至休克。各种心律失常也常见，伴发肺动脉高压和肺心病时有相应的症状。

5. 消化和泌尿系统症状　呼吸衰竭可引起多脏器功能衰竭，常见有肝、肾功能障碍。如 SGPT（ALT）升高、消化道出血、溃疡、尿毒症、蛋白尿等，甚至有报告内分泌异常者（如 T_3 下降），但这些变化多是可逆的。呼吸衰竭缓解后恢复正常。

【慢性呼吸衰竭的治疗原则】

慢性呼吸衰竭的治疗首先是治疗原发疾病，而呼吸衰竭本身由于病情轻重不一，并发症多少各异，十分复杂，所以说呼衰的治疗是一门“艺术”。不但应当知道其治疗原则，还应当熟悉其治疗机制、各种仪器的操作方法、各类治疗之间如何配合，并监测好病人对治疗的反应，随时纠正治疗方案，精益求精才能达到最佳效果。

（一）给氧

慢性呼吸衰竭时由于常伴有原发肺部疾病，特别是慢性阻塞性肺疾病，几乎均伴有肺泡通气不足和通气-灌注失调。此时往往高碳酸血症尚不足以致死时缺氧即可能危及生命。因此给氧是首要治疗。鉴于给氧过度可削弱缺氧刺激化学感受器对呼吸中枢的反应，而此时 CO_2 常已达“麻醉”量，故一般给氧以维持 PaO_2 在 6.67～8kPa 的水平为宜，否则可致 $PaCO_2$ 进一步升高，而通气反而下降（参阅氧疗章）。

（二）建立人工气道和辅助通气

慢性呼吸衰竭，特别是慢性阻塞性肺病患者，常反复发生呼吸衰竭，是否应采取气管切开和人工辅助通气尚有争论。然而经鼻给氧和一般措施后仍不能改善而危及生命时应设法进行人工辅助通气。如患者不能耐受气管插管时可给以镇静剂。经过此人工气道既可接通人工通气设备，又可便于清除气道分泌物。目前采用的中性塑料导管带有低压气囊，可插入气管连续应用数周而不易引起气道损伤。一般经人工辅助通气后可迅速改善病情，但一般也不宜将很高的 $PaCO_2$ 立即降至正常水平，应在第一、二日，$PaCO_2$ 渐次下降，否则将遭致碱中毒。病情好转后试用间歇指令通气（IMV）以适应患者自主呼吸的恢复。准备脱机前 12 小时即应禁用镇静剂。近年来应用双相气道正压（biphasic positive airway pressure，BiPAP）通气技术，不需插管或气管切开，用特制的鼻罩经鼻进行人工辅助通气取得了一定疗效，病人易于耐受，便于经口腔服药、进饮食，颇受欢迎，但重症呼吸衰竭时效果仍不够理想，需进一步改进。如已进行气管插管或切开者因吸入气体绕过具有湿化功能的鼻咽部，应对吸入气体进行加温湿化饱和以防气道粘膜干燥、结痂和纤毛系统受损。另外人工通气时胸腔压力增高，阻碍静脉回流、血容量不足时应补容后再用。伴心衰者也应注意。（人工辅助通气的具体方法将详另章）

（三）保持呼吸道通畅

慢性呼吸衰竭时常因痰液增加、气道水肿和支气管痉挛而气道阻力很大，只有尽可能保持其通畅才能减轻气道阻力，改善肺泡通气和通气-灌注平衡，增加换气效率。一般应用的祛痰剂很少经过客观地科学地被证明确切有效。超声雾化吸入药物时由于易导致“院内”感染和缺氧加重也应慎用。目前认为应用抗微生物药物控制感染性分泌物，通过

静脉给以充分而又不过量的液体是更为有效的措施。室内要保持40%～50%以上的湿度。物理治疗师进行捶胸拍背也许有助于痰液松动而排出。严重痰液潴留于气道而无力咳出时，有经验的医技人员可间断经鼻、气道吸出分泌物。慢性呼吸衰竭时常可伴有或多或少的支气管痉挛存在，治疗方案中应包括支气管扩张剂，此时哪怕只能增加百分之几的通气量，对于呼吸衰竭的患者来说也是十分宝贵的。特别是有哮鸣音存在时应静脉给以糖皮质激素。尽管有一些干鸣音是不可逆的，但开始治疗时无法判断其不可逆性。Thompson等认为倍氯米松（beclomethasone）气雾剂吸入有助于改善慢性支气管炎的气道阻塞。另外还可辅以 β_2 受体兴奋剂和茶碱类药物。具体用法参考支气管哮喘一章。

（四）抗感染治疗

慢性呼吸衰竭急性发作时往往是呼吸道感染所诱发，或者即将会继发感染，故应常规地给以抗感染治疗。理论上应根据微生物培养和药物敏感试验选用抗微生物药物，但一则时间不能等待，二则由于技术原因培养结果仍需结合临床资料作出合理的判断，故可先行痰液革兰染色检查，此时虽不能确认细菌的种类，但大致上可以及时帮助判断以哪类细菌为主。另外还可根据发病时间长短、治疗经过等来估计感染的病原体。例如气候变化时常由病毒感染诱发，若干天后可能转变为细菌感染。院外感染以肺炎链球菌、流感嗜血杆菌多见，肺炎杆菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌为次。近年来支原体、衣原体、军团菌也有增多趋势。住院后（特别是年老体弱的患者）感染相对以革兰阴性杆菌为主，此外还有真菌、厌氧菌等。二种以上病菌混合感染也不少见。过去已用过很多抗生素者耐药菌不断增加，这些都是选用药物时应加以考虑的。同时还要考虑各种药物的药代动力学特性和可能产生的副作用以及药物价格和慢性呼吸衰竭反复发作今后如何用药问题等。目前存在滥用、多用、长期用强力广谱抗生素的现象，常可引起二重感染，特别是真菌（白色念珠菌等）感染，若不及时处理可危及生命。近年来通过医疗器械（如人工通气装置、雾化吸入器等）引起绿脓杆菌感染增多，尤应警惕。具体用药方法参考有关肺部感染疾病专章。

（五）呼吸兴奋剂的应用问题

轻症呼吸衰竭患者应用呼吸兴奋剂时可能改善通气情况，重症患者往往由于分泌物的堵塞，气道炎症水肿等，单纯兴奋呼吸运动，增加呼吸肌做功和耗氧，并不能提高多少肺泡通气量，故反而有害，多不主张广泛应用。目前应用新药烯丙哌三嗪（almitrine，Vectain 50～100mg，2～3次/d）似乎好一些，但易引起气促，以小剂量为宜。吗吡啉酮（Doxapram 140mg稀释后静脉滴注，2～2.8mg/min）也可兴奋颈动脉感受器兴奋呼吸。这些也只能试用，如2～3天内无效即应停药，以免徒增负荷。

（六）控制心衰的治疗

慢性呼吸衰竭患者常并发肺心病，右心功能失代偿，引起大循环淤血。大多数病人通过卧床休息、给氧，并对基础疾病进行治疗（如抗感染等）即可出现利尿效果。应用利尿剂可更快地减轻水肿，有利于改善症状。一般开始从小剂量口服利尿剂为好，严重水肿时方用快速利尿剂，大剂量利尿剂（如速尿等）可使肾脏丢失过多的氯、钾离子，使原有的酸-碱失衡进一步加重，引起医源性代谢性碱中毒，更为危险。慢性呼吸衰竭时的肺动脉高压可否通过血管扩张剂降低压力，减轻右心负荷，目前尚处于研究阶段。例如苄胺唑啉、硝苯吡啶以及硝普钠等虽可降低肺动脉压，但常同时也降低体动脉压，有时阻滞了钙通道后却又降低了呼吸肌的收缩力，也不太理想。国内有报道川芎嗪、当归等有降低缺氧性肺动脉高压的作用，也可试用。近来报导内原性血管内皮舒张因子（endotholium-derived relaxing factor，EDRF）主要成分一氧化氮（NO）有良好地松弛缺氧性肺血管作用而降低肺动脉阻力和压力。我们在大鼠实验和临床观察中，发现吸入40ppm NO后立即可出现疗效，但作用时间较短。有人报告临床长期小量应用（一个月以上）也未见明显毒性作用。其机制是NO进入肺循环后激活血管平滑肌细胞膜上鸟苷酸环化酶，生成环磷鸟苷，或降低细胞内钙离子而舒张平滑肌所致。NO与血红蛋白结合后迅速灭活（3～5s）故选择性好，对体动脉压无影响。目前对NO的作用尚未完全明了，只能在有条件的单位研究试用。慢性呼吸衰竭时还可能存在左心功能不全，应用强心甙时要慎重。因为慢性呼吸衰竭时常伴有酸-碱平衡失调、电解质紊乱，加上心肌缺氧等，极易发生洋地黄中毒。呼吸衰竭时出现心律失常，一般经纠正呼吸衰竭后可自行消失，严重心律失常时可按常规进行处理。

（七）纠正水、酸-碱平衡失调和电解质紊乱

慢性呼吸衰竭时水、酸-碱失衡和电解质紊乱十分复杂，除上述 CO_2 潴留直接引起呼吸性酸中毒；缺氧可导致代谢性酸中毒外，治疗不当时使之

更加复杂化。例如过度限制水钠输入并快速利尿可在水肿的基础上又出现失水、降低血管内容量，并导致电解质丧失。过度人工通气又可导致呼吸性碱中毒，在同一患者身上可以出现二重、甚至三重酸-碱平衡失调和多种电解质紊乱，成为临床上一大难题。

呼吸性酸中毒时主要依靠积极改善肺泡通气，不宜输入碳酸氢钠，它可分解出更多的二氧化碳，反而加重呼吸性酸中毒，尤其因为 CO_2 易进入脑脊液，而 HCO_3^- 则不易进入，这将加重中枢的酸中毒。同样当并有代谢性酸中毒时也只有pH值降至7.20以下，危及生命时方可考虑补碱，而且只能用少量碳酸氢钠使pH升至7.20以上，能耐受的水平即可。有学者认为三羟基氨基甲烷(THAM)可与 CO_2 结合成重碳酸盐，使 CO_2 下降，pH上升。但大量应用时副作用也多，也不宜多用。慢性呼吸衰竭时如正确应用人工辅助通气，一般不会造成呼吸性碱中毒。代谢性碱中毒则常因快速利尿、过度输碱，或辅助通气时使 $PaCO_2$ 下降过快，而 HCO_3 来不及由肾脏排出所致。治疗上，首先纠正上述错误的措施，然后补充足够的氯化钾。严重代谢性碱中毒时每天需补充氯化钾6g左右，需定期监测下确定其剂量。由于钾离子的细胞内外平衡需数日才能完成，故不能依据血清钾测定值正常即停药。病人不能进食时还需补充钙、镁、磷等。如以低氯性碱中毒为主可补以氯化钠、氯化钙。如代谢性碱中毒十分明显可慎重考虑后给以精氨酸、氯化铵等。三重酸-碱失衡多为治疗不当所致，时间短暂，改变治疗措施后一般可缓解。

慢性呼吸衰竭诱发肺心病心力衰竭时虽应限制输液和钠盐，水肿时还应利尿。但据国内统计资料此时患者尽管仍有水肿，但血容量仍不足，甚至有脱水现象者也不鲜见（因为患者常进食少、出汗多、呼吸频数呼出水分多和用利尿剂而丧失水和盐），故不可过分限水限钠。应根据出入水量补充适当的液体和钠盐。此外，据国内大量病例分析，呼吸衰竭伴肺心病心力衰竭时常见的电解质紊乱顺序为低氯、低钾、高钾、低钠、高钠、低镁、低磷、低钙等。换言之电解质偏低者多，偏高者少，应注意补充。

（八）慢性呼吸衰竭的其他治疗

1.镇静剂的应用　众所周知，镇静剂可能抑制呼吸中枢、降低通气量，甚至认为较安全的水化氯醛、安定等药物也有致死的报告。若患者出现狂躁时应排除代谢性碱中毒的存在，必须应用镇静剂时应作好人工辅助通气的准备。如人工辅助通气不能与患者自主呼吸同步时可用镇静剂或肌肉松弛剂，抑制自主呼吸后进行控制通气，在准备撤离人工通气前12h起应停用这些药物。

2.加强营养　慢性呼吸衰竭患者常可能存在营养不良，其中缺乏支链氨基酸最为明显。因为患者长期生病食欲差，急性发作时可能不进饮食，肠道外补充又不足，造成营养不良，并损害呼吸的机械功能，特别是膈肌疲劳，势必加重呼吸衰竭，故应当补充足够的营养（包括热量和各种营养素）。当然过度进食也会增加负担，反而有害。

3.膈肌疲劳的治疗　在上述治疗措施的基础，为了加强膈肌的收缩力可试用茶碱类药物或 β_2 受体兴奋剂。近来我们发现中药参麦注射液有促进膈肌舒张和改善收缩以及抗自由基的作用。一次60ml（每毫升含相当于人参、麦冬各0.1g生药）加入10%葡萄糖液250ml中静脉滴注，维持有效时间平均16h以上，其他抗自由基药物也可试用。辅酶 Q_{10} 是膈肌收缩的能源，但作用较慢，可较长时间应用，每日10mg肌注。

4.抗自由基药物　慢性缺氧时导致自由基，特别是氧自由基产生增多，有损机体。对抗氧自由基的药物有：①维生素E：呼吸衰竭时维生素E消耗增多，可每日肌注50～100mg；②辅酶 Q_{10}：可激活许多酶，提高SOD的活性；③维生素C；④糖皮质激素；⑤超氧化物歧化酶（SOD）在试用中；⑥延胡索酸尼唑芬诺（Nizofenone fumarate）每次静脉滴注5～10mg，日2次；⑦其他如中药川芎嗪、丹参、赤芍、参三七、参麦注射液等也可试用。

5.并发症的处理　如心律失常、消化道出血、咯血、休克、DIC、左心功能不全等应作相应处理。

【慢性呼吸衰竭缓解期的康复处理】

慢性呼吸衰竭因基础病变不能痊愈，常致呼吸衰竭反复发作，而丧失部分劳动力，甚至难以生活自理。为了防止发作，提高生命质量，Muir等曾发表了一系列关于慢性呼衰功能不全的康复治疗的文章，说明受到了广泛的重视。目前常用的缓解期康复治疗有：①长期家庭氧疗，每日吸氧15h以上，可以减少呼吸衰竭复发，提高生命质量，已为多数学者所接受；②长期家庭应用辅助通气，主要用经鼻罩或体外负压式辅助通气，同时给以氧疗可提高 PaO_2，降低 $PaCO_2$，减少住院次数，多用于重症病人；③加强营养；④戒烟；⑤心理治疗，加

强病人康复的信心，尽可能提高利用其残存的生活或工作能力；⑥呼吸锻炼：缩唇呼吸法（Pursed-lip breathing）可防止受损的小气道过早关闭，减少肺泡的“气陷”（air trapping）。腹式呼吸锻炼可加强膈肌的收缩力，改善通气功能。有人用“腹垫”法锻炼以增加呼吸肌肌力；⑦体外膈肌起搏有可能改善患者的活动能力。尽管经过康复治疗可以提高病人生命质量，减少病情复发，但对整个病程的影响尚不清楚，所以对慢性呼吸衰竭的防治研究仍应继续努力。

（牛汝楫）

参考文献

1. Wygaarden J. B. et al: Cecil Textbook of Medicine 19th ed. Philadelphia: Saunders, 1992
2. George R B, et al. Chest Medicine, Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine. 2nd ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1990
3. Rugheimer E, et al. New Aspects on Respiratory Failure. Berlin: Springer-Verlag, 1992
4. Varsano S, et al. Endogenous Digoxin-like Immunoreactive Factor is Elevated in Advanced Chronic Respiratory Failure. Chest, 1992, 101 (1): 146
5. Thompson A B, et al. Aerosolized Beclomethasone in Chronic Bronchitis Improved pulmonary Function and Diminished Airway Inflammation. Am Rev Respir Dis, 1992, 146 (2): 389
6. Leger P, et al. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation Long Term Follow-up in patients with Severe Chronic Respiratory Insufficiency. Chest, 1994, 105(1): 100
7. Grant J P, et al. Nutrition Care of Patients with Acute and Chronic Respiratory Failure. Nutr Clin Pract, 1994, 9 (1): 11
8. Muir J F, et al. Pulmonary Rehabilitation in Chronic Respiratory Insufficiency. Thorax, 1993, 48: 854
9. Bardsley P A, et al. Chronic Respiratory Failure in COPD. Is there a place for a respiratory stimulant? Thorax, 1993, 48: 781
10. Yamaguchi M. Clinical Study on Respiratory Muscle Training for Chronic Respiratory Failure. 日本胸部疾患学会杂志, 1992, 30 (8): 1459
11. 蔡如升，等. 慢性肺心病20年防治研究. 北京：科学文献出版社，1994
12. Marini C, et al. Ventilatory Failure. Berlin: Springer Verlag, 1991
13. 王为，等. 膈肌疲劳检定新法—电阻抗呼吸图分析胸腹呼吸运动的研究. 中华物理医学杂志，1993，15 (1): 5
14. 冯新为，等. 病理生理学. 第三版. 北京：人民卫生出版社，1991
15. Rossaint R, et al. Inhaled NO for the ARDS. New England J Medicine, 1993, 11: 399
16. DAI Aiguo, et al: Atenuation of NO Synthase Gene Expression in Rat Lung Induced by Hypoxia J Tongji Med Univesity. 1996, 16 (3): 148

第十二篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

心血管系统疾病

方　圻

方　圻1920年2月出生。

1946年毕业于成都华西大学医学院获医学博士学位。1946至1948年在天津前中央医院内科工作，1948年起在北京协和医院工作历任住院医师、主治医师、讲师、副教授、教授，曾兼任内科副主任、主任、副院长等职，现任内科教授、名誉院长。

1950年开始从事内科心血管病学工作，早年在心电图的改进和推广应用，开展心脏导管检查术、先天性心脏病的诊断、风湿性瓣膜病、以及血液动力学等方面从事临床及科研工作，以后在心律失常、心电生理、冠心病以及心血管药物等方面进行工作。曾撰写科学论著三十余篇，主编《心脏导管检查术》、《临床心电生理学》、《现代内科学》(获全国优秀科技图书一等奖)等专著。为博士生导师。

曾任中华医学会副会长、中华内科学会主任委员、中华心血管病学会副主任委员、中华心血管病杂志主编，世界卫生组织医学研究顾问委员会委员及专家组成员。

第一章 分子心血管病学

近10年来由于分子生物学理论和技术的进展，人类正面临着医学和生物学的一次深刻的革命，正在改变着人们对心血管病的认识和理解，它将为心血管病的发展开辟一个崭新的天地，一个新兴的学科——分子心血管病学正迅速地崛起。

核酸和蛋白质是生命现象的物质基础，是生命存在的主要形式。Williams（1990）提出："心血管生理和病理，最本质、最核心的问题就是基因及其调控的问题"。分子心血管病学就是用分子生物学的理论、技术和方法来研究心血管的结构、功能及调节的规律，研究心血管病的发病机理，寻求新的诊断和治疗方法。

分子心血管病学的研究内容主要包括以下六个方面：①心血管系统关键蛋白质的基因克隆及其表达调控；②心血管细胞生长、增殖和分化的基因调控；③心血管病发病的分子生物学机制；④心血管病的基因诊断；⑤心血管病的基因治疗；⑥应用基因工程的方法生产治疗心血管病的多肽和蛋白质类药物。

第一节 心血管系统关键蛋白质的基因克隆和表达调控

心血管系统可以从整体、器官、细胞和分子四个水平上进行研究。在分子水平上，又可从基因、转录、表达和功能四个层次上进行分析。从分子生物学的观点来看，基因是一个关键。人类约有十万个基因，在心血管系统约有5000～10000个基因，可以表达出成千上万种蛋白质，它是心血管系统结构和功能的物质基础。直到目前为止，在心血管系统克隆出的基因不足十分之一，尚有80%～90%的基因和蛋白质还有待人们去揭示。

心血管系统的蛋白质一般可以分为结构、功能和调节蛋白质三大类。结构蛋白主要有细胞骨架和基质蛋白如Integrin、Collagen、Elastin、Fibronectin、Laminin等，这些蛋白质的基因均已克隆出来；一些功能蛋白质如Myosin、Actin、Troponin、Tropomyosin、肌红蛋白、促红细胞生成素、以及一些酶蛋白，这些蛋白质的基因亦都克隆出来，如ACE、酪氨酸羟化酶、胆碱乙酰化酶等。许多调节蛋白质如肾素、血管紧张素原、内皮素、载脂蛋白及其受体；各种细胞因子、生长因子及其受体，如白细胞介素、胰岛素生长因子、EGF、PDGF、FGF、CSF、内皮生长因子、内皮粘连和渗透生长因子等的基因也均分离和克隆；人类十万个基因将在2003年以前全部克隆出来。一些常见的离子通道蛋白如Ca^{2+}、Na^{+}、K^{+}通道蛋白的基因结构亦已了解。许多细胞内信息传递蛋白如G蛋白、磷酯酶、蛋白激酶、磷酸化酶、调钙蛋白的基因也都克隆出来。现在，新的蛋白质基因不断被克隆，人类染色体基因组计划亦正在加紧进行。这些基因的克隆，必将为研究心血管系统的结构和功能奠定分子生物学基础。其中，一些基因异常也可能是某些心血管病发病的重要原因。

基因的结构、定位、转录、表达、调节及其功能是分子生物学研究的主要内容。例如人的肾素基因全长11.7kb，含有10个外显子和9个内含子，定位在第一号染色体上（$1q^{32}$），其中5A外显子是人所专有的，它亦是已知的最小的外显子，只能表达三个氨基酸。10个外显子经过剪切、拼接、加工转录成1.6kb的成熟肾素mRNA，可以翻译成406个氨基酸组成的前肾素原（Preprorenin），切除信号肽并进行N端糖基化可形成386个氨基酸组成的前肾素（Prorenin），最后切去前体肽片段即可形成340个氨基酸组成的成熟的具有生物活性的肾素（renin）。肾素基因中含有顺式和反式调节元件，可以调节肾素基因的转录和表达。

除肾素基因以外，内皮素-1、内皮素-2、内皮素-3及其受体、内皮素转换酶，血管紧张素原、血管紧张素-1转换酶，血管紧张素受体，心钠素及其受体，一氧化氮合成酶、肾上腺素能受体、胆碱能受体、多种血管活性多肽及其受体，Na、K、Ca离子通道蛋白等等的基因的结构、定位、转录和表达调控都已做了较深入的研究。但是还有许多基因尚未克隆出来，一些已克隆的基因的功能还远未阐明尚待进一步研究。

第二节 心血管细胞分化、增殖和凋亡的分子生物学基础

心血管系统主要有内皮细胞、平滑肌细胞、心

肌细胞和成纤维细胞等，它们是心血管系统结构和功能的细胞生物学基础。这些细胞分化，生长，增殖和凋亡都是一系列基因调控的结果，基因结构或表达异常，可以引起细胞分化，生长，增殖和凋亡的失控，从而产生许多心血管系统的疾病。

细胞分裂周期（cell division cycle）是细胞增殖的必经程序。细胞周期的基因调控是近几年来细胞分子生物学中一个最激动人心的进展。现在已经克隆出调节细胞分裂周期的一系列关键基因，如细胞分裂周期基因（cdc），细胞周期蛋白（cyclin）等。这两种基因的表达蛋白质M期促发因子（MPF），其中cdc2表达产物是一种蛋白（kinase），它是MPF的催化亚单位，可以促进一些与有丝分裂相关蛋白质的磷酸化；细胞周期蛋白是MPF的调节亚单位，它可被cdc激活，促进有丝分裂，使G2期进入M期。当细胞周期蛋白被激活和磷酸化后，其本身即被降解而失活。以后重新合成，累积和去磷酸化，再生成MPF。从而形成细胞周期。一些与细胞增殖有关的激素、生长因子、癌基因与抗癌基因的作用机制都可能与细胞周期基因调控有关。尽管这方面的研究尚刚开始，但已有一些资料证明，癌基因与细胞周期基因有密切关系：如c-src和c-abl可为MPF所激活；c-fos和myc亦可促进cdc和细胞周期蛋白的表达。此外，一些抗癌基因如p53、PRb、p16亦参与细胞周期的调控。

关于细胞周期的基因调控是十分复杂的，近年来又克隆出许多新的细胞周期的调控基因及其转录调节因子。但是，目前关于细胞周期基因调控的机理主要还是在酵母菌中所得到的研究资料，关于体细胞，特别是心血管细胞周期的调控还研究得很少。心肌细胞、血管平滑肌和内皮细胞的增殖和分化具有不同的特点：心肌细胞是一种终末分化的细胞，在胚胎期可以增殖和分化，但生后即失去增殖和分化的能力；平滑肌细胞在胚胎期处于“合成状态”，可以增殖和分化，而生后多处于“收缩状态”，一般不再增殖，但在一定刺激条件下，平滑肌细胞可以由“收缩状态”转变为“合成状态”，又可增殖和分化，内皮细胞在胚胎期和生后均可增殖，不断衰老和脱落，又不断新生和生长。深入研究心血管细胞不同的增殖机制，具有重要的生理和病理意义。

肌源性细胞增殖和分化还与生肌转录调节蛋白（MyoD）和分化抑制因子（Id）有关。MyoD可以与E_{12}蛋白结合，与细胞内某些基因启动子中的E-box（GANNTG）结合，促进细胞分化和特异性生肌基因的表达；Id基因的表达蛋白质可以抑制MyoD与E_{12}的结合，形成MyoD/Id异源二聚体，抑制MyoD与E-box的结合，抑制肌原性细胞的分化和肌纤维的产生。

近年来发现在许多细胞内存在有同形异位基因（homeotic genes，HGs），它由180个核苷酸组成，具有高度保守性，可以编码蛋白质羧基末端的60个氨基酸，它可以与DNA特异性结合，具有特异性转录抑制因子的功能，参与细胞分化、增殖和表型性变化，与组织、器官的胚胎发育和重建有关，因此其表达蛋白质称为同形异位转录因子（homeobox transcription factor，HbTF）。这种基因的突变，可以产生器官的畸型。同型异位基因有几种不同的基因簇如HOX、MHOX/Phox、Gax等。Hax-1.5基因突变，可以产生心房肌肥厚、动脉导管未闭，主动脉瓣狭窄，主动脉壁发育不全等病理变化；Gax是一种抑制性转录因子，它可以抑制血管平滑肌细胞的异常增殖。

细胞凋亡（apoptosis）亦称程序性细胞死亡（programmed cell death）。它是生命活动中的一个正常过程，以维持细胞存活和死亡的动态平衡，凋亡过盛或不足都可引起疾病。近年来的研究证明，细胞凋亡和存活亦是受基因调控的，其主要的基因有Bcl-2，Bax，ICE和Ich等。Bcl-2可以维持细胞存活，抑制细胞的凋亡，亦称“存活基因”或“长寿基因”。Bax和ICE基因可以促进细胞的凋亡，亦称“死亡基因”。有人提示，Bcl-2/Bax比例是决定细胞命运的一个关键因素。Ich基因可以编码Ich-Ic和Ich-Is两种蛋白质，前者可促进凋亡，后者抑制凋亡，起双相作用。与细胞凋亡有关的基因还有Fax、Apol等。一些癌基因与抗癌基因亦参与细胞凋亡的调节。

癌基因和抗癌基因是一大类能编码关键性调控蛋白的正常细胞基因，它们可表达出一些生长因子、受体、细胞内信息传递分子和转录调控因子等，在细胞生长，增殖和分化中起着十分重要的作用。癌基因有近百种，主要的有sis，ras，scr，myc，fos，Jun等等；现在发现的抗癌基因较少，主要有p53、pRb、p16等。在心血管细胞的增殖反应中，早期fos和myc癌基因表达均增加，其中fos癌基因的调控可能发生在转录水平，其表达发生较早，持续时间长；而myc癌基因可能在转录后调节起作用，其表达发生较晚，持续时间短。平滑肌细胞在“合成期”，myc和fos表达高；在“收缩期”表达则少。正常人中膜平滑肌处于“收缩状

态”，sis基因表达少；而在动脉粥样硬化时，则处于“合成状态”，表达高。一些促进血管平滑肌增殖的因素如内皮素、血管紧张素、儿茶酚胺等可以促进癌基因的表达，引起细胞增殖。我们应用反义癌基因（ras, myc, myb）导入平滑肌细胞，抑制这些癌基因转录和表达，则可抑制细胞的增殖；同样，导入抗癌基因p53或pRb亦可抑制平滑肌细胞的增殖。

在细胞凋亡过程中，p53基因起着“分子警察”的作用：当细胞DNA受损伤时，p53可诱导细胞停留在G1期，以便对损伤DNA进行修复；若损伤不能修复，p53则可诱导细胞凋亡，将其清除。myc基因在细胞凋亡中亦有双相作用：在细胞存活信号作用下，myc可以促进细胞存活和增殖；在凋亡信号作用下，则可加速细胞的凋亡。

目前关于细胞增殖、分化和凋亡的分子生物学机理的研究虽然很多，但是在心血管方面的研究还很少。这是一项十分复杂的系统工程，现在还仅仅是刚刚起步，我们还有许多工作要做。

第三节　一些心血管病发病的分子生物学机制

目前许多心血管疾病发病的机制尚不了解。从分子心血管病学的观点来看，一些基因结构和表达异常是心血管发病的根本原因，其中基因的突变、缺失、插入、移位、重排、表达和调控的异常是最普遍的机制。在这方面已经积累了许多有价值的资料。

一、原发性高血压病

原发性高血压病是一种在环境因素和遗传因素共同作用下，以心血管自分泌和旁分泌为主要障碍，以血管平滑肌细胞增殖和血管重塑（Remodeling）、外周阻力增加和血压升高为主要特征的一种综合性全身疾病。它是一种多基因、多因素的疾病。与高血压发病相关的基因有近百种，粗略可以分为以下几大类：

1. 促进血管收缩/舒张的基因　如血管紧张素及其受体、内皮素及其受体，神经肽酪氨酸及其受体、升压素及其受体、肾上腺素合成酶及其肾上腺素能神经受体、5-羟色胺合成酶及其受体等等；又如内皮衍化生长因子（EDRF）/NO-氧化氮合成酶，心钠素及其受体，激肽释放酶及激肽，降钙素基因相关肽（CGRP），肾上腺髓质素（AdM）及其受体等等；

2. 促进或抑制血管平滑肌细胞增生及血管重塑的基因　如生长因子、细胞因子及其受体、细胞周期调控基因、细胞分化调节基因、细胞凋亡调节基因、癌基因及抗癌基因等等；

3. 细胞内信息传递系统的基因　如各种离子通道蛋白，G蛋白及其相关基因，磷脂酶系统基因、蛋白激酶体系基因，钙调素等等；

4. 盐水储留调控基因　如肾素基因，肾素结合蛋白、醛固酮合成酶基因，11β-羟类固醇脱氢酶 Na^+-H^+交换体、Na^+-Ca^+交换体、Na^+-K^+交换体基因、上皮细胞Na^+通道的基因等等；

5. 心肌和平滑肌收缩蛋白及其相关基因　如Myosin、Actin、Troponin、Tropomyosin、myoD、生肌素（myogenin）、ATP酶的基因等等。

除了以上已知的高血压相关基因之外，还有一些尚未克隆、未知结构和功能的基因，如新近发现的S_A、SCNN-1、Gax、Adducin等等。这些基因都与高血压的发生相关，但是它们在高血压发生中的作用和地位不尽相同，依其在高血压发病中的作用和重要性，亦可将上述基因分为相关基因、关键基因和致病基因三类；此外，依据它们在高血压形成中的作用，还可将这些基因分为致高血压和抗高血压基因。正常血压的维持，实际上是高血压基因和抗高血压基因表达产物相互平衡调节的结果，表达和调节失衡便可产生高血压。在这些众多的高血压相关基因当中，以下几种基因研究较多，亦较重要。

1. 肾素-血管紧张素系统　肾素-血管紧张素系统，尤其是局部肾素和血管紧张素系统在高血压血管重塑和高血压形成中具有重要作用。

血管紧张素原的基因：

肾素血管紧张素系统是血压调节机制中的重要组成部分，血管紧张素Ⅱ是迄今所知最强大的缩血管物质之一，它在高血压的发生中占有十分重要的地位。高血压病人血清中血管紧张素的水平较高，在自发性高血压SHR大鼠的下丘脑前区、视交叉前区、心脏等部位，血管紧张素原基因的表达水平均高于对照WKY大鼠。

人血管紧张素原基因（AGT）位于1q42～43处，编码区由5个外显子和4个内含子构成。在这一基因的3′-端下游存在一段富含GT的随体DNA，长度约为113～133bp。在欧洲白种人中，已鉴定出112种长度多态类型，不同类型在人群中的分布频率为0.005至0.17之间不等，异质性高达75%。

由于这段序列多态类型多，在人群中的异质性高，故而可用作识别特定个体AGT基因型的可靠标记，以观察不同的AGT基因型与血压表型的关系。Jeunemaitre等报导了在215个原发性高血压受累同胞群（sibship）中，AGT基因与高血压表型之间的关连，并且确定了AGT基因内的某些突变为M235T、T174M可能就是部分原发性高血压患者的发病原因。转基因动物研究也为此提供了另一方面的佐证。Kimura等将包括启动子在内的人鼠血管紧张素原基因注入NMRI小鼠的受精卵内，建立了携有外源大鼠血管紧张素原基因的高血压转基因小鼠品系TGM，其平均动脉压在雄性为21.01kPa（158mmHg），雌性为17.56kPa（132mmHg），均明显高于正常动物。在这株转基因小鼠内，被导入的大鼠AGT基因在脑、肝等部位均获得了超表达（overexpression），并导致血清血管紧张素原和血管紧张素Ⅱ的水平升高。此外，近年来证明血管紧张素Ⅰ型受体的基因亦是原发性高血压的一个候选基因。

肾素基因：

肾素（renin）是一种天冬酰胺基蛋白酶，可特异性地切割血管紧张素原N-端第10与11号氨基酸之间的肽键，使血管紧张素原变为血管紧张素。它是肾素-血管紧张素系统激活的限速步骤。

肾素基因一号内含子中存在一段串联重复序列，其长度具有多态性，不同品系的大鼠具有不同类型的BglⅡ-RFLP，可据此识别杂交实验中特定个体的肾素基因型，以用于联锁分析。Kurtz等将SHR大鼠与血压正常的LEW大鼠杂交，观察子二代中高血压表型的分布与肾素基因BglⅡ-RFLP之间的关系，发现SHR型多态标记与高血压表型共分离（cosegregation），而且在这一基因座上，杂合的基因型似乎比纯合的基因型更能导致携带者血压升高。Baley等亦观察到人群中肾素基因BglⅠ、BglⅡ和TaqⅠ的特定RFLP类型与原发性高血压相关，提示肾素基因可能亦与高血压形成有关。但在另一组动物杂交实验和小规模人群中进行的联锁分析，并没有观察到肾素基因与高血压存在关联。鉴于不同的杂交实验和人群分析结果，目前关于肾素基因与高血压关联，还有待于进一步阐明。Lindpainter等提出，肾素-血管紧张素系统在不同的原发性高血压情况下可能具有不同的作用。

转基因动物技术是鉴定特定基因是否有致高血压效应的一种有力方法，现已有不少转肾素基因的动物表现出严重高血压的报道。Bachmann等将小鼠肾素基因ren-2导入大鼠，构建出携有ren-2的TGR（mRen2）27高血压大鼠品系，血压高达26.6～34.58kPa（200～260mmHg）。

但是，也有实验表明，单独将肾素基因转入小鼠并不能使其发生高血压，虽然被导入的大鼠肾素基因在小鼠内获得了有效的表达。只有将大鼠的肾素基因与血管紧张素基因一起转入小鼠，才可使其发生高血压。

ACE的基因：

肾素血管紧张素系统的另一重要组成部分——血管紧张素Ⅰ转化酶（ACE）基因也可能是原发性高血压相关基因。ACE切割血管紧张素IC-端的两个氨基酸，而成为8个氨基酸构成的血管紧张素Ⅱ。在原发性高血压大鼠中ACE基因的表达水平较高。人ACE基因总长约为21kb，它位于17q23，共有26个外显子，在第16内含子中有一段287bp的插入/缺失多态，这一多态性可利用PCR技术，即“扩增片段长度多态性”检测。大鼠ACE基因内还存在一段随体DNA序列，可作为识别其基因型的多态标记。Nara等即利用这一多态标记观察了ACE基因与原发性高血压之间的关系。在脑卒中型高血压大鼠SHRSP/Izm与其对照鼠WKY/Izm的杂交子二代群体中，根据ACE基因中的随体序列多态将雄鼠分成三种基因型：SHRSP ACE纯合体、SHRSP×WKY ACE杂合体和WKY ACE纯合体，可以观察到SHRSP ACE纯合体的血压显著性地高于杂合体和WKY ACE纯合体，而后两种基因型的血压无显著性差异，因此可以认为，ACE基因参与SHRSP大鼠中高血压的形成，并可能属于隐性遗传。研究结果的差异说明，ACE基因缺陷可能不是人原发性高血压的主要原因。

2. 内皮素系统　内皮素系统包括内皮素原、内皮素转换酶和内皮素受体。近年来的研究证明，内皮素是体内最强大、作用最持久的血管收缩剂，并具有强大的促血管平滑肌细胞增殖的作用；在高血压时组织和血浆内皮素水平增加，应用内皮素受体阻断剂或合成抑制剂，可使血压降低。因此认为它在高血压的发病中具有重要意义。

我们最近的研究进一步证明在自发性高血压的大鼠内皮素基因和内皮素转换酶的基因在心、肾、脑和血管平滑肌细胞的转录和表达均明显增加。这种增加与血压升高和平滑肌细胞增殖有密切的关系。应用反义内皮素或内皮素转换酶的mRNA寡聚核苷酸，抑制内皮素和内皮素转换酶基因的转录和表达，则可以明显抑制血管平滑肌细胞的增殖。

但有人对3个人群中进行的内皮素基因Taq Ⅰ-RFLP频率调查中，并没有观察到这一基因与血压之间存在关联，随后他们对273例同卵双生子分析，也证实这一基因的不同基因型与血压并没有关系。此外，还有人制备出缺内皮素基因的小鼠，发现其血压并不明显降低。因此，内皮素在高血压发病中的意义还需进一步研究。应该指出，内皮素具有ET-1、2、3三型，其受体又有A、B两种亚型，不同类型的内皮素及其受体作用是不相同的，如内皮素-1和A型受体具有升高血压的作用，而内皮素-3和B型受体则可使血压降低，具有舒张血管的作用。此外，内皮素与内皮素受体之间还有反馈调节机制存在，高内皮素可以抑制ET受体基因的表达。因此，内皮素在高血压发病中的作用是不容忽视的，但亦是复杂的。

3. 心钠素　心钠素家族包括心房肽、脑钠素(BNP)、C型利钠多肽（CNP）等。它们具有舒张血管，抑制肾素-血管紧张素和醛固酮合成和分泌的作用。因此，心钠素合成和分泌的不足亦可能是高血压发病的一个原因。

心钠素基因是否与原发性高血压有关，目前尚未见连锁分析的报道。Steinhelper等将小鼠心钠素基因编码区与transthyretin基因启动子连接后导入小鼠品系的平均动脉压比照约低4.0kPa(30mmHg)，血清中心钠素水平较对照高8倍；与此相反，最近Simon等制备缺心钠素基因的动物，发现这种动物的血压可较正常高3.6kPa(27mmHg)，提示心钠素基因亦可能是高血压的相关基因。

但是，我们和一些实验室都发现，在高血压时心脏和血管内心钠素基因转录和表达均增加，血浆心钠素的水平亦升高。这可能是对高血压的一种代偿反应。

4. 一氧化氮合成酶的基因　一氧化氮合成酶是NO生成的限速酶，它在NO的生成中起着决定性的作用。现已证明NO是体内一种强大的舒血管物质，并可抑制血管平滑肌细胞的增生。体内许多舒血管物质或药物都是通过NO途径而发挥降压效应的。

人的内皮细胞的一氧化氮合成酶的基因定位在第7号（7q36）和第17号染色体上。内皮细胞、巨噬细胞和脑一氧化氮合成酶基因定位和结构有所不同。

我们发现，在自发性高血压大鼠NOS基因在脑、心、肾和血管平滑肌细胞中其转录和表达水平均明显减少，其NO的生成亦降低，它可能是高血压平滑肌细胞增殖和血压升高的一个重要原因。在体内或体外导入NOS基因可以抑制高血压动物平滑肌细胞的增殖。

除了上述这四种与血管平滑肌细胞增殖和血管舒缩反应相关的基因以外，近年来发现在高血压时SA、Adducin、11β羟类固醇脱氢酶胰岛素受体、激肽释放酶、肾上腺素能受体、热休克蛋白、一些癌基因和信息传递分子的基因亦有结构和表达水平的变化，但这些变化是否与高血压关联还有待进一步研究。

原发性高血压是一种数量性状性的、是由多基因决定和受环境影响的疾病。因此它不同于一般单基因遗传病。它不仅仅涉及到一种基因结构、表达和功能上的变化，其基因的变异可发生在十几条染色体上，即使是同一基因在高血压发病中其结构变化部位亦可能不同。目前，和高血压相关的基因有许多还正在克隆，一些已知的基因在高血压发病中地位还正在研究，基因及其表达产物之间的相互关系还不十分了解，因此要确切了解高血压发病的分子生物学机制，还需要十几年乃至几十年的艰苦努力。

二、高脂血症和动脉粥样硬化

高血脂症与动脉粥样硬化的发病有着密切关系。内皮细胞的损伤，平滑肌细胞的增生和变性，单核/巨噬细胞的浸润，脂质代谢异常、血小板粘附、血栓形成和泡沫细胞的大量堆积为其主要的病理特征。因此，动脉粥样硬化亦是一种多基因的综合性疾病。目前了解，与动脉粥样硬化有关的候选基因有几十种，其中有些研究已较成熟，有些尚不十分清楚，现摘其重要者分述如下：

目前关于动脉粥样硬化的形成有内皮细胞损伤和单克隆两种假说。前者认为高胆固醇、血液动力学刺激、病毒等作用下引起内皮细胞损伤，致使单核，淋巴细胞和脂质浸入内皮下层，通过生长因子，细胞因子的作用，引起平滑肌细胞增殖和迁移，吞噬脂质，产生泡沫细胞所引起的；后者认为血管壁在一个诱变因子（mutagen）的作用下，平滑肌细胞发生非控制性增殖所引起。这两种假说涉及到多种细胞成分和细胞因子相互复杂的作用。而这些细胞和生长因子的功能异常都是以基因结构，表达和调控为基础的。

高脂血症是动脉粥样硬化最危险的因素。载脂蛋白，低密度脂蛋白受体（LDL-R）、脂蛋白脂肪

酶（LPL）和卵磷脂胆固醇酯酰转移酶（LCAT）等基因的突变、缺失和插入是产生高脂血症最主要的分子生物学机制。目前这些基因的结构、表达、调控和功能都已有了较深入的了解。

载脂蛋白B（ApoB）是低密度脂蛋白（LDL）主要的蛋白成分。ApoB基因表达产物异常可以阻碍胆固醇与LDL-R的结合，延缓LDL的清除，产生高脂血症。

载脂蛋白-CⅡ（ApoC-Ⅱ）是VLDL和HDL的组成成分之一，它可以激活脂蛋白脂肪酶，水解甘油三酯。和ApoC-Ⅱ不同，ApoC-Ⅲ可以抑制脂蛋白脂肪酶（LPL）的活性。转ApoC-Ⅲ的动物，肝内ApoC-Ⅲ高表达，可以产生高脂血症。

ApoA-1是卵磷脂胆固醇酯酰转移酶（LCAT）的激活剂，可以促进HDL的形成。ApoA-1基因缺失或突变可以引起高脂血症或动脉硬化。

ApoE在HDL的形成和代谢中起重要作用。它与ApoA-1和ApoA-Ⅳ有51%～75%的同源性，它们可能来自一个共同的祖基因。

ApoE在脂代谢和AS形成中具有重要作用，ApoE基因突变，个别氨基酸取代，可使LDL-R结合降低，产生高脂血症。

LPL可以水解VLDL和甘油三酯中第一和第三酯键，而产生甘油二酯、甘油三酯和FFA。无功能或功能不完全的LPL，影响LPL与肝素、脂肪和ApoC的结合，抑制LPL催化活性，产生高脂血症。

低密度脂蛋白的受体（LDL-R）在LDL的清除过程中起着决定性的作用。LDL-R的基因位于19号染色体上。LDL-R基因的缺陷可以造成家族性高胆固醇血症或动脉硬化。这些缺陷包括基因多点突变，片段缺失或重排等。现已证明，缺LDL-R基因的动物可以产生高脂血症，而转LDL-R基因的动物可以抑制高脂血症的形成。在临床上应用LDL-R基因，可以有效治疗家族性高胆固醇血症。

此外，一些与脂代谢相关的蛋白质如胆固醇酯转移蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）亦可能参与AS发病过程。CETP升高，VLDL和LDL水平亦升高。携带外源性CETP转基因的小鼠可以产生严重AS。转Apolipoprotein（a）基因可以加重动脉壁脂质沉着。

内皮和血管粘附分子（VCAM）高表达亦是促进动脉粥样硬化的重要因素，它不仅可以介导单核/巨噬细胞向血管壁的浸润，亦可促进血小板和白细胞在血管壁上的粘附，刺激血管局部炎症反应和损伤反应，促进血管平滑肌细胞的增殖和血管的再塑。应用反义VCAM，抑制正义VCAM基因的转录和表达，则可延缓动脉粥样硬化的发生。

血管平滑肌细胞增殖、内膜下迁移和表型的改变是动脉粥样硬化的一个重要的病理基础。它是由高脂血症、内皮细胞损伤等危险因素作用下，通过多种生长因子、细胞因子和活性多肽所介导的一种反应，是血管局部自分泌和旁分泌网络调节障碍所引起的，它涉及到内皮衍化收缩因子/内皮素（EDCF/ET）、内皮衍化舒张因子/一氧化氮（EDRF/NO）、局部血管紧张素、白细胞介素（IL）、血小板衍化生长因子（PDGF）、胰岛素样生长因子（IGF）、转化生长因子（TGF）、成纤维细胞生长因子（FGF）、血管内皮生长因子（VEGF）等一系列基因。许多实验证明，在动脉硬化的血管壁内sis基因、FGF、IGF、TGF-β基因的表达均明显升高。我们实验室最近亦证明，在动脉硬化的斑块中，内皮素基因表达增加，而一氧化氮合成酶基因表达减少。导入反义IGF-1及其受体的反义核苷酸，反义内皮素或内皮素转换酶的寡聚核苷酸，抑制正义的sis，IGF和内皮素基因的转录和表达，或者导入正义NOS基因，促进NO的生成都可抑制血管平滑肌细胞的增殖。

癌基因和抗癌基因在细胞增殖过程中具有重要作用。一些生长因子，细胞因子或活性多肽可能是通过激活某些癌基因的表达而促进平滑肌细胞增殖的。许多实验证明，内皮细胞损伤、凝血酶、高胆固醇（LDL）、脂多糖、白细胞介素J、转化生长因子、集落刺激因子、肿瘤坏死因子等不仅可以促进sis癌基因的表达，而且亦可以促进一些核内癌基因如fos、myc和myb等癌基因的表达。汤健等证明内皮素和血管紧张素不仅可以促进ras癌基因的表达，亦可以促进一些核内癌基因如fos、myc等的表达。近年来应用反义核酸技术，证明抑制正义ras、myc或myb癌基因的转录和表达，则可抑制血管平滑肌细胞的增殖。关于抗癌基因在动脉硬化发生中的作用研究较少。我们和一些实验室都曾报告，在动脉粥样斑块中可见抑癌基因P^{53}表达产物的积蓄，它可能是P^{53}基因的甲基化或突变所引起的。P^{53}基因的甲基化和突变，表达蛋白质功能丧失，不能有效遏制平滑肌细胞增生，同时这种蛋白质亦不能很快降解，而在斑块内堆积。向内皮剥脱损伤的动脉内导入正常P^{53}或Rb抑癌基因，证明可以有效抑制平滑肌细胞的增殖。

动脉粥样硬化有着明显的遗传倾向，但并非所

有的患者都有遗传背景，有家族史的只占30%左右。因此，在动脉硬化发病中，遗传因素是重要的，但不是唯一因素。病毒感染和一些化学致癌物（如二甲苯蒽，DMBA）使基因产生突变，这不仅可以诱发肿瘤，亦可以诱发动脉粥样斑块的发生；应用SV40猴肉瘤病毒转染血管平滑肌细胞可使其异常增生和细胞脂肪堆积。提示AS可能是一种血管平滑肌细胞的良性肿瘤。最近有人报告约近60%的动脉粥样硬化的患者，在其斑块组织中可以检测出CMV病毒DNA的存在。还有人从人动脉粥样斑块中提取DNA，并转染至NIH3T3成纤维细胞，可使这种细胞呈肿瘤样生长；若将这种转染AS DNA的3T3细胞接种至裸鼠体内，可以引起肿瘤。提示在AS斑块中有一种新的类癌基因存在。他们还给鸡注射聚核芳香致癌物（PAHCs）或DMBA，可以诱发鸡AS的发生。若从这种鸡的AS斑块中提取DNA，转染3T3细胞并接种裸鼠，亦可诱发肿瘤。目前这种致AS的DNA正在分离克隆中。如果这种致AS的类癌基因能分离出来，对于AS的发病机理的研究将有特别重要的意义。

血栓形成是动脉粥样硬化引起心肌梗死的一个重要原因。血栓形成不仅由于内皮细胞的损伤，血小板的粘聚，血液处于高凝状态，而且亦由于纤溶酶活性的降低和纤溶酶活性抑制物PAI活性的升高有关。有人制备转PAI基因的动物，发现这种动物易引起血栓形成。最近还有报告，在一些高脂血症的患者PAI基因的结构亦有变化，可以促进PAI基因的表达，而促使血栓的形成。说明纤溶酶原和PAI基因的变化亦是AS、高血脂症引起血栓形成的一个重要因素。最近，还有人证明PAI基因的过量表达亦可以产生AS。

三、心肌肥厚

心肌肥厚（myocardiac hypertrophy）是心血管系统疾病的一种常见并发症，心肌肥厚是心肌及其间质细胞对生长因子的一种应答反应，是体内一系列基因异常表达的结果。

心肌组织包括心肌细胞和间质两部分，其中心肌细胞约占心脏总体积的75%；间质仅占25%，但其细胞数约为心肌细胞的两倍，主要包括成纤维细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞等。心肌肥厚时，心肌细胞表型变化、体积增大，心肌细胞内收缩蛋白类型改变；心肌间质细胞增殖，纤维组织增生，产生大量胶元和纤维素，使心肌结构紊乱，收缩力降低，顺应性减少，供血受阻，耗氧增加，从而易诱发心功能不全。

心肌细胞是一种高度分化的终末细胞，其收缩蛋白以α-MHC为主，主司收缩功能，它不能增殖，只能有细胞体积的肥大和增厚，从而处于“收缩状态”。在胚胎期心肌细胞来源于肌干细胞，经肌母细胞逐渐分化为成熟心肌细胞，其收缩蛋白以β-MHC占优势，收缩功能差，但它可以增殖，而处于“合成状态”。心肌肥厚是心肌细胞从成熟“收缩状态”向胚胎型“合成状态”转化的一种现象。在心肌细胞表型变化的同时，心肌间质细胞-成纤维母细胞和平滑肌细胞，可以发生增殖，并产生和分泌出大量胶原、弹性纤维、Fibronectin等，沉积于心肌纤维和血管周围，从而加重心功能不全的发生。心肌细胞和间质细胞的生长有各自的调控机制，彼此是独立进行的：心肌细胞肥厚可以不伴有间质细胞的增殖；相反，间质细胞的增殖，亦可不伴有心肌细胞肥厚。但是，这两者都受着生长因子和激素调节。影响心肌肥厚主要的激素和生长因子有：甲状腺素、肾上腺素、肾素-血管紧张素、内皮素、表皮生长因子（EGF）、成纤维母细胞生长因子（FGF）、血小板衍化生长因子（PDGF）、胰岛素样生长因子（IGF）、转化生长因子（TGF-β）等。这些促心肌肥厚的因素有些是循环激素，有些则是心血管细胞本身合成和分泌的。心脏负荷、神经刺激、缺血损伤可以促进这些激素和生长因子的产生和分泌，它们在心血管局部起着自分泌、旁分泌、胞内分泌或循环分泌的作用。这些因子与受体结合后，引起受体构象变化，激活相应的蛋白激酶，使一些特定转录因子磷酸化，从而将生长因子的信号传递到细胞核内，在转录水平上调节基因的表达，产生心肌细胞和间质细胞的应答反应。

生长因子的作用信号传递到细胞核后，可使一些基因的转录水平即刻升高。这些对生长因子立即做出反应的基因称为“初始应答基因”（primary response genes），亦称为“感受态基因”（competence genes）、“早期生长应答基因”（early growth response genes）或“立即早期反应基因”（immediate-early genes）等。这些基因的表达由于受到其自身表达产物的负调控，因而其转录和表达出现得快，消失得亦快，表达持续的时间短暂。

属于此类的基因主要为一些表达产物在核内发挥作用的癌基因如fos、myc、jun、myb、erbA、egrl等，其表达的蛋白质都是转录调节因子。这些调节因子可作用在次级反应基因5′端的一些调控序列（如AP-1、AP-2、NF1、cAMP反应元件等）

上，调控一些与心肌肥厚有关蛋白质基因的表达。

初始反应基因在生长因子的作用下，其表达出现快、消失亦快的特点不仅与这些基因自身的转录调节有关，而且与其 mRNA 的稳定性有关。在这些基因的 3′端多有“AUUUA” n 的重复顺序，其 Poly A 尾的长度亦短，所以这些基因的 mRNA 极易降解，半衰期短。

除表达核蛋白的癌基因外，热休克蛋白基因亦是一种初级反应基因。它是一些基因的调节基因或伴侣基因。我们发现，在心室负荷后 2h，Hsp70 基因表达即开始增加，2 天后达高峰，一周即消失。而肌动蛋白或 β 肌球蛋白在 2 天后才开始增加。Hsp70 不仅对次级反应基因有调控作用，对一些核内癌基因亦有调节作用。在休克蛋白基因起动子部位有 myc 蛋白的结合区；在 fos 和 Hsp 基因起动子区域亦有共同的转录因子结合元件，此外 Hsp70 对抗癌基因 p53 亦有调控作用。

次级反应基因继发于初级反应基因的改变，它们的表达在转录水平上受着初级应答基因编码产物的调控。因此这类基因对生长因子的应答起动晚，而持续时间长。这类基因是直接引起心肌蛋白质合成，细胞体积增加，激素分泌，心肌间质细胞增殖，促进胶原合成和分泌的基因，是与心肌肥厚产生有直接关系的基因。属于这一类的基因，除决定心肌细胞分化的基因以外，主要有 Transin 基因、肌肉收缩蛋白基因、心钠素基因、胶原蛋白基因等。其中心肌收缩蛋白基因表达最为重要。

心肌收缩蛋白主要有肌球蛋白（MHC）、肌动蛋白（actin）、肌钙蛋白（tropnin，TuS）和原肌球蛋白（TM）等。它们都是不同染色体上不同基因编码的产物，后经选择性剪接（alternative splicing）而组装的。这些基因的表达与心肌细胞分化程度有关：在胚胎期，β-MHC、MLC-le、β-TM、S·α-Actin、肌酐激酶等基因的表达占优势，收缩蛋白表达量大，但其收缩功能差；出生后，这些基因表达关闭，而 α-MHC、α-TM、C·α-Actin 等基因表达占优势，收缩蛋白表达量减少，但是收缩功能完善。心肌肥厚时，心肌体积变大，但收缩功能降低。

心肌组织胶原和纤维堆积亦是一种次级反应基因对生长因子应答的结果。在正常成年动物，左心室胶原含量约占心室总体积 2%～4%，其中主要是Ⅰ型和Ⅲ型胶原。在胚胎和初生期，Ⅲ型胶原较多，随着年龄增长Ⅲ型胶原含量减少，而Ⅰ型胶原含量逐渐增加，可占总胶原含量的 75%。高血压心脏负荷增加时，胶原合成增加，胶原类型亦发生改变，Ⅰ型和Ⅲ型胶原的比例降低。有人计算在肾性高血压心肌肥厚 32 周后，左心室胶原增加 6 倍，可占左室总体积 18%。纤维组织可取代心肌细胞，约有 25% 心内膜发生纤维化。在左心室 2000 万个心肌细胞中，约有 750 万个心肌细胞为胶原和纤维组织所取代。这种心肌间质的变化是由于成纤维细胞增殖和胶原纤维蛋白基因过量表达、分泌和堆积的结果，是心肌组织对血管紧张素等生长因子的一种应答反应。单侧结扎肾动脉引起心肌肥厚时、血液中血管紧张素Ⅱ水平可明显升高；将血管紧张素Ⅱ加入成纤维细胞培养液中，可引起成纤维细胞的增殖和胶原蛋白 mRNA 的过量表达。应用 ACE 抑制剂可以减轻或阻断这一反应。因此，应用ACE I 具有治疗心肌肥厚的作用。

生长因子在心肌肥厚的发生中起着关键性作用，它是引起初级和次级应答基因变化的一个始动因素或媒介，是心脏负荷与心肌反应之间一个中介和信息传导载体。与心肌肥厚有关的主要的生长因子有：

胰岛素样生长因子（IGF）亦称生长调节素（Somatomedins），主要包括 IGFⅠ和Ⅱ两种。它们是一族与胰岛素原结构相似的多肽，存在于心肌、平滑肌等多种细胞内，是一种促进肌细胞分化的生长因子。

转化生长因子（TGF）是一种调节细胞生长和分化的生长因子。TGF 有 α 和 β 二种，在心肌和平滑肌细胞中主要为 TGF-β。它具有促进和抑制细胞增殖双重作用。应用 TGF-β 可以抑制 α-MHC 基因表达，促进 β-MHC 基因的转录，增加胶原蛋白和纤维粘连蛋白的表达。心脏压力负荷后 3 天，纤维粘连蛋白 mRNA 可以增加 3 倍，可使 Ca-Mg 依赖性 ATP 酶 mRNA 降低 32%。提示：TGF-β 与心肌细胞低分化和纤维化有密切关系。有人认为 TGF-β 是心肌细胞的保护剂，应用 TGF-β 可以抑制心肌纤维化和心肌肥厚。

成纤维细胞生长因子（FGF）有酸性和碱性两种分子形式。它可以促进成纤维细胞和内皮细胞的增殖和血管的生长，其中以 bFGF 的作用为主。bFGF 与 TGF-β 一样，亦是一种心肌细胞分化抑制因子，它可以通过 c-fos 和 myc 癌基因的介导，抑制 $MyoD_1$ 和 myogenin 基因的表达，从而抑制心肌细胞向终末分化。

内皮素（endothelin）亦是一种强大促细胞分裂剂。应用内皮素可引起心肌细胞肥大。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统在心肌肥厚的发

生中占有十分重要的地位。血管紧张素Ⅱ不仅可以通过fos癌基因的表达，促进心肌细胞的肥大和蛋白质的合成，而且可以促进间质中成纤维细胞和平滑肌细胞的增殖和胶原的合成。给正常大鼠持续注射血管紧张素Ⅱ（200ng/min i.p），可以引起肾性高血压和心肌肥厚，注射两天后心脏内成纤维细胞可以增加数倍。这一作用可为ACE抑制剂所阻断。

加压素在心肌肥厚的发病中亦可能具有一定作用。近年来研究发现，加压素可以促进fos、Jun和Egr-1早期应答性基因的表达，促进肌原性细胞的增殖和actin基因的表达。

肾上腺素可诱发心肌肥厚。应用肾上腺素后，可引起早期应答基因快速反应，注射后30分钟c-fos mRNA可以增加15倍，c-Jun mRNA增加3倍，Egr-1 mRNA亦明显增加，2小时后即恢复正常。

最近还有人提出，DNA结合抑制因子（Inhibitor of DNA binding，Id）可能是一种新的促细胞增殖、肥厚的因素。在大鼠生后，Id mRNA随着心肌的增生而短暂增加，以后又迅速消失。应用α受体激动剂可以促Id基因的转录，继后引起胚胎型基因心钠素和Actin的表达。它可能是一种抑制分化的基因。

除了以上一些激素和生长因子以外，上皮生长因子（EGF）、血小板衍化生长因子（PDGF）在心肌肥厚的发病中亦有一定意义。PDGF分为A、B两链，其中B链是sis癌基因编码的产物。在新生和成年动物心脏中均有sis基因表达；心脏负荷时，心脏sis mRNA增加。将PDGF加入心肌细胞培养液中，可以引起初级应答基因（Egr-1）的表达，促进心肌蛋白质的合成；它可以促进成纤维细胞、平滑肌细胞的增殖，对损伤细胞和组织有替代作用，故亦称“创伤因子”。

生长因子引起初级应答基因的反应，必须经过一系列信息传递的过程。其中核外癌基因编码产物起着十分重要的作用。

综上所述可见，心肌肥厚是由于心脏负荷增加所引起的多种生长因子或激素介导的一系列基因应答反应。它包括生长因子在信息传递、初级应答基因反应和次级应答基因反应三个基本过程，使心肌细胞由成熟型向胚胎型转化，并可促进心肌间质细胞增殖及纤维化。在这些反应当中，癌基因起着十分重要的作用。尽管目前关于心肌细胞分化和心肌肥厚的确切机制还有待进一步研究，但根据现有的资料，可以认为，心肌肥厚是生长因子诱导的一系列癌基因异常表达的结果。

四、其它心血管病

1．肥厚性心肌病（hypertrophic cardiomyopathy，HCM） 肥厚性心肌病不同于一般的心肌肥厚，它是一种无明显诱因情况下发生的局部或全心肌肥厚，具有猝死倾向和显著的家族聚集特点。现已证明它是由于心肌收缩蛋白基因结构异常所引起的。其中50％是β-肌球蛋白重链（β-HMC）基因突变所致。此外，Troponin，Tropomyosin、cMBPC、vMLC基因的突变亦可引起肥厚性心肌病。肥厚性心肌病β-MHC基因的缺陷为最多见，约占30％，其次为cTnT和cMBP，其变异频率为15％和10％。βMHC变异的性质主要有以下几种形式：

（1）错义突变：在肥厚性心肌病时β-MHC基因的突变可以发生在内含子、外显子和α、β MHC的间隔区。但只有发生在外显子部分才有意义。

（2）α、β MHC杂交基因的产生：即α和β-MHC基因发生非同源性重组，形成α/β或β/α MHC杂交基因，从而影响α和β-MHC二聚体的形成和肌纤维的组装。

（3）基因片段缺失：肥厚性心肌病基因缺失常发生在β-MHC基因的39号内含子，40号外显子、3′端加尾区和β、α-MHC基因的间隔区。

2．家族性扩张性心肌病（familial dilated cardiomyopathy） 扩张性心肌病主要表现为左室扩大、室壁变薄、肌纤维肥大、排列紊乱和纤维化。发病率约为36.5/10万人。主要发病原因有病毒感染，自身免疫障碍和遗传因素三方面。其中遗传性扩张性心肌病的发病约占10％～30％，亦最为严重，多在25岁以前死亡。

遗传性扩张性心肌病主要有Duchenne肌营养不良和X-连锁性扩张性心肌病二种。它们都是由于Dystrophin基因结构的缺陷所引起的。因此它可应用基因诊断来确诊。

Dystrophin基因位在X-染色体上（Xp21），它的缺失和突变是引起遗传性扩张性心肌病的一个主要原因。mdx鼠是一种先天性Dystrophin基因缺陷的鼠，是一种天然扩张性心肌病的动物模型，将Dystrophin基因转移至mdx鼠体内，可以有效防治这种疾病。

3．心肌炎 心肌炎最常由病毒感染所引起，但罕能从心肌中分离到病毒。现在证明，肠道病毒（enteroviruses，EVs）与病毒性心肌炎的发病有着密切关系。目前这种病毒的基因已经克隆出来，这

为病毒性心肌炎的诊断奠定了良好的基础。此外，尚有一类心肌炎可能是一种自身免疫性的疾病，易诱发成扩张性心肌病。这种心肌病的发病一方面与抗ADP/ATP载体抗体有关，另一方面可能与体内产生抗肌凝蛋白重链抗体有关。现在发现，肌凝蛋白α重链（α-HC）与肠道病毒CVB_4抗原决定簇有相同的构象，因此CVB_4基因表达产物所产生的抗体可与α-HC发生交叉反应，使肌凝蛋白失活，这可能是扩张性心肌病的一个重要发病因素。应用CVB_4基因探针，进行原位杂交可以有助于扩张性心肌病的诊断。此外，一些癌基因的过量表达亦可能参与心肌炎或心肌病的发病过程。

综上可见，基因结构和表达异常是许多心血管疾病发病的基础。目前我们对一些心血管病发病的确切分子生物学机制还很不了解。随着分子生物学研究的深入和普及，我们有理由相信，在今后的10年我们将有可能阐明高血压和AS等一些重大心血管病发病机理。

第四节 心血管病的基因治疗

基因治疗是应用基因工程和转基因的细胞生物技术治疗疾病的一种方法，包括基因的修复、替换和基因表达产物的补充或阻遏。1993年美国Michigan大学的Wilson等应用逆转录病毒载体，携带LDL-R的基因，在体外转染家族性高胆固醇血症患者的肝细胞，再回输至患者体内，成功地治疗四例高胆固醇血症的患者，1998年I Sner等应用VEGF基因成功地治疗了11例梗塞性心血管病，为心血管病的基因治疗树立了二个新的里程碑。尽管目前心血管病的基因治疗还处于试验阶段，但是随着分子心血管病学研究的进展和体内基因转移技术的不断完善，基因治疗一定会成为21世纪心血管病防治的重要途径。

一、基因转移

目前，基因转移方法可大体分为非病毒介导和病毒介导两大类。前者包括物理法、化学法、受体介导法等；后者有逆转录病毒、腺病毒、腺病毒辅助病毒、其它病毒等。近年来，将上述两类方法结合起来，又发展了病毒受体和病毒-脂质体介导的基因转移方法。这里主要介绍几种与心血管病基因治疗有关的方法：

1. 基因的直接注射　最近，William等（1995）给自发性高血压大鼠的骨骼肌直接注射激肽释放酶（kallikrrein）的基因，可使血压降低，并可维持90天以上。但是，这种方法基因转移效率低，DNA用量大。我们将质粒-DNA载体，固定在手术用的缝合线上，再将其缝合肌肉、血管和心肌均可达到基因转移和长期表达的目的，其表达效率可较直接注射法高8～10倍。这种携带基因的缝线称为基因缝线。应用携带有Pro-(UK)（尿激酶原）基因的缝线，缝合细小动脉，可以有效防止血管凝血和血管阻塞。应用携带有血管内皮生长因子的基因缝线，缝合血管闭塞的组织，可以促进血管侧支循环的建立和血管的新生防止或减轻缺血组织的坏疽。

直接注射DNA转移基因的效果可能与转移组织的状态有关。例如，给再生肌肉（regenerating muscle）注射DNA，可较正常肌肉组织转基因的效率提高8～10倍。

2. 血管管腔内基因转移　应用带孔球囊导管，带孔双球囊导管，隧道球囊导管等向局部血管内注入DNA，亦可以实现血管局部的基因转移。但这种方法，不仅转基因效率低，高压导入DNA还会引起局部血管损伤，因此难以实际应用。最近有人将一种水凝胶（hydrogel）涂布在球囊表面，制备成水凝胶球囊。水凝胶是一种烯酸多聚物，呈多孔状，具有高度亲水性，因此可以携带基因，并可与管壁直接接触。但这种方法，其携带基因可被血流冲失，转移效率低。现在又在球囊外面再加一层保护性外鞘，可以减少基因的流失。最近我们利用多聚赖氨酸的粘附性和表面荷电特点，制备出一种多聚赖氨酸的球囊，多聚赖氨酸可以牢固粘附在球囊表面，其表面的阳离子可以与带负电DNA和基因的病毒载体结合，代替水凝胶进行管腔内的基因转移。其基因不仅可转染血管内膜，而且可以转染中层和外膜。将多聚赖氨酸涂布在多聚物的血管内支架上，亦可携带基因，实现有效的基因转移。这种基因球囊和支架可以广泛应用于再狭窄的治疗上。目前应用于球囊和支架上的多聚物主要有聚乙烯、聚乙二醇、聚己内酯、聚羟基丁酸、多聚乳酸和生物自溶性纤维蛋白多聚物等。我们应用多聚赖氨酸支架，携带重组ProUK腺病毒，初步证明可以有效防止支架植入后血栓形成。

3. 组织特异性基因转移　组织特异性的基因转移目前有两种方法：一是受体介导法，是将DNA与细胞膜表面特异性受体配基制成复合物，通过配体与特异性受体结合，经内吞作用将配体-DNA分子转移细胞内的一种转基因方法；二是组织特异性启动子所介导基因转移，它是将细胞内组

织特异性启动子核苷酸序列重组在真核细胞的表达质粒中，通过脂质体或其它方式转移至细胞内，实现组织特异性基因表达。

肝细胞上有转铁蛋白和唾液酸糖蛋白的特异性受体，应用多聚赖氨酸将转铁蛋白或唾液酸糖蛋白与LDL-R基因联结，形成转铁蛋白-多聚赖氨酸-LDL-R基因复合物，通过阳离子脂质体(Lipofetin)，转移至体内，证明它可在肝细胞内特异性表达，并可明显降低LDL-R基因先天性缺陷的高胆固醇血症的家兔血中胆固醇的水平。此外，将受体配基作为脂质体的"归巢"装置，嵌合在脂质体上，亦可实现基因的特异性转移。我们应用心肌细胞的单克隆抗体和β受体阻断剂（心得安），可以明显增加脂质体的心肌细胞靶向性，使其在心肌中的分布率提高5～8倍。

现已证明，内皮素(endothelin)受体有A、B两种亚型、它们在血管内皮细胞和平滑肌细胞上具有选择性分布。A型受体主要分布于平滑肌细胞，其特异性阻断剂为一种环五肽-BQ123；B型受体主要分布于内皮细胞，其特异性类似物是一种16肽的BQ2030，我们分别构建了BQ123和BQ2030-多聚赖氨酸-LacZ质粒DNA的复合载体，应用这些复合体转染培养的内皮细胞和平滑肌细胞，发现前者可以转染平滑肌细胞，后者则可转染内皮细胞，具有高度的靶向性，其转染效率可分别高达60%。

心肌肌钙蛋白（TnC）只能在心肌细胞中表达。我们将TnC的组织特异性启动子克隆至含有标记基因LacZ的表达质粒（$pcDNA_3$）中，通过Lipofectin在体外和体内转移至心肌、骨骼肌和平滑肌中，证明这种质粒只能在心肌细胞中表达。

4.病毒介导的基因转移　多种病毒对哺乳类动物细胞具有很强的感染能力，并在宿主细胞内复制和表达。因此，可以选择一些对人体无害的病毒，对其进行基因改造，重组进外源基因，构成病毒载体，实行基因转移。目前最普遍使用的是逆转录病毒载体。这类病毒载体由于不包含病毒蛋白的核酸序列，不能自身合成病毒蛋白，故不具致病性。这类病毒载体可以转染的细胞范围广，例如骨髓干细胞、成纤维细胞、淋巴细胞、肝细胞、心血管细胞等；它在体外转染细胞的能力较强，培养细胞的转染效率有时可达80%；它可以整合至宿主细胞染色体中，进行复制和转录，因此其转基因效果比较稳定，表达持续时间较长，对遗传性疾病的基因治疗尤为适用。逆转录病毒载体也有一些缺点；它的容量较小，所能携带的外源基因片段较短，一般不超过2.5kb，它在包装细胞中产生的病毒滴度较低，难以满足基因治疗时对大量逆转录病毒载体的需求；它只能转染和整合分裂状态的细胞，而对于体内大量的非分裂的成熟细胞却缺乏转基因能力。例如，在正常整体情况下，通过逆转录病毒载体，只有2%的心血管细胞获得转基因效果。最为重要的是，逆转录病毒载体在染色体上的整合是随机的，这有可能造成插入突变，干扰和影响细胞中某些正常基因的复制和转录（例如抑癌基因），甚至激活一些癌基因表达，产生严重后果，因而具有潜在的危险性。由于上述这些缺点，逆转录病毒载体的应用受到一定限制。

逆转录病毒载体已经应用于心血管系统的基因转移，虽然在体外的转染效率较高，但在整体动脉内的转染效率却很低。因此，目前逆转录病毒载体比较适用于ex vivo实验，即先用逆转录病毒载体将外源基因转移至培养的靶细胞、而再将这些经基因修饰的细胞输回体内，达到基因治疗目的。世界上第一例心血管病（遗传性高胆固醇血症）基因治疗成功的病例就是如此进行的。

为了克服逆转录病毒载体的低滴度、低转染率等缺点，近年来致力于对该载体进行改造。例如，将VSV病毒G蛋白基因重组于逆转录病毒载体，使其渗入到病毒包膜中。这种"假型载体"（pseudotype vector）病毒可以得到很高的滴度（10^9）。

腺病毒载体的主要优点有：①容量大。携带较大片段的外源基因，可以超过7.5kb。②滴度高。腺病毒载体转染包装细胞产生高滴度病毒，可达10^{11}pfu/ml，较逆转录病毒载体约高5个数量级。③适应广。腺病毒载体既可转染增殖细胞，也可转染非增殖细胞。对体内几乎所有细胞，包括神经细胞、心血管细胞、肝细胞、系膜细胞，以及多种肿瘤细胞都有转染能力。最近，我们应用Adv-CMV-LacZ的病毒载体转染培养的血管平滑肌细胞和内皮细胞，其转染率可达到100%。④安全性好。一般来说，腺病毒不能整合到宿主细胞染色体中，因此其潜在危险性小。

基于以上原因，腺病毒载体已被广泛应用于转基因和基因治疗研究。例如，我们在体外的实验结果表明，应用腺病毒载体对肝细胞的转染效率高达90%，心血管细胞的转染率也可达80%～100%，将腺病毒载体加入血管平滑肌细胞培养液，只须5min，转染率即达到25%。将基因修饰的腺病毒进行冠状动脉内注射、心肌注射，或用球囊导管注射，均可转染心血管细胞，在体转染率可达15%～

80%，每 $10mm^2$ 的血管壁上约有 5000～10000 个细胞受转染。较脂质体和逆转录病毒载体的体内转移效率高 50～10 倍。因此，腺病毒载体是目前心血管系统离体和在体转基因效率最高的载体系统。最近，我们应用腺病毒载体携带 Pro-UK 基因，导入血管内皮损伤的动脉，证明它可有效防止血栓形成，保持血流的再通。

腺病毒载体也有一些缺点，主要表现是：①腺病毒载体不能整合于宿主细胞染色体，因此不能在细胞中长期稳定表达，体内应用时一般只持续 2～4 周，故只适用于一些瞬时转基因的疾病治疗。②腺病毒载体转染宿主细胞后，可以产生免疫反应（包括细胞免疫和体液免疫），限制其重复应用和转染效率。③腺病毒载体是通过细胞膜表面糖蛋白受体介导途径而转基因的，但多种细胞表面均有这种受体，因此转基因作用缺乏细胞特异性。④应用高滴度腺病毒载体，可以引起间质性炎症或细胞病理改变，但较罕见。

由于腺病毒具有高度转染性，有人应用腺病毒与多聚赖氨酸结合，携带外源基因进行基因转移；亦可将转铁蛋白（或抗体）、腺病毒、多聚赖氨酸结合，再与外源基因构成一种复合体，而不必将外源基因重组到腺病毒载体，用此种方式，对心肌细胞的转染效率可达 100%。

近年提出，腺病毒载体的瞬体表达不仅是由于其不能整合至染色体，而且与载体蛋白，尤其是晚期表达蛋白的免疫原性太强有关。因此对腺病毒载体进行改造，抑制晚期蛋白表达，可以降低免疫原性，提高转基因效率。

腺病毒辅助病毒 AAV 滴度较高、可携带的 DNA 片段较长（4.7kb）；可以定点整合于染色体中、安全；抗原性差、不易产生抗体、可以反复使用；适用的细胞范围较广，近年来受到人们的关注。最近，我们构建了 AAV 携带 LDL-R（低密度脂蛋白受体）的载体，直接给高脂血症的家兔门静脉注入，证明它可有效降低动物血胆固醇水平，提高 HDL/LDL 比例。但是，我们的研究表明：AAV 对心血管细胞的转染效率较低；若应用脂质体，则可提高转染效率。

5. 病毒脂质体 病毒载体具有高转染性，脂质体可以与细胞融合并可携带大片段 DNA，因此将病毒灭活，保留其转染能力，去除病毒本身 DNA 复制作用，镶嵌于脂质体脂质中，再包被外源基因，所组成的运载体称为病毒脂质体（virusome）。腺病毒具有高转染性，将腺病毒应用紫外线照射或 56℃ 加热处理，可以使病毒灭活。将这种腺病毒与质粒 DNA 和脂质体混合，可以明显提高质粒 DNA 的转染效率。我们将腺病毒外壳蛋白（fiber）克隆出来，镶嵌在阳离子脂质体中，再包被质粒 DNA，证明亦可以提高其转基因的效果。我们将这种灭活腺病毒或病毒外壳蛋白与阳离子脂质体结合的运载体称为 adenosome（腺病毒脂质体）。应用腺病毒脂质体携带外源基因，转染血管平滑肌细胞，其转染效率可达 20%～30%，约比单纯脂质体高 1～2 倍。Dzau 等利用加热灭活的对人体无害的日本仙台病毒与脂质体和 DNA 构成病毒脂质体-DNA 复合物，转染血管内皮细胞和平滑肌细胞，其效率亦可提高几倍，在体内应用亦取得满意效果。最近他们应用这种载体，携带反义 ACE 基因或一氧化氮合成酶的基因，治疗实验性动脉再狭窄已取得了成功。

应病毒感染的组织特异性和选择脂质体不同“归巢”装置，还将可能制备出各种组织特异性的基因运载体。

6. 细胞介导的基因转移 细胞介导的基因转移是在体外将外源基因导入培养的中介细胞，经选择，培养，扩增再回输至体内的一种方法，亦称 ex vivo 转基因。在心血管系统常用中介细胞有肝细胞，内皮细胞，肌细胞和成纤维细胞等。这些回输至体内的基因工程细胞，可以表达外源性基因。转 tPA 或 ProUK 基因的内皮细胞，可以贴附在血管内膜，防止凝血和血栓形成；转 LDL-R 基因和 ApoE 基因肝细胞可在肝脏内表达，降低血胆固醇；转 Epo 基因的成纤维细胞，可注射至肌肉或埋植于腹腔，产生促红细胞生成素等等。

骨骼肌细胞和心肌细胞细胞大，核多，都是终末分化细胞，是心血管病治疗中一个较为理想的靶细胞，将外源基因转移至肌肉细胞可以长期表达出相应的蛋白质。但这种细胞转基因的效率低，在体外亦难连续培养。现在发现皮肤成纤维细胞，可以容易与肌肉细胞融合，可将成纤维细胞所携带的基因转移至肌肉细胞，并在其中表达。因此，应用皮肤成纤维细胞亦可作为心肌、骨骼肌细胞的基因运载体。

总结以上各种基因转移的方法，可以看出目前尚缺少一种十分理想的转基因的方法用于基因治疗，各种方法都有一定优缺点和局限性。因此，如何取长补短，构建出一种安全、可靠、稳定、高效、特异、可控、大容量和简便易行的基因转移系统，仍然是基因治疗中急待解决的关键问题。

二、心血管病基因治疗应用的可能性

心血管的基因治疗将来可以应用在以下几个方面：

1. 抗血管平滑肌细胞的增殖 血管平滑肌细胞的增殖是许多心血管疾病共同的发病学基础，包括动脉粥样硬化、高血压和冠状动脉再狭窄等等。因此，抑制血管平滑肌细胞的增殖是心血管病基因治疗的一个重要而普遍的适应证。

2. 抗血小板粘集和血栓形成 血小板粘附和血栓形成是心肌梗死、脑栓塞、闭塞性脉管病、PTCA并发症等心血管疾病主要的发病因素。

3. 降低血浆胆固醇和高脂血症 高脂血症是动脉粥样硬化的危险因素。可以选择一些载脂蛋白和LDL-变体的基因进行AS的基因治疗。

最近发现低叶酸血症和高同型半胱氨血症亦是动脉硬化、心肌梗死的一个危险因素。有报告提出四氢叶酸还原酶的欠缺，叶酸不能还原成四甲基叶酸，可以诱发动脉粥样硬化。在一些患者发现四甲酰叶酸还原酶（methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR）基因有缺失，因此亦可能选择MTHFR基因进行基因治疗。

4. 舒张血管、降低血压 血管舒缩功能障碍，外周阻力增加是高血压的一个重要原因。

5. 增加心肌收缩力 心肌肥厚，心肌收缩力降低，心功能不全是许多心血管疾病的并发症。抑制心肌纤维化，逆转心脏重塑，增加心肌的收缩力是心功能不全治疗的基本出发点。

6. 促进血管生长和侧支循环的建立 血管内皮生长因子（VEGF）和血管生成素（angiogenin）具有促进血管生长和侧支循环建立的作用。选择这两种基因及其受体基因，可以进行心肌梗死、心肌缺血、血管闭塞的基因治疗、减少梗塞面积和组织的坏死。

7. 遗传性心血管病的基因治疗 多数遗传性心血管病多是单基因遗传病，主要采取缺什么、补什么的原则。如肥厚性心肌病可导入正常β-MHC基因；扩张性心肌病可以导入Dystrophin基因；家族性高胆固醇血症可以导入正常LDL-R基因等等。

以上简要地介绍了心血管病涉及基因治疗的方向。但是，总体而言，由于我们对心血管病发病机制还不十分了解，还缺乏十分理想的基因运载体系，因此，心血管病的基因治疗和肿瘤一样，目前还处于试验和起步阶段，从实验室到临床还有相当的距离。

如前所述，大多数心血管病发病的因素都不是单一的，而是多基因、多因素的。因此，我们不能期望应用一种基因就能达到完全防治心血管病（如动脉粥样硬化和高血压）的目的。而需要依据疾病发病的分子生物学机理，导入两种或两种以上的基因才能收到更为理想的效果。此外，在心血管病发病的不同时期所涉及的基因和病变亦不一样，如血管成形术后的再狭窄，在手术早期主要防治血栓形成，而后期侧重防治血管平滑肌细胞的增殖，因此，早期应该使用瞬时基因运载体系，携带抗血栓形成的基因，而在晚期则应使用较稳定持久的基因运载体系，携带抗平滑肌细胞增殖的基因。

在安全、高效、组织特异性的基础上，基因运载体系必须可以依据病变程度进行调控，控制外源性基因在体内的表达。例如在重组的基因中，插入可为甲状腺素结合的调控序列，或应用金属硫蛋白启动子，导入基因以后，应用甲状腺素或Zn^{2+}，则可促进导入基因的表达。

目前所应用基因治疗方法，只是导入一种正常基因或反义基因，补充或抑制体内某种受损基因的表达不足或过盛，而不能对体内已损伤基因进行修复，因此是不彻底的。未来的基因治疗应该应用DNA重组和修复的技术，对损坏的基因修复和替换才更有意义。

心血管疾病多是一种慢性疾病，需要长期用药。费时，费事，费钱。目前正在发展一种基因药物，可以将能产生具有治疗意义多肽、蛋白和酶的基因，导入肌肉和其它组织，使其长期表达，而不必每天给药。如将EPO基因导入骨骼肌，可以治疗某种贫血；将激肽释放酶基因导入骨骼肌，可以治疗高血压等等。这较基因工程或化学合成药物，更经济，更实际。这种基因药物越来越受到重视。

分子心血管病学是一门新兴的学科，具有巨大生命力和实际应用价值。尽管现在还不系统，亦不全面。但是，随着分子生物学理论和技术的发展，分子心血管病学一定会成为心血管病学一个最重要的组成部分，成为21世纪心血管病学的核心，并将改变现在心血管病学的传统模式，揭示心血管病的发病机制，建立和创造出许多新的诊断和治疗的方法，防治心血管病。

（汤 健）

第二章 心脏血管系统疾病检查诊断方法

第一节 心电学检查

心肌电活动的发生原理及记录，心电图学的基本概念均在仪器检查章内叙述，本章将不赘述。

一、正常心电图

心电图记录在规格的记录纸上，每格为 1mm 见方小格。横向每 1mm 为 0.04s，纵向每 1mm 代表 0.1mV。据此计算心率、间期、波群的时间与振幅。心脏激动由窦房结开始，沿心房肌、房室结区、房室束、浦肯野(浦氏)纤维网至心室肌。心腔扩大，心肌肥厚，心内传导系统病变，或者某部分心肌坏死，都必然影响激动的正常发生或传导，从而产生异常心电图。图 12-2-1 为一正常模式心电图。

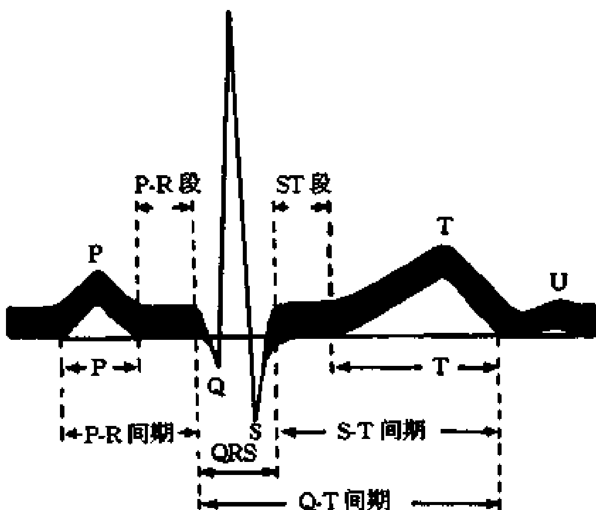


图 12-2-1 典型心电图图解

(一) 正常心电轴

在心电图产生原理节中提到标准肢导加上单极加压肢导，交错组成额面六轴系统。每条轴线代表一个导联，每条轴线相差 30°。按数学规定由右顺钟向为（+），逆钟向为（-）的度数。额面六轴系统用以计算心电轴，并有助于对肢导波群有一整体的认识。心脏电活动是三维向量，可以分解为三个平面的二维向量。当向量垂直投影到某个导联时所记到的电位最小或是在等电位线上，与向量平行的导联记到的电位最大。心电轴代表心脏电活动在额面的综合向量。

心电轴主要指心室除极（QRS 波群）的电轴，但同理也可以算出心房除极，心室复极电轴。正常心电轴按四个象限划分：0°～+90°为正常电轴，+90°～+180°为电轴右偏，0°～-90°为电轴左偏，-90°～-180°为电轴极度右偏或未定。轻度电轴左偏（0°～-30°）或轻度右偏（+90°～+110°）仍属正常范围（图 12-2-2）。

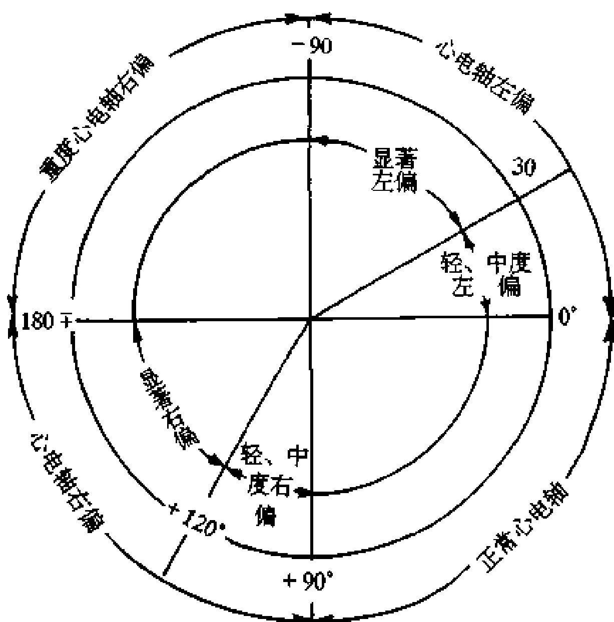


图 12-2-2 心电轴偏移图解

利用任两个肢导求得 QRS 波群振幅代数和，查阅图表便得出心电轴数值。临床上常需要用目测估计电轴。根据电轴系统划为四个象限，Ⅰ导相当于 X 轴，aVF 相当于 Y 轴。Ⅰ导的正向范围在 X 轴右下方，aVF 也在 Y 轴右下侧。首先找出波群振幅最小的导联，则电轴必然垂直于该导联。其次查看Ⅰ和 aVF 导联，若两个导联波群都是朝上，电轴必在右下正常象限内；Ⅰ导向上而 aVF 向下，则电轴在右上象限，电轴偏左；Ⅰ导朝下 aVF 朝上，则电轴在左下象限，电轴偏右。进一步考虑电轴的度数，如Ⅰ导的正向波两倍于 aVF 的负向波，电轴大约在-30°；Ⅰ导的负向波等于 aVF 的正向波，电轴大约在+135°。目测方法在临床应用非常方便。

出生时心电轴偏右，随着左室负荷增加，大约

在6月龄心电轴已近成年人的数值。极个别正常成年人的心电轴超出轻度右偏或左偏的范围。

心电轴明显偏移原因较多。心脏的解剖位置相当固定，胸腔、胸壁、肺脏等机械性推移并不会显著地改变心电轴。心电轴的异常偏移多由疾病引起。电轴右偏的常见原因有右室肥厚、右束支传导阻滞、左后分支阻滞、右位心、或预激综合征。电轴左偏的常见原因有左前分支阻滞、左束支传导阻滞、心内膜垫缺损、高血压、或预激综合征等。左室肥厚并不一定电轴左偏。

（二）正常心电图波群和间期

1.P波——心房电活动　心房壁较薄，除极方向与复极方向一致。形成的P波直立而其复极波（Ta）则相反。P波代表左右心房激动的时间，正常<0.12s。心房除极方向朝左、下、轻度朝前。P波前半部分为右房激动，后半部分为左房激动。额面P波电轴在+60°左右。正常P波在导联Ⅰ、Ⅱ、aVF，和$V_{4\sim6}$直立，aVR倒置；在导联Ⅲ和aVL中则不定。P波时间不超过0.11s。P电压不超过0.25mV，振幅高见于高血压、肺心病、或先天性心脏病。

2.PR间期和PR段　PR间期是右房被窦房结激动到心室激动的时间，正常为0.12～0.21s，明显延长者很少见。PR间期受全身情况和自主神经的影响。PR<0.12s者见于交界区心律，旁路传导或正常变异。

PR段是P波终了到心室波间的等电位线，心房复极（Ta）异常、心房梗死、心包炎或心率过快时PR段可以下移。

3.QRS波群——心室除极波　心室最早激动发生在室间隔左侧中部及附近略靠前处，向心尖部及其四周扩展。大约在10ms时右室前乳头肌及附近的右室游离壁除极。20ms时冠状动脉前降支右侧是心外膜面除极最早突破区。与此同时左室前壁及小部分左室下壁发生激动。激动由心内膜向外膜扩展，30～40ms时大部分左室壁外膜已被除极。40ms时左室下壁和基底部激动从心内膜向外膜扩展。50ms时左室后壁上方及右室间隔由心尖向心底蔓延。浦氏纤维在近心底部处较为稀少，故激动传播缓慢。心室激动总的时间0.05～0.10s。若≥0.12s说明室内传导延长，如束支传导阻滞。

心室激动瞬间综合向量在各导联投影形成相应的波群。激动从左向右通过间隔形成“间隔波”，在Ⅰ、aVF、V_5、V_6为小q波，V_1为r波。继而心尖、下部和左侧，最后转向后部。除极心肌质量渐减，波群振幅减少。形成典型的右胸导联rS，和左胸导联qR波群。左后背部导联（V_7、V_8、V_9）QRS波群为qR型，比例与振幅的正常限度与V_5同。表12-2-1和表12-2-2为国外作者测量的各波群正常值。表中正常值仅供参考，实际应用时可以采取我国经验，当aVL的QRS是基本向上时，则其R波的最高限度不应超过1.2mV，当aVF的QRS是基本向上时，其R波一般不超过2.0mV，个别正常男性最高限度可达2.3mV。V_1的R波在成年人中不超过1.0mV，V_5的R波不超2.5mV。除了各导联中波群的电压值，R/S比值也很重要，在V_1中一般不超过1，在V_5导联中不低于1，而且从V_1到$V_{5,6}$，R/S的比值顺序增加。

正常心电图在导联Ⅰ、aVL或aVF，也可以见到一小q波（1～2mm），q波的宽度不超过0.03s，深度不超过同一导联R波的1/4。正常aVR为QS或QR型。

表12-2-1　肢体导联中Q、R、S各波的电压高度正常值（mV）

	Q						R						S					
导联	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	aVL	aVR	aVF	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	aVL	aVR	aVF	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	aVL	aVR	aVF
平均值	0.036	0.058	0.061	0.031	0.047	0.051	0.600	1.810	0.930	0.213	0.091	0.866	0.178	0.177	0.128	0.196	0.438	0.107
标准差	0.045	0.059	0.066	0.068	0.382	0.064	0.210	0.400	0.470	0.194	0.073	0.386	0.127	0.140	0.123	0.202	0.473	0.113

表12-2-2　心前导联中Q、R、S各波的电压高度正常值（mV）

	Q						R						S						R/S					
导联	V_1	V_2	V_3	V_4	V_5	V_6	V_1	V_2	V_3	V_4	V_5	V_6	V_1	V_2	V_3	V_4	V_5	V_6	V_1	V_2	V_3	V_4	V_5	V_6
平均值	0.00	0.00	0.001	0.01	0.03	0.04	0.23	0.59	0.89	1.42	1.21	0.92	0.87	1.27	0.88	0.52	0.15	0.06	0.031	0.02	0.14	0.41	0.73	0.90
标准差	0.00	0.00	0.006	0.04	0.06	0.05	0.15	0.31	0.43	0.55	0.44	0.36	0.43	0.53	0.53	0.40	0.15	0.10	0.03	0.12	0.14	0.38	0.47	0.50

（选自黄宛．《临床心电图学》第三版，1975年）

3.ST段 ST段相当于心室缓慢复极期和快速复极早期。ST段应光滑地过渡到T波。其与QRS交界处为J点，为了避免J点下移对ST段影响，常用J点后0.08s处测量ST段的偏移程度。分析时要注意ST段形态及其与基线TP段的偏移。ST段与T波成角，水平样或向下倾斜都是不正常。J点在肢导可以上抬1mm，在胸导可以上抬2mm，但都不应降低超过0.5mm。

4.T波——心室复极波 T向量与QRS向量方向接近，但振幅较小，时间较慢。正常T波宽钝而不对称，在多数导联中与QRS方向一致。造成理论和实际上T波差别的机理称之为"心室复极差力"(ventricular gradient)。"差力"代表QRS-T的一种综合力量，使T向量"被拉到"实际的方位。生理状况下，心肌代谢、除极产热、收缩压差等使心室复极由心外膜向内膜行进，与除极方向相反。病理情况下，心肌缺血、缺氧、炎症、坏死、传导顺序变异等也能改变复极方向和顺序。因此，不论是生理性或是病理性作用都影响"差力"，改变T波形态。可见"差力"的正常范围大。

分析T波时注意其形状、振幅和方向。正常人T波在导联Ⅰ、Ⅱ、$V_{4\sim6}$直立。40岁以上成年人T波在V_3导联也不应倒置。婴幼儿左胸前导联T波可以倒置。当aVL和aVF的R波超过5mm时T波也应直立。V_1、V_2的T波多倒置。T波呈圆顶，轻度不对称，若T波尖耸对称，可疑急性心肌缺血。T波振幅在肢导多不超过5mm，在胸导高度不低于同导联R波之1/10，但多也不超过10mm。尖而高的T波除见于急性缺血，还见于高血钾。心肌炎症、电解质紊乱、植物神经功能失调、药物、或脑血管意外时T波可以低平或倒置。

5.QT间期 QT间期代表心室电除极与复极时间。QT夜间略长，年龄、性别对QT也有影响。QT间期与心率有关，校正的QT为QTc。

$$QTc=\frac{QT}{\sqrt{R-R\ (秒)}}$$

正常QTc，男性≤0.40，女性≤0.45。正常QT间期不超过RR间期的50%。当心率增快超过90次/min，QT逐渐延长，可以超过RR的一半。QT明显受植物神经的影响。QT间期常因T波终点圆钝而不易准确测得。心率过快时P、T波部分重叠，T波低平，或U波增高，使测得的QT实际上是QU间期。QT延长可以是先天性，更多地是后天获得的。心肌损伤、脑血管疾病、低血钙、低血钾、低温、抗心律失常药物、降压药物等皆可使之延长。QT延长反映心室复极延迟甚至不均匀，是造成室内折返的条件，可能导致严重的室性心律失常，如尖端扭转性室性心动过速或室颤。

6.U波 U波是T波后的一个低振幅波。它与T波方向一致，但振幅不超过T波的50%。U波倒置，方向与T波不一致，常见于低血钾、高血压及主动脉瓣关闭不全。有人认为心肌缺血时U波倒置提示左主干或左前降支冠脉明显病变。洋地黄、奎尼丁、甲亢、颅内出血及运动等也使U波倒置。U波机制不清楚，可能是乳头肌复极，也有认为是浦氏纤维复极，因为它的时相在等容收缩期，也有认为其形成与机械因素有关。

二、异常心电图

(一) 房室肥大

心电图做为一门经验科学，总结了许多关于心腔扩大或肥厚的标准，有些一直沿用至今。由于心电波群是无数心肌细胞瞬间向量综合叠加和抵消的结果，同时受到体表记录条件影响（如体型、脂肪组织、肺组织、心包液体和心外脂肪等），不难理解心电图对诊断心腔扩大或肥厚欠敏感。随着现代技术的进展，应用心腔造影，超声心动图或核素显像等方法确定心腔的形态要比心电图远为敏感而准确，还可以分辨向心性或不对称性肥厚，心腔扩大或室壁肥厚等。然而心电图设备和操作都比较简便，利于临床普遍使用。

1. 心室扩大及（或）肥厚时心电图改变的原理 诊断标准有波群电压增高，室内传导时间延长，电轴偏移，及QRS-T夹角扩大。

(1) 电压增高：由几方面因素造成。①心室肥厚时心室质量增加，主要的是肌纤维直径增大。纤维直径增加，纤维间的连接数目也增加，便于细胞间电流流动，所形成的电偶强度增大。②根据固体角概念，心室表面积扩大及室壁增厚都应使胸壁导联的固体角度增大。分别观察肥厚和扩大，发现单纯肥厚并不增高QRS波的电压，必需伴有一定程度的心腔扩大。此现象与固体角形成的几何原理有关，也说明肥厚与扩大并非一致而相等，而QRS振幅更多地决定于心室质量或重量。③心腔内血液的容积。心腔内舒张末血液容积增多可以使QRS振幅增高。Brody用实验方法证明认为心腔舒张末血容量增加QRS初始向量，减弱终末向量。然而心室造影或同位素检查发现QRS振幅与血容量的相关远不如与心室质量相关好。④扩大或肥厚心室侧壁与胸壁V_5和V_6导联贴近是R波振幅增高的

较明确的因素。

(2) 类本位曲折延长：部分左室肥厚患者类本位曲折发生于 QRS 起始后 0.045s，使类本位曲折延长。

(3) 复极异常：ST 偏移及 T 波倒置，与主波方向相反，是由于 QRS-T 向量夹角增大。称为左室"劳损"图型。造成左室劳损 ST-T 改变的原因有继发性也有原发性的，也可能两者兼有。继发性的是激动在增大的心肌细胞或传导系统中缓慢传布所致；原发性者指伴发于心肌缺血的 ST-T 改变，即使没有冠状动脉病变，冠状小动脉对增厚的心肌供血比例失调，或者埋在心肌中的血管床阻力增加，造成相对心肌缺血。

ST-T 偏移还受电解质、药物、血压、左室射血分数、及左心腔大小等影响，因此 ST-T 变化与左室壁厚度相关性并不好。理论上考虑单纯肥厚不应有 QRS-T 夹角异常。

2. 心电图改变的敏感性和特异性

(1) 左心室扩大或肥厚：QRS 电压受多种心外因素的影响，如胸壁厚度，形状，皮下脂肪，电极位置，呼吸动作等。不同年龄和性别，电压也有不同。同一个人在 24h 内 QRS 电压也在变动，除了电极位置外，可能呼吸和心率的波动也有影响。

Romhilt (1969) 用 360 个尸检心脏对比 33 种左室肥厚心电图标准，其中 160 个心脏有左室肥厚，146 个正常，54 个有右室肥厚。五种电压标准敏感性可达 56% 但假阳性率有 10.5% ～14.5%。有些较敏感的指标，可以没有假阳性但最高敏感率也只有 19%，这些指标是①$S_{V1}\geq24mm$，②$R_{I}+S_{III}>25mm$，③$R_{aVL}>12mm$，④$R_{I}>15mm$，⑤$R_{aVR}>14mm$。总的说来，胸导较肢导在诊断左室肥厚上较为敏感。1969 年 Romhilt 提出综合记分法，见表 12-2-3。

Giuseppete 等 (1994) 分析 1114 例高血压患者，对比心电图与超声心动图的左室质量测定，认为 $S_{V3}+R_{aVL}$ (Cornell 电压) 较其它电压参数与超声结果相关最佳（在男性和女性中分别达 0.46 和 0.50)，其它作者也有相同结论。该作者提出用以下标准之一作为诊断高血压病人的左室肥厚，敏感性可达 34%，特异性 93%。三项高度特异的标准为：

1) $S_{V3}+R_{aVL}>2.4mm$ (男)，$>2.0mm$ (女) (改良 Cornell 电压)

2) Rombilt 记分≥5

3) 典型的左室劳损改变：若能除外冠心病心肌缺血同时也未服用洋地黄制剂，ST-T 劳损改变的特异性可达 98%。

表 12-2-3 左室肥厚心电图记分标准
(Romhilt, 1969)

1. 电压振幅：以下任何一项	3 分
①肢导最大 R 或 S≥2.0mm	
②S 在 V_1 或 $V_2\geq30mm$	
③R 在 V_5 或 $V_6\geq30mm$	
2. ST-T 段改变（典型左室劳损型改变，ST-T 向量与 QRS 向量方向相反）	
未用洋地黄	3 分
应用洋地黄	(1)分
3. 左房异常	3 分
P_{V1}终末部负向深度≥1mm，时间≥0.04s	
4. 电轴左偏≥30°	2 分
5. QRS 间期≥0.09s	1 分
6. 类本位曲折在 $V_{5-6}\geq0.05s$	1 分

(5=左室肥厚；4=可疑左室肥厚)

(2) 右心室扩大或肥厚：右室肥厚的心电图应是左室肥厚图形的镜样改变，但间隔初始除极仍是正常，而且心室除极时间不延长，QRS 时间正常。QRS 的典型改变为①右胸前导联呈高 R 波或②不全右束支传导阻滞型 (ICRBBB 型) 及③电轴右偏。右胸导联高 R 波及左胸导深 S 波是右室质量增加的表现。肺动脉狭窄，法乐氏四联症，或原发性肺动脉高压及其它均可造成右室质量增加。严重的在高 R 波前出现小 q 波，此时多伴有右房扩大及三尖瓣反流。ICRBBB 型见于不仅是右室肥厚，常伴有右室扩大或超负荷，如风湿性瓣膜病合并肺动脉高压或房间隔缺损；部分是由于周边室内传导网受牵拉所致，解剖病变经手术矫正后心电图变化可恢复。

常用的 Sokolow 和 Lyon 的标准 (1949) 有①$R_{V1}>0.7mV$，②$S_{V1}<0.2mV$，③$S_{V_5,V_6}>0.7mV$，④$R_{V1}+S_{V_5}$或$_{V6}>1.05mV$，⑤$R_{V5,V6}<0.5mV$，⑥V_5 或 V_6 导的 R/S<1.0，⑦aVR 中的 R>0.5mV，⑧V_5 和 V_1 分别 R/S 值之比<0.4，⑨V_1 中 R/S>1.0，⑩ V_1 类本位曲折 = 0.04s，⑪ V_1 中 R>0.5mV 时 T 波负向。然而用以诊断右室肥厚很不敏感，多低于 30%。Milnor (1957) 改良标准，限于 QRS<0.12s，电轴 110°～180°或 -90°～-180°，两条为①V_1 中 R/S 或 R′/S>1.0，及②R 或 R′>0.5mV。此标准有利于 ICRBBB 型中判断右室肥厚，虽然敏感性提高到 70%，特异性却降低至 73%。

Murphy 等 (1984) 根据尸检称重右心，在众

多的标准中提出4项：①V_5/V_6导联R/S≤1，②V_5/V_6导联S≥7mm，③电轴右偏≥+90°，④“肺性P”波。这4项的敏感性仍不高，但特异性可达95%。其它指标有：P在Ⅱ、Ⅲ、aVF导联高尖，肢导低电压，及QRS后半部粗钝切迹，提示右室负荷过重；明显的电轴右偏及Ⅱ、Ⅲ、aVF出现q波酷似下壁心梗；年轻人中S1，S2，S3现象等。

心电向量图对右室肥厚的诊断似较心电图敏感，其标准有①水平面QRS环向右向前部分占全面积的70%，②水平面QRS环右后象限部分占全面积的20%，③额平面QRS环右下象限部分占全面积的20%。其它有半面积QRS向量角及最大QRS向量角也带有特征性改变。

临床上有几种情形也可出现右胸导联高电压，需要结合临床与右室肥厚鉴别。它们是后壁或侧壁心肌梗死、预激综合征、肥厚性心肌病，间隔分支阻滞，先天性进行性肌萎缩，正常变异。有人认为V_{4R}有助鉴别，非右室肥厚时该导联的R/S比不会>1。后壁梗塞右胸QRS波群电压异常，但电轴多在正常范围（+30°），且常合并下壁梗塞，$T_{V1、V2}$直立。间隔支阻滞心电图缺乏特征性改变，需要除外其它情形但也不易与正常变异鉴别。

（3）双侧心室肥厚：双侧心室肥厚临床上见于房间隔缺损或动脉导管未闭合并肺动脉高压，成人瓣膜病。由于两侧心室除极的电力抵消，心电图表现正常或仅一侧心室肥厚。但有些心电图改变提示双侧心室肥厚。①左室肥厚图型加额面电轴右偏，②左胸导联R波高电压，但V_1的R波并不是成比例地矮小及（或）T倒置（“浅S波”现象），③V_1导联R/S≥1，V_5/V_6导联S≥7mm或电轴右偏≥90°。与右室肥厚相似，双侧心室肥厚心电图诊断敏感性差但特异性高。

（4）心房扩大：心房容积增加和压力的升高都使P波振幅增高，时间延长，或形态改变。随着病情的好转，异常形态P波多能恢复正常，故认为P波变化更多的是反映了血液动力学或传导异常，而不尽是心房结构的改变。如临床上左房扩大的图形见于高血压，肺水肿，有时急性心肌梗死伴心力衰竭也可出现左房大的心电图，反映肺毛细血管压力升高。但是用P波异常确定有无心衰却极不敏感。心电图诊断心房扩大的敏感性在50%左右，特异性90%余。

有作者用V_1的P终末部振幅乘以时间（Ptf_{V1}）认为这一指标<-0.04mm·s是预测左房扩大最准确参数。利用超声心动图和心电图为确定左心房扩大，结果孰优孰劣尚有分歧。表12-2-4为常用的心房扩大的心电图指标。

表12-2-4 心房扩大的心电图主要指标

右房扩大	左房扩大	双侧扩大
P波（Ⅱ、Ⅲ、aVF）		
电轴≥+75°	+45°~30°	
振幅≥0.25mV	<0.25mV	≥0.25mV
时间 正常	>0.11s	>0.11s
形状 高	宽，有切迹	
P波（V_1）≥0.25mV	后半负向	后半负向
Ptf（V_1）正常	<-0.04mm·s	<-0.04mm·s

（二）冠心病心电图

冠心病心电图改变分为心肌梗死和慢性供血不足两类。常规心电图检查要求有12个导联。急性心肌梗塞及必要时加做右胸前及左后背导联。

1. 心肌梗死

（1）急性心肌梗死的心电图：典型心电图有一系列的演变过程。最早期是超急性期高尖T波，T波形态和振幅并非一成不变，也可能时间较短而未记到。继以ST升高和T波直立，形成缺血性“单向曲线”。现认为单向曲线由于缺血心肌①电复极不完全，TP段原发性降低，及②除极不完全造成真正的ST段抬高两种机制造成。ST段抬高有时可超出1.0mV。高尖T波及ST段抬高均可出现于不稳定型或变异型心绞痛。

缺血不解除继而出现病理性Q波。病理性Q波时间≥0.04s，深度≥同导联的R波的1/4。Q波可以是QS、Qr、QR，还可以是原来R波振幅的降低。病理Q波形成的原理，最早认为是坏死组织没有电位等于一个暴露心腔内电活动的窗口，但是用向量学说更易理解。缺血心肌丧失电位，对侧面心肌的电活动形成背离电极方向的向量，从而记下负向Q波。另外在缺血对侧的组织所产生的电位因没有对抗力量，波群振幅增高。据此确定了心肌梗死心电图的模式改变。

（2）无Q波性心肌梗死心电图：无Q波性心肌梗死见于非透壁性心肌梗死和心内膜下心肌梗死。

非透壁性心肌梗死急性期可有T波直立高耸和ST段抬高。R波也可有振幅的降低。心内膜下心梗时心室壁少于一半坏死，左室缺血区向量背离电极而向右、向前和向上出现明显的ST降低和逐渐加深的T波倒置。T波倒置可持续数日以上，部分病例经过数周或半年恢复正常或残余慢性缺血

心电图改变。

无Q波性心肌梗死需与较多的临床疾病鉴别，如单纯的心肌缺血、急性心包炎或良性ST功能性抬高（早期复极）。因此需要结合临床表现和血清酶改变才能得出诊断。

(3) 急性心肌梗死心电图改变的临床意义：ST段抬高在肢导不如胸导明显，可能因肢导的QRS振幅不高而抬高程度不明显而易被忽略。ST在急性期过后仍不返回等电位线，在胸导中较肢导多见。若已超过急性期两周可以考虑发生有室壁瘤，但一些室壁运动障碍的病例中也可见持续性ST抬高不降。

近年观察到与ST抬高导联对应导联ST降低有一定的临床意义。降低愈是明显预后愈差，急性期并发症愈多。

常规定位诊断已有较统一的标准，但与解剖改变有较多的差别，仅供参考。尤其是以Q波区分穿壁性和心内膜下梗塞的诊断误差可达30%。$Q_{Ⅲ}$有时造成诊断困难。当$Q_{Ⅲ}>0.03s$多提示病理性，而深吸气使之消失的可能是生理性变异，但有时病理性$Q_{Ⅲ}$在吸气后也变为小r波，只要aVF起始部分正向波较小或为负向波，Ⅲ导就可产生不同程度的Q波。

左室梗塞合并右室梗塞在病理检查中发现较多，主要与下壁合并存在。但临床上可以明确诊断的仅占10%。右室梗塞的心电图改变标准较多，以$V_4R \sim V_6R$中任一导联ST抬高≥1mm的特异性和敏感性最高。也有人认为单靠V_4R的ST抬高做出诊断，可能增加假阳性率。

心肌梗死伴右束支传导阻滞（RBBB）一般不掩盖病理性Q波，仍能做出正确诊断，但R波较高可能掩盖正后壁心梗。RBBB时Ⅲ、aVF，可以出现较明显的Q波，若Ⅱ导上同时也是QR型支持下壁心梗。心肌梗塞伴LBBB可掩盖典型的心肌梗塞心电图改变，不出现病理性Q波。急性期ST-T抬高或压低，及弓背向上的形状超出LBBB的继发性改变有助于诊断，在左侧导联还可以出现q波，都提示合并心梗。

左前分支阻滞时Ⅱ、Ⅲ、aVF导联为rS型，有时可掩盖下壁心肌梗塞。

2. 慢性供血不足的心电图改变　慢性冠状动脉供血不足主要影响心肌复极，ST、T、QT和U波改变。ST水平型降低，ST与T波交界处成角，或ST斜行下降均是慢性缺血改变的特征。J点后0.08s降低要视PR段的影响。PR段含Ta段，当心率增快Ta斜行下降。

T波低平或倒置，特征性改变是T波变对称，不论是直立抑或倒置。T波异常多伴ST下降。U波在正常人应该出现，尤其是胸导较为明显，U波不出现或低于T波振幅的一半是不正常，有人认为冠状动脉二或三支病变时，除ST-T改变外胸前导联的U波倒置。

（三）心肌病及几种心脏病心电图上特异表现

1. 心肌病　早期或轻症，心电图为非特异性改变，ST段降低及T波平坦或倒置。肥厚型心肌病在左室图形导联上可有代表心室肥厚的表现，如深的病理性Q波，R波电压过高。由于各类心肌病，尤其是肥厚型和限制型心肌病，纤维组织增生并侵及传导系统，传导障碍及心律失常发生率较高，像窦房结功能障碍，房室传导阻滞，室内或束支传导阻滞；心律失常有心房颤动，频发的期前收缩，甚至室性心动过速和室颤。

2. 心包炎　常是ST-T改变，不易做出病因诊断，是非特异性的。急性早期为ST抬高反映受损部位心外膜面的损伤电流。病变多广泛故ST抬高涉及几乎全部导联，而aVR的ST则降低。结合临床并系列心电图随诊，有助于与正常变异或缺血鉴别。大量心包积液可有心电图上电交替（与交替脉完全不同），R波，有时T波振幅一高一低。电交替提示有明显的器质性心脏病。

3. 右位心　是一种先天性心脏畸形。真正的右位心，全心房和心室左右位置交换。心电图上肢导表现类似左、右手反接，胸导上$V_1 \sim V_6$的顺序图形演变也相反。

4. 中枢神经病变时的心电图　中枢神经病变时心电图可有改变，尤其是脑部和蛛网膜下腔出血。心电图表现为ST段下降，T波平坦以至倒置，QT明显延长，左室图形导联中U波突出。尸检证实不存在心肌病变。

5. 肺原性心脏病　分为急性和慢性阻塞性肺原性心脏病。

(1) 急性肺心病：发生于肺动脉压力突然升高，右心室后负荷增加，急性右室扩张，如大面积的肺梗塞或慢性肺脏病基础上急性加重。心电图示①$V_1 \sim V_3$室壁激动时间延长，可出现不完全性或甚至完全性RBBB，②aVR的R波增高，③Ⅲ导联出现Q波，T波倒置，Ⅰ导联出现S波并加深，电轴右偏，④V_5的S波加深，至$R/S<1$。若病情好转，心电图改变可以恢复。

(2) 慢性肺心病：发生于慢性阻塞性肺脏病的

基础，右心房和右心室长年负荷过重。心电图示① $P_{II} \geq 0.25mV$，② $RV_1 + SV_5 \geq 1.05mV$，③额面电轴右偏≥+90°，④V_1 或 aVR 呈 qR 型。世界卫生组织建议额面电轴右偏为≥+110°，V_1 呈 qR 型一项即可为阳性。用不同标准得出的敏感性和特异性有较明显的差别。

（四）电解质紊乱的心电图

钾和钙是影响心肌除极和复极的重要离子，血液和细胞内离子浓度变化必然影响到心电图。其变化的速度和程度及细胞内外比值都是心电图出现改变与否的因素。细胞内外离子阶差更是决定因素，即使各离子浓度的绝对值不正常，但如果其比值仍保持正常时心电图就可能无明显改变。

1. 钾离子

（1）高血钾：最早表现 T 波高耸，尖端纤细。高尖 T 波在胸前导联中较明显。此阶段与急性心肌缺血相似。血钾继续升高达 7mmol/L 以上，P 波可以消失，QRS 波增宽，类似自搏心律，但实验证明 QRS 波仍来自窦房结激动，而心房肌对高钾敏感停止激动。ST 段可以抬高，理论上认为急性缺血时 ST 段抬高机制之一就是细胞内钾外渗，但临床上很少见。

（2）低血钾：PR 延长，ST 压低，T 波倒置。U 波明显，结合 T 波平坦，使测得的 QT 间期实际上是 QU 间期。低血钾的心电图改变不特异。

2. 钙离子

（1）高血钙：高血钙的心电图并不多见。当血钙超过 12mg%时 QTc 缩短，与细胞动作电位第 2 时相缩短一致。

（2）低血钙：与高血钙相反，低血钙时动作电位第 2 时相延长，ST 延长致 QT 延长。低血钙常合并其它电解质紊乱，如低血钾或低血镁，同时有 T 波低平或倒置，及 U 波明显。肾功能衰竭时低血钙可合并高血钾。

（五）药物对心电图的影响

1. 洋地黄制剂　洋地黄制剂的心电图影响为 ST 段压低。ST 段从 J 点开始降低，呈"匙样"斜行下降。T 波被"拖"向下类似倒置样。由于电收缩时间缩短，QT 间期变短。几乎所有用洋地黄制剂者均出现上述心电图改变，是为药物影响，而不是中毒的征象。

洋地黄中毒出现各种心律失常。以 I 度房室传导阻滞，室性期前收缩，窦性心动过缓较常见。典型的有房性心动过速伴房室传导阻滞，使心室率减慢，也可能是房颤伴缓慢的心室律，房扑并不常见。完全性房室传导阻滞，室性心动过速，或室颤等也可以发生，但并不多见。

2. 奎尼丁　奎尼丁使 ST 段降低，T 波平坦。与洋地黄制剂不同是 QT 延长（QTc）。奎尼丁对异位心律效果较好，并有解迷走作用，所以用于快速房律失常（如心房颤动，房性心动过速），在减慢异位房律的活动时增加其下传心室的频率。

奎尼丁中毒出现各种严重心律失常：不同程度乃至完全性房室传导阻滞，明显的 QTc 延长，QRS 增宽 50%以上，室性期前收缩，扭转型室速，室颤，以及心室停搏。

3. 其它抗心律失常药物　各种类型的抗心律失常药物均可影响心电图表现，出现不利的心率或心律反应。ⅠC 型药物虽不及ⅠA 型药物延长 QT 间期，但有较明显的心肌抑制作用，在心功能低下时易于加重心律失常，甚至发生扭转型室速。Ⅱ型药物抑制 β-交感受体减缓窦性心率，并延长房室结传导（PR 间期）。Ⅲ型药物的药理作用是延长复极，由于延长是较均匀的，并不增加扭转型室速的发生；但对窦性心率和 PR 有较明显的抑制作用，也可能增宽 QRS 波群。Ⅳ型药物为钙离子通道拮抗剂，对窦房结和房室结的抑制作用较明显。

4. 抗肿瘤药物　过去认为心脏对放射最有抗力，以后发现充分放疗和积极的化疗，心脏中毒发生率明显增多。

放疗对心脏的损害可以是急性的也可以是慢性的。超过 2500rads，损害涉及细胞浆、毛细血管、DNA 等，使之发生渗出、炎症改变，并有纤维素形成。细胞可以坏死，纤维增生，心内膜、瓣膜和心包都受到影响。化疗药物中以蒽环类的阿霉素对心脏影响最明显。早期心电图表现为心室复极不正常，ST-T 改变，以后可以发生各种心律失常，如窦性心动过速、室性心律失常。由于心包和心肌受损影响功能，可出现瓣膜关闭不全，左室低排出量，以至心力衰竭。

（六）正常心电图的变异

从大量正常人中取材，正常与异常可有一定的重叠，大约 2%～5%的正常人表现为异常心电图。正常变异的原因有：①年龄，②性别，③体重，④胸部形状，⑤饮食中高糖，⑥种族，⑦吸烟，⑧胸前导联放置的部位。

1. ST 段抬高　胸前导联 ST 段抬高一般 2mm，有时可达 4mm。ST 段弓背朝下，T 波直立。年青人较多见，运动可使之恢复。现认为此现象代表早复极，部分主要心肌开始复极时其它心肌

尚未除极完了。

2. 神经兴奋的反应 精神紧张，过度换气可造成心电图改变，如：①PR 延长，②窦性心动过速，但很少其它心律失常，③ST 段降低，T 波倒置，尤其是在左心室外膜样图形的导联。上述改变类似冠状动脉供血不足的心电图，因此需要与之鉴别。静脉注射麦角新碱，阿托品，钾盐可使之恢复。临床上应用心得安试验，口服 20mg 后定时检查心电图，在 2 小时内 ST-T 有一过性恢复正常。需注意在真正的冠状动脉供血不足时，麦角新碱有一定的不安全性。

3. 饱餐后，尤其是碳水化合物使 K^+ 向细胞内转移，常在Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联中出现 ST 下降，T 波倒置，系生理性现象。

三、运动负荷试验

运动（负荷）试验用以客观衡量心脏作功和活动能力。临床上常规使用的运动试验对心脏病是一项重要的诊断、预测预后、评估治疗效果的手段。

（一）运动负荷试验的生理学基础

运动时组织代谢增加，氧的消耗相应增加，为此心脏排血量有所提高。正常心脏在运动时心排血量比休息时可以提高 5～6 倍，加快心率和加大每搏出量所起到的作用约各占一半。运动时虽然周围血管扩张，但随着心排血量的提高，收缩血压却也明显升高。

心肌氧消耗量（MVO_2）与心率和收缩压的乘积成正比例。用此乘积测得的 MVO_2 重复性良好，并与心肌负荷做功和心脏耐受运动程度成正比。临床上给一代谢系统的名词来代表 MVO_2 和高峰运动量。一个代谢当量（MET, metabolic equivalent）大约等于消耗 O_2 3.5ml/（kg·min）（正常人安静坐位状态下每分钟的代谢所消耗的 O_2 量）。

运动强度还可用最大心率代表。运动到几乎衰竭时的心率为最大心率。最大心率随年龄升高而减少，女性低于男性。极量运动指达年龄预计最大心率的 90%～95%的运动量。

冠状动脉硬化性心脏病患者，运动时冠状动脉不能供血以满足心肌耗氧的需要，因而心肌缺血，产生相应的症状，征象，和心肌功能的反应。运动试验通过以上的改变达到诊断或判断预后的作用。

（二）运动试验的方法

双倍二阶梯运动试验用于临床已数十年，因运动不易定量，且敏感性和特异性不够高，现已摒弃不用，但其工具要求简便，方法和标准成熟，在医疗设备欠缺条件下还可以使用。

活动平板运动试验是当前最普遍使用的方法，其次有踏车运动试验，后者还可以结合核素心肌显像进行。但是踏车运动不如平板运动之处是踏车强度可随测试者掌握，而平板运动的强度不能由患者自行控制。

1. 平板运动试验 虽有多种方案，但均从低运动量的热身活动开始，逐步提高运动的速度和平板的倾斜高度，分成由不同速度和倾斜度组合的阶段，反映逐步增高的耗氧量和运动负荷。最常用的是 Bruce 方案（表 12-2-5）及较低运动量的修订 Bruce 方案。

表 12-2-5 标准 Bruce 运动方案

阶段	时间（min）	速度（mph）	坡度（%倾斜度）	MVO_2（ml/kg·min）	METS
0	3	1.7	0	8	2.0
1	3	1.7	10	18	4.8
2	3	2.5	12	25	6.8
3	3	3.4	14	34	9.6
4	3	4.2	16	46	13.2
5	3	5.0	18	55	16.3
6	3	5.5	20		
7	3	6.0	22		

2. 运动试验的导联系统 心电图监测至少要含有正极在 C_5 的导联。现多记录和监测常规 12 个导联，运动中还可以选择额面及水平面不同导联组成监测。监测的导联数过少影响阳性结果的发现率。与常规心电图不同是肢体电极要放在躯干上以减少肌肉活动的干扰。实验证实电极在躯干上的位置不准确会影响直立位心电图图形。上肢电极（左右手）应放在锁骨头外侧，而不能放在锁骨头以内。下肢电极放在胸部下外侧肋缘处，无干电极放在背部，对记录的干扰最小。

运动试验临床观察项目及其意义：心率、心电图、血压、呼吸频率及症状是主要的观察项目。运动前先测量卧位及立位时上述指标。运动中每 3min 阶段终末时记录一次。运动后即刻，停止运动后每 2min 记录一次，至运动后 10min。

1. 心率 正常人按年龄校正的最大负荷时的心率与 MVO_2 相关较好。次极量运动试验是以最大心率的 85%为标准（约相当于 190 或 195 减去年龄）。

疾病本身、心血管活性药物、植物神经受体、压力感受器功能都影响心率。心功能不全，心房纤颤患者，心率的增快常不与运动耐受性成比例。因此对心率的反应要综合分析。

2．血压 血压受心排血量和周围血管阻力的影响。剧烈运动可使收缩压达 26.6kPa(200mmHg)，而舒张压增值相对较小，使脉压增大。当有心肌功能障碍或瓣膜狭窄，运动时心搏量减低，血压并不升高，甚至降低或发生晕厥，都反映了病情的严重。

3．运动时间 运动时间反映运动耐力。正常人在达到最大 MVO_2 之前一般不出现症状，但是随着冠脉病变程度加重，运动量降低，耐受力也降低。临床上不直接测定 MVO_2、二氧化碳含量、血乳酸浓度等血化学项目。通过公式可以估算 MVO_2，

Froelicher 公式为 $MVO_2 = 11.12 + 1.51 \times$ 最大运动时间。

4．心率-收缩压乘积 也是反映心肌耗氧量的参数。决定心肌耗氧的因素有心率、心室张力、心肌收缩状态。当心室容积恒定时收缩血压与心室张力相关。运动时心率和血压增加，心室收缩状态也加强，射血分数升高和收缩末期容积缩小。药物或手术治疗后定期复查运动试验的心率-收缩压乘积有助于评价治疗效果。但是应用β-受体阻滞剂后乘积就没有实用价值。运动时若心率和血压不恒定，最大乘积重复性较差。

5．运动试验的终点 发生以下情况是终止运动的指标。

(1)达到预计的心率值。

(2)出现典型的心绞痛：心绞痛不是敏感的阳性指标，而且不少冠心病可有无痛性缺血。但伴有其它征象的心绞痛往往是可重复并有特异性。

(3)出现明显的心电图改变。

(4)收缩血压明显改变：收缩血压较运动前下降 1.33kPa(10mmHg)，或升高达 26.7kPa(200mmHg)以上。心脏功能重度受损，运动不提高血压或心排血量。重度主动脉瓣狭窄，随着运动量的增加血压反而下降，实际上是运动试验的禁忌。

(5)严重的心律失常：如频发室性早搏，室性心动过速等。

(6)明显的乏力，腿酸，脸色苍白，步态不稳，均提示心排血量减少，骨骼肌缺血。

(7)其它有出现心功能不全症状，心脏杂音有新的变化等也是运动的终点。

6．运动试验心电图的阳性标准及评价 心电图监测提供对心肌缺血的评价。运动时可有生理性心电图改变，如 P 波增高，PR 缩短，QT 缩短，QRS 振幅降低，J 点下降型 ST 改变，及散发的室性早搏。

运动试验阳性心电图改变，主要是 ST 段偏移提示心肌缺血。

(1)ST 段：ST 段异常改变有①ST 水平或下斜型降低≥1mm，或②ST 段在 J 点后 0.08s 位下降≥2mm，持续到停止运动后至少 1min。③ST 段抬高，弓背向上或水平性地抬高≥1mm。ST 抬高在运动中并不常见，大约仅有 1.5%，且都发生于陈旧性心肌梗死伴有室壁动力障碍，83% 有左室壁瘤，说明 ST 抬高反映左室功能障碍。

影响 ST 的因素较多造成假阳性结果。心房复极波(Ta)是其中之一。Ta 不仅与 QRS 重叠，多数还延伸到 ST 段。运动时 P 振幅增高，对称性浅倒置的 Ta 加深，造成 J 点假性偏移。心率加快 PR 段缩短，有时仅有 0.04s，所以用 PR 段做为基线衡量 ST 段或 J 点的准确性受到限制。心率和 Ta 对肢导 ST 段的影响更明显，肢导也更容易出现假阳性结果。

产生假阳性 ST 降低的原因还有瓣膜病，先天性心脏病，心肌病，及心包炎，过度换气，高血压，血管调节障碍，心室肥厚，束支传导阻滞，预激综合征，二尖瓣脱垂，电解质紊乱，及多种心脏药物如洋地黄类、β-受体阻滞剂、钙拮抗剂等。女性也有较多的假阳性结果。近年观察到冠状动脉微循环障碍也是假阳性结果的原因之一，假阳性率可达 15%。

有人用 ST 降低值与心率相关计算最大斜率值(maximal ST/heart rate slope)，随冠脉硬化支数增多而加大，三支病变的斜率 >60mm 次$^{-1}$·min·10^{-3}斜率值重复性较好，对三支病变敏感性 78%，特异性 97%，阳性预计率 93%，预计正确率达 90%，与常规 ST 降低≥1mm 比较，后者阳性预计率 50%，预计正确率 60%。

(2)R 波振幅：认为 R 波振幅直接与左室心腔体积有关，尤其是左胸前导联。过度换气，体位变化，及测量中基线变动和 R 波本身小振幅改变，都影响 R 波振幅测定的意义。因此运动试验 R 振幅增加的临床价值受限。

(3)T 波：运动试验时出现 T 波低平或倒置，不能做为缺血的诊断指标。结合 ST 段下降，T 波倒置加深反映缺血加重。

(4)心律失常：运动时常有多形或成对室早，但是很少见连续 3 个或以上者。所激发的室上性和室性心律失常，冠心病是原因之一，也可发生于心肌病，瓣膜病，甚至于无器质性心脏病人中，其特异和敏感性均低，不能用以诊断，也与预后无一定的关系。

从运动中要获得有意义的心律失常远比动态心

电图为少。交感依赖性室速可以用运动诱发而获得明确诊断。少数药物导致的心律失常也能在运动时加重，但重复性差。因此运动试验对心律失常的预测性有极大的限制。

(5)运动试验反映病情严重的心电图指标：试验的重要目的是判断病变严重性。1980年CASS研究示综合心电图改变提示病情严重，①ST斜行下降>2mm，②涉及至少5个导联，③运动量较低，5METS以下时即出现阳性结果，④阳性指标持续到运动停止6min以上。用此标准衡量三支病变，敏感性74%，阳性预计率32%。

7. 运动试验的安全性　为了试验安全，应备有心肺复苏的设备和急救药品。1977年国外统计700000例次运动试验，心肌梗死发生率3.6/10000，出现心律失常需住院治疗者4.8/10000，死亡率0.5/10000。与年患病率比较运动试验增加了心梗发生率，但未增加死亡率，总的是安全的。

8. 运动试验的临床应用：如前所述运动试验的目的是诊断，伴随需要解决的是预后判断及治疗措施的选择；当今介入性治疗冠心病广为开展，运动试验也是判断药物和非药物治疗效果的一项手段。

(1)冠心病：对于已确认为冠心病者，或有典型心绞痛症状的患者，运动试验有助于判断病情程度和预后。运动时间、心率不到预计值即出现明显的ST段水平下降都是反映病情严重。1986年美国心脏病学会和协会综合各家观察列举了几项与预后有关的运动反应(表12-2-6)。应用β-受体阻滞剂后影响血压和心率的反应，但ST改变和运动时间异常仍可出现。稳定型心绞痛患者心功能储备良好，运动诱发症状，可能对药物反应较好。定期复查运动试验有助于了解治疗效果。对冠心病进行介入性治疗后也可用运动试验衡量治疗效果。

(2)心肌梗死后：近年来对急性期后的心梗患者进行运动试验，旨在检测其心脏功能并判断预后以指导治疗。没有并发症的心梗患者对低运动量(2～3METS，1MET的递增，5METS为止)的试验可以耐受，并且是安全的。一般在急性期后出院前2到8周进行。选择无并发症，无明显心功能障碍，无不稳定心绞痛的患者，所以大约有半数患者不适于做试验。运动终点同前。阳性结果患者以后发生心脏事件的机会增多。

(3)无症状的正常人群：为了早期诊断，对无症状的40岁以上人群进行运动试验初筛。美国报道在这组人群中，运动试验的特异性90%，敏感性50%，预计值21%。因此对于无症状的中年人，伴有高危因子，或从事的工作与公共安全有关者(如飞行员、高空作业、汽车驾驶员等)才适合于列为普查对象。

表12-2-6　反映冠心病病情严重或预后差的运动试验指标

1. 症状限制的运动时间：完成Bruce第2阶段前或运动量≤6.5METS即出现症状
2. 症状限制时心率：心率低于120次/min(未用β受体阻滞剂)
3. ST段水平或斜行下降：出现于心率低于120/min或运动量≤6.5METS
   降低≥2.0mm
   持续至运动后≥6min
   多导联ST降低
4. 收缩血压反应：持续性降低>1.33kPa(10mmHg)或在增加运动量时血压不上升(≤17.3kPa，130mmHg)
5. 其它重要表现：
   运动诱发的ST抬高
   诱发心绞痛
   运动引起U波倒置
   运动诱发室性心动过速

(引自JACC 1986；8：728)

四、动态心电图

动态心电图(ambulatory electrocardiography，AECG)随着电子技术发展出现不断改进的新型系统。AECG已从临床监测分析心律失常的作用，扩大到预测猝死，验测自主神经功能，及检查无症状性心肌缺血等，成为一项有价值的临床检查手段，同时其特点是为临床和医学生物工程人员的协作开辟一个相互结合的场地。因此在国际上AECG已逐渐成为一门有独立特征的学科。

(一)AECG记录技术上的进展

人体心脏电信号通过放大在体表记录的ECG，正常人24h有10万余次心搏。以每秒采样250点计算，同时记录两个导联，则记录器信息存储量应大于40M。临床医生仍趋向于应做到或尽量做到全信息记录和分析。

在记录方式上有磁带式和集成电路固态式两种。磁带式可以做到24hECG全容量记录，近年技术的改进使存在走带不均导致信号失真等机械问题有所克服，因而临床应用较普遍。固态式无磁带的机械缺点，体积小且较耐用，但是集成片存储数据量有一定限度，目前市售固态式记录器信息存储量仅为4～8M，因此只能降低采样频率或压缩信息，这必然要影响资料的保真度。在未完善克服各种弱点之前，多数知名度高的AECG厂家备有两种记录方

法供临床使用。

AECG检测需要的导联数目前多用两个导联。但对比3个导联,后者更有利于发现心电图的缺血改变。3个导联分别为CM-V_2、CM-V_5、和CM-aVF。并且在分析时用计算机图像识别人机对话以提高诊断正确率。记录电极也主张使用非极化的Ag-AGCl电极,安置时先处理皮肤以减少干扰。

(二)AECG的临床应用

最早AECG只用于发现心律失常,随着设施功能的改进,其功能扩展用于监测心肌缺血及心率变异分析。

1.心律失常诊断是AECG创立时的唯一目的,至今仍是诊断和发现多种状态下心律失常的常用手段,也是评价抗心律失常药物疗效的重要客观措施。

2.心肌缺血监测 经改进频率系统的新型AECG能够较准确地记录ST-T段而不过于失真。比较AECG的ST段偏移与运动或同位素体层摄影检测的缺血改变,符合率一致,因此认为AECG检测出ST段降低者冠心病伴心肌缺血的可能性大,但仍有13%的假阳性率,而无ST段偏移时并不能除外缺血。在AECG上发现ST偏移,若又无临床症状可考虑有无痛性心肌缺血。但因ST受外界因素影响较多,包括体位改变,AECG上ST降低并不能作为诊断冠心病的证据,而是需要结合临床情况而定。

ST偏移到何种程度方有临床意义尚无一致定论。多数采用在主波向上的导联中(CM-V_5),J点后0.08s水平或斜行向下降低≥1mm,持续1min为一次缺血发作,间隔1min再出现ST下降为另一次发作。即"3个1"的标准。

3.心率变异分析(HRV, heart rate variability) 临床观察到心率受自主神经控制,而心原性猝死与自主神经的不稳定关系密切。HRV是通过测定窦性心律连续的R-R间期差值变化间接反映自主神经张力。对R-R差值分析可以从时域及频域两方面得出多个参数指标。ACEG在监测心律的同时,一举两得地通过计算机程序获得HRV各项参数,开拓了AECG的一项新功能。因此当前有无HRV计算软件是衡量AECG是否先进的一个指标。

HRV主要用于心肌梗塞患者,分析其自主神经平衡状态。大量资料说明心肌梗死急性期HRV降低,随着病情好转而恢复变大。北京协和医院连续随诊急性心梗患者,结果表明心肌梗死3周时测定的HRV有预后意义,出院死亡患者较存活者的HRV为低。HRV的重复性良好,是检测自主神经张力尤其是迷走神经功能的一项无创方法,但是影响心率的因素多,如年龄、心梗部位、检测昼夜时间及药物等。此外目前HRV的指标过多,正常与异常界限尚不清楚,各项指标间的相关性也不一致。若要将HRV做为有重要临床预测意义的检查项目尚待深化和长期随诊积累资料。

五、电话传送心电图的应用

电话传送心电图动态监测(transtelephonic ECG monitoring, TTEM)是对心电图片段记录。它的原理是用一接受器放在患者前胸壁记下一段心电信号,并转换成声波信号,通过电话线传送到中心站。中心站将再次转回为电信号的动态心电图记录条进行分析。当前可以监测的导联数已增加到12个,并可储存数次记录条。它适用于偶发的心律失常、对于已安装了永久性起搏器者可随诊其功能,或监测抗心律失常药物的效果。还可以结合症状和心电图记录发现早期急性心肌缺血或急性心肌梗死,或者除外官能性症状。TTEM需要的设备较简单、信号传送迅速,在短时间内连续传送数次,较24小时动态监测使用方便。但是常因患者自行旋转记录器而产生明显的干扰使记录失真,尤其是影响ST-T段偏移的可靠性。同时它的储存量很小,也不能做定量分析,是24小时动态心电图的一项补充检查。

六、心室晚电位

心肌严重缺血或心肌梗死后,坏死组织间混有存活组织。病变的存活组织较正常组织的电生理性能不一样,激动在其间传导的速度不同,应激性也不均匀一致。病变较重的心肌传导速度缓慢甚或有传导阻滞,不应期虽有延长但程度不相同。这种参差不一致的电生理性能极有利于折返激动在病变和较正常组织间传递形成。若周围组织的电生理条件合适,则可能引起整个心脏的心室性折返性心律失常,即室速或室颤的发生。

直接从心内膜面或心外膜面记到的上述局部电活动,为不规则低振幅的高频波群,称为碎裂电活动或电位(fragmented activity)。碎裂电活动在心肌除极之后仍然未消失,它们在电舒张期持续的时间愈长,愈可能引起整体的心律失常。由于碎裂电活动振幅微弱,从体表记录与噪声相混,应用计算机连续记录200个左右的心动周期,经滤波叠加平均技术,使信号放大而无规律的噪声相对消除。这样记下的体表电图称为信号叠加平均心电图(SAECG)。

SAECG有三个参数:经处理后的QRS间期

(QRSt);处理后 QRS 终末部振幅低于 40μV 的时间(LAS40);处理后 QRS 波群最后 40ms 内振幅的均方根(RMS40)。当滤波范围设置在 25~200Hz, QRSt< 120ms, LAS40 < 40ms, RMS40 > 20μV。有认为滤波范围在 40~200Hz,特异性和敏感性较强。异常参数是碎裂电活动在体表的反映,称为晚电位(ventricular late potential, VLP)。三项中有两项异常即为晚电位阳性。参数值受年龄、性别及滤波范围的影响。各项参数的正常值国际上虽尚未统一,但各家大同小异。

晚电位阳性反映心室肌内电活动不均匀,而电活动不均匀是严重室性心律失常的心电基础。动物实验证明室速/室颤发生前左室心外膜可以记到碎裂电活动,而其在舒张期连续时间越长越容易发生室性心律失常。临床上异常晚电位多发现于心肌梗死急性期及恢复期,扩张型心肌病中也常能记到。有室速合并症者,阳性晚电位明显高于无室速者,因此临床上希望能用晚电位预测高危患者中的室速或室颤。但是资料发现心梗恢复期患者,晚电位的特异性可达 90%左右,但敏感性很低。虽有阳性结果却缺乏预测室性心律失常或猝死的临床意义。晚电位阳性不是预测猝死的独立高危因子,远不如左室射血分数,心功能分级,心肌酶值等有临床价值。

(吴 宁)

参考文献

1. 黄宛.临床心电图学.第三版.北京:人民卫生出版社,1975
2. 陈在嘉,徐义枢,孔华宇主编.临床冠心病学.北京:人民军医出版社,1994.88
3. Schiliaci G, Verdecchia P, Borgioni C, et al. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. Amer J Cardiolol, 1994, 74:714
4. Josephson M, E. Clinicocardiac electrophysiology. 2nd Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 311
5. Douglas P, Zips & Jose Jalife. Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders, 1995. 1199

第二节 超声心动图

1955 年瑞典学者 Edler 首次报告以超声回波曲线观察心脏结构活动规律的新方法,此即超声心动图(echocardiography)。其后 40 年间经各国学者的不断改进与提高,由一维的 M 型波群显示,发展到二维的实时切面显像,特别是近十多年来随着心脏声学造影的推广,频谱和彩色多普勒的开展,经食管超声心动图、三维超声心动图与血管内超声的应用,使这一技术更加完善,现已成为心血管疾病诊断中必不可少的工具。兹就其基本原理、检查方法、临床价值与发展前景等简介如下:

一、M 型超声心动图

(一)工作原理

探头发射的声束位置与角度基本固定,其发射电路、接收电路与时基扫描电路三者同时开始工作,荧光屏上回声信号沿扫描线依次排列,显示为一串光点,介质中界面声阻差大者,则反射光点强;声阻差小者,则反射光点弱。反射面距探头近者,反射光点距始脉冲近;反射面距探头远者,反射光点距始脉冲远。因此,由垂直扫描线上光点的强弱、多少及远近即可推知介质中质地是否均匀、组织结构是否多样,以及各界面之间的距离及其厚度。由于心脏结构复杂,活动迅速,故垂直扫描线上可见许多高速运动之光点,为了解其活动规律,仪器加用慢扫描电路,使时基扫描线由左向右周而复始地运动,借此可将时基扫描线上活动的光点展开,成为能观察声束穿过的直线上组织结构活动情况的光点示迹图像,此即 M 型超声心动图(M-mode echocardiography)。

(二)基本曲线

1. 心底波群 于胸骨左缘第 3 肋间探查时所见的解剖结构由前至后分别为胸壁、右室流出道(个别患者为肺动脉)、主动脉根部及左房,由于此等结构均在心底部,故称心底波群。

(1)主动脉根部曲线:心底波群中有两条明亮且前后同步活动之曲线。上线代表右室流出道后壁与主动脉前壁,下线代表主动脉后壁与左房前壁,两线在收缩期向前,舒张期向后,多数病人尚见重搏波。

(2)主动脉瓣曲线:主动脉根部前后二线间,有时可见一六边形盒样结构的主动脉瓣活动曲线。收缩期两线分开,分别靠近主动脉前后壁,舒张期迅速闭合成一直线。经解剖确定,上方曲线来自右冠状动脉瓣(右瓣)。下方曲线来自无冠状动脉瓣(后瓣)。曲线分开处称 K 点(开 kai),位于心电图 R 波及第一心音之后,相当于等容收缩期末,主动脉瓣开放。曲线闭合处称 G 点(关 guan),在 T 波之后,恰当第二心音处,相当于主动脉瓣关闭(图 12-2-3)。

2. 二尖瓣波群 在胸骨左侧第 3、4 肋间探查时,可见一组比较特异的波型,其内有一条活动迅速、幅度较大的曲线,经解剖定位与声学造影证实为二尖瓣前叶的反射。以此为标志,可以向前或向后

心音后，二尖瓣由此时起开放，自第二心音至D点为等长舒张期。③E峰处二尖瓣口开放幅度最大，为左室快速充盈期。④F点前后(或FG段)二尖瓣口处半关闭状态，为左室缓慢充盈期。快速充盈期与缓慢充盈期时，心房未收缩，血液由左房自动流入左室，系后

图 12-2-

RVOT=

逐层识别其他解剖
特异性最强，故命
根据声束方向
差异，探头稍向上
室流出道、二尖瓣
此为二尖瓣前叶波
为胸壁、右室、室间
左室后壁，此称二
(1)二尖瓣前
B、C、D、E、F、G。A
之后。①C在第一

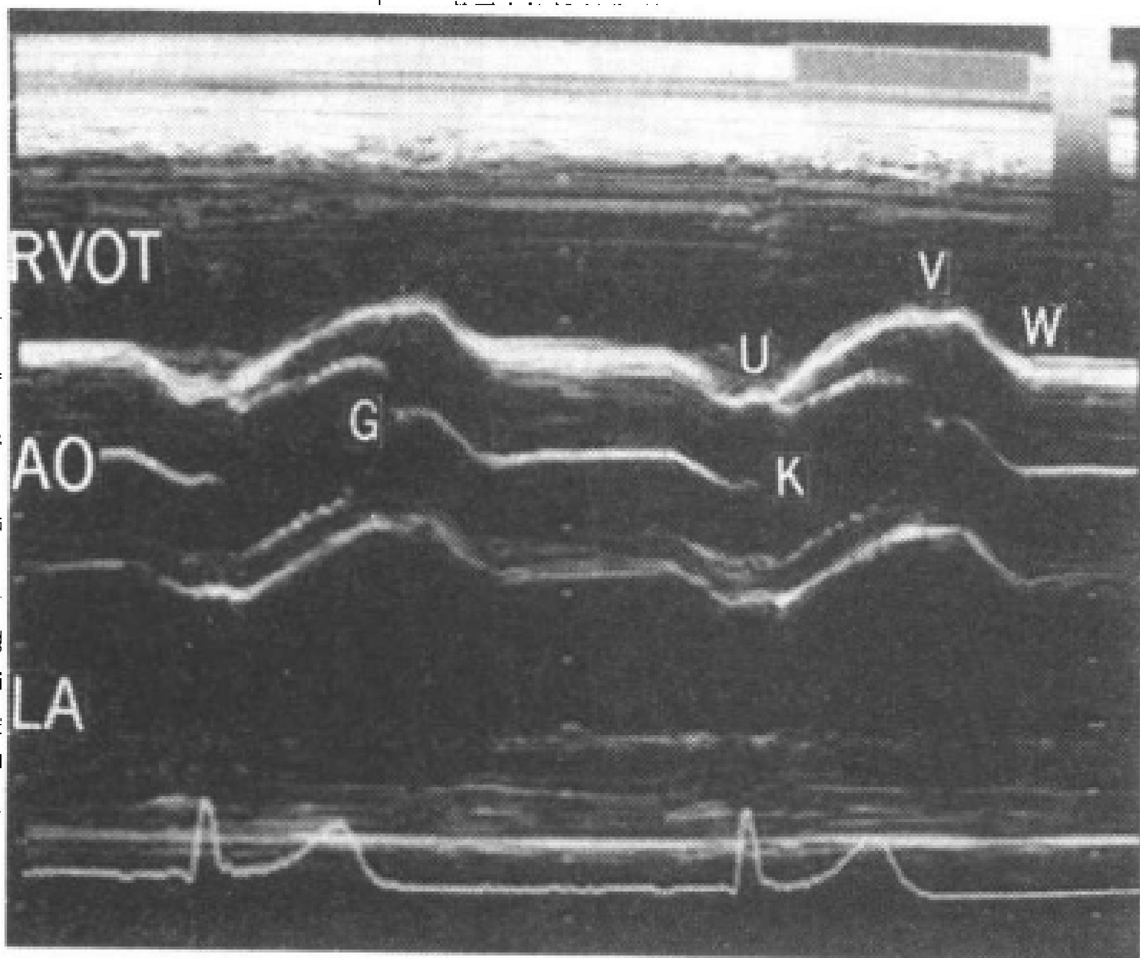


图 12-2-4 二尖瓣腱索断裂时的瓣膜活动曲线
二尖瓣腱索断裂患者的二尖瓣活动曲线，因有心房纤颤，故E峰间距不等；箭头所指处收缩期有高速扑动的曲线即断裂腱索的反射
IVS=室间隔、MV=二尖瓣

得左室的容积、心搏量等。

二、二维超声心动图

二维超声心动图（two-dimensional echocardiography）又称切面超声心动图（cross-sectional echocardiography），这是在M型超声心动图基础上发展起来的一种新技术。由于能清晰地、直观地显示心脏各结构的空间位置、连续关系等，使诊断正确率有很大提高。

（一）工作原理

切面超声心动图是在M型超声心动图基础上发展起来的，检查时声束的方向与位置有规则地扫过心脏结构，借以获得心脏各个部位及平面回声。与此同时，荧光屏上时基扫描线的方向与部位亦作相应改变，故出现代表心脏结构的切面声像图。由于心脏组织结构复杂且活动迅速，需使用机械或电子扫描的方法使声束快速移动，当每秒内获得16帧以上的声像图时，在荧光屏上即可看到心脏某一切面实时快速活动的超声图像。

（二）基本图像及其临床意义

1. 左心长轴切面　探头置于胸骨左缘第3、4肋间，探测平面与右胸锁关节、左乳头连线基本平行，此图能清晰显示右室、左室、左房、室间隔、主动脉、主动脉瓣与二尖瓣等。此图在临床上的价值在于可以观察：①主动脉瓣、二尖瓣的形态、厚度、开口大小；②主动脉的宽度与左室和左房的大小；③室间隔与主动脉前壁的连续关系、厚度、活动状态；④左房及左室腔内有无肿物；⑤心外有无积液；⑥在彩色及频谱多普勒检查时显示血流的方向、速度、有无湍流及返流等（图12-2-5）。

2. 心底短轴切面　探头置于胸骨左缘第2、3肋间心底大血管的正前方，探测平面与左肩右肋弓连线基本平行，此图应显示出主动脉根部及其瓣叶、左房、右房、三尖瓣、右室、肺动脉瓣、肺动脉近端、肺房沟与左冠状动脉主干等，如切面稍向上倾斜，则见肺动脉主干及其左右分支等。

在此切面上可以观察主动脉根部的宽度、轮廓，瓣膜的形态、活动度、有无畸形，另对肺动脉干及其分支的宽度、走向，与降主动脉间有无异常通道等。

3. 二尖瓣水平短轴切面　探头置于胸骨左缘第3、4肋间，方向与上图相似。此图可见左右室腔、室间隔与二尖瓣口等，如将探头稍向下倾斜，即可获得腱索水平之图像。此图对观察二尖瓣的形态、厚度、开口大小及面积有重要作用。

4. 四心腔切面　将探头置于心尖附近，在图像上可见室间隔由崩尖向远端伸延，与房间隔及两侧房室瓣相连续。由于室间隔房间隔连线与二尖瓣三尖瓣连线呈十字形交叉，将左右心室、左右心房清晰地划分成四个腔室，故称四心腔切面。其主要作用如下：

（1）观察各房室的大小与形态。

（2）探查室间隔及房间隔回声带的连续性，视其有无中断及缺损的类型等。

（3）探测两侧瓣叶及瓣口有无移位（如Ebstein畸形等）及骑跨。

（4）估价室壁的厚度与活动情况，观察有无节段性运动失常及室壁瘤形成。

（5）观察左房与肺静脉的关系，视有无畸形引流。

三、多普勒超声心动图

（一）工作原理

当声源与接收器之间出现相对运动时，接收到的反射声波频率与声源发射的声波频率间有一定差异，这种频率的改变称为频移，此现象称为多普勒

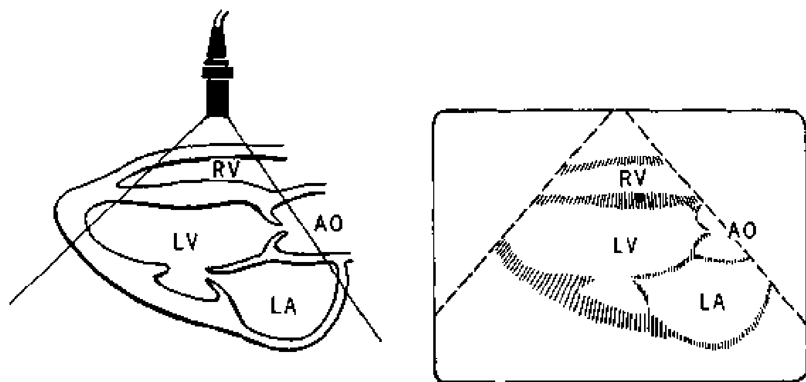


图12-2-5　左心长轴切面示意图

效应（Doppler effect）。

进行超声检查时，发射频率固定不变，声波在行进中遇有界面时即产生反射，此回声返回探头时可被接收放大与检测。如回声无频移，说明界面静止、无任何活动。如回声有频移，说明界面有活动。频率升高，示界面朝向探头；频率降低，示界面背离探头。频移值低，示活动速度较慢；频移值高，示活动速度较快。故由回声频移的数值变化即可清楚地了解界面运动情况。

由于红细胞直径甚小，远低于超声的波长，故超声通过时不出现明显的反射，而是产生散射向四周传布。向前方及旁侧的散射远离探头，不能测知。仅向后方沿声束发射途径返回的散射能被仪器所接收，此部分回波即称为后散射（back scatter）。单一散射能量虽小，但因红细胞数目众多，其总和已相当可观，加之仪器灵敏度的改进，故能清晰显示。后散射的频率变化与一般界面回声的频率变化相同，故由红细胞后散射频移的情况即可推知血流状态、方向、速度及有无异常等。目前超声工作者根据这种方法及其所获得的信息，已建立起一门崭新的技术——超声多普勒检查法。

（二）仪器类型

多普勒超声心动图（Doppler echocardiography）可分频谱型多普勒超声心动图（spectral Doppler echocardiography）与彩色多普勒超声心动图（color Doppler echocardiography）两种。

1. 频谱多普勒　频谱多普勒超声心动图系将声波频移大小在零线上下显示为波幅高低不同的曲线，其中脉冲型多普勒发射的是脉冲波，发射和接收超声信号由同一块晶体片完成，经过加用的距离选通接收器，可在选定的部位与深度检测心血管内某一点的血流情况。

连续型多普勒发射的是连续波，其发射与接收分别由两组不同的晶片完成，它接收到的是整个声束通道上所有血流信号的总和，故不能分辨其深度。但因其尼奎斯特频率远远高于心血管内血流速度，因而可准确显示人体内各种高速血流的方向、速度与性质。

2. 彩色多普勒　彩色多普勒属于实时二维血流成像技术，与B型图像相互结合同时显示。仪器设计时用一高速相控阵扫描探头进行平面扫查，以实现解剖结构与血流状态两种显像。发射过程与普通B型超声相似，但接收时则有所不同。提取的信号被分为两路：一路经放大处理后按回声强弱形成二维黑白解剖图像；另一路对扫描线全程作多点取样，进行多普勒频移检测，信号经自相关技术处理，并用彩色编码以红、蓝、绿三色显示血流频移信号。朝向探头的正向血流以红色代表，背离探头的负向血流以蓝色代表，湍流方向复杂多变以绿色代表。速度愈快者彩色愈鲜亮，速度缓慢者彩色较暗淡，故由彩色的类型、亮度即可了解血流状况。这种彩色血流信号显示在相应的二维黑白图像的液性暗区内，即成为既能观察解剖部位、腔室形态大小，又能观察其内血流活动状态的彩色多普勒血流成像装置。

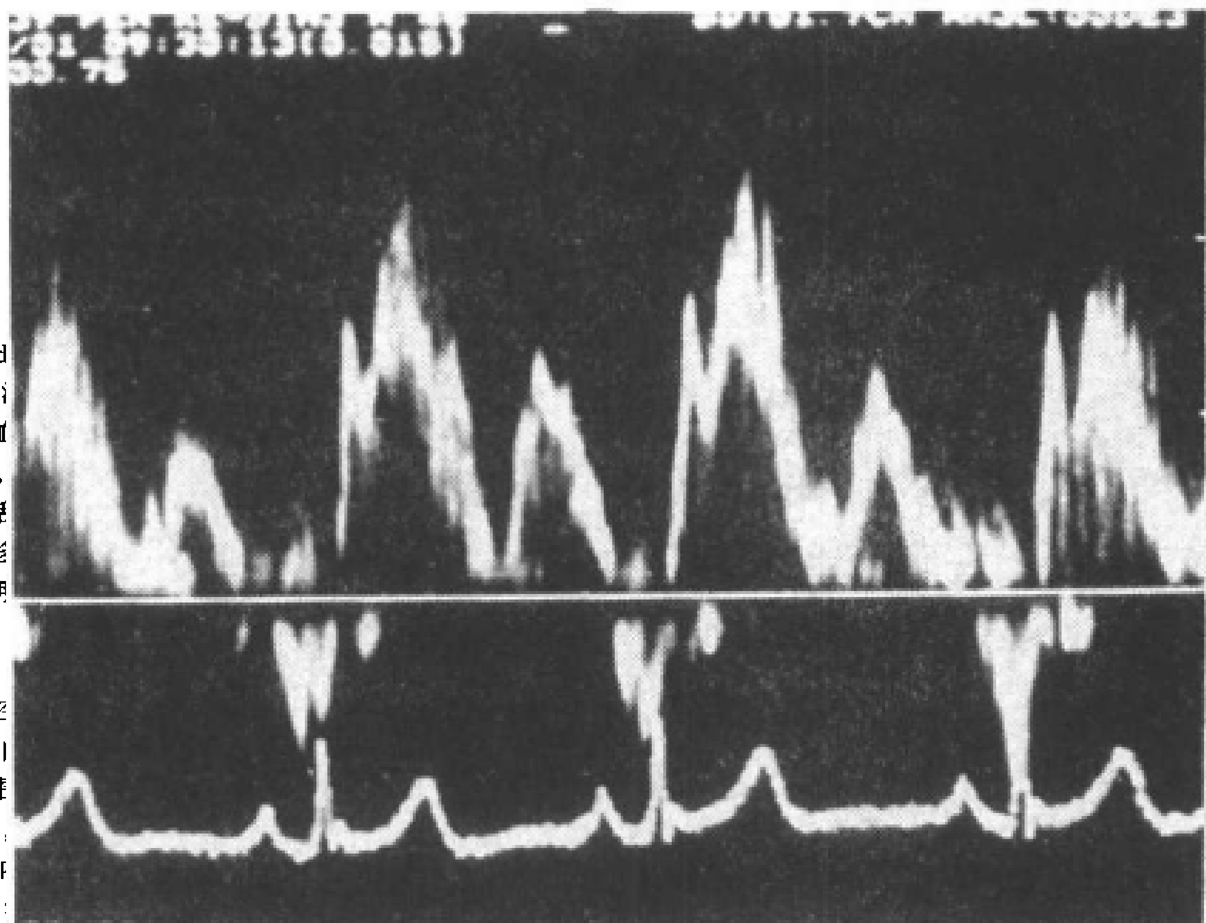
（三）血流状态

进行超声多普勒检查时，依据回声频移的变化可以了解血流有无异常，发现病变所在，进而诊断各种心血管疾患。

1. 层流　血流在一内径基本一致的管道中前进时，中心处血流最快，边缘处血流最慢，中心与边缘之间血流速度依次递减。在速度分布剖面图上为一中心处靠前，两侧在后的抛物线状，故称层流（laminar flow）。在多普勒频谱曲线上频移幅度（代表速度）可高可低，但因取样容积处红细胞速度比较一致，离散度小，故形成光带比较窄细，且与零线间有一空窗的曲线。其音色单一，悦耳，无吵噪刺耳之感。彩色多普勒上呈现颜色单纯，中心鲜亮，旁侧依次变暗的清晰图像。层流主要见于管径基本一致的血管及没有狭窄的瓣口，说明血流途径上无何障碍，能顺利通过。

2. 湍流　当血流通道内有严重狭窄时，其流线将会发生改变。狭窄处流线集中，当进入宽大的管腔时流线将会放散。有的流线继续向前，速度较快；有的流线偏向旁侧，速度减慢；在边角处，有的流线甚至出现回旋现象。但总的看来，血流速度虽然相差较大，但其方向大致相似，单一。这种紊乱的血流即谓湍流（turbulent flow）。湍流在频谱多普勒上离散度甚大，在X轴上，曲线明显变宽，光点弥散，有近顶峰，有近零线，曲线与零线间空窗消失，代之以信号浓密的实填区。血流声音色复杂粗糙，为噪声。彩色多普勒上该区血流彩色明亮，正向血流红中带黄，负向血流蓝中带青，由于方向基本相同，走向单一，故无五彩镶嵌现象。二尖瓣狭窄及各个瓣口关闭不全时常出现这种异常的血流改变。

3. 涡流　当血流通道有严重狭窄时，血流通过之后进入大的空腔，其流线将发生显著变异，形成许多小的漩涡，部分流线向前，部分流线向后，速度剖面上有快有慢，有正有负，方向非常杂乱，



故称涡流（eddied 极大，不仅空窗 布，幅度较高。 于出现双向血流， 显示红蓝绿黄杂 类图像在临床上 不全及动脉干有 2-7)。

4. 漩流 当 方向朝前，到达 侧形成一相反方 负，各有一定范 巨大漩涡的血流 多普勒上见空腔 界限明确，互不 流，另侧为负向血流，方向相反，但其离散度不大，均为层流。此种图像常见于正常左室在舒张期的流入道和流出道，部分动脉导管未闭患者的肺动脉干内及主动脉瘤异常扩张的病变处。

（四）分析方法

利用多普勒超声技术诊断心血管疾患，有赖于对心腔和大血管中异常血流的检出。在多普勒超声检查中，血流的异常主要表现在以下四个方面：

1. 速度的异常 所谓血流速度的异常是指所测流速高于或低于正常范围。如二尖瓣狭窄时舒张期二尖瓣口的血流速度明显升高，扩张型心肌病患者各个瓣口的流速明显降低。在脉冲和连续型频谱多普勒与彩色多普勒血流图像上，均可检出流速的异常变化。

2. 时相的异常 此指血流持续时间减短、延长或错位。如主动脉瓣狭窄使主动脉血流持续时间

得明显的湍流或涡流信号。在彩色多普勒上表现为穿过心腔或管腔间异常通道的彩色血流束（彩图12-2-8）。

四、心脏声学造影

心脏声学造影（cardiac acoustic contrast）又称造影超声心动图（constrast echocardiography）。此法由美国学者 Joyner 与 Gramiak 等首先提出。其后经许多作者的细致观察和精心研究，使之发展成为一种价值肯定、用途广泛的非损伤性心血管疾病诊断方法。

（一）原理

通过长期研究现已证明声学造影时产生的云雾状反射系由造影剂中含有微气泡所致。当微气泡进入血管与血液混合之后，由于气泡与血液的声阻相差极大，在两者界面上产生强烈反射，故超声通过

含有造影剂气泡血液的心腔或大血管时，与正常状态不含气泡的均质血液的无回声区形成非常鲜明对比，呈现密集的云雾影，借此可以观察血流的动向，确定分流的部位，在临床诊断上具有重要意义。

（二）右心声学造影

1．方法　右心声学造影比较简便，是一种非损伤性检查方法。国内用1%～3%的双氧水或碳酸氢钠与弱酸混合产生的二氧化碳静脉注射液可在右心系统出现满意的造影效果。近时有用高频声振（sonication）泛影葡胺或葡萄糖所产生的微小气泡为造影剂，静脉注射之后在右心系统看到光点细小、显示清晰、分布均匀、造影效果非常理想的密集回声，故受到重视。

2．右心声学造影的价值

（1）心脏解剖结构的识别：在复杂的先天性心脏病检查时，如解剖结构识别有困难时，进行右心声学造影，根据造影剂反射所在的部位与出现的时间，即可推知该腔室属于左心或右心，为心房、心室或动脉。这对大动脉转位、各种右位心等复杂畸形的鉴别具有重要意义。

（2）由右向左分流的确定：紫绀型先心病患者，由于右心系统压力升高，出现由右向左分流，其血流方向背离探头且流速常较缓慢，故在彩色多普勒检查过程中，此种异常血流有时不能清晰显示，亦不易准确定位，致使诊断受到限制。但如进行右心声学造影时，根据造影剂的流动方向、扩散范围及左右心腔内阴影密度的比例，能清晰而准确地显示分流有无、所处水平及其严重程度，可为临床提供直接的诊断依据。其特异性与敏感性均高于其他方法。

（3）负性声学造影区的意义：非紫绀型先心病伴有大量由左向右分流的患者，用声振微气泡进行右心声学造影时，在右心系统出现清晰的负性造影区，可为诊断由左向右分流提供间接的依据。由于这种负性造影区不受声束方向的影响，故所勾划出的分流区域，可能较彩色多普勒显示的分流范围更为准确。

（4）根据瓣口区造影剂反射的往返穿梭运动，可确定有无三尖瓣或肺动脉瓣关闭不全。测量M型超声心动图上造影剂流线的倾斜度，可计算出血流速度，这些对评价血流动力学改变仍有一定作用。

综上所述，右心声学造影方法简便，安全可靠，用费低廉，易于推广。无论从其性能来看，还是从实用角度考虑，此法目前仍是心脏超声检查中必不可缺、而彩色多普勒无法取代的一种非损伤性检查方法。

（三）左心声学造影

左心声学造影是在80年代早期发展起来的一项技术，在先心病由左向右分流的检查与诊断方面曾起过重要作用。但其操作方法比较复杂，必须通过置于左侧心腔的左心导管，或嵌顿于肺小动脉的右心导管，或插入肺段支气管的导管注射双氧水等造影剂方能实现，属于侵入性检查，有一定痛苦与损伤，影响到它的开展与推广。再者，左心声学造影所能观察的先心病由左向右分流和瓣膜疾病产生的返流，彩色多普勒检查时均能直观快速显示，结果准确，无损无痛，受到临床的重视。因此，除个别患者因分流量少，彩色多普勒显示不清，或受条件限制，缺少多普勒仪器者外，目前已较少为检查心内由左向右分流而进行左心声学造影。

（四）心肌灌注声学造影

心脏声学造影中颇有发展前途的是心肌灌注声学造影。检查时经周围动脉逆行插管，到达主动脉根部，再选择性或非选择性注射造影剂，进行冠状动脉声学造影。尔后根据显影浓密程度，有无灌注缺损及造影剂消散的半衰期，从而估计心肌缺血和心肌梗塞的部位和范围等，这对冠心病的诊断、预后估计和X线冠脉造影适应证的选择等均有很大价值。动物实验表明通过嵌顿于肺小动脉的导管注射双氧水使左心显影后，部分造影剂进入冠状动脉，也可取得心肌造影的效果。

近几年来，国内外在应用声振法产生微气泡（sonicated microbubbles）的研究方面取得一些进展。一些新型声学造影剂正在开发之中。处理后的气泡大小均匀，直径只有5μm左右，在周围静脉注射后能够经右心系统，顺利通过肺毛细血管（不被隔阻滤掉），进入肺静脉，再到达左心系统。这种方法虽然对观察间隔缺损和瓣口返流的作用有限，但如能进入冠状动脉，并使心肌显影，则有重大价值。因为经周围静脉注射声振微气泡造影剂后不仅左心能够显影，而且心肌区域亦可有造影效果，借助此法将可以简便、快速、无损伤地诊断心肌缺血与心肌梗死，当然会受到临床的欢迎。另外，由于造影剂能进入冠状动脉及其分支，悬浮于血液中的微气泡声阻和血浆声阻相差3000多倍，微气泡表面后散射的能量甚强，有可能使通常情况下不能呈现出彩色多普勒信号的小血管、在注入声振微气泡之后得以清晰显示、从而勾画出某些直径较小的血

管的位置、走向、分布及血流速度等，这将扩大彩色多普勒的应用范围，提高血流成像的水平。从理论上看，它有可能用于冠状动脉主干及其分支的探测。今后如能和数字减影成像等现代电子技术互相结合，有可能在心肌声学造影（包括其他实质脏器如肝、肾、脾等）研究方面获得突破。前景诱人，有待努力探讨。

五、经食管超声心动图

经食管超声心动图（transesophageal echocardiography）检查时由于不受肺组织、胸骨及肋骨的阻挡，从后向前，近距离扫查心脏深部结构，显示出清晰的图像，使心血管疾病超声诊断的敏感性和特异性有很大提高，故受到国内外心血管病学专家的极大关注。

（一）探头

1. 单平面探头　此种探头与普通探头相似，但总面积较小，约 9mm×9mm，晶体片镶于探头的顶端，一般只能作横轴扫描，其后端为管体及操作柄。

2. 双平面探头　双平面探头可分两类：其一是标准型双平面经食管超声心动图探头，水平扫描和纵向扫描两组换能器上下排列。其二是矩阵型双平面经食管超声心动图探头，大小与普通食管探头相似，仅有一组换能器，但晶体片排列特殊，可依据需要，调整脉冲发射方向，进行纵向和水平扫描，在荧光屏上分别显示左右两幅方位不同的图像。

3. 多平面食管探头　此种探头也有两种：其一是机械扫描型，其扇面扫描可以沿中轴旋转。另一种为相控阵型，此晶片在探头的前端，也可沿中轴旋转，从不同角度对检查对象进行扇形扫查，收到良好的效果。

（二）常用切面

经食管检查时的图像分为横轴切面和纵轴切面两大类，现选择其中常用者介绍如下：

1. 横轴切面　此由食管探头的横向扫描换能器扫查所获得。

（1）主动脉根部短轴切面：此图特异性甚强，可视为识别心脏解剖结构的标志之一。圆环形的主动脉根部回声位于正中，其内有不时开闭的比较纤细的三叶半月瓣反射。此图对确定主动脉瓣钙化、增厚、狭窄、关闭不全、先天二瓣化畸形及主动脉根部夹层动脉瘤等有较大的意义。

（2）四心腔切面：由于此图上房间隔和探头距离甚近且与声束方向基本垂直，故其回声带极为清晰，能精确显示房间隔（包括卵圆窝）的轮廓、走向、连续性、缺损的类型及分流的方向与范围等。此外，在显示心腔大小、室壁活动及心腔内血栓与肿瘤等亦有很高的准确性（彩图 12-2-9）。

（3）左心水平切面：此图上左房、二尖瓣（包括各种人造瓣膜）与左室显示比较满意，对观察左侧房室的大小、形态、占位病变、二尖瓣口血流速度动态、开闭活动、对合情况，有无狭窄、关闭不全与脱垂等有较大帮助。

（4）左心耳切面：左心耳位于主动脉根部与肺动脉干之左侧，正常人呈楔形或镰刀状。如有二尖瓣疾患时，左心耳可变宽增大。在有血栓形成者，则于其内见实质性反射。

（5）降主动脉短轴切面：将探头转向左后方检查时，在不同深度（由 25～45cm）均能显示。降主动脉的直径一般在 2.5cm 左右，当有管腔扩张、血栓形成、夹层动脉瘤伴内膜剥离等病变时，可出现极其特异的图像。

2. 纵轴切面　此由纵向扫描换能器扫查所获得，其主要切面如下：

（1）主动脉根部长轴切面：临床检查时借助于观察有无主动脉瓣口及瓣上狭窄、钙化、根部扩张及夹层动脉瘤，可提示准确的诊断。

（2）右室流出道长轴切面：在此长轴切面可以清晰显示肺动脉、肺动脉瓣与右室流出道狭窄的部位、性质、类型、长度与程度，对其手术方式选择、预后判断等有重要意义。

（3）上腔静脉长轴切面：此切面在观察有无上腔静脉阻塞或畸形引流、卵圆孔开放及右房占位性病变方面有特殊意义。

（4）左心矢状切面：此图方位于胸前探查时的左心长轴切面有相似之处，可见左房、左室、二尖瓣口等结构，由于此图和左心水平切面互相垂直，可从另一角度观察左心系统，故对估计二尖瓣病变的类型与严重程度有较大的意义。

（三）适应证

1. 二尖瓣与三尖瓣疾病
2. 主动脉瓣疾病
3. 人造瓣膜功能障碍
4. 感染性心内膜炎
5. 房间隔缺损及卵圆孔未闭
6. 主动脉夹层动脉瘤
7. 肺动脉狭窄
8. 肺静脉畸形引流

9. 上腔静脉阻塞

10. 心腔内占位性病变

11. 纵隔肿瘤

12. 心血管外科手术监护

(四) 发展前景

1. 经食管三维超声心动图　由于经食管所获得的超声二维图像质量很高，用计算机将其储存，再以此进行组合重建，可以形成理想的三维图像，这在经食管超声检查中另开辟一新的领域，将会发挥更大的作用。

2. 经食管超声监测气囊分离术　一般的经食管超声探头管体较粗，不便用于术中监护。如能将直径仅4.5mm的婴儿专用食管探头加以改进，经鼻腔插入食管，刺激性很小，有可能用于监测气囊分离术的全过程，这些信息对临床诊治工作将有重要价值。

3. 提高灵敏度和分辨力　提高仪器和探头的灵敏度和分辨力，进一步改善经食管超声心动图的图像质量，使之能在心肌组织声学特性鉴别与心肌灌注声学造影上发挥作用，为冠脉供血障碍与心肌梗死的诊断提供新的参数。

六、三维超声心动图

三维超声心动图是心脏疾病检查中的一项新的技术，按其发展历程可分两个阶段，临床上最先研究和应用的是显示收缩与舒张活动时某一瞬间心脏内膜轮廓的"静态三维超声心动图（static three-dimensional echocardiography）"，此法所建立的三维图像轮廓清晰，形象直观，有利于解剖结构的辨识和空间方位的理解，为心脏超声探查开辟了一个新的窗口。但因本系统成像时系脱机处理，以手法勾边，表层显示，且操作缓慢，不能实时观察心脏结构的活动，有一定局限性。

随着计算机技术的进步，新近出现了能观察心脏整体结构连续活动的"动态三维超声心动图（dynamic three-dimensional echocardiography）"。此法目前虽处开发时期，尚未广泛使用，但从其原理与性能上看，具有很大的潜力，对心血管疾病诊断将有重要价值。当不同时相的三维超声图像连续放映时，即成可观察心脏立体结构活动状况的动态三维超声心动图，由于此种三维成像法能以准实时的方式显示，故又称"四维超声心动图（four-dimensional echocardiography）"。

临床应用

1. 应用动态三维超声心动图检查时，结合图像的切割与旋转，可以从不同方位了解心脏各个结构的形态、大小、位置、走向、连接关系、立体方位和活动状况，故对各种先天性心脏病复杂畸形的诊断和鉴别诊断能发挥重要作用。

2. 此法可获得二维超声所无法显示的高低起伏沙盘样瓣口动态图像。此时若由瓣上或由瓣下观察其整体平面结构，可见瓣膜关闭开放的活动情况，为诊断瓣口狭窄、关闭不全、特别是为确定二叶化主动脉瓣、二尖瓣裂、二尖瓣脱垂及腱索断裂等提供重要信息。

3. 利用二维彩色多普勒进行动态三维重建时，可将图像上超声反射尽量抑制，仅保留彩色多普勒信号，以此再建立动态的立体多普勒血流图像，这对了解心内血液分流与瓣口血液返流的时相、方向、途径、范围、剖面形态等均有重要价值。

4. 由于动态三维超声能准确显示心腔在不同时相的立体形态与大小，故可用于测定心脏功能，对观察心壁节段性运动异常，诊断心肌梗塞等均有较大意义。

5. 在动态三维超声显示的立体图像上，可以根据需要切割并去除浅层组织的回声，有利于对感兴趣部位和局部病灶的细致分析，也可用于模拟手术切口，借以选择适宜的手术途径，这些资料对外科医师有一定参考价值。

七、介入性超声心动图

介入性超声（interventional ultrasound）在我国起步甚早，60年代初期一些超声工作者应用A型超声在心包积液、胸腔积液和肝脓肿等病变区域标志穿刺进针点并指示进针深度等，取得良好的成绩。这类研究实际上就是"初级阶段"的介入性超声。近年来，随着超声仪器及操作方法的不断进步，介入性超声在心血管疾病领域中的应用范围日益广泛，兹就其现状及发展前景简介如下：

(一) 心内膜心肌活检术

心内膜心肌活检术对诊断心内膜弹力纤维增生症、心肌疾病或原因不明的心功能不全等有重要意义。由于心内膜活检钳的构造与普通导管不同，钳体由纤细的钢丝缠绕而成，表面上有许多纹理，无论其走向如何，在超声探测时管体的每一节段均可显示，形成一条能代表管体走向的光带。金属钳头的开放和关闭活动在光带顶端显示为可以分离与合并的两个光点。在监护时可以选择适当的切面（四腔切面或左心长轴切面），以清晰观察心腔各个结构与活检金属钳头的位置，实时监测其进退，根据

活检钳顶端与解剖结构间的相互关系，即可判断是否到达预定区域并触及所要夹取的心内膜，可使活检成功率明显提高。

（二）漂浮导管气囊定位

Swan-Ganz气囊漂浮导管主要用于患者血流动力学的床边监护。1979年Charuzi曾介绍M型超声探查漂浮导管气囊的体会。1983年起，作者在开展肺小动脉嵌顿进行左心声学造影的同时，进行了二维超声探查气囊的研究工作。由于漂浮导管末端气囊内充盈气体后，形成一直径1cm左右的球体，回声极强，有明显的特点。这不仅可确定漂浮导管在心腔中的位置，而且能观察导管气囊由下腔静脉通过右房、右室，进入肺动脉干及分支的全过程，进一步扩大了漂浮导管的应用范围，提高了它的临床价值。

（三）经皮气囊导管二尖瓣分离术

经皮气囊导管二尖瓣分离术（PBMC）是近年来成功发展起来的治疗风心病二尖瓣狭窄的新技术。通常情况下，PBMC的全过程是在X线监护下进行的，在操作过程中如能配合应用超声监测心内结构、气囊与导管位置及其移动过程，可使之更为直观，更加精确。

1. 在超声心动图检查时，气囊具有明显的特征，故在气囊导管进退或穿越二尖瓣口的过程中，可帮助操作者准确定位，防止对二尖瓣及冠状静脉窦等的损伤。

2. 手术中可用超声反复观察瓣膜活动情况、测量瓣口面积、血流速度与跨瓣压差等，及时判断扩瓣的效果。

3. 超声监护可及时发现与了解有无心包积血，二尖瓣装置损坏及心壁穿孔等，减少意外情况的发生。

4. 目前经胸壁超声检查时对引导房间隔穿刺仍有一定困难。如能对房间隔穿刺针尖端作特殊处理，使其反射增强；或加上闪光导向装置，使针尖在切面上有特殊表现，借此可在经胸超声检查时即能准确观察导管尖端的位置及其与房间隔的关系，有可能在引导房间隔穿刺上发挥重要作用。

（四）经皮心内间隔缺损修补术

近年来一些学者采用经皮穿刺法，由不同途径将导管、引导丝与钮扣式补片等送至房间隔或室间隔缺损处，在相应部位释放，张开补片并调整其位置，使补片能紧贴缺孔，以达到封闭缺损，阻断血液分流的目的。超声心动图在此项手术中可发挥如下作用：

1. 术前观察缺损的位置与直径，确定是否为适应证及所需使用补片的大小。

2. 术中监护导管的进程与补片放置状态的调整，观察缺损是否被封堵，有无残余分流，并防止由于补片位置不当而阻碍半月瓣和房室瓣血流的通过。

3. 术后可定期复查，观察缺损堵塞的效果，是否仍有分流，补片有无移位，残余缺损的大小及数目的多少。

（五）血管内超声显像

血管内超声成像技术可实时显示血管的内径与管壁的形态结构，为血管病变的检查提供了一种新的方法。

1. 导管　导管的尖端装有纤细的可旋转的超声换能器，发射15～30MHz不同频率的超声，分别用于观察不同部位的血管和冠状动脉有无异常。

2. 临床价值

（1）可清晰显示血管的直径和管腔的面积。

（2）了解血管壁的厚度及其病理特征。

（3）观察动脉粥样斑块的性质及其分布状态。

（4）显示血管壁上有无血栓形成。

（5）评价冠脉成形术的治疗效果，发现血管成形部位有无内膜撕裂与内膜下血肿。

3. 发展前景　如将血管内超声换能器与导管尖端的旋切刀（或激光发射器）相结合，使形成一整体装置，利用超声获取血管壁的清晰图像，确定动脉粥样斑块的部位、大小、方向、性质和深度，再在实时观测之下转动旋切刀，对阻塞病变部位进行选择性定向切削，及时了解手术效果，这将可能在冠心病治疗上具有重大的价值。

（王新房）

参考文献

1. 高浴，王新房．正常人超声心动图的特点及二尖瓣狭窄时的改变．中华内科杂志，1965，13（8）：710～712
2. 王新房，李治安．彩色多普勒诊断学．北京：人民卫生出版社，1991．44～58
3. 周永昌，郭万学．超声医学．北京：科学技术文献出版社，1991．369～380
4. 张运．多普勒超声心动图学．青岛：青岛出版社，1988．58～77
5. Edler I, Gustafson A. Ultrasonic cardiogram in mitral stenosis. Acta Med Scand, 1957, 159:85
6. Lock JE, Cockerham JT, Keane JF, et al. Transcatheter umbrella closure of congenital heart defects. Circulation,

1987, 75 (3) :593～599

7. Pandian NG, Roelandt J, Nanda NC, et al. Dynamic three-dimensional echocardiography: Methods and clinical potential. Echocardiography, 1994, 11 (3) :237～258
8. Seward JB, Khandheria BK, Edwards WD, et al. Biplane transesophageal echocardiography: anatomic correlations, image orientation, and clinical applications. Mayo Clin Proc, 1990, 65:1193～1213
9. Wang XF, Wang JE, Chen HR, et al. Contrast echocardiography with hydrogen peroxide: Ⅱ. Clinical application. Chin Med J, 1979, 92 (10) :693～702
10. Wang XF, Li ZA, Cheng TO, et al. Clinical application of three-demensional transesophageal echocardiography. Am Heart J, 1994, 128 (2) :380～388

第三节 X线、CT、MRI检查

一、X线检查

(一) 检查方法

1. 透视　有荧光透视与影像增强电视透视，以后者较佳。此法简便、经济，是心脏大血管的常用检查方法。其优点：可随意转动病人体位、从各个角度来观察心脏房室及大血管的形态、大小、轮廓、位置改变。借助食管吞钡透视，可显示食管与心血管的关系。同时，还可观察心脏和大血管的搏动情况，如相反搏动点及室间沟的移位等。不足之处是：影像清晰度稍差，不能正确记录和保存，因此，必须与摄片相配合。

2. 摄片　为了区别各房室及大血管，摄片皆采用后前位、右及左前斜位或左侧位。

(1) 后前位：系心脏正位相，常采用远达摄片，球管至胶片距离为2m。病人直立，应平静吸气后屏气，时间0.1s或更短。近年来，由于高电压（120kV～150kV）摄片的应用，摄片时间明显缩短，显著提高了影像的清晰度与穿透力，大大改善了发现心脏大血管疾病的能力。

(2) 右前斜位：病人右前胸靠片，旋转45°～55°角。主要观察右心室漏斗部及左心房大小。

(3) 左前斜位：病人左前胸靠片，旋转60°～70°角。观察心脏各房室及大血管全貌。

(4) 左侧位：病人以左侧胸靠片，辅以食管吞钡，它常可代替右前斜位，对左心房的观察相当有价值。

3. 数字X线成像　与传统X线成像有所不同，它是由透过人体不同强度的X线，先在影像增强器上成像，然后通过高分辨力摄像管对此影像进行序列扫描。此成像技术能清楚地显示和观察心脏、血管的轮廓、形态及大小的改变，是一种很有发展前途的成像技术。

4. 心脏大血管测量　常用标准远达后前位片进行测量，一般可从心脏血管的径、面积、体积三方面来测量。现分述如下：

(1) 径的测量：在后前位X线片上测量心脏大血管径线（图12-2-10；图12-2-11）。

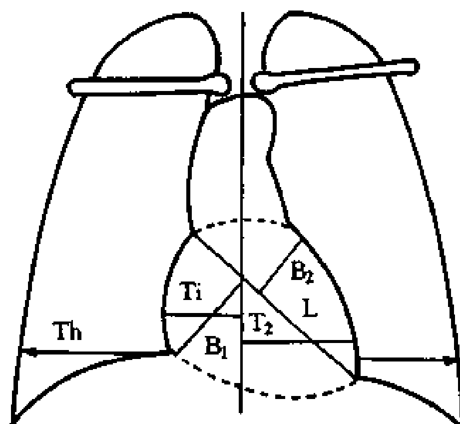


图12-2-10　心脏横径、心胸比率、心表面积测量示意图
T_1 右心横径　T_2 左心横径（$T=T_1+T_2$ 为心脏横径）
B_1B_2 心脏宽径　L 心脏长径　Th 胸廓内径

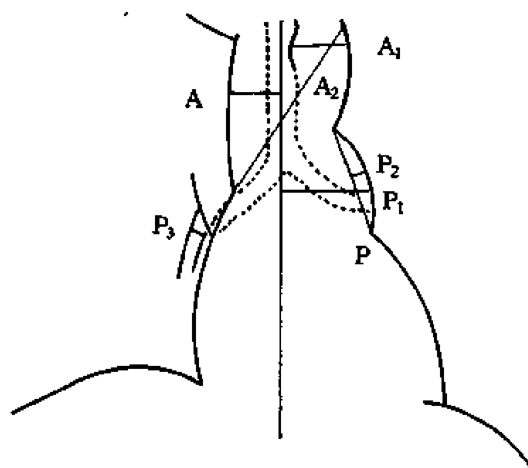


图12-2-11　心脏、大血管径线测量示意图
A：升主动脉宽径　A_1：主动脉结宽径　A_2：主动脉长径　P：肺动脉段基线　P_1：肺动脉干横径
P_2：肺动脉段凸出度　P_3 右下肺动脉干宽径

1) 心脏横径（T）：是右半径（T_1）与左半径（T_2）之和。前者为从右心缘的最远点画一向中线的垂直线，后者为从左心缘的最远点划一向中线的垂直线。正常心脏横径平均11.75±0.93cm。

2）心脏长径（L）：此径是右心缘大血管与心房交点至心尖的连线。

3）心脏宽径（B_1+B_2）：宽径是左心缘肺动脉段同左心房耳部交点至长径（L）的垂直距离（B1）与右心膈角至长径（L）的垂直距离（B_2）的二者之和。

4）心胸比率：是指心脏横径（T）与胸廓横径（Th）之比。我国正常成人的心胸比率值为 0.485±0.004。国内外普遍认为0.5是成人的心胸比率正常上限。

5）升主动脉宽径（A）：升主动脉右缘最凸点至中线的垂直距离，平均 2.58±0.48cm。

6）主动脉宽径（A_1）：从主动脉结最凸点至气管左缘主动脉结最深压迹的距离，平均为 2.76±0.28cm。

7）主动脉长径（A_2）：自心脏右缘大血管与右心房交点至主动脉结最凸点连线，平均为 9.35±1.61cm。

8）肺动脉段基线（P）：主动脉结/肺动脉段交点与肺动脉段/左心（房耳部）交点的连线，平均为 4.88±0.72cm。

9）主肺动脉干横径（P_1）：自肺动脉段最凸点（或最凹点，如平直者取其中点）至中线的垂直距离，平均为 3.86±0.53cm。

10）肺动脉段凸出度（P_2）：肺动脉段最凸点（或最凹点）至肺动脉段基线垂直距离。凸出者为正数，凹陷者为负数，平直者为0。平均为 -0.11±0.28cm。

11）右下肺动脉干宽径（P_3）：指右下肺动脉干上端与上肺静脉交界的下缘的宽径，平均为 1.21±0.14cm。

（2）心表面积测量：根据汪-谢氏一组120例健康成人的测量研究，求得中国人正常心表面积的数据，并以身高、体重为相关系数按下公式求得不同个体的正常心表面积预计值。预计心脏面积（cm^2）= 0.6207×身高（cm）+ 0.6654×体重（kg）- 常数 42.7646。实测心表面积（cm^2）= 0.702×L(cm)×(B_1+B_2)(cm)+常数 2.096。将实际计算心表面积与预测的心表面积之比，可具体算出心脏增大程度（图 12-2-10）。心表面积增大 15%～35%、36%～60%以及＞60%分别为轻、中、重度增大。该计算公式仅适宜于成人。

（3）心脏体（容）积测量：摄标准后前立位与左侧位胸片两张。假定心脏呈椭圆体，将心脏的长（L）、宽（B_1+B_2）、深（D）径进行测量以求心脏体积。基本公式：$V=K\times L\times(B_1+B_2)\times D$（图 12-2-12）。K为常数，其值因正、侧位像心脏中心与胶片夹距离的不同而异（200cm，K = 0.42，150cm，K=0.39），L为心脏长径，B_1+B_2 为心脏宽径，D为深径，系侧位心脏最大水平前后径。心脏体（容）积平均值：男性 669.43±86.24ml，女性 567.51±110.74ml。

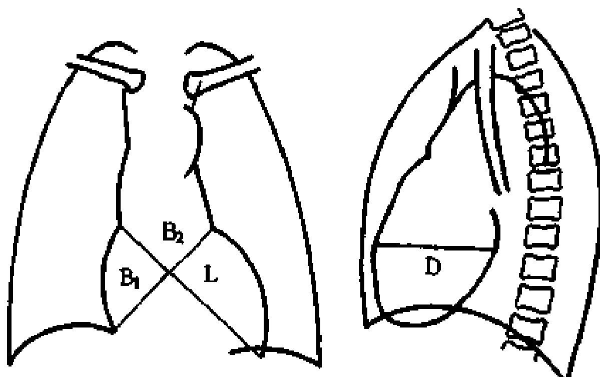


图 12-2-12　心脏体积测量示意图

L：长径，B_1+B_2：宽径，D：深径

以上各种心脏大血管的测量方法及数值在临床应用上都不应绝对化，必须结合病人的体型和胸廓情况等加以全面考虑。

（二）正常心脏大血管的X线表现

1. 不同体位正常心脏大血管影像　由于心脏大血管在一张胸片上彼此有重叠，难以显示心脏大血管的正常解剖结构全貌，故常采用以下四个常规位置。

（1）后前位片：心脏大血管位于胸廓正中偏左，其外形与轮廓见图 12-2-13。右心缘分二段，中间有一切迹。上段为上腔静脉与升主动脉的复合影，幼年者以上腔静脉影为主，老年者以升主动脉占优势。下段弧度较大，主要为右心房影。上下二段间的切迹，也可称右心腰。在右心膈角处见一斜向下三角形阴影，系下腔静脉构成影。左心缘分三段，中间也有一切迹。上段为主动脉弓降部所构成，称主动脉结（球）。中段较低平，称心腰，有时略隆凸，系肺动脉干（段）构成。下段为一大的弧形隆凸，系左心室构成。此外，于左心膈角处常可见到一三角形密度减淡的脂肪垫影。

（2）右前斜位片：即第一斜位，使心脏位于胸骨与脊椎之间（图 12-2-14）。前缘：自上而下分三段。上段为升主动脉，较直；中段为右心室，稍偏上方为圆锥（漏斗）部，此段比较隆凸；下段较长，主要由右心室前壁构成，其下方为左心室尖

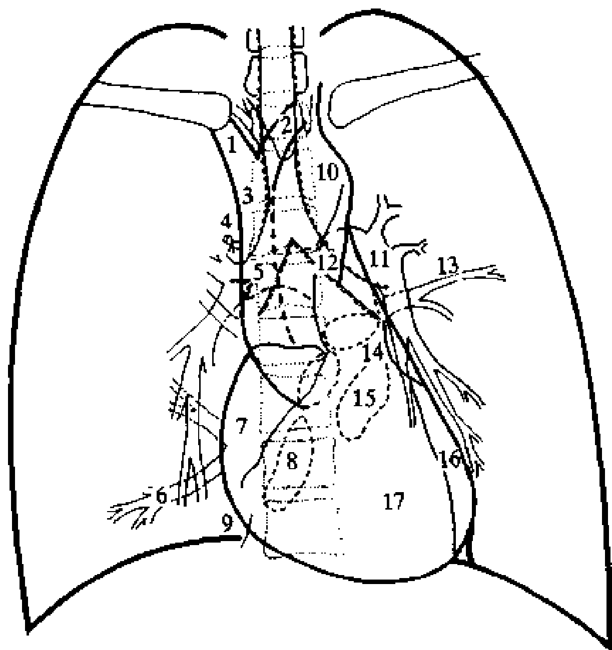


图 12-2-13 心脏、大血管后前位的X线解剖示意图

1. 右侧无名静脉；2. 左侧无名静脉；3. 上腔静脉；4. 奇静脉；5. 右侧肺动脉总支；6. 右肺上下叶静脉；7. 右心房；8. 三尖瓣；9. 下腔静脉；10. 主动脉弓；11. 左侧肺动脉总支；12. 肺动脉；13. 左肺上叶静脉；14. 左心耳；15. 二尖瓣；16. 左心室；17. 右心室

部。此外，在心影前缘与胸骨构成上方较宽大、下方较窄小的三角形透明区，称胸骨后间隙。后缘分二段。上为左心房，下为右心房，二者无明显分界。在心影后缘与降主动脉间有一较透明区域，称心后间隙。膈面：自前到后为右心室，以及与右心房连续的下腔静脉。

（3）左前斜位片：即第二斜位，使心脏大血管位于脊椎右侧（图 12-2-15）。前缘：自下而上分右心室、右心房、升主动脉三段。右心室段较长呈弧形向前凸，右心房段较短，呈斜行浅弧状，与右心室不易区分。升主动脉多较直，也呈浅弧影。后缘：分上、下二段。左心室居下，呈弧形后凸；其上为左心房，在左心房室间常有一浅切迹，即左房室沟。在左心室与膈肌连接处也可见一凹陷切迹，即室间沟。在左心室、膈肌与脊椎前缘间构成一透亮间隙称心后三角间隙。由左心房向上依次有肺动脉、主动脉弓。在主动脉弓下呈一透亮间隙，称主动脉窗。在主动脉弓后上方，另有一透明间隙，称主动脉三角。此外，对心脏房室及主动脉弓全貌显示较好。

（4）左侧位片：前缘：分三段。心前缘上段为升主动脉，中段为肺动脉及右心室漏斗部，下段为右心室。在心前缘与胸骨之间形成一尖部向下的倒三角形，系胸骨后间隙。后缘：分二段。上为左心房，下为左心室构成。在心膈角处见一带状致密影，系下腔静脉所构成。其心影与脊椎骨间有一透亮区，称心后间隙（图 12-2-16）。

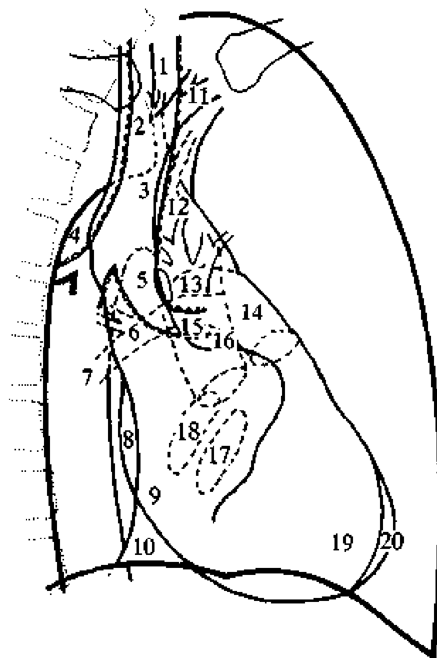


图 12-2-14 心脏、大血管右前斜位的X线解剖示意图

1. 气管前壁；2. 右侧无名静脉；3. 上腔静脉前壁；4. 奇静脉；5. 上腔静脉；6. 右侧肺动脉总支；7. 降主动脉；8. 左心房；9. 右心房；10. 下腔静脉；11. 左侧无名静脉；12. 主动脉弓；13. 左侧肺动脉总支；14. 肺动脉；15. 左主支气管；16. 升主动脉；17. 三尖瓣；18. 二尖瓣；19. 右心室；20. 左心室

2. 影响心脏大血管形态的生理因素　正常心脏大血管的形态和大小主要受体型、呼吸、年龄与体位的影响。

（1）体型：正常心脏在胸片上的形态可以区分为三种类型。

1）横位型心：主要见于矮胖体格，胸廓宽而短，横膈位置较高，心影与横膈接触面较大，心脏长轴与水平面的夹角小（$<45^\circ$），心胸比率常>0.5。

2）垂直型心：主要见于体格瘦长、胸廓狭长、横膈位置低下者，心影与横膈接触面小，心脏长轴与水平面的夹角$>45^\circ$，心胸比率<0.5。

3）斜位型心：体格适中，胸廓形态介于上二型之间，心影与横膈接触面适中，心脏长轴与水平

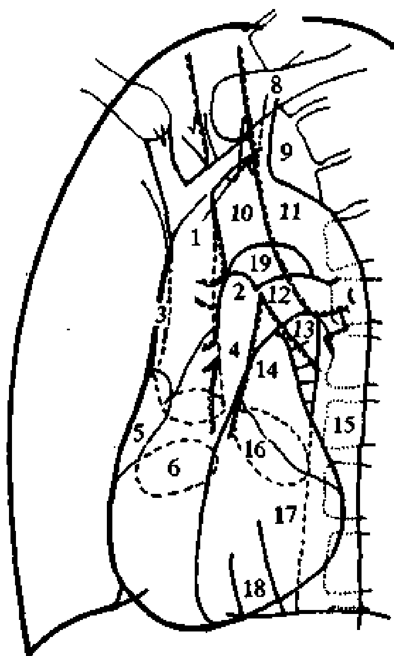


图 12-2-15　心脏、大血管左前斜位的X线解剖示意图

1. 上腔静脉；2. 右侧肺动脉总支；3. 升主动脉；4. 肺动脉；5. 右心房；6. 三尖瓣；7. 右心室；8. 左侧锁骨下动脉；9. 主动脉三角；10. 主动脉弓；11. 气管后壁；12. 左侧肺动脉总支；13. 左侧主支气管；14. 左心房；15. 降主动脉；16. 二尖瓣；17. 左心室；18. 下腔静脉；19. 主动脉窗

面夹角＝45°，心胸比率约为0.5。

(2) 呼吸：深吸气或深呼气时可使心影形态和心胸比率发生变化，分别使心影缩小和增大。呼吸运动还可改变胸腔内压力和心腔血容量。如闭住声门作强迫呼吸时，胸腔内压力明显增高，静脉回流减少，胸腔内血容量亦减少，透视下心影明显减小。

(3) 其它：体位、年龄、妊娠、膈肌位置、心率、胸廓等均可影响心脏形态。

3. 心脏大血管与食管的关系　经食管吞钡检查，可充分观察到主动脉、左心房等与食管的紧邻关系。

(三) 心脏大血管基本病变与临床应用

1. 心脏增大　包括心肌的肥厚与心腔的扩大。从病理上讲都有心肌纤维的增长；从动力学上看主要是血流量的增加或排血受阻与血液充盈量增加或者心腔内压的增高。因此，对于心腔肥大与扩张这两者的先后关系从X线上较难区分，常常是二者同时并存，故统称心脏增大较适宜。对于心脏大小的估量多数人采用汪-谢氏心表面积来判定。若测算结果超过10%即为增大。此法对14岁以下儿童误差较大或不甚适用。心脏增大分各心腔增大与全心增大。现分述如下：

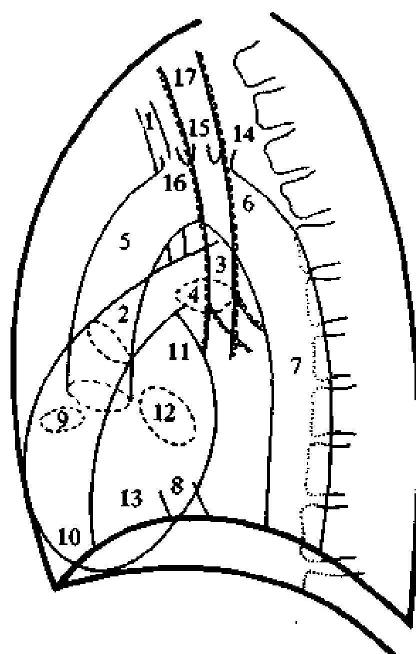


图 12-2-16　心脏、大血管左侧位的X线解剖示意图

1. 上腔静脉；2. 肺动脉；3. 左侧肺动脉；4. 右侧肺动脉；5. 升主动脉；6. 主动脉弓；7. 降主动脉；8. 下腔静脉；9. 三尖瓣；10. 右心室；11. 左心房；12. 二尖瓣；13. 左心室；14. 左侧锁骨下动脉；15. 左侧颈总动脉；16. 无名动脉；17. 气管

(1) 左心室增大：主要向左、右、下扩展。于后前位观左心弓向左侧隆出、延长，并超过锁骨中线，向下延展投影于胃泡内。右前斜位观，见前心膈角变窄、消失；左前斜位观，左心室弓弧向后凸并与脊椎重叠，心后间隙消失。左侧位吞钡观，见左心弓下后缘与食管之间隙消失或超过食管向后投影。

(2) 右心室增大：主要向前、左扩展。由于受到胸前壁的阻力，使心脏向左旋转，致心脏向左延伸。X线表现，后前位观，见主动脉结较小，肺动脉段平直或隆凸，相反搏动点下移，一般心缘下弧段隆凸较著，心尖常上翘。右前斜位观，肺动脉圆锥隆凸或加长。左前斜位观，右心室膈段增宽，室间沟向后上方移位。

(3) 左心房增大：主要向后、右扩展，然后向左上方增大。其X线表现，后前位见心底部有一重叠密度增浓的类圆状左房致密影。轻度增大，见左房右缘重叠在右心房缘内侧，呈双重阴影。中度增大，左房右缘超出右心缘上方，构成双弧状阴

影，即“双心房”影。重度增大，左房右缘超越右心缘而构成较大的“双心房”影。在重度左房增大时，支气管分叉角可大于90°，左心耳部凸起。右前斜位吞钡观，食管压迹加深，根据食管后移与压迹深浅将左房增大分为三度：轻度增大，心后透明区正常，食管局限压迹较正常加深，一般在2～10mm以内。中度增大，心后透明区变窄，食管后移，压迹更加深，一般在11～20mm以内。重度增大，食管明显后移，压迹加深尤著，一般在20mm以上。左侧位，食管压迹也见类似表现。左前斜位见主动脉窗变小，左主支气管抬高。

（4）右心房增大：于后前位见右心缘向外侧隆凸显著、弓弧宽长，心膈角变小。右心房增大时，常见上腔静脉也扩张增宽。右前斜位，右后下心缘膨凸，闭塞心下后区，不致食管移位。左前斜位，见前上缘心弓显著凸出。

（5）全心增大：即心脏各房室均增大。分对称性与非对称性全心增大。X线表现，非对称性增大，除房室增大外，某个别房室则增大尤著，即心脏向一侧扩展明显。对称性增大，即心脏向二侧扩展均匀。全心增大的实测面积常大于60%以上；心胸比率超过0.6；心脏横径大于15cm；心前、后间隙变窄，以至消失。

2. 胸主动脉改变　胸主动脉异常改变甚多，主要有主动脉扩张、缩小和钙化等。

（1）胸主动脉扩张：凡引起主动脉血流量增加以及主动脉内压增高的心脏血管病，如动脉粥样硬化、梅毒性主动脉炎、高血压以及主动脉瘤等均可致主动脉扩张、伸长，从而在X线片上出现升主动脉向右侧隆凸，主动脉弓超过锁骨平面，主动脉结显著膨凸，降主动脉也向左侧隆出，主动脉纡曲，主动脉窗扩大。

（2）胸主动脉缩小：凡属由于左心室排血量减少的心血管疾病，如左室流出道狭窄、先天性主动脉发育不良等皆可致主动脉萎缩。

（3）胸主动脉钙化：系主动脉壁钙盐沉着。常见于动脉粥样硬化、梅毒、大动脉炎、动脉瘤等疾病。梅毒性钙化多位于升主动脉，显示多个小斑片状钙化；断续而不规则的弓降部或降主动脉钙化，为主动脉粥样硬化典型表现；不同部位主动脉瘤常可见到附壁血栓钙化。

3. 肺循环异常　是指不同心血管疾患所引起的不同的肺血液动力学改变和后果。

（1）肺血增多：肺动脉血流量增多，肺动脉及分支充血、扩张，亦称肺（动脉）充血。常见左向右分流以及动静脉血混合的双向分流心血管畸形，如房、室间隔缺损、完全性肺静脉畸形引流、大动脉转位等；其次是体循环的动静脉瘘、甲状腺机能亢进、贫血缺氧等，但后者引起肺血增多的程度不如前者。X线表现：肺动脉段隆凸或加长，肺门动脉与分支血管显著增粗、增多，边界清楚。一般讲，肺动脉干正常高径＜3mm，右肺动脉降支＜14mm，叶段肺动脉为5～7mm，若超出此数值者，可谓肺动脉扩张。与此同时，多伴有右下肺动脉搏动增强，即肺动脉呈扩张性搏动为肺门舞蹈。

（2）肺血减少：肺动脉血流量减少，肺动脉及分支萎缩、变细，亦称为肺（动脉）缺血。常见于肺动脉狭窄、心脏法洛（Fallot）三、四联症、肺动脉缺如或闭锁等。X线表现：肺动脉段凹陷、肺门动脉影小，肺叶段动脉支纤细、稀疏呈虚线状，或肺纹理紊乱、肺野透亮度增加。部分病人肺动脉干膨凸，但肺门动脉较小或不对称，肺野动脉支血管纤细（如肺动脉瓣狭窄等）。由于肺动脉狭小致肺血减少，因而在肺野可见纡曲的网状或线束状细小纹理，尤以肺野中内带为著。

（3）肺淤血：为肺静脉淤积、压力升高所致。主要见于左心功能不良的一组病，如二尖瓣狭窄、主动脉瓣关闭不全、高血压、冠状动脉硬化性心脏病、左房粘液瘤等。X线表现：肺门影增大，肺野模糊。早期，上下肺静脉均显增宽；当肺静脉压升高中度时，肺血流可出现再分配，即出现上、下肺静脉血容量的差异。正常情况下，下肺静脉血流多于上肺静脉，当静脉压升至中度，则下肺静脉压升高，引起反射性血管收缩改变，故下肺静脉血流量减少，血管收缩，此时，出现上肺静脉血流相应增多，致上肺静脉较下肺静脉要宽。一般地讲，上肺静脉都超过2mm。若肺静脉压继续升高达重度，则出现全肺静脉变细、缩小。同时，在肋膈角附近可见到与外侧胸壁垂直的间隔线（Kerley B线）。

（4）肺栓塞及肺梗塞：多数是周围静脉血栓或右心附壁血栓脱落进入肺动脉引起。肺动脉的大分支栓塞，易危及患者生命。肺动脉支阻塞远端肺组织形成出血性实变、坏死为肺梗塞。X线表现：典型者常于肺野外周出现密度均匀增高的楔形或三角形影，一般长3～5cm，底朝向胸壁，尖指向肺门。多数是不典型的，可呈团块或片状。大片梗塞可达10cm，有时病变影酷似肺炎、并伴少量胸腔积液。也可出现肺组织坏死性空洞。

（5）肺水肿：是由于毛细血管内液体大量渗入肺间质和肺泡所引起。常见于二尖瓣狭窄、输液过

量、低蛋白血症、毒气反应、尿毒症以及不同病因引起的左心衰竭等病变。肺水肿分肺泡性肺水肿与间质性肺水肿。

1）肺泡性肺水肿：系指渗液聚集肺泡内，系毛细血管压急性突然升高引起。典型的X线表现为二侧肺野中内带呈大片状模糊影，构形如蝶翼状；多数患者X线表现不典型，或肺水肿仅累及一侧肺野，甚至一个肺叶，这类影像可在短期内迅速消失。

2）间质性肺水肿：多为慢性，主要指渗液进入肺间质内，系毛细血管压缓慢升高、淋巴回流受阻引起，也是肺淤血的进一步发展。X线表现：肺门影增大，肺纹理模糊，中下肺野有网状影，肺野透亮度减低，常出现间隔线，即Kerley A、B、C线。A线：少见，是自肺外圈引向肺门的放射状线，长约5～6cm，宽约0.5～1mm，不分支。反应了增厚的小叶间隔互相连接而形成的复合间隔面。B线：常见。位于肋膈角区，长约2～3cm，宽约0.5～1mm，呈横形，与血管不连续。反应了水肿液潴留而增厚的小叶间隔阴影。C线：不常见，主要位于心缘旁中下肺野呈交叉的网格状，它可能反应严重的小叶间隔水肿。

(6) 肺循环高压：许多心脏血管、肺部疾患皆可引起肺循环高压。若肺循环高压发生在肺毛细血管以前者则称为肺动脉高压；若发生在肺毛细血管以后者则称为肺静脉高压。倘二者共存，则称肺循环高压。

1）肺动脉高压：正常人肺动脉收缩压和平均压分别为2～4kPa和1.3～2.6kPa。如肺动脉收缩压超过4kPa和平均压超过2.6kPa，即称肺动脉高压。按其程度平均压2.7～4、4.1～9.3、和＞9.3kPa分别为轻、中、重度肺动脉高压。引起的原因，主要有肺动脉血流量增加，如大量左向右分流的先天性房、室间隔缺损、动脉导管未闭。甲状腺机能亢进、体循环动静脉瘘等也可引起，这种肺动脉高压称“高排量”和动力过高性肺动脉高压。其次，还有肺血管性疾病、左心房内压增高等也都能引起肺动脉高压。X线表现：肺动脉段及其分支扩张，通常肺动脉段隆凸显著，肺门影增大，右下肺动脉宽径超过15mm，且有肺门舞蹈征。其次是肺门邻近的肺动脉及各级分支血管纹理普遍增多、扩张，但保持血管粗细比例关系。在阻塞性肺动脉高压时，肺门区动脉及分支与肺野中外带分支血管纹理失去正常比例关系，即近心端血管显著增粗、扩张，远端血管变细、扭曲，形成鲜明的“截断”现象或呈残根征。与此同时，右心室增大明显，心尖上翘、圆隆。当肺动脉压达到和超过体动脉压时，就会出现双向或右向左分流，临床上出现紫绀，故称Eisenmenger综合征。此时，除具有重要肺动脉高压的X线征像外，右心室增大显著，但心表面积增大不如原来明显。

2）肺静脉高压：正常人肺静脉压平均在0.9～1.3kPa，超过1.3kPa为肺静脉高压，1.4～2.6、2.7～4和＞4kPa，分别为轻、中、重度肺静脉高压。引起的主要原因有左房室瓣的阻塞，尤其是二尖瓣狭窄，还有左房粘液瘤、血栓及肺静脉阻塞病等。这些疾病，一方面使左室回血量少，另一方面使左房内压力升高，尤其是左房舒张压的升高。X线表现：肺淤血、间质性肺水肿；少量胸腔积液；含铁血黄素沉着；肺内骨化结节；Kerley线出现以及相应的房、室增大等表现。

3）混合型肺动脉高压：兼有肺动、静脉高压两种改变者称混合型肺循环高压。X线表现：多兼有二者之特点。

4．心力衰竭 在临床上是一综合征，系指心肌收缩力减弱，心脏的排血机能发生障碍，静脉回心血液不能充分排出，引起肺动脉系统缺血，而肺静脉淤血。心力衰竭可从左心开始，也可从右心开始或左、右心同时衰竭。

(1) 左心衰竭：指病变单独累及左心室或左心房引起心力衰竭。主要引起肺静脉、肺毛细血管高压，导致肺淤血等征象。X线表现：两侧肺门影增大，出现不同程度的肺淤血，如上叶肺静脉扩张、间质性肺水肿、Kerley B线、左心室或左心房增大、肺动脉段隆凸等征。

(2) 右心衰竭：指病变累及右心室或右心房或由肺血管压力增高使右心室压力负荷过重所致的心力衰竭。主要表现为体循环静脉和器官淤血，多数右心衰竭是继发于左心衰竭。X线表现：示心影增大，以右心室、右心房为著，上腔静脉影增宽，奇静脉影增大，可伴有胸水。若继发于左心衰竭者，常同时有左心增大、肺淤血和肺动脉高压表现。

(3) 全心衰竭：出现左侧和右侧心力衰竭者称全心衰竭。慢性心力衰竭大多为双侧或全心衰竭，有时，也呈急性全心衰竭。X线表现：常显示左、右心腔扩大，肺野纹理增多加深，模糊不清，上腔静脉扩张。如果是由左心衰竭发展而来的，那么还有肺动脉高压表现，肺动脉段隆凸，右下肺动脉呈残根状等。

二、CT 检查

(一) 检查方法

1. X线CT扫描 自70年代初电子计算机体层(computed tomography, CT)问世以来, X线CT机已从第一代发展到了第四代, 并广泛应用于临床, 但对心脏的应用仍较少, 这主要是以上机型还不能完全克服心脏搏动的影响。以后人们采用动态CT扫描或在CT机上配以心电图门控装置, 才使心脏大血管的检查有了进一步的扩展, 其扫描方式有如下几种。

(1) 静态CT扫描: 病人检查前4h禁食, 作碘过敏试验。检查时取卧位, 采用吸气后屏气扫描或平静呼吸下进行扫描。通常按10mm无间隔连续扫描, 范围应从主动脉弓至心膈面。大多数心血管疾病的CT检查需注射造影剂进行增强扫描, 这样可使所有扫描范围内的血管保持较高的造影剂浓度, 以增强CT血管造影剂效果。

(2) 动态CT扫描: 即在短时间内团注血管造影剂, 对所需某一层面进行反复连续的扫描, 以10ml/s, 注入30~50ml血管造影剂。这样能使血管造影剂到达欲查部位前或后的所有时相; 或者先采用团注后加静脉滴注联用也可达到同样效果。

(3) 心电图门控扫描: 即利用该技术收集心动周期中任何时相的CT扫描数据, 并用此重建该时相的心脏CT图像。此法能显示心脏各期(如收缩期或舒张期)的心腔改变以及心室壁收缩力与心室壁的厚度改变。

2. 电子束CT超快速扫描 这类新型的CT机也称第五代CT机, 其特点主要是用磁场偏转的电子束代替X线管机械运动, 突破了X线管的热负荷的限制, 使扫描时间缩短至50ms一层, 每秒可连续扫描17层, 且同时能获得多个体层的心脏扫描资料, 但仍需注入造影剂。该设备不仅可快速显示心血管的解剖形态结构, 而且还能以实时的电影形式(每秒20~25帧)观察心血管的运动功能, 极大地拓宽了CT在心血管病的临床应用。

(二) 正常CT表现

心脏大血管位于纵隔内, 在其脂肪的衬托下, 于横断面图像上, 心血管的排列和走向可清楚地显示出来, 但不易显示心脏瓣膜的细节。在主动脉弓上平面为头臂血管、左无名静脉呈水平面走行于无名动脉之前方, 左颈总动脉、左锁骨下动脉从右前到左后呈横断面排列。其下系主动脉弓平面, 该弓沿气管之前左方向后行, 上腔静脉位于主动脉弓的右侧。再其下为主动脉窗平面, 前方有粗大的升主动脉, 位于气管之前方, 左后方为降主动脉, 位于脊椎左前方。再稍下有左肺动脉平面, 它构成纵隔左缘。然后依次向下有主肺动脉干、右肺动脉、左心房和左心室平面。心肌壁和室间隔的厚度, 通过静态或动态增强扫描或电影摄像都可清楚地显示出来。此外, 包绕心脏大血管根部的心包, 在脂肪的对比下, 也可部分清楚地显示1~2mm厚的细弧状密度略高阴影。

(三) CT的临床应用

1. 心肌梗死 系指因持续而严重的心肌缺血所致的区域性心肌坏死。采用动态CT或心电图门控CT扫描: 见正常心肌立即增强, 密度增高, 而梗死的心肌则不增强, 呈低密度缺损区。另外, 缺血的心肌壁于收缩时不增厚, 呈现运动异常变薄区, 而正常部位心肌壁收缩时, 则代偿性增厚。

2. 左心室室壁瘤 是心肌梗死后的常见重要并发症。以左心室前侧壁、室间隔为好发部位。一次性团注或静脉滴注造影剂增强CT扫描, 能显示心室壁菲薄、膨突及附壁血栓。心电图门控CT或电子束CT超快速扫描, 可清楚地显示左心室壁异常收缩或心室壁的矛盾运动。

3. 增强CT扫描, 可提供心肌病的形态学变化。肥厚型心肌病, 显示心肌对称或非对称极度增厚, 心室腔缩小, 心肌小梁增粗、室间隔异常增厚。扩张型心肌病, 可显示弥漫性心腔扩张, 室间隔不对称, 有时可并存心腔内血栓形成。限制型心肌病, 见室腔大小、室壁厚度及心包膜一般是正常的, 且常有心房扩大、上腔静脉扩张。电子束CT超快速扫描, 可准确测定上述心肌病的心室壁与室间隔的厚度以及心室的运动功能。

4. 心脏肿瘤 包括原发性与转移性肿瘤。有粘液瘤、血管母细胞瘤、横纹肌肉瘤以及转移瘤等, 以粘液瘤多见。

(1) 心房粘液瘤: 于增强CT扫描图上, 显示心房内呈结块状充盈缺损, 应与心房血栓区别。电子束CT超快速扫描, 示心房增大, 房内可显示边界光滑, 分叶状肿块, 其密度不均匀, 多系肿块坏死、出血、囊变、钙化所致。若属带蒂瘤时, 于心脏收缩、舒张时, 则见肿块往返于房室间。

(2) 恶性肿瘤: 无论原发和转移, 它都是以侵犯心肌壁为主, 特别是向心腔内外累犯范围会提供外科手术的治疗依据。

5. 心包疾病 常见有心包积液、缩窄性心包炎; 其次有心包肿瘤; 罕见的有心包囊肿与憩室。

CT扫描对心包疾病的诊断很有价值。

6. 先天性心脏病　通过增强CT扫描，可观察到房、室腔增大和心壁的厚度改变；也可显示心脏大血管反位和大血管畸形。电子束CT超快速扫描和电影CT像，除可显示心脏房、室间隔缺损的大小、主动脉骑跨程度外，还可测算心内畸形分流量的多少。

7. 主动脉瘤与主动脉夹层　主动脉瘤时，静态CT扫描，可见主动脉瘤处主动脉异常扩张。增强CT扫描可见主动脉瘤处的附壁血栓呈半月状充盈缺损。主动脉夹层时，CT扫描图上，见内膜片钙化移位，其钙化距主动脉壁外缘超过5mm。增强CT扫描片上，内膜片表现为弧状线形低密度影，真、假二腔可同时显影，假腔较真腔显示的密度要低，其内有时可并有附壁血栓负影，或者少数假腔闭塞不显影，只显单个真腔。

8. 左心室容积与肌块测定　在电子束CT超快速扫描和电影摄像时，选择心室收缩末期与舒张末期的CT图像，用计算机协助算出两个平面的面积；以后者减去前者面积的差数除以后者的面积，即获此体层面的射血分数。如将各个层面的面积与体层厚度相乘则得出容积，然后将左室所有各层容积相加。若将整个左心室容积减去左心室腔容积，其差即表示左心室肌肉的容积，再乘以肌肉的比重即为左心室肌块的重量。此对心肌病变的应用十分重要。

三、MRI检查

(一) 检查方法

1. 心电图门控扫描　由于血流和心脏搏动以及呼吸运动的影响，加上普通MRI心脏扫描时间较长易产生伪影，影响图像质量，故必须对心动周期和呼吸同时实施门控，减少运动伪影，才能获得高质量的MRI清晰图像。目前心电图门控有两种：一是心电触发成像即心电图门控技术。二是周围脉冲触发即脉搏门控技术。初步经验证明，以心电图门控技术较为成熟可靠。有关心电图门控厚度与位置可由操作者加以选择。一般在心律失常的患者，心电图门控扫描效果不佳。

2. 成像序列　包括自旋回波、梯度回波与磁共振血管成像（MRA）等，现分述如下：

(1) 自旋回波（spin echo, SE）序列：SE法包括使用一个90°射频脉冲后接着使用180°射频脉冲。90°脉冲是使纵向磁化矢量由Z轴转移至XY轴平面。由于质子的T2弛豫（自旋-自旋作用），使质子失去同一相位，进动频率快者排在频率慢者之前方。当给180°脉冲时，可使质子在XY轴平面上的磁化矢量翻转180°，使进动快的质子反而落后在进动慢的质子之后方。最终，快者赶上慢者。从而产生横向磁化汇聚，即重新恢复横向磁化，并产生自旋回波MR信号。在最初90°脉冲开始到下一个90°脉冲开始之间的时间间隔称重复时间（repetition time, TR）。自90°脉冲开始到回波信号产生的时间称回波时间（echo time, TE）。接受到的回波数取决于所采用的180°脉冲，其TR与TE可由操作者任意选择。在心脏的MRI中，通常采用自旋回波心电图门控单回波或多回波扫描成像。一般完成一个心脏MRI序列的扫描时间大约为6～10min。

(2) 梯度回波（gradient echo, GR）：该序列是当前MRI快速扫描常用的方式，除扫描时间大大缩短外，它的空间分辨力、信噪比也无明显下降，其成像方式有以下几种。

1) 快速小角度激发成像（fast low angle shot, FLASH）：此快速扫描序列不同于自旋回波（SE）序列，一是激发脉冲＜90°，二是反转脉冲取代180°脉冲。它的图像对比度与激发脉冲角度、重复时间（TR）与回波时间（TE）相关。如采用10°～40°激发脉冲可获倾向于T2加权像。采用45°～90°的激发脉冲角度，可获倾向于T1加权像。选用TR与TE的长短也可影响加权的程度，通常采用20°～50°小翻转角，短TR（20～50ms）、短TE（10～20ms），其扫描速度快，每个心动周期能获20～30帧图像。因此，FLASH法在显示T1方面比较优越。

2) 稳定进动快速成像（fast imaging with steady-state precession, FISP）该快速扫描序列也采用小角度激发脉冲，再采用梯度翻转产生场回波。它首先形成最大横向相关共振，然后施加射频脉冲，因此，FISP主要依赖横向磁化矢量，故在反应T2特性方面尤佳。

3) 稳态梯度回复采集成像（gradient recalled acquisition in steady state, GRASS）：此法与FISP相仿，此处不再重述。

(3) 磁共振血管成像（MRA）：近期MRA应用于临床已较广泛起来，主要包括有二维或三维（2D或3D）时间流逝（time of flight, TOF）成像与相位对比（phase contrast, PC）成像。这些方法多能达到心血管的实时显影，加上心脏MRI电影，那么对心脏大血管的运动状态的观察、对心脏功能

的定量分析，如对左心室容积、左心室搏出量、射血分数、心肌厚度和心肌增厚率等均能作出计算和显示，可解决多数复杂心脏大血管疾病的诊断问题。

3. 扫描层面选择 为了显示心脏大血管的复杂解剖结构，务必相应采取多种扫描体位，常用有以下几种：

(1) 横轴位：扫描平面与身体长轴垂直。

(2) 冠状位：扫描平面与身体冠状面平行。

(3) 矢状位：扫描平面与身体矢状面平行。

以上三种扫描体位为心脏 MRI 检查提供了最基本的扫描位置。可用于观察心脏各房室、大血管以及与之相连接关系、解剖异常；还可用于对心脏房室大小、大血管直径的测定。

(4) 垂直于室间隔的心脏长轴位：即在平行于室间隔的心脏长轴位上作倾斜于横轴约 20°～45°，中心线通过主动脉根部与心尖的扫描。此扫描体位不仅能很好的在同一层面上显示心脏四个心腔，房、室间隔，二、三尖瓣口部，而且还能较好地观察心室流出道以及升主动脉与肺动脉的解剖。

(5) 平行于室间隔的心脏长轴位：即将人体右侧抬高 30°～50°，使室间隔平行于检查床面，然后行冠状位扫描。此扫描体位即能在同一层面上显示四个心腔与房室间的关系，也能较好地显示心前、下壁与心尖部的心肌。所获图像类似右前斜位 30°的心血管造影像。

(6) 垂直于室间隔的心脏短轴位：即在上述室间隔平行于检查床面的横断定位片上作矢状位扫描，所获图像相当于左前斜位 60°的心血管造影像。这一扫描体位的同一层面上除可显示四个心腔、房室间隔、前、侧、下、后壁心肌与右心室流出道外；还可更好地显示主动脉升、弓、降部及其分支。

心脏除了上述扫描体位外，还可根据诊断需要，灵活地摄取各种不同角度的斜位像。

4. 心脏大血管 MRI 检查参数 包括 TR、TE、采集次数、接受线圈、扫描层厚、切层间距以及矩阵大小等。

(1) 心脏扫描以 SE 序列 T1 加权为主，根据需要可作梯度回波序列扫描或 2D（3D）TOF、PC 检查。

(2) 心脏扫描主要使用体线圈（body coil），视场（FOV）50cm。

(3) 常规使用扫描参数 T1 加权，TR = 1R－R 间期/TE15，信号平均数 2～4 次，尽力用 4 次，可获高质量图像。T2 加权、TR = 1R－R 间期/TE15/90，信号平均 2 次。如梯度回波 FISP 序列 TR = 1R－R 间期/TE12/FI50°，信号平均数 2 次。

(4) 心脏扫描层厚通常为 7～10mm，层间距 0～2mm，9～13 层，矩阵 256×256。

(5) 其它：对配合不佳的幼儿或儿童，可肌注安定（2.5mg）或口服水合氯醛（75～100mg/kg）镇静，以确保 MRI 检查的图像质量。

（二）心脏大血管 MRI 的正常表现

1. 正常心脏大血管及其血液 MRI 信号特点 在 SE 序列中，由于流动中的血液在激励时刻内，于心脏大血管内得不到信号，出现血液流空，故在 MRI 图像上呈黑色；大血管壁和心肌壁属软组织结构，可产生相应的信号，常呈灰色或黑灰色；心外和心包外脂肪则显示高信号，呈白色等，其特点如表 12-2-7。

表 12-2-7 心脏大血管的 MRI 信号特点

组 织	T1 加权	质子密度	T2 加权
心 肌	灰	灰	灰白
心 包	灰	灰	灰白
心包脂肪	白	白	灰白
心 包 液	黑	不均匀灰黑	不均匀灰白
大血管壁	黑灰	灰	灰
流动血液	黑	黑	黑

2. 心脏大血管 MRI 正常解剖结构 通过 MRI 三维图像，能清楚地显示心脏四个房室的解剖结构、房室间隔、瓣膜以及大血管等。

(1) 心房：在 SE 序列中，两心房均由耳部与心房固有心腔构成。右心房耳部呈基底较宽的三角形，与右心房固有心腔连接宽。而左心房耳部呈管状，与左心房固有心腔连接窄。在 MRI 三维图上，上下腔静脉进入右心房部位，是判断右心房位置的重要标志。在 T1 加权像上均能准确测定左、右心房大小。

(2) 心室：在 SE 序列中，两个心室皆由入口部、心室小梁和流出部构成。右心室呈三角形，肌小梁粗大、内壁粗糙、有调节束，房室瓣与心尖距离近；而左心室则呈椭圆形，内壁光滑，肌小梁细无调节束，房室瓣与心尖距离远。收缩时，右心室较少见到信号，而左心室由于血液涡流和快速运动而无信号可见，但在舒张期和收缩早期，部分病人于左心室尖与后部区域见到信号。

(3) 瓣膜：使用表面线圈就能较清晰地显示二、三尖瓣以及半月瓣，呈中等强度信号。

（4）心肌：在SE序列中，心肌信号常呈中等强度，左心室下壁较其余心壁稍薄，而室间隔较心壁略薄。心肌厚度的测定需采用垂直于室间隔的心脏长、短轴位与平行于室间隔的心脏长轴位检查。正常左心室心肌厚度在收缩期较舒张期至少要增加30%。

（5）冠状动脉：采用心电图门控及表面线圈，在不同的扫描层面上可显示右冠状动脉、左冠状动脉主干、左前降支、左回旋支始段几厘米长的走行。在高脂肪衬托下，还可显示冠状动脉的部分远侧段。

（6）心包：为纤维组织结构组成，在SE序列中，无论T1和T2加权像上，心包都是介于高信号（壁层心包外脂肪）与中（心肌）或高信号（心外脂肪）之间的低信号，呈弧形线影，厚约0.5～1.2mm，是壁层心包与流动的心包液共同形成的。

（7）体静脉：于SE序列的T1加权像上，不管采用何体位扫描，上、下腔静脉都易显示。在冠状位上可显示上、下腔静脉与右心房的连接，并能测量其宽度。颈内静脉在三维T1加权图上均可显示、识别。

（8）肺动、静脉：在SE序列中，能显示肺动脉主干与左肺动脉自前向后走行，以横轴、矢状位显示最佳；而右肺动脉则以横轴、冠状位显示最满意，它位于上腔静脉之后，奇静脉弓之下方。而肺静脉可显示与左心房的连接。

此外，在梯度回波序列中，心脏、大血管之正常所见，主要为心血管腔内血流显示高信号，心肌显示中等信号，瓣膜则显示较心肌稍低的信号。

3. 血流信号　因流动血液在心腔和大血管腔内流动较复杂，在SE序列图像上，流动的血液是不产生信号的或呈低信号（形成流空）。但在下列状况下可出现信号。

（1）当血流经过狭窄区（瓣膜和管腔），会在远侧出现湍流，即可收集到信号。

（2）在血管中心部血流较快，沿管壁的血流则缓慢，出现层流，故可显示一定的信号。

（3）舒张末期的心室内血流与收缩期的心房内血流均缓慢，也可出现一些信号。

（三）MRI的临床应用

1. 心肌梗死的MRI表现　MRI常用于慢性心肌梗死。大面积心肌梗死时，在SE序列中，主要表现为梗死区室壁变薄，T1、T2加权像，信号强度均降低，此系坏死、缺血区纤维化与瘢痕形成的结果，多见于前壁、前间壁。局限性心肌梗塞时，MRI图上能显示局部区域较长T1（略低信号）和较长T2（略高信号）。此外，还可观察到节段性室壁运动功能异常。在梯度回波序列与MRI电影片，可测算出左心室收缩容积增高、射血分数下降。

2. 左心室室壁瘤的MRI表现　在SE序列中，显示左心室室壁区域性变薄、<4mm，病变明显膨凸、扩张，其壁常呈长T1低信号，腔内多可见短T1高信号的附壁血栓，以心尖区和前间壁最为多见，次为后外侧壁。在梯度回波序列与MRA检查时，见病变膨出的左心室壁呈反向或（和）无运动。

3. 心肌病MRI表现　肥厚型心肌病时，于SE序列三维像上，见心室壁与室间隔呈对称性或非对称性增厚、>14mm；个别患者以左心室流出道增厚显著，心脏普遍变小。在梯度回波序列与MRA电影图像中，可观察左心室心肌收缩增厚率低于1.2（正常>1.3以上）；左室舒张容积明显下降。还可满意地显示继发的二尖瓣关闭不全。扩张型心肌病时，可显示心影外形增大，左心室腔明显扩大，心壁变薄，有继发性左心房、右心室增大。梯度回波序列与MRA图像上，示心肌收缩不良，心肌增厚率下降。限制型心肌病时，示心室腔缩小，心房增大、腔静脉扩张，心室收缩、舒张功能差。

4. 心脏肿瘤的MRI表现　心脏肿瘤分原发性与转移性，但均不常见。

（1）心房粘液瘤：以左心房多见，次为右心房。在SE序列中，心房内显示圆形或类圆形肿物，呈较短T1（较高信号），系含水多的粘液样组织造成。少数也呈长T1低信号，多系肿瘤内纤维结构与钙化构成之故。

（2）恶性心脏肿瘤：无论原发还是转移瘤，均以侵犯心肌壁为主，并向腔内外突出。SE序列上，心室腔内显示类圆形肿块，通过MRI三维图像可准确测定病变位置与大小，T1加权像上肿块信号强度比正常心肌略低，T2加权像上则明显升高。同时，可见肿块向腔外膨突。

5. 风湿性瓣膜病的MRI表现　于瓣膜病变时，在SE序列三维图上，仅能显示左心房、室腔扩大，对评价瓣膜病变与功能价值较差。因此，常采用梯度回波序列与心脏电影MRI才可观察和判断二尖瓣（主动脉瓣）瓣口开放受限，左心房（室）排血阻滞；如伴二尖瓣（主动脉瓣）关闭不全，可在左心室收缩期（舒张期），房室瓣口（主动脉瓣口）有向左心房（室）内伸展之带状低信号，依此低信号之深度与大小可判断二尖瓣（主动

脉瓣）关闭不全的程度。

6.心包疾病MRI表现 心包疾病包括有心包积液、囊肿、肿瘤等，MRI对心包疾病的诊断价值较大。

(1) 心包积液：在SE序列像上，其信号强度取决于液体成分及流动状况。如非出血性心包积液，则呈长T1低信号和长T2高信号；若属出血，血肿产生心包填塞则呈明显高信号。梯度回波片上则均呈高信号。

(2) 缩窄性心包炎：在SE序列中，显示心包局限性或弥漫性增厚以及不同程度钙化，则呈长T1低信号，心室腔相应缩小，心房及腔静脉扩张。

(3) 心包囊肿：在SE序列三维图上，常显示为心包积液（呈长T1和长T2）；局限性或弥漫性结块状心包增厚，T2加权像信号明显增高或不均匀。

7.主动脉疾病的MRI表现 MRI对主动脉疾病诊断很有价值，常用于胸主动脉瘤与主动脉夹层等。

(1) 主动脉瘤：SE序列像上，见主动脉根部或升、弓、降主动脉呈类圆形扩张。瘤体腔在T1加权像上为低或中等信号，T2加权像呈无信号或等信号或高信号改变。瘤壁为粥样斑块则呈中等信号。如系纤维化结构则呈低信号；如系陈旧性血凝块则信号更低；如呈附壁新鲜血栓，则多在腔壁侧方呈半月状短T1长T2高信号，系游离高铁血黄素所致。钙化常无信号。

(2) 主动脉夹层：在SE序列主动脉多层面上可清晰见到内膜瓣（片），呈线状白影，隔开主动脉真、假二腔。真腔内为流空黑影，假腔内为缓慢血流呈较高信号或因血栓而呈高信号。少数患者内膜瓣裂口较大或在其下方有另外裂口，双腔血流均快，此时，均无信号（呈流空），其内膜呈中等信号。在梯度回波序列和MRA图上，真、假二腔均呈高信号，内膜瓣则呈较低信号。

8.先天性心脏病MRI表现 在SE序列图像上，可清楚见到房、室间隔缺损大小与位置。对三尖瓣闭锁、下移、三房心、大动脉转位、异常走行，心房、心室扩大以及复杂先天性心脏病的各种畸形缺损、狭窄部位和程度等都能显示清楚。

（周燕发）

参考文献

1. 周燕发编著．先天性心脏病X线诊断学．黄石：湖北科学技术出版社，1986．24～41
2. 荣独山主编．中国医学百科全书（X线诊断学）．上海：上海科学技术出版社，1986．58～61
3. 潘景韬，邹建华，潘其新主编．心血管病诊断新技术．济南：山东科学技术出版社，1992．183～185
4. 高元桂，蔡幼铨，蔡祖龙主编．磁共振成象诊断学．北京：人民军医出版社，1992．11～47，433～456
5. 陈星荣，沈天真，段承祥主编．全身CT和MRI．上海：上海科学技术出版社，1994．469～491
6. Naidich DP, Zorhouni EA, Siegelman SS. Computed tomography and magnetic resonance of the thorax. 2nd edition. New York: Raven Press, 1991. 557～585
7. Duerinckx CB, Higgins RI, Pettighrew. MRI of the Cardiovascular System. New York: Raven Press, 1993. 110～132

第四节 心脏导管检查

一、历史回顾

早在1844年，Claude Bernard首次在动物心腔内进行导管检查，建立在动物实验中测定压力、心排量的方法。1929年，Werner Forssmann用一根导尿管从自己的左上肢静脉送入右心房，开创了人类心导管术的纪元。1930年，Klein等开始用心导管方法测定人的心排血量，测得正常人心排血量为4.5～5.6L/min。1941年Cournand将右心导管检查术应用于先天性心脏病的诊断，大大地推动了先天性心脏病的诊断和治疗。50年代之后，逆行左心导管术，经皮穿刺血管术，以及房间隔穿刺技术等相继应用于临床。1959年，Sones开展选择性冠状动脉造影术，1970年Swan Ganz应用末端带气囊的导管，充气后导管可从右房漂浮入肺动脉，使导管术能在病人床旁进行。70年代心腔内心脏电生理检查技术的发展，更使导管术成为诊断心律失常，研究其发病机制不可缺少的手段。

在我国，从50年代起，黄宛、方圻（北京）、陈灏珠（上海）等率先用右心导管术诊断先天性心脏病，带动了胸外科手术治疗的迅速发展。70年代后期起，介入性导管治疗技术蓬勃兴起，如经皮冠状动脉腔内成形术，射频电流消融术，经皮二尖瓣狭窄球囊成形术等都获得前所未有的显著疗效。但毫无疑问，只有在熟练掌握心脏导管检查这一基本技能的基础上，才能开展这些先进的介入性导管治疗技术。

二、心脏导管检查室的必要条件

心脏导管检查要在有较好设备条件的导管室进行；要有一支训练有素的技术队伍，包括放射线技术员、专业护士、心电及压力监测人员等；还要在有较高水平与经验的心脏科医生直接领导和参与下进行。心脏导管检查室要尽量靠近病房，靠近外科手术室，以便就近运送病人，在极少情况下能及时施行急诊手术。

心脏导管检查所用的放射线仪器由三部分组成：X线发生器、影像增强器和影像记录系统（包括35mm电影照像、录像仪）。近年来发展的双向C型臂、数字减影仪尤其适用于各脏器的血管造影。参与操作的人员要注意自身的防护，铅衣、铅帽、甲状腺护围、铅手套等必须具备。工作人员应配备受线量记录计，通常每人每年的受线量限制为0.5rem，从事放射线专业人员每年量不应超过5rem，或3个月内不应超过3rem。

心脏导管检查术中应进行心电及（或）心腔内压力监测。现在常用的心脏电生理检查仪或多功能心脏导管室记录系统，不但能监测、储存心电及心腔内压力变化，还能同步记录、显示8～16个导联的心腔各部位心电或压力变化。由电脑控制的仪器可瞬时分析计算出各波间距；设计和显示心脏电刺激程序；选择回放检查过程中任一时间的心电波形；并可选择记录有意义的波形而无须连续纸张描记。相信今后还将会发展更简便、更精确的分析和记录系统，使心脏导管检查术的资料更加完整而实用。

此外，为保证安全，检查室内应常规配备鼻管及面罩给氧、气管插管、直流电除颤器、体外程控起搏器、心包及胸腔穿刺包等。并保证可随时取用。常用药及抢救药必须备足（见下述）。特殊的抢救用器材如主动脉内球囊反搏装置、胸外按压器等应尽量配备。

三、适应证和禁忌证

（一）适应证

心导管检查多用于以下情况：

1．为明确疾病的诊断　常用的有：

（1）先天性心血管畸形，超声心动图检查尚不能明确病变的部位及性质者。

（2）疑患冠心病，要进行冠状动脉造影明确诊断，或进一步明确病变的部位及其性质，狭窄程度者。

（3）需要进行心肌活体组织检查以帮助诊断者，如心肌炎，心脏移植后判断排异情况等。

（4）电生理检查。

2．需要经过心脏导管检查获得血流动力学资料者，如：

（1）对心瓣膜病、肥厚型心肌病，需了解其狭窄的程度（两端的压力差别）者。返流性瓣膜病变或心脏、大血管异常通道需了解返流程度或分流量者。

（2）危重病人进行血流动力学监测。

（3）观察心血管药物的治疗效果。

3．运用心脏导管进行各种介入性治疗：见各有关章节。

（二）禁忌证

由于检查技术及仪器设备的极大改进，近年来对以往认为是禁忌证如急性心肌梗死，难治性室性心动过速、心源性休克等，已不列为绝对禁忌，但下列情况应属禁忌：

1．不是为消融目的的未经控制的频发室性过早搏动，室性心动过速

2．低钾血症或洋地黄中毒

3．未获控制的高血压

4．心力衰竭

5．抗凝剂治疗后凝血酶原时间＞18s

6．严重肾功能障碍

7．全身或局部急性感染性疾病

四、术前准备及术中用药

（一）术前准备

术前要向病人及其家属说明检查的目的和必要性、检查的方法和内容，以及检查中可能出现的意外，谈话记录应经家属签字表示同意和理解。

手术前一天的晚间开始禁食，但手术如在接近中午或午后进行，则允许进少量早餐。手术前一小时口服安定片5－10mg（亦可肌注），心率缓慢者如行冠脉造影，术前应皮下注射阿托品0.5mg。

经皮穿刺的局部如腹股沟（股动脉、静脉）、肘关节内侧（肱动脉、贵要静脉）的一侧或双侧处要认真备皮。其他常用的部位有头静脉及锁骨下静脉，也应双侧备皮。

（二）术中用药

可分为两类，一类属手术室常规备用，如静滴生理盐水、等渗或高渗葡萄糖注射液，肝素注射液，以及常用的抢救药品如肾上腺素、阿拉明、多

巴胺、阿托品、利多卡因、异丙肾上腺素、西地兰、速尿等注射液。另一类为针对不同检查项目要准备好的药品，如冠状动脉造影时应用硝酸甘油注射液、硝酸甘油含片和喷雾剂、尿激酶或链激酶溶栓药；心脏电生理检查时应准备心律平、胺碘酮、维拉帕米、腺苷等注射液。

五、操作技术

导管操作技术的熟练与否，直接关系到检查结果的安全性和可靠性，关系到能否减轻病人的痛苦。

导管进入血管通常有二种方法，一是直接切开皮肤，寻找并暴露血管，这一方法目前只在植入永久性起搏器时采用（如头静脉），另一是经皮穿刺动脉或静脉，通过鞘管将导管送入血管，这一方法已广泛应用于临床。

（一）经皮穿刺血管技术

1. 股动、静脉穿刺术　左右腹股沟下方的股动脉及股静脉，是导管术最常选用的血管。

（1）穿刺点：腹股沟韧带下方，有显著搏动处为股动脉穿刺点（图 12-2-17）

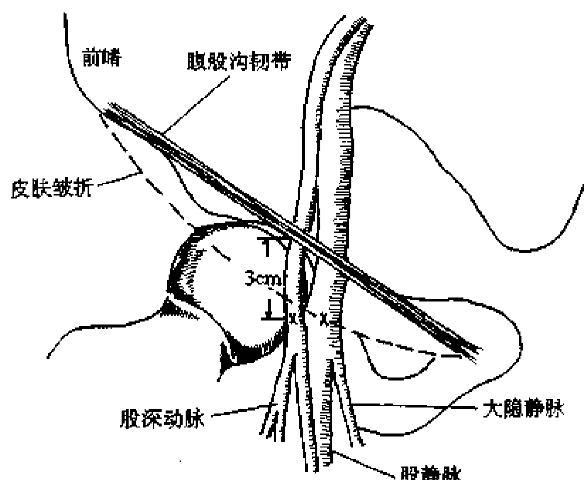


图 12-2-17　经股动静脉穿刺点示意图
X 为皮肤穿刺点，注意外侧为股动脉，内侧为股静脉

（2）方法：股动脉穿刺在穿刺点用 1% 奴夫卡因 10～15ml 作皮肤及皮下组织麻醉，切忌将麻药注入血管。在穿刺点皮面作一 0.5cm 的小切口，穿刺针以 45 度角从切口进入，深度因人而异，通常须穿透动脉前壁及后壁，拔出针芯缓慢退出穿刺针，见有鲜红血液喷出后即送入导引钢丝，推送导引钢丝必须毫无阻力，在 X 线透视指引下送入腹主动脉，拔出穿刺针，然后沿钢丝经皮肤插入 5～8F 动脉鞘，拔出鞘芯，留置鞘管于血管内，从鞘的侧管注入含有肝素的生理盐水，侧管可连接压力监测器监测股动脉血压。然后从末端带有活瓣的动脉鞘管内送入所需的心脏导管，中空的导管末端应联接三通管，以备测压、采血和注射之用。导管腔内应尽量存有含肝素的生理盐水。穿刺方法及步骤见图 12-2-18。

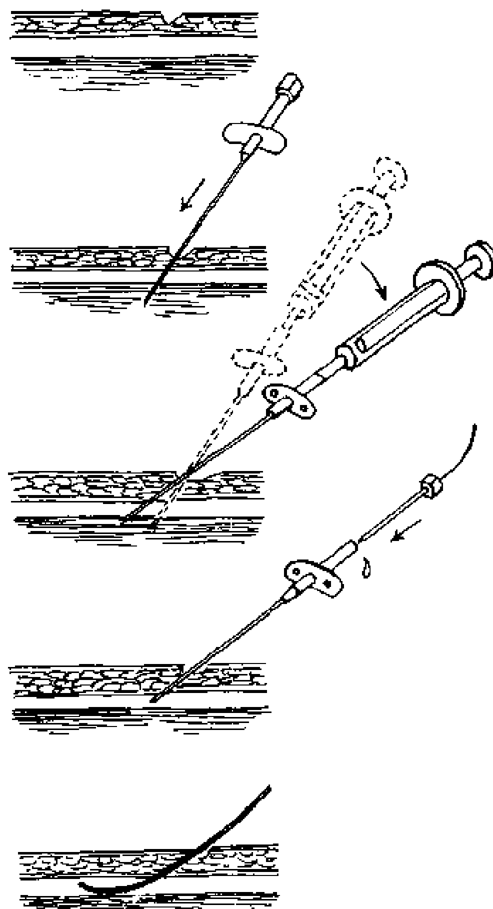


图 12-2-18　穿刺针刺入血管并送入导引钢丝示意图

股静脉穿刺法与上述相同，也可用注射器连接穿刺针，针头刺入后一面缓慢后撤，一面轻轻抽吸注射器芯管，以使股静脉血被吸入注射器内。有经验者可连接注射器后进针，在负压下直接推送针头入静脉。

2. 锁骨下静脉穿刺术　锁骨下静脉的后上方有锁骨下动脉与其伴行，再后方为肺尖。此静脉较粗，直径为 15～20mm，是放置冠状窦电极或永久性起搏导管常用的静脉。

（1）穿刺点：位于锁骨中点锁骨下缘下 1cm 处，或稍向内侧。过于靠内侧易刺入骨间筋膜，鞘管或导管经过筋膜时转动或推进时困难，最好在骨

间筋膜外侧通过。但穿刺点过于偏外侧增加刺入锁骨下动脉的机会。进针过深可刺破肺尖。

（2）穿刺方向：针尖指向胸骨上窝与环状软骨之间，与病人横断面及额状面成10°～30°角。横断面角太小则过于平行，穿刺易入骨筋膜，额状面角过大进针较深，易于刺入肺尖。

（3）进针：一般在负压抽吸下进针，非持针手示指应在胸骨上窝指示进针方向。刺入锁骨下静脉点约在锁骨中、内1/3交点处，进针达适当深度仍无静脉回流，应调整穿刺方向，不应盲目增加进针深度。

（4）可能发生的并发症有：

1）刺入锁骨下动脉：常见原因是穿刺点及穿刺方向偏外。刺入动脉有鲜红色动脉血呈喷射状流出，撤出穿刺针，局部压迫3～5min，一般无碍。在怀疑刺入动脉时，切忌送入鞘管。如扩张鞘管误入锁骨下动脉，不可立即撤出，应将鞘管留置动脉内并缝在皮肤上固定，等待心胸外科处理。为避免误入动脉，导引钢丝应在X线下证实顶端已达下腔静脉，如顶端至主动脉根部或左心室则已误入锁骨下动脉。

2）刺入肺尖：为进针过深所致。负压进针时抽出气体应立即回撤，可不引起气胸或仅有无症状的小量气胸。有时多次穿刺虽已进入静脉并插入导管，但病人出现严重呼吸困难，仍应想到在多次穿刺时可能已划破肺尖造成气胸。

3）气体栓塞：锁骨下静脉内一般为正压而不易发生气体栓塞，但如有低血容量或有深大呼吸时亦可发生。使用带活瓣鞘管可避免发生。

锁骨下静脉穿刺较为安全，并发症发生<1%，但一旦出现并发症有时可很凶险，例如误入动脉后又插入鞘管，匆忙拔出鞘管可致大出血而死亡。术者应严格按操作要求进行。初次操作者一定要先有穿刺动静脉的熟练经验，并在有经验者的指导下进行。

3．房间隔穿刺术　常用于二尖瓣狭窄球囊成形术及左侧旁路射频消融术，以便将特制导管经房间隔送入左心房再进入左心室。

（1）操作方法：先将房间隔穿刺针伸入房间隔扩张导管，针端应藏于导管末端口内1～2cm，穿刺针尾端带一指示翼片。扩张导管连同穿刺针经静脉穿刺法送入右房上部，顺钟向旋转翼片，使导管指向左后侧，翼片指向钟面4～5点处。调正扩张导管在右房内的上下位置，通常穿刺点选在右房上下缘阴影的中点，此点正好位于卵圆窝上嵴，主动脉瓣的上方；亦可选右房中点横线和胸椎椎体右缘的交点；如果左房阴影很浓，将左房上下缘三等分，选左房中下三分之一横线与胸椎椎体右缘交点处。如左房巨大，扩张管可加大顺钟向，指示翼片指向5～6点，即穿刺方向指向后方更为安全。定位后，伸出扩张管内的穿刺针约0.5～1.0cm，末端连接的压力监测可显示左房压明显高于右房压，血色亦呈鲜红，在确定穿刺针已进入左房，再推进扩张管1～2cm，并拔出穿刺针，送入适用的导引钢丝，整个步骤即告完毕。

（2）注意事项及防止并发症

1）由于内含穿刺针的扩张导管未能顶住卵圆窝上嵴，穿刺针穿刺时易滑脱向上，针尖仍在右房内。

2）穿刺方向偏上或深入过度，可穿入左房壁及心包腔，此时压力为0或呈负压波动，或在针管呈负压下亦未能从管内抽出血液，此时只能转动或稍退针管，切忌冒然注入盐水，更不能伸入扩张管。

3）推进穿刺针后未能证明针尖在左房内，则有可能已穿过心包此时切忌再推进扩张管，否则，极有可能增加心包撕裂造成心脏压塞。如只有穿刺针误入心包腔，及时退出则不致造成严重后果。

4）在穿刺过程中，一旦病人有异常状态，如出汗、胸闷、呼吸困难，心率突然减慢或突然加速，应停止操作，观察透视下的心脏搏动和心影大小，监测股动脉压或袖带血压，以判断是否有心包填塞或其它并发症。

5）穿刺针还可划破右房，进入冠状静脉窦甚或主动脉，因此，左房压测定至关重要。

6）常见的并发症是心脏压塞，是由于扩张导管越过心肌层之故。一旦确定，可大量输入液体，血压急剧下降有意识障碍时应立即作剑突下心包排血，并紧急联系外科行急诊手术。国内报告房间隔穿刺引起心脏压塞者不到1%。

（二）导管的操纵和推进

1．右心导管的推送　导管由鞘管进入股静脉后，应在透视指引下轻轻推进。如导管进入肾静脉或肝静脉，可退出后轻旋导管再向上推送。如遇静脉显著迂曲，推送困难，可送入导引钢丝。导管进入右房后，尖端应指向左侧。根据心脏导管检查的不同目的，可送入右室、肺动脉、或进入冠状窦。并可送至肺动脉末端以测定肺毛细血管嵌顿压。此处导管停留时间越短越好，一般不超过2min。从

右侧头静脉送入右室有时较为困难，可加用末端稍有弯度的导引钢丝。一旦进入右室，应及时后撤钢丝以免过度刺激心壁。如为心耳起搏，可将起搏导管尖端指向左前方。从三尖瓣口上方向上提拉导管，导管可顺利进入心耳固定，此时导管末端呈水平摆动，转动导管、咳嗽时导管末端并不移动。

右心导管术如以电生理检查为目的，生理记录仪要调整好滤波范围，例如窦房结电图为 0.1～30Hz，希氏束电图为0.1（0.3）～300Hz。从锁骨下穿刺进入的冠状窦电极导管一旦到达三尖瓣口附近，要适度逆钟向转使其靠近后壁，再推送导管很易进入冠状窦。此时记录电波应同时有房、室波形，房室波比例相当。在静脉窦中操作切忌粗暴，否则易致穿破而呈心包填塞，不可不慎。

其他如二尖瓣狭窄球囊扩张导管，漂浮导管，临时起搏导管，永久性起搏导管，微导管等，各有其特殊的导管推送程序和手法。

2.左心导管的推送　从股动脉（或肱动脉）插入导管至主动脉或左心室，主要用于冠状动脉造影，左心室造影。近年来介入性治疗的开展使左心导管应用更为广泛。如对起源于左侧的室性心动过速进行消融治疗，左侧旁路的消融治疗，经皮冠状动脉腔内成形术，选择性冠状动脉内给药等。应用的导管各不相同，推送导管的手法也各不同，本段只涉及一般手法及注意事项。

(1) 推送导管入动脉应采用 J 型软头导引钢丝，以便顺利通过显著弯曲的髂股动脉而不损伤动脉内膜，推送时应无任何阻力。

(2) 一旦导管已进入动脉，应立即静注肝素5000单位，动脉鞘管及导管内应随时用肝素盐水冲洗，最好每 5min 一次，用生理盐水应 2min 一次。

(3) 导管尾端联接三通管，及时测定股动脉及主动脉内压力。冠状动脉造影时导管尖端进入左、右主干后，所测压力应与主动脉内压相仿，如果显著降低，是主干有病变的指征，应立即撤出导管，以免造成冠脉严重缺血。及时监测导管内压力，是保证冠脉造影安全的重要措施。

(4) 导管需越过主动脉瓣进入左心室时，动作切忌粗暴，尽量采用末端渐细且呈弯曲的猪尾导管，使用消融导管更应将导管末端稍加弯度后再试图越过主动脉瓣，以免损伤主动脉瓣造成关闭不全。通常在主动脉瓣上方用同一导管操作时间不应超过 15min。

(5) 导管送入左心室测压并同步测得股动脉压，可估计主动脉瓣功能；与肺小毛细血管嵌顿压同步记录可估计二尖瓣功能。亦可精确测得心排血量。

(6) 在左室内操纵导管手法要轻柔，使用末端能弯曲的消融导管要避免导管环绕腱索造成意外。导管腔要及时冲洗，要绝对保证无空气逸入；要尽量减少操作时间，减少反复进出主动脉瓣的次数。

六、并发症及其处理

以下为与导管操作有关的并发症

（一）气栓或血栓

空腔导管如不细心操作，可发生气栓或血栓。每次向导管内注入液体应仔细不将空气（气泡）或凝血块注入，采用已使用的导引钢丝应仔细冲洗或浸泡，去除附着的微小凝血块，否则将造成动脉栓塞。左心导管应于导管及动脉鞘内注入肝素盐水，导管进入左房应立即注入肝素 3000～5000 单位，之后每小时应追加 1000 单位。

（二）诱发心律失常

导管刺激心壁可诱发心律失常，通常为房性早搏或室性早搏。亦可见心房颤动。心肌病变严重或事先未停用心肌兴奋剂如异丙肾上腺素，或有明显低钾血症者，导管刺激心室尤其刺激右室流入道及左室流出道，可诱发室速乃致室颤。持续房颤可静注维拉帕米或胺碘酮，持续室性早搏或室速可静注利多卡因 50～75mg 或心律平 70mg。为行电生理检查者不宜应用此类药物，应及早电击复律或程控刺激以消除快速节律。心律失常一旦有意识障碍或血流动力学障碍，应及时电击复律。

（三）心脏穿孔

导管所致心室壁穿孔极为少见。当右室造影或起搏时，要注意右室流出道及心尖部较其他部位更易穿孔。粗暴操作甚至可穿入主动脉，穿透髂动脉，锁骨下动脉及腔静脉。如前所述，房间隔穿刺可误使左房或右房穿孔，引起心包填塞。上述穿孔都在导管推送时病人有痛感，或有显著阻力仍用力推送时发生。

（四）导管折断

常见于反复使用的导管。大部分导管都应一次性使用以策安全。如有必要重复使用，用前应仔细检查导管表面有无断痕、裂隙。操作过程应在 X 线监测下进行，一旦发现导管有折断现象，应及时轻拉导管至动脉开口（穿刺）处，并在体外压住断端，如已断离，送入带套圈的导管将其套住拉出。亦可用四爪导管，将断端抓住拉出。

（五）导管绕结

导管进入心腔或血管后，左右旋转或大幅度拉送应在X线透视下进行。在较大空间无规律地活动导管，可能使末端导管打圈绕结。一旦发现，及时推送尾端使圆圈加大，再适当旋转导管尖端方向，可顺利解开绕结。如无法打开绕结可拉至动脉口处，经外科切开取出。近年来采用的大头导管末端可呈180～360°弯曲，有报告因过度旋转使末端绕结于腱索，无法解开而作体外循环手术后取出。

（六）迷走神经张力增高

属常见并发症，常见于精神紧张且对疼痛敏感的病人，伴有颜面苍白、恶心呕吐、低血压及心动过缓，有时极为严重而致休克。对已有冠心病及主动脉瓣狭窄病人尤其要及时处理以免诱发其他心血管并发症。一旦发现有迷走神经张力增高征象，应暂停导管操作，并静注阿托品0.3～0.5mg，亦可抬高下肢或快速补液。近年来发现导管操作结束后拔出导管或加压穿刺点局部以防出血时，均可引起迷走神经张力增高征象，有时可极为严重，可能与突然增加痛感有关。

（七）感染

任何导管操作均应严格消毒，各种导管、穿刺用品原则上均为一次性使用，但金属制品或耐用导管（如电极导管）可重复消毒应用，但必须保证彻底消毒，并于使用前仔细检查。因操作器材不洁而引起的心内膜炎已有报导，一旦在操作过程中出现热原反应可立即静注吗啡3mg。导管术后不一定常规使用抗生素，但通常在设备条件较差的导管室术后应适量静滴抗生素2～3天。

上述并发症除迷走神经张力增高外发生率不到0.5%，目前已很少见于较大医院的导管室，但对刚接触导管操作和经验并不丰富的年轻医生，应熟悉所有导管操作的并发症，尽量避免发生并及时处理，以保证病人安全。

此外，以往常见的静脉痉挛并发症，只见于导管送入口径较小的静脉，近来已不多见。

与适应证选择有关或病情有特殊变化的并发症，如急性肺水肿，心源性休克、心绞痛、脏器栓塞等，可根据病情给以相应的紧急处理。

七、术中检查项目

（一）心电监测及心腔心电图

术中监测体表心电图，以了解病人术中发生的心律变化，QRS波形或ST段形态的变化，并可提供QRS起点的正确标志。通常用Ⅰ、V_1及aVF等导联。

心腔内各部位电图是心脏电生理检查的重要内容。电极导管通常用4极，间距0.5～1.0cm。电极导管放置在右房上部，可描记到窦房结电图，测定窦房结恢复时间及窦房传导时间，以判断窦房结功能；并常为心房刺激的部位。放置在希氏束部位可记录到希氏束波（H），测定心房至希氏束（AH）、希氏束至心室（HV）间期，以监测房室传导是否正常。导管放置右房三尖瓣附近及冠状窦内，可记录到左、右房室环附近的旁路波，并可根据房波和室波的相关判断旁路的附着处。如显性预激时，房室两波靠得最近，室波最提前处，或在心室起搏下室房波最靠近，房波最提前处，即为旁路附着处。应用心房内程序刺激法可确定房室结有无双通道即快慢通道，程序刺激法还可诱发或终止折返性心动过速，判定心动过速折返部位，为近年来兴起的消融法治疗心动过速提供精确的电生理依据。

（二）心腔内压力监测

心肌收缩力可通过血液这一媒体的传递而形成压力波，各腔室的压力波变化可评估心脏功能状态。心脏结构上的异常也可呈现压力波的变化。压力波，是一个单位区在一段时间内压力的波动，一个周期接一个周期。在1s内压力波动的次数，即波的基础频率。以左室内压力波为例，心率为120次/min，其基础频率应为$2s^{-1}$，或2Hz。

导管到位后，尾端应通过三通管和连接管与压力传感器相接，并应与心房中部同水平。管腔、三通管和连接管内应仔细排出空气，与大气相通时压力应矫正为0。压力传感器相接的连接帽要经常更换，以保证其对压强反应灵敏。

正常各腔室的压力见表12-2-8。

表12-2-8 心脏、血管各部位正常压力

	收缩压（kPa）	舒张压（kPa）	平均压（kPa）
右房	0～1.1		
左房	0.1～1.3		
右室	2.0～4.0	0～1.1	
左室	13.3～18.7	0.4～1.6	
肺动脉	2.0～4.0	0.4～1.6	1.2～2.1
肺小动脉嵌顿压			0.6～1.0
主动脉	13.3～18.7	8.0～12.0	9.4～14.0

异常压力及压力波曲线图有助于诊断心脏结构及功能上的变化。瓣膜狭窄时房室间压差明显，瓣膜前方房或室的压力上升缓慢。主动脉瓣关闭不全

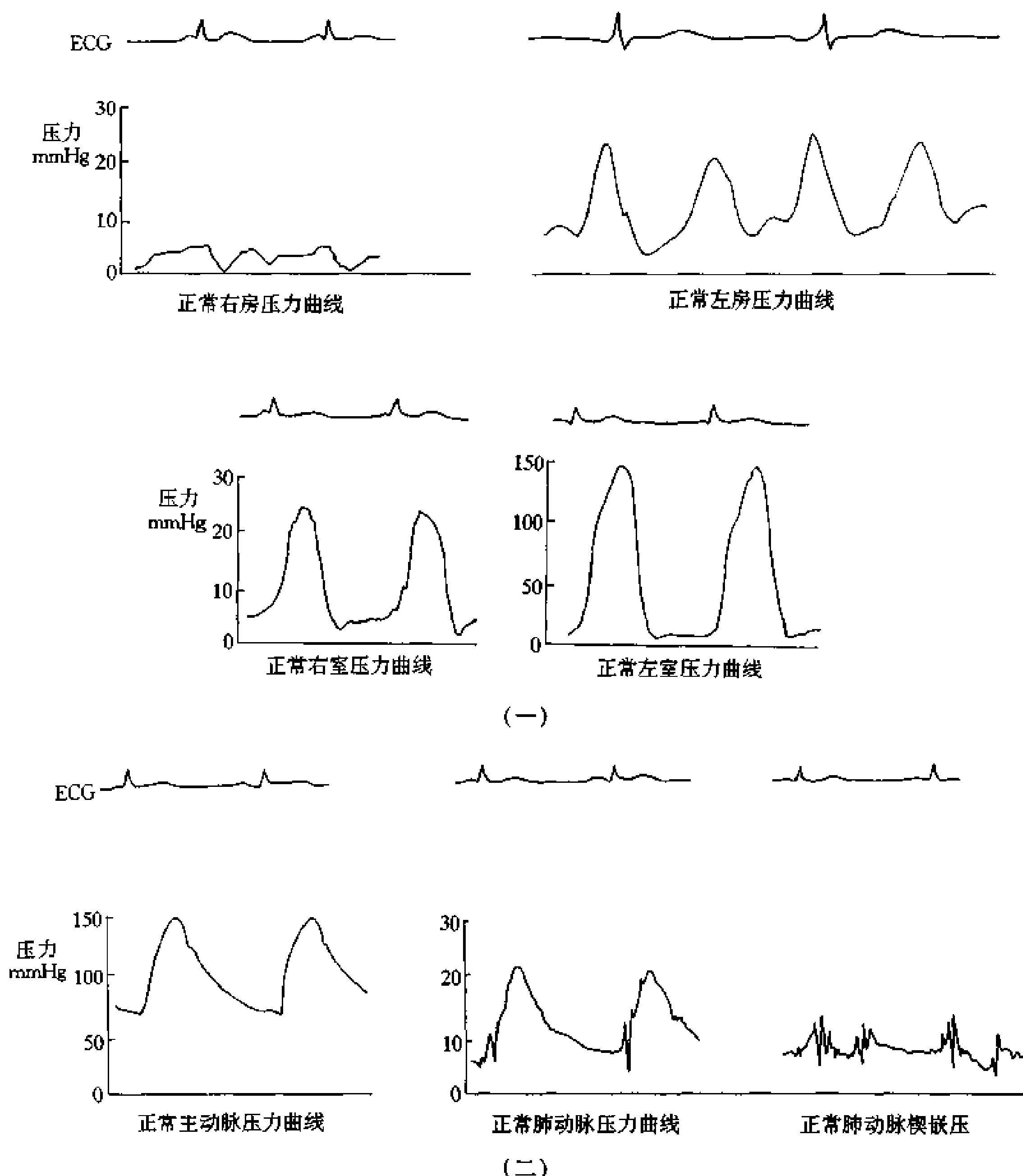


图 12-2-19 正常心脏各腔室压力曲线

1mmHg = 133.322Pa

时，主动脉舒张压几乎和左室舒张压相等。二尖瓣关闭不全时左房的 V 波增大，肺动脉瓣狭窄时，肺动脉压降低，导管从肺动脉后撤至右室的连续压力曲线，可区分是瓣膜型狭窄或是漏斗型狭窄，前者从肺动脉压力波可突然变为右室压力波，后者舒张压降低至右室时有一过渡压力区。亦可用双腔导管在二个部位同时测压以提供诊断信息。近十年来，随着超声心动图诊断技术的发展，一些常见的先天性心脏病已无须作心导管检查，其压力测定的诊断意义有所减弱。但在介入性治疗中，涉及的压力测定仍然极其重要。例如经皮二尖瓣狭窄球囊成形术中必须要正确测定右房压及左房压，以保证手术的成功和安全性。经皮冠状动脉腔内成形术中要了解狭窄前后方的压力变化，以判断治疗效果。在冠脉造影术中，近端冠脉内压力和主动脉压的监测对保证造影安全极有必要。左主干有严重病变以及导管不适当的伸入冠脉，压力可显著下降，及时后撤导管可避免造成心肌严重缺血。

(三) 心排血量测定

心排血量测定方法很多，目前最常用的是 Fick

法和血稀释法。

1.Fick法测定心排量是在1870年Adolph Fick提出的概念基础上建立的。Fick指出，一个脏器吸取某种物质的量，可从此物质由血液输入脏器和释出脏器的量之差而获得，即可从动、静脉内此物质量的相差而获得。以肺为例，由肺释放的物质到血液是氧，肺血流量可从动、静脉血氧之差以及氧消耗量计算得出。假定心腔无分流存在，则肺血流量等于体循环流量，以每分钟计的体循环血流量亦即心排血量，通常除以体表面积，即以心脏指数来表示：

$$\frac{\text{心脏指数}}{(\text{心排血量/体表面积})}=\frac{\text{氧消耗量 (ml/min·m}^2)}{\text{动静脉血氧量之差 (ml/liter)}}$$

其中氧消耗量可用肺活量计吸入纯氧3min后的平均每分钟的氧消耗量，静脉血氧从肺动脉血测得，动脉氧从股动脉血测得。

2.血稀释法有二种 染料indocyanine green稀释法和温度稀释法，前者已很少应用。

温度稀释法是用一尖端带有热敏电极的右心导管，通常为Swan Ganz漂浮导管，先插入肺动脉近端，测得局部血温。从导管尾端快速注入冷水(4℃左右)或室温的水，使其从导管侧孔注入腔静脉或右心房，肺动脉段的血温可显著下降，根据稀释法原理绘制出温度稀释曲线，并根据Fick公式原理推算出心排血量。所测得的正常人心脏指数为2.6~4.2Liters/(min·m^2)，与应用Fick法测得的误差可达10%。在心排血量较低的病人，其动静脉氧差很大，因而误差可明显减小。

温度稀释法的优点是①无须采血②无须动脉穿刺③无须特殊药品④应用电脑计算方便正确，因此，已广泛采用并已替代Fick法。

(四) 分流量的测定

心腔内存在缺损畸形，可出现自左向右分流。如房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭等，肺内血流量明显多于体循环血量，肺动脉内血氧含量也高于静脉血氧含量。在不同部位测定多个血氧标本，例如在上、下腔静脉，右房上、中、下部位，右室流入道、中部和流出道，主肺静脉等处测定血氧含量，就能根据各部位血氧含量的差异来判定分流的部位。

早在1947年，Dexter就提出各部位血氧差异的正常标准，在右心房内，与上、下腔静脉及冠状静脉的血氧容积，最大差异不超过2%(20ml/L)，在右心室，最大差异(与右房相比)不应超过1%(10ml/L)，在肺动脉，与右室相比，不应超过0.5%(5ml/L)，如果这些部位的血氧超过上述正常高限，在右房，判断为房间隔缺损或肺静脉异位引流，在右室，则存在有室间隔缺损，在肺动脉，存在有动脉导管未闭。此外Valsalva瘤破入右房，室间隔缺损伴三尖瓣返流，冠状动脉破入右房。在心房水平亦可见由左向右分流的血氧增高。动脉导管未闭伴肺动脉瓣关闭不全，原发孔房间隔缺损，冠状动脉右室瘘，可使右室血氧增高。冠状动脉迷路入肺动脉使肺动脉内血氧增高。

心脏内存在自右向左分流，动脉血氧量显著降低，其分流部位，理论上可从最早出现低血氧的左侧心腔部位来判定，但实际上导管很难送入左房及肺静脉。确定分流部位要结合心血管造影的结果来判定。

分流量测定的公式：

氧容积是指与血红素结合且能完全溶于血浆内的最大氧含量，1g血红素可以结合1.36ml的氧，因此，血氧容积等于1.36×血红素(g/dl)×O_2饱和度%/100。

(1) 肺血流量(QP)(升/分)＝

$$\frac{\text{氧耗量 ml/min}}{\text{肺静脉血氧含量 ml/dl}-\text{肺动脉血氧含量 ml/dl}}\times\frac{1}{10}$$

(2) 循环血流量(QS)(升/分)＝

$$\frac{\text{氧耗量 ml/min}}{\text{周围动脉血氧含量 ml/dl}-\text{混合静脉血氧含量 ml/dl}}\times\frac{1}{10}$$

(3) 分流量＝肺血流量(QP)－体循环血量(QS)，有自左向右分流，此数应为正数，如为负数，则系右向左的分流。

(4) 循环阻力的计算：根据流体力学的定理，有了液体的流量及液体的压力即可计算出流动的阻力。

$$\frac{\text{肺循环阻力}}{(\text{dyn·s·cm}^{-5})}=\frac{\text{肺动脉平均压 (mmHg)}}{\text{心排血量 (ml/s)}}\times1332$$

$$\frac{\text{体循环阻力}}{(\text{dyn·s·cm}^{-5})}=\frac{\text{动脉平均压 (mmHg)}}{\text{心排血量 (ml/s)}}\times1332$$

(5) 其它：还可以计算出左、右心室的作功；根据心室压力曲线，计算出心室压力上升速度(dp/dt)等。至于瓣口面积的推算，现已被超声心动图方法所代替。

八、术后处理

(一) 术后局部处理

导管检查完毕后退出导管，立即局部压迫止血，静脉穿刺于穿刺点局部加压，动脉穿刺应同时于穿刺点上方加压，否则会造成局部皮下血肿。少数病人于退出导管或加压局部时诱发迷走神经张力

过高现象，必要时用阿托品以缓解。术中应用肝素者动脉压迫止血通常要20min以上，局部加棉垫后用胶布加压包扎。术后数小时内应经常检查敷料有无渗血。皮下血肿有时可延股动脉外鞘流入盆腔造成严重失血而诱发心脏急症。少数病例须留置动脉或静脉鞘管，应每小时从侧管注入含肝素盐水，以免局部凝血。留置导管更应注意导管在体外部分的消毒，切忌随意将体外部分伸入血管增加感染机会。

（二）术后监测项目

术中如有心脏意外事件如室颤、室速、休克、心脏压塞等，术后应送至设备完善的监护室进行监护治疗。

栓塞并发症在术后延迟出现并不少见，应注意病人有无突发症状，如呼吸困难、意识障碍、肢体活动失灵，或肢端疼痛、失明、腹痛、头痛、腰痛等，出现时应着重考虑为局部栓塞。如有剧烈胸痛，要考虑心肌梗死、肺栓塞或主动脉夹层瘤。

（三）术后用药

术后不一定常规使用抗生素，但空腔导管检查应适当预防性用药，青霉素800万单位/d，用2天，或氨基苄青霉素5.0g/d，用2天。

九、结语

心脏导管检查已有50余年的历程，已是诊断心脏病不可缺少的重要手段，但它毕竟是有创性检查。应该提倡不做不必要的检查，提倡操作者要有认真负责、一丝不苟、熟悉操作要点这些良好的思想素质和业务素质。当前，心血管以及其他脏器的介入性治疗已有很多突破性进展，在病变局部治疗将是今后治疗学上的重要方向，而心脏导管检查则是此类技术的基础操作和基本技能。从事内科和心血管内科医护工作者，应该把掌握导管技术作为提高业务技术技能的具体目标，为有可能涉足介入性治疗这一领域打下牢固的基础。

（黄永麟）

参考文献

1. Grossman W. Barny WH. Cardiac catheterization. In: Braunwald E. Heart Disease. Philadelphia: Saunders 1988. 242～256
2. Franch RH, King SB, Douglas JsJr. Techniques of Cardiac Catheterization Including Coronary Arteriography. In: Hurse Jw. The Heart update Ⅷ. New York: McGraw-Hill, 1994. 2381
3. 陈灏珠. 心脏插管检查的临床应用. 上海：上海科学技术出版社，1962. 1
4. 胡大一，黄永麟. 射频电流导管消融术治疗心律失常. 哈尔滨：黑龙江科学技术出版社，1994. 67～70

第五节 选择性心血管造影

选择性心血管造影是将造影心导管顶端送到选定的心腔或大血管腔内，经导管快速注入一定量的造影剂使其在X线下显影，并同步用电影、录像或快速连续摄片记录心脏和大血管的显像过程，通过分析造影剂循血液的流动顺序及其在心腔和大血管腔内的充盈情况来了解心脏和大血管的生理和解剖的变化，从而对心脏血管疾病作出诊断，为心内科的介入治疗及心外科手术治疗提供科学依据。

心血管造影分为右心造影、左心造影、主动脉造影及冠状动脉造影等。

一、心脏及大血管选择性造影

【适应证】

1. 先天性心脏血管畸形　由于超声心动图的应用和发展，目前选择性心血管造影主要用于复杂畸形的诊断和鉴别诊断，如法鲁氏四联征、大动脉错位等。

2. 心脏瓣膜病　包括先天性和后天获得性。

3. 冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）。

4. 胸、腹主动脉及四肢血管疾病　如先天性主动脉缩窄、大动脉炎、主动脉夹层等。

5. 一些心脏病的诊断和鉴别诊断　如各型心肌病等。

6. 某些内脏器官动脉疾患如脑血管造影、肾动脉造影等。

7. 其它　心脏肿瘤、心包疾患、纵膈肿瘤与动脉瘤的鉴别等等。

8. 应用数字减影技术进行心脏循环功能和解剖的研究　如测量心脏容积、射血分数、血管内径及狭窄程度等等。

【禁忌证】

1. 对碘或其他造影剂过敏者。

2. 严重紫绀或有严重心衰尚未控制者。

3. 严重肺动脉高压者。

4. 顽固性严重心律失常，尤其室性心律失常未能满意控制者。

5. 有严重肝、肾功能损害者。

6. 发热、有急性感染症状者。

7. 妊娠妇女或妇女正值月经期。

【术前准备】

1. 认真了解病史、体检及各项无创检查结果，明确导管造影的目的并设计进行的方法。

2. 常规心电图、超声心动图、胸X线片；冠心病患者应根据情况作Holter动态心电图、运动心电图试验、运动核素心肌断层显像（SPECT）等检查。

3. 血常规、出凝血时间、肝肾功能及血电解质等化验检查。

4. 备皮及碘过敏试验。

【造影剂及造影注意事项】

1. 离子型造影剂　为水溶性高浓度有机碘制剂，如三碘化合物76%泛影葡胺，还有高浓度、低粘稠度的Angio-Conray、Ditrikon等。

离子型造影剂由于其高渗透压而造成一系列毒性反应：①心脏毒性反应：产生心律失常、心电图改变、左室舒张末压增高等。②肾损害，严重时可引起急性肾功能衰竭。③高血容量，数秒之内可使血容量增加10%～15%。④红细胞损害，导致血粘度增高，加重肺动脉高压及微循环紊乱。⑤内皮和血脑屏障损害。

2. 非离子型造影剂　目前有优维显（ultravist）、欧乃派克（Omnipaque）、碘必乐（iopanmiro）等，其渗透压显著降低。第三代二聚体非离子型造影剂基本达到与血浆等张，减少了因高渗透压所引起的毒副反应。

3. 造影剂用量　一般按每公斤体重1～1.5ml作为一次注射量，成人每次最大量不超过55ml。有大量分流或瓣膜关闭不全的病人，可增加30%剂量注入，心室腔小或肺动脉口狭窄的病人应减少25%左右的注射剂量。成人总量不宜超过4ml/kg体重，小儿不应超过6ml/kg。

4. 造影注意事项　①导管位置安放适当，造影时导管顶端应游离在血液中，切忌贴在心内膜上或血管壁上，以免高压注射时发生心室肌内造影或甚至导致心室壁或血管壁穿孔。一般主张在高压注射造影前先用4～5ml造影剂作试验，观察导管造影时其顶端的位置是否合适。②将造影导管尾端与高压注射器连接后，应观察血液回流情况，若有小气泡回流应打开排出气泡后重新连接，避免发生气体栓塞。③造影完毕从高压注射器上卸下导管尾端后，向心导管腔内注入小量肝素盐水，以冲去残留造影剂，避免测压时因阻力过高影响测值。

【造影导管的类型及选择】

导管顶端的不同塑形和孤度而构成不同类型的造影导管，这些导管往往以发明者的姓氏命名，如Sones、Judkins、Amplatz等等。导管又分为右心导管和左心导管；根据不同径路又分为经股动静脉和经臂动静脉二类。

导管规格：成人一般选用7F和8F（外径），儿童选用4F～6F，（3F=1mm）。导管工艺的发展使导管的内径加大而外径不变，因此，目前有些6F导管已达到8F的流量，细导管的应用可减少对血管的损伤。

【选择性右心造影术】

选择性右心造影术一般都在右心导管检查压力和取测血氧的标本后进行。按其造影部位分为：

1. 上下腔静脉根部右房入口附近造影：用于右房显影，诊断右房粘液瘤、右房血栓等。

2. 右房造影　用于三尖瓣病变（三尖瓣狭窄或闭锁、Ebstein畸形等）、右房肿瘤、房间隔缺损、某些紫绀型先天性心脏病复杂畸形（大动脉错位、单心室等）、心包疾患。

3. 右室造影　用于先天性心脏病右心排血受阻疾患（肺动脉瓣狭窄、右室流出道狭窄、阻塞性右室异常肌束等）、艾森曼格综合征（Eisenmenger syndrom）、法乐四联征、肺动脉闭锁、右室双出口、单心室、大动脉错位等复杂畸形，累及右室的心肌病等。

4. 肺动脉造影　包括主肺动脉或左右肺动脉造影。用于永存动脉干、肺动静脉瘘、肺栓塞、先天性肺动脉狭窄或缺如、肺动脉扩张等。肺动脉造影的回流期可显影左心房，了解左房内的病变如左房粘液瘤、左房血栓等以及左房大小、二尖瓣开放情况，常用于二尖瓣狭窄患者。

【选择性左心造影术】

选择性左心造影术包括左室造影、主动脉造影、左房造影和冠状动脉造影。

1. 左室造影　左室造影的摄影体位：一般取右前斜位30°，可观察左室腔大小，左室前壁、心尖部、下壁的厚度及节段运动情况；如需了解左室后壁和室间隔的厚度及运动情况，可加照左前斜位60°。

左室造影用于：①先天性心脏病复杂畸形及室间隔缺损、心内膜垫缺损等。②了解左室壁及各节段运动功能（见图12-2-20）；是否存在室壁瘤、室间隔穿孔、乳头肌功能不全或断裂，常用于冠心病，心肌梗死及其机械性并发症；有无附壁血栓等。③了解左室腔大小及室壁厚度，常用于各型心

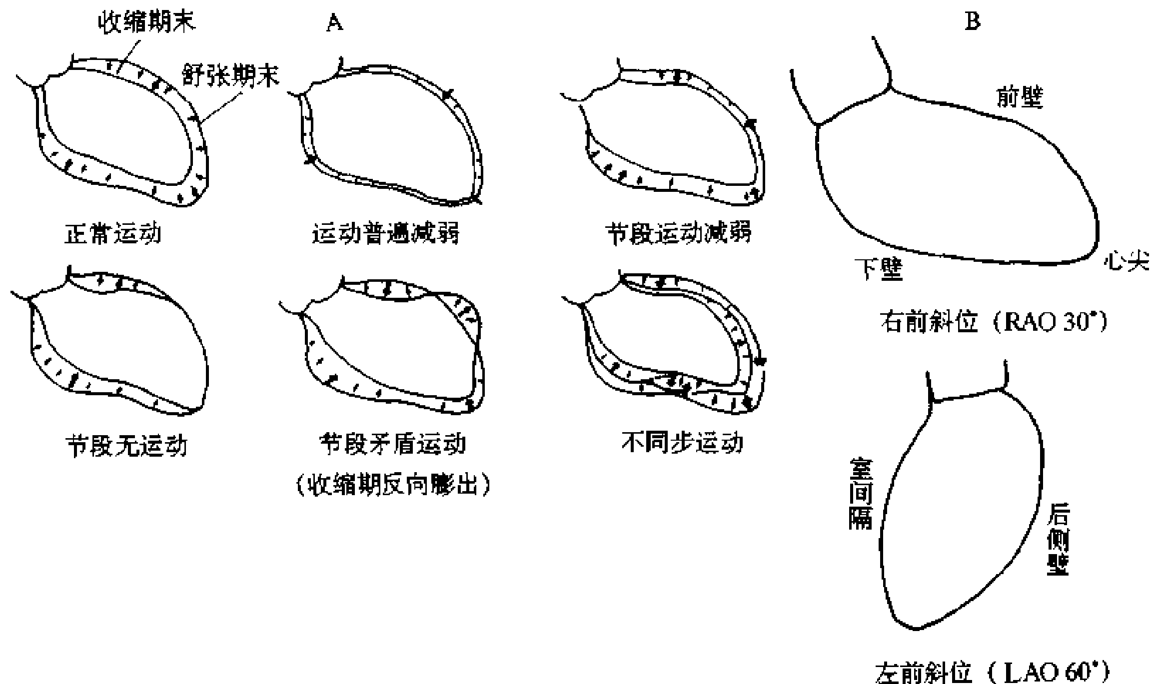


图 12-2-20 左室造影结果示意图
A：各类左室壁运动异常 B：左室壁节段划分

肌病、高血压心脏病、风湿性心脏病等，尤其对梗阻型肥厚性心肌病及心尖部肥厚性心肌病的诊断更有价值。④二尖瓣关闭不全时，在左室显影同时可见左房显影，根据造影剂返流入左房的范围和密度将二尖瓣关闭不全分为4级，反映关闭不全的严重程度。⑤主动脉口狭窄时，通过造影可鉴别狭窄类型及严重程度。

2. 胸主动脉造影 用于①主动脉瓣关闭不全：根据造影剂返流入左心室的范围及密度，分为轻、中、重三级。②胸主动脉瘤：包括真性、假性及各型主动脉夹层分离。③先天性胸主动脉及其分支畸形：如主动脉缩窄、主动脉弓离断。④大动脉炎。⑤先天性心底部分流性疾患：如动脉导管未闭、永存动脉干、主动脉窦瘤破裂等。⑥纵隔肿块鉴别诊断。⑦颈、脑、上肢动脉疾患。

3. 腹主动脉造影 用于①腹主动脉及其分支狭窄梗阻性疾患，包括大动脉炎或动脉粥样硬化所致。②下肢动脉粥样硬化性狭窄或梗阻。③腹主动脉瘤。④肾性高血压的诊断。

4. 左房造影 通常不进入左房直接造影而采用肺动脉造影回流期显影左心房。

【心血管造影的分析和诊断原则】

造影结果的分析主要包括以下四个方面：

1. 造影剂的充盈顺序 正常的造影剂充盈顺序应该与体循环或肺循环时相一致。异常充盈顺序包括早期或短路充盈、延迟充盈、不充盈、再充盈和反向充盈等，有助于发现血流动力学及解剖病理改变。

2. 解剖改变 分析心脏各腔室及大血管的大小、形态、位置改变及相互关系，对心血管疾患的解剖改变作出定位诊断。

3. 显影密度的改变 有助于发现异常病理解剖，对于定量诊断有重要参考价值，特别是血管狭窄梗阻性疾患，如冠心病。

4. 心脏运动功能和泵功能的定量观察 通过左室造影的室壁运动情况，可计算出心脏容积和射血分数，也可计算各节段室壁运动功能。

对上述四个方面的结果进行综合分析可作出心血管疾病的病理解剖及血流动力学全面诊断。

二、选择性冠状动脉造影

【概述】

冠状动脉造影是利用一些特殊造形的导管对冠状动脉进行放射影像学检查。目前广泛应用的经股动脉经皮穿刺选择性冠脉造影术，亦称Judkins冠脉造影法，为冠心病的诊断提供了可靠的解剖和功能信息，为介入治疗和冠脉搭桥术奠定了基础（见图12-2-21)。

【冠状动脉解剖】

(一) 冠状动脉及其分支

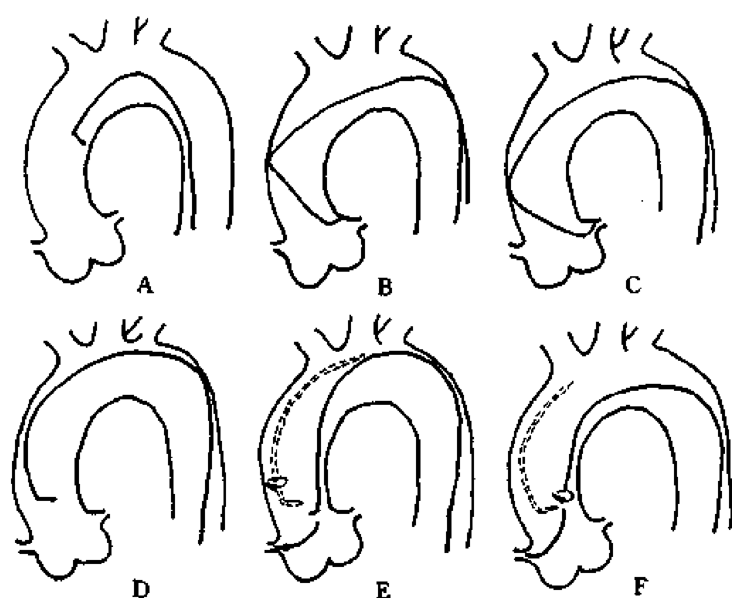


图 12-2-21 Judkins冠状动脉造影导管操作方法示意图
ABC为左冠状动脉造影导管操作法
DEF为右冠状动脉造影导管操作法

冠状动脉（简称冠脉）是供应心肌血液的唯一动脉，分为左冠脉和右冠脉。

1. 左冠状动脉（left coronary artery, LCA）起源于升主动脉左后方的左主动脉窦内，开口于窦外侧中上部、窦嵴下1cm处。LCA发出后称左主干（left main, LM），而后分为左前降支（left anterior descending, LAD）和左回旋支（left circumflex, LCX）。LAD沿前室间沟下行至心尖部或再向后终止在后室间沟近心尖部。沿途分出对角支（diagonal, D）及向室间隔垂直发出多个前穿隔支（septal, S）。LCX沿左房室沟由心脏左前向左后绕行，沿途发出钝缘支（obtuse marginal, OM）、左房支（left autricular branch）。有些左主干还直接发出一支粗大的中间支（Intermediate artery或ramus），位于LAD和LCX夹角中央，因此左主干发出三大支而称为"三叉型"。

2. 右冠状动脉（right coronary artery, RCA）起源于升主动脉右前方的右主动脉窦内，开口于右窦外侧中部、窦嵴下1cm处，沿右房室沟由心脏右前向右后绕行，沿途发出分支有：①圆锥支（conas branch, CB）；②窦房结支（sinus node, SN）；③右室支（right ventricuar, RV）；④锐缘支（acute marginal, AM）；⑤房室结支（A-V node, AVN）；⑥后降支（posterior descending artery, PD），在后室间沟内向下延伸到心尖，沿途垂直向后室间隔发出多个后穿隔支；⑦左室后侧支（posteriolateral, PL，亦称retroventricular artery）。

前降支和后降支在心尖部附近吻合而形成沿心脏长轴的纵行环，左旋支和右冠脉在心脏背面的房室沟内吻合而形成沿心脏横轴的水平环，此两个冠脉血管环在互相垂直的两个平面上。

（二）冠脉解剖分型

冠脉解剖分为右冠优势型（right dominant），约占人群的85%；左冠优势型（left dominant），约占8%人群；均衡型（equivalent），约占7%。优势型以后降支（PD）和左室后侧支（PL）的归属而命名：若PD和PL均为右冠脉分支则为右冠优势型；PD和PL由LCX末端发出则为左冠优势型；均衡型为PL和PD分别由LCX和RCA发出者，此型LCX也可能发出并行后降支（PD）到后室间沟，此时心脏背面有两支后降支。

冠脉解剖分型对了解冠脉病变与临床心肌缺血或梗塞的部位和范围大小以及指导介入治疗都有重要参考价值。

（三）冠状动脉和心脏各部的供血关系

1. 右室壁血液供应　右室前壁由右室支和前降支向右室前壁发出的小分支双重供血；侧壁由锐缘支供血；下壁由后降支供血。

2. 左室壁血液供应　①50%来自前降支及其分支，供血到左室前壁、前侧壁、室间隔前上2/3、心尖部。有些前降支较长，绕过心尖沿后室间沟上升，此时左室下壁前段近心尖处亦由前降支供血；②30%来自左旋支，其供血左室后侧壁、左心房。左室游离壁有时由中间支（ramus或intermediate artery）供血、有时对角支较小则由左旋支分出的钝缘支供血游离壁。③20%来自右冠脉的后侧支和后降支，其供血左室下壁、正后壁和室间隔的后下1/3；若为左冠脉优势型则这些区域心肌由左旋支供血；若为均衡型时，左室下壁和后室间隔分别由左和右冠脉供血；④左室前乳头肌由对角支供血，后乳头肌通常由左旋支和右冠脉双重供血。

3. 心脏传导系统的供血　①窦房结位于上腔静脉和右心房连接处，由窦房结动脉供血，约55%人群的窦房结动脉发自右冠脉，45%来自左旋支；②房室结和房室束：由房室结动脉供血，约

90%人群发自右冠脉，10%来自左旋支；③右束支和左前半分支由前降支供血；④左后半分支通常由左旋支和右冠脉双重供血。

【冠脉造影术适应证】

（一）诊断性冠脉造影

1. 典型心绞痛病史，临床确诊的各型心绞痛患者，为了解冠脉病变及左室解剖和功能情况以指导治疗方案的制定。

2. 有不典型的临床症状，如胸痛综合征、上腹部症状难以与心绞痛鉴别者，为明确诊断而行造影。

3. 有心绞痛症状而运动试验或心肌核素显像无缺血客观指征者。

4. 有客观缺血指征而无临床症状者。

5. 不明病因的心功能不全或严重心律失常者。

6. 有束支传导阻滞、T波异常或非特异性ST-T改变等需要排除冠心病者。

7. PTCA或冠脉搭桥术后再发心绞痛者。

8. 为安全或职业的特殊需要，须除外冠心病者，如飞行员及高空作业人员有胸部不适者。

（二）急诊冠脉造影术

1. 不稳定心绞痛经药物严格治疗两周仍不能控制症状者，宜早期行急诊冠脉造影明确病变性质以选择PTCA或搭桥术。

2. 急性心肌梗死时　①静脉溶栓失败，胸痛症状持续不缓解或梗塞面积继续扩大者，行抢救性(rescue) PTCA；②有溶栓禁忌证者行直接PTCA (immediate)；③急性心梗合并心源性休克时行急救性(salvage) PTCA；④溶栓成功后再闭塞或心梗后早期缺血症状复发者行半择期(semi－elective) PTCA；⑤合并室间隔穿孔或乳头肌断裂引起血流动力学紊乱需急诊手术者，均需先行急诊造影。

（三）非冠心病患者行重大手术前行冠脉造影

常用于：①风湿性心脏瓣膜病行瓣膜置换术前，50岁以上或有胸痛症状患者；②钙化性心瓣膜病的换瓣术前，多见于老年人；③心室壁瘤术前；④合并先天性冠脉畸形的先天性心脏病矫正术前；⑤其它非心血管疾病、肿瘤或胸腹大手术前需排除冠心病者。

【冠脉造影的常规处理】

1. 术前准备　①详问过敏史：包括食物、药物和碘过敏史，荨麻疹和支气管哮喘病史等。②检查双侧股动脉和足背动脉搏动情况。③碘过敏试验和青霉素皮试。④双侧腹股沟部备皮。⑤训练病人深吸气、憋气和咳嗽动作。⑥向病人解释造影过程和注意事项，解除顾虑和恐惧心理。⑦手术日清晨禁食，禁水（药物除外）。

2. 术前用药　手术前肌注苯海拉明40mg或安定5～10mg。

3. 手术用药　①肝素：穿刺结束后用5000μg肝素由动脉外鞘管注入，减少术中血栓形成和栓塞并发症，有人主张手术结束后用少量鱼精蛋白中和，1000μg肝素用10mg鱼精蛋白。②如病人出现心绞痛症状，可给予硝酸甘油0.6mg或消心痛10mg或心痛定10mg，舌下含服，或冠脉内推注200～300μg硝酸甘油，不稳定性心绞痛、急性心肌梗死行急诊冠脉造影时，亦可静脉滴注硝酸甘油10～20μg/min，以减少或缓解冠脉痉挛。③如迷走神经张力增高和心动过缓，可静注阿托品0.5～1mg。

4. 术中不常规穿刺股静脉及放置临时人工起搏导管，如患者为病态窦房结综合征，房室传导阻滞，完全性左束支传导阻滞，心率慢于50次/min等情况下，或急性心肌梗死行急诊冠脉造影或冠脉内溶栓时，可放置临时人工起搏器。

【冠脉造影结果分析和评价】

（一）冠状动脉病变的分析

冠脉病变的分析和评价是选择治疗方法和判断预后的主要依据，必须对每一主支、分支和逐个血管段进行仔细分析和评价。

1. 狭窄程度的诊断标准　关于冠脉狭窄程度的判断，国际上统一采用直径法表示，即以狭窄处直径比紧近狭窄段的近心端和远心端正常冠脉内径减少的百分数来计算（图12-2-22）。目前带数字系统的心血管造影机还能用面积法、密度法显示狭窄程度。

应用直径法计算狭窄程度要注意以下两个问题：①偏心性狭窄：在一个投照体位为严重狭窄，而在另一个投照体位却可能表现为轻度狭窄甚至正常，因此，需采用多个体位投照，至少是两个相互垂直的投照体位。②在弥漫硬化致血管壁普遍增厚的病理基础上，如再有局限性病变，则其狭窄程度的计算可能出现伪差（图12-2-23）。

2. 狭窄的临床意义　一般认为50%以下的固定狭窄为轻微病变，不会引起缺血症状，除非在此基础上发生冠脉痉挛或血栓而引起临床症状。90%～99%为重度狭窄，不仅可导致严重缺血，还可引起该血管供血区心肌功能不全。目前国际上仅对≥70%的狭窄进行血管成形术，小于70%狭窄可用药物治疗。

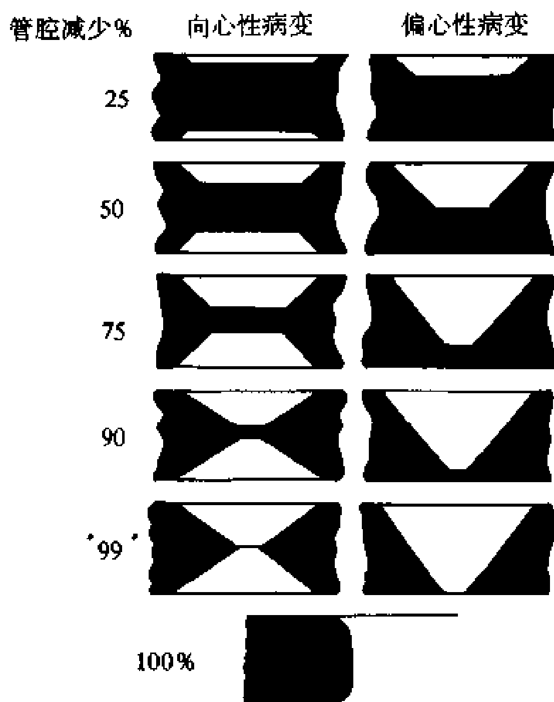


图 12-2-22 冠状动脉狭窄程度的诊断标准示意图

以正常或无明显病变的冠状动脉管腔的直径为100%，狭窄或减小1/4称25%狭窄；狭窄或减小1/2称50%狭窄；狭窄或减小3/4称75%狭窄；狭窄或减小9/10称90%狭窄；狭窄或减小至仅有一线状缝隙称99%或95%～99%狭窄；完全闭塞，远端无任何血流者称100%狭窄

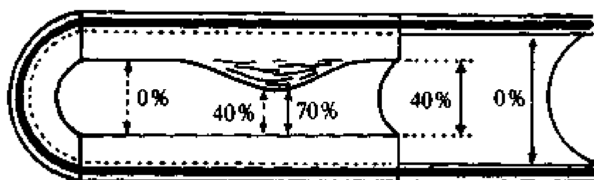


图 12-2-23 冠状动脉狭窄程度计算伪差示意图

3. 病变特征分析 病变特征对冠脉搭桥术非常重要，对于冠脉的介入性治疗亦是至关重要的问题，因其对手术的成功可能和危险性、介入治疗方案的制定和器械的选择、并发症和再狭窄等等都有直接影响。

对病变特征的分析包括：病变部位（血管近、中、远端或分叉处）、长度、向心性或偏心性、累及大分支、边缘规则与否、成角病变的度数、病变近端血管弯曲情况、钙化程度、溃疡、血栓、侧支循环情况等等。

血管情况亦应注意，如血管壁的僵硬感、收缩时的折断感、血管严重迂曲延长犹如松开的弹簧状、血管纤细等等都是动脉硬化的表现。

（二）冠状动脉痉挛和药物试验

冠脉动力学改变可导致或加重冠脉管腔狭窄而发生心肌缺血。冠脉造影时应结合临床表现和造影所见，对冠脉痉挛的存在与否可通过药物试验以肯定或排除，包括冠脉痉挛药物激发试验（常用马来酸麦角新碱）和硝酸甘油缓解试验。

1. 麦角新碱激发试验 对临床表现有静息性心绞痛或变异性心绞痛患者，若经冠脉造影见冠脉正常或仅有轻度动脉粥样硬化性改变，则应在冠脉造影后立即进行麦角新碱激发试验，马来酸麦角新碱系冠脉血管平滑肌内α-肾上腺素能受体和5-羟色胺受体的兴奋剂，可诱发冠状动脉痉挛。

（1）试验方法：对临床考虑冠脉痉挛病人，尤其是变异性心绞痛患者，术前停服钙通道阻滞剂24h和长效硝酸盐制剂12h，术中不能用阿托品或舌下含服硝酸甘油，因为上述药物可使激发试验出现假阴性。首先完成左、右冠脉造影，证实冠脉无明显病变后进行激发试验，根据临床可疑痉挛的冠脉、选择好该血管的最佳投照体位造影并固定该体位不变，将麦角新碱0.4mg用生理盐水8ml稀释备用，试验开始前记录12导联心电图及患者的自觉症状，然后每隔3～5min，从静脉内分次推注稀释麦角新碱，逐次增量0.05mg（1ml）、0.1mg（2ml）、0.25mg（5ml），达总量0.4mg，每次给药后1min、3min、5min记录心电图和主观症状后进行造影。若给药后胸痛发作，则随时记录心电图并造影，证实有局限性狭窄出现者，应迅速从冠脉内推注硝酸甘油200μg，1min后重复造影以证实痉挛缓解。试验结束后进行双侧冠脉造影并给予硝酸甘油以解除麦角新碱的全身血管收缩作用。

（2）试验结果判断：冠脉局限性痉挛致血管收缩≥70%并同时伴有临床症状及（或）心电图改变者为阳性。若仅有胸痛发作而不伴有心电图改变亦无冠脉痉挛所见，则可能为麦角新碱诱发食管痉挛所致。临床确诊为变异型心绞痛患者，试验几乎均为阳性，临床可疑患者中，大约1/3为阳性。而症状不像变异型心绞痛患者中，阳性率不到5%。

（3）试验注意事项：①术前应准备好注射用硝酸甘油200～300μg备用，无论是否发生冠脉痉挛，试验结束后均需从冠脉内注射硝酸甘油。②麦角新碱诱发冠脉痉挛有时同时发生在双侧血管，故必须行双侧冠脉造影，亦可根据临床缺血部位所提供信息先选择一侧冠脉进行试验，若心电图改变提示有对侧缺血时再行对侧冠脉造影。③变异型心绞痛患者激发试验所见的局灶性冠脉痉挛要与对麦角新碱

药物反应的轻度（<30%）弥漫性冠脉收缩相区别，必须与导管顶端刺激所致冠脉痉挛相区别，后者不伴有临床症状和心电图改变，而且后撤导管后可解除痉挛。④麦角新碱可能引起严重高血压或顽固性冠脉痉挛，有时伴发严重心律失常，应备有临时心脏起搏器和除颤设备。⑤麦角新碱诱发冠脉痉挛多见于给药后3～5min，但也有个别发生在给药半小时后，因此，试验后最好能多观察一段时间。

2. 硝酸甘油试验　麦角新碱冠脉痉挛诱发试验适用于临床考虑为变异型心绞痛而冠脉造影正常或无明显狭窄患者，对高龄病人或造影显示有严重冠脉狭窄者不宜行冠脉痉挛诱发试验，可作硝酸甘油试验以了解是否存在冠脉痉挛因素以及粥样硬化性狭窄的真实程度。

试验方法：冠脉造影后，向冠脉内推注硝酸甘油200μg，1min后重复造影，若狭窄程度比用药前减少30%以上或完全消失者为阳性，表示存在冠脉痉挛。

麦角新碱试验和硝酸甘油试验都是诊断冠脉痉挛的直接依据，但须结合临床资料综合考虑。

（三）冠状动脉侧支循环

如前所述，冠状动脉在心外膜下形成一个水平环和一个纵行环，其分支之间有交通支彼此相连接形成一个完整的血管网。正常时交通支并不开放，当某一冠脉主支或分支闭塞后，交通支逐渐开放，此时其它分支可以经过交通支供血闭塞冠脉远端心肌，称为侧支循环（collateral circulation）。

1. 侧支循环方式　侧支可来自同一血管的闭塞处近端经侧支前向性供血闭塞段远端血管，称为"桥侧支"（bridging collaterals）；侧支也可来自同侧相邻血管及分支或对侧血管及分支，此时为逆向性供血，称冠脉间侧支循环。

2. 常见侧支循环途径　前降支与后降支，前穿隔支与后穿隔支，对角支与钝缘支，钝缘支与后侧支，圆锥支与前降支，锐缘支与前降支等等。

3. 侧支循环分级　0级无侧支循环形成，Ⅰ级为闭塞冠脉的分支显影且时隐时现如"幽灵状"，Ⅱ级为侧支显影了闭塞远端冠脉，但其密度比供血血管低且充盈缓慢，Ⅲ级为闭塞处远端血管显影的密度同供血血管且充盈快速。

4. 侧支循环的作用　①改善闭塞冠脉供血区内的心肌功能；②缩小心肌梗塞范围；③若侧支循环建立在冠脉完全闭塞之前则可避免心肌梗死的发生。

（四）对冠脉造影结果分析误差的常见原因

术者经验不足或设备质量问题可能会造成对冠脉造影结果分析判断的偏差。

1. 投照体位不完全或投照角度不适，未能把冠状动脉树的各分支完全分开。

2. 造影剂注射不当，包括注射的压力、速度或剂量的不足，造成跳动式血管充盈或层流现象或显影不佳致使判断错误。

3. 超选择性造影　导管插入过深而进到分支内行超选择造影，尤其在左主干短时，导管常进入前降支或左旋支，只显影一支血管，可能将未能显影的另一支血管误认为完全闭塞。

4. 位于血管开口处的完全闭塞病变，如看不到残干则易被漏诊，此时可依靠远端血管受侧支循环逆行显影来诊断。

5. 导管刺激引起的冠脉痉挛易误诊为狭窄，尤其是右冠脉。

6. 紧邻血管弯曲处常因造影密度低于弯曲处而被认为有狭窄存在，这是感觉偏差造成。

7. 心肌桥压迫　冠状动脉偶尔从心外膜下一小束心肌内穿行，此段被心肌包绕的冠脉段于收缩期受压，可表现为局限性狭窄但在心脏舒张期时血管恢复正常，被称为"挤奶"现象，严重者可使血管在收缩期完全闭塞。多见于前降支中段和对角支。

8. 冠脉起源、走行和分布的先天性变异可能迷惑术者作出错误判断。

三、心血管造影的并发症及处理

心血管选择性造影的并发症发生率随病例数的增加、经验的积累、技术的成熟而降低，其中以冠脉造影最易发生严重并发症。

【心律失常】

心导管和造影剂刺激心室壁、心内结构和血管尤其是冠状动脉，均可引起各种心律失常。常见有心动过缓、房室传导阻滞、心房扑动和颤动、室性期前收缩，严重者可发生室性心动过速甚至心室颤动或心脏停搏。

造影剂对血管和迷走神经刺激或窦房结支及房室结支缺血，可引起缓慢性心律失常，通常为一过性，不必特殊处理，如因造影剂影响，嘱病人用力咳嗽可缓解。个别病人持续性严重心动过缓在40次/min以下或Ⅱ°以上房室传导阻滞时，可静脉注射阿托品0.5～1mg，若仍不能恢复则应立即用临时人工起搏。

室性心动过速和心室颤动为严重并发症，可导

致死亡，心室颤动发生率为0～5%，为导管堵塞冠脉口或严重冠脉病变加上注射造影剂引起心肌缺血、心电不稳定所致。心室颤动亦可见于冠脉正常者，可能由于导管堵塞冠脉口造成急性缺血，一旦发生，立即将导管撤出，进行胸外按压并立即进行电除颤，能量用200～400J，一次不能转复，可继续除颤并给予其它急救药物，多数病人的室颤可抢救成功，亦有因心肌病变过重而导致死亡者，为0.45%左右。

【心绞痛和心肌梗死】

常见原因：①导管或造影剂刺激冠脉痉挛；②导管损伤冠脉口引起内膜撕裂甚至血管急性闭塞；③栓塞，可为血栓栓塞或气体栓塞，多由导管头或导丝带入或因排气不当，将气泡注入冠脉内。

心肌梗死是冠脉造影的严重并发症，应积极预防：

1. 尽量避免和消除形成血栓或将血栓带入冠脉的可能因素，包括：①术前肝素化：穿刺动脉后，立即从动脉导管外鞘注入肝素5000μg，由于技术娴熟，冠脉造影通常在1小时内完成，无需再追加肝素，若手术时间超过1小时应再加给肝素2000μg，以避免血栓形成；②导管和导丝应反复用肝素盐水冲洗，并用肝素液纱布擦洗表面，导丝用后应浸泡在肝素液内备用，以防凝血；③严禁将纱布浸泡在手术台上用作冲洗导管的肝素液容器内，以免将纱布的线头注入导管内；④动脉套管外鞘末端是一死腔，容易形成血凝块，因此，每次更换导管时，先通过鞘管侧的三通头回抽鞘内血液，将血凝块和气泡抽去，再用肝素液冲洗动脉套管鞘，并清洗干净活瓣外侧面上所有血凝块后，再重新插入导管造影；⑤三通加压注射系统及所有连接管道应严格排除所有气泡，连接造影导管时，必须确认导管尾端无气泡涌出并在高压盐水喷射状态下，将导管尾端与三通加压注射系统相连接，可避免发生气体栓塞冠脉。

2. 导管操作务必轻巧，尽量减少不必要的动作，导管尖端切忌插入过深或顶在血管壁上以减少对冠脉内膜的损伤。严密监测动脉压力和心电图变化。近年来的软头造影导管可增加手术的安全性。

如果心肌梗死发生在术中，应尽快明确原因，给予冠脉内注射硝酸甘油200～300μg或硝苯地平（心痛定）10mg以解除冠脉痉挛，冠脉内溶栓治疗或行急诊介入性治疗；若梗塞范围不大，血流动力学稳定，可保守治疗，严密观察。如血流动力学不稳定，应立即应用主动脉内球囊反搏技术；若为左主干闭塞，应及早施行紧急冠状动脉搭桥术。

【栓塞并发症】

栓子来自导管或导丝表面形成的血栓、因操作不慎所致脱落的动脉粥样斑块、注入气泡等。有时左室造影时，高压注射造影剂或导管操作可能使原有附壁血栓脱落而发生血栓栓塞。栓塞部位取决于栓子脱落部位，例如在主动脉弓处脱落可造成脑血管栓塞，在腹主动脉处脱落可造成肾动脉或肠系膜动脉栓塞，其次为下肢动脉栓塞。其中最严重者为脑血管栓塞，一旦发生应积极治疗，包括应用血管扩张药和溶栓治疗等。插管时以软头导丝引路以及肝素的应用可减少该合并症的发生。

【死亡】

因冠脉造影而致死亡的人数，随经验积累和设备改进已明显降低。其影响因素主要有：①术者经验：少于150例经验者死亡率高；超过150例经验者，死亡率明显下降；②死亡率与疾病严重程度密切相关，如左主干病变、严重三支血管病、左心功能严重受累者等。其中左主干严重病变者最危险，占死亡的近半数。如导管尖端到达冠脉后，压力图形改变提示有左主干严重病变可能时，则将导管退出冠脉口附近并推注少量造影剂，若能证实为左主干病变，则应尽量减少投照体位并尽可能缩短造影时间，亦可冠脉内注射硝酸甘油再造影以减少痉挛发生。

【造影剂反应】

常见反应有：

1. 皮肤反应　皮肤潮红、苍白、出汗、荨麻疹、血管神经性水肿等。

2. 神经系统　头痛、头晕、肌肉抽搐、失明、失语、偏瘫、大小便失禁等，严重者可昏迷。

3. 呼吸系统　打喷嚏、咳嗽、呼吸困难、哮喘发作、喉头痉挛和水肿等，严重者呼吸暂停。

4. 肾脏反应　腰痛、少尿、无尿、血尿、蛋白尿、肾功能不全等。

5. 心血管系统　心动过缓、心动过速、严重室性心律失常、低血压、急性肺水肿、休克、心脏骤停。

预防造影剂反应有以下方法：

1. 认真询问患者的既往过敏病史，尤其是造影剂过敏史。

2. 术前做好造影剂过敏试验，常用静脉注射试验方法。

3. 术前了解患者心功能状况和肝肾功能、电解质情况。

对既往有过敏病史、碘过敏试验阳性、心功能差、肾功能受损患者可作如下处理：

1. 选用非离子型、非碘制剂造影剂，如Omnipaque、Ultravist 370等。

2. 术前给予氢化可的松100mg或地塞米松5mg，苯海拉明40mg。

3. 尽量减少造影剂用量和造影时间。

4. 先作冠脉造影以获取最重要资料，可采用无创性检查了解左室功能和解剖情况而不做左室造影。

5. 补充足够液体以促进造影剂排出。心功能不全患者术中可给强心和利尿药物。

6. 加强心电、压力监测。

常见过敏性反应的处理和急救措施：

1. 皮肤过敏反应 氢化可的松100mg，或地塞米松5～10mg静脉给药。苯海拉明40mg肌注。

2. 哮喘发作或喉头水肿 静脉给予氢化可的松100～200mg或地塞米松10～20mg，肌注苯海拉明40mg，皮下注射肾上腺素0.5～1mg和静脉给予氨茶碱0.25g等。严重喉头水肿或喉痉挛需行气管切开术。

3. 过敏性休克 抗过敏治疗同上，快速输液和应用升压药物，如多巴胺、间羟胺（阿拉明）等。

【其他并发症】

穿刺局部血肿形成、动脉内膜撕裂、穿孔、动静脉瘘及导管打结或断裂、感染等，可通过注意操作规程避免。

（朱国英）

参考文献

1. Daniel L. Kulick: Techniques and Applications in Interventional Cardiology 1991, By Mosby-year Book, Inc.
2. Carl J. Pepine: Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization, second edition, 1994, By William & Wilkins
3. Topol EJ: Textbook of Interventional Cardiology, second edition 1994, W. B. Saunders Company
4. 陈国伟主编. 现代心脏内科学. 长沙：湖南科学技术出版社，1994
5. Gensini GG: Coronary arteriography. in "Heart Disease" A text book of cardiovascular medicine. Braunwald E, Saunders co., Philadelphia 1980, 308
6. Grossman W: Cardiac Catheterization and angiography. 3rd ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1986, 173～199

第六节 核医学检查

本节第一部分简要介绍与心脏有关的四种主要检查的原理、方法、正常所见、异常判断标准和异常类型，第二部分综合介绍它们的临床应用和评价。

一、主要方法

（一）心肌灌注显像（myocardial perfusion imaging）

【原理和方法】

放射性氯化亚铊（^{201}TlCl）的$^{201}Tl^{+}$，其生物特性类似K^{+}，静脉注射后约有4%迅速被心肌细胞摄取，用γ相机和单光子断层照相机（SPECT）可以分别获得心肌的平面和断层放射性影像。^{201}Tl被局部心肌摄取的量和随后被清除的速度都与该部位心肌冠脉血流灌注量正相关，因而根据局部摄取^{201}Tl放射性的多少和清除的速度可以观察局部的血流灌注情况，用于诊断冠心病。由于冠状动脉的储备能力和侧枝循环的建立，较轻度的心肌缺血在静息状态下往往被掩盖，心肌灌注影像可以正常。进行运动或潘生丁等药物负荷试验则可使心肌缺血充分暴露出来，此时心肌灌注影像上乃出现局部放射性减低。负荷试验后数小时，由于正常心肌清除^{201}Tl的速度较缺血区快，二者原有的放射性差别会明显缩小，甚至消失，称作心肌内的放射性出现了再分布（redistribution）。这种负荷时影像出现局部放射性减低，延迟影像（或称静息影像）又有再分布的现象是特异性很高的心肌缺血表现。

^{99m}锝-甲氧基异丁基异腈（^{99m}Tc-methoxyisobutyl isonitrile，^{99m}Tc-MIBI）是一种脂溶性、正一价的小分子化合物，静脉注入后也能进入心肌细胞，进入量与局部冠脉血流量正相关，因而也可用于诊断冠心病。该显像剂一旦进入心肌细胞即丧失脂溶性，不能再跨过细胞膜而被滞留在细胞内，无类似^{201}Tl的再分布现象，故当进行负荷显像后进行静息显像时需再次注射显像剂。

【正常所见】

1. 平面影像 静息状态下一般只见左心室心肌（含间壁）显影，影像清晰，呈马蹄形或卵圆环形，心腔部位和心底部位相当于大血管汇集处放射性缺如或低下。心尖部由于心肌较薄，可以有放射性不同程度的减低，但范围不超过2cm，其它部位放射性分布基本均匀，有时可见乳头肌浓影。右心室心肌很薄，且冠状动脉灌注血流量也较少，显像

前位　　心尖　侧壁　　心尖　下壁　后壁

左前斜位45　　左侧位

图 12-2-24　正常心肌平面影像与冠状动脉分布图
上：正常心肌平面影像　下：心肌节段及冠状动脉分布示意图

剂的聚集量明显低于左心室心肌，因此可以不显影，或只隐约显影。但心肌负荷时应该显影。如静息状态下显影明显，通

各体位正常所见如

示左心室壁的不同节段

2. 断层影像　①

slices)，是垂直于心脏长

层影像；②水平长轴断

slices)，是平行于心脏长

影像；③垂直长轴断

slices)，是垂直于上述两

壁的依次断层影像如图

影像上除心尖部与室间

外，其余各壁放射性分布基本均匀。与平面影像相比，断层影像能清楚显示左室壁心肌的每一个节段，没有重叠，对比好，有利于发现较小和较深在的病变，病变定位也较准确。近来采用门电路心肌断层显像，可以分别获得舒张末期和收缩末期影像，其中舒张末期影像更有利于观察心肌放射性分布的真实情况，可进一步提高诊断准确性，但影像处理的时间较长，较少采用。

近年还发展了三维心肌显像。它是以立体方式显示左心室壁影像，以不同颜色显示左室壁各部位的放射性浓度，并可进行360°旋转以直观整个室壁放射性分布。本法对浅在病变的观察一目了然，但对深部病变的检出灵敏度并不高，其临床价值有待进一步研究。

3. 极坐标靶心图（polar bullseye plot）　以短轴断层的心尖第一层影像为中心，其它各层影像依次按同心圆套排成为二维的靶心图。图的中心为心尖，周边为心脏基底部，左侧为前后间壁；右侧为前后侧壁；上部为前壁、下部为下壁和后壁。有的计算机能自动将相对计数值低于已知正常下限（如$\bar{x}$－2.5SD）的区域用黑色显示，称作变黑靶心图；同时还可根据病变区的相对计数值低于正常均值的SD数，以不同颜色显示，称作

本法可以一目了然和半

流灌注异常的部位、范

常人静息和负荷靶心图

显示冠状动脉供血区。

分为8区，每区45°顺时针排列。LAD供血区为前壁（1，8区）、心尖、前侧壁（2，3区近心尖的1/2）

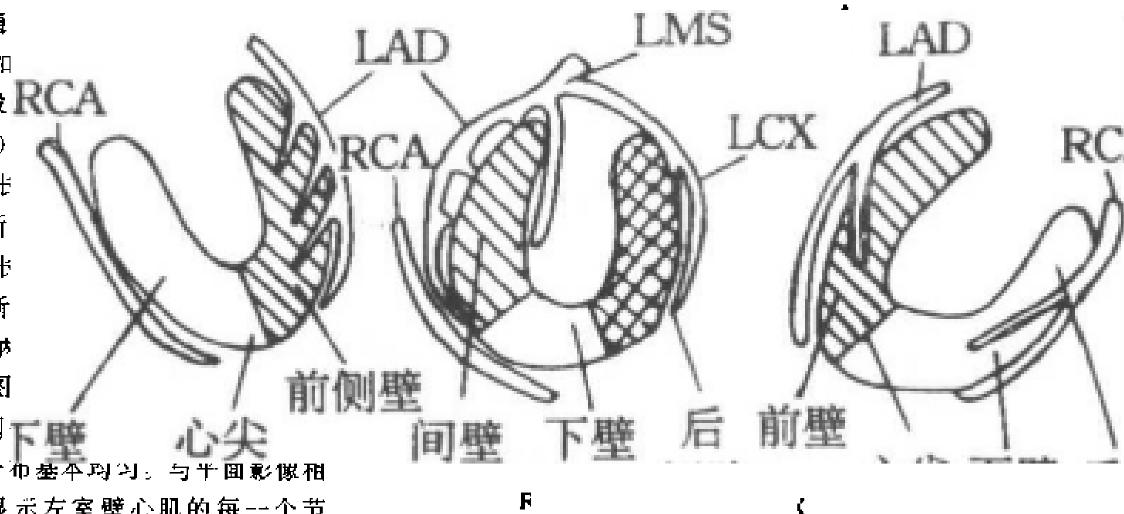


图 12-2-26　靶心图节段模式与冠状动脉分布图

和前间壁（7区及6区近心尖部），也包括下壁近心尖部（4，5区近心尖部），这是由于LAD常从心尖向下包绕到下壁近心尖部。LCX供血区是后侧壁（2，3，4区近心底部）。RCA供血区为下壁（3，4，5区近心尖的2/3）、后壁（4，5区近心底部）、后间壁（6区和7区近心底部）。因此根据心

表 12-2-9 心肌灌注影像的异常类型及其临床意义

类型	影像特点		临床意义
	负荷影像	延迟(或静息)影像	
可逆性受损型	局限性放射性缺损或减低	原异常区消失或接近消失	心肌缺血
不可逆受损型	局限性放射性缺损或减低	无变化	心肌梗死或严重缺血
混合型	局限性放射性缺损或减低	原异常区的一部分消失或接近消失,一部分同前	心肌梗死伴缺血
"补钉"型(又称"花斑"型)		病灶样散在放射性缺损或减低	心肌病变

肌灌注缺损区所在心肌节段可以对冠状动脉病变进行大致定位,但也有一定限度,原因前已述及。

【异常判断标准】

1. 平面影像 在某一体位的心肌影像上出现节段性或散在性的放射性明显减低或缺损区,在其它体位相应部位也有相同表现。

2. 断层影像 在短轴断层影像上连续两层以上(含两层)出现节段性或散在性放射性减低或缺损区,在其它方向断层影像上相应部位也有相同表现。

3. 靶心图 变黑靶心图上出现黑色区域,示该部位放射性低于正常值下限。标准差靶心图以不同颜色定量显示该部位放射性减低的程度。

4. 放射性减低或缺损区大小 一般粗略估算病变面积占心肌总面积的百分数,以40%为界值,<40%为较小,>40%为较大。

【异常类型及其临床意义】

主要异常类型列于表 12-2-9。

其它异常表现主要有以下几种:①运动影像左心腔大于延迟(或静息)影像,多见于冠心病。②静息时心腔明显扩大和心肌变薄,见于扩张型心肌病和多支冠脉病变晚期缺血性心肌病。③非对称性室壁肥厚、伴心腔狭小变形、见于肥厚性心肌病。④肺内^{201}Tl 浓聚量明显增高,可见于多支冠状动脉病变及 LAD 严重狭窄,是由于左心室功能失调所致。

过去认为不可逆受损型心肌灌注影像是心肌梗死后心肌存活性(myocardial viability)丧失的特异表现。但近年来发现心肌严重缺血而心肌细胞仍然存活时也可有这种表现,若不与心肌梗死相区别,势必会使这部分病人失去冠脉再通治疗的机会,因此心肌存活性的研究逐渐兴起。心肌代谢显像已表明具有鉴别心肌是否存活的能力,惜费用昂贵难于推广。最近的研究多集中于常规心肌灌注显像的基础上再延伸一些显像,以下几种有一定效果,已开始用于临床。

1. ^{201}Tl 24 小时延迟显像法 缺血严重但仍然存活的心肌由于摄取^{201}Tl 明显低下,需要有较长的时间待正常心肌的^{201}Tl 清除更多才能使病变区明显显示"再分布"。因此延至静脉注射^{201}Tl 后 24 小时再显像有助于判断这类心肌的存活性。

2. ^{201}Tl 再注射法 当常规^{201}Tl 心肌延迟显像不见再分布,立即再次静脉注射少量^{201}Tl 30 分钟后再显像,由于这时是处于静息状态,缺血病变区心肌摄取^{201}Tl 的能力较负荷情况下好,故原缺损或减低区的放射性会有较明显的增加。梗死病变或瘢痕则不会有这种表现。

3. 扩张冠状血管药介入法 硝酸甘油和硝酸异山梨酯等药物除可降低心肌负荷改善心肌缺血外并可扩张冠状血管使冠脉血流增加,从而可使原有放射性缺损或减低但心肌仍然存活的病变区摄取较多的血浆中的^{201}Tl 或^{99m}Tc-MIBI,影像乃出现变化。

(二)心肌代谢断层显像(myocardial metabolism tomography)

当心肌严重缺血时,局部氧供减少,代谢环节中耗氧量较大的游离脂肪酸β氧化受到限制,只能利用耗氧量较低的葡萄糖代谢来获得能量以维持其一定的功能。以^{18}F-氟化脱氧葡萄糖(^{18}F-FDG)作为显像剂,利用正电子发射断层照相机(PET)进行心肌葡萄糖代谢显像,表现为严重缺血区有葡萄糖的聚集,甚至较正常心肌为多,故葡萄糖代谢影像与血流灌注影像不匹配(mismatch)。在禁食状态下这种表现尤为明显。这一表现是该缺血心肌仍旧存活的明证。若不再存活,则不会出现局部葡萄糖摄取。此法是当今判断心肌存活性的最好方法。

(三)亲急性心肌梗死显像(acute infarct-avid myocardial imaging)

【原理和方法】

急性坏死心肌细胞的线粒体内形成羟基磷灰石晶体,该晶体可吸附骨显像剂——^{99m}锝-焦磷酸盐(^{99m}Tc-pyrophosphate;^{99m}Tc-PYP)而与骨骼同时显影。

【正常所见】

1. 胸骨、肋骨和脊柱骨显影清晰，肝和心血池皆不显影。

2. 心肌区域多数无放射性聚集，少数可见少量弥漫性放射性存在，实为心血池影像，延迟数小时显像多可消失。

【异常类型及其临床意义】

1. 局限性放射性增高　穿壁性梗塞多为这种表现。

2. 弥漫性放射性增高　心内膜下梗塞皆为这种表现。

心肌细胞含有丰富的肌凝蛋白（myosin），当心肌细胞坏死，肌凝蛋白的轻链可通过损坏了的细胞膜而释放到血循环中，其重链部分仍留在细胞内。^{111}In 或^{99m}Tc 标记的抗肌凝蛋白单克隆抗体或其片段能够与重链发生特异性结合而使梗塞灶显影。此法较^{99m}Tc-PYP 法更好。由于制备标记抗体有一定难度，尚不能推广应用。

（四）门电路心血池显像（gated cardiac blood pool imaging）

1. 直观室壁运动　静脉注射^{99m}Tc 标记的红细胞，待其在体内血液中混匀平衡后，可使心血池显影。利用受检者自身心电图信号进行门电路心血池动态显像，可以获得一个平均心动周期的心血池系列影像，将它们快速连续显示乃为心动电影，供直观心脏室壁各节段的运动情况。正常人静息状态下心室各部位从舒张末期到收缩末期的轴向缩短率>20%，低于此值为运动低下，若为负值则为矛盾运动，是室壁瘤形成的特征。

2. 心室功能测定　根据左前斜 45°心血池系列影像，用计算机 ROI 技术可分别生成左、右心室心动周期的时间-放射性曲线。由于心室内的放射性计数与心室内的血量成正比，即与心室容积成正比，因此此曲线实为心室容积曲线，根据此曲线乃可以计算出各种心脏收缩和舒张的功能参数。（表 12-2-10）

3. 负荷试验　进行运动或药物负荷试验有助于发现潜在的全心室或局部的功能不良。

表 12-2-10　静息状态下左心室功能参数参考正常值

收缩功能参数				舒张功能参数			
名称	缩写	单位	正常值	名称	缩写	单位	正常值
射血分数	LVEF	%	62.3±6.1	等容舒张时间	IVDT	ms	76.04±16.01
1/3 射血分数	1/3EF	%	20.0±5.0	1/3 充盈分数	1/3FF	%	40±11
1/3 射血率	1/3ER	EDV/S	2.06±0.53	1/3 充盈率	1/3FR	EDV/S	1.62±0.42
高峰射血率	PER	EDV/S	3.23±0.48	高峰充盈率	PFR	EDV/S	3.0±5
高峰射血时间	TPER	ms	182±44	高峰充盈时间	TPFR	ms	181±23

4. 时相分析（phase analysis）门电路心血池影像经计算机处理可以重建成心室时相图（phase image）、振幅图（amplitude image）和时相电影（phase, cine）三种功能影像并获得时相直方图（phase histogram）。对这些重建图像进行分析，称作时相分析。其中振幅图用颜色显示室壁各部位收缩的幅度，是记录室壁运动的好方法。

二、临床应用及评价

（一）心肌缺血

【检查目的】

心肌缺血的诊断、危险性分级、预后和治疗决策。

【检查项目】

首选运动负荷心肌灌注显像，不宜进行运动者改作潘生丁负荷显像。

【适应证】

1. 运动心电图与临床可能性（likelihood）不符者。

2. 运动心电图结果不确定者。

3. 同时患有房颤、左束支传导阻滞，左室肥厚，使心电图解释有困难者。

4. 了解心肌缺血的程度和范围，进行危险度评估。

5. 估价已知冠脉狭窄的病理生理学意义。

6. 临床冠心病可能性较高，但冠脉造影阴性者。

【诊断要点】

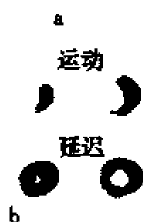
心肌灌注影像出现可逆性、不可逆或混合性受损表现（图 12-2-27）。

【高危状态判断要点】

1. 心肌影像的病变范围≥40%。

2. 病变分散地涉及三个或三个以上节段。

3. 放射性缺损。



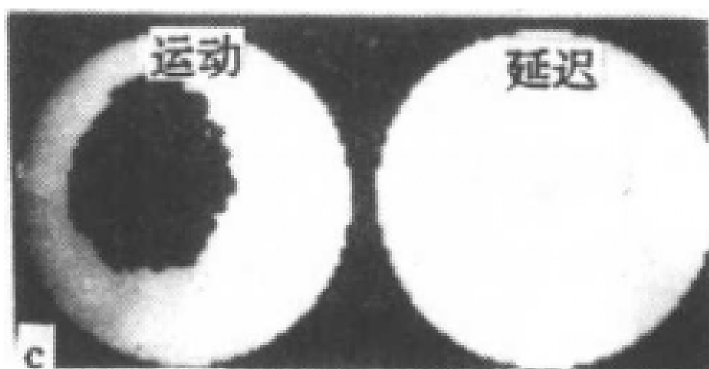


图 12-2-27 心肌缺血的冠状动脉
^{201}Tl 断层影像及靶心图
a. 冠状动脉造影图(RAO 30°)箭头处示
90°狭窄；b. 运动短轴断面影像 前壁
壁、下壁近心尖部呈明显放射性减低
迟影像示完全再分布；c. 靶心图
像上前壁、前间壁近心尖、下壁近
片变黑，延迟影像黑区消失

4. 肺内^{201}Tl 明显增高。

【临床价值】

1. 灵敏度和特异性 国内外大量以冠状动脉造影显示管腔限局性固定狭窄作为诊断冠心病的根据，运动负荷心肌灌注显像的灵敏度和特异性多在 90% 左右，亦即二法的符合率约在 90% 左右。断层显像的灵敏度略高于平面显像，特异性相同。^{201}Tl 和^{99m}Tc-MIBI 的结果相似，潘生丁负荷显像略低。皆明显优于运动心电图。若本法与运动心电图同时阳性，几乎可以确诊心肌缺血。

2. 本法结果与冠脉造影结果不一致的主要原因

(1) 各自的技术和分析失误。

(2) 两种方法所提供的信息不同：冠脉造影显示的是冠脉主干及其大分支的解剖形态，心肌灌注显像显示的是心肌的冠脉血流灌注实际情况。冠脉血流量一般与冠脉解剖形态密切相关，但也不总是如此。例如尽管冠脉明显狭窄，由于有良好的侧支循环建立，可使病变冠脉的灌注区并不出现明显的灌注异常。

(3) 心肌灌注显像的非特异性：有一些器质性心脏病如心肌炎、心肌病、主动脉瓣病变等也可以有心肌缺血的表现而冠脉造影无异常。

(二) 心肌存活性估测

【检查目的】

冠脉搭桥术和 PTCA 等血管再通术是治疗高危状态严重心绞痛、不稳定性心绞痛和心肌梗死后无症状心肌缺血等的重要方法，其有效性和危险性与

2. ... Tl 再注射心肌显像。

该处心肌存活。

3. 心肌灌注减低或缺损区有^{18}F-FDG 的聚集，是该处心肌存活的明证。最近有研究表明，心肌灌注显像局部计数低于左室峰计数的 40% 处，18F-FDG 聚集的几率仅 25% 左右，高于 40% 处，则 90% 左右皆聚集^{18}F-FDG。

【临床价值】

应用上述各种方法可以估测出约 40% 左右常规心肌灌注、门电路心血池显像所显示的不可逆受损病变仍然存活，血管再通术后心肌灌注显像和室

4. 原病变范围以外，但属该病变血管供血区远端出现新的放射性低下，提示病变血管再通时或再通后血栓脱落栓塞远端血管。

5. 在病变血管供血区以外原正常处出现放射性减低或缺损，为新的病变，多与再通术无直接关系。

【临床价值】

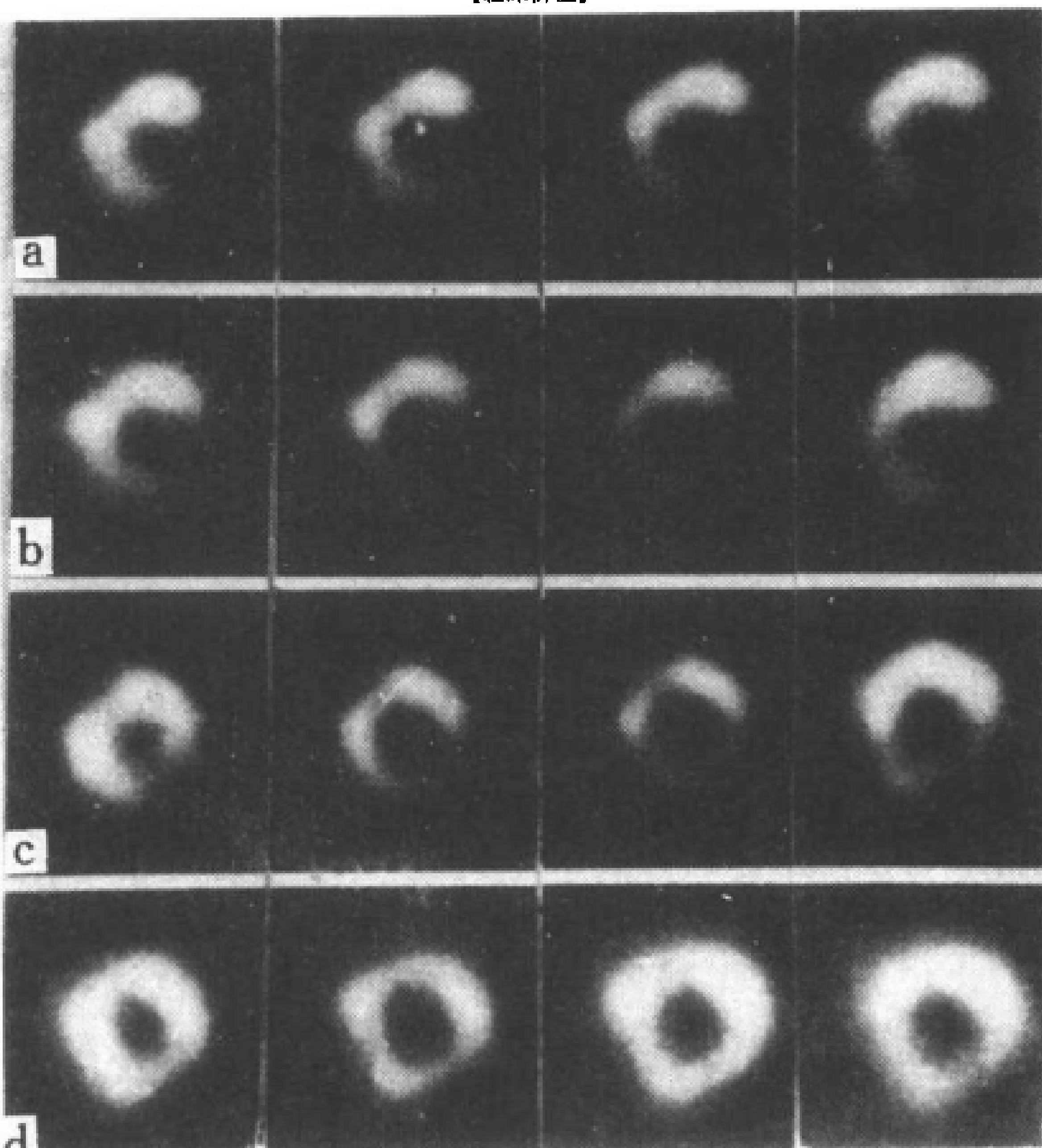


图 12-

a. 运动负荷
b. 4h 延迟像
明显的再分布

壁运动观察表
85%。故尽管
有明显进步，
实际意义。

（三）血管

【检查目的

各种血管
功、再狭窄和
狭窄发生率达
且适合 PTCA
狭窄多发生在
重要，宜作为

【检查项目

运动或潘

【判断要点

1. 术后心

2. 术后短
说明手术未能使缺血心肌灌注获得改善或仅部分改善。

3. 术后心肌影像全部或部分恢复正常后，定期进行心肌灌注显像见原病变范围内又出现或加重放射性低下，示再通血管出现再狭窄（图 12-2-29）。

2. 发病 24～48h 以上仍不能确诊者，可选 ^{99m}Tc-PYP亲急性心肌梗死显像。

【临床价值】

1. 静息心肌灌注显像

1）发病 6 小时内阳性率近 100%，24h 内 95% 左右，24h 以后较差，故本法最有助于早期诊断。

2）穿壁性病变阳性率100%，心内膜下病变80%左右。

3）本法特异性不高，需注意结合临床和其它检查结果进行鉴别。

2. ^{99m}Tc-PYP 显像

1）发病后最初数小时内本法阴性，一般在12h后呈阳性，但部分病人48h后才出现阳性，故本法不能用于早期诊断。70%左右的病人发病后10～14天转阴。

2）平面显像对穿壁性病变的阳性率在90%以上，多表现为局限性放射性增高。心内膜下病变的阳性率较低，约50%～70%，其中60%～70%呈弥漫性放射性增高，断层显像的阳性率较高，尤其能显示较小的病灶。

3）左下壁阳性中约1/3伴右心阳性，后者的表现为左前斜或左侧位胸骨影后方局限性放射性增高，代表右心梗塞。

4）假阴性：检查时间不当、小病灶、心内膜下病变、影像质量不好、注射显像剂后过早（<2h）显像，是假阴性的常见原因。

5）假阳性：本法特异性80%左右，可有少数假阳性。密切结合临床和严格显像技术要求多不难鉴别。

（五）急性心肌梗死溶栓疗效判断

【检查目的和检查项目】

一般根据临床表现和心电图改变即可对溶栓疗效作出判断。较短暂缺血后得到再灌注的心肌将处于顿抑状态（stunning），局部功能一般将经过数日才逐渐恢复，至少需要10天才能正常，因此溶栓治疗是否成功不能在短期内用心功能和受累室壁运动是否恢复来判断。心肌灌注显像可以及时直接了解血管是否再通，是最客观的无创观察疗效的方法，必要时可以采用。但最好有治疗前影像以资比较。为了不耽误及早进行溶栓治疗，可在溶栓治疗前注射显像剂，待溶栓治疗后显像，所得影像基本上是显示溶栓前的病变状态。24小时后再注射显像剂进行显像以观察疗效。

【判断要点】

1. 原放射性减低或缺损区的面积或放射性减低程度减少皆示取得疗效。

2. 24h显像不见好转，并不意味抢救失败，可以是再通后出血或水肿所致，需1～2周后复查才能作出判断。

（六）心功能测定

门电路心血池显像作为无创性心功能测定方法，与多普勒超声心动图方法二者有良好的互补性，可根据设备和人员情况、受检者的实际情况和临床特殊要求，选择应用两种方法以取得最满意的效果。

门电路心血池显像的优缺点如下：

1. 优点

（1）全心影整体同时显示，有利于完整地直观室壁运动和测定全心或局部心功能的技术标准化，受操作者技术和经验的影响较小。

（2）各种心功能参数是根据心室内的放射性计数计算而得，不受心脏几何形态的影响。

由于以上两点，本法结果的重复性和准确性较好。

2. 缺点

（1）需将放射性显像剂引入受检者体内。

（2）难以进行床边检查。

（3）价格较高。

（潘中允）

参考文献

1. 潘中允主编. 临床核医学. 北京：原子能出版社，1994

2. 潘中允主编. 现代核医学诊疗手册. 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1995

3. 刘秀杰，马寄晓主编. 临床心肺核医学. 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1994

4. Iskandrian AS. Nuclear Cardiac Imaging: Principles and Applications. Philadelphia: Davis, 1987

第三章　心脏血管疾病的流行病学

心脏血管疾病是严重危害人类健康的疾病，其中最重要的是高血压、冠心病和脑卒中。本章就这三种疾病的流行概况作一介绍。

一、高血压流行概况

血压是维持血液在血管内流动的原动力，是维持正常生理功能所必需的。但血压过高会引起一系列生理功能紊乱，故属一种病态。高血压的病因很复杂，现今的诊断手段只能查出少数高血压的原因，而90%以上的高血压查不出明确的原因，称为原发性高血压。许多证据表明原发性高血压与精神因素和内分泌因素有关。任何类型高血压最后都归结为血管阻力增高，从而引起血流动力平衡失调，这是一切高血压症状和并发症的始动因素。

高血压的研究始于19世纪早期，但直至1854年才有了第一台直接测压的动脉血压计，主要用于动物实验。1896年Riva-Rocci发明了袖带式血压计后高血压研究才有了迅速进展。本世纪30～50年代是高血压发病机制研究的重要时期。在此基础上从50年代中期起开展了大量高血压流行病研究，对于高血压在人、时、地方面的分布及病因进行了广泛深入的研究，取得了许多有意义的成果。与此同时高血压人群防治的研究也迅速发展起来。

【患病率】

高血压患病率是估测此病对人群危害程度的最重要的指标。高血压患病率资料主要通过人群普查（筛检）取得。从30年代以来各国相继开展不同规模的人群普查，但由于血压测量本身的变异性以及高血压诊断标准的任意性，各国的资料可比性很差。1978年WHO制定了统一的高血压诊断标准SBP≥21.3kPa（160mmHg）及（或）DBP≥12.7kPa（95mmHg）为确诊高血压，SPB≤18.7kPa（140mmHg）及（或）DBP≤12.0kPa（90mmHg）为正常血压，介于二者之间为临界高血压）。此项标准虽然并非完美无缺，但它为各国的对比研究提供了基础，故已为绝大多数国家所采用。

近20年来美国、澳大利亚、新西兰、日本及欧洲诸国相继进行了不同规模的人群高血压普查。结果显示成人确诊高血压患病率为8%～18%。我国1979～1980年间采用WHO标准和方法在全国29个省、市、自治区（台湾省除外）开展高血压抽样普查，普查人数共计4 012 128人。这是迄今为止国际上最大规模的高血压人群普查。结果显示，我国15岁以上成人确诊高血压患病率为4.85%，临界高血压患病率为2.85%。1991年采用相同标准和方法在30个省、市、自治区950 356人中进行第二次高血压抽样普查，结果表明确诊高血压和临界高血压患病率分别为6.62%和5.26%，较1979～1980年有明显增加。综观各国调查结果可以看到高血压患病率在人、时、地方面的分布有如下特点：①高血压患病率随年龄增长而增高。收缩压在40～50岁时上升最快，50岁以后有所减缓，舒张压在35～60岁间逐渐上升，无明显突升现象；②不同种族（或民族）高血压患病率有差异。如美国黑人血压普遍高于白人。我国藏族人群血压高于其它民族；③高血压患病率有地理差异。日本北海道地区高血压患病率明显高于其它地区。我国高血压患病率总趋势是北高南低，且呈现由北至南梯度递减趋势；④少数保留原始生活方式，远离城市与现代生活相隔离的人群血压水平很低且无血压水平随年龄增高现象。如巴西印地安人聚居地的居民，非洲肯尼亚某些人群以及我国新疆及四川凉山少数民族地区的人群血压水平很低。但这些与现代文明生活隔离的人一旦接触或迁移到现代生活地区后血压逐渐升高。

【发病因素】

高血压发病因素分为两大类：遗传因素和环境因素。在环境因素方面，目前研究得最多的是人体结构和膳食因素。后者包括电解质、脂肪、蛋白质、微量元素、吸烟及饮酒。许多研究证明超重或肥胖是引起血压升高的重要独立危险因素。减轻体重至正常范围可使高血压患者血压下降，这已为多数研究证实并已成为高血压非药物治疗的重要手段。近20年来高血压流行病学关于膳食营养因素方面的研究集中在以下几方面，并已取得了一些重要结果，简述如下。

1. 钠盐摄入和高血压的关系　这是一个经多年研究而仍未得到根本解决的问题。多数流行病研究证明人群平均收缩压与人均钠盐摄入量呈正相

关。但有些研究未观察到明显相关。80年代起由WHO参与组织的国际Intersalt研究旨在阐明高血压和钠盐的关系。该项研究在全世界52个中心（包括中国4个中心）共10079人中研究电解质排出量与血压的关系。结果显示，在同一人群内个体排钠量与血压呈显著正相关。在人群之间排钠量与血压随年龄上升的速度呈显著正相关。此外还发现尿钠与钾的比值（S/P）与血压的相关性更强。关于钠、钾和血压关系的研究由于还存在一些方法学上的问题故上述结论还须进一步重复验证。

2. 膳食中脂肪酸组成与血压的关系 流行病学研究发现，食物中饱和脂肪酸含量与人群血压呈正相关，不饱和脂肪酸含量与血压呈负相关。多不饱和脂肪酸与饱和脂肪酸的比值（简称P/S比）具有更重要的意义。人群对照试验证明P/S比值自0.25上升至1.0可使人群血压下降1.07kPa（8mmHg）。多不饱和脂肪酸的降压机制很复杂，其主要作用是影响体内前列腺素合成，从而影响血压。

3. 膳食蛋白质、氨基酸与血压的关系 流行病学研究观察到膳食动物蛋白质对血压有"保护"作用。人群膳食中动物蛋白质热量百分比与平均收缩压呈显著相关。进一步研究还发现动物蛋白质中含量较多的含硫氨基酸可能有降压作用。虽然动物蛋白质对血压有"保护"作用，但含动物蛋白质多的食物如肉类常含有一定量的动物性脂肪（即使瘦肉也有20%以上脂肪）。此外摄入过多的动物蛋白质会增加肾脏负担，故动物蛋白质的"保护"作用是有一定限度的。

二、冠心病流行概况

冠状动脉粥样硬化性心脏病（简称冠心病）是目前工业化国家最重要的慢性病。以有二亿人口的美国为例，每年死于冠心病的人数达60万，用于冠心病诊治的费用每年约50亿美元。除了经济损失外，冠心病还给病人、家属和亲朋带来精神方面的损失，因此冠心病被称为工业化国家的"第一杀手"。近20年来许多发展中国家人群冠心病发病率也不断上升。主要的原因是因为传染病得到控制、生活方式的改变以及人口期望寿命延长。因为动脉粥样斑块的形成并造成缺血性损害一般需要20～30年甚至更长的时间，因此人口寿命延长后患病的人数就增多。

【诊断标准】

对冠心病进行系统的临床和流行病学研究始于二次大战以后。早期流行病研究中采用的诊断标准与临床诊断相同。但由于各国，甚至同一国家不同地区采用的诊断定义和标准不统一，故所得结果可比性很差。目前临床冠心病诊断最准确可靠的方法是冠状动脉造影。但这种方法不适宜在人群中大规模使用。1979年国际心脏病学会制定的临床冠心病诊断标准已逐渐为各国临床工作人员所采纳。但这一标准很少涉及院外急性死亡的诊断问题。这对于旨在了解疾病对人群危害程度的流行病学研究来讲是一个严重的缺陷。近年来在冠心病流行病学研究中引入了"冠心病事件"的概念，已被国内外广泛接受。其中最具权威性的是WHO MONICA方案中关于冠心病事件的诊断，包括三大类，定义如下：

1. 确定的急性心肌梗死

1）典型的心电图改变，或

2）症状典型或不典型或描述不确切，伴有不典型的心电图改变及酶值增高，或

3）症状典型，酶值增高，伴有缺血型或无法编码的心电图改变或无心电图记录，或

4）死亡病例，不管是或不是猝死，尸检有肉眼可见的新鲜心肌梗死及（或）近期冠状动脉闭塞。

2. 可能的急性心肌梗死或冠心病死亡

1）存活病人：有典型症状，根据心电图和酶学检查结果不能归人第1类，但又无诊断为其它疾病发作的证据，或

2）死亡病例，不管是或不是猝死（不能归为第1类者），临床或尸检均无其它致死原因的死亡：

（1）有典型或不典型的症状；或

（2）无典型或不典型的症状，但尸检有慢性冠状动脉闭塞或狭窄或陈旧的心肌瘢痕；或

（3）有明确的慢性缺血性心脏病史，例如确定的或可能的心肌梗死，或冠状动脉供血不足、或心绞痛而无瓣膜病或心肌病。

3. 缺血性心脏病停搏复苏成功者而不符合确定的心肌梗死的诊断标准。该心脏停搏并非由于医疗措施、电击、溺水或其它重大物理性损伤引起的，而推测是由于继发于缺血性心脏病的原发性室颤造成的自发性停搏。并且无明显的瓣膜病或心肌病。

【死亡率】

由于过去冠心病诊断标准不统一，因此还没有完整和精确的人群冠心病死亡率统计资料。一些工业化国家的死因登记比较严格，其冠心病死亡资料

有一定参考意义。WHO在1985年统计35个工业化国家的冠心病死亡率，这是迄今为止正式发表的较完整的资料（表12-3-1）。

表12-3-1　35个工业化国家或地区冠心病年龄标化死亡率（1/100 000）
（30～69岁，1985年）

国　　家	男性	国　　家	女性
北爱尔兰(英国)	406	苏格兰	142
苏格兰(英国)	398	北爱尔兰(英国)	130
芬兰	390	苏联	125
苏联	349	匈牙利	105
捷克斯洛伐克	346	爱尔兰	104
爱尔兰	339	捷克斯洛伐克	101
匈牙利	326	新西兰	94
英格兰及威尔士(英国)	318	英格兰及威尔士(英国)	94
新西兰	296	美国	80
挪威	266	芬兰	79
丹麦	251	澳大利亚	76
冰岛	247	罗马尼亚	74
澳大利亚	247	以色列	73
瑞典	243	保加利亚	72
美国	235	丹麦	69
波兰	230	加拿大	66
加拿大	230	冰岛	62
荷兰	214	卢森堡	56
卢森堡	209	瑞典	56
保加利亚	208	荷兰	55
马耳他	205	挪威	55
德意志联邦	204	波兰	54
奥地利	203	南斯拉夫	52
以色列	183	奥地利	52
东德	179	德意志联邦	52
罗马尼亚	176	东德	51
比利时	166	马耳他	46
南斯拉夫	154	比利时	46
瑞士	140	意大利	33
意大利	136	希腊	33
希腊	135	葡萄牙	32
西班牙	104	瑞士	30
葡萄牙	104	西班牙	24
法国	94	法国	20
日本	38	日本	13

【发病率】

过去由于冠心病诊断标准不统一，加之许多无创性诊断方法的准确度较差，因此还没有关于冠心病发病率的精确估计。心肌梗死的发病一般有明显的症状，诊断比较明确，因此估计人群心肌梗死的发病率是可行的，在这方面已有不少研究结果。但心肌梗死只占冠心病人的一部分，不能代表冠心病全貌。70年代WHO组织的冠心病登记协作研究中开始采用了急性冠心病事件的概念以期能对冠心病的发病情况能有更全面的了解。实践证明，冠心病事件发病率能较全面地反映冠心病对人群的危害程度，因此已越来越被各国的研究人员所接受。表12-3-2为WHO MONICA方案关于冠心病事件发病率的研究结果。

表12-3-2　WHO MONICA方案冠心病事件年平均年龄标化发病率（1/100000）
（35～64岁，1985～1987年）

国　　家	男　性	女　性
芬　　兰	819	129
英　　国	754	197
冰　　岛	530	91
加拿大	519	123
澳大利亚	504	154
美　　国	496	139
捷　　克	470	82
丹　　麦	468	106
立陶宛	467	72
俄罗斯	466	98
新西兰	458	124
南斯拉夫	415	81
瑞　　典	406	91
比利时	369	80
波　　兰	311	44
瑞　　士	279	—
意大利	277	38
德　　国	249	33
法　　国	227	38
西班牙	150	25
中　　国	73	33

三、脑血管病流行病学

脑血管意外（脑卒中）是多数工业化国家最重要的心血管病之一，其死亡率占人群全死因的第二位或第三位。在中国、日本以及一些以东方民族为主的国家中，脑卒中对人群的危害程度较冠心病严重。脑卒中病人需要住院治疗，耗费大量卫生资源，它也是引起长期残疾的重要原因。

【诊断标准】

早期流行病学研究都采用临床诊断标准。由于脑卒中的症状和体征比较明确，故临床观察已提供了关于发病率和死亡率的可靠资料，但这些资料的

准确性还不理想。为了进一步统一诊断标准，提高各国资料的可比性，WHO在MONICA方案中提出了脑卒中的定义（诊断标准），如下：

急骤发展的局灶或全脑功能障碍，持续24h以上（除非被外科手术或死亡所中断），除血管性原因外无其它明显原因。它包括蛛网膜下腔出血，脑内出血或脑缺血性坏死的临床症状与体征的病人。不包括一过性脑缺血和因血液病引起的脑卒中（如白血病、红细胞增多症），脑肿瘤或脑转移肿瘤。因外伤造成的继发性脑卒中也应除外。

该项定义包括了蛛网膜下腔出血，但排除了短暂性脑缺血发作、硬膜下血肿及由感染和肿瘤引起的出血或梗塞，因此用这一定义进行的流行病学研究在一定程度上会低估脑卒中带来的社会负担。

脑卒中亚型的诊断标准和分类尚未标准化。不同研究采用的标准不尽相同。区别出血性和梗塞性（缺血性）脑卒中现在主要依靠计算机断层（CT）及（或）尸检。但在不具条件的地方采用临床诊断方法其预测值也很高。

【死亡率】

在40～69岁人群中脑卒中年龄标准化死亡率相差较大。高和低之间相差可达10倍以上。如保加利亚男性和女性脑卒中死亡率分别为240/10万及140/10万。在工业化国家脑卒中死亡占人口全死因的10%～12%，其中88%的死亡发生在65岁以上人群。近数十年来在工业化国家脑卒中死亡率发生明显下降，尤其是自1970年以来年平均下降率为7%，其中日本下降最快。在美国这种下降开始于上世纪末和本世纪初。自1970年以来平均下降率为5%。与此相反，在一些东欧国家（如匈牙利、保加利亚和前捷克斯洛伐克）过去20年中脑卒中死亡率有所上升。目前对这些趋势尚不能作出合理的解释。危险因素水平的变化可能是重要原因。表12-3-3为WHO发表的部分工业化国家的脑卒中死亡率。

【发病率】

现在认为一项设计良好的脑卒中发病率研究应符合以下几项要求：①采用WHO的诊断定义；②人群足够大且具有代表性；③采用前瞻性的研究策略；及④采用详细的识别病例的方法并能检出在院外治疗的非致死病例和发病后很快死亡的病例。1987年曾对全世界66项脑卒中发病率研究进行分析，其中只有9项符合上述四条标准。

严格地讲脑卒中发病率是指首次发病（即既往无脑卒中病史）。脑卒中发病率与年龄呈正指数相关。30～50岁平均发病率为30/10万人口，80～100岁为3000/10万人口。因此在进行研究间的比较时一定要采用年龄标化率。图12-3-1为80年代四项研究的人群脑卒中年龄标化发病率（根据欧洲人口调整）。在55～64岁年龄组发病率最低的是美国（20/10万人口），最高为瑞典Soderhamn（32/10万人口）。85岁以上组最低的是美国明尼苏达的Rochester（184/10万人口），最高仍为瑞典的Soder-

表12-3-3 工业化国家35个地区脑血管病年龄标化死亡率（1/100 000）
（30～69岁，1985年）

国家	男性	国家	女性
保加利亚	182	保加利亚	114
匈牙利	170	苏联	112
苏联	167	匈牙利	97
捷克斯洛伐克	130	罗马尼亚	95
罗马尼亚	126	捷克斯洛伐克	75
葡萄牙	120	南斯拉夫	74
南斯拉夫	107	葡萄牙	74
卢森堡	82	苏格兰	57
日本	79	北爱尔兰(英国)	50
芬兰	74	波兰	47
苏格兰(英国)	73	日本	45
波兰	72	希腊	44
奥地利	66	爱尔兰	44
意大利	63	芬兰	43
北爱尔兰(英国)	62	卢森堡	43
希腊	60	英格兰及威尔士(英国)	40
西班牙	58	以色列	39
马耳他	56	意大利	38
爱尔兰	53	新西兰	38
英格兰及威尔士(英国)	52	奥地利	36
德意志联邦	50	西班牙	35
比利时	48	澳大利亚	33
以色列	46	比利时	31
新西兰	46	德意志联邦	29
法国	45	丹麦	29
澳大利亚	44	东德	28
丹麦	41	马耳他	27
东德	41	美国	26
挪威	40	挪威	26
瑞典	36	荷兰	24
荷兰	35	瑞典	23
美国	34	加拿大	21
冰岛	30	冰岛	21
加拿大	29	法国	21
瑞士	28	瑞士	16

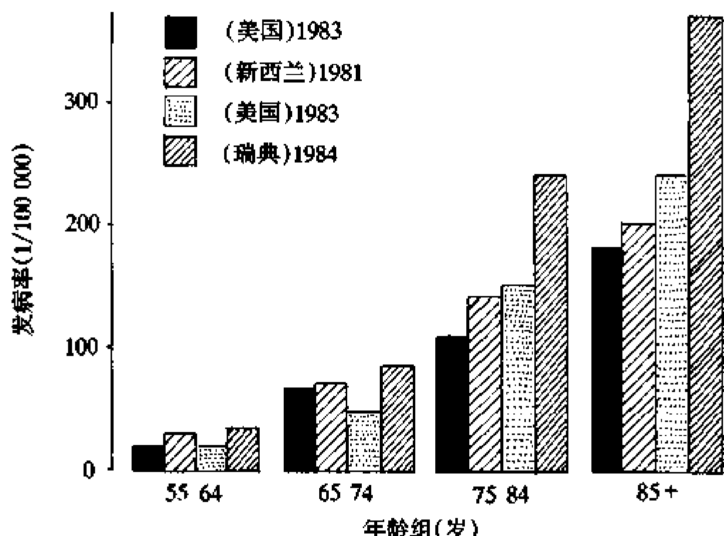


图 12-3-1　几项研究的脑卒中平均年龄发病率

hamn(397/10 万人口)。

累积发病率是根据年龄发病率采用寿命表方法计算的一项指标,用于估计某人一生中患某病的危险。脑卒中累积发病率用于估计某人一生中患脑卒中的危险(假定无其它竞争性危险)。一个 45 岁的人在今后 20 年中发生脑卒中的危险较低(累积发病率为 1/30),但在今后 40 年中发生脑卒中的危险很高(累积发病率男性为 1/4,女性为 1/5)。

【病死率】

大多数比较性研究中采用的病死率是指首次发作病例的病死率。病死率与多种因素(如发病年龄、病人的健康状况及医疗服务水平等)有关。发病后一个月内病死率约为 17%~34%,平均 24%。脑卒中患者与同年龄同性别的一般人群相比,预后明显差。这主要是由于脑卒中发病后早期病死率较高之故。图 12-3-2 为新西兰奥克兰地区一般人群和脑卒中人群 8 年存活率的比较。可以看到发病时年龄越大,与同龄人相比预后越差。45~54 岁组脑卒中患者 8 年存活率约为正常相应年龄人群的 1/2,65~74岁组为 1/3。

【发病率和病死率趋势】

目前国际上有四项人群队列研究提供了比较可靠的脑卒中发病率和病死率趋势资料。美国明尼苏达 Rochester 地区观察到 1975~1979 年与 1945~1949 年间相比脑卒中发病率下降了 54%,其中 85 岁以上人群下降更明显,但 1980~1984 年间又有所上升。这主要是由于 CT 广泛应用后对轻型脑卒中检出率增加所致,此外人们对脑卒中的知识增加也是一个原因。瑞典 Soderhamn 研究报告女性脑卒中 1983~1985 年间比 1975~1978 年间增加了 38%。而日本 Hisayama 地区观察到 1972~1976 年间比 1961~1966 年间脑出血减少 29%,脑梗塞降低了 34%。芬兰东部二个省对 35~59 岁随机样本人群进行 8 年前瞻性研究观察到五年(1972~1977 年)发病率下降了 1/3。

脑卒中病死率变化趋势的研究不多。美国明尼苏达 Rochester 地区观察到 1980~1984 年间与 1945~1949 年间相比脑卒中发病后 30 天内病死率从 33%下降到 17%(下降率为 50%)。瑞典 Soderhamn 地区 1983~1987 年间与 1975~1978 年间相比 30 天内病死率无差异,但三年存活率男性增加 15.4%,女性增加 5.5%。此外还观察到长期存活的改进多数发生在发病后 2~6 个月期间,改进的原因主要是致死性并发症的减少而不是复发危险的减少。

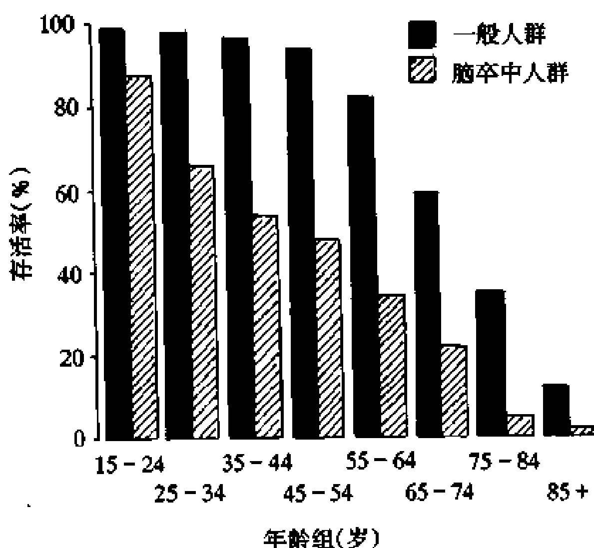


图 12-3-2　奥克兰地区脑卒中 8 年(1981~1989)存活率(与一般人群相比)

【脑卒中引起的负担】

许多研究指出脑卒中给社会和家庭带来沉重的负担。例如在一个脑卒中首次发病率为 125/10 万的一百万人口的人群中,每年约有 1250 人发生首次脑卒中。此外还有约 359 人复发脑卒中,总计有 1600 例次脑卒中事件。其中约 720 人在发病后半年内死亡,880 人存活半年以上,其中有 1/3 的人(多为高龄患者)有各种功能障碍而生活不能自理。

脑卒中急性期住院治疗的费用很高,存活者往

往需要长期治疗和生活上的照顾。这些负担主要落在家庭成员身上，或由社会公益设施（如养老院）来承担。估计脑卒中造成的负担的最好的指标是患病率，但很难准确地估计。25岁以上的一般人群中脑卒中患病率约为500～800/10万。

四、心血管病的危险因素

现代医学对于心血管病的发病机制，尤其是动脉粥样斑块形成的机制已有深入的了解。心血管病从开始形成到发病，其中经过一系列病理生理及形态变化。在这一进展过程中有许多内在和外来的因素可以影响（加快或减慢）这一过程的进展。我们称这些能加快心血管病进展的因素为危险因素，能减缓心血管病形成的因素为保护因素。缺少保护作用也可以看成是一种危险因素。动脉粥样硬化形成是心血管病的主要病理基础。研究心血管病危险因素对了解发病机制及预防有很大意义。以下就动脉粥样硬化形成的影响因素为例阐述心血管病的危险因素。

近半个世纪大量研究结果指出最重要的危险因素是高血脂、高血压和吸烟。其次重要的是肥胖、缺乏体力活动、糖尿病以及精神压力。以下简述流行病学对上述几种重要危险因素的研究结果。

【高血脂】

现已肯定总胆固醇及其主要载体——低密度脂蛋白（LDL）是重要的危险因素。动脉粥样硬化形成与总胆固醇及LDL胆固醇水平呈正比。前瞻性研究指出，血浆平均胆固醇水平在4.67mmol/dl（180mg/dl）以上的人群，胆固醇每增加1%，则冠心病事件增加2%；反过来，血浆平均胆固醇浓度降低1%，则相应的冠心病事件减低2%。（即所谓的2∶1关系）。美国血脂研究诊所（LRC）研究明确观察到血浆高密度脂蛋白（HDL）胆固醇水平与心血管病死亡率呈反比。该项研究包括了北美10个社区共8825名中年男性。10年随访结果发现在基线调查时HDL低的人冠心病死亡的危险明显增加。美国弗莱明汉研究观察到HDL胆固醇每增加10mg/L冠心病危险减低50%。现在认为低HDL胆固醇是一项独立的危险因素。

饮食结构和饮食习惯对血浆胆固醇水平有重要影响。LDL胆固醇主要来源于从食物中摄入的饱和脂肪。动物研究（包括灵长类研究）及人类代谢病的研究都定量地证明食物中的饱和脂肪酸对血浆总胆固醇和LDL胆固醇的影响大于任何已知的食物脂类。研究还发现某些植物油中含有的ω-6多不饱和脂肪酸有降低血胆固醇水平作用。

HDL胆固醇具有保护作用，被称为血脂“清道夫”。食物中脂肪及胆固醇含量不但与血浆总胆固醇量呈正比，也与HDL胆固醇水平呈正比。饮食中饱和脂肪酸很少的人或素食者的血浆总胆固醇和LDL胆固醇很低，他们的HDL胆固醇也很低。这一现象说明血浆LDL胆固醇和HDL胆固醇对于动脉硬化的影响是相互独立的，也说明采用饮食控制减少饱和脂肪酸摄入的同时也导致HDL胆固醇水平下降。因此需采用其它措施来提高HDL胆固醇水平。流行病学研究发现血浆HDL胆固醇水平与体力活动量和体力健康（fitness）水平呈正比而与吸烟量呈反比。

近年来不少研究的目的是探索人群理想的胆固醇水平。几项大的造影试验观察到胆固醇水平在150mg/dl以下的人无明显动脉粥样硬化病灶。在胆固醇水平为150mg/dl左右时冠心病发病率很低。此外还观察到日本和波多黎各人群胆固醇水平为160mg/dl，此时血压和吸烟对于冠心病的预测作用不明显。这一结果说明减低血浆胆固醇可以减少其它危险因素的作用强度，这在心血管病防治中有实际意义。

图12-3-3为西欧一项大人群研究结果，显示血浆总胆固醇、LDL胆固醇与动脉斑块形成、冠心病危险及首次发生心肌梗死时年龄的关系。该项研究将胆固醇水平分成四个区：保护区（178mg/dl以下）、可能区（172～240mg/dl）、促发区（225～290mg/dl）及高危区（275mg/dl以上）。各区之间有一定程度的重叠。结果显示胆固醇水平在保护区内时动脉粥样硬化发生明显延迟，其它危险因素的作用强度减弱；在可能区范围时无明显斑块形成，但会促使已有的冠心病进展（特别是存在其它危险因素时）；在促发区范围时能明显增加冠心病危险。该项研究还证明当人群胆固醇水平从＜250mg/dl升高至＞300mg/dl时首发心肌梗死的平均年龄提前6～10年。各国长寿人研究一致发现长寿人的LDL胆固醇水平在“保护”或“可能”范围内。美国弗莱明汉近30年资料分析发现长寿人的血脂水平较低。

【高血压】

高血压本身是一种重要心血管病，它同时又是动脉硬化的危险因素。血压升高而未得到控制会导致靶器官损伤，最常见的是充血性心力衰竭、肾功能衰竭、脑卒中及冠心病。许多研究证明收缩压和舒张压是心血管患病及引起过早死亡的独立危险因素。即使是轻度血压升高也会增加心血管患病及过

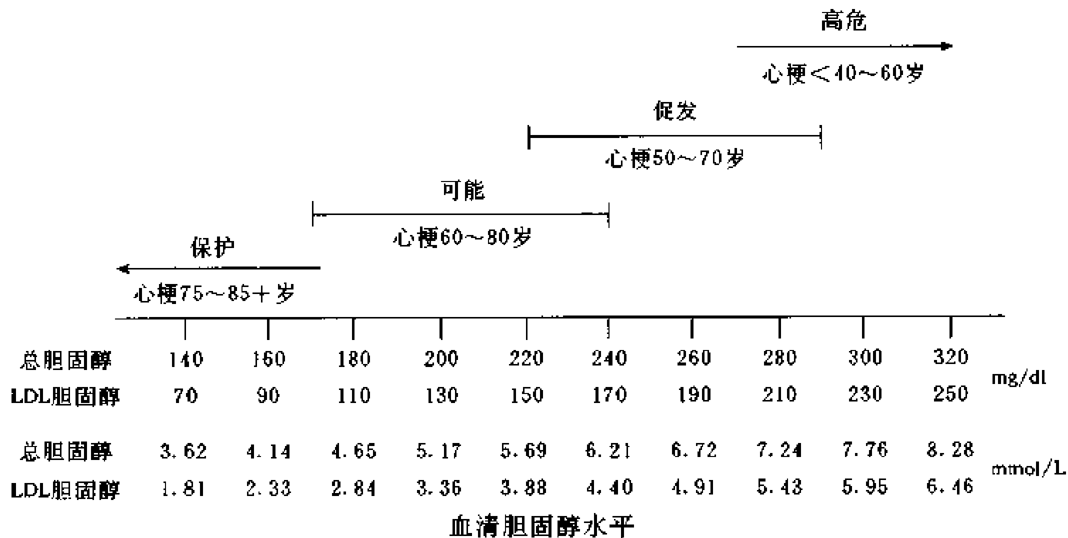


图 12-3-3 不同胆固醇水平与动脉硬化及冠心病的关系

早死亡。高血压对心血管系统危害的主要机制是引起动脉壁损伤，由此启动一系列病理生理变化，最终导致粥样斑块形成。

流行病学研究结果认为虽然高血压引起心血管病的相对危险度与血压水平呈正比，但归因危险度这一流行病学指标能更直观地反映高血压对人群的危害程度。美国多危险因素干预试验（MRFIT）随访 360 000 名男性（35～57 岁），结果显示基线舒张压升高 0.67kPa（5mmHg），6 年后患冠心病的相对危险度增加 21%。但同样情况下计算的归因危险度为 35%（即因高血压引起的冠心病超出死亡占所有冠心病死亡的 35%）。流行病学观察到的另一重要结果是轻度高血压（如 DBP 为 12kPa～13.9kPa，90～104mmHg）的归因危险度最高。这是因为在人群中在这一层次的高血压患者人数最多（一般占高血压总人数的 50%～70%）。因此即使人群中舒张压高于 13.3kPa（100mmHg）的患者都能得到控制，则仍有约 45%的轻度高血压患者会死于高血压引起的疾病。

流行病学研究证明高血压与其它危险因素（如吸烟、高血脂、糖耐量降低）等有协同作用。这种协同作用不是简单相加，而是相乘作用，即呈倍数增长。

【吸烟】

目前全世界每年有 250 万名的过早死亡是由于使用烟草引起。烟草的烟雾中含有 4000 种以上的化学物质，其中有一部分是致癌的或有毒的或致基因突变的。有些还有药物活性。吸烟对心血管系统的危害主要是：①它是冠心病的主要危险因素之一；②它是脑血管病的危险因素之一；③它增加动脉硬化性动脉瘤患者的死亡率；④它是外周血管动脉硬化的主要原因之一。

Hammond 和 Horn 于 1958 年首先报道 187783 名男性吸烟者的死亡率高于非吸烟者 68%。在这些超出的死亡中冠心病死亡占 52%。此后大量流行病学、病理学、动物实验和临床研究一致证实吸烟是冠心病的主要危险因素之一。

研究认为吸烟是独立于高血压和高血脂的一种危险因素。吸烟、高血压和高血脂三种危险因素引起冠心病的关系是：二种危险因素同时存在时危险增加 4 倍，三种同时存在时危险增加 8 倍。吸烟还导致 HDL/LDL 比值降低。吸烟的高血压患者易发展成恶性高血压，且较不吸烟者更容易死于高血压并发症。吸烟和其它危险因素（如糖尿病、服用避孕药等）也有协同作用。

流行病学研究还证明，健康男女二性吸烟者如停止吸烟则心血管病危险降低，而且停止吸烟时间越长，危险越低。吸烟的心血管病患者停止吸烟后不但可以降低严重心血管并发症的危险，还降低了患其他疾病（如癌症）或死于其他疾病的机会。

【肥胖】

肥胖是指身体脂肪（体脂）过多。肥胖的本质很复杂，不同文化背景对“身体胖”有不同看法，不能笼统地将肥胖视为一种不良的体态。医学上认为肥胖是一种病态是基于肥胖人的患病和死于疾病的危险较非肥胖人为高这一事实。最常用的间接测量体脂的方法为：

1. 身体质量指数（BMI）估测　即测定体重和身高之间的相对比例。最常用的 BMI 指数是体重（kg）/［身高（m）］^{2}。这是目前认为最简单易行而且

较准确的估测体脂方法，也是流行病学研究中最常用的指标。BMI的正常范围是根据患病危险确定的，正常范围为20～25。BMI>35被认为是“高危险”，BMI>40为“非常高危险”。流行病学中常把BMI>25称为“超重”，>30为“肥胖”。

2. 身体周径测量 此方法最简便易行，且无创伤。虽然它可用来估计体脂含量，但可靠性较差。它的最大的用途是测定体脂的分布类型。最常用的身体周径是腰围和臀围。

目前尚无一种完全精确有效的间接体脂测定方法。临床和流行病工作中最好的方法是将体质指数和身体周径测量结合起来。

流行病学研究显示超重和肥胖的现患率在不同国家和不同种族间不相同，并随年龄增加而增加。现已证明严重的肥胖会缩短寿命，但中等度和轻度肥胖对死亡率的影响仍有争论，因为各国研究的结果不太一致。Bray分析了几项大规模前瞻研究后发现BMI与死亡率之间是J型或U型相关(图12-3-4)BMI在20～22时死亡率最低；25～30之间死亡率逐渐增加；>40时死亡率上升很快(高死亡危险)。死亡统计显示BMI低于平均值的人的死因多为消化和呼吸系统疾病而高BMI死亡原因多是心血管病和糖尿病。

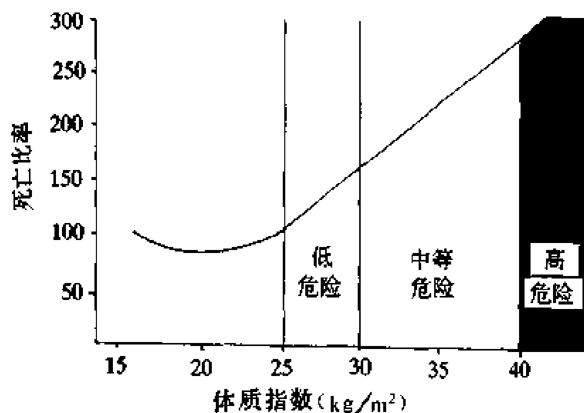


图12-3-4 体质指数与死亡危险的关系

近年在肥胖和心血管病危险关系研究的重要结果是身体脂肪分布类型与心血管病危险性有密切关系。1956年Vague提出分布在不同部位的体脂的代谢功能不同，故其预后意义也不同。他提出二种主要肥胖(脂肪分布)类型，即所谓“雄性”(上身)肥胖和“雌性”(下身)肥胖。并认为雄性肥胖(多见于男性)与痛风、心脏病和糖尿病危险呈正相关。早期关于脂肪分布的研究主要采用皮肤皱褶测定法，近年来认为身体周径测量比皮肤皱褶更有意义。最有意义的周径测定指标是腰围/臀围比值(WHR)。研究发现WHR与腹腔内脏脂肪含量高度相关。有关脂肪分布研究的主要发现为：

1. 中年男性中WHR升高与心肌梗死、脑卒中及过早死亡正相关；

2. 体重并不重，但脂肪集中在腹部的男性危险性最高；

3. 绝经期前女性中WHR是较BMI更强的心肌梗死、心绞痛和过早死亡的独立危险因素；

4. 腹部脂肪含量与血浆高甘油三酯、低HDL胆固醇及低血浆脂蛋白相关；

5. 中年肥胖女性WHR升高与纤维蛋白原活性减低相关，在同时合并有高胰岛素血症和胰岛素抵抗时相关更显著。

关于脂肪分布与心血管病关系的机制的研究现集中在门静脉对于腹腔内组织引流的动力学。研究发现肥胖人从内脏脂肪储存中释放游离脂肪酸(FFA)的倾向性增大。释放入门脉循环中的FFA会引起与脂肪合成、分泌及糖原生成有关的某些代谢反应。FFA升高也会抑制肝脏对于胰岛素的利用(表现为胰岛素抵抗)。

肥胖的控制是临床和流行病学研究的重要内容。虽然已取得了一些成效，但还没有一种非常有效的单一的方法。综合方法比单一方法更为有效，但难度更大，不易坚持，常常导致前功尽弃。实践证明肥胖的预防要比治疗容易得多，特别是从青少年甚至幼儿时期开始进行预防非常重要。

五、心血管病人群防治

医学研究的最终目的是防治疾病。大量事实证明在人群中开展积极主动的防治工作比在医院里等待病人上门诊治更为有效。一味追求建设大医院，添置高新设备，忽略在人群中采用简单易行的有效防治措施是不可取的，这在心血管病防治工作中已得到充分证明。心血管病潜伏期长，症状不明显。许多症状不显(实际上病变已相当严重)的病人不去医院就诊，乃至一旦发病诊治已相当困难。流行病学研究证明开展人群早期预防是减低心血管病发病率和死亡率的根本措施。以下就高血压和高血脂人群防治工作为例对心血管病人群防治工作的成效及存在的问题进行阐述。

【高血压的人群防治】

70年代美国退伍军人管理所协作组研究明确地证明了抗高血压药物降低心血管发病的作用。在此之后美国的高血压检出和随诊计划(HDFP)，英国的医学研究理事会试验(MRC)及澳大利亚轻度

高血压治疗试验都证明了高血压药物治疗的有效性。其中HDFP是一项规模最大的人群随机化研究。该项研究按照严格的研究方案在14个人群中进行。经过两次筛查，有11237人舒张压≥12kPa(90mmHg)，其中10940人符合研究标准，被随机分配到阶梯治疗组(SC组)(5485人)及转诊组(RC组)(5455人)。RC组转诊到当地医疗单位诊治而SC组在HDFP诊所进行标准的阶梯药物治疗。随访5年，结果显示，在控制其他危险因素后阶梯治疗组的死亡率低于转诊组，有统计学显著意义。阶梯治疗组其它心血管事件发生率也低于转诊组。

【高血脂干预试验】

国际上最有影响的高血脂干预试验是挪威奥斯陆研究。该研究的主要干预措施是对男性高血脂症患者进行忠告，劝其避免高脂食品和停止吸烟。随访结果显示，干预组与对照组相比冠心病发病率下降50%，血清胆固醇下降10%。

近年Ornish等在一项改变生活方式的干预研究中采用较严格的生活方式干预措施(总热量摄入中脂肪量<10%以及轻度体力活动、减轻精神压力和停止吸烟)，1年后干预组总胆固醇下降24%，LDL胆固醇下降37%。与此同时冠状动脉粥样斑块出现消退迹象(经冠脉造影定量分析证明)。

过去大多数采用降脂药物进行的干预也都取得了明显的效果。但所有这些药物干预都未见有总死亡率的明显下降。WHO在欧洲进行的祛脂乙酯人群干预研究中总死亡率在干预组中反而上升。据分析是由于降脂药物毒副作用所致。因此在进行降脂干预药物试验中应特别注意药物的毒副作用。

(吴兆苏)

参考文献

1. Wu YK, Lu CQ, Gao RQ, et al. Nationwide hypertension screening in China during 1979～1980. Chinese Med J, 1982, 95(2):101～108
2. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Br Med J, 1988, 297:319～28
3. World Health Organization. Proposal for the multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease and protocol (MONICA project). Cardiovascular Disease Unit. Geneva, 1982
4. Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. World Health Statistics Quarterly, 1988, 41(3/4):155～178
5. WHO MONICA project. Myocardial infarction and coronary death in the World Health Organization MONICA project. Circulation, 1994, 90:583～612
6. Bonita B. Stroke epidemiology. Lancet, 1983, 339:341～4
7. Schettler G, Nussel E, Buchholz L. Epidemiological research in Western Europe. Atherosclerosis Rev, 1978, 3:201～11
8. Stamler J, Newton JD, Wenworth DN. Blood pressure and risk of fatal coronary heart disease. Hypertension, 1989, 13(suppl Ⅰ):2～12
9. Hammond EC, Horn D. Smoking and death rate-report on forty four months of follow up of 187,783 men. Ⅰ. Total mortality. JAMA, 1958, 166:1159～72
10. Bray GA. Overweight is risking fate. definition, classification, prevalence, and risks. Ann NY Acad Sci, 1987, 499:14～28
11. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determing predisposition of diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Ann J Clin Nutr, 1956, 4:20～34
12. Rebuffe Serive M, Anderson B, Dlbe L, Bjorntor P. Metabolism of adipose tissue in intrabdominal deposits in severely obese men and women. Metabolism, 1990, 39:1021～5
13. Hypertension Detection and Follow Up Program (HDFP) Cooperative Group. Five-year finding of the HDFP; Ⅰ. Reduction in mortality in persons with high blood pressure, including mild hypertension. JAMA, 1979, 242:2562～71
14. Ornish d, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. Lancet, 1990, 336:129～33

第四章 心力衰竭

第一节 正常心肌的结构与收缩、舒张功能

一、心肌的结构

心肌是一种横纹肌，它的基本单位是心肌细胞。每个心肌细胞主要由细胞核及众多的肌原纤维组成，在细胞浆内还有膜性结构的肌浆网和线粒体。肌原纤维可分支并通过闰盘和另一些细胞的肌原纤维相连接，交叉重叠形成一个综合体。

肌原纤维是由众多的横向排列的肌小节所组成，每一个小节可以清楚地分为较暗的A带和较明亮的I带。A带居于肌小节的中央部，主要由粗肌丝系统即肌凝蛋白(myocin)和伸入A带的细肌丝即肌动蛋白(actin)所组成。肌凝蛋白固定在中央的M点上，肌动蛋白呈六角形环绕着肌凝蛋白，并固定在Z点上(图12-4-1)。A带的长度约为1.5μm亦即肌凝蛋白肌丝的长度。肌动蛋白肌丝的长度约为1.0μm。肌小节的解剖结构，允许肌动蛋白肌丝向中央M点滑动，这样两侧的Z点向中央靠近，肌小节缩短，这就是心肌细胞处于收缩状态。相反，肌动蛋白肌丝可向远离M点的方向滑行，Z点距M点较远，肌小节伸长亦即心肌细胞呈舒张状态。

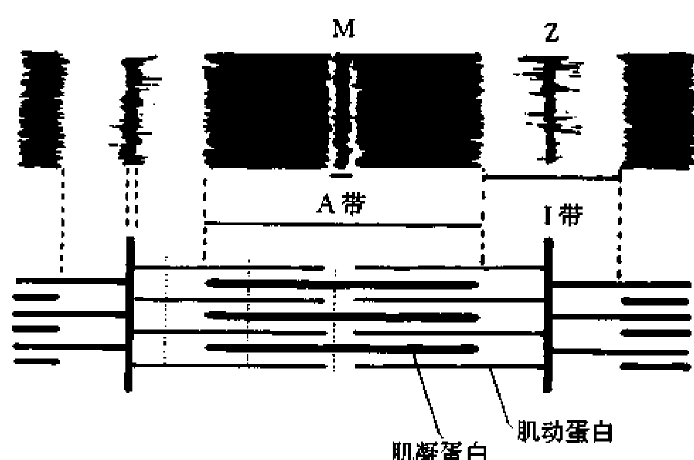


图12-4-1 肌小节的结构示意图
A带由肌凝蛋白及部分肌动蛋白组成，长约1.5μm I带由肌动蛋白组成，心肌收缩时I带向M点移动，插入A带

二、心肌的收缩功能

(一)心肌细胞的收缩和舒张过程

心肌的收缩是通过它的基本单位心肌细胞的收缩来完成的，而后者又是通过细胞纤维中的肌小节的缩短而达到的。肌小节在心肌纤维收缩时，肌动蛋白与肌凝蛋白相联接并向肌小节中央滑动，从而使肌小节缩短。这由一系列的电离子活动和机械活动，称为电-机械偶联来完成的。

在机械性收缩以前心肌细胞先有电离子的活动(详见本篇第五章Ⅰ．心电生理学)。简要的是：心肌细胞接受兴奋后，细胞膜上的钠通道开放，Na^+由高浓度的细胞外液流向细胞内，使跨膜电位由静息状态的－90mV迅速提高至0mV以上，当电位升高至－40mV时即启动了电压依赖性的钙离子通道，钙离子流入细胞内并且促使肌浆网内的Ca^{2+}释放。细胞内大量的游离的Ca^{2+}启动了心肌纤维的机械性收缩。

心肌纤维的缩短是由于肌小节的肌动蛋白与肌凝蛋白接合并向肌小节的中央滑动，使肌小节缩短而形成。肌凝蛋白的重链是双股螺旋形的结构，它的一端是突起状的“横桥”，横桥的作用极似船上的桨。在肌动蛋白上有结构复杂的肌钙蛋白复合体，包括肌钙蛋白C、I、T，(图12-4-2)。在肌钙蛋白C上有Ca^{2+}结合的位点，Ca^{2+}与肌钙蛋白C结合即启动肌钙蛋白复合体，使其在肌动蛋白上移位，暴露出后者与横桥的结合部，肌凝蛋白的横桥遂与肌动蛋白结合，好象船上的桨已插入水中，此时横桥上的ATP即转化为ADP，释放出能量供给横桥产生弯曲运动，使肌动蛋白滑向肌小节的中央。完成一次滑动后，横桥与肌动蛋白脱离，ADP补充能量再转化为ATP，横桥伸直并再次与肌动蛋白新的结合部连接，启动另一次滑动，直至完成全部收缩过程(图12-4-2)。

心肌的舒张也是先由离子运转开始，主要由钠-钾泵将细胞内Na^+泵出细胞外、和细胞外K^+泵入细胞内恢复到静息状态时细胞内外的Na^+和K^+的离子梯度，以

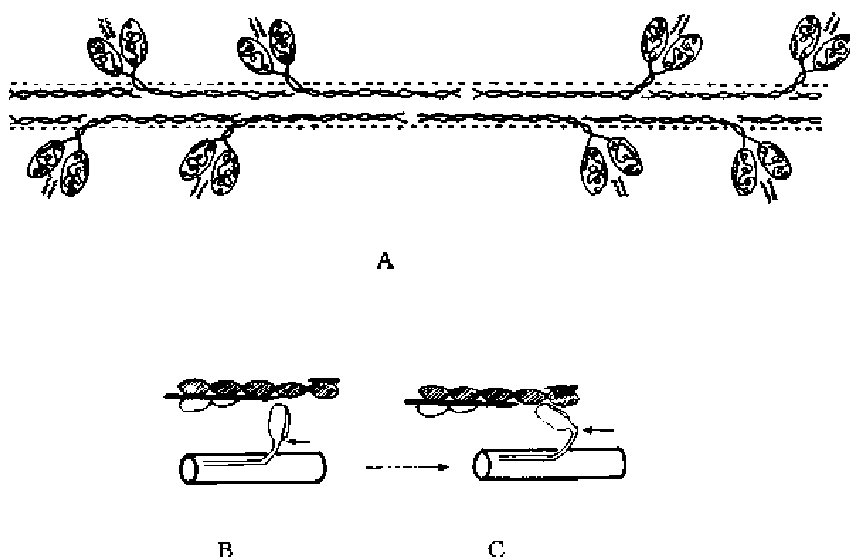


图 12-4-2 心肌细胞收缩时，收缩蛋白的相互作用
A. 肌凝蛋白的结构 B. 横桥伸向肌动蛋白 C. 横桥转动使肌动蛋白移位

及部分游离的 Ca^{2+} 由钙泵运转回归到肌质网内，这都是耗能的过程。在恢复钠离子梯度的同时，通过钠-钙交换，使钙离子运转到细胞外。游离的 Ca^{2+} 大量减少，使 Ca^{2+} 脱离肌钙蛋白，肌动蛋白随之也与肌凝蛋白脱离接触，肌小节恢复至兴奋前的长度，即为心肌细胞的舒张状态。

(二)正常心肌组织的收缩功能及其调节

心肌收缩时，肌小节缩短，导致肌纤维缩短并产生张力。心肌纤维缩短的速度与产生的张力呈负相关，将缩短速度与张力的关系绘成曲线即为缩短速度-张力曲线(图 12-4-3)。影响该曲线的因素有二：心肌纤维的长度，即初长和心肌的收缩状态，即收缩性。

正常的心肌纤维在一定范围内给予不同的负荷使其初长增大时，产生的张力也增强，与初长成正比(图 12-4-3)。从图中可以见到初长的改变并不影响其最大缩短速度，随初长的增加，曲线向右移，产生的最大张力也增加。

在心肌纤维的长度保持不变时，改变心肌的内在的收缩性可以使曲线移位，例如给予某些正性肌力药物如洋地黄时，心肌的收缩性增强，曲线向右移动(图 12-4-4)。而在负性肌力药物如β受体阻断剂的作用下，则曲线向左移动，表示心肌收缩性减弱，所产生最大张力，及同等张力下心肌缩短的速度也减慢。

就一个完整心室而言，其收缩功能常以其泵血功能(心排血量)或心室作功的大小来表示。心室的舒张末期容积(LVEDV)或心室的舒张末期压力

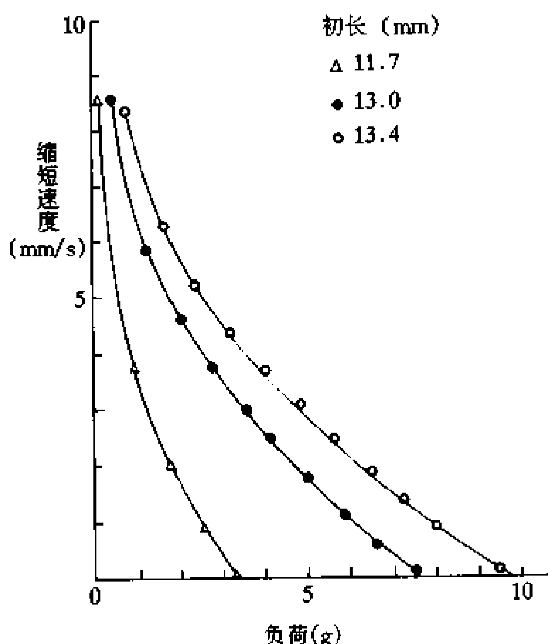


图 12-4-3 心肌缩短速度-张力曲线与初长的关系
图示心肌在不同前负荷下改变初长的缩短速度-张力曲线

(LVEDP)反映心肌纤维的初长，它们和心排血量或心室作功的关系被称为 Frank-Starling 关系(或机制)。决定心排血量大小的因素，主要有三个：

1. 心室的前负荷 指心室在收缩之前(即心室舒张末期)的容积。在血液动力学监测中，由于心室容积不易准确测量，常以心室舒张末压力来表示。前负荷主要反映了心室纤维的初长。心室舒张末容量主要取决于舒张期由静脉系统回流到心室的血

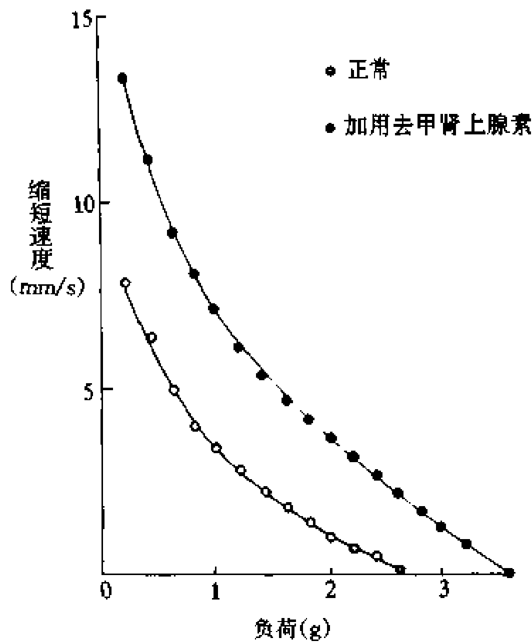


图 12-4-4 心肌收缩性对缩短速度-张力曲线的影响

量,及心室收缩末期存留在心室腔内的血量(LVESV)。影响回流到心室的血量的因素主要有:

(1)血液总量:急性失血,脱水使全身总血量减少,快速大量补液使总血容量增加。

(2)血液在体内的分布:体位是影响血液在全身分布的重要因素之一。在立位时,血液受重力的影响,较多分布在下肢及腹腔内,而在卧位时,则有较多的血液分布在胸腔内。回流到心腔的血液量还受到胸腔压力大小的影响,深吸气时胸腔负压增大,回流到胸腔的血量即增多。心包腔内压力异常增大时,也妨碍血液向心腔的回流。

(3)小静脉的状态及血液回流速度:小静脉又称为"容积血管",它的收缩或舒张程度,直接影响有效的循环血量。在交感神经兴奋时,小静脉收缩,驱使较多的血液流向心腔。在运动时,骨骼肌的收缩挤压静脉,也使较多的血液回流到心室。

(4)心房收缩:心房在正常的窦性心律下,有规律的收缩和舒张,在收缩时心房内压力增高,使心房内的血液流向心室,增加了心室舒张末容积。心房颤动发生时,心房丧失其规律性的收缩性能,不能使心房进一步排空,回到心室的血量则相应减少。

2. 心室的后负荷 指心室在射血时,室壁所产生的张力。按照 Laplace 定律:

$$室壁张力 \propto \frac{心室腔内压力 \times 心室腔半径}{室壁厚度}$$

从上面的公式可以看出,在心腔大小和厚度不改变的情况下,室壁张力与主动脉压力成正比。当周围血管阻力愈大,动脉压力愈高时,室壁张力也愈大,心肌纤维缩短的速度则愈小,而心搏血量也就愈低,按以下公式:

$$心排血量 \propto \frac{心室腔内压力}{周围血管阻力}$$

可以看出心排血量、心腔内压力(心室收缩时亦即动脉收缩压)和周围血管阻力三者成为动态的平衡。

心室的后负荷还受心腔大小和心肌厚度的影响,在动脉压不变的情况下,扩大的心脏较正常的心脏能承受更大的后负荷。在心室容积及动脉压保持不变时,心室肌愈厚,后负荷则愈小。

3. 心室的收缩性 心肌收缩性是指与心室负荷无关的、心肌内在的收缩力,通常以在一定的前负荷下,心肌纤维缩短的最大速度来表示。如图 12-4-4 所示,心肌纤维长度相同而收缩性强时,心肌缩短的速度大,张力-缩短速度曲线右移。收缩性弱时心肌缩短速度小,其产生的收缩力也降低。

收缩性是心肌内在的功能,其强弱取决于收缩期肌浆内 Ca^{2+} 浓度,及肌凝蛋白横桥上端 ATP 酶水解 ATP 产生能量的速度。肌浆内 Ca^{2+} 浓度大时,横桥与肌动蛋白结合的速度快,在充足的能量供应下,横桥的转动力强,使肌动蛋白向中央划行的速度快,肌小节、心肌纤维乃至整个心室肌缩短的速度即增快,产生强的收缩力。交感神经介质及许多正性肌力药物都是通过增加肌浆内 Ca^{2+} 的机制使心肌收缩性增强的。

如以左心室舒张末容积(或左室舒张末压力-LVEDP,反映心肌纤维的初长)为横轴,检测其在不同容积下左室在收缩时所作的功,得出的曲线即为 Frank-Starling 曲线(图 12-4-5)。

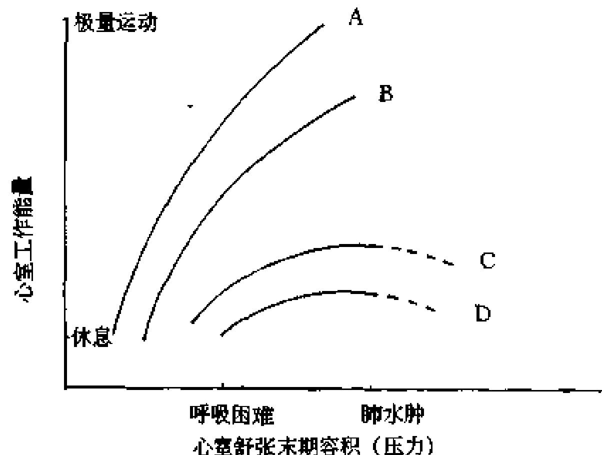


图 12-4-5 Frank-Starling 曲线
A. 正常人+交感神经兴奋剂 B. 正常人 C. 心脏代偿功能不全 D. 充血性心力衰竭

曲线B为正常人在静息状态时的曲线，随着心室舒张末容积的增大，心室最大的做功(一般以心输出量×动脉收缩压来表示)也相应增加。曲线A为正常人运动、神经兴奋时的Frank-Starling曲线，可以看到，在相同的心室容积下，可以做较大的功。曲线C、D则相应是心脏代偿功能减弱以及充血性心力衰竭时的Frank-Starling曲线，在相同的LVEDV状态下，心室做功减弱，乃至很低。

从图12-4-5可以看到Frank-Starling曲线依据心肌收缩性的不同而可以有不同的曲线。曲线左移反映心肌收缩性能增强；曲线右移则显示收缩性减弱。后者是心力衰竭的基础。

Frank-Starling曲线在达到顶点后，从理论上讲曲线可以下降(图12-4-5A中以虚线表示)成为曲线的降支，但实际上当LVEDV接近心室容积的高限时，心室舒张末压迅速上升到3.2～4.0kPa(25～30mmHg)这时已属肺水肿的临界线，心室容量不可能再继续增加。心肌纤维的初长取决于肌小节的长度，正常时肌小节的长度为2.0～2.2μm，在此范围内肌凝蛋白与肌动蛋白相互重叠的幅度较好，有一定数量的横桥在收缩时搭在肌动蛋白上。肌小节由2.0μm延伸到2.2μm即为Frank-Starling曲线顶峰，如过多延伸，两种肌蛋白结合点的数目即下降，心肌收缩力亦即减弱。

心室的前、后负荷和心肌的收缩性以及各自的影响因素构成心室收缩功能及其调节因素复杂的机制。在心脏正常的人，可以适应各种生理的需要、泵出血液供应全身。

三、心肌的舒张功能及其调节

心肌的舒张期大体上可以分为主动舒张期(active relaxation)及被动心室充盈期(diastolic filling)。当心肌完成收缩后，胞浆内的Ca^{2+}迅速转移到细胞外，且部分转入在肌浆网内存储，胞浆内Ca^{2+}浓度迅速的下降使横桥脱离肌动蛋白，后者向两侧滑动，心肌纤维延长，即为主动的舒张。此时心室腔内压力迅速下降，在房室瓣尚未开启前即为等容舒张期。主动舒张期的主要环节是肌浆内Ca^{2+}浓度是否能迅速降低及横桥是否能快速地与肌动蛋白离解。影响心肌舒张速度的因素主要有：①ATP能量不足，因Ca^{2+}的移出细胞外及重新被肌浆网摄入，均需能量供应。②Ca^{2+}的超负荷，使移去Ca^{2+}的时间延长，耗能过大。

在房室瓣开放以后，心室进入被动的充盈期。这一时期的功能状态主要表现在心室顺应性上，亦即心室在单位压力的变化下，心室容积的变化(dv/dt)。图12-4-6示心室顺应性变化的曲线，曲线A为正常的压力-容积关系，曲线B为顺应性降低，需要更大的压力才能使心室腔获得足够的充盈，也意味着心室舒张末压的升高。曲线C是顺应性增大，多出现在已扩大的心室。在病理状态下的调节因素见本章第二节。

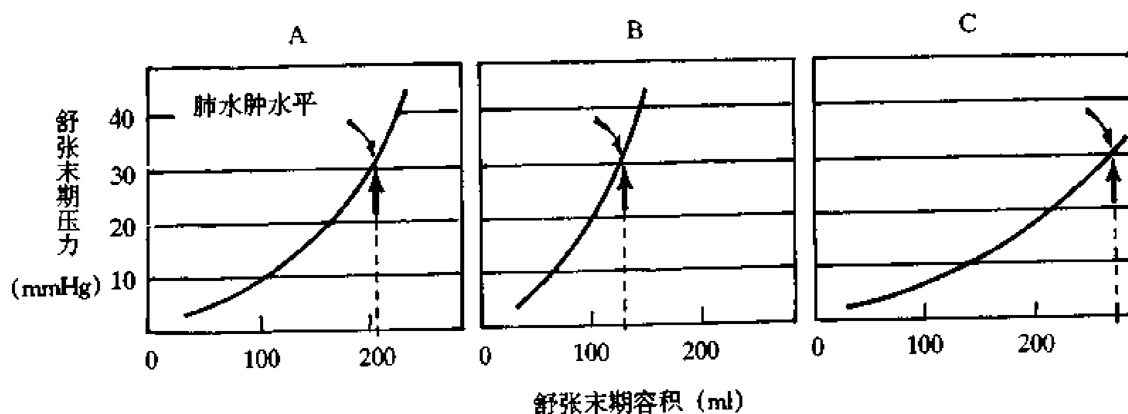


图12-4-6 心室顺应性的变化

A. 正常心肌 B. 心肌肥厚顺应性降低 C. 心室扩大顺应性增大 1mmHg = 133.322Pa

第二节 心力衰竭的病理生理

什么是心力衰竭？从病理生理角度来看，Braunwald所提出的定义仍是比较适用的，它称："心力衰竭是心功能异常的一种状态，这时心排血量不能满足机体代谢的需要，或仅当心室充盈压异常升高时，才能满足其需要。"

心排血量不足是绝大多数心脏病——缺血性心脏病、高血压性心脏病、心瓣膜病、先天性心脏病、扩张型心肌病等，进入心力衰竭时所共有的。有一组病人表现为舒张期心功能不全，心排血量仍

正常，但是心室充盈压却异常升高，因此，上述对心力衰竭的定义仍然适用。

“心力衰竭”这一名词在临床上应用时应当理解，它是指心脏功能不全，在其较早期临床并无阻性充血的症状和体征。我们临床上习用的“心力衰竭（心衰）”（congestive heart failure）是指已有充血表现者，是心功能不全的失代偿期，亦即：“充血性心力衰竭”。

一、心功能不全的适应机制

心功能不全常表现为心脏收缩功能减弱，心排血量不足，为了适应这种状态，机体发生多种代偿机制。主要的有：

（一）Frank-Starling 机制

这种机制是增加心脏的前负荷，使心室的舒张末期容积增加，从而提高心脏的排血量及做功。心室舒张末容量增加的主要因素有：①总血容量增加。在心功能不全时，肾血流量相应减少，肾排钠减少，水-钠的潴留使总的血容量增加。另外，心衰时肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAS）被激活，也使钠潴留。②心衰时交感神经兴奋性升高增强了小血管的紧张度，小静脉的容积缩小，增加回流到心脏的血量。③心室排血功能障碍使收缩后剩余在心室内的血量增加。

通过 Frank-Starling 机制，心室舒张末容积增加，意味着心室扩张，同时 LVEDP 也相应地增高，影响到左房压、肺静脉及肺毛细血管压增高。待后者达到一定高度时即出现肺阻性充血的临床表现。

（二）心肌肥厚

在心脏后负荷过高时（如高血压），心肌肥厚可以作为主要的适应机制出现，而并无明显地心室扩大。然而，在心室扩大的同时却都有一定程度的心室肥厚参加进来做为适应机制之一。在心肌肥厚时心肌细胞数并不增多，但是作为收缩功能主要的执行者心肌纤维却增加了，心肌细胞变得粗大，其横截面增粗。与之同时，细胞核体积也增大，线粒体，作为供给能源的物体，也增大，数量也有一定程度的增多。然而，在中或重等程度肥大的心肌，线粒体数量的增加常落后于心肌纤维数与量的增长，意味着总体上能源的不足。长期的能源不足，加以心肌负荷的持续增加，将促使心肌细胞坏死。

心肌出现代偿性肥厚之后，显而易见的是，它的收缩力加强了，可以克服较前更大的循环阻力和后负荷而维持其排血量不变，并在相当长的时期内，保持其心室做功的能力接近于正常心脏。然而，这种适应并不能说明其心脏的功能是正常的，从肥厚心室的心室舒张末容积及舒张末压力的曲线来看（图 12-4-6），在同等的舒张末容量下，心肌肥厚者的 LVEDP 高于心肌无肥厚者，亦即心肌肥厚者的心肌顺应性较差，舒张功能降低。前面曾提到心室收缩时，按 Laplace 定律，室壁的张力与心肌肥厚的程度呈反比，因此，肥厚的心肌，可使心室壁的张力降低，相应的心肌耗氧量也减少，对于心衰的心脏虽有其有益的一面，但总的权衡，长期来看，其弊仍大于利。

（三）神经-体液机制

1．交感神经兴奋性增强　心脏排血量的不足及左房内压力增高，都通过神经反射使交感神经的兴奋性增强。大量的临床资料表明，心衰病人血浆中去甲肾上腺素（NE）的水平升高，且升高的程度与心衰的轻重呈正相关。NE 的升高，对心脏和循环可出现以下影响：

（1）作用于心肌 β_1 肾上腺能受体，激活腺苷环化酶（cAMP）系统，促进 Ca^{2+} 向心肌细胞内流动，增强心肌的收缩性，提高心搏排血量。NE 使心率增快，也是提高心排血量的代偿机制之一。

（2）通过对外周血管舒、缩功能的调节，引起血液在机体内的重新分布，有利于保证心衰时对重要脏器的血液供应。最重要的脏器是心脏和脑，在心衰时，通过神经反射作用，减少皮肤、肌肉、胃肠、肝等内脏的血流量来保证重要脏器的供血。在严重心衰的病人，肾血流量也明显降低，而冠状动脉及脑动脉的血流量，仍相对地保持着与非心衰病人相近的水平。

（3）NE 的增高虽有适应的意义，但是，它使周围血管收缩，增加血管阻力及后负荷；直接地以及由于心率的增快，使心肌耗氧量增加。这些不利之处，在慢性充血性心衰病人，表现得尤为突出。

2．肾素-血管紧张素系统（RAS）被激活　心衰后，心排血量减低，肾血流量也随之减低，入球动脉压降低，引起肾素的分泌增加。另外，交感神经兴奋，血中儿茶酚胺物质的增多也刺激肾小球旁器增加肾素的分泌。RAS 系统被激活后，对循环系统的重要影响是：

（1）由于血管紧张素Ⅱ是强力的血管收缩物质，使血管收缩，维持血压，同时也协同交感神经及其介质，调节血液的重新分布，保证心、脑的血流供应。

（2）促进醛固酮的分泌，使钠、水潴留，增加

总血容量及前负荷，对心衰起到适应作用。

从血中测定肾素活性以及血管紧张素Ⅱ的结果表明，这类物质只有在严重充血性心衰病人中才能出现有意义的升高。近年来，研究者发现，RAS系统不仅存在于肾小球旁器，而且存在于许多脏器如心脏、脑、血管内皮中，以通过自分泌、旁分泌的形式在相应的器官及组织中，发挥其重要作用。相信，在血浆RAS物质水平升高以前，这些局部的、脏器及组织中的RAS系统即已起到相应的作用。

近年的研究表明RAS系统被激活后，血管紧张素Ⅱ（ATⅡ）使心肌细胞、血管平滑肌、血管内皮发生一系列的变化称为细胞和组织的“重构”(remodeling)。在心肌上，ATⅡ通过二脂酰甘油、三磷酸肌醇等途径促进新的收缩蛋白合成增加，及生长因子的增多，成为心肌肥厚的基础。在细胞外还促使细胞基质-胶原的组成发生变化，胶原纤维增多。在血管中，使血管平滑肌细胞增生，管腔变窄，从而使循环阻力增大。它也影响血管内皮细胞的功能，降低内皮细胞分泌NO的能力。

RAS系统的被激活虽然对心衰起到了适应的作用，提高心肌的收缩力，但是从长期看，它的参与可以促使心脏、血管发生上述不利的影响。现代病理生理学认为，RAS系统-包括全身的和局部的-被激活，对慢性心衰病人是不利的因素，导致心衰的恶化和死亡。

（四）心率

心搏排血量减少导致每分钟心排血量减少，可以用加快心率来代偿。心衰病人常有心率增快，主要是由交感神经兴奋性增强，血中儿茶酚胺物质增多所致。心率增快虽然能提高每分钟的心排血量，但是它使心肌耗氧量增加，对于已有能源危机的衰竭的心肌来说，是一种不利因素。

心衰后机体内发动的这些适应机制可以在一定的程度上改善心排血量，使它能适应生理活动的需要，可以看做类似应激的防护措施。但是，第一，当造成心衰的病因未被去掉前，它们仍然继续不断地损害心脏的功能，或者是继续加重心脏的前、后负荷（如心瓣膜病、高血压、先天性心脏病等），或者继续甚至加重心肌的供血不足（冠心病）导致更多的心肌丧失活力。在一个慢性、持久的过程中，心衰将逐渐加重，由功能适应期转为适应不良，由可逆心衰转为不可逆，最终死亡。第二，这些适应机制并非只有有利的一面，机体的这种应激、防护机制是需要付出代价的，也就是上面所提到的许多不利方面。在第四节心衰的治疗中再加详述。

二、心衰时各种体液因子的改变

近年来由于生化及分子生物学的进展，不断发现一些新的肽类因子，而其中一些在心衰病人中也被发现有异常的改变，参与着心衰的发生和发展。但是它们在心衰中各自所占的位置及重要性，则还不清楚。

1. 心钠素（心房肽，atrial natriuretic factor; ANF）　它是一种多肽类物质，主要由心房及其临近的肺静脉内皮所合成和分泌。它的主要功能是抑制肾小管对Na^+的重吸收，从而产生很强的利尿效果；它也具有扩血管作用，能使肾血流量增加。心钠素的分泌受多种因素调节，其中主要的有：心房压的升高、心房肌的被牵动、血容量的增加及细胞外液渗透压的增加等。在心衰病人，由于心房压的增加，血浆中的ANF浓度也增高，对于合并有房颤的病人，它的血浓度增高得更明显。但是当心衰转为慢性时，ANF的血浆浓度则不高或反而降低，推测是由于ANF的储存逐渐被耗竭的缘故。心钠素在心衰早期中分泌多，起到排钠、利尿和扩血管的作用，可能是一种机体对心衰时水、钠潴留的反应。

2. 血管升压素（抗利尿激素，vasopresin）　它是由下丘脑分泌，具有很强的缩血管作用，促进肾小管对水的重吸收，即抗利尿作用。心衰时心排血量的降低，通过神经反射作用，使血管升压素的分泌增多，起到类似于血管紧张素的增加血压和总血容量的作用，因此，也可以视为心衰的代偿机制之一。值得注意的是，血管升压素通过水的重吸收而增加血容量，它的作用如果发挥过强，易于导致血液中钠的稀释，出现“低钠血症”。

3. 缓激肽（bradykinin）　是一种肽类激素，它的扩血管作用是内皮依赖性的。血管内皮细胞含有缓激肽受体，内皮在接受缓激肽刺激后产生内皮依赖性释放因子（EDRF）即一氧化氮（NO)，后者有强大的扩血管作用。心衰时RAS被激活，血管紧张素Ⅱ血浓度增加的同时，也刺激了缓激肽的生成，参与着心衰时机体对血管的收缩与舒张的调控机制。

4. 内皮功能　已知血管内皮分泌的内皮素具有强烈的扩血管功能，它分泌的扩血管因子EDRF被证明为一氧化氮（NO)。在充血性心力衰竭病人

中的研究提示在静息状态下，内皮功能仍保存，甚至产生较多的NO来对抗心衰病人由于神经-内分泌因素导致的血管收缩。然而，在运动时，内皮功能则显示其不足，不能随运动，或给予乙酰胆碱而增加NO的生成。内皮功能的失调可能与慢性充血性心衰病人长期的血流缓慢有关。

以上这些肽类因子在慢性充血性心衰中都参与着对周围血管舒、缩功能的调控，相互调节，相互影响，但是迄今的诸多的研究表明，最主要的，影响血管舒缩功能及水、钠代谢最大的仍是神经及RAS系统。

三、心衰时心肌能量的代谢和利用

心衰时心肌收缩性下降，是造成心衰的根本原因。但是收缩力下降的生化基础是什么？学者就心肌能源的供应、能源的利用、转换以及 Ca^{2+} 的摄取等问题做了大量的实验研究。然而在诸多问题上实验的结果相互矛盾，很难得出清楚的一致的意见。概括起来，下述的观点似更多地受到支持：

1. 心衰时，供给心肌的总的能源不足，它的证据是：第一、在扩大而肥厚的心肌中，小血管增加的数量落后于心肌总重量的增长。这意味着心肌处于缺少血液供应，缺少营养、能源的状态。第二，前面已提到，在肥厚的心肌中线粒体的增加落后于肌小节中肌纤维的增加，意味着总的能源供应不足。

2. 肌凝蛋白ATP酶减少，有不少研究在心衰死亡的病人及实验动物中证实，其心肌纤维中ATP酶较正常心肌者减少，有些实验进一步证实主要是肌凝蛋白的ATP酶减少。这样，就影响了肌凝蛋白与肌动蛋白的快速结合及横桥的转动力。其结果是肌小节缩短的最大速度降低和心肌收缩力的减弱。

3. 肌浆网释放 Ca^{2+} 至肌浆内的运转有障碍，使得肌浆网内的 Ca^{2+} 浓度不能迅速地提高，其结果是肌纤维收缩力的降低。不仅是 Ca^{2+} 的释放，在收缩完成后，肌浆网迅速由肌浆内摄取 Ca^{2+} 回去的运转也有障碍，其结果是主动舒张的功能受损。

这些只能表示在心衰时能量代谢的若干环节被发现有不足和故障，但是其确切的原因和机制，还不清楚。

四、舒张功能不全

舒张功能不全发生机制，大体上可分为两大类。一种是源于主动舒张障碍，其原因多为 Ca^{2+} 不能及时地为肌浆网所回摄，及泵出细胞外。这两种过程，都是逆离子梯度进行的，较之 Ca^{2+} 的进入胞浆更需要能量供应，因此当能源供应不足时，心肌的等容舒张期可显得迟缓。冠心病患者在有明显的供血不足时，在收缩功能出现障碍前，即可发现病人的舒张功能降低。另一种舒张功能不全则是源于心室的顺应性减退及充盈障碍，这多见于心室肥厚，心肌出现炎症、水肿、纤维化病变，或其它病变如淀粉样变等。这一类型将明显影响心室的充盈压，当LVEDP过高时，则肺血管即出现高压和瘀血，即舒张期心功能不全，此时心肌的收缩功能尚可保持较好，而无明显的心排血量不足。在临床上这种情况可发生在冠心病及高血压，由于这两种病的多发性，从而这一类型的心功能不全已引起较多的重视。需要指出的是，在容量负荷增加而心室扩大的病人，他们的心室顺应性是增大的，因此病人既有心室扩大而又有心室肥厚时，心室顺应性的改变常不很突出。

第三节 心力衰竭的临床表现

心力衰竭在心血管疾病中是极为常见的病种，无论是慢性心瓣膜病、冠心病、高血压、先天性心脏病等，几乎都以最后发生充血性心力衰竭为最常见的死亡原因。但其发病率及患病率在我国则很难有确切的统计，美国估计有200万人患充血性心衰需要治疗，而每年有约40万新的患者发生充血性心衰（CHF）。

充血性心力衰竭发生后其预后不良，总的年死亡率约15%～20%，5年的生存率仅为25%左右。而重的CHF，其年死亡率可达50%。

一、心力衰竭的病因

了解心力衰竭的病因十分重要，解除病因或减少其所已形成的损害是心力衰竭最根本的治疗。有关病因的了解应当包括：

（一）基本病因

也就是造成心力衰竭的基本疾病。前面已提到，几乎每一类常见的心血管疾病，都可以形成心力衰竭。除了明确心脏病的诊断外，更为重要的是应当查明该心脏病在病理及病理生理上所造成的损害的程度。例如慢性心瓣膜病病人发生CHF应当查明哪些瓣膜发生病损，病变的性质及程度，是严

重的狭窄，还是合并有关闭不全？冠心病病人冠状动脉病变的情况如何？是否已有过心肌梗死？范围如何？等等，以便进一步考虑治疗措施。

（二）诱发因素和附加的因素

在基础心脏病的损害下，心功能已呈现某种程度的代偿不全，在某种诱发因素的影响下，或合并另一种疾病使心脏负荷加重，心功能从原有的代偿不全加重成为失代偿、出现充血性心力衰竭，或者是在原有的充血性心衰的基础上更加严重。常见的原因有：

1. 感染　是最常见的诱发充血性心衰的因素，其中以肺部感染更为多见，这不仅由于呼吸道感染合并支气管炎是多发病，更由于多数心衰病人有程度不同的肺淤血，更易发生肺部感染。其次较常见的是泌尿道感染、胃肠道感染及胆道感染。感染发生后体温增高，促使循环、心率增快，心脏的负荷增大，诱发心衰加重。

心内膜炎是特殊类型的感染，易发生在心瓣膜病变、先天性心血管畸形等心脏病的患者。亚急性心内膜炎患者，起病可不很急骤、病程反反复复，一时不易确诊，延误治疗时间，影响心功能。

2. 心律失常　较常见的是快速性心律失常，其中尤以阵发性心房颤动（房颤）诱发的心衰更为多见。这是因为在慢性心瓣膜病、冠心病等心脏病患者，房颤是常见的并发症。快速性心律失常发生后，一方面由于心率突然加快，使心脏的负荷、心肌的耗氧量急剧增加，而且由于心动过速使心排血量降低，心衰加重。在房颤时，心房丧失其规律的收缩，心室充盈不足，更进一步削弱了心室的收缩力和排血功能。在严重的过缓心律，如高Ⅱ度及Ⅲ度房室传导阻滞，心排血量也可以有明显的下降，导致心衰的出现或加剧。

3. 劳累或情绪的激动　过度的体力劳动使心脏的负荷超出其所能负荷的范围，是常见的突然发生心衰的诱因。这种情况多发生在原来不知道自己有心脏病，或者虽然知道有心脏病而平时症状不多的患者。老年心脏病患者平日心脏功能尚好，外出旅游活动应当警惕这种可能性。情绪的激动，如暴怒、过于兴奋、其交感神经兴奋性过强，血压增高，心率增快，可以使心脏的负荷急性增高，诱发心衰。饮酒过量时交感神经兴奋性过高，心率增快，也是不太少见的心衰的诱因。这一类的诱因常在短期内诱发较急性的心衰。

4. 另外发生的疾病增加心脏的负荷，或者是原患的心脏病病情加重　急、慢性失血使循环代偿性增快，心率也加快，使心脏负荷增加。甲状腺功能亢进，机体的代谢加快，加以心肌本身也可能受累，使心脏的负荷增多和本身的收缩性减弱而发生心衰。在原因不明的心衰加重时不要忽略这种可能性。

原有的心脏病病情加重则是较易检查出的诱因，诸如，冠心病人发生心肌梗死、风湿性心脏病人有风湿活动、高血压患者血压发生波动，均能使原有的代偿功能不全加重，以致发生充血性心衰。

5. 不恰当地停止了原有的治疗措施　饮食中盐量不适当的增加，可使水肿加重、总血容量增加。这种情况多发生在充血性心衰较重的病人，在心衰一度好转后，放松了饮食限盐的控制。停止洋地黄的应用也是不太少见的，使心衰反复的原因。这种情况多见于洋地黄出现毒性反应，停服后未能及时地恢复应用。近年为了验证在慢性充血性心衰者，是否不必要长期服用洋地黄制剂，进行了两项大系列的前瞻性的临床实验，结果提示，停用地高辛后发生心衰反复，明显地多于继续服用者。停用抗高血压的治疗则更是高血压治疗中存在的一个重要问题，在已有高血压心脏病及心衰者，停用治疗药物，可使血压重新增高，而病人可以没有明显的症状，直到心衰加重才查出原因。

二、心衰的类型

（一）左心衰和右心衰

左心衰是指左心室的功能适应不良而发生的衰竭。由于高血压、冠心病、以及慢性心瓣膜病中的主动脉瓣病变、二尖瓣关闭不全，都是心血管病中最常见的病种，它们使左心室的负荷加重、产生适应功能失调，因此，左心衰较之右心衰更为常见。左心室适应功能不全时舒张压增高，受其影响的左心房、肺静脉、肺毛细血管及肺动脉压均相应地增高，肺血量增多，亦即肺淤血。左心室经适应功能发挥作用时其心排血量可不下降，但是在负荷加重如运动时，或适应功能已达高限时，心排血量则不能满足生理性需要甚至在休息时亦不能维持。

单纯的右心衰竭则是较少见的，可见于肺血管发生的病变，如肺原性心脏病、肺动脉高压、肺动脉栓塞，以及某些先天性肺动脉高压症。右室的心衰多由于它的后负荷过重，但是在某些先天性心血管病如房间隔缺损、肺静脉畸形引流等症，则可因右室的前负荷增大而发生心功能不全。此时，突出的表现是体静脉系统的淤血出现水肿等症状。

左室衰竭后肺动脉压增高，右室的后负荷也就

增大，长时间后右室的收缩功能也将减退发生衰竭。实际上，右室功能的衰竭多数是继发于左心衰的。此时，左、右心均有衰竭，即为全心衰。

单纯性二尖瓣狭窄所引起的心衰是一种特殊类型的心衰。它并不影响左室的功能，而是直接引起左房及肺血管的高压，有明显的肺淤血和右心功能障碍。

（二）前向性心衰和后向性心衰

这两个名词是在本世纪早期提出来的，用以解释心衰时出现的症状和体征的机制是由于心排血量不足，影响各脏器，组织的供血障碍（前向性），还是由于心衰后肺和体循环的淤血（后向性）。在此后不久，特别是血液动力学的检查应用于心衰的检查和研究以来，这种争论即变得不重要了。前向性心排血量不足常伴有后向性的淤血，这是同一心衰的两个方面。某些症状和体征主要是由于心排血量不足，例如疲乏无力，主要是由于在心衰时血液出现重新分布、四肢肌肉的血流量减少。在重度心肌梗死发生泵衰竭、休克时病人神志模糊，血压极低，主要是由于心排血量严重的降低。然而心衰时最多见的症状如呼吸困难、端坐呼吸则主要是由于肺部的淤血（后向性）。至于水肿，则既有静脉压的升高（后向性），又有由于肾血流量不足，RAS系统激活引起的水、钠潴留（前向性）。

（三）急性及慢性心衰

是指充血性心衰出现得快、慢而言。原来虽有心脏病但功能良好，在突然发生变化，例如，冠心病患者发生急性心肌梗死，机体没有时间来通过心肌肥厚的机制来增加心排血量。或者是虽然心脏已然有了若干代偿机制来保持心功能相对的平衡，但是突然加重的负荷，如过量的运动、补液过多等，使已经处于功能失衡边缘状态的心脏突然发生心衰加重，出现急性肺水肿等，都是急性心衰。而慢性充血性心衰，则都有一个缓慢的发展过程，一般都有心室的扩大、肥厚和其他的适应机制参与心衰的进程。在一些情况下，急性或慢性心衰也不是都能明确地划分清楚，慢性心衰病人，由于某些诱因而急性加重则是常见的。

（四）收缩性心衰及舒张性心衰

临床上所常见的心衰，都是指由于心室收缩功能的障碍，心排血量下降、并有阻性充血表现的心衰，即收缩性心力衰竭。然而舒张性心功能不全，也常合并存在，而且对心衰的出现和表现也起到一定的，然而并非是主要的作用。例如，心衰常有适应性心肌肥厚，它本身就使舒张功能降低，对心室舒张压的增高，也起到一定的作用。

单纯舒张期心衰，如以前所提到的，可见于在冠心病的某一阶段。高血压有心肌肥厚但未出现收缩力障碍时等情况，其左心室充盈压增高，而心室排血功能尚未明显降低。这时，肺的阻性充血常并不严重，病人的症状也不太明显。

严重的舒张期心衰见于限制性心肌病，如心肌淀粉样变，心内膜心肌纤维性增生，和梗阻性肥厚性心肌病。它们共有的特点是心肌的舒张严重受限，心室充盈压很高，心室舒张末容量受限制，从而使心房及静脉系统的压力增高，心排血量降低。缩窄性心包炎的病理生理改变是限制回心血流，使心室充盈不良，从而心排血量不足，当然这种舒张障碍不是由于心肌本身的疾患，而是由心肌外心包的压迫所致。

（五）高排血量心衰

这种心衰心排量非但不低于正常人的数值，而且还可能较正常范围为高，可见于贫血性心脏病、甲状腺机能亢进性心脏病，Paget病等。病人心排血量的数值虽然在心衰时不低、甚或高出正常范围，然而仍低于病人的生理需要。

三、心力衰竭的症状和体征

通常，将心衰的体征和症状分为习见于左心衰者及右心衰者。这种分法便于医师根据症状及体征分析病人的病情。当然，就某个症状而言，并非仅限于左心衰或右心衰，例如呼吸困难可见于左心衰，也可见于右心衰。

（一）左心衰的症状

1. 运动性呼吸困难　这是左心衰最早出现的症状。每个正常人在强的运动时都会有呼吸困难，而且对运动的耐受量差别很大。左心功能不全者只有和本人过去的情况相比较，才能觉察出和肯定为发生了运动性呼吸困难。病人常在日常生活中感觉到如上楼、急行、持重行路或做某些家务劳动时发生明显的气急、呼吸吃力，甚至被迫需要减轻运动量、速度，或停止片刻。疲劳和乏力感常是在呼吸困难恢复后才感觉到。引起呼吸困难的运动量常随心衰程度的加重而减小。

正常人呼吸时并无感觉，呼吸困难的症状是病人自觉呼吸需要用力，和呼吸频率的加快而引起。它发生的机制主要是：①肺毛细血管淤血、肺血量增多使肺的顺应性减低，即肺泡充气量低于正常时即牵拉肺泡上的感受器，通过Hering-Breuer反射途径转为呼气运动，因此呼吸变浅而急，肺活量减

低。由于肺的顺应性降低需要动员较多的呼吸肌参与呼吸运动，病人感到呼吸费力，且久之引起疲乏。②肺毛细血管压高，在运动时压力可更高，少量的外渗液体妨碍了气体交换。血氧浓度的降低及CO_2浓度的增高，通过神经反射使呼吸频率更形增快。

2. 端坐呼吸　病人在坐位时不觉呼吸困难，而在卧位时则出现憋气、气急，称为“端坐呼吸”。当然，并非都要垂直的体位，多数病人只能采取半卧位入睡，更轻些的病人，在睡眠时喜将床头抬高或枕头垫高，也是同类的症状。平卧位时，下肢及腹部的血液减少，而胸部的血量增多，肺淤血加重。此外，在平卧位时，膈肌的位置抬高，胸腔的体积减小，使肺活量相应地减少。

3. 夜间阵发性呼吸困难　病人已熟睡但突然感到憋气而惊醒，急采取端坐位。这时患者明显气急、呼吸深而快，重者，呼吸有哮鸣音、类似哮喘发作，故又称“心原性哮喘”。病人于端坐后症状常可自行逐渐缓解，较重者往往自行采用直立体位，或将下肢置于床边下垂。很少需要吸氧或用药物治疗。

夜间阵发性呼吸困难发生的机制是：卧位入睡后血液重新分布，下肢、腹腔的血液逐渐分流到胸腔内，增加肺血量，下肢水肿的液体也因体位的改变逐渐被吸收增加总血容量和胸腔的血容量。当肺毛细血管压达到临界点时，液体开始外渗到肺间质内，急剧地影响了肺气体交换，乏氧而出现呼吸困难。夜间迷走神经兴奋性增高使支气管平滑肌张力增高，可能是发生症状的辅助因素。

4. 急性肺水肿　这是较心原性哮喘进一步的发展。多量的液体由肺毛细血管渗入肺泡内，其结果是：①严重地影响肺泡-毛细血管的气体交换，高度乏氧、紫绀。②急性发生的呼吸困难。在较早期液体尚在肺间质内时病人呼吸有哮鸣音，而当多量液体渗入肺泡内时则肺内啰音增多，全肺均可听到大的水泡音。③咳嗽，咳出泡沫样痰，且多呈血性。④病人由于缺氧而烦躁不安，逐渐地由于脑缺氧的加深而转为神志模糊。⑤左心衰时，心排血量减低，初期有应激性血压增高，随肺水肿的加重和持续，血管反应性减弱，血压下降。如肺水肿不能及时纠正，则陷入休克状态。

肺水肿的原因很多，由左心功能障碍引起的称为心原性肺水肿。其发生机制是由于肺毛细血管压增高，超过了血浆渗透压及肺间质的阻力。造成肺毛细血管压突然升高的原因主要有：①左心室收缩功能急性减弱，心排血量降低，最常见的如急性心肌梗死的发生。②左心室后负荷急性增加，如血压由于某种原因急剧增高，使原处于代偿的左室形成功能不全，肺毛细血管压已接近临界点者，在后负荷加大，心排血量降低时，发生肺水肿。③是由于回心血量过大，如过量的补液、运动使循环加快等，使心室的前负荷增大，LVEDP增高，肺毛细血管压也相应增高。④二尖瓣狭窄的急性肺水肿多是由于循环血量的加多或加速，血流受狭窄的瓣膜所限，不能顺利地进入左心室，而使肺毛细血管压急性增高，出现肺水肿。此外，突然发生的心房颤动，减弱了左心房向左心室挤压的能力，使肺淤血加重，也是一种多见的原因。

5. 咳血　肺组织有两套血循环，一为肺动脉-肺毛细血管-肺静脉；另一种为支气管动脉-支气管毛细血管，后者多数也是注入肺静脉。因此当肺静脉高压时，支气管毛细血管也充血，扩张，破裂后发生咳血。肺毛细血管高压时也可以渗出少量血液，如急性肺水肿时出现血性泡沫痰，但很少引起大量咳血。

6. 乏力、疲倦　这是左心衰“前向”衰竭时主要的症状。心排血量不足，血液对全身的灌注重新分布，通过自主神经系统调节血管的舒缩功能，减少骨骼肌的供血，在运动时，虽然对骨骼肌的供血较休息时有所增加，但是远不能满足运动时肌肉代谢的生理需求，因此易出现疲倦、乏力等症状。

7. 少尿，肾功能损害　这是“前向”衰竭的又一表现。在重的左心衰时，肾血流量明显减少，病人可出现少尿。急性、重症病人由于肾血流量严重的减少，可出现血尿素氮、肌酐的升高。它并不反映肾实质的损害，故称为“肾前性氮质血症”。

（二）左心衰的体征

左心衰时主要的病理生理障碍是肺阻性充血和左心室排血量的降低，其主要的体征是：

1. 肺部湿性啰音　由于肺毛细血管压的增高，液体可渗出到肺泡而出现湿性啰音。在病情不太重的病人，湿性啰音多存在于肺的下垂部，即肺底部、背部。在侧卧时则下垂的一侧啰音较多。这是因为：①肺血由于受重力的影响，下垂的部分淤血更重些。②在上述部位肺泡的充气量也最少，肺泡压较小，更有利于液体自毛细血管外渗。肺湿性啰音的多少，听到啰音范围的大小常能反映左心衰的程度。

2. 呼吸音的改变　如前述，在肺间质水肿时，可出现哮鸣音。这是由于小支气管也受到支气管毛

细血管压增高的影响，其粘膜有水肿，局部也可有支气管管腔狭窄，产生呼气相延长及哮鸣音。

3. 心脏的体征　可有①心脏扩大：这在容量负荷造成的左心衰中较为明显。②舒张期奔马律：多发生在舒张早期，左室快速充盈期，由于心室充盈速度的变化使心室壁及腱索震动，产生较强的第三心音，而形成三音律。在心动过速时则成为奔马律。③由于多有肺动脉高压，可出现肺动脉听诊区第二心音亢进。

（三）右心衰的症状和体征

右心衰形成以体静脉充血为特征的症状和体征，右心衰常继发于左心衰，因此，一些左心衰的症状多仍然存在。

1. 劳力性呼吸困难　这仍然是右心衰患者的主要症状。在继发于左心衰者，右心衰发生后，由于右室的扩张及心肌收缩力的减弱，原有的阵发性呼吸困难可有所减轻，但是劳力性的呼吸困难依然存在。在单纯性右心衰，其常见病因为慢性肺部疾患，呼吸困难在右心衰前即已存在，右心衰后此症状可能更加重。

2. 水肿　体静脉压的升高使皮肤等软组织出现水肿。踝关节以下为最早出现水肿的部位，随水肿的严重性逐渐增重，部位也向上扩展至小腿、大腿、手、腰背部、面部及阴囊。严重的水肿，阴囊部可有渗出液。右心衰的水肿主要是由于小静脉压的升高，液体仅含水及晶体，水肿的皮肤松软，呈“可凹”性。然而下肢持久而高度的水肿，常易伴发慢性炎症，或影响淋巴液回流，可凹性即不明显。

3. 肝脏肿大　肝脏因淤血而肿大。病人常诉上腹疼痛，体检时肝有压痛，这种情况多发生在右心衰的早期，或心衰急性加重时，肝包膜未来得及随肿大的肝而扩张。慢性右心衰时，疼痛的症状及压痛常不明显。

肝-颈静脉回流体征是右心衰具有特征性的表现。以手持续压肝一分钟以上可见病人的颈静脉充盈。这是由于肝内的血液被压迫返回右心后，右心室一时不能容纳和排出增加的回心血量，致右房及静脉压短时间升高。

4. 胸腔积液　胸膜的静脉大部分回流到体静脉，因此，右心衰后可出现胸腔积液。多为双侧性，如为单侧则以右侧为更多见。由于胸膜静脉一部分也回流到肺静脉，因此在左心衰时也可出现胸腔积液，这种情况积液的量常不太大。

5. 腹水　由于肝静脉的淤血，腹腔静脉回流受阻而出现腹水，这种情况多见于日久的慢性右心衰者。大量的腹水反映肝脏淤血严重。在晚期心衰，肝脏已有硬化改变者，腹水量多，而且治疗效果也差。

6. 胃肠道症状　由于右心衰后胃肠道淤血，病人常有食欲减退，重者可有恶心等症状。

四、心衰的实验室检查

（一）诊断性检查

为诊断心力衰竭，许多实验室检查如心电图、血液化学等并无多大帮助。影像学检查能够提供对心脏结构基本情况的了解及肺循环的状态，有助于诊断。

1. X线检查　普通X线胸片可以对心衰提供两个方面的信息：①心脏影界的大小和形态，为心脏病的病因诊断提供重要的参考资料。根据心脏扩大的程度也间接地反映心脏的功能状态。②对心衰诊断更重要的是判断有无肺淤血及其程度。在正常人，两肺的下部供血较多，下肺的血管影较上肺为重。在肺静脉压增高时，出现肺淤血，首先可反映在X线胸片上，肺门血管影增重，上肺的血管影也较明显，和下肺纹理密度相仿。肺瘀血进一步增重时，由于肺血的重新分布，上肺血管影更加明显，甚至多于下肺，肺门血管影更重。由于肺动脉压的增高，可见右下肺动脉的增宽。间质性水肿出现可使肺野模糊，如蒙上一层薄纱。Kerley B线是在肺野外侧上清晰的水平线状影，是由于在肺小叶间隔上的渗液积聚而成。在肺及胸膜间也可见纺锤样的，由渗液形成的阴影。当肺水肿出现时，在肺部可出现片状的和融合成大片的肺部阴影。

2. 超声心动图检查　超声心动图可以和X线一样，对心脏的形态提供资料，它比X线能更准确地提供各心腔的大小改变。它还能对各瓣膜的情况提供重要资料。对心脏功能来讲，超声心动图可以根据心室搏动的幅度来估测心室收缩功能的改变。用超声心动图估测心室射血分数，是一项有用的对心室收缩功能判断的指标。它还是临床上较常用的判断心室舒张功能的方法。这些数值对心脏功能的判断很有帮助，但不能根据这些来诊断心衰。

（二）评估心脏功能的检查

评估心脏功能是十分重要的检查手段，它可以帮助医师较细致而准确地了解心脏功能的状态；对决定某些手术性治疗提供重要的参考资料，动态地观察心脏功能有助于评估治疗的效果，及病情的发展变化。

心脏功能检查的方法很多，但其中不少仅适用于研究，对临床并不实用。下面仅就常用于临床的几种检查方法，分述于下：

1. 血流动力学监测　多用于急性心原性休克、泵衰竭，为治疗用药及补充液体提供参考，或为判断某种治疗心衰药物的治疗效果而进行短时间的血液动力学监测。方法多采用漂浮导管由静脉经右房、右室、肺动脉送至肺小动脉取得各部位的血压及肺小动脉嵌顿压的参数，再用温度稀释法的原理用心排血量测定仪测得心排血量，计算出心脏指数。在左心衰时，心脏指数（CI）常低于正常，心脏做功（SWI）也降低，而反映左室充盈压的肺小动脉嵌顿压（PCWP）则升高（表 12-4-1）。

表 12-4-1　血流动力学监测主要指标

左心室泵功能	CI ($L/min/m^2$)	PCWP (kPa)	SWI(gm.M/搏·m^2)
正常	>2.5	<1.6	>30
功能不全、适应	2.2～2.5	1.6～2.4	20～30
心衰适应不良	<2.2	>2.4	<20

对于心原性休克、泵衰竭及急性左心衰患者，动态地观察上述指标及动脉压，对于扩血管药物、正性肌力药物的使用，以及补液速度的掌握均有很大帮助。

2. 左室射血分数（EF 值）　即左室收缩排出的血量与心室舒张末期血容量的比值。EF 值虽然受后负荷大小的影响，但是在后负荷较稳定的状态下，它可以大体上反映左心室的泵血功能。测定的原理是在影像学的观察下测定心室舒张末期容积及心室收缩末期的容积。

$$EF=\frac{左室舒张末容积-左室收缩末容积}{左室舒张末容积}\times 100\%$$

影像学的方法可采用：超声心动图、左心室造影或核医学血池显影等方法。这几种测定的方法测出的都是二维的心室面积，根据各自的公式再估算出心室椭圆球形的体积。三种影像学方法，以左室造影方法较接近于真实，但是临床上则以超声心动图方法最为方便、实用。EF 值的正常值应在 50%以上，运动时至少应增高 5%。

3. 心-肺吸氧运动试验　在静息状态下测定心排血量等参数虽有一定的意义，但在运动状态下，测定病人对运动的耐受量，则更能说明心脏的功能状态。运动时肌肉的需氧量增高需要从供应的血中提取更多的氧，才能满足代谢的需要，这就需要心排血量相应地增加。正常人每增加 100ml/（min·m^2）的耗氧量，心排血量即需增加 600ml/（min·m^2）。当病人的心排血量不能满足运动时的需求，肌肉组织即需要从流经的血中提取更多的氧，结果使动-静脉血氧差增大。在氧供应不足时，即出现“无氧代谢”，乳酸增高，呼气中 CO_2 含量增高。

进行试验时，令病人在吸氧状态下进行运动并不断增大运动量，连续测定呼气末的 O_2 及 CO_2 浓度和每分钟氧耗量，求得两个数据：①最大耗氧量（$\dot{V}O_2max$），即运动量虽然增强，但耗 O_2 量已达峰值，表明心排血量已不能再增加。②无氧阈值（anaerobic thre shold），即呼气中的 CO_2 增长超过了氧耗量的增长，标志着无氧代谢的出现，以开始出现氧耗量与 CO_2 呼出量不成比例时的氧耗量作为代表值。

$\dot{V}O_2max$ 及无氧阈值在正常人 20 岁以后即随年龄的增长而下降，男性大于女性。Weber 将此两项指标按其降低程度分为 4 级，代表心功能的不全程度。见表 12-4-2。

表 12-4-2　Weber 心-肺运动试验分级

分级	心功能损害	$\dot{V}O_2max$ (ml/min·kg)	无氧阈值 (ml/min·kg)
A	无→轻	>20	>14
B	轻→中	16～20	11～14
C	中→重	10～15	8～10
D	极重	<10	<8

4. 舒张功能的检查　用心室造影连续摄影及核医学方法均能较准确地反映舒张功能状态。但临床上最实用的方法是用超声心动图多普勒的检查来估计心室舒张功能（图 12-4-7）。

图 12-4-7 中 E 峰为舒张早期心室充盈速度最大值，A 峰则示心房收缩时（舒张晚期）心室充盈速度最大值，E/A 则为二者之比值。其正常值见表 12-4-3。

表 12-4-3　超声心动图多普勒测定心室舒张功能正常值

	E 峰（cm/s）	A 峰（cm/s）	E/A
中青年	69±12	27±7	2.7±0.7
老　年	59±14	46±13	1.2±0.4

舒张功能异常可表现为 E 峰下降、A 峰增高及 E/A 比值的降低。由于个体差异较大，这些数值仅能提供参考，轻度降低者临床意义不大。如果同时记录心音图则可以测出等容舒张期的时间 C-D，它

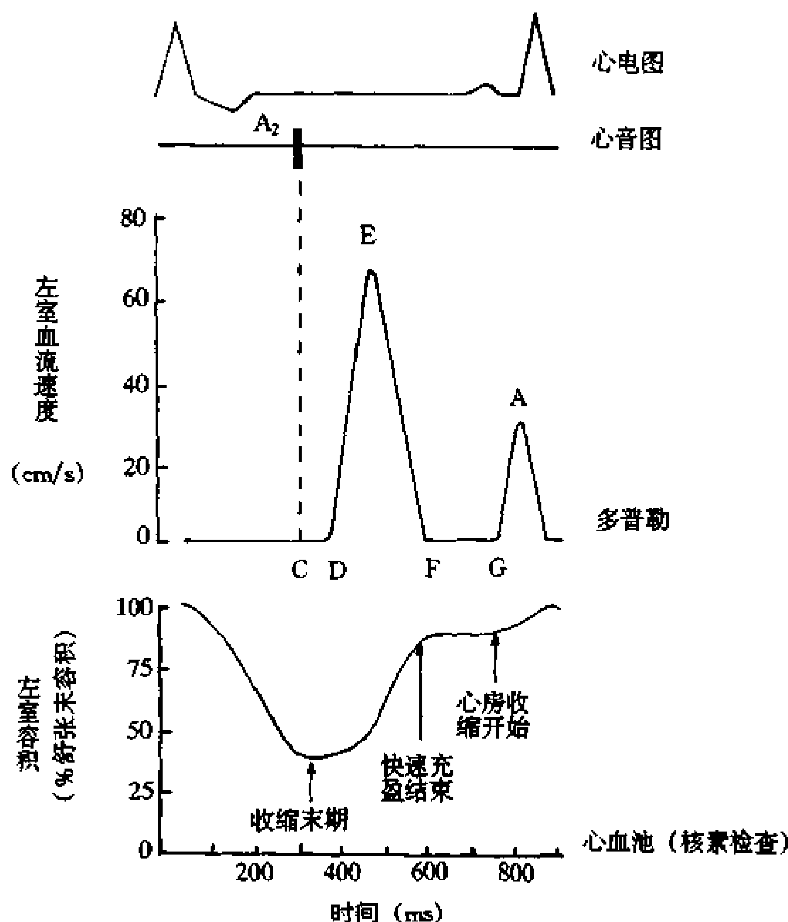


图 12-4-7 用超声心动图多普勒测定心室舒张功能

反映心室主动的舒张功能。

五、心脏病人的分级

将心脏病患者依据病情的轻重给予分级，可以大体上反映病情的严重程度。这对病人的处理，特别是劳动能力、生活、工作的安排有指导意义，对病人的预后可提供参考资料，也可用以评估某项治疗效果，并在随诊中，比较病人病情的变化。因此是很有实用价值的一项指标。

美国纽约心脏病学会（NYHA）于 1928 年提出一项分级方案，主要是根据病人自觉的活动能力来划分，分为四级：

Ⅰ级：病人患有心脏病但活动量不受限制。平时一般活动不引起疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛。

Ⅱ级：心脏病患者的体力活动受到轻度的限制。病人休息时无自觉症状，但平时一般的活动下可出现疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛。

Ⅲ级：心脏病患者的体力活动明显受限。小于平时一般的活动即引起上述的症状。

Ⅳ级：心脏病病人不能从事任何体力活动。心衰的症状可能在静息状态下即出现。任何活动将加重症状。

这种分级方案的缺点是，它主要依靠自觉症状来分级，而症状和客观检查不一定平行一致，有时甚至差距很大。再者体力活动的能力受平时的训练、体力的强弱、感觉的敏锐性等因素的影响，个体差异很大。然而，它的突出优点是简便易行，不依赖任何仪器检查，因此多年来仍为临床上所习用的一种分级方案。

纽约心脏病学会对心脏病分级方案已进行了多次修订。1994 年的修订方案采用并行的两种分级方案。第一种是病人功能量（functional capacity）即 NYHA 提出的上述分级方案，它是依据病人的主观症状、体力活动能力来分级的。第二种是：客观的评估（objective assessment），即根据客观的检查手段如心电图、负荷试验、X 线、超声心动图、核医学等的发现来评估心脏病的严重程度，将其分为四级：

A 级：无心血管病的客观依据。

B级：客观检查表明病人属于轻度的心血管病患者。

C级：病人属于中等程度的心血管病患者。

D级：病人属于严重的心血管病患者。

至于轻、中、重的标准并没有做精确的规定，完全由医生根据检查资料做出自己的判断。在分级时将病人的两种分级并列，如Ⅱ级C，Ⅰ级B等。举例说明如下：

1.病人检查发现左冠状动脉主干有严重的狭窄，但并无任何症状，判定为Ⅰ级D。

2.病人有很重的心绞痛，但客观检查包括冠状动脉造影、心电图、均为阴性，判定为Ⅳ级A。

3.病人患二尖瓣狭窄，劳动力明显减退，检查见二尖瓣口呈中等度狭窄，判定为Ⅲ级C。

需要指出的是，按照客观检查结果分级，是指心脏病的严重程度，当然也包括了经客观检查得出的心脏适应功能的严重程度，但并非按心功能的分级法。

六、心力衰竭的诊断及鉴别诊断

心力衰竭是心脏病患者心脏功能代偿或失代偿的状态。临床上诊断心力衰竭常意味着充血性心力衰竭，即心衰适应不良阶段，已具有肺充血或体静脉的瘀血。病人的心脏功能并非一成不变，而是处于动态的变化之中的。急性左心衰就是明显的例子，在某种诱因下发生的急性肺水肿经治疗后好转，充血性心衰又恢复到心衰的代偿期。但是慢性心衰，心脏功能的损坏多为进行性地加重。充血性心衰的程度虽可有起伏，但如非成功的病因治疗，常不易恢复得太好。

心力衰竭的诊断是一项综合病因、病史、症状、体征及客观检查而做出的诊断。首先，应有明确的器质性心脏病的诊断，在某些情况下，例如急性左心衰，症状、体征都很典型，但病因一时不好查清，这种情况并不影响心衰的诊断。心衰的症状是诊断心衰的重要依据。然而心排血量的减少，主要引起疲乏无力，对于心衰的诊断帮助不大。肺淤血引起不同程度的呼吸困难，既是最常见的心衰症状，又是重要的心衰诊断依据，佐以X线检查，并排除几种常见的非心原性呼吸困难的疾病，如慢性阻塞性肺疾患等，诊断常可确立。体循环淤血引起的水肿、肝肿大等症状和体征，在合并有左心衰病史者，更能进一步肯定心衰的诊断。在患有慢性疾病引起右室、右房扩大、肺动脉高压者，水肿、肝肿大的出现，右心衰的诊断也可成立。实验室的检查一般只能对心衰起到辅助诊断的作用。

心衰的鉴别诊断主要有以下几点：

1.支气管性喘息　常可与心原性哮喘相混淆。表12-4-4举出二者的主要鉴别点：

表12-4-4　心原性哮喘及支气管性喘息的鉴别诊断

	心原性哮喘	支气管性喘息
病　　因	多有高血压、主动脉瓣或二尖瓣等病史	有过敏史
临床表现	多见于中老年，发作时间多在夜间或过量的体力劳动后	多见于青少年，发病无时间性，常无明显诱因
体　　征	可有高血压、异常心杂音。肺部除哮鸣音外，常有多量湿性啰音	可于发作时有血压轻度的上升。无异常心脏体征。肺部以哮鸣音为主
X线检查	有肺淤血表现	无肺淤血，可有肺气肿
治疗反应	用血管扩张剂、利尿剂及洋地黄有明显效果	用异丙肾上腺素、麻黄素、肾上腺皮质激素等有明显疗效

2.慢性阻塞性支气管疾患、肺气肿　这类病人，均有呼吸困难，运动时加重，肺部多有啰音，由于肺气肿、横膈下移，体检时可扪到肝脏，因而易与心衰患者混淆。鉴别的要点是：①二者的病因不同，慢性阻塞性肺气肿病人多有慢性支气管炎及咳嗽，咳痰的病史；心脏病患者则多有明确的心脏病诊断。②病人有较重的肺气肿体征，X线可见肺气肿，而无肺淤血表现。③必要时可做呼吸功能检查，包括通气功能及血气分析，帮助鉴别。

3.心包积液、缩窄性心包炎　由于心包疾患对心脏各房室产生压迫，首先使腔静脉回流受阻，造成体静脉的高压、淤血，出现水肿、肝脏肿大、腹水等类似右心衰竭的表现。心排血量也不足，病人常有疲乏无力的症状。少数缩窄性心包炎病人左室受压迫较重，而右室则相对较轻，病人可有肺淤血的表现。由于超声心动图检查的广泛应用，鉴别心衰或心包疾病并不困难，心包积液及增厚的心包均可经超声心动图检查得到确诊。

第四节　心力衰竭的治疗

心力衰竭一般是一个逐渐发展、恶化的慢性过程，因此，心衰的治疗均指慢性心衰而言。心衰治

疗总的原则是：①消除病因，包括基本疾病和诱发原因。②控制心衰，减轻病人的症状，改善其劳动力及生活质量，其中最重要的是减轻心脏的负荷和改善并保护心肌的收缩力。

一、病因治疗

（一）基本病因的治疗

造成心力衰竭的常见病因中，大多数都有针对病因的治疗方法。高血压目前用药物控制血压并不十分困难，继发性的高血压中，除了肾实质性（肾炎等）高血压外，大多数也能用手术方法去除病因。冠心病在手术治疗及PTCA治疗下，也能改善冠状动脉的供血功能，延缓心衰的发病和进展。慢性心瓣膜病，如能争取做瓣膜置换术，则可以解除心衰，或延缓它的进程。先天性心血管畸形中，不少是可以用手术治疗的。因此，心衰的病因治疗是应当尽力争取做到的积极的治疗手段。对于一些病因未明的疾病，如扩张型心肌病，则办法不多。

病因治疗中最大的障碍是发现和治疗过晚。近年来大系列的临床验证说明，对轻型的高血压患者进行治疗，其预后包括心衰的发生率显著低于未用药物治疗者。冠心病患者如果在发生心肌梗死前进行适当的治疗，则可以保存更多的心肌，避免心衰的过早发生。然而等到充血性心力衰竭已经十分明显，则丧失了手术治疗的时机。对慢性心瓣膜病患者的瓣膜置换术，及先天性心血管畸形的手术，应掌握好手术的时机，不要等到心脏已明显扩大或已出现充血性心衰才决定手术。早期治疗，是病因治疗中十分重要的原则。

（二）诱发因素的治疗

1．感染、发热　对病因明确的发热，如急性呼吸道感染、泌尿道及胆道感染等，在积极的抗生素治疗下，一般均能较好地使感染得到控制。对原因不明的发热，而且持续已一周者，应警惕感染性心内膜炎的可能性。结核病，尤其是肺外结核，是不明原因发热较多见的病因。

2．心律失常　快速性心律失常可诱发心衰或使心衰加重，其中以心房颤动及阵发性室上性心动过速为多见，尤其是前者更较常见。应用静脉的抗心律失常药物，多能终止其发作。房颤的发作如终止十分困难，则应尽量降低其心室率（一般用洋地黄制剂），减轻对心衰的影响。严重时可考虑电复律。应警惕由于药物的毒副作用而引起的快速性心律失常，特别是洋地黄中毒和抗心律失常药物引起的心律失常。

3．对治疗不满意的心衰病人，应努力寻找隐匿的合并症。甲状腺机能亢进，其临床表现，如心动过速、消瘦可被心衰的症状所掩盖而不易暴露，因此应进行必要的化验检查来排除它的可能性。贫血，如存在，即使不是心衰的明显诱因，也应加以治疗，贫血的改善将有助于减轻心脏的负荷。其它较少见的引起循环增快、排血量增大的疾病如维生素B_1缺乏症、Paget病等也应注意排除。

二、一般性整体治疗

（一）劳动量、工作的调整和安排

心衰的病人在体力活动时，将动用其适应机制来满足机体对供血的需要，亦即要求心脏加大工作量，对心衰不利。但是，把活动量限制得过低则既不现实，也非必要。因此，如何建议病人的活动量，是一个经常遇到、而又重要的问题。一般而言，可以根据病人的自觉呼吸困难的程度来建议病人的活动量，即日常活动的最大量，应以不出现运动性呼吸困难为度。短时间内完成某种工作量发生呼吸困难，在放慢速度下，病人常可耐受。病人的工作性质，应服从心脏的功能状态而作出调整，例如，重体力劳动者，即使对心功能Ⅰ、Ⅱ级者（NYHA）也显然是不宜的。另一方面，对于那些耐受性比较高的，即自觉症状不太明显的，也要参考客观检查的参数，例如EF值，心-肺吸氧运动试验等，给予适当的建议。

除最重度心衰需要长期卧床者外，都应有一定的活动量，例如散步、体操对心功能Ⅲ级（HY-HA）患者，仍是适用的。适量的活动有助于保持一定的肌力，保持全身的代谢及消化功能。对需静卧的患者则应进行四肢被动的活动，防止静脉血栓形成。

（二）饮食和钠盐摄入量

心衰病人多有胃肠道的阻性充血，消化功能减弱。每餐的热量不宜过高，必要时可增加餐次，而减少每餐的用量。脂肪量应较低。

钠的摄入量是十分重要的问题。心衰病人不单是血容量增高，其细胞外液，尤其是在间质中的体液较正常人增加很多，可形成水肿、胸腹腔积液，其中最关键的问题是钠的潴留。充血性心力衰竭病人应当限制钠的摄入量。我国人饮食习惯中盐的摄入量一般较西方人为高，而在北方地区尤其突出。心衰病人根据病情应当用低盐饮食，在心功能Ⅰ、Ⅱ级的病人，每日食盐摄入量，宜限制在5g以内；Ⅲ级的病人每日盐摄入量不宜超过2g；对水肿十

分明显者，餐中不另加盐，即“无盐饮食”实际上在食用的菜蔬中仍含有1.0～2.0g的钠。改变饮食习惯不是一件轻而易举的事，往往需要反复向病人做宣传解释工作。

饮酒使交感神经兴奋性增强，心率增快，应当戒除。吸烟则使小血管收缩，可增加心脏的负荷，减少冠状动脉的供血，对心衰不利，亦应戒除。引起兴奋的饮料，因人的习惯不同耐受性差异很大，总的来讲，也应减少。

心衰病人消化不良多使患者体重减轻，一般不需特别注意。对体重超重者，应努力减轻体重，以减轻心脏的负荷。

（三）其它

精神状态的紧张、兴奋可使心脏的后负荷增加，心率过快，必要时可给予小量的镇静剂，如安定类药物，并努力保证病人能有足够的睡眠。吸氧仅用于重度心衰及急性心衰者，对氧分压正常者作用并不大。

三、药物治疗

（一）心衰药物治疗的回顾与展望

在本世纪60年代以前，心力衰竭经典的治疗方法是“强心剂”，即正性肌力药物的使用，来增强心肌的收缩力，及利尿剂用以改善肺的瘀血及全身性的水肿。正性肌力药物主要是用洋地黄类的强心甙。到了70年代，心衰的治疗学出现了两个方面的进展，其一是由于洋地黄类强心甙安全性低，在某些病其治疗量和中毒量接近，易发生中毒。更由于在药理作用机制上了解到洋地黄是通过钠-钾ATP酶而起作用的，该酶受抑制后细胞内钠浓度升高，经钠钙交换使细胞内钙增多，而达到增强心肌收缩力的作用，但与此同时，细胞内钾则必然降低，引起洋地黄中毒反应。因此，药学家努力寻求非糖甙类的正性肌力药物。在70年代中研究出不少新的治疗药物，如拟儿茶酚胺类药物多巴胺、多巴酚丁胺等，和磷酸二脂酶抑制剂氨力农、米力农、enoximone等药物，扩大了治疗心衰的药物品种。另外一项更重要的进展是在对心衰病人进行血液动力学研究中发现，降低心脏的前后负荷，有利于心衰的控制，这就是：“扩血管疗法”。它的出现无论在理论上还是临床实用上，都是心衰治疗学上重要的进展。到了70年代末推出了卡托普利（captopril）治疗心力衰竭的新药，开创了血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）治疗心衰的新纪元，从一开始它就显示其对慢性心衰优良的治疗效果，二十余年来难以计数的临床及实验研究，表明ACEI制剂在心衰的治疗中占有重要的地位，有人称之为心衰治疗学上的“里程碑”，当然可能失之过誉，因为，毕竟充血性心衰还没有根本的治疗方法，死亡率仍很高。

除了新的药物外，心衰治疗学重要的进展有以下几个方面：

1. 心衰治疗学中理论认识的提高　以前将心肌肥厚、交感神经兴奋性的增强、RAS系统的激活以及水钠潴留等，视为对机体有利的“代偿作用”，不应加以限制。但是逐渐认识到这些“代偿”机制有其两面性，既有增强心肌收缩力、提高心排血量的一面，又有增加心肌的负荷、增加心肌的原已供应不足的营养及能源消耗；既有经Frank-Starling机制提高心排血量的作用，又有过度的水-钠潴留引起肺和全身性水肿的反作用。现在的观点认为代偿机制的过度发挥，特别是RAS系统在局部组织上持续的作用，使心肌及血管的重构（remodeling）加重，心肌更容易因负荷过重、能量耗竭而导致不可逆的心衰。扩血管疗法及ACEI的长期治疗效果，从临床上支持了新的理论认识。根据新的认识还探索新的、限制神经-内分泌不利影响的方法，如β受体阻断剂用于治疗心衰等问题。

2. 在疗效的评估方面更重视远期的治疗效果　以前临床治疗效果的观察多数是短时间的，例如血液动力学观察，或临床上为期数周或两、三个月的疗效判断。80年代以来不少临床验证是以远期疗效来判断的，如一至三年的心衰病人的死亡率是否减低？因心衰加重而需要住院的人次是否减少？以及病人的生活质量是否提高等等。根据这样的标准来衡量疗效，发现某些短时期有效的治疗方法，但未能在长期治疗中显示其有效性，个别的药物甚至还不如未用药者，米力农就是一个例子。

3. 方法学上，采用前瞻性、多中心协作大系列病例的临床验证方案　登记的病例数往往以千计，甚至以万计。由于病人数量大，实验的数据可信性强，结论的说服力较之以前的数十例或数百例的报告要大得多。80年代中期开始的若干重要的大系列临床验证，对洋地黄、血管扩张疗法、磷酸二脂酶抑制剂、ACEI诸制剂等治疗方法做了大量的疗效研究，为现代的心衰治疗学提供了坚实的依据。

（二）强心甙-洋地黄类制剂

洋地黄糖甙的临床应用已200余年，至今仍为心力衰竭治疗的第一线药物之一。

洋地黄强心甙的共同结构是在甾体内核上的C_{17}位上有一个不饱和的内酯环，此结构称为甙元，是洋地黄强心作用的基本物质。甙元与不同配糖体结合形成不同的洋地黄制剂，它们具有不同的水溶性及其它药代学性能。

1. 洋地黄的药理作用

（1）正性肌力作用：洋地黄可以增强心肌的收缩性。近代的研究证明洋地黄作用于心肌细胞膜上的Na^+-K^+ ATP酶，后者类似于洋地黄的受体，二者结合后洋地黄对Na^+-K^+ ATP酶起到抑制作用，从而使细胞内Na^+的浓度增高，而K^+浓度降低。细胞内Na^+与Ca^{2+}进行交换，使细胞内Ca^{2+}浓度提高，从而增强心肌收缩性。细胞内K^+浓度的降低也成为洋地黄中毒的重要原因。洋地黄在正常心肌、肥厚心肌、及扩大而衰竭的心肌上均能提高其收缩性，在由于收缩功能衰竭的心脏上能明显地增加心输出量。

（2）对电生理的作用：在一般治疗剂量下，洋地黄可抑制心脏的传导系统，较显著的是对房室交界区的抑制。在大剂量或接近中毒量时，对房室交界区的抑制就更突出，可以发生房-室传导阻滞。在大剂量下，洋地黄可以提高心房、心室及房-室交界区的自律性，血钾过低时，更易发生各种快速性心律失常。

心衰病人应用洋地黄后可使窦性心律病人的心率减慢，称为“负性变时作用”。这种作用实际上是改善心力衰竭后的结果以及洋地黄具有直接兴奋迷走神经作用的效果。实际上洋地黄对窦房结的抑制力不是很强的，在没有心衰的心脏病患者或正常心脏的患者，希望通过使用洋地黄来治疗窦性心动过速（例如在发热、感染而有心动过速）是无效的。

（3）对迷走神经系统有直接的兴奋作用：这可能是洋地黄作用的一个独特的优点，在长期应用下，可以对抗心衰时交感神经兴奋性过强的不利影响。

2. 洋地黄的不同制剂及主要药代动力学

洋地黄的制剂虽然很多，但常用的只有地高辛、洋地黄毒甙及毛花甙C，而以地高辛为最常用。

（1）地高辛：一般为口服片剂、也可用作静脉注射。口服后地高辛由小肠吸收，吸收率随制剂的不同而有较大的差异，一般为60%～88%。树脂、不易吸收的抗酸剂、白陶土等影响它的吸收。2～3h血浓度达高峰，4～8h获最大效应。在血浆中20%～25%与蛋白结合。被吸收后地高辛与组织的结合率高，在心肌中的浓度约为血浆浓度的15～30倍。地高辛85%由肾脏以不变的形式排出体外，10%～15%由肝胆系统排至肠道。其中一小部分参加再吸收。本药的半衰期为1.6天，连续每日口服相同的剂量7天后血浆浓度可达稳态。肾功能不良者影响其清除率，血浓度增高。

（2）洋地黄毒苷：它能在胃肠道中被完全地吸收。口服后1.5h血浆浓度达峰值。在血浆中97%的药物与蛋白结合。主要由肝胆系统从粪便中排出体外。半衰期约5天，连续服药3～4周后血浆浓度才能达稳态。

（3）去乙酰毛花甙：在肠道的吸收率低，因此只能静脉给药。注射后10min起效，1～2h后达高峰，最大效力时间为1～2天，可维持3～4天。注射后约20%与蛋白结合，每日排出量约为体存量的1/3，90%由肾脏排出。血清半衰期为1.5天。

（4）甲基地高辛：口服后吸收较地高辛完全，起效较地高辛为快，约20～30min后即见效，30～40min达高峰。由于其对神经系统的毒副作用较强，临床上已不大常用。

3. 应用洋地黄制剂的适应证

（1）心力衰竭：对缺血性心脏病、高血压性心脏病、慢性心瓣膜病及先天性心脏病所致的慢性充血性心力衰竭有效，用药后血液动力学的效果表现为心排血量增加、心室射血分数提高，心室舒张末压及肺毛细血管嵌顿压下降。病人的呼吸困难减轻，尿量因肾血流量的增加而增多。

对于由于代谢异常而发生的高排血量心衰如贫血性心脏病，甲状腺机能亢进，维生素B_1缺乏性心脏病，以及由于心肌细胞受损如心肌炎、扩张型心肌病等病因发生的心衰，洋地黄的效果则不是很令人满意，虽然，并不属于慎用的行列。

肺原性心脏病导致右心衰，面对肺血管的阻力过强以及用洋地黄后右心室本身收缩力的增强程度远逊于左心室，因此，效果常不满意。而且，肺心病病人常有低氧血症，易发生洋地黄中毒，因此属于“慎用”之列。应用洋地黄治疗时，剂量应减小，一般为常规量的一半左右。对紫绀型的先天性心脏病患者，血氧饱和度低，也易发生洋地黄中毒、属于“慎用”者。

肥厚型心肌病的心衰属于心肌舒张不良，而不是收缩功能障碍，而且增强心肌收缩力的措施会加重已有的梗阻，属“禁用”之列。急性心肌梗死的早期，用洋地黄制剂可因收缩性的增强，增加心肌

的耗氧量，与急性心肌梗塞的治疗原则有矛盾，因此，有人认为应列为"禁用"范畴，但是在某些病人出现急性肺水肿又合并房颤，权衡利弊，仍可考虑用洋地黄制剂治疗。

(2) 心律失常：对快速性室上性心律失常在发作时使用洋地黄制剂（多用静脉制剂）可以终止发作，或达到降低心室率的作用。对心脏病病人，快速性室上性心律失常是心衰常见的诱发因素，及时扭转心律，是缓解心衰的重要措施。应用去乙酰毛花甙，可以终止阵发性室上性心动过速及心房颤动的发作。对房颤及心房扑动则可通过阻抑房-室传导功能，使心室率降低，改善心衰的状况。对慢性心衰合并有房颤而且心室率较快者，口服洋地黄控制心室率，是临床上常用的有效措施。

洋地黄应用于心衰的治疗虽有二百余年的历史，但是前瞻性的、有对照的临床研究直到近20年才有较大系列的报道。曾提出的问题是：①是否慢性心衰病人需要长期服用洋地黄以维持其疗效？②对窦性心律者，洋地黄的效果是否不如伴有房颤者？对窦性心律者洋地黄长期服用的需要性，是否不如房颤合并心衰者？80年代进行了很多大系列的临床实验，结果显示对慢性心衰病人不论其是否为房颤者或窦性心律者，也不论其是否合并应用血管扩张剂治疗，洋地黄均能改善病人的心衰症状，对病情较重的患者（NYHAⅢ级）的疗效优于病情较轻者。停用洋地黄的临床实验如PROVED，也显示在停用洋地黄12周后，心力衰竭加重者较未停用洋地黄者明显增多，说明已服用洋地黄而心衰控制较好者，如无特殊原因不宜停药。长期应用洋地黄治疗者是否能降低心衰的死亡率？1997年发表的大系列的DIG临床实验说明洋地黄长期应用并不增加但也不减少心衰病人的死亡率。

4. 洋地黄制剂的用法

洋地黄制剂治疗心力衰竭的给药方法应根据病情的轻重缓急而有不同，在急性发生的心衰，则应采用起效快的静脉用药法，如去乙酰毛花甙，以求短时间内改善这种危急状态。然而对大多数的慢性充血性心衰病人而言，则宜采用口服、多次给药法，这样可以根据病情的变化调整用药的剂量。

早在本世纪50年代前，洋地黄给药遵循着"有或无"的原则，即洋地黄必需给予达负荷量（饱和量）才能起作用，即地高辛应给到1.5～2.0mg，洋地黄毒甙应给到1.0mg才能发挥作用。按照这种方法给药，发生洋地黄中毒者为数不少。后来临床药理学的进展，纠正了这一错误认识，即洋地黄制剂和大多数药物一样，呈量-效关系，不用到负荷量也能起到一定的增强心肌收缩力的作用。按照这种原则给药，很多心衰病人不必在太短时间内用到负荷量，减少了洋地黄中毒的发生率。

临床药理学的发展还显示了，洋地黄制剂如每日服一单一剂量，连续服该制剂的5个半衰期，血中的药浓度即达稳态，吸收与排泄平衡，因而为这种"缓给法"提供理论依据。

至于选用什么制剂，是服用地高辛，还是洋地黄毒甙？现在的情况是绝大多数医师都选用地高辛，这是因为它在连续服药的情况下达到血药浓度稳态的时间短，例如每日给予地高辛，连服7日后则可达稳态，此后用同样剂量维持即可。而洋地黄毒甙因其半衰期长，不宜这样用。更由于地高辛的半衰期短，如果出现中毒反应，立即停药后毒性反应能在2～3天内消除，而洋地黄毒甙则往往需5～7天。有人主张在肾功能不全患者中优先选用洋地黄毒甙，理由是地高辛是主要由肾脏排泄，肾功能不全者该药易因积累发生中毒。但是在减量服用下可以克服这种中毒发生率。常用的给药方法见表12-4-5。

对于已服用洋地黄，体内积存量不详而病情加重需增用者，宜酌量给于地高辛，或去乙酰毛花甙。测定药物的血浓度有助于参考用药剂量。

洋地黄制剂可由于与其它药物的相互作用使其血药浓度提高而发生中毒，应当予以注意。主要有：奎尼丁、胺碘酮、异搏定及水杨酸类等制剂。它们主要是降低地高辛的经肾排泄，使后者在体内积累。

表12-4-5　洋地黄制剂的常用方法和剂量

药　　品	半衰期（天）	负荷量（mg）	给　　药　　方　　法	维持量（天）
地高辛	1.5	1.5～2.0	缓给法：每日0.25mg×7天，口服 快给法：0.25mg每日三次×2天	0.125～0.25mg
洋地黄毒甙	5	1.0	0.1mg，每日三次，连服3天，口服	0.1mg
毛花甙C	1.5	1.2	首次剂量0.6～0.8mg，2～4h后据病情再加用0.2～0.4mg静脉注射	0.4mg

5. 洋地黄中毒

洋地黄的轻度中毒量约为有效治疗量的2倍，因此易于发生中毒。在心肌营养状态不良的情况下如缺氧、供血不足其中毒剂量更小。肾功能不全，与其它药物的相互作用，水、电解质紊乱，尤其是低血钾，是常见的引起洋地黄中毒的原因。在住院病人中洋地黄中毒的发生率约为10%～20%。

洋地黄毒性反应，早期常表现为恶心，呕吐，在老年患者更多见的是食欲不振，甚至厌食。这些胃肠道的症状是由于洋地黄刺激神经的呕吐中枢引起的而非直接刺激胃肠道。中枢神经的症状还表现为视力模糊、黄视、倦怠和昏睡。最重要的中毒反应是各类心律失常，这是由于洋地黄过量引起的心肌兴奋性过强，及传导系统的传导阻滞而成。最常见的为室性早搏、多表现为二联律，非阵发性交界区心动过速，房性早搏，心房颤动，及房-室传导阻滞。快速性的心律失常又伴有传导阻滞是洋地黄中毒“特征”性的表现。发生室性心动过速是危险的。

测定药物的血浓度有助于洋地黄中毒的诊断，在治疗剂量下，地高辛血浓度为1.0～2.0ng/ml，洋地黄毒甙为20～25ng/ml。但这种测定需结合临床表现来确定其意义。

洋地黄中毒发生后应立即停止用药。对快速性心律失常者，宜用钾盐，如血钾浓度低则可用静脉补钾盐。在血钾浓度不低而又合并传导阻滞者，可用利多卡因。无传导阻滞者，可用普洛帕酮等抗心律失常药物治疗。不宜用电转复来治疗心动过速。

洋地黄抗体是一种纯化的特异性抗体，对严重的洋地黄中毒能起到转危为安的效果。但由于该抗体的制备有一定难度、保存期较短，国内无商品供应。

（三）利尿剂

利尿剂用于治疗心力衰竭主要作用是由体内移去过多的水和钠，减轻水肿及减少血容量及肺内的血量，改善呼吸困难的症状。常用的制剂有：

1. 噻嗪类利尿剂　习用的有氢氯噻嗪、环戊氯噻嗪、苄氟噻嗪等，以氢氯噻嗪为最常用。

噻嗪类利尿剂作用于肾远曲小管，抑制其钠的吸收，由于钠-钾的交换，也使钾的吸收降低，排钾量约为排钠量的50%。随钠、钾盐的排出，将水分也由肾小管中带出，产生利尿效果。长时间的应用下，由于钠和钾的不断排出，可发生低钠血症和低钾血症，及代谢性硷中毒。其中以低钾血症的危害性较大，易诱发各种心律失常。

噻嗪类属于中效的利尿剂，只要肾小球滤过率不过低（>50%正常值）就能起到利尿作用。在轻度的心力衰竭患者可首先选用此类制剂。初用时也不必每日都服用，可以每周二次或间日服用一次（氢氯噻嗪每次25mg）。这种用法一般不需要加服钾盐。随着病情的加重，用药量及次数也需要增加，氢氯塞嗪可增至每日100～150mg，分二次服用。再增加剂量并不能提高利尿效果。如每日均用利尿剂，应补充钾盐。

噻嗪类制剂可抑制尿酸的排泄，引起高尿酸血症，还可使血糖增高及血胆固醇含量增高。

2. 袢利尿剂　包括呋塞米（速尿）、利尿酸及丁尿酸，常用的制剂为呋塞米。

袢利尿剂作用于亨利氏袢的升支，在该部的上皮细胞抑制钠、氯的吸收，由于钠-钾离子的交换，和噻嗪利尿剂一样产生排钾的效应。随着钠、钾、氯离子的排出，水也被携带排出。和噻嗪类不同的是，袢利尿剂的利尿效果较强，属于强效的利尿剂。它也能使钙的排泄增加。

呋塞米常用剂量为20mg口服，用药后0.5～1.0h起效，2～4h为高峰。对重度慢性充血性心力衰竭病人用量可增至100mg，每日二次。如效果仍不好，也可短时间内改为静脉注射，每次可用100mg，每日二次。更大的剂量常并不能收到更大的利尿效果。

低血钾症是袢利尿剂最主要的副作用。用这类利尿剂时，宜同时服用钾盐，或同时服用保钾利尿药。

3. 保钾利尿剂　常用的制剂有：

（1）螺内酯（安体舒通）：它作用于肾远曲小管干扰醛固酮的作用，使钾离子的吸收增加，同时也有排钠利尿作用。单独使用时它的利尿效果不强，在与氢氯噻嗪或呋塞米使用时，能加强利尿并减少钾的丢失。一般用20mg，每日三次。

（2）氨苯喋啶（三氨喋啶）：它能直接作用于肾远曲小管，抑制其对钠的吸收及钠-钾交换，起到排钠、保钾的作用。它的利尿作用不强，但它与其它利尿剂使用起到保钾的作用。一般可用50～100mg，每日1～2次。

（3）阿米诺利（amiloride）：它的作用与氨苯喋啶相似，直接抑制远曲小管对钠的吸收及钠-钾交换，起到利尿保钾的作用。它的利尿作用较强，与氢氯噻嗪相仿，但保钾的作用较弱。可单独用于轻型的心衰病人，或与氢氯噻嗪使用，加强利尿效果。

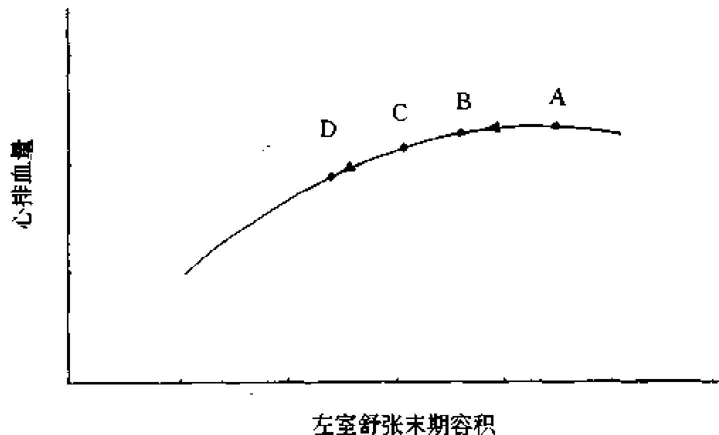


图 12-4-8　利尿剂对 LVEDV 及心排血量的影响
在 LVEDV 很高时（A 点）利尿剂可使其下降，而心排血量变化不大（B 点），但如开始时 LVEDV 不太高（C 点），利尿后可使心排血量下降 D 点

保钾利尿药，可能产生高钾血症。一般与噻嗪类或袢利尿剂联合应用时，发生高血钾的可能性不大，但不宜同时服用钾剂。

利尿剂用于心力衰竭的适应证是：①肺充血引起的呼吸困难，尤其是阵发性夜间呼吸困难。②由体静脉充血产生的全身性水肿，肝肿大及胸腹腔积液。先用噻嗪类利尿药，疗效不佳时再换用袢利尿剂。各自的剂量也应由小剂量开始，再逐渐增大。严重的心衰病人肾血流量过少，是利尿剂疗效不满意的主要原因。

需要注意的是，利尿剂并不能提高心肌的收缩性，并不能使心排血量增高。它能降低前负荷，使心室充盈压及肺毛细血管压下降，减少肺瘀血。但是在左室充盈压不太高的情况下，大量的利尿可能使心排血量有所下降。(图 12-4-8)

电解质紊乱是长期使用利尿剂容易出现的副作用，应适时地检查血中钾、钠、氯水平。对于血钠过低者应谨慎地区别是由于血液稀释，还是体内钠不足。对经常应用利尿剂者，饮食中钠盐的摄入量应稍放宽。血钾浓度则是经常需监测的，联合使用排钾及保钾的利尿药物较补充钾盐更容易被病人接受。ACEI 制剂有较强的保钾效果，与利尿剂合用时，不宜另外给予钾盐，以免发生高钾血症。

（四）非强心甙类的正性肌力药物

自从了解到洋地黄的受体是钠-钾 ATP 酶，其强心的药理作用是抑制该酶，从而认识到不同程度的细胞内低钾是不可避免的，易发生洋地黄中毒。药学家多放弃了寻找新的强心甙的途径，转而探求非强心甙类正性肌力药物。在 70 年代中发展了以下两类制剂：

1. 肾上腺能受体兴奋剂　交感神经兴奋使心肌收缩性增强是早已为人所知的。但是已有的一些交感性介质制剂如肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素均使心率增快，对心衰不利。多巴胺和多巴酚丁胺是 70 年代中研究出来用于临床的药物，可用于心衰的治疗。多巴胺和多巴酚丁胺能兴奋心肌和血管上的多种受体，见表 12-4-6：

多巴胺是去甲肾上腺素的前体，它主要通过兴奋 β_1 受体及多巴胺受体发挥其药理作用。β_1 受体的兴奋使心肌收缩性增强，心肌收缩力增大。多巴胺受体广泛存在于肾、脑及冠状动脉上，使血管扩张，循环阻力下降，血灌注量增多。多巴胺的作用随应用剂量的大小而表现不同，在较小的剂量下如 2μg/（kg·min），表现为心肌收缩力增加、血管扩张，特别是肾小动脉扩张，肾血流量增加，心率增加不明显。但如剂量增大到 5μg/（kg·min）则心率反射性地增快，而更大的剂量（如 10μg/kg·min）则 α_1 受体的兴奋性增强，超过血管舒张的作用而使血压升高。因此，用于心衰治疗时，应保持在较小的剂量下使用，即 2～5μg/（kg·min），持续静脉点滴。病人对多巴胺的反应个体差异较大，应由较小剂量开始逐渐增量，以不引起心率的明显增快或血压过高为度。

表 12-4-6　多巴胺和多巴酚丁胺的作用

受体	作用	多巴胺	多巴酚丁胺
β_1	心肌收缩性增强	+ + +	+ + +
β_2	血管舒张	+	+
α_1	血管收缩	+ +	+
多巴胺受体	血管舒张	+ + +	+

多巴酚丁胺是多巴胺的衍生物。它具有兴奋 β_1 受体增强心肌收缩力的作用，而扩血管作用不如多巴胺明显，它增快心率的反应也比多巴胺小。用药量与多巴胺相同。

这两种制剂都是只能静脉用药，因而用于心衰治疗中只能短期使用。受到这个限制，它不适用于慢性充血性心衰的治疗。它的适应证主要有：

（1）在急性心肌梗死并发心衰时，洋地黄的效果不好，也有禁忌，多巴胺是优选的药物。它虽然增加心肌的收缩力，增加心肌的耗氧量，但同时扩

张小动脉、降低周围循环阻力、减少后负荷可以获得改善血液动力学的净效益。

(2) 在慢性充血性心衰急性加重时，短期地应用它，有助于改善心衰。待一些心衰诱因被消除后，心脏功能可恢复至原有水平，多巴胺治疗起到保护病人度过难关的作用。它可与洋地黄及利尿剂合用。

已研究出的这类药物还有对羟苯心安（prenalterol）、吡丁醇（pirbuterol）等，但由于副作用较多，均未能在临床上推广应用。

2. **磷酸二酯酶抑制剂**（phosphodiesterase Ⅲ inhibitor） 磷酸二酯酶抑制剂的正性肌力作用机制是抑制该酶的活性使细胞内的 cAMP 降解受阻，cAMP 浓度升高，进一步使细胞膜上的蛋白激酶活性增高，促进 Ca^{2+} 通道膜蛋白磷酸化。Ca^{2+} 通道的激活增强了钙流向细胞内，使心肌细胞浆的 Ca^{2+} 浓度增高、心肌收缩力增强。

磷酸二脂酶抑制剂是在 70 年代末开始用于临床，80 年代里得到推广应用的。第一个制剂是氨力农（amrinone），药理作用主要为：①正性肌力作用，实验研究表明它使心肌收缩力增强，呈剂量依赖性。②舒张血管平滑肌的作用，使周围循环阻力下降，它的机制则不清楚。在临床应用中短期的效果是优良的，它能在已用洋地黄、利尿剂治疗效果不满意的充血性心衰患者的临床症状得到改善，包括呼吸困难减轻、水肿减少、肝肿大缩小等。血液动力学的监测也表明氨力农能使心排血量及心脏指数增加，左室射血分数提高，左室舒张末压下降等等。血压及心率的变化不大。

氨力农的副作用较大，主要为胃肠道反应过多，表现为恶心、呕吐，约 15%～20% 的病人被迫停药，另外还有少数原因不明的发热及个别血小板减少的病例。用法是，先以负荷量 0.75mg/kg，稀释后静脉注入，再以 5～10μg/（kg·min）静脉滴注，每日总量 100mg。

第二个推出的制剂是米力农（milrinone），它的增强心肌收缩力的作用较氨力农大 10～20 倍，但持续时间短，实验研究和临床应用的报道表明它和氨力农一样能改善心衰的症状及血液动力学各参数。米力农的副作用较安力农少而轻，也有恶心、呕吐的反应，但较轻，且属一过性，病人多能耐受，未发现严重的副作用。它的用法是，先以 0.75mg/kg 稀释后静脉推注，以后以 0.5μg/（kg·min）静脉滴注 4 小时。

以后还推出一些新的制剂如 enoximone，vesnarinone 等药也有较好的正性肌力作用及临床上改善心衰症状的效应。

然而，磷酸二酯酶抑制剂在长期应用下是否能减少心衰病人的死亡率？对氨力农、米力农疗效的观察除个别报道外均为 3 个月之内短时间的，而半年以上以至一年以上，有对照的前瞻性的临床验证到 1990 年以前尚未见到。用米力农进行的大系列前瞻性临床研究（Promise）结果显示，长期应用米力农治疗重度的慢性充血性心衰病人，其死亡率较不用者反而高出 28%，对心功能Ⅳ级者，死亡率增高尤其突出，达 53%。两项较小系列用 enoximone 及 imazodan 的结果也证明用药者远期死亡率反而更高。这些结果使磷酸二酯酶的临床应用仅限于短时期使用，主要用于慢性心衰急性加重的患者，及为了在心脏手术以前、短期改善心脏功能，减小手术的危险性这两个方面。

最近有些临床验证用小剂量的 vesnarinoe（一种新的二磷酸酯酶抑制剂）治疗心衰，显示其比用常规的大剂量者收到良好的效果。同样的结果也在应用小剂量的 enoximone 中观察到。这种小的剂量的制剂，它的正性肌力作用是很小的，它们的治疗作用可能是通过扩张血管和抗心律失常的作用取得的。这些结果可能说明强大的正性肌力药物从长时期应用来讲、对心衰是不利的。

正性肌力药物的长期应用，反而促进心衰病人的死亡率这一发现，支持了一种理论的看法，即心衰病人的心肌是处于血液、能量供应不足的状态，过度而长时期地应用正性肌力药物将扩大这方面的不足，而使心肌蒙受更重的损害，有如一匹衰竭而负重的老马，鞭策它虽能一时多走几步，但将加速其死亡。使心肌“歇肩养力”的理论是较符合心衰治疗的病理生理的。

（五）降低心脏负荷的扩血管疗法

在本章第二节中已阐述在心力衰竭病人中由于神经-体液的适应作用，周围循环阻力增高，心肌的做功增加，LVEDP 增高。在 Frank-Starling 机制的作用下加以水-钠的潴留以及小静脉的收缩，心脏的前负荷增大。70 年代中，在血液动力学研究中发现给予降低前、后负荷的治疗，能改善心衰病人的症状及血液动力学，从而提出了降低心脏负荷、即扩血管疗法。

扩张小静脉：小静脉是容积血管，即使轻微的扩张也能使有效循环血量减少，降低回心血量，即心脏的前负荷降低。其血液动力学的效应是 LVEDP 的降低及肺循环压的下降。由于肺血的减

少，肺瘀血减轻，病人的呼吸困难也减轻。扩张小静脉的效果类似利尿剂的应用，两者都不能增加心排血量（见图12-4-8）。

单纯扩张小静脉的制剂并不多，相对而言硝酸甘油的扩血管功能主要是作用在小静脉的扩张。

扩张小动脉：使周围循环阻力下降，左心室射血功能改善，EF值及心排血量均能提高，左室做功减少，有利于心室的"休息"和恢复。与此同时，LVEDP及相应的肺血管压力也下降，肺瘀血及呼吸困难的症状也随之改善。降低循环阻力会不会使血压下降？在恰当地用药下使周围循环阻力下降的同时，心排血量增加，而血压的变化则不明显。

扩张小动脉的药物很多，如 α_1 受体阻断剂（哌唑嗪、乌拉地尔，urapidil等）、直接舒张血管平滑肌的制剂（双肼屈嗪等）、硝酸盐制剂（硝普钠、硝酸异山梨酯等），钙拮抗剂（硝苯啶等）以及ACEI制剂，但能长期适用于慢性充血性心衰者的品种并不多。扩张小动脉疗法存在的问题之一是，如血压下降，则会反射性地使心率增快，RAS系统激活，对心衰产生不利的作用。

扩血管治疗对于急性心力衰竭的效果十分良好，对慢性心衰而有急性加重时也可收到较满意的效果。但是对慢性心衰长期的治疗，是否能改善心衰状态和降低死亡率？用运动耐受力的检查表明扩血管疗法能提高病人的运动量，在治疗后第三个月达高峰，可维持至6个月。一项大系列前瞻性的临床实验（V-HeFT Ⅰ），用双肼屈嗪联合硝酸异山梨酯做为血管扩张剂治疗慢性充血性心衰，结果表明治疗组的死亡率明显低于安慰剂对照组、用到第二年及第三年末，这种差别就更显著。治疗组病人的EF值及运动耐量、运动中氧耗量峰值（$\dot{V}O_{2max}$）均高于对照组。在随后的（V-HeFT Ⅱ）中再一次肯定了这两种药联合使用的疗效。这两项实验所服用药物的剂量都较大，双肼屈嗪平均为300mg/d，硝酸异山梨酯为120mg/d。对我国患者是否能耐受此药量，还待证明。双肼屈嗪需由小量开始，逐渐增大用量，较大剂量时常引起头痛的副作用。硝酸异山梨酯也需要从常用量开始，并逐渐加大剂量。

并非每种扩血管制剂都能收到对心衰的治疗效果，在临床实验中哌唑嗪既未能显示其临床疗效，又未能降低心衰病人的死亡率。钙离子拮抗剂的效果也不佳。这些实验结果似乎说明，以上联合使用的两种药物除了降低心脏负荷外，可能还有其它的未能阐明的机制在起作用。

钙拮抗剂的应用：按照设想，钙拮抗剂可以扩血管，降低周围循环阻力，能改善冠状动脉对心肌的供血，理应对慢性心衰病人起到有利的作用，但是无论是硝苯啶、地尔硫唑（硫氮酮）或维拉帕米都未能显示其改善心功能、减轻临床症状的效果。相反，一些临床验证还观察到在硝苯啶治疗下，血液动力学参数较前恶化，长期应用下死亡率较对照组更高的报道。钙拮抗剂对心力衰竭不利的机制可能是①钙拮抗剂具有负性肌力作用。②硝苯啶可有较明显的水、钠潴留，增加血容量及心肌的负荷。③可能使肾素水平增高，RAS系统活性增高。

由于ACEI在治疗心衰中的优良效果，目前扩血管治疗多用在急性心衰的病人，慢性充血性心衰者则多用ACEI制剂。

（六）ACEI制剂用于心衰的治疗

70年代末卡托普利用于临床上治疗慢性充血性心力衰竭，它的优良效果立即引起了临床及药学界的重视，十几年来，对它的研究和临床实验愈加广泛而深入，被誉为心衰治疗中的一个里程碑。

ACEI多被划为血管扩张剂内，但是，它的药理作用远不能被血管扩张剂所概括，它对心衰的治疗作用机制主要是：

1. 扩血管的作用　它抑制血管紧张素Ⅰ转换为血管紧张素Ⅱ，而后者是强烈的血管收缩物质。经ACEI制剂治疗后，周围循环阻力（后负荷）降低，心排血量增加，LVEDP也相应地降低。

2. 抑制醛固酮的分泌　血管紧张素Ⅱ作用于RAS系统上使醛固酮分泌增加。慢性充血性心衰病人RAS被激活，醛固酮分泌增多，使水、钠潴留。经ACEI制剂治疗后，醛固酮的分泌受抑制，水，钠经肾脏排出，心衰病人的充血症状及体征得到改善。

3. ACEI制剂抑制交感神经兴奋性，有利于心衰病人减轻后负荷、心率减慢。

4. ACEI制剂可改善心室及血管的重构　RAS系统广泛地存在于许多组织中，心肌、血管中有丰富的RAS物质，ACEI的作用不仅表现在作用于全身的RAS，还表现在局部的RAS系统受抑制，使血管扩张、有助于改善心肌及血管的重构（见本章第二节），后者包括心肌肥厚、心室扩大和几何形状的改变，以及小血管管径的缩小和管壁增厚。ACEI制剂可以减轻或逆转这些重构的改变，使心衰减轻或延缓它的进程。

临床上使用ACEI制剂治疗充血性心力衰竭的疗效是肯定的。心功能Ⅲ～Ⅳ级（NYHA）的患者

已用洋地黄、利尿剂而疗效不够满意者，加用ACEI（早期的临床实验多用卡托普利75～150mg）后临床症状如呼吸困难、心悸明显改善，出现利尿，水肿及肝肿大减轻。血液动力学也有明显的好转、心功能多能改善Ⅰ～Ⅱ级。取得显著疗效者约50%，有效率约60%～80%。取得疗效者多在用药三天内即出现效果，不满意时可增加药量。一至二周时，疗效达高峰。而且可长期持续。

ACEI制剂用于治疗心衰是安全的，副作用不多，且不严重。刺激性咳嗽可能是病人不能耐受治疗的一个原因，约占5%～10%。肾功能不全者可有血浆非蛋白氮的上升，但减量服用后，多能恢复。首次剂量宜小，以免血压的过度下降。

长期使用ACEI制剂治疗心衰，是否能提高病人的存活率？这是80年代中提出的问题。"CONSENSUS"临床实验证明，重度的心衰病人用依那普利治疗者，一年后的死亡率显著低于未用此治疗者，在心功能Ⅳ级的病人中，差别尤其明显。在稍后的VeHFTⅡ临床验证中，对比了依那普利及联合使用硝酸异山梨酯及双肼屈嗪的心衰治疗效果，二者都能降低心衰的远期（5年）死亡率，依那普利组的效果比血管扩张剂组更高。

近年来两项大系列的由于左心室功能不全而发生心力衰竭的病人（多数为NYHAⅡ～Ⅲ级的病人，EF<35%～40%），分别用卡托普利（SAVE）及依那普利（SOLVD）进行前瞻性的临床验证，在长达平均3.5年的观察下，证明用ACEI制剂治疗的病人死亡率较不用者为低，差别非常显著。由于心衰住院而未死亡的人数，也以治疗组为低。用各种不同指标说明病人的生活质量，治疗组优于对照组。以上这些临床实验，都具有很高的可信性，主要结果也都一致。为临床长期服用ACEI制剂治疗慢性充血性心衰做了肯定的结论。

ACEI的制剂很多，现在国内已上市的就达10种以上，然而其差别仅为：①一类是化学结构上含有巯基，而另一类不含；②半衰期有长短之别。临床上由于上市的先后，以卡托普利及依那普利的使用经验较多。各种制剂的半衰期及用于治疗心衰的参考剂量见表12-4-7。

表12-4-7 常用ACEI制剂的参考剂量

药　名	半衰期（h）	参考用量（mg/d）
卡托普利（Captopril）*	2.0	50～100mg 分二次服
Quinapril	2.0	20～40mg 分二次服
Cilazapril	7.5	2.5～5.0mg 每日一次
Perindopril	9.0	2～4mg 每日一次
依那普利（Enalapril）	11.0	10～20mg 每日一次
Ramipril	13～17	1.25～5mg 每日一次
Lisinapril	12.6	10～20mg 每日一次

*含巯基

与利尿剂合用时需用的剂量较小。每次用药应由更小的剂量开始

（七）β受体阻滞剂用于充血性心衰的治疗

现代的观点认为心脏的适应机制虽然在早期能维持心脏的排血功能，然而在漫长的过程中将对心肌产生损害，加速病人的死亡。适应机制中交感神经兴奋性的增强是一个重要的组成部分。根据这样的认识，进行了β受体阻滞剂治疗心衰的临床验证和研究。显然它是违反传统的信念，即β受体阻滞剂问世以来，就知道它具有负性肌力作用，在心衰病人是应避免服用的。

在80年代里已有一些临床报道提出在小规模的充血性心衰病人中（多为扩张型心肌病患者）应用β受体阻滞剂取得疗效，90年代以来大规模前瞻性的临床实验已有多个，病人多为NYHAⅡ～Ⅲ级的缺血性或扩张型心肌病的患者，在应用利尿剂、ACE-Ⅰ制剂，部分病人还合并用地高辛的基础上加用β受体阻滞剂，长期应用后效果相当满意，降低了总死亡及心血管病死率，并使因心衰而必须住院的人数减少，使用的药物有carvedilol、比索洛尔和美托洛尔，前者除阻滞β_1、β_2受体外，还阻滞α受体，后两种药则为β受体选择性抑制剂，何者更优，尚待进一步研究。

由于β受体阻滞剂有负性肌力作用，使用时应慎重，均需在ACE-Ⅰ、利尿剂应用的基础上使用，由很小量（常规用量的1/8至1/6）开始每1～2周调整一次剂量，6～8周用至足量。使用后第1～2月常不见心衰的好转，但长期服用效果渐显著。

（八）心衰的早期治疗问题——现代心衰治疗学上的重大趋向和进展

传统的心衰药物治疗，是要等到出现症状如运动性呼吸困难、水肿等明显的充血性心衰表现才开始。是否能提早进行干预性措施，从而能延缓心衰的进程，推迟充血性心衰的到来和恶化？这是近年来提出的一个重要课题。90年代初已有两项大系列的临床验证，就这个问题做了回答。其一是前面已提到的SAVE临床验证，它是对心脏功能已然衰减，EF<40%而无明显的充血性心衰的病人给予ACEI制剂（卡托普利）治疗，在平均长达3年半的随诊观察中，治疗组中病人的死亡率，严重心衰

的发生率均明显低于对照组。另一项大系列的临床验证是上述 SOLVD Trial 的一个组成部分，它是对心脏 EF 值已＜35％但临床上尚无症状（Ⅰ级），或仅有轻微症状（Ⅱ级）而不需要用洋地黄或利尿剂的病人给予依那普利治疗，在平均长达三年多的观察中，发现治疗组发生充血性心衰者以及因心衰而需住院者的人数均明显低于对照组。近几年来对患急性心肌梗死的病人早期即给予 ACEI 治疗，目的之一就是通过临床验证，希望对 ACEI 治疗是否能减少远期和近期的心力衰竭发生率做出判断。Ambrosini 报道一组前壁心肌梗死的病人在用 ACEI 制剂治疗者近期发生心力衰竭发生率比未用者明显为低。几项大系列的研究，包括我国的一组临床验证正在进行中，它对心衰的长期效果，是大家所关注的问题，予计一、二年后将得出结论。

提早对心力衰竭进行治疗，从心脏尚处于代偿期而无明显症状时即开始给予 ACEI 制剂的干预性治疗，是心力衰竭治疗学上的重要进展。治疗机制是通过 ACEI 制剂，降低心衰病人神经-体液的不利影响，限制心肌、小血管的重构，以达到维护心肌的功能，推迟充血性心衰的到来，和降低心衰患者远期的死亡率。

四、慢性心衰治疗的总体规则

应依据心衰的主观症状及客观检查来评估心衰的程度。治疗措施的安排也应由轻而重，由少而多。

对Ⅰ级 A 的心脏病人，即虽有心脏病但无自觉症状，客观检查心功能也正常者，仅需注意避免过强的劳动。控制体重，不需药物干预。

Ⅰ级 B：虽无症状，但客观检查已发现心脏代偿功能不正常，如 EF 值减低，运动时的 $\dot{V}O_{2max}$降低等，可开始用 ACEI 制剂，服用的剂量可偏小。

Ⅱ级 B：病人已有症状，但症状轻微者尚可不用其他药物，应进一步限制活动量，减少钠盐摄入量。症状明显，日常一般活动已出现呼吸困难者，应使用利尿剂，或洋地黄。一般多首选利尿剂，由少量噻嗪类开始，随病情的发展而增加次数和剂量。

Ⅲ级 B、C：增用洋地黄或利尿剂。利尿剂视需要可改用袢利尿剂。ACEI 制剂可增加用量。症状更重者可增用血管扩张剂。

Ⅳ级：适当增加以上药物的用量，严格控制盐摄入量。可短期使用多巴胺或磷酸二酯酶抑制剂。

所谓“顽固性心力衰竭”的病人是指经各种治疗心衰不见好转，甚至还有进展者，但并非指心脏情况已至终末期不可扭转者。对“顽固性心力衰竭”应努力寻找潜在的诱因并设法纠正它们，如贫血、甲状腺疾病等。

对于不可逆的心衰患者，心脏移植是唯一的出路。从技术的发展来说，心脏移植的成功率已很高，一年存活率可达 85％，五年存活率可达 60％以上。但是在我国目前的条件下，大量开展尚有很大困难。

五、舒张期心力衰竭和急性左心衰的治疗

（一）舒张期心力衰竭的治疗

舒张期心功能不全多见于高血压病和冠心病。由于心室舒张不良 LVEDP 增高，致肺瘀血。但是 LVEDP 的升高在这两类患者还常由于同时存在左室收缩功能的不全，两者何者为主常不易区别。对一些患者出现以舒张功能不全为主者，其左室收缩功能尚好（如 EF 值正常、心室不大）：这种情况应主要按舒张功能心衰来处理。典型的舒张功能性心衰见于肥厚型心肌病患者，治疗的措施主要为：

1. β受体阻滞剂　可使心率减慢、心肌耗氧量减少，使心室的容量-压力曲张下移，标志着心室舒张功能的改善。

2. 钙拮抗剂　减少 Ca^{2+} 内流，降低心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度，改善心肌的主动舒张功能。对冠心病患者还有改善心肌供血，从而改善心肌顺应性的功效。

3. 减少心肌肥厚　使用 ACEI 制剂、对高血压患者积极控制血压，从长期治疗的角度看，将有利于心室舒张功能的改善。

4. 尽量维持窦性心律，保持心房的规律性收缩，增加心室舒张期容量。

在无收缩功能障碍的情况下，应不用正性肌力药物。利尿剂也应慎用，以避免前负荷过多的下降，影响心排血量。

（二）急性左心衰、肺水肿的治疗

急性肺水肿、左心衰是严重的急诊，治疗措施必需是以解除或缓解症状为首要的任务，尤其是缺氧和高度呼吸困难，这些具有致命的威胁性。主要措施是：

1. 吸 O_2　到急诊室后应立即给以鼻管吸氧。但对于严重呼吸困难者，往往并不能解除其乏氧状态，此时应给予面罩，用麻醉机加压给氧，使肺泡内压力在吸气时增加，一方面可使气体交换加强，另一方面增大肺泡压可对抗组织间液向肺泡内的渗

透。对神志不清者可考虑用气管插管以呼吸机供氧。

使用抗泡沫剂的做法，多以75%酒精置于吸氧的滤瓶中，经吸氧时吸入。很多清醒病人由于酒精气的刺激而不能耐受，可降低酒精浓度间断吸入。

2. 对烦躁不安的病人可给予5～10mg吗啡静脉注入。吗啡可使病人镇静，减少躁动所带给心衰病人的额外负担，同时也具有舒张小血管的功能，减轻心脏的负荷。对老年人，用量可酌减，或以5mg肌肉注射。

3. 利尿剂　以呋塞米20～40mg静脉推注。10min内起效，可维持3～4h，4h后可重复一次。

4. 扩张血管剂　以硝普钠、硝酸甘油或酚妥拉明静脉滴注。

(1) 硝普钠：为混合型血管扩张剂，对小动脉及小静脉均有舒张作用。于2～5min即起效，常用剂量为：开始以12.5～25μg/min滴入，根据血压调整用量，保持收缩期血压不低于13.3kPa (100mmHg)，对原有很高的血压者，应保持原收缩压下降不超过10.7kPa (80mmHg) 为宜。一般维持量在50～100μg/min。硝普钠含有氰化物，用药时间不宜超过24h。

(2) 硝酸甘油：主要扩张小静脉，降低回心血量，使LVEDP及肺血管压降低。硝酸甘油的耐受量个体差异很大，可先以10μg/min开始，然后每10min调整一次，每次增加5～10μg。参考血压的高度（见硝普钠），调整用量。

(3) 酚妥拉明：为α受体阻滞剂，主要扩张小动脉，对小静脉也有舒张作用，静脉用先由0.1mg/min开始，每5～10min一次调整药量，最大可增至1.5～2.0mg/min。监护血压同前。

5. 强心剂　可考虑用去乙酰毛花甙C、地高辛等静脉给药。对未用洋地黄制剂者，毛花甙C首次剂量可给予0.6～0.8mg，2h后可酌情再给予0.2～0.4mg。地高辛可首次给予0.5mg，2h后可酌情再给予0.25mg。对二尖瓣狭窄所引起的肺水肿，强心剂常无效。

在急性症状控制后，应即进行病因的治疗。

（方　圻）

参考文献

1. Braunwald E. Heart Disease 5th Edition. Philadelphia: Saunders, 1998. 360～514
2. 同济医科大学译. 哈里逊内科学. 第12版. 北京：人民卫生出版社，1994. 1041～1052
3. Johnston CI, Fabris B, Yoshida K. The cardiac renin-angiotensin system in heart failure. Am Heart J, 1993, 126:756
4. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. Epidemiology of heart failure. The Framingham study. J Am Coll Cardiol, 1993, 22 (suppl A) 6A
5. Weber KT, Janicki JS. Lactate production during maximal and submaximal exercise in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol, 1985, 6:717
6. AHA Medical/Scientific Statement: 1994 Revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with disease of the heart. Circulation, 1994, 90:644
7. Uresky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure. Results of PROVD trial. J Am Coll Cardiol, 1993, 22: 955
8. Packer M, Carver JR, Rodheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe heart failure. The PROMISE study research group. N Engl J Med, 1991, 325:1468
9. Cohn JN, Archbald DG, Ziesche S. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Co-operative Study (V-HeFT). N Engl J Med, 1986, 314:1547
10. CONCENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med, 1987, 316:1429
11. Pfeffer MA, Braunwald E, et al. On behalf of SAVE Investigators Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunnction after myocardial infarction. Results of the survival of ventricular enlargment trial. N Engl J Med, 1992, 327:669
12. Hood WB. Role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of heart failure. J Am Coll Cardiol, 1993, 22: (suppl) 154A
13. Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH, et al. Effect of matoprolol on myocardial function and energertics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. A randomized, double-blind, placebo controlled study. J Am Coll Cardiol, 1994, 24:1310
14. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Engl J Med, 1992, 327:685
15. Ambroisini E, Borghi C, Magnani B. The effect of the ACE Inhibitor zophenopril on mortality and morbidity af-

ter anterior myocardial infarction. N Engl J Med, 1995, 345:80

16. GISSI-3。Effects of lisinopril and transdermal glycerial trinitrate singly and to-gether on 6-week mortality and ventricular function after acte myocardial infarction. Lancet, 1994, 343:1115

17. ISIS-4 Collaborative Group ISIS-4. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected myocardial infarction. Lancet, 1995, 345:669

18. Chinese Cardiac Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarcton; Interium report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). Lancet, 1995, 345:686

19. Packer, M. Effects of beta-adrenergic blockade on survival of patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 1997, 80 (11A) :46~54

20. Packer M; Bristow MR; Cohn JN et al. The effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996, 334:1349~1355

第五章 心电生理学与心律失常

Ⅰ.心电生理学

第一节 心肌细胞基础电生理

一、心肌细胞离子通道和受体

1.心肌细胞膜结构 心肌细胞膜由双层磷脂分子组成，亲水的极性端构成膜的内外面，二层磷脂分子的非极性端指向膜中层，细胞膜厚7～9nm，形成高阻抗的绝缘层，隔离细胞膜内外不同组成的电解质，形成不同离子浓度差（表12-5-1）。

表12-5-1 心肌细胞内外离子浓度梯度

离子	细胞外浓度 mmol	细胞内浓度 mmol	细胞外/内比例	电位差（Ei）mV
Na	145	15	9.7	+60
K	4	150	0.027	-94
Cl	120	5	24	-83
Ca	2	10^{-4}	2×10^4	+129

离子横跨细胞膜，形成离子流，需经一定通道，通道都有选择透过某种离子，如钠通道、钾通道等。通道为蛋白构体，镶嵌于细胞膜。有的通道开闭受细胞外受体调控，称受体操纵型通道（receptor-operated channels），有的受电压调控称电压操纵型通道（voltage-operated channels），离子通过通道受电压和时间的影响。此外也有些通道依浓度差转移一些离子或小的有机分子不产生电位差，此谓被动离子转运（passive ion transport），但离子逆电化梯度转移，需消耗能量，此谓主动离子转运（active ion transport）。

细胞膜受体接受神经体液介质的刺激，受体亦是镶嵌于细胞膜上蛋白质分子，其接受的反应端在细胞膜外侧。而另外腺苷化酶系统（adenylate cyclase system）其接受反应端在细胞内侧，激活多种酶系统。还有一些蛋白分子横跨整个细胞膜，如Na-K泵酶，有助于调节离子的交换，逆电位梯度转运K、Na等离子，转运细胞内Na^+移向细胞外，细胞外K^+移向细胞内。

2.通道阀门模式 各通道由不同阀门组成，钠通道阀门由m激活门和h失活门组成，m门在细胞膜外侧，h门在细胞膜内侧，当细胞膜在静息极化时，m门几乎都关闭，h门是开放的，Na^+不能透过细胞膜，当细胞膜除极时，m、h门均开放，在1ms左右Na^+即进入细胞内，产生除极电流，随后h门关闭，通道失活，通道活性可由下列状态，静息态m门关闭，h门开放；激活态m、h门均开放，仅为瞬间时间，失活态m门开放，h门关闭；由此再回到静息态，m门关闭，h门开放，等待下一次的激活。m或h门激活或失活受电压和时间的影响，其开放或关闭与电压关系构成稳态激活曲线，呈S形。m门在膜电位-80mV开始激活，在-40mV时激活门m半数已开放，在-20mV时m门基本全开放，只需占时1ms左右。钠通道失活在于h门关闭，占时4-5ms左右，尚有小部分h门关闭缓慢，构成窗电流，背景钠电流，缓慢内向电流。

钙通道结构比钠通道复杂，①电压操纵型钙通道，由开阀（d）和关阀（f）组成，激活门d开放电压（激活电压）在-40mV左右，随电压上升，d门开放增多，也形成S形的稳态激活曲线。失活门f关闭比h门关闭更缓慢，其失活时间常数随膜去极化而延长，在膜电位-25～+20mV间，失活时间常数为100～400ms，失活缓慢，允许钙内流，形成平台期；②受体操纵型钙通道，在受体激动剂（如异丙肾素）作用下，引起通道蛋白磷酸化，磷酸化依从阀门称g阀门，位于钙通道内侧部位，g阀门调整钙通道活性。电压操纵型与受体操纵型钙通道之间活性有密切关系，钙通道只有在磷酸化后，g阀门产生构型改变，才接受膜电位的反应。心肌细胞钙通道除上述L型通道外，还有T型钙通道，这二种通道在功能上有区别，结构上是否相同尚不清楚。

钾（K）通道从功能上说，有多种K通道，K通道也是由糖蛋白组成，但没有象钠、钙的结构复杂，无开阀闭阀之分，但K通道有内向整流作用，限制细胞内K外流。

3.心肌细胞离子流

（1）内向离子流，构成心肌细胞除极过程

1）钠内流（I_{Na}），钠通道开放呈电压依赖性，

当膜电位达到激活电压时钠通道开放，心房肌、心室肌和浦氏纤维的动作电位主要为I_{Na}依赖，窦房结和房室结内缺失I_{Na}或I_{Na}极小。

2）背景钠流（$I_{Na\text{-}B}$），在窦房结为非电压依赖，在4相开始时$I_{Na\text{-}B}$被外向K^+流抵消，未显示，但在4相晚期，K^+流衰减，它有助于形成起搏电流（If）。

3）L型钙内流（$I_{Ca\text{-}L}$）：能被verapamil、diltiazem、dihydropyridine阻滞，在所有心肌细胞上都含L-型钙通道，窦房结和房室结的动作电位为$I_{Ca\text{-}L}$，在房、室、浦氏纤维的$I_{Ca\text{-}L}$产生动作电位平坦期，L型钙通道开放时间长，当细胞内钙升高时失活，$I_{Ca\text{-}L}$受β阻滞剂和激动剂的影响甚大。

4）T型钙内流（$I_{Ca\text{-}T}$）：存在于起搏细胞，在血管平滑肌、内分泌细胞和脑细胞上有较高的密度，该通道活性也属电压依赖，它提供窦房结和浦氏细胞4相除极期的内向电流，它可能在房的异位自律性中起作用，在心室肌细胞上无T型钙通道。

5）其它内向电流：①起搏电流If，在窦房结、房室结和浦氏细胞过极化时被激活，产生于4相，有助于起搏功能，它的活性受神经介质调控。②I_{NS}在静息电位时被激活，在某些条件下当细胞内钙负荷，从肌浆网释放钙，激活该通道，有助于产生DAD。

（2）外向离子流

1）I_{K1}是外向背景钾流，电压依赖性，通道结构仅有激活阀，无失活阀，但限制钾外流是由内入性整流所控制，可被Cs^+和Ba^{2+}阻断，在窦房结内无I_{K1}。

2）I_k通道激活开放缓慢，电压依赖性，也带整流作用，因此称延迟整流钾流，在平坦期激活，是引起复极的主要电流，在窦房结I_k通道开放维持到4相，才慢慢失活，失去对$I_{Na\text{-}B}$的对抗作用，使$I_{Na\text{-}B}$表现为If。

3）I_{to}是K流，在除极后很快开放，随后失活，I_{to}有二种类型：①由细胞内Ca^{2+}激活；②由电压依赖激活。I_{to}作用改变动作电位时程，使复极非均质化，因为I_{to}在心肌内分布不一致，它存在于心外膜下心肌，心内膜下心肌无此通道。相似电流称I_A，存在于神经和骨骼肌。

4）$I_{k.ACH}$是K流，被M_2受体（Muscarinic M_2）激活，M_2受体受刺激后经G蛋白转递，控制通道活性，在除极时$I_{k.ACH}$降低（内向整流），在静息时产生外向电流，形成过极化，加速复极过程，它存在于窦房结、房室结和心房肌细胞，$I_{k.ACH}$也受腺苷激活，因此该电流也称$I_{k.Ado}$。

5）$I_{k.ATP}$是K流，经代谢调节通道活性，通道能被ATP抑制，在缺氧、细胞内ATP浓度峰低时$I_{k.ATP}$被激活，它存在于所有心肌细胞，但在窦房结内未被发现，它在缺血时有助于缩短动作电位。

6）$I_{k.ET}$是被内皮素-1激活的一种K流，呈GTP依赖，具内向整流特性。

7）$I_{k.Ca}$是钙激活K流，激活该通道需十分高的细胞内钙，在心肌细胞上很难证实存在$I_{k.Ca}$，它的生理作用不清楚。

8）I_{Cl}是氯流，Cl-内流起的作用属阳离子外流，起复极作用，该电流量极小，肾上腺素能受体能激活I_{Cl}，增加I_{Cl}。

（3）心肌细胞膜受体：

1）β肾上腺素能受体：$\beta_1\beta_2$受体都经G蛋白Gs与腺苷环化酶（adenylate cyclase）连接，心肌细胞为β_1受体，它能改变$I_{Ca\text{-}L}$、If，对I_{Na}和不同的I_k也有影响。

2）α肾上腺素能受体：心肌上可能存在二个或三个α受体亚型，经G蛋白与一系列效应器相连（Na-K泵、K通道和磷脂酶C），影响脉冲的生成和复极过程。α受体与心律失常关系不十分清楚。

3）M_2受体：心房内M_2受体密度5倍于心室，M_2受体经G蛋白Gk直接操纵K^+通道（Ligand operated K Channel），M_2受体也经G_1抑制腺苷环化酶，由此$I_{k.ACH}$受CAMP依赖蛋白激酶影响。M_2受体对心脏作用在腺苷环化酶-CAMP系统水平上对抗肾上腺素能作用。β-激动剂经G蛋白Gs刺激，加强CAMP-ase-CAMP系统活性。M_2激活促进$I_{k.ACH}$，使心房肌过极化，缩短动作电位时间。

4）腺苷受体：心脏腺苷受体标以A_1，经Gk作用于受体操纵型K通道（$I_{k.ado}$），它的作用与M_2受体相同，腺苷可中止房室结折返性心速和良性室速。

二、动作电位和膜电位

心肌细胞动作电位分5个时相，0相快速除极；1相早期快速复极；2相平坦期；3相后期复极；4相恢复到静息电位或舒张期除极。不同时相代表着不同的离子流。不同的心肌细胞动作电位特性也有区别（表12-5-2）。

表 12-5-2 不同心肌细胞动作电位特性

	窦房结	心房肌	房室结	浦氏纤维	心室肌
静息膜电位（mV）	-50~-60	-80~-90	-60~-70	-90~-95	-80~-90
动作电位幅值（mV）	60-70	110~120	70~80	120	110~120
动作电位超射（mV）	6~10	30	5~15	30	30
动作电位时程（ms）	100~300	100~300	100~300	300~500	200~300
传播速度（m/s）	<0.05	0.3~0.4	0.1	2~3	0.3~0.4
纤维直径（μm）	5~10	10~15	5~10	100	10~16

0 相去极化由钠内流引起者称快反应细胞，如心房肌心室肌和浦氏纤维的动作电位。0 相去极化由钙内流引起者称慢反应细胞，如窦房结和房室结细胞。慢通道开放（d 门激活）和关闭（f 门失活）比快通道需更长时间，恢复应激反应的时间也长，事实上慢反应细胞兴奋性恢复时程比动作电位时程长，此即时间依赖性（time dependence），快反应期细胞动作电位时程与兴奋性（应激性）恢复期一致，此即电压依赖性（voltage dependence）（表 12-5-3）。

表 12-5-3 心肌组织快内流或慢内流的区别

	快	慢
携带离子	Na	Ca
应激阈值	-70~-55mV	-55~-30mV
最大电流	1~30μA	0.1~3.0μA
激活时间常数	<1ms	10~20ms
失活时间常数	<1ms	50~500ms
通道抑制剂	TTX，局麻药	钙拮抗剂 Mn，Co，Ni，La
传导速度	0.3~3.0m/s	0.01~0.10m/s
AP Vmax	200~1000V/s	1~10V/s
APA	100~130mV	35~75mV
刺激反应	全或无	受刺激特点影响
兴奋性恢复	快速，与复极终末一致	延迟，超过复极时间
传导可靠性	高	低
β受体影响	-	++
α受体影响	-	+
M_2 受体影响	-	+

通道电流（I）取决于经开阀的电流（i），通道开放机率（p）和通道开放数目（N），因此 I=N，P，i。钙通道通常 1-10 功能通道/μm^2，在细胞外 Ca 3mmol，在膜电位为 0 时，i 接近 0.05pA。

钙流有二种，L-钙流，失活时间长，激活电压高，细胞外 Ca^{2+} 主要经 L 型通道进入细胞内，对二氢吡啶类敏感（阻滞），β 激动剂能加强钙流。T-钙流，失活快，激活电压低，对二氢吡啶类不敏感，慢内流主要是经 L 型通道的电流，该通道活性复杂，凡提高 CAMP 水平，如 β-肾上素腺能激动剂，磷酸二酯酶抑制剂（phosphpdiesterare inhibitors 茶碱和脂溶性 cAMP 衍生物）增加慢电流（Isi）。β 肾上腺素受体激动剂与肌膜特殊受体结合，促进调节蛋白（G 蛋白）的二个亚基分开，其中一个为 Gs，它激活环化酶（adrenylate cyclaze），由此增加细胞内 cAMP 水平，cAMP 与 cAMP 依赖蛋白激酶（cyclic AMP-dependent proteill kinaze）的调节亚基结合，促进特殊膜蛋白的磷酰化（phophorylation），由此控制慢通道的通透性。调节蛋白 Gs 的 α 亚基能直接激活钙通道。乙酰胆酯降低腺苷环化酶活性，抑制 Isi。

1 相早期快速复极：0 相超射后很快降到 0 电位，此谓 1 相，它由钠道失活或 K^+ 携带暂时的外向电流引起，在人体心房肌细胞曾描述二种外向电流，即持续时间长（I_{Lo}）和持续时间短的（I_{bo}）的外向电流，二者与内向电流重叠，由此影响到平坦期的振幅，Cl-经氯通道进入到细胞内，也影响到平坦期。

2 相平坦期：在 1 相 0 电位之后，维持 100ms 以上平坦期，这时相由钙的慢内流（Isi）和的内向性整流共同维持膜电位在 0 左右，内向性整流限制了 K^+ 外出，不使膜电位下降，$I_{Ca\text{-}L}$ 使细胞保持除极状态，这时相钙通道基本失活，但尚有 Na-K 泵活性，泵出三个 Na^+，进入二个 K^+，有利于细胞内维持负电位。

3 相晚期快速复极：这时期慢内流的时间依赖失活，使内向电流减少，另外延迟整流性钾流加大（I_k），由此外向电流＞内向电流，细胞内电位快速下降，出现复极。

4 相维持静息电位：静息电位主要由 K^+ 平衡维持，这时期细胞膜能透过 K^+，而相对不能透过 Na^+，Na-K^+ 泵进行细胞内 Na-K 交换，Na，K 均逆电位梯度转移，Na^+ 移出细胞外，K^+ 进入细胞内，这过程需消耗 ATP 能量，Na－K 交换是产电

性的，$3Na^+$ 与 $2K^+$ 交换，由此细胞内丢失阳离子，使膜电位维持在负的水平上。洋地黄抑制 Na^+-K^+ATP酶，抑制 Na^+-K^+ 泵，使膜电位减小（负值减小）。

4 相舒张期除极：正常情况下心房肌、心室肌 4 相时膜电位维持在稳定状态，即静息电位，但有些肌纤维如希浦系纤维并不维持静息电位，膜电位逐步降低，表现舒张期除极，此为起搏电流（If），它由 Na^+ 携带，钾电导（gk）降低所致，当舒张期除极达到阈电位值，表现自发除极和自律性。

可见，不同心肌细胞动作电位离子流组成。

1. 心房肌和心室肌　0 相除极由 I_{Na}，平坦期由 $I_{Ca\text{-}L}$，3 相复极由 I_k 提供，正常情况无 If。

2. 希浦系纤维　动作电位离子流组成与心室肌细胞相同，但它具 If，表现自律性。

3. 窦房结和房室结　如存在 I_{Na}，也是处于失活状态，它的动作电位主要由 Isi 提供（即 $I_{Ca\text{-}L}$），无 I_{k1}，I_k 衰减提供自律性，具 If 电流。

三、自律性

窦房结、Koch 三角区、希浦系细胞具自律性，自律性基础为这些区域细胞具 4 相自发除极。4 相除极的离子流是复杂的，不同的自律性细胞可能有区别，浦氏纤维的起搏电流可能来自外向钾流（I_k）的衰减，背景钠流，细胞内 Na^+ 累积，使膜电位降低，出现自发除极。窦房结细胞钙内流可能是舒张期自动除极的基础，已知所有心脏起搏细胞表现有电压依赖通道，它在 $-50\sim-60$mV 电位时被激活，即所谓过极化激活内向电流，该通道为非选择性透过单价阳离子，以 Na^+ 内流为主，产生起搏电流（If），窦房结细胞过极化（$-60\sim-90$mV）也产生 If，Cs^+ 可阻断该通道活性，降低 If，降低除极率，但不能消除舒张期除极。儿茶酚胺能加强 If，增加除极率。因此 If 在起搏细胞（包括窦房结细胞）过极化时（高膜电位水平）起作用，在窦房结低膜电位水平时自律性主要取决于 I_k 和 Isi，I_k 随时间衰减，Isi 是起搏除极的主要电流。

自发除极率取决于 4 相除极速率、膜电位和阈电位值，正常起搏细胞窦房结除极率最高，其他低位或潜在起搏灶均被超速抑制。超速抑制的机制可能为在快速起搏时，潜在起搏点的膜电位更负，由此自发除极到达阈电位的时间更长所致。超速起搏时细胞内积聚的 Na^+、Ca^{2+} 增多，于是激活 Na^+-K^+ 泵，在快速起搏时钠泵活性增加，移出细胞外 $3Na^+$，进入细胞内 $2K^+$，因此净为外向电流，细胞出现过极化，使低位起搏细胞的固有自身除极斜率加大，表现在停止超速起搏后，它的逸搏时间长于固有周长。

四、不应期(refractory period)

心肌细胞不应期完全与膜通道活性联系在一起，通道活性有激活态、失活态和静息态，只有恢复到静息态，心肌细胞才能再次应激，通道有激活门（m 和 d）和失活门（h 和 f）组成，在静息态激活门 m、d 关闭，失活门 h、f 开放，因此当激活时 m、d 门开放，钠、钙离子分别经 m 和 d 门进入细胞内，当通道失活时 h、f 门关闭，分别阻挡 Na^+ 和 Ca^{2+} 进入细胞内，m、h 阀门的开放和关闭呈电压和时间依赖。电压依赖性通道如快钠通道只有当膜电位恢复到正常水平（心肌细胞 -90mV），通道活性才能进入应激状态，因此它的不应期与动作电位时程相一致，钙通道活性除电压依赖外，还有时间依赖，即 f 阀门从关闭到开放必需经历一段时间，因此钙依赖的动作电位如窦房结细胞，它的不应期长于动作电位时程。

细胞电生理上钠通道失活，细胞膜不接受外来任何刺激的反应，是为绝对不应期，此期通常与动作电位平坦期相符，当动作电位进入 3 相复极，随膜电位的加大（负值增加），部分钠通道恢复到应激状态，越接近 4 相时，恢复到应激的钠通道越多，此时刺激已恢复到应激状态的钠通道可开放，细胞膜可产生部分除极，Na^+ 内流少，不足以构成一次完整的动作电位，此谓相对不应期。

临床电生理所测不应期概念与细胞电生理上不应期不同，临床电生理上不应期是指心脏某一部分组织对期前刺激不同的反应，不引起组织反应的最长联律刺激间期（S_1S_2 间期），此谓有效不应期（ERP）；联律刺激（S_1S_2）引起组织反应的最短间期，此谓功能不应期（FRP），因此心脏各组织不应期的定义：

(1) 心房肌 ERP 为最长的 S_1S_2 间期，S_2 未诱发 A_2 波，FRP 为 S_1S_2 下传时的最短 A_1A_2 间期；

(2) 房室结 ERP 为最长 A_1A_2 间期，A_2 未诱发 H_2 波，FRP 为 A_1A_2 下传时最短的 H_1H_2 间期；

(3) 希浦系 ERP 为最长 H_1H_2 间期，H_2 未诱发 V_2 波，FRP 为 H_1H_2 下传时最短的 V_1V_2 间期。

可见细胞电生理上绝对不应期，相对不应期与临床电生理上有效不应期和功能不应期不是同义词。

（蒋文平）

第二节 临床电生理检查基本方法和内容

一、基本设备和要求

目前，国内外一致认为，心内多导管（电极）检查是临床电生理检查的标准方法。施行临床心脏电生理检查的基本设备和要求包括：

（一）正规的心导管室

1. 消毒的环境。

2. 无菌操作的设施。

3. X-线透视影像增强仪。

4. C-形臂可移动管球作各种体位观察。

5. 电影摄影及（或）录像装置。

6. 小手术器械包。

7. 足够的布巾敷料。

8. 常规医疗护理物品。

9. 心电监测及记录仪，血压监测仪。

10. 急救设施，包括药品、氧气管道、吸引器、呼吸机、麻醉机、气管插管设备、除颤器及透明除颤电极、临时起搏器及电极导管。

11. 技术熟练的医生、护士、心电学技师、放射学技师。

12. 科学的组织管理制度。

（二）电生理检查电极导管

为可以多次使用的电极导管，一般用2～4个电极的导管，极间距5或10mm，需要时选用极间距为1～2mm者。每个电极有相应的尾端，供连接记录器或刺激器。有的电极导管还带空腔，可以测压、注液。

（三）导管插入导引器

由三个部件组成：①导引钢丝，为软头（直的或J形弯头）螺旋结构，其外径与穿刺针和血管扩张管的内径配套。②血管扩张管，为头端渐细的硬塑料管，其内径与导引钢丝的外径配套，其外径与导引外鞘管的内径配套。③导引外鞘管，为薄壁硬塑料管，其内径与电极导管的外径配套。有的外鞘管带有止血阀门和侧管防止血液返流，及供输液注药之用。

（四）连接线及线路转换盒

由于每次检查要插入多根电极导管，每根电极导管常具有一对以上电极，电极可能用于刺激，可能用于记录，故通过特别设计的连接线和线路转换盒，可以提高工作效率。

（五）多导生理记录仪

多导生理记录仪不同于常规心电图机，它既可记录体表心电图，也可记录心内心电图。记录心内心电图时，要经过前级放大器输入。前级放大器的作用有三：①放大心电信号。②规定通频带，以利记录观察。例如记录希氏束电图要用通频带40～500Hz，希氏束电位的图形最满意。③电路隔离，采取浮地法设计，体外部分的电流不能流入心内电极导线，以保证安全。如果有电流漏入心内，即使很微小，也有诱发心室颤动的危险，用于电生理检查的仪器漏电电流要求小于10μA，要连好正规的地线。

常用八导程的生理记录仪，包括三个导联体表心电图，五个导程的心内心电图。三个体表心电图导程可用Ⅰ导联代表X-轴心电信号，Ⅱ或aVF或Ⅲ导联代表Y-轴心电信号，Ⅵ导联代表Z-轴心电信号，这样相当全面地概括了体表心电图的特征。五个导程的心内心电图常用于记录右心房上部、右心房下部希氏束电图、冠状静脉窦、右心室心尖部的局部电图。要根据具体检查目的而增减，搭配心内记录的部位。

（六）程序刺激器

程序刺激器为专供电生理检查用的临时起搏器，其目的是制造人工心搏节律，揭示在常规状态下观察不到的电生理现象。

为心内刺激用，输出脉冲强度0～5V（0～10mA），脉宽0.5～2ms。为食管内刺激用，输出脉冲强度15～50V，脉宽7～10ms。有的程序刺激器心内、食管内兼用，输出脉冲强度和脉宽可调范围拓宽至上述限度。

程序刺激器至少能发放三组脉冲，有的程序刺激器可以发放更多组脉冲，这里介绍三组脉冲的程序刺激。三组脉冲分别以S_1、S_2、S_3代表。发放脉冲的时机，用周长数字（毫秒）来控制，故称为数控程序刺激器。程序刺激可施于心房（心房程序刺激），脉冲刺激（S）产生A波（心房搏动），下传心室（或者不能下传）。程序刺激也可施于心室（心室程序刺激），脉冲刺激（S）产生V波（心室搏动），逆传心房（或者不能逆传）。

各种刺激程序：

1. S_1S_2刺激 只用S_1一组脉冲刺激心脏。S_1脉冲是连续发放的，用S_1S_1周长毫秒数值规定S_1发放时机，可规定它连续发放多少次而停止，或规定它连续发放多少秒钟而停止。一般用于分级递增刺激，即用各种不同的频率（或周长）依次刺激心

脏，观察心脏的反应；或短阵快速刺激，即用数个至十数个连续脉冲刺激心脏，观察心脏的反应。

2. S_1S_2 刺激 用 S_1 和 S_2 两组脉冲刺激心脏。S_1 脉冲是连续发放的，例如可规定连续发放 8 个 S_1 脉冲，S_2 脉冲只发放一个。用 S_1S_1 周长数值控制 S_1 的发放时机，用 S_1S_2 周长数值控制 S_2 发放时机。启动刺激器后，就连续发放 8 个 S_1 脉冲，然后发放一个 S_2 脉冲。结果造成在起搏节律（S_1 带动）的基础上发生一次早搏（S_2 带动），其偶联间期为 S_1S_2。这 S_2 刺激可作扫描刺激，程序刺激器于完成一个 S_1S_2 刺激过程后，休止 2s（具体数字可任意规定），反复作 S_1S_2 刺激，扫描刺激可规定 S_1S_2 偶联间期减少（或增加）步距（例如规定递减 10ms），程序刺激器就反复施行 S_1S_2 刺激程序，制造不同偶联间期的早搏，扫描整个心电周期。

3. S_2 刺激 只用 S_2 脉冲。使程序刺激器感知心脏的自身搏动（P 波或 QRS 波），规定感知多少个（例如规定 8 个）心脏自身的 P 波（或 QRS 波）后释放一个 S_2 脉冲。用 S_1-S_2 周长数值控制 S_2 发放时机。启动刺激器后，就在 8 个自身心搏之后释放一次 S_2 期前刺激。与上述同样的程序，可作不同偶联间期的早搏刺激，扫描整个心电周期。

4. $S_1S_2S_3$ 刺激 用 S_1、S_2、S_3 三组脉冲刺激心脏，规定 S_1S_1 周长数值，连续发放多少个（例如规定 8 个）S_1 以后，释放一个 S_2 脉冲，规定 S_1S_2 的偶联间隔数值。然后再释放一个 S_3 脉冲，规定 S_2S_3 偶联间隔数值。启动刺激器后，就反复按照规定的数值释放脉冲，形成在起搏节律（S_1 带动）的基础上，给予连续两个早搏刺激（S_2 和 S_3 带动）。作扫描刺激的步骤是先行 S_3 的递减性扫描，即 S_1S_1 和 S_1S_2 数值不变，递减 S_2S_3 数值，一直到 S_3 不能带动心搏（已处于 S_2 心搏的不应期）。接着保持 S_1S_1 和 S_2S_3 数值不变，递减 S_1S_2 数值，使 S_2 脉冲进行扫描，一直到 S_3 刺激又能带动心搏。下一步固定 S_1S_1 和 S_1S_2 的数值，而作 S_3 的递减扫描，一直到 S_3 不能带动心搏。然后又固定 S_1S_1 和 S_2S_3 数值而递减 S_1S_2 数值，使 S_2 脉冲扫描，一直到 S_3 刺激又能带动心搏。如此交替施行 S_3 和 S_2 脉冲的扫描程序，一直到 S_2 脉冲不能带动心搏（已处于最后一个 S_1 心搏的不应期），就完成了整个扫描刺激程序。

5. S_2S_3 刺激 只用 S_2 和 S_3 脉冲。使程序刺激器感知心脏自身搏动（P 波或 QRS 波），规定感知多少个（例如规定 8 个）P 波（或 QRS 波）后，按规定的 S_1S_2 偶联间隔数值释放一个 S_2 脉冲，接着按规定的 S_2S_3 偶联间隔数值释放一个 S_3 脉冲，形成在自身心搏节律的基础上连续制造两个期前刺激。进行扫描刺激的步骤，与 $S_1S_2S_3$ 刺激程序相同。

如需更多数量的期前刺激，可增加 S_4、S_5……刺激脉冲，操作原则与上述相似。

二、导管技术

经血管插置心内电极导管，现多采用经皮穿刺插管法。插管局部皮肤消毒、铺无菌巾、用 1% 利多卡因局部麻醉。一般不需术前用药，过度紧张与烦躁不安的患者，可用安定。哭闹不合作的儿童，才需全身麻醉。作一次电生理检查，要放置多少根电极导管，放置在什么位置，这要按照具体患者检查目的确定。

（一）一般插管部位涉及下列血管

1. 右及（或）左股静脉 位于股动脉内侧，在腹股沟触摸股动脉搏动作为标志，于腹股沟韧带下 2～3cm 处穿刺，方向平行于动脉。作多导管检查时，常要在一侧股静脉作两次穿刺，插入两根电极导管。

2. 左或右锁骨下静脉 锁骨下静脉位于锁骨与第一肋骨之间，在锁骨中点、锁骨缘下 2～3cm 处穿刺，指向胸骨上窝，紧贴锁骨后面，从锁骨和第一肋骨之间刺入。

3. 右颈内静脉 位于颈动脉的外侧，触摸颈动脉作为标志。从胸锁乳突肌的锁骨头和胸骨头形成的三角区顶点或中点进针，指向乳突方向探找颈内静脉。

4. 右股动脉 摸到股动脉搏动作为标志，在腹股沟韧带下 2～3cm 处，按股动脉走行方向进针，刺入股动脉。右股动脉途径用于插入左心室电极导管。

（二）放置电极的部位

1. 右心房上部 把电极放置在上腔静脉入口处右心房侧壁，该处靠近窦房结。此电极用于右心房起搏（要注意勿刺激膈神经），记录高位右心房（HRA）电图，以及记录窦房结电图。

2. 右心房下部 把电极放置在下腔静脉入口处右心房侧壁。此电极用于记录低位右心房（LRA）电图，必要时也可用于右心房起搏。

3. 希氏束电图记录部位 把电极放置在三尖瓣环的前上方，用于记录希氏束电图（HBE）和房室交界区（AVJ）的心房电图（后文还有叙

述)。

4.左心房 可利用以下几个部位：①冠状静脉窦：是最标准的部位，冠状静脉窦开口于右心房的后下部，沿着左房室沟走向左上方，连接心大静脉。冠状静脉窦内电极可按需要置于远方、中部、近端，用于记录左心房的电图。用于刺激时，一般起搏左心房，但也可能起搏左心室后底部。②电极导管通过未闭卵圆孔，进入左心房腔内。③电极导管经过右心室-主肺动脉而进入左肺动脉，亦可记录左心房电图。④插食管电极至心房水平，可记录左心房后部的电图，亦可用于左心房起搏。

5.右心室 一般把电极置于右心室心尖部，此电极用于记录右心室局部电图，以及右心室起搏。必要时把电极置于右心室流出道，作起搏之用。

6.左心室 把电极导管从股动脉插入，逆行通过主动脉瓣进入左心室，按检查目的，放置在有关部位，记录局部电图，或作局部起搏。

三、希氏束电图的描记和分析

希氏束电图是房室束激动的局部电位图，它是心脏电生理检查中应用最广的局部电位记录。

1.希氏束的解剖位置 希氏束是房室结的延续，要了解希氏束的位置，应先了解房室结的位置。房室结位于 Koch 三角的中心，房间隔下部右房面心内膜下。组成 Koch 三角的三条边，一条是三尖瓣的瓣环；一条是从中央纤维体至欧氏嵴之间的 Todaro 腱（纤维束）；另一条是冠状静脉窦口。希氏束从房室结延伸走向中央纤维体，穿过中央纤维体的部分称为穿行部，穿越中央纤维体后就进入房室环的心室侧，此时尚未分叉，称为未分叉部，它行走于主动脉根部之右冠脉窦和无冠脉窦之间，从膜部室间隔的后缘靠近肌部室间隔，成为分叉部，分为右束支及左束支，右束支在室间隔的右室面下行，左束支穿到室间隔的左室面，又分为左前分支和左后分支，呈扇形分布。希氏束长约 10～15mm。

2.用导管电极探查希氏束的方法 把电极导管从股静脉插入，经下腔静脉、右心房、至右心室，深入心尖部，电极尾端导线连接多导生理仪的前级放大器，输入示波器和记录器，一面后撤导管，一面观察示波器显示的体表心电图和心内心电图。电极在心室内时显示很大的 V 波，它是心室激动的电位图，与体表心电图的 QRS 波相对应。当电极退到三尖瓣口时，与心房距离缩短，除能观察到明显的 V 波外，A 波也出现，它是心房激动的电位图，与体表心电图的 P 波相对应。当电极接触希氏束时，希氏束激动的电位图也显示出来，它位于 A 波与 V 波之间，是一个双相或三相的快折波。由于希氏束有 10～15mm 的长度，电极接触希氏束的下段时，观察到 V 波较大、A 波较小，H-V 间距略为短一点，A-H 间距略为长一点。当电极接触希氏束的上段时，观察到较大的 V 波与较上述增大的 A 波，H-V 间期略为长一点，A-H 间期略为短一点。其实这差别非常小，不过说明探查希氏束电图的过程而已，工作中要求尽量记录希氏束的上段电位图，它伴有较大的 A 波。如果电极位于心房内距房室环较远处，则显示很大的 A 波而没有 V 波（或者有很小的 V 波）。另外当电极在右心室内接触右束支时，可以观察到右束支（Rb）电位图，它伴有很大的 V、很小的（或者没有）A 波，Rb-V 间距要短于 H-V 间期的正常范围。

希氏束电图也可以从主动脉根部描记到（用左心导管电极），但这种方法不实用。电极在左心室内接触左束支及其分支，也可观察到左束支电图（Lb）或分支电图。

从 H 波的形态及其与 A 波、V 波的关系，就能判断为希氏束电图，不需要施行验证步骤。

3.希氏束电图的描记与各间期的测量 探查到满意的希氏束电图后，固定电极导管，予以记录。滤波器通频带用 40～500Hz，使 H 波美观不失真。时间常数用较小的数值，使基线平稳。与体表心电图同步记录。

希氏束电图包括下列几个间期：①P-A 间期：从体表心电图 P 波的起始时相至希氏束电图 A 波的第一个快速曲折波之间的距离，它反映激动从右心房上部传播至房室交界区所经历的右心房内传导时间，正常范围为 25～40ms。②A-H 间期：从希氏束电图 A 波的第一个快速曲折波至 H 波之间的距离，它主要反映激动在房室结内传播所经历的时间，正常范围为 60～130ms。③H 波本身：宽约 15～20ms，它反映希氏束内激动传播所经历的时间。④H-V 间期：从 H 波的开始至 V 波（或体表心电图 QRS 波）起始之间的距离，它反映激动经过希氏束、房室束支、分支、浦倾野纤维（总称希-浦系）所经历的时间，正常范围为 35～55ms。

四、适应证

心脏电生理检查的目的是评价心律失常的发生原理，精确心律失常的诊断，确定心律失常的治疗

靶点，选择合理的治疗方法，验证治疗效果。临床心脏电生理检查适用于下列各个方面：

(一) 测定窦房结功能。

(二) 房室传导障碍的精确定位。

(三) 测定房室结功能，希-浦系功能。

(四) 测定心脏各部的不应期。

(五) 阐明房室交界区的快、慢径传导现象。

(六) 阐明房室传导裂隙现象的机制与分型。

(七) 用于预激综合征的诊断和治疗。

(八) 用于室上性心动过速的诊断分型和治疗。

(九) 用于室性心动过速的诊断和治疗。

(十) 用于评价不明原因的晕厥。

(十一) 用于电-药理学研究。

(十二) 配合埋植起搏器，射频电消融及自动除颤器治疗心律失常。

禁忌证：即心导管检查的禁忌证。

(一) 周身性感染疾病，局部化脓性疾病。

(二) 出血性疾病及有出血倾向。

(三) 严重肝肾功能障碍。

(四) 严重心功能障碍。

(五) 严重电解质紊乱及酸碱平衡失调。

(六) 体质情况过差，疾病之临终期。

(七) 单位尚不具备电生理检查的人力、物力、技术条件。

(八) 未获患者同意。

五、危险性和并发症

心脏电生理检查是一种有创性的操作，所以一定要警惕发生危险与并发症。防患于未然。技术熟练、操作正规、警惕性高的工作者，危险性与并发症的发生率是不高的。例如 Josephson 称，6500 次检查中，死亡 1 例，并发症发生率<2%。

可能发生的并发症有：

(一) 血管穿刺部出血

发生在腹股沟者为多，特别是股动脉穿刺后。避免穿刺部出血的措施有：

1. 拔管后，手法压迫 10～20min，充分止血。

2. 检查后，嘱患者卧床，大腿少动，约 12～24h。

3. 用小沙袋压迫股动脉穿刺处，约 4h。

4. 加强术后护理与观察。

(二) 血栓-栓塞并发症

在血管的导管插入口，可有血栓形成，使血管腔狭窄-梗阻。动脉梗阻致远端缺血。血栓脱落则成栓子。导管附壁的纤维-血凝块也可脱落成栓子。静脉系统的栓子可致肺动脉栓塞，左心室插管的栓子，可致脑动脉及（或）周围动脉栓塞。Josephson 称，他的 6500 次检查中，血栓-栓塞并发症有 11 例。预防血栓-栓塞症的措施为使用肝素。左心插管用周身肝素化。对血栓-栓塞高危患者，或有血栓-栓塞史的患者，如果施行很长时间的右心插管，也要使用肝素。

(三) 静脉炎

Josephson 称，他的 6500 次检查中，有 25 例发生深部静脉炎，有无菌性的，也有感染性的。发生静脉炎就用抗生素治疗，但不一定为预防静脉炎而常规用抗生素。

(四) 动-静脉瘘

穿刺贯通动，静脉而发生。仔细操作，发生率<1%。

(五) 气胸/血胸

锁骨下静脉，颈内静脉穿刺可能发生这并发症，仔细操作，发生率很低。

(六) 心律失常

导管在心内的机械刺激，经常发生心律失常。程序刺激诱发心律失常是检查的目的。诱发的心房颤动常是短暂的，能自行终止。室律快的室上性、室性心动过速，血液动力学能耐受的，先用刺激终止之。血液动力学不能耐受的，用电击复律/除颤。检查过程中，除颤器待用。

(七) 心包填塞

导管穿破心房、心室、冠状静脉窦，或在心房、冠状静脉窦施行消融治疗可发生。需作心包穿刺或手术修补。

（孙瑞龙）

第三节　心电标测技术

在多部位放置电极，同步记录心电信号，分析各处心电信号的时相关系，以阐明某些心电生理规律，称为心电标测。临床应用的心电标测技术主要为消融治疗确定靶点位置。体表标测达不到如此精确的目的，心外膜标测需在手术室开胸施行，这里不作介绍。在电生理检查室施行的是心内膜标测术。心内膜标测的基本原则，是比较诸电极心电信号时相的先后，以判定激动的传播顺序，最早激动点被视为冲动的起始处，作为治疗靶点。有时用探查电极寻找特殊的局部电位，作为治疗靶点。常用的心内膜标测，有下列几种：

一、房室交界区双径标测

冲动传经房室交界区，可纵向分离为功能性的快径路(β)和慢径路(α)。阐明房室交界区前传的双径特征，最好用电生理检查，在心房行 S_1S_2 刺激。当S_1S_2 偶联时间较长时，快径路和慢径路皆能应激，冲动从快径优先下传，慢径的传导不能显示，此时 A-H 间期反映快径传导时间。随着 A_1A_2 偶联时间逐渐缩短，A_2-H_2 略有增加，但呈光滑连续的曲线。当 A_1A_2 缩短到某一临界值时，达到快径的不应期，冲动不能从快径下传，而此时慢径却能应激下传，A_2-H_2 明显延长，呈跃升现象，此后 A_1A_2 进一步缩短，A_2-H_2 的增加又呈光滑连续曲线。一直到慢径不应期，冲动遂不能下传。房室传导曲线呈跃升不连续形状，是房室交界区双径传导的典型表现。有的患者有一次以上跃升，则说明有多径纵向分离。Wellens 提出，心房 S_1S_2 程序刺激过程中，如果 A_1A_2 缩短 10ms，伴以 A_2-H_2 突然延长 50ms 以上者，视为快慢径传导的表现。

观察经快、慢径逆传的心房激动的传播特征，可见经快径逆传的心房激动，始于 Koch 三角的顶部（希氏束近侧）；经慢径逆传的心房激动，始于 Koch 三角的底部（冠状静脉窦口附近）。

二、旁道标测

异常房室旁道参予一些心律失常，治疗这些心律失常，以房室旁道为靶点。

对显性预激心电图，在窦性心律时，记录到心室波（V，包括预激波）发生最早的电极，反映旁道的心室止点处。

对心室起搏时、或顺向型房室折反性心动过速时，观察逆传的心房波（A 波）记录到最早 A 波发生的电极，反映旁道的心房止点处。例如冠状静脉窦电极 A 波领先，表示旁道在左心；右房下电极 A 波领先，表示旁道在右心；希氏束电极 A 波领先，表示旁道在房室间隔底部（这种情况需鉴别是经旁道逆传，还是经房室结逆传，这里不作细述）。进一步用探查电极寻找 A 波的最早发生的部位，得到旁道的精确定位

不论在房室顺传、或者在室房逆传的搏动时，用探查电极记录到旁道电位，也有参考价值。

三、房扑标测

1. 电生理检查示心房扑动患者的房内传导时间和房间传导时间比对照组长，说明心房扑动患者有房内传导延缓。心房扑动患者右房有效不应期比对照组短。这是发生房性心律失常的电生理基础。

2. 有心房扑动史的患者，用心房程序期前刺激或快速心房刺激诱发心房扑动的机率很高。普通型（心电图下壁导联的心房扑动波负向）的诱发率为95%，非普通型（心电图下壁导联的心房扑动波正向）的诱发率为 75%，后者还容易诱发心房颤动。

3. 心房扑动时，在右房下部、房室交界区、冠状静脉窦口常可记录到碎裂电位。

4. 心房扑动时心房激动的标测，由于心房解剖结构的特点以及标测技术的限制，目前还做不到非常详细而精确的标测。诚然可以做到对右房侧壁、房间隔、冠状静脉窦、肺动脉内 15 个点进行标测，但大多数情况下，用高位右房、右房侧壁、低位右房、房室交界区、冠状静脉窦各处的电图，就可达到标测目的。通常可把房室交界区和冠状静脉窦电极固定，把高位右房电极移动，进行标测。多数学者观察到，常见型心房扑动的激动顺序是，低位房间隔和左房表现为脚头方向激动，右房游离壁表现为头脚方向激动。少见型心房扑动的激动顺序与上述相反。但 Josephson 发现常见型心房扑动也有少数右房下激动早于右房上激动的。说明负向 F 波是左房脚头向激动构成的。

5. 心房扑动时，刺激高位右房、冠状静脉窦中段、卵圆窝，可以夺获局部心房肌，但不影响心房扑动的继续及其周长。说明维持心房扑动的关键区域局限在右房下部。

6. 心房扑动可被心房期前刺激重整及拖带，说明它是折返激动，而且有可激动间隙。从右房期前刺激重整心房扑动的偶联间隔比从左房刺激长，从右房期前刺激重整心房扑动时的回归周长比左房刺激短，说明右房更靠近折返环保护区域的入口与出口，且可能位于低位右房的某处，甚至可能扩展到位于三尖瓣、冠状静脉窦和下腔静脉之间的区域。

7. 在上述心房标测技术指导下，用导管消融法治疗常见型心房扑动，已屡见成效。

四、室速标测

反复发作的阵发性单形性室性心动过速，大多数是以折返为机制的。伴发于冠心病的室性心动过速，与伴发于心肌病、致心律失常性右室发育不良的室性心动过速，以及不伴有器质性心脏病的室性心动过速，临床-电生理表现有所不同，需加注意。对室性心动过速进行电生理标测的目的，是判定室速的发生处，配合手术或消融治疗。

室速标测有以下几种方法：

（一）室性心动过速的心室激动电图标测 一般称为心内导管标测法，其标测定位的参考价值最大。

1. 导管标测的一般方法 因为要观察室性心动过速的电图，故适用于能诱发临床的室性心动过速者，而且室性心动过速时血液动力学稳定，患者能耐受电生理检查。

（1）一般把心室内划分18个标测点（也是标测区），计左心室12个点、右心室6个点。导管电极置于某个点，由多方位透视判定，该处记录的电图，要连续6次心搏稳定，电图激动时间每搏之间的变异小于5ms，这些条件要有重复性，定位才可信，判定的室速发生处在4平方厘米的范围内有重复性。

（2）心内导管插3根以上。右心室心尖部一根，右心室流出道一根，这两处电极作为标测的参考电极，也可作右室标测的定位电极。冠状静脉窦内插一根，作为心底部的参考电极。左心室标测插一根6F的4极电极导管，极间距5mm（有时用极间距更小的，但效果不一定更好）。右心室标测也可加插一根电极导管。

（3）主张记录双极心内电图，极间距1cm，滤波通频带40～500Hz。要在同一标测点记录和刺激时，用4极导管的第1、3极刺激，第2、4极记录。

2. 室性心动过速时标测何处V波领先。

3. 有时遇见室速的V波电图是不正常的，表现在V波呈小而多折，还有碎裂电位、晚电位等，在冠心病室速尤其多见，其它病因的室速也可有。正常V波电图可取快折波的起点、快折波的顶峰、本位屈折过基线处作为局部激动的时相。不正常电图小而多折，没有大的快折波，则取整个V波（双极电图）的起点作为局部激动的时相。对碎裂电位进行细致观察。

4. 碎裂电位位于收缩期前（在V波之前）靠近舒张中期者，被视为最早点。碎裂电位绵延连续布满舒张期，碎裂电位在相邻两点标测电图上分别位于舒张期的前半部和后半部者，意义大。这样的碎裂电位对室速发生处定位很有帮助，但还要进一步肯定它与室速的诱发、维持有关，特别是它与维持室速有关，才能肯定它来自室速的折返环。

5. 观察到室速的周长有改变时，上述碎裂电位仍然存在，而且它与其后的室速V波电图的固定关系依然不变，就说明它与室速的维持有关。室速的周长自然发生改变是不容易遇到的，电生理检查时可用程序刺激来改变室速周长，作此观察。这拖带标测的步骤如下：

（1）在离拟为室速发生处（记录到特征性碎裂电位的标测电极）稍远点起搏（例如碎裂电位在左室前壁，从右室心尖部起搏），用程序期前刺激或连续刺激，使能夺获拖带心室。心室搏动的周长虽然改变了，但碎裂电位仍保持与其后V波（及QRS波）的关系。

（2）在拟为室速发生处（记录到特征性碎裂电位的标测电极）起搏，用该导管的第1、3极起搏，第2、4极记录，夺获拖带心室。起搏信号（S）至QRS波的距离与记录点电图的起点至QRS波的距离大致相等。

（3）记录点（也是起搏点）电图的回归周期与室速的周长相等。

拖带标测结果符合上述特点，就说明标测点是室速的发生处，如果在该处施以阈下刺激，能使室速终止，则把握更大。

（二）窦律标测

不能实施室速心电激动标测者，可标测窦性心搏的电图，观察哪些标测电极记录到不正常电图，及（或）碎裂电位，藉以判断室速发生处。但窦律标测结果的准确性不够满意。一是有些室速患者的窦性心搏电图没有不正常电图，及（或）碎裂电位。再者在窦性心搏时记录到的不正常电图及（或）碎裂电位的电极可能并不与真正的室速发生处相符。

（三）起搏标测

也是当不能实施室速心电激动标测时可以采用的标测方法。根据室速的体表心电图形态，初步推测室速发生处的可能位置。然后用标测电极置于推测位置施行起搏，把起搏心搏的12导联体表心电图与室速的12导联体表心电图相比较。12个导联（至少11个导联）心电图完全相同者，判断为室速的发生处。这种标测结果也可能遇到与真正的室速发生处不相符合的情况。

（孙瑞龙）

第四节 经食管心房起搏的电生理检查应用及限度

一、方法

经食管心房刺激，可作简便的临床电生理检

查，将一双极食管电极经鼻腔插入食道，双极间距3cm。电极导管头端先弯成一自然弧度，便于通过咽喉部，经食管头端电极记录到 rS 波，P 波双向、或直立型 P 波为主，此为电极定位良好的标志。双极起搏电压 15～25V（脉宽 10ms）左右能完全夺获心房，即可作电生理检查。

刺激方式：与腔内电生理检查相同，根据不同的需要发放各种不同组合的脉冲

1. 分级递增 S_1S_1 刺激，可预定 4 个或 8 个脉冲，或起搏 30、60s，也可连续起搏，用于诱发或中止室上速，测量 SNRT 和房室传导文氏阻滞点等。

2. 早搏 S_2 刺激，与 R 波同步，RS_2 联律间期可递增或递减扫描，用于诱发室上速，检测跳跃式 S_2R_2 间期延长。

3. S_1S_2 刺激，在预定 4～8 个脉冲后发放早搏刺激 S_2，S_1S_2 间期扫描，用于测量房和房室传导不应期，检测跳跃式 S_2R_2 间期延长、房室传导间裂隙现象，也可用于中止或诱发室上速等。早搏刺激可单个 S_2，也可二个或三个早搏刺激 S_2S_3，S_2S_3，$S_2S_3S_4$。

记录方式：可用体表心电图单导记录，Ⅰ导，V_1 导联脉冲信号小，图形清晰，Ⅱ导联脉冲信号大。也可有Ⅰ，aVF，V_1 导联同步记录，当心动过速发作时加记食管导联，V_1 导联 P 波起始代表右房激动，Ⅰ或Ⅱ导 P 波起始代表右房上部激动，食管导联 P 波代表左房激动。因此根据 P 波顺序大致可分析心房激动顺序。食管导联心电图在分析宽 QRS 波心速时十分有用。

二、适用范围

1. 窦房结功能检查　明确的病窦综合征根据临床表现、常规心电图或动态心电图已能诊断，不需作经食管心电生理检查，仅对窦缓、晕厥、动态心电图上又不能确诊者，可接受食管调搏检查，观察是否有长间歇心脏停搏。通常窦房结恢复时间（SNRT）需＞2s 才有意义，SNRT 越长临床意义越大。正确地测量窦房传导时间（SACT）不容易，另外 SACT 在诊断病窦综合征中价值也许不大。

2. 评价房室传导功能　根据最大房室传导能力，可评价房室传导功能，但房室结传导受迷走神经影响甚大，一般文氏阻滞点＞130 次/min，即可视房室传导功能正常，不足 130 次/min 者可静注阿托品 1～2mg 后复查。判断室内传导功能作用较小，如房起搏率＜150 次/min，而出现 QRS 波增宽，或束支阻滞，提示室内传导功能低下。房室传导功能检查在晕厥原因不明者或病窦综合征需植入 AAI 起搏器前，检查是有意义的。

3. 评价旁道传导　有隐性预激者窦性心律时不显 δ 波，但在心房起搏时，SR 间期延长，可显旁道传导；显性预激者可测量旁道不应期，应用 S_1S_1 或 S_1S_2 刺激，当刺激间期与旁道不应期相等时，则经正常房室结传导，出现正常 QRS 波，此时 A_1A_1 或 A_1A_2 间期为旁道不应期；也可诱发房颤，观察最快心率和最短 R-R 间期和宽 QRS 比率，以判别高危患者；诱发房室折返性心速，以显示折返方式，观察对血液动力学影响，了解药物治疗反应或选择消融治疗等。

4. 房室结双径路检测　应用 S_1S_1 或 S_1S_2 刺激，可发现房室传导跳跃式延长，房室结传导有慢径和快径之分，快径有效不应期长，传导速度快，慢径有效不应期短，传导速度慢，因此当 S_1S_1 或 S_1S_2 递减刺激时，先逢快径有效不应期，SR 即跳跃延长，经慢径传导，跳跃延长标准为 S_1S_2 间期缩短 10ms，S_2R_2 突然延长＞60ms。

双径现象很常见，但双径不一定都有临床意义，只有双径发生折返者，经常发作阵发性室上速者才有诊断价值。

5. 鉴别阵发性室上速　阵发性室上速多为折返引起，少见为房自律性，折返者可经食道心房起搏诱发，诱发后根据 RP 关系，P 波形态可区别不同的折返途径。

（1）旁道折返，通常旁道为逆向传导，逆传 RP 间期≥0.10s，体表心电图在 ST 段内可见到倒 P 波。

（2）双径折返，通常快径为逆向传导，RP＜0.10，体表心电图上不易见到 P 波，P 波隐没于 QRS 波中，少数逆传 P 波在 QRS 波起始部，也可见长 PR 间期伴 2:1 房室传导阻滞。

（3）阵发性房速，极少见，P 波畸形，通常重叠在 T 波，多伴有房室传导阻滞。

（4）房扑，F 波代以 P 波，呈锯齿状无等电位线，下壁导联及胸前导联 F 波以倒为常见（Ⅰ型、普通型），通常为 2:1 或 3:1 传导，因此心室率 150 次/分左右。

6. 中止阵发性室上速　旁道或双径折返者极易用食管心房起搏中止，常用有效的起搏方式为猝发 S_1S_1 刺激，S_1S_2 或 S_2S_3 也能中止。

7. 经食管心房临时起搏　①病窦者心率＜35 次/min，房室传导功能尚好，病人如有阿斯综合征发作，可先经食管临时起搏过度；②长 QT 综合征

频发扭转性室速（Tdp）时，也可先经食管临时起搏，提快心室速，控制 Tdp，再作经静脉插管临时起搏。

8．心率负荷试验可检出心肌缺血，此法敏感性极低，但特异性甚高，个别病例疑有冠心病，但不能接受运动试验时，可作心率负荷试验，食管心房起搏 120 或 130 次/min 以上，起搏维持 1min，起搏时 ST 压低 2mm，起搏停止后起始 2～3 个窦性周期 ST 水平压低≥0.5mm，可判为阳性。

三、使用限度

1．经食管刺激有疼痛感，有 3%～5% 的病人不能接受而拒检。

2．心房猝发刺激有时诱发房颤，房颤诱发率与 S_1S_1 周期和起搏时间有关，S_1S_1 间期＜300ms，持续刺激＞10s，房颤诱发率颇高。心房扩大、房内传导阻滞者也易诱发房颤。诱发房颤后，其它电生理检查就不能进行。

3．WPW 综合征经食管心房起搏应警惕诱发房颤或诱发宽 QRS 波心速，二者血液动力学障碍明显，并可能导致室颤，故持续不恢复者应电复律。

4．极少数可诱发室速，诱发后经食管刺激不能中止。

5．对心室电生理检查几无应用价值。

四、应用中注意事项

1．经食管起搏是安全、简便易行的电生理检查方法，但在调搏过程中应有示波监护，并需作除颤复律准备。

2．食管电极应严密的消毒，做到一人一管，重复使用应先冲洗干净并经 75% 酒精浸泡 30min 以上，不能单纯用 75% 酒精擦洗消毒。

3．具器质性心脏病，尤其心脏扩大，心功能不全者，应待心功能改善后再接受检查。

（蒋文平）

第五节　心动过速机制

心律失常来自脉冲形成障碍、传导异常或二者兼而有之。但在现在诊断技术下只能认识各种心律失常的表现，临床特征，尚不能精确区分心律失常机制，更不能明确的指出产生心律失常的离子流基础。折返与自律性就很难区别，有些心速起始是一种机制，而持续存在又是另一种机制，如室性早搏起自异位自律性，但诱发的室性心动过速则靠折返机制维持，另外同一种心速可由二种不同机制引起，如房性心动过速可由房内折返，但也可由房内异常自律性造成。因此至今快速心律失常机制探讨，多根据实验电生理大致分为折返、自律性异常和触发动。

一、折返（reentry）

1．定义　正常激动从窦房结发出脉冲后，依一定顺序除极波传播整个心脏，达到全部除极，再等待第二次激动，如心脏在除极过程中某部分心肌除极延迟，或传导阻滞，心脏激动沿阻滞区或单向传导途径环形运动，即构成折返，这种反复激动称折返（reentry）、折返激动（reentrant excitation）、环形运动（circle movement）、反复或回波搏动（reciprocal or echo beat）或反复性心动过速（reciprocating tachycardia）等。

2．解剖上折返　最早的折返模型认为解剖上有二个独立传导径路，在这径路中有①单向阻滞区；②激动在环路内反复循环；③切断径路，环运激动也就终止。解剖模式的折返运动在 1913 年由 Mines 提出，在折返环中有长的应激区（excitable gap），阻断环形运动的方式采用减慢传导速度的药物（钠通道或钙通道阻滞剂），或阻断折返环（手术或消融）均有效，如旁道参与的房室折返性心速采用Ⅰc 类药物或旁道消融治疗，房室结双径路折返，采用异搏定或慢径消融治疗。

3．功能上折返　折返在无固定解剖途径内环运，由于电生理上特性，形成功能上折返环，折返围绕了一个功能上不应期的核心，激动沿着该核心的周边纤维环运，该周边纤维有单向阻滞，其环径长度与折返波长相等，因此在折返环中没有应激间歇（excitable gap），延长折返环的不应期可减慢环运速率，折返环径长度永远与折返环的不应期相适应，这种折返学说称为主导折返环理论（leading circle hypothesis），房颤、房扑、心室内局部折返也许由这类折返引起。由于无应激间歇，因此超速起搏不易中断折返循环。有效的治疗方法是采用延长不应期的药物，使不应期长度超过折返波长，则折返激动中止，其延长不应期的药物对 K^+ 通道都有阻止作用，因此Ⅲ类药物如胺碘酮，Sotalol 能有效地防止房颤房扑的复发，奎尼丁能有效地纠治房颤房扑，恢复窦性心律。

4．各异向性折返（anisotropic reentry）　此由不同的心肌纤维排列走行的方向引起，激动沿纤维长轴传导速度快，横向纤维方向传导速度慢，构成

功能性阻滞区，由此形成在不同的心肌纤维走向间折返，它可发生在正常心房肌或心室肌，但尤其可发生在心梗后心外膜下层心肌，因为梗塞区内存活心肌岛状分布，易发生各异向性折返，此种折返也有应激间歇，因此治疗宜采用减慢传导的药物。

5. 反复激动（reflection） 这是一种特殊形式的“折返”，传导束中有部分传导纤维传导减慢或形成阻滞区，但其不应期小于返回激动的传导时间，由此在同一传导束内构成往返激动，治疗亦采用减慢传导的药物。

二、自律性

1. 正常自律性 窦房结组织具正常自律功能，它的频率最快，其余低位起搏点活性都受到抑制，如窦房结频率低下，慢于低位起搏点频率，则低位起搏节律将控制心搏，如交界处逸搏心律。房、冠状窦、房室交界区、希浦系等细胞均有正常自发活性，唯其固有频率依次下降。正常自律性的基础为4相除极，在正常膜电位水平上自发除极，表现超速抑制。

2. 异常自律性 正常自律性细胞或正常情况下无自发活性的细胞（如心房肌、心室肌）均可表现异常自律性。异常自律性与正常自律性的区别在于前者是在部分去极化基础上，即膜电位降低，发生自发除极，如心室肌细胞或浦氏细胞在缺血条件下，膜电位下降到 -60～-70mV，出现自律性，其自律的基础仍为4相除极，不过对超速的反应不表现超速抑制，甚至有超速加速现象。

三、触发活动

触发活动（triggered activity）不是自律活性的一种形式，但它能产生持续性心速，有二种主要机制引起触发活动：

1. 早后除极（EAD）引起触发活动 心肌细胞在2相或3相复极过程中产生的再除极，称为EAD。见于特发性先天性长QT间期综合征，左侧星状神经刺激或加强α受体或增加β受体的刺激，均可使由 C_S^+ 诱发的EAD振幅加大，造成Tdp，因此星状神经节截除或α、β受体阻滞剂有助于抑制Tdp。后天性长QT间期综合征可由药物如奎尼丁、N-乙酰普酰胺和某些Ⅲ类抗心律失常药物，或低血钾引起，使EAD振幅加大。Mg^{2+} 有助于抑制EAD，钾通道激活剂（pinacidil 和 chromakalim）也能消除EAD。

2. 延迟后除极（DAD）引起的触发活动 心肌细胞在完全复极后出的再除极，称DAD。DAD达到阈电位值引起早搏或心速，DAD易被洋地黄、儿茶酚胺类引发，产生持续性心速，DAD也见于急性心梗早期和服用奎尼丁者。

DAD由暂时内向电流（I_{ti}）引起，在正常生理条件下 I_{ti} 极小或缺失，凡增加细胞内钙负荷的条件，加强交感刺激、细胞外高钙、大剂量洋地黄都可激活非选择性钙通道，增加内向钙流，促进 $Na^+ - Ca^{2+}$ 交换，后者增加 Na^+ 内流，因此DAD由 I_{Ca}、I_{Na} 提供，可见钙通道阻滞剂、β-阻滞剂抑制钙内流，抑制 Ca^{2+} 从肌浆网（SR）上释放的药物如（Caffeine, ryanodine）均可抑制DAD，降低 Na^+ 内流如TTX, lidocanie, phenytoin 也可消除DAD。

（蒋文平）

Ⅱ. 心律失常

第一节 窦律异常

一、正常窦性心律

正常窦律脉冲起自窦房结，心率60～100次/min，额面P向量0～+90°，故Ⅰ，Ⅱ，aVF均为正波，aVR为负波，横面P向量指向前向左，故在 $V_{1\sim2}$ 可见负波，但 $V_{3\sim6}$ 为正波，正常PR间期为120～200ms。

二、窦性心动过速

成人窦率>100次min者，在作最大体力活动时窦率可达180～200次/min。P波符合窦性，PR间期稳定。窦速临床意义应查明原因，纠正病因治疗。

三、窦性心动过缓

成人窦率<60次/min者，P波符合窦性，睡眠中正常窦率可降至35～40次/min，并可有2s以上的长间歇。窦缓的原因很多，治疗时必需查找原因，加以纠正。

四、窦性心律不齐

R-R（或P-P）间期周期性变化，最长PP间期-最短PP间期必需>120ms，或（最长PP间期-最短PP间期）/最短PP间期需>10%，P波符合窦性，PR间期>120ms。窦律不齐常见于年轻人，

尤其心率减慢时，它是由迷走神经张力增加所致。窦律不齐有二种类型：①呼吸依赖型吸气时PP间隔变短，呼气时PP间隔延长，停止呼吸PP周期稳定，此反应迷走神经张力变化；②非呼吸依赖型PP间歇周期性变化，与呼吸无关，此为非生理性，洋地黄中毒时可见此类窦律不齐。

五、窦停搏和窦房阻滞

窦停搏为长间歇窦性静止，无P波出现，停搏间歇与基本窦律不成倍数关系。Ⅰ°窦房阻滞心电图上无法诊断，Ⅱ°窦房阻滞文氏型PP间隔逐渐缩短后出现长间歇PP间歇，莫氏型长间歇PP为基本窦率间期的2倍或3倍。Ⅲ°窦房阻滞无P波出现，与窦房结无脉冲发放很难区别。持久窦停搏和窦房阻滞是病态窦房结综合征的表现。

六、游走节律

起搏点在窦房结和房室交界区间游走，P波形态表现周期性变化，由直立转成倒置，PR间期也有周期性长短改变。游走节律通常是正常现象，迷走神经张力增强的表现。

七、病窦综合征（SSS）

表现①无原因可查的持久窦过缓；②窦性静止和窦房阻滞；③合并存在窦房和房室传导阻滞；④快速房律失常和缓慢房律失常交替（慢快综合征）。此由窦房结固有频率降低（阿托品不能提快心率）或自主神经功能异常（阿托品提快心率）所致，凡有晕厥症状者都应置入起搏器，如房室传导功能正常，AAI是最好的起搏方式。

八、窦房折返性心速

心速率一般在130～140次/min，P波与窦性P波相似，PR间期与心速率有关，但一般RP间期＞PR间期。此心速可用心房起搏诱发或中止，可发生在任何年龄，只占阵发性室上速的5%左右。因心率不快，故症状也较轻，应用心得安、异搏定、洋地黄治疗可预防发作。

（蒋文平）

第二节 房性心律失常

一、房性早搏

房性早搏是起源于心房的期前收缩，甚为常见，可以发生于心脏正常的年轻人，但在器质性心脏病如冠心病、肺原性心脏病、风湿性心脏病、心肌炎，以及老年人中更多见。心房肌受到机械刺激、心房腔扩张心肌受牵拉、摄入刺激性的食物、药品，神经精神因素等也可以引起房早。少量房早一般不引起症状，频发房早可以引起心悸、心搏脱落感、心前区憋闷感等症状。

房性早搏的心电图特征有：①提前的异位P′波，它与窦性P波形状不同。②P′波可以下传，也可以不下传，下传的P-R间期可以正常，也可以延长，这些决定于房早发生的提前程度，以及房室传导的特征。③P′下传的QRS波形态，应与窦性搏动者相同，但过早的P′下传可有室内差异性传导。④房早后的回归周期可以呈完全性补偿间歇（有窦房结周围干扰），或不完全性补偿间歇（P′重整了窦房结周期）。④房早可形成二联律、三联律……等，可以单发、连发、成串。

房早的治疗原则：偶发房早且无明显症状者，不必特殊治疗。频发房早且有明显症状者，治疗针对基础心脏病与诱发因素。抗心律失常药可选用普洛帕酮、β-阻滞剂等。伴有心衰者可用洋地黄制剂。

二、房性心动过速

房性心动过速指起源于心房的异位性心动过速，常见于心肌梗死、严重的肺部疾患、肺心病、风心病、心肌炎、急性感染、饮酒过量、低钾血症、低氧血症、洋地黄中毒等。症状主要为心悸、胸闷，心功能不良者可诱发心衰。

房性心动过速的心电图特征，相当于连续发生房性早搏（连续5个以上），单源性房速节律匀齐，多源性房速或紊乱性房律的节律常不匀齐。

房性心动过速表现为突发突止者，属于阵发性房性心动过速；非突发突止者，属于非阵发性房性心动过速。阵发性房性心动过速中，有些是心房内折返性的，有些是自律性的。折返性的可以用一个或数个适时的期前刺激诱发；也可以用一个或数个适时的期前刺激终止，重复性很好。自律性的则没有这样特点。伴发于洋地黄类药物过量的房性心动过速，考虑为后除极的触发活动所致。非阵发性房性心动过速是自律性增强所致。

治疗房性心动过速要针对基础疾病与诱发因素。抗心律失常药物可选用维拉帕米、β-阻滞剂、普洛帕酮、胺碘酮、奎尼丁等。阵发性房性心动过速可考虑射频消融治疗。

三、心房扑动

心房扑动可发生于风湿性心脏病、冠心病、高血压性心脏病、心肌炎或心肌病等，也可发生于没有明确器质性心脏病的患者（特发性房扑）。心房扑动时心房激动频率在240～430次/min，相当规则，心房仍保持快而协调的收缩。临床症状往往与心室律的快慢、整齐与否、心功能代偿情况有关。

心房扑动的心电图表现为P波消失，代之以相当规则的F波（心房扑动波），呈锯齿状，频率240～430次/min。QRS波速率的快慢，决定于房室传导比例。QRS波的节律可以匀齐（房室传导比例恒定），也可以不匀齐（房室传导比例不恒定）。QRS波的形态正常与否，决定于室内传导特征。

典型的（纯粹的）心房扑动可分为两种类型：普通型（Ⅰ型）和非普通型（Ⅱ）型。普通型房扑的F波频率在240～340次/min范围内，Ⅱ、Ⅲ、aVF导联的F波为负相波，这型房扑常可被心房快速刺激所拖带及（或）终止。非普通型房扑的F波频率可达340～430次/min，Ⅱ、Ⅲ、aVF导联的F波为正相波，这型房扑常不能被心房快速刺激所终止。不典型的（不纯的）心房扑动，F波频率偏快，不那么规整匀齐，是介于心房扑动和心房颤动之间的节律状态。

目前认为心房扑动（特别是典型的心房扑动）的发生机制是环形运动，心内电生理标测示，环形运动的途径是：从右心房下部经房间隔向左心房传播循逆钟向途径，从右心房上部向右心房下部传播循右房侧壁顺钟向途径。

用抗心律失常药物防治心房扑动，可选用胺碘酮、奎尼丁等。非药物治疗可用电复律。典型的Ⅰ型房扑可用射频消融治疗。

四、心房颤动

心房颤动多发生于风湿性心脏病、冠心病、高血压性心脏病、心肌炎或心肌病、甲状腺机能亢进、缩窄性心包炎等疾病，但发生于无明确器质性心脏病者也很常见。洋地黄类药物过量，急性感染，纵隔、胸腔、心脏、胆囊手术等情况下也可发生房颤。心房颤动时，心房激动频率达350～600次/min，心房肌失去协调的收缩，不能主动驱赶血液，对心功能有明显影响。临床症状的轻重，取决于心室率快慢、不齐的程度，以及心功能代偿情况。

心房颤动的心电图表现为P波消失，代之以f波（心房颤动波），f波的大小、疏密完全不匀齐。QRS波的节律也完全不匀齐，决定于房室传导的特征。QRS波的形态，决定于室内传导特征。

心房颤动的机制是心房肌的病理-生理改变弥散而不均匀，心房肌的应激性和传导性离散度很大，冲动在心房内不能形成规整的折返环，只能形成许多碎裂的微型折返，使兴奋波在各处分化成不规则而互相割裂的小波，表现为分散的、极不协调的颤动活动。

心房颤动的治疗要针对原发病。就心律失常本身而言，控制过快的心室率，可用洋地黄制剂；药物转复可用奎尼丁；控制阵发性房颤发作，可用普洛帕酮、胺碘酮、奎尼丁；非药物转复可用同步电复律，继之以奎尼丁或胺碘酮预防复发。

五、混乱性房速

这种房性心动过速的P′波形态多样（三种以上），周期不规则，多见于慢性肺部疾患并发急性感染和呼吸功能衰竭时。混乱性房速对抗心律失常药物治疗的反应不好，应积极治疗肺部疾患，控制感染，改善呼吸功能，纠正缺氧，心律失常就会好转。

（孙瑞龙）

第三节　房室和室内传导异常

一、房室传导阻滞

房室传导阻滞指冲动从心房传到心室的过程中，传导速度异常缓慢、部分被阻断、或完全被阻断。

（一）病因

常见于各种累及心肌的器质性心脏病，许多药物（特别是抗心律失常药物）的毒副作用，电解质紊乱（例如高血钾、低血钾等），迷走神经张力过高，原发性传导系统退行性病变，心脏直视手术的创伤等等。

（二）病理

不完全性或暂时性房室传导阻滞的病理组织改变多不明显，可能为毒性作用、缺血、缺氧、或其它因素引起的功能性障碍所致。急性心肌炎常伴有房室传导系统的炎性改变。风湿性心肌炎时房室结与房室束处可有风湿小体或局限性纤维化。先天性

房室传导阻滞中可见房室结或房室束部位的传导组织完全隔断。约90%的心脏房室结的血液供应来自右冠状动脉，其余10%来自左回旋支，故急性下壁心肌梗死常伴有房室结的缺血、水肿与炎性反应，房室传导阻滞较为常见，但多属短暂的。在急性前壁心肌梗死中，房室传导阻滞比较少见，常为室间隔上部的缺血性坏死，累及房室束分叉部和双侧束支的结果。慢性完全性房室传导阻滞常有房室束与束支的广泛纤维性变。这种病变可以由冠状动脉硬化与供血不足所致，但在不少病例中纤维性变局限于双束支及其附近，并无明显的冠状动脉病，其原因尚不清楚。有时房室束与束支的纤维化与钙化可由主动脉瓣病变发展而来。梅毒瘤偶尔可侵及房室束。

（三）分型

1．第一度房室传导阻滞　每个心房激动都能传到心室，但传导时间延长。心电图上P-R间期大于0.20s。希氏束电图有助于进一步确定阻滞部位：P-A间期延长（>60ms）提示阻滞部位在心房内，这种情况非常少见。A-H间期延长（>130ms）提示阻滞部位在房室结。H波增宽（>20ms）或分裂为H、H′两个成分，提示阻滞部位在希氏束内。H-V间期延长（>60ms）提示阻滞部位在束支。心电图P-R间期明显延长者，绝大多数是房室结的阻滞。其它部位的阻滞，传导时间延长的数值较小，P-R间期延长不明显。希氏束内阻滞和束支部位的阻滞常伴有束支传导阻滞的QRS波型。

2．第二度房室传导阻滞　又称不完全性房室传导阻滞，心电图上表现为有的P波后随以下传的QRS波，有的P波后没有下传的QRS波，发生心室漏搏现象。第二度房室传导阻滞又可分为两种类型：

（1）Ⅰ型：又称文氏型，心电图特点是连续下传的P-R间期逐渐延长，以至出现一次P波不能下传的心室漏搏。漏搏后的第一个下传的P-R间期回缩，连续下传的P-R间期又逐渐延长。这样的特征，称为文氏现象，从下传到脱落的一个周期，称为文氏周期。这里阐述的是房室传导的文氏周期，而且是从P-R间期的周期性变化规律描述的。如果从R-R（阻滞区以下的激动）间期着眼，则其心电图特征可归纳为：R-R间期由长渐短，最长的R-R间隔比最短的R-R间隔的两倍为短。这个规律可引伸到用以判断其它部位的文氏现象。电生理学解释文氏现象的机制，认为是由于阻滞组织的相对不应期延长所致。

用电生理检查确定Ⅰ型第二度房室传导阻滞的位置：①A-H间期的文氏周期，阻滞位置在房室结。②H-H′间期的文氏周期，阻滞位置在希氏束内。③H-V间期的文氏周期，阻滞位置在希-浦系。

临床常见的Ⅰ型第二度房室传导阻滞，绝大多数位于房室结，其体表心电图的QRS波一般并不宽大畸形。

（2）Ⅱ型：又称莫氏型，心电图特点是传导脱落前后的连续下传的P-R间期是固定不变的。电生理学解释莫氏型的机制，认为是由于阻滞组织的绝对不应期延长所致。

用电生理检查确定Ⅱ型第二度房室传导阻滞的位置：①阻滞的P波后无H波相随者，阻滞位于房室结。②不阻滞的搏动有H、H′分裂，阻滞的P波后有H波而无H′波者，阻滞位于希氏束内。③不阻滞的搏动无H波分裂，阻滞的P波后有H波者，阻滞位于希-浦系。

临床所见Ⅱ型第二度房室传导阻滞，大多数位于希-浦系，其体表心电图的QRS波是增宽的（束支传导阻滞的图形）。

心电图表现为2∶1房室传导关系的，因为不能判断连续下传的P-R间期是否逐渐延长，所以不要判定它为Ⅰ型或Ⅱ型。电生理检查则可判定其阻滞位置。位于希氏束内及希-浦系的阻滞比位于房室结的阻滞预后为差。

第二度房室传导阻滞时，有连续两个P波不下传者，称为高（二）度房室传导阻滞。

3．第三度房室传导阻滞　又称完全性房室传导阻滞。心房的激动完全不能下传心室，心电图表现为P波和QRS波各有其规整的节律，P波的速率明显快于QRS波的速率，P波和QRS波之间完全没有传导关系。这时心室激动来源于低位节奏点，QRS波的形态，决定于起搏点的位置与室内传导的特征。当心房颤动或不纯性心房扑动而伴有完全性房室传导阻滞时，心房活动呈不规整的f（F）波，QRS波的节律匀齐而较慢，说明QRS波都不是f（F）波下传的，而来自另一低位起搏点。

一般而言，完全性房室传导阻滞时，QRS波狭窄者，提示阻滞位置在希氏束以上；QRS波宽大畸形者，提示阻滞位置在希氏束以下。这样的判断原则，对大多数患者是准确的，但有例外。

希氏束电图可以精确地判定阻滞位置。阻滞于希氏束以上者（房室结），未下传的P（A）波之后没有H波相随，逸搏的心室搏动发源于房室交界

区，其QRS（V）波之前有H波相伴。阻滞于希氏束以下者，未下传的P（A）波之后有H波相随，逸搏的心室搏动发源于心室内，其QRS（V）波之前有H波相伴。阻滞于希氏束本身者，未下传的P（A）波之后有H波相随，逸搏的心室搏动发源于阻滞下的希氏束内，其QRS（V）波之前另有一H′波相伴，H和H′之间无传导关系。

总之，希氏束电图对房室传导阻滞的精确定位，很有价值，尤其对诊断房室间多部位传导障碍以及希氏束内阻滞具有更大的价值。阻滞的位置与预后的优劣之间，关系很密切。希氏束以下和希氏束以内的阻滞，比希氏束以上的阻滞，预后要差。例如完全性房室传导阻滞位于希氏束以内者，其体表心电图常与希氏束以上阻滞相似，而预后却与希氏束以下阻滞相似。

二、室内传导阻滞

指阻滞发生在希氏束以下的传导系统内，包括束支系统、分支系统、以及更周围的浦肯野系统。

（一）解剖基础

希氏束穿出中央纤维体后，在主动脉根部右冠窦与无冠窦之间，经膜部室间隔后缘，走向肌部室间隔顶，分为左、右两个束支，右束支在室间隔的右室面单股下行，在室间隔下部经调节束走向右心室前壁，在前乳头肌底部分化为小分支及浦肯野纤维网。左束支在室间隔左室面顶部呈扇形分开，聚合为三个分支：①左前分支分布于左心室的前上部，走向前乳头肌底部；②左后分支分布于左心室的后下部，走向后乳头肌底部；③左中隔支分布于室间隔的中下部。各分支再进一步分化为细小分支及浦肯野纤维网。房室之间的传导联系，在束支水平是左、右束支两个；在分支水平是四个（右束支算一个、左束支算三个），但目前对左束支中隔分支传导障碍的临床及心电图意义尚无足够经验，有待进一步研究，探讨室内传导阻滞时，仍以三分支系统（右束支及左前、左后分支）为重点。如这三个分支中有一个或两个发生传导障碍，则冲动能通过其余两个或一个分支传到心室的一部分，然后从这部分心室再传至心室的其它部分，其结果是房室间仍能传导，而冲动在心室内传导程序变为不正常，传导时间也常延长，形成心室内传导阻滞。

（二）病因

室内传导阻滞可发生于各种器质性心脏病、原发性束支系统退化性病变、心脏手术的并发症、电解质紊乱（例如血钾过高）、药物（例如奎尼丁等）的毒性作用等。

（三）心电图分类

1. 右束支传导阻滞　右束支阻滞后，激动从左束支下传，心室激动的初始向量正常、右心室激动滞后，形成位于右上方的终末附加环。V_1导联的QRS波呈rSR′（M）型，很多导联中有宽钝的S波，QRS时间＞或＝0.12s，可有继发性ST-T波改变。具有上述图型特征而QRS时间＜0.12s者，称为不完全性右束支阻滞。

单纯的右束支阻滞，希氏束电图的A-H和H-V间期是正常的，如果H-V间期延长，则表示左束支传导也延迟。

右束支阻滞较为常见，因为右束支细而长，易发生阻滞。可见于没有明确心脏病者，也可见于右心室受累的各种疾病，如二尖瓣狭窄、先天性心脏病（如房间隔缺损等）、肺原性心脏病、冠心病、心肌病（或炎）等。

2. 左束支传导阻滞　左束支主干或左前和左后两分支同时阻滞时，激动从右束支下传，室间隔激动由右侧传向左侧，左心室外壁激动延迟，QRS向量环中部运行缓慢，指向左后方。心电图V_5、Ⅰ、aVL导联的q波消失，呈宽而有切迹的R波，V_1导联常呈宽深的QS波（或带有很小的r波），QRS波时间＞或＝0.12s，有明显的继发性ST-T波改变。具有上述图型特征而QRS时间＜0.12s者，可能是不完全性左束支阻滞，但需与左心室劳损性改变相鉴别。

单纯的左束支阻滞，希氏束电图的A-H和H-V间期是正常的，如果H-V间期延长，则表示右束支传导也延迟。

左束支阻滞的临床意义较大，很少见于健康人，多见于左心室病变者，例如高血压性心脏病、冠心病、主动脉瓣病变、心肌病（或炎）、某些原发性传导系统病变等，其预后较差。

3. 左前分支传导阻滞　左前分支阻滞时，左束支的激动循左后分支下传，左心室后下部先激动，前上部后激动，QRS向量初始部向左后下，终末部向左前上。额面电轴明显左偏（－45度以左），Ⅰ、aVL导联呈qR型，$RaV_L > R_{Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ}$、aV_F导联呈rS型，$S_Ⅱ < S_Ⅲ$。

单纯的左前分支阻滞，希氏束电图的A-H和H-V间期是正常的，如果H-V间期延长，则表示右束支和左后分支同时传导延迟。

心电图呈左前分支阻滞，但不伴有器质性心脏病的患者，其预后是好的。

4. 左后分支阻滞　左后分支阻滞时，左束支的激动循左前分支下传，左心室前上部先激动，后下部后激动，QRS 向量初始部向左前上，终末部向左后下。额面电轴右偏（90～120 度之间），Ⅰ、aVL 导联呈 rS 型，Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联呈 qR 型。但心电图电轴右偏可发生于右心室肥大、慢性肺部疾病、大面积侧壁心肌梗死、垂位心等情况，不能把电轴右偏都判为左后分支阻滞。

左后分支短而粗，呈扇形分布，不易受损，如果真是由于受损而致左后分支阻滞，则表示心肌损害较广泛，预后较差。

5. 双侧束支传导阻滞　指左、右束支主干都有传导障碍，完全性双侧束支传导阻滞就是希氏束下的完全性房室传导阻滞。不完全性双侧束支传导阻滞的表现有：①交替出现的完全性左、右束支传导阻滞。②完全性左、或完全性右束支传导阻滞，伴以希氏束电图 H-V 间期延长。③完全性左、或完全性右束支传导阻滞，伴以Ⅱ型第二度房室传导阻滞（希氏束电图示为 H-V 水平的阻滞）。④QRS 波虽正常，希氏束电图示 H-V 间期延长，提示左、右束支同步、同程度的传导延缓。⑤QRS 波正常的Ⅱ型第二度房室传导阻滞（或 2∶1 房室传导），希氏束电图示为 H-V 水平的阻滞，提示左、右束支同步、同程度、同比例的第二度阻滞。

双侧束支传导阻滞容易发展为完全性房室传导阻滞，预后较差。

6. 双分支传导阻滞　指三分支系统中的两个分支有传导障碍，心电图类型有：①完全性右束支阻滞合并左前分支阻滞，这种情况比较多见，如不伴有器质性心脏病，多数预后较好，约有 10% 发展为完全性房室阻滞。②完全性右束支传导阻滞合并左后分支阻滞，这种情况预后之优劣，取决于是否伴有器质性心脏病。③表观的完全性左束支阻滞，也可以是由于左前分支和左后分支同时阻滞所形成。

7. 三分支传导阻滞　指三分支系统中的三个分支都有传导障碍，完全性室内三分支阻滞就是希氏束以下的完全性房室传导阻滞。不完全性室内三分支阻滞的表现有：①完全性右束支阻滞交替性合并左前分支阻滞与左后分支阻滞。②完全性右束支阻滞＋左前分支阻滞＋Ⅱ型第二度房室传导阻滞（希氏束电图示为 H-V 水平的阻滞）。③完全性右束支阻滞＋左前分支阻滞＋希氏电图 H-V 间期延长。④完全性右束支阻滞＋左后分支阻滞＋Ⅱ型第二度房室传导阻滞（希氏束电图示为 H-V 水平的阻滞）。⑤完全性右束支阻滞＋左后分支阻滞＋希氏束电图 H-V 间期延长。⑥由于左前分支和左后分支同时阻滞所致的完全性左束支阻滞＋Ⅱ型第二度房室传导阻滞（希氏束电图示为 H-V 水平的阻滞）。⑦由于左前分支和左后分支同时阻滞所致的完全性左束支阻滞＋希氏束电图 H-V 间期延长。

不完全性室内三分支阻滞容易发展为完全性房室传导阻滞，预后较差。

三、其它现象

（一）干扰现象及其与阻滞现象本质上的不同

干扰现象指某组织处于其生理不应期，对冲动不能应激、传导（在有效不应期内），或应激性、传导性低下（在相对不应期内），表现上貌似传导障碍，实则并非病理现象。这与阻滞的概念迥然不同，阻滞现象指某组织处于其病理性延长了的不应期，对冲动不能应激、传导（在有效不应期内），或应激性、传导性低下（在相对不应期内），阻滞现象是病理现象。房室、室内的干扰现象，在心电生理学上，并不具有病理意义，但造成干扰现象发生的因素、是否由于某种疾病作为基础，则需另当别论。房室、室内传导阻滞现象，在心电生理学上具有病理意义，但造成阻滞现象发生的因素、是否由于某种疾病作为基础，也需另当别论。关于房室、室内传导阻滞问题，上文已作阐述。关于房室、室内干扰问题，这里只提上述原则性的概念，不详述其种种表现。对心电图进行分析诊断以及评价其临床意义，要掌握上述原则。

（二）隐匿性传导

隐匿性传导指冲动传入、激动某组织而未能传出，该组织已被激动，但在心电图上没有直接显示的信号，因该组织已被激动，故开始了不应期，对继后而来的冲动的发生与传导产生影响，通过分析这影响的心电图表现，可间接地推断该组织已被激动。这一现象称为隐匿性传导。

房室传导组织中常见的隐匿性传导现象多发生于房室交界区，例如：①室性早搏隐匿性传入房室结，接于其后发生的窦性 P 波不能下传，或虽能下传而 P-R 间期延长。②连续两个房性早搏，第一个房性早搏隐匿性地传入房室结，第二个房性早搏不能下传，或虽能下传而 P-R 间期延长。③心房颤动/扑动时，心房冲动接连多次在房室结内发生隐匿性传导，是产生心室搏动之间较长间隔，及心室率显著不齐的原因。④干扰性房室分离时，某个心房冲动隐匿性传入房室交界区，重新安排了房室

交界区的自律周期，下一个房室交界区的冲动就要推迟释放，使这段间隔比房室交界区固有的自律周期长。④在原有房室传导障碍的基础上，房室交界区受隐匿性冲动传入，使传导障碍组织的应激性增高，易化了房室交界区的传导，原来的传导障碍改善。还有多种表现。

房室交界区的激动在体表心电图上没有直观信号，希氏束电图上的H波是房室交界区激动的直观信号，故用希氏束电图观察，使一些体表心电图上隐匿性的房室交界区的激动，在希氏束电图上就成为显示性的了。

（三）室内差异性传导

室上性（包括窦性、房性、房室交界性）冲动下传心室时，由于室内传导束的不应期不一致（因而兴奋性、传导性、传导速度不一致），冲动在心室内传播的方式异于正常情况，QRS波形发生畸变称为室内差异性传导。常见的室内差异性传导的QRS波呈右束支阻滞图型，这是因为右束支的不应期比左束支稍长一点，冲动的时相提前到一定程度，就首先落在右束支的不应期之内，室内传导的特征就呈右束支阻滞的特征。也有一小部分情况表现为左束支阻滞图型的室内差异性传导。诊断室内差异性传导，要注意是提前的室上性冲动、束支系统的不应期正常等条件。这是时相性的室内差异性传导。另一个概念是非时相性的室内差异性传导，它是发源于房室交界区偏心位置的冲动，循接近的束股优先传入心室造成的QRS波畸变，经常是在有些房室交界性逸搏搏动时发生。

如果是由于束支不应期病理性延长所致的传导障碍，就不能称为室内差异性传导，而称为束支传导阻滞了。

（四）蝉联现象

蝉联现象是隐匿性传导的一种形式。它表现为：当某一电生理现象（常是传导障碍）一旦发生，就连续发生于下一个心搏中（蝉联下去）。冲动从心房传入心室过程中发生的蝉联现象可举下列三例：

1. 束支传导阻滞的蝉联现象　左或右束支传导阻滞常由早搏引起，当心搏周长达到一侧束支的不应期时（临界心率或临界周长），该侧束支发生传导障碍，心房冲动从对侧束支下传，它经室间隔逆行激动病侧束支（经间隔逆行隐匿性心室内传导），造成新的不应期，下一个心房冲动下传时，它仍然处于不应状态，仍然阻滞，从对侧束支下传的冲动再重复这样的隐匿性传导过程，束支阻滞蝉联下去。蝉联过程中的心搏周长，即使稍长于临界周长，仍能保持束支传导阻滞的蝉联，一直到另外的电生理因素阻断这个循环，蝉联现象才终止。

2. 房室结双径路传导的蝉联现象　一般即使有房室结双径路，心房冲动下传时总是从快径路优先下传，慢径路中前向冲动被来自快径路的逆向冲动碰撞而无效。当某次心搏由于某电生理因素得以从慢径路下传，该冲动逆向传入快径路（隐匿性传导），使后者产生不应期，下一个心房冲动仍然从慢径路下传，重复上述过程，使心房冲动连续从慢径下传，形成蝉联现象。

3. 预激综合征的蝉联现象　显性预激综合征的QRS波是心房冲动从房室结和旁道同时下传的室性融合波，如当某次心搏由于某电生理因素得以单从房室结（或旁道）下传，而隐匿性逆行激动旁道（或房室结），使后者产生不应期，下一个心房冲动仍然单从房室结（或旁道）下传，重复上述过程，连续下去形成蝉联现象。

（孙瑞龙）

第四节　房室交界节律异常

一、交界性早搏

交界性早搏是发源于房室交界区的期前收缩。房室交界区的激动，可下传激动心室、或不传心室；可逆传激动心房、或不逆传心房。下传心室产生的QRS波，可与窦律之QRS波形态相同，也可能呈室内差异性传导的形态。逆传心房产生的P′波，呈逆传型，在Ⅱ、Ⅲ、aVF导联中倒置，在aVR导联中直立。交界区激动既下传又逆传者，P′可位于QRS波之前（P-R间期一般＜0.12s）、可与QRS波相重叠、可位于QRS波之后。交界区激动只下传心室而不逆传心房者，只有QRS波而没有逆传型P′波。交界区激动只逆传心房而不下传心室者，只有逆传型P′波而没有QRS波。如果房室交界区有冲动发生，但它既不下传心室，也不逆传心房，则成为隐匿性激动，体表心电图上既没有QRS波、也没有P′波。隐匿性的房室交界区激动可影响随后的P波下传，使P-R间期延长，或P波不下传，这后一种情况貌似第二度房室传导阻滞，但实质上是房室交界区的干扰现象，故称为假性第二度房室传导阻滞，这时希氏束电图上有期前而孤立的H波，可作为电生理学诊断根据。

交界性早搏比房性早搏少见，临床要点大体上

与房性早搏相似。

二、交界性逸搏及交界节律

(一) 交界性逸搏

当窦房结及(或)心房的冲动不能按时传到交界组织，其间歇超过交界区自律点的周长时，交界区有机会发生自律冲动，形成交界区的脱逸心搏。单个交界性脱逸心搏，称为交界性逸搏。连续发生的交界性逸搏，就成为交界性脱逸心律。交界性逸搏可发生于：①窦房传导阻滞；②窦性停顿；③明显的窦性心动过缓；④早搏后补偿间歇过长；⑤房室传导阻滞时。

交界性逸搏搏动的心电图特征，基本上与交界性早搏中描述的相同，但如发生室内差异性传导的QRS形态，则有不同的解释：①交界区冲动的兴奋灶位于房室交界区的偏心处，冲动不同步地传导到束支和心室；②在长周长之末发生四相型传导障碍；③逸搏节奏点不在房室交界区，而在希氏束分叉以下，称为分支性搏动。

(二) 交界节律

交界性节律指由交界区冲动连续控制的心律，交界性脱逸心律是被动性交界节律，它本身是交界组织自律功能的正常表现，起保护作用，引起逸搏节律的背景，则是更为重要之点。房室交界区自律灶的固有频率约40～50次/min。

交界性节律的速率超过其固有频率及主导节奏点的频率，就成为主动性交界性节律，单个心搏是交界性早搏，连续的心搏形成交界性心动过速。

(三) 非阵发性交界性心动过速

非阵发性交界性心动过速实质上是加速的交界性自搏性心动过速，由于其临床表现并非突发突止形式，故列为非阵发性心动过速。其速率一般为70～130次/min，发生的条件为房室交界区的自律性增高，伴或不伴窦房节律点的自律性降低，窦房节律加快时可暂停或终止。

非阵发性交界性心动过速时，心房的活动可以是窦性节律，与交界性节律形成干扰性房室分离；可以是逆传的P′波；还可间有心房融合波；也可为心房颤动伴完全性房室传导阻滞。

非阵发性交界性心动过速主要见于洋地黄毒性反应、风湿性心肌炎、急性下壁心肌梗死、心脏手术后，亦常出现于心脏手术的麻醉过程中。治疗主要针对病因。

(四) 持续性交界性心动过速(PJRT)

本病多见于儿童，临床表现为无休止型过程，心电图貌似交界性心动过速，其逆传型P′波位于QRS波之前，P′-R < R-P′，鉴别诊断要考虑：①快-慢型房室交界区折返性心动过速；②具有慢传导特性旁道参予的房室折返性心动过速；③发源于心房下部的房性心动过速。确定诊断要靠电生理检查，可能第二种情况多见一些。由于本病呈无休止型发作，很可能形成心动过速性心肌病，故应积极控制之，射频消融是可取的介入性治疗方法。

(孙瑞龙)

第五节 阵发性房室结折返性心动过速

一、解剖-生理基础

阵发性房室结(或房室交界区)折返性心动过速是房室交界区快径路与慢径路之间的环形运动形成的阵发性心动过速，它是阵发性心动过速中常见的一种类型，国外常称它占阵发性心动过速中的50%以上，我国多数认为它只占阵发性心动过速中的20%～30%。

1913年Mines首次提出、1956年Moe等验证了房室结的传导可纵向分离为快径路与慢径路，快径路的电生理特性为传导速度快而不应期长，慢径路的电生理特性为传导速度慢而不应期短，在心脏电生理检查中，用心房S_1-S_2程序期前刺激，房室结快，慢径路传导的典型表现为：房室传导曲线(以A_1-A_2为横坐标、A_2-H_2为纵坐标)在快径路的不应期临界点处跃升，成为两段不连续的曲线。快径路与慢径路的电生理特性差别明显，有利于冲动折返，形成环性行动性心动过速。环行的激动下传心室为QRS波、逆传心房为P′波。激动同时呈1:1下传和1:1逆传时，房(P′)室(QRS)是不分离的；如果呈1:1下传而不呈1:1逆传，心房由窦性P波或房性节律控制；或者呈1:1逆传而不呈1:1下传，心室由另外的低位节奏点控制；则房室是分离的。

目前还在探讨而没有统一看法的问题之一是房室结折返性心动过速的折返环是限于房室结之内、还是牵涉房室结以外的组织。要说明快、慢径限于房室结之内，就需要说明快、慢径在房室结内具有上部传入共径和下部传出共径。

快、慢径在房室结内有下部传出共径是没有争议的，根据：

1. 房室结折返性心动过速时可发生房室阻滞，

而房室结折返性心动过速的节律仍然维持着。这种情况在 Josephson 报告的 141 例中有 7 例；Wellens 报告的 67 例中有 10 例。

2. 房室结折返性心动过速时，心房早搏刺激可改变 H 波和 A 波的相对位置，而房室结折返性心动过速的节律仍然维持着。慢-快型房室结折返性心动过速时慢径下传的 H 波都是位于快径逆传的 A 波之前，如果心房早搏刺激的冲动进入慢径下传使下部共径的传导延缓，下传的 H 波就后移，沿快径逆传的 A 波相对前移，甚至起始点发生在 H 波之前。

3. 房室结折返性心动过速时，用心室早搏刺激逆行提前激动希氏束，而房室结折返性心动过速的节律仍然维持着。

4. 用房室结折返性心动过速的周长作心室调搏刺激，可以产生比房室结折返性心动过速时更长的 H-A 间隔，这是因为房室结折返性心动过速时顺传的 H 波与逆传的 A 波是顺序传递的，而心室起搏时的逆传 H 波和逆传 A 波是顺序传导的，逆传过程中还要经过下部共径，所以 H-A 要长一些(这观察要求记录到逆传的 H 波。)

5. 用长于房室结折返性心动过速的周长作心室调搏刺激，可发生房室结逆传的文氏现象。

这些现象说明快、慢径在房室结内有下部传出共径，房室结折返性心动过速不需心室参予（连希氏束也不需参予）。

房室结折返性心动过速是否需心房组织参予，是个有争议的问题，Josephson 用电生理检查的材料说明心房是不需参予的，快、慢径在房室结内有上部共径。根据：

1. 房室结折返性心动过速时可发生 V-A 阻滞，或 V-A 分离，而房室结折返性心动过速的节律仍然维持着。

2. 房室结折返性心动过速时，用心房早搏刺激可使产生 V-A 分离，而房室结折返性心动过速的节律仍然维持着。

3. 房室结折返性心动过速时，用心房早搏刺激提前激动心房，而不影响房室结折返性心动过速的节律。房室结折返性心动过速时，心房早搏刺激提前激动的 A′与其后房室结折返性心动过速心房回波 A 之间的距离，是完全性代偿间歇。持异议者解释为心房早搏刺激的 A′波下传使 A′-H 延长，其延长的程度刚好与 A′波提早的程度相同，造成了上述完全性代偿间歇现象，这现象在旁道参予的房室折返性心动过速中也有。但 Josephson 认为用不同的早搏刺激条件，都发生上述现象，不大可能都那么巧合。

4. 用与房室结折返性心动过速相同的周长作心房调搏刺激，可产生比房室结折返性心动过速时更长的 A-H 间期。

5. 用长于房室结折返性心动过速的周长作心房调搏刺激，可产生房室结的文氏周期。

这些现象说明快、慢径在房室结内有上部传入共径，房室结折返性心动过速的折返径路，不需心房组织参予。所以有些学者仍然认为折返环（快径和慢径）的位置仅限于房室结内，称之为房室结内双径路与房室结内折返性心动过速。

但手术治疗和射频消融治疗中的标测资料提示：快径与心房肌的连接处位于房室结的前上部，靠近 Koch 三角的顶部；慢径与心房肌的连接处位于房室结的后下部，靠近 Koch 三角的底部（冠状静脉窦口）。两处相距平均 17mm，超过了房室结本身的长度（5mm），说明房室结内不可能存在快、慢径的上部共径，快、慢径间的折返环路在心房侧不可能仅限于房室结本身之内，而是要包括一部分结周组织，所以有些作者认为应称之为房室交界区双径路与房室交界区折返性心动过速。

解剖学的概念认为心房肌与房室结的联系有移行细胞区，快径位于前组移行细胞，慢径位于后组移行细胞。移行细胞区及结周组织，虽不算房室结本身，应属于房室交界区组织。多年来在房室结组织中始终没有找到狭义的、解剖学的“传导途径”作为双径路的根据，所以双径路的纵向分离被视为是功能性的。房室结组织的结构与电生理特征，以及近年来提出的关于各向异性传导（anisotropic conduction）的概念可能作为房室交界区纵向分离为双径路的理论根据。所谓各向异性传导，是指细胞间的传导（通过间隙连接“gap junction”）性有方向性，一般沿着细胞排列的长轴方向（纵向）传导性好，垂直于排列的长轴方向（横向）传导性差，在某些情况下，例如当细胞膜的除极电流减弱时，“纵向”传导性减弱而保持“横向”传导性；当细胞间偶合障碍时，横向传导更易阻滞。总之，对房室交界区双径路的解剖-生理基础，还需进一步研究。

二、临床表现

房室交界区折返性心动过速多发生于没有明确器质性心脏病的患者，具突发突止特征，心率大多为 150～180 次/min，症状主要为心悸，也有伴胸闷、气短及其它症状者。心动过速可被程序刺激诱发，也

可被程序刺激终止。心动过速时房室可呈1:1关系，也可伴有房室或室房传导阻滞而仍维持心动过速，此时有房室分离现象存在。心动过速时一般QRS波是匀齐的，但如伴有文氏型第二度房室传导阻滞时，QRS波可以是不整齐的。心动过速时QRS波一般是窄的，但如原有室内传导阻滞或发生功能性束支传导阻滞时，QRS波可宽大畸形，而发生功能性束支传导阻滞时，心动过速的周长和R-P′间隔并不延长。刺激迷走神经可使心动过速终止。

三、两种类型心电图-电生理表现

（一）常见型

本型占阵发性房室交界区折返性心动过速的95%。环行运动方向为从慢径路下传、从快径路逆传，所以也称慢-快型。心动过速常由期前收缩诱发，诱发常伴以P-R（A-H）间期跳跃式延长。心率范围140～220次/min。逆传P′波在希氏束电图导联领先，P′波与QRS波重叠，R-P′<P′-R间期，R-P′间期常<70ms。如P′波略早于QRS波，则Ⅱ、Ⅲ、aVF导联中可出现假q波；如P′波与QRS波同时发生，则可能辨认不出明确的P′波；如P′波略晚于QRS波，则Ⅱ、Ⅲ、aVF导联中可出现假s波，V_1导联可出现假r′波。

（二）罕见型

本型占阵发性房室交界区折返性心动过速的5%。环行运动方向为从快径路下传、从慢径路逆传，所以也称快-慢型。心动过速不一定由期前收缩诱发，而常由窦性心律直接发生，发生时并不伴以P-R（A-H）间期的明显延长。心率范围100～150次/min。逆传P′波在冠状静脉窦口导联领先，P′波在QRS波之前，R-P′>P′-R间期。本型心动过速需与慢传导旁道逆传的房室折返性心动过速、发源于心房下部的房性心动过速相鉴别。

（孙瑞龙）

第六节 预激综合征

预激综合征是一组临床征状。其心电图显示房室间异常传导的特征，心房激动使部分或全部心室肌较正常传导顺序提早激动。异常房室传导通过房室间旁道（又称旁路、附加肌束），旁道在解剖上有不同类型，名称也各异，随着电生理学检查的深入，对旁道的走行逐步有更新的认识。过去按首先提出旁道解剖而命名的如肯氏束、杰姆氏束、马海姆氏束等等已不能说明各旁道的电生理作用特征。欧洲心脏病学会于1975年，按当时认识的解剖学提出新的命名：①房室旁路，为房与室间的直接连系的肌束（肯氏束）；②结室束，连接房室结到心室；及③束室束，从希浦系统到心室；以往称之为马海姆氏束，现为实际上连接是从心房到束支远端，称房束束；④房室结短路，从心房直接与希氏束相连；这条旁道的具体组织学性质不清楚，可能是结内特殊的连系，或结间传导很快的组织，也可能是结发育较小。最常见而解剖学上较明确的是房室旁路，产生典型的W-P-W心电图，其它的过去分别称为变异性预激或马海姆氏束，和L-G-L综合征或短PR综合征（图12-5-1）。

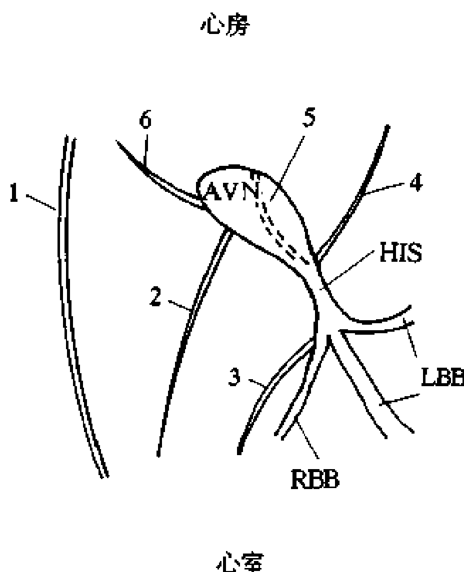


图12-5-1 房室预激的解剖示意图
1.房室旁路 2.结室束 3.束室束 4.房希束 5.结内短路 6.后结间束参与快速折返心律的附加肌束为1、2、3，而2、3的附着点上端在右心房，下端在右束支远端
注：AVN房室结，HIS希氏束，RBB右束支，LBB左束支

预激综合征的临床重要性是合并快速心律失常，以阵发性室上性心动过速（室上速）为主，少数为阵发性心房颤动（房颤）甚至演变成心室颤动（室颤），另外异型的QRS波群可能被误诊为心室肥厚、心肌梗死、或束支传导阻滞等。近年应用射频消融术使多数室上速获得治愈，对预激的认识更显重要。

一、分型及心电图表现

（一）房室旁路

房室旁路是最常见的一种预激，而且是唯一被

证实解剖学和电生理功能相关的旁道。人群中发生率大约为1‰~3‰，其中少数合并先天性三尖瓣下移或二尖瓣脱垂。

已经手术和射频消融治愈的病例证实，旁路位于房室环心内膜和心外膜之间，多数接近心内膜面。沿着整个房室环，除了与主动脉根部相连处的结缔组织，都可能有旁路分布。最常发生的部位是左侧游离壁，但明显靠前侧主动脉根部者并不多见。其次为后侧间隔处，也是左后较右后为多。再其次是右侧游离壁旁路，右前间隔和中间隔旁路更为少些。

1. 典型预激 心房激动从旁路预激心室，心电图表现短P-R间期（≤0.12s），QRS波群起始部粗顿（δ波），致QRS时间≥0.12s。PR间期的长度决定于房内和房室传导系统传导时间，旁路附着的部位、及其传导速度，所以因人而异。P-R有的明显缩短，有的接近于正常。同样δ波的大小与旁路传导电生理性能有关。

从心电图上，根据QRS主波方向，δ波的极向及胸前导联左右移行的位置，对旁路所在部位有个大致的了解。左侧及左前侧游离壁旁路，Ⅰ、aVL的δ波负向，主波愈是朝下旁路的位置愈是靠前。后侧及后间隔位Ⅱ、Ⅲ、aVF的δ极向朝下，三个导联的主波朝下愈完全，旁路位置愈是靠后侧。右侧旁路不论前或后侧，肢导δ波都是正向；若除了aVR外其余5个肢导的δ极向为正向，主波都是R为主，则位置靠右前间隔。半世纪前Rosenbaum提出A、B分型，判断左右侧旁路仍有很高的效果。V_1中以R为主的A型，其移行带都在V_1及其右侧胸导联，全部是左侧旁路，而V_1以S波为主的B型大多数是右侧旁路，但有少数可能是横跨后间隔的左侧旁路。

2. 隐性旁路 大约有半数左右的旁路因无正向传导，或是正向传导时间延长，平时心电图正常，不显示预激特征。

（二）房束束（atriofascicular tract, AFT）**及结束束**（nodofascicular tract, NFT）

马海姆氏束既往分为结束束和结室束，但实际解剖并不明了。近年发现有临床意义而参与心动过速折返的，主要是在AFT。

AFT上端在右房房室环附近，下面搭到右束支远端或右心室心尖部，是一传导较缓慢且有递减性质的旁道。平时心电图多为正常，或仅有不甚明显的预激现象。确诊有赖于心内电生理检查：①调搏右心房，心室预激呈LBBB型，②调搏右心房，右室心尖比心底部提早激动，③随着调搏频率加快，右束支电图出现于希氏束电图之前，说明希氏束系由右束支逆行传导。

（三）短PR现象（短PR综合征，L-G-L综合征，enhanced A-V conduction）

解剖学改变不甚了解。P-R间期≤0.12s，QRS波群正常。合并快速心律失常方可诊断为综合征，否则可能是正常变异，尤其是小儿及年轻人中。

二、房室折返性心动过速（AVRT）

以上所谈及的房室旁道（除结室束和束室束）都被证实参与房室折返性心动过速（AVRT）的发生。室上速中半数以上为AVRT，其中又以典型的房室旁路占90%以上。AVRT是激动在正常传导系统和旁道间的折返，心房与心室又是其必经之路，因此心动过速时必有P与QRS间有固定传导关系。AVRT的心率在150~250次/min，多数超过180次，频率完全整齐。

（一）心电图表现

不同类型旁道，AVRT的表现不同。

1. 房室旁路折返 分为两个类型

（1）正向折返性心动过速（orthodromic ORT）：是最常见的一种类型。激动从正常房室系统下传心室，又从旁路逆传回心房（图12-5-2）。

ORT时，QRS波群<0.10s。仔细观察多能查见位于QRS波之后的逆行P波（P′）。RP′<P′R，RP′>70ms。心电图的特征在食管导联中也获证实，是与其它类型室上速的鉴别要点。约有1/3患者QRS波群>0.12s。RBBB型较多见，其原因是右束支不应期相对长于心动过速周期，室内差异性传导所致。LBBB型则多有定位意义。

（2）逆向折返性心动过速（antidromic ART）：激动折返走行恰与上述相反，心室的激动是由旁路下传而正常房室系统为逆传途径。是时QRS波群完全性预激，宽大畸形，与室性心动过速相象，长条心电图记录可有助于鉴别。室速时可以查见P和R脱节，若有平时常规心电图作参考，更能比较出有无完全性预激。在血液动力学上近似室速（房室和心室激动顺序完全异常，心房泵血作用消失），患者耐受极差，多出现血压下降甚至晕厥，因此是一种高危心律失常。

（3）并发心律失常：心房颤动是旁路常见的并发心律失常，占20%~40%。房颤可以发生于有AVRT患者，也可以单独发生。房颤发生率高与旁

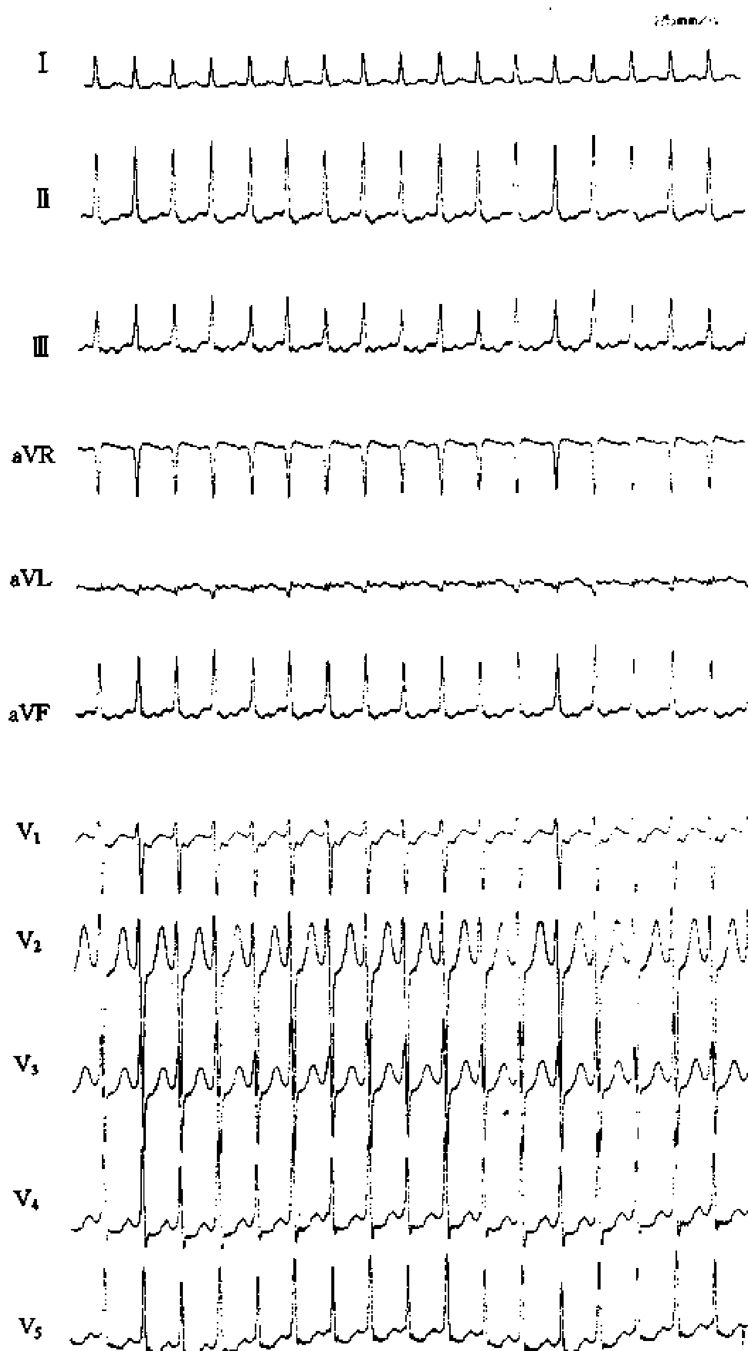


图 12-5-2　房室折返心动过速
正向折返性质，QRS 时间形态正常，心率 218 次/分，规则且有交替电压，R 后可见逆行 P 波

路存在有关，电激动得以逆行落在心房易损期诱发房颤。此类患者旁路的正向或逆向有效不应期都比正常传导系统为短。

房颤时激动多从旁路下传，造成快速心室率，QRS 波宽大预激。除血液动力学不稳定之外，也是部分患者发生室颤的诱因（图 12-5-3）。

2. 房束束折返　经射频消融术治疗，认识到能够导致心动过速的马海姆氏束的解剖基础是右房和右束支远端间的旁路。心动过速经房束束下传，而经右束支逆传到结-希系统再逆行上传回心房，实际上是一种 ART。但此种 ART 与旁路引起的 ART 不同，在于心室侧附着点不在房室环附近的游离壁而在右室心尖处。心动过速时 QRS 波群呈 LBBB 型。美国北卡州一组总结此时的 LBBB 特点有 6 项，其中最带特征性的是胸导移行带位于 V_4 以左。比较其它宽大 QRS 波群的心动过速，如室

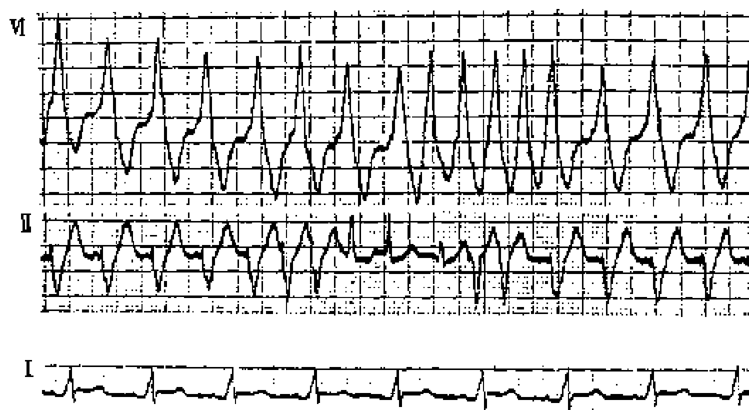


图 12-5-3 预激合并房颤（三个导联非同步记录）
V_1 及Ⅱ导图示心律绝对不齐，QRS 波宽窄不一，正常者与宽大畸形者交替出现
Ⅰ导为发作后窦性心律时，QRS 波起始部可见 δ 波

速，移行带位于 V_4 以左者少于 5%，而合并室内差异性传导的室上速则无一例。

3. 短 PR 综合征 部分发生室上速，北京协和医院经验多数为房室结折返（双径折返）。至于两者的关系不清楚。

（二）旁道性质和定位诊断

心内电生理检查是确定心动过速性质和旁道定位的手段。

1. 旁道定位原则 旁道起预激作用，该处房室传导，不论是正向还是逆向传导时间应该是最近，即 EVA 或 EAV 的测定。预激时根据体表心电图初步确定旁路所在侧。在电生理检查时，经皮穿刺插入电极导管到相应的心内部位，标测心室侧找寻正向 AV 最早激动点（EVA）。还可以调搏心室或在心动过速发作时，在心房侧标测逆向 VA 最早激动点（EAV）。

2. 短 P-R 综合征的电生理特点 从电生理检查确诊为短 P-R 要求符合①AH 间期≤60ms；②程序调搏心房，达到有效不应期时 AH 递增度≤100ms；③房室结文氏点≥200 次/min。

3. "旁观者"旁路 有时旁路并不参与心动过速，而是在它种心动过速的心室正向传导由旁路下传，致 QRS 宽大畸形。此类"旁观者"旁路可以合并于房速，房室结折返心动过速。

（吴 宁）

第七节 室性心律失常

一、室性早搏（室早）

1. 心电图特征 提早出现的宽 QRS 波（>120ms），QRS 波前无 P 波，QRS 波后有未受干扰的窦性 P 波，P 波下传，构成插入性早搏，P 波未下传，构成完全性代偿间歇。也有逆传的 P 波，干扰窦性 P 波，则代偿间歇不完全。

室性早搏的联律间期可以固定，固定者多为折返、触发或电张性引起，不固定者多为平行心律。室早 QRS 波宽>160ms，低电压、切迹多，提示心室扩大，低动力状态。室早 QRS 波窄、电压高、波形光整，提示起自正常的心室。

正常窦律与室早交替出现，称二联律，每隔二次窦性心搏，出现一次室早，称三联律，以此类推。二个室早相继出现，称成对室早，连续三个室性早搏称为三连搏动（triplet），三个以上室早相继出现，称室性心动过速。在一个导联上只有一种室早波形，称单形性室早，二种以上 QRS 波形者称多形性室早，以前称多灶性室早，现改多形性室早较合理，因 QRS 波多形既可来自不同的起搏点，也可来自同一起搏点由传导途径改变所致，二者无法区别。

2. 室早临床症状及意义 室早有心悸感、心跳重等不适，也可无症状，它见于健康心脏，也见于各种器质性心脏病。室早的意义不在于室早本身，而在于产生室早的背景。无器质性心脏病者，室早因吸烟过度、疲劳、失眠、咖啡等因素引起，以消除诱发因素为主，不一定要用抗心律失常药物。室早发生于器质性心脏病，如心肌病、冠心病、心肌梗死等，则需选用抗心律失常药物，消除或减少室性早搏。有的由药物如洋地黄或电解质紊乱如低血钾等因素引起，则应消除病因。应用抗心律失常药物治疗室早，如不但不见减少，反而室性早搏增加二倍以上，则应疑及促心律失常作用，应停用抗心律失常药物。

二、室性心动过速

室性心动过速是常见而严重的心律失常，它包括了一组多种多样的快速室律异常，从无明显症状的非持续性室速到产生严重血液动力学障碍的持续性室速，甚至室颤猝死。室速 QRS 波可呈单一形态或多种波形。室速多起于各种器质性心脏病，多有一定诱因可查，但也可见于健康心脏、无明显诱因可查。从实用观点出发室速分以下几种。

（一）起自正常心脏的室速

起自正常心脏室速有三种类型

1. 原发性单形性室速（repetitive monomorphic ventricular tachycardia，RMVT）　对此，40 年代已有认识，起病于青中年常由精神体力负荷诱发，发作都在清醒时，心电图为短阵的非持续性室速，连续 3～20 个不等的心室搏动，QRS 波形呈 LBBB＋正常电轴或 RAD。SAECG 多为阴性，程序刺激不能诱发，β-阻滞剂、钙拮抗剂、Ⅰ类药物均能有效。此类室速可能起自自律性增强。

2. 阵发性持续性单形性室速（Paroxymal Sustained monomorphic VT，PSMVT）　亦为中青年多见，发作时症状较 RMVT 重，心电图呈 LBBB＋RAD，程序刺激能诱发，但室速率随诱发周期缩短而加快，静注腺苷可中止发作，提示可能起自右室的 DAD 触发活性所致。

3. 特发性左室室速（idiopathic left ventricular tachycardia），多见于年轻人，持续发作时有症状，心电图呈 RBBB＋LAD，心室标测最早激动点起自左室下壁心尖或室间隔中部，程序刺激也能诱发，对异搏定有特效，提示由钙电流携带的折返激动所致。

（二）右室发育不良室速

右室发育不良（right ventricular dysplasia RVD），俗称“羊皮纸”心脏，右室心肌纤维退形性变、纤维化、脂肪浸润，残存心肌纤维分隔于脂肪组织呈岛状分布，容易发生折返激动，容易由程序刺激诱发室速，故有致心律失常原性右室发育不良之称。临床特征为：①右室扩大；②室性心动过速；③V_{1-2}及右侧胸前导联示激动后电位（Epsilon 波）；④心室晚电位几乎都阳性。疾病发展可累及左室，全心扩大，形似扩张型心肌病。

（三）肥厚性心肌病合并室速

肥厚性心肌病（HCM）多见于中青年，室速是它常见的表现和猝死的原因，室速有持续性和非持续性，持续性者不能耐受血液动力学障碍，非持续性者常呈多形性，转成室颤机率较高，因此二种室速的预后均差，药物治疗应预防其发作，至少应控制多形性室速，但应注意有部分多形性室速是在药物治疗后发生的（原为单形性室速）。

（四）扩张型心肌病（DCM）合并室速

持续性、非持续性室速或室颤是 DCM 常见的心律失常，室速可由电刺激诱发和中止，晚电位 P 多为阳性，提示室速来自折返。

值得注意的是抗心律失常药物治疗虽然降低了室速的复发率，但相对地猝死率上升了，并未延长病人的生命，分析原因可能：①药物治疗延长了复极时间，由此诱发尖端扭转性室速（Tdp）；②抗心律失常药物改变了某些电生理特性，又容易导致室颤；③药物治疗后形成单向阻滞或传导减慢，又容易建立折返循环。因此 DCM 合并室速远期药物防治必需先有电生理证明，所选药物确能防止室速的诱发，才能长期服用。所选药物在 Holter 上证明能减少室早，控制非持续性室速，但电生理检查上仍能诱发持续性室速者，也应停用。

（五）二尖瓣脱垂（MVP）合并室速

MVP 也常合并室性心律失常，但猝死病例比心肌病少，MVP 也常合并直立性低血压，因此 MVP 发生晕厥者，必需有心电图上记录证明，晕厥与心律失常事件有关，否则不宜轻易排除体位性低血压。

MVP 室速多数来自折返，但二尖瓣环心肌也容易产生 DAD，二者均能被程序刺激诱发和中止，因此 MVP 室速应先选用钠通道阻滞剂，如无效可考虑应用钙拮抗剂。

（六）冠心病引起室速

冠心病（CHD）猝死最常见的病因为室性心律紊乱，它可发生于急性心肌梗死，也可见于陈旧性心肌梗死阶段，室速室颤者更多见于陈旧性心肌梗死，在梗死灶内，梗死边缘的心肌，容易发生折返循环，此种折返多为钠电流介导，折返环中有应激间歇，因此药物治疗上多选择Ⅰ类抗心律失常药物。

（七）长 QT 间期综合征合并 Tdp

Tdp 常由长 QT 间期综合征诱发，QT 间期延长有先天性和后天性之分，先天性为常染色体遗传性疾患，具家族史，伴耳聋（Jervell Lange Nielsen 综合征）或听力正常（Romano Ward 综合征），也有不伴耳聋，无家族史的散发型。后天性尚有各种因素引起，常见为低血钾，I_A 类和Ⅲ类抗心律失常药物，三环类抗精神抑郁症等的药物，中枢的疾

患也能引起 QT 间期延长。正常 QTc 间期高限 0.44s，但正常者可超过 0.46s（男），0.47s（女），按平均值有 15%的正负范围。

后天性 QT 间期延长可能由于内向电流（Ca^{2+}，Na^{+}）加强和外向电流（K）减弱所致，由此诱发 EAD，因此 Tdp 可能来自 EAD 触发活性，发作呈间歇依赖，在长间歇后或心率减慢时 QT 间期延长更明显，EAD 的振幅越大，因此心率减慢可诱发 Tdp，应用异丙肾上腺素静滴或心脏起搏提快心率，缩短 QT 间期，就能控制 Tdp 发作。此外 Mg^{2+} 也能加强钾通道的内向整流，抑制 EAD，也能控制 Tdp。

先天性 QT 间期延长可能左交感神经占优势，引起心肌复极不同步，但近期资料也证明 EAD 在发病中占重要地位。提高交感神经张力（体力活动），增加血液儿茶酚胺浓度（静滴异丙肾上腺素），加快心率（包括起搏）增加心肌的不同步性，诱发 Tdp；相反降低交感神经张力（星状神经节封闭，左胸交感神经节 1～4＋星状神经节切除），阻滞 β-受体的作用，减慢心率，能改善心肌复极不同步性，控制 Tdp 发作。

近期应用钾通道激活剂如 Pinacidil 和 Cromakalin，也许是一有前途的治疗药物。

三、心室颤动（VF）

VF 是最严重的心律失常，构成心脏猝死的主要原因。根据 VF 发作前血液动力学状态，分为原发性 VF，发作前无心力衰竭、低血压或休克，但半数有室性早搏预告性心律失常，也有半数 VF 为首发心律失常，人们未及预料；继发性 VF，发作前已有心功能不全或心原性休克，低排状态。原发性或继发性 VF 概念主要用于急性心肌梗死中，AMI 在 48h 内原发性 VF 的发生率 1%～10%，复苏及时 95%～100%成功，预后较好，继发性 VF 的复苏成功率仅达 40%～50%，即使复苏成功住院死亡率仍高达 50%～75%。

VF 也见于其他器质性心脏病，多数有持续性室速或多形性室速恶化成 VF。少数 WPW 综合征伴旁道不应期（<250ms）在发生房颤时，诱发 VF。也有 VF 突发事件见于“健康”心脏，在心电监护中见到无任何先兆心律失常，在 1～2 室性早搏后就发生 VF。精神社会因素和感情负荷经交感神经活性触发突发的生理事件，还不为人们重视，但不少研究已表明有一些猝死病例在 VF 发生之前有精神抑郁忧虑和愤怒。最近报导一组东南亚病例，VF 发生于年轻人，VF 出现在清醒时、病检无病因可查，尚不清楚引起 VF 的原因在心脏或在心外。

VF 者也有复发倾向，因此对猝死复苏后无病理性 Q 波者，应作电生理检查，此类患者 80%能诱发出室性心律失常，如经治疗后不能诱发，则是预后良好之兆。

VF 发作时应立即电复律，初次 200 焦耳，如不能除颤，继之 300～360 焦耳。具复发倾向者可静注溴苄胺（Bretylium），提高致颤阈值。也有病例 VF 复发倾向大，病因又不能纠正，可植入复律除颤器（ICD）。

（蒋文平）

第八节 晕厥

晕厥是一种症状，为突然的意识丧失，但在几分钟内完全恢复。晕厥发生率不低，在人群中也许可达 1%左右。

1. 晕厥机制　晕厥多起自血压骤然降低，脑供血不足，大脑缺血 5s 意识即消失，缺血 15s 即可发生抽搐。也有晕厥血压不下降，脑供血不减少，此为血液成分改变如低血糖或神经疾患所致。本文讨论晕厥是伴有血流动力学障碍的。

（1）血管性晕厥

1）血管抑制性晕厥（vasodepressor syncope）：多见于年轻人，常有害怕、外伤、疼痛、闷热等因素引起，表现为血压下降、心率减慢、冷汗及意识短暂丧失。此为由于迷走神经张力加强，交感神经活性抑制所致。

2）直立性晕厥：常见于体位突然改变时，由卧位或坐位突然起立，表现黑朦、眩晕，继而意识丧失倒地，倒地后清醒。此为血管调节不全所致。正常直立时下肢和内脏可积留 500～700ml 血液，立即加强交感神经张力，由压力感受器接受刺激，调整外周阻力，血压上升。此类病例压力调整障碍，表现直立性低血压，站立时收缩下降≥2.67kPa（20mmHg），舒张下降≥1.33kPa（10mmHg）。

3）颈动脉窦过敏：分三种类型：①心脏抑制型颈动脉窦过敏，心脏停搏≥3s；②血管抑制型颈动脉窦过敏，收缩压下降≥6.67kPa（50mmHg）；心率减慢不明显；③混合型颈动脉窦过敏，既有血

压下降，又有心率减慢，其中以心脏抑制型、混合型多见。此类病例常见于颈部活动、仰视、领带过紧，颈动脉窦按摩可诱发，实际也是由迷走神经刺激引起。

4）血管性晕厥还见于排尿性晕厥，发生于排尿后，咳嗽性晕厥发生于阵嗽后，吞咽性晕厥发生于吞咽动作中，这些均与血压调节障碍和血液重新分布有关。

5）药物引起晕厥：有些药物如血管扩张剂，抗心律失常药物造成血容量与血管容积比例失调，心脏停搏或尖端扭转性室速，表现晕厥。也有药物过敏者如青霉素、血清制品等。

（2）心脏梗阻性疾患引起晕厥

1）左室流出道狭窄，主动脉瓣狭窄在体力活动时产生晕厥。

2）左房粘液瘤或左房巨大血栓，堵塞二尖瓣口，此类晕厥有时也与体位有关。

3）急性心梗，突然产生低排，或窦停搏，Ⅲ度房室传导阻滞。

4）此外夹层动脉瘤破裂，急性心包填塞，严重肺动脉高压，紫绀型先天性心脏病等均有晕厥症状。

（3）心律失常晕厥：心率骤降＜30次/min或骤升＞200次/min；长QT间期综合征并发尖端扭转性室速等均可产生晕厥。

2．晕厥病例检查方法

（1）颈动脉窦按摩：取卧位一侧按摩5s，间歇15s，不能二侧同时按摩，按摩中需有心电血压监护。已应用阿托品或植入心脏起搏器，颈动脉窦按摩无意义。

（2）直立倾斜试验（upright tilt testing）：直立倾斜试验用于检查原因不明的晕厥，倾斜60～80度，维持10～40min，正常者收缩压舒张压下降0.67～1.33kPa（5～10mmHg），心率增加5～10次/min，无晕厥发生，直立倾斜时，受重力影响，血液积压下肢和内脏，使有效循环血量减少，经压力感受器刺激，引起缩血管反应，血压心率很快得到调整，因此正常者直立位血压高于平卧位。然而血管迷走性晕厥者直立倾斜时产生正常者相反的反应，心率减慢，血压下降，出现晕厥。其相反反应的机制不十分清楚，经血尿肾上腺素和去甲肾上腺素测定表明，晕厥者在晕厥发生之前二者浓度已升高，高于对照组无晕厥者，晕厥发生瞬间二者浓度也是升高的，由此提示迷走性晕厥者在倾斜时肾上腺素能活性是增加的，但其作用是反向的，此可能β受体应激为主，由此设想倾斜＋异丙肾上腺素试验可提高血管迷走性晕厥的诱发率，检查表明，原因不明的晕厥者单纯直立倾斜试验诱发低血压者占27%～67%，而对照组无晕厥者诱发率仅10%。倾斜＋异丙肾上腺素试验，晕厥组诱发阳性率81%，而对照组阳性率仅11%。由此可见血管迷走性晕厥者儿茶酚胺浓度升高，以β受体刺激反应为主，外周阻力降低，而心率减慢可能系迷走神经和体液因素为平衡交感神经张力增加，由此产生心率下降，表现窦律过缓，甚至房室传导阻滞（文氏现象）。由此应用β受体阻滞剂可减少直立倾斜试验阳性率，并可治疗之。

（3）电生理检查：原因不明晕厥病人的电生理检查阳性率18%～75%，差别甚大，此与筛选病人有关。凡有下列电生理异常者列为阳性：①诱发出持续性室速；②SNRT≥3.0s；③HV间期≥100ms；④室上速发作时出现晕厥症状。

（4）动态心电图检查：只有监护到心律失常事件与晕厥症状相一致时，才能确认心律失常与晕厥的相关性。晕厥症状瞬间即逝，因此电话传送心电图作用有限，因为在晕厥当时病人无能力传送心电图，症状消失传送的心电图又可能正常。

（5）信号平均心电图（SAECG）：SAECG检测心室晚电位（LP），LP（+）者提示心室有不同步复极，持续性室速者阳性率较高，心肌病，陈旧性心肌梗死者LP（+），提示发生持续性室速的机率升高，因此原因不明晕厥，LP（+）应作进一步检查（包括电生理）。

（蒋文平）

第九节 起搏和复律除颤

一、起搏器的结构、功能、适应证和并发症

心动过缓可使心排血量降低，重要脏器供血不足，产生各种症状，影响患者生命安全、工作能力、生活质量，单纯药物治疗难于获得持久而满意的疗效，用心脏起搏器治疗，维持合理的心室率，解决上述问题，其实用价值已被充分肯定。

（一）心脏起搏器的结构

心脏起搏器是一种电子医疗仪器，它的基本功能是发放电脉冲，刺激心脏带动心搏，以获合理的心搏节律。整个心脏起搏系统包括脉冲发生器

（即起搏器本身）及电极-导线两大组成部分。起搏措施分临时性和永久性两类、临时性起搏措施是为了急救、保护、过渡等目的而短期应用，要求电极-导线安置方便、撤除方便，脉冲发生器佩带于体外，其构造质量与精密度不一定很高。永久性起搏措施整个起搏系统长期埋藏于体内，对脉冲发生器和电极-导线的质量和精密程度要求很高，属于高科技领域，是下文介绍的重点。临床应用的都是经静脉心内膜起搏方式，电极-导线从头静脉（切开）或颈静脉（穿刺）插入，固定于心室及（或）心房壁，脉冲发生器埋于胸壁胸大肌外皮下。

脉冲发生器力求小、轻、薄、功能多、寿限长、安全可靠。它用锂电池作能源，其能量密度高、可靠性好，适于体积小、寿限长的目的。发放脉冲、感知信号、调节各种参数、实施各种功能的电路，采用微型电路，其工作电压低、功耗小，是实现高质量起搏器的工程基础。电池和电路全密封方式封装于钛壳内，只留接受电极-导线的插口。单极的起搏方式，钛壳本身就是起搏系统的阳极。

电极-导线把电脉冲传递到心脏，也把心电信号传递回起搏器。双极导线有两个电极，作起搏器之正、负极；单极导线有一个电极、作起搏器之负极，起搏器之机壳作正极。导线远端制有固定于心脏内壁的附加物，被动固定用倒叉细丝方式（tined），主动固定用螺旋方式（screw-in）。导线本身为金属丝环绕的空心螺旋导线，以聚胺酯或硅橡胶绝缘包鞘，导线整体非常柔顺。导线之尾端制为金属棍，插于起搏器的插口内。

（二）起搏器的功能类型

起搏器的功能多种多样，常用编码表示，国际NBG编码用五个字码表达，它们是：

Ⅰ（第一位编码）指刺激哪个心腔：
A-心房 V-心室
D-心房和心室 O-不刺激

Ⅱ（第二位编码）指感知哪个心腔：
A-心房 V-心室
D-心房和心室 O-不感知

Ⅲ（第三位编码）指感知后的反应方式：
I-抑制 T-触发
D-抑制和触发 O-不反应

Ⅳ（第四位编码）指程控和频率自适应功能：
P-程控频率及（或）输出
M-多项参数程控 C-遥测
R-频率自适应 O-没有

Ⅴ（第五位编码）指抗快速性心律失常功能：
P-起搏方式刺激 S-电击
D-P+S O-没有

另外，S代表单心腔（即心房或心室）。

临床常用的抗心动过缓起搏器有：

1. R-波抑制型按需起搏器（VVI） 电极置于心室，起搏器按规定的频率（或周长）发放脉冲刺激心室，如果心室有自身搏动（QRS波）发生，起搏器能感知之，这自身心搏的QRS波重整起搏器的脉冲周长，在此QRS波后规定的时间内（相当于起搏器的脉冲周长），如无自身心搏发生，则起搏器发放脉冲刺激心室。VVI是临床应用最多的起搏方式，它的优点是简单、方便、可靠、经济，但起搏心搏房室不协调，属非生理性起搏方式。VVI起搏时血压下降2.67kPa（20mmHg）以上、心功能代偿不良、或已知有起搏器综合征的患者，不适宜应用VVI方式。

2. 心房按需起搏器（AAI） 电极置于心房，起搏器起搏心房、下传心室，起搏器能感知心房自身激动（P波）而重整脉冲周期。AAI起搏能保持房室协调，故是生理性起搏方式之一，简单、方便、经济、可靠等优点可与VVI型媲美，但有房室传导阻滞者不能用AAI起搏方式。

3. 房室全能型起搏器（DDD） 是双腔起搏器功能最完备的方式。心房和心室都放置电极，起搏器感知自身P波则触发心室起搏，呈心房同步型心室起搏方式（VAT或VDD）；起搏器感知自身QRS波则重整起搏周期；无自身P波及QRS波则起搏器刺激心房产生P′波，如P′波能下传心室，就呈AAI起搏方式；如P′波不能下传心室，则起搏器作房室顺序起搏（DVI）方式。所以DDD起搏器总能保持心房和心室的顺序、同步、协调的搏动，是一种生理性起搏方式。但有慢性房颤/房扑的患者，不适宜应用DDD方式。

4. 频率自适应起搏器（R） 起搏器备有反映机体需氧量的代谢感受器，自动调节起搏频率，使心排血量更适合机体活动的需要，也是生理性起搏内容之一。频率自适应功能可分别与各型起搏器接合，组成VVIR、AAIR、DDDR等方式。适用于心脏变时能力不良以及需要从事中至重度体力活动的患者。但心率加快后心慌等症状加重，或诱发心衰、心绞痛症状者，不宜应用频率自适应型起搏器。

（三）抗心动过缓起搏器的适应证

永久性起搏器用于慢性或间歇发作的缓慢性心率失常，选择适应证要密切结合临床具体情况，既要考虑缓慢性心律失常的性质与程度，又要考虑患者的症状。心室率缓慢致脑供血不足，可产生头昏、眩晕、黑蒙、近似昏厥、完全昏厥等；周身供血不足可产生疲乏、体力活动耐量降低、充血性心力衰竭等表现。对患者的症状要具体评价，肯定它是与心室率过缓直接相关的，才能肯定为“有症状的心动过缓”。

1. 不论任何水平的完全或高度房室传导阻滞，伴有明确的临床症状，都有适应证。

2. 束支-分支水平阻滞，间歇发生二度Ⅱ型房室传导阻滞，有症状者应安装起搏器。在观察过程中，阻滞程度在进展、H-V间期＞100ms者，虽无症状，也宜安装起搏器。

3. 窦房结功能障碍、心室率经常＜50次/min，有明显的临床症状。

4. 不论由于病窦综合征或房室传导阻滞，间歇发生心室率＜40次/min，或有长达3s的R-R间隔，虽无症状，也应安装起搏器。

5. 由于颈动脉窦过敏引起的心率缓慢反应，心率或R-R间隔达到上述标准，伴有明确症状者，起搏器治疗有效。但由于血管反应（血压降低）所致的症状，起搏器不能预防。

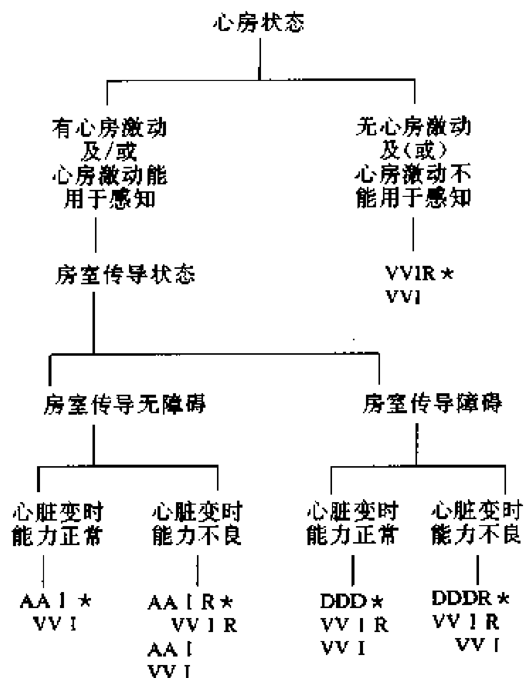
6. 有窦房结功能障碍及（或）房室传导阻滞的患者，必须采用使心搏节律受到抑制的药物治疗时，为了保证合理的心室率，应安装起搏器。

（四）非适应证

虽有窦房结功能障碍及（或）房室传导障碍，但不必安装起搏器的情况有：①第一度房室传导阻滞。②无症状的二度Ⅰ型房室传导阻滞。③束支-分支阻滞不伴房室阻滞，或只伴第一度房室阻滞。④体质因素（例如运动员）或迷走神经张力过高，心率缓、R-R长达上述标准，但经较长时间观察，确无临床症状者。⑤刺激颈动脉窦产生不伴有症状的抑制心率的反应。

虽有适应证，但在下列情况下，暂不宜施行埋藏手术：①周身性感染性疾病。②局部化脓。③出血性疾病及有出血倾向。④严重肝肾功能衰竭。⑤严重心功能障碍。⑥严重电解质紊乱、酸碱平衡失调。⑦急性疾病之极重期。⑧慢性疾病之临终期。

起搏方式的选择原则：



＊表示最合理的选择

（五）可能发生的并发症

可能发生的并发症项类甚多，有些与外科手术、穿刺技术有关；有些并发症与起搏器、电极导线的结构与功能的障碍有关；有些并发症与机体的病理-生理及局部组织反应有关。在目前起搏工程技术与临床医疗技术发展的情况下，各种并发症和故障的发生机率都不高。

并发症与故障有感染、囊袋积血、皮肤压迫坏死、电极脱位、心肌穿孔、导线折断、接插件松脱、短路、肌肉激惹、感知不足、感知过度、起搏阈值升高、起搏器电路故障、电池耗竭、起搏器参予的心律失常、起搏器综合征等等。安装起搏器后要定期追查，发现问题及时处理，有的情况可用程控器调整无创性地解决，有的需要通过手术解决。

二、心动过速起搏治疗

继发于心动过缓的阵发性心动过速，安装抗心动过缓起搏器，可使心动过速发作减少，甚至不发作。

一般的阵发性心动过速，如果药物难治，可考虑用自动型抗心动过速起搏器治疗。心动过速的电生理发生原理有三类：①异位灶自律性增高。②环行运动。③触发活动。抗心动过速起搏器适用于环行运动性心动过速，特别是环行运动性室上性心动过速，包括房室折返型、房室结折返型、房内折返型心动过速。由于室性心动过速对心室刺激可能发

生危险性反应，故治疗室性心动过速不用单纯的抗心动过速起搏器。

自动型抗心动过速起搏器的设计特征：

（一）自动判断心动过速

利用阵发性心动过速的心律特征，采用的判断逻辑有：①心率快速，以心率快达某一临界值为参数。②心率增快突然发作，以心搏周长突然缩短的差值达某一数值为参数。③快速心律的稳定性，以相邻两个心搏周长的差值小于某一数值为参数。④快速心律的持续性，以达到快速心率标准的心搏持续多少次为参数。把这些参数取其1～4项作为判断阵发性心动过速的标准，具有比较准确的判断功能。

（二）抗心动过速起搏反应

起搏器一旦判断为阵发性心动过速，即释放规定的抗心动过速刺激程序。多年来经过学者们研究，虽然尝试了许多终止心动过速的刺激程序，还是以扫描的短阵快速刺激最具实用价值。一般把每阵只用1～2个期前刺激称为"期前刺激"，每阵用3～10个刺激称为"短阵快速刺激（或猝发刺激）"。在心动过速的过程中，起搏器释放的第一个期前刺激与心动过速心搏之间的偶联间期，称为"延迟时间"，相继的期前刺激之间的偶联间期，称为"脉冲间期"，每阵刺激的"延迟时间"及（或）"脉冲间期"都可规定作递减或递增型扫描，以增加终止心动过速的效率。

（三）按需支持心动过缓

有些患者于心动过速终止后有心率过缓现象，抗心动过速起搏器也设计了按需起搏的功能，以支持心动过缓。这样的设计，实际上是双重按需的工作方式。心动过速时触发释放抗心动过速刺激程序；心动过缓时按需起搏心脏。

（四）起搏器的监测

有的起搏器设计了心律监测功能，起搏器储存监测资料，包括心动过速发作次数、判断标准、起搏器终止心动过速的次数、终止的刺激程序等，用程控器可提取监测资料。

（五）起搏器的电生理检查

有的起搏器设计了无创性电生理检查功能，在程控器操纵下，使起搏器行程序刺激，以观察患者的电生理特征，特别是心动过速的诱发与终止条件，供临床医师调整起搏器参数的依据。

安装抗心动过速起搏器必须与电生理检查密切结合，用诱发、终止试验阐明心动过速的性质与机制、选择抗心动过速刺激程度、程序刺激对心动过速有效而无害，然后埋置起搏器。术后定期追查，根据具体情况、及时调整起搏器的参数，以保持抗心动过速的功效。

抗心动过速起搏器治疗阵发性室上性心动过速的评价：抗心动过速起搏器的优点是，它从理论上和实践上都密切结合心脏电生理学的规律，疗效并不靠毁损心脏组织，是非药物治疗中创伤性最小的方法。但它的作用是在心动过速发作后终止心动过速，并不能做到根治心动过速的发作。大部分患者于安装了抗心动过速起搏器以后，还需要定期观察、调整起搏器的参数。起搏器的价格比较昂贵，从费用/效益比例的角度衡量它，是不合算的。目前已开展了费用/效益比例更为优良的射频消融治疗，可达到"根治"室上性心动过速的结果。因此临床工作中一般不把抗心动过速起搏器作为首选的治疗方法，对不能接受射频消融或射频消融未能解决问题的患者，则还可采用抗心动过速起搏器治疗。至于抗心动过速起搏器所应用的原则与技术，则被应用于埋藏型自动起搏-复律-除颤器中，治疗快速性室性心律失常。

三、自动复律除颤

体外直流电击复律除颤治疗的应用已为众所熟知，把复律除颤器小型化，埋置体内，就是埋藏型自动复律-除颤器，用于治疗室速-室颤，防治心脏性猝死，近年来技术上发展很快。

临床应用始于1980年，当时第一代产品只具电击除颤功能，经多年研究完善，最新的产品（有人称之为第三代，有人称之为第四代），把同步电击复律、非同步电击除颤、抗心动过速起搏、抗心动过缓支持起搏诸功能组合在一起，称为埋藏型自动起搏-复律-除颤器（AIPCD），它对室速-室颤施行有层次的治疗，对室性心动过速先用抗心动过速程序刺激，无效则继之以同步低能量电击，再无效或者心律恶化为室扑-室颤，则继之以低能量电击除颤，再无效则最后以稍高电能作抢救（rescue）电击，复律-除颤后如心率缓慢，则施予支持起搏。

AIPCD的主机具有电池、充电器、起搏电路、控制电路等，体积大者埋置于腹壁，体积小者也可埋置于胸壁。电极有两套：一套用以感知并计算QRS波的速率，兼司起搏刺激；另一套用以电击复律-除颤，兼司感知并分析QRS波形态。除颤电极制成片状者，以前要采取开胸手术缝于心脏表面，现在可以不用开胸手术，除颤电极制成弹簧状，与起搏电极一起放在心腔内，需要用片状电极

时，可把它埋置于胸壁皮下，大大减小了安装手术的创伤性。

应用自动复律-除颤器的适应证：①已证明有一次或多次具有血流动力学障碍的室速-室颤发作，无有效药物防治，或不能耐受药物治疗者。②有晕厥发作，电生理检查能诱发具有血液动力学障碍的室速或室颤，药物治疗无效或不能耐受者。但频繁发作的室速-室颤、病因可纠治的室速-室颤，急性心肌梗死的室速-室颤，并非适应证。

现今全世界已有数万名患者接受了自动复律-除颤器的埋置，初步经验认为对具有心性猝死危险的患者，能降低其猝死发生率。有待进一步用更加科学的方法总结经验。这种装置费用昂贵，目前尚难在我国推广应用。

（孙瑞龙）

第十节　射频消融治疗

一、射频及其消融治疗的原则

快速性心律失常（以下简称心律失常）的非药物治疗始自外科，1968 年成功地切割房室旁路治愈折返性室上速，之后开展了经心导管输入电能治疗心律失常。多种能源在临床实践后均不尽人意，至今唯有射频能源（radiofrequency，RF）取得较好的效果及较少的并发症。自 1987 年首例射频消融成功后，经导管射频消融治疗（RFCA）进展极快，并促进和更新了对快速心律失常电生理学和组织学的认识。

（一）射频能源

RF 是高频未经调制的交流电能，心内治疗用的波长为 500～750kHz，电压低于 100V。治疗时电能转换为热能，有效温度控制在 50°～80℃。组织受热凝固，轻度干化但不能碳化。低压射频不出现气压伤，无神经肌肉激惹或细胞膜的电离解作用，发放时病人很少不适感觉，因此不需要全身麻醉。对导管的损伤也少，导管可以多次重复使用。

（二）射频消融设备

1. 导管　电极导管头端较大，长 4mm，表面积 $27mm^2$。实验证明这样大小的头端所放的电能较有效。导管与组织接触紧密程度，血液流动速度都是影响临床消融效果的重要因素。

2. 能源发生器　临床用的电能为 10～50W，组织损伤直径在 10mm 左右。放电时间按需要而定。损伤的深度和面积决定于电能大小和放电时间，为了避免过于灼伤，要求发生器能够自动控制。目前市售能源发生器有用电能或温度做为自控的参数，何者更为优越有待研究。

3. 多道电生理记录仪　至少应能记录一道心电图和三道心内电图。用常规心电图监测心内消融治疗是不恰当的。

4. 心脏并发症的抢救措施　除应有的药品外，需有除颤设置，临时起搏器和导管，及心包穿刺套管和导管等。

（三）操作技术及人员的要求

RFCA 为一介入性治疗，建立在临床电生理学的基础上。电生理学检查用以正确判断心律失常性质及机制，确定消融的部位，并检验成功与否。对导管操作技术要求正规而熟练，人员应熟悉穿刺血管的走行和心脏解剖学。操作不当既不能达到治疗目的还可能出现严重并发症，如心脏破裂引起急性心包填塞，动脉及静脉大范围的血栓形成，心室颤动，及误伤传导束而造成重度房室传导阻滞等，甚至有个别死亡。因此一组人员的配合和训练极为重要。

二、射频消融术的适应证

主要适应证为快速心律失常。随着仪器和设备的改进和对心律失常机制认识的提高，治疗范围逐步扩大。

（一）阵发性室上性心动过速（PSVT）

PSVT 中 95% 为房室旁路折返性（AVRT）及房室结折返性室上速（AVNRT）。两者的治疗效果在有经验的医院已达 95% 以上，复发率低于 6%，再次消融多能成功。

1. AVRT　房室旁路位于房室环的心内膜和心外膜面间，多数紧贴心内膜。分布依次为左侧游离壁、后间隔、右侧游离壁、前间隔。10%～20% 的病例中有多条旁路。我国隐性旁路较显性预激为多。

消融前先标测房室环以定位。显性预激中以最早心室激动点(EVA)提示旁路所在。AVRT 时或调搏心室激动逆传心房，心房最早激动点(EAA)也提示旁路所在。在该两处 RFCA 多能成功。旁路电位不一定能清晰查见，即使可见并非成功消融的靶点。

成功的消融是旁路传导消失，心动过速不能再诱发。

2. AVNRT　房室交界区本身有快径和慢径，激动在其间折返形成 AVNRT。在 RFCA 发展过程中，先是消融正常房室传导，必要时安装永久性起搏器。当前绝大多数操作者消融慢径，避免损伤正常传导途径，避免使用起搏器。慢径位于房室交接区

的 Koch 三角区的后下方。当导管记到一小 A 大 V 波群，而无希氏束波时，用低能量短时间在该处探测性放电。放电过程中监测心内电图，应出现略快于自身窦性心率的非阵发性交界区心律，但不能有阵发性交界区心动过速。一旦有房室脱节现象应立即停止放电。反复几次放电后应重复电生理检查，核实慢径损毁情况，以免过度损伤房室交界区。

消融后少数患者可以再检查出慢径现象，甚至于会有单个心房折返波，但不应诱发出心动过速（程序调搏或加异丙肾上腺素后）。

（二）阵发性室性心动过速（PVT）

可以经射频治疗的 PVT 有特发性室速，束支折返性室速和缺血性室速。PVT 的消融关键在于准确找到最早激动处。最早激动处的定位方法是从体表 12 导联心电图初步定出部位。以便心内检查时有一大致的方向，VT 是左侧还是右侧起源。一般来说 RBBB 型源自左室，而 LBBB 型源自右室。

缺血性 VT 的机制复杂，实验证明折返环存在于心内膜，心外膜，和心肌内。因人而异。同时心肌纤维结构的异向性传导的致心律失常作用，在缺血后更为明显。所以应用现在常规技术和导管消融的成功率不够满意，复发率高。

无器质性心脏病的特发性室速用上述方法标测并消融的效果较好。束支折返性 VT 多发生在器质性心脏病，如扩张性心肌病或有明显的室内传阻滞时，其折返环涉及双侧束支。在导管记到右束支电图处放电，损毁右束支的正向传导即可破坏折返环，所以成功率也是较高的。

（三）阵发性房性心动过速（房速）、**心房颤动**（房颤）**和心房扑动**（房扑）

房速可以是自律性或折返性，心内标测找出在心房内最早的激动处。多数位于右房内。标测定位有人用双导管法逐步移动寻找最早激动点而消融成功。

房扑不论是阵发性或是持续性，能够消融成功的是常见的 I 型房扑。激动在右房内逆钟向大折返，在下腔静脉，冠状静脉窦口到三尖瓣环间的峡部可标测到传导延缓区，在该处发放射频常可成功地切断折返环恢复窦律。

房颤系常见心律失常，但其折返环散乱，电生理检查未能找到固定的折返途径，可能是大折返，也可能是核心折返。自从“迷宫”手术成功地治愈病例后，人们企图用导管消融心房组织造成类“迷宫”手术，虽有个别治愈病例报道，但经验尚不成熟。

三、射频消融术的并发症

射频消融术已成为一种规范化的介入性治疗措施。并发症发生率与技术纯熟程度和医疗质量极为相关，以前 50 例与后 50 例比较，前者并发症发生率较多。以下简单地介绍几个严重并发症及它们的处理和预防。

（一）血管并发症

1. 血栓形成　动脉血栓或静脉血栓形成，轻症对症处理可以缓解，或给小剂量溶栓药，重者需要手术取栓。预防方法是术前和术中补充足够的液体，并根据操作时间长短给适量的抗凝剂。患者术前多禁食，甚至不进液体，体内脱水，血管充盈不良，既不便于穿刺顺利送入导管，也使局部血栓形成。

2. 锁骨下静脉穿刺误入动脉　若当时未送进套管，一般拔除针头即可。但若已送进套管或扩张管，最重要的是不能立即拔出套管，而是先做好补液，输血，升压措施，在血管外科医生的监督下慎重地拔除套管，若是保守疗法不能维持血压则应立即开胸止血。预防方法一是穿刺后送入导引钢丝，确定其走行进入右心房后再送入扩张管和套管。另一方法是改锁骨下穿刺为颈内静脉穿刺，便于压迫止血。

（二）心肌破裂，急性心包填塞

造成心肌破裂的原因有二，消融温度过高，心肌穿孔，其次是机械牵拉撕裂。常见破裂的地方是局部加热部位的心肌，或是冠状静脉窦口。血液从破裂口流出立即发生急性心包填塞，病人表现为神志淡漠，休克状态，血压急剧下降，心脏搏动很快变弱而消失。心影并未扩大，但见透视下心脏搏动微弱或停止，立即心包穿刺送入导引钢丝，扩张管，套管及带侧孔的 8 号导管，抽出积血后血压和心搏可以很快恢复。处理的关键是及时认识急性心包填塞的症状，并及时抽出积血。不宜于观望，检查，延误时机。一般内科处理便可挽救病人生命，很少需要开胸手术。为此导管室需要常备解救急性填塞的穿刺工具。

（三）房室传导阻滞

多发生于房室结折返性心动过速的消融术中，伤及正常传导系统，少数发生于误伤，导管位置不规范化或不熟悉心内解剖学，在主动脉根部损毁了希氏束。预防发生是最重要的。

（四）心室颤动

室颤不是消融并发症，而是操作不当所致。导

管操作不熟练或粗糙、心电图监测不利，或未备同步电转复仪，都可能使可以避免发生的差错造成危及生命的并发症。

射频消融术问世时间尚短，虽然病例数增长速度极快，显示其明显的社会效益。快速心律失常是常见病，彻底治愈后可免去反复住院，长年用药，减少出勤奋等消耗。然而最终肯定还有待远期随诊疗效，包括远期的并发症及对心脏功能或电生理的影响。

（吴　宁）

第十一节　心律失常药物治疗

用于治疗心律失常药物不下 30～80 种之多，还有不少新药进入临床使用，因此抗心律失常药物越来越复杂，越来越不能统一治疗方案，本章用现代电生理观点解释各种常用抗心律失常药物作用，并根据心律失常机制，讨论抗心律失常药物的选用原则。

1. 抗心律失常药物作用和分类　抗心律失常药物主要作用于钠、钙和钾通道，也作用于各种受体。这些结果的获得基于正常浦氏纤维的电生理实验，而不是心律不齐的制备标本，所用药物浓度又是任意的，它们的作用对不同的组织，不同的动物，不同心肌细胞受损方式（急性或慢性损伤），不同的心率，不同的膜电位水平，不同细胞外环境离子组成，作用可能均不相同。因此解释抗心律失常药物作用是有条件的。不少药物的作用还表现为多方面的，如既有钠通道阻滞作用，又能阻滞钙通道。有些药物具活性代谢产物，它的作用又与母药不同。还有同类药物，作用不同，不同类的药物倒具相同的作用。因此离体实验仅能研究抗心律失常药物的特性，而不是它们的抗心律失常特性。可见要阐明抗心律失常药物的作用，分类是一个困难的问题。

现常用抗心律失常药物根据 Vaughan Williams 分类：

I_A类药物：降低 Vmax，延长动作电位时程（APD），如奎尼丁、普酰胺、双异丙吡胺，对钠通道阻滞的起始和消失时间（作用动力学）保持中等程度（＜5s）

I_B类药物：并不降低 Vmax，但缩短 APD，如妥卡律、美西律、苯妥英钠、利多卡因，可能还包括莫雷西嗪，对钠通道阻滞作用起始快，消失也快（＜500ms）

I_C类药物：降低 Vmax，主要减慢传导，轻微延长不应期，如氟卡胺、英卡胺、普洛帕酮，对钠通道阻滞作用起始慢，消失也慢（10～20s）

Ⅱ类药物：阻滞β受体，如普耐洛尔、美多洛尔等

Ⅲ类药物：阻滞钾通道，延长复极时间，如 Sotalol、胺碘酮、溴苄胺、N-乙酰普酰胺

Ⅳ类药物：阻滞慢钙通道，如维拉帕米、硝苯啶等

已知抗心律失常药物作用于通道，可作用于通道的静息态、激活态或失活态，表现不同的结合和解离常数，它们的相互作用有电压依赖和时间依赖，当药物结合在通道上，即使通道处于激活态，也阻滞离子的流动。

2. 使用依赖性　某些药物在较快和较长时间起搏后表现药物抑制 Vmax 的作用加大，此为使用依赖性阻滞，使用依赖性意即通道在“使用”中药物作用更明显，亦即药物优先与开放或失活通道结合，I_B类药物表现快的动力学过程，即药物与快钠通道结合快，解离也快，使用依赖性明显，I_C类药物表现为慢的动力学，I_A类表现为中等速度的动力学。减慢心率即延长复极时间，药物与通道解离时间长，表现药物的作用减慢。药物作用于膜电位低的心肌细胞（负值小）作用时间比作用膜电位大的心肌细胞（负值大）作用时间长，因此药物作用也表现电压依赖性。

3. 药物抗心律失常机制

（1）减慢自律性药物：能使 4 相除极率减慢，或使阈电位移向 0 电位，或使膜电位过极化。不同药物降低正常或异常自律性机理可能不相同，然而一般抗心律失常药物降低自律性，只降低异常自律性，而对正常自律性影响甚小（不影响窦律）。慢通道阻滞剂如异搏定、β-阻滞剂，胺碘酮也抑制正常窦性心率，有些药物如奎尼丁、双异丙吡胺具抗迷走作用（vagolytic effects），对窦率影响较小。

（2）抗触发活性：增加钾外流的药物如腺苷，抑制钠内流的药物如利多卡因，苯妥英钠，降低钙内流的药物如异搏定，或既抑制 I_{Na}，又降低 I_{Ca}，均可抑制 EAD、DAD，具抗触发活性的作用。延长 APD，增加产生 EAD 的机会，因此缩短 APD 的药物，也有助于减少 EAD 的产生。

（3）抗折返激动：折返激动依赖于折返环的单向阻滞和传导速度与传导束不应期的匹配，因此药物中止折返循环既可采用改善传导药物，又可采用阻滞传导的药物，改善传导的药物消除单向阻滞，

或加速传导，使除极波前沿到达阻滞区时，阻滞区仍处于不应期，于是折返运动中断。减慢或抑制传导的药物，使单向阻滞变成双向阻滞，形成完全性阻滞区，折返中断。如功能性折返环则采用延长有效不应期药物，使折返环有效不应期长于折返波长，折返中止。相反如减慢传导而不产生阻滞，则反可诱发折返。也有抗心律失常药物延长有效不应期（ERP），而不影响APD，则增加ERP/APD（>1.0），于是可使折返环应激间歇消失，也能使折返中断，可见不同类型的折返，可选用不同药物，影响折返不同的环节。

4．药物立体构型对作用影响　药物对通道、受体或酶的相互作用受药物结构的几何构型的影响，很多药物具立体型构体，分子量、原子数都相等，但空间结构的排列不同，将影响药物的作用、代谢、结合、清除和排泄。很多药物是二种构型50/50的混合体（消旋体），其中也许50%是无效的，实际上所有β-阻滞剂都是消旋体（timolol例外），d-propranolol表现抗心律失常作用与β-肾上腺受体阻滞无关，而l-propranolol阻滞β-受体、Sotalol的二种镜像构体（对映体）阻滞钾通道，延长APD，抑制心律失常作用都相等，但d-Sotalol不能阻断β-受体。消旋心律平的S-对映体表现β-阻滞作用。其他的一些药物也有立体构型问题，包括双异丙吡胺，它的右旋S构型（S(+)）延长复极时间，它的抗心律失常作用比左旋R构型（R(-)）大，R(-)双异丙吡胺是缩短复极时间，后者抗胆碱能作用较小。l-异搏定比d-异搏定具较强的负性肌力作用和负性向时作用，亦具较强的抗心律失常作用。钠通道阻滞剂的立体构型选择性没有β-阻滞剂、钾通道和钙通道阻滞剂那样明显。可见抗心律失常药物构型影响与通道或受体结合，影响药物的作用。

5．各种抗心律失常治疗药物选择原则　每种心律失常的发生都有其特定的电生理基础，在发病的各电生理环节中有的容易击破，成治疗中的关键环节，因此药物选择攻其薄弱环节，就能达到抗心律失常目的。

（1）窦性心动过速：治疗应究其原因，窦律增加多由4相除极率上升，抑制4相除极最有效的药物β-阻滞剂，因此普耐洛尔、美托洛尔、氨酰心安均能有效。

（2）阵发性房性心动过速：临床不多见、产生房速的电生理基础较复杂，由房内解剖折返环引起，选用减慢传导的药物，如奎尼丁、普洛帕酮、莫雷西嗪等。由房内功能性折返环引起，选用胺碘酮等Ⅲ类药物。房内触发活性引起的选用钙拮抗剂、莫雷西嗪、普洛帕酮等均有效。

（3）房颤房扑多由功能性折返环引起，因此在预防复发上采用胺碘酮最有效，复律上选用奎尼丁。选用β-阻滞剂也减少复发机率。

（4）房室结折返心速：房室结传导由L-Lc_a携带，因此中止急性发作静注异搏定常有效，预防复发口服普洛帕酮、胺碘酮也能有效。

（5）房室折返性心速：折返环中有二个薄弱环节，阻断旁道或房室结传导，但房室结传导只能减慢或延长不应期，延长不应期在一个大折返循环中疗效意义不大，另外减慢房室结传导，反能加强旁道传导，反会带来一些不利因素，因此在阻断房室折返中主要阻断旁道传导，旁道传导由I_{Na}携带，因此在药物选择上以快钠通道阻断剂为主，奎尼丁、普酰胺、普洛帕酮、双异丙比胺、胺碘酮等均能有效。

（6）单形性室速：多由心室内局部折返引起，该折返环为钠通道依赖性，因此选用快钠阻滞剂常能有效，如利多卡因、普洛帕酮、普酰胺等，口服I_A、I_B、I_C类药物常能预防发作。

（7）多形性室速：常见形式为尖端扭转性室速（Tdp），常由EAD引起，QT间期延长为产生EAD创造了条件，因此在纠治Tdp时采用缩短APD或抑制EAD的药物。缩短APD在后天性QT间期延长采用β-受体激动剂（异丙肾素）或起搏方法提快心率。抑制EAD采用Ma^{2+}也有效。对先天性长QT间期延长基础上产生EAD，可选用β-阻滞剂。

（8）特发性室速：多为钙离子携带，因此选用异搏定有效。也有一种特发性室速由触发活性（可能DAD）引起，选用钾通道激动剂（腺苷）有效，增加钾外流，抵销由Na或Ca内流引起的DAD。

（9）早搏：早搏分房性早搏、室性早搏和交界性早搏等，其发生的电生理机制复杂，因此在治疗上常用的有美西律、普洛帕酮、莫雷西嗪、胺碘酮、氟卡胺、美托洛尔等，但对早搏的治疗一定要权衡利弊，同时要考虑产生早搏的背景和病因，才能决定治疗的取舍。

可见在心律失常药物治疗中，应考虑产生心律失常的可能离子流基础，可能电生理上机制，才能有目的地选择药物，发挥抗心律失常的作用，这就是新近推荐的Sicilian Gambit抗心律失常药物分类的核心。

6．常用抗心律失常药物药动学和药效学

(1) 常用抗心律失常药物药动学

药物	给药途径	口服生物利用度(%)	蛋白结合率(%)	半衰期(h)
Quinidine	P.O	80	75～90	6
Procainamide	P.O、I.V	85	15	3
Disopyramide	P.O	80	40～81	7
Lidocaine	I.V	35	70	1.7
Phenytoin	P.O、I.V	90	—	22
Tocainide	P.O	95	15	13～25
Mexinletine	P.O	85	70	10～12
Moreizine	P.O	38	95	2～5
Flecainide	P.O	90	40	20
Encainide	P.O	85	70	2～3(强代谢)
Propafenone	P.O	<25	95	4～6(强代谢)
Propranolol	P.O、I.V	10	—	3～6(P.O)
Acebutolol	P.O	40	25	3～4
Esmolol	I.V	—	56	9min
Bretylium	I.V	—	—	8
Amiodarone	P.O、I.V	50	90	53天
Sotalol	P.O、I.V	90	50	7～15
Verapamil	P.O、I.V	16	90	5(P.O)
Adenosine	I.V	—	—	10s
Digoxin	P.O、I.V	70	25	36～48
Digitoxin	P.O	95	90	7～9天

P.O：口服，I.V：静脉

(2) 常用抗心律失常药物剂量及有效血浓度

药物	常用维持量 mg	有效浓度 μg/ml	达稳时间 (d)
Quinidine	200～400qid	2～7	1～2
Procainamide	500～1500qid	4～10	1～2
Disopyramide	100～200qid	2～8	2
Lidocaine	1～4mg/min	1.5～6	—
Phenytoin	200～600QD	10～20	3
Tocainide	300～600tid	4～10	2～3
Mexinletine	150～300tid	0.5～2	2～3
Moricizine	200～300tid	0.1	2
Flecainide	100～150Bid	0.4～1	4
Encainide	25～50tid	0.5～1.0	3～4
Propafenone	150～300tid	0.2～3	3
Propranolol	10～40tid	1～2.5	2
Acebutolol	200～400QD		3
Esmolol	500μg/kg (load)		—
Bretylium	1～4mg/min	0.04～0.9	—
Amiodarone	200～400QD	1.5～2.5	月
Sotalol	80～320Bid		2～3
Verapamil	0.1mg/kg I.V 80～160P.O tid	0.1～0.4	1
Adenosine	6～12iv		—
Digoxin	0.25mg QD	0.1～2	10
Digitoxin	0.1mg QD	10～20	30

(3) 室性心律失常疗效比较

	室早/非持续性室速 (Holter) %	持续性室速/室颤 (PES) %
Quinidine	65	20～25
Procaiamide	60	20～25
Disopyramide	60	20～25
Tocainide	50	10～15
Mexiletine	50	10～20
Moricizine	65	20
Flecainide	75	20～25
Encainide	75	20～25
Propafenone	70	20～25
Propronolol	45	5
Acebutolo	45	5
Amiodarone	75	20
Sotalol	55	30

(4) 抗室上速药物疗效比较(口服用药)

	房早	房颤	AVNRT	AV-RT	AVN前传	旁道传导
Quinidine	+ +	+ +	+	+	±	+
Procaiamide	+ +	+ +	+	+	±	+ + +
Disopyramide	+ +	+ +	+	+ +	±	+ +
Tocainide	0	0	0	0	±	0
Mexiletine	0	0	0	0	0	±
Moricizine	+	NE	NE	NE	0	+
Flecainide	+ +	+ +	+ +	+ + +	+	+ + +
Encainide	+ +	+ +	+ +	+ + +	+ +	+ + +
Propafenone	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
β-blockers	+	+	+	+	+ +	0
Amiodarone	+ +	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
Sotalol	+	+ +	+ +	+	+ +	+
Digoxin	0	+	+	+	+ +	±
Diltiazem	0	+	+	+	+ +	±
Verapamil	0	+	+	+	+ +	±

+ + +高效; + +中效; +有效; ±微效; 0无效; NE尚未确定

(5) 代谢产物:抗心律失常药物除了解母药的作用外,还需了解代谢产物的作用,因为后者有的是活性物质,加强抗心律失常或促进毒性反应。奎尼丁至少有4个活性产物,但没有一个超过母药,也不引起Tdp。英卡胺至少有二个活性代谢产物,其中一个作用强度为母药的三倍。普酰胺50%代谢生成NAPA(N-乙酰普酰胺),只有母药阻断心脏钠通道,减慢希浦系传导,NAPA具Ⅲ类抗心律失常作用,它能与母药竞争肾小管分泌位点,降低药的排出,普酰胺引起的Tdp,主要为NAPA的作用。利多卡因代谢产物能与利多卡因竞争钠通道,降低利多卡因的作用。

很多病人对药物代谢途径可有不同,普酰胺诱发红斑狼疮是经过肝脏N-acetyltranferase(N-乙酰转胺酶)介导,产生抗核抗体所致。大约7%的白人和黑人缺少debrisoquin 4-hydroxylase,这个酶是代谢debrisoquin(抗高血压药)、英卡胺、普耐洛尔所必需的,也可羟化几个β-阻滞剂,生物转化氟卡胺,这个酶(称P450abl)基因编码在人体为染色体22。缺乏这酶降低母药的代谢,导致药血浓度上升,代谢产物的浓度下降,奎尼丁小剂量能抑制P450dbl,因此改变母药和代谢产物浓度,英卡胺、普耐洛尔和氟卡胺代谢也要经P450dbl,因此具P450dbl者为强代谢型,母药分解快,代谢产物血浓度高,无P450dbl者为弱代谢型,则母药浓度高。因此抗心律失常药物体内代谢还需了解个体的代谢类型。

7. 副作用

(1) 剂量过大,血浓度过高可产生非心脏性毒副作用,如神经、消化系统症状;心脏性毒性作用,如诱发心衰、心律失常。

(2) 在正常服药剂范围内,或即使血浓度偏低情况,也可产生毒副作用,此为特发性,如普酰胺引起狼疮综合征,胺碘酮引起肺纤维化,奎尼丁引起Tdp。

(3) 促心律失常(Proarrhythmia),这是服用抗心律失常药物引起或加重的心律失常,称促心律失常。它的机制至今才有所了解,在于药物作用改变折返性质,产生后除极电位,在诱发心律失常中占重要的地位。促心律失常的发生率各家报告不等,占3%~6%。促心律失常发生不仅与药物的种类、药物剂量有关,也与服药者状态有关,如左心功能不好,合并应用洋地黄、利尿剂,原有长QT间期综合征等容易诱发促心律失常。促心律失常常发生在起始服药数天后,或服药过程突然加大剂量时,因此在服药数天内或调整剂量时宜加强观察。常见的促心律失常表现为持续性室速(心率不十分快),长QT间期综合征和Tdp等。

(蒋文平)

参考文献

1. 石毓澍,李忠成编著.临床心脏电生理学.天津科技出版社,1989
2. 方圻,吴宁主编.临床心电生理学.心律失常的诊断和治疗.贵州人民出版社,1989
3. 董承琅,陶寿淇,陈灏珠.实用心脏病学,第三版.

上海科学技术出版社，1993

4. 黄宛．临床心电图学．第四版．北京：人民卫生出版社，1990
5. 卢才义．临床心律失常学．北京：医药科技出版社，1993
6. Naccarelli GV. Cardiac Arrhythmias: A Practical approch. New York: Mount Kisco, 1991
7. Josephson ME. Clinical Cardiac Electrophysiology, Techniques and Interpretations. 2th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993
8. Zipes DP, Jalife J. Cardiac electrophysiology, from cell to bedside. Philadelphia: Saunders, 1990
9. Cecil's Textbook of medicine. 19th edition. Philadelphia: Saunders Company, 1992, 228～250
10. Braunwald E. Heart disease. 4th ed. W. B. Philadelphia: Saunders, 1992, 228～250
11. Barold SS. Modern Cardiac Pacing. 1st editiohn. New York: Mount Kisco, 1985
12. El-Sherif N, Samet P. Cardiac Pacing and Electrophysiology. 3rd edition. Philadelphia: Saunders Company, 1991

第六章 成人先天性心脏病

先天性心脏病的定义为出生时即存在的心脏明显结构畸形，此乃胚胎发育不完全所致。在过去的一个世纪中，小儿心脏病学以及小儿心血管外科学逐渐发展成为一门独特的先进医学。但是，经过长期紧密随诊，发现在能存活至青少年及成人的先心病患者（未手术或手术后）在心脏本身及其他方面皆存在很多问题，这些问题急需医生解决，这使先天性心脏病的诊断与治疗在成人心内、外科方面逐渐增加了比重。在发达的国家如美国，在过去 30 年中，大约有 50 万有严重的先天性心脏或血管畸形的婴儿及儿童，经过内科或外科治疗活至成人期，如表 12-6-1。

表 12-6-1 先天性心脏病成人存活形式

自然成人存活
- 不需手术的畸形
- 能手术的畸形
- 除非器官移植不能手术的畸形

术后成人存活
- 手术加强自然存活
- 主要或完全与手术有关的成人存活

第一节 成人先天性心脏病的特点

一、发病率

成人先心病的发病率与儿童时期不同，因为复杂的先天性心血管畸形多在婴儿时期死亡，常见的先心病也多在儿童时期进行了手术根治，造成了成人与小儿先心病发病率的差异。Fuster 统计青少年及成人时期的比较发病率（未经手术，但均经导管证实）如表 12-6-2 所示，以房间隔缺损占首位。15 岁或更大者约占全部病人 1/4。

表 12-6-2 经导管证实先天性心脏病的个别诊断（Mayo Clinic，1960～1977）

诊断	年龄≥15 岁			年龄<15 岁			所有年龄	
	病人数	年龄组 %	诊断组 %	病人数	年龄组 %	诊断组 %	病人数	所有病人 %
单纯房间隔缺损	321	21	61	206	5	39	527	10
左侧流出道梗阻 *	202	14	37	337	9	63	539	10
肺动脉闭锁 +	179	12	31	407	11	69	586	11
法乐氏四联症 #	143	10	33	284	7	67	427	9
单纯室间隔缺损	133	9	24	421	11	76	554	10
肺动脉瓣狭窄 *	90	6	25	275	7	75	365	7
D-大动脉错位	70	5	14	440	11	86	510	10
单心室	69	5	24	222	6	76	291	5
L-大动脉错位	67	4	24	217	6	76	284	5
动脉导管未闭	37	2	31	83	2	69	120	2
主动脉缩窄	36	2	17	180	5	83	216	4
其他血管畸形	36	2	35	68	2	65	104	2
右室双出口	32	2	19	133	3	81	165	3
永存动脉干	22	1	13	153	4	87	175	3
爱波斯坦畸形	18	1	33	36	1	67	54	1
三尖瓣闭锁	14	1	15	80	2	85	94	2
完全性房室通道	14	1	7	190	5	93	204	4
完全性肺静脉畸形引流	9	1	13	58	2	87	67	1
其他	3	1	9	29	1	91	32	1
总计	1495	100	28	3819	100	72	5314	100

* 包括瓣膜、瓣下及瓣上狭窄　+ 包括伴有室间隔缺损及室间隔完整　# 包括所有室间隔缺损及肺动脉狭窄

表 12-6-3 5372 例 18 岁以下及 18 岁以上先天性心脏病诊断比较（1984～1993）

诊断	<18岁				≥18岁				总计	
	男	女	所有病人		男	女	所有病人			
	例数	例数	例数	年龄组%	例数	例数	例数	年龄组%	例数	诊断%
室间隔缺损	1055	814	1869	43.01	103	95	198	22.86	2067	38.48
房间隔缺损	299	275	574	13.23	91	183	274	31.64	848	15.79
动脉导管未闭	165	350	515	11.86	40	105	145	16.74	660	12.29
法乐氏四联症等	422	223	645	14.85	49	24	73	8.43	718	13.37
肺动脉瓣狭窄	91	70	161	3.71	27	19	46	5.31	207	3.85
主动脉瓣狭窄	9	7	16	0.37	19	14	33	3.81	49	0.91
主动脉缩窄	3	6	9	0.21	1	2	3	0.35	12	0.22
大动脉错位	95	61	156	3.59	14	9	23	2.66	179	3.33
心内膜垫缺损	52	63	115	2.65	5	17	22	2.54	137	2.55
肺静脉畸形引流	22	29	51	1.17	3	14	17	1.96	68	1.27
多水平左向右分流	118	115	233	5.35	20	12	32	3.70	265	4.93
永存动脉干									9	0.17
三房心									18	0.34
其他									135	2.50
总计	2331	2013	4344	100.00	372	494	866	100.00	5372	100.00

国内未见成人与儿童先天性心脏病发病率的比较报道，现将北京心肺中心安贞医院 10 年来 5372 例各年龄组经导管、造影或手术诊断的先心病列于表 12-6-3。

从表 12-6-3 可以看出先天性心脏病发病率在 18 岁以下以室间隔缺损最多。在成人组则房间隔缺损占第一位。

二、心血管系统病理生理特点

成人先心病经常存在下列问题，严重地影响了患者生活质量甚至威胁生命。

（一）肺动脉高压

在大量的左向右分流畸形，增加的肺循环血流量使肺动脉压力升高，称为动力型肺动脉高压，如不手术则进展为梗阻型肺动脉高压，或称肺血管梗阻性病变，后者常为临床恶化的原因之一，也是不能手术的一个原因。肺血管阻力水平也直接反映病人的预后。左向右分流畸形所致的肺动脉高压，称继发性肺动脉高压，在成人也应注意与不伴其他心血管畸形的原发性肺动脉高压相鉴别。

（二）心律失常

先天性心脏病发生心电生理异常导致心律失常可分为三种情况，其一为伴发于未行手术的畸形的节律或传导异常，术后仍将继续存在；其二包括未行手术畸形的血流动力学负荷或缺氧作用于心脏所产生的心电生理异常；其三为术前未有而在术后发生的心电生理异常，为修复手术的后果。在未手术的先心病，心律失常的发生常是由于先天的激动的发生及传导不正常，如在纠正性大动脉错位、单纯先天性完全性房室传导阻滞或 Ebstein 畸形也常因传导障碍或因心肌急性损伤、缺氧等而触发自律性增加引起心律失常。术后心律失常可在术后即刻发生，也可在多少年后发生，常发生于 20～30 岁之间。大动脉错位 Mustards 手术后，心律失常发生率可高达 90%，几乎全为交界性心律。室间隔及房间隔缺损术后心律失常发生率不及 10%，而且较轻，常不需治疗。法乐氏四联症术后严重心律失常发生率为 1%～2%，或者为三支阻滞或者为束支阻滞伴多发性室性期前收缩，此二种心律失常为早期成人猝死之原因。冠状静脉窦缺损手术后常易发生交界性心律但无不良后遗症。危及生命的心律失常常发生于严重复杂的青紫型先心病。

（三）青紫

青紫型先心病红细胞增多症一般分为代偿型及非代偿型二类。在代偿型时血细胞比容及铁的补充达到平衡，血细胞比容一般在 65% 以下，常无血液粘稠度增加之症状。在失代偿状态下不能建立平衡情况，表现为血细胞比容升高，不稳定以及由于血液粘稠度增高而带来的反复，中度到重度的症状。这些症状表现为：①组织血流障碍（头痛、眩晕、视力障碍、易倦无力等）；②出血性素质（咯血、鼻出血、皮肤瘀斑、月经过多等）；③尿酸盐代谢（关节痛、急性痛风性关节炎）。此种失代偿的机制比较复杂，可能与组织缺氧、缺铁及高粘稠度有关。

（四）其他

感染性心内膜炎、心肌组织间质性纤维化、肺纤维化等在术前或术后均可发生于先心病病人，随年龄的增长，发生机会增加，因此，在成人先心病病人更应注意这些并发症的发生。

第二节 成人常见先天性心脏病

一、房间隔缺损

【简述】

房间隔缺损即在左房与右房之间有一直接开口。一般分为原发孔型及继发孔型。继发孔型房间隔缺损是先心病中最常见的畸形之一，大约占先心病中7%，多见于女性，女、男之比为2∶1。除去先天性主动脉瓣两瓣畸形及二尖瓣脱垂外，房间隔缺损为青少年及成人中最常见的先天性心脏病，在Fuster组中占21%。大约75%属于继发孔型，20%为原发孔型，而5%为静脉窦型。

【解剖与病理生理】

原发孔房间隔缺损，实际上是属于部分型心内膜垫缺损。常合并二尖瓣前叶裂与关闭不全，较少见的二尖瓣可有双孔。常伴有三尖瓣隔瓣发育不良及轻度三尖瓣关闭不全。

单纯房间隔缺损主要包括继发孔型房间隔缺损(卵圆窝型房间隔缺损)、卵圆孔未闭(但瓣膜密合)、卵圆窝上缺损(静脉窦型房间隔缺损、上腔静脉型房间隔缺损)、卵圆窝后下方缺损(冠状静脉窦型及下腔静脉型房间隔缺损)以及单心房。继发孔型房间隔缺损有时可合并二尖瓣狭窄(后者可能为风湿性),所谓Lutembacher综合征,现不常见。

大部分房间隔缺损都较大而使两侧心房压力相等。在无合并症的情况，一般血流以左向右分流形式通过缺损，即左房压力略高于右房压，而心房压力又决定于各自心室的充盈阻力。因此分流量通常并不决定于缺损的大小而决定于左、右心室的相对顺应性。我们将肺循环/体循环血流（Qp/Qs）小于2∶1时做为小房间隔缺损。当Qp/Qs≥2∶1且无其他合并畸形时为中至大型房间隔缺损。在成人，由于合并有肺动脉狭窄、肺动脉高压或有心肌病，可使左向右分流减少或出现右向左分流，发生青紫。相反，在影响左心室顺应性的情况（如主动脉瓣狭窄、冠状动脉疾病及周身高血压）通过缺损的左向右分流量增加，甚至可引起右心衰竭。在无合并症的房间隔缺损，左向右分流起始于心室收缩期，并通常持续于整个舒张期，高峰形成于舒张早期，并于心房收缩时形成舒张晚期的分流加强。

【临床表现】

在儿童及青少年大多数可无症状，但此后，症状随年龄增长而加重。活动性呼吸困难（由于肺血流量过大而致的肺僵硬与顺应性降低）及轻度活动性疲劳（由于左室每搏量下降）多发生在30至40岁时。以后病情常因下面三种原因而恶化：①室上性心律失常，特别是心房纤颤和扑动的发生，可见于10%的病人；②肺血管梗阻性疾病及肺动脉高压的发生，除青紫外可有15%的病人发生非典型胸痛（肺血管阻力在7units·m^{2}以上）；③发生右心衰竭，主要为右室慢性容量过度负荷所致。

胸骨左缘第Ⅱ肋间第2心音呈明显的固定分裂。且于胸骨左缘第Ⅱ肋间可听到Ⅱ～Ⅲ、Ⅳ级柔软的喷射性收缩期杂音，为增加的血流导致相对性肺动脉瓣狭窄所致。于胸骨左缘下方可听到一个Ⅱ级低音调的舒张中期杂音，也为增加的血流引起三尖瓣相对狭窄所致。当发生肺动脉高压后，左向右分流减少或消失，肺动脉第2音亢进且固定分裂消失，肺动脉区收缩期杂音可以变短，有时可听到肺动脉收缩期喷射性喀喇音。偶可因右心扩大而致三尖瓣关闭不全而产生全收缩期杂音。典型的三尖瓣流量性舒张期杂音可以消失。当肺动脉高压引起肺动脉关闭不全时，在肺动脉瓣区可闻及一个高音调的舒张早期杂音，称之为Graham Steel杂音。在原发孔房间隔缺损可在心尖部听到二尖瓣关闭不全所产生的全收缩期杂音。

【特殊检查】

典型心电图所见为P-R间期延长（由于房内传导延长），右心前区导联出现rSr′图形。随着年龄增加及肺动脉高压的发生，右心前区rSr′波变为rSR′波或成为单纯R波伴T波倒置。P波可以正常、加宽或尖耸，但振幅不高。电轴在+95°～+135°之间。最近报道，电生理检查发现自儿童时期开始即有随年龄而进展的窦房结功能不良。在原发孔房间隔缺损电轴常呈左偏。

在有一定量左向右分流的继发孔型房间隔缺损心脏X-线检查可表现有右房增大、右室增大、肺动脉段凸出及肺血管影增加。在原发孔房间隔缺损，由于有二尖瓣返流可致左房增大，但由于房间隔缺损的存在，左房不会严重增大。

M型超声心动图可示室间隔反向运动及右室增大。二维超声心动图示右房、右室及肺动脉增大。心尖四腔心尤其是剑下四腔心可显示房间隔缺损。脉冲多普勒可显示通过房间隔缺损之涡流，发生于收缩晚期及舒张早期。彩色多普勒可显示分流方向、缺损大小，并可测定左、右心室排血量，从而算出Qp/Qs（参见图12-2-8）。

一般不需要进行心导管检查及心血管造影，偶应用于排除其他畸形及测量肺血管阻力。自下肢插管导管可以通过房间隔至左房甚至肺静脉。右房血氧增高。自左房至右房连续测平均压，一般压差甚小。测右室及自右室至肺动脉连续测压，在巨大左向右分流时可出现跨肺动脉瓣压差，最高可达5.3kPa（40mmHg）。

电影心血管造影可显示继发孔型房间隔缺损在房间隔中部，静脉窦型缺损在上方，原发孔型缺损在底部。

【诊断及鉴别诊断】

根据典型听诊、心电图及X-线表现可以提示房间隔缺损的存在，超声心动图可以确诊。应与部分肺静脉畸形引流、肺动脉瓣狭窄及小型室间隔缺损等鉴别。

【介入性治疗】

可应用经皮导管进行介入性治疗修补继发孔型房间隔缺损。最初为应用Rashkind双伞法取得了成功。最近2～3年来又经改进应用Sideris设计的双钮扣法提高了治疗效果，但均为近期效果，目前正在推广，尚待进一步总结经验。

【手术治疗】

对所有无合并症的但已引起血流动力学改变的（左向右分流≥30%）房间隔缺损均应手术。一般于体外循环下直视缝合或用心包或Dacron补片进行修补。单纯无合并症的手术死亡率为2%，而发生肺血管梗阻性改变者手术死亡率可高达24%。在成人对以下3种情况手术有争论：①年龄太大，增加手术死亡率；②病人伴有二尖瓣关闭不全而需行二尖瓣瓣膜置换术；③病人有肺动脉高压手术效果不好。

【预后】

一般随年龄增长而病情恶化。如不手术病人常死于40岁之前。死亡原因最常见为心力衰竭，其次为肺部感染，肺动脉血栓形成或栓塞，或逆向脑栓塞或脓肿。感染性心内膜炎在房间隔缺损少见，但如有二尖瓣脱垂及伴有二尖瓣关闭不全时可以发生。

二、室间隔缺损

【简述】

室间隔缺损即在左右心室之间有一直接开口，为儿童时期最常见的先心病，但绝大多数在2岁以下实行手术根治，因此在成人先心病中，在Fuster组中占第5位，在安贞医院成人组中占第2位，这可能与我国先心病诊治的起步较晚有关。

【解剖与病理生理】

室间隔缺损的解剖分类方法比较多，常用者为根据二维超声心动图及电影心血管造影将室间隔缺损分为4型：Ⅰ型为嵴上型，在肺动脉瓣下，常合并有主动脉关闭不全，占5%；Ⅱ型为嵴下型或“膜部”缺损，为最常见之类型，占室间隔缺损之80%；Ⅲ型为房室通道型，占8%～10%；Ⅳ型为肌型，占5%～20%。

心室水平左向右分流的后果为①左心室容量过度负荷；②肺循环过多血流；及③周身排血量下降。由于肺循环量增加肺动脉压力可以升高，早期肺血管阻力并不增加，但以后肺血管发生组织学的改变后，形成肺血管梗阻性疾病。左向右分流逐渐转变成右向左分流，形成Eisenmenger综合征。

【临床表现】

临床上常把室间隔缺损分为大、中、小三型。

（一）小型室间隔缺损

即在左、右心室收缩期存在着明显压力阶差，左向右分流不大$Qp/Qs<1.5$，右室及肺动脉压力正常，缺损面积常在$<0.5cm^2 \cdot m^2$体表面积，属于过去所谓的Roger病。通常无症状，沿胸骨左缘下方可听到全收缩期杂音，可达Ⅳ级伴收缩期震颤，随着缺损变小，杂音可减弱并有时呈高音调。无舒张期杂音，P_2可有轻分裂，不亢进。

（二）中型室间隔缺损

在左、右心室之间有大的左向分流，$Qp/Qs=1.5\sim2.0$。右室收缩压低于左室收缩压。缺损面积一般在$0.5\sim1cm^2 \cdot m^2$。听诊除在胸骨左缘可听到全收缩期杂音外，并可听到心尖部Ⅱ级舒张中期流量性杂音，P_2可轻度亢进或正常。在成人较少见此型，因缺损在儿童期可以变小或闭合。

（三）大型室间隔缺损

在左、右心室之间可有大的左向右分流，$Qp/Qs>2.0$；由于缺损大，使两心室收缩期不再存在压力差。缺损面积$>1cm^2 \cdot m^2$，或接近于主动脉瓣口。在婴儿时期常可引起充血性心力衰竭。但在成人期则常进展为两个类型：①巨大缺损伴有继发性严重肺血管梗阻性疾病及因右向左分流而致之青紫。收缩期杂音常减弱至Ⅱ～Ⅲ级，且有时于胸骨左缘可听到因肺动脉关闭不全而致的Ⅱ级舒张期杂音，肺动脉第2音高亢；②大缺损伴有大的左向右分流，以后导致继发性漏斗部肺动脉狭窄，以致从解剖及临床上很难与非青紫型法乐氏四联症相区别。

【特殊检查】

在成人小室间隔缺损心电图可以正常，或少数

V_1 出现 rSr′。在中等室间隔缺损可有左室肥厚并有 Rv_5 增高、q 波深而窄、T 波高等左室容量过度负荷表现。也可能在 V_1 表现有轻度右室肥厚。成人大型室间隔缺损同时有肺血管梗阻性疾病时无左室肥厚，但有右室肥厚。

在小室间隔缺损 X 线检查心脏大小及肺血可以正常。在成人中等缺损可有轻度心脏增大及肺血管影增加。在大型室间隔缺损因常有肺血管梗阻性病变并存心脏大小正常或接近正常，心尖上举提示右室肥厚。最重要的是肺血管影表现，主肺动脉及其主要分支明显扩张，在肺野外 1/3 血管影突然减少。

二维超声心动图合并应用脉冲、连续性及彩色多普勒可以测量缺损大小及部位、跨隔收缩压差及肺动脉压。彩色多普勒血流束大小即可显示缺损大小。同时可测算 Qp/Qs。此外尚可测量右室及肺动脉大小、三尖瓣返流速度（可用以测量右室收缩压）（彩图 12-6-1）。

在典型室间隔缺损一般不需要进行心导管检查及心血管造影。但为了鉴别其他畸形或多部位左向右分流时需进行侵入性检查。在有严重肺动脉高压患者应进行常规全面的右心导管检查，有时需进行吸氧及药物（扩张肺血管）干预试验。为了确定室间隔缺损的解剖部位应行左心室造影，特别在肌肉部室缺常不限于一个，有时呈多发性，所谓瑞士奶酪间隔（Swiss Cheese septum），此时只有行左室造影才能防止漏诊。在怀疑有右室流出道肌肉肥厚及狭窄时应行右室造影。在肺动脉高压时有时需行肺动脉楔部造影以观察肺细微血管的变化。在疑有合并主动脉瓣脱垂及主动脉瓣关闭不全时应行主动脉根部造影。为排除合并动脉导管未闭可行升主动脉造影。造影完毕，自左室撤出导管时，应常规连续测量左室至降主动脉压力。

【诊断及鉴别诊断】

典型室间隔缺损根据临床及超声心动图检查即可确诊。对小室间隔缺损应注意与轻度肺动脉瓣狭窄、轻度二尖瓣关闭不全及肥厚性心肌病鉴别。在大型室间隔缺损合并有肺动脉高压者应与原发性肺动脉高压及法乐氏四联征相鉴别。

【介入性治疗】

与治疗房间隔缺损一样，近 2～3 年来试用 Sideris 设计的双钮扣法经验尚不成熟。以膜周部室缺（距主动脉瓣距离较远者）及肌部型室缺较适用于经导管堵塞术。远期效果及合并症尚待继续观察总结。

【手术治疗】

目前经体外循环行心内直视手术，或缝合，或补片，为治疗不能自然闭合的室间隔缺损的主要方法。手术适应证如下：①小室间隔缺损，Qp/Qs＜1.3 者一般不需手术（干下型室缺例外）；1.3～1.5 为临界线，需结合病人具体情况决定；②中度大室间隔缺损或中度左向右分流，肺动脉与主动脉收缩压之比（PAP/SP）≤0.5 及 Qp/Qs 为 1.5～2.0 可考虑手术，但此种情况在青少年及成人极为少见；③大室间隔缺损，PAP/SP＞0.75，且有明显肺血管梗阻性疾病，肺血管阻力＞7units·m^2 左向右分流量小，最好不建议手术。近年来试用左室面补一临时活瓣可使病人暂时容易度过术后危险期，降低手术死亡率，但远期效果尚待观察；④大型缺损伴有获得性明显漏斗部狭窄，手术适应证同法乐氏四联征。

【预后】

小型室间隔缺损在婴儿及儿童自然闭合之可能性很大，但年龄越大闭合机会越少。只有个别病例报告在成人见到室缺自然闭合。干下型室缺不能自然闭合且易继发主动脉瓣脱垂及主动脉瓣关闭不全，不手术者最后均导致肺血管梗阻性病变及充血性心力衰竭而死亡。

三、动脉导管未闭

【简述】

动脉导管未闭在国外成人已较少见，因为多在小儿时期即手术，在 Fuster 组中仅占 15 岁以上成人先心病的 2%，列属第 10 位。但是，安贞医院所统计之 18 岁以上的病人，此症仍占 16.7%，占第 3 位。因此仍有较多病例需进行诊断及治疗。

【解剖与病理生理】

典型动脉导管未闭位于主肺动脉与左肺动脉分叉处和降主动脉（正好在左锁骨下动脉起源的远端）之间；在右位主动脉弓时少数可见到右侧动脉导管未闭；极个别的可见双侧动脉导管未闭。导管形态典型的为圆锥型，主动脉端宽大而肺动脉端细小；尚有柱型及窗型。

主要病理生理为在动脉水平发生左向右分流，肺静脉回流至左房及左室的血量增加，造成左房及左室的容量过度负荷。由于左室搏出量增加，主动脉收缩压略有增加，此时血流可分流至肺动脉。当左室舒张时，由于主动脉舒张压仍高于肺动脉舒张压，故血液继续由主动脉流向肺动脉，以至舒张压降低，结果为脉压加宽，末梢脉搏加强形成水冲脉。

【临床表现】

成人动脉导管未闭可以有三种临床表现形式：①一个小导管而无明显的血液动力学异常，临床常可于胸骨左缘第二肋间及左锁骨下方听到一个Ⅱ级连续性机械样杂音；②中等导管，有或没有轻度左室衰竭，临床常可听到Ⅳ～Ⅴ级连续性机械样杂音并伴有震颤，第1、2心音常被杂音掩盖，心尖部可听到Ⅱ级早中期收缩期及Ⅱ级舒张中期的流量性杂音；③一个大的导管伴有继发性严重肺血管梗阻性病变，杂音舒张期成分减短或消失，最后收缩期杂音也消失而仅表现为由于肺动脉关闭不全所产生的舒张期杂音。常有青紫。

【特殊检查】

心电图常示左室肥厚，左房扩大。左室为容量过度负荷表现。在有肺动脉高压时也可出现右房、右室肥厚。

心脏X-线检查常示左房及左室增大。肺动脉段凸出，肺血增多。透视可见到肺门舞蹈征。当发生肺血管梗阻性疾病时心影减小，肺血减少，尤其是肺野外带肺血减少。

二维超声心动图示左房左室增大可见到未闭动脉导管的存在以及导管的大小与形状。用彩色多普勒可测到存在于主动脉与肺动脉之间的收缩期与舒张期左向右分流，尤其是舒张期的涡流更具有病理特征性（彩图12-6-2）。

一般不需进行心导管检查及心血管造影。但为了更细致了解肺血管阻力、分流情况及除外其他复杂畸形、有时需进行心导管检查及左前斜位逆行升主动脉造影，以清楚显示导管形态及大小。

【诊断及鉴别诊断】

典型杂音及二维超声图检查与多普勒技术使本病确诊并不困难。

鉴别诊断应注意与下列情况鉴别：①主肺动脉窗；②Valsalva窦瘤破裂；③主动脉瓣关闭不全合并室间隔缺损；④静脉杂音；⑤多部位左向右分流；⑥冠状动脉瘘；⑦肺动脉瓣缺如等。最后应该指出动脉导管未闭合并动脉瘤，各年龄均可发生，成人也可见到。经食管二维超声心动图检查更易确诊。

【介入性治疗】

20年前由Porstman所开展的经导管塞子堵塞法，开展范围较广，闭合率在成人可达95%，但合并症较多。近几年来采用了Rashkind双伞法堵塞术，减少了合并症。Sideris应用双钮扣法堵塞动脉导管，合并症少，可应用于各种类型及大小的动脉导管，在成人及一岁以上小儿均取得成功。最近应用弹簧圈法堵塞动脉导管简便安全，得到了较普遍推广。

【手术治疗】

任何年龄皆可进行手术治疗，手术安全，成功率高。一般可采用胸部左侧切口、单纯结扎或缝合结扎动脉导管。对导管粗短不易结扎，或者肺动脉高压易于出血者可在体外循环下切开肺动脉自内面缝合动脉导管以关闭之。在肺血管阻力大于10units·m^{2}的青少年及成人，表明严重的继发性肺血管梗阻性疾病的存在，应禁忌手术。

【预后】

由于可发生左心衰竭及感染性血管内膜炎而危及患儿生命。导管壁随年龄增加而使钙沉着加重可造成手术困难。一般介入性治疗或手术后均可完全恢复。已发展成肺血管梗阻性病变者预后不良。

四、心内膜垫缺损

【简述】

心内膜垫缺损（也称房室通道）常见于婴儿时期，如不做手术多早期死亡，只有4%活到5岁，很少能活到成年且有手术可能。如未手术而仍存活者都发生肺血管梗阻性病变。国内外资料表明，心内膜垫缺损在成人先心病只占1%～2.65%。

【解剖与病理生理】

解剖分型有分成完全性及部分性二种，有人加有中间型，共三大类。

病理生理表明心内分流主要为左向右，但也有一些右向左分流。由于左向右分流及房室瓣关闭不全，早期引起肺瘀血及充血性心力衰竭并较早地发生肺血管梗阻性病变。

【临床表现】

由于间隔缺损及房室瓣关闭不全的存在可以引起相应的症状及体征。当肺血管梗阻性疾病恶化时，充血性心力衰竭的症状及体征减轻或消失，最终发生进行性青紫及红细胞增多症。

【特殊检查】

心电图表现为电轴向上，Ⅰ°房室传导阻滞及左室与右室肥厚。如有左室-右室分流可出现高而尖的P波。

心脏X线显示心脏增大及肺血增多。若未经手术，发生肺血管梗阻性疾病时则心影减小，肺血减少而中心肺动脉增粗。

超声心动图为最有价值的诊断方法。M型超声心动图可显示二尖瓣在舒张期移动穿过室间隔。二维超声心动图对确诊房室通道极为可靠，最重要的发现为证实房室隔缺如。多普勒可检查房室瓣关

闭不全情况，左、右室间的压力、左、右室流出道有无狭窄、有无动脉导管未闭、有无多发室间隔缺损及相当准确地测量肺动脉压力（彩图 12-6-3）。

磁共振可显示房间隔及肺静脉连接情况。应用标准磁共振显影技术可将房室通道的主要标志——房室隔缺如显示出来。应用电影磁共振可显示房室瓣结构畸形及关闭不全。此外尚可除外其他合并畸形。

常需用心导管检查及心血管造影研究血流动力学变化及肺动脉高压程度与肺血管阻力。

【诊断与鉴别诊断】

除临床表现外，均需用详细超声心动图及心导管与电影心血管造影确诊。

心内膜垫缺损包括范围很广，应进行细致分型诊断及鉴别有无合并其他畸形，尤其合并法乐氏四联征。

【手术治疗】

根据不同类型采取不同手术方式，争论尚存在。房缺及室缺可用一个涤纶片一次修补或分别用两个片修补。其次为进行瓣膜成形术。有时由于瓣膜组织少或在成人，成形术不能达到使二尖瓣关闭密合之目的则需进行二尖瓣的瓣膜置换术。在成人如肺血管阻力没有超过 8～10units·m² 可考虑手术，手术死亡率大约为 10%。

【预后】

术后容易合并心律失常，如Ⅲ°房室传导阻滞。有时在成功手术之后，肺血管梗阻性疾病仍将继续进行。因严重肺血管梗阻性病变而不能手术的病人，病情很快恶化。

五、主动脉缩窄

【简述】

主动脉缩窄多于婴儿或儿童时期诊断，至青少年及成人始确诊的只占其中 1/5。在 Fuster 及安贞医院成人组中分别占 2% 及 0.35%。还有一部分为婴儿主动脉缩窄手术后至青春期或成人又再发缩窄。

【解剖与病理生理】

解剖病理主要为局限性主动脉管腔缩窄。根据缩窄部位与动脉导管的关系，可分为导管前型及导管后型。在导管前型，缩窄主要位于左锁骨下动脉与动脉导管之间，在婴儿时期导管常开放，下半身血液由肺动脉供血而产生下半身青紫，常合并其他复杂畸形。导管后型缩窄位于动脉导管或韧带的对面或后面，常单独存在，可活至成人，故成人主动脉缩窄常为导管后型。在成人其他畸形也可显现，例如 40%～80% 合并主动脉瓣两瓣畸形以及缩窄附近的夹层动脉瘤，后者可以破裂。

病理生理主要为体循环近端（上肢）高血压，下肢低血压，上下肢之间存在收缩期压力阶差，> 2.7kPa（20mmHg）。腹腔器官及下肢供血减少。因肾血减少而影响肾素-血管紧张素系统也为高血压之部分原因，也可解释手术解除缩窄后高血压持续存在之原因。代偿性侧支循环可部分缓解缩窄后的血液供应。

【临床表现】

上肢高血压可引起头痛、头晕、面部潮红及鼻衄等，由于下半身供血不足而有下肢无力、发凉、麻木及间歇跛行。

查体下肢血压降低或甚至为 0，上肢血压不同程度地增高。胸骨上凹、颈动脉甚至锁骨下动脉搏动强烈，股动脉搏动微弱、迟到甚或消失。心尖搏动强烈。胸骨左第二肋间可听到收缩晚期喷射性杂音伴有震颤。后背可听到由于侧支循环所形成的连续性杂音。

【特殊检查】

心电图常呈左室肥厚，可伴有心肌劳损改变。

心脏 X 线检查示左室扩大、升主动脉增宽。主动脉弓呈“3”字征，代表缩窄部位及缩窄前后主动脉扩张。由于扩张的侧支循环血管压迫，使后肋下缘出现肋骨切迹。

超声心动图示左心内径增大，左室壁增厚。胸骨上凹主动脉弓长轴可示主动脉缩窄。并可见狭窄后扩张，应用多普勒技术可测到压力阶差。

磁共振可以满意地显示缩窄部位。也可用于球囊扩张术后随诊观察主动脉变形及早期动脉瘤形成以及手术后动脉瘤发展情况。

介入性治疗或手术前应行逆行主动脉导管检查以测量缩窄两端的压差。逆行股动脉或自右肱动脉插管至升主动脉造影以确切显示缩窄的部位、范围、程度以及缩窄前后主动脉以及侧支循环形成情况（图 12-6-4）。

【诊断及鉴别诊断】

典型血压变化及杂音提示主动脉缩窄。可经超声心动图及心血管造影确诊。应与主动脉瓣狭窄、动脉导管未闭、主动脉弓断离等相鉴别。特别是主动脉弓断离极易误诊为主动脉缩窄，影响到手术治疗，故应于术前慎重鉴别之。

【介入性治疗】

应用球囊血管成形术扩张主动脉缩窄已有 10 余年历史。对此种方法尚有争论，因为在球囊扩张

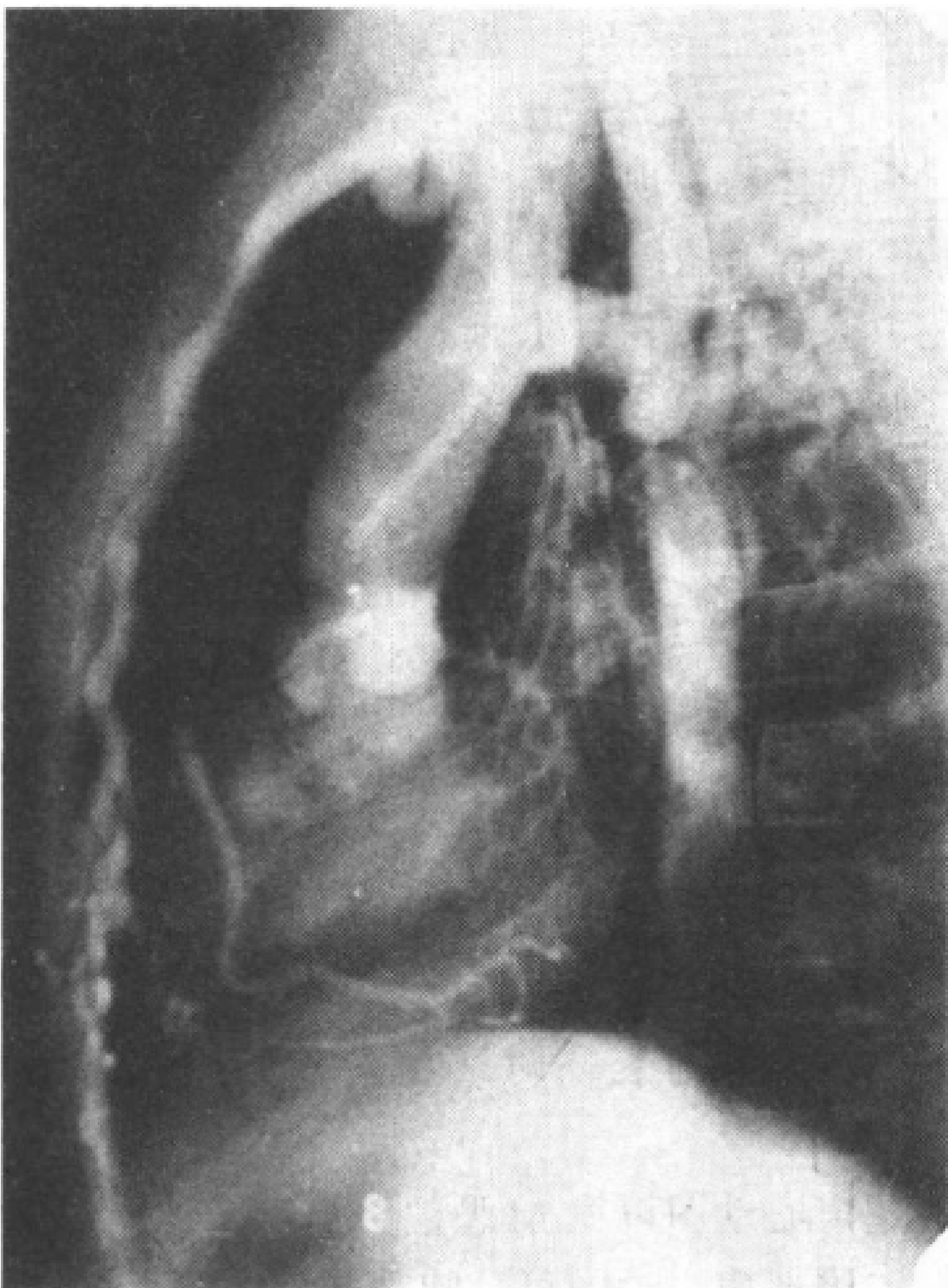


图 12-6-
升主动脉造影

术后有时可形成动脉瘤
手术后再发性狭窄之病
术较好。

【手术治疗】

目前手术治疗效果
补片吻合，或用左锁骨
合。术后也可有动脉瘤

【预后】

手术死亡率比儿童
人死于 30 岁以内，3/

六、主动脉

【简述】

主动脉瓣狭窄在成
人先心病的第二位，
料在成人仅占 3.81%，
30%是在青少年及年轻
畸形引起的获得性钙化
人及老年人。当先天性
严重时，可随年龄的增
现症状。

【解剖与病理生理】

解剖学上主动脉瓣狭窄，分为瓣膜型，瓣下型及瓣上型，有时通称之为左室流出道狭窄。瓣膜型狭窄可呈单瓣、瓣环发育不良，或者最常见的为瓣叶融合为双瓣，或者是有三个瓣叶。孤立性瓣下狭窄是在瓣下 0.5～2cm 处有一局限性膜连至间隔及二尖瓣前叶底部，此型也称纤维肌肉型主动脉瓣下狭窄。瓣上狭窄最少见，分为滴漏型及发育不良型。此型的 28%～50%合并有 Williams 综合征。

左室流出道的梗阻导致了左室压力过度负荷及

瓣关闭不全程度以及有无二尖瓣关闭不全。

【诊断及鉴别诊断】

根据临床及超声心动图所见，诊断并不困难，

尤其是瓣下狭窄超声心动图有时优于心血管造影。应注意与二尖瓣关闭不全、肺动脉瓣狭窄、房间隔缺损及肥厚性梗阻型心肌病相鉴别。

【介入性治疗】

Keane等介绍当主动脉瓣上、下峰值收缩压差>6.7kPa（50mmHg），且心排血量正常，没有轻度以上主动脉关闭不全，作为球囊瓣膜成形术的指征，近期效果尚满意。但晚期效果尚待观察。

【手术治疗】

在年轻成人可行瓣膜切开术，但年纪大者由于瓣膜钙化只能行瓣膜置换术。主动脉瓣狭窄出现症状时应尽快手术。如无症状跨瓣压差低于6.7kPa（50mmHg）可随诊观察，暂不手术。当压差超过6.7kPa时应行手术。此标准也适用于瓣下及瓣上狭窄。

【预后】

手术后有时有残余压差及轻度主动脉瓣关闭不全。瓣下型术后仍可有复发而需再次手术。如不手术，在严重的主动脉瓣狭窄可发生左室功能不可逆转的下降，也可发生猝死。

七、肺动脉瓣狭窄

【简述】

肺动脉瓣狭窄一般是指左、右心室之间无交通，但在肺动脉瓣、瓣上或瓣下有狭窄。本病发病率比较高，占所有先心病之8%～10%。在成人可达先心病的25%。

【解剖及病理生理】

主要病理变化在肺动脉瓣，瓣膜肥厚，瓣口狭窄，重者呈圆锥形纤维性漏斗状瓣膜融合，向上突入肺动脉主干。瓣下型为漏斗部肌肉肥厚造成梗阻。瓣上型也称周围肺动脉狭窄，在主肺动脉或其主要分支有单发或多发性狭窄。主要病理生理为右心室的血液流出受阻，右室压力增高，右室肥厚，最终右室扩大以至衰竭。根据右室压力高低，有人将肺动脉瓣狭窄分为轻、中、重三型。轻型指右室收缩压在6.7kPa（50mmHg）以下，中型指右室收缩压在6.7kPa（50mmHg）与体循环收缩压之间，重型指右室收缩压超过左室收缩压。

【临床表现】

轻者无症状。重者可以发生活动时呼吸困难及疲倦。在严重病例可因剧烈活动而导致昏厥甚至猝死。有时可有心前区或上腹部疼痛。严重病例可见青紫，一般无青紫。

典型体检发现为听到一个响亮的喷射性收缩期杂音，常伴有收缩期震颤，杂音最响处位于胸骨左缘上方，传导广泛，心前区、颈部及背部均可听到。肺动脉区第2心音常减弱。在轻及中度瓣膜狭窄可以听到一个收缩早期喷射性心音一喀喇音，位于胸骨左缘上部。

【特殊检查】

心电图在轻度狭窄可以正常；中度以上狭窄可出现电轴右偏、右室肥厚及右房肥大。也可出现不完全性右束支传导阻滞。

心脏X线检查可见肺动脉段突出，是由于肺动脉狭窄后扩张所致。轻度右室肥大可见心室尖突出。当合并心力衰竭时，右室右房扩大，心影增大。

超声心动图可见M型超声心动图的“A”波加深。二维超声心动图可见肺动脉瓣增厚，瓣口狭窄（应测量瓣环大小），收缩期肺动脉瓣运动减弱，呈穹隆状向狭窄后扩张的主肺动脉内突出。右室肥厚。多普勒技术可以计算出跨肺动脉瓣压差，也可查出三尖瓣返流的存在。瓣下流出道狭窄也可显示。

一般不需心导管检查及心血管造影。但在介入性治疗前应行右心导管检查及右室造影以确定狭窄程度及部位、有无继发性右室流出道狭窄（图12-6-5）。

图12-6-5 肺动脉瓣狭窄
右室造影（后前位）示狭窄之肺动脉瓣与喷射征及狭窄后扩张的主肺动脉

【诊断及鉴别诊断】

典型杂音以及超声心动图所见可以确诊。应注意与原发性肺动脉扩张、房间隔缺损、室间隔缺损、左室流出道梗阻、法乐氏四联征及爱勃斯坦畸形鉴别。

【介入性治疗】

经皮球囊导管瓣膜成形术开展已十几年，累积经验较多。本法近期及中期效果均好，自新生儿至老年皆可应用。为单纯肺动脉狭窄的首选治疗。跨肺动脉瓣压差超过4.7kPa（35mmHg）为进行球囊扩张的指征。球囊扩张术后可引起肺动脉瓣关闭不全，均不严重。

【手术治疗】

如扩张不成功或不宜球囊扩张者采取外科手术，一般为压差＞5.3kPa（40mmHg）。根据病情及技术条件可采取非开心的经心室肺动脉瓣切开术（Brock手术），或采用体外循环直视下肺动脉瓣切开术。在肺动脉瓣发育不良时应在直视下切开瓣膜及瓣环，有时需补片。有时尚需切除肥厚的右室流出道肌束。

【预后】

轻度肺动脉瓣狭窄，如不够介入性治疗之指征可随诊观察，因一般病变不进展。球囊及手术治疗后效果均很好。重症狭窄如不治疗最后可形成右心衰竭。

八、法乐氏四联征

【简述】

法乐氏四联征为两种最常见的青紫型先心病（包括大动脉错位）之一，占所有先心病之10%。在成人先心病，大动脉错位即明显减少而法乐氏四联征仍占比例较高，约占8%～10%。如不行手术治疗预后不好。

【解剖及病理生理】

基本解剖病理为：①室间隔缺损；②主动脉骑跨；③肺动脉狭窄及④右室肥厚。右室肥厚为解剖及血液动力异常之结果。解剖变异之基础原因为流出隔向前及向头侧移位。肺动脉狭窄可发生于任一水平。流出道狭窄为最常见之狭窄，可合并肺动脉瓣膜的狭窄以及瓣环发育不良。狭窄也可发生于瓣上、左、右肺动脉。有时一侧肺动脉（左侧多于右侧）起自主动脉弓而不连至主肺动脉上（单侧肺动脉缺如）。肺动脉严重狭窄甚至肺动脉闭锁时，肺内供血由未闭动脉导管及来自主动脉系统的侧支循环。

室间隔缺损一般均为大型，左、右室压力相等，其中80%为膜周部，也有多发型室间隔缺损，少数可为房室通道型室间隔缺损。

主动脉骑跨的程度，可自15%～95%。如果骑跨超过50%应鉴别右室双出口，后者表现为有主动脉瓣下及肺动脉瓣下漏斗部，二尖瓣及主动脉瓣不连接，此时可以除外法乐氏四联征。

法乐氏四联征解剖学畸形引起的血流动力学异常基本上有两方面：①右室及左室压力相等；②肺动脉压力正常或减低。因室间隔缺损为非限制性，结果等于由一个心室向体循环及肺循环排血。肺循环及体循环血流的多少决定于肺循环及体循环流出道的阻力，从而也决定临床的主要症状及严重程度。

【临床表现】

自婴儿时期发生的青紫到成人期更形加重而引起红细胞增多症、脑卒中及脑脓肿。可能由于长期右心室高压及低氧血症而发生进行性心功能衰竭。在成人一般无缺氧发作及蹲踞位。

体检发现主要为青紫及杵状指趾。第二心音减弱或由于主动脉前移而加强但无正常的第二心音分裂（因肺动脉成分减弱或消失）。胸骨左缘常听到收缩期喷射性杂音，随着肺动脉瓣狭窄加重杂音反而减弱或消失。有时可听到侧枝循环或减症手术所产生之连续性杂音。

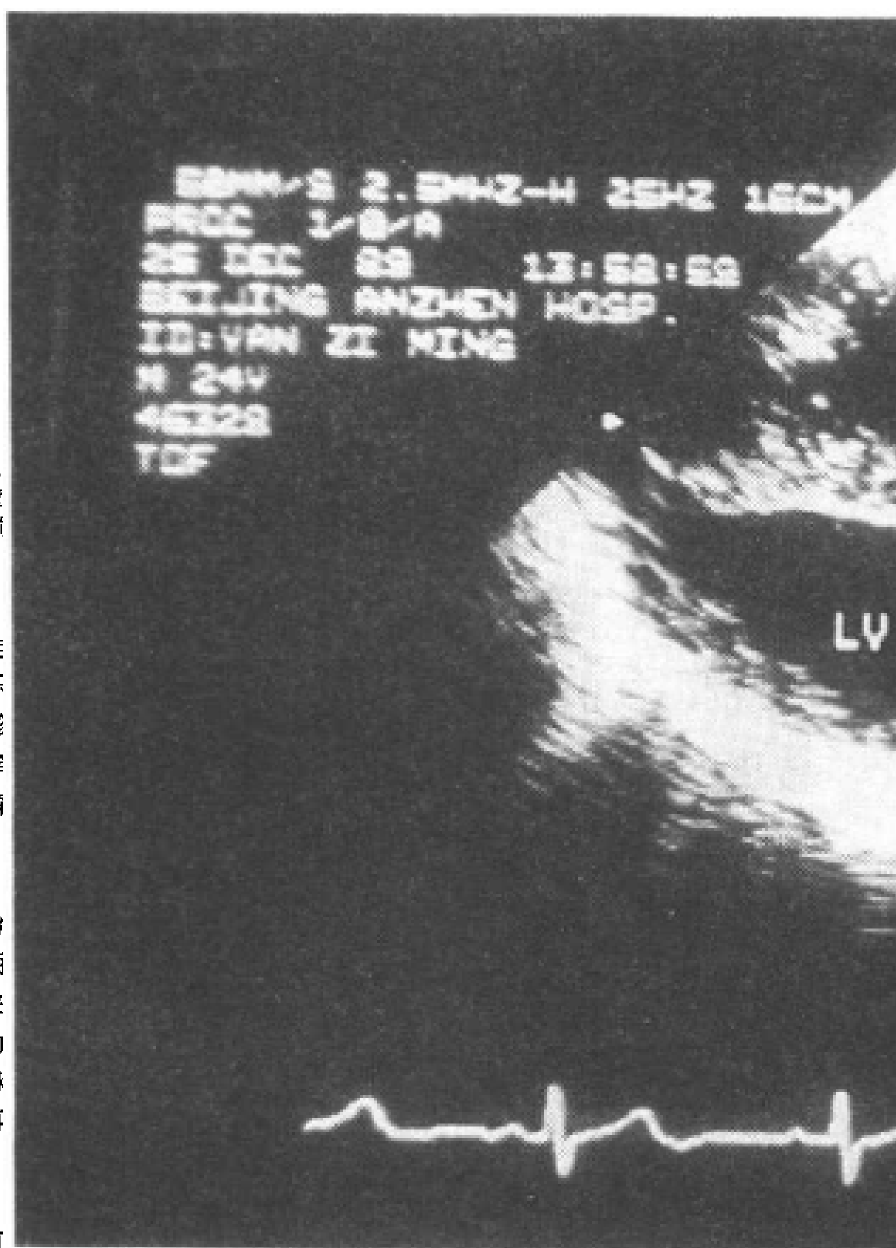
【特殊检查】

心电图特点为电轴右偏、右室肥厚。如有电轴左偏应怀疑合并房室通道畸形。

心脏X线检查主要为右室肥厚、肺动脉段凹陷，形成木靴状心。肺纹理减少。如两侧肺纹理不同，应怀疑一侧肺动脉起源于主动脉。

超声心动图及多普勒技术可示右室肥厚、室间隔缺损及主动脉骑跨。右室流出道的狭窄及肺动脉瓣的情况以及肺动脉发育情况也可以显示，但肺动脉分支及远端狭窄与冠状动脉畸形均不能很好地观察到（图12-6-6）。

心导管检查对于了解右心室压力及流出道、肺动脉的压力及有无第三心室形成有助。可以了解右向左分流情况及导管可自右室进入主动脉。右心室造影尤其是采取轴位四腔切面对清楚了解双侧肺动脉及其分支很重要。主动脉根部造影（有人甚至建议冠状动脉造影）对于冠状动脉有无起源及分布异常至关重要，可对外科手术准备提供重要线索。此外尚可观察侧支循环情况及有无动脉导管未闭存在。有时在肺动脉闭锁，可应用肺静脉楔状造影以



男 24岁 法乐氏四联征
动脉增宽前移，其前壁
二尖瓣前

了解肺动脉情况。

【诊断及鉴别诊断】

临床上有青紫、心前区喷射性杂音、心电室肥厚及X线靴状心与肺纹理减少提示法乐联征的诊断，经超声心动图检查基本可以确诊鉴别诊断方面应与大动脉错位合并肺动脉狭窄室双出口、室间隔完整的肺动脉闭锁以及埃森综合征等相鉴别。

【介入性治疗】

法乐氏四联征因畸形复杂还不能单独用介治疗根治而需与外科手术联合应用。有人试用扩张肺动脉瓣狭窄。现应用较多的为扩张狭Blalock-Taussig吻合口，扩张术后残余的肺动窄。球囊合并应用支架扩张狭窄的远端肺动脉科手术不能达到）。也可以用线圈来堵塞不再的体-肺循环吻合。

【手术治疗】

虽然成人手术危险性比儿童时期大，如有仍应进行根治手术。手术主要为修补室间隔缺损及解除肺动脉狭窄。肺动脉狭窄的解除包括单纯流出道肌肉切除术及（或）肺动脉瓣切开、流出道补片、跨环补片（带或不带人工瓣）、肺动脉“T”型补片等。

【预后】

如因畸形复杂或无条件而无法手术者预后不

杂音或胸骨左缘下方听到全收缩期杂音。

心电图一般示电轴右偏及右室肥厚。

心脏X线检查可显示心脏增大及肺血管影增多或减少，心影呈卵形。

超声心动图二维显像可清楚显示房室及心室大动脉联结情况。

心导管检查及心血管造影检查，可进一步协助

诊断。

如未发生肺动脉高压，在婴儿或儿童时期可行手术。矫治手术主要包括心房转流术及大动脉转流术两大类。

无条件手术者将由于肺血管梗阻性疾病及持续性青紫引起合并症而死亡。

十、三尖瓣下移畸形

三尖瓣下移畸形或称 Ebstein 畸形，是少见的畸形，占先天性心脏病之 0.1%，在成人先心病也仅占 1%。畸形主要包括发育异常的三尖瓣异常连接至扩大的三尖瓣环、右室及瓣膜附属装置上。一般为隔瓣及后（下）瓣发育不良，从瓣环下移至右室心尖部。前叶附着于瓣环但增大延长。均存在三尖瓣返流。右心室被下移的三尖瓣分隔成房化右室（流入部）及功能性右室（肌部及流出道）。几乎都合并卵圆孔未闭或房间隔缺损。

临床表现轻者无症状，重者有青紫及呼吸困难。听诊心脏可发现四音心律及于胸骨左缘可听到由三尖瓣关闭不全所产生的全收缩期杂音。

心电图特征表现为 I°房室传导阻滞、高而尖的 P 波、右束支传导阻滞。常合并预激综合征。

心脏 X-线检查主要为球形心脏有如心包积液。右房增大。在青紫病人肺血管影减少。

超声心动图最具有诊断价值，可见到下移的隔瓣及后瓣、房化右室及小的功能性右室。

无症状，轻者可进行观察。重者应行手术。手术包括三尖瓣瓣膜成形术或瓣膜置换术、将扩大房化右室行折叠术，关闭房间隔缺损、其他畸形的矫治以及切断房室旁路。

（王惠玲）

参考文献

1. Perloff J K, Child J S. Congenital Heart Disease in Adults. Philadelphia: Saunders Company, 1991. 3~6
2. Giuliani E R, Fuster V, Gersh B J, et al. Cardiology: fundamentals and practice. Ⅱ nd ed. St. Louis: Mosby, 1991. 1617~1738
3. Gross G W, Steiner R M. Radiographic manifestations of congenital heart disease in the adult patient. Radiol Clin North Am, 1991, 29:293
4. Sideris N D, Sideris S E, Thanopoulos B D, et al. Transvenous atrial septal defects occlusion by the buttoned device. Am J cardiology, 1990, 66: 1524
5. Garson A, Bricker J T, Mc Namara D G. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1990. 1033
6. Lock J E, Black P C, Mckay R G, et al. Transcatheter closure of ventricular septal defects. Circulation, 1988, 78:361
7. Porstman W, Wierny L, Warnke H, et al. Catheter closure of patent ductus arteriosus. Radiol Clin N Am, 1971, 9:203
8. Rashkind W J, Mullins C E, Hellen Bland W E, et al, Nonsurgical closur of patent ductus arteriosus: Clinical application of the Rashkind PDA occluder system, Circulation, 1987, 75:583
9. Masui T, Seelos K C, Kersting Sommerhoff B A, Higgins C B, Abnormalities of the pulmonary veins: evaluation with MR resonance comparision with cardiac angiography and echocardiography, Radiology, 1991, 181(3):645
10. Rao P S, Chopra P S, Role of balloon angioplasty in the treatment of aortic coarctation, Ann Thorac Surg, 1991, 52(3):621
11. Rocchini A P, Beckman R H, Ben-Shachar G, et al. Balloon aortic valvuloplasty: results of the Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry Am J. Cardiol, 1990, 65 (11):784
12. Stanger, P., Cassidy, S. C., Girod, D. A., Kan, J. S., Lababidi, Z., and Shapiro, S. R.: Ballon pulmonary valvuloplasty: results of the valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry. Am. J. Cardiol. 1990, 65:775

第七章 急性风湿热

【定义】

咽喉部A族溶血性链球菌感染后2～5周发生的全身结缔组织病变，主要侵犯心脏及关节，较少见表现有舞蹈病、环形红斑、皮下小结等，此病易反复发作并可发展为慢性心脏瓣膜病。常侵犯儿童、青少年，初次发作多在5～15岁。男女罹患率大致相等。

【流行病学】

本病总的发病呈明显下降趋势。自本世纪60年代以来，国内外文献均报导发病率大幅度下降，特别是发达国家，发展中国家仍相对较高，如年发病率印度为90/10万，非洲、南美为100～130/10万，而美国、日本、新加坡等均在10/10万以下。世界范围发病情况有下列特点：发达国家比发展中国家发病少，城市低于农村，成人少于青少年，影响发病率的主要因素为经济情况、居住条件、菌种毒性、治疗及预防措施如青霉素的应用。但自80年代中期美国盐湖城暴发急性风湿热流行后，在许多发达国家相继出现局部地区流行，发病患者的家庭经济及医疗条件并不差，因此既往认为仅流行于贫困地区而少发生于发达国家的传统观点应重新认识。

我国发病情况介于发达国家与发展中国家之间，90年代初期广东省和海南省调查年发病率分别为3.3～18.78/10万、38.88/10万；1992年全国6省七地区协作组调查为6.57/10万。

【病因学和发病机制】

（一）与A族乙型溶血性链球菌感染的关系

急性风湿热与链球菌感染的密切关系主要依据如下：

1. 流行病学已证实

①风湿热流行季节及分布地区常与链球菌感染的疾病（如急性扁桃体炎、猩红热等）有关。②咽喉部链球菌感染2～5周后易发生急性风湿热。③急性风湿热患者咽拭子细菌培养常有链球菌生长。④及时使用抗生素防治链球菌感染可控制和预防风湿热初发与复发，如Feinstein用青霉素预防链球菌感染，将风湿热复发率由14%降至0.3%。

2. 目前认为机体对链球菌诱发的自身免疫反应是此病的主要机理①咽喉部链球菌感染与风湿热发病之间常有2～5周的潜伏期。②血培养与心脏组织中从未找到过链球菌，患者各种体液接种于动物或人体内也不产生风湿热。③风湿热患者体内可检测出多种抗体如：抗链球菌溶血素O，抗透明质酸酶、抗链激酶、抗M蛋白抗体、抗链球菌抗体等，有些抗体与人体心肌和心内膜有交叉反应，既作用于链球菌，又作用于心肌、心内膜。

（二）遗传因素

遗传因素在风湿热的作用正在深入探讨中，有证据认为风湿热家族性发病率较高。最近已生产出一种单克隆抗体D8/17，在80%～100%急性风湿热患者可检测出一种B淋巴细胞同种抗原；而对照组仅15%阳性，因此有可能用于筛选急性风湿热易感人群。

【病理】

病变可发生在全身各器官的结缔组织中，心脏、关节、浆膜等处可有明显改变。大致可分为下列三期：

1. 变性渗出期　结缔组织中胶原纤维分裂、肿胀、形成玻璃样或纤维素样变性，病灶周围有炎性细胞浸润，此期可持续1～2月。

2. 增殖期　风湿肉芽肿小体形成，此小体又称Aschoff小体，小体中央纤维素性坏死，周围有淋巴细胞、浆细胞浸润、病变持续较久，约3～4月。

3. 硬化期　Aschoff小体中央变性坏死物质被吸收，渗出炎性细胞减少，结缔组织增生。

上述三期历时约4～6月。

关于Aschoff小体，既往一般认为是代表风湿活动的证据，目前认为仅有Aschoff细胞不一定代表病变活动，只有当小结内有水肿，炎细胞浸润及纤维素样变性存在才认为处于活动期。而对于慢性风湿性心瓣膜病外科手术标本中检出Aschoff小体意义还不十分明确，较多意见认为从心肌或瓣膜中发现Aschoff小体只能说明患者曾有风湿热，而不一定是临床风湿活动。国外报道手术标本检出Aschoff小体的阳性率为38.4%～62.5%，而国内阳性率为25.1%。

【临床特点与诊断】

Jones在1944年首次提出Jones标准，1955、

1965、1984、1992 年先后四次经美国心血管学会修订，说明实践中应用此标准仍存在一定问题。Jones 标准的意义在于能指导医师去判断风湿热存在的可能性，但不能代替临床诊断。如成人经链球菌感染后，若有典型的心脏炎及多关节炎诊断急性风湿热较可靠。若以一项主要表现加二项次要表现，常可过多诊断此病，如多关节炎、发热、血沉快也可见于其它许多疾病，应慎重鉴别。

表 12-7-1 1992 年美国心血管学会修订 Jones 标准

主要表现	次要表现	支持新近链球菌感染证据
心脏炎	临床	咽拭子链球菌培养阳性
多关节炎	关节痛	或快速链菌抗原试验阳性
舞蹈病	发热	增高或逐渐增高的链球菌抗体滴度
环形红斑	实验室	抗链球菌溶血素 O
皮下小结	血沉加快	抗去氧核糖核酸酶 B
	C 反应蛋白阳性	抗透明质酸酶
	ECG 上 P-R 间期延长	抗链球菌激酶

如有支持新近 A 族链球菌感染的证据之一，符合二条主要表现或一条主要表现加二条次要表现，提示急性风湿热高度可能性。

在执行此标准时，有三种情况不必过于严格要求符合以上条款。①舞蹈病。②隐匿发病或缓慢发展的心脏炎。③有风湿热或风湿性心瓣膜病史，当再感染 A 型链球菌时。

结合 Jones 标准，叙述风湿热临床特点如下：

（一）心脏炎

临床上，风湿性心脏炎几乎总是有瓣膜炎的杂音，单纯的心肌炎和/或心包炎而无提示瓣膜炎的心脏杂音时，诊断风湿性心脏炎应慎重。

1. 心包炎　为少量纤维素性渗出，可产生心前区疼痛、甚至剧痛，听诊有心包摩擦音，持续时间短暂。渗出液吸收后可造成心包粘连和增厚，但不发生缩窄，心电图表现为低电压及 ST-T 改变；超声心动图可提示心包积液，大量心包积液较少见，但有时可因积液渗出过快而导致心脏压塞。

2. 心肌炎　患者有心前区不适，疼痛，心悸。病变可局限或弥漫，轻微局限性心肌炎可无症状，而严重心肌炎可充血性心力衰竭而出现相应症状、体征。常见的心脏体征为：

（1）心动过速：心率 100～140/min，与体温增高不成比例，一般体温增高一度，心率增加 10 次左右，而此时往往增加 20～30 次。休息或睡眠时仍有心率加快，是心肌炎的早期体征。

（2）心音改变：第一心音低钝，可呈胎心音或钟摆音，有时可听到舒张期奔马律。

（3）心脏增大：心尖搏动弥漫，心尖部可出现 2 级收缩期、舒张期柔和杂音，主要由于相对二尖瓣关闭不全或二尖瓣狭窄所致，当心脏大小恢复正常时，杂音可消失。

（4）心律异常：有可能出现各种心律失常，如房性、室性心律失常及各级房室传导阻滞。

3. 心内膜炎　原无风湿性心脏病史者，出现新的二尖瓣返流的收缩期杂音（伴有或不伴有心尖部舒张期杂音）和/或心尖部主动脉瓣返流的舒张期杂音，或原有风心病史者出现新的杂音或原有杂音特征有明显改变者均要考虑急性风湿性心内膜炎。

（1）心尖部收缩期杂音：系一长而高音调的吹风样杂音，第一心音后开始可占据整个收缩期，强度可变，特别在早期时，杂音向腋下传导，随体位，呼吸而改变，示二尖瓣返流。

（2）心尖部舒张中期杂音：柔和、短促、低调（Carey Coombs 杂音）。

（3）心底部舒张期杂音：第二心音后立即出现高调，吹风样、递减型、坐位前倾深呼气后沿胸骨左缘最易听到，对主动脉瓣返流有较重要的诊断价值，但单纯主动脉瓣受累不伴有二尖瓣返流杂音在急性风湿性心脏炎不常见。

（二）多关节炎

是最常见的主要表现，其特点是有二个或二个以上关节受累，以大关节为主，特别是膝、踝、肘和腕关节，仅限于手、足小关节者少见，很少侵及椎、胸锁及颞颌关节。关节病变呈游走性，局部表现为红、肿、热、痛、触痛及功能障碍，不会导致关节畸形，水杨酸制剂治疗有效。

（三）舞蹈病（Sydenham 舞蹈症）

多见于儿童，表现为无目的地，躯干和/或肢体不自主运动，睡眠时可停止，常伴有肌无力和情绪不稳定。因常是风湿热的迟发症状，其它风湿热表现可有可无，是风湿性炎症侵犯中枢神经基底节所致。

（四）环形红斑

是皮肤渗出表现，见于 3%～5% 的患者，在躯干、四肢近端多见，但从不见于面部。红斑迅速向周围扩大而中心消退，红斑间可逐渐融合，无痛、痒，不变硬，压之褪色，历时达数日至数月。

（五）皮下小结

是皮肤的一种增生表现，较少见。结节多分布于肘、膝、腕关节伸侧、枕骨区、胸腰椎脊突，质硬，无压痛，黄豆大小，持续数日至数月。常在有心脏炎的患者中出现。

上述主要表现在成人以心脏炎和关节炎最常见。

（六）其它

1. 发热　患者可有不同程度发热，常伴多汗。

2. 关节痛　应注意同一病人当有关节炎作为Jones标准中主要条件时，关节痛不能再作为次要条件。

3. P-R间期延长　非特异性，不能仅以此作为心脏炎标准，它可能为房室传导阻滞所致，也有人认为系迷走神经兴奋所致，因用阿托品可使之消失。与最终发生慢性风心病无相关性。

4. 风湿性肺炎、风湿性浆膜炎　少数患者可出现上述表现，前者约10%，后者5%。

【实验室检查】

1. 血常规　血白细胞计数一般在（10～16）$\times 10^9$/L，可有轻度贫血，但并不在短期内产生进行性贫血。

2. 血沉加快　常达60～120mm/h，需动态观察，随病情轻重而增减，但当肝功能不良，心力衰竭时因纤维蛋白原制造功能下降，则不能如实反映病情。

3. C反应蛋白阳性　风湿活动时，血清中含有对C物质起反应的蛋白（C物质为A型链球菌一种多糖抗原）。

4. 抗链球菌溶血素O　>500U阳性

5. 抗链球菌激酶　>80U阳性

6. 抗透明质酸酶　>128U阳性

7. 抗去氧核糖核酸酶B（抗DNaseB）

上述四种抗体均为抗链球菌的外毒素及酶的抗体，单项或多项滴度增高，已作为1992年Jones标准先决条件之一。

8. 咽拭子培养　因抗生素普遍使用，常不易得到阳性结果，故在诊断时应考虑这一因素。

9. 其它

（1）蛋白电泳：白蛋白减少，α_2及γ球蛋白增高。

（2）总补体、补体C_3：活动期可下降。

（3）循环免疫复合物：一般认为其在血清中的含量与风湿活动时相一致，能反映病情程度，不受心力衰竭影响。

（4）抗M蛋白抗体阳性：M蛋白为链球菌细胞壁上的一种蛋白质。

（5）血清糖蛋白（粘蛋白）：一般认为血清糖蛋白增高对风湿热的诊断较血沉、C反应蛋白更敏感。

【鉴别诊断】

1. 类风湿关节炎　与急性风湿热易混淆，共同点有发热、关节痛、血沉加快等。鉴别点是：①关节表现不一，前者以小关节炎为主，如近端指间关节、掌指关节、腕关节受累，晚期可有畸形，X线检查可有骨质疏松、关节面破坏、关节间隙变窄等，而后者以大关节为主，且常呈游走性、关节不被破坏。②风湿热常侵犯心脏。③前者类风湿因子阳性而后者抗O等增高。④水杨酸制剂对风湿热疗效较好。

2. 感染性心内膜炎　与风湿热相似，可发热，有瓣膜损害，四肢酸痛。鉴别时应注意感染性心内膜炎特点：①原心脏病变；②进行性贫血；③皮肤、粘膜瘀点、瘀斑；④栓塞病灶；⑤脾大、杵状指、趾；⑥血培养阳性。

3. 链球菌感染后反应性关节炎　此病在链球菌感染后发生，有低热、关节酸痛、血沉、抗O轻度升高等，但无其它Jones标准的主要条件，水杨酸制剂疗效不如风湿热好，但可用青霉素及小量肾上腺皮质激素后很快恢复，且不会反复发作。

【病程和预后】

约70%的患者在2～3月内恢复。急性期有65%左右患者心脏受累，如不及时合理治疗，其中70%可发生瓣膜病。随着预防措施的加强，目前瓣膜病的发生率已大大下降，尤其在发达国家。影响风湿热预后的主要因素为年龄、链球菌感染程度及控制是否彻底和采取的预防措施、侵犯心脏的程度、复发次数等。初发年龄幼小、病变往往较重、复发亦多。侵犯心脏程度越重，复发次数越多，预后越差。

【治疗】

1. 卧床休息　原则上卧床至风湿活动控制，无心脏炎患者卧床休息2～3周，有心脏扩大者6周，发生心力衰竭者3月。

2. 饮食注意高热量，足量蛋白质及维生素A、C等。

3. 抗生素　不论咽拭子细菌培养阳性与否，青霉素80万U每日2～3次×10天，有严重心脏炎者，每日400万～600万U静脉滴注，青霉素过敏者可改用红霉素。

4. 水杨酸制剂 阿司匹林为首选。急性关节炎患者，3～5g/d，分3～4次饭后服用，症状控制后，将剂量减半服用，直到症状缓解，风湿活动控制，总疗程8～12周左右。胃部不适，不宜合用碳酸氢钠，以免减少阿司匹林吸收，增加肾脏排泄。必要时可加用氢氧化铝凝胶等。

5. 肾上腺皮质激素 为心脏炎患者首选药物，治疗宜早而足量，最好风湿热开始两周内用，每日强的松不超过60mg，二周后递减，直至10mg/d，维持1～2周，总疗程8～12周。停服前可加服阿司匹林。

【预防】

一级预防：防治上呼吸道感染，住房通风及防潮，加强体育活动，增强体质，世界卫生组织建议在链球菌感染后注射苄星青霉素60～120万U。

二级预防：要防止复发，儿童每3～4周注射苄星青霉素直至成人（18岁），成人则至少坚持上述措施5年。国外经此种预防措施后已基本控制瓣膜病发生。

（赵华月 何培根）

参考文献

1. Mary-Carmen Amigo, et al. Acute rheumatic fever. Rheumatic Disease Clinics of North America, 1993, 19(2):333
2. 余步云. 风湿热现状. 中华内科杂志, 1994, 33(1):4
3. Dajani A. S, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones Criteria updated 1992. Circulation, 1993, 8F:302
4. News from the American Heart Association: Jones criferia (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatio fever. circulation, 1984, 69:204
5. Chris Deighton B. haemolytic streptococci and reactive arthritis in adults. Ann Rheumatic Dis, 1993, 52:475
6. Gene H Sto Uerman. Rheumatic fever and other rheumatic disease of the heart. In: Eugene Braunwald. Heart disease. 4th ed. philadelphia: Saunders, 1992. 1721
7. Stierlell, et al. Das rheumatische Fieber. Herzkreisl, 1987, 19(1):43
8. 康甲颖. 风湿热研究近况. 心血管病学进展, 1995, 16(3):139

第八章 风湿性心脏瓣膜病

心脏瓣膜病是临床上常见的一组心脏病，尽管近年来风湿热的发病率有所下降，但在我国风湿性心瓣膜病仍是目前临床上最主要的心脏病之一。由于血流动力学或其他尚未阐明的原因，心脏各瓣膜受风湿侵犯的频度有较大的差别。根据我国早年的风湿性心脏病的尸检资料表明：二尖瓣受侵犯率为100%，其中单纯二尖瓣病变者占46.7%；主动脉瓣受侵犯率为48.5%；三尖瓣及肺动脉瓣分别为12.2%及6.5%。而根据美国Anderson 796例风湿性心脏病的病理分析，各瓣膜病变好发顺序如下：①二尖瓣；②二尖瓣加主动脉瓣；③主动脉瓣；④二尖瓣加主动脉瓣加三尖瓣；⑤四个瓣膜同时受侵犯。本章以介绍风湿性心瓣膜病为主。风湿性肺动脉瓣病变极少见，单独存在者几乎没有，故不作专门介绍。一些非风湿性瓣膜病如有关瓣膜脱垂，瓣膜退行性损害等将在鉴别诊断中提及。

第一节 二尖瓣狭窄

【原因及病理解剖】

后天性的二尖瓣狭窄绝大部分为风湿热的后遗症，但在临床上仅有50%左右的风湿性二尖瓣狭窄患者有明显的风湿热病史。一般在发生风湿热后2～10年内出现器质性二尖瓣狭窄。开始的损害为风湿病变，以后的改变则是由于最初的瓣膜变形引起血流动力学改变导致瓣膜损伤的非特异性过程。

正常的二尖瓣由一个前内方位的大瓣叶和一个后外方位的小瓣叶所构成。舒张期瓣膜开放时瓣口面积为4～6cm^2。

风湿性二尖瓣狭窄时瓣叶的交界区粘连、融合，瓣膜增厚、硬化甚至钙化，加上腱索的粘连缩短，限制了瓣膜的活动和开放，致使瓣口狭窄。根据病变的性质和程度一般分为四型：

1. 隔膜型 主要为交界区粘连，瓣膜本身尚未增厚或轻度增厚，瓣叶弹性及活动良好。

2. 隔膜增厚型 除交界区粘连外，瓣膜增厚，后瓣的活动受限，前瓣活动尚正常，腱索可有轻度粘连或钙化。

3. 隔膜漏斗型 交界区粘连融合，瓣膜明显增厚，后瓣已丧失活动能力，前瓣的活动也已受限，常伴有腱索粘连，使瓣口呈上大下小型。

4. 漏斗型 前后瓣叶均明显纤维化、钙化，活动明显受限，腱索和乳头肌粘连、挛缩、融合，瓣膜僵硬而呈漏斗状开口，大多伴有不同程度的关闭不全。

一般按瓣口开放面积大小分为，轻度（2.5～1.5cm^2）；中度（1.5～1.0cm^2）和重度（<1.0cm^2）狭窄。

【病理生理】

二尖瓣狭窄的病理生理改变可分为两期：

（一）慢性肺淤血期（肺静脉和肺毛细血管高压期）

当二尖瓣口狭窄至一定程度时，血液由左房进入左室受阻。左房压力首先增高，在左房与左室之间形成舒张期压力阶差，藉此推动血液流向左室，同时左房逐渐增大。左房压力升高，直接影响肺静脉和肺毛细血管压力升高，并使之扩张和淤血，即所谓阻性充血，轻、中度二尖瓣狭窄时，在休息时肺动脉压可接近正常；当患者激动、劳力负荷时，心率加快，舒张期缩短，减少了血液通过二尖瓣的时间，跨膜压差更为加大，左房及其后方的肺静脉及肺毛细血管压力更为增加。出于保护机制，此时肺动脉压可暂时升高。如果肺毛细血管压力急骤升高超过正常血浆渗透压（约3.99kPa）时，可发生肺水肿。在严重二尖瓣狭窄时，肺血管阻力持续显著上升，即使患者在休息时，肺动脉压也是升高的。单纯二尖瓣狭窄时，左心室舒张压是正常的。

由于肺静脉和支气管静脉之间存在着侧支循环，当肺静脉压力持续上升，支气管内膜下侧枝血管扩张，一旦有突发压力升高即可破裂而大出血。

（二）肺动脉高压期（右室增大或衰竭期）

严重的二尖瓣狭窄持续而严重的肺静脉高压常可导致肺动脉高压，开始为被动性增高，继之出于保护性反应为防止发生肺水肿，肺小动脉主动收缩，使肺毛细血管内压不致过于升高，但由此造成的肺血管阻力增加，使肺动脉压力上升。病程后期肺小动脉由功能性收缩演变为器质性狭窄和硬化，使肺动脉高压更为严重，持续不降，有时可达到接近体循环动脉压的水平，大大增加了右心负荷，严重肺动脉高压最后又导致三尖瓣和肺动脉瓣功能不

全，促进了右心衰竭的发生。

为此，从整个病理生理过程来看，中度早期二尖瓣狭窄时，循环障碍只发生在狭窄的二尖瓣口，而重度晚期二尖瓣狭窄，除二尖瓣口外，肺小动脉狭窄构成了第二重循环障碍，此时，肺动脉压必须上升至使血流能克服以上双重障碍的高度。因而肺总动脉逐渐增大，右心室壁发生肥厚，心脏扩大，終于达到右心衰的阶段。

二尖瓣狭窄所造成的左心房高压，加上心房肌的风湿性炎症，使左房壁心肌纤维化，肌束排列紊乱，致使激动的传导和不应期不能达到协调一致，这是产生房性早搏以致房扑，房颤的病理生理基础。发生心房纤颤时，可使心排血量下降20%左右。

【临床表现】

二尖瓣狭窄病人出现症状的时间因人而异，有些病人在风湿病变形成二尖瓣狭窄后2～3年即有明显症状；有些病人有明显的二尖瓣狭窄体征后多年内无任何症状。二尖瓣狭窄的临床表现取决于瓣膜口的大小及心功能状况。

（一）临床分期 临床经过大致分为三期：

1. 左房代偿期　多为轻度至中度狭窄，左房代偿性扩大及肥厚，收缩力增强，左房内平均压仅轻度增高。病人可无症状，但可有典型的心尖区舒张期隆隆样杂音和超声心动图改变。

2. 左房失代偿期　此期相当于病理生理的慢性肺淤血期。有时可出现急性左房衰竭肺水肿，大咯血也多见于此期。

3. 右心室受累期　此期为肺动脉高压期，右心负荷增加终至衰竭，此时肺淤血，左房衰竭的症状反可减轻。

（二）症状

1. 呼吸困难　当二尖瓣狭窄患者进入左房失代偿期可产生不同程度的呼吸困难，从劳力性呼吸困难发展至安静时也感呼吸困难，甚而必须端坐呼吸呈肺水肿表现。常因呼吸道感染、情绪激动、房颤等诱因使症状突然加重。

2. 咯血　慢性肺淤血期由于支气管粘膜下扩张的血管破裂而可有大咯血，呈鲜红色连续咯出，但出血至一定量后，循环压力下降而常常自行止血，极少发生出血性休克。而因气管内血液引流不畅而窒息致死者偶有所见。

因支气管内膜微血管或肺泡间毛细血管破裂而致的痰中带血或小咯血，称之为淤血性咯血也常发生于肺淤血期。

急性左房衰竭肺水肿时，可吐大量粉红色泡沫状痰。

晚期患者右心衰竭周围静脉淤血加上长期卧床，体静脉内容易形成血栓；或因持续房颤右房内也可形成血栓，两处的血栓如脱落均可引起肺梗塞而咯血，一般表现为稠胶样暗红色血痰。

3. 咳嗽　常与呼吸困难伴发，为肺淤血引起的刺激性咳嗽。早期多为干咳，后期易伴发支气管和肺部感染而有粘液或粘液脓性痰。

4. 心悸　多因心律失常特别是房颤引起。晚期心功能不全，代偿性心率加快也可有心悸症状。

5. 体循环淤血症状群　胃肠道淤血和功能紊乱、肝淤血、下肢浮肿、少尿等见于晚期右心衰竭的患者。

6. 其他症状　胸痛，见于重症肺动脉高压时，其机理不明。声音嘶哑，因肺动脉扩张和左房增大压迫左侧喉返神经所致，较少见。

（三）体征

除合并房颤及（或）右心衰竭者具有相应的体征外，二尖瓣狭窄本身的体征如下：

1. 望诊　严重的二尖瓣狭窄患者颊部潮红唇部紫绀呈典型的“二尖瓣面容”。极严重的患者全身均可见紫绀。局部望诊心前区搏动较强，左侧卧位时更明显。

2. 触诊　胸骨左缘可触及抬举性搏动，为右心增大表现。心尖区可触及舒张期震颤是二尖瓣狭窄最具特征性的体征。严重的肺动脉高压时，可在胸骨左缘第二肋间触及肺动脉瓣舒张期关闭震动感。

3. 叩诊　右心增大、左房增大及肺动脉扩张使心脏叩诊呈梨形扩大，即心腰部消失心左界向左移。

4. 听诊　心尖部第一心音亢进，这是由于粘连狭窄的二尖瓣在舒张期被心房进入心室的血流冲压至较低的位置，同时心室内的血量相对较少，故当心室收缩时，较大的冲击力使瓣膜由低位快速回弹至瓣环位置，产生拍击样第一心音。

心尖部舒张期低调的隆隆性杂音是诊断二尖瓣狭窄的主要依据。杂音在舒张中期出现，收缩期前加强，不传导，于左侧卧位及深吸气后加强。

二尖瓣的开瓣音是紧跟在第二心音之后的一个高调短促的响亮的心音。是主动脉瓣关闭后，二尖瓣开放前，左室内压力下降至左房压以下时，二尖瓣突然被推向左室腔内所引起的震动，一般在胸骨左缘3、4肋间听诊最清楚，当二尖瓣叶僵硬失去

弹性时，则不易听到开瓣音。

肺动脉瓣第二心音亢进也是二尖瓣狭窄时的常见体征，有时还可出现分裂。当肺动脉高压并有显著扩张时，在胸骨左缘3、4肋间于第二心音后可闻及舒张期吹风样杂音，为肺动脉瓣相对性关闭不全所致。称之为Graham Steell杂音，应注意与主动脉瓣关闭不全的杂音相鉴别。

有很少数二尖瓣狭窄的病人心尖部听不到舒张期杂音称之为哑型二尖瓣狭窄。多是由于狭窄十分严重，流经瓣口的血量甚少，或同时因右心室增大，心脏明显顺钟转位影响杂音向体表传导。但这类病人的肺动脉瓣第二心音仍亢进。

【实验室检查】

（一）X线检查

轻度二尖瓣狭窄X线所见心脏外形可基本正常。

中度及重度二尖瓣狭窄正位所见，心脏呈梨形扩大，即心腰消失，主动脉结缩小，心脏向左扩大。增大的左心房可使心影右下呈双重影；右前斜位吞钡时可见扩大的左心房将食道向后推压；右侧位时因右心增大胸骨后间隙变小，肺动脉干突出，左、右肺动脉分支增宽；二尖瓣叶钙化偶可见。

长期肺淤血者可于肺野中下部外侧见到纤细致密而不透光的水平线即Kerley B线；反复咯血的患者，可因含铁血黄素巨噬细胞集聚形成主要位于肺下部的弥散性小结。

（二）心电图检查

轻度二尖瓣狭窄时心电图可完全正常，中度以上狭窄可见P波增宽并有切迹呈双峰，称之为“二尖瓣型P波”；右心室肥厚时可见电轴右偏及右室增大的QRS波变化。

（三）超声心动图检查

超声心动图是诊断二尖瓣狭窄的最敏感的无创性方法。M型超声可见，二尖瓣活动曲线正常的双峰消失，呈“城墙样”改变，前后叶舒张期同向运动，是二尖瓣狭窄的典型改变，有特异性诊断价值。二维超声及Doppler技术的应用还可对狭窄的程度及瓣口大小以及左房、右室增大程度等作出定量判断，还可对瓣叶及瓣下结构的变形程度及有无关闭不全等提供重要的判断依据。

近年来经食管超声心动图的应用使在不同的切面上显示左心房、左心耳、二尖瓣等结构更为清晰，对判断左房内有无血栓有特殊价值。

（四）心导管检查

对于确定要进行介入性治疗（瓣膜球囊成形术或外科手术）的患者中，部分须进一步明确某些情况者可选择性地进行左或右心导管检查，通过对各部位的压力测定及造影检查可确定瓣膜狭窄程度，肺动脉高压的状况，瓣膜口、各房室以及伴随损害的解剖学变化等。

【主要并发症】

1. 心房纤颤是二尖瓣狭窄最常见和最重要的并发症。一般开始为房性早搏，继之有阵发性房性心动过速、阵发性房扑、房颤等反复发作，发作日趋频繁最终发展为持续性房颤，在国内的报告中，二尖瓣狭窄时房颤的发生率为40%～50%；据德国1960～1987年1432例风湿性二尖瓣狭窄患者的统计（王琳报告）房颤的发生率为61.6%。

2. 栓塞并发症也是二尖瓣狭窄伴持续性房颤患者常见的并发症之一。由于左房扩大又失去有效收缩，左心房内形成血栓的倾向极大，血栓一旦脱落即可造成体循环栓塞，最常见者为脑栓塞，其次为肾、脾和肢体动脉栓塞。临床上偶见无症状的轻度二尖瓣狭窄患者以栓塞作为首发症状者。晚期右心衰竭周围静脉淤血，加之长期卧床静脉内血栓脱落造成肺栓塞者也非罕见。

3. 肺部感染，二尖瓣狭窄时慢性肺淤血，支气管粘膜肿胀，上皮细胞功能减退防御能力下降；肺间质渗出物潴留，有利于细菌繁殖，为此，极易并发肺部感染。

4. 心力衰竭是二尖瓣狭窄病人死亡的主要原因。左房失代偿期急性左房衰竭导致肺水肿，如不及时治疗死亡率极高。晚期肺动脉高压累及右心，若不采取解除狭窄的积极措施则必然由代偿期逐渐步入失代偿而表现典型的右心衰竭。

【诊断及鉴别诊断】

根据临床表现，特别是心脏体征及超声心动图检查，二尖瓣狭窄的诊断常无困难，但在鉴别诊断方面特别是闻及心尖部舒张期杂音时应注意除外：

1. 主动脉瓣关闭不全时的Austin Flint杂音，这一杂音是由于舒张期时血液由主动脉返流至左室，加上左室压升高，影响二尖瓣开放形成相对狭窄，亦于舒张中期出现，但性质较柔和，收缩期前加强不明显。患者有明显的主动脉关闭不全体征，超声心动图检查可以确诊。

2. 三尖瓣狭窄时，舒张期隆隆性杂音也可因右室增大，心脏顺钟转位而在心尖部内侧听到。临床上无二尖瓣狭窄的单纯三尖瓣狭窄极少见，超声心动图判断最准确。

3. 左房粘液瘤可阻碍左房排空而引起血流动

力学改变，同样可出现舒张期杂音与二尖瓣狭窄极为相似，但左房粘液瘤常有证据提示为全身性疾病如发热、贫血、血沉加快、IgG增高等。听诊上的特点为没有开瓣音，杂音可明显随体位改变。超声心动图可确诊。

4. 老年期出现的二尖瓣下钙化，随人群平均寿命延长而有增多趋势，临床上以二尖瓣关闭不全为主要表现，但也有少数表现为二尖瓣狭窄者。病史、发病年龄有助于鉴别，但仍需超声心动图检查确立诊断。

【治疗】

（一）内科治疗

1. 对无症状的轻度二尖瓣狭窄患者不必限制日常活动。并鼓励病人适当锻炼以加强体质，但应避免重体力劳动，在病程中最为重要的是应用青霉素预防链球菌感染和预防发生感染性心内膜炎。

2. 有肺静脉淤血症状的患者，应限制钠盐摄入，适当应用利尿剂以改善症状。对于维持窦性心律者，洋地黄类制剂不能改善血流动力学；如有房颤则可用以减慢心室率以减轻症状。房颤病人用洋地黄制剂后心室率下降仍不理想者，可适当加用少量β阻滞剂（如阿替洛尔（atenolol）12.5～25mg每日1～2次）。

对大咯血的病人采用降低肺静脉压的措施，首选扩张静脉为主的扩管药如硝酸甘油静脉滴注，并辅以强效利尿剂。

对发生急性肺水肿者，应紧急处理，半卧位、给氧、注射吗啡或哌替啶，快速利尿，使用扩管剂，注射氨茶碱，必要时给以抗泡沫剂吸入。但应慎用洋地黄，因此时左心室前后负荷均不大，不须增加左心收缩力。而应用洋地黄制剂增加了右室收缩力反可使肺内淤血情况更为加重。如合并房颤心室率过快，则应用洋地黄减慢心率延长舒张期，有利于改善肺淤血。

3. 晚期右心衰竭治疗参考心力衰竭章。

4. 二尖瓣狭窄房颤不能自行转复又无手术适应证或无条件进行手术者，则可用药物复律或电复律。但如狭窄十分严重，左房巨大或房颤持续已超过1年者复律的成功率低，危险性大，且复发率高。对曾有栓塞病史或房颤不能纠复者应给以抗凝治疗。

（二）经皮穿刺球囊二尖瓣成形术（PBMV）

二尖瓣狭窄治疗的根本问题在于解除瓣口机械性狭窄，降低跨膜压差。上述内科药物治疗上能暂时改善症状，不能从根本上解决问题，不能阻止病情进展。

PBMV的成功应用为二尖瓣狭窄的治疗开创了一个新的纪元。继1984年Inoue首例成功后，1985年我国广州即有成功的报告，此后迅速在全国各大医院开展。由于国内二尖瓣狭窄的病例为数众多故迄今接受这一治疗者的数字已大大超过国外。这种治疗方法创伤性小，危险性低，病人恢复快；跨瓣压差可明显降低；瓣口面积平均增加50%～100%；心排血量约可增加20%；并发症明显低于二尖瓣分离术，目前已几乎取代了二尖瓣闭式分离手术。

PBMV的适应证，禁忌证及方法等参考导管介入治疗章节。

（三）外科手术

1. 闭式二尖瓣分离术　用手指或扩张器将狭窄部分扩大。国外于1929年即成功地开展了这一手术。我国自1954年起开展这项治疗，为大量病人改善症状，提高生活质量延长生命作出了巨大贡献，其缺点是带有盲目性，分离不彻底，可伴发二尖瓣关闭不全以及出血。目前这一手术已被PBMV或直视分离术所取代。

2. 直视二尖瓣分离术　在体外循环条件下，直视进行分离术，手术分离彻底，效果优于闭式手术，并可除去钙化沉积和心房内血栓。

3. 二尖瓣置换术　凡是不能进行PBMV及分离手术的瓣膜严重狭窄、钙化、纤维化、房内血栓形成以及合并其他瓣膜病变者，如心脏功能尚好可考虑人工瓣膜置换。

第二节　二尖瓣关闭不全

【病因及病理解剖】

尽管引起二尖瓣关闭不全的病因较多，非风湿性二尖瓣关闭不全（如粘液样退行性病变所致者）所占的比例有逐渐增长的趋势，但迄今为止在国内风湿性二尖瓣关闭不全仍占主要地位。风湿性二尖瓣关闭不全中约有50%合并二尖瓣狭窄。风湿病变主要侵犯瓣叶，使之缩小、变硬和变形；同时也波及腱索，使之断裂或缩短，严重时也可影响瓣环使之增厚变硬。以上这些改变均可使收缩期二尖瓣关闭时，瓣叶不能合拢。

【病理生理】

二尖瓣关闭不全时，于心室收缩期开始，主动脉瓣尚未开放前，一部分血液已先通过未闭拢的二尖瓣进入了压力很低的左房，待主动脉瓣开放后血

液同时流入主动脉和左房，为此进入主动脉的血量即有效搏出量相应减少。另一方面左房不仅接受肺静脉回流的血液，还要容纳由左室返流的血液，左房的容量及压力均增高，舒张期时由左房进入左室的血液量也相应增加，左室逐渐扩大，从实质上说二尖瓣关闭不全所引起的血流动力学障碍主要是左房、左室两心腔参与了无效来回交流，不存在机械性阻力增大的病理环节。由于左房对容量增加的顺应性较好，左室的代偿潜力也较大，为此慢性风湿性二尖瓣关闭不全的病程进展缓慢，很少出现肺水肿、咯血等严重事件，无症状的时期较长。病程晚期大多步入左心室功能失代偿期则由于左室舒张末期压力上升，相继导致典型的左心衰竭，晚期还可出现右心衰竭。

【临床表现】

（一）症状

轻度二尖瓣关闭不全可以终生没有症状、中、重度关闭不全者早期也可以不出现症状。后期出现的症状以有效心排血量减少所致的疲乏、虚弱、体重减轻等为主。晚期左室功能失代偿导致肺淤血，可引起程度不等的呼吸困难，但远不如二尖瓣狭窄时严重，很少有急性肺水肿发作。而长期肺淤血合并肺血管病变和显著肺动脉高压可继发右心衰竭的体循环淤血症状。

（二）体征

1.望诊 心尖搏动向左下移位

2.触诊 脉搏上升陡峭，细而短促为其特征；心尖搏动向左下移位，短暂有力呈抬举性。严重二尖瓣返流者，病程晚期巨大左房向前伸展，于心室收缩晚期相当于左房膨胀时，可在胸骨旁触及类似右心室搏动的震动。部分病人可在心尖区触及收缩期震颤。

3.叩诊 严重二尖瓣关闭不全时，心界向左向下明显增大，心腰消失。

4.听诊 第一心音减弱；第二心音在轻、中度关闭不全时无明显变化，有严重返流者，因左心排向主动脉内的血液减少，主动脉瓣提前关闭而可出现第二心音分裂。晚期病人可有肺动脉瓣第二心音亢进。

中度以上二尖瓣返流的病例，常可在心尖部闻及第三心音，其产生机制是因舒张期大量血液流入左室，瓣膜被血流冲击产生振动，并不代表左心衰竭。

风湿性二尖瓣关闭不全的收缩期杂音，常呈振幅一致的全收缩期杂音，从减弱的第一心音之后开始一直持续到掩盖第二心音。这是因为整个收缩期左房与左室之间的压力阶差始终存在。杂音为中频或高频。呈吹风样性质。通常为Ⅲ～Ⅳ级。但杂音的强度与二尖瓣关闭不全的严重程度不一定呈正比，因为左室的功能状态对杂音的强度有明显影响。同等程度的关闭不全时，左心室收缩力强则血流速度和血流量增高杂音也就响亮，反之，杂音偏轻。杂音通常向左腋下甚至向左肩胛区放射。

偶尔在第二心音之后有一短暂的舒张期低频杂音，没有收缩期前增强的成分。这是由于过量的血液从左房流入左室使二尖瓣呈现相对性狭窄所致。如同时合并器质性二尖瓣狭窄，则应有典型的舒张期隆隆样杂音。

【实验室检查】

（一）X线检查

轻度二尖瓣关闭不全时，X线所见心脏外形可无明显改变，中、重度二尖瓣关闭不全时，心脏明显向左下扩大，左房明显增大。巨大左房有时可构成心界右缘；吞钡透视时可见左房压迫推移食管，支气管分叉的位置可上移夹角增大。

单纯二尖瓣关闭不全的患者，二尖瓣瓣叶钙化很少见。

（二）心电图检查

轻度二尖瓣关闭不全时心电图可以正常，中、重度时可见左房增大表现P波增宽有切迹，约50%患者有左室肥大的心电图表现。有肺动脉高压时，可见右房增大及双心室肥大的心电图征象。

（三）超声心动图检查

由于没有特征性表现，超声心动图对二尖瓣关闭不全的诊断远不如对二尖瓣狭窄的诊断价值高。收缩期二尖瓣不能合拢在理论上可作为诊断关闭不全的依据，但其中技术性误差常有假阳性或假阴性结果。其他如左房后壁在收缩早期向后扩张形成的C凹以及左房、左室扩大等间接征象可为诊断提供帮助。对二尖瓣脱垂等的判定，可为鉴别诊断提供依据。

超声Doppler对于血液返流的判断十分敏感，对二尖瓣关闭不全有较高的诊断价值。借此还可计算返流量的大小。

（四）心导管检查

除了很少数二尖瓣关闭不全患者临床症状与体征不成比例需作左心造影精确测定返流量之外，绝大多数不必作导管检查，年龄较大伴有心绞痛的患者，考虑手术治疗前应作冠脉造影检查。

【主要并发症】

1. 感染性心内膜炎　二尖瓣关闭不全较之二尖瓣狭窄更容易并发感染性心内膜炎，应更加提高警惕。

2. 房颤　二尖瓣关闭不全并发房颤者较二尖瓣狭窄少，但晚期病人合并房颤者也可达到75%。单纯二尖瓣关闭不全发生栓塞并发症者十分少见。

【诊断和鉴别诊断】

风湿性二尖瓣关闭不全的诊断主要依靠心尖部典型的收缩期杂音和左房、室增大表现。发病年龄、风湿热病史有助于诊断，超声Doppler可确定二尖瓣返流，对除外瓣膜脱垂、乳头肌功能不全等有较重要的价值。

在心尖部听到收缩期杂音应与以下情况鉴别：

1. 功能性收缩期杂音　多见于青少年（或于发热、贫血血流量增多，流速加快时），杂音多在胸骨左缘3～4肋间或心尖区闻及，非全收缩期，1～2级，性质柔和的杂音，不传导。左房，左室不增大，长期随访观察大多数可消失。

2. 乳头肌功能不全　乳头肌由于缺血、坏死、纤维化，使其收缩功能障碍，附于其上并连接瓣叶的腱索也就不能行使其牵拉的功能，因此在收缩期，瓣膜不能紧闭而形成二尖瓣关闭不全。这种情况多为冠心病所致，支配乳头肌的冠脉分支狭窄或闭塞使乳头肌发生相应病变。由于病变的性质、程度不一，产生的后果也不尽相同，如乳头肌坏死断裂，则相应的瓣叶在收缩期可脱垂到心房；如果仅仅是缺血而致收缩功能减退，则瓣叶仅略高出于闭合水平；如果乳头肌纤维化挛缩则可使瓣叶低于闭合水平。

如上所述乳头肌功能不全产生的病理状况不一，为此临床上所听到的杂音也呈多样化，多为收缩中、晚期杂音，强度大多不超过Ⅲ级。由于二尖瓣后叶乳头肌功能不全较常见，故杂音多向胸骨左、下缘传导。心绞痛发作时杂音增强，心绞痛缓解后杂音减弱，常提示为乳头肌缺血所致。

3. 二尖瓣脱垂综合征　本综合征指二尖瓣原发的病变引起的二尖瓣在收缩期向左房膨出，伴有或不伴有二尖瓣返流，文献上名称较多，目前多称Barlow综合征。其病理解剖主要为二尖瓣组织粘液样变性，伴有瓣叶过长或松弛，可累及一叶或同时累及两叶。临床上以单独后叶脱垂者最为常见，当脱垂而伴有二尖瓣返流时应与风湿性二尖瓣关闭不全相鉴别。

二尖瓣脱垂典型者常可听到一特殊的喀喇音，其产生机制为过长的腱索在收缩期突然绷紧而产生的振动，多出现在收缩中期。伴有返流者，则在喀喇音之后出现收缩晚期杂音。超声心动图在明确二尖瓣脱垂的诊断方面具有重要价值。

【治疗】

（一）内科治疗

对无症状的二尖瓣关闭不全者，一般以随访观察为主，适当限制体力活动，预防感染性心内膜炎。有心功能不全者，洋地黄类制剂效果较好，可改善心室收缩期的泵血功能，利尿剂和降低心脏前、后负荷的扩管药物可改善病人的症状，提高患者的生活质量。

（二）手术治疗

对于二尖瓣关闭不全手术治疗有瓣膜修补和人工瓣膜置换术。但对风湿性二尖瓣关闭不全者因瓣叶病变严重多只能选择后者。由于换瓣手术的有关并发症，致残率、死亡率较高，在最有经验的医疗中心换瓣的手术死亡率目前仍有3%～10%，加上二尖瓣关闭不全病程进展缓慢，因此选择手术适应证是一个很重要的问题，至今尚无统一标准，一般认为严重二尖瓣返流，心功能Ⅲ级～Ⅳ级，内科治疗效果不佳者，则应行换瓣手术。

第三节　主动脉瓣狭窄

【病因及病理解剖】

就单纯的主动脉瓣狭窄而言，以风湿作为病因者极少见，风湿性主动脉瓣狭窄常伴有主动脉瓣关闭不全且总是伴有二尖瓣病变。先天性和特发性钙化所致的单纯主动脉瓣狭窄较为多见。

正常主动脉瓣口面积为2.6～3.5cm²。当风湿性病变使瓣叶交界处粘连融合即形成狭窄。长期的主动脉瓣狭窄常有明显的左心室向心性肥厚。

【病理生理】

正常情况下收缩期主动脉与左室之间几乎不存在压力阶差（<0.66kPa），一般按压力阶差的大小将狭窄进行分度，压力阶差0.66～2.65kPa为轻度；2.66～6.65kPa为中度；>6.65kPa者为重度；严重狭窄者压力阶差可达13kPa或以上。主动脉瓣狭窄使左心室排血受阻，为维持正常的心排血量左心室发生肥大以作为代偿机制。心肌肥厚除使心排血量增加以外，也使单位体积心肌的收缩期张力下降达到接近正常的水平。这一良性代偿机制可使中度甚至重度主动脉瓣狭窄患者多年不出现心排血量减少，但在劳力负荷时不能象正常人那样增加。严重狭窄晚期患者逐步进入左心功能失代偿期，此

时，心排血量、心搏量和主动脉与左心室内压力阶差均有下降，但左室舒张末压升高导致左房压、肺静脉压相继升高出现左心衰竭表现，随后继肺动脉压升高，右心负荷加重而导致右心功能不全。

重度主动脉瓣狭窄时冠状动脉的血液供应受到一定的影响。由于主动脉内平均压降低使冠脉灌注压降低之外，经过狭窄的主动脉瓣口的急速的血流，在收缩期可对冠脉开口起到倒吸作用。此外，肥厚的室壁收缩对冠状血管施加的压力有时超过冠脉的灌注压直接影响冠脉血流。冠脉供血减少与肥厚心肌需氧增加的供求矛盾，在运动或情绪激动时尤为突出，可引起心绞痛甚至心肌坏死。

【临床表现】

（一）症状

轻度主动脉瓣狭窄多无症状，重者可有：

1. 眩晕或晕厥甚至猝死　左心排血量下降，造成脑供血不足是这一组症状的直接原因，其发生的机制主要有二，其一，一过性心律失常如阵发性房颤等使左房丧失其正常的收缩功能致使左室充盈压降低心搏量立即下降。其二，劳力负荷时周围动脉扩张而由于主动脉瓣狭窄的存在心排血量不能相应增加而出现低血压，脑供血不足。急性心肌供血不足而致室颤被认为是常见的猝死的原因。

2. 心绞痛　即使不存在冠状动脉粥样硬化，主动脉瓣狭窄所造成的病理生理改变导致冠状动脉灌注不足，加上肥厚心肌的耗氧需求增加，造成心肌缺氧，引起心绞痛。

3. 心力衰竭　部分病人心脏收缩功能尚属正常时由于过度肥厚的心肌顺应性下降，舒张期室壁张力增高以致左室充盈压升高，这种压力升高可传递至左房、肺毛细血管同样可引起呼吸困难甚至急性肺水肿。左心收缩功能衰竭是本病晚期表现，一旦发生平均寿命仅2～3年。

（二）体征

1. 望诊　因左室肥厚，排血缓慢心尖搏动呈缓慢的明显搏动。搏动位置可略向左下移位。

2. 触诊　主动脉狭窄时的脉搏具有特征性变化。脉波上升缓慢，波峰延迟并持续成平台，由于收缩压及脉压均较正常为低故脉搏细小。

心脏触诊在心底部主动脉瓣区常可触及到收缩期震颤，有时震颤可传导至胸骨上窝和颈动脉。心尖搏动向左下移位，搏动有力。

3. 叩诊　心界可向左下扩大。

4. 听诊　主动脉瓣区第二心音减弱甚至消失，由于左室射血期延长，主动脉瓣延迟关闭偶可出现第二心音逆分裂。典型的杂音为胸骨右缘第二肋间响亮粗糙的收缩期高调杂音于收缩中期加强，杂音向颈部放射，但在心尖部也可极为响亮。杂音的响亮程度除与狭窄程度有关外，尚与心室收缩强度有关。当发生心力衰竭时，此杂音可明显减轻甚至消失，而表现出肺水肿和低心搏量。

【实验室检查】

（一）X线检查

轻度狭窄或中、重度狭窄早期，X线所见心脏外形可正常，透视下可见缓慢的收缩期搏动，升主动脉可见狭窄后扩张。重度狭窄晚期病人可见左心向左向下扩大。

（二）心电图检查

重度狭窄的患者大多数有左室肥厚劳损的心电图表现。

（三）超声心动图检查

主动脉瓣回声增强，开放幅度减小，左室后壁及室间隔肥厚。超声Doppler检测可对主动脉与左心室压力阶差进行估算。

（四）心导管检查

对疑有严重主动脉瓣狭窄的患者，特别是在作出手术治疗的决定之前应作导管检查，以确定狭窄程度，（测定主动脉与左室之间的压力阶差）评定左室功能状态，并作冠脉造影了解冠脉有无病变。

【诊断和鉴别诊断】

主动脉瓣狭窄根据主动脉瓣区的收缩期杂音及震颤，辅以其他的体征及实验室检查诊断并无困难。但诊断风湿性主动脉瓣狭窄在鉴别诊断方面要考虑：

1. 特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄（IHSS）或称肥厚性梗阻性心肌病（HOCM）。

因本病的病理生理基础为左室流出道狭窄，左心室排血受阻，有不少重要症状、体征与主动脉瓣狭窄相同或相似如头晕、晕厥、猝死、心绞痛、心前区收缩期杂音、左室肥厚等。为此，应注意鉴别，鉴别要点如下：

（1）心前区收缩期杂音限于胸骨左缘3，4肋间，不向颈部传导，很少伴有震颤。

（2）主动脉瓣第二心音常不减弱。

（3）流出道狭窄由肥厚的心肌构成，故狭窄前后的压力阶差是动力性的（主动脉瓣狭窄是固定性的），因此变动很大甚至随每次心搏改变。凡是增加心肌收缩力的方法或药物，如运动、应用异丙肾上腺素均可使杂音增强；反之使用升高动脉压的方法或药物如蹲踞、使用新福林均可使杂音减弱。

(4) 心电图上可见异常Q波（假性梗塞图形）

(5) 超声心动图对IHSS有特异性诊断价值。主要是室间隔与左室后壁的非对称性肥厚（ASH）及二尖瓣收缩期的前向运动（SAM）。

2. 特发性钙化性主动脉瓣狭窄（idiopathic calcific aortic stenosis） 此病的病理过程是一种退行性"磨损"现象，纤维化和钙质沉着，主动脉瓣僵硬和活动受限，临床上出现许多特征性的主动脉瓣狭窄的症状体征。由于人群寿命的延长，本病的发生率也逐渐增加。在瓣膜病中所占的比例随着风湿性瓣膜病的减少有明显增高。本病与风湿性主动脉瓣狭窄的鉴别，以下几点较为重要：

(1) 发病年龄一般在60岁以后；

(2) 不伴有主动脉瓣关闭不全，不伴有其他瓣膜病变；

(3) X线及超声心动图上主动脉瓣区有明显的多发性钙化灶。

3. 先天性主动脉瓣狭窄 此病虽属先天性异常，但也多在成年以后出现症状，也应注意鉴别，本病大多伴有主动脉瓣二叶畸形，超声心动图可确立诊断。

【治疗】

（一）内科治疗

无症状者无需药物治疗，应劝告患者避免剧烈的体力活动及过度的精神紧张，以防诱发昏厥或严重心律失常甚至猝死。每6～12月复查超声心动图了解病情进展情况，要特别注意预防感染性心内膜炎。

如有心绞痛在治疗时应特别注意，一般的以降低心脏前、后负荷的扩管药由于主动脉瓣狭窄周围血管扩张过猛而心排血量不能相应增加，可导致低血压，应谨慎应用，小量开始，用药之初应注意观察血压反应。

对于无心力衰竭的患者不必使用洋地黄作为预防治疗，仅在有心室扩大射血分数下降及肺淤血等确有收缩功能不全的患者可用洋地黄治疗。

（二）外科治疗

对主动脉瓣狭窄的外科治疗虽有不同的选择方法，但对风湿性主动脉瓣狭窄往往因瓣叶损毁较严重，仅能选择人工瓣膜置换。

对选择手术的时机目前也尚无统一的意见。一般主张在尚未出现心力衰竭前手术以降低手术死亡率，当主动脉与左室间压力阶差达到6.55kPa（50mmHg）时即应考虑手术。

对于钙化不明显的主动脉瓣狭窄可试用球囊导管成形术。但因手术的并发症较多，术后复发率甚高，临床上已较少应用。

第四节 主动脉瓣关闭不全

【病因及病理解剖】

约2/3的主动脉瓣关闭不全的病因是风湿病变，主动脉瓣瓣叶增厚、缩短、变形而使之在舒张期不能完全合拢或合并有狭窄，经常与二尖瓣病变同时存在。单纯主动脉瓣关闭不全者极少是因风湿所致。

【病理生理】

舒张期时左心室除接受正常由左房排入的血液外，还要接受由主动脉返流的血液。严重的主动脉瓣关闭不全返流的量几乎与有效前向搏出量相等，即左心室收缩期泵出至主动脉的血流有一半于舒张期返流入左室。主动脉舒张期压力下降。左室舒张末期容量增加。心腔代偿性扩大。根据Starling定律，左室的收缩力相应增加，因而能将左心室内增加了的血容量搏出到主动脉，即使有严重的主动脉瓣返流，处于代偿期的患者仍可维持正常的有效前向搏出量和射血分数，而有左室舒张末期压力和容量增加。当左心室功能恶化时，舒张末期容量增加射血分数和前向搏出量下降。慢性主动脉瓣关闭不全除左心扩大外也常伴有明显左心肥厚，病程晚期可出现明显的左心衰竭并继发右心衰竭的表现。

在严重主动脉瓣返流时，左室舒张末期压力可能很高，偶可超过左房压，此逆向压力阶差使二尖瓣提前关闭或可引起舒张期二尖瓣返流。

左心扩大和增厚以及收缩期张力增高使心肌需氧量增加，而主要依赖舒张压的冠脉灌注压，因舒张压减低而随之降低，使冠脉灌注量减少，因而常可引起心肌缺血。

【临床表现】

（一）症状

据统计从急性风湿热首次发作到主动脉瓣关闭不全出现明显的血流动力学改变平均约7年，此后约10～20年无症状。在此期间瓣膜病变常有加重，加之心脏的代偿达到极限最终乃出现心功能衰竭的症状。

1. 心悸及头部搏动感 此为脉压增大所致。

2. 呼吸困难 为心脏储备功能降低的第一个症状，可从劳力性呼吸困难直至端坐呼吸等不同程度的呼吸困难。

3. 心绞痛 由于冠脉灌注不足及心肌肥厚引

起心肌缺血心绞痛，休息和劳力时均可发生，夜间常更为严重，发作持续时间长，硝酸类制剂治疗效果不佳。

4. 全心衰竭　继呼吸困难加重左心功能衰竭之后，由于肺动脉高压右心负荷增加终至功能衰竭，晚期病人常表现为全心衰竭。

（二）体征

主动脉瓣关闭不全具有的体征中，以周围血管征最具特征性

1. 脉压增宽　收缩压升高而舒张压下降致使脉压增宽，但收缩压，舒张压及脉压的数值并不一定与病情的严重程度成比例。严重关闭不全时血压甚至可接近正常如18.5～19/7.5～8kPa，此因病情发展至一定程度，左心室收缩力下降。左室舒张末压明显上升，而主动脉舒张压不能下降至低于左室舒张末压，故实际上动脉舒张压反而上升。

2. 与脉压增宽有关的体征　随着每一次心搏有规则的点头运动；水冲脉；毛细血管搏动（加压于指甲尖端时，甲床下出现与脉搏一致的潮红与苍白交替）；大动脉处的"枪击"音及Duroziez来回杂音等均属之。

心脏体征如下：

1. 望诊　心尖搏动明显向左下移位，与主动脉瓣狭窄不同，心尖搏动呈快速膨胀后回缩现象。

2. 触诊　心尖搏动如望诊中所述，向左下移位并有快速冲击感。

3. 叩诊　呈左室增大表现。

4. 听诊　主动脉第二心音减弱至消失，有时可听到第三心音及（或）第四心音。此外，常可听到一收缩期喷射音，此系心脏每搏量明显增加，使主动脉突然扩张所产生。

典型的杂音是高音调、吹风性、递减型舒张期杂音，一般在主动脉瓣第二听诊区最为清晰，并向心尖方向传导。

Austin Flint杂音是一较轻的低调、隆隆性舒张中、晚期杂音，在心尖部最响，此杂音的产生机制过去一向认为系因从主动脉回流的血液使二尖瓣前叶移位致使二尖瓣开放受阻；目前认为系因舒张时从主动脉回流的血液使左室内舒张期压力上升，影响二尖瓣的开放形成相对性狭窄。本杂音除响度较轻外，不伴有第一心音亢进，不伴有开瓣音，代偿期不伴有肺动脉瓣第二心音亢进等可与器质性二尖瓣狭窄鉴别。

【实验室检查】

（一）X线检查

根据病情轻重及病程长短不一，表现不同程度的左室增大。

（二）心电图检查

重度的主动脉瓣关闭不全，常有明显的左室肥大劳损征象。

（三）超声心动图检查

可见到主动脉瓣增厚和瓣叶不能闭合，超声Doppler不仅对主动脉瓣返流诊断的敏感性很高，且能估测其返流量大小。

舒张期二尖瓣前叶受主动脉返流血液冲击产生快频率的扑动是一特征性表现。

左室扩大，左室后壁活动增强属非特异性表现。

（四）导管检查

仅在决定施行手术治疗前进行，以准确评估返流程度，左室功能状态，以及冠脉的情况。

【诊断及鉴别诊断】

依靠典型体征对主动脉瓣关闭不全的诊断应无困难，但对风湿性主动脉瓣关闭不全应主要与以下两病鉴别。

（一）梅毒性主动脉瓣关闭不全

梅毒性主动脉炎主要侵犯主动脉根部，引起主动脉根部扩张以及主动脉瓣关闭不全。瓣叶不受侵犯，不合并主动脉瓣狭窄、更不会合并二尖瓣病变，这些均有助于与风湿性者鉴别，此外性病史、X线及超声所示主动脉根部扩张以及有关梅毒的血清学检查可为鉴别诊断提供依据。

（二）Marfan综合征

常可伴有主动脉根部的病理性扩张而造成主动脉瓣关闭不全。同样不侵犯二尖瓣也不造成主动脉瓣狭窄，常有Marfan综合征的其他特征可资鉴别。

【治疗】

（一）内科治疗

无症状者随访观察，避免重劳动、预防感染性心内膜炎。

当出现轻微症状或左心室增大趋势较明显时，可选用减轻后负荷的药物如血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI），症状较明显时可适当加用强心剂、利尿剂及降低前负荷的药物。ACEI类药物常作首选，它不仅降低周围血管阻力，减少血液返流量，降低左室舒张末压，并有利于加强心肌收缩。

对于心绞痛，药物治疗效果不佳，但仍以钙拮抗剂和硝酸类制剂为主，β阻滞剂应慎用，因心率缓慢可加重主动脉瓣的返流，反使心绞痛不易控制。

（二）手术治疗

主动脉瓣关闭不全手术的时机应慎重选择，手术最佳时机是已发生了左心功能不全但尚未出现严重症状时，因手术不能使左心室功能恢复正常。但临床上未发生左心功能不全时又大多没有症状。因此必须长期坚持随访，每半年左右进行一次超声心动图、心电图等检查以掌握病情进展情况。手术只能选择人工心脏瓣膜置换术。

第五节　三尖瓣狭窄

【病因及病理解剖】

临床上三尖瓣狭窄十分少见，单纯性三尖瓣狭窄更为罕见，病因通常是风湿性病变，病理解剖与二尖瓣狭窄类似。

【病理生理】

三尖瓣狭窄时舒张期于右心房与右心室之间存在一压力阶差，此压力阶差明显受呼吸的影响。吸气时由于回心血量增加跨膜血流增加，压力阶差增大。一般当舒张期平均压力阶差达到或超过0.533kPa（4mmHg）时即足以引起体静脉淤血及水肿。右房压可能极度升高甚至接近右心室收缩压的水平。静息时心输出量很低，运动时也不能升高。

【临床表现】

单纯三尖瓣狭窄临床上极为少见。常与二尖瓣及（或）主动脉瓣病变同时存在。

三尖瓣狭窄晚期所表现的右心衰竭与二尖瓣狭窄晚期者相同。

三尖瓣狭窄时舒张期隆隆性杂音性质与二尖瓣狭窄时相似。于胸骨左缘下方和剑突处最易听到。杂音于吸气时增强，呼气时减弱。

【实验室检查】

X线检查可见右心房明显增大，右心缘下部向右移位，但肺总动脉不扩张。肺野清晰；心电图可见P波高尖V_1P波直立；超声心动图上可见三尖瓣增厚，超声Doppler可估计三尖瓣跨瓣压力阶差。

【诊断及鉴别诊断】

因三尖瓣狭窄常与二尖瓣病变同时存在，因此极易漏诊，当有典型的右心衰竭表现，但无肺动脉高压及右心室增大时应考虑三尖瓣狭窄的存在。

当在心尖部听到舒张期隆隆性杂音，将听诊器移行至剑突下再度听到较清晰的同一性质的杂音时应考虑二尖瓣狭窄合并有三尖瓣狭窄。

【治疗】

内科治疗以限制钠盐，适当利尿为主。腹水较多时可穿刺放液以减轻痛苦。有指征的病人可作直视下分离术（单纯狭窄，瓣口面积小于2cm^2；舒张期跨瓣压差大于0.667kPa时）。如同时合并三尖瓣关闭不全可采用人工瓣膜置换术，因此处易形成血栓，以生物瓣为佳。

第六节　三尖瓣关闭不全

【病因及病理解剖】

风湿病变引起器质性三尖瓣关闭不全者临床上偶见，且常与三尖瓣狭窄同时存在，其病理解剖与风湿性二尖瓣病变相同。

【病理生理】

从理论上讲单纯的三尖瓣关闭不全时，收缩期右室的血除进入肺动脉外，部分返流至右心房，右心房容量及压力负荷增加，继之必然出现右心室容量扩大，由于右心的储备代偿能力较差，故较早出现体静脉淤血及水肿等右心衰竭表现。

【临床表现】

与三尖瓣狭窄相似，以体静脉淤血和心输出量减少为主，无肺动脉高压；颈静脉的扩张性搏动与肝脏的收缩期搏动是具有特征性的心外体征；胸骨左缘明显的右心室搏动和沿胸骨左缘下部的全收缩期杂音为其主要的心脏体征，杂音在吸气时增强，呼气时减弱。

【实验室检查】

X线检查可见右房及右室均增大；心电图以右室增大的表现为主；超声心动图除见右房、室增大外，超声Doppler可显示三尖瓣返流并估测返流量大小。

【诊断及鉴别诊断】

临床上功能性三尖瓣关闭不全远远多于器质性三尖瓣关闭不全。任何原因所致的右心增大均可并发功能性三尖瓣关闭不全。常见于风湿性二尖瓣疾患，先天性心脏病伴严重肺动脉高压所引起的晚期心力衰竭及心肌病、肺心病等。

单纯的三尖瓣关闭不全其收缩期杂音性质与二尖瓣关闭不全相似，但部位在剑突附近或偏左，深吸气时杂音增强。不伴有肺动脉高压，以及有扩张性颈静脉搏动和收缩期肝脏搏动等可资鉴别。

【治疗】

对症性治疗同三尖瓣狭窄时，对风湿病变所致的严重三尖瓣关闭不全，不合并肺动脉高压人工瓣

膜置换术效果较好，以生物瓣为优。

第七节 联合瓣膜疾病

慢性风湿性心瓣膜病是急性风湿热时心内膜病变的后遗症。风湿性病变侵犯多个瓣膜的机遇甚多，遗留一个以上慢性瓣膜病变，即联合瓣膜病也较常见。不同瓣膜病变的组合可产生各种不同的血流动力学效应。其综合的临床表现常可导致误判或漏诊，尽管有时不同瓣膜损害的血流动力学的正、负效应可抵消一部分，但总的来说多个瓣膜病变的预后比单个瓣膜病变的预后更差。现将几种常见的组合分述如下：

一、二尖瓣狭窄合并主动脉瓣关闭不全

这种组合是临床上最为常见的，约有10%的二尖瓣狭窄的患者合并有严重的主动脉瓣关闭不全。患者可同时具有脉压增大及相应的周围血管征和二尖瓣狭窄及主动脉瓣返流的心脏体征、X线和超声征象，严重的二尖瓣狭窄可掩盖或减轻主动脉瓣返流的周围血管征，因为左房血液进入左室受限，左室充盈不足，左室心搏量低于正常，故从主动脉返流的血量也相应减少。同时也可延缓左室发生明显扩大肥厚，临床上往往低估主动脉瓣关闭不全的程度。另一方面明显的主动脉瓣关闭不全，其舒张期杂音传向心尖可掩盖原本较轻的二尖瓣狭窄的舒张期杂音，而漏诊二尖瓣狭窄。相反地，伴发于主动脉瓣关闭不全的Austin-Flint杂音，容易误判为合并器质性二尖瓣狭窄。

二、二尖瓣狭窄合并主动脉瓣狭窄

这种组合临床上也比较常见，二尖瓣狭窄时左心室得不到足够的充盈，心搏量必然比单纯主动脉瓣狭窄时更低，而左心室与主动脉之间的压力阶差也相对较低，这均可延缓左室肥厚的进程，减少心绞痛的发生率。但与二尖瓣狭窄有关的肺淤血、咯血、心房颤动的发生率却较高。

对于准备作二尖瓣狭窄介入性或外科手术治疗的病人。手术前查清主动脉瓣病变的情况十分重要，因为无论是伴有主动脉瓣关闭不全或狭窄，如单独解除了二尖瓣狭窄病变，术后可使未经纠正的主动脉病变的血流动力学障碍更加明显，使左室负荷突然增加，甚至可引起急性肺水肿。

三、二尖瓣关闭不全合并主动脉瓣关闭不全

这种组合相对少见，通常以主动脉瓣返流的表现为主，由于两个瓣膜的返流均加重左心室的舒张期负荷，后果常较严重。有时经主动脉瓣返流至左室的血再经关闭不全的二尖瓣返流至左房甚至进入肺静脉。极易造成肺水肿。

四、二尖瓣关闭不全合并主动脉瓣狭窄

这种组合少见，但是一种危险情况。主动脉瓣狭窄使左心的血液流出受阻，从而加重二尖瓣返流，同时二尖瓣返流又可降低主动脉瓣狭窄时藉以维持左室搏出量所必需的心室前负荷。综合的结果是心排血量下降，左房和肺静脉压明显增高。

严重的联合瓣膜病患者常需手术治疗，主要是作瓣膜置换术，多个瓣膜置换的手术死亡率比单个瓣膜置换死亡率高，术后5年生存率比单个瓣膜置换者低。

（赵华月　马业新）

参考文献

1. 董承琅. 实用心脏病学. 第三版. 上海：上海科技出版社，1994
2. 戴自英主编. 实用内科学. 第九版. 北京：人民卫生出版社，1993
3. 赵华月主译. 哈里逊内科学（第十二版）. 北京：人民卫生出版社，1994
4. 陈灏 主编. 现代心脏病治疗指南. 北京：科学出版社，1993
5. 胡道奇，于秀章 主编. 心脏听诊与心音图. 北京：人民卫生出版社，1981
6. Anderson W A D. Pathology. 9th ed. st Louis: Mosby, 1990
7. Braunwald Eugene. Heart Disease. 4th ed. Philadephia: Saunders, 1992
8. Hurst J W, et al. The Heart. 8th ed. New York: Mc-Graw-Hill, 1994
9. Rieker G. Klinische Kardiologie. Zweite Auflage. Berlin: Springer Verlag, 1982
10. Stierle U, et al. Valvuläre Herzerkrankung. Herz/Kreisl, 1987, 19:456, 546, 585
11. Stollberger C, et al. Die Aortenklappenstenose in Alter: Diagnostik und Prognose. Herz/Kreisl, 1989, 21:107
12. Stierle U, et al. Valvuläre Herzerkrankung——Aorteninsuffizienz. Herz/Kreisl, 1988, 20:118

13. Stierle U, et al. Valvuläre Herzerkrankung——Multivalvuläre Herzerkrankung. Herz/Kreisl, 1988, 20:518

14. Wang lin. Verlaufstudie bei Patienten mit Rheumatischen Mitralklappenfehlern. Klin Wochenschrift, 1989, 67 (suppl):69

第九章 高血压病及继发性高血压

【引言】

高血压是一种以动脉压升高为主要特征，可并发心脏、血管、脑与肾脏等靶器官损害以及代谢改变的全身性疾病。

高血压按其病因分为原发性与继发性两大类。约 90% 的患者还不能找到肯定的病因，称为原发性高血压。人群中血压水平呈连续分布，正常血压与高血压之间无明显分界线，因此，高血压的诊断标准是人为选定的。根据 1978 年世界卫生组织（WHO）高血压专家委员会确定的标准，正常血压：收缩压≤18.7kPa（140mmHg），舒张压≤12.0kPa（90mmHg）（图 12-9-1）；临界高血压：收缩压 18.9～21.2kPa（141～159mmHg）或（和）舒张压 12.1～12.5kPa（91～94mmHg）；高血压：收缩压≥21.3kPa（160mmHg）或（和）舒张压≥12.7kPa(95mmHg)。上述血压读数是指多次(2～3次以上)测量的平均值。由于血压水平与各种心、脑、肾并发症的发生率和死亡率存在强力的、独立的、恒定的、可预测的、可分级的因果关系，血压升高程度的分类要比单纯诊断高血压更为重要，1993 年 WHO 与国际高血压学会(ISH)发表的一份轻型高血压治疗指南备忘录中，提出了新的血压水平分类标准(表 12-9-1)。在这个新标准中，同时强调了收缩压与舒张压对并发症发生的危险性。

【流行病学】

（一）患病率与流行病学特征

高血压是我国患病率最高的慢性疾病。1958 年以来，我国各地在不同时期多次开展了大规模人群血压普查。根据 1979～1980 年在全国 29 个省、市、自治区 15 岁以上城乡人口血压抽样普查的资料，采用 WHO 统一诊断标准，确诊高血压患病率为 4.85%，临界高血压患病率为 2.88%，总患病率 7.73%。时隔 12 年，1991 年全国部分省、市血压抽样普查，总患病率已达 11.88%，据估计全国约有 9000 万高血压患者，每年新发病人 300 万。我国地域广阔，民族众多，地理环境、气候、社会

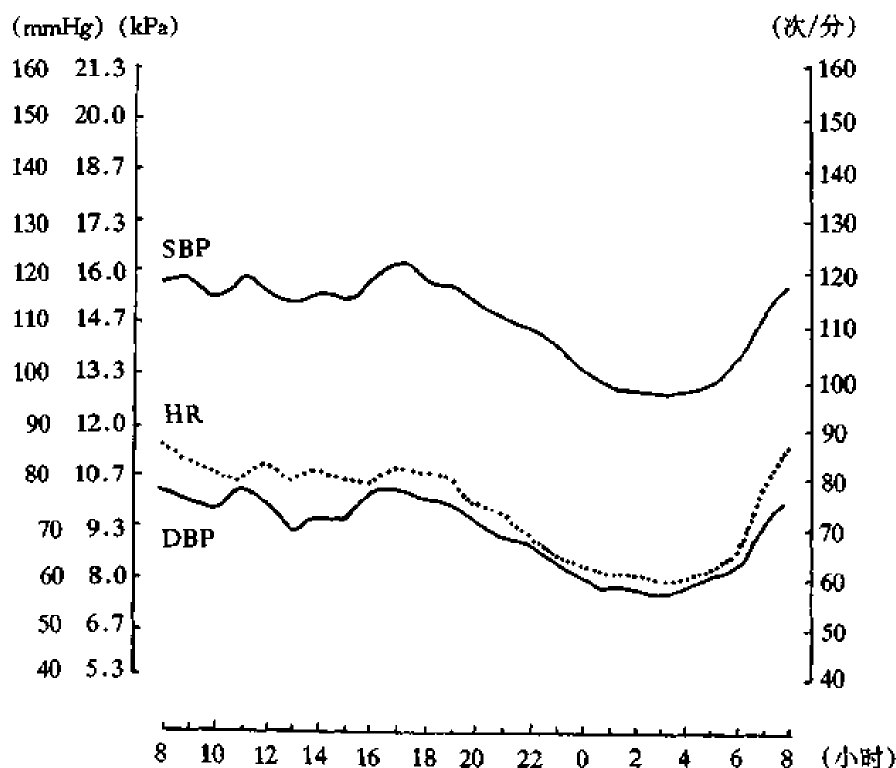


图 12-9-1 正常血压者 ABPM 昼夜曲线

经济发展状况和饮食结构差异很大，高血压患病状况表现以下几个特点：

表 12-9-1 WHO/ISH 高血压分类（1993 年）

分 类	收缩压 (mmHg)		舒张压 (mmHg)
正常血压	<140	与	<90
轻型高血压	140~180	与/或	90~105
亚组:临界性高血压	140~160	与/或	90~95
中与重度高血压	≥180	与/或	≥105
单纯收缩期高血压	≥160	与	<90
亚组：临界性单纯收缩期高血压	140~160	与	<90

1mmHg = 133.3Pa

1. 地区差别　按 1964 年全国人口年龄分布进行标化获得的高血压标化患病率，各省、市、自治区的高血压患病率差别十分显著，以广东最低，西藏拉萨最高。患病率总的分布状况为北方高，南方低；沿海高，内地低。如按标化患病率分为高发（>9%）、次高发（6%～9%）、较低发（3%～6%）和低发（<3%）区，则华北、东北属高发与次高发区；西南、西北与东南沿海属低发与较低发区。

2. 城乡差别　1979～1980 年血压普查中，90 个城市和 208 个农村地区人群的高血压总患病率为 10.84%与 6.24%，城市明显高于农村。城乡高血压患病率的差别以上海最大，达 2～3 倍，并且在各年龄组都是城市高于农村，血压骤升年龄相差 10～15 岁。然而，这种差别随着农村经济发展、生态环境和生活方式的变化正在逐步缩小，城乡高血压标化患病率差别从 1979 年城市高出乡村 2.2 倍降到 1991 年高出仅 0.68 倍。

3. 民族差别　西藏拉萨藏族、内蒙锡盟蒙族、吉林延边朝鲜族属高发；新疆塔吉克族、哈萨克族、浙南山区畲族属较高发；四川凉山彝族、新疆柯尔柯孜族、维吾尔族、云南楚雄彝族与云南文山壮族则属低发。高血压患病率的民族之间差别可能与各民族的生活、饮食习惯有关，例如新疆哈萨克族饮食中奶、肉类食物较多，浙南山区畲族嗜酒。

4. 男女性差别　与西方国家不同，我国高血压患病率及标化率女性均高于男性。一般在 35 岁以前男、女患病率差别不明显，有时男性患病率高于女性，但 35～40 岁以后女性患病率显著高于男性。例如 1990 年浙江省无论城市与农村确诊高血压患病率女性（分别为 6.45%、4.54%）均显著高于男性（分别为 6.02%、2.74%），尤其农村女性的患病率是男性的 1.66 倍。然而，从防治并发症的角度来说，在任何血压水平，男性的绝对危险性大于女性，国内一项老年人高血压前瞻性临床试验（STONE 研究）证实男性患者并发症的发生率是女性的 2.2 倍。

（二）高血压自然史

高血压是一种慢性逐渐进展性的疾病，大量纵向随访资料证实高血压将导致心、脑、肾和血管病变，引起脑卒中、充血性心力衰竭、慢性肾功能衰竭、主动脉夹层等严重并发症，同时又是动脉粥样硬化、冠心病、周围动脉栓塞性疾病的最重要危险因素。在我国，高血压的主要直接并发症是脑卒中。一组 312 例住院的原发性高血压患者经 15～18 年长期随访，31%患者因心、脑、肾并发症死亡，占全部死因的 75%；128 例并发脑卒中，占 41%。一般而言，血压越高，并发症的发生率也越高。人群长期随访研究表明，人群中发生脑卒中的患者 70%有高血压，确诊高血压发生脑卒中的相对危险性是正常血压者的 32 倍，临界高血压的相对危险性也达正常血压者的 9 倍。

约 70%的高血压患者属于轻型，并发症一般发生在高血压起病后 15～20 年左右。前瞻性研究提示影响高血压患者发生并发症的主要因素，除了收缩压与舒张压水平外，男性、老年、靶器官受损程度等因素有显著作用。例如年轻患者 10 年内主要心血管事件发生率约为 1%，而在老年人可达 30%以上。另外，有少数急进型或恶性高血压患者，病情进展迅速，舒张压常持续在 17.4kPa (130mmHg) 以上，并发眼底出血、渗出或视乳头水肿。据作者统计 1975～1984 年住院的 1243 例高血压，急进型或恶性高血压占 3.86%，虽经积极降压治疗，5 年生存率仍只达 61%，尿毒症常是最主要的死亡原因。

【病因与发病机制】

（一）病因

高血压被认为是遗传易感性和环境因素影响相互作用的结果。一般认为遗传因素约占 40%，环境因素占 60%。

1. 遗传因素　高血压具有明显的家族聚集性。据调查，父母无高血压，子女高血压发病机率只有 3.1%；父母一方有，子女发病机率 28.3%；父母均有高血压，子女发病机率达 46%。临床上约 60%的高血压患者可询问到高血压家族史。在父和（或）母有高血压的成人中，舒张压超过 12.7kPa (95mmHg) 的危险性增加 2 倍以上。在双生子的

一项调查研究中，同卵双生对如果患高血压，其一致率（90%）显著高于异卵双生对。对子女血压影响，女性双生子超过男性双生子，提示高血压的遗传存在母体效应。

高血压的遗传可能存在主要基因显性遗传和多基因遗传两种方式。在遗传表现型上，不仅血压升高发生率体现遗传性，而且在血压高度、并发症发生以及其它有关因素如肥胖也有遗传性。已经发现细胞膜阳离子转运、交感神经介质、肾脏分泌的激素、血小板活性物质等方面存在高血压性遗传性缺陷或异常。

在实验性高血压动物模型方面，通过数代血压定向选择性近交繁殖，已经成功地培育出具有明显遗传特征的高血压大鼠，例如自发性高血压大鼠（SHR）、易卒中型 SHR（SHRSP）、新西兰遗传性高血压大鼠（GHR）、以色列高血压大鼠（SBH）、米兰高血压大鼠（MHS）、Dahl 盐敏感大鼠、里昂高血压大鼠（LH）等。这些遗传性高血压大鼠品系单一、具有特定的病因和病理过程，能较好地代表人类原发性高血压的某些亚型，可以成为深入研究高血压遗传因素的主要模型。

近年来采用分子生物学理论和技术在转基因高血压动物模型的培育，肾素-血管紧张素系统及其受体的基因结构分析与调控，细胞内信使系统和癌基因定量变化等方面对高血压的遗传进行研究，将深入揭示遗传因素在发病中的地位与作用。

2．环境因素

1）钠盐摄入：人每天仅需 0.5g 氯化钠就可满足生理平衡，但实际上现在日常生活中每天摄盐量大于 10g。大范围人群调查结果指出，平均摄盐量与人群血压水平和高血压患病率呈正相关。饮食中钾与钙的含量也可能是重要的病因因素。钾摄入量与血压呈负相关，且具有独立的作用。膳食钙对血压的作用还存在争议，多数认为膳食低钙是高血压的危险因素，每日钙摄入量少于 300mg 者发生高血压的危险性比每日摄入 1200mg 者增高 2～3 倍。然而，应注意摄盐过多导致血压升高主要发生在对盐敏感的个体中，同一地区人群中血压水平与盐摄入量并不相关；高血压者在严格限制摄盐后，仅 1/3 患者血压下降，并且主要是收缩压和立位血压下降。

2）过量饮酒：每天饮酒量与血压呈线性相关，尤其是收缩压，每天饮酒量超过 50g 乙醇者有明显较高的高血压发病率。

3）精神应激：高血压患病率明显地与职业有关，在驾驶员、会计、电报员中较高。长期生活在噪音环境中听力敏感性减退者高血压也较多。高血压患者住院休息二周后，约 60% 患者血压可下降 10% 以上。

3．其他

1）体重：体重指数（BMI），即体重（kg）/身高（m）^{2}，与血压呈显著正相关。超重或肥胖是血压升高的重要危险因素，肥胖儿童高血压的患病率是正常体重儿童的 2～3 倍，成人中超过理想体重 20% 者患高血压的危险性是体重过低 10% 者的 8 倍以上。高血压者中约 1/3 有不同程度肥胖。我国南北地区流行病学比较研究表明，尽管平均体重指数明显低于西方国家，但无论单因素或多因素分析均显示体重指数增高是血压升高的独立的危险因素。由于肥胖的高血压患者具有某些共同的特征，不少学者认为可定为一种特殊类型高血压。

衡量肥胖程度，还可采用肱三头肌或肩胛下部位的皮皱厚度，以及反映向心性肥胖程度的腰围/臀围的比值。肥胖类型与高血压关系密切，向心性肥胖，即腹部相对肥胖，脂肪堆积，是易发生高血压的肥胖亚型。腹围被认为是心血管病包括高血压的一种重要的预测指标。

2）口服避孕药：服避孕药妇女血压升高程度、发生率及程度与服用时间长短有关，35 岁以上妇女容易出现血压升高，但口服避孕药引起的高血压一般为轻度和可逆的，在中止避孕药后 3～6 个月血压常恢复正常。

3）阻塞性睡眠呼吸暂停：阻塞性睡眠呼吸暂停（OSA）是指睡眠期间反复发作性呼吸暂停，每次持续 10s 以上，每夜 30 次以上，常伴有重度鼾症。主要病因是上呼吸气道咽帆部肌肉收缩或狭窄（前后径或左右径变小）、增生的腺样和扁桃体组织、舌根部脂肪浸润后垂以及下腭畸形。OSA 患者60%～80% 有高血压，血压高度与 OSA 病程密切有关，并且表现为血压昼夜节律消失。

（二）发病机制

遗传和环境等因素如何相互作用以及通过什么途径与环节引起血压升高，至今还没有完全阐明。然而有几点认识是公认的。第一，高血压不是一种均匀同质性疾病，而是一组非均匀异质性疾病的统称，不可能用单一病因和发病机理来完整解释，在不同国家、民族、地区、人群和个体之间病因与发病机制不尽一致；不断地有新的病因肯定的继发性高血压被认识，例如肾素分泌瘤、Gordoen 综合征、恶性内皮细胞瘤等。就是暂时无肯定病因的原

发性高血压也不断地分离出不同的亚型。第二，高血压是一种病程较长、进展一般较缓慢的疾病，在病程的形成、发展和终末阶段升压机理有较大不同，在整个过程可以有始动、维持和加速等几种不同机制参与。第三，参与血压正常生理调节的机制不等于高血压发病机制，在完整的机体中，参与血压调节的各种机制相互作用、影响、制约，组成复杂的正、负反馈系统，某一种机理的异常或缺陷常被其它各种机理代偿，企图从某一种生理活性物质增多、减少或某一种机理障碍来解释高血压发病机制常常是勉强的、片面的，甚至得到错误的结论。第四，高血压的发病机制与高血压引起的病理生理变化相当难截然分开，有些异常表现可能是一种代偿性的继发性改变；即使血压升高以前出现的一些异常表现，由于血压的波动性、血压升高值的人为划分以及高血压发病时间的模糊性，也很难肯定就是始动机制。因此，笼统地概括高血压的发病机制甚为困难。从血液动力学角度，血压＝心输出量（CO）×总外周血管阻力（TPR），血压升高主要是以 TPR 相对或绝对增高为特征。从 TPR 增高这一现象出发，发病环节较多集中在以下几个方面。

1. 交感神经系统活性亢进　已有大量的证据认为交感神经系统活性亢进是高血压形成和维持机制的主要因素。各种病因因素造成大脑皮层下神经中枢功能紊乱，导致交感神经末梢释放增强，血浆中儿茶酚胺浓度升高（主要是去甲肾上腺素和肾上腺素），周围阻力小动脉收缩痉挛和结构重建，因此 TPR 增高，血压上升。支持此种论点的依据：约 40％原发性高血压患者的血浆儿茶酚胺浓度升高，尤其见于年轻和临界高血压者；在高血压早期，血流动力学表现为高动力循环状态，可被解释为交感亢进，心肌收缩力增强，心率加快，回心血量增加，使心输出量增高；发现在 SHR 血压升高的早期阶段，如果用手术切断交感神经或用药物耗竭中枢儿茶酚胺以后，可以阻止高血压发展；有些降压药通过抑制交感功能发挥降压作用。

近年来更进一步发现肾上腺素能受体有改变，在 Dahl 盐敏感大鼠的脑与肾脏内 α_2 肾上腺素受体密度和敏感性显著不同于盐不敏感大鼠；原发性高血压患者和有高血压家族史的正常血压子女血小板膜上 α_2 肾上腺素能受体密度和亲和力都增高。除了去甲肾上腺素外，肾上腺素、多巴胺、神经肽 Y、5-羟色胺、血管升压素、脑啡肽等神经递质在高血压发病中的作用与地位也受到重视。肯定了肾上腺素作为一种内源性突触前 β-受体激动剂，可促使交感神经末梢释放去甲肾上腺素，认为肾上腺素可能是高血压患者在精神应激情况下使血压升高的主要中介物质。在实验性高血压动物模型中，发现多巴胺能的功能呈低下状态；在原发性高血压患者中血浆催乳素增多，提示中枢多巴胺能活性降低。另外，已经证实在交感活性增强的同时，常伴随副交感张力降低。

2. 肾脏排钠障碍　肾脏在高血压发病中的作用在以前归因于肾缺血后激活肾素-血管紧张素-醛固酮（RAA）系统（RAAS），认为原发性高血压患者可能在血压升高之前已存在肾小动脉病变。现在强调肾脏排钠障碍与血压升高之间的关系。认为血压升高的关键在于高血压者的肾脏有水钠潴留倾向，水钠潴留造成细胞外容量增加，通过全身血流自身调节机制引起 TPR 升高，血压上升，再通过压力利尿钠机制和分泌排钠激素，将潴留的水钠排泄出去。此种机制的意义是将血压升高作为维持机体内正常水钠平衡的一种代偿方式，如果肾脏水钠潴留倾向不纠正，那么血压升高是必然的，也是机体所必需的。

造成肾脏水钠潴留倾向涉及较多因素，有的认为是神经-肾脏的相互作用，肾小动脉收缩，肾血流阻力增加；有的认为肾小球及周围组织有微小结构性病变；更多的证据表明肾脏内一些具有降压、排钠作用的激素物质（前列腺素 PGE_2、PGA_2，缓激肽酶，肾髓质素等）分泌减少，以及肾外排钠激素（内源性类洋地黄物质，心房肽等）和潴钠激素（18-羟脱氧皮质酮，醛固酮等）分泌释放异常。

1）肾髓质素（medullipin）：这是一种由肾脏髓质间质细胞分泌的中性脂质，经肝脏转化为具有利尿排钠、扩张血管作用的活性物质。如果肾髓质素合成、分泌减少，造成水钠潴留，血压升高，如果肾髓质合成分泌大量肾髓质素，产生高髓质素血症，表现为持久性低血压，即 Muirhead 综合征。

2）心房肽（ANP）：ANP 主要来自心房组织，ANP 释放依赖于血容量和心房内压力。ANP 有迅速而短暂的利尿排钠作用，增加肾血流和肾小球滤过率，抑制交感活性，对抗 RAA 系统。

3）内源性类洋地黄物质（DLS）：循环中存在的类洋地黄免疫活性物质，具有强力的利尿钠和缩血管作用，抑制细胞膜的钠泵活性。DLS 来自下丘脑的旁室核和视上核神经元，可能是一种具有过氧化物特性的不稳定的小分子化合物。在某些有排钠障碍的低肾素原发性高血压和原发性醛固酮增多症，血浆 DLS 显著升高。

4）缓激肽（BK）：肾脏远曲小管上皮细胞合成、分泌激肽释放酶，使激肽原转化成 BK。BK 是一种肾内血流动力学和水、盐调节的重要的局部激素，增加肾皮质血流，利尿排钠，对抗 RAA 系统。

5）前列腺素（PG_S）：肾脏髓质乳头部位间质细胞能合成 PGE_2 和 PGA_2，具有增加肾皮质血流，利尿钠，抑制交感活性等作用。消炎痛等非甾体类抗炎剂抑制 PG 合成酶，使血压升高。

6）RAA 系统（经典的 RAAS）：肾小球旁细胞分泌释放肾素，激活肝脏产生的血管紧张素原，生成血管紧张素Ⅰ，在血管紧张素转换酶（ACE）作用下生成血管紧张素Ⅱ（ATⅡ），ATⅡ是 RAAS 中最重要的成分，除了强力的直接收缩小动脉作用，又是肾上腺皮质球状带分泌醛固酮的促激素，ATⅡ在血浆中迅速降解生成活性较弱的 ATⅢ。体内其它激素例如生长激素、催乳素、糖皮质激素、雌激素升高血压的途径主要是通过 RAAS。醛固酮是高血压时最主要的潴钠激素，高血压患者常存在肾上腺醛固酮分泌失调。

7）18-羟脱氧皮质酮（18-OH DOC）：18-OH DOC 是肾上腺束状带分泌的一种作用相对较弱的潴钠激素，但它能明显增强醛固酮的水钠重吸收作用，对下丘脑控制下的垂体促肾上腺皮质激素（ACTH）很敏感。18-OH DOC 是交感神经系统之外中枢神经系统调节血压的又一重要途径。

3. 血管内皮与平滑肌细胞功能异常　血管系统是参与血压持续升高和升压反应性增强的重要环节，主要通过内皮细胞产生各种局部血管活性物质经自分泌或旁分泌机制影响血管功能；通过平滑肌细胞膜离子转运异常影响血管张力和收缩反应性。

1）细胞膜离子转运异常：细胞膜上有许多特异性离子通道、载体和酶，组成细胞膜离子转运系统。主动转运包括钠泵和钙泵。被动转运包括①同向协同转运（cotransport）：钠、钾离子依赖载体以 1∶1 同向协同外流或内流；②逆向协同转运（countertransport）：细胞内、外离子以相反方向偶联协同转运，例如钠-锂或钠-钠交换、钠-氢交换、钠-钙交换；③电压依赖性阳离子通道，例如钠通道、钙通道和钾通道。

高血压时细胞膜离子转运异常，即“膜学说”主要表现为：①钠泵活性降低：血循环中的钠泵抑制剂，例如内源性类洋地黄物质，作用于血管平滑肌细胞膜钠泵，使 $[Na^+]_i$ 升高，膜电位下降，平滑肌细胞收缩；作用于肾小管细胞膜钠泵，减少钠离子重吸收，促使排钠。②钠-钾同向协同转运缺陷：这种异常可能是原发性高血压的一种遗传标记。家谱分析提示以常染色体单基因显性方式遗传。③钠-锂逆向协同转运增强：这种异常虽然也是高血压的遗传标记，但受较多因素影响。④钠-氢逆向协同转运增强：其结果除了导致 $[Na^+]_i$ 升高外，在肾近曲小管使钠离子重吸收增加。⑤钠-钙交换受抑制：$[Na^+]_i$ 升高可抑制细胞膜钠-钙交换，使 $[Ca^{2+}]_i$ 增高，钠-钙逆向交换是调节细胞内游离钙离子浓度的主要途径，$[Na^+]_i$ 增加 5%，$[Ca^{2+}]_i$ 可升高 10%，使血管平滑肌张力增强 50%。⑥钙离子转运异常：已发现的异常有钙泵活性降低，胞浆内钙调素含量降低，细胞膜对钙离子通透性增强，细胞膜结合钙离子的能力下降等。⑦细胞膜结构与代谢异常：主要有膜的脂质成分改变，例如磷脂/胆固醇比值下降，细胞膜流动性减弱，细胞膜上肌醇磷脂类代谢亢进。

上述细胞膜离子转运系统的异常表现，相互之间关系比较错综复杂，因果和顺序关系尚有待阐明，但是其最终的环节是 $[Ca^{2+}]_i$ 增高，激活平滑肌细胞兴奋-收缩偶联系统，外周血管收缩功能增强、TPR 和血压升高。

2）血管壁肾素-血管紧张素系统：血管壁尤其在大动脉存在局部肾素-血管紧张素系统的几种基本组成成分，除了肾素的来源仍有争议，其它成分如血管紧张素原、ACE、ATⅡ均可在血管壁局部合成、分泌。血管壁局部 ATⅡ激活平滑肌细胞受体，刺激血管收缩；加速交感神经末梢释放儿茶酚胺；ATⅡ还直接促进血管平滑肌细胞增殖与生长，导致血管壁增厚与重建。

3）内皮素（endothelin）：内皮素是血管内皮细胞分泌的一种最强力的缩血管肽类活性物质，它以旁分泌作用方式使小血管或微血管的平滑肌细胞收缩，在血压生理性调节和高血压发生中起重要作用。一些血管活性物质与内皮刺激因素可能控制内皮细胞合成、释放内皮素，例如凝血酶、ATⅡ、血管升压素等。

4）内皮衍生舒张因子：内皮细胞能释放一种强力的扩血管活性物质，称为内皮衍生舒张因子（EDRF）。EDRF 可能是一氧化氮（NO）类物质。高血压时由于血管内皮的结构与功能受损，EDRF 产生和释放不足，造成血管扩张能力减弱。

4. 胰岛素抵抗　胰岛素抵抗是指必须以高于正常的血胰岛素水平维持正常的糖耐量，提示机体组织对胰岛素处理葡萄糖的敏感性减退。血浆胰岛

素水平升高可促使肾脏重吸收钠增加，交感神经系统活性增加，增加醛固酮分泌，减少前列环素合成，促使平滑肌细胞增殖。实验研究证实，产生胰岛素抵抗后血压升高；阻止胰岛素抵抗产生可遏止血压升高。胰岛素抵抗发生的机制尚未阐明，有些研究认为可能与外周组织局部血流量减少有关，主要在骨骼肌部位。

【临床表现】

高血压的临床表现一般缺乏特异性。起病方式大多数缓慢渐进。部分患者无症状，仅在偶然测血压或普查时发现。在1万人口的人群中，普查发现的新患者约占高血压患者总数的1/5。但也有一小部分患者症状明显，起病较急，血压迅速升高，要警惕进展为恶性高血压。一般常见症状有：头痛、头胀、颈项板紧，多数发生在早、中期患者，与血压高度有一定的关联，因高血压性血管痉挛与扩张所致，典型的高血压性头痛在血压下降后即可消失。高血压患者可以同时合并其它原因的头痛，这时与血压的高度无关，例如精神焦虑性头痛、偏头痛、更年期综合征、青光眼等；头晕、眩晕属于中、后期症状，与脑部血流灌注不足有关，大多呈轻度持续性，突然发生的严重头晕与眩晕要注意可能是短暂性脑缺血发作或者过度降压、体位性低血压，这在高血压合并动脉粥样硬化、心功能减退者容易发生；其它表现例如视力模糊、失眠、乏力、鼻衄等，一般很少成为主要的主诉症状。高血压患者还可以出现受累器官的症状，如胸闷、气短、心绞痛、多尿、肢体麻木等。另外，有些症状可能是降压药的不良反应所致。由于高血压缺乏特殊的综合征，并且多数症状可自发缓解，容易被疏忽。

【诊断评价】

高血压的诊断评价重点包括血压升高程度；寻找继发性高血压的诊断线索；有无靶器官损害和其它心血管病危险因素；了解患者的全身健康状况作为治疗与随访的对照；了解有无影响降压药物选择的疾病。

（一）一般评价

1. 病史询问　应尽可能准确地了解既往血压情况，包括读数与测量的时间、场所；询问血压升高的开始时间、病程与进展情况；询问过去服用降压药的情况，特别注意那些疗效不佳或有明显不良反应的药物；询问患者心、脑血管病、肾脏病、糖尿病、血脂异常或痛风等病史；了解吸烟与体重增减、饮食、饮酒等生活情况；在已婚女性，还应了解妊娠期血压以及是否服避孕药与月经史；了解患者的疾病家族史，阳性高血压家族史常是支持原发性高血压的诊断依据。

2. 血压测量　测量血压是诊断高血压的重要步骤。临床上通常采用袖带充气加压间接听诊法测量血压。一般使用水银柱式血压计。弹簧式血压计读数容易偏低。电子血压计主要用于家中自我血压测量。

测量血压前需安静休息5～10min。常以坐位右上臂为标准，必要时也可测立、卧位及上、下肢血压作比较。成年人以消失音作为舒张压标志，这比动脉内直接测压低0.67kPa（5mmHg）；如以变音作标志，则比直接法高0.93～1.33kPa（7～10mmHg）。儿童血压仍以变音作标志。高血压患者变音与消失音读数相差很小，如相差很大可同时记录。一般来说，左、右上肢之间血压相差1.33～2.66/1.33kPa（10～20/10mmHg），右侧＞左侧。如果左、右上肢血压相差悬殊，要考虑一侧锁骨下动脉及远端有阻塞性病变，例如大动脉炎、粥样斑块。袖带宽度一般为12～14cm；儿童用窄袖带（8cm）；测下肢时要使用特制的宽袖带。如果袖带过宽，血压读数偏低；袖带过窄，血压读数偏高。

在诊所测得的血压称为偶测血压。单次血压值的意义不大，重复多次测量大多数患者血压读数有所降低。血压一般随季节、昼夜、环境、情绪等有较大的波动，高、低值之间有时可相差1倍。连续观察血压的升高幅度、波动范围、发展总趋势有较大临床意义，有助于判断患者的病情、类型和治疗反应。

3. 体征　高血压时体征一般较少。周围血管搏动、血管杂音、心脏杂音等是通常的检查项目。

常见的并应重视的部位是颈部、背部两侧肋脊角、上腹部脐两侧、腰部肋脊处的血管杂音。血管杂音往往表示管腔内血流紊乱，与管腔大小、血流速度、血液粘度等因素有关，提示存在血管狭窄、不完全性阻塞或者代偿性血流量增多、加快，例如肾血管性高血压、大动脉炎、主动脉缩窄、粥样斑块阻塞。听诊时需环境安静，患者平静呼吸。听诊器不可压迫太紧或太松。低音调的血管杂音应该使用钟形听诊器。肾动脉狭窄的血管杂音，常向腹两侧传导，大多具有舒张期成分，要注意鉴别腹主动脉粥样硬化产生的杂音。

有些体征常提示继发性高血压可能，例如高血压伴腰腹部肿块，多囊肾或嗜铬细胞瘤可能；股动脉搏动延迟出现或缺如，并且下肢血压明显低于上

肢，提示主动脉缩窄；高血压伴向心性肥胖、紫纹，柯兴氏综合征可能。

4.实验室检查　常规的实验室检查包括全血细胞计数，尿常规，血糖，血胆固醇与甘油三酯，血清钾、钙、肌酐、尿酸，X线胸片和心电图等。这些检查可提供继发性高血压的线索，帮助判断靶器官损害，寻找其它心血管病危险因素，了解治疗前的基本情况，避免日后临床评价时可能出现的困惑。

在上述初步评价之后，是否需要作进一步的诊断评价，主要取决于医师的临床判断。根据病史、体征和实验室检查结果，以及患者对降压药的治疗反应，某些患者可能需要测定血清甲状腺素（T_3、T_4）、血浆或尿儿茶酚胺、醛固酮、血浆肾素活性或作静脉肾盂造影、同位素肾血流量和肾图、动脉造影术等。

（二）动态血压监测

偶测血压读数虽然仍然是高血压诊断和观察疗效的主要依据，然而，偶测血压不能可靠地反映血压的波动和活动状态下的情况，主要的局限性是测量次数少、观察误差和白大衣效应。无创性动态血压监测（ABPM）能补充偶测血压的不足，具有重要的临床价值。

1.监测方法　ABPM通常采用上臂袖带间断性自动充气间接测压，根据压力波震荡法或柯氏音听诊法原理采取信号并记录贮存。携带式血压记录仪连接微机系统，可以提供血压读数和一些初步的参数统计分析。一般每15～30min测定的24h血压平均值与动脉内直接测压数据有很好的相关性。动态血压值的标准差随着测压频度（每小时次数）增加而变小，但每小时4次以上标准差改善不甚明显。一般而言，为了提供诊断性资料，夜间血压测量间隔可适当延长到30min或1h，甚至免测；如果为了考核降压药疗效或者观察血压昼夜节律，则应该作整个24h血压监测，测压间隔时间尽量白昼与夜间保持一致。

ABPM时应注意以下情况：自动测量血压时佩戴袖带的上臂要尽量保持静止状态，避免上肢肌肉收缩；袖带位置移动或松脱可导致数据误差或者较多数据脱漏；睡眠时上臂位置变化或被躯干压迫可影响血压读数正确性；部分数据因可信度较差、分析时应该舍弃，一般采用下述舍弃标准：收缩压＞34.7kPa（260mmHg）或＜9.3kPa（70 mmHg），舒张压＞20kPa（150mmHg）或＜5.3kPa（40mmHg），脉压差＞20kPa（150mmHg）或＜2.7kPa（20mmHg）；有效的血压读数次数应该达监测次数的80%以上，否则结果的可靠性与重复性较差。

2.参数与正常参照值　常用的ABPM参数指标有：①24h血压平均值、白昼血压平均值、夜间血压平均值、最高血压值、最低血压值，一般人为地规定6am～10pm为白昼，10pm～6am为夜间，也有规定8am～8pm为白昼1Cpm～6am为夜间，规定6am～8am和8pm～10pm为昼夜交替过渡时间。其中24h、白昼与夜间的平均值重复性较好。②血压随时间变动趋势图，即以小时为单位将1天划分为24个时间区间，连接各时间区间的平均收缩压或舒张压成曲线图。③血压负荷值，即监测过程中收缩压＞18.6kPa（140mmHg）或舒张压＞12.0kPa（90mmHg）的次数百分率。④曲线下面积，计算24个时间区间收缩压与舒张压曲线下面积之和，各个时间区间的面积采用梯形面积法近似求出。血压负荷值和曲线下面积是血压升高幅度和时间的二维综合指标。⑤血压变异系数，采用标准差/均值可分别求出24h、白昼、夜间血压变异系数，表示不同时间阶段血压波动的程度。⑥夜间血压下降百分率，即（白昼均值－夜间均值）/白昼均值，用于判断动态血压的昼夜节律状况，一般以≥10%表示正常昼夜节律，＜10%提示昼夜节律减弱或消失。

ABPM的正常值目前尚无统一标准。国内协作研究的结果建议正常上限值为24h均值＜17.4/10.6kPa（130/80mmHg）、白昼均值＜18.0/11.4kPa（135/85mmHg）、夜间均值＜16.6/10.0kPa（125/75mmHg）作为目前阶段暂时的参考标准。较可靠的动态血压正常值范围将根据纵向垂直随访结果来确定。

3.血压昼夜波动及类型　血压呈明显的昼夜波动性，波动曲线类似长柄杓，见图12-9-1。血压在夜间2～3时处于最低谷，凌晨血压急骤上升，白昼基本上处于相对较高的水平，多数人有双峰（6～8am和4～6pm），6pm以后血压缓慢下降趋势。高血压患者的血压昼夜波动曲线也相类似，但整体水平较高，波动幅度增大。

高血压患者血压昼夜波动大致可分为四种类型：①正常昼夜节律型，大多数轻型高血压患者在夜间睡眠时有相当明显的血压下降，但随着年龄增长，昼夜波动幅度变小。②昼夜节律减弱或消失型，多见于重症高血压或伴有心、脑、肾器官严重受损者、睡眠呼吸暂停综合征和严重失眠者。③夜间血压升高型，见于严重植物神经功能障碍者和一

部分有明显动脉粥样硬化的高龄老年人，表现为白昼血压低下或直立性低血压，夜间血压持续升高。④嗜铬细胞瘤型，见于嗜铬细胞瘤和极少数原发性高血压，常表现为发作性血压明显升高和直立性低血压。

4. 临床价值　ABPM 用于检测并诊断“白大衣”性高血压，这类患者在诊所或医院内由医师或护士检查时偶测血压升高，但动态血压值正常，也称为诊所高血压，约占轻型高血压的 1/5。ABPM 可较准确定高血压严重程度，动态血压参数与靶器官损害的相关程度较偶测血压更为密切。ABPM 能合理评价与指导高血压药物治疗，治疗前后动态血压随时间的趋势曲线呈明显分离状可判断降压效应；通过对治疗过程中血压水平、降压峰效应、持续作用时间、谷/峰比值的评估，调整降压治疗方案与服药时间；根据血压波动程度和昼夜节律状况选择治疗方案。如果同时进行 Holter 和 ABPM 检查，可观察心肌缺血、心律失常与血压升高、降低之间的因果或顺序关系。

（三）靶器官损害的评价

高血压在病程发展过程中，影响心、脑、肾与血管等重要器官的结构与功能。根据这些靶器官是否受累以及受累严重程度进行分期，见表 12-9-2。

表 12-9-2　WHO/ISH 高血压分期（1993 年）

分期	靶器官受累范围
第Ⅰ期	无器官损害客观表现
第Ⅱ期	至少有下列 1 个器官受累： 左心室肥厚(X 线、心电图、超声心动图)； 视网膜动脉普遍与局灶性狭窄； 蛋白尿与(或)血肌酐浓度轻度升高(106～176μmol/L)； 超声或放射线检出动脉粥样硬化斑块(颈动脉、主动脉、髂动脉、股动脉)
第Ⅲ期	有器官损害的症状与体征： 心脏：心绞痛、心肌梗死、心力衰竭； 脑：短暂性脑缺血发作、卒中、高血压脑病； 眼底：视网膜出血、渗出，有或无视神经乳头水肿； 肾：血肌酐浓度>2.0mg/dl、肾功能衰竭； 血管：主动脉夹层、阻塞性动脉病

1. 视网膜病变　眼底血管是人体内唯一能被窥见的小动脉。约 80% 以上高血压患者可发现眼底血管病变，与患者年龄、病程、血压高度、肾功能、心脏病变相关联。高血压眼底改变包括血管和视网膜病变。血管改变有动脉变细，粗细不匀，动/静脉比例降低，反光增强以及交叉压迫。视网膜病变有出血、渗出、乳头水肿。高血压眼底改变可分为 4 级，见表 12-9-3。从高血压眼底改变可估计病情严重程度及预后，如不予以治疗，Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级眼底改变患者的 5 年生存率分别为 85%、50%、13%、0。Ⅰ级和Ⅱ级眼底的区别比较困难，不同观察者之间有时不一致。一般认为小动脉狭窄变细程度是高血压性血管改变的相对特征性表现，而动静脉交叉压迫与小动脉铜丝样、银丝样等改变非高血压时特有，在老年人中常见。近年来采用眼底摄像分析小动脉分布密度以及分叉角度是一种有价值的方法。Ⅲ级与Ⅳ级眼底较少见，检出率分别为 1%～2% 与 0.1%，是诊断急进型和恶性高血压的重要依据。

表 12-9-3　高血压眼底分级

分级	病理改变
Ⅰ	视网膜小动脉轻度狭窄和硬化
Ⅱ	小动脉中度硬化和狭窄；视网膜静脉阻塞
Ⅲ	视网膜渗出、出血；视网膜水肿；中等程度以上动脉狭窄伴局部收缩
Ⅳ	视神经乳头水肿；可有第Ⅲ级的各种改变

2. 高血压性心脏病　高血压性心脏病的诊断标准是同时有高血压和左心室肥厚（LVH），并排除其它引起 LVH 的病因。高血压性心脏病常与冠心病合并存在，但在相当多患者中冠状动脉主干及其主要分支可以无明显狭窄性病变。LVH 早期是心脏对后负荷增高的一种适应性代偿，随着 LVH 的发展，心肌病理改变加重，心室结构重建，导致舒张功能与收缩功能相继减退，发生心肌缺血、冠状血流贮备降低、室性心律失常，最终表现为心力衰竭或猝死。

高血压性心脏病的临床诊断需要通过体格检查、X 线胸片、心电图与超声心动图等手段来确立。

1）心脏体检：抬举性心尖搏动是 LVH 的可靠体征，表现为心尖搏动增强，搏动范围扩大。用手指触诊时，指端抬起片刻，占整个收缩期的 1/2 以上。左侧卧位时心尖搏动范围＞3cm，比心尖搏动左移（距前正中线≥10cm）具有较高的敏感性与特异性，提示左心室增大。主动脉瓣区第 2 心音常增强，并带有金属性音调。约 50% 患者可听到第 4 心音。收缩期杂音常见，大多为低强度喷射性杂音，无甚临床意义。偶可在胸骨左缘第 3 或第 4 肋

间隙处听到高音调的舒张早中期杂音，提示主动脉根部扩张，经降压治疗血压下降后此杂音的强度可减弱，甚至消失。

2）X线胸片：心胸比率超过0.5提示左心室增大，但不能区分左心室肥厚还是扩大。X线胸片对诊断主动脉缩窄、胸主动脉瘤与主动脉夹层有价值。

3）心电图：心电图诊断LVH尽管其敏感性不如超声心动图，但具有重要的预后意义。流行病学研究表明，心电图LVH患者死亡率较对照组增加2倍以上，同时伴复极化异常图形时心血管死亡率与病残率更高。心电图LVH者12年内的死亡率高达59%，其中≥45岁的男性患者8年死亡率超过50%。

心电图诊断LVH的标准分为4类，其中以QRS电压标准最为重要。①QRS波群电压增高：常用的标准有R_{V_5}或$R_{V_6}+S_{V_1}>3.5mV$，又称为Sokolow-Lyon标准；R_{V_5}或$R_{V_6}>2.5mV$；$R_I>1.5mV$；$R_I+S_{III}>2.5mV$；$R_{aVL}>1.2mV$或$R_{aVF}>2.0mV$。②QRS间期和室壁激动时间延长：QRS间期延长超过0.10s；V_5或V_6室壁激动时间超过0.05s。③ST段和T波改变。④QRS电轴左偏。上述心电图LVH标准的特异性均很高，但敏感性较低。Romhilt将上述标准综合起来，提出计分法诊断LVH，敏感性与特异性达54%与97%。

高血压患者的心电图还可出现左心房异常的表现，间接提示左心室舒张顺应性减低。左心房异常的心电图标准有4项，具备其中2项即可诊断：①V_1导联P波的负性终末电势（Ptf）>0.04mm·s；②任一导联中P波有深切迹，切迹的双峰间距离≥0.04s；③Ⅱ导联中P波的高度>0.3mV或P波持续时间>0.12s；④Ⅱ导联中P波持续时间与P-R段时间的比值>1.6。

4）超声心动图：超声心动图能评价左心室的切面构形，诊断LVH的敏感性是心电图的7～10倍。超声心动图检测LVH，取决于仪器、方法、采用的指标以及较可靠的正常值上限区分值。在操作方法、指标选择和采纳的公式方面已经有了统一的规范和公认的标准。左心室重量指数（LVMI）被认为是反映LVH的较理想的指标。按照Devereux校正公式：$LVM(g)=0.8\times1.04[(IVST+PWT+LVDd)^3-LVDd^3]+0.6$，$LVMI(g/m^2)=LVM/BSA$（LVM：左心室重量，IVST：室间隔厚度，PWT：左心室后壁厚度，LVDd：左心室舒张末期内径，BSA：体表面积），计算获得的LVMI与尸检的符合率与相关性最佳。测量超声心动图的腔径与壁厚度时，应采用美国超声心动图学会（ASE）的推荐方法，即从上缘测到上缘，不剔除心内膜回声。如用ASE测量方法，那么未经校正的Penn公式，即$LVM(g)=1.04[(IVST+PWT+LVDd^3)-LVDd^3]-13.6$，过高地估计了实际的左心室重量。LVMI的正常值范围上限至今国内外尚无被普遍接受的标准。Devereux推荐的标准：LVMI>134g/m²（男），>110g/m²（女）国内有报道LVMI>125g/m²（男），>120g/m²（女）作为超声心动图诊断LVH的参考标准。如果采用IVST与PWT的实际厚度测量值作为诊断LVH的指标，虽然与LVMI指标的符合率较高，但假阳性率也较高，因为IVST与PWT除了受年龄影响外，与体表面积有关，不经体表面积校正，肥胖者常诊断有LVH。在无明显左心室壁节段性活动异常的患者，M型超声心动图获得的LVMI较准确且简单易行。二维超声心动图计算LVMI，公式较复杂，实际测量又容易产生误差，所以并不优于M型超声心动图。超声心动图除了诊断LVH及其严重程度，还能区分LVH的结构类型，即不对称性室间隔肥厚、对称性向心性肥厚与扩张性肥厚，可以评价降压治疗过程中LVH逆转或消退。

超声心动图同时可以评价高血压患者的心脏收缩功能和舒张功能。常用的左心室收缩功能指标是左心室短轴缩短率、平均周径缩短速率、射血分数、收缩期左心室壁应力等。左心室舒张功能常采用多普勒超声技术，取心尖四腔或心尖两腔观，将多普勒脉冲波取样容积置于左心室流入道，记录经二尖瓣的舒张期血流多普勒频谱曲线。从频谱曲线可获得以下左心室舒张功能指标：①时间间期：加速度时间，减速度时间，等容舒张时间等；②速度：E峰与A峰速度，E/A比值，舒张早期血流减速度等；③面积：E面积，A面积，1/3面积等，也可表示为各部分面积占频谱曲线下总面积的比例，称为面积分数；④左心室充盈速率：瞬时血流速度与二尖瓣环截面积的乘积。上述舒张功能指标中，E/A比值最常用。高血压LVH患者的舒张功能障碍明显早于收缩功能减退。左心室舒张功能障碍最常表现为A面积增大，A峰速度增加，E/A比值降低。高血压患者中出现的左心房增大、心房纤维性颤动、左心室充盈压升高等都与左心室舒张功能异常有关。

3.脑血管病变 脑血管病是高血压最主要的

直接后果，分为出血性与缺血性两大类。出血性脑血管病包括脑出血与蛛网膜下腔出血。缺血性脑血管病包括大块脑实质梗塞、栓塞性脑梗塞、腔隙性脑梗塞和短暂性脑缺血发作，常在合并脑动脉粥样硬化时发生。脑血管病诊断通过病史、神经系统体征检查、经颅多普勒超声、同位素脑血流量、X线计算机断层扫描（CT）、磁共振等手段可确立。当病变累及一侧大脑半球时，对侧肢体无力或瘫痪；当病变累及大脑皮层时，出现癫痫样发作和失语症等；当病变累及脑干与小脑时，双侧肢体无力或感觉缺失、复视、眼球震颤、小脑性共济失调症。腔隙性梗塞常累及壳核、丘脑、尾状核、内囊等部位，引起针尖样小范围梗塞病灶。腔隙性脑梗塞几乎均发生在长期未经控制的高血压患者，由脑内微小动脉管腔闭塞引起。腔隙性脑梗塞临床表现为单纯性运动性轻偏瘫，面部或上、下肢无力；单纯性感觉性卒中，面部、上、下肢或躯体麻木感与感觉障碍；共济失调伴蹒跚步履；构音障碍，手笨拙综合征。腔隙性脑梗塞的临床表现常在数周内改善或消失，在CT和磁共振临床应用之前常被漏诊。如果腔隙性脑梗塞呈多发性，即腔隙状态，患者可致梗塞性痴呆症。

CT检查对于诊断脑血管病具有重要价值。CT能鉴别脑出血与脑梗塞，或显示混合性脑血管病，确定病变部位。脑梗塞时，CT显示在一个特定的血管分布区有边缘清楚、均匀一致的低密度阴影。脑出血时，CT检出形状不规则的高密度阴影。然而，要注意在病情发展不同阶段CT影像诊断的特点。在发病早期几天内，CT可观察或排除脑出血和大多数蛛网膜下腔出血；在1周后，可证实或排除缺血性脑梗塞；当病情进行性恶化时，CT可观察脑水肿、脑内血肿或新鲜出血病灶情况，或显示新的梗塞区和蛛网膜下腔出血后的急性脑积水。磁共振成像术则可弥补CT难以显示的脑干、小脑和脊髓病变，对腔隙性脑梗塞诊断也比CT更为敏感。

经颅多普勒超声技术可直接获得大脑前、中、后动脉，基底动脉和椎动脉颅内段，颈内动脉虹吸段的多普勒信号，对诊断与评价颅内动脉狭窄或闭塞、蛛网膜下腔出血、脑血管功能与侧支循环等有价值。主要参数有收缩期峰值速度，舒张期末速度，平均血流速度。通过测定高、低碳酸血症引起的脑血管舒缩反应性，以血流速度改变的百分比表示，可评价脑血管贮备能力。

脑血流量（CBF）是判断脑部血流灌注的重要指标。采用定量吸入同位素^{133}Xe后，检测头颅32个定点的数值，可计算出各部位的脑血流量值。一般地说，通过脑阻力血管对血压的自动调节机制，高血压患者的CBF保持正常恒定，但在缺血性脑梗塞和老年人高血压，平均或局部CBF可明显下降。因此，定期监测CBF变化有助于早期发现脑血管病。

高血压脑病近年来发病率相对较低，多数见于急进型和恶性高血压以及妊娠子痫、急进型肾小球肾炎。其临床表现为突然和极明显的血压升高伴随严重头痛、呕吐和神智改变，甚至昏迷、抽搐。这是由于过高的血压突破脑血管的自动调节机制，导致脑血流灌注过多，液体经血脑屏障漏出到血管周围脑组织造成脑水肿。其诊断主要根据临床表现及对降压治疗的反应，但应与引起弥漫性神经系统改变的其它各种疾病相鉴别，例如尿毒症性脑病。通常，在有效的、紧急的抗高血压治疗后，高血压脑病的临床表现在12～72h内消失，局灶性神经系统体征不常见。凡脑病伴有局灶性癫痫发作或局灶性神经系统体征，必须作进一步诊断评价。

4．肾脏病变　高血压时尿液中可以出现少量蛋白和红细胞，明显蛋白尿和血尿者罕见。肾功能减退往往先表现为肾小管浓缩功能减退，虽然肾血流量降低发生得更早，但因为肾小球内压力正常或升高，肾小球滤过功能仍常常保持正常或增强，直到后阶段才有肾小球滤过率明显降低，内生肌酐清除率下降，血清尿素氮上升。高血压性肾脏病变及其严重程度可以通过以下诊断方法与指标进行评价。

1）尿常规：最好留清晨第一次尿作尿常规检查，可避免饮食干扰，尿中有形成分也较多。①尿比重：尿比重降低（<1.010）反映肾小管浓缩与稀释功能障碍。②尿pH：正常尿液呈中性偏酸，pH约5.0～7.0。尿pH值可提示某些疾病的线索。肾小管性酸中毒时，尽管体内明显酸中毒，但尿pH≥6.0。原发性醛固酮增多症时，体内呈代谢性碱中毒，但尿反而呈酸性。③尿糖：某些肾脏疾患并发高血压，例如慢性肾炎、范可尼综合征，因近端肾小管重吸收糖的功能障碍，可在血糖正常情况下出现糖尿。老年人也常见肾性糖尿。④尿沉渣计数：3h或1h尿细胞排泄率计数结果相对较可靠。尿沉渣计数可辅助诊断隐匿性或早期肾小球肾炎，尿沉渣白细胞计数明显增多提示肾盂肾炎。

2）尿蛋白：正常人24h尿蛋白<150mg，主要来自肾小球滤过，约40%由肾小管与下尿道产

生。尿蛋白按分子量大小排列为IgM、IgA、IgG、转铁蛋白（TF）、白蛋白（Alb）、β_2微球蛋白（β_2MG）等。肾小球膜对不同分子量与电荷性蛋白质的不同滤过能力，称为选择性滤过作用。肾脏病变轻时，仅小或中等分子量蛋白漏出，称为选择性蛋白尿；肾脏病变严重时，各种血浆蛋白均漏出，称为非选择性蛋白尿。采用尿蛋白选择性指数（SPI），即IgG清除率/Alb清除率，可以帮助判断肾脏病变严重程度。尿微量蛋白可以用放射免疫法或酶联免疫法测定。尿Alb排泄率是早期发现肾脏损害的一项敏感的指标。在高血压患者中，尿Alb排泄率与血压高度、病程密切有关。尿TF排泄率比尿Alb排泄率更为敏感，虽然TF分子量与Alb相近，但等电点较高，有利于微量测定。

3）肾小球滤过率（GFR）：肾小球滤过率是肾功能的一项重要指标。血尿素氮（BUN）常作为肾小球滤过功能的指标，但不敏感，当肾小球滤过率降到正常的50%左右时BUN才升高。目前较多采用肌酐、肌酐倒数及内生肌酐清除率来反映肾小球滤过功能，但准确性较差。在肾功能不全时，约40%肌酐从肾小管分泌排出，另外还可通过胃肠道水解，因此肌酐也难以成为精确评价GFR的指标。较好的方法是采用菊糖清除率和静脉注射同位素标记的EDTA或DTPA。菊糖的分子量较小，不与血浆蛋白结合、不被重吸收、不经肾小管分泌或代谢，无生理活性，可采用化学法、酶法或高效液相法测定其血、尿浓度，再计算GFR。

4）肾血流量（RBF）：可用化学法测定血、尿的对氨基马尿酸（PAH）。PAH既从肾小球滤出，又从肾小管排出，不被重吸收，完全被肾脏清除，因此PAH清除率可以代表单位时间内的肾血浆流量（RPF）。RPF（ml/min）$=\frac{U_{PAH}\cdot V}{P_{PAH}}$，RBF（ml/min）$=\frac{RPF}{1-红细胞比容}$（$U_{PAH}$：尿PAH浓度；V：尿量；$P_{PAH}$：血浆PAH浓度。如果同时测定GFR和RBF，可计算出肾小球滤过分数（FF），FF（%）$=\frac{GFR}{RBF}$。在原发性高血压FF一般增高。测定RBF和GFR，对诊断肾血管性高血压有85%特异性。RBF也可用同位素方法测定，静脉注射^{131}I-马尿酸后作肾区γ计数和动态扫描。

5）肾小管功能：①尿渗透压：采用冰点降低法测定，以mOsm/L为单位表示，正常值360～1450mOsm/L，临床应用较少。通常仍以尿比重来间接反映肾小管浓缩功能。②尿β_2MG：肾小球滤过液中的β_2MG几乎全部被近曲小管重吸收。当近曲小管重吸收功能障碍时，尿β_2MG升高。留尿时间最好在上午一次饮水250ml后1h。③尿N-乙酰-β氨基葡萄糖苷酶（NAG）：NAG是近曲小管细胞释放的一种大分子酶，尿NAG排泄量增多提示近曲小管受损。最近发现尿视黄醇结合蛋白（RBP）可能比β_2MG或NAG在评价肾小管功能方面更为敏感。④肾小管最大分泌量：肾小管最大分泌量通常以肾小管分泌PAH的最大值表示。PAH在较低血浆浓度时（<5mg%），可同时经肾小球和肾小管完全清除；血浆PAH浓度>60mg%时，肾脏排泄PAH的能力已达极限，不能完全清除血浆PAH。PAH极限清除率减去菊糖清除率，即可获得肾小管分泌PAH的最大值，正常值为80±11.3mg/min。⑤尿可滴定酸：用酸碱滴定法分析晨尿的pH值、碳酸氢根离子、铵离子和可滴定酸，可评价肾小管分泌氢离子与铵离子的能力。例如以高血压、高血钾、高血氯为主要临床表现的Ⅱ型假性醛固酮减少症（Gordoen综合征），通过尿可滴定酸分析作诊断。

【治疗】

（一）目的与原则

原发性高血压目前虽无根治方法，但大规模临床治疗试验已经充分证明长期有效地降低血压可显著减少脑卒中、心力衰竭、肾功能衰竭等并发症的发生率与死亡率，其中脑卒中的危险性降低35%～40%以上，非致死性心肌梗死与冠心病死亡率降低15%～20%。

高血压发生心、脑血管病并发症往往与血压的高度有密切关系，因此高血压治疗应该确立血压目标值。现在认为，治疗目标是将血压降到最大可能耐受的情况，血压越低，卒中和冠心病事件的危险越低。另一方面，高血压常与其它一些心、脑血管病的危险因素合并存在，例如肥胖、高胆固醇血症、糖尿病等，生活行为对高血压的发展与预后有重要影响，决定了防治措施应该是综合性的。高血压的治疗原则包括以下几个方面：

1. 改善生活行为

1）减轻体重：尽量将体重指数（BMI）控制在≤24。肥胖者将体重减轻5%以上，血压就可能明显下降。

2）合理膳食结构：①减少钠盐：膳食中约80%的钠盐来自烹调用盐和各种腌制品，所以应减少烹调用盐，限制腌制品摄入。每人每日食盐量减低到6～8g以下。②补充钙和钾盐：每人每日吃新

鲜蔬菜 400～500g，可以每日补充钙 400mg、钾 1000mg左右。③减少脂肪、补充高质量蛋白质：膳食中的脂肪量应控制在总热量的 25%以下，适当补充鱼蛋白。

3）戒酒或限制饮酒：高血压患者应劝其戒酒，至少应限制饮酒量每日不超过相当于 25g 乙醇的量。

4）戒烟：虽然吸烟并不持续升高血压，但吸烟的高血压患者容易发展为急进型或恶性高血压；容易损害血管壁，并发动脉粥样硬化；影响降压药物的代谢而必须增大剂量，延长达到降压所需的时间。

5）增加运动：坚持低和中等强度的等张性体育运动，例如长跑、游泳、保健操、太极拳、松静气功等，可以提高心血管适应调节能力，稳定血压水平。

2. 实施降压药治疗的对象

1）在上述措施应用半年血压仍然升高者；

2）舒张压已持续≥14.0kPa（105mmHg）患者；

3）已发现有心、脑、肾器官受损或已有并发症的患者。

3. 降压药治疗的目标

1）长期有效控制 24h 血压在正常水平，并保持正常的血压昼夜节律，同时维持重要脏器的血液供应；

2）逆转靶器官损害和预防并发症发生。

4. 实施降压药治疗注意事项

1）血压控制目标值在大多数无并发症的患者是 16.0～17.4/10.6kPa（120～130/80mmHg）；在老年人 18.6/12.0kPa（140/90mmHg）；已有心、脑、肾并发症的患者血压控制目标值可以略高于正常血压水平。

2）确立有效治疗方案：对每例患者要根据疗效、不良反应等具体情况确立有效的治疗方案，包括降压药的品种、剂量、服药时间。理想的治疗方案应该是服药品种简单且长效，尽量采用每日 1 次给药控制 24h 血压。

3）长期坚持治疗：尤其在血压获得控制后仍应继续治疗，不可随意停药或改变治疗方案。这是治疗是否有成效的关键，降压治疗的益处是通过长期控制血压达到的。即使血压控制正常达 5 年，停服降压药后仍有 1/2 患者在 8 个月内回复到高血压状态。

（二）降压药及治疗方案

1. 降压药种类与使用　利尿剂、β 阻滞剂、α 阻滞剂、转换酶抑制剂（ACEI）和钙拮抗剂（CAA）是目前高血压治疗首选药物。常用的药物名称、剂量与使用方法见表 12-9-4。

表 12-9-4　降压药物一览表

降压药	常用剂量与用法	
利尿剂		
双氢氯噻嗪（Dihydrochlorothiazide）	12.5～25mg	1～2 次/d
呋塞米（Frusemide）	20～40mg	2～3 次/d
氯噻酮（Chlorthalidone）	50～100mg	1 次/d
吲达帕胺（Indapamide）	2.5mg	1 次/d
β 阻滞剂		
阿替洛尔（Atenolol）	25～100mg	1 次/d
美托洛尔（Metoprolol）	50～100mg	1 次/d
α 阻滞剂		
哌唑嗪（Prazosin）	0.5～2mg	3 次/d
特拉唑嗪（Terazosin）	0.5～6mg	1 次/d
转换酶抑制剂		
卡托普利（Captopril）	12.5～25mg	2～3 次/d
依那普利（Enalapril）	10～20mg	1～2 次/d
培哚普利（Perindopril）	4～8mg	1 次/d
西拉普利（Cilazapril）	2.5～5mg	1 次/d
贝拉普利（Benazapril）	10～20mg	1 次/d
赖诺普利（Lisinopril）	20～40mg	1 次/d
钙拮抗剂		
硝苯地平（Nifedipine）	10～20mg	3～4 次/d
硝苯地平控释片（Nifedipine GITS）	30～60mg	1 次/d
尼群地平（Nitrendipine）	10～20mg	1～2 次/d
阿莫地平（Amlodipine）	5～10mg	1 次/d
拉西地平（Lacidipine）	4～6mg	1 次/d
地尔硫草（Diltiazem）	30～60mg	3 次/d
维拉帕米（Verapamil）	40～120mg	3 次/d

1）利尿剂：这类药物有双氢氯噻嗪、氯噻酮、吲达帕胺、呋塞米（速尿）等。降压作用主要通过排泄水、钠，减少细胞内、外容量，降低外周血管阻力。作用温和、持久。适用于轻、中型高血压，

老年人高血压，并发心力衰竭时。女性与肥胖者也常需服用利尿剂。利尿剂能增强其它降压药的疗效。不良反应主要有乏力、尿量增多。长期大剂量使用可以引起血钾降低、糖耐量减低、血脂升高等代谢异常。

2）β阻滞剂：常用的是具有心脏选择性的 β_1 阻滞剂阿替洛尔和美托洛尔。降压作用可能通过抑制中枢与周围的肾素-血管紧张素系统以及血液动力学自动调节机制。降压作用较强，血压控制平稳，长效。适用于各种不同严重程度的高血压，尤其对心率增快或合并心绞痛的患者较适宜。不良反应主要有心动过缓、四肢冷等。

3）α阻滞剂：常用的有哌唑嗪和特拉唑嗪，具有选择性阻滞突触后 α_1 受体，扩张周围阻力血管和容量血管，降低心脏前、后负荷。作用较弱，常与其它降压药合并使用。适用于轻、中型高血压。对血脂代谢与糖代谢有益。不良反应主要是首次服药后的体位性低血压。

4）转换酶抑制剂：这类药物包括巯基类的卡托普利，羧基类依那普利、贝那普利、培哚普利、西拉普利、赖诺普利等，磷化氢酸类福辛普利。降压作用主要通过抑制周围和组织中的血管紧张素转换酶活性，使ATⅡ与醛固酮分泌减少，缓激肽与前列环素增多；同时抑制血管平滑肌细胞肥厚与增殖。降压作用温和、持久，对代谢无副作用，具有靶器官保护效应，可以逆转左心室肥厚，改善大动脉顺应性，改善胰岛素抵抗，减少尿蛋白排出。适用于已有靶器官受损或并发症的高血压。不良反应主要是持续性干咳、血管性水肿。妊娠者禁用。

5）钙拮抗剂：这类药物包括维拉帕米、地尔硫䓬和二氢吡啶类的硝苯地平、尼群地平、阿莫地平、拉西地平等。降压作用主要通过扩张周围阻力血管，二氢吡啶类对血管平滑肌有较强选择性。此类降压药作用较强，适用于各种类型高血压，尤其对中、重型和老年人高血压。维拉帕米与地尔硫䓬主要用于合并冠心病心绞痛患者。不良反应主要有面部潮红、头痛、心悸、踝部水肿等。各种控释、缓释的长效制剂可使上述不良反应明显减轻。

2．降压药选择与治疗方案

1）降压药选择：在临床上降压药的选择仍然带有经验性，主要是根据患者的治疗效果和不良反应而决定。一般而言，年轻患者选用β阻滞剂；中、老年患者选用钙拮抗剂；有水钠潴留倾向的女性与肥胖者选用利尿剂；有靶器官明显受损者选用ACEI。治疗时一般从小剂量开始，逐步缓慢递增剂量，避免血压急骤下降。当治疗4～6周时，如果选用的降压药无效，可以改用其它降压作用较强或降压机制不同的药物，或者合并应用作用机制不同的降压药。

2）治疗方案：临床上治疗高血压应尽量采用个体化治疗原则。1978年世界卫生组织的专家委员会根据当时治疗现状曾提出阶梯治疗方案，1988年美国高血压委员会对该方案作了修正。1993年，世界卫生组织和国际高血压学会在一份轻型高血压治疗指南的备忘录中，将治疗方案简要地归纳为单药治疗和联合治疗。当经过一个阶段单药治疗无效或未达到血压控制目标值时，可采用不同类型降压药联合治疗的方法。常用的联合治疗方案：β阻滞剂＋利尿剂；α阻滞剂＋利尿剂；转换酶抑制剂＋利尿剂；β阻滞剂＋α阻滞剂；钙拮抗剂＋β阻滞剂；钙拮抗剂＋转换酶抑制剂。

（三）并发症与合并症时降压治疗

1．冠心病　治疗高血压对预防心绞痛发作和心肌梗死有益，但必须注意血压不可降得过低，一般地舒张压不低于11.4kPa（85mmHg）。可选用钙拮抗剂、β阻滞剂或ACEI。

2．慢性肾功能不全　轻度肾功能损害时（GFR＞30ml/min），应限制钠盐摄入（5～7g/d），限制蛋白质摄入（50～60g/d），降压治疗目标值定在20/12kPa（150/90mmHg）左右。中度肾功能损害乃至肾功能衰竭时（GFR＜30ml/min），应严格限制钠盐摄入，并使用呋塞米类利尿剂。钙拮抗剂增加GFR与RBF，哌唑嗪、可乐宁不影响GFR，可以选用。ACEI应慎用。血液透析患者如果血压仍然明显升高，可选用钙拮抗剂、ACEI或β阻滞剂。

3．糖尿病　噻嗪类利尿剂应尽量避免使用。如必须使用时，可以改为吲达帕胺，对血糖、血脂无明显影响。β阻滞剂在使用胰岛素治疗的患者中可能掩盖胰岛素过量引起的低血糖症状，要提高警惕。α阻滞剂和ACEI对糖代谢无不良影响。钙拮抗剂临床应用中偶见有血糖升高的报道。

4．高脂血症　高血压患者合并高脂血症的发生率较高。长期使用噻嗪类利尿剂与β阻滞剂可分别引起低密度脂蛋白升高与高密度脂蛋白降低。α阻滞剂能抑制肝脏合成胆固醇，升高组织细胞的低密度脂蛋白脂酶的活性，对脂质代谢起有利影响。ACEI与钙拮抗剂对脂质代谢无不利影响。

5．高尿酸血症　高血压合并高尿酸血症的发生率约30％。噻嗪类利尿剂易使血尿酸升高。β阻

滞剂对尿酸代谢的影响不明显。ACEI 和钙拮抗剂能增加尿酸排出，可使血尿酸下降。

6. 妊娠期高血压 许多降压药都未在孕妇中进行过临床试验，所以不能肯定在妊娠期使用是否安全。根据目前有限的资料，妊娠期高血压可选用β阻滞剂、α阻滞剂、可乐宁。慎用利尿剂和钙拮抗剂。禁用 ACEI。

（四）高血压急症

高血压急症是指短时期内（数小时～数天）血压重度升高，舒张压＞17.3kPa（130mmHg）和/或收缩压＞26.7kPa（200mmHg）伴有重要器官组织，如心脏、脑、肾脏、眼底与大动脉的严重功能障碍或不可逆性损害。高血压急症可以发生在高血压患者，也可发生在其它许多疾病过程中，主要是心、脑血管病，例如脑出血、蛛网膜下腔出血、缺血性脑梗塞、急性左心室心力衰竭、心绞痛、急性主动脉夹层和急、慢性肾功能衰竭等情况下。

以血压严重急骤升高为主的高血压急症，根据临床表现形式与发病机制大致可分为三种类型：恶性或急进型高血压；高血压脑病；高血压危象。

1. 治疗原则

1）理想的治疗目标：既能使血压迅速下降到安全水平，预防进行性或不可逆性靶器官损害，又不能使血压下降过快或过度，避免引起局部或全身灌注不足。一般在几分钟到数小时内使平均动脉压降低 20%～25%。

2）逐步控制性降压：最初 48h 内血压降低幅度，舒张压不低于 13.3kPa（100mmHg），收缩压不低于 21.3kPa（160mmHg）。血压降到初步治疗目标后应维持数天，在以后 1～2 周内，再酌情将血压逐步降到正常。

3）合理选择降压药物：降压药选择应根据高血压急症的原因，心脑肾功能状况，药物作用的起始、高峰与持续时间，药物的血液动力学效应以及药物不良反应。常用的经静脉给药的治疗高血压急症的降压药见表 12-9-5。二氮嗪、肼屈嗪与拉贝洛尔作用虽然起效快，但持续时间较长，较难根据需要随时调整剂量。硝普钠、硝酸甘油、酚妥拉明和三甲噻方作用开始快，持续时间又短暂，可随时调整剂量，所以比较理想。其中硝普钠被认为是治疗大多数高血压急症的首选药物。

4）避免使用的药物：利血平急性给药疗效差，且引起嗜睡、心率减慢等不良反应，心输血量、肾血流量降低，所以不推荐使用。β阻滞剂除了主动脉夹层外也不适合用于其它各种高血压急症。在高血压急症早期治疗阶段，常常有循环内容量不足，不宜使用利尿剂，除非充血性心力衰竭情况例外。

表 12-9-5 经静脉治疗高血压急症的降压药

药物	剂量及用法	作用时间		不良反应
		开始	持续	
硝普钠 Sodium Nitroprusside	0.3～10μg/（kg·min）静滴	≤1min	3～5min	恶心、呕吐，肌肉颤动、硫氰酸盐中毒
硝酸甘油 Nitroglycerine	5～100μg/min 静滴	1～2min	3～5min	心动过速，头痛，面潮红
二氮嗪 Diazoxide	每 5～10min 50～100mg 静注（累积量＜600mg），或 15～30mg/min 静滴	1～5min	12h	低血压，心动过速，恶心，心绞痛
肼屈嗪 Hydralazine	10～20mg 静注（0.5～1mg/min），或 10～50mg 肌注	10～20min 20～30min	3～8h 3～8h	心动过速，头痛，呕吐，面潮红，心绞痛
酚妥拉明 Phentolamine	每 5～15min 5～10mg 静注，或 0.2～0.5mg/min 静滴	1～2min	3～10min	心动过速，立位低血压，头痛、呕吐
三甲噻方 Trimetaphan camsylate	0.5～5mg/min 静滴	1～5min	10min	肠麻痹，膀胱括约肌麻痹，立位低血压，视物模糊，口干
拉贝洛尔 Labetalol	每 5～10min 20～80mg，静注（累积量＜300mg），或 0.5～2mg/min 静滴	5min	3～6h	呕吐，立位低血压，头晕、支气管痉挛，心脏传导阻滞
尼卡地平 Nicardipine	5mg 静注，每 15min 增加 1～2.5mg（累积量＜15mg）	1～5min	3～6h	心动过速，头痛，面潮红，静脉炎

5）急症后期处理：在停用经静脉给药前，应及早开始口服降压药治疗，并进一步查明高血压急症的病因。

2. 几种高血压急症的治疗

1）脑出血：脑出血时血压急骤升高常是颅内压增高、脑水肿的表现。迅速降压虽可防止继续出血，但也容易发生脑灌注不足的危险。因此，一般仅在血压极高情况下，即＞26.7/17.3kPa（200/130mmHg），在严密血压监测下逐步降压。

2）脑梗塞：脑梗塞患者血压调节能力不稳定，一般在1～2天后血压自行下降，所以不主张降压治疗。

3）急性心肌梗死：如伴有严重高血压，可能加重心肌缺血或扩大梗塞范围。可选用硝酸甘油静脉滴注。

4）急性左心室衰竭：可选用硝普钠静注滴注，同时减轻心脏的前、后负荷。也可用硝酸甘油代替硝普钠。需要时可加用襻利尿剂呋塞米静脉注射。

5）主动脉夹层：迅速降低血压有助于阻止夹层血肿的伸展，应立即在监测下经静脉降压治疗。应选用具有负变力性并能减低主动脉内膜剪切力的药物，例如三甲噻方或硝普钠。同时加用β阻滞剂，使心率降到60次/min左右。

6）高血压脑病：首选药物是硝普钠。避免使用抑制中枢神经系统的药物。随着血压降低，临床症状与体征迅速好转；如果病情未改善，应考虑诊断是否正确。

7）妊娠子痫：静脉注射硫酸镁或肼屈嗪。如无效，可改用拉贝洛尔。禁用利尿剂，除非已经出现肾功能衰竭。

【继发性高血压】

继发性是指由某些确定的疾病和原因引起的血压升高，约占临床高血压的5%，在高血压人群中仅1%左右。临床上凡遇到以下情况时，要进行全面详尽的筛选检查：年轻的中、重型血压升高者，症状、体征和初步的实验室检查结果有继发性高血压的线索，例如肢体脉搏搏动不对称减弱或缺如，腹部闻及粗糙的血管杂音，近期明显怕热、多汗、消瘦、低血钾、明显血尿、蛋白尿等；降压药治疗的效果差，或在血压控制良好的患者短期内血压又明显升高；急进型和恶性高血压。

引起继发性高血压的主要疾病有：①心血管疾病：主动脉瓣关闭不全，完全性房室传导阻滞，动静脉瘘，动脉导管未闭，主动脉缩窄等。②肾脏疾病：肾血管狭窄或栓塞，肾实质病（肾小球肾炎、间质性肾炎、肾盂肾炎、肾结石、多囊肾等）、肾肿瘤。③内分泌疾病：甲状腺功能亢进，甲状旁腺功能亢进，嗜铬细胞瘤，柯兴综合征，原发性醛固酮增多症，肾上腺生殖综合征等。④其它：如脑肿瘤、妊娠子痫等。以下将重点论述原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、肾血管性高血压和肾实质性高血压的诊断与治疗。

（一）原发性醛固酮增多症（以下简称“原醛”）

原醛是由于肾上腺瘤（癌罕见）或增生导致醛固酮（Aldo）分泌过多，以高血压、低血钾、代谢性碱中毒为主要特征，常有乏力、肌无力或肌麻痹、口渴、多尿、肌肉痉挛等临床表现。

1. 诊断

1）高血压：血压升高常为最早出现，一般呈轻、中度升高，病情进展缓慢，以急进型或恶性高血压演进者较少。

2）血、尿Aldo升高：血或尿Aldo升高常不能被高钠饮食抑制。当血钾甚低时，Aldo升高可以不明显，因为低血钾对Aldo的分泌有抑制作用。

3）血浆肾素活性（PRA）降低：即使低钠饮食或服排钠利尿剂和直立体位激发，PRA仍不能明显升高。

4）尿17酮类固醇和17羟皮质类固醇正常。

5）肾上腺超声和CT检查定位。

2. 鉴别诊断

1）与低肾素型原发性高血压（以下简称“原高”）鉴别：某些原高患者在服排钾利尿剂后可引起低血钾，一般停药2～4周后即恢复正常；原醛患者常呈持续低血钾，同时尿钾排出增多。血Aldo/PRA比值在基础状态下，原高＜200，原醛＞400；服转换酶抑制剂后，原高患者血Aldo降低，PRA升高；原醛患者血Aldo仍然升高，PRA不变。

2）原醛腺瘤与结节状增生鉴别：①立位激发试验：立位4h后，血Aldo升高者增生可能性大；血Aldo不变或下降者腺瘤可能性大。②血管紧张素Ⅱ（ATⅡ）滴注试验：静脉滴注ATⅡ 0.5～2ng/（min·kg），增生患者血Aldo升高；腺瘤患者血Aldo不变。③赛庚啶试验：服赛庚啶8mg前后每30min取血测Aldo浓度，如果2h内血Aldo降低4ng/dl或较用药前下降30%以上为增生，而腺瘤患者则变化较小。

3）双侧结节状增生与糖皮质激素可治性原醛鉴别：①多巴胺调节反应试验：服多巴胺激动剂溴

隐亭或多巴胺抑制剂灭吐灵前后测血 Aldo，有明显改变者为增生，糖皮质激素可治性原醛无明显改变。②地塞米松诊断性治疗试验：服小剂量地塞米松 0.5～0.75mg/d，如果血压下降，血生化异常被纠正，可诊断为糖皮质激素可治性原醛。

3. 治疗

腺瘤患者应作手术治疗。手术前服安体舒通 4～6 周作为术前准备。手术后约 70% 患者血压降到正常，其余患者血压也有不同程度下降。增生患者采用肾上腺大部分切除疗效较差，一般主张内科治疗，安体舒通是首选药物，有效剂量为 100～400mg/d，同时服噻嗪类利尿剂可进一步改善血压控制和减少安体舒通的剂量。钙拮抗剂对控制原醛患者的血压也有效。

（二）嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤位于肾上腺髓质、交感神经节或其它部位的嗜铬组织，肿瘤释放大量儿茶酚胺，包括去甲肾上腺素、肾上腺素与多巴胺，具有变化多端的临床表现。常见的症状与表现是头痛、心悸与多汗，血压持续性（占 60%）或阵发性（占 35%）升高。不典型的临床表现有低血压，腹痛，高热，排尿后发作性高血压等。

1. 诊断

1）血、尿儿茶酚胺及其代谢产物测定：尿儿茶酚胺（CA）测定可采用荧光法或光射酶标法，方法较简单、可靠。荧光法测定时注意禁服三环类抗郁忧剂、复合维生素 B 和酪氨酸类食物。90% 的嗜铬细胞瘤患者 24 小时尿 CA 增高，大多高于正常范围上限的 1.5～2 倍以上。对临床上怀疑嗜铬细胞瘤，但 24 小时尿 CA 正常的患者，可用分段定时测定尿 CA 计算其相对值，提高诊断阳性率，因为肿瘤常以胞吐方式阵发性释放 CA。测定血 CA 浓度比尿 CA 更可靠，但应注意在安静状态下采血，并且在 3h 内禁喝咖啡、茶和吸烟。

嗜铬细胞瘤诊断也可测定尿 CA 代谢产物甲氧基肾上腺素（MN）与香草基杏仁酸（VMA）。VMA 的敏感性与特异性均较高，并且不受饮食中咖啡、香蕉、香草等限制，假阳性较少。由于 CA 代谢途径因人而异，同时测定多种 CA 及其代谢产物很有必要。

2）诊断试验：①可乐宁抑制试验：当血 CA＜2000pg/ml，血压≥21.4/13.4kPa（160/100mmHg）时可进行此试验。口服 0.3mg 可乐宁后 1、2、3 小时取血测血 CA，血 CA 水平无明显变化者为阳性，提示嗜铬细胞瘤。此试验诊断欠准确。②胰高糖素激发试验：静脉注射 1mg 胰高糖素，1～3min 后采血测血 CA 和测量血压。如果血 CA 比试验前增加 3 倍以上或＞2000pg/ml，血压比冷加压试验时升高 2.67/2kPa（20/15mmHg）定为阳性。此试验的特异性较高，但敏感性较低。③酚妥拉明试验：快速静脉注射酚妥拉明 5mg，2min 内血压下降 4.6/2kPa（35/15mmHg）以上并持续 3～5min 以上为阳性。此试验准确性较差，但方法简单，仍有一定临床价值。④灭吐灵试验：静脉注射灭吐灵 5mg，如果血 CA 明显升高对诊断有参考价值。

3）定位：肾上腺超声、CT、磁共振成像术（MRI）和间碘苄胍闪烁扫描（^{131}I-MIBG）可用于嗜铬细胞瘤的定位诊断。^{131}I-MIBG 注射后易被嗜铬组织摄取，特异性很高。当临床表现与生化检查提示嗜铬细胞瘤的诊断，但上述方法仍无法定位时，可考虑下腔静脉导管分段取血测 CA，有助于胸、颈部区域嗜铬细胞瘤的定位。

2. 鉴别诊断

1）化学感受器瘤或神经母细胞瘤：这两种肿瘤也可分泌 CA，常与嗜铬细胞瘤合并存在。

2）肾上腺髓质增生：临床表现与嗜铬细胞瘤无法鉴别，诊断主要靠定位检查，大多是双侧性。肾上腺髓质增生常合并甲状腺髓样癌与甲状旁腺功能亢进，称为多发性内分泌腺瘤Ⅱ型。

3）与不稳定型原发性高血压鉴别：少数原发性高血压患者有阵发性血压升高伴心悸、头痛、肢体抖动等酷似嗜铬细胞瘤的临床表现，但无生化与定位检查的证据。

3. 治疗

应采用手术治疗。一般认为手术前服 α 受体阻滞剂 2～3 周，避免手术时血压明显的波动。对嗜铬细胞瘤临床急性发作者，静注酚妥拉明 1～5mg，然后静脉滴注维持，或者静脉滴注硝普钠。凡不能作手术切除肿瘤时，可口服酚苄明 10～20mg，每日 3～4 次，或口服哌唑嗪或特拉唑嗪。

（三）肾血管性高血压

肾血管性高血压是由单侧或双侧肾动脉主干或分支狭窄所致。常见病因为多发性大动脉炎（占 70%）、纤维肌性发育不良（占 20%）和动脉粥样硬化（占 10%）。临床表现为中、重型血压升高，对一般降压治疗常无效，有时呈急进型或恶性高血压，上腹部脐周和腰背部有时可闻及收缩期或连续性血管杂音。

1. 诊断

1）筛选检查：快速静脉肾盂造影、周围血PRA与同位素肾血流量检查可作筛选肾血管性高血压的诊断项目。如果快速静脉肾盂造影显示一侧肾脏无功能不显影、病侧肾脏显影延迟1min以上、肾脏长径缩小1.5cm或造影剂注入15min后病侧肾盂显影浓度明显增高；周围血PRA升高；肾血流量一侧肾脏明显降低，这些证据提示肾血管性高血压可能，但诊断准确性较差，敏感性与特异性不高。

2）多普勒超声检查：具有较高的敏感性与特异性。分析双侧肾动脉血流速度与搏动指数，对诊断有参考价值。当一侧肾动脉搏动指数下降，两侧差异>0.12，提示单侧狭窄病变；双侧搏动指数均低、两侧差异<0.12，提示双侧狭窄病变；无信号则表示血管完全闭塞。

3）肾动脉造影：肾动脉造影是诊断肾血管性高血压最重要最可靠的方法，并可观察肾动脉狭窄的部位、范围、程度、远端分支、侧支循环及胸、腹主动脉等情况，有助于确立治疗方案。数字减影血管造影术（DSA）一般可代替肾动脉造影，但对肾动脉分支病变显示不清者，仍需作经动脉导管的选择性肾动脉造影或DSA。

4）分侧肾静脉PRA测定：经静脉导管分侧肾静脉取血测PRA，对确立肾血管性高血压的诊断及估计手术治疗效果很有价值。一般认为双侧肾静脉PRA比值≥1.5、健侧肾静脉/远端下腔静脉PRA比值<1.3、(健侧肾静脉-下腔静脉）/下腔静脉PRA比值<0.24是确诊单侧肾血管性高血压的三项指标，也提示有手术适应证。然而，上述诊断标准有较高的假阴性。如果采用各种刺激肾素分泌的方法可减少假阴性率，常用的方法有低钠试验和口服巯甲丙脯酸，提高双侧肾静脉PRA的比值来改善诊断的阳性率。

2．治疗

1）经皮肾动脉成形术（PTA）：这是首选治疗方法，短期疗效达80%～100%，但长期疗效尚难肯定。55岁以下、病程<5年、病因为纤维肌性发育不良、单侧局限性病变者疗效较好。肾动脉起始端完全阻塞、远端分支广泛性狭窄、缺血侧肾脏明显萎缩或者肾动脉钙化者，则不宜作PTA。

2）手术：当不宜作PTA或PTA治疗失败时，内科治疗疗效差时，可考虑手术治疗，包括血运重建术、自体移植术、脾动脉吻合术、肾切除术等。凡大动脉炎活动期、双侧肾动脉狭窄合并主动脉病变时，不宜手术治疗。

3）药物治疗：用于手术前准备、不宜作PTA或手术的患者，或者用于全身严重动脉粥样硬化患者。降压药物可选用钙拮抗剂，对单侧或双侧肾血管性高血压均可能有效。转换酶抑制剂只适用于单侧肾血管性高血压，并应定期复查肾功能。双侧性肾血管性高血压和肾功能受损者，不宜服用转换酶抑制剂，因为转换酶抑制剂同时扩张肾脏的入球小动脉与出球小动脉，缺血肾依赖ATⅡ收缩出球小动脉调节肾小球滤过率的机制被阻断，这样容易造成肾小球内压力降低，肾小球滤过率与肾功能减退，如果同时限钠或合并使用利尿剂，更容易发生肾功能衰竭。

（四）肾实质性高血压

肾实质性高血压主要见于慢性肾小球肾炎、糖尿病性肾病、慢性肾盂肾炎、胶原性血管病变、多囊肾和肾移植后高血压。血压升高一般见于上述原发疾病的中、后期，在肾脏疾病的终末期几乎都发展为同一状态，即肾功能不全和高血压。

1．慢性肾小球肾炎　这是一组由病因与发病机制不全相同的疾病组成。病理组织类型有局灶节段性硬化、膜增殖性肾炎和IgA肾病。根据病史、多次化验尿常规与尿沉渣细胞计数，可与原发性高血压的肾脏损害相鉴别。肾穿刺病理检查对诊断有价值。

并发高血压时的治疗措施包括以下方面：①限制钠摄入：每天钠盐摄入控制在1～3g，但在多尿期血压轻度升高时，摄盐可不必过分限制。②控制蛋白质摄入：对大量蛋白尿和肾功能正常者，应摄入高质量的高蛋白饮食。对大多数病例，减少蛋白质的摄入量有益于延缓肾功能减退。③降压治疗：应选用转换酶抑制剂和钙拮抗剂。转换酶抑制剂除了降低血压外，还能减少尿蛋白，延缓肾功能减退。然而，当肾小球滤过率过低（内生肌酐清除率<30ml/min）时，应避免使用转换酶抑制剂，防止肾功能衰竭进一步恶化。④透析治疗：透析治疗可使大部分慢性肾功能衰竭患者的血压得到控制。对于仍不能控制血压者，应继续降压药治疗。

2．糖尿病性肾病　糖尿病性肾病的主要病理改变为肾小球硬化、肾小球毛细血管基底膜增厚和系膜玻璃样物质增多。尿微量白蛋白是早期诊断的敏感指标。在病程中、后期尿蛋白明显增多，并伴有血压升高，逐渐进展到慢性肾功能不全。转换酶抑制剂是首选治疗药物，即使血压正常时，由于降低过高的肾小球滤过率，亦能保护肾功能。

3．慢性肾盂肾炎　慢性肾盂肾炎因反复尿路

细菌感染引起，可单侧或双侧，肾实质内有疤痕导致肾萎缩。多数患者有慢性菌尿，病程较长，女性多见。高血压一般发生在病程后期。多次尿细菌培养和静脉肾盂造影可帮助诊断。

4．胶原性血管病变　系统性红斑狼疮、硬皮病、结节性动脉周围炎等全身胶原性疾病可累及肾脏，发生肾皮质缺血，小叶间动脉狭窄，皮质梗塞等病变。高血压常是进行性肾功能损害时的表现。少数病例因小叶间动脉严重狭窄出现恶性高血压，病情进展迅速。

5．多囊肾　这是一种常染色体遗传性病变。肾内囊泡增大造成肾缺血和肾实质破坏，继而血压升高及肾功能障碍。肾脏超声与CT检查能明确诊断。

6．肾移植后高血压　高血压常是肾移植后的主要临床表现，多数由于吻合口血管狭窄，或者缺血病肾残留在体内，或者使用免疫抑制剂如环胞素（cyclosporine）的肾毒性所致。

（龚兰生　张维忠）

参考文献

1．刘力生，龚兰生，孔华宇主编．临床高血压病学．天津：科学技术出版社，1990

2．张维忠．无创性动态血压监测．见：翁心植，吕俊升，戚文航主编．心肺血管疾病研究进展．北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，1994．34～42

3．张维忠，龚兰生．高血压急诊．见：龚兰生主编．心脏血管急诊．上海科学技术出版社，1990．215～225

4．余振球，马长生，赵连友，洪昭光主编．实用高血压学．科学出版社，1993

5．龚兰生．高血压研究的若干进展．中华心血管病杂志，1993，21:351

6．Cutler JA, MacMahon SW, Furberg CD. Controlled clinic trials of drug treatment for hypertension: a review. Hypertension, 1989, 13 (suppl I): I36

7．Hall WD, Wollam GL, Tutlle EP. Diagnostic evaluation of the patients with hypertension. In: Hurst JW. The heart. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1990. 1150～1170

8．Kaplan NM. Clinical Hypertension. 5th ed. London: Williams and Wilkins. 1990

9．O'Brien E, O'Malley K. Blood pressure Measurement. In: Birkenhager WH, Reid JL. Handbook of Hypertension. Amsterdam: Elsevier, 1991. Vol 14

10．WHO/ISH *Guideline Committee*. 1993 WHO/ISH guideline for the management of mild hyperteasion. Chantilly. France, the 6th WHO/ISH Meeting on mild Hypertension, 1993

第十章 缺血性心脏病

第一节 概 述

缺血性心脏病是心肌耗氧量和冠状动脉供血供氧量间不平衡，出现心肌供血不足所致心肌损害性的心脏病。

缺血性心脏病最常见的病因是冠状动脉粥样硬化引起冠状动脉管腔狭窄和闭塞，故缺血性心脏病常指冠状动脉粥样硬化性心脏病。后者又简称为冠心病。粥样硬化病变使管腔狭窄或闭塞，为逐渐发展过程。血管痉挛、斑块出现裂纹、破溃、出血、血栓形成导致管腔的急性狭窄或完全闭塞，则为急性过程。临床表现心肌缺血和功能受损的程度，以及心肌病理形态变化取决于冠状循环供血障碍的程度和发生的缓急。临床症状差异极大。可以无症状，或出现心绞痛、急性心肌梗死、心功能不全、严重心律失常或猝死。

非动脉粥样硬化的各种冠状动脉疾病是缺血性心脏病少见病因。包括冠状动脉先天性畸形、冠状动脉炎症疾病、冠状动脉夹层、创伤、栓塞，代谢性物质在冠状动脉管壁异常堆积等。累及大、小冠状动脉引起心肌缺血或心肌梗死都属于缺血性心脏病范畴。

【病理生理】

心脏不同于其他器官，在基础状态下，氧的摄取率大约占血液输送氧的75%，当心肌耗氧量增加时只能通过增加冠状血流来补充。正常情况下当心肌代谢增加、耗氧量明显增高时，有充分的冠状血流储备能力，即小冠状动脉充分扩张，以降低冠状循环阻力，冠状血流可增加约5倍以上，以保持心肌需氧和供氧间的平衡。

（一）冠状动脉病变与心肌缺血

冠状动脉管径较小，发生粥样硬化或其他病变时易使管腔明显狭窄。一般来说狭窄超过50%～75%以上具有临床意义。粥样斑块起始多发生在心外膜冠状动脉，以后可逐渐向远端发展成为弥漫性病变。即使传输的心外膜冠状动脉有局灶性狭窄也能使冠状动脉阻力增加，影响血流量，而使心肌供血不足，引起心肌缺血。但这种情况常通过下列机制来代偿：

1. 反应性充血反应　心肌缺氧时代谢产物等刺激小冠状动脉扩张，降低冠状循环阻力，增加血流量，以保持心肌供氧和需氧间的平衡。随着管腔狭窄程度的加重，冠状血流储备能力降低，反应性充血反应进行性减少，当狭窄程度大于90%时，这种反应几全消失。

2. 侧支循环　在左、右冠状动脉系统间以及单侧冠状动脉各分支间存在侧支血管吻合支，在正常情况下属于不用的通道。当冠状动脉病变引起慢性心肌缺血时，这些侧支吻合支很快扩张，可分布于心外膜下、心肌内和心内膜下。冠状动脉显示侧支血管至少在冠状动脉管径狭窄大于50%，但通常是在管径狭窄大于75%时才出现。扩张的侧支血管可供应冠状动脉狭窄远端的心肌，起代偿或部分代偿作用。但约有15～20%患者冠状动脉虽有较上述程度更严重的狭窄，却未见到侧支血管。

冠状动脉粥样硬化病变逐渐进展，单支病变时不一定出现心肌缺血。但进展到多支病变，当体力劳动或脑力劳动时，心肌耗氧量明显增加，冠状血流储备能力和侧支血流不足以维持心肌供氧和需氧间的平衡则出现心肌缺血。临床上表现为心绞痛或无症状性缺血。严重多支狭窄病变时，当心肌耗氧量明显增加，或加上周期冠状血流减少；或多次严重心肌缺血的累积作用，可导致心肌不可逆的坏死。如果管腔堵塞不完全，并有一定的侧支循环血流，则心肌梗死多限于心内膜下心肌。如涉及面积广泛或多次梗死可引起心力衰竭，甚至表现为缺血性心肌病。多支冠状动脉严重的粥样硬化平日也可无症状，但在某种条件下，心肌耗氧量猛烈增加，严重的心肌缺血可导致猝死。

（二）急性冠状动脉病变

复合斑块有裂纹或破溃，易导致血管痉挛，完全性或不完全性血栓堵塞等急性病变。

1. 血管痉挛与内膜损伤相互影响　血管痉挛可发生于表面“正常”的冠状动脉但更常发生于有粥样硬化的冠状动脉具有不同狭窄的病变处。较重的狭窄多为偏心性，病变对侧血管壁仍有收缩能力。血管狭窄处血小板数量较多，内皮脱落，血小板聚集，释放血栓素 A_2（thromboxane A_2，TXA_2）

和5-羟色胺，加上粥样硬化处管壁合成前列环素减少、血栓素A_2与前列环素不平衡；前者有明显缩血管使用后者有强效血管扩张作用，加上有病变处管壁内皮源舒张因子缺乏，有明显收缩血管作用的内皮素产生增加，这些都是在病变部位容易发生血管痉挛的原因。最近证明血小板源生长因子也是平滑肌细胞强的收缩剂，血管痉挛可挤压斑块使之破裂或出血，管壁的内膜损伤使内膜下胶原暴露，诱发血小板聚集和颗粒释放，使血管急性闭塞。另一方面因血管内膜损伤，诱发血小板聚集和释放血栓素A_2和5-羟色胺等，以及内膜出血刺激所接触的管壁中层，均可诱发血管痉挛。血管痉挛与内膜损伤互相影响。冠状动脉痉挛本身可使管腔急性闭塞，如持续时间不长引起自发性一过性心肌缺血，如持续管腔闭塞或合并有血栓形成将导致急性心肌梗死。

2. 斑块破裂的影响因素 斑块破裂多因引起血栓形成致使冠状动脉急性堵塞。斑块破裂的原因可能由于：①富含脂质的斑块、偏心性病变；②斑块纤维帽结构减弱；③外在因素，如增加狭窄部位的应切率，随着每次心搏冠状动脉弯曲及扭转，来自狭窄处的涡流的应力；④心率、血压和心肌收缩力昼夜节律的变化，使冠状动脉压力和应切率增高等。

3. 斑块轻度或表浅损伤 内皮下层暴露、血小板接触于暴露面，因胶原较少，形成的血栓通常是不稳定的，在斑块损伤部位形成暂时性或不完全性血栓堵塞，临床上可出现不稳定性心绞痛或内膜下心肌梗死。

4. 斑块破裂伴有内膜深度损伤 动脉壁中层暴露，Ⅰ型胶原在血管壁深层含量较丰富，易形成固定性堵塞性血栓，导致急性透壁性心肌梗死或猝死。

由于冠状动脉斑块破裂、内膜下出血、血管痉挛和血栓形成等急性病变参与缺血性心脏病急性发作，因此临床表现与冠状动脉粥样硬化程度和累及范围不一定成平行关系。

（三）小冠状动脉病的病理生理改变

小冠状动脉病可导致血管收缩和舒张障碍。小血管痉挛使血管动力性阻力增加，冠状血流量减少，甚至可使管腔完全闭塞，血流中断，造成心肌坏死。小冠状动脉病使血管扩张储备能力降低，当心肌耗氧量增加时引起缺氧，反射性扩张小血管的能力明显减低，有的甚至完全丧失，造成心肌严重缺血。由于长期心肌缺血，心肌代谢障碍，可使多数患者心肌变性、坏死和纤维化。心脏逐渐增大和心功能减退。

（四）心肌缺血对心脏功能和电活动的影响

1. 对心功能的影响

1）急性心肌缺血：突然停止心脏供血，缺血心肌迅即发生舒张和收缩机械功能障碍，几秒钟内心室舒张末压升高，心室顺应性减低，10～15s内严重缺血心肌停止收缩，如果累及较大范围，心搏量、心排血量和左室射血分数将降低。如果缺血时间短，心肌血流量很快恢复，则心肌收缩和舒张功能随即恢复。缺血15至30min乃至持续至3～6h，不可逆心肌细胞损伤自心内膜下向心外膜下心肌扩展。随着缺血时间的延长，可逆性的心肌损伤部分在恢复血流之后，心肌舒张和收缩功能恢复所需时间也相应延长，称之为心肌顿抑（stunned myocardium）。

2）慢性心肌缺血：严重狭窄的冠状动脉所供应的心肌，如无充足的侧支血流，由于心肌血流量低于正常，心肌功能"自动"减低以降低心肌耗氧量，与供应血流降低的水平相适应。心肌保持存活，既不发生心肌梗死，也无缺血症状，称之为冬眠心肌（hibernating myocardium）。这是心肌的一种保护机制，如果恢复心肌血流量，心功能可立即恢复。当然如果供需平衡向不利的方向转化，缺血症状和征象就会出现。

2. 心肌缺血对电活动的影响

缺血心肌明显影响细胞膜的通透性，Na^+在细胞内积聚、细胞外K^+增高，使细胞膜在静息期处于低极化（或部分除极化）状态，在激动时不能完全除极，产生所谓损伤电流，在心电图上表现为ST段偏移。严重的心肌缺血损伤，尚未达到不可逆坏死，心肌可一过性丧失除极和复极能力，成为"电静止"区域，心电图上出现暂时性Q波伴有ST-T改变。缺血心肌暂时不能除极现象，称之为心肌振荡综合征（myocardial concussion syndrome）。如果心肌坏死，且超过心室壁厚度一半以上，心电图上出现的异常Q波，为持续性。心肌缺血也影响心肌的兴奋和传导。

【病理解剖】

冠状动脉粥样硬化斑块好发于前降支前端、中段和右冠状动脉中段1/3，其次为左旋支，后降支发生粥样硬化斑块较少，左冠状动脉主干常于晚期方出现较重的狭窄。进入心肌内的冠状动脉小分支很少出现粥样硬化病变。病变可仅累及单支，也可是多支狭窄或阻塞，其分布形式多数呈节段性、局

灶性狭窄，也可广泛弥漫分布，自起始部直到末梢往往呈螺旋状或不规则分布。

心肌细胞在较长期缺血的情况下出现变性肿胀，该细胞内出现糖原颗粒减少，线粒体变性、肿胀以及细胞内、外水肿等改变。但随着侧支循环的代偿，这些改变是可逆的，除心肌间质可出现轻度纤维化外，可不留痕迹。但如缺血进一步加重则心肌细胞可发生不可逆的坏死。心肌梗死发病 6h 后的尸检病例能查见肉眼心肌变性、坏死改变。坏死的心肌质地松软，表面失去光泽，弹力减弱以及出血、水肿等急性改变。心肌呈污秽暗红色，有时可伴有较广泛的心肌出血。显微镜下可见坏死心肌细胞之间有中性多核白细胞浸润，以后逐渐增多形成肉芽肿。随着心肌细胞变性、肿胀、空泡形成及坏死的同时，心肌细胞呈现较广泛的颗粒变性和收缩带形成，及其他炎症细胞浸润。心肌急性坏死往往先从心内膜下心肌开始，逐渐向外扩展。急性心肌梗死之后由于炎症肉芽组织逐渐被结缔组织所代替。进入恢复期后逐渐纤维化，形成瘢痕为主的陈旧性心肌梗死。

【临床表现】

缺血性心脏病由于冠状动脉病变部位、堵塞程度、血管受累支数、侧支循环数量以及血管痉挛或急性堵塞性病变（包括斑块破裂、内膜出血形成血肿和血栓形成）的参与，临床表现及病程差异极大。有以下几种类型，可先表现为其中一种或两种，再进展为另一种或稳定于一个阶段。

（一）原发性心脏骤停

是一种突然事件，如果未作复苏或复苏失败，原发性心脏骤停归诸于猝死。以往心肌缺血症状可有可无。可能为缺血性心脏病的首发的表现。

（二）心绞痛（详见第一节）

（三）心肌梗死（详见第二节）

（四）缺血性心肌病（详见第四节）

（五）心律失常

心律失常可以是缺血性心脏病唯一的症状。但如无其他心肌缺血征象，除非冠状动脉造影证明冠状动脉阻塞，否则缺血性心脏病心律失常的诊断仅是臆测性的。

【实验室检查】

通常测定血清脂质指标，包括血清总胆固醇（TC）、高密度脂蛋白-胆固醇（HDL-C）和甘油三酯（TG）。当血清 TG 低于 4.52mmol/L（400mg/dl）时血清低密度脂蛋白-胆固醇（LDL-C）值可由下列公式计算：

$$\text{LDL-C(mmol/L)} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \frac{1}{2.2}\text{TG} \quad 或$$

$$\text{LDL-C(mg/dl)} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \frac{1}{5}\text{TG}$$

各种血清脂质理想水平和临界水平见表 12-10-1。高脂血症简易分型法见表 12-10-2，对一般的临床诊断与治疗，高脂血症简易分型已包括常见的与冠心病发病关系较大的高脂蛋白血症类型，通常就不再做较多指标进行血清高脂蛋白血症的分型。检查血清 TC、LDL-C、TG 高于理想水平，HDL-C 低于理想水平，应在 2～3 周后复查，如结果仍同前，应认为脂质代谢异常。阜外医院在首钢公司的调查证实血清 TC 水平＞6.21mmol/L（240mg/dl）的人群比低于此值的人群中缺血性心脏病的患病率要高 1.9～3.2 倍。另据国外大规模联合调查证实若使高胆固醇血症患者血清 TC 降低 1%，则本病死亡率下降 2%。费明汉（Framinghan）研究本病发病与 LDL-C 呈线性关系。近年来发现高甘油三酯血症（＞1.7mmol/L，即 150mg/dl）伴有低 HDL-C＜1.0mmol/L（40mg/dl）是重要危险因素、HDL-C 与本病发病呈明显负相关，TC/HDL-C 比值越高本病的危险越高，尤其是＞4.5 时危险性更大；低于 3.5 较理想。有条件的实验室可加作载脂蛋白 A-1(apo A-1)，载脂蛋白 B(apo B)或脂蛋白(a)〔Lp(a)〕。上述几项指标异常参考界值：apo A-1＞120mg/dl，apo B＜85mg/dl，apo A-1/apo B＜1.4，Lp(a)＜30mg/dl。北京阜外医院对 238 例冠状动脉造影者，检测了 apo A-1、apo B、TC、TG 及 HDL-C。以 apo A-1/apo B 的比值判断冠心病的敏感性 77%，特异性 75%，优于其他指标。其次为 apo B，与国外报道相似，冠心病发病与 apo B 为正相关，与 apo A-1/apo B、apo A-1 呈负相关。

表 12-10-1 各种血清脂质理想、临界水平(mmol/L)

脂质名称	理想水平	临界水平
TC	＜5.17(＜200)	5.17～6.18(200～239)
LDL-C	＜3.36(＜130)	3.36～4.11(130～159)
TG	＜1.47(＜130)	1.47～1.80(130～159)
HDL-C	≥1.16(≥45)	0.93～1.16(36～45)

表中括号内数值的单位为 mg/dl

以上所述脂质、脂蛋白和载脂蛋白间都有相关关系。Lp(a)是 1963 年为 Berg 所发现，当时未引起人们注意，新近的研究确认是一种遗传因素决定的脂蛋白，其水平主要由遗传决定，与其他脂质无相关性，是动脉粥样硬化一个独立危险因子。预测冠心

病似优于 apo A-1/apo B 但有待继续观察。

表 12-10-2 高脂血症简易分型

分　型	血脂测定	相当于高脂蛋白血症的分型
高胆固醇血症	TC↑↑	Ⅱa
高甘油三酯血症	TG↑↑	Ⅳ(Ⅰ)*
混合型高脂血症	TC↑↑ TG↑↑	Ⅱb(Ⅲ, Ⅴ)*

* 括弧内为少见类型,有的与缺血性心脏病关系不大

脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化危险因素,并非诊断指标,对诊断缺血性心脏病仅有参考或辅助价值。

【特殊检查】

(一) 心电图及其负荷试验(详见有关章节)

1. 心电图　心电图能反映心肌缺血。心绞痛发作时心电图与疼痛缓解后以及平时心电图对比对诊断有价值。心电图对急性透壁性心肌梗死检出率很高,几可达 100%,对各类型急性心肌梗死应注意系列观察其动态改变,增加诊断准确性。有左束支传导阻滞、预激综合征或已安装起搏器者,则心电图对心肌梗死的诊断受一定的限制。

2. 心电图运动负荷试验　对劳力型心绞痛诊断有价值。对运动耐量的改善程度可作为观察药物疗效的客观指标。不稳定性心绞痛的患者不应作运动负荷试验。

3. 动态心电图监测　又称 Holter 心电图监测。动态心电图持续监测便于在患者日常生活或工作条件下、及时捕捉到心肌缺血时的心电图。阳性标准:ST 段下降(J 点后 0.08 秒处)≥0.1mV,上述 ST 段下降持续>1min 为一阵心肌缺血在前次发作中止,ST 段恢复正常持续>1min 后再次出现上述改变者为另一阵心肌缺血。出现上述心电图时可有疼痛症状或无症状,患者有临床症状或其他检查亦证明有心肌缺血,则上述 ST 段改变考虑为有痛性或无症状性心肌缺血。如受检者平日无症状和其他检查亦无心肌缺血证据,仅动态心电图发现无症状 ST 段改变,则不能据此诊断缺血性心脏病。检查仪器的性能、药物、过度换气、体位等因素都可影响动态心电图的检查结果。除观察 ST 段改变外,动态心电图监测并可观察心律失常发生情况和心率变异性(heart rate variability)。

心电图与血压连续监测,可系统了解患者心绞痛发作前与发作时心率、血压和 ST 段改变,从发作前心率、血压的乘积增高与否可判定心绞痛发作是由于心肌耗氧量增加,抑为供氧量减少;可以了解患者的劳力限度以及不同阵次心绞痛发作的阈值有否变化。

(二) 放射性核素检查(详见有关章节)

1. 运动心肌显像　^{201}铊或^{99m}锝-甲氧丁基异腈(^{99m}TC MIBI)运动心肌显像,出现核素缺损区,如缺损区持续存在代表有心肌梗死(不能鉴别为急性抑为陈旧性),反之休息后缺损区再填充提示为心肌缺血。

2. 心肌热区显像　^{99m}锝焦磷酸盐为心肌热区显象剂,对急性心肌梗死诊断阳性率在发病 6 天内约为 80%～90%左右,但特异性较差,假阳性率可达 10%～20%。^{111}铟或^{99m}锝标记的抗肌凝蛋白单克隆抗体(AM)可特异结合于心肌坏死细胞,对急性心肌梗死诊断是高度敏感和特异的,但价格昂贵不易得到货源。

3. 核素左室造影　运动试验左室射血分数测定,对诊断心肌缺血敏感性 90%,特异性仅为 58%,对缺血性心脏病预后判断有价值。节段性室壁运动定性法直观简便,诊断的准确性受观察者的水平和经验所影响,定量法可提高探测局部异常的能力,但也有局限性。

(三) 超声心动图检查

二维超声心动图可显示左冠状动脉主干。经食管超声心动图能显示左冠状动脉主干和前降支、左旋支近端以及右冠状动脉图像。同时用彩色多普勒技术观察其中血流动力学状态。血管内超声可分辨偏心性或向心性狭窄,管壁有否夹层、斑块裂纹或破裂等。

二维超声心动图结合运动或激发试验观察左室壁节段性运动障碍,有助于心肌缺血诊断。可观察心室壁变薄或肥厚部分。可检出心室壁矛盾性膨出,心肌梗死并有真、假室壁瘤及附壁血栓。通过左室舒张末容量和收缩末容量计算左室射血分数。并可观察乳头肌功能不全所致二尖瓣关闭不全,室间隔穿孔和心脏压塞等情况。应用超声对比剂进行心肌超声试验可用作缺血区定位及判定其范围大小。

(四) 电子计算机断层摄影(简称 CT)

超高速 CT 对心血管检查有三种形式:①电影 CT 扫描图像,可观察心室壁厚度,心室壁收缩、舒张运动,检出节段性室壁运动异常,计算左室射血分数。对左室运动功能异常、室壁瘤、腔内附壁血栓、泵功能等诊断有重要价值。②血流量扫描,通过静脉造影剂,可以观察造影剂在心血管腔内通过的有关信息,测定左室不同部位的血流,以及注入血管舒张剂的反应以测定冠状血流储备情况。并可用于检测冠状动脉旁路移植术后移植血管的通畅情况。③容积扫描检查,可以检出冠状动脉乃至微量的钙化,其敏感性几达 100%,冠状动脉钙化常

是存在动脉粥样硬化病变的指征。

（五）磁共振成像（MRI）

本病 MRI 诊断：急性心肌梗死表现为 T_1，T_2 弛豫时间延长，梗死区信号增强，心壁变薄。陈旧性心肌梗死表现为局部室壁变薄、信号强度变弱，T_2 弛豫时间变短。真性、假性室壁瘤及腔内附壁血栓均可清楚显示。为了提高 MRI 对正常心肌与缺血心肌的鉴别、提高对再灌注心肌损伤的诊断，MRI 造影剂正在深入研究并已试用于临床。磁共振频谱分析（MRS），对心肌组织代谢从分子水平深入了解心肌缺血的改变，有着重要价值。

（六）选择性冠状动脉造影和左室造影

1. 选择性冠状动脉造影　方法学见本篇第二章第五节。

冠状动脉造影适应证的选择：①用于明确诊断，对胸痛不典型，临床难以确诊；中老年人心脏扩大、严重心律失常、心电图异常，无创方法不能确诊者；对无症状但心电图运动试验明显阳性，特别是对运动放射核素心肌灌注显像阳性者；原发性心脏骤停复苏者，以确定诊断。②用于指导治疗：稳定劳力型心绞痛患者；不稳定性心绞痛经内科治疗稍稳定后或虽经内科强化治疗仍不能平稳则急诊造影；急性心肌梗死发病 6h 内拟行冠状动脉内溶栓或急诊经皮冠状动脉腔内成形术（PTCA）；并发室间隔穿孔或乳头肌断裂导致心源性休克或肺水肿需急诊手术时应在主动脉内球囊反搏辅助下急诊造影；顽固性梗死后心绞痛；陈旧性心肌梗死并有室壁瘤，临床表现心功能低下、心律失常或有心绞痛者；PTCA 或冠状动脉旁路移植术后症状复发。③用于非缺血性心脏病手术前，如主动脉瓣病变合并心绞痛，或肥厚型心肌病有胸痛症状，以除外冠状动脉狭窄病变。

冠状动脉造影并发症：①急性心肌梗死，由于血管痉挛或夹层；②栓塞；③动脉夹层；④严重心律失常，窦性心动过缓、房室传导阻滞或心室颤动；⑤穿刺局部血肿、动-静脉瘘、假性动脉瘤等，Sones 法可伤及正中神经。⑥造影剂的反应；⑦死亡，一般在 0.1% 以下，多见于左冠状动脉主干病变，重度三支病变，左室功能严重受损，严重心律失常及急性心肌梗死患者。

2. 左室造影　选择性冠状动脉造影常规都作左室造影。造影前测左室压力，造影后导管外撤时测定左室和主动脉连续压力。

3. 冠状动脉及左室造影的分析　正常冠状动脉的 X 线投影：左前斜位及右前斜位投影见图 12-10-1。注意冠状动脉的分布的优势、变异和畸形。冠状动脉狭窄程度用狭窄直径表示，狭窄直径减少 50% 以上运动可诱发心肌缺血，当狭窄直径减少 80%～85% 以上时方可引起静息冠状动脉血流减少。冠状动脉病变按左冠状动脉主干、前降支、左旋支和右冠状动脉的受累情况分为左主干病变、单支病变、双支病变和三支病变。如对角支及边缘支等分支病变归于主支统计。

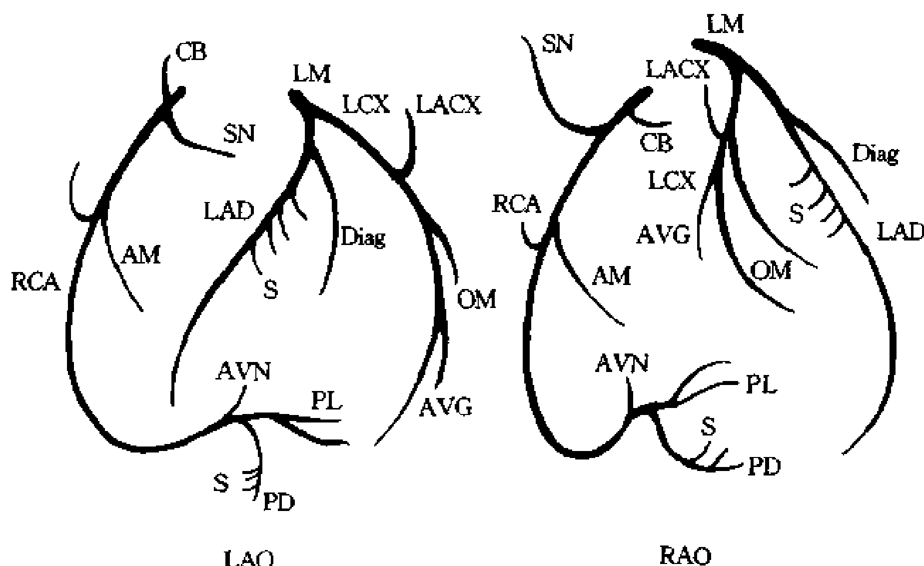


图 12-10-1　正常冠状动脉的 X 线解剖示意图

LAO：左前斜位　RAO：右前斜位　LM：左冠状动脉主干　LAD：前降支　Diag：对角支　S：间隔支　LCX：左回旋支　OM：钝缘支　LACX：左房回旋支　AVG：房室沟支　RCA：右冠状动脉　CB：圆锥支　SN：窦房结支　AM：锐缘支　PD：后降支　PL：左室后侧支　AVN：房室结支

冠状动脉病变形态：①狭窄病变同心性或偏心性，局灶性或弥漫性。②斑块溃疡，表面不规则。③管腔内充盈缺损见于血栓或栓塞。④扩张性病变或动脉瘤。⑤痉挛，用硝酸甘油后消失。⑥肌桥。⑦侧支循环，通常见于冠状动脉有严重狭窄或闭塞时。

左室造影：①观察左室壁收缩期和舒张期运动。②节段性室壁运动异常。③真、假性室壁瘤。④室间隔穿孔部位及分流大小。⑤乳头肌功能不全或断裂显示不同程度的二尖瓣返流。⑥左室容量定量评价，可计算出左室射血分数。

4. 麦角新碱激发试验 临床怀疑为变异型心绞痛，但未能捕捉到发作时的心电图，冠状动脉造影无固定≥50%狭窄病变，可作此试验。若新近有急性心肌梗死、脑血管病、高血压、未控制的心力衰竭和妊娠均不能作此试验。试验前停用抗心绞痛药物，非长效硝酸酯类至少4h，钙拮抗剂12h。常规冠状动脉造影，插入右室起搏电极，监测心电图和血压，记录常规12导联心电图后静脉注射麦角新碱0.05mg，观察6min，若无心绞痛、呼吸困难、心律失常、或低血压，亦无心电图改变，造影确无冠状动脉痉挛，再注入麦角新碱0.1mg，如此每观察6min，再用第三剂量0.1mg，第四剂量0.15mg，总量不超过0.4mg。用药期间每1～2min作12导联心电图，一旦诱发心绞痛和（或）心电图改变，立即重复冠状动脉造影，并在痉挛侧冠状动脉内注入硝酸甘油0.2～0.3mg，若痉挛未缓解可重复上述剂量或口含硝苯地平5～10mg，胸痛缓解后可重复造影。对激发试验阴性者，完成造影后亦应在冠状动脉注入或口含硝酸甘油，以逆转其非特异缩血管作用。

麦角新碱试验阳性标准：注射麦角新碱后冠状动脉局部管腔狭窄75%以上，伴有或不伴有胸痛及心电图ST段抬高或压低。

麦角新碱试验对冠状动脉痉挛有较好的敏感性或特异性。常见的副作用有头痛、恶心、呕吐、高血压，严重的并发症如低血压，严重心律失常，如三度房室传导阻滞，心室颤动，甚至死亡，文献报道死亡率0～0.2%。近年来文献报道乙酰胆碱试验诱发冠状动脉痉挛副作用较少，更安全。

（七）冠状动脉血管内窥镜检查

近年来由于光导纤维内窥镜技术的进展，非常纤细、柔软的血管内窥镜可直接观察冠状动脉病变。

【诊断和鉴别诊断】

主要根据反映急性或慢性心肌缺血的各种临床症状和实验室检查所见，并以动脉粥样硬化主要危险因素如高龄、高血压、高脂血症、吸烟等作为辅助依据。但主动脉及周围动脉粥样硬化与冠状动脉硬化不成平行关系，只能作为诊断时参考。急性心肌梗死和典型心绞痛诊断一般无困难，但需排除其他疾病引起的心绞痛。以心力衰竭或各种心律失常为主而无心绞痛或心肌梗死病史者则诊断较难，特别是与心肌病难以鉴别。需结合实验室检查有否心肌缺血证据，必要时可作冠状动脉造影。

【治疗和预防】

（一）从儿童期开始预防

培养良好卫生习惯及生活方式，每天运动锻炼，膳食应适当注意营养，不摄入过高热量，防止肥胖，严禁吸烟。对有早发本病家族史者定期随访，对已出现的危险因素加强处理。

（二）有适当体力活动和锻炼

脑力劳动者维持经常性适当的体力活动，有利于促进身体正常的脂肪代谢，提高HDL，预防动脉粥样硬化发生。对已发病的中、老年患者应根据心脏功能及体力情况，从事适当的体力活动，有助于增强纤维蛋白溶解活性，促进侧支循环发展，增进血液循环，减少血栓形成。但需避免过分剧烈的体力活动，循序渐进，以不引起症状为原则。

（三）采用合理的膳食

预防和纠正脂质代谢紊乱：①避免过多食用动物性脂肪和含有大量胆固醇的食物。食用油宜选豆油、麻油、玉米油和茶油等含大量不饱和脂肪酸的植物油。脂肪应少于总热量的30%，每日摄入胆固醇应少于300mg。摄入总热量应适当控制，尤其是体重超重和肥胖者。②碳水化合物，特别是经过精制的蔗糖、果糖等食用量应注意控制。③有适量的蛋白质，包括动物蛋白，如鱼、鸡肉、瘦肉等和豆类蛋白以供应身体必需氨基酸。④维生素及钾盐对心血管有良好的作用，可多食富含钾、镁和维生素C的蔬菜瓜果。

（四）烟、茶和酒嗜好

应忌烟。茶和咖啡根据以往饮用的习惯，如不引起兴奋失眠者可继续饮用，不饮烈性酒。

（五）治疗与动脉粥样硬化有关的其他疾病

对高血压病、糖尿病、甲状腺功能减退、肾病综合征等予以积极治疗控制。

（六）调整脂质，控制高脂血症（参考本篇第十八章）

经合理地控制膳食后，TC仍高于6.24mmol/

L (240mg/dl), TG 仍高于 2.2mmol/L (200mg/dl), LDL-C＞4.14mmol/L (160mg/dl), HDL-C＜0.9mmol/L (35mg/dl), 尤其是已有本病或有两种以上危险因素应用脂质调节剂。

(七) 抗血小板制剂

小剂量阿司匹林 50mg/d, 能明显抑制血小板聚集和释放, 改善 PGI_2-TXA_2 平衡, 有抗血栓的作用, 长期服用在男性患者已证明能明显减少再梗死。美国男医生的健康研究 (Physicians' Health Study) 有关阿司匹林最后报告, 服用阿司匹林 325mg QOD, 心肌梗死危险较对照组降低 44%。说明对一级和二级预防都有作用。

(八) 抗心肌缺血治疗 (详见本章第一节)

(九) 冠状动脉介入性治疗

1. 经皮冠状动脉腔内成形术 (percutaneous transluminal angioplasty, PTCA) 1977 年在瑞士 PTCA 首例成功, 从此开创了介入性心脏病治疗新纪元, 随后在西方国家广泛开展。我国从 1984 年开始此项治疗, 目前在各大城市应用。PTCA 采用球囊导管经股动脉穿刺或肱动脉切开送入, 在指引钢丝引导下, 将球囊置于病变中部合适位置, 加压扩张, 压力自低而高, 所用压力为 405.3～1013kPa (4～10 个大气压), 常用为 506.6～709.2kPa (5～7 个大气压), 每次加压扩张时间为 1 至数分钟, 视病变和患者耐受情况而定, 一般扩张 2～5 次, 直到球囊处病变消失为止, 扩张过程进行冠状动脉造影观察, 即刻效果显示狭窄已被满意扩张, 无血管并发症。球囊加压血管狭窄所以能扩张, 由于斑块在最薄弱处撕裂, 并可延伸至内弹力膜, 撕裂部位的加宽和血管壁中膜和外膜被扩张, 外膜逐渐丧失回缩能力。在分叉处病变常用双球囊技术。

1) PTCA 的适应证: 最初应用于稳定性心绞痛和单支简单病变。随着技术和设备的改善适应证扩大到: ①多支或单支多发孤立病变, 处于球囊所能及的部位, 被扩张的血管不影响其他侧支。多支应争取先扩张最严重病变, 并争取扩张所有重要病变。②完全闭塞短于 3 个月的病变, 该血管供应区仍有存活的心肌, 成功率为 50%～80%。③急性心肌梗死发病 6h 内, 特别是并有心原性休克或对溶栓治疗有禁忌者, 成功率高达 90%。④不稳定性心绞痛最好在内科强化治疗病情初步稳定后进行, 如症状不能控制, 造影如病变合适可考虑施行 PTCA。⑤冠状动脉旁路移植术后症状复发, 可扩张移植血管或其他狭窄血管。

2) PTCA 禁忌证: 左冠状动脉主干或相当于左主干病变 (即前降支和左旋支同时有严重狭窄病变) 为绝对禁忌证。其他相对禁忌证为: ①弥漫狭窄病变, 尤其是累及多支。②大隐静脉移植血管弥漫病变不作 PTCA。③完全性闭塞血管估计超过 6 个月。④狭窄病变邻近有扩张性病变或血管瘤。⑤多支病变并构成其他重要冠状动脉的侧支循环。⑥有出血性疾病或高凝血状态者。⑦无冠状动脉旁路移植手术条件的医院, 不宜大量开展 PTCA。因常需有外科和麻醉科医师听班, 随时准备急症作冠状动脉旁路移植手术。

3) PTCA 近期和远期预后: 目前近期成功率已达 90% 以上。成功的患者心绞痛消失或显著减轻, 心电图运动试验阴转。大约 30% 的患者在术后半年内发生再狭窄。再狭窄的标准: ①PTCA 所获得管腔直径的增加丧失 50% 以上; ②管腔狭窄直径增加 30% 以上; ③刚术后管腔狭窄直径＜50%, 增加到 50% 或以上, 或与刚术后比较最小管腔直径减少≥0.72mm。再狭窄的预防尚未取得突破性进展。

4) PTCA 主要并发症: ①内膜撕裂和夹层或并有痉挛导至管腔急性闭塞, 引起持续性胸痛、急性心肌梗死。近来国外大系列分析需急诊冠状动脉旁路移植术者占 1.6%～2.7%, 手术死亡率为 0.1%～0.8%。②冠状动脉栓塞, 血块或斑块碎片栓塞到血管远端。③冠状动脉破裂或穿孔, 其发生率＜0.1%, 多见于偏心性病变。④心室颤动或持续性、有血液动力学影响的室性心动过速, 即行电转复。

2. 其他新的介入技术 都未能解决再狭窄问题。①定向冠状动脉斑块旋切术 (directional coronary atherectomy), 导管前段有刀具, 将病变旋切, 并将细碎组织取出。临床适用于大血管的近端非迂曲部位局限性偏心性病变。术后再狭窄发生率约为 40%。②冠状动脉腔内斑块旋切吸引术, 旋转刀片切削斑块, 被切削下来的组织由负压吸抽瓶吸出体外。最适用于大隐静脉旁路移植血管有弥漫性病变。③经皮冠状动脉腔内斑块旋磨术 (percutaneous transluminal coronary rotational ablation), 高速旋转带有微细钻石颗粒的研磨头, 将斑块研磨成碎屑被冲洗到远端通过毛细血管床。主要适用于不宜做 PTCA 的长段弥漫性病变和钙化性病变, 并可对较小的血管病变进行治疗。再狭窄发生率约为 37.4%。④经皮冠状动脉激光形成术 (percutaneous coronary laser angioplasty), 准分子激光可用治疗长

的弥漫性病变，钙化性病变，位于血管开口处病变，某些不能被球囊扩张的病变和大隐静脉移植旁路血管。主要问题为血管穿孔及半年再狭窄率为40%～50%。⑤冠状动脉内支架（intracoronary stent），有自扩支架和球囊膨胀型支架。近年来临床应用冠状动脉内支架在PTCA并发夹层、严重动脉内膜撕裂夹层或急性闭塞的情况下，可保持血管通畅，从而避免了急诊冠状动脉旁路移植术，并减少急性心肌梗死的发生。植入的成功率95%。其主要并发症为急性或亚急性血栓形成，可导致术后第一天甚至数天后猝死。至于预防和治疗PTCA后的再狭窄的价值，尚有待深入研究。

（十）外科手术治疗

冠状动脉旁路移植手术，可采用大隐静脉一段连接于升主动脉与阻塞冠状动脉阻塞的远端；内乳动脉转流移植术，其优点通畅率更高；有的应用胃网膜动脉进行冠状动脉血流重建，但病例尚少。手术指征：左冠状动脉主干或主要分支有70%以上狭窄、2～3支有严重狭窄者，且其远端通畅者，其管径大于1～1.5mm，否则效果不佳。成功的旁路移植术可改善症状，延长寿命，改善心功能。心肌梗塞后并发室壁瘤、室间隔穿孔或乳头肌断裂，如有条件手术者应采用外科治疗。

第二节 心 绞 痛

心绞痛是因心肌需氧和供氧间暂时失去平衡而发生心肌缺血的临床综合征。心绞痛的发生是在一定条件下冠状动脉供应的血液和氧不能满足心肌需要的结果。

【病理解剖】

最常见的病理改变是冠状动脉粥样硬化所致管腔狭窄或闭塞，劳力型心绞痛多数患者可见冠状动脉1支或2～3支管腔狭窄>75%或完全闭塞，但并不一定有心肌梗死。或在动脉粥样硬化的基础上，局部斑块有裂纹或破溃，诱发血小板聚集、血管痉挛或形成不稳定性血栓使管腔狭窄一过性加重。血管痉挛也可发生于正常冠状动脉，使冠状血流一过性受阻而出现心绞痛。少数患者由于小冠状动脉器质性或功能性改变诱发心绞痛。

【临床表现】

（一）心绞痛的症状特点

1.疼痛特点　心绞痛的特点：①疼痛部位：以胸骨后最为常见，有时可稍偏左，也可较为广泛而涉及心前区大部分或横贯全胸，少数在胸骨下段，甚至上腹部。②放射部位：多向左上肢放射，从左肩前内侧经过前臂达到小指与无名指，有时放射到颈部、咽部、下颌部或牙齿，或向后放射至左肩胛部，或向下至上腹。这是由于中枢神经系统把心脏产生痛觉的信息投射到与支配心脏相同的脊髓节段的脊神经支配的皮肤区域之故。有的患者疼痛感觉只表现在放射部位。③疼痛性质：压迫紧缩感或闷痛，在发作刚开始轻，迅即加重，常伴有窒息感或并有濒死的恐惧感，迫使患者停止活动，不愿说话，手臂有时觉麻木无力。④疼痛程度：可轻可重。⑤疼痛持续时间：一般多在5min以内，经休息与安静或除去诱发因素后，能迅速缓解。舌下含服硝酸甘油常能使发作在2～3min内消失。恶化劳力型或变异型心绞痛发作持续时间较长，卧位型心绞痛需坐起，甚至站立后才能缓解。

2.心绞痛等同症状（angina equivalent）　有的患者心肌缺血时无疼痛症状，而表现为极度疲乏或胸闷，呼吸困难，发作严重时可出冷汗，或感到头昏，甚至引起晕厥。

3.合并病的影响　缺血性心脏病合并某些疾病时，常能加重心肌缺血易于促使心绞痛发作。最常见的有：高血压，使左室后负荷加重或并有左室肥厚；严重贫血血液带氧的血红蛋白减少，影响心肌供氧；阻塞性肺气肿，可因动脉血氧饱和度降低而加重心肌缺氧；高度主动脉瓣狭窄或关闭不全，瓣膜狭窄时，左室收缩压增高，增加心肌耗氧量，同时使冠状动脉阻力增高，冠脉血流因之减少，瓣膜关闭不全时，因大量血流返流，主动脉舒张压降低，影响冠状动脉灌注，而同时左室扩张和负荷加重，又使心肌耗氧量增加。单纯主动脉瓣狭窄或关闭不全不合并冠状动脉病变本身也可引起心绞痛。

（二）各种类型心绞痛的特点

根据引起发作的病理生理基础，心绞痛分为以下类型：

1.劳力型心绞痛　由于体力、脑力或其他原因所致一过性心肌耗氧量增高引起，又称为继发性心绞痛。

1）初发劳力型：指过去从未发生过心绞痛或心肌梗死的患者，在近一个月内突然发作心绞痛。症状差异较大，有的患者起始即为频发，轻微用力即诱发，甚至伴有休息时的发作，有的仅于中等用力偶发，后者易于忽视。初发心绞痛病情常不稳定，有的可于短期内发生急性心肌梗死或猝死。其病理基础多为单支冠状动脉粥样硬化固定性狭窄，

突然出现明显症状可能因粥样斑块急剧增大或斑块上有破溃，诱发血小板聚集或不完全堵塞性血栓，在此病理基础上也可能伴有血管痉挛动力性阻塞因素。

2）稳定劳力型：患者各自有一定劳力限度，超出此限度即诱发心绞痛发作，此限度称为心绞痛阈值。疼痛发作是在劳力或脑力活动的当时，常在停止活动后很快缓解。决定发作的因素是行动的速度和劳力的强度。病情一般在较长时间或甚至多年保持稳定。这类患者多有1～2支或以上冠状动脉固定性狭窄，可能斑块完整，无溃破等导致急性堵塞的因素，也可能侧支循环已有了较充分的发展。

3）恶化劳力型：原有劳力型心绞痛，在短期内突然发作频繁，每次发作时间延长，程度加重，轻微活动，如起床穿衣、洗漱、进餐、大小便等均可引起发作，心绞痛阈值明显减低，安静休息也可发作。发作时心电图ST段明显降低，但血清酶不增高，无急性心肌梗死征象。这类患者常有多支冠状动脉固定性狭窄病变，症状突然加重可能为粥样硬化急剧进展，或斑块有破裂，血小板聚集或血栓形成，使狭窄管腔进一步堵塞，但因心绞痛阈值是可变的，有时在休息时发作，表明有短暂冠状动脉动力性阻塞。粥样硬化偏心性严重病变的对侧壁收缩，对已狭窄的管腔仍有明显影响。

4）卧位型心绞痛：于平卧时发作，必需坐起，严重者甚至需要站立才能缓解。最初仅发生于夜间平卧睡眠时，夜间第一次发作多在午夜前，即平卧后1～3h内，一夜可多次发作，需半卧位。更严重的患者白天平卧位也发作。发作时心电图ST段明显下降，发作程度一般较剧烈，持续时间长，严重发作时伴有血压下降。卧位型心绞痛出现之前，均有较长期劳力型心绞痛史。冠状动脉造影常显示有多支冠状动脉严重阻塞性病变或累及左冠状动脉主干。过去传统的解释认为这种发作与左室功能不全有关。经过血流动力学观察证明卧位型心绞痛发作主要是由于卧位时回心血量增加心肌耗氧量增加，应属于劳力型范畴，其中仅少数病人发作与左心功能不全有关。此型心绞痛不能与夜间自发型心绞痛混为一谈。

5）劳力型心绞痛分级：1972年加拿大心血管病学会制定的分级标准，获得世界公认与采用。

Ⅰ级：一般日常活动不引起心绞痛，费力、速度快、时间长的体力活动引起发作。

Ⅱ级：日常体力活动稍受限制，在饭后、寒冷、着急时受限更明显。

Ⅲ级：日常体力活动显著受限，以一般速度在一般条件平地步行一里路或上一层楼即可引起心绞痛发作。

Ⅳ级：轻微活动可引起心绞痛发作，甚至休息时亦有发作。

此分级标准是根据引起心绞痛的体力活动而定的，比单纯计算每周心绞痛发作次数更为合理。因为患者常因避免心绞痛发作而限制活动量，从而减少发作次数。单纯以发作次数评价药物疗效的指标，可能得出不正确的结论。

2．自发型心绞痛　胸痛发作由一过性心肌供氧减少引起，与心肌耗氧量增加无明显关系。又称为原发性心绞痛。

1）变异型心绞痛：为自发型心绞痛中的一种特殊类型。发作前无心肌耗氧量增加（心肌耗氧指数：心率、血压之双乘积无改变）的证据。疼痛发作时呈现一过性ST段抬高，其对应面则ST段降低，或原倒置或平坦的T波变直立，出现"假改善"，反映冠状动脉大支痉挛，使管腔突然完全闭塞，心肌供氧量骤然减少，出现一过性透壁性心肌缺血。持续时间或长或短，数分钟或长达半小时，发作持续时间长则程度较剧烈。发作常呈周期性，多发生于后半夜或凌晨，或在凌晨极轻微活动时诱发。疼痛发作ST段抬高时和疼痛缓解ST段恢复时都可发生严重的心律失常，前者由于急性心肌缺血引起，后者因缺血心肌再灌注所致。如前降支痉挛常引起室性早搏、室性心动过速，甚至心室颤动；右冠状动脉痉挛常引起窦性心动过缓、房室传导阻滞或心室自搏，并可因严重心律失常发生晕厥。血管痉挛多发生于有粥样斑块部位，偶也发生于表面无明显可见病变的部位。既往无明确劳力型心绞痛史者多无严重固定性狭窄病变，有劳力型心绞痛史或劳力型与变异型心绞痛同时交替出现者，多在冠状动脉固定性狭窄病变基础上发生了血管痉挛。如粥样斑块有明显破溃，诱发血管痉挛者，易并发急性心肌梗死或猝死。当斑块损伤面被增生细胞覆盖后，可进入较长时间缓解期。

2）发作时ST段下降的自发型心绞痛：发作特点类似于变异型心绞痛，发生于休息时，发作前无心肌耗氧量增加，所不同的是发作时为ST段下降，表现为非透壁性心肌缺血，由于血管痉挛较轻，管腔未全闭塞，或有侧支循环，使缺血程度较轻，也许周期性冠状动脉血流变化也参与发作。

3．混合型心绞痛　心绞痛发作同时有心肌耗氧量增加和心肌供氧量减少两种因素参与。其特点

是具有一定劳力限度，超过此劳力限度则引起疼痛发作。患者至少有1支或多支冠状动脉固定性狭窄病变，因而有一定的劳力限度。但在此劳力限度以内或甚至休息时也可发作疼痛，提示有冠状动脉收缩动力性阻塞参与。当血管偏心性狭窄达到85%～90%时，管径减少5%即可造成管腔完全闭塞。实际上心绞痛发作多数都具有心肌耗氧量增加和供氧减少两种因素，属于劳力型和自发型之间的混合型心绞痛。如迎冷风或情绪激动诱发的心绞痛，因兴奋了交感神经，血压、心率增加，使心肌耗氧量增加，同时由于α-受体兴奋，使冠状动脉收缩，导致心肌供氧量减少，都属于混合型心绞痛。餐后心绞痛，餐后心率、血压增加，同时餐后胃肠道血流增加，冠状动脉血流反射性减少，故也属于混合型心绞痛。

4．梗死后心绞痛　即急性心肌梗死疼痛消失后，开始出现反复发作的心绞痛，提示除已坏死的心肌外，尚存在有缺血的心肌。可能是与梗死相关的冠状动脉血栓溶解后，残存有严重的狭窄病变，侧支循环又不足，故稍微活动即可诱发疼痛。或病变存在有溃破面反复引起血管痉挛，从心电图监测中常见到有疼痛或无症状的一过性ST段抬高或降低。或与梗塞无关的其它冠状动脉有严重的狭窄病变，引起远离梗死部位的心肌缺血。梗死后心绞痛常易使梗死延展（infarct extension）或近期出现再次急性心肌梗死。

国际心脏病学会和协会及世界卫生组织1979年缺血性心脏病命名及诊断标准中将初发劳力型心绞痛、恶化劳力型心绞痛及自发型心绞痛统称为“不稳定性心绞痛”，并指出选用各自特异名词为好。标准中尚未划出混合型、卧位型和梗死后心绞痛，后两种亦应属不稳定性心绞痛，混合型心绞痛如近期劳力心绞痛加重或合并有变异型心绞痛也应属于不稳定性心绞痛。

（三）无症状性心肌缺血

由于动态心电图广泛应用，发现心绞痛或心肌梗死患者无症状心肌缺血与有痛性发作次数的比率一般为3～4:1，有的从无缺血性心脏病症状，也可有一过性ST段改变，但需放射核素等检查证明有心肌缺血，单凭动态心电图一过性ST段改变易出现假阳性。无症状性心肌缺血因无疼痛症状易于被忽视。完全无症状性心肌缺血患者可能急性心肌梗死或猝死是其起始临床表现。

【诊断】

（一）病史

注意询问疼痛发作的特点、部位、诱因、持续时间、如何缓解、有无“心绞痛等同症状”、以及既往发作情况，病史极为重要，诊断不易确定时需结合患者的性别、年龄、其它症状进一步检查。

（二）心电图及其他实验室检查

在症状发作时测得心电图一过性ST段降低或抬高，有时伴有T波倒置或R波振幅改变，发作缓解后心电图好转，对诊断有重要意义。平时ST段降低，T波改变，包括陈旧性心肌梗死图形可作为辅助证据。如症状可疑，心电图改变意义不明确，可利用各种心电图负荷试验以协助诊断，最常用为次极限量踏车或平板运动试验。对有多支冠状动脉固定性阻塞性病变，劳力型心绞痛患者敏感性较高，对血管痉挛引起的心绞痛，仅少数患者运动可诱发ST段抬高，出现阳性，多数则对诊断帮助不大，冷加压或过度换气试验对自发型心绞痛敏感性和特异性都较差。分析运动试验心电图改变时应注意有无药物影响及电解质改变等因素。动态心电图监测可以及时捕捉到心绞痛发作时的心电图，由于导联的限制，反映情况不能很全面，另方面要考虑其他因素的影响。放射核素运动心肌扫描，对心肌缺血的判断较心电图运动试验特异性较高，特别是对心电图表现为束支传导阻滞、预激综合征和起搏器心律的患者。超声心动图运动或药物激发试验出现节段性室壁运动障碍等检查可作为心肌缺血辅助诊断指标。

（三）冠状动脉造影

能直接观察冠状动脉病变部位和分布、管腔狭窄程度，为手术治疗或冠状动脉腔内成形术提供依据。自发型心绞痛患者如造影显示冠状动脉正常可考虑作麦角新碱激发试验，近年来血管内窥镜检查可观察病变特点。

（四）动脉粥样硬化常见的危险因素

高血压病、糖尿病、吸烟史及血脂异常，如血清胆固醇、甘油三酯增高、HDL-C水平降低，血清apo A-1/apo B比值降低，对诊断仅提供参考。

总之，心绞痛的诊断必须以病史中具有特征疼痛或不适为主要依据。而心电图（包括各种负荷试验）、放射核素检查等和冠状动脉造影等为心肌供血不足提供客观证据。但由于上述检查结果异常或造影有明确狭窄病变时并不一定伴有症状，故即使这些检查有异常发现，还需注意分析病人的自觉症状是否确系心绞痛。

【鉴别诊断】

对引起胸部、上腹部或上肢疼痛、不适的疾病

需要与心绞痛加以鉴别。

（一）胆道与上消化道的病变

主要有食管痉挛，贲门痉挛多发生于情绪激动或饮食过快时，多与吞咽有关与劳力无关，含服硝酸甘油亦可缓解。膈疝的疼痛常发生于饱餐后，并与身体向前弯曲或躺平的位置有关，服抗酸剂可使之缓解。胆石症、胆囊炎和胃与十二指肠溃疡等的疼痛易与心绞痛混淆，除病史外X线检查或腹部超声检查对以上疾病的诊断有帮助。应当注意，膈疝在大多数人并不引起明显症状，胆石症或胆囊炎发作则可诱发心绞痛，而膈疝和胆囊病都较常见，因此查出这两种病的证据，未必能排除心绞痛的诊断。

（二）脊椎、胸廓与肩部的病变

包括颈椎或胸椎病、肋骨软骨炎、颈肋症候群、肩周炎等。在这些情况下，疼痛可累及前胸与左上肢，但疼痛的发生常由胸部或上肢的局部运动所引起而与全身劳力无关。借助于仔细局部体检及X线检查，可以发现病变的部位与性质。肋骨软骨炎有明显的局部压痛。

（三）心脏神经官能症

最常引起鉴别诊断困难的是心脏神经官能症，但其疼痛部位主要是在心前区左侧，即左乳房下或心尖处附近，疼痛性质常为持续几小时的隐痛或每次仅几秒钟的反复出现的针刺样疼痛，其发生无明显的发作性，起迄的时间不明确，于疲劳后容易出现而与劳力当时无关。病人常同时有身体其他部位的酸痛及焦虑、心悸、叹息性呼吸等神经官能症症状，胸壁可有局部敏感或压痛。因此，经过详细询问病史，诊断多半不难得出。有时心脏神经官能症可能与心绞痛同时存在，需要对症状仔细分析和区别。

（四）急性心肌梗死

心绞痛严重发作，如变异型心绞痛ST段明显抬高，易与急性心肌梗死早期ST段抬高、T波直立形成单向曲线混淆；严重劳力型心绞痛发作时明显ST段下降类似于心内膜下心肌梗死。但严重的心绞痛心电图改变持续时间较短，无血清酶改变，无心肌梗死系列心电图演变过程。

【治疗】

治疗原则主要包括针对基本疾病的治疗，尽可能避免与纠正一切能诱发和加重心绞痛的因素，设法改进冠状循环，调整精神神经功能状态，解除和防止心绞痛发作。

（一）一般治疗

应当让患者适当了解疾病的性质，以便正确对待。避免过度脑力紧张和重体力劳动。经常保持轻体力劳动和活动，冬天不宜于迎冷风散步或骑车。力劝戒烟，膳食如前所述。初发或突然频繁发作时应休息。积极治疗各种能加重心绞痛发作的合并疾病，如高血压、贫血和甲状腺机能亢进等。

（二）主要的抗心绞痛药物

1．硝酸盐类　主要作用：①能扩张体循环的大小动脉和静脉，降低心脏前、后负荷，减少心室

表12-10-3　各种硝酸盐制剂常用量及作用时间

药物制剂	起始剂量	常用剂量	起效时间	持续作用时间
硝酸甘油				
口含片	0.3～0.6mg	0.6mg	1～3min	20～30min
静脉制剂*	5～10μg/min	20～40μg/min		
礼散片		2.6mg		8～12h
Mitroglyn		6.5mg		8～12h
皮肤贴剂		5～10mg	30～60min	6～8h
硝酸异山梨酯				
口含	2.5～5mg	5mg	3～5min	2～3h
口服**		10～20mg，3/d	15～30min	3h
颊粘膜气雾剂	2.5mg	2.5～5mg	1～2min	2～3h
经皮气雾剂		30mg		>6h
缓释片	20mg，2/d	20～40mg，2/d		8～12h
静脉注射剂*	1.25mg/h	5mg/h		
5-单硝酸异山梨酯				
口服片	20mg，2/d	20～40mg，2/d	30～60min	8～12h
分程控释片		50mg/d	30～60min	17h

*根据血压、心率和症状逐渐加量，**有肝首过代谢

容量和室壁张力，因而能减低心肌耗氧量，提高运动耐量；②能扩张心外膜冠状动脉，甚至严重偏心性病变者，对小冠状动脉扩张作用较弱，可增加冠状动脉血流量；③缺血心肌血流再分布，扩张狭窄的冠状动脉和降低左室舒张末压，减少血流阻力，另外增加侧支循环血流，使缺血心肌血流增加。

各种硝酸盐制剂常用剂量和作用时间见表12-10-3。这类药物最常见副作用为头痛，最初用药可出现低血压、眩晕或心动过速，减少剂量持续应用可自行消失。每日至少保持6小时无药效的间期，否则易产生耐药性。

2. 钙拮抗剂　抗心绞痛的作用：①扩张心外膜冠状动脉和小冠状动脉增加冠状动脉血流量。②负性变力作用，降低心脏后负荷，有的并有负性变时作用，减慢心率，因此可以减低心肌耗氧量。

几种常用钙拮抗剂对心血管影响的比较和常用剂量见表12-10-4。硝苯地平副作用为腿肿、头痛，颜面潮红，偶见。由于血压下降过度及反射性心动过速，引起治疗矛盾，心肌缺血反加重。长期服用突然停药，可出现撤药综合征。地尔硫䓬、维拉帕米对窦性心动过缓，房室传导阻滞者应慎用，对心功能不全其负性变力作用不能低估。其他新制剂，氨氯地平（amlodipine）5mg/d，持续24小时，不引起心率增快。非洛地平（felodipine）5～10mg/d，适用伴有心功能不全的心绞痛患者。

表12-10-4　不同钙拮抗剂对心血管影响和常用剂量

药　物	硝苯地平	维拉帕米	地尔硫䓬
心率	↑	↓↓	↓↓
房室结传导	0	↓↓↓	↓↓
心肌收缩力	0	↓↓	↓
血管扩张	↑↑↑	↑	↑↑
舒张充盈	↑	↑↑	0
常用剂量	10～15mg，3～4/d或q6h，q4h	40～80mg，3～4/d	30～60mg 3/d或q6h

3. β-肾上腺素能阻滞剂　β-阻滞剂抗心绞痛的作用：能抑制或降低心肌对交感神经兴奋或儿茶酚胺的反应，能降低休息和运动时心率和心率与血压的乘积，因而减低心肌耗氧量，对劳力型心绞痛效果显著。通常选用β_1选择性制剂如阿替洛尔（6.25～50mg 2/d），美托洛尔（12.5～50mg，2～3/d），影响支气管或周围血管阻力副作用较少。应从小剂量开始。主要副作用为窦性心动过缓、房室传导阻滞，支气管痉挛。原有明显心力衰竭、支气管哮喘，阻塞性肺气肿或周围血管病者需禁用或慎用。停药过程需注意撤药综合征。若长期服用无内在拟交感作用的β-阻滞剂，可使效应细胞上β-受体数目上调，一旦突然撤药，增加的β-受体必将增加与内源性儿茶酚胺结合，呈现过度反应，有些患者出现不稳定心绞痛，甚至发生急性心肌梗死，故在停减时应逐渐减量至完全停用。

4. 各类型心绞痛的治疗

（1）稳定性劳力型心绞痛：β-阻滞剂应作为首选，除非有禁忌证。阿替洛尔常作为首选药，自6.25mg，2/d开始，极少需加至75mg，2/d。如肾功能差可选用美托洛尔。无支气管、肺部或周围血管疾病者也可用普萘洛尔。如单种药物仍有发作，可加用长效硝酸盐类或钙拮抗剂氨氯地平，同时有高血压者以后者更为合适。患者虽心绞痛发作不重，如活动有一定程度受限制，结合冠状动脉病变可考虑作PTCA或冠状动脉旁路移植手术。

（2）初发劳力型和恶化劳力型心绞痛

1）入院治疗：病情极不稳定，应予以积极治疗。心绞痛发作频繁者应卧床休息，静脉持续点滴硝酸甘油。

2）多需联合用药：β-阻滞剂、长效硝酸盐类，多选用5-单硝酸异山梨酯和钙拮抗剂，硝苯地平或地尔硫䓬。注意硝酸盐耐药性，每天需有停药间歇，停药间歇时可用钙拮抗剂。

3）抗血小板和抗凝治疗：这些患者冠状动脉病变处多有破损，易间断发生不稳定血栓，应使用阿司匹林等抗血小板制剂，阿司匹林最初三天300mg/d，以后50mg/d。抗凝治疗多采用肝素，如病情极不稳定最初3～5天可持续静脉点滴肝素，继以皮下注射肝素，共2～4周。用抗凝治疗前应排除患者有出血倾向或肝肾功能不正常。近年新产品低分子肝素效果更佳，出血副作用更少。溶栓治疗尚存在争议。

4）介入性治疗和手术治疗：待药物治疗病情稍为稳定，应行冠状动脉造影。如经药物积极治疗未能奏效，应尽早造影，如病情严重必要时造影前先行主动脉内球囊反搏术，改善心肌供血。初发劳力型的患者多为单支局灶性病变，能行PTCA的可能性较大。恶化劳力型心绞痛的患者几乎都为多支病变，如狭窄病变远端管腔尚好，完全血管重建多需作冠状动脉旁路移植手术。根据病变特点也有PTCA或其他新的介入治疗方法如经皮冠状动脉腔内斑块旋磨术或斑块旋切术能解决者。

（3）卧位型心绞痛

1）心绞痛发作前PADP正常或PADP虽已升高主要为左室舒张功能受损：这些患者左室收缩功能尚好，应重用β-阻滞剂，与长效硝酸盐类联合应用。

2）心绞痛前PADP已升高并有左室功能不全：患者收缩功能受损，应用地戈辛0.125～0.25mg，呋塞米20～40mgQOD或其他利尿剂，血管紧张素转换酶抑制剂，如卡托普利等，长效硝酸盐制剂和钙拮抗剂联合应用，如心率或心绞痛控制不满意，可加用小量阿替洛尔。

3）手术治疗：患者经药物治疗症状好转能坚持平卧位，应争取作冠状动脉造影。此型患者几全为多支病变，部分患者并累及左冠状动脉主干。狭窄病变远端血管较通畅者，应作冠状动脉旁路移植手术，完全血管重建，特别是尚无左室功能不全者能取得较好的效果，如有左心衰竭者应作放射核素心肌显像检查，如左心衰竭主要是因心肌缺血引起，并非陈旧性梗死瘢痕所致，则血管重建手术可望使情况改善，如果主要为梗死瘢痕所致，则无手术指征。

(4) 变异型心绞痛和发作时ST段下降的自发型心绞痛

1）钙拮抗剂：此类心绞痛因均系冠状动脉痉挛或张力增高冠状动脉血流量减少所致，钙拮抗剂最有针对性。硝苯地平和地尔硫䓬扩张冠状动脉作用都很强，如并有高血压则首选硝苯地平10～20mg q6h或q4h用药，或白天3/d，临睡前服硝苯地平控释片20mg。如心率偏快则选用地尔硫䓬30～60mg q6h。为控制后半夜或凌晨发作，可加强该时间的药物作用于临睡前服用分程控释5-单硝酸山梨酯50mg或硝酸甘油贴剂10mg贴敷于皮肤。发作频繁者，日夜均有发作，则硝苯地平与地尔硫䓬合用，并静脉点滴硝酸甘油。偶有硝酸甘油亦不能控制，而换用硝酸异山梨酯静脉滴注控制者。

2）阿司匹林：抑制血小板释放TXA_2，对控制血管痉挛有帮助，发作严重者应加肝素静脉滴入抗凝治疗。

3）既往有劳力型心绞痛史：冠状动脉多有固定性狭窄病变，需待心绞痛稳定之后进行冠状动脉造影，根据病变考虑作介入治疗，或冠状动脉旁路移植手术，如需作外科手术者最好加作心脏神经丛切除，防止术后血管痉挛，或在术后继续服用钙拮抗剂。

(5) 混合型心绞痛：如患者运动耐量很低，不能胜任一般日常活动，应重用β-阻滞剂，同时因有冠状动脉血流量减少可加用钙拮抗剂或长效硝酸盐类。这些患者多有较明显固定性狭窄病变，介入治疗或冠状动脉旁路移植手术应当考虑。如冠状动脉储备能力尚好，除非过重的劳力一般不引起心绞痛，主要预防一过性冠状动脉血流量减少引起的发作，可着重用钙拮抗剂或长效硝酸盐类，β-阻滞剂应作为第二线药物。迎冷风诱发的发作，可于外出前口含硝酸甘油0.6mg或硝酸异山梨酯5mg预防。餐后心绞痛应少吃多餐，或餐前含服硝酸异山梨酯5mg。情绪激动易诱发者用β-阻滞剂可能起预防作用。

(6) 梗塞后心绞痛：如卧床稍活动即诱发疼痛，如无左室功能不全或其它禁忌症可首选β-阻滞剂。如为安静时发作，发作前无心率、血压增加，则应以钙拮抗剂或长效硝酸盐类联合应用为主。应用肝素，如发作较重起始3～5天静脉持续点滴，继以皮下注射，共用4～6周。并用阿司匹林50mgQD，最初3天为300mgQD。于急性心肌梗死发病6～8周后，争取作冠状动脉造影，根据病变情况考虑作介入治疗或冠状动脉旁路移植手术。

(7) 完全为无症状性心肌缺血：治疗问题尚存在着争议。但无症状性心肌缺血可导致急性心肌梗死或猝死，故应考虑予以药物治疗。可根据动态心电图发生心肌缺血前心率有无增快来选用药物，如先有心率增快则应用β-阻滞剂，如发生前无心率改变选用钙拮抗剂或长效硝酸盐制剂。

第三节 心肌梗死

急性心肌梗死系持续而严重的急性心肌缺血所引起的部分心肌坏死。绝大多数病因为冠状动脉粥样硬化，少数见于冠状动脉栓塞、主动脉夹层累及冠状动脉开口、冠状动脉夹层、冠状动脉炎和先天性畸形、心脏挫伤、梅毒性主动脉炎累及冠状动脉开口等。在临床上常表现为胸痛、急性循环功能障碍，以及反映心肌急性损伤、缺血和坏死一系列特征性心电图衍变。按病变分布范围心肌梗死可分为透壁性心肌梗死，又称为Q波性心肌梗死，坏死自心内膜下心肌向心室游离壁或室间隔延伸至少一半厚度以上，有时可累及一个区域的心室壁整个厚度。心内膜下心肌梗塞则限于心内膜下心肌薄层或散在的坏死灶，心电图上表现无异常Q波，又称为无Q波性心肌梗死或非透壁性心肌梗死。透壁性心肌梗死绝大多数是在冠状动脉粥样硬化病变基础上并有痉挛、斑块破溃及（或）出血，血小板聚

集、血栓形成等急性病变所致，发病急骤。非透壁性心肌梗死多为冠状动脉粥样硬化固定性狭窄病变或伴有不完全堵塞性血栓所致，因存在一定残留血流或侧支循环，心肌坏死发展过程略缓。按病变发展过程，心肌梗死分为急性或愈合性（陈旧性），急性期一般指发病后 4 周内。

本病男性多于女性，男性发病早于女性，发病高峰年龄，男性 50～59 岁，女性 60～69 岁。男性患者低于 30 岁者不少见。

【病理生理】

（一）急性心肌梗死后心功能障碍

梗死部位收缩功能障碍，表现为收缩减弱、无收缩及矛盾运动，收缩期室壁扩张向外膨出。无梗死区收缩运动代偿性增强。功能受损的程度与梗塞范围直接相关。不正常收缩节段如超过左室的 15%，则左室射血分数（LVEF）降低左室舒张末压和容量增加，如超过 25%则出现左心衰竭，梗死范围达左室的 40%，将出现心原性休克，常致死。除梗死范围外也受侧支循环情况影响。如梗死区原已有侧支循环发展则收缩功能受损较减轻。如非梗死区原有来自梗死相关冠状动脉的侧支循环，则收缩功能亦减弱。舒张功能受损也直接与梗死范围有关，左室舒张末压升高，左室顺应性减低。患者从急性期恢复后，由于梗死纤维瘢痕形成，左室顺应性继续降低。

（二）心室重塑（ventricular remodeling）

作为心肌梗死的后果，左室体积、形状以及包括心室梗死节段和非梗死节段的厚度改变，称之为心室重塑。此过程将影响心室功能和预后。

1. 梗死区扩展（infarct expansion） 包括增加梗死节段的范围，梗死区急性扩张，室壁变薄，这些是由于：①肌束间的滑动和梗死区室壁心肌细胞数减少；②心肌细胞断裂；③坏死区组织丧失。梗死扩展见于透壁性梗死，最常见于前-心尖部。梗死扩张伴有高病死率及左心衰竭和室壁瘤并发症的高发生率。心脏破裂可能是极度扩张的结果。梗死扩展在发病后最初几周对左室重塑起重要作用。

2. 心室扩张（ventricular dilatation） 随急性梗死后，心室中存活的心肌部分即开始扩张，并进行至以后数月。此心室扩张伴有左室压力-容量曲线右移，使左室在任何舒张压情况下容量更大。非梗死区的扩张可视为面对大范围梗死维持心搏量的代偿机制。对残留有功能心肌的额外负担可能是引起心肌肥厚的原因。这种适应性肥厚能代偿梗死所致的心功能障碍，在最初几周血液动力学获得改善，最后存活的心肌也受损，导致进一步心脏扩张，心脏整体功能障碍，最后导致心力衰竭。

心室重塑是复杂过程，开始于急性发病后，可于数月或数年仍继续在进行。如早期使闭塞冠状动脉再通，减少梗死范围，硝酸盐类或血管紧张素转换酶抑制剂的应用，在梗死早期降低心室膨胀的压力。都能对防止左室扩张起有益的作用。

【临床表现】

急性心肌梗死临床表现差异极大。急性发病的轻、重、缓、急及梗死范围的分布与冠状动脉完全堵塞发生的快慢、部位和有无侧支循环等密切相关。在冠状动脉或其大分支近端原管腔狭窄程度不重突然血栓急性堵塞，发病急骤、梗死范围大。原冠状动脉已有明显狭窄而逐渐完全闭塞或不完全血栓闭塞，因有一定侧支循环，则梗死范围较小，发病症状相对不很重。有的发病时无症状或症状轻微未就诊。

（一）诱发因素及前驱症状

部分患者在急性发病前或出现前驱期症状前存在某些因素，对发病可能有影响，起了诱发作用。如体力活动过重、精神激动或创伤、手术、天气骤冷、数小时内大量吸烟等。约有 2/3 的患者在发病前有前驱症状，出现于发病前 1 周约占 60%，发病前 1～3 周内约占 30%，发病前 3～4 周较少。最常见是胸骨后或心前区疼痛；其次是上腹部疼痛，少见的有胸闷憋气、左颈部或左上肢发麻、头晕、乏力、心慌等。前驱期症状是在急性心肌梗死发生后回顾这些症状为心肌梗死前驱期症状，在发生急性心肌梗死前，这类症状属于不稳定心绞痛，并不一定导致急性心肌梗死。

（二）临床发病起始症状

急性心肌梗死发病起始症状不尽相同，最常见为疼痛。对不同起始症状的了解，有利于对本病的及时诊治，避免误诊或漏诊有重要意义。

1. 以疼痛为起始症状 约 85%的患者以疼痛为起始症状。典型部位在胸骨后直到咽部或在心前区，向左肩左臂放射，疼痛有时在上腹部或剑突处，同时胸骨下段后部常有憋闷不适，伴有恶心、呕吐者常见于下壁梗死。不典型疼痛部位有右胸、下颌、颈部、牙齿、罕见头部或大腿内侧。疼痛性质为绞榨样或压迫性疼痛，或为紧缩感、烧灼样疼痛，常伴有濒死感。至于疼痛的程度差距很大。一般持续时间较心绞痛为长，持续 30 分钟以上，甚至长达 10 余小时，含硝酸甘油一般不能缓解，剧烈者常需强的镇痛剂。疼痛有时也可能不重，为轻

度闷痛，有时表现为断断续续多次疼痛，与不稳定性心绞痛不易分辨。多见于心内膜下梗死。疼痛缓解后如再次出现，应注意有否梗死延展（infarct extension）。需密切注意心电图变化，血清肌红蛋白、肌酸激酶-MB同工酶等恢复较快的指标是否出现第二高峰。如无梗死延展征象，疼痛为一过性或伴有ST段上升或下降，则为梗塞后心绞痛。如发病后2～5天诉胸痛，应注意检查有否心包摩擦音，以除外心肌梗死部位有纤维蛋白性心包炎。

急性心肌梗死患者约有15%～20%无疼痛症状，除因冠状动脉管腔逐渐堵塞者外，也常见于下列情况：①手术麻醉恢复后发生本病；②并有脑血管病的患者；③80岁以上老年患者；④并有糖尿病的患者；⑤脱水、酸中毒的患者；⑥以休克、急性左心衰竭或严重心律失常为起始突出表现者也可无疼痛。

2. 以晕厥为起始症状　见于下后壁梗死急性早期，多发生于发病30分钟内，迷走神经张力增高的患者。严重的窦性心动过缓或高度房室传导阻滞，心室率极慢、血压降低，由于Bezold-Jarisch反射所致，患者可突然晕厥。

3. 以心脏骤停为起始症状　发病即为心室颤动，多发生于院外，经心肺复苏之后证实为本病。

4. 以急性左心衰竭为起始症状　突然发作肺水肿为最初表现，事先无预兆，有的在数小时或数日前有心绞痛前驱性症状。发病觉胸部压闷、窒息性呼吸困难，端坐呼吸。咯白色或粉红色泡沫痰、出汗、紫绀。多见于广泛的心肌梗死，或与原陈旧性梗死不同部位的再次急性梗死者。

5. 以休克为突出起病症状　患者感到虚弱、大汗虚脱，如从坐位滑下或立位摔倒，或有一过性意识丧失，由于心排血量过低引起的脑缺血。极端严重者随即死亡。程度稍轻者，出冷汗、觉头晕、收缩期血压低于10.7kPa(80mmHg)，尿少或无尿。

6. 以脑供血障碍为起始症状　肢体无力、轻瘫或意识迟钝，见于伴有脑动脉硬化的老年患者，由于心排血量降低，影响了脑组织供血。有的患者是急性心肌梗死合并脑血栓形成一起发病，有时孰先孰后临床难以分辨。

7. 胃肠道障碍　胃肠道症状如恶心、呕吐、消化不良都是常见的症状，特别是下后壁梗死，疼痛发生在上腹部，易与消化道疾病混淆。呃逆常见于严重患者，且很顽固。

休克、急性左心衰竭和心律失常是急性心肌梗死最常见的并发症，但它们又常作为本病的首发症状出现。本病发病后其他症状包括：心肌坏死后蛋白质破坏与酶等产物被吸收或释入血液，引起体温升高，多从发病第2天开始，一般在一周内降至正常。急性心肌梗死时易并发一些非心脏问题，如肺部感染、泌尿道感染、便秘等。

（三）体征

急性心肌梗死患者的体征依梗死范围大小和有无并发症而差异很大。梗死范围不大无并发症者常无异常体征。心脏可有轻度至中度扩大，多见于广泛心肌梗死或有陈旧性心肌梗死或高血压病史者。心率可增快，也可减慢。在前壁心肌梗死的早期，可能在心尖处和胸骨左缘之间扪及迟缓的收缩期膨出，是由于心室壁反常运动所致，常在几天至几周消失。心尖区有时可触及收缩期前的向外冲动，伴有听诊第4心音（S_4），即房性或收缩期前奔马律，是与左室顺应性减弱使舒张末期压力升高有关。第3心音（S_3），即室性奔马律较少见，反映左室舒张压和舒张期容积增加，常表示左心衰竭。具有重要的意义。有的患者同时有S_4和S_3呈四音律。心尖第1心音减低约见于1/4的患者，伴有高血压者主动脉区第2心音（S_2）亢进。约10%～15%于发病第2～5天出现心包摩擦音，多出现于广泛性前壁心肌梗死的患者，有时持续数天，或很短暂就消失。由于反应性纤维蛋白心包炎引起，一般不伴有心包积液。如在发病10天后始出现，应考虑为梗死后综合征的可能性。有乳头肌功能不全时出现心尖部收缩期杂音。右室梗塞较重者可见颈静脉充盈，深吸气时更为明显。

【实验室检查】

（一）组织坏死和炎症反应的非特异性指标测定

白细胞计数上升，多见于发病后第1～2天，常在（10～20）$\times 10^9$/L，中性粒细胞增至0.75～0.90，数日后降至正常。红细胞沉降率加速，一般在发病数日后开始，持续2～3周后恢复正常。

（二）血清酶学检查

常用临床诊断急性心肌梗死的血清酶学指标，有谷氨酸草酰乙酸转氨酶（GOT），又称门冬氨酸氨基转换酶（AST）、乳酸脱氢酶（LHD）及其同工酶、α-羟丁酸脱氢酶（α-HBDH）、肌酸激酶（CK）及其同工酶（CK-MB）。急性心肌梗死发病后，血清酶的活性是随时相变化的。上述几种酶在血清中的活性，在急性心肌梗死发病后升高，达到峰值及回到正常的时间都有各自的特点（表12-10-6）。根据这些特点，在发病后不同时间选定测定合

表 12-10-5 急性心肌梗死发病后血清酶活性时相变化

酶	开始升高	达到峰值	回到正常	其他引起阳性的原因
GOT	6～8h	12～48h	3～5d	充血性心力衰竭、肝病、骨骼肌疾病、肌肉注射、休克、肺梗死、急性胰腺炎、阿片、双香豆素类药物
CK	4～12h	12～36h	2～4d	骨骼肌炎或其他疾病、糖尿病酮症肝昏迷、电转复、抽搐、肌注镇痛剂及抗生素等
CK-MB	3～6h	12～24h	1～2d	肌营养不良及多发性肌炎、横纹肌肉瘤
LDH*	8～18d	1～3d	4～12d	严重心力衰竭、快速性心律失常、休克、肝病、肺梗死、肾梗死、脑梗死、骨骼肌疾病、恶性肿瘤、溶血性贫血
$LDH_1/LDH_2>1$	8～18h	1～3d	4～16d	肾梗死、溶血性贫血、心肌病

* α-HBDH 有关数据与 LDH 类同

适的酶。一般应于酶峰及其前后 3 次取血，易获得阳性结果。这几种酶中，以 CK-MB 特异性最高，因它主要存在于心肌。GOT 的特异性较差。GOT 升高也常见肝胆疾病。急性心肌梗死时血清 GOT 升高幅度大于谷氨酸丙酮酸转氨酶（GPT），故测血清 GOT 应同时测 GPT，以便判断 GOT 升高的意义。$LDH_1/LDH_2>1$ 较总 LDH 特异性为高，LDH_1 心肌含量较高，LDH_2 则肝脏含量较高。

近年来发现 CK 同工酶 CK-MM 的亚型 $MM_3/MM_1<1$ 在急性心肌梗死发病后半小时内即阳性，但恢复快。CK-MB 的亚型 CK-MB_1 的升高，更早于 CK-MM 的亚型的改变，但目前应用尚少。另外血清丙酮酸激酶（PK），发病 2h 后开始升高，22～24 小时达到峰值，48～72h 回到正常，可用于急性心肌梗死的诊断，因其升高早，恢复快，如再次升高可用于梗死延展和再梗死的诊断。有人认为 PK 不如 CK 敏感，但比 CK 特异。

（三）心肌结构蛋白成分在血清中的变化

1. 肌红蛋白　急性心肌梗死后 2～3h 血清肌红蛋白升高，12h 达到峰值，大多在 24～48h 恢复正常，诊断急性心肌梗死敏感性高，但不特异，心力衰竭，肾功能障碍，肌肉注射和骨骼肌疾患均可升高。

2. 肌凝蛋白轻链-1（CMLC-1）　近年来应用放射免疫或 ELISA 等方法测定患者血清 CMLC-1 水平诊断急性心肌梗死特异性高阳性出现早，发病 4h 内阳性率达 55.0%，18 天时阳性率为 54.2%，国际公认标准正常值＜2.1OD P/N，敏感性为 98.6%，特异性为 98.6%。利用于早期及较晚期的诊断是本指标独具的优点。CMLC-1 的释放持续而稳定，不受心肌灌注血流的影响，可以较准确估测梗死大小，但不能作为溶栓治疗血管再通的指标。心肌缺血患者血清 CMLC-1 水平也可升高，但将血清标本经物理方法处理后可转为阴性，因而可以分辨由心肌缺血或心肌坏死所致。

3. 心脏-特异的肌钙蛋白　肌钙蛋白 I 和肌钙蛋白 T，正常情况下在周围循环不能检出，急性心肌梗死发病后 3 小时内即开始升高，肌钙蛋白 I 持续 7～10 天，肌钙蛋白 T 持续 10～14 天。不稳定性心绞痛，心肌损伤可使肌钙蛋白轻度升高，2～3 天后即正常，肌钙蛋白升高者提出增加心肌梗死的危险。

4. 其他生化指标的变化　在急性心肌梗死早期几小时之内常出现血液儿茶酚胺增高，非酯化脂肪酸增高，血糖上升，可出现糖尿，或原有糖尿病加重，这可能由于体内肾上腺素和皮质激素分泌增加所致。

【特殊检查】

（一）心电图检查（详见第十二篇第二章）

心电图在急性 Q 波性心肌梗死常有典型改变具有诊断意义。如症状提示本病而一次心电图无明确改变，应根据病情隔 1～2h 复查，多查几次以免漏诊。12 个导联的心电图所反映的部位不全面，应加作 V_{3R}、V_{4R}、V_{5R}、V_7、V_8 和 V_9 导联，对右室梗死和正后壁梗死才不至遗漏。无 Q 波性梗死，不出现异常 Q 波，但相应的导联中 R 波电压进行性降低，ST 段轻度升高，并有典型 T 波衍变。心内膜下心肌梗死，指坏死心肌贴近心内膜心肌层，未超过心室壁 1/2 的厚度，心电图不出现异常 Q 波，只在梗死部位导联 ST 段下降超过 0.2mV，T 波倒置，ST 段下降数日，T 波有梗死衍变过程，也有时见到单纯 T 波倒置者，有时伴有 R 波幅度降低。无 Q 波性梗死从心电图上不易与严重心肌缺血相鉴别，需结合临床症状和血清酶的活性改变来考虑诊断。多次梗死从心电图上往往不易辨认新病变的部位，只能看到一些非特异性改变，如电轴、传导情况、T 波及心律的变化是出现新梗死仅有的心电图征象。

（二）放射性核素心肌显像

1. 亲心肌急性坏死区显像 用^{99m}锝-焦磷酸盐“热区”扫描，在本病发病后12h可在坏死心肌处有不同浓度显影，如为2级以上放射性浓集即可诊断为急性心肌梗死，多数患者最高摄取率在48～72h内，6～7天放射性浓度减少，发病后1周作此检查则意义不大。急性Q波性梗死阳性率为89%，非Q波性梗死者阳性约为2/3。特别是下列情况其临床价值较大：①在陈旧梗死基础上发生新梗死；②急性心肌梗死患者心电图呈现左束支传导阻滞或预激综合征；③安装永久起搏器者；④冠状动脉旁路移植术后的监测。只要严格控制^{99m}锝-焦磷酸盐的质量，并结合临床情况，假阳性率不超过10%。

2. 心肌灌注显像

^{201}铊心肌显像对急性心肌梗死早期诊断阳性率高，发病后6h阳性率几可达100%，24h后阳性率下降。^{99m}锝-甲氧基异丁基异腈（^{99m}Tc MIBI），心肌摄取率高。^{201}铊与^{99m}锝 MIBI都系正常心肌显影而病变区不显影的“冷区”扫描，因此不能鉴别病变为急性抑为陈旧性。

（三）二维超声心动图

观察心室壁厚度，梗死区变薄，节段性室壁运动消失或矛盾运动，对室壁瘤的检出率很高，可查出瘤体附壁血栓。对右室梗死节段性运动障碍与右室功能不全可以鉴别，室间隔穿孔有时可探测到室间隔回声中断。对于较小穿孔或迂曲穿孔瘘道，二维超声不能直接观察到，彩色多普勒可以发现左至右的分流。乳头肌断裂或左室游离壁破裂并发心包积血等严重并发症，二维超声心动图都能准确检出。

【诊断和鉴别诊断】

本病发病如以典型临床表现、特征性心电图改变和血清酶等动态改变，三项中具备两项即可确定诊断。对疼痛部位不典型如上腹部、颈部、下颌或牙床，而无局部相应的病症者，应警惕本病的可能，应密切观察血清酶和心电图的变化。临床表现不典型，无明显疼痛的症状。中年以上，特别是老年或有糖尿病的患者，发生原因不明胸闷伴有恶心呕吐、出汗；或突然出现左心衰竭或严重心律失常；或原有高血压突然显著下降；或外科手术后患者无原因解释的心率增快、血压下降、出汗等应考虑本病的可能。并应及时查血清酶和心电图以免误诊。有脑血管病者应作心电图，以排除伴发本病。心电图为左束支传导阻滞或预激综合征，以及安装永久起搏器的患者，易掩盖心肌梗死图形或出现假梗死的图形，症状可疑或不典型者，除检查血清酶外，应作放射性核素心肌“热区”扫描或心肌灌注显像。多次梗死如症状提示急性再次发作，而心电图和血清酶常无典型改变时，应仔细观察，综合判断。心肌“热区”扫描有助于诊断。

急性心肌梗死应与下列情况鉴别：

（一）不稳定性心绞痛

心绞痛部位与急性心肌梗死疼痛部位相同，但心绞痛发作时间一般不超过半小时，不伴有恶心、呕吐，也无血清酶动态改变，心电图改变常为一过性。

（二）主动脉夹层

起病类似急性心肌梗死胸痛，但更为突然，起始即极为剧烈，根据夹层累及的部位不同，疼痛可极为广泛，背部、腹部、腰部和下肢，可同时有相应脏器受累的症状和体征。发病常伴有休克症状，大汗和肢体厥冷，但与血压不相符，血压可以很高，急性心肌梗死并有休克现象血压都很低。X线检查主动脉进行性增宽、超声心动图、CT或核磁共振检查有助于主动脉夹层的诊断。

（三）肺梗死

可突然发生胸痛、气急、咯血或休克，但发热与白细胞增高多在24h内出现。心电图表现急性电轴右偏，$S_ⅠQ_ⅢT_Ⅲ$即Ⅰ导联出现新S波，Q波在Ⅲ导联或也在aVF导联并伴有T波倒置，类似下壁梗死图形，但Ⅱ导联无Q波，呈明显顺钟向转位，有时出现肺性P波。心电图改变快速而短暂，血清总LDH可升高，但LDH_1和CK不增高，放射性核素肺血流扫描有助于诊断。

（四）急性心包炎

急性非特异性心包炎常急性起病，胸痛，在此之前或同时白细胞增高。本病与急性心肌梗死鉴别要点为：①发病当天即出现心包摩擦音而后者并发纤维蛋白心包炎，心包摩擦音多在发病后2～5天出现，有时持续很短；②心包炎心电图ST段抬高累及广泛导联，ST段抬高$\leq$0.5mV，常伴有ST aVR、V_1下降，ST段升高形态在J点保持凹面，伴有高尖T类似心肌梗死超急性期，但后者ST段抬高常凸面向上，抬高程度$>$0.5mV者不少见。心包炎ST-T的衍变较心肌梗死慢而不同步。伴有心包积液时伴有低电压。心包炎不引起Q波。③超声心动图可观察心包积液情况，急性心肌梗死很少见心包积液，但可见梗死区室壁运动异常。

（五）急腹症

急性胆囊炎与胆石症，溃疡病穿孔，急性胰腺炎和急性胃肠炎伴有呕吐或休克，易与急性心肌梗死上腹部疼痛、恶心、呕吐相混淆而引起误诊。但根据病史，腹部体征，急腹症上腹部压痛很明显或有反跳痛，心电图和血清酶检查可作鉴别。冠心病患者常并有胆石症，当发作胆绞痛，可诱发心绞痛和心肌缺血的心电图改变，应予以注意。

（六）其他疾病

如肺炎、胸膜炎，自发性气胸，纵隔气肿，胸部带状疱疹等疾患引起的胸痛，注意体征，X线胸片和心电图特征不难鉴别。

【治疗】

（一）加强监测

本病早期易发生严重心律失常及血压波动，应尽早开始心电图、血压和呼吸监测。如具有监测和急救设备的救护车，在患者家中及送院途中即应开始监测。入院后在监护病室监测3～5天。有严重心律失常、左心衰竭或心原性休克则根据病情相应延长，必要时插入Swan-Ganz漂浮导管进行血流动力学监测。转到一般病室后继续心电图监测心律、心率和血压情况，过渡两天。

（二）一般治疗和处理

①缓解疼痛，对严重疼痛者应即使用强的镇痛剂，哌替啶和吗啡最常使用，前者25～50mg静注，后者3～5mg静注，为防止迷走神经张力过度增强，可与阿托品0.5mg合用。给予安定以镇静或安眠药保持睡眠。②急性早期予以吸氧两天3～5L/min。并有休克和左心衰竭则根据动脉血氧分压处理。③卧床休息及通便，第一周卧床休息，第二周到床旁椅子上坐至床旁活动，第三周床旁和室内活动。有严重并发症者则根据病情适当延长卧床时间。发病第3天仍无大便，适当使用通便药，有便意时应用开塞露或50%甘油灌肠。④饮食，最初24h有恶心、呕吐者使用流质饮食，随后改为半流质，几天以后改为软食，以低胆固醇和低饱和性脂肪为宜，以少吃多餐合适，并有心力衰竭者应用低盐饮食。

（三）硝酸盐

发病早期疼痛及ST段明显抬高时，予舌下含服硝酸甘油0.3～0.6mg，因吸收快需注意血压，继以静脉滴注从5～10μg/min开始，逐渐加量，密切观察症状。血压和心率，控制在心率增快<10次/min，收缩压下降不超过2.7kPa（20mmHg），不低于13.3kPa（100mmHg）。避免应用长效硝酸盐制剂。硝酸甘油可改善心肌灌注，降低机械并发症，改善梗死后心室重塑，随机前瞻性试验静脉点滴硝酸甘油48h，随后用硝酸甘油贴剂3天者，^{201}铊心肌显像证明心肌灌注改善。下壁梗死，特别是并有右室梗死者，本药或其他长效硝酸制剂由于减低前负荷，降低左室充盈压，引起反射性心率快和血压下降，故应慎用或不用。

（四）再灌注治疗

是本病治疗一大进展，使急性堵塞的冠状动脉再通，挽救濒死的心肌，能缩小梗死范围减少并发症，降低急性期病死率。

1. 血栓溶解治疗　急性透壁性心肌梗死患者中，据我国尸检资料冠状动脉血栓急性堵塞的发生率为73.1%国外发病后5h内造影资料，与梗死相关冠状动脉血栓发生率为87%～93%。

1）对象选择：①首次急性心肌梗死或新的再梗死不在原陈旧性梗死部位；②心电图显示至少有两个以上相邻导联ST段明显抬高，含硝酸甘油后ST段不恢复和疼痛不能缓解者；③疼痛发作最好在6h以内，或已超过6h疼痛仍持续，ST段仍抬高但R波未全消失者；④年龄不宜过大，一般不超过70～75岁。

下列情况不能采用溶栓治疗：近期有活动性出血或有出血性趋向；活动性消化性溃疡；有脑溢血史；未能控制的高血压（血压超过21.3/14.0kPa，160/110mmHg），两周内做过大手术、大动脉穿刺、外伤史或进行过心肺复苏者；明显的肝肾疾病或癌症。

2）常用溶栓剂：最常用尿激酶（urokinase UK），其次为链激酶（streptokina SK）。UK直接激活血循环中纤维蛋白溶酶原（PLSMG）转变为纤维蛋白溶酶（纤溶酶）。SK与PLSMG形成复合物后使PLSMG转为纤溶酶。纤溶酶是一种非特异的水解蛋白酶，除溶解纤维蛋白外，还能使血浆中纤维蛋白原和其他凝血因子分解。纤溶酶在血循环中易被α_2-抗纤溶酶耗尽，要使其在血栓部位与纤维蛋白起作用，需用较大剂量，易使体循环呈现纤溶状态，可引起出血。国内生产尿激酶，价格较廉。我国人有链球菌感染史者较多，体内常存在链球菌抗体，SK可能发生变态反应，且部分SK被体内抗体结合，SK目前无生产，进口产品价格较贵。目前国内生产基因重组链激酶。

3）给药途径及观察指标：①冠状动脉法，UK和SK可经导管直接注入冠状动脉血栓的近端。UK即推入2万IU，以后4000～8000IU/分注入，

监测心电图及血压，每15min造影一次，观察堵塞血管再通情况，发现再通达到TIMIⅡ级之后继续4000IU/min维持1h。②静脉给药法，UK静脉滴入150万IU/30min，通常约用2.2万IU/kg。SK静脉滴入通常应用150万IU。应密切注意治疗前后血浆纤维蛋白，出血时间和凝血时间等的变化。纤维蛋白原降至0.1/dl以下易出血。

冠状动脉给药法，在血栓局部溶栓剂浓度高，总剂量需要较小，体循环中纤溶酶含量较少，因而出血并发症少。血管再通率为70%～90%。并能直接观察血管再通情况，如溶栓后血管未通或残留狭窄仍很严重，可即行补救性经皮冠状动脉管内成形术（PTCA）使之扩张，以取得更好的效果。但需有造影设备和一组技术熟练人员值班，因而不易推广。另外因要冠状动脉插管造影而延迟开始治疗时间。静脉法需用较大总量，血管再通率为50%～67%，其优点是可更早开始治疗，不需造影设备和技术易于推广。因大量溶栓剂注入，使体循环纤溶酶浓度高，出血并发症高于冠状动脉给药法。静脉法血管再通的判断标准：①开始输注溶栓剂后2h内任何一个30min间期的前后比较抬高的ST段回降≥50%；②CK-MB峰值提前到发病后14h以内，CK峰值提前到16h以内；③开始溶栓后2h，胸痛迅速减轻70%或缓解；④再灌注性心律失常发生于开始溶栓2h内，如加速性自主性心律、窦缓或伴有低血压、或房室传导阻滞或束支传导阻滞等。①、②为主要指标，后两项为次要指标，具有两项主要指标或一项主要指标加两项次要指标时判为血管再通。血管再通者中，偶可见再通时胸痛突然加剧，但是4～5min后又迅即缓解，同时发现一过性ST段反常抬高，数分钟又迅速下降。达到TIMIⅢ级才能获得明显效果。

冠脉动脉法再通标准：按TIMI分级达到Ⅱ级或以上为再通，即造影剂能完全充盈冠状动脉远端，进入及清除速度较完全正常的冠状动脉要慢为Ⅱ级。如进入及清除速度正常为Ⅲ级。

4）新的选择性溶栓剂　选择与血栓部位纤维蛋白起作用、而对体循环中纤维蛋白原和凝血因子作用极微，便于静脉滴注即能集中在血栓部位起作用。目前国外已有重组组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）、尿激酶原（pro-UK）或称为单链尿激酶纤溶酶原激活剂（scu-PA），但是选择性溶栓作用都是相对的。茴香酰化链激酶（APSAC），有希望对纤维蛋白有更高亲和性和选择性，在人体尚未能充分证实。上述几种制剂从静脉给药血管再通率约70%～75%高于SK或UK。据国外大系列临床试验rt-PA脑出血并发症高于SK，可能由于rt-PA作用于近期止血血栓使之溶解所致。APSAC半衰期长，可以从静脉一次推注，副作用很少。rt-PA的用量，体重＞65kg者总量为100mg，＜65kg者，则1.25mg/kg。现采用较快的输入方法，即15mg/2min静脉注入，继以50mg/30min和35mg/60min静脉滴入，血管再通率约80%，一般开始用药20～25min后血管再通。现在我国试用较小剂量，总量50mg，起始静脉注入8mg负荷量，其余42mg在90min内滴入，取得与总量100mg相似的效果。

5）辅助用药　血栓局部斑块多有破溃，易使血小板聚集，溶栓后纤维蛋白的降解产物使大量血小板活化，都易导致血栓再堵塞。因此在使用溶栓剂之前先服用阿司匹林300mg，最初3天300mg/d，以后继以50mg/d。rt-PA半衰期很短，用前静脉给予肝素5000IU，rt-PA注完后凝血时间很快恢复，一般继续静脉点滴肝素。应用UK或SK者，注完溶栓剂后12h后再测全血凝固时间，或凝血时间，或部分致活酶时间（activated partial thromboplastin time，APPT），如上述检测的结果已恢复到基础水平1.5～2.0倍以内、开始用肝素6250～7500IU皮下注射q12h，1周。国外大系列临床试验已证明溶栓剂合用阿司匹林后比单用溶栓剂可提高存活率，对肝素的作用尚无定论。

6）溶栓治疗的作用　国内大系列的溶栓治疗研究，血管再通者与未通者比较，4周病死率分别为3.4%和21.8%。并发休克、心力衰竭、严重心律失常和梗塞延展，在前者明显少于后者。提示溶栓治疗使梗死相关血管再通可明显改善心肌梗死急性期预后。血管再通对长期预后的影响正在观察中。据国外文献报道，开展溶栓治疗以来，长期存活率较高，但非致命性再梗死或缺血性心脏病事件发生情况与用此治疗前相同。

7）溶栓治疗副作用　出血并发症，最严重的是颅内出血，发生率约0.4%～1.2%，穿刺部位出血、消化道出血、咯血、尿血等。SK及APSAC可引起过敏反应，严重者可引起过敏性休克，其它表现有皮疹、发热和支气管哮喘，故用这些溶栓剂先注射地塞米松防止过敏。溶栓剂输注过快可引起低血压。

2．经皮冠状动脉腔内成形术（PTCA）

急性心肌梗死并有心原性休克或有出血趋向溶栓治疗有禁忌证者可直接作PTCA。其血管再通率为85%～90%，比溶栓治疗能获得更快的再灌注。心原性休克需合用主动脉内球囊反搏术，可将病死率

降至50%左右。非梗死相关的血管不能作成形术。如冠状动脉溶栓失败或溶栓后有明显残留狭窄,可考虑作补救性PTCA。静脉法溶栓失败,如考虑PTCA,应权衡利弊,出血并发症增多,能否挽救心肌?除非万不得已,否则以后择期再作干预为宜。

3.急症冠状动脉旁路移植术

难以争取到时间,在发病6小时获得梗死相关血管再灌注。国内目前尚未采用手术治疗。

4.再灌注损伤的防治

缺血心肌再灌注时可出现再灌注损伤:再灌注性心律失常、心肌挫抑(stunned myocardium),由于微血管损伤使缺血心肌无再流(no reflow phenomenon)。再灌注损伤的程度取决于心肌缺血程度和持续时间,故应尽快地使缺血心肌恢复再灌注。至于其他保护心肌措施多限于在动物试验阶段。再灌注后突然出现心室颤动或持续性室性心动过速,应立即采用直流电除颤或同步电转复。抗心律失常药物都未能证明有预防再灌注性心律失常的作用。对再灌注缓慢心律失常可用阿托品或山莨菪碱静注。如事先已插心内膜电极者,起搏器可立即工作。心肌挫抑仅引起轻度心功能受损者,可不予干预,让其逐渐自行恢复。如表现为左心衰竭或心原性休克可用多巴胺、多巴酚丁胺等正性肌力作用的药物。更为严重者应予使用主动脉内球囊反搏术或离心泵辅助循环。

(五)抗血小板治疗

血小板在血栓形成及急性心肌梗死发病中起重要作用。前面已提到应用阿司匹林预防溶栓治疗后血管再堵。不适合溶栓治疗也应用阿司匹林。国外大系列临床试验阿司匹林160mg QD已证明可降低急性心肌梗死病死率的23%。国内的研究自急性心肌梗死发病后早期用阿司匹林每日50mg,比对照组降低了再梗死发病65%,且胃肠道副作用小,值得推广。

(六)抗凝治疗

急性期应用肝素其有利方面:①预防冠状动脉血栓延展及冠状循环中产生新的血栓;②预防心腔附壁血栓及体循环的栓塞;③减少静脉血栓及防止肺栓塞。

前面已提到溶栓治疗应用肝素防止再通血管再堵塞。不适合溶栓治疗者应用肝素预防梗死延展,特别是有梗死后心绞痛者,静脉点滴1周,继以皮下注射每日两次,每次6250～7500IU共用4周。有出血倾向性疾病,血压过高、肝肾疾病、癌症、老年身体极衰弱者,不应采用。

(七)β-肾上腺素能受体阻滞剂治疗

β-阻滞剂能降低心肌耗氧量,能选择性改善心内膜下心肌血流,抗儿茶酚胺作用抑制心肌代谢从葡萄糖向自由脂肪酸转移,恢复对葡萄糖的代谢,增加ATP生产量/分子氧,因而间接地改善了对缺血心肌的有效氧供应。

一些临床试验观察到β-阻滞剂(除具有内在拟交感神经活性者外)能降低本病急性期病死率约15%。病残率、心室颤动、梗死延展或再梗死较对照组减少约16%。应用CK值、保存R波和不发生异常Q波各种间接指标估计,β-阻滞剂组较对照组有减小梗死范围的趋势。出院长期服药连续3年,病死率可降低约25%。

急性早期患者,特别是前壁梗死伴有心率快和高血压显示交感神经兴奋性增高,有梗死后心绞痛与劳力有关者,都是应用β-阻滞剂的适应证。β-阻滞剂多选用有心脏选择性者,如阿替洛尔、美托洛尔。为挽救濒死的心肌,最好在发病后4～6h内静脉用美托洛尔,也可先试用半衰期极短的艾司洛尔(esmolol),以试探患者对β-阻滞剂耐受性。静脉用美托洛-尔6～8h后可继续口服阿替洛尔或美托洛尔。出现下列情况必须停药:①P-R间期延长>0.24s,Ⅱ度或Ⅲ度房室传导阻滞;②肺部啰音超过1/3肺野;③心率<50次/min;④收缩压低于12～12.7kPa(90～95mmHg);⑤肺动脉楔压>2.7～3.2kPa(20～24mmHg)。有支气管喘息史者不能静脉推注β-阻滞剂。应用β-阻滞剂之前,对心率快的患者情况应加以分析,有的是左心衰竭已处于临界状态,心率代偿性增快,应用β-阻滞剂可使心功能恶化。左心衰竭、高度房室传导阻滞或支气管痉挛性肺疾患等忌用β-阻滞剂,可能使病情进一步加重。下后壁梗死在急性期常有房室传导阻滞的趋势。β-阻滞剂亦应慎用。

(八)血管紧张素转换酶抑制剂(ACE-Ⅰ)

本病早期激活血管紧张素肾素系统(RAS),许多大系统临床试验探讨应用ACE-Ⅰ对本病预后的影响。ACE-Ⅰ可减轻梗死后心室重塑,防止心功能进一步受损,改善左心功能不全时血液动力学指标。对前壁梗死,特别是范围广泛者、能耐受试验剂量收缩压不低于12～12.7kPa(90～95mmHg),左室射血分数<40%或有左心功能不全的患者应加用ACE-Ⅰ。常用的制剂有卡托普利和依那普利,前者试验剂量6.25mg,后者为2.5mg,服用时应先从小量开始逐渐加量。注意血钾、血压及血肌酐的变化,常见的副作用为刺激性咳嗽,有些患者因血压低或咳嗽需减量或停药。

(九) 钙拮抗剂

硝苯地平对本病急性期或长期预后均无益，甚至有不利影响，但本病并有高血压者或明显梗死后心绞痛由于血管痉挛所致者仍可选用。地尔硫䓬对预防非Q波性再梗死和梗死后心绞痛有效，对并有心功能不全者其负性肌力作用不可低估。

【并发症及其防治】

(一) 心律失常

是本病最常见的并发症，有下列情况必需加强治疗：①引起血液动力学障碍；②心室率过快，增加心肌耗氧量使梗死范围扩大；③为致命性心律失常先兆。

1. 缓慢性心律失常及传导阻滞

1) 窦性心动过缓：发生于发病后4～6h内，多由于迷走神经张力增高，心率低于55次/min伴有血压下降者，静注阿托品0.3～0.6mg。发病6小时后出现者，系窦房结功能低下或心房缺血，常为一过性，不需治疗，除非并有血压低或室性早搏，如阿托品无效，可安装临时心脏起搏器。

2) 房室传导阻滞：Ⅰ度或Ⅱ度Ⅰ型一般常不需特别治疗。Ⅱ度Ⅱ型在本病较为少见。如房室传导少，心室率低于50次/min，应用临时心室起搏取频率60次/min为宜。下壁梗死并有完全性房室传导阻滞，如心室率低于45次/min，或有室性早搏，或泵衰竭，阿托品试用效果不明显，即有使用临时心室起搏的指征。如无上述情况应用阿托品，血压低者用多巴胺使血压升高后有些患者传导能恢复。多数不需临时心脏起搏器。前壁梗死并完全传导阻滞（结区下传导阻滞），应用临时心室起搏，能防止心脏骤停。这类患者多并有泵衰竭，因而很少因应用心脏起搏器而降低病死率。

3) 室内传导阻滞：常并发于广泛心肌梗死。前壁梗死并发有完全性右束支或左束支传导阻滞者，住院晚期心室颤动发生率较高，心电图监测的时间常需延长。完全性右束支传导阻滞伴有左前分支或左后分支阻滞；交替出现右或左束支传导阻滞，或不同组合的三束支阻滞都可能发展成为完全性房室传导阻滞，应安装临时起搏器。但很少能改善预后，预后差可能与梗死范围大有关。

4) 心脏静止：较心室颤动少见，可立即应用穿刺心肌电极起搏，或心内注射肾上腺素，但复苏的可能性极低。

2. 室上性快速性心律失常或早搏

1) 窦性心动过速：心率>100次/min，应分析其原因，针对原因予以处理。

2) 房性早搏：偶发一般不予处理，如很频繁可能为房性心动过速、心房颤动或扑动的先兆，可用维拉帕米或丙胺苯丙酮口服。

3) 心房颤动和扑动：多见于发病后最初两天。常因左房扩张继发于左心衰竭所致。当心室率在100次/min以上，常选用毛花甙丙。首次静注0.2～0.4mg，根据情况2～4h后再重复注射，也可用胺碘酮注射1.5～2mg/kg，即使不能立即转复，也可减慢心室率。如果心力衰竭很轻，心室率很快，必要时可加用小量β-阻滞剂。如心功能明显代偿不全，心室率快，特别是心房扑动，可应用低能量25/J直流同步电转复。同时针对其发生原因予以治疗。继续口服胺碘酮预防发作。胺碘酮负性肌力作用较小。

4) 室上性心动过速：多为折返激动所引起，因心室率常很快，或有左室功能不全，都可用低能量直流电同步转复或心房超速起搏转复，如无明确心功能代偿不全，亦可试用丙胺苯丙酮0.5～1mg/kg静注或胺碘酮1.5～2mg/kg静注。阵发性房性心动过速伴有房室传导阻滞可能是洋地黄中毒表现，应停药，血钾低者应补钾。

3. 室性心律失常

1) 室性早搏：最为常见，尤以发病后最初几小时发生率最高。有时为频发（>5次/min），多形，成对连续出现，或极早出现R波落在前面T波上，称为“警告性”早搏，但发生心室颤动前可能无“警告性”早搏，而有“警告性”早搏者也不一定发生心室颤动。后有人提出晚期R波落在P波上的室性早搏也具有同样危险性。在本病急性期对室性早搏，包括“警告性”早搏，给予有效抗心律失常药，可降低心室颤动的发生率，然而不能降低病死率。对无室性早搏者，在监测条件不很完善，特别是搬动和运送病人时，若无传导障碍或心率过缓，亦应用利多卡因以防不测。

药物以利多卡因首选，50mg或1mg/kg静注作为冲击量，继以1～3mg/min（50μg/kg·min）静滴维持，有心力衰竭者用药量应减小，持续点滴3h后血药浓度将升高，可减量25%。应注意中枢神经系统毒性反应。如发病早期伴有窦性心动过速者可能对β-阻滞剂有效。其他可试用的药物为：普鲁卡因胺、美西律、丙胺苯丙酮或维拉帕米。

2) 加速性室性自搏心律：心室率范围在60～100次/min。单凭发作时频率下定义，加速室性节律并非逸搏性节律，尤以室性早搏触发或兼有阵发性室性心动过速者可具有心室颤动的潜在危险。原

窦性心率＞60 次/min，以室性早搏触发的应使用利多卡因，原窦性心率＜60 次/min 的可采用阿托品或山莨菪碱。

3）室性心动过速：应尽快终止，防止心室颤动和影响泵功能。如心室率＜150 次/min，血液动力学改变尚不明显，可采用利多卡因静脉推注。如心室率＞150 次/min，血压下降，立即采用 100～200J 直流电同步转复，转复成窦性心律后，用利多卡因 1～3mg/min 静滴维持，纠正缺氧、酸碱不平衡和电解质紊乱等。有室壁瘤形成者，在急性期及恢复期可发生反复顽固的室性心动过速，在恢复期可作室壁瘤手术切除或同时作冠状动脉旁路手术。

4）心室颤动：梗死后最初 1h 内发生率约 30%。心室颤动发作前约有 80%～90% 以上的患者有各种特点的室性早搏。心室颤动发作后应立即直流电 300～400J 非同步除颤，若在 4min 内除颤成功可提高存活率。在院外如无条件电除颤，行胸前叩击和体外心脏按压，心腔内注射利多卡因，已有救活的先例。若除颤较晚，心律恢复后神智未恢复，应尽早予用冰帽头部降温；吸氧；吸痰清理呼吸道，呼吸不好应气管内插管，呼吸机辅助呼吸；静滴 4% 碳酸氢钠，纠正酸中毒。血压低者用多巴胺维持血压。密切观察尿量。如血压恢复，神智仍不清醒，应使用甘露醇和 50% 葡萄糖交替静注，防治脑水肿。继续静滴利多卡因预防心室颤动再发。用抗生素防止感染。

（二）血液动力学障碍

急性心肌梗死发病后，常出现血液动力学指标的变化，影响因素除心功能外，尚有血容量和血管张力状态参与。本病按血液动力学分类及其治疗措施见表 12-10-6。

1. 低血压

收缩压低于 10.7kPa（80mmHg）或原有高血压收缩压下降了 10.7kPa（80mmHg），无周围灌注不足现象。

1）低血容量低血压：多因出汗、呕吐，进液体量不足或用利尿剂。心率正常或增快。左室充盈压＜1.1kPa（8mmHg）为绝对血容量不足；有时左室充盈压正常 1.1～1.6kPa（8～12mmHg）甚至达 1.7～2.4kPa（13～18mmHg），血容量仍相对不足，由于急性心肌缺血或梗死使左室顺应性降低，心排血量仍然低于正常。肺毛细血管楔顿压（$\overline{\text{PCWP}}$）＜2.0～2.4kPa（＜15～18mmHg），CI＜2.2L/min·m² 可试行扩充血容量治疗，先静脉快速注入葡萄糖或生理盐水 50ml，再每 5min 注入 50ml，密切观察$\overline{\text{PCWP}}$、CI 和血压的变化，为了不至于引起肺淤血，$\overline{\text{PCWP}}$升至 2.0～2.4kPa（15～18mmHg）后不宜再提高。补充晶体易增加细胞间质的液体，补充胶体恢复血容量较快。血压上升至近于 13.3kPa（100mmHg），或患者出现呼吸困难或肺部啰音增多，应立即停止补液。

2）低血压由于右室梗死：右室梗死所致心功能受损，血液动力学表现为：①右房压＞1.3kPa（10mmHg）；②右室舒张末压＞1.3kPa（10mmHg），右室压力曲线呈现早期低垂继以高原平顶波，其形态如平方根号；③右室舒张末压与左室舒张末压比值＞0.65；④右房波的 a 波明显增高和 Y 波槽呈急剧下降。上述改变见于右室梗死范围较大，而左室相对受损较轻者。可试行扩容治疗，提高前负荷，并加用正性肌力药物，如多巴胺。

2. 左心衰竭的治疗

（1）纠正低氧血症：肺淤血或肺水肿影响肺

表 12-10-6　急性心肌梗死血液动力学分类及其治疗措施

血流动力学分类	$\overline{\text{PAP}}$ kPa（mmHg）	$\overline{\text{PCWP}}$ kPa（mmHg）	CI L/min/m²	治 [illegible]	
正常	≤2.0（15）	≤1.6（12）	2.7～3.5	β-阻滞剂可能有利	
低血压 继发于低血容量	≤2.0（15）	≤1.2（9）	≤2.7	扩容治疗	$\overline{\text{PAP}}$ 上升至 1.9～2.4kPa（14～18mmHg）需量分类
左心衰竭					
轻度	≥2.9（22）	≥2.4～≤2.9（≥18～≤22）	≤2.5	利尿剂	呼吸困难，低氧血症轻度肺淤血
重度	≥3.3（25）	≥2.9（22）	≤1.8	血管扩张剂 ＋ 利尿剂	肺淤血及肺水肿强心剂、正压换气及/或辅助循环可能有用
心原性休克	≥2.9（22）	≥2.4（18）	≤1.8	辅助循环	拟交感神经制剂有正性肌力作用者，如多巴胺或多巴酚丁胺可能有用

$\overline{\text{PAP}}$平均肺动脉压；$\overline{\text{PCWP}}$平均肺毛细血管楔顿压；CI 心脏指数

换气功能，与此同时肺顺应性下降以及镇痛剂对呼吸的抑制也影响通气量，使动脉血氧过低。面罩吸100%纯氧8L/min，并应用支气管扩张剂，如动脉血氧分压仍不能维持在8.0～9.3kPa（60～70mmHg）以上，应考虑气管内插管，正压辅助换气。在此情况下需有创血液动力学监测指导治疗。因为正性呼气末加压可减少体循环静脉回流，降低有效左室充盈压。

（2）利尿：常有较好的效果，如呋喃苯氨酸静注20～40mg，如有必要间隔4～6小时再重复。可降低$\overline{PCWP}$，呼吸困难减轻，降低左室壁张力，减小左室舒张末容量，降低心肌耗氧量，从而改善心室收缩力，提高射血分数，心搏量和心排血量。降低左室充盈压，冠状动脉灌注阻力减低，可增进心肌供氧。减轻了肺瘀血也可改善动脉血氧化。但应注意不要过度利尿，使左室充盈压低于2.4kPa（18mmHg）以免降低心排血量使血压下降或低钾血症。

（3）血管扩张剂：适用于梗死后：①左心衰竭左室充盈压增高和低心排血量，特别是血压高者；②由于二尖瓣关闭不全或室间隔穿孔发生，急性容量负荷过大，减低后负荷是有效的。应监测血压，最好也监测$\overline{PCWP}$。需同时注意下列效应：①减少心室射血阻力，避免动脉压下降太低以维持有效的冠状动脉灌注压，如梗死前血压正常者舒张压应高于8.0kPa（60mmHg）；②避免过度降低充盈压以致降低心排血量，$\overline{PCWP}$维持在2.7kPa（20mmHg）。适当剂量的扩张剂一般能增加心排血量，减低左室充盈压和容量，不引起明显的反射性心动过速。常用的血管扩张剂：

1）硝普钠：用于严重肺瘀血和肺水肿。本药扩张动脉和静脉，降低心脏前、后负荷，致使明显减低左室舒张末压及容量和收缩末容量，心搏量增加。起始剂量约0.5μg/kg/min，逐渐加量，最大约为250～300μg/min。硝普钠扩张正常的冠状动脉，因而从受损心肌处"窃血"，加重局部心肌缺血，要取得较好的净效益应调节到适当剂量。患者原血压偏低者同时加用少量多巴胺。

2）硝酸甘油：本药扩张静脉容量血管的作用比扩张动脉的作用强。冠状动脉"窃血"现象比硝普钠少。对较严重心力衰竭患者尽管减低左室充盈压，心排血量仍增加，但应注意前负荷减低过多时，心排血量将减低。

3）其他：血管紧张素转换酶抑制剂，如卡托普利从6.25mg，2/d，逐渐加量至25mg，3/d，能增加心脏指数，减低左室充盈压。因抑制血管紧张素Ⅱ形成，减低醛固酮水平，导致钾潴留，与储钾利尿剂合用应谨慎；与噻嗪类利尿剂合用可使血压下降，偶见肾功能损害。哌唑嗪也可扩张小动脉和小静脉。这些药可在停用硝普钠后继续口服。

（4）增强收缩力制剂 低心排血量，左室舒张末压增高，血压低的患者常见于广泛性梗死。血管扩张剂调节前、后负荷治疗是不足的，应用增强收缩力制剂。

1）β-肾上腺素能兴奋剂：当CI＜2L/min·m²，$\overline{PCWP}$ 2.4～3.2kPa（18～24mmHg）或高于3.2kPa（24mmHg），除用利尿剂外，β-兴奋剂亦有指征。多巴胺和多巴酚丁胺有相对的心脏选择性、明显增加心肌收缩力、对并有心排血量降低、左室充盈压增高、肺瘀血和低血压的患者有效。多巴胺剂量为0.5～2μg/kg·min时突出地作用于多巴胺受体，增加心率；降低周围阻力；降低血压；增加肾血流量。剂量为2～4μg/kg·min时，β_1受体兴奋，增加心排血量。大于5μg/kg·min α受体激活导致血管收缩。5～10μg/kg·min时对α受体兴奋明显，减低肾血流量，增加血压及静脉压，使氧供需平衡恶化，故应根据病情调节剂量。多巴酚丁胺增强心肌收缩力，而对血管的作用较小。可增加心排血量和心搏量，大剂量增加心率。起始剂量2.5μg/kg·min，逐渐加量最大量30μg/kg·min。不需要血管加压作用的患者，多巴酚丁胺优于多巴胺。有些报道两药合用能增加心排血量，改善肾灌注，只有最小的致心律失常作用。

2）洋地黄制剂：对心力衰竭并有心房颤动和扑动者首选毛花甙丙，此点获得一致公认。洋地黄因增加心肌收缩力而增加心肌耗氧量，但能减少心脏容积和室壁张力，常能取得减少心肌耗氧量的净效应。但在发病最初24h不能取得效果这是由于损伤心肌无反应能力，而正常心肌由于儿茶酚胺兴奋已达到最大的收缩力，其作用在矛盾收缩区被消耗。另外此药可增加心律失常。随着发病时间延长，对心力衰竭作用更明显，主要对左室收缩功能障碍有效，对舒张功能障碍作用极微。对严重心力衰竭或心原性休克作为主要的心脏兴奋剂则作用不足，它可用作血管扩张剂的辅助药。

3. 心源性休克

广泛急性心肌梗死使左室泵功能急剧降低，虽然小动脉代偿性收缩，仍不能维持血压。收缩压低于10.7kPa（80mmHg），原有高血压者收缩压下降了10.7kPa（80mmHg）或以上，心脏指数低于

1.8L/min·m², $\overline{PCWP}$>2.4kPa (18mmHg)，各种脏器和周围组织灌注不足，发生一系列代谢和功能障碍综合征。皮肤湿冷苍白或紫绀，出汗，脉搏细弱，神智障碍和尿量少，每小时少于20ml。除心脏泵功能衰竭为主要原因，往往可能有血容量不足、心律失常、感染等因素参与使之加重。在治疗休克的同时应处理这些附加因素。

1）治疗用药：多巴胺和多巴酚丁胺能改善左室功能，增加心排血量，降低左室充盈压。血管扩张剂虽可增高心排血量，降低左室充盈压，但可使血压更进一步降低，冠状动脉供血更加减少。故血管扩张剂必需与主动脉内球囊反搏术及增强心肌收缩力药物联合应用，以增加心排血量，提高冠状动脉灌注压。心原性休克患者体循环阻力通常是增高的，偶见阻力正常或血管扩张。阻力不高者可考虑用去甲肾上腺素2～10μg/min或间羟胺，增加舒张血压，维持冠状动脉灌注及改善心肌收缩能力。去甲肾上腺素只能在其他治疗方法包括主动脉内球囊反搏术都不能使动脉舒张压维持在6.7～8.0kPa (50～60mmHg)（平时血压正常者），才能考虑采用。

2）主动脉内球囊反搏（IABP）辅助循环：升高主动脉舒张压，利于冠状动脉灌注，降低左室后负荷，减少心肌耗氧量和无氧代谢的后果，改善心肌缺血。常用于下列患者：①对药物治疗反应不佳者；②血液动力学情况不稳定需作造影等有创检查或治疗者；③梗死后心绞痛，吸纯氧、β-阻滞剂、硝酸盐和钙拮抗剂均不能改善者。

IABP对心源性休克的改善是暂时的，有时出现球囊反搏依赖性，需逐渐减少反搏频率，但可辅助度过危重时期，使患者能耐受造影检查，避免不可逆的器官损伤。

3）心源性休克病死率高，当患者应用多巴胺等治疗，一面观察效果，同时作急症冠状动脉腔内成形的准备。如血压不能控制，应即行IABP，进行造影和急症PTCA；如血压经药物控制，可采用静脉法或冠状动脉法溶栓治疗。采用这些积极措施可使病死率从80%降至50%左右。

（三）机械并发症

1.心室游离壁破裂　多见于左心室，破口多在坏死心肌边缘与非坏死心肌交界处。患者突然意识丧失，呼吸停止，心音听不到，心电图为窦性心动过缓或结性心律，呈现“电-机械分离”。出现心包填塞征，应立即心包穿刺抽出心包积血，缓解心包填塞。并立即开胸手术，心包引流及切除坏死和破裂心肌进行缝合。抽出心包积血同时补充血容量，静滴胶体液和输血。但心脏游离壁破裂是很难抢救成功的，故应重在预防。积极治疗缩小梗死范围，在急性期避免劳力和精神紧张、疼痛、恶心、呕吐和便秘应及时处理。持续血压高者应用硝苯地平，必要时用硝普钠，避免药物引起的血压突然升高。对高危患者进行二维超声心动图监测，发现梗死部位局部心室壁向外凸出并变薄，提示破裂的先兆，或已形成假性室壁瘤，此时紧急手术切除该部坏死心肌进行修补，可能比发生心包填塞后再行手术成功的可能性大些。

2.室间隔穿孔　多发生于急性前壁梗死，偶亦可见于急性下后壁梗死。在心前区突然出现3～4级粗糙全收缩期杂音，以胸骨左缘中下部最响。如穿孔后病情相对稳定，无明确心力衰竭或仅有轻度心力衰竭，经用利尿剂和血管扩张剂等药物治疗，如情况好转，血压平稳，手术治疗可推迟至6周以后进行。该时穿孔周围有瘢痕组织形成，利于缺损的修补和缝合。根据造影冠状动脉病变的情况，并可同时作冠状动脉旁路移植手术。有时偶可见到穿孔的患者未行手术治疗，病情相对稳定并长期存活。穿孔后如左至右分流量大，患者迅速发生严重心力衰竭或休克。首先应作IABP支持循环，应用多巴胺、多巴酚丁胺、硝普钠和呋塞米等。应尽快紧急手术，如病情尚能允许，术前争取作造影，以便确切了解冠状动脉和心室病变。如情况紧急，不能造影应即行修补缺损，尽早手术，可望改善预后。

3.乳头肌断裂　是心脏破裂的少见类型。乳头肌断裂后立即发生严重急性左心衰竭，心尖部突然出现收缩期杂音，病情进展迅猛，发生严重肺水肿，应即作二尖瓣置换术，不手术几无幸存者。如果延缓手术，严重左心衰竭不能控制，易并发成年呼吸窘迫综合征，急性肾功能衰竭等。在准备手术过程中，应用IABP支持循环，快速利尿、硝普钠、多巴胺和多巴酚丁胺等药物。术后辅助呼吸需持续较长时间，至两侧肺水肿完全消失为止。

（四）室壁瘤

左心室大面积急性透壁性心肌梗死，坏死的心肌组织受左室内压力作用逐步向外膨出，形成囊状或球形膨出的室壁瘤。急性室壁瘤可因瘤壁破裂发生心包填塞而致死，但多数急性室壁瘤随炎症的修复而瘢痕化形成陈旧性室壁瘤。瘤体较大者易并发心力衰竭，瘤体内附壁血栓脱落可导致体循环栓塞。室壁瘤也常是导致严重室性心律失常或猝死的原因。临床上无症状，亦无血液动力学障碍体积小

的室壁瘤，预后良好，无需手术治疗。对伴有顽固性心衰、难以控制的恶性室性心律失常以及反复周围动脉栓塞者，应择期手术切除，同时作冠状动脉旁路移植手术，瘤体过大难以切除时，将瘤体折叠缝合，减轻其对血液动力学不利的影响。假性室壁瘤见于心脏破裂后，由于心包粘连而未因心包填塞而致死，而瘤体壁仅有壁层心包无心肌瘢痕组织，故随时有破裂之虞，发现之后应即行手术治疗。

（五）血栓栓塞并发症

静脉血栓脱落引起肺栓塞，左室附壁血栓脱落引起体循环栓塞，多见于老年人。预防措施为抗凝治疗和抗血小板治疗，室壁瘤切除。

（六）梗死后综合征

是一种良性并发症，于发病后1周至数周时出现，可反复发作。以发热、胸痛、心包炎、胸膜炎或肺炎为主要表现的自身免疫性反应，一般可采用吲哚美辛25mg，3/d，如症状明显可短期应用泼尼松5～10mg，3/d。

【预防】

本病的预防为控制动脉粥样硬化的危险因素，如高脂血症、高血压或糖尿病、吸烟者戒除。已有心绞痛者避免过劳、精神紧张，注意保暖，适当控制心绞痛。对不稳定性心绞痛予以积极治疗。无禁忌者应长期服用小剂量阿司匹林。

发生心肌梗死后注意二级预防，除上述措施外，国内已观察小剂量阿司匹林，50mg/d，降低非致命性再梗死发生率65%，副作用少，价廉易得，便于推广。β-阻滞剂国外多项临床试验虽存在一定矛盾，但多数结果证明β-阻滞剂能降低心肌梗死后非致命性再梗死发生率、猝死发生率、心脏原因死亡率和总死亡率。选用无内在拟交感神经作用并具有心脏选择性的β-阻滞剂为优。对心功能低下者取得效果更明显。血管紧张素转换酶抑制剂，据国外报道，有心功能不全及左室射血分数<40%，3年死亡率从25%降至20%（SAVE试验）。并有临床心力衰竭的患者，平均治疗15个月时死亡率从23%降至20%（AIRE试验）。国内观察阿替洛尔和伊那普利二级预防的作用，前者可减小猝死率，后者可提高左室射血分数。前者可降低猝死率，后者对LVEF有改善。血脂异常者应注意，饮食调节，根据情况应用血脂调节剂。近来对急性心肌梗死应用他汀类药物大的临床试验：4S研究（TC 5.5～8.0mmol/L）、CARE（TC<6.20mmol）和LIPID试验（TC 4.0～7.0mmol/L）的结果都证明他汀类药物在总胆固醇较高和较低的患者冠心病事件及死亡均可降低。

【预后】

心肌梗死急性期预后，自70年代中期开展急性早期加强监测以来，住院病死率从25%～35%，明显降低至15%左右，由于及时挽救了一部分心室颤动的患者，及时治疗和预防了一些严重的并发症，开展再灌注治疗可能对限制部分患者的梗死范围起了一些有益的作用。90年代以来病死率一般为10%～15%，不少医院在5%～10%。广泛前壁梗死；多次梗死；并有泵衰竭、束支传导阻滞；老年患者特别是女性预后较差。心脏破裂和泵衰竭是最主要的死亡原因。

长期预后，据长期随诊观察，本病出院患者5、10年生存率分别为78.3%和55.6%，若为二次或三次梗死则生存率明显降低。影响长期预后最明显因素为心功能不全。上述数字是在开展再灌注治疗和二级预防前的统计，至于这些措施对长期预后的影响有待今后继续观察。随访生存者1086例，53.4%恢复了一定工作其中23.3%逐步恢复病前的工作。许多年老已离退休者尚能从事一些家务劳动。

第四节 缺血性心肌病

缺血性心肌病是由于心肌缺血导致的心肌病。因心肌缺血引起心肌弥漫性变性、坏死瘢痕和纤维化等改变，并导致心功能障碍或心律失常。绝大多数病因是冠状动脉粥样硬化，多为严重多支病变；少数是其他冠状动脉病变所致。缺血性心肌病需除外并有室壁瘤、乳头肌功能不全和室间隔穿孔所致的心功能不全。半数患者都有心肌梗死既往史。

心肌缺血或坏死对心室造成的不同影响使缺血性心肌病具有各种不同的临床表现。患者可以没有症状，也可以出现充血型心肌病或限制型心肌病的严重症状。

一、充血型缺血性心肌病

常见于中、老年人，男性居多。症状是逐渐发生的，主诉常为劳累性呼吸困难，严重者可有端坐呼吸和夜间阵发性呼吸困难等左心衰竭症状。此外疲乏和虚弱比较常见。外周水肿见于晚期。随着心力衰竭症状的突出，心绞痛症状常减轻或消失。出现心力衰竭体征，心尖部可听到第三心音和第四心音，X线检查可有左室或全心扩大、肺淤血、间质性肺水肿、肺泡水肿或胸膜渗出等。心电图常有异

常，窦性心动过速、室性早搏或心房颤动较常见，ST-T异常或有陈旧性心肌梗死异常Q波。超声心动图检查可发现心脏扩大、室壁变薄收缩末期或舒张末期容量增加，左室射血分数降低。无典型心绞痛史或明确心肌梗塞史者与原因不明的扩张型心肌病难以鉴别。透视发现冠状动脉钙化提示冠状动脉病变；二维超声心动图发现节段性室壁运动异常对缺血性心肌病诊断有高度符合率；放射性核素心肌显象，在缺血性心肌病显象缺损区常>40%，扩张型心肌病显示匀一摄取减少或缺损区<20%。鉴别十分困难时只有冠状动脉造影才能确定诊断。

治疗包括适当休息，利尿、硝酸盐制剂，血管紧张素转换酶抑制剂使血液动力学及症状改善，近来已观察到这类治疗可延长寿命。洋地黄制剂对并有心房颤动心室率快者有效，至于对寿命的影响尚不清楚。对β-阻滞剂仍有争议，抗心律失常药，仅限于恶性心律失常用药，以胺碘酮为妥。手术治疗问题，首先应用多巴酚丁胺或硝酸异山梨酯试验观察能否改善左心室功能，判别有否冬眠心肌或挫抑心肌，如存在存活的缺血心肌，特别是有心绞痛症状，冠状动脉旁路移植手术有指征，但手术有较大的危险性。

二、限制型缺血性心肌病

为缺血性心肌病中较少见的类型，以左室舒张功能异常为特征。或称为硬化心综合征。因心肌纤维化和灶性瘢痕，心室壁僵硬度较高。常有劳累性呼吸困难和心绞痛，使活动受限。患者可无急性心肌梗死的病史，却可因反复发生肺水肿而住院。X线胸片示有肺水肿表现，但无心脏扩大。肺水肿消退后，心导管检查仍可发现左室舒张末压轻度增高，左室造影显示心室呈普遍收缩力轻度降低，舒张末期容量增加，射血分数轻度降低。在急性缺血时，心室顺应性进一步下降，这种心室僵硬度增加，可使舒张末压增加到足以产生肺水肿的程度，而收缩功能可以正常或仅轻度受损。治疗针对防止或减少发作性心肌缺血，并纠正持续性慢性心肌缺血。临床可用硝酸盐类、β-阻滞剂，钙拮抗剂则选用地尔硫革或异搏定。

第五节 缺血性心脏病猝死

猝死是缺血性心脏病主要死亡原因之一，在心脏性猝死的病因中缺血性心脏病占首位。有关心脏性猝死的标准尚不统一，有的规定从发生症状至未预期死亡在半小时内为猝死，有的则为1小时内，6小时或24小时内不等。目前认为：以心脏骤停为基础，出现症状后1小时内未预料到的死亡，有缺血性心脏病史或除外其他病因，且不能证实有急性心肌梗死者，作为缺血性心脏病猝死的定义。1980～1989年中国心血管病发展趋势及发病危险因素的人群监测研究，北京监测区冠心病猝死年平均发病率，男性为32.1/10万，女性为17.0/10万。

缺血性心脏病猝死大多数冠状动脉都有严重的粥样硬化病变和心肌病变，有关冠状动脉急性病变包括斑块破坏、出血及新鲜血栓，国内外有关的报道差异较大。阜外医院尸检结果冠状动脉急性病变发生率为29%，血栓发生率为12.9%，国外报道冠状动脉血栓发生率4%～74%。尽管临床尚未及或未能诊断急性心肌梗死，尸检仍发现32.3%的患者有急性梗死病变，有陈旧性梗死病变者占71%。

猝死即时的表现半数以上为意识突然丧失；或在睡眠中死亡；约多于1/5的患者先有心肌缺血或左心室功能不全症状，旋即心脏骤停。猝死时最常见的是心室颤动；缓慢性心律失常比较少见，有的起始为缓慢性心律失常继之为心室颤动；或突然发作为电-机械分离或即为心脏静止（asystolic cardiac arrest）；有的猝死则不一定是心律失常所致。

缺血性心脏病猝死常发生于下列情况：①急性心肌缺血：冠状动脉斑块破溃、出血、血小板聚集以及血栓形成等急性病变；严重冠状动脉粥样硬化患者运动或其他原因引起患者心肌耗氧量明显增加；冠状动脉痉挛；心肌内血小板聚集等。②心肌缺血-再灌注损伤，导致再灌注性心律失常。③陈旧梗死瘢痕或室壁瘤周围病变引起传导和不应性异常，两者改变不相协调导致的心律失常。④左心室功能不全患者心脏骤停者中，1/3以上表现为严重心动过缓或电-机械分离。心脏骤停并未伴随心力衰竭症状恶化，缓慢心律失常或电-机械分离可能因左室收缩功能衰竭终末期使心室内压力和容量突然增加，心室壁应激时，而周围血管收缩功能出现故障，不能维持血压以致晕厥，猝死则为血液动力学障碍所致。⑤药物影响，如利尿剂、抗心律失常药等。

猝死较缺血性心脏病其他临床表现更难预测。迄今尚未证明能准确识别猝死个人的特异的危险因素，而目前有些研究表明，也许可能识别高危险的群体。冠心病猝死与冠心病发病危险因素的趋势一

致。Framingham 研究提示心电图不正常，如左室肥厚、室内传导阻滞及非特异性复极异常对近期猝死预测较有意义。左心衰竭史及左室射血分数<40%者中一般都认为猝死发生率较高。阜外医院的观察有室壁瘤或左心室腔明显扩大者，猝死发生率较高。对心室颤动后存活者的观察，心室颤动时无急性Q波性梗死者复发率较高。目前探索的有关实验室检查指标，如心率变异性，心室晚电位、心室程序性刺激，压力感受器敏感性测定等对猝死的预测意义，尚无肯定性的结果。

有关猝死的预防：①对缺血性心脏病高危人群进行一级预防，如控制高血压、高脂血症和禁烟等。②加强对缺血性心脏病的治疗，包括药物、介入治疗和手术。③加强猝死现场急救知识的普及教育，在人群稠密集中的地区配备简易除颤器。④β-阻滞剂，经 BHAT 临床试验证明能降低猝死发生率47%，是目前唯一被公认对猝死有预防价值的药物。⑤抗心律失常药物，自 CAST 临床实验后，又试验了一些药物，都说明Ⅰ类抗心律失常药对猝死无预防作用。胺碘酮已显示其优越性。目前预防猝死的注意点转向抗交感神经兴奋，抗颤作用和延长心肌不应期的药物。⑥阿司匹林，很多试验已证明能降低再梗死发生率，虽然 Lewis 等观察到对不稳定性心绞痛服用阿司匹林能减少猝死发病，但对阿司匹林减少猝死的发病问题至今尚无结论性意见。

第六节 非动脉粥样硬化性冠状动脉疾病

在缺血性心脏病中，由于非粥样硬化性冠状动脉病变引起的较为少见。有下列一些冠状动脉病。

一、先天性冠状动脉畸形

（一）冠状动脉起源于肺动脉

这是少见而严重的先天性畸形。绝大多数是左冠状动脉，偶有右冠状动脉或双侧冠状动脉起源于肺动脉。在出生最初数周，当肺动脉压力下降后，畸形的冠状动脉来自肺动脉的灌注明显减少，若无丰富的侧支循环，由此畸形冠状动脉供应的心肌将明显缺血或梗死，出现心绞痛或充血性心力衰竭并有二尖瓣关闭不全，心电图显示心肌缺血或梗死，称为婴儿期综合征。约占该畸形的80%。1岁内的病死率约为85%。未发现婴儿期综合征存活至儿童或成年者在两侧冠状动脉间有广泛的侧支循环，正常和异常冠状动脉都明显扩张，侧支血流进入畸形冠状动脉逆行方向流入肺动脉，形成左至右分流。尽管有广泛侧支血流，心电图仍显示心肌缺血，病理证明心内膜下存在纤维化。临床表现充血性心力衰竭，心绞痛或猝死。

本病的手术治疗为矫正冠状动脉异常起源，消除左至右分流，建立完全由动脉血供应异常冠状动脉。手术方法自畸形冠状动脉起源处结扎。同时用大隐静脉作主动脉-冠状动脉旁路移植。两岁以下此种手术难度较大，不易成功。或将异常的冠状动脉移植到主动脉根部或左锁骨下动脉，成功率似乎较高。

（二）冠状动脉口闭锁

冠状动脉口之一闭锁或严重狭窄，是很少见的冠状动脉畸形，常伴有冠状动脉近端发育不良，易误诊为单支冠状动脉。临床表现根据来自对侧冠状动脉侧支循环数量而程度不同，严重者在婴儿期可出现心肌缺血或梗死。手术治疗类似于冠状动脉来源于肺动脉畸形。

（三）冠状动脉瘘

一支大冠状动脉与心腔或大血管间（如上腔静脉、冠状静脉窦或肺动脉）有直接前毛细血管间的吻合。是最常见冠状动脉畸形。约90%的冠状动脉瘘引流至右室、右房和静脉系统，形成左-右分流。冠状动脉瘘发出的近端管腔明显扩张。通过瘘的血流量常数倍于供应心肌者，在瘘以远冠状动脉舒张压降低，由于“冠状动脉分流”现象常出现连续性杂音。约有1/3患者并有其他心脏畸形。如左-右分流较大，X线征象类似于动脉导管未闭，显示肺血增多。心电图异常并不常见。本病在早年多无症状，有些患者并无动脉粥样硬化病变，但随着年龄增大而出现症状：如心绞痛、心肌梗死、充血性心力衰竭或并发细菌性心内膜炎或瘘破裂。由于瘘极少能自行闭合，在20岁以后行择期瘘结扎术，手术危险低，长期预后较好。

（四）冠状动脉起源于对侧主动脉窦

冠状动脉之一起源于对侧主动脉窦。畸形起源的冠状动脉必须从主动脉和肺动脉的前面或后面或穿过主动脉和肺动脉之间到达所供应的心肌。异常冠状动脉近端与主动脉之间有一急转的角度，可导致血管近端解剖上或功能性收缩。异常的冠状动脉穿过主动脉和肺动脉之间，机械压力或不正常血流增加血管内膜损伤，此节段冠状动脉易发生粥样硬化。左冠状动脉起源于右主动脉窦，穿过主动脉和肺动脉之间的年青患者增加与运动相关的心脏性猝

死，发生率约为27%，通常无先兆症状。因而有的学者对此类畸形的年青患者作预防性冠状动脉旁路手术。

（五）单支冠状动脉

仅有单支冠状动脉，其中大约40%的患者伴有其他心脏畸形。单支冠状动脉来自左主动脉窦或右主动脉窦的发生率大致相同，其1个或多个分支必须在主动脉或肺动脉前面或后面或穿越两者之间供应对侧的心肌。穿越的分支形成角度、受压致使加速动脉粥样硬化形成。本病未合并其他心脏畸形的患者中，约15%在40岁左右出现心绞痛症状，即使无粥样硬化病变的患者亦发现心肌有乳酸产生，提示心肌缺血。

（六）肌桥

人的冠状动脉主干及主要分支，有的被浅层心肌所掩盖，在心肌内一段距离后，又走行到心肌表面来，被心肌掩盖的动脉段叫壁冠状动脉，掩盖的肌肉叫肌桥。壁冠状动脉常见于前降支近端。在尸检心脏中约占20%。冠状动脉造影发现壁冠状动脉管腔在收缩期明显小于舒张期，轻者为舒张期60%左右，重者仅及25%，甚至可完全闭塞。收缩期管径小于舒张期的25%者^{201}铊运动心肌灌注显像及冠状静脉窦起搏代谢产物均显示心肌缺血。大多数冠状动脉灌注是在舒张期，单纯收缩期受压引起心肌缺血的原因可能是壁冠状动脉张力不正常及痉挛，有些有症状的患者可能冠状动脉受压延长至舒张早期或伴有左室肥厚过量的心肌耗氧。收缩期壁冠状动脉受压引起的心绞痛，用β-阻滞剂和钙拮抗剂可能有效。如果药物治疗无效，采用冠状动脉旁路移植手术或行壁冠状动脉上的心肌清除的简单手术，近来也有报道壁冠状动脉内置支架可以缓解症状。

（七）冠状动脉瘤

在尸检或造影的患者中发生率约为1.5%。冠状动脉瘤常为多发，多发生于右冠状动脉。冠状动脉瘤可能是先天性也可能是后天性，如动脉粥样硬化、血管壁夹层、创伤、血管腔内成形术、动脉炎、细菌栓子、梅毒和粘膜皮肤淋巴结综合征（川崎病）损伤血管壁都可形成动脉瘤。冠状动脉瘤有时可听到舒张期或连续性杂音，但无明显的临床特点。冠状动脉造影可作出明确诊断。胸部X线心脏旁有阴影或钙化。超声心动图对冠状动脉近端和大的瘤可以检出。冠状动脉瘤的临床过程常与是否伴有动脉粥样硬化狭窄及其严重程度有关，无狭窄者在瘤体内异常的血流也可导致血栓形成，随后血管堵塞，远端血管血栓栓塞或心肌梗死。冠状动脉瘤体破裂极为罕见。并有动脉粥样硬化狭窄的瘤采用外科手术结扎受累的冠状动脉紧接瘤体的远端（为预防以后的栓塞），同时作主动脉-冠状动脉旁路移植手术。

二、冠状动脉血管炎

（一）大动脉炎

多见于年青女性，主要侵犯主动脉及其主要分支慢性进行性非特异性炎症，以动脉中层为主，继而引起内膜、外膜广泛纤维增生的全层动脉炎。常为多发性，也可影响冠状动脉开口和近端导致狭窄，引起心绞痛或心肌梗死。治疗可采用冠状动脉旁路移植术。

（二）结节性多动脉炎

系统性中、小动脉坏死性血管炎，在血管分支分叉处呈明显节段性损害，小的肌型动脉有广泛炎症、坏死，动脉壁变薄而形成动脉瘤。约有2/3的患者累及冠状动脉，形成冠状动脉瘤或堵塞，可导致心肌梗死。多见于男性，在30～60岁之间发病。

（三）系统性红斑狼疮

为慢性多系统病。常见于女性，20～40岁间发病。心包炎、心肌炎常见，约半数的患者冠状动脉内膜纤维化造成血管狭窄，少数心肌炎的患者有局限性血管周围炎及细胞浸润。发生急性小冠状动脉炎者多伴有局灶性心肌坏死。

（四）类风湿性关节炎

类风湿性关节炎侵犯小冠状动脉，约有1/6的患者发现冠状动脉炎，亚急性炎症血管壁有单核细胞浸润，可见纤维愈合，或中层坏死，或进行性血管末端纤维化。可引起心绞痛症状。

（五）粘膜皮肤淋巴结综合征（川崎病）

多见于婴儿及儿童。多于1/5的患者冠状动脉营养血管炎导致冠状动脉炎症、冠状动脉瘤、血栓和严重瘢痕狭窄。可引起心肌梗死、乳头功能不全及心力衰竭。本病为免疫性疾病，早期应用阿司匹林和其他免疫抑制剂，可能减少活动过程的后果。冠状动脉旁路移植成功可预防心肌梗死，但可能继续出现瘢痕及血管瘤形成。

（六）病毒性冠状动脉炎

病毒感染可引起冠状动脉内膜不正常。约发生于病毒感染发病两周后，可导致急性心肌梗死。为年青人急性心肌梗死原因之一。

三、冠状动脉夹层

冠状动脉管壁内出血伴有或不伴有内膜撕裂。马凡氏综合征所致冠状动脉夹层，可因主动脉夹层扩展继发性累及冠状动脉。原发性单纯冠状动脉夹层较少见。动脉壁存在囊性中层坏死，受累血管增粗，血肿可破裂。大多数见于女性，尤其是围产期。在前降支开口后2厘米处最常见。冠状动脉夹层可导致心肌缺血或梗死。冠状动脉夹层也可见于胸部创伤或医原性原因，如冠状动脉造影、冠状动脉腔内成形术或心脏手术。冠状动脉夹层造影显示造影剂进入血管壁或延缓消除，移动的内膜撕断片或真、假血管腔。但夹层也可单纯表现为受累冠状动脉完全堵塞。急诊冠状动脉旁路手术较择期手术死亡率高3～4倍。

四、冠状动脉创伤

非穿通性心脏挫伤，常见于汽车驾驶员胸部猛撞在汽车方向盘上，可导致心肌坏死，由于心肌本身直接挫伤或冠状动脉内膜挫伤引起管腔堵塞。堵塞性损伤包括冠状动脉夹层、血栓或破裂。冠状动脉瘘或瘤形成有时是晚期后遗症。前降支和右冠状动脉最易受伤。心电图显示急性心肌梗死图形并不能鉴别冠状动脉堵塞或心肌本身挫伤坏死。如为冠状动脉挫伤堵塞可行冠状动脉旁路移植手术，常遗留室壁瘤。穿通性胸部创伤，冠状动脉戳伤或小口径枪伤引起急性心肌缺血，同时急性心包积血填塞。前降支和右冠状动脉最易受累。如为小冠状动脉撕裂，可采用简单结扎，一般不引起明显的心肌缺血。如结扎大的血管常导致大面积的心肌缺血或坏死，必须同时作冠状动脉旁路移植手术。受伤后数周或数月后出现粗糙连续性杂音是形成了冠状动脉瘘的征象。瘘修补手术常仅暂时取得成功。

五、冠状动脉栓塞

因冠状动脉开口与主动脉血流方向形成急转的角度，当收缩期冠状动脉开口处于主动脉瓣叶后面，这些解剖学的特点部分地预防了冠状动脉栓塞事件。冠状动脉栓塞的后果取决于栓子的大小和栓塞的部位。小的栓子堵住小分支的远端，只引起局限性心肌坏死，临床可无表现。大冠状动脉栓塞，出现明显的心肌梗死。栓子的种类有血栓；细菌栓子；瘤栓；气栓和心脏外科用的材料等。急性心肌缺血当考虑冠状动脉栓塞诊断时，应具有发生栓塞的潜在条件：如瓣膜病（感染性心内膜炎、非感染的异常瓣、人工瓣）；附壁血栓（扩张型心肌病、陈旧性心肌梗死、心房颤动）；左心导管检查或心脏有可引起栓塞的解剖异常。如果血栓栓子堵在冠状动脉的近端，为溶栓治疗的指征。当心脏外科手术出现栓塞时，栓子摘除术可纠正心肌缺血。细菌性心内膜炎或左心导管所致栓塞，栓子摘除术对心肌梗死的进展很少影响。

六、冠状动脉代谢物质的堆积

（一）原发性系统性淀粉样变性

淀粉样蛋白沉积在大、小冠状动脉管壁，使管腔狭窄，引起胸痛症状和局灶性心肌坏死。心肌广泛沉积淀粉样蛋白，导致心功能障碍，出现充血性心力衰竭。

（二）先天性代谢障碍

某些特异性代谢物质可堆积于不同的组织，堆积于大、小冠状动脉管壁，可使管腔狭窄，引起心肌缺血。先天性代谢障碍包括粘多糖病（Hunter氏病和Hurler氏病）；神经节苷脂贮积病（Sandhoff氏病和全身性神经节苷脂贮积病）；原发性草酸盐沉积症，尿黑酸尿和Fabry氏病。高胱氨酸尿和Friedreich氏共济失调可加速冠状动脉内膜增生。

七、X综合征（syndrome X）

小冠状动脉舒缩功能障碍所致的心绞痛，又称为微血管心绞痛。可以发生于休息时，也可因劳力引起。冠状动脉造影显示室壁外冠状动脉都正常，麦角新碱试验，造影所见的冠状动脉无痉挛现象，但冠状循环阻力增加，血流减少；行心房快速起搏时，冠状循环阻力不能像正常人那样相应降低使血流增加，因而出现胸痛，伴有乳酸消耗量减少和左室舒张末压增高，显示心肌缺血。这些都证明小冠状动脉水平收缩不正常，可引起休息时心绞痛。如舒张功能不正常则引起劳力性心绞痛。诊断X综合征需除外心肌松弛不正常，存在隐性心肌病或小冠状动脉有器质性改变。心绞痛发作时心电图可出现ST段下降，冠状动脉储备功能降低者，心电图运动试验阳性，如小冠状动脉舒张不正常涉及面广，心电活动可以互相抵消不出现ST段改变。常用的抗心绞痛药硝酸盐、钙拮抗剂及β阻滞剂用于本病，多数患者症状改善，但少数效果不明显。一般预后良好。

（陈在嘉）

参考文献

1. 陈在嘉，吴遐，白曼颐，等. 心肌梗塞发病与冠状动脉病变间的临床病理联系. 中华内科杂志，1985，24(1):17~19
2. 陈在嘉、徐义枢、于全俊、等. 小剂量阿司匹林二级预防再梗塞临床对照试验. 中华心血管病杂志，1991，19(12):339~341
3. 陈在嘉，徐义枢，孔华宇，主编. 临床冠心病学. 北京：人民军医出版社，1994. 341~376
4. 姚康宝，陈伯权，于全俊，等. 血清心肌肌凝蛋白轻链-I 测定在冠心病中的应用. 中华心血管杂志，1994，22(6):406~408
5. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet, 1993, 342 (8875):821
6. Ball SG, Hall AS, Murray GD. ACE inhibition, atherosclerosis and myocardial infarction-The AIRE study in practice. Eur Heart J, 1994; 15 (Suppl B) 20~25
7. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortalty in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med, 1989, 321 (6):406
8. Furberg CD, Byington RP, Crouse JR, et al. Pravastatin, lipids, and major coronary events. Am J Cardiol, 1994, 73 (15):1133
9. Frick MH, Elo Olli, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med, 1987, 317 (20):1237
10. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction, Lancet 1992, 339 (8796):1
11. National Cholesterol Education Program. Second Report of Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment panel Ⅱ). Circulation, 1994, 89 (3):1329
12. Pitt B. The role of β-adrenergic blooking agents in preventing sudden cardiac agents. Circulation, 1992, 85 (suppl Ⅰ):1
13. Singh BN. Advantages of beta blocker versus antiarrhythmic agents and calcium antagonists in secondary prevention after myocardial infarction. Am J Cardiol, 1990, 66 (September 25):9C
14. Steering Committee of Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Heart Study. N Engl J Med, 1989, 321 (3):129
15. Stevenson R, Ranjadayalan K, Wilkinson P, et al. Short and Long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. BMJ, 1993, 307 (6900):349
16. The scandinavian Simvastatin Surviral Study Group. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Am J Cardiol 1995; 76:640
17. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of Pravatatin on coronary events after myocardial infaction in patients with average cholesterol. N Engl J Med 1996; 335:1001
18. The Lipid Study Groups. Prevention of cardiovas cular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initialcholesterol levels. The long-term intervention with pravastatin in ischemic disease (Lipia) study group. N Engl J Med 1998; 339:1349

第十一章 梅毒性心脏血管病

【概述】

人体感染梅毒螺旋体后引起主动脉炎和它的并发症以及心肌的损害称为梅毒性心血管病(syphilitic cardiovascular disease)。主动脉炎继发性的并发症主要包括主动脉瘤、冠状动脉口狭窄、主动脉瓣关闭不全等，而心肌损害则包括心肌树胶样病变和心肌炎。一般来说，感染梅毒5～10年后人体的心血管系统开始出现明显的病理性变化和临床症状。少数患者亦可以在感染后1～2年即出现症状，亦有迁延很久，在感染20年后才出现明显临床症状的。

我国在1949年前后梅毒性心血管疾病仍是在临床上常可遇到的心血管疾病之一。根据作者等统计1950～1963年14年内广东省人民医院住院的成人心血管病共2422例。梅毒性心脏病的相对发病率为第7位，占1.65％（40例)。临床类型分别为主动脉炎3例（0.12％)，主动脉瘤4例(0.17％)，主动脉瓣关闭不全33例（1.36％)，但随着我国对性病的积极控制，在70～80年代初期，梅毒性心血管疾病在临床上几已绝迹。自近年来改革开放，特别是沿海地区和特区城市性病的流行，每年均急剧上升，感染梅毒螺旋体后的血清学阳性反应的病例又大幅度增加，虽然临床上遇见梅毒性心血管病例仍不多，这可能与梅毒引致心血管疾病的形成需要时日有关。可以预示，其发病率将会死灰复燃，又趋回升。

在西方国家，虽然随着抗菌素的普遍应用，梅毒的感染率及心血管病的发病率下降很多，但在1987年，美国报告仍有初发感染梅毒的病例28000人，因此，不久的将来在我国本病将不属于罕见的病例，很有必要对本病提高认识，早期诊断早期加以防治。

【病因和病理生理】

梅毒螺旋体通过性器官传染侵入人体后，典型自然演变过程可分为三期，即

1.第一期梅毒　表现为在入侵部位从一个单纯无痛的丘疹开始，旋即很快发生糜烂，在触及溃疡的底部和边缘时，可感到有一定的硬度如软骨样感觉，这便是通常称为原发性下疳（或无痛性下疳)，此时与之对应的局部的淋巴结亦是坚硬、肿大、非化脓性且不痛。一至数月后这些症状自然消退，此后病情迁延及隐匿发展。

2.第二期梅毒　其表现属多样性，一般呈局限或广泛性对称性皮疹及粘膜病变，和全身无痛性淋巴结肿大，且可有发热、体重下降、倦怠等全身症状或伴单个或多个脏器的损害，这期发展可快可慢，可显性或隐性发展。

3.第三期梅毒　亦称晚期梅毒，心血管梅毒是其中的一种类型，由于第一期梅毒和二期梅毒的表现不一定如上述的典型，有时极为隐蔽，而症状轻微，故常可被病人忽视而在第一次往医生应诊时便即为梅毒性心血管疾病。在病理生理上来说，人体感染梅毒螺旋体一个小时后，病原体即可经淋巴管进入淋巴结、心、肝、肺、肾、眼、关节、脑及脑膜等部位。自此经历一段或长或短的时间以后，亦有部分经过肺动脉淋巴管，进入主动脉的淋巴管及滋养血管，在此引起慢性炎症，造成滋养血管狭窄或阻塞可引起患处的主动脉壁发生缺血。如果缺血长期持续，其中层的弹力纤维和肌肉纤维逐渐发生坏死，继而形成瘢痕组织，此种病理改变即为引起梅毒性主动脉炎的基础。由于升主动脉淋巴组织较多，因此病变多位于该处且较显著，有时亦可波及颈动脉、肱动脉或腹主动脉，但发生频率较低病变常较轻。心脏的淋巴系统数目很少，故心肌本身很少发生树胶样肿或心肌炎可能与之有关。

梅毒性心血管病的基本病理变化包括梅毒性主动脉炎、梅毒性主动脉瘤、梅毒性主动脉瓣关闭不全、梅毒性冠状动脉炎、梅毒性心肌树胶样肿和梅毒性心肌炎。

螺旋体侵入人体后，可引起人体细胞免疫和体液免疫二种反应，细胞免疫反应常可在早期的显微病理方面观察出来，而体液免疫反应可以持续很久，目前测定是否曾感染过梅毒的实验室所应用的机制如“反应素”或“螺旋体抗体”便是从这方面引伸出来的。由于其相对较长期存在，亦很可能引起自身免疫反应，这种反应长期存在，便可以造成脏器进一步的损害。主动脉炎的病变约20％～90％病例可累及主动脉环并使瓣环扩大，瓣膜交界处分离，造成主动脉瓣关闭不全。亦有部分病例其病变组织延伸至冠状动脉口，使冠状动脉口变狭

窄，出现心绞痛。大部分主动脉炎的病者，由于主动脉壁中层的肌肉纤维和弹力纤维大量坏死，主动脉壁失去弹性，从而局部膨出而形成主动脉瘤。主动脉瘤可成囊状或梭状，这主要取决于主动脉壁病变的范围和严重程度。由于主动脉中层坏死后代之以纤维组织瘢痕，因此主动脉壁不易剥离引起主动脉夹层瘤。囊状主动脉瘤由于囊内周壁血流较缓慢或易引起旋涡，故常有附壁血栓形成，血栓如一旦脱落，可引起栓塞产生严重后果。

根据病理解剖结果，1/3患者有梅毒性心血管的病变是完全没有临床症状的，约一半的患者是患主动脉瘤，而在患主动脉瘤的患者中，1/2～1/3患者伴有主动脉瓣关闭不全。

【临床表现】

按照病变对心血管影响的范畴，通常把梅毒性心血管病分成六种临床类型：单纯性梅毒性主动脉炎，梅毒性主动脉瓣关闭不全，梅毒性主动脉瘤，梅毒性冠状动脉口狭窄，梅毒性心肌树胶样变和梅毒性心肌炎。

（一）单纯性梅毒性主动脉炎

梅毒性心血管损害以主动脉的慢性炎症为主，不伴有主动脉瘤、主动脉关闭不全和冠状动脉口的狭窄。它是梅毒性心血管病的最常见类型，约80%以上未经治疗的梅毒患者都曾发生单纯性梅毒性主动脉炎，男性多见。多数病人无自觉症状，不易被早期发现。由于主动脉扩张和主动脉的顺应性降低，体格检查时主动脉瓣听诊区可听到粗糙的收缩期喷射性杂音，主动脉瓣区第二心音增强。但是这些体征都缺乏特异性。X线检查升主动脉呈线性钙化的诊断意义较大，动脉硬化性疾病极少出现这种表现，但是，此种X线表现常在疾病的晚期出现，阳性率较低。如果X线检查升主动脉扩张和线性钙化，患者上述体征又无其它特殊临床表现解释时，兼有血清检查阳性的证据提示单纯性梅毒性主动脉炎的诊断。

（二）梅毒性主动脉瓣关闭不全

主动脉瓣关闭不全是梅毒性主动脉炎最常见的并发症，约20%～30%梅毒性主动脉炎的病人并发梅毒性主动脉瓣关闭不全。好发年龄40～55岁。疾病早期病人无明显症状，感染梅毒10～20年后，病人常常主诉劳累性呼吸困难，阵发性夜间呼吸困难和心绞痛。约20%的这类病人伴有冠状动脉口狭窄。

体格检查时病人具备一般主动脉瓣关闭不全的共同体征。心尖搏动向左下移位，心尖搏动增强，可触及抬举性搏动，叩诊心浊音界向左下扩大。右侧第二、三肋间浊音界增宽，这是升主动脉和主动脉弓扩张的缘故。有的病人锁骨上窝和颈总动脉可触及收缩期震颤，主动脉瓣区很少能触及到收缩期震颤，心脏听诊时听到主动脉瓣关闭不全引起的舒张期杂音，下列两点有助于和风湿性主动脉瓣关闭不全进行鉴别。①梅毒性主动脉瓣关闭不全引起的主动脉瓣收缩期喷射性杂音是收缩早期增强，持续时间较短。风湿性主动脉瓣狭窄并关闭不全的收缩期喷射性杂音是收缩中期增强，持续时间较长。②由于升主动脉环的扩张，梅毒性主动脉瓣关闭不全舒张期的杂音常在胸骨右缘第2～3肋间及胸骨左缘3～4肋间都可听到，并向心前区传导，但往往由于升主动脉扩张较显著，故杂音可能在胸骨右缘较左缘更清楚，并沿胸骨右缘向下传导。而风湿性主动脉瓣关闭不全的舒张期杂音最响部位常是胸骨左缘中部和下部。③Austin-Flint杂音是指在心尖部听到Ⅱ级左右低调的较为局限的舒张期杂音，无舒张晚期加强，其产生原因可能是由于主动脉返流血液冲击二尖瓣主瓣后引起功能性二尖瓣狭窄所致，该杂音的出现，提示重度主动脉返流的标志，说明每搏返流量在50ml以上。虽然其他病因引起的严重主动脉瓣关闭不全也可听到这一杂音，但是在风湿性主动脉瓣关闭不全常伴二尖瓣狭窄而同时有心尖隆隆舒张期杂音常伴有第一音增强和开瓣音，可资鉴别。此外，重度主动脉瓣关闭不全时可出现下列周围血管征，包括：①水冲脉，②毛细血管搏动，③枪击音，④随心脏搏动的点头征，⑤外周动脉听诊有双期杂音。

（三）梅毒性冠状动脉口狭窄

梅毒性主动脉炎的病人中约20%～25%的患者并发冠状动脉口狭窄。冠状动脉的狭窄常主要局限在冠状动脉的开口处。若冠状动脉远端也发生狭窄，表明合并有冠状动脉粥样硬化。这类病人也有典型的心绞痛发作，与一般冠心病心绞痛相比，梅毒性者疼痛持续的时间较长，夜间发作较多。因梅毒性炎症引起冠状动脉口的狭窄发生过程十分缓慢。冠状动脉有充分时间建立侧支循环，故病人较少发生心肌梗死。冠状动脉口发生梅毒性病变时主动脉瓣环也常发生梅毒性炎症。因此，这类病人常伴有主动脉瓣关闭不全。主动脉返流又进一步加重心绞痛的发作。

（四）梅毒性主动脉瘤

梅毒性主动脉瘤占梅毒性主动脉炎病人总数的5%～10%，梅毒性主动脉瓣关闭不全的病人中约

1/3的患者合并梅毒性主动脉瘤。瘤体囊形或梭形，以囊性为多。数目单发或者多发。以单发多见。有的病人可数年无症状，偶然在胸部X线检查时发现主动脉瘤。主动脉瘤最重要的症状是疼痛和压迫症状，疼痛为动脉壁内的神经因血管壁扩张受到牵拉或周围组织受到压迫所致。压迫症状随胸内器官受压的部位而异。主动脉瘤的发生部位不同，产生临床表现也不相同。主动脉瘤的穿孔、破裂、感染、栓塞是梅毒性主动脉瘤的主要并发症。梅毒性主动脉瘤发生主动脉夹层分离较少，此时主动脉的内膜、中膜和外膜都变成致密的纤维组织，缺乏明显的分层结构。

主动脉窦动脉瘤：主动脉窦主要靠近心脏和血管、形成主动脉窦瘤后很少出现症状和体征，过去不易被早期发现，早期诊断。目前由于二维超声心动图的广泛应用，且可较容易明确主动脉瘤的位置和大小，故早期诊断成为可能。一般来说，窦瘤是没有很多临床症状的，病人常因主动脉窦瘤破裂就医。因主动脉窦周围是心脏及大动脉，故破裂后产生的症状与破入的位置有很大关系。由于主动脉的收缩压及舒张压都较高，故常破入右房、右室或肺动脉后均可在心前区听到响亮粗糙的收缩期和舒张期连续性杂音。

梅毒性升主动脉瘤：升主动脉瘤瘤体较小时的症状较少，临床表现以体征为主。50%的梅毒性主动脉瘤发生在升主动脉。升主动脉瘤可以长到很大又无压迫症状，被称为体征性主动脉瘤。瘤体常常向上、向右或向前扩张。膨大至一定程度会压迫邻近组织，如压迫右侧支气管、右肺、上腔静脉、右肺静脉和右侧胸肋关节等。压迫上腔静脉时，产生上腔静脉综合征。表现为颜面部、球结膜和上肢的水肿。压迫右支气管时发生刺激性呛咳、呼吸困难，局部肺不张和反复发生的不易消散的、相对固定性的肺部感染。瘤体压迫右前胸时出现胸痛，右前胸壁出现局部隆起和异常搏动。在少数情况下，瘤体穿破右肺动脉时将出现类似动脉导管未闭的连续性杂音。

梅毒性主动脉弓动脉瘤：主动脉弓动脉瘤以引起自觉症状为主，因为主动脉弓邻近组织较多，如食管、支气管、左喉返神经、交感神经、膈神经、上腔静脉和胸椎。由于主动脉弓动脉瘤容易压迫周围组织结构，症状出现较早而严重，故又被称为症状性主动脉瘤。压迫气管和支气管出现呼吸困难和刺激性干咳，右侧卧位和前倾位时可减轻呼吸困难。左侧喉返神经受压时声带麻痹和声音嘶哑是左半弓动脉瘤的特征。压迫上腔静脉出现上腔静脉综合征。压迫左侧交感神经节时引起Horner综合征，产生左侧瞳孔缩小，眼睑下垂，左眼内陷和左侧面部无汗。压迫膈神经引起膈肌瘫痪，呃逆。压迫食道引起吞咽困难。少数患者瘤体向前、向上膨胀较为突出，可以在胸骨上窝触及明显震颤和收缩期杂音。

梅毒性降主动脉瘤：降主动脉靠近胸腔的后部，紧邻胸椎，周围组织结构相对较少，很少产生压迫症状和体征。此类病人发病率低，占梅毒性主动脉瘤病人的15%。在健康体检时因降主动脉增宽而被发现。瘤体压迫肺和支气管时引起呼吸困难和继发性肺部感染，压迫胸椎和肋骨时引起剧烈胸痛。

梅毒性腹主动脉瘤：腹主动脉向前扩张，瘤体可以长很大而无症状，在体检时可以发现腹部局限性膨胀性搏动肿块，同时伴腰背部疼痛的症状，梅毒性腹主动脉瘤较少见，发生率不到10%。和动脉粥样硬化性主动脉瘤不同，梅毒性腹主动脉瘤多半位于上腹部肾动脉开口的上方。动脉粥样硬化性腹主动脉瘤常发生在肾动脉开口的下方。

无论梅毒性主动脉瘤是否产生症状，最危险的结局是瘤体破裂。一旦发现梅毒性主动脉瘤应作严密随访。如果瘤体每年膨胀速度大于0.4cm，或瘤体直径大于7cm，应考虑外科治疗。因5年随访，如存在这些情况，瘤体穿破率达75%以上。

除主动脉外，一般的大动脉，如颈动脉、肱动脉、腹主动脉等亦间或有并发动脉瘤的，这些周围血管引起的动脉瘤，大小不一，常易于诊断。

（五）梅毒性心肌树胶样肿

梅毒性心肌树胶样肿的发生率极低，常局限于心肌内不产生任何症状。当波及房室传导系统时产生房室传导阻滞，心电图呈现完全性房室传导阻滞或束支传导阻滞。虽然有梅毒性心肌树胶样肿引起室壁瘤和心室穿孔的报道，但极为少见。

（六）梅毒性心肌炎

如果在心肌组织不并存有梅毒性树胶样肿时，单独进行梅毒性心肌炎的诊断是很难的，同时它的发生率也极低，它的产生是由于梅毒螺旋体直接对心肌的作用，抑或由于心肌血管对微生物的过敏尚未有定论。在临床上它常以慢性过程出现，不像钩端螺旋体病，其病原体钩端螺旋体可以引起急性心肌炎导致急性肺水肿和急性心力衰竭的临床过程。

【诊断和鉴别诊断】

冶游性病史，梅毒性心血管病特有的症状和体

征，梅毒血清学的阳性反应，影像学的检查是诊断梅毒性心血管病的基本条件。

（一）梅毒血清学反应

梅毒的血清学诊断方法很重要，阳性反应时有助于明确诊断。梅毒螺旋体有二种抗原，非特异性的类脂质抗原和特异性的密螺旋体抗原。感染梅毒后人体产生与抗原相对应的二种抗体。（一）非特异性的梅毒血清学检查包括康氏试验（Kaln's test），华氏试验（Wasserman's test），欣顿试验（Himton's test），科以麦试验（Kolmer's test）等，这些试验是以非螺旋体抗原（心磷脂抗原）为基础的，因此，特异性较低，已逐渐被淘汰，国内亦很少应用。目前应用的性病研究室（VDRL）玻片试验则以纯心磷脂作抗原，其成分纯净，试验结果稳定。但仍不是特异性的，因其对早期梅毒敏感性尚高，故可以作为筛选试验，梅毒的感染患者阳性率达70%～80%。当然，试验阴性不能排除有梅毒感染的可能，特别是晚期梅毒很多呈阴性。而阳性试验则需进一步作特异性试验检查，以资证实是否患有梅毒。因为在一些疾病，如疟疾、系统性红斑性狼疮，或传染性单核细胞增多症等，上述试验亦可呈阳性反应，需注意鉴别。（二）特异性的梅毒血清学检查包括有荧光螺旋体抗体吸附试验（FTA-ABS），梅毒螺旋体血凝试验（TPHA）和密螺旋体活动抑制试验（TPI）。这几种试验都是特异性较高的对病者是否曾患过梅毒有证实的意义，因为试验的抗原制备是以螺旋体本身为基础，患者产生的抗体补体与之结合具有较高的特异性。在晚期梅毒非特异性梅毒血清学检查为阴性时，它仍可呈阳性反应，当然，它的阳性只是代表着病人曾经有梅毒的感染，而是否有心血管疾患需要同时结合临床才能确定。再者，这些试验呈特异性较高，但与非特异性血清学检查相比，检查较复杂，费用亦较高。故目前临床上两类检查仍视情况而采用，未有完全偏废。

（二）影像学检查

1. X线检查　胸部X线检查有较大的诊断和鉴别诊断价值，梅毒性主动脉炎常有升主动脉增宽，间或有升主动脉壁出现广泛的蛋壳状钙化。梅毒性主动脉瘤主要表现为主动脉局部膨出，梭形或囊状，呈膨胀性搏动，主动脉壁线条状钙化等，若膨胀性搏动不显著，和纵膈腔肿瘤鉴别不清时，需要作逆行性主动脉造影以明确诊断。

2. 超声心动图　二维超声和M超声可以精确地测定出主动脉根部直径。梅毒性主动脉炎时主动脉扩张，升主动脉根部直径常超过4cm，超声心动图且可诊断主动脉窦部动脉瘤和冠脉口狭窄。食管超声心动图诊断上更具价值。

3. 计算机断层扫描（CT）　分为平扫和增强扫描二种，它和核磁共振在图像上可与超声心动图互相参照、互补不足。

（三）鉴别诊断

梅毒性主动脉动脉炎如无症状出现，常由X线检查而发现升主动脉增宽，或稍呈梭状向外膨胀，这时需要与动脉粥样硬化相鉴别，其中有两点是值得注意的，一是梅毒性者侵犯升主动脉较多，而动脉壁的钙化多成线条状如多层蛋壳形，二是动脉硬化性的多侵犯主动脉弓及降主动脉，钙化则成斑块样。

临床上出现主动脉瓣关闭不全性则应和风湿性心脏病，主动脉关闭不全，动脉粥样硬化性心脏病，和马凡氏综合征相鉴别。风湿性心脏病者年龄较轻，常有多瓣膜病变体征，尤其是伴有二尖瓣狭窄或关闭不全的体征，且主动脉瓣的病变常有狭窄和关闭不全，故杂音除主动脉区及胸左缘Ⅱ、Ⅲ肋间有舒张早期杂音向心尖区传导外，且主动脉瓣区常伴有中期加强、持续时间长的收缩期杂音。

马凡氏综合征者常伴有身肢比例不正常，蜘蛛指趾，关节可过度伸展及眼晶状体脱位等特点。

动脉粥样硬化者X线常可发现主动脉有钙化；舒张性杂音占舒张期较短，较局限性，较少传导至心尖部。

心绞痛患者中，如有梅毒性血清检查阳性的，要注意排除梅毒性冠状动脉口狭窄，可应用二维超声观察冠状动脉口是否有狭窄，必要时作冠脉造影。

此外，如怀疑有动脉瘤等可以应用X线、二维超声心动图、CT、核磁共振等检查，必要时作心血管造影以资鉴别。

【治疗】

青霉素是很有效的杀梅毒螺旋体药。由于梅毒螺旋体的生活周期较长，故需维持血有效浓度10天以上才能彻底消灭，因此，对早期梅毒或单纯性主动脉炎者，可应用普鲁卡因青霉素G肌肉注射，每天80万单位，共10天为一疗程。

晚期梅毒或疑并有神经损害者，则疗程应更长，疗程需15天以上。

另一种过去采用较简化的标准疗法是应用长效青霉素G（Benzathine penicillin）2.4百万单位，每周肌注一次，共3周，即总量共7.2百万单位为一

疗程。

由于青霉素的杀灭螺旋体能力很强，一些病者在注射青霉素第一针后，由于短期内大量的螺旋体被消灭，残骸的蛋白质会引起机体局部中毒或过敏，而出现发热，头痛，或关节酸痛等全身症状，这些反应通常称为赫氏反应（Jarisch Herxheimer 反应），常在治疗后 24～48h 或治疗中期出现，持续 6～12h 或较长，特别是有冠状动脉口狭窄的病人，个别患者在用药过程中引起冠状动脉开口组织肿胀，使开口狭窄加重，心绞痛发作频率及程度加重，甚至猝死。为了减轻或避免这些反应临床上可以在驱梅开始头几天内加服泼尼松（Prednisone）每日 30～40mg，分 3～4 次口服，或者在驱梅前应用小剂量青霉素作试验观察治疗，即先用青霉素 1 万单位，每天分 2～3 次，肌内注射，经 2～3 天后，如无明显症状或心电图改变，再逐渐约一星期内加量至治疗量 80 万单位/d。过去对付梅毒性心血管疾患的驱毒治疗，更为谨慎，即先用铋剂作驱梅治疗一疗程作准备后，再行应用杀菌较强的青霉素治疗，现在已很少采用这种方式。

患者对青霉素过敏时，则可应用头孢噻啶，每天肌注 0.5～1g，共 10 天，或红霉素每天 2g，分 4 次口服持续 20～30 天，但疗效均逊于应用青霉素。

疗效除可观察症状好转外，如监测到 VDRL 的滴定度在 12～24 个月内减低 3/4 以上，亦为有效指标之一。

晚期梅毒有心血管的累及不能因驱梅治疗而有所好转，驱梅治疗只是起到消灭病原体和病理不会因病原体存在而加深，但原有存在的病理改变仍会沿着其本身发展规律而继续进行。如合并明显主动脉关闭不全，则视情况需要，可行瓣膜置换手术，如有动脉瘤则视其压迫或发展程度而考虑是否需要手术切除。有严重心绞痛而且是由于冠状动脉狭窄所致的则可能要考虑冠状动脉旁路手术等。

【预后】

梅毒性心血管病的预后和其临床类型有关，单纯性梅毒性主动脉炎对青霉素治疗反应良好，经治疗后，其病程进展缓慢，预后尚佳。梅毒性主动脉瓣关闭不全的预后与瓣膜受损程度很大关系，临床上从动脉收缩压升高和舒张压下降的程度、左心大小和心功能是否有代偿失调等间接地反映出来，血压的舒张压下降愈显著，甚至达 0 点，而收缩压代偿性增高很显著，代表着瓣膜损害严重，这时相应的左室亦会很大，如果无心功能代偿失调，可以 5～6年内不出现症状，一旦出现左心衰竭，病程进展很快。5 年生存率仅 15%～20%。梅毒性主动脉瘤由于易压迫邻近重要生命器官和易于破裂，预后较差。梅毒性冠状动脉口狭窄常合并主动脉瓣关闭不全，加剧心功能不全和心肌缺血，使 5 年生存率大大降低。

（冯建章）

参考文献

1. 冯建章，等．广州地区 7477 例成人心血管病的相对发病率概况．广东医学杂志（现代医学版），1964，3 (2):78～81
2. 董承琅，陶寿淇，陈灏珠．实用心脏病学．第三版．上海：上海科学技术出版社，1994
3. 中国大百科全书编委会．中国大百科全书．现代医学（Ⅰ）第一版．中国大百科全书出版社，1993
4. 上海医科大学．实用内科学．第六版．北京：人民卫生出版社，1975
5. Eugene Braunwald: Heart Disease. 4 th Ed. Philadelphia: Saunders, 1992
6. Robert Schlant & Wayne Alexander. In: Hurst's The Heart. Eighth Edition. New York: Mc Graw-Hill, 1994

第十二章　心肌疾病

心肌疾病可有多种原因所致，有的病因至今尚未明了。本章主要讨论心肌炎、心肌病和克山病。一些人们熟知的慢性心肌病变，如缺血性、高血压性、瓣膜性和先天性心脏病，以及内分泌疾病、梅毒性、感染性心内膜炎等所引起的心肌疾患均在其他章节叙述。

第一节　心　肌　炎

心肌的炎症病变称为心肌炎（myocarditis），有局灶性或弥漫性，也可分为急性，亚急性或慢性，总的分为感染性和非感染性两大类。

一、感染性心肌炎

可由细菌、病毒、螺旋体、立克次体、霉菌、原虫、蠕虫等所引起。细菌感染多见于白喉、伤寒、细菌性肺炎、脑膜炎球菌感染等。病毒性心肌炎近年来日益增多，已成为心肌炎最重要的病因。螺旋体引起的心肌炎主要见于梅毒及钩端螺旋体感染。立克次体如斑疹伤寒也可致心肌炎症。多种霉菌如白色念珠菌、隐球菌、放线菌等虽可引起心肌炎，但很少见。原虫中弓形体、锥虫，以及蠕虫中的血吸虫、旋毛虫、丝虫等均可直接侵犯心肌，引起心肌炎症。

二、非感染性心肌炎

包括过敏或变态反应性心肌炎如风湿热；以及理化因素或药物如锑剂、吐根素、阿霉素等所致心肌炎。当然，药物如青霉素等也可导致过敏性心肌炎。

本节主要叙述病毒性心肌炎。

近年来，国内病毒性心肌炎（viral myocarditis）的发病率有所增高。虽然病毒所致心脏疾病包括心包、心肌及心内膜炎等，而临床上以心肌炎最多见，其次为心肌心包炎。最近又述及心肌中病毒持续感染可致扩张型心肌病，但至今尚无有效防治手段，虽有用免疫抑制剂、干扰素（interferon）等多种治疗，但疗效仍有疑问，总的防治方案尚需在阐明发病机制前提下才能有所进展。病毒性心肌炎可为流行性，发生于人群中病毒感染流行之时，也可为散发性一年四季发病。一般认为约5%病毒感染后的病人有心肌受累。尸检中发现有心肌炎病理改变的远较临床上发现的为多。

【病因】

很多病毒都可能引起心肌炎，其中以肠道病毒包括柯萨奇A，B组病毒，孤儿（ECHO）病毒、灰髓炎病毒等为常见，尤其是柯萨奇B组病毒（coxsackie virus B）占30%～50%。此外，流感、风疹、单纯疱疹、脑炎及肝炎病毒等均能引起心肌炎。

【发病机制】

至今尚未阐明，一般认为与下述因素有关：

1. 病毒本身所致溶细胞作用　在柯萨奇B_3病毒感染小鼠后3天、心肌就产生散在坏死病灶，感染5～7天有明显炎症细胞浸润及心肌坏死。最近有报道在基因上有严重免疫缺陷（SCID）即缺少成熟T、B淋巴细胞功能的小鼠中感染柯萨奇B_3病毒，发现感染病毒7及14天在小鼠心肌病理检查有多灶性心肌坏死，迟发的多形炎症浸润，免疫组化示非特异性吞噬或溶细胞作用。在原位杂交中示心肌中正股柯萨奇B_3病毒核糖核酸（RNA）（表示急性病毒增殖）较感染的非SCID鼠明显增多，且病毒血症持续也较后者为长，心肌中柯萨奇B_3病毒感染的SCID小鼠心肌浸润处无功能性抗原特异的T细胞表达发现。

2. 细胞免疫损伤作用　很多学者经实验证明病毒性心肌炎的发病与病毒感染导致T细胞免疫损伤有关。

有认为心肌浸润早期由自然杀伤（NK）细胞表达的溶细胞因子—穿孔素及后期由激活T淋巴细胞所致。NK细胞的浸润可大量释放穿孔素于心肌细胞表面，形成跨膜隧道样孔，在颗粒酶的协调作用下致细胞死亡。在病毒性心肌炎患者心内膜心肌活检标本中可检测到穿孔素mRNA。在T淋巴细胞所致心肌损伤中，主要是辅助T细胞负责免疫反应的产生，而毒性T细胞是心肌病损所必需的。此外，产生免疫反应中需有细胞-细胞间接触及粘附，细胞内粘附分子-Ⅰ（ICAM-Ⅰ）作为淋巴细胞功能相关抗原-1（LFA-1）配合体的存在，病毒性心肌炎时心肌细胞中表达增强，表明在急性病毒性心肌炎时涉及的细胞介导的细胞毒中，细胞

内粘附分子-1在心肌细胞中的表达起一定作用。

3. 基因及自身免疫作用 自不同种小鼠感染柯萨奇 B_3 病毒后所致心肌炎的早、晚期病理观察，有认为早期病变系病毒使心肌产生单核细胞浸润的炎症反应及心肌坏死；而后期心肌出现纤维疤痕，单核细胞浸润少见的病理改变系免疫反应所致。早晚期病变均受基因所控制。

线粒体内层ADP/ATP载体自身抗体 ADP/ATP载体（腺苷酸转移酶，ADP/ATP Carrier）是位于线粒体内膜上的一种疏水性蛋白，它以耗能过程将三磷酸腺苷（ATP）转移到细胞质中，再将二磷酸腺苷（ADP）送入线粒体经氧化磷酸化生成ATP。在病毒性心肌炎患者中常有抗ADP/ATP载体抗体，而在正常人及冠心病患者中则极为罕见；并发现含该抗体的血清的确可特异性地抑制心肌细胞线粒体膜的核苷酸转运，病毒感染可先引起细胞坏死，暴露出ADP/ATP载体，再由载体的自身免疫引起自身免疫性心肌炎。

本病的早期反应后二期免疫反应中，最主要的心肌肌浆膜有关抗原（自身抗原）是肌凝蛋白的异构体。有认为在遗传基因人群中，心肌肌凝蛋白可能是导致病毒感染后心肌炎的一种自身抗原及主要抗原，自身免疫反应可损伤未感染的心肌细胞。用心肌肌凝蛋白免疫同种动物诱发的心肌炎与 CVB_3 引起的自身免疫性心肌炎颇为相似。提示小鼠 CVB_3 心肌炎发病过程中，肌凝蛋白是介导体液免疫的主要抗原，且发现了肌凝蛋白重链与柯萨奇 B_3 病毒结构蛋白VP1的抗原决定簇有相同的构型，亦提示分子参与发病过程。

白细胞介素-1干扰素及肿瘤坏死因子等作用 NK细胞除直接杀伤细胞外，还通过释放γ-干扰素、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）等细胞因子诱导增强了心肌细胞主要组织相容抗原-Ⅰ类抗原表达，促进毒性T淋巴细胞在感染后期杀伤和破坏心肌细胞。在病毒性心肌炎患者心肌中可检测到白细胞介素-1（interleukin-1）及肿瘤坏死因子的增加。

此外，细菌感染、营养不良、剧烈运动、妊娠、缺氧等都可为病毒性心肌炎发病的诱因。

【病理】 病变可累及心脏各层，可呈弥漫性或局灶性。镜检有细胞浸润、变性、心肌溶解坏死，病变广泛时心肌松弛，呈灰或黄色，心腔扩大。可涉及传导系统致各种心律失常。超微结构检查示心肌细胞线粒体肿胀至破坏、核畸变、肌纤维排列不整及坏死等。

【临床表现】

病毒性心肌炎的临床表现常取决于病变的广泛程度，轻重变异很大，可完全没有症状，也可以猝死。男性多于女性，成人症状多半轻于婴儿。约59%～88%患者有过发热、流感或腹泻等先驱病毒感染史，无病毒感染史不能除外曾感染过病毒。

1. 症状 可出现的症状包括心悸、胸闷、发热、乏力、气急、心前区隐痛、肌痛、关节痛、少尿、尿闭及昏厥等。胸痛明显者常提示有胸膜及心包受累。某些患者心肌炎症状出现于全身性病毒感染期，其表现常可被全身症状所掩盖。少数患者以充血性心力衰竭为主要表现，极少数可出现剧烈"心绞痛"的急性心肌梗死症状或心原性休克。

2. 体征 多数患者无心脏扩大，心脏明显扩大者多见于弥漫性重症患者。心率增快如与体温不相称，常为心肌炎存在的可疑征象；心率过缓需考虑是否有房室传导阻滞，常合并有其他心律失常。可有心尖区第一心音减轻，舒张期奔马律，第三、第四心音，如出现心包摩擦音则提示有心包炎合并存在。心尖区可能出现与发热、心脏扩大等有关的轻度收缩期杂音，舒张期杂音少见，如有出现，常为相对性二尖瓣狭窄所致。病情好转杂音可消失或减轻。可出现各型心律失常，以过早搏动尤其是室性过早搏动为常见，其次为房室传导阻滞。心律失常常是首先引起注意的临床表现。心力衰竭，如颈静脉充盈、肺底细湿啰音、肝肿大、下肢凹陷性浮肿及血压下降、休克等见于重症患者。个别患者可出现红色小点状皮疹。

【实验室检查】

1. 常规及心肌酶谱改变 急性期血白细胞计数常稍增高，红细胞沉降率可增快，部分患者有肌磷酸激酶（CK）、乳酸脱氢酶（LDH）、谷草转氨酶（SGOT）及血浆肌红蛋白增高，$LDH_1 > LDH_2$、CK-MB增高则帮助更大，反映有心肌坏死。

2. 免疫学检测

（1）外周血白细胞中NK细胞活力及α、γ干扰素：病毒性心肌炎临床症状持续未愈患者中，可见外周血中NK细胞活力及α干扰素效价低下，γ干扰素高于正常，待临床症状好转或消失时，NK活力及α干扰素可逐渐恢复到正常水平，而γ干扰素则仍处于高水平，表示有免疫失控存在。

（2）外周血中总T细胞及T细胞亚群：心肌

患者外周血中 OKT（CD_3）、OKT_4（CD_4）及 OKT_8（CD_8）常低于正常，而 CD_4/CD_8 比率不变或降低。

（3）体液免疫　外周血中抗核抗体、抗心肌抗体、类风湿因子、抗补体抗体、抗 ADP/ATP 载体抗体阳性率常增高。心内膜心肌活检证实有活动性心肌炎患者血液中可检测到抗肌动蛋白、抗肌凝蛋白、抗肌膜蛋白、抗胶原Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型等 IgG、IgM 抗体存在。

3. 病毒学检测

（1）病毒分离　成人病毒性心肌炎一般在心脏症状出现时自咽、肛拭中已分离不到病毒，心内膜心肌活检（endomyocardial biopsy）符合心肌炎诊断的患者心肌中也罕见分离到病毒，虽然以往在死于急性病毒性心肌炎的婴幼儿及成年人心肌中均曾报道分离到病毒，但一般罕见。最近国内有报道急性期可从外周血中分离到病毒。

（2）病毒中和抗体（viral neutralizing antibody）测定　在国内此仍为目前常用的检测心肌炎患者的病毒学依据。将早期及恢复期血清柯萨奇 B 病毒中和抗体效价＞或＝4 倍上升或一次＞或＝1∶640 作为阳性标准。

（3）特异性 IgM 抗体测定　一般用酶标记免疫吸附试验（ELISA）检测，在病程早期 1～3 天即出结果，不需双份血清，也不似中和试验需每日观察细胞病变长达 1 周，但特异性不强，有抗核抗体阳性时会出现假阳性，因此利弊兼存。

（4）用分子杂交技术检测心肌活检组织及外周血中病毒核糖核酸（RNA）或脱氧核糖核酸（DNA）　现常用的有打点杂交，原位杂交及多聚酶联反应（PCR），此在无病毒蛋白存在时亦可能检出。图 12-12-1 示用 RNA/RNA 原位杂交在急性心肌炎尸解心肌中检测到肠道病毒 RNA。

国内外曾用上述方法在病毒性心肌炎患者心内膜心肌活检标本中检测到肠道病毒 RNA 及巨细胞病毒（cytomegalovirus）DNA。但所取标本至关重要，标本越少，局限性越大，可能不具代表性而敏感性不高，各次检查结果亦不相同。心内膜心肌活检系有创检查，不易为病员接受，此技术基本上是安全的，但不能说绝对安全，因此不宜作为常规诊断手段。

上海医科大学中山医院、上海市心血管病研究所目前用 PCR 技术检测心肌炎患者外周血白细胞中 EVsRNA，在临床拟诊为急性病变性心肌炎患者中的阳性率可高达 60％以上，明显高于双份血清 CVB 中和抗体的阳性率（40％以上），可能其中某些系其他肠道病毒感染。由于在小鼠柯萨奇 B_3 病毒心肌炎模型中发现病毒感染后第二天血及心肌中肠道病毒 sRNA 即可出现阳性信号，血中最长可持续 21 天而心肌中可持续到 270 天，表示急性期血中肠道 RNA 阳性基本上可代表心肌中结果。因此，在急性心肌炎时，如外周血中肠道病毒 RNA 阳性，结合临床表现，可作为病毒性心肌炎佐诊。单有肠道 RNA 阳性而无临床心肌炎表现者只能说明有近期肠道病毒感染，绝对不能单以此项检测阳性诊断病毒性心肌炎。

图 12-12-1　用 RNA/RNA 原位杂交检测急性心肌炎
尸解心肌肠道病毒 RNA 箭头表示肠道病 RNA

【特殊检查】

1. 心电图　病毒性心肌炎的心电图改变系非特异性，可出现各型心电图异常表现。在我国，以心律失常为主要表现，其中以过早搏动，尤其是室性过早搏动最常见。其次为房室传导阻滞，室上性心动过速和短阵心房颤动少见，偶见窦房、束支或分支传导阻滞，亦有表现为急性心肌梗死的心电图图形。急性期 ST-T 改变少于国外报导，可能与国外多系重症患者住院有关。很多患者恢复期可遗留偶发或频发过早搏动，尤其在一次上呼吸道感染后可使这类过早搏动增多，但经短期休息后一般均能有所控制。房室传导阻滞，多数是暂时性的，间或也可持久而不消失，其中一部分经过或长或短时间，发生心脏扩大及心肌受损。

心电图运动试验在病毒性心肌炎急性期是禁忌的，但在病情恢复后对衡量心脏功能的耐力及是否会产生心律失常时有所帮助。为了了解心律失常的性质及发生频度，进行 24～48 小时的心电图监测

有一定价值。

2.X线检查 绝大多数胸部X线检查无异常发现；有时也可出现心脏增大、肺淤血、心包积液征象，多见于重症患者，随着病情恢复心脏可恢复到正常大小，尤其在儿童中。在成人，很多患者在病情恢复后仍有不同程度心脏增大。

3. 超声心动图 心肌炎无特异性超声心动图改变，可从完全正常到明显异常，可以出现左心室收缩及舒张功能异常、左室射血分数降低、区域性室壁运动异常、左室壁厚度增加、心肌回声反射增强和不均匀性、心室附壁血栓、右心室腔扩大和室壁收缩运动减弱、右室节段性运动异常等。

4. 核素检查 核素多门控心血管造影可出现左心室功能异常，表现为左室射血比数降低、高峰射血率、高峰充盈率、相对搏出容量、相对舒张末期容量，相对心输出量降低；相对角角度增宽、室壁活动减弱等。用放射性核素^{111}铟标记单克隆抗肌凝蛋白重链抗体在急性心肌炎心肌坏死区可显示异常放射性浓集现象，但在冠心病急性心肌梗死患者中也可有相似结果。用^{201}铊和^{99m}锝进行心肌灌注显像，对了解病毒性心肌炎是局灶性或弥漫性心肌坏死有一定帮助。用^{67}镓心肌显影也可在病毒性心肌炎患者心肌炎症的坏死区见到明显放射性密集而有助诊断。

5. 心内膜心肌活检 此项检查的特点是能直接从活体取得左或右心室心肌组织进行研究，除可进行心肌中病毒基因检测外，可作心肌炎的病理诊断，但据此诊断心肌炎时，需注意标本伪迹、不同部位取样、取样量多少及大小、取样时期的不同等都会影响诊断的正确性，已述及此检查系有创性，不宜在心肌炎患者中普遍进行。

【诊断】

由于病毒性心肌炎的早期症状可被病毒感染的全身症状所掩盖，致心脏病变难以及早发现，而发现心脏症状时，自咽拭、粪便中已分离不到病毒，因此临床上有心脏扩大，心律失常或心力衰竭而缺乏心瓣膜病、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、肺原性心脏病、心包疾病、甲状腺病等病因者要考虑心肌疾病，尤其是心肌炎的可能。如同时在不久前有急性病毒感染史及心电图改变时，更须考虑心肌炎的诊断。由于目前约1/2病毒性心肌炎的病因与柯萨奇B组病毒感染有关，因此，双份血清病毒中和抗体≥4倍上升或一次≥1∶640，或特异性IgM抗体增高，结合外周血白细胞中肠道病毒RNA阳性，均支持急性病毒性心肌炎的病因学诊断。当然如在心内膜心肌活检标本中检得病毒RNA或DNA，则更能明确诊断、双份血清柯萨奇B组病毒中和抗体阴性或血中肠道病毒RNA阴性，临床症状符合病毒性心肌炎诊断时，不能除外病毒性心肌炎诊断，因可能系其他病毒感染，而目前国内外尚无条件对病毒性心肌炎的病原学诊断一一加以检测。

附录 1987年全国心肌炎心肌病座谈会，初步提出了成人急性病毒性心肌炎诊断参考标准。

1. 在上呼吸道感染、腹泻等病毒感染后1～3周内或急性期中出现心脏表现（如舒张期奔马律、心包摩擦音、心脏扩大等）及充血性心衰或阿斯综合征者。

2. 上述感染后1～3周内或发病同时新出现的各种心律失常，而未服抗心律失常药物前出现下列心电图改变者：①房室传导阻滞或窦房阻滞，束支传导阻滞。②2个以上导联S-T段呈水平或下斜性下移＞或＝0.5mV，或多个导联S-T段异常抬高，或有异常Q波者。③频发多形，多源成对或并行性早搏，短阵发性室上速或室速、扑动或颤动等。④2个以上R波为主波的导联T波倒置、平坦或降低＜R波的1/10。⑤频发房性或室性早搏。

注：具有上述①～③任何一项即可诊断。具有④或⑤或无明显病毒感染史者要补充下列指标以助诊断：左室收缩功能减弱（经无创或有创检查证实）。病程早期有心肌酶谱增高。

3. 如有条件应进行下列病原学检查：①粪便、咽拭分离出柯萨奇或其他病毒及恢复期血清中同型病毒抗体效价较第一份血清升高4倍或以上（双份血清应相隔2周以上，一般为3周）或首次（或第二次）抗体效价＞或＝640者为阳性，320者为可疑阳性。②心包穿刺液分离出柯萨奇或其他病毒。③从心内膜、心肌或心包分离出病毒或用特异性荧光抗体检查显示阳性。

4. 对尚难明确诊断者可长期随访，在有条件时可作心肌活检以助诊断。

5. 在考虑病毒性心肌炎诊断时应除外甲亢、β受体高敏症及影响心肌的其他疾患如风湿性心肌炎、中毒性心肌炎、冠心病、结缔组织及代谢性疾病等。

近年来由于分子病毒学诊断的广泛应用，某些诊断标准有待修正。

鉴别诊断方面除要考虑风湿性心肌炎、二尖瓣

脱垂综合征、β受体高敏症、冠心病等外，对某些出现过早搏动的患者诊断病毒性心肌炎时亦需慎重，因为情绪激动、过度劳累、左室假腱索等都可出现过早搏动。在高热时出现的短暂过早搏动可能系病毒感染的一过性心肌炎反应，这类过早搏动在退热后会自行消失，因此诊断时必须仔细询问病史，做必要的超声心动图检查及动态心电图监测。

【治疗】

本病至今无特效治疗，一般都是采用对症及支持疗法。急性期主要减轻心脏负担，注意休息和营养，有严重心律失常如室性心动过速、Ⅱ及Ⅲ度房室传导阻滞、窦房功能损害、心脏扩大者卧床休息日期宜长，以期及早控制该类心律失常，并使心脏恢复到正常大小。有心力衰竭而必需用洋地黄类药物治疗时须慎重，因心肌本身有坏死时易致洋地黄中毒。可加用血管紧张素转化酶抑制剂如卡托普利、依那普利等治疗。频发过早搏动或合并快速异常心律失常时宜用抗心律失常药物。出现高度房室或窦房传导阻滞、快速室性异位心律时则需用起搏或电复律治疗。

改善心肌代谢药物如辅酶A　50～100mg、肌苷200～400mg、三磷酸腺苷10～20mg、环磷酸腺苷20～40mg，每日1～2次，肌肉注射；辅酶Q_{10} 20～60mg、维生素C、参脉饮（人参麦冬、五味子）等每日三次口服及极化治疗（葡萄糖、胰岛素、氯化钾静脉滴注）等都有辅助作用。

病毒性心肌炎是否应用激素治疗，目前尚有争论。一般认为早期用激素会抑制干扰素合成加重心肌损害，而建议在病初10天内不用激素；但对重症患者，即以突然泵衰竭或严重心律失常为主要临床表现，可能在短期内死亡或猝死者，尤其是高度房室传导阻滞或阿斯综合征时，激素治疗可抑制抗原抗体作用，减少过敏反应，有利于局部炎症和水肿消除，虽有可能使病程迁延，确能帮助患者度过危险，起到挽救生命的作用。

调节细胞免疫功能药物如中药黄芪20～30g，每日煎服或同量口服液服用3～6个月，或黄芪注射液20g/10ml（生药）加于50%葡萄糖液中每日静脉滴注凡3周，以后改口服有改善心肌炎患者临床症状，减少感冒发作次数，改善心脏功能及提高外周血中已降低的NK细胞活力及α干扰素，可作为病毒性心肌炎的一种治本药物。此外，胸腺素10mg/2ml每日一次，肌肉注射，凡3月；免疫核糖核酸3mg，每周皮下或肌肉注射共3月，以后每月注射3mg，共6～12月；人脾转移因子，每次1mg，每周2次，上臂内侧或腋下、皮下或肌肉内注射；又α干扰素如基因工程α干扰素100万单位，每日一次，肌肉注射，共2～4周，对本病也有一定疗效。

【转归及预后】

上海医科大学中山医院、上海市心血管病研究所对393例急性病毒性心肌炎据不同临床表现将其分为：①重症型，具阿斯综合症发作、心包心肌炎、休克、心力衰竭、肝肾功能衰竭或持续性室性心动过速伴低血压之一者，共18例占4.6%，预后较差，急性期死亡率为11.1%；急性期存活者中2例发生远期死亡（1例急性期后即演变为“扩张型心肌病”，有持续充血性心力衰竭发作，一年后突然胸痛，出现急性心肌梗死的心电图改变，又3个月后死于心力衰竭；1例以后死于致命性室速反复发作）；持续Ⅲ°房室传导阻滞安装永久心脏起搏器治疗的4例；临床恢复的10例（55.6%）。②心律失常型，表现为过早搏动、房室传导阻滞、异位心动过速之一者，占89.1%，其中以室性快速心律失常最多，随访中18%早搏消失，70%仍有偶发室性早搏，频发室性早搏者12%，恢复正常工作者70%，但一般均任较轻工作。急性期后持续服用抗心律失常药物或不服抗心律失常药物后遗室性早搏者相似（80%以上），提示急性病毒性心肌炎后虽有持续室性早搏，但预后良好，持续用抗心律失常药物疗效并不明显。其次为房室传导阻滞，除1例伴心力衰竭（重症型）入院后24小时内死亡外，全部存活，少数需安装永久心脏起搏器，无演变为扩张型心肌病者。③单纯ST-T段改变型，占6.3%。大多数为急性病毒感染期间心电图表现，很快能恢复正常，预后良好。国内有对35例急性弥漫性病毒性心肌炎患者经平均为期6年的追踪随访，其中22例心脏扩大已恢复正常，13例仍有心脏扩大伴不同程度的心功能不全及心电图异常，表现类似早期扩张型心肌病。有报道在心肌炎患者心内膜心肌活检标本中持续有肠道病毒RNA阳性者存活率明显降低，其意义更甚于左心室射血分数的下降。在肠道病毒RNA/RNA原位杂交中，急性心肌炎时以病毒正股RNA为多，而在持续感染中则正负股EVs RNA数量相似，认为病毒的限制复制可能解释为何病人心肌中在病毒复制急性期后，已不能分离到病毒；而如再恢复病毒复制，则可能解释临床上复燃而由此成为一慢性疾病。

第二节 心 肌 病

心肌病（cardiomyopathy）是指病变主要在心肌而去除由冠状动脉粥样硬化、高血压病、心脏瓣膜病、肺原性及先天性心脏病或心包疾病的一类心脏病。

1980年世界卫生组织和国际心脏病学联合会专题组发表的报告将心肌病分为：①心肌病，即原因不明的心肌病或原发性心肌病；②特异性心肌病，即继发性心肌病，除外由体循环或肺循环高压，冠状动脉疾病，心脏瓣膜病或先天性心脏畸形所致心肌疾病。

按病理及临床表现原因不明心肌病可分为4型：①扩张型心肌病，以往称充血性心肌病；②肥厚型心肌病，以往称梗阻型心肌病，事实上部分患者有心肌肥厚而并不产生流出道梗阻；③限制型心肌病，亦称闭塞性心肌病；④未定型心肌病，指未能归入上述三型中任何一型者。近年来有以病变仅累及右心室而称为右心室心肌病，其中伴心律失常者称之为致心律失常右心室发育不全。

原因不明心肌病中某些有其特殊的地理环境（如克山病）、性别（围产期心肌病）、遗传基因（家属性心肌病）、病理（心内膜弹力纤维增生症、心内膜心肌纤维化症）等特征。特异性心肌病中除感染性心肌炎如病毒、细菌、立克次体、霉菌、原虫、蠕虫等，以及过敏、药物中毒等非感染性心肌炎可演变为心肌病外，尚可继发于：①内分泌疾病如甲状腺机能亢进或减退、肢端肥大症、肾上腺皮质功能减退、嗜铬细胞瘤；代谢性疾患如淀粉样变、血色病、糖原累积症、粘多糖病等；营养代谢性病变如贫血、脚气病、钾、镁代谢异常，以及酒精性心肌病等；②结缔组织疾患如系统性红斑狼疮，硬皮病、皮肌炎、类风湿性关节炎、节结性动脉周围炎等所致心肌病变；③由白血病、结节病等所致心肌浸润性病变；④由遗传性神经性疾患如Friedrich共济失调、营养不良性肌强直等所致心肌病变等。

本节主要叙述不明原因心肌病各型，克山病有专节叙述，其他特异性心肌病均在各相关疾病中分述。

一、扩张型心肌病

扩张型心肌病（dilated cardiomyopathy）的特征是心脏增大，主要是两侧心室扩大，收缩功能受限，最终导致心力衰竭。其发病率在心肌病中最高，约为5～10/10000；男性多于女性。

【病因】

可能有关病因如下：

1. 病毒性心肌炎的转化 ①动物实验中，嗜心性柯萨奇B_3病毒不单可引起心肌炎，也能导致扩张型心肌病的心肌改变；临床上，也发现急性病毒性心肌炎可转化为扩张型心肌病；用不同方法及不同观察者的结果，10%～50%扩张型心肌病患者心内膜心肌活检标本中可检出肠道病毒RNA，在这些患者中多有符合病毒性心肌炎的既往病史。而这种抗体也能在扩张型心肌病患者中检得，内层线粒体膜ADP/ATP载体自身抗体常见于本型心肌病及心肌炎患者血清中。③扩张型心肌病患者中HLA DR_4或B_{12}位点阳性者增多，认为是一种基因不均的疾病，并发现有体内抑制T细胞的活性低下，提示在免疫系统有基因决定簇的变异，此变异可能由第6号染色体的组织相容性抗原的基因所决定，如伴同病毒感染可致明显或隐性心肌炎，继而发展为心肌病。④扩张型心肌病及病毒性心肌炎未愈患者均可有自然杀伤细胞活力降低。病毒感染及其致自身免疫反应虽是扩张型心肌病的主要病因，但仍有很多问题尚待进一步阐明。

2. 心肌内小冠状动脉痉挛或阻塞性病变 在叙利亚仓鼠的先天性心肌病理中能见到。

3. 代谢营养障碍 如见于某些酶异常如琥珀酸脱氢酶缺乏，电解质如钾、镁或微量元素如硒等缺乏。

4. 家族性 最近有认为本型心肌病中有家族性线粒体基因突变或缺失改变。

劳累、感染、毒素、酒精、血压增高等可能为诱发因素。

【病理生理】

主要是心肌收缩功能减退使心搏量降低，早期通过增加心率以维持必需的心排血量，后期因心搏量及心排血量减少，可累及肾血灌注，通过肾素-血管紧张素醛固酮系统，加重心排量的减少，使心室贮血增多，左室舒张末期压增高，心腔扩大，早期以左室为主，以后右室亦增大，使二尖瓣及（或）三尖瓣环扩大，出现相对性关闭不全，导致心力衰竭。又左室舒张末期压增高，使左房压也增高，导致肺郁血及肺小动脉病变或栓塞，出现肺动脉高压，加重右心衰竭。又心肌纤维增生，可累及起搏传导组织，产生各种心律失常。

【病理】

心脏重量增加，心脏扩大，尤以左室为甚。心室壁厚度可正常或稍增厚，但增厚程度与心腔扩大不成比例，心内膜可见局部增厚、疤痕化，心腔内常见附壁血栓形成，也以左心室多见，冠状动脉多正常。光镜下可见心肌纤维化，偶见钙化或坏死灶，心肌细胞肥大、变性、以至细胞溶解，无炎症细胞浸润；电镜下心肌细胞线粒体肿胀或缩小，嵴断裂或消失，脂褐质及糖元增多，间质及血管周围纤维组织增生。

【临床表现】

起病常缓慢，常先发现心脏增大，初无症状或症状轻微，以后逐渐出现劳累后心悸、气急、胸闷、乏力、浮肿等症状，呼吸困难可从劳力性进展到端坐呼吸，夜间阵发性呼吸困难和肺水肿等左心衰竭表现，逐渐出现周围水肿的右心衰竭征象，个别患者出现肺淤血或肺栓塞累及胸膜的胸痛。体征主要为心脏增大及心力衰竭表现，心尖搏动常弥散呈抬举性，心浊音界向左扩大，心率增快，心尖区第一心音常降低，或可听到第三心音、第四心音、奔马律及二尖瓣及三尖瓣相对性关闭不全引起的吹风样收缩期杂音，常伴心律失常，血压多半正常，病程晚期舒张压可增高而致脉压减小。肺底部可出现湿性啰音，右心衰竭时伴有颈静脉怒张、肝肿大、触痛和下肢凹陷性浮肿等，晚期可有胸腔、腹腔积液等，并可出现肺、脑、肾等处的肺、体循环栓塞体征。

【特殊检查】

1. 心电图　多有异常表现，但无特异性。左心室肥大伴劳损多见，亦可出现右心室肥大或心房肥大；各型心律失常尤其室性心律失常多见，并可出现房室、室内、束支传导阻滞等各型传导障碍，非特异性ST-T改变等心肌损害表现亦不少见；少数可出现类似心肌梗死型病理性Q波，多见于间隔部，与间隔纤维化有关。动态心电图监测90%患者有各型心律失常，有严重室性心律失常伴心室晚电位阳性者，猝死发生率高。

2. X线　多见二侧心室扩大，心影呈普遍增大，全心扩大时心脏呈球形，心搏弱，左室、左房增大为主时可呈现类似二尖瓣关闭不全的X线表现。肺淤血或肺间质水肿，肺静脉和动脉可扩张，亦可见胸腔积液或少见的肺栓塞表现。

3. 超声心动图　早期可示左心室内径增大，心室壁增厚或变薄，右室壁运动减弱等；后期各心腔均扩大，心室壁整体运动减弱，室间隔出现矛盾运动，二尖瓣前叶与室间隔距离增大，前后叶呈异向活动，收缩功能明显减低，切面超声心动图尤其是食道超声心动图检查可能显示左心室内血栓存在。脉冲多普勒超声心动图有助于观察房室瓣的返流。

4. 放射性核素　^{99}锝焦磷酸门电路心血管造影可示心室壁活动普遍减弱，心室射血分数降低；^{201}铊或^{99m}锝心肌显象可见心肌灌注缺陷，多见弥漫型花斑状，影响多个节段。

5. 血流动力学和选择性心血管造影　可示非特异性改变。早期血流动力学近乎正常，时而左、右心房平均压可轻度增高，左室舒张压可增高，心力衰竭时心排血指数及心搏出指数均减低，肺动脉压可明显增高，心血管造影示心腔扩大，收缩力普遍减弱。

6. 化验室检查　血清中可检得ADP/ATP载体抗体，抗核抗体、抗肌膜抗体等。外周血NK细胞活力常低下。

7. 心内膜心肌活检　以此标本作为病理诊断的特异性不高，难以单独据此作为诊断依据，但以标本进行病毒基因检测有可望得到病因学依据。

【诊断和鉴别诊断】

本病主要排除其他常见的心脏病。凡患者有心脏增大，伴或不伴有心力衰竭或心律失常而无风湿性，高血压性，肺原性，先天性，冠状动脉粥样硬化性心脏病或心包炎证据时要考虑心肌病的诊断。诊断时主要与下列疾病相鉴别：

1. 风湿性心脏病　扩张型心肌病可出现二尖瓣、三尖瓣关闭不全的收缩期杂音，需与风湿性心脏病二尖瓣病变相区别。前者在心力衰竭时杂音明显；后者在晚期严重心力衰竭时杂音不明显、超声心动图检查在风心病显示瓣膜钙化、增厚、开放受限或关闭不全等表现。

2. 心包积液　由于扩张型心肌病心脏常明显扩大，又有心力衰竭，应与心包积液相鉴别。后者心尖搏动多位于心浊音界内侧，超声波检查显示液平段，心瓣膜处杂音少，心电图表现以ST段抬高为主，心血管造影或核素心血管血池扫描示心影小于心浊音界，作心包穿刺可明确诊断。

3. 冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）　有时可出现显著心脏扩大，无特征性心脏杂音或二尖瓣乳头肌功能失调时出现二尖瓣关闭不全的返流性杂音，需与扩张型心肌病相鉴别。前者年龄常大于40岁，常伴高血压，高脂血症；后者常早期出现室性心律失常，后期可有心房颤动，而冠心病相反。前者超声心动图检查室壁活动常呈节段性运动

不良；而后者则主要为弥漫性室壁运动不良，运动时左室射血分数可能增加而冠心病则不变或降低。冠状动脉造影可予以确诊。

4. 先天性心脏病　先天性三尖瓣下移（Ebstein 畸形）可有球形心脏增大、心脏搏动减弱、心力衰竭等需与扩张型心肌病相鉴别。前者在超声心动图中示三尖瓣下移、右心房明显增大而右心室不大。选择性右心室或右房造影可显示畸形的三尖瓣及巨大右心房以资鉴别。

5. 继发性心肌病　都有原发性病变的临床病史，一般不难鉴别。心内膜心肌活检可资鉴别有否心肌淀粉样变、心内膜弹性纤维组织增生症等。

【防治】

由于本病病因不明，主要是对症治疗

1. 休息营养　发生心力衰竭时应予以较长时期休息及充足营养。

2. 纠正心力衰竭　以强心、利尿、扩血管药物治疗为主（详见心力衰竭章）。由于心肌病变时洋地黄类药物耐量较差，用药时需注意避免洋地黄过量，密切注意其毒性反应，可考虑用非强心甙的正性肌力药物如多巴胺、舒喘灵等。扩血管药物可选用硝普钠或酚妥拉明与多巴胺静脉滴注。血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）卡托普利、依那普利等均有一定改善心力衰竭的作用。近年研究早期应用 ACEI 治疗，可以推迟充血性心衰的发生。β 肾上腺素能受体阻滞剂及钙离子拮抗剂由于能使心肌收缩力减低，氧耗量减少，用之是否有益，尚无定论。

3. 抗心律失常治疗　按不同类别给予药物或电学方法处理，需注意有否合并窦房结功能不全存在，必要时需置入人工心脏起搏器（详见心律失常章）。

4. 改善心肌代谢药物　葡萄糖、胰岛素、氯化钾（GIK）及 1，6 二磷酸果糖（FDP），以及辅酶 A、辅酶 Q10、维生素 C 等亦可使用（见病毒性心肌炎章）。

5. 栓塞的治疗及预防　可用溶栓治疗及口服抗凝药及抗血小板聚集药物（见缺血性心脏病章）。

对肾上腺皮质激素或硫唑嘌呤等免疫抑制剂治疗，目前仍持不同意见，但有心内膜心肌活检标本中发现有病毒基因存在时有认为使用干扰素治疗能改善心脏功能，部分患者中病毒基因转阴，重症患者也可考虑心脏移植。

【预后】

本病病程长短不一，短者 1～2 年内死亡，长者可超过 20 年，5 年病死率为 50% 左右。如有频发室性心律失常和左室功能明显受损者，猝死发生率高，心内膜心肌活检标本中如有持续肠道病毒 RNA 存在者，心功能越差，死亡率越高，并认为心肌内持续病毒感染比左心室射血分数降低更具提示预后不良的价值。

二、肥厚型心肌病

肥厚型心肌病（hypertrophic cardiomyopathy）病变特征为心室肌进行性肥厚，以室间隔为主，可出现左心室流出道梗阻，亦可整体肥厚而无梗阻，心室顺应性降低，后期出现心力衰竭或猝死。

【病因】

有认为是家族性常染色体显性遗传性疾病致儿茶酚胺分泌增多或对儿茶酚胺过敏致心肌功能及形态变化，心肌纤维的先天性排列紊乱，最近发现主要是 β-肌凝蛋白重链基因的突变所致，亦有认为是 HLA 抗原的家族性异常，尤其是 HLA-DRW_4、A_9、B_5、B_4 抗原表达率增多，又有述及原癌基因异常表达，细胞内钙调节异常均与本型心肌病的发病有关。非家族性的散发病例原因尚不明。

【病理生理】

心室肌肥厚使心室顺应性降低，左室充盈受阻，充盈压增高，二尖瓣开放延迟，舒张期容量减少，出现呼吸困难。梗阻型心肌病心肌强力收缩致左心室收缩期压力增高、二尖瓣前叶向肥厚的间隔移位，左室流出道狭小使流出道前后出现收缩期压力阶差，造成流出道梗阻狭窄，并可出现二尖瓣关闭不全。梗阻程度随周围阻力程度、明显肥厚的部位、中心循环的血流量和左室排空情况而改变。左心房压力常增高，产生肺淤血，心脏排血功能障碍，最后导致心力衰竭。非梗阻型肥厚型心肌病流出道狭窄等改变较不明显，右心也可出现肥厚，但少见。

【病理】

心脏外观增大，多见室间隔呈非对称性肥厚、左室游离壁也有增厚，室间隔肥厚与左室游离壁相比≥1.3∶1，心室腔缩小，二尖瓣前叶常增厚、纤维化或钙化。有时肥厚可限于心尖部、后间隔部和外侧壁等，但均属少见。本型心肌病显微镜检查心肌纤维增厚、心肌细胞增大、肌原纤维排列异常、核畸变、线粒体增多、细胞内糖原增多。

【临床表现】

症状及体征主要与病变的范围及程度有关，可轻至无临床症状到猝死。常见症状包括：①呼吸困

难，主要为劳力型，是由左室舒张末期压增高、左心房及肺静脉压增高，肺淤血所致。②胸痛似心绞痛，但休息和硝酸甘油很少能缓解疼痛，是由肥厚心肌需氧量增加，冠状动脉供血相对不足所致。③疲劳、头晕、昏厥多在活动后出现，与顺应性降低及充盈的左室、随着心率增快使心排血量进一步减少有关；又活动及情绪激动，兴奋交感神经，加强肥厚心肌的收缩，使左室流出道梗阻加重，心排血更少。④心悸与心律失常及心功能减退有关。⑤心力衰竭，是心功能减退的最终表现，常伴心房颤动。⑥猝死，有认为其发生与病变严重度并不直接相关，与室性心律失常有关。

常见体征有心尖搏动向左下移位，有抬举性冲动或双峰型搏动，此与左心房向顺应性降低的肥厚左室射血时强力收缩有关。可在心尖搏动前触及心房搏动。心浊音界向左扩大，胸骨左缘下段或心尖内侧可听到由于左室流出道梗阻所致收缩中期或晚期粗糙的吹风样杂音，向心尖传导，但不伴喷射音，可伴收缩期震颤。凡加强心肌收缩力使左心室流出道梗阻加重或减少静脉回流，降低左室前负荷，收缩期杂音增强，如吸入亚硝酸异戊酯或含硝酸甘油后、立位、应用洋地黄类药物、体力活动后、Valsalva 氏动作用力期、过早搏动后的正常心搏、静脉滴注异丙肾上腺素等；凡减低心肌收缩力使左室流出道梗阻降低，或增加静脉回流，收缩期杂音减轻，如用周围血管收缩剂去甲肾上腺素及甲氧胺等、举腿、下蹲或β受体阻滞剂等。由于左心室收缩期延长，时可闻及第二心音逆分裂，常有第三或第四心音。出现心力衰竭时有颈静脉充盈、肝肿大、浮肿等体征。

【特殊检查】

1. 心电图　常见心肌损害，左心室肥厚或伴劳损，时伴左心房肥大，Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联可有 Q 波，左侧胸导联深 Q 波，反映心室间隔纤维化与肥厚。可出现各型心律失常，时有预激综合征表现。胸导联 QRS 电压增高伴巨大倒置 T 波，有认为是心尖部肥厚的心电图特征表现。

2. X 线　X 线平片可显示左心室增大，左心房增大，但心影常为正常。左心室衰竭时可示肺淤血表现。选择性左室造影可显示左心室腔狭小、呈靴型或舌型，心壁增厚。冠状动脉造影基本上均属正常。

3. 超声心动图　是临床上主要诊断手段。梗阻性左室壁及室间隔增厚，后者增厚甚于前者（≥1.3:1）。收缩期左室腔缩小，二尖瓣前叶在收缩期前移，左心室流出道狭窄，主动脉瓣正常。彩色多普勒可显示二尖瓣返流，并可检测左心室及流出道间压力阶差。非梗阻性呈心室间隔活动减弱，但收缩期二尖瓣前叶无明显前移突起，左心室后壁增厚也可不很明显。心尖部肥厚则以心尖部肥厚为主，无室间隔肥厚及二尖瓣前叶前移现象。

4. 心导管检查　左心室流出道梗阻型左心室与流出道间有收缩期压力阶差，在主动脉瓣处无跨瓣压差。左心室舒张期末期压增高，左房压力也增高。

5. 核素检查　核素心血管造影可示流出道狭窄，心腔收缩期缩小、二尖瓣异常活动等。核素心肌显影可显示心肌增厚及形态改变。

【诊断与鉴别诊断】

体检时在胸骨左下缘听到较响的收缩期杂音，往往被疑及有本病的可能。进一步通过上述心电图、超声心动图、生理动作及必要时用药物刺激以改变血流动力情况而使杂音响度增减有助诊断，必要时可进行心导管检查及左心室造影等以明确诊断。鉴别诊断时首先要考虑下述疾病：

1. 风湿性或先天性二尖瓣关闭不全　杂音与本病相似，尤其同时有左心房增大、心房颤动时；作下蹲或血管收缩药物试验可使杂音增强，超声心动图少见显著左心室肥厚。

2. 心室间隔缺损　杂音的位置及性质可类似本病，但一般无心尖区收缩期杂音，通过超声心动图、心导管、心血管造影检查可资鉴别。

3. 主动脉瓣狭窄　临床表现可与本病相似，但收缩期杂音位置较高、向二侧颈动脉传导、有喷射音、主动脉瓣第二音降低、X 线检查主动脉有狭窄后扩张、可有瓣膜钙化等。超声心动图及左心室造影有助诊断。

4. 冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）或先天性冠状动脉畸形都可出现心绞痛及 Q 波改变。冠心病除非有二尖瓣乳头肌功能失调或心肌梗死后并发室间隔穿孔，一般无杂音；心脏增大不明显有主动脉增宽或钙化；常伴高血脂症。先天性冠状动脉畸形往往有连续性杂音，但缺乏本病的 X 线表现及超声心动图等表现，必要时作左心室造影及冠状动脉造影可资鉴别。

【防治】

本病很多与遗传基因有关，难以预防。患病者要注意避免劳累、剧烈活动、感冒、激动、使用正性肌力药物和血管扩张药，以免增加血流动力学改变，使症状加剧。治疗目的在于减轻症状、降低左

室流出道压差，控制心律失常。可采用：①内科治疗：多选用β阻滞剂以消除β肾上腺素能对心脏的刺激作用、减慢心率、减轻流出道肥厚心肌的收缩、减轻梗阻程度、增加心搏出量、改善症状。常用普萘洛尔口服10mg，每日3～4次，以后增加剂量至每日100～180mg，一般不高于200mg。近年来发现该药的应用不能预防猝死，也不影响预后。有认为加用胺碘酮可控制室性心动过速而减少猝死率。目前钙离子拮抗剂维拉帕米80mg每日三次，以后增至160mg，每日2～3次，以及硝苯地平和地尔硫䓬等也常被选用以改善舒张期充盈、增加运动耐量和减轻症状，但有低血压、窦房及房室传导功能障碍者，此类药物宜慎用。②手术治疗：在内科治疗无效时可考虑行左室流出道肥厚心肌条切开或切除以松解梗阻，近期疗效尚可，远期疗效尚不肯定。

【预后】

本病病程缓慢，可导致猝死、心内膜炎、栓塞、心房颤动及心力衰竭等。最近发现预后与某些β-肌凝蛋白重链基因突变部位有关。凡基因在位于403的精氨酸（Arg）变成了谷氨酰胺（Gln）易致高猝死率；而位于606的缬氨酸（Val）变成了蛋氨酸（Met）则有一个近乎正常的生存率。

三、限制型心肌病

限制型心肌病（restrictive cardiomyopathy）以心肌浸润或非浸润病变使心内膜和心内膜下心肌纤维化、肥厚，心室充盈受限，最后导致心功能衰竭的一种少见的原因不明性心脏病。多见于热带及温带地区，我国仅有散在病例发病。

【病因】

未明。任何心肌浸润病变如淀粉样变、血色病、糖原沉积症、结节病、伴或不伴嗜酸性粒细胞增多，都可致心内膜心肌纤维化、增厚。目前更热衷于对嗜酸性粒细胞脱颗粒所致机体的免疫反应对本型发病的关系。病毒感染，营养不良、过多摄取含五羟色胺的食物也可能有关。

【病理生理】

心内膜和心内膜下心肌纤维化增厚使心室舒张功能受限，心室充盈减少。心室收缩功能受损较少，但总心排血量仍少。早期心室充盈快，但很快达到舒张限度，舒张压迅速增高，心房储血增多，出现类似缩窄性心包炎时的病理生理改变。心瓣膜累及时可出现该瓣关闭不全。

【病理】

主要为心肌浸润或非浸润所致心内膜和心内膜下心肌纤维化、增厚，可有钙化灶，常有附壁血栓，两侧心脏常不扩大，严重者心室腔可缩小至近乎闭塞。间或有心包积液。

【临床表现】

在代偿期可无明显症状或出现乏力、头晕、劳累后心悸等，以后出现浮肿、腹胀等右心衰竭症状，主要与静脉回流受阻有关。左心衰竭较少出现，但如有发生则出现气急、咳嗽、心悸等症状。体检常示颈静脉怒张、心尖搏动减弱、心浊音界轻度增大、心音轻而快、心尖部及其内侧常可有舒张期奔马律，肝肿大、腹水、血压偏低、脉细弱，可有奇脉，亦可有动脉栓塞表现。

心电图改变无特异性，可示低电压，心房及右心室肥大或示左心室肥大，可出现各种类型心律失常，心房颤动较多见，也可出现ST-T波改变及异常Q波。X线可示心尖搏动弱，轻度心影扩大，以心房及右心室为主，时有心包积液表现。超声心动图检查可见心室壁增厚，由于心内膜纤维化常呈回声增强，心室舒张末期内径和容积量常减少，心室壁活动幅度减小，射血分数减低，时可探及附壁血栓或心包积液。放射性核素心血管造影可示心室腔缩小或正常，左室射血分数减低。心导管检查可示腔静脉、心房压力及心室舒张末期压增高，压力曲线呈舒张早期下陷、后期高原波的心室充盈受限特征，肺动脉压及肺动脉阻力增高，心排血量减少，左心房平均压一般高于右心房平均压。收缩时间间期测定多不正常。由于本型病变主要在心内膜及心内膜下，心内膜心肌活组织检查对本型诊断意义很大，但要注意病变部位的不一致及标本局限的因素。

【诊断与鉴别诊断】

本病发展较慢，诊断也较困难，需结合临床及各项检查，超声心动图是诊断本病的主要手段。鉴别诊断主要与缩窄性心包炎鉴别，二者临床表现及血流动力学改变相似，后者常示心包钙化。心影一般不扩大，超声心动图检查无心内膜回声增强、心室壁增厚等，收缩时间间期正常。通过心内膜心肌活检可鉴别继发性心肌病如心肌淀粉样变性、糖原累积症等心肌病。

【防治】

无特效防治手段。主要避免劳累、呼吸道感染，预防心力衰竭的发生，及对已发生心力衰竭的治疗。洋地黄类药物一般作用不大，但如有心房颤动而心室率较快者，则仍可使用。利尿时需注意电

解质平衡。有栓塞时用溶栓及抗凝治疗。对嗜酸性粒细胞增多者有用强的松类药物以减轻心内膜纤维化，但疗效不明。在少数病例中有行心内膜纤维化切除术，同时置换人工二尖瓣及三尖瓣见效者，但远期疗效不明。

【预后】

不良。按病程发展快慢而不同，通常在数年后死亡。以心力衰竭为最常见死因。

第三节　克　山　病

克山病（Keshan disease）是三十年代首先在黑龙江省克山县发现的一种原因不明、以心肌实质变性、坏死、疤痕形成为主、病死率较高的地方病。近年来由于党和国家对本病的重视、人民生活健康水平不断提高，发病率及病死率已明显下降。

【流行病学】

本病主要见于我国东北、西北、西南山区，涉及黑、吉、辽、内蒙、冀、鲁、豫、陕、甘、宁、晋、川、滇、黔、藏等省和自治区。有多发年及多发季节，北方急型多见于冬季，西南亚急型好发于夏季。多见于贫困农村，育龄期妇女及2～6岁学龄前儿童，有家族发病趋向。

【病因】

尚未肯定。主要与水土、营养、毒素、病毒感染等有关。

1. 水土、营养、毒素　由于本病有明显地区性，认为和病区水、土、膳食、营养中硒、镁、钼、锌等元素或维生素B、C、E及某些氨基酸等缺乏，尤其是缺硒有关。硒与上述元素、蛋白质、维生素等间平衡失调也至关重要。最近认为由于病区环境低硒，含硒酶谷胱甘肽过氧化酶(GSHpx)、超氧歧化酶（SOD）等活性低下和受环境条件制约长年偏食、营养缺乏等因素不能引发其他抗氧化酶类的代偿性增强，同时低分子抗氧化物质的维生素类不足，出现心肌线粒体结构和功能障碍。亦有报道不同硒水平潜在型克山病心内膜心肌活检标本中电镜改变无明显差别，补硒亦不能改变，此型克山病已有心肌超微结构改变，更强调了膜系统氧化损伤在本病发病中的重要性。动物实验中也有发现缺硒未能引起小鼠心肌病变，但缺硒能使感染小鼠的非嗜羽性柯萨奇B3病毒变为有毒株，从而引起小鼠心肌损害，补硒对突变的有毒株病毒引起的小鼠心肌损害则无防护作用。也有提出一氧化碳、水中有机物，亚硝酸盐等中毒与本病有关。

2. 病毒感染　认为本病与嗜心性病毒尤其是肠道病毒感染有关。云南楚雄地区曾在部分克山病心肌中分离出柯萨奇B_4、B_1、A_9及$ECHO_{12、33}$型病毒。最近上海医科大学中山医院和楚雄克山病防治研究所一起应用套式聚合酶链反应技术在21例克山病尸解心肌蜡块标本中检测到肠道病毒核糖核酸（RNA），阳性率高达85.7%，在6例克山病患者心内膜心肌活检标本中阳性率也高达84%。结合上述硒与病毒感染间关系，充分表示病毒感染加上低硒在克山病发病中的重要性。

【病理】

本病主要特征是心肌实质变性、坏死与疤痕形成交织存在。心脏均有不同程度扩大，左室重于右室，心室壁变薄，一般无肥厚，心腔内易有附壁血栓。光镜下急型常见心肌凝固性坏死、亚急型多见于肌溶性坏死，有疤痕形成而缺乏炎症过程。电镜常示线粒体增多、肿胀、嵴断裂或消失，早期心肌闰盘扩张、变形，此后肌原纤维破坏、细胞核变形或消失。

【临床表现】

按起病急缓、病程长短及自觉症状及心功能不全可分为4型。

1. 急型　起病急骤，主要表现为急性泵衰竭，心源性休克及心律失常。患者有突然头晕、恶心、呕吐、腹痛、心悸、咳嗽、气急、烦燥、昏厥等多种症状或猝死。体征示患者躁动不安、面色苍白、呼吸浅速、脉搏细弱、四肢厥冷、血压降低。心尖搏动不清、心脏可稍增大、心音低弱、心尖区可闻及轻度收缩期杂音及（或）舒张期奔马律，心率增快，减慢及（或）心律不齐。两肺可有干湿啰音。慢型急性发作时心脏常明显向二侧扩大。急型也可转为慢型。

2. 亚急型　起病缓于急型，好发于2～5岁儿童。常出现精神及食欲不振、咳嗽、气急、呕吐、腹痛、腹泻、微热等，可有心脏扩大、舒张期奔马律，肝肿大、全身浮肿等心力衰竭体征。病程一般为1～3月以内。

3. 慢型　常由急型、亚急型转化而来，亦可为潜在型发病。主要临床表现为充血性心力衰竭，心脏明显向二侧扩大，心律失常常见，可出现心源性肝硬化。

4. 潜在型　最多见。可在普查中发现为稳定型，无自觉症状。或从前三型转化而来，可出现乏力、心悸、气急等症状，心脏常正常或轻度扩大，可伴有心律失常。

【实验室检查】

1. 心肌酶谱测定　急型重症患者有心肌坏死者早期都可出现血清中心肌酶谱包括肌酸激酶（CK）及其同工酶（CK-MB）、乳酸脱氢酶（LDH）、谷草转氨酶（GOT）增高。一般在1～2周内逐渐恢复正常。

2. 心电图　几乎所有患者都有异常心电图表现，包括ST段及T波改变及QT间期延长、低血压等心肌损害表现、束支及房室传导阻滞、各型心律失常尤其是室性心律失常等，与病变程度、部位及范围有关。

3. X线　急型心脏可不增大或轻度增大，亚急型基本上都扩大、慢型则心脏扩大明显，均伴有不同程度肺淤血，潜在型则心脏可正常或轻度增大。增大心脏多数均搏动减弱。

4. 超声心动图　可见各心腔呈不同程度扩大，尤以慢型为甚，室壁活动减弱，室壁变薄，类似扩张型心肌病表现，超声中射血分数（EF）值常减低，时可见心室腔内血栓形成。潜在型及慢型时可有室间隔及后室壁增厚改变。

5. 心脏机械图　可有射血前期时间（PEP）延长、左室射血时间（LVET）缩短，PEP/LVET比值增大，心尖搏动图中A波率（A/E）增加等收缩及舒张功能受损等表现。

6. 心内膜心脏活检　可从光镜、电镜了解心肌病理改变，以及进行有否肠道病毒持续感染等分子病毒学检查。

【诊断及鉴别诊断】

根据克山病发病的地区，时间及人群性等流行病学特点，结合有心脏扩大、心肌损害、心律失常和心力衰竭等临床表现，以及实验室检查资料，并能除外其他心肌病变的病因，则基本上能作出诊断、主要和病毒性心肌炎、原发性扩张型心肌病相鉴别。由于本病及后两种疾病在尸解或心内膜心肌活检标本中均可检测到肠道病毒核糖核酸，病理检查中有时急型克山病与急性病毒性心肌炎、慢型和扩张型心肌病也难于完全区分，因此在鉴别时，克山病的流行病学特点非常重要。

【治疗】

主要纠正心源性休克、控制心力衰竭和心律失常，以及对损害心肌的保护治疗。

1. 急型　尽快纠正心源性休克及急性心力衰竭，减轻心脏负荷。维生素C有改善心肌代谢，减少心肌氧自由基的释放、保护细胞膜及逐步增血压作用，首剂5～10g静脉推注，以后可置于5%～25%葡萄糖溶液中静滴或再次推注，可具良好疗效。冬眠疗法有止吐、镇躁、减少心耗氧量、减轻心肌负荷等作用，有利于心功能的恢复。常用氯丙嗪25mg、异丙嗪25mg、哌替啶50mg，肌注或静脉滴注，小儿减量。经维生素C静注及10%葡萄糖液或右旋糖酐等扩容治疗血压仍低下者可用多巴胺20mg加于5%～10%葡萄糖溶液中静滴，一般为3～10mg/（kg·min）。同时有心力衰竭时可加用多巴酚丁胺及酚妥拉明或硝普钠等扩血管药治疗；需用洋地黄类药物治疗时以毛花甙丙或毒毛旋花子素K等快速制剂静脉推注，但宜少量多次使用，疗效不显时亦可试用氨利酮、米利酮等磷酸二酯抑制剂；急性肺水肿时需加用速尿等快速利尿剂，吸氧、吗啡或哌替啶等镇静治疗（详见第十二篇第五章心力衰竭治疗）。氢化考的松100～200mg或地塞米松10～20mg静脉推注或滴注，亦有助于肺水肿的控制。严重心律失常时需及时纠正，按抗心律失常治疗。

2. 亚急型和慢型　主要治疗充血性心力衰竭，改善心脏功能。出现心律失常时按急型治疗。

中药黄芪有改善心脏功能，同时具抗病毒作用，如心肌中有肠道病毒持续感染时则更宜采用，日煎服25～30g共1～3月。其他如辅酶Q10、辅酶A、1-6二磷酸果糖（FDP）等有改善心肌代谢作用，亦可使用。

【预防】

由于本病的发作与水、土、营养、感染等有关，近年来经改善人民生活水平，改造自然环境，增加含硒、多种维生素、蛋白质等食物摄取，注意环境卫生，流行区采用硒酸钠等预防性服药，避免病毒感染等，克山病的发病率已明显下降。

（杨英珍）

参考文献

1. 杨英珍主编．病毒性心肌炎．上海：上海医科大学出版社，1991

2. 中华内科杂志编委会．全国心肌炎心肌病专题座谈会纪要．中华内科杂志，1987，26（10）：597～601

3. 王世臣、孙济川，徐光禄，等．低硒不是克山病心肌损害的“始动因素”．陕西医学杂志，1993，22（6）：328～331

4. 李方生，关金阳，邹黎明，等．克山病的三个基本致病因素及其相互关系．中国地方病杂志，1992，11（4）：240～243

5. Beck MA, Kolbeck PC, Rohr LH, et al. Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. J

Med Virol, 1994, 43:166～170

6. Chow LH. Studies of vitrus-induced myocardial injury in mice: Value of the SCID mutation on different genetic backgrounds and combined with other mutation. Lab Animal Sci, 1993, 43:133～135
7. Fananapazir L, Epstein ND. Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. Insights provided by comparisons of kindreds with distinct and identical B-myosin heavy chain gene mutations. Circulation, 1994, 89:22～32
8. Kandolf R, Klingel K, Canu A, et al. Enterovirus-induced cardiomyopathy: Molecular analysis of acute and persistent myocardial infections. In: Figulla HR, et al. Idiopathic Dilated Cardiomyopathy, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1993: 267～283
9. Li W, Crombach M, Schonian U, et al. Detection of cytomegalovirus genome by in situ hybridization in paraffin embedded endomyocardial biopsy specimens of viral myocarditis. Chin Med J, 1994, 107(12):888～891
10. Neumann DA, Lane JR, Allen GS, et al. Viral myocarditis leading to cardiomyopathy: Do cytokines contribute to pathogenesis. Clin Immunol Immunopathol, 1993, 68:181～190
11. Schultheiss HP. The significance of autoantiboodies against the ADP/ATP carrier for the pathogenesis of myocarditiis and dilated cardiomyopathy-clinical and experimental data. Springer Seminars in immunopathology, 1989, 11:15～30
12. Seko Y, Shink Y, Kawaswk A, et al. Evidence of perforin-mediated cardiac myocyte injury in acute murine myocarditis caused by coxsackie virus B3. J Pathol, 1993, 170:53～58
13. Why HJF, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. Circulation, 1994, 89:1582～2589

第十三章 心包疾病

心包疾病包括原发的和继发的各种原因所致心包病损（表 12-13-1）。常见心包病为心包炎。尸检心包炎的发病率为 2%～6%，临床诊断则仅占住院患者的 1‰。临床上表现为急性心包炎、心包积液和缩窄性心包炎。

表 12-13-1 心包疾病的病因

特发性（非特异性）	粘液性水肿
感染	药物引起狼疮样综合征
病毒	心包积血
细菌（包括结核杆菌）	创伤
真菌	心脏手术
立克次体、螺旋体	急性心肌梗死
寄生虫	室壁膨胀瘤
肿瘤	升主动脉夹层
放射治疗	心脏介入性技术
尿毒症	抗凝剂治疗
结缔组织病	胆固醇性心包炎
急性心肌梗死	乳糜性心包积液
心脏损伤后综合征	先天性异常
Dressler 综合征	心包缺损
心包切开术后综合征	心包囊肿

第一节 急性心包炎

【病因】

表中所列大多数病因可致急性心包炎。常见者为特发性、病毒或细菌感染、尿毒症、急性心肌梗死、心脏手术等。

【病理】

心包的壁层和脏层有炎性细胞浸润和纤维蛋白沉着。心包腔内可有不同程度的渗出液。炎症可累及心外膜下浅层心肌和邻近的胸膜。心包与周围结构间可形成纤维蛋白性粘连。

【临床表现】

（一）胸痛

为主要的症状。常见于病毒性或特发性和与自身免疫反应有关的急性心包炎，结核、肿瘤、放射、尿毒症所致者胸痛可不明显。典型胸痛为胸骨后和心前区的刀割样剧痛，常放射到颈和斜方肌嵴。偶有局限于腹上部似"急腹症"。亦可为钝痛或心前区压迫感并放射到左肩和左上臂，后者酷似心绞痛。心包炎所致疼痛随体位而改变，仰卧时加剧，坐位前倾则缓解。胸膜受累则使胸痛于咳嗽、深吸气时加重。

（二）心包摩擦音

为重要而特异的体征。呈表浅、粗糙、高调和抓刮样性质。具收缩期、舒张早和晚期三个成分。收缩期者最易听及。舒张早期成分常与舒张晚期者融合为一，并与收缩期成分形成双期摩擦音。用膜式听诊器胸件紧压于胸骨左下缘，坐位前倾呼气后屏气时易听及。心包摩擦音表现常不恒定，且存在时间短，一般为数小时至数日。

（三）其他症状和体征

常有发热、全身不适。为避免胸膜炎性胸痛加剧，呼吸常浅快。如伴大量心包积液或有心脏压塞，可有严重呼吸困难。

【实验室检查】

白细胞计数和红细胞沉降率增高常见。如心外膜下浅层心肌受累，血清 CK-MB 可中度升高。

【特殊检查】

（一）心电图

无大量心包积液时，通常示继发于急性心外膜下心肌炎症的一系列心电图改变。典型演变过程分为 4 期：①第一期为除 aVR 和 V_1 导联外 ST 段普遍抬高，呈弓背向下，T 波直立，此期约 2～5 天；②第二期为 ST 段返回基线，T 波平坦；③第三期为 T 波倒置；④第四期 T 波恢复正常。典型第一期改变或第一至第四期演变过程具有诊断价值。大多数在第一或第二期多数导联有 P-R 段下移。窦性心动过速常见，偶有房性心律失常（房性早搏、扑动或颤动）。心电图正常或不典型改变不能排除急性心包炎的诊断。

（二）胸部 X 线和超声心动图检查

如心包积液＞250ml，X 线检查示心影增大。部分可有胸腔积液，左侧多见。超声心动图可探及不同程度的心包积液。

【诊断和鉴别诊断】

如有心包和胸膜炎性胸痛、心包摩擦音和典型心电图改变，可诊断为急性心包炎。超声探及心包积液，则进一步支持诊断。

胸痛应与急性心肌梗塞、心绞痛、胸膜炎、自发性气胸、肋骨骨折、纵隔气肿、主动脉夹层等区

别。心电图 ST-T 改变需与急性心肌梗塞、变异型心绞痛、早期复极变异相鉴别。

【治疗】

除病因治疗外，一般治疗包括：①卧床休息；②胸痛用解热消炎镇痛药如阿司匹林（600mg，q4～6h）、吲哚美辛（25～50mg，tid）或布洛芬（400～600mg，q6h）；③如上药无效，用强的松 60～80mg/d，症状缓解后逐渐减量至停药；④密切监测心包积液量的变化，禁用抗凝药物，一旦发生心脏压塞应及时心包穿刺引流。

第二节 心包积液

【病因】

可见于任何病因的心包炎。如积液持续＞6月，称慢性心包积液。慢性者常见病因为特发性或病毒性、尿毒症、恶性肿瘤、结核、粘液性水肿、结缔组织病和放射治疗等，且可无前驱的急性心包炎史。

【病理】

可为浆液性、浆液纤维蛋白性、脓性、浆液血性或血性积液。血性心包积液除常见于恶性肿瘤和结核外，亦可见于病毒性或特发性、放射、结缔组织病、心脏损伤后综合征、尿毒症等病因。

【病理生理】

当心包积液导致心包腔内压力（心包内压）上升压迫心脏，影响心室舒张充盈足以防碍血液进入心室时为心脏压塞。心包积液所致心包内压增高取决于积液的量、积聚的速度和心包的扩张性。心包积液缓慢蓄积时，心包可逐渐扩张至容纳 2L 液体而无心包内压上升；急性积液则仅增加 150～200ml 液体即可致心包内压明显升高；心包因纤维化或肿瘤浸润而僵硬，小量积液亦可致心包内压上升。心包内压升高引起心房压和心室舒张压增高。当心包内压与右心房压、右心室舒张压相等时，右心房、室在舒张期几乎不能扩张，右心室舒张容量减小，充盈受限，心搏量因而减少。随着积液增多，心包内压和左、右心室舒张压继续上升且达平衡，心搏量进一步减少。心排血量和体循环动脉压开始通过窦性心动过速、射血分数增加和体循环阻力增高等代偿机制得以在一段时间内维持正常。随着心脏压塞加重终致失代偿，心排血量和体循环动脉血压下降。

心脏压塞导致体循环静脉压升高和舒张期回流受阻。体循环静脉仅能于心室射血期心室容量减小致心包内压和右心房压暂时下降时始可回流入右心房，故右心房和颈静脉压力曲线 x 倾斜存在而 y 倾斜减小或消失。

正常人吸气时由于胸腔内压下降使心包内压和右心房压下降，右心室充盈增加，左心室则充盈减少，致使左心室心搏量与呼气时相比下降约 7%，体循环动脉压下降约 3%。这在周围动脉触诊和血压测量时表现不出明显差别。心脏压塞时，此血流动力学的正常呼吸性变异异常地增大，当吸气时主动脉收缩压下降＞1.3kPa（10mmHg）时脉搏明显减弱称为奇脉（pulsus paradoxus）。有关奇脉产生机制多数研究认为：心包压塞时总的心包容量为“固定”的，吸气时右侧心室的充盈增加，必然压迫左心使左心室容量减少；右心腔扩大又使心室间隔向左突出进一步减小左心室容量，因而吸气时左心室心搏量异常地减少，形成奇脉。

【临床表现】

（一）心包积液无心脏压塞

少量至中等量心包积液，特别在慢性心包积液时，大多无症状。偶有诉及胸部压迫感或钝痛。大量心包积液压迫邻近的结构可产生吞咽困难、咳嗽、呼吸困难、呃逆、声嘶、恶心、腹胀等症状。体征为：心浊音界增大，心尖和心前区搏动减弱或消失，心音遥远或不能听及；左肺下部受压致左肩胛下区呈浊音伴支气管呼吸音和啰音（Ewart 征）。脉搏、血压、颈静脉可无异常。

（二）心包积液伴心脏压塞

急性心脏压塞主要见于急性心包积血。患者烦燥不安或神智不清，呼吸窘迫快速，四肢冷湿伴无尿，低血压或休克，颈静脉怒张，出现奇脉，心界常无明显增大而心脏搏动不易扪及，心音遥远或消失，心动过速。

慢性心脏压塞患者主诉为软弱和呼吸困难。除上述大量心包积液的心脏体征外，重要体征为呼吸加快、心动过速、颈静脉怒张和奇脉，血压正常或降低。肝肿大、腹水和周围水肿不多见。

【特殊检查】

（一）胸部 X 线检查

心包积液＞250ml 时，心影增大似烧瓶形或球形。透视见心脏搏动减弱。可有胸水，以左侧多见。

（二）心电图

常见为 QRS 波低电压和 ST-T 的非特异性异常改变。大量积液可有 QRS 波电交替，是由于心脏在心包腔内呈钟摆样运动所致。

（三）超声心动图

为确定和估量心包积液的敏感和可靠方法，但对心包下脂肪或小量积液区别困难。心脏压塞时超声心动图的特征为：①右心房塌陷和右心室舒张期塌陷；②深吸气时右心室内径增大，左心室内径减小，心室间隔左移，跨三尖瓣血流速度异常增加，跨二尖瓣血流速度异常减小；③局部左心房塌陷和局部左心室舒张期塌陷；④下腔静脉扩张，无吸气性塌陷；⑤心脏呈钟摆样运动。右心房塌陷可出现于临床无心脏压塞时；右心室肥厚或压力升高可无右心室塌陷。房室瓣血流的异常呼吸性变异亦可见于阻塞性肺部疾病、肺栓塞、缩窄性心包炎和右心室心肌梗死，应注意鉴别。

（四）CT和MRI

可准确判断心包积液的部位和量。易于确定包裹性心包积液和区别心包积液与胸腔积液。在一定程度上可为判断积液的性质提供参考，如血性、非血性、脓性、乳糜等。

（五）心导管术

为确定心脏填塞的血流动力学异常及其严重度的重要方法。左右心导管术与心包腔测压同步记录时，典型表现为：①心包内压、右心房平均压、右心室舒张压、肺毛细血管压和左心室舒张压均上升且趋于一致（相差在0.66kPa内）；②吸气时右心房和心包内压均下降；③心室舒张期压力曲线无“平方根号”征。④右心室和肺动脉收缩压中度升高（4.65～6.65kPa）；⑤左心室和主动脉收缩压正常或降低；⑥心搏量明显减低，心排血量正常或降低、体循环血管阻力升高。

【诊断和鉴别诊断】

心包积液靠超声检查可以确诊。中至大量心包积液伴呼吸窘迫、心动过速、颈静脉压升高、奇脉、血压正常或下降，应诊断为心脏压塞。超声检查见右心房及（或）右心室塌陷利于确诊。奇脉在左心室功能不全、局部右心房压塞、正压人工呼吸、心房间隔缺损、重度主动脉瓣返流、右心室肥厚时可缺如。局部左心压塞、轻度心脏压塞可无颈静脉压升高。相反，阻塞性肺部疾病、肺栓塞、缩窄性心包炎、右心室心肌梗死、限制型心肌病亦可有颈静脉压升高和奇脉。对疑难者可行心导管术测定血流动力学以明确诊断，或心包穿刺引流后心脏压塞的临床表现消失和（或）血流动力学恢复正常亦可确诊。

【治疗】

除治疗基本病因外，避免用抗凝剂。需否心包引流取决于病因和患者的临床情况，一般为：①当心脏压塞严重，无论任何原因，均需及时引流；②心脏压塞伴左心室功能不全，尽管临床心脏压塞表现不典型，亦需引流；③仅有右心房塌陷而临床无心脏压塞表现，如病因明确且治疗有效，可免除引流；④虽经特殊治疗，心包积液进行性增加或持续者应引流。

引流方法有：①心包穿刺术或伴置留导管引流，多用于首次引流及心脏压塞；②外科剑突下心包切开术宜于心包穿刺术后复发积液，亦有主张用于首次引流，因可取活检利于诊断，由于仅用局部麻醉，故亦适于衰弱、寿命不长患者的姑息治疗；③心包切除术宜用于复发的大量积液、包裹性积液、估计寿命>1年、全身情况较好患者。晚近陆续有报告：在超声或X线透视指引下，剑突下经皮经导管心包穿刺和活检术以及经皮球囊心包成形术已取得初步成功，似安全、易行、可望取代部分外科引流和活检术。

第三节 缩窄性心包炎

【病因】

几乎所有病因的心包炎可致缩窄性心包炎。在北美和欧洲原因不明者占80%，推测可能为早期临床不明显的病毒性或特发性心包炎所致。不发达国家则以结核为主要病因。我国近30年来结核占40%以上，不明原因者亦为50%左右。

【病理】

心包普遍纤维化增厚变硬，或伴钙化。大多数壁层和脏层融合致心包腔闭塞。心包纤维化和钙化可延伸入心肌。心肌可有萎缩。偶有局部心包增厚或钙化形成房室沟、左右心室流出道或腔、肺静脉入口处的缩窄环。

【病理生理】

增厚钙化的心包形成“硬壳”包裹整个心脏致其舒张充盈受限，因而四个心腔的舒张压均升高且趋于一致伴体、肺循环静脉压增高。舒张早期心室容量小于心包所限容量，加以静脉压升高，故舒张早期充盈异常迅速，心室容量很快达僵硬心包的弹性限度，充盈因此突然停止伴压力陡升，并在舒张中、晚期不能进一步扩张和充盈，形成心室舒张期压力曲线的“平方根号”征。与舒张早期异常快速充盈一致，中心静脉、颈静脉、心房压力曲线出现深的y倾斜。增厚的心包不受胸腔内压的呼吸变异影响，无吸气时的心包内、右心房压下降和右心室

充盈增加，故体循环静脉压无吸气时下降，甚至反而上升，称 Kussmaul 征。由于心室充盈受限，心搏量和心排血量降低。心房钠利尿因子释放受抑为缩窄性心包炎水钠潴留的主要因素。除非心肌纤维化、萎缩或心外膜的冠状动脉受压，心肌收缩功能仍正常。

【临床表现】

（一）症状

以体循环静脉瘀血所致症状最为常见，如腹胀、消化不良、食欲不振等。如肺淤血明显且伴胸、腹水，则呼吸困难、咳嗽、端坐呼吸出现，但不如其他充血性心力衰竭者的呼吸困难突出。几无肺水肿发生。劳力性疲乏、软弱、体重减轻常见。

（二）体征

颈静脉怒张伴舒张期的快速塌陷（y 倾斜明显）和 Kussmaul 征为缩窄性心包炎的重要体征。动脉血压正常或脉压小。奇脉较少见。可有心前区搏动减弱和胸骨左下缘闻及舒张早期的心包叩击音。常有肝脾肿大、腹水和周围水肿；腹水常较周围水肿突出。久病患者呈恶病质，上肢和躯干上部出现明显的肌萎缩。

【特殊检查】

（一）胸部 X 线检查

心影大小可正常，约 1/2 患者增大。心缘变直，心影呈三角形。奇静脉和上腔静脉增宽。心房增大常见。广泛性心包钙化见于 1/2 患者，以右心和房室沟处突出。大多数有胸腔积液。可有肺静脉血流再分布表现，但明显的间质性或肺泡性肺水肿罕见。透视见心脏搏动减弱。

（二）心电图

常见非特异性改变，如 QRS 波低电压、普遍性 T 波平坦或倒置、二尖瓣型 P 波。心房颤动见于 1/3 患者。

（三）超声心动图

确诊心包增厚的敏感性和特异性差。最近多普勒超声研究认为：本病呼气时舒张期二尖瓣、肺静脉血流和肝静脉逆流速度增加，三尖瓣血流速度减慢，吸气时则相反；这些征象有助于与限制型心肌病区别。

（四）CT 和 MRI

为识别心包增厚和钙化的敏感和可靠方法，但心包增厚或钙化不一定有心包缩窄。如见心室呈狭窄的管状畸形、心房增大和下腔静脉扩张，则提示可能为心包缩窄所致后果。超快 CT 能同时提供心包增厚和心室舒张早期的异常快速充盈信息，可准确诊断缩窄性心包炎。

（五）核素心室造影

示左室舒张早期充盈加速、舒张期的前 1/3 已充盈 80%。

（六）心导管术和心血管造影

同步记录左右心室充盈压示右心房平均压、右心室舒张压、肺毛细血管压、左心室舒张压升高和趋于一致（在 0.66kPa 内）。右心房压力曲线 x 倾斜存在，y 倾斜突出，形成 W 或 M 形。吸气时右心房压不下降或反而上升。心室舒张期压力曲线呈“平方根号”征。右心室和肺动脉收缩压一般不超过 6.65kPa。心搏量和心排血量为正常低限或减少。少数患者有劳力性呼吸困难和疲乏，但无缩窄性心包炎体征，基础血流动力学无异常；在 6～8min 内输注生理盐水 1L 后，出现心包缩窄的血流动力学改变，称为隐匿性缩窄性心包炎。

左心室造影示左心室容量正常或减小，LVEF 正常。数字化左心室造影见舒张早期充盈已近完成。静脉心血管造影见上腔静脉扩张，右心缘变直，心包增厚。

【诊断和鉴别诊断】

出现不能解释的体循环静脉瘀血的临床表现，利尿、限制钠盐摄入后无明显改善，应高度疑为缩窄性心包炎。CT 或 MRI 示心包增厚（≥4～6mm），心导管术提示心包缩窄的血流动力学改变，诊断可以成立。

限制型心肌病与本病临床表现极为相似，难于区别。CT 或 MRI 见心包增厚，经食道多普勒超声示吸气肺静脉收缩期/舒张期血流速度≥0.65 和肺静脉峰舒张期流速从呼气至吸气的变异（%E）≥40%，心导管术测定为 RVEDP 和 LVEDP 平衡、RVSP≤6.65kPa、RVEDP＞0.33RVSP，利于缩窄性心包炎的诊断。疑难者需心内膜心肌活检。

【治疗】

完全性心包切除术为肯定的治疗方法。应在较早期施行。术后存活者 90% 症状改善。高龄、严重肝脏功能不全、恶病质、厚的心包钙化、显著心脏增大提示心肌损害或预期寿命不长者，不宜常规作心包切除术。

【渗液-缩窄性心包炎】

渗液-缩窄性心包炎（effusive-constrictive pericarditis）为心包渗液介于纤维化增厚的脏、壁层间，代表缩窄性心包炎发展中的一时期。具有心脏压塞的临床体征和血流动力学改变；心包穿刺引流后，心包内压降为零，但心腔内压力不降至正常，

转而呈缩窄性心包炎的血流动力学特征。治疗应完全切除脏、壁层心包。

第四节 不同病因的心包炎

一、急性病毒性或特发性（非特异性）心包炎

为最常见的急性心包炎。多种病毒可引起急性心包炎，最常见为B组柯萨奇病毒和埃可病毒8型。特发性者临床表现与病毒性者不能区别，推测为由未被认识出的病毒感染所致。常见于年轻人。多数于10天～几周前先有上呼吸道感染史。发热、全身不适、严重胸痛、心包摩擦音常见。常伴少量心包积液。X线检查可有胸水及肺部炎性阴影。发病后开始3周一系列血清病毒中和抗体效价增高达4倍以上，支持病毒感染。从血、心包液、胸水或大便分离病毒极少成功。诊断常靠排除其他病因。病程1～6周或更长，多为自限性。一般采取对症治疗（见前）。合并症为：①同时并存的心肌炎；②大量心包积液伴心脏填塞，亦可致慢性心包积液；③复发性急性心包炎较常见，约20%～30%在几周或数月后一次或长期多次复发，可能与自身免疫反应有关，治疗与首次发作相同，多数对强地松有效，但难撤除，近年报告用秋水仙碱1mg/d有获成功者，顽固复发可行心包切除术，但非均奏效；④慢性缩窄性心包炎可见；约9%患者在病后1月左右当积液消失时出现轻度心包缩窄的体征，3月内自行消失，可能与暂时性心包增厚有关。

二、结核性心包炎

在不发达国家和使用免疫抑制或艾滋病患者中结核性心包炎较常见。急性心包炎的临床表现可能不明显，常见为慢性心包积液、渗液-缩窄性和慢性缩窄性心包炎。确诊较难。根据下列一项可诊断为本病：①心包液的细菌学或心包活检的细菌学或组织学证据；②身体其他部位的结核细菌学或组织学证据。胸水或心包液腺苷脱氧酶活性（ADA）＞45U/L有利诊断。治疗：①异烟肼300mg/d、利福平600mg/d和乙胺丁醇每日15mg/kg联合治疗至少9月，（开始4～6周可用链霉素1g/d替代乙胺丁醇），如大量积液持续或复发，可加用强的松；②心包穿刺术引流可用于开始的治疗；③复发大量积液、渗液-缩窄性心包炎、活检心包增厚或早期缩窄性心包炎应在抗痨治疗4～6周后早期行心包切除术。

三、细菌性（化脓性）心包炎

发病率较以往减少，致病菌的频谱增宽。常见为链球菌、肺炎球菌和葡萄球菌。胸膜和肺部感染仍为常见起因。起病急，伴明显的毒血症。多数无典型的心包炎性胸痛，心包摩擦音不常见，常被漏诊。有时以急性心脏压塞为首发表现。可在短期内发生心包缩窄。死亡率高，主要死因为心脏压塞。对疑似患者应及早作超声探查及诊断性心包穿刺。治疗除静脉用强有力的抗生素外，彻底的外科引流至关重要。厚的粘连伴包裹性积液、缩窄性心包炎应早期行广泛的心包切除术。

四、肿瘤性心包炎

肺癌、乳腺癌、白血病、淋巴瘤的心包转移或播散占肿瘤性心包炎的80%。心包的原发性恶性肿瘤极少，主要为间皮瘤。临床常见为慢性血性大量心包积液。心脏填塞为最常见的合并症，亦可致渗液-缩窄性心包炎。确诊赖心包液的细胞学证据。心包液含癌胚抗原（CEA）＞5ng/ml有利诊断。疑难者需心包活检确诊。大多数行心包穿刺术伴留置导管数日可缓解积液。亦可于心包腔内注入硬化剂。复发积液可行经皮球囊心包切开术或剑突下心包切开术作为姑息治疗。对敏感肿瘤可同时用全身化疗或放射治疗。复发积液、渗液一缩窄性或慢性缩窄性心包炎患者如全身情况好、预期寿命＞1年或对全身抗癌治疗反应好，可考虑心包切除术。

五、放射性心包炎

接受放射治疗的乳腺癌、淋巴瘤患者视放射剂量、方式不同，约2.2%～30%在照射后4～12月或更长发生延迟型心包损害。常见为慢性心包积液，多数在12～18月自行消退，无后遗症。部分积液持续或发展为渗液-缩窄性或慢性缩窄性心包炎。本病需与肿瘤复发区别。除因心脏填塞或诊断需要行心包穿刺术外，无症状的心包积液可暂不作特殊处理。强地松可用于顽固性胸痛或大量积液。严重复发积液、渗液-缩窄性或慢性缩窄性心包炎可行心包切除术，但手术死亡率较高，且术后长期存活率低于其他病因者。

六、尿毒症性心包炎

约20%尿毒症患者透析前或开始透析后前几月发生急性心包炎。确切机理不明。并发急性或亚

急性心脏压塞较常见。可发展为慢性心包积液、渗液-缩窄性心包炎或慢性缩窄性心包炎。急性心包炎先用加强透析治疗，如7～10天后积液增加或持续大量则可行心包穿刺术。

七、结缔组织病

急性风湿热、系统性红斑狼疮（20%～40%）、类风湿关节炎（<10%）、系统性硬化症（10%）、混合性结缔组织病（30%）等，可在临床上发生急性心包炎。除急性风湿热者外，可并发急性心脏压塞、慢性心包积液、渗液-缩窄性或慢性缩窄性心包炎。应治疗原发病，对心包炎作相应处理。

八、急性心肌梗死后心包炎

此型急性心包炎常于急性心肌梗死后1～4天或更长闻及心包摩擦音而获诊断。发病率为6%～25%。主要见于透壁性梗死。可伴小量心包积液。梗死后≥48小时心电图梗死相关导联呈持续T波直立或倒置T波提前逆转有助诊断。一般无合并症，不需特殊治疗。

九、心脏损伤后综合征

指急性心肌梗死后（约4%）和心脏外科手术后（5%～40%）1周～6月（一般2～3周）发生的急性心包炎。前者称为Dressler综合征或心肌梗死后综合征，后者为心包切开术后综合征。亦可见于其他原因所致心脏创伤后。可能与自身免疫反应有关。常有发热、严重胸痛、心包摩擦音。心包积液和胸水常见，或伴肺部炎性阴影。可发生心脏压塞。治疗同急性特发性心包炎。病程多为自限性，但趋于复发。并发慢性缩窄性心包炎不常见。

十、粘液性水肿

约1/3粘液性水肿患者可发生心包积液。机理不明。液体通常蓄积甚慢，量可多至5～6L。相关症状不明显，心脏压塞罕见。治疗用甲状腺片。

（尹秋熙）

参考文献

1. 戎卫海，浦寿月，王祖悦，等．特发性慢性心包炎伴血性心包积液．上海医学，1989，12:8
2. 胡丽霞，石新华，徐应清，等．心包缩窄209例临床资料分析．中华内科杂志，1983，22:134
3. 陶萍，胡宝莲，乐效翠，等．慢性特发性渗出性心包炎8例临床分析．中华心血管病杂志，1982，10:262
4. Fowler NO. Pericardial disease. Heart Dis Stroke, 1992, 1:85
5. Fowler NO. Cardiac tamponade: a clinical or an echocardiographic diagnosis? Circulation, 1993, 87:1738
6. Klein AL, Cohen GI, Pietrolungo JF, et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy by Doppler transesophageal echocardiographic measurments of respiratory variations in pulmonary venous flow. JACC, 1993, 22:1935
7. Koh KK, Kim EJ, Cho CH, et al. Adenosine deaminase and carcinoembryonic antigen in pericardial effusion diagnosis, especially in suspected tuberculous pericarditis. Cirulation, 1994, 89:2728
8. Lorell BH, Braun wald E. Pericardial disease. In: Braun wald E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 4th ed. Philadilphia: Saunders, 1992. 1465～1516
9. Oh JK, Hatle LK, Seward JB, et al. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. JACC, 1994, 23:154
10. Oliva PB, Hammill SC, Edwards WD, et al. Electrocardiographic diagnosis of postinfarction regional pericarditis, ancillary observations regarding the effects of reperfusion on the rapidity and amplitude of T wave inversion after acute myocardial infarction. Circulation, 1993, 88:896
11. Oren RM, Mckay MG, Stanford W, et al. Accurate preoperative diagnosis of pericardial constriction using cine computed tomography. JACC, 1993, 22:832
12. Sauleda JS, Barrabes JA, Miralda GP, et al. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. JACC, 1993, 22:1661
13. Selig MB. Percutaneous transcatheter pericardial interventious: aspiration, biopsy, and pericardioplasty. Am H J, 1993, 125:269
14. Vaitkus PT, Kussmaul WG. Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy: a reappraisal and update of diagnostic criteria. Am H J, 1991, 122:1431

第十四章 感染性心内膜炎

【定义】

感染性心内膜炎（infective endocarditis）系微生物感染所致的心瓣膜或心室内膜的炎症，致病原有细菌、真菌、立克次体、病毒等，其中以细菌或真菌最为多见。多发生于心脏有瓣膜病变或先天性心血管畸形者。临床特点为发热、心脏杂音、脾肿大、贫血、皮肤粘膜瘀点、周围血管栓塞等，血培养常阳性，超声心动图可发现瓣膜赘生物。

当前虽普遍应用各种抗生素，但由于心血管病的有创性诊疗术和心脏手术的广泛开展、各种内镜检查，长期经静脉治疗和静脉注射麻醉毒品者增多，感染性心内膜炎至今仍为常见的心脏疾患。它的致病原和临床表现等较过去有明显不同。按发病和病程分为急性和亚急性，两者间无明确界限，但从其所有不同的基础病变、致病原因、临床表现、治疗等诸因素考虑，将其分为急性和亚急性仍有临床意义。

【病因】

感染性心内膜炎多见于心脏有器质性病变者，近年发生于正常心脏者有增多趋势，这类患者多为长期作静脉治疗者，因药物或疾病致免疫功能受抑制者和静脉注射麻醉毒品者。

急性心内膜炎多由毒力强的细菌引起，50%以上由金黄色葡萄球菌所致，其它为革兰阴性杆菌、真菌等。亚急性感染性心内膜炎的致病菌种类，近年有明显变化，抗生素时代前90%～95%系由草绿色链球菌引起，至70年代已减少至35%～50%。金黄色葡萄球菌、甲型溶血性链球菌、革兰阴性杆菌、肠球菌，产碱杆菌，表皮葡萄球菌、真菌等较以往多见。病原菌比例的变化可能与下列因素有关：①用抗生素及时治疗心脏病患者体内的感染灶已为大家所注意，敏感菌种因之减少而耐药菌比例增多。②致病菌入侵途径有变化，细菌由皮肤入侵之机会增多，皮肤表面的细菌引起的病例增加。③基础心脏病有变化，风湿性心瓣膜病相对减少，无心瓣膜病者、人工瓣膜置换者、老年退行性心瓣膜病者增多。

人工瓣膜感染性心内膜炎在手术后2个月内的早期，多由金黄色葡萄球菌、表皮球菌、革兰阴性杆菌等引起。晚期则以各种链球菌、真菌多见，少数为金黄色葡萄球菌和革兰阴性杆菌。吸毒者静脉或局部注射麻醉药物，不管其瓣膜原来是否正常，50%由金黄色葡萄球菌所致，其次是革兰阴性杆菌，5%由真菌引起，有少数可为混合感染。老年人感染心内膜炎，易与肠道肿瘤或泌尿系感染伴发，致病菌以链球菌、葡萄球菌多见。长期应用抗生素、激素或经静脉输注高营养液的一些患者，易罹患真菌性心内膜炎，常见的有念珠菌、曲霉菌和组织胞浆菌等。

【发病机制】

感染性心内膜炎的发病机理较为复杂，多种因素相互作用促进本病发生。

（一）心内膜损伤

心脏存在先天性畸形或获得性瓣膜损害时，心腔内血流可出现湍流或压力阶差，形成喷射性血流损伤心内膜，即喷射性损伤（jet lesion），胶原纤维因之暴露，促使血小板聚集和纤维蛋白沉积，进而形成无菌性血小板纤维蛋白血栓，出现非细菌性血栓性心内膜炎（nonbacterial thrombotic endocarditis）。在此基础上进入血流中的细菌得以在局部粘附集落（Colonization），形成赘生物，故非细菌性血栓性心内膜炎是感染性心内膜炎的先期条件。此外受损的内皮细胞上，存在一种纤维结合蛋白（fibronectin）能增强草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌等致病菌与内皮细胞的结合，使之更易在局部粘着，助长赘生物的形成。

心内膜损伤易发生在低压腔室近异常血流处，故二尖瓣上的赘生物多位于瓣叶的左房面，主动脉瓣关闭不全时，主动脉瓣上赘生物多位于心室面，室间隔缺损时赘生物多在面对缺损的右室壁上。心房间隔缺损或巨大室间隔缺损患者，左右房室间一般无明显的压力阶差，心内膜不易受损，故这类病例不常罹患本病。

（二）菌血症

致病原侵入机体引起菌血症，虽是感染性心内膜炎发病的另一个重要因素，但有的较易引起发病，有的则否，说明易于导致发病的细菌，尚需具有易在瓣膜上粘附集落的特性，研究证实能合成右旋糖酐的细菌其粘附性强。粘附性最高的为金黄色葡萄球菌、肠球菌，其次为草绿色链球菌、表皮葡

萄球菌等，大肠杆菌、肺炎克雷勃菌等最低。另一方面易引起发病的细菌，尚具有能耐血清补体的杀菌力和免疫抗体的特性，它们不易由血流中迅速被清除，有条件在瓣膜上粘附促使心内膜炎发病。

（三）凝集抗体

反复的暂时性的菌血症，能使机体产生特异的凝集抗体，这类凝集抗体产生到适当浓度时，可使短暂侵入血液中的少量或侵入力较弱的细菌凝集，增强了细菌的粘附性和入侵能力，也成为心内膜炎发病因素。

此外，赘生物内的细菌可刺激机体免疫系统产生非特异性抗体，导致多种免疫球蛋白增加。免疫球蛋白对肾小球基底膜、血管壁有特殊的亲和力，可固定在肾小球基底膜和血管壁内膜及内膜下，病程较长和低补体血症患者的血中，多数能检测出循环免疫复合物。高浓度循环免疫复合物与感染性心内膜炎的一些临床表现有密切联系，如 Osler 结节，Janeway 损害，肾小球肾炎等，是由于免疫复合物沉积于血管壁内膜和内膜下或肾小球基底膜所致。

急性感染性心内膜炎则有所不同，常发生于正常心脏，多由毒力强的化脓性细菌或真菌直接侵入心内膜而发病。

【病理】

（一）心脏

感染性心内膜炎的基础病理变化是赘生物形成，它由纤维蛋白、血小板、白细胞、坏死的心瓣膜组织和聚集的病原体组成，其基底下的心内膜有炎性反应和灶状坏死。外观呈疣状或菜花状，大小不一。急性或霉菌性心内膜炎的赘生物一般较亚急性者为大。赘生物呈红色、粉红色、绿色或黄色、愈合后呈灰色。感染被控制后赘生物被纤维组织包裹，发生机化，最后被内皮上皮化。

感染性心内膜炎的赘生物不同于风湿性心内膜炎之赘生物，质脆易脱落，故常引起感染性栓子，导致脑部、四肢、脾、肾等各部位栓塞或脓肿。血管壁被破坏可引起囊性扩张，或由于动脉滋养血管栓塞后，血管壁结构变弱，也可出现囊性扩张，形成细菌性动脉瘤（myocotic aneurysm）它常发生于脑部，主动脉根部或动脉分叉处，破裂时可引起致命性并发症。随血循环播散到身体各处的感染性栓子，可引起小血管炎。

本病可累及一个或二个瓣膜，以二尖瓣和主动脉瓣最为多见，似与瓣膜承受的血流平均压有关。吸毒者，易发生在三尖瓣或肺动脉瓣，二尖瓣上的赘生物可沿腱索伸延至乳头肌，并可引起腱索、乳头肌断裂；主动脉瓣上者可沿心室面而伸延至二尖瓣前叶，且可形成溃疡甚至穿孔，加剧瓣膜原有的损伤。邻近赘生物的局部可形成脓疡，多见于急性内膜炎或人工瓣膜心内膜炎。

心肌病变一般不著，偶可见灶性坏死或粟粒状脓肿，病程长者心肌有退行性变。瓣环周围脓肿等化脓性病变延及心包时可引起心包炎，但较少见。

（二）肾脏

常见的有：

1. 局灶性栓塞性肾小球肾炎，肾小球肿胀、坏死、玻璃样变、纤维化并粘连于肾小球囊的壁层。因栓子或局部血管炎性变化，致肾小球动脉内有纤维样堵塞物。

2. 急性或亚急性弥漫性肾小球肾炎，免疫机制是其主要原因，荧光免疫及电镜下可见沿肾小球基底膜与上皮细胞间有致密的块状抗原—抗体复合物。

3. 肾栓塞　多见于未治病例，常为无菌性，败血性栓塞可引起脓疡形成。

（三）脑部

源于小动脉，毛细血管的细菌性栓塞，可引起弥漫性脑膜炎或细菌性动脉瘤，后者破裂后可致脑室内或蛛网膜下出血。动脉炎或栓子阻塞时可引起缺血性病灶、血栓形成或脑软化。脑脓肿则偶见。

（四）脾脏

通常增大，有栓塞灶，脾周围炎常见。

【临床表现】

（一）急性感染性心内膜炎

本病起病急骤，病情重，发展快，60%以上患者心脏无器质性病变，多由毒性强的致病菌引起，如金黄色葡萄球菌，革兰氏阴性杆菌、溶血性链球菌、肺炎球菌、真菌等。在化脓性感染的基础上，致病菌直接侵入心脏而发病，故有高热、寒战、贫血、肌肉关节痛，全身毒血症症状明显。心瓣膜或腱索有进行性破坏，引起瓣膜穿孔或腱索断裂，短期内出现杂音或原有杂音的强度和性质发生变化，血液返流明显，迅速发生心力衰竭。葡萄球菌感染时常并发脑脓肿或脑膜炎，故中枢神经系统症状较明显。Roth 点和 Janeway 损害发生率较高，白细胞计数明显增高，血培养易阳性。带菌赘生物脱落后引起多发性栓塞和转移性化脓灶。来自右心的栓子可引起肺炎、肺脓肿或肺动脉栓塞。心肌有脓肿形成时出现心律失常，它涉及心包时出现急性化脓性心包炎。脾肿大者仅 23%。

（二）亚急性感染性心内膜炎

多见于心脏有器质性病变者，起病缓慢隐袭，部分患者近期有手术、器械检查或感染史。有的患者以其并发症为首发症状，如动脉栓塞、脑卒中、心力衰竭等见诸临床。

1．全身感染症状　发热为本病主要症状之一，热型多不规则，在37.5～40℃，如每2小时测体温1次，在24小时内有时可见双峰热。约20%患者体温可正常，多见于老年人或有严重心力衰竭、休克、脑出血患者；用过抗生素、激素或退热药者，可在短期内不发热。贫血常见且呈进行性，有的可达严重程度。病程长者可因毒血症或各部位栓塞而引起肌肉关节疼痛。约60%左右患者脾脏轻度肿大，质软有轻压痛，少数患者肿大显著可达脐水平，以致误诊为造血系统疾病者，约1/3患者有杵状指，一般无发绀。

2．心脏变化　可闻及原有心脏病变所致的杂音，原无心脏病者可出现新的杂音。由于赘生物的生长，瓣膜、腱索等受到破坏，加之贫血、发热等因素的影响，约有16%的病例杂音的性质和强度可发生变化，乐性杂音提示瓣膜穿孔或腱索断裂。左房内偶有巨大的赘生物或球形血栓，或二尖瓣前叶膨胀瘤形成、可引起功能性二尖瓣狭窄而产生舒张期杂音。部分病例在治疗过程中或结束后才出现杂音，更有少数病例始终未能闻及杂音者。

瓣膜及其支持组织受损严重时，形成连枷样二尖瓣或主动脉瓣，导致严重血液返流，引起心力衰竭。感染也可引起心肌炎或局部脓肿，或大量微血栓进入心肌血管，甚至较大的栓子进入冠状动脉引起心肌梗塞，均可促发心力衰竭。出现心力衰竭提示预后不佳，心包炎近年已少见，它可产生于免疫复合物沉积引起的变态反应，或室壁脓肿破溃所致。感染累及心肌或传导组织时，可致室性心律失常或程度不等传导阻滞。

3．皮肤粘膜的损害　可因微栓塞或感染毒素作用于毛细血管，使其脆性增加或破裂出血，具有诊断意义。广泛应用抗生素后其发生率明显下降。①瘀点（petechiae）多见于睑结合膜、口腔粘膜和上腔静脉引流区及下肢，持续数天，消失后可再出现，中心呈白色或灰色。②甲床下出血（subungual Hemorrhage）较少见，呈条纹状，其远端不达到指甲床前沿。③Jenaway损害，在手掌或足底出现直径约1～4mm无痛出血性小结或红斑。④Osler结节约10%～20%患者有之，分布于手指或足趾末端的掌面，足底或大小鱼际处，略高出皮面，呈红色或紫色小结，直径5～15mm，有明显压痛，多数持续数天后消失。⑤Roth点约有5%病例视网膜可见中心发白的棉絮状出血区。

4．栓塞　栓塞症状近年虽有所下降，但仍有15%～35%患者在病程中后期出现，且有1/3的病例以此为首发症状，故起病较急病情较重。好发生栓塞的部位：①脑部：发生于大脑中动脉时出现偏瘫、失语等症状；小动脉或毛细血管的散在性细菌性栓塞，可引起弥漫性栓塞性脑膜炎，临床上酷似脑膜脑炎、或脑炎，脑脊液细菌培养常阴性；脑部细菌性动脉瘤破裂可致脑出血，或蛛网膜下腔出血。②肺部：多见于有由左向右分流的先天性心脏病患者和吸毒者的三尖瓣心内膜炎，多发性微小栓子所致的肺栓塞，一般缺少典型的栓塞症状和体征；大范围栓塞时则有胸痛、咯血、紫绀甚至虚脱等。③肾脏：肾栓塞可致腰痛、血尿，微小栓塞不引起症状，多在尸检时发现。④脾脏：栓塞时出现左上腹或左胁部突然剧烈疼痛，随体位改变或膈式呼吸而加剧，脾区有摩擦音，尸检有44%的病例存在脾栓塞，较临床诊断为高。⑤肠系膜动脉栓塞时则出现急腹症表现。⑥四肢动脉栓塞引起肢体缺血性损伤，动脉搏动减弱或消失，皮肤变白发凉，疼痛剧烈。⑦冠状动脉栓塞甚为少见，但预后严重。

（三）特殊类型心内膜炎

1．人工瓣膜感染性心内膜炎　本病是瓣膜置换术后的严重并发症，病死率高约50%，术前已有天然瓣膜心内膜炎者，术后更易发生，机械瓣较生物瓣易发生，约高3倍。人工主动脉瓣发生心内膜炎较二尖瓣多见，高4～5倍，可能与人工瓣在该部位血流较易发生异常，手术时间较长有关，临床上一般将本病分为早期和晚期两类，早期指感染发生在手术后2个月内，细菌来源可能与手术的各个环节有关，如切口、插管、应用人工心肺机等，致病菌以表皮葡萄球菌、革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌等多见；后期人工瓣膜心内膜炎的致病菌与自然瓣相似，主要由各种链球菌、真菌引起，但金黄色葡萄球菌、革兰阴性杆菌也可引起。

人工生物瓣心内膜炎主要是瓣叶被破坏，引起关闭不全、很少发生瓣环脓肿，机械瓣心内膜炎的感染主要在瓣环附着处，使瓣环和瓣膜缝合处的缝线脱落，引起瓣周漏而出现新的返流性杂音，瓣环感染范围大时重者可使人工瓣撕脱。人工机械瓣心内膜炎形成瓣周漏时，常可引起溶血而加重贫血症状，有诊断意义。由真菌引起者时只有栓塞症状。

人工瓣置换术后出现发热，人工瓣膜关闭音减

弱，X线透视下可见人工瓣异常摆动或移位，均提示有本病的可能，二维超声心动图能发现赘生物或异常血流，血培养阳性则可确诊。

2. 金黄色葡萄球菌心内膜炎　近年有增多趋势，通常由耐青霉素G的菌株引起，发病急，病情重，多呈急性过程，少数为亚急性者，易侵犯正常瓣膜，主动脉瓣最易受累，二尖瓣次之，吸毒者则多累及三尖瓣，可迅速引起严重的瓣膜关闭不全，也易引起多脏器的转移性感染灶或化脓性栓塞，偶有发生弥漫性血管内凝血者。本病病死率高约20%～40%。

根据本病的临床特点，超声心动图检查和血培养，即可作出诊断。

3. 真菌性心内膜炎　真菌性心内膜炎多数起病急骤，少数则缓慢，近年因心脏手术，瓣膜置换者增多，故本病亦增多；长期用抗生素、激素和免疫抑制剂等一些慢性病患者，也是本病的易患者。致病菌多为白色念珠菌，组织胞浆菌和曲霉菌，偶见孢子菌和毛霉菌。本病之赘生物较细菌性者为大，脱落后常引起大动脉栓塞，且以下肢多见。巨大的赘生物可阻塞瓣膜口而致瓣口狭窄，引起相应的症状和体征。在取下的栓子中可找到真菌或菌丝，血培养多为阴性。组织胞浆菌所致者可有口腔、鼻部粘膜损害，引起局部溃疡，若作组织学检查有助于诊断。曲霉菌属感染者有时可引起弥漫性血管内凝血。

眼底检查有助于本病的诊断，除可发现Roth点外，尚有白色渗出物，出血、眼色素层炎或内眼炎，是本病的特征。超声心动图检查易发现赘生物。

4. 右侧心脏感染性心内膜炎　以往本病多见于有由左向右分流的先天性心脏病患者，近年因右心导管检查，安置人工心脏起搏器者和静脉注射毒品者增多，使本病也增多。此外泌尿系感染或感染性流产后也可引起本病，这类患者多无器质性心脏疾病，三尖瓣较肺动脉瓣更易受累。致病菌多为金黄色葡萄球菌、真菌、绿脓杆菌、革兰阴性杆菌等，临床上多呈急性过程；无明确细菌侵入途径者多呈亚急性过程。赘生物脱落后可反复引起细菌性肺梗塞。金黄色葡萄球菌感染者，梗塞部位可转变为肺脓肿或坏死性肺炎。由于继发性病变主要在肺部，故呼吸道症状明显、如咳嗽、咯痰、咯血等。脾大、皮肤损害则少见。在疾病晚期可出现三尖瓣或肺动脉瓣返流性杂音，心脏扩大或右心衰竭的表现常不显著。本病无合并症者预后较好，若反复发作败血性肺动脉栓塞，可引起呼吸窘迫综合征，此时预后较差。

5. 复发性心内膜炎　所谓复发性心内膜炎包括心内膜炎的复发（Relapse）和再感染（Reinfection），前者指抗生素治疗结束后6个月内或治疗期间感染征象或血培养阳性再次出现，此可能由于赘生物内深藏的细菌不易被清除有关，或抗生素治疗不充分并伴有并发症所致。再感染指先前的心内膜炎治疗后又有新的感染，通常由不同的细菌或真菌引起。临床上有时不易区分复发和再感染。

【实验室检查】

（一）一般化验

贫血常见，血红蛋白在6g%～10g%左右。白细胞计数可轻度增高或正常，有时核左移。半数以上患者有蛋白尿和显微镜下血尿，晚期病例出现肾功能障碍。90%以上患者细胞沉降率增快。免疫复合物试验阳性，部分病例血清C反应蛋白阳性，丙种球蛋白增高，补体降低，类风湿因子滴度增高，壁酸抗体（Teichoic acid Antibody）阳性，周围血中有时可见到直径10～80μm网状内皮细胞，可作诊断的参考依据。

（二）血培养

血培养阳性不仅有助于诊断，且可作药敏试验，还可随诊菌血症是否持续存在。血培养阳性率，各作者报告的结果差异很大，国外为50%～75%，近年国内报告血培养阳性率为28%～54%，此与事先不正规应用抗生素有关。采血作培养时应注意：①严格采血程序，防止污染。②在畏寒发热时抽血，急性者在用抗生素前1～2小时取2～3个标本，亚急性者在用抗生素前24小时取3～4个标本，每次取血10～15ml。先前用过抗生素者应至少每日采血作培养共3天、培养液的量与血量比在10:1以上，以降低抗生素浓度；也可作消除抗生素作用的处理，如用过青霉素者在培养液中加青霉胺。③培养观察只少2周，对疑为生长缓慢的致病菌则应培养4周。④常规作需氧菌和厌氧菌培养，对人工瓣置换后的一些特殊病例加做真菌培养。

（三）X线

可能发现原有心脏疾患的征象，肺部合并症或心力衰竭的表现等，但对诊断无特异性。人工瓣置换患者出现瓣膜移位，透视下见到的瓣膜异常摇动则提示本病。

（四）心电图

不能为诊断感染性心内膜炎提供诊断依据，但在病程中出现新有房室或束支传导阻滞，提示感染

侵及传导系统，有室性心律失常提示心肌脓肿存在的可能。

（五）超声心动图检查

为当前诊断感染性心内膜炎的重要检测方法，它不但能探测到瓣膜的赘生物，且可确定其大小、部位、数目、形态等。此外超声心动图还可显示：①瓣膜损害的程度，如穿孔、腱索断裂、连枷样瓣膜等。②化脓性并发症，如主动脉根部脓肿、心肌脓肿等。③因瓣膜或其它心内结构的破坏而引起的异常血流。④心室功能的评定，为确定手术时机或判断预后提供参考依据。超声心动图有时因瓣叶显示不良或赘生物过小（<2mm）而出现阴性结果。瓣叶疏松的钙化或粘液样变性则需要与赘生物鉴别。近年应用食道超声使超声探头贴近心脏和临近的大血管，可获得高分辨率的影像，明显提高了感染性心内膜炎的诊断率，同时可更好地检测瓣膜的解剖和功能受损程度，有无局部脓肿形成等。

【诊断和鉴别诊断】

（一）急性感染性心内膜炎

本病的诊断一般不难，诊断条件为：①临床特点，本病多在化脓性感染基础上发生，全身毒血症症状明显，瓣膜受损快，迅速出现心力衰竭，栓塞或转移性化脓灶多见。②血培养易阳性。③超声心动图可发现心瓣膜上团块回声。

急性心内膜炎的早期因心脏无杂音而易被忽略，临床上需与败血症、急性骨髓炎、急性关节炎、急性化脓性脑膜炎、粟粒结核等相鉴别。根据血培养和超声心动图可作出鉴别。

（二）亚急性感染性心内膜炎

本病典型的病例较以往为少，若仍以过去的标准来诊断亚急性感染性心内膜炎，则将有10%以上的病例被漏诊，加之一些症状和体征常在病程的较晚期才出现，因此对可疑病例应仔细观察病情和体征变化、及时取血作培养至为重要。诊断条件是：①临床表现，心脏有器质性疾患者，原因不明发热持续1周以上就应考虑本病之可能，若伴有贫血或脾脏肿大和栓塞现象时诊断基本可成立。②超声心动图检查发现瓣膜上新的团块回声或原有团块增大，是诊断的重要依据。③血培养阳性可进一步明确诊断，若为阴性但有前两项诊断也可成立。

亚急性感染性心内膜炎临床上呈多样性，因此需鉴别的病较多，在发病的早期可因发热，全身不适，呼吸道症状等，应与流行性感冒、肺结核鉴别。因免疫复合物沉积于滑膜囊可引起关节痛、关节炎，故需与风湿性关节炎，类风湿性关节炎鉴别，尤需鉴别的为活动性风湿热。风湿活动可有心脏进行性增大、心率快、奔马律，P-R间期延长等表现，但无脾肿大、栓塞现象，血培养和超声心动图检查可资鉴别。必须指出有少数病例两者可并存。以脏器栓塞为首发症状者需与脑血管意外，外科急腹症等一些急诊相鉴别。患者脾肿大、贫血、发热而心脏症状不显著者应与血液病、结缔组织病鉴别。心脏有杂音且贫血并有栓塞症象者需与心房粘液瘤鉴别。有先天性心血管畸形或慢性心瓣膜病的患者，若合并心外感染时，更应与亚急性感染性心内膜炎鉴别。

上述各疾病都有其固有的临床特征，病程经过和实验室检查所见，尤其通过血培养和超声心动图检查都能作出鉴别。

【治疗】

主要是用抗生素治疗和外科手术两方面，其它则为一般和对症治疗。

（一）抗生素治疗

1.治疗原则 ①早期诊断早期治疗，以便减轻瓣膜受损程度和减少合并症，在用抗生素前应取足够的血标本作培养。②用杀菌剂不用抑菌剂，使之能穿透赘生物的纤维蛋白-血小板基质，达深在的细菌部便于根除。③剂量要充足，可参照用试管法测定药物敏感试验得出的最低抑菌浓度（minimal inhibitory Concentration，MIC），以及用患者血清稀释8倍后仍具杀菌能力的最低杀菌浓度（minimal bactericidal concentration，MBC）给药。④疗程要足，为清除深藏于赘生物的细菌，并希望病灶愈合，必须有足够的时间，为此疗程不能少于4～6周。曾一度提出的2周疗法，因复发率高故已不用。此外有下列情况者，尚应适当延长疗程：a.血培养阴性者；b.治疗前病程较长；c.致病原对抗生素敏感性较差；d.有严重并发症。用长疗程时应防止二重感染。⑤多采用联合用药，可起协同作用。如青霉素为细胞壁抑制剂，可促进氨基糖甙类药物进入细胞内，引起致病原死亡。

2.抗生素的应用 多数引起感染性心内膜炎的致病菌，对青霉素敏感，故对拟诊病例在取血标本送培养后就可开始应用。每日400～600万单位，分4～6次静脉注射，并联合链霉素每日1～2g肌内注射，连续3天若体温不降则加大青霉素量，每日2000万单位，疗效良好，可持续6周，在治疗开始前2周内应联合链霉素。若疗效仍不佳，或把青霉素量增至每日3000～5000万单位，或根据临床表现，分析可能入侵的细菌，改用其它抗生素，

如半合成耐酶青霉素、头孢菌素类药。

为获得较高的药物高峰浓度，有利于清除赘生物中的致病菌，目前主张采用分次静脉注射的方法；静脉点滴时间过长，青霉素易降解故不宜采用。

每100万单位青霉素钾含66.3mg钾离子，每100万单位青霉素钠盐含39.1mg钠离子，故应用大剂量青霉素时，应注意电解质紊乱。此外大剂量青霉素对神经组织有一定毒性作用，脑脊液中浓度过高，可引起肌肉阵挛、惊厥、昏迷、反射亢进等。老年人肾功能有损害时，可引起间质性肾炎或肾小管坏死，应适当减量。

对青霉素不敏感的致病菌，可选用耐青霉素酶的或广谱的半合成青霉素、头孢菌素类或氨基糖甙类药。耐酶半合成青霉素如苯唑青霉素（Oxacillin），邻氯青霉素（Cloxacillin），半合成广谱青霉素氨苄青霉素（Ampicillin）对金黄色葡萄球菌、革兰阳性球菌疗效较好，对肠球菌、革兰阴性杆菌也有效。上述各药每日量8～12g分3～4次静脉注射。头孢菌素类用于青霉素过敏者，对金黄色葡萄菌和革兰阳性球菌较好，如头孢噻吩（Cephalothin）、头孢唑啉（Cephazolin）、头孢哌酮（Cefoperazine）等，每日6～12g，分4～6次静脉注射。有的病例对头孢菌类也可发生过敏者，可改用万古霉素，每日2g分2～4次静脉注射。氨基糖甙类对革兰阴性杆菌较好，链霉素常用量每日1～2g，庆大霉素每日用量16万～24万单位。这类药一般与其它抗生素联合应用。

对高度怀疑本病但血培养反复阴性者，可先用大剂量青霉素联合氨基糖甙类，同时进一步作细菌培养和血清学检查，除外真菌、立克次体感染。

3. 链球菌心内膜炎的治疗　约40%～50%链球菌心内膜炎，为青霉素敏感的草绿色链球菌或牛链球菌引起，故首选青霉素，每日1000万～2000万单位，分6次静脉注射，共4～6周，在开始2周联合链霉素，每日1g，分2次肌肉注射。年龄大于65岁或肾功能减退者，应适当减少青霉素量。

少数对青霉素敏感性差的草绿色链球菌，可用青霉素联合庆大霉素，后者每日12万～24万单位，分3次肌肉或静脉注射。青霉素过敏者用万古霉素（Vancomycin），每日2g分4次静脉注射。有肾功能损害或听神经障碍者，改用头孢菌素类。

4. 葡萄球菌心内膜炎　近年有增多趋势，且毒力强，破坏性大，更因耐药菌株的出现，治疗上有一定困难。

（1）金黄色葡萄球菌心内膜炎：多数金葡菌产生青霉素酶，对青霉素耐药。对耐药或药敏在0.12mg/L以上者用耐酶青霉素，如苯甲异噁唑青霉素（Oxacillin）每日6～10g静脉或肌肉分次注射，乙氧萘青霉素（Nafcillin），每日6～10g，分次静脉注射；甲氧苯青霉素（Methicillin），每日12g分次静脉注射，在治疗开始的3～5天内可加庆大霉素，每日16万～24万单位。头孢噻吩、头孢吡啶等头孢菌素类也可选用，在治疗初3～5天内联合庆大霉素对控制菌血症和退热有帮助，若仍耐药可用万古霉素每日2g，分次静脉注射。

若非耐青霉素菌株（药敏＜0.12mg/L）仍可用青霉素G，每日2000万单位，并联合用庆大霉素疗程不少于6周。在治疗过程中应仔细检查有无转移性病灶或脓肿，有者应及时处理。

（2）表皮葡萄球菌心内膜炎：此种细菌侵袭力虽较低，但它是心导管术后和人工瓣膜置换后心内膜炎常见的致病菌。多发生在瓣膜置换后1年内，青霉素G治疗效果不佳。故可用头孢菌素类耐酶青霉素和万古霉素联合治疗；或万古霉素联合庆大霉素；利福平虽为二线药，但与庆大霉素或耐酶青霉素或万古霉素联合有协同作用。

本病经治疗可临床控制，但易复发，反复发病更易致心力衰竭，故瓣膜置换术是适应证。

5. 肠球菌性心内膜炎　肠球菌可侵犯正常心脏，破坏性大，可早期出现杂音，肠球菌对青霉素敏感性差，故需用大剂量，每日2000万～4000万单位，且应与氨基糖甙类联合应用。也可用氨苄青霉素，每日6～12g，仍需与氨基糖甙类或万古霉素联合。或用乙氧萘青霉素（Nafcillin）每3～4小时静脉注射2g，联合庆大霉素或妥布拉霉素（Tobramycin）后者每日每公斤体重3mg，分2～4次静脉注射。头孢菌素类对肠球菌作用差，近年国内研制成的头孢硫脒（Cefathiamidine）对该菌有较好的抗菌活性，抗菌作用强，但治疗肠球菌心内膜炎有待积累病例，成人每日用量2～8g分次肌肉或静脉注射。

6. 革兰氏阴性杆菌心内膜炎　由于心脏手术的普遍开展，本病较以往多见，治疗较困难，预后差。治疗可用青霉素联合氨基糖甙类药，也可用氨苄青霉素联合氨基糖甙类，但更多主张用头孢菌素类加氨基糖甙类。对庆大霉素、妥布拉霉素耐药者，可选用第三代头孢菌素，如头孢哌酮（Cefoperazone）每日4～8g，头孢噻肟（Cefotaxime）每日6～12g，头孢三嗪（Cefotriaxone）每日2～4g。

7. 真菌性心内膜炎 不论是天然瓣抑或人工瓣，感染真菌性心内膜炎预后较差，病死率高达80%以上。治疗应在抗真菌的基础上早期切除感染灶。二性霉素B（Amphotericin B）仍为常用药，开始第一天静脉注射1mg，以后每天增加3～5mg，直至每日达25～30mg（每日每公斤体重达0.5～0.6mg），疗程不少于6周，停药后如有复发，可给予第2疗程，乃至第3个疗程。二性霉素B毒性大，可引起发热、头痛、血小板减少、局部静脉炎、肝肾功能障碍，也可致心室颤动而猝死，故必须严密观察治疗反应。

5-氟胞嘧啶（5-Fluorocytosine）为人工合成的非烯类抗真菌药，常与二性霉素B联合应用，可增强杀菌作用，减少二性霉素B的用量，也可减少5-氟胞嘧啶的耐药性。用量为每日每公斤体重150mg，分4次口服。肾功能不全者应减量。若真菌对该药敏感，在二性霉素B疗程完后尚可继续服用数月以求痊愈。该药也有抑制骨髓，致肝脏毒性作用，胃肠道不良反应也常见。

（二）手术治疗

感染性心内膜炎单独药物治疗，病死率较高合并心力衰竭者则更高，对药物治疗不满意者，早期用人工瓣膜置换被毁损的瓣膜，可明显降低病死率。手术治疗可有如下作用：①修复被破坏的瓣膜，纠正由此引起的血流动力学障碍；②清除不易被清除的病灶；③矫正先天性心血管畸形，防止复发。手术的适应证：

1. 充血性心力衰竭 心力衰竭是感染性心内膜炎的主要死亡原因，切除受损瓣膜后置换人工瓣膜是唯一的治疗，单独内科治疗住院病死率为83%，联合手术治疗则降为9%。感染虽未控制但心力衰竭呈进行性者仍应争取手术。抗生素治疗在术后应持续4～6周。

2. 抗生素不能控制的感染 正规抗生素治疗后，菌血症长期不消失为手术指征。真菌、金黄色葡萄球菌等，对多种抗生素常耐药，也应考虑手术根治。

3. 反复发生栓塞者 及早手术治疗可防止致命性栓塞发生。

4. 人工瓣膜心内膜炎 多数由而耐药菌株引起，早期发生者更是手术指征。

5. 其它 如有化脓性心包炎者，感染扩展致腱索、乳头肌断裂，心室间隔破裂，巨大赘生物等等。

【预防】

感染性心内膜炎虽可治愈，但它的破坏性较大，若不及早治疗病死和病残率相当高，故预防甚为重要。有器质性心脏病变者，平时应注意口腔卫生，及时清除体内感染灶，为经常性预防措施。在作器械检查或手术前，根据各部位存在的最可能致心内膜炎细菌种类，给予适当的抗生素，如作口腔、咽部、上呼吸道器械检查或手术前半小时，给予青霉素和链霉素，因该部最易引起草绿色链球菌心内膜炎，术后48小时应连续给予。青霉素过敏者给予头孢菌素类。作生殖泌尿道或胃肠道器械检查或手术前1小时，静脉注射氨苄青霉素和庆大霉素，以预防肠球菌感染，也可用链霉素，万古霉素等。

【预后】

发病后两周内即开始治疗，感染性心内膜的治愈率为90%。多种因素可影响预后，有下列情况者预后不良：①老年人。②致病菌对多种抗生素耐药。③血培养始终阳性。④革兰阴性杆菌和真菌感染预后较差。⑤病程长未能及时治疗。⑥瓣膜和心肌受累广，包括心肌脓肿、心肌炎。⑦有心力衰竭者。⑧肾功能不全。⑨反复或重要脏器栓塞。⑩二重感染。

（杨鼎颐）

参考文献

1. 董承琅，陶寿淇，陈灏珠. 实用心脏病学. 第三版. 上海科学技术出版社，1994. 782～807
2. 江渔，曹凤绮. 感染性心内膜炎的诊断问题——附211例临床分析及50例尸检资料分析. 中华内科杂志，1981，20:407
3. 阙绪光，陈普照，林向阳. 感染性心内膜炎142例临床分析. 中华医学杂志 1988，68:622
4. 张抒扬，严晓伟，金兰. 感染性心内膜炎的临床变迁. 中华内科杂志，1994，33:317
5. 马爱群，刘勋，刘治全，等. 孤立性主动脉瓣感染性心内膜炎的临床特征. 中国循环杂志，1994，9:151
6. Durack DT. Infective endocarditis and noninfective endocarditis. In: Hurst Jw. The Heart. 6ed. New York: Mc Graw-Hill, 1986. 1132～1157
7. Gregoratos G, Karliner JS. Infective endocarditis diagnosis and management. Med Clin North Am, 1979, 63:173
8. Reid CL, Chandraratna PAN, Rahimtoola SH. Infective endocarditis: improved diagnosis and treatment. Current Problems in Cardiology, 1985, 10:6
9. Shapiro SM, Young E, D-Guzmans, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. Chest, 1994, 105:377

第十五章　心脏肿瘤

第一节　概　述

心脏的肿瘤可原发于心脏——心脏的原发瘤，或是身体其他各器官和组织的恶性肿瘤转移到心脏——心脏的转移癌。心脏的原发瘤非常少见。根据病理解剖的资料，心脏原发瘤的发病率约为0.001%～0.5%。心脏的转移癌虽较心脏的原发瘤为多见，约为心脏原发瘤的10～40倍，但仍属少见的病例。由于心脏肿瘤的临床表现复杂多样，且多无特异性诊断意义，甚或无临床表现，因之临床诊断比较困难。随着诊断手段的不断增多，临床诊断心脏肿瘤的可能性明显增加。加之心脏外科技术的不断发展，手术治疗某些心脏肿瘤已成为现实，甚至可挽救病人的生命。为此，临床诊断心脏肿瘤更有其积极意义。

第二节　心脏的原发瘤

心脏的原发瘤可以是良性的，也可以是恶性的，其中约有75%为良性者，其余为恶性肿瘤。心脏的原发恶性肿瘤多属肉瘤之类。心脏的原发良性肿瘤种类繁多，其中比较常见的有粘液瘤、脂瘤、乳头状纤维弹性组织瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、血管瘤等。在成年人中以粘液瘤为多见，而在儿童中则以横纹肌瘤占多数。

心脏的原发肿瘤虽在临床上比较罕见，而且多为良性者，但病人可突然死亡或发生栓塞现象而危及病人的生命。然而，心脏原发良性肿瘤可经手术治疗而消除肿瘤所引起的危害。因此，临床诊断心脏原发肿瘤有其重要意义。

一、心脏粘液瘤

心脏粘液瘤为心脏原发良性肿瘤中比较常见的一种，其发病率约为心脏原发肿瘤病例的30%，约为良性肿瘤病例的50%。它可发生于任何年龄阶段，但约有50%～60%的病例于30～60年龄组被发现。在儿童中很少见，偶可见于老年。男女性间发病之比例约为1:1～1:3，女性发病率稍高于男性。少数病例有家族史，偶有病例呈恶性倾向。

心脏粘液瘤位于心腔内。约有75%的病例，位于左心房内，18%位于右心房内，其余几以同等的比例分布于左、右两心室腔内。一般为单发者，偶有多发者，肿瘤发生于多个心腔内。有家族史的病例，多发者较多。国内一组158例手术治疗的病例中，143（94.7%）例肿瘤位于左房，5（3.3%）例位于右房，2（1.3%）例位于右室，1（0.7%）例位于左室；其余7例中，6例为多发者，1例为再发者。

【病理】

粘液瘤通常为带蒂的肿瘤，瘤蒂长短不一，粗细亦不等，偶亦有无蒂者。位于心房内的粘液瘤其瘤蒂多附着在房间隔的卵圆孔附近，有一小部分病例瘤蒂附着在心房的后壁，亦有附着在心房前壁或心耳部者。位于心室腔内者其瘤蒂附着在心室的侧壁上。瘤体大小不一，为灰白色、柔软的、以胶状粘蛋白样物质形成的、息肉样易碎的肿物。瘤体呈圆形或卵圆形，表面较光滑或有绒毛样突起。瘤体通过瘤蒂接受血液供应。瘤体上可见到出血之部位或血栓形成。

【临床表现】

粘液瘤病人的临床表现复杂多样，有些病例可无任何临床表现。粘液瘤的临床表现可概括为三组，即①血流阻塞的表现；②栓塞现象；③全身性表现。由于粘液瘤所处部位及大小之不同以及移动范围之不同，其临床表现可有明显的差异。

1. 血流阻塞的表现　粘液瘤可阻塞房室瓣口或半月瓣口而引起相应的瓣膜口狭窄，临床上可出现相应的杂音。肿瘤还可能妨碍瓣膜完全关闭而产生相应的反流性杂音。由于粘液瘤阻塞瓣膜口程度之不同，病人可出现疲乏、无力及一系列心力衰竭的表现，或可出现昏厥，甚至突然死亡。

2. 栓塞现象　动脉栓塞可见于30%～60%的病例，或可能为粘液瘤所表现的第一个症状。约有50%的栓塞部位发生于大脑，病人可出现偏瘫、失语、昏迷等表现。血管栓塞尚可发生于身体其他部位的动脉，如肾动脉、脾动脉、视网膜动脉、下肢动脉、冠状动脉以及其他部位的远端动脉等，亦可发生肺栓塞。栓子或为瘤体表面的血栓或为瘤体脱落的碎片。栓塞现象可反复多次发生。

3. 全身性表现　约有90%的病例可出现全身性表现。较常见的有乏力、体重减轻、肌肉及关节痛等，其他的症状尚有发热、肌无力、杵状指、雷诺现象、皮疹等。化验检查可发现：血沉加快、贫血（多为溶血性）、白细胞增多、血小板减少、血清丙种球蛋白增高、免疫球蛋白升高（主要是IgG升高）、血清补体降低、丙种反应蛋白不正常等。这些全身性表现发生的原因尚不明，可能与瘤体组织的多糖或特种粘液瘤的蛋白质所引起的抗原-抗体反应有关。手术切除粘液瘤后，这些全身性表现可消失。

不是所有的粘液瘤病人均可出现这些临床表现。某一病例可能只有某几项表现。因此，粘液瘤的临床表现复杂多样，而且这些临床表现对诊断粘液瘤无特异性。

（一）左房粘液瘤

在各种心脏粘液瘤中最多见。

带蒂的粘液瘤体在左房腔内可随心脏活动周期呈有节奏的运动。由于瘤蒂的长短不一，粘液瘤向二尖瓣口脱出的距离亦不同。瘤体可阻塞二尖瓣口而产生二尖瓣狭窄，或是妨碍二尖瓣关闭而引起二尖瓣关闭不全，或可阻塞肺静脉口而产生肺静脉高压继而发生肺动脉高压。其临床表现酷似二尖瓣狭窄伴心力衰竭。其症状有呼吸困难、端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难、急性肺水肿、咳嗽、咯血，以及胸痛、乏力、肝肿大、水肿等。病人可有昏厥发作，甚至突然死亡。病人的症状可随体位之变化而发生变化，特别是卧位时呼吸困难以及其他肺循环高压的症状减轻，可有助于左房粘液瘤的诊断。左房粘液瘤常伴有全身性表现，且发生体循环动脉栓塞的机会亦较多，特别是脑动脉栓塞。若有左房到右房的左到右分流（卵圆孔开放），尚可发生肺栓塞。

体检可发现第一心音加强，可能是由于二尖瓣关闭延迟所致。第一心音明显分裂并伴有一个低音调的舒张早期附加音称为“肿瘤扑落音”，是由于心室舒张期瘤体向二尖瓣口方向移动突然被遏止所引起。该扑落音出现的时间在二尖瓣开瓣音之后而在第三心音之前，因而可被误认为是第三心音。第二心音可加强，是由于肺动脉高压所致。由于瘤体阻塞二尖瓣口，在心尖部可听到舒张期雷鸣样杂音及（或）伴有收缩期杂音。肺动脉高压尚可能引起三尖瓣关闭不全，在胸骨下端左侧可听到收缩期杂音。心脏听诊所发现的杂音有易变性，而且有随体位变化而变化的特征，是诊断左房粘液瘤的重要依据。

（二）右房粘液瘤

右房腔内粘液瘤的病人，全身性症状比较少见。其临床表现主要是由于瘤体干扰三尖瓣的功能引起三尖瓣狭窄或/及三尖瓣关闭不全，或回心的血流受阻所引起。其表现为病人的体循环静脉压升高以致出现肝脏肿大、腹水、水肿、心排血量降低等。病人还可有呼吸困难、紫绀及昏厥发作。紫绀可能是由于右房压升高引起右向左分流的结果，或伴有红细胞增多，或是由于心排血量降低及缺氧血症刺激骨髓所致。体循环静脉压升高及心排血量降低可呈发作性，随体位之变化而变化；这是由于粘液瘤体在右房腔内移动之故，对右房粘液瘤的诊断有重要意义。

病人可发生肺栓塞，并可反复发生。栓塞波及肺组织的范围大小可不等。若在心房水平有右到左分流，病人还有发生体循环动脉栓塞之可能。

心脏听诊可发现第一心音分裂，可能是由于三尖瓣关闭延迟所致。在三尖瓣区，可听到一个较响亮的收缩早期附加音，可能是由于心室收缩将瘤体推向右房腔所致。在心室收缩早期，瘤体可能干扰三尖瓣关闭而发生三尖瓣关闭不全，在三尖瓣区可听到收缩早期杂音。在三尖瓣区还可听到舒张中、晚期雷鸣样杂音，是由于瘤体阻塞三尖瓣口所引起。肿瘤扑落音较左房粘液瘤时少见。心音及杂音可因体位之变化而变化，对粘液瘤的诊断有重要意义。

（三）右室粘液瘤和左室粘液瘤均属罕见，兹不赘述。

（四）复合性粘液瘤

在心脏粘液瘤的病人中，有一小部分（约有10%）病人除心腔内的粘液瘤外，尚有一组特殊的临床表现，其中有①皮肤上的粘液样瘤及乳腺的粘液样纤维腺瘤、神经纤维瘤等；②皮肤的色素沉着病变如着色斑、蓝色痣等；③内分泌疾病如肾上腺皮质疾病可表现为柯兴氏病，睾丸肿瘤。产生生长激素的垂体腺瘤等。不是每一个病人均有这三种情况，病人或有其中的一种或两种。在这类病人中，50%以上的病例其心脏粘液瘤为多发性者，瘤体位于多个心腔内。病人发病的年龄较轻，多在25～50岁年龄阶段。有一部分病人有家族史。有些学者将有家族史的病例分列为另一组，称之为家族性粘液瘤。这一组病例的心脏粘液瘤经手术切除后，复发的机会较大。

【器械检查】

1. 心电图检查　心腔内粘液瘤的病人，心电

图一般是正常的，在一部分病例中，心电图上可显示出非特异性的ST-T改变。心电图上或可显示出某一心腔扩大，决定于心腔内粘液瘤所处的部位及其所引起的血流动力学变化。心律一般为窦性。

2. X-线检查　胸部X-线检查心脏可无异常发现，或可发现心脏轮廓影扩大。心脏轮廓影扩大可能为全面扩大，但亦可能为某一心腔扩大，决定于瘤体所处的部位及其所引起的血流动力学变化。X-线片上可能发现肺静脉高压的表现，是由于左房粘液瘤阻塞二尖瓣口所致。亦可能发现肺动脉高压的表现，是由于肺静脉高压或肿瘤引起肺栓塞所致。

3. 心血管造影　心脏粘液瘤与造影剂充盈的心腔形成对比，可以观察到肿瘤所在的部位及肿瘤的大小。冠状动脉造影可能提示心脏粘液瘤的诊断，其表现为左冠状动脉回旋支的心房支显影而且在左心房内出现模糊阴影。

4. 超声心动图检查　超声心动图检查由于其无创性，而且方法简便安全，目前已成为诊断心脏肿瘤常用的一种检查方法。当前通用的仪器为二维超声心动图仪。它可以检查出心脏肿瘤所在的部位、大小、形状及肿瘤的移动范围。当前亦有采用食管内超声检查技术者；食管内超声心动图检查可能更较敏感地检出右房内粘液瘤。

5. 计算机体层摄影（CT）检查　由于心脏的不断搏动，利用CT检测心脏内肿瘤受到一定的限制。进行CT检查时，静脉给予造影剂，可以显示出心腔内粘液瘤与造影剂填充的心腔形成对比，但较小的肿瘤可能显示不出来。利用心电图门控CT可能改善习用CT的分辨能力，可能显示出肿瘤的形态、移动性及心腔内肿瘤所附着的部位。超速的CT扫描可更清晰地显示出心腔内肿瘤的大小及部位，在造影剂充盈的心腔内显示为充盈缺损。带蒂的粘液瘤的移动性及瘤蒂所附着的部位亦可能显示出来。

6. 磁共振检查（MRI）　MRI可以检出心脏肿瘤的大小、形态及肿瘤表面的特征。MRI所观察的视野比较大，因之可以观察心脏周围组织以及心脏内的结构，可以观察心脏内粘液瘤运动的情况及其对心脏瓣膜功能的影响。

【治疗】

心腔内粘液瘤的治疗为手术切除。由于心腔内粘液瘤常可引发动脉栓塞以致危及病人的生命，甚或引起病人突然死亡，因之，心腔内粘液瘤的诊断一旦确立后，应及时手术切除，以免发生严重后果。应该注意粘液瘤的易碎性及可能复发性，因之手术处理粘液瘤时应避免使粘液瘤破碎引发血管栓塞。手术切除粘液瘤时，应将瘤蒂所附着的心肌组织切除一部分，以免粘液瘤复发。

二、心脏横纹肌瘤

心脏横纹肌瘤是婴儿期及儿童期最常见的一种良性肿瘤，偶可见于成年人，但在15岁以上的成年人极为少见。在婴儿期及儿童期的心脏良性肿瘤中，约有60%为心脏横纹肌瘤。约有80%的病例年龄在1岁以下。肿瘤为多发性，多发生于室间隔及心室壁，亦有发生在心室乳头肌及心房肌内者，甚或波及的范围相当广泛。左、右两心室的发生率几乎相等。心脏横纹肌瘤的临床表现复杂多样，因肿瘤之大小、数目及所侵及的部位之不同而不同。病人可无任何自觉症状、或发生急性心力衰竭甚至突然死亡。肿瘤为多发性，广泛散布于心室壁内时，可发生充血性心力衰竭；但这种情况比较少见。约有一半的病例，肿瘤可突出到心腔内。在心室腔内肿瘤可能阻塞心室流出道或流入道，引起血流阻塞的表现，如心脏杂音、充血性心力衰竭、昏厥、甚至突然死亡。肿瘤位于心脏传导系统邻近时，病人可发生各种心律失常或传导阻滞。约有30%～35%的病例合并有结节性脑硬化。超声心动图检查可在心室壁或室间隔内发现局限的肿物。

关于心脏横纹肌瘤是否属于肿瘤之类，尚有争论。或有认为是胚胎的浦肯野细胞过度生长。亦有认为是一种糖原累积症，但其所含之粘多糖与糖原病者不同。或有认为是错构瘤而不是真正的肿瘤。心脏横纹肌瘤的增长可自限而且可能退化。婴儿病人的死亡率比较高。由于多数病例的肿瘤为多发性者，手术切除比较困难。手术部分切除肿瘤以缓解其所产生的血流阻塞性表现或其他临床表现，可能延长病人的寿命。

第三节　心脏的转移瘤

心脏的转移癌是由人体其他器官或组织的恶性肿瘤转移而来。几乎人体各器官和组织的任何一种恶性肿瘤，除中枢神经系统的恶性肿瘤外，均可转移到心脏。尸检死于各种原因的病例中，有0.15%～6.5%的病例有心脏转移癌。在死于恶性肿瘤的病例中，尸检有1.5%～20%的病例有心脏转移癌。由于恶性肿瘤治疗措施的进展及恶性肿瘤病人寿命的延长，心脏转移癌的发病率可能有所增加，死于心脏转移癌的病例亦可能有所增加。

原发癌之有心脏转移者，最常见的有肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、白血病等。黑素瘤的发病率虽比较低，但转移到心脏的发生率相当高，约有50%～65%的病例有心脏转移。白血病、淋巴瘤的心脏转移发生率亦比较高，可达45%左右。在心脏转移癌的病例中，约有85%的病例伴有心包转移。恶性肿瘤可转移到心肌，但只偶有转移到心腔内者。

恶性肿瘤转移到心脏的途径有：

（1）直接扩展：心脏邻近各器官的恶性肿瘤，如肺癌、乳腺癌、食管癌等可直接扩展到心脏。由于心房与心包直接接触而且舒缩运动不强，因此恶性肿瘤转移到心脏时，可能首先侵及心房和心包膜。

（2）血行扩散：例如淋巴瘤、白血病、黑素瘤等可经血流扩展到心肌。肺癌、乳腺癌等亦可经体循环扩展到心肌。肾细胞癌、肝细胞癌、子宫平滑肌肉瘤以及腹腔内其他恶性肿瘤可直接扩展进入下腔静脉而转移到心脏。甲状腺癌可直接扩展到上腔静脉而转移到心脏。肺癌可经肺静脉扩展到左房。

（3）淋巴扩散：心脏转移癌可伴有纵隔淋巴结转移以致阻塞淋巴循环使淋巴流停滞、逆流，而使恶性肿瘤细胞转移到心脏。淋巴瘤和白血病均可经淋巴循环扩展到心脏。

心脏转移癌的临床表现相当复杂，依转移癌所侵及的部位而定。恶性肿瘤转移到心肌，病人可无症状；若心肌有广泛的癌细胞转移，病人可出现充血性心力衰竭的表现。若转移癌侵及心脏的传导系统，病人可表现出各种心律失常。癌细胞侵入上、下腔静脉，病人可出现上或下腔静脉阻塞之表现。由于大多数心脏转移癌均伴有恶性肿瘤的心包转移，因此大多数心脏转移癌的病例表现为心包积液、心脏压塞或渗液性缩窄性心包炎。心电图检查可显示出非特异性ST-T改变或出现心律失常。超声心动图检查可显示出心肌或心包腔内肿物以及心包积液或心包增厚等。

心脏转移癌的预后恶劣。它可以是恶性肿瘤病人死亡原因之一。

（林传骧）

参考文献

1. 董吉祥，陆雪林．心腔内粘液瘤——国内五十年文献408例复习．中国循环杂志，1987，2:371～374
2. 郭加强，薛淦兴，朱晓东，等．心脏粘液瘤——158例手术及术后长期随访结果．中国循环杂志，1989，4:357～360
3. 谢松炜，张绍昌，胡丽霞，等．65例心脏肿瘤临床和超声心动图诊断分析．中华心血管病杂志，1990，18:17～19
4. McAllister HJ Jr. Primary tumors and cysts of the heart and pericardium. Curr. Probl. Cardiol, 1979, 4 (May):1～51
5. Arciniegas E, Hakimi M, Farooki ZQ, et al. Primary cardiac tumors in children. J Thorac Cardiovasc Surg, 1980, 79:582～591
6. Kutalek SP, Panidis IP, Kotler MN, et al. Metastatic tumors of the heart detected by two-dimensional echocardiography. Am Heart J, 1985, 109:343～349
7. Michael L, Markel MD, Bruce F, et al. Cardiac myxoma, A review. Medicine, 1987, 66:114～125
8. Vidaillet HJ Jr, Seward JB, Fyke III FE, et al. "Syndrome myxoma": A subset of patients with cardiac myxoma associated with pigmented skin lesions and peripheral and endocrine neoplasms. Br Heart J, 1987, 57:247～255
9. Salcedo EE, Cohen GI, White RD, et al. Cardiac tumors: Diagnosis and management. Curr Probl Cardiol, 1992, 17:79～137

第十六章　心脏病人的外科手术问题

心脏病患者常因合并其他疾病或矫治心脏本身病变而需要进行手术治疗。由于手术可能增加心脏负担，引起心脏功能减退、恶化甚至死亡，因此，内科医师须在手术前充分估计患者的心功能状况、手术的必要性、手术和麻醉对心脏的影响，作出是否手术或何时手术的决定，并进一步考虑手术前准备，手术中和手术后可能发生的情况及其处理。

一、心脏病患者作非心脏手术

（一）术前估计与准备

1. 手术的决定须从已有心血管疾病对手术带来的危险性和外科情况对健康或生命的威胁两方面加以权衡。心脏方面，心功能与心肌供氧状况是首要考虑的因素，而外科手术时手术范围和麻醉则是另一方面的考虑因素。心脏显著扩大、心功能差、冠状动脉供血不足，或有严重心律失常者手术危险性大。然而，在局部麻醉下作小手术，即使心功能较差，危险性不会太大。反之，如在全身麻醉下进行胸、腹部大手术则危险性增加，例如心脏病患者作胆囊或胃、肠切除术的死亡率比无心脏病者要高一倍。手术时间越长，发生心力衰竭和死亡的危险越大。

手术的迫切性是另一个必须考虑的问题。一般可分为三种情况：①紧急手术　外科情况不迅速处理即危及生命，例如内脏急性穿孔、大出血等，除非心功能极差，否则应尽可能作好准备，争取手术解除急性外科情况，但不一定作大范围的根治手术。②择期手术　外科情况威胁生命非手术不能解决，但并非紧急，例如某些恶性肿瘤，此时应尽早作好准备后进行手术。③一般手术　外科情况属一般慢性病或可用非手术方法治疗者，宜多考虑心脏情况。心脏病较重者尽量不作手术，或待心脏病好转后再考虑手术。

Goldman根据1000例40岁以上病人手术的经过作多因素分析后按危险因素提出计分法估计危险性，其法如下，可用作参考。

计分标准：①病史中术前6个月内心肌梗死者10分，年龄＞70岁者5分；②体征中颈静脉怒张或有第三音奔马律者11分，明显主动脉瓣狭窄者3分；③心电图示术前经常有室性过早搏动每分钟超过5次，或术前最后一次心电图上有除房性过早搏动或窦性心律以外的心律失常者，记7分；④一般状况中血 PO_2＜60或 PCO_2＞50mmHg，血钾＜3mmol/L，血 HCO_3＞20mmol/L，或血尿素氮＞17.85mmol/L或血肌酐＞265.2μmol/L，或SGOT增高，或有慢性肝病征象，或因非心脏疾病而卧床不起者，记3分；⑤手术种类属胸、腹或大血管手术者记3分，急症手术者记4分。各项累加得总分，作危险性分级：Ⅰ级0～5分，99%无重要并发症，心源性死亡机会0.2%；Ⅱ级6～12分，93%无重要并发症，心原性死亡机会2%；Ⅲ级13～25分，86%无重要并发症，心源性死亡机会2%；Ⅳ级大于26或等于26分，22%无重要并发症，心源性死亡机会56%。如将心绞痛史及肺水肿史考虑作为标准，也有助于估计危险性。

2. 不同心血管疾病的手术危险性估计

(1) 风湿性心脏病：若心功能代偿，无风湿活动或严重心律失常者，手术危险性并不比正常心脏者大。心功能Ⅲ、Ⅳ级，有风湿活动或严重心律失常者手术危险性显著增加。重度主动脉瓣病变伴昏厥或心绞痛者，手术危险性大。有风湿活动时除急症外，一般尽可能暂不作手术，待风湿活动控制后2～3个月再予考虑。

(2) 高血压病：未发生心力衰竭、肾功能衰竭或脑血管意外的轻、中度高血压患者，在合理治疗、控制血压的条件下进行手术，危险性不比正常血压者大，但在麻醉和手术中血压升降的幅度可能较大。有上述心、肾、脑并发症者手术危险性增大。

(3) 冠心病：冠心病人手术的可能危险性在于麻醉和手术前后的低血压和低排血量加剧心肌缺血，引起严重心律失常、心力衰竭、心原性休克和术后心肌梗死。冠心病人作非心脏手术的手术前后心肌梗死发生率在1.1%，非冠心病人则为0～0.7%。原有过心肌梗死者手术后再梗死率在1.9%～5%，但急性心肌梗死后3个月以内作手术则再梗塞率增高3倍。由于急性心肌梗死的完全愈合至少需4～6周，故在梗死后3至6个月以上，症状及心电图变化都已稳定者，方可考虑作必要的手术。若因外科情况需要在梗死后6周至3个月内

作手术，则宜作次极量运动试验作估价。心绞痛反复发作未经控制者也不宜作手术。术前作平板运动试验、动态心电图监测、或双嘧达莫核素心肌显象有助于正确估计心肌供血及功能状况及对手术的耐受能力。

（4）肺原性心脏病：肺功能差者在吸入麻醉下手术，术后易发生呼吸道并发症如肺炎及肺不张，呼吸道分泌物增多可加重缺氧。

（5）先天性心脏病：先天性心血管畸形较轻，心功能代偿，无紫绀者，手术的危险性并不增加；畸形较重，心功能差，或有大量右至左分流、严重肺动脉口狭窄、重度肺动脉高压而有紫绀者、手术的耐受力差，危险性大。有右至左分流者在手术中血压降低可使右至左分流加大，紫绀及缺氧加深。右至左分流的患者术后易致静脉内血栓通过右至左分流进入大循环引起栓塞。有紫绀的患者常有继发性红细胞增多症，术中术后因凝血机制障碍及血小板减少易致出血。左至右分流的先天性心脏病如室间隔缺损、动脉导管未闭等可有术后发生感染性心内膜炎的可能。

（6）心律失常

1）过早搏动：频发室性过早搏动于左心功能差或较重的心肌缺血患者手术危险性大，但在无器质性心脏病证据者则手术危险性不增加。房性早搏的意义也取决于其基础心脏病变。

2）传导阻滞：无症状的Ⅰ或Ⅱ度房室传导阻滞一般可耐受手术，但在麻醉及手术时须防止刺激迷走神经而加重传导阻滞。Ⅲ度房室传导阻滞有发生阿斯综合征或心源性休克的可能，若非紧急，不作手术。右束支阻滞而心功能良好者对手术无明显影响。完全性左束支阻滞常发生于严重心脏病，需加注意。双侧束支阻滞者手术危险性增大。凡有完全性或近乎完全性房室传导阻滞、双束支阻滞，尤其有阿斯综合征史者，必须作较大的手术时，须在术前安装临时或永久心脏起搏器。

3）慢性心房颤动：一般经药物如地高辛控制心室率于 80 次/min 左右，可耐受手术，但须警惕栓塞性并发症的出现。

（7）心力衰竭：不论病因，心功能差者手术危险性增加。Ⅰ级心功能手术死亡率为 4% 左右，Ⅱ级为 11%，Ⅲ级为 24%，Ⅳ级达 67%。为此，术前必须尽力改善心功能。

（8）休克：休克时不宜作手术，除非手术本身是解除休克的主要措施，如手术止血。一般应在控制休克后考虑手术。

（二）术前准备

术前应使患者的情况得到最大程度改善，以求能耐受手术的负担。首先要使患者消除顾虑，建立信心；其次，对心血管病变及心功能作全面检查；然后，给予必要的治疗以改善心功能。有心力衰竭或心脏显著扩大者，应先给予强心药治疗；作急症手术前如未用过足量洋地黄类药者可以静脉给药，必要时加用利尿药和扩血管药。有房性快速心律失常如心房颤动者术前给洋地黄类控制心室率于 80 次/min 左右。有高度房室传导阻滞或窦房结病变而心室率过于缓慢者须安装临时心脏起搏器。频繁的室性过早搏动给抗心律失常药。风湿性心脏病有风湿活动者，须先用水杨酸盐或肾上腺皮质激素治疗以控制风湿活动。冠心病有心绞痛者，术前给硝酸盐类、钙拮抗剂或 β 阻滞剂以控制症状。先天性心血管病和后天性心瓣膜病在术前须给抗生素以预防感染性心内膜炎。高血压患者术前最好能将血压控制。用利尿药降压者要注意血容量减少，术中可能要补足血容量。利血平在麻醉时可能引起心动过缓及高血压，宜在术前二周左右停用或改用其他降压药。甲基多巴抑制去甲肾上腺素的合成，胍乙啶减少去甲肾上腺素的储量，但两者又强化升压药的作用，应给药到手术时。用 β 阻滞药、钙拮抗剂或转换酶抑制剂降压治疗者一般不必在术前停用。多数抗心律失常药对心肌收缩力有抑制，最好在术前停用。术前原用洋地黄类者则可继续用，除非有洋地黄中毒征象。

（三）麻醉

麻醉对心血管功能的影响来自麻醉药的药理毒理作用及麻醉操作中出现的问题。

局部麻醉用于局部小手术。普鲁卡因与利多卡因最常用，其一般剂量对心血管功能影响不大，但在高血压、冠心病或心律失常时，局部麻醉剂中不宜加入肾上腺素，以免引起心动过速或血压过高。

椎管内麻醉或硬膜外麻醉时，由于交感神经阻滞，血管扩张而血压下降，此在原有高血压者，或有低血容量者容易出现。麻醉中麻醉药用量过多或吸收入血过多可以抑制心肌，降低血压，故此种麻醉适用于心功能较好者。有心力衰竭或心肌缺血而必须应用时，考虑适当加用血管收缩药如麻黄素等以防血压下降。低位椎管内麻醉时，麻醉区以下血管扩张，血液积滞于下半身，可以减轻对心脏的负担，故可用于腹部或盆腔手术。

静脉麻醉适用于时间不长的手术或用作全身麻

醉的基础镇痛。硫喷妥钠常用，对心肌有抑制并有扩血管作用，用量不宜大，应用时须充分供氧，必要时给予辅助呼吸以防呼吸抑制。地西泮也常用，偶使血压和心率轻度降低。芬太尼镇痛作用强，抑制心肌轻，不象吗啡可能扩血管而降低血压，但作用时间较短。吗啡抑制心肌轻，使心肌不对儿茶酚胺敏感，麻醉时心血管功能较稳定，但扩张血管，可降低血压。吗啡抑制呼吸，可用人工呼吸相助。氯胺酮因不抑制心肌而常用，但刺激交感神经，可增加心率、血压及血管阻力。

时间长、范围大的手术常用吸入麻醉。当前常用氧化亚氮、氟烷与恩氟烷。氧化亚氮对心血管抑制轻，应用广泛，使心排血量略减低而周围血管阻力略增，故血压保持稳定。氟烷与恩氟烷抑制心肌收缩，但无血管收缩作用，氟烷还使心肌对儿茶酚胺敏感而易致心律失常。麻醉不宜过深，并应充分供氧，避免二氧化碳积滞。呼吸道管理极为重要。气管插管时易引起迷走反射增强，出现窦性心动过缓或房室交界区心律，也可能出现心脏骤停，早期用阿托品可以减少上述反应。

肌肉松弛剂在全身麻醉时常用。琥珀酰胆碱有神经节阻滞作用，使血钾增高，引起心跳减慢或暂停。筒箭毒碱使血压下降。

大手术麻醉过程中对心血管功能监测十分重要。

（四）术中与术后处理

在较大的手术，术中内科医师常与麻醉科医师一起进行病人的监护和处理，除心率、血压、呼吸与心电监测外，有时还作动脉与中心静脉压的插管压力监测。

为减少心脏负担，应尽量缩短手术时间，避免大出血与大输血，有心力衰竭前驱症状时静脉注射西地兰。出现低血压或休克时根据原因分别补充血容量、纠正酸中毒，用血管活性药物或强心药。心脏病人手术时易出现心律失常，可由缺氧、二氧化碳潴留、血压下降、心力衰竭、酸中毒和神经反射等引起，须迅速查明，及时消除原因，并给以抗心律失常的对症治疗。手术时出现的心律失常宜用静脉给药处理以求速效，药物无效者可用电复律或起搏治疗。原用心脏起搏器的患者，为减少电灼器等产生电磁干扰对起搏器的影响，应使电灼器尽量远离起搏器，且不连续使用，每次使用时间不超过1～2秒。术中心跳骤停按复苏抢救。

术后着重防治并发症。对心脏病症状多而手术范围大的患者进行术后监护。冠心病患者术后第3天为发生术后心肌梗死的高峰，故宜在术后监护5天。

术后心律失常颇常见，常由感染、低血压、酸碱或电解质平衡失调等引起，应查明并予处理，心律失常的对症治疗同时进行。

术后心力衰竭常由心肌缺血、心律失常、输液过多等引起，处理也须针对上述因素。强心药静脉给予，必要时加用利尿药静脉给药可以解除急性心力衰竭，疗效不著时可以用硝普钠或硝酸甘油静脉滴注以减轻负荷。

术后预防感染十分重要。呼吸道感染是诱发心力衰竭的重要因素，须用抗生素治疗。

二、心脏病患者作心脏手术

（一）手术的决定

施行手术的目的在于矫治心血管病变或畸形，改变其病理生理状况，减除症状。成功的手术将使心肌血供增加，心功能改善。因此，心功能不全和心律失常等均不应视为妨碍施行手术的因素。手术指征视需要而定，心血管病变，如已影响心脏供血或功能或将来发展后影响加重者，应作为指征，在适当的内科治疗准备之后施行手术，不宜久等。另一方面，能否耐受麻醉与手术操作的负荷是必需的安全考虑。随心血管外科与麻醉学的进展，指征相应在扩大中。

（二）手术前准备

1．减轻心肌缺血　对冠心病心肌缺血者术前尽量应用硝酸盐类、钙拮抗剂及β阻滞剂以减少心绞痛发作，减轻心肌缺血。

2．改善心功能　有心功能不全者用洋地黄类、利尿药与扩血管药以改善心功能。

3．控制心律失常　对心室率快的室上性心律用洋地黄类控制心室率，对快速室性心律则用抗心律失常药，对缓慢心律失常心室率过于低者做好安装起搏器的准备。

4．心瓣膜病或先天性心血管畸形手术前用抗生素预防感染性心内膜炎。

（三）低温麻醉与体外循环

进行心脏大血管直视手术需用低温麻醉与体外循环。人体在低温条件下器官和组织的代谢率和耗氧均减低，可以比常温时耐受更长时间的缺氧或供血暂停，为阻断循环施行心内手术创造条件。降温到28°～30℃，可以阻断循环8分钟，适用于简短的心内手术。在降温过程中，心电图上可有PR、QRS、QT时间延长，ST段压低，T波平坦或倒

置。体温达 28℃ 左右可出现心室或心房颤动。低温时各处心肌温度差引起的传导与不应期差别，以及酸中毒为造成颤动的可能原因，故应力求保持酸碱平衡，做好除颤复苏的准备。手术时间较长时，须用体外循环，或与低温麻醉并用。体外循环进行时，心肌受低血压、低温及血液稀释的影响而有缺血，故常采用心肌保护措施，包括维持动脉灌注压于 9.33～10.7kPa（70～80mmHg），预先用普萘洛尔、钙拮抗剂、葡萄糖、胰岛素、钾等。

（四）术中与术后处理

心脏大血管手术，尤其是用体外循环及低温麻醉时，须随时纠正低血压及酸中毒。手术中操作及器械刺激心脏可引起心律失常，但多数短暂，不需处理而自行消失，若因组织损伤而致，则持久存在而需针对处理。手术结束后心脏复跳，若心脏不能复跳而心室颤动仍存在，则须用电击除颤。

术后对心血管大手术患者应进行监护。

心脏手术后易发生肺实质并发症，体外循环后可发生肺水肿、肺充血和出血、肺泡萎陷，此种情况在有发绀或肺动脉高压者多见，须查明原因加以处理，对通气和换气障碍严重者，考虑作气管切开和辅助呼吸。

术后心律失常颇常见。二尖瓣病手术后心房颤动多见，多数在 2～4 周内自行消失，如不消失则可进行复律。因感染、低血压、酸碱或电解质平衡失调引起的心律失常应查明原因加以处理。

术后可能出现低血压及少尿，严重者发生低排血量综合征，常见于体外循环时间长、肺动脉高压、法乐氏四联征矫治不彻底等情况下，心功能低下与血容量不足为主要原因。治疗用补足血容量、给正性肌力药及扩血管药。必要时可用主动脉内球囊泵辅助循环。

术后用抗生素防止呼吸道感染、感染性心内膜也很重要。

人工瓣膜替换术患者术后需长期用抗凝治疗；冠状动脉旁路手术后亦宜用一段时间抗凝治疗。

少数患者可在术后发生“心包切开综合征”，有发热、胸痛、胸膜或心包摩擦音、心包积液，心电图上 ST-T 改变，血沉加速、白细胞计数增高，历 10～20 日自消，治疗可用肾上腺皮质激素。

（诸骏仁）

参考文献

1. 诸骏仁，戎卫海，周也卿，等．老年心血管病患者161例非心脏手术的估价与处理．中华内科杂志，1982，21:15
2. Abraham SA, Colen NA, Coley CM, et al. Coronary risk of noncardiac surgery. Prog Cardiovasc Dis, 1991, 34:205
3. Connolly MW, Guyton RA. Cardiopulmonary bypass and intraoperative protection. In: Schlant RC, Alexander RW. The Heart. New York: McGraw Hill, 1994.2443
4. Goldman L, Braunwald E. General anesthesia and noncardiac surgery in patients with heart diseases. In: Braunwald E. Heart Disease. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1992
5. Hollenberg M, Mangano DT, Brunner WS, et al. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. New Eng J Med, 1990, 323:1781
6. Massie BM, Mangano DT. Assessment of preoperative risk. Have we put the cart before the horse? J Am Coll Cardiol, 1993, 21:1353
7. Reich DL, Kaplan JA. Anesthesia and the patient with cardiovascular diseases. In: Schlant RC, Alexander RW. The Heart. New York: McGraw Hill, 1994.2433
8. Wong T, Detsky AS. Preoperatice cardiac risk assessment for patients having peripheral vascular surgery. Ann Int Med, 1992, 116:743

第十七章　妊娠与心脏

【妊娠期与围产期心血管生理】

妊娠期与分娩前后孕妇体内心血管系统有许多变化，心血管系统的负担有所加重，在正常妇女，此种负担完全可以胜任，但在原有心脏病的患者，则可以引起心功能的减退，甚至危及生命。了解妊娠期与围产期心血管系统生理变化，对处理心脏病妇女的妊娠、分娩极为重要。

（一）妊娠期

1. 血容量　孕妇的总循环血量比孕前多，一般于妊娠6周起血容量逐渐增加，妊娠33周左右达高峰，平均增加50%左右，此后不再增加或仅略增加，产后2～6周恢复正常。增加的血容量中以血浆为主，可达50%～60%，血细胞增加约10%～20%，故血液稀释，血细胞比容降低，呈妊娠期生理性贫血。妊娠时母体与胎儿肾上腺生成的雌激素促进肝内肾素生成，子宫也是肾素来源之一。肾素-血管紧张素系统激活使醛固酮增多，引起水钠潴留。水钠潴留可能增加心血管负担，但由此引起的周围性水肿并非心功能不全的结果。妊娠期催乳激素、黄体酮则刺激红细胞生成，增加红细胞量。

2. 血流动力学　妊娠期内心排血量比孕前增加30%～50%，增加起始于妊娠第5周，于妊娠20周达高峰。妊娠早期心排血量的增加是由于每搏量增大，而后期则是由于心率加速。妊娠期心率逐渐加快，从8～10周开始，到34～36周达高峰。单胎妊娠最多可增加21%，双胎妊娠可增加40%。心率加快可能由于窦房结自身节律加速、迷走张力减弱，或肾上腺素能兴奋所致。妊娠期血压也有变化，早期动脉压有所降低，妊娠中期达最低，分娩前又近乎孕前水平。由于舒张压降低大于收缩压降低，故脉压增宽。血压下降可能由于妊娠期内分泌素变化、血循环中前列腺素水平增高、发育中胎儿产热、子宫和胎盘区域动脉和静脉间短路等使周围血管阻力降低所致。妊娠后期，当骤然仰卧时孕妇可能发生低血压及昏厥，发作时有乏力、头昏、恶心、眩晕，即“妊娠期卧位低血压综合征”或“子宫腔静脉综合征”，其原因为下腔静脉被增大的子宫压迫于脊柱上，使下腔静脉回心血量减少，发作时改为侧卧位症状即解除。

3. 心脏　妊娠时心搏量加大，心脏工作量大，心肌轻度肥厚。妊娠后期横膈抬高，心脏呈横位，心浊音界的左缘比正常孕前向左移。第一心音增强，可有分裂，肺动脉瓣区第二音增强。妊娠后期90%孕妇在心尖区可听到第三音，10%～15%可听到第四音。由于心搏加强，血流加速，肺动脉瓣区和胸骨左下缘常可闻及收缩期吹风样杂音，多数为收缩早中期，1～3级。有时在肺动脉瓣区可听到舒张期吹风样杂音，是由妊娠期肺动脉的生理性扩张所引起。以上杂音在产后消失。妊娠后期在胸壁可听到乳房杂音，此种杂音位于胸骨旁，常为连续性，收缩期较响，呈高调，仰卧位较明显，杂音起源于肋间动脉与乳内动脉的吻合枝，由乳房血流加多所引起，在杂音附近肋间加压，杂音可以消失。X线检查见心脏呈横位，心影可能轻度扩大，肺血管影也增多。心电图检查在妊娠后期可有QRS电轴左偏或右偏，有些孕妇在第三导联上可有小Q波，T波倒置，Q波在深吸气时可以减小，T波在深吸气时倒置减轻或转为直立。以上心电图变化反映妊娠时心脏位置改变的影响，并非心肌的病变，产后均消失。正常妊娠时心电图无心室肥大表现。妊娠时也可出现心律失常，以早搏较多见。超声心动图检查可见左心室或右心室舒张末期内径增大，反映血容量增多，但收缩期内径及功能无变化。

（二）分娩期

产程中子宫收缩，每次收缩从子宫挤出血液进入循环，回心血量增加，因而使心排血量也增加。每次宫缩还使右心房压力增高，并使平均动脉压增高约10%。心排血量与平均动脉压增加使左心室工作量增大。临产时的疼痛与紧张进一步使心排血量增加。第二产程中腹壁肌与骨骼肌收缩，使周围循环阻力增大。分娩时产妇屏气动作使肺内压力提高，右心室压力增高；腹腔内压力增加使从腹腔回心血流增多，加重心脏负担。胎儿娩出后，腹内压力骤减，内脏血管床容量增大。产后子宫收缩，血液从子宫窦进入血循环中，血容量又增加。临产过程虽短，但循环负荷甚重。

（三）产褥期

产后1～2天内，虽有分娩时失血，但组织内潴留的水分进入血循环，加以从子宫收缩而挤入循

环中的血液，全身血循环量仍增多。心脏的负担须待多余的水分经肾排出后方可减轻，此过程约需4～6周。

【妊娠合并心脏病的发生率】

目前还缺乏全国性的系统统计资料。据上海市10所医院1975～1984年间的资料，333319次分娩中有2675次合并心脏病，占0.8%，其中以风湿性心脏病和先天性心脏病为最多，但从70年代至80年代，风湿性心脏病逐渐减少，相对先天性心脏病、心肌炎、心肌病则有所增加。

【妊娠期心脏病的诊断】

妊娠期引起的心功能改变可以导致心悸、气急；妊娠期回流入下腔静脉的血液增多，加以子宫对下腔静脉的压迫，下肢静脉压增高，引起踝部水肿；心脏检查又可以有轻度扩大，心脏杂音，以及X线和心电图改变，可能被误认为器质性心脏病或心力衰竭。下列数点有助于在妊娠期诊断有器质性心脏病：

1. 未孕前有心悸、气急或心力衰竭史，或体检、X线、心电图、超声心动图检查发现异常而被诊断有器质性心脏病。

2. 心脏有舒张期杂音2级以上，或粗糙而占时较长的收缩期杂音3级以上。

3. X线检查见心脏显著扩大，尤其个别心腔扩大者。

4. 超声检查示心腔扩大、心肌肥厚、瓣膜运动异常、心内结构畸形。

5. 持续或反复出现严重心律失常如心房颤动或扑动、高度房室传导阻滞、室性快速心律失常等。

6. 心包摩擦音、舒张期奔马律、交替脉等。

【心脏病患者妊娠耐受能力的估计】

心脏病病变较重，心功能在Ⅲ～Ⅳ级，或有心力衰竭史者不宜妊娠，有心力衰竭史者妊娠后有70%左右可再发生心力衰竭。年龄在36岁以上，心脏病病程长者发生心力衰竭的机会多。风湿性心脏病有肺动脉高压、慢性心房颤动、高度房室传导阻滞、活动性风湿热或感染性心内膜炎者，先天性心脏病有明显发绀或肺动脉高压者，急性心肌炎患者，心肌病心脏显著扩大及心功能不全者，均不宜妊娠。心脏病病变较轻，心功能在Ⅱ级以下，无心力衰竭史或其他并发症者可以在适当的医疗照顾下经历妊娠和分娩。

【心脏病患者妊娠后的可能并发症】

（一）心力衰竭

心功能良好的患者常可安然度过妊娠与分娩，但心功能原来较差或勉强代偿者可因妊娠而致心力衰竭。风湿性心脏病可能发生以下表现：①肺充血，多见于二尖瓣病变，患者气急，劳累后加重，肺底有湿啰音，X线示间质性水肿。②急性肺水肿。多见于重度二尖瓣狭窄，一般年龄不太大，以往症状可以不多，由于妊娠期高血容量使肺静脉压增高而致肺水肿。③右心衰竭。常见于年龄大、心脏大、有心房颤动的患者，以往有心力衰竭史。先天性心脏病中，动脉导管未闭、房间隔缺损、室间隔缺损等伴有肺动脉高压，肺动脉口狭窄如肺动脉瓣重度狭窄、法乐氏四联症等均可在妊娠时发生右心衰竭。主动脉瓣狭窄则可能发生左心衰竭。

（二）感染性心内膜炎

妊娠和分娩时易有菌血症，在有缺损或病变的心脏可引起心内膜炎，采用抗生素预防是重要的。

（三）紫绀与缺氧

紫绀型先天性心脏病在妊娠时因周围血管阻力减低而紫绀加重；非紫绀型的左至右分流的先天性心脏病孕妇，在分娩时因失血等原因而血压下降，可以发生右至左分流，引起发绀及缺氧，此时升高血压可以解除发绀。

（四）栓塞

心脏病时静脉压升高，妊娠时身体下部静脉血液瘀滞，易引起栓塞性并发症。血栓常来自盆腔，可引起肺栓塞，在有左右心腔间交通的先天性心脏病，血栓可以通过缺损而造成周围动脉栓塞。

【心脏病妊娠的处理】

（一）妊娠期

1. 加强产前检查　指心脏及其功能的检查，目的为早期发现和及时处理心力衰竭。心功能1～2级者妊娠早期至少每二周检查一次，妊娠5个月后每周检查一次。如发现有心力衰竭的先兆征象，即应住院治疗。要注意到心功能分级不一定可靠，如前所述，较重的二尖瓣狭窄平时可以症状不多，但在妊娠或分娩时突然发生肺水肿，要更多地依靠体征、X线、心电图和超声心动图等检查的结果。

2. 防治心力衰竭　心脏病孕妇应有充分的休息时间，避免较重的体力劳动，防止过度情绪激动。整个妊娠期内体重增加不宜超过10kg。妊娠4月起要限制钠盐摄入，每天不超过5g。纠正妨碍心功能的因素如贫血、感染、维生素缺乏等。心功能Ⅲ级以上者均应住院治疗并待产。心力衰竭的治疗与未孕者相同，但孕妇对洋地黄类的耐受较差，须注意毒性反应。为防止产后组织内水分与强心药同时回入血循环而引起毒性反应，宜用排泄较快的

制剂如地高辛。

3．治疗心律失常　孕妇中心律失常的发生率较高，其中以早搏最常见。对数量少的良性早搏，本身危害不大者，可以不必用药物治疗。对发生频繁的高级别的室性早搏或快速室性心律，则须用药物治疗，但选用药物时要注意其对母体和胎儿的安全性。

4．中止妊娠　心功能Ⅰ～Ⅱ级的孕妇原则上可以继续妊娠，但心功能Ⅲ～Ⅳ级者如已怀孕，可在妊娠3个月内控制心力衰竭后作人工流产以中止妊娠；若妊娠已超过3个月，中止妊娠必须用较复杂的手术，其危险性不亚于妊娠及分娩，故以积极防治心力衰竭，使之度过妊娠与分娩为宜。妊娠3个月内出现心力衰竭者应中止妊娠。

（二）分娩期

心脏病孕妇应在临产前二周入院待产。产程开始，给镇静药使之安静，减少紧张。如无其他原因而心率超过120次/min，呼吸超过24次/min，要考虑心力衰竭的可能，可静脉给西地兰，给氧吸入。第二产程中应避免产妇用力。先天性心脏病有左至右分流者更应减少屏气动作。在宫口开全，胎儿与骨盆比例正常时，可考虑产钳助产。在硬膜外麻醉下施行剖宫产术时，血流动力学改变较阴道分娩为少，有其优点，但手术可能增加出血和感染的机会。故心功能Ⅱ级以上，或心功能Ⅰ～Ⅱ级而合并产科情况者，为剖宫产术的指征。第三产程中应用子宫收缩剂宜选用催产素；避免用垂体后叶素，后者使血管阻力加大而增加心脏负担。

（三）产褥期

为预防产后感染引起细菌性心内膜炎，对心脏病产妇应在产前1天到产后3天每天肌注青霉素80万～120万单位和链霉素1g。近年来也有主张给氨苄青霉素2g与庆大霉素1.5mg/kg肌注或静脉注射，于术前1小时与术后8小时使用。对青霉素过敏者，可在术前1小时内静脉内给万古霉素1g，与肌注或静脉给庆大霉素1.5mg/kg，8～12小时后再给药一次。有心力衰竭者产后仍应给强心药。对不适宜妊娠的心脏病患者于产后1周作输卵管结扎术，但有心力衰竭者则应在控制心力衰竭后择期扎管。

【妊娠心脏病患者应用心血管药注意事项】

妊娠时除非必需，尽可能少用药物，若须用药，要权衡利弊。兹将常用心血管药讨论如下：①强心苷类：地高辛应用相对安全，迄今无致畸报告，此药可通过胎盘，胎儿血浓度与母体血浓度相近，亦可排入乳汁，为血浆的0.59～0.9，注意应用不过量。②其他正性肌力药如多巴胺、多巴酚丁胺、去甲肾上腺素静脉给药均可减少子宫血流，刺激子宫收缩而不利胎儿。③利尿药：噻嗪类药有报告可能影响子宫血流、引起胎儿血小板减少、黄疸、低钠血症、心动过缓，虽较少见，其应用仅限于心力衰竭及非用不可的高血压。④抗心律失常药：奎尼丁在过量时可致早产和损伤胎儿第八对脑神经，但一般剂量下尚称安全，此药通过胎盘，胎儿血浓度为母体的0.25～0.8。普鲁卡因胺的资料较少，但无不利报告。丙吡胺容易通过胎盘，也可排入乳汁，可能引起子宫收缩。利多卡因可以通过胎盘，胎儿肝脏对其有代谢能力，无致畸作用，应用相对较安全，但大剂量可致胎儿酸中毒与中枢神经系统抑制。美西律可通过胎盘，排入乳汁，虽无致畸报道，由于研究资料不多，安全性未确立。胺碘酮可以引起胎儿甲状腺机能减退，故仅用于顽固难治的心律失常。⑤钙拮抗剂：维拉帕米可以通过胎盘并可以从乳汁排出，但不致畸，也不影响胎儿，其抑制子宫收缩的作用可以防止早产。⑥β阻滞剂：普萘洛尔、美托洛尔、阿替洛尔应用均相对较安全，偶有报告胎儿宫内发育迟缓、心动过缓、低血糖、高血胆红素。β_2受体阻滞可能引起子宫收缩，故β_1受体选择性β阻滞应被选用。β阻滞剂均可通过胎盘，排入乳汁。⑦硝酸盐类：硝酸甘油偶可引起胎心减慢、孕妇心动过缓；硝普钠则可能因氰化物毒性而损及胎儿。⑧转换酶抑制剂：由于有报道可以引起早产、胎儿颅骨缺损、体重低、新生儿无尿或肾功能衰竭，一般不宜在妊娠期应用。⑨抗凝药：双香豆素类药有可能致畸，流产与死胎，故最好在妊娠期不用；相对而言，肝素分子量大，不通过胎盘而较安全。

【心脏病孕妇的心脏手术问题】

原则上手术应在未孕时施行。若孕妇的心功能在Ⅰ～Ⅱ级，估计可以度过妊娠与分娩者，不必在妊娠期作手术。若心功能为Ⅲ～Ⅳ级，而手术不复杂，麻醉要求不高者，可以在妊娠期进行。单纯二尖瓣狭窄患者孕期有肺郁血，内科治疗不满意或心功能继续减退时，要考虑手术治疗，若发生肺水肿，最好在一次发作过后作手术，但若肺水肿不易控制，则应作紧急手术，此种状况过去有不少成功的经验。至于直视心内手术，由于对胎儿的损害大，一般应在未孕或产后进行。作过人工瓣膜置换术的孕妇，须长期用抗凝药，抗凝治疗有增加流产的危险。用口服抗凝药者，在临产时要改用肝素。

动脉导管未闭孕妇发生心力衰竭或导管有感染时，可考虑作手术。

（诸骏仁）

参 考 文 献

1. 诸骏仁，庄依亮，董金瀚，等．妊娠合并内科疾病专题座谈会纪要．中华医学杂志，1986，66:258～261
2. 陶稔，沈榆．30年来纺织女工妊娠合并心脏病发生率与处理变化．中华妇产科杂志，1988，23:24
3. Easterling TR, Beneditti TJ, Schmucker BC, et al. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies. Obstet Gynecol, 1990, 76:1061
4. Elkayam U. Pregnancy in cardiovascular diseases. In: Braunwald E. Heart Diseases. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1992. 1790
5. McAnulty JH, Metcalfe J, Ueland K. Heart disease and pregnancy. In: Schlant RC, Alexander RW. The Heart. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 1994. 2041
6. Metcalfe J, McAnulty JH, Ueland K. Pregnancy and heart disease. Boston: Little Brown, 1986
7. Oakley CM. Cardiovascular diseases in pregnancy. Can J Cardiol, 1990, 6 (suppl B):33B
8. Patton DE, Lee W, Cotton DB, et al. Cyanotic maternal heart disease in pregnancy. Obstet Gynecol Surg, 1990, 45:594
9. Pitkin RM, Perloff KJ, Koos BJ, et al. Pregnancy and congenital heart disease. Ann Int Med, 1990, 112:445

第十八章 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis)是动脉硬化病变中的一种类型。它侵犯人体较大的动脉血管如主动脉、冠状动脉、髂动脉、脑动脉及肾动脉等,病程进展缓慢但后果严重,特别是冠状动脉粥样硬化所致的缺血性心脏病是威胁人类生命健康的最主要的疾病之一。有关动脉粥样硬化的研究已经历了百余年,但尚有许多问题未能阐明,迄今未能提出一个完整的有关其发病机制的理论。为此,在相关疾病的临床诊断、治疗及预防上仍处于探索前进的阶段。

第一节 病理解剖

动脉粥样硬化是指在大型或中型弹力性动脉以及肌肉性动脉的内膜有脂质、复合碳水化合物、血液成分的沉积,平滑肌细胞及胶元纤维增生形成结节样隆起,并可伴有坏死及钙化等不同程度的病变。

一、病理类型

(一)脂肪纹

这可能是动脉粥样硬化的最早期的病变,其特征是血管局部的内膜有充满脂质的巨噬细胞或平滑肌细胞(泡沫细胞)以及纤维组织。沉积的脂质主要为胆固醇。脂肪纹肉眼可见呈黄色或白色斑片。可被脂溶性染色剂清晰地染色,通常固着于内膜不会引起血管腔狭窄。

人体尸检资料表明,在儿童时期即可在主动脉及冠状动脉内见到脂肪纹。这种病变是否在特定的部位继续发展为典型的粥样硬化斑块,很大程度上取决于血流动力学因素及血浆内血脂及血液流变学状态。

(二)纤维性斑块

纤维性斑块是进行性动脉粥样硬化的最具有特征性的病变,呈斑块状隆起于动脉内膜之上,呈穹隆状向管腔内突出,表面光滑。斑块由细胞外脂质和坏死细胞残渣(粥糊)为核心,由纤维肌肉层覆盖,含有大量的平滑肌细胞、巨噬细胞和胶原纤维,大大超过正常内膜的厚度。斑块内胆固醇脂质主要分布于细胞外,其成分与脂肪纹中者有所不同,更接近血浆脂蛋白成分。

这种病变在成人 20～30 岁时即可见于腹主动脉、冠状动脉和颈动脉,并随年龄而进行性加重和扩展,男性早于女性。椎动脉和颅内动脉较晚受侵犯。不同的动脉段对这种病变的易感性的差异和分布非一致性的原因尚不清楚。

(三)复合损害

复合损害是指钙化的纤维性斑块伴有不同程度的坏死、血栓形成和溃破病变。由于斑块进行性坏死和“粥糊”不断增多,动脉壁弹性下降,内膜破裂而导致局部出血和(或)动脉瘤形成。斑块碎片脱落可导致动脉栓塞。更常见者为斑块增大使血管腔狭窄甚至闭塞导致器官供血障碍及功能失调。

二、病变部位

动脉粥样硬化的病变分布常不规则,腹主动脉受累最早且最严重。除非影响肾动脉或肠系膜动脉,一般并无严重的临床症状;胸主动脉中病变倾向于发生在分叉口及其附近,特别是冠状动脉及肋间动脉开口处。累及下肢动脉的病变远比上肢为多。

冠状动脉病变以侵犯主干为主,在距其开口不远处,是病变最好发的部位,而且几乎只有心外膜下血管段受累,心肌壁内血管极少波及。动脉粥样硬化病变选择性侵犯冠状动脉与冠脉的独特的血流动力学有关。与其他大血管不一样,冠脉内舒张期血流量明显多于收缩期,但是血流动力学的类型与发生病变之间的进一步联系尚不清楚。冠心病行冠脉搭桥(bypass)手术者,其被移植的静脉血管日后也可发生粥样硬化,出现典型的纤维性斑块。

颅脑动脉内粥样硬化病变呈斑片状分布,最常侵犯颈内动脉、基底动脉和脊动脉,颈内动脉远端入脑处为特别好发区,病变多集中在血管分叉处。

肺动脉较少发生粥样硬化病变,与主动脉系统的病变无平行关系。50 岁以后没有肺动脉高压的成年人,约有 50% 肺动脉有轻度粥样硬化病变;如有肺动脉高压则肺动脉中层肥厚的同时,内膜形成粥样斑块的倾向明显增加。

第二节 发病机制

动脉粥样硬化的发病机制迄今尚未阐明,在不

同的学者提出的各种学说中，目前被广泛接受的是“损伤反应”学说。这一学说由 Virchow 在 1856 年提出，以后 Ross 又重申这一理论，近年来又不断有新的发展，但迄今仍未达到完善的地步。

“损伤反应”学说的核心在于它认为：覆盖血管内膜的上皮细胞层受到反复或持续的损伤，使细胞失去正常功能而丧失其屏障作用是动脉粥样硬化病变的始动机制。造成内膜上皮损伤的原因可能很明显也可能很模糊，除高血压导致的机械性损伤外，还包括代谢性损伤如高胆固醇血症或类胱氨酸血症，及免疫性损伤如心、肾移植后的免疫障碍。在动脉易感部位的内皮受损，细胞功能障碍，使血浆内成分得以积集于内皮下组织内，单核细胞及血小板的粘附机制被启动，同时促使单核细胞进入内膜成为吞噬细胞，血小板集聚而形成微血栓，同时释放相应的活性物质包括血小板原生长因子、白介素、刺激因子等。这些物质与血浆内的脂蛋白成分、胰岛素等共同作用刺激损伤部位内膜平滑肌细胞增生。这些平滑肌细胞沉积于结缔组织间质中，与此同时脂质也逐渐集聚。当有高脂血症时，上述的病理过程可明显加速。单核细胞原的巨噬细胞也能积聚脂质，包括脂蛋白复合物。这些细胞还能就地对脂蛋白进行修饰使之更易于被清道夫受体（scavenger receptors）所摄取，内皮细胞和巨噬细胞又能合成一种趋化蛋白使单核细胞原的巨噬细胞不断集聚。如此使粥样硬化病理过程不断延续。

单核细胞粘附于受损的内皮下，移行并留存于动脉壁内成为巨噬细胞是动脉粥样硬化的最早期的细胞变异。重复或持续的损伤可导致损害进一步发展，包括内膜的平滑肌细胞增生、巨噬细胞、结缔组织和脂质的逐步增多。在血管内皮承受切变应力的节段如血管分支、分叉处最容易发生病变。当损害发展至内膜变厚，流经局部的血流发生变化，使该处的内皮细胞受到进一步损伤，形成不可逆转的循环，终至产生复合病变。

如果是单次轻度的损伤所造成的增生反应有可能逆转。此外，在正常老年人中所观察到的动脉内膜增厚也属于“损伤反应”的范畴。从这一事实可以说明除损伤之外尚有很多影响因素综合作用形成动脉粥样硬化的病变，并可以解释血小板凝聚抑制剂为什么可以阻止病损的形成或发展。“损伤反应”学说的全面系统的发展，也为某些针对危险因子的治疗措施可以防止病程进展，甚至使粥样硬化斑块逆转提供了理论依据。

有关动脉粥样硬化的其他学说有单克隆学说及溶酶体学说。这些学说与“损伤反应”学说之间并不相互排斥，而是各自强调了整个病变过程中的某一个环节。

第三节 危险因素

通过大量的流行病学调查发现在动脉粥样硬化患者中，有一些“情况”，如某些疾病或习惯明显多于在一般人群中者。换句话说，有这些“情况”的人更容易发生动脉粥样硬化。一般将这些“情况”称之为危险因素。具有一个危险因素者比不具有危险因素者更容易或更常发生动脉粥样硬化，如具有多个危险因素则发病的倾向更大。65 岁以下的有动脉粥样硬化者，大多数除年龄因素以外，尚有下列一个或数个危险因素，见表 12-18-1。

表 12-18-1 动脉粥样硬化的危险因素

男性
早发冠心病的家族史（父母或同胞手足中有 55 岁以前患冠心病者）
高脂血症
吸烟（目前吸烟大于 10 支/日）
高血压
HDL 胆固醇降低（小于 0.9mmol/L，35mg/dl）
糖尿病
高胰岛素血症
腹型肥胖
高脂蛋白（a）
脑血管或闭塞性周围血管病史

上列危险因素中，高脂血症特别是高胆固醇血症，高血压及吸烟的致病危险性最大。此外，性别、年龄及遗传因子是不可选择或逆转的，而吸烟、高血压、高血脂等因素是可以控制或改变的。已有观察结果表明戒烟和治疗高血压可以大大降低致动脉粥样硬化的危险性。多项大的多中心研究业已证实降低高胆固醇血症可以减少冠心病的发病。其他可改变的危险因素的研究目前尚未得出明确的结论。

多种危险因素多是相互影响的，例如，腹型肥胖者常伴有高血压和高血糖或高胆固醇血症，遗传因子可能是通过直接影响动脉壁结构性能和代谢而发挥作用，也可能间接通过高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖等起作用。老龄在动脉粥样硬化中的作用最为复杂，因为有很多危险因素如高血压、高血糖和高脂血症均与年龄相关。老龄本身则可通过对动脉壁组织代谢的影响构成发病的危险因素。

有关重要的危险因素具体讨论如下。

一、高脂血症

(一) 对血脂水平的评价

高胆固醇和高甘油三脂血症均为动脉粥样硬化的重要的危险因子。对高脂血症没有绝对的定量标准。一般以超过所在人群总体平均值5%～10%为异常增高。采用这一标准有利于检测出家族性高脂血症及其他疾病伴发高脂血症者，也有助于预测早发动脉粥样硬化的危险，并指导预防措施的实施。但这一指标的“正常”上限对总体人群来说显得太高，也就是说普查发现胆固醇和（或）甘油三脂达到上述“正常”水平的人群，其中，冠心病的发病率已明显增高。例如，在北美进行了一次青年男性胆固醇水平与早发冠心病危险性的相关性研究，其结果表明，血胆固醇大于5.2mmol/L已属危险性因素应列为异常增高，而这一水平仅接近北美人群中40～49岁男性血脂胆固醇的中间值。换句话说，还远未达到超过人群总体平均值的5%～10%。

实际上在评价血脂水平时还应注意年龄的因素，大样本调查资料表明，婴儿出生时胆固醇平均水平为1.5mmol/L；一个月之内升高至3.0mmol/L；1岁时为4.5mmol/L；到30岁左右出现第二次上升持续至50岁左右趋于稳定（女性晚于男性）。甘油三脂水平也与年龄呈正相关。

(二) 与血脂水平有关的因素

肥胖在血脂随年龄而增高的过程中可能起了关键性的作用。年龄增长、体重增加、血脂增高常常是相伴而行的。一贯保持偏低体重的人群，其血脂水平并不随年龄而增高。研究表明，腹型肥胖者常伴有周围组织对胰岛素有抵抗性因而出现代偿性高胰岛素血症，促进肝脏产生甘油三脂和富含胆固醇的脂蛋白，由此继发高脂血症、高血压和高血糖（胰岛素抵抗综合征）。有关血浆脂蛋白的转运的新的概念认为，循环血流中胆固醇积聚的部分原因是由于富含甘油三脂和脂蛋白产生过多。低密脂蛋白（LDL）的粒子大小也与其致病的危险性相关，小分子LDL，按表型亚群分类为B型LDL，是致动脉粥样硬化的危险因子。B型LDL增高可能与遗传有关，常同时伴有高甘油三脂和低高密脂蛋白（HDL）血症，以及中心性肥胖及胰岛素抵抗的其他特征。B型LDL增高虽然与动脉粥样硬化及冠心病的发病密切相关，但并不是一个独立的危险因子，可能是通过同时存在的其他异常而导致发病。

在美国西雅图进行了一项设计严密的研究，旨在探讨高脂血症的遗传性在临床动脉粥样硬化发病中的地位。该研究对连续500例心肌梗死存活的病例进行了检测，这组病人中约有1/3有高脂血症，年龄在50岁以下者约1/2男性及2/3女性有高甘油三脂及/或高胆固醇。另一方面年龄在70岁以上者虽为数众多，但其中男性病人均无高脂血症，女性中仅有1/4血脂增高，总体来看，在男女两性中随着年龄的增长，心肌梗死而伴有血脂增高的比例反而下降。而在1/3有高脂血症的病人中有一半以上有常染色体显性遗传的单基因家族性缺陷。（家族性混合高脂血症 familial combined hyperlipidemia 最常见，家族性高胆固醇血症 familial hypercholesterolemia 最少见）这种单基因性遗传性高脂血症在60岁以下者比在60岁以上者更为多见。相反的，非单基因型高脂血症在60岁以上者和在60岁以下者为数相等。由此可以认为单纯遗传性高脂血症的基因可加速动脉粥样硬化的形成。所有的有关研究一致表明，年龄在50岁以下者，高脂血症是一个十分重要的、独立的危险因素，从50岁到65岁以内的男女人群中血脂水平可持续作为缺血性心脏病的预测因子之一。

(三) 高胆固醇血症与冠心病

高胆固醇血症者早发冠心病的发生率增高，这是无可争辩的事实，但是其致病的危险程度与年龄相关。美国Framinghan研究中发现40岁以下的男性胆固醇水平与今后冠心病的发病率密切相关。而40岁以后的人群中这种相关性就不十分密切。

在美国一项多危险因子干预试验（multiple risk factor intervention trial, MRFIT）中，血胆固醇水平大于6mmol/L者，其因冠心病猝死者要比胆固醇小于5mmol/L者高出三倍多，随着胆固醇水平上升致冠心病的危险性也随之增加。以上的研究结果在其他许多人群调查中也得到证实。国内北京和上海较大人群较长时间随访的报告也得到了类似的结论。

(四) 高甘油三酯血症与冠心病

在某些特殊的疾病中，高甘油三酯血症可能伴有早发动脉粥样硬化。而在整体人群调整中，这种关系可能并不明显。曾有学者认为，甘油三酯增高并不是动脉粥样硬化的独立危险因子，这是由于极低密脂蛋白（VLDL），甘油三酯增高时，胆固醇常同时增高。但近期的研究报告，包括国内的实验研究结果倾向于认为甘油三酯是致动脉粥样硬化特别是冠心病心肌梗塞的独立危险因素。复合性高脂血症家族中的成员有VLDL增高者与有LDL增高者一样均具有早发冠心病的危险性。相反地单纯甘

油三酯增高的家族中其成员具有与上述同等程度的VLDL增高却没有早发冠心病的危险性。如果VLDL增高同时伴有其他致冠心病的危险因素如糖尿病或接受血液透析，吸烟或有高血压则早发冠心病的危险性增加较明显。

（五）高密脂蛋白与冠心病

高密脂蛋白（HDL）是一组复杂的生化成分。所携带的胆固醇占血浆总胆固醇的20%。它阻止动脉粥样硬化的形成，因此被视之为阻止动脉粥样硬化损害的保护因素。与LDL相反，HDL升高者发生冠心病的可能性较小。美国Framinghan研究认为低HDL甚至比高LDL或高胆固醇的致冠心病的危险性更大。迄今至少有5个大型的人群调查研究证实了低HDL与冠心病发病率之间密切相关，是一个独立的危险因素。

HDL水平存在性别差异，女性者高出于男性者25%。雌激素趋向于提高HDL，而雄激素的作用相反。女性低HDL特别是合并糖尿病和肥胖则冠心病的发生率明显增高。从预防的角度来看，吸烟有害，它使HDL下降；而坚持有规律的锻炼有利，它使HDL升高，甚至在发生急性心肌梗死以后，有规律地锻炼仍可使HDL升高。有研究认为每日少量饮酒可减少冠心病，同时提高HDL，其机理不明。

单项测定HDL胆固醇水平因受实验室误差的影响，作为评价动脉粥样硬化危险性的指标，可靠性较差，如同时测定LDL胆固醇则有较显著的价值。因为血浆甘油三脂（或VLDL）与HDL之间呈负相关，大多数高甘油三脂血症者无论是否伴有高胆固醇血症，其HDL一般都降低。确有低HDL胆固醇的患者可列入罹患冠心病的高危人群中。

二、高血压

高血压是致动脉粥样硬化的重要危险因素，特别是对冠心病和脑血管疾病。血压增高的幅度越高，危险性也越大。调查研究表明血压大于21.3/12.7kPa（160/95mmHg）者其冠心病发生率比血压大于并等于18.7/12kPa（140/90mmHg）者高出5倍。舒张期血压增高的影响似更为重要。在工业化国家中居民的血压随年龄而增高的趋势是明确的，这种相关性可能与体力活动、饮食因素特别是钠的摄入和总热量等因素有关。在所有的年龄段中，高血压均可导致动脉粥样硬化的发病率增高。

从另一方面看，高血压病人如经合理治疗血压得以降低者，动脉粥样硬化的危险性也随之减低。按血压升高的程度分组对比，则治疗前血压越高者治疗后中风、冠心病、心衰等发生率下降越显著。近年来有些学者作了进一步的观察，发现高血压病人经有效降压治疗后，因中风而致死者明显减少，但这些病人中因冠心病而致死的总死亡率并不见下降。他们认为这可能是长期应用某些降压药物对脂质代谢、胰岛素抵抗或肾功能影响等副作用抵销了血压下降的正作用。

有关单纯收缩压升高而无其他疾病的老年人，经临床研究表明，降低收缩压同样可以明显减少冠心病和中风的发生率。高血压病人在同时有高脂血症、糖尿病等其他危险因素，则更应积极降压治疗。

三、高血糖和糖尿病

众多大样本人群调查表明，高血糖在动脉粥样硬化的发病中占有重要地位。糖尿病人（胰岛素依赖和非依赖型）中，心肌梗死的发生率较非糖尿病人高出两倍。而年轻的胰岛素依赖型糖尿病人中冠心病的发病率更高，这些病人中有1/3在55岁以前死于冠心病。从男、女性别来看，女性更为严重。糖尿病合并脑血管病变引起血栓形成和脑梗塞者比脑出血更多见。糖尿病合并下肢坏死病变者，文献统计结果差异甚大，与非糖尿病人相比高出8～150倍，吸烟可明显增加糖尿病人下肢坏死病变的发生率。尽管全世界范围内，各不同民族尸解结果表明其动脉粥样硬化的发生率差异较大，但在糖尿病人中均明显高于在非糖尿病人中者。即使在亚洲国家缺血性心脏病的发病率甚低，而在糖尿病人中冠心病的死亡率仍甚高。在MRFIT中冠心病死亡率的增加与伴发的危险因子的数目和程度呈正相关，但在同等程度和数目的危险因子条件下，糖尿病人冠心病死亡率比非糖尿病人高出3～5倍。

糖尿病与冠心病发病的关系密切已如上所述，值得指出的是糖尿病人血糖水平的高低与动脉粥样硬化的发生和发展之间并不存在平行关系。美国University group diabetes program study经过5年随访说明应用胰岛素降低血糖并不能使伴发的冠心病的死亡率有所下降，在原有糖尿病的病人，大血管病变的发生率升高；而原有动脉粥样硬化的病人，其高血糖的发生率也增加，这种相互合并的机理尚不清楚。而且无论是前者合并后者，或是后者合并前者，均不再逆转。近年来的实验和临床研究已揭示了胰岛素抵抗综合征和高胰岛素血症在冠心病发病中的作用。已知糖尿病所特有的毛细血管和微血

管病变是导致肾脏和视网膜损害的病理基础，而这种微血管病变与较大的动脉的粥样硬化病变之间是否有关尚不清楚。

四、其他危险因素

除以上所列重要的危险因素外，与动脉粥样硬化发病有关的因素尚有：

1. 吸烟　吸烟与动脉粥样硬化的关系日益受到重视，吸烟作为一个致动脉粥样硬化的危险因素已为大量的大样本长时间的研究结果所证实，与不吸烟者相比男性每日吸烟20支者冠心病发病率高3～5倍；死亡率平均高70%。一般而言，死亡率增加的幅度与吸烟量多少成比例。女性吸烟者其心肌梗死发生率的增加不如男性明显。但是35岁以上吸烟的妇女如同时使用避孕药其冠心病死亡率增加则十分显著。吸烟与其他危险因素如高血压、糖尿病等相加均可使冠心病死亡率明显增加而其中猝死的比例也增大。

前瞻性长时间的观察表明，吸烟者戒烟后其致动脉粥样硬化的危险性和冠心病死亡率均可随即下降，戒烟一年后几乎可降至与非吸烟者相同的水平。有鉴于此，近年来戒烟的宣传活动已受到各国政府和社会的重视。

2. 肥胖　随着体重超标准〔体重指数（体重kg/身高m^2）正常范围为20～25〕的程度增加，冠心病的发生率及死亡率也随之升高，可高出非肥胖者30%以上。年龄在50岁以下，肥胖对加速动脉粥样硬化的影响更为明显。在不同的肥胖类型中，腹型肥胖与动脉粥样硬化的发病关系更为密切。实际上肥胖作为动脉粥样硬化的危险因素很少单独存在。腹型肥胖者多合并有高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高血糖及高血压等其他危险因素，以上这些危险因素的组合又常与胰岛素抵抗综合征相吻合。肥胖与这些因素之间的连系，其间的因果关系十分复杂，尚难作出定论。

3. 体力活动不足　以体力劳动为主的人群中冠心病的发病率明显低于以脑力劳动为主的人群，这是一普遍存在的现象。美国Framingham前瞻的研究资料表明，越是静坐不动的人群，猝死的发生率越高，并认为美国南方黑人与北方白人冠心病发病率的差异主要的因素之一是体力活动的多少。但是有关体力活动与冠心病发病关系的研究十分困难，因为影响因素太多而且又无统一的标准可循。体力劳动者或经常进行体力活动者因劳力负荷增加热量消耗而改善高脂血症，被认为是降低动脉粥样硬化的机制之一。有人认为体力活动尚可增加血中HDL，但尚未得到公认。已有冠心病心绞痛的病人，有指导的长期体能锻炼有助于提高运动耐受能力，是否与促进侧支循环有关也尚无定论。

4. 精神负担和个性　精神负担重，性格内向忧郁的人，易患冠心病和猝死，这也是一个较普遍的临床印象。性格类型与冠心病发病倾向的问题一直还存在着争论，如称A型性格者倾向于早发冠心病；而B型性格者则较少早发冠心病。但也有人认为这只是一个现象，实际上可能是由于性格不同而对减少吸烟，调整饮食、避免过度的精神负担等劝告接受和实施的差异所决定的。虽然各国已做了很多调查研究，但对于职业及其他社会状况等因素与冠心病发病率之间的相关关系迄今未获任何结论。

5. 遗传因素　早发的动脉粥样硬化常有家族性，大多数情况下，是由于危险因子如高血压、高脂血症、糖尿病的遗传，偶尔也有少数早发动脉粥样硬化的家族并不具有上述常见的危险因素。有人认为还应考虑动脉粥样硬化的对抗因素如HDL缺陷的遗传有关，或者与载脂白蛋白或脂蛋白（a）等有关，也或许还有其他尚未发现的有遗传性的危险因素目前尚不得而知。总之，对于动脉粥样硬化的诊断和病情判断，家族史是一个非常重要的不应忽视的因素。

第四节　动脉粥样硬化的诊断

动脉粥样硬化是一个慢性进行性病理过程。它本身并不引起临床症状。只有当病变血管狭窄造成靶器官缺血损伤方表现出相应的临床症状和体征。对于无症状的动脉粥样硬化只有通过血管造影发现血管内腔变形狭窄，方得以作出判断。

目前用以诊断动脉粥样硬化的方法大致如下：

1. 血管造影　以冠状动脉为例，冠状动脉造影可显示直径大于和等于0.5mm的所有血管分支，目前被认为是诊断冠心病的最可靠的方法。其他如下肢动脉及腹主动脉的粥样硬化也均可通过血管造影作出诊断。

2. 超声诊断　利用超声Doppler技术测定血管内的血流量和血流速度以判断血管腔是否有狭窄。随着仪器的不断更新，技术的不断提高，这一诊断方法的发展也较快，主要用于颈动脉、肾动脉、下肢动脉等较为固定和表浅的动脉。冠状动脉由于受

心脏搏动的影响，且有其特殊的血流动力学，所以给超声诊断带来一定的困难。但近年来发展的心外膜冠状动脉多普勒彩色血流标测（Doppler color flow mapping）技术显示冠脉狭窄已有初步报告。

3. 间接诊断法 主要是以反映病理生理或代谢变化的功能性试验来判断动脉管腔是否有狭窄，如标准的心电图运动负荷试验是筛选或诊断冠状动脉狭窄的最为简单，应用最为普遍的非创伤性试验。

核素心肌灌注显象技术也是常用的判断心肌有无局限性缺血的诊断方法。如配合应用运动负荷试验可明显提高其诊断价值。

数字化体积描记法（digital plethysm）结合运动试验，对发现下肢动脉的显著性粥样硬化病变有一定的价值。

CT 和 MRI（磁共振显象）发现脑部非血栓栓塞性脑软化或脑梗塞是目前较常用的判断脑动脉粥样硬化的方法。

临床上诊断动脉粥样硬化有以下几方面的问题值得注意，如 X 线拍片检查出来的局部动脉钙化并不一定是动脉粥样硬化病变，特别是周围动脉的钙化或念珠样改变并不与动脉粥样硬化显著相关，更可能是动脉中层硬化的情况。虽然冠状动脉的钙化常表示有粥样硬化，但钙化与管腔狭窄程度并不成比例，有不少病例冠脉狭窄以至完全闭塞也不出现钙化。此外，眼底镜检查所发现的动脉变化也与动脉粥样硬化无相关性。它所反映的是高血压性的动脉病变。

由于迄今尚无检测动脉粥样硬化的血液试验，对于其流行病学、发生率及有关发病因素的了解，均只能从血管病变，狭窄造成器官损伤的结果经统计分析得出相对的结论。

第五节 动脉粥样硬化的临床转归

动脉粥样硬化为系统性动脉病变，某一节段动脉的病变引起管腔狭窄，其所涉及的供血器官发生缺血损伤甚至组织坏死即可引起相应的临床表现。同时因其产生缺血的进程或急或缓，故临床上的症状、体征可差之甚远。从总体来看与动脉粥样硬化有关的疾病中发病率最高，预后最为严重的是缺血性心脏病、缺血性脑病，其次为肾脏及下肢缺血性疾病。

1. 缺血性心脏病（ischemic heart disease, IHD），同义名为冠心病或动脉粥样硬化性心脏病。诊断这一疾病，是罹患动脉粥样硬化症的最主要的临床标志。临床上经心电图和酶学诊断的心肌梗死病人几乎都是冠状动脉粥样硬化所致，也有极少数是由于冠脉畸形、梗阻或其他类型的动脉病变所致。在非外伤性猝死中，大部分是归咎于冠心病，但对这些猝死者尸检时常常有较明显的冠状动脉粥样硬化，而并没有冠脉内血栓或新鲜的心肌梗死病变。心肌缺血所致的心室颤动往往是猝死的直接原因，由于微小的血栓或栓子甚或因冠脉痉挛造成极小分支的急速闭塞，极小范围的急性心肌缺血不须经过严重心律失常的过程即可突致室颤。这类病人大多已诊断有冠心病，不少同时还有高血压、糖尿病。没有心肌梗死而有心绞痛和心电图或其他检查有心肌缺血证据者被视之为动脉粥样硬化的“亚级终点”（Softer end points）应给以相应的治疗，防止病情恶化。

2. 缺血性脑血管病 临床上的“中风”（Stroke）并不是判断脑动脉硬化的可靠标志。中风包括脑血栓形成（Cerebral thrombosis）和脑出血（Cerebral hemorrhage）。诊断脑血栓形成，如果没有栓塞的证据则往往是脑动脉粥样硬化所致，而脑出血则大多数是由于先天性动脉瘤破裂，或是高血压病、糖尿病所致的动脉病变的后果。自从 CT 检查开展以后，对脑出血与脑缺血病变的鉴别已几乎没有什么困难。

3. 动脉粥样硬化性肾病 主动脉粥样硬化在肾动脉开口处的斑块可造成肾动脉狭窄，肾脏的叶间动脉和弓型动脉也可发生粥样硬化而致狭窄。在临床上均可表现为肾缺血性高血压。持续进行性肾缺血甚至灶性梗塞加上高血压的继发影响，可导致肾功能逐渐减退。因病变常为非对称性，一侧肾脏受损时，对侧肾脏则发生代偿性肥大以维持总体肾功能。但随着病变进展，继发性损害加重终至双侧失代偿而出现不可逆性肾功能衰竭。

由动脉粥样硬化引起肾脏损伤的另一种情况为动脉粥样硬化性栓塞。这是由于大动脉内粥样硬化斑块脱落使含胆固醇的微栓子阻塞肾小血管，常在动脉粥样硬化病人行主动脉手术或冠脉造影、肾血管造影时发生。自发性动脉粥样硬化性肾损害也偶有发生，临床上表现为肾功能恶化，轻度蛋白尿，尿中出现红细胞及白细胞等，尿量正常或减少。这些均属非特异性改变，难以确诊，除尸检诊断外，生前只能依据肾穿刺活检发现较小的肾小动脉内有胆固醇结晶沉积方得以确诊。

4. 下肢动脉粥样硬化 下肢动脉粥样硬化导

致临床上出现缺血症状者，在国内相对少见。其典型的表现为"间歇性跛行"即缺血的下肢发凉、麻木，行走时因耗氧增加，症状加重，腓肠肌麻木、疼痛、痉挛，以致不能继续行走，停步休息后症状可迅即好转。血管如闭塞，缺血严重时可发生坏疽。

第六节　动脉粥样硬化的预防

一、有关动脉粥样硬化的预防的概念

由于尚未找到导致动脉粥样硬化的明确的、单一的病因，因此对动脉粥样硬化的预防只能从除去或处理危险因素入手。临床大量的研究结果已明确证实，除去某一个或某一组危险因素可降低因动脉粥样硬化所致的临床急性并发症，逆转或中止动脉粥样硬化的进程。过去对粥样硬化斑块的逆转与否因缺乏直接证据无法确定。近年来采用超声方法进行系列的动脉图像（sequential arteriograms）检查（多选用颈动脉）对比观察，除去某些危险因子前后的变化，其结果强烈提示动脉粥样硬化病变进程可以被中断或逆转。在动物实验及临床试验中，进行饮食调控及（或）药物降低血脂水平使动脉粥样硬化斑块逆转的效果均已得到证实。

在没有症状的人群中，大范围实施减少危险因子的措施，从总体看也是有效的。在美国通过群众性教育，吸烟人数逐渐减少，饮食结构日趋合理，动物性脂肪摄入减少，高血压得到及时控制，加强体育锻炼，保持合理的体重，已成为群众自觉的要求。与此同时，统计数字表明美国冠心病的死亡率逐年有显著下降。这一事实也证明控制危险因子预防动脉粥样硬化的发生、发展，甚至使病变逆转是有效的。一级预防是指在临床上尚未出现器官缺血症状，特别是没有出现心绞痛、心肌梗死以前，对各种危险因素进行控制，防止动脉粥样硬化病变的形成或发展的预防措施。从尸检的结果来看，一级预防应从青年时代开始早期进行。

二级预防：临床上发生了缺血症状，最多见者为心绞痛、心肌梗死，应视之为已步入了动脉粥样硬化的晚期，但病程的晚期并不意味着病理变化已经静止。这类病人再发心肌梗塞或猝死的发生率甚高，此时仍应继续对致动脉粥样硬化的危险因素进行干预，称之为二级预防。二级预防中还包括对缺血所造成的临床症状如心绞痛、心律失常等的治疗，以达到降低梗死、再梗死及猝死等的发生率。

二、高脂血症病人的筛选及治疗

高脂血症作为动脉粥样硬化的重要危险因素之一，筛选高脂血症病人，进行降脂治疗也成为预防动脉粥样硬化的重要措施。

（一）高脂血症病人的筛选

如果等到发生心肌梗死以后再去检查血脂是否升高，从预防的角度来说已经晚了几十年。而在婴儿出生或儿童时代就普遍进行血脂检查既无必要也不可能。只有在高胆固醇家族中，婴儿的父亲或母亲已确有高胆固醇血症时，婴儿的脐血检查常可发现 LDL 增高，其他类型的遗传性或非遗传性高脂血症，在 30 岁以前往往不显现，所以高脂血症筛选的对象主要是成年人，特别是家族中有早发冠心病患者的成年人应普遍测定空腹血胆固醇水平。

成年人（小于 65 岁）总胆固醇（TC）高于 6mmol/L 或甘油三酯（TG）大于 2.8mmol/L，首先应检查有无甲状腺机能减退、肾病、糖尿病等一些与血脂增高有关的疾病。胆固醇增高的程度越高，动脉粥样硬化的危险性也越高。美国的全国胆固醇教育课程（National Cholesterol Education Programm, NCEP）提出 TC 大于 6.2mmol/L 属于"高危"对象；TC 在5.2～6.1mmol/L 之间但同时存在其他危险因素如高血压、腹型肥胖或已确定有缺血性心脏病者亦应列为"高危"而进一步检查 LDL-C，并采取降胆固醇措施。

胆固醇明显增高而无原发疾病可寻者，应考虑饮食或遗传因素。TC 大于 7.8mmol/L 或 TG 大于 5.6mmol/L 者常提示为遗传性代谢障碍，如患者同时有黄色瘤则更支持这一诊断。对这类患者应同时对其直系亲属进行血脂检查。

（二）高脂血症的治疗

在人类或灵长类动物降低血胆固醇水平，确实可以减慢动脉粥样硬化的进程。在采用不同的饮食配方的对照研究中，某一饮食配方能使血胆固醇水平下降者，其冠心病的总体发病率有明显下降。但如采用降脂药物，某些常用降脂药的终期效果不甚理想，如对氯苯氧异丁酸乙酯（clofibrate，安妥明）用于非冠心病人群，可以降低胆固醇水平和非致死性急性心肌梗死的发生率，但人群的总死亡率并不下降。胆酪胺（cholestyraminc）用于高胆固醇血症而无症状的人群，与血胆固醇水平下降的程度相适应，心肌梗死的发生率和死亡率均见下降，但

总体死亡率也不下降。

基于以上长期随访观察的结果，目前对降脂药物的使用趋向于保守，特别是对无症状的中年病人不轻易采用降脂药物。

饮食治疗：对原发性高脂血症者，第一步的治疗措施是注意饮食的调整。所有轻度或中度胆固醇增高的人，如果体重超过正常标准，首先要节食以便使体重下降至正常。此后，维持这一食量，并注意重点减少饱和脂肪酸和胆固醇的摄入。如果血甘油三脂增高则应减少热量摄入；减少胆固醇摄入（少于300mg/d)；减少饱合脂肪酸（少于摄入总热量的10%)。具体地说就是少进动物脂肪而代之以植物油类和碳水化合物。

增加体力活动常可有效地辅助饮食疗法使之达到预期效果，调整饮食方案达到降血脂的最大效果往往要在体重控制稳定后3个月内。

药物治疗：对于家族性或有冠心病家族史的高脂血症患者在饮食疗法之外常需加用药物治疗。按NCEP所推荐的方案以下病人应给以药物治疗：

1. 凡LDL-C大于4.9mmol/L，或LDL-C大于4.1mmol/L同时有2个或2个以上危险因素。采用单纯饮食疗法后三个月仍不见效者；

2. 病人已确诊有冠心病，同时LDL-C大于并等于3.4mmol/L者。

对于降脂药的选择应十分慎重，因为降脂药往往是需要终生用药的，而且要定期随访复查，可选择的药物如下：

1. 阴离子交换树脂（resins） 树脂的作用是提高脂醇的排泄，同时间接增加LDL受体介导的，对循环血液中LDL的分解代谢。因本药很少被吸收所以无全身性中毒反应，可用于一级预防。对家族性高胆固醇血症者，从儿童期即可开始应用。

2. 烟酸（nicotinic acid） 在二级预防中已证明烟酸可以减少冠心病心肌梗死的再发率，并可降低总死亡率。在用药前后进行血管造影对比的研究中也证明本药可使动脉粥样硬化的病变逆转。它可以降低LDL和VLDL，同时使HDL-C升高，这种药物价格也是最便宜的，如小心应用，逐渐加量可使副作用降至较低水平。

3. 羟甲基戊二酰辅酶A还原酶（HMG-CoA-reductase）抑制剂（Vastatins） 通过阻断胆固醇合成过程中的速率限制步骤，提高LDL受体介导的LDL分解代谢，可十分有效地降低LDL-C水平，副作用很少。业已经血管造影证实本药可使冠心病的病变逆转，长期的疗效和安全性均已通过验证，是目前降胆固醇的最优选择，常用的制剂有洛伐他丁（lovastatin）20mg，2/d；塞伐他丁（simvastatin）5～20mg/d；氟伐他丁（fluvastatin）等。

4. 雌激素（estrogen）替代疗法对绝经期后有高脂血症的妇女是首选药物。

5. 纤维酸衍生物类的药物如前述的clofibrate以及fenofibrate，bezafibrate，gemifibrozil等可降低VLDL的合成，同时增加脂蛋白脂酶介导的VLDL的分解代谢。由此可降低TG，升高HDL-C。这类药物可增加胆道结石的患病率并可产生肌病。

6. 丙丁酚（probucol） 作用机制尚不清楚可降低LDL，但也可使HDL降低，并有腹泻等副作用。用药后最终是否能降低冠心病发生率尚不清楚，目前已很少应用。

选药注意事项：除烟酸外，大多降低LDL的药物均可使VLDL升高，相反某些药物降低VLDL又可使部分病人的LDL升高，因此，对于单纯的高甘油三酯血症者禁忌使用单纯降低LDL的药物。

如果经饮食疗法后，TG仍大于3.4mmol/L时，可试用烟酸或纤维酸衍生物；对VLDL-C，LDL-C均升高HDL-C降低的病人用吉非贝齐(gemifibrozil)作一级预防有一定的效果。如果TC和TG都高，可同时使用两种药物。对家族性高胆固醇血症患者，联合应用树脂和烟酸可达到十分可观的效果，LDL-C水平可降至正常。但对其远期效果及对继发病变的影响尚有待进一步研究。同时这类药物不宜在妊娠期使用。NCEP方案指出，对老年人不应仅仅因为年龄的关系而对其高脂血症不予以治疗，但强调应首先排除其他各种危险因素，并应以饮食治疗及增加体力活动为先行措施。

三、其他的危险因素的控制

在致动脉粥样硬化的各种危险因素中，有些是无法改变的如性别、年龄、遗传基因等，在可控制的因素中除上述的血脂之外，对于一级或二级预防应强调以下的措施。

1. 积极防治高血压；

2. 有效控制糖尿病；

3. 禁戒吸烟；

4. 倡导合理的饮食和健康的生活方式，包括适当的体力活动。

（陆再英）

参考文献

1. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart dis-

ease. Arteriosclerosis Thrombosis, 1991, 11:2

2. Aviram M. Modified forms of low density lipoprotein and atherosclerosis. Atherosclerosis, 1993, 98:1
3. Bierman EL. Atherogenesis in diabetes. Arteriosclerosis Thrombosis, 1992, 12:647
4. Brown G, et al: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med, 1990, 323:1289
5. LEONE A. Cardiovascular damage from smoking: A fact or a belief? Int J Cardiol, 1993, 38:113
6. National Cholesterol Education Program. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA, 1993, 269:3015
7. Poothullil JM. Obesity, hyperlipidemia and non-insulin-dependent diabetes: A unified theory. Neurosci Biobehav Rev, 1993, 17:85
8. Rifkind RB. Drug Treatment of Hyperlipidemia. New York: Dekker, 1991
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990's. Nature, 1993, 362:801
10. Sharrett AR. Invasive versus noninvasive studies of risk factors and atherosclerosis. Circulation, 1993, 87: 1148
11. Stampfer MJ, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. N Engl J Med, 1991, 326: 756
12. Stary HC, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosisprone regions. Circulation, 1992, 85:391
13. Vos J, et al. Retardation and arrest of progression or regression of coronary artery disease. A review. Prog Cardiovasc Dis, 1993, 35:435
14. 吴锡桂. 血脂异常是冠心病的重要危险因素. 中国循环杂志, 1994, 9(10):577~578
15. 陆宗良. 载脂蛋白与动脉粥样硬化. 中国循环杂志, 1994, 9(10):578~579
16. 陆宗良. 血脂代谢异常的分类. 中国循环杂志, 1994, 9(11):642~643

第十九章 主动脉与大动脉疾病

第一节 主动脉夹层

急性主动脉夹层大多由于主动脉内膜突然撕裂、血液冲入主动脉壁，分开其中层形成夹层血肿（dissecting hematoma)，既往称之为主动脉夹层动脉瘤（dissecting aneurysm)。主动脉夹层常引起剧痛、休克和压迫症状，其表现取决于撕裂途径与夹层长度。本病为严重心血管病，临床不罕见。美国年发生病例至少2000例，工业化国家年发生率约在100～200/10万人口。我国尚无确切统计。

【病因学】

主动脉夹层发生的先决条件常为中层退行性变、囊性坏死、动脉随后即丧失弹性。其致病因素为慢性应激。

50%～80%的病例为高血压，尤其远端夹层及40岁以后发病者；另一个病因为结缔组织遗传性缺陷导致主动脉中层囊性退变，如马方（Marfan）综合征及Ehlers-Danlos综合征。主动脉近端夹层为马凡综合征常见的严重并发症。Noonan综合征及Turner综合征等中层囊性变亦可有主动脉夹层。某些先天性心血管异常如主动脉缩窄、二叶式主动脉瓣畸形、主动脉发育不全等亦可发生。夹层也可由炎症引起，如梅毒性主动脉炎、巨细胞性主动脉炎、肉芽肿性血管炎等，但很少见。老年病人偶尔由内膜粥样斑块破裂穿孔引起。胸部损伤、主动脉峡部限局性撕裂或医原性损伤如各种经动脉插管的介入性诊断治疗措施等，也可成为本病的原因。

大多数病例在上述病因作用下，主动脉中层囊性坏死的基础上内膜撕裂或中膜出血继发内膜破裂引起（图12-19-1）。

【病理与分型】

主动脉夹层以血肿沿主动脉长轴撕开为其主要病理表现。早期常在中层外1/3和外膜交界处发生局限性破坏和出血，随后形成血肿并逐渐扩大撕开中层，并向内外及两侧扩展形成夹层血肿。中层撕裂常非圆周性撕裂，但主动脉全长均可受累。本病好发于升主动脉及胸、降主动脉。因主动脉压力高，撕开的夹层动脉可向远端及主动脉各大分支扩

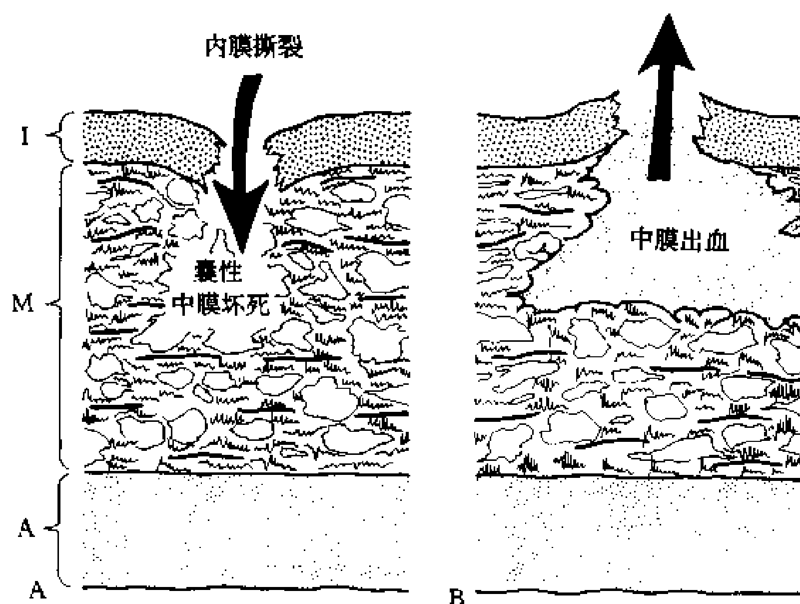


图12-19-1 主动脉夹层始动机制
二种情况都有囊性中膜坏死。在A例中，始动机制为内膜撕裂，使主动脉内血液冲入中膜。在B例中，始动机制为中膜出血，继发内膜破裂。图侧I为内膜；M为中膜；A为外膜

展，可侵犯无名动脉、颈动脉、锁骨下动脉、肋间动脉、肠系膜动脉、肾动脉及两侧髂动脉，形成广泛的夹层。偶尔，夹层的远端再破入内膜与主动脉贯通，形成双通道主动脉，病情可较为缓和。主动脉夹层镜下所见为病变累及动脉中层，主要有中层平滑肌细胞及弹力纤维断裂、破坏、血肿形成及慢性肉芽组织增生。在马方综合征患者还常有夹层粘液样基质增多等变化。

本病大多采用 DeBakey 等 1965 年提出的按病变部位分三型（图 12-19-2）：Ⅰ型：病变发生于升主动脉，扩展超越升主动脉、主动脉弓部到降主动脉，此型最多见。Ⅱ型：局限于升主动脉，多见于马方综合征患者。Ⅲ型：从降主动脉开始向远端扩展，偶尔向近端扩展到主动脉弓及升主动脉。其中$Ⅲ_a$型限于胸主动脉，$Ⅲ_b$型夹层扩展到横膈以下。Ⅰ型及Ⅱ型的表现及处理相似，1970 年 Daily 等从治疗观点将本病分型简化为二型：A 型：近端夹层累及升主动脉或扩展到降主动脉或远端夹层逆向扩展累及主动脉弓及升主动脉者，内膜破口多在升主动脉近端，亦称近端型。B 型：夹层仅限于远端降主动脉者，内膜破口常在左锁骨下动脉开口以下 2～5cm 之内，亦称为远端型。

图 12-19-2　主动脉夹层 DeBakey 分型

【临床表现】

症状与体征

多见于 50～70 岁，亦见于儿童及 90 岁以上老人，男女之比为 2∶1。近端夹层的平均年龄较轻。按发病后生存时间分①急性型，生存 48 小时内；②亚急性型，几天到几周；③慢性型，生存 6 周以上。常见的症状取决于夹层撕裂途径与血肿扩展长度。

（一）疼痛

发病开始见于 90% 病例，具有特征性：①疼痛一开始即达峰值，剧烈难忍，而且呈持续性，患者辗转不安，痛苦不已，与急性心肌梗死的胸痛逐渐加重不同。②疼痛性质为“撕裂样”、“刀割样”或“剑刺样”锐痛，伴有濒死的恐惧感。强烈镇痛剂如吗啡的常用剂量往往难使疼痛完全缓解。③疼痛部位起初常在前胸部靠近胸骨，夹层血肿沿主动脉扩展疼痛常扩至背部尤其二肩胛间区域，或沿夹层扩展方向到头颈、腹部或下肢，侵及肾动脉时引起腰痛。疼痛从起始部沿主动脉扩展到另一部位为主动脉夹层疼痛的重要特点，见于 70% 的病例。④疼痛起始时常伴有血管迷走神经表现如大汗淋漓、焦虑不安、恶心呕吐及晕厥。

一部分主动脉夹层可无疼痛，常在发病早期由于主动脉到脑部的血管分支阻塞、患者意识障碍所致。有的患者疼痛自发生后一直持续到死亡，或发病数天后逐渐缓解。偶有夹层远端内膜破裂使夹层血肿中血液重新进入主动脉腔而疼痛消失。

（二）休克及血压变化

约 1/3 患者发病后颜面苍白、大汗淋漓、皮肤湿冷、脉搏细速等休克表现。血压下降但与休克表现不平行，往往轻度下降，大多为血管迷走神经兴奋的表现。但低血压休克见于 1/5 的近端夹层患者，通常由于主动脉破裂到心包腔发生心脏压塞、或破入胸腔、腹腔大出血所致。应注意若夹层侵犯头臂血管可因臂动脉受阻出现假性低血压。在远端夹层约半数开始为高血压，若夹层侵及肾动脉肾缺血，舒张压可高到 17.3～21.3kPa（130～160mmHg）以上。

（三）其他系统症状

因夹层发生部位、扩展程度、血肿对周围组织的压迫程度及主动脉大分支受累情况而可出现各种症状与体征。

1. 心血管系统

（1）心脏：主动脉瓣关闭不全杂音常为主动脉近端夹层重要表现，有诊断意义，见于 50% 以上病例。近端夹层发生主动脉瓣关闭不全的机制可能为夹层血肿使：①主动脉根部扩张，瓣环加宽，舒张期瓣叶不能闭合；②瓣叶移位；③瓣环或瓣叶被扭曲变形。原有高血压病者常有心脏扩大。近端夹层也可发生充血性心力衰竭，几乎都由突然严重主动脉瓣关闭不全所致。偶尔，严重心衰可掩盖主动脉瓣关闭不全杂音及其他征象。此种病人严重心衰与强力的跳动脉搏不成比例，结合病史应疑及主动脉夹层。主动脉夹层侵及冠状动脉常在右冠脉，可引起急性心肌梗死。夹层血肿破入心包可发生血性

心包填塞。偶尔上腔静脉受压出现上纵隔综合征。夹层逆向穿入房间隔到房室结引起心脏传导阻滞，夹层可破入右房出现连续性杂音。

（2）脉搏异常：包括脉搏缺失、脉搏减弱或重搏脉，见于50%的近端夹层患者，系累及头臂动脉所致。脉搏缺失的原因多由于夹层扩展压迫相应动脉，或由于内膜片段阻塞血管开口，偶尔由于内膜套叠。脉搏缺乏可为一过性。若夹层远端内膜破裂血流再回入主动脉管腔，血肿压迫解除或内膜片段从阻塞口移开，脉搏可恢复正常。

2．神经系统

（1）晕厥：常见，尤其近端夹层，多由于颈动脉或无名动脉管腔狭窄或阻塞、脑供血减少或为近端夹层破入心包腔发生心包填塞或休克所致。有的报导强调主动脉夹层发生晕厥而无神经系统局部症状者，为凶险征兆，多为夹层破入心包所致。

（2）神经系局部症状：因主动脉夹层尤其近端夹层侵及供应脑或脊髓的动脉或血肿压迫神经血管或因休克可产生各种神经系局部症状，包括脑血管意外、眼失明、声音嘶哑、Horner综合征以及缺血性周围神经病、缺血性下肢轻瘫、意识障碍等。

3．呼吸系统　血肿破入胸腔引起胸腔积血，多在左侧，出现胸痛、呼吸困难和咳嗽并常出现出血性休克。气管或支气管受压而支气管痉挛或出血。

4．消化系统　常有腹痛，多由于病变在腹主动脉及其大分支，影响腹部脏器供血，可类似多种急腹症的表现，并有恶心、呕吐等症状。夹层压迫食管、纵隔或迷走神经可吞咽困难，破入食管可呕血。血肿波及肠系膜上动脉或腹腔动脉可使肠坏死及便血。血液渗入腹腔可有腹膜刺激症状。

5．泌尿系统　夹层血肿侵犯肾动脉可出现腰部或脊肋角疼痛，肾区可有肿块，部分患者有肉眼血尿。侵及肾动脉发生肾脏梗塞可引起严重肾性高血压及急性肾功能衰竭等。

脉搏缺失、主动脉瓣关闭不全及神经系统表现在近端夹层较远端夹层更具特征性。在马方综合征患者急性发病症状不明显，以主动脉瓣关闭不全、心脏扩大及充血性心力衰竭为主要表现来求诊者亦不少见。

【实验室检查】

血常规检查对诊断帮助不大。发病后几小时内血白细胞增加，大约在（10～20）$\times 10^9$/L，因明显出血或血液进入假腔红细胞压积下降呈正常细胞性贫血。尿常规检查，不少患者有尿蛋白、管型及红细胞。肾功能受损时尿素氮、肌酐升高。因假腔中血液溶血可有乳酸脱氢酶及血胆红素升高。血清转氨酶及磷酸激酶（CPK或CPK-MB）一般不升高，除非夹层侵入冠脉发生心肌梗死。若肠系膜上动脉受累引起胰头出血可有尿淀粉酶升高。若夹层破入腹腔，积液为血性。若降主动脉累及前脊动脉或升主动脉累及脑血管有脑脊液红细胞增多。

【特殊检查】

（一）心电图

常无特异性改变。在严重胸痛患者心电图无心肌缺血或梗死表现对鉴别急性心肌梗死有帮助。但若主动脉夹层累及冠脉也可引起缺血甚至急性心肌梗死，多在下后壁。若破入心包有急性心包炎的心电图改变。

（二）胸部X线检查

对于怀疑主动脉夹层及肯定诊断有重要意义。从后前位及侧位远达胸片上约80%～90%病例主动脉阴影异常增宽（图12-19-3），但非夹层患者也可有异常。如升主动脉扩张，其阴影从纵隔右侧突出则为近端夹层的典型所见。主动脉结及胸部降主动脉扩张则为远端夹层的典型所见，但非特征性表现。较有诊断意义的表现为：①连续随访，主动脉阴影进行性增宽；②主动脉阴影出现分叶状或锯齿状边界或主动脉“双腔”效应（假腔中造影剂较少，阴影较浅，有特征性，但不多见）；③若主动脉结有钙化阴影，测量主动脉壁厚度，正常2～3mm，若超过1cm（内膜钙化到外膜边界）或主动脉内膜钙化超过主动脉内侧边界6mm以上称为“钙征”，对主动脉夹层有确诊意义。因夹层压迫周围组织，有时可见气管和食管移位，若血肿破入心包或左胸腔则有相应积血的X线表现，但如广泛的主动脉夹层也可无X线异常。

X线透视若主动脉异常增宽而搏动减弱或在夹层区域搏动消失可提示主动脉夹层。这与真性主动脉瘤搏动异常加强恰恰相反。

（三）超声心动图

M型与二维超声心动图对诊断近端夹层有帮助。特点为：①主动脉前壁或后壁或二者增宽，可达15～20mm（正常＜7mm）；②主动脉壁分裂成内外二层，如前后壁都分裂则出现4条平行的搏动曲线；③主动脉扩张＞42mm；④主动脉出现矛盾运动。对上述指标动态观察意义更大。心前区常规探测外，应在胸骨上窝部位探查主动脉弓部，对降主动脉探查则有困难。

（四）血管造影

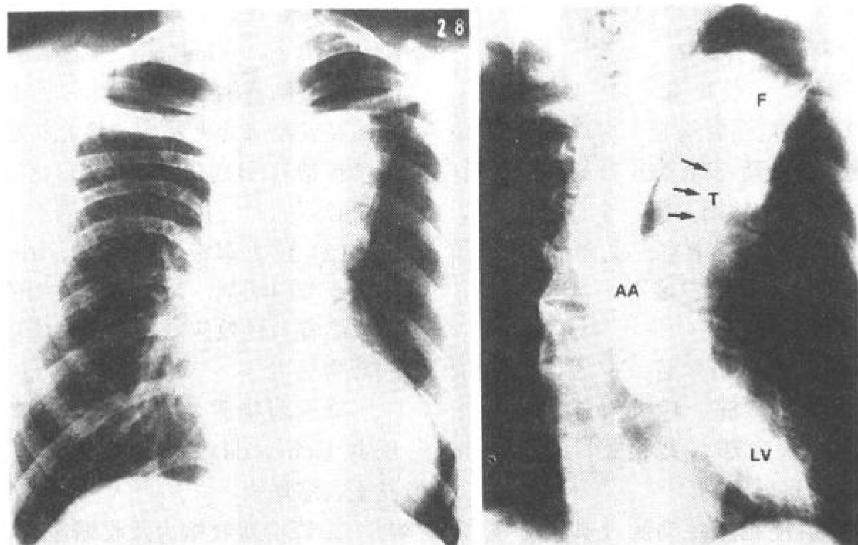


图 12-19-3　主动脉夹层后前位胸片及主动脉与左心室造影
胸片示主动脉阴影异常增宽左上突出十分显著，血管及左室造影
AA 为升主动脉，LV 为左心室，T 为夹层真腔，F 为夹层假腔

1．主动脉造影　直接观察主动脉情况为诊断主动脉夹层重要方法之一。真腔因血肿压迫而变窄变形，主动脉壁增厚，其后“假腔”即夹层腔若有些显影为部分造影剂进入夹层的表现，与真腔之间有一相联阴影为夹层内膜破口处。若夹层无内膜破坏或夹层内血栓形成，则假腔不显影。真假腔同时显影，则形成“双腔”主动脉（见图 12-19-3），二者之间的透明带为掀起的内膜和部分中膜。当夹层远端再破入主动脉腔时则破口近端形成圆锥形扩张阴影；若内膜破口堵塞主动脉腔时则真假腔都不显影。因此主动脉造影对于：①肯定诊断；②确定夹层起源部位、夹层与分支关系；③确定真假腔程度；④明确内膜撕裂部位；⑤评估主动脉瓣关闭不全都极有价值。但如内膜非寻常撕裂，夹层小而限局或真假腔显影程度相同则主动脉造影亦难发现夹层。在有经验的术者，小心放置导管，造影剂不注入假腔，检查危险性很小。但在极危重患者有较大危险。

2．数字减影血管造影（digital substraction angiography，DSA）　近年用 DSA，从静脉注入造影剂诊断主动脉夹层。对“双腔”主动脉、内膜破口及胸腹主动脉分支受累等情况亦能显示，但对马方综合征升主动脉夹层及主动脉瓣关闭不全诊断帮助不大。本法创伤较小、简便，但经验不多。

（五）计算机 X 线断层扫描（CT）与磁共振显像（MRI）

CT 系无创检查方法，从静脉注射显影剂，对诊断本病相当敏感，能很快肯定或排除诊断。真假腔充满造影剂，二腔之间有内膜片线状带相隔为主动脉夹层 CT 的特异性改变。亦可见主动脉增宽，内膜钙化向内移位，螺旋形假腔围绕真腔等改变。但对于本病是否并有主动脉瓣关闭不全和重要脏器是否由假腔灌注，在手术前仍必须主动脉造影。CT 检查对于主动脉夹层病人治疗后随访以早期发现动脉瘤形成最为有用。

MRI 与 CT 不同是不用显影剂，但费用昂贵。由于多个切面和转轴能准确诊断本病各型。在大多数病人中能发现内膜撕裂并区分近端与远端夹层，但不能确定主动脉瓣关闭不全及冠状动脉解剖，因而不能取代血管造影。在评估与随访主动脉夹层中的作用尚待确定。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

根据病史及体检特点可作出初步诊断，但确诊需特殊检查。诊断要点：突然发生剧烈持续的撕裂样胸痛，且向背部等处放散，并有下列一种或几种表现：①突然出现主动脉瓣关闭不全、神经系统障碍或急腹症等并有血管阻塞表现；②主动脉及其大分支扩展部位出现血管性杂音及震颤、外周动脉搏动非对称性减弱或消失；③胸部 X 线检查主动脉阴影进行性增宽；④主动脉造影显示“双腔”主动脉或“钙征”，或 CT 显示真假腔阴影。CT 可快速确诊，超声心动图对主动脉近端夹层诊断有帮助，但对限于远端的夹层可能漏诊。

（二）鉴别诊断

主动脉夹层因病变发生部位及扩展途径、血肿

累及脏器不同，临床症状可与相应部位病变相类似，需进行鉴别诊断。

1. 急性心肌梗死　一般胸闷、胸痛逐渐加剧，放射至肩、手较多，心电图常有损伤坏死特异图形改变，血清心肌酶 CPK 及 CPK-MB 升高，但无脉搏非对称减弱或突发主动脉瓣关闭不全征象，X 线检查亦无主动脉阴影进行性增宽，主动脉造影或 CT 主动脉无异常所见，有助于鉴别。但主动脉夹层侵犯冠脉可并发心肌梗死。

2. 急性肺栓塞　多为手术后、产后、长期卧床或外伤骨折后，突然胸痛、呼吸困难、咳嗽咯血，有类似夹层症状。胸部 X 线检查、选择性血管造影及肺核素扫描可以鉴别。

3. 急腹症　夹层侵犯腹主动脉及其大分支可产生急腹症表现。可误为急性胆囊炎、胆石症、急性胰腺炎、急性阑尾炎、肠系膜动脉栓塞、溃疡病或肠梗阻。急腹症一般腹部压痛、反跳痛明显，且无血管阻塞体征。必要时作 CT 或主动脉造影可鉴别。

4. 非主动脉夹层引起的主动脉瓣关闭不全　由主动脉瓣穿孔、主动脉窦瘤破裂于心底部可突然出现主动脉瓣关闭不全体征并发生充血性心力衰竭。但胸痛不剧烈亦不放射，亦无其他部位血管阻塞，超声心动图、主动脉造影可助诊断。

5. 脑血管意外　主动脉近端夹层侵犯脑血管大分支可发生脑血管意外，但往往有突然发生主动脉瓣关闭不全及其他部位血管阻塞征象。单纯脑血管意外则无此种表现。胸部 X 线检查、CT 有助于鉴别。

6. 其他　主动脉夹层亦需与急性心包炎、纵隔肿瘤、肌肉骨骼性疼痛等鉴别。

【治疗】

治疗的目标为：①止痛；②降血压，阻止夹层血肿进展；③防止致命性并发症；④手术修补。

（一）急诊早期治疗

疑为主动脉夹层的患者应入重症监护室，严密监测血压、心律、心率、入量、尿量、中心静脉压，必要时监测肺毛细血管楔嵌压（肺毛压，PCWP）及心排血量。

严格卧床休息，烦躁不安应予镇静剂，剧烈疼痛需大剂量吗啡或哌替啶以镇痛。有呼吸困难、紫绀及局部缺血性疼痛者需鼻管吸氧。

主动脉夹层的剧痛，即使大剂量麻醉性药物亦难止痛，降低血压有助于止痛。

1. 降血压

（1）硝普钠：为强力血管扩张剂，常用静脉点滴，起始 25～50μg/min，逐渐增量使血压降低到能维持心脑肾供血的最低水平。血压下降后疼痛明显减轻或消失为夹层血肿停止扩展的临床指征。单用硝普钠可引起 dv/dt 增加，有使夹层扩展的危险。必须同时应用 β-受体阻滞剂。

（2）阿方那特（arfonard，trimethaphan）：为交感神经节阻滞剂，减少心肌收缩的神经传递，对心肌收缩有负性效应。在硝普钠降压效果不佳时作二线药物应用。

降压药物肼苯哒嗪、二氮嗪（diazoxide）、长压定（minoxidil），则不宜应用，因可引起反射性左室收缩增强。

2. 降心肌收缩力及收缩速度（降 dv/dt）

（1）普萘洛尔：为最常用的 β 受体阻滞剂，开始静点剂量 0.5mg/5～10min，可 5～10min 增量 1mg 达到阻滞满意程度，即心率 60～80 次/min，根据情况调整剂量，总量不超过 5mg（或 0.1mg/kg），注意观察血压和心率。每 4～6 小时心得安静脉点滴，保持心率 60～80 次/min，通常剂量低于初始用量即 2～3mg。

（2）美多洛尔（metoprolol）：为选择性阻滞 β_1 受体，降 dv/dt 不及心得安，但对并有支气管喘息或阻塞性肺病患者更为适用。常用起始剂量 2.5mg 静脉慢注，4～5 小时后重复滴注，一般总量 5～10mg，使心率保持在 60～80 次/min 水平。

在病情稳定后可口服 β-受体阻滞剂、普萘洛尔 10～20mg，美多洛尔 25～50mg，阿替洛尔12.5～25mg，每 6～8 小时一次。

3. 其他药物

（1）利血平，降血压及 dv/dt，1～2mg，每 4～6 小时肌注一次，副作用为嗜睡、抑制及刺激胃分泌使溃疡病恶化，若并用 H_2 受体阻滞剂（如 cimetidine 或 ranitidine）可减少胃分泌及防止溃疡病加重。

（2）若患者休克或血压明显低于正常，可输全血、血浆或液体，可用升压药物多巴胺、阿拉明，但应注意增加心肌应激性的副作用。

4. 确诊检查　一旦临床诊断即应作主动脉造影肯定诊断。入院后及早进行。除非合并主动脉破裂、主动脉瓣严重返流、心脏压塞或生命器官受损，则即应手术，在手术室作主动脉造影。

（二）肯定的后续治疗

早期急诊治疗目标为缓解剧痛、稳定血压。经主动脉造影弄清夹层部位及范围后即应考虑后续治

疗。主要是继续内科治疗还是选择外科手术治疗。

近年大系列报导，内科治疗和手术治疗对近期与远期预后均无显著性差异。故应首选内科治疗，密切观察病情演变及靶器官受损情况，若有脑血管受损，肾功能进行性恶化，腹部器官缺血加重，肢体开始坏疽说明内科治疗不能控制，应手术治疗。

（三）外科手术疗法

主动脉夹层如有严重主动脉瓣关闭不全，主动脉主要分支受阻及血肿临近破裂多为主动脉近端夹层Ⅰ、Ⅱ型（或A型），则为外科手术的明确指征。多数学者经验证明，累及升主动脉的夹层即使无合并症，早期外科手术治疗亦提高存活率。

外科手术治疗目标包括切除内膜裂口、关闭假腔、切除夹层动脉、置换整段人工合成血管，必要时进行主动脉瓣复位及冠状动脉旁路手术。Ⅰ、Ⅱ型常需主动脉瓣置换术。

外科治疗并发症早期常为出血、感染、肺功能不全及肾功能不全；晚期包括，如主动脉瓣置换术后进行性主动脉瓣关闭不全，限局性动脉瘤形成，原修补部位裂开等。

国内1993孙衍庆等报导胸主动脉夹层57例，手术死亡率7%（4/57），Ⅰ型Ⅱ型各2.17%（1/46），Ⅲ型2.7%（3/11）。随访1年存活率96.1%，3年90%，5年80.9%。美国Baylor医学院1987报导外科治疗700例的经验，死亡率随主动脉夹层类型及时期有所不同，Ⅰ型约15%，Ⅱ型5%，Ⅲ型12%，长期疗效超过30年令人满意。总的10年存活率约35%，Ⅱ型病例超过50%。

（四）内科治疗

病情稳定的远端夹层（Ⅲ型或B）属于低危病人，多数主张内科治疗。主动脉弓夹层手术较为困难，因此对此种少见病例亦主张内科治疗。

主动脉夹层病情稳定指发生夹层2周以上，为内科治疗指征，但若并有与夹层有关的主动脉瓣返流明显血动力学异常，则亦应手术治疗。

内科治疗目标是：①降低血压，收缩压控制在17.3～18.7kPa（130～140mmHg），若能耐受可更低些；②降低左室收缩力及收缩速度（dv/dt）。实际所有内外科治疗者都需长期内科治疗。以选用负性肌力药物降压如β受体阻滞剂，美多洛尔、比索洛尔（bisoprolol），或用血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利（captopril），依那普利（enalapril）等。肼苯哒嗪、长压定等增加心排出量及动脉dv/dt，只能在充分使用β-阻滞剂情况下应用。

内科治疗的并发症，包括药物有关的严重低血压、急性肾小管坏死，脑血管意外或心肌梗死、嗜睡、抑制等药物副作用。

Doroghazi等1984报导夹层患者出院后长期随访，包括再次夹层、主动脉瓣返流及限局性主动脉瘤形成等，与同龄比较，发生与未发生夹层实际存活率相差不太大。近端与远端夹层、急性与慢性夹层、内科与外科治疗相比结果均无统计学差异。

【预防】

主要在防治高血压病及动脉粥样硬化。对某些先天性遗传性缺陷要落实优生优育，孕期避免使用某些可能有害毒物。诱因上避免剧烈体力活动及情绪性应激。

【预后】

本病为一种严重心血管病，自然病史难以确切估计。有人估计未经特殊治疗的病例约3%患者发病即猝死，24小时内死亡35%，48小时内50%死亡，1周内70%，2周内80%死亡。死亡多因夹层血肿向外膜破裂引起心脏压塞、左侧血胸、腹腔大出血休克或心肌梗死、肾功能衰竭、肠道坏死等。

近年来由于诊断及时，外科手术及内科治疗的进展，预后已大为改观，生存率显著提高。5年存活率50%～70%，10年存活率35%。

第二节 动脉粥样硬化性主动脉瘤

由于动脉粥样硬化病变使主动脉壁、内膜及中层受到破坏，管壁变薄，弹力丧失。虽外膜保持完整，因管腔内压力使薄弱区管壁向外膨出，进行性扩张增大形成梭形或囊状主动脉瘤。腹主动脉粥样硬化较胸主动脉严重，因而腹主动脉瘤最多见，占动脉粥样硬化性主动脉瘤（arteriosclerotic aortic aneurysms）的3/4（65%～80%），胸主动脉瘤占1/4（20%～35%）。

【病因学与发病机制】

（参考本篇第十八章）

【临床表现】

发病年龄一般在70～80岁，男性较多见。

1.无症状　腹主动脉瘤的部位靠前，与梅毒性动脉瘤靠后不同，出现症状较晚，大多数无症状。限于升主动脉的主动脉瘤可无症状。

2.搏动性肿块　腹主动脉瘤最明显体征是腹部有搏动性肿块。动脉瘤对触诊较敏感，如处于迅速扩张期或即将破裂则有明显触痛。有时瘤体部位可有血管性杂音及震颤。

3. 疼痛 部分腹主动脉瘤患者，多在下腹或下背部，呈啃咬性、钻孔样规律性疼痛，多为瘤体侵蚀椎体压迫神经根引起。开始为阵发性，而后可持续几小时或几天。疼痛与活动无关，有时变动体位抬高下肢有所减轻。如动脉瘤临近破裂则发生严重疼痛，性质恒定。主动脉或胸降主动脉瘤易产生深部跳动性胸痛，可伴有肋骨或脊柱侵蚀。出现胸痛为动脉瘤扩张及破裂的信号。

4. 压迫症状 腹主动脉瘤压迫脊髓可有脊髓炎表现，压迫幽门、十二指肠可恶心、呕吐，压迫肾脏或输尿管可有肾盂积水等，阻塞下腔或一侧髂静脉可下肢水肿。主动脉弓或降主动脉瘤易产生纵隔组织受压症状。压迫气管、支气管出现咳嗽、呼吸困难，体检气管偏移或牵引征，压迫食管引起咽下困难，压迫喉返神经声音嘶哑，压迫邻近血管可发生肺动脉狭窄或上腔静脉综合征。

5. 动脉瘤破裂 10%～50%患者最早症状可为瘤体破裂。破入腹腔迅速休克，病情危重。腹主动脉瘤较多见破入后腹膜，出血延迟，季肋部及腹股沟触到血肿，腹痛及出血性休克可持续几小时或几天，则患者可能得到医疗。偶尔可破入下腔静脉、髂静脉或肾静脉，发生动静脉瘘及腹部出现响亮连续性杂音，或充血性心力衰竭及急性高心排血量心力衰竭。也可破入十二指肠引起胃肠道出血。胸主动脉瘤破裂，可为临床最初症状，引起大量血液倾入纵隔、胸膜腔、食管或气管。若升主动脉瘤破裂，可发生心脏压塞。若降主动脉瘤与肺粘连，咯血可为瘤破裂致命出血的预兆。偶尔，瘤体破入大静脉或肺动脉可发生动静脉瘘或主动脉肺动脉瘘。动脉瘤破裂，若不急诊手术则大多数死亡。

6. 主动脉瓣关闭不全表现 多见于升主动脉瘤。

7. 血栓栓塞表现 偶尔未破动脉瘤可发生急性血栓形成，血栓或动脉粥样硬化碎片脱落常可引起下肢栓塞。

8. 其他 偶尔，动脉瘤继发感染可发热、白细胞增多及腹痛。感染可促使动脉瘤破裂。

【特殊检查】

动脉瘤的发现与形态大小估计，目前有多种方法即体检、常规X线、二维超声心动、主动脉造影、数字减影血管造影、CT扫描及磁共振等。

（一）X线检查

从腹部平片(后前位、斜位及侧位)可显示腹主动脉直径明显增宽，若瘤体壁有钙化可发现腹主动脉瘤轮廓。但1/4患者无钙化，难以从X线上估计形态及大小。从后前位或侧位胸片可证实胸主动脉瘤(图12-19-4)，透视下可见瘤体搏动与纵隔肿瘤相区别，若瘤体内血栓形成，搏动可消失。但小的动脉瘤尤其囊性动脉瘤在胸部X线上不易发现。

（二）二维超声心动图

二维超声心动图则可确切弄清腹主动脉外膜边缘，又属无创，是最简单估计其形态、大小、长度、直径及瘤壁厚度的方法，亦可用于随访。二维超声对升主动脉或降主动脉瘤也可确定，但不如腹主动脉瘤探查得清楚。

图 12-19-4

患者女性66岁。左图为后前位胸片显示胸部降主动脉有一动脉硬化性动脉瘤，右图为左前斜位主动脉造影，显示在左锁骨下动脉起始部位发生动脉瘤。造影图上在动脉瘤外侧壁有明显的血栓形成

（三）主动脉造影

为诊断胸主动脉瘤及其大小、形态最正确方法（图 12-20-4），为术前必须的检查。但有时因瘤内被附壁血栓充填显示不清，且有发生出血、夹层感染、栓塞等危险。据 Brewster 等 190 例检查结果，有经验术者发生并发症的危险为 2%。

（四）数字减影血管造影（DSA）

有报导认为 DSA 对腹主动脉瘤显示有与主动脉造影相似效果。亦可诊断胸主动脉瘤，但不能确定小动脉（如冠状动脉）的解剖，亦易产生移动伪差。此法创伤较小，不必动脉内注射显影剂。但经验不多。

（五）计算机断层扫描（CT）及磁共振（MRI）

CT 对诊断及测量腹主动脉瘤形态大小已证明比超声心动更正确（图 12-19-5），而且瘤腔内特点、轮廓、与周围结构关系（如与肾动脉、后腹膜及脊柱的关系）更为清楚，对腹部其它脏器也提供有用信息。增强 CT 扫描也可确定升主动脉及降主动脉瘤的形态与大小。MRI 对诊断也有帮助，但影像时间延长，费用昂贵。

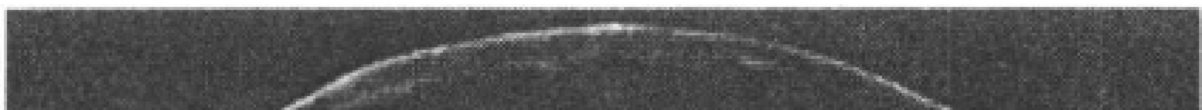


图 12-19-5　腹部 CT 诊断腹主动脉瘤
腹部 CT 扫描显示有一大型正裂漏的腹主动脉瘤、直径约 11cm 并邻近椎体后面。动脉瘤周围的亮区为主动脉壁钙化沉着，图中可辨别左肾下极，右肾之后为后腹膜血肿

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

腹主动脉瘤的诊断在老年人、尤其男性，根据下列各项条件：①持续性腹部疼痛，或剧烈腹痛伴失血性休克；②脐周或上中腹部触及搏动性肿块，或伴有压痛和/或有血管杂音或震颤；③腹部平片腹主动脉有梭形或囊样扩张及钙化、或 CT、超声心动图显示腹主动脉瘤样扩张；④主动脉造影确定病变部位和形态。凡符合 1～3 项中 2 项即可诊断，兼有 4 项可确定诊断。胸主动脉瘤诊断根据患者胸痛或压迫症状或在后前位和侧位胸片显示异常主动脉影像，经 CT 或主动脉造影显示胸主动脉瘤即可诊断。

（二）鉴别诊断

腹主动脉瘤疼痛需与肾结石、肾周围脓肿等鉴别。腹主动脉瘤亦应与主动脉扭曲扩张、胰腺囊肿、腹内肿瘤如胃癌、腹膜后淋巴结肿块、肉瘤、大网膜瘤、肾肿瘤以及搏动性肿瘤如肾上腺血管瘤、肝血管瘤等鉴别。胸主动脉瘤应与纵隔肿物鉴别，经腹部平片、超声、CT，必要时主动脉造影不难鉴别。

动脉粥样硬化性腹主动脉瘤偶尔需与梅毒性相鉴别。动脉硬化性常见于肾动脉开口以下，而梅毒多在横膈与肾动脉开口之间。胸主动脉瘤亦应与梅毒或中层退行性变区别，后二者多限于升主动脉。

【治疗】

腹主动脉瘤的治疗首选手术治疗。根据瘤体大小、有无扩张破裂及心脑肾血管严重疾患来权衡选择。手术主要是切除瘤体及血管移植。

手术合并症主要是移植血管狭窄阻塞、假性动脉瘤形成、感染、再破裂等。

胸主动脉瘤外科手术为唯一有效治疗方法。手术包括瘤体切除及人造血管移植 6cm 直径以上胸主动脉瘤，或有扩展或压迫周围组织症状或因主动脉瓣关闭不全或主动脉与邻近血管瘘发生心力衰竭，则应立即手术治疗。无症状的小型动脉瘤可选择性手术。胸主动脉瘤手术危险性较腹主动脉瘤大，大的梭状瘤切除也有困难。

【预防】

主要防动脉粥样硬化。体检发现搏动性肿块或已知有腹主动脉瘤的患者如出现腹痛或胸片发现胸主动脉瘤或有压迫症状即到医院详查，以防破裂，及时处理。

【预后】

动脉硬化性主动脉瘤是严重心血管疾病。预后与瘤体大小及扩展速度密切相关。据 Gliedman 等 1982 报导腹主动脉瘤体直径＞6cm 者约 50% 1 年内破裂，＜6cm 者 1 年内只有 15～20% 破裂。据 Darling 等 1977 年 24 000 例尸解病例，发现动脉瘤直径 10cm 或以上破裂百分率 60%，7～10cm 者

45%，4～7cm者25%。Delin等1985研究报导动脉瘤平均年扩张率直径0.4～0.5cm，而较大的动脉瘤增大较快。胸主动脉瘤以降主动脉瘤居多，5年死亡率约50%，10年70%。近年有报导5年死亡率为75%，1/3～1/2患者死于动脉瘤破裂，其余死于其他心血管病。影响死亡率的因素为老年、瘤体直径>6cm、存在高血压及其他心血管病等。动脉瘤部位不影响死亡率。

（徐成斌）

参考文献

1. Eagle K A, De Sanctis R W. Disease of the Aorta. In: Braunwald E. Heart Disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1992. 1528～1557
2. Lindsay J, DeBaKey ME, Beall A C. Diagnosis and Treatment of Diseases of the Aorta. In: Schlant R. C, Alexander R. W. The Heart. Eighth ed. New York: McGraw-Hill, 1994. 2163～2180
3. Schlatmann T J M, Becker A E. Pathogenesis of dissecting aneurysm of the aorta. Am J Cardiol, 1977, 39:21
4. Crawford E. S. The diagnosis and management of aortic dissection. JAMA, 1990, 264:2537～2541
5. DeBakey M E. Surgical treatment for acute and chronic dissection of the aorta. In: Ernst CB, Stanley J. Current Therapy in Vascular Surgery. Toronto: BC Decker, 1987, 93～96
6. Cook J P, Safford R E. Progress in the diagnosis and management of aortic dissection. Mayo Clin Proc, 1986, 61:147
7. Glower D D, Fann J I, Speier R H, et al. Comparison of medical and surgical therapy for uncomplicated desending aortic dissection. Circulation, 1989, 80 (suppl Ⅱ):24
8. Crawford E S, Svensson L G, Coselli I S, et al. Aortic dissection and dissecting aortic aneurysms. Ann Surg, 1988, 208:254
9. Reilly J M, Tilson M D. Incidence and etiology of abdominal aortic aneurysms. Sury Clin North Am, 1989, 69:705～711
10. Pressler V, McNamara JJ. Aneurysms of the thoracic aorta. J Thorac Cardiovasc. Surg, 1985, 89:50
11. Delin A, Ohlsen H, Swedenborg J. Growth rate of abdominal aortic aneurysms as measured by computed tomography. Br J Surg, 1985, 72:530
12. Webb KH, Jacocks MA. Acute aortic occlusion. Am J Surg, 1988, 155:405～407
13. Dahlberg P J, Frecentese D F, and Cogbill T H. Cholesterol embolism: Experience with 22 histologically proven cases. Surgery, 1989, 105:737
14. Shelhamer J H, Volkman D J, Parillo JE, et al. Takayasu's arteritis and its therapy. Ann Intern Med, 1985, 64:89～99
15. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasus's arteriopathy. J Am Coll Cardiol, 1988, 12:964～972
16. Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan KG, Natural history of aortoarteritis. Takayasu's Disease. Circulation, 1989, 80:429～437
17. 郑德裕，吴遐. 大动脉炎. 见：董承琅，陶寿淇，陈灏珠，主编. 实用心脏病学. 第三版. 上海科学技术出版社，1993. 884～893
18. 孙衍庆，王京生，李平，等. 胸主动脉夹层动脉瘤.（57例手术治疗病人分析）. 中华心胸血管外科杂志，1993，9(1):1～4

第二十章　四肢血管疾病

第一节　四肢动脉疾病

四肢动脉疾病种类甚多，以某一支、某一段动脉管腔狭窄造成所支配区域的供血不足为主要的病理生理基础。但这种狭窄可以是功能性的，也可能是器质性的，可能是一过性的，也可能是持续进行性的，其临床表现及预后有极大的差别。个别四肢动脉疾病以动脉异常扩张为主，表现为多血。以下为重要或常见的四肢动脉疾病。

一、四肢动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是四肢动脉疾病的主要原因，是全身动脉粥样硬化的一部分。与冠状动脉粥样硬化、脑动脉粥样硬化等疾病一样，高血压、高脂血症、糖尿病及吸烟者易患本症，男性明显多于女性。临床上发病年龄较晚，多见于60～70岁的老年人。

（一）病理解剖及发病机制（参见第十九章）

从上、下肢的情况来看，下肢动脉粥样硬化的发病率远远超过上肢。病变分布的节段，从临床上已出现下肢缺血性症状的病人来看，狭窄病变位于主动脉-髂动脉者占30%；病变侵犯股-腘动脉者为80～90%；更远端的胫、腓动脉有病变者为40%～50%。

（二）临床表现

最主要的症状为间歇性跛行（intermittent claudication）这是因肢体运动而诱发的肢体局部疼痛，紧束、麻木或肌肉无力感，停止运动，肢体休息时，症状即可缓解。如症状出现于臀部、股部、髋部常提示狭窄病变在主-髂动脉。临床上最多见的腓肠肌性间歇性跛行是由于其近心端的股-腘动脉狭窄所致。病情进一步发展，动脉严重狭窄以致闭塞时，肢体在静息状态下也可出现疼痛等症状，称为静息痛。这种疼痛更多见于夜间肢体处于自然状态时，足、趾疼痛麻木，若将肢体下垂可使症状减轻。

主要体征为狭窄动脉远端搏动减弱或消失，狭窄部位可闻及杂音。肢体肌肉萎缩，皮肤变薄、发亮、苍白，汗毛脱落，温度降低，趾甲变厚。当肢体下垂时，可因继发性充血而发红。从肢体由高位移向下垂位到出现发红和静脉充盈所需时间与动脉狭窄程度和侧支循环的状态有关。严重缺血者因患者经常被迫使下肢处于下垂位而可出现水肿，更有甚者，皮肤溃破感染，形成溃疡。缺血性神经炎可导致肢体麻木和腱反射减弱。

（三）诊断

四肢动脉闭塞性疾病通过上述症状，体征已足以作出诊断。为进一步确诊和判断缺血的严重程度，可采用一些非创伤性的检测方法：

1．数字每搏容积记录（digital pulse volume recordings）　在有严重的动脉狭窄时，每一次脉搏搏入患肢的血量减少，与健肢相比容积的差别常较明显。

2．多普勒血流速率曲线分析（Doppler flow velocity waveform analysis）　随着动脉狭窄程度的加重，血流速率曲线进行性趋于平坦。如同时采用二维超声图像检查结果更可靠。

3．节段性血压测量　在下肢不同节段放置血压计压脉带，先充气压迫阻断血流然后逐渐放气，采用Doppler装置检测压力，正常情况下，各节段血压不应有压力阶差，且上下肢的压力基本相同，踝部的血压略高于肱动脉压。如果下肢动脉有明显狭窄，可使下肢血压明显下降，踝动脉压与肱动脉压的比值可小于1，如果此比值小于0.5则表明有严重狭窄。

4．活动平板负荷试验（treadmill stress test）　以病人出现肢体缺血性症状为终点的负荷量来客观评价患肢的功能状态。

血管造影属创伤性检查一般不作为常规的检查措施，只是在考虑施行循环重建的介入治疗或手术治疗时在术前进行，以明确解剖结构，指导制定手术方案。

（四）治疗

1．保守治疗　主要是对患肢的精心护理，经常保持清洁，涂敷乳膏保湿，绝对避免外伤。鞋、袜的选择也应十分注意，使之不致影响局部血液循环或造成皮肤损伤。对已有静息痛的病人，可采用抬高床头的斜坡床，以增加下肢血流灌注，减少肢痛发作。

对于有间歇性跛行发作的病人，应鼓励有规律地进行步行锻炼，坚持每日步行至出现症状为止，长此下去，可延长步行距离。其他如骑自行车或游泳等也是较好的运动。

有关导致动脉粥样硬化的危险因素更应积极治疗或禁戒，如调整饮食，控制体重，治疗高血压、高脂血症、糖尿病及戒烟等。

2. 药物治疗　药物治疗对肢体动脉狭窄所引起的缺血症状远不如对冠心病心绞痛有效，特别是扩管药，临床上已证明对缺血性肢痛无效。肢体动脉狭窄时，在运动状态下，其狭窄的远端血管扩张而使组织的灌注压下降，而因肌肉运动而产生的组织间的压力甚至可超过灌注压。此时使用扩管药将加剧这种矛盾，除非扩管药可以促进侧支循环，否则不能使运动肌肉的灌注得到改善。换言之，缺血症状不可能缓解。有些临床试验证实服用己酮可可碱（pentoxifylline）可增加间歇性跛行患者的运动耐受量，但尚未得到公认。对于严重肢体缺血的患者，长期给以前列腺素静脉用药可减轻疼痛并有利于缺血性溃疡的愈合。

血小板聚集抑制剂特别是阿司匹林对防止四肢动脉闭塞性病变的进展有效，但不能提高患者的运动耐受能力。ticlopidine 也可抑制血小板聚集。

抗凝剂肝素和华法令对慢性闭塞性肢体动脉疾病无效。同样，尿激酶、链激酶等也只能对急性血栓性血管闭塞有效，对慢性闭塞无效。

3. 血管重建（revascularization）　包括导管介入治疗和手术治疗。这类治疗仅选择性地应用于缺血性症状急剧加重出现休息痛并有致残危险者，或由于职业的需要必须消除症状者。

1）导管介入治疗：经皮血管腔内成形术（PTA）经球囊导管对狭窄部位进行扩张。激光血管成形术（laser angioplasty）经导管引入激光光纤，切除粥样斑块。支架植入（stent placement）一般是在施行上述治疗措施后，防止再度狭窄而植入支架。

主-髂动脉的 PTA 治疗近期成功率可达 90%～95%，三年通畅率为 60% 左右。术前动脉狭窄的程度直接影响 PTA 的疗效，术前血管完全闭塞者疗效较差。斑块切除及植入支架的远期疗效仍在观察中。

2）手术治疗：即血管旁路移植（bypass），有几种可供选择的手术。手术的效果取决于狭窄的部位、范围和病人的一般情况。

对主-髂动脉狭窄最常用的是以编网涤纶人工血管进行主动脉-双侧股动脉旁路移植术，术后再通率为 99%，5 年及 10 年的通畅率仍分别为 90% 及 80%。手术的并发症有急性心肌梗死、脑血管意外，人工血管移植处感染、远端动脉栓塞及由于盆腔植物神经的离断而造成性功能障碍等。手术死亡率为 10%～30%，绝大多数是死于缺血性心脏病。

股-腘动脉狭窄以大隐静脉作旁路移植的预后最好，1 年的通畅率约 90%，5 年通畅率达 80%。手术死亡率为 1%～3%。

腰交感神经切除术对本病无效，它只能增加患肢皮肤的供血而不能增加肌肉的供血，并不能改善预后。

（五）预后

由于四肢动脉粥样硬化性疾病是全身性疾病的一部分，其预后与同时并存的冠心病、脑血管疾病密切相关。经血管造影证实约 50% 有肢体缺血症状的患者同时有冠心病。寿命表分析（life table analysis）表明，间歇性跛行患者 5 年生存率为 70%，10 年生存率为 50%。死亡者大多死于心肌梗死或猝死，直接死于周围血管闭塞的比例甚小。伴有糖尿病及吸烟患者预后较差。约 5% 患者需行截肢术。

二、血栓闭塞性脉管炎

血栓闭塞性脉管炎（thromboangitis obliterans, Buerger disease）是一种影响上下肢远端中、小型动脉和静脉为主的炎症性阻塞性血管疾病。脑血管、内脏血管也可能受侵犯，病因尚不清楚。

（一）流行病学特点

从世界上看，亚洲及东欧民族发病率较高。在我国北方较南方多见，农村较城市多见，男性病人明显多于女性，多在 40 岁以前发病。

（二）发病机制

本病真正的病因迄今未阐明。根据流行病学调查及一些研究结果提出了以下几种发病机制的学说。

1. 烟草过敏学说　几乎所有本病患者均为吸烟者，且戒烟后病情可以缓解，再吸烟时病情可再度加重。有人用烟草浸出液作动物试验，证明可产生血管炎性病变，用上述烟草浸出液作皮肤过敏试验，患者的阳性率显著高于非本病的对照组。以上是烟草过敏学说的依据，但这一学说并不能回答为什么会对烟草过敏这一实质问题。

2. 自身免疫学说　有小样本的研究表明 77%

的患者的淋巴细胞对于构成血管壁的Ⅰ型和Ⅲ型人胶原（collagen）呈敏感反应。大约50%的病人血中存在有较高水平的抗胶原抗体。此外患者血清中免疫球蛋白G、M、A明显增高，血中补体CH_{50}和C_3明显降低均提示与自身免疫反应有关。

3. 遗传学说　从流行病学的地区民族特点及1%～5%的患者有本病的家族史提示可能与遗传有关。患者血中组织相关抗原HLA-A_9及B_5明显增高也支持这一学说。

4. 内分泌学说　由于本病集中于20～40岁的男性病人，女性患者极少。因此推测本病可能与不同的性激素有正性或负性相关性。

（三）病理

本病以四肢，特别是下肢的中、小动、静脉节段性病变为主，急性损害为内膜增生及血栓形成。慢性病变可见动脉各层炎性浸润以多形核白细胞及淋巴细胞巨细胞为主，相伴行的静脉也被波及，动静脉之间可形成炎症性粘连。炎性细胞浸润可扩展到血栓内。但动脉内弹力膜不被破坏，也不出现钙化或胆固醇沉着。与动脉粥样硬化所致的血管闭塞的主要区别是富含细胞的血栓，内弹性膜不受侵犯及血管外膜的炎性浸润。陈旧的病变中，血栓内细胞减少，成为一致密的疤痕而血管可自行再通。同一条血管中可以看到不同时期的多段血管病变，而各段病变之间的血管可完全正常。

（四）临床表现

症状常从下肢趾端开始，逐渐上延波及足部及小腿，少数同时出现手部及前臂症状。多在寒冷季节发病，往往在受凉寒冻后，觉局部麻木、发凉、疼痛、易疲劳等局部缺血症状，有时有典型的雷诺现象。病程较长，症状逐渐加重，以致出现间歇性跛行。病情更为严重时可出现静息痛，肢体抬高时症状加重，下垂时症状减轻。

除以上动脉狭窄所致的缺血症状外，约有半数病人有血栓性静脉炎反复发作，在小腿或足部沿静脉走向有红肿疼痛，触之呈结节条索样感觉，持续2～3周消退，以后又可复发。

体格检查除患肢远端皮肤发凉苍白，动脉搏动减弱或消失外，可进行以下试验：①压指或趾甲，如去压后5s甲床仍呈苍白或紫色提示毛细血管充盈时间缓慢，动脉供血不足。②肢体抬高试验，下肢抬高，髋关节处与躯体呈70～80度；上肢高举过头，持续60s，如有动脉供血不足，肢体呈现白色，病人诉疼痛，放下肢体后皮肤颜色恢复正常的时间延长（超过10s）皮色呈斑片状不均匀。③静脉充盈时间测定，将肢体抬高使静脉充分回流，静脉坍陷后迅速放下肢体，观察肢体远端静脉充盈所需时间，如大于15s也提示动脉供血不足。

病程后期除症状加重外，可出现皮肤、肌肉萎缩，指、趾甲生长缓慢变厚等营养障碍表现。干性坏疽少见，仅限于脚趾或足部，如皮肤溃破形成溃疡，继发感染创面常经久不愈。

（五）诊断及鉴别诊断

男性青壮年有一侧或两侧下肢缺血性疼痛症状者应考虑本病。一般通过症状描述及体格检查加上上述简单试验即可作出诊断。鉴别诊断主要考虑动脉粥样硬化性四肢血管疾病，两者均以缺血症状为主要表现，但前者发病年龄轻，症状从肢端开始，伴有反复发作的游走性血栓性静脉炎等是其特点；后者为老年发病，大多数以腓肠肌部缺血症状开始，病程呈进行性发展，常伴有冠心病及脑动脉粥样硬化等症可资鉴别。

（六）治疗　无特殊治疗方法

一般治疗中包括禁戒吸烟，小心护理患肢，保暖防冻，有规律地运动锻炼以促进侧支循环。

药物治疗中扩管药物对缺血性疼痛无效，可用于出现雷诺现象伴溃疡形成的患者，其疗效尚难肯定。糖皮质激素及抗凝治疗均无效。解热镇痛药及局部封闭仅用于对症止痛，不能阻止病程发展。

国内有报告中医辨证施治对早期病人可取得十分满意的疗效。

介入性治疗　交感神经切除对伴有血管痉挛者可能有一定的疗效。旁路血管移植手术仅限于少数波及较大血管者。对于已形成坏疽溃疡感染久治不愈者，截肢是挽救生命的唯一手段。

（七）预后

本病预后相对较好，除非波及内脏血管，一般没有生命危险。但需截肢致残者有相当的比例。不及时戒烟的患者病程进展常十分迅速。

三、急性肢体动脉闭塞

急性肢体动脉闭塞造成动脉血流的突然中断，它可以是已有动脉粥样硬化的血管段原位血栓形成（thrombus in situ），也可以是近端血管或左心腔内栓子随血流嵌顿在远端完全正常的血管段内，称之为栓塞（embolism）。

（一）病因及病理生理

动脉栓塞的栓子可以是血栓性、细菌感染性及动脉粥样硬化斑块性。血栓栓子最常来源于心脏，以慢性持续性房颤患者左房内血栓脱落最为常见。

冠心病心肌梗死后、心肌病左心室附壁血栓或陈旧性心肌梗死室壁瘤内血栓均可脱落。人工心脏瓣膜、心房粘液瘤时有形成血栓的倾向，主动脉和近端大动脉动脉瘤内的血栓也是栓子的来源。极少数情况下，静脉系统的血栓可经由持续开放的房间隔卵圆孔或间隔缺损进入到动脉系统。感染性栓子主要是左心系统感染性心内膜炎的赘生物脱落而成。粥样硬化斑块脱落形成含有大量胆固醇的栓子。

急性动脉血栓形成常在已有粥样硬化狭窄的动脉局部或在移植的旁路血管内形成，动脉的外伤也可促成血栓形成，目前较多见者为介入性治疗反复穿刺动脉和置入导管所致。红细胞增多及高凝状态是导致血栓形成的诱发因素。

（二）临床表现

急性动脉闭塞的共同临床表现为闭塞动脉供血区的急性缺血。其症状的严重程度取决于血管阻塞部位及范围，是否有侧支循环及其发展状况。

动脉血栓易嵌在血管分叉处。下肢动脉栓塞最多见者为股动脉，其次为髂动脉、腘动脉和腓动脉。感染性心内膜炎赘生物脱落形成的栓子一般甚小，但也有导致四肢动脉闭塞的较大的栓子，特别是真菌性感染性赘生物可形成较大的栓子。粥样硬化斑块剥脱形成的栓子多为微小型，栓塞小的皮肤或肌肉的血管或支配足趾的小动脉。当血管闭塞后约在1小时内患肢突然剧痛，感觉异常，发冷、麻木。严重持续性缺血可发生麻痹瘫痪。闭塞血管远端脉搏消失，皮肤呈紫绀或苍白，皮肤温度下降，肌肉僵硬，肢体无力和（或）腱反射消失。更严重者形成坏疽。如果闭塞血管附近已有侧支循环存在，则症状体征明显减轻。

（三）诊断

根据突然发作的肢体典型缺血的症状体征，结合原有基础疾病如慢性风湿性瓣膜病心房纤颤、感染性心内膜炎等诊断常无困难。动脉造影可进一步确定栓塞的部位，指导手术治疗。

（四）治疗

对于血栓性栓塞一旦出现症状应立即静脉注射肝素以防止血栓增大。对于进展很快的严重缺血者，特别是有致残危险者应立即进行手术摘除血栓或行旁路血管移植以挽救缺血肢体。

对原位血栓形成可采用溶栓治疗，先从动脉内溶入尿激酶6万～12万单位，以后以24万单位/h静脉滴注2小时，再以12万单位/h滴注2小时，最后以6万单位/h滴注直至急性缺血症状消失。溶栓治疗也可用于全身情况不允许手术或肢体远端栓塞而不宜手术治疗的血栓栓塞病例。溶栓治疗中应仔细观察，防止出血并发症。

对感染性赘生物栓塞不宜采用溶栓及抗凝治疗，不仅疗效不佳，而且还可使感染扩散。治疗应以抗感染为重点，对反复发生栓塞，病情不易控制者应行手术清除病灶。因人工心脏瓣膜及心房粘液瘤所引起的血栓栓塞均须对原发病灶进行手术处理。

粥样硬化斑块栓塞治疗甚为困难，由于栓子成分复杂多样又多栓于肢体远端，无法施行再通手术，溶栓疗法效果也不佳，仅可采用血小板聚积抑制剂。对于足趾动脉栓塞形成的“蓝趾”（blue toe），截趾手术有时难以避免。

四、雷诺现象

（一）概念

雷诺现象以发作性指趾缺血为特征，有原发与继发之分，常在受凉或触摸冰凉物体时发作，有时情绪激动也可诱发。发作时一个或数个指趾由白变紫变红随后转暖。白色阶段为动脉痉挛所致缺血。缺血阶段静脉和毛细血管扩张，存在于这些血管中的缺氧血导致皮肤变为紫色，在皮肤呈白色和紫色时，病人常有局部发冷，麻木或感觉异常。随着局部环境转暖，血管痉挛解除，流入到扩张的小动脉及微血管内的血量急剧增加，这种反应性充血使局部皮肤呈现鲜红色，这一阶段常伴有搏动性疼痛。一般发作过程持续十数分钟，约1/3持续1小时以上，有时必须将患肢浸于热水中方可缓解。不典型的雷诺现象可仅出现苍白、发绀，无明显充血期；另一些病人只出现发绀。

（二）病理生理

雷诺现象的病因及病理生理仍不清楚。雷诺首先提出寒冷诱发过度反射性指趾血管收缩学说。在某些病例肾上腺素阻滞剂及交感神经切除可减少雷诺现象的发生频度和严重程度支持这一学说。另一种学说认为交感神经对寒冷的反应是正常的，但是血管对交感的刺激反应亢进，问题在于血管壁的肾上腺素神经效应活性增强。

（三）雷诺病

即原发性雷诺现象，占整个雷诺现象中的50%以上，其中女性占绝对多数，女:男约为5～10:1。发病年龄在20～40岁之间。手指发病多于足趾，初发时往往只是1～2个指尖，以后可波及全部手指。发作手指雷诺现象者中约有40%同时有足趾受累，足趾单独发作者偶尔有之。耳廓及鼻

尖的雷诺现象少见。有偏头痛或变异性心绞痛的病人中雷诺病的发生率较常人为高，提示可能有共同的致血管过度收缩的基础。

发作间期理学检查可完全正常。发作期除肤色改变外，脉搏搏动正常，间或发现患者手、足发凉多汗，约10%的病人指趾皮下组织增厚发硬。

本病预后相对良好，约15%病人自然改善；30%逐渐加重，长期持续动脉痉挛可致动脉器质性狭窄而不可逆，但严重程度达到需要截指或截趾者极少（小于1%）。

（四）继发性雷诺现象 由已知的疾病引起动脉痉挛而伴发Raynaud现象者称为继发性雷诺现象，常见的病因见表12-21-1。

表12-21-1 继发性雷诺现象的病因分类

1. 风湿类疾病：硬皮病、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、皮肌炎、多发性肌炎
2. 阻塞性动脉疾病：四肢动脉粥样硬化、血栓性脉管炎、急性动脉阻塞等
3. 原发性肺动脉高压
4. 神经系统疾病：脊髓空洞症、椎间盘疾病、脊髓肿瘤、脊髓灰质炎、中风、腕管综合征
5. 血液异常：血中冷凝素增加、冷球蛋白血症、冷纤维蛋白原血症、骨髓增生性疾病、巨球蛋白血症
6. 损伤：震荡伤、锤击手综合征、电休克、冻伤
7. 药物：麦角衍化物、β阻滞剂、铅、铊、砷中毒、避孕药等

各种不同病因的雷诺现象发生率的差别甚大，如硬皮病中几乎80%～90%均伴发此症，有时以此为首发或在多年内为唯一的症状。系统性红斑狼疮的病人中约有20%伴发此症。动脉粥样硬化伴发此症者很少。但在50岁以上男性中的雷诺现象中，动脉粥样硬化是主要的原因。

临床表现以原发的疾病为主，继发的雷诺现象与雷诺病时一样。

（五）治疗

大多数原发和继发性雷诺现象仅有轻度发作，一般不予特殊治疗，劝慰病人使之消除顾虑，注意全身保暖，特别是手足不要受冻。吸烟者应戒烟。

继发性雷诺现象应积极治疗原发病。

对少数病情较严重者可试用药物治疗。肾上腺素阻断剂如reserpin0.25～0.5mg每日一次对有些病人有效。但如长期服用有不良副作用。触突后肾上腺拮抗剂prazosin1～5mg每日三次，有较好疗效。钙拮抗剂特别是nifedipin每日10～30mg可减少发作次数及严重程度。其他药物如甲基多巴，胍乙定也有报告有效者。静脉用血管扩张剂prostaglandins仍在试验中。

交感神经切除可用于对药物治疗无效的严重病例，但效果也是暂时的。

第二节 四肢静脉疾病

四肢的静脉大致上可分为浅静脉和深静脉。下肢的浅静脉包括大隐静脉、小隐静脉及其分支；下肢深静脉与下肢大动脉相伴而行，深、浅静脉之间有多处穿支静脉相互连接。两叶状静脉瓣分布在整个静脉系统内，以控制血流单向流往心脏。

四肢静脉系统的疾病以静脉炎及血栓形成为主，这是静脉的解剖结构及血流动力学的特殊性质所决定的。

一、静脉血栓形成的病因

Virchow于1856年已归纳了促发静脉血栓形成的因素包括：静脉淤滞、血管损伤及高凝状态。临床上很多情况涉及以上三方面的因素均可导致静脉血栓形成，常见者如下：

1. 手术 特别是骨科、胸腔、腹腔及泌尿生殖系手术
2. 肿瘤 胰腺、肺、生殖腺、乳腺及泌尿道恶性肿瘤
3. 外伤 特别是脊柱、骨盆及下肢骨折
4. 长期卧床 如急性心肌梗死、心力衰竭、中风、手术后
5. 妊娠、雌激素的使用
6. 高凝状态 抗凝血酶Ⅲ、C蛋白或S蛋白的缺乏，多见于骨髓增生性疾病、异常纤维蛋白血症、弥漫性血管内凝血
7. 静脉炎及经静脉介入诊断或治疗导致静脉损伤

以上各种病因导致静脉血栓形成的机制并非是单一的，往往是综合因素，如手术除可对局部静脉造成损伤外，术后长期卧床使静脉血液淤滞；大手术后还使血液处于高凝状态。

二、深静脉血栓形成

深静脉血栓形成在临床上受到重视是由于其严重的致死并发症-肺栓塞以及遗留的慢性静脉功能不全综合征。

（一）发生率

在西方国家深静脉血栓形成是一常见病，据第19版Cecil内科学所载，40岁以上施行大手术的病人及急性心肌梗死的患者约有1/3发生本病，而在

股骨头骨折手术及前列腺摘除术后深静脉血栓形成的发生率更高。国内未见大样本统计报告，据上海医科大学中山医院的资料1957～1977年20年间仅有49例深静脉血栓形成病例，为数可谓极少。

（二）病理

深静脉血栓形成主要是由于血液淤滞及高凝状态所引起，所以血栓与血管壁仅有轻度粘连，容易脱落成为栓子而形成肺栓塞。同时深静脉血栓形成使血液回流受到明显的影响，导致远端组织水肿及缺氧，形成慢性静脉功能不全综合征。

（三）临床表现

髂、股深静脉血栓形成常为单侧。患肢肿胀发热，沿静脉走向可能发红有压痛，并可触及索状改变。浅静脉扩张并可见到明显的静脉侧支循环。有些病例皮肤呈紫色，系因静脉内淤积的还原血红蛋白，称之为蓝色炎性疼痛症（phlegmasia cerulea dolens），有时腿部明显水肿使组织内压超过微血管灌注压而导致局部皮肤发白，称之为白色炎性疼痛症（phlegmasia alba dolens），并可伴有全身症状。

小腿深静脉血栓形成因有较丰富的侧支循环可无临床症状，偶有腓肠肌部疼痛及压痛，发热，肿胀等。

由于锁骨下静脉穿刺及置入导管操作日益增多，上肢静脉血栓形成病例日渐增多，波及上肢，其症状体征与下肢者相同。

（四）诊断

诊断一般不困难，可利用以下的诊断方法：

1. 静脉压测定　患肢的静脉压升高，提示测压处的近心端静脉有阻塞。

2. 超声　二维超声显像可直接见到大静脉内的血栓，配合Doppler测算静脉内血流速度，并观察对呼吸和压迫动作的正常反应是否存在。此种检查对近端深静脉血栓形成的诊断阳性率可达95%；对远端者诊断敏感性仅为50%～75%，但特异性可达95%。

3. 核素检查　^{125}I纤维蛋白原扫描偶用于本病的诊断。与超声检查相反本检查对腓肠肌内的深静脉血栓形成的检出率可高达90%，而对近端的深静脉血栓诊断的特异性较差。本检查的主要缺点是注入同位素后需要滞后48～72小时方能显示结果。

4. 阻抗容积描记法（impedance plethysmography, IPG）和静脉血流描记法（phleborheography, PRG）前者应用皮肤电极，后者采用充气袖带测量在生理变化条件下静脉容积的改变。当静脉阻塞时，随呼吸或袖带充、放气而起伏的容积波幅度小。这种试验对近端深静脉血栓形成诊断的阳性率可达90%，对远端者诊断敏感性明显降低。

5. 深静脉造影　从足部浅静脉内注入造影剂，在近心端使用压脉带，很容易使造影剂直接进入到深静脉系统，如果出现静脉充盈缺损，即可作出定性及定位诊断。

（五）治疗

治疗深静脉血栓形成的主要目的是预防肺栓塞，特别是病程早期，血栓松软与血管壁粘连不紧极易脱落，应采取积极的治疗措施。

1. 卧床，抬高患肢超过心脏水平直至水肿及压痛消失。

2. 使用抗凝剂防止血栓增大，并可启动内源性溶栓过程，肝素5000～10000国际单位一次静脉注射，以后以1000～1500国际单位/h持续静脉滴注，其滴速以部分促凝血酶激酶激活时间（APTT）2倍于对照值为调整指标。肝素间断静注或皮下注射也可采用。

华法令（warfarin）在用肝素后1周内开始或与肝素同时开始使用，与肝素重叠用药4～5天。调整华法令剂量的指标为促凝血酶时间长于对照值4～7s。

孤立的腓肠肌部位的深静脉血栓形成发生肺栓塞的机会甚少，可暂不用抗凝治疗，密切观察。如有向上发展趋势再考虑用药。

急性近端深静脉血栓形成抗凝治疗至少持续3～12月以防复发。对复发性病例或恶性肿瘤等高凝状态不能消除的病例，抗凝治疗的持续时间可无限制。

3. 如果因出血素质而不宜用抗凝治疗者，预防肺栓塞可用机械性阻隔方法。近年来已多用经皮穿刺方法在下腔静脉内置入滤网的措施替代过去的下腔静脉折叠手术治疗。

4. 溶栓治疗　尿激酶等也有一定的效果，虽不能证明在预防肺栓塞方面优于抗凝治疗但如早期应用，可加速血栓溶解，有利于保护静脉瓣，减少后遗的静脉功能不全。

（六）预防

着眼于发生肺栓塞的严重威胁，对所有有发生深静脉血栓形成的高危病人均应提前进行预防，如股骨头骨折、较大的骨科或盆腔手术，中老年人如有血粘度增高等危险因素，在接受超过1小时的手术前大多采用小剂量肝素预防。术前2小时皮下注射肝素5000国际单位，以后每8～12h一次直至病

人起床活动。急性心肌梗塞用肝素治疗也同时对预防静脉血栓形成有利。华法令和其他同类药物也可选用，对有出血倾向者可用低分子右旋糖酐。

阿司匹林一类药物无预防作用，对于明显有抗凝禁忌者，应采用保守预防方法，包括早期起床活动，穿弹力长袜。定时充气压迫腓肠肌有较好的预防效果，但病人多难以接受。

三、浅静脉血栓形成

由于浅静脉血栓形成不致造成肺栓塞和慢性静脉功能不全，因此在临床上远不如深静脉血栓形成重要。本症常伴发于长时间或反复静脉输液，特别是输入刺激性较大的药物时。在曲张的静脉内也常可发生。由于交通支的连系有时可同时发生深、浅静脉血栓形成。

游走性表浅静脉血栓往往是癌肿的征象，也可见于脉管炎如闭塞性血栓性脉管炎时。

浅静脉血栓形成诊断较容易，局部症状体征较明显，治疗上采取保守支持疗法，休息、患肢抬高、热敷。非固醇类抗炎药可止痛并可防止血栓发展。对大隐静脉血栓应密切观察。如发展至隐-股静脉连接处，则应考虑抗凝治疗以防止深静脉血栓形成。

（陆再英）

参考文献

1. Anderson FA JR, et al. A population-based perspective of the incidence and case fatality rates of venous thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT study. Arch Intern Med, 1991, 151:933
2. Capek P, et al. Femoropopliteal angioplasty: Factors influencing long-term success. Circulation, 1991, 83:170
3. Cleophas TJ, NIEMEYER MG. Raynaud's syndrome. an enigma after 130 years. Angiology, 1993, 44:196
4. Coffman JD. Intermittent claudication and rest pain: Physiologic concepts and therapeutic approaches. Prog Cardiovasc Dis, 1979, 22:59
5. Criqui MH, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med, 1992, 326:381
6. Europe an working group on critical leg ischemia: Second European consensus document on chronic critical leg ischemia. Circulation, 1991, 84:IV1
7. Goldhaber SZ. thrombolysis in venous thromboembolism: An international perspective Chest, 1990, 94:1756
8. Gresham CL. Deep venous thrombosis. South Med J, 1993, 86:438
9. Okin JW, et al. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans. Circulation, 1990, 82:IV3
10. Smith GD, et al. Intermittent claudication. heart disease risk factors. and mortality. The Whitehall study. Circulation 1990, 82:1925
11. 戴自英主编. 实用内科学. 第9版，北京：人民卫生出版社，1993，1265－1279

第十三篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

消化系统疾病

潘国宗

1930年生于上海，浙江绍兴人。1949～1952年燕京大学生物系医预科获学士学位；1957年毕业于北京中国协和医学院；1965年中国协和医学院内科（消化）研究生毕业。曾任北京协和医院内科消化专业组组长。现为北京协和医院内科教授、主任医师、博士研究生及博士后导师，临床消化病研究室负责人。担任中华医学会消化系病分会主任委员、临床消化病杂志主编、中华消化杂志副总编等职。

潘国宗教授长期从事消化内科的临床、教学和科研工作。在国内首先论证了人的最大胃酸量和壁细胞数量的关系。1980～1982年在美国国家卫生研究院进修。回国后，从事胃肠激素受体和胃肠动力性疾病的研究，在我国首先建立了离体胰腺腺泡受体的研究方法，建立了胃肠激素学组。对炎症性肠病等也有较多研究。发表论文100余篇。先后获国家科技进步二等奖1项，卫生部科技进步二等奖、三等奖各1项，中国医学科学院科研成果奖2项。

潘国宗教授主编的《现代胃肠病学》获1995年国家优秀科技图书一等奖及1996年卫生部科技进步一等奖；参写专著10余部。

第一章　消化系统的解剖结构

消化系统由消化管及消化腺组成。消化管分为口腔、咽、食管、胃、小肠和大肠。一般将口腔到十二指肠称为上消化道，空肠至直肠称为下消化道。消化腺包括大唾液腺、肝、胰以及散在于自口唇至肛门整个消化管管壁内的无数小腺体（如唇腺、颊腺、食管腺、胃肠与肠腺等），它们均通过排出管道将分泌物排入消化管腔内，以对食物进行化学性消化。

第一节　口　　腔

口腔是消化管的起始部分，它以上、下颌骨为支架，周围附有肌肉，内面衬以粘膜，外面被覆皮肤。其前壁为上唇和下唇，唇内面粘膜深面散有许多小腺体，称为唇腺。两侧为颊，下壁是由若干横纹肌构成的口腔底。口腔的上壁前三分之二为硬腭，后三分之一为软腭，分别由骨板和肌肉覆以粘膜构成。软腭后缘的中央，有一向下的圆形突起，叫腭垂。在腭垂的两侧，软腭后缘向外下方伸延成两对弓形的皱襞，分别叫前腭弓和后腭弓。两侧的前、后腭弓、腭垂和舌根共同围成咽峡。口腔向后以咽峡与咽相通。在前、后腭弓之间的窝内，有一对（左、右各一）扁卵圆形的腭扁桃体，其外面和前、后面覆有致密结缔组织构成的被膜，被膜与周围的肌肉之间有少量疏松结缔组织，其内面被有粘膜，表面有许多点状凹陷，即扁桃体隐窝的开口。粘膜上皮向深部下陷形成的分枝状细管称为扁桃体隐窝。

舌为一肌性器官，表面覆有粘膜，分为舌尖、舌体和舌根三部分。舌根与口腔底相连。舌下面正中有一纵行的粘膜皱襞，与口腔底相连叫舌系带。系带两侧的粘膜皱襞为伞襞。舌系带下端，有一对粘膜小突起，叫舌下肉阜。舌肌纵横交错，由舌内肌和舌外肌构成。舌外肌有颏舌肌、舌骨舌肌和茎突舌肌。舌尖和舌体上面粘膜有许多突起的舌乳头，如丝状乳头、菌状乳头、叶状乳头和轮状乳头，其粘膜上皮中含有味觉感受器（味蕾）。在舌根部的粘膜内部有许多淋巴组织构成的大小不等的舌滤泡，统称舌扁桃体。舌粘膜深面还有一些分散的舌腺，包括位于舌尖部的一对舌尖腺。

口腔中及口腔周围除有唇腺、颊腺、舌腺等若干小涎腺外，还有三对大涎腺（腮腺、下颌下腺和舌下腺）。腮腺近似三角形，位于耳的前下方、咬肌后表面和下颌后窝，重15～30g。腮腺管由腮腺的前缘发出，在颧弓下方约一横指处，横越咬肌的表面，穿过颊肌，开口于正对上颌第二磨牙的颊粘膜上。下颌下腺呈卵圆形，位于下颌骨体内侧下方。舌下腺呈扁椭圆形，在口腔底粘膜深面。舌下腺大管常与下颌下腺管汇合或单独开口于舌下阜。多个舌下腺小管则直接开口于舌下。

第二节　咽

咽为一漏斗状管道，位于脊柱颈段前方，上端始于颅底，下端连于食管。咽向前方，自上而下与鼻腔、口腔和喉腔相通，因而咽可分为三部分：鼻咽部、口咽部和喉咽部。鼻咽部是鼻腔向后方的直接延续，前经鼻后孔与鼻腔相通，侧壁上有咽鼓管咽口，经咽鼓管与中耳相通。在咽鼓管后上方有一隆起，称为咽鼓管圆枕。圆枕后上方的纵行凹陷，称咽隐窝。顶壁后部有丰富的淋巴组织集聚，称为咽扁桃体，儿童期较发达，10岁后退化。位于咽鼓管咽口附近的淋巴组织称为咽鼓管扁桃体。口咽部是口腔向后方的延续，经咽峡与口腔相通，向上与鼻咽相通。口咽外侧壁有扁桃体窝，窝内为腭扁桃体。咽扁桃体、双侧咽鼓管扁桃体、腭扁桃体和舌扁桃体共同围成咽淋巴环，具有重要的防御功能。喉咽部位于喉口和喉的后方，是咽腔比较狭窄的最下部分，向前经喉口与喉腔相通，在喉口两侧各有一个梨状隐窝。咽壁由粘膜、粘膜下组织、肌层和外膜四层结构组成。咽壁的肌层由咽缩肌和咽提肌相互交织而成，都属于横纹肌。

第三节　食　　管

食管为一前后稍扁的肌性管状器官，位于脊柱前方。上端在第6颈椎下缘，与咽相接，下端经贲门与胃相连，全长约25cm。依其行程分为颈部、胸部和腹部。颈部长约5cm，胸部长约18～20cm，腹部仅长1～2cm。食管全长有三个生理狭窄，分

别位于距中切牙15、25和40cm处，即咽与食道相接处、与左主支气管交叉处和食管穿经膈肌食管裂孔处。食管壁具有消化管典型的四层结构，即粘膜层、粘膜下层、肌层和外膜。

粘膜层由被覆上皮、固有膜和粘膜肌层构成。食管粘膜被覆鳞状上皮，呈灰白色或粉红色，表面光滑，有7～10条纵行皱襞，由结缔组织构成的固有膜，其内含有腺体、血管、淋巴管和散在的淋巴细胞、单核细胞等，具有支持、连接和营养的作用。粘膜肌层由薄层平滑肌构成。肌纤维的收缩可改变粘膜的形态、促进腺体的分泌、血液的流动和营养物质的吸收。

食管-胃连接处的粘膜上皮由鳞状上皮突然变成柱状上皮，连接处有成群的分支盘卷腺，称浅表食管腺。腺体由胶原纤维和平滑肌束分隔成小叶。这些腺体向下逐渐移行成贲门腺，主要分泌中性粘液及少量唾酸和硫酸粘液。

粘膜下层由疏松结缔组织构成，内含大量的血管、淋巴管和粘膜下神经丛。

肌层：食管壁上1/3肌层为骨骼肌，内层环行，外层纵行。下1/3为内层环行，外层纵行的平滑肌构成。中间1/3则由骨骼肌和平滑肌混合排列而成。食管下端无特殊的括约肌结构，但生理上有括约肌的功能存在。食管壁的环肌形成特殊的螺旋状结构与胃的内斜肌融合。螺旋状排列的肌纤维的收缩可起到括约肌的作用。

外膜：食管无浆膜，只有结缔组织构成的外膜。

第四节 胃

胃是消化管中最膨大的部分，其形态、大小和位置依年龄、身材、胃内容的多少及体位的不同而异。胃具有前壁、后壁、胃小弯、胃大弯。上以贲门与食管相连，下以幽门连接于十二指肠。前后壁相连处形成弯曲，其中凸向左下方的为胃大弯，凹向右上方的为胃小弯。小弯最低处的转角称角切迹。食管左缘与大弯起始处所成的锐角称为贲门切迹。

胃可分为四部分，邻近贲门平面以上向左上方的膨出部为胃底。角切迹右侧至幽门的部分为幽门部或称胃窦。幽门部又由大弯侧的不太明显的浅沟将其分为左侧的幽门窦和右侧的幽门管。胃底和幽门部之间的部分为胃体。

像消化管其它部位一样，胃壁亦有四层结构，即粘膜层、粘膜下层、肌层和外膜。

粘膜层：胃粘膜光滑柔软，呈粉红色，天鹅绒状。贲门、胃窦的粘膜较胃体底部粘膜苍白而平坦。胃体、胃底有多数纵行的皱襞。在解剖显微镜下，胃粘膜可见许多纵横交错的细沟，将胃粘膜分成许多小区称胃小区。小区直径1～6mm。每一小区的表面又有许多浅的沟纹和凹陷，称为胃腺窝或胃小凹。每一胃腺窝约有2～4个腺体开口。胃小区表面的沟纹和凹陷使小区呈脑回状。胃粘膜由表面上皮、腺窝、腺体、固有膜和粘膜肌层构成。表面上皮和被覆腺窝的上皮为单层高柱状粘液上皮，核位于细胞的基底部，胞浆含清亮或浅色颗粒状粘液，其中主要为中性粘液，少量唾酸粘液或硫酸粘液。上皮分泌的粘液在细胞表面形成一粘液膜，防止胃液内胃酸及蛋白酶的侵蚀。胃腺窝下为胃腺。因胃腺所在位置不同，分为贲门腺、幽门腺及胃底胃体腺。贲门腺位于食管-胃连接处以下1～3cm的区域，幽门腺位于胃窦和幽门，胃底胃体腺位于胃底胃体部。贲门区粘膜的上1/2为腺窝上皮，下1/2为贲门腺。腺体为复合分枝状盘卷腺，上皮呈立方或低柱状，核位于基底部。腺体由结缔组织分隔成小叶。贲门腺内偶尔可见少量壁细胞、主细胞和内分泌细胞。幽门粘膜的上1/2为腺窝上皮，下1/2为幽门腺。幽门腺较短，腺体为单管或分枝状盘卷腺。上皮为立方或低柱状，核扁圆，位于基底部，胞浆清亮，分泌中性粘液。幽门腺中可见壁细胞和大量分泌胃泌素的G细胞，分泌生长抑素的D细胞。D∶G细胞正常比例为1∶3，亦可见有ECL细胞。

胃底胃体部粘膜的上1/4为腺窝上皮，下3/4为胃底胃体腺。腺体为直管腺，排列紧密，主要由颈部粘液细胞、壁细胞、主细胞和内分泌细胞构成。颈部粘液细胞位于腺体的颈部，常与壁细胞混杂分布。颈部粘液细胞具有再生能力，构成腺体的再生带，向上修复腺窝和表面上皮，向下形成胃腺体细胞。颈部粘液细胞主要分泌中性粘液。壁细胞亦称泌酸细胞，为嗜酸性三角形细胞，直径为20～35μm，核大而圆，位于细胞中央。细胞的尖端面向管腔，主要分布在胃底胃体腺的中上部，其功能为分泌盐酸、内因子和血型物质。主细胞亦称胃酶细胞，主要分布胃底胃体腺的下1/3～1/2，细胞高柱状，管腔面胞浆内充满紫红色的含胃蛋白酶原的颗粒。核下胞浆有丰富的平行排列的内质网，核上有发育好的高尔基氏体。内分泌细胞主要为分泌5-羟色胺的肠嗜铬细胞、D细胞、分泌高血糖素的A细胞以及少量G细胞。固有膜为疏松结缔组织，

其中有少量浆细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和组织细胞，其中穿插有毛细血管网、淋巴管网、无髓鞘神经纤维和含血管活性肠肽的神经和神经节。粘膜肌层由2～10层平滑肌纤维构成。粘膜肌层常垂直向粘膜腺体间发出平滑肌束。肌纤维的收缩有利于腺体的分泌。

粘膜下层：由疏松的结缔组织构成，内含血管、淋巴管、粘膜下神经丛及胶原纤维、弹力纤维等。神经纤维中有较多VIP神经纤维。

肌层：均为平滑肌，分内斜、中环和外纵3层。环肌在幽门处特别发达，形成幽门括约肌。环肌和纵肌之间有肌内神经丛，部分为VIP阳性的神经节和神经纤维。

浆膜：表面被有腹膜间皮细胞，其下为疏松的结缔组织，内含血管、淋巴管和神经纤维。

第五节 小 肠

小肠是消化管中最长的一段，上起幽门，下止回盲瓣。成人全长5～7米，由十二指肠、空肠、回肠三部分构成。十二指肠全长25cm，大部分位于腹膜后，形成“C”字形弯曲，包绕胰头。分上部、降部、水平部和升部四部分。上部长约3cm，自幽门行向右后，至胆囊颈附近急转向下延续为降部。上部左侧与幽门相连的一段肠壁较薄，粘膜面光滑，无环状皱襞，称为十二指肠球。降部长约7～8cm，此段的中部稍下有十二指肠大乳头，总胆管和主胰管即开口于此。副胰管的开口约在壶腹开口上方约2cm处。水平部长约10cm，向左至腹主动脉前方移行于升部。升部仅长约2～3cm，沿主动脉的左侧上行，然后下降，在Treitz韧带处与空肠相接。转折处称十二指肠空肠曲。空肠约占空回肠全长的2/5，回肠占3/5，均有小肠系膜附着。肠管与系膜相连的缘称为系膜缘，其相对侧称为对系膜缘。空肠回肠迂曲盘旋形成肠袢，二者无明确的分界。空肠主要占据腹腔的左上部，回肠在右髂窝处与盲肠相连，一般位于腹腔的右下部。

小肠壁亦由粘膜层、粘膜下层、肌层和浆膜四层构成。小肠粘膜具有许多环状皱襞和绒毛结构。皱襞为粘膜和粘膜下层突入肠腔所形成，绒毛为单纯的粘膜摺。十二指肠粘膜的绒毛底较宽，呈铲状，绒毛两侧有锯齿状凹陷。十二指肠球部的绒毛大小形态较不规则，在Brunner腺和淋巴滤泡表面绒毛短而稀少。远段十二指肠和近段空肠之粘膜皱襞高而密，高可达1cm。至远段空肠则逐渐减少，至回肠中段以远则很稀少。从空肠到回肠绒毛亦渐变矮，回肠远段肠系膜对侧的粘膜有卵圆形的集合淋巴小结，其长轴与肠的长轴一致。小肠粘膜上皮主要由吸收细胞或称肠细胞和散在的分泌唾酸粘液的杯状细胞构成。吸收细胞为高柱状，核位于基底部，细胞的管腔面有特殊的整齐排列的微绒毛构成的刷毛缘。其微绒毛长0.7～1.3μm，宽0.1～0.2μm，表面有一层糖萼包绕。杯状细胞所分泌唾酸粘液在吸收细胞表面形成一层粘液层，起保护作用。绒毛底部的上皮延续为小肠腺或称李氏陷窝。肠腺的下2/3细胞形成粘膜上皮的增殖层，这些细胞胞浆较嗜酸，分裂快，称为肠母细胞。为不断分裂更新老化的肠细胞。肠腺内偶有杯状细胞，肠腺的底部有Paneth细胞，其腔面核上部分胞浆内有大的强嗜酸性颗粒。Paneth细胞含溶菌酶、IgA和IgG。小肠粘膜上皮内有多种内分泌细胞，如分泌5-羟色胺的EC细胞、分泌胆囊收缩素的I细胞、分泌生长抑素的D细胞、分泌VIP的D_1细胞、分泌胃动素的M细胞、分泌GIP的K细胞、分泌蛙皮素的P细胞、分泌高血糖素样物质的L细胞和分泌胰多肽的PP细胞。十二指肠粘膜内亦含有较多分泌胃泌素的G细胞和分泌胰泌素的S细胞。在回肠的集合淋巴小结和孤立淋巴小结内还可见散在的像扁平肠细胞的M细胞，其胞浆围绕小簇淋巴细胞，将淋巴细胞与肠腔分隔。M细胞可选择地摄取抗原和大分子物质，然后传送给淋巴细胞。小肠绒毛上皮间亦可见少量丛状细胞。它有长而厚的微绒毛伸入肠腔，可能起受体作用。丛状细胞亦可见于胃、结肠、胆道和呼吸道。

小肠绒毛的核心内含有动脉、静脉、毛细血管网、中心淋巴管和乳糜管。毛细血管网在上皮基底膜下极为丰富。从粘膜肌层有肌纤维发出到绒毛内，肌纤维的收缩可调节绒毛的活动。固有膜血管和平滑肌周围有无髓鞘神经。固有膜内还有淋巴细胞、浆细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、吞噬细胞。在回肠的粘膜固有膜内有丰富的淋巴组织集合成结节。固有膜内淋巴细胞以T_4为主，而绒毛上皮内主要为T_8淋巴细胞。小肠浆细胞以分泌IgA为主，其次为IgM和IgG。粘膜肌层由3～10层平滑肌细胞构成。

粘膜下层由疏松的结缔组织构成，内含丰富的淋巴管网，动、静脉网，神经节细胞和粘膜下神经丛。十二指肠球部和降部的近端粘膜下有大量Brunner腺，远端逐渐减少，Brunner腺与幽门腺相似，由盘卷和分支状管泡腺构成，其中有粘液腺和

浆液腺。分泌的碳酸氢盐等碱性分泌液经导管开口于肠腺，小肠粘膜下层有多种细胞，包括浆细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞等。

肌层：由内环、外纵排列的平滑肌构成。肌层间有肌内神经丛。

浆膜为薄层疏松结缔组织，表面被覆单层扁平的间皮细胞。

第六节 大 肠

大肠是消化管的末段，全长约1.5m，起自回盲瓣，止于肛门。分为盲肠、阑尾、结肠、直肠和肛管等部。

盲肠和结肠外形与小肠不同，具有三个特点：即结肠带、结肠袋和肠脂垂。结肠带由纵行肌增厚而成，沿肠的纵轴平行排列。因结肠带较肠管短，而使肠管形成由许多横沟隔开的囊状突出部即为结肠袋。结肠带附近由于浆膜下脂肪局部聚集形成形态各异的突起即为肠脂垂。盲肠位于右髂窝部，为大肠的始段，呈盲囊状。在盲肠与回肠相接处的内腔，回肠末端的环肌增厚，向粘膜内突出形成上下两个半月形的皱襞称回盲瓣。此瓣具有括约肌的功能。在回盲瓣下方约2cm处，有阑尾的开口。阑尾的根部附于盲肠的后内侧壁，一般长6～8cm。全部由腹膜包绕，并具有三角形的阑尾系膜。

结肠分为升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠等，还有两个明显的弯曲，即肝曲和脾曲，除横结肠和乙状结肠外其余大肠均无系膜附着。

升结肠为盲肠的延续，沿右侧腹后壁上升，至肝下面向左弯曲（肝曲），延续为横结肠。横结肠自肝曲向左横行，在脾下方向下弯曲（脾曲），它由横结肠系膜固定于腹后壁，因活动性较大，呈凸向下方的弓形。

降结肠自脾曲沿左侧腹后壁下降，越过左髂嵴与乙状结肠相续。乙状结肠呈乙字形至第三骶椎水平延续为直肠。直肠位于盆腔内，长约10～14cm，沿骶尾骨的前面下降，穿盆膈后，终止于肛门。直肠在矢状面上有两个弯曲，上方的弯曲（直肠骶曲）凸向后，与骶骨的弯曲一致，距肛门约7～9cm，下方的弯曲（会阴曲）凸向前，距肛门约3～5cm。在冠状面上，直肠还具有3个侧方弯曲，一般中间较大的凸向左侧，上下两个突向右侧。直肠下段肠腔较膨大，称直肠盆部（或壶腹部）。腔内常有2～3个由环形肌和粘膜形成的半月形横襞，称为直肠横襞，其中最大者在直肠壶腹上的前右侧壁，距肛门约7cm。直肠肛门部亦称肛管，长约3～4cm。其上段粘膜形成6～11条纵行皱襞，称为肛柱。各柱下端之间以半月形的粘膜皱襞（肛瓣）相连。肛瓣与两个相邻肛柱下部之间形成小袋状的陷窝，称为肛窦。窦深3～5mm，底部有肛腺的开口，易感染形成肛窦炎。肛柱上端的连线称为肛直肠线，肛瓣的边缘和肛柱的下端共同组成齿状线或肛皮线。齿状线下方有一宽约1cm的环状区域，表面光滑呈微蓝色，称为肛梳或痔环。肛梳下缘有一环状的白线称为肛白线，白线下方不远即为肛门。在肛梳的皮下组织和肛柱粘膜下，有丰富的静脉丛，各种病理原因形成的静脉曲张而突起称为痔。

与其它肠壁结构一样，大肠壁亦由粘膜、粘膜下层、肌层和外膜四层构成。

大肠粘膜表面平坦，无绒毛。在结肠袋之间有很多半月形的粘膜皱襞。大肠粘膜由单层柱状上皮、肠腺或称陷窝、固有膜和粘膜肌层构成。单层柱状上皮由吸收细胞（肠细胞）和杯状细胞构成。吸收细胞表面仅有稀疏的微绒毛，其上有糖萼。大肠腺为直管腺，平行排列与粘膜肌层垂直地座落在粘膜肌层之上。肠腺底部为高柱状粘液细胞（肠母细胞）和未分化细胞。除盲肠和升结肠有少量Paneth细胞外，大肠肠腺内一般无Paneth细胞。大肠粘膜内亦有一定量的内分泌细胞，尤以直肠为多，如EC、NT及PP细胞等。固有膜内有散在的淋巴细胞（主要为T细胞）、分泌IgA的浆细胞、吞噬细胞和嗜酸性粒细胞。有丰富的毛细血管网和无髓鞘神经及有生发中心的淋巴滤泡。大肠固有膜内无或极少淋巴管，所以限于粘膜层的癌很少发生转移。阑尾的构造与大肠相似，肠腔小、肠腺短而稀，其固有膜有许多淋巴小结并长入粘膜下层，以致粘膜肌层不完整。

大肠的粘膜下层与小肠相似，其间可见丰富的血管、淋巴管、神经等。肌层亦为内环外纵二层，富含弹力纤维，结肠带即由外纵肌形成。环肌和纵肌之间有丰富的肌内神经丛及神经节。除横结肠和乙状结肠外，其余部分的大肠壁均无完整的浆膜包被，浆膜的间皮下有一层发育好的弹力纤维层。

第七节 肝

肝是身体内最大的器官，重约1200～1500g，呈楔形。大部分位于右季肋区，小部分位于左季肋区，有前、后、左、右4个缘及上、下两个面，并

由镰状韧带分为左、右两叶。上面光滑而隆起，与膈肌相邻（膈面），下面较凹陷（脏面），其上有两个纵沟和一个横沟，呈H形。左纵沟前部有脐静脉萎缩后形成的肝圆韧带。后部为静脉导管萎缩形成的静脉韧带。右纵沟的前部为胆囊窝，后部为腔静脉窝。横沟位于左、右纵沟之间，其中有左右肝管、门静脉、肝动脉的分支、神经和淋巴管等出入称为肝门。这些结构由结缔组织包绕，共同形成肝蒂。脏面可借H形沟分为四叶，左纵沟左侧为左叶，右纵沟右侧为右叶，左右纵沟之间在肝门前方的部分为方叶；肝门后方为尾状叶。肝的前缘锐利，左侧有肝圆韧带通过的切迹，右侧胆囊窝处有胆囊切迹，后缘及右缘钝圆，左缘锐薄，左后端处移行为纤维索。

肝实质外面有结缔组织形成的纤维膜覆盖，除下面各沟处及右叶上面的裸区外，均由浆膜（腹膜）被覆。腹膜的反折处形成左、右横行的冠状韧带以其向两侧延伸形成的左、右三角韧带。上前方有纵行的镰状韧带和与脐相连的肝圆韧带。肝的脏面与胃及十二指肠间有肝胃韧带和肝十二指肠韧带。膈下间隙界于横结肠及其系膜与膈肌之间。此间隙被肝分为肝上、肝下间隙。肝上间隙又被纵向的镰状韧带分为左、右肝上间隙。右肝上间隙又被肝冠状韧带分为较大的右肝上前间隙和较小的右肝后间隙。肝冠状韧带两层间的裸区与膈之间为膈下腹膜外间隙。肝下间隙被肝圆韧带分为左、右肝下间隙。左肝下间隙又被小网膜和胃分为左肝下前间隙和左肝下后间隙（小网膜囊）。

肝的上界与膈穹窿一致，下界在右肋弓内。但在剑突下可扪及2～3cm的肝边缘。

肝脏有双重血液供给，门静脉携带从消化管、胰腺回流的血液入肝，经左、右主支进左、右肝，再分支成小叶间静脉，注入肝窦后再汇入中央静脉。肝固有动脉携带富含氧气的血液，经肝左、右动脉再分支成小叶间动脉注入肝窦。静脉血从中央静脉经小叶下静脉汇入左、中、右肝静脉，最后注入下腔静脉。

肝的基本单位为肝小叶，其立体形态为六角形棱柱体，长约2～3mm，宽约0.7mm，中央为中央静脉。肝小叶之间以结缔组织分隔，其中有汇管区。汇管区中有门脉分支、肝动脉分支及小叶间胆管、淋巴管和神经穿行。肝细胞排列成肝细胞板（肝板），以中央静脉为中心呈放射状排列。肝板由单层肝细胞构成。小叶内的肝板互相吻合，小叶周边的一层环形肝板称为界板。肝板之间为血窦（肝窦），血窦穿过肝板彼此相通。除肝小叶传统概念外，以胆管为中轴，即汇管区为中心的相邻小叶的部分称为门脉小叶。门脉小叶大致为三角形柱形体。其长轴和肝小叶一致。中心为胆管及其伴行的血管，周围以3个中央静脉的连线为界。肝细胞分泌的胆汁从门脉小叶的周边向中央汇集，注入胆管。但肝小叶和门脉小叶均不是肝结构和功能的最小单位，与肝血循环亦不完全符合，故提出肝腺泡的概念。肝腺泡体积较小，大致为卵圆形，以汇管区的小叶间动脉和小叶间静脉的分支为中轴，两端以中央静脉为界。在肝腺泡内近中轴血管的部分最先获得含氧和营养物质的新鲜血液。此处的肝细胞代谢活跃，再生能力和抗损伤的能力较强。近中央静脉的部分则获得氧和营养物质最差，代谢最不活跃，再生能力及抗损伤能力亦最弱。而界于二者之间的肝细胞的代谢等亦界于中间。

肝细胞是组成肝的主要细胞，呈多角形，直径约20～30μm，核呈圆形，居中，有一个或多个核仁。每个肝细胞至少有两面与肝窦的Disse腔相邻。肝细胞的细胞器非常发达，线粒体尤其丰富，每个肝细胞约有800个线粒体。肝细胞亦有较多的溶酶体、微体等。肝细胞胞浆内有丰富的粗面内质网和滑面内质网、高尔基复合体及细胞内包涵物，如脂滴，糖原等。

胆小管（毛细胆管）是相邻肝细胞膜凹陷形成的微细管道。它以盲端起始于中央静脉附近，其主干在肝板内呈放射状走向小叶周边并形成分支环绕每个肝细胞，在肝板内连接成网。胆小管直径0.5～1.0μm。电镜下邻近胆小管的肝细胞膜间有紧密连接、桥粒和中间连接等封闭胆小管，使胆汁不致于外漏。

在肝板之间通过肝板孔形成血管迷路的血窦为肝窦，窦壁由窦内皮细胞和枯否氏细胞衬复。窦内皮细胞扁平，细胞核扁圆形，体积较小，染色质致密，突向管腔，相邻的窦内皮细胞的胞浆之间不形成连续的结构，内皮细胞浆布满约1000Å（100nm）的圆形或卵圆形的窗孔，窗孔常成群分布称为筛板。哺乳类的肝窦内皮细胞无基底膜，故在血液和肝细胞之间无严密的屏障结构，便于物质交换。肝细胞和内皮间的间隙亦称Disse腔或窦周间隙，其中有多量从肝细胞突入的微绒毛。枯否氏细胞是肝内最大的一组固有巨噬细胞，亦称星状细胞。它常位于肝窦分支的部位，细胞较大，形态不规则，胞体大部分突入肝窦腔内或完全游离于腔内，细胞的丝状伪足或板状伪足依附于内皮细胞

上，或穿过内皮间隙或内皮孔伸入窦周间隙内。枯否氏细胞的内质网、核周池和溶酶体样致密小体中均有内源性过氧化物酶。枯否氏细胞可吞噬细菌、内毒素和血液中衰老的红细胞，回收铁蛋白。亦在清除循环中的肿瘤细胞，外伤后的细胞碎屑方面起重要作用。还可分泌溶酶体酶，产生内源性致热源。

窦周间隙中还有储脂细胞（Ito细胞）、纤维母细胞及神经元。储脂细胞较小，总在内皮细胞下，是肝内储存维生素A的细胞，亦可能在肝内的纤维形成过程中起重要作用。窦周间隙中的另一种细胞是隐窝细胞，通常位于内皮下，其胞浆含有颗粒状内涵物，推测为自然杀伤细胞。

第八节 肝外胆道系统

肝外胆道系统包括胆囊、左、右肝管、肝总管、胆总管及胆总管十二指肠开口处的乏特壶腹及乳头。

一、胆囊

胆囊是一个梨形的囊状器官，位于肝右叶前下面的胆囊窝内，长约10cm，直径3～4cm，容量约40～60ml。胆囊壁依收缩或扩张而有很大变异，一般1～2mm厚。胆囊的游离面由腹膜覆盖，浆膜下结缔组织与肝小叶间结缔组织融为一体。有的个体胆囊可埋在肝实质内。胆囊分为底、体、颈、管四个部分。

胆囊底为钝圆的盲端，突向前下方。充满胆汁时可越出肝前缘。胆囊体与胆囊底无明确界限，占胆囊中央的大部分，约在肝门右侧延续为胆囊颈。胆囊颈较细，以直角弯向左侧与胆囊管相接。其上部膨出，形成哈特曼氏囊。胆囊管长约3～4cm，直径2～3mm，由胆囊颈向左后下方延续而成，并与其左侧的肝总管汇合成胆总管。胆囊管近胆囊颈的一端，内有螺旋状粘膜皱襞称海斯特瓣，近胆总管的一段则内壁光滑。

胆囊壁由表面上皮、固有膜、平滑肌、浆膜下结缔组织和外膜构成，胆囊没有粘膜肌层和粘膜下层。表面上皮由柱状上皮构成，其下为基底膜。上皮常形成分枝状的皱襞，中心有固有膜。上皮细胞核规则，卵圆形，位于基底部。上皮细胞间偶尔可见到胞浆深嗜酸的窄柱状细胞称为铅笔样细胞。由立方上皮或低柱状上皮细胞构成的管泡状粘液腺仅见于胆囊颈部，颈部腺体中亦可见少许内分泌细胞。粘膜固有膜中有弹力纤维、神经纤维、小血管和淋巴管，偶可见少许肥大细胞、巨噬细胞和淋巴细胞。肌层由松散排列的环行、纵行和斜行的平滑肌束构成。平滑肌束可直达固有膜或上皮基底膜。上皮疝入固有膜、肌层或浆膜下结缔组织形成R-A窦。在慢性胆囊炎和胆囊结石时R-A窦常见。固有膜、肌束间和结缔组织中可见神经节细胞。

二、肝管、肝总管和胆总管

左、右半肝内的胆小管逐步汇合，分别汇入左肝管和右肝管，左、右肝管在肝门处汇合形成肝总管。肝总管长约2～4cm，在肝十二指肠韧带内下行，并于胆囊管呈锐角或并行一段距离后汇合成胆总管。肝总管、胆总管与肝下面共同围成一三角形区域，称胆囊三角。胆总管长约4～8cm，直径约0.6～0.8cm，在肝固有动脉右侧、门静脉前方，在十二指肠韧带下行，经十二指肠上部后方至胰头十二指肠降部间或穿行于胰头后方的胰腺实质内，进入十二指肠降部的左后壁与主胰管汇合，形成Vater壶腹，开口于十二指肠大乳头。在胆总管末端、主胰管末端和Vater壶腹处均有环形的括约肌，尤以胆总管末端和壶腹部明显。这些统称为奥狄括约肌。括约肌的收缩可关闭胆总管或壶腹开口，防止反流。很多个体在十二指肠大乳头上2cm左右，还可见到小乳头，副胰管开口于此。

肝外胆管均由高柱状上皮被覆，周围有一层致密结缔组织围绕。上皮排列规则，有皱襞形成。细胞核较一致，卵圆形，位于基底。上皮无杯状细胞，有时上皮下陷间质中形成凹陷，称Beale囊。在Beale囊周围有成簇的腺体与之相通。腺体中亦可见散在内分泌细胞。胰内胆总管壁内可见少量胰腺腺泡和小导管。一般来说，胆总管上段壁内无平滑肌或仅有少量环行或纵行的平滑肌束，并多同胶原或弹力纤维混合在一起。在胆总管下段，管壁内含有丰富的平滑肌束，并在近壶腹部形成胆总管括约肌。末端胆总管和胆胰共同管的被覆上皮常形成乳头状皱襞或叶状瓣。这些皱襞常呈分叶状，有时突出至乳头开口。

第九节 胰 腺

胰腺呈扁三角形，质地中等，长约12～20cm，重约85～95g，在第1、2腰椎水平横位于腹膜后。胰腺分头、体、尾三部分。头、体之间亦称胰颈部。胰头位于第二腰椎水平的十二指肠C字型弯

曲内，其下部有向左侧突出的钩突，右后方与十二指肠降部间有胆总管下行。在胰颈部的后方，肠系膜上静脉与脾静脉汇合成门静脉向右上行于胰头后方。胰体部占据胰腺中部，约位于第一腰椎水平，在主动脉前，小网膜囊后，后面有左肾静脉、腹腔动脉和肠系膜上动脉等血管，腹腔神经丛位于胰体上缘和膈肌之间。

胰腺在小网膜囊后的后腹膜中间向左逐渐变细形成胰尾，抵达脾门后下方。脾动、静脉在胰体尾上方，左肾静脉在胰体尾下方。主胰管位于胰腺实质内偏后方，自胰尾沿胰腺长轴右行，沿途汇集各小叶导管，最后与胆总管形成乏特氏壶腹，开口于十二指肠大乳头。胰头上部，常有副胰管开口于十二指肠小乳头。胰腺仅前、下面有腹膜覆盖，后面借结缔组织固定于后腹壁。

胰腺由外分泌部和内分泌部构成。外分泌部由腺泡细胞和导管构成。其功能单位为胰腺小叶。小叶由纤细的结缔组织分隔，其间有血管、淋巴管、神经和胰腺导管。每个小叶由腺泡构成。腺泡由腺泡细胞构成。腺泡细胞为锥体形细胞，基底较宽，核位于基底侧，胞浆嗜碱并含有很多酶原颗粒。电镜下可见腺泡细胞基底侧胞浆内有大量的粗面内质网，及管腔侧大量的酶原颗粒，还有丰富的核糖体和高尔基氏器。有时在腺泡中心可见到突入腔内的泡心细胞。闰管就是由泡心细胞和透明细胞构成，渐汇成小叶内导管、小叶间导管，最后汇入主胰管，将胰液排入十二指肠。各级导管由立方或柱状上皮衬覆，到主胰管主要由高柱状细胞构成。核位于基底，其间偶可见内分泌细胞。小导管的上皮细胞有少量孤立的纤毛。

胰腺内分泌部主要由胰岛和散在在外分泌胰腺的内分泌细胞构成。主要有分泌胰岛素的 B 细胞、分泌胰高血糖素的 A 细胞、分泌生长抑素的 D 细胞、分泌血管活性肠肽（VIP）的 D_1 细胞和分泌胰多肽的 PP 细胞，也有分泌 5-羟色胺的 EC 细胞和分泌蛙皮素的 P 细胞的报道。

（陈　杰　刘彤华）

参考文献

1. 郑思竞主编. 系统解剖学. 第3版. 北京：人民卫生出版社，1990，116
2. 刘彤华. 食管的解剖和发育. 见：潘国宗主编. 现代胃肠病学. 北京：科学出版社，1994. 188
3. Pope CE Ⅱ. The esophagus: anatomy, physiology, and disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. Gastrointestinal Diseaese: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1989. 541
4. 刘彤华. 胃和十二指肠的解剖和发育. 见：潘国宗主编. 现代胃肠病学. 北京：科学出版社，1994，808
5. McGuigan Je, Ament ME. The stomach and duodenum: physiology and disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1989, 659
6. Morson BC, Dawson IMP, Day DW, et al. Morson and Dawson's gastrointestinal pathology. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1990, 197
7. 刘彤华. 肠道的解剖和发育. 见：潘国宗主编. 现代胃肠病学. 北京：科学出版社，1994. 1042
8. 陈杰，钟守先. 肝脏的解剖和发育. 见：潘国宗主编. 现代胃肠病学. 北京：科学出版社，1994. 1380
9. Jones AL. Anatomy of the normal liver. In: Zukim D, Boyer TD. Hepatology. A textbook of liver disease. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1990.
10. 陈杰. 胆管的解剖和发育. 见：潘国宗主编. 现代胃肠病学. 北京：科学出版社，1994，1700
11. Frierson Jr. The gross anatomy and histology of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, vaterian system and minor papilla. Am J Surg Pathol, 1989, 13(2): 146
12. 陈杰. 胰腺的解剖和发育. 见：潘国宗主编. 现代胃肠病学. 北京：科学出版社，1994. 1786

第二章 消化道的神经支配

消化系统的活动除受胃肠激素调节外,还受神经系统调节,二者间有交互作用。支配消化道的神经由外来神经和内在神经组成。外来神经主要是自主神经,是内脏的运动纤维,包括交感神经和副交感神经。它们的胞体位于消化道之外,联系于绝大部分消化道与中枢神经之间。内脏的感觉纤维随交感和副交感神经进入中枢神经。内在神经位于消化道壁内,由神经节和无数神经纤维组成壁内神经丛。

第一节 消化道的外来神经

消化道的口、咽和食管上段的骨骼肌以及肛门外括约肌受躯体运动神经支配,消化道的其余部分均受自主神经的交感和副交感神经的双重支配。

一、交感神经

交感神经有节前和节后两级神经元(图 13-2-1)。节前神经元的胞体位于全部胸髓和腰髓 1-3 侧角的中间外侧核,多为中、小型细胞。它发出的细的有髓节前纤维(B类纤维)至椎旁神经节,或穿过椎旁神经节形成内脏大、小神经至椎前神经节(腹腔神经节、肠系膜上神经节和肠系膜下神经节)。它们的末梢释放乙酰胆碱。节后神经元胞体在椎旁和椎前神经节,以中等大小的细胞为主,大多数为去甲肾上腺素能神经元,也有少量乙酰胆碱能神经元。节后纤维多为细的无髓纤维(C类纤维),祥附血管至消化道管壁。交感神经兴奋,可抑制胃肠平滑肌收缩和消化腺分泌,使消化系统的各项功能减弱。

在交感神经节内,节前纤维末梢与节后神经元形成大量突触,以轴-树型为多。一条节前纤维可与多个节后神经元形成突触。据 Ebbesson (1968) 报道,人类颈上神经节的节前、节后神经元的比例可达 1∶63~196。这可能与交感的反应较广泛而多为全身反应有关。Gabella (1976) 综合多家的研究提出,一些交感神经节,含有体积小、树突短的嗜铬细胞。它们是含儿茶酚胺的小型强荧光细胞,一般认为这是参与交感神经节整合过程的中间神经元。

支配消化道各部的交感节前、后神经元的配布有一定节段性。支配食管的交感节前神经元胞体在胸髓 1~6 侧角,节后神经元胞体位于胸部椎旁神经节 4~6(有些在 1~3)。胃、小肠、盲肠、阑尾以及升、横结肠的节前神经元胞体在胸髓 5~11 侧角,节后神经元胞体在腹腔神经节或(和)肠系膜上神经节。降结肠、乙状结肠和直肠的节前、后神

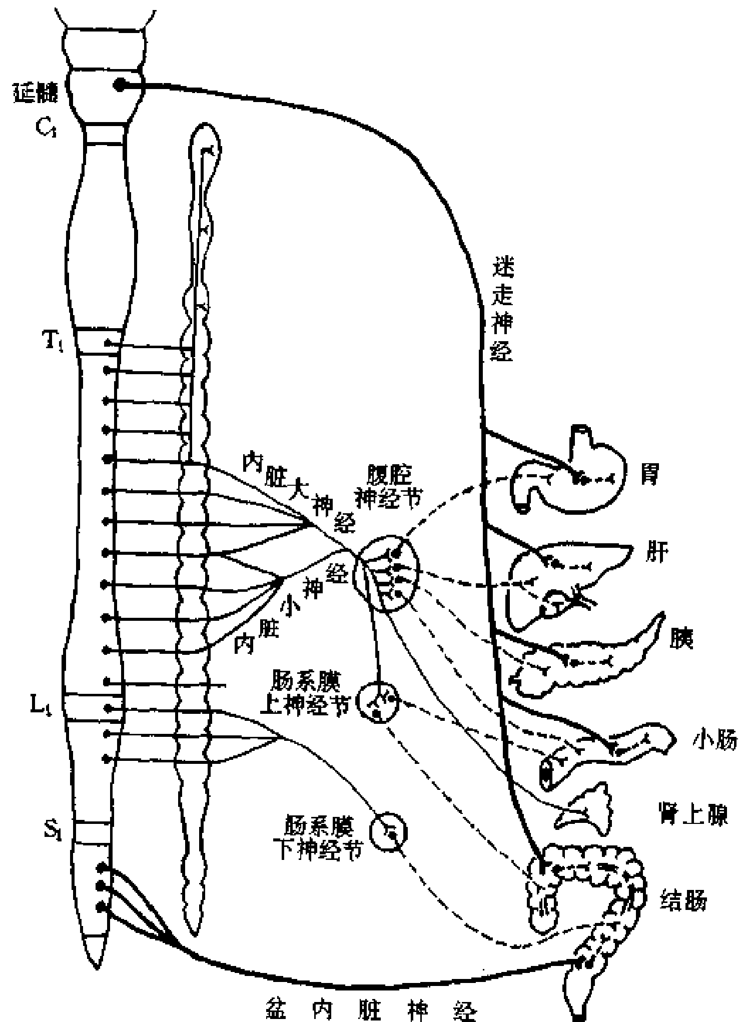


图 13-2-1 消化道自主神经支配模式图

细线为交感神经;粗线为副交感神经;实线为节前纤维;点线为节后纤维;C_1 为第一颈节;T_1 为第一胸节;L_1 为第一腰节;S_1 为第一骶节

经元胞体分别位于胸髓12～腰髓3侧角和腰部椎旁神经节及肠系膜下神经节。肝和胆囊的节前神经元胞体在胸髓7～9侧角，节后者在腹腔神经节。胰的则分别位于胸髓6～10侧角和腹腔神经节。

二、副交感神经

副交感神经包括迷走神经的副交感纤维和发自骶髓的骶部副交感纤维（图13-2-1）。

（一）迷走神经的副交感纤维

过去认为迷走神经副交感纤维的节前神经元的胞体均位于延髓的迷走神经背核。但Kerr（1969）损毁猫的迷走神经背核数周后，电刺激颈段迷走神经，未见内脏运动反应与损毁前有明显不同。他认为来自迷走神经背核的可能是分泌纤维，而迷走神经的其它内脏运动纤维的胞体位于疑核与三叉神经脊束核之间的区域。将HRP注入大鼠胃壁（程世斌等，1993）或以HRP浸泡猫肠系膜上丛近心断端（王历辛等，1986），结果除迷走神经背核有大量HRP标记细胞外，在疑核、迷走神经背核与疑核间的网状结构等处也见到HRP标记细胞。因而消化道副交感节前纤维的确切来源，似有待进一步探讨。

左、右迷走神经发分支组成食管丛，分布于食管。食管丛向下在食管下端的前、后分别形成迷走神经前干和后干，随食管穿膈入腹腔（图13-2-2）。前干主要成自左迷走神经的纤维，在腹腔发出胃前支至胃前壁、肝支至肝和胆囊以及至十二指肠近端的分支。后干主要成自右迷走神经的纤维，发出胃后支至胃后壁。后干的最大分支为腹腔支，它与交感纤维共同组成腹腔丛。此丛发分支沿血管至小肠、盲肠、阑尾、升结肠和横结肠，还发分支至胰和脾。节前纤维末稍在胃肠壁内与节后神经元形成突触，其末稍释放乙酰胆碱。节后纤维支配靶器官（包括平滑肌细胞、腺细胞和内分泌细胞等），其末梢释放乙酰胆碱，一部分可能释放嘌呤类物质。

大多数情况下，迷走神经的副交感节后纤维对消化道起兴奋作用，加强消化道运动、消化腺分泌和胃肠激素释放。

（二）骶部副交感纤维

骶部副交感节前神经元胞体位于骶髓2～4的骶副交感核，节前纤维组成盆内脏神经，加入盆丛，分布于降结肠、乙状结肠和直肠，与肠壁内的节后神经元形成突触。节前纤维末梢释放乙酰胆碱，节后纤维末梢也释放乙酰胆碱，使大肠运动加强。

三、消化道的传入神经

消化道壁内有许多结构简单的感受器，它们是由感觉纤维末梢反复分支而成的游离神经末梢。一般认为，分布在粘膜内的游离末梢是化学感受器，可感受胃肠腔内的酸碱度变化、葡萄糖浓度变化或某些氨基酸和多肽的刺激。位于肌层的游离末梢感受机械性刺激，如器官膨胀和蠕动等。在腹膜，尤其在肠系膜内有结构较复杂的感受器，如环层小体，它能感受内脏位置的变化和牵拉。来自游离末梢的内脏传入纤维较细，来自环层小体的较粗且传导速度较快。

来自消化道的传入纤维伴随交感和副交感纤维行向中枢神经。伴随交感神经的传入纤维，其胞体大致位于与支配该部消化道相应脊髓节段的脊神经节，其中枢突入脊髓止于后角细胞。伴随迷走神经的传入纤维，胞体在迷走神经的下神经节（结状神经节），其中枢突入脑止于孤束核。伴随骶部副交感的传入纤维，胞体位于骶2～4脊神经节，其中枢突也止于后角细胞。传至后角细胞的内脏感觉冲动，可通过中间神经元，组成多突触的内脏反射弧；也可组成传导束传向间脑，最终也可抵达大脑皮质引起内脏感觉。

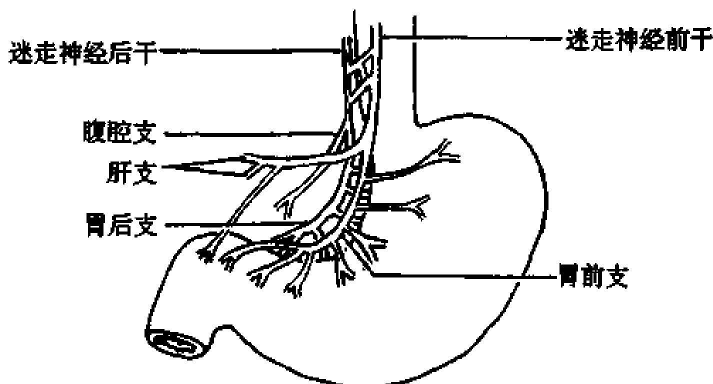


图13-2-2　胃的迷走神经支配

内脏传入纤维主要发动内脏反射和内脏～体壁反射，这些反射弧通过脊髓和脑干以调节植物性机能。很多这种反射是无意识的。传入冲动也引起内脏感觉，如疼痛、恶心、饥饿、便意等。多数迷走神经的内脏感觉纤维与内脏运动、血管舒缩和分泌的反射有关，这是无意识的，但饥饿感觉的冲动似经迷走神经传入。绝大部分消化道的痛觉随交感神经传入，但食管上部和直肠的则分别由迷走神经和盆内脏

神经传入。

内脏疾病往往引起体表某部位发生疼痛或痛觉过敏，这现象称为牵涉性痛。牵涉性痛发生的原因尚不很清楚。从形态学上看，患病内脏和产生牵涉性痛皮肤部位的传入纤维经同一后根进入脊髓后，会聚于脊髓后角的第二级神经元，再上达丘脑和大脑皮质。可能皮质将来自内脏的信号解释为来自皮肤而产生皮肤痛觉。另有人发现，某些动物的脊神经节细胞周围突可分叉，一叉止于内脏，另一叉止于皮肤。人类脊神经节细胞也可能有同样的分叉周围突，这也可用以解释牵涉性痛的机理（Sinclair 等，1948）。

第二节　消化道的内在神经

消化道的内在神经形成许多神经丛，称壁内神经丛，分布在自食管中段至肛门的消化道壁内。Langley 称之为肠神经系统（enteric nervous system）。

一、肠神经系统的一般结构

肠神经系统由相互连接的神经丛或神经网组成，在某些神经丛有小群神经细胞体组成的神经节。每个神经节由 3～50 个或更多的神经元胞体组成。这些神经元可大致分为两型，一为树突短的联络神经元；另一为数量多、形态不一、树突也多少不定的运动神经元，其轴突止于肌层和粘膜层的平滑肌。从生理角度分析还有感觉神经元，它们的纤维终止于肠壁或粘膜上的感受器。这些感受器可以是对食糜成分如 H^+ 或肽类敏感的化学感受器，也可是对牵张刺激敏感的机械感受器，它们还传递其它内脏感觉如疼痛、饥饿和恶心。感觉神经元发出的纤维可与神经丛内的细胞体或其树突形成突触。感觉神经元的形态特征尚不清楚。

肠神经系统的神经纤维包括进入壁内的外来神经纤维和内在神经纤维。外来神经纤维中的交感节后纤维直接终止于肌层和血管；副交感的节前纤维则与肠神经系统中的运动神经元形成突触。内在神经纤维是壁内神经节细胞（肠神经元）的突起，在丛内延伸几厘米，可与同一个神经节或较远的神经节细胞形成突触，这包括感觉、联络和运动神经元，从而构成一个整合的神经系统。当切断外来神经后，节细胞间仍有功能上的联系，并能形成局部反射。肠神经系统虽有它的独立性，但它接受从中枢传入的信号，否则就不能配合自主神经的交感和副交感而活动。

二、壁内神经丛的分布

胃肠壁内的神经丛自外向内可分为五层（图 13-2-3）：①浆膜下丛，位于浆膜间皮的深方；②肠肌神经丛，在小肠位于纵行肌与环行肌之间；③深肌丛，在肠位于环行肌的粘膜侧；④粘膜下神经丛，位于粘膜下层；⑤粘膜丛，位于粘膜固有层。除肠肌神经丛和粘膜下神经丛由神经节和无髓神经纤维束构成外，其它各丛均为较疏散的神经纤维网。

肠肌神经丛（肌间神经丛或 Auerbach 神经丛）和粘膜下神经丛（Meissner 神经丛）是两个带有神经节的壁内神经丛。这两个神经丛随平滑肌伸延，从食管到肛管不间断地分布于消化道的各部。此二

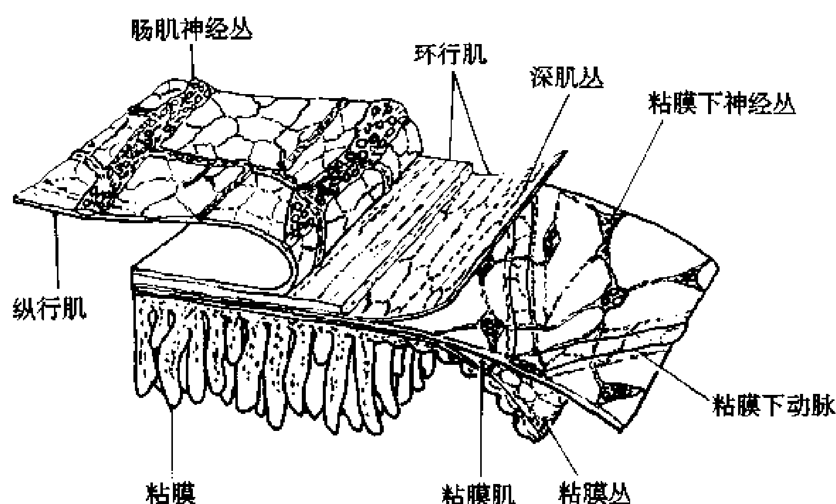


图 13-2-3　壁内神经丛模式图（豚鼠小肠）
（引自 Furness 和 Costa，1980）

丛形似成层的网状结构，网结处为神经节，节间连以丝缕。由神经节及其相连的丝缕所组成的神经丛模式，在消化道各段及不同种属动物中各具特征，尚不清楚这是否与器官的机能特性有关。

在肠肌神经丛中，每个神经节内神经元的数目不等，从50多个到数个，偶尔神经元不集成节而散在节间的丝缕中。肠肌神经丛，神经元数目每平方厘米（浆膜面）共有数千个。在豚鼠消化道各段每平方厘米神经元数目不等，这似与相邻肌层的厚度有关，如盲肠的结肠带下多于盲肠的其余部分。一个肠肌神经丛的神经元发出的突起，可终止于本丛内同一神经节或邻近神经节的神经元。在豚鼠和大白鼠的粘膜下神经丛中，回肠和结肠神经元的数量仅约有肠肌神经丛的1/2。

各壁内神经丛看来虽是独立的，但实际上各丛间连以许多神经纤维束。例如，外来神经路径浆膜下丛连接肠肌神经丛；肠肌神经丛连接粘膜下神经丛等。

三、壁内神经节的神经元

壁内神经节神经元的形状和大小变化很大。有人根据神经元突起的数量、范围和分支特点将神经元分为三型，并试图弄清不同类型和不同位置的神经元的生理功能，但目前尚无一致结论。有人根据壁内神经元的电生理特性进行分类，但若干传出神经元和机械感受神经元的结构特征尚未能解决。

近年来，形态学、免疫细胞化学和生理学的研究证明，具有多种形态类型的壁内神经元的功能甚为复杂。根据神经元所含神经递质和神经调质进行分类，定出了多种类型神经元。

（一）胆碱能神经元

肠肌神经丛和粘膜下神经丛的许多神经元，对乙酰胆碱脂酶反应呈强阳性，它们可能是胆碱能神经元。应用电子显微镜观察，在小肠肌（可能形成神经肌内接头）和神经丛中（与细胞体或突起形成突触）也见到具有乙酰胆碱特征的神经末梢。胆碱能神经元所释放的乙酰胆碱（acetylcholine；ACh）对胃肠蠕动甚为重要。当小肠的胆碱能神经节传递或神经肌肉传递被抑制时，蠕动消失。

（二）肾上腺素能神经纤维

在肠壁内除很少例外（如豚鼠结肠见到肾上腺素能胞体），均无肾上腺素能胞体。在肠道内的交感神经纤维主要释放去甲肾上腺素（Noradrenaline；NA）。它们是椎前神经节的节后纤维，也可能有少数纤维起源于胸腰部的椎旁神经节。在大鼠和狗，肾上腺素能纤维自颈部椎旁神经节通过迷走神经到达胃肠道。在肠肌神经丛和粘膜下神经丛有许多肾上腺素能末梢，在肌内和腺周也见少量此种纤维，还有若干纤维连属着血管。肌内的肾上腺素能纤维的数量一般较少，但在消化道各段之间的连接处很多。猫、豚鼠、可能还有人类的肛门内括约肌有丰富的肾上腺素能神经纤维。

交感神经兴奋可使消化道的平滑肌舒张，这是因为交感神经节后纤维末梢释放的去甲肾上腺素除了对胃肠平滑肌有直接作用外，主要还通过轴-轴抑制性突触，抑制了胆碱能神经元释放乙酰胆碱，这属于突触前抑制效应。

（三）5-羟色胺能神经元

消化道是体内5-羟色胺（5-hydroxytryptamine；5-HT）的最大贮存库，大量位于肠粘膜内分泌细胞（嗜铬细胞），小量位于肠肌神经丛和纵行肌中，人和哺乳动物的肠神经元具有摄取5-HT的能力。5-HT神经元胞体位于肠肌神经丛内，它所释放的5-HT对胃肠运动的作用为刺激胆碱能神经，使乙酰胆碱释放增加，以及直接作用于肌细胞引起运动亢进。

（四）嘌呤能神经元

在壁内神经丛中，除肾上腺素能神经外，还有非肾上腺素能抑制神经。这种壁内神经元的抑制性递质，可能是三磷酸腺苷（adenosine triphosphate；ATP）或与其相关的嘌呤类物质。嘌呤能神经元（purinergic neuron）可使平滑肌在每次蠕动收缩波之前松弛，以利胃肠内容物通过。它在胃的容受性舒张以及括约肌反射性舒张中可能起一定作用。

（五）肽能神经元

放射免疫测定和免疫组织化学研究表明，在胃肠道主要的肽能神经元（peptidergic neuron）有血管活性肠多肽、P物质、生长抑素、脑啡肽、促胃液素、缩胆囊素、神经降压肽和铃蟾肽等。现仅介绍其中较重要的四种如下。

1. 血管活性肠多肽（vasoactive intestinal polypeptide；VIP）神经元　VIP神经分布在消化道壁的各层。在肠肌神经丛和粘膜下神经丛中有VIP胞体和丰富的VIP纤维。在平滑肌中，特别是具有括约肌功能的区域有很多VIP神经。在粘膜层VIP神经形成网络，围绕胃腺和肠腺。在小肠的血管壁中也有VIP神经。VIP的作用主要是舒张平滑肌、扩张血管和加强胃肠的分泌活动。

2. P物质（substance P；SP）神经元　SP神经分布于消化道壁的各层。在肠肌神经丛和粘膜下

神经丛中含有大量 SP 神经元胞体，在肠肌神经丛和平滑肌中有大量 SP 纤维。SP 对豚鼠离体回肠有很强的刺激作用，在整体内 SP 增强小肠的分节运动和蠕动，提示 SP 能神经在胃肠道的主要作用可能与运动有关。因 SP 是第一级感觉神经元的兴奋性递质，故而提示 SP 的作用可能是作为胃肠道感觉和运动神经元的兴奋性递质。

3. 生长抑素（somatostatin；SOM）神经元 SOM 神经元胞体和纤维均见于肠肌神经丛和粘膜下神经丛。豚鼠回肠中，SOM 神经元占肠肌神经丛神经元的 5%、粘膜下神经丛中占 17%。因 SOM 纤维主要位于两个神经丛内，因而认为 SOM 定位于中间神经元。SOM 神经元对肠神经系统中的胆碱能神经元有抑制作用，而对某些抑制性神经元起兴奋作用，故其总效应是抑制胃肠的运动和分泌活动。

4. 脑啡肽（enkephalin；ENK）神经元 含 ENK 的胞体主要见于肠肌神经丛，约占该丛神经元胞体的 25%。ENK 阳性纤维见于肠肌神经丛和肌层。在豚鼠回肠中脑啡肽可抑制乙酰胆碱的释放。

四、肽类与经典递质的共存

近年来应用生化测定和免疫细胞化学方法证明，在周围和中枢神经，都有一个神经元内有两种或两种以上神经递质的共存现象。其中肽类与经典递质共存的如：交感神经节中生长抑素（SOM）与去甲肾上腺素（NA）共存，神经肽Y（NPY）与 NA 共存以及血管活性肠多肽（VIP）与乙酰胆碱（ACH）共存的神经元等。神经递质共存的机能意义尚不明了，一些学者，倾向于设想两种物质互相合作完成一定的生理效应。

五、自主神经系统对胃肠功能的调节

自主神经对胃肠活动的调节有明显作用，对胃肠运动的作用尤为明显。自主神经的调节作用，除通过内在神经丛产生的局部反射外，还有许多通过中枢神经的各级中枢实现的反射活动。外来神经对内在神经丛具有调制作用（modulation）。但在不同部位的胃肠道，内在神经的相对重要性有所不同，如食管、胃和盆部结肠外来神经的作用相对地强一些，而在小肠内在神经的调节似起主导作用。在正常情况下，副交感神经对胃肠运动的调节起主要作用，而交感神经则作用不大。对胃肠分泌活动，激素调节似较神经调节更为重要，但二者间具有相互作用。

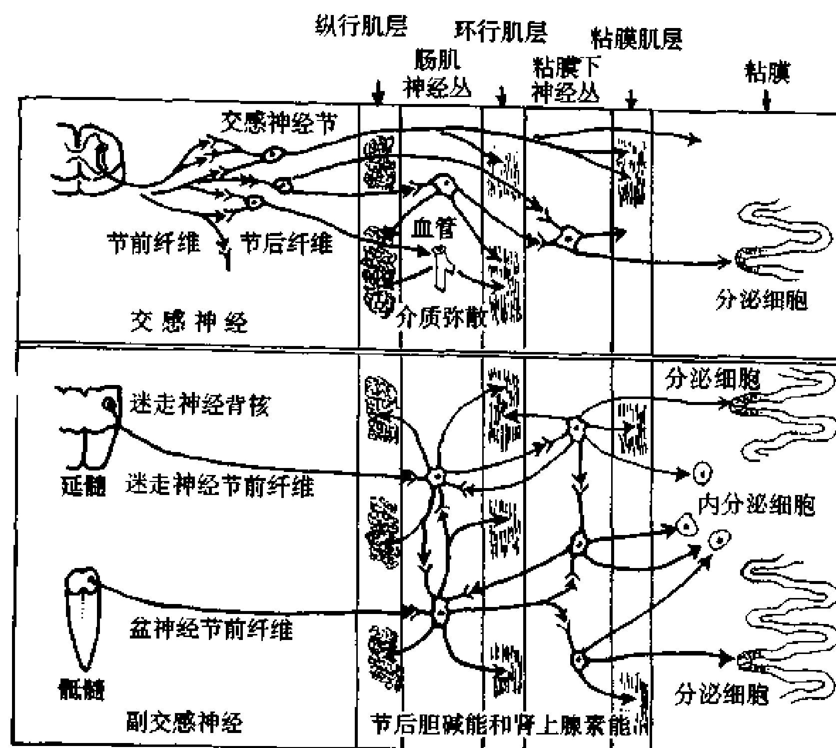


图 13-2-4 消化道的自主神经支配
（引自 Davenport，1982）

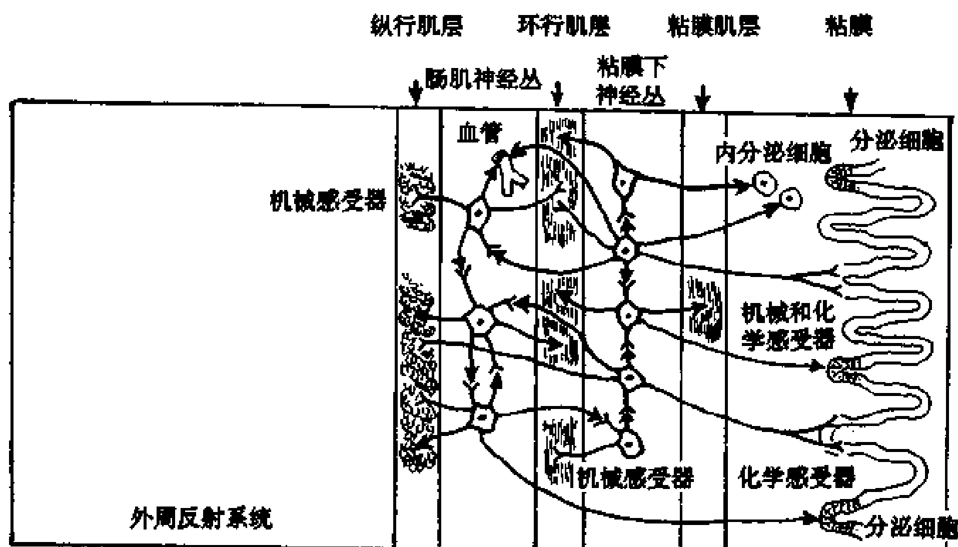


图 13-2-5 消化道的外周反射系统
(引自 Davenport, 1982)

进入消化道的交感纤维的胞体在椎前神经节，是肾上腺素能的节后纤维。它们通过三种途径影响胃肠活动（图 13-2-4）：①终止于内在神经丛的节细胞，可抑制节细胞的兴奋性，从而抑制其向前传导的活动。这样由交感神经发放的冲动，可抑制通过神经丛或迷走神经传递的反射；②分布至某些肌束；③分布至血管平滑肌使血管收缩。

进入消化道的副交感纤维，是来自迷走神经和骶部副交感的节前纤维（图 13-2-4），在消化道壁内交换神经元、其末梢释放乙酰胆碱，引起节后神经元（壁内神经元）兴奋，壁内神经元的节后纤维至平滑肌细胞、腺细胞和内分泌细胞等。

副交感的节后纤维多数为兴奋性胆碱能纤维，少数是抑制性纤维。在这些抑制性纤维中，多数既不是胆碱能也不是肾上腺素能，而是第三种成分。有人认为，它们的节前纤维末梢释放5-羟色胺，与其相应的节后纤维释放三磷酸腺苷，因而将此第三种神经成分称为嘌呤能神经。经迷走神经引起胃容受性舒张的节后纤维就是此种成分。近年另有一种观点认为，这种神经末梢释放的递质不是嘌呤类，而是肽类物质，故又称为肽能神经。如血管活性肠多肽、P 物质、生长抑素、脑啡肽，促胃液素等，可能都是这种神经的递质。

肠神经系统可单独完成外周反射（图 13-2-5）。粘膜下神经丛的神经元突起，分布至粘膜上皮和肌层，接受化学性和牵张刺激。此种神经元与肠肌神经丛和粘膜下神经丛的神经元形成突触，后二者再发纤维至消化道的平滑肌细胞、腺细胞和内分泌细胞，而完成消化道的外周反射。

（张培林 马维义 许鹿希）

参考文献

1. 程世斌，卢光启．大鼠胃不同部位副交感节前神经元的中枢定位．解剖学报，1993，24:51～56
2. 梅懋华等．消化道生理学与临床．北京：人民卫生出版社，1980，35～47
3. 王志均主编．胃肠激素．北京：科学出版社，1985，76～96
4. 王历辛，马维义，许鹿希，等．组成猫肠系膜上丛的神经元的分布——HRP 法研究．解剖学报，1986，17:48～55
5. 张培林主编．神经解剖学．北京：人民卫生出版社，1987，143～164
6. 郑芝田主编．胃肠病学．第 2 版．北京：人民卫生出版社，1993，13～16
7. Carpenter MB, Sutin J. Human Neuroanatomy. 8th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1983. 209～231
8. Davenport HW. Physiology of the Digestive Tract. An Introductory Text. 5th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1982, 3～20
9. Ebbesson SOE. Quantitative studies of the superior cervical sympathetic ganglia in a variety of primates including man. I. The ratio of preganglionic fibers to ganglionic neurons. J Morph, 1968, 124:117～132
10. Furness JB, Costa M. The Enteric Nervous system. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987, 1～54
11. Gabella G. Structure of Muscles and Nerves in the Gastrointestinal Tract. In: Johnson LR. Physiology of the

Gastrointestinal Tract. New York: Raven Press, 1981, 197～242
12. Gabella G.见:张培林主编.神经解剖学.1976,156
13. Kerr FWL. Preserved vagal visceromotor function following destruction of the dorsal motor nucleus. J. Physiol. (Lond) 1969, 202:755～769
14. Sincleair DC, Weddell G, Feindel WH, Referred pain and associated phenomena. Brain, 1948, 71:184～211

第三章　消化系统的内分泌细胞

消化系统的内分泌细胞包括分布于胃肠道和胰的内分泌细胞。本章介绍胃肠和胰内分泌细胞的特征与类型。

第一节　胃肠和胰内分泌细胞的特征

一、胃肠内分泌细胞

在胃肠粘膜上皮和腺体中，散在分布着多种类型的内分泌细胞。这些内分泌细胞分泌的多种胃肠激素，一方面调节胃肠道自身的运动、分泌等功能，同时也参与其它某些器官功能活动的调节。

胃肠内分泌细胞含有分泌颗粒，颗粒大多聚集于细胞基底部，故又称基底颗粒细胞（basal granular cell）。根据这些细胞的细胞化学特性，胃肠和胰的内分泌细胞归属于 APUD 细胞系统。APUD 细胞是指体内一些能分泌肽类的细胞，具有能摄取胺或胺前体并将其脱羧（amine precursor uptake and decarboxylation）的性能（pearse, 1966），它们散在分布于一些器官中。鉴于胃肠和胰的内分泌细胞在结构、功能、代谢及发生等方面有许多相似之处，1973 年 Fujita 等据此将胃肠胰内分泌细胞归在一起，提出了胃肠胰内分泌系统（gastroenteropancreatic endocrine system；GEP）的概念。随着对 APUD 细胞研究的不断深入，发现 APUD 细胞与神经系统有密切关系，如一些肽类激素既能由胃肠内分泌细胞产生，也能由某些神经细胞产生。Pearse 等将 APUD 细胞的概念扩展，提出了弥散神经内分泌系统（diffuse neuroendocrine system；DNES）的概念，其中包括胃肠和胰的内分泌细胞。

（一）形态结构

从胃贲门至直肠下段的粘膜上皮和腺体中均有内分泌细胞分布，胃幽门部与十二指肠上段的内分泌细胞数量多于其它部位，粘膜腺上皮中的内分泌细胞又明显多于表面上皮。

胃肠内分泌细胞（图 13-3-1）大多单个散在分布于其它上皮细胞之间。细胞可呈锥体形，顶端略呈瓶状、椭圆形等，细胞基底部附在基膜上。根据细胞顶部是否外露于管腔，胃肠内分泌细胞可分为两型：开放型（open type）细胞呈锥体形或瓶状，顶部细长达到管腔面，有微绒毛伸向管腔。据认为，此型细胞可感受胃肠腔中内容物的刺激而引起分泌活动，因此，开放型细胞是具有感受分泌（receptosecretory）功能的细胞，大多数胃肠内分泌细胞属开放型；闭合型（closed type）细胞呈椭圆形，顶部由相邻的上皮细胞覆盖，不外露于管腔，它们可能感受局部环境变化的刺激而分泌。闭合型细胞见于胃底腺中。

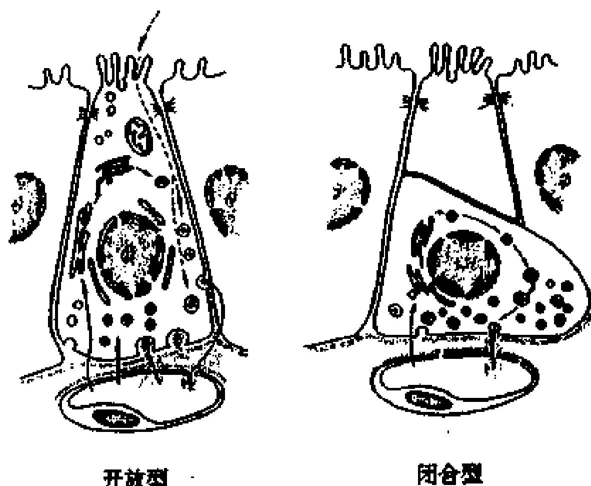


图 13-3-1　胃肠内分泌细胞示意图
箭头示内分泌细胞摄取物质和释放激素的过程

光镜下，在 HE 染色切片上，胃肠内分泌细胞着色浅淡，不易辨认。用重铬酸钾处理后，有些细胞胞质中的颗粒显棕黄色，称肠嗜铬细胞（enterochromaffin cell）。有些细胞用硝酸银液浸染颗粒呈黑色，称亲银细胞（argentaffin cell）。先用还原剂处理再用银染，有更多细胞的颗粒显黑色称嗜银细胞（argyrophil cell）。目前主要用免疫组织化学法鉴别这些内分泌细胞。

电镜下，胃肠内分泌细胞的细胞器不甚发达，与周围其它上皮细胞相比，内分泌细胞胞质较清亮。粗面内质网较分散，有时可见聚集成板层状；高尔基复合体常位于胞核上方，其周围可见未成熟的分泌颗粒；线粒体较少并散在，长形或椭圆形；也见有微丝和微管。胃肠内分泌细胞主要的超微结构特征是基部胞质中含许多分泌颗粒。分泌颗粒大小不等，多为圆形，直径 100～400nm。颗粒由界

膜包裹，内有电子密度较高的核心。有些颗粒的核心与界膜之间有晕（或称间隙）。分泌颗粒的大小、形状、电子密度、有无晕及免疫细胞化学染色特性等均为鉴别内分泌细胞的重要指征。开放型细胞的游离面有微绒毛，粗约100nm，长约1μm。相邻细胞间有紧密连接。开放型细胞与相邻上皮细胞间的顶部存在典型的连接复合体，其下方细胞间隙略宽。闭合型细胞与相邻细胞间有少量桥粒。

（二）分泌颗粒的内容物

胃肠内分泌细胞的分泌颗粒主要含有肽类激素和（或）其前体，可用免疫组织化学法鉴别。肽类激素及其前体是在粗面内质网合成，再转运至高尔基复合体加工形成分泌颗粒。对小鼠胃内分泌细胞肽类合成的放射自显影研究证明，给予^{3}H-亮氨酸后，放射性首先出现在粗面内质网，30分钟后浓集在高尔基复合体，其后分散在胞质内富含颗粒的部分。有些肽类激素是先合成它的前体，然后再裂解为激素。近年来，免疫细胞化学研究发现，胃肠和胰的某些内分泌细胞含有一种以上的肽类，即细胞内有肽类共存。如G细胞内促胃液素与内啡肽共存，胰岛B细胞内胰岛素与胰岛淀粉样多肽共存等。据报道，内分泌细胞中共存的肽类，有些是来自共同的前体，有些则来自不同的前体。某些类型的内分泌细胞的分泌颗粒中还含有胺，如EC细胞含有5-羟色胺。另一些内分泌细胞含有多巴胺、组胺等。细胞内的胺可用荧光组织化学法显示。对小鼠胃内分泌细胞胺类合成的放射自显影研究发现，给予^{3}H－多巴胺，放射性银粒并不出现在粗面内质网和高尔基复合体，而是先出现在胞质中，其后浓集在分泌颗粒内。此外，分泌颗粒中还含有ATP、复合蛋白质及Ca^{2+}等。

（三）分泌颗粒内容物的释放和作用途径

分泌颗粒的内容物一般经胞吐（exocytosis）作用释放。细胞释放的激素大多以典型的内分泌方式经血循环运至靶细胞而起作用。血液中含有的激素可用放射免疫测定法检测。激素于释放后也可以旁分泌方式通过细胞间隙扩散至邻近的靶细胞，在局部发挥作用。近年来，已有一些形态学证据支持旁分泌方式的存在。如分布在胃窦幽门腺中的生长抑素细胞（D细胞）沿基膜伸出细长突起，其内含有分泌颗粒，末端膨大呈棒状与邻近的G细胞或壁细胞接触（Larsson等，1979；卢十一，石爱荣，1990）。D细胞分泌的生长抑素可能以旁分泌方式对邻近的G细胞或壁细胞起抑制作用。有些胃肠激素还可释放到胃肠腔内，这种方式称腔分泌（luminal secretion）。促胃液素、促胰液素、生长抑素等已在胃液或肠液中测出，但其释放途径目前还不十分清楚。新近发现有些细胞有自分泌（autocrine secretion），又称自身调节（self regulation）作用，激素释放到细胞间隙后，再作用于该细胞的细胞膜受体而发生效应。胃肠内分泌细胞是否通过自分泌起作用还有待研究。

二、胰的内分泌细胞

胰的内分泌细胞大多聚集成胰岛，少数细胞散在分布于外分泌部。胰岛细胞排列成细胞团，细胞间有丰富的有孔型毛细血管。在HE染色的切片上，胞核一般呈圆形，胞质着色浅淡，难以对细胞分类，用Mallory-azan染色法，可区分出三种细胞：即B细胞、A细胞和D细胞。B细胞胞质内颗粒着桔黄色，A细胞的颗粒着鲜红色，D细胞颗粒着蓝色。近年来用免疫组织化学法及根据分泌颗粒超微结构特征，将人胰岛内分泌细胞分为五种类型：即胰岛素细胞（B细胞）、胰高血糖素细胞（A细胞）、生长抑素细胞（D细胞）、胰多肽细胞（PP细胞）和D_1细胞。有的动物胰岛内有一些不含分泌颗粒的C细胞。电镜下，胰岛内分泌细胞的细胞器不甚发达，高尔基复合体附近可见新形成的分泌颗粒。胞质中的分泌颗粒多位于靠近毛细血管的一侧。颗粒有界膜包被，有电子密度致密的核心。根据分泌颗粒的大小、形状、电子密度、有无间隙及免疫组织化学法可辨认胰岛细胞。分泌颗粒内含有肽激素，一些细胞可能含有单胺（多巴胺、5-羟色胺、组胺等）及ATP、糖脂蛋白（载体蛋白）。胰岛细胞肽类的合成以B细胞内胰岛素的合成研究较多。Orci等（1988）用放射活性标记法及放射自显影术示踪了胰岛素在B细胞内的合成途径。他们发现，标记5分钟后，大部分标记分子位于粗面内质网，色谱法化学分析表明，这些分子主要是胰岛素原；标记15分钟后，大部分标记分子出现在高尔基复合体，继续追踪1小时后，它们已出现在分泌颗粒中。电镜下观察，B细胞的分泌颗粒可分为有衣颗粒与无衣颗粒。免疫电镜研究证实，高尔基复合体内富含胰岛素原而无胰岛素；有衣颗粒内含有胰岛素原和少量胰岛素；无衣颗粒内含胰岛素最多，而胰岛素原极少。因此，有衣颗粒是胰岛素原向胰岛素转变的最初位点，到无衣颗粒时，转变过程基本完成。分泌颗粒内容物经胞吐作用释放入毛细血管，也可以旁分泌方式作用于邻近的细胞。胰岛细胞属闭合型，但分散在腺泡间和导管上

皮中的内分泌细胞属开放型。胰岛细胞间有紧密连接、缝隙连接和桥粒。缝隙连接可能使细胞相互联系、协调分泌活动。紧密连接则可防止激素在间隙内扩散，使激素进入毛细血管运送至靶细胞起旁分泌调节作用。

第二节 胃肠和胰内分泌细胞的类型

一、细胞分类的根据和命名

对于胃肠和胰的内分泌细胞，可以从形态、所含激素种类及生理作用等不同角度进行分类。但因为至今对某些细胞所分泌的激素和激素的生理作用还不了解或所知很少，故目前一般是根据细胞的形态，主要是胞质内分泌颗粒的超微结构特点以及含有的激素对细胞进行分类。

在德国 Weisbaden 学术会议上，Solcia 等(1969)首次对胃肠道内分泌细胞的光镜染色特性，如嗜铬性、亲银性和嗜银性等，以及分泌颗粒的超微结构做了分类，对 7 种细胞提出了定名建议。70 年代后，由于蛋白质化学、免疫学及免疫细胞化学的发展，对胃肠道内分泌细胞所含的激素和激素样物质所知渐多。Solcia 等先后在意大利 Bolonga (1973)、瑞士 Lausanne (1977) 和美国 Santa Monica (1980) 三次国际会议上，根据分泌颗粒的超微结构特点和所含肽类激素种类，对已发现的细胞做了分类和命名。Lansanne 会议共命名 15 种细胞。Santa Monica 会议增加 3 种，共 18 种细胞。这些细胞用英文字母命名，有些是沿用已有的名称，有些是用已知的肽类激素英文名的字头或缩写。已命名的各种细胞见图 13-3-2。

二、细胞的类型

1. A 细胞 A 细胞主要分布在胰岛。在消化管见于狗、猫和猴的胃底腺及人胎儿胃体粘膜中。人胰岛 A 细胞约占胰岛细胞总数的 20%，多位于胰岛的周边部。A 细胞较大，多呈多边形。电镜下，A 细胞的分泌颗粒为圆形或卵圆形，直径 250～300nm。颗粒内有高电子密度的核心，居偏心位置，有界膜包被。界膜与核心之间有窄晕。用银染法处理时，晕区有银粒沉着。免疫电镜法显示，胰高血糖素位于核心内，晕区含肠高血糖素。免疫组织化学双标记法表明，大鼠生后发育期间和成年时，胰岛内有胰多肽与胰高血糖素共存的细胞(崔铮，石爱荣，1990)。A 细胞主要分泌胰高血糖素。在疾病状态下，A 细胞数目出现明显变化。有研究显示，在大鼠实验性胃溃疡第 10 天时，胰岛 A 细胞的百分数明显增多（陈玲，石爱荣，1987）。这提示 A 细胞与胃溃疡修复有关。

2. B 细胞 B 细胞主要位于胰岛中央部，占胰岛细胞总数的 75%。B 细胞比 A 细胞小，为多边形或不规则形。B 细胞的分泌颗粒在不同种属有明显差别。人、狗、猫和蝙蝠的分泌颗粒为圆形，大小不一，直径 225～375nm。颗粒内有高电子密度的核心，核心与界膜之间有较宽的晕。核心的形状多样，为圆形、长方形、针状或棱形的晶样体，内有平行的周期性条纹，间距 5nm。细胞化学法证明，分泌颗粒内含有少量金属锌，可能有聚合胰岛素分子的作用。B 细胞分泌胰岛素。免疫电镜研究证明，胰岛素存在于分泌颗粒的核心内。近年来，用免疫细胞化学双标记法研究发现，新近鉴定的一种生物活性肽——胰岛淀粉样多肽也存在于 B 细胞，并与胰岛素共存于同一分泌颗粒内（Johnson 等，1988）。B 细胞在疾病状态下也出现明显的变化，如在大鼠实验性胃溃疡时，胰岛内的胰岛淀粉样多肽免疫反应细胞数目明显增多，而胰岛素免疫反应细胞数目显著减少。这说明共存于 B 细胞内的胰岛素和胰岛淀粉样多肽不但都与胃溃疡自愈有关，而且两者以不同的方式参与溃疡自愈的调节（李占淳，石爱荣，1995）。

3. D 细胞 D 细胞除存在于胰岛外，还广泛分布在胃肠道。胰岛内 D 细胞数目少，约占胰岛细胞总数的 5%，主要分布在胰岛的近周边部，位于 A 细胞与 B 细胞之间。胰岛 D 细胞呈圆形或梭形。分泌颗粒较大，圆或卵圆形，直径 260～370nm。颗粒有弱嗜银性，电子密度较低，有紧包的界膜。常见 D 细胞伸出充满分泌颗粒的突起与邻近的 A 细胞或 B 细胞接触；也有的细胞突起伸到毛细血管附近。用光镜特殊染色法早已辨认出这种细胞，但直到 70 年代免疫组织化学研究才证明它们分泌生长抑素。胰岛 D 细胞释放的生长抑素可以旁分泌方式对胰岛素、胰高血糖素和胰多肽的分泌起抑制作用，也可以内分泌方式对靶细胞起调节作用。

胃肠道 D 细胞以胃幽门部较多，肠上段到下段渐减少。胃肠道不同部位 D 细胞的形态不一致。胃窦部的 D 细胞为开放型，胃体和胃底的为闭合型。胃肠道 D 细胞的分泌颗粒与胰岛 D 细胞的相似。狗和大鼠胃的D细胞可见伸出长突起，与近

细胞类型	分泌颗粒（nm）	分布			分泌产物
		胰	胃	肠	
A	250	胰岛			胰高血糖素
B	350	胰岛			胰岛素
D	350	胰岛	胃底、幽门	空肠、回肠、结肠	生长抑素
D_1	160	胰岛	胃底、幽门	空肠、回肠、结肠	血管活性肠肽
EC	300	胰岛	胃底、幽门	空肠、回肠、结肠	5-羟色胺、P物质等肽类
ECL	450		胃底		组织胺
G	300		幽门	十二指肠	胃泌素
I	250			空肠、回肠	缩胆囊素
IG	175			小肠上段	肠促胃液素
K	350			空肠、回肠	抑胃多肽
L	400			空肠、回肠、结肠	肠高血糖素
Mo	185			小肠上段	胃动素
N	300			回肠	神经降压素
P	120		胃底、幽门	空肠	蛙皮素
PP	180	胰岛	胃底、幽门	结肠	胰多肽
S	200			小肠上段	促胰液素
TG	300			小肠上段	羧基端促胃液素免疫反应性
X	300		胃底、幽门		不明

图 13-3-2 胃肠胰内分泌细胞一览

旁的G细胞或壁细胞接触，以旁分泌方式抑制G细胞或B细胞的分泌活动（Larsson等，1979）。

4. D_1细胞　D_1细胞大多呈锥体形，分布在整个胃肠道和胰岛。胃肠道的D_1细胞以胃、空肠和回肠较多。胰岛内D_1细胞相当少，占胰岛细胞总数的2%～5%，分布在胰岛周边部。狗和豚鼠胰岛内这种细胞较多。先前认为D_1细胞是D细胞的一种变型，故称此名。D_1细胞的分泌颗粒为小圆形，直径140～190nm。颗粒的核心显强嗜银性和中等嗜锇性，与界膜紧贴或有窄晕。免疫组织化学显示，它们可能分泌血管活性肠肽。在一些引起腹泻并产生血管活性肠肽的肿瘤内可见与D_1细胞相似的细胞。

5. EC细胞　EC细胞即早年已知的肠嗜铬细胞，分布在整个胃肠道，是消化道数目最多的内分泌细胞。胃底的EC细胞为闭合型，幽门和十二指肠的为开放型。EC细胞呈锥体形和卵圆形等。分泌颗粒直径250～300nm，形状多样，呈圆形、梨形或不规则形。光镜下，分泌颗粒有嗜铬性和亲银性。电镜下，分泌颗粒显嗜锇性，电子密度高。5-羟色胺是最早确知的EC细胞的分泌物。但后来发现。有些EC细胞还同时含P物质或胃动素。有人根据EC细胞是否含这些激素，将它们分为三个亚型：①EC_1细胞或肠型EC细胞，分布在小肠和大肠各段。分泌颗粒中等大小或较大，形状不一，含有P物质。②EC_2型细胞或称十二指肠型EC细胞，主要分布在十二指肠，也存在于空肠。分泌颗粒大，呈圆形和不规则形，含有胃动素样物质。③ECn型细胞或名胃型EC细胞。分泌颗粒小，形状不一，只含5-羟色胺。

6. ECL细胞　ECL细胞又名肠嗜铬样细胞（enterochromaffin-like cell; ECL cell），主要分布在胃底腺，并以腺的下半部较多。这种细胞是闭合型的小细胞，多为不规则形。分泌颗粒直径约450nm，内有不规则形的核心，呈强嗜银性，核心与界膜之间有晕。ECL细胞分泌组胺。

7. G细胞　G细胞大多位于胃幽门部的幽门腺，胃的其他部位和小肠（尤其是十二指肠）也存在。人、猫、狗和猪的G细胞多分布于幽门腺的中1/3部，兔和鼠等的多位于腺的下半部。G细胞也存在于胎鼠和新生鼠的胰腺。G细胞为开放型细胞，较大，呈锥体形或长颈瓶形，顶部细窄，基部较宽。细胞顶部有微绒毛伸到腺腔面，可能感受腺腔内容物的刺激。大鼠的一些G细胞基底部常伸出突起到邻近的其他细胞。分泌颗粒多聚集在细胞基底部，为圆形，直径200～400nm，轻度嗜银，电子密度不一致，多呈中等电子密度，颗粒内容物呈非均质状，有的为清明泡状。对胃溃疡患者胃窦活体组织的免疫组织化学观察表明，这个部位的G细胞数目明显增多，而D细胞减少（Hacker等，1990）。另有研究证明，大鼠实验性胃溃疡第10～14天时，胃窦粘膜G细胞也明显增多（卢十一，石爱荣，1990）。这些研究说明，G细胞与胃溃疡之间有一定的关系。已知G细胞分泌促胃液素。促胃液素有大促胃液素（G_{34}）和小促胃液素（G_{17}）。胃幽门部G细胞主要分泌G_{17}，十二指肠G细胞分泌的G_{17}和G_{34}约各占一半。此外，也发现G细胞并含有内啡肽和脑啡肽。

8. I细胞　I细胞主要分布于十二指肠和空肠，回肠稀少。I细胞是开放型细胞。分泌颗粒为圆形，直径约250nm，内有致密核心。I细胞分泌缩胆囊素。

9. IG细胞　IG细胞多分布在小肠上段，因它们含有肠促胃液素，故称此名。这种细胞的分泌颗粒较小，圆形，大小相近，直径约175nm，核心呈中度嗜锇性，电子密度高。

10. K细胞　K细胞大多分布在十二指肠和空肠，偶见于回肠。分泌颗粒大，多数为圆形，有些为不规则形，直径约350nm，中心嗜锇，周边嗜银。K细胞分泌抑胃多肽。

11. L细胞　L细胞分布于空肠、回肠和结肠，并以回肠较多。分泌颗粒为圆形，直径约250～400nm，人的颗粒小些，约260nm，核心电子密度高，与界膜之间无晕区。在结肠和直肠，细胞常伸出较长的突起，与邻近的细胞接触，故可能也有旁分泌作用。L细胞分泌肠高血糖素。

12. Mo细胞　Mo细胞主要存在于小肠，以小肠上段较多见，为较小的细胞。分泌颗粒为小圆形，直径约185nm，核心呈嗜锇性，有紧包的界膜。Mo细胞分泌胃动素。

13. N细胞　N细胞只见于小肠，并以空肠下段和回肠较多见。N细胞是开放型细胞。分泌颗粒为圆形，大小较一致，直径约300nm。核心有轻度到中度嗜银性，电子密度高，与界膜紧贴。电镜下N细胞不易与L细胞区分。N细胞分泌神经降压素。

14. P细胞　P细胞分布在人胃、十二指肠和胰腺，数目较少；其它动物也很少。因它们与肺的P细胞（一种内分泌细胞）相似而称此名。P细胞为闭合型细胞。分泌颗粒小，圆形，直径100～

140nm。颗粒内有中等密度的核心，与界膜之间有窄晕。在慢性萎缩性胃炎、胃的类癌和胰腺的内分泌肿瘤患者，常见P细胞增多。P细胞可能分泌铃蟾肽。

15. PP细胞 PP细胞因分泌胰多肽（pancreatic polypeptide; PP）而称此名。PP细胞存在于胰岛，也散在于胰腺外分泌部。胰岛的PP细胞多位于胰岛周边部，数目很少。消化道的PP细胞主要在结肠，其他部位很少。分泌颗粒的核心呈致密或中等密度的均质状，与界膜之间有窄晕。也有些颗粒呈空泡状。人、猫和大鼠胰腺内常见PP细胞有突起伸向邻近的内分泌细胞或外分泌细胞。免疫电镜研究显示，胰多肽定位在分泌颗粒内。在一些胰腺的内分泌混合瘤内，常见有PP细胞存在。在某些胰腺肿瘤的瘤周组织内，及少年糖尿病和慢性胰腺炎患者的胰腺内，可见PP细胞增多。

16. S细胞 S细胞主要分布在十二指肠和空肠。在狗、猫和猪S细胞较多。大鼠和小鼠小肠各段都有较多的S细胞。位于不同部位的S细胞形状不同，胃窦的多呈梨形，小肠的为锥体形，大多是开放型细胞。不同种的动物和不同细胞，其分泌颗粒的形态有较大的差别。人S细胞分泌颗粒呈圆形或不规则形，直径约200nm，内有高电子密度的核心，核心与界膜之间有晕。S细胞分泌促胰液素。

17. TG细胞 TG细胞在人主要分布在空肠，在某些动物广泛分布在胃和小肠。TG细胞的分泌颗粒较大，直径约300nm。颗粒的核心呈中等电子密度，有时在核心与界膜之间有晕。人胎儿肠的TG细胞内可见同时存在与D_1细胞相似的分泌颗粒。成人有时也见这样的细胞。免疫组织化学法显示，TG细胞只对羧基端促胃液素/缩胆囊素抗血清发生反应，故称端促胃液素（terminal gastrin; TG）细胞。端促胃液素现常称四肽素（tetrin）。

18. X细胞 X细胞呈圆形和卵圆形。人X细胞相当少，均匀分散在胃粘膜内，也偶见于胰腺。分泌颗粒为圆形和不规则形，直径250nm，显中等嗜银性。颗粒的核心电子密度较高，有紧包的界膜。在大鼠、小鼠和狗、X细胞只存在于胃底和贲门，在其他动物的幽门部也可有少数。令人不解的是，在猪贲门部粘膜有许多X细胞，约占胃内分泌细胞总数的近50%。光镜研究显示，几种动物的X细胞易被酸性染料染成红色，并被磷钨酸苏木精染成深蓝色。这提示X细胞可能含有碱性多肽。X细胞的超微结构与胰岛的A细胞相似，但它们不与胰高血糖素和肠高血糖素的抗血清发生反应，故不会与A细胞相混。X细胞是沿用传统的名称，它们的功能尚不知。

三、细胞分布概貌

在已研究的各种动物中，胃底粘膜内ECL细胞占内分泌细胞的大多数。在某几种动物X细胞相当多，但人X细胞很少。猪、狗和兔EC细胞大概与ECL细胞同样多，但豚鼠、猫和人EC细胞比较少，只有人胃底粘膜有D_1和P细胞。在哺乳类胃幽门部，G细胞占幽门部内分泌细胞总数的40%～60%，EC细胞占20%～40%，D细胞占10%～30%。其余几种细胞（包括PP细胞、I细胞和P细胞）只占不到10%。

小肠上段是S细胞、I细胞、K细胞和Mo细胞的主要存在部位，但仍以EC细胞占多数。在整个空肠和回肠，D细胞较多，L细胞也较多。N细胞只分布在小肠下段。D细胞和K细胞常集中在肠隐窝（也称肠腺）深部。S细胞分布在肠隐窝上部和肠绒毛。其余几种细胞分散在粘膜各处，但以肠隐窝内较多。大肠内分泌细胞分布没有特点，以EC和L细胞居多。

在已研究的多种动物，胰岛主要有四种内分泌细胞，即B细胞、A细胞、D细胞和PP细胞。有些动物胰岛有D_1细胞。有些动物胰腺有EC细胞、P细胞、L细胞和G细胞，特别是在胎儿期。

（石爱荣 杨 进）

参考文献

1. 陈玲，石爱荣．大鼠实验性胃溃疡期间胰岛A、B细胞免疫组织化学研究．解剖学报，1987，18：101～105
2. 崔铮，石爱荣．大鼠生后发育期间胰岛胰多肽细胞与胰高糖素细胞免疫组织化学双重染色观察．北京医科大学学报，1990，22：410～412
3. 李占淳，石爱荣．大鼠实验性胃溃疡自愈期间胰岛I-APP-IR细胞与Ins-IR细胞的形态计量研究．北京医科大学学报，1995，27：333～335
4. 卢十一，石爱荣．大鼠实验性胃溃疡自愈期间胃窦粘膜G、D细胞变化的免疫组织化学研究．解剖学报，1990，21：302～306
5. 王志均主编．胃肠激素．北京：科学出版社，1985，1～14
6. 郑芝田主编．胃肠病学．第2版．北京：人民卫生出版社，1993，3～6
7. Fawcett DW. Enteroendocrine Cells. In: A Textbook of Histology. 12th ed. New York: Chapman & Hall,

1994, 617～627

8. Fujita T, Kobayashi S. The Endocr ine Cell. In: Bloom SR, Polak JM. Gut Hormones. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981, 90～95
9. Fujita T, Kanno T, Kobayashi S. Gastroenteropancreatic Endocrine System. In: The Paraneuron. Tokyo: Springer-Verlag, 1988, 165～184
10. Hacker GW, Bernatzky G, Graf AH, et al. Gastrin and somatostatin-immunoreactive cells of the antral mucosa in patients with duodenal or gastric ulcers. An immunocytochemical study. Path Res Pract, 1990, 186:723～731
11. Johnson KH, O'Brien TD, Hayden DW, et al. Immunolocalization of islet amyloid polypeptide (IAPP) in pancreatic beta cells by means of peroxidase-antiperoxidase (PAP) and protein A-gold techniques. Am J Pathol, 1988, 130:1～8
12. Larsson L I, Goltermann N, Magistris LD, et al. Somatostatin cell process as pathways for paracrine secretion. Science, 1979, 205:1393～1395
13. Orci L, Vassalli J D, Perrelet A. The insulin factory. Scientific American, 1988, 50～61
14. Pelletier G. Cell Types of Endocrine Pancreas by Immunoelectron Microscopy. In: Motta PM. Ultrastructure of Endocrine Cells and Tissues. Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1984, 137～140
15. Solcia E, Polak JM, Pearse AGE, et al. Lausanne 1977 Classification of Gastroenteropancreatic Endocrine Cells. In: Bloom SR. Gut Hormones. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978, 40～48

第四章 胃肠激素与受体

第一节 胃肠激素

一、概述

自从1902年发现调节胰液分泌的化学物质——促胰液素以来，产生了“激素调节”这个新概念以及“内分泌”这个新领域。迄今，90余年过去了，新的胃肠激素层出不穷，总数已达40余种，都是肽类物质。消化道已被公认为不仅是一个消化器官，而且是体内最大、最复杂的内分泌器官。

胃肠激素在调节胃肠功能中具有重要作用。有的激素是直接释放入血液中的，有的在神经作用下释放入血，更有的根本不经过血液来传递，不符合激素的传统定义。因此，有人干脆称它们为“胃肠肽”（gut peptides）。这些肽类起着信使的作用，调节着效应器官或细胞的功能。

在70年代中期，一个令人振奋的发现是：许多胃肠肽也在脑组织中发现，而原先存在于脑组织中的肽也在胃肠道发现。这些肽被称为脑肠肽（brain-gut peptide）。P物质是最早发现的脑肠肽。迄今，已被确认的脑肠肽至少已有20种。这个数目还在继续增长。这个现象揭示，在神经系统和胃肠系统之间，存在着密切的内在联系（Thompson等，1987）。

二、胃肠激素的分类

根据目前已知的胃肠激素的化学结构，从其某些相同点来归类，可主要分为8个族：即促胃液素族、促胰液素族、胰多肽族、P物质族、胰岛素族、生长因子族、阿片肽族和降钙素族（表13-4-1），每一族含有至少两个肽。随着新肽的不断发现，还会有新家族出现。

这些化学结构上的相似性反映了某些胃肠激素可能来自同一基因，并在其生物合成的过程中有着共同的前体。同一族的胃肠激素，在其生理作用上也可有某些相似之处。此外，一种激素也可有分子大小不同的几种形式，即在体内先合成激素原的前身，后者先断裂为激素原，然后再断裂为几种形式的激素，如促胃液素、缩胆囊素等都是。一般说，大分子形式的激素，其每一分子比小分子者的活性小，但大分子者在血中被清除得比较慢，因而有较长的半衰期。

表13-4-1 胃肠激素分类表

1. 促胃液素族 促胃液素 缩胆囊素(CCK) 2. 促胰液素族 促胰液素 胰高血糖素 血管活性肠肽(VIP) 抑胃肽(GIP) 3. 胰多肽族 胰多肽(PP) 酪酪肽(PYY) 酪神经肽(NPY) 4. P物质族 P物质 K物质(神经激肽A) 蛙皮素 胃泌素释放肽 5. 胰岛素族 胰岛素 胰岛素样生长因子Ⅰ(IGF-Ⅰ) 胰岛素样生长因子Ⅱ(IGF-Ⅱ)	6. 生长因子族 表皮生长因子(EGF) 血小板生长因子(PDGF) 成纤维细胞生长因子(FGF) 转化生长因子α(TGFα) 转化生长因子β(TGFβ) 7. 阿片肽族 脑啡肽 β内啡肽 强啡肽 8. 降钙素族 降钙素 降钙素基因相关肽 淀粉素 9. 其他胃肠激素 胃动素 神经降压素 生长抑素 甘丙素 胰抑素

三、胃肠激素的作用方式

胃肠激素由其产生的细胞释放后，可通过下列5种方式或途径作用于靶细胞（图13-4-1）。

（一）作为激素通过血液循环起作用

大部分胃肠道内的内分泌细胞，可将其分泌的肽类物质释放入血液，通过血液循环运送到靶细胞而起作用。这类激素可用放射免疫分析方法从血样品中检测出来。

（二）作为旁分泌物在局部起作用

胃肠肽于释放后并不进入血液循环，而是通过细胞外液弥散至邻近的靶细胞以传递局部信息，这种方式称为旁分泌（paracrine secretion），以别于通过血液循环而传递信息至较远较广的靶细胞的传统方式。有人观察到，狗和大鼠胃窦粘膜中分泌生长抑素的D细胞末端有长的突起伸至G细胞，很可能有抑制邻近G细胞分泌促胃液素的作用。由此推想，在胰岛中由D细胞释放的生长抑素，很可

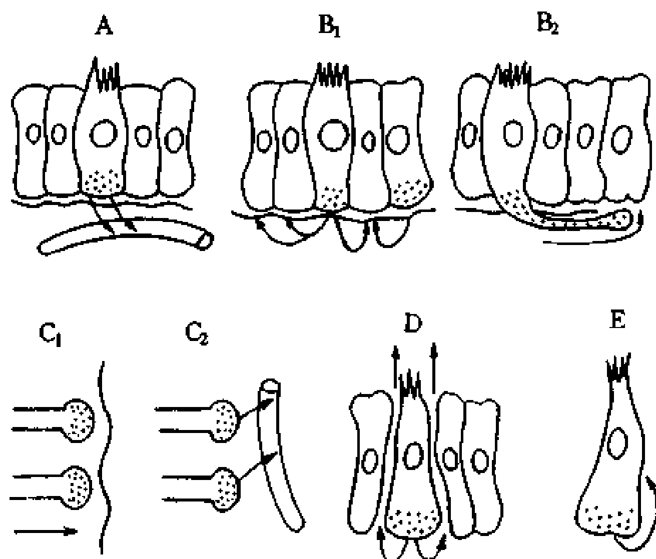


图 13-4-1　胃肠肽作用的几种途径模式图
A. 内分泌；B. 旁分泌；C_1. 神经递质；C_2. 神经内分泌；D. 外分泌（向胃肠腔内）；E. 自分泌

能也用旁分泌方式影响其邻近 A、B 细胞，以发挥其抑制性调节作用。

实际上，旁分泌是一种更为经济有效的方式，因为微量的肽类物质不被血液循环中的大量血液所稀释。对胃肠道内分泌细胞散处而不是集中的分布特点来说，极有利于应用这种方式。

（三）作为肽能神经递质而起作用

肽能神经是指植物性神经系统中既非胆碱能、也非肾上腺素能的第三种神经，其末梢释放的递质是肽类物质，如缩胆囊素八肽、P 物质、血管活性肠肽、生长抑素、降钙素基因相关肽等。它们是在神经细胞体中合成，沿轴突运送至末梢而释放的，可称为神经分泌；它们也可作为内分泌或旁分泌而起作用。

（四）作为外分泌而起作用

近年来还发现，有些胃肠激素如促胃液素、促胰液素及生长抑素，也可通过细胞间隙释放到消化管腔内，以外分泌的形式起作用。其生理意义尚不清楚。

（五）自体分泌

在某些组织细胞或单细胞生物，激素可由自体分泌（autocrine）方式进行，即由细胞一部分分泌而作用于同一细胞的另一部分。

四、胃肠激素的一般作用

胃肠激素是一类具有广泛的生物活性的调节肽，其主要作用可归纳为以下几方面：

（一）调节消化腺分泌

这是胃肠激素的一项极为重要的生物学活性，其靶器官包括涎腺、胃腺、胰腺、肠腺、肝细胞等，其分泌物包括水分、电解质、消化酶、胆汁、粘液等。其影响可分兴奋和抑制两方面。表 13-4-2 列举了对胃液和胰液分泌起兴奋性或抑制性作用的主要胃肠激素，还不是全部对它们具有影响的激素。这说明胃液和胰液分泌对机体的重要性，以及其激素调节机制的复杂性。

（二）调节消化道运动

这也是胃肠激素的一项极为重要的生物学活性，其靶器官包括胃肠道平滑肌、括约肌及胆囊。表 13-4-3 列举了胃肠激素对消化道运动的作用。

（三）调节代谢

消化与代谢是紧密相连的两个过程。当食物消化时，从胃肠道释放的抑胃肽(GIP)具有强烈的刺激胰岛素分泌的作用，从而调节吸收入血的营养物质。例如，口服葡萄糖比静脉注射同剂量的葡萄糖能引起更多的胰岛素分泌。正是由于 GIP 的作用，可使血糖不至于升得过高，以避免一部分葡萄糖因超过肾阈而从尿中丢失。这

表 13-4-2　胃肠激素对胃液和胰液分泌的作用

	兴奋作用	抑制作用
胃液	促胃泌素、促胃液素释放肽、铃蟾肽、缩胆囊素	生长抑素、抑胃肽、促胰液素、神经降压素、血管活性肠肽、表皮生长因子、酪酪肽
胰 HCO_3^-	促胰液素、血管活性肠肽	胰多肽、生长抑素、胰抑素
胰酶	缩胆囊素、促胃液素、铃蟾肽、P 物质	胰多肽、生长抑素、胰抑素

表 13-4-3　胃肠激素对消化道运动的作用

	兴奋作用	抑制作用
下食管括约肌	胃泌素、胃动素、胃泌素、释放肽、P 物质	血管活性肠肽、抑胃肽、胆囊收缩素
胃	胃动素、胃泌素、缩胆囊素	抑胃肽、血管活性肠肽、脑啡肽、促胰液素、酪酪肽
胆囊	缩胆囊素	生长抑素、胰多肽
小肠	胃动素、促胃液素、P 物质	血管活性肠肽、生长抑素、脑啡肽
结肠	缩胆囊素	血管活性肠肽、酪酪肽

种消化道与胰岛的紧密联系，被称为“肠-胰岛轴”(entero-insular axis)。

GIP的促胰岛素效应，对血浆葡萄糖水平有明显的依赖性，即只有当血糖水平超过一定阈值时，GIP才有促胰岛素分泌的作用。因此，GIP也被原发现者称之为“葡萄糖”依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GIP)。GIP的上述特点，使其既有促进葡萄糖贮存利用的作用，又有防止在血糖尚未升高前，胰岛素即释放而造成低血糖的作用，这种精细调节具有重要的生理意义。胰高血糖素具有动员糖原升高血糖的作用，它与胰岛素相互配合，共同调节营养物质的贮存与动员，以满足机体在各种情况下对能量的需要。

(四) 营养作用

一些胃肠激素具有促进消化道组织的生长作用，称为营养作用(trophic action)。例如，胃泌素能刺激胃的泌酸部位粘膜和十二指肠等处的粘膜生长；缩胆囊素能促进胰腺外分泌组织生长。

(五) 调节其他激素的释放

现已知有许多胃肠激素具有这种称为“促激素”的作用。上述抑胃肽的促胰岛素分泌作用，就是一个典型例子。实际上，促胰液素、缩胆囊素等也都有促胰岛素分泌作用；而甘丙素、降钙素基因相关肽(CGRP)则抑制胰岛素分泌。其他如生长抑素可抑制多种激素的分泌，促胃液素释放肽、铃蟾肽则刺激促胃液素的释放。

(六) 细胞保护作用

越来越多的资料表明，胃肠激素具有阻止或减轻有害因素对消化器官损伤的保护作用。向大鼠侧脑室注射神经降压素或铃蟾肽，均可使由应激引起的大鼠胃溃疡发病率明显降低。生长抑素、表皮生长因子、降钙素基因相关肽等，对胃或十二指肠粘膜损伤也表现明显的细胞保护作用。胰多肽对实验性急性胰腺炎有保护作用，生长抑素、神经降压素等对实验性肝细胞损伤、胰岛B细胞损伤等，都具有防止作用。

(七) 其他作用

胃肠激素还有调节胃肠道血流、食欲等作用。血管活性肠肽具有广泛的血管扩张作用，神经降压素引起小肠血管舒张和血压降低，生长抑素能减低内脏及门静脉血流。在调节食欲方面，胃动素和脑啡肽能刺激食欲，而缩胆囊素可抑制摄食。酪神经肽则既能引起血管收缩，又能刺激摄食。

五、一些主要胃肠激素及其生理作用

(一) 胃泌素

1. 概况 胃泌素(gastrin)是于1905年发现并于1964年被阐明化学结构的第一个胃肠激素。根据其所含的氨基酸数目，可分为G-34(G代表胃泌素)、G-17和G-14，曾分别称为大胃泌素、小胃泌素和小小胃泌素。G-17是胃窦腺体中G细胞产生的主要形式。G-34主要由小肠G细胞产生，它是外周循环中存在的主要形式，但其生理作用较弱。G-14存在于组织及血液中，其活性也次于G-17。G-17在血中被清除的速度为G-34的5倍。正常人空腹血清中G-34与G-17之比约为2∶1，餐后二者的含量即相等，说明餐后所分泌的胃泌素以G-17为主。

上述三种胃泌素，每一种又成对地有两种形式：在C端第6位的酪氨酸上有硫酸酯基团的称为胃泌素Ⅱ型，没有此基团的称为胃泌素Ⅰ型。这两种型有同等的生物活性，胃粘膜按差不多相同比例分泌这二种型胃泌素。

2. 生理作用 胃泌素的所有作用都可由其C端的4个氨基酸(色、甲硫、门冬、苯丙-NH_2)形成的四肽重复出来，这是胃泌素的最小活性片断，其活性约为G-17的1/6。一种叫做五肽胃泌素(pentagastrin)的人工合成商业制品，就是由C端的四肽加上一个β丙氨酸和一个三级丁氧羰基而组成的。

胃泌素的最主要生理作用之一是促进胃酸分泌，并与组胺及乙酰胆碱有协同作用。它刺激胃窦及下食管括约肌收缩，还促进粘膜生长。在胃泌素瘤时，可引起胃粘膜肥厚、巨大皱襞，壁细胞数量增加。

3. 引起释放的因素 引起胃泌素释放的最强的天然因素是经过消化的蛋白质和氨基酸。完全没有消化的蛋白质并无作用。具有最强的释放胃泌素作用的氨基酸为色氨酸和苯丙氨酸。刺激迷走神经，由其末梢释放乙酰胆碱，可刺激G细胞释放胃泌素。某些胃肠肽对胃泌素也有调节作用，如胃泌素释放肽可刺激胃泌素释放，而生长抑素则抑制其释放。

(二) 促胰液素

1. 概况 促胰液素(secretin)是由27个氨基酸组成的多肽，与其同族的胰高血糖素、抑胃肽和血管活性肠肽，在化学结构上有许多相似之处。这

一族的特点是，其化学结构中没有活性片断，全部结构的完整对于其生理活性的维持都是必需的。

2. 生理作用 促胰液素的主要生理作用是刺激胰液中 HCO_3^- 和水分的分泌，使胰液碱化以中和肠腔中的胃酸，且有利于消化酶的作用。这一作用可被缩胆囊素加强，而促胰液素还能加强由缩胆囊素引起的胰酶分泌，说明二者有相互加强作用。促胰液素还刺激胆汁分泌，使其电解质排出增加。此外，促胰液素还抑制胃液分泌和胃运动。

3. 引起释放的因素 酸化（如胃酸）小肠上部是引起促胰液素释放的最强因素，其 pH 阈值约为 4.5 左右。当 pH 逐渐降低为 3.0 时，促胰液素的释放迅速增加。蛋白质消化产物对其释放也有作用，但碳水化合物则无效。

（三）缩胆囊素

1. 概况 缩胆囊素（cholecystokinin；CCK）是一个由 33 个氨基酸组成的多肽，在其 C 端有 5 个氨基酸与胃泌素相同，故属同一族。CCK 活性的最小片断是 C 端的 7 个氨基酸，少于 7 个氨基酸，就只有胃泌素类型的活性。CCK 的 C 端第 7 位是酪氨酸，它是经常硫酸盐化了的，这对于保持 CCK 的活性是必需的。

CCK 还有几种其他分子形式，如 CCK-58，CCK-39，CCK-8 等。脑组织中含有大量 CCK-8。另有一种称为雨蛙素（caerulein）的，为由蛙类皮肤中分离出的一种十肽物质，其结构与 CCK-8 极相近，也有刺激胆囊收缩作用。

2. 生理作用 CCK 的最主要生理作用是刺激胆囊收缩和胰酶分泌，它还加强由促胰液素引起的 HCO_3^- 分泌。此外，它还能降低下食管括约肌压力、减缓胃排空，促进胰腺的外分泌组织生长（营养作用），抑制摄食等。

近年来利用先进的放射免疫测定激素方法和有效的受体拮抗剂技术，对 CCK 的生理作用有了更深入的了解（Crawley & Corwin, 1994）。在人，进食可引起血浆 CCK 大量增加和胆囊体积缩小，因此，CCK 被认为是在进食时胆囊收缩的首要激素调节者。它对胰腺外分泌的主要作用是促使胰酶分泌。用 CCK 拮抗剂或阿托品可完全反转由内源性 CCK 所引起的胰酶分泌，这说明 CCK 与其他因素如胆碱能作用合作可调节胰酶分泌。有资料指出，CCK 能调节胰岛中胰多肽的分泌。CCK 可使幽门括约肌收缩和胃前部舒张，从而减慢胃排空，这被认为是由迷走神经介导的。

早在 70 年代即已发现，CCK 有减弱大鼠摄食的作用，因而设想在进食时由小肠释放的 CCK 即可作为饱感的信号以限制摄食量。大量实验证实这个设想并指出，CCK 作用的靶地点是在外周，不在中枢神经系统（中枢 CCK 抑制摄食的作用并未得到确认）。虽然目前对确切的外周靶地点尚不明确，但迷走神经的传入神经在此反应中是必需的。此外，CCK 可能与其他神经递质如 5-羟色胺共同作用以引起饱感。

3. 引起释放的因素 蛋白质分解产物中的肽类、氨基酸，以及脂肪及其消化产物等，在小肠上部可引起 CCK 释放。在氨基酸中，以苯丙氨酸、色氨酸和甲硫氨酸的作用最强。碳水化合物无效。

近年发现，食物之引起 CCK 释放，并不是直接的，而是通过一种 CCK 释放肽（CCK-releasing peptide）间接地实现的。但当胰酶分泌到达肠腔后，可使 CCK 释放肽失活，从而使 CCK 释放减少。因此，胰蛋白酶对 CCK 的释放起着负反馈调节作用。这便可以解释早年在巴甫洛夫实验室就已观察到的一个现象：把狗的胰液引流至体外，可引起大量胰液分泌，这种大量丢失蛋白质和电解质于体外，甚至可造成狗的死亡。

（四）抑胃肽（gastric inhibitory polypeptide；GIP）

抑胃肽是由 42 个氨基酸组成的直链多肽，其中有 9 个与促胰液素相同，有 15 个与胰高血糖素相同。抑胃肽的主要生理作用是在高血糖存在下促进胰岛素释放，还抑制胃酸分泌。肠腔中的糖类、脂肪及氨基酸均可引起 GIP 的释放（参见上述“胃肠激素的一般作用”）。

（五）血管活性肠肽（vasoactive intestinal polypeptide；VIP）

VIP 是一个直链 28 肽，与上述促胰液素、抑胃肽属同一家族。它在体内分布极为广泛，普遍存在于 VIP 神经元和神经纤维终末，属 VIP 能分泌，以在中枢神经系统和消化道浓度最高。此外，也分布于许多其他器官系统，如泌尿、呼吸、心血管系统等。VIP 存在于全部消化道，尤以在回肠、结肠最为丰富，而在胃窦、十二指肠及空肠也较多。含有 VIP 的植物性神经纤维在胃肠各层及血管周围都有。VIP 以其最早就被确认为具有血管扩张作用，而得名。

VIP 的生物活性也很广泛。首先是它的扩张血管作用，它能引起绝大多数血管床扩张，包括外周体循环血管以及内脏、冠脉、脑、肺等处血管，因而可引起平均动脉压和舒张压下降，心输出量增

加。在消化期间，由于食物对胃肠粘膜的刺激，可反射地引起VIP能纤维释放VIP，从而使胃肠粘膜充血，这便有利于食物的消化和吸收，以及细胞保护作用。

VIP对消化器官也有直接作用。当进食时，食物刺激咽、食管、胃的机械感受器，通过迷走-迷走反射，引起胃的容受性舒张，以便使胃在一定范围内承受食物时，胃内压力不增加。这一反射的传出纤维存在于迷走神经干内的VIP能纤维。VIP能抑制胃酸分泌、抑制肠肌张力、肠蠕动和胆囊收缩。但它刺激小肠液分泌，使 Na^+ 和水分的吸收减少，还刺激胰液中的水分和碳酸氢盐的分泌。临床上所见的血管活性肠肽瘤（Vipoma），其VIP分泌细胞发生恶性增生，以致刺激小肠液、胰液和胆汁的大量分泌，引起大量水泻以及低钾血症和胃酸缺乏，就足以证明VIP的生理作用（陈元方等，1994）。

电刺激迷走神经可引起VIP在外周循环中的浓度升高，但阿托品和肾上腺素能α和β受体阻断剂都不能阻断这个反应，故被认为迷走神经干内含有释放VIP的神经纤维。如上所述，食物的机械性和化学性刺激作用于消化管，也可引起VIP的释放。向十二指肠灌注HCl、乙醇和脂肪以及向空肠灌注高渗盐水，都可引起门脉血和外周血中VIP水平的增高。

（六）胰高血糖素

胰高血糖素（glucagon）是一个含有29个氨基酸的单链肽，分子量为3485，是由胰岛的A细胞产生的一种促进血糖升高的物质，属促胰液素家族。真正的A细胞也见于某些动物如狗、猪的胃的泌酸腺区粘膜中。

胰高血糖素在调节物质代谢中具有重要作用，它和胰岛素相互配合调节营养物质的贮存与动员，以满足机体在各种情况下的能源需要。例如，它对基础情况下蛋白质餐后以及剧烈运动时维持肝脏葡萄糖的生成以防止低血糖的发生起着重要作用，因它有很强的促进肝糖原分解和糖原异生的作用。

胰高血糖素对胃肠分泌和运动具有明显的普遍的抑制作用。它抑制胃酸、消化酶和胰液的分泌，但增加胆汁量。它能减弱胃肠运动以及下食管括约肌、奥迪氏括约肌的收缩。它刺激胰岛素、降钙素等激素的分泌。

血糖水平可控制胰高血糖素的分泌。在正常情况下，血糖降低可刺激胰高血糖素的分泌，而血糖升高则抑制其分泌。氨基酸除带侧链者以外，都刺激其分泌，尤以丙氨酸和精氨酸的作用最强。

刺激下丘脑腹内侧部可引起血浆胰高血糖素水平急剧上升，这是通过交感和副交感系统而控制胰岛活动的，切除两侧肾上腺后此反应仍然存在。据观察，支配胰岛细胞的神经末梢包括胆碱能的、肾上腺素能的和肽能的三种。刺激内脏大神经（交感神经）或注射异丙肾上腺素，都能引起胰高血糖素分泌增加，刺激迷走神经或注射乙酰胆碱的效果亦同。某些激素如生长激素、ACTH、胃泌素、CCK、抑胃肽、VIP等也有刺激胰高血糖素分泌的作用。

（七）胰多肽家族

这个家族包括胰多肽、酪神经肽和酪酪肽三个成员，它们都是由36个氨基酸组成的直链多肽。这三者虽然在化学结构上很相似，但其在体内分布的解剖部位却很不相同。胰多肽产生于胰岛，酪神经肽存在于中枢和外周神经系统，而酪酪肽则存在于肠道。

值得一提的是，上述后两个肽的发现是用化学方法获得的，这与以前所发现激素迥然不同。酪酪肽是1980年用猪小肠提取液纯化后，测得是一个具有C端酰胺的肽，其两端都是酪氨酸，故名酪酪肽（Y代表酪氨酸）。酪神经肽则是于两年后（1982）用同样方法用猪脑提取液纯化而获得的，其结构的两端也都是酪氨酸，由于其存在于脑内，故名酪神经肽。

在本族的三个肽中，以胰多肽发现最早，故名为胰多肽族。但从进化上看，酪神经肽的出现远较胰多肽为早，故有人建议改称为酪神经肽族更较合宜。

1. 胰多肽（pancreatic polypeptide; PP） 它是由胰岛中的PP细胞分泌，少量也存在于胃部粘膜，但不存在于神经元中。关于它的生理重要性所知甚少。它能抑制胰酶和胆汁分泌，使胆囊舒张、总胆管括约肌阻力增加。它还抑制上消化道的运动，对实验性急性胰腺炎有保护作用。进食混合食物后可引起血中PP水平显著升高，蛋白质作用最强，脂肪和葡萄糖也有一定作用。切断膈下迷走神经可基本上消除它对进食的反应。据研究，对食物反应，PP的释放是双相的，早期的高峰期主要是胆碱能的，由迷走神经以及通向胰腺的壁内神经所传递；第二个高峰反应时间长，这是由许多刺激包括神经的、激素的、以及其他因素如循环着的营养物质所引起的。

2. 酪神经肽（neuropeptide Y; NPY） 它是

在神经系统中普遍存在的一个肽，包括中枢神经系统以及外周神经。在消化道，它存在于壁内神经系统的交感和副交感神经元中。在交感神经系统，最突出的神经肽就是NPY。含有这个肽的神经纤维，很多围绕着血管、平滑肌、外分泌腺腺泡，以及表皮下组织。NPY也是肾上腺髓质中的组成部分。在有些动物，NPY与去甲肾上腺素共存。

对NPY的作用，研究最多的是它的血管收缩作用以及它与去甲肾上腺素的相互作用问题。它在整体中，升压作用非常强，约十倍于去甲肾上腺素，且能加强神经刺激和其他升压物质的作用。它对骨骼肌微动脉的高度缩血管作用，对于外周阻力的增加影响很大。在中枢，NPY能引起摄食，因而能控制摄食行为。它的摄食反应集中在进食碳水化合物时，这可能对于很快地增加可供机体利用的营养物质有关。进一步研究这个问题，或可能对某些与摄食有关的疾病的治疗以及控制体重有一定意义。

3. 酪酪肽（peptide YY；PYY） 它是由内分泌细胞所分泌，这种细胞广泛分布于各种动物的肠道粘膜，特别在回肠和结肠最多。在消化道，PYY具有抗分泌作用，包括抑制胰腺外分泌、抑制胃酸分泌，以及抑制胰岛素和胰高血糖素的分泌。它还抑制胃肠运动以及小肠的肌电活动。也有人认为PYY对于肠表皮的增殖具有刺激作用。

进食混合食物可引起血浆PYY浓度显著升高。在食物中，脂肪是最强的刺激物，这对于解释摄入脂肪食物引起的生理性胃酸分泌抑制和减慢胃排空有一定意义。有趣的是，进食后30分钟即可引起PYY的血浆浓度升高反应，远在食物到达肠末端之前，这可能是由于神经内分泌机制，因刺激迷走神经也可引起PYY的血浆内升高反应。在狗，向十二指肠内输入油酸或葡萄糖，都可引起血浆PYY水平升高。注射胃泌素释放肽或CCK，也可引起PYY的释放。

总之，对胃肠道来说，胰多肽族三成员的释放都与进食有关。胰多肽起着激素和旁分泌作用，酪神经肽起着一个神经递质或调质的作用，而酪酪肽则起着一个激素的作用。

（八）P物质及其有关肽类

1. P物质（substance P；SP） 远在30年代就在脑和肠的提取液中发现了P物质，它能使空肠收缩和血压降低，不象当时已知的胃肠有兴奋作用的其他物质。由于起初用符号“P”来表示它，后来又知道它是一个肽，遂取名为“P物质”，一直沿用至今。

P物质是由11个氨基酸组成的肽，它的N端6肽片段对整个分子的稳定性及其生物活性起着重要作用。SP的分泌细胞分布于全部胃肠道。它在十二指肠含量最高，空肠、回肠依次减少，结肠又较丰富。在人脑中，它的最高浓度在黑质和下丘脑，也存在于脊髓背根和肠道神经系统。

SP能促进胃肠道平滑肌收缩，特别是对于空肠、回肠和结肠，使其蠕动加强。它对于人的下食管括约肌，也有强烈的刺激作用。看来，它很可能在肠功能的生理调节中具有重要作用。P物质也是肠道感觉神经系统的重要组成部分，它与痛觉关系密切，具有止痛作用，能被纳络酮阻断。

总之，P物质的释放有两种方式：一是作为神经递质被释放，二是作为胃肠激素被释放入血循环中。有人观察到，进食能引起血中P物质浓度升高。刺激迷走神经或胃肠神经丛，也能引起它在血中的浓度上升。

2. K物质（substance K） 此物质又名神经激肽A（neurokinin A），与P物质同属哺乳动物速激肽。它广泛分布于中枢及外周组织中，参与镇痛、呼吸、循环、消化、泌尿及行为等多种生理功能的调节。

K物质可引起消化道平滑肌收缩，其作用强度大于P物质。我们在大鼠消化道内发现，K物质含量比P物质更高，说明K物质可能是一种更重要的脑肠肽。

3. 蛙皮素/胃泌素释放肽 蛙皮素（bombesin）是由欧洲蛙铃蟾的皮肤提取的肽，含有14个氨基酸。与此相似的肽，也已从全世界500种以上两栖类皮肤中提纯了十余种，称为类蛙皮素肽。

在哺乳类，与蛙皮素相对应的肽是由27个氨基酸组成的胃泌素释放肽（gastrin releasing peptide；GRP），分布于胃肠道和胰腺的神经组织中。蛙皮素/促胃液素释放肽的主要生物学作用是刺激胃窦的G细胞释放胃泌素，从而促进胃酸分泌。它们还促进胰酶分泌、刺激胆囊收缩，以及刺激许多其他胃肠激素的分泌，如CCK、胃动素、P物质、神经降压素、胰多肽等。对中枢神经系统，蛙皮素/胃泌素释放肽也有调节作用，如可维持体内的昼夜节律、调节体温。它们还刺激吞噬细胞，以及起着生长因子的作用等。

（九）生长因子族

这个家族包括表皮生长因子和变形生长因子α（Burgess, 1989）。

表皮生长因子（epidermal growth factor；EGF）是于1962年在雄性小鼠颌下腺提取物中发现的一种能刺激表皮组织增生的物质，它是由53个氨基酸组成的单链多肽，每个分子内部有6个半胱氨酸形成3个二硫键。

在本世纪三十年代末，曾在孕妇尿中发现一种能抑制胃酸分泌的物质，称为尿抑胃素（urogastrone），但对其化学结构，在很长一段时间内不清楚，直至70年代中期，发现其化学结构和生物活性与小鼠的表皮生长因子极为相似（二者有37个氨基酸相同）。这提示人的尿抑胃素可能是从小鼠的EGF进化而来的。目前认为二者实际上是同一物质，现都称为EGF。

1978年后，又发现两种变形生长因子（transformation growth factor；TGF），称为TGFα和TGFβ，前者是一种含有50个氨基酸的多肽，与EGF有35%的序列相同，且与EGF具有极相似的生物活性，并共同作用于同一受体。因此，TGFα被认为是EGF的家族成员，而TGFβ在分子结构上和生物活性上与EGF家族毫无相似性。

关于EGF的组织分布，在小鼠以颌下腺的浓度最高，而且雄性者比雌性的浓度高10倍，阉割后即降低。但雌性颌下腺EGF浓度仍比其他组织的含量高1000倍。其他部位如胰小管细胞及十二指腺的含量也较高。人的甲状腺、胰腺、十二指肠腺、空肠等处，EGF也较多，而颌下腺中则很少。TGFα在各种组织中的含量都较低，但在皮肤及胃肠表皮细胞含有较高的浓度。

EGF对胃肠具有明显的保护作用，切除涎腺能加剧由胆酸盐引起的胃粘膜损伤（郭燕世，金桂芳，1995）。有报道指出，EGF能刺激离体胃粘膜细胞合成前列腺素。EGF能促进急性胃溃疡的愈合。动物经常舔皮肤的行为，可能有利于皮肤局部的清洁和伤口的愈合。

雄性激素能增强小鼠颌下腺EGF的合成和贮存，但不能刺激其释放。多种侵扰性因素能引起EGF的释放，例如，冰水应激、酒精、消炎痛等，都能增强胃肠道EGF的生成和释放。胃泌素和血管活性肠肽也能增强唾液腺分泌EGF，而生长抑素则可减弱其分泌。

（十）降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide；CGRP）

CGRP是由Amara等于80年代初采用分子遗传学技术首先发现的。他们观察到有的甲状腺髓样瘤可产生大量降钙素，有的却产生很少，两者相差可达10倍以上。在产生大量降钙素的细胞仅有一条降钙素mRNA带，而在较少产生降钙素的细胞却不仅有一条此带，而更有一条新的mRNA带。据此，他们预言可能加工出另一种与降钙素不同的多肽，终于发现了由37个氨基酸组成的、与降钙素结构不同的新的降钙素基因相关肽。

CGRP和降钙素具有共同的基因。在甲状腺C细胞以表达降钙素的mRNA为主，而在脑等神经组织则以表达CGRP的mRNA为主。人的CGRP也由37个氨基酸组成，仅有4个氨基酸与大鼠的不同。以后又发现CGRP有Ⅰ和Ⅱ两种形式，在人，它们之间有3个氨基酸序列不同。

CGRP是一个参与多种功能调节的神经肽，存在于中枢和外周神经系统中。在中枢，它集中分布于和感觉及心血管整合有关的中枢，如脊髓的背角、杏仁核、下丘脑、延髓等，而它在大脑皮层中的含量却很少。在外周，CGRP主要存在于富含感觉神经的组织中，如鼻、舌、皮肤、血管等。在消化道，它的分布也很广泛，包括消化管各部分和各消化腺；它在壁内神经丛的神经元和神经末梢中以及脊髓感觉神经元中都有。CGRP几乎存在于所有的血管床，其中以肠系膜动脉和肾动脉的含量最高。含CGRP的神经纤维主要存在于血管外膜或走行在中、外膜交界处，还可在不同程度上形成神经网。

在功能方面，CGRP可作用于消化道的血管以及胃肠的分泌和运动（Holzer，1994）。它的这些作用有的是直接作用于效应器系统，而有的则是间接地有赖于神经或释放其他胃肠激素的中介而实现的。向脑室内注入CGRP，也可通过植物性神经系统强烈地影响摄食、胃酸分泌和胃肠运动。

对消化腺分泌来说，CGRP是一个很强的胃酸分泌抑制剂，它也抑制胰腺外分泌，其机制可能部分地是由于引起了生长抑素的释放所致。对消化管运动来说，CGRP可使下食管括约肌和胃平滑肌舒张，从而减慢胃排空。它也抑制胆囊的运动活动。对小肠的活动，总的说，也呈现抑制，这极可能是直接作用于肌肉本身所致。

CGRP是一个非常强大的血管扩张剂，对胃肠道血流有极明显影响。静脉注射可产生低血压。局部应用CGRP，可使肠系膜动脉扩张，效应极强。它的这项作用是通过一氧化氮（NO）的释放和/或直接作用于血管平滑肌而实现的。

CGRP对胃肠粘膜的保护作用也值得重视。许多实验都说明，CGRP在胃肠粘膜保护中具有生理

重要性。例如，由胃动脉注射 CGRP 于大鼠胃，可强烈地阻止由乙醇、消炎痛等引起的胃损伤，这个作用可被 CGRP 拮抗剂（$CGRP_{8-37}$）所阻断。我们实验室也观察到，由失血（休克）-再输血方法诱发的大鼠胃粘膜损伤，可由在放血前 5 分钟注射 CGRP，使损伤面积明显降低，且呈剂量依存关系。

用辣椒素（capsaicin）刺激感觉神经末梢，可由大鼠离体胃组织释放 CGRP。同样，降低胃内 pH 至 6，也促使 CGRP 释放。蛋白胨也可使离体大鼠胃窦粘膜/粘膜下释放 CGRP。在离体大鼠回肠，电场刺激或应用咖啡因，均可释放钙依赖性的 CGRP。有资料表明，由肠系膜动脉区域和胃肠道粘膜下微动脉周围的神经纤维所释放的 CGRP，可能是血液循环中 CGRP 的主要来源。

（十一）淀粉素

淀粉素（amylin）是近年来由胰岛内发现的另一种活性肽。它首先是在Ⅱ型（非胰岛素依赖型）糖尿病病人胰岛淀粉样沉积物中分离出来的，故又名"胰岛淀粉样多肽"（islet amyloid polypeptide；IAPP)。它与 CGRP 一样，都是由 37 个氨基酸所组成，且二者有 40%～50%的顺序相同，属同一族（吴胜前，1992）。

淀粉素不仅存在于Ⅱ型糖尿病患者的胰岛中，也存在于正常的和胰岛瘤患者的 B 细胞中。淀粉素和胰岛素一起由 B 细胞合成和分泌，淀粉素的分泌量为胰岛素的 25%～37%。胰腺可能不是血浆淀粉素的唯一来源。免疫组化实验表明，人和大鼠的胃窦部也含有淀粉素免疫活性细胞，在胃体、十二指肠、直肠等部位也有少量阳性细胞，而空肠、回肠和大肠则无。

淀粉素最引人注目的生物学作用是对胰岛素糖代谢作用的拮抗，因而对体内糖的稳态起着调节作用。淀粉素能抑制由胰岛素刺激的骨骼肌糖原合成作用，而对脂肪组织无影响。它能增加肝葡萄糖的生成和解除胰岛素对糖原异生的抑制作用。它还促使乳酸转变为葡萄糖的速度加快。

和胰岛素一样，淀粉素的分泌受血糖水平的调节。在有糖负荷的情况下，B 细胞同时释放胰岛素和淀粉素，而且这种释放反应还受低血糖和生长抑素的抑制。进食混合食物也可使血浆淀粉素浓度升高，禁食则使胰腺淀粉素含量降低。

在生理情况下饱食后，血糖升高刺激胰岛素分泌以增加糖原合成和贮存。由于淀粉素伴随胰岛素分泌，而起着"临时性"拮抗胰岛素的作用，有可能使胰岛素的降低血糖作用变得缓和一些，有利于把血糖调节到适当水平。有 90%以上的Ⅱ型糖尿病患者，其血中的淀粉素往往与胰岛素平行升高。总之，淀粉素作为胰岛素的抵抗因子，有可能对糖尿病的发病机制和治疗，具有重要的理论和实际意义。

（十二）胃动素

胃动素（motilin）是一个含有 22 个氨基酸的直链多肽，其结构与已知的胃肠肽都无共同之处。分泌胃动素的细胞主要分布于十二指肠和上段空肠，但也存在于垂体和松果体。

胃动素的主要生理作用是引发在消化间期内的移行性运动复合波（migrating motor complex），每 60～80 分钟一次，由消化道近端传至远端。血浆胃动素水平也呈周期性升高。这种活动的生理意义，被认为是起着肠道"清道夫"的作用，以便将肠道中内容物，包括上次进餐后遗留的残渣、消化道粘膜的分泌物、脱落细胞的碎片以及细菌等清除干净。进餐后，胃动素的这一周期性活动即消失。胃动素也对下食管括约肌和空腹胃引起强烈收缩。

电刺激迷走神经可引起血浆胃动素浓度升高，而阿托品则可完全阻断这一作用，表明胃动素的释放是通过胆碱能神经通路调节的。向狗十二指肠灌注酸或碱，可引起血浆胃动素浓度升高。脂肪有刺激其释放的作用，但进食混合食物则使其浓度降低。

（十三）神经降压素

神经降压素（neurotensin；NT）是一个直链 13 肽，存在于脑组织和胃肠道。由于最早在脑中发现且具有降低血压作用，因以得名。在大鼠，NT 样免疫活性物有 10%存在于头部，而 85%在肠道，因此，它主要是一种肠肽。在人的胃肠粘膜，以回肠的 NT 含量最高，空肠其次，胃、十二指肠和结肠含量很少。其它哺乳动物 NT 在肠道的分布与人相似。产生 NT 的细胞称为 N 细胞，为开放型。在人脑中，NT 主要分布于垂体柄、正中隆起、下丘脑、黑质、蓝斑等处，而大脑和小脑含量较低。脑中的 NT 存在于神经细胞体内，也存在于神经纤维中，它极可能是一种神经递质或调质。

神经降压素的生物学作用也很广泛。它对胃肠道的作用是多方面的。它明显地抑制胃液分泌，包括胃酸和胃蛋白酶的分泌，但切断迷走神经，它的抑胃分泌作用即消失。它也抑制胃肠运动。它能降低下食管括约肌的张力，减慢胃排空，抑制肠蠕动。它能引起血管扩张和血压下降，从而调节肠道血流。我实验室发现神经降压素有细胞保护作用。预先给予 NT，则可明显地削弱由链佐霉素（streptozotocin）引起的胰岛 B 细胞的损伤作用。对 NT

释放的研究指出，进食脂肪可引起它在血液中的浓度升高。因此，有人拟议，它可能是我国学者林可胜等于30年代初发现的肠抑胃素（enterogastrone）的组成成分之一。

（十四）生长抑素

生长抑素（somatostatin；SS）最初是从绵羊下丘脑分离出来的，具有抑制生长激素分泌的作用，故名。它是一个含14个氨基酸的多肽。后来揭示出它的广泛存在。除中枢神经系统和神经纤维外，还在心脏、甲状腺、胰岛D细胞以及散处于消化道粘膜，特别是胃底部、窦部及肠道中的D细胞中分泌。生长抑素也有不同形式，如SS-28、SS-14、SS-13等。

SS是主要作为抑制因子以调节消化道功能的（李永渝、高静涛，1995）。这表现在它对胃、肠、胰内外分泌功能以及胃运动的明显抑制作用。离体实验表明，SS可与壁细胞表面受体结合而抑制胃酸分泌。它还抑制许多其他激素的分泌，包括促甲状腺素、催乳素以及多种胃肠激素如促胃液素、促胰液素、缩胆囊素、胰岛素、胰高血糖素等，因而被认为是多种激素的抑制物。例如，由胃窦部D细胞产生的SS，通过旁分泌方式，不仅抑制G细胞分泌颗粒中胃泌素的释放，还直接抑制胃泌素基因的表达。同样，胰岛D细胞分泌的SS，可直接作用于邻近的A和B细胞以抑制胰高血糖素和胰岛素的释放。因此，SS是许多激素分泌的调节因素。

在基础状态时，外周血中的SS主要来自内脏器官。它的释放受迷走神经、胆碱能、肾上腺素能以及组织因子（如组织胺、前列腺素）的调节。进食脂肪、蛋白质和糖以及混合食物，都可促进胃、肠、胰岛分泌SS，其中以人对脂肪餐、狗对蛋白餐的反应尤为明显。一些肽能神经递质也参与胃的SS释放的调节，如铃蟾肽可促使其分泌，而小剂量的VIP则抑制其分泌。十二指肠内容的酸化也刺激胃SS释放。在人，脂肪在肠内引起SS释放的作用最强。

总之，生长抑素作为消化功能的抑制因子，与体内有关调节因子协同作用，控制着食物消化、吸收和代谢的诸多环节，以维持机体内环境的相对稳定。

第二节 胃肠激素受体

一、受体的概念和定义

受体的概念是Langley于1878年所首先提出，经过一百多年，研究有了很大的进展。目前，受体不仅仅是概念上的存在，而且是作为一个真正的实体存在，受体可在电镜下看到。对于许多胃肠激素的受体，已检测了它们的结合性能、信息传递功能和产生生物效应的依据；有些受体已被高度纯化和克隆；许多受体蛋白的氨基酸序列已被阐明，并且对受体的产生和基因定位也作了许多研究。此外，受体和疾病的关系、受体的基因突变以及与遗传素质的关系等，更是近年来研究的热点课题。

如果用一句话来说明受体，受体的定义可被看作是细胞上具有识别某种刺激物（激素、介质、药物等，泛称“配体”）的专一的蛋白质，可以传递信息并引起生物效应。

受体，包括胃肠激素的受体在内，具有以下的特性：①受体可与专一的配体结合并且有很高的亲和力，也就是受体结合的专一性；②受体和专一配体的结合是有限的，决定于细胞上有效受体的数量，配体和受体的结合符合饱和实验的原理，因此，受体具有有限的结合能力；③受体的结合具有严格的立体专一性，如果改变受体的构型，甚至取消或改变受体蛋白氨基酸序列上的几个氨基酸，都可以使受体失去识别配体的能力或失去原有的活性；④受体除了可接受信息，还可传递信息，启动生物反应，这也是由受体的结构所决定的；⑤受体的可调节性，也就是说受体的结合力和受体的数量是可变的（受体数量增多称“上调”，数量减少称“下调”），人体可以根据适应内外环境刺激的需要，通过调节自身的受体来产生最佳生物反应；因此，不能把受体看作是一成不变的，而是时时可变的，认识这一点很重要。

二、胃肠激素受体的分类

胃肠激素的受体属于膜受体（Logsdon，1991），其分类参看表13-4-4和表13-4-5。

由此可见，绝大多数胃肠激素的受体属于与G蛋白结合的受体，也就是说，其作用机制的发挥是

表13-4-4 胃肠激素受体的分类

1. 与G蛋白结合的受体
   （如：组胺H_2受体、胆碱能M受体等）
2. 配体门控离子通道的（Ligand-gated ion channels）
   （如：胆碱能烟酸型受体、5-HT_3受体、GABA受体等）
3. 激活酪氨酸激酶的受体
   （如：胰岛素受体、表皮生长因子及胰岛素样生长因子受体等）
4. 其他（分类不明的）
   （如生长激素、TGF-β受体等）

表 13-4-5　与G蛋白结合的胃肠激素受体

血管降压素	神经降压素
铃蟾肽	神经介素 K
缩胆囊素	神经介素 N
降钙素基因相关肽	胰多肽
促胃液素	促胰液素
胰高血糖素	生长抑素
组胺 H_2	K 物质
毒蕈碱能 M_3	P 物质
酪神经肽	血管活性肠肽
酪酪肽	

通过与G蛋白结合后产生的。

三、受体的结构和作用机制

胃肠激素和受体结合后，绝大多数是先激活细胞膜上的G蛋白而起作用。现即以和G蛋白结合的受体为例，来说明受体的结构和作用机制。

G蛋白被配体-受体耦合物活化后，可激活细胞膜上的多种酶系统，将信息传递到细胞内，再通过细胞内的各种信息传递途径，引起细胞的生物效应。

（一）G蛋白受体的结构

G蛋白是由α亚单位和β、γ两个调节蛋白组成的异质三联体。每个G蛋白有自己特征性的α亚单位，根据α亚单位的不同，可将G蛋白分为$G_{\alpha s}$（刺激性G蛋白）、$G_{\alpha i}$（抑制性G蛋白）、$G_{\alpha p}$（磷脂酶调节性G蛋白）以及$G_{\alpha t}$、$G_{\alpha o}$蛋白等。许多G蛋白现已被克隆。

目前已知，与G蛋白结合的受体是含有多个糖配基的糖蛋白，它们多含有7个疏水的跨膜区，每个区大约有20～25个氨基酸，与游离在细胞外的氨基端和处于细胞内的结构及羧基端相联（图13-4-2）。

有些受体G蛋白和激素结合部位的氨基酸序列已经搞清。根据配体-受体结合部位的差异，又

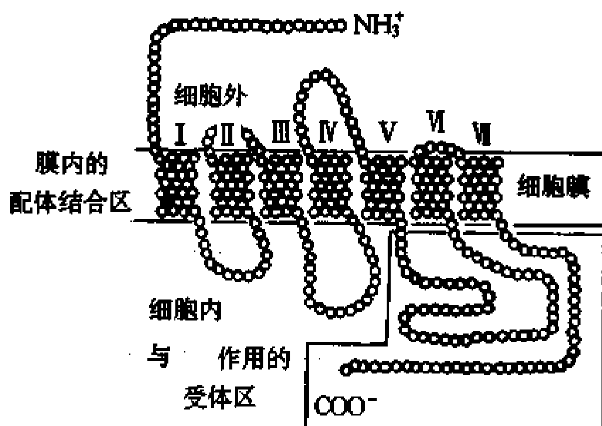


图 13-4-2　与G蛋白结合的受体结构

可将与G蛋白结合的受体分成二亚型（Mayer，1994）：①结合部位游离在细胞外的，一般为糖蛋白类激素的受体；②受体-配体结合部位在膜内，位于疏水跨膜区第三段，一些多肽和小神经介质的受体多属此类。

受体与激素结合的亲和力以及结合后引起何种效应机制，取决于受体的分子结构。例如，现已知带正离子的胺类与受体的亲和力除取决于配体的结构特点外，在很大程度上也由受体蛋白跨膜区第三段的门冬氨酸残基决定。对于胆碱能受体，位于其跨膜区第三段的氨基酸序列的完整，对于决定其被激活的G蛋白种类和磷酸化的蛋白激酶类型，也有重要意义。

（二）G蛋白受体的作用机制

G蛋白虽有多种，其作用机制却有共同特点，激素或介质一旦和细胞膜上的受体结合，将依次产生下列反应（图13-4-3）。

1. 受体蛋白的构型发生变化，受体与G蛋白之间交互作用，其结果第一步将使结合于G_α亚单位上的二磷酸鸟苷（GDP）释放，GDP迅速转换

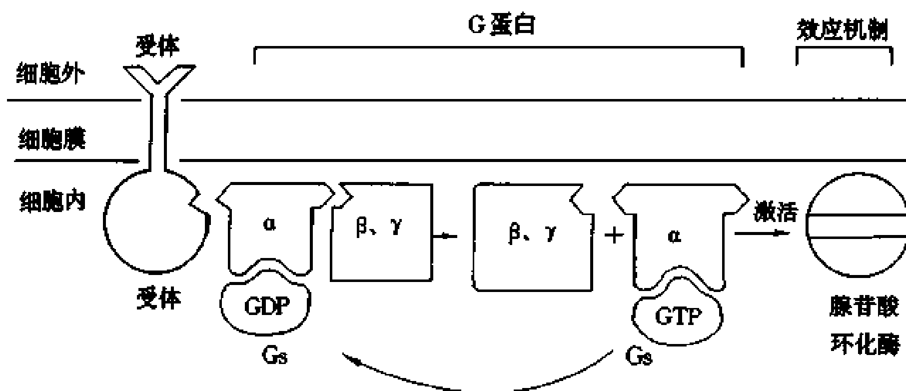


图 13-4-3　G蛋白受体的作用机制模式

为三磷酸鸟苷（GTP）。

2. 与 GTP 结合的 G_α 亚单位被激活，即迅速与 $G_{\beta\gamma}$ 亚单位复合体分离。

3. 激活后游离的 G_α 亚单位将信息传送给细胞内的效应蛋白，再激活这些酶系统；当介导任务完成后，G_α 亚单位的活性被其自身的 GTP 酶所终止，GTP 酶将水解的 GTP 又转变成 GDP，G_α 亚单位和 $G_{\beta\gamma}$ 亚单位重新组成三联复合体。

细胞内的效应蛋白包括：腺苷酸环化酶、磷脂酶 C 或 A_2，Ca^{2+} 调节蛋白等。细胞内的效应蛋白被激活后引起细胞的磷酸化反应和生理反应。

细胞内何种效应蛋白被激活，则取决于被激活的 G 蛋白的种类和不同 G_α 亚单位的特性。

目前认为，不同的激素类型和不同的受体途径之间的生理反应可以相互加强或相互抑制。

四、胃肠激素及其受体与疾病

一些胃肠激素分泌细胞的增生或肿瘤所产生的疾病如卓-艾综合征、VIP 瘤等，请参看本篇第 46 章。此处所要叙述的是胃肠激素受体的疾病。

一类临床问题是受体的调节异常和失敏感性。受体的调节异常，即上调（受体数目增多）或下调（受体数目减少），一般是调节细胞功能的生理反应，但在某些病理状态下也可以发生。所谓受体的“失敏感状态”（desensitization），是指对重复刺激的“不反应”或“反应性降低”，可能是产生抗药性的基础，但也不一定是病理反应。对这些问题值得进一步研究。

真正的受体疾病是先天或具有遗传素质的（Taylor，1991）。例如，胰岛素受体基因的突变可致糖尿病，在肌肉或肝等靶细胞上，因缺少有活性的胰岛素受体，致产生抗胰岛素，组织中的糖就不能被分解利用，因而导致高血糖。另一个例子是缺少有活性的甲状腺素受体，临床可表现为甲状腺功能减低，此外，促甲状腺素大量分泌致甲状腺肿大。

受体基因变异可引起受体的合成障碍，受体合成后的运送障碍（不能被运送到细胞膜表面），受体的构型改变（与配体结合的亲合力降低），受体传递信息障碍或受体的降解速度加快等。以上均导致受体的生物活性改变，临床上可产生一些原因不明的疾病。如有遗传素质问题，应想到受体疾病。

目前对受体疾病的研究还刚刚开始，对胃肠激素受体疾病的研究则更少。

（王志均　潘国宗）

参考文献

陈元方，钱家鸣，周志超．胃肠激素和其他化学信使．见：潘国宗，曹世植主编．现代胃肠病学．北京：科学出版社，1994，34～69

郭燕世，金桂芳．生长因子与胃肠细胞保护．见：王志均，朱文玉主编，细胞保护，北京：北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，1995，105～128

李永渝，高静涛．生长抑素：机体消化功能的重要调节因子．生理科学进展，1995，26:65

吴胜前．一种新的胰岛激素——胰岛淀粉样多肽．生理科学进展，1992，23:260

Burgess AW. Epidermal growth factor and transforming growth factor. Brit Med Bull, 1989, 45:401

Crawley JN, Corwin RL. Biological actions of cholecystokinin (Review). Peptides, 1994, 15:731

Holzer P. Calcitonin gene-related peptide. In: Walsh JH, Dockray GJ, eds. Gut peptides: Biochemistry and physiology. New York: Raven Press, 1994, 493～523

Logsdon CD. Receptors: Cell and molecular biology. The Regulatory Peptide Letter, 1991, 3(3):37

Mayer EA. Signal transduction and intracellular communication. In: Walsh JH and Dockray GJ, eds. Gut peptides: Biochemistry and physiology. New York: Raven Press, 1994, 33～73

Taylor SI. Genetic defects in receptors. The Regulatory Peptide Letter, 1991, 3(3):51

Thompson JC, et al, eds. Gastrointestinal Endocrinology. New York: McGraw-Hill, 1987

第五章 胃 镜

第一节 胃镜概况

胃镜的使用已有一百多年的历史，其发展和演变可分为四个阶段：第一阶段为硬管式胃镜；第二阶段为半屈曲式胃镜；第三阶段为光导纤维胃镜；第四阶段为电子胃镜。在胃镜发展及完善的过程中，近年来尚开发出了一些特殊型胃镜，例如超声胃镜、放大胃镜、磁共振胃镜等。

当前应用最广泛的仍为光导纤维胃镜，有前视式、侧视式及斜视式三类以适应临床的不同需求。

一套完整的光导纤维胃镜主要由胃镜主体及冷光源两部分组成，此外尚可配置活检钳、细胞刷、冲洗管、注射针及照相系统等附件。

电子胃镜的机械部分及性能与光导纤维胃镜完全相同，但传像系统则应用最新的电子技术取代了传统的光学玻璃纤维导像束。其传像的原理为将微型光敏图像传感器（电荷耦合器件；CCD）安装在胃镜的顶端，它可将光能转变为电能，再经视频处理器处理后将图像显示在电视监视器上，因此不需目镜系统，减轻了术者的视力疲劳；其图像清晰逼真可供众人同时观察，进行内镜治疗处置时便于术者与助手间的协同配合；经视频处理器尚可对各种病变的影像进行适当处理以提高分辨率和诊断水平。

第二节 胃镜检查术

一、适应证

1．上腹部不适或疼痛患者，经对症治疗4周症状不缓解者。

2．吞咽不畅或疼痛者。

3．上消化道出血患者进行急诊胃镜检查可及早明确及诊断出血来源。

4．消化性溃疡患者进行胃镜检查可通过活检鉴别其良恶性，并可随访观察药物的疗效及愈合状况。

5．X线诊断的食管癌、胃癌患者可通过胃镜检查及活检进一步取得组织病理学诊断。

6．慢性萎缩性胃炎患者，尤其是伴有肠上皮化生及不典型增生者，可通过胃镜进行随访观察。

7．进行各种胃镜治疗，例如急诊止血、食管静脉曲张硬化治疗、息肉切除、取异物、消化管狭窄的扩张治疗等。

二、禁忌证

1．因精神病或其他任何原因不能主动配合检查者。

2．急性腐蚀性食管炎。

3．壁薄或与食管粘连的主动脉瘤患者，胃镜检查有可能引起动脉瘤破裂出血者。

4．临床怀疑有上消化管穿孔者。

三、并发症

主要的有心肺并发症及出血穿孔，前者与镇静剂的大量使用有关，后者与技术操作不当有关，其发生率约0.2%，其中致命并发症约0.03%（Sivak，1987）。

四、胃镜的插入方法

胃镜的插入可分为单人直视下插入法及单人盲插法两种。

（一）单人直视下插入法

使用前视式胃镜时多采用这种方法。先令患者用门齿咬住牙垫圈，术者左手持胃镜操作部，右手持胃镜镜身的远侧端，将胃镜顶端通过牙垫圈送达患者的舌根部，在直视下通过左手拇指调节角度旋钮，使胃镜弯曲部及顶端顺沿舌根的弯曲度越过腭垂、会厌，在杓状会厌皱襞的下方左侧或右侧直达环咽肌（即食管入口部），此时令患者做吞咽动作，环咽肌即开放，胃镜即可顺利进入食管（图13-5-1、2）。直视下插镜法可避免插镜过程中引起的咽喉部损伤，使胃镜插入更为顺利，同时可及时发现咽喉部的各种病变。

术者应养成直视下单人插镜、左手操作角度旋钮（左手拇指调节运转上下和左右角度旋钮，食指及中指调节控制注气注水和吸引按钮），右手持镜身进行插入、拔出及旋镜的习惯和技巧，这样有利于胃腔的全面观察及进行各种治疗处置（图13-5-3）。

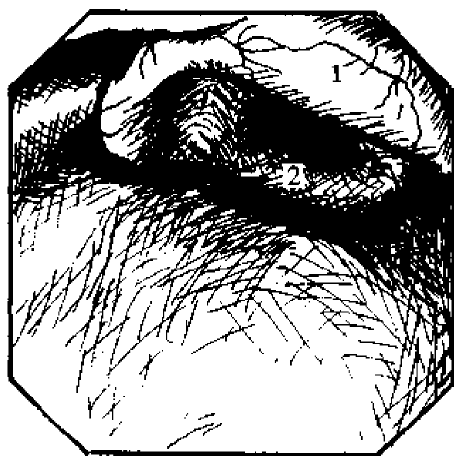


图 13-5-1
1．会厌；2．杓状会厌皱襞

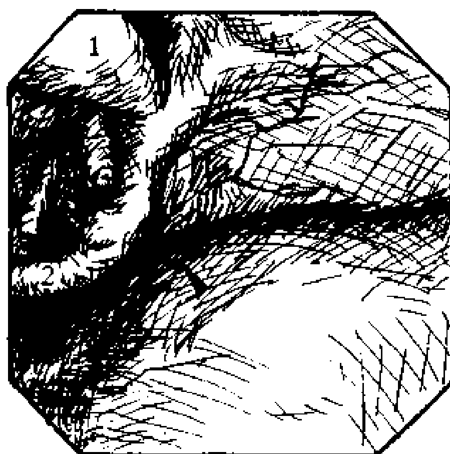


图 13-5-2
1．会厌；2．杓状会厌皱襞；
→ 内镜前进方向

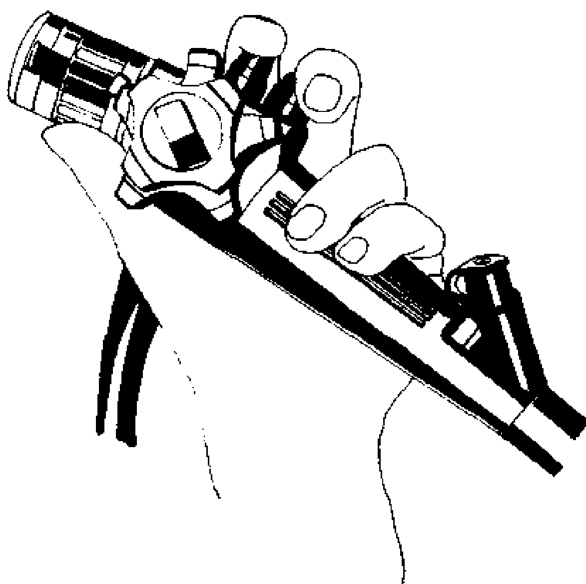


图 13-5-3 单人直视插管法

(二)盲插法

基本操作过程及手感与直视下插入法相似，只是在非直视下进行。使用侧向胃镜时多应用盲插法。

五、胃镜检查食管的方法及表现

前视式胃镜能够清晰地观察食管，在观察过程中应间歇性地少量充气以保持食管管腔处于半开放状态。

食管有三处生理性狭窄，即食管入口的环咽狭窄，支气管及主动脉交叉处狭窄，膈肌裂孔部狭窄。明显易见且临床意义大的为环咽狭窄和膈肌裂孔部狭窄，前者与胃镜的插入有关，后者与贲门部病变多见有关。

正常的食管为光滑壁薄的管状通道，呈浅红色，与胃粘膜相比颜色略苍白，且清晰可见粘膜上皮下的血管网，血管网的局限性中断有可能为表浅性早期粘膜癌的唯一表现，应加以重视及活检。食管的中上段交界处可见主动脉的传导性搏动，食管壁本身也时有蠕动出现。

正常人食管与胃的联结部距门齿约 40cm，连接部的胃镜表现有以下特点：①食管粘膜上皮下的血管网消失；②浅红色食管粘膜鳞状上皮与桔红色胃粘膜柱状上皮交错形成不规则的 Z 形齿状线。联结食管与胃的贲门部为疾病的好发部位，常见的有贲门失弛缓症及贲门癌。正常的贲门部虽为生理性狭窄但管壁柔软，少量充气即开放，胃镜插入时只要方向正确不应有任何阻力。越过贲门时若遇有阻力且充气后贲门仍不开放，即使表面粘膜光滑正常，也应考虑贲门部有病变，此时应辅以 X 线检查协助明确诊断；有条件时可应用超声胃镜在贲门部进行超声扫描，以便及时发现浸润型贲门癌。

六、胃镜检查胃及十二指肠球的方法及表现

胃镜通过贲门进入胃腔后，应少量充气寻找进入胃体腔的正确方向，而将胃底部的检查放在最后进行。原因是胃底腔的充盈需注入较多量空气，胃镜检查开始时大量注气很容易引起患者的恶心反应，而且激惹胃窦部的强烈蠕动和收缩，使整个胃腔的观察难以进行。

胃体大弯的纵形粗大皱襞及胃角的弧形拱门样皱襞为区分胃壁大弯与小弯的重要标志，胃角尚为胃体及胃窦解剖结构的分界线。

幽门为圆洞样黑孔，随着胃窦的蠕动及收缩时

而开放，时而闭合，它为胃与十二指肠球腔的分界线，也是溃疡及糜烂的好发部位，应该进行近接和仔细的观察。幽门部过度痉挛说明可能有球溃疡或幽门管溃疡存在。此外尚应注意“假幽门”的存在，此系浸润性胃窦癌引致的胃窦远端狭窄而呈现的幽门样黑洞，鉴别有困难时可补充X线钡餐造影。越过幽门后即可进入十二指肠球腔进行检查。

十二指肠上角为十二指肠球后壁的标志，其对侧壁即为球腔的前壁。由于十二指肠走行的弧形结构与胃走行的弧性结构完全相反，即胃的大弯侧相当于球腔的小弯侧，胃的小弯相当于球腔的大弯侧，为避免混淆起见，可将除前后壁以外的其它两个十二指肠球壁分别称为十二指肠球上壁和下壁。

十二指肠球粘膜光滑平坦柔软，很少见有皱襞；越过十二指肠上角后可见典型的环行皱襞，也称Kerckring皱襞，此即十二指肠降部，其内后壁可见十二指肠主乳头和副乳头，作为一次完整的上消化道内镜检查应包括观察十二指肠主乳头。

胃底腔的检查应放在胃镜检查的最后进行，可首先行倒转观察。其操作方法为将胃镜送到胃窦的大弯，左手拇指调节上下角度旋钮使镜身的弯曲部充分向上屈曲，待胃角进入视野后通过右手旋镜及插镜将胃镜顶端越过胃角翻转进入胃体腔，然后右手将镜身逐渐向外拉出，此时倒转观察下的胃体小弯、胃底、及食管胃连接部即进入视野，对这些部位可进行全面及立体的观察。通过右手旋转胃镜轴身，可将胃镜的头端围绕食管胃连接部旋转360°进行环周观察；最后，将向上屈曲的胃镜弯曲部恢复正常位置后缓缓向外拔镜，待镜头到达胃底贲门部后可再一次进行胃底贲门部的近接观察。

在整个胃镜检查过程中应注意进行动态的观察，即开始插入及观察时充气量要少，这样可使患者逐渐适应，减少患者的刺激及恶心反应；同时可避免一些浅凹陷性病变在充气量过多时受压掩盖消失，这类病变在充气量少时更容易显示。按照上述顺序将胃腔粘膜全部检查后，在拔镜过程中应逐渐增加充气量再作一次详细观察；充气量增多后可使胃体大弯的粗大皱襞充分扩张，使皱襞间的小病变得以暴露和显示。

胃镜检查结束后应充分利用吸引装置将积存在胃内的空气全部吸尽后再拔出，以减轻患者的术后不适。

通过胃镜尚可进行直视下细胞学涂刷及活检采取标本，以获得细胞组织学诊断，及幽门螺杆菌的细菌学及生化诊断。

第三节　几种常见胃疾患的胃镜表现及诊断

一、慢性胃炎

近年来由于胃镜机种的改进以及直视下活检的广泛应用，使得胃镜的肉眼所见与病理组织学表现有可能进行对照和比较；胃镜下进行各种胃粘膜染色及胃粘膜机能测定的应用使得人们对各型胃炎所引起的组织学及机能改变有了进一步了解；通过胃镜诊断各型胃炎病变范围及程度的准确性也有了进一步提高。

（一）慢性浅表性胃炎

通常认为胃镜诊断慢性浅表性胃炎的依据为：

1. 粘膜上附着粘稠不易脱落的粘液。
2. 粘膜充血及红斑。
3. 粘膜水肿。

但近年来由于胃镜检查前常规应用有效消泡剂，胃粘膜表面附着的粘液大多数均已消失，胃镜观察时难以见到。胃粘膜水肿的胃镜表现为胃粘膜反光增强，重度水肿时明显易见，轻度水肿时观察者的主观差异很大。因此在实际观察和诊断表浅性胃炎时，粘膜充血及红斑成为最重要的胃镜表现。

近年来应用放大胃镜观察，表浅性胃炎的粘膜红斑或发红主要为胃小窝之间的粘膜发红所致，此处活检所显示的组织学变化为水肿及红细胞在血管内聚积；应用氢清除法测定血流量显示此处的血流量低下，但电位差不变。结合功能及形态学的变化说明浅表性胃炎中所见到的粘膜红斑为粘膜中血流的淤滞性变化（岡崎幸纪，他，1985）。

（二）慢性萎缩性胃炎

通常胃镜诊断慢性萎缩性胃炎的依据为：

1. 胃粘膜的色调变化：由正常的桔红色变为灰红色或灰黄色。
2. 胃粘膜变薄及血管透见。

但是目前所使用的光导纤维胃镜系由玻璃纤维导像束传导图像，它对蓝色光具有吸收能力；此外，电子胃镜的色彩可以进行人工调节，因此随着胃镜机种和照相亮度的变化，胃粘膜的色调改变也并非完全相同或一成不变。胃粘膜变薄及血管透见的征象也与胃内充气量的多少及压力有关。

胃粘膜萎缩性变化的顺序通常由胃窦部开始向胃体部进展；由胃壁的小弯开始向胃的前后壁及大弯进展。应用胃镜可以观察到在胃粘膜的萎缩区与

非萎缩区之间存在有萎缩移行带。随着萎缩性胃炎程度的加重及病期的加长，此萎缩移行带由胃窦的小弯侧向大弯及贲门侧移动扩展。

萎缩性胃炎的发展过程中尚可发生胃粘膜腺窝上皮的增生性变化及肠上皮化生；两者均可引起胃粘膜表面的不平整及颗粒样增生性变化。重度的肠上皮化生在胃镜中表现为灰白色的小块状隆起，它对美蓝有吸收作用，因此应用美蓝色素染色法在胃镜中可显示肠上皮化生的形态及分布范围。

近年来我国各地已开展了应用胃镜对萎缩性胃炎的长期随访，研究其胃癌的发病率，据各地报告约为0.6%～7%（陈敏章　1984，张齐联等，1977）。

（三）疣状胃炎

为慢性胃炎中的一特殊类型，常伴随其他慢性胃炎或消化性溃疡存在，有其独特的肉眼及病理特征。

其胃镜表现为胃粘膜表面单发或多发圆形拱顶样隆起，直径约7～10mm，高度约2～3mm，拱顶的中央可见直径2～3mm的“脐样”糜烂或凹陷。其分布以胃窦部多见，但胃体部也可发生。年轻患者的疣状胃炎多发生在胃窦部，随着年龄的增长，胃体部发生的病变逐渐增多。临床上可将疣状胃炎分为消失型及持续型二类，消失型的疣状隆起系由于弥漫性圆形细胞浸润所引起，经过一段时间治疗后可以消失；持续型的疣状隆起系由于组织增生所引起，其中窦部的疣状隆起系幽门腺增生形成，体部的疣状隆起多由于腺窝上皮增生形成（佐野量造，1974）。

（四）不典型增生

为胃粘膜腺管及上皮偏离了正常分化的一种不典型病变，在胃粘膜上可呈隆起状，也有呈凹陷状，甚至也有的在肉眼观察时看不到明显变化。它既可以为伴随胃粘膜炎症、糜烂或溃疡边缘修复再生的可逆性变化，也可以为胃癌的重要癌前期变化。病理组织学上不典型增生的程度轻重不等，中度以上的不典型增生需要随访；有不典型增生的胃粘膜其他部位胃粘膜发生胃癌的机会也比正常胃显著增多。据报告，中度以上不典型增生发生癌变者约5%～8.7%（张齐联等，1983）。有不典型增生的胃其他部位胃粘膜发生胃癌者约4%（加藤洋，他，1981）。因此慢性萎缩性胃炎活检发现有中度以上不典型增生者应定期做胃镜活检随访。

二、胃溃疡

胃壁组织缺损的深度未超越粘膜肌层者称为糜烂，超越粘膜肌层达粘膜下层以下者称为溃疡。一般，糜烂愈合后不留痕迹，溃疡愈合后形成疤痕。

慢性胃溃疡多发生在胃体腺与幽门腺的境界线偏幽门侧约2cm的幽门腺区域。一般为单发，多发性溃疡只占6.6%左右。

（一）溃疡的深度

溃疡的深浅不一，可非常浅，也可深致穿孔或穿通至周围脏器。通常采用村上的溃疡深度分类法：

UI—Ⅰ：组织缺损限于粘膜层，即糜烂。

UI—Ⅱ：组织缺损达粘膜下层，但该层无断裂。

UI—Ⅲ：病变达固有肌层，粘膜下层断裂。

UI—Ⅳ：病变贯穿固有肌层，该层断裂。

一般普通胃镜只能根据溃疡的形态来推测胃溃疡的深度，对于溃疡面与胃壁各层次之间的关系不能作出准确的判断。超声胃镜扫描能够识别胃壁的各个层次，因而能够显示出溃疡病变与粘膜层、粘膜下层、固有肌层及浆膜层的相互关系，从而能够准确判断胃溃疡的深度，其正确率可达90%（潘国宗等，1994）。

（二）胃溃疡的分期

通常应用崎田制定的溃疡分期法，分为三期，即活动期（active stage），愈合期（healing stage）及疤痕期（scarring stage），每期又分为二个阶段。

（三）大小

胃镜观察胃溃疡时随着物镜与病变间距离的不同其大小有别。近接观察时，尤其是电子胃镜有放大作用，远距离观察则缩小。因此凭经验目测病变大小不够准确。较客观的计测方法为插入活检钳对比活检钳张开后的两翼距离或使用特定标尺或应用超声胃镜进行测量。

（四）部位

胃溃疡多发生在胃体腺与幽门腺的境界线偏幽门侧约2cm的幽门腺区域，恰相当于胃角部，因此胃角为胃溃疡的好发部位。胃体腺与幽门腺的境界随着生理年龄的增长向贲门侧上移，因此老年人胃溃疡的好发部位也上移即高位体小弯和体后壁多见。除胃角外，胃窦部及幽门附近的溃疡也不少见；胃窦部溃疡常为多发性且较浅，幽门附近的溃疡直径多在5mm以下，但由于部位的关系临床疼痛症状较重，此外多发及急性溃疡多见。胃体大弯侧的良性溃疡少见，孤立的胃体大弯溃疡应高度怀疑为恶性溃疡。

（五）胃溃疡的间接表现

胃溃疡发生部的胃壁常有变形表现，变形的原因为溃疡疤痕收缩引起的器质性变形及胃壁肌层紧张度亢进引起的机能性变形两种。变形的程度及形态与溃疡的数量、形态、大小、深度及部位有关。常见的有胃壁弧变形、小弯短缩、沙漏胃等。

（六）难治性溃疡

难治性溃疡系指通过3～4个月正规的内科治疗仍不愈合的胃溃疡。其胃镜的特征如下：①深而大的溃疡；②溃疡底及周围疤痕增生明显；③周围产生的再生上皮向溃疡内延伸缓慢；④形态不规整，线状及接吻状溃疡多见。超声胃镜估价胃溃疡治愈的难易性及预测其复发的可能性有相当高的准确性，其表现多为UI-Ⅳ型深溃疡，溃疡缺损处周围可见低回声团块包绕，胃壁的构造层次在低回声团块的外侧即中断，此种低回声团块为溃疡难以愈合的重要标志（潘国宗等，1994）。

（七）良恶性胃溃疡的鉴别

肉眼观察最难以鉴别的为Ⅲ型早期胃癌与良性溃疡，因为Ⅲ型早期胃癌的外观表现与良性消化性溃疡几乎完全相同，只是在溃疡边缘某处的浅层存在有小癌灶，通过治疗溃疡性病变也可出现愈合及再发的循环过程。

早期胃癌Ⅱc+Ⅲ或Ⅲ+Ⅱc与良性溃疡之间的肉眼鉴别有时也会出现困难，但只要熟悉早期胃癌各型的肉眼特征通过活检均可证实。因此对于首次胃镜检查在胃腔中发现的任何溃疡，不论其肉眼的表现是否典型均应常规采取活检标本。其原则如下：

1. 组织学上溃疡边缘为寻找恶性细胞异常核分裂的最佳部位，因此至少应在溃疡边缘的每个象限采取一块标本，此外在溃疡底部再采取1～2块，共计5～6块。

2. 按照血液的流动方向确定不同象限采取标本的顺序，以避免前一块活检引起的出血掩盖或影响下一块活检。

3. 必要时辅以涂刷细胞学检查以提高发现癌细胞的阳性率。

三、胃癌

（一）胃癌的分期及分型

从预后的角度通常将胃癌分为早期胃癌与进展期胃癌两大类。胃癌浸润胃壁组织的深度与手术切除后的五年生存率有密切关系。癌细胞浸润深度未超越粘膜下层者，手术切除后的五年生存率达80%～90%，一旦穿越粘膜下层达固有肌层后，手术切除后的五年生存率则急剧下降达40%以下。因此通常将癌细胞浸润未超越粘膜下层的胃癌定为早期胃癌，一旦穿越粘膜下层达固有肌层者则定为进展期胃癌。

通常临床上对进展期胃癌采用Borrmann分类法；对早期胃癌采用日本消化器内镜学会于1962年制定的早期胃癌分类法。近年来国际抗癌联盟采用TNM分类法，其中包括了癌肿的浸润深度（T），周围淋巴结是否有转移（N）及是否有远隔脏器转移（M）等内容。TNM分期法实际上只有待手术探查及切除癌肿完成了详细的病理检查后才能得出完整肯定的结论。但近年来由于影像诊断技术的进步，在进行常规胃镜检查的基础上补充超声胃镜及CT扫描，完全有可能对病变浸润胃壁的深度，周围淋巴结及远隔脏器是否有转移在手术前作出分期诊断，与术后TNM分期诊断的符合率可达71%～80%（Caletti etal，1994；Tio，1994）。

进展期胃癌的诊断中应特别注意BorrmannⅣ型，即胃壁的弥漫型浸润性癌肿。此型的特点为癌细胞向胃壁深部浸润性发育，胃壁粘膜表面的隆起或凹陷性病变均不显著，而且活检的阳性率很低，胃镜检查时容易漏诊；胃窦远端的浸润性病变尚可引起胃窦腔环形狭窄出现“假幽门”造成误诊。因此对疑诊为BorrmannⅣ型的病变活检阴性的病例应辅以X线钡餐造影或超声胃镜检查。

根据日本消化器内镜学会制定的早期胃癌分类标准，将早期胃癌分为Ⅰ型（隆起型），Ⅱ型（表面型）及Ⅲ型（凹陷型）三种。无论是日本的统计或我国的经验，早期胃癌中以凹陷型占多数，占70%以上；随着纤维胃镜的广泛应用及诊断水平的提高，我国几所大医院中早期胃癌的比例在逐步提高，在全部胃癌病例中约占10%左右（陈敏章，1984）。

普通胃镜判断胃癌浸润深度有相当的可靠性，但系根据病变的形态变化来推断，有一定的局限性和主观性，而超声胃镜能显示出消化管壁的各层构造及其与肿瘤的关系，因而可以从客观上判断胃癌的浸润深度，周围重要脏器有无浸润，及发现周围肿大的淋巴结等。超声胃镜鉴别诊断早期胃癌和进展期胃癌的正确率最高可达90%；进一步判断癌肿与胃壁各具体层次的关系时，正确率也能达70～80%（潘国宗等，1994）。

结语

光导纤维胃镜的问世及广泛应用后，消化管疾病的诊断水平发生了突破性进展，尤其是食管、胃

和结肠早期癌肿的发现率有了显著提高，从而在消化管癌肿治疗方法学上也引起一些重大变革，例如对癌浸润深度仅达粘膜层，病变直径小于 2cm 的早期食管癌或胃癌，可通过胃镜进行粘膜切除术达到根治目的。此外近年来，经胃镜食管静脉曲张硬化疗法、经胃镜高频电，激光，或微波止血术、经胃镜息肉切除术、经胃镜消化管狭窄扩张术等胃镜治疗措施也取得很大成绩。因此光导纤维胃镜的开发应用促进了整个消化系疾患诊断和治疗学的进步和发展。

（张齐联）

参考文献

1. 陈敏章．萎缩性胃炎与胃癌的胃镜随访研究．中华消化杂志，1984，4:85～86
2. 张齐联．超声内镜．见：潘国宗，曹世植主编．现代胃肠病学．北京：科学出版社，1994．464
3. 张齐联．萎缩性胃炎十年随访小结．中华内科杂志，1977，16:21～23
4. 张齐联．胃粘膜上皮不典型增生的胃镜、病理特点和临床意义．中华内科杂志，1983，22:265～267
5. 加藤 洋，他．胃の良性，悪性境界领域病变．最新医学，1981，36:21
6. 佐野量造．胃疾患の臨床病理．东京：医学書院，1974．154
7. 岡崎幸纪，他．慢性胃炎の病态生理と内视镜所见．胃と腸，1985，20:603-610
8. Caletti G, et al. Endoscopic Ultrasonography (EUS): a Summary of the Conclusions of the Working Party for the Tenth World Congress of Gastroenterology Los Angeles, California October, The American Journal of Gastroenterology, 1994, 89:138～143
9. Tio TK. Gastrointestinal TNM Cancer Staging by Endosonography. New York. Tokyo: IGAKU-SHOIN, 1994, 9
10. Sivak M. V. Gastroenterologic Endoscopy. Philadelphia: Saunders, 1987, 301

第六章 结肠镜检查及息肉摘除术

第一节 结肠镜检查

60年代继纤维胃十二指肠镜之后纤维结肠镜问世，因其可窥视全结肠和回肠末段并可取活组织、切除息肉、止血等，从而促进了肠道疾病诊疗的飞跃发展。早期结肠镜因视野角小，前端弯角仅120°，很少送达回盲部。70年代后期以来由于视野角增大至120～140°，前端弯角增至180～210°，吸引管径从2.8mm增至4.2mm；尤其插镜技术的提高，80年代初送达回盲部成功率达98%以上，平均10分钟左右。而且镜身长度多选用120～140cm中长型结肠镜，乙状结肠镜（60～70cm）已很少应用。80年代初发明内窥镜电视装置逐渐取代了示教镜；继而电子内镜问世，经10余年的改进，以其优异的性能深受内镜工作者的欢迎，电子结肠镜大有取代纤维结肠镜之势。

一、适应证及禁忌证

（一）适应证

1. 原因未明的便血或持续便潜血阳性者；

2. 慢性腹泻原因未明者；

3. 钡剂检查疑有回肠末段及结肠病变需明确诊断者；

4. 低位肠梗阻及腹块不能排除肠道疾病者；

5. 结肠息肉摘除、止血，乙状结肠扭转或肠套叠复位者；

6. 结肠癌手术后，息肉摘除术后需定期内镜随访者；

7. 肠道疾病手术中需内镜协助探查和治疗者；

8. 大肠肿瘤普查。

（二）禁忌证

严重心肺功能不全、休克、腹主动脉瘤、急性腹膜炎、肠穿孔等均属禁忌。但妊娠、腹腔内粘连、慢性盆腔炎、重症溃疡性结肠炎等如必需检查时，有经验的术者可以小心进行。结肠憩室患者勿盲目进镜。曾做腹腔尤其盆腔手术或曾患腹膜炎者，有腹部放疗史者进镜时宜缓慢、轻柔，发生剧痛则应中止检查，以防肠壁撕裂、穿孔。

二、术前准备

（一）肠道准备

1. 检查前进低脂少渣饮食1～2天，检查当日早餐禁食，为防低血糖，可于插镜前饮少量葡萄糖盐水或牛奶。

2. 清洁肠道，可任选以下一种方法。

（1）泻剂-灌肠法：检查前晚睡前服蓖麻油25～30ml，饮水1000ml，3～4小时后连续腹泻3～4次；术前2小时用温开水1000ml清洁灌肠2～3次，直至排出液体中极少粪渣为止（服泻剂未致腹泻者不宜灌肠，应改水泻法）。

（2）水泻法：检查前2～3小时①口服50%硫酸镁50～60ml，立即在20分钟内饮糖盐水1000～1500ml，不久便连续水泻；②或于20～30分钟内饮电解质液（NaCl 6.14g，$NaHCO_3$ 2.14g，KCl 0.75g加水1000ml）2500～3000ml，半小时后水泻3～5次即可检查。两法中以硫酸镁法易为患者接受。

（二）术前用药 成人仅对精神紧张耐受差者肌注或静注安定10mg（个别病例同时肌注度冷丁50mg）。为防止肠管松弛不利于缩短肠袢以及影响术后排气，一般不用解痉剂；如术中结肠痉挛影响进镜时可临时肌注或静注10～20mg 654-2；青光眼、尿潴留患者可改肌注维生素K_3 8～16mg。对不合作的小儿患者可肌注氯氨酮4～6mg，即可进入全身麻醉状态。

（三）术中监护 对血压过高、心功能低下者必需检查时，可请专科医师协助监护，先用药使血压降低并维持安全水平；呼吸功能低下者可术中吸氧。必要时保持静脉给药的通道。

（四）器械准备与消毒

术前应将结肠镜及其配件如活检钳、高频发生装置及圈套器、电凝器、照相及录相设备准备好，内镜及插入配件进行消毒。消毒液目前选择对内镜及配件无损伤，且可短时间（数分钟）内灭活肝炎病毒的消毒剂，如2%戊二醛。

三、插镜方法

柔软而细长的结肠镜从肛门经过多处弯曲送至

盲肠及回肠末段是相当困难的。最早都是双人操作法由术者双手操作，助手进退肠镜，还要在X线监示下进行。70年代后期美国学者Waye和美籍日人Shigya（新谷）相继提出非X线监示的单人操作法，术者左手操纵角度钮及气水按钮，右手握持镜身进退肠镜。两法都需要1名助手按压腹部防袢和当器械助手。两法各有优缺点，双人法术者可双手操作，既方便又不易疲劳，能缩短检查时间；单人操作法术者依手感阻力大小，及时进退肠镜有利于安全，熟练者较双人法更能缩短插入时间。目前我国多采用非X线下双人操作法；有条件单位常备用中小型X线机，插镜与定位困难时临时开机。

（一）插镜的基本原则与基本功

1.循腔进镜结合滑进　调角度钮沿肠腔走行方向进镜最为安全，但因肠管痉挛、弯曲致肠腔不能完全呈现在视野内，术者必须掌握“找腔”的要领即退镜、调钮旋转镜身，如肠管痉挛还要适当注气。但于弯曲部常只见部分肠腔或斜坡的腔壁，此时应将头端调向肠腔走行方向，沿斜坡腔壁滑向深处（滑进），视野中可见肠粘膜后移，手感阻力不大可继续进镜，常滑进数厘米重见肠腔。因滑进带有盲目性，有一定危险，应短程滑进，对多发性溃疡、憩室、腹腔内粘连病例应慎用。

2.少充气　注气过多不仅腹胀、腹痛、不利于手法防袢；更重要的是肠管增粗、伸长、变硬、肠管折叠，原钝角弯曲变为锐角（图13-6-1）；不仅进镜困难，而且易致肠壁裂伤、穿孔。因此，进镜中随时抽出过多的气体至肠腔微张的程度，则肠管柔软、缩短、伸直、弯角变钝是提高插镜成功率的关键。

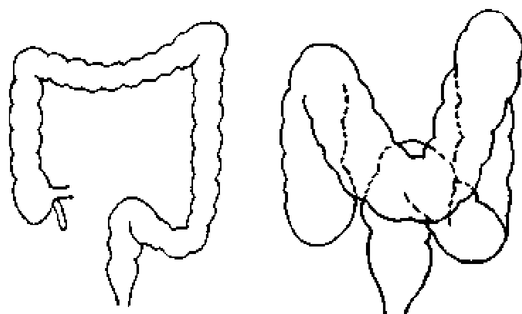


图13-6-1　充气量与肠管位置，弯角大小的关系

3.取直肠袢、增大弯角（锐角变钝角）　抽出气体可使乙状结肠、横结肠缩短变直，直乙移行部、乙降移行部、脾曲、肝曲的角度变钝；但进镜中由于镜身软管的弯曲又使肠管弯曲，弯角部变锐，因此进镜中自然使镜角变钝或手法使肠袢取直、弯角变钝，是提高插镜成功率的另一关键。多采用拉镜法，旋转退镜法，结圈法，变换体位等。

4.防袢　当镜身在乙状结肠、横结肠弯曲成袢致进镜困难时，则需防袢。防袢方法有滑管、硬钢丝及手法三种。

（1）手法防袢：简便易行，常能奏效故为首选。防袢时应尽可能拉直镜身，适当抽气使腹部柔软，易于做手法。①乙状结肠防袢手法：助手用双手下压脐左下方触及腹后壁，此时进镜镜身被拼拢的手指挡住而不能向内上方弯曲，保持直线状态。②横结肠防袢手法：助手用手推顶横结肠下垂成角部向上并下压，便可防止进镜时再度下垂。但要注意，过肝曲时横结肠防袢成功而乙状结肠又形成袢曲，此时应两处同时防袢。

（2）滑管防袢：滑管必须在插镜前套在镜身上。当拉直乙状结肠镜身后，将滑管表面涂以润滑剂，然后沿镜身从肛门插入，边旋转边向肠内缓缓推进至距肛门35cm左右（降结肠中段）即可。有的学者采用长26cm滑管亦能取直乙状结肠。

（3）钢丝防袢：拉直乙状结肠镜身后，经钳道管插入防袢钢丝，视野中见钢丝前端伸出后，再退回8～10cm，然后助手旋拧把手使钢丝绷紧、变硬。当循腔进镜时助手始终控制钢丝位于降结肠内，勿随镜身前进，即可使乙状结肠保持直线状态。

5.变换体位　左侧卧位是基本体位，如进镜困难需手法防袢则改为仰卧位。仍不能前进时，过脾曲常右侧卧位；过肝曲则改左侧卧位或右侧卧位。肝曲角度过锐、脾曲过高时可取头低臀高位。目的是借变换体位以增大肝脾曲的角度，减小进镜的阻力。

6.定位　在荧光屏上，根据显示的影像定位多不困难。无X线监视时，对所达位置的判断，通常是根据视野中肠腔的特点，结合腹壁透光的部位与轨迹，参考进镜的深度来进行。如进入乙状结肠可见浅的环形皱襞，灯光从脐部移向左上腹又转向左下腹部。达降结肠后，可见浅三角形皱襞，灯光消失偶于左腰部见较暗的红光。达脾曲时，可见与心跳一致的传导性肠壁搏动，半数病员可见粘膜蓝斑，左季肋部可见透光。当镜头进入横结肠又可见深三角形皱襞的肠腔。因横结肠移动性大，故腹壁灯光位置不定。至肝曲可见斜坡腔壁或囊状盲腔，皱襞走行不规则，更重要的是粘膜下可见片状蓝斑。镜头一旦进入升结肠，腹壁灯光消失，三角

形皱襞较横结肠更明显。抵达盲肠时，可见回盲瓣与阑尾开口，右下腹可见集聚成4～5cm直径的极亮光团。

单凭进镜的深度一般不能确定到达肠管的确切位置。如抵达乙降移行部时，进镜的深度从20cm至60～70cm不等，个别可达100cm。但在取直镜身时，肛门至直乙移行部约15～18cm，至乙降移行部约20～30cm，至脾曲约40～45cm，至肝曲约60～70cm，至盲肠约70～90cm。

（二）不同肠段插入法

检查前如厕排净粪水，然后去掉内裤，换上后裆开洞的检查裤，左侧卧于检查床上。术者观察肛门有无外痔、肛裂、瘘口等，并做直肠指诊了解有无肠腔狭窄及肿物。然后用1%～2% Dicaine棉球塞于肛管2～3分钟；取出棉球后插镜。直肠插镜要领是：将润滑胶涂于肛门少许，助手（或单人法术者）将涂有润滑胶的前端平贴在肛门口，用食指将前端压入肛门内，然后送入直肠5～10cm左右，注气寻找直肠腔循腔进镜。但双人操作时进退肠镜由术者指挥（电子内镜下熟练助手常根据肠腔状态主动进退肠镜），为了减少镜身对肛管、肠粘膜的摩擦以减轻痛苦或损伤，进退肠镜的手是垫着沾有润滑胶的纱布握持肠镜的。从而进镜中肠外段镜身不断涂上润滑胶。

1. 过直肠-乙状结肠移行部（直乙移行部）

镜头入直肠后适当注气、调角度钮可见直肠腔；距肛门8、10、13cm左右，各见一半环形皱襞，左右相互交错，称Houston瓣。插镜至15～17cm左右，肠腔向右或向左急峻弯曲，视野中可见半月形皱褶，其对面为弯曲的腔壁，即直乙移行部。此时边调角度钮使前端弯向半月皱褶边进镜，镜头便可过直乙移行部进入乙状结肠内，常可见肠腔或部分肠腔。进入乙状结肠，可见微隆起的圆形或椭圆形环形皱襞。

2. 通过乙状结肠-降肠移行部（乙降移行部）

此段结肠系膜长，肠管冗长纡曲，一般较难通过。当镜头达直乙移行部时，大多数肠管呈顺钟向走行弯向左腹侧，从而仰卧位时直肠、乙状结肠及降结肠在荧光屏上显示的走行图像，多数似英文字母“N”，称N型走行；少数呈P型（γ型）走行。少数呈逆钟向走行弯向右腹侧，显示如希腊字母“α”，称α型走行（图13-6-2）。走行不同进镜方法亦异。

（1）循腔进镜法：当镜头越过直乙移行部，适当注气扩张肠管能看清肠腔后循腔插镜。但要根据肠腔走行不断调整角度钮，尽量使肠腔保持在视野内。如遇半月形闭合纹的闭合腔，注气后仍不能张开，多为肠袢折曲重叠，可反复抽气使肠管变软缩短，常可消除折曲见到肠腔。即使仍闭合不开亦可认准走行方向，将镜头越过半月形皱褶挤入折曲的腔内，然后充气并稍进、退肠镜，调节镜头方向，尤其控制前端弯曲并后退镜身，常可见到部分肠腔，再循腔进镜，有时需反复多次始抵达乙降移行部（图13-6-3）。如视野中只见斜坡状腔壁时，可调角度钮至最大限度，使镜头对准肠腔走向小心采用滑进法进镜，视野中可见粘膜不断后退，直至重新见到肠腔。少数α型走行及P型走行病例可较容易过乙降移行部送达降结肠。而多数N型走行病例因乙状结肠形成较大的袢曲，乙状结肠始段与降结肠呈平行走行，从而使乙降移行部的弯角变得很锐，即使镜头弯进降结肠也不能继续前进。如强行进镜，则乙状结肠袢急剧增大，因牵拉肠系膜致腹部剧痛，且有致肠壁裂伤或穿孔的危险。这时常需改用下述方法进镜。

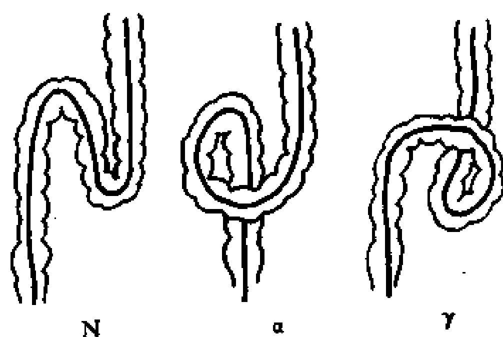


图13-6-2　乙状结肠三种走行

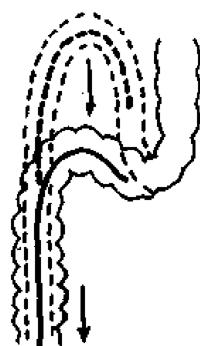


图13-6-3　钩拉肠袢
锐角变钝角

（2）拉镜法：亦称钩拉法、钩拉旋镜法，现已成为通过乙降移行部的主要方法。如图13-6-4所示，当镜头进入降结肠形成N型走行后，抽气以缩短肠袢，并调角度钮使镜头钩住弯角皱襞，徐徐

后退肠镜并顺钟向旋转镜身，如此反复数次常可使直肠、乙状结肠及降结肠形成略微弯曲的直线状、直乙、乙降移行部的锐角转为近乎直线的钝角，肠镜便顺利通过降结肠直达脾曲。

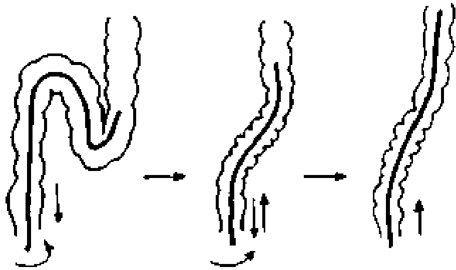


图 13-6-4 乙状结肠 N 型走行拉镜法

（3）α翻转法：部分呈 N 型或 P 型走行病例不能用上述方法通过者可改用本法。此时可稍退镜，肠镜前端弯曲成拐棍手柄状，适当抽气使肠管变软、腹壁松软，助手隔着腹壁将镜头从左侧腹扳向右侧腹，同时术者逆钟向旋转镜身达 180°。如动作协调，乙状结肠长短适度，可于数秒钟内翻转成功。于是肠管逆钟向走行呈α型。乙降移行部的急弯锐角变成慢弯钝角，常能看清肠腔或部分肠腔循腔进镜抵达脾曲（图 13-6-5）。

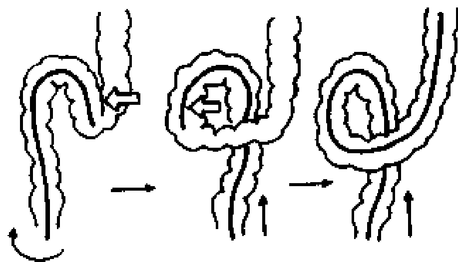


图 13-6-5 α翻转法

3．过脾曲

降结肠位于腹膜后，比较固定，故多呈较直的肠腔带有浅三角形皱襞。除有异常走行者外，较容易通过而达脾曲。

脾曲通过的难易，取决于乙状结肠于进镜中是否形成肠袢及脾曲弯曲的角度。通过乙状结肠有肠袢形成时，应尽可能解袢取直镜身，解除乙状结肠α或γ袢曲的方法是：顺钟向旋转镜身并缓缓退镜便可解除而使直肠、乙状结肠、降结肠形成直线；但在直肠后形成的α袢曲则需逆钟向旋转镜身退镜才能解袢。如不能解除袢曲则应带袢进镜通过脾曲。脾曲为膨大的盲袋，通向横结肠的开口常位于盲端稍下的内侧方，也可在前侧或外侧方。开口常呈鱼嘴样或屈曲的皱褶。找到开口插镜进入横结肠，荧光屏上常见三种走行。此时助手推扳脾曲结合乙状结肠防袢，或术者采用逆钟向旋转镜身，或让患者取右侧卧位，常可通过，但关键是防袢。

4．过横结肠及肝曲

（1）取直法：当循腔进镜或滑进通过下垂角后，常遇望腔不能进镜的情况。这是由于横结肠系膜长，进镜中下垂角可达下腹部或右下腹部形成锐角，致通过困难。此时常采用下述两种进镜方法。①拉镜法：将前端钩住弯角部，抽气并缓缓退镜，镜身逐渐上移，变软收缩的横结肠可似手风琴褶样皱缩在镜身上，镜头便抵达或接近肝曲，寻找升结肠入口便可通过肝曲。若推进肠镜，横结肠下垂再度成袢，常见视野后退，此时常需助手推顶下垂部向上，直至镜身成水平状再达肝曲，找到升结肠开口后控制镜头方向向升结肠插入，有时需反复数次方能进入升结肠（图 13-6-6）。②拉镜旋镜法：术者顺钟向旋转镜身（助手推顶下垂部），使下垂的横结肠向上弯曲成“?”状，镜头便容易滑进升结肠。如进镜困难除防袢外尚应变换体位，取左侧或右侧卧位，有时尚需取头低臀高位才能通过（图 13-6-7）。

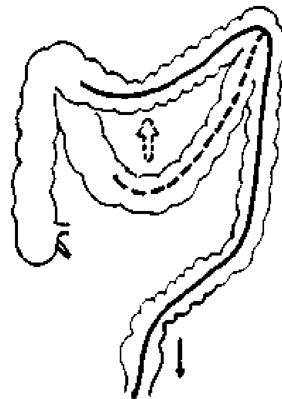


图 13-6-6 抽气退镜驱直横结肠袢

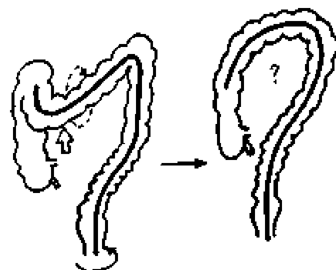


图 13-6-7 拉镜旋镜法形成问号走行

（2）结圈法：少数横结肠冗长者可于进镜中自然形成顺钟向反γ圈或逆钟向γ圈，肝曲为γ圈的

组成部分，便容易越过肝曲直达升结肠、盲肠（图13-6-8）。如用130～140cm结肠镜只要乙状结肠不结圈常能送达盲肠，如用120cm结肠镜多只能进入升结肠而不能送达盲肠。

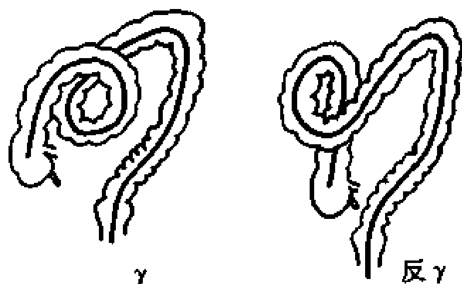


图13-6-8 自然形成γ圈，反γ圈

5．过升结肠达盲肠

镜头一旦通过肝曲，常能顺利抵达盲肠。如果不能前进，尤其是盲肠望而不达，可能在乙状结肠或横结肠有袢形成，耗去较多镜身所致。术者可抽气，顺钟向旋转镜身并缓缓退镜消除弯曲的肠袢；助手在乙状结肠或横结肠处防袢。判断是否到达盲肠的依据：①右髂部可见明亮的光团（但要除外明显下垂的横结肠镜头在横结肠下垂角处）；②盲端可见V型、Y型及不规则走行的皱襞，于内侧壁皱襞夹角处可见圆形、卵圆形漏斗状的阑尾开口；③于升结肠盲肠交界的弧形皱襞上可见回盲瓣，呈唇形或半球形，位于内侧壁，中间可见闭合纹，有时见粪液溢出或瓣口张闭；④如见到鞭虫寄生也可肯定。

6．通过回盲瓣入回肠末段

回盲瓣口张开时，调角度钮使镜头对准瓣口插入。但瓣口多呈闭合状，需将镜头插入盲肠，使镜头贴于回盲瓣侧肠壁缓缓退镜至瓣口处，用镜头压住上唇后送镜滑入回肠末端。进入回肠末端后常需稍注气，调镜头，便可看清肠腔。经循腔进镜，一般可送入10～50cm。进入回肠末段可见粘膜呈天鹅绒状及散在的淋巴滤泡，而皱襞呈较浅的环形。

四、诊断性检查的注意事项

（一）除有禁忌或仅要求检查直肠、乙状结肠外尽量送达盲肠，甚至回肠末段。

（二）下消化道出血、急性腹泻、疑结肠梗阻急待确诊者可行紧急结肠镜检查。一般可行温开水低位清洁灌肠，但水泻者不需清洁肠道。

（三）疑肠道疾病而行剖腹探查术中未发现病变，可于手术台上行紧急结肠镜检查，对血管病变、微小病变的检出与治疗很有助益。

（四）发现病变除拍摄照片、录像外，尽量取活组织送病理检查；进镜中发现的微小病变应及时取活检或治疗处理，以免退镜时丢失。

（五）对不明确的微小病变可随时喷洒颜料如0.2%美蓝、0.5%～1%靛胭紫等染色，常可显示清楚。

（六）为防止退镜观察时，横结肠、乙状结肠段皱缩在镜身上的肠袢未及观察，一大段肠管突然脱离镜身退向远方致遗漏病变。因此在这些肠段应缓缓退镜并采取退退进进的方式，使叠聚的肠袢一小段一小段地脱离镜身。

（七）要防止盲区处遗漏病变。

1．皱襞口侧　应于退镜时对每一隆突明显的皱襞调最大角度钮返转观察。

2．乙降移行部、脾曲及肝曲　如未能全面观察则应变换体位从不同角度观察屈曲部。

3．直肠末端肛管交界处　将镜头置于距肛门10～15cm处，加大注气量使壶腹扩大，然后旋上下及左右角度钮如向下180°+向右160°则镜头反转180～210°，视野中可见肛门直肠交界处及镜身（图13-6-9）。如镜头贴于肠壁则稍推进肠镜便可看清，然后旋转镜身看清全周以寻找肿物、痔核及其它病变。

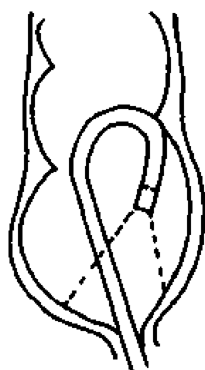


图13-6-9 直肠内反转观察

五、术后处理

对检查结果，如良性病变可如实告诉病人并交待治疗和注意事项。如恶性病变，应向亲属或陪人交待清楚。如需复查者应告知复查时间。有的便血者则应于便血后及早来复查。

术后注意事项，如未作活检及切除息肉者可进普食；如术中疼痛较剧进镜不顺利者，应嘱进流质或半流饮食一二天。活检出血较多者，应开止血药

物并嘱少活动，进流质或半流饮食，如有出血立即来院处理。

对个别疼痛腹胀较重病例、活检渗血较多病例为防术后出血、穿孔，可在内镜室留观数小时，甚至住院观察1～2天。

第二节 大肠息肉摘除术

大肠息肉可致腹痛、腹泻、便血、肠套叠、肠狭窄，而腺瘤更可癌变，因此发现息肉，尤其腺瘤大都主张摘除。

息肉摘除方法有活检钳钳除法，橡胶圈套扎法，高频电凝切除法，冷冻法，激光光凝法，微波透热法等。由于后三种方法不易回收摘除的息肉进行病理组织学鉴定，橡胶圈法早已废弃，目前主要采用高频电凝圈套器切除法；但微小息肉尚可用热活检法、电凝灼除法、活检钳钳除及补加电凝法。本文主要介绍高频电凝息肉摘除术。

一、高频电流切除息肉原理及器械

(一) 原理

电流频率超过15000Hz/s称为高频电流。高频电流具有热效应、神经效应及肌肉效应。息肉切除是利用其热效应，即高频电流通过人体组织时产生高热使组织蛋白凝固坏死达到切除息肉、止血等治疗目的。但其电流必须＞100kHz，否则可致脑组织出血、软化、呼吸中枢麻痹和心室纤颤导致不幸。为消除神经效应和肌肉效应现今所用高频电流发生器其频率多超过300kHz，因此十分安全。高频电流产热的高低与电流密度成正比，如图13-6-10所示，圈套器勒紧带部截面积$1mm^2$，5W高频电流通过时因电流密度大瞬间局部升温达100℃，而仅距3mm的肠粘膜部截面积$1cm^2$，电流密度甚小，温度仅升高0.01℃，故息肉在圈套器处切断而肠粘膜毫无损伤。

(二) 器械

1. 高频电发生器 常用的Olympus厂生产的PSD-10型或UES-10型，频率均为575kHz，最高功率为40W及80W。设有切割波、凝固波及混合波（图13-6-11）三种波形电流。切割波电流可使组织局部瞬间产生100℃以上的高温，组织内水分沸腾蒸发而致凝固坏死，因而切割效果大而止血不充分，容易发生切断后出血；凝固波电流产生的温度较切割波低，仅起到组织热凝固作用，止血效果强于切割效果，如反复应用凝固电流常于圈套丝上附着凝固坏死组织、逐渐降低通电性能而致切割失败；更严重的是组织破坏面广且深，有致肠穿孔的危险。混合波电流为切割波与凝固波交替发生则可弥补单用切割波和单用凝固波的缺点，而更为安全。

2. 圈套器（snare） 常用有椭圆型、半月型、六角型。近来因剥离活检（strip biopsy）的推广又研制出带针的圈套器（图13-6-12）。

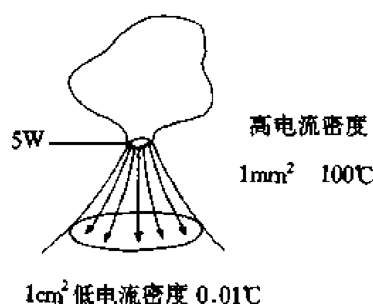


图13-6-10 电流密度热效应示意图

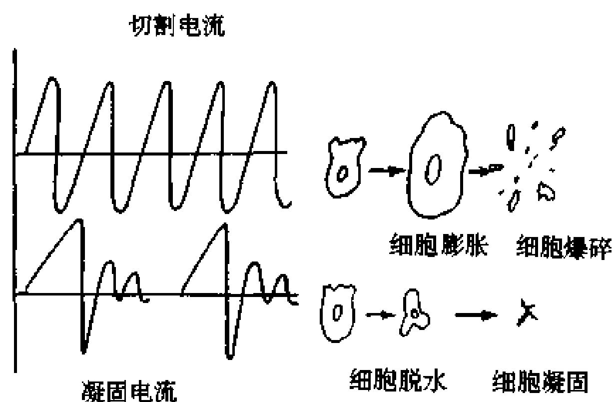


图13-6-11 不同波形电流所致细胞损伤

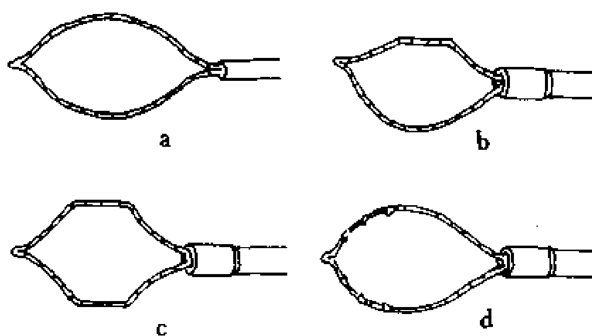


图13-6-12 圈套器的种类
a. 椭圆形；b. 半月型；c. 六角型；d. 带针圈套器

3. 热活检钳 与普通活检钳相似，但两翼钳瓣无刃，钳杆外套绝缘塑料，可接通高频电，钳住

息肉通电可灼除0.5cm以下无蒂息肉。

4. 电凝器　前端呈球形，通电可灼除小息肉。

5. 抓持器　有网蓝型、三爪或五爪型、鳄鱼嘴型、鼠齿型等均可用于回收息肉。

6. 结肠镜　一般多采用单钳道管的结肠镜，但对大息肉或异型息肉可选用双钳道管结肠镜。

二、适应证及禁忌证

（一）适应证

1. 带蒂息肉
2. 直径<2cm无蒂息肉
3. 分散、数目较少的多发性息肉
4. 可分块切除的良性大息肉
5. 适于剥离活检（strip biopsy）切除的扁平息肉

（一）禁忌证

1. 同结肠镜检查禁忌证
2. 出血倾向未纠正者
3. 装有心脏起搏器者
4. 密集型腺瘤病
5. 恶变腺瘤可疑粘膜下广泛侵润者

三、术前准备

（一）患者的准备

清洁肠道与诊断性检查相同，但要求清洁度更高，最好不用甘露醇。结肠镜检查中发现息肉需高频电切除者，如肠道清洁较好可立即进行，但肠蠕动收缩较频者应肌注654～2 10mg或解痉灵（Buscopan）20mg待肠蠕动静止后切除。如用甘露醇清洁肠道者或肠道内粪便较多者，为防止可燃气体爆炸，应重新口服硫酸镁或电解质液彻底清除积粪后进行。为预防漏电应于切除前将息肉周围积液吸净。如疑有出血倾向应验出凝血时间、凝血酶原时间，甚至血小板计数及血型，如有出血倾向，应纠正后再行电凝切除，并应做好切除后大出血的救治准备。

（二）器械准备

首先将结肠镜及电极板的回路导线、圈套器导线与高频电发生器连接好，再连接脚踏开关导线。然后接通电源，打开电源开关，按需要选择切割、混合或凝固电流并设定电流功率，一般选3～5档。最后验证线路是否联结准确，常将沾水的小片肥皂置于电极板上，于脚踏开关通电后将圈套丝触碰肥皂，如产生火花证明各导线连接正常。息肉切除前应将垫盐水纱布的电极板缚于患者大腿或小腿上，要广泛、密切接触皮肤，对小儿可将电极板压在臀部。

四、息肉切除法

（一）圈套器切除法

一旦发现息肉应变换体位，抽注空气，调整息肉于视野中最利于圈套息肉的位置，息肉与镜头相距2cm左右。如清洁度稍差者可吸出息肉周围的粘液及粪水，并反复抽注气10余次，以防通电时可燃气体爆炸。然后插入圈套器，令助手打开圈套，术者进退、上下、左右调整圈套套住息肉，带蒂息肉套在头蒂交界处，无蒂息肉套在基底部稍上方，令助手轻轻地缓慢地收紧圈套，切忌用力过猛，尤其细蒂未及通电即被圈套钢丝勒断引起出血。当圈套丝勒紧后，息肉又悬于肠腔内即可通电，当即见肠腔内有白色烟雾弥漫，勒紧部粘膜发白。通常用混合电流，细蒂息肉为防止切割出血，可单用凝固电流；蒂较粗者也可先凝固2～3秒钟再切割2～3秒钟，反复多次，助手不断勒紧圈套即可安全切除。各种形态息肉切除法如下：

1. 有蒂息肉　将圈套器送至息肉部张开圈套，依息肉位置、形态进行圈套：①垂悬于肠腔可将张开的圈套由下而上的罩住息肉，收缩圈套即可勒紧；②直立于肠腔的短蒂息肉可将张开的圈套自上而下罩住息肉，收缩圈套勒住蒂部上提息肉脱离肠壁即可通电；③匍匐息肉多为长蒂，有三种形态：口侧匍匐、肛侧匍匐及侧方匍匐，圈套方法如图13-6-13，套住息肉并提拉息肉使之悬于肠腔后通电切割。有蒂息肉无论长蒂短蒂，其切割部均应调整于头蒂接合部，既保证安全，残蒂也于数周后展

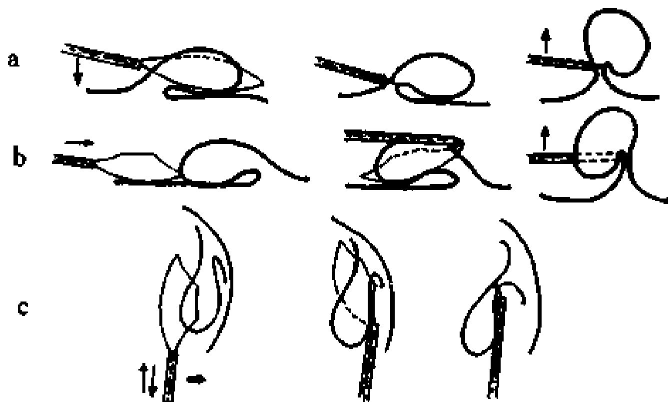


图13-6-13　匍匐息肉切除示意图
a. 口侧匍匐；b. 肛侧匍匐；c. 侧方匍匐

平消失。

2. 亚蒂息肉 较易圈套于蒂部，因蒂部较粗应勒紧圈套，再提拉使基底部粘膜形成天幕状则可安全凝切。

3. 无蒂息肉 将张开的圈套罩住息肉，再将圈套套管顶在息肉基底部向前推，此时息肉形成亚蒂状，缓缓收缩圈套即可勒紧，然后提拉息肉使基底部形成天幕状即可通电切除。

4. 不能悬于肠腔的大息肉，可根据电流密度的原理套住息肉蒂部后将息肉紧贴在肠壁上，接触面积应显著大于圈套部则可安全切除。(图 13-6-14)。

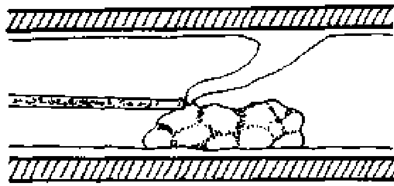


图 13-6-14 不能悬于肠腔大息肉切除法

5. 扁平息肉 ①可将镜头钳道管口贴在息肉一侧，边抽吸边提拉则息肉向口侧凸出，然后进行圈套；②剥离活检切除法（详后）。

6. 无蒂大息肉 可采用分块切除法如图 13-6-15 所示，先套住最突出的部分作斜形切除，然后再斜行切除对侧部分，一块一块地切除，直至最后一块完全切除。

7. 小息肉 切除方法同无蒂息肉圈套法。

8. 弯曲部隐匿息肉切除法 如图 13-6-16 所示，用双钳道管结肠镜将抓持器通过张开的圈套器伸向露出的息肉，抓住息肉向后牵拉使息肉暴露，然后推进圈套器套住息肉进行切割。

9. 多发性息肉切除法 一次切除多少颗息肉没有严格规定。一般 5 颗左右，但也有一次安全切除 23 颗者。如数目较多而分散者应按退镜顺序，按区域分次切除，如先切除盲肠升结肠，以后再切除横结肠、降结肠息肉。这样一旦术后穿孔、出血便很容易找到部位。但可疑癌变或出血的息肉应立即切除。

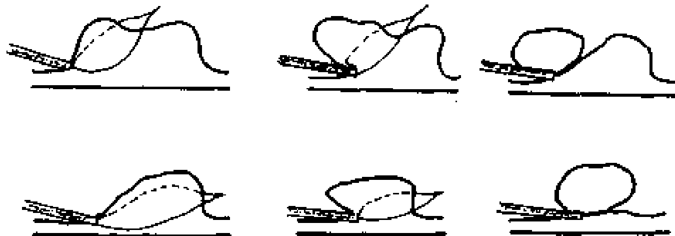


图 13-6-15 无蒂大息肉分块切除法示意图

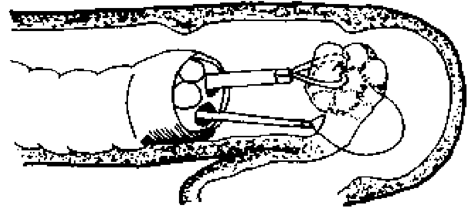


图 13-6-16 双钳道镜切除法

10. 息肉病的息肉切除法 全大肠发生息肉超过 100 颗者称息肉病，常超过数百颗，甚至密集丛生，很难用电凝法完全切除。多数学者以往对家族性腺瘤病因易癌变，主张全大肠切除，给患者生活带来很大痛苦。近来许多学者提倡切除全结肠保留直肠的方式，手术中摘除全部直肠腺瘤，术后定期（半年～1 年）复查肠镜，发现新生腺瘤立即电凝切除，取得较理想的效果。

（二）热活检钳切除法

适用于 5mm 以下的小息肉切除。张开钳瓣钳住小息肉头部，然后向上提拉使基底部形成天幕状，通电后即可切除。张开钳瓣取出息肉送病理检查。

（三）电凝灼除法

小息肉可用电凝器接触息肉通电后即灼凝至灰白色，一次可灼除数颗至数十颗息肉。为了解息肉性质可先用活检钳钳除一二颗送病理鉴定其性质，其余均可灼除。

（四）剥离活检（strip biopsy）切除法

主要用以切除扁平隆起型息肉，尤其较大而又不易分块切除者。其切除方法如下：如图 13-6-17 所示，将生理盐水通过注射针于肛侧息肉边缘处注入正常粘膜下 1～2ml，立即形成半球型隆起，息肉位于隆起的顶部；再将圈套器送至息肉处张开圈套器套住隆起部，尽力收紧圈套然后用切割电流一次切除。如息肉较大可按上法分片切除。如普通圈套器不易套住隆起的粘膜时，可用双钳道管结肠镜分别插入抓持器和圈套器，先用抓持器抓住息肉，再将张开的圈套器沿抓持钳送至隆起部便较容易套住。近年来开发了带针的圈套器，于圈套钢丝前端两侧向内镶附数枚短针，当圈套收拢时前端针尖刺入粘膜内固定圈套，便可勒紧隆起的基底部。剥离活检技

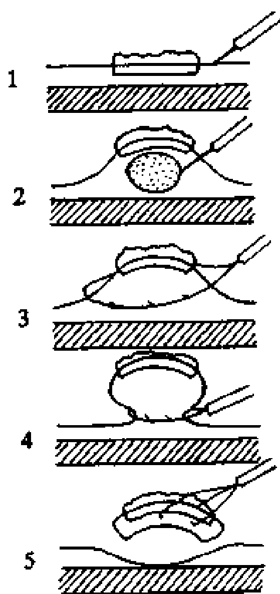


图 13-6-17 剥离活检切除法示意图

术须注射生理盐水使粘膜隆起，但生理盐水维持隆起时间较短，如技术不熟练未及圈套便塌陷下去。有的学者提倡注射 20% 葡萄糖，既不影响高频电凝切割，又能较长时间维持隆起状态。

（五）息肉回收及病理组织学检查

电凝切除或剥离活检切下的息肉均可用抓持器抓住或圈套器勒住息肉随镜退出；小息肉可直接经活检孔吸入储液瓶内；或于吸引器导管接头处垫上纱布，使吸出的息肉停留在纱布上便于收取。回收的息肉置于 10% 福尔马林中送病理做全瘤活检，以鉴定息肉的性质及有无恶变。

五、并发症及处理

大肠息肉高频电凝切除的并发症主要有出血、穿孔及浆膜炎。据国外 Smith 等 8 位学者的统计，诊断性检查穿孔率为 0.04%～0.22%；出血率三位作者报告仅为 0.006%～0.014%。息肉切除穿孔率则为 0.2%～0.96%；出血率更高至 0.36%～2.24%。可见息肉切除穿孔及出血并发症明显高于诊断性检查，出血更高于穿孔。而初学者较熟练者更易发生。

（一）出血

术中出血可因机械性切割或凝固电流不足致中央部血管未凝血，切断后立即出血。术后迟发性出血多因术后活动过多、饮食不节、秘结的粪块磨擦致焦痂过早脱落而出血，尤其高血压、动脉硬化或凝血机制障碍者更易发生。术中出血如有较长残蒂可重新圈套用混合电流或凝固电流切除残蒂或电凝烧灼止血，也可喷洒凝血酶、立止血、注射硬化剂内镜下止血；如失败应剖腹手术止血。

（二）穿孔

术中穿孔多因圈套时将正常肠壁套入或圈套丝未勒紧其尖端顶在肠壁上所致。迟发性穿孔多因切割部据肠壁太近，凝固电流强而通电时间长致凝固坏死达浆膜层，术后 1～3 天因坏死组织脱落而穿孔。应该注意的是如穿孔在升结肠、降结肠及直肠中下段的后壁，因无腹膜遮盖故穿孔于腹膜外，气体及肠液不进入游离腹腔，故无膈下积气，早期可无症状；如于会阴部、阴囊或下腹部出现皮下气肿应考虑腹膜外穿孔，此时可有腹胀、腹痛，腹膜刺激征常不明显，但常有发热。拍摄腹部平片可见相应穿孔部位积气的透亮区有助于穿孔部位的诊断。一旦证明穿孔应尽早手术治疗，腹膜外穿孔可先保守治疗，严格禁食，胃肠减压，给予针对肠道菌的抗生素及支持疗法，严密观察。如炎症扩散腹膜炎加重及腹壁蜂窝组织炎等则应手术治疗。

（三）浆膜裂伤及浆膜炎

浆膜裂伤是因插镜及肠腔内充气过多而致；浆膜炎则因电凝时高热伤及浆膜，但未形成凝固坏死。两种病变均可致局限性腹膜炎，有术后腹痛和局部反跳痛，甚至肌紧张，可持续数日，也可有低热；但 X 线透视膈下无游离气体。这两种并发症可在禁食、卧床、输液，必要时给予抗生素等保守治疗下自然痊愈。

六、术后处理

（一）为防止术后出血、穿孔，常做如下处理

1. 退镜过程中应尽量抽出肠内积气，对于防止术后穿孔有重要意义。

2. 切除高位结肠息肉或较大的息肉，最好留院观察数日，严密观察病情，如腹胀、腹痛及便血等。

3. 术后应给少渣半流质饮食 3～5 天，为保持大便稀软通畅，可给缓泻剂。

4. 术后应卧床休息 1～2 天，无出血迹象也应少活动。

5. 高血压患者应降低血压至正常或接近正常的水平。

6. 术后如发生便血或穿孔，可按并发症治疗方法处理。

（二）术后随访

非肿瘤性息肉，如幼年性息肉、增生性息肉及

炎症性息肉，因无恶变潜能，故切除后即已治愈。一般2～3年复查一次。腺瘤，经电凝切除，全瘤活检证明无恶变者于6～12个月后第一次复查，了解有无残留或新生腺瘤。以后可间歇验大便隐血，1～2年复查结肠镜一次。腺瘤病应半年至1年复查一次。伴原位癌的腺瘤，因不发生转移，全瘤切除后，即达治愈目的，不需补做根治手术，亦不进行化疗。但术后3～6月内应首次复查，以后根据有无新生腺瘤决定复查时间。

（周殿元）

参考文献

1. 周殿元，徐富星．纤维结肠镜临床应用．上海：上海科学技术出版社，1987，56
2. Shinya H. Colonoscopy. Tokyo: Igaku-Shoin, 1982, 48
3. Hunt RH, Waye JD. Colonoscopy. London: Chapman & Hall, 1981, 109
4. 武田徹一郎，丸山雅一，等．大腸内視镜検查法——手技を中心として．胃と腸，1988，23（9）：943
5. 多田正大，川井啟市．大肠癌検診ガイドブック．金芳堂，1992，77
6. 多田正大，長廻紘．大腸検查法マニコアル．東京：医学書院，1994，112
7. 徐富星．消化道息肉切除术．见：李益农、陆星华主编．消化内镜学．北京：科学出版社，1995，501

第七章　经十二指肠镜逆行胰胆管造影

1968年McCune初次报道应用纤维内镜进行逆行胰胆管插管造影（endoscopic retrograde chlangiopancreatography，ERCP）以来已有20多年历史，初次报道时成功率仅25%。随着内镜的改进，插管技术的提高，造影成功率有了显著增长，成为诊断胰、胆疾病重要手段之一，在国内外已广泛应用于临床。

一、十二指肠乳头及胰胆管解剖

胆道系统起源于肝内毛细胆管，继而汇集成赫令（Hering）管，小叶间胆管，左、右肝管，以及肝外胆管。从解剖的观点来看，左、右肝管的一级分支位于肝实质之外，应属于肝外胆管范围，但由于左、右肝管结合位置的高低，个体间的差别很大，因而临床上一般将左、右肝管结合部以上称为肝内胆管系统。肝总管长约2～3cm，与胆囊管结合成为胆总管，胆总管长约10～15cm，向下走行，斜行插入十二指肠，在其末端与胰管结合，开口于十二指肠乳头，外有Oddi括约肌围绕，括约肌和胆囊是调节胆道系统压力的主要结构。胆总管的管腔随胆管内压力升高或年龄增大而扩张。已扩张的胆总管能否缩小，完全决定于其管壁中的弹性纤维是否保持良好。如果胆管由于长时间的扩张（超过4周），使弹力纤维断裂，或由于慢性炎症时炎性细胞浸润及胶原纤维增生，则已经扩张的胆管不能恢复至其原来管腔直径。

胰腺外分泌的解剖上和功能上的单位是由腺上皮细胞和胰小管构成。胰腺分泌物从腺泡中央腔引流到胰小管，再到叶间管，许多叶间管再集合成胰管、副胰管。通常于胰头部从主胰管分出，沿主胰管上方开口于十二指肠第二段内侧壁的副乳头，一般在乳头上方相距2～3cm。

关于胰管和胆管的开口情况各人差异较大，目前认为具有临床意义的是Becker的分类法，此法将其分为3型（图13-7-1）：

U型：此型开口形式是胰、胆管分别从乳头开口于十二指肠，其发生率为5%左右，欲要进行胰管和胆管同时造影，则必须要分别插管才能达到目的。

V型：此型开口形式多数是共同管道，但大多数是短于5mm，有的甚至没有完全形成共同管，这种病例一次插管同时显影胰管和胆管仍有困难，从解剖学角度，胰管显影的机会较多，若要同时使胆管显影，则需要将十二指肠镜镜身拉直，向左上方（11时方向）插管，才有可能成功。此型占45%左右。

Y型：此型共同管一般较长，进行逆行胰胆管造影时，一般能同时显示胰管和胆管。但是如果插管过深，导管末端插入到一个管腔中，这样也只能一管显影，这时需将导管稍向后退出，使导管只插入1个标记处注造影剂，则可使二管同时显影，此型占50%左右。

二、逆行胰胆管造影的器械、术前准备及操作方法

（一）器械准备

1. 内镜及附属用具

（1）内镜：最常用的纤镜为侧视式十二指肠镜JF-1T$_{20}$或JF-1T$_{30}$。电子十二指肠镜JF$_{200}$或TJF-200（Olympus公司生产）。前视式胃镜或小儿结肠镜限于胃次全切除术、Billroth Ⅱ式术后。

（2）造影用的导管：目前种类颇多，常用可内置导丝的导管如ERCP-1，ERCP-1-ST，ERCP-1-BT（Wilson-Cook公司生产）。

2. 造影剂　为无菌水溶性碘溶液。常用的是60%泛影葡胺（Urografin），用生理盐水稀释到30%～40%的泛影葡胺，这种较淡的对比剂不致遮蔽结石影。造影前应预热至37℃左右后再使用。

3. 其他

（1）配有电视荧光屏的X线机

（2）操作人员的防护设备

（3）常规内镜检查所必需的用品

4. 器械的消毒　ERCP检查最严重的并发症是术后胆道感染，因而术前器械消毒必需严格，特别是造影用的导管及内镜活检管道的消毒。前者可在75%酒精，亦可在洗必泰、新洁尔灭内浸泡半小时，用灭菌水冲洗后放在消毒中内备用。内镜活检管道的消毒可用0.5%的洗必泰反复冲洗3分钟，或用35%～40%酒精，最后用灭菌水反复冲洗。

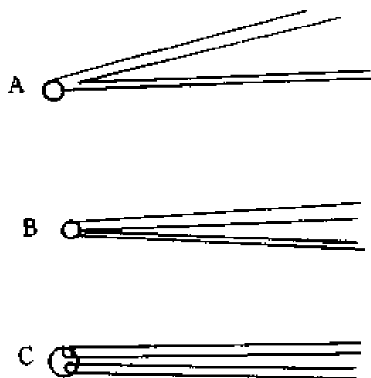
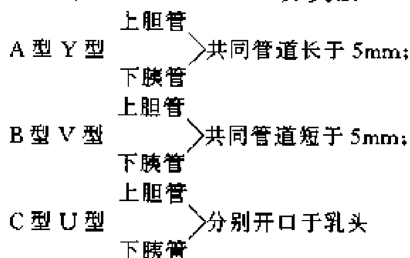


图 13-7-1 Becker 分类法



乙型肝炎表面抗原阳性的病人，病情必需检查者，应放在最后检查。检查完毕后，浸泡于2%戊二醛溶液中超声机器消毒。

(二) 术前病人准备

术前应向病人及其家属说明做ERCP的意义及可能发生的并发症，征得病人及家属同意后方可进行。作碘过敏试验。上午检查者，前日晚餐后禁食(空腹6小时以上)。病人穿着要适于摄片要求，不要穿得太厚。去除带有金属的物品或其他影响造影的衣着织物等。咽部麻醉与普通胃镜相同。将病人送至X线检查台上，术前静脉注射解痉灵40mg、阿托品0.5mg (青光眼情况下不用)，并缓慢静脉注射安定5～10mg。

(三) 操作方法

1. 体位　插镜时病人取左侧卧位 (图13-7-2)。有时为了寻找十二指肠乳头或使乳头的位置便于插管，可嘱病人在半仰卧位至半俯卧位间转动体位。

2. 寻找乳头的方法

(1) 推进法：用侧视型十二指肠镜经食管、胃进入十二指肠球部。为缩短整个操作时间，胃内重点观察有无溃疡或隆起病变。从十二指肠球部到降部需拐过十二指肠上角然后可以看到环形皱襞，顺此腔可到达降部。根据降部走行的解剖特点，往往需要将内镜做顺时针90～180°旋转，同时操作者有时也可做顺时针的转身。进入降部后采用边进镜边来回旋转方法，寻找十二指肠乳头 (图13-7-3)。

(2) 提拉法：内镜进入十二指肠降部上端后，左右钮固定，上下钮向上，顺钟向旋转并向外提拉，内镜前端即前进到十二指肠降部，寻找乳头 (图13-7-4，5)。提拉法的优点：①病人痛苦小；②内镜压迫胆道轻；③便于胆道显影。一般都采用提拉法。

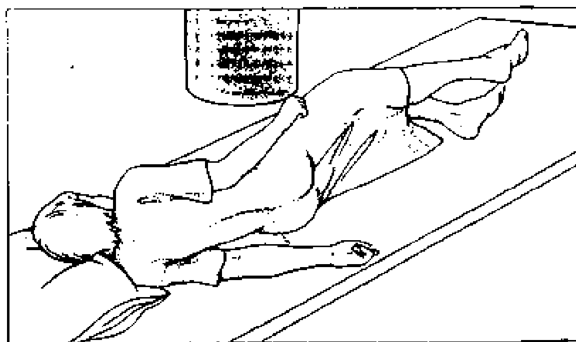


图 13-7-2 病人取左侧半仰卧位

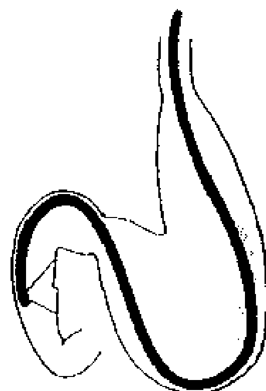


图 13-7-3 推进法
镜子在胃内形成长袢

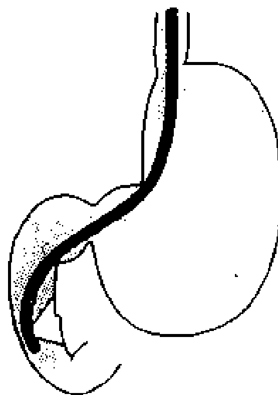


图 13-7-4 内镜拉直

乳头形态大多呈乳头形，其次为半球形及扁平形，少数可有特殊的变异。乳头部的基本结构如图13-7-6所示。在乳头上方有纵行走向的类似粘膜下

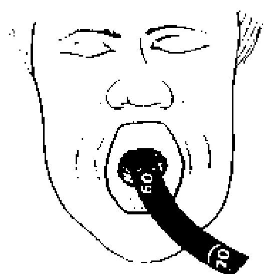


图 13-7-5 镜子离弓齿 60cm

肿瘤的口侧隆起（它与胆总管方向相一致，可作为胆管插入方向的指标）。在其表面有数条环形皱襞横跨而过，紧靠乳头上方的环形皱襞，叫缠头皱襞，有时它可将乳头包埋其中。乳头与口侧隆起总称为十二指肠乳头部。在乳头肛侧有 1～3 条略呈八字形走向的皱襞，称为小带、是寻找乳头的重要标志。乳头的色泽与十二指肠粘膜稍有不同，往往带白色或呈颗粒状发红。若乳头被缠头皱襞覆盖，可用活检钳轻轻将其挑起，便可见到乳头。寻找乳头的要点：先在降部内侧襞找到十二指肠纵皱襞，然后沿口侧隆起或肛侧小带寻找乳头。在乳头口侧约 2cm 的环形皱襞间可见一小息肉样隆起，为副胰管的开口，称十二指肠副乳头（图 13-7-7）。有的副乳头可达乳头大小，但副乳头下方无纵行皱襞可见，两者不难区别，若先发现副乳头，可继续推进 2～3cm，以寻找乳头。插管时需认清乳头的开口部，避免反复试插，否则乳头表面呈现很多充血点，更难辨认开口。插管过程中如遇蠕动过多，可再静注解痉灵 20mg，使蠕动减少。若十二指肠内泡沫较多，影响观察，可由活检孔中推注稀释 5 倍的甲基硅油 5～10ml，泡沫即可消失。

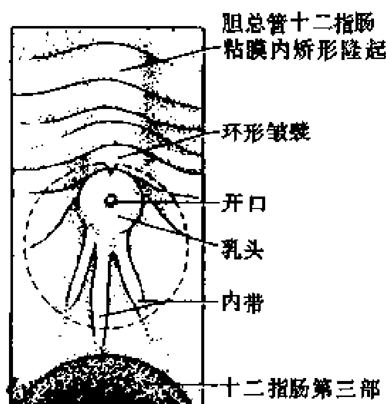


图 13-7-6 乳头形态

3．插管 选择性插管：从乳头开口垂直插管，并稍向右偏 15 度左右为胰管（图 13-7-8），从乳头开口左上部，沿十二指肠壁平行向上，向左偏插入为胆管（图 13-7-9）。

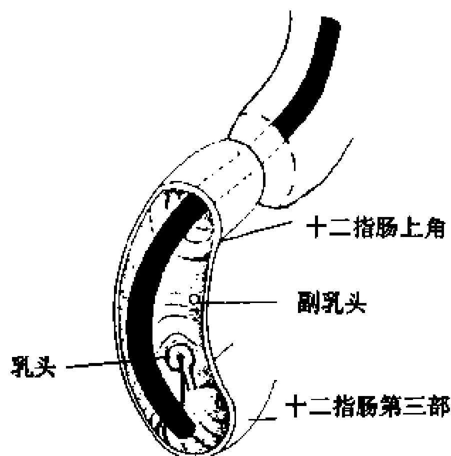


图 13-7-7 副乳头

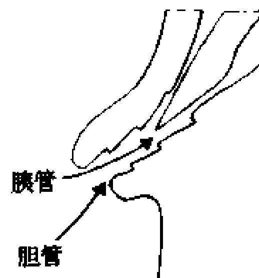


图 13-7-8 选择性插管

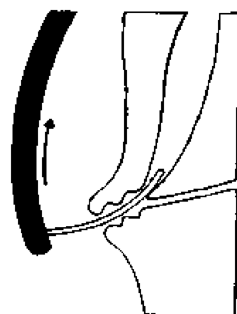


图 13-7-9 沿十二指肠壁平行向上向左偏插入为胆管

副乳头插管：通过主乳头插管造影时，只显示腹侧胰腺而未能显示整个胰管时，则应考虑胰腺先天异常——胰腺分裂可能，需进行副乳头插管。副乳头位于主乳头上 2cm 处，其下方无纵形皱襞，用推进法及顶端细的导管较容易插入，成功率可达 50%左右。

4．注入造影剂的剂量 一般胰管注入 2～4ml 造影剂，胆管注入 5～15ml，但常因外漏而无法准确计算，应该以透视下观察检查部位显影满意而病

人又无痛苦为准，特别是注入胰管时常常出现疼痛及注射性胰腺炎，更应注意掌握剂量。此外也应控制造影剂推注速度，以每秒0.2～0.6ml为宜，压力不宜过大，以免胰管分支过度充盈及造影剂进入胰实质引起腺泡显影。

5.X线检查技术

(1) 透视：透视的主要作用是控制向胰管注射造影剂的容量，见到全部胰管充盈或分支显示时应立即停止注射，因为分支过度充盈将进入腺泡引起实质显影。同时造影剂进入间质易引起注射性胰腺炎。透视要注意以下几点：①应缩小视野，导管头最好在切线位。若看到造影剂流向肠腔应停止注射，否则肠腔内过多造影剂将遮盖胰胆系统；②要注意胰管未充盈区或充盈中断现象，特别要注意气泡，可以造成假梗阻。如不能确定，可以进一步充盈及变换体位，气泡可以从胰管的一端移动至另一端；③透视观察内镜的位置和胰胆管充盈情况，并按要求转动病人的体位，为点片取位用；④应尽量减少不必要的曝光，掌握最少的X线照射量，以保护内镜的光束及病人；⑤少数寻找乳头有困难时，也可协助内镜定位。

(2) 病人的体位：造影剂注射后要改变病人的体位，借重力作用使胰胆管系统充盈。左侧卧位时，可使造影剂充盈至胰管远端，随即变换为俯卧位。一般上述位置均能使全部胰管充盈。胆管充盈后应改变为头低足高位，使上段胆管及左右肝胆管分支充盈。有的右肝胆管要右侧卧位充盈。在俯卧位时胆总管下端常显示不清，常用立位观察胆总管下端。如胆囊充盈，用立位和局部加压法，可以发现被隐蔽的结石。

(3) 摄片：应令患者屏住呼吸摄片。

1) 胰管：应尽快抓紧时间，否则造影剂会很快排出，一般常规先拍左侧卧位→左前斜位→仰卧位或俯卧位，然后再注造影剂至胰管分支显影，立即拔镜摄片，以防镜身遮盖胰管影响诊断，并应按病变最清晰部选择摄片。

2) 胆管：排泄造影剂比较缓慢，故不必着急，应充分变换体位摄片。但：①必拍摄仰卧位；②立位观察胆总管末端并连续摄片，以观察其运动和排泄造影剂的状态；③必要时低位观察肝内胆管；④可行压迫摄片；⑤变换体位观察胆囊的移动性，透亮区的变化。

（四）特殊情况下的内镜逆行胰胆管造影

1. 胃手术后的ERCP

(1) Billroth Ⅰ式手术：与非手术病人相比，虽离十二指肠乳头的距离短，十二指肠屈曲减少，有利于乳头寻找。但由于手术后解剖位置的改变，乳头常位于视野的右方，加上内镜端部位置难以固定，插管要比非手术病例难。

(2) Billroth Ⅱ式：此类患者作ERCP检查时需由输入袢逆行进镜，内镜进入输入袢后需强烈向上弯曲以通过屈氏韧带，然后沿肛侧小带寻找乳头，采用小儿结肠镜较为方便。

2. 胆道手术后的ERCP

单纯胆囊切除术后的病人，除非因手术粘连影响肠腔位置外，一般不影响乳头的寻找和插管。胆总管十二指肠吻合术后，十二指肠乳头部常发生萎缩，因而在乳头部插管较非手术病人稍困难，且从乳头部注入造影剂可从吻合口溢出，以致肝内胆管难以显影。一般情况下从吻合口插管，但由于吻合口比乳头开口大，注入造影剂易迅速逆流入肠腔，使胆道系统显影不佳，此时，改用气囊导管，充气囊堵住吻合口后可使胆道显影。此外，由于空气易由吻合口进入胆道，造成气泡，使诊断困难。

（五）术后处理

造影成功的患者，为预防胆道、胰管的感染应给予广谱抗生素。可分别选用青霉素、链霉素或庆大霉素等。病人术后应卧床休息，对胰管显影者，应于2小时后测定血清淀粉酶含量，有升高者翌日应复查，直至恢复正常为止。并进低脂流质或半流。

（六）ERCP插管的成功率及胰胆管显影率

通过20余年实践总结，插管成功率逐年增加，从62.3%提高到97%。一般进入十二指肠降部困难不大，除非有解剖走行异常，如降部屈曲成袢或术后粘连变形、炎性狭窄或胰头肿瘤压迫变形等。影响插管的因素：①寻找乳头和辨认乳头开口：当内镜进入降部后，有二个标记有助于寻找乳头。副乳头形似小息肉样隆起，在环形皱襞间，一般是单个。副乳头的窥见率有报告为24%，实际要高些，但易被疏忽遗漏。在副乳头的左下2～3cm处即可见到主乳头。另一个标记为乳头下的纵形皱襞，多成1～3条扭曲八字形皱襞循八字形皱襞上行至尽头处即为乳头。②调整好乳头的位置：这是插管能否成功的重要因素之一。病人左侧卧位时，乳头有时出现在视野的左侧，可呈切线或半切线位。这对插管颇不利，应设法调整到视野的正中位。除了充分运用角度钮的调节及转动镜身外，转动病人的体位进行调节往往能收效。我们常用半俯卧位，有时需接近俯卧位。此外还可进退内镜、充气、吸引或

用导管拨动粘膜皱襞等方法来调整乳头的位置。③导管插入的深度：一般在看清乳头开口，并在插管时确有插入感，即使只进入一个标记也可以注射造影剂，一般以进入二个标记为宜。如果选择单管造影也可以深插。如插入有明显阻力，注射造影剂都反流至肠腔，则可能是插入乳头瓣膜小凹内，需拔出后重调方向再插（图 13-7-10）。如导管插入很深，而注射造影大量反流到肠腔不见胰胆管显影，需检查有无肠道胆漏问题。根据解剖特点，胰管显影率一般比胆管高，北京协和医院胰、胆管显影率分别为 93%、90%。为了提高胰胆管显影率，除了调节导管插入方向外，在浅插后调节升降钮也有助于选择性插管。

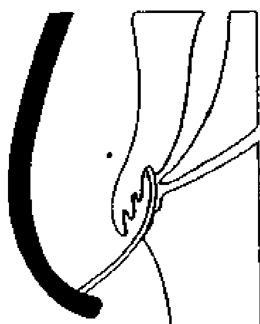


图 13-7-10　插入乳头瓣膜小凹内

三、适应证、禁忌证及并发症

（一）ERCP 的适应证

凡属胰胆疾病及疑有胰胆疾病者皆为 ERCP 的适应证，一般多在行 B 型超声后进行。主要用于各种胆道疾病、胰腺癌、胰腺的先天性畸形、有无慢性胰腺炎。对急性胰腺炎一般是禁忌证，但如果考虑急性胰腺炎是由于胆石嵌顿壶腹部而引起的，则可以考虑通过胰胆造影明确结石嵌顿情况，进行内镜下乳头切开术取石，以解除梗阻因素，有助于急性胰腺炎的恢复。关于胰腺囊肿是否适应作胰管造影，目前仍有不同看法。争论的焦点是恐造影剂大量注入囊腔，引流不畅而造成继发感染，甚至化脓性败血症等严重并发症。但实践经验证明，大多数胰腺囊肿均可平安经受胰管造影而不发生并发症。当在电视荧光屏监护下观察到胰管与囊腔沟通，并出现囊肿图像时，应停止注射，以免出现并发症，在拔出导管后，多数囊肿腔内造影剂均能迅速排出。如迟迟不排空，则应考虑外科引流。此外，还可在内镜下取样进行细胞学、组织学、胆管、胰管、Oddis 括约肌压力测定等。

（二）禁忌症

1. 上消化道梗阻。

2. 碘过敏者，由于造影剂虽非直接进入血循环，但有可能通过胰管管壁渗透吸收进入血循环，然后再从肾脏排出，因此也有可能发生严重的过敏反应。但我院进行 ERCP 实践经验证明，术前并不进行碘过敏试验，遇有碘过敏者也进行了检查，并未发生过不良反应，因此可慎重、作好抢救过敏性休克的准备情况下进行检查。

3. 急性胰腺炎及慢性胰腺炎急性发作时（除结石嵌顿所致急性胰腺炎者）。

4. 心、肺功能不全者。

5. 有胆道狭窄或梗阻、又不具有胆道引流技术者。

（三）并发症

ERCP 目前被公认为一项比较安全有效的检查方法，但也可出现并发症，其中较为常见的并发症是注射造影剂后引起的急性胰腺炎，尤其是胰管本身有病变或胰管反复多次注射造影剂时，其发生率国内外报道约为 3%～7%。此外尚有化脓性胆管炎、败血症等。国内报道发生率约在 0.7%～0.89%，国外为 0.57%～3.11%。主要发生在梗阻性黄疸患者，值得术者引起重视。

并发症的预防：①使用器械尽可能无菌；②造影剂中混有抗生素，一般 20ml 造影剂加入庆大霉素 8 万 U，造影后应用全身性抗生素 2～3 天；③一旦 ERCP 后，由于胆道高压引起感染者，应立即行鼻胆引流、ERBD 或 PTCD，或及时手术；④术后行低脂饮食 3 天。

四、逆行胰胆管造影

（一）正常胰管像

正常胰管位于第 12 胸椎至第 2 腰椎水平，主胰管引流胰体、胰尾部，它与胆总管共同开口于十二指肠乳头，是胰液主要的排出管道，90%以上的人胰液经此管排入十二指肠，其余少数人胰液经副胰管引流，开口于副乳头，副胰管在主胰管的稍上方，其远端与主胰管汇合，造影时主、副胰管可同时显影。汇合处相当胰头、体交界处，局部常稍扩张或稍狭窄。主胰管自开口至胰尾部逐渐变细呈锥形，轮廓光滑。主胰管全程管腔可稍有变化，有 2 个生理狭窄区，1 个在胰头、体交界处（即主、副胰管交界处），另 1 个在胰体中 1/3，尸体解剖发现该狭窄区为上肠系膜血管经过处。胰头区主胰管走行变化很大，可呈弯曲状，突然成角（约 90 度）或折曲成袢，这与胚胎发育时此处有转位融合有

关。主胰管近乳头处常呈梭形扩张，与胆总管汇合处多呈锥形穿过十二指肠肌层，至乳头口可以突然狭窄，这是正常现象。体尾部胰管扭曲也属正常表现。

正常胰管系统由15～30个同等口径的小分支组成，但逆行胰胆管造影仅显示部分分支，这些分支从主胰管向外伸展逐渐变细，主胰管分支的排列在胰头部常无规律性，分支进入主胰管的角度变化也很大，它与胚胎发育时该处转位有关。在胰头部可见一不对称的大分支向下，称为钩突支（图13-7-11），它和主胰管交界处的宽径与主胰管相等。胰体中部分支较头、尾部数目少，细小分支可以不显示，不能认为这是病理现象。

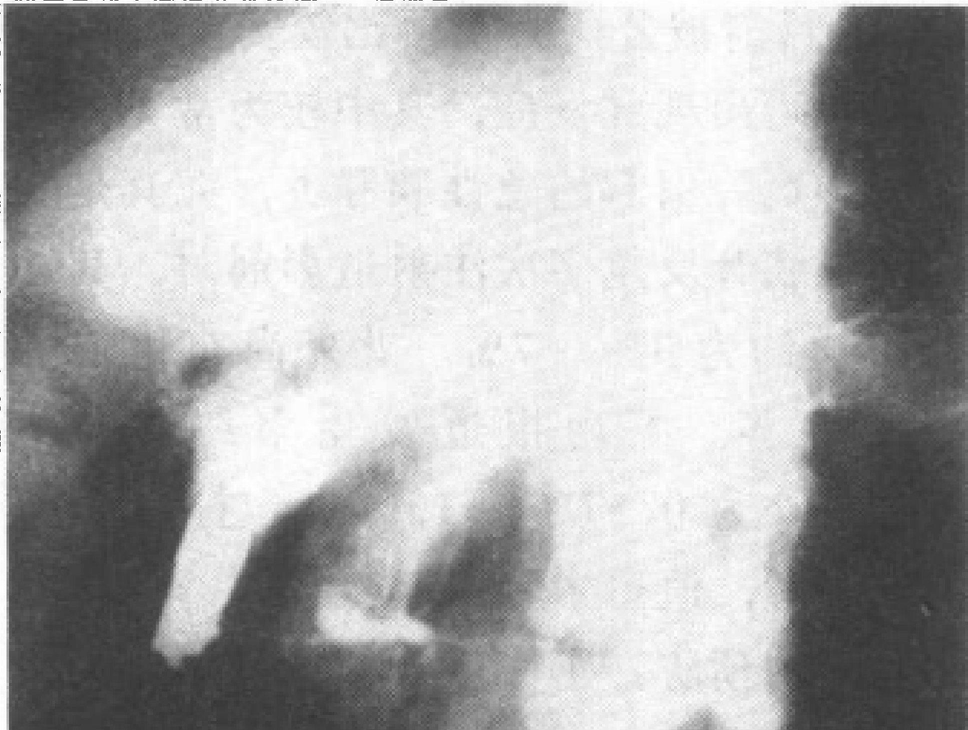


图 13-7-11 正常胰管及钩突支

1. 主胰管直径 主

有变异，男性比女性大

的胰管直径为大。其头

5mm、4mm、2mm，但

即使管径在正常范围，

2. 副胰管 可有

副胰管缺如、与主副胰

分为3型：①与主胰管

胰管走行；③主胰管呈

支。约1/4的病人造影

医院资料中仅17%显示

3. 胰管分支及副胰

逆行胰管造影时仅见一部分小分支充盈，有时可见分支充盈到二三级，北京协和医院3000例胰管中，3/4显示二三级小分支，过度充盈则出现腺泡或实质显影。理想的造影是使小分支充盈而又不出现腺泡显影。在分析时需注意小分支的宽度，如小分支宽度发生变化或远端增粗时，则常是病理性的。

（二）正常胆管像

1. 正常胆管的解剖结构 胆道起自毛细胆管，经小叶间胆管至左右肝内胆管，在肝门处汇集成肝总管，向下与胆囊管汇集成胆总管。根据胆总管与十二指肠及胰腺的解剖关系，可将胆总管分成十二指肠上部、十二指肠后部、胰部及十二指肠壁内部。

2. 正常胆管像 ERCP时胆道的显影顺序多为：胆总管→胆囊管→胆囊→肝总管→左右肝管→肝内胆管。胆道形态有很大个体差异和变异，若企图通过ERCP将肝内胆管末梢完全显示，并非容易，除非胆囊已切除或胆囊管颈部梗阻，否则注入造影剂会大量进入胆囊，如同胆囊是一个贮水池，为克服这一困难，有人试用同时注入胆囊收缩素，以便使肝内胆管显示满意。

胆管各部位直径为：胆总管5～9（平均7）mm，总肝管4～8（平均6）mm，左右肝管平均各为3mm。

胆总管的宽度随年龄增长而略有加宽之趋势，正常胆总管向下走行至胰腺，在其后方或嵌于胰腺然后与主胰管在十二指肠肌层汇合，开口于十二指肠乳头，X线片可清楚地显示胆总管稍向右弯曲（凸向左）或截然向右弯曲，有的在弯曲处管腔稍窄。胆总管可分上薄壁部和下肌层部，薄壁段之下端有一截然狭窄，Hand称之为切迹，此切迹可对称或不对称，有的靠十二指肠缘明显，有的靠胰腺

十二指肠憩室发生在乳头周围者称为乳头旁憩室，多发生在十二指肠降部内侧壁。憩室好发于乳头旁是由多种因素造成的：①从胚胎发生学来看，乳头部是前肠和中肠的愈合部，为先天性薄弱区。②该区是共通管汇合部的薄弱区。③Oddis括约肌收缩牵拉十二指肠壁。④肠腔内压力增高，使该薄弱区的肠壁向外疝出，久之形成憩室。这一理论也可以说明为什么乳头旁憩室的发生率随年龄增高而增加。十二指肠乳头旁憩室94%是单个，与胰胆病变的发生有密切关系。根据北京协和医院统计，胰胆管显示正常的801例中，发现31例（3.87%）乳头旁憩室，胰胆管显示异常的1024例中，发现乳头旁憩室104例（10.16%），其中69.6%伴有胆管病变，5.2%有胰腺炎，4.4%有胰腺癌。乳头旁憩室引起胰胆管病变的主要原因是机械性压迫所造成的排泄不畅和胆汁瘀积，亦可因括约肌闭锁不全发生逆行感染。细菌属于需氧菌、厌氧菌，细菌感染在胆石形成中起了主要作用。此外憩室内食物滞留或排空延缓，也可引起胆管及胰管阻塞。

（四）异常胰管像

1.胰癌　胰癌的胰管像可分为狭窄型、闭塞型、圆锥型及其他等四型：

（1）狭窄型：主胰管一部分呈局限性狭窄，边缘不规则，呈鼠咬状。狭窄部周边分支消失，或呈不规则中断。狭窄近端胰管像正常，远端可呈囊状扩张，扩张胰管边缘光滑，富有弹性。此型需要与慢性胰腺炎相鉴别。

（2）闭塞型（梗阻型、断裂型）：主胰管在癌肿处突然中断，中断部边缘呈不规则锯齿状。在高度纤维化的慢性胰腺炎或伴有结石的病例亦可呈现断裂现象，根据周边分支光滑与否可作为鉴别之参考。

（3）圆锥型：特征为主胰管广范围的受压，向远端逐渐变细，形成圆锥状，边缘不规则，呈硬化像。

（4）其他型：包括胰野缺损、造影剂在腺泡内贮留、主胰管呈假性囊肿状扩张等。

2.慢性胰腺炎　根据胰胆管图像的变化，可将其分为轻、中、重三类

轻度：主要表现为胰管分支及微细胰管管壁硬化、扩张、排列不整齐、部分狭窄及闭塞。主胰管尚属正常。

中度：主胰管明显硬直化、扭曲、部分扩张及狭窄；分支及微细胰管显著硬化、中等度扩张、排列紊乱、部分狭窄或囊泡状扩张。胰部胆总管可见轻度硬化像。

重度：主胰管不整及呈念珠状、高度硬化或狭窄及闭塞。可在低压时即腺泡造影（图13-7-12）、伴有胰石及真性或假性囊泡形成。重度慢性胰腺炎的胰管图像有时不易与胰癌相鉴别，可结合细胞学检查确诊。

图13-7-12　慢性胰腺炎，低压时腺泡显影

3.胰腺囊肿：胰腺囊肿按其内层有无上皮覆盖，可分为真性与假性二大类，其病因可分为先天性、贮留性及肿瘤性三类。若囊肿较大，可压迫胃及十二指肠，在内镜检查时，呈现粘膜外肿瘤的表现。胰腺假性囊肿可并发肠穿孔及消化道出血，后者在内镜下可被发现。若囊肿压迫十二指肠降部，则可使插管发生困难。在造影成功的病例中可有以下几种表现：

（1）胰管的变化：①囊肿显影：若囊肿与主胰管相沟通，则注射造影剂后可见囊肿显影，呈浓淡不均、大小不等的缺损阴影像。②主胰管受压像：若主胰管与囊肿互不沟通，但囊肿压迫可使主胰管偏位。由于主胰管走向个体差异较大，加上无法与胰外肿瘤压迫相鉴别，因而单凭胰管受压征象无法独立作出胰腺囊肿的诊断。③主胰管闭塞像：在主胰管闭塞同时见囊肿造影者，可作出胰腺囊肿的诊断。单有主胰管闭塞者，需与胰癌、胰管内结石、胰外肿瘤压迫等相鉴别。④胰野缺损：位于胰腺内囊肿在囊肿区可呈现胰野缺损图像，缺损部主胰管

和边缘分支呈光滑弧状受压。

（2）胆管图像的变化：可见胰部胆总管受压、偏位及狭窄等变化。

4. 其他：

（1）胰外伤：ERP 检查可确诊有无胰管断裂、假性囊肿等。

（2）ERP 检查还可用来鉴别是腹部钙化点还是胰石。

（五）异常胆管像

1. 胆道癌　根据发生部位可分为壶腹部癌、胆管癌、胆囊癌等

（1）壶腹癌　指发生于乳头部、乳头附近十二指肠粘膜、共通管粘膜、胆总管末端及胰管末端部癌肿。由于肿瘤侵及乳头部，因而可在内镜直视下活检作出诊断。部分阻塞的患者可呈现胆总管或胰管末端不规则缺损阴影。

（2）胆管癌：是指发生于左右肝管、肝总管、三管（胆总管、肝总管及胆囊管）汇合处及胆总管之肿瘤。发病部位以胆总管最多，肝总管最少。胆管癌造影图像主要表现为不规则狭窄及上端扩张或胆管完全闭塞。断端呈倒 U 型、倒 V 型、图钉型、直线型等。在三管汇合部以下之胆管癌，胆囊一般不能显影（图 13-7-13）。

图 13-7-13　胆管癌，肝门区肝总管断端呈图钉型

（3）胆囊癌　可发生于体底部、颈部或整个胆囊内，癌肿可以局限于胆囊或向肝外胆管、十二指肠等邻近的脏器转移。ERCP 检查时，胆囊癌表现：①胆囊内不规则缺损阴影；②肝内胆管已充分显影，但胆囊不显影，则可能为胆囊管或胆囊颈部被癌肿阻塞或压迫所致；③癌肿侵犯胆总管，呈现胆管癌的图像。

2. 胆石症　若结石嵌顿在壶腹部及胆总管下端，则内镜检查时可见乳头部及口侧隆起明显膨隆，并需与乳头部肿瘤相鉴别。胆石症造影图像主要特点是有透亮区，读片时需注意与气泡阴影相鉴别。气泡一般呈圆形，大小不一，在连续摄片中阴影的位置及大小可有变化。胆管结石除见结石透亮阴影外，还可见上段胆总管明显扩张（图 13-7-14）。

图 13-7-14　胆总管下端结石透亮阴影、上段胆总管扩张

胆囊结石，可见胆囊内有结石所致的透亮区，胆囊壁平滑或呈萎缩像。若胆囊颈部或胆囊管有结石嵌顿，则胆囊可不显影。但胆囊不显影的病例，还需考虑技术因素以及与胆囊肿瘤等相鉴别。

3. 先天性胆总管扩张症　胆总管呈囊状扩张，可伴有胆囊及肝内胆管扩张，也可胆总管末端与胰管汇合异常。

4. 良性胆总管狭窄　造影可见胆总管狭窄，但胆管壁平滑，狭窄上方胆管明显扩张。

（陆星华）

参考文献

1. 陈敏章，戴希真，陆星华，等．内镜逆行胰胆管造影的临床应用．中华内科杂志，1987，26:354
2. Cotton PB. Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography. In：Cotton PB. Practical Gastrointestinol Endoscopy. 2nd ed. Oxford London Edinburgh, 1982，62～85
3. Ferguson DR, Sivak MV. Indications, Contraindications and Complications of ERCP. In：Sivak MV. Gastroenterologic Endoscopy. Philadelphia：Saunders, 581～598
4. 陆星华．经纤维十二指肠镜逆行胰胆管造影．见：李益农，陆星华主编．消化内镜学．北京：科学出版社，1990，354～364
5. 陆星华．壶腹癌、慢性胰腺炎及胰腺囊肿、胰腺癌．见：李益农，陆星华主编．消化内镜学．北京：科学出版社，1995，389～396

第八章 胆道及胰腺疾病的内镜治疗

第一节 十二指肠乳头括约肌切开术

一、Oddi 括约肌的解剖及病理生理

Oddi 括约肌（OS）运动功能是胰胆系统生理和病理生理研究的重要内容之一；OS 具有调节胆囊充盈、控制胆汁和胰液排出，维持胆管和胰管压力以及防止十二指肠～胆道、十二指肠～胰管、胆道～胰管之间返流等功能。因此对 OS 运动功能的评价在内、外科胰胆系统疾病的诊断与治疗中具有非常重要的临床意义。

（一）Oddi 括约肌的解剖与生理基础

胆总管位于肝十二指肠韧带内，在肝动脉右侧，门静脉的右前方，并在十二指肠降段的后方穿过胰腺，斜行进入十二指肠壁与主胰管汇合，开口于十二指肠降段中部后内侧距幽门约 10cm 处的十二指肠乳头。胆总管进入十二指肠内段，亦称壁内段，该段有括约肌的约束，故呈一狭窄的管腔段（narrow distal segment；NDS），其长度变异很大，有人测量在 7～38mm 之间。胆总管在开口之前，内腔常轻度扩大，称 Vater 壶腹或十二指肠壶腹。

胆总管末端的括约肌称为 Oddi 括约肌，对胆汁和胰液的排泄起着调节作用，其结构也十分复杂。一般认为 Oddi 括约肌由以下四部分组成。

1. 胆总管括约肌或称 Boyden 括约肌，位于胆总管与胰管汇合之前，为发达的环行平滑肌，是胆总管最强的肌肉，收缩时胆汁排出受阻，胆总管内压力增高，胆汁入胆囊内贮存，当胆囊收缩时括约肌松弛，胆汁排出。

2. 胰管括约肌，是包绕胰管末端与胆总管汇合之前的环形平滑肌，肌层薄，且不是所有人都有，明显者仅占 1/3。该括约肌收缩时可阻止胆汁逆流入胰腺内。

3. 乳头括约肌或壶腹括约肌，环绕在壶腹周围，个体差异较大，括约作用不及总胆管括约肌强，它的持续收缩有可能使胆汁返流入胰腺，引起胰腺炎。

4. 纵肌束，为扇形肌膜，位于胆总管与胰管之间，收缩时管道变短并牵紧乳头。

Oddi 括约肌虽与十二指肠壁的环形肌纤维及纵形肌纤维交织在一起，但研究证明，人的 OS 的发生与十二指肠平滑肌无关，OS 是独立于十二指肠的平滑肌结构。

胆总管内有交感神经和副交感神经分布。一般认为，自主神经的作用是维持胆管平滑肌的张力，而非推进胆汁排泄。胆管内胆汁的流动主要靠管腔内压的变化，胆总管内压主要决定于 OS 的收缩状态。OS 的神经体液调节十分复杂，刺激交感神经或给予去甲肾上腺素，使括约肌收缩，胆总管内压升高。正常胆总管压力为 0.88～1.18kPa（90～120mmH_2O），刺激迷走神经和缩胆囊素（CCK）的作用，最终使括约肌松弛，括约肌内压低于胆总管内压。正常括约肌基础压为 1.3～2.0kPa（132.6～204.4mmH_2O），胆汁排入肠道。药物对 OS 也有影响。吗啡可增加 OS 收缩频率；杜冷丁能减少 OS 收缩频率，临床上常用杜冷丁治疗胆绞痛。

（二）OS 动力学的临床意义

对 OS 功能的评价可用测压法，此法对胆道动力学的研究、OS 运动功能障碍性疾病的诊断、分类及疗效判定等具有重要的意义。如胆囊切除术后胆管压力的改变，由于胆囊切除失去了压力缓冲池的作用，胆管压力容易因 OS 痉挛而升高，临床上出现“胆囊术后综合征”的表现，这一疾患以 OS 基础压升高为特征。括约肌段的高压增加了胆汁进入十二指肠的阻力，引起胆管扩张而致疼痛。

有关 OS 功能障碍（sphineter of oddi dysfunction；SOD）所用术语甚多，如 OS 狭窄、胆道痉挛、胆道运动障碍、胆囊切除术后综合征等。有人认为无论有无胆囊切除史，因影响胆道和胰腺所引起的慢性复发性腹痛，在胆胰管解剖结构无改变的情况下，都可能与 OS 功能障碍有关。

总之，近年对人和动物 OS 动力的研究，首先肯定了控制胆汁自胆管进入十二指肠是 OS 的一个重要功能。有学者对胆囊切除术后患者随访得出，OS 功能障碍在胆囊切除术后人群中的发病率为 0.88%。OS 功能障碍也可能参与了胆道疾患及某

些胰腺炎的发病及病理生理过程。应用内镜测压技术对OS动力的研究，不仅对研究OS本身，而且对研究各种胆胰疾病的病因学、病理生理学和疾病转归均具有重要价值。

二、十二指肠乳头括约肌切开术的适应证和禁忌证

(一) 适应证

1. 胆总管结石：包括原发性胆总管结石、胆总管残余结石、复发性胆总管结石及继发性胆总管结石等。内镜下乳头括约肌切开（endoscopic sphincterotomy; EST）后90%以上的胆总管结石可以通过药物或器械排出，作者从600例胆管结石排石结果发现，结石直径<1cm者药物排石效果最佳，直径1～2cm之结石，适合于网篮捞石，>2cm直径之结石则应先行碎石后再排石。这种方法病人痛苦少，排石率高，并发症及死亡率低，其疗效优于手术和单纯中西医结合非手术疗法。

2. 胆囊结石：胆囊结石本身不是EST治疗的适应证，但有下列情况时，则应首先进行EST治疗。

(1) 胆囊结石合并胆总管结石，而且胆总管结石的形状，大小与胆囊结石相一致，证明胆囊管较粗，胆囊内结石容易排入胆总管，EST后除已进入胆总管的结石可顺利排出外，约有30%左右病人的胆囊结石也可在药物排石过程中排净。

(2) 反复发作的胆绞痛或胆囊炎，ERCP证实胆管内虽无结石，但胆总管扩张并有胆总管末端狭窄或是慢性炎症者。

(3) 胆囊结石合并有反复发作的胰腺炎，EST治疗的目的在于消除胆总管末端狭窄和防止胆汁逆流及胰腺炎再发。对未排净的胆囊结石再根据病情进行适当的治疗。

3. 胆总管末端良性狭窄：亦称Oddi括约肌狭窄，原因尚不十分清楚，根据作者对167例临床分析，病人均为胆囊结石或胆囊结石合并胆总管结石的病人，大部分病人均有过典型的胆绞痛发作，急性胰腺炎或一过性黄疸史。作者认为，当胆囊结石或胆总管结石，胆囊或胆管急慢性炎症时，由于结石、炎症的反复直接刺激、损伤或反射性痉挛，均可导致括约肌的充血、水肿、部分肌纤维变性坏死和结缔组织增生而狭窄，在胆囊切除术后，失去了胆囊对胆道压力的代偿调节作用，胆汁部分滞留在胆管内，胆管内胆汁排空进一步受阻，使胆管更加扩张，并进而出现临床症状：①上腹胀痛，饭后或进食油腻时加重。清晨，进食素食时疼痛较轻或消失。②急性发作时，病人可出现疼、烧、黄疸，其疼仍为胀疼，发烧、黄疸轻重不等，本组4例曾在外院以急性重症胆管炎而行手术治疗，术中见胆管扩张压力增高，胆管内有脓性胆汁而无结石。作"T"管引流，术后"T"管引流胆汁量较多且不能持续关闭，经"T"管胆管造影时，胆汁排空部分受阻，胰管全长显影。EST不仅能解除胆管梗阻，通畅胆汁引流，恢复胆肠循环，而且并发症少，经T管造影时胰管不再显影。

4. 胆管蛔虫病：EST用于治疗胆道蛔虫病，特别是胆道内活蛔虫，效果可靠。凡胆道蛔虫病已经B型超声或临床确诊，应尽快行十二指肠镜检查，在EST后即可用网篮从胆道捞取蛔虫。

5. 胆肠吻合术后胆总管盲端综合征：病人常有右上腹胀痛，食欲不振或食后腹痛，发烧等症状。上消化道造影可清楚地看到胆总管盲端呈袋状，并有钡剂滞留，EST后症状可迅速消失，复查上消化道造影，钡剂可顺利通过。

6. 急性梗阻性化脓性胆管炎：是胆总管结石常见而严重的并发症，经内镜鼻胆管引流或内置管引流是最好的急救治疗方法，它可以迅速排出胆管内脓性胆汁和降低胆管内压力。对于壶腹有结石嵌顿、梗阻，插入鼻胆管或内置管引流困难者，先行EST是提高成功率的有效方法。

7. 胆源性急性胰腺炎：胆源性急性胰腺炎在我国占50%～70%，其发病原因与壶腹开口处被结石嵌顿梗阻或乳头括约肌狭窄致胰液引流不畅或胆汁逆流入胰管有关，及时行EST治疗，清除嵌顿结石，消除乳头括约肌狭窄，通畅胰液引流，对急性胰腺炎的治疗有一定价值。

8. 壶腹周围肿瘤：壶腹周围肿瘤一般包括胆管下端、胰头部和壶腹部肿瘤，均可造成胆管梗阻、扩张和梗阻性黄疸，EST及内置管有助于胆汁引流，消除黄疸，恢复正常的胆肠循环，即可做为术前准备，对不能根治或不能耐受手术的病例，亦可做为姑息性治疗。

9. Oddi括约肌功能障碍：病人反复右上腹疼痛，往往与精神因素有关，偶尔伴有轻度梗阻性黄疸，B超及ERCP检查正常或胆管稍有扩张，Oddi括约肌张力测定明显增高，无论胆囊切除与否，均表示Oddi括约肌功能障碍，EST后症状可以完全消失。

(二) 禁忌证

1. 患者全身情况极差，不能耐受内镜检查者，

包括心、脑、肝、肾、肺功能严重衰竭等。

2. 食管、幽门或十二指肠球部狭窄，十二指肠镜无法通过者。

3. 对患有严重凝血机制障碍及出血性疾病患者应极为慎重。

4. 胆管下端良性或恶性狭窄，其狭窄段经ERCP诊断超出十二指肠壁段很长，EST术达不到治疗目的，亦属禁忌。

5. 小儿或不能合作的患者。

三、EST术前的准备

1. 术前首先要充分了解患者的全身健康的状况，并详细了解病史、临床检查、B超及ERCP的检查结果，进一步明确适应证，并排除有禁忌症患者。

2. 向患者解释此项治疗的目的、优点及需患者配合治疗的有关事项，解除患者的思想顾虑，取得充分的合作，并告知家属该项手术可能出现的并发症，取得家属理解。

3. 治疗前一天晚餐不宜过饱，如上午行EST，应于前一天晚7时后禁食、水、不吸烟。下午行EST，早餐可进少量流质，午餐禁食、水。

4. EST术前肌肉或静脉注射硫酸阿托品0.5mg（青光眼例外），安定5～10mg，解痉灵40mg或度冷丁50mg。

5. 术前用20%地卡因咽喉喷雾，每3分钟一次，共喷2次。

6. 如患者有义齿，检查前应取出，并交家属保管。

7. 做好为EST所用器械准备，包括内镜用高频电灼器、十二指肠镜、乳头切开刀、吸引器等。

四、EST方法及范围

（一）EST方法

根据乳头类型及乳头开口情况常用的有以下几种方法：

1. 退刀切开法：是EST的基本方法，据统计约有60%的乳头括约肌切开采用此法，该法适用于乳头开口较大、胆管肠腔内隆起明显、导管易于插入胆管者。将乳头切开刀导管由乳头开口插入胆管，至刀丝全部进入为止。先注入造影剂经透视或摄片证实导管已进入胆总管下端，随后外拉导管使1/2～2/3的刀丝露于乳头开口外，再根据乳头切开刀的种类，将刀丝拉成弓弦或推成弓背状，置刀丝于乳头开口11～12点处。核对电流波型及频率后，即可通电烧灼，每次约1～3s，一次切开不满意时，可反复进行。

2. 推进切开法：适用于：①扁平乳头，乳头开口硬化或狭窄，因开口小不能将刀丝全部插入胆总管下端者；②壶腹周围肿瘤，导管不能完全插入时，首先施行ERCP，胆总管显影后注意导管在乳头的位置和角度，改换犁式（刀丝达导管顶端）乳头切开刀，并将前端按ERCP部位和角度插入或顶住乳头开口，轻轻拉或推起刀丝，边推进、边通电烧灼切开，直至开口扩大将刀全部插入胆管。继之采用退刀切开法完成切开。

3. 乳头开窗法（电针切开法）：适用于：①胆总管壶腹部结石嵌顿、导管推石失败、乳头切开刀不能从乳头开口进入者；②乳头过大，开口不清，无法从乳头开口处进刀者；③乳头开口狭窄，用退刀法、推进法切开乳头困难者。先用电针在胆管肠腔内隆起最明显处开窗。将电针首先刺入乳头粘膜并及时通电，反复烧灼直至进入胆管腔，再由开窗口插入乳头切开刀，按退刀法完成切开，亦可用电针直接扩大切口，至满意时止。

4. 沿导管旁进刀切开法：适用于胆管炎、梗阻性黄疸、已放置并需保留鼻胆管引流而行乳头括约肌切开者。乳头切开刀可沿导管右侧插入，并按退刀法完成切开，对于不能插入乳头切开刀者，亦可使用电针切开法。

（二）EST切开长度

熟悉胆总管下端及乳头的解剖特点，对顺利完成乳头括约肌切开术及合理地掌握切开长度具有重要意义。

胆总管十二指肠壁段在相应部位向肠腔内突入，称胆管肠腔内隆起，此隆起长度是胆管在肠壁内的投影，隆起的高度与胆管内压力、胆管扩张程度有关。因此在行EST治疗时根据胆管在肠腔内隆起，掌握切开的长度是一个简便可靠的方法。作者1983年提出不用绝对长度，而是以胆管肠腔内隆起做为标志，并按病情需要分成大切开（全长）、中切开（4/5）及小切开（4/5以下），迄今已完成1400例，效果满意。

五、乳头括约肌切开后排出结石的方法

EST后排出胆管结石的方法可分为器械排石（网篮碎石、网篮取石、经口胆道镜碎石等）和药物排石两种。

（一）器械排石

乳头括约肌切开后用器械排石是排出胆管结石的有效方法。

1. 网篮排石 能取出直径<20mm的胆管结石，EST后网篮取石不仅可以立即解除胆汁淤滞梗阻，而且可以防止排石过程中发生的结石嵌顿、黄疸加重或化脓性胆管炎等并发症。但结石过大时，网篮取石不仅可以造成结石嵌顿，而且容易引起括约肌切开口损伤和出血。近年Olympus等厂家研制的碎石网篮，即用网篮套住较大结石后将其收入一金属套管内，再通过手柄加压将较大结石破碎后以利于排石，若结石粉碎过小用网篮难以套住时，可采用气囊导管法排石，这不仅可以将碎石全部排出，而且具有对乳头切开口损伤较小等优点。网篮取石对于胆管内充满结石或结石过大，网篮难以通过或张开者，则无法进行捞石。EST后先行药物排石，1周后不仅可以观察排石效果，而且网篮捞石也减少了切口出血的危险，取得良好疗效。

2. 经口胆道镜排石 胆总管结石在经过内镜下乳头括约肌切开后的网篮捞石、药物排石治疗，90%以上的病人可以成功地排净胆管内结石，但>2cm直径的结石，通过碎石网篮排石失败的结石，则适合于经口胆道镜直接观察下进行胆道内碎石，近年来主要方法是经子母镜液电碎石（electrohydraulic lithotripsy; EHL)。常规行经内镜乳头括约肌切开，切开口的大小应能顺利通过4.1mm外径的子镜，并预先置入鼻胆道引流管，引流管的前端应越过结石。整个碎石过程要求两位内镜医生分别操作母镜和子镜，首先插入母镜至十二指肠，尽量拉直，对好乳头开口，子镜通过母镜器械通道插入已切开的乳头开口，进入胆道，观察胆道壁及结石情况，并通过鼻胆管注入造影剂进一步确定结石的部位和数量，将液电碎石探头通过子镜器械通道插入胆管内，使探头远离子镜镜端，接触结石表面，此时由助手经鼻胆管注入生理盐水，在证实探头及结石周围充满盐水后，进行放电碎石，每放电1～2秒钟，碎石过程要不断冲洗盐水，以清除碎石对子镜视野的障碍。

破碎后的小结石，经盐水冲洗可部分排出胆道，较大结石则改用标准十二指肠镜网篮排石，或气囊排石、药物排石等。

对一次液电不能完全粉碎的多发结石，一周后可行二次碎石。

(二) 药物排石

1. 药物排石是在乳头括约肌切开后，使用促进胆汁分泌、胆囊收缩及残余括约肌舒张的药物，如胆囊收缩素、去氧胆酸及中药利胆排石汤等，有利于胆石的排出，一般需1～2周，可顺利地排出10mm以下的胆总管结石和部分5mm以下的胆囊结石。在药物排石过程中，如配合针刺（日月、期门等穴）或静脉滴入654-2对胆管排石有促进作用。天津市中西医结合急腹症研究所在EST后按中医四诊分析病机，结合西医病理改变，辨证使用中药利胆排石汤。排石率达99%以上，胆管结石排净率为92%，胆囊结石排净率为30%。

缓解期用利胆排石汤Ⅰ号：柴胡、郁金各12g，金钱草30g，木香18g，枳壳12g，大黄10g。每日一剂，7剂为一疗程。

在发作期用利胆排石汤Ⅱ号：双花、连翘、金钱草、茵陈、郁金各30g，木香18g，枳实12g，大黄10g，芒硝4g。每日一剂，至结石排出或炎症消退后为止。

在发作期除口服利胆排石汤Ⅱ号外，配合针刺或电针（日月穴、期门穴）和静脉滴入胆碱能阻滞剂组成的综合排石法，可使胆总管下端残存的Oddi括约肌进一步松弛，解除梗阻，而加快排石过程。

在药物排石过程中，经常出现轻重不同的临床反应，轻度反应时病人仅有右上腹胀闷感，随着结石的排出而有轻松感；中度反应时右上腹疼痛，由胀痛至绞痛不等，体温升高在37.5～38℃之间，白细胞1.5×10^{10}/L以下，查体除右上腹深压痛外无肌卫及反跳痛；少数病人可出现重度反应，右上腹持续性绞痛，发冷、发热，体温38.5℃以上，出现黄疸或黄疸加深，白细胞计数在1.5×10^{10}/L以上，胆囊胀大，右上腹有明显压痛和反跳痛。如不及时排出结石或行胆管减压引流，多迅速发生急性梗阻性化脓性胆管炎（AOSC)。此时行十二指肠镜检查，可见乳头外突，切口边缘肿胀，结石嵌顿于开口处，用导管将结石推回胆总管，如有脓性胆汁涌出则留置引流导管，是预防和治疗AOSC和促进继续排石的有效方法。

在出现排石反应后，疼痛突然消失，体温下降，胀大胆囊缩小，是胆石通过切开口，由胆总管进入十二指肠的典型表现。多发性胆管结石可反复出现排石反应。

2. EST后影响药物排石的因素

(1) 结石大小：胆管结石直径在10mm左右，胆囊结石多在5mm直径以下，而胆囊管较粗者，较易排出。

(2) 切开口大小：胆管肠腔内隆起，是胆管十二指肠壁段在肠壁上的投影，一般长在8～30mm，

如能将隆起全部切开，残留 Oddi 括约肌较少，扩张容易，则排石效果较好。

(3) 胆道功能状态：EST 虽能消除胆管下端狭窄、梗阻等因素。但结石能否顺利排出，还与胆道功能状态有着明显的关系。病程短、胆管壁炎性改变较轻、胆囊功能良好。胆囊壁无明显增厚或炎性改变时，不仅药物排石效果好，而且排石后扩张的胆管多能迅速复原。

(4) 排石药物的应用是否合理：利胆药物有促进胆汁排泌的作用，有利于提高胆管内压，从而可促进结石的排出。如在利胆中药的基础上加用舒张残余括约肌的药物则可进一步提高疗效。中西医结合总攻疗法，有利于结石的排出。

六、并发症的预防和处理

EST 并发症的预防主要在于操作的正规、精确，并根据每位病人的具体情况作不同的治疗方法选择。一旦出现并发症，处理要果断、及时，以防止引起更严重的后果。下面就各种并发症分述如下：

1. 出血　EST 操作时，应尽量使刀丝处于乳头 11～12 点位置，切开过程应把握节奏，尽量精确。避免过猛、过快。最好是应用切开与电凝混合电流。如果术中切开后，发现有少量出血，可用盐水冲洗，看清出血点采用电凝止血。如此法仍不能止血，亦可采用凝血酶或孟氏液冲洗后，再全身应用止血药，并对病情变化密切观察，一般不用输血，多数可自行痊愈。但此种情况下，术中应尽量避免取石等进一步操作，以防止创伤加重。必要时可置入鼻胆管引流。大量的出血，多为损伤十二指肠后动脉所致，血呈喷射状，由于其动脉压力较高加之影响内镜视野，在内镜下很难止血，应迅速调整患者的全身状况，必要时输血，同时果断采取手术治疗止血。

2. 穿孔　EST 术引起的穿孔是由于切开口超过胆管十二指肠壁段的结果，所以在 EST 时，一定要根据胆管在十二指肠腔内隆起长度，作相应的切开。对憩室旁乳头及扁平乳头，胆管肠腔内隆起界限不清时，切开前应反复提拉切开刀导管，憩室旁乳头切忌乳头刀偏向憩室方向切开。亦可通过向胆管内注入生理盐水，使其膨起后，再行切开。

如患者 EST 后出现穿孔，应禁食、水，行有效的胃肠减压及静脉补液，全身应用抗生素治疗，密切观察，多数可经非手术治疗痊愈。小穿孔，术时多不明显，往往在术后 1～2 周内有腹膜后脓肿形成，则应手术切开引流。

3. 结石嵌顿和胆管炎　胆管结石 EST 术后形成结石嵌顿，多与结石过大（＞20mm）或乳头切开口不够大有关。术后未用碎石网篮进行碎石，直接进行网篮取石或药物排石均可造成结石嵌顿。

网篮取石形成结石嵌顿时，当网篮既不能退出，结石亦难拉出，此时应切忌猛力强拉，更不能连同十二指肠镜同时用力外拉，以防进一步损伤胆管或十二指肠镜，唯一的办法是将网篮由操纵柄处分开，把十二指肠镜拔除，术后移入鼻腔固定，一般 24～48 小时结石可粉碎或排出，网篮自然拔除，结石未破碎排出者，亦可再经十二指肠镜把隆起的乳头全部切开，结石必然排出。也可用机械碎石法粉碎结石，然后用网篮取石或药物排石。

药物排石造成结石嵌顿时往往伴有胆管炎发生，并出现一系列的排石反应，应按排石反应处理。

4. 急性胰腺炎　在 EST 前，应在 X 线透视监视下确定乳头切开刀位于胆管内，以尽量减少对胰管的损伤，并在取石或药物排石时尽量减少结石嵌顿的机会，必要时预防性放置鼻胆管引流。并于术后禁食 12 小时，查尿淀粉酶。一般发生急性胰腺炎不会很严重，多数在 1 周内可经非手术治疗痊愈。

5. 急性胆囊炎　由于其多发于胆囊结石病例，所以在此类患者行 EST 治疗时，应尽量减少通电烧灼次数，并做较大切开，以通畅胆汁引流，减少胆管内压力，同时术后也应提高警惕，一旦发生急性胆囊炎，应及时行胆囊切除术治疗。

6. 再狭窄　发生率约占 1%左右，原因尚不十分清楚，一旦发生可再次行 EST，但切开时有一种冲破硬韧突然落空的感觉，须注意勿切开过大，防止穿孔。

七、EST 的疗效和评价

EST 在胆胰疾病治疗中，随着内镜性能的提高和操作技术的进步，已广泛用于临床，其成功率已达到 90% 以上，具有痛苦少，重复性好，死亡率低，恢复快，不用全身麻醉等优点，而且也不受多次手术后胆管周围粘连和病人年老体弱等限制。通过 EST 治疗，可以使绝大多数的胆总管结石顺利排出，变手术治疗为非手术治疗。可以直接为胆总管下端狭窄或壶腹周围肿瘤引起的梗阻性黄疸做切开引流、并恢复胆肠循环，也为内镜胆管引流放置内置管，实施经口胆道镜检查或治疗创造了条

件，不仅使严重的梗阻性黄疸得到缓解或治愈，而且使难以排出的胆管巨大结石、肝内胆管结石、早期胆管癌的诊断和治疗成为可能。因此，EST已成为胆胰疾病诸种治疗方法中不可缺少的重要手段之一。

通过大量临床实践，EST在胆胰疾病治疗中，具有以下几种重要价值：

1. EST可以简化手术或为手术创造良好的条件

（1）胆囊结石常继发胆总管结石，胆总管下端乳头括约肌狭窄或复发性胰腺炎等，不及时治疗往往继发梗阻性黄疸、急性重症胆管炎，因此，在手术治疗时多需要同时进行胆总管探查，或经十二指肠Oddi括约肌成形术，手术繁杂，并发症多，死亡率高。EST治疗排出了胆总管内的结石，解除了胆总管末端乳头部狭窄，不仅通畅了胆汁引流，减少了胰腺炎复发的次数，而且简化了手术治疗的术式。只要进行腹腔镜下胆囊切除就能将该病治愈。

（2）对壶腹周围肿瘤引起的梗阻性黄疸，EST后胆汁顺利进入十二指肠，使胆红质迅速下降，食欲恢复，体重增加，肝功能好转，为手术治疗创造了良好的身体条件。

2. 胆胰疾病手术治疗的补充

（1）胆管结石：在国内仍以手术治疗为主要手段，但手术残余结石的发生率极高，特别是肝内胆管结石在50%以上，是造成多次手术的原因，也使手术十分困难。EST治疗为胆总管结石、残余结石找到简便、有效的方法，而肝内胆管结石，经过采用经口胆道镜和各种碎石方法也会使部分病例痊愈，而成为手术后的一种补充治疗。

（2）某些胆道疾病：如急性重症胆管炎、胆管末端Oddi括约肌狭窄等引起的胆管扩张，在急症情况下，由于病人或医院条件所限，往往需要做胆总管十二指肠吻合以引流胆汁，但因术后有胆肠吻合胆管盲端综合征之虑，已有人主张尽量用较繁杂的术式代替此手术。EST用于临床后，可以顺利的消除盲端综合征，因此这种简单有效的术式，在一些医院又得以恢复。

3. EST为内镜治疗技术的发展奠定了基础，成为胆胰疾病重要的治疗措施之一。如经内镜鼻胆管引流术、经内镜胆管支架导管引流术、经口胆道镜检查术、经内镜胰管栓塞术等，均以乳头括约肌切开为其必备的条件，因此EST已成为这些技术发展的基础。

4. EST急症的应用改变了一些疾病的整个治疗过程。

（1）急性重症胆管炎：多在胆道梗阻的基础上突然发病，病情危重，死亡率高达20%～50%。国内外学者均认为早期手术解除胆道梗阻是治疗本病的关键，但由于麻醉、手术创伤等对病人的损害，手术后死亡率仍在20%～30%。另外由于手术条件的限制，术后胆道残余结石的发生率可高达60%～70%，胆管下端或括约肌狭窄等病理改变，往往得不到合理的治疗，常需要再次手术。在EST后置入鼻胆管引流，顺利解除了胆道梗阻，缩短了术前准备时间，而且还可通过鼻胆管造影进一步明确诊断，为择期治疗创造了条件。作者已治疗近300例，死亡率在2%以下，几乎无残余结石发生。

（2）急性胆源性胰腺炎：胆源性急性胰腺炎在我国占50%以上，其发病原因与胆管开口处被结石梗阻或乳头括约肌狭窄致胰液引流不畅有关，作者对60例乳头明显隆起肿大的胆源性重型胰腺炎做了EST，术后2例当时排出结石，其余均有明显腹痛减轻，血、尿淀粉酶下降，15例配合其他治疗恢复顺利，9例形成胰腺周围脓肿，经手术引流后治愈，1例死亡，EST减轻了乳头开口的压力，解除了胰管梗阻，但重型胰腺炎病理病程复杂，乳头切开后能否完全停止病理变化的发展，还需要进一步观察。

5. 为隆起型壶腹癌、胆管癌的早期诊断创造了条件：根据作者对163例的临床观察，壶腹癌发生在壶腹内粘膜的占10%（16）例，局部表现主要是乳头明显肿大、隆起，表面粘膜光滑完整，直接钳取活检不能得到癌组织而是假阴性结果，因此在活检前先行EST，再从壶腹内钳取活检，可使壶腹癌得到早期诊断。EST后通过经口胆道镜对胆管内观察和活体组织检查使胆管癌的早期诊断成为可能。

第二节　经内镜鼻胆管引流

经内镜鼻胆管引流，1976年Nagai首先施行，1983年我所在广泛开展ERCP和EST的基础上，对几种常见的胆道疾病也开展了这一治疗，取得了良好的效果。

1. 适应证

（1）急性梗阻性胆管炎（AOSC），是一种严重的胆道系统感染，临床表现高热、黄疸和腹痛，常并发中毒性休克和脏器功能衰竭。病死率一般在

17～60%左右，死亡率的高低与胆管减压的时间早晚和方法有密切关系，故有人主张，AOSC一经确诊，应尽快手术引流。外科手术虽能解除梗阻引流胆管，但损伤大、费时，术后往往因不可逆休克及多脏器功能损害而难免死亡。经十二指肠镜鼻胆管引流，方法简单，不用手术和麻醉，是一种安全可靠的非手术引流减压方法，除重症患者需经纠正休克后施术外，即使是危重老人，一经确诊均可立即施术治疗。天津市中西医结合急腹症研究所自1983年2月开始对300多例AOSC患者进行了经十二指肠镜鼻胆管引流。95%以上体温在数小时内恢复正常，病理性化验资料（白细胞、谷-丙转氨酶、碱性磷酸酶、胆红质等）在数日内恢复正常。并为进一步治疗创造了条件。

（2）预防结石嵌顿：经内镜乳头括约肌切开治疗胆总管结石时，在药物排石过程中，较大结石容易发生嵌顿。如预先放置导管做鼻胆管引流，不仅可以预防结石嵌顿，而且还可以通过引流管造影观察排石过程。

（3）胆管皮肤瘘的治疗：胆管皮肤瘘通常均需手术治疗，鼻胆管引流对此症也有良好的疗效。例如1例28岁男性腹部刺伤病人，肝裂经手术缝合，术后腹部引流管流出大量胆汁。经ERCP证明为左肝管瘘。采用鼻胆管引流及低压吸吮，腹腔引流管流出的胆汁完全停止，创口逐渐愈合，2周后拔除鼻胆管无任何后遗症。

（4）防止ERCP术后胆道感染：胆管炎是ERCP后的严重并发症，严重者可以造成死亡。在胆管部分梗阻，多发性胆管结石、胆道蛔虫病等ERCP造影后特别容易发生。因此，在造影时如发现胆管扩张明显，造影剂排出延缓时，及时放置鼻胆管引流，可以防止胆管炎的发生。

（5）抽取胆汁进行化学及细菌学检查的途径：为了获取能正确反映胆汁内细菌生长的标本，任何时候都可以经鼻胆管抽取胆汁。但应先弃去开始抽取的等量或2倍或3倍于胆管的容量的胆汁（约2～5ml）。此法在多种对照的试验中，发现胆汁的含菌量是恒定的。有人在胆总管结石的病例应用鼻胆管引流测定Mezlocillin的胆汁浓度。虽然在胆管炎、胆汁淤滞时此浓度显著降低，但仍然超出最低抑菌浓度的10～100倍。经胆汁的排菌率是检验疗效的新指标。在这些病例中也有下降。鼻胆管引流可以持续几天供从胆道采取胆汁，研究不同情况下的胆汁成分，例如在胆囊切除及乳头括约肌切开后胆汁内胆固醇饱和度有持久的与饮食有关的节律，而胆汁酸的浓度则保持恒定。

（6）胆管结石药物溶石的途径：残余胆道结石可以经"T"给药溶解。应用鼻胆管引流则可在不行手术的前提下溶解胆管结石。

（7）对胆管恶性肿瘤梗阻的引流：肿瘤引起的梗阻性黄疸的胆汁外引流，可以通过经皮肝穿刺法（PTCD）或用鼻胆管引流。但这两种方法均可造成大量的胆汁丢失，故仅适于因胆汁淤滞而严重瘙痒患者的一种术前准备或在不可能做导管内支撑内引流的患者。

2．操作方法　术前准备：同ERCP，但对重症患者应给以必要的输液，纠正水、电解质失调或休克，使病人能耐受这一治疗。

（1）先行十二指肠镜检查，注意肠腔及乳头周围改变。如为AOSC，肠腔内多无胆汁，乳头肿大，粘膜充血、水肿；既往做过EST或Oddi括约肌成形术者，如结石嵌顿，除可见乳头边缘水肿、充血外，偶可见棕色结石；壶腹癌引起的梗阻性黄疸，可见乳头隆起，粘膜光滑，皱襞展平，开口部硬韧，触之易出血或呈典型的菜花状等。

（2）行选择性胆管插管：将导管直接插入胆管下端，最好不使胰管显影，以防止感染扩散。当导管插入胆管时，可见有胆汁或脓液外溢，如系结石嵌顿，将结石一旦推回胆管则胆汁外溢更多。如遇壶腹癌或壶腹结石嵌顿，导管插入困难时，可先行乳头括约肌切开或乳头开窗术，通畅胆管开口帮助完成插管。

（3）行低压力胆管造影：在外溢胆汁很少或无胆汁外溢者，可缓缓注入含有抗生素的造影剂，为证实导管已进入胆管并通过梗阻部位常规透视和摄片，但不强求清楚的胆管造影。防止感染的扩散和加重。

（4）留置胆管导管：在证实导管已越过梗阻部位后，将留置导管的前端深插达肝总管部位。缓缓将内镜退出，边退镜，边内送导管。为防止导管脱出并发挥导管在胆管内的支撑作用，以利于促进沿插管周围的内引流，除尽量深插外，还力争使导管在胆管内迂曲折叠。最后将导管的外露部分从口腔移入鼻腔外固定接无菌地瓶。

3．并发症　经十二指肠镜鼻胆管引流，并发症少且多不严重，最常见的并发症是咽部不适、咽炎及导管脱出，在急性梗阻性化脓性胆管炎时，导管反复插入胰管，也有感染扩散，发生胰腺炎的可能。

第三节 经内镜胆管内支撑管引流

1979年Soehendra首先报告经纤维内镜置入胆管内支撑管引流，它不仅可以解除胆管梗阻，通畅胆汁引流，排出瘀滞的胆汁，而且保证了胆肠的正常循环，是一种比较理想的、符合生理的非手术引流方法。我国天津市中西医结合急腹症研究所1985年也开展了这项治疗。

1. 适应证

(1) 不能取出的胆总管结石：胆总管内结石大多数能经手术取出或经EST后取出。但也有一些不能耐受手术，EST后也不能排出的胆总管大结石及梗阻性黄疸。在胆石与胆管壁之间插入内支撑管，是一种理想的姑息疗法。

(2) 胆管术后狭窄：胆管术后狭窄是胆管手术的并发症，狭窄多因胆管中部附近的损伤而引起，这种狭窄常出现症状，多数需要手术治疗。但对由于其它疾病或年老不能耐受手术的病人，经乳头插入内支撑管是比较理想的姑息疗法。

(3) 慢性胰腺炎：晚期慢性胰腺炎的常见并发症是远端胆管的狭窄梗阻、引起黄疸，对不能耐受手术治疗的病人，向胆管内置入内支撑管可做为短期治疗，也可做永久性的引流。

(4) 胆瘘：术后胆瘘的常见原因是未发觉的胆总管部分损伤及胆囊管残端缝合不良，经乳头置入内支撑管，不仅能充分引流胆管，保证胆瘘的愈合，而且可以防止胆管狭窄。

(5) 恶性胆管狭窄：对恶性肿瘤引起的胆管狭窄，置入内支撑管，不仅是晚期患者的有效姑息性措施，而且也可以做为手术治疗的术前准备。因为它不丢失胆汁、不会引起胆汁丢失综合征，是最常用的适应证。

2. 操作方法

(1) 胆管内支撑管的选择：内支撑管分别由聚乙烯、聚四氟乙烯制成。初期多使用一侧有猪尾和12个侧孔的导管，一端有猪尾主要有防止内支撑管由胆管内滑脱的作用但能防止整个导管向内进入扩张的胆管内。所以很快又产生了两端均有猪尾的导管，这种内支撑管很少脱落。但在梗阻近端胆管没有明显扩张时，则容易出现猪尾不能蜷曲或蜷曲不全而压迫胆管壁造成穿孔的危险。因此，又产生了一种许多侧孔两端各有侧瓣的直的内支撑管。内支撑管的口径一般分为法制5号、7号、9号。使用时主要取决于所用内镜的器械孔道的大小。初期只能使用法制5号或7号的内支撑管，多因引流不畅而很快堵塞或发生胆管炎，目前已有3.7～5.5mm器械管道的十二指肠镜，很容易送入法制9号的内支撑管，使胆管引流通畅，胆管炎也很少发生。

(2) 首先实施ERCP，目的在于了解胆管的解剖和进一步证实适应症并根据适应证的特点选择合适的支撑管。

(3) 对乳头施行中度的EST，以保证顺利地将内支撑管插入胆道，并可防止压迫胰管开口而引起胰腺炎。

(4) 将造影导管插入胆总管并越过狭窄或梗阻部。如遇到阻力可插入导丝加强插入的力量，注入少量造影剂并经透视或摄片证实。

(5) 将选好的内支撑管套在导丝上，若用3.7～5.5mm器械管道的十二指肠镜则可直接套在导管外，通过内镜的器械孔道用推进管向乳头推进，并注意内镜端必须尽量保持贴近乳头开口及保持导丝位置的稳定。

(6) 当内支撑管已到达最后的位置时，先将导丝撤出，最后将推进管和导管拔出，内支撑管则留在原位并可看到胆汁从内支撑管中流入十二指肠。

3. 并发症：最常见的并发症是胆管炎，多在胆汁引流不通畅时发生。做为永久性引流时每3个月要更新内支撑管一次，否则孔道将会被胆汁淤滞。其次是内支撑管滑脱，偶可见到十二指肠或胆管壁穿孔或胰腺炎。

第四节 胰腺疾病的内镜治疗

经内镜胰管括约肌切开、引流治疗某些胰腺疾病与内镜治疗胆道疾病一样，是通过切开胰管括约肌或把导管置入胰管内以解除胰管近端炎性狭窄、梗阻等病理改变，而对一些胰腺疾病进行内镜治疗的方法。

一、急性胰腺炎

在我国，胆道疾病特别是胆石症是引起急性胰腺炎发病的重要因素。在急性胰腺炎早期采用消化内镜检查，不仅能很准确的发现十二指肠乳头的功能状态、壶腹部有无结石嵌顿、胆管内有无结石、蛔虫及是否存在Oddi括约肌狭窄等病变，而且还可以进行必要的内镜治疗（如乳头括约肌切开

EST、逆行鼻胆管引流 ERBD、逆行鼻胰管引流 ERPD，等)。天津市南开医院内镜外科自 1982～1994 年，对 68 例重型胆源性胰腺炎患者进行了消化内镜的检查和治疗，取得了较满意的效果。

在全部 68 例病人中内镜检查时均发现乳头部有不同程度的充血、水肿。51 例患者乳头部呈肿大的半球型或胀大的乳头型。37 例发现有壶腹部结石嵌顿。经内镜治疗后均有不同程度的腹痛减轻，血尿淀粉酶水平下降。36 例通过中西医结合非手术方法顺利治愈。表 13-8-1。

表 13-8-1 68 例内镜治疗方法及效果

方法	EST(%)	ERBD(%)	ERPD(%)	取石(%)
N＝68	68(100.0)	65(95.6)	3(4.4)	43(63.2)
效果	假性囊肿或脓肿手术(%)	穿刺(%)	治愈(%)	死亡(%)
N＝68	17(25.0)	11(16.1)	64(94.1)	4(5.8)

急性胰腺炎的发病因素比较复杂，但一般认为与胰管梗阻伴有或不伴有十二指肠液或胆汁返流，各种原因造成的胰腺血运障碍及胰腺外分泌受到强烈刺激等因素有关。在胆源性胰腺炎的病生理过程中，胆道感染、胆石症、胆道蛔虫或 Oddi 括约肌狭窄等导致胆胰管开口部梗阻，除可引起急性胰腺炎发病外，还常伴有胆管扩张甚至梗阻性黄疸。因此，进行内镜治疗，特别是乳头括约肌切开或胰管括约肌切开，不仅可使胆胰管同时得到引流，而且消除了胆道痉挛，故病人临床症状可以明显减轻。由于胰液引流通畅，胰管压力降低以及胆汁或十二指肠液对胰酶的激活作用消失，所以可以在一定程度上控制胰酶血症的发生、发展。

胆源性胰腺炎的内镜治疗已被公认为是一种有效的、损伤轻微的治疗方法。在某种程度上改变了胆源性胰腺炎的预后。但是，急性胰腺炎的发生、发展过程与胰蛋白酶、弹性蛋白酶、脂肪酶及血管活性激肽的活化和释放有密切的关系。因此，梗阻因素的解除，并不能完全停止其病理生理学改变的进展。而且，胆道梗阻时间越长，胰酶血症越持久，病理损害便越严重。因此，早期解除胆道梗阻，通畅胆胰管引流，阻断胰酶进一步被活化，将有利于减缓胰腺炎症的发展速度，提高该病的治愈率。

内镜治疗前，患者重要脏器的功能状态是影响患者预后的重要因素。重症胰腺炎是一种全身性疾患，特别是对各重要脏器具有严重影响。如：急性呼吸功能衰竭、急性肾功能衰竭和糖尿病等，均直接影响急性胰腺炎治疗的预后。总之，在急性胆源性胰腺炎的早期进行消化内镜的检查及必要的治疗，可对该病的转归起到积极的影响。

二、慢性胰腺炎

通过内镜治疗胆道疾病二十余年经验的积累，目前经内镜治疗慢性胰腺炎已经成为可能。尽管尚处于发展阶段，但内镜治疗有助于病人症状的改善和胰腺功能的恢复，具有疗效满意、并发症和死亡率低等优点。

(一) 胰管括约肌切开术

1. 适应证

(1) 胰管开口处良性狭窄；

(2) 准备进行胰管取石、扩张或引流等治疗前。

2. 方法 选择性胰管插管，并经造影证明，插入一长度＜1.0cm 的拉式短乳头切开刀，X 线透视证明在胰管内，切开胰管括约肌，切开长度＜1.0cm，切开后可见到胰液流出。

(二) 胰管内镜引流术

1. 适应证

(1) 近胰管开口处的单一性狭窄，近端胰管扩张。

(2) 胰管结石网篮取石困难，行体外震波碎石治疗前。

(3) 与胰管相通的胰腺囊肿或假囊肿的引流。

(4) 胰腺分裂。

(5) 胰瘘。

2. 方法 胰管选择性插管成功后，循乳头开口的 1～2 度方向，做＜1.0cm 长的胰管括约肌小切开；使用 7FX 线下可见导管连同光滑导丝插入切开的胰管，并使光滑导丝通过狭窄部，到达远侧端。循导丝使导管通过狭窄部达到远侧，退出导丝，插入长 400cm 直径为 0.035 的不锈钢导丝，使其末端达到狭窄部远侧，退出导管，通过导丝置入胰管引流管。

对于慢性胰腺炎，胰管引流已被证明是一种安全有效的方法，引流管放置成功率为 72%～100%，死亡率 0～3%。如引流管梗阻大多数病人会重新出现症状，此时应再次内镜检查确诊，如确因引流管梗阻，宜重新更换新的引流管。

(三) 胰管结石取除术

1. 适应证 主胰管结石以单发为主。

2. 方法 先行胰管括约肌切开，然后根据结

石的特点采取不同的取石方法。

（1）网篮或气囊取石 常用于无胰管狭窄的小结石，常需反复操作直到将结石取干净。

（2）子母镜液电碎石 常用于过大或过硬结石且胰管明显扩张，网篮取石困难时，可采用此方法。经切开的胰管开口插入一根引出至体外的冲水导管，导管的远端越过结石。母镜插至十二指肠乳头，经母镜活检孔插子镜，子镜经切开的胰管开口插入胰管。助手持子镜，直视下将子镜插至结石处。经子镜活检孔插入放电导丝，这时，一边经冲水导管冲生理盐水，一边放电碎石。碎石过程中，一定要直视下将放电导丝头部与结石接触，避免损伤。

（3）激光碎石 使用方法类似子母镜液电碎石，使用超细微型内镜（直径3.4mm）通过十二指肠镜在直接观察下碎石。但目前报道尚少，经验不多。

（4）体外震波碎石 选用于结石嵌顿或结石位于狭窄部近侧，网篮和气囊取石失败者。根据结石的部位，患者仰卧、俯卧或侧卧于碎石器台上，在超声或X线监视下，确定休克波探头的位置和方向。每次治疗的休克波3000～4000普拉斯。治疗2～5次后应重新胰管造影，确定结石情况。破碎的小结石可以自行排出，较大的结石可以网篮取除。体外震波碎石成功率可达80%～100%，疼痛缓解率可达50%～90%。

（鲁焕章 秦明放）

参考文献

1. 鲁焕章，沈彬，范群度，等．经内镜乳头括约肌切开术在胆道疾病治疗中的应用．中华外科杂志，1987，25:469
2. 鲁焕章，等．应用EST治疗胆道疾病的体会．实用外科杂志，1987，7:488
3. 鲁焕章，等．壶腹癌40例早期诊断体会．实用外科杂志，1988，8:306
4. 鲁焕章，等．原发性乳头括约肌狭窄症．临床肝胆病杂志，1985，1:291
5. 鲁焕章，等．经内镜乳头括约肌切开术．内镜，1984，1:3
6. 上野一也．内视镜乳头括约肌切开术（EST）．日本临床，1987，7:78
7. 平田信人．肝内胆石症的内视镜治疗．1987，7:174
8. Burmeister W, Koppen Mo, Wurbs D. Treatment of a biliocutaneous fistula by dndoscopic insertion of a nasobiliary tube. Gastrointest Endosc, 1985, 31:279
9. Leung JWC, Chung SCS, Sung JJY, et al. Urgent endoscopic drainage for acute Suppurative cholangitis. Lancet, 1989, 2:1307
10. Coene P, et al. Clogging of biliary endoprosthesis: a new perspective. Gut, 1990, 31:913
11. Cotton PB. endoscopic methods for relief of malignant obstructive janndice. World J Sung, 1992, 16:6
12. Soehendta N, et al. Expanscopic therapy for biliary obstruction. World J Surg, 1992, 126:6
13. Yoshioka T, et al. Expandable metallicbiliary endoprostheses: preliminary elinical evaluation. Radiollogy, 1990, 177:253
14. Speer AG, et al. Biliary stent blockage with bacterial biofilm. Ann Intern Med, 1988, 108:546
15. Neuhacls H, Hoffmann W, Classen M. Laser lithotripsy of pancreatic and biliary stones via 3.4mm and 3.7mm miniscopies: first clinical results. Endoscopy, 1992, 24:208

第九章 腹腔镜诊断

腹腔镜是在早期硬式内镜（1805～1932）基础上产生的。本世纪初，俄国 Ott（1901）、德国 Kelling（1901）、瑞典 Jacobaeus（1910）和美国 Bernheim（1911）分别在不同国家单独报告了他们各自不用外科手术来观察腹腔脏器的尝试。Kelling 和 Jacobaeus 使用的是带光学镜片的 Nitze 膀胱镜，并另做切口注入气体，建立人工气腹，是现代治疗性腹腔镜的雏型。Ott 和 Bern-heim 则使用无光学镜头的硬式直肠镜直接通过小切口插入腹腔观察，不另做切口可谓当今诊断用细径腹腔镜（minilaparoscopy）的先驱（Gunning，1977）。70 年代腹腔镜由诊断发展到治疗领域，如腹腔镜下阑尾切除。胆囊摘除等，取代了部分开腹手术。我国自 1958 年开展腹腔镜检查（李润泽，1994），现已在各地广泛应用。近年随着电子腹腔镜及超声腹腔镜（laparosopic ultrasonography；LUS）的开展，给腹腔镜诊断和治疗开辟了更广阔的前景。

第一节 腹腔镜结构、种类及附属设备

腹腔镜结构包括传像和照明。传像系统在一根金属管内装一组光镜镜片，也有在前端连接一段光纤，可屈曲扩大视野。电子腹腔镜传像是装于腹腔镜前端的固体摄像器件（CCD）将图像由信号转换为电信号，通过电线传入图像处理器，再传向电视屏幕合成图像。照明用光纤传导的冷光源，目镜接内镜照相机可摄照片或幻灯片，接内镜摄像机或录像机，可将图像显示在电视屏幕上或录像。腹腔镜根据目镜角度有前视、斜视和侧视三种类型，斜视型最常用。诊断用腹腔镜较简单，直径多在 1.0cm 以下。治疗用腹腔镜附器械通道，可进入活检钳及电凝器械，直径较粗。较复杂的手术则需另从腹壁穿刺进入手术器械。超细径腹腔镜可在床边使用，也可用于儿童。放大腹腔镜能放大图像 10～50 倍，与实体显微镜下所见相似。染色腹腔镜主要指对肝脏染色后可提高腹腔镜观察的分辨能力，靛氰绿经静脉注射能被肝细胞摄取，经胆道排泄，癌灶及坏死灶不被染色（张锡坤，1995）。靛胭脂撒布于肝表面使有纤维化的部分着色，根据染色带的宽度和深度可确定肝纤维化的严重程度。线状电子扫描型超声腹腔镜具有很好的分辨力，且不受肠内气体、肋骨、皮下脂肪厚度的影响，可很好地观察横膈附近病变及体表超声盲区的肝边缘病变，此外还用于肝细胞癌的治疗。附属设备有人工气腹针，穿刺器及套管，肝穿刺针，活检钳，探针，测压装置，手术器械及治疗用的能源（如高频电，微波，激光等发生器）。

第二节 适 应 证

由于腹腔镜可观察到 2/3 的肝脏、胆囊、脾、腹膜和膈肌、部分小肠和结肠，因此，凡腹腔病变用其它诊断方法尚不能作出明确结论时，均可考虑行腹腔镜检查。

一、肝脏疾病

肝脏诊断技术的进步，如生化免疫，B 型超声及 CT，磁共振、核素扫描等临床应用，对肝病诊断甚有帮助。但临床上也有不少疑难肝病通过上述检查仍难下诊断，则腹腔镜结合直视下活检实属必要。局灶性或弥漫性肝病加活检，确诊率为 90%（柯美云，1982）。疾病的诊断，包括病因、形态学和功能等方面，其中形态学的诊断占有重要地位，疑难肝病的腹腔镜检查、结合穿刺的病理和细胞学检查，结果与各种影像诊断比较，前者对疑难肝病的诊断正确性更高。

（一）肝炎

慢性肝炎的腹腔镜检查有重要价值，是区别慢性持续性肝炎与慢性活动性肝炎，特别是早期肝硬化的重要手段。盲目肝穿对肝硬化的假阴性诊断高达 20%。武汉同济医科大学附属协和医院在 60 年代和 70 年代分别对两组肝炎病人进行腹腔镜检查及直视下肝穿刺病理活检：36 例中 9 例早期结节及结节肝经 Menghini 针穿刺活检，不符合肝硬化的诊断；另一组 73 例临床诊断为慢性肝炎的病人，腹腔镜下按 Kalk 分类结果为：大红肝 13 例（图 13-9-1），大白肝 30 例，大杂色肝 11 例，杂色丘陵肝 5 例，结节肝 14 例，说明慢性肝炎的临床诊断标准并不可靠，符合率仅为 52.1%，其中 10.9%

已发展为肝硬化，而且还有13例为急性肝炎，占18.1%，其病程从半年～三年半（张锦坤，1985）。通过腹腔镜直视观察，对慢性持续性肝炎与慢性活动性肝炎的鉴别亦有重要价值。慢性活动性肝炎多为杂色肝，杂色丘陵肝甚至结节肝，肝面凹陷，岛状充血区隆起，并有较多的红色小血管，包膜炎症较轻。圆韧带、镰状韧带、胃肠浆膜面血管增多，甚至曲张。慢性持续性肝炎多为大白肝，有的仍停留在大红肝阶段，弥漫充血或点、片状白色纤维素渗出，包膜炎症明显。慢性肝炎是弥漫性肝病，在发展到肝硬化的过程中常见某叶肝面开始出现结节，散在或局部成簇，其余肝面仍为慢性肝炎改变。在结节处活检常获组织学早期肝硬化或肝硬化的诊断，而在无结节区活检则多为慢性肝炎。因此若临床和腹腔镜直视观察符合，虽未获充分的组织学证据，仍然可以作出慢性活动性肝炎或肝硬化的诊断。慢性肝炎时肝包膜炎症明显：轻度——肝面纤维素沉着；中度——肝包膜增厚，肝边缘包膜呈镶边状；重度——即肝周围炎；肝脏与壁层腹膜、膈肌、镰状韧带及胃肠发生广泛粘连。

（二）肝硬化

肝硬化在腹腔镜下具有典型的外观（图13-9-2），病因学加腹腔镜、直视活检的形态学诊断，易于做出小结节性、大结节性、大小结节混合性及再生结节不明显等肝硬化的组织学诊断。小结节型者，结节常小于0.5cm，分布较均匀，肝脏变薄发硬缩小，边缘呈锯齿状翘起（图13-9-3）。大结节型者，结节常大于0.5cm，分布不均匀，肝面高低不平，常见肝细胞坏死所致的肝面塌陷，肝常肿大（图13-9-4）。镰状韧带，膈面，壁层腹膜、胃肠、大网膜静脉血管增多、扩张等。门脉高压表现清晰可见，尤其是早期门脉高压，不进行血管造影亦可鉴别肝内或肝外阻塞。

（三）肝癌

腹腔镜检查可以提供肝癌的大小、数目、位置及波及范围、能否切除等重要资料。

1. 原发性肝癌　包括原发性肝细胞癌和胆管细胞癌，其中原发性肝细胞癌占肝脏恶性肿瘤的75%～85%。

腹腔镜下可分为三型：

（1）结节型：常合并肝硬化，癌肿呈大小不等结节状，自数毫米至数厘米，常为白色或灰黄色、桔黄色，多染性结节是特征之一（图13-9-5）。

（2）巨块型：肝脏明显增大，癌肿巨块状侵及一叶，以右叶多见，周围有卫星状癌结节形成。

（3）弥漫型：肝脏大小正常，许多黄白色癌组织分布在整个肝脏，表现为细网状，往往肉眼不能辨认。

2. 转移性肝癌　常为广泛的大小不等的癌肿，呈灰黄、灰白或红黄色，圆形或不规则形态的块状隆起，周围充血，血管丰富，癌肿中央呈脐样凹陷，为坏死所致，其他征象与原发性肝癌相同。

（四）其它肝病

腹腔镜对肝脏良性占位性病变有一定的价值，如肝血管瘤、结节性增生及多囊肝等。肝血吸虫病急性期可见肝面散在黄白色结节，取活检能证实为血吸虫卵结节。慢性期肝左叶常增大，肝面呈深紫红或紫褐色，质硬，表面高低不平，呈扁平结节隆起，直径常大于1cm，其周围为较宽的白色纤维素包绕（图13-9-6）。此外，脾脏常肿大（图13-9-7），腹膜，膈面，镰状韧带等处门静脉高压表现常甚为明显。肝结核临床上常不易确诊，多为结核性腹膜炎伴发，肝面呈黄白色大小不等或呈粟粒状的干酪结节，与转移性肝癌的区别在于本病多有明显粘连。

二、腹膜疾病

腹腔镜能窥视大部分的壁层及脏层腹膜，直视下活检准确性高，并能观察肝脏和盆腔，这些脏器的病灶，常是腹水的原因。正常腹膜呈半透明，有光泽、白色微带天蓝色，较薄，易穿破。病态腹膜常混浊、增厚、血管增多，出现粘连及结节。结核性腹膜炎时常见大小相等，较均匀的粟粒样或干酪样黄白色结节，多有广泛粘连（图13-9-8），腹膜癌转移时结节大小不等，串珠样成簇成团，似脂肪组织但颜色略红，常无粘连，活检时有明显坚硬感，易出血，与前者俨然有别（图13-9-9）。最新国内外临床研究资料表明，腹腔镜是诊断不明原因腹水的安全、有效的方法，其中占绝大多数的病例为腹膜转移癌，其次是结核性腹膜炎，还有间皮瘤、腹膜假性粘液瘤等。大量腹水可在腹腔镜检查术前用药物消除，或分次排放腹水，术中如发现腹水影响观察，可变换体位，暴露脏器，亦可通过内窥镜吸出。术后漏出腹水常见，应严密分层缝合伤口，加腹带固定。

三、腹腔恶性肿瘤

上腹部块物，特别是上中腹及左上腹包块，盲目穿刺常有顾虑，即使在B超引导下穿刺尚存在一些问题。腹腔镜检查有诊断价值。武汉同济医科

大学协和医院曾报告22例腹部包块待查经腹腔镜检查18例明确了诊断，4例不能确诊者包块主要位于中腹部，其原因有腹块位置深，或较小，为大网膜，胃肠遮盖，无法窥及（张锦坤，1981）。因此术前妥为考虑适应证、术中熟悉拨棒技巧，有可能提高诊断价值。此外肠腔内的肿瘤仅能从外观上窥及块物，不宜进行直视下活检，除非肝面及腹膜，大网膜等处已见转移，否则定性亦存在困难，但可决定能否手术，或选择手术方式，淋巴瘤分期提供参考。

四、胆囊疾病及梗阻性黄疸

原发性胆囊癌侵及底部时，可见坚硬的白色病灶，粘连的网膜上亦可见到乳白色的癌结节，有的在可疑部位作细胞学刷片可确诊。少见的总胆管囊肿易误为良性肿瘤或先天性双胆囊。梗阻性黄疸经无创性医学影像检查，如B超，CT等的基础上，还可根据适应证开展经皮经肝胆管造影（PTC），内镜逆行胰胆管造影（ERCP），腹腔镜直视下经肝胆囊肝管造影（LTHC）及小剖腹直视经肝胆管造影（OTHC）等。这些显示胆系的诊断方法均有一定诊断价值及限度，宜根据病情及客观技术条件而取舍。80年代中期张锦坤报告了用纤维腹腔镜对50例梗阻性黄疸的诊断体会：

1. 区别肝内抑肝外梗阻　二者区别一般无困难。前者肝脏多呈红色，仅少数呈红棕或棕绿色，肝肿大程度轻，胆囊空虚（图13-9-10）；后者肝脏呈绿黑色，胆囊肿大或有病变（图13-9-11）；肝肿大明显，边缘圆钝，表面可见扩张的黄色小胆管，鉴别困难者，采用直视下肝脏活检或造影，由于新型内镜具有电凝装置，穿刺顾虑较少，获取病理诊断不难。

2. 肝内淤胆的病因诊断　共18例，全部获确诊，计淤胆型肝炎8例，先天性胆色素代谢异常6例、慢性活动性肝炎2例，证实肝内胆管合并胆总管结石（LTHC）2例。

3. 肝外梗阻的病因诊断　腹腔镜判定肝外梗阻并不困难，但单凭窥视来确定梗阻病因，仍有一定限制。本组32例中，凭窥视可确诊的18例，占56.2%，其中原发或继发性肝癌12例，胆囊癌2例，慢性胆囊炎，胆石症3例，胆总管囊肿1例。另外，43.8%无法确定病因，进一步通过ERCP，LTHC或手术证实，计胆石症4例，胰头癌4例，其它6例。由此看出，腹腔镜对肝内淤胆的诊断有独到之处，即肝脏弥漫性病变引起的黄疸、包括原发性胆汁性肝硬化等，而肝外梗阻则大多由其他影像学手段所取代（张锦坤，1985）。

五、其他

腹腔镜的其它适应证包括对胰腺直视下细针穿刺检查；淋巴瘤病人通过对肝叶活检及脾穿刺来确定疾病分期；长期不明原因发热，尤其是伴有肝肿大者，一般对肉芽肿类疾病，全身性结核、囊肿样变等都能做出诊断。腹腔内异物也可诊断并取出。

第三节　并　发　症

发生出血或穿孔仅0.1%～0.2%，此项检查要求操作者对腹部脏器解剖熟悉，操作技术熟练。由于检查技术复杂，检查对象多数是疑难重症病人，因而出现并发症是可能的，且严重并发症可导致死亡。常见并发症有：由人工气腹时引起：休克、疼痛、呼吸困难、皮下气肿、纵隔气肿、气胸、阴囊气肿、结肠积气、穿刺入胃、空气栓塞、出血。腹腔镜插入时引起：疼痛、穿破上腹部动脉，腹主动脉，肝脏、胆囊，腹膜炎等。由穿刺活检引起：出血、胆汁性腹膜炎。由于新型腹腔镜的改进及电凝止血，并发症可能逐步减少。作者所在医院1000例以上腹腔镜手术病例，仅见局麻不充分引起轻微疼痛。术后伤口痛、空腹时间过长引起低血压反应，5例皮下气肿，1例疑似损伤胃壁，尚未见其它严重并发症。

第四节　禁　忌　证

绝对禁忌症有急性腹膜炎、肠梗阻、严重凝血障碍，腹壁感染或门脉高压大量腹水，以及腹膜炎引起的腹膜粘连。腹部手术后粘连及疤痕为相对禁忌症。

第五节　腹腔镜的诊断评价

腹腔镜属于创伤检查，加上设备及技术要求等各种原因，不属于常规检查手段。其优势及局限性有以下特点：肝病，腹腔镜加直视下一处或多处活检对慢性弥漫性肝病的组织学诊断极有价值，尤其是各种病因引起的早期肝硬化和早期门脉高压，其次是原发和继发的肝脏肿瘤。腹腔镜对急性肝炎、脂肪肝和肝代谢性疾病如淀粉样变，卟啉病等无价值。

腹膜疾病。腹腔镜最宜于鉴别慢性腹膜炎与腹膜新生物，腹腔镜加活检准确性达90%，加上细胞学技术更有利于诊断。

腹腔镜与剖腹探查。腹腔镜检查与剖腹探查相比，危险性小，给病人带来的痛苦少，可重复检查，医疗费用低。但有腹部手术史的病人因粘连可能使某些区域暴露困难。国外有人认为50%～70%的剖腹探查可用腹腔镜检查取代（Vilardell, 1985），尤其在爱滋病或其他老弱重病人的剖腹探查。

腹腔镜及医学影像的关系。现代医学影像手段如B超、CT等在诊断腹部占位性病变（肿瘤囊肿或脓肿方面的优势是无可置疑的）。而弥漫性肝病及腹膜疾病则以腹腔镜下加直视活检诊断正确率更高。因此可以说腹腔镜与现代医学影像技术在诊断正确性方面是互补，而不是对立的。超声腹腔镜（LUS）就是一个例子，LUS常与腹腔镜联合应用于肝硬化患者，以期发现早期肝细胞癌。

腹腔镜检查与尸体解剖　腹腔镜作为形态学的基本诊断方法是勿容置疑的。国外教科书提出以腹腔镜代替部分尸检，成为临床疑难病例死亡的病理诊断的替代途径。

（张锦坤　龙焱华）

参考文献

1. 柯美云，等．肝脏疾病中腹腔镜诊断与影像诊断的比较．中华内科杂志，1982，21:393～5
2. 李润泽主编．腹腔镜诊治术．长春：吉林科学技术出版社，1994
3. 张锦坤．腹腔镜检查25年回顾与展望．临床医学，1985，5（2）:17～21
4. 张锦坤．腹腔镜的肝脏染色检查．见：李益农，陆星华主编．消化内镜学．北京：科学出版社，1995．468～9
5. Beck K编．谷川久一，田中幹夫　共訳腹腔镜アトラス．東京都：株式会社医学書院，1970
6. Caletti C. Endoscopic Ultrasonography (EUS). The American Journal of Gastroenterology, 1994, 89 (suppl 8) :138～143
7. Gunning. History of Laparoscopy. In: Phillips JM. Laparoscopy. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979. 7～11
8. Vilardell F, Marti-Vicente A. Laparoscopy (peritoneoscopy). In: Berk JE, Bockus Gastroentreology. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1985. 612～621

第十章 腹腔镜手术治疗

一、腹腔镜手术概念

腹腔镜手术,是在病人腹部切开几个0.5～1.0cm直径的切口,置入连有微型摄像头与冷光源的硬管腹腔镜和各类棒状操作器械,医师观察电视监视屏幕上显示的图象进行手术。该手术因对人体损伤最小,故有人称为"钥匙孔(keyhole)手术"或"腹钮(belly button)手术"。它能同样达到剖腹手术之目的,如脏器的切除、吻合、修补等。由于手术切口小;利用棒状器械局限在病变脏器处的操作,对周围脏器损伤及影响亦少;故手术后的并发症少。病员恢复快,减少住院日、手术后早期恢复工作。

二、腹腔镜手术的历史、现状与将来

此手术的诞生、发展与光学、电子学、生理学、机械学之进步息息相关。Abulkasim 于公元1000年首先利用光线来检查体内器官,他利用光线反射检查女病人子宫颈,以后不断有学者试验检查膀胱与鼻腔。但因其发光源产生温度太高而不能安全进行。直到白金丝(platinum wire)光源发明后,才用于人体。1901年,德国的 Kelling 首次利用膀胱镜在充气下观察狗的腹腔,当时他命名此方式为体腔镜(coelioscopy),从而开辟了腹腔镜的历史。1910年瑞典医师 Jacobeus,对病人腹腔充气,进行了首例临床腹腔镜检查,1938年 Veress 创制了安全的气腹针,后经 Kalk 等人的不断改进,腹腔镜逐渐发展成为诊断腹部疾病的一种重要手段。但该方法一直受到外科医师的冷落,而于妇科却得到不断发展。50年代,腹腔镜手术在妇科兴起。1956年(腹腔镜手术的先驱者)法国的 Raoul Palmer 首先开创了腹腔镜腹膜粘连分离术、卵巢及输卵管伞端的活检;1960年德国 K·Semm 发明自动充气装置改进了充气方法。1966年,美国物理学者 Hopkins 发明了新式的圆柱状光学透镜(rod-lens system),使亮度及腹腔镜观察的清晰度大大增加,且随着同时代发展的光纤光源系统(fiber optic cold light system),改进了原来白热光易致灼伤的缺点,以后又研究利用了二氧化碳充气腹腔,进一步增进了手术的安全性。60年代起,腹腔镜已从"诊断"发展为一种治疗手段。但术时仅只有手术者一人通过腹腔镜直视内脏进行操作。1986年,随着电脑化电视监视系统的产生,而开辟了腹腔镜手术的新纪元,手术者及助手均可通过电视屏幕的监视器进行手术,并记录手术过程,80年代,妇科手术已普遍开展。在妇科手术基础上,外科手术随之发展,K·Semm 及法国的 P·Mouret 在妇科手术时作了阑尾切除;1987年 Mouret 又在妇科手术时切除了胆囊,这是首次的腹腔镜胆囊切除术。从而改变了100多年来剖腹胆囊切除术的传统手术方式。1988年法国的 Francois Dubois 开始了胆囊手术的临床工作,完成37例腹腔镜胆囊切除术,于1989年美国消化内镜医师协会的年会上肯定了该项手术,此后该手术进入临床发展阶段。首先在美国兴起,其代表人物有 Berci、Phillips、Reddick 等,随之世界各国相继开展。我国于1991年开始兴起该手术,目前已在普外科、胸外科、泌尿外科、妇产科等普遍开展。

自1990至1991年美国约2万多外科医师接受腹腔镜手术训练,该技术的迅速发展已逐渐形成一个新兴专业。1992年美国已有85%的胆囊切除使用腹腔镜手术。预测至2000年,50%的腹部手术将采用该技术。展望未来,腹腔镜机械设备将获迅猛发展,伴随而来的腹腔镜手术,必将突飞猛进。目前已开始研究三维图像,增加手术之立体感。亦有人研究将计算机控制的微型多功能机器人安置体内,外科医师可以远距离遥控手术。又有人使用超声、电磁、微波的能量去除病变组织而使正常组织不受损害,成为一种无创伤或不留痕迹的手术(non-invasive, trackless surgery)。

三、腹腔镜手术的范围、禁忌证

该术式涉及范围甚广,目前简述如下:

1.腹部外科 胆囊切除、总胆管切开取石、阑尾切除、疝修补、胃大部切除术、胃迷走神经切断、结肠肿瘤切除术、小肠肿瘤切除术、肝脓肿及囊肿引流、脾切除、腹部疾病诊断等。目前,已应用于消化系肿瘤的术前分期。

2.胸外科 纵膈肿瘤切除、食管良、恶性肿

瘤切除术、肺叶切除、血气胸手术、心包积液引流手术等。

3. 泌尿科 肾切除、肾上腺肿瘤切除、肾盂造瘘、输尿管切开取石、肾囊肿引流术等。

4. 妇科 异位妊娠、绝育、附件肿块、子宫切除、盆腔淋巴结清除、子宫内膜异位等。

随着腹腔镜手术范围的迅速扩大，而腹腔镜医生之训练相应不足，故并发症的发生率亦趋上升，为减少并发症，很重要的是：①加强腹腔镜外科医师之培训；②严格掌握手术指征及反指征。

禁忌证：

1. 心血管疾患 如心律不齐、心功能障碍；
2. 出血性疾病；
3. 颅内高压；
4. 呼吸功能不全；
5. 腹腔内出血、具有血流动力学改变；
6. 腹腔严重粘连；
7. 妊娠。

四、手术设备与器械

(一) 设备

有电视监视系统、腹腔镜、冷光源、二氧化碳气腹机、高频电凝装置组成。电视监视系统包括微型摄像头、转换器、录像机、监视器。摄像和监视系统是腹腔镜外科的基础，该系统使腹腔镜所看到的影像显示在电视荧光屏幕上，手术者及助手观察屏幕上显示的图像进行操作。摄像头所摄图像清晰度和其分辨力越高，则电视屏上显像越清楚，而硅电荷耦合器（CCD）芯片是影像系统的中心，装在芯片上的像素（能够把光能转变成电信号并产生最小图像单位）数目决定其影像的分辨率，芯片所含像素多则分辨率高，图像画面清晰。3 个 CCD 摄像头的分辨率达到 800 线。因此图像更明快、清楚，操作者更为轻快。

腹腔镜为一硬质窥镜，是直接照明和显示腹内各脏器外观的首要工具，前端有物镜，尾端有目镜。目镜与摄像镜头严密连接，窥镜的物镜视角有直前 0 度、斜前 30 度、45 度等数种。该镜与摄像头连接其显示图像为实体的 8 至 10 倍。目前腹腔镜的设计均采用由美国 Hopkins 创造的棒状透镜光学系统（rod-lens system)。这种腹腔镜具有视角宽阔，光的传递优良，图像清晰，色彩逼真之优点。

冷光源提供清晰、明亮的腹腔内照明以便进行手术。现代光源一般采用氙气或金属卤素灯泡通过光导纤维来传送照明。冷光源与内镜信号转换器连接，通过摄像头视频感应，自动调节光线强弱。如：腹腔镜与被观察的物体距离近时所需光线较弱，距离远时所需光线较强。二氧化碳气腹机由贮气箱、二氧化碳钢瓶、气体输出连接管道组成。有半自动与全自动两种。气体流量各厂家生产机器不同，有 1l～10l/min。根据要求能自动维持手术所要求的腹腔内压，一般为 12～15mmHg。

(二) 器械

是进入腹腔与病变组织接触、进行钳夹、分离、切开、缝合、电凝、结扎、止血等操作的主要工具。如套管针、钛夹和施夹器、冲洗吸引管、剪刀、分离钳、抓钳电钩、电铲、气腹针、缝合器等。

五、腹腔镜技术

任何经腹腔镜途径的手术都需要下列技术。

(一) 麻醉

目前均采用气管内插管全身麻醉，国内有少数医院，应用持续硬膜外麻醉。由于本术式，在 CO_2 高压（15mmHg）气腹下进行，故麻醉有其特殊性。首先术前应详细了解病人之心、肺功能，其次，术中除一般心、肺监护外，应严密观察血二氧化碳浓度及血氧饱和度，第三，必须保证腹肌松弛。

(二) 腹腔充气

使用特殊气腹针（Veress 针，具有可避免损伤肠段自动回缩的弹性钝头)，经尖头刀戳开皮肤一小切口，将该针刺入腹腔。穿刺点可在腹部各部位，随手术要求而定。通常均在脐上、下缘穿刺。针刺穿通过腹白线与腹膜，有两次针的钝头的弹性回缩。使用 Palmer 试验：首先用针筒抽吸有无混浊肠液或血液，再用针筒注生理盐水在 Veress 针内，见针内盐水在无加压状态下自然迅速进入腹腔，则证明 Veress 气腹针穿刺已进入游离腹膜腔，此时可以安全置入二氧化碳。腹腔充气流量以每分钟 1～2l 为宜。使腹内压达 15mmHg。若上腹曾作手术，疑及腹腔粘连，可应用 B 超定位，避开粘连肠段穿刺。亦可脐下缘切开腹壁，明视下置入 10mm 套管针，用缝线闭合腹壁与套管针之间的裂隙，再注气。

(三) 套管针穿刺

套管针具有尖锐的锥状头，穿刺入腹腔应注意避免损伤肠壁、肠系膜及血管，特别是盲目放置脐部的第一只 10mm 套管针时，必须当腹腔充气达 15mmHg 时始可进行。置入方式为，右手握套管针在同一轴心方向旋转穿刺，左手应在腹壁表面掌握

针进入的深度，以免用力过度突然进入腹腔刺入过深，损伤脏器血管。

为避免损伤，可使用一次性有弹簧保护罩的套管针。

当脐部置入套管针后，接上气腹机的气体导管，即放入腹腔镜。然后，在腹腔镜监视下再置入其他套管针。

其他套管针的穿刺点根据手术的需要而定。不同的手术，其穿刺点也不同。

（四）设备安置、器械操作

腹腔镜手术设备是由精密的光学、电子、机械产品组成一个整体，每种仪器皆有其特定功能，因此参加手术的医师必须熟悉设备的基本功能与作用，并能熟悉各设备之间的组联。手术开始前应常规例行检查，连接的设备是否能正常运转，以保证腹腔镜手术的顺利进行。

在熟悉各种器械作用的基础上，按照监视器屏幕显示的手术野图像，熟练地、正确地操作器械是腹腔镜手术医师必备的条件。因为腹腔镜手术操作是在平面视觉下，间接使用操作杆进行手术，完全不同于剖腹的直视、立体视觉的操作。因此，手术医师必须克服平面视野、立体操作之矛盾。为此掌握腹腔镜手术需要进行技术训练，在模拟操作箱内进行腹腔镜的观察，各种器械的使用，对物体的牵拉、切割、不同方向的传递、组织分离、缝合、打结、止血等动作。目前国内外均非常重视这一腹腔镜手术之基础训练。

（五）腹腔镜缝合技术

缝合是腹腔镜手术中重要技术之一，也是最难熟练的技巧，既冗长、费时间而又给人挫折感。缝合过程中最主要的是耐心与计划。缝合同时进行的体内打结，更需助手熟练地配合、协调。也可使用特殊的腹腔镜内缝合器（endo-stich）。

（六）腹腔镜的选择

常用直径为10mm的窥镜，此能提供较大的视野和更好的放大倍数。使用直前0度视角窥镜适合初学者。斜前视角窥镜有利于见到0度镜所不能见到的视角死野，应用于较复杂手术，如胃迷走神经选择性切断术、胆总管手术等。

六、腹腔镜手术对机体的生理影响

本手术需要在腹腔内注入二氧化碳气体造成气腹，人工气腹压力达12～15mmHg（1.6～2.0kPa）。由于腹腔内压力升高和二氧化碳可被吸收，从而引起机体内环境的改变，对呼吸、循环、血液酸碱平衡值产生影响。但影响可被术中纯氧吸入，加快呼吸频率以及维持一定的潮气量（每次8～10ml/kg）而纠正。但对心、肺功能不全之病人，则不然。其生理影响简述如下：

1. 高碳酸血症　二氧化碳注入腹腔后胃肠道浆膜血管在二氧化碳气腹高压下呈扩张状态，由于腹膜面积大、CO_2的弥散性强、溶解度高、大量的二氧化碳进入血液循环，使动脉血CO_2分压和呼气末CO_2分压明显升高。

2. 对呼吸影响　腹内压上升使膈肌抬高、肺容量减少，肺顺应性下降，气道内压力峰值上升。

3. 对循环影响　随着腹内压力的上升，外周阻力、静脉血回流量和心输出量三者均可发生不同程度的改变。腹腔持续正压使胸腔内压上升，从而减少回心血量，导致心输出量下降和外周阻力增加。这些改变在心肌储备功能差的患者更为显著。二氧化碳于腹腔内刺激了腹膜牵张感受器，兴奋迷走神经，其次，由于二氧化碳吸收造成高碳酸血症，直接抑制心肌，间接增加儿茶酚胺的释放，可在术中并发各种心律失常。

腹腔镜手术对机体的创伤反应较传统剖腹手术为小，表现为：前者术后白细胞计数的升高没有后者明显；术后尿中钾的排出量前者明显低于后者；术后第一日血浆游离皮质醇浓度腹腔镜手术者明显低于剖腹手术者。

七、腹腔镜气腹术并发症

1. 生理性并发症　因二氧化碳气腹所致之生理改变已如上述。如患者伴有主动脉流出口梗阻和左室肥厚，气腹后可使冠状动脉和脑灌注血流降低，心率呈代偿性加快，心室舒张充盈时间缩短，导致心肌缺氧、缺血。

2. 穿刺并发症　穿刺针损伤网膜血管、肠系膜血管、腹主动脉、髂血管；亦有文献报导穿刺损伤肝脏、小肠、结肠等。

3. 气腹并发症　气体注入血管致空气栓塞、纵隔气肿、胸腹壁及颈部皮下气肿；注气腹时二氧化碳气流速度过快造成心率缓慢，严重者可致心搏停止。

八、腹腔镜手术治疗概况

腹腔镜手术为一精密度较高的新手术，因此除对设备及器械的要求外，必需要考虑该手术之适应证、有效性。目前虽然腹腔镜手术发展迅速，但不

能完全代替传统的开腹、开胸手术。本节仅对普外科常用之腹腔镜术略述如下：

1. 腹腔镜胆囊切除术

(1) 概况：腹腔镜胆囊切除术正在快速取代传统的开腹胆囊切除术而成为最佳的治疗方法。对具有腹腔镜手术经验的外科医师而言，约90%以上的病人可以考虑做本手术。但不能全部替代开腹胆囊切除术。此外还需依据病人全身及胆道局部的解剖条件而定，例如慢性萎缩性胆囊炎，具有Mirrizi综合征的胆囊结石均不能用腹腔镜手术。而术前确定能施行腹腔镜手术者，于术中也有可能随时转变为剖腹手术。转为剖腹手术并非作为腹腔镜治疗的失败而是一种避免腹腔镜手术并发症，兼顾病人安全的明智判断。一般约5～10%左右病人需转为剖腹手术。而急性胆囊炎则中转剖腹手术率更高。

术前检查、估计与传统剖腹手术相同。术前判断胆总管内是否存在结石尤为重要，因为需要确定是否采用腹腔镜手术，或腹腔镜手术方式联合使用胆道镜探查胆总管取石，或腹腔镜手术后，再行十二指肠纤维镜的Oddi's括约肌乳头切开取石(EPT)。

(2) 手术反指征：萎缩性胆囊炎，伴有胆总管病变及剖腹手术禁忌者。

(3) 手术操作：需全身麻醉，腹部分别作0.5～1.0cm直径的四个小切口，通常于脐缘穿刺孔注入气腹达15mmHg，再置腹腔镜接“CCD”摄像头。剑突下、右锁骨中线肋下、右腋前线约平脐处分别穿刺，置放器械，进行操作。手术医师站在病人左侧，助手于右侧，助手熟练牵引胆囊，显露胆囊Calot三角便于手术者操作。一般先分离该三角区，明确见到胆总管、胆囊动脉、胆囊颈三结构，然后用钛夹分别钳夹胆囊管及胆囊动脉，切断之，用电钩分离胆囊。胆囊从胆囊床剥离后，由剑突下穿刺孔或脐缘穿刺孔取出。

术后病人伤口疼痛甚轻，当晚即可下床，进流质，平均术后住院3天即可出院。该手术并发症的发生率略逊于传统的剖腹胆囊切除术。

2. 消化性溃疡的腹腔镜治疗

(1) 概况：自从抗H_2受体药物在临床应用以来，外科手术治疗消化性溃疡日益减少，目前多为溃疡并发症者、难治或复发者。常用的腹腔镜手术治疗有：急性穿孔修补、迷走神经后干切断合并胃小弯前壁浆肌层切开（Taylor手术）、高度选择性迷走神经切断、胃次全切除合并胃空肠吻合（Billroth Ⅱ）、胸腔迷走神经总干切断合并腹腔镜幽门成形术。上述手术使用腹腔镜方式进行，同样达到剖腹手术效果，但病人因为腹部伤口的微小而使之疼痛轻微，损伤轻，故术后恢复远比剖腹手术为好。可是由于有些手术，如胃大部切除需用特殊器械，而致手术费用较贵，使一些病员不能接受。

(2) 指征：十二指肠球溃疡、胃小弯溃疡、溃疡穿孔。

(3) 手术操作：溃疡穿孔修补术是在腹腔镜直视下，使用腹腔内缝合结扎技术闭合穿孔处，并冲洗腹腔。

选择性迷走神经切断术：食管向左侧牵开，显露迷走神经后支，切断。沿胃小弯前壁切断胃近端支配胃体、胃底部壁细胞的迷走神经，保留胃窦部的迷走神经。术中，在离幽门5～7cm的胃小弯处，可以看到沿小弯下行的胃迷走神经前支进入胃窦的扇形终末支（鸦爪），可作定位标志，术中以免损伤。或使用Taylor方法切开浆肌层（注意维持粘膜完整），再缝合。

Billroth's Ⅱ式手术使用“endo-GIA”，“endoloop”，“endo-stitch”，“endoclip”等特殊腹腔镜手术器械操作。

胸腔迷走神经总干切断加幽门成形术施行者较少，需要胸腹腔均置内视镜操作。

3. 结、直肠切除吻合术

(1) 概况：Folwer在1990年首次用腹腔镜行乙结肠切除，以后Jacods等也相继进行各类结肠手术。本手术分为腹腔镜手术及腹腔镜辅助下手术。前者系完全在腹腔镜下进行，后者则是腹腔镜及腹部小切口共同进行。可施行的手术具体是：左、右半结肠切除、直肠前切除（Dixon手术）、腹会阴联合直肠切除术（Miles手术）。

(2) 手术指征：良性肿瘤、早期癌、体型不肥胖者。

(3) 手术操作：全麻、气管插管。全腹腔镜方法切除术是在腹腔镜视野下，用胃肠抓钳提起结肠，从肛门内插入纤维结肠镜行直、乙状结肠肿瘤定位，通过肠壁透光将钛钉固定肠壁作肿瘤位置标记。用电凝剪分离、游离乙、直肠，用内腔镜切割吻合器“endo GIA”离断直肠，左下腹作3cm左右切口取出肿瘤肠段，在体外切除。然后放回保留肠段于腹腔，重新建立气腹，从肛门内置入管状端端吻合器“endo-EEA”作降、直肠吻合，系膜间隙用endo-Hernia钉子闭合。

术后肠功能恢复甚快，病人也与其他腹腔镜手术相似，能早期起床活动。

4. 腹腔镜胃食管逆流治疗

(1) 概况：常由于贲门括约肌松弛、食管裂孔过大所致。

(2) 手术指征：具有该病症，能适应腹腔镜手术者。

(3) 手术操作：采用Nissen胃底折叠术。该手术须暴露贲门部、胃底、食管下端，用"endo-Hernia"钉缩小食道裂孔，再将胃底由食道后方拉到食管右前方，间断缝合（用人工缝合或endo-stich）完全包裹在食管周围。

5. 肝囊肿及脓肿治疗

(1) 概况：常规剖腹手术作囊肿或脓肿引流，损伤较大。腹腔镜方法引流甚为简单，手术时间短，损伤小。

(2) 手术指征：除第八肝段近膈顶后方的囊肿或脓肿外，其他部位之囊肿或脓肿均能引流。

(3) 手术操作：脐部穿刺注入气腹及腹腔镜后，观察囊肿或脓肿位置，然后穿刺作脓液培养，若是囊肿，则用电凝剪切除部分囊壁，吸尽液体，开窗引流，用氩气电凝破坏囊内壁；若是脓肿，则置皮管于脓腔内引流到体外，脓肿壁取活组织检查，以确认有无癌肿病变。

6. 肝包虫内囊摘除术

(1) 概况：术前应作包囊定位、定数及大小的检查，以选择适应证和避免术中遗漏。对肝内型和合并严重细菌感染及破裂的肝包虫不宜采用腹腔镜手术。

(2) 手术操作：手术按包虫手术的"无瘤操作"原则和步骤进行。用干纱布通过穿刺套管针送入腹腔置于囊肿周围，保护手术野免受污染。穿刺囊包，抽尽囊液后注入包虫灭活剂（双氧水或22.5%NaCl溶液），待5分钟杀灭原头蚴后再抽出。用高负压吸引器吸出内囊。

7. 其他腹部手术有阑尾切除、疝修补、肠粘连松解术、胃肠吻合术、胃造瘘、肠造瘘术等。

九、腹腔镜的诊断性应用

近20年来随着玻璃纤维光源传导系统的进步及电视监视系统的发展，腹腔镜技术获得新的发展。该技术用于诊断则是一种侵袭性的检查方法，故对腹腔镜检查的适应证有不同的意见。一般认为腹腔镜在诊断胃肠道疾病方面价值不大，而在应用各种检查方法均不能获得明确诊断的腹部疾病，而因各种原因剖腹探查又不宜施行的病例可作腹腔镜检查，如腹水的鉴别诊断，原因不明的腹块、腹痛与急腹症，妇科盆腔疾病等。近代，有作者利用腹腔镜作胃、肠道癌肿之术前分期。

该检查方法的禁忌证与腹腔镜手术相同，对年老者因多伴有心、脑、肺等老年病，选择作腹腔镜检查应特别慎重。

腹腔镜检查诊断，目前已加用腹腔镜超声波器械，将使该诊断技术更为完善。

十、腹腔镜手术的另一方式—后腹腔镜手术

应用腹腔镜手术设备、器械，进入腰背部腹膜后间隙，进行肾上腺、肾脏、输尿管手术。

1993年印度孟买的Gaur医师首先发明充气的气球，经由腰背小切口置入腹膜后，充气撑出空间，再置入套管与腹腔镜进行手术。进入后腹腔后需进一步扩大空间，清晰辨认解剖位置，以利手术操作。

适用范围：肾上腺肿瘤切除、肾切除、肾囊肿引流、肾盂切开取石、肾盂成形术、输尿管切开取石、精囊静脉曲张结扎、后腹腔淋巴结清除。

（蒋　渝　尹浩然）

参考文献

1. 黄志强主编. 现代腹腔镜外科学. 北京：人民军医出版社，1994
2. Cushieri A, Berci G. Laparoscopic biliary surgery. London: Blackwell scientific publication, 1991
3. Berci G. Problems in general surgery. In: Berci G. Laparoscopic surgery. 1991
4. 陈训如. 腹腔镜胆囊切除术. 昆明：云南科技出版社，1992
5. Zoltán Szabó. Surgical technology international Ⅲ. Universal medical press, 1995

第十一章 消化道普通X线检查

一、腹部平片

腹部透视只能粗略了解是否有明显的胃肠胀气和液面形成，以及膈下游离气体。对复杂的病例有一定限度，必须摄腹部平片。常规摄片两张：一张仰卧位，一张立位。一个仰卧位腹平片应包括整个腹腔。基本的异常征象是：胃肠腔内或腔外有异常气体，腹内积液，腹内有钙化或结石影。

二、胃肠钡剂检查

（一）食管

用常规法食管造影可观察粘膜皱襞柔软度。用双对比法可观察较细微的粘膜皱襞变化，结合内窥镜可做到肿瘤早期诊断。

1. 食管肿瘤的X线表现　良性肿瘤最常见为平滑肌瘤，其它还有乳头状瘤、腺瘤、纤维瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、血管瘤等。X线特征是光滑而局限的充盈缺损，周围粘膜完整。恶性肿瘤以食管癌为最常见，早期表现为限局性粘膜不整，小息肉样充盈缺损，必须用双对比法检查，同时结合食管镜及病理检查才能确诊。中晚期癌是表现不规则充盈缺损，粘膜中断破坏，管腔狭窄。另一种少见的是癌肉瘤，示大块息肉样不规则充盈缺损，粘膜破坏。

2. 消化性食管炎的X线表现　表现食管下段狭窄，早期是因痉挛水肿所致，狭窄较轻，进一步纤维化，狭窄更明显，伴胃食道返流及食管裂孔疝。如伴有溃疡则称消化性食管溃疡，X线示有壁龛。

3. 食管结核X线表现　无特征，示食管粘膜不规则破坏，无充盈缺损，酷似早期食管癌，也可示食管-侧壁溃疡形成，周围粘膜有破坏但无管腔狭窄，或表现食管-侧壁弧形充盈缺损，其中可见小斑点或小斑片溃疡，此多为食管周围纵隔淋巴结结核所致，结核病变痊愈可产生狭窄，很难与缩窄型食管癌鉴别。

4. 硬皮病食管　蠕动减少或消失，粘膜正常，食管无收缩，排空延缓，食管下端示炎性痉挛或纤维性狭窄。食管充气征是较典型的表现，有时可见气液面。

5. 食管裂孔疝的X线表现　X线征象可分轻重两型，重型X线所见典型，示胃底进入胸腔形成较大的疝囊，心后区有气液面。心隔角模糊。而轻型表现可分直接征象和间接征象。直接征象示隔上小疝囊，疝囊中有胃粘膜影。隔上出现食管-胃环是轻型食管裂孔疝的诊断依据。间接征象为下食管括约肌上举收缩，食管下端呈幕状牵引征，或有胃内容物回流现象。

（二）胃

上胃肠造影检查方法可分为常规检查和精细检查，第一次检查者需作常规检查。双对比技术用于上胃肠道大大改善了X线诊断，使我们有能力诊断早期肿瘤，与内窥镜相结合可提高诊断水平。常规的基本检查法有以下四种：充盈法、双对比法、粘膜法、充盈加压法。精细检查主要用少量钡剂双对比造影法（图13-11-1），它适用于常规检查或胃镜检查有可疑病变者，或两者检查均为阴性而临床高度怀疑胃癌者。

图13-11-1　胃淋巴瘤
全身淋巴结增大，病理证实为非何杰金氏淋巴瘤（T细胞型）。上胃肠双对比造影示胃大弯侧有结节状隆起性病变，中心有一龛影，呈“牛眼”征（箭头示）

1. 恶性肿瘤的 X 线表现 胃癌为最常见，早期胃癌双对比造影的特征：Ⅰ型、Ⅱa 型为隆起性病变，肿瘤稍隆起于粘膜面，形态不规则，局部胃小区消失。Ⅱc 型、Ⅲ型或Ⅱc+Ⅲ型均为凹陷性病变，与正常胃粘膜有明确的分界，边缘不规则，凹陷面呈大小不等，不规则的颗粒状改变，周围粘膜皱襞呈杵状，向凹陷面集中或不集中。进展期胃癌按 Borrmann 分类法：Ⅰ型息肉型、Ⅱ型溃疡型、Ⅲ型浸润溃疡型、Ⅳ型浸润型。胃肉瘤以淋巴瘤最为常见，其次为平滑肌肉瘤。淋巴瘤的特征是局部肿块表现明显的充盈缺损，有锐利成角现象，附近粘膜正常，充盈缺损中常有溃疡龛，胃粘膜皱襞增厚、扭曲或呈息肉状。病变可涉及十二指肠球。平滑肌肉瘤 X 线征分三型：腔内型、腔外型和哑铃型（胃内外各半），基于胃平滑肌肉瘤的病理基础，以下 X 线征提示恶性：①充盈缺损较大，边缘不规则，呈分叶状；②肿瘤表面钡剂不连续，呈斑点状；③溃疡龛较大，龛影周围透亮；④肿瘤在短时间内进行性增大。

2. 胃良性肿瘤的 X 线表现 常见的有胃息肉、胃平滑肌瘤。少见的有神经纤维瘤、纤维瘤、脂肪瘤及血管瘤等。其 X 线表现共同点是胃内小充盈缺损，界限清楚，粘膜完整。根据病例的特点，多发的往往为息肉，有溃疡龛的又示粘膜下特征的为平滑肌瘤，质地软的可能为脂肪瘤。

3. 消化性溃疡的 X 线表现 正面龛影展示圆形或椭圆形，边缘整齐，有时可见环状透明区，粘膜皱襞集中，一般可达龛影口，呈放射状。侧面示溃疡突出胃壁轮廓之外。其他征象为溃疡相对的大弯侧示痉挛性切迹，小弯短缩，幽门或胃窦痉挛。

（三）十二指肠

由于十二指肠收缩，蠕动比较活跃，对观察病变很不利，因此要使用低张药，再注入钡剂和空气作低张力十二指肠造影，才能达到满意的观察效果。

十二指肠肿瘤的 X 线表现：管腔狭窄征象最常见，中心性狭窄多由于炎症，有充盈缺损多为恶性肿瘤周围脏器（包括胃、肝、胆囊、胆总管、胰腺）的肿瘤常引起十二指肠位置异常。壶腹区（包括胆总管下端、胰头和瓦特氏壶腹）癌常引起十二指肠结构异常。十二指肠本身的恶性肿瘤常引起粘膜变粗，紊乱破坏伴有狭窄，恶性肿瘤示充盈缺损为主。

（四）小肠

小肠的钡剂检查包括传统的小肠追随检查和小肠灌肠双对比造影（图 13-11-2），后者对病变的发现有较高的灵敏性。

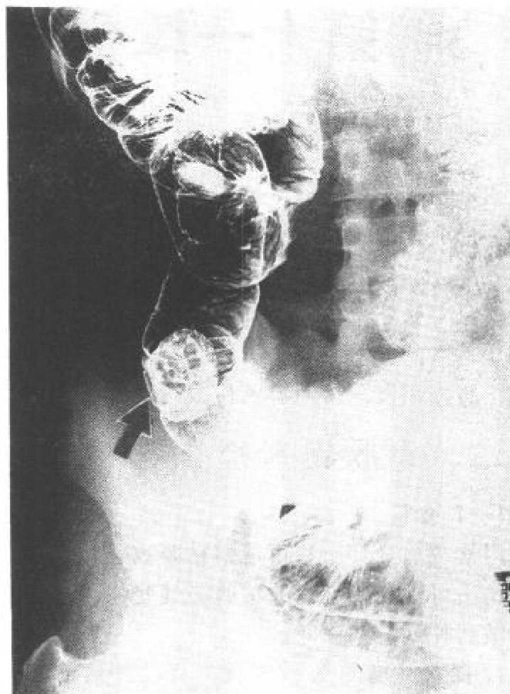


图 13-11-2 小肠腺瘤
小肠双对比灌肠示回肠腔内圆形息肉样肿物，边界清楚，表面不光滑，肠壁完整，手术病理证实为良性腺瘤

1. 小肠肿瘤的 X 线表现

（1）腺瘤，较少见，常有小肠梗阻或套叠，局部表现以充盈缺损为其特征，界限分明，呈息肉样或菜花样，粘膜破坏，管腔狭窄；

（2）恶性淋巴瘤，病变广泛，可发生于数段小肠。有以下几种表现：①多发结节充盈缺损；②浸润型；③息肉样型；④腔内外肿块伴有瘘形成；⑤肠系膜侵犯型，常见两种情况，一是伴有腔内外肿块，一是产生吸收不良的改变；

（3）小肠平滑肌类肿瘤，肿瘤可向腔内突出或在壁内、壁间，但最常见的是有瘘孔与肠腔沟通。多发生在回肠。平滑肌瘤发生于小肠，恶性多见，生长慢，小肠出血发生率高。

（4）类癌，此病会分泌各种生化物质，产生类癌综合征。实际上有综合征的仅 10%。小肠类癌 90% 在阑尾、回肠。病变常很小，在粘膜下呈圆形，不易检出。受侵犯的小肠表现肿瘤向外生长，浆膜面和肠系膜浸润，临近的淋巴结受侵，因广泛纤维化反应引起肠曲固定成角，牵拉周围肠曲。如无此反应，向外生长的肿瘤钡剂检查不易检出。如肿瘤呈环形生长则很象腺瘤。有类癌综合征者多数

原发在小肠，肿瘤生长很慢，病变小于1cm，少有转移，有30%的病例为多发的。

(5) 转移瘤，小肠转移瘤比原发腺癌常见，更常见于近端小肠。典型的X线征是结节状充盈缺损，中心有溃疡，呈“牛眼”征。转移至肠系膜缘，因肿瘤浸润的纤维化反应可致肠曲成角，固定或皱襞呈刺状改变，常引起梗阻和腹水。

2. 小肠炎症的X线表现 ①肠结核，分溃疡型和增殖型，溃疡型早期表现激惹，疤痕纤维化致环形狭窄，常有梗阻，呈多发节段性病变。增殖型常侵犯盲肠，表现为肿块和假肿瘤样。溃疡增殖混合型示环型溃疡和增殖性病变并存。进展型肠结核可分两个病理阶段：第一阶段为粘膜表浅侵蚀和小溃疡，伴有水肿。X线改变以功能为主，伴有粘膜皱襞增厚，肠管僵硬，不规则，齿状和刺状改变。经药物治疗可完全修复。第二阶段是硬化阶段，表现增生和狭窄，最常侵犯回盲瓣、纤维化后形成特征性改变——瓣口增宽，倒伞征。并示盲肠缩短变形，回肠末端边缘变直呈波状。②Crohn病：可遍及全胃肠道，结肠和小肠最常受侵，胃和食管侵犯少见。发生在小肠则末端回肠是最常侵犯的部位。早期示粘膜皱襞小结节状改变，有口疮样溃疡。进一步发展时示肠壁变形，粘膜皱襞增粗，纵行溃疡与横行溃疡形成“卵圆石”征。溃疡多偏肠系膜侧，愈合纤维化形成假憩室样改变，肠道表现节段性和跳跃性为其特征。常有瘘形成。③Behcet病：X线示散在的溃疡，比Crohn口疮样溃疡深，可引起穿孔。

3. 吸收不良综合征X线表现 肠淤张、分节、肠液增多和钡剂絮状沉淀、小肠粘膜增粗、肠壁平直呈腊管征，以及小肠通过时间延缓等。各病例改变程度不一，有1/3病人钡剂检查是正常的。继发者除有上述综合征的X线改变外还有原发疾病的X线表现，如淋巴瘤、硬皮病、Crohn病等。

(五) 结肠

结肠钡灌肠包括单对比和双对比技术，目前多用双对比造影。

1. 结肠肿瘤的X线表现 ①息肉和息肉病综合征，息肉在双对比造影的表现决定于照相的角度和钡剂粘膜面的涂抹，诊断的主要表征是息肉的大小（息肉的最宽处），位置，有无蒂，如无蒂，看基底是否凹入。最大的息肉是腺瘤，但X线不能定性，有特征性表现的绒毛状腺瘤，X线可提出诊断。粘连性叶状息肉是炎症息肉的特征。在儿童年龄组中，带蒂的息肉几乎都是Juvenile息肉。息肉最重要的是良恶性问题，腺瘤样息肉多是无蒂的，当其增大直径超过1厘米时，癌的可能性增高。带蒂的息肉恶性变多在头部，蒂部很少侵犯。与此相反，无蒂的息肉，基底凹入是最重要的恶性征。②结肠癌，有以下形态：息肉状肿块，瓷板样生长，环形狭窄，壁僵直。结肠癌的70%发生在乙状结肠与直肠，因而左半结肠为检查的重点（图13-11-3)。20%可合并腺瘤或发生双癌，手术时会遗漏，因此术前作钡剂检查是很重要的。结肠癌术后约5%病例可发生第二个癌，因此术后2，4，8年作结肠造影是很重要的。

图13-11-3 降结肠癌

结肠双对比造影示降结肠腔内不规则息肉样肿物，粘膜破坏，病理证实为癌

2. 结肠炎症性病变的X线表现 ①溃疡性结肠炎，X线示肉芽肿样粘膜，伴有溃疡，无正常段间隔，多发生于结肠远端。结肠轮廓的改变主要表现结肠袋消失，肠管狭窄变短，呈管状和假息肉形成。有的表现直肠后间隙增宽。双对比造影可观察到早期改变；即粘膜很轻微的肉芽样变化和点状小溃疡。急性发作时不宜作双对比造影。②结肠Crohn's病：早期改变示散在口疮样溃疡，间隔以正常的粘膜，粘膜面示小结节状充盈缺损，约1～2mm直径。晚期改变示深溃疡，纵行和横行溃疡裂隙构成“卵圆石”征。肠管狭窄，肠壁增宽，炎症性息肉形成，造影时发现回肠结肠瘘。③缺血性结肠炎，多见于年老患者，早期示肠管痉挛性狭

窄，粘膜下水肿，呈指压痕样改变，严重者引起粘膜溃疡，其归终为肠管狭窄。

（六）胃肠道各种影像检查法的选择与应用价值

胃肠钡剂检查是诊断胃肠道病变很重要的方法，双对比造影技术的应用提高了早期癌的检出率。X线、内窥镜、细胞学三者结合，能提高胃肠病变的诊断水平。因为方法简便而有效，术前作出诊断或提供诊断的可能性又可靠，因此常作为胃肠道肿瘤诊断的首选方法之一。胃癌为常见的消化道肿瘤，在我国发病率较高，有上腹痛及上消化道出血的症状和体征者应常规作胃钡餐检查。有条件的地区可开展胃的钡餐体检工作，以提高早期胃癌的发现率。第一次检查者作常规钡餐检查，常规钡餐检查阴性，内窥镜阳性者用精细检查法。低张十二指肠造影是为了观察早期病变和细微的粘膜及肠壁的异常，更多的应用于梗阻性黄疸，十二指肠部分梗阻，肠壁内在和外压性病变。有狭窄和充盈缺损表现是恶性肿瘤的特征。小肠钡剂检查的价值是提供小肠形态和粘膜的资料。所谓传统的小肠追随检查是服钡后间隔的，系列的观察小肠，以透视为主，需要时拍片，对发现肿瘤病变是不可靠的，需要用更细微的检查方法，如小肠钡餐和小肠双对比灌肠。小肠双对比灌肠是最新的技术，对小肠病变的发现有较高的灵敏性，其检查指征是：①有小肠梗阻；②发作性腹胀，提示过去有肠梗阻；③Crohn's病术前；④吸收不良；⑤手术后追踪腹部或盆腔，为鉴别是放疗反应粘连或转移；⑥不明原因慢性出血；⑦腹痛原因不明；⑧小肠钡餐检查术后未下结论者。对结肠病变的诊断X线检查具有特殊的价值，一般情况下采用双对比钡灌肠法，但若盲肠充盈不满意，或需观察末端回肠时亦可辅以口服钡餐检查。如有大便变细等结肠部分梗阻症状，应避免口服钡餐造影，因为钡剂在结肠内停留较久，干结，可促成完全性结肠梗阻。当临床发现急性肠梗阻时，应先摄腹部平片，如发现近侧结肠显著充气扩张，有宽大的液平面时，即可确定结肠梗阻的存在和大致部位，病变在左侧常需辅以钡灌肠来确定诊断。钡灌肠的方法有常规法和气钡双对比法两种；常规法已基本不用，双对比法对于早期结肠癌，特别是小的隆起性病变具有独特的意义。X线检查还有助于发现结肠癌的伴发征象，如结肠套叠和结肠梗阻，其次如肠道瘘管、肠壁外肠管粘连、腹水等也常为晚期结肠癌肠外浸润、转移的征象。结肠癌常为单发，但在不同的结肠部位同时或先后出现两个以上癌的患者，必须彻底检查全部结肠。对有恶性倾向的结肠疾病患者，如腺瘤和息肉、溃疡性结肠炎、血吸虫性结肠炎，更应警惕结肠癌的发生，要求定期检查以期及时发现癌变。对结肠息肉性病变，X线检查可确定息肉的范围，定期追查对照观察病变的进展，有无癌变征等。

对于胃肠道淋巴瘤，应用钡餐和钡灌肠检查综合诊断。CT、MRI检查可提供腹膜后受侵的情况，对淋巴瘤的诊断和分期有一定的意义。腹部选择性动脉造影很少用于胃肠道肿瘤的诊断，此法对诊断不明原因的胃肠道出血和胃肠道以外的小肿瘤帮助较大，如胃肠道平滑肌类肿瘤钡剂检查阴性者，用选择性动脉造影可以发现向肠壁外生长的平滑肌肿瘤。B超、CT、MRI对胃肠道癌起的作用很小，多用于癌瘤的术前分期和随诊。由于其显示肠壁穿透的深度和转移淋巴结的能力有限，不能作为胃肠道肿瘤分期标准的依据。

三、胆系的普通X线检查

（一）口服胆囊造影

用于怀疑胆囊病变患者，在排除胃肠道和肝功能因素后，根据胆囊造影显影的程度可作为判断胆囊功能的重要依据。目前国内常用的造影剂是碘番酸（Iopanoic acid 别名 Telepaque）。造影技术：单剂量造影法：用碘番酸片3克。前二日进少渣饮食，造影前一日早餐进脂肪蛋类食物，午餐进素食，下午2时开始服造影剂，每小时1片。次日晨空腹，9点摄第一张片（服造影剂后14小时片），2小时后再摄片一张。如胆囊显影则进蛋类食物，照餐后30分、40分片。双剂量造影法：造影前两天及一天的准备同单剂量法，只是晚餐后再服1份造影剂，次日照片程序同单剂量。其他的还有结石造影4日法，用于老年有炎症史者。造影的禁忌症是：有胃肠道梗阻者，严重肝肾功能损害者，以及严重甲状腺功能亢进者。造影结果分析：大约85%～90%胆系疾病患者可通过这种初步检查得到诊断。其结果有以下几种：①正常胆囊显影；②功能正常，但有结石；③胆囊不显影，有以下原因：技术问题或患者呕吐、腹泻。孕妇因妊娠子宫压迫，使胆汁不易进入胆囊。以及因肝功能不良和胆囊疾患所致；④胆囊显影浅，可因技术问题、胃肠功能障碍和胆系疾病所致；⑤胆囊显影晚，可因肝脏疾患阻碍胆汁排泄，或胆囊粘膜疾患影响其浓缩功能。

（二）静脉胆道造影

适用于以下情况　①疑有胆囊胆管疾患或胰头附近肿瘤；②口服胆囊造影不显影者；③胆囊切除后为观察胆管者；④不能口服或服药后呕吐不吸收造影剂者。国内常用的造影剂是胆影钠（Sodium Iodipamide）商品名碘肥胺（Biligrafin Sodium），胆影葡胺（Melumic Iodipamide，商品名 Cholografin，Biligrafin）。造影前准备：检查前一日午餐进高脂肪餐，晚上素餐。检查前一日晚服缓泻剂。检查当日晨禁食。造影检查步骤：先用 1ml 造影剂静脉注射作过敏试验，然后再注射造影剂 20ml，在 5～8 分钟内注完，注完后 15、30、45、60 分各拍片一张，90 分钟拍片观察胆囊，显影好可进脂餐蛋类饮食，餐后 40 分再拍片一张。有严重肝肾功能损害及严重黄疸，血胆红质在 4mg 以上者不宜作。

造影结果分析　可能出现以下三种情况：①胆囊胆管均不显影，其原因有：技术条件不佳、肝功能损害、血红蛋白形成障碍；②胆管显影，胆囊不显影，说明胆囊管阻塞，结石及炎症均可引起。

（卢　延）

参考文献

1．卢延．结肠的 X 线检查．中华放射学杂志，1979，3：117

2．卢延，胡懋华．早期胃癌 29 例 X 线分析．中华放射学杂志，1981，1:13

3．Armstrong P，Wastie ML．Diagnostic imaging．3th ed．London：Blackwell scientific publications，1992，145～192

4．Levine MS，Rubesin SE，Herlinger H，Laufer I．Double contrast upper gastrointestinal examination：technique and interpretation．Radiology，1988，168:593

5．Yamada T．Textbook of Gastroenterology．Philadelphia：Lippincott，1991，2292～2310

第十二章 超声在消化系统疾病诊断中的应用

70年代以来，各种医学影像诊断技术迅速发展。目前常被应用的方法有CT、超声、MRI、内窥镜、血管造影、核素扫描以及各种造影检查等。其中超声以无创伤、无痛苦、价廉、诊断迅速等优点在我国最为普及；其无辐射、短期内可重复检查、危重者可在床边进行等长处，为观察病情进展、评价疗效和追踪复查提供了良好的手段。

现代超声能显示脏器的形态结构及病理改变，并能实时观察脏器的运动变化，从而成为诊断消化系疾病的有效方法。

用超声筛选或普查，发现病变后选择其他适宜的介入性方法精查，将有效地提高消化系疾病的诊断率和治愈率。

第一节 肝脏疾病的超声诊断

一、肝脏弥漫性病变

超声可显示肝脏弥漫性病变所引起的形态结构改变，以及伴随发生的胆囊、脾脏、门静脉形态及血流的改变等；已成为诊断肝硬化、脂肪肝、淤血肝等疾病的重要手段，亦是鉴别梗阻性和肝细胞实质性黄疸的重要的有效方法。

（一）正常肝脾超声所见

正常肝脏纵切面呈类三角形，下缘为锐角，表面平整，尾状叶不大，呼吸性移动良好。其大小测量个体差异较大，具体可参考数据为左叶上下径8.7±1.7cm；右叶10.8±2.2cm（坂口正刚，1994）。肝实质呈均匀的弱～等回声，血管清晰，管壁平整、无扩张或狭窄。

脾脏大小测量对肝病变程度及门脉高压判断有参考价值。采用凸形探头显示通过脾门的最长径≤10cm、厚径＜4cm为正常范围。

（二）急性肝炎

超声检查的应用价值主要为观察病程中肝形态及实质的改变，以监测病情的发展趋势。

【声像图表现】

1. 肝弥漫性肿大，肝缘钝；实质呈较均匀细腻的弱回声。

2. 脾轻度肿大。

3. 胆囊腔缩小，囊壁增厚，内可有细点状弱回声。胆囊异常所见为重要的间接征象，也是判断病情的指标。

4. 肝门部或胆囊颈部周围淋巴结肿大。

【重症型肝炎声像图表现】

1. 肝萎缩，右叶最大径小于10cm；肝内回声不均匀，或可见片状强回声；门静脉分支过度显示或密集，肝静脉显示不良。

2. 脾萎缩。

3. 胆囊腔缩小，甚至显示不清，壁明显增厚，或可见分层状。

4. 腹水，可在肝肾之间灵敏显示。

在肝功能恶化及精神症状出现前，超声就可显示上述所见，特别是动态显示肝脏体积缩小更是揭示重症肝炎的重要超声依据。因此可及时判测重症化。

慢性肝炎复发可见肝实质回声增强，肝缘钝化明显。

急性酒精性肝炎可见肝肿大，回声增强，少量腹水及门脉高压表现。

【黄疸鉴别诊断】

重度肝内胆汁淤积性黄疸和阻塞性黄疸的鉴别诊断临床常较困难。超声检查是最简单快速地提供诊断信息的手段。前者有肝大，表面凹凸不平，肝内回声增粗增强，静脉显示不良，胆管不扩张。而后者肝表面尚平整，肝内可见扩张胆管，总胆管扩张更是肝外阻塞的重要征象。

（三）慢性肝炎

慢性肝炎根据病程和病理变化不同，或与正常肝相似，缺乏特异性表现，或与肝硬化相近。

【声像图表现】

1. 肝大小正常或初期时，右叶轻度肿大。

2. 肝内回声随肝损伤程度而增粗、增强，明示时呈细线状；门脉小分支管壁回声增强。

3. 伴随病情的进展，门静脉末梢或肝静脉不清晰。肝炎活动期可见门脉矢状部及主干扩张。

4. 脾正常大小或轻度肿大；活动期多增大。

5. 胆囊正常或轻度充盈不良，囊壁轻度增厚。

（四）肝硬化声像图表现

1. 肝脏异常所见

（1）肝右叶缩小，左叶、尾状叶代偿性肿大。后期为两叶萎缩；

（2）肝表面增粗、不平整，严重时呈凹凸波浪状；

（3）肝实质回声增粗、增强，常可见斑块状强回声；再生结节多呈数毫米弱回声结节。随着病理改变进展，可见肝结构紊乱，不均质。

（4）肝静脉狭窄，管壁不平整，蛇行或显示不良（Aufrichtig, 1986）；肝右静脉最大径大于6mm为正常，小于4mm为狭窄（丁子清，1988）；肝内门静脉多可见右支狭窄或显示不良，左分支延长，矢状部扩张。

2. 脾明显肿大，脾缘圆钝，内部回声增强，脾静脉亦随之扩张。

3. 胆囊异常所见　胆囊位置上移，形态欠规整，胆囊壁增厚、增强，达4mm或以上，中间可分层；易合并结石及小息肉。

4. 门静脉高压。

5. 失代偿期可见腹水。

【门静脉高压声像图表现】

1. 脾显著肿大。

2. 肝外门静脉、脾静脉扩张、迂曲。

3. 侧支循环形成。可显示的曲张静脉为脐静脉、胃左静脉、脾肾静脉；多普勒超声可测得血流信号、方向及血流量，有助于判断门脉高压的程度，预后及治疗效果的追访。

4. 门静脉血栓。新鲜血栓呈弱回声，超声易遗漏；陈旧性则呈等～强回声团。粘附于管壁。须注意与癌栓相鉴别。

（五）脂肪肝

超声及CT诊断较灵敏，可见多数为弥漫性改变。

【声像图表现】

1. 肝回声增强，呈细点状，和肾皮质的回声反差大；

2. 肝后方回声衰减，重度见横膈膜显示不良；

3. 肝内血管显示欠清晰。

脂肪肝合并慢性肝病可见回声增粗，但鉴别诊断较困难。

非均匀脂肪肝常见以下四型（董宝玮，等. 1993）：Ⅰ型可见残存脂肪少的局限性弱回声区；Ⅱ型为叶段型，以肝静脉为分界，呈地图状强弱回声；Ⅲ型见局限性无包膜强回声团，可伴声影；Ⅳ型见多发强回声团弥漫散在分布，酷似转移癌。上述局限型回声异常无肿瘤效应，可见血管分支通过并显示正常为其特征。

（六）淤血肝

肝大，回声均匀，肝静脉扩张，末梢支过度显示；下腔静脉和肾静脉扩张；严重时肝静脉呼吸性变化减小或消失。

二、肝脏占位性病变

超声对肝占位病变的诊断价值已得到公认。不仅可灵敏地检出病变，并能反映典型的良恶性肿瘤的病理学改变；此外，可确认肿瘤的部位，与血管关系及血管内有无癌栓等，已成为筛选和诊断肝肿瘤的首选方法。开展以超声为中心的普查，为肝肿瘤的早期诊断提供了极为重要的手段。近10年来，超声发现3cm以下的小肝癌已多有报道（董宝玮，等. 1985）；高频探头的应用甚至可发现1cm以下的肝癌（江原正明，等. 1984），极大地提高了肝癌的治愈率。

（一）肝细胞肝癌（以下简称肝癌）

根据肿瘤大小及病理改变，声像图可分为以下四型：

1. 小结节型。肿瘤小于2cm，多呈边界清晰的弱回声结节，圆形或椭圆形，内部回声均匀，似有细包膜，后方回声稍增强。合并脂肪变性则呈强回声，与血管瘤鉴别较困难。

2. 结节型。肿瘤2～3cm，多呈类圆形弱～等回声区，内常见无回声细隔带，周边可见稍宽的无回声晕带。肿瘤3～5cm多呈类圆形，略分叶状或结节融合状，内部为等回声或强弱不均，周边可见晕带。

3. 团块型。肿瘤大于5cm，呈团块状，分叶状，内部回声强而不均，病理上常可见坏死、出血、脂肪变性等混合呈块中块表现，边缘不清晰，晕带模糊或不完整。

4. 弥漫型。显示肝脏为结构紊乱之结节状，不均匀，内可见边界不清晰结节弥漫分布，与结节型肝硬化易混淆；常合并门脉癌栓，有助于诊断。

【关于早期诊断】　超声发现小于2cm肝癌较之CT及其他方法更为灵敏，但有时难以鉴别良性病灶的性质，甲胎蛋白阴性型的肝癌并不少见；加之小肝癌生长相对缓慢，故定性诊断困难时，超声引导穿刺活检为早期确诊的最佳手段。

【小肝癌鉴别诊断】 较常见有肝硬化发生的再生结节，多小于10mm，为均匀的低回声，形状略不规则，无包膜；含脂肪变性可呈强回声。另可见良性坏死灶及炎性肉芽肿，亦为边界清晰的低回声结节，呈圆形或略分叶状，内部较均匀或并有强回声点。上述病变声像图不典型，体积又太小，CT不易发现。确诊仍需依靠穿刺活检（董宝玮等，1994）。近年来引起重视的肝细胞腺瘤样增生与小肝癌相似，其血供来源于门静脉，故经肝动脉-门脉造影CT扫描可见结节被染色。肝癌多具有丰富的营养血管，多普勒超声常可测到高速动脉血流，有助于鉴别诊断（Taylor, et al. 1987）。

（二）肝转移癌

肝脏是最易发生肿瘤转移的脏器之一，超声具有较高的诊断价值。原发部位以消化系来源最多，其次为造血系统，呼吸系统。

【声像图表现】一般呈多发的圆形、类圆形肿块，边界清晰，形态较规整，周边为较宽的弱回声晕，呈靶环征或同心圆征。根据肿瘤的来源、成分、结构等不同，回声有较大差异（大藤正雄，1985），可呈强、弱、等回声型、混合型、无回声型、钙化型。

超声可发现肝内1～2cm的转移瘤，但对好发于肝表面的小病灶易漏诊，须重视肝表面局限性隆起。CT检查及腹腔镜检查具有较高诊断率。

（三）良性占位病变

超声的普及使良性肿瘤和病变的发现增多。

1. 血管瘤。非典型图像与肝癌鉴别困难。CT快速增强造影检查特异性高，同位素肝血流及血液扫描也较灵敏。近年来，超声诊断研究已有较大进展，其发现率及检出率在肝良性肿瘤中是最高的。

【声像图表现】

（1）好发于肝周边，单发或多发；

（2）小于2cm，多呈强回声结节，大于4cm，多呈类圆形，不规则形强回声，内有散在分布的低回声区，其间似可见线管状回声。

（3）边缘清晰，呈稍强回声，常可见细小凹凸。

（5）经时观察或改变体位、加压扫查等，可见内部回声随血流量及血窦改变而发生变化。

2. 局灶型结节性增生（FNH）

FNH为增生性病变而非肿瘤，由成熟的肝细胞及库普弗细胞、胆管细胞组成。核素扫描^{99m}Tc检查多可见正常充填像，特异性较高。

【声像图特征】

（1）多见较大单发灶，呈多结节融合状。

（2）无包膜和晕带，边界较清晰。

（3）内部回声较均匀，呈低～等回声。

（4）典型图像可见肿块内有细带状强回声呈放射状延伸。

（5）彩色超声见较粗屈曲营养血管进入到中心部。

3. 肝脓肿

肝脓肿常有明确的临床表现，但抗生素的泛用以及肿瘤患者合并脓肿则病情较为复杂。尤其在脓肿液化早期，超声及CT等影像方法易误诊。

【声像图表现】

（1）肝肿大，肝内回声增强；

（2）可见单发或多发圆形脓肿；

（3）壁较厚，多数显示壁清晰，外壁光整；

（4）腔内呈低回声或伴有粗大强回声斑点；

（5）脓肿后方回声增强；

（6）阿米巴肝脓肿。脓肿较大，好发于肝右叶，呈均匀低回声或无回声区，内可见细点状回声，囊壁较薄。

（7）粟粒性肝脓肿。脓肿较小，密集、多发，超声仅显示肝脏肿大及回声增强、增粗，易漏诊；CT显示小脓腔较灵敏。

【脓肿液化前期声像图】

（1）局部呈边界模糊之强回声实性团块，后方回声增强；

（2）数日后病灶增大，周边出现欠清晰强回声包膜；

（3）内部回声不均，强回声内可见弱回声或无回声区，并逐日增大，最后形成液化脓腔。短时间内图像多变为其特点。

【超声对肝脏病变诊断的局限性】

（1）受肺及胃肠气体干扰，右叶横膈下左外叶病变易漏诊，可采用凸阵探头及改变体位，多方向扫查，减少死角。

（2）肥胖者及重度脂肪肝者，位于深部的肿瘤易漏诊，应建议CT检查。

（3）不典型图像定性诊断困难，应积极施行并发症少的细针活检。

第二节 胆系疾病的超声诊断

超声不依赖肝胆功能，不受病情限制，能显示胆系数毫米的小结石、囊肿、肿瘤等，并可动态观察胆系的生理、病理形态改变，提高早期诊断水

平，因而已被公认为诊断胆系疾病的首选方法（陈敏华，等. 1986)。

一、胆囊疾病

（一）急性胆囊炎

超声可观察病情的发展和保守治疗的效果，为最佳诊断手段。扫查时探头压迫胆囊部腹壁可致疼痛加剧呈超声莫菲征阳性。

【声像图表现】

1. 单纯性胆囊炎显示胆囊稍大，囊壁轻度增厚，多合并结石或颈管部结石嵌顿。

2. 胆囊逐渐增大，壁增厚呈强回声，其间出现无回声带，形成分层样结构（Marchal，等，1979），为胆囊壁出血、坏死或积脓之表现。

3. 化脓性胆囊炎除以上所见外，胆囊腔内常可见粗大的回声斑点。胆囊周围可见少量渗出液。

4. 胆囊穿孔周围脓肿形成，在肝胆囊床常可见局限性包裹性积液；超声引导下穿刺置管引流为适宜的治疗方法。

5. 胆囊渐缩小，囊壁变薄，分层逐渐消失，为急性炎症缓解之表现。

6. 少见气肿性胆囊炎，呈含气性强回声、后方衰减，须注意与肠腔鉴别。

淤血性心功能不全、急性肝炎、肝肾功能损害、腹水、低蛋白血症、胰腺炎等多种疾病均可引起胆囊壁水肿增厚，呈分层状（Teefey，等，1991)，须结合临床考虑。

（二）慢性胆囊炎

反复发作的炎症致使胆囊发生形态改变或合并结石时，诊断不困难。尚有部分病例胆囊壁呈轻度炎症改变，超声无特征性表现，诊断须结合临床症状及胆囊收缩功能。

【声像图表现】

1. 初期胆囊不同程度增大，壁轻度增厚。

2. 多见合并结石，有时可见沉积性回声或胆砂，随体位改变而移动。

3. 后期胆囊萎缩变形，壁不规则增厚，与周围组织分界不清。

4. 增殖型胆囊炎可见壁明显增厚，腔缩小或消失。轮廓不清晰，易与胆囊癌混淆。

不典型腺肌瘤样增生鉴别诊断较困难。

（三）胆囊结石

胆囊充盈胆汁时典型的结石为强回声团伴声影，初学者也能获较高诊断率。常可见不典型图像易漏诊，需予以重视（陈敏华，等. 1986)。

【胆囊结石不典型图像】

1. 胆囊充满结石。可在胆囊床显示限局的边界清晰的弧形强回声带伴声影，胆囊壁增厚时，表面有一条相应的弱回声层，称为“WES征”（Macdonald，等，1981)。此型常易与肠腔气体混淆。

2. 位于胆囊颈管部哈氏囊内的小结石不易显示，可采用坐位、跳跃致使结石移动。

3. 胆囊泥沙样或碎小结石沉积，仅见胆囊后壁呈粗糙的强回声。

单纯性胆固醇结石或钙化成份少的混合性结石适宜于溶石和碎石治疗，超声能反映结石的成份和结构，有助于判断（土屋幸浩，等. 1990)。

（四）胆囊隆起病变及早期癌（陈敏华，等. 1987）

胆囊癌早期局限于粘膜或肌层，90%以上显示为隆起性病变。较常见的其他病变尚有息肉、腺瘤等，超声显示较CT更敏感。其共同的特点为等或稍强回声团向腔内隆起，病变局限，不随体位改变而移动，无声影、多方向检查均存在并与胆囊壁相连。

1. 胆固醇性息肉声像图表现

①多发，呈粒状、桑葚状、小棒状。②多小于8mm，呈稍强回声。③有蒂或基底较窄。④较小的胆固醇性息肉呈强回声点，后方为彗星尾状多次反射。

2. 腺瘤声像图表现

①圆形结节状，乳头状或息肉状，多见单发或二个病灶。②大小9～25mm，呈等回声或稍强回声。③与囊壁分界清晰，少见有蒂。60%发生癌变，多大于10mm，基底较宽，表面不平整。

3. 胆囊腺肌样增生局限型，好发于胆囊底部，呈乳头状或结节状等回声，与胆囊壁分界不清晰，基底较宽，内常可见小结石或小囊样结构，超声定性诊断困难。

4. 早期胆囊癌声像图表现

(1) 多呈单发乳头状，不规则形，或类圆形小结节。

(2) 大小11～25mm，呈等回声或稍强回声，80%发生于颈部。

(3) 与囊壁似有分界，但基底较宽。

(4) 合并胆结石、慢性胆囊炎发生率较高，多量结石易掩盖肿瘤，发生率高达57%。改变体位移动结石有助于提高检出率。

上述隆起性病变，超声鉴别诊断有时较困难。对≥10mm的病灶采取积极的手术治疗，有助于提

高胆囊癌的早期诊断率。

（五）胆囊癌

早期无特殊症状和体征、X线及其他检查方法不灵敏而易延误。超声能显示胆囊腔肿瘤以及与肝脏及肝门部血管的关系、肝内外转移状况。

胆囊癌声像图表现按病程可分为五型（董宝玮，等，1982）：

①隆起型（见上述）。②蕈伞型，呈基底宽而边缘不整齐的弱回声或等回声团，此类较典型。③壁厚型，胆囊壁不均匀增厚，尤内壁不平整或不清晰。④混合型，呈现为囊壁的增厚伴有乳头状或蕈伞状肿物。⑤实块型，为不均匀的肿块，常与肝分界不清而误诊为肝肿瘤。若肿块内显示结石为确诊的重要佐证。

二、胆管疾病

超声能显示管径1～2mm的肝胆管2级分支，对正常肝外胆管的显示率达97%。为我国诊断胆管疾病的主要手段。

（一）肝外胆管结石声像图表现

1. 胆管扩张＞6mm，管壁平整、稍厚。

2. 管腔内多见强回声团，80%有声影。

3. 结石与胆管壁分界清晰，其间可见细液性暗带。

4. 典型时可见结石移动。

总胆管结石或嵌顿可引起急性阻塞性化脓性胆管炎，显示肝大，回声增强，胆管不同程度扩张，管壁增厚、模糊，内可见沉积性回声。胸膝位或抬高床的足侧，有时可使结石上移。超声引导穿刺胆管置管引流有助于改善休克状态。

（二）肝内胆管结石声像图表现

1. 沿肝胆管分布的强回声，呈斑点状、条索状、小球状或边界不规则的块状。

2. 多可见声影，泥沙样结石声影不明显、呈弱回声而易误诊为肿瘤或漏诊。

3. 远端胆管扩张有诊断价值。

4. 合并胆汁淤积或炎症感染时，可见肝肿大，回声增强不均，或合并脓肿。

须注意与肝胆管积气相鉴别。

（三）胆道蛔虫症声像图表现

胆管呈不同程度扩张，内有数毫米宽的双线状强回声带，中间贯穿着蛔虫假体腔的无回声暗带，典型的可见内有点状回声。实时超声观察到活蛔虫的蠕动则更有诊断价值。胆囊蛔虫多呈弧形或蜷曲状，在伴有大量结石和陈旧胆汁时容易漏诊。

（四）先天性胆总管囊肿声像图表现

呈球形或纺锤形囊状扩张，胆囊受压贴向腹前壁。超声诊断率较高，但仍须与肝门部其他囊肿相鉴别。囊肿合并癌则超声可见囊壁增厚及向腔内隆起的结节阻塞胆管。

肝内胆管囊状扩张症显示囊肿呈圆形或梭形，沿肝内胆管及主支分布。超声引导PTC造影检查是有效的确诊方法。

（五）胆管癌

早期即出现黄疸，临床上常误诊为黄疸性肝炎或胆系结石，超声有较高诊断价值。

【声像图表现】 可显示为肿块型和壁厚型二大类：

1. 肿块型在扩张的胆管远端显示出乳头状或团块状等回声或稍强回声团，一般无声影，与管壁无明显分界或管壁残缺不全。

2. 壁厚型在扩张的胆管远端显示逐渐狭窄或中断，局部管壁增厚呈强回声。

3. 肝门部胆管癌肿瘤较小，与肝组织回声相近时不易发现，追踪扫查可见扩张的肝胆管被截断，有时可见合并声影。

胆管内瘤栓常易误诊为胆管癌，呈稍强回声，与管壁有分界，管壁显示平整、连续；发现肝内肿瘤有助于诊断。

（六）壶腹癌声像图表现

1. 肝内外胆管、胰管显著扩张，尤其是胆管显示段较长。

2. 肿瘤较小，位于末端胆管腔内或突入十二指肠，常易漏诊。

3. 肿瘤多呈弱回声，中心可见强回声。

4. 癌组织易发生坏死脱落致胆系异常引流，黄疸一时性缓解而误诊为良性疾病。

三、超声对阻塞性黄疸的诊断价值

（一）确定梗阻

超声对梗阻性黄疸的诊断正确率可达97%，其依据是胆道扩张，在肝内呈“平行管征”，肝门部呈“双筒枪”征。

（二）判断梗阻部位

肝内胆管或左右肝管仅一侧扩张多为肝门部病变；左右肝胆管及肝外胆管扩张，长度＜3cm，胆囊不大，多为上段梗阻；胆囊增大、肝外胆管扩张，长度4～8cm多为下段梗阻；肝内外胆系及胰管扩张，肝外胆管长度＞8～10cm，一般可提示壶

腹水平梗阻。

（三）梗阻病因的诊断

胆管结石与癌的声像图特征如前所述，鉴别诊断率较高。超声对病因的诊断率取决于病变的良好显示。

四、超声对胆管疾病的早期诊断

（一）确诊胆管轻度扩张的病理意义

目前公认为胆管径 7～11mm 为轻度扩张和梗阻的诊断标准。但在日常检查中，CT 或超声发现胆管径＞7mm 者并不少见，如胃、胆囊疾病或切除术后，高龄者等，其中也包括了早期胆管癌、壶腹周围癌、以及胆管结石、乳头部炎性狭窄等需要治疗的患者。作者采用脂餐及注射利胆剂后观察胆管变化，可见梗阻病例多数增宽，非梗阻病例多缩小，无一例增宽。胆管扩张出现在黄疸之前，确认胆管轻度扩张的病理意义可提高胆管病变的早期诊断率。

（二）改善下段胆管的显示

下段胆管是病变的高发区，但受胃肠气体干扰显示率较低。可采用以下方法：①饮水充盈胃窦和十二指肠法。②脂餐或注射利胆剂利胆法。③改变体位扫查法。④PTCD 引流管造影法。⑤胆管下段探头侧转扫查法。⑥加压推移气体连续追踪法。

综合利用上述多种方法，可显著提高下段胆管病变显示率。

第三节　胰腺疾病的超声诊断

超声可借助胰腺周围的血管以及胃腔显示胰腺；能任取切面较完整地显示胰腺的形态及细小结构变化；较 CT 更易客观地评价胰腺，为诊断胰腺疾病的首选检查方法。

一、胰腺弥漫性病变

（一）急性胰腺炎

超声的作用主要为确认病变、病因及范围、程度、有无合并症等。随诊观察有助于病情发展的判断。

1. 水肿型声像图表现：①胰腺弥漫性肿大，形态饱满；②内部呈较均匀的细点状弱回声；③透声较好，后方回声稍增强；④胰管形态正常或呈轻度扩张。

2. 坏死型声像图表现：①胰腺显著肿大，形态不规则；②内部常可见粗大不均回声或液性区；③胰腺表面常可见粗大斑块状强回声，边界轮廓不清晰；④周围多可见弱回声带或积液，可合并假性囊肿；⑤胰管及周围血管显示不良；⑥间接征象为腹水、胸水、肠梗阻、胆系结石等。

合并麻痹性肠梗阻常致腹腔内大量积气，超声显示困难；CT 检查则可较全面反映胰腺形态及对周围组织的炎性浸润状况。

（二）慢性胰腺炎声像图表现

1. 胰腺轻度或局限性肿大，病程后期萎缩，前后径≤10mm；部分病例大小形态可正常。

2. 胰管轻度扩张，管壁不平整，可呈不连续状。

3. 胰腺结石，多位于胰管内或近旁，也可无声影，数毫米小结石易漏诊。

4. 合并假性囊肿。

【关于慢性局限性胰腺炎】　为炎症早期阶段或胰腺炎多次复发等引起。良恶性鉴别诊断较困难。超声表现为：

1. 好发于胰头部，呈不规则形或类圆形肿块，边界较模糊，但后方透声较好。

2. 内部为不均质弱回声，伴有粗斑点状强回声，典型时可见结石。

3. 胰管呈不规则或节段性轻度扩张，若在肿块内发现胰管穿入，则具有诊断意义。

4. 胆总管不同程度扩张，下段可呈狭窄型或穿入肿块内。

声像图不典型时需活检或超声、CT 随诊，必要时重复活检。

二、胰腺占位性病变

超声能分辨直径 1cm 以上的囊实性占位；较灵敏地发现胰管扩张，并追踪发现小肿瘤，但胰尾部的肿块受胃气体影响易漏诊，CT 及 ERCP 是不可缺少的诊断手段。

（一）胰腺癌

超声对胰腺癌的应用为发现和确认肿瘤，观察肿瘤的范围以及对周围组织的浸润转移状况。彩色多普勒对周围重要血管的观察可为手术和治疗方案的选择提供参考依据。

【声像图特征】

1. 胰腺局部肿大、膨出，肿瘤呈不规则团块状或分叶状，偶见弥漫型。

2. 肿块多呈边界清晰之弱回声，较大的肿块呈强回声，不均匀。

3. 肿块后方回声减弱，甚至出现声影。

4. 肿块左侧胰管扩张被截断。

5. 胰头癌多发生胆系扩张。

6. 胰腺周围血管异常。多见侵犯门静脉系，可出现移位、狭窄、闭塞及远端扩张和出现侧支循环、脾肿大、静脉内癌栓等。

7. 胰腺粘液腺癌发生于胰管。可见乳头状回声突向管腔致胰管显著扩张。发生在胰管分支或末梢部则显示为囊实性肿块。

【关于早期诊断】 早期癌胰腺多不大，肿瘤呈类圆形，边界较清晰规整，内部均匀呈弱回声；其左侧胰管轻度扩张，为重要征象；沿胰管追踪扫查易发现小肿瘤。尚未引起胰管扩张或发生于胰头、钩突部及胰尾部的小肿瘤超声易漏诊。熟练的扫查方法技巧、EPCP检查、穿刺活检及积极的超声、CT随诊有助于提高诊断率。

（二）胰岛细胞瘤

根据临床症状，超声可发现1cm大小肿瘤并确认部位。数毫米多发的小病灶则难以显示；造影CT及门静脉分段取血检查胰岛各多肽激素或有助于诊断。

【声像图特征】

1. 肿瘤呈圆形或卵圆形、边界清晰；

2. 为弱回声，内部均匀，透声性好；

3. 多发数毫米之小瘤仅显示为胰腺回声增强，欠均匀；

4. 无功能胰岛细胞瘤体积较大，边界清晰，常伴有坏死液区、钙化强回声；

5. 胰岛细胞癌较少见，肿瘤较大，呈境界清晰规整的等—强回声团，内部不均匀回声。

（三）胰腺囊性病变

1. 胰腺囊腺瘤（癌）

因良恶性鉴别困难以及多房结构，不适宜引流治疗，尤需重视与假性囊肿鉴别。

【声像图表现】

①好发于胰体尾部，包膜完整、清晰，囊壁较厚；

②囊肿呈蜂窝状或多房性液性暗区，可合并有钙化灶；

③囊内分隔壁呈厚薄不均之强回声带；

④小囊腺瘤可呈形态较规整之强回声团。

囊腺癌一般较大，内多可见大小不等的囊肿及较厚的分隔带；囊壁不规则，可见乳头状回声向腔内突起，发现其他转移灶则有诊断意义。

2. 假性囊肿

为胰腺炎及外伤后并发症，易为超声发现。部分病例囊肿与胰管相通，可自行消失。超声随诊可观察变化。

声像图表现为囊肿较大、位于胰腺表面，囊壁清晰完整，内部多呈无回声。合并出血或感染时囊内可出现沉积性回声或不均匀回声；结合临床症状体征，必要时作超声引导穿刺确诊治疗。

第四节 消化管疾病的超声诊断

消化管超声受气体影响，曾被认为“不是适应证”。但近十年来对消化管的应用研究，不同的角度获得了更丰富的信息，补充了X线造影及内窥镜检查，逐渐受到临床重视。

一、食管疾病

超声对颈部及腹部食管的研究为食管疾病的评价提供了新手段。在高发区进行超声普查可发现临床早期病变。超声可显示食管旁LN状况，有助于疗效的评价。胸部食管受肺、胸骨影响显示困难。

（一）上部食管癌声像图表现

①高频探头可见食管壁增厚，肿瘤呈弱回声；②壁层结构不清晰或破坏；③内腔狭窄或不规则、不连续；④食管生理运动变化消失或受限。

（二）腹部食管癌声像图表现

①壁增厚>4.2mm；②肿瘤呈弱回声；③内腔细窄、不平整或中断，合并溃疡则局部可见粗糙之强回声凹陷；④侵及膈肌或腹主动脉等邻近脏器组织，可见膈肌中断，与肿瘤分界不清，食管呼吸性移动消失或受限；⑤转移癌多呈不规则低回声肿块，自管壁向外突出；⑥粘膜下肿瘤呈边缘清晰的圆形低回声，较均匀，内腔连续完整。

二、胃壁增厚性病变

胃超声检查一般在X线及内窥镜的提示下，应用造影剂后可发现肿瘤；并可显示肿瘤的形态结构、生长方式、病变范围。

（一）贲门癌声像图表现

①壁局限性增厚；②肿瘤多呈弱回声，较大可呈不均质；③横切面呈核心偏移之“靶环”征；④饮水后可见肿瘤向腔内隆起、呈块状，结节蕈伞状或条带状增厚；溃疡呈粗大强回声凹陷。

（二）胃癌

超声对胃癌的应用主要为：

观察肿瘤的浸润深度、转移状况；保守治疗疗效的观察评价；术后复发、转移的追踪复查等。胃充盈良好多可显示为五层，从内腔起，分别相当于粘膜界面反射、粘膜层（包括粘膜肌层）、粘膜下层、肌层、浆膜层。

1. 胃癌声像图表现

①胃壁增厚，自粘膜层向腔内隆起；粘膜模糊、不平整或消失；②肿瘤形态不规整，局限型与周围正常胃壁分界清晰，浸润型病变较广泛，晚期胃癌呈假肾征、面包圈征；③肿瘤呈低回声或等回声；④胃壁层次结构不清晰或破坏；⑤溃疡呈火山口样凹陷，良恶性溃疡鉴别诊断困难。

2. 胃癌浸润深度的观察

胃壁层次结构显示良好时，体表超声有助于浸润深度的观察。胃壁最为清晰的第三层—粘膜下层强回声被破坏较易发现，第四层固有肌层无明显异常改变，可作为早期癌的诊断标准。在日常检查中，亦有X线造影或内窥镜检查显示为局限性病灶，超声见已侵及浆膜外或胰腺组织，从而有助于治疗方案的选择。

3. 胃肿瘤保守治疗疗效评价

治疗前胃壁显示增厚、隆起，肿瘤呈低回声；治疗后若有效则可见胃壁变薄，癌肿缩小，回声稍增强或同正常胃壁。超声为评价疗效必不可少的手段。

（三）胃粘膜下病变鉴别诊断

X线及内窥镜对胃粘膜下肿瘤及胃外压迫的鉴别有时较困难。超声可显示胃壁结构和周围脏器，因而能鉴别对胃粘膜下肿瘤、胃外肿瘤或胃外脏器压迫，有较高的临床实用价值。

1. 胃粘膜下肿瘤

（1）胃平滑肌类肿瘤声像图

①瘤体呈球状或分叶状，多呈局限性单发灶；②粘膜或粘膜下层平整、连续，位于肿瘤表面呈2层结构。合并溃疡可见局部中断、回声增强增粗，并可陷入肿瘤中心；③肿瘤呈较均匀的弱回声～等回声，透声较好；④肿瘤内合并出血坏死则见不均匀或液性区，偶见有钙化灶；⑤肿瘤自肌层向胃壁外生长为腔外型，可见局部胃腔轻度受压；肿瘤向腔内生长为腔内型，可见粘膜呈桥样隆起，肿瘤外侧浆膜层显示完整；平滑肌瘤一般较小，质地较均匀。

（2）胃恶性淋巴瘤声像图表现

①胃壁增厚明显，一般范围较广泛；②肿瘤透声好，显示为无～弱回声；③粘膜面较平整，常可见合并溃疡强回声；④肿块型与平滑肌类肿瘤所见相似；⑤胃周围LN肿大较胃癌更显著。局限型壁轻度增厚易漏诊。

2. 胃外肿瘤或脏器压迫

较为常见的有肝左叶肿瘤、脾肿瘤、胰体尾肿瘤，或增大的胆囊、脾、胰腺等脏器。X线或内窥镜发现胃体受压；超声检查在充盈胃腔后，显示胃壁局部受压、内陷，但厚度及层次结构正常；肿瘤外侧面则与周围某个脏器分界不清。可通过胃浆膜层形态和胃呼吸移动状况，观察胃外肿瘤有无侵及胃壁。

（四）其他良性病变

1. 胃息肉声像图

①单发或多发；呈乳头状、指状、团块状等回声；②自粘膜层向腔内突起或悬挂；③在液腔内或随胃蠕动而摆动；④第3～5层结构显示良好；⑤多切面扫查见较固定。

2. 胃溃疡声像图表现

（1）局部壁轻度增厚，表面可见稳定的点状、弧状强回声凹陷，位于前壁多可见彗星尾状多次反射；

（2）溃疡合并有瘢痕，肉芽组织大量增生时表现为：胃壁局部增厚，层结构破坏、消失，甚至管腔狭窄，与胃癌鉴别困难。

（3）凹陷底部达肌层、浆膜层可见底部回声增粗、不规则，超声观察溃疡的深度有助于穿孔的判断及疗效的评价。

3. 其他如胃柿石、异物等，可显示病灶及随体位改变移动而确认。

三、肠壁增厚性病变

肿瘤或炎症引起肠壁明显增厚或肠管内有液体存在时，超声可显示病变的形态结构，特别对外生型肿瘤的诊断有独到之处。水充盈法及高频探头的应用，在一定程度上可观察病变浸润的程度、范围、生长方式等。但早期或小病变受气体影响不易显示，肠管重叠有时定位诊断较困难。

（一）大肠癌声像图表现

①多呈含气性肿块，增厚之肠壁呈弱回声，内膜面欠平整；②弥漫浸润型呈典型图像“假肾征”、“靶环征”；③结肠肝曲、脾曲肿瘤位于双肾腹侧，须注意与肾鉴别；④观察呼吸移动状况，有助于判断肿瘤对周围组织的浸润和粘连；⑤直肠癌多可在子宫或充盈膀胱后方显示肠壁增厚，内腔增强增粗呈“靶环征”或靶心偏移征象。

（二）小肠肿瘤

X线造影及超声对十二指肠肿瘤诊断率较高，但对空肠回肠肿瘤漏诊较多。气钡双重造影可显著提高显示率。超声检查常可发现较大的肿瘤及与肠壁关系。

1. 平滑肌肉瘤声像图表现

①多可见孤立性、非均匀性弱回声肿块，合并坏死液化则出现液性暗区；②肿瘤边缘有肠腔气体强回声，水充盈后常可见此肠管紧贴肿瘤；③肿瘤侵犯局部肠壁有溃疡、窦道形成可呈假肾样结构，中心为粗大强回声，图像较复杂；④较大肿瘤可致近段肠管梗阻、淤张；

平滑肌瘤一般体积较小，回声较均匀。

2. 淋巴瘤声像图表现

①好发于回肠末端，肠壁增厚显著，呈无回声或弱回声；②肿瘤沿肠壁生长，范围较广；③内腔扩张或狭窄，正常蠕动消失；④合并淋巴结肿大或肝脾受侵。

3. 其他肿瘤

回盲部肉芽肿呈边缘清晰的弱回声团块；脂肪瘤呈边缘清晰的强回声团块。此处发生的肿瘤常易合并肠套叠典型图像。

（三）炎性壁增厚性病变

超声可显示以下炎症引起的肠壁增厚改变，但定性诊断尚有困难，须结合临床及X线造影检查，必要时穿刺活检确诊。

超声观察病变程度、范围、合并症等有望对病情发展、治疗效果作出评价。

1. Crohn病声像图表现

①肠壁增厚，呈较广范围，也可呈节段性，活动期增厚显著，不平整；②病变呈弱～等回声；③内腔不平整，多伴线状溃疡回声；④可合并周围淋巴结肿大，少量腹水。

鉴别诊断困难的病变为肠结核，多次组织活检结核菌培养或抗结核试验性治疗、超声复查观察肠壁变化并结合临床症状，有助于诊断并判断疗效。

2. 溃疡性结肠炎

为大肠弥漫性非特异性炎症，好发于左半结肠、直肠；主要症状体征为腹泻、粘血便。以上与Crohn病有区别。

【声像图表现】

①轻度时不易发现异常，多次反复发作可见肠腔轻度扩张，皱壁减少，呈筒管样；②壁弥漫性轻度增厚，呈弱回声，少见局部异常增厚；③内腔轻度增宽，内可见小溃疡、呈斑状、点状强回声散在分布。

（四）肠道急腹症

超声为诊断肠急腹症不可缺少的有效方法，不受病情限制，无合并症为其长处。

1. 阑尾炎

阑尾受周围肠腔气体影响，位置多变。正常时不易显示。急性阑尾炎通常在腰大肌与盲肠间见不蠕动之肿胀的细肠管；腔内见积液，壁增厚呈分层状，管径大于6mm，可见盲端；横轴为“靶征”。合并粪石可在近根部显示强回声。阑尾穿孔周围可见积液（脓）。探头莫非征阳性有参考意义。

慢性阑尾炎反复发作伴纤维化增生可见壁明显增厚，内腔僵硬，与周围肠腔、腹膜粘连；有时与回盲部肿瘤鉴别困难。

2. 肠梗阻

肠梗阻病因较复杂。超声可显示肠管淤张、积液以及肠管壁的轻度增厚，并可见小肠管内皱壁及肠内容物从右向左逆流，由此可确认肠梗阻。沿扩张肠管追踪扫查，常可发现梗阻部位；高位梗阻好发于回盲部，仔细观察局部肠管壁的变化，有时可对梗阻原因作出判断。当肠管内过量积气时，超声显示困难；而CT不受影响，可明确诊断。

（五）腹腔转移癌

早期时影像诊断较困难；出现腹水则超声、CT易显示，尤其是CT可显示肠系膜增厚，分辨位于肠系膜脂肪组织内的肿瘤结节，并能更准确地观察腹水的异常分布。

1. 癌性腹膜炎　其诊断对治疗及预后判断较重要；原发灶多见于胃、结肠、胰腺、卵巢等。

【声像图表现】

①不同程度的腹水在肝右叶下方、右横隔下、到格拉氏窝易发现；②胆囊壁较薄，有别于其他原因引起的腹水；③大网膜与腹膜粘连成块，肠系膜增厚；④在腹水中可见多发转移灶在肝、肠、肠系膜或腹膜表面呈结节状或团块状隆起，为弱～等回声。好发于右半侧腹腔。

2. Krukenberg肿瘤　K氏肿瘤是指卵巢的转移性肿瘤，其内含有产生粘液的印戒细胞，在卵巢功能旺盛的成熟女性好发，原发灶多见于胃癌，其次为结肠癌。

【声像图表现】

（1）卵巢呈较大的肿瘤状，双侧发生不鲜见；

（2）多为等～强回声实性肿瘤，其内可见小圆形或椭圆形液性区，无囊壁。也可呈囊实混合型或囊性中含有实性并呈多房状；体积往往较单纯实性

大。

(3) 伴有腹水。卵巢肿瘤约10%为转移癌，与原发肿瘤的鉴别有时较困难，须结合原发灶或腹水细胞学诊断。

（陈敏华）

参考文献

1. 陈敏华. 胃癌的超声诊断. 见：张天泽，徐光炜主编. 肿瘤学. 天津科技出版社，1997
2. 陈敏华，董宝玮，李建国，等. 实时超声观察轻度扩张的胆管脂餐前后变化的意义. 中华物理医学杂志，1984，6:75
3. 陈敏华，董宝玮，李建国，等. 超声显像和细针穿刺对肝脏囊性病变的诊断价值. 中华内科杂志，1985，24 (5) :266
4. 陈敏华，董宝玮，李建国，等. 超声引导细针学检查对肝脏恶性肿瘤的诊断价值. 中华肿瘤杂志，1986，8 (6) :447
5. 陈敏华，董宝玮，李建国，等. 提高胆囊结石超声诊断正确率探讨. 中华放射学杂志，1986，20:330
6. 陈敏华，董宝玮，李建国，等. 超声对胆囊隆起性病变的诊断价值——早期胆囊癌诊断探讨. 中华医学杂志，1987，67:27
7. 陈敏华，董宝玮. 肝炎及肝硬变的超声诊断研究. 北京书库. 肝炎611—618. 人民出版社，1993
8. 陈敏华，严昆，朱强，等. 体表超声对腹段食管的显示和正常值测量. 中华医学杂志，1994，74 (7) :410～412
9. 陈敏华，林晶，严昆，等. 体表超声对腹段食管癌的诊断价值. 中华放射医学杂志，1995，29(4):230－233
10. 董宝玮，陈敏华，李建国，等. 肝外胆管癌的超声图像诊断. 中华医学杂志，1983，63:599
11. 王彬，陈敏华，李建国，等. 实时超声诊断外科常见急腹症. 中华外科杂志，1987，25:146
12. 李建国，董宝玮，陈敏华，等. 超声显像诊断胃壁隆起性病变. 中华医学杂志，1985，65:83
13. 陈敏华，丁子清，藤田信行，等. 腹部肿瘤性病変の愈着、浸润における附加的超音波诊断法の意义. 日本医学放射学会杂志，1991，51 (1) :1～8
14. Chen MH, Choji k, Choji T, et al. Ultrasonographic Examination of Cervical Esophagus from the Skin Surface: Visualization and Measurement of Wall Thickness. Jap J Med Ultrasonics. 1989, 16 (6) :559～567
15. Chen MH, Zhu Q, Choji k, et al. Transcutaneous Ultrasound of the Cervical Esophagus in Patients with Esophageal Carcinoma. Chinese Medical Journal, 1994, 107 (5) :332～337

第十三章 计算机体层扫描及磁共振成像

一、计算机体层扫描在消化系疾病中的应用

新一代的CT机具有较高的性能，可提供清晰的图象，目前已成为腹部影象学检查重要的方法之一。消化道的CT检查，多数患者应口服稀释的造影剂，有时需逆行注入造影剂或空气。静脉注射造影剂增强可使血管和实质脏器显影。这些技术的联合，加上各种不同体位的应用，提高了诊断水平。腹内金属和钡剂存留可引起伪影，应尽可能清除之，在制订影象检查计划时，胃肠钡剂检查应在CT检查之后。

（一）胃肠道CT

1. 胃肠道肿瘤的CT诊断

（1）胃肠道癌的CT表现：原发性胃肠道癌多用X线钡剂检查和内窥镜来发现，很少用CT检查。CT扫描的作用是对肿瘤进行分期和制订治疗计划，并对治疗效果进行估计，以及发现复发病变。有时可帮助鉴别诊断（Yamad TD，1991；Meyers MA，et al. 1986）。

1）食管癌：典型的CT征象是局限的偏心性肿块，伴中心性壁增厚。CT可展示纵隔淋巴结增大，但对淋巴结转移的诊断能力是有限的。

2）胃癌：进展期胃癌的CT表现是：局限性或弥漫性胃壁增厚，腔内肿块。有的表现胃的出入口边缘不锐利，溃疡性肿块和幽门梗阻，或有等密度的病变与邻近器官集合在一起。胃周围脂肪层消失是肿瘤向胃外扩展的最可靠指征。

3）结肠癌：结肠癌原发部位的CT表现多为球形或分叶状的软组织肿块。大的肿瘤中心有低密度坏死区。直肠和直肠乙状结肠区的肿瘤示局限的偏心性肿块，伴肠壁环形增厚，肠腔狭窄和变形。其他征象有：肿瘤向邻近组织扩展致周围脂肪间隙消失，淋巴结增大或致肾积水，有的发生肾上腺或肝转移。盆腔部位的结肠癌常见浸润部位为盆壁肌肉、膀胱、前列腺、精囊或卵巢。发生于升降结肠的肿瘤因其固定于腹膜后，CT可显示。而在弯曲部和横结肠的肿瘤，因蠕动和横膈运动的影响，CT扫描就难以发现。淋巴结增大常提示淋巴结转移，但非绝对的，某些良性病也可致淋巴结增大。

（2）淋巴瘤的CT表现：胃肠道是淋巴结外淋巴瘤最常侵犯的部位，尤其多见的是非霍奇金（Hodgking）淋巴瘤，仅依靠临床是困难的，因此，CT常为首选检查。

1）胃淋巴瘤：CT表现分三类：弥漫型表现胃壁增厚，侵犯范围超过胃的1/2；节段型侵犯范围不到胃的1/2；另外还有息肉型。典型的胃淋巴瘤是全胃侵犯，粘膜皱襞增厚突向胃腔，呈结节状，波状起伏如棒状，常伴有大溃疡。胃外缘光滑或有分叶状肿块。脂肪层消失是由于肿瘤浸润，体瘦型者可因脂肪缺少所致。

2）小肠淋巴瘤：一般表现为局限的肠壁增厚和肠腔不规则，表示肠壁溃疡形成，并有软组织肿块包绕，病变段肠曲扩张。常合并局部肠系膜淋巴结增大，肠内外肿块可融合成大肿块，肠与肠外肿块沟通形成宽口的窦腔，是淋巴瘤的特征。晚期淋巴瘤者CT可发现肝、脾，肾，肾上腺和腹内其他区域淋巴结侵犯。

3）结肠淋巴瘤：原发淋巴瘤常侵犯回盲部，CT表现肠壁内外多发或单发的大肿块，肠壁明显增厚并示弥漫的肠结节。如伴有脾大，肠系膜或腹膜后淋巴结增大则更支持淋巴瘤的诊断。

（3）胃肠道平滑肌肉瘤的CT表现：胃平滑肌肉瘤常很大（50%大于10cm），多向腔外生长，表现为界限清楚的圆球形软组织肿块，或呈分叶状。边缘不清表示肿瘤向周围浸润。肿瘤密度多不均匀，中心低密度区CT值接近水密度（0～10Hu）表示液化坏死或囊性变，高CT值为钙化。增强后肿瘤明显强化，中心不强化区为坏死。小肠平滑肌肉瘤CT显示大肿块向腔外生长，浆膜下生长的肿瘤，示肿块靠近肠侧壁，常有溃疡坏死，肿块内有低密度区，并伴有瘘形成。平滑肌肉瘤常转移到肝，肝转移灶内有坏死区是其特征。

2. 胃肠道炎性病变的CT诊断　胃肠道炎性病变很少用CT来检查。共同的CT征象为局限性或弥漫性壁增厚，境界不清。胃消化性溃疡有时示溃

病本身有气液面在增厚的胃壁中。对于小肠的炎症，轻者CT表现正常，更重些示水肿和血管增多，为非特异性征象。在Crohn病，CT能勾划出腔外脓肿和炎性肿块，以及直肠周围病变的范围，提示肠系膜侵犯和瘘道与邻近结肠的关系。CT展示病变段肠壁增厚，在横断面呈圆弧形，中心有存造影剂的小逗点，纵面的影象为较长一段的肠壁增厚，如见充盈造影剂的小肠袢分离，CT可判定此分离是由于脓肿还是肠系膜或肠壁增厚。CT可发现结肠炎性异常，如肉芽肿性结肠炎、阿米巴，假性伪膜性结肠炎、缺血性结肠炎，憩室炎和阑尾炎，以及腹部、盆腔脓肿和瘘。CT并可发现结肠穿孔及其与邻近结构的关系。阑尾脓肿表现为右下腹或盆腔有界限清楚的积液。憩室炎常伴有结肠周围脓肿；展示肿块内有气液面。结肠气囊肿展示结肠壁厚度正常，内有气体。

（二）肝脏CT

1．肝脏恶性肿瘤的CT诊断

（1）肝细胞癌的CT表现：CT表现多种多样，按形态常分为以下三型：弥漫型、单发型、多发型。平扫示肝内圆形、椭圆形，片状或不规则病灶、边缘清楚或不清。肿瘤多为低密度，少数等密度，平扫难以发现，需作增强扫描才能证实（图13-13-1、2）。呈高密度的肝癌可能为瘤内出血，钙化。伴随的改变有：肝轮廓异常，各叶比例失去正常形态，肿瘤占位处呈局限性膨隆引起肝轮廓变形。增强后，动脉期示肿瘤灶不均匀强化，然后很快消退。病灶中心不强化的低密度区为坏死。其他表现为：肝硬化，门静脉瘤栓，肝内转移。

图13-13-1　肝细胞癌
CT平扫示肝左叶有一圆形低密度病灶

图13-13-2　肝细胞癌
CT增强示肝左叶病灶不均匀强化

（2）肝转移瘤的CT表现：多数转移瘤呈低密度，边缘清楚，有的界限不清，呈逐渐移行，至病灶中心为更低密度，是坏死区。少数转移瘤比肝更致密，是由于出血和钙化。囊性转移瘤类似良性囊肿。有的肿瘤明显坏死，很象肝脓肿，此多见于平滑肌肉瘤，结肠癌，黑色素瘤等。肿瘤灶内钙化最常见于粘液性结肠癌转移。有些转移瘤为等密度，需增强扫描才能发现。以下征象有利于转移瘤的诊断：多发、肿瘤灶大小不等，病变周边近等密度，由边缘至中心CT值逐渐减低，有结节状边缘，广泛斑点状无形的钙化。增强后多数不强化，有的病灶呈环状强化。富血管的原发肿瘤，转移灶可明显强化。

（3）肝内胆管癌的CT表现：病变段胆管狭窄，管壁弥漫性增厚或示结节状肿块，难以与肝细胞癌鉴别。如癌瘤沿胆管分支方向蔓延、增强后肿块呈间隔样显示增厚的胆管壁有强化，此有利于肝内胆管癌的诊断。

（4）肝淋巴瘤的CT表现：CT示多发或单个的低密度区，形态类似原发或转移性肝癌、如伴有脾脏改变和肝门部，腹腔、腹膜后广泛的淋巴结增大并融合，则支持肝淋巴瘤的诊断。

2．肝脏良性肿瘤的CT诊断

（1）肝海绵状血管瘤的CT表现：CT平扫呈圆形或卵圆形轮廓清楚的低密度病灶，大的病灶在低密度区内有不规则更低密度区，常多发。增强后示边缘性强化，并由边缘向中心渐进性强化，最后延续性均匀性增强。大的血管瘤内有缺血的纤维间隔，可保持低密度不强化区。

（2）肝细胞腺瘤和局限性结节增生的CT表

现：平扫示边界很清楚的等密度或略低密度的肿块、有的病灶中心有低密度区。增强后示均匀性强化，如中心有不强化的低密度区，此表示肿瘤内出血坏死，此征象见于腺瘤。

(3) 肝囊肿的CT表现：CT平扫就能发现，表现为薄壁，均匀光滑的圆形低密度区，水样CT值，边缘锐利，增强后境界更清楚，不强化。

(4) 肝包虫囊肿的CT表现：单发或多发的病灶，有清楚的囊壁，囊壁常有钙化，呈半月形或环状为其特征，病灶分叶，多有粗细不均的分隔，增强后该分隔可有强化。囊内有时可见小圆形低密度头节影。

3. 肝脏炎性肿块性病变的CT诊断

(1) 肝脓肿的CT表现：化脓性肝脓肿CT显示多数病灶有清楚锐利的边界、少数病灶境界不清。密度均匀一致，CT值大于良性囊肿，低于实性肿瘤，大约20～30Hu。如果肿块内有气体则更支持脓肿。增强后示病灶周边有环形强化圈，壁厚，呈层状或"月晕"状，此为肝脓肿的典型CT征。非化脓性肝脓肿无特征性表现，念珠菌性脓肿表现为多发小的（1～2cm）低密度区，与转移瘤或脓毒性细菌栓子所致的影像相同。阿米巴肝脓肿多发生于肝右叶后段，示单发的低密度区，形态与化脓性脓肿相似。CT导引穿刺抽吸活检是极有帮助的诊断手段。

(2) 肝结核的CT表现：典型表现为肝内钙化性不规则高密度区，周围有低密度区围绕。单个孤立性肝结核示有清楚边界的等密度或略低密度的肿块，中心有低密度区，增强后表现酷似肝脓肿或转移瘤，如中心有钙化灶则支持肝结核的诊断。

4. 某些肝弥漫性病变的CT诊断　最常见的为肝硬化，其CT表现：①肝轮廓变形，边缘隆凸呈波状，肝实质密度不均、呈现大小不等的再生结节。②各叶比例失调，尾叶增大。③脾大。④肝脾CT值倒置。⑤增强后示食管胃冠状静脉曲张。⑥腹水。另较常见的是肝脂肪浸润。许多疾病可致脂肪肝，CT示肝密度减低，平扫CT值从－40～＋10Hu，血管结构相对较致密，重要的是限局性脂肪肝要与肝癌鉴别，增强后示血管分布正常则为脂肪肝。

（三）胰胆CT

1. 胰腺疾病的CT诊断

(1) 胰腺癌的CT表现：CT的主要征象是局限软组织肿块引起胰轮廓的改变。大的肿瘤常有坏死或囊性退行性变，示肿块密度不均或中心有低密度区，增强后显示更清楚（图13-13-3、4）。体尾部胰萎缩或显示扩张的胰管常提示胰头部肿瘤。胰体大肿块多呈蜘蛛脚状，表示肿瘤向胰周伸展浸润。胰尾癌可向脾门伸展浸润。胰后脂肪层消失是胰腺癌很重要的CT征。胰头癌多有下腔静脉周围脂肪浸润，胰体癌多有肠系膜上动脉、腹腔动脉和腹主动脉周围浸润、表现血管影增粗，边界不清。胰腺囊腺癌为囊实性肿瘤，有较多的实性成分，并侵蚀邻近脏器，增强扫描可帮助诊断。

图13-13-3　胰体尾癌
CT平扫示胰体尾部不规则肿块，密度不均

图13-13-4　胰体尾癌
CT增强示胰体尾部肿块不均匀强化，其中有不强化的坏死区

(2) 恶性胰岛细胞瘤的CT表现：肿瘤一般较小，富有血管，CT显示率仅有30%～40%。因此必须用大剂量注入造影剂快速扫描薄层技术才能发现。如示胰内有局限的强化区即为肿瘤充溢，此为

胰岛细胞瘤的特征。

(3) 急性胰腺炎的CT表现：包括胰实质水肿性炎症和暴发性坏死性胰腺炎。有1/3CT表现正常。无并发症者可有以下表现：①弥漫性腺体增大。②局限性腺体增大。③腺体轮廓不规则，边缘模糊，胰周脂肪层密度增高。常见的并发症为：①胰内和胰周积液，前通小网膜囊，后通前肾旁间隙，主要在左侧。②胰腺化脓性炎症；为胰和胰周积液化脓感染，脓肿形成。③腹水。胰腺化脓性炎症CT表现为胰不规则肿块，边界不清，CT值大于水的密度。因有坏死区，密度多不均。积液内含气是脓肿最可靠的征象。急性坏死性胰腺炎因大量出血，胰组织破坏严重，CT表现胰腺有边界不清的大肿块，密度高，CT值可高于胰实质，伴有较多的胰周积液，积液CT值高于+25Hu都应怀疑坏死性胰腺炎的可能。急性胰腺炎以临床，生化资料为诊断依据，CT扫描可提供有价值的资料，以帮助确定急性胰腺炎的严重程度。

(4) 慢性胰腺炎的CT表现：慢性胰腺炎的胰腺形态变化多种多样，可为正常，萎缩变小或增大，包括局限性增大或弥漫性增大。晚期腺体多萎缩伴有钙化。常见的CT征象除胰腺大小形状异常外，显示胰管扩张，钙化在胰实质表现斑点状，在导管内的钙化呈块状或管状。胰内常有坏死区或假囊肿形成。假囊肿CT为单叶或多叶的肿块，境界清楚，中心近水密度。如囊肿内出现不常见的高CT值则提示合并感染或出血。应注意的是胰腺萎缩和胰胆管扩张是非特异性的，见于慢性胰腺炎，也见于胰腺癌，两者并存的可能也常见，尤其是胰头癌可引起胰体尾萎缩，继发慢性胰腺炎。应结合临床和其他影像学检查综合诊断。

2. 胆系疾病的CT诊断　一般胆系疾病首选B超检查，尤其是梗阻性黄疸病例，由B超确定胆管是否扩张，当B超未能发现梗阻部位和原因时应作CT检查。对于胆囊病变的诊断与鉴别诊断，CT能提供有价值的资料协助诊断。

(1) 梗阻性黄疸的CT诊断：扩张的肝外胆管呈低密度的环形影，根据从肝门到梗阻部位环的数目可确定梗阻部位，可分为四个解剖段；病变在肝门区常无环，胰上段1～2环，胰腺段3～6环，壶腹段7～8环。一般认为肝门段多见于胆囊癌浸润型和手术并发症。胰上段多为原发性胆管癌。胰腺段多为胰腺癌，嵌顿性结石和慢性胰腺炎。壶腹段常见为嵌顿性结石，壶腹癌。根据环的形态，包括环的相对大小、最后一个环的形态，以及是否伴有结石，可推测梗阻的原因。恶性肿瘤都表现截然中断，上环不规则。良性病变胆管仅表现中等度的扩张。其他征象如：梗阻部位有无肿块，肿瘤内有无坏死，对病变性质的判断有帮助。恶性肿瘤多有肿块，良性病变中有肿块的多见于慢性胰腺炎。肿瘤坏死多为胰腺癌。左右肝胆管是否扩张及扩张程度可帮助确定梗阻水平在肝门上或下及其性质。是否侵犯邻近结构，尤其是胰腺情况，如胰管扩张，胰腺萎缩，钙化、假囊肿形成，以及肝脏情况，如有无肝硬化，有无转移等都是很重要的征象，都能帮助确定病变范围及梗阻原因。

(2) 胆囊癌的CT表现：胆囊癌的CT征象：①胆囊壁增厚。②腔内有肿块。③囊壁增强。④合并结石。⑤淋巴结增大。⑥肝直接肿瘤侵蚀。⑦胆管扩张。⑧远处肝转移。⑨肿瘤腹内播散。⑩腹水。CT像正常的胆囊壁厚为1～2mm，超过3.5mm属异常。胆囊癌转移，最常见是肝方叶直接侵蚀和胆囊床周围肿瘤浸润，示境界不清的低密度区。淋巴结转移增大多在胆囊周围，常与原发的胆囊癌肿聚结成团，展示肿块在胆囊区，界限不清。胰周或腹主动脉周围淋巴结增大亦不少见。CT对胆囊癌的诊断价值是：当胆囊病变诊断困难时，用增强薄层扫描技术可展示胆囊壁的厚度，增厚的胆囊壁密度高于肝的。当肝脏直接侵犯时示肝病灶明显增强。CT对肿瘤扩展范围，淋巴结转移都能清楚显示。

(3) 伴有并发症的胆囊炎CT表现：胆囊增大，密度增高，伴有窄的低密度带或"晕"围绕胆囊，境界模糊不清。在组织学上是胆囊壁水肿，晚期为胆囊周围积脓，但其轮廓清楚，胆囊腔存在，非实性肿块密度，用增强扫描时以上征象更为明确。

(4) 胆管癌的CT表现：胆管癌最常见的部位是总胆管上端至肝门左右肝胆管分叉处。其次是局限于胆囊管交界处的胆管。CT示梗阻以上胆管明显扩张，扩张胆管"环"影改变较突然，显示不规则变细，用薄层扫描可示软组织肿块，增强后有轻微强化。多数病例无明确的肿块影多为硬型胆管癌。

二、磁共振成像在消化系疾病中的应用

由于磁共振成像（MRI）扫描时间长，在腹部，因各种运动伪影的影响较明显，如腹部呼吸，胃肠道蠕动和腹主动脉血液流动等，使胃肠道病变

的显示能力和图像的清晰度均较差。因此 MRI 检查在消化系中主要应用于肝、胰实质脏器。

（一）肝脏 MRI

在临床应用，最好用中低磁场（0.35～1.07）的 MR 扫描机。肝 MRI 的原则是发现肝肿瘤及观察其特征。因为 MRI 具有较好的组织对比及多维扫描，有时对肝脏病变性质的鉴别诊断优于 CT。

技术：多数用自旋回波（SE），用体表线圈或区域线圈，加用新技术：如梯度回波和呼吸补偿技术、以及脂肪抑制技术；即化学饱和法（Chemsat 法）和短 T_1 反转回复法。冠状面，横断面扫描。

1. 肝癌的 MRI 表现　有以下几种表现：①T_1 加权象（T_1WI）病灶呈等、低混合信号，并有出血者可见高信号，边缘不光整。②T_2 加权象（T_2WI）病灶呈不均匀性高信号，随回波时间延长肿瘤信号衰减。坏死出血灶信号更高。③病灶周围有假包膜。④病变区肝血管（肝动脉，静脉，门脉），肝胆管受侵消失。⑤血管内瘤栓或有其他转移灶。

2. 肝转移瘤的 MRI 表现　示多发结节或团块，因肿瘤细胞内水增多，因此在 T_1 加权象上为低信号，T_2 加权象上为高信号。肿瘤中心液化坏死在 T_1 加权象示中央有更低信号，在 T_2 加权象上此坏死区信号极高，呈“靶”征或“牛眼”征，为典型征象。正常肝组织信号与病灶信号有差异，因有组织对比而发现病变。

3. 海绵状血管瘤的 MRI 表现　在 T_1 加权象上呈圆形或卵圆形，巨大者呈不整形。表现边缘清楚，光滑，均匀的稍低信号或等信号区。周边无包膜，常有分叶状改变。在 T_2 加权象上为均匀的极高信号区，并随回波延长信号增加。在动态造影剂增强中，病灶周边有结节状强化，逐渐向中心均匀性强化、以及随后的超强强化及持续时间长，以上是其特点。一些血管瘤表现内部信号不均，为病灶内部纤维变或栓塞，出血坏死。在 T_2 加权象上示肿瘤内有低信号的斑块。肿瘤越大，信号越不均。

4. 肝囊肿的 MRI 表现　囊液含水多，在 T_1 加权象上为圆形极低信号、边缘十分锐利。在 T_2 加权象为稍高信号。用造影剂增强不强化。

5. 肝局灶性结节增生（FNH）的 MRI 表现　在 T_1 加权象上为低信号或等信号，中央有星芒状疤痕呈低信号。T_2 加权象上呈等信号或略高信号，疤痕呈高信号。除中央疤痕外肿瘤其余部分为均匀的信号，此为局灶性结节增生的特点，疤痕中含有血管，扩张的胆管和炎性细胞。病灶常为单发，在肝包膜下，少数为多结节，在肝的深部。

6. 肝腺瘤的 MRI 表现　肝腺瘤是少见的肝脏良性肿瘤，服避孕药的妇女易患，不伴有肝硬化。单发，圆形，包膜完整，境界清楚，血管丰富，肿瘤内可有出血坏死。MRI 示圆形或椭圆形肿块，在 T_1 加权象上为低信号，T_2 加权象上为高信号。中心坏死区在 T_1 加权象上是更低信号，T_2 加权象上为高信号斑块。

7. 肝脓肿的 MRI 表现　脓肿早期在 T_1 加权象上示大片不规整的稍低信号区，在 T_2 加权象上此大片范围的水肿呈极高信号。脓肿形成后呈圆形或椭圆形，单发或多发。可为单房或多房间隔。在 T_1 加权象上为不均匀的低信号。在 T_2 加权象上，脓腔为高信号，周围有稍低信号的同心圆状的壁，脓腔中心有更低信号区。在脓腔外可有信号较高不完整的晕环，为充血水肿的肝实质。

8. 肝炎性假瘤的 MRI 表现　病理上，主要由组织细胞，成纤维细胞，浆细胞组成。临床多无症状。MRI 表现为圆形或椭圆形信号均匀的肿块，边缘清楚锐利。在 T_1 加权象上为低信号，T_2 加权象为高信号，外周有略高于肝实质的晕环，形状不规则，充血水肿不如肝脓肿明显。

9. 肝包虫囊肿的 MRI 表现　包虫囊肿包括细粒棘球和滤泡棘球肝包虫囊肿，后者 MRI 表现不典型。前者呈圆形或卵圆形，边缘光滑锐利。在 T_1 加权象上呈极低信号的囊肿。T_2 加权象上示高信号，囊液周围有一层低信号的壁，囊腔多有间隔，周围无晕环。伴有子囊的包虫囊肿，在 T_1 加权象上活的子囊与母囊同等信号或稍低于母囊信号。围绕母囊周围有多个小子囊，有间隔隔开。在 T_2 加权象上子囊，母囊信号相等或稍低。

10. 肝弥漫性病变的 MRI 表现　示肝硬化，病理基础是纤维化和肝细胞结节状再生。MRI 形态表现与 CT 相同。肝硬化再生结节在 T_1 加权象上一般是弥漫性等信号或高信号的结节。在 T_2 加权象上是低信号结节。随着病变性质的演变信号强度也发生变化。由于肝癌发生在肝硬化的基础上，因此要密切随访。肝硬化的其他征象，如肝轮廓不整，肝叶比例失调，边缘凹凸不平，肝内静脉变细僵直或稀少，脾胃静脉曲张，脾大，腹水等于 MRI 上都能展示。

（二）胰腺 MRI

胰腺的 MRI 检查技术不很成熟，尚在发展中，总的来说不如 CT。MRI 可显示胰腺实质，胰周血管及上腹部邻近实质器官的解剖结构。正常胰腺在

T_1 加权象呈中等信号，T_2 加权象为中低信号，其信号强度与肝相同。肿瘤未引起胰轮廓异常时不能为MRI所发现。晚期胰腺癌肿瘤块形状不规则，T_1 加权象上多数表现为低信号，也可呈等信号。T_2 加权象上为高信号，等信号或低信号。由于胰腺癌常伴出血坏死，液化，因此，肿块常呈混杂不均匀的信号。囊腔表现为不规则形的高信号。MRI可展示扩张的胆道和胰管、以及邻近的血管受压变形和瘤栓形成的情况，MRI并可发现增大的淋巴结。严重的急性胰腺炎，MRI可以显示胰腺肿大，并示其并发症（如坏死和假囊肿）。T_1 加权象上肿大的胰腺为低信号，T_2 加权象为高信号。由于胰周脂肪水肿，胰腺边缘多模糊不清。胰周积液及假囊肿，在MRI T_1 加权象上示低信号，T_2 加权象上示高信号。MRI对显示钙化和小的囊性区更不如CT。对慢性胰腺炎的诊断能力较差。总之，由于MRI对胰腺病变的诊断能力有限，因此在临床上很少首选MRI检查胰腺。最新技术，如脂肪抑制和快速成象技术对发现较小的胰腺病变方面有新的进展。

（三）胃肠道 MRI

全胃肠道均可作MRI检查，由于运动伪影影响图象质量，不利于形态的观察，临床应用明显受限。从检查效果来看以颈，上胸段食管及直肠为好，尤其是直肠。MRI的表现，除胃肠道轮廓，形态改变外，异常软组织肿块是MRI诊断胃肠道疾患的主要依据。食管肿瘤可示异常软组织肿块，在MRI呈长 T_1，长 T_2 信号。食管癌在 T_1 加权象近乎肌肉信号，T_2 加权象信号高于肌肉。胃泡含气，在MRI为无信号或低信号，胃泡变形提示胃内有占位性病变。胃癌向周围组织浸润，可见胃周脂肪组织信号消失。关于直肠的MRI检查，因直肠位置固定，盆腔脂肪多，与周围组织分界明确，可展示直肠内气体（黑），盆腔脂肪（白），而直肠壁在 T_1T_2 加权象呈灰色，可资识别。肿瘤在 T_1 加权象信号低于直肠壁，T_2 加权象信号增高。临床上MRI检查多用于直肠癌术前分期和术后随访，对直肠术后是否有肿瘤复发的监护优于CT。在CT，纤维化或疤痕组织与肿瘤不能区别。在MRI示纤维疤痕为低信号，而肿瘤组织在 T_2 加权象信号较高。因此，直肠癌术后2个月复查MRI很有必要，并可作为随访检查的对照资料。

（卢　延）

参考文献

1. 卢延，王武，魏景存，等．胰腺疾病的CT图象分析．临床放射学杂志，1987，22:283
2. 卢延，孔庆文，田宗皎，等．胆囊癌的CT诊断．中华放射学杂志，1994，28:97
3. 卢延，张雪哲，陆立．肝CT造影增强的临床应用．中华放射学杂志，1995，29（增刊）:40
4. 陈星荣，沈天真，段承祥，等．全身CT和MRI．上海：上海医科大学出版社，1993
5. Yamada TD. Textbook of Gastroenterology. Philadephia: Lippincott, 1991, 2361～2397
6. Lee JKT, Sagel SS, Stanley RT. Computed Body Tomography. New york: Raven press, 1983.321～339
7. Meyers MA. Computed Tomography of the Gastrointestinal Tract. New york: Springer-verlag, 1986.23～270
8. Itai Y, Ohnishi S, Othomo K, et al. Regenerating nodules of liver cirrhosis: MR imaging. Radiology, 1987, 165:419
9. Matsui D, Kadoya M, Kameyama T, et al. 1989. Adenomatous hyperplastic nodules in the cirrhotic liver: Differentiation from hepatocellular carcinoma with MR imaging. Radiology, 1989, 173:123
10. Semelka RC, Kroeker MK, Shoenut JP, et al. Pancreatic disease: Prospective comparison of CT, ERCP and 1.5 MR imaging with Gd enhancement and fat suppression. Radiology, 1991, 181:785

第十四章 放射性核素检查

放射性核素检查方法，早在60年代初期已应用于临床，如甲状腺吸^{131}I功能测定、肾图，肝扫描等。70年代已应用于人体各脏器的检查，80年代由于核仪器及核探测技术的迅速发展，放射性核素检查方法已从闪烁扫描（scintigraphy）发展为γ照相（gamma camera），从平面显像到单光子计算机断层（SPECT）显像，从静态显像到动态功能显像，对病灶部位、数量、性质及脏器功能有了进一步了解。已和B超、CT、MRI成为影像诊断中的一个重要部分。

消化系统核素检查方法是将放射性核素标记在某种药物或食物上，经口服或静脉注射后到达靶器官，来显示该脏器的正常或异常形态，同时反映该脏器功能。70年代初期Malmud等人首先将放射性核素检查方法应用于胃肠运动功能的测定，由于方法简便、无创，而且可以定量，已被公认为测定运动功能的最佳方法。目前应用于消化系统核素检查方法包括运动功能测定及脏器显像两大类。

第一节 食管、胃的运动功能检查

一、食管通过时间测定

（一）原理

利用放射性核素发射的γ射线，在体外用γ照相机作连续动态照相，不仅可获得食管影像，同时经计算机处理可获得食物通过食管所需时间及通过百分率。

（二）放射性药物

用于测定通过时间的放射性药物，必需具备以下条件：

1. 制备方便。

2. 化学性能稳定，在整个检查过程中，保持给予的状态不变。

3. 不被胃肠道粘膜所吸收。

^{99m}Tc-硫化胶体（salfur colloid），胶体是一种细小放射性胶体颗粒，符合上述要求。

（三）方法

1. 空腹12小时，至少4小时以上。

2. 检查时，病人取立位，面向γ照相机，视野的上界为口咽部，下界为胃底部，照相时嘱病人将15ml饮水（内含^{99m}Tc-硫化胶体8.1MBq），全部用吸管吸入口内，然后作一次性吞咽，吞咽同时启动由计算机控制的γ照相机以每0.5s一帧，连续采集1min。病人每隔30s作一次干吞咽，同步照相，连续4min，整个检查共5min。图像采集完毕后由计算机用感兴趣区方法勾画出食管部位，并计算出下列三项指标：

（1）全食管通过时间。

（2）食管分段通过时间（上、中、下段）。

（3）5min食管通过百分率。

（四）正常值

1. 全食管通过时间：(6.48±1.31) s

2. 食管分段通过时间，上：(3.37±0.62) s 中：(4.46±0.34) s，下：(5.44±0.54) s

3. 5min食管通过百分率：(97.7±0.11)%（立位，10次吞咽动作）。

根据上述三项指标，可判定食管运动功能是否正常，如贲门失弛缓症、弥漫性食管痉挛症等，均有异常的食管通过时间异常改变（图13-14-1）。

（五）适应证

1. 原发性食管运动功能障碍。贲门失弛缓症、弥漫性食管痉挛症等。

2. 继发性食管运动功能障碍：硬皮病，糖尿病等。

二、胃-食管反流

利用口服含放射性核素的饮料在胃内存留期间，腹部给不同压力时用γ照相机在体外进行胃、食管部位连续照相，不仅可观察食管下段有无放射性出现，并可由计算机算出其返流值，来判断有无胃-食管反流（gastroesophageal reflux；GER)。它的检出率高，约88%～90%，比测定食管下端括约肌压力，酚红返流试验为无创、灵敏。

（一）放射性药物

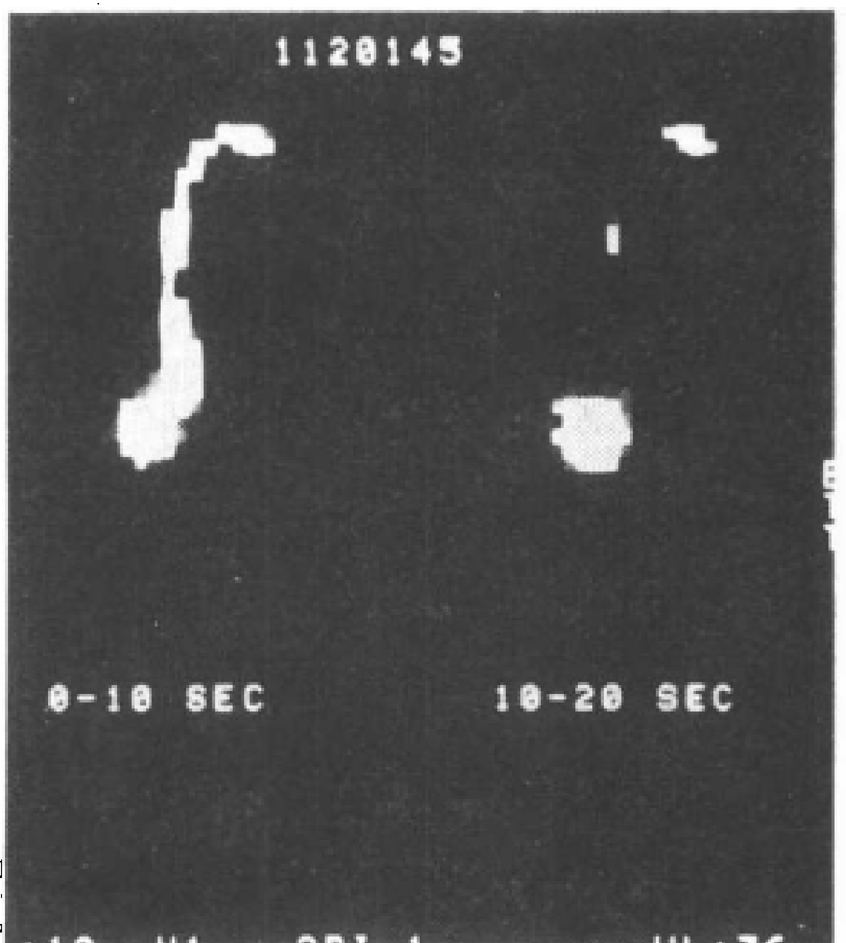
^{99m}Tc-硫化胶体（^{99m}Tc-SC）

（二）方法

1. 空腹12小时，至少4小时。

2. 口服300ml酸性饮料（8.1MBq ^{99m}Tc-SC

A



C

图 13-1

A. 正常食管通过相；B. 正

示放射性潴留于食管中

加于 0.1N HCl 150ml 内，并与 150ml 桔子水混匀）。3min 内饮完，15min 后先取立体，观察食管部位有无放射性出现，若无则让病人取仰卧位，面向 γ 照相机，视野包括全食管及胃。

3. 照相前，在受检病人胃部缚带压力装置的腹带，并给不同压力（0、20、40、6
0mmHg），每改变一次压力照一帧相。

4. 经计算机用感兴趣区方法勾画时，每帧图像上的全食管、全胃轮廓，其放射性计数，按公式计算出其返流指

$$GER_{Index} = \frac{E_t - E_B}{G_0}$$ 正常值＜4%
阳性：7%～

（三）返流种类

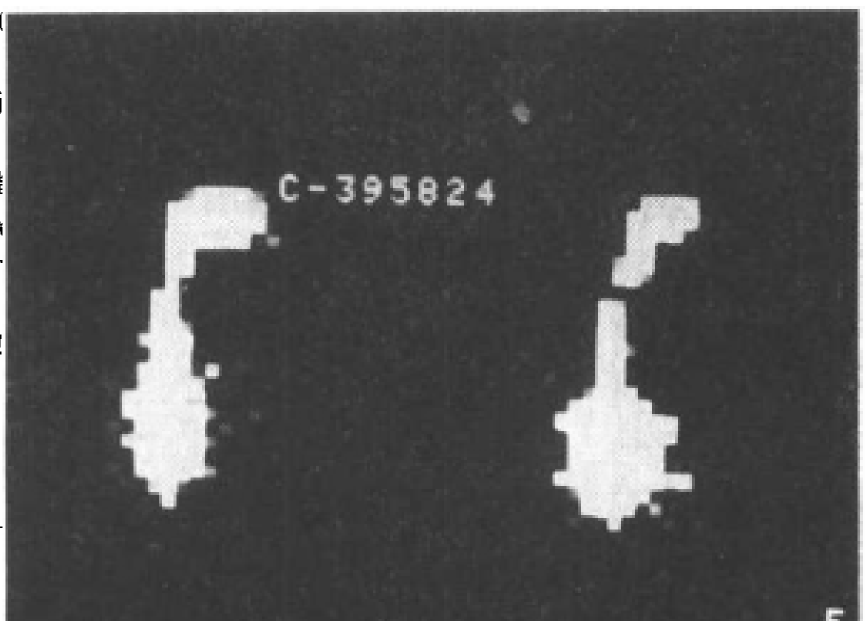
1. 自发返流：即在不增加任何腹

部位已出现放射性（图 13-14-2）。

2. 诱发返流：返流量随压力增加而增加（图 13-14-2）并从返流指数了解其返流程度。

（四）适应证

1. 反流性食管炎



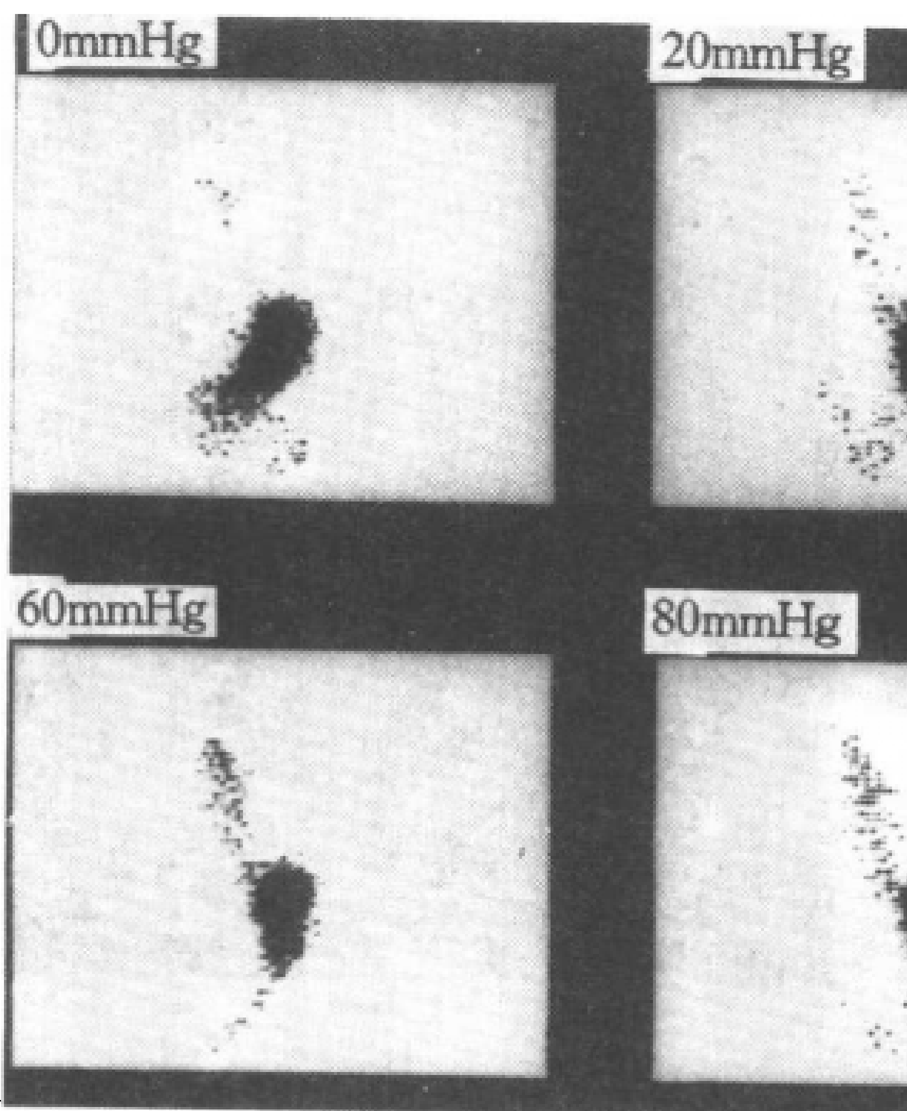


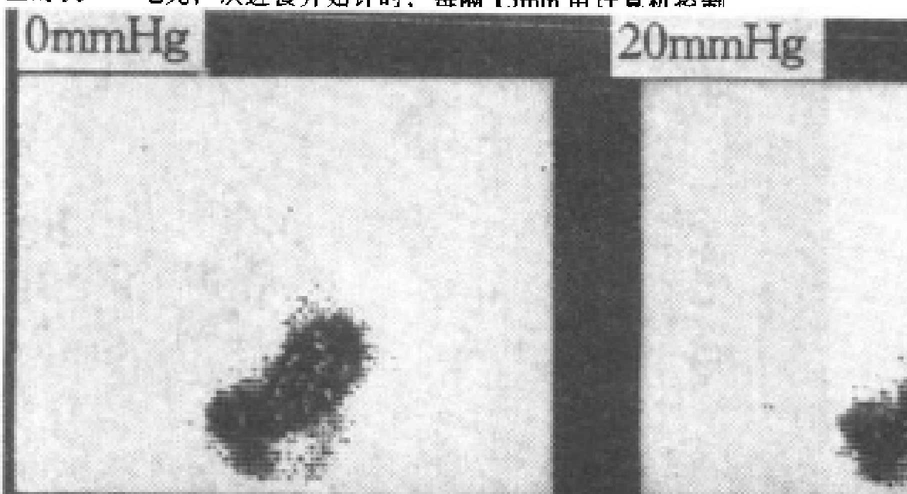
图 1
A. 自

emptying time; GET)。由于放射性药物的化学性能稳定，它在胃内运动过程与食物的运动过程完全一致；因此，它能实际反映胃的正常或异常运动功能。早在 1966 年，Griffith 等人已将此方法常规用于临床，由于固体食物与液体食物在胃内排空的机理不同，故检查方法也分为固体、液体排空素固、液体排空时间测定。

（一）固体食物排空

基于胃窦的碾磨、收缩及排出的速度。放射性药物，^{99m}Tc-Sc 或^{99m}锝-三乙烯四胺 TETA。

方法：检查当日要求病人空腹 6h 以上，固体食物，常用的是：鸡蛋、面包三明治。另一种是将 Tc-99m5.5MBq 标记在 TETA 树脂上，并混匀于 300g 麦片粥内。病人取坐位，5min 内将食物全部吃完，从进食开始计时、每隔 15min 由计算机控制



（二）液体食物排空

基于胃近端和十二指肠降部的压力梯度。核素测定所用的放射性药物是^{99m}Tc-DTPA（diethylene-triamine pentaacetic acid）。

方法：检查当日要求病人空腹6h以上，将Tc-99m-DTPA 8.1MBq混匀于150ml饮水中，让病人饮完后立即用由计算机控制的γ照相机作连续动态照相，每15min一帧，连续1h，如1h胃内放射性仍有大量潴留，则继续观察至2h，同固体食物排空方法计算出胃内食物排出50%所需时间。正常值（12±3）min。

（三）双核素固、液体食物排空

采用两种不同能量的放射性核素标记药物，分别加入固体及液体食物中，根据所用放射性核素的不同能量可同时获得固、液体食物在胃内的排空速率及图像。采用双核素法，液体排空时间较单纯液体排空时间稍慢，但固体排空速率不受影响。

1. 放射性药物　固体食物用^{99m}Tc-SC；液体食物用^{111}In-DTPA。

2. 方法　检查当日空腹6h以上，让病人先将固体食物吃完，用Tc-99m的条件照一帧固体食物图像，随即将液体食物饮下后，立即用In-111的条件照一帧液体食物图像，然后每隔15min各照一帧固体、液体食物相，连续2h，再经计算机处理，获得液体、固体二种食物的胃排空图像及食物排出50%所需时间（图13-14-3）。

固体食物　液体食物

0min

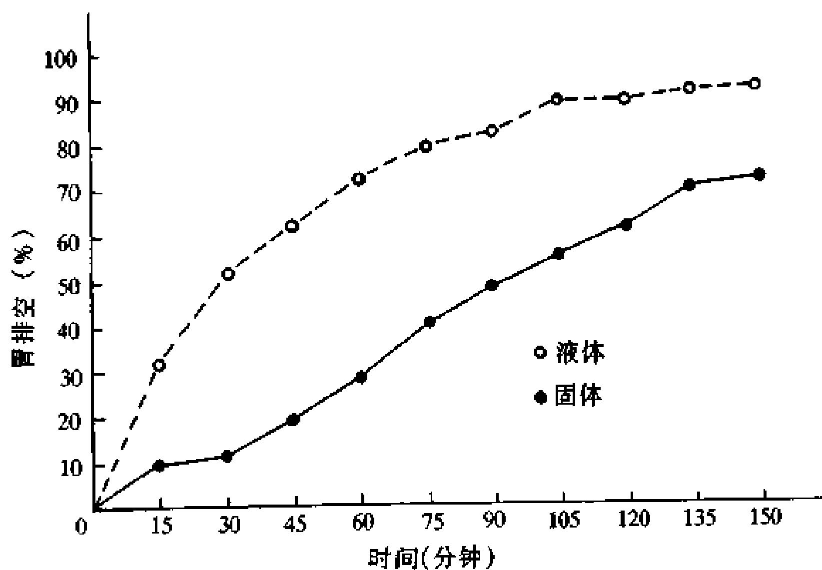
15min

30min

60min

120min

A



B

图13-14-3　双核素胃排空时间测是

A. 双核素胃排空相；B. 双核素胃排空时间

3. 正常值

固体食物半排空（有液体食物存在条件下）= 60～110min。

液体食物半排空（有固体食物存在条件下）= 30～45min。

（四）适应证

1. 胃轻瘫。

2. 胃半切除术后，疑幽门梗阻。

3. 功能性消化不良，胆碱类药物治疗后。

4. 溃疡病病因。

第二节 胃粘膜异位的判定

胃粘膜的柱状上皮细胞具有摄取及浓聚放射性核素$^{99m}TcO_4^-$的功能，因而可用于判定胃粘膜在小肠异位的诊断。

一、Barrett 食管

是一种先天性食管异常，即食管下端的鳞状上皮细胞被胃粘膜结构相同的柱状上皮细胞所代替，而柱状上皮细胞与胃粘膜一样有摄取、浓聚$^{99m}TcO_4^-$的功能，并可产生类似食管炎症状。

方法：静注$^{99m}TcO_4^-$ 185MBq 后 20～40min 进行食管显像，可见食管下端有放射性浓聚，结合临床即可诊断。

二、美克氏憩室显像

是胃粘膜在小肠的异位。Meckel's 憩室多发于回肠，由于胃粘膜的壁细胞分泌酸性液，容易造成消化性溃疡，常伴发炎症，梗阻、出血等症状，是小儿消化道出血常见的病因之一。X 线钡餐造影及结肠镜检查对此帮助不大，而核素显像可以协助诊断。

方法：静脉注射$^{99m}TcO_4^-$ 185MBq 后立即行全腹部显像（视野包括上起心底部、下至耻骨联合），每隔 5min 一帧相，连续 30～60min，如为 Meckel's 憩室，则在胃显影同时，相当于小肠部位可见一个异常放射性浓聚区，持续至 30～60min，位置固定不变（图 13-14-4）。

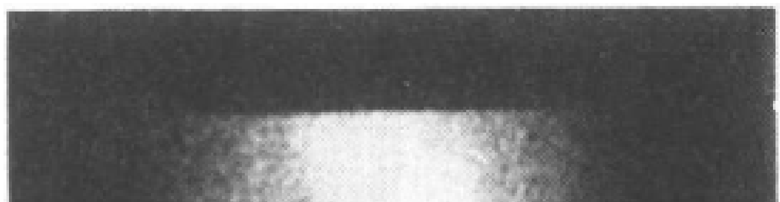
A B

图 13-14-4 Meckel's 憩室显像

A. 注入示踪剂 5min 时，在胃显影同时见右下腹，相当于第 4 组小肠处，有一放射性浓聚区；B. 连续观察到 30min，右下腹，相当于第四组小肠处，放射性浓聚区持续不变

第三节 胃肠道出血部位的探测

胃肠道出血部位的探测（detection of gastrointestinal bleeding sites），是成功处理出血的关键步骤。病史和临床表现往往引起对出血部位的错误判断。一般认为内窥镜及血管造影比较准确，而钡剂造影即使发现病灶，亦不易明确是否活动性出血。实际上内窥镜检查有一定限制，如小肠部位出血就较难检出；血管造影有创，并且只有在活动性出血时才能提供出血部位。而放射性核素 Tc-99m-RBC 显像是标记的自身红细胞可以较长时间存留于血循环，便于连续动态多次观察，不论出血灶位于何处，是急性或慢性、间歇性出血，只要达到一定的出血量，均可显示出来。早在 1977 年 Alavi 等提出用^{99m}Tc-SC 进行胃肠道出血诊断，虽然能清晰显示病灶部位，但由于它在血中清除快，仅适合于急性



活动性出血者。目前国外学者已肯定了^{99m}Tc-RBC显像的诊断价值。

一、原理

被放射性核素标记的红细胞经静脉注射后随血循环到达出血部位，并逸出血管外，随出血速率增加，在局部呈现一个异常的放射性浓聚区，而在大循环内被标记的Tc-99m-RBC随时间延长，逐渐被稀释，除大血管外，周围本底很低，与出血部位呈现一个鲜明的对比，从而达到定位诊断。

二、方法

需用大视野γ照相机，病人仰卧于γ照相机探头下，静注Tc-99m-RBC 555MBq后立即照相，视野包括全腹部（上自心底部，下至耻骨联合），每5min一帧，至20min。20min后每10min一帧至60min，1h后未观察到出血部位，则每隔1～2h一帧至8h，并增加各体位，观察有无出血灶，如仍未观察到，则24h再照一帧，以明确胃肠道内有无出血，一般1h内出血灶阳性发现率约85%（图13-14-5）。

图13-14-5 胃肠道出血显像
注入显像剂5min，十二指肠部位即显示异常放射性浓聚区（箭头所示），有活动性出血。手术示十二指肠球后溃疡，侵蚀十二指肠动脉

Tc-99m-RBC显像用于诊断及定位胃肠道出血，由于其标记方法特异，尤其采用体外标记法，标记率>98%，使它的灵敏度、准确性较其它检查方法（如内窥镜、X线钡剂造影、X线血管造影）为高，在急性胃肠道出血时，不仅定位诊断准确，而且可协助临床决定治疗方案，如手术或栓塞治疗。慢性间歇性出血，由于核素方法特异性强，病灶检出率高，因此，可将其列为胃肠道出血诊断的初筛方法。但在出血量低，或慢性渗血时，由于出血部位放射性达不到一定强度而不能显示时，容易漏诊；另一种情况，当少量间歇性出血时，往往待累积到一定量的放射性强度时已随肠内容物向远端蠕动，而造成定位不准确。这可用连续、多次照相方法弥补。

三、适应证

1. 急性胃肠道出血的定位诊断。
2. 慢性间歇性胃肠道出血部位的探测。
3. 寻找黑便或慢性贫血的病因。

第四节 肝脏显像

肝脏是人体主要代谢中心，按照肝脏的生理特性，研制出不同的放射性药物，进行肝脏显像（liver imaging），来显示肝脏的各种功能。根据显像剂的不同原理，将显像方法分为下列7种：

一、肝网状内皮细胞显像（胶体显像）

显像剂：①^{99m}Tc-SC（Tc-99m-SC）；②^{99m}Tc-植酸钠 Tc-99m-SC是直径约300nm的胶体颗粒，当静脉注入后，这些胶体颗粒被肝脏网状内皮细胞（枯否细胞）吞噬，并固定于肝内。植酸钠本身不是胶体颗粒，但当它经静脉注射后进入血循环，能与血中钙离子螯合，可形成不溶性Tc-99m-植酸钙胶体，被肝脏枯否细胞吞噬，并固定于肝内。由于肝脏的网状内皮细胞是与肝实质细胞平行存在，因此，网状内皮细胞显像可以反映肝实质的情况，当肝脏发生弥漫性或局灶性病变时，病灶部位的网状内皮细胞功能减低或丧失，使肝胶体显像时呈现在病灶区为一放射性减低或缺损区。

方法：静注Tc-99m-SC或Tc-99m-植酸钠74～111MBq 15min后显像，病人仰卧于γ照相机探头下，常规取前后位，右前斜、左前斜、右侧位及后前位，从各个角度观察肝脏大小、形态、位置、放射性分布及有无占位病变等。

适应证：①了解肝脏大小、形态、位置。②诊断肝内占位病变大小、部位及数目。③鉴别腹部肿块与肝脏关系及脾脏大小及功能。

二、肝实质细胞显像

所用显像剂为能被肝脏多角细胞摄取，在肝内浓聚，并经胆道排出的药物，如^{99m}Tc-亚氨基二乙酸类（IDA）、^{99m}Tc-吡哆醛氨基酸类（PA）。由于这

类药亦用于胆道显像，检查方法及适应症详见肝胆显像一节。

三、肝血流血池显像

用于了解肝脏占位病变区血供的动态显像方法。显像剂为Tc-99m标记的红细胞，当静脉注入Tc-99m-RBC后用计算机控制的γ照相机，作连续动态照相，将其分为二个时相，1min内为血流相，了解病灶区血供情况。1min后至60min为血池相，了解病灶区血容量，用于诊断及鉴别诊断肝内占位病变的性质。

方法：采用胶体显像时显示病灶最清晰的体位，从静脉弹丸式注入Tc-99m-RBC 555MBq/<1.5ml后用计算机控制的γ照相机，作连续动态照相，每3s一帧共20帧，当右心及肺显影后约3s腹主动脉开始显影，6s后双肾及脾显影，肝区无放射性，此时为血流相的动脉期。肝脏血供75%来自门静脉，故动脉期肝不显影，约12s后进入静脉期，肝脏开始显影，此时为血流相静脉期。1min后每5min一帧至20min，20min后每10min一帧至60min，为平衡后血池期（即病灶区未标记的RBC与被放射性Tc-99m标记RBC间达平衡时间）。

正常肝血池相，除大血管外，肝内放射性分布均匀，其放射性强度低于心脏及脾脏，如肝内有占位病变则需观察动脉期病灶区有无放射性填充，静脉期放射性填充与否及平衡后血池期病灶区放射性与周围肝组织比，是高于、等于或低于正常肝组织。

由于肿瘤，不论良，恶性肿瘤，血供均主要来自肝动脉，故动脉期有放射性填充，静脉期放射性不继续增强或略有减低，至平衡后血池期，病灶区放射性比周围肝组织略低，或相等（图13-14-6）。

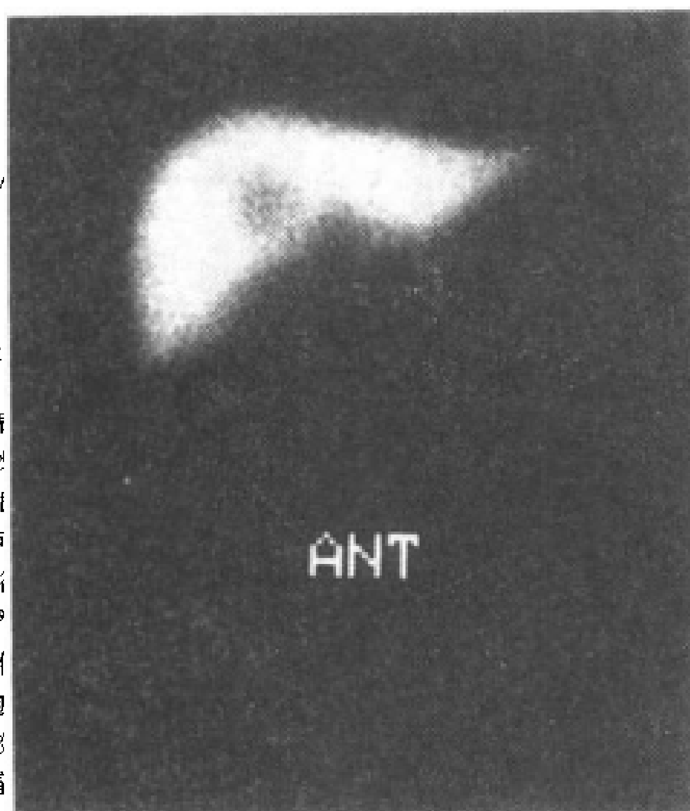
肝血管瘤则血流期，病灶区无放射性填充，但有作者报道血管瘤动脉期有放射性填充约占50%，而平衡后血池期，病灶区放射性随时间逐渐增浓，呈异常的放射性浓聚区，其强度接近心血池区强度。因为，血池期是反映病灶区的血容量，血管瘤是由血窦构成，含大量血液，注入带放射性的RBC需要一定时间才能与血窦中原有的血液混匀，所以大的血管瘤有时需1～2h才能使病变完全填充，显示清楚，因此有人认为“缓慢灌注”（sluggish perfusion）是血管瘤的特征。国外报道肝血流血池显像诊断肝血管瘤的特异性达100%，准确率95%（图13-14-7）。

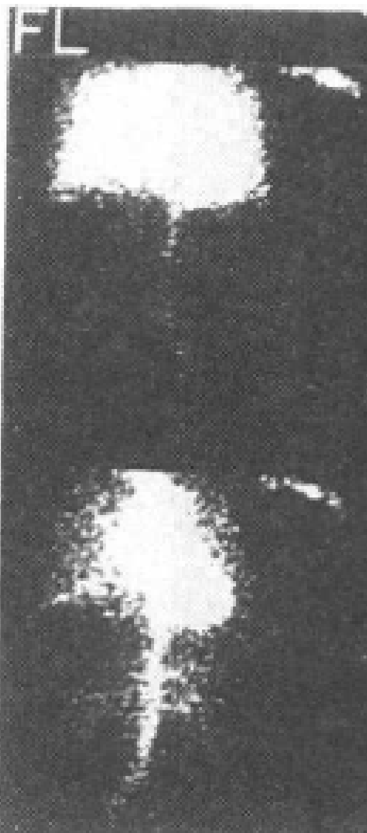
如血流期提示为无血运之病变，血池期病变区放射性低于周围肝组织，则提示为囊性病变。但恶性肿瘤，尤其是体积较大时，由于肿瘤生长太快，在肿瘤中心部位可发生坏死，肝血流血池显像可显示无血运或血运差之病变，因此必需仔细观察每个时相的表现并结合临床及其它各项检查，来综合考虑。总之，肝血流血池显像方法，在诊断及鉴别诊断肝内占位病变性质上有一定的价值，尤其是对血管瘤的诊断。

A B C

图13-14-6 肝癌的血流血池相

A. 肝胶体显像示右肝外侧靠后一个直径约6cm放射性缺损区；B. 肝血流相，示病灶区血运丰富实性占位病变。（动脉期即有放射性填充，箭头所示）；C. 肝血池相示病灶区放射性低于周围肝组织





病
者浓

四、肝

肝内占位病……难，因此，寻找……的放射性药物……特异性高，有可……

1984 年长……甲基色氨酸（99……移灶的阳性显像……静脉注射后能被……聚，由于分化较……功能，但由于瘤……排出，而滞留于瘤体内，造成延迟相肿瘤部位放射性高于正常肝组织，呈"热区"称之为"肝癌阳性显像"。

方法：取肝胶体显像显示病变最清晰的体位，于肘静脉注射^{99m}Tc-PMT 185MBq 后、立即、5、10、20、30、60、120、300min 各采集一帧，观察肿瘤部位放射性强度，如延迟相，肿瘤区放射性摄取明显增高，或呈"热区"则为阳性。

国内陈绍亮等报道了 77 例消化道良恶性病的 PMT 显像结果、发现继发性肝癌、胆管细胞癌、血管瘤、肝错构瘤、肝脓肿等均为阴性，37 例肝细胞癌中 21 例阳性，故 PMT 显像诊断肝细胞癌的特异性是 97.5%，灵敏度是 56.8%。

五、肝癌放射免疫显像

以肝癌细胞为抗原或与肝癌细胞相关的抗原制备出的特异抗体、用放射性核素标记这特异抗体，……随血流到达……的抗原特异结……用γ照相方……肝癌放射免疫……主要依靠血……、核素肝血……疫的特异性与……最有前途的早……像的抗体有：……隆或单克隆……胞单克隆抗体……RII 肝癌的……75%～80%，北京协和医院采用抗 AFP 抗体诊断肝癌的灵敏度为 87.5%。

六、肝受体显像

近年来细胞生物学的发展，发现了多种物质能与细胞膜上的相应受体结合，从而反映细胞的功能，将放射性核素标记这些与受体结合的物质进行体外显像来显示肝的形态及功能的方法称为肝受体显像。

60 年代已有人发现，肝细胞膜上的肝结合蛋白（HBP），是血浆糖蛋白的受体，1984 年 Vera 等人化学合成了类似血浆糖蛋白的标记物——半乳糖·新糖白蛋白（galactosyl-neoglycoalbumin：NGA），用 Tc-99m 标记后注入人体，就在肝细胞表面结合形成配体-受体复合物，使肝脏显像。肝受体显像同时反映肝的储备功能。肝结合蛋白（HBP）仅存在于肝实质细胞，它的结合活性随许多生理和病理变化而

变化，与血清中的结合抑制剂（脱唾液酸醣蛋白，IgA 等），碳水化合物的代谢有关。在许多肝脏疾病，如肝硬化、肝炎、癌前结节和原发性肝癌等，其 HBP 浓度降低，而且 HBP 浓度的下降对肝病预后的估计有重要意义。据 Stadalnik 报道，HBP 的正常值是 $3\times10^{-6}\sim5\times10^{-6}$mol/L，若 HBP$<1\times10^{-8}$mol/L，仅见于未存活的病人，这说明 HBP 可测定肝细胞的储备功能。由于 HBP 仅存在于肝细胞内，故它的解剖清晰度较 Tc-99m-SC 显像佳，因为 Tc-99m-NGA 显像时没有脾、骨髓的摄取；同时它的摄取不受血胆红质的影响，即使高胆红质血症的病人，也可获得解剖分辨好的肝脏图像。如用 Tc-99m-NGA 进行肝 SPECT 显像，可获得与 PET 相同的结果。

方法：静脉注射 Tc-99m-NGA 185MBq 同时，用计算机控制的 γ 照相机以每 30s 一帧，连续动态照相至 30min；在注射后 2min 取血 0.5ml，测定 Tc-NGA 的浓度。30min 后按常规照四个体位的肝平面相，来观察肝的形态，大小及肝内病变的部位及数目。

七、肝断层显像

肝脏平面显像是人体肝脏立体结构的二维图像，因此存在一定缺点，如脏器前后组织的重叠，容易掩盖小的及部位较深的病变。单光子计算机断层显像（single photon emission computed tomography；SPECT）的出现，使肝核素显像进入了一个新时期。断层图像可以提供三维信息。由于断层图像不受深度及脏器大小和厚度的影响，对于一些深层部位的病变，可提高探测能力。

方法：病人仰卧于断层检查床上，放射性核素标记的肝显像剂，经静脉注入体内，被肝脏摄取后发射出 γ 射线，在体外用 SPECT 仪的探测器围绕病人的肝脏部位旋转 360°，每 6°采集一帧，共 60 帧，目的是采集来自人体各角度的肝内放射性计数。采集完毕后经计算机处理成放射性核素在肝内各断面（横断、矢状、冠状三个互相垂直方位的多层面断层相）的分布图，基本排除了邻近截面中核素的干扰。

断层显像可提高肝内占位病变的阳性率。Kndo 等人报道用 SPECT 检查了 342 例慢性肝脏疾病患者（187 例肝硬化及 155 例慢性肝炎），全部病例都做了 B 超和 AFP 检查。其中 15 例发现为小肝癌者，AFP 阳性者 27%，肝平面显像阳性为 53%，B 超阳性为 73%，而 SPECT 阳性为 80%。1986 年上海医科大学中山医院报告了 50 例经手术病理证实为肝内占位病变（44 例为原发肝癌、4 例为血管瘤，1 例为结节性肝硬化，1 例为慢性肝炎和脂肪肝），SPECT 阳性检出率为 90%，5 例未检出者病变直径小于 2cm。1982 年 Strauss 等报道肝断层显像发现肝内占位病变，其准确率为 92%，假阳性 11%，假阴性 6%。

适应证

1. 肝平面显像可疑肝内占位病变；或病变部位较深或较小、平面显像不能确定时。

2. 为除外肝内转移灶，在 CT、B 超及肝平面显像均不能肯定时。

第五节 肝胆显像

一、原理

利用 IDA 类（亚氨二醋酸）显像剂，能被肝脏多角细胞摄取并从血液中迅速清除，在胆汁内高度浓聚，经胆道排出到达肠腔而不被肠粘膜所吸收的特点来动态观察它在肝脏、胆囊、胆道和肠腔内放射性分布情况，从而了解它们的功能。

二、显像剂

常用的分二大类

（一）Tc-99m-亚氨基二乙酸类

如 Tc-99m-EHIDA。

（二）Tc-99m-吡哆醛氨基酸类

如 Tc-99m-PMT。作为一个理想的胆道显像剂，除标记核素的良好物理性能外必须具备：在胆汁中浓聚高，肝内通过快，血中清除迅速，肾脏浓聚少，肠内停留时间短。IDA 类药物在血中半清除时间约（4.6±1）min。胆系显像药物受血中胆红素的影响，如用 TMBIDA 类药物，胆红素高达 18mg/dl 时，胆囊仍可显影。

三、显像方法

显像前常规需空腹 4～12h，因进食可刺激胆囊内胆汁排空而不显影。检查时病人仰卧于 γ 照相机探头下，常规取前后位，自肘静脉注入 ^{99m}Tc-EHIDA或 Tc-99m-PMT 185～370MBq 后，立即、5、10、15、20、30min 各照一帧像，最后加拍一张右侧位，以确定胆囊的位置。为确定有无梗阻和胆囊收缩功能是否正常，可给病人进脂肪餐或用缩胆素（CCK），观察胆囊收缩功能，若胆囊 60min

仍未显影，可于2、4h再作延迟显像。

肝胆功能正常者，在注入显像剂后，3～5min肝显影清晰，10～15min肝内胆管、总胆管清晰显示，15min胆囊开始显影，20～30min胆囊显像更清晰，并可见肠腔内有大量放射性出现，40～60min胆囊明显缩小，肝影消退明显，肠腔内出现大量的放射性。

四、适应证

（一）急性胆囊炎

由于炎症，胆囊失去浓聚胆汁的功能，使胆囊不显影。而肝、肝内胆管、总胆管和小肠均显影，延迟至50min，胆囊仍不显影。

（二）黄疸的鉴别诊断

鉴别其为肝外梗阻性或肝细胞性黄疸。

1．肝外梗阻性：完全梗阻则在注入显像剂1～2h后见肝内胆管扩张、胆囊增大，至24、72h肠腔内仍无放射性出现。如为不全梗阻性，系总胆管受阻，则胆囊显像，肝内胆管不同程度扩张，放射性核素进入肠腔内时间延缓至24小时以上。

2．肝细胞性黄疸：由于肝细胞受损，显像药物停留在血液中，清除缓慢，可见心影持续存在，肾影清晰，肝脏及胆系显影极差。

（三）先天性胆道闭锁

为先天性发育异常，由于治疗方法不同，常需与高胆红素血症的婴儿肝炎综合症鉴别，可在用苯巴比妥药物诱导后行核素胆系显像，若24h内肠道仍无放射性出现，为胆道闭锁，若肠道内出现放射性为婴儿肝炎。

（四）全胃肠道外营养（TPN）治疗后胆道功能监测

TPN治疗后可引起胆道功能的改变，如胆汁淤滞、肝细胞受损，使胆囊显影时间及肝影消退时间明显延缓；停止治疗、肝、胆功能可以恢复，故可用于指导TPN治疗时间及判定其肝胆功能损害程度。

放射性核素肝胆显像是一种无创性动态功能显像方法，对急性胆囊炎、黄疸的鉴别及先天性胆管疾患的诊断，有其独特之处，但在诊断慢性胆囊炎、胆石症的灵敏度上，不如B超。

（徐竞英）

参考文献

1. Malmud LS, Fisher RS. Scintigraphic evalution of motor function of the upper gastrointestinal tract. Medical Clinics of North America, 1981, 65:1291
2. 徐竞英，柯美云，周前，等．放射性核素食管通过时间测定在食管运动功能障碍性疾病中的应用．中华核医学杂志，1990，10:33
3. Bunker SR, Lull RJ, Tanasescu DE, et al. Scintigraphy of gastrointestinal hemorrhage: supperiorty of Tc-99m red blood cells over Tc-99m-SC. AJR, 1984, 143:543
4. 徐竞英，周前，刘世贞，等．肝血流及肝血池显像鉴别诊断肝内占位病变．中华核医学杂志，1985，5:129
5. Wilcon NE, Joo KG. Sluggish perfusion in hepatic hemangioma. Clin Nucl Med, 1980, 10:465
6. Hasegawa Y, Nakano S, Ibuka K, et al. The importance of delayed imaging in the study of hepatoma with new hepatobiliary agent. JNM, 1984, 25:1122
7. 陈绍亮，赵惠扬，袁爱娜．Tc-99m-PMT肝细胞癌显像的诊断特异性验证．中华核医学杂志，1990，10:204
8. 李方，周前．放射免疫显像诊断肿瘤的临床经验．中华核医学杂志，1990，10:5
9. Stadalnik RC, Vera DR, Woodle ES, et al. Technitium-99m-NGA functional hepatic imaging: preliminary clinical experience. JNM, 1985, 26:1233
10. 马寄晓，刘秀杰．实用临床核医学．北京：原子能出版社，1990，204～205

第十五章 动脉造影与动脉栓塞术在消化系疾病中的临床应用

一、概述

1953年Seldinger报道应用Odman设计的导管以股动脉穿刺的方法进行动脉造影以来，选择性动脉造影已日益广泛应用于临床。

选择性动脉造影（以下简称动脉造影）是指经皮股动脉穿刺后，将导管插入腹主动脉的主要分支进行造影的方法。

供应腹部脏器血液的腹主动脉分支主要有三支，即：腹腔动脉、肠系膜上动脉和肠系膜下动脉。腹腔动脉主要供应肝、脾、胆囊、胃、十二指肠和胰腺上部；肠系膜上动脉主要供应胰腺的下部、小肠、盲升结肠和横结肠的右半部；肠系膜下动脉主要供应左半结肠和直肠。

腹腔动脉一般开口于第十二胸椎与第一腰椎之间水平，开口大多稍向下，肠系膜上动脉开口在腹腔动脉开口下半个椎体左右。肠系膜下动脉一般开口于第三和第四腰椎之间水平。

造影设备与器材：包括动脉穿刺针、导丝、导管、导管扩张器、导管接头、压力注射器、电视荧光屏、自动换片装置及带有摄象管、荧光增强管的X线机。

术前准备：了解心、肝、肾功能情况，测定出凝血时间，血小板计数，凝血酶原时间，并作碘及普鲁卡因过敏试验。

造影与栓塞方法：采用Seldinger法，即经皮股动脉穿刺导管法。患者取平卧位。穿刺点在腹股沟韧带下方1cm左右，股动脉搏动最强处。常规消毒，局麻后用手术刀尖刺破皮肤，约2～3mm大小的小口，将穿刺针与皮肤成45度角，向动脉中心穿刺，同时贯穿动脉的前后壁，拔出针芯，缓缓退针，见明显而持续的喷血后插入导丝，退出套管。用导管扩张器扩张后送入灌注有肝素稀释液的导管，待导管进入腹主动脉后即可退出导丝，并接上导管接头，于导管内注入含有肝素的生理盐水（生理盐水250ml中加入肝素6250单位），关闭接头，在电视屏幕直视下插管。

当估计导管头已进入所需要的动脉后，可经导管注入76%泛影葡胺3～5ml予以证实。随即通过压力注射器快速注射造影剂40ml左右（7～10ml/s），同时开始快速摄片，每片间隔1～3s，一般20s内摄片8～10张。如果导管头不能进入预期的动脉，则可将导管头置于第十二胸椎上缘水平以10～12ml/s的速率注射造影剂50ml作腹主动脉造影，以了解腹主动脉主要分支的部位及方向，有无解剖变异等，再作选择性插管及造影。如作栓塞治疗，则再作超选择性插管，注入栓塞剂，并反复注射造影剂观察流速，待流速明显减慢后即以3ml/s的速率注射造影剂15ml，在6秒钟内摄片5～6张以估计栓塞范围。

动脉造影可依次出现动脉相、实质相（即毛细血管相）和静脉相。

阅片满意后拔管，用手压迫止血，然后用沙袋，多头腹带加压包扎，平卧24小时。

术后注意随访心率，血压，有无腹痛及伤口渗血情况和足背动脉搏动有无减弱或消失，并常规应用5%～10%葡萄糖500ml+庆大霉素16万单位及低分子右旋糖酐500ml+丹参16g静滴，共2～3天，如患者有出血倾向或栓塞治疗者，则不用低分子右旋糖酐和丹参静滴。

适应证和禁忌证：动脉造影对腹部实质性脏器及空腔器官的病变都有一定诊断价值。其适应证有：

1. 不明原因的肝脾肿大的鉴别诊断。

2. 甲胎蛋白低浓度阳性需要除外原发性肝癌者；其它辅助检查提示肝脏有占位病变但诊断未明者。

3. 不明原因的腹部肿块。

4. 不明原因的急性消化道大出血或慢性、间歇性消化道出血，特别是小肠病变或血管病变者。

5. 胰腺病变如胰岛细胞瘤，胰腺癌等。

6. 不明原因的腹痛，特别是怀疑有腹部脏器供血不足所引起的腹部绞痛者。

7. 经导管注入止血药，抗癌药或栓塞剂以治疗肝癌，脾脏肿大伴脾功能亢进及消化道出血。

严重的心、肝、肾功能不全，出血性疾病或碘试验过敏者应列入禁忌。普鲁卡因试验阳性者可改

用利多卡因局麻。

并发症：据文献报道动脉造影的并发症有血肿，血管痉挛、动脉栓塞，血栓形成，大血管穿孔，导管或导丝尖端折断、导管误入胃左或右动脉，胃十二指肠动脉以及胃网膜动脉，而由于大剂量高浓度造影剂的刺激发生胃十二指肠溃疡、出血、穿孔以及由造影剂引起的过敏反应、心脏骤停等。Lang报道的11402例造影中发生致命性并发症7例（0.06），严重并发症81例（0.7%），较轻并发症325例（2.8%），一般认为并发症总发病率为0.5%，死亡率0.05%。近年来降低至0.03%。

近年来，非离子型造影剂（如Iohexol, Iopamidol等）广泛应用于血管造影，其副反应发生率和致死率均明显低于离子型造影剂（如泛影葡胺等）。Lalli报告9例用离子型造影剂后发生休克的患者，而改用非离子型造影剂后未发生同样反应，据Winthrop-Breon实验室报道，在世界范围内共售出3 000 000份血管内注射用Iohexol（Ominipaque），其中有9例致死的报道。但他们认为其中4例死亡与药物无关，4例用药前有严重心血管疾病，另1例死于脑血管造影之技术错误。Squibb Diagnostics报告，在约4 000 000次Iopamidol血管内注射后，死亡者仅2例。

我们在造影中主要是个别患者股动脉穿刺术后发生血肿，实践证明，尽管动脉造影和动脉栓塞治疗是创伤性的，但仍是十分安全的。

二、动脉造影对消化系疾病的诊断价值

（一）肝脏病变

正常的肝动脉造影表现：肝内肝动脉分支的动脉相（图13-15-1）表现为逐渐变细，边缘光滑有一定弯曲度的树枝状结构，肝内细小分支分布均匀一致。在肝实质相肝脏显示为一种较为均匀的肝实质染色。如在腹腔动脉内注射造影剂，则部分进入脾动脉的造影剂经脾静脉回流入门静脉而出现门静脉相。

图13-15-1　正常腹腔动脉造影

1. 原发性肝癌　分三型：①肿块型（图13-15-2），肿瘤呈肿块状生长，直径在5cm以上；②结节型（图13-15-3），肿瘤呈结节状生长，直径在5cm以下，可分单发结节及多发结节；③弥漫型（图13-15-4），肿瘤呈广泛弥漫浸润生长，部分病例肿瘤的血管呈树枝状浸润生长。

图13-15-2　原发性肝癌肿块型

图13-15-3　原发性肝癌结节型

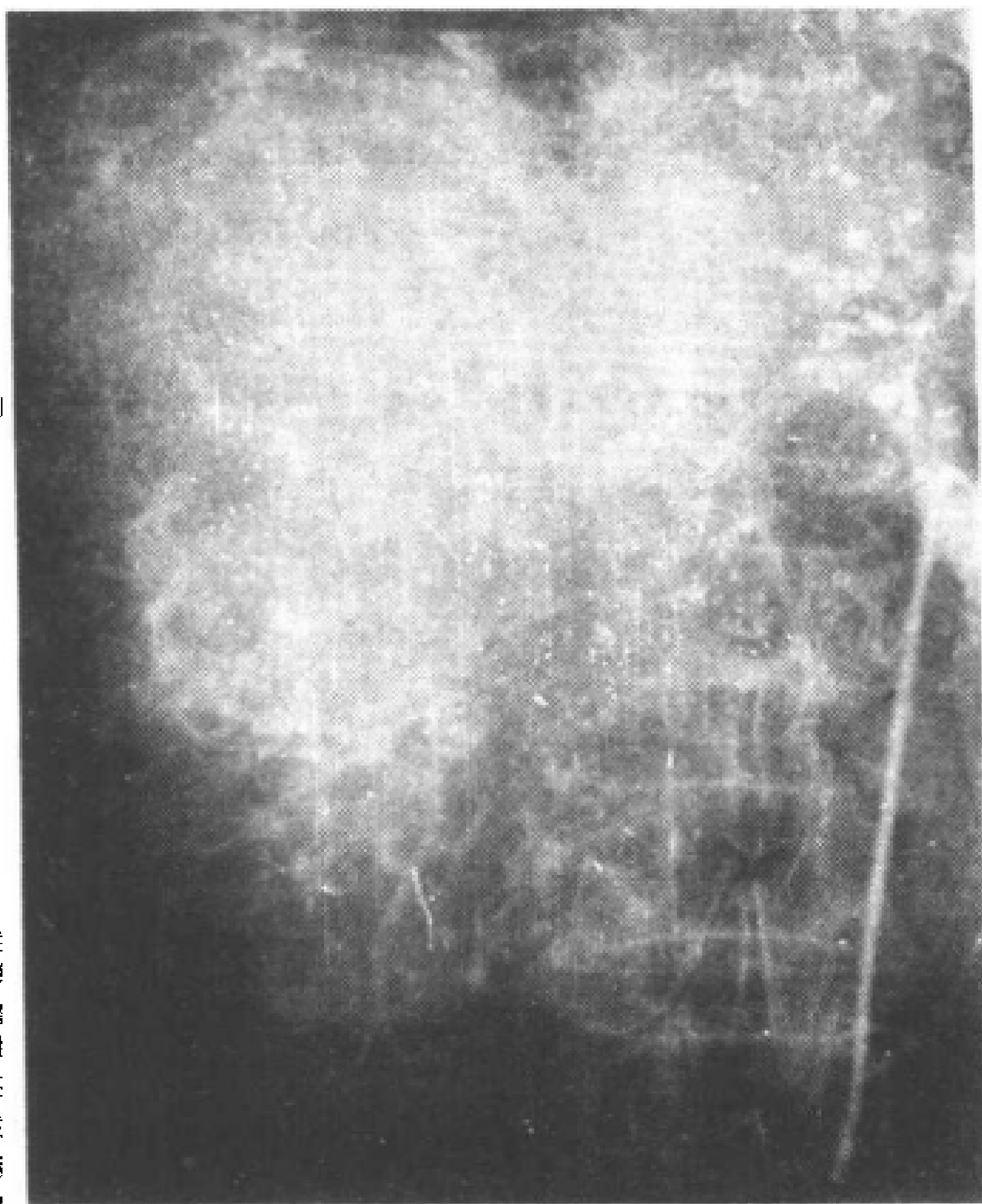
其造影表现有：①供瘤动脉增粗。②肿瘤血管增生，可呈湖状，窦状或不规则的扭曲或花蕾样扩张。③瘤周血管被侵犯，瘤周动脉分支可被推移或被肿瘤包绕，呈僵直、绷紧，狭窄闭塞或粗细不均等。④肿瘤染色：可均匀或不均匀，可浓可淡，边界可清楚或模糊。但大多数为染色不均匀而边界模糊。⑤门静脉异常征象。如瘤周肝内门静脉早显增粗，肝内门静脉逆流使门静脉主干早显，肝内门静脉充盈缺损或狭窄闭塞，门静脉主干内出现线条样癌栓（图13-15-5）等。

图 13-15-4 |

图 13-15-5 原发性
干内

Goldstein 认为肿瘤
及门静脉被侵犯是恶性
特征的征象为肝癌侵犯
脉分流为原发性肝癌的

2. 继发性肝癌 动



肿瘤染色。其肿瘤血管多少与原发性肝癌的种类有关。一般认为肾癌、胰岛细胞瘤肝转移时血管较丰富；胃癌、结肠癌、乳腺癌等肝转移血管属中等；而胆囊癌、肺鳞状细胞癌、食管癌和胰腺癌肝转移时血管较少。

动脉造影可呈单结节状（图 13-15-6），多结节状或缺血管肿块。

3. 肝血管瘤

的血管影。根据其血池分布及造影图像可将血管瘤分为结节型、孤立型和弥漫型三种。

4. 肝硬化（图 13-15-9） 肝内动脉分支变细、变稀、拉直，并有胃底静脉曲张和脾肿大。

5. 肝囊肿
肝动脉不增粗，
推移呈包绕状。

6. 肝脓肿
不均，但不增粗
则为缺血血管性

7. 肝恶性
脉分支被推移，
明显肿瘤血管域

动脉造影对

1. 动脉造
助于鉴别诊断。

上海华山医
脏占位性病变，
其中 34 例原发
或尸检发现的

2. 能发现
造影发现并经
0.5cm。

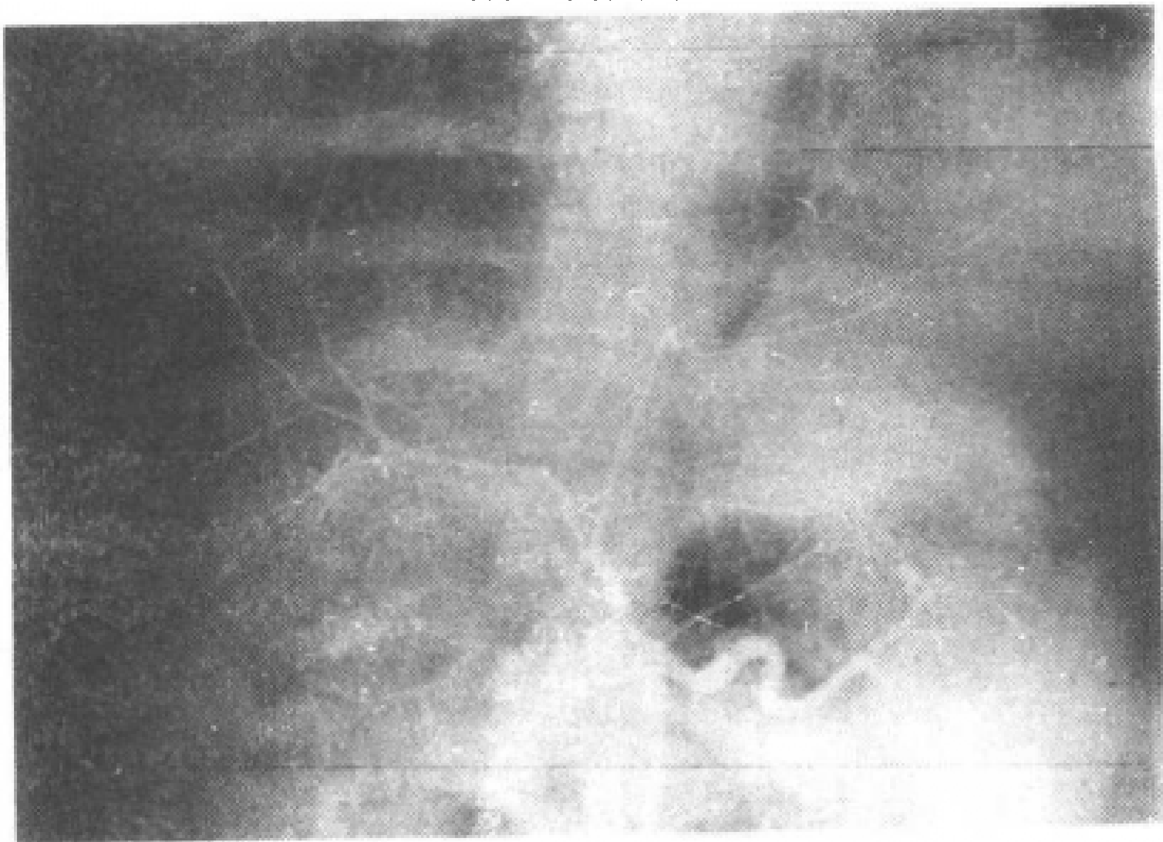
3. 动脉造
结节也能发现。

肝脏占位性病变的定位诊断有放射性核素扫描、超声波，CT，MRI 和动脉造影等方法。其中以动脉造影的阳性率最高。尤其对小肝癌最有价值。文献报导动脉造影的诊断率为 70%～93%，并可进一步确定病变的部位、大小、数目和分布范围、肝硬化的程度及有无癌栓等从而可估计手术的可能性和选择最合适的手术途径，或为放射性治疗对放射野的确定提供有用的资料。但是动脉造影毕竟是一种损伤性诊断方法，有一定的危险性。要求一定的设备和技术条件，同时对肝脏左叶病变显示不够满意，还可有 4%～5% 假阴性和假阳性，因而全面掌握临床资料，综合分析是完全必要的。

（二）消化道出血和胃肠道肿瘤

1. 动脉造影对不同部位消化道肿瘤都有诊断价值，但大多数食管及大肠肿瘤可经内镜和/或钡剂检查作出诊断，因此动脉造影价值较小。

但十二指肠乳头以下的十二指肠肿瘤，内镜检查不易发现；特别是小肠肿瘤临床表现缺乏特异性。内镜不能到达整个小肠，常规的胃肠 X 线检查阳性率较低，小肠低张造影阳性率有所提高，但仍可漏诊或误诊。如一组手术病理证实的小肠肿瘤做过小肠低张造影者 12 例，5 例获阳性结果，但其中 3 例是在动脉造影提示肿瘤后复查才发现病



外，供瘤动脉并不增粗，在动脉后期可见到扩张的小血管内充满造影剂并持续到静脉后期，这主要是由于血管瘤的血流十分缓慢所致。

腺癌：腺癌的造影表现变化不一，可表现为丰富的肿瘤血管、肿瘤染色伴引流静脉早显和增粗；也可能无明显的肿瘤血管及肿瘤染色，但常有瘤周动脉受侵犯，如粗细不均、甚至闭塞的表现。一组 10 例腺癌都表现为多血管性，因而诊断比较容易。

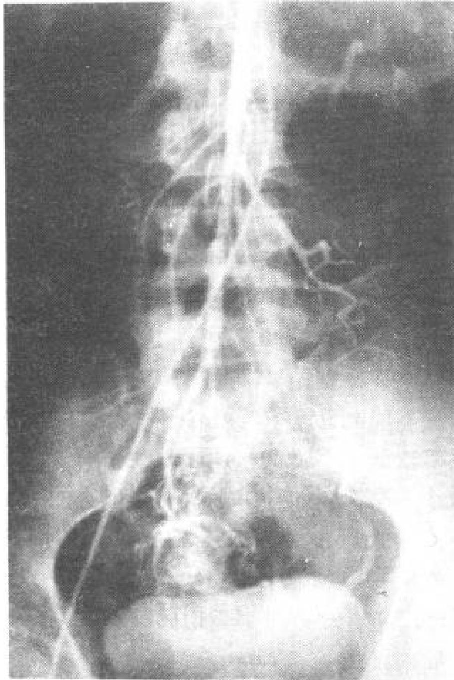


图 13-15-10 回肠平滑肌肉瘤
（动脉期）（下腹部膀胱上方）

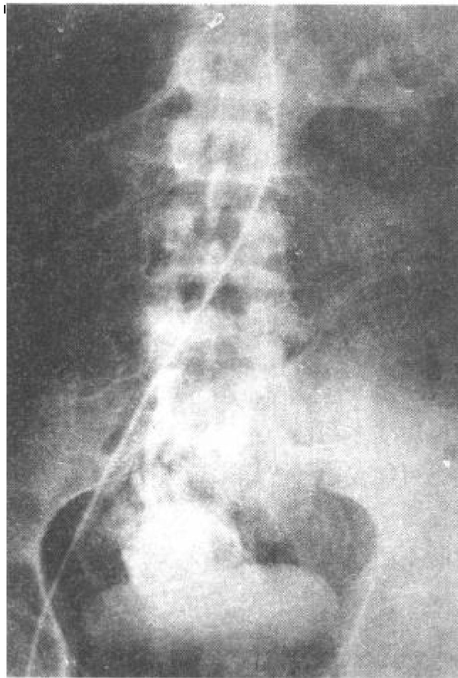


图 13-15-11 图 13-15-10 同一患者（实质期）
见肿瘤 6cm×5cm，病理证实为平滑肌肉瘤

淋巴肉瘤、恶组和管状腺瘤供瘤动脉无明显增粗，而主要表现为远端小动脉扩张、扭曲、形成异常血管丛以及动脉晚期引流静脉早显增粗并持续到静脉晚期。

3. 动脉造影对不明原因的消化道出血的诊断价值

1959 年 Rastelli 等以实验表明活动性肠出血时作肠系膜动脉造影，可见造影剂溢入肠腔。次年起 Margulis 等和 Baum 等先后在临床上有消化道出血的病例中，使用动脉造影的技术以探查出血的部位。

造影对急性大出血及慢性间歇性消化道出血都有诊断价值。动物实验表明：如动脉出血在造影时出血量≥0.5ml/min，那么大约有 90%病人可能显示外溢现象。造影剂外溢是消化道出血部位的直接证据。

如果造影时出血已止或出血量<0.5ml/min，则难以显示造影剂外溢。但可能发现引起出血的基本病因，如血管病变以及血管丰富的平滑肌瘤，肉瘤及癌肿等，这些虽不是出血的直接证据，但对临床判断与处理提供了很有价值的线索。

因为造影前无需洗胃，胃内积血不影响结果的判断，造影时出血量越大，阳性率越高；造影时病人痛苦不大，患者取平卧位，无需翻动体位，危重病人如休克患者只要能扪及股动脉搏动同时能确保必要的血源，通过输血维持一定的血压也能安全地进行造影，更重要的是造影不仅有助于诊断出血部位及病变性质，而且在显示出血部位后可经导管灌注药物（如垂体后叶素）或进行栓塞治疗以达到止血的目的。

出血性胃炎可能是弥漫性粘膜渗血或数量众多的细小动脉出血，因而，出血量可以很大，但不一定能显示造影剂外溢，可表现为胃粘膜充血，胃的动、静脉特别丰富，毛细血管密度增大以及异常的侧支循环。

糜烂性胃炎引起的出血可能在胃内见到多处（有时可 10～20 余处）少量的造影剂外溢，其中某一处可能特别明显。

应激性溃疡常可引起大出血，其发生部位变异很大，可见于胃至回肠的任何部位，而且常常是多发性的，除了胃部以外，十二指肠中段也是常见的，后者即使内镜检查也易漏诊，而造影也可能显示造影剂外溢。由于本病对动脉灌注垂体后叶素反应良好，因而造影对确诊病变部位及选择相应血管进行药物灌注显得十分重要。

消化性溃疡出血常可通过病史及原先的钡餐检查做出诊断。同时由于溃疡周围慢性炎症的影响，溃疡基底部的小动脉收缩作用减弱，而对动脉灌注垂体后叶素反应不佳，因此造影对消化性溃疡出血

的诊断和治疗价值不大。

吻合口溃疡出血可由造影所显示，这些部位出血常由肠系膜上动脉的空肠支供应。

食管下端贲门粘膜撕裂症（Mallory-Weiss syndrome），在呕血前不一定都有频繁恶心和呕吐，因而临床诊断比实际发病率低，其出血量常常是大量的，动脉灌注垂体后叶素疗效良好。因此，造影是有价值的，造影的典型表现为贲门食管交接处的胃左动脉分支有弯曲的线条样的造影剂外溢，而且可持续数分钟之久。

食管静脉曲张破裂出血是门静脉高压常见的并发症，常由肝硬化引起，然而在有食管静脉曲张证据的肝硬化患者中，上消化道出血真正由食管曲张静脉破裂引起的占 20%～70%，其它常见的病因包括消化性溃疡，应激性溃疡，出血性胃炎和食管下端贲门粘膜撕裂症等。在作出食管静脉曲张破裂出血的诊断前应除外这些可能，因为病因不同，处理与预后也不同，造影有助于鉴别。如同前述，造影对曲张静脉破裂出血的诊断不是直接证据，即不是依靠见到造影剂外溢，而是一种排除法。已有呕血的肝硬化患者如果动脉造影未见到上述病变出血的征象，但显示了肝硬化、脾大，特别是食管胃底静脉曲张的话，那么曲张静脉破裂出血应予考虑。

门静脉阻塞导致的肝前性门脉高压也可引起食管静脉破裂出血，由于少见，临床上很少诊断。但是其预后和治疗与肝硬化引起者不同，它所引起的急性大量出血存活率较高，且很少需要做急症分流术。因而，二者的鉴别至关重要，如造影显示正常肝脏同时有门静脉阻塞的证据应考虑此诊断。

肠道血管畸形在消化道出血的病因中占 7%～13%。发病年龄几乎都在 55 岁以上，超过 70 岁者占 60%。病变肠段病理切片均显示为肠壁粘膜下或粘膜和粘膜下小静脉、毛细血管及小动脉扩张并有出血，动脉造影对于这类病变的诊断最有价值，主要表现为肠壁内动脉分支的末端可见到密度增高、扩张、扭曲的簇状或丛状血管；造影剂排空延迟以及引流静脉提早显影。由于病变常在粘膜下，常规 X 线钡剂检查、双重低张造影甚至手术探查也难以发现病变。有报道在造影提出本病诊断而剖腹探查甚至切除标本的切片也未发现病变，但术后患者消化道出血停止且无再次出血。有人主张，在动脉造影提示本病诊断后，于手术探查时应先经肠系膜动脉注入美蓝，可见到病变肠段明显深染，此时再切除该肠段，故造影对明确病变的部位和范围均有帮助。

胆道出血可由损伤、炎症、结石、血管病变、肝癌等引起，临床上可表现为呕血或大便隐血阳性，目前一般认为腹腔动脉和肠系膜上动脉造影是最正确和最可靠的诊断方法。特别是在急性出血期间，它能发现出血的部位以及引起胆道出血的病因，一组 13 例胆道出血患者中造影阳性者 12 例。

腹腔脏器动脉瘤急性破裂引起上消化道出血极为罕见。病因尚不清楚，可能与动脉粥样硬化、创伤和感染等因素有关。Stanley 等认为 30%～60% 的动脉瘤与胰腺炎有关，或许是胰蛋白酶和弹力蛋白酶“消化”邻近内脏动脉所致。

腹腔脏器动脉瘤破裂致上消化道出血前常无任何症状，少数有上腹痛并放射至肩背部，有的被原发病如胰腺炎所掩盖，而在破裂致上消化道出血后经内脏动脉造影或剖腹探查方被发现，术前临床诊断甚为困难。有作者提出如有下列特点时，应考虑本病：①出血来势凶猛，一次出血量常在 500～1000ml，可引起休克，出血前常无任何症状。②在积极采用非手术治疗的同时，短期内仍反复出血，多系急诊作内镜检查清除了血块或所谓的“二次”破裂所致。③可伴有搏动性肿块。④内镜检查常不能发现病灶，或只能了解出血是否来自胆道。B 超和 CT 可显示较大的动脉瘤，内镜检查常可排除上消化道出血的常见病因，并确定出血是否来自胆道。选择性内脏动脉造影最有诊断价值，既能确定腹腔脏器动脉瘤的部位、大小，内脏动脉的解剖关系和动脉瘤的血管供应，明确出血来源，还可行血管栓塞术控制出血。

上海医科大学中山医院 30 多年来收治 23 例，其中 12 例为肝动脉瘤，9 例胃十二指肠和胰十二指肠动脉瘤。肠系膜上动脉及其分支动脉瘤各 1 例。其中动脉瘤破裂入胆道内致出血 13 例，而破裂入胃、上段空肠致出血者 10 例。术前确诊困难，唯选择性腹腔动脉和/或肠系膜上动脉造影最有价值。该组中有 15 例术前由选择性动脉造影确诊。

近年来，我们对临床拟诊为胃肠道肿瘤的 50 例患者作动脉造影，44 例（88%）有阳性发现。其中 32 例手术，31 例在相应部位发现了病灶，造影诊断与病理诊断符合率为 90%，值得注意的是 31 例患者中 24 例是由动脉造影首次发现的。

如一例 31 岁男性患者，反复咖啡样血便 10 个月，先后住几家医院，经多种系统检查诊断不明，10 个月来输血 4000 余 ml，动脉造影发现空肠上段肿瘤 6cm×6cm 大小，后经手术证实并作肿瘤切除。另有 1 例中年患者，下腹痛，发热 2 个月，入

院后 24 小时内解鲜红血便 3000ml，虽输血 2200ml，仍出血不止，血压最低时 30/20mmHg，该例患者边输血边作造影，诊断为降结肠癌（图 13-15-12），经手术证实并作肿瘤切除。

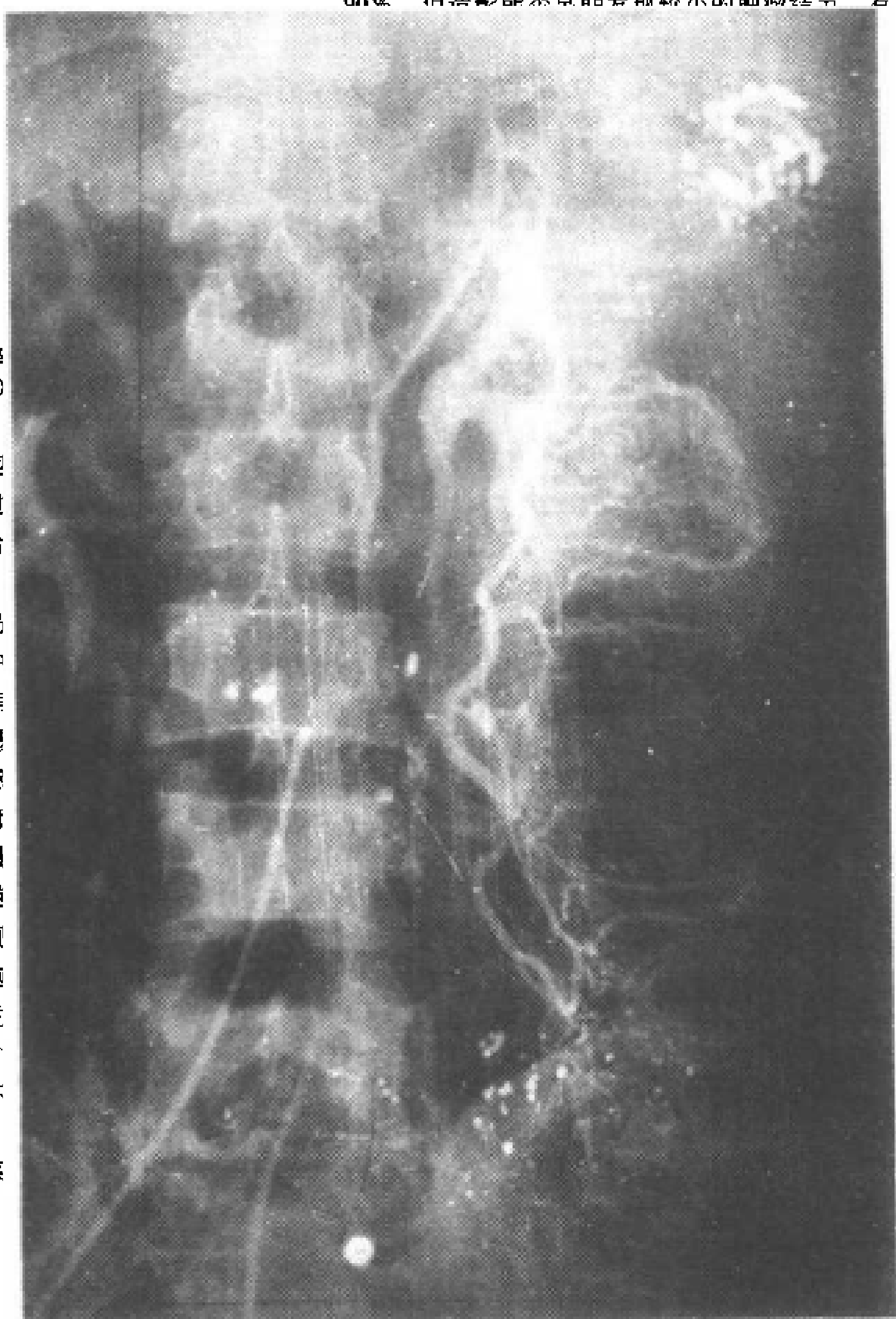


图 13-15-12
动脉期见脾曲下降（由肿瘤坏死所致）

（三）胰腺病变

动脉造影对胰岛细胞

胰岛细胞瘤常产生过

列有关的临床症状或综合

瘤。

胰岛细胞瘤包括胰岛

胃泌素瘤等，由于这些肿

床表现及实验室检查均有

但因肿瘤较小，定位不易

难，造影是一种较为敏感

供瘤动脉增粗，肿瘤血管

粗等，其中以肿瘤染色最

血管造影对胰岛细胞

因该瘤生长部位无一定规

部，也可有异位胰岛细胞

深部，瘤体又小，90%的

间，超声波，ERCP，CT

质地偏软，手术探查也不

可能显示出瘤体的部位、

供和周围胰腺血管的关系

此外本病有 10%～15% 为恶性，有人认为瘤体直径大于 5cm 或伴有肝转移者应高度疑为恶性肿瘤。

血管造影时胰岛细胞诊断的正确率为 30%～90%。其血管造影的征象有：①供血动脉增粗。②动脉期出现网状肿瘤血管。③实质期可见致密的边界清楚的圆形肿瘤染色结节，可持续到门静脉后期。④可显示肿瘤引流静脉。⑤胰腺血管移位。⑥肝脏转移病灶。Reufer 认为胰岛细胞瘤血管造影的典型征象是小而圆形边界清楚，密度增高的肿瘤染色区。

胰腺癌的动脉造影（图 13-15-13）主要表现为肿瘤血管和肿瘤周围的血管受侵犯，如血管变狭窄，中断或粗细不匀等，其诊断的正确率为30%～90%，但造影能否早期发现较小的肿瘤结节，有待

介

糖

瘤、

病

9/

0；

侧

上

该

理

腹部绞痛由慢性肠系膜血供不足所致，常有腹腔动脉、肠系膜上、下动脉三支中二支或二支以上的血管狭窄，其诊断常有赖于动脉造影得以确立。

三、经导管动脉内灌注药物和栓塞治疗

经导管动脉内灌注药物主要用于急性消化道出血（垂体后叶素 0.2～0.4IU/min）以及抗癌治疗（抗癌药物）。

栓塞治疗是将导管送到需要阻塞的部位，注入栓塞剂以阻断该血管的血液。目前主要应用于肝癌，脾功能亢进、消化道出血，并可用于肝血管瘤，动静脉畸形等。

（一）肝癌

肝动脉栓塞（肝栓塞）治疗肝癌的理论基础：正常情况下，肝脏的血液 30% 来自肝动脉，70% 来自门静脉；而肝癌的血液供应几乎全部来自肝动脉，故肝动脉栓塞后，肿瘤的血供减少 90%～95%，而正常肝实质的血供仅降低 35%～40%，由于对肝癌造成的损害远较其它部位严重，可使肿瘤缺血、坏死；同时由于肝脏代偿功能较强，一般情况下，肝栓塞不会导致严重的肝功能障碍，因而肝栓塞可被利用作为治疗肝癌的一种手段。

栓塞剂有明胶海绵、聚乙烯醇、硅橡胶、微球、无水酒精、碘油和不锈钢圈等。明胶海绵和聚乙烯醇小碎块可到达肝动脉末梢支；明胶海绵的大碎片和不锈钢圈可栓塞大的血管分支；碘油对肿瘤血管有亲和力，并可长期（几个月～1 年半）滞留在肿瘤组织内，在一个月后约有 90% 以上的肿瘤内仍存留有碘油，而正常肝内已经消失；由于碘油不透 X 线，栓塞术后可通过腹部平片、CT 复查，以显示肝脏肿瘤内碘油滞留的情况；如混合抗癌药物或标记上同位素进行内放射治疗，可提高疗效。在肝栓塞同时经导管灌注抗癌药物称肝动脉插管化疗栓塞，有利于提高局部浓度，减少化疗药物的毒副作用，常用的化疗药物有 5Fu、丝裂霉素，阿霉素（或表阿霉素）、顺铂等。

肝动脉化疗栓塞的主要适应证是作为不能切除癌肿的姑息疗法，以控制出血和疼痛并争取肿瘤缩小，为手术切除创造条件。

肝动脉化疗栓塞术可使部分患者 AFP 下降，肿瘤缩小，存活期有所延长。由于栓塞后肿瘤血管可以再通或侧支循环形成或门静脉供血增加，因此反复多次栓塞或合并肿瘤周围门静脉栓塞可造成比较完全的缺血坏死。据报告，栓塞后部分缓解率为 70%，中位生存期 17.4 月。有研究认为栓塞治疗次数与疗效明显相关，治疗次数增加，生存期明显延长，但是肝动脉化疗栓塞毕竟只是一种姑息疗法，并不能取代手术切除，因为经治疗后即使 AFP 转阴，也并不意味着肿瘤已完全坏死，因此对有可能切除的肿瘤，都应该争取及早手术。

肝栓塞后患者可有肝痛，发热，一过性肝功能损害等，还可能引起胆囊动脉栓塞导致胆囊梗死或栓塞剂返流引起其它部位血管栓塞，如脾动脉栓塞引起脾栓塞或胃十二指肠动脉栓塞引起胃炎、胃溃疡等并发症。因此有人主张用气囊导管以预防返流。

对伴有严重肝硬化，病变范围过于广泛或弥漫，临床分期属Ⅲ期，门静脉主干有癌栓，肝内已有动-静脉瘘或有明显的凝血功能障碍、出血倾向者为肝栓塞的相对禁忌证。

（二）肝血管瘤

巨大的肝血管瘤可压迫胃肠道而引起消化不良，腹胀嗳气等症状，且有破裂出血的危险。肝栓塞提供了一种新的方法。我们曾对 10 余例患者作肝动脉栓塞、取得一定疗效。

（三）门脉高压和脾功能亢进

晚期肝硬化病人外科手术风险大，同时脾脏具有极重要的免疫功能，因此，对某些病人采用脾栓塞代替外科脾切除术是必要的。

脾动脉栓塞可使脾实质发生缺血性、无菌性坏死，随后出现机化和萎缩，使脾脏破坏血细胞功能削弱，脾功能亢进征象改善，脾脏缩小，因此，有称之为"内科性切脾术"。

栓塞方法有脾动脉主干栓塞和外周（末梢）栓塞（图 13-15-14、15）二种，后者不仅死亡率低，同时既可改善脾亢症状，又可保留脾脏的正常功能；另外可根据实际情况分次栓塞以达到预期效果，因此一般采用外周分支栓塞的方法。

上海华山医院于 1982 年 5 月起对近百例肝硬化伴脾亢患者行脾栓塞治疗，治疗后外周白细胞及血小板数显著上升，脾脏缩小，临床出血倾向改善。

此外，脾动脉栓塞术还可用于血液系统疾病、肾移植后使用免疫抑制剂而致继发性脾功能亢进、脾外伤破裂出血及脾肿瘤等。

栓塞术后患者可以有发热，脾区疼痛及一过性肝功能损害。个别患者可能在无菌性坏死的基础上继发感染而引起脾脓肿。

对严重肝硬化，肝、肾功能明显损害者不宜作

血，一般均先采用动脉灌注，如失败，然后作动脉栓塞。

动脉栓塞的方法，包括经导管注入栓塞剂、气囊导管阻塞和经导管电凝法等。其中以前者为最常用。

食管贲门粘膜撕裂症，动脉灌注止血的成功率为75%，单用动脉栓塞1次栓塞的成功率也是75%，因而首选动脉灌注，如无效，则改用或加用

图 13-15-14 脾栓

图 13-15-15 脾栓塞后
栓塞范

脾栓塞。

（四）消化道出血

对消化道出血动脉灌注和动脉栓塞之间的选择应根据病种而异，采用动脉灌注可使大约90%的胃或结肠出血得到控制，因而，对上述部位的出

8mm不锈钢圈及明胶海绵栓塞止血，获得满意效果，随访3年未再出血。

消化道恶性肿瘤出血：动脉灌注止血效果差，

动脉栓塞可能有效。

由于凝血机制障碍而发生局灶性消化道出血者，动脉栓塞可能是唯一有效的治疗方法。

（陆　玮）

参考文献

1. 汤钊猷．肝癌治疗研究的现状与展望．肿瘤，1995，15(3):249
2. 吴孟超．原发性肝癌的介入治疗进展．中国肿瘤临床与康复，1994，创刊号:1
3. Adachi E, et al. Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Cancer, 1993, 72 (12):3593
4. Matsui O, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. Radiology, 1993, 188 (1):79
5. 陆玮，等．选择性动脉造影对肠道肿瘤的诊断价值——附病理证实的 32 例报告．中华消化杂志，1993，13 (3):159
6. Warshaw AL, et al. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. Arch of Surgery, 1990, 125 (2):230
7. Freeny PC, et al. Radiology of the pancreas: Two decades of progress in imaging and intervention. A J R, 1988, 150 (5):975
8. Walter JF, et al. Successful transcatheter embolic control of massive hematobilia secondary to liver biopsy. A J R, 1976, 127(5):847
9. 陈福真，等．腹腔脏器动脉瘤破裂致上消化道大出血 23 例报告．中国实用外科杂志，1994，14(7):400

第十六章　胃分泌功能检查

胃有运动和分泌两种主要功能，前者将容纳的食物加以搅拌和研磨后推送到肠道，后者由胃粘膜分泌的多种物质在辅助消化、增强胃肠粘膜的防御能力以及保持机体正常功能中发挥重要的生理作用。胃的分泌机能比较复杂，所分泌的物质较多。迄今，已积累的有关胃分泌功能研究资料中，以胃酸分泌的检测工作做得最多，占主导的位置。在临床实践中，胃酸分泌状态的检测也是最常被采用，其他如粘液、胃蛋白酶原或胃蛋白酶、电解质、内因子、某些多肽等的检测主要应用于科研工作，在临床中应用得很少（陈寿坡，1984）。

检测胃分泌功能的目的主要有二：一是在研究工作中，探索某些消化生理、疾病的发病机制和病理生理、或药物的效应及其药理作用机制。二是在临床工作中，帮助某些疾病的诊断、评价药物或外科手术后的治疗效果。

第一节　胃分泌的组织学

胃分泌功能分别由胃粘膜中的各种细胞所承担。成人的胃粘膜厚度平均约为0.9mm，表面积大约600～800cm²。胃粘膜内含有分泌功能的不同类型的胃腺体。胃粘膜表面散布许多胃小凹，或称胃腺窝。每个胃小凹约有3～5个胃腺体开口于其中。胃粘膜内大约含有2000～3000万个胃腺，胃液中的各种成分由胃腺的不同细胞所分泌。胃腺根据其在胃内的部位，分为贲门腺、胃底腺和幽门腺三类。贲门腺（cardiac gland）位于靠近食管末端附近的贲门部，腺体短而弯曲，主要含有粘液细胞。胃底胃体腺，又称泌酸腺（oxyntic gland）分布在胃底和胃体部，腺体为单管状，较直而长。每个泌酸腺分为峡部、颈部和底部，主要含有3种细胞：①粘液细胞（mucous cell），主要分布于峡部和颈部，分泌粘液和碳酸氢盐。②壁细胞（parietal cell），又称泌酸细胞（oxyntic cell），分泌盐酸、内因子和血型物质。胃底腺的上半部所含的壁细胞数量常多于下半部。人胃各部位的壁细胞分布不匀，以胃体小弯最多，假定胃体小弯的壁细胞数密集程度为100%，则胃体大弯侧为75%，胃底部为50%，贲门部和幽门部为0～1%。据Tominaga的测算（郑芝田，1993），胃底和胃体粘膜每0.0225mm²平均含壁细胞36个。正常成人的胃粘膜中总共约有10亿个壁细胞。③主细胞（chief cell），分泌胃蛋白酶原，故又称胃酶细胞，分布于泌酸腺的底部。

根据不同胃腺的分布，通常将整个胃粘膜分为贲门腺区、胃底腺区和幽门腺区，其中以胃底腺区的面积最大，占整个胃粘膜的75%。因为胃底胃体腺区含有为数较多的泌酸细胞，故又称泌酸腺区。

在胃粘膜中还含有多种内分泌细胞，例如：①G细胞，以胃窦部为主，分泌促胃液素（gastrin）。②D细胞，也以胃窦为主，分泌生长抑素（somatostatin）。③肠嗜铬样细胞（enterochromaffin-like cell；ECL细胞），主要分布于泌酸腺，可分泌组织胺。这里所说的胃粘膜内的内分泌细胞，其分泌途径有的是旁分泌。胃腺中的各种细胞及其分泌物质列于表13-16-1（Goldschmiedt M，et al. 1993）。

表13-16-1　各种胃腺细胞及其分泌物质

胃腺区（占全胃的%）	胃腺细胞	分泌物质
贲门腺区（<5%）	粘液细胞	粘液，胃蛋白酶原Ⅱ
泌酸腺区（75%）	壁细胞	盐酸，内因子
	主细胞	胃蛋白酶原Ⅰ和Ⅱ
	粘液细胞	粘液，胃蛋白酶原Ⅰ和Ⅱ
	肠嗜铬样细胞	组织胺，5-羟色胺
幽门腺区（20～25%）	粘液细胞	粘液，胃蛋白酶原Ⅰ
	G细胞	促胃液素
	D细胞	生长抑素
	肠嗜铬样细胞	组织胺，5-羟色胺

第二节　胃液的成分及其生理作用

人在昼夜间持续分泌胃液，但分泌量并不恒定，与膳食种类和其他刺激物的性质有关。人在日常膳食的刺激下，24小时内可分泌胃液2500～

3000ml，其中夜间胃液分泌量约为400～500ml左右。人在空腹不受刺激的基础状态下，24小时的胃液量约有1200～1500ml。胃液中所含的成分是胃腺各种细胞分泌物质的混合液，其分泌量和组成成分随胃腺的各种细胞的功能状态正常与否而变化，亦会因咽下的唾液和十二指肠液反流入胃而受到影响。

纯净的胃液是一种无色、稍粘稠的酸性液体，比密1.002～1.004。基础胃液的pH介于0.9～1.5之间、氢离子浓度为40～60mmol/L。胃液的含水量约占91%～97%，其中所含的主要物质有盐酸、粘液、电解质（钠、钾、碳酸氢盐、钙等）、内因子、各种酶（胃蛋白酶、脂肪酶、碳酸酐酶、尿素酶、溶菌酶等）以及一些多肽（促胃液素、生长抑素、表皮生长因子等）。

一、盐酸

盐酸是胃液中的一种重要成分，即为通常所说的胃酸，确切地讲，胃液中所含的酸性物质除了盐酸之外，还有酸性磷酸盐和乳酸、不过因其含量较少、生理意义也不大，故常略而不计。胃液中的盐酸由壁细胞所分泌。据测算每平方毫米的胃粘膜中含有80000个壁细胞，总数约为10亿个。不过，壁细胞的数量在个体之间有较大的变异范围。胃液中的盐酸有两种形式，一种是解离的游离酸，另一种为与蛋白质结合的结合酸，两者之和称之为总酸。在纯胃液中，游离酸占绝大部分。

在没有刺激的情况下，壁细胞以低速率分泌盐酸，这种无刺激因素影响下的单位时间内的胃酸分泌量称之为基础胃酸排出量（basic acid output；BAO）。昼夜之间的BAO呈节律性的波动，一般情况下，5时至11时的分泌速率最低，14时至23时的分泌速率最高。各健康人之间的BAO有较大的变异，男性常大于女性、这种性别之间差异的原因或许与男性的壁细胞数量大于女性有关。不过，决定BAO的因素除了壁细胞数量以外，也可能与迷走神经和胃液素有关，因为当迷走神经切断或胃窦切除后，BAO明显减少。此外，精神因素对于BAO亦有显著的影响。

胃酸分泌量受很多生理或病理因素以及某些药物的影响。包括食物在内的各种刺激物刺激后，胃酸分泌量即会增多。临床工作中，常用一些刺激剂刺激胃酸分泌，来检测病人的胃酸分泌功能是否正常。临床常用刺激壁细胞泌酸的刺激剂有组织胺、胺乙吡唑（betazol或histalog）和五肽促胃液素（pentagastrin），其剂量和药效列于表13-16-2（Goldschmiedt，et al. 1993）组织胺的副作用较大，注射后常常出现颜面潮红，心率加快，支气管痉挛等。胺乙吡唑是组织胺的衍生物，也有一定的副作用。五肽促胃液素不仅对壁细胞的刺激作用强，而且没有明显不良反应。所以，组织胺和胺乙吡唑已很少应用于临床，目前普遍采用五肽促胃液素作为检测胃酸分泌功能的刺激剂。

表13-16-2　临床常用的胃酸分泌刺激剂

刺激剂	剂量	给药途径	反应高峰时间（min）
组织胺			
磷酸组织胺	40μg/kg	皮下注射	20～60
二盐酸组织胺	50μg/kg	皮下注射	30～45
胺乙吡唑	1.5μg/kg	皮下注射	45～90
五肽促胃液素	6μg/kg	皮下注射	30～40

皮下或肌肉注射五肽胃液素6μg/kg刺激壁细胞后，在单位时间内的胃酸分泌量称之为最大胃酸排出量（maximal acid output；MAO）。这是因为认为在这一剂量的五肽促胃液素刺激下，可以动员全部壁细胞分泌盐酸。因此，MAO大致与壁细胞数量相平行，能比较准确地反映胃酸分泌的状态。我国成人的MAO正常范围大约为7.81～24.25mmol/h。

胃酸的生理功能主要有：①激活胃蛋白酶原使之转变为具有生物活性的胃蛋白酶，并将胃液保持酸性状态，为发挥胃蛋白酶的生理作用而创造一个适宜的环境。②盐酸排入十二指肠后，氢离子刺激十二指肠粘膜内的S细胞，使后者分泌促胰液素（secretin）而促进胰液和胆汁的分泌。③胃酸使胃液的pH保持在1.5左右，以杀灭进入胃内的大部分细菌。④胃酸有助于小肠对铁和钙的吸收。

二、胃蛋白酶原（pepsinogen）

胃蛋白酶的前身是胃蛋白酶原，后者由泌酸腺区的主细胞所分泌。如表13-16-1所示，胃贲门腺区、泌酸腺区和幽门腺区的粘液细胞也能分泌一些胃蛋白酶原。乙酰胆碱、组织胺、促胰液素和促胃液素有刺激胃蛋白酶原释放的作用，缩胆囊素、生长抑素和前列腺素E则有抑制作用。胃蛋白酶原的分泌量与胃酸分泌相平行。

胃蛋白酶原本身没有生物活性，当与酸性胃液接触后，在盐酸和已激活性的胃蛋白酶的自身催化下，转变成具有生物活性的胃蛋白酶（pepsin）。胃

蛋白酶是胃液内各种酶中最主要的一种，它是一种肽键内切酶，作用于蛋白质结构中的芳香族氨基酸（苯丙氨酸、酪氨酸）的连接键，将蛋白质水解为脲和胨。胃蛋白酶的生物活性受胃液 pH 的影响，其最适 pH 为 2。当 pH5 时，胃蛋白酶的活性受到明显的抑制。pH6 以上时，此酶不可逆地变性而丧失活性。

将胃蛋白酶原进行电泳分析时，可显示 7 条区带。向阴极移动的第 1～5 条区带的免疫性相同，称之为胃蛋白酶原Ⅰ，第 6 和第 7 条区带的免疫性亦相同，称之为胃蛋白酶原Ⅱ（Samloff，1982）。在胃体粘膜中都含有胃蛋白酶原Ⅰ和Ⅱ。在胃窦、近端十二指肠和 Brunner 腺中只有胃蛋白酶原Ⅱ。一部分胃蛋白酶原Ⅰ和Ⅱ可以进入血液循环中，只有胃蛋白酶原Ⅰ可自尿中排出。因为胃蛋白酶原Ⅰ只来自泌酸腺区。所以测定胃蛋白酶原Ⅰ的分泌量，可以反映主细胞的数量及其分泌功能。

三、粘液（mucus）

胃粘液由胃粘膜表面的上皮细胞和胃粘膜各部位的粘液细胞所分泌。它是一种大分子糖蛋白，碳水化合物的成分主要是半乳糖、葡萄胺、岩藻糖等，蛋白部分所含的氨基酸有丝氨酸、苏氨酸、脯氨酸等。胃粘液有二种形式，一种称为可见性粘液（visible mucus），主要由表面上皮细胞所分泌，呈粘稠状，附着于粘膜的表面；另一种称为可溶性粘液（soluble mucus），主要由幽门腺、胃底腺和贲门腺的粘液细胞所分泌，存在于胃液内。粘液糖蛋白是由 4 个相同的分子量为 500 万的亚单位，通过二硫键连接所组成。粘液的粘稠度与糖蛋白间的含水量多少有关。当粘液中的糖蛋白浓度达 30～50mg/ml 时，糖蛋白分子间的含水量较少，粘液的粘稠度增大，糖蛋白分子相互重叠而形成凝胶。当凝胶处于低 pH 环境中，在蛋白酶的作用下，糖蛋白被分解为 4 个亚单位，粘液的粘稠度随之降低、从可见性粘液变成可溶性粘液（Allen，1985）。

在正常生理状态下，可见性粘液附着覆盖于胃粘膜表面，此粘液层的厚度约 0.2～0.6mm，粘液细胞和上皮细胞不断分泌新的粘液来更替进入胃液内的可溶性粘液，使粘液层处于动态平衡而保持一定的厚度。粘液的功能除了起着滑润以免胃内容物损伤粘膜的作用外，更重要的是它与胃粘膜表面上皮细胞所分泌的碳酸氢盐组成粘液-碳酸氢盐屏障。正常情况下，胃腔内的 pH 大约 1.5 左右，胃粘膜之所以能免受氢离子的损害，主要有二个因素：① H^+ 在胃粘膜表面的粘液凝胶层内扩散速度很慢，比在水中减慢 3～5 倍，以削弱 H^+ 对胃粘膜的侵蚀，受到阻挡作用。②正常人胃液的 pH 约 1.5～2.0 之间，而胃粘膜表面与粘液层之间的 pH 则 7.0 左右，胃腔与胃粘膜面之间存在一个 pH 梯度，其原因是由于胃粘膜上皮细胞持续分泌 HCO_3^-，而胃粘膜表面覆盖着粘液层，将胃液与胃粘膜面隔开，使 H^+ 不能直接接触粘膜细胞，这称之为粘液-碳酸氢盐屏障。当 H^+ 扩散入胃粘膜表面时，与粘液层下面由胃粘膜上皮细胞所分泌的碳酸氢盐相遇而被中和。由于这一粘液-HCO_3^- 屏障的存在，能够有效地防止 H^+ 逆扩散到粘膜内，使胃粘膜面保持中性，避免 H^+ 对胃粘膜的伤害。

四、内因子（intrinsic factor）

内因子也是一种糖蛋白，分子量约 55 000，由壁细胞所分泌。凡是能刺激壁细胞分泌盐酸的刺激物，也均能促使内因子的释出量增多，只是刺激后的内因子分泌高峰出现时间比胃酸为早。在没有刺激剂刺激的情况下，壁细胞仍能持续分泌内因子（Donaldson，1987）。

内因子的功能是保护维生素 B_{12} 在胃肠道内不被蛋白水解酶所破坏，以及促进维生素 B_{12} 在回肠下段的吸收。内因子有两个活性部位：一个能与维生素 B_{12} 结合，形成内因子-维生素 B_{12} 复合物，形成此复合物后，可以保护维生素 B_{12} 免受蛋白水解酶的破坏作用；另一个活性部位可与远段回肠粘膜细胞上的特异性受体结合。有人测算，人的每个回肠粘膜细胞上有 300～400 个这种受体（Donaldson 等，1973），内因子-维生素 B_{12} 复合物与之结合后，通过易位（translocation）进入细胞内。然后，维生素 B_{12} 从复合物中分离出来，又与转钴胺素Ⅱ（transcobalamin Ⅱ）结合，进入门静脉血流中（图 13-16-1）。

内因子对人体内的维生素 B_{12} 的正常吸收具有重要的生理功能。如果内因子缺乏或失去活性，则会引起维生素 B_{12} 的吸收障碍。不过，正常人的壁细胞所分泌的内因子量超过需要量的 100～200 倍（Jeffries，et al. 1965），健康者在 60 分钟所分泌的内因子量可以结合 1 微克以上的维生素 B_{12}。患一般慢性胃炎时，胃粘膜虽有一定的损伤，但内因子的分泌量仍能保持维生素 B_{12} 吸收的生理需要。

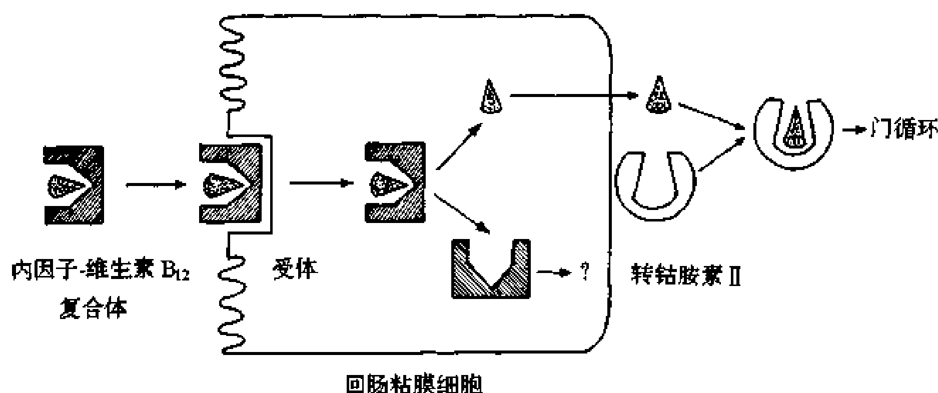


图 13-16-1 内因子与维生素 B_{12}的结合、转运和吸收示意图

第三节 胃分泌功能的检查方法及临床意义

胃分泌功能检查是测定胃液中的有关成分的含量或在单位时间内的排出量。在临床工作中，胃分泌功能检查的内容主要是检测胃酸的分泌量，其他胃液成分的测定常用于研究工作或临床特殊需要时。

一、胃酸的测定

通常所说的胃酸是指盐酸而言。胃酸的测定是检测人体在无明显刺激状态下和给予足量的刺激剂刺激下的胃酸分泌量，前者称之为基础胃酸排出量(BAO)，后者称之为最大胃酸排出量（MAO)。

(一）适应证

在临床工作中，胃酸分泌量的测定适用于以下四种临床情况：①临床拟诊为高胃酸分泌的病症，如 Zollinger-Ellison 综合征。②临床拟诊为低胃酸或无胃酸的疾病，如恶性贫血、巨大胃粘膜肥厚症(Ménétrier 病)、血管活性肠肽瘤（Verner-Morrison 综合征）等。胃酸分泌异常是这类病症的临床特点之一，胃酸测定对临床诊断有很大的帮助。③准备做迷走神经切断术，尤其做高选择性迷走神经切断手术来治疗消化性溃疡病时，在手术前后最好分别检测胃酸分泌的状态，以便判断手术的效果。④观察某些药物在临床治疗中的中和或抑制胃酸分泌的效应。

(二）病人的准备

受试者应禁食 12 小时以上。在试验前三天须停用各种对胃酸分泌有影响的药物。向患者说明试验目的和操作方法，取得病人的配合。有胃潴留的患者应待潴留解除后再进行胃酸测定。

(三）刺激剂的选择

胃酸测定的目的是要了解受试者的 BAO 和 MAO，所以必须选用一种对壁细胞刺激作用强的刺激剂。前面已经谈及，五肽促胃液素具有刺激作用强和不良反应小的优点，是当前首选的胃酸分泌刺激剂。

(四）胃液标本的收集

受试者左侧卧位或坐位，经口或鼻腔插入胃管，胃管的顶端必须置于胃的最低部位，必要时在 X 线透视下定位。以 50～80mmHg 负压持续吸引。在抽吸过程中应随时注意胃管是否通畅，要防止因胃管堵塞而影响胃液吸出量的准确性。

将空腹胃液全部吸出后，再继续抽吸 1 小时，此为基础胃液量。然后皮下或肌肉注射五肽促胃液素 6μg/kg。再继续抽吸胃液 1 小时，每 15 分钟留于一容器内，共计 4 份刺激后的胃液标本。准确测量每份胃液标本的容量。

(五）胃酸的检测

正常成人的空腹胃液量一般不超过 50ml，胃液无色清亮。如空腹胃液显著增多而无食物残渣，则反映患者的胃液分泌量过多。如果空腹胃液不但多而且有残存食物和酸臭味，则提示病人有胃潴留现象。胃液外观呈咖啡色或有血凝块，表明病人有上消化道出血。在胃液内混有反流的胆汁时，会影响胃酸测定的结果。

胃酸分泌功能的检测方法有：①指示剂滴定法；②连续 pH 监测法；③pH 滴定法；④胰岛素低血糖刺激法等多种，其中指示剂滴定法在我国目前临床上采用最为普遍。

1. 指示剂滴定法　过去常采用托佛（Töpfer）和酚酞两种指示剂，根据滴定中指示剂变色时所用的 0.1N NaOH 容量，计算胃液的酸度。托佛指示剂在 pH3.5 时红色消失，酚酞指示剂在 pH8～10

时，变为微红色，前者表示游离酸，后者表示总酸。现在一般主张以总酸排出量来表示胃液中的盐酸量，所以，多采用酚红作指示剂，其滴定终点为pH 7.0时变成红色。滴定后可以按以下公式计算出胃酸酸度和胃酸排出量。临床工作中胃酸分泌功能试验常以胃酸排出量，即每小时所排出的胃酸酸度来表示。

计算方法：

胃酸酸度(mmol/L) = NaOH浓度(mmol/L) × NaOH消耗量(ml)/被滴定的胃液标本量(ml)

胃酸排出量(mmol/h) = 胃酸酸度(mmol/L) × 胃液量(L/h)

假如1小时内抽出的基础胃液量共计50ml，滴定时取胃液标本10ml，用100mmol/L浓度的NaOH滴定，当酚红指示剂变红色时所消耗的氢氧化钠为5ml，则：

基础胃酸酸度 = 100 × 5/10 = 50mmol/L

基础胃酸排出量（BAO）= 50 × 0.05 = 2.5mmol/h

用相同的方法分别滴定五肽促胃液素刺激后的4份胃液标本的胃酸量，将此4份胃液标本的胃酸量相加，即为最大胃酸排出量（MAO）。有时将4份胃液标本中的两个最大的胃酸量相加，再乘以2，此称之为高峰胃酸排出量（peak acid output；PAO）。PAO与MAO的含义相同。MAO与胃粘膜内的壁细胞数量平行，人体大约10亿个壁细胞分泌盐酸23～25mmol/h，所以根据MAO可以粗略估计壁细胞的数量。

据文献报道（萧树东，等，1979；潘国宗，等，1981；上海协作组，1981），我国正常人的BAO平均值介于3.0－4.0mmol/h之间，MAO平均约为16～18mmol/h，PAO约为18～21mmol/h。BAO数值的变异较大，其测定值为零时，不一定是无胃酸分泌。人的胃酸分泌量还受年龄、性别、体重和种族等因素的影响。

临床意义：下列几种疾病常有胃酸分泌异常现象。

十二指肠溃疡患者的胃酸分泌量常高于正常人，尤其刺激后的胃酸分泌增多更为显著。不过，个体差异范围很大，与正常人之间有显著的重叠，大约有40%～50%的十二指肠溃疡病人的胃酸分泌量在正常范围之内，因此，胃酸测定对普通型十二指肠溃疡的诊断无重要意义。有高胃酸分泌的十二指肠溃疡患者发生并发症的机会比胃酸分泌正常者为大，胃酸测定对估计此病的病情可能有辅助作用。一般讲，有效的迷走神经切断后，其MAO较术前降低70%左右，胃次全切除后的MAO可较术前降低80%～90%。如果患者胃大部切除术后，其BAO大于5mmol/h或MAO大于15mmol/h，则发生吻合口溃疡的机会比较大。

胃溃疡患者的胃酸分泌常正常或低于正常。低于正常的原因可能与合并慢性胃炎有关，或由于胃溃疡患者的胃粘膜屏障受损，胃腔内的氢离子发生逆弥散的结果。胃酸测定对胃溃疡的诊断意义不大，如果其MAO为零，则应警惕胃癌的可能。

胃癌病人的胃酸分泌量常降低，但也可正常。胃酸降低的程度取决于肿瘤病变的部位及侵犯粘膜的范围。大约有20%的胃癌患者呈无胃酸，这类患者常为胃体部晚期胃癌。

Zolliger-Ellison综合征的临床特点是难治性溃疡、高胃酸分泌、高促胃液素血症和胰腺非β胰岛细胞瘤。胃酸测定对此症的诊断有重要意义。这种病人的空腹胃液量明显增多，BAO常大于10mmol/h，BAO与MAO的比值常小于0.6。

血管活性肠肽瘤（VIPoma）又称Verner-Morrison综合征，其临床特点是水样腹泻、低胃酸或无胃酸、低钾血症和高血管活性肠肽血症。胃酸测定是一种有诊断意义的方法。

巨大胃粘膜肥厚症又称Menetrier病，患者常呈现低胃酸或无胃酸，所以胃酸测定对本病的诊断有辅助意义。

萎缩性胃炎的胃酸分泌正常与否，取决于粘膜萎缩病变的部位、范围及萎缩的程度，胃体粘膜有弥漫重度萎缩时，因壁细胞显著受损而导致胃酸分泌量减少。萎缩病变局限于胃窦时，胃酸分泌多属正常。

恶性贫血患者因伴有全胃粘膜萎缩，其胃酸分泌量常显著降低或无胃酸，所以，胃酸测定有助于临床诊断。

2. 连续pH监测法　胃腔内放置微电极，与体外的记录仪相连接并通过数字显示器可以连续测出24小时胃液pH值。这一方法的优点是能连续了解胃酸分泌的动态变化，而且受试者可以活动，不影响其日常生活。这是近年来研究胃酸分泌的昼夜变化、疾病或药物对胃酸分泌的影响的一种新方法，其结果比较准确可靠。不过，pH只是反映氢离子的活性而非浓度，所以pH测定不能代替胃酸分泌量的测定。

临床意义：连续检测胃液中的pH有助了解人体昼夜间的胃酸分泌量的波动。正常人24小时内

的胃液 pH 呈节律性波动，一般白天比夜间低，这可能与白天进食有关。十二指肠溃疡病人的胃液 pH 不论白天或夜间均高于正常人。在应用抗酸药治疗溃疡病患者时，溃疡愈合率与 24 小时内胃酸被抑制的程度有显著的关系。有人报告（Jones, et al. 1987），任何抗酸药如能将病人的 24 小时内胃液 pH 高于 3 的时间达 18～20 小时，则预期 4 周疗程的溃疡愈合率可达 100%。所以，连续检测胃液的 pH 可以准确地评价不同抗溃疡药物的疗效。

3. 胃内滴定法　胃内滴定法（intragastric titration）是胃内放入一双腔管，每一管腔前端各有一个开口，两者相距 10～15cm，从近端孔的胃管连续抽吸胃液至体外测定 pH 的装置中，测定 pH 后返回到胃内，同时由远端孔的胃管中持续灌注碳酸氢钠溶液，将胃液的 pH 保持在 5.5，这样可以根据碳酸氢钠的注入量，测算出胃酸的分泌量（Fordtran and Walsh, 1973）。

4. 胰岛素低血糖刺激试验　低血糖是一种兴奋迷走神经的有效方法，促使迷走神经释放乙酰胆碱增多，后者刺激壁细胞和 G 细胞，最终增加胃酸分泌量。此法主要检验迷走神经切断手术后的效果，了解迷走神经是否完全被切断。受试者空腹 12 小时后，插入胃管，吸出空腹胃液。然后静脉注射普通胰岛素 0.2IU/kg，连续收集胃液 2 小时，每 15 分钟收集 1 份标本，共计 8 份。分别测定每份标本的容量和胃酸分泌量。根据 Hollander 的报告（郑芝田，1993），如果注射胰岛素后的胃酸排出量比基础胃酸量高 20mmol/L 或基础胃酸量为零而注射胰岛素后的胃酸量大于 10mmol/L，则属阳性，并且阳性反应出现于注射胰岛素后的 45 分钟之内，表示患者的支配胃的迷走神经没有完全被切断。

进行胰岛素低血糖试验时必须严密观察患者的低血糖反应。假如患者因血糖下降过低而出现意识障碍时，应立即终止试验和静脉注射葡萄糖液。有脑动脉和/（或）冠状动脉供血不足的病人禁忌做此试验。

二、胃蛋白酶原和胃蛋白酶的测定

胃蛋白酶原和胃蛋白酶的测定主要应用于科研工作，以探索胃十二指肠疾病特别是消化性溃疡病的病因、发病机制和病理生理，对临床诊断无重要意义。

血清或胃粘膜中的胃蛋白酶原含量测定主要采用放射免疫测定法。正常人血清胃蛋白酶原Ⅰ含量大约 28～100ng/ml。在人群普查中，发现有一部分人的血清胃蛋白酶原Ⅰ的水平高于正常范围，并具有家族性和常染色体显性遗传的特点。

大约有 30%～50% 的十二指肠溃疡病患者的血清和胃粘膜中的胃蛋白酶原Ⅰ含量高于正常，胃溃疡病人则多为正常。所以高胃蛋白酶原Ⅰ血症可能是十二指肠溃疡发病的一个危险因素（Samloff 等，1986）。有人认为（Soll, 1993）血清胃蛋白酶原含量高于 130ng/ml 的人发生十二指肠溃疡的危险性将增大三倍左右。十二指肠溃疡患者中，血清胃蛋白酶原Ⅰ的水平与病情轻重有一定关系（靳海鸥，等. 1987）。血清胃蛋白酶原增高的十二指肠溃疡病人，其溃疡常难愈合，溃疡复发率也常较高。有人报告，如果血清胃蛋白酶原Ⅰ水平低于 20ng/dl，提示患者的泌酸腺区粘膜可能有萎缩。由于高胃蛋白酶原Ⅰ血症有遗传倾向，因此进行这方面的测定研究对探讨消化性溃疡的发病机制有一定帮助。

用放射免疫法也可测定血清胃蛋白酶原Ⅱ的含量。重度萎缩性胃炎患者的血清胃蛋白酶原Ⅰ与胃蛋白酶原Ⅱ的比值常常降低。有人报告（Nomura, 1980），31% 的胃癌病人呈低胃蛋白酶原Ⅱ血症。有些胃溃疡病人的血清胃蛋白酶原Ⅱ水平亦常偏低。这提示萎缩性胃炎、胃溃疡和胃癌三者之间在发病上可能有一定联系。

胃蛋白酶的测定方法主要依据它能水解蛋白质的原理，用化学或比色法检测水解作用后的最终产物的量来换算胃蛋白酶的水平。常用的胃蛋白酶作用的底物为人血红蛋白。胃液中的胃蛋白酶由胃蛋白酶原转化而来，胃液中胃蛋白酶含量与胃酸分泌量平行。胃蛋白酶测定多用于研究，临床工作中很少检测胃蛋白酶的含量。

三、内因子的测定

常用检测内因子的方法是 ^{57}Co 标记维生素 B_{12} 吸收试验，又称为 Schilling 试验（Schron, 1991）。此试验的原理是维生素 B_{12} 在回肠末段被吸收之前必须先与内因子结合。维生素 B_{12} 在回肠末段吸收之后，体内过多的维生素 B_{12} 由肾脏排出。所以，当肌肉注射足量的维生素 B_{12} 之后，再口服已知量的 ^{57}Co 标记维生素 B_{12}，会有一定量的 Co 标记的维生素 B_{12} 从肾脏排出。根据尿液中的放射性的多少可以推测出小肠吸收维生素 B_{12} 的状态，从而也可以了解与维生素 B_{12} 结合的内因子是否缺少。可以

看出，Schilling试验对检测内因子来讲是一种间接的方法。当小肠吸收不良、肠道内细菌过度繁殖或肾功能不全时，此试验亦会出现异常反应。

Schilling试验通常分两步进行。第一步是口服一定放射量的^{57}Co标记的维生素B_{12}，1～2小时后再肌肉注射无放射性的维生素B_{12} 1mg。然后收集24小时尿，测定尿液中的放射量。计算尿液放射量与口服^{57}Co标记维生素B_{12}的放射量的比率，两者之比大于8%～10%，则属正常。假如比率小于8%，则做第二步试验，即口服一定放射量的^{57}Co标记维生素B_{12}与内因子结合的复合物，然后肌肉注射无放射性的维生素B_{12} 1mg。收集24小时尿，测算尿液放射量与口服放射量的比率，其比率应大于10%，如果比率小于8%，则提示患者维生素B_{12}减少的原因并非由于内因子缺乏，可能因小肠吸收不良或其他原因所引起的。

近年来有人采用双重同位素标记的维生素B_{12}吸收试验。此试验在肌肉注射足量的维生素B_{12}的同时，口服相同剂量的^{57}Co标记的维生素B_{12}-内因子复合物和^{58}Co标记的维生素B_{12}，然后分别测定24小时尿液中的^{57}Co和^{58}Co的放射量。假如两者的尿内放射量比率均正常且相仿，表示无内因子缺乏。如果^{58}Co的放射性很低而^{57}Co的放射性正常，则提示有内因子缺乏。若两者都低，则可能既有内因子缺乏又有小肠吸收不良（潘国宗，等.1994）。

内因子缺乏多见于恶性贫血或全胃切除的病人。恶性贫血患者出现维生素B_{12}吸收障碍的另一个原因是其血清中存在抗内因子抗体。抗内因子抗体有两种类型，一种是阻碍维生素B_{12}与内因子结合，另一种是阻碍维生素B_{12}-内因子复合物与回肠粘膜的受体结合。这两种抗体均可妨碍维生素B_{12}的吸收而导致出现巨细胞贫血。

（陈寿坡）

参考文献

1. 陈寿坡. 胃分泌功能检查的临床意义. 北京医学，1984，6:119
2. 靳海鸥，张国治，等. 消化性溃疡患者血清胃蛋白酶原亚群含量的变化及其临床意义. 中华消化杂志，1987，7:15
3. 潘国宗，等. 五肽胃泌素与加大组胺胃液分泌试验的对比研究. 中国医学科学院院报，1981，3:204
4. 潘国宗，陈寿坡. 壁细胞生理和胃分泌功能. 见：潘国宗等主编. 现代胃肠病学. 北京：科学出版社，1994，815～829
5. 上海协作组. 五肽胃液素胃酸分泌试验587例分析. 中华消化杂志，1981，1:121
6. 萧树东，等. 国产五肽胃液素检测胃酸分泌功能的研究. 中华内科杂志，1979，18:243
7. 郑芝田主编. 胃肠病学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，1993. 166，184
8. Allen A, Carrol NJ. Adherent and soluble mucus in the stomach and duodenum. Dig Dis Sci, 1985, 30:55S
9. Donaldson RM Jr, Small DM, Robins S, et al. Receptors for vitamin B related to ileal surface area and absorptive capacity. Biochim Biophys Acta, 1973, 311:477
10. Donaldson RM. Intrinsic factor and the transport of cobalamin. In: Johson LR ed. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 2nd edition. New York: Raven Press, 1987, 959
11. Fordtran JS, Walsh JH. Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating. Results in normal subjects and in humans. J Clin Invest, 1973, 72:645
12. Goldschmiedt M, Feldman M. Gastric secretion in health and disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. Gastrointestinal Disease. 5th edition. Philadelphia: Saunders, 1993. 524
13. Jeffries GH, Sleisenger MH. The pharmacology of intrinsic factor secretion in man. Gastroenterology, 1965, 48:444
14. Jones DB, Howden CW, Burget DW, et al. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. Gut, 1987, 28:1120
15. Nomura AMY, Stemmermann GN, Samloff IM. Serum pepsinogen I as a predictor of stomach cancer. Ann Intern Med, 1980, 93:537
16. Samloff IM. Pepsinogen I and II: Purification from gastric mucosa and radioimmunoassay in serum. Gastroenterology, 1982, 82:26
17. Samloff IM, Stemmermann GN, Heibrum LK, et al. Elevated serum pepsinogen I and II levels differ as risk factors for duodenal ulcer and gastric ulcer. Gastroenterology, 1986, 90:570
18. Schron CM. Vitamins and minerals. In: Yamada T, et al. Textbook of Gastroenterology. Philadelphia: Lippincott, 396
19. Soll AH. 1993. Gastric, duodenal, and stress ulcer. In: Sleisenger MH, Fortran JS. Gastrointestinal Disease. 5th edition. Philadelphia: Saunders, 1993, 592

第十七章　肝功能及肝病血清标志物

肝脏是人体最大的消化腺，是人体最活跃的代谢器官，被称为物质代谢的基地和枢纽。肝占总体重的2%，接受1/5心脏排血量。接纳双重血供，75%来自富含营养物质的门静脉，25%来自富含氧的肝动脉，静脉血与动脉血在肝血窦均匀混合。肝血窦的总体积为肝重的20%～50%，窦内血浆可通过内皮小孔进入狄氏间隙，狄氏腔的内表面有600m²。肝细胞窦面有许多不规则的微绒毛伸入窦隙，这种结构使肝细胞与血液循环的物质进行着快速交换。肝细胞有丰富的线粒体、内质网和溶酶体，还有多种酶及其他包含物。这些结构形态和化学组成特点，与它重要而复杂的功能相联系。

第一节　肝功能试验

肝脏功能甚多，检查方法亦多，而且还在不断增加。肝功分类迄今仍不一致，兹根据临床应用情况分别叙述如下，以供临床选择。

一、酶学检验

酶是特殊蛋白质，是机体物质代谢、生命活动的必要条件。血清中的酶相对恒定，这取决于酶的合成、释放以及从血清中消失三个过程的动态平衡，这是一个十分复杂的过程。由于酶的含量甚微，临床上酶的测定大多不是测定酶的绝对量，而是根据酶的催化效果测定酶的活性。检测方法不同，其正常参考值也不同。肝细胞含酶十分丰富，肝内酶蛋白含量占肝总蛋白量的2/3，体内几乎所有的酶都在肝内存在。目前，可用于肝病诊断的酶已达数百种，但是，临床常用的仅10种左右。肝细胞受损时，可因细胞膜通透性增加，肝细胞坏死、致使某些血清酶发生变化。酶学检测已作为肝病诊断、鉴别诊断及预后判断的重要依据。

（一）转氨酶

转氨酶（transaminase）是肝细胞受损后首先能检出的生化异常指标之一，自1957年Wroblewski和Cabaud首次报道了血清ALT的检测方法以来，一直是临床最常用、诊断价值最高的指标。转氨酶包括：天门冬氨酸转氨酶（asparale aminotransferase；AST）和丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase；ALT），以前分别称为谷草转氨酶（glutamic oxaloacetic transaminase；GOT）和谷丙转氨酶（glutamic pyruvic transminase；GPT），它是按酶促反应进行命名的（Sherman, et al. 1991）。现已统一用底物命名，因为这更能反应酶的功能特性。ALT催化L-丙氨酸与α-酮戊二酸之间转移氨基产生丙酮酸及L-谷氨酸，在体内丙酮酸进入三羧酸循环，谷氨酸经谷氨酸脱氢酶催化脱氨产生的氨，供尿素循环。

ALT主要存在于肝细胞浆内，AST60%存在于胞浆，40%存在线粒体中。肝细胞内ALT浓度比血清中高1000～3000倍，肝细胞通透性增加时，由于巨大的浓度梯度而释入血中。只要1%肝细胞坏死即可使血清酶增高一倍，因此WHO推荐ALT为肝功能损害时最敏感的检测指标，但ALT、AST存在于机体的许多组织中，都不是器官专一性酶。1962年Segal报告许多疾病可引起ALT增高。1987年Keplam等复习文献指出，病毒性肝炎、药物热、急性心衰，ALT增高幅度最高可达数千，而阻塞性黄疸、肝硬化患者很少超过500IU/L。虽然不同疾病转氨酶增高幅度不同，但据此仍不足以鉴别这些疾病。在过去几年里，人们常将ALT与AST同时检测，根据二者的比率进行疾病诊断，有人认为AST/ALT比率正常人为1.15，急性肝炎时为0.56。1979年Cohen等报导酒精性肝炎和肝硬化患者AST/ALT比率大于2者，占70%、急性病毒性肝炎仅占4%。AST/ALT比率对于急性病毒性肝炎的预后有指导意义，当比率为1.20～2.26时，提示预后不良。虽然ALT和AST对于诊断肝病、判断病情有重要价值，但有时ALT和AST水平并不能十分可靠地反映慢性肝病的病变程度，与肝组织学损害程度不完全平行。另外即使ALT、AST正常也不能肯定疾病处于非活动状态（Desmet, et al. 1994）。DiBescegili（1991）又认为当慢性肝炎患者的ALT和AST较长时间增高，则说明病情进展，具有预后判断价值。在临床工作中，医生常会遇到ALT增高的无症状者，这些人ALT增高常在体检、义务献血筛查或其他疾病时被发现，往往难以做出明确的患病或是健康的诊断。1983年、Sampliner对

ALT持续升高（>6个月）的义务献血员进行肝活检，发现除了脂肪肝外，无其他异常。1986年Hultcranz等对149例ALT长期轻度升高的无症状者，进行多次化验检查和肝活检，其中63%的人为脂肪肝，肝组织正常者仅占2%。Friedman等（1987）对100例ALT升高的无症状献血员进行体检及化验检查，发现ALT增高，主要有四种类型：①仅在开始时升高；②开始时升高，以后逐渐转为正常；③间歇性升高；④持续性升高。最后根据体检化验结果进行最佳判断，认为67%与酒精及肥胖有关，而22%的病人难以作出判断。Kundrotas等（1993）对ALT升高（>55IU/L）的无症状义务献血员进行了研究，在19 877个献血员中，ALT99例（0.5%）升高，其中12例找到了病因（4例急性乙型肝炎，4例抗-HCV阳性，2例自身免疫性疾病，1例为胆石症，另1例为急性阑尾炎），余下的87例无法找到原因。作者推测可能是由于：①人群中ALT值呈非正态分布，由于个体差异，落在正常值以外，但实际上肝脏正常。②非肝源性ALT增高，如肌肉释放，药物影响等。③现有手段尚无法确定的肝疾病。所以对ALT轻度增高的无症状者，要全面细致地进行体格检查，在ALT反复或持续升高时再进一步检查确定诊断，不可轻易对ALT增高者作出肝炎的诊断，使患者产生不必要的心理负担。

（二）腺苷酸脱氨酶

腺苷酸脱氨酶（adenosine deaminase；ADA）早在1962年就被Koehler等证明对肝胆疾病的诊断具有一定的价值。1980年，徐克成等检测了ALT明显升高的128例急性病毒性肝炎患者，ADA上升者为85.2%，且多数轻中度升高，一般不超过正常上限1倍。因此ADA对急性肝损害诊断价值不大。而在急肝恢复期，ADA升高阳性率高于转氨酶，其恢复正常时间也较后者为长。慢性活动性肝炎、肝硬化时ADA增高多见，且升高幅度较大。胆道疾病时不升高。因此，ADA主要用于慢性肝病的诊断以及肝细胞黄疸与阻塞性黄疸的鉴别。

（三）谷氨酰转肽酶

谷氨酰转肽酶（γ-Glutamyl transpeptidase；γ-GT，或GGT）在肝细胞内合成，在炎症、胆汁淤积等刺激下，肝细胞合成γ-GT增加。血清中γ-GT主要来自肝脏。1950年Hanes发现此酶，1960年Szewezwk将γ-GT用于临床。急性病毒性肝炎患者，血γ-GT总活力明显升高，其幅度多在正常的5倍左右，而且较其他反映肝实质损害的酶（ALT）持续时间长（可达6周），有助于急性肝炎恢复期的诊断，若长期升高不降则提示可能转为慢性肝炎。慢性活动性肝炎（CAH）患者，血清γ-GT活力常增高，慢性迁延性肝炎（CPH）则多数正常。有人认为γ-GT亦具有癌胚抗原的性质，当肝癌细胞逆分化，使γ-GT产生增多，肝癌患者无论有无黄疸，血清γ-GT可高于正常的10～15倍。肝外梗阻性黄疸时，γ-GT升高可达正常的10多倍，癌性梗阻时则升高更明显。酒精性肝病，γ-GT多有升高，其诊断意义超过ALT，有独到的价值（Nemesanszky, et al. 1988）。此外应注意，γ-GT诱导剂如：糖皮质激素、一些镇静剂和酒精，可使血清γ-GT升高，停药后2～4周可恢复正常。

应用聚丙烯酰胺凝胶电泳可将γ-GT分为9～13条带，其中肝癌区带1～3条，电泳位置相当于α_2球蛋白区，阳性率27%～54%。据多篇报道，γ-GTⅡ对肝细胞癌（HCC）的敏感性一般在80%－90%，特异性95%。γ-GT分为结合与非结合ConA带，非结合ConA带为HCC特异性带。现认为γ-GTⅡ和γ-GT非结合ConA带二者都是颇有发展前景的HCC标志物，鉴于其与甲胎蛋白（AFP）无相关性，可与AFP结合诊断肝癌。

（四）碱性磷酸酶

碱性磷酸酶（alkaline phosphatase；ALP或AKP）是由Suzuki等于1907年发现，1930年Kay将ALP用于肝胆疾病的临床诊断。ALP虽在人体各组织存在，但大部分存在于肝脏、骨骼、胎盘、肠等组织。血清中ALP总活力升高是肝胆疾病和骨骼疾病的重要标志。阻塞性黄疸病人血清ALP活力升高早，幅度大，胆道完全阻塞病人，可超过正常的2.5倍以上，高于不完全阻塞者。病毒性肝炎和中毒性肝炎引起的肝细胞性黄疸，90% ALP升高，但不超过正常2.5倍。氯丙嗪、胂剂、甲基睾丸素、口服避孕药引起的肝内胆汁淤积，血清ALP的升高早于血胆红素增高。一般认为ALP持续轻度增高时，肝细胞性黄疸可能性大，持续高值时，阻塞性黄疸可能性大。先天性高胆红素血症，溶血性贫血所致黄疸，ALP都正常。无黄疸病例，血清ALP明显增高应考虑肝内占位性病变，特别是肝癌。

近几年来ALP的研究已进入分子水平，完成了各种同工酶的基因、染色体定位、核苷酸序列分析等。ALP在琼脂糖电泳中可分为6种同工酶，ALP_1、ALP_2来源于肝脏；ALP_3来源于骨骼，临床上多数骨骼系统病变时，此酶常升高；ALP_4来

自胎盘，妊娠妇女此酶升高；ALP_5 来自小肠，值得一提的是一部分肝硬化病人（25%～40%）血中可查出此酶升高。ALP Ⅰ，它来源于肿瘤组织，对于诊断 AFP 阴性的肝癌有一定的价值。

（五）脯氨酸肽酶

脯氨酸肽酶（Prolidase；PLD）是体内广泛存在的一种二肽水解酶，在胶原分解代谢及脯氨酸再循环中起重要作用。1984 年 Mayra 等，建立了终点测定法，发现骨骼系统疾病，心肌损害、胆石症等疾病时 PLD 正常，而在急性肝炎时血清 PLD 显著升高，且恢复正常较 ALT 快，其升高原因可能与肝细胞坏死有关。有报道，肝硬化患者血清 PLD 高于正常，而同组患者 ALT 多正常，PLD 增高可能与肝纤维化有关，而伴有 ALT 升高的慢活肝患者 PLD 增高可能与肝细胞炎症坏死有关。PLD 是反映肝病纤维化和慢性化的指标，也是反映肝细胞损伤的指标。

（六）α-L-岩藻糖苷酶

α-L-岩藻糖苷酶（α-L-fucosidase；AFU）是一种存在于所有哺乳动物细胞溶酶体的酶，属溶酶体酸性溶解酶类，在多糖物质的分解代谢中起重要作用。1980 年 Deagner 等发现肝癌患者血清 AFU 升高，1984 年又报道 HCC 较对照组和转移性肝癌明显增高。Takahashi 等（1994）的研究结果也支持上述结论，同时发现 AFU 升高与肿瘤大小无关。有人提出对手术切除或化疗后的 HCC 作动态观察，可对其转归和复发提供重要信息。

二、蛋白质代谢试验

肝脏是人体蛋白合成的主要器官，每日合成蛋白占机体总量的 40% 以上。

（一）白蛋白（albumin；ALB）

白蛋白由肝细胞合成，含 585 个氨基酸残基的单链蛋白质，分子量 66450，约占血浆总蛋白的 40%～60%，由于血中白蛋白含量多，半衰期长等原因，ALB 反映肝功能并不灵敏。

（二）前白蛋白（prealbumin；PA）

PA 由肝细胞合成，血清蛋白电泳测定时，PA 位于白蛋白前，其半衰期短（1.9 天）、所以测定血清中 PA 比白蛋白反映肝脏损害灵敏。正常参考值 194mg/L。ALT 增高者 PA 多减少，PA 低于 100mg/L 时则可以预示肝功损害处于严重状态。

（三）载脂蛋白（apolipoprotein；APO）

载脂蛋白是血浆脂蛋白的蛋白质部分，主要由肝细胞合成，小部分由小肠粘膜细胞合成，是特异性球蛋白，其水平与功能变化与脂蛋白代谢与某些疾病的发病机理有密切关系。$ApoA_I$ 是血清高密度脂蛋白的主要组成蛋白，$ApoB_{100}$ 是低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白的主要结构蛋白，肝功能损害时，可引起载脂蛋白的变化。观察载脂蛋白的水平，可以了解肝脏损害及脂质代谢的情况。

急性肝炎的黄疸期，慢性活动性肝炎，肝炎后肝硬化 APO 下降幅度为正常值的 30%～70% 在急性肝炎、慢活肝、肝硬化的黄疸期，胆红素与 $APOA_I$ 呈负相关，胆红素在 85.5μmol/L 以上时，卵磷脂胆固醇酰基转移酶（LCAT）活性受抑制，高密度脂蛋白合成减少，$APOA_I$ 占高密度脂蛋白 70%，测定 $APOA_I$ 能反映肝实质性病变。测定急性、慢性肝炎、肝硬化和重症肝炎患者的 $APOA_I$ 和 B_{100} 含量，发现各种肝病均降低，重症肝炎尤其明显（邹桂舟，等. 1993 年）。另有报道 $APOB_{100}$ 在急性肝炎、脂肪肝，酒精性肝炎时升高，前者两个月内恢复，而后两者继续升高，说明 $APOB_{100}$ 与脂肪肝相关。

关于 APO 的变化，各家结果不尽一致，有待进一步研究。

（四）凝血酶原时间（prothrombin time；PT）

肝脏在凝血与抗凝血系统保持动态平衡中起着重要作用，肝病常导致凝血机能异常，表现不同程度的出血倾向。PT 虽然反映肝脏功能不敏感，但反映肝实质损坏程度，判断预后有较大意义。著名的肝硬化临床分级 Child-Pugh 法，就有 PT 的指标。正常参考值（11±2）s，超过对照 3s 以上为异常。

（五）支链氨基酸和芳香氨基酸

肝脏是体内分解和转化各种氨基酸的主要场所，除了支链氨基酸（简称 BCAA），即亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸等由骨骼肌代谢外，几乎所有必需氨基酸都由肝脏代谢。慢性肝炎及肝病时，苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸等芳香族氨基酸（AAA）及蛋氨酸等不能被肝脏分解而积聚，肝硬化时血浆 AAA 浓度可比正常高 2～4 倍，而 BCAA 浓度降低。1975 年 Fisches 提出：动物和人在正常情况下，BCAA 与 AAA 的克分子比率为 3～3.5，当肝性脑病时，这种比率下降到 1 或 1 以下。测定 BCAA 和 AAA 不仅有助于诊断肝病的严重性，而且有助于指导治疗。

（六）血氨

氨由氨基酸分解而来，亦可以铵盐及含氨物质在肠道吸收产生，当肝脏严重损害时，合成尿素发

生障碍，或由于其它原因（当应用强利尿剂、严重腹泻呕吐、门腔静脉分流术后，肾功能障碍）氨生成过多，致血氨浓度升高，但由于血氨浓度（正常时）很低，在标本中又极不稳定，这些均构成了血氨测定的复杂性，因此血氨增高并不都和肝性昏迷相联系。

三、胆红素及胆汁酸代谢试验

肝脏每天分泌 1500ml 胆汁，经胆总管排入十二指肠，对小肠的食糜进行化学性消化作用，胆汁的肠肝循环是一种生理性保存机制，胆汁酸是胆汁的主要成分，胆汁酸通过门静脉进行再循环，只有少量进入全身循环。

（一）胆红素测定

血清总胆红素(total bilirubin;TB)正常参考值为 1.7～17.1μmol/L,1 分钟胆红素(S'B)即直接胆红素为 0～3.4μmol/L。目前主张同步测定 TB 和 S'B,在待检血清中加入重氮试剂,出现紫色化合物,在一分钟时进行比色,所得值为 1 分钟胆红素,基本反映了血清直接胆红素的含量。接着向溶液中加入一定量的乙醇溶液使原来非溶性的间接胆红素继续显色,再经比色所得值即为 TB,S'B/TB 比值<20%多考虑溶血性黄疸,>20%时则考虑肝细胞性或阻塞性黄疸,比值越大则越支持阻塞性黄疸。

近年来，随着高效液相色谱（HPLC）广泛应用，胆红素氧化酶（BOX）的分离成功，抗胆红素-白蛋白结合物单克隆抗体的制备成功，胆红素测定方法有了新的进展。HPLC 可将胆红素特异地分为 α、β、γ、δ 四种，1981 年 Lauff 报导 α 峰为游离胆红素，β 为胆红素葡萄糖单酯、γ 为胆红素葡萄糖双酯，δ 为一种新发现的可与白蛋白结合的胆红素，现已知 85%δ 胆红素可与重氮法试剂呈直接反应，δ 胆红素的发现，可以解释血中结合胆红素升高而尿胆红素阴性等问题，王天成等（1995 年）用国产试剂建立了 HPLC 法，并测定 90 例各种肝病患者，证明该法较灵敏、特异、准确地测定血清胆红素各组分，对肝功评价具有重要意义。HPLC 法将成为未来胆红素测定的参考方法。BOX 法将成为未来测定胆红素的常规方法之一。1986 年，Parry 等利用单抗建立 ELISA 法测定胆红素，该方法具有快速、简便、灵敏的特点，检测能力与 HPLC 相似，可能会成为未来测定胆红素的又一常规方法。此外，用重氮试剂测定胆红素的方法很多，其主要区别在于加速剂的不同，使用咖啡因法即 S-G 法，美国化学协会和国立标准局把它作为参考方法，我国临床检验中心已将其作为推荐方法。经皮测定胆红素（TCB）无需采血，特别适用于儿科，但测定影响因素较多，仍不可能替代常规方法。

（二）胆汁酸（bile acids; BA）测定

胆汁酸（bile acids; BA）是胆固醇在肝脏分解代谢的产物，由于胆汁酸的生成与代谢和肝病关系十分密切，所以血清中总胆酸（TBA）水平是反映肝实质损伤的一个重要指标。过去测定 BA 主要采用 HPLC 和放射免疫法（RIA），前者由于操作复杂，并需要特殊的仪器设备，故难以在临床广泛应用；后者选择针对某一种胆酸的抗体以测定这种胆酸，虽对诊断肝胆疾病有一定价值，但由于同位素易污染环境，难以推广。1974 年 Skalhagy 提纯了 3α-羟基类固醇脱氢酶（3α-SD），以后日本第一化学药品株式会社制成第一代酶法试剂盒。目前已推出了第二代试剂，是当前测定总胆汁酸最简便可靠的方法。临床上急性肝炎患者血清 TBA 显著升高，比正常人高出 100 倍，但与其他常规肝功化验指标相比 TBA 恢复正常较缓慢，TBA 对慢性肝炎肝损伤是一个灵敏的指标，在 CPH 和 CAH 患者之间，其测定值有显著差异，后者明显高于前者。肝硬化病人在各个阶段，TBA 均增高，且增高幅度比 CAH 大。1992 年 Hedenbedrg 等报导，在血胆红素、ALT 等其他肝功能指标正常情况下，血 TBA 可增高；当肝硬化活动性降到最低时，TBA 仍维持较高水平。1992 年 Stich 报告测定 TBA 对诊断胆汁淤积有较好的敏感性和特异性，1994 年国内也有类似的报导。认为 TBA 是非常敏感的肝功能指标。在急性肝炎、慢活肝、肝硬化者血 TBA 显著升高，阳性率大于 90%，特别是肝硬化时，血 ALT 阳性率仅为 11%，TBA 达 100%。在肺心病急性期，阳性率达 88%，缓解期为 11%。心肌梗死、肾病亦有较低阳性率，由于其特异性较差，我们仍必须结合临床才能作出准确诊断。

第二节 肝病血清标志物

本节只介绍肝纤维化和肝癌的血清标志物，未涉及病毒性肝炎的病毒标志物，有关的酶学内容已在上文中叙述。

一、肝纤维化血清标志物

肝纤维化是肝硬化的前驱病变，也是肝硬化发

展的一个最重要的病因。如何早期诊断肝纤维化，判断肝纤维化的程度，进而争取逆转，已成为肝病研究的又一热点。近几年来，肝纤维化研究在几个领域有了很大的进展，对细胞外基质（ECM）的复杂性，对细胞学机制及细胞因子的调节作用有了较深入的认识。已知ECM是一个非常精密的动态体系，同一细胞或同一细胞因子在同一时相或不同时相，对ECM诸环节呈现着促进和抑制的调控，诸细胞因子又可互相构成网络。应用各型胶原及胶原酶等DNA探针，检测相应的mRNA增长状况，进一步了解ECM代谢，将有益于一些未知难题的解决。虽然肝活检组织学检查，诊断肝纤维化较可靠，但肝活检属于创伤性检查，肝穿部位局限以及难以动态观察，这样，无创性的血清肝纤维化标志，尤其是早期诊断指标更具临床价值。到目前为止，已能测定部分胶原、非胶原蛋白和肝纤维化代谢的酶。其中有的意义和价值尚需再确定。由于尚未找到可以准确反映肝纤维化水平的标志物，根据其发病机制，选择意义大的包括ECM合成与分解两个方面的联合检测是必要的。

（一）胶原

迄今为止，人类已发现14型胶原，肝组织中有Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ和Ⅵ型胶原，其中以Ⅰ、Ⅲ型含量最高，各占肝内胶原总量的40%。目前已有检测Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ胶原的报导，但以检测Ⅲ、Ⅳ胶原为常用。

1. Ⅲ型前胶原肽（Procollagen Ⅲ Peptide；PⅢP）是Ⅲ型前胶原经氨基端内切肽酶作用而脱下的多肽。在1978年Rohdett报导它是反映肝纤维化的较好指标。Teare等（1993）报导了不同肝病患者PⅢP检查结果，并与PGA指数进行了对比，两者在酒精性肝病，原发性胆汁性肝硬化，慢性乙型肝炎患者较正常对照明显升高（$P<0.001$）。PⅢP诊断肝硬化的敏感性为85%、特异性93%，而PGA指数分别为91%和81%。PGA指数是联合检测凝血酶原时间（PT）、GGT和载脂蛋白A（APOA），分别取三个检测项目的字头，经计算而得。PGA指数可用以反映肝纤维化的程度。Guechot等（1994）也报道PⅢP可反映肝纤维化程度。而在1992年Benkers研究结果与上述结果相反，认为血清PⅢP增高与肝纤维化关系不大，而与肝细胞炎症、坏死有关。

2. Ⅲ型前胶原（PCⅢ），PCⅢ分子比PⅢP大10倍，受肝细胞炎症坏死影响较小，1985年Galambos建立了血清PCⅢ水平随肝纤维化之活动增加而递增，有诊断价值。

3. Ⅳ型胶原　与层粘连蛋白高度亲和，是构成基膜的主要成分，Ⅳ型胶原分子可分为7S区及TH区、NC_2区、NC_1区等4个区。

目前，临床应用表明慢性活动性肝炎和肝硬化患者血中Ⅳ型胶原明显升高，肝硬化高于慢活肝，1994年冠丽筠等应用Ⅳ型胶原7S、TH区的单抗酶免疫法检测发现，急性病毒性肝炎和正常人之间无显著差异。慢性肝炎、肝硬化组明显高于正常人和急肝组，但CPH、CAH和肝硬化三组之间无显著差异。Ⅳ型胶原与ALT水平无相关性，说明Ⅳ型胶原的检测对于肝纤维化诊断有一定价值。Yabu等（1994）对69例接受干扰素治疗的慢性丙型肝炎患者测定血清Ⅳ型胶原，发现Ⅳ型胶原是慢性丙肝纤维化的较好指标。

（二）非胶原蛋白

非胶原蛋白种类较多，其中目前能检测，并有一定临床意义的有：层粘连蛋白、透明质酸等。

1. 层粘连蛋白（laminin；LN）是基底膜的特有成分，正常肝窦无LN，当发生肝纤维化时，LN与Ⅳ型胶原结合沉积于Disse间隙，形成基底膜，妨碍肝细胞对物质的摄取，产生门脉高压。肝硬化时血清LN显著升高，并与食管静脉曲张呈正相关。

2. 透明质酸（hyaluronic acid；HA）是双糖的多聚体，基本组成单位为β-葡萄糖醛酸与N-乙酰氨基葡萄糖，1985年Laureut等首次报导了RIA法测定肝病患者的结果，发现肝硬化患者血HA明显升高。1990年张鲁榕等测定血清HA时发现急性肝炎，慢活肝，肝硬化患者HA均升高，且肝硬化>慢活肝>急性肝炎；1992年李伟道测定67例慢活肝和肝硬化者HA和PⅢP，发现二者均升高，代偿性肝硬化者PⅢP增高较HA多见，而失代偿性肝硬化则相反。

二、肝脏肿瘤血清标志物

（一）甲胎蛋白及其异质体

甲胎蛋白（AFP或α-FP）依然是肝癌血清学诊断中的首选指标，它是由胎儿肝细胞、卵黄囊和胎儿胃肠道合成的一种蛋白，胎儿出生后，血AFP水平逐渐降低，300天时低于10ng/ml。健康成人血中AFP一般为0.1～5.8ng/ml，大于20ng/ml有诊断参考价值。AFP的重要功能是调节脂肪酸，特别是花生四烯酸的转运。早在1963年Abelev等发现肝瘤的成年小鼠血AFP升高，以后又

发现人肝癌患者血AFP升高。1987年Jones等发现在有症状的HCC中，血中AFP阳性率高达50%～90%，血清AFP升高超过400ng/ml，高度提示HCC。但AFP升高并不仅见于HCC，在其他肝病，AFP的升高也可达50～500ng/ml，当然多数只是轻度升高，而且持续时间不长，逐渐恢复正常。1978年Alpent等报导，急性肝炎29%、慢活肝34%及大块性肝坏死患者75%均有血清AFP升高。一些研究者提示AFP轻度升高乃反映肝细胞再生，因为血中AFP升高时，常伴随有明显的肝细胞坏死与炎症。但也有不同于上述观点者。有人对部分肝切除患者进行血AFP测定，发现AFP并不升高，而这时肝再生活性非常强，说明AFP升高只是AFP基因在肝细胞受到损害后转录活性增高。

肝细胞癌患者血清AFP常显著升高，在良性病变者一般升高不显著，但良恶性疾病时AFP水平有重叠，且原发性肝癌AFP为阴性者约占30～40%，所以仅依赖AFP水平有时不能区别肝脏的良恶性疾病。1973年Smith等利用AFP糖链与植物血凝素的结合力，将AFP分为ConA结合型和非结合型两部分。1979年Kercraeot等用扁豆凝集素（LCA）进行亲和交叉免疫电泳，将AFP分为3部分。1985年武田用植物血凝素（PHA）将人的AFP分为结合型和非结合型两部分，结果HCC患者凝集素（lectin）结合型AFP较良性肝病患者高。目前对AFP变异体的命名方法是将凝集素亲和电泳获得的AFP带从阳极端开始依次编为1、2、3……加以区分。用ConA时，按$AFPC_1$、C_2命名，用LCA时按AFP-L_1、L_2、L_3、L_4命名，用PHA时按AFP_1、P_2、P_3、P_4、P_5命名。

HCC患者血中AFP-L_3、L_4较慢性良性肝病明显升高（Taketa, et al. 1990）。Sato等（1993）发现HCC病人$AFPP_4$、P_5和L_3升高，测定AFP以上诸指标有助于鉴别良恶性肝病，并可作为肝硬化病人发生HCC的预测指标。如将AFP-L_3和AFP-P_4+P_5的界值（Cut-off）定为15mg%～18mg%，诊断HCC的敏感性可达73%，特异性可达100%。

（二）脱γ羧基凝血酶原

凝血酶原是一种依赖维生素K的蛋白质，由肝细胞合成，凝血酶原谷氨酸残基羧化后变为成熟的凝血酶原。羧化酶活性降低或维生素K缺乏均可抑制肝细胞的羧化，形成脱γ羧基凝血酶原（des-gama-carboxy prothromhin; DCP）并释放入血。Liebman等（1984）认为肝癌细胞可合成该凝血蛋白，但与正常细胞不同，即使在维生素K存在的情况下，也不能使其谷氨酸残基羧化。故用RIA法测定了76例HCC患者血清DCP，其中90%升高，其值为900ng/ml，其他肝炎及肝病仅有轻度升高，为10ng/ml或42ng/ml。说明DCP为HCC的特异性较高的标志物。1986年Fujiyama也测定了不同肝病患者，63例HCC的DCP检出率为65%，AFP检出率只49%，如将二者联合，则检出率可达84%。1993年Kasahama等应用抗DCP单抗建立EIA，对537例各种肝病患者及其他癌进行检测，结果112例HCC中，有48.2%超过正常，肝硬化仅7.1%，慢性肝炎3.1%，肝癌中AFP<200ng/ml的病人中DCP为32.8%。故DCP对于AFP阴性或低浓度升高的HCC的诊断具有较大作用，如两者联合检测可提高HCC的诊断水平。

必须指出：由于现在还没有一项试验能适用于所有情况，由于酶、蛋白质等广泛存在于人体各组织中，肝外病变也可导致其异常，而且不同区带的肝细胞所含酶的种类与活性是不均匀的，不同病因引起的肝脏病变亦不尽一致，肝脏又是一个贮备力大，潜力很强的器官，所以，只有肝脏损伤到了一定程度才出现各种检测异常。因此，临床医师对肝功能试验结果不能仅根据某一项试验或某一次试验的阴性阳性遂下结论，必须结合临床进行全面分析。

（陶其敏）

参考文献

1. 王天成，等. 高效液相色谱检测胆红素. 中华医学检验杂志，1995，18:19
2. 邹桂舟，等. 血清载脂蛋白A-Ⅰ、B_{100}检测对重症肝炎患者的临床意义. 安徽医科大学学报，1993，28:208～210
3. Desmet VJ, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatol, 1994, 19:1513～20
4. Di Biceglie AM, et al. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. Hepatol, 1991, 14:969～974
5. Friedmam LS, et al. Evaluation of blood donors with elevated serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med, 1987, 107:137～144
6. Guechot J, et al. Relationship between procollagen Ⅲ aminoterminal propeptide and hyaluronan serum levels and histological fibrosis in primary biliary cirrhosis and chronic viral hepatitis C. J Hepatol, 1994, 20:388～393

7. Kurdrotas LW, et al. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air force basis trainee blood donors. Dig Dis Sci, 1993, 38:2145～2150
8. Liebman HA, et al. Des-r-Carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 1984, 310:1427～1431
9. Nemesanszky SE, et al. Changes in serum enzymes in moderate drinkers after an alcohol challenge. Clin Chem, 1988, 34:525～527
10. Sato Y, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. N Engl J Med, 1993, 328:1802～1906
11. Shermam RE, et al. Alanine aminotransferase in clinical practice. Arch Intern Med, 1991, 15:260～265
12. Takahashi H, et al. serum a-L-fucosidase activity and tumor size in hepatocellular carconoma. Hepatol, 1994, 19:1414～1417
13. Taketa K, et al. α-Fetoprotein: reevaluation in hepatology. Hepatol, 1990, 12:1420～1432
14. Teare JP, et al. Comparison of serum procollagen Ⅲ peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis. Lancet, 1993, 342 (8876):895～898
15. Yabu K, et al. Serum collagen type Ⅳ for the assessment of fibrosis and resistance for therapy in chronic hepatitis C. Scan J Gastroenterol, 1994, 29:474～479

第十八章 胰腺外分泌功能试验

胰脏具有内外分泌功能，两者虽各具其特异作用但相互联系相当紧密，尤其是其外分泌功能受数种胃肠胰激素的调控，如胰岛素、胰高糖素、生长抑素、肠血管活性肽和胰多肽等。胰脏外分泌功能试验是从病理生理角度，研究诊断胰腺疾病、一些药物对胰腺的作用和影响的方法，尤其是用于研究工作。由于胰液的分泌在十二指肠降部，与空腹和进餐密切相关，故进行试验时需用试餐并插管至十二指肠抽吸胰液进行检验。这不仅费时，价亦较昂贵且病员的接受会有一定难度。由于本试验在某些特定临床情况还有一定价值，因此从60年代初期至今，国内、外仍有用于临床以辅佐其他胰腺疾病诊断方法。本试验方法亦由间接试验发展为直接试验，由侵入性插管发展为非侵入性口服法。后者表达的指标亦在不断改良。从试验的可靠性和准确性考虑，直接试验无可置疑地应居首位。方法上，以口服法和放射性同位素的方法比较方便。我国在这方面的工作开展较迟。1978年我们首先报道了胰腺"三联"试验的临床应用经验，即通过十二指肠双腔引流管在胰酶泌素-促胰液素（pancreozymin secretin; P-S）刺激后收集胰液，测定有关生化指标。同时作十二指肠液细胞学检查以及十二指肠低张造影。我们体会，三联的组合可提高胰腺疾病的诊断率。1976年Gyr及Arvanitakis首先应用口服合成多肽进行胰腺外分泌功能试验（BT-PABA试验）。试验结果基本上与P-S试验相仿。但由于PABA须先经小肠吸收，在肝内结合，再经肾脏排出，故影响因素很多，其临床应用价值不如P-S试验。总之，对胰腺疾病组织结构改变的检查，再结合胰腺外分泌功能试验对某些疾病可以提高确诊率。

作者等早在60年代即已用放射性同位素的方法开展这方面的研究。由于国内尚无促胰液素和胰酶泌素的生产，我们在创建"三联"试验后，于1981年在国内首次报道用间接法的Lundh试验进行胰腺外分泌功能测定，并于同年开始用口服法BT-PABA进行了临床应用的研究。以上可说是我国开展这项工作的简要阶段。也必须指出，一些早期建立的试验，虽然方法比较繁琐或是带一定的侵入性，但它比较精确或更接近生理性，因此在需要的情况下仍有应用价值。无管口服法虽较简便，但其精确性仍有待不断改进。现将各种方法，按在我国创建的先后分别介绍于下。

一、粪便脂肪定量测定

在脂肪负荷后用van de Kamer方法（滴定分析法）测定粪便脂肪排量，是一种敏感可靠的评价消化、吸收功能的方法，对一些胰腺疾病，特别是慢性胰腺炎的诊断和鉴别诊断有一定帮助。至今，国外一些医疗中心和消化病研究机构仍在采用。正常人于每日进食脂肪80～100g，一周后作本试验，24小时粪脂肪量应<6g；每日进食100g脂肪，脂肪吸收率应>94%。慢性胰腺炎时粪便中脂肪量增加，脂肪吸收率降低。由于试验操作费时，试验本身缺乏特异性，敏感性不高，且受胃（分泌功能和运动），肝胆和小肠（吸收）功能的影响，故作为胰腺外分泌功能的测定也不绝对可靠。

我们于60年代开展了放射性核素脂肪试验，并应用^{131}I-甘油三酯及^{131}I-油酸试验观察了各种胃肠道疾病脂肪消化和吸收功能障碍的情况。^{131}I-甘油三酯（triolein）在上段小肠被胰脂酶分解成^{131}I-甘油与游离脂肪酸，后者在小肠下段吸收。口服已知量的^{131}I-甘油三酯，若小肠吸收功能良好，而胰腺功能不全胰酶减少，则^{131}I-甘油三酯的消化吸收发生障碍，血中放射性物质减少，粪便中排出的放射性物质增加。为鉴别小肠吸收障碍，在上述检查后，再用^{131}I-油酸（oleic acid）检查。由于油酸不需先经胰酶水解即可经胆盐作用形成微胶粒而被肠道吸收。单纯胰功能不全时，血液和粪便内放射性物质的量均正常。本试验的方法是：试验前3天病人开始服复方碘溶液，每次10滴，每日3次连服3天以保护甲状腺使之不摄取^{131}I。检查日清晨，病人服含^{131}I-甘油三酯25～50μCi的混和乳剂（等量花生油加等量水，临服用时加入^{131}I-甘油三酯乳剂），按每公斤体重服1ml计，同时服用碳片作为放射性药物完全通过肠道的指示剂。服药后第3、4、5、6h抽静脉血各5ml于抗凝管内备检。同时用清洁容器收集72h粪便待检（注意不要被尿液沾染）。为简便计，可仅作粪便测定。如疑有肠道吸收障碍，可随后再作^{131}I-油酸试验。测试均用闪烁扫描器进行。上海瑞金医院两种试验的正常值及其在慢性胰腺中的试验结果见表13-18-1，表13-18-2及表13-18-3。

表 13-18-1　粪便放射性测定结果

项　目	^{131}I-甘油三酯					^{131}I-油酸				
	例数	排出(%)	平均(%)	阳性	阳性(%)	例数	排出(%)	平均(%)	阴性	阳性(%)
正常人	28	0.41~4.6	2.58±1.11	0	0	8	0.72~3.41	1.7±0.71	1	12.5
慢性胰腺炎	23	1.65~44.0	15.83	21	90.1	20	1.64~9.72	4.58	16	80.0

表 13-18-2　20 例慢性胰腺炎^{131}I-甘油三酯与^{131}I-油酸试验结果的相互关系

^{131}I-甘油三酯(+) ^{131}I-油酸(+)	^{131}I-甘油三酯(+) ^{131}I-油酸(−)	^{131}I-甘油三酯(−) ^{131}I-油酸(+)	^{131}I-甘油三酯(−) ^{131}I-油酸(−)
16	4	0	0

表 13-18-3　^{131}I-甘油三酯试验血放射性测定与粪便放射性测定结果的关系

	全血放射性高峰时间,小时	全血放射性高峰%	粪内放射性排出%
正常组*	2~4	10.12±1.13	2.58±1.11
慢性胰腺炎(4)	4	17.44	5.88

* 正常组包括 10 例血液放射性测定和 28 例粪便放射性测定

^{131}I-甘油三酯正常粪便排出率的上限定为4.8%(平均值加 2 个标准差),^{131}I-油酸正常粪便排出率的上限定为 3.12%。

理论上^{131}I-甘油三酯试验为阴性者,^{131}I-油酸试验不应有阳性结果,但临床实践中确有这样的现象,国外报告亦是如此。但我们仍然可以认为两者明显异常肯定为小肠吸收不良,^{131}I-甘油三酯异常伴正常^{131}I-油酸或轻度异常指示胰功能减退。

从表 13-18-3 可见即使有吸收不良存在,若同时有脂肪消化障碍,血液测定法仍可显示异常增高的血液峰值。我们观察的 4 例血液测定与粪便排出值分离可能即此原因。因此在肠道消化吸收功能的研究中,多推荐用粪便放射性测定法。

放射性脂肪试验虽不如化学测定法敏感,但试验前不需先作脂肪餐负荷,方法简便,有放射性同位素实验室设备者均可进行;且可以随访病情和观察药物疗效,故在临床上可推广采用。

二、胰酶泌素-促胰液素联合试验

胰酶泌素又称胆囊收缩素（cholecystokinin; CCK）此系胰腺外分泌功能试验中一种直接试验（表 13-18-4)。在我国我们最早建立了该项试验并创建了胰腺“三联”试验（1978 年），故着重予以介绍。

本试验用胰酶泌素刺激胰酶分泌，以促胰液素刺激水及碳酸氢盐分泌，故理论上能较全面地反映胰外分泌功能。有报告慢性胰腺炎患者有碳酸氢盐分泌障碍而胰酶分泌可以正常。胰腺癌主要是胰酶分泌减少。本试验假阳性率为 8%，假阴性率为 6%。试验前先作 P-S 敏感试验。经口或经鼻插入特制的铜头胃十二指肠双腔管（Dreiling 管）。胃引流孔应位于胃窦部，远侧孔位于十二指肠降部下端。先将胃液抽尽，并连续吸引以免胃内容物流入十二指肠影响测定结果。先抽取 10 或 12ml 十二指肠液作为基础标本，然后静脉注射胰酶泌素 1 临床单位/kg，以后每隔 10min 抽取全部十二指肠液一次，共 3 次。再缓慢静脉注射促胰液素（剂量与皮试同胰酶泌素），以后每 10 分钟收集一管胰液共 6 次。分别测定每个标本胰液的容量、重碳酸盐量和浓度及淀粉酶的活力。

正常值：①注促胰液素后 60 分钟的液量应大于 90ml，或超过 2ml/kg。②注射促胰液素后，60 分钟的碳酸氢盐总量约 6mmol，最高浓度不低于 79mmol/kg。③淀粉酶总量（注促胰液素和胰酶泌素后 90min）应超过 7.5 万单位（苏氏法)。

临床意义：慢性胰腺炎患者，胰腺分泌液量可正常或稍低于正常，碳酸氢盐显著低于正常，淀粉酶正常或低于正常。胰头癌患者三个数值均低于正常；但胰体尾部癌，碳酸氢盐和淀粉酶的活力可以正常，而分泌量则低于正常。如试验结果处于临界值，解释有困难时，可进行增量促胰液素试验；促胰液素的剂量增加到 4IU/kg，此方法可以测定胰腺的最大分泌能力。在正常情况分泌量应增加一倍，碳酸氢盐增加 0.15 倍，淀粉酶增加 0.3 倍。慢性胰腺炎者，分泌量不变或其增加不超过 0.4 倍，碳酸氢盐浓度不变或反下降；胰腺癌患者分泌量增加不超过 0.15 倍，碳酸氢盐浓度轻度增加但

小于0.10倍。

表 13-18-4 胰腺外分泌功能试验

试 验	内 容
直接试验	
需十二指肠插管	
1. 促胰液素	静注促胰液素后测定分泌入十二指肠的胰液容量和碳酸氢盐量
2. 胰酶泌素（胆囊收缩素）	测定静注胰酶泌素后分泌入十二指肠的淀粉酶，胰蛋白酶和脂肪酶量
3. 促胰液素和胰酶泌素	
间接试验	
需十二指肠插管的试验	
1. Lundh 试餐试验	口服试餐后测定十二指肠胰酶蛋白浓度
2. 十二指肠灌注必需氨基酸	十二指肠内灌注必需氨基酸混合液后测定胰酶分泌量
无管试验	
1. 粪便脂肪	口服脂肪餐后测定粪便中脂肪量
2. NBT-PABA	进餐时口服N-苯甲酰-酪氨酰-对氨基苯甲酸后测定对氨基苯甲酸的吸收情况
3. 二月桂酸荧光素试验	进餐时口服二月桂酸荧光素后测定粪便中荧光素
4. 三甘油酯呼吸试验	进餐时口服含放射性C标记脂肪酸的甘油三酯，然后在呼气中测放射性 CO_2 含量
5. 辛酸胆固醇（chole-steryl oc-tanoate）	进餐时口服含放射性C标记的辛酸胆固醇，然后在呼气中测放射性 CO_2 含量
6. 谷淀粉呼吸试验（cornstarch test）	比较口服 ^{13}C-淀粉后呼气中放射性 CO_2 和口服 ^{13}C-葡萄糖后呼气中放射性 CO_2
7. H_2 呼气试验	口服谷淀粉后测定呼气中 H_2
8. 双标记 Schilling 试验	口服内因子-^{57}Co-钴胺素和R蛋白-^{58}Co-钴胺素然后测定尿中 ^{57}Co 和 ^{58}Co
9. 粪便中糜蛋白酶测定	粪便中测定糜蛋白酶测定
10. 血浆胰多肽测定	空腹和静注胆囊收缩素时测定血浆PP
11. 血浆氨基酸测定	空腹和静注胆囊收缩素时测定血浆氨基酸

我们在进行此试验的同时，还作了十二指肠低张造影及胰液的脱落细胞检查，并称之为胰腺“三联”试验。根据对20例的分析，提出如下诊断标准：

1. 3项指标的数值均正常 胰腺外分泌功能正常。

2. 3项中任何1项异常 胰腺外分泌功能疑有低下。

3. 3项中任何2项异常 胰腺外分泌功能低下可能性大。

4. 3项均异常 肯定为胰腺外分泌功能低下。

结合十二指肠低张造影和胰液脱落细胞检查，我们的结果提示对诊断慢性胰腺炎，P-S试验优于十二指肠低张造影；对阻塞性黄疸的鉴别，三联试验较单一P-S试验为优。

三、Lundh 试验

本试验为胰腺外分泌功能的间接试验，国外自40年代已应用至今。以后虽有直接试验的问世，但由于本试验除仍需十二指肠插管外，仪器设备要求不高，且试验条件比较接近病员的自然情况，因此至今仍有应用，认为它对慢性胰腺疾病的检出有90%的敏感性和特异性。我们在国内较早于八十年代初建立本试验并应用于临床，证实其试验结果与口服法胰外分泌功能试验（NBT-PABA试验）的结果一致。

Lundh试验不需要外源性消化道激素而是用试餐来刺激胰腺分泌。Lundh标准试餐由植物油18g，脱脂奶粉或酪蛋白15g，葡萄糖40g，香精糖浆15g，加水至300ml组成，其成分为脂肪6%，蛋白质5%，糖15%。试验原理是摄入试餐后，试餐内脂肪酸与氨基酸刺激十二指肠及空肠上段粘膜的Ⅰ细胞，使释放内源性胰酶泌素（CCK-PZ），在CCK-PZ作用下，胰腺腺泡细胞内的酶原颗粒脱落，并被分泌出来，试餐后收集胰液，观察胰蛋白酶活力的变化，可以了解胰的外分泌功能。上海瑞金医院于1980年应用本试验于临床共38例次。所用聚乙烯十二指肠引流管末端6cm处有多个小孔，管端有不锈钢小球（0.5cm×3cm），经X线透视定位，管端达十二指肠空肠曲，离门齿约90～120cm。受试者于3～5分钟内饮下试餐300ml，平卧位收集十二指肠液，用低于40mmHg负压连续吸引收集两小时，30分钟一份标本，共4份，冰浴送检。受试者空腹测体重。

10名健康人胰蛋白酶活力的正常值为36.93±15.57 IU/kg·h；21例胰腺疾病患者的平均值为11.21±6.94 IU/kg·h。约75%的胰腺癌病人及83%～90%的慢性胰腺炎病人，于Lundh试餐后显示胰蛋白酶分泌量显著降低。Ashton等报告，ERCP显示轻度病变时，Lundh试验的平均胰蛋白酶分泌量已有中度降低；ERCP有明显变化时，酶浓度显著降低，说明本试验结果能反映胰腺病变程度，但不能提供病因诊断，无法区别慢性胰腺炎和

胰腺癌。本试验要求受试者有正常的胃肠功能，试餐才能有规律地从胃排向十二指肠，刺激胰液分泌。胃切除术后，迷走神经切断术，小肠吸收不良，壶腹部梗阻等因素为本试验的禁忌证，这些情况会造成假阳性结果。此外，本试验不适用于急性胰腺炎患者，因试餐会加重病情。国内许其增等作此试验时曾同时检测胰蛋白酶，胰淀粉酶及胰脂肪酶。结果认为此试验仅测胰蛋白活力即可。在少数急性胰腺炎恢复期，胰脂肪酶的恢复较其他两者为慢，提示后者在判断恢复程度上仍有一定价值。

四、NBT-PABA 胰功能试验

本试验系口服法或无管胰腺外分泌功能试验中最常用者。由于无需插管，又不需胰腺外源性刺激，颇受病员的欢迎，其应用亦获推广。上海瑞金医院于 1982 年在国内较早报道应用本试验于胰腺疾病的诊断。我们当时应用的试剂 NBT-PABA (N-benzoyl-tyrosyl-para-aminobenzoic acid，苯甲酰-酪氨酰-对氨基苯甲酸；简称 NBT-PABA）系进口日本川津产业株式会社产品（以后国内亦有生产）。Imondi 等（1972）首先报道本试验。胰腺分泌的糜蛋白酶是其外分泌中一种重要的蛋白分解酶，它比其他酶稳定。而 NBT-PABA 试验是测定糜蛋白酶在体内对底物的作用，试验结果可反映胰外分泌功能。本试验重复性好，NBT-PABA 无毒性，口服后一般无副作用。口服 NBT-PABA 后，在小肠内被糜蛋白酶水解成苯甲酰-酪氨酸和 PABA，后者迅速被小肠吸收经肾排泄，测定服药后一定时间内尿中 PABA 的排出量，可反映胰腺分泌糜蛋白酶的能力。PABA 由小肠吸收，在肝结合排泄，由肾排出，一般 6h 内大部分被排出，故收集 6h 尿即可。

试验方法及正常值：试验前 2 日停用胰酶制剂、磺胺类药、利尿剂、复合维生素 B 等。试验晨 6 时前排空膀胱（如有需要留尿作对照），6 时空腹口服 NBT-PABA 500mg（内含 PABA 169.5mg）同时饮温水 250ml，以后每小时饮水 100ml 至试验结束。收集从上午 6 时至 12 时共 6 小时尿液，记总量，留标本 10ml 作化验用。尿液中 PABA 用 Smith 改良的比色法测定，计算试验结果如下：

$$6\text{小时尿 PABA 收回率（\%）} = \frac{\text{尿中 PABA 量}}{169.5\ (\text{mg})} \times 100\%$$

上海瑞金医院健康对照组 30 例的正常值为 72.89±6.94，正常下限定为 59%（$\bar{x}$-2s）。国内报告的试验值在各种胰腺疾病中的结果见表 13-18-5。

临床意义：Lankisch（1983）复习文献，NBT-PABA 试验反映胰功能不全的敏感性为 80%～100%。Lang 等（1980）根据 353 例的研究结果发现本试验的特异性（非胰腺疾病时本试验的正常率）为 92.6%。我们的结果亦与文献相似。在胰腺癌，慢性胰腺炎，疑似慢性胰腺炎及超过 1/2 胰切除术后，这 4 组病人与健康对照组之间均有显著差异（P<0.001）（表 13-18-6）。

表 13-18-5　对照组与不同胰腺疾病时 NBT-PABA 试验结果

	于世远等（1981）	周志超（1981）	徐家裕（1982）
对照组	63.52±10.53	74.6±7.9	72.98±6.94
慢性胰腺炎（手术病理证实）	39.17±19.08	43.0±16.6	51.36±11.28
慢性胰腺炎（临床诊断）	48.08±12.16	-	61.06±10.81
胰腺癌	20.49±13.94	42.5±15.2	31.70±5.55
糖尿病	43.67±18.10	-	-
胰腺切除 1/2 以上	-	-	56.57±6.47

表 13-18-6　112 例 NBT-PABA 试验结果

分　组	例　数	PABA 回收率（M±SD）	与对照组相比 T 测验
健康对照组	30	72.89±6.94	
胰腺癌组	5	31.70±5.55	$P<0.001$
慢性胰腺炎组	13	51.36±11.28	$P<0.001$
疑似慢性胰腺炎组	13	61.06±10.81	$P<0.001$
急性胰腺炎恢复组	9	78.76±8.99	无差异
超过 1/2 胰切除术后	4	56.57±6.47	$P<0.001$
少于 1/2 胰切除术后	6	76.03±9.62	无差异
肝脏疾病组	13	71.54±8.51	无差异
肝肾综合征	1	16.62	
其他疾病	18	76.82±8.26	无差异
合计	112		

由上可见，本试验在诊断胰腺疾病方面有一定价值，从我们的资料看，肝功能障碍影响试验结果并不明显，除非在极严重病例中，如本组中 1 例肝肾综合征，仅排出 16.32%。为了克服小肠疾患时的假阳性，可加作木糖试验来鉴别。为了排除肝、肾、小肠等疾病的干扰，Mitchell 等采用计算 PABA 排泄指数（PEI）的改良法，即第 1 天口服 NBT-PABA 2000mg，第 2 天口服 PABA 680mg，各收集 8h 尿，测 PABA 回收率，计算公式如下：

$$PEI=\frac{\text{NBT-PABA 尿内回收率（\%）}}{\text{PABA 尿内回收率（\%）}}\times 100\%$$

为了提高本试验的敏感性，可加大 NBT-PABA 给予量或同时给予大量高蛋白饮食，增加蛋白质负荷。Imondi 通过动物实验提出，同时服生鸡蛋白干粉作为试餐，因为生蛋白中含有糜蛋白酶抑制物，又能迅速从胃排空至小肠，可提高试验的敏感性。亦有试验时同时服用 Lundh 试餐，加大 NBT-PABA 口服剂量至 1.0g，收集尿液时间由 6 小时延长至 8 小时，以提高敏感性。但肾功能不全时检测尿 PABA 则不能准确的反映胰腺功能的情况。因此 1983 年 Delchier 报告测定血浆 PABA 能更灵敏更直接地反映糜蛋白酶水解 NBT-PABA 的能力。方法为：取 NBT-PABA 1000mg（含 PABA 2333μmol），加水 400ml，食油 30g、酪蛋白 25g 一起服用。测定血浆 PABA 值，正常人峰值平均为 41.3±7.4μmol，出现在服药后 2h，以后迅速下降。国内陆国钧等用口服 NBT-PABA 1g，测定血浆 PABA 水平以及 6 小时尿内 PABA 排出量的方法，得出 12 例正常人口服后 2 小时血浆 PABA 水平达到高峰，平均为 36.89±8.11μmol/L，以后逐渐下降。12 例慢性胰腺炎患者 2 小时血浆 PABA 浓度平均为 13.2±8.2μmol/L，明显低于正常。该两组 6 小时尿回收率亦符合血浆浓度的变化规律。慢性肾功能不全（8 例）组，尿排出率明显降低，但 2 小时血浆 PABA 浓度平均为 47.5±14.4μmol/L，明显高于正常，3 小时和 6 小时血 PABA 浓度仍持续上升。他们的结论认为测定血浆 PABA 的方法仅 2 小时测一次血 PABA 浓度即可。该方法可以排除肾功能障碍或留尿不完全的因素，但仍不能排除小肠吸收不良等的影响。最近顾金森等用 D-木糖试验及 NBT-PABA 试验分别对 20 例小肠吸收功能及胰腺外分泌功能进行测定，结果认为 D-木糖试验对小肠病变所致吸收功能减退的检测有较强特异性；NBT-PABA 试验在慢性胰腺炎和胰腺占位病变患者均示低值，后者试验结果与 CT 扫描结果相符。

五、核素及其他实验室检查

如表 13-18-4 所示其他无管胰外分泌功能试验尚有 10 种之多，由于它们至今在我国临床上很少应用或尚未建立，故仅挑其中较为熟知者作简要介绍。

1. 胰月桂基试验（pancreolauryc test；PLT）或称二月桂酸荧光素试验：本试验的原理与 NBT-PABA 试验相似，较之可能更为敏感或特异，但试验方法比较复杂。人工合成的月桂酸荧光素口服后在肠道中被胰腺分泌的芳香脂酶（arylesterase）特异分解，生成游离的荧光素，经小肠吸收肝内结合，经肾脏由尿排出。

方法：第一天在标准早餐（面包 50g，黄油 20g，茶 1 杯）期间口服内含月桂酸荧光素 348.5mg 的胶囊 2 颗，收集 10 小时尿液。第 3 天口服只含荧光素钠的对照胶囊 2 颗，收集 10 小时尿。分别测定第 1 天和第 3 天收集的尿液中游离荧光素，计算两者的比值。正常人该比值大于 30。一般认为本试验的功效与 BT-PABA 基本相似。

临床意义：Landkisch 等对 NBT-PABA 试验，P-S 试验及 PLT 作比较研究，发现 P-S 试验正常时，NBT-PABA 假阳性率为 12% 而 PLT 试验仅 5%。假阳性见于胆道旁路和胆囊切除术后、胆囊无功能、胃切除术后、炎症性肠病、成人乳糜泻等病例。胰脂酶对月桂酸荧光素的水解反应依赖于胆盐及其浓度，因此该试验尚可测知胰腺脂肪酶以及胆盐分泌的情况。

2. 放射性核素试验

（1）双标记 Schilling 试验（DLS） 食物中维生素 B_{12} 同胃分泌的内因子（IF）结合成复合物（IF-B_{12}）才能通过肠壁被吸收，但维生素 B_{12} 在酸性胃液中几乎全部与内源性 R 蛋白结合（R-B_{12}），仅在小肠内 R 蛋白成分被胰蛋白酶降解后，维生素 B_{12} 才能转移到内因子上，所以胰功能不全者常有维生素 B_{12} 吸收不良。与 R 蛋白-B_{12} 有关的维生素 B_{12} 吸收不良时，给予以下处理后，维生素 B_{12} 吸收得以改善：①口服 $NaHCO_3$ 中和胃酸，在碱性 pH 下内因子能部分竞争性地与维生素 B_{12} 结合；②给予胰酶制剂以降解 R-蛋白，使对维生素 B_{12} 的亲和力显著降低（可降低 150 倍），B_{12} 得以迅速转移到内因子上去；③给服钴宾酰胺（Cobinamide），系钴胺素（Cobalamine，即维生素 B_{12}）的衍生物，与 R 蛋白有高度的结合力而不与维生素 B_{12} 结合，故可饱和内源性 R 蛋白结合位点，使内因子易与维生素 B_{12} 结合；④口服超量维生素 B_{12} 使有足够与 R 蛋白结合后剩余的维生素 B_{12} 与内因子结合而被吸收。根据以上原理设计本实验。以 ^{57}Co 标记 IF-B_{12}，以 ^{58}Co 标记 R-B_{12}，根据 R-B_{12} 和 IF-B_{12} 的相对吸收率，测定尿内两者比值（R-B_{12}/IF-B_{12}），即可推测胰功能情况。方法是：口服：①人内因子[^{57}Co]-B_{12} 0.2nmol；②猪 R 蛋白[^{58}Co]-B_{12} 0.2nmol；③游离内因子 0.4nmol；④ cobinamide

200nmol（与R蛋白结合，阻止内源性R蛋白从内因子上移去^{57}Co-B_{12}）。收集24h尿，测定其中R-B_{12}/IF-B_{12}的放射活性比值。胰功能不全者由于R-B_{12}吸收不良，以致R-B_{12}/IF-B_{12}比值下降。Brugge等报告正常对照26人，此比值为0.45～0.86，胰外分泌功能减退者15例为0.02～0.15。在反映胰功能方面，此试验的敏感性大致与胰蛋白酶排量相同，至少相当于粪便脂肪试验。由于本试验要求特定试剂，放射性同位素实验室条件要求较高，故在我国未得推广应用。

(2)^{14}C-甘油三酯和^{3}H-油酸对比脂肪吸收试验　本试验原理与前述的^{131}I脂肪试验相同，但不需留72h粪便测放射性的排出率。方法为分别口服^{14}C-甘油三酯和^{3}H-油酸，测定血中^{14}C和^{3}H放射性。慢性胰腺炎伴脂肪泻患者，血中^{14}C放射性显著低于正常，而^{3}H放射性与对照组无差异，结果$^{3}H/^{14}C$比值明显增加。

(3)$^{14}CO_2$呼吸试验　口服^{14}C标记的三棕榈酸酯（Tripalmitin）或甘油三酯后，测定呼气中$^{14}CO_2$的放射性活性。本试验的原理是口服^{14}C-三棕榈酸酯后，经胰脂酶分解形成^{14}C-棕榈酸，在胆酸作用下被吸收，并在肝脏被降解，^{14}C掺入$^{14}CO_2$中经呼气排出，如受试者肝肺循环及肠道吸收功能正常时，则呼气中$^{14}CO_2$的放射性决定于胰脂酶的活力，故摄入^{14}C-酯前体后，不同时间收集呼气，测定^{14}C放射活性并绘制成曲线可反映胰腺外分泌功能，胰功能不全者呼气中$^{14}CO_2$值显著低于正常人，曲线呈平坦型。在一些有脂质代谢异常的疾病如甲状腺功能亢进、糖尿病、高脂血症、肥胖等均可使本试验出现假阳性结果。

(4)放射性硒试验　本试验以^{75}Se-蛋氨酸为试剂，引入人体后，再静脉注胰酶泌素，于140min时，再静脉注射促胰液素。然后测定十二指肠抽出液中含蛋白部分的^{75}Se放射性。蛋白部分可用三氯醋酸沉淀而得。

(5)胰腺腮腺联合放射性试验　本试验以试餐刺激，静脉注射^{75}Se-蛋氨酸250μCi后进食标准Lundh试餐，然后在150min内抽取十二指肠液和腮腺液，测定每30min收集液中^{75}Se的放射性。慢性胰腺炎时，腮腺和胰腺排泄放射性Se降低，但腮腺的排量并无降低。

3.其他

最简单但较粗略的试验有显微镜下检查粪便脂肪及肌纤维。胰外分泌功能不全时粪便中可见较多脂肪滴。用苏丹Ⅲ的饱和乙醇（95%）溶液染色。正常人粪便中苏Ⅲ染色的脂肪滴（染成黄色或棕黄色）不超过100个小滴/Hp，本方法在临床上可作为胰外分泌功能减退的过筛试验。此外粪便中还可以测定氮排泄量，糜蛋白酶等-血清酶的测定。除众所周知的淀粉酶和脂肪酶外，还有核糖核酸酶，胰γ-谷氨酰转移酶（γ-GGT），半乳糖基转移酶等。各种酶的测定多数用于急性胰腺炎或胰腺癌的诊断，均在有关章节中作了介绍，这里不予赘述。

从以上各种胰腺功能试验的介绍可见其方法多种多样，其选择主要取决于试验的目的（临床诊断或科学研究），单位现有的设备条件和技术力量以及病员能接受的程度。

从方法上来看，当然直接试验比间接试验应该更精确可靠，从病员的接受性考虑，以无管的方法最受欢迎。所以NBT-PABA试验自80年代初在我国开展以来已逐步推广，方法亦有不少改进。惜近年来由于试剂的供应问题，以至应用有些中断。国外应用直接试验者较多，特别是在一些大的医疗中心或研究单位，对试验方法亦作了一些改进。如最近Wettstein和Haussinper报道在68例病员中进行促胰液素-蛙皮缩胆囊肽试验以评价胰腺外分泌功能的同时，取静脉血进行酸碱度分析。结果在正常组注射激素后30和45min时，血浆碳酸氢盐浓度降低的最大值（max）为（2.17±1.12）mmol。在全胰腺外分泌功能不足组，max为（0.54±0.68）mmol。两组有显著差异（$P<0.001$）。部分胰腺外分泌功能不足组，max为（1.44±1.40）mmol，亦显著低于正常组（$P<0.05$）。最大血浆碳酸氢盐的降低和十二指肠液中碳酸氢盐的排泌相关（$r=0.62$，$P<0.001$）。因此作者认为促胰液素诱导的血浆碳酸氢盐降低可作为一种新颖、简便无管胰外分泌功能试验，此一进展值得我们作进一步研究。

（徐家裕）

参考文献

1. 徐家裕，等．胰腺三联试验的临床应用．上海医学，1978，8:43

2. Van de Kamer J H, Bokkel Huininik H, Weyers H A. Rapid method for the determination of fat in faces. Journal of Biological Chemistry, 1949, 177, 347～355

3. 徐家裕，陈润芬，袁济民，等．用放射性脂肪研究各种消化系统疾病的肠道消化吸收功能．原子能，1965，4:357

4. Isley JK, et al. American Journal of Roentgenology,

1963, 89, 797

5. Sleisenger and Fordtran. Gastrointestinal Disease. 5th Edition. Philadelphia: Saunders, 1993, 1593
6. Go, V. L. W, Dimagmo, E. P. Assessment of exocrine pancreatic function by duodenal intubation. Clinical Gastroenterology, 1984, 13(3):701
7. 徐家裕，等. Lundh试验的临床应用. 中华消化杂志，1981, 1(4):242
8. 许其增，等. 胰腺外分泌功能试验的一些进展. 福建医药杂志，1985, 7(1):16
9. 徐家裕，等. 口服法胰腺外分泌功能试验的临床应用. 上海医学，1982, 5(1):27
10. Imondi A R, et al. Synthetic peptides in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in animals. Gut, 1972, 13:726
11. 于世远，等. 国产BT-PABA胰腺分泌功能试验对胰腺疾病诊断的临床研究. 中华消化杂志，1981, 1(3):182
12. 周志超，等. 口服法胰腺外分泌功能试验. 中华消化杂志，1981, 1(4):238
13. Lankish P G, et al. Indirect pancreatic function tests: Chemical and radioisotope methods. Clinical Gastroenterology, 1984, 13:717
14. Mitchell C J, et al. Preliminary evaluation of a single-day tubeless test of pancreatic function. Brit J Med, 1981, 282:1751
15. Imondi A R, et al. Improved sensitivity of the BT-PABA pancreatic function test in animals with meals of raw egg white. Digestive Disease Science, 1979, 24(3):214
16. Delchier J C, et al. BT-PABA test with plasma PABA measurement, evaluation of sensitivity and specificity. Gut, 1983, 24:318
17. 陆国钧，等. 测定血浆PABA对胰腺外分泌功能不全的诊断意义. 中华内科杂志，1986, 25(12):715
18. 顾金森，等. 从肠吸收功能及胰腺外分泌功能测定在消化疾病中的应用研究. 中国实用内科杂志，1994, 14(4):220
19. Lankisch P G, et al. Pancreolauryl test: Evolution of a tubeless pancreatic function test in comparison with either indirect and direct tests for exocrine pancreatic function. Digestive Disease Science, 1983, 28:490
20. 徐家裕主编. 临床胰腺病学. 上海：上海科学技术出版社，1989, 110～112
21. Brugge W R, et al. Development of a dual label schilling test for pancreatic exocrine function based on differential absorption of cobalamine bound to intrinsic factor and R protein. Gastroentenology, 1980, 78:937
22. Wettstein M, Haussinger D. Secretin-induced plasma bicarbonate decrease as a simple indicator of exocrine pancreatic function. Pancreas, 1996, 13(2):193～197

第十九章 小肠吸收功能检查

一旦临床上怀疑有吸收不良的可能性，就应该做有关的吸收功能检查，以便确定诊断和估计吸收不良的严重程度。同时，亦应做其他有关检查，寻找发生吸收不良的病因。本章仅就临床上较常用的小肠吸收功能试验进行介绍。

第一节 脂肪吸收试验

一、粪脂肪定性试验

脂肪泻（steatorrhea）常见的有两种情况：胰源性脂肪泻时，粪便中以中性脂肪（triglycerides）为主，肠源性脂肪泻时，粪便中以脂肪酸皂（fatty acid soaps）为主。粪脂肪苏丹染色（sudan stains）可作为对怀疑脂肪吸收不良者的一种初筛试验（Riley SA，等，1993；Powell DW，1995）。

试验方法（Drummey GD 等，1961；Simko V，1981；Powell DW，1995）：

1. 粪便中的中性脂肪测定：将粪标本置于玻片上，用生理盐水稀释混匀，加数滴苏丹Ⅲ或Ⅳ 95%酒精饱和溶液，混和，盖上盖玻片，在光学显微镜低倍视野下见到桔红色小圆球（直径较红细胞大），再在高倍镜下鉴定，即为阳性。

2. 粪便中的脂肪酸皂测定：将粪标本置于玻片上，加几滴冰醋酸使脂肪酸皂分解，再加苏丹Ⅲ或Ⅳ95%酒精饱和溶液，混和，盖上盖玻片，加热至沸，趁温热时用低倍光学显微镜观察，高倍镜下鉴定，见到桔红色小圆球即为阳性。如待冷却后观察，脂肪酸和胆固醇便形成结晶，不易辨认。

根据脂肪球数目的多少，可粗略估计脂肪泻的严重程度。

每日膳食中应含脂肪 60～100g。中度至重度的脂肪吸收不良，每日粪脂肪排出量超过脂肪摄入量的 10%，即粪脂肪量超过 10g/24h，试验往往阳性，阳性率可达 94%～100%。轻至中度的脂肪吸收不良，每日粪脂肪排出量超过脂肪摄入量的 6%～10%，即粪脂肪量为 6～10g/24h，阳性率为 75%。正常人每日粪脂肪排出量小于摄入量的 6%，即粪脂肪量应小于 6g/24h。但正常人也可有 14%出现轻度镜下粪脂肪滴，这可能与多食含脂肪食物有关。服矿物油类泻剂可呈假阳性。进食脂肪量不足或轻度脂肪泻者可呈假阴性。因此，怀疑吸收不良时，需要进一步做粪脂肪定量检查。在做粪脂肪定性试验时，检验人员的经验也是至关重要的。

二、粪脂肪定量试验

粪脂肪定量试验是用标准试餐作脂肪平衡试验。对怀疑存在吸收不良的患者，粪脂肪定量试验仍被公认为脂肪吸收试验的“金标准”。

试验方法（文士域等 1963，Riley SA，et al.1993；Powell DW，1995）：受试者每日摄入含 80～100g 脂肪的饮食 5 天，用卡红（carmine）做指示剂，收集后 3 天（72 小时）粪便，用 van de Kamer 法测定。其步骤包括用 KOH 或 NaOH 将匀浆化后的粪便中的中性脂肪和游离脂肪酸的混合物皂化，用 HCl 释出长链脂肪酸，用石油醚提取脂肪酸，然后用 NaOH 滴定，计算出平均 24h 粪脂肪的排泄量。脂肪吸收率计算公式为 $\frac{\text{摄入脂肪量} - \text{粪内脂肪量}}{\text{摄入脂肪量}} \times 100\%$。24h 粪脂肪量小于 6g（20mmol）或吸收率大于 90%为正常。粪脂肪量大于 6g 或吸收率小于 90%提示脂肪吸收不良。

脂肪平衡试验必须保证每日摄入脂肪 80～100g，准确收集 72hr 粪标本，方能提供准确的未被吸收的粪脂肪量。本方法可以显示脂肪吸收不良的严重程度，但不能区别吸收不良产生的原因是脂肪消化、吸收抑或运输的问题，也不能提示病因诊断。此外，受试者饮食中摄入中链甘油三酯或矿物油，会使粪脂肪测定发生误差。

三、^{14}C-甘油三酯呼气试验

正常时甘油三酯（长链甘油三酯）摄入后，在小肠腔内被胰脂酶水解，被小肠粘膜吸收，在体内代谢释出 CO_2 从肺呼出。

试验方法：口服 ^{14}C 标记的甘油三酯，呼出气中的 $^{14}CO_2$ 被以氢氧海胺（hyamine hydroxide）为主的吸收剂吸收，用液体闪烁计数器测定。通过定时测定呼出的 $^{14}CO_2$ 量，就可以估计人体消化、吸

收及代谢甘油三酯的能力。脂肪吸收不良者口服^{14}C标记的甘油三酯后，6h内呼出$^{14}CO_2$量低于正常值。

如果在使用^{14}C-甘油三酯诊断出脂肪吸收不良的基础上进一步相继用^{14}C-软脂酸（长链脂肪酸）和^{14}C-辛酸（中链脂肪酸）做呼气试验，则可以进一步鉴别胰源性、胆源性抑或肠源性脂肪泻。但同样不能提示病因诊断。^{14}C标记底物有放射性，若改用稳定同位素^{13}C标记底物，用质谱仪（mass spectrometry）定量测定，避免了放射性，可用于儿童和妇女。朱晓明等（1986）用^{13}C、^{14}C双标记于不同底物做呼气试验，可以一次获得有助于脂肪泻诊断和鉴别诊断的各项参数。

近年来，多数作者认为$^{14}CO_2$或$^{13}CO_2$呼气试验诊断脂肪吸收不良的价值较肯定，但未得到普遍赞同（Riley SA, et al.1993）。^{14}C-甘油三酯呼气试验实际上是一种半定量试验。假阳性出现在胃排空障碍（如糖尿病或胃手术后），有$^{14}CO_2$稀释（如肥胖、高脂血症或腹水），代谢损害（如严重肝病）和CO_2潴留（如慢性肺疾病）。假阴性从理论上来说可出现于高热、饥饿或甲亢时，轻度脂肪吸收不良也可有假阴性。由于技术及设备条件要求较高，稳定同位素价格较贵，故至今多数仅用于实验研究。

第二节 糖类吸收试验

一、右旋木糖吸收试验

木糖是一种五碳单糖，在小肠近段不完全吸收。其吸收机制是钠依赖性经细胞和被动的细胞旁途径。但在做试验的剂量时，大部分是被动吸收（Riley SA, et al.1993；Powell DW, 1995）。摄入的右旋木糖50%被小肠吸收，大约吸收的一半在体内代谢，摄入的右旋木糖（D-Xylose）的25%由尿排出（Riley SA, et al.1993）。因此，口服一定量的右旋木糖后，测定5h后尿中排出的量，可以间接反应小肠吸收功能，广泛用来估计小肠粘膜表面吸收功能的完整性。Craig（1988）报告本试验在区别正常人和肠粘膜吸收不良患者的敏感性为91%，特异性为98%。

试验方法：在禁食一夜后，弃去空腹尿液，口服5g（或25g）右旋木糖。鼓励受试者多饮水以保持尿量。收集5h内全部尿液测定。正常时5h尿中右旋木糖排出量应大于或等于1.2g（口服25g者≥5g）。

脂肪吸收不良患者可用本试验来区别小肠病变（右旋木糖吸收减少）和胰腺功能不全（右旋木糖吸收正常）。但在小肠粘膜轻度损害或仅远端小肠病变显著患者，右旋木糖吸收可以正常。在肾功能不全或胃排空障碍患者，可以出现假阳性结果。为了排除肾功能不全对试验结果的干扰，可在口服右旋木糖后测定血清右旋木糖水平。肾功能不正常者，若吸收功能正常，口服右旋木糖后尿中排出量减少，血清水平正常，即摄入5g右旋木糖后1hr血清中大于20mg/dl，摄入25g后1h血清中水平大于25mg/dl（Powell DW, 1995）。小肠吸收不良者，血清和尿液中右旋木糖水平均减低。小肠细菌过度生长者85%以上血清和尿液中水平均减低，此时若小肠粘膜功能尚正常，在口服一周甲硝唑后，右旋木糖的血清水平和尿中排出量均可恢复正常。门脉高压患者右旋木糖吸收减少，有腹水者右旋木糖可进入腹水而影响结果。非甾体抗炎药（NSAIDs）亦可损害吸收或尿排泄。

由于大剂量右旋木糖可产生恶心、呕吐或类似倾倒综合征的症状等不良反应，会影响诊断价值，故目前多采用口服5g右旋木糖法。

总之，右旋木糖对诊断吸收不良是有价值的，且可用来作为吸收不良患者治疗反应的评价，方法简便。如果右旋木糖在血清、尿中水平都低，说明是吸收的问题，应进一步做小肠粘膜活检或小肠细菌过度生长有关的试验，以便明确病因诊断。如果右旋木糖在血清、尿中水平都正常，吸收不良可能是由于胰腺功能不全所致，应进一步做与胰腺有关的影像学和胰腺功能检查。

二、氢呼气试验

绝大多数可吸收的碳水化合物被正常人摄入后，在到达结肠前，可以完全被消化吸收。肠道细菌代谢未被吸收的碳水化合物，是人体呼气中氢气的唯一来源。利用这个原理测定呼气氢值，可检测小肠对糖类的消化吸收不良。空腹时给受试者口服一定量的双糖（如乳糖、蔗糖）或单糖（如葡萄糖），正常时在小肠中完全被消化吸收，呼气中无或仅有极微量的氢气。若呼气中氢气增多，说明小肠内有双糖或单糖吸收不良，这些糖到达结肠，被结肠菌群发酵产氢，其中约14%～21%的氢弥散入血，循环至肺而呼出。

试验方法：禁食12h后，早晨空腹测基础呼气氢值，然后摄入试验糖，每隔一定时间采集呼气，

用气相色谱仪测定呼气中的氢含量。若呼气中氢浓度比空腹时高出一定的数值，一般来说，在摄入试验糖后3～6h内呼氢比基础氢升高≥20ppm，就说明存在该糖的吸收不良。最常用来检测乳糖酶缺乏，也可用于少见的蔗糖酶缺乏和葡萄糖-半乳糖转运缺陷患者。

本方法比其他测定乳糖酶缺乏的方法如乳糖耐量试验、X线乳糖钡餐造影、^{14}C乳糖呼气试验和小肠粘膜活检测定乳糖酶活性为简便、无创、敏感和准确。氢呼气试验还可用不同的试验糖作底物来测定小肠细菌过度生长和胃肠通过时间。虽然本试验有许多优越性，但是也受多种肠内外因素的影响。除了受胃肠道疾病和手术、慢性肺功能不全影响外，试验前一日的食物、抗菌药物的使用、灌肠术、吸烟、运动、睡眠状态等都可产生假阳性或假阴性。Bond（1977）报告人群中约有2%的人特发性地缺乏发酵糖类物质产氢的菌株或是无产氢能力的细菌存在，可出现氢呼气试验假阴性。

三、乳糖耐量试验

正常人在摄入乳糖（主要存在于奶类食品中）后，小肠粘膜刷状缘的乳糖酶将乳糖水解为葡萄糖和半乳糖而吸收。先天性或各种肠道病引起的后天获得性小肠粘膜刷状缘乳糖酶缺乏可使牛奶中特有的乳糖不能在小肠内充分水解和吸收，造成乳糖吸收不良，严重者出现嗳气、肠鸣、腹泻、腹痛等乳糖不耐受的症状。

试验方法（Newcomer AD, et al.1975; Riley SA, et al.1993）：早晨在空腹12h后抽血测血糖，口服乳糖50g后，每半小时抽血糖1次，共2h。正常人在口服乳糖后血糖升高比空腹时超过20mg/dl。乳糖酶缺乏者血糖曲线低平，同时可出现乳糖不耐受症状。

本试验需要多次抽血，有一定的损伤性。在单糖吸收不良时也可出现曲线低平，特异性不强。现在多被更简便而敏感的乳糖氢呼气试验所取代。

第三节　蛋白质吸收试验

肠源性脂肪泻患者往往同时存在多种营养素吸收不良，蛋白吸收功能亦常发生障碍，但不如脂肪吸收功能障碍明显，也不一定平行的。临床上所见大量蛋白质在粪便中丢失常见于胰源性脂肪泻或蛋白丢失性肠病。而且蛋白质吸收试验即氮平衡试验操作方法复杂，故临床上很少用蛋白质吸收试验来诊断吸收不良（Riley SA, et al.1993）。

氮平衡试验方法（文士域，等，1963）：受试者连续进食每日含60～100g蛋白质的试验餐，用卡红做标记，留取后72h的全部粪便，用20%硫酸保存并匀浆，取大便溶液直接注入凯氏烧瓶中，用凯氏定氮法（Kjeldahl's method）测定粪便含氮量，计算出24h粪便中氮排泄量和氮吸收率。一般正常人粪中排出的氮量约为摄入量的5%～10%，每天约为0.5～1.0g（1g氮相当于6.25g蛋白质）。每日粪便中排出氮量超过2g或吸收率低于摄入量的90%时，即可肯定为不正常。此法虽然古老，但结果较可靠。氮在粪便中的含量可能受到肠道中细菌及其他含氮物质的影响。又因本方法的操作步骤较繁琐，常受条件设备限制，近年来很少应用氮平衡试验作为临床诊断吸收不良综合征的指标。而且，小肠病变很少造成显著的低蛋白血症。临床上明显的低蛋白血症往往出现在失蛋白性胃肠病或少数发生在严重小肠细菌过度生长伴膳食蛋白过度分解的患者。失蛋白性胃肠病的检测方法主要有^{51}Cr白蛋白清除试验、α_1抗胰蛋白酶清除试验等，不在本节叙述。

第四节　维生素B_{12}吸收试验

维生素B_{12}是含钴的维生素，又称钴胺素(cobalamin)。维生素B_{12}的吸收主要在回肠远端进行。食物中摄入的维生素B_{12}可能首先与唾液和胃液中的内源性R蛋白结合，在近段小肠中的胰蛋白酶使维生素B_{12}从R蛋白游离出来，和内因子结合成稳定的复合物，它不会被小肠中蛋白水解酶消化。内因子-钴胺素大分子复合物向回肠运输，内因子还可以防止钴胺素被细菌利用，护送钴胺素到达回肠。内因子与回肠远端粘膜表面的内因子受体结合，促进钴胺素进入肠粘膜上皮细胞，同时开始钴胺素的跨细胞转运过程，被吸收到门静脉(李在琬，1991；Riley SA et al.1993；Powell DW，1995)。

维生素B_{12}吸收试验（Schilling试验）最初是在1953年由Schilling描述，此后经过几次修改而完善（Russell RI, et al.1978）。

试验方法：口服0.5～1.5μCi^{57}Co或^{58}Co标记的维生素B_{12} 50ml，然后肌肉注射维生素B_{12} 1mg使肝内库存饱和，收集24h尿，测定尿中放射性的含量。正常人24h尿中排出放射性维生素B_{12}量为摄入量的8%以上，吸收不良者排出量小于8%。

此为第一阶段试验。回肠远端病变致功能不良或回肠远端切除术后、恶性贫血、小肠细菌过度生长者都可以出现异常。故Schilling试验并无特异性病因诊断意义。为了鉴别恶性贫血，可做第二阶段试验，即在重复以上试验的同时口服内因子50mg，此时恶性贫血者24h尿内排出放射性B_{12}就可以恢复正常。若为鉴别小肠细菌过度生长，可予口服灭滴灵一周，然后再做第一阶段试验就可以恢复正常。

严重胰腺功能受损者做Schilling试验，大约50%存在维生素B_{12}吸收障碍。此时可做^{57}Co与^{58}Co双标记Schilling试验以测定胰腺外分泌中胰蛋白酶的功能（参阅本书第13篇第18章）。

第五节 胆盐吸收试验

人的肝脏从胆固醇合成胆酸，胆酸以甘氨酸或牛磺酸的结合物形式从胆道分泌到十二指肠。它们有抵抗所有消化酶的作用。胆盐在空肠中与脂肪水解产物形成混合微胶粒，协助脂肪消化和吸收。大多数胆盐不在空肠吸收，而是到达回肠远端的主动方式吸收。一部分胆盐（非离子化的结合胆酸和脱结合的胆酸）在空肠以被动方式吸收，吸收的胆盐经门脉系统再回到肝脏，形成胆盐的肠肝循环(enterohepatic circulation)。胆盐在肠内约有95%被重吸收，其余约5%进入结肠，随粪便排出（梅懋华，等.1990)。

一、^{14}C甘氨胆酸盐呼气试验

正常人口服^{14}C标记的甘氨胆酸盐后，以上述途径进入胆盐的肠肝循环，仅很小一部分排入结肠。其中部分随粪便排出，另一部分被结肠中细菌分解为胆酸和^{14}C-甘氨酸，后者被肠内细菌酶进一步代谢或被肠吸收而在组织内经组织酶代谢产生$^{14}CO_2$，$^{14}CO_2$进入血流，从肺呼出。在回肠远端病变、回肠远端切除术后、小肠旁路手术或空结肠瘘时，胆盐失去吸收的部位，大量的^{14}C-甘氨胆酸盐进入结肠，结肠内大量细菌使之去结合，呼气中$^{14}CO_2$和粪便中排出的^{14}C都增加。在小肠细菌过度生长时，^{14}C-甘氨胆酸盐在小肠中就被细菌脱结合，胆酸在小肠中被动吸收，^{14}C-甘氨酸被吸收代谢产生$^{14}CO_2$，$^{14}CO_2$迅速在呼气中增加并提前呼出，但粪便中^{14}C量并不增加。在做^{14}C-甘氨胆酸盐的同时测定粪便中^{14}C量，可以用来鉴别回肠远端病损还是小肠细菌过度生长（Riley SA, et al.1993; Powell DW, 1995)。

试验方法（Fromm H, et al.1971; James OFW, et al.1973; 郁斯清，等.1984)：受试者清晨进试餐含$5\mu Ci$ ^{14}C-甘氨胆酸盐，餐后定时定量收集呼气，用液体闪烁计数器测定呼气中^{14}C的放射性含量。正常人服^{14}C-甘氨胆酸盐后6hr内呼出$^{14}CO_2$很少。回肠远端病损或小肠细菌过度生长者则$^{14}CO_2$呼出均较正常人明显增多，单用本法难以区别。若同时测定^{14}C放射性在粪便中的含量则可加以鉴别，使特异性增加。

用^{13}C标记甘氨胆酸盐做试验，无放射性，但价格较贵。

二、^{75}硒同型牛磺胆酸试验

^{75}硒同型牛磺胆酸是放射性^{75}硒标记的牛磺胆酸类似物（23-selena-25-homocholyltaurine)，经过与牛磺胆酸相似的肠肝循环，但不受肠内细菌分解，用来检测患者胆酸丢失的情况。

试验方法：受试者空腹口服一定量此物后，连续数天给受试者进行一系列γ照相机扫描。7天内定时计算体内存留的胆酸量。正常人24hr体内存留80%，72h存留50%，7天存留19%。慢性胆盐吸收不良者往往体内存留不到5%。许多患者在服用消胆胺（Cholestyramine）后腹泻症状有所改善。

本试验临床应用并不普遍。但其操作简便易行。Sciarretta (1986) 报告本试验的敏感性在90%左右，特异性100%，是诊断胆盐丢失有价值的诊断方法。

（贝 濂）

参考文献

1. 贝濂，徐伟端，毕兆华，等. 氢呼气试验对乳糖酶缺乏的研究——198名健康人调查. 中华内科杂志，1987，26:131
2. 梅懋华，敖子良. 胆汁分泌. 见：梅懋华等编著. 消化道生理与临床. 北京：人民卫生出版社，1990，119～139
3. 文士域，陈敏章，贝濂. 吸收不良综合征的探讨. 中华内科杂志，1963，11:278
4. 郁斯清，林延源. 呼吸试验在消化系疾病诊断中的应用. 国外医学内科分册，1984，11:396
5. 朱晓明，马惠珍，王世真. 用$^{14}CO_2$呼吸试验诊断脂肪吸收不良综合征. 中华核医学杂志，1985，5:10
6. 朱晓明，王世真. $^{13}C^{14}C$双标记呼吸试验诊断脂肪吸收不良. 中华核医学杂志，1986，6:228

7. Bond JH, Levitt MD. Use of breath hydrogen (H_2) in the study of carbohydrate absorption. Dig Dis Sci, 1977, 22:379
8. Craig RM, Atkinson AJ Jr. D-Xylose testing: A review. Gastroenterology, 1988, 95:223
9. Drummey GD, Benson JA Jr, Jones CM. Microscopical examination of the stool for steaterrhea. N Engl J Med, 1961, 264:85
10. Fromm H, Hofmann AF. Breath test for altered bile-acid matabolism. Lancet, 1971, 2:621
11. James OFW, Agnew JE, Bouchier IAD. Assessment of the ^{14}C-glycocholic acid breath test. Bri Med J, 1973, 3:191
12. NewcomerAD, McGill DB, Thomas PJ, et al. Prospective comparison of inderect methods for detecting lactase deficiency. N Engl J Med, 1975, 293:1232
13. Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. In: Yamada T. Textbook of Gastroenterology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1995, 813~852
14. Riley SA, Turnberg LA. Maldigestion and Malabsorption. In: Sleisenger MH and Fordtran JS. Gastrointestinal Disease. Pathphysiology, diagnosis and management. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1993, 1015~1021
15. Russell RI, Lee FD. Tests of small intestinal function-Digestion, absorption, secretion. Clinics in Gastroenterology, 1978, 7:277
16. Sciarretta G, Vicini G, Fagioli G, etal. Use of 23-selena-25-homocolyltaurine to detect bile acid malabsoption with ideal dysfunction or diarrhea. Gastroenterology, 1986, 91:1
17. Simko V. Fecal fat microscopy: Acceptable pridictive value in screening for steatorrhea. Am. J. Gastroenterol, 1981, 75:204
18. Solomons NW. Evaluation of carbohydrate absorption: the hydrogen breath test in clinical practice. Clin. Nutr. J, 1984, 3:71

第二十章 胃肠动力功能检查及其临床意义

随着内镜和影像检查技术的发展，胃肠疾病的诊断水平有了飞跃。并有可能增加对胃肠动力疾病的认识。胃肠动力功能紊乱时，可能出现胃肠动力紊乱症状，如吞咽困难、反胃、上腹胀痛、早饱、恶心、呕吐、腹胀、便秘及腹泻等。这些症状可能有消化系统或消化系统以外的器质性病变的基础，也可能是由胃肠动力疾病本身引起。有时可表现为心绞痛样的胸痛、喘息、咳嗽等消化道以外的症状，甚至长久得不到正确的诊治。因而，开展胃肠动力方面的检查十分重要。其目的是要证实胃肠道有无动力异常，能否用动力异常解释患者的临床表现。以便作出正确的诊断和给予合理治疗。

一、胃肠动力功能检查总论

总体来说，胃肠动力紊乱主要反映在胃肠道内容物通过速度、运动方向、运动强度和节律的异常。胃肠运动功能检查应反映这些方面。表 13-20-1 列出目前已应用的胃肠动力功能检查方法，包括了一些离体的动力研究方法。

表 13-20-1 胃肠道动力的研究方法

胃肠动力活动	检查方法
通过速度	X 线，钡条法，核素法，B 超声，H_2 呼气试验
腔内压力变化	消化道测压，管壁应力测定
平滑肌张力变化（离体）	肌条张力测定，平滑肌细胞张力测定
反流	钡餐法，食管 pH 检查，胆汁反流检查，核素法
胃肌电活动	浆膜下、粘膜吸引法肌电记录，体表肌电记录（胃电图）
肌条或平滑肌细胞电活动（离体）	肌条肌电活动记录，单个平滑肌细胞肌电活动记录
平滑肌细胞受体和离子动力（离体）	离体肌条或培养的平滑肌细胞的受体和离子动态变化

（一）消化道通过（排空）速度的检查

消化道通过（或排空）的异常是常见的动力异常方式。常用的检查手段见表 13-20-2。

1．X 线检查　腹平片上显示扩张的管腔或液平面时，提示通过缓慢或受阻。吞钡时，通过 X 线透视、摄片或录相，可以观察和分析括约肌的功能。如 UES 或 LES 松弛障碍，钡剂通过受阻。应用不透 X 线的标志物结合试餐，可定量测算各段消化道的通过时间（见后）。

表 13-20-2 常用的胃肠通过速度检查手段

X 线检查	腹平片，消化道钡餐，不透 X 线标志物法（胃排空，全胃肠通过）
核素法	食管通过时间，胃液体/固体排空，小肠通过时间，结肠充盈检查，胆囊排空
超声法	胃液体、半流食排空，胆囊排空再充盈
氢呼气试验	小肠通过试验

2．核素法检查　用放射性药物标记试餐，餐后定时进行 γ 照相，并画出感兴趣区，进行计数，测算某部分消化道通过时间。常用的放射性药物是 ^{99m}Tc-硫化胶体（^{99m}Tc-sulfur colloid），其半衰期仅 6 小时，放射性药物能与试餐均匀混合，更符合生理，能准确计数。因而核素法是一种较理想的方法，被视为金标准。但由于设备、花费及检查时间较长，临床上尚不能普遍应用。

3．超声法检查　近年来已用于胃和胆囊的排空检查。超声下，胃和胆囊内的液体呈无回声区，试餐后定期测算无回声区的面积或体积。也有用于观察胃对半流体试餐的排空情况。

4．氢呼气试验　由于小肠缺乏消化乳糖或乳果糖的双糖酶，因而，乳糖或乳果糖不能在小肠内分解，需进入结肠后受细菌的作用分解并释放氢气，后者经循环从肺呼出，因而收集呼气内氢气测定其浓度和变化曲线，可以间接测定小肠通过时间。但氢呼气试验受某些因素的影响，如空腹状态下重复性差，而餐后的重复性较好。抗生素抑制结肠内细菌，因而影响结果。

（二）消化道腔内压力测定

临床上常用的测压方法主要有液体灌注体外传感器法和腔内微型压力传感器法，此外还有气囊法。将测压导管插入消化道，通过体外传感器（需要毛细管灌注系统）或在导管内的腔内微型传感

器，将消化道内压力变化的信息转为电信号，经生理多导仪可以记录到腔内的压力变化。根据各段动力生理特点，测压时间和方法也不一。如LES和UES需要采取牵拉法，测算其长度。食管测压需要咽水，方能观察到括约肌的松弛率和体部的蠕动收缩。胃和小肠的测压应反映消化间期和消化期的动力变化。消化道腔内测压方法可以详细了解胃肠运动生理和病理生理。其中以食管测压最常用，其次是直肠肛门测压。由于测压技术发展很快，只要导管能达到，均有可能进行消化道有关部位的测压记录，包括空肠、结肠以及胆道和Oddi括约肌测压。目前多数的测压技术已与计算机联机，因而能储存大量数据。同时整个测压系统的体积也大为缩小。近年来已能进行24小时或更长时间的腔内压力监测，但多数尚限于研究。此外，还可利用无线电遥测技术记录患者在不同状况下的胃肠道内的压力变化。

（三）消化道运动方向的检查

正常时也存在消化道的某些部位的反流现象，如胃食管反流、十二指肠胃反流。如反流量大，加上食管清除减弱或胃的排空延缓，就容易损害粘膜。目前，消化道反流的检查主要有胃食管反流检查和十二指肠胃反流检查（表13-20-3）。

表13-20-3 消化道反流检查

胃食管反流检查	钡餐检查，24小时食管pH监测 核素法，食管胆汁监测
十二指肠胃反流检查	核素法，钡餐法 胃内多道pH监测，胃胆酸监测

1. 胃食管反流检查　传统上，钡餐检查用于观察有无胃食管反流，检查时需要采取头低位并腹部加压。对LES压明显降低的病例，容易显示钡剂向食管内反流，有时还可以显示食管裂孔疝。24h食管pH监测对确定有无明显的酸反流很有价值，已成为诊断胃食管反流病的金标准。核素法也用于检查胃食管反流，无论是酸性或碱性反流。用锝(^{99m}Tc)标记液体，口服带有标记物的液体后，定时对食管感兴趣区作计数。此方法不必插管，容易为病人所接受。此外，新型的反映胆汁反流的Bilitec 200型胆汁监测仪，可以反映胆酸反流的情况。

2. 十二指肠胃反流检查　核素法经静脉注射放射性药物^{99m}Tc-EHIDA。由于从胆汁分泌，在胃感兴趣区进行计数。可以反映反流至胃内的胆汁。胃内pH监测也能用来判断有无十二指肠胃反流。如同时在胃的近侧和远侧进行pH监测，胃内pH上升至4以上，尤其近侧的pH低于远侧时，则更有利于判断有十二指肠胃反流。此外，已能利用Bilitec 200胆汁电极在胃内进行监测。插管法抽取胃液可测定胃液内的胆酸浓度。

（四）胃电记录

胃收缩活动的基础是胃肌电慢波活动，其节律是3周/分。当慢波上出现锋电位时，就出现收缩。部分胃动力异常的基础可能是胃肌电活动异常，另一部分是由于肌电-机械活动失偶联，虽然有正常肌电活动，却不能产生机械性收缩。目前应用双电极、或多个单电极，从腹部体表能记录到胃电活动（胃电图），并采用富立叶频谱分析。在胃动力功能障碍的病例，可以显示异常胃电的主功率、主频率以及胃电异常节律的%增加。同时，餐后比餐前的功率比下降（见后）。

二、胃肠动力功能检查各论

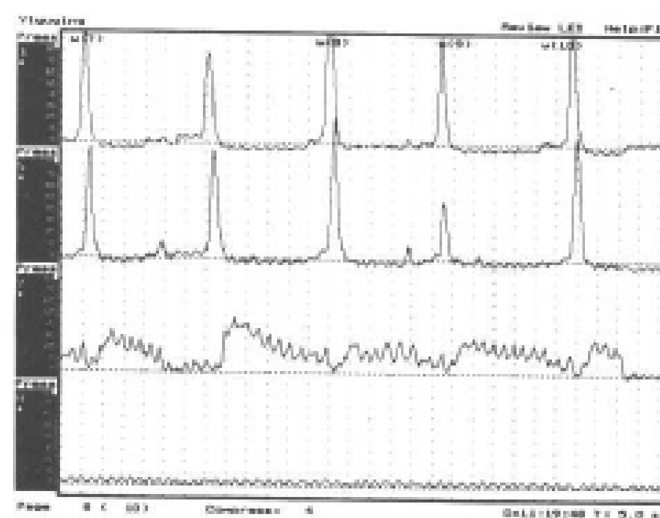
临床上，对有胃肠动力紊乱主诉时，应分析是哪一部分消化道动力异常引起的症状。以下将按各段消化道的动力检查方法进行讨论。重点讨论食管测压、食管pH监测、胃排空检查和胃肠通过时间测定。

（一）食管动力功能检查

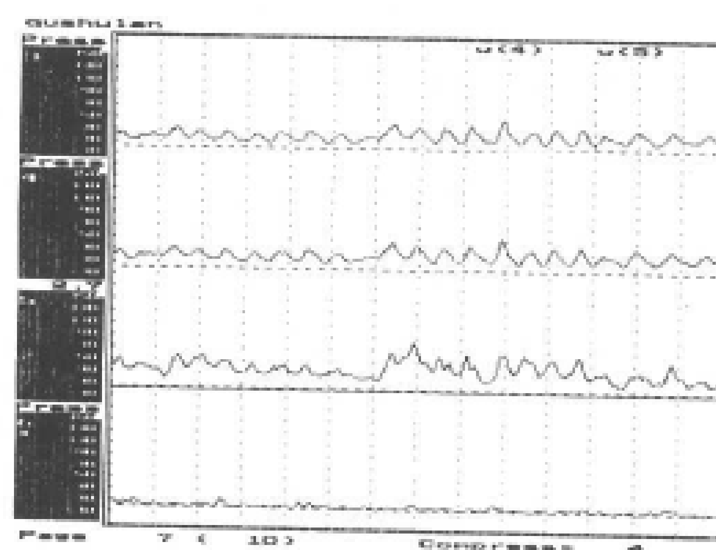
食管在静息时，上食管括约肌（UES）、下食管括约肌（LES）保持一定的张力。当吞咽时，UES和LES相继松弛，食管产生原发性蠕动（primary peristalsis），推送食团进入胃内。进餐后常出现LES一过性松弛，但生理情况下食管能产生继发性蠕动（secondary peristalsis），清除反流物。食管运动功能障碍，患者常表现吞咽困难、胸骨后疼痛以及胸骨后发堵感等。应用X线法、内镜检查不一定发现异常。根据情况可选择食管测压、pH监测及通过时间检查。

1. 食管测压　是将测压导管插入食管，测定UES、LES和食管体部动力功能的检查技术。在有吞咽困难或胸骨后疼痛的病例，食管测压可发现异常。

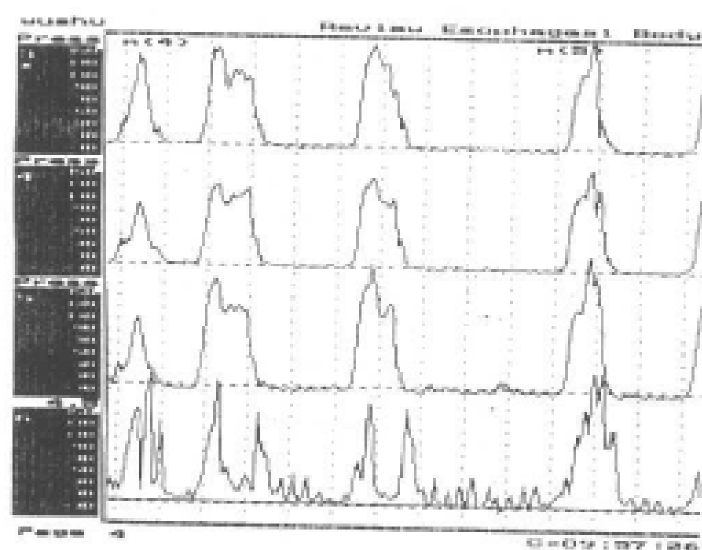
食管测压的准备：医师应详细了解病史，一般地说，要先作食管钡餐或内镜检查，以除外食管机械性梗阻。要向受检者解释检查目的，介绍检查过程，配合插管。病人在检查前至少禁食8h。检查前三日内停用药物，尤其是影响食管动力的药物。插管前宜先进行压力校正。导管插入后，病人宜取左侧卧位，注意传感器位置应与受试者的腋中线水平一致。



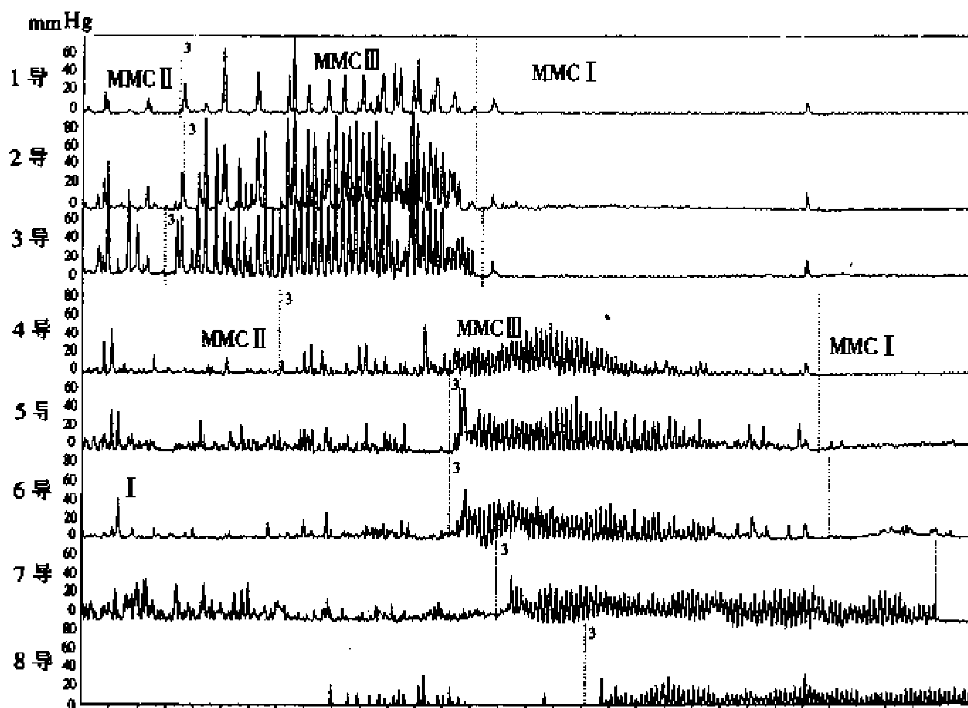
A. 正常记录



B. 贲门失弛缓症



C. 食管痉挛



D. 健康人胃十二指肠空肠测压记录
以上第1导记录胃窦压力；第2～5导为十二指肠，第6～8导为空肠测压记录（图中依次出现MMCⅡ、Ⅲ、Ⅰ期）

图13-20-1　食管测压

食管测压内容和方法：食管测压包括LES、食管体部、UES在静息和吞咽时的动力变化。静息时的动力指不作吞咽时的括约肌张力以及食管体部的基础压，吞咽时的动力指吞咽引起括约肌的松弛功能和食管体部原发性蠕动收缩。一般应先描记胃压力基线。常用定点牵拉法测定括约肌的长度。括约肌功能包括括约肌的张力、松弛率，UES的功能还应包括咽肌和UES的协调活动。检查LES和食管体部功能时，常用咽水观察LES松弛率、食管发生蠕动收缩的情况及蠕动波幅、时限。一般咽水5ml，相隔30s，重复5～10次。通常用干咽观察UES的功能，以免受试者发生刺咳或呛咳现象。

食管测压的正常值：见表13-20-4。在食管动力障碍情况下，如贲门失弛缓症，其主要特点为下食管括约肌松弛障碍，食管体部收缩呈非蠕动性，取而代之为同步收缩。弥漫性食管痉挛的表现为食管体部出现多峰重复波。胡夹桃食管主要表现为高波幅的食管蠕动收缩（图13-20-1）。

食管测压的适应证和评价：见表13-20-5。食管测压能帮助明确有无食管动力异常、动力异常的特点、严重程度、帮助确定是原发性或继发性食管动力障碍，也可以用于评价治疗疗效，以及明确是否由于某些治疗引起食管动力障碍，在某些非心源性胸痛者，可结合胸痛诱发试验。如延长测压的时间，进行食管测压进行24小时监测，可以显示在生理状态下昼夜食管运动的规律，提供有效蠕动收缩、无效蠕动收缩的发生情况。

表13-20-4　食管测压常用的参数

	参　数	参　考　值
LES	LES长度(cm)	2～4
	LES压力(mmHg)	10～30
	LES松弛率(%)	>80%
	一过性LES松弛	偶尔出现
体部	食管体部基础压(mmHg)	比胃内压低2～5mmHg
	蠕动收缩幅度(mmHg)	远:85,中:55,颈:165
	蠕动收缩时限(s)	远:5.9±2.2,近:3.5±0.9
	蠕动收缩速度(cm/s)	1.7±0.5至3.3±2.0
UES	UESL(cm)	3～4
	UESP(mmHg)	40～140
	UESRR(%)	100
	UES和咽肌的协调性	协调良好

2. 食管pH监测　食管pH监测是将pH电极放在远段食管，即LES上5cm处，监测昼夜食管内酸反流发生情况的一项检查。正常时，食管内的

pH 在 5～7 左右，如有过多的酸反流，则食管内的 pH 下降至 4 以下，但食管能产生继发性蠕动收缩，吞咽唾液的中和，起化学性清除作用，使食管的 pH 又回升。在胃食管反流病时，食管内的 pH<4 的比例明显增加。

表 13-20-5 食管测压适应证和禁忌症

适应证
1. 口咽吞咽困难
   环咽肌-咽肌失弛缓症（UES 松弛障碍），咽-UES 不协调；咽肌收缩低幅，咽肌收缩过早或晚，食管体部收缩提前
2. 食管性吞咽困难
   原发性食管动力障碍
      贲门失弛缓症，弥漫性食管痉挛，胡夹机食管
      LES 高压症，胃食管反流病，非特异性食管动力障碍
   继发性食管动力障碍
      结缔组织病如进行性系统性硬皮病，代谢病如糖尿病
      酒精中毒，慢性假性肠梗阻，继发性贲门失弛缓症
      食管静脉曲张硬化治疗后，食管癌激光治疗后
3. 非心源性心绞痛
   各种原发、继发食管动力障碍病
4. 食管 pH 监测前 LES 定位
禁忌症
   食管梗阻，食管巨大憩室

pH 监测系统：由 pH 电极、参考电极、记录仪及计算机组成。记录仪的功能有收集和储存样本的作用。pH 电极对腔内氢离子异常敏感，使离子的变化成为电流的变化。常用的电极有玻璃电极、锑电极、固态离子敏场效应半导体电极。记录完毕后，将采集的样本传送至计算机内，通过一定程序分析数据，报告酸反流的详细情况。

食管 pH 监测准备和插管：食管 pH 监测前，应先向受检者解释检查目的、过程，记录过程中需要作好日记，如进餐的起止时间、卧床和起床时间及出现症状（如胸痛）的起止时间，要求同时在记录仪上按钮作标记。要求检查前至少 72 小时停用抑酸药、促动力剂。进行 pH 校正。插管时，将电极先插至胃内，慢慢退出，这时可以显示 pH 值从 1～2 上升至 3～4、4～5 左右，表明电极离开胃腔，进入食管内。一般以食管测压记录的 LES 位置作为定位依据，将电极放置在 LES 上 5cm 处。有时需要在 X 线下定位。

食管 pH 监测判断和正常值：正常人食管内 pH 监测结果也显示一定的酸反流，多在餐后出现。正常食管 pH 监测的标准是：①24 小时内 pH 低于 4 占 4.45%；②食管 pH 小于 4 的次数<47；③pH 小于 4，且持续 5 分钟以上的次数<3.45；④pH 小于 4 的最长的时间<19.8 等；⑤反流指数即所谓 DeMeester 计分<14.72 分，此计分是根据以上 4 项的结果折算计分而得。一般以此来判断结果是阳性或是阴性。近来研究报导应用 5 通道的 pH 电极在食管内同步记录，能提供更新的指标，例如酸反流到食管最近端的部位、反流速度，以及反流在不同食管水平的持续时间。

食管 pH 监测的适应证和评价：食管 pH 监测的适应证主要有：①非心源性胸痛；②反流症状严重但疗效不满意时；③非典型反流病例，如表现为咽喉炎、呼吸系统病变或早产儿、婴幼儿发育障碍等；④手术前后，评价手术的疗效。24h 食管 pH 监测能详细了解胃食管反流病患者的昼夜及各种生理活动下食管内酸反流的规律。这些资料对诊断胃食管酸反流、尤其是那些不明原因的胸痛、哮喘、呼吸睡眠暂停合并的反流及其进一步治疗很有意义。如和食管压力监测同步进行，并分析症状出现时间和食管酸反流及动力的相关关系，可以提供症状发生的病理生理基础。从而对进一步治疗作出指导。图 13-20-2 为正常人和胃食管反流病的 24h 食管 pH 监测记录。

3. 食管通过时间测定　主要用于估计食管动力功能障碍的程度，如贲门失弛缓症，同时也评价治疗疗效，如药物、扩张或手术治疗后的食管通过功能改善的情况。临床上可采取核素法、钡剂法等。

（二）胃动力功能检查

胃和小肠在空腹和进餐后的动力有相似之处。空腹时（消化间期）表现为移行性复合运动（migrating motor complex，MMC），其中 MMCⅠ期为静止期，无胃肠道的收缩，MMCⅡ期时出现散发的收缩，而 MMCⅢ期出现强而有力的推进性的收缩，起清除胃肠道的作用。进餐立即中断 MMC，引起消化期活动。吞咽和进餐分别使胃近端出现容受性舒张和适应性舒张，以便容纳食物。胃的近端和远端分别对液体和固体排空起主要作用。胃窦收缩，碾磨食物，为食物的排空作好准备。在胃的排空中，胃窦幽门十二指肠的协调运动至关重要。其中，孤立性幽门收缩或十二指肠的收缩均可能增加胃排空的阻力。胃动力障碍时，临床上可出现上腹不适、疼痛、上腹胀、早饱、恶心、呕吐等。进行胃动力功能检查时，可根据胃动力特点，胃的动力功能检查包括消化期和消化间期两部分。用于临床

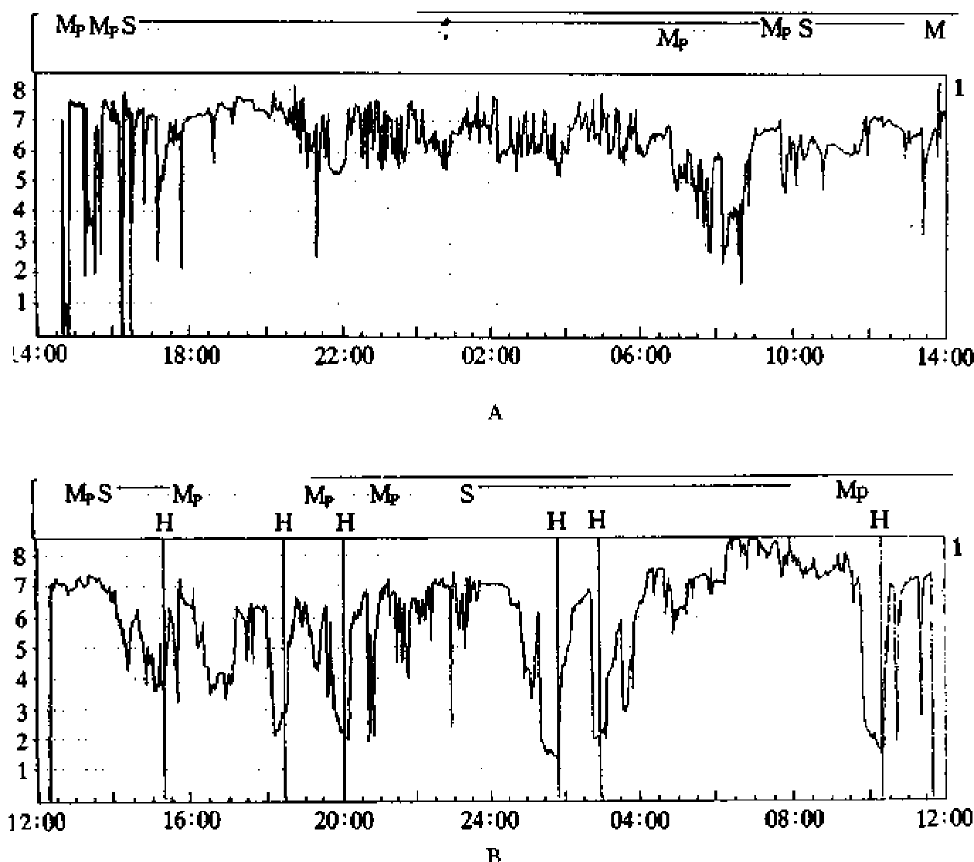


图 13-20-2　24 小时食管 pH 监测
A 图为正常情况；B 图为胃食管反流病

的检查方法主要是胃排空检查，其次是胃压测定，还有胃电图、胃近端顺应性检查等。

1. 胃排空试验　胃排空试验有核素法、超声法、不透 X 线标志物法等。这里将重点叙述核素法。胃排空包括胃液体和固体排空检查。可以在不同时间或用双标记法分别标记试餐一次完成。

试餐及标记：常用的试餐有面包、鸡蛋、牛奶，或面条加鸡蛋。用放射性药物^{99m}Tc-硫化胶体(^{99m}Tc-sulfur colloid) 标记鸡蛋，如同时进行液体和固体排空，分别用^{99m}Tc-硫化胶体和^{111}In-DTPA 分别标记鸡蛋和牛奶。热卡在 400～600 千卡之间。如试餐的热卡太低，则只能检出胃排空功能明显降低的病例。

胃排空试验方法：餐后第 1 小时每 15 分钟进行胃区 γ 照相，第 2 小时起每 30 分钟再作 γ 照相，共观察餐后 120～150 分钟。画出胃感兴趣区，测算每次的 γ 计数，作出胃排空曲线。由于胃距体表不一，因而，检查时应考虑从后及前两个方向进行计数，再得出综合的排空曲线。

胃排空观察指标和正常值：常用的判断指标有延迟相 (lag phase) 的时间，$t_{1/2}$以及 2 或 2.5 小时排出的％（图 13-20-3）。不同的试餐结果不一。正常人对 490 千卡的固体排空结果为：胃半排空时间为（104.6±22.5）min。在功能性消化不良、胃轻瘫时，胃液体或固体排空，或两者均延缓。

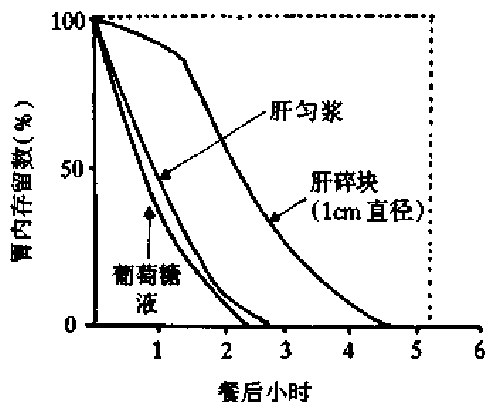


图 13-20-3　正常胃排空曲线

胃排空试验适应证：对胃动力障碍样症状的病人，胃影像、胃镜检查未能发现问题，或不能解释其临床表现时，可以进行胃排空试验，以了解胃排空功能是否延缓、严重程度、以及对治疗的反应。

临床意义及评价：胃排空试验是消化期胃动力

功能的第一线检查方法。核素法使同位素和试餐均匀混合，符合生理，被视为胃排空试验的金标准。但由于检查需要2小时以上，且检查费用较昂贵，因而，尚不能普遍应用于临床。近年来已应用B超声法检查胃液体/半流体排空功能，通过定时测算胃窦面积或体积变化，评估胃的排空功能。B超声的检查结果和核素法可比，但与检查者的经验有关。此外，胃对不消化物排空检查，常应用不透X线标志物，在试餐和进标志物后一定的时间，拍摄腹片。拍摄前可给少许钡剂，以便勾画出胃的轮廓，计算胃内存留的标志物数。此法简易，容易开展，对有明显的胃动力功能异常的病人，可采用此法观察胃的排空功能。需注意的是以上有关胃排空检查之前至少3日内停用药物，尤其是影响胃肠动力的药物。

2. 胃压测定（胃-小肠测压） 胃压测定是指将压力集合管插至胃内，测定消化间期和消化期的胃内压力变化。不少研究同时测定十二指肠或空肠的压力变化。也有同步测定幽门的压力变化。

测压导管和仪器：根据检查目的而设计测压导管，可记录胃窦（幽门）、十二指肠、空肠的压力。为要记录到餐后胃窦的压力，应在远段胃窦设有几个侧孔。所用的仪器和以上食管测压一致。由于与计算机联机，能收集和储存大量的样本，但较好的分析程序有待开发。

检查方法：要求受检者至少空腹8小时，检查前3日内停用药物。经鼻插管后需在X线透视下定位。通常应进行至少空腹3小时和餐后2小时的测压记录。有时空腹记录的时间还需要延长。试餐的量和热卡不宜大，因为进餐后胃窦腔扩大，胃窦不易出现关闭性收缩。

适应证：对胃动力障碍的病例，尤其是那些症状顽固、严重、治疗难以获效的病例，为了解其病理生理的基础，通过测压，有可能为治疗带来新的方案。因为胃测压记录时间很长，且分析较复杂。多数用于研究。胃压或胃十二指肠空肠测压尚未普遍应用。

评价：胃测压、胃十二指肠空肠测压能提供有关消化间期和消化期的动力活动信息。其观察指标是消化间期的各期即MMCⅠ、MMCⅡ、MMCⅢ期所占的时间、MMCⅡ期的动力指数、MMCⅢ期的时间、波幅等。消化期的观察指标主要是动力指数。对同时测定胃幽门十二指肠压力者，尚需分析幽门和胃窦以及十二指肠收缩的相关关系，是否呈协调活动。Ⅰ型糖尿病伴有内脏神经病变、术后如迷走神经切断术或合并幽门成形术以及药物影响等情况时，胃测压会出现缺乏MMCⅢ期，餐后胃窦收缩低下。强直性肌萎缩、晚期进行性系统性硬皮症主要表现为餐后收缩波少、幅度低下，消化间期MMC活动仍然存在，MMCⅢ期的幅度下降。早期硬皮症、糖尿病、淀粉样变性、内脏神经病变、自主神经和中枢神经退行性变时，可出现消化间期和消化期的异常，MMCⅢ期形态异常，不能推进，餐后收缩不协调。近来研究表明，功能性消化不良的胃测压也显示消化间期胃幽门十二指肠的不协调。近来已能应用腔内微型传感器的方法进行压力监测，可以了解昼夜上消化道的动力节律。这对进一步阐明上胃肠动力疾病的病理生理很有意义。

3. 胃电图 胃电图是将电极置放在上腹体表，用来记录胃电活动的方法。近年来，胃电图研究十分活跃，不仅对记录仪器、分析方法，同时对各种胃疾病进行有关的研究。

仪器：目前的胃电记录仪包括记录电极、参考电极、信息收集处理器。记录电极有单电极和双电极两种。胃电图仪带有微电脑，能储存和处理信息。

胃电图记录方法：受试者空腹8小时以上，近期3天内宜停用药物。清洁腹部皮肤，清除老化的表皮。按胃体胃窦在体表的投影，将电极置放在上腹体表相应的部位。电极和皮肤之间涂上导电糊，固定。并接好参考电极。空腹记录时间以30分钟为宜。如需要作餐后记录，记录时间以60分钟为宜。注意记录过程务必静卧不动，以免影响结果。

正常胃电图：图13-20-4所示为正常胃电图。胃电图的主要参数是主频、主功率、正常胃电节律的%、以及主功率的餐后/餐前比。正常情况时，主频的范围是2.4～3.7Hz，也有认为2～4Hz。餐后和餐前的功率比应大于1。正常胃电节律百分比应大于65%。但目前尚缺乏大宗系列的关于正常值的报导。

胃电图意义：胃电图作为一种简易方法来检测胃动力功能障碍有无胃电节律异常的基础。在妊娠呕吐、运动病、一些功能性消化不良、胃轻瘫病人均有可能显示胃电异常。甚至在器质性胃病如十二指肠溃疡病活动期、糜烂性胃炎合并幽门螺杆菌感染者也显示明显的胃电节律紊乱。此外，药物治疗可以改善或加重胃电异常。因此，胃电图作为判断胃动力紊乱的首选手段，将很有其前景。也将用于判断药物治疗的效果。

TOTAL 07:41 - 09:45 (Dominant)
SF=0.5

Frequency (C.P.M.)

A

TOTAL 08:23 - 10:27 (Dominant)
SF=0.5

Frequency (C.P.M.)

B

图 13-20-4　胃电……
如图所示，横轴为频率，纵轴为……
时间。A. 图为正常胃电图；B. 图为胃电节律紊乱

4. 胃近端顺应性检测　通过电子恒压器测定胃近端的顺应性。在胃近端置入一个双腔气囊，分别外连应力传感器和气泵。电子恒压器通过一个电子反馈机制来改变囊内的气体量以维持气囊内的恒压状态。当囊内压力升高时，气泵开始抽气，当囊内压力降低时，气泵开始注气。因此，在恒压状态下电子恒压器可以根据气囊内体积（缩小或扩大）的变化来测定胃底运动（收缩或舒张）。胃的顺应性与胃内压力、排空及餐后早饱、腹胀等症状发生有密切关系。对那些表现为早饱、上腹胀的病人，可显示胃近端的张力以及胃感觉异常。由于需要插入气囊，不太容易被接受。

（三）小肠动力功能检查

小肠在消化期时，胆囊收缩，Oddi 氏括约肌松弛，胆汁和胰液排出。参与化学性消化。消化间期 MMCⅢ时，胃、胰胆分泌也增强，表明消化道的分泌和动力具有相同的节律。小肠的运动和吸收密切相关。小肠动力功能紊乱时，就影响小肠的消化和吸收。临床上可表现为腹胀、腹痛、腹泻等。目前，用于小肠的检查主要有小肠通过时间，包括氢呼气检查、核素法以及小肠测压（见胃动力功能检查

收

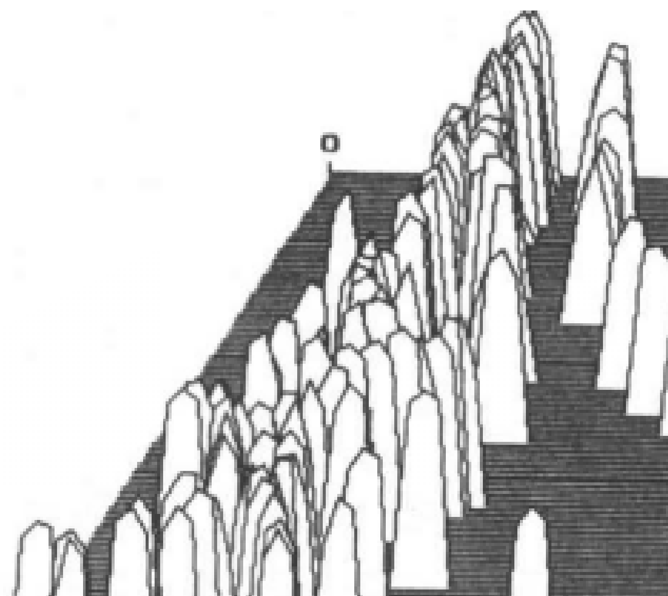
间的

肠

由

一

色



化、测算口盲通过时间。呼气氢浓度高出基础值的50%或高出4～10PPm水平时，即为峰值，从口服至此点即为口盲通过时间。

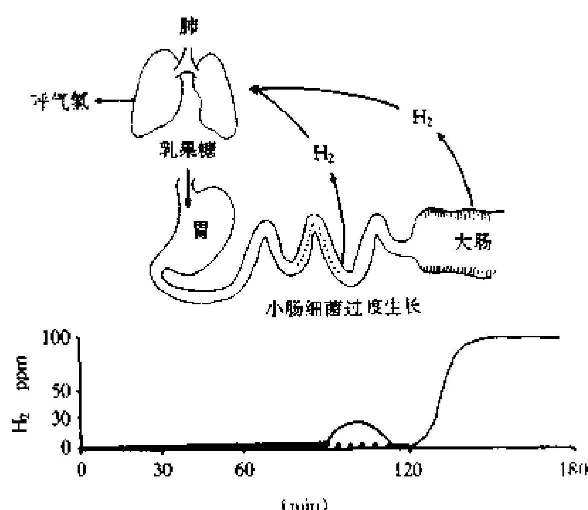


图 13-20-5 乳果糖呼气试验原理示意

氢呼气试验的临床意义：目前，氢呼气试验仍很常用，其设备价格不昂贵、方法容易建立。有小肠动力减弱或紊乱时，常合并细菌过度生长，因而本试验也用于评估小肠细菌过度生长。北京协和医院贝濂等用15g乳果糖检测病人有无提前的H_2高峰即小肠峰，并以金标准方法即小肠液细菌培养作为对照，其敏感性为71.4%，特异性为88.2%，准确性为80.6%。

2. 小肠通过检查 核素法的小肠通过试验能直接显示小肠通过情况。用同位素标记试餐，餐后定时进行腹部γ照相，观察同位素充盈盲肠和升结肠，计算胃半排空时间和结肠半充盈的时间，两者之差即为小肠通过时间。北京协和医院徐竞英等的研究已显示，健康人的小肠通过时间为（241.4±50.5）min。而小肠功能紊乱时，小肠通过时间明显延长。

（四）结肠直肠肛门动力功能检查

餐后及清晨睡醒时，结肠的运动加强，将粪便推向远侧。而节段性的结肠收缩很少推进，因而使结肠内液体得以充分吸收。肠内容物进入直肠时，可以引发排便反射。结肠直肠肛门的动力检查主要有胃肠通过时间测定、结肠测压、肛门直肠测压以及直肠排粪造影等。

1. 胃肠通过时间（gastrointestinal transit time; GITT） 不透X线标志物（radioopaue marker; ROM）法是口服一种或一种以上（可间隔一定时间）不透X线标志物后摄片，计算在一定时间内不透X线标志物在消化道的分布情况。用于测算胃肠道各段通过时间，以评估其通过或排空功能是否正常。

胃肠通过时间测定原理：通常，十二指肠球部含气，小肠不含气而结肠含气。同时利用腹平片上的骨性标志、根据腹部平片上标志物的分布及连续摄片的标志物移动方向，可以对平片上标志物的分布作出定位判断。可测算全胃肠通过及各节段通过时间。

胃肠通过时间测定方法：双标志物法是相隔12小时口服形态不同的不透X线标志物各20个，定期摄片，在摄入第1种标志物12小时后摄第1张腹平片，并在第18小时摄第2张，这样可提供摄入第1个标志物后的12、18小时以及第2个标志物后6小时各标志物在腹部的分布情况。此后，可每24小时摄片1张，直至腹部平片上一半以上的标志物已从片子上消失。简易法口服不透X线标志物后48或72小时拍腹片1张。以第五腰椎棘突下缘与左髂嵴连线为降结肠与乙状结肠的分界线。记录服后48或72小时标志物的分布和通过情况。

胃肠通过时间正常值：北京协和医院对60名健康志愿者进行GITT测定，进餐前2～3日开始进试餐，一直至检查结束为止。试餐为2000大卡，其中，每日的膳食纤维的含量为10～20g。结果显示，平均50%标志物的全胃肠通过时间为25小时，口-盲肠通过时间为9小时，结肠通过时间为16小时（见表13-20-6）。用简易法测算，健康组24、48、72小时胃肠道排出百分比分别为(51.3±1.9)%、(89.7±1.8)%、(99.0±0.4)%。

表 13-20-6 胃肠通过时间正常值

(n=60, M±S)

通过时间($t_{1/2}$, h)	平均值	范 围
全胃肠通过时间(TGITT)	25±0.9	17.7～32.3
口-回盲部通过时间(M-ICTT)	9.0±0.4	5.7～12.3
结肠通过时间(CTT)	15.9±1.0	8.4～23.4
右半结肠通过时间(RCTT)		3.5～13.5
左半结肠(LCTT)		0～8.5
乙状结肠直肠通过时间(SRTT)		0～8.9

临床评价和意义：胃肠通过时间不仅可以用于功能性便秘患者，也可以用于功能性腹泻，及不明原因的腹胀或腹痛的患者。可了解这些病人的病理

生理基础。甚至对器质性肠道疾病的GITT测定也能帮助了解其运动病理情况。对功能性便秘患者，根据标志物的分布，还可以分成是慢通过型便秘、出口梗阻性便秘或是混合型便秘。其中，慢通过型多数标志物主要分布在乙状结肠以上的部分，而出口梗阻型时，多数标志物在乙状结肠和直肠内。对严重的慢通过型便秘，有结肠切除的指证。部分仅表现为腹痛或腹胀的病人，显示胃肠通过时间的延长，阐明了其病理生理的基础。

2. 结肠压力测定　结肠压力测定通过内镜活检孔插入导丝，再将测压导管套入导丝，退出导丝，进行测压。分别测定结肠不同部位静息状况下和给刺激如进餐或新斯的明后的压力变化。目前主要用来研究肠易激综合征、习惯性便秘等肠道功能性疾病。

3. 直肠排空　利用模拟人粪的造影剂灌入直肠，然后在特制的排便凳上进行排便并摄片，此法有助于了解出口梗阻型便秘的病理生理和机制。

4. 肛门直肠压力测定　将带有气囊的导管插入肛门内，测定肛门和直肠的功能。应用多导集合测压导管，其先端安置有气囊。采用定点牵拉法测定肛门括约肌的长度、静息压和主动收缩压（缩窄压）及排便动作时的压力变化，检查肛门直肠抑制反射及测定直肠对便意的最小和最大的耐受程度等。肛门直肠压力测定对原因不明的便秘、痉挛性盆底综合征及大便失禁等有一定意义，可帮助诊断并指导治疗。例如痉挛性盆底综合征的患者在排便时，肛门外括约肌、耻骨直肠肌以及提肛肌不松弛。Hirschsprung氏病时，肛门直肠抑制反射缺乏。

（五）Oddi括约肌和胆囊功能检查测压

Oddi括约肌的功能检查可应用测压。方法是指内镜下经十二指肠乳头插管进行Oddi括约肌测压。可直接测定Oddi括约肌的运动功能。临床上，对上腹疼痛、而B型超声、甚至逆行胰胆管造影未发现异常，怀疑是Oddi括约肌动力障碍（Oddi sphincter dyskinesia）时，可以进行该项检查。而胆囊功能检查可在试餐后定时用超声法检查胆囊大小的变化。

（柯美云）

参考文献

1. 柯美云．常见胃肠动力疾病的诊断和治疗．中华内科杂志，1995，34:1
2. Wiley J W, Nostrant TT, Owyang C. Evaluation of gastrointestinal motility: methodologic considerations. In: Tadataka Yamada JB. Textbook of gastroenterology. Second etition. Phillandelphia: Lippincott, 1995, 2901～2925
3. 徐克英、柯美云、周前，等．食管放射线同位素通过时间测定及其在食管功能障碍疾病中的应用．中华核医学杂志，1990，10:33
4. 蓝宇，柯美云，陆国钧，王智凤，等．贲门失弛缓症的上胃肠运动和胃肠激素研究．中华消化杂志，1994，14（增刊）:30
5. 王景平，贝濂，柯美云，等．进行性系统性硬化症上胃肠道动力特征及胃肠激素研究．中华消化杂志，1994，14（增刊）:39
6. 柯美云，王子时，邓芙蓉，等．52例心绞痛样胸痛的诊断和治疗．中华内科杂志，1993，32:295
7. 柯美云，蓝宇，王智凤，邢进宏．功能性消化不良24小时胃内pH变化．临床消化病杂志，1995，7:97
8. Chen Jiande, McCallum RW. Electrogastrographic parameters and their clinical significance. In: Chen Jiande, McCallum RW. Electrogastrography: principles and applications. First etition. New York: Raven Press, 1993.45～74
9. 柯美云．食管运动生理和运动功能检查方法．见：潘国宗、曹世植主编．现代胃肠病学．北京：科学出版社，1994，693～706
10. 周吕，柯美云．胃运动生理与病理生理及其检查方法．见：潘国宗、曹世植主编．现代胃肠病学．北京：科学出版社，1994，842～861
11. 柯美云．胃运动功能检查的方法学．中华消化杂志，1994，14:349
12. Gu Chengming, Ke Meiyun, Zhu Zhaohui, et al. Potential significance of midgastric transverse band and its relationship with gastric emptying in healthy subjects and functional dyspepsia. China National Journal of New Gastroenterology, 1996,（Suppl 1）:102
13. Gu Chengming, Ke Meiyun, Wang Zhifeng, et al. Temporal and spatial relationship of pylorus to antroduodenal motility during fasting and fed states in functional dyspepsia. China National Journal of New Gastroenterology, 1996,（Suppl 1）:103
14. Koch KL. Clinical application of electrogastrography. China National Journal of New Gastroenterology, 1996,（Suppl 1）:15～17
15. Owyang C. Clinical significance of gastric dysrhythmia. China National Journal of New Gastroenterology, 1996,（Suppl 1）:5～8
16. 战淑慧，柯美云，王智凤．功能性消化不良胃电活动及频谱分析．临床消化病杂志，1995，7（4）:145～147
17. 柯美云，周吕．肠道运动生理和检查方法．见：潘国

宗、曹世植主编．现代胃肠病学．北京：科学出版社，1994，1077～1099

18. 柯美云，李若群，潘国宗、陆星华，等．胃肠通过时间测定及其病理生理意义的探讨．中华内科杂志，1990，29:721

19. Smout AJPM. Normal and disturbed motility of gallbladder and Oddi sphincter. China National Journal of New Gastroenterology, 1996, (Suppl 1):35－37

第二十一章　胃食管反流病

胃食管反流病（gastroesophageal reflux disease; GERD）是指胃、十二指肠内容物反流入食管引起反酸、烧心等症状，可导致反流性食管炎以及口咽、喉、气道等食管以外的组织损害。从广义上说，凡能引起胃食管反流的情况，如进行性系统性硬皮症、妊娠呕吐、以及任何病因引起的呕吐，或长期放置胃管、三腔管等，均可存在胃食管反流和可能继发反流性食管炎。

GERD在西方国家十分常见，人群中约7%～15%有胃食管反流症状。孕妇中每日有烧心症状者可达48%以上。我国尚缺乏GERD的流行病学资料。但临床上本症并不少见。北京协和医院1986年对3000名接受胃镜检查病人的调查表明，反流性食管炎占5.8%；1991年对52名非心源性心绞痛样胸痛的研究表明，80%患者的胸痛是由于GERD引起；1992年对150名因打鼾进行夜间睡眠呼吸暂停研究的调查表明，59%低通气睡眠呼吸暂停患者有明显的GER症状。在主诉有反流症状的病人中，经胃食管反流检查方法证实为GERD者达1/3～2/3。由于胃食管反流作为一种病理生理基础可累及多个领域和学科，例如呼吸科、心血管科、儿科、口腔科、耳鼻喉科和加强病房的危重病人等，因而，对GERD的研究一直是国际上研究的热点。在国内已引起密切的关注。

一、发病机制和病理生理

众所周知，GERD是一种与酸相关的疾病。但是，对GERD患者的基础胃酸分泌量（BAO）和刺激后最大胃酸分泌量（MAO）的测定，并没有显示酸分泌增加。北京协和医院应用胃内pH监测方法研究胃内昼夜pH的规律，结果表明，GERD病人的昼夜胃内pH值的分布与健康人组差别不大。目前已认识到GERD是由多种因素促成的上消化道动力障碍性疾病。GERD与酸相关是由于酸的错位，实质上是食管对胃、十二指肠内容物反流的防御机制下降，引起攻击因子例如酸、胃蛋白酶以及胆酸和胰酶等对食管粘膜的攻击作用。正常时，胃食管交界的解剖结构有利于抗反流，它包括下食管括约肌（lower esophageal sphincter; LES）、膈肌、膈食管韧带、食管和胃之间的锐角（His角）等，其中最主要的是LES。静息时LES为高压区，吞咽时，LES松弛，使食团通过，进入胃内。正常人在餐后也有胃食管反流，但由于食物的重力、食管体部的容量清除及唾液的化学清除作用，这种生理性反流为时短暂，不损害食管粘膜，常无症状。GERD的发病是抗反流防御机制下降和反流物对食管粘膜攻击作用的结果（图13-21-1）。

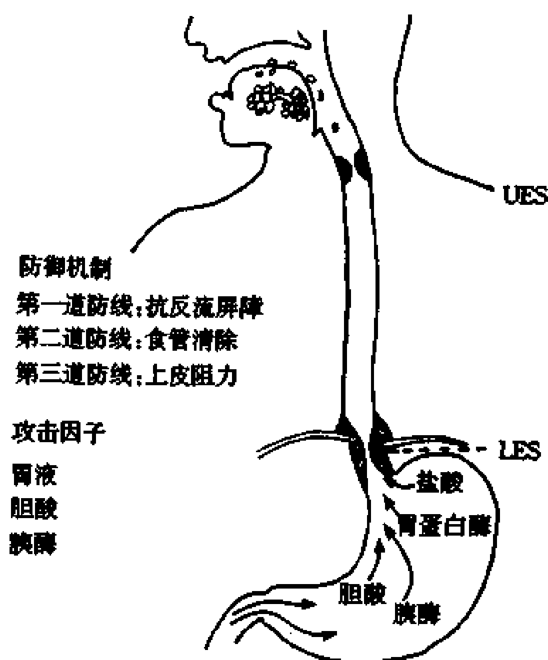


图13-21-1　GERD的发病机制示意图

（一）抗反流机制减弱

包括抗反流屏障（胃食管屏障、幽门）、食管对反流物的清除、及组织对反流物攻击作用的抵抗力。

1. 抗反流屏障减弱　LES在抗胃食管反流屏障中起关键作用。Dodds等认为引起胃食管反流的机制有三种情况：①LESP极度下降，接近或等于零，因而胃和食管形成共同腔，胃内液体自由向食管内反流；②LESP低于正常，当腹内压增高（如用力排便、咳嗽或持重物时），易出现食管反流；③虽然LESP正常，但频繁出现与吞咽无关的一过性LES松弛（transit LES relaxation; TLESR），持续时间可达10s以上，超过吞咽时的LES松弛时间（<8s），因而容易发生反流。在上述三种情况下，

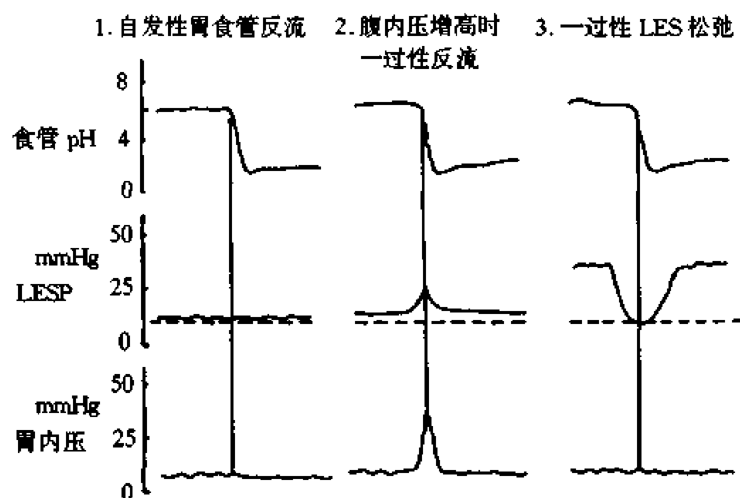


图 13-21-2 胃食管反流的三种机制示意

食管内的 pH 均降至 4 以下（图 13-21-2）。研究表明，LESP<6mmHg 时，很容易发生反流。

研究表明，LESP 越低，反流性食管炎越重。但食管炎治愈后，LESP 并不恢复正常。很可能食管炎为动力异常的结果。而 TLESR 可能是胃或咽部等受刺激，通过迷走神经介导的非胆碱能神经抑制反射而诱发。研究已显示胃扩张可引起 LES 松弛。GERD 患者中，有 1/2 的胃排空延缓，因而餐后较长一段时间内胃扩张，容易诱发 LES 松弛。我们连续测定 LES 在消化期和消化间期的变化时，观察到 LES 在餐后容易出现 TLESR。但胃排空率和 TLESR 及反流的频率之间的关系尚不清楚。进一步的研究表明，约 40% 的 GERD 患者的植物神经功能异常。说明迷走神经功能异常与 GERD 发病可能有关。此外，幽门功能障碍，幽门经常松弛开放，使十二指肠内容物（胆液和胰酶）反流至胃，乃至食管。在有十二指肠胃反流的情况下，胆酸和胰酶参与攻击作用。在研究中，很有兴趣的问题是，对 LESP 增高合并胸痛的病人，以往常认为是 LES 高压症（Lower Esophageal Sphincter Hypertension）。但新近研究表明，LES 高压者也合并有胃食管反流。如能同步进行 LES 和食管 pH 监测，则有利于了解 LES 昼夜变化的规律、LES 高压的持续时限，有无频繁的 TLESR 出现，才能更好地解释 LESP 增高者的胃食管反流现象。近来我们的工作显示，健康人在消化间期不同的阶段，LESP 差别很大，在胃窦移动性复合运动（migrating motor complex; MMC）Ⅲ期时，LESP 可以明显增高，甚至可高达 80mmHg 以上，同时 LES 松弛不全。这很可能是 MMCⅢ期时的一种抗反流机制。

2. 食管体部的清除下降 生理状态下，吞咽后食管体部出现推进性蠕动，由近端食管向远端推进。遇有反流时，由于食管扩张，通过神经反射出现继发性蠕动，达到容量清除作用。在 GERD 时，食管体部的这种清除功能可能减弱，如同时有唾液分泌的减少（如合并干燥综合征时），则不仅使其对反流物的容量清除下降，且对反流物的化学清除作用也降低，因而容易导致食管粘膜的损害。

3. 食管壁抵抗力下降 临床上，反流性食管炎仅仅发生在部分有反流症状的患者。有的反流症状虽然突出，却不一定有明显的食管组织损害，提示组织损害是攻击因子和组织抵抗力消长作用的结果。食管组织抵抗力在防止反流性食管炎中有重要的位置。它包括上皮前、上皮和上皮后三部分的屏障作用（图 13-21-3）。上皮前的屏障主要指附着的粘液，对胃蛋白酶能起屏障作用，粘膜表面还有 HCO_3^- 离子（由食管上皮分泌），能中和一部分反流的 H^+。上皮层屏障，在结构上有紧密排列的多层鳞状上皮细胞，不具渗透和吸收作用。使反流物难以通过；从生理功能方面，上皮细胞内含有负离子的蛋白和碳酸氢根离子，能中和进入到上皮细胞内的氢离子，因而能减轻氢离子对粘膜的损害作用。而上皮后屏障主要是粘膜下的毛细血管提供碳酸氢根离子，一方面中和氢离子，同时移走产生

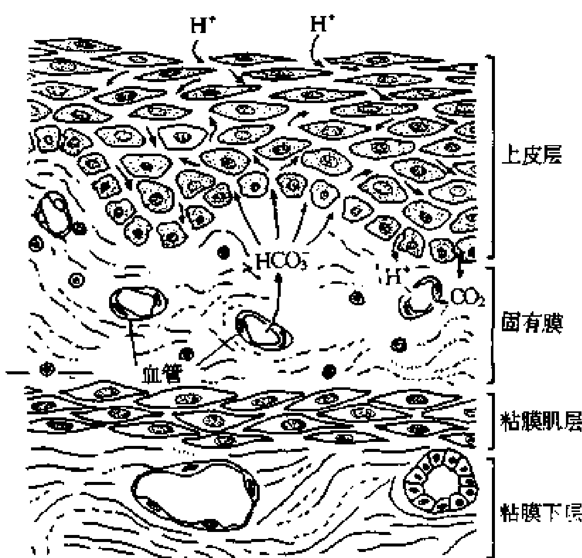


图 13-21-3 食管上皮屏障示意

的二氧化碳和多余的氢离子。因而，上皮后的丰富血液供应对上皮免受损害和及时恢复正常十分重要。

（二）反流物的攻击作用

在上述防御机制下降的基础上，反流物刺激食管粘膜，损伤食管粘膜。受损的程度与反流物的质和量有关，也与粘膜接触的时间、体位有关。其中损害食管粘膜最强的是胃酸和胃蛋白酶。pH＜3时，粘膜上皮蛋白变性，同时胃蛋白酶呈活性状态，消化上皮蛋白。有胃大部切除史、食管小肠吻合术后或有过多十二指肠胃反流存在时，胆酸、胰酶能增加食管粘膜的渗透性，加重胃酸、胃蛋白酶对食管粘膜的损害作用。研究表明，当胃液的pH为酸性时，氢离子是主要的攻击因子，非结合胆酸不溶解，胰酶未被活化；而当胃内pH呈碱性时，非结合胆酸和胰酶则成为主要的攻击因子。夜间的容量清除和化学清除显著下降，反流物接触食管粘膜时间延长，易并发较重的食管炎。我们近来的研究表明，以餐后反流为主的病例，并发的食管炎程度较轻。

（三）胃食管反流的后果

1. 反流性食管炎　过多反流物刺激食管上皮，破坏上皮层的保护机制，H^+等有害的物质穿透过细胞间隙，抵达较深层的上皮细胞，严重损害细胞，并有中性白细胞、嗜酸性细胞及淋巴细胞等炎性细胞的浸润，炎性浸润可达固有层、粘膜肌层。食管粘膜充血、肿胀、炎性渗出，可有假膜形成，出现糜烂、溃疡。但罕有出现穿孔。在修复时，组织增生，疤痕形成，并可出现狭窄、假性憩室及Barrett食管，此外，偶尔还有食管瘘形成。轻度的反流性食管炎，则表现为食管上皮基底层增生，乳头层延长，固有层内有嗜酸性细胞、淋巴细胞的浸润。

2. 食管以外的损害　过多的反流，尤其在夜间出现时，可刺激咽喉部粘膜，并引起气道吸入，引起呼吸道痉挛，表现为哮喘、肺炎或发展成肺间质纤维化。还有研究表明，即便反流物不进入气道，也能反射性地引起气道痉挛，阻力增加。婴幼儿的食管短，LES尚未发育好，且婴幼儿以流食为主，经常取卧位，容易出现胃食管反流，与反复出现呼吸道和肺部病变有关。婴儿和儿童过多的反流，易继发呼吸道感染，并发缺铁性贫血及发育障碍。

（四）与反流有关的其它疾病

临床上，出现反流性食管炎还见于以下情况，例如，Zollinger-Ellison综合征是由于高酸分泌，同时胃容量增大，频发出现TLESR，容易并发反流性食管炎；妊娠呕吐是由于血内雌激素和孕激素水平升高，使LESP下降所致；进行性系统性硬皮症是由于食管和胃平滑肌萎缩，使动力下降；糖尿病并发内脏神经病变时，也会引起LES功能不全，出现反流，食管清除下降。食管裂孔疝和反流性食管炎的关系令人注目。不少中至重度的反流性食管炎伴有滑动性食管裂孔疝（hiatal hernia），但为数不少食管裂孔疝并不合并反流性食管炎，两者之间的病因关系尚有争论。食管裂孔疝合并反流性食管炎的机制与LES张力低下和/或频繁出现LES松弛有关。食管裂孔疝可能影响LES关闭或增强感觉刺激以至发生LES松弛。此外，卧位时裂孔疝的部位有存水的作用，吞咽时LES松弛，容易促使反流发生。近年来的研究已注意到膈肌对LES的作用，在腹内压增加时（如抬高下肢，腹部加压等），食管酸反流增加。

二、临床表现

临床上，GERD的表现和轻重不一。有典型的反流症状，有的酷似心绞痛、或以哮喘、咽喉炎为主要表现，可将临床表现分为四组，即：①反流症状，如反酸、反食、打嗝；②由于反流物刺激食管引起的症状，如烧心、胸痛、吞咽胸痛；③食管以外的刺激症状，如咳嗽、气喘及咽喉炎等症状等；④并发症（见下）。患者常有反酸、打嗝，或伴反食，伴有酸味或苦味。严重者，一边说话，一边反食，带有强烈的酸味。也有在熟睡时，反流物吸入气道，引起呛咳、气喘、甚至窒息感。还见有唾液分泌过多，这是由于酸反流食管，反射性地引起唾液分泌过多。少数年轻病人仅表现为恶心、咽部异物感，食管压力测定显示LESP接近0水平。抗反流治疗后，症状得以缓解。

烧心（heartburn）是指胸骨后烧灼感或不适，常在餐后1小时出现，尤其在饱餐后。躯体前屈、卧位或用力摒气时加重，可向颈部放射。烧心是由于酸反流刺激了食管深层上皮感觉神经末梢所致。反流物也可刺激机械性感受器引起食管痉挛性疼痛。有时还有吞咽性胸痛，这在糜烂性食管炎中较多见。有的胸痛酷似心绞痛。个别患者表现可有耳痛。部分患者有吞咽困难，可能由于食管动力异常引起，少数是由于食管炎性狭窄。有的患者表现为咽部阻塞感，所谓癔球（globus sensation）可能是由于酸反流引起上食管括约肌压升高的缘故。

部分患者以咳嗽、气短等呼吸道症状为主，但反流引起的哮喘无季节性，常有夜间喘息。可反复发生肺炎，甚至出现肺间质纤维化等。反流症状却不明显或被忽略，内镜检查可能缺乏食管炎的表现。婴儿和儿童因反复胃食管反流，继发呼吸道感染，可并发缺铁性贫血及发育障碍。北京协和医院曾遇个别反流性食管炎合并口腔溃疡，抗反流治疗后食管炎和口腔溃疡减轻或愈合，文献上有报导合并喉部溃疡及牙病。

GERD的临床过程变化很大,可以不经治疗自然缓解;有的在积极治疗时症状可以减轻或消失,但治疗一旦停止或减量时又出现症状;还有的症状顽固,即便积极治疗仍有并发症。总的说来,我国重度的GERD患者所占比例较低。合并大的食管裂孔疝者,常有较严重的反流性食管炎。GERD症状加重常有诱因,如生气后或冬春气候变化时,其原因有待进一步研究。妊娠者的反流在生产后即缓解。

三、并发症

（一）食管狭窄

长期反复胃食管反流可引起食管炎，食管粘膜充血、水肿、糜烂、溃疡，纤维组织增生，疤痕形成，食管壁的顺应性减低、食管狭窄。8%～20%严重的反流性食管炎将发展成食管狭窄。如伴有Barrett食管或严重的食管运动功能障碍，则更容易发展至食管狭窄。狭窄通常出现在食管的远段，长度约2～4cm或更长。有时在食管远段或胃食管交界处可发生环状狭窄。患者常逐渐出现吞咽困难，进干食后发噎，先是改变饮食的质地，较愿意进软食，半流食，进食时细嚼慢咽，以便使食物能通过狭窄段。食管狭窄严重时，吞咽困难加重，进食稍快，可引起反复。甚至进流食也困难，偶尔食物嵌顿在狭窄处，需要内镜治疗。狭窄出现后，一般不再有明显的烧心。

（二）出血和穿孔

反流性食管炎可引起少量渗血，可表现为不同程度的缺铁性贫血。弥漫性食管炎或食管溃疡时可发生较大量出血。偶尔，严重的食管炎或Barrett食管溃疡可并发食管穿孔。

（三）Barrett食管

为长期慢性胃食管反流的严重并发症，下段食管的鳞状上皮可被化生的柱状上皮所代替，使其抗酸力增强。化生的上皮有胃、小肠和结肠的上皮。其组织学类似于粘液细胞、杯状细胞和绒毛状结构。患者常有典型的反流症状。其中部分患者可发展成食管腺癌，Barrett合并食管腺癌比一般人群高30～50倍。

四、诊断和鉴别诊断

GERD的诊断有一定的难度。有的患者反流症状典型，但X线、内镜检查无异常发现；有的临床表现酷似心绞痛、或以哮喘、咽喉炎为主要表现，可能在相当长的时间内不容易被认识，因而得不到及时的诊断和有效的治疗；此外，部分病人内镜下无食管炎，而症状可能较明显，或者内镜下显示有食管炎，但不一定是由于反流引起。因此，认识GERD并及时诊断和治疗很重要。对食管炎病人，还要重视有无合并Barrett食管。

（一）GERD的诊断条件（具备以下一项）

1．反流症状明显，加上内镜下累及远端的食管炎、缺乏其它病因食管炎的证据；

2．有明显的反流症状，虽内镜检查无食管炎，但有过多胃食管反流的客观证据至少1项；

3．如无明显反流症状，内镜下又无食管炎，宜具备2项客观检查阳性结果。应除外系统性疾病引起的反流，如硬皮病。如患者有明显的反流症状(反酸和烧心是更敏感的症状)，诊断并不困难。必要时也应用抗反流治疗作为试验性诊断。研究表明，烧心的严重性与食管组织受损的程度并不完全一致。因此，对有：①严重烧心；②提示有明显的组织损害的病例，尤其是对治疗疗效不满意时或；③表现不典型的病例如心绞痛样症状，或反复发生哮喘或肺部感染时，很有必要作进一步的检查，以证明有无GERD和反流与有关症状的关系。

（二）检查方法

如钡餐检查，内镜检查，核素胃食管反流检查，食管pH监测，食管测压及胸痛诱发试验等。各方法的诊断阳性率不一，还可作Bilitec胆汁监测。

1．钡餐检查　可发现下段食管粘膜皱襞增粗、不光滑，可见龛影、狭窄等，食管蠕动减弱。头低位时，可能显示胃内钡剂向食管反流。卧位时吞咽小剂量的硫酸钡（如200%的硫酸钡6ml)，则显示多数GERD患者的食管体部和LES排钡延缓，此方法简单易行。部分患者有食管裂孔疝的表现。

2．内镜检查　可显示不同程度的反流性食管炎。对X线检查发现有食管溃疡或狭窄的患者，内镜检查结合病理活检有利于明确病变性质。据Savary-Miller内镜下分类，可将食管有无炎症病变分为五级：0级：为正常粘膜；Ⅰ级是指胃食管交

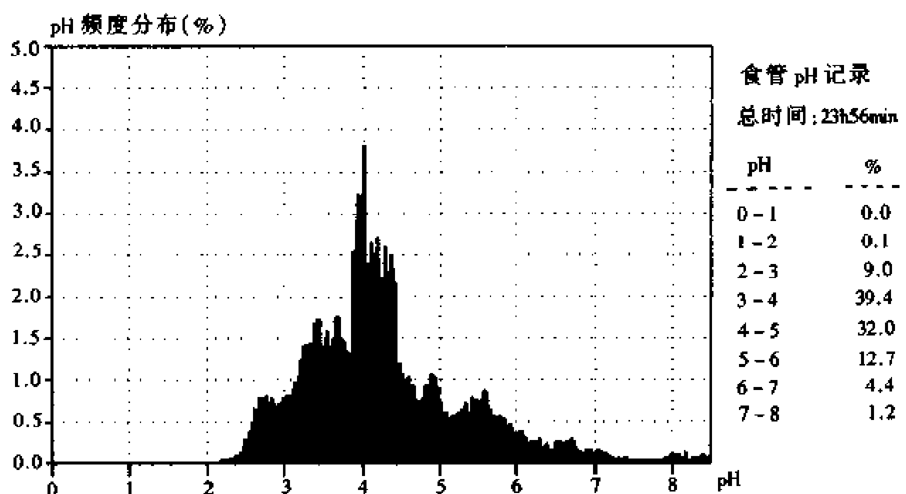


图 13-21-4 GERD 的食管 pH 监测

界以上的食管下段有一个或几个小糜烂，不融合，有充血、可伴有渗出；Ⅱ级时，糜烂融合，有条状糜烂，但尚未弥漫环周；Ⅲ级是糜烂弥漫环周，充血、渗出明显；Ⅳ级有溃疡或狭窄形成，可合并 Barrett 食管，常有局部组织增生，呈息肉状。反流性食管炎时，齿状线常模糊不清，食管下段的毛细血管增生。部分患者伴有食管裂孔疝，表现为齿状线上移，与膈肌的裂孔水平之间可见疝囊，贲门常呈开放状态等。北京协和医院对 95 名仅有反流症状患者的内镜检查结果，37%有反流性食管炎，而对 96 名 GERD 患者的内镜检查结果，69%显示有食管炎。其中 2/3 为Ⅰ级和Ⅱ级反流性食管炎。因而，内镜下不显示食管炎者，不能除外 GERD。

3. 食管 pH 测定　食管 pH 测定能了解食管内的 pH 情况（图 13-21-4）。24 小时食管 pH 监测能记录白天和夜间及 24 小时食管内的 pH<4 的百分比、pH<4 的次数、持续 5 分钟以上的次数、最长持续时间等观察指标。这些参数能帮助确定在生理活动状态下有无过多的反流，并有助于阐明胸痛和酸反流的关系。检查前 2～3 日就需停用抑酸剂、促动力剂。检查过程中，需避免 pH 电极发生移位，而出现假阳性或假阴性。

4. 核素胃食管反流检查　是用同位素标记液体，显示在平卧位及腹部加压时有无过多的核素胃食管反流。如肺内显示核素增强时，表明有过多的反流是肺部病变的原因。

5. 食管测压　能显示 LESP 低下，LES 频发的松弛及食管蠕动收缩波幅低下或消失。这些正是胃食管反流的运动病理基础。但约半数患者测定结果正常，甚至少数显示 LESP 高于正常。如连续进行食管压力监测，可有更多的机会发现食管动力异常。食管测压结合胸痛诱发试验，可帮助确定反流引起的胸痛。

（三）GERD 诊断方法评价及其临床意义

1. 内镜（必要时结合病理）显示反流性食管炎，是反流的结果。可以了解食管炎的严重程度及病变范围，内镜下活检可明确有无 Barrett 食管。但内镜下的食管炎不一定均由反流所致。还有其它病因如吞服药物、霉菌感染、腐蚀剂等，需除外。一般地说，远端食管炎常常由反流引起。

2. 钡餐检查时在透视下显示胃内钡剂向食管反流，也能显示有食管炎，但阳性率不高，有时难以判断病变性质。

3. 24 小时食管 pH 监测显示过多的酸反流，是迄今为止公认的金标准，但也有假阴性。

4. 核素胃食管反流检查可用来显示有无过多的胃食管反流，不论是酸性或碱性反流，方法简便，容易接受。但由于检查时间较短，尤其在成人的 GERD 阳性率不高。

5. 食管测压如能记录出明显的食管动力低下和频繁的 TLESR（如前所述），则能解释产生反流的运动病理基础。北京协和医院对 63 名有反流症状的病人进行反酸、烧心和反食的症状的频度和程度评分（0-3，积分满分为 18 分）、内镜检查、食管测压检查、食管 pH 监测和核素法胃食管反流试验。结果显示，73%的病例可以诊断为 GERD。内镜下食管炎 0 级占 33.3%、≥Ⅱ级食管炎仅占 12.7%。表 13-21-1 列出 GERD 各诊断方法评价。本研究表明，GERD 的诊断方法需要综合评价，临床上应根据具体病例，选择诊断方法。

表 13-21-1 GERD 诊断方法评价

(%)	症状积分>10	食管炎	食管测压	食管 pH 监测	核素胃食管反流
敏感性	71.7	84.8	60.9	78.3	46.7
特异性	70.6	82.4	82.4	100.0	88.2
准确性	71.4	84.1	66.7	84.1	57.1
假阳性	13.2	7.1	9.7	0	8.7
假阴性	52.0	33.3	56.3	37.0	62.5

(四) 鉴别诊断

虽然 GERD 的症状有其特点，但从临床表现上应与其它病因的食管炎、消化性溃疡、各种原因的消化不良，尤其是功能性消化不良反流样型、胆道疾病以及食管动力疾病等相鉴别。如遇以胸痛为主的情况时，应与心源性、非心源性胸痛的各种病因进行鉴别，如怀疑心绞痛，则应作心电图和运动试验，必要时进行心肌核素灌注显象。在除外心源性胸痛后，再进行有关食管性胸痛的检查。对消化系统疾病，必要时应作上胃肠道钡餐检查、内镜检查和腹部 B 型超声检查。对有吞咽疼痛、同时内镜显示有食管炎的患者，应与感染性食管炎、药物性食管炎鉴别。反流性食管炎以远段食管为主。感染性食管炎常在食管的中、近段，病变弥漫，确诊需要病原学证实，包括涂片、培养，患者常有使用广谱抗生素或化疗的病史。如合并霉菌性食管炎，内镜下食管粘膜常有弥散腐乳样的细颗粒。药物性食管炎者常在近段食管尤其在主动脉弓水平有单个溃疡，患者常有服四环素、氯化钾或奎尼丁史。对有反流症状但不伴有反流性食管炎的病人，食管 pH 可区分反流样型功能性消化不良和 GERD。有胃食管反流者，还应注意有无继发的病因，如硬皮病。

五、治疗

GERD 的治疗目的是减少反流物对组织的刺激和损害，增强食管的抗反流防御机制。治疗原则是：①缓减症状；②预防和治疗重要的并发症；③预防胃食管反流复发。保守治疗的具体措施有：①改善抗反流屏障，并增强粘膜抵抗力，包括戒烟；②增强食管的清除力，加快胃的排空，应抬高床头位置，应用促动力剂；③减少胃酸，应用抗酸剂或抑酸剂。根据病情予以不同的治疗。对反流症状轻的病例，除了以下所述的一般治疗外，必要时可给抗酸剂；如为中度，给予抑酸剂或促动力剂或两者合用，往往有效；对严重的反流病例，常需要应用质子泵抑制剂、并结合促动力剂；保守治疗无效或疗效不满意时，则要考虑手术进行抗反流治疗。

(一) 一般治疗

可以说对所有的患者，首先宜改变生活方式，这有利于减少反流，见表 13-21-2。应停用或慎用有些药物，如硝酸甘油、钙离子通道阻滞剂、茶碱等。因为这些药物对食管和胃的动力有抑制作用，因而有利于反流。

表 13-21-2 GERD 病人需改变生活方式

抬高床头位约 10～20cm,	减少胃食管反流
避免餐后立即卧床和睡前进食水	餐后 TLESR 增多，卧位反流增加
忌烟和忌酒	使 LESP 下降
减少进食数量	饱食易出现 TLESR
减少脂肪、巧克力或咖啡摄取	胃排空减慢，易出现 TLESR
避免用抑制食管和胃动力药物	LESP 下降，胃排空减慢，易出现 TLESR
避免穿紧身衣服	以免增加腹压，诱发反流
治疗咳嗽、便秘	减少因腹压增加诱发反流

(二) 促动力剂的应用

GERD 是上胃肠动力性疾病，理论上其治疗首先应改善动力。西沙必利 (Cisapride) 是非抗多巴胺、非胆碱能的全胃肠道促动力剂，该药刺激肌间神经丛节后神经元细胞上的 5-HT_4 受体，使之释放乙酰胆碱，促进全消化道的动力。西沙必利治疗 GERD，是由于它能增加 LESP 和食管蠕动收缩幅度，缩短食管酸暴露的时间，增快胃排空，减少反流。我国已在多中心观察了西沙必利和雷尼替丁治疗反流性食管炎的疗效，剂量分别为 10mg，每天 4 次和 150mg，每天 2 次，共 8 周。结果表明，两者对缓减反流症状相近，对反流性食管炎治愈率差别不显著，分别为 62% 和 50%。有关西沙必利治疗反流性食管炎已有很多随机双盲临床试验，总的来说，比安慰剂有明显的疗效，较胃复安疗效显著，与 H_2 受体拮抗剂雷尼替丁的疗效接近，如合用，则疗效增强。见表13-21-3。少数病人服用西

表 13-21-3 西沙必利治疗反流性食管炎随机双盲临床试验

参考文献	研究设计	例数/程度	剂量（mg）	缓减症状	食管炎
McCallum	安慰剂对照，平行（4w）	55/Ⅰ-Ⅲ	C5 or 10tid	C10>P	
Manousos	平行对照	30/反流症状	C10 tid，M10 tid	C>M	
柯美云等	多中心平行对照（8w）	100/Ⅰ-Ⅲ	C10 qid R150 bid	C=R	C=R
Wienbech	多中心对照平行（8-12w）	109/≥Ⅱ	C20 bid+R150bid P bid+R150bid		C+R>P+R
Inauen	对照交叉（4d）	18/Ⅰ-Ⅲ	C20 bid+R150bid P bid+R150bid		*联合组立卧位酸反流均减轻

注：C=西沙必利；P=安慰剂；M=胃复安；R=雷尼替丁；T=泰胃美；*食管炎分级根据 Savary-Miller 分级。

沙必利后出现腹鸣、腹痛和腹泻。这些作用是药物促胃肠道动力的结果。多数在继续用药过程中消失。治疗剂量宜注意个别化。

（三）抑酸剂的应用

减少反流物对食管粘膜的刺激，能减轻症状，治疗反流性食管炎。临床上，应用抑酸剂仍是治疗GERD的重要手段。可选用以下 H_2 受体抑制剂：西咪替丁（400mg，每日 2 次）、或泰胃美（800mg，每晚 1 次）、雷尼替丁（150mg，每日 2 次）、法莫替丁（20mg，每日 2 次）等，均有较好的抑酸作用。其中 1 日 2 次服药比 1 次的疗效为好，而剂量大的比小的更好。质子泵 H^+-K^+ ATP 酶抑制剂如奥美拉唑（20mg/d）、兰索拉唑（30mg/d）对酸的抑制强大，对缓解症状和治疗反流性食管炎的疗效满意。应注意强力抑制胃酸分泌，可抑制胃排空。长期服用有利于胃内细菌过长。因而在治疗重症反流性食管炎，需同时合用促动力剂。

（四）粘膜保护剂的应用

目前尚难评定。硫糖铝（Sucrafate）能减轻反流症状及用于治疗反流性食管炎。这可能是由于硫糖铝与糜烂、溃疡面上带正电荷的蛋白结合，形成一层带电荷的屏障，这层屏障还能吸附胆盐、胃蛋白酶及胃酸，阻止粘膜被消化。硫糖铝宜碾成粉末，加水调成粘稠的糊状物，使口服后能粘挂在食管病变上。此外，胶体次枸橼酸铋（De-Nol），也可能有一定的疗效。国内已有类似的产品。盖胃平能和唾液、胃液起作用，形成一层游浮的粘性胶液，成为阻止反流的物理屏障，保护食管粘膜，免受胃酸的侵袭。患者口服后常能减轻症状。

药物治疗能控制 GERD 患者的症状，并使反流性食管炎治愈。但停药后容易复发。抑酸剂减少酸对食管的刺激，促动力剂增强动力，而引起GERD的基本因素仍然存在。因而，更理想的方法是通过治疗能使食管和胃的动力恢复正常，即药物作用应在更高的水平，使治疗后少有复发。我们初步观察到这类药物对健康志愿者的胃排空和胆囊动力有抑制作用，在顽固的重度反流性食管炎患者，长期给予质子泵抑制剂，应注意完全抑酸对动力及对胃内细菌增生的影响。

（五）内镜扩张治疗

反流性食管炎伴有严重的食管狭窄时，患者吞咽困难，可考虑内镜扩张治疗。但在扩张后，仍需要进行抗反流治疗。

（六）手术治疗

经以上保守治疗后，如：①患者的症状仍然严重；②停药后症状很快出现；③有严重的并发症且治疗无效，可考虑抗反流手术治疗。文献报导，手术的近期疗效令人满意，远期疗效有待进一步观察。手术疗效和术者的经验十分相关。如同时合并食管裂孔疝，可进行裂孔修补及抗反流术，重建胃食管交界的抗反流机制。

（柯美云）

参考文献

1. 柯美云，王子时，邓芙蓉，等.52 例心绞痛样胸痛的诊断和治疗．中华内科杂志，1993，32:295
2. Katzka DA, Sidhu M, Castell DO. Hypertensive lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal reflux: an parodox that is not unusual. Am J Gastroenterol, 1995, 90 (2):280
3. Sontag SJ, O'connell S, Khandelwal S, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronch odilator therapy. Gastroenterology, 1990, 99: 613
4. Sloan S and Kahrilas PJ. Hiatal hernias with or without a hypotensive LES predispose to stress reflux. Gastroen-

terology, 1991, 100:A164

5. Kahrilas PJ, Hogan WJ. Gastroesophageal reflux disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. Gastrointestinal disease. 5th edition. Philadelphia: Saunders, 1993, 378
6. 郑岳，柯美云，王智凤，贝濂．胃食管反流病检查方法的评价．基础医学和临床，1995，15(增刊):30
7. Ke Mei-Yun, Pan Guo-Zong. Gastroesophageal reflux disease in China. Gastrointestinal Hepatology, 1991, 4
8. Verlinder M. The role of prekineric agents in the therapy of motility disorders of the gastrointestinal tract. Chinese Medical Sciences Journal, 1993, 8 (suppl):43
9. 柯美云，潘国宗，易碎琼，等．西沙必利治疗反流性食管炎的双盲多中心临床试验．中华消化杂志，1995，69
10. McCallum RW. Gastric emptying in gastroesophageal reflux and the therapuetic role of prokinetic agents. Gastroenterol Clin North Am, 1990, 19:551～64
11. Wienbech M, Ranpride study Group Ⅱ. Does motor stimulation by cisapride added to acid inhibition by Hz receptor blocker improve healing rates in patients with reflux oesophagitis? presented at the International Symposium On Pharmacotherapy of Gastrointestinal Motor Disorders. 1990
12. Inauen W, Emde C, Weber B, et al. Effects of ranitidine and cisapride on acid reflux and esophageal motility in patients with reflux esophagitis. presented at the Meeting of the American Gastroenterological Association. May 9-14, 1992, San Francisco
13. Xing JH, Ke MY, Zhang SQ. The effects of omeprazole on gastric emptying and gallbladder motility in the healthy subjects. Chinese J Med Scin, 1993, 8 (suppl):A071

第二十二章　食管贲门失弛缓症

食管贲门失弛缓症（achalasia）是一种原发性食管神经肌肉病变所致的食管运动功能障碍性疾病（esophageal motility disorders; EMD）。以吞咽时下食管括约肌（lower esophageal sphincter; LES）不能正常松弛或完全不松弛为特点，并伴有食管体部的扩张和食管失蠕动。病因不十分明确，临床主要症状有吞咽困难，胸痛和食物反流。

此病在文献上出现的名称很多，如：贲门痉挛（cardiospasm），巨食管（megaesophagus），特发性食管扩张（idiopathic esophageal dilatation），食管失蠕动（aperistalsis of the oesophagus）以及食管失弛缓（achalasia of the esophagus）等。近代国际文献上通用"achalasia"这一病名，国内多采用"食管贲门失弛缓症"和"贲门失弛缓症"。

一、流行病学

本病世界各地均有发病。流行病学调查，发病率大约1～1.2/10万人口，美国报告为0.6/10万人口，我国上海市胸科医院20年收治的食管疾病患者中，本病占4.4%。男女发病大致相同，文献报告世界各地2418例患者中，男性占49.8%，女性为50.2%。本病可以在任何年龄组发病，平均发病年龄40～50岁，以20～40岁多见。Kilpatric（1972年）报告，该病在母女，孪生兄妹间发生，有家族倾向，但至今为止，尚未发现其遗传基因。

二、病因及发病机理

病因不十分明确，研究证明与下面因素有关：

（一）神经源性病变

该病患者食管组织学检查发现位于内层环形肌和外层纵形肌之间的Auerbach神经丛的神经节细胞退行性变，减少或消失，单核细胞浸润，神经节被纤维组织代替。这种异常可累及食管体部和LES，导致贲门在吞咽时不能松弛和食管扩张及失蠕动。

（二）迷走神经功能不全

研究证明，患者和动物实验（犬）的脑干迷走神经核团中，迷走神经背运动核，节前神经轴索等在光学和电子显微镜下均显示病理性改变如：脂肪性变，髓鞘破裂、神经纤维断裂、轴索肿胀以及嗜银细胞消失等。临床研究也证明，贲门失弛缓患者有明显的胃酸分泌障碍，与迷走神经切断术后类似，提示本病发病与迷走神经功能不全有关。

（三）食管平滑肌损害

贲门失弛缓症患者，食管平滑肌在电镜下观察可见一些非特异性的平滑肌病变如：肌细胞的自溶，肌纤维细胞核及胞浆内包含体纤维密度中有花斑，肌细胞萎缩或硬化等，这些病理改变主要限于扩张的食管部分和食管胃连接部位。

（四）食管下括约肌的超敏性

近代研究提示贲门失弛缓症患者，LES对某些内源性或外源性消化道内分泌激素有超敏感性（supper sensitivity），Orlando等研究（1979年），贲门失弛和食管痉挛患者对五肽促胃液素（pentagastrin）有超敏反应，导致LES的高张状态（hypertension）。此外，对胆囊收缩素（CCK）有异常反应。VIP（vasoactive intestinal peptide）在贲门失弛缓症患者的下端食管神经纤维中含量减少，致LES压力升高。Penagini等研究结果显示本病患者食管下括约肌对阿片受体刺激有高敏感性。因此，本病不仅有神经元损害，也存在神经，肌肉受体的异常，从而导致LES对某些内源性或外源性的刺激超敏反应。

（五）一氧化氮（NO）

动物及人的实验已证实一氧化氮（Nitric Oxide，NO）是抑制非肾上腺能和非胆碱能神经的传递和调节的介质，Bult（1990）等首次报告NO与消化系统生理，病理生理关系密切，特别是消化道运动的调节作用。内源性NO是左旋精氨酸在NO合成酶（NOS）的作用下生成的。人的食管59%的肠肌间神经元中含有NOS。Mearin（1993）等证明贲门失弛缓症患者缺乏NOS，NO产生减少，与食管功能和LES异常有关。

（六）其它

目前为止，尚未被证实贲门失弛缓症的遗传基因。Singaram（1993）等在病人的血清中查到一种新的自身抗体（autoantibody），系一种非特异性直接抗神经元抗体，这种自身抗体拮抗胃肠道神经，但在贲门失弛缓症的发病中的作用、目前尚未被证实。

三、病理及病理生理

本病累及 LES 部和食管体部。疾病早期食管大体标本基本正常，进一步发展，中晚期食管体部扩张，延长，扭曲，食管壁变薄，但环形肌可肥厚，LES 无明显解剖学异常。组织学检查可见食管体部粘膜有不同程度的炎性改变，溃疡，间变细胞等。典型特征为肌神经丛病变，神经节细胞的减少或缺失，单核细胞浸润，纤维化及疤痕样改变。脑干中背侧迷走神经核的神经节细胞也减少，迷走神经可发生沃勒变性（Wallerian degeneration）。食管平滑肌在电镜下可发现微丝丛从表面膜脱落或细胞萎缩。

由于食管壁神经丛病变和食管平滑肌的去神经性萎缩和迷走神经功能障碍，导致 LES 静息压升高，可超过正常人的 2 倍，在吞咽时，LES 又不能很好松弛，甚至完全不能松弛，使食团进入胃内受阻。另一方面，由于食管体部的失蠕动和运动不协调，对食团无推进性作用，食物潴留于食管内，当食管内压超过 LES 压力时，由于重力作用，食团才能缓慢通过。长期的食管内容物残留，导致食管扩张、延长和弯曲、食管炎症、溃疡、憩室或癌变。

四、临床表现

本病的主要症状有吞咽困难，反胃和胸痛。大多数缓慢发病，开始时症状不明显，持续多年或数月才就诊。突然发病者多与情绪紧张有关。

（一）吞咽困难

咽下困难是本病最早出现的症状。早期症状不十分明显或间断性发生，诱发因素有情绪紧张，进食过快或冷、热饮等。患者常感进食后胸骨下部有食物粘附感或阻塞感，可持续多年不被患者注意。疾病进一步发展，患者感觉食物不能咽下，并阻塞在胸骨下端部位。病人常常设法解除吞咽困难如大量饮水，或改站立位，进餐时不断用力咽空气，深呼吸、Valsalva 动作等。

（二）反胃，夜间反流和肺吸人

50%～90%的患者发生反胃，较咽下困难发生晚些，因为在早期，虽然食管排空迟缓，但 LES 尚可缓慢通过食物，此时食管内潴留物并不多，患者大多数只感咽下困难或阻塞感。随着疾病进展，吞咽困难加重，食管进一步扩张，在进餐中或餐后出现反胃现象，开始多为当餐或当日进食的食物，常混有大量唾液和粘液样分泌物。疾病晚期，由于食管高度扩张，容量增加，可滞留更多的食物，反胃次数可相对减少，反出的内容物甚至是 2～3 天以前进食的已腐烂变质的食物带有臭味。夜间入睡后也常有食管内容物反出，称夜间反流（norturnal regurgitation；NR），反流物误吸入呼吸道称肺吸入（aspiration Pneumonia；ASP），可导致支气管肺部感染和夜间哮喘发作。

（三）胸痛

贲门失弛缓症引起胸痛称非心源性胸痛（non cardiac chest Pain；NCCP），发生率 13%～90%。位于胸骨后，剑突下或胸骨下端，可放射到肩，颈部或心前区。疼痛性质不一，针刺样或灼烧样痛，隐痛或剧烈的压挤样痛。大多发生在进食时，也可自发性疼痛，口服硝酸甘油片可缓解，与心绞痛发作相似，临床上应与慎重鉴别。若接受多次 LES 扩张术或食管肌切开术后患者常发生严重的 GER 和反流性食管炎（GERD），由于酸性胃内容物对食管粘膜的刺激和食管粘膜对酸的敏感性可诱发食管运动异常和第三收缩而致胸痛。

（四）其它

重症和病程较长时，则有明显体重减轻，营养不良和贫血。如短期内迅速消瘦，吞咽困难呈进行性加重的患者应警惕食管下端贲门癌。

本病典型病程可分为三期：①早期-吞咽困难，反胃和胸骨后痛为主要症状；②代偿期（中期）以食管运动障碍为特征，吞咽时食管无蠕动。由于食管扩张，容量增加，此期吞咽困难可稍有减轻；③失代偿期（晚期）食管极度扩张，夜间反流和肺吸入以及消瘦、恶病质等。

五、实验室检查

本病实验室检查有 X 线食管吞钡检查，内镜及活检，食管测压，同位素食管排空测定以及诱发试验等，对诊断本病均有重要价值。

（一）X 线检查

1．胸部平片　中、晚期患者伴有明显食管扩张时，胸部平片可见右纵隔影自上而下明显增宽，轮廓光滑整齐，有时可见气液平面。由于 LES 不能正常松弛，常伴发慢性肺部疾患如肺炎，支气管扩张，肺脓肿 X 线征像等。

2．食管钡剂检查　早期食管下端狭窄呈漏斗状，边缘光滑，食管扩张不严重，少量钡剂尚可通过 LES 到达胃内。失代偿期食管下端呈圆锥状狭窄如鸟嘴样（图 13-22-1），上端食管普遍扩大，食管内潴留物较多，可出现分层现象（气体、液体、

钡剂)，蠕动完全消失。

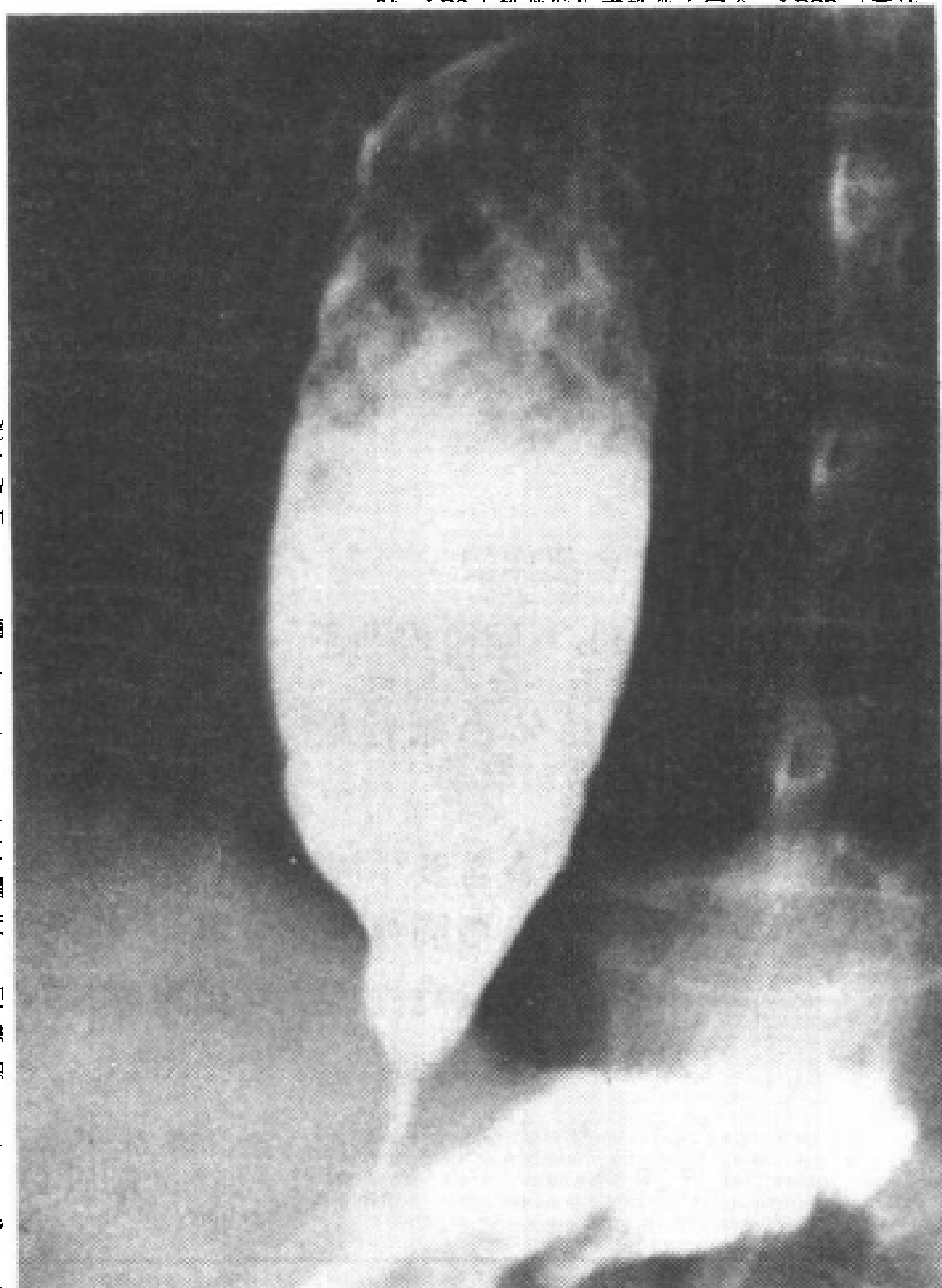


图 13-22-1
钡造影示食
管腔边缘光

(二) 内镜检查

镜下所见，食管
多，并混有食物残渣
薄，有时可见限局性
蠕动减弱或完全无蠕
收缩皱襞。合并有食
充血，糜烂渗出，溃
息肉样改变。当发现
样覆盖或白斑时，应
找菌丝或酵母菌，偶
贲门口狭窄持续关闭
柔软，内镜缓慢滑入
内并不困难。如发现
表面不光滑，应考虑
多处取活检进行组织
印片进行诊断。胃内
癌可发生假性贲门失

(三) 食管测压

食管测压（es
EM）对诊断贲门失
同时可作为药物治疗
肌切开术后食管功能评价的一种量化指

标。食管测压通常用灌注式导管法，气囊式测压法和腔内金属微形传感器法等。本世纪 80 年代末新问世的移动式（佩带式）24 小时食管测压技术（ambulatory 24-hour esophageal manometry; A 24-Hour EM）可连续 24 小时动态记录食管 LES 压力松弛情况，以及食管蠕动等压力参数。

贲门失弛缓症的 EM 具有以下特异性的改变：①LES 静息压升高或正常、当吞水或作干吞试验

内含 300μCi (1.1mGBq)^{99m}Tc，在γ照相下连续进行食管区域的同位素计数，测出1分钟和5分钟食管核素通过百分率。

六、诊断和鉴别诊断

原因不明的吞咽困难，慢性发病，非进行性或间歇性发作，特别发生在青年患者，应考虑此病。X线食管吞钡检查和内镜及活体组织学检查排除其他原因所致的吞咽困难，诊断即可确立。必要时进行食管测压和食管同位素等检查。与下列疾病鉴别：

（一）节段性失蠕动

节段性失蠕动（segmental aperistalsis; SA）是一种与精神，心理因素有关的非特异性吞咽困难。食管测压显示食管末端呈低幅蠕动或无蠕动，故称节段性失蠕动。但具有正常的LES静息压和吞咽时松弛功能正常，可与贲门失弛缓鉴别。

（二）假性贲门失弛缓症

食管-胃接合部的肿瘤，有粘膜下层和肌间神经丛侵润时，可伴有类似贲门失弛缓症样LES高压和吞咽时无松弛称假性失弛缓。内镜及活检具有重要鉴别意义。

（三）恰加斯病食管

恰加斯病（Chagas' disease）系流行于南美的一种锥虫病，侵犯食管，使肠肌间神经丛退行性病。临床表现与贲门失弛缓症不易区别，也常伴巨食管，食管测压时，LES不能松弛，食管失蠕动。本病国内无报告，临床流行病学调查和找病原菌与贲门失弛缓症鉴别。

（四）弥漫性食管痉挛

弥漫性食管痉挛（diffuse esophageal spasm; DES）是由于食管平滑肌反复高压性，同步收缩所致的胸痛和吞咽困难，食管排空延缓，对胆碱能性药物也具有超敏反应以及用硝酸甘油类制剂，钙通道阻滞剂治疗可缓解症状。上述特点均与贲门失弛缓症相同，因此，鉴别较困难。表13-22-1提供二者鉴别要点。

（五）特发性高张力性下食管括约肌

特发性高张力性下食管括约肌（idiopathic hypertensive LES; IHLES）又称特发性下食管括约肌高压征。原因不明，食管测压显示LES高压状态。(>4.0kPa) 有时达6～7kPa，吞咽时可正常松弛或松弛不全，但食管蠕动正常。X线食管吞钡检查无食管扩张等改变有助于贲门失弛缓症鉴别。

（六）老年性食管

表 13-22-1 贲门失弛缓症与弥漫性食管痉挛的鉴别

鉴别要点	Achalasia	DES
胸痛	轻、胸骨下端、进食诱发	重、胸骨后、可自发
吞咽困难	重	轻
反流	多见	少见
夜间支气管肺吸入	常见	无
食管内潴留	几乎全部伴发	无
食管测压	(1)LES吞咽时松弛不全或完全不松弛 (2)食管体部低幅蠕动或无蠕动	LES大多数压力及松弛功能正常。偶有LES高压高幅、宽大畸形蠕动波
X线检查	(1)胸片 食管液平面	无
	急慢肺疾患	少见
	胃泡消失	可见胃泡
	(2)吞钡食管扩张	无
	(3)吞钡无高压性同步收缩	呈"串珠"样"曲线状"高压同步收缩

1964年Soergel提出老年性食管(presbyoesophagus)这一概念，系指发生在老年人的功能性食管病。常见的症状是吞咽困难，胸痛，或GER症状，常被怀疑食管癌。本病发生机理可能与老年人神经调节机制失调和平滑肌退行性病变有关。食管测压和食管内镜检查可与贲门失弛缓症及食管癌鉴别。

七、并发症

贲门失弛缓症虽属良性疾患，但可能由于严重的并发症如食管癌，食管粘膜病变以及严重的呼吸道并发症而导致死亡。

（一）食管癌

贲门失弛缓症患者食管癌的发生率1.7%～16.7%。Harley综合3679例贲门失弛缓症病人并发癌121例，发生率为3.3%。我国黄国俊及张炜等报道173例并发食管癌8例，发生率为4.6%，显著高于一般人群。可能与食物长期潴留食管粘膜病变有关。好发部位在食管中段，其次为下段。男性多见，年龄48～51岁，较无弛缓症者发生较早。

（二）呼吸系统病变

大约10%的病人并发慢性支气管肺部疾患。常见有吸入性肺炎，慢性支气管哮喘，肺脓疡，支气管扩张，肺纤维化以及肺结核等。重症病人，由于食管高度扩张，内容物充盈压迫气管导致呼吸困难，甚至窒息。

（三）食管粘膜病变

由于食物潴留，化学性或细菌性刺激而引起食管粘膜损害表现有：①食管炎。内镜下可见充血，渗出，糜烂，严重者可发生溃疡，少数可发生出血或穿孔；②食管霉菌病。常见为念珠菌感染，多发生在重症衰弱的患者，受累多在食管中下段，内镜检查见粘膜充血、水肿、糜烂、溃疡或白色伪膜样白斑，霉菌特殊培养可明确诊断；③食管粘膜白斑。由于慢性炎症，鳞状上皮角化过度引起的白色斑块样损害，可能是食管癌的癌前病变。

（四）其他少见并发症

偶见食管下段限局性向外膨出形成憩室，食管静脉曲张而不伴门脉高压、肺性肥大性骨关节病等。

八、治疗

治疗旨在减低 LES 高压，改善 LES 松弛，加速食管排空，达到解除和缓解失弛缓症的症状的目的。可以选择内科姑息治疗，扩张术或外科食管肌切开术，切断食管环肌层等措施。

（一）内科治疗

1. 一般内科治疗法　轻者病例，应指导患者注意饮食习惯，少量多餐，软质食物为宜。进餐时应细嚼慢咽，发生梗噎时可进汤饮食冲下，有精神、心理障碍者应给安慰和必要的镇静剂。避免进食冷饮和刺激性食物。晚期重症患者，由于食管排空高度扩张潴留物较多时，可禁食或抽吸使食管排空，可以通过静脉输液给予足够的热卡和液体，并注意纠正全身营养不良状态。

2. 药物治疗　内科药物治疗包括四大类：①硝酸甘油制剂；②钙通道阻滞剂；③抗焦虑和镇静药；④平滑肌松弛剂。可供选择的药物见表 13-22-2。抗胆碱能药物多无效。普鲁苯辛（Probanthine），山莨菪碱（Anisodaminum；654-2），1%普鲁卡因 10ml 口服等增加食管排空，可试用。目前尚无使食管蠕动恢复正常的药物。硝酸甘油与钙通道阻滞剂合用，较单一用药疗效好。如发生反流性食管炎，可给予抑酸制剂及粘膜保护药。发生霉菌性食管炎时，可用制霉菌素，克霉素，酮康唑和氟康唑等抗霉菌治疗。

（二）食管扩张疗法

扩张治疗术前禁食至少 12 小时，如食管扩张明显，潴留物多时应延长禁食时间，必要时将食管内残渣吸引，清除冲洗干净。扩张术应有 X 线监测。常用的扩张方法有：

1. 流体静力性扩张法　通过引导线用 41F 和 50F 的扩张橄榄探条进行扩张。48 小时后再进行水囊扩张，同时监测其压力。

2. 气囊扩张　采用 Browne McHardy 和 Hurst-Tucker 的水银空气扩张器，方法基本与流体静力扩张法相似，但用空气代替水进行扩张。另一种 Sippy 扩张袋方法，病人需先吞咽一丝线，由丝线引导，将扩张袋置于贲门部进行充气扩张。国内柯氏应用内镜引导，扩张用特制气囊，置于贲门部，注气 40～50ml，压力 26.7～33.3kPa，获得满意的效果，操作方法简单，不需要 X 线监测。

表 13-22-2　贲门失弛缓症可供选择的药物

药物名称	作用机制	剂量与方法	副作用
1. 硝酸甘油制剂 (1)硝酸甘油(Nitroglycerol)	松弛 LES，可能与 NO 释放有关	口服 0.4～0.6mg，或舌下含化，饭前 15 分钟，3～4 次/日	暂时性头痛 血压下降 心率加快 胃肠道反应：恶心，腹泻
(2)长效硝酸甘油 Pentaerythrital or Tetranitrate	同上 同上	口服 10～20mg，3～4 次/日，饭前，5～10mg，3-4 次/日	头痛、眩晕、青光眼禁用
(3)硝酸异山梨醇酯(消心痛)Carvasin	同上	口服 5～10mg，3～4 次/日，饭前，舌下含化	
2. 钙通道阻滞剂 硝苯地平(心痛定)Nifedipinum	抑制细胞膜钙离子内流作用松弛 LES	口服 5～10mg，3～4 次/日，饭前，舌下含化	面部潮红、出汗、头痛、恶心
3. 抗焦虑药安定 Valium	镇静，抗焦虑中枢肌肉松弛作用	口服 2.5～5mg，3/日	嗜睡，便秘、皮疹、重症肌无力禁用
4. 其他 丁溴东莨菪碱(解痉灵)Buscopan	季胺类抗胆碱药，平滑肌解痉，促进食管排空作用对明显食管潴留者有效	口服 10～20mg，3/日肌注，静注或静点(葡萄糖或生理盐水稀释)	青光眼、器质性梗阻

3. 钡囊扩张法　国内刘焜等使用套囊内充钡的方法，在X线监测下，向囊内注入25%～30%的钡剂，达到扩张的目的。

4. 探条扩张法　通常用直径为18F的探条扩张器，直接或内镜引导，扩张狭窄部位，效果不如气囊。

5. 金属扩张器　目前使用的系改良的Stark扩张器，在直视下经口将扩张器置于确切位置。

6. Witzel扩张器　为一长20cm的聚乙烯管，外附有充气装置和一个长15cm的气囊。由胃镜引导经口送入胃内，胃镜顶端入胃后后屈，反转法在贲门部可见气囊的下段，推进内镜使气囊中点与贲门平行，充气至压力达300mmHg，维持1分钟。

扩张治疗贲门失弛缓症的优点是不破坏LES的弹性特性，疗程短，患者多乐于接受，无论哪一种扩张方法，一年随访临床成功率可达90%以上。

扩张术常见并发症有：穿孔，出血，胃食管反流和疼痛等。为防止并发症发生，开始应严密进行监护，6小时后开始进流食，24小时后可进软食。必要时给予抗生素，输液，发生穿孔者，应进行外科监护。

（三）外科治疗

经内科保守治疗无效，或合并有严重并发症，怀疑癌肿，扩张术失败或穿孔者应进行手术治疗。手术的方法包括缩窄扩大的食管腔，缩短屈曲延长的食管，扩张LES区，食管-胃部分切除吻合或转流手术，贲门成形术及食管肌切开术等。术式较多，改良的Heller术应用最广泛，80%～90%患者症状明显改善，术后并发症最常见的胃食管反流，发生率10%～50%，同时行胃底折叠术抗反流可减少GER并发。手术总的评价：长期有效率占85%～90%；并发症3%；消化性狭窄发生率5%。手术理想的疗效应是有良好的食管排空而不发生反流，可维持长期的缓解症状，无死亡率和较少的并发症。

（罗金燕）

参考文献

1. 黄孝迈主编．现代胸外科．人民军医出版社，1994，192
2. 柯美云，戈峰，李泽坚，等．贲门失弛缓症的药物、扩张和手术评价．中华消化杂志，1992，12:73
3. 罗金燕主编．食管运动图谱．陕西科技出版社，1994，154
4. 罗金燕，等．慢性支气管哮喘与食管疾病关系的临床研究．中华结核和呼吸杂志，1989，12:135
5. 林兆耆主编．实用内科学（第7版）．北京：人民卫生出版社，1981，1969
6. Bult H, Boecx Staens GE, Pelckmans PA, et al. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholnergic neurotransmitter. Nature, 1990, 345
7. Dooley CP, Taylor IL, Valenguela JE. 1983, Impaired acid secretion and pancreatic polypeptide release in some patients with achalasia. Gastroenterology, 1983, 84:809
8. Katz Po. Achalasia. In: Esophageal motility testing, Elsevier Science Publishing Co, 1987, 107
9. Kilpatric ZM, Miller SS. Achalasia in mother and daughter. Gastroenterology, 1972, 62:1042
10. Mearin F, Mowrelle M, Guarner F. 1993 Absence of nitric oxide synthase in the gastroesophageal function of patients with achalasia. Gastroenterology, 1993, 104 (4 Part 2):550A
11. Paterson WG, Abdollah H, Beck IT. Ambulatory esophageal manometry、pH metry、and Holter ECG monitoring in patients with atypical chest pain. Dig Dis Sci, 1993, 38:795
12. Vantrappen G, Janssens J. Esophageal disorders, In: Kumar D, Gustavsson S. An illustrated guide to gastrointestinal motility. Chichester: John Wiley & Sons, 1988, 313

第二十三章　食管肿瘤

第一节　食管癌和贲门癌

一、概述

食管癌在我国是常见病。据史书记载，二千多年前称此病为“噎膈”。秦汉时代对其病因已有描述。如《医门法律》谓：“过饮滚酒，多成膈症，人皆知之”。国外医书记载，第十世纪。Avicenna开始描述吞咽困难的各种原因时认为肿瘤是常见的原因，Czerny于1877年首次为51岁女性病人切除颈段食管癌，并利用食管远侧造瘘从口进食，病人生存15个月。

胸部食管癌切除首次成功者为Torek，他于1913年经左侧胸腔切除中段食管癌，食管上断端经颈部切口拉出作食管造瘘，腹部作胃造瘘，用胶皮管连接两瘘口而从口进食。Kummell（1922）和Turner（1933）创造了不开胸的隧道手术法。即经颈部及腹部切口，从上下纵隔分别以钝性盲目剥离食管，拉出食管全长，再将胃拉上做颈部食管胃吻合术。从Czerny1877年开始至1940年60多年间各国学者曾试用了各种不同的手术方法，以提高食管手术成功率和降低手术死亡率。但由于当时各种条件的限制，食管癌及贲门癌切除的病例不到50例，手术死亡在半数以上。1938年Marshall及Adams分别报告经左胸切除食管癌并在胸内行食管胃吻合术，这种方法较之以前各种方法都有较多优越性，很快被各国学者所采用。又加麻醉、输血、抗生素及胸外科技术的较大进步，到50年代和60年代初国外Garlock（1952），Sweet（1954）Ellis（1956），中山恒明（1957）、Lortat-Jacob（1973）等都报告了较多的病例，到70年代初有关食管癌的外科治疗文献上有大量的文章报导。据较大几组病例报告统计，手术死亡率为10～30%，切除率为40%～70%，手术后5年生存率均在20%左右。

关于食管癌切除后的食管重建问题，主要采用肠管及胃代替。Wullstein（1904）和Roux（1907）首次移植一段空肠在胸前皮下造瘘进食，以后Herzen（1908）按同法用较长一段空肠连接颈段食管与胃。近年国内外用一段游离的空肠，其肠系膜的血管与相邻的颈部或胸部的动静脉吻合作食管的重建术。Kelling于1911年首倡采用结肠移植重建手术，经胸骨后、胸骨前或食管床，上端作食管结肠吻合，腹腔作结肠胃吻合术，由于结肠比空肠血运好，成功机会多，近年已被广泛应用，而食管空肠吻合术目前则有被放弃的趋势。在各种手术方法中应用最多的是食管胃吻合术，因为相对来说手术较简单。

我国吴英恺教授于1940年采用Torek法首次切除食管癌成功。以后天津、上海等地相继开展了这类手术。但到1949年全国解放时，只有少数单位能作这样手术，食管癌及贲门癌切除的总数不到100例，而且手术死亡率都在30%以上。

解放后食管癌及贲门癌的外科治疗也得到迅速发展和推广。到1959年的十年间吴英恺等根据18个医院资料统计食管癌及贲门癌的切除病例已有1650例，平均死亡率为10%。此后20年间又开展了地区性普查工作发现大量早期病例，根据邵令方（1981）报告的210例早期食管癌和贲门癌，手术切除后5年以上生存率达到90%，因此，为食管癌和贲门癌的外科治疗又开辟了新的途径。目前食管癌的外科治疗除大城市医院外已普及到专区及县、乡级医院，成为我国常见的手术。据不完全统计国内食管癌及贲门癌切除的病例已逾5万例，手术死亡率已降到5%以下，切除率达到80%～95%左右。

由于食管癌及贲门癌就诊者绝大部分是晚期病例，能够行手术者为数较少，而且外科远期疗效还不能令人满意。今后除了在高发区广泛开展大面积普查，早期发现，早期诊断，早期治疗外，应积极研究进行外科、放射、化学药物及中医中药的综合治疗以扩大外科治疗范围，提高术后远期疗效是我们继续奋斗的方向。

二、流行病学

食管癌分布于世界各地，但在不同的国家和一个国家里的不同地区发病情况差别悬殊，可相差一百到二百倍以上。高发区分布在非洲的德班（99/10万人口）、特兰斯开（357/10万人口）；伊朗里海沿岸的东北部（79～174/10万人口）；原苏联的

哈萨克（65/10 万人口）、土库曼（111/10 万人口），乌兹别克（49/10 万人口）。在非洲尼日利亚的伊巴丹（2.5/10 万人口）、乌干达的卡刚多（5.5/10 万人口），亚洲的以色列（4.2/10 万人口）则为低发区。欧洲、美洲、大洋洲平均发病率很低，大多在 5/10 万人口以下，高发区和低发区可相距仅数百里，如西肯尼亚发病率高，东肯尼亚低，莫桑比克低而特兰斯开又特别高。

我国是世界上食管癌高发区。据 1974～1976 年全国恶性肿瘤死亡回顾调查统计，其死亡率为 16.70/10 万人口（中国人口调整死亡率为 14.57/10 万人口，世界人口调整死亡率为 23.45/10 万人口）。食管癌死亡占全国恶性肿瘤死亡的 21.8%，仅次于胃癌，居第二位。其中河南省食管癌死亡占全省总癌死亡的 40.55%，平均每年死亡 25000 人。我国食管癌高发区分布在太行山区，四川盆地、川西北、闽粤地区以及鄂、鲁、陕、甘、内蒙、新疆等省区的部分地区。年平均死亡率在 100/10 万人口以上的县市有 19 个，最高是河北省的邯郸市（303.37/10 万人口）和阳城（169.22/10 万人口）、河南省的鹤壁市郊（169.22/10 万人口）和林县（131.79/10 万人口），在这些高发区食管癌的死亡人数占总死亡数的 12%～20%。

我国各省、市、自治区食管癌的中国调整死亡率依次排列，以河南省为最高（32.22/10 万人口）其次是江苏（29.22/10 万人口），山西（22.06/10 万人口），河北（21.50/10 万人口），福建（20.77/10 万人口）、陕西（20.32/10 万人口），安徽（19.10/10 万人口），湖北（15.10/10 万人口）以上 8 省死亡率显著高于全国平均水平（14.59/10 万人口）；四川省与全国平均水平相当（14.59/10 万人口），其余 20 个省、市、自治区（台湾省未统计）均低于全国平均水平。食管癌死亡率最低者为云南省（1.05/10 万人口）与全国平均水平相差 14 倍，与河南省相差 31 倍。

世界上部分国家和地区的食管癌死亡率，根据世界卫生组织 1978 年公布的五大洲食管癌死亡资料，男女合计食管癌世界调整死亡率以南美洲的波多黎各最高（9.31/10 万人口）。其次是新加坡（8.44/10 万人口），香港（7.62/10 万人口），智利（7.08/10 万人口），以罗马尼亚为最低（1.11/10 万人口），一般都在 4/10 万人口以下。

食管癌发病在性别的差异上，一般说男多于女，国内外大致相同。我国性别比例是 2.0:1，高发区男女比例差别小，低发区差别大。

食管癌的发病在各年龄组差别很大。35 岁以前死亡率很低，35 岁以后随年龄增加其死亡率迅速上升。我国平均死亡年龄为 63.49 岁，80%发病在 50 岁以后，在高发区年龄组占总癌死亡的 30%，为第 1 死因，作者等外科治疗的 4760 例食管癌中 50～69 岁者占 81.3%。

在食管癌高发区动物的发病率也随之升高，河南林县鸡的咽-食管鳞癌患病率（175.56/10 万只）明显高于低发区范县（11.55/10 万只）。

国内外资料均证明，不同的民族食管癌的发病率差别很大。如美国的有色人种食管癌发病率（20.5/10 万人口）高于白种人（5.8/10 万人口），亚洲的中国人和日本人高于欧洲人和美国人。

三、病因

关于食管癌的发病因素，近年来有许多深入地调查研究及实验观察，但无公认的结论，一般认为下列因素是主要的：

（一）亚硝胺类化合物

国内外对这类化合物与癌的关系做了大量的研究。已肯定亚硝胺类化合物有很强的致癌作用。1956 年 Magee 和 Barnes 用二甲基亚硝胺引起大鼠肝癌，1962 年 Schoental 等首次用 N-甲基-N-硝基脲烷诱发大鼠食管癌，激起国内外学者对亚硝胺与食管癌发病关系的探讨。近年实验证明诱发食管癌的亚硝胺类有 20 多种，对冷血和温血动物都能诱发食管各种肿瘤。对称亚硝胺主要引起肝脏肿瘤，不对称亚硝胺主要引起食管癌和咽癌。亚硝胺进入体内的途径虽然不同，但可引起同一类肿瘤，说明亚硝胺有强烈的器官选择性，亚硝胺还可以通过胎盘引起子代动物的肿瘤，当然它的致癌性也受到接受方式和剂量，生活环境和动物种类的影响。

亚硝胺及其前体存在于某些食物蔬菜和饮水中。也可以在体内或体外形成。在食管癌高发区食品中亚硝胺的含量比低发区高。

近年为了抑制亚硝胺致癌作用，国内外实验证明：鱼肝油、干酵母，核黄素、维生素 C，维生素 A，胱胺酸等能阻断胺类的亚硝基化和抑制致癌作用。

（二）霉菌的致癌作用

用霉变食物可以诱发大鼠或小鼠食管和前胃的癌前病变或鳞状上皮癌，从中分离出的白地霉、黄霉、根霉及芽霉等均能诱发动物肿瘤，这类霉菌与亚硝胺有促癌的协同作用。从我国调查部分食管癌高发区的资料证明，高发区居民比低发区食物发酵

霉变的食物较多。

(三) 微量元素与食管癌的关系

根据国内外的研究，水及食物中缺乏钼、锌、铁、氟等，对动物的生长，发育、组织的创伤修复有一定影响，也可能使植物中硝酸盐聚集，为合成亚硝胺提供前身物。

(四) 饮食习惯

食物的物理刺激性如热，粗、硬、吸烟、吃酸菜、咀嚼那斯、槟榔以及营养缺乏等似与食管癌的发生有一定的关系。

(五) 遗传易感性

根据食管癌的流行病学调查，60%的食管癌病人有家族史，但究系遗传关系还是同家族中具有相同的饮食生活习惯，仍有待今后的研究证明。

(六) 食管慢性炎症

长期食管慢性炎症与癌变有密切关系，如细胞学普查发现食管癌高发区食管炎的发生率也随之增高。

四、病理

食管癌发生于食管粘膜上皮的基底细胞，绝大多数是鳞状上皮癌（95%），一小部分是从食管的腺体发生的腺癌（5%），偶见鳞状上皮癌与腺癌合并在一个癌中，称为腺角化癌（adenoacanthoma）、或独立存在者，此外还有癌肉瘤（carcinosarcoma）更属少见，或食管癌与贲门癌同时存在的双原癌。

食管癌的部位分布，国内外的统计均相似，以发生在中段最多。约占半数，其次是下段，发生在上段者最少。中段食管癌因其与主动脉弓、气管分叉，奇静脉及右心房毗邻紧密，癌组织易侵及这些重要器官，因而其手术切除率低于其他部位。食管上段癌邻近总气管和左锁骨下动脉，癌亦易侵及，故切除率也较低。下段食管较松动，与邻近器官不紧密，故食管下段癌切除率高，预后也较好。

(一) 病理形态

食管癌的病理形态是多样的。在初期可呈浅表糜烂或小的溃疡，有的如黄豆粒大小的硬结突出表面。到晚期可出现巨大深溃疡，或如鸡蛋大小的肿块，侵犯食管全周，堵塞食管腔，呈完全闭塞状态。

由于近20年来在食管癌高发区开展大面积普查，以及临床上广泛采用食管脱落细胞学及纤维内窥镜的检查方法，发现许多早期食管癌（原位癌和早期浸润癌），这些早期病例具有轻微吞咽症状或无症状，称亚临床期。裘宗良（1977）等仔细研究了早期癌切除标本，将其病理形态分为下列四型（图13-23-1）：①隐伏型：食管粘膜仅有轻度充血或粘膜粗糙，肉眼不易辨认，只能用脱落细胞学和组织切片作为诊断的依据，全部为原位癌，为食管癌的最早阶段；②糜烂型：粘膜表面有非常浅的糜烂，形状大小不一，边缘分界清晰，状如地图。有时病变边缘呈轻微的隆起，切面上病变处食管粘膜呈浅表缺损，稍下陷。癌组织分化较差，原位癌和早期浸润癌各占一半，比第一型发展的晚；③斑块型：表面粘膜稍隆起，高低不平，皱褶消失，似牛皮癣样，病变大小范围不一，有时侵犯食管全周，与正常粘膜界线分明，镜检癌上皮显著增厚，癌组织分化不一，比前两型发展的更晚，大约原位癌占1/3，早期浸润癌占2/3；④乳头型：肿瘤形成明显的硬结，有的如乳头，有的为带短蒂的息肉形，向腔内突出，癌细胞分化较好，绝大多数是早期浸

(1) (2)

(3) (4)

图 13-23-1 早期食管癌分型
(1) 隐伏型；(2) 糜烂型；
(3) 斑块型；(4) 乳头型

润癌，是早期癌最晚的类型。上述四型中以糜烂型和斑块型占大多数。

中、晚期食管癌以前分为髓质型，蕈伞型，溃疡型和缩窄等四型（吴英恺，1958；1962），目前根据大量临床资料证明在以前四型之外再加一个腔内型较为合理（黄国俊等，1973；1978），以髓质型为最多，约占 57%，其次是溃疡型和蕈伞型各约占 15%，再次是缩窄，约占 10%，最少是腔内型约占 3%。髓质型的癌切面较厚、呈灰白色，如脑髓故得名，此型癌组织向腔内外生长易侵及相邻器官，常累及食管全周，形成不规则的狭窄肿瘤腔。X 线食管造影显示充盈缺损狭窄及深浅不一的溃疡龛影。此型对放射线敏感度差，切除率低，预后亦不佳。蕈伞型约占 15%，瘤体为一椭圆形肿块，向腔内生长，边缘突起外翻，癌组织的表面有大小不等的溃疡，往往仅累及食管壁的一侧，外侵较少，切除率高。X 线钡餐食管造影有碟形充盈缺损，边缘如唇样压迹。溃疡型主要表现为深溃疡穿入食管壁，常累及食管周围组织，食管腔梗阻较轻。缩窄型有明显的纤维组织增生，引起环形狭窄，上端食管扩张。腔内型为瘤体呈巨大肿块，有时带蒂呈息肉样向管腔内生长。多数瘤体表面有不规则的浅糜烂区，肿瘤只侵占食管周径一部分，故有时表现瘤体很大，但外侵较少，吞咽困难并不严重，切除率也高。X 线造影显示肿瘤部位食管腔扩大，如香肠样充盈缺损。病变的上下缘锐利清晰，钡剂通过轻度受阻。上述的病理分型对临床诊断及治疗有参考价值。从手术效果上看，蕈伞型及腔内型预后最好。其次是溃疡型和髓质型，缩窄型最差（图 13-23-2）。

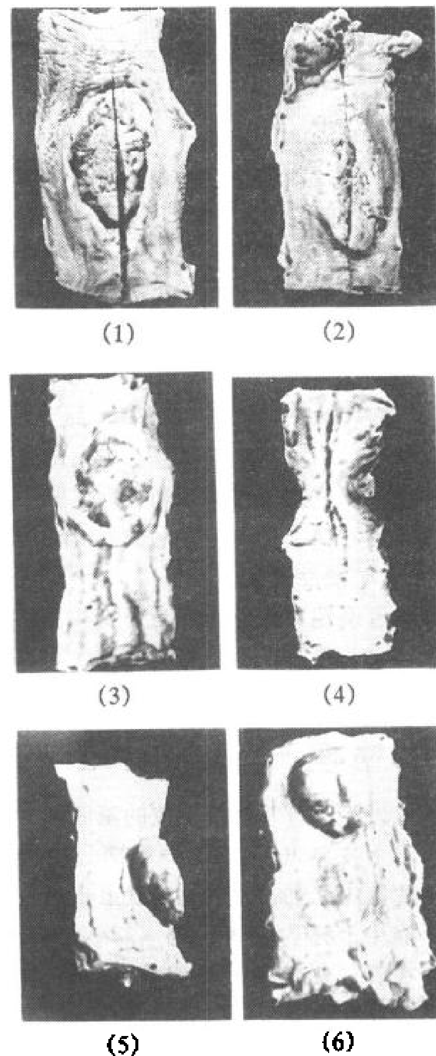


图 13-23-2 中晚期食管癌分型

（二）食管癌的组织学和分级

按组织学的特点分为 3 种：

1．鳞状细胞癌 食管鳞状细胞浸润癌均伴有程度不同的角化，分化较好癌细胞，但上皮内癌角化现象少见。孙绍谦（1962）根据癌细胞的分化程度提出三级分法，较之 Broders 的四级分法更为适用，已被我国大多数学者所采用。

Ⅰ级：癌细胞有明显角化或癌珠形成，癌细胞体积较大，胞浆较多，呈多角形或圆形。

Ⅱ级：癌细胞角化和癌珠形成现象比较少，瘤细胞多呈圆形或卵圆形或多角形，多形性比较明显，常见核分裂。

Ⅲ级：瘤细胞大部分呈梭形，长椭圆形或不规则形。体积较小，胞浆较少，核分裂比较常见，而不见角化或癌球形成，瘤细胞的多形性明显或否，分散排列或成片排列。

2．腺癌包括腺棘癌 原发食管腺癌较少，国内文献报导为 3.8%～8.8%，国外报告较多可达 30.2%（Palmer 1952），这很可能将一部分贲门腺癌侵入下段食管也包括在内。食管腺癌的大体标本特征与鳞状细胞癌相似，若腺癌起始于食管壁的固有腺体（导管或腺泡），则肿瘤可首先在粘膜内形成结节状肿块，使被覆于瘤体表面的粘膜上皮变薄与苍白。若腺癌起始于异位（先天或后天性）胃粘膜，则肿瘤可呈息肉状或乳头状。

3．未分化癌 食管未分化癌少见，癌细胞较小，多数为圆形，也有不规则或细长形者。胞浆较少，与肺脏的雀麦细胞癌相似，有时可见分化较好的鳞癌细胞，因此推测其起源可能为鳞状细胞。部分病例的血清或肿瘤组织内含有较多的促肾上腺皮质激素（ACTH）。癌细胞多呈散在或小片状浸润，大片癌巢中心常出现坏死。

（三）食管癌的扩散

关于食管癌在体内扩散的方式和频率至今尚无统一的意见，有的认为食管癌恶性程度高，扩散早，有的认为食管癌扩散缓慢。如 Helsley（1932）分析 70 例食管癌死亡病例中，有 45 例（64%）无转移。Hampeln（1903）报告的 60 例尸检中竟无一例转移到其他器官，但 Anderson（1957）认为大约 75%的食管癌病人，在确诊前就有邻近器官扩散。临床上经常遇到食管原发肿瘤很早出现广泛转移，而有的癌很大却无转移。一般认为患者的年龄愈小，癌细胞分化程度愈低，则癌扩散频率愈高。

食管癌的扩散主要有三个途径：①直接浸润；②淋巴转移；③血行转移。

1. 直接浸润　原位癌最早是侵及粘膜下层向上下左右扩散，达数厘米之远，超过 5cm 者并不少见。向上扩散的距离比向下为大，有粘膜下癌浸润扩散的食管粘膜，表面呈现苍白色结节状，一般肉眼不易辨认，只有镜检才能证实。因此手术应切除肿瘤上下肉眼所见正常食管 5cm 以上为宜。

多数中晚期病例在确诊时癌已侵及肌层，但其范围较粘膜下层为小，癌在肌层侵润，早期是沿淋巴与血管进行。因食管无浆膜层，癌组织穿透肌层后很容易进入疏松的食管外膜而达邻近器官。最常侵犯气管、支气管、肺、胸膜。主动脉，心包，有时穿破发生瘘，最后发生严重并发症以至死亡。Dormanns 认为直接扩散，在上段食管癌为最多，占 60%，下段癌最少，占 34%。

2. 淋巴源性转移　一般认为低分化鳞癌或未分化癌淋巴性转移较早。癌细胞首先侵入粘膜下淋巴管，穿过肌层到达与肿瘤相应部位的食管旁淋巴结，然后再到达远处淋巴结。上段食管癌大约有 2/3 的机会向上转移锁骨下动脉旁、气管旁、颈深及锁骨上淋巴结。临床检查常常可以在胸锁乳突肌的下端扪及转移的淋巴结，有时压迫喉返神经发生麻痹而至声音嘶哑，这是食管癌的晚期征象。另外有 1/3 的机会向下转移至中段食管引流的淋巴结。中段食管癌首先转移至食管旁，肺门、气管分叉下和心包旁淋巴结。向上下转移的机会相等，向上至上段食管所至的淋巴结，向下转移至下段食管癌所至的淋巴结。下段食管癌先转移至食管旁、心包、下肺韧带及贲门淋巴结。大约有 1/3 机会向上转移到中段食管淋巴结，2/3 机会向下转移至贲门癌所至的淋巴结。贲门癌的转移，大部分从贲门附近的淋巴结到腹腔的胃左动脉旁，腹主动脉旁，胃脾韧带，胰腺上缘及脾门等。一小部分向上至食管下段的淋巴结群。另外纵隔淋巴管有与奇静脉及胸导管相交通者，癌细胞可以从淋巴管直接进到血流，所以任何一段食管或贲门癌都有上下左右远处转移的机会，临床医师在手术前应作全面细致的检查。

根据 Dormanns（1939）收集食管癌 824 例尸检资料分析淋巴结部位转移率：纵隔 460 例（49%），腹腔 236 例（24%），气管或食管旁 220 例（27%），及锁骨上 38 例（5%）。刘复生（1980）食管癌 41 例尸检材料分析淋巴结部位转移率：纵隔 8 例（19.5%），腹腔 18 例（44%），气管或食管旁 14 例（34.1%），锁骨上 10 例（24.3%）及锁骨下 11 例（26.8%）。

3. 血源性转移　根据 Palmer（1952），和刘复生（1980）尸检资料分析食管癌和贲门癌最常见的血原性转移部位：肝转移占第一位，约为 30%，其次是肺和胸膜转移约占 20%，第三是骨骼占 8%。少数转移到身体其他部位。但在尸检中也有 38%病例无任何转移，因此虽在病变较大的病例，如局部处理得当，仍有获得良好结果的机会。

（四）食管癌的发生

是由于食管上皮增生细胞发展成癌。近年在食管癌高发区普查，对发现的大量上皮增生人群进行前瞻性观察，发现重度增生的癌变率为 26.6%～30.3%，食管上皮细胞增生者比正常者的癌变率高 140 倍。

从食管癌病理的研究中发现食管癌是多点起源的。孙绍谦等（1962）分析 100 例食管癌切除标本中，有癌旁互不相连的底层细胞癌变或原位癌者占 94%。裘宗良（1973）在研究早期食管癌的病理变化中发现 96%有互不相连的癌灶。病灶的数目多在 3 个以上，最多可达 8 个（如图 13-23-3）。食管粘膜上皮增生，间变和上皮内癌可以连续或间断的分布于整个食管粘膜，其最大“生癌野”范围，可达食管纵长 13cm。

（五）贲门癌的病理改变

根据孙绍谦（1964）对 100 例贲门癌切除标本的研究认为贲门癌从病理解剖学来看，既不同于食管癌也不同于胃癌，应单独列为一类。他把贲门癌分为菜花型，浸润型和溃疡型。多数发生在鳞柱上皮交界之下，少数跨在交界处。

关于贲门癌的组织学分类，还没有统一意见，Mcpeak 及 Warren（1948）根据 65 例贲门癌的组织学研究提出如下分类：①表皮样癌（epidermoid carcinoma）；②腺棘癌（adenoacanthoma）；③乳头状腺癌（papillary adenocarcinoma）；④其他类。

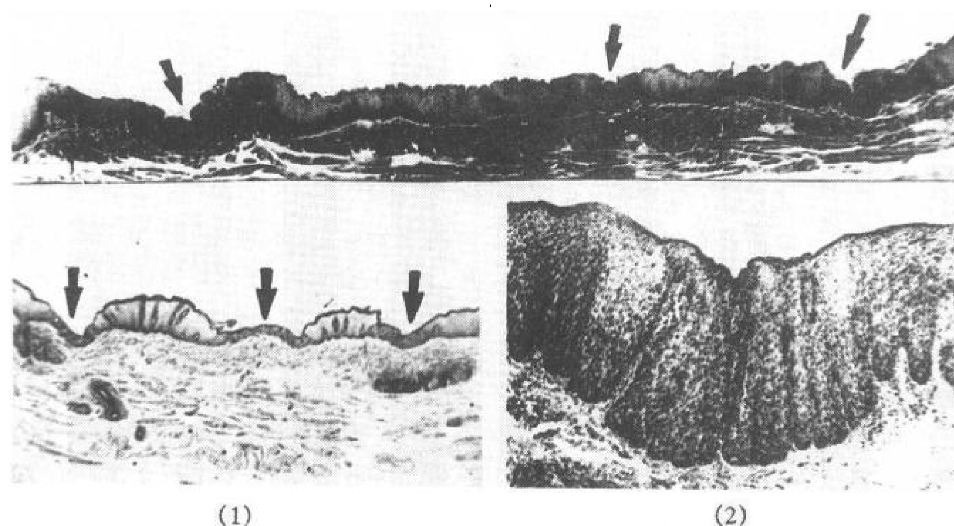


图 13-23-3 早期食管癌多点起源

五、临床表现

食管癌的症状分为早期症状和中晚期症状。症状与病理变化紧密关联。在早期食管癌，病变只限粘膜表层癌性糜烂，浅表溃疡或小的斑块，所以在进硬食时产生一些轻微的神经感觉症状。到癌组织长成瘤块致使食管腔变窄，即产生机械性梗阻症状。

（一）早期症状

根据作者外科治疗210例早期食管癌的病例分析，90%有症状。其中最主要有四种症状：①大口进硬食时有轻微的梗噎感；②吞咽时食管疼痛；③吞咽时胸骨后闷胀隐痛不适感；④吞咽后食管内异物感等。这些症状十分轻微并且断断续续发作，每次时间短暂，易被忽视。有的持续数年而无明显改变，也有的呈进行性加重，但大部分进展缓慢，详细询问病史时诊断有一定的意义。必须强调，这些症状却并非早期食管癌所特有，慢性食管炎症，进食过硬或过热食物引起的食管创伤等，都可能产生这些症状，因此应作仔细鉴别。

（二）中期症状

癌肿继续发展造成管腔狭窄，即产生食管癌的典型症状，它有以下几种表现：

1. 吞咽困难　食管癌发展到中期以后，绝大多数患者都有进行性的吞咽困难症状，吞咽困难的程度取决于食管周径受侵范围，而与肿瘤大小关系较少。因食管壁有高度的弹性，仅有周径的1/3是正常的能吃普通饮食。一般言之，开始时大口吃硬食物下咽发噎、小口慢吃或进半流饮食时即无感觉，以后进普食也发噎，必须用汤水送下。肿瘤再继续发展，病人只能吃流食，最后喝水也感困难。吞咽困难的程度与病理类型有一定的关系。缩窄型与髓质型症状重；蕈伞型、腔内型及溃疡型往往病变很大而症状较轻。吞咽困难有时因病变部位被食物堵塞迅速加重，可以由于肿瘤溃烂脱落而显著减轻。它更与局部炎症水肿、精神情绪有关。因此不能单凭症状来判断病变的大小和作为诊断的依据。更不可作为某种药物或方法的治疗效果标准。

2. 呕吐　进食呕吐也是食管癌的常见症状，多半发生在梗阻比较重的病人。由于梗阻的上段食管扩张，食物及口腔粘液潴留，另一方面由于食管梗阻使食管腺和唾液腺反射性分泌增加。呕吐常在进食后引起。吐出大量粘液和食物，也有少数病人吐血，这是由于癌组织表面溃疡或癌穿破邻近组织引起的。

3. 胸背疼痛　有些病人在下咽食物时有胸骨后沉重，钝痛及堵塞感。少数有刺疼及烧灼感。在贲门癌病人，有时因癌表面的溃疡被胃酸侵蚀而出现与胃溃疡相似的胃痛症状，若有持续性胸背疼痛，多半是原发癌外侵或转移癌压迫肋间神经或纵隔神经所致，这种症状的出现说明切除是比较困难的。

4. 体重减轻　中晚期病人，随吞咽困难的程度，有轻重不同的体重减轻，出现显著的脱水、营养不良，消瘦，多半是晚期症状。

（三）晚期症状

多属癌的并发症及压迫症状。

1. 呼吸系统症状　癌压迫气管引起咳嗽，呼

吸困难。当癌组织穿破气管而发生气管食管瘘时，有进食呛咳，肺炎、肺脓肿，发烧和吐脓臭气味的痰等。

2. 神经麻痹症状　侵犯喉返神经，发生声音嘶哑。当侵犯膈神经而致膈肌麻痹时，则发生呼吸困难及膈肌反常运动。

3. 癌转移的现象　锁骨上淋巴结增大是食管癌远处转移最常见的部位。常伴有声音嘶哑，肝转移者则出现肝肿大，食欲不振，后期有黄疸，发生腹腔转移时可扪到肿块及腹水。身体各部位的持续疼痛，应联想到骨骼转移的可能性。

4. 恶病质　表现为极度的消瘦和衰竭。

六、诊断

食管癌和贲门癌的诊断早期病例比中晚期困难，但如能提高警惕，注意分析病人的症状，掌握各项诊断方法的特点一般均能作出正确诊断。目前各地医疗单位对食管癌和贲门癌的误诊率仍比较高。来就诊者绝大多数为中晚期病人，其中只有少数得到有效的治疗机会，这种情况，医务工作者应努力研究加以改进。

（一）早期食管癌及贲门癌的诊断

对早期食管癌的诊断一定要根据病人症状。细胞学检查，钡餐食管造影和内窥镜检查结果综合研究分析再定诊断，因为目前的几项诊断方法对早期病例均非绝对可靠。特别是发现几项检查结果有矛盾之处更应慎重考虑。如细胞学检查为鳞癌，而X线诊断贲门癌（贲门多为腺癌），或X线诊断为早期癌，而病人又有明显吞咽梗阻症状等，除了再行重复检查之外，需作食管镜检查进行核对，以防误诊和漏诊。

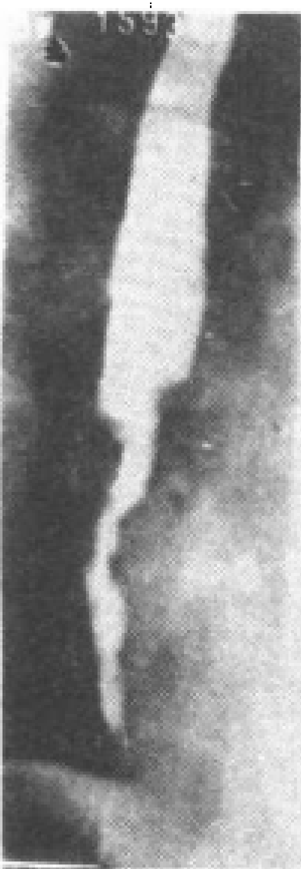
1. X线检查　根据早期食管癌及贲门癌为粘膜表层的病理变化，X线检查主要是发现食管粘膜投影的不正常表现，因此为了使钡剂易于贴敷在食管粘膜上，钡内加阿拉伯胶，调成均匀粘稠的钡胶浆。病人采取立位，小口多次吞咽钡浆，转动体位多轴透视，拍摄食管粘膜象。早期食管癌和贲门癌的X线征象有下列几种：①食管粘膜皱褶增粗、中断和紊乱，病理所见为早期癌的糜烂型；②偏侧小而浅的充盈缺损，大小约0.4～1.5cm，病理形态变为斑块型；③圆形充盈缺损如蕈伞或纽扣形，边缘清晰，病理形态为乳头型；④食管壁僵硬，舒张度差，无明显充盈缺损及龛影发现，病理所见多为隐伏型。这些早期癌的X线表现常因投照技术的关系发生人为的假象或被遗漏无所发现。因而X线诊断早期癌不能作为独立的方法，必须结合病人的症状，细胞学和食管镜检查。根据邵令方等（1981）报告210例早期食管癌和贲门癌外科治疗中的X线诊断准确者139例，准确率为74.7%。误诊47例，误诊率为25.3%。

2. 食管细胞学检查法　食管粘膜上皮基底细胞癌变为原位癌，在生长过程中癌细胞逐渐取代表层上皮细胞，癌灶表面即暴露在食管腔内，因此容易从管腔内得到脱落的癌细胞。沈琼（1971）设计的双腔网囊食管细胞采取器，简单实用，准确性高。经临床广泛应用和在食管癌高发区大面积普查，它的阳性率可达90%以上，而早期癌的发现率可提高到80%以上，所以食管脱落细胞学检查是目前诊断早期癌的可靠方法之一。方法是将细胞采取器吞入食管内，网囊充气，再拉出，用网囊上的分泌物作涂片，然后做巴氏染色，进行显微镜检查。一般所见为在大量增生的鳞状上皮细胞中有少数散在鳞癌细胞。为了避免发生误差，每例要求两次以上阳性结果。对拟行手术的病例，采取分段拉网法，以确定病变部位。即将网囊下到距门齿25cm，和35cm以下分别拉网，如在25cm以上处发现鳞癌细胞，则应切除食管大部，并在颈部作食管胃吻合术；如在25～35cm之间发现癌细胞，则应切除食管中下段，并在主动脉弓上作食管胃吻合术；如在35cm以下发现癌细胞，则应切除食管下段及贲门部位，并在主动脉弓下作食管胃吻合术。采用以上检查方法，对癌既能定性，又能定位，也可为手术方法提供参考。

3. 食管镜检查　是诊断食管癌比较可靠的方法，但由于早期食管癌位于粘膜层比较小，内窥镜检时容易被遗漏。根据王国清等（1980）统计在细胞学普查发现的早期食管癌，再用纤维内窥镜检查能确定病变者只占53.8%，可见内窥镜检查诊断早期癌的准确率比细胞学方法低得多。所以内镜检查的阴性结果不能否定其他检查方法的阳性结果。早期食管癌和贲门癌在内窥镜下所见有四种形态：①食管粘膜局部性充血，色泽潮红、粘膜小血管模糊不清，触之易出血，涂片发现癌细胞；②粘膜局部性糜烂，并轻微凹陷，呈灰白色，表面遮盖有纤维素假膜，糜烂区可呈点片状分布，界线清晰，边缘不整，状如地图；③斑块型，病灶部位较正常粘膜略隆起，表面粗糙不平呈颗粒状，或呈大小不等的斑块，星罗棋布，或密集如橘皮样，色泽潮红，在较大的斑块病变的表面有浅层糜烂；④息肉型，癌肿呈息肉状或小蕈伞型向腔内突起，有时带短

(1) (2)

图 13-2



蒂，大部分瘤体表面光滑，间有点片糜烂，菜花状者，食管镜下所见病变必须作涂片或病理证实才可确诊。

早期贲门癌目前检出率低，能确诊的少，说明缺乏有效的诊断方法，作者经手不超过20例。初步看早期贲门癌的临床线征象，细胞学和食管镜检查所见均与早期类同。

（二）中、晚期食管癌和贲门癌的诊断

中、晚期癌的诊断主要根据X线食管影，一般常规食管检查，均能见到程度不同狭窄、充盈缺损、龛影、粘膜破溃和食管壁受限以及贲门癌的软组织阴影等X线典诊断往往是明显而准确的，一般不需要食管胞学检查。根据刘玉清（1964）统计X线诊断中、晚期食管癌和贲门癌的准确率可达96.4%。兹结合病理基础，分述其各型的X线征象如下：①髓质型：食管造影显示明显的充盈缺损，不同程度的管腔狭窄，其上下缘与食管正常境界呈斜坡形，病变区粘膜消失或破坏。常伴有大小不等的龛影，有较明显的钡餐通过受阻，偶见软组织阴影，上部食管有较明显扩张。②蕈伞型：多显示不规则而较长的充盈缺损，其上下缘呈圆形隆起，界限清楚，经常在充盈缺损区有溃疡龛影和粘膜破坏紊乱，钡剂通过轻度受阻，上部食管轻度或中度扩张。③溃疡型：X线造影显示大小和形状不同的龛影，在切线位可见龛影深入食管壁内，甚或侵入食管的正常轮廓之外，正面龛影则表现为圆形或形状不整的局限性钡影残留。溃疡边缘突起者，X线检查可见“半月征”。钡餐通过无明显受阻，或管腔轻度狭窄，

瘤体位于鳞柱上皮交界线之下近于胃底部位，立位吞钡常不能显示。其次贲门癌近似胃癌，癌组织常常沿胃粘膜下层侵犯，X线不易显影，第三有时将贲门生理性狭窄误为病理性狭窄。或将肝左叶，心缘及膈脚误为肿瘤的软组织阴影。因此作者主张贲门癌的X线诊断一定结合透视，从多轴向和不同体位（立位和卧位）观察贲门的舒张度和钡剂充盈情况，需要胃充气（加发泡剂）后显示胃底厚度和软组织阴影形状。右前斜位拍片以显示胃小弯有否收缩变短，僵直等，以上这些检查对显示病变大小，决定手术适应证方面有一定帮助。

根据病理和放射线所见可分为一是菜花型：肿瘤向腔内凸出，显示不规则的充盈缺损。其次是浸润型：食管下端贲门部呈向心性或管道型狭窄，管壁较光滑。其三是溃疡型：于切线位投照显示有盘状巨大龛影，边缘不规则。

七、鉴别诊断

食管癌有时需要与下列疾病进行鉴别，如食管疤痕性狭窄，返流性食管炎，贲门痉挛，食管裂孔疝，食管憩室，外压性食管梗阻，食管良性肿瘤，食管功能紊乱等。以上各种疾病，通过病史及X线检查均能作出诊断，必要时可作食管细胞学检查，或食管镜检查。

八、食管癌的临床分期

我国的学者们从1959年起对食管癌分期进行了不断的探讨，于1963年全国食管癌经验座谈会上根据食管癌的临床症状，X线表现和病理检查结果，制定出我国食管癌分期标准，将食管癌分为四期。随着近年在临床上不断发现极早期病例，又于1976年山西省阳泉市召开的全国食管癌治疗经验座谈会上，在原来四期的基础上又增填零期，共五期。这样分期对诊断、治疗和判断预后提供了参考（表13-23-1）。

表13-23-1　食管癌临床病理分期
（1976年阳泉会议）

分　期	病变长度	病变范围	转移情况
早期　0	不规定	限于粘膜（原位癌）	（-）
1	<3厘米	侵及粘膜下层（早期侵润）	（-）
中期　Ⅱ	3～5厘米	侵犯部分肌层	（-）
Ⅲ	>5厘米	侵透肌层或外侵	局部淋巴结（+）
晚期　Ⅲ	>5厘米	明显外侵	远处淋巴结（+）或器官转移

国际对食管癌的TNM分法：是根据1973年国际抗癌联盟TNM恶性肿瘤的分类，以临床检查，X线和内腔镜估计病变的范围，局部淋巴结按解剖部位而定，指颈部，胸腔和腹腔淋巴结。

（一）T——原发肿瘤

T_1：肿瘤局限于一段内，不影响食管的蠕动和活动。

T_2：肿瘤局限于一段内，但影响食管的蠕动或活动。

T_3：肿瘤侵及一段以上。

T_4：肿瘤侵及邻近组织。

（二）N——局部淋巴结

1．上段食管，局部淋巴结只表示颈段食管淋巴结情况：

N_0：未扪到淋巴结，

N_1：同侧可移动的淋巴结，

N_2：对侧或双侧有可移动的淋巴结，

N_3：固定的淋巴结，

2．中段食管癌。

3．下段食管癌。

因为对胸腔内或腹腔内淋巴结无法估计，可用符号N_x代表，待有病理证实后，可表示为N_x（-）或N_x（+）。

（三）M——远处转移

M_0：无远处转移指征，

M_1：有远处转移

九、治疗

（一）手术治疗

1．手术适应证、切除率和死亡率　对病变的大小和部位，病理类型，以及病人的周身情况进行全面分析之后，方可决定手术适应证。在下列情况时，可以考虑外科治疗：

（1）早期食管癌（0期及1期）病人一般情况允许，应积极争取手术治疗。

（2）中期内的Ⅱ期病例，即中下段食管癌病变在5cm以下，上段3cm以下者，适宜手术治疗。

（3）中期内的Ⅲ期病例，即中上段食管癌，病变在5cm以上，无明显远处癌转移，条件允许时均应采用术前放射与手术切除的综合治疗，下段食管癌虽在6、7厘米也可以考虑单纯手术治疗。

（4）对放射治疗复发者，病变范围不大，无远处癌转移，周身情况良好，也应争取手术治疗。

（5）食管癌高度梗阻，无明显远处转移，病人周身情况允许，应积极争取开胸切除。不能切除者，可行短路吻合手术，然后辅以放疗和化疗。

（6）贲门癌无明显腹腔转移，X线造影显示病变向胃小弯侵犯不多，软组织阴影不大，胃泡充气好，胃底不增厚者，切除率高。

在确定手术治疗时，患者的性别、年龄、病期、症状，病变部位及病理类型等因素对肿瘤的切除有一定关系。

根据作者等从1952～1979年在所在工作单位行外科治疗食管癌和贲门癌7465例，切除6211例，切除率为83.2%。切除死亡291例，切除死亡率4.7%。其中食管癌4700例，切除4169例，切除率88.7%，切除死亡率为5.6%，贲门癌2705

例，切除1982例，切除率73.3%，切除死亡率为3.9%。作者统计国内外部分报告的切除率为56.3～91.6%，手术死亡率为3.2%～19.0%。

凡有下列情况，应列为手术禁忌证：

(1) 临床及X线造影显示肿瘤范围广泛或侵及邻近的重要器官，如气管、肺、纵隔或心脏已不能将癌切除者；

(2) 已有肿瘤远处转移的征象，如锁骨上淋巴结增大，腹腔血性腹水、骨骼、肝、肺或其他部位转移者；

(3) 有严重的心肺功能不全，不能负担手术者；

(4) 已呈高度恶病质者。

2. 手术方法

(1) 经左胸食管癌切除及胸内或颈部食管胃吻合术：适用于上、中、下段食管癌，病人右侧卧位，沿第6肋全长，切除第6肋，从肋骨床进胸，或分断第5、6肋后端从第6肋间进胸，探查肿瘤能切除，即游离胸段食管。再切开膈肌游离胃，将胃提到胸腔或到颈部，作食管胃吻合术，其吻合方法有食管胃包埋缝缩术，食管胃腔内吻合术，及器械吻合术。

(2) 食管癌切除及结肠移植食管重建术：从1911年Kelling报告用结肠移植代食管手术以来，近年已被广泛采用。其优点是：①有足够的长度可以移植至任何高度与食管或咽部作吻合；②结肠系膜长，血管弓发育比较恒定，完全、单独的结肠动脉可供给从升结肠到降结肠的全部血运；③结肠抗酸性强，不易发生消化性结肠炎；④原胃不动，保存胃的正常消化功能。其缺点是：①由于结肠本身疾病及肠道细菌污染较重；②手术较复杂，术后并发症及死亡率高。因此有必要严格掌握手术的适应证。一般采用结肠的手术适应证为：①颈、胸中上段食管癌；②喉癌侵及食管须作全喉切除及部分食管切除者；③用空肠或胃代食管失败或发生吻合口瘘需要再次手术者；④胃部有病变或过去作过胃大部分切除者；⑤胃或胃贲门癌作全胃切除用移植结肠段代替胃者；⑥梗阻的晚期食管癌，为了解决进食问题，作结肠食管分流手术。

移植结肠之选择主要根据结肠系膜血管的正常解剖分布及所需长度来决定，也可利用右半结肠顺蠕动。移植的结肠可经食管床、胸骨前、胸骨后上提，上端与食管对端吻合下端与胃前壁吻合。

(3) 食管癌切除空肠移植食管重建术：如结肠不能用，可用空肠代食管，因为空肠较长，任何一段都可以利用，血管也比较丰富，本身也很少有疾病，其口径与食管相似，肠管污染机会较轻。但它不如结肠优越，如耐酸力差，术后容易发生吻合口溃疡，血管弓细小，距肠管边缘较远，不能随肠管相应伸延。所以移植的肠管屈曲较多，血管蒂张力较大，又加血管弓主支较细，高位移植常常引起末端肠管坏死，故失败的机会多。但不能使用胃及结肠的病例仍可作为可行的手术方法。

(4) 贲门癌切除主动脉弓下食管胃吻合术：贲门癌的外科治疗原则与胃癌大致相似，贲门癌大多数是腺癌，主要采用手术治疗。由于其解剖部位及病理上的特点，多数贲门癌的病人来院就医者已属晚期，手术切除率及远期效果均比食管癌低。所以对贲门癌的病人，术前需作详细的腹部检查及全胃钡餐透视检查，以估计肿瘤的大小。

贲门癌切除手术，多半经左胸切口，进胸后切开膈肌，观察腹腔无腹水，无广泛转移，胃充分游离之后，根据贲门癌大小决定切除胃的多少。若癌已累及胃小弯一多半，需要考虑全胃切除，行食管空肠吻合。如大部分未受累，则决定保留小弯较小一部分，大弯多留一些，行食管胃对端吻合，或在残胃上另作切口行食管胃端侧吻合术。

(5) 减状手术：晚期食管癌及贲门癌不能施行手术，又不能进行放射治疗，而进食非常困难者，可作减状手术以解决病人从口进食问题。另一方面也可能提供放射治疗及药物治疗的机会。常用的减状手术有食管腔内置管术，胃造瘘术，食管胃转流吻合术，及食管结肠转流吻合术。这些手术只能起到缓解症状的作用，对寿命延长不多，而且有可能发生并发症加重病人的负担。所以严格掌握手术适应证是必要的。

(6) 癌切除后的远期结果：食管癌和贲门癌切除后远期结果以切除例数除以5年生存例数乘100而得的百分数，失访人数算为死亡人数。以此计算方法统计1970年以后国内外已发表过的几组病例，术后5年生存率最高为37.4%，而国内各组的5年生存率均较国外各组为优。特别本组作者的一组5年生存率最高，全组术后1年生存率为86.0%，3年生存率为52.0%，5年生存率为37.4%，10年生存率为27.9%。

(二) 食管癌放射治疗的适应证与禁忌证

食管癌放疗的适应证是比较宽的。其最终目的可分为“根治性”放疗和“姑息性”放疗两大类。前者在于试图根治肿瘤，而后者仅在于较短暂地减轻或解除某些症状。除了食管穿孔形成食管瘘，远

处脏器转移，明显的恶病质、严重的心、肝、肾、肺等疾患之外，都可试行放疗。锁骨上区淋巴结转移、喉返神经麻痹、纵隔炎，较深的食管溃疡，严重梗阻，病变较长等都不应视为绝对禁忌证。

1. 腔内放疗 由于腔内照射放疗距离短，局部剂量高，深部剂量的递减性，减少了周围正常组织的放射损伤，生物效应较好，目前，已将食管癌腔内放疗作为食管癌照射后进一步控制局部病灶所采用的一种辅助治疗措施，但不宜作为独立的根治手段。

(1) 腔内治疗的适应证

1) 单纯腔内照射：①术后吻合口复发或残存癌者；②放疗后局部复发者；③严重梗阻，进食困难者，为缓解症状，做姑息性腔内照射。

2) 腔内照射合并体外照射：①足量体外照射结束时，局部有病变残存，行腔内追加照射；②外照射后局部复发，用中、小剂量体外照射配合腔内照射；③术后吻合口复发或残留癌，有计划施行体外合并腔内照射；④颈段食管癌，难以避开脊髓者，体外照射合并腔内照射。

(2) 腔内照射的禁忌证：①恶病质的病人；②有严重心血管疾病；X片上有溃疡穿孔征象者；③有严重的胸背疼及下咽疼者。

(3) 腔内治疗方法：根据食管X线片上病变部位、长度、病人在模拟机下食管钡透、确定病变位置并在病人体表皮肤上划标志。送病人入机房，施源器接上近距离治疗机，病人接受治疗。腔内治疗反应主要有，下咽疼痛，和溃疡形成。但晚期食管癌的病人，腔内放疗是一种可行的姑息治疗方法。

(4) 腔内放疗与外照射相结合：高剂量率腔内放疗如外照射50～60Gy加腔内照射6～24Gy，局部控制率达60%以上，比单纯外照射效果好。

2. 体外放疗 放射源：目前国内多用^{60}Co外照机，部分单位用电子直线加速器。定位多用模拟机，因此定位准确。由于发现食管移位者较多，有必要在20Gy、40Gy、60Gy时分别在模拟机下重新定位。放疗中出现全身反应如乏力、恶心、呕吐、白细胞及血小板数目减少等，给以对症治疗。适宜的剂量，通常照射肿瘤剂量60～70Gy/6～7周，每周照射肿瘤量10Gy，每次2Gy，每周5次。无癌率与剂量并不成正比，同样5年生存率也不因剂量提高而提高。

3. 放疗与手术的综合治疗 手术前放疗：目的使局部肿瘤缩小，减少癌性粘连，降低癌细胞的生命力以及使肿瘤周围小血管及淋巴管闭塞，从而提高局部切除率及生存率。肿瘤剂量40Gy/20次，4周，间隔2～4周进行手术。综合治疗比单纯手术组5年生存率提高10%。手术后放疗：其目的主要是消灭残存的癌组织，术中应在残留癌组织处作金属标记，以备术后照射定位之用。一般术后6周开始放疗，照射野要根据术中了解的范围而定，一般剂量为50～60Gy/5～6周。

（三）食管癌和贲门癌的药物治疗

1. 化学治疗的理论基础 人类应用药物治疗肿瘤已有千年的历史。近50年用化学药物治疗肿瘤发展很快，由于新的抗肿瘤药物的不断发现，抗肿瘤药物的作用机理深入研究，用药方法不断改进，抗肿瘤药物的治疗水平因而不断提高。现在，有的恶性肿瘤能够用化疗药治愈，如儿童急性白血病、霍奇金病、网织细胞型淋巴肉瘤、皮肤癌、睾丸癌、胚胎性横纹肌肉瘤、尤文氏瘤、Burkitt淋巴瘤、绒毛膜上皮癌及恶性葡萄胎等。有些肿瘤经药物治疗，病情可得到缓解。

2. 适应证

(1) 经病理或细胞学确诊的食管癌患者。

(2) 骨髓及肝、肾、心、肺功能基本正常。

(3) Karnofsky计分记在50分以上。

(4) 能进半流质以上饮食。

(5) 不宜手术或放疗的各期病人及术前、放疗前需要化疗的患者。

(6) 手术有癌灶残留，胸内有淋巴转移。癌旁组织的血管或淋巴管中有癌栓的术后病人。

(7) 大剂量放疗后局部癌灶未能控制的患者。

(8) 手术或放疗后的巩固治疗及手术或放疗后复发转移患者。

(9) 予计生存时间在八周以上患者。

3. 禁忌证

(1) 年老体弱或恶病质，Karnofsky记分在50分以下者。

(2) 心、肝、肾功能严重障碍者。

(3) 骨髓功能不全，白细胞低于4×10^9/L；血小板低于80×10^9/L；有严重贫血或有出血倾向者。

(4) 有感染发热及其他并发症患者。

(5) 食管出血或穿孔病人。

(6) 肾上腺皮质功能严重不全患者。

(7) 严重营养不良及血浆蛋白低下病人。

(8) 老年肺功能不佳（如慢性支气管炎等）病人禁用PYM、BLM、PEP，慎用或不用MTX等。

4. 食管癌的单药化疗 晚期消化道癌，尤其是食管癌，一般对化疗药物相对不敏感。虽然临床上试用于治疗食管癌的药物很多，但产生客观疗效的药物较少，因此亟待开发研制高效、低毒、对食管上皮有一定亲和力的抗肿瘤药物。本章就常用于食管癌的化疗药物及植物药作一简单介绍。

(1) 氮芥（Nitrogen mustard, mustine, HN_2）：氮芥是一双功能基因烷化剂，它对细胞周期各期都有作用。实验证明它对多种移植性肿瘤有强大抑制作用。氮芥的选择性低，作用剧烈，毒性大。主要表现为胃肠道及骨髓的毒性，静注后 1～3 小时即可出现恶心、呕吐，可持续 24 小时之久。预先用氯丙嗪，巴比妥类药物可防止这一毒性反应。临床疗效，单用氮芥对食管癌疗效不明显但对伴有纵隔淋巴结转移出现压迫症状者可以很快缓解症状。剂量和用法：每次剂量为 0.1mg/kg，一般成人剂量为 4～5mg 由静脉注入。

(2) 消癌芥（Nitrocaphan, AT-1258）：其作用机理与氮芥相似，亦为周期非特异性药物。用法及用量可口服、注射及外用，静注每次 20～40mg，总量为 200～300mg。不良反应，常见的有胃肠道反应，用灭吐灵或氯丙嗪可减轻之。

(3) 环磷酰胺（Cyclophosphamide, CPA）：又名癌得星(Endoxan;Cytoxan;CTX)。环磷酰胺属潜伏型氮芥类药物，具有广谱的抗肿瘤作用。它与博莱霉素合用有一定疗效。静注每次 200～400mg。口服易吸收，一般作维持治疗，剂量为1～3mg/kg，分为 1～3 次服用。不良反应与氮芥同。

(4) 环已亚硝脲（Lomustine, CCNU）：本品为亚硝脲类抗肿瘤药物，抗瘤谱广。不良反应有胃肠道反应。可立即出现剧烈呕吐，食欲不振，预先服用止吐剂可减轻此反应。抑制骨髓，为迟发性，停药后可自行恢复。

(5) 噻替哌（Thio-TEPA）：其作用机理与氮芥相似，对食管、贲门癌有一定疗效。静注每次 0.2mg/kg，总量达 200～300mg，为一疗程。本药反应轻微，主要有胃肠道反应，及引起白细胞及血小板减少，但较氮芥为轻。

(6) 氨甲蝶呤（Methotrexate; MTX）：抗瘤谱广。单用 MTX 治疗食管癌报告不多，其确切疗效有待进一步研究。口服，每天 5～10mg，一般疗程剂量为 50～150mg。静注每天 5～10mg。总剂量根据情况而定。不良反应：①胃肠道反应；②骨髓抑制；③肝损害；④肾损害；⑤其他：皮疹等。

(7) 氟脲嘧啶（5-fluorouracil, 5-FU）：对多种移植性肿瘤有明显抗肿瘤作用，对食管癌和贲门癌有一定疗效。本品可作动脉、静脉、瘤内、腔内注射，口服，外用。静滴每周一次每次 750mg，或每两周一次，每次 500mg，疗程剂量为 8～15g，口服每天 150～300mg，分三次服用。主要为胃肠道反应，白细胞与血小板减少等。

(8) 呋喃氟尿嘧啶（Ftorafur, FT-207）：本品为 5-Fu 之衍生物。毒性仅为 5-Fu 的 1/5～1/6。口服吸收较好。FT-207 对食管癌有一定疗效。口服每天 800～1000mg 分次口服，总剂量为 20～40g。不良反应与 5-Fu 相似，主要是胃肠道反应及骨髓抑制。

(9) 博莱霉素（Bleomycin）：有广谱抗肿瘤及抗菌作用。博莱霉素及平阳霉素对食管癌均有一定疗效，静注每次 10～20mg，总剂量 300～600mg，平阳霉素：静注每次 10mg，总剂量为 300mg。不良反应：发热、皮肤反应、肺部毒性、肺炎样症状及肺纤维化。

(10) 阿霉素（Adriamycin, Doxorubicin; ADR or DOR）：对多种移植性肿瘤有明显抑制作用，抗肿瘤范围广，食管癌也有一定疗效，不良反应：骨髓抑制，心脏毒性：总剂量小于 550mg/m^2 心力衰竭发生率为 0.1%～0.27%。可引起脱发，口腔炎等。

(11) 丝裂霉素 C（Mitomycin C, MMC）：具有广谱抗肿瘤及抗菌作用。可自胃肠道吸收、口服有效量为注射的 8 倍。静注每次 4～6mg，每周两次，或每天 2mg，总剂量为 40mg。不良反应：骨髓抑制引起白细胞及血小板减少，少数病人出现肝功能异常及肾功能减退。亦可引起四肢麻木等。

(12) 长春新碱（Vincristine; VCR）：抗肿瘤谱广，临床上很少单用 VCR 治疗食管癌，与其他抗肿瘤药物合用，以提高其抗肿瘤作用，用法及用量：每次剂量 0.02mg/kg，成人一般 1～2mg 静注，总量为 6～10mg。

(13) 顺铂（Cis-platin; DDP）：抗肿瘤谱广，在体内对多种移植性肿瘤均有抑制性作用，顺铂对食管癌有一定疗效。以顺铂 20mg 静注，每天一次，连用 5 天为一疗程，间隔 1～2 周重复应用，一般可用药 3～4 个疗程。不良反应有胃肠道反应，恶心、呕吐、肾毒性；耳毒性及神经系统毒性，过敏反应血压下降等。

近来合成毒性较小的第二、三代铂化合物。其中碳铂又名卡铂（Carboplastin）在临床已广泛应用，对肾及胃肠道毒性较小，但引起骨髓毒性，每

次 300～400mg/m²，静注，每四周为一周期，2～3 周为一疗程。

5. 食管癌的联合化疗 实验和临床证明选择 2～3 种有效单药，组成联合化疗方案比单药有较好的疗效，如二药联合化疗，DF（顺铂〔DDP〕-5-氟脲嘧啶〔5-Fu〕）方案，DB（顺铂〔DDP〕-博莱霉素〔BLM〕方案。三药联合化疗：DVB（P）（DDP-VDS-BLM〔PYM〕）及四药联合化疗如 DBMM（DDP-BLM-MTX-MGBG）方案等。

第二节 罕见的食管恶性肿瘤

原发于食管的恶性肿瘤除了最多见的鳞状上皮癌之外，还有一些非常罕见的肿瘤，如癌肉瘤，纤维肉瘤，横纹肌肉瘤，平滑肌肉瘤，恶性淋巴瘤，恶性黑色素瘤，雀麦细胞癌等。

对这些罕见的食管恶性肿瘤，曾因在不同程度上对它们的组织发生、生物学特征、组织排列、细胞形态和微细结构存在争议，所以诊断标准和命名并未完全统一，分析文献上报告的病例数目也不一致。近年来，对这些肿瘤的认识不断深入，诊断标准也日趋统一，确诊的病例数逐渐增加。即使如此，统计文献中这些肿瘤的总数，也只有数十例。

食管罕见的恶性肿瘤虽然发病和报告的例数不多，但种类却不少，如来自上皮和间叶两种组织成分的癌肉瘤；来自间叶组织的纤维肉瘤、横纹肌肉瘤和平滑肌肉瘤；来自造血组织的淋巴肉瘤；来自神经嵴神经外胚层细胞的黑色素母细胞，移行到食管粘膜基底层，恶变而产生的恶性黑色素瘤；以及组织来源未定的食管卡波济肉瘤（Kaposi's sarcoma)。近年来提出了 APUD 瘤的概念，属于这类肿瘤而发生在食管的有雀麦细胞癌。

食管各种罕见的恶性肿瘤和鳞状上皮癌一样，主要症状是吞咽困难、疼痛、呕吐、消化不良等，虽然这些肿瘤的组织发生不同，但具有共同的生长特点。

多数呈息肉型，偶见有浸润型。息肉样肿物以蒂附着食管壁的一侧而突入管腔，如长在蔓上的黄瓜，表面凹凸不平。肿瘤内是肉瘤成分，其表面有时恶性变，多局限在息肉样肿瘤蒂的基底部食管粘膜，往往是原位癌或早期侵润癌。

食管肉瘤的 X 线钡餐造影有下述共同特点：①钡剂造影显示一巨大的充盈缺损，边缘较光滑，其上下端与正常食管壁呈锐角或阶梯状，称之为倒杯征，肿物将食管腔胀大，因而病变处较正常部位的食管腔增宽呈梭形；②钡剂绕肿物通过清晰地显示瘤体轮廓如一个异物镶在管腔内，呈杯形征（Harper 1945）类似食管良性肿瘤；③钡剂到达肿瘤上缘稍停顿，然后即沿肿瘤与对侧壁之间，或在分叶状肿瘤表面呈瀑布样流下，根据瘤体的位置，钡剂可向左、右或呈分叉，状如弯曲小溪；④恶性肿瘤表面多半有糜烂，溃疡和部分坏死组织脱落，充盈良好的钡餐造影可见锯齿状或蚕食样充盈缺损。如钡剂进入溃疡内，则在肿瘤轮廓之内出现散在的点片状龛影。若肿瘤表面无糜烂、溃疡时钡剂涂在光滑的肿瘤表面，不显食管粘膜纹理，称之为涂抹征（邵令方，等 .1958)。

至于治疗方面，目前均以外科手术和放射治疗为主要手段。

第三节 食管良性肿瘤

一、概述

食管良性肿瘤为临床上罕见疾病，约占食管所有肿物 0.5%～0.8%。因其症状轻微或无症状，易被患者和临床医师所忽视。早年文献中报告的病例绝大部分是尸检意外发现，近年由于 X 线及其他各项检查技术的进步，临床报告的病例才日渐增多。

根据 Mackenzie（1884）的论著最早在 1717 年 Schmieder 和 1750 年 Vater 分别描述过食管息肉瘤。到 1818 年 Duboise 为一例息肉瘤作蒂部结扎，病人在睡眠中瘤体脱落误吸入气管而发生窒息死亡。

1933 年 Ohsawa 第一次成功地切除食管平滑肌瘤，在美国 Churchill 和 Sweet（1954）采用单纯的食管粘膜外肿瘤摘除术。这种手术方法适合于良性肿瘤的特点，操作简单，并发症少，很快被各国学者所采纳。

食管良性肿瘤虽较罕见，但种类繁多，身体其他部位软组织发生的任何肿瘤，在食管均可见到，Nemir（1996）将食管良性肿瘤分为以下三类：

1. 上皮细胞瘤 ①鳞状上皮：乳头状瘤，囊肿。②腺上皮：腺瘤，息肉。

2. 非上皮性肿瘤 ①肌瘤：平滑肌瘤、纤维肌瘤、脂肪肌瘤、纤维瘤。②血管来源：毛细血管瘤、淋巴管瘤。③中胚叶及其他肿瘤：网织内皮瘤、脂肪瘤、粘液纤维瘤、巨细胞瘤、神经纤维瘤、骨软骨瘤。

3. 异位组织来源于先天性异位组织的肿瘤，

如胃粘膜、皮脂腺、色素母细胞、胰腺、甲状腺结节、颗粒肌母细胞等。

按 Plachta 1962 年所收集的 432 例食管良性肿瘤的发病率如表 13-23-2。

表 13-23-2 432 例食管良性肿瘤发生率（Plachta）

病名	例数	（%）
平滑肌瘤	225	52.1
息肉	108	25.0
囊肿	34	7.9
乳头状瘤	14	3.2
纤维瘤	13	3.0
血管瘤	9	2.1
脂肪瘤	7	1.6
腺瘤	4	0.9
其他	18	4.2
总计	432	100.0

二、食管平滑肌瘤

（一）发病率

食管平滑肌瘤在食管良性肿瘤中最为常见。中国协和医院病理科从 1916～1941 的 26 年间共作尸检 3500 例，发现食管良性肿瘤 3 例，其中 2 例为平滑肌瘤，1 例为纤维瘤。Moersch 和 Harrington（1944）于 7459 例尸检中发现食管良性肿瘤 44 例，其中平滑肌瘤 32 例（72.7%）。邵令方等（1958）收集文献中从 1932～1956 年共见食管良性肿瘤 389 例，加上他自己的 10 例，总数共 399 例，其中平滑肌瘤 245 例，占 61.4%。Seremetis 等（1976）认为食管癌的发病率超过食管平滑肌瘤 50 倍。文献中部分学者统计食管平滑肌瘤与食管癌之比，从 1:7.1～1:269.4，平均为 1:62.8。

年龄与性别　邵令方等（1958）统计文献曾行手术治疗并注明年龄的食管平滑肌瘤 98 例中，最大年龄 70 岁，最小年龄 12 岁，有半数病人发生在 21～40 岁之间。Johnston（1953）的统计男与女之比为 3:1。Semetis（1976）报导 838 例食管平滑肌瘤发病年龄最小为 12 岁，最大者 80 岁，平均 44 岁；男女之比为 1.9:1。

部位　食管平滑肌瘤可发生于食管任何部位，但多见于下段食管，中段次之，上段最少。根据邵令方等分析手术治疗 101 例食管平滑肌瘤，发生于食管下段 55 例（54.5%），中段 35 例（34.7%），上段 9 例（8.9%），另外散在性的 2 例。

（二）病理

1. 肿瘤的起源和类型　食管平滑肌瘤起源于固有肌层，以纵行肌为主，也可起源于食管壁内血管肌层和迷走的胚胎肌组织。Seremetis（1976）统计 838 例食管平滑肌瘤，分为壁内型（97%）；息肉型（1%）肿瘤突入食管腔内呈息肉状，瘤蒂与食管壁相连；纵隔型（2%）肿瘤从食管壁向纵隔生长。息肉型虽为数甚少，但因其能自口中呕出，有阻塞呼吸道造成突然窒息之危险，故在临床上应积极处理。

2. 肿瘤数目　食管平滑肌瘤绝大部分为单发性，多发者占极少数。多发的数目不定，自两个到十几个。Sermetis（1976）报告 1 例，手术中同时摘除 15 个大小不等的肿瘤。

3. 肿瘤大小　食管平滑肌瘤大小差别很大，Ohsawa（1933）报告手术切除肿瘤直径 1cm。Perasalo（1955）手术取出 $28 \times 5 \times 4cm^3$。如以重量计算，最小者仅 2.5g，最大者达 1400 克以上。文献报告切除的肿瘤在 1000g 以上并不少见。

4. 肿瘤大体观　食管平滑肌瘤形状不一，大多数呈圆形或椭圆形，结节状及分叶状。也有索条状和腊肠形，它可环绕食管生长呈马蹄状或环形阻塞食管腔，有呈现多结节似生姜状。这些不同形状的肿瘤一般均位于食管壁内。肿瘤表面光滑有完整的纤维包膜，硬度如子宫平滑肌瘤。肿瘤切面可见纵横交错的肌束，血管稀少，呈灰白色，有时在肿瘤内有灶性出血，液化、坏死、囊性变和钙化等。

5. 组织结构　在显微镜下见分化良好的平滑肌细胞，呈长梭形，胞浆丰富，嗜酸性，边界清楚，胞核也呈梭形，无间变，无核分裂象。

（三）临床表现

食管平滑肌瘤所引起的症状，一般来说，都比较轻微，病程较长，有的没有任何症状，而在其他疾病作胸部或胃肠道 X 线检查时意外发现。根据邵令方等（1958）分析外科治疗的 113 例中，99 例（87.6%）有轻度不同的症状，常见的症状有吞咽困难，疼痛和消化紊乱，少数病例有体重减轻、呼吸困难。

（四）诊断

1. X 线诊断　有关食管良性肿瘤的 X 线诊断 Schatzki 和 Hawes 作了深入的实验研究，并确定 X 线征象：胸部平片摄影有时可见肿瘤阴影，纵隔增宽，食管钡剂造影显示钡剂充盈缺损：表现为边缘光滑锐利与正常食管的界限截然分开，两者之间呈锐角或阶梯状。钡剂到达肿瘤上缘稍事停留，然后沿肿瘤与对侧食管壁之间呈沟状通过，故钡流可以分叉或偏一侧状如小溪。由于肿瘤凸出于腔内，表

面粘膜被展平，故肿瘤区看不见粘膜皱襞，其表面附着薄层钡剂，称为瀑布征或涂沫征，一般没有龛影或粘膜破坏（如图 13-23-5）。

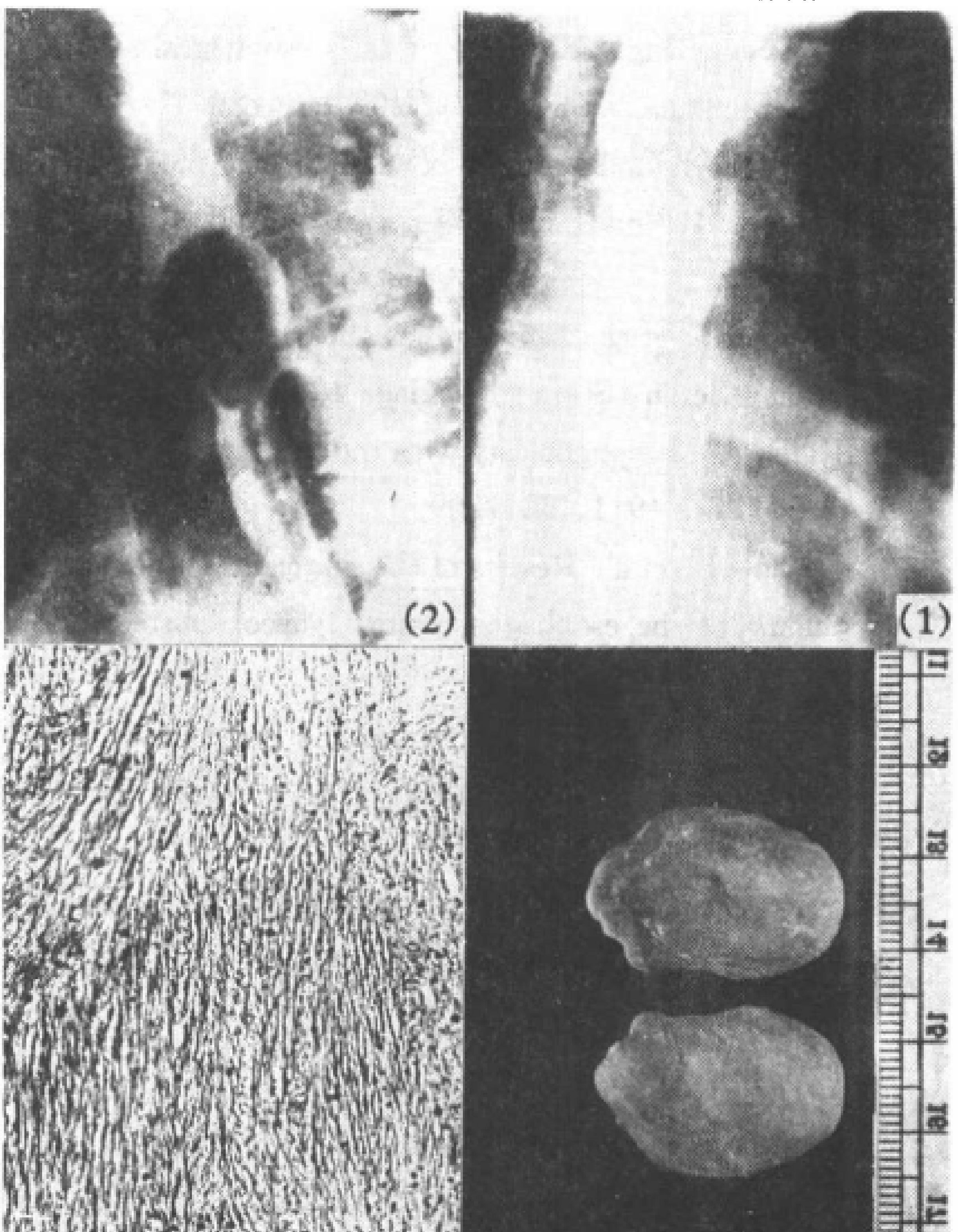


图 13-2

2. 食管镜

椭圆形或腊肠

展，皱襞消失，

往往取不到肿

使之与肿瘤粘

容易发生食管

在贲门附

的侵蚀，部分

多方位咬取活

(五) 治疗

食管平滑

弱，心肺功能

手术治疗。绝

膜外肿瘤摘除

绕食管生长，

粘膜发生溃疡，

及食管胃吻合

三、食

食管息肉

肿瘤中多见，仅次于食管平滑肌瘤。1962 年 Plachta 总结 50 年来尸解 19982 例，共发现食管良性肿瘤 90 例，其中最多者为平滑肌瘤（54.4%）。其次为食管息肉（25.5%）。Postlethwait（1979）总结 1818～1976 年间文献中食管息肉共 51 例，其中男性 37 例（72.5%），女性 14 例（27.5%），男性的发病年龄为 26～83 岁，女性发病年龄 21～65 岁。此类肿瘤大部分发生于颈段食管，以环咽肌附近最为多见，51 例中发生在颈段食管者 40 例（78.4%），上段 1 例，中段 5 例、下段 5 例。

息肉起源于食管粘膜下层，向管腔内凸入生长，由于食管不断向下蠕动，这种推动力使肿瘤逐

5. 刘玉清．食管平滑肌瘤的X线诊断．中华放射学杂志，1957，5:127
6. 邵令方，等．210例早期食管癌和贲门癌的外科治疗．中华外科杂志，1981，19:259
7. 邵令方．食管胃吻合器的动物实验及临床应用．中华医学会第九届全国外科学术会议论文摘要，1978，247
8. 邵令方，等．食管平滑肌瘤．中华外科杂志，1958，6:979
9. 孙燕．食管癌和贲门癌内科治疗．见：黄国俊，吴英恺主编．食管癌和贲门癌．上海科技出版社，1990，283
10. 孙绍谦，等．食管鳞状上皮癌旁上皮早期癌变的研究．见：中国医学科学院论文集．上海科学技术出版社，1962，143
11. 沙永慧，等．食管癌放射治疗剂量研究．中国放射肿瘤学，1990，1:3
12. 王瑞林．食管癌内科治疗进展．河南肿瘤学杂志，1990，3（2）:55
13. 吴英恺等主编．食管癌和贲门癌．上海科技出版社，1965
14. 文焕然．中国古代文献中有关食管癌记载初探．食管癌防治研究（林县），1977，1:7
15. Bernstein JM, et al. Colon interposition versus esophagogastrostomy for esophageal carcinoma. Amer Surg, 1980, 59:216
16. Boyce HW. Palliation of advanced esophageal cancer. Seminars in Oncology, 1984, 11:186
17. Chiu Sungliang. Pathology of early esophageal squamous cell carcinoma. Chin Med J, 1977, 3:180
18. Giuli R, et al. Treatment of carcinoma of the eophagus, retrospective study of 2400 patients. Ann Surg, 1980, 192:44
19. Huang GJ, et al. Carcinoma of the esophagus and gastric cardia. Berlin: Springer-Verlag, 1984, 275～284
20. Killing G. Esophgoplasty with the transverse colon. Zentralbl Chir, 1911, 38:1209
21. Launois B, et al. Results of the surgical treatment of carcinoma of the esophagus. Surg Gynecol Obstet, 1983, 156:753
22. Postlethwait RW. Complication and deaths after operation for esophageal carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983, 35:827
23. Plachta A. Benmgn tumors of the esophagus. Review of the literature and report of 99 cases. Am J Gastroenterol, 1962, 38:639

第二十四章 胃 炎

胃炎是由许多不同病因引起的胃粘膜急性和慢性炎症，80年代以来有二个重要发现使胃炎内容得到较大更新，一是明确了幽门螺杆菌（Helicobacter Pylori；HP）是急性和慢性胃炎的重要病因；二是有些胃炎的胃粘膜炎症细胞浸润轻微，而上皮和血管变化很突出，实际上是一种胃病，而非胃炎。

近30年来纤维胃镜在临床上广泛应用，由于能直视取活检作组织学检查，使胃炎诊断可靠性大为提高，并使胃炎检出率增高。

胃炎的分类法有多种，尚难统一。最新的分类方案是1990年提出的悉尼分类，似为简便，分为急性胃炎、慢性胃炎和特殊类型胃炎三种。但这一分类法也存在一些缺点。

第一节 急性胃炎

急性胃炎是由各种病因引起的胃粘膜急性炎症，主要表现为胃粘膜充血、水肿、渗出、糜烂和出血。有明显糜烂或出血时又称为急性糜烂性胃炎或急性出血性胃炎。由特殊病因引起者，根据病因又可分别称为腐蚀性胃炎、化脓性胃炎、应激性胃炎、药物性胃炎等。

一、病因和发病机理

（一）外源性因子

1．药物　最常见的是非甾体类抗炎药（NSAIDs），如阿司匹林、消炎痛、布洛芬、炎痛喜康及含这类药物的感冒药。此外皮质类固醇、某些抗生素、氯化钾、洋地黄和抗代谢类药等均可引起胃粘膜糜烂。五肽促胃液素或增大剂量组胺作胃液分泌试验有时亦可发生胃粘膜糜烂。

2．乙醇和刺激性饮料　一次大量酗酒可引起急性胃粘膜损伤、胃糜烂，甚至大量出血。长期酗酒者常引起慢性胃炎，最后导致胃底腺萎缩。

3．细菌及其毒素　食物中毒的常见致病菌为沙门氏菌属和嗜盐菌。前者多见于家畜、家禽，后者多见于蟹、螺、海蛰等海产和腌渍食物、葡萄球菌引起急性胃肠炎的致病因素是葡萄球菌毒素。文献报告志愿者吞服HP后可引起急性胃炎，若机体免疫力差或HP未能消除可转化为慢性活动性胃炎。

4．机械性和物理性损伤　留置胃管、胃内异物、胃柿石、食管裂孔疝可机械性损伤胃粘膜。上腹部肿瘤作深部放射治疗后可引起胃粘膜细胞更新抑制和粘膜下小血管受损，粘膜损伤程度和照射的时间和强度有关，引起急性或慢性胃炎。

5．腐蚀性化学物质　吞服强酸（硝酸、盐酸、硫酸）或强碱（苛性钾或钠）、煤酚皂溶液（来苏尔）、氯化汞、砷、磷等强烈腐蚀剂。强酸可使蛋白质和角质溶解或凝固，强碱和组织接触后，迅速吸收组织内水分，并与组织蛋白质结合为冻胶样碱性蛋白盐，使脂肪酸皂化，造成严重组织坏死，此种急性胃炎又称腐蚀性胃炎。

（二）内源性因子

1．各种严重疾病　如严重创伤、烧伤、大手术、颅脑病变、肝、肾或呼吸功能衰竭、休克等原因造成胃粘膜缺氧、缺血和胃粘膜屏障破坏，部分病人胃酸分泌过多。胆汁、胰液返流入胃亦可能是有关因素，常称为应激性胃炎（stress-induced gastritis），此外，全身感染性疾病、败血症时细菌通过血流或淋巴管播散至胃壁，严重时可引起胃壁脓性蜂窝织炎（化脓性胃炎），病势凶险。致病菌常为溶血性链球菌，有时为葡萄球菌、肺炎双球菌或大肠杆菌。

2．缺血性和郁血性损伤　胃的血流供应丰富，侧枝较多，一般不发生缺血，胃的血管炎也很少见。胃的缺血性损伤主要见于作腹腔动脉栓塞治疗后、部分见于动脉硬化老年患者，由于供应胃的血管血栓形成和栓塞而发生供血不足。郁血性损伤见于肝硬化门脉高压时。在肝硬化并发上消化道出血患者中，约1/4患者是由于急性胃粘膜病变或溃疡病，而不是静脉曲张破裂出血所致。

3．胆汁和胰液的返流，主要由于幽门关闭不全，或胃大部分切除术后。

急性胃炎的发病机制主要是由于致病因子的过强刺激，直接或间接损伤了胃粘膜防御机制。胃粘膜防御机制包括胃的粘膜屏障、粘液/HCO_3^-屏障、快速上皮修复功能、粘膜和粘膜下血流、前列腺素、某些肽类物质（表皮生长因子、生长抑素）和

自由基清除系统。粘膜屏障破坏，使胃腔中的 H^+ 反弥漫至胃壁，使粘膜中肥大细胞释出组织胺，引起血管充血或出血、粘膜水肿、间质液外渗。并刺激壁细胞分泌盐酸，刺激主细胞分泌胃蛋白酶原。若致病因子损及腺颈部细胞，可使胃粘膜正常修复滞缓，更新减少，更易发生糜烂。阿司匹林等药物能阻断胃粘膜内前列腺素合成，减少粘液和碳酸氢盐的分泌。乙醇还可直接损伤粘膜血管，造成局部缺血和上皮下出血。抗代谢类药物和大剂量X线照射使胃粘膜细胞的更新过程中断造成粘膜糜烂。

二、病理

胃粘膜充血、水肿，表面有片状渗出物和粘液覆盖。在粘膜皱壁上常有出血点和糜烂，病变可呈局限性或弥漫性。表层上皮细胞坏死脱落而产生糜烂，固有膜血管损害则引起出血和血浆外渗，出血可为新鲜出血或暗红陈旧出血或上皮下出血，深的糜烂累及胃腺体，但不超过粘膜肌层，糜烂数目多少不一，其直径常为数毫米，较大的糜烂有纤维素物质覆盖。

胃粘膜的炎症程度不一，固有膜有中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和少量嗜酸性细胞浸润，并有水肿。表层上皮细胞和腺体细胞有不同程度的变性和坏死。脱落的上皮细胞和中性粒细胞可充斥腺体的管腔。严重者粘膜下层亦有水肿和充血。

腐蚀性胃炎若腐蚀剂浓度高、接触时间长，则胃粘膜迅速导致凝固性坏死、糜烂和溃疡，有时涉及整个胃腔，甚至穿孔，并在数天内出现上消化道出血和腹膜炎，后期出现胃的局部狭窄和幽门梗阻。

化脓性胃炎为整个胃壁炎性增厚，粘膜下层尤为显著，见有大量中性粒细胞浸润，粘膜坏死、血栓形成和出血。病变弥漫者，表现为胃壁脓性蜂窝组织炎；局限者表现为胃壁脓肿形成。

三、临床表现

常有上腹痛、嗳气、恶心、呕吐和食欲减退。症状轻重不一，部分病人可无症状。由药物和应激因素引起者，有时以突然发现黑粪或呕血作为首发症状。少量出血仅大便隐血试验阳性，大量出血可引起出血性休克。在所有上消化道出血的疾病中，急性糜烂性胃炎占10%～30%，仅次于溃疡病。

细菌或其毒素污染食物引起的急性胃炎，经过短暂的潜伏期而发病，常伴有急性肠炎，故腹泻也是突出症状。

上腹部压痛是常见体征，有时上腹胀气明显，尤其多见于严重疾病引起的急性胃炎出血者。

腐蚀性胃炎因口腔粘膜、食管粘膜和胃粘膜都有损害，口腔、咽喉粘膜充血、水肿和糜烂，并有疼痛、吞咽困难和呼吸困难（由于喉头水肿）。胃部症状表现为上腹痛、恶心和呕吐，吐出物常为血性粘液，严重者可发生食管或胃穿孔，引起胸膜炎或弥漫性腹膜炎。

化脓性胃炎起病常急骤，有上腹部剧痛、恶心和频繁呕吐、寒战和高热，血压可下降，出现中毒性休克，可并发胃穿孔、弥漫性腹膜炎、血栓性门静脉炎和肝脓肿。体检示上腹部压痛明显、腹肌紧张和肌卫，酷似急腹症。

四、诊断和鉴别诊断

主要根据病因和症状作出临床诊断，并经胃镜检查，获得确诊。特别是有长期服非甾类抗炎药、酗酒以及临床重危患者均应想到急性胃炎可能性。胃镜检查表现为胃粘膜局限性或弥漫性充血、水肿。粘液分泌增多，常有粘膜点状或片状出血、血痂和上皮下出血。粘液湖有新鲜或陈旧血液。腐蚀性胃炎者不应作胃镜检查。X线钡餐检查没有诊断价值。

对仅有上消化道出血而无临床症状者，主要依靠急诊胃镜诊断。因胃粘膜修复能力很强，所以胃镜检查要及时。对以腹痛为主要症状的急性胃炎应与急性胰腺炎、急性胆囊炎和急性阑尾炎等急腹症鉴别。本病常有原因可问及。应用解痉药后上腹痛常明显减轻。急性心肌梗塞时，通过神经反射临床上可表现为上腹痛和呕吐，酷似急性胃炎，须提高警惕。

五、治疗

首先应去除病因。上腹痛和呕吐者暂禁食，症状缓解后可进流质或软食。并予以阿托品类解痉药，呕吐频繁肌注灭吐灵，因频繁呕吐等引起水和电解质紊乱者，应静脉输液纠正。

H_2 受体拮抗剂（甲氰咪胍、雷尼替丁、法莫替丁等）或质子泵抑制剂（奥美拉唑、兰索拉唑）能较强抑制胃酸分泌，为胃粘膜修复创造良好环境，对控制出血和糜烂有较好效果。抗酸剂和胃粘膜保护剂胃舒平、氢氧化铝、硫糖铝等亦为常用首选药物。前列腺素（喜克溃）或能抑制胃酸分泌，并有细胞保护作用。

急性胃炎并发大量出血者，在应用酸分泌抑制

剂的同时，插胃管用冰水洗胃或在冰水中加去甲肾上腺素（每200ml冰水中加8ml），或胃管内滴入碳酸氢钠，浓度为1000mmol/L，24小时滴1升，使胃内pH保持在5以上。凝血酶是有效的局部止血药，并有促进创面愈合作用，大剂量时止血作用显著。常规的止血剂，如安络血、抗血栓溶芳酸、止血敏等可静脉应用，但效果不及酸分泌抑制剂。

内镜检查有明显粘膜活动性出血者，可在直视下止血。

第二节 慢性胃炎

慢性胃炎是由多种原因引起的胃粘膜慢性炎症，最常见病因是胃粘膜HP感染。发病率随年龄而增加，我国多数是以胃窦为主的全胃炎，后期以胃粘膜固有腺体萎缩和肠腺化生为主要病理特点。

一、分类

早在1947年，Schindler将慢性胃炎分为浅表性、萎缩性和肥厚性三类。这一分类法沿用很久。自70年代纤维内镜广泛应用以后，不断有提出新的胃炎分类法。1973年Strickland提出萎缩性胃炎可根据病变部位分为A、B二型。A型主要是胃体部粘膜弥漫萎缩，而胃窦粘膜基本正常，常发展为恶性贫血；B型者胃窦粘膜有萎缩性病变，而胃体无明显萎缩。1980年Correa从流行病学观点出发，将高分泌胃炎与十二指肠溃疡联系在一起（B型），自身免疫性胃炎与恶性贫血归为一类（A型），另外，环境性胃炎（AB型）则为胃癌高危者。1983年Warren和Marshell发现幽门螺杆菌，明确了和慢性胃炎、消化性溃疡的密切关系以后，1988年Wyatt将慢性胃炎概括为A（autoimmune，自身免疫性）、B（bacterial，细菌性）和C（chemical，化学性）三型。

1990年世界胃肠病学大会上，Misiewicz等提出了新的悉尼胃炎分类法（图13-24-1）。它由组织学和内镜二个部分组成，组织学以病变部位为核心，确定三种基本诊断：①急性胃炎；②慢性胃炎；③特殊类型胃炎。加上前缀病因学诊断和后缀形态学描述，并对炎症、活动性、萎缩、肠化和HP感染分别给以程度分级。内镜部分以肉眼所见描述为主，分别区分病变程度，并确定7种内镜下的胃炎诊断。

悉尼分类法以炎症的部位为核心，不再把慢性胃炎区分成萎缩性胃炎和浅表性胃炎。把腺体萎缩

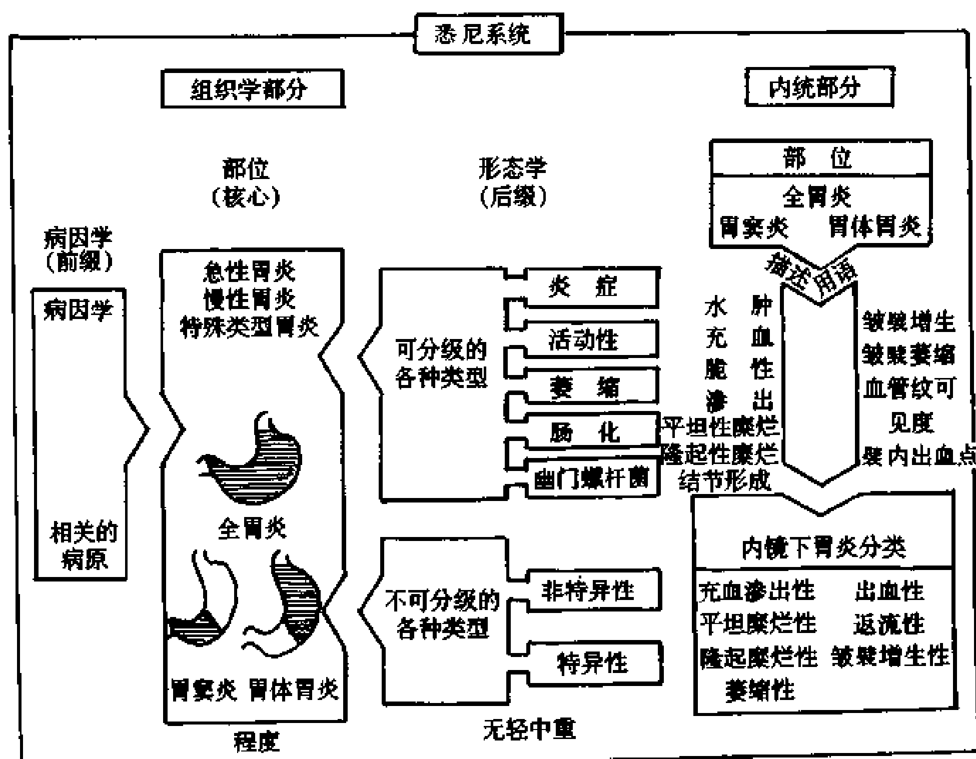


图13-24-1 悉尼胃炎分类

仅看作是慢性胃炎的病理变化之一，和炎症、肠化等并列起来作为后缀，这解决了内镜所见和组织学诊断有时不一致的矛盾。病理上突出了炎症和活动性在慢性胃炎中的地位。但是，受到普遍重视的胃癌癌前病变异型增生却未被列入。

二、病因和发病机制

（一）幽门螺杆菌感染

Warren等于1982年首先从胃炎患者胃粘膜上培养和分离出HP。本菌为革兰阴性，微需氧，3μm×0.5μm大小，弯曲状或S字形。一端有2～6根带鞘鞭毛（图13-24-2）。在体外对多种抗生素和铋剂敏感，志愿者吞服HP后可发生轻度上消化道症状、胃粘膜非糜烂性浅表性胃炎，伴有中性粒细胞浸润。

HP感染呈世界范围分布，与社会经济状况有关，感染阳性率随年龄而增加。慢性胃炎HP感染率在80%以上，活动性胃炎比非活动性的高。HP经口-口或粪-口途径感染，它能分泌很多酶，其中之一是高活性的尿素酶，它将胃粘膜组织内渗出的尿素分解，产生NH_3，而中和胃酸，形成有利于HP定居和繁殖的局部微环境。HP在胃粘膜表面和胃小凹上皮细胞表面粘液层中最易找到（图13-24-3）。

HP分泌的酶和毒素进入上皮细胞，造成粘膜损害和炎症，抗原还能激发免疫反应，引起巨噬细胞和中性粒细胞浸润。HP感染和组织学上炎症严重度有一定关系，尤其是中性粒细胞的浸润程度。

（二）免疫机制

胃体萎缩为主的A型慢性胃炎患者血清中，常能检测出壁细胞抗体（parietal cell antibody; PCA）和内因子抗体（intrinsic factor antibody; IFA），尤其是伴有恶性贫血的胃萎缩者，检出率相当高。恶性贫血是自身免疫性疾病，其胃底腺粘膜呈弥漫性萎缩变薄，壁细胞和主细胞几乎消失，而胃窦粘膜则基本正常。

图13-24-3 胃粘膜表面幽门螺杆菌（光镜）

PCA是自身抗体，其抗原存在于壁细胞分泌小管的微绒毛膜上。血PCA阳性率，恶性贫血为55%～95%，不伴恶性贫血的萎缩性胃炎者，国外资料为23.6%～62.5%，国内报告为11%。PCA也见于少数健康人和其它自身免疫性疾病。

内因子是壁细胞所分泌的一种糖蛋白，食物中的维生素B_{12}必须和内因子结合后才能被末端回肠吸收。IFA可分为阻滞抗体（第Ⅰ型抗体）和结合抗体（第Ⅱ型抗体）二种。前者和内因子结合后，可阻止内因子和维生素B_{12}结合，其效价高，作用强，阳性率约53%；后者和内因子维生素B_{12}复合体结合后阻止其和回肠粘膜上的受体结合，阳性率约27.3%。IFA存在于患者血清和胃液中，胃液中的IFA与恶性贫血发病有关。IFA具有特异性，几乎仅见于胃萎缩伴恶性贫血者。

图13-24-2 幽门螺杆菌（扫描电镜）

（三）胃粘膜损伤因子持续存在

急性胃炎的内源性或外源性胃粘膜损伤因子若长期持续存在，均可以是慢性胃炎的病因。其中十二指肠液反流是常见原因。它能减弱胃粘膜的屏障功能。胃腔内 H^+ 通过损害的屏障，反弥散入胃粘膜内，引起各种刺激作用，使慢性炎症不易消散，而长期慢性炎症，使屏障功能进一步减退，造成恶性循环，这是慢性胃炎难治的原因之一。基于此种认识，短期应用制酸剂和酸分泌抑制药物，以减少 H^+ 反弥漫，有利于慢性炎症消散。

（四）年龄因素和胃粘膜营养因子缺乏

慢性胃炎与年龄关系很大，无论是胃癌高发国还是低发国，慢性胃炎的发病率总是随年龄而增加。肠化生、幽门腺化生和萎缩性改变也随年龄而程度增加，范围扩大。但炎症细胞浸润程度与年龄关系不大。老年人的胃粘膜常见粘膜小血管扭曲，小动脉壁玻璃样变和管腔狭窄，这种胃局部血管因素和胃粘膜退行性变，可使粘膜营养不良、分泌功能下降和胃粘膜屏障功能低下，这些是使老年人发生萎缩性胃炎的重要因素。胃粘膜营养因子缺乏或胃粘膜感觉神经终器（end-organ）对这些因子不敏感，可引起胃粘膜萎缩。已知胃粘膜营养因子有胃泌素、表皮生长因子（epidermal growth factor）、尿抑胃素（urogastrone）等。现认为胃手术后残胃炎原因之一是 G 细胞数量减少，使胃泌素营养作用减弱所致。

（五）遗传因素

恶性贫血家庭成员中，萎缩性胃炎、低酸或无酸、维生素 B_{12} 吸收不良的患病率和 PCA、IFA 的阳性率均高，提示可能有遗传因素的影响。但胃窦为主的萎缩性胃炎，此种因素未被证实。

三、病理

慢性胃炎的病理变化是由于胃粘膜的损伤和修复过程所形成的。主要组织学特点是：炎症、萎缩和化生，在慢性炎症过程中，胃粘膜也有反应性增生变化，如小凹上皮过形成、粘膜肌增厚、淋巴滤泡形成、纤维组织和腺管的增生等。

（一）炎症

胃粘膜固有膜中有以浆细胞、淋巴细胞为主的炎症细胞浸润，据浸润程度将炎症分成轻中重三度。正常情况下，胃窦幽门腺的胃小凹胃底腺深达粘膜层，常有一些炎症细胞浸润，因此该处炎症细胞浸润至少要深达粘膜层 1/2 以上才有一定意义。如果有中性粒细胞出现，表示有活动性，它除了在固有膜中见到外，往往在小凹上皮和腺管上皮之间也较多见，有时成堆中性粒细胞积聚于小凹之间，形成小凹脓肿。此外表面上皮常有变性、脱落，形成糜烂，固有膜水肿、充血、甚至灶性出血。

（二）萎缩

指固有腺体（幽门腺或胃底腺）的数量减少，按减少程度分轻中重三级。固有膜中纤维组织，粘膜肌和淋巴滤泡常增生。由于腺体数量减少，粘膜层变薄。但是如果增生性反应也明显时，如胃小凹上皮过度增生（萎缩过形成）、肠化腺管增生明显时，胃粘膜可不薄，相反呈粗糙、细颗粒状外观。

（三）肠腺化生（肠化）

胃粘膜由于慢性炎症的长期存在，产生了不完全性再生，萎缩的腺体被肠腺所替代。肠化多见于萎缩性胃炎中，但充血渗出性胃炎在胃小凹和表面上皮有时亦可见少量肠化细胞。肠化在细胞学上有 4 个特点：①出现吸收细胞、杯状细胞和潘氏细胞；②中性粘液减少或消失，代之以酸性粘液；③细胞的刷状缘出现了小肠的双糖酶和碱性磷酸酶、岩藻糖酶、亮氨酸氨基肽酶等；④出现异常蛋白：甲胎蛋白、癌胚抗原等。肉眼下肠化的胃粘膜呈灰白色颗粒状小隆起，如喷撒亚甲蓝可被染上蓝色，非肠化粘膜不着色，但此法有相当部分假阴性。

一般认为肠化是机体的一种适应性反应。由于胃分化型腺癌常产生在肠化粘膜的背景上，因此以往认为肠化与胃癌有一定关系。近年据肠化细胞的粘液性质、有无潘氏细胞、酶出现的种类等，提出多种将肠化区分亚型的方法。其中之一是用高铁双胺/奥兰（HID/AB）染色法，区分为结肠型和小肠型肠化二型，前者肠化细胞中含硫酸粘液，后者含唾液酸粘液。结肠型肠化是在小肠型肠化基础上产生的，与胃癌关系密切些，但也有持反对意见者。我们观察结果约近 2/3 的肠化是结肠型。对它的参考价值，目前似趋于冷淡。一般肠化粘膜的表面，HP 不易寄居。

肠化的发生与年龄有非常密切关系、正常高龄人群发生率相当高，60 岁以上者 90% 可出现肠化，因此也有肠化是胃粘膜一种退行性变的说法。对肠化意义的判断，应结合年龄因素考虑才比较全面。

（四）幽门腺化生

又称假幽门腺化生。胃底腺粘膜由于炎症长期刺激化生成幽门腺，它发生在与幽门腺相接处的胃底腺中，逐渐向口侧扩展。正常人随年龄的增加幽门腺和胃底腺交界线（胃的年龄线）也会上移，可是在慢性胃炎时它的上移速度超过了正常，幽门腺化生和幽门腺在组织学上无法区分，因此活检时注

明所取部位十分重要。

（五）异型增生

异型增生（dysplasia）又称非典型增生，是细胞在再生过程中过度增生和丧失正常的分化，在结构和功能上偏离正常轨道，形态学上表现出细胞的异型性和腺体结构紊乱。肠化和非肠化粘膜均可发生异型增生，故有胃型和肠型异型增生之区分。内镜下异型增生并无特征性表现，可以发生在胃粘膜隆起、平坦和凹陷病变上，但以平坦者居多，较难识别，如若扁平隆起，一般色泽偏白。异型增生不只见于慢性胃炎，也见于胃粘膜其它疾病，如胃的糜烂、溃疡、胃息肉和胃癌边缘粘膜上。异型增生是胃癌的癌前病变，据异型程度分为轻中重三级。轻度异型增生者与胃粘膜炎症再生性变化不易区别，常可逆转为正常。重度者拟似癌变，应近期密切观察，如不能除外癌变则建议手术。我国进一步将异型增生分为五型：再生型、腺瘤型、隐窝型、球样和囊状异型增生。

（六）慢性胃炎的病理特点

慢性胃炎是胃粘膜层的病变，很少影响到粘膜下层。初始是炎性细胞浸润为主的充血渗出性胃炎，常先始于胃窦部小弯侧，然后发展至胃体部。如炎症长期不能控制，则可引起腺体破坏和肠化，逐渐发展成萎缩性胃炎。此过程长短不一，有报告充血渗出性胃炎可持续 10～20 年。萎缩性病变开始也是灶性分布的，所以相当多患者是充血渗出性和萎缩性兼存，二者无严格的区分界限。以胃底腺萎缩为主的慢性胃炎，当胃底腺完全萎缩，全部为化生腺体替代，而胃窦粘膜尚属正常者，则称为胃萎缩。见于胃体胃炎发展为恶性贫血者。

慢性胃炎的组织学变化，不论是炎症，还是萎缩或肠化，开始总是灶性的，且不同部位其严重度可以很不一致，甚至同一块活检标本中也不是均一的。这种特点是胃镜诊断和病理诊断有时不一致的问题所在。随着病情发展，灶性病变扩大，联合成片，逐渐向口侧发展。一般讲这三种病理变化胃窦重于胃体，小弯侧重于大弯侧。

当萎缩和肠化严重时，炎症细胞浸润反而有所减少，提示疾病趋于静止。从治疗角度看，胃粘膜的炎症程度和活动性，要比萎缩而无炎症的胃粘膜重要得多。

四、临床表现

慢性胃炎的症状无特异性，有上腹痛或不适、食欲不振、饱胀、嗳气、反酸和恶心等功能性消化不良症状。症状常与进食或食物有关。临床可将功能性消化不良分为几种类型：①溃疡样消化不良；②动力紊乱性消化不良，表现为胃轻瘫或上消化道动力失调；③胃食管反流样消化不良，示烧心、反酸等高酸反流症状。有相当一部分患者，无任何症状。

有胃糜烂者可出现少量或大量上消化道出血、长期少量出血可引起缺铁性贫血。恶性贫血者常有全身衰弱、疲软、神情淡漠。消化道症状一般较少。

体征多不明显，有时上腹轻压痛，胃体胃炎严重时可有舌炎和贫血。

五、胃镜和实验室检查

（一）胃镜检查

悉尼分类将胃镜诊断分为 7 类：充血渗出性胃炎、平坦糜烂性胃炎、隆起糜烂性胃炎、萎缩性胃炎、出血性胃炎、返流性胃炎和皱壁增生性胃炎。可据主要表现，选出诊断。

慢性胃炎的胃镜表现是胃粘膜充血，色泽较红，充血的边缘模糊。胃粘膜水肿，有肿胀和湿润感，反光度增强。充血区和水肿区可共存，形成红白相同，并以充血的红色为主，胃粘膜表面附着粘稠的粘液斑。有时有出血点和小的糜烂，胃镜触碰粘膜易引起出血。

若腺体萎缩明显时，则显现萎缩性胃炎的表现。胃粘膜色泽变淡，呈淡红色、灰色、灰黄色或灰绿色，严重者呈灰白色。可为弥漫性，也可呈局限性斑块分布。如果粘膜变淡不均匀，留有一些桔红色粘膜，亦表现为红白相间，但以灰白色为主。胃粘膜变薄、皱壁变细，粘膜下血管显露，静脉呈蓝色，形状如树枝，有时可见到小动脉或毛细血管，呈红色。当肠腺化生明显或胃小凹上皮细胞增生明显时，粘膜并不变薄而有粗糙感，表面形成细小颗粒，有时形成较大结节。胃底腺完全萎缩时（胃萎缩），胃底粘液量极少或无，称干胃。

一些技术因素，如胃内充气量、胃腔压力、物镜和胃粘膜的距离、术者主观视觉等可引起诊断上的差别。

（二）X线钡餐检查

通过气钡双重对比造影，可很好显示胃粘膜相。胃粘膜萎缩时胃皱壁相对平坦和减少。如果胃窦部出现不规则痉挛性收缩，粘膜皱壁增粗、迂曲、横行，则提示胃窦胃炎。

（三）胃液分泌功能

轻中度慢性胃炎一般胃酸分泌正常或轻度降低，有时可增高。萎缩性胃炎病变局限于胃窦时，胃酸可正常或低酸，是由于 H^+ 反弥散到粘膜屏障减退的胃粘膜之故。胃体萎缩为主的胃炎，胃酸分泌明显降低。胃萎缩时壁细胞几乎全部消失，为无胃酸分泌，胃液分泌量也极少，往往在给以酸分泌刺激剂后，亦不见胃液和胃酸分泌。

（四）胃蛋白酶原测定

胃蛋白酶原反映主细胞的数量，可在胃液、血浆和 24 小时尿液中测胃蛋白酶原含量。胃酸和胃蛋白酶原分泌量一般呈平行关系，两者在轻度胃炎时正常，萎缩性胃炎时常见减少。由于胃的主细胞数量远远较壁细胞多，因此尽管泌酸减少，甚至无酸，而仍有胃蛋白酶原分泌。血清胃蛋白酶原Ⅰ和胃蛋白酶原Ⅱ的比率在中重度胃体萎缩性胃炎时常降低。

（五）血清胃泌素

应用放射免疫法测定血清胃泌素含量，正常值为<100pg/ml。萎缩性胃体炎时常中度升高，是因胃酸缺乏，G 细胞分泌胃泌素功能增高之故。伴有恶性贫血的胃萎缩患者明显增高，可达 1000pg/ml 或以上，甚至达 5000pg/ml，与胃泌素瘤相似，但胃萎缩有胃酸缺乏，而后者是高胃酸。胃窦粘膜有严重萎缩时空腹血清胃泌素正常或降低。

（六）自身抗体

血清 PCA 在胃体萎缩性胃炎时常呈阳性，对诊断有一定参考价值。血清 IFA 阳性率比 PCA 低，但如胃液中检测到 IFA，对诊断恶性贫血帮助很大。

（七）血清维生素 B_{12} 浓度和维生素 B_{12} 吸收试验

维生素 B_{12} 吸收有赖于内因子，只需少量内因子即可保证维生素 B_{12} 在末端回肠吸收。正常时胃底腺每小时约分泌 3000 单位内因子，胃体萎缩性胃炎时内因子生成减少或缺如，当内因子分泌量降低到每小时 200 单位以下时，可发生维生素 B_{12} 吸收障碍，引起血清维生素 B_{12} 含量降低。以放射免疫法检测正常人空腹血清维生素 B_{12} 浓度为 300～900pg/ml，若低于 200pg/ml，则肯定为维生素 B_{12} 缺乏，提示维生素 B_{12} 吸收不良。

维生素 B_{12} 吸收试验（Schilling 试验）可检测维生素 B_{12} 在末端回肠吸收情况，现在作 Schilling 试验的方法已较简便，是用 ^{58}Co 和 ^{57}Co 标记的氰钴素放在胶囊内同时口服，^{57}Co 氰钴素胶囊内加有内因子，口服后收集 24 小时尿液，分别测 ^{58}Co 和 ^{57}Co 的排出率。正常时二者排出率均应大于 10%。恶性贫血患者因缺乏内因子，尿中 ^{58}Co 排出率低于 10%，而 ^{57}Co 的排出率则常正常。二者均降低时见于回盲部疾病和严重肾功能障碍。但是，有些恶性贫血患者的 ^{57}Co 排出率亦低，这是由于胃肠液中含有内因子抗体的缘故。

（八）HP 检测

有六种方法：①胃粘膜直接涂片或组织切片。涂片采用革兰或 Giemsa 染色。组织切片常用苏木紫伊红（HE）染色，Warthin-starry 染色和 Giemsa 染色。一般 HE 染色较简便，阳性率也很高，但易褪色，不易保存。Warthin-starry 染色为公认经典方法，但价贵费时，此外也有免疫组化染色。②快速尿素酶试验，将活检胃粘膜投入加上指示剂酚红的尿素试剂中，若有 HP 存在，则尿素酶分解尿素产生 NH_3，使酚红由黄色变红色，此法灵敏度为 90%，特异性也很高。价廉简便，易于推广。③细菌分离培养，需特殊培养基和微需氧环境，培养时间约 3～7 天，阳性率可能并不高。④血清 HP 抗体测定，最适合于流行病学调查。⑤尿素呼气试验，是一种非侵入性诊断法，口服 ^{13}C 或 ^{14}C 标记的尿素后，检测患者呼气中的 $^{13}CO_2$ 或 $^{14}CO_2$ 量，结果准确。⑥多聚酶链反应法（PCR 法），能特异地检出各种标本内的 HP，如活检组织、胃液、唾液、甚至粪便。

六、诊断

慢性胃炎的诊断主要依靠胃镜和胃粘膜活检组织学检查。

慢性胃炎在人群中发病率很高，一般讲凡有上消化道症状者胃镜检查都可得到慢性胃炎的诊断，符合率很高。但是由于症状是非特异性的，多数病人仍应作胃镜或其它检查，以排除胃的其它疾病，如早期胃癌、胃溃疡等，或排除胃外疾病。临床上慢性胆囊炎和慢性胃炎症状十分相似，两者同时存在的病例也较多。对于中年女性诊断慢性胃炎时，有必要作胆囊 B 型超声检查，以了解胆囊情况。

慢性胃炎组织学和临床症状的严重度之间没有明显联系，一般胃粘膜炎症和活动性较重的，症状较多较重。重度萎缩性胃炎由于泌酸功能降低，症状相对较轻；年轻者的症状似较老年者多。在评估治疗效果时除症状外，应结合组织学所见。

胃粘膜活检病理检查对慢性胃炎的诊断，尤其是判断慢性胃炎的程度和排除早期恶性病变有较大发言权。但是，它也有局限性，主要是：①胃粘膜

组织学变化易受到胃镜检查前夜的摄入物（如酒、刺激性食物等）、检查术前是否吸烟、检查时胃镜医师手法的熟练程度、患者恶心反应等诸种因素影响；②粘膜活检是点的调查，由于慢性胃炎病变分布的非均一性，因此前后二次活检必需在相同或相近部位才能作出比较。但胃镜下的定位，尤其是大弯侧一般比较困难。所以作胃镜时要求多点活检，以便能对胃粘膜情况作出全面估计；③病理诊断易受病理医师主观经验的影响。

缺铁性贫血，尤其是原因不明者，慢性胃炎的发生率很高，约30～60%。机制可能是由于胃粘膜隐血失血、胃酸缺乏或促进铁吸收的不明因子缺乏等。但缺铁不是引起慢性胃炎的原因，补充铁也不能改善慢性胃炎的组织象。

恶性贫血我国少见，由于患者常以全身衰弱和贫血为主要表现，而上消化道症状往往不明显，诊断易被忽视。但如能想到，则较易获得确诊。本病特点是：胃体粘膜弥漫性萎缩、无胃酸分泌、胃液量极少、对泌酸剂（如五肽胃泌素）刺激无反应、高胃泌素血症、血清维生素 B_{12} 含量降低、维生素 B_{12} 吸收障碍而对和内因子结合的维生素 B_{12} 吸收正常、末稍血和骨髓相呈巨幼红细胞性贫血、对维生素 B_{12} 治疗反应极好等。此外，血和胃液中 PCA 和 IFA 常为阳性。如已有血清维生素 B_{12} 降低或/和维生素 B_{12} 吸收障碍，而临床上尚未出现贫血时，称隐血恶性贫血。检出这类患者，对防止不可逆性急性脊髓变性的产生十分重要。我们体会对胃体萎缩为主的慢性胃炎均要作血清促胃液素测定，异常者进一步作维生素 B_{12} 吸收试验，血清维生素 B_{12} 浓度测定可获确诊。

恶性贫血由于血清促胃液素增高，胃粘膜常有息肉和内分泌细胞瘤产生，息肉往往是增生性的。

胃溃疡、胃息肉和胃癌决不会产生在正常胃粘膜上，其周围胃粘膜往往存在着慢性胃炎的基础，称为伴随性慢性胃炎，组织学上以腺体萎缩和肠化较多见。胃溃疡常发生在胃底腺和幽门腺交界处的幽门腺粘膜上，慢性胃炎时由于假幽门腺化生，幽门腺粘膜领域逐渐向口侧扩大，因此当产生高位溃疡时，可以推测到其远侧存在着慢性胃炎，且范围是很广泛的。

七、治疗

1. 积极寻找病因　如有鼻腔口咽部慢性感染灶应予以清除，慢性支气管炎者避免将痰液咽下。戒烟忌酒，避免对胃有刺激性的药物等。

2. 饮食治疗　饮食宜避免过于粗糙、过于浓烈的香辛料和过热饮食。少吃盐渍、烟熏、不新鲜食物。但是饮食也要考虑到各地区的不同饮食习惯和个人爱好，不宜过分强调，以免影响生趣。

3. 老年性萎缩和肠化，往往属于年龄性变化，难以逆转，有炎症和活动性的要积极治疗，防止腺体继续破坏。无炎症的，可考虑选用胃粘膜营养性药物为主，避免大量用药，所谓胃粘膜营养剂可理解为强固胃粘膜上皮、促进粘液分泌、活化细胞代谢类药物。老年人易有维生素和微量元素缺乏倾向，如锌、硒等微量元素也可考虑适当补充。

4. 手术问题要慎重，严格掌握指征，尤其是年轻患者，胃窦部重度萎缩性胃炎和肠化并不是手术的绝对指征，因为手术后的残胃也很容易发生慢性萎缩性胃炎、肠化和癌变。

5. 萎缩性胃炎的癌变率每年约1%，所以定期胃镜随访很重要，尤其是对伴有息肉、异型增生者，或有局灶性凹陷或隆起者，要加强随访，并在胃镜下作多点活检。对思想负担过重者，解释情况与药物治疗同等重要。胃粘膜很光滑的轻度萎缩性胃炎，癌变可能性小，可适当拉开随访间隔。

6. 对无症状或症状轻微的慢性胃炎，有主张不加治疗的，甚至胃镜检查后可以不必告诉患者。理由是胃每日接受食物刺激和受到咽下的细菌侵入，有轻度炎症或小的糜烂是理所当然之事。胃粘膜每日就处于这种损伤和修复的动态平衡之中。

7. 药物。治疗药物目前很多，可据具体情况选择以下1、2类药物，注意有些药物的作用可能跨几类。

(1) 清除 HP 感染：常用胶态次枸橼酸铋（Colloidal bismuth subcitrate; CBS, 商品名 DeNol），抗生素和甲硝唑（灭滴灵）三药联用，2周为一个疗程。抗生素有羟氨苄青霉素、四环素、土霉素、庆大霉素、红霉素、呋喃唑酮（痢特灵）等。若单独用药 HP 根治率均很低。

(2) 强固屏障功能、促进上皮生长药物：可选用硫糖铝、甘草酸钠（生胃酮）、硫酸锌、前列腺素等。

(3) 促进胃蠕动，减少肠液反流：胃复安、吗丁啉、西沙比利。适合于幽门张力降低、胆汁反流、伴有胃下垂者，和临床有动力紊乱性消化不良和胃食管反流样消化不良症者。

(4) 制酸剂和碱性药物：H_2 受体拮抗剂和碱性药可使胃腔内 H^+ 浓度减低，减轻 H^+ 反弥散程度，为胃粘膜的炎症修复创造有利的胃腔环境；亦

有促进胃泌素（对胃粘膜具营养作用）释放之作用，对缓解症状也十分有效。

(5) 稀盐酸和消化酶类：传统上应用此类药作为对萎缩性胃炎的补偿治疗，沿用至今，但是我国萎缩性胃炎多数是胃窦胃炎，主要是幽门腺数量减少，胃底腺影响较小，低酸主要原因是胃粘膜屏障功能减退而引起 H^+ 向胃壁弥散。用稀盐酸时注意避免接触牙齿，可用吸管或滴管。

(6) 其它：缺铁性贫血可补充铁剂，有恶性贫血者需终生维生素 B_{12} 注射治疗。一般研究看到萎缩性胃炎患者血清中微量元素锌、硒、β胡萝卜素等含量降低，可考虑适量补充。

(7) 中医中药：我国各地有较多方剂和成药用于本病。

第三节　特殊类型慢性胃炎或胃病

一、巨大胃粘膜肥厚症

巨大胃粘膜肥厚症（giant hypertrophic gastropathy）又称 Menetrier 病。本病原因不明，特点是：胃底胃体部粘膜皱襞巨大、曲折迂回呈脑回状，有的呈结节状或融合性息肉隆起，大弯侧较显著，皱襞嵴上可有多发性糜烂或溃疡。由于血浆蛋白经增生的胃粘膜漏入胃腔，造成低蛋白血症和浮肿。组织学显示胃小凹增生、延长、伴明显囊状扩张，囊可穿过粘膜肌层，粘膜层增厚，炎症细胞浸润不明显。胃底腺主细胞和壁细胞相对减少，代之以粘液细胞化生，造成低胃酸分泌，高峰酸排量（PAO）可低于 10mmol/h。

临床表现：常见于 50 岁以上者，男性多见。症状有上腹痛、体重减轻、浮肿、腹泻。体征无特异性，有上腹压痛、浮肿、贫血。大便隐血试验常可阳性。

本病也可见于儿童，但与成人的不同，一般粘膜皱襞增厚和低蛋白血症很轻，推测可能是巨细胞病毒感染引起。在艾滋病（AIDS）患者可以有类似 Menetrier 病样肥厚性皱襞，可能也与巨细胞病毒感染有关。近年也有报告认为本病与 HP 感染有关。

本病需和胃恶性淋巴病、浸润型胃癌、卓-艾（Zollinger-Ellison）综合征、Cronkhite-Canada 综合征和胃淀粉样变性鉴别。

对一些不典型病例有时诊断困难。这些病例数量上超过本病，它们有本病的组织学特点，但是无低蛋白血症和低酸。随访中有的自然缓解，有的发展成萎缩性胃炎，有的逐渐发展成典型的 Menetrier 病。故有人建议对这些不典型病例称为特异性肥厚性胃病（idiopathic hypertrophic gastropathy）。

二、疣状胃炎

疣状胃炎（verrucosal gastritis）又称痘疮性胃炎（variolifrom gastritis）或慢性糜烂性胃炎。特点是再发性或持续性胃多发性糜烂，原因不明。糜烂呈特征性的疣状，多数分布于幽门腺区域和移行区，少数可见于整个胃，常沿皱襞嵴呈链状排列，圆或椭圆形，直径多小于 10mm，亦有呈条状。多数隆起的中央有凹陷糜烂，色淡红或复黄色薄膜。组织学显示中心糜烂处复有渗出物，周围的腺管和胃小凹上皮增生、过形成，再生的腺管常有一定程度异型性。

X 线双重对比造影检查显示粘膜皱襞嵴上有小结节，中央凹陷处被涂上钡。胃镜下呈多数同质性疣状病损，诊断一般不困难。

本病与目前已知的，如胆汁反流、HP 感染，服用消炎镇痛药等原因都无关，较早研究认为是过敏机制，自然病程较长，各个个体很不相同，有的几个月消退，有的持续多年。无有效治疗，有症状的可按溃疡病治疗，也有用激素治疗的报告。

三、胃手术后胃炎

因各种原因作胃大部分切除术后，残胃和吻合口粘膜发生慢性炎症。Billroth Ⅱ式的比Ⅰ式的更易发生。原因主要有：肠液和/或胆汁反流和因胃窦切除后血清胃泌素量减少，残胃粘膜缺乏营养因子。而 HP 或其它细菌的感染不是主要原因。

组织学有一定特点：①胃粘膜表面上皮细胞和胃小凹上皮细胞增生明显，胃小凹变长呈锯齿形。②粘膜腺体囊状扩张，有的甚至伸至粘膜肌下，引起粘膜息肉样隆起，尤其在残胃吻合口处。③固有膜水肿、毛细血管扩张，胃底腺萎缩多见。④胃粘膜黄色疣较多见；⑤炎症细胞浸润轻微，因此本病实际上是一种胃病。

胃镜所见以近吻合口处粘膜变化较明显，常有充血、水肿、糜烂、粘膜结节状增生，常有胆汁反流。

胃手术后残胃癌发生率各家报告在 0.6～21.4%，平均 3%，高于一般人群和胃十二指肠良性疾病非手术者。为了早期发现残胃癌，对术后

10年以上者应作胃镜随访。治疗上一般采用胃动力药和硫糖铝等。有严重胆汁反流者可改作Roux-en-Y转流术。

四、胃假性淋巴瘤

胃假性淋巴瘤（pseudolymphoma）名称很多，常用的有反应性淋巴滤泡性胃炎（reactive lymphofollicular gastritis）、灶性淋巴组织增生（focal lymphoid hyperplasia）。是胃粘膜局限性或弥漫性淋巴细胞明显增生的良性疾病。X线和胃镜下极易和恶性淋巴瘤混淆。

临床分为局限型和弥漫型两型。前者主要在胃底腺区或移行区，皱襞肥厚呈脑回状、结节状或肿块，多数中心伴有溃疡，和恶性淋巴瘤极相似。后者分布于胃窦，表现为粘膜糜烂或浅溃疡，类似于Ⅱc型早期胃癌。组织学见粘膜层和粘膜下层淋巴细胞增生，形成淋巴滤泡，常见生发中心，可以累及胃壁全层，胃固有腺体数量减少，表面常形成糜烂。

本病胃镜和X线易误诊为恶性淋巴瘤、进展期胃癌和Ⅱc型早期胃癌。鉴别诊断依靠胃多点活检和深部圈套活检。但是，本病诊断常常是在手术后作出的，活检诊断应特别慎重，因为近年文献报告，对以往诊断胃假性淋巴瘤的病例，用免疫组化染色再认识，发现有80%病例是胃粘膜B淋巴细胞系发生的真性淋巴瘤，称胃粘膜相关淋巴组织（mucosa associated lymphoid tissue）淋巴瘤，即胃MALT淋巴瘤。它是低度恶性的淋巴瘤，临床进展缓慢，很似良性。所以本病也很有可能是胃MALT淋巴瘤的瘤前病变，鉴别常需辅以免疫组织化学染色和淋巴瘤基因重排检测。

本病如和恶性淋巴瘤难以区别时，则作手术治疗，不作外科治疗的均应定期随访。有人认为胃粘膜淋巴组织增生可能由于HP抗原持续刺激的结果，称清除HP感染后淋巴细胞增生可以消退，但治疗经验尚不多。

五、肉芽肿性胃炎

肉芽肿胃炎（granulomatous gastritis）是胃粘膜层或深层的慢性肉芽肿性感染。可以是各种系统性疾病的一部分，如Crohn病、结节病、结核、梅毒、霉菌感染等。无原因可稽的称非特异性肉芽肿性胃炎。在胃粘膜切片中偶而也可见到对异物反应（寄生虫或虫卵等）所引起的小的肉芽肿。

本病可发生在胃的任何部位，最多见的是胃窦部。胃粘膜炎症、水肿和纤维化可以引起粘膜层或胃壁其它各层增厚、胃腔狭窄、粘膜糜烂和溃疡，溃疡可出血、穿孔。据病因有的可产生瘘管和窦道。

临床上轻型无任何症状。胃粘膜溃疡和胃排空障碍可引起胃的症状，如溃疡病样中上腹痛、进食后上腹不适、恶心、呕吐、消化道出血和贫血。另可有因系统性疾病引起的胃肠道外症状。

体检和实验室检查可发现系统性疾病所引起的消化道外异常。X线钡餐和胃镜检查可现胃窦和幽门狭窄，偶而胃体亦有狭窄，有时形成砂漏胃。粘膜皱襞规则、结节状、糜烂和（或）溃疡。有时和恶性肿瘤的粘膜浸润较难区别。

深的胃粘膜活检有时可诊断出本病，有的还会发现特异的病变。切片可作特殊染色，明确有无结核杆菌、霉菌、螺旋体菌或其它病原体，必要时作活检培养。近侧十二指肠粘膜亦应仔细观察，以便发现Crohn病存在。胸片和肠道常要检查，以发现胃外异常。血清学检查有助于胃梅毒诊断。结节病侵犯胃肠道的很少见，诊断时必需排除其它原因所致的肉芽肿病。

六、嗜酸性胃炎

嗜酸性胃炎（eosinophilic gastritis）是原因尚不明的少见病，可能有过敏或免疫机制参与。病变常在胃窦部，同时侵犯小肠时称嗜酸性胃肠炎。嗜酸性白细胞常侵犯胃全层，胃粘膜层浸润时引起粘膜溃疡、结节和皱襞突起。肌层侵犯时引起胃窦部僵硬、狭窄和排空迟缓，浆膜层侵犯可引起腹膜炎和腹水。

临床表现是中上腹痛、恶心、呕吐。胃镜和X线检查见胃窦部粘膜不规则隆起、结节、溃疡和胃窦腔狭窄。本病和胃的肿瘤性、肉芽肿性病变鉴别较难。胃粘膜活检见嗜酸细胞浸润，外周血嗜酸性细胞计数增高和近侧小肠也有病变等对诊断有助。

本病常是自限性疾病，但部分病人症状可持续存在。激素治疗常有效。

（肖树东　施　尧）

参考文献

1. 金冠球，姚季生，姜逸南，等. 老年人胃的研究——胃镜和胃粘膜组织病理学观察. 中华消化杂志，1984，4:18
2. 萧树东，江绍基，胡运彪，等. Serum vitamin B_{12} levels and dual isotope test for vitamin B_{12} malabsorption in a-

trophic gastritis. Chin Med J, 1985, 3:349～52

3. 萧树东, 江绍基, 施尧, 等. Pernicious anemia and type A atrophic gastritis in the Chinese. Chin Med J, 1990, 103:192

4. 华东地区部分医院消化系病科研协作组. 残胃粘膜随访观察385例胃镜、胃粘膜活检及临床资料分析. 中华消化杂志, 1984, 4:15

5. Charles T, Richardson. Gastritis. In: Cecil Textbook of Medicine. 18th ed. Philadephia: Saunders, 1988, 689

6. Correa P. Chronic gastritis: A clinic pathological classification. Amer J Gastroenteral, 1988, 83:504

7. Henry D. Appelman. Gastritis: Terminology, etiology, and clinicopathological correlations. Hum Pathol, 1994, 25:1006

8. Iida F, Murata F. Histochemical studies of mucosubstances in metaplastic epithelium of the stomach, with special reference of intestinal metaplasia, 1978, 56:229

9. Jass J, Filip MI. The mucin profile of normal gastric epithelium, intestinal metaplasia and gastric carcinoma. Histochem J, 1981, 13:831

10. Misiewicz JJ, Tytgat GNJ, et al. The sydney system: A new classification of gastritis. Working Party Report of the world congresses of gastroenteroloy. Mellourne: Blackwell Scientific Pub, 1990

11. Richard V. Heatley, Judith I. Wyatt. Gastritis and Duodenitis. In: Williams H, Fenton S, et al. Gastroenterology. Philadelphia: Saunders, 1995, 635

12. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet, 1983, 1:1273

第二十五章 消化性溃疡

消化性溃疡（peptic ulcer）泛指胃肠道粘膜在某种情况下被胃消化液所消化（自身消化）而造成的溃疡，可发生于食管、胃及十二指肠，也可发生于胃-空肠吻合口附近，以及含有胃粘膜的 Meckel 憩室内。因为胃及十二指肠溃疡最常见，故一般所谓的消化性溃疡，是指胃和十二指肠溃疡而言。

胃溃疡和十二指肠溃疡在病因、发病机制等方面不尽相同，但这些差异是否足以构成两种独立的疾病，意见尚未统一。鉴于两者的流行病学、基本临床表现和药物治疗方面有相似之处，故合并在本章内讨论。

一、流行病学

消化性溃疡是全球性的多发病，但在不同国家、不同地区，其患病率可相差悬殊。本病在我国人群中的患病率尚无确切资料。有关的资料主要来自门诊、住院病例或小样本流行病学统计分析，不能代表人群中的患病率，但从中可对消化性溃疡的发病情况有大致的了解。

根据上海 16 所大、中型医院 1050 名医务人员（平均年龄 38.1 岁）幽门螺杆菌（Hp）感染的血清流行病学调查中所得的资料分析，经 X 线钡餐和/或内镜检查证实的消化性溃疡的患病率为 5.8%。山东医科大学调查 1949～1977 年期间该省 25 所医院中因消化性溃疡住院的患者占同期住院病人的 1.36%。北京协和医院从 1978～1991 年，经胃镜检查证实的消化性溃疡患者占同期内科就诊总病例数的 0.33%。据国外资料估计，大约 10% 的人一生中患过消化性溃疡。

据西方学者报告，从本世纪 70 年代以来，消化性溃疡的发病率有下降的趋势，其中十二指肠溃疡尤为明显。但国内资料显示其发病率呈上升的趋势。

不论是胃溃疡还是十二指肠溃疡均好发于男性。国内统计资料显示，男女溃疡发病率之比十二指肠溃疡为 4.4～6.8∶1，胃溃疡为 3.6～4.7∶1。在消化性溃疡中，十二指肠溃疡比胃溃疡多见。国内文献报告两者之比为 1.5～5.6∶1，但在胃癌高发区则胃溃疡多于十二指肠溃疡。绝大多数西方国家中也以十二指肠溃疡多见；但日本的调查报告表明，胃溃疡多于十二指肠溃疡。

溃疡病可发生在不同的年龄，但十二指肠溃疡多见于青壮年，而胃溃疡则多见于中老年，前者的发病高峰一般比后者早 10 年。自 80 年代以来，消化性溃疡者中老年人的比率呈增高趋势。北京医科大学第三医院消化科的资料显示，1985—1989 年的资料与 1960—1964 年相比，消化性溃疡者中 60 岁以上老人的比率增高了近 5.6 倍，胃溃疡增高 4.0 倍，这与国外文献报告相似。

消化性溃疡的发生与季节有一定关系，秋末至春初的发病率远比夏天为高。

二、病因和发病机制

胃十二指肠粘膜除了经常接触高浓度胃酸外，还受到胃蛋白酶、胆盐、药物、微生物和其他有害物质的侵袭。但是，在正常情况下，胃十二指肠粘膜能够抵御这些侵袭因素的损害作用，维护粘膜的完整性。这是因为胃十二指肠粘膜具有一系列防御机制，包括粘液/碳酸氢盐屏障、粘膜屏障、粘膜血流量、细胞更新、前列腺素和表皮生长因子等。消化性溃疡的发生是由于对胃十二指肠粘膜有损害作用的侵袭因素与粘膜自身防御因素之间失去平衡的结果。这种失平衡可能是由于侵袭因素增强，亦可能是防御因素减弱，或者两者兼而有之。胃和十二指肠溃疡在发病机制上有不同之处，前者主要是防御因素减弱，后者主要是侵袭因素增强。

最近二十多年来，以下三方面的研究进展使我们能从新的角度来认识消化性溃疡的病因：①认识到消化性溃疡是由多种病因所致的异质性疾病群，即患者之间的发病机制可能并不相同，只是临床表现非常相似而已。②抗胃酸分泌药物 H_2 受体拮抗剂和质子泵抑制剂用于消化性溃疡治疗获得巨大成功，巩固了胃酸在消化性溃疡发病中起主要作用的认识。③幽门螺杆菌（Hp）与消化性溃疡高度相关，根除 Hp 显著降低消化性溃疡的复发率，因此使人们有理由相信 Hp 在消化性溃疡的发病中起重要作用。

（一）胃酸和胃蛋白酶

胃酸和胃蛋白酶是胃液的主要成分，是对胃和十二指肠粘膜有侵袭作用的主要因素。根据消化性

溃疡的定义，溃疡的产生依赖于胃液中的酸和胃蛋白酶侵袭。胃蛋白酶是主细胞分泌的胃蛋白酶原经盐酸激活转变而来，它能降解蛋白质分子，所以对粘膜有侵袭作用。胃蛋白酶的生物活性取决于胃液的pH，这是因为不但胃蛋白酶原的激活需要盐酸，而且胃蛋白酶的活性是pH依赖的，当胃液pH增加到4以上时，胃蛋白酶就失去活性。胃蛋白酶原在凝胶电泳中可分出7个区带，按其免疫活性可分为两种类型，即胃蛋白酶原Ⅰ和Ⅱ，其排出量与胃酸排出量相平行。由于胃蛋白酶的活性受到胃酸的制约，因而在探讨消化性溃疡发病机理和治疗措施时，应主要考虑胃酸的作用。抑制胃酸分泌的药物促进溃疡愈合，无酸的情况下罕有溃疡的发生。因此胃酸的存在是溃疡发生的决定因素。

十二指肠溃疡患者的平均基础酸排量和食物、五肽胃泌素等刺激后的酸排量常大于正常人，最大酸排量低于10mmol/h者甚少发生十二指肠溃疡。但是，十二指肠溃疡患者的最大酸排量变异范围很大，与正常人之间有明显的重叠，仅20%～50%患者高于正常。晚近发现，十二指肠溃疡患者的夜间胃酸分泌显著高于正常人，且与正常人仅有很少的重叠。胃内24小时pH监测表明，十二指肠溃疡患者胃内的H^+浓度增加，特别在下午6～10时。

胃溃疡患者的基础和刺激后的胃酸排出量多属正常或甚至低于正常，仅发生于幽门前区或伴有十二指肠溃疡者的胃溃疡患者的胃酸排量可高于正常。因此与十二指肠溃疡相比，胃酸分泌量的改变在胃溃疡的发生中似乎不很显著。

十二指肠溃疡患者胃酸分泌增多，主要与以下一些因素有关：

1. 壁细胞数量增多　正常人平均胃粘膜内大约有10亿个壁细胞，而十二指肠溃疡患者的壁细胞数量平均为19亿，比正常人高出约一倍。然而，个体间的壁细胞数量有很大的差异，十二指肠溃疡患者与正常人之间有显著的重叠。壁细胞数量的增加可能是由于遗传因素和/或胃酸分泌刺激物（例如胃泌素）长期作用的结果。

2. 壁细胞对刺激物质的敏感性增强　十二指肠溃疡患者对食物或五肽胃泌素刺激后的胃酸分泌反应多大于正常人，这可能是患者壁细胞上胃泌素受体的亲和力增加或患者体内对胃泌素刺激胃酸分泌有抑制作用的物质（如生长抑素）减少有关。

3. 胃酸分泌的正常反馈抑制机制发生缺陷　正常人胃窦部G细胞分泌胃泌素的功能受到胃液pH的负反馈调节，当胃窦部的pH降至2.5以下时，G细胞分泌胃泌素的功能就受到明显的抑制。此外，当食糜进入十二指肠后，胃酸和食糜刺激十二指肠和小肠粘膜释放胰泌素、胆囊收缩素、肠抑胃肽（GIP）和血管活性肠肽（VIP）等，这些激素具有抑制胃酸分泌的作用。所以正常情况下，胃酸分泌具有自身调节作用。有研究显示，部分十二指肠溃疡患者存在胃窦部G细胞功能亢进和胃酸反馈抑制作用存在缺陷。Hp感染可致高胃泌素血症，G细胞分泌胃泌素的反馈抑制受到阻断是其原因之一（见Hp感染）。

4. 迷走神经张力增高　迷走神经释放乙酰胆碱，后者兼有直接刺激壁细胞分泌盐酸和刺激G细胞分泌胃泌素的作用。部分BAO/PAO比值增加的十二指肠溃疡患者对假食所致的胃酸分泌几无反应，提示这些患者已处于最大的迷走张力之下。

（二）幽门螺杆菌感染

多年来，人们已经注意到有些抗生素可以促进溃疡的愈合，因而认为某些细菌感染可能是消化性溃疡的致病因素之一。1983年Warren和Marshall从人胃粘膜中分离出Hp后，发现此菌与消化性溃疡密切相关。十多年来，Hp与胃十二指肠疾病关系是消化病领域中最热门的研究题之一。虽然Hp研究中有不少问题尚未明确，但现有的资料已充分地证明Hp在消化性溃疡的发病中起重要的病因作用。

1. 消化性溃疡中的Hp感染率　排除近期服用抗生素、铋剂或非甾体类抗炎药（NSAID）者后，Hp在十二指肠溃疡患者中的检出率为95%～100%。Hp在胃溃疡患者中的检出率差异较大，一般低于十二指肠溃疡，为70%～85%，但亦有高达90%～100%的报导。由于Hp在十二指肠溃疡中的检出率是如此之高，因而有人提出，无Hp感染的十二指肠溃疡应注意寻找溃疡的其他病因，如摄入NSAID、克隆病、胃泌素瘤或特发性高胃酸分泌。

2. Hp的根除降低了消化性溃疡的复发率，改变了消化性溃疡的自然史　频繁复发曾是消化性溃疡自然史的主要特点。用H_2受体拮抗剂或质子泵抑制剂治疗愈合的溃疡，停药后年复发率为50%～90%，胃溃疡的复发率稍低于十二指肠溃疡。从前有“一旦溃疡，终身溃疡”的说法，这一说法虽然在过去亦不完全正确，但这从一个侧面反映了溃疡易复发的特性。自从发现Hp与消化性溃疡密切相关后，人们开始用根除Hp来治疗溃疡。十多年的

经验显示，根除Hp治疗可缩短溃疡治疗所需的时间（疗程）和提高溃疡的愈合率，但更突出的是，根除Hp可显著地降低胃、十二指肠溃疡的复发率并减少溃疡并发症的发生。大量的研究表明，根除Hp后溃疡的年复发率可降至10%以下（多数在5%以下），如患者无Hp重复感染，在5年或更长的时期中，可继续保持溃疡不复发。H_2受体拮抗剂或质子泵抑制剂维持治疗可降低溃疡复发率，但这只推迟了溃疡复发的时间，因为停药后溃疡依然很快复发。而根除Hp使绝大多数溃疡患者得以彻底的治愈。根除Hp作为Hp阳性消化性溃疡病人的治疗常规，已在各国胃肠病学家中形成共识。美国国立卫生研究院（NIH）于1994年2月组织专家对Hp在消化性溃疡中的作用进行讨论，形成统一意见，明确地提出有Hp感染的溃疡患者不管是初发或复发，除用抗胃酸分泌药物治疗外，需用抗菌药物治疗。此共识为Hp在消化性溃疡发病中起重要作用奠定了基础。

3.Hp的致病机制　与Hp毒力和致病性有关的因子总结于表13-25-1。Hp的产物趋化嗜中性白细胞造成局部的炎症，Hp感染和粘膜损伤的程度与中性粒细胞浸润范围有着直接的关系。

表13-25-1　与幽门螺杆菌毒力和致病性有关的因子

因　子	作　用
螺旋状菌体	能在粘液中活动
鞭毛	提高粘液中的活动力
特异地粘附于磷脂酰乙醇胺、GM_3神经节苷脂、Lewis B抗原	选择性地栖居于分泌粘液的胃上皮细胞
尿素酶	使Hp在酸性环境中生存，氨对上皮细胞有毒性
触酶	抵御吞噬细胞产生的H_2O_2作用
磷脂酶	消化上皮细胞膜和粘液层，增加粘膜可湿性
蛋白酶	消化上皮细胞膜和粘液层，增加粘液可溶性
空泡化细胞毒素	损伤上皮细胞
低分子量趋化蛋白	吸引中性白细胞和单个核细胞

人们早就注意到，除NSAID、胃泌素瘤或应激等所致的溃疡外，胃溃疡通常发生在胃粘膜慢性炎症的基础上，胃窦和十二指肠的炎症与十二指肠溃疡的发生亦有密切的关系。现已明确，Hp感染是慢性活动性胃炎的主要病因，胃粘膜的慢性炎症削弱了胃粘膜对胃酸、胃蛋白酶等侵袭因素的防御功能，易于胃溃疡生成。

Hp感染在十二指肠溃疡发病中的致病机制较为复杂，Soll提出五重奏假设，这一假设将胃酸/胃蛋白酶、胃化生、十二指肠炎、Hp感染和血胃泌素升高这五个因素联系起来。Hp仅栖居于胃粘膜中，十二指肠粘膜的胃化生（gastric metaplasia）是十二指肠Hp感染的先决条件。Hp的感染会造成胃泌素释放（特别是餐后）的增强。十二指肠溃疡患者的高胃酸分泌（或许，夜间酸分泌比最大酸排量更重要）损伤胃粘膜或继发于损伤的炎症促进和维持十二指肠胃化生，后者为Hp的感染创造了条件，Hp感染加重了局部的炎症，炎症又促进胃化生。这一恶性循环使十二指肠粘膜处于炎症和损伤中，削弱了粘膜对胃酸、胃蛋白酶等侵袭因素的防御。而Hp感染所致增强的胃泌素释放刺激胃酸/胃蛋白酶的分泌，增强了侵袭因素的作用。

Hp感染除引起胃泌素释放增强的确切机理尚不完全清楚。有人认为，这是由于Hp的尿素酶分解尿素产生的氨造成局部微环境的pH改变，阻断了胃液pH对胃窦G细胞胃泌素释放的反馈抑制所致。但亦有研究表明，Hp所致的胃炎使胃窦D细胞减少，改变了D/G细胞的比值；或认为胃泌素的释放增强是由于炎症细胞产生的细胞因子所致。但是不管机理如何，根除Hp后，十二指肠溃疡患者的胃泌素释放异常可恢复正常，胃泌素相关的酸分泌显著减少。除胃泌素释放异常外，Hp感染亦可引起高胃蛋白酶原血症，后者根除Hp后可恢复正常。

为什么消化性溃疡仅发生于一小部分Hp感染者中呢？除了溃疡发生是多因素作用的结果，机体对Hp感染反应存在差异等因素外，Hp感染的密度和菌株的差异亦是其中的原因。有不少研究表明，十二指肠溃疡患者中分离的Hp菌株与非溃疡病人中分离的菌株在细菌毒力方面存在差异。Hp的空泡化细胞毒素（vacuolating cytotoxin）是一种87kDa的蛋白，因可使培养的上皮细胞产生空泡而得名。该毒素已证明可诱发鼠胃溃疡。此毒素的基因vcA已被克隆，vacA基因存在于所有的Hp菌株中。从十二指肠溃疡分离的菌株几乎都能产生这种细胞毒素，而非溃疡者中分离的菌株仅65%产生此毒素。另一种细胞毒素相关基因A（cytotoxin associated gene A，cagA）编码的蛋白质分子量为128kDa，cagA基因仅存在于显示vacA细胞毒素作用的菌株中。十二指肠溃疡患者血清中几乎都存在抗cagA毒素抗体；理论上，抗cagA毒素抗体阴性

者不会罹患十二指肠溃疡。

（三）遗传因素

随着 Hp 在消化性溃疡发病中重要作用的认识，近年来遗传因素的地位受到了挑战。首先，消化性溃疡家庭群集（familial clustering）现象究竟是遗传因素还是环境因素起主要作用？Hp 的流行病学研究表明，Hp 感染有家庭群集现象。家庭成员中分离到的 Hp 菌株鉴定表明这些菌株相同，提示 Hp 在家庭内人-人之间传播。因此消化性溃疡的家庭群集现象可能主要是由于 Hp 感染在家庭内的传播所致。第二，曾被认为与遗传有关的消化性溃疡亚临床标志：高胃蛋白酶原血症Ⅰ和家族性高胃泌素血症，在根除 Hp 后大多恢复正常，提示是 Hp 感染，而不是遗传起主要作用。遗传因素在消化性溃疡发病中作用的地位较前有所削弱，但不能就此否定遗传因素的作用。孪生儿观察表明，同一研究中，单卵双胎同胞发生溃疡的一致性都高于双卵双胎，前者最高达 53%，但后者亦可达 36%。O 型血者发生十二指肠溃疡的危险性较其他血型增高 30%，唾液中无血型物质者（非分泌者，占人群的 25%）发生十二指肠溃疡的危险性较分泌者增高 50%，而 O 型血、非分泌者发生十二指肠溃疡的危险性则增加 150%。在一些罕见的遗传综合征中，如多发性内分泌腺腺瘤Ⅰ型（Wermer 综合征）、系统性肥大细胞增多症、Neuhauser 综合征等，消化性溃疡为其临床表现的一部分。

（四）胃十二指肠运动功能异常

部分十二指肠溃疡患者的胃排空比正常人快，特别是液体的排空。胃液体排空加快使十二指肠球部的酸负荷量增大，粘膜易遭损伤。少部分此异常者有家族史。十二指肠球部清除和十二指肠转运的研究，其结果各家报告不一，有待进一步研究。

部分胃溃疡患者存在胃运动功能的异常，主要表现为胃排空延缓和十二指肠胃返流。前者使胃窦部张力增高，刺激胃窦粘膜中的 G 细胞使胃泌素分泌增加，进而增加胃酸分泌。后者主要由于胃窦-十二指肠运动协调和幽门括约肌功能障碍所致，反流液中的胆汁、胰液和溶血卵磷脂对胃粘膜有损伤作用。

（五）药物

有些药物对胃十二指肠粘膜具有损伤作用，其中以非甾体类抗炎药（NSAID）最为明显。长期摄入 NSAID 可诱发消化性溃疡、妨碍溃疡的愈合、增加溃疡的复发率和出血、穿孔等并发症的发生率。由于摄入 NSAID 后接触胃粘膜的时间较十二指肠长，因而与胃溃疡的关系更为密切。长期服用 NSAID 者中，约 50% 的病人内镜观察有胃十二指肠粘膜糜烂和/或血点，5%～30% 的病人有消化性溃疡。溃疡发生的危险性除与服用 NSAID 的剂量大小和疗程长短有关外，还可能与患者年龄、吸烟、同时服用肾上腺皮质激素、Hp 感染等因素有关。NSAID 损伤胃十二指肠粘膜的原因除药物直接作用外，主要通过抑制前列腺素合成，削弱后者对胃十二指肠粘膜的保护作用。国人中长期服用 NSAID 者的比例不高，因而这一因素在胃溃疡中的病因作用似较西方国家小。

肾上腺皮质激素诱发消化性溃疡的可能性尚有争论。随机对照研究表明，肾上腺皮质激素增加消化性溃疡发生率是剂量依赖的，大剂量（强的松总量超过 1g 或氢化考的松每日用量大于 1g）或长疗程（30 天以上）口服，增加消化性溃疡发生的危险性。肾上腺皮质激素对磷脂酶 A_2 的活性有抑制作用，后者参与前列腺素的合成，从而减弱了对胃十二指肠粘膜的保护作用。

（六）精神因素

临床观察表明，长期精神紧张、焦虑或情绪波动的人易患消化性溃疡；十二指肠溃疡愈合后在遭受精神应激时，溃疡容易复发或发生并发症。在第二次世界大战期间，一些城市和军队中本病发生率显著升高。上述事实都说明精神因素对消化性溃疡特别是十二指肠溃疡的发生有明显的影响。精神因素促发溃疡的原因不甚清楚。人在应激状态时，胃的分泌和运动功能增强，表现在胃酸排出量增加和胃排空加快。同时由于交感神经的兴奋而使胃十二指肠血管收缩，粘膜血流量下降，削弱粘膜的自身防御机能。

（七）其他危险因素

1. 吸烟　对吸烟增加消化性溃疡危险性的看法比较一致。吸烟者消化性溃疡的发生率比不吸烟者高，且与吸烟量成比例；吸烟影响溃疡的愈合，促进溃疡复发和增加溃疡并发症发生率。吸烟影响溃疡形成和愈合的确切机理不明，可能与吸烟增加胃酸、胃蛋白酶分泌，抑制胰腺分泌重碳酸氢盐，降低幽门括约肌张力和影响胃粘膜内前列腺素合成等因素有关。据称，随着 Hp 的根除，吸烟对消化性溃疡复发的危险性就不复存在。

2. 饮食　饮食与消化性溃疡的关系不十分明确。未发现粗粮和细粮、米食和面食、辛辣酸甜影响消化性溃疡的发病率。酒、浓茶、咖啡和某些饮料能刺激胃酸分泌，摄入后易产生消化不良症状，

但尚无充分的证据表明长期饮用会增加溃疡发生的危险性。据称，必需脂肪酸摄入增多与消化性溃疡发病率下降相关，前者通过增加胃十二指肠粘膜中前列腺素前体成分而促使前列腺素合成。高盐饮食被认为可增加胃溃疡的危险性，这与高浓度盐损伤胃粘膜有关。

（八）与消化性溃疡相关的疾病

消化性溃疡，特别是十二指肠溃疡的发病率在一些疾病患者中明显地升高（表 13-25-2），对其机制的探讨或许有助于阐明消化性溃疡的发病机理。

表 13-25-2 几种与消化性溃疡相关的疾病

病名	消化性溃疡发生率	比常人发病率增高倍数	可能机制
慢性肺部疾病	30%	20	粘膜缺氧(?)
肝硬化	7.8%	6~10	胃酸刺激物不能被肝脏灭能；胃、十二指肠粘膜血流改变
慢性肾功能衰竭或肾移植	颇高		不明，高胃泌素血症(?)
嗜碱细胞性白血病	颇高		分泌组织胺增多(?)
慢性胰腺炎	增高		胰腺重碳酸盐分泌减少(?)

三、病理

（一）溃疡的肉眼观察

1. 部分　十二指肠溃疡多发生在球部，前壁比较常见。偶尔溃疡见于球部以下部位，称球后溃疡。在十二指肠球部或胃的前后壁相对应处同时发生的溃疡，称为对吻溃疡。胃和十二指肠均有溃疡发生者，称复合溃疡。

胃溃疡可发生于胃的任何部位，特别是胃角和胃窦小弯，而病变在胃底者罕见。在组织学上，溃疡大多发生在幽门腺区（胃窦）与泌酸腺区（胃体）交界处的幽门腺区一侧，幽门腺区粘膜可随年龄增长而扩大（假幽门腺化生和/或肠化生），结果使与泌酸腺区粘膜之交界线上移，故老年患者胃溃疡的部位多较高。毕氏Ⅱ式胃大部切除术后发生的吻合口溃疡，多发生在吻合口空肠侧。

2. 数目　消化性溃疡大多是单发，少数在胃或十二指肠中可有 2 个或 2 个以上溃疡并存，称为多发性溃疡。

3. 大小　十二指肠溃疡的直径一般<1cm；胃溃疡的直径一般<2cm，但直径达 2～4cm 的巨大溃疡亦非罕见，需与恶性溃疡鉴别。

4. 形态　典型的溃疡呈圆形或椭圆形，但亦有呈不规则形或线性者。

5. 深度　溃疡可有不同的深度。浅者可限于粘膜层，但至少达粘膜肌层；深者则可贯穿肌层，甚至浆膜层。

6. 并发病变　深的溃疡可穿透浆膜层而引起穿孔。前壁穿孔多引起急性腹膜炎；后壁穿孔往往和邻近器官如胰、肝、横结肠等粘连，而称穿透性溃疡。深及肌层的溃疡愈合后多遗留有瘢痕，同一部位溃疡的多次复发，瘢痕收缩可使局部发生畸形，如球部的假憩室形成、幽门梗阻、内镜下胃角变形（Henning 征）。在合并大出血的溃疡，有时基底部可见裸露的血管。

（二）溃疡的显微镜下观察

镜下观察，溃疡的基底部由外向内可分为 4 层：①急性炎性渗出物，由白细胞、红细胞和纤维蛋白所组成；②嗜酸性坏死层，为无组织结构的坏死物；③肉芽组织，内含丰富的血管和结缔组织的各种成分；④瘢痕组织。

四、临床表现

本病的临床表现不一，部分患者可无症状，或以出血、穿孔等并发症作为首发症状。

（一）疼痛

上腹部疼痛是本病的主要症状，但无疼痛者亦不在少数，特别是老年人的溃疡或维持治疗中复发的溃疡，常无疼痛。典型十二指肠溃疡的疼痛常呈节律性和周期性，可被进食或服用抗酸剂所缓解。这些特点在胃溃疡中不甚明显。

1. 疼痛的部位　多位于上腹中部、偏右或偏左。但胃体上部和贲门下部溃疡的疼痛可出现在左上腹部或胸骨、剑突后。胃或十二指肠后壁的溃疡，特别是穿透性溃疡的疼痛可放射至背部。因为空腔内脏的疼痛在体表上的定位一般不十分确切，所以疼痛的部位不一定准确反映溃疡所在的解剖位置。

2. 疼痛程度或性质　疼痛一般较轻而能忍受，但偶尔也有疼痛较重者。溃疡疼痛可表现为隐痛、钝痛、胀痛、烧灼样痛或饥饿样痛。

3. 疼痛的节律性　节律性疼痛是消化性溃疡的特征性之一，它与进食有关。十二指肠溃疡的疼痛常在两餐之间发生，持续不减直至下餐进食或服用抗酸剂后缓解。胃溃疡的疼痛多在餐后 1 小时内出现，经 1～2 小时后逐渐缓解，直至下餐进食后

再复现上述节律。十二指肠溃疡可发生夜间疼痛，多出现在午夜或凌晨一时左右。胃溃疡夜间疼痛症状少见。

十二指肠溃疡的疼痛如失去过去的节律变为恒定而持续，且不能为进餐或抗酸剂所缓解，或者开始放射至背部，可能是溃疡发生穿透的预兆；进餐反而使痛加剧并伴有呕吐时，常表示胃出口有梗阻；合并较重的慢性胃炎或合并胃溃疡时，疼痛多无明显节律。

溃疡性疼痛之所以呈节律性可能与胃酸分泌有关。进食后1小时左右，胃酸分泌开始增多，胃酸刺激溃疡面而引起疼痛。食物对酸具有缓冲作用，抗酸剂可中和胃酸，因而可使疼痛症状暂时减轻。午夜胃酸分泌量高且无食物缓冲，因此患者常在半夜痛醒。但是，溃疡患者酸与疼痛关系的研究表明，疼痛症状与胃液pH无明确的关系，提示疼痛的原因还涉及胃酸以外的因素，后者可能包括胃蛋白酶、胆盐、胰液、病变区肌张力增高或痉挛。

4.疼痛的周期性　周期性疼痛是消化性溃疡的又一特征，尤以十二指肠溃疡较为突出。上腹疼痛发作可在持续数天、数周或数月后，继以较长时间的缓解，以后又复发。溃疡一年四季均可复发，但以秋末至春初较冷的季节更为常见。一些患者经过长年累月的发作之后，病情可渐趋严重，表现为发作更频繁，发作持续时间更长，缓解期缩短。但亦有少数患者经过几年或十几年周期性发作后，复发次数减少，甚至完全停止（burnout）。

（二）其他症状

消化性溃疡除上腹疼痛外，尚可有反酸、嗳气、烧心、上腹饱胀、恶心、呕吐、食欲减退等消化不良症状，但这些症状均缺乏特异性。部分症状可能与伴随的慢性胃炎有关。病程较长者可因疼痛或其他消化不良症状影响摄食而出现体重减轻；但亦有少数十二指肠球部溃疡患者因进食可使疼痛暂时减轻，频繁进食而至体重增加。

（三）体征

消化性溃疡缺乏特征性的体征。在溃疡活动期，多数患者有上腹部局限性轻压痛，十二指肠溃疡压痛点常偏右。少数患者可因慢性失血或营养不良而有贫血。部分胃溃疡患者的体质较瘦弱。

五、特殊类型的消化性溃疡

（一）无症状性溃疡

约15%～35%消化性溃疡患者可无任何症状。这部分病人多在因其他疾病作内镜或X线钡餐检查时被发现，或当发生出血、穿孔等并发症时，甚至于尸体解剖时始被发现。这类消化性溃疡可见于任何年龄，但以老年人为多见。用H_2受体拮抗剂维持治疗中溃疡复发的患者，半数以上无症状，但这些溃疡较少发生并发症。

（二）老年人消化性溃疡

统计资料表明，近十多年来，消化性溃疡者中老年人的比率呈增高趋势。老年消化性溃疡临床表现多不典型，有许多方面与青壮年消化性溃疡不同。老年者中胃溃疡发病率等于或多于十二指肠溃疡。位于胃体上部或高位的溃疡以及胃巨大溃疡多见，需与胃癌鉴别。老年人消化性溃疡者中无症状或症状不明显者的比率较高，疼痛多无规律，食欲不振、恶心、呕吐、体重减轻、贫血等症状较为突出。

（三）胃、十二指肠复合溃疡

复合性溃疡是指胃和十二指肠同时发生的溃疡，这两个解剖部位溃疡的病期可相同，但亦可不同。复合溃疡的检出率约占全部消化性溃疡的5%。十二指肠溃疡往往先于胃溃疡出现。复合性溃疡幽门梗阻的发生率较单独胃溃疡或十二指肠溃疡为高。一般认为，胃溃疡如伴随十二指肠溃疡，则其恶性的机会较少，但这只是相对而言。

（四）幽门管溃疡

幽门管位于胃远端，与十二指肠交接，长约2cm。幽门管溃疡的病理生理与十二指肠溃疡相似，胃酸一般增多。幽门管溃疡常缺乏典型溃疡的周期性和节律性疼痛，餐后上腹痛多见，对抗酸剂反应差，容易出现呕吐或幽门梗阻，穿孔或出血的并发症也较多。

（五）十二指肠球后溃疡

球后溃疡约占十二指肠溃疡的5%～10%。溃疡多发生于十二指肠乳头的近端。球后溃疡多具有十二指肠球部溃疡的临床特点，但夜间疼痛和背部放射痛更为多见，对药物治疗的反应较差，较易并发出血。

六、实验室检查

（一）胃液分析

胃、十二指肠疾病胃液分析结果表明，胃溃疡患者的胃酸分泌正常或低于正常，而部分十二指肠溃疡患者则增多。但胃酸分泌在不同胃十二指肠疾病者之间以及与正常人均有很大的重叠，故胃液分析对消化性溃疡诊断和鉴别诊断的价值不大。目前胃液分析主要用于Zollinger-Ellison综合征的诊断和

鉴别诊断，此综合征患者的胃酸分泌增加，特别是基础酸排量显著增高。

（二）幽门螺杆菌检测

随着Hp在消化性溃疡发病中重要作用认识的统一和抗Hp治疗成为消化性溃疡Hp阳性者治疗的常规，Hp检测理所当然的成了消化性溃疡的常规检测项目。但亦有人认为，鉴于排除近期服用抗生素、铋剂或非甾体类抗炎药（NSAID）后，Hp在活动性十二指肠溃疡患者中的检出率几近100%，因而对已排除上述治疗、内镜证实的活动性十二指肠溃疡患者，可一律视为有Hp感染，而无须作检测。这一观点还需进一步考证。Hp检测的各种方法见表13-25-3。上面已提到，十二指肠溃疡患者中分离的Hp菌株产生的细胞毒素具有一定的特异性。用ELISA方法检测患者血清中此类毒素抗体，作为内镜检查前诊断十二指肠溃疡的初筛试验，这方面的研究尚在探索中。

表13-25-3 幽门螺杆菌感染的常用诊断方法

Ⅰ.侵入性（需要内镜检查取活检）
1.快速尿素酶试验
2.组织切片染色（Warthin-Starry银染色、Giemsa、Gimenez或HE染色）
3.粘膜涂片革兰染色
4.微需氧培养
5.多聚酶链反应（PCR）
Ⅱ.非侵入性
1.尿素呼吸试验（^{13}C或^{14}C）
2.用ELISA方法检测血清中抗Hp IgG抗体

（三）X线钡餐检查

现多采用钡剂和空气双重对比造影技术和低张造影技术检查胃和十二指肠。消化性溃疡的X线征象有直接和间接两种，前者是诊断本病的可靠依据，而后者的诊断特异性有限。由钡剂充填溃疡的凹陷部分而显示的阴影称为龛影，这是溃疡的直接征象。切线位观察时，龛影突出于胃或十二指肠腔轮廓之外；正位观察时，龛影显示为圆形或椭圆形的密度增深影。由于溃疡周围组织的炎症和水肿，龛影周围可出现透亮带；因溃疡部位纤维组织增生和收缩，出现粘膜皱襞向溃疡集中的现象。此外，还可发现局部痉挛、激惹现象、十二指肠球部畸形和局部压痛等，这些均为溃疡的间接征象。

（四）内镜检查

近年来纤维内镜和电子内镜已广泛应用于临床。内镜检查不仅可对胃十二指肠粘膜直接观察、摄影，还可在直视下活检作病理检查。它对于消化性溃疡的诊断和良、恶性溃疡鉴别诊断的准确性高于钡餐检查。例如，当溃疡太小或太表浅时，钡餐检查就难以发现；钡餐检查发现的十二指肠球部畸形可有多种解释；活动性上消化道出血是钡餐检查的禁忌证，但内镜检查可确定其来源和性质；钡餐检查或内镜下看似良性的胃溃疡中，大约5%实际上是恶性的，反之少部分看似恶性的溃疡，事实证明是良性的，不作活检难以鉴别。内镜下溃疡可分为三个病期，其中每一病期又可分为1和2两个阶段：

1.活动期（A_1，A_2） 溃疡基底部蒙有白色或黄白色厚苔。周边粘膜充血、水肿（A_1），或周边粘膜充血、水肿开始消退，四周出现再生上皮所形成的红晕（A_2）。

2.愈合期（H_1，H_2） 溃疡缩小变浅，苔变薄。四周再生上皮所形成的红晕向溃疡围拢，粘膜皱襞向溃疡集中（H_1），或溃疡面几乎为再生上皮所复盖，粘膜皱襞更加向溃疡集中（H_2）。

3.瘢痕期（S_1，S_2） 溃疡基底部的白苔消失，呈现红色瘢痕（S_1），最后转变为白色疤痕（S_2）。

七、诊断和鉴别诊断

详细了解病史是诊断本病的基本方法。典型的节律性和周期性上腹部疼痛是诊断消化性溃疡的重要线索。但有必要指出的是，有溃疡症状者不一定患有消化性溃疡，而相当部分消化性溃疡患者的上腹疼痛常不典型，更有一部分患者可无疼痛症状。因而消化性溃疡单纯依靠病史难以作出可靠诊断。消化性溃疡的确诊需要依靠X线钡餐检查和/或内镜检查，后者尤有诊断价值。尚无并发症存在时，体征多无诊断价值。本病的主要临床表现为上腹疼痛，所以需与其他有上腹疼痛的症状的疾病鉴别，概述如下。

1.功能性消化不良（或称非溃疡性消化不良） 这些患者常有上腹疼痛、反酸、嗳气、烧心、上腹饱胀、恶心、呕吐、食欲减退等消化不良症状，易与消化性溃疡相混淆。更有甚者，部分功能性消化不良患者可有典型的消化性溃疡症状，但内镜检查并无溃疡病灶。鉴别诊断主要依靠内镜检查。

2.慢性胆囊炎和胆石症 对疼痛与进食油腻有关、位于右上腹、并放射至背部、伴发热、黄疸的典型病例不难与消化性溃疡作出鉴别。对不典型的病人，鉴别需借助腹部B型超声检查或内镜下逆行胆道造影检查。

3. 胃癌 胃溃疡与胃癌很难从症状上作出鉴别，必须依赖钡餐检查和内镜检查，特别是后者可在直视下采取组织作病理组织学检查。需要强调的是：第一，少部分看似良性的溃疡实际上是恶性的，胃溃疡要常规取多点活检。第二，对于临床怀疑恶性溃疡而一次活检阴性者，必须重复活检。第三，溃疡缩小或部分愈合不是判断良、恶性溃疡的可靠依据，对胃溃疡患者要加强随访。

八、消化性溃疡的并发症

(一) 出血

出血是消化性溃疡的最常见并发症，发生于约10%～15%的病人。此时，病人表现为呕血、黑粪或二者兼有。出血的发生率在应用 H_2 受体拮抗剂以来和以前相比无显著改变，这可能是由于人口老年化和使用非甾体类抗炎药（nonsteroidal anti-inflammatory drugs；NSAIDs）增多有关，例如近年来广泛应用阿司匹林来预防血栓形成。

出血多见于十二指肠溃疡，特别是后壁的溃疡。这是因为后壁的溃疡可以侵蚀胃十二指肠动脉或其分支的缘故。

病人多有长期的溃疡病史，但少数病例（10%～15%）以出血为其首发症状。出血引起的临床表现取决于出血的速度和量。出血量＜50ml时，可以没有任何全身症状。反复小量出血可导致典型的继发性缺铁型低色素性贫血。缓慢出血可仅出现黑粪，急促出血可同时出现呕血。出血量在50～80ml时即可出现黑粪。

出血既急量又较大时，可出现急性失血的全身症状。人对失血的循环调节相当强大。出血后动脉血压迅速降低。这便刺激位于颈动脉球和主动脉弓的加压感受器，从而引起动脉树的血管收缩。此外，肾上腺髓质反射性释放去甲肾上腺素和肾上腺素，使血管进一步收缩。这两种反应可以使动脉血压重又恢复到正常水平。再者，血管收缩并非均等地累及整个血管树，而是主要影响皮肤、肾脏和腹腔内脏的血管，而脑和心脏的血管影响较小。血容量的减少使得静脉压降低，以致右心在舒张期充盈不良。心脏的搏血量随之减少，脉压相应变小。出现反射性心动过速，但其效果为搏血量的急剧降低所掩盖以致心排血量大大减少。出血后，由于水和电解质从组织间隙进入血管，血容量逐渐恢复正常。与此同时，血液的血红蛋白水平下降，红细胞压积数值亦降低。大量出血后这一血液稀释过程约于24小时完成。血液稀释有两方面的实际意义。一方面它纠正了血容量的减少；另一方面，由于这一过程是一个逐渐过程，出血后短时间内血红蛋白水平和红细胞压积数值无助于用来评定失血量的多少。

出血后肾脏血流量的减少具有特别重要的意义。血流量的减少是全身动脉压降低和肾小动脉收缩两者的结果。肾功能因之受损，表现为尿素清除率的减少。这可能是严重出血后血液尿素氮上升的主要因素。附加因素是血液经消化后含氮产物的自胃肠道吸收，因为病人等于进食了一餐含有丰富蛋白质的膳食。再者，如果具有脱水更易出现尿素氮升高。这一因素可以解释为什么在大出血治疗最初几天虽然禁食禁水而血尿素氮仍可显著升高。

消化性溃疡并发出血的临床诊断往往不很困难。这种病人常常有典型的周期性、节律性疼痛，出血前数日疼痛加重，有些病人出血后疼痛迅速消失。消化性溃疡出血后疼痛消失的机制尚未明了，它可能和血液将胃酸中和以及壁龛内的血液将痛觉神经覆盖从而免遭盐酸刺激有关。无症状性溃疡病出血时，应提高警惕，此时可用内镜检查确诊。

出血首先应采取内科治疗，然在少数病人有时需进行紧急外科手术。还可应用内镜止血，包括应用热接触（thermal contact）、激光治疗、注射治疗、微波治疗、电凝等技术。

(二) 穿孔

溃疡向深部发展，可以破坏整个肠壁。穿孔系指肠和腹膜腔自由沟通，通常发生于溃疡的极度活动期。穿孔是第二个最常见的并发症，发生于5%～10%的病人。有人统计，自 H_2 受体拮抗剂应用于临床以后，穿孔的发生率已显著下降。但是，也有人根据消化性溃疡病并发症进行外科手术的数量来计算，溃疡穿孔的发生率自从应用 H_2 受体拮抗剂后并无显著减少。

消化性溃疡病穿孔，在国外以十二指肠溃疡为多，而我国所报道的1700余病例的综合资料表明胃和十二指肠溃疡的比例为1.45:1，与国外有所不同。

穿透和穿孔不同，它是缓慢进行的慢性溃疡在穿通肠壁以前已与邻近器官，例如胰腺、网膜、胆道、肝脏或结肠粘连，终于侵入该器官，而不发生自由穿孔。溃疡穿透进入胰腺可引起胰腺炎。穿透有时是顽固性溃疡疼痛的原因。

穿孔引起突然发生的剧烈腹痛，病人时常可以明确陈述穿孔发生的时间。腹痛多自上腹或右上腹开始迅速漫延至全腹，呼吸运动时常受限；腹肌强

直，有明显的压痛和反跳痛，肠鸣音减弱或消失。肝浊音界缩小或消失，腹部X线检查可显示横膈下有游离气体。时常需要紧急外科手术治疗。近年来随着腹腔镜外科的逐渐普及，开展了消化性溃疡病的外科技术；高度选择性迷走神经切断术、网膜固定术（omentopexy）、前壁浆膜肌层切开术（anterior seromyotomy）+迷走神经后干切断术（posttruncal vagotomy）和Nissen胃底折术（Nissen fundoplication）。

（三）幽门梗阻

它常常是十二指肠溃疡的并发症，幽门管溃疡或近于幽门的胃溃疡也有时发生这一并发症。过去约有5%～10%的消化性溃疡病病人发生这种并发症，但是近年来这种并发症已明显减少。发生因素主要有二：一是活动性溃疡引起的炎性肿胀和痉挛，二是慢性溃疡引起的瘢痕收缩，而更多见的是这两种因素的结合。

多数病人具有明确的慢性消化性溃疡病史，特别是十二指肠溃疡病病史。梗阻出现时，症状改变：空腹时发生可为进食缓解的上腹痛被上腹胀满感所取代，上腹胀满感于进食后加重。病人时常出现恶心和呕吐，亦可有体重减轻。呕吐12～24小时以前吃入的食物是梗阻的特征。病人因反复呕吐和不能进食，可出现体重减轻和脱水，还可出现酸碱平衡紊乱和电解质紊乱。舌干燥而有厚苔，皮肤干燥而松弛。上腹可见胃蠕动波并可引出震水音。偶可出现Trousseau和Chvostek等缺钙征。可出现维生素缺乏征象。

X线检查可显示胃潴留的证据。胃部胀大，蠕动增强。钡剂不易进入十二指肠。

内科治疗包括：①胃吸引以清除胃内滞留的食物残渣；②纠正脱水、酸碱平衡紊乱和电解质紊乱；③纠正贫血；④补充维生素。如果梗阻由于粘膜的炎性肿胀或痉挛所致，经内科治疗后梗阻可完全解除。如果梗阻由于瘢痕狭窄所致，待病人一般情况改善后，应及早进行外科手术治疗。

（四）癌变

胃溃疡是否会癌变仍然是个争论的问题。一般估计，胃溃疡癌变的发生率约为2～3%。十二指肠溃疡不引起癌变。临床实践中对每一例胃溃疡都应提高警惕，在胃镜下取多点活检作病理检查除外恶性，并在治疗后复查胃镜，直到胃溃疡完全愈合为止。

（肖树东　刘文忠　贾博琦）

参考文献

1. 山东省溃疡病调查协作组．山东省溃疡病住院患者10，994例发病情况的调查分析．中华内科杂志，1979，18:259
2. 陈寿坡．消化性溃疡病．见：潘国宗、曹世植主编．现代胃肠病学．北京：科学出版社，1994，899
3. 邝贺龄．近十年消化性溃疡3461例调查报告．中华消化杂志，1992，12:48
4. 郑芝田，王玉葆，宋群生．消化性溃疡患者住院情况分析．中国实用内科杂志，1995，15:15
5. 上海第二医科大学胃癌普查协作组．上消化道纤维胃镜普查1，172名报告．中华消化杂志，1986，6:154
6. Marshall BJ. Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol, 1994, 89 (Suppl):S116
7. NIH. Consensus conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA, 1994, 272:65
8. Hu PJ, Li YY, Zhou MH, et al. Helicobacter pylori associated with a high prevalence of duodenal ulcer disease and low prevalence of gastric cancer in developing nation. Gut. 1995, 36:198
9. Labenz J, Borsch G. Highly significant change of clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol, 1994, 89:1785
10. Foebes GM, Glaser ME, Cullen DJ, et al. Duodenal ulcer treated with Helicobacter pylori eradication: seven-year follow-up. Lancet, 1994, 343 (8892):258
11. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, et al. Helicobacter pylori eradication reduces possibility of rebleeding in peptic ulcers. Gastrointest Endosc, 1995, 41:1
12. Logan RP, Gummett PA, Misiewicz JJ, et al. One week's anti-helicobacter pylori treatment for duodenal ulcer. Gut, 1994, 35:15
13. Soll AH. Gastric, duodenal, and stress ulcer. In: Sleisinger MH, Fordtran JS. Gastrointestinal Disease. Fifth ed. Philadelphia: Saunders, 1993, 580
14. Graham DY, Go MF, Lew GM, et al. Helicobacter pylori infection and exaggerated gastrin release: Effects of inflammation and progastrin processing. Scand J Gastroenterol, 1993, 28:690
15. El-Omar E, Panman I, Dorrian CA, et al. Eradicating Helicobacter pylori infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. Gut, 1993, 34:1060
16. 陈寿坡，消化性溃疡病．见：潘国宗，曹世植．主编．现代胃肠病学．北京：科学出版社，1994，899
17. Ohmann C, Thon K, Hengels K, et al. Incidence and pattern of peptic ulcer bleeding in a defined geographical

area. Scand J Gastroenterol, 1992, 27:571

18. Makela J, Laitinen S, Kairaluomu MI. Complications of peptic ulcer disease before and after the introduction of H_2-receptor antagonists. Hepatogastroenterology, 1992, 39:144
19. 陈国桢，胃与十二指肠溃疡病．见：林兆耆．主编．内科学．北京：人民卫生出版社，1964，217
20. Laws HL, Mckerna JB. Endoscopic management of peptic ulcer disease. Ann Surg, 1993, 217:548
21. Walsh CJ, Khoo DE, Motson RW. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer (letter). Br J Surg, 1993, 80:127

第二十六章 消化性溃疡病的药物治疗

现已普遍承认胃酸在胃和十二指肠消化性溃疡病的发病中占重要位置。胃酸缺如病人极少发生消化性溃疡病，而多发性消化性溃疡常见于Zollinger-Ellison综合征病人，就是“没有酸便没有溃疡”这句名言有力的间接证据。然而，其它因素，如幽门螺杆菌（Helicobacter pylori；Hp）感染也是胃十二指肠溃疡病，特别是十二指肠溃疡病发病机制中的中心环节，因为根除该菌可以防止十二指肠溃疡病的复发。

胃溃疡病和十二指肠溃疡病的药物治疗有相似处，也有不同处。二者的发病机制均涉及胃酸，同属于酸相关性疾病，在这方面的治疗是相似的。但是，胃溃疡病时胃酸分泌降低或正常，而十二指肠溃疡病时则升高或正常，用药方式和剂量应有所不同。此外，胃溃疡病尚有其独特的表现，如胃排空延缓、幽门括约肌功能不全和胃粘膜抵抗力下降等，在用药时也应与十二指肠溃疡病有所区别。一般说来，对十二指肠溃疡病应主要选择降低胃内酸度的药物，而对胃溃疡病应主要选择粘膜保护药。再者，十二指肠溃疡病与Hp感染的关系更为密切，因此根除Hp感染就显得更为重要。

一、降低胃内酸度的药物

（一）抗酸药

抗酸药可以和盐酸作用形成盐和水，从而使胃内酸度降低。种类繁多，有碳酸氢钠、碳酸钙、氧化镁、氢氧化铝、磷酸铝、铝碳酸镁（Hydrotalcite）、三硅酸镁、氢氧化镁等。

含铝抗酸药除具有强大的缓冲能力和抗酸活性外，尚具有以下性能：①通过沉淀和吸附作用直接抑制胃蛋白酶活性；②结合胆汁酸和吸附溶血卵磷脂而防止这些物质对胃粘膜的损伤和对胃粘膜屏障的破坏；③刺激内源性前列腺素 E_2 的合成而有粘膜保护作用。因此，含铝抗酸药既能削弱攻击因子，又能加强防御因子，从而有利于溃疡愈合。在含铝抗酸药中，有人检测了氢氧化铝、碳酸铝、甘羟铝（Dihydroxyaluminum aminoacetate）和磷酸铝四种药物服药前后的血浆铝浓度和铝在尿中的平均排出量，结果显示只有磷酸铝于服药后无显著变化，而其它三种化合物服药后均较服药前显著增加。这就表明，磷酸铝中的铝吸收最少。

现在比较常用的抗酸药是氢氧化铝和氢氧化镁按不同比例的混合物。含氢氧化铝较多时常常导致便秘，含氢氧化镁较多时可致成腹泻。

临床上，在进行抗酸治疗时，常常辅以抗胆碱能药，使胃的运动减弱，从而延长胃的排空时间和增加抗酸药在胃内的作用时间。还可以在饭后用药。饭后1小时服药，由于胃排空减慢，药效可维持3小时之久。一般情况下，抗酸药的用药时间是每次饭后1小时和3小时以及睡前各一次，一日共用药7次。由于投药过于频繁，对治疗的依从性因而较差，再加上已有强大的抗分泌药，如 H_2 受体拮抗药和质子泵抑制药出现，抗酸药有被取代的趋势。

（二）抗胆碱能药

抗胆碱能药用于竞争性抑制节后胆碱能神经释放的乙酰胆碱的效应。乙酰胆碱的这些效应与毒蕈碱——毒蕈中的一种生物碱的效应相似。因此，阻断胆碱能刺激引起的平滑肌收缩或外分泌腺分泌的药物又称为抗毒蕈碱药。所有抗毒蕈碱药的药理学效应均相似。天然的生物碱为叔胺类，大多数合成的抗毒蕈碱药为季铵化合物。叔胺类抗毒蕈碱药极易自胃肠道吸收并通过血脑屏障，刺激延髓和高级神经中枢，反之季铵化合物不易吸收，且不通过血脑屏障，从而也不能进入中枢神经系统。季铵化合物除具有抗毒蕈碱效应外，还比天然生物碱更易影响自主神经节和神经肌肉接点处乙酰胆碱的效应。

抗胆碱能药适用于治疗十二指肠溃疡病，是基于以下的理论：①减少酸和胃蛋白酶的分泌；②降低胃肠的运动性和胃的排空速率，从而减少疼痛并增加抗酸药的中和效能。抗胆碱能药降低胃运动性和胃排空速率可导致胃窦部潴留和胃泌素释放增加，从而涉及胃溃疡病的发病机理，因此一般认为不宜用于治疗胃溃疡病。

已经明确证明长期应用抗胆碱能药并不能改变十二指肠溃疡病并发症的发生率，而且长期用药可以使症状发生变化、甚至被掩盖，从而延误对复发的识别。因此，绝对不宜单独应用抗胆碱能药治疗十二指肠溃疡病。抗胆碱能药仅用为抗酸治疗的辅助治疗药物。

抗胆碱能药除能抑制胃腺分泌外，还可减少唾腺、胰腺、支气管和汗分泌，增加心率，致成瞳孔散大，降低膀胱张力和收缩力。

现尚缺乏足够的证据表明合成的抗胆碱能药，无论是叔胺类，还是季铵化合物优于颠茄生物碱制剂——颠茄酊、颠茄浸膏和阿托品。

在应用抗胆碱能药治疗溃疡病时，给予的剂量应足以产生明显的药效，如口干。由于进餐后胃分泌显著增加，抗胆碱能药通常在每次餐前30分钟服用。

常用的抗胆碱能药及其常用的一次剂量见表13-26-1。

表 13-26-1　常用的抗胆碱能药

药　　物	常用的一次口服量
天然抗胆碱能药	
颠茄（Belladonna）	酊剂 0.3～1.0ml 浸膏 8～16mg
阿托品（Atropine）	硫酸盐 0.3～0.6mg
合成抗胆碱能药	
山莨菪碱（654-2）（Anisodamine）	5～10mg
溴丙胺太林（普鲁本辛）（Propantheline bromide）	15～30mg
溴甲贝那替秦（胃止宁）（Benactyzine methobromide）	10～20mg

抗胆碱能治疗的禁忌证包括青光眼、前列腺肥大、胃出口梗阻和反流性食管炎。

由于传统的抗胆碱能药对十二指肠溃疡病治疗效果不佳，曾倡用一些新的抗胆碱能药——哌仑西平(Pirenzepine)和替仑西平(Telenzepine)。它们都是特异性毒蕈碱亚型受体 M_1 的拮抗剂。但是，这些药物对胃酸分泌的抑制作用不强，因而对十二指肠溃疡的愈合率低于 H_2 受体拮抗药和质子泵抑制药。最近证明，胃内壁细胞上的毒蕈碱受体是 M_3 受体，这或可解释它们在临床上效果不佳的原因。

（三）H_2 受体拮抗药

组胺的效应系经 H_1 和 H_2 受体介导。H_1 受体位于支气管和小肠平滑肌内，与组胺的致支气管痉挛和小肠平滑肌收缩有关；H_2 受体位于壁细胞上和子宫内，与组胺的致胃酸分泌和子宫收缩作用有关。传统的抗组胺药如苯海拉明，能阻断 H_1 受体，而 H_2 受体只能被特异性 H_2 受体拮抗药所阻断。

1. 西米替丁（Cimetidine）　它是第一个大规模应用的 H_2 受体拮抗药，其结构与组胺相似，含有一个咪唑环。一次300mg剂量的西米替丁可使空腹和进餐后胃酸分泌分别减少95%和75%，但其作用持续时间较短（6小时），因而最初的标准治疗方案是一日用药4次，即每次进餐时服200mg，睡前服400mg，一日总量1000mg。后来证明一日两个剂量（400mg，早晚各1次）与一日4个剂量的治疗效果完全相同。用药4周可以使约80%的十二指肠溃疡愈合。胃溃疡的治疗效果不如十二指肠溃疡。长期西米替丁治疗可以出现副作用。西米替丁对雄激素受体有亲和力，因此可以产生男子乳腺发育和阳萎。也有精子数量轻度减少和垂体-睾丸功能紊乱的报道。西米替丁可以抑制肝脏微粒体氧化酶（细胞色素氧化酶P-450）的活性，从而延缓某些药物，如华法林、地西泮（安定）、氯氮䓬（利眠宁）、吲哚美辛（消炎痛）、普萘洛尔（心得安）、茶碱、苯妥英钠的清除。西米替丁治疗常常导致血肌酸酐轻度升高。一些病人可以出现一过性血清氨基转移酶水平的升高，但很少发生药物性肝炎。尚有发生血小板减少性紫癜和粒细胞缺乏，甚至致命性骨髓增生低下的报道。肾脏是西米替丁代谢的重要部位。西米替丁的代谢性清除随年龄的增长而减少，肾衰竭病人的清除也减少。因此，在这些病人应减少剂量以防中毒性精神错乱状态的发生。已经证明淋巴细胞上有 H_2 受体，实验结果表明西米替丁可以增强迟发性超敏反应，并加速皮移植片和肾移植物的排斥。

2. 雷尼替丁（Ranitidine）　它是第二个广泛应用的 H_2 受体拮抗药。它和西米替丁在结构上的主要区别是不再含咪唑环，而含呋喃环。它的抗分泌效能比西米替丁强5～10倍，且作用时间长，因而用药剂量和频度均较西米替丁少。副作用亦少。它不具有抗雄性激素的作用，不影响肾功能。它通过血脑屏障的量小，从而不导致精神错乱。它虽对细胞色素P-450系统影响小，但也可影响药物代谢。雷尼替丁对十二指肠溃疡病的治疗效果与西米替丁相似。

3. 法莫替丁（Famotidine）　它是第三个应用于临床的 H_2 受体拮抗药。它主要是在结构上含有噻唑环而有别于西米替丁和雷尼替丁。法莫替丁抑制酸分泌的效能较雷尼替丁强7倍多，较西米替丁强30倍以上。因此，其用量更小。一个与雷尼替丁对照的多中心双盲研究表明，治疗2周和4周十二指肠溃疡的愈合率，法莫替丁为64%和94%，而雷尼替丁为46%和90%。法莫替丁不抑制细胞色素P-450药物代谢酶系统，因而不产生明显的药物相互作用。副作用轻微，包括头痛、头晕、便

秘、腹泻、口干、恶心、呕吐、腹胀和腹部不适等。

4. 尼扎替丁（Nizatidine） 它是一个新型 H_2 受体拮抗药。它和雷尼替丁一样，末端有一个硝基乙烯二胺结构，而有别于西米替丁和法莫替丁。药代动力学资料显示其血浆半存留期为 1.4～1.5 小时，口服后的生物利用度>90%，远远超过雷尼替丁和法莫替丁，前者约 50%，后者仅为 40%～45%。大部分以药物原形经肾排出。年老并不显著影响血浆半存留期，因此在老年人应用不需调整药物剂量。在美国和欧洲曾进行了大量的多中心研究来评定其疗效。进行双盲对比试验研究的病人已超过 4000 名，结果非常满意：短期治疗（≤8 周）时十二指肠溃疡的愈合率超过 90%，胃溃疡的愈合率大致相同（87%）。维持治疗的效果亦佳：一日 1 次（150mg，睡前），应用 12 月以上可以防止 78%溃疡病病例复发，而在不进行维持治疗的病人，一年的复发率为 80%。没有严重副作用；不影响做为肝内混合氧合酶代谢系统一部分的细胞色素 P-450，从而不影响华法令、茶碱、地西泮和美托洛尔（Metoprolol）的代谢和活性；与内分泌系统无相互作用，亦不改变性功能。

5. 罗沙替丁（Roxatidine） 它是另一个新型 H_2 受体拮抗药。它不具有一些老品种如西米替丁、雷尼替丁和法莫替丁的 2-硫丁基连结链和类似尿素部分。它是壁细胞上 H_2 受体高度选择性和竞争性的拮抗剂。该药对组胺诱导的胃酸分泌的抑制能力大于西米替丁，而和雷尼替丁大致相同。口服后几乎自胃肠道完全吸收（>95%）。它的生物利用度不受进食影响，因此不需空腹用药。其生物利用度亦不受抗酸药影响，因此为了尽快缓解疼痛，同时应用抗酸药亦无顾虑。再者，罗沙替丁并不抑制肝脏混合功能氧化酶系统，从而不产生重要的药物相互作用。在临床效能方面，一个随机的双盲研究表明，十二指肠溃疡病病人经 6 周治疗（75mg，一日 2 次）后，溃疡愈合率为 93.5%；另一个多中心双盲临床试验表明，胃溃疡病病人 8 周治疗（75mg，一日 2 次）后，溃疡愈合率为 85.5%。两个非对比性多中心研究表明，长期维持治疗（75mg，睡前）可以预防 65%的胃溃疡病病人复发，可以预防 65.2%的十二指肠溃疡病病人复发。长期维持治疗的副反应轻微，包括便秘和腹泻，实验室参数无明显变化。

关于 H_2 受体拮抗剂的用法，传统上多根据其血浆半存留期采用一日多个剂量的投药法，例如西米替丁 200mg，一日 4 次或 400mg，一日 2 次；雷尼替丁 150mg，一日 2 次；法莫替丁 20mg，一日 2 次；尼扎替丁 150mg，一日 2 次；罗沙替丁 75mg，一日 2 次。然而，近年来的研究结果显示睡前单一剂量给药法（西米替丁 800mg，雷尼替丁 300mg，法莫替丁 40mg，尼扎替丁 300mg，罗沙替丁 150mg，均为睡前）在溃疡愈合速度、症状缓解和安全性上均与一日多个剂量给药法相同。研究结果表明夜间胃酸度在消化性溃疡病，特别是十二指肠溃疡病发病机理中占重要位置。夜间单一剂量给药可以有效地抑制夜间酸分泌，而对日间的酸分泌影响很小。日间的酸排出量不但与溃疡的形成无关，而且还具有显著的生理学作用。首先，它与正常消化过程有关，特别是蛋白质的消化，因为胃蛋白酶原转变为胃蛋白酶仅仅在有足够酸的环境之中才能实现。再者，胃酸度对钙和铁的吸收有重要关系。日间正常的酸分泌还有一个基本作用，就是保持胃内的无菌环境。胃内微生物丛或细菌污染会产生种种结果：念珠菌病可使溃疡延缓愈合，Hp 和一定数量病人的过早复发有关，胃酸度的持久抑制在一些病人可导致腹泻。

二、质子泵抑制药

取代的苯并咪唑化合物是已知的胃酸分泌最强大的抑制剂。这类药物可以抑制壁细胞上的质子泵，又称酸泵，即 H^+K^+-ATP 酶。此酶位于壁细胞的分泌面，介导氢离子最后进入胃腔（通过与钾交换）。

1. 奥美拉唑（Omeprazole） 奥美拉唑是这类药物中的代表。它是一个碱性化合物，其 pKa 为 3.97。胃酸可使之灭活，因此其制剂均为具有肠溶微颗粒的胶囊。口服后在十二指肠吸收，从血浆中迅速清除，但选择性地浓缩在胃壁细胞的酸性环境中。在壁细胞中可存留达 24 小时，因而其作用持久，即使药物血液水平已检测不出仍能发挥作用。它对十二指肠溃疡病的治疗效果优于 H_2 受体拮抗药。一个双盲对比研究结果表明，奥美拉唑（20mg，每日清晨）和西米替丁（800mg，每日睡前）对十二指肠溃疡的愈合率，两周分别是 62% 和 33%，4 周分别是 85% 和 61%。这就表明，它对十二指肠溃疡的愈合在时间上比 H_2 受体拮抗药快了一倍。奥美拉唑还可使应用其它方法不能愈合的溃疡得到愈合。它是一个比较安全的药物，病人均能很好耐受。大鼠毒性研究表明，应用大剂量奥美拉唑长期高度抑制胃酸分泌可引起胃体肠嗜铬样

细胞增殖和类癌。这被认为是胃分泌长期高度抑制使血清胃泌素浓度增高所引起。在人类，奥美拉唑治疗也可导致血清胃泌素增高，然而其增高仅为中等度。在十二指肠溃疡病病人，应用奥美拉唑治疗4周，内分泌细胞数并不增多。然而，用奥美拉唑做长期治疗时，仍有必要提高警惕。已经证明奥美拉唑可以延长地西泮、苯妥英钠等一些经细胞色素P-450酶系统代谢药物的药效，但尚未发现它与茶碱类之间有相互作用。

2. 兰索拉唑（Lansoprazole） 兰索拉唑是继奥美拉唑后研制出的另一个质子泵抑制药。其作用机制和临床效能与奥美拉唑相同。我国的一个以奥美拉唑为对照的多中心双盲双模拟研究表明，兰索拉唑（一日30mg）和奥美拉唑（一日20mg）治疗的胃溃疡4周愈合率分别是90.7%和100%，十二指肠溃疡2周愈合率分别为91.2%和84.3%。无论是胃溃疡病，还是十二指肠溃疡病，兰索拉唑和奥美拉唑的溃疡愈合率均无统计学上的差别。没有发生严重的副作用。另一研究显示兰索拉唑15mg/d和30mg/d的溃疡愈合率相同。这表明，我国人一日口服15mg即可达到治疗目的，与国外每次剂量需要30mg有所不同。

3. 潘妥拉唑（Pantoprazole） 潘妥拉唑是最近开发出的一个质子泵抑制药。最适宜的治疗剂量是一日40mg，清晨服。它是在现有质子泵抑制药中与细胞色素P-450酶系统的相互作用能力最低者，因此可以和茶碱、地西泮和华法令等药并用。一个综合了两个双盲对比的研究结果的报道指出，潘妥拉唑（一日40mg）和奥美拉唑（一日20mg）治疗的2周和4周十二指肠溃疡愈合率无差别，而胃溃疡的4周愈合率优于奥美拉唑，但8周的胃溃疡累积愈合率无显著差别。

三、粘膜保护药

1. 硫糖铝（sucralfate） 它是硫酸化二糖（八硫酸蔗糖）的氢氧化铝盐。硫糖铝不自胃肠道吸收，因而不产生系统性副作用。可致便秘。在酸性环境中，一些氢氧化铝基分离，遗留下具有1～7个离子化硫酸盐基团的蔗糖。这些带有负电荷的离子不溶解，粘稠，紧密附着在溃疡基底带正电荷的坏死组织的蛋白上。确切的作用机制不明。有人提出硫糖铝在溃疡壁龛处形成一个保护膜，从而防止酸侵入再生的溃疡组织。也有人提出它可在胃腔吸附胆汁酸和胃蛋白酶。最近有证据表明它可刺激局部前列腺素的合成。硫糖铝不宜与食物、抗酸药或其它药物同服。它可与食物或抗酸药结合，从而影响其治疗效果，与其它药物结合可以影响后者的吸收。常用剂量是1.0g，一日3次。

2. 胶体铋 胶体次枸橼酸铋（Coltoidal bismuth subcitrate）或三钾二枸橼酸铋（tripotassium dicitrato bismuthate）是一种复合性铋盐。已经证明它能促进十二指肠溃疡和胃溃疡的愈合。作用机制可能和硫糖铝相似。在酸性环境中沉淀，生成枸橼酸铋、氯氧化铋（BiOCl）、氧化铋（Bi_2O_3）和氢氧化铋（$Bi(OH)_3$），而与蛋白质（如坏死的溃疡组织）螯合，从而构成一层防止酸和胃蛋白酶侵袭的保护屏障。它并可和粘液中的糖蛋白结合，形成一种复合物，从而构成一个有效的防止氢离子弥散的屏障。它还可减少胃蛋白酶的排出和抑制其活性，抑制乙醛和磷脂酶等，并能刺激内源性前列腺素合成。近年来还发现它有抗Hp的作用。胶体次枸橼酸铋和传统应用的铋盐不同，含有可溶形态的铋量不大，因此不会被大量吸收而产生铋神经毒性（脑病）。仅有的副作用是黑舌和黑粪。有液剂和片剂两种剂型。液体剂型每5ml内含三钾二枸橼酸铋120mg（以Bi_2O_3计算）。片剂一片含三钾二枸橼酸铋与5ml液体剂型的含量相同。常用剂量是一日480mg，分2次服，即每日早餐前半小时及晚餐前半小时各服2片或10ml。一疗程为4周，必要时可进行第二疗程。

3. 前列腺素（Prostaglandin） 已经证明几种前列腺素E_2的甲基化类似物可以减少胃酸分泌，可能是通过干扰壁细胞内的环磷酸腺苷（cAMP）的生成所致。然而导致胃酸减少的药物剂量往往导致腹泻。因此为了降低胃酸分泌这一目的应用前列腺素在溃疡治疗中不占位置。但是，现已证明，即使是很小剂量没有抗酸作用的前列腺素或不会影响胃酸分泌的局部应用均有细胞保护作用。前列腺素缺乏可以导致胃和十二指肠溃疡的发生，给予不影响酸分泌的小剂量外源性前列腺素，无论是天然的还是其甲基化类似物，均可使溃疡愈合。前列腺素对胃细胞的保护作用的机制不明，可能与刺激粘液分泌（与硫糖铝相似，形成粘膜保护膜），刺激碳酸氢盐分泌（一种非壁细胞的分泌，可起内源性抗酸作用）或直接保护胃上皮细胞的完整性有关。小剂量前列腺素的副作用较为轻微（轻度腹泻）。现常用的前列腺素制剂有米索前列醇（Misoprostol），它是人工合成的前列腺素E_1类似物。人工合成的前列腺素E_2类似物——恩前列素（Enprostil），已不再生产。我国曾对200例内镜检查证实直径＞

3mm的十二指肠溃疡进行了米索前列醇（200μg，一日4次）和西米替丁（200mg，一日4次）的多中心双盲双模拟临床试验，其中米索前列醇组94例，西米替丁组106例。结果显示，治疗4周，前者的溃疡愈合率为60.7%，而后者为67.9%，两组疗效无显著性差异。然而，已经证明合成的前列腺素类似物对预防非甾类抗炎药诱发的胃和十二指肠溃疡形成有肯定效果。

4.醋氨已酸锌（Zinc acexamate） 它是有机锌类抗溃疡药，属于刺激胃十二指肠粘膜保护机制的药物。药理学作用：①显著刺激粘液成分（多糖和糖蛋白）的合成；②防止阿司匹林对粘膜屏障的破坏；③加速胃壁微循环；④作为一个强大的细胞保护剂抵御各种致坏死物质引起的溃疡。它并能减少酸和胃蛋白酶的分泌，从而可以有同时削弱攻击因子的作用。我国的一个219例消化性溃疡病的多中心双盲双模拟临床试验和一个205例的开放试验均显示醋氨已酸锌的临床效能与西米替丁的效能大致相同。无严重的副作用，仅少数病人发生头晕、头痛、恶心、呕吐等。常用剂量：口服，一日3次，一次300mg。

5.替普瑞酮（Teprenone） 它是萜（terpene）的衍生物。药理作用：①增加胃粘膜层和粘液层中糖蛋白的含量，维持粘液的正常结构和保护作用，可以抑制阿司匹林引起的糖蛋白减少；②增加胃粘液层的疏水性，从而可使H^+等有害物质难于接近胃粘膜表面，而有防止攻击因子的作用，胃粘膜的疏水性取决于胃粘膜细胞分泌的一种物质——表面活性磷脂（surface active phospholipid）的存在，替普瑞酮可以促使胃粘液中总的脂类和磷脂含量增加，从而可以加强其疏水性；③增加局部内源性前列腺素，尤其是PGE_2的合成；④改善胃粘膜血流，已经证明替普瑞酮可以增加大鼠放血模型、水浸十束缚模型等应激状态下的胃粘膜血流；⑤具有促进胃粘膜再生的功能。总之，替普瑞酮可以促进胃粘液的分泌，增加粘液层的疏水性，维持粘液层的正常结构和功能，促进粘膜表面上皮细胞的修复和再生，从而减轻胃粘膜的受损，并可使已受损的胃粘膜甚至溃疡得以恢复。主要适用于胃溃疡病和各种类型的胃炎。已经证明，替普瑞酮与H_2受体拮抗药合用治疗胃溃疡病较单独使用后者显示更好的治疗效果。用法和用量：成人一般一日3次，一次50mg，饭后30分钟内口服，可根据年龄和症状轻重酌情适当增减。

综上所述，粘膜保护药主要是影响胃的粘液分泌、碳酸氢盐分泌和粘膜血流三方面的药物。

四、其它

呋喃唑酮（Furazolidone） 它是硝基呋喃类抗菌药物，具有广谱抗菌效能。它的抗溃疡效应系于70年代由我国学者首先报道。作用机制尚不完全清楚。根据郑芝田等的研究结果，有以下几种可能：①抑制体内单胺氧化酶的活性，提高脑和十二指肠内多巴胺含量，动物实验证实多巴胺能抑制胃酸分泌和胃肠推进运动，并能舒张胃粘膜血管增加胃粘膜血流，从而表明多巴胺是一重要的内源性胃粘膜保护因子；②调节植物神经功能平衡；③抗Hp作用；④促进胃粘液分泌；⑤促进DNA和蛋白质的合成。临床应用表明它既对胃溃疡病有效，也对十二指肠溃疡病和胃十二指肠复合性溃疡有效。不但有良好的近期疗效（两周疗效相当于西米替丁四周疗效），而且停药后复发率大大低于H_2受体拮抗药。尚缺乏统一的疗程和剂量。由于存在一定的副作用而限制了它的大规模应用。

五、Hp感染的治疗

Hp感染与胃十二指肠溃疡病有密切联系这一事实已为世界范围的研究报道所证实，其中特别是十二指肠溃疡病。控制住Hp后溃疡愈合率得到改善，根除该菌后十二指肠溃疡病复发率显著降低。有关胃十二指肠溃疡病时Hp感染的治疗方面还有许多问题未最后确定，然而现已普遍接受以下三个观点：①溃疡病人伴有Hp感染时不管是初发还是复发，均需在抗溃疡药物外加用抗微生物药物治疗；②判断治疗是否成功应在停止抗Hp治疗后至少4周复查Hp状态才能肯定，任何复查早于这一时期只能检出感染的暂时性清除，而不是根除，在其后几个月内感染仍有可能复发；③一个根除方案只有当其根除率达到80%以上且不引起重要的临床或生化副作用和细菌的耐药性时才被认可在临床上可以采用。

在当前根除治疗中，根除率达到80%以上的方案主要是铋盐-抗微生物药物联合。胶体次枸橼酸铋（CBS）是当前最常用的一种铋盐。还可应用碱式水杨酸铋（Bismuth subsalicylate）等。CBS在活体外和活体内均有抗Hp性能（MIC≤25mg/L），可使细菌迅速溶解。铋系局部活性，可使近胃腔表面的细菌很快发生结构上的变性，而位于小凹深部的细菌则不受影响。局部的抗微生物作用尚未十分明了。Bi^{3+}系一三价阳离子，可以和蛋白质巯基结

合。铋沿细菌的外膜和在周质间隙（periplasmatic space）内蓄积。在活体外接着出现胞质膜（cytoplasmic membrane）自细胞壁退缩。CBS还能妨碍Hp与胃上皮细胞的粘附。再者，铋可抑制尿素酶、磷脂酶和蛋白水解活性。CBS还可能进入细菌的外膜，并和周质间隙内存在的酶发生反应。CBS对稳定期的细菌活性最大。CBS的血液安全范围是50～100μg/l。CBS是铋盐中溶解度最大者。铋颗粒可在胃内吸收。

应用CBS时，可遵循以下三个重要的治疗原则：①所有已发表的前瞻性临床试验的集成分析（meta-analysis）表明，在根除感染上，应用三种药（成功率82.3%）比两种药（成功率48.2%）好，两种药又比单一药（成功率18.6%）好；②方案中含铋盐、四环素和甲硝唑者根除率最好（>90%），其次为铋盐、阿莫西林和甲硝唑（73.1%）；③疗程两周比一周效果好。

对治疗的依从性是一个重要问题。一个应用逐步回归分析（step-wise regression analysis）的研究表明，依从性是决定治疗结果的最重要因素：如果病人服用药物超过规定的60%，治疗成功率是96%，而低于60%成功率仅是69%。

Hp对抗微生物药物的耐药性和其根除效果亦有关系。研究表明，根除失败常见于甲硝唑耐药菌的存在，失败率为40%～80%。尚未见Hp对CBS和阿莫西林产生耐药的报道。

三联疗法的优点：原始的三联疗法方案（铋+甲硝唑+四环素，铋+甲硝唑+阿莫西林）总的说来根除率最高，只有少数研究未达到80%这一根除水平。

三联疗法的缺点：最大缺点是由于其复杂的给药方案而招致的值得注意的依从性问题。副作用发生率高也是一个重要问题。有的作者报道发生副作用者约有半数病人，包括恶心/呕吐、腹泻/稀粪、抗生素相关性结肠炎、便秘、上腹痛、口腔烧灼、金属味觉、头痛/头晕、不适、念珠菌病、过敏等，但大多数较轻，很少需要中断治疗。为了减轻副作用的发生，又能保持与原三联疗法相仿的根除率，近年来国内有人倡用低剂量三联疗法，即对原三联疗法加以改良，减少四环素和甲硝唑的剂量。具体方案是：CBS 120mg，一日4次，四环素0.25g，一日4次，甲硝唑0.2g，一日4次，于三餐后及睡前服用，连服2周，继续用CBS 240mg，一日2次，再连服2周。

为了克服三联疗法中依从性差和细菌耐药性的问题，产生了一个不含甲硝唑的二联用药方案，即质子泵抑制药（proton pump inhibitor; PPI），包括奥美拉唑，兰索拉唑或潘妥拉唑加一个适当抗生素，如阿莫西林、克拉霉素（Clarithromycin）或罗红霉素（Roxithromycin）的二联给药，用药两周。这一疗法的缺点是根除率变异性较大，有些研究结果显示根除率达不到80%的水平。PPI和抗生素并用的优点是可使溃疡愈合且溃疡症状迅速缓解，与此同时Hp得到有效的根除。虽然现在尚无最理想的方案，可将PPI/一个适当抗生素的联合疗法做为根除Hp的首选治疗，将三联疗法保留给PPI-抗生素二联疗法失败的病人。已经证明，奥美拉唑和兰索拉唑具有内在性活体外抗Hp活性，前者的MIC_{90}约为50～128mg/l，后者约为6.25mg/l。此外，PPI还可借助降低胃内酸度甚至增加胃粘膜抗生素浓度而改善对酸敏感的抗生素的抗微生物活性。

近年来英国葛兰素（Glaxo）公司研制成功的枸橼酸铋雷尼替丁（Ranitidine bismuth citrate; RBC）是由雷尼替丁和枸橼酸铋形成的雷尼替丁的一种新型盐类。RBC（800mg）含有与300mg盐酸雷尼替丁相等的雷尼替丁量和240mg CBS相似的铋量。RBC的抗胃酸分泌活性与相等剂量的盐酸雷尼替丁无显著区别。活体外研究表明，RBC对Hp具有抑菌和杀菌双重活性。RBC对Hp的抑菌活性与CBS相似。文献报道在合并Hp感染的消化不良病人，在接受RBC 800mg，一日2次，4周后有62%～77%的病人感染受到抑制或清除。RBC餐时服用（非餐前空腹服用）Hp的清除率和根除率可分别提高到100%和25%。这可能和具有杀菌作用的铋与胃粘膜接触的时间延长有关。第一个评定RBC 800mg，一日2次，外加单一或两种抗生素，治疗两周的多中心、随机具有可比性组别的开放研究表明，根除率高达100%。与RBC并用的最佳单一抗生素是阿莫西林500mg，一日4次或克拉霉素250mg，一日4次，根除率可分别达89%和83%。这种治疗由于只接受两种药片，依从性要比三联治疗好得多。RBC是一个颇有希望的药物。

无论应用以上哪一种方案，根除Hp感染后再感染者并不常见。西方发达国家的一个研究结果显示，在治疗后12个月Hp仍为阴性的病人，每年的再感染率为0.44%。现尚不清楚如此低的再感染率是由于获得性免疫的存在，还是在发达社会中获得再感染的机会小的缘故。

根除Hp感染后对十二指肠溃疡病长期随访结

果支持感染和溃疡有联系的看法。一个对接受 Hp 根除治疗后 7 年的 63 例十二指肠溃疡病复查的结果表明，在感染成功根除的病人十二指肠溃疡复发率在此期间显著低下——38 例 Hp 阴性病人中仅 1 例复发，而 25 例持续感染病人中有 5 例复发。再者，35 例 Hp 根除者中有 32 例（92%）在 7 年随访时 Hp 仍为阴性。

（贾博琦）

参考文献

1. 贾博琦. 消化性溃疡病. 十二指肠溃疡病，胃溃疡病. 见：郑芝田主编. 胃肠病学. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，1993，277
2. 陈寿坡，潘国宗. 消化性溃疡病的药物治疗. 见：潘国宗，曹世植主编. 现代胃肠病学. 北京：科学出版社，1994:927
3. 贾博琦. 抗溃疡药. 谢惠民主编. 合理用药. 第 3 版. 北京：人民卫生出版社
4. 郑芝田. 消化性溃疡病的呋喃唑酮治疗. 见：郑芝田主编. 胃肠病学. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，1993，305
5. 贾博琦. 胃十二指肠溃疡病时幽门螺旋杆菌感染的治疗. 中华内科杂志，1995，34:353

第二十七章　胃　癌

胃癌是全世界及我国最常见的恶性肿瘤，近三十年来，胃癌的发病在世界范围内有明显下降的趋势，多数国家胃癌死亡率下降40%以上。我国除局部地区近年来有下降迹象外，就总体而言尚无明显的下降趋势，胃癌的死亡率仍占全部肿瘤死亡率的1/5强。

当前我国胃癌的早期诊断率仍较低，根据上海市的资料，胃癌确诊时的期别，Ⅰ期为4.1%，Ⅱ期为21.8%，Ⅲ期为31.7%，Ⅳ期为42.4%，由此可见，提高我国胃癌的早期发现及诊断水平，实是提高胃癌疗效的关键。

第一节　流行病及病因学

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤，1980年全世界约有67万胃癌新发病例，占全部恶性肿瘤的10.5%，居首位（Parkin，1988）。我国目前尚无全国性的胃癌发病资料，但估计每年约有近20万新发胃癌，占全部恶性肿瘤发病的17.2%，仍居首位。

一、地区分布

胃癌不仅死亡率在国家和地区之间存在差别，而且在恶性肿瘤死因构成所占比例也不同。如日本占33.7%，智利占26.5%，新西兰占6.6%，美国占3.8%。

据我国1973—1975年资料统计（Beijing, Cancer Control Office of the Ministry of Health, 1980），胃癌死亡率在男女性别分别为31.4/10万人口和15.9/10万人口，各占恶性肿瘤死因的26.1%和18.7%，属于胃癌高发国家。

胃癌在地理分布上有一定特点，在北半球胃癌高发区趋向纬度较高的地区，在南半球则趋向海拔较高的地区。

胃癌在我国有比较明显的地理分布特征。高发区比较集中在辽东半岛、山东半岛、华东沿海江苏、浙江、上海和福建以及内陆地区宁夏、甘肃、山西和陕西。南方各省如湖南、广东、广西、四川和云南为低发区。在同一省、市和自治区内，胃癌死亡率仍有较大地区差别。胃癌男性死亡率在福建省长乐县最高，为120.5/10万人口，女性是江苏省扬中县，为51.1/10万人口。

二、人群分布

1. 年龄　胃癌死亡率随年龄增长呈对数线性递增，为累积型曲线。胃癌死亡率通常在35岁以下较低。40岁以后迅速上升，多集中在55岁上，占总死亡率的70%。

2. 性别　胃癌死亡率男女性别比值为1.5～2.5，男性高于女性。性别比值在不同年龄组段显著不同。在30～35岁前，性别比值接近1.0。而后性别比值逐渐加大，在60岁时为2.0，在65岁以后下降到1.5左右。

胃癌在不同解剖部位的性别比值亦不同。贲门癌男女性别比值为4.0，而在幽门区则为1.5。

3. 种族和民族　不同种族和民族的胃癌死亡率亦不同。新加坡1973—1977年胃癌死亡登记资料，中国人为43.7/10万人口，印度人18.6/10万人口，在马来人中仅为10.3/10万人口。

我国一些少数民族如哈萨克、回、朝鲜、蒙古族居住地区胃癌死亡率较高，云南和贵州少数民族胃癌死亡率较低。

三、时间趋势

除诊断、治疗因素外，胃癌死亡率在大多数国家呈明显下降。按照出生队列观察胃癌的时间趋势，说明在不同出生年代，某些环境因素发生了变化，相继影响了胃癌的发病变化，同时还说明致病因素是前期效应。在移民中观察胃癌时间趋势对于建立病因假说帮助极大。从日本移民到夏威夷的第一代人中胃癌死亡率基本上与日本相同，但在第二代移民中胃癌则明显低于日本，介于日本和夏威夷死亡率之间。移民流行病学研究提供了重要信息：胃癌发病与环境因素较遗传因素关系更加密切，胃癌发病可能与饮食因素有关，胃癌是可以进行预防的肿瘤。

四、地理病理流行病学

按照Lauren分类方法对胃癌高低发区胃癌的病理特征进行分析，肠型胃癌多见于胃癌高发区，

如日本、哥伦比亚、我国辽东、山东半岛胃癌都以肠型为主。这类胃癌常见于老年人，平均患病年龄为55.4岁。胃癌动态变化与组织类型有关。一些国家胃癌下降主要系肠型胃癌减少所致，而弥漫型胃癌发病率无明显变化。肠型和弥漫胃型胃癌具有不同的形态和生物学行为，提示这两类胃癌有着不同的发病和病因因素。

五、病因及危险因素

胃癌发生与多种因素有关，一般习惯将那些有可能直接作用于胃粘膜细胞的启动致癌因子称为病因因素，将那些使胃癌发病频率增高相关的因子称为危险因素。

1. 亚硝基化合物　亚硝基化合物是一大类化学致癌物，其中非挥发性亚硝酰胺类化合物如N-甲基N-硝基N-亚硝基胍（MNNG），N-乙基N-亚硝基胍（ENNG）能诱发大鼠、狗胃腺癌，具有高度的器官亲和特异性。许多来自于人群和实验的研究结果支持胃癌的亚硝基化合物病因假说。

天然存在的亚硝基化合物是极微量的，这类化合物对人类的潜在危害在于，人类可以在体内内源性合成亚硝基化合物，而胃则是主要合成场所。自然界存在大量的亚硝基化合物前体物，如硝酸盐，食物中的二级、三级胺。当胃粘膜病变导致胃腺体萎缩，壁细胞减少，胃液pH升高时，胃内细菌繁殖，胃内微小环境发生改变。胃内细菌可加速硝酸盐还原为亚硝酸盐并催化亚硝化反应，生成较多的亚硝基化合物。

2. 多环芳烃化合物　冰岛为胃癌高发国，居民有食用熏鱼、熏羊肉的习惯，这些食品有较严重的包括3，4苯并芘在内的多环芳烃化合物的污染。近三十年来，冰岛居民食用新鲜食品增加，熏制食品减少，胃癌发病率呈下降趋势。

3. 饮食因素　已有比较充足的证据说明胃癌与高盐饮食及盐渍食品摄入量多有关。食盐本身无致癌作用，由食盐造成胃粘膜损伤使其易感性增加或协同致癌可能为增加胃癌危险性的原因。

世界各地的流行病学研究一致性表明：新鲜蔬菜、水果具有预防胃癌的保护性作用并显示剂量效应关系。含有巯基类的新鲜蔬菜，如大蒜、大葱、韭菜、洋葱和蒜苗等也具有降低胃癌危险的作用。

4. 幽门螺杆菌　幽门螺杆菌感染与胃癌有关基于以下原因：在正常胃粘膜中很少能分离到幽门螺杆菌，幽门螺杆菌感染率可随胃粘膜病变加重而增高。根据山东省临朐县居民的调查资料（游伟程等），在慢性浅表性胃炎或正常胃粘膜的居民中感染率为19%；在轻度慢性萎缩性胃炎时为40%，而在重度慢性萎缩性胃炎时则高达63%。测定胃癌病人患病以前的血清，发现其幽门螺杆菌抗体阳性率明显高于对照组，为胃癌的危险因素。目前认为幽门螺杆菌并非胃癌直接致癌物，而是通过对胃粘膜的损伤，促进病变的发展。

5. 遗传　胃癌在少数家族中显示有聚集性。一级亲属患胃癌比例显著高于二级、三级亲属，相对危险度在2.0～4.0间。弥漫型胃癌亲属具有更高危险。血型与胃癌存在一定关系，A型血人的胃癌危险度高于其它血型20%～30%。尽管有一些证据说明遗传与胃癌有关，但大多数人持谨慎态度认为证据不足。

6. 其它因素　在全世界数项病例对照、前瞻性研究中大多数结果显示吸烟为胃癌的危险因素，相对危险度在1.4～4.8之间，并有随吸烟量增加而升高的趋势（Forman D，1991）。某些职业暴露如煤矿、石棉、橡胶行业工人中胃癌相对高发。有报告霉菌污染食品与胃癌有关，但联系强度较弱且缺乏重复性结果，证据不足。

六、慢性疾患

胃癌，特别是肠型胃癌的发病模式为多因素作用下的多阶段过程。一些胃慢性疾患，如慢性萎缩性胃炎（CAG），胃粘膜肠上皮化生（IM）和异型性增生（DYS）与胃癌有发病学的联系。

1. 慢性萎缩性胃炎　慢性萎缩性胃炎（CAG）以胃粘膜腺体萎缩、减少为主要特征，常伴有不同程度的胃粘膜肠上皮化生（IM）。日本和中国的资料均表明胃粘膜活检CAG检出率与胃癌死亡率呈正相关，相对危险度为2.0～2.9（You WC，1988；Hu J，1988）。结合病因学特点，CAG可分为三型：自身免疫型（ACG）、高分泌型（HCG）和环境型（ECG）（Correa P，1982）。ACG常见于胃体和胃底，常因缺乏内因子而伴有恶性贫血，具有一定遗传倾向，有人估计在重度ACG人群中，癌发率为10%。HCG最大特点是解剖部位局限，只见于胃窦部，可能与精神紧张，胃酸和酶分泌亢进有关。许多人认为HCG与幽门螺杆菌感染有密切关系。ECG又称流行型或肠型，在胃癌高发区成年人中有较高的患病率（超过70%）与低发区（低于20%）有较大差别。这类CAG常伴有IM和DYS，其中一部分人可发展为胃癌，其病理类型多为肠型。

2. 胃粘膜肠上皮化生　多项研究表明 IM 与胃癌的发病呈正相关。比较日本和美国的尸解材料发现，日本人 IM 的检出率为 29%，而美国人中仅为 8%（Imai T, 1971）。在胃癌高发区 IM 的检出率随年龄增长而增加，多见于胃窦和胃角，与胃癌好发部位相同。IM 可分为二类：一类含有表现出小肠上皮特征的颗粒，分泌中性粘液及唾液酸粘液；另一类多由产硫酸的杯状细胞组成，分泌硫酸粘液，呈结肠上皮特征，结肠型 IM 与胃癌关系更加密切。

3. 胃粘膜上皮异型性增生　胃粘膜上皮细胞出现异型性(DYS)，分化异常，分为轻、中、重三级。重度 DYS 常与分化较高的胃癌混淆，有人称为临界癌。无疑，DYS 是胃癌的癌前病变。DYS 在胃癌高发区检出率为 10%～20%，远远高于低发区。DYS 检出率表现出与胃癌的一致特征、随年龄增长而增加，男性高于女性，多见于胃窦和胃角。

DYS 可分腺瘤型和增生型两类。腺瘤型与高分化肠型胃癌有关，增生型与分化较差的胃癌有关。

第二节　病　　理

一、大体形态

胃癌的大体形态多种多样，而且有不同的分类方法，本节介绍进展期胃癌。习用的仍为 Borrmann 氏分类，主要是根据肿瘤的外生性和内生性部分的相对比例，划分类型（Borrmann, 1926），该分类与预后及组织学类型的联系较为密切，应用比较广泛。

Ⅰ型：息肉样型，肿瘤主要向胃腔内生长，隆起明显，呈息肉状，基底较宽，境界较清楚，溃疡少见，但可有小的糜烂。在进展期胃癌中，这是最为少见的类型，约占 3%～5%。

Ⅱ型：限局溃疡型，肿瘤有较大溃疡形成，边缘隆起明显，境界较清楚，向周围浸润不明显，该型约占 30%～40%。

Ⅲ型：浸润溃疡型，肿瘤有较大溃疡形成，其边缘部分隆起，部分被浸润破坏，境界不清，向周围浸润较明显，癌组织在粘膜下的浸润范围超过肉眼所见的肿瘤边界。这是最为多见的一个类型，约占半数左右。

Ⅳ型：弥漫浸润型，呈弥漫性浸润生长，由于癌细胞的弥漫浸润及纤维组织增生，可导致胃壁增厚、僵硬，即所谓“革袋胃”，若肿瘤局限于胃窦部，则形成极度的环形狭窄，该型约占 10%左右。

多发性胃癌系指同一胃内有二个以上癌灶，在胃癌中约占 3%左右，发生于隆起型者比溃疡型多见。

二、组织学类型

（一）常用的组织学分类

1. 世界卫生组织(WHO)分类(Watanabe H, 1990)

- 上皮性肿瘤
  - 腺癌
    - 乳头状腺癌
    - 管状腺癌
    - 低分化腺癌
    - 粘液腺癌
    - 印戒细胞癌
  - 腺鳞癌
  - 鳞癌
  - 未分化癌
  - 不能分类的癌
- 类癌

2. Lauren 氏分类（Lauren P, 1965）

- 肠型胃癌
- 弥漫型胃癌

3. 日本胃癌研究会分类（The General Rules for the Gastric Study, 1993）

- 一般型
  - 乳头状腺癌
  - 管状腺癌
    - 高分化型
    - 中分化型
  - 低分化腺癌
    - 实性型
    - 非实性型
  - 粘液腺癌（胶样腺癌）
  - 印戒细胞癌
- 特殊型
  - 腺鳞癌
  - 鳞癌
  - 类癌
  - 未分化癌
  - 其它

（二）胃癌的主要组织学类型

WHO 分类与日本胃癌研究会的分类差别不大，国内目前也多采用这种分类。各类型的主要特点如下：

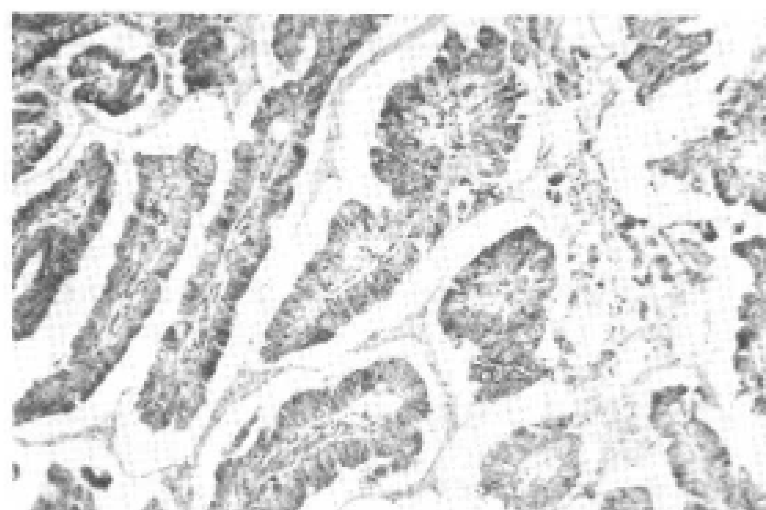
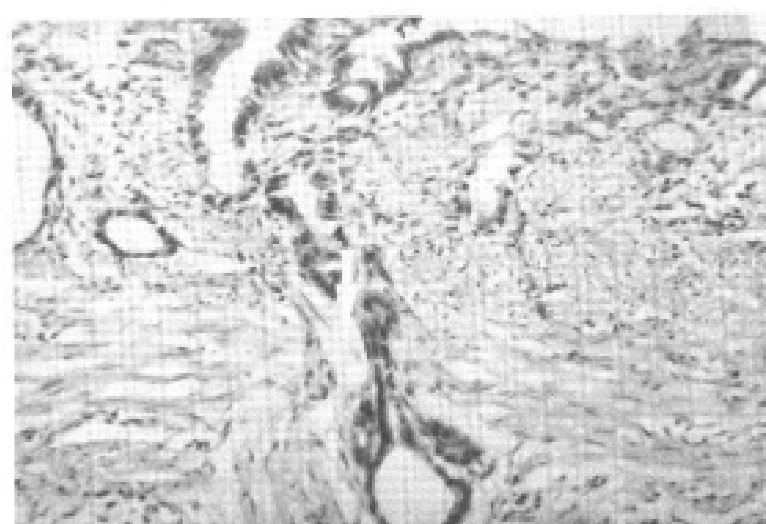


图 13-27-1 孔头状腺癌 （HE×400）

A



B

图 13-27-2 高分化管状腺癌
破坏粘膜层，从粘膜浸至粘膜下 A. HE 染色×200；B. HE×400

1. 腺癌 乳头状腺癌（图 13-27-1）

癌细胞呈立方形或高柱状，排列在纤细的树枝状间质的周围。一般分化较好，瘤细胞尚保持极向。癌灶深部常伴有明显的腺管结构。

管状腺癌

腺管结构明显，根据分化程度可分为高分化和中分化二个亚类。

高分化管状腺癌（图 13-27-2）

腺管的大小和形状显示轻度不同，不具有复杂分枝。癌细胞呈立方形或高柱状。核位于基底部，多为单层，局部可为复层。核形不规则，核膜肥厚，染色质丰富，颗粒粗大。

中分化管状腺癌（图 13-27-3）

癌灶的大部分具有腺管结构，但结构的异型性较为显著，即腺管不规则，或形成不完整的腺腔。瘤细胞极向紊乱，复层排列较常见。核呈类圆形或不正形，染色质丰富、粗糙，核分裂象较多。

低分化腺癌（图 13-27-4）

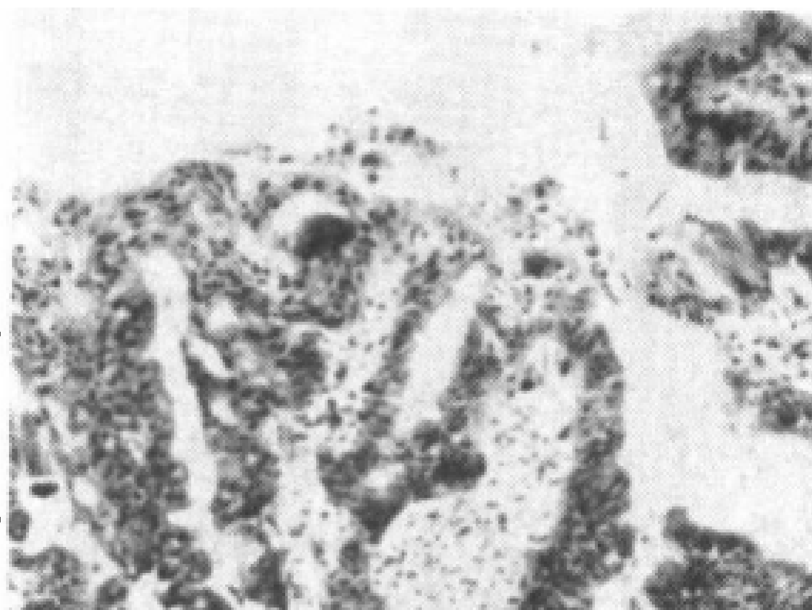
呈髓样癌实性细胞巢或小巢状及索条状排列。基本没有腺管结构，仅可见不完整的或少量小型腺管。以前称之为“单纯癌”者，大部分属于此型。核一般比较小，呈类圆形或不正形、染色质丰富，核分裂象多见。

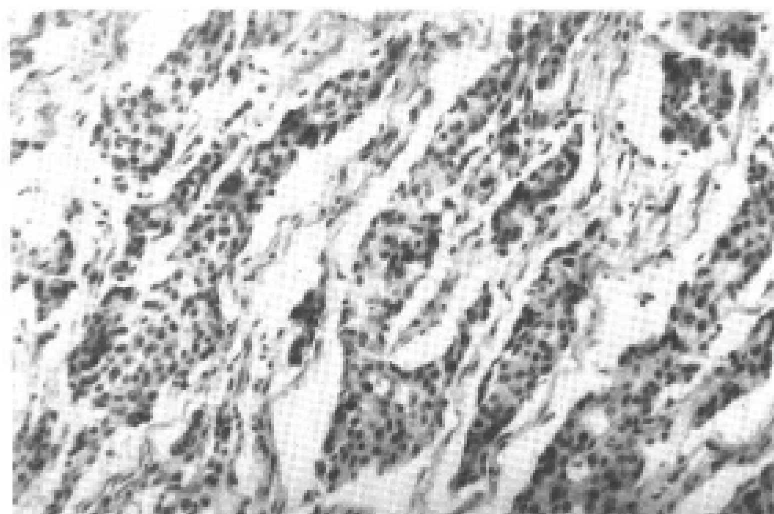
粘液腺癌（图 13-27-5）

肿瘤组织含有大量细胞外粘液，或在腺腔内，或形成大小不等的粘液结节，由纤维间质分隔，癌细胞“漂浮”在粘液物质中。癌细胞分化较低者呈印戒细胞样，分化较高者呈柱状，形成腺管或乳头，与印戒细胞癌相比，其预后较好。

印戒细胞癌（图 13-27-6）

图 13-27-3 中分化管状腺癌 （HE 染色 × 200）





B

图 13-27-4 低分化腺癌

A. HE×100；B. HE×400

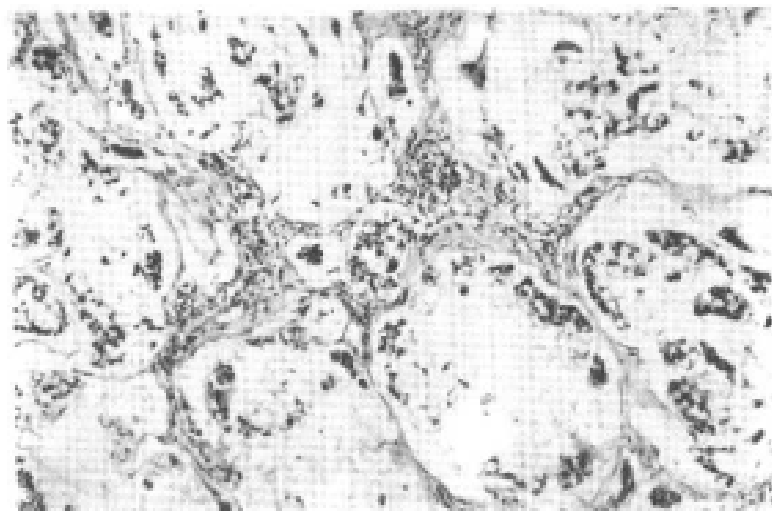


图 13-27-5 粘液腺癌 (HE×100)

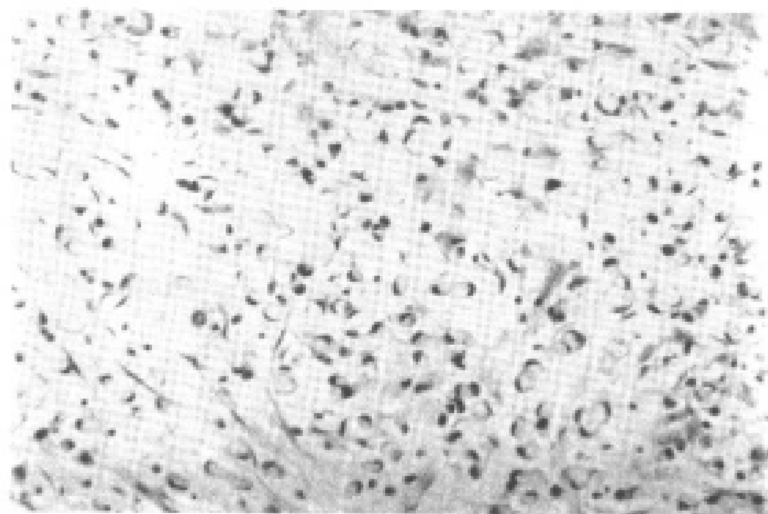


图 13-27-6 印戒细胞癌 (HE×400)

癌细胞呈小巢状或索条状排列，具有较强的弥漫性浸润倾向。胞浆内含有大量粘液，核位于细胞一侧，核形不规则。

2．其它组织学类型

腺鳞癌

同一癌灶内既有腺癌也有鳞癌成分，其中之一不少于1/3，二种成分可呈碰撞瘤样结构，互相邻接，但多数表现为腺癌中伴有鳞状分化的肿瘤细胞，腺鳞癌的生物学行为主要取决于腺癌的分化程度（Mori M，1986）。

鳞癌

癌灶周围必须都是胃粘膜，才能诊断为胃的鳞癌。累及食管末端者，应考虑为食管的原发性鳞癌扩展至胃。最初诊断为鳞癌者，经多做切片仔细检查，多数病例都可发现有少量腺癌成分（Mori M，1986）。其他尚有最近才有报导的肝样腺癌（Ishikura，1986）、壁细胞样腺癌（Capella C，1984）、绒毛膜上皮癌（广田映五，1989）及极少见的未分化癌。

（三）Lauren分型（Lauren P，1965）

根据组织结构，生物学行为及流行病发病等方面的特征，Lauren将胃癌分为肠型及弥漫型，该分型目前在世界上广泛应用。

肠型胃癌一般具有明显的腺管结构，瘤细胞呈柱状或立方形，游离缘常可见刷状缘，似肠上皮的吸收细胞，细胞通过紧密连接和桥粒而相互粘附在一起，类似于肠癌的结构。瘤细胞分泌酸性粘液物质，免疫组织化学证实该型胃癌所产生的粘液与肠型粘液具有相同特征（Lev R，1965；Ma J，1982）。弥漫型胃癌的癌细胞分化较差，弥漫性生长，缺乏细胞连接，不形成腺管或仅有不明显的腺管，许多低分化腺癌及印戒细胞癌属于此型。有大约10%～20%的病例兼有肠型和弥漫型的特征，难以归入其中的任何一型。

三、大体形态与组织学类型的关系

组织学类型的分布比例，在早期胃癌和进展胃癌中有所不同，而且与大体类型的Borrmann分型有关。

广田映五（1989）报告，在全部胃癌中，高中分化腺癌占43.7%，低分化腺癌及印戒细胞癌占53.3%；在进展期胃癌中，高中分化的占37.5%，低分化的占62%；而在早期胃癌中，高中分化的占56.5%，低分化的占43.5%。

BorrmannI型以乳头状及管状腺癌最多，在Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型逐渐减少。相反，低分化及印戒细胞癌，与Borrmann型呈逆向关系，即在Ⅱ型中最为多见，在Ⅲ、Ⅱ、Ⅰ型中则依次减少，在Ⅳ型中，低分化腺癌及印戒细胞癌共占80%以上。在Ⅰ、Ⅱ型中，高-中分化腺癌占半数以上，而在Ⅲ及Ⅳ型中，则大部分为低分化癌。

四、扩散转移

（一）直接浸润蔓延

胃的远端癌可侵及十二指肠，其蔓延方式主要是在浆膜下浸润的癌细胞越过幽门环或粘膜下的癌细胞通过淋巴管蔓延，很少是沿粘膜直接连续性蔓延。近端癌则不，可直接扩展侵犯食管下端。直接蔓延也可波及网膜、横结肠及胰腺、肝脏等。

（二）淋巴转移

癌细胞经常侵犯胃的粘膜和粘膜下淋巴丛，由此转移至胃周淋巴结、主动脉旁淋巴结及腹腔动脉旁淋巴结。癌细胞还可弥散于肠淋巴丛，多在十二指肠上部，但有的可达回肠远端乃至大肠。有些病例，癌细胞通过胸导管转移至左锁骨上淋巴结，有时成为临床上首先出现的症状和体征。通过淋巴路广泛扩散转移者，多为弥漫型胃癌。淋巴结转移规律一般是由近及远，但有的病例表现为所谓“跳跃式”转移。

（三）血行转移

多发生在癌的晚期，最常见的受累器官为肝脏，其次是肺。癌细胞一旦进入大循环，能在骨、脑、肾上腺、肾、脾、甲状腺及皮肤等形成转移灶。

（四）腹膜种植转移

癌组织浸出胃浆膜后，癌细胞可由浆膜脱落到腹腔，或癌转移的淋巴结破裂，在整个腹腔里广泛播散，一般临床即诊断为癌性腹膜炎。常伴有多量的血性腹水，腹膜种植最易发生于上腹部、肠系膜之上，位于后壁的肿瘤可种植于小网膜囊，膀胱直肠处的种植是胃癌的晚期征象。

胃癌易发生卵巢转移，即所谓Krukenberg瘤，关于转移途径尚不完全清楚，一般认为多数是由腹腔种植转移。胃癌细胞也可通过淋巴逆流或血行转移至卵巢，有时卵巢转移癌也可作为首发征候，因此临床上在诊断卵巢肿瘤时应考虑到胃癌转移的可能。

弥漫型胃癌的扩散方式比肠型胃癌更为多样，易发生腹膜、肺及卵巢转移（Duarte I，1981）。而

肠型胃癌较弥漫型胃癌更易发生肝转移，尤其是癌细胞丰富间质较少的所谓“髓样癌”。

第三节 临床表现

一、胃癌的症状

胃癌的早期常无特异的症状，甚至毫无症状，随着肿瘤的扩展，影响胃的功能时才出现较明显的症状。但此种症状也并非胃癌所特有，常与胃炎、溃疡病等胃慢性疾患相似，有时往往直至出现明显的梗阻，腹部扪及肿块或出现转移淋巴时始被诊断。因此临床医师应在症状不明显时或者从一般胃病症状中，警惕有胃癌的可能。据北京市1636例胃癌临床资料的分析（徐光炜，实用肿瘤学），其主要症状为上腹痛或不适（84.8%），其次为消瘦（73.8%）及食欲减退（58.5%）。而400例早期胃癌的症状也为上腹不适或疼痛（83.8%）、食欲减退（39.5%）及消瘦（35.8%）。

（一）胃部痛

是胃癌最常见的症状，也是最无特异性而易被忽视的症状。初起时仅感上腹部不适，或有膨胀、沉重感，有时心窝部隐隐作痛，常被认为是胃炎、溃疡病等，而予以相应的治疗，症状也可暂时缓解。尤其胃窦部胃癌也常可引起十二指肠的功能改变，而出现节律性疼痛，类似溃疡病的症状，易被忽视。所以必须重视胃部痛这一常见而又不特异的症状，尤其当治疗症状缓解后，短期内又有发作者，就要予以注意，不要一味等待出现所谓“疼痛无节律性”、“进食不能缓解”等典型症状，才考虑胃癌的可能，而作进一步检查，往往已丧失了最佳治疗时机。如出现疼痛持续加重且向腰背放射则常是胰腺受侵犯的晚期症状。

（二）食欲减退、消瘦、乏力

这是另一组常见而又不特异的胃癌症状，在北京市的早期胃癌的病例中，出现此症状的约40%，且可不伴有胃脘痛的症状，当与胃痛症状同时出现又能排除肝炎时，尤应予以重视。

（三）恶心，呕吐

早期可能仅有食后饱胀及轻度恶心感，此症状常可因肿瘤引起梗阻或胃功能紊乱所致。贲门部肿瘤开始时可出现进食不顺利感，以后随着病情进展而发生吞咽困难及食物返流，胃窦部癌引起幽门梗阻时可呕吐有腐败臭味的隔夜饮食。

（四）出血和黑便

此症状也可在早期出现，小量出血时可仅有大便隐血阳性，当出血量较大时可以有呕血及黑便。凡无胃病史的老年病人一旦出现黑便时必须警惕有发生胃癌的可能。

（五）其他症状

病人有时可因胃酸缺乏胃排空加快而出现腹泻，有的可有便秘及下腹不适，也可有发烧。某些病例甚至可以先出现转移灶的症状，如卵巢肿块、脐部肿块等。

二、胃癌的体征

一般胃癌尤其是早期胃癌常无明显的体征，上腹部深压痛，有时伴有轻度肌抵抗感，常是唯一值得注意的体征。上腹部肿块、直肠前触及肿物、脐部肿块、锁骨上淋巴结肿大等均是胃癌晚期或已出现转移的体征。临床上须仔细检查这些部位，因不但有诊断意义且对决定治疗方针颇为重要。

第四节 诊 断

一、胃癌的X线诊断

X线诊断几十年来始终是诊断胃癌的重要方法之一，X线诊断能确定肿瘤的位置、大小、周围的侵犯程度，对肿瘤性质的分析、估计手术的可能性及预后等均有较重要的意义。尤其是日本白壁彦夫教授及同事们在综合X线诊断经验的基础上，通过食管向胃内注入气体的同时口服硫酸钡，成功地显示了胃粘膜的细微结构，开创了胃双重对比造影法（白壁彦夫，1980），这对胃癌早诊无疑是一个重要的贡献。

（一）胃癌的X线诊断

1. 胃钡餐造影法　现已渐为胃双重对比造影所取代，但由于此法药源广泛、技术简便，仍为许多医院选用。胃钡剂造影胃癌的X线征象主要有龛影、充盈缺损、粘膜皱襞的改变、蠕动异常及梗阻性改变等。

龛影是由于钡剂充填在溃疡内而形成不透光的阴影，一般说来癌性溃疡的龛影大而浅，边缘不规则，龛影周围环堤也不规则，切线位时龛影常在胃轮廓之内。

充盈缺损是由于胃癌肿块凸出腔内使造影剂在局部不能布满而形成透亮的充盈缺损区，其表面不规则，基底较宽，切线位检查时可见胃轮廓不连续说明充盈缺损突出在胃腔内。

胃癌病例尚有粘膜改变，可见粘膜破坏，皱襞消失，常在肿瘤充盈缺损或龛影周围见到突然中断的粘膜，由于有肿瘤浸润有的粘膜呈紊乱状或粘膜消失。

蠕动的变化：胃癌时由于肿瘤的局部浸润致使胃壁僵硬而蠕动消失，其范围较充盈缺损或龛影的范围大，这对手术范围及预后的估计均有一定的帮助。

梗阻性改变常因胃癌发生在贲门、幽门或其附近，贲门处产生阻塞致上方食道扩张、钡剂通过贲门困难、若肿瘤在胃窦部造成幽门梗阻可见胃内有多量滞留液，上部蠕动增强，有时还可见逆蠕动。

不同部位的胃癌 X 线所见略有不同。

贲门癌：常可见食管壁有粘膜破坏、轮廓不整，由于肿瘤侵犯食管壁弹性消失，因此不仅有滞留，也有少部分钡剂因贲门闭锁不全而流入胃部。贲门癌向胃底蔓延时常可在胃泡内见到软组织肿块影，胃底边缘不规则，有充盈缺损，贲门癌向胃小弯侧蔓延则可见胃体上部胃小弯边缘不整，胃壁僵硬，蠕动消失。

胃体癌：常可见胃体部充盈缺损，边缘不规则，常可在充盈缺损的中心见龛影、周围粘膜破坏、中断等。蠕动在病变周围消失，有时充盈缺损不明显而以龛影为主，环形浸润的胃癌使胃呈葫芦状，狭窄部分边缘不整齐，压迫像可见粘膜破坏。

胃窦癌：常呈环形生长形成局部狭窄，局部可见钡剂充盈缺损边缘不整，蠕动消失有钡剂滞留常造成胃扩张。

幽门癌：肿瘤沿幽门管生长，钡餐可见局部胃壁僵硬，蠕动消失，早期常不造成钡剂滞留，因为癌组织浸润而使幽门闭锁不全，癌瘤很大时产生幽门梗阻。

全胃癌：胃癌广泛浸润、胃壁丧失弹性，胃体缩小，但常保留胃的形态，边缘有时很整齐但僵直，粘膜消失，压迫检查困难，最突出的征象是钡剂依靠其重力而通过，蠕动消失。

2. 胃双重造影法　胃双重造影剂法是以低稠度高浓度的硫酸钡和气体（空气或 CO_2）二种不同性质的造影剂同时注入胃内进行透视摄片的一种检查法。由于它能清楚地显示胃粘膜的细微结构即胃小区的情况，对于胃癌的诊断，特别是早期胃癌的诊断有独特的效果。用于双重造影的硫酸钡必需是细颗粒，一般在 1μm（微米）左右，浓度在 100～250W/V%。利用空气作为阴性造影剂现已不太使用，现常用发气药（发泡剂）来代替，发气药主要成分为小苏打、枸橼酸、酒石酸，需用少量水送入，否则对钡剂的浓度有一定的影响。

（1）隆起性胃癌：Ⅰ型 Ⅱa 型

双重造影 X 线可见边缘清晰的充盈缺损，表面不光滑，有时表面有龛影钡斑，Ⅰ型常有蒂，一般基底部不宽，常属山田Ⅱ或Ⅲ型（YAMADA T）周围粘膜中断、加压检查时更为明显（图 13-27-7）。

（2）凹陷性胃癌：Ⅱc，Ⅲ型

Ⅱc 型 X 线可见龛影，边缘不规则但较浅，一般深 2～3mm，龛影底部呈结节状，边缘不整但较清晰，周围粘膜集中，断端呈结节状突然中断、融合、棒状、突然变细等多种形态（图 13-27-8）。

Ⅲ型早癌一般龛影较深，Ⅱc 与Ⅲ型早癌常混合发生。

（3）平坦型胃癌：其中Ⅱa，Ⅱc 见上述，Ⅱb 型较少见，仅表现为胃小区融合、破坏，边缘不规则。

（4）混合型胃癌：Ⅱa+Ⅲ、Ⅱa+Ⅱc，Ⅱc+Ⅲ等均有混合的 X 线特征。

早期胃癌虽有以上特点但有时与小的消化性溃疡、胃糜烂、非典型增生等不易区别，故胃镜作进一步检查还是需要的。

（二）胃癌的 X 线鉴别诊断

1. 胃溃疡与溃疡型胃癌　胃良性溃疡一般来说龛影边缘规则，周围环堤比较整齐，粘膜向龛影集中，无中断、变粗、融合等情况、胃蠕动可达龛影周围。

胃溃疡型癌龛影一般比较浅而大，常不突出腔外，但有时合并疤痕性溃疡，就较难以此点区别良恶性，而后者龛影底常

图 13-27-7　隆起性胃癌

图 13-27-8 凹陷性胃癌

有结节状隆起，边缘不规则，周围粘膜有中断、变粗、融合等改变，蠕动消失的范围较大。

2. 胃息肉与隆起型胃癌 良性息肉的充盈缺损常有蒂或基底窄小，表面光滑，周围粘膜正常。

隆起型胃癌一般无蒂，基底较宽，表面不光滑，有结节状改变，周围粘膜有中断破坏现象。早期隆起型胃癌有时范围小基底不宽，但表面有结节状或菜花状改变，周围胃小区有融合、不清断等改变。

二、胃癌内镜诊断

(一) 早期胃癌

1. 定义 1962 年日本内视镜学会提出早期胃癌的概念，后被国际上公认 (Kawai, 1971)；其定义指癌组织浸润深度仅限于粘膜层或粘膜下层，而不论有无淋巴结转移，也不论癌灶面积大小，如符合以上条件癌灶面积为 5.1mm～10mm 者为小胃癌，小于 5mm 者为微小胃癌。原位癌系指癌灶仅限于腺管内，未突破腺管基底膜者，如内镜活检证实为胃癌无误，但手术切除病理连续切片未发现癌者称为"一点癌"(或称钳癌)

2. 内镜分型与所见 早期胃癌分为三型 (图 13-27-9)

(1) Ⅰ型：隆起型 (Protruded type)，明显突入腔内呈息肉状，高出粘膜相当粘膜厚度两倍以上，约超过 5mm，表面凸凹不平呈颗粒或结节状，有灰白色物覆盖，色泽鲜红或苍白，有出血斑及糜烂。肿物多大于 1cm，基底为广基或亚蒂 (图 13-27-10)。

(2) Ⅱ型：浅表型 (superficial type)，又分为三个亚型：

Ⅱa 型：浅表隆起型，隆起高度小于两倍粘膜厚度，呈平台状隆起。形态呈圆形、椭圆形、葫芦形、马蹄形或菊花样不等，表面不规则，凹凸不平，伴有出血、糜烂，附有白苔，色泽红或苍白，周边粘膜可有出血。内镜下应与以下病变鉴别：异型上皮增生可呈扁平隆起，但多小于 2cm；肠腺上皮化生也可呈隆起小颗粒，多呈小苍白隆起如米粒且多发；疣状胃炎凸起顶部有糜烂如脐状凹陷，多发散在。(图 13-27-11)

Ⅱb 型：浅表平坦型，病灶不隆起也不凹陷，仅见粘膜发红或苍白，失去光泽，粗糙不平，境界不明显。有时与局灶性萎缩或溃疡疤痕鉴别困难，有时正常胃体腺与幽门腺交界处的小弯侧也可粗糙不平，应直视活检予以鉴别 (图 13-27-12)。

Ⅱc 型：浅表凹陷型，是最常见的早期胃癌类型，粘膜凹陷呈浅糜烂，底部有细小颗粒，附白苔或发红，可有岛状粘膜残存，边缘规则，如虫咬或齿状，常伴有出血，周围粘膜皱襞失去正常光泽，异常发红，向中心集聚，呈现突然中断或变细，或变钝如杵状或融合成阶梯状凹陷 (图 13-27-13)。

(3) Ⅲ：凹陷型 (excavated type)，癌灶有明显凹陷或溃疡，底部为坏死组织，形成白苔或污秽苔，由于反复破坏与再生，基底呈细小颗粒或小结节，有岛状粘膜残存，易出血，边缘不规则呈锯齿或虫咬样，周围粘膜隆起，不规则结节，边缘粘膜改变如Ⅱc 型 (图 13-27-14)。

(4) 混合型：有以上两种形态共存一个癌灶中者称混合型，其中以深浅凹陷型多见，其次是隆起伴浅凹陷者，其中以主要改变列在前面，如Ⅲ＋Ⅱc 型，Ⅱc＋Ⅲ型，Ⅱa＋Ⅱc 等。

以上各型中，以Ⅱa、Ⅲ及Ⅱc＋Ⅲ型最多，占早期胃癌三分之二以上，年龄越轻，凹陷型越多，年龄增长则隆起型增多，隆起型面积多比凹陷型大，微小癌灶为Ⅱc 型。

小胃癌与微小胃癌的肉眼分型与早期胃癌相同，也分为隆起型、平坦型及凹陷型，我国统计小胃癌微小胃占全部早期胃癌 24.1%。浅表广泛型胃癌又称胃炎样胃癌，是指癌灶面积大于 4cm 的浅表早期癌，形似浅表胃炎伴糜烂。此种癌性糜烂

不规整，粗糙或呈颗粒样改变，或呈浅凹陷，粘膜剥脱发红，癌灶边缘境界不清，早期胃癌中部分为多发癌，要检出两个或更多癌灶，我国1477例早期胃癌病理结果，多发癌占5.3%，其中三分之二为两点癌，21.8%为三点癌（全国胃癌病理协作组，1989）。

3.鉴别诊断　内镜下早期胃癌隆起型应与良性息肉鉴别，当息肉呈广基型小于0.5cm，亚蒂型小于1.0cm，有蒂型小于2cm多为良性，息肉表面光滑规则，色泽多与周围粘膜相同，如充血也多均匀一致。凹陷型与良性溃疡鉴别，过去常以溃疡大小与经治疗后溃疡是否愈合做为良恶性鉴别要点，近年研究表明是不可靠的。近年检出1cm以下小胃癌并不少见。癌性溃疡表面坏死组织脱落后可被新生癌上皮覆盖形成假性愈合。因此鉴别要点要观察溃疡底与周边粘膜，良性溃疡底光滑，有白苔无岛状粘膜残存，边缘粘膜无凹凸不齐、中断、杵状、融合等特点，最后确定靠直视下活检。

（二）进展期胃癌

1.定义　癌组织已侵入胃壁肌层、浆膜层或浆膜外，不论癌灶大小或有无转移均称为进展期胃癌。据全国胃癌研究会统计80单位内镜检出17268例胃癌，其中进展期占到94.8%。进展期胃癌可呈现大病灶、笔型深浸（病灶小穿透深）或广泛型浸润。

2.内镜分型与所见　现仍沿用Borrmann（1929年）的分类方法。

（1）Ⅰ型（结节或息肉型）：呈息肉状团块突入胃腔，呈乳头状或菜花状。表面凹凸不平，充血或灰白色，有污秽苔，糜烂易出血，组织较脆。边缘境界清楚，基底宽。周围粘膜有萎缩性炎症改变。生长较慢，转移晚（图13-27-15）。

（2）Ⅱ型（局限溃疡型）：表面凹陷形成大溃疡，常大于2cm，底部不规则，凹凸不平，呈结节状，有污秽的灰白苔附着，易出血，边缘粘膜隆起，呈明显高起的环堤或火山口样，周围粘膜皱襞向溃疡集中，呈虫咬状或锯齿状改变，溃疡境界清楚，周围粘膜无浸润性改变（图13-27-16）。

（3）Ⅲ型（浸润溃疡型）：癌性溃疡与Ⅱ型相同，但溃疡边缘呈隆起环堤状，其一部分与周围粘膜分界不清向外倾斜。周围粘膜有结节、凹凸不平、出血、糜烂等改变（图13-27-17）。

（4）Ⅳ型（弥漫浸润型）：即皮革样胃癌，病变弥漫广泛，癌灶在胃壁内浸润，粘膜表面高低不平，有大小不等的团块、结节，或如肥厚性胃炎粗大增厚的皱襞，僵硬不能为注气展平。表面有多发溃疡、糜烂、出血。溃疡可深浅不一，大小不等，癌灶与正常粘膜分界不清，粘膜增厚、僵硬，胃腔狭窄不易扩张，蠕动消失（图13-27-18）。

（三）形似早期胃癌的进展期胃癌

是早期胃癌与进展期胃癌的中间阶段。内镜所见似早期癌而癌灶已侵至肌层以下，这一类型不少见，可占胃癌切除病例之10%左右（郭孝达，1984），多形似Ⅱc或Ⅲ型，可仅见到一束癌灶深达肌层或浆膜层。淋巴结转移率低于进展期癌，预后好，五年生存率达85%。

（四）用于鉴别诊断的精查方法

1.染色法内镜检查　粘膜染色法可提高胃癌的确诊率，还可用于估计胃癌浸润深度与范围，可用美蓝、甲苯胺蓝或煌蓝等。正常胃粘膜、溃疡边缘、瘢痕、糜烂、良性息肉及炎症不着色。

2.激光荧光法内镜检查　常用光动力学荧光检测与自发荧光诊断两种方法。癌组织经激光照射后发出荧光，据报告阳性符合率89.5%，但萎缩性胃炎也可有30.8%阳性，其中多数伴有异型上皮增生。

三、胃癌的超声波诊断

（一）体表超声检查

胃超声检查采用凸阵电子扫查探头，操作简便，显示良好。探头频率为3.5～5MHz。

1.胃癌超声诊断

（1）贲门癌声像图特征：在肝超声窗后方，可见贲门壁增厚，呈低回声或等回声，挤压内腔；横切面可见一侧壁增厚致使中心腔回声偏移；饮水后可见贲门壁呈块状、结节蕈伞状、条带状增厚，并向腔内隆起，粘膜层不平整或增粗。肿瘤侵及管壁全周，则可见前后壁增厚，内腔狭窄，横断切面呈靶环征。

（2）胃癌声像图特征：在X线和内窥镜的提示下，除平坦型早期粘膜癌以外，超声一般可显示出胃癌病灶。其特征为：

①胃壁不同程度增厚，自粘膜层向腔内隆起。

②肿瘤病灶形态不规整，局限型与周围正常胃壁分界清晰，浸润型病变较广泛，晚期胃癌呈假肾征，胃充盈后呈面包圈征（李建国，1985）。

③肿瘤呈低回声或等回声，较大的肿瘤回声可增强不均。

④肿瘤局部粘膜模糊、不平整，胃壁层次结构不规则、不清晰或消失。

⑤胃壁蠕动减缓或消失，为局部僵硬之表现。

⑥合并溃疡则可见肿瘤表面回声增粗增强，呈火山口样凹陷。

(3) 胃癌浸润深度的应用价值：超声可显示各层次结构及肿瘤的范围，因此可望对浸润深度的观察获得信息。但在超声检查中常有过深判断的误差发生，故一般采用以超声能清晰显示的固有肌层无明显异常改变，作为早期癌的诊断标准（相部刚，1982)。超声对胃癌浸润深度的诊断率为早期胃癌30～55%（相部刚，1982)，进行性胃癌83%～94%（宫本幸夫，1991)。体表超声还可作为保守治疗疗效评价的手段。

（二）超声内窥镜检查

超声内窥镜就是在内窥镜的引导下，把装在头侧的超声小探头经食管插入胃腔检查。

采用高分辨率探头进行近距离扫查能清晰准确显示胃腔各部位层次结构，不仅可对胃癌病程分期做出诊断，并有助于胃溃疡的良、恶性鉴别诊断，已成为胃癌精确检查的重要手段（福田守道，1988)。此法由于能较清晰的显示胃壁的五个层次，因此可以区分早期或进展期癌。粘膜内的早期胃癌(Tim) 可见限于胃壁第一层及第二层的低回声图像。如低回声图像达第三层则是粘膜下早期胃癌(Tism)，T_2 胃癌低回声图像延伸至肌肉层或浆膜下。T_3 胃癌可见肿瘤的低回声图像穿透肌层直达浆膜。如果图像穿透胃壁全层至邻近组织或器官，则为 T_4 胃癌（北村德治，1986)。

早期胃癌可显示为粘膜局部中断，有较小的隆起，但粘膜下结构显示完整（福田守道，1988)，在22例早期胃癌中，术前经超声内窥镜检查诊断为早期胃癌的为73%，但不能区分 Tim 及 Tism。超声内窥镜对诊断淋巴结转移的正确率为71%。进展期癌一般可见较大肿瘤，胃壁受侵范围较广，层次结构被破坏紊乱消失（Fukuda M.，1986；Machii J.，1987)，70例进展性胃癌中，术前诊断的正确率为84%。对淋巴结转移诊断的准确率为66%。超声内镜对判断临床分期有一定帮助，但不能区别肿瘤周围的炎症浸润及肿瘤浸润，也不能区分淋巴结转移及其它异常。

四、胃癌生化、免疫检查

由于此类方法具有取材容易，病人痛苦较少等特点，多年来人们企图寻找一有较高特异性的胃癌标记物，可藉较为简单的生化、免疫技术，在血清中找到这些标记物作为识别胃癌高危个体或早期发现胃癌的方法。一般常用的有 CEA、CA19-9、CA-125、CA72-4 等。

但经多年来的实践，此种方法并不理想，对胃癌的识别约在20%～69%之间，但阳性者常见于肿瘤较大或已有远处转移的进展期胃癌，对早期胃癌的阳性率仅5%，在可切除的病例中其阳性率也不超过23%（Yoshida S，1990)。该类标记物阳性者常是预后不佳，不能切除的晚期患者。血清中 CEA 或 CA19-9 水平的高低变化，常反映肿瘤对化疗是否有效。因此，目前普遍认为这些肿瘤标记物仅有助于判别肿瘤的预后及化疗的疗效，而无助于胃癌的诊断（徐光炜，1992)。

近年来血清中胃蛋白酶原（PG）的水平与胃癌发生的关系，日益受到人们的注意，PGⅠ的水平及 PGⅠ/Ⅱ的比值可作为一反映胃粘膜病变的指标。因而 PGⅠ/Ⅱ值可作为识别胃癌易感对象的指标。最近日本认为该法可代替 X 线间接摄影作为胃癌普查的一种初筛手段。

第五节 治　　疗

一、外科治疗

外科手术是治疗胃癌的主要手段，也是目前能治愈胃癌的唯一方法。长期来，国内胃癌根治术后的5年生存率一直保持在30%左右。近十余年来，胃癌根治术后的平均5年生存率已提高至37%，某些单位已超过50%（徐光炜，1990)。

近年来由于麻醉和手术前后处理的进步，使手术的安全性已有相对提高，同时目前也缺乏能在术前正确判断胃癌切除可能性的诊断方法，因此只要病人全身情况许可，又无明确的远处转移，均应予以手术探查争取切除。

（一）根治性切除手术

彻底切除胃癌原发灶，转移淋巴结及受浸润的组织是胃癌根治手术的基本要求，也是目前能达到治愈目的的主要手段。目前一般存在两种术式，即根治性胃次全切除及根治性全胃切除。全胃切除虽可有利于淋巴结的彻底清除及防止胃残端因切除不彻底而复发，但手术死亡率较高以及术后并发症与远期营养障碍等后遗症较多，而于六十年代进入低潮。随着手术技术的改进及经验的积累，全胃切除的手术死亡率有较明显的下降，术后营养障碍等远期后遗症通过各种方式的消化重建手术，也已能得到纠正，因此，近十余年来该手术的呼声又日益上

升，甚至认为在胃癌切除病例中全胃切除的比例是表示其治疗水平的一项指标。

（二）姑息性手术

姑息性手术包括两类：一类是不切除原发病灶的各种短路手术，另一类是切除原发病灶的姑息性切除术。前一类虽手术较小，但一般并不能改变胃癌的自然生存曲线，仅能起到解除梗阻缓解部分症状的效果。而姑息性切除则有一定的5年生存率。所以，胃癌病人只要全身情况许可，而又无广泛远处转移，凡局部解剖条件尚能做到胃大部切除的应力争将其原发病灶切除。作姑息性胃大部切除术不但可以消除肿瘤出血、穿孔等危及生命的并发症，尤其在切除术后配合药物治疗，有的仍可获较长的生存期。在各种原因作姑息性切除的病例中，以局部原因作姑息切除的疗效最佳（全国胃癌协作组，1982），明确有切端癌的5年生存率为18.2%，局部浸润的为10.3%。因此仅局部广泛浸润者较之有远处转移或第三站淋巴结有转移者更应积极地作姑息切除。

二、胃癌的化学药物治疗

（一）胃癌常用的化学药物

化疗药物以其对肿瘤细胞增殖周期的杀伤作用，分为细胞周期非特异性药物（CCNSA）与细胞周期特异性药（CCSA），常用者约20余种（表13-27-1）。

表13-27-1　胃癌常用化学药物

时相	分类	药物名称	剂量
细胞周期非特异性药物	烷化剂	环磷酰胺 Cyclophosphamide DTIC	
		氮烯咪胺 Dacarbazine DTIC	250mg/m², iv drip
		顺氯氨铂 Cisplatin CDDP	50～120mg/m², iv drip
		卡　铂 Carboplatin CBP	300～400mg/m², iv drip
		卡氮介 Carmustine BCNU	100～200mg/m², iv drip
		甲环亚硝脲 Semustine Me-CCNU	150～200mg/m², po
		丝裂霉素 Mitomycin C MMC	10～20mg/次, iv
		阿霉素 Adriamycin ADM	20～30mg/m², iv
		表阿霉素 Epirubicin EPI	50～60mg/m², iv
细胞周期特异性药物	抗代谢药	甲氨蝶呤 Methotrexate MTX	30～50mg/次, iv
		氟尿嘧啶 5-Fluorouracil 5-Fu	10～15mg/kg, iv
		呋喃氟尿嘧啶 Ftorafur FT-207	800～1200mg/d, po
		优福定 FT-207 + Uracil UFT	9～12*/d, po
		阿糖胞苷 Cytarabine Ara-C	1～3mg/kg, iv
	植物药	长春新碱 Vincristine VCR	1～2mg/次, iv
		喜树碱 Camptothecine CPT	10mg/次, iv
		羟基喜树碱 Hydroxycamptothecine OPT	4～8mg/次, iv
		足叶乙甙 Etoposide VP-16-213	60～100/m², iv

CCNSA类药多采用大剂量间断给药，疗效高副反应未显著增加，CCSA类药则采用连续给药，两类药物联合常有协同作用。上列药物中5-Fu及其衍生物是最常用的药物，其次是MMC及ADM，近年CDDP及VP-16-213也常列入联合化疗。

（二）单一药物治疗胃癌

在消化道癌中抗癌药物治疗胃癌较食管癌、大肠癌敏感，单一用药可用于轻症或不适宜联合化疗者，也有单一药物加辅助药以提高对癌细胞杀伤效应或减轻反应，如UFT为FT-207和Uracil复方，5-Fu与Leucovorin合用等，常用单一药物有效率一般在15～20%（表13-27-2）。

（三）联合化疗治疗胃癌

联合用药可对癌细胞生化合成过程产生多环节破坏与损伤，并作用于细胞增殖周期的不同阶段或作用于不同代谢途径从而提高疗效。联合用药还可减少耐药细胞株的出现或延缓耐药性产生，还可对具有肿瘤细胞异质性者杀伤癌细胞亚群。在选择药物联合时注意不使药物毒副作用迭加，从表13-27-3可见联合化疗有效率提高，一般达到30%～50%，获CR都可达10%左右。

（四）常用化疗方案

1.单一用药

（1）FT-207：口服，每次100～150mg/m²，每日3或4次，总量40g，直肠给药，脂溶性基质栓剂。融点36.6～37℃，放入直肠内3～5分钟液化，每剂500mg，每日500～1000mg，一次或分两次坐入，总量20～60g（占江尚，1976）。

表 13-27-2 单一用药治疗胃癌的结果

药物	例数	CR n	CR (%)	CR+PR n	CR+PR (%)	报告者
5FU	577	-		110	19.1	占江，等
FT-207	314	-		78	24.8	田口，等
UFT	92	4	4.3	19	20.7	孙燕，等
MMC	211	0		63	30.0	Comis RL, et al
ADM	124	10	8	21	17	MacDonald JS, et al
BCNU	55	1	2	10	18	Moertel CG, et al
VP-16-213	14	0		3	21	Kelsen DP, et al
CDDP	14	2	14	5	36	Leichmann L, et al

表 13-27-3 联合用药治疗胃癌的结果

方案	例数	CR n	CR (%)	CR+PR n	CR+PR (%)	报告者
MFC	332	-		137	41.3	大田，等
UFTM	285	29	10.2	154	54.0	金懋林，等
FAM	302	8	2.7	98	32.5	MacDonald JS, et al
FAMe	55	6	11.0	15	27.0	Douglass HO, et al
FAB	177	10	5.7	16	42.9	Levi JA, et al
FAMTX	187	21	11.2	81	43.3	Klein HO, et al
EAP	296	33	11.2	154	52.0	Wilke H, et al
L-FAM	30	4	13.3	14	46.6	Zaniboni A, et al
ELF	33	4	12.1	16	48.5	Wilke H, et al

(2) UFT：为 FT-207 的复方片剂或胶囊，每剂含 FT-207 50mg，尿嘧啶（Uracil）112mg。后者本身无抗癌作用，在肿瘤组织中可阻碍 5-Fu 的分解代谢，从而明显提高肿瘤中 5-Fu 的浓度，且不增加毒性，每日口服 3 次，每次 2～3 片（粒），总量以 FT-207 计为 20～30g（孙燕，1987）。

2. 联合化疗方案

(1) UFTM 方案　UFT　3～4 片，口服，3～4 次/日，总量 30g。

MMC　10～20mg，静脉冲入，每周一次，总量 40～60mg。

有报告治疗晚期胃癌 285 例，有效率为 54.0%（金懋林，1989）。

(2) FAM 方案　5-Fu　600mg/m²，静脉滴注，第 1、8、29、36 日。

ADM　30mg/m²，静脉冲入，第 1、29 日。

MMC　10mg/m²，静脉冲入，第 1 日。

每 8 周重复，此方案为 MacDonald 于 1980 年报告，有效率 42%（MacDonald，JS，1980）。

(3) FAB 方案　5-Fu　600mg/m²，静脉滴注，第 1、8、29、36 日。

ADM　30mg/m²，静脉冲入，第 1、29 日。

BCNU　100mg/m²，静脉滴注，第 1 日。

每 8 周重复，文献报告有效率 43%。

(4) FAMTX 方案　5-Fu　1.5g/m²，静脉滴注，第 1 日。

ADM　30mg/m²，静脉冲入，第 14 日。

MTX　1.59mg/m²，静脉滴注，第 1 日。

第 4 周重复，总有效率 43%（Klein HO，1986）。

(5) EAP 方案　VP-16-213　120mg/m²，静脉滴注，第 4、5、6 日。

ADM　20mg/m²，静脉冲入，第 1、7 日。

CDDP　40mg/m²，静脉滴注，第 2、8 日。

60 岁以上者 VP-16-213 用量减为 100mg/m²，间隔 22～28 日重复、完成 4～6 周期，Preusser 及 Wilke 等于 1986 年首先报告，获 CR 者 16%，CR+PR 占 73%（Preusser，1987）。但近年其他作者报告有效率不稳定，有报告仅 19%，且副反应大，认为不宜推荐，此方案的效果需加验证。

(6) ELF 方案　Folinic acid　300mg/m²，静脉冲入。

VP-16-213　120mg/m²，静脉滴注。

5-Fu　500mg/m²，静脉滴注。

每 22～28 日重复，大量 Folinic acid 冲入后续 VP-16-213，最后滴注 5-Fu，有报告 33 例晚期胃

癌，获 CR 4 例，PR 12 例，有效率 48.5%。

三、胃癌的放射治疗

胃癌是一对放射线不敏感的肿瘤，而胃的邻近器官肝、胰、肾等对放射性较敏感，因而限制了放射治疗在胃癌中的应用。作为综合治疗的手段之一，放射治疗可配合手术提高根治率，有助于减少手术野中的亚临床转移灶，以及残留或复发胃癌的姑息治疗。

四、胃癌的内镜治疗

经内镜治疗胃癌是内镜手术学（endoscopic surgery）的一个方面，即借助内镜导入器械以理化因子达到治疗目的，如注射药物、导入高频电、激光、微波及冷冻等疗法。

（一）局部药物注射

通过内镜活检钳道插入专用内镜注射针，将抗癌药物注入癌组织，使癌组织坏死脱落达到治疗效果。

适宜于早期胃癌因年迈、体弱或有合并症不宜手术者，进展期胃癌特别是贲门癌引起狭窄者，胃癌术后吻合口局部复发不能再切除者。

（二）内镜粘膜切除术

是 80 年代内镜治疗技术的重要进展，现已用于某些早期胃癌的根治性治疗、此术能否成功的关键取决于病变确属早期且无淋巴转移，而又能在内镜下将病变完全切除。由于自 1962 年提出早期胃癌的概念以来迄今已达三十年，在此期间积累了大量的早期胃癌的资料，对早期胃癌淋巴转移规律的认识也逐渐加深，现已知下列情况下的早期胃癌一般不会有淋巴转移（武本，1992）：

1. 直径＜5mm 的早期胃癌。
2. 直径＜2.5cm 的隆起型早期胃癌。
3. 直径＜2cm 的无溃疡凹陷型早期胃癌。
4. 直径＜1.5cm 的混合型早期胃癌。

尤其是上述情况下分化较好，浸润较浅的更不易发生转移。

当然，某些有手术禁忌征的早期胃癌或患者坚拒手术者也可考虑。

早期胃癌的内镜治疗包括切除法及非切除法两种。后者包括光敏治疗、激光治疗、局部注射法及组织凝固法。两者的区别是切除法可获得切下的粘膜标本，以供病理检查。该法先将内镜注射针于胃镜活检孔插入胃内达到病变边缘，向粘膜下注射含肾上腺素的生理盐水，使局部病变隆起，便于圈套，另一方面也可将病变与肌层隔离开来，保护肌层不受电凝损伤并防止出血。然后用电凝圈套器套住病变，通电，逐渐将病变切割下来，切下标本必须经病理作连续切片检查，断端无癌细胞为完全切除，术后随诊 2 年无复发可列为治愈。完全切除率依病变部位的不同而异，以胃大弯侧为最高，为 81.8%，胃窦部次之为 66.7%，而胃角切迹及后壁侧为最低，分别为 40% 及 31.6%。一般认为内镜下粘膜病变的完全切除率约 70% 左右（多田正弘，1991；内尺政英，1990；竹腰隆男，1991）。如切下标本发现切除不完全则可改用内镜下激光治疗，以消除残余癌灶，也可考虑手术，大部病例在改用激光治疗后病变消失，而获痊愈。即使病变完整切除的也须定期随访观察，其临床处理如下表所示（表 13-27-4）。

表 13-27-4 早期胃癌内镜切除后的临床处理

	切除效果	临床处理
治愈	切缘癌(－)→术后活检(－)→B……	随访活检观察
	切缘癌(＋)→术后活检(－)→B……	
残留	切缘癌(＋)→术后活检(＋)	再内镜切除或手术
	切缘(sm)癌(＋)→sm(＋)	手术
复发	切缘癌(－)→B(－)→B(－)→B(r)	再内镜切除或手术

（三）电凝切除法

经内镜导入高频电流，频率在 500～2500kHz，电压 1000～2000V，输出功率 40～300W，使组织凝固坏死、止血，达到治疗目的。

（四）微波凝固法

微波凝固法（EMCT）微波能量使组织急速电场变化而发热，产生蛋白凝固而达到治疗作用。

五、胃癌的激光治疗

激光具有亮度高、单色性、方向性及相干性好的特点，以其热、光、机械压力与电磁场效应起到治疗作用，激光治疗胃癌主要用其热效应或光效应，即 Nd-YAG 激光治疗胃癌及光动力学治疗胃癌。

（一）Nd-YAG 激光治疗胃癌

Nd-YAG 激光的激活介质是掺钕的棒状钇铝石榴石单晶体，属于固体激光器，波长 1.06nm 的不可见近红外光，以特殊石英光纤经内镜活检钳道导入胃腔，功率可 20～120W，强大光能照到病灶处转变成热能，使细胞损伤、死亡、蛋白凝固、血管

收缩、闭塞、血液凝固、组织炭化、汽化达到治疗目的（吴锡琛，1990）。适宜于有可能藉局部治疗而治愈的早期胃癌或因全身状况不能作剖腹手术者，隆起型较凹陷型效果好，小胃癌效果更佳，进展期胃癌发生梗阻者可以打通狭窄缓解梗阻，胃癌并发出血者可以用于止血。

（二）光动力学治疗胃癌

光动力学治疗（PDT）又称光敏疗法或光化学疗法，光敏剂血卟啉衍生物（HpD）具有其生物学特性，它与癌组织有较大亲合力并且滞留时间明显长于正常组织，静脉注射后 48～72 小时，正常组织中吸收的 HpD 大多排净，而癌细胞中仍有高浓度 HpD，以 630nm 的红色激光照射，使肿瘤中的 HpD 激发，产生单态氧而杀伤癌细胞，此时因非癌组织内无 HpD 存在，所以对正常组织没有损伤，因此是有选择性杀伤肿瘤的光化学效应，其杀伤深度可达 10mm，效应持续时间可达 3～6 个月。由于 PDT 有选择性杀伤癌细胞的作用最适用于治疗因全身状况不能手术的早期胃癌，对隆起型与凹陷型均有效，治疗进展期胃癌也有姑息效果，贲门癌范围在 5cm 以内疗效好，术后残留癌及吻合口复发癌如及早治疗也有很好疗效（Jin ML，1987），对于癌性梗阻也有缓解作用但不及 Nd-YAG 治疗效果好。

第六节 预　　后

胃癌的预后与病期的早晚及治疗是否得当有密切关系，由于不少病人明确诊断时病期已晚，丧失了外科治疗的机会，以致胃癌的实际预后较差，根据北京市胃癌发病登记资料的随访，胃癌病人能存活 5 年以上者仅 14%。

一、影响胃癌预后的因素

（一）性别与年龄

一般认为性别对预后的影响不大，年龄与预后的关系意见颇不一致。多数以为 60 岁以上的胃癌病人恶性度较低，发展较慢，预后也较好；而 30 岁以下的病例，未分化癌的比例高，手术切除率低，预后也较差。此现象可能与老年病人中"肠型胃癌"病例的比例较高有关。

（二）术前病程

虽然有人认为病程愈短切除率愈高，但多数认为术前病程的长短与手术切除率及术后生存率并不一定成比例。相反，术前病程如超过一年者术后生存率却反而较好。当然，延误诊断及治疗绝不会提高生存率，但术前病程的长短常与肿瘤的生物学特性有关。

（三）分期

胃癌治疗时的病期早晚对预后影响甚大，文献报道早期胃癌经治疗后的 5 年生存率常在 90% 以上。根据北京市的资料，各期胃癌的 5 年生存率分别是为：Ⅰ期 83.3%，Ⅱ期 59.3%，Ⅲ期 22.1%，Ⅳ期 1.8%。各期生存率有显著差异，病期愈早，预后愈好。

（四）肿瘤部位

（五）肿瘤大小

肿瘤的大小与预后有一定关系。根据北京市肿瘤防治研究所的资料肿瘤最大直径 4cm 以下时预后较好，各组的 3、5 年生存率均相仿，与大于 4cm 的各组有显著差别。所以肿瘤最大直径在 4cm 以下时可能是预后较好的指标之一。

（六）浸润深度

一般认为胃癌的浸润深度较肿瘤的大小与预后的关系更为密切。病变局限于粘膜及粘膜下层者，其 5 年生存率可达 90% 以上；侵犯肌层的 5 年生存率约为 70%；侵及浆膜下与浆膜者，其 5 年生存率为 20% 左右；而经浆膜侵及邻近器官的其 5 年生存率仅 5% 左右。

（七）病理类型

从肉眼大体分型，以 Borrmann Ⅰ 型最好，Ⅳ 型最差，若以组织学类型分析，则以溃疡癌变的预后最佳，分化型腺癌及低分化腺癌次之，而以粘液癌的预后最差。最近，日本国立癌中心在重新复习了 6288 例手术切除标本的病理组织切片，对各种类型胃癌对预后的影响重新作了评估（Hirota T，1993）。发现分化好的管状腺癌及印戒细胞癌淋巴转移率低、预后好。乳头状腺癌及低分化腺癌淋巴结转移率高，而当乳头状腺癌有浆膜浸润时预后最差。

（八）淋巴结转移

胃癌的手术疗效与淋巴结有无转移有密切的关系，一般认为淋巴结有转移的术后 5 年生存率为 11.3%～22%，无淋巴转移的则可达 36.4%～75%，两者相差约 3 倍左右，有非常显著的差异。而且其预后的好坏与淋巴结转移的程度也有关，有报道第一组淋巴结有转移的 5 年生存率为 48%，依次第二组为 24%，第三组为 8%。伴有淋巴结转移（N）的粘膜下早期胃癌的 5 年生存率近 80%，而侵至肌层的无淋巴结转移的进展期胃癌的 5 年生

存率达91.1%，侵至浆膜下者也达81.7%。

二、影响胃癌预后的多因素分析

在上述影响胃癌预后的诸因素中，彼此间互有影响，因此只有进行多因素的综合分析才有可能排除诸因素间的相互干扰，得出较为可靠的结论。日本国立癌中心在分析6112例胃癌切除病例的资料后，得出了各种因素的相对危险度，其中以肿瘤的浸润深度（RR：4.76）对胃癌的预后影响最大，其次为淋巴结转移（RR：4.39），依次为远处转移（RR：2.33）、淋巴清除（RR：2.06）、年龄（RR：1.94）及癌的组织类型（RR：1.55）与肿瘤的大小（RR：1.40）。

三、影响早期胃癌预后的因素

早期胃癌预后较好，粘膜内癌的5年生存率为96.4%，10年生存率94.2%，粘膜下癌的5年生存率93.9%，10年生存率87.8%。早期胃癌主要是通过血行转移导致复发。与早期胃癌预后有关的病理因素有四，凡有下列情况者预后较差。浸润深度超过粘膜下层的1/2，即接近固有肌层；肿瘤深部瘤组织呈膨胀性生长浸润；组织学为肠型胃癌；可见静脉侵犯。

四、与胃癌有关的生物标记物

研究有助于判断生物学行为的生物标记物的检测是一重要的发展趋势和研究领域。邓国仁等报告（Deng G R，1991），ras基因点突变的胃癌与无点突变的相比较，远处转移率高，生存期短。有报导（Yamamoto T，1988）ras与TGF-α协同表达率的增高与肿瘤分期、分级、浸润深度、淋巴结转移及预后不佳相关。也有研究证明（Yonemura Y，1991），c-erb-B_2及P53与胃癌预后有关，c-erb-B_2过度表达者预后较差，P53免疫组化的阳性表达与肿瘤浸润深度及淋巴结转移呈正相关，浸至肌层者阳性率为47%，达浆膜者阳性率为62%，无淋巴结转移者阳性率45%，有转移者为64%，表明P53蛋白过表达与胃癌的生物学行为及病期有关。但随着工作的不断展开，也有不少结果互有矛盾或不一致的报导，综合近年来的研究结果，大致可归纳如下：K-sam、C-met扩增多见于晚期低分化腺癌；c-erb-B_2扩增多见于高分化腺癌；c-Ki-ras突变见于10%～20%的高分化腺癌；P53过表达见于约50%的胃腺癌；APC5q突变见于约30%的高分化腺癌；杂合丢失18q、1q、7q常见于高分化腺癌。至于胃癌细胞DNA含量及倍体检测结果与预后的关系尚未能确定。

总之，胃癌生物学行为与预后的关系日益受到人们的注意，纷纷企图应用分子生物学的方法探索各种可能与预后有关的生物标记物，但遗憾的是目前尚缺乏成熟的指标，何况检测方法也不够简便，费用也较高，这些均有待于今后的努力，以建立更为特异、可靠和便于临床应用的生物学标记物。

第七节 胃癌的预防

胃癌的确切病因虽尚有待明确，我们从分析30余年来西方国家胃癌发病率下降的原因，以及目前对胃癌发病的认识，可为胃癌的预防提供一定依据。

一、注意饮食卫生

现知胃癌是在胃炎或溃疡的基础上通过一系列内、外环境的变化，在一定的条件下逐渐演变而成的。因此应避免多食刺激性饮食，节制饮酒，定时饮食，防止暴饮暴食，以减少胃炎及胃溃疡的发生。

二、冷冻保鲜

从分析世界各国胃癌下降的可能因素中，发现自食物保存采用冷冻链的保鲜方法后，胃癌发病均持续下降。日本也发现胃癌发病率的下降与家庭电冰箱的占有率呈正相关，因此有人相信随着我国家用电冰箱的普及，胃癌发病也将随之下降。

三、避免高盐饮食

由于高盐饮食可破坏胃粘膜的粘液保护层，而使胃粘膜裸露易于损伤及接触致癌物，因此应减少饮食中盐分的摄入。我国北方胃癌发病远较南方为高，且胃癌高发地区常伴有较高的高血压发病率，这均证明高盐饮食是一促癌因素。因此每日的盐摄入量应控制在10g以下，以6g左右为宜。

四、经常食用富维生素C的新鲜蔬菜及水果

现知胃癌的直接病因很可能与亚硝胺类化合物有关，也知这种致癌的化合物可在低酸及细菌的作用下在胃内合成，将通过食物进入胃内的硝酸盐或亚硝酸盐与胺类相结合成致癌的亚硝胺，而维生素C能打断此一合成的环节，从而有助于预防胃癌。

五、多食牛奶及奶制品

由于牛奶中含维生素 A，有助于粘膜上皮的修复，日本胃癌发病率下降与饮食习惯的逐渐西化，尤其是牛奶及奶制品消耗量的增加呈负相关。

六、增加食物中肉类、鱼类、豆类等蛋白质含量

人体蛋白摄入不足，营养不良易发生胃癌是已被证实的事实。日本通过长达 16 年的前瞻性研究也发现在经常食用浆汤（以大豆制成）的人群中胃癌的发病明显降低，因此认为大豆中可能还含有其他有利于防止胃癌发生的保护因素。

七、戒烟

长期来吸烟与胃癌的关系一直未能明确，近年来日本平山雄通过人群的长期前瞻性研究肯定了吸烟与胃癌的关系，并认为是一很强的危险因素，其危险度的大小不但与吸烟量有关，而且更与开始抽烟的年龄有关，以青少年时期开始吸烟的危险性最大。

八、积极治疗胃溃疡及萎缩性胃炎

对经久不愈或有重度疤痕组织的胃溃疡病，有肠上皮化生伴有重度不典型增生的萎缩性胃炎，以及多发性息肉或直径大于 2cm 的单发性息肉，可采取手术治疗。

（徐光伟）

参考文献

1. Parkin D M, Laara E, Muir C S. Estimates of the world wide frequency of sixteen major cancers in 1980. Int J Cancer 1988, 41:184～197
2. 游伟程，等．幽门螺杆菌感染与慢性萎缩性胃炎、血清胃蛋白酶原关系的研究．中国肿瘤临床，1994，21（4）245～248
3. You W C, Blot W J, Chang Y S, et al. Diet and high risk of stomach cancer in Shandong, China. Cancer Res, 1988, 48:3518～23
4. Hu J, ZhangS, Jia E, et al. Diet and cancer of stomach: A casecontrol study in China. Int J Cancer, 1988, 41: 331～35
5. Correa P. Precursors of gastric and esophageal cancer. Cancer, 1982, 50:2554～2565
6. Imai T, Kubo T, Watanabe H. Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. JNCI, 1971, 47 (1):179～195
7. Bormann R. Geschwulste des und Duodenoms. In: Henske F, Lubarsch O (eds). Handbuch der speziellen pathologischen antomie und histologie. Berlin, 1926, 864～871
8. Watanabe H, et al. Histological typing of gastric and oesophageal tumors. WHO International Histological Classification of Tumors (eds) Berlin: Springer-Verlag, 1990
9. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand, 1965, 64:34～49
10. Mori M, et al. Adenosquamaous carcinoma of the stomach. Cancer, 1986, 57:333～339
11. Mori M, et al. Squamaous cell carcinoma of the carcinoma Am J Gastroenterol, 1986, 31:339～342
12. Ishikura H, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. Cancer, 1986, 58:119～126
13. 广田映五．Atlas of the Histopathology of Gastric Mucosal Biopsy．东京都文光堂，1989，35～36
14. Lev R, et al. The mucin histochemistry of normal and neoplastic gastric mucosa. Lab Invest, 1965, 14:2080～2100
15. Ma J, et al. Intestinal mucinous substances in gastric intestinal metaplasia and carcinoma studied by immunofluorescence. Cancer, 1982, 49:1664～1667
16. Duarte I, et al. Patterns of matastases in intestinal and diffuse types of carcinoma of the stomach. Hum Pathol, 1981, 12:237～242
17. 白壁彦夫，市川平三郎，等．胃双重造影法．东京都文光堂，1980，20
18. Kawai K. Diagnosis of early gastric cancer. Endoscopy, 1971, 1:23
19. 郭孝达．早期胃癌的内窥镜诊断．成都：四川科学技术出版社，1984，102
20. Yeh HC, et al. Ultrasonography and Computed Tomgraphy of Gastric Wall Lesions. Radiology, 1981, 141～147
21. 李建国，董宝玮，等．超声显像诊断胃壁隆起性病变．中华医学杂志，1985，65:83
22. 宫本幸夫，尾尻博也，et al. 消化管の超音波诊断画像诊断特集 3，1991，299～311
23. Machii J, Takeda J, et al. Normal Stomach Wall and Gastric Cancer: Evaluation with High resolution operative US. Radiology, 1987, 159:85～87
24. 徐光炜．胃癌诊疗技术进展．实用肿瘤杂志，1992，7（1）256～259
25. 徐光炜．我国胃癌防治研究回顾与展望．中华肿瘤杂志，1990，12（2）:152
26. 全国胃癌协作组．胃癌的手术治疗（附 11734 例分

析). 中华外科杂志, 1982, 20 (10) 577～580
27. 占江 尚, 他. 进行胃癌に对する化学疗法. 临床外科, 1976, 31:1145
28. 孙燕. 肿瘤化学治疗新进展. 济南: 山东科学技术出版社, 1987, 184
29. 金懋林, 等. UFTM 联合治疗晚期胃癌 140 例分析. 中华肿瘤杂志, 1989, 11(2):130
30. MacDonald JS, et al. Analysis of a prospective randomized comparison of doxorubicin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and BCNU in advanced gastric cancer: implications for future studies. Ann Intern Med. 1980, 93:533
31. Klein HO, et al. 5-fluorouracil (5-Fu), Adriamycin (ADM), and Methotrexate (MTX) -a combination protocol (FAMTX) for treatment of metastasized stomach cancer. Proc ASCO, 1986, 84:325
32. Wilke H, et al. High dose folinic acid/etoposide/5-florouracil in advanced gastric cancer-a phase Ⅱ study in elderly patients or patients with cardiac risk. New Drugs, 1990, 8(1):65
33. 武本, 重, 马场, 保昌, 等. 早期胃癌の内视镜的治疗, 癌と化学疗法 1992, 19 (9) :1268
34. 多田正弘, 村と敦司, 白石裕美, 他. Strip biopsy による早期胃癌の内视镜的治疗. 消化器外科, 1991, 14:821～827
35. 吴锡琛. 内镜用于食管和胃肠疾病的治疗. 内镜, 1990, 7(2):91
36. Jin ML, et al. Analysis of haematoporphyrin derivative and laser photodynamic therapy of upper gastrointestinal tumours in 52 cases. Laser Med Science, 1987, 2:51
37. Deng G, et al. Correlation of mutations of oncogene C-Ha-ras at coclon 12 with metastases and survival of gastric cancer patients. Oncogene Res, 1991, 6:33～38
38. Yamamoto T, et al. Interaction between transforming growth factor alpha and C-Ha-ras P21 in progression of human gastric carcinoma. Pathol. Res Pract, 1988, 183:663～669
39. Yonemura Y, et al. Evaluation of immunoreactivity for erb B_2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. Cancer Res, 1991, 51:1034～1038

第二十八章 Crohn 病

一、引言

Crohn 病是一种病因未明的亚急性或慢性胃肠道非特异性肉芽肿性炎症，于 1932 年由美国医师 Crohn 及其同事首先描述故名。曾称局限性肠炎、节段性肠炎、肉芽肿性小肠结肠炎。1932 年世界卫生组织专家小组正式定名为 Crohn 病，并规定其定义为原因不明的，以年轻成人为主的肉芽肿性炎症，可侵犯胃肠道任何部位，而以末段回肠及邻近结肠为多见，常呈节段性分布。临床上以腹痛、腹泻、腹块、梗阻及瘘管形成为特点，伴有发热、营养障碍及其他肠外表现。诊断比较困难，与肠结核鉴别尤其不易，治疗亦较棘手，但近年来疗效大大提高。

二、流行病学

Crohn 病在世界各地分布不均，北欧及北美十分常见，中欧及中东次之，亚非各国少见。一般认为其患病率约为溃疡性结肠炎的 1/2。近 25 年来发病率不断增加，在高发国家达 6～10/10 万人口，男女比例相近，高峰发病年龄 15～30 岁，有明显种族发病差异，白人患者较多，又以犹太人为最，有色人种较少。该病在同一人种中地区分布差异亦大，提示环境因素、生活习惯及饮食成分可能都与疾病有关。

国人此病一直认为少见，亦缺乏系统的流行病学资料。又因肠结核患病率较多，增加了统计难度。但近 10 年来报告近千例，提示发病率确有增高之势（欧阳钦，1993），以日本及亚洲英联邦国家发病情况为例，可预见到今后该病发病率还将逐年增加。

三、病因和发病机理

本病病因迄今未明，发病机理亦不甚清楚。各国学者对此进行了大量研究，以感染、遗传及免疫病因研究较多（Macdonald，1994）。

（一）感染因素

直接的感染因子未能找到，间接的证据亦不确切。血清抗体测定发现的多种细菌抗体滴度升高可能系对交叉反应抗原的非特异性敏感，或肠菌抗原在肠壁通透性升高所致。由于本病病变与临床表现与肠结核相似，曾疑及结核杆菌致病，尤因动物 Johne's 病与副结核杆菌关系密切、无细胞壁的抗酸杆菌（M. Kansassi）从患者淋巴结中分离阳性率高，使人疑及分支杆菌的致病作用，但 DNA 分析及基因放大技术等先进方法亦未能充分证实其致病作用。将 Crohn 病患者组织匀浆接种动物引起肉芽肿病变，曾被认为是感染因子的作用，但用标准方法重复实验及病毒分离，重复性不佳。此后虽曾有人报告从组织分离病毒成功，但究系病原体抑或过路病毒，尚无定论。因此，有人提出可能是整个肠道菌群，而非单一细菌为发病因素，一些调节肠菌质和量的因素，如饮食、药物、胆盐、蠕动等均可改变肠道与菌群的关系而致病。

（二）遗传因素

曾观察到 10% 患者亲属中有相同疾病。在某些家族中有炎性肠病聚集现象。但并未发现确切的 Mondel 遗传规律。加之家族发病不能排除共同环境因素的影响，多数学者认为 Crohn 病符合多基因病的遗传规律，是由许多对等位基因共同作用的结果，受遗传、环境因素的双重作用。在一定环境因素作用下由于遗传易感性而发病。

（三）免疫因素

由于肠道炎症的肉芽肿性质、炎细胞浸润的特征、淋巴细胞的毒性作用和疾病的肠外表现等提示疾病与免疫反应异常有关。免疫学研究证实该病是以细胞中介免疫反应为主的免疫应答异常。可能是由与肠道上皮具有交叉抗原性的细菌或其他微生物不断刺激，促发免疫反应性炎症。巨噬细胞、淋巴细胞聚集及细胞因子的释放、血管内皮粘附分子的激活，均与肉芽肿性炎症有关。Kirsner 及 Shorter（1982）提出的“工作假说”认为早期的抗原进入，使胃肠相关淋巴组织受到刺激，机体对其变得敏感，建立起一种对正常肠菌抗原的高敏状态及粘膜免疫失调。此高敏状态主要在肠壁水平持续，此后任何破坏肠粘膜屏障的继发因素，将使抗原与这些淋巴组织再度接触，激发局部免疫反应，引起局部炎症（图 13-28-1）。并以乙型肝炎病毒感染相比拟，病毒使部分感染者发病，宿主免疫反应决定其发生进程。这一假说是该病发病机制的精辟概括。

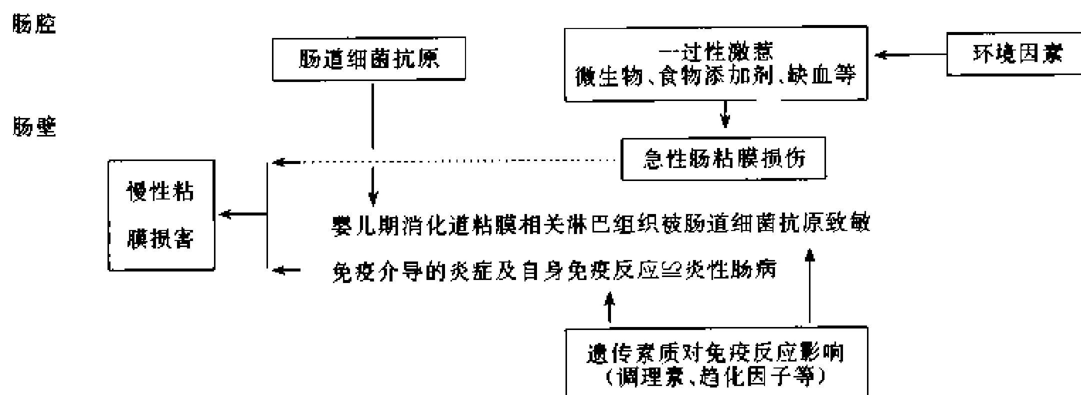


图 13-28-1　发病机制设想模式图

Fiocchi（1993）在进行深入的分子免疫学研究基础上，亦提示本病发生可能是多因素的作用、肠菌抗原或肠内容物可能起主要作用、遗传使易感个体患病、免疫反应肯定参与发病过程，但其始动及调节作用有待深入研究。

（四）其他

有人疑及精神因素的发病学作用，但更多的学者认为不过是诱致复发的促发因素；另有发现病毒感染引起小动脉炎，血管闭锁，由多灶性肠壁梗塞而致粘膜溃疡或在淋巴滤泡之表层形成 Aphthoid 溃疡。病原体为麻疹病毒样的颗粒。亦可能最初是感染因子作用，削弱了局部粘膜防卫机制，由于局部免疫应答反应缺陷而使炎症持续、慢性化。

四、病理学

病变主要累及末段回肠及邻近右半结肠，单独回肠、结肠受累次之，口腔、食管、胃十二指肠、空肠等处受累者更少见。多呈节段性分布，与正常肠段之间分界比较清楚。肠袢之间常有粘连，相应肠系膜血管充血，淋巴管扩张，淋巴结肿大。受累肠段呈穿壁性炎症的特征，肠壁增厚，粘膜下病变重于粘膜，粘膜可有粗肿、充血，溃疡多纵行分布，可深达肌层或浆膜层，呈裂沟样，或融合成窦，或穿通成瘘。粘膜下层水肿及炎细胞浸润，使粘膜肿胀、隆起，间以不同程度纤维化及裂沟样溃疡，使粘膜呈铺路石样外观（图 13-28-2）。受累肠段因纤维化及息肉样增生而狭窄，狭窄近端每有扩张。穿壁的病损导致粘连、脓肿、内外瘘形成，以回盲部瘘管最为多见，亦可达其他肠段、膀胱、输尿管及女性生殖道。

组织学上，发炎的肠壁有淋巴细胞、浆细胞及组织细胞浸润，半数以上有非干酪样肉芽肿形成，或呈局限的淋巴细胞聚集（图 13-28-3）。其组织形态特征为节段性全层炎症、裂隙状溃疡、非干酪样坏死性肉芽肿、粘膜下层增宽、淋巴细胞聚集或结节形成。

图 13-28-2　回肠末端 Crohn 病粘膜粗肿，纵行溃疡

图 13-28-3　结肠 Crohn 病发炎的固有膜内非干酪性肉芽肿

病理改变及其进展与Crohn病临床表现密切相关，如腹痛主因肠腔狭窄与梗阻；腹泻与肠道吸收、分泌及运动功能失调有关；腹部包块多因炎症穿壁、肠袢粘连、局部炎症或脓肿形成。

五、临床表现

本病多为青壮年发病，高发年龄为20岁左右，国内平均年龄35岁左右，男性稍多于女性，起病隐匿、缓渐，发病至确诊平均35个月。临床表现随病变部位、程期及严重度而异，累及末段回肠者常出现典型症状。

1. 腹痛　为最常见症状，可因肠壁发炎、痉挛、狭窄引起。多位于右下腹或脐周，间隙性发作，轻者仅腹部不适伴腹鸣，随病情进展多呈部分性肠梗阻特征，即阵发性绞痛，伴以腹胀、腹鸣，进食加重，休息、饥饿或排便后减轻。持续性者提示可能因炎症进展、内瘘形成或腹膜受累。有的表现酷似急性阑尾炎。

2. 腹泻　大多数病例有腹泻，因病变肠段炎症渗出、吸收不良及肠蠕动增加等引起。粪便多为糊状，亦有呈脂泻者。每日一般不超过4～5次，间断或持续发生，夜间及清晨常因腹泻而觉醒，提示器质性病变。重者可伴以不同程度便血。病变累及下段结肠者可伴脓血及里急后重。

3. 腹块　约见于10%～20%的患者，由于肠粘连、肠壁增厚、肠系膜淋巴结肿大、内瘘或脓肿形成所致。以右下腹、脐周多见，固定的腹块提示内瘘形成。

4. 瘘管形成　约见于半数病例，因病变溃疡穿壁而成。肠肠之间，肠与膀胱之间，输尿管、阴道可以形成内瘘；经腹壁及肛门直肠周围可以形成外瘘；至肠系膜、腹膜后等处可以形成窦道及脓肿。肠肠之间内瘘每致腹泻加重及营养障碍；肠与膀胱、阴道之瘘管可致排粪排气。粪瘘或窦道每致继发感染或脓肿形成。

5. 肛门直肠周围病变　约见于半数病例，局部形成脓肿、窦道及瘘管，个别以肛门瘘管为本病第一征象。

6. 发热　为常见的全身症状之一。多为低热或中度热，可弛张或间隙，与肠道炎症活动及继发感染有关。约5%～10%的患者以发热为主要症状，甚至较长时间不明原因发热之后才出现消化道症状。

7. 营养障碍　因慢性腹泻，食纳减少可致不同程度营养不良，表现为贫血、低蛋白血症及维生素缺乏等。青春期前患者每有生长发育迟滞。

8. 其他肠外表现　约见于20%的病例，可有关节炎、结节性红斑、皮肤溃疡、肝脏肿大、虹膜睫状体炎等。杵状指颇为常见。口腔可见阿弗他样（Aphthoid）或鹅口疮样溃疡。胆石症约见于1/3的患者，系因回肠功能失常，致胆盐代谢障碍而形成。当有胆盐代谢障碍时，脂肪吸收不良，肠内钙盐排出相应增加，小肠内草酸盐吸收相应增多，可形成肾输尿管结石。

9. 癌变的问题　不如溃疡性结肠炎常见，仅约1/4左右，因癌变一般不影响小肠。但回盲部、结肠Crohn病癌变亦有报告，有见于瘘道及外科旁道手术后之小肠者。Gyde（1980）报告Crohn病癌肿发生率为3%，对年轻患者，长期反复不愈者，仍应密切监视癌变。

10. 临床分型　以主要临床表现可将Crohn病分为不同类型。国外学者有主张分为四型，即急腹症型、肠溃疡型、瘘管型和不全梗阻型。国内有人将本病分为六型：即急性阑尾炎型、慢性肠炎型、梗阻型、腹块型、腹膜炎型及消化道出血型。实际上，各型不可能截然分开，有兼具二、三型特征者，仅在鉴别诊断时有一定帮助。

六、实验室及特殊检查

1. 不同程度的贫血见于70%以上患者　活动期周围血白细胞增高，血沉加快，C反应蛋白、α_1-酸性糖蛋白（AAG）增高；大便隐血多呈阳性，苏丹Ⅲ染色可为阳性；并吸收不良者粪脂排量增加，有相应的吸收功能改变；血清白蛋白常有降低，免疫球蛋白可增高。

2. X线检查　为重要诊断手段，有经验的放射科医师可使诊断正确率达到90%左右。小肠及小肠以上病变应作钡餐检查，结肠病变作钡灌肠，选择性小肠造影及晚近偶用的结肠镜介导的逆行回肠造影对诊断更有裨益。病变多呈节段性分布，其间肠段可以正常。早期可见病变粘膜皱襞变粗、变平、痉挛性狭窄等，随着病变进展，则可发现典型的纵行溃疡或裂沟、瘘管及铺路石征。后期由于肠腔节段性狭窄，肠壁僵硬呈管状，长短不一，重者纤细如线，称为线样征（string sign）（图13-28-4）。各肠段尚可因炎症、狭窄、瘘管而变形。CT检查可显示肠壁增厚的肠袢、腹腔或盆腔的脓肿等。

3. 内镜检查　由于食管、胃十二指肠Crohn

内镜特征可概括为：①右半结肠受累为主；②直肠通常正常；③节段性损害；④慢性穿壁性炎症。超声内镜的使用可以确定肠壁厚度、受累节段及有否脓肿形成等并发症。

七、诊断

本病诊断有一定困难，因无一症状具有特征

图 13-28
末段回肠

病发病率低，因此胃
肠及回肠 Crohn 病诊
征象为：①溃疡；②
改变；④结肠袋形改
疡浅小，呈 Aphthoid
中心下陷灰白，周围
溃疡变深、不规则，
疡。粘膜病变通常较
形，铺路石样改变最

图 13-28-5 结肠 Crohn 病
结肠镜见典型铺路石样改变

可拟诊为本病。急性发作时应除外阑尾炎，慢性反复发作时需除外肠结核，病变单纯累及结肠者需除外溃疡性结肠炎、鉴别诊断有困难时应手术探查。

（2）病理诊断标准：肠壁和肠系膜淋巴结无干

酪样坏死。镜下特点：①节段性病变、全壁炎；②裂隙状溃疡；③粘膜下层高度增宽（水肿、淋巴管扩张、纤维组织和淋巴组织增生等所致）；④淋巴样聚集；⑤结节病样肉芽肿。确诊：具备①和②项下任何4点。可疑：基本具备病理诊断条件但无肠系膜淋巴结标本。

3. 诊断Crohn病之后，应注意疾病的部位和范围、疾病的严重度和程期、病人的营养及生活质量，因其与预后、并发症以及治疗的选择直接相关。长期以来专家们探索各种确定Crohn病活动性及严重度的量化指标，出现过各种Crohn病活动指标（Crohn's disease active index；CDAI）的计算方法。首先确定相关的临床表现及实验室检查项目，计算各变量及其权重，求出总和，由此确定疾病的活动度与严重度，但多数标准失之繁琐，临床应用受限，Harvey（1980）等推荐一种简化的CDAI颇具实用意义（表13-28-1）。

表13-28-1 简化CDAI计算法

1. 一般情况	0良好 1稍差 2差 3不良 4极差
2. 腹痛	0无 1轻 2中 3重
3. 腹泻	稀便1次1分
4. 腹块(医师确定)	0无 1可疑 2肯定 3伴触痛
5. 并发症(关节痛、虹膜炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、阿弗他溃疡、裂、新瘘管及脓肿等)	每个1分

0～4为安静期，5～8为中度活动期，9以上为重度活动期

八、鉴别诊断

由于肠道对一些特殊致病因子的反应为一种非特异的方式，多种肠道疾病可与Crohn病类似，因此，本病需与多种疾病相鉴别。仅以好发的回肠及邻近结肠病变为例，急性发作时需与阑尾炎鉴别；慢性反复发作者需与肠结核、肠道淋巴瘤等鉴别；主要累及结肠者需与溃疡性结肠炎相鉴别。

（一）肠结核

多继发于肠外结核，甚至同时有开放性肺结核。节段性分布者少，瘘管形成少，复发率低有助于鉴别。若能取得活检组织，鉴别更有意义（刘彤华，1981）。但临床上，每有混淆不清及相互误诊。因此，建立更敏感的病原学诊断方法有利于鉴别诊断。我们用结核杆菌特异性引物进行PCR，对肠结核组织检测具有中度敏感性，高度特异性，对二者鉴别极有价值（Gan HT，1994）。必要时试行抗痨治疗进行鉴别（表13-28-2）。

表13-28-2 Crohn病与肠结核的鉴别

		Crohn病	肠结核
临床鉴别	便血	多见	少见
	肠瘘	多见	少见
	肛门病变	约1/2	少见
	器官脓肿	多见	少见
	复发率	高	低
病理鉴别	裂隙样溃疡	常见	少见
	粘膜下层	增宽	闭锁，伴肌层断裂
	肉芽肿	非干酪性，小	干酪性，大
	淋巴细胞聚集	多见	不定

（二）原发性肠道恶性淋巴瘤

近年发现有增多之势，患者年轻男性多，便血多，发热高，病情进展快，预后不良。以下临床病理特征有助于二者鉴别（表13-28-3），必要时早期手术探查（欧阳钦，1991）。

表13-28-3 Crohn病与肠道恶淋的鉴别

		Crohn病	肠道恶淋
临床鉴别	病程	漫长，反复发作	短促，进行性经过，进展快
	一般情况	稍好	差
	便血	相对不多	较多，量大
	发热	低、中度	中、高度
病理鉴别	溃疡	裂隙状	癌性，大而不规则
	分布	节段性	弥漫或多灶性
	病变	伴有慢性纤维化	多形性，不规则性
	肉芽肿	非干酪性，小	无
	淋巴细胞	聚集	瘤样，单克隆增殖，免疫组化染色阳性

（三）溃疡性结肠炎

由于病变具有直肠受累、浅表性、弥漫性分布的特点，临床上多表现为下段结肠粘膜炎症的特征，极少有狭窄及瘘管形成，与Crohn病鉴别一般无困难。结肠镜及活检组织学检查有助于与结肠Crohn病鉴别。国外教科书十分强调二者鉴别，并发现约10%～15%患者临床表现介于二者之间，称未定型结肠炎（indeterminated colitis）。

九、治疗

根据Bayless意见，Crohn病治疗的目的有三：①控制发作，维持缓解，同时应防止长期用药的副作用；②尽可能推迟手术时间，缩小肠切除范围；③注意营养支持，提高生活质量。由于Crohn病自

然病程及治疗反应变化多端，手术切除不能根治，复发率50%以上，因此，很难制定一种治疗模式，而必须个体化。

（一）一般治疗

精神的支持，耐心的解释，使患者树立治疗的信心，明确治疗的目的和计划，良好的医患关系可使患者予以主动配合。患者过去治疗的经验常有借鉴意义。饮食调理十分重要，一般不必严格限制，但宜维持高糖、高蛋白、高维生素（三高），低脂少渣（二低）。牛奶制品不宜提倡，因部分患者可能诱发本病，或合并乳糖酶缺乏症者可能使症状加重。止泻剂可酌情给予，如复方苯乙哌啶（Diphenoxylate Co）1片（含苯乙哌啶1.5mg，硫酸阿托品0.025mg），每日3次；易蒙停（Imodium）2mg，每日3次；抗胆碱药物亦可酌情选用，但均以对症为目的，切忌过量、过长而诱发中毒性巨结肠。消胆胺（Cholestyramine）作为胆酸络合剂可治疗回肠病变或切除后之腹泻，2～4g，每日3次。有情绪障碍或抑郁者，适量予以镇静剂、抗抑郁药物及必要的心理治疗。

（二）营养治疗

本疗法作用在于：①补充营养不足；②控制疾病活动性；③长期维持营养。半数以上患者有营养不良，摄入又常使症状加重。应了解患者热卡摄入及体重不足的状态，分析营养状况。口服少渣高热量的饮食，可使患者的肠道休息；要素饮食的使用使患者营养改善的同时疾病活动性下降，其原因可能与患者肠道菌群的改变、下段肠道得到休息以及避免了外源性致敏原刺激等有关。用细鼻饲管插入，定时或持续的滴入管喂流质可使肠道吸收的营养物质增多，有利于营养状况的改善。完全胃肠外营养治疗用于严重营养不良者、术前术后的短期营养支持，肠瘘及短肠综合征等患者，有利于使患者渡过难关、瘘管闭合及降低疾病活动度。但耗资较大，并发症较多，应慎重选用，时间一般不超过2～3周。铁剂、叶酸与维生素B_{12}的补充有助于贫血的改善，后者对受累回肠大于50cm者尤为重要；多种维生素的给与是适当的。此外，钙、镁、锌等微量元素的补充亦应时时考虑。

（三）皮质类固醇

是治疗本病第一线药物，也是中、重度病例最为有效的药物。对活动期病例效果显著。一般主张使用时初量要足，疗程偏长，维持治疗因人而异。剂量为强的松30～40mg/d，重者可达60mg/d，或以0.25～0.75mg/kg计算，疗程最好控制在6～8周内，发作控制2～3周后，尽早减量，维持治疗各家意见不一，有主张半年以上者，间日给与强的松10～20mg，可减少副作用及激素依赖性。但亦有认为维持治疗不能预防疾病复发。对严重病例，激素制剂应短期静脉给予，用法同溃疡性结肠炎。未用过激素治疗的严重病例亦可用ACTH静脉滴注或肌注控制发作。左半结肠病变可用激素灌肠治疗以减轻全身用药的副作用。由于激素副作用大，长期使用后感染性并发症及代谢紊乱等常导致严重的后果，用药应慎重。

（四）水杨酸类药物

水杨酸偶氮磺胺吡啶（SASP）主要用于轻、中度病例，但治疗及维持效果都不如溃疡性结肠炎可靠。目前仍为结肠Crohn病首选药物。常用剂量为2～6g/d，平均初用剂量为4g/d或1g/15kg，共4月，而维持剂量为1～2g/d，共6～12月。

由于SASP需被结肠细菌分解为5-ASA及SP后，5-ASA才发挥抗炎作用，因此对回肠Crohn病无效。5-ASA口服后大部在小肠吸收，理论上对小肠Crohn病有效。近年来国外研制的一些新药，目的都是使高浓度水杨酸盐到达病变局部发挥治疗作用。例如用各种载体代替SP不变，与5-ASA结合、偶氮5-ASA及各种缓释剂型，发挥局部特异性作用，发现其效果与SASP相当，而副作用较小。这类药物的灌肠剂对左半结肠病变有效。需用SASP而有磺胺过敏的患者，可用脱敏疗法（desensitization to sulfasalazine），如每日0.25～0.5g，7～10天，每周增加0.25，至2g/d停止，密切观察8－12周。用SASP过程中出现轻度过敏反应者，亦可停药1～2周，再以上法脱敏继续使用。药物副作用较多，常见者有皮疹、白细胞减少、血小板功能降低，甚至骨髓抑制，暂时的男性不育症等。叶酸的吸收亦常受影响，因此，用药较长者应适当补充叶酸，注意各种副作用。

（五）免疫抑制剂

近30年来,国外免疫抑制剂应用增多,但仍属第二种选择。硫唑嘌呤(Azathioprine)或硫唑嘌呤加强的松在控制发作或维持缓解方面均有中度疗效,约3/4患者因而减少激素用量。但由于药物通常需6～8月(平均3.1月)才显示作用,因而主张与激素或SASP同时给与,应用的指征主要是:①顽固性Crohn病,激素、SASP及灭滴灵治疗无效者;②长期依赖激素且出现严重副作用者;③并发各种瘘管;④存在肛门病变;⑤维持缓解(可与激素并用);⑥外科手术前后,使病情稳定。剂量宜小,如2.0～2.5mg/kg·d,注

意骨髓抑制及感染性并发症。环胞菌素A(Cyclosporine A)因发现其选择性作用于T淋巴细胞，抑制细胞免疫反应而于近10年来用于Crohn病治疗，有人将其誉为"皇冠上的新钻石"，为本病治疗锦上添花，但至今仍严格限制在少数顽固性病例，且采用小剂量(5～7.5mg/kg)分次口服，以策安全(Brynskov，1989)。

（六）抗菌治疗

本病伴随的发热、瘘管、腹块及白细胞增高均提示活动的细菌感染，应使用抗菌药物。灭滴灵(Metronidazole)除抗菌作用外，可能因其改变白细胞趋化作用而倍受青睐，对结肠Crohn病伴肛门病变、瘘管形成者尤有价值。常用0.8g/d(或10mg/kg)，长程治疗应特别注意其神经系统毒性。余抗菌治疗使用多属经验性用药，如氨苄青霉素、三代头孢菌素、磺胺增效剂(Trimethoprim，TMP)均可显示治疗作用，但应防菌群失调的副作用。万古霉素(Vancomycin)及杆菌肽(Bacitracin)可治疗合并的难辨梭状芽胞杆菌性伪膜性结肠炎。

晚近有人报告氨苯砜（Dapsone）治疗顽固性Crohn病有效，提示分支杆菌可能与本病有关，亦有人倡用二联或三联抗分支杆菌感染治疗Crohn病。

总之，Crohn病主要治疗是内科性的，主要药物是皮质类固醇和水杨酸类药物。随着发病机理的深入理解将有新的治疗药物，尤其是针对非特异性炎症各个主要环节的新药问世。

（七）外科治疗

Crohn病具有复发倾向，手术后复发率约50%以上，因此，外科手术并不是根治性措施，对手术的指征、时机及方式均应认真考虑、严格掌握。手术指征主要是Crohn病各种并发症，如肠穿孔、出血、梗阻、瘘管、脓肿形成及中毒性巨结肠等并发症，以及顽固性Crohn病内科治疗无效者。实际掌握上，除致命性的急性并发症外，手术指征要结合疾病严重度及患者全身状况综合考虑。手术时机一般主张尽量推迟，手术方式亦尽可能保守，近年倡用的肠狭窄成形术即为一例。尽管多数病例最终需要手术，但对每位患者的决策常带有经验性质，需由内、外科医师共同磋商确定。

（八）不同部位Crohn病治疗方案的选择

结肠型首选SASP，无效者改用激素；而小肠型或回结肠型首选激素，可同用SASP，无效者试用灭滴灵、硫唑嘌呤，如仍无效可手术治疗。

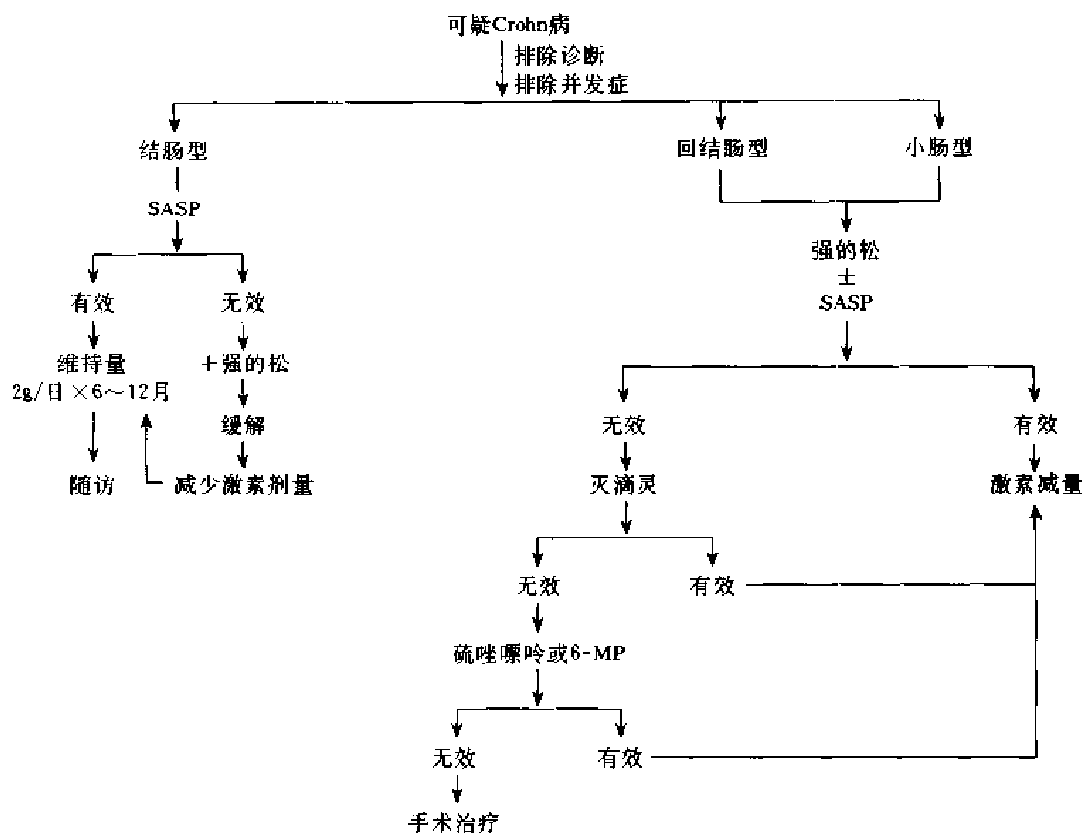


图13-28-6 不同程度Crohn病治疗方案

十、预后

Crohn病尽管可以自行缓解，多数发作缓解交替进行，使病人必须长期乃至终身改变工作及生活方式、有规律地治疗及检查，有时即使强有力的内外科治疗亦不能阻止其复发的倾向，使患者生活质量下降，大约2/3的患者健康情况受损，病死率达5%～18%，主要死于各种并发症。小肠受累者预后相对较好。

随着一般治疗及营养支持疗法的进展，内外科医师会诊的加强，外科手术方法的改进，特别是专业工作队伍的扩大以及医疗条件的改善，疾病的预后已有较大的改善。随着病因和发病机理研究的深入，还将继续有更大的改善。

（欧阳钦）

参考文献

1. 刘彤华，潘国宗，麦灿荣，等．克隆氏病Ⅲ：克隆氏病与肠结核的鉴别诊断．中华内科杂志，1981，20(4)：211
2. 欧阳钦．我国炎性肠病研究的概况及展望．中华消化杂志，1993，13(6)：313
3. 欧阳钦，李甘地，王一平，等．原发性肠道恶性淋巴瘤诊断问题探讨．中华内科杂志，1991，30(3)：144
4. 潘国宗．克隆病的诊断与鉴别．中华消化杂志，1993，13(6)：372
5. Brynskov J, Freund L, Norby-Rasmussen S, et al. Placebo-controlled. doubleblind. randomized trial of cyclosporine therapy in active Crohn's disease. N Eng J Med, 1989, 321(13):845
6. Fiocchic, Strong SA, West GA, et al. IBD: Progress in Pathogenesis. Can J Gastroenterol, 1993, 7(2):110
7. Gan HT, Ouyang Q, Bu H, et al. Value of polymerase chain reaction assay in diagnosis of intestinal tuberculosis and differentiation from Crohn's diseases. Chinese Med J, 1994, 107(12):215
8. Gyde SN, Prior P, Macartney JC, et al. Malignancy in Crohn's diseaes. Gut, 1980, 21:1024
9. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activety. Lancet, 1980, 1(8167):514
10. Kirsner JB, Shorter RG. Recent development in nonspecific inflammatory bowel disease. N Eng J Med, 1982, 306(14):837
11. Macdonald TT, Murch SH. Aetiology and pathogenesis of Chronic inflammatory bowel disease. Bailliere's Clinical Gastroenterol, 1994, 8(1):1
12. Bayless TM. Crohn's disease of the small bowel. In: Bayless. Current therapy in gastroenterology and liver disease. St Louw: Decken & Mosby Company Press, 1984, 233

第二十九章 肠 结 核

肠结核是由于结核杆菌侵犯肠道引起的慢性特异性炎症。在发展中国家（包括我国），肠结核是消化道常见病之一，而西方发达国家，肠结核较少见，但近年因为艾滋病病毒的流行及人口流动，肠结核患者的数目亦有所增多。发病年龄以中青年居多，女性多于男性。

肠结核通常继发于肠外结核灶，特别是排菌性肺结核，少数（约 10%）原发于肠道，称原发性肠结核。

【病因和发病机制】 能使人类致病的结核菌有人型结核菌、牛型结核菌和非洲分枝杆菌属结核菌群等三种，而肠结核的病原菌主要是人型结核菌。据报道，世界部分地区至今仍有由牛型结核菌致病，多系饮用未经消毒的生牛奶引起。结核杆菌侵犯肠道的途径如下：

1. 胃肠道感染　这是结核杆菌侵犯肠道的主要途径。胃肠道对结核菌有较强的抵抗力，只有摄入大量结核菌才有可能使胃肠道受感染。排菌的肺结核病人经常吞咽含有结核杆菌的痰液就可以使肠道发病。在有效的抗结核药物问世以前，肺结核死亡病例尸检结果有 55%～90% 病例合并肠结核。肠结核发病与否，与肺结核病变的严重程度密切相关。经常与排菌的肺结核病人共用餐具、一起进食或饮用未经消毒的带菌牛奶所致的原发性肠结核，临床较少见。

当结核菌被吞进胃后，由于胃粘膜屏障作用，胃壁缺少淋巴滤泡及排空较快等因素，胃结核很少。部分未被胃酸灭活的结核菌到达肠道，定居于肠粘膜腺体的深部而致病。肠结核好发部位依次是回盲部、升结肠、回肠、空肠、阑尾、横结肠、降结肠、十二指肠、乙状结肠和直肠。其中侵犯回盲部约占 80%～90%，北京协和医院 53 例肠结核，回盲部受侵犯者占 53%。回盲部结核多见的原因，可能是肠内容在通过回盲瓣之前，由于生理性潴留时间较长，使结核菌与该部位肠粘膜接触时间较久，以及该处淋巴组织丰富，容易使结核菌生长所致。

2. 血行播散　肠外结核病变经血行播散侵犯肠道。

3. 直接蔓延　邻近器官的结核病灶，例如女性的盆腔结核，可以直接蔓延至肠道。

【病理】 由于病人机体免疫力和结核菌侵入的数量和毒力有所不同，肠结核的大体标本形态学表现为溃疡型、增殖型和混合型 3 种。机体免疫力高、菌量少又致病力低，则表现为增殖型，反之则为溃疡型。

1. 溃疡型　该型约占 60%，几乎都是继发性肠结核。当结核菌到达肠粘膜层以后，巨噬细胞将病原菌带至粘膜下层，侵犯肠壁的集合淋巴结和孤立淋巴滤泡，形成特异性结核小结节。当病变组织发生闭塞性动脉内膜炎，局部供血差，使结节中心发生干酪样坏死，肠粘膜表面亦坏死脱落形成小溃疡，随着病变进一步发展，小溃疡相互融合增大。北京协和医院报道一组肠结核溃疡最大达 5cm×3cm。溃疡可单发或多发，深浅不一，深者可达肌层或浆膜层，边缘多不规整，呈鼠咬状。由于溃疡沿淋巴管走向，所以呈环状，修复时瘢痕收缩导致环形狭窄。北京协和医院报道一组 53 例肠结核中，肠狭窄 45 例，43 例为环形狭窄，其中一半以上为多发性，自 2～10 个不等。肠结核性溃疡形成较缓慢，常与周围组织粘连，故很少发生急性肠穿孔，而慢性肠穿孔可导致局部脓肿或肠瘘形成。溃疡局部的肠系膜往往增厚，肠系膜淋巴结肿大，淋巴结内干酪样坏死，有时会出现钙化灶。

2. 增殖型　该型约占 10%。在初期，病变肠段充血、水肿，淋巴管扩张，慢性期结核性肉芽肿及纤维组织增多，此时可以出现由结核性肉芽肿、纤维组织增生及瘢痕组成的包块，临床容易误诊为肿瘤。北京协和医院 1 组肠结核包块大者达 10cm×8cm。在显微镜下，典型的结核性肉芽肿中心是干酪样坏死，外周由上皮样细胞围绕，郎罕巨细胞形成，最外层为单核细胞及淋巴细胞浸润、动脉管壁增厚，内腔狭窄甚至闭塞。病变肠段浆膜可出现灰白色结核小结节。肠腔因结核性肉芽肿及纤维组织增生造成狭窄，属增殖性狭窄。在增殖型病变肠段粘膜不一定能找到干酪样坏死性肉芽肿，有时需要在相应的肠系膜淋巴结上方能发现干酪样坏死，而且抗结核治疗对肠系膜淋巴结的干酪样坏死灶不能彻底清除。据报道，位于回盲部和结肠的结核常以增殖性病变为主，而位于回肠的结核则以溃疡性

病变多见。

3. 混合型　该型约占 30%，肠粘膜不仅有结核性溃疡，亦同时存在结核性肉芽肿及瘢痕组织，既有增殖性狭窄，又有瘢痕性环形狭窄。

【临床表现】 肠结核大多起病缓慢，早期症状不明显，容易被忽略，主要的临床症状如下：

1. 腹痛　约 80%～90% 以上肠结核病人有慢性腹痛，腹痛多在右下腹，少数在脐周或全腹。疼痛性质一般为隐痛，有时可绞痛，如果合并肠梗阻或急性肠穿孔时，腹痛会骤然加剧。进食会诱发及加重疼痛，这与胃-结肠反射使肠蠕动加强及肠痉挛有关。腹泻或呕吐后，疼痛可暂时缓解。

2. 腹泻和便秘　肠结核病变可以引起肠功能紊乱，表现为腹泻和便秘交替。北京协和医院报道的一组肠结核，有 30% 病例出现腹泻和便秘交替症状。有些病人仅有腹泻或便秘，多数腹泻出现在腹痛后，大便呈稀水状或糊状，如果直肠未受累，不一定有里急后重感觉。溃疡型肠结核病变广泛时，大便频数可达每日 10 多次，左半结肠受累时会有脓血便。若小肠结核广泛侵犯肠系膜淋巴组织，使淋巴管阻塞，或因肠腔狭窄导致肠内细菌过度繁殖，临床可出现吸收不良所致的脂肪泻。

3. 腹块　约 30%～60% 肠结核病人出现腹块，其病理改变主要是结核性肉芽肿、纤维组织或病变增厚的肠襻与周围组织粘连、肿大的肠系膜淋巴结等组成。腹块多数位于右下腹，较深、相对固定、质地偏硬、表面不平、有压痛。

4. 呕吐　当结核性小肠肠腔狭窄或肠系膜淋巴结结核压迫十二指肠第二三段时会导致肠梗阻而发生呕吐。有时呕吐属于反射性。

5. 全身症状　可以有结核毒血症表现如低热、盗汗、消瘦、食欲不振、乏力等。不少病人有营养不良。如果同时存在肠外结核，会有相应的症状，甚至因该症状突出而掩盖肠结核。

6. 并发症

(1) 肠梗阻：肠结核最多见的并发症是肠梗阻，北京协和医院报道的 53 例肠结核中，发生肠梗阻 41 例，为 77.4%。完全性肠梗阻不多见，一般为慢性、不完全性肠梗阻。梗阻的原因是由于：①肠粘膜充血、水肿，大量增生的结核性肉芽肿及纤维组织，使肠壁增厚、肠腔狭窄；②环形溃疡愈合后瘢痕收缩，使肠腔狭窄；③肠结核急性期渗出导致广泛的腹膜粘连；④回盲部结核引起肠段挛缩，加上肠系膜瘢痕收缩，使局部肠袢严重扭曲变形。

(2) 肠穿孔：发生率为 1%～10%。多数为慢性穿孔，在腹腔形成局限性脓肿，常位于右下腹。少数病例有严重结核性溃疡或完全性肠梗阻的近端肠段发生急性肠穿孔，有时在抗结核治疗过程中发病，但比 Crohn 病发生肠穿孔少得多。北京协和医院 53 例肠结核仅有 1 例发生急性肠穿孔，发生率为 1.9%。

(3) 瘘管形成：肠结核发生慢性穿孔以后，可以在肠与肠之间或肠与脏器之间形成瘘管，很难自行愈合，会导致严重营养不良。

(4) 便血：由于结核病灶常有闭塞性动脉内膜炎，故不易出血。但当有炎性息肉形成或结核性溃疡侵蚀较大血管时可致出血，甚至大出血。出血的发生率约 3.4%～4%。国内报道 1 组肠结核 397 例有 8 例（2%）出血，其中 4 例大出血。

【实验室检查】

1. 血象和血沉　贫血不少见，北京协和医院报道一组肠结核，有半数以上有不同程度的贫血。多数患者红细胞沉降率增快。

2. 粪便检查结核菌　无论用粪便浓缩法找抗酸杆菌还是粪便结核菌培养，阳性率均不高。如果排菌性肺结核病人的粪便找到结核菌，不能排除吞咽带结核菌痰液所致，故该项检查对诊断帮助不大。

3. 结核菌素试验　通常应用于试验的结核菌素制剂有两种，一种是旧结核菌素（含杂质），另一种是从旧结核菌素滤液中提取的纯结核蛋白精制而成，称结核菌纯蛋白衍生物（pure protein derivative；PPD）。近年多用后一种制剂作试验。结核菌素试验结果强阳性，则提示体内有结核菌感染。

【特殊检查】

1. X 线检查　X 线钡餐造影及钡灌肠检查对肠结核的诊断有很高价值，但临床出现肠梗阻征象时，钡餐检查则要慎重，因粘稠的钡剂有可能加重肠梗阻，必要时可用稀钡进行。肠结核的 X 线表现主要是肠粘膜皱襞粗乱、增厚，溃疡形成。有时病变肠段的钡剂排空很快，显示充盈不良，呈激惹状态，而两端的肠腔有钡剂充盈，称 Stierlin 征。此外，尚可见肠腔狭窄，常为多发性、向心性狭窄，狭窄近端肠腔扩张，肠管僵硬、缩短变形，有假息肉征象。

腹部平片若发现腹腔淋巴结钙化或胸片有肺结核病变，对肠结核的诊断有帮助。

2. 结肠镜检查　纤维结肠镜或电子结肠镜可以进行全结肠及回肠末段直观检查，对肠结核的诊

断及鉴别诊断很有意义。内镜下病变肠粘膜充血、水肿，环形溃疡，溃疡边缘呈鼠咬状，可伴有大小及形态各异的炎性息肉，肠腔多有狭窄，如果活检找到干酪坏死性肉芽肿或结核菌，则可以确诊。但一般活检的阳性率不高，约40%～70%，不少病例活检结果仅为非特异性炎症改变。

3. 腹腔镜检查　对腹腔无广泛粘连，而诊断又十分困难的病例，可以考虑做腹腔镜检查。病变肠段浆膜面可能有灰白色小结节，活检有典型的结核改变。

4. 基因诊断技术及其他新技术　分子生物学和基因工程技术以及其他新技术，已在临床应用于结核病病原学的诊断，近年国内开展较多的聚合酶链反应（polymerase chain reaction；PCR），是一种体外核酸扩增技术，可以检出临床标本极微量的微生物核酸，结核菌检出阳性率高于培养法，为结核病原学的快速、敏感、特异诊断开辟了新的途径，但该技术可因操作过程的污染而产生假阳性结果。

此外采用酶联免疫吸附试验或放射免疫分析法检测临床标本中结核菌抗原、结核硬脂酸检测等新技术尚在探索中。

【诊断】 只要符合以下任何一条标准，都可确诊为肠结核：①肠壁或肠系膜淋巴结找到干酪坏死性肉芽肿；②病变组织的病理切片找到结核菌；③从病变处取材培养结核菌结果阳性；④从病变处取材做动物接种有结核改变。但以上4条标准，均需要在病变处取材，因此只有通过内镜活检或手术探查方能办到，而一般病例根据临床症状体征及X线有典型结核改变，肠外找到结核灶，抗结核试验治疗6周病情有明显改善，便可以作出肠结核的临床诊断。

【鉴别诊断】

1. Crohn病　1932年以前，回盲部的肉芽肿病变都诊断为结核，自从Crohn报道局限性肠炎以后，西方国家的肠结核比Crohn病少见得多，但两者之间，无论临床表现或病理都十分相似，造成鉴别困难，例如北京协和医院报道60例Crohn病术前误诊为肠结核达65%，而53例肠结核术前误诊为Crohn病达34%。但两者仍有一些不同之处以资鉴别：①肠结核多伴有肠外结核灶，妇女带有闭经；②肠结核并发肠瘘、出血、肠壁或器官脓肿的机会比Crohn病少；③X线检查结核造成肠道的缩短比Crohn病更明显，病变单纯累及盲肠的多考虑为结核，而单纯累及回肠的多见于Crohn病；④内镜检查肠结核的溃疡常呈环形，而Crohn病的溃疡多为纵行，铺路石征多见于Crohn病；⑤病理检查（最重要的鉴别）肠结核可在病变肠壁或肠系膜淋巴结找到结核菌或干酪样坏死，而Crohn病则否；⑥抗结核治疗肠结核有效，而Crohn病效果差；⑦肠结核手术切除病变后的复发率比Crohn病低。

2. 结肠癌　结肠癌发病年龄一般比肠结核大，粪便隐血一旦出现往往持续阳性，钡灌肠检查病变范围较局限，结肠镜检查并活检是鉴别两者的关键。

3. 肠恶性淋巴瘤　肠恶性淋巴瘤患者一般状况恶化比肠结核迅速，腹块出现早，病变范围较广、X线征显示扩张肠段粘膜皱襞有破坏，并发肠梗阻比肠结核少，抗结核治疗无效。如果病变在回盲部，结肠镜检查并活检往往会有阳性结果。当临床鉴别十分困难时，应及早手术探查。

4. 耶尔森菌肠炎　耶尔森菌（Yersinia enterocolitica）最常侵犯末端回肠，肠粘膜炎症改变、溃疡形成，肠壁增厚，肠系膜淋巴结发炎肿大，其表现与回肠结核相似。但耶尔森菌肠炎病程短暂，能够自愈，与肠结核有所不同。如果在急性期取粪便、血液或组织标本培养，该菌可能阳性，血清凝集试验测定抗体滴度升高对诊断该病有帮助。

5. 其他　一些少见的疾病，例如梅毒侵犯肠道、肠阿米巴病、肠放线菌病、性病性淋巴肉芽肿及肠道非典型分枝杆菌病（多见于艾滋病人）等，亦应注意与肠结核相鉴别。

【治疗】 肠结核的一般治疗是加强营养，适当补充维生素A、D和钙剂。而最强有力的措施是抗结核治疗，即化学治疗，用药量要充足，疗程相对较长。开始阶段联合使用3种以上药物，常用异烟肼每日300mg，利福平每日450～600mg，乙胺丁醇每日750mg。异烟肼和利福平对分布于细胞内和细胞外的结核菌群有杀灭作用，而乙胺丁醇是辅助药物，防止耐药菌的产生。近年对吡嗪酰胺在细胞内pH酸性环境有较强的灭菌作用这一再认识，故有主张开始2个月加用该药。链霉素仅对细胞外菌群有效，使用必须经过注射，加上有听力和前庭功能不可逆损害的危险，故西方国家已不再作为一线药物。肠结核的化学治疗疗程需1.5～2年以上，甚至3年。发生严重并发症如完全性肠梗阻、急性肠穿孔、大出血或肠瘘形成等，需要手术治疗。

（麦灿荣）

参考文献

1. 王赞舜、林兆耆，朱无难，等．肠结核397例的临床

分析. 中华内科杂志, 1961, 9:41
2. 刘彤华, 潘国宗, 麦灿荣, 等.Crohn病, Ⅱ.Crohn病与肠结核的鉴别诊断. 中华内科杂志, 1981, 20:211
3. 裴琪, 李素青, 王宝恩.Crohn病与肠结核的鉴别. 中华消化杂志, 1988, 8:181
4. Bahkiar JP, Uthman SM, Kabuhiau HA. Tuberculous colitis. Am J Proctol, 1977, 28:75
5. Bentley G. Gastro-intestinal tuberculosis: a 10-year review. Brit J Surg, 1967, 54:90
6. Bhansali SK. Abdominal tuberculosis, Experience with 300 cases. Am J Gastroenterol, 1977, 67:324
7. FrAki O, Peltokallio P. Intestinal and peritoneal tuberculosis. Dis Col Rect, 1975, 18:685
8. Gleason T. Tuberculosis of the duodenum. Am J Gastroenterol, 1979, 72:36
9. Haddad FS, Ghossain A, Sawaya E, et al. Abdominal tuberculosis. Dis Colon Rectum, 1987, 9:724
10. Pao CC, Yen TSB, You JB, et al. Detection and identification of mycobacterium tuberculosis by DNA amplification. J Clin Microbiol, 1990, 28:1877
11. Segal I, Tim LO, Mirwis J, et al. Picfalls in the diagnosis of gastrointestinal tuberculosis. Am J Gastroenterol, 1981, 75:30
12. Wales JM. Gastro-intestinal tuberculosis. Brit J Dis Chest, 1976, 70:39

第三十章 消化道恶性淋巴瘤

第一节 引 言

恶性淋巴瘤是淋巴结和/或结外部位淋巴组织的免疫细胞肿瘤，来源于淋巴结细胞或组织细胞的恶变。目前国际上统一分为两大类：

1. 霍奇金病（简称 HD） 为原发于单核系统 Reed-Sternberg（R-S）组织及其单个核前驱细胞的一类特殊肿瘤。其病理特点是淋巴结的正常结构完全消失，但一般切片中大多数细胞是反应成分，而作为肿瘤细胞的 R-S 细胞不但不占优势，有时甚至难以发现。HD 常以淋巴结受侵为主，较少侵犯结外器官。

2. 非霍奇金淋巴瘤（简称 NHL） 除来源于中枢淋巴组织的原始淋巴细胞淋巴瘤是来源于胸腺内前 T 细胞，以及组织细胞淋巴瘤以外，NHL 均来源于在接触抗原后处于不同转化或发育阶段、属于周围淋巴组织的 T 或 B 淋巴细胞。实际上是一组临床表现很不均一的疾病。对治疗反应和预后差异很大。较多侵犯结外器官，多数原发于消化道的淋巴瘤除个别 HD 外大都是恶性程度不同的 NHL。

有关恶性淋巴瘤总的发病情况、病因、病理和免疫学特点、临床表现及系统等将在本书第 15 篇 24、25、26 三章中系统介绍。本章主要讨论原发于消化道的恶性淋巴瘤。

第二节 流行病学

恶性淋巴瘤在我国占常见恶性肿瘤的第 10 位（男性第 9 位，女性第 11 位）。虽与欧美国家相比，本病的发病率和死亡率较低，但由于我国人口众多，且本病多发生于青壮年，对劳动力影响较大。所以值得特别重视。而且本病治疗效果多数比较满意。

1. 发病情况 北京市 1987 年城区和近郊区恶性淋巴瘤的发病率为 0.74（世界人口标化率为 0.82）/10 万人口，占恶性肿瘤的 0.42%；女性为 0.25（标化率 0.25）/10 万人口，占恶性肿瘤的 0.18%。上海市 1987～1989 年城区恶性淋巴瘤的发病率男性为 5.27（标化率 4.60）/10 万人口，占恶性肿瘤的 1.87%；女性为 3.43（标化率 2.82）10 万人口，占恶性肿瘤的 1.64%。

2. 死亡情况 北京市 1987 年的报告死亡率城区男性为 0.66（标化率 0.64）/10 万人口，占恶性肿瘤的 0.47%；女性为 0.17（标化率 0.15）/10 万人口，占恶性肿瘤的 0.17%。上海市 1987～1989 年城区恶性肿瘤死亡率男性为 3.33（标化率 2.93）/10 万，占恶性肿瘤的 1.53%；女性为 2.49（标化率 1.86）/10 万，占恶性肿瘤的 1.68%。根据两市不同年代的对比，发病和死亡率变化不大。但可以看出上海恶性淋巴瘤的发病和死亡率均高于北京。

在西方国家淋巴瘤的发病率一般高于亚洲，美国 HD 的发生率为 2.9/10 万人口，占全部恶性肿瘤的 0.7%；NHL 的发生率为 15/10 万人口。但近二十年来在欧美国家恶性淋巴瘤的发病率逐年有增高，美国癌症协会报告 1973～1988 年 5 年内美国 NHL 的发病率增加 50%。这很大程度上是由于 AIDS 患者的增多，美国癌症控制中心统计 AIDS 患者有 3% 发生淋巴瘤。但也有其他原因，从儿童到 80 岁老人淋巴瘤的发生率都有增加，男性为 16.6/10 万人口，女性为 11.2/10 万人口，都显然高于我国。而 HD 在相同年代内则下降 9.1%，主要是 65 岁以上的老人，而在 15～34 岁青年中反有升高。

在世界范围内恶性淋巴瘤的分布也很不一致。现已发现有几个著名的高发区，如中东地中海东岸沿海潮湿地带有一种高发于青壮年的特殊小肠 B 细胞淋巴瘤，常伴有吸收不良；在中非发病率较高的是临床表现和病理形态均有显著特点的 Burkitt 淋巴瘤；日本九洲和加勒比海成人 T-细胞淋巴瘤高发等。在这些地区，恶性淋巴瘤可占恶性肿瘤的前二、三位，在中非儿童中则占首位。

我国尚未发现淋巴瘤高发或高发人群，但沿海的发病和死亡率高于内陆；较发达地区高于经济不发达的地区。

3. 性别 各单位的统计均说明男多于女，世界各地大多如此。

4. 发病年龄 淋巴瘤可发生于任何年龄。在多数西方国家，HD 的发病年龄都呈双峰现象，如

美国第一个高峰在 20～24 岁，第二个在 80～84 岁。我国全国死亡回顾调查和北京、上海、广州等地的发病登记资料，均无明显双峰现象。

5. HD与NHL的比例　在欧美国家的资料中HD占所有恶性淋巴瘤的30%～40%左右。我国各地区的统计HD所占的比例均低于这一数字。

我国12个地区1978～1982年五年内3366例恶性淋巴瘤病理切片复习，各地区HD所占比例平均为10.9%（6.7%～18.4%），NHL为89.1%（81.6%～93.3%）；1984年顾绥岳等对我国13省市十年间9009例回顾分析，HD所占比例平均为10.6%。

6. T淋巴瘤在NHL所占的比例　我们的分析T细胞淋巴瘤所占的比例由10.2%到47.6%，各地差异很大，平均为26.1%；其中滤泡性所占比例仅4.4%。顾绥岳的分析T细胞淋巴瘤所占比例平均为28.5%。他并比较了我国与日本及西方国家淋巴瘤的情况。为此，我们曾对我国NHL进行了前瞻性免疫分型的研究，其结果也显示T细胞淋巴瘤所占比例为NHL的33.9%。

7. 结外淋巴瘤和消化道淋巴瘤　原发于淋巴结以外的恶性淋巴瘤除特殊高发区外，一般占恶性淋巴瘤的20%～25%，占NHL的25%～30%。我们对中国医学科学院1958～1994年收治的5101例确诊为恶性淋巴瘤的病人作了分析，其首发部位如表13-30-1。在1032例原发于结外的病人中，原发于小肠（176例）、胃（111例）、大肠（22例）占29.4%，国外多数统计中消化道淋巴瘤占全部消化道恶性肿瘤的1%～4%，占结外淋巴瘤的30%～40%，在一组资料中胃占60%、小肠占15%，大肠占14%～20%。淋巴瘤可发生于消化道的任何部位，但迄今尚未有食管淋巴瘤的报道。病理上最多的是大细胞性淋巴瘤（中心母细胞型或免疫母细胞型）。胃淋巴瘤恶性的半数以上，尤其是所谓的MALToma一般进展缓慢。但也有中度和高度恶性的，预后即较差。小肠淋巴瘤一般为进展性，不论T、B来源都属弥漫型。在西方和中东的免疫增生性小肠病（immunoproliferative small intestinal disease；IPSID）可以分泌alfa重链免疫球蛋白，为B细胞来源广泛侵犯整个肠管及肠系膜淋巴结；有的ISPID为T细胞来源，常有吸收不良和梗阻现象。ISPID手术困难，对化疗反应良好，但总的预后不佳。

表13-30-1　5101例恶性淋巴瘤的首发部位

部位	例数	(%)
结内：	共3990	78.2
表浅淋巴结	3551	69.6
纵隔	210	4.1
腹膜后淋巴结	50	1.0
肠系膜淋巴结	179	3.5
不明	79	1.6
结外：	共1032	20.2
扁桃体	240	4.7
小肠	170	3.3
鼻咽	128	2.5
胃	111	2.2
鼻腔	109	2.1
皮肤	75	1.5
骨	29	0.6
大肠	22	0.4
眼及眼睑	21	0.4
上颌窦	15	0.3
下咽	14	0.3
睾丸	12	0.2
牙龈	8	0.2
中枢神经系统	8	0.2
腭	7	0.1
宫颈	7	0.1
乳腺	6	0.1
甲状腺	6	0.1
其他	44	0.9

在小肠肿瘤中淋巴瘤占有一定重要地位。我国在1938～1991年间文献中报导的10619例原发小肠肿瘤中，良性占27.1%，恶性占72.9%。在小肠恶性肿瘤中淋巴瘤占20%～30%，协和医院的统计占小肠肿瘤的32%，中国医学科学院肿瘤医院则占33%，均居第二位。Coit（1993）统计2819例小肠肿瘤各部位的肿瘤类型如表13-30-2。因西方国家类癌较多，淋巴瘤占第三位。

表13-30-2　小肠肿瘤的病理类型和部位（Coit，1993）

[illegible]	[illegible]	空肠	[illegible]	[illegible]
腺癌	559	413	276	1245（45%）
类癌	55	73	709	837（30%）
淋巴瘤	26	147	235	408（14%）
肉瘤	54	143	129	326（11%）
总计	694（25%）	776（27%）	1349（48%）	2819（100%）

第三节 病 因 学

有关淋巴瘤的病因已在第 15～25 章中叙述。目前认为比较肯定的有：

1. 病毒感染 EB 病毒的感染与流行于非洲儿童的 Burkitt 淋巴瘤有关；成人 T 细胞淋巴瘤-白血病病毒（HTLV-1，ATLV）与美国东南部、加勒比海和日本西南部的皮肤 T 细胞淋巴瘤和成人 T 细胞淋巴瘤有关，这类淋巴瘤在临床表现上也有特点，目前已可通过测定 HTLV-1 抗体证明。但这些特殊类型很少见于胃肠道淋巴瘤。如前所述，IPSID 一般认为与肠道感染有关，这些病人由于正常免疫受到损害，易受病毒或细菌的侵袭。

2. 免疫抑制 通过临床和免疫学检测，很多淋巴瘤尤其是非霍奇金淋巴瘤病人在肿瘤发生、发展过程中与免疫功能的缺损相关。长期的免疫抑制是导致淋巴瘤的病因之一。发生于艾滋病（AIDS）患者的 NHL 部分可侵犯消化道，特别是小肠。

3. 幽门螺杆菌感染 最近有资料证明幽门螺杆菌（Helicocobacter pylori）感染不但可引起胃癌，也可引起胃淋巴瘤。因之可服用铋制剂和抗生素治疗而得减轻。而且有资料说明通过抗生素治疗，淋巴瘤可有一定程度的缩小。

4. 电离辐射和某些有害物质 原子弹受害者和临床上曾接受放射及化学治疗的霍奇金病患者发生 NHL 的明显增多，特别是大细胞淋巴瘤，且常侵犯消化道。某些农药及杀虫剂的应用可能是美国中西部农民淋巴瘤增高的原因之一。某些药品长期服用可导致淋巴结肿大（如苯妥英钠。去氧麻黄素等），也可能与淋巴瘤有关。

5. 其他 业已发现淋巴瘤与某些染色体的易位、癌基因的活化和抑癌的失活有关，多数学者相信长期慢性感染、抗体抗原反应及其他一切可导致上述病理生理改变的先天与后天因素都可能与 NHL 的发生有关。

地中海肠道淋巴瘤的病因迄今不明，部分专家认为是长期反复慢性感染的后果。

第四节 病 理 学

为了理解淋巴瘤的病理和分类，需要对淋巴细胞的免疫分型和复杂的发育阶段有一定基本知识。

一、淋巴网状组织的细胞成分

无论淋巴结、淋巴结外的淋巴网状组织（如胃肠道、呼吸道的粘膜组织，皮肤、肺、肝、骨、中枢神经系统、睾丸等各处的淋巴组织）其细胞成分主要来自 3 个细胞系：①B 细胞来源于骨髓、干细胞通过骨髓后继续发育为前 B 细胞、未成熟 B 细胞和成熟 B 细胞。小 B 淋巴细胞在抗原刺激下可以发生转化，成为形体大、分裂旺盛的免疫母细胞。②T 细胞是造血干细胞经过胎儿胸腺后发育而成的各阶段细胞（中枢 T 细胞），并从胸腺进入外周血、淋巴结和各淋巴组织，统称为外周 T 细胞。小 T 淋巴细胞经抗原刺激后也转化为 T 免疫母细胞，③除淋巴细胞外，还有组织细胞、自然杀伤细胞（NK 细胞）和血管内皮细胞等。

除了淋巴结、骨髓胸腺以外，淋巴细胞还存在于脾、咽淋巴环和全身各处。近年来将消化道和呼吸道粘膜下的淋巴滤泡称为粘膜相关淋巴组织（MALT）。

淋巴瘤就是在众多的内外病因作用下各阶段淋巴网状组织细胞恶变的结果。

由于淋巴细胞的发育、分化的阶段不同，因而在受侵的淋巴结或淋巴组织中可出现不同阶段的瘤细胞。在同一病灶中，可有低分化的瘤细胞，也可有分化较为成熟的细胞。随着病变的进展，恶性淋巴瘤的组织学类型可有转变，如结节型可转变为弥漫型。

增生的肿瘤组织中可呈单一细胞成分；但由于原始多能干细胞可向不同的方向分化，有时细胞成分可是两种以上或多种多样的。

二、免疫分型

近年来由于单克隆抗体和免疫组化的广泛应用，已有可能辨别不同分化阶段的 T、B 淋巴细胞。

发生于包膜下皮质胸腺细胞的肿瘤通常是 T 细胞急性淋巴细胞白血病和淋巴母细胞淋巴瘤。所有其他 T 细胞淋巴瘤都是来自比较成熟的 T 细胞，CD4 阳性，其中包括成人 T 细胞淋巴瘤（ATL）、蕈样霉菌病、Sezary 综合征、多数所谓的周围性 T 细胞淋巴瘤（国际工作分类中的弥漫大细胞、免疫母细胞和混合性淋巴瘤）及半数以上的 T 细胞慢性淋巴细胞白血病。有一些周围 T 细胞淋巴瘤、近半数的 T 细胞慢性淋巴细胞白血病和一些 Tγ 淋巴增生性疾病 CD8 阳性。

B 细胞淋巴瘤的特异性抗体较少，但有表面免

疫球蛋白表达。最早期的B细胞表面有CD10、CD19的表达，细胞内有终端转移酶并有重链基因的重组。以后细胞表达CD20，细胞浆内产生μ重链，κ轻链基因的重组、λ轻链基因的重组及终端转移酶脱失。这些代表发展中的前B细胞表面表达CD21受体（C3d）膜上产生IgG和IgM。所有B细胞的发展阶段都是在抗原刺激下发生的，同时免疫球蛋白基因在接受抗原刺激后被启动而分泌。此后，细胞丢失CD21、CD20和表面免疫球蛋白，获得浆细胞标记物PC-1和PC-2分泌免疫球蛋白。这是细胞滤泡中心B细胞的发展过程，发生恶性变后即成为淋巴细胞淋巴瘤。

滤泡中心B细胞的成熟和免疫球蛋白基因的启动均受T辅助细胞调控，但也有一些不明的B淋巴细胞。外套层区的B细胞似乎相对比较少受T细胞的影响，这些细胞CD5阳性，这是一全T细胞标记物，似乎也与免疫球蛋白无关。

有些淋巴瘤的免疫分型及临床表现还很混乱。弥漫大细胞淋巴瘤可能最不均一，可来自B细胞、T细胞及组织细胞。所以，这些病人的预后不完全取决于临床分期。成人T细胞淋巴瘤从免疫表型来说是来自成熟的T细胞，但临床表现很凶险，像来自不成熟T细胞的淋巴母细胞淋巴瘤。这些，都有待进一步研究，特别是不同基因在其中的作用。

三、临床病理分型

NHL的分型长期以来分歧很大。从形态学方面的Rappaport的分类（1956）和Kiel的分类（1974）曾应用多年。目前应用较普遍的为1981年国际专家组的建议（称为国际工作分类）。

1994年欧美病理学者提出了NHL新分类（表13-30-3），其主要原则是突出了B、T细胞来源，并进一步分为低度恶性和高度恶性（进展性）。并增加了一些以前分类中没有的新类型如斗蓬细胞淋巴瘤、MALT、肠T细胞淋巴瘤，还将相应的白血病一并分类。这在一定程度上代表了一种新的尝试。

以上新的分类方法尚在试行阶段，他们在一定程度上可反应未治病人的预后。但由于目前对恶性

表13-30-3　NHL的三种分类方法

Kiel分类（1974）	工作分类（1981）	修订的欧美分类（1994）
低度恶性 淋巴细胞型：CLL 淋巴细胞型，其他 淋巴浆细胞样 中央细胞型 原始中央细胞—中央细胞型 滤泡性无硬化 滤泡性有硬化 滤泡与弥漫性无硬化 滤泡与弥漫性有硬化 弥漫性 低度恶性淋巴瘤，未分类 高度恶性 原始中央细胞型 原始淋巴细胞，Burkitt型 原始淋巴细胞，曲核细胞型 原始淋巴细胞型（未分类） 免疫母细胞型 高度恶性淋巴瘤，未分类 恶性淋巴瘤不能分出低度或高度恶性混合型淋巴瘤	低度恶性 A. 小淋巴细胞型，包括CLL B. 滤泡性小裂细胞为主型 弥漫区 硬化 C. 滤泡性小裂与大细胞混合型 弥漫区 硬化 中度恶性 D. 滤泡性大细胞为主型 弥漫区 硬化 E. 弥漫性小裂细胞型 F. 弥漫性大、小细胞混合型上皮细胞成分 G. 弥漫性大细胞型 大细胞型 裂细胞型 无裂细胞型 硬化性 高度恶性 H. 大细胞免疫母细胞型 浆细胞样 透明细胞 多形性 上皮样细胞成分 I. 淋巴母细胞型 曲核细胞 非曲核细胞 J. 小无裂细胞型 Burkitt型 滤泡区	B细胞淋巴瘤 低度恶性 B-CLL/SLL 淋巴浆细胞样淋巴瘤 滤泡中心淋巴瘤 临界区淋巴瘤（MALT） 蓬细胞淋巴瘤 进展性 弥漫大细胞B细胞淋巴瘤 原发性纵隔大细胞B细胞淋巴瘤 Burkitt淋巴瘤 前B细胞淋巴样淋巴瘤/白血病 T细胞淋巴瘤 低度恶性 T-CLL 蕈样霉菌病/Sezary综合征 进展性 周边T细胞淋巴瘤，未特指 血管免疫母T细胞淋巴瘤 血管中心性淋巴瘤 肠T细胞淋巴瘤 成人T细胞淋巴瘤/白血病 间变大细胞淋巴瘤 前T细胞样淋巴瘤/白血病

B-CLL　B细胞慢性淋巴细胞白血病　　SLL　淋巴细胞白血病
T-CLL　T细胞慢性淋巴细胞白血病　　MALT　粘膜相关淋巴瘤

淋巴瘤免疫学方面的认识逐步深入，特别是NHL治疗方面的进展迅速，免疫分型是一主要的决定性因素。不言而喻，来源于T细胞的淋巴瘤其恶性程度一般高于来源于B细胞的淋巴瘤病人。但比较全面而又简单、且易为广大临床医生所掌握的免疫功能一形态学分型尚有待进一步完善。而且随着治疗方法的不断改进，目前的分类中，虽列入中度或高度恶性的淋巴瘤，但有的对化疗反应良好，反而比较容易治愈。

MALT瘤多为B细胞来源的单克隆性、CD5阴性的小淋巴细胞，发生于结外的淋巴瘤。以前曾被诊断为"假性淋巴瘤"，现在通过免疫学和分子生物学研究肯定为恶性。相对说来发展缓慢，但常易复发，实际上很可能为多中心恶变，因之难由单手术治愈。

消化道淋巴瘤最多是B细胞来源的弥漫大细胞型。

四、分期

有关淋巴瘤的临床分期已在15章介绍。

胃肠道淋巴瘤的临床分期如表13-30-4

表13-30-4 胃肠淋巴瘤的两种分期方法

Ann Arbor-Colswolds 分期系统	
Ⅰ	侵犯一个部位（ⅠE）
Ⅱ	病变侵犯一个部位和相关的淋巴结（ⅡE）
Ⅲ	病变侵犯一个部位和横膈两侧的淋巴结(ⅢE)
Ⅳ	内脏广泛受侵
A	无症状
B	无其他解释的发热、盗汗、体重减轻（6月内下降10%以上）
X	超过10cm的巨块
CS	临床分期
PS	病理分期
Blackledge 分期系统	
Ⅰ	肿瘤限于胃肠道
Ⅱ	肿瘤有局部肠系膜淋巴结侵犯
Ⅲ	肿瘤穿孔
Ⅳ	有远处淋巴结（主动脉旁和其他）侵犯
Ⅴ	有内脏或骨髓侵犯

五、分子生物学

当前最令人鼓舞的研究课题之一是淋巴瘤的分子生物学改变。经过多年数据的积累，目前发现90%的淋巴瘤都有染色体方面的异常，很多与组织学亚型和免疫表型有关，与临床表现也有一定程度上的相关。最常见的是相互易位，10%以上病人可有两种最常见的相互易位（translocation；t），如t(8;14)(q24;q32)(q24;q32)或其变异。Burkitt淋巴瘤90%以上都有t（8；22）（q24；q11）或t（2；8）（q11；q24）易位；滤泡性淋巴瘤80%～85%有t（14；18）（q32；q21）易位。这种相互易位的后果是远端的DNA片断转到决定免疫球蛋白的基因上，使非免疫球蛋白基因的表达失控，这些基因大多是癌基因。癌基因的过量产生导致细胞生长失控。对于第7号染色体上的T细胞受体β或γ基因和第14号染色体上的T细胞受体α和δ基因的异常也有报告。约2%～10%的淋巴瘤有t（11；14）（q13；q32）和t（3；22）（q27；q11）的易位。弥漫性中度分化淋巴瘤50%有t（11；14）易位和相应的BCL-2基因重组；弥漫性大细胞淋巴瘤几乎全部都有t（3；22）易位。还有一些其他的相互易位如CD30或Ki-1阳性的间变大细胞t淋巴瘤的t（2；5）（p23；q35）等。

现在人们正设法阐明分子生物学方面的改变与分型和预后之间的关系。弥漫性大细胞淋巴瘤如有1号染色体或有4个以上染色体异常则标志着预后不佳。低度恶性淋巴瘤如染色体畸变增多也预示着病情恶化。带有克隆的三体7号染色体、3号染色体和del（13q32）或带t（14；18）的三体染色体18都标志着恶性程度较高。当前，还不能通过染色体的异常来制定治疗方案。但人们寄希望能通过染色体的研究，提供临床医生更多有参考价值的资料。

有关癌基因的研究也十分令人瞩目。例如已知t（8；14）、t（11；14）和t（14；18）都带有DNA片断，能使之转到免疫球蛋白基因的远端。这些DNA片断可以是前癌基因或生长调控基因，在一定条件下可使受染细胞异常增殖，几乎所有的Burkitt淋巴瘤都有8、14、2或多对染色体的相互易位。t（8；14）片断能将myc基因带到免疫球蛋白重链上，而t（8；22）或t（2；8）则可将myc基因分别带到轻链的邻位λ和κ上。大家都熟知myc基因的表达在细胞增殖的调控中具有重要作用。t（14；18）可将B细胞淋巴瘤的BCL_2基因有第18号染色体转到14号染色体的免疫球蛋白重链上，这一DNA片断在转录时从mRNA上可有两种基因顺序，即所谓的杂种转录。由于在编码区BCL_2无改变，所以BCL_2/球蛋白杂交重链转录后可继续产生正常的BCL_2蛋白质。杂交的mRNA的表达可使BCL_2大量增多，以致能通过测定BCL_2蛋白而知道mRAN转录的多少。在B细胞发育时

也有一定程度的 BCL_2 增高，但在成熟时下降。

由于滤泡性淋巴瘤 85% 有 t（14；18）易位，弥漫性大细胞淋巴瘤也有 35% 具有同样易位，在系统检查肿瘤标本的 BCL_2 易位证明大多数 BCL_2 阳性大细胞淋巴瘤是由 BCL_2 阳性的滤泡性小裂细胞淋巴瘤转变而来。虽然 BCL_2 的出现并不决定低度恶性淋巴瘤的预后，如果在中度恶性的淋巴瘤中出现则预示着预后不佳。可是，如一个中度恶性淋巴瘤复发时出现 t（14；18）易位，则往往标志着可以长期生存。目前已能从病人的骨髓和周围血中测定 t（14；18）易位，作为检测治后残存细胞数量的指标。最初，以 t（14；18）易位或 BCL_2 蛋白作为测定残存瘤细胞的标记物是假设正常组织或滤泡增生都是阴性。但应用多聚酶链反应（PCR）技术测定，在 54% 淋巴结和扁桃体滤泡增生都也有 BCL_2 的重组。但如淋巴结无滤泡增生，则为阴性。

第五节　临床表现

如前所述，中国医学科学院肿瘤医院收治的 5101 例恶性淋巴瘤中，原发于结外的 1032 例，其中首发于消化道的共 317 例，占 6.2%。说明在结外器官中，消化道是恶性淋巴瘤的好发部位。国外资料中原发于消化道的淋巴瘤在 HD 占 2%，NHL 为 13%～25%，最常见的为小肠，其次是胃和大肠，食管淋巴瘤则较罕见。此外，在 5101 例中首发于肠系膜淋巴结的 179 例，腹膜后淋巴结的 50 例，分别占 3.5% 和 1.0%。由于腹膜后和肠系膜淋巴瘤也常以腹部肿块或腹痛为首发症状，因之更显得这一部位十分重要。

在临床上可将消化道的恶性淋巴瘤分为两组：①单发于胃肠道淋巴滤泡，临床局限于肠道和邻近的肠系膜淋巴结；②病变侵及胃肠道，或是自身病变的一部分。鉴别单发于胃肠道的恶性淋巴瘤的诊断甚为重要，因可施行手术治疗。

在 1971 年 HD 的国际分期中，将肠恶性淋巴瘤在临床分期上应归入四期中的 IE 期。但一般认为单发于消化道的恶性淋巴瘤其预后比主要侵犯表浅淋巴结（Ⅰ期）的要差。

一、一般症状和体征

在临床上小肠恶性淋巴瘤的表现很不一致。最常见的为腹部发作性绞痛及活动的肿块；有的表现为进行性不全肠梗阻；还有相当多的患者以吸收不良、消瘦、脂肪痢长期住院检查，最后才确定为小肠恶性淋巴瘤。肠系膜淋巴结肿大在 NHL 较 HD 多见。小肠恶性淋巴瘤除非有腹膜后淋巴结受侵，一般很少伴有发热、皮痒、但常有多汗、贫血。对于不明原因的发热，作为诊断性的剖腹探查术，有时可作出淋巴瘤的诊断。这样的病人常有腹膜后淋巴结受侵，组织学亚型可能是 HD 的淋巴细胞消减型。通常伴有免疫球蛋白重链产生异常和吸收障碍。

1. 腹痛　发作性腹痛是最常见的首发症状，常在进食后减轻或加剧，前者主要是胃淋巴瘤，后者主要是肠淋巴瘤。症状时好时坏，但总的来说逐渐缓慢加剧。

2. 腹部肿块　这些患者常常以发作性腹部绞痛或持续性隐痛，或发现腹部可活动的肿块为主诉。也有的病例是以发展迅速的梗阻症状而就诊的，少数在开腹探查时明确诊断的。

3. 营养不良　在病程中多数患者均伴有不同程度的吸收不良，小肠 NHL 尤为明显。有的病人可为首发或主要临床表现。

4. 出血、穿孔　也有的患者因穿孔或出血而就诊，一般多发生于病变发展迅速的阶段，大多伴有不全的梗阻表现。

二、各部位消化道淋巴瘤的临床表现

1. 食管　发生于食管的恶性淋巴瘤很罕见，仅有个例报告。主要症状为进行性吞咽不顺，食管造影有充盈缺损，很难与食管癌鉴别。但一般病人较年轻，进展也较快。食管镜检查可见多为粘膜下病变，活检可证实诊断。

2. 胃　恶性淋巴瘤侵犯胃的患者年龄多较轻，大多以上腹肿块或幽门区部分梗阻的表现而就诊，也有的是以不明原因的贫血而就诊的。胃恶性淋巴瘤可有多种 X 线表现：①肿瘤起始于粘膜下淋巴滤泡，形成粘膜下孤立的肿块，X 线表现为单发性圆形充盈缺损，一般较大，有的可见溃疡龛影；②沿胃小弯有单发或多发溃疡龛影，龛影周围扩张度减低可有半月征，巨大的溃疡可向后壁穿孔；③肿瘤为息肉样改变，其边缘与胃壁有明显的分界；④胃壁侵犯比较广泛时，胃粘膜皱襞表现粗厚、变形，呈结节状以及出现“皮革样胃”。这些表现多见于胃底部。恶性淋巴瘤病变主要在粘膜下层，所以病变虽然比较广泛，但是胃蠕动往往存在，胃腔不狭窄，这是与胃癌鉴别诊断上的重要征

象。在HD由于有显著的纤维增生反应，除有胃壁增厚外，也出现扩张度消失、胃腔狭窄、表面粘膜层变平，这些所见与胃癌相似。如果肿瘤侵犯胃壁较弥漫并侵及肌层，胃壁除显僵硬不规则外，蠕动消失，X线所见不易与癌区分。结节或溃疡病变越过幽门侵及十二指肠则应考虑为恶性淋巴瘤。

3. 小肠　恶性淋巴瘤侵犯小肠的可占5%～20%，在儿童中占小肠肿瘤的首位。由于回肠壁淋巴组织丰富，所以回肠恶性淋巴瘤多于空肠，十二指肠受侵的也不少见。Coit（1993）的综合文献资料统计中，占小肠肿瘤的14%，在408例中回肠235例，空肠147例，十二指肠26例。小肠恶性淋巴瘤在手术时50%以上已有肠系膜淋巴结受侵。如小肠肿块较大、有溃疡、多发，并侵犯淋巴结则预后不佳。

恶性淋巴瘤从肠粘膜下层的淋巴滤泡开始，向内侵及粘膜层，向外达肌层。由于粘膜与粘膜肌层有瘤组织浸润，正常粘膜皱壁消失变平坦；肠壁增厚、僵硬，甚至蠕动消失。病变增长突出于粘膜面，形成多数大小不等的结节或息肉样病变。瘤组织破溃可形成溃疡。肿瘤沿肠管的长轴蔓延，常发生于几处小肠肠袢。这与癌的特点不同，小肠癌表现为一短段孤立狭窄病变。

HD往往引起纤维组织增生，小肠壁有显著的纤维化，导致肠腔偏心性狭窄，很少发生肠穿孔、瘘道形成或动脉瘤样扩张等。

4. 大肠　结肠和直肠的恶性淋巴瘤较少见。临床上多有便血、腹泻、低位梗阻等表现，常易误诊为癌。其中为MHL居多，HD较少罕见。X线表现为肠腔狭窄、粘膜不规则，可有溃疡及肠蠕动和肠活动度受限，有时很难与结肠癌或直肠癌鉴别。

第六节　诊断和鉴别诊断

恶性淋巴瘤的诊断主要依靠临床表现、X线检查及病理学检查，但对于恶性淋巴瘤的确诊和分型，一般说来病理学检查常常是必不可少的。

1. 病理检查　恶性淋巴瘤一般说来应由病理检查证实，由于在显微镜下不但要观察细胞的形态，而且需要观察整个淋巴结的结构和间质细胞反应，所以最好取完整的淋巴结送检，尽可能地不要取部分淋巴结。

同样理由，针吸活检虽然有时对诊断有些参考价值，但常常不能提供足够的材料。取淋巴结活检时应注意。

2. X线检查　X线检查对恶性淋巴瘤的诊断常有重要参考价值。对于考虑有可能为恶性淋巴瘤的患者，目前胃肠钡餐检查结合患者的年龄、临床表现及实验检查结果，对于消化道的恶性淋巴瘤常可得出初步诊断。

3. CT、MRI、B超检查　对发现纵隔腹膜后及其他隐匿部位的病变有很大帮助。

4. 诊断性治疗　在临床上常常可以看到有的患者因长期消瘦、乏力或不明原因的低热；或个别情况下有的人淋巴结肿大，因顾虑取活检造成播散，而进行诊断性放疗。但相当多的患者后来证实不是恶性淋巴瘤。

一般说来，除非有特殊指征（例如有的患者肿块较大，或有长期发热，在手术前给予几天的放疗或化疗以创造手术切除的条件），不宜进行这种诊断性治疗。原因是：①现有的放疗和化疗都不是对恶性淋巴瘤的特异性治疗，对炎症、结核和其它肉芽肿、肿瘤等也都有抑制作用。所以事实上不能用这些治疗来鉴别疾病的性质，反而因掩盖矛盾使诊断更为混乱，甚至有时再取活检也因组织一片坏死而无法作出明确诊断，给以后的治疗带来困难；②放疗以及现有的大部分化疗药物，都具有免疫抑制作用，可给患者带来相反的效果，促使隐匿的感染发展；③放疗和化疗的近期和远期影响（如皮肤反应、骨髓抑制、对儿童骨发育的影响等）对患者不利。

就是业已确诊的恶性淋巴瘤患者，在治疗后的观察期间，有时发热或个别淋巴结肿大，也不能都不加思考地归究为“复发”，而应当寻找可能的其它原因。这类患者在恢复期由于疾病本身和长期治疗的影响，免疫功能常较低，易罹患感冒或一般炎症，所以也较易发热或有某一部位的淋巴结肿大。如果处理不当，再次给予化疗，可给患者带来很大的危害。

【鉴别诊断】

在临床上恶性淋巴瘤常易被误诊，例如以表浅淋巴结肿大为首发表现的恶性淋巴瘤患者，有70%～80%在初诊时被诊断为淋巴结炎或淋巴结结核，以致延误治疗。同样，消化道淋巴瘤大多因误诊为胃病而被忽视。另一些则易误诊为胃癌。恶性淋巴瘤的鉴别诊断具有重要意义。

恶性淋巴瘤的诊断要点：①相当多的病人为青中年，年龄较胃癌要低；起病一般较缓，而且主要为一般症状如大便习惯的改变、乏力、食欲下降、

体重减轻等；②约半数可有腹部肿块，肿块较大而局部症状较胃癌轻；③X线表现有的为局部僵硬，多发，肿块广泛而粘膜完整，部分病人可有溃疡，10%的病人可见穿孔；④内窥镜可见而粘膜下病变广泛，少有破溃；⑤20%的病人有贫血，部分LDH升高。

与一般胃病的鉴别主要是提高警惕，注意病情不断加重的趋向。与胃癌的鉴别要点主要是淋巴瘤大多发生于粘膜下，病变广泛而症状较轻。

第七节　综合治疗

一、消化道淋巴瘤的综合治疗的方式

临床上可大致归纳为5种：

1. 对于比较局限的肿瘤，可先进行手术，以后根据情况加用化疗。多数Ⅰ-Ⅱ期消化道淋巴瘤通过手术和化疗可得治愈；

2. 对于已有播散的Ⅲ，Ⅳ期淋巴瘤先行化疗比较有利，在播散趋向得到一定控制后，再采取必要的手术或放疗加强局部或区域性控制。对于有较大肿块（一般指肿瘤直径≥10cm）或胃、肠等处的病人化疗后再放疗或手术可明显降低复发及发生穿孔、出血、梗阻等并发症的机会，常常是成败的关键；

3. 对于第一次治疗失败或治疗后复发的病人，应考虑采取强化治疗加骨髓或造血干细胞移植。这些病例只有强化治疗（高剂量化疗加全淋巴结照射）才有可能争取治愈的机会；

4. 生物治疗在NHL的治疗具有一定地位。最近的资料说明中度恶性NHL在8周CHOP化疗中如再加干扰素，可明显提高五年治愈率。在我国，扶正中药配合化放疗也在一定程度上提高了远期治愈率；

5. 在某些全身性低度恶性NHL病人，机体免疫和肿瘤处在相对脆弱的平衡状态。过分的治疗不但不能提高治愈率，反会损伤机体的免疫功能。在这种情况下，小心观察等待肿瘤肯定发展时再治疗，有时可使病人长期带瘤生存。但消化道淋巴瘤低度恶性的很少，而且常伴有梗阻或出血，因之这种机会不多。

二、综合治疗方案

表13-30-5为各种恶性程度淋巴瘤的综合治疗方案，可供参考。

表13-30-5　消化道淋巴瘤综合治疗的方案

分期/情况	方案
1. 低度恶性	
Ⅰ、Ⅱ期	尽量手术，以后化疗/放疗
Ⅲ、Ⅳ期	先化疗(COP或COPP)，以后争取手术或放疗
2. 中度恶性	
Ⅰ、Ⅱ期	尽量手术，以后化疗/放疗
Ⅲ、Ⅳ期	先化疗（CHOP + IFN或BACOP），以后争取手术或放疗
肿块≥5cm	加淋巴区照射40Gy/4周
复发病例	第三代方案如ProMACE－Cy＋aBOM 4～6周期
3. 高度恶性	
各期均以化疗为主	ProMACE－CytaBOM 4～6周期
肿块≥5cm	加淋巴区照射40Gy/4周
	加鞘内MTX注射或预防性颅及全脊髓照射

表中所述化疗方案的具体实施，请参阅第15～25、15～26章。

消化道淋巴瘤大多为中度恶性淋巴瘤，且大部分为B细胞来源，但可有20%为T细胞来源。在这组病人中T、B来源并不是决定预后的主要因素。多数学者认为，影响进展性NHL预后的重要因素有：临床分期，病人的一般状况，肿块是否超过10cm（特别是消化道的NHL），多处（如2～3处）结外器官受侵；症状（指发热、盗汗及体重减轻）及血清乳酸脱氢酶是否超过8.4μmol。年龄也是一个影响预后的因素，可能与对治疗的耐受性有关。早年的报告认为男性的预后不如女性，但近年来的报告认为影响不大。以往认为骨髓是否受侵是一重要因素，现认为对预后无大影响。

三、治疗结果

消化道淋巴瘤的治疗效果和发生的部位、病期、免疫分型、病人的一般状况和治疗是否及时、合适等因素有关。胃的淋巴瘤较易早期发现，通过合理的综合治疗，大部可能治愈。但如病期过晚病人一般状况和免疫功能低下则疗效不佳。小肠和大肠的淋巴瘤大部很难在早期发现，多因腹部肿块或梗阻开腹探查时确诊，一般病期较晚。发现时实际上这类病人大都死于穿孔、出血、营养不良等并发症。因之，如有可能及时手术常是能否治愈的关键。不能手术的病人治疗时必须十分小心。化放疗可以止血，也可引起或加重出血。高剂量放化疗，甚至常规剂量的放化疗由于肿瘤很快崩解，很易引起出血、穿孔。这样的例子无论中外都有。我们的重要体会是这类病人应禁忌给予强烈放化疗。最佳的治疗是能使肿瘤消退和正常组织的修复同步。大

肠淋巴瘤较少见，治疗结果和小肠淋巴瘤相近。

中国医学科学院肿瘤医院收治的303例消化道淋巴瘤的结果如表13-30-6。

表13-30-6 消化道淋巴瘤的远期结果

部位	例数	5～年生存率
胃	111	63, 56.8%
小肠	170	51, 30.0%
大肠	22	4, 19.2%

在此期间，我院5101例淋巴瘤总的5年治愈率为54.9%。结外淋巴瘤的差异很大，原发于皮肤、扁桃体、鼻腔、睾丸、乳腺和卵巢的治愈率都高于50%。而原发于鼻咽、骨和中枢神经系统的则较差。结外淋巴瘤包括消化道淋巴瘤如处理适当预后并不逊于一般病人。

（孙 燕）

参考文献

1. 郑裕隆，赵乾元．我国原发性小肠肿瘤10619例统计分析．实用肿瘤学杂志，1993，1:27
2. 鲁重美，虞重坚，潘国宗，等．原发性肠恶性淋巴瘤-67例临床病理研究．中华内科杂志，1987，26:344
3. 陈易人，等．国内小肠肿瘤近况．实用外科杂志，1991，11:457
4. 周志祥，邵永孚，余宏迢．原发性胃淋巴瘤70例报告．实用癌症杂志，1994，9:113
5. 鲁重美，王仲会．小肠肿瘤．见：潘国宗，曹世植主编，现代胃肠学．北京：科学出版社，1994．1211～1221
6. Lister TA, Armitage JO. Non-Hodgkin's lymphomas. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al. Clinical Oncology. New York: Churchill Livingstone, 1995, 2109～2147
7. Coit DG. Cancer of the small intestine. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg S. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott, 1993, 915～925
8. Copper BT, Read AE. Small intestinal lymphoma. World J Surg, 1985, 9:930
9. Sweetenhaus JW, Mead GM, Wright DH, et al. Involvement of the ileocaecal origion by non-Hodgkin's lymphoma in adults. Clinical features and results of treatment. Br J Cancer, 1989, 60:366
10. Brooks JJ, Enterline HT. Primary gastric lymphoma: a clinicopathology study of 58 cases with long-term follow up and literature review. Cancer, 1983, 51:701
11. Taal BG, Burgers JMV, van Heerde P, et al. The clinical spectrum and teatment of primary non-Hodgkin; s lymphoma of the stomach. Ann Oncol, 1993, 4:839
12. Hockey MS, Powell J, Crocker J, et al. Primary gastric lymphoma. Br J Surg, 1987, 74:483
13. Sherpherd FA, Evans WK, Kutas G, et al. Chemotherapy following surgery for stage IE and IIE non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract. J Clin Oncol, 1988, 6:253
14. Azab MB, Henry-Amar M, Rougier, P, et al. Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. A multivariate analysis, report of 106 cases and review of the literature. Cancer 1989, 64:1208
15. Bellesi G, Alterini R, Messori A, et al. Combined surgery and chemotherapy for the treatment of primary gastrointestinal intermediate or high-grade non-Hodgkin's lymphomas. Br J Cancer, 1989, 60:244
16. Jones RE, Willis S, Innes DJ, et al. Primary gastsric lymphoma. Problesm in staging and management. Am J Surg, 1988, 155:118
17. Moar MH, Velasquez WS, Fuller LM, et al. Stomach conservation in stage IE and IIE gastric non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 1990, 8:266
18. Tabbane F, Niyraku N, Cammoun M, et al. Results of laparotomy in immunoproliferative small intestinal diasease. Cancer, 1988, 61:1699
19. Tondini C, Giardini R, Bozzetti F, et al. Combined modality therapy for primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: the Milan Cancer Institute experience. Ann Oncol, 1993, 4:831
20. Rossi A, Cortelazzo S, Viero P, et al. Prognostic factors for survival in 90 patients with primary gastric lymphoma. Proc 5th Int Conf Malignant Lymphoma, Lugano. 1993, 129:9
21. Domizio P, Owen RA, Shepherd NA, et al. Primary lymphoma of the small intestine: a clinicopathologic study of 119 cases. Am J Surg Pathol, 1993, 17:429
22. Morton JE, Leyland MJ, Vaughan Hudson G, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgknin's lymphoma: a review of 175 British National Lymphomas Investigation cases. Br J Cancer, 1993, 67:776
23. Rohatiner A. Report of a workshop convened to discuss the pathological and ataging classification of gastrointestinal tract lymphomas. Ann Oncol, 1994, 5:397
24. D'Amore F, Brincker M, Gronbaeck K, et al. Non-Hodgkni's lyphoma of the gastro-intestinal tract: a population based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathological presentation features and progsonsis. J Clin Oncol, 1994, 12:1673
25. Isaacson PG. Lymphomas of mucosa-associated lym-

phoid tissue (MALT). Histopathology, 1990, 116: 617

26. Wotherspoon AC, Doglinoni C, Diss TC, et al. Regression of primary low grade B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue sstype after eradication of Helicobacter pylori. Lancet, 1993, 342:575

第三十一章 消化道平滑肌肿瘤

消化道平滑肌肿瘤为一非上皮性肿瘤，可发生于食管及胃肠道的各个部位。其发生率约占消化道所有肿瘤的0.61%～2.0%。包括平滑肌瘤(leiomyoma)及平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma)。有关平滑肌肿瘤的起源，大多数作者认为来自胃肠壁的平滑肌。新近免疫组化的研究，发现少数病例肿瘤免疫组化对以神经源为标记的S-100蛋白呈阳性反应；电镜观察有向平滑肌分化的征象，故推论少数肿瘤可能来自肠间神经丛的雪旺氏细胞或来自未分化间叶细胞向平滑肌分化的看法。

第一节 病 理

(一) 部位

依次为胃、小肠、食管、直肠及大肠。据国内外文献报导（见表13-31-1），国内多中心研究对936例消化道平滑肌肿瘤的病理学观察，胃平滑肌肿瘤的恶性略多于良性；食管平滑肌肿瘤绝大多数为良性；肠道平滑肌肿瘤恶性为良性的二倍。

表13-31-1 消化道平滑肌肿瘤的部位分布(%)

作 者	食道	胃	小肠	大肠	直肠
李同度	51.4	24.7	14.1	0.5	9.3
	(除食道)	50.8	29.0	1.0	19.2
Baker & Good	7.4	65.0	23.0	3.0	
Stavorovsky	6.2	37.4	37.4	15.6	3.1
Golden		65.0	24.0	3.0	7.0
文锦等	21.1	37.8	26.0	15.1	
湖南医大附二院	8.0	36.0	28.0	16.0	12.0

(二) 肿瘤的生长方式

1. 腔内型（粘膜下型） 分为息肉型及半球型二个亚型。息肉型体积小，有蒂或无蒂；半球型半数病例在肿块顶端形成脐样凹陷形溃疡，是造成消化道出血的主要原因，有诊断意义。

2. 腔外型（浆膜下型） 多发自深肌层，常呈圆形，分叶状突出浆膜面，表面尚可带子瘤。有时可呈双向性破溃即可通过窦道与粘膜下陷的溃疡相通；另外少数病例可向腹腔内溃破，是引起腹膜炎的病理基础。

3. 混合型（哑铃型） 兼有腔内外型的特征，瘤体>4cm且多为恶性。

4. 壁间型 瘤体位于管壁中央≤4cm，此型少见。

空回肠以腔外型及混合型多见，这是由于空回肠游离度大，腹腔内有充分空间可容肿瘤生长之故。消化道其它部位游离性小或为邻近器官所包绕故多为腔内型。良性平滑肌瘤呈膨胀性生长方式；而浸润性则为恶性。

(三) 肉眼观察

1. 瘤体呈结节状、周界清楚、无纤维包膜。

2. 切面灰白色，良性质地坚韧；恶性质地细软。

3. 囊性变，肿瘤出血时可形成囊样变，常有窦道与消化管相通。

4. 伴溃疡形成，溃疡浅而不大，边缘无堤状隆起。

(四) 病理组织学

1. 光镜观察 ①平滑肌瘤细胞以梭形为主，胞核细长，胞浆丰富。部分细胞肥胖，呈卵圆形，

表13-31-2 平滑肌肿瘤病理组织学分类

	0级	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
瘤细胞形态	梭形 染色质细 胞浆丰富	梭形为主 部分细胞 肥胖	形态不规则 肥胖梭形细 胞为主	肥胖杆状细胞不 规则细胞增多巨 核及多核瘤细胞
细胞密度	低	中	高	高
核分裂相/25HPF	无 偶见	2～8个 平均5个	10～20个 平均12个	30～60个 平均45个
异型性	无	轻度	中度	重度
侵犯周围组织	无	1/2	2/3	2/3
坏死或囊样变	无	1/3	1/2	1/2

未见核分裂。②平滑肌肉瘤细胞呈较肥胖的梭形细胞，另见不规则形细胞，多边或圆形细胞。核形短梭，椭圆形及不整形，核染色质深浅不一，分布不均，核仁明显粗大，可见核分裂。

由于平滑肌肿瘤良恶性的病理学鉴别对估计预后十分重要。文锦等根据瘤体细胞的特征、瘤细胞的密度、核分裂相数目/HP、瘤细胞的异型性、周边组织有无浸润及坏死囊样变的有无，分为0级、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级。0级为良性平滑肌瘤；平滑肌肉瘤依其恶性程度分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ三级（见表13-31-2）。

2. 电镜观察　国内外报道有关超微结构的改变，认为胞浆内肌微丝、致密体、膜下致密斑，吞饮小泡与胞膜下灶性基底膜是诊断平滑肌肿瘤的典型超微结构，而这些典型变化并非经常见到，故仍以光镜鉴别良恶性为主。

第二节 临床表现

性别与年龄：男:女为5:3，最小年龄8个月，最大82岁，平均47岁，以40～60岁多见。早期可无症状，偶为体检或其它检查意外发现。临床症状的表现与肿瘤发生的部位，大小及其生长方式有关。一般以消化道出血，腹痛及腹块为三大主要临床表现。

1. 消化道出血发生率为47%～57%不等，与国外报导25%～60%相近。系由肿瘤表面粘膜缺血糜烂及溃疡形成，血管破裂所致；其次为肿瘤中心坏死或囊性变向胃或肠腔内破溃的结果。一般以腔内型多见。多为间隙性出血，出血量不等，可有导致出血性休克者。

2. 腹痛　约37.2%～45.1%的病人出现不同部位的腹痛，为胀痛，隐痛或钝痛性质。由于肿瘤向腔内生长形成溃疡或向外生长并向周围组织浸润，可引起穿孔或破溃而形成急腹症的临床表现，如急性腹膜炎、肠梗阻等，这些并发症的出现往往可为本病的首发症状。

3. 腹部肿块　约23%～40%的病人出现腹块，以腔外型及混合型多见。

4. 食管平滑肌肿瘤　约半数无症状，主要表现有不同程度的胸骨后钝痛，压迫感和间歇性吞咽困难，而吞咽困难的程度与瘤体大小无平行关系。少数可有恶心、呕吐、呃逆及瘤体表面粘膜糜烂、坏死，形成溃疡出血。

5. 直肠平滑肌肿瘤　常以肛门胀痛、便血及排便困难为主要症状。

第三节 诊　断

本病发病率低、易为临床医师忽视；早期无明显症状，晚期又无特异性临床表现，易与消化道其他疾病混淆，常以严重并发症为首发症状如出血、梗阻及急性腹膜炎等而急诊入院。导致术前的误诊或漏诊的较多。为进一步诊断，可结合发生的部位选择相应的检查。

（一）内镜检查

包括食管、胃、十二指肠镜及大肠镜。主要可发现腔内型的病变。

1. 食管平滑肌肿瘤的内镜表现　①大部分肿块呈游离状，边界清楚，粘膜光滑完整、变薄、色泽正常。②食管壁柔软，如有狭窄，内镜仍可能通过。③肿块较大时可有糜烂或溃疡伴出血。

2. 胃镜表现

（1）局限性粘膜下隆起性病变。据国内348例胃平滑肌肿瘤的统计发生部位的分布为贲门10%、胃底19%、胃体59%、胃窦12%。隆起粘膜光滑，色泽正常。大于5cm肿块者可见桥形皱襞，应考虑本症的可能。

（2）在隆起病变的顶端可见脐样凹陷、糜烂或溃疡、需与癌症及异位胰腺相鉴别。

（3）腔外型可见外压性病变，呈球形或半球形向腔内突起，表面粘膜紧张光滑，色泽正常。

（4）对有糜烂或溃疡的粘膜下肿瘤，宜采用同一部位多次取材，可获确诊。

3. 结肠内镜　可发现大肠及直肠的平滑肌瘤的腔内型病变，对腔外型的诊断本法较难发现。

（二）钡餐或钡灌肠双重造影

可发现相应部位的局限性充盈缺损，表面光滑；腔外型和混合型者可见外压性病变或肿瘤的顶端可见溃疡并有窦道与肿瘤相通。X线检查可清楚地看到粘膜像，病变范围及有无溃疡，少数肿瘤可见钙化。

（三）超声波检查

超声检查不仅能显示胃肠管腔、肿瘤部位、大小形态，肿瘤的生长方式，并可对肿瘤结构、邻近器官有无侵犯转移及鉴别良恶性均有意义；必要时可在超声引导下行活体组织穿刺确诊。

国内外均有超声内镜及腹部B超对胃肠道粘膜下肿瘤进行诊断的报导。Boyce等（1991）采用超声内镜检查91例，其中胃平滑肌瘤18例，肉瘤

2例；食道平滑肌瘤15例，余为其它病变。活检病例的符合率达100%。国内有林三仁等（1989）采用超声内镜诊断胃平滑肌瘤6例，胃平滑肌肉瘤2例。新近国内罗福成等（1992）采用饮水和灌水超声诊断28例胃肠平滑肌肿瘤定位符合率85.7%；定性符合率82.1%。其超声影像表现为：①胃肠壁实质性肿瘤，多呈圆形、椭圆形，极少呈分叶状；②肿瘤生长方式，腔内型向粘膜下生长，突出腔内，将粘膜抬起；腔外型由肌层向腔外生长浸润，于壁外形成肿块；哑铃型较少见。③肿瘤内部低回声最常见46.4%、混合回声39.3%、中等回声14.3%；所有恶性肿块内部均出现斑点状的不均匀强回声，有溃疡坏死液化者兼有片状无回声区。④肿瘤转移可累及腹部各脏器及腹膜后淋巴结。

（四）选择性腹腔血管造影适用于出血的小肠平滑肌肿瘤

采用肠系膜上动脉造影，对确定出血部位有利并有助于早期诊断。血管造影主要表现为血管异常区、小血管增粗，迂曲，紊乱；毛细血管相呈结节状，圆形血管团，血管纤细较均匀；中心可见造影剂外溢的出血灶，周围为充盈缺损。故对原因不明显的腹痛、腹块、小肠梗阻、下消化道出血的病人，X线钡餐及内镜检查均为阴性者，是腹腔血管造影的适应证。必要时剖腹探查确诊。

第四节　鉴别诊断

1. 食管平滑肌肿瘤　需与纵隔肿瘤、食管癌及其它良性肿瘤（包括乳头状瘤、血管瘤、纤维瘤及腺瘤等）鉴别。

2. 胃平滑肌肿瘤　需与良性溃疡、贲门癌、胃癌、异位胰腺及胃外肿瘤相鉴别。

3. 小肠肿瘤　应与淋巴瘤鉴别

第五节　治疗与预后

手术切除是胃肠平滑肌肿瘤唯一有效的治疗方法，对于平滑肌瘤切缘一般须超过1.0～1.5cm；而平滑肌肉瘤需行根治术。有关化疗及放疗的疗效均不理想。

1. 食管平滑肌肿瘤由于生长慢、病程长，极少恶化，多数学者不主张对其手术治疗，尤其对年龄大，体质弱和瘤体较小者，采取定期随访观察，如肿瘤较大或症状明显需手术治疗时，可行肿瘤摘除术。但下述情况应予手术治疗：①食管癌合并平滑肌瘤；②平滑肌瘤恶化；③平滑肌瘤合并巨大憩室；④巨大平滑肌瘤使食管阻塞，影响进食；⑤累及食管下端及贲门的溃疡与粘膜有粘连的巨大平滑肌瘤。

2. 胃平滑肌肿瘤28%有恶变倾向，胃平滑肌肉瘤的转移率为20%～100%，国外Lndsay组有恶化者达78%，根治性切除的5年生存率为32～70%[2]。国内张宝麟等随访180例平滑肌肿瘤，术后五年以上生存率为75%；10年以上生存率为62%[10]。另根据国内多中心研究92例胃平滑肌肉瘤的术后五年生存率为47.5%与国外报导的20%～50%相近。

3. 小肠及大肠平滑肌瘤，应根据病变情况作局部切除或肠切除，腔外型及混合型者其周围受侵器官及组织应予一并切除行根治术。国内统计小肠及大肠平滑肌肉瘤的5年生存率分别为21.7%及36.7%，远较食管及胃部平滑肌肉瘤为差。

有关消化道平滑肌肿瘤的预后研究，国内学者作了大量的工作。文锦等观察认为预后与发生的部位（小肠的预后最差）、生长方式（腔内外型及腔外型预后最差）、肿瘤大小（>10cm5年生存率为9.6%）及肿瘤细胞的恶性程度等因素有关。

（凌奇荷　卿笃信）

参考文献

1. Stavorovsky M, et al. Smooth muscle tumors of the alimentary tract. J Sury oncol, 1983, 22:109
2. 李同度，等. 消化道平滑肌肿瘤397例分析. 中华肿瘤杂志，1986，8(4):287
3. 李挺，等. 胃肠道平滑肌肿瘤的病理与预后及组织起源的探讨. 中华病理杂志，1990，19(3):229
4. Soul SH, et al. The immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors: evidence supporting an origin from smooth mascle. Am J Surg Pathol, 1987, 11:464
5. Sleisenger MH, et al. Gastrointestinal disease. Fifth Edition. Philadelphia: Saunders, 1993, 782
6. 文锦，等. 936例消化道平滑肌肿瘤的病理学观察. 中华病理学杂志，1989，18(3):167
7. 张玉梅. 消化道平滑肌肿瘤——生长方式与临床关系. 新疆医学，1990，20(3):132
8. 文锦，等. 消化道平滑肌肿瘤超微结构观察. 临床与实验病理杂志，1991，7(2):81
9. 刘秀参，等. 食管平滑肌肿瘤. 人民军医，1992，6:68
10. 张宝麟，等. 348例胃平滑肌肿瘤临床病理与预后分

析. 中国肿瘤临床, 1992, 19(2):94

11. Boyce GA, et al. Evaluation of submucosal upper gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound. Gastroinestinal Endoscopy, 1991, 37(4):449
12. 林三仁, 等. 超声内镜对上消化道粘膜下肿瘤的诊断. 内镜, 1989, 4:193
13. 罗福成, 等. 胃肠平滑肌肿瘤声像鉴别及其评价. 中华物理医学杂志, 1992, 14(4):211
14. 乔万文, 等. 消化道平滑肌肿瘤(附86例临床分析). 中国肿瘤临床, 1991, 18(2):117
15. 文锦, 等. 消化道平滑肌肿瘤501例生物学行为的观察. 中华病理学杂志, 1989, 3:167
16. 李平. 小肠平滑肌肉瘤. 中华外科杂志, 1989, 27(7):394

第三十二章　吸收不良综合征

【引言】

吸收不良综合征是指多种病变引起的一种或多种营养素，包括脂肪、碳水化合物、蛋白质、维生素和矿物质吸收不足的一些临床情况；然而，脂肪吸收障碍几乎普遍存在。吸收不良主要涉及小肠病变及/或功能不良；但是一个重要问题是应该区分消化不良和吸收不良，因为两者功能失调都使粪中营养素丢失增加。消化不良必然影响吸收，而吸收功能不良时，即使消化正常，仍有营养素的过量丢失。

【病因分类和发病机制】

影响消化和吸收的病因和发病机制十分复杂，今按病理生理分类，见表 13-32-1。吸收不良的机制主要可归纳为以下几个方面：

表 13-32-1　吸收不良综合征的分类

1. 消化不良　胃手术（胃全切除、次全切除、迷走神经切断术和幽门成形术），胰外分泌不足（慢性胰腺炎、胰癌、囊性纤维化、胰切除），胃泌素瘤
2. 肠腔内胆汁酸浓度减低　肝病，小肠内细菌过度繁殖，胆盐肠肝循环中断，药物吸附或沉淀肝盐（新霉素、胆酪胺、碳酸钙）
3. 肠吸收面积不足　长段病变小肠切除，空回肠旁路
4. 肠粘膜吸收障碍　双糖酶缺乏，单糖转运障碍，叶酸和维生素 B_{12} 吸收不良，麸质性肠病（非热带性斯泼卢），Crohn 病，非肉芽肿性空肠回肠炎，非特异性溃疡性结肠炎，嗜酸细胞性胃肠炎，放射性肠炎，淀粉样变性，低丙球蛋白血症，缺 β-脂蛋白血症，Hartnup 病，胱氨酸尿症
5. 小肠动力异常　过速（急性肠炎、甲状腺功能亢进等），过慢（肠假性梗阻、系统性硬化症等）
6. 感染　热带斯泼卢，Whipple 病，急性感染性小肠炎，肠寄生虫病
7. 淋巴管梗阻　淋巴瘤，结核病（肠结核、腹膜结核和肠系膜淋巴结结核，淋巴管扩张症
8. 心血管病　充血性心力衰竭，缩窄性心包膜炎，肠系膜血管功能不全
9. 药物　胆酪胺，新霉素，秋水仙碱，刺激性导泻剂等
10. 内分泌代谢　糖尿病，甲状腺功能减退，甲状腺功能亢进，肾上腺功能不足，胃泌素瘤，肠血管活性肽瘤，类癌综合征

1. 小肠粘膜损害（麸质性肠病）和功能缺陷（乳糖酶缺乏、肠激酶缺乏等）分别引起麸质相关性脂肪泻、乳糖和蛋白质消化吸收不良。此外，许多小肠炎性和浸润性病变都影响消化吸收功能。

2. 小肠粘膜吸收面积缩小，如小肠切除（短肠综合征、空回肠旁路）影响多种营养素的吸收，又如回肠远段切除影响胆盐回收和维生素 B_{12} 的吸收。

3. 小肠内细菌过度繁殖（盲袢综合征）使结合胆盐分解而不能形成微胶粒，以致影响脂肪消化和吸收；同时细菌的产物和胆盐分解产物石胆酸可影响消化酶活性和小肠粘膜的吸收。

4. 小肠动力失常：过速（急性肠炎、甲状腺功能亢进等）可引起吸收不足；过慢（小肠假性梗阻、系统性硬化症等）易发生腔内细菌过度繁殖。

5. 肠郁血或血供障碍（充血性心衰、缩窄性心包膜炎、肠系膜血管炎等）、肠淋巴管回流受阻（淋巴瘤、肠系膜淋巴结结核等）和肠淋巴管扩张症都造成血浆和淋巴液溢出，以及脂肪、脂溶性维生素和其他营养素的吸收障碍。

6. 胰液（胰酶）分泌不足（慢性胰腺炎等）、肝胆病变伴胆盐合成不足或胆汁郁积影响脂肪消化，以致发生脂肪泻。

消化和吸收不良往往涉及一系列相关联的机制。例如胃次全切除术，尤以毕氏Ⅱ式术后，虽仅有轻度脂肪泻，但①其胃空肠吻合使胃内容物绕过十二指肠和上段空肠（输入袢），以致减低了对促胰液素和胆囊收缩素-促胰酶素释出的刺激，从而造成胰酶分泌反应受抑；②分泌入十二指肠的胰酶和胆盐不能同直接进入空肠的胃内容物较好地混和；③输入袢壅滞和细菌过度繁殖，以致发生脂肪消化和吸收不良，以及其他营养素的吸收不良；④消化吸收不良引起的蛋白缺失进一步造成胰功能减退和胰酶不足；⑤胃贮存功能丧失使食糜通过小肠加快，影响消化和吸收。此外，吸收不良综合征中较突出的脂肪泻常伴有钙、镁和脂溶性维生素（维生素 A、D、K）的丢失，以致发生脱钙性骨病、低凝血酶原血症、夜盲、眼干、全身感染等。其他营养素，如铁、叶酸、维生素 B_{12}、B 族维生素等的吸收不良都分别或联合引起各种病理生理变化和临床表现。

【临床表现】

吸收不良综合征的临床表现包括其原发病和吸收不良两个方面的症状。吸收不良的出现多呈隐袭性和缓慢进行性，因而早期难以觉察。除个别选择

性营养素吸收不良外，大多数病人主诉腹泻，多呈间歇性和排便次数稍增加。粪量大，油脂状，含有气泡，浮于水面，并且不易从马桶中冲去。严重的吸收不良，尤以继发于胰外分泌不全的病人，甚至感觉到油脂从直肠漏出。此外，病人常感肠胀气、肠鸣亢进、腹痛、排气多，并伴有体重不断下降、精神萎靡、疲乏、轻度贫血、忧郁、易激动等。

吸收不良的症状和体征变化多端，涉及多个器官系统。病人示有一种或几种表现，取决于吸收不良的程度及其原发病。这些病人所呈现的症状和体征以及其发生机理列于表 13-32-2。详尽的病史和细致的体检，结合必要的化验和器械检查对确定吸收不良病人的诊断是十分重要的。

表 13-32-2　吸收不良的症状和体征

症状和体征	病理生理
腹泻	水和电解质分泌增多和吸收减少，未被吸收的双羟胆酸、脂肪酸
粪油脂状，量大，恶臭	脂肪量增多
腹痛	肠胀气，肠炎症，肠缺血（食后 30 分钟腹痛）
多屁	未吸收的碳水化合物被肠菌发酵
体重减轻，胃口好	吸收不良所致热卡丢失
浮肿	蛋白质消化吸收不良，白蛋白从肠道丢失，血清白蛋白下降
牛乳不耐受	乳糖酶缺乏
乏力、疲倦	蛋白质、脂肪、电解质、铁、叶酸、维生素 B_{12} 吸收不良
贫血	铁、叶酸、维生素 B_{12} 缺乏
舌炎、舌面光、口炎、口角炎	铁、B 族维生素、叶酸缺乏
瘀斑、瘀点	维生素 K 吸收不良
骨痛	蛋白质不足→骨质生成障碍→骨质疏松 钙吸收不良→骨脱钙→骨软化
手足搐搦，感觉异常	钙、镁吸收不良，低钙血症，低镁血症
夜盲、眼干、毛囊角化	维生素 A 吸收不良
夜尿症	水吸收延迟，低钾血症
周围神经炎	维生素 B_{12} 和 B_1 吸收不良
皮端皮炎	锌和脂肪酸缺乏
湿疹	不明

【诊断方法的选择】

除了一些个别营养素的选择性吸收不良以外，大多数表现明显的吸收不良病人都有脂肪泻。因此，确定粪中脂肪含量是首要的诊断依据。

（一）粪脂测定

1. 最可靠的方法是在每天摄入含 100 克脂肪的饮食下，测定 72 小时粪中脂肪量。正常人每天平均排出＜7 克（吸收参数＞93%），而吸收不良者大大超过此值。

2. 粪显微镜下苏丹Ⅲ染色检查法。少量粪标本放在两张玻片上：第一张放上 2 滴水和 2 滴 95%乙醇调匀，继以 2 滴苏丹Ⅲ，以检测中性脂肪（甘油三酯），阳性者示桔红色小球（在高倍镜下呈无数大于红细胞的小球体）；第二张玻片上加数滴 36%乙酸，然后再加几滴苏丹Ⅲ，加热至开始沸腾，镜下可见大小桔红色小球体或针状体，即脂肪酸。第一片阳性提示胰功能不全，而第二片阳性为吸收不良。

3. 过去曾采用口服 ^{131}I-甘油三酯和 ^{131}I-油酸吸收试验，但方法比较麻烦。近年则应用口服 ^{14}C-甘油三酯呼气试验测定每小时呼气中 $^{14}CO_2$ 含量，共 6 小时。正常一小时呼气中 $^{14}CO_2$ 应超过试验剂量 [0.185MBq（5μCi）] 的 3.5%；胰功能不全及/或吸收不良时低于此值。

（二）血清胡萝卜素浓度测定

是一个有价值的筛选试验。正常值为＞0.06mg/dl，而在小肠吸收不良时明显降低；但在营养不良、摄入不足时也低于正常；胰源性消化不良可正常或轻度降低。

（三）D-木糖吸收试验

木糖是一种戊糖，口服后经空肠吸收，在体内不被代谢而由肾排出；测定尿中排出量可反映小肠吸收功能。传统试验采用 25 克口服剂量，后来改用 5 克口服量，其结果与 25 克同样可靠。唐振铎报告 5 克量 5 小时尿中正常排出量为（1.51 ± 0.21）g（1.17～2.65 克），1.0～1.61 为可疑异常，＜1.0 为肯定异常。肾功能不全和胃排空障碍可出现假阳性结果。

（四）维生素 B_{12} 吸收试验（Schilling 试验）

按肖树东等的检测结果，血清维生素 B_{12} 含量的正常值为（580 ± 140）pg/ml（300～865pg/ml），低于 200pg/ml 提示吸收不良；维生素 B_{12} 双同位素吸收试验（采用 Dicopas 药盒，Amersham Co，uk）：清晨空腹同时口服 ^{57}Co 和 ^{58}Co 标记的维生素 B_{12} 胶囊各一粒（每粒含 VB_{12} 0.25μg），在 2 小时内肌注无标记维生素 B_{12} 1000μg 以饱和体内库存，最后用 γ 能谱仪分别检测 24 小时尿中 ^{57}Co 和 ^{58}Co 放射性；两者的正常值都＞10%。^{57}Co 所标记的是已和胃液内因子结合的维生素 B_{12}，而 ^{58}Co 所标记的是无内因子的维生素 B_{12}；故 ^{57}Co 24 小时尿排出量＜10%提示回肠吸收不良或小肠内细菌过度繁殖，而 ^{58}Co

<10%提示内因子缺乏及/或吸收不良与细菌过度繁殖。

(五)^{14}C-甘氨胆酸呼气试验

口服^{14}C－甘氨胆酸 10μCi 后，绝大部分被正常回肠吸收，经肠肝循环排入胆道，再回至肠；仅极小部分进入结肠，其中一部分从粪中排出，另一部分被肠菌分解为$^{14}CO_2$ 而经肺呼出。正常人口服^{14}C-甘氨胆酸后 4 小时内，呼气中$^{14}CO_2$ 含量低于^{14}C 总量的 1%，24 小时粪中排出量少于 8%。回肠切除或吸收功能不全、小肠内细菌过度繁殖时，呼气中和粪中^{14}C 排出量明显增多，可达正常值的 10 倍。

(六) 乳糖氢呼气试验

本试验已取代乳糖耐量试验来检测小肠乳糖酶缺乏症。口服乳糖（1g/kg）后呼气中氢量比基础氢超过 20ppm 提示乳糖消化吸收不良。本试验是基于未被消化吸收的乳糖经肠菌分解而释出过量的氢。

以上方法参阅本篇第 19 章。

(七) 胰功能试验

参阅“胰腺疾病”章节中 BT-PABA 试验和 Lundh 试验（本篇第 18 章）。

(八) 血清钙、镁、铁、钾、白蛋白、胆固醇和维生素 A 浓度以及凝血酶原在吸收不良中可降低，但都不敏感。

(九) 小肠液细菌培养

正常近段空肠液每毫升含细菌数少于 10^5（常少于 10^3），主要有链球菌和葡萄球菌，仅偶有大肠杆菌和拟杆菌属。回盲部是一个过渡区，而进入结肠则需氧和厌氧菌数显著增多，每克结肠内容物中分别>10^7 和>10^{10}。细菌类别变化很突出，即厌氧菌（拟杆菌、梭形芽胞菌、肠球菌等）和大肠杆菌属（大肠杆菌、克雷白菌等）占优势。小肠内细菌过度繁殖时，菌丛转变成为大肠型。如果每毫升小肠液培养出细菌数每毫升>10^3，尤当检出厌氧菌时，应疑及细菌过度繁殖，而当每毫升>10^5 时则可以肯定。

(十) 小肠粘膜活检

对小肠病变所致的吸收不良，小肠粘膜活检有重要价值。小肠粘膜标本过去用活检器械（Rubin 管，Crosby 囊，Carey 囊）通过盲目吸引活检技术得到，但现今可经纤维小肠镜用活检钳取得。对新鲜标本要先定向，再用一针头小心把粘膜肌层的一侧平放在一片滤纸上，而使粘膜的肠腔面向上。用放大镜或解剖显微镜观察。有时标本需作特殊处理，以备透射和扫描电镜和组织酶学（双糖酶等）检查。正常小肠上段的粘膜在解剖显微镜下所见绒毛呈指状突起。切片上正常绒毛细长，其高度达腺隐窝的数倍。绒毛外形像锯齿状枞树，表面覆以高柱状吸收上皮细胞，其肠腔面胞膜有浓密的刷状缘；绒毛有一个细的中央基质，内有散在少量圆型细胞浸润。小肠粘膜病理按解剖显微镜检和组织切片镜检可分三级：Ⅰ级异常示绒毛呈嵴状、叶状、指状或少量回旋状，伴轻度组织学异常；Ⅱ级示回旋状、嵴状、叶状和指状绒毛，部分萎缩；Ⅲ级示次全绒毛萎缩，粘膜平坦或回旋状，有时呈镶嵌状。严重病变的组织切片示粘膜表面平坦、无绒毛、基质和上皮内大量淋巴细胞和浆细胞浸润、腺隐窝深度常增加、表面柱状吸收细胞扁平、刷状缘稀少和不规则。

小肠粘膜活检异常的疾病如下：脂肪泻（麸质性肠病）（绒毛变短和消失，腺隐窝增大，表面上皮细胞损害，固有膜圆形细胞浸润）；Whipple 病（固有膜内含 PAS 阳性糖蛋白的巨噬细胞浸润；这些泡沫状细胞内还有“杆菌样”小体和“细菌”碎片；肠壁增厚；肠绒毛粗大）；缺 β-脂蛋白血症（绒毛结构正常，上皮细胞内脂肪过多而呈空泡状）；低丙球蛋白血症（绒毛平坦或消失，淋巴细胞浸润增加而无浆细胞）；小肠淋巴瘤（固有膜和粘膜下层有恶性细胞浸润）；小肠淋巴管扩张症（固有膜的乳糜管和淋巴管扩张，绒毛呈杵状）；Crohn 病（非干酪性肉芽肿）；淀粉样变（用特殊染色证明有淀粉样物质沉积）；嗜酸细胞性小肠炎（固有膜和粘膜下有弥漫性或片状嗜酸细胞浸润）；系统性肥大细胞增多症（固有膜有肥大细胞浸润）；热带口炎性腹泻（热带性斯泼卢，病变同脂肪泻相似）；叶酸缺乏症（绒毛缩短、腺隐窝有丝分裂减少）；维生素 B_{12}缺乏（同叶酸缺乏）；放射性小肠炎（同叶酸缺乏）；细菌过度繁殖综合征（绒毛呈斑片状损害，淋巴细胞浸润）。

(十一) 胃肠 X 线检查

腹部平片除了可发现胰腺钙化外，对吸收不良的帮助不大。小肠钡餐检查可发现吸收不良的传统征象，所谓“腊模型”，即钡剂在肠内分节或成团，以及肠腔扩张、水肿或浸润所致粘膜皱襞增粗和正常羽毛状粘膜纹的消失，但所有这些都缺乏特异性。目前小肠 X 线检查大多用来确定肠菌过度繁殖的病因，例如小肠憩室的存在或系统性硬化症中的肠扩张，以及证实 Crohn 病的临床诊断。

(十二) 纤维内镜检查

小肠镜可插到空肠上段，结肠镜可通过回盲瓣以观察末段回肠病变，并都可作活检，对诊断有较大帮助。

对吸收不良多种诊断方法的选择，一般先作粪脂测定。如粪脂排出量正常，则消化吸收不良的程度不严重，但可能有个别营养素选择性吸收不良，并宜按可能性作一些必要检查；如脂肪排出量异常增多，则需作木糖试验和小肠X线钡餐检查。木糖试验异常者，再作小肠粘膜活检。如果组织学检查异常，则需进一步确定小肠病变性质；如果组织学正常，则考虑肠菌繁殖过度的可能，并选作^{14}C-胆酸呼气试验及维生素B_{12}吸收试验，同时吸取小肠液作细菌培养（包括厌氧菌培养）。小肠X线检查发现憩室、肠运动障碍，或外科手术造成的盲袋、盲袢、短肠等情况时，则应考虑肠菌过度繁殖和小肠吸收不足。如病人对牛乳和一些糖类不耐受时，则在取小肠粘膜活检后进一步测定组织内双糖酶。有胰腺炎病史和/或糖尿病者宜测胰功能。此外，在检查过程中有选择地测定血清胡萝卜素、血钙、血清铁、白蛋白、氨基酸、凝血酶原等对诊断也有一定帮助。

【吸收不良的一般治疗】

首先要确定吸收不良的病因（原发病）；如能去除病因，则吸收不良可被纠正。吸收不良的一般治疗主要是替补疗法，即补充热卡、矿物质和维生素的不足。有脂肪泻的病人，应予低脂饮食，并补充中链甘油三酯。

（一）热卡的提供/补充

1. 口服中链甘油三酯（MCT，含6～10碳脂肪酸）：在有些混合制剂中，例如Lofanalac（Mead Johnson出品）提供MCT占总热卡的35%，蛋白质占13%，碳水化合物占52%；而Lonalac含高MCT，占总热卡的50%，蛋白质和碳水化合物分别占21%和29%。

2. 要素饮食中，Vivonex（Eaton出品）每100克提供1728kJ，内含蛋白质8.2g、脂肪0.6g、碳水化合物91.2g，分别占总热卡的8.2%、1.3%、90.5%。Pregestimil（Mead Johnson出品）含较多MCT，每100克含水解酪蛋白16g、MCT20g、碳水化合物64g，分别提供总热量2151kJ的13%、36%、51%。这两种要素饮食都含有各种矿物质和维生素的每天推荐量。

3. 对营养状态较差而又难以耐受饮食者，宜予静脉补充适量高渗葡萄糖液、水解蛋白溶液、脂肪乳剂、血浆、全血，并维持水、电解质和酸碱平衡。

（二）矿物质的补充

1. 钙　葡萄糖酸钙1～3g，每天3次口服；或静注葡萄糖酸钙10%，每天10～30ml。

2. 镁　葡萄糖酸镁（片剂0.5g）每天1～4g分次口服；肌注20%10ml，每天2～3次。

3. 铁　葡萄糖酸铁0.6g，每天3次口服；或肌注右旋糖酐铁或山梨醇铁。

（三）维生素的补充

1. 脂溶性维生素　严重病例每天给予：①维生素A（每粒胶囊25000单位）100000～200000单位，维持量25000单位；②维生素D_2或D_3每天30000单位，剂量变异大，取决于血钙和尿钙水平；③维生素K_4，每天4～12mg口服；严重病人缓慢静注K_1 10～50mg，如凝血酶原仍未上升，8～12小时后重复注射。

2. 水溶性维生素　①叶酸口服，最初每天10～20mg，维持量每天5～10mg；②维生素B_{12} 100μg，每天肌注一次，持续14天，以后30～100μg每月一次；③B族维生素　复合维生素B片，1～2片每天3次。

（四）胰酶

1. 胰酶片（每片0.3g）每天6～18g，分次口服。

2. Viokase每天4～12g，分次口服。

3. Cotazym（每粒胶囊0.3g）每天4～12g，分次口服。

（五）其他药物

1. 广谱抗菌药　口服氯霉素、氨苄青霉素、羟氨苄青霉素、卡那霉素、氯洁霉素、甲硝唑等，治肠菌过度繁殖、Whipple病、继发感染等。

2. 人体白蛋白（低钠，0.25g/ml）每天输注50～100g，共3～7天，以暂时纠正低白蛋白血症。

3. 免疫血清球蛋白（0.165g/ml）　低丙球蛋白血症伴反复感染者每3～4周肌注0.05ml/kg。

4. 皮质激素　强的松或强的松龙每天30～40mg口服2周，以后每周减量5mg至每天维持量5～15mg。

5. 止泻药　口服止泻宁(复方苯乙哌啶)2.5～5.0mg每天2～3次，或易蒙停（盐酸洛哌丁胺）2mg，每天3～4次。

6. 胆酪胺（消胆胺）4g每天早餐和午餐前各口服一次。

【一些吸收不良综合征的特点和处理原则】

（一）消化不良

1. 胃手术所致吸收不良的脂肪丢失量不多(每天不超过10g)，但由于其一系列相关的病理生理变化，可发生钙、铁吸收不良和肠内细菌过度繁殖。

2. 胰病外分泌功能不全是严重消化吸收不良的一种常见的病因，脂肪丢失甚至超过每天50克。应用肠衣微粒胰酶制剂可有效地改善消化吸收功能。服用碳酸氢钠片及/或 H_2 受体拮抗剂以减低胃酸，提高胰酶的效果。

3. 胃泌素瘤（卓-艾西氏综合征）所致过高的胃酸可灭活脂肪酶，引起继发性胰功能不足；此外，肠内高酸度使胆盐沉淀，同时损伤粘膜。所有这些在应用大量 H_2 受体拮抗剂或奥美拉唑后都可逆转至正常。

（二）肠内胆盐不足

1. 肝病引起的轻度脂肪泻是由于结合胆盐的合成和分泌不足。肝病患者表现突出的脂肪泻时应考虑到合并存在的胰外分泌功能不全。胆汁性肝硬化易引起代谢骨病（骨病、自发病理性骨折）；这是由于钙和维生素D吸收不良。

2. 小肠内细菌过度繁殖所致吸收不良是由憩室、盲袢、肠动力障碍的淤滞造成，以致引起肠腔内环境改变，包括革兰阴性需氧菌分解碳水化合物、厌氧菌结合维生素 B_{12} 和去结合胆盐以及细菌毒素引起肠粘膜斑片样损伤。本病的诊断主要依靠简便的氢呼气试验；肠液细菌培养麻烦、费用贵，已少用。治疗上以往多采用四环素口服7～10天，但发现高达60%的厌氧拟杆菌属对此耐药。因此，目前多用安灭菌（Augmentin）250～500mg，每天3～4次，或甲硝唑200～250mg每天3次口服；氯霉素同样有效。疗程一般7～10天；有些病人需周期性治疗，每6周用药1周。此外，营养疗法应包括中链甘油三酯、维生素 B_{12}、D和钙等。

3. 回肠病变和回肠切除　这造成胆盐不能回收、肠肝循环中断、胆盐池缩小和脂肪泻。如果回盲瓣近端回肠损坏或切除不足100cm，脂肪泻很轻，而利胆性腹泻是主要问题，即未被回肠吸收的胆盐倾注入结肠，并破坏水和电解质的吸收。利胆性腹泻可用胆酪胺治疗。

（三）肠吸收面积不足

1. 长段病变小肠切除（最多为Crohn病、肠梗死或外伤）造成“短肠综合征”。剩下的小肠通过肠绒毛增大来代偿吸收功能。如果90～100cm以上十二指肠、空肠和回肠（回盲瓣无损）得以保留，则该病人的吸收可无问题。始初治疗是紧急肠外高营养疗法以维持生命，连续数周至数月，直到残存肠段达到一定的代偿程度。然后逐步开始饮食(以高蛋白、维生素、矿物质和中链甘油三酯组成)。止泻剂和胆酪胺有用。胰酶和 H_2 受体拮抗剂有时需用以治疗暂时性胃酸高分泌和继发性胰外分泌不足。皮质激素可增加水液吸收。顽固性腹泻可用生长抑素制剂治疗。

2. 空-回肠旁路手术　本法（近段36cm空肠同末段10cm回肠吻合）为达到减肥而引起吸收不良。除了上述短肠的一些问题外，可发生其他严重并发症，如草酸肾结石、肠假性梗阻、肝硬化、关节炎等；因此本手术已被废弃。

（四）肠粘膜病损和功能异常

1. 双糖酶缺乏和单糖吸收不良　乳糖酶缺乏最常见。患者对牛乳不耐受，感腹胀、腹痛和腹泻。这是因牛乳中乳糖不能被水解为葡萄糖和半乳糖而被肠菌分解，产生气体和有机酸，后者增高肠内容渗透度，使水分移向肠腔，以致造成腹泻。乳糖氢呼气试验对诊断最有价值。防治是不饮牛乳，或改饮酸乳，或饮乳品时同服Lactrase胶囊两粒。此外，蔗糖酶缺乏很少见。单糖（葡萄糖、半乳糖）吸收（粘膜转运）障碍也甚罕见。

2. 非热带性脂肪泻（麸质性肠病）　吸收不良是由于麸质（麦胶蛋白）对小肠上皮细胞的损伤所致，但这种毒性效应的机制不明；目前最被接受的解释是麸质的代谢产物诱发对小肠的一种免疫反应。遗传因素也起作用。吸收不良的机制有：①营养素通过肠细胞受限，②空肠水、电解质分泌增多，③促胰液素和缩胆囊素释出减少使胰外分泌功能继发降低。临床表现为脂肪泻、体重减轻、贫血、骨质疏松等。小肠粘膜活检最有诊断价值，而血清麦胶蛋白IgA-抗体水平增高也有很大帮助。治疗以排除麦类食品为基础。临床表现经过几个月逐渐好转，而功能试验如木糖试验在数周内恢复正常；多数病人的小肠粘膜病理也明显好转。部分病人需应用皮质激素及/或肠外营养疗法。本病可伴有两种病变：①空肠和回肠溃疡，伴腹痛、出血和穿孔，②疱疹性皮炎。此外，本病患者中小肠淋巴瘤和癌的发生率有所增高。

3. 非肉芽肿性空-回肠炎　空肠和回肠有多发性深浅不一的溃疡，伴弥漫性或片状肠粘膜平坦萎缩；炎症限于溃疡底部，可见淋巴细胞、浆细胞、组织细胞和中性粒细胞浸润，无肉芽肿。临床表现有慢性腹泻伴吸收不良、腹痛、发热、消瘦、贫血、低蛋白血症、低钙血症和低丙球蛋白血症等。

预后差，病人多在1~2年内死于衰竭和并发病。皮质激素和忌麸质饮食都收效不大。

4. Crohn病 吸收不良多由于：①外科手术切除较长病变肠段；②末端回肠病变影响胆盐回收；③肠段扩张或回盲瓣切除引起小肠内细菌过度繁殖。

5. 嗜酸细胞性肠炎 本病的特征是外周血嗜酸细胞增多和肠道嗜酸细胞浸润。三种受累形式：①累及胃和/或小肠肌层造成梗阻；②累及小肠粘膜造成吸收不良；③累及浆膜下层者发生腹水。皮质激素治疗有效；有时需手术解除梗阻。

6. 放射性肠炎 吸收不良是由于：①广泛肠粘膜损害；②淋巴管阻塞和扩张；③细菌过度增殖。吸收不良发生在放疗后不久或几年以后。细菌过度增殖者用抗菌剂治疗后有效。

7. 低丙球蛋白血症 腹泻和脂肪泻可发生在低丙球蛋白血症出现之前或之后，有感染时加重，而在抗生素控制感染后好转。脂肪、木糖和维生素B_{12}的吸收都差。肠粘膜活检所示病变很像麸质性肠病。本病同吸收不良相关的机理不明。这些病人多有兰氏贾第鞭毛虫感染和肠内厌氧菌数增多。部分病人的腹泻和吸收不良可自发好转，其他病人用忌麸质饮食、皮质激素、抗菌药、注射丙球蛋白和服用胆酪胺有一定疗效。

8. 缺β-脂蛋白血症 肠细胞缺乏阿扑脂蛋白，并造成乳糜微粒形成缺陷，从而影响脂肪的正常吸收。患者有脂肪泻、神经病变（共济失调、色素性乳网膜炎等）、棘红细胞和极低的血清胆固醇和甘油三酯水平。治疗以中链脂肪替代自然食物脂肪，并补充脂溶性维生素。

（五）小肠动力过速和过慢可分别引起消化吸收不良和肠菌过度繁殖所致吸收不良。

（六）感染

1. 热带性斯泼卢 本病多见于东南亚、印度和加勒比区。发病机制还不清楚。患者空肠液中大肠杆菌过度繁殖所产生的肠毒素诱导肠液分泌。本病不是一种真正的肠菌过度繁殖综合征，因为厌氧菌（尤以拟杆菌属）明显地不存在。肠活检示非特异性绒毛缩短、变粗（甚至完全萎缩）以及固有膜细胞浸润。有效治疗包括叶酸、维生素B_{12}和一疗程广谱抗生素。叶酸每天5~10mg口服，连续2个月；维生素B_{12} 1000μg肌注，每天1次，连续2天。仅用叶酸和维生素B_{12}在多数病人就能有效地改善吸收不良；这就使人对感染作为病因产生疑问。

2. Whipple病 本病患者（多男性）的临床表现有脂肪泻、消瘦、发热、腹痛、非毁形性关节炎、外周淋巴结肿大、神经系统异常（眼颤、眼麻痹、脑神经麻痹）等。蛋白丢失性肠病的存在是由于淋巴管梗阻。小肠活检有诊断价值，显示粘膜内和系膜淋巴结内有PAS阳性染色巨噬细胞浓密浸润、绒毛变钝、淋巴管扩张。巨噬细胞内可见杆菌样小体，但未能培养出细菌。患者服复方磺胺甲异噁唑（SMZ-TMP）500mg每天4次连续一年（甚至无限期延长）可得到较好的效果。未治者则都死亡。

（七）淋巴管梗阻

1. 肠淋巴瘤 吸收不良的机制：①粘膜受侵；②淋巴管梗阻；和③继发于肠扩张和淤滞的肠腔内细菌过度繁殖。腹痛、发热和脂肪泻是主要表现；淋巴结肿大和肝脾肿大常见。明确诊断需依赖活检；最好取得全层手术标本，并在粘膜和粘膜下找到恶性淋巴样细胞。高达10%的麸质性肠病患者发生肠淋巴瘤。治疗包括外科手术、化疗、放疗等。

2. 淋巴管扩张症 原发性或先天性淋巴管扩张症是以腹泻、轻度脂肪泻、水肿、蛋白丢失性肠病为特征，可伴有乳糜性胸水和腹水。外周淋巴细胞数减少和血清蛋白水平降低是由肠丢失所致；后者可用核素标记的大分子（如^{131}I-聚乙烯吡咯酮）静注后测定粪中放射活性来确定。近年，α_1-抗胰蛋白酶（分子量接近白蛋白）被用作标记物以测定粪中蛋白丢失量（免疫扩散法）。本病的治疗主要是低脂饮食，辅以中链甘油三酯等营养素的补充。

（八）心血管病所致肠郁血及血液灌注不足可引起轻度脂肪泻。

（九）药物引起的吸收不良在临床上都不很明显。胆酪胺和新霉素通过沉淀胆盐而引起脂肪泻，但其他药物的致病机理还不明了。

（十）内分泌代谢紊乱主要通过对肠胃运动或分泌功能的影响而干扰正常的消化和吸收功能。

（陆汉明）

参考文献

1. 姚光弼. 吸收不良综合征. 见：江绍基等主编. 临床胃肠病. 上海：上海科技出版社，1981，428页
2. 唐振铎. 右旋木糖试验对肠道吸收不良的诊断价值. 上海医学，1978，1:513
3. 肖树东，江绍基，胡运彪，等. 萎缩性胃炎患者血清维生素B_{12}含量和维生素B_{12}吸收双同位素试验. 中华

消化杂志，1982，2（2）：91
4．于世远，刘为纹，郑济芳，等．国产BT-PABA胰腺分泌功能试验对胰腺症病诊断的临床研究．中华消化杂志，1981，1（3）：282
5．陆国钧，陈敏章，周志超，口服胰功定（BT-PABA）后测定尿中对氨基苯甲酸方法的改进．中华消化杂志，1983，3（1）：36
6．李宜辉，于世远，郭萍，等．血浆PABA水平对胰腺疾病的诊断价值．中华消化杂志，1987，7（4）：203
7．徐家裕，郁斯清，吴裕炘，等．Lundh试验的临床应用．中华消化杂志，1981，1（4）：242
8．肖树东，陈毓钵，江绍基．原发低丙球蛋白血症伴结节性淋巴组织增生所致吸收不良综合征——附3例报告．中华消化杂志，1981，1（3）：164
9．王年吉，朱人敏，张太和．Whipple病一例报告．中华消化杂志，1982，2（1）：26
10．牟建钊，张健孚．小肠污染症诊断技术的研究进展．中华消化杂志，1990，10（3）：172
11．陆汉明主译．临床消化病的营养与食疗学（MH Floch原著：Nutrition and Diet Therapy in Gastrointestinal Disease，Plenum Med BK Co，1981）．上海翻译出版公司，1990，118～134页，170～182
12．Brasitus TA，Sitrin MD．Intestinal malabsorption syndromes．Ann Rev Med，1990，41：339
13．Kerlin P，Wong L．Breath hydrogen testing in bacterial overovergrowth of the small intestine．Gastroenterology，1988，95：982
14．Ladefoged K，Christensen KC，Hegnhoj J，et al．Effect of a long-aoting somatostatin analogue SMS 201～995 on jojunostomy offluonts in pationts with severe short bowel syndrome．Gut，1989，30：943
15．Trier JS．Medical progress：Celiac sprue．New Engl J Med，1991，325：1709

第三十三章 溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎（ulcerative colitis）亦称"非特异性溃疡性结肠炎"。据西方国家调查，其发病率有明显种族差异性，高加索人和犹太人中发病率高，从地区看，北美和北欧的发病率高，约为2～10/10万人口。亚非地区是本病的低发区，我国发病人数远较欧美人为少。目前国内还缺乏有关的流行病学资料。据北京协和医院一家医院近20年的统计，到1995年2月止，确诊为溃疡性结肠炎的病人已有400多例，故本病实际上并非罕见。据文献报告，发病年龄以15～25岁为多，但也有认为55～65岁的发病率也高。

【病因及发病机制】

（一）遗传素质

欧美文献报道，约15%溃疡性结肠炎病人的一级亲属患同类疾病，说明本病有一定遗传性。其遗传性和Ⅱ类组织相容复合物HLA-DR2区的基因族有关。

（二）免疫学说

本病被认为是自身免疫性疾病。对其抗原来源有三种假说（Stenson，1995）：①可能是尚未被检出的细菌或病毒。②食物成分中的过敏原，比如，病人可能对牛乳抗原过敏。有人发现本病和Crohn病患者的血中，牛乳蛋白的抗体增高。③肠上皮细胞成为自身抗原。

自身免疫学说认为：当抗原（细菌、病毒或其他）反复攻击人体结肠上皮后，即与肠上皮细胞膜的HLA分子融合，使组织抗原的构型改变，机体对自身抗原便逐渐丧失免疫耐受性，免疫系统就会将自身细胞的抗原当成靶细胞进行攻击。

支持自身免疫学说的论据之一是自身抗原的发现。Takahashi和Das（1985）从本病患者的结肠上皮中分离出一种40kD的蛋白，被认为可能是本病的自身抗原。有报道在本病的活动期，79%病人抗40kD抗原的血清抗体滴度较非活动期和正常人明显增高。此种抗原的单抗在人体组织中，只对胆囊、胆管、肝管上皮和皮肤有交叉反应，与临床上本病常出现肝、胆道和皮肤的伴随病变相一致。这也支持本病是自身免疫性疾病。

目前认为，引起免疫反应的过程，首先是外来抗原被结肠上皮的巨噬细胞所吞食，加工成小分子抗原成分后再与人体肠上皮的HLA抗原结合，引起CD_4等免疫淋巴细胞过度表达，进而通过以下途径产生自身免疫反应：

1．巨噬细胞和T细胞被激活后通过释放细胞因子及活化辅助性T淋巴细胞，导致更多T细胞被激活及B细胞产生抗体。

2．B淋巴细胞受刺激后产生过量抗体，其成分主要是IgM和IgG及其亚型IgG1和IgG3。抗体与抗原及多种补体形成复合物，沉积于结肠上皮细胞顶端的刷状缘，造成上皮损伤。

近年来还发现患者血清中有周围型抗中性粒细胞抗体（P-ANCA），检出率为50%～80%，可作诊断本病的参考。

3．细胞因子（cytokines） 巨噬细胞和免疫淋巴细胞可产生多种细胞因子（白细胞介素-IL-1、IL-2、IL-6、IL-8，肿瘤坏死因子TNF-α、β和干扰素等），作用于细胞自身，调节和控制免疫细胞的增殖和分化，活化非特异性炎症细胞，造成组织损伤。

近年的研究表明，活动期病人结肠粘膜及外周血中IL-1的产生增多，粪便和血清中TNF-α含量在活动期也增高，可作为监测病情活动的指标。

4．可通过脂质氧化酶途径及炎性细胞、肥大细胞等分解花生四烯酸，产生白三烯、氧自由基、血小板活化因子、组胺等非特异性炎性介质，导致血管扩张、粘膜充血、血管通透性增加而强化炎症反应。

（三）精神因素的影响

有人认为溃疡性结肠炎属于心身疾病。因生活中的应激事件和重大精神因素可诱发本病，且研究表明环境和精神因素能通过神经和内分泌机制调节人体消化道的免疫反应。但精神因素在本病发病中的作用尚未被完全确认。

【病理】

本病主要侵犯大肠，从远端向近端发展，病变连续；全结肠被侵时，病变偶可累及末端回肠。

（一）大体病理

病变主要在粘膜及粘膜下，浆膜层一般完整或仅轻度充血。本病一个显著的特点是肠管的缩短，在远端结肠和直肠最为显著。这是由于肌肉的收

缩、一般看不到纤维组织增生。粘膜有颗粒感，质脆；表面有广泛充血、出血、糜烂和溃疡。溃疡面有脓血和渗出物。可见许多岛状的炎性息肉，有时因溃疡穿透粘膜向周围发展，致边缘的残留粘膜掀起呈垂下物状，形成假息肉，有的甚至可呈桥状。极少数暴发型病例有中毒性肠扩张时，全层肠壁变薄，可有一处或多处自发性肠穿孔。

（二）显微镜下表现

急性发作期粘膜血管明显充血、甚至出血，粘膜内有中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和嗜伊红细胞的浸润。本病的一个重要特征是隐窝脓肿的形成。在肠腺隐窝内，中性多形核白细胞聚集，混有粘液甚至细菌。隐窝脓肿可破溃到肠腔内，也可沿粘膜下层扩散，其表面脱落而形成溃疡；有时溃疡成穿凿样，边缘粘膜抬高成为息肉。但隐窝脓肿并非本病所特有，在其它肠道炎症性疾病也可出现。富含粘液的杯状细胞减少是本病的另一特点。在病变修复期可有腺上皮增生，慢性期有腺上皮萎缩。少数病例结肠全层受累，此时，肌层萎缩，肠壁内神经受损，可造成中毒性肠扩张。

直肠粘膜活检有时不能反映病变的全貌，但病理科医生可结合临床指出病变符合溃疡性结肠炎。

【临床表现】

本病的临床表现多样化，轻重不一，发病可缓渐或突发。多数病人反复发作，发作间期症状可缓解；少数病人症状持续、病情活动而不缓解。也有少数病人首次发作后病情长期缓解，一般都属轻型。

主要症状为腹泻伴脓血便。腹泻次数可因病变的严重和广泛程度而不同，在重症患者甚至可因频繁腹泻而出现失水和电解质紊乱。便血也常见。腹痛为本病的另一重要症状，部位多在左侧腹和下腹部。直肠受累可伴有里急后重。其他症状有腹胀、乏力、消瘦、发热等。肠外症状以关节痛多见，有时也可出现虹膜炎、皮下结节或结节性红斑等。

腹部体检在本病应注意压痛的部位和有无反跳痛；注意腹部胀气、有无扩大的肠袢以及肠鸣音是否减弱或消失，这对于并发症肠穿孔和中毒性肠扩张的诊断是重要的。

【实验室检查】

粪便外观呈粘液脓血样，镜检有多量红、白细胞；可因长期慢性失血而出现贫血；白细胞可有增高，但在应用皮质激素过程中的增高则难以评价；血沉增速常反映病变的活动性。也有报道通过检测血清 IL-1 及粪便 TNF-α 可作为病情活动的参考。

【内镜表现】

结肠镜下病变如下：①粘膜有多发性浅溃疡，伴充血、水肿，病变从直肠开始，呈弥漫性分布；②粘膜粗糙不平呈细颗粒状，血管模糊，脆易出血，或附有脓血性分泌物；③可见炎性假息肉，色粉红、苍白或鱼肉色，结肠袋往往变钝或消失。急性期的溃疡和慢性期的息肉可同时存在。

急性严重型病例一般不适于做详细的结肠镜检查以免发生肠穿孔并发症。如特别需要，可用短的乙、直肠镜或纤维乙状结肠镜小心谨慎地从事，只进入短距离并尽量避免注气。

【X线表现】

结肠气钡双对比造影显示：①粘膜粗乱及/或有细颗粒变化；②多发性浅龛影或小充盈缺损；③肠管缩短，结肠袋消失可呈管状。溃疡性结肠炎的 X 线表现见图 13-33-1。

图 13-33-1 左半结肠溃疡性结肠炎的 X 线表现
左图：三角示一附壁的假息肉，箭头示降结肠的一处狭窄。右图：乙-降结肠段颗粒状充盈缺损，三角示肠腔内一条状小龛影

【并发症】

1. 大量便血 是指短时间内大量肠出血危及生命者，一般伴有脉搏增快、血压下降及血色素降低，需输血治疗；其发生率小于 5%。经内科治疗一般能止血，偶需手术治疗。

2. 肠狭窄 多发生在病变广泛、病程持续较长的病人。其部位多见于左半结肠、乙状结肠或直肠，造成狭窄的原因常并非由于纤维组织增生，而

是粘膜肌层的增厚，也可由于假息肉呈团阻塞肠腔。严重时可引起肠梗阻。本病遇有肠狭窄时要与肠道肿瘤鉴别。出现肠梗阻多需手术治疗。

3．肠穿孔 多为中毒性肠扩张的并发症，但也可出现于严重型；穿孔部位常发生在左半结肠、特别是乙状结肠。

4．中毒性肠扩张 是本病的严重并发症，死亡率高达44%。临床表现为肠管高度扩张并伴中毒症状，腹部胀气，最明显的扩张部位在横结肠。可并发穿孔，这时，腹部有压痛甚至反跳痛，肠鸣音显著减弱或消失。本并发症多发生在重度全结肠炎病人，溃疡深而广泛，结肠全层受累，损及粘膜下和肌层的血管、神经，致结肠张力消失。肠内压增高可使细菌和肠内容物经溃疡进入肠壁血流，造成菌血症或毒血症，致肠管进一步扩张。

抗胆碱、抗腹泻药物及鸦片类镇痛剂可降低肠肌张力、抑制肠蠕动，从而可诱发或使中毒性肠扩张加重；在重症溃疡性结肠炎时慎用。钡灌肠和肠镜检查过程中的注气和操作可致肠扩张加重或造成穿孔，亦属禁忌。

中毒性肠扩张的临床诊断标准如下：

（1）腹平片：结肠常伴明显扩张，直径超过6cm。

（2）征状：有下列表现中的三种，即：①体温>38.6℃；②心率>120bpm；③血白细胞明显增高；④贫血。

（3）必须有下列中毒症状之一：①意识障碍；②血压降低；③脱水和电解质紊乱。

中毒性肠扩张的内科治疗包括禁食、胃肠减压，静脉输液补充水和电解质，应用广谱抗生素及静脉用大剂量皮质激素。如内科治疗24～48小时中毒症状和肠扩张仍不见好转，肠穿孔的危险性增加，应迅速采取外科治疗措施。减少死亡率的关键在于早期发现和治疗及时。

5．结肠癌 溃疡性结肠炎并发结肠癌的机会明显高于一般人群。病程长和病变广泛者癌变的机会增加。

【诊断及鉴别诊断】

（一）诊断

全国慢性非感染肠道疾病学术研讨会（1993）制订的诊断标准指出，在排除菌痢、阿米巴痢、慢性血吸虫病、肠结核等感染性结肠炎及结肠Crohn病、缺血性结肠炎、放射性结肠炎的基础上，可按下列标准诊断：

1．根据临床表现，结肠镜检查之①、②、③三项中之一项及/或粘膜活检可以诊断本病。

2．根据临床表现及钡剂灌肠有①、②或③之一项者，可以诊断本病。

3．临床表现不典型而有典型结肠镜检查或钡剂灌肠典型改变者，可以诊断本病。

4．临床表现有典型症状或典型既往史而目前结肠镜或钡剂灌肠检查并无典型改变者，应列为“疑诊”病例，进行随访。

一个完整的诊断还应包括临床类型、病变范围、严重程度及病情分期（活动期、缓解期）等。临床类型有：①初发型；②慢性复发型；③慢性持续型；④急性暴发型。根据病变范围又可分为：①远端直肠型；②左半结肠型；③全结肠型。

Edwards和Truelove提出按严重程度将本病分为轻、中、重三型（潘国宗，刘彤华，1994），对指导治疗和判断预后有一定价值。

轻型 ①腹泻<4次/日，不含或只含少量血；②体温一般正常；③心率正常；④体重无减轻；⑤无贫血或仅轻度贫血；⑥血沉正常；⑦病变范围通常只侵犯直肠和乙状结肠。

中型 症状介于轻型和重型之间，病变范围较广泛。

重型 ①腹泻>6次/日，明显粘液血便；②体温37.8℃以上至少持续2～4天，甚至可达38.3℃以上；③心率>90bpm；④短期内体重明显减轻；⑤血色素≤75g/L；⑥血沉>30mm/第1h；⑦血浆蛋白<30g/L；⑧病变分布一般广泛，多为全结肠炎。

（二）鉴别诊断

首先应与感染性结肠炎症鉴别，要求通过细菌学检查排除菌痢或其他细菌感染；不过，溃疡性结肠炎也可合并其他细菌感染。阿米巴肠炎也需和本病鉴别。一般来说，阿米巴性结肠炎内镜下溃疡较深、孤立、散在，形态多呈三角形。在溃疡表面的分泌物中或多次检查病人的新鲜粪便，如能找到溶组织阿米巴的滋养体或包囊，是最重要的诊断依据。

轻型溃疡性结肠炎可能被误诊为肠易激综合征；但后者粪便不会带血，经内镜和X线检查不会有溃疡或假息肉等器质性病变。

缺血性结肠炎可伴有便血和腹痛，有时也需与本病作鉴别诊断，但前者通常发生于高龄患者、起病急、病程短；直肠因侧支循环较多，一般不会受累。

溃疡性结肠炎尚需与结肠Crohn病鉴别。二者

在鉴别上公认的要点是根据1960年Lockhart-Mummery和Morson所提出的标准（表13-33-1）。

表13-33-1 溃疡性结肠炎与结肠Crohn病的鉴别

	溃疡性结肠炎	结肠Crohn病
起病	缓渐或突然	缓渐隐匿
症状	脓血便多见	有腹泻，但脓血便少见
病变分布	连续	呈节段性
直肠受累	绝大多数受累	较少
末段回肠受侵	少见	多见
瘘管形成	罕见	较多见
内镜表现	溃疡浅，充血出血明显，粘膜脆，有假息肉	孤立分散的溃疡，有鹅卵石样改变
病理改变	病变主要在粘膜和粘膜下层，有浅溃疡、隐窝脓肿、杯状细胞减少等	节段性全壁炎，有裂隙状溃疡、肉芽肿、粘膜下层血管扩张、淋巴细胞聚集

【内科治疗】

对溃疡性结肠炎应根据每个病人的具体情况，如病情轻重，并发症的有无及病期不同等，确定合适的治疗方案。

（一）支持疗法

本病各类型都需要，要加以重视。

1. 休息 对活动期病人要强调充分休息，以减少精神和体力负担。随病情好转可逐渐增加活动量，但一般应避免重体力劳动。

2. 饮食和营养 要注意补充营养，用少渣饮食。牛乳制品一般不宜。患者如有缺铁性贫血、或叶酸缺乏，应注意补铁及叶酸。长期腹泻者要补钙、镁、锌等微量元素。

完全胃肠外营养对迅速减轻重症患者的腹泻、改善周身状况有很好的效果。本疗法的适应症为：①严重脱水、极度消瘦伴营养不良；②严重腹泻采用通常的治疗措施不能奏效；③营养状况差的病人进行术前准备。

3. 纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱 重症患者有水、电解质平衡紊乱应及时纠正。特别有低血钾时，应注意补钾。

4. 对症治疗 包括止泻、解痉、镇痛剂的应用。在本病要权衡利弊，不要轻易滥用。适量用镇痛解痉药及止泻剂可减轻症状，但这些药物，尤其吗啡类镇痛药的应用，在重症患者宜极慎。

（二）药物治疗

1. 皮质激素 其作用机制主要是非特异性的抗炎作用，对炎症早期的血管通透性增加、血管扩张和白细胞浸润等具有抑制作用，也能抑制炎症后期的血管增生、成纤维细胞活性和胶原的沉积；在体外试验中显示该药有一定的调节T细胞免疫的作用，并可通过调节单核细胞、抑制巨噬细胞及其产物IL-1而起抑制发热反应的作用。在临床上此药对本病急性期有较好疗效，但在缓解期用于维持治疗能否减少复发仍有争议。

皮质激素的给药途径有口服、静脉滴注和保留灌肠三种（用药方法及剂量详见下文）。

此药也有较多不良反应。在急性期用大剂量激素可掩盖脓毒血症所引起的发热和结肠穿孔，因此，需密切观察并注意体征的变化。此外，应用较大剂量激素时可增加尿钾的排出而引起低血钾，进而易诱发中毒性肠扩张，所以，应适量补充钾盐。长期应用皮质激素可出现痤疮、多毛症、满月脸、中心性肥胖，诱发高血压和糖尿病，造成骨质疏松，严重者可出现负重部位的骨坏死，还有肾上腺皮质功能减退，抗感染能力降低等。

2. 水杨酸偶氮磺胺吡啶及5-氨基水杨酸制剂 前者口服后约75%到达结肠，偶氮键被肠内细菌分解为磺胺吡啶和5-氨基水杨酸（5-ASA）两部分。5-ASA是起治疗作用的成分，磺胺吡啶则与不良反应关系较大。本药的作用机制到目前还不完全清楚，但认为5-ASA可通过抑制环氧化物酶，阻断前列腺素的合成来控制炎症；5-ASA还可能通过抑制脂质氧化酶途径减少花生四烯酸的代谢产物和白细胞介素等抑制炎症；也有报告本药可能作为一种自由基的清除剂并具有抑制外周血和肠淋巴细胞产生免疫球蛋白的作用。故其抗炎机制可能是一种综合作用。

本药适用于轻症患者，特别是在减激素时用于巩固疗效、减少复发，应作为首选。一般为口服，也有栓剂塞肛内，使药物在直肠缓慢释放，更适用于远端直肠型。起作用的时间通常为2～3周。此药可引起胃肠道和其它不良反应。一类是过量的毒性反应，有头痛、厌食、恶心、呕吐、腹部不适或皮疹。另一类为过敏反应，有皮疹、发热、粒细胞减少、再障或自家免疫性溶血等；这类反应与药量或肝脏乙酰化的快慢无关，发生率较低。患者有此类不良反应宜改用其他药物。本药还可致精子数量和活力下降而导致男性不育症，停药3个月后通常可恢复。

对水杨酸偶氮磺胺吡啶效果不好或不能耐受者，可采用5-ASA制剂（Mesalazine）。近年来有多种5-ASA的口服或保留灌肠制剂已推广应用。口

服制剂系采用与某种在结肠内释放的载体相连接，或做成pH依赖性微粒使之在回肠末段或结肠内适宜的pH（>6～7）情况下释放。有研究表明本药每天4g行保留灌肠，对溃疡性直肠炎的近期疗效优于氢化可的松100mg灌肠（Stenson，1995）。其缺点是停药后极易复发，故减量须非常缓慢。

3．硫唑嘌呤　属抗代谢药物，也是免疫抑制剂。本药在溃疡性结肠炎是作为激素的辅助治疗，在巩固疗效期间加用，以减少激素的用量和不良反应。此药可有胃肠道的不良反应，少数病人发生急性胰腺炎、胆汁淤积、粒细胞缺乏、贫血和血小板减少。本药还可透过胎盘而致畸胎，故妊娠期不宜。肝、肾功能不全时慎用或减量。

4．抗菌药物　溃疡性结肠炎合并感染时应适当加用广谱抗生素。甲硝唑也是较常用的抗菌药物之一。

5．中药　国内有多家报告用锡类散（成分为珍珠、牛黄、象牙屑、冰片）或锡类散加黄连素混合液作保留灌肠治疗轻、中型溃疡性结肠炎而获得缓解者；此外，辨证施治能减轻本病的症状并增强体质。但尚无对比研究说明中药疗效比皮质激素或柳酸偶氮磺胺吡啶为佳。

（三）治疗方案

1．轻型　可先用水杨酸偶氮磺胺吡啶，通常剂量为3～4g/d，分3～4次口服。也可用5-ASA，剂量2～4g/d。对直肠炎者可用栓剂，比上述剂量略小。

如上述治疗无效，病变范围较小的，可改用皮质激素保留灌肠，通常剂量为氢化可的松琥珀酸钠50～100mg，1～2次/日。

灌肠效果不好或病变范围较广者，采用口服皮质激素，一般用量为强的松或强的松龙30～40mg/d。

2．中型　如上述治疗无效，则口服强的松或强的松龙，每日30～40mg，一般用10～14天见效，症状控制后剂量再逐渐递减。

在中型或轻型，必要时可适当应用解痉剂（如颠茄类）和抗腹泻药（如洛哌丁胺）以减轻症状，但不要长期使用。

3．重型　首先注意改善全身状况，纠正水、电解质平衡紊乱、低蛋白血症和贫血；注意补充维生素。病人腹泻和脓血便严重时，可短期禁食；必要时用完全胃肠外营养支持。

本型通常用大剂量皮质激素治疗，可静脉滴注氢化可的松琥珀酸钠300mg/d或口服相应剂量的皮质激素。若静滴激素有效，在急性症状控制后即可改为相应剂量的口服激素并逐渐进流质饮食。

有继发感染时，加用广谱抗生素治疗。

可能发生中毒性肠扩张的病例，最好不用解痉剂和抗腹泻药物。

治疗期间要密切观察生命体征及腹部胀气，警惕并发症的产生。对积极治疗效果不好时，应考虑早期手术。

4．维持巩固期的治疗　各类型溃疡性结肠炎应用皮质激素出现疗效后应至少维持两周再开始逐渐减量。起初每7～10天减5mg；用到20mg/d后，减量要更慢，可每两周减2.5～5mg，一般都要用一段时间维持剂量。维持量的大小和用药时间长短，视病情和治疗反应而异，通常量约每日10mg。

在减量过程中一旦复发，皮质激素的用量要迅速提到较高的档次，按急性期治疗。

在激素减量过程中，可加用水杨酸偶氮磺胺吡啶或免疫抑制剂硫唑嘌呤，并逐步用水杨酸偶氮磺胺吡啶代替激素。硫唑嘌呤的成人剂量为50～100mg/d，应先期应用，一般3个月后才能奏效。

【外科治疗】

（一）手术适应证

1．紧急手术的适应证　①中毒性肠扩张；②肠穿孔；③重度病例内科治疗无效，特别是伴有高热、出汗、心动过速、血压降低等中毒症状时；④反复大量便血。

2．选择性手术适应证

（1）病变活动，有以下情况时：①病情持续活动，严重影响生活质量，经积极内科治疗不缓解；②病情虽能控制，但激素的不良反应大不能耐受，或需用大剂量激素维持，并发症的危险性大者。

（2）青少年患者：病情活动，经积极内科治疗无效，影响生长发育者。

（3）并发结肠癌。

（二）手术方式

紧急手术通常采取回、结肠双造瘘术。根治术主要是：①全结肠切除加回肠造瘘术；②全结肠切除和回肠肛门吻合术。

【疗效标准及预后】

全国慢性非感染肠道疾病学术研讨会提出的疗效标准如下：

1．显效（或完全缓解）　临床症状消失，结肠镜复查粘膜正常。停药或仅用维持量药物，观察6个月无复发。

2．有效　临床症状基本消失，结肠镜复查粘

膜轻度炎症反应及部分假息肉形成。

3. 无效 经治疗后临床症状、内镜及病理检查无改善。

一般认为，第一次发作一年内的死亡率约2%～5%。也有少部分病人持续良好，但不排除这些病人中可能有诊断错误的。与此相反，大部分病人多呈反复发作，也有呈慢性持续的。有人统计，本病第一年的复发率为40%，第2～3年的复发率为13%～16%。

影响预后的因素最主要是病情的重度。病情轻、中、重患者在第一次发作后的死亡率、缓解率等均有很大差别。有资料表明80%的轻症患者预后较好。高龄和并发症的发生也是本病的危险因素。

（潘国宗）

参考文献

1. 全国慢性非感染肠道疾病学术研讨会. 溃疡性结肠炎的诊断及疗效标准. 中华消化杂志, 1993, 13(6): 354
2. 潘国宗, 刘彤华. 溃疡性结肠炎. 见: 潘国宗, 曹世植. 现代胃肠病学. 北京: 科学出版社, 1994. 1245～1259
3. Stenson WF. Inflammatory bowel disease. In: Yamada T, et al. Textbook of Gastroenterology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1995, 1748～1806
4. Takahashi F, et al. Circulating antibodies against human colonic extract enriched with a 40kD protein in patients with ulcerative colitis. Gut, 1990, 31:1016

第三十四章　大肠肿瘤

第一节　大肠息肉及腺瘤

大肠息肉是大肠常见病，为突向肠腔的突起物，常可致血或粘血便，在盲肠乙状结肠、横结肠者可致肠套叠或扭转等并发症。新生物性息肉即腺瘤，与大肠癌关系密切，半数以上的大肠癌源于腺瘤癌变。

一、大肠息肉分类

(一) 新生物性息肉

1. 腺瘤　分管状、绒毛状及管状绒毛状三类，其癌变率为1.4%～9.2%。管状与绒毛状其中一种成分占20%或80%即属混合型，这三者发生率，根据海宁（1991）材料分别为92.7%、6.1%及1.2%。

2. 家族性腺瘤病　为常染色体显性遗传性疾病（familial adenomatous polyposis；FAP）凡腺瘤多于100个者为腺瘤病，不及时治疗，约75%于35岁前癌变，50岁以前几乎全部发展为癌，本病与5号染色体长臂上APC基因的缺失或突变有关。并见先天性视网膜色素上皮增生（congenital hypertrophy of the retinal piqment cpithelium；CHRPE），视网膜深层有边界清楚的色素沉着的扁平病变，周边多有透亮光晕，其在FAP病人中发生率为58%～87%。

3. Gardner氏综合征　本病也属遗传性疾病，比FAP少见，除结、直肠腺瘤病外，有如下临床特征：①腺瘤：胃与直肠亦可见，发生较迟可在30～40岁以后才出现。②骨瘤或外生骨疣，多见于颅面骨骼，尤以上下颌骨。③皮肤软组织肿瘤，常为多发性，位于皮肤或皮下，如表皮囊肿，纤维瘤病，神经纤维瘤与脂肪瘤。Gardner氏综合征也是显性遗传基因，与家族性息肉病不属于同一遗传基因，但也不能排除二者同源而表现不同。

4. Turcot氏综合征　为1959年Turcot所指出，为家族性腺病并发中枢神经系统肿瘤（髓母细胞瘤或胶质母细胞瘤等）。

(二) 错构瘤性息肉

1. 幼年性息肉及息肉病：又名先天性息肉、潴留性息肉或幼年性腺病，大多在10岁以下，60%发生于距肛门10cm以内，占全部息肉的6.2%～7.2%，大多呈圆球状，表面可糜烂。

2. 黑斑息肉病：为一种少见的家族性疾病，又称Peutz-Jepher氏综合征，1912年Peutz首先描述，1949年Jepher进行了系统总结而命名，其临床特点为口腔粘膜、口唇、口周、肛周及双手指掌足底有斑点色素沉着，并伴胃肠道多发息肉，为显性遗传病，30%～35%家族史明显，息肉可分布于全消化道，以空肠回肠多见，其次为十二指肠。其病理特征为由正常粘膜腺体组成，类似管状息肉，其间有粘膜肌层呈树枝状伸入腺管之间，故中轴间质有平滑肌纤维为其形态特征。

3. Cronkhit Canada综合征：1955年首次报道，为皮肤色素斑及幼年息肉病共存，色素分布在手指尖掌侧及手背，并伴指甲萎缩。

(三) 炎性息肉

可归纳为两类，一类为由炎症间质、肉芽及增生上皮组成的单个或多个息肉；另一类为粘膜炎症疾病又称假性息肉，如伴随在溃疡性结肠炎，克隆氏病或血吸虫性肉芽肿等，如原病变消失该息肉即消退。

血吸虫虫卵所致的虫卵结节，又称血吸虫性息肉，表面覆盖粘膜上皮常萎缩，呈灰黄色小结节。

(四) 化生性息肉

为小半圆形突出粘膜面形似露珠，无蒂，显微镜下见腺管增生延长，管腔扩张，杯状细胞减少。胞浆红染，腺腔呈锯管状，似小肠粘膜的吸收上皮，大多可自行消退。

(五) 其它

粘膜肥大等赘生物。

二、大肠腺瘤与癌变

绒毛状腺瘤最多癌变，绒毛越多越易癌变，最高癌变率达40%，管状腺瘤为4%～4.8%。小于1cm者癌变率约10%，大于2cm者可达50%。癌变时间是一较长的过程，平均10～15年，腺瘤数目越多癌变机率越高。

自腺瘤不典型增生到癌变，根据Vogelstein（1988）及Powell（1992）等提出多基因多步骤涉

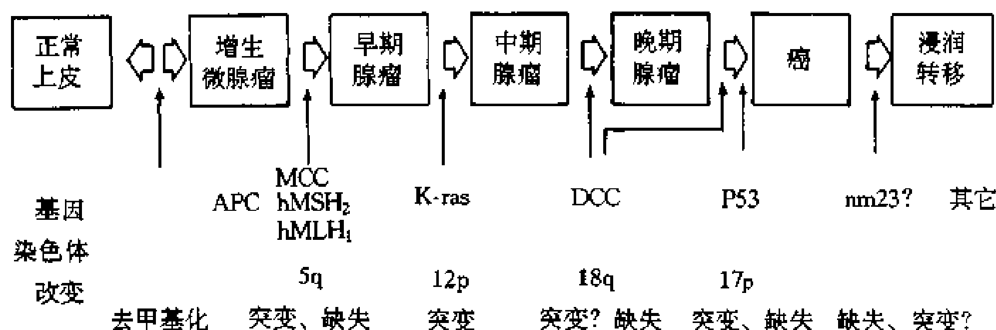


图 13-34-1 结直肠癌变过程分子事件模式图

及至少 5～6 个分子事件（图 13-34-1），有癌基因突变及抑制基因缺失以及 P53 基因突变等过程。

三、治疗

由于息肉性质难以肉眼判断，故一般在摘除或切取作病理学诊断后，进而根据大小个数、蒂的有无、所在部位，结合手术者的经验与技术，而应用不同的治疗方案。

第二节 大 肠 癌

【引言】

大肠癌包括盲肠、结肠与直肠癌，为我国常见九类癌症之一。虽然在世界范围内我国大肠癌发病率属第 39（男）、40（女）位，但在我国大肠癌为恶性肿瘤死因的第四、五或六位。由于生活条件及生活习惯的改变，大肠癌的发病呈上升趋势，尤其在大中城市。70 年代初在浙江海宁和嘉善开始了高发现场大肠癌防治研究，经全国性的协作，制订了我国大肠癌病理诊断标准及病理诊断规范。1990 年制订了我国大肠癌的诊治规范，成为我国规范化大肠癌诊治的初步依据。在病因及发病机制研究方面，已发现有数个基因在大肠癌变过程中突变或缺失。近年来，我国对中国人大肠癌的通过减数杂交技术的研究找到了我国大肠癌负相关基因（NCBI 编号 U17714 及 U20428）。从大肠癌诊治总体水平看，在条件较好的地区仍有半数患者治疗失败，从全局看大肠癌发病率不仅未下降且仍继续上升。当前提高大肠癌的防治水平，干预与阻断癌变的进程是防治大肠癌的主要目标。我国虽然已有可喜成就，但各地不平衡，全国总平均 5 年生存率仅 27% 左右，故进一步提高总体诊治水平是刻不容缓的任务。

【流行病学】

从世界范围看我国大肠癌是低发区，但各地区发病率相差大，结肠癌发病日见增多，显然有流行病学及病因学上的特征，通过近年来的研究，大肠癌的发生与环境、饮食及遗传因素的相关性已日益明确。

大肠癌的流行病学特征表现在具有时间趋势、地区分布、个体差异及移民等特征：

通过病例对照，纵向对比，流行病学研究结果可归纳如下：

1．饮食因素

（1）脂肪 结直肠癌高发的美国人饮食中脂肪含量占总热量的 41.8%，且以饱和脂肪为主，而在低发的日本仅占 12.2%，以不饱和脂肪为主。上海市居民 80 年代比 50 年代肉类消耗量增加了三倍，禽蛋 2.2 倍，可能是上海市结直肠癌增多的原因之一。1990 年 Whittemore 等研究认为，高摄入饱和脂肪者是北美华人大肠癌的危险因素。

（2）维生素及蔬菜 摄入维生素 B_2、C、D、E，降低结直肠癌的危险度，粗纤维及新鲜水果、海带与结直肠癌均是显著负相关（$P<0.01$）。葱蒜类对肿瘤亦具有抑制作用，实验证明可降低 75% 小肠大肠癌诱发率；茶叶高摄入组的发病危险度较低摄入组发病率低 74%，高钙对大肠癌的发生有保护作用，尤以动物钙作用更明显。

（3）油煎炸腌制食品均提高结直肠癌的危险度，饮啤酒与直肠癌发生关系较密切，可能是啤酒中某些成分本身为启动或促进因子，或者为间接因子。

2．职业因素与体力活动 直结肠癌与职业因素相关性不明显，但体力活动在 Whittemore 等（1990）提出中等度体力活动对大肠癌有防止作用，尤以结肠癌相关明显（$P<0.01$）。活动少或静止性工作，肠道通过时间长，粪便中的可能致癌因素接触肠粘膜机会多，此外运动可刺激前列腺素分泌、

而增加肠蠕动，对预防结直肠癌具保护作用。

3. 遗传因素 遗传因素具有重要作用，约20%大肠癌与遗传有关，杨工等谱系调查结果表明，一级亲属大肠癌曾患率显著高于二级亲属，结肠癌者危险度高于直肠癌约2倍。先证者年龄越小危险度越大。≤40岁组的是≥50岁组的6倍。

4. 疾病因素

(1) 肠道慢性炎症、息肉和腺瘤 严重不典型增生的溃疡性结肠炎患者约50%可演变为结肠癌，发病5年以上者大肠癌风险度增高2.5倍，Crohn病也与大肠癌发病相关，但不及溃疡性结肠炎明显。

息肉或腺瘤大肠癌发病相关性很明显，虽然并非所有的息肉或腺瘤都发生大肠癌，但息肉患者较非息肉患者危险度高22倍，息肉患者为大肠癌的高危人群。

(2) 血吸虫病 1988年李英对照我国南方浙江嘉兴等十个县的资料，认为血吸虫病发病率与大肠癌发病率之间具有非常显著的相关性。据郑树等(1990)资料，目前从血吸虫病日渐控制的嘉善的资料看大肠癌的死亡率与发病率均未下降。

(3) 胆囊疾患与胆囊切除 胆囊切除术后增加患结肠癌的危险度，尤其是近端大肠癌。国内的资料亦有类似结论。

5. 其它因素 肥胖可能为结肠癌的伴随现象，胆固醇水平与结肠癌呈负相关，血清低胆固醇可能与结肠癌早期阶段相关，但也可能是代谢的结果而不是病因的伴随现象。肠道排空时间也可能为一病因因素。其中许多因素如性激素、生育史、相对体重及饮食因素等均与大肠癌有关病因因素相类似。

流行病学研究显示，大肠癌是多种因素共同作用的结果，饮食作用及遗传因素较突出，流行病学的研究为进一步阐明病因与发病机制提供了基础。随着现代技术的应用，对大肠癌的致病机制又有了新的认识。

【病因学】

在病因方面，除遗传因素外，各种有关病因根据导致细胞遗传的变化与否，归纳为两大类，即：遗传毒性致癌物及非遗传毒性致癌物：

(一) 大肠癌相关的遗传毒性致癌物

1. 大肠内细菌产生的化学物质 van Tassell等1990年提出与致突变有关的挥发性亚硝酸、杂环胺及粪五烯 (fecapentane)，并可为胆汁与无氧培养所激活，为一类在氧气中不稳定的高度不饱和的活泼化合物。

2. 烹调中产生的化学物质 以木炭烤炙的鱼和肉的表面含有强致突变活性物，油炸的更多，此类蛋白质与氨基酸的热解产物，属于杂环 (2-氨基-3-甲基咪唑喹啉、2-氨基-3, 8-二甲基咪唑喹噁啉及2-氨基-1-甲基-6-苯基咪唑吡啶等)。Bird等(1989) 证实可诱发癌前损伤，畸变隐窝 (aberrant crypts) 的形成，提供了大肠癌病因线索。

3. 肠道寄生虫致突变物 由于日本血吸虫虫卵含有较多吲哚和胆固醇，血吸虫病患者粪便中吲哚含量较正常人高一倍，在哺乳类细胞中吲哚可诱发非程序性DNA合成 (unscheduled DNA synthesis; UDS)，提示了吲哚为一DNA损伤剂。李英1990年证实吲哚对甲基硝基亚硝胍有共致突变作用，但应用虫卵提取液未见类似现象，可能虫卵内吲哚为结合状态。

(二) 大肠癌发生相关的非遗传毒性促癌物

1. 食物脂肪 Wilpart (1989年)，在不同类型化学诱癌实验性大鼠结肠癌中，给予大鼠不同量的脂肪摄入，高摄入组 (占20%，热卡为40%) 大鼠结肠癌诱发明显高于低摄入组。

2. 胆汁酸中次级胆酸 次级胆酸具有促癌作用，如脱氧胆酸、石胆酸。胆汁酸高浓度时有细胞毒作用，使细胞更新增快，同时可诱导肠粘膜细胞的鸟氨酸脱羧酶增多，该酶在促癌物作用后出现明显增高，显然胆汁酸特别是次级胆酸为大肠癌的促癌物。

胆汁酸受钙盐与肠道pH影响，口服乳酸钙与胆汁酸形成钙皂而排出，明显抑制胆汁酸的毒性作用，Hu Dj及Newmark等证实在高危人群中服用钙剂可明显抑制肠细胞的更新速度，细胞增生速度降低。

3. 日本血吸虫病虫卵 血吸虫感染可促进二甲肼诱发结肠粘膜癌变中的某些生化改变。包括大肠粘膜蛋白激酶C活性和铜锌超氧歧化酶活性的提高，可使化学诱发大肠癌癌变提前出现。

【发病机制】

长期以来认为大肠癌源于腺瘤，但逐渐发现约30%以上的大肠癌发生自平坦的粘膜，不论哪一类型，经过腺瘤阶段与否，其癌变过程均为多阶段多步骤的，包括恶性转化 (neoplastic transformation) 与恶性演进 (neoplastic progression) 两过程，存在相应的两类初级与次级分子事件。恶性肿瘤为一类细胞遗传性疾病的概念日益明确，在大肠癌的发病学上与发病机制上，不同的遗传学背景具有不同的易感性，从而也确定了大肠癌发病机制上的特征，

现从以下三方面分别叙述：

（一）大肠癌的恶性转化过程

大肠癌的癌变过程如图 13-34-1 所示，大肠粘膜上皮经致癌物（启动子）多次打击作用下，最初发生 DNA 甲基化的变化，DNA 受损伤，如损伤未及时修复则进一步发生突变，包括显性作用的原癌基因及隐性作用的抑癌基因。原癌基因 ki-Ras 为显性作用基因，即使仅单个等位基因点突变，即可致表型细胞改变而促使恶性转化。APC 基因，突变发生在转化的早期阶段，与 DCC、MCC 均为隐性作用基因，在单个等位基因缺失时，另一个染色体上的相应基因能维持细胞的正常表型，在启动子多次打击下导致此等位基因失活时即可出现该基因的功能失调，表型紊乱，以致恶性转化而癌变。在 DNA 受启动子或致癌物打击导致 DNA 受损伤，常可致碱基错配，错配的结果提供了癌变基础。hMSH2 及 HMSH1 为一类修复基因，如该基因失活或缺失，则为恶性转化提供了基础。

（二）恶性演进过程

在某些物质或因子作用下使原位癌进一步生长失控，摆脱正常细胞或周围细胞而浸润与扩散转移，即所谓次级分子事件。大肠癌的演进过程有如下的主要的变化：①大肠癌细胞过渡生长，摆脱正常生长规律；②癌细胞与基底膜、基质的分子附着的相关受体改变，从而癌细胞穿透基膜进入周围基质；③脱离基底膜与基质，癌细胞浸入血流或淋巴流，构成浸润与转移；④肿瘤细胞脱离后直接接肿于腔隙表面。以上各步骤涉及了不同的蛋白、酶、受体等各种因子。已证实大肠癌细胞可产生血管生长素（angiogen），碱性成纤维细胞生长因子（b-FGF），转化生长因子 α 及 β（TGF-α，β）等，该类因子有相互协同作用，提供了丰富血供，同时自泌或旁泌性刺激肿瘤细胞生长。在大肠癌细胞与基底膜及基质的分子附着处，存在有特定的蛋白受体，诸如：非整合性层粘蛋白结合蛋白（nonintegin lamin binding protein），整合蛋白（integin）及凝集素等等，例如 CD31 凝集素、CD44 粘附受体在大肠癌细胞中均有增多。大肠癌细胞尚可自泌蛋白酶，使细胞自基底膜或细胞外基质脱离，如Ⅳ型胶原酶、尿激酶及基质酶等均可促进恶性肿瘤的演进。

（三）大肠癌的遗传易感性

恶性肿瘤发生发展中受到外界的因素及遗传背景的影响，客观地形成了某些高发人群或易感人群，现归纳如下：

1．大肠癌抑癌基因的缺失或突变　抑癌基因突变，相应的细胞生长脱离调节，以致发生癌性生长，在大肠癌中 APC、DCC 及 P53 等抑癌基因存在缺失，极易受致癌物的打击，形成一组易感人群，如在家族性腺瘤性息肉病（FAP 及 Gardner 氏综合征（GS）家系成员，均为潜在的大肠癌易感者。早在 1986 年 Herrer 于 1 例 GS 患者中发现 5q13—15 及 5q15—22 部分缺失，1981 年 Solomon 发现散发型大肠癌病人淋巴细胞中等位基因有缺失，即 APC（adenomatous polyposis of coli）及 MCC（mutatel in colon cancer），APC 基因突变发生于 FAP 及 GS 患者约为 60%～87%。MCC 突变仅在散发型大肠癌中发现突变约占 15%。APC 基因突变是目前在体细胞中可检得最早的分子事件。千月波等（1994）在中国人的周围淋巴细胞中检得 2 例（22 岁及 24 岁）FAP 家系成 APC 基因突变，经纤维肠镜证实二例均为 FAP 患者。故可应用筛检有遗传背景的家系人群，以便及早发现，不失为争取早治的有效措施。

2．DNA 损伤修复系统缺陷　根据遗传流行病学研究，大肠癌存在家族集聚现象，除 FAP 及 Gardner 综合征外，遗传性非息肉病结肠癌（hereditory nonpolyposis colon cancer；HNPCC）约占大肠癌中的 4%～13%，该类（HNPCC）家系在两代人中至少有 3 人发生结直肠癌，且至少有 1 人在 50 岁以前发病，除结直肠外，子宫内膜、胃、胆道、胰腺等消化系统及泌尿系统也常发生癌肿。近年来先后已发现有四个基因与 HNPCC 有关，从该类家系中可分离出 hMSH2 hMLH1 Hpmsl hpms2 基因，均与细菌的 MuTLS 复合物同源，已明确 hMSH2 位于 2P16，2P21—22，hMLH1 位于 3P21—23，该四个基因与 DNA 错配修复有关，该基因的丢失，碱基对的错配积累而易致癌性转化，在 HNPCC 病人中该类基因突变发生率较高，60% 可发现 hMLH1 突变，30% 伴 hMSH2 的异常。此外在散发性大肠癌中亦有 15% 者出现二者的突变，但该机制尚不清楚。

3．遗传不稳定性与大肠癌的易感性　应用各种微卫星标记物，在 HNPCC 家系连锁分析中发现 HNPCC 中（3/11）广泛存在乱重复 DNA 序列如二个或三个核苷酸重复序列(CA)n 及(CAG)n，在散发的大肠癌中也有所发现，但数量较少（6/46），提示大肠癌发生发展中出现频发误差，提示其遗传不稳定的特性，亦是一组易感人群。不论(CA)n、(CAG)n 是原因还是结果，它的出现与存在，均显

示其易感特征。

1994年余应年等提出遗传不稳定性可出现在DNA受致癌物攻击后的相当时间内发生，即使致癌物已不存在，在DNA复制过程中，仍可招致未受直接攻击的DNA碱基发生碱基突变（置换性，移码性和缺失性），即非定标性突变，换言之，受致癌物攻击过的个体或人群，可出现或发生细胞遗传不稳性，为大肠癌的发生提供了不稳定的基础，该类人群是大肠癌防治中不可忽视的人群。

最近（1995）Toribara等列举目前已发现的涉及大肠癌发生的有关基因（表13-34-1）对大肠癌在癌变发生中分子事件的归纳，从中可见目前对大肠癌的研究已为恶性肿瘤的发病机理提供了一个很好的模型。

表13-34-1 结肠癌变过程中有关基因

基因		位点	胺基酸数	结肠肿瘤%	功能
复制信号过程	K-Ras	12P12	189	65	信号传递
	APC	5q21	2845	60	细胞粘附
	DCC	18q21	≥1418	70	细胞粘附
确保DNA复制	hMSH1	2P22	909	—	修复错配碱基
	hMLH1	3P21	756	—	修复错配碱基
	hPMS1	2P31—33	932	—	修复错配碱基
	hPMS2	7P22	862	—	修复错配碱基
	P53	17P53	393	75	阻止异常DNA细胞进入周期

摘自 Toribara NW. N Engl J. 1995, 932:861～67

【病理解剖】

(一) 大肠癌的发生部位

大肠癌可发生于自盲肠至直肠的任何部位，我国以左半结肠癌发病率为高，我国大肠癌脾曲及脾曲以下的左半结肠癌占全部大肠癌的82.0%，其中直肠癌的发病率最高，占66.9%，明显高于欧美及日本等国，后者直肠癌仅占大肠癌的35%～48%。其他肠段的大肠癌依次为乙状结肠(10.8%)、盲肠（6.5%）、升结肠（5.4%）、横结肠（3.5%）、降结肠（3.4%）、肝曲（2.7%）、脾曲（0.9%）。但近年来国内外的资料均提示右半结肠癌的发病似有增高的趋势，而直肠癌的发病率渐趋下降。

(二) 大肠癌的大体类型

共计四种类型。即：隆起型、溃疡型（局限溃疡型、浸润溃疡型）浸润型及胶样型。

右半结肠的肿瘤以隆起型及局限溃疡型为多见，而左半结肠癌则以浸润型为多见，且常可导致肠管的环形狭窄。

(三) 大肠癌的组织学类型

有关大肠癌的组织学分型国内外较为统一。我国参照WHO的大肠癌分型原则并结合国内的经验提出下述分型原则：

1. 来源于腺上皮的恶性肿瘤

(1) 乳头状腺癌：肿瘤组织全部或大部分呈乳头状结构。乳头状腺癌在大肠癌中的发生率为0.8%～18.2%，平均为6.7%。

(2) 管状腺癌：是大肠癌中最常见的组织学类型，占全部肠癌的66.9%～82.1%。根据癌细胞及腺管结构又可分为高分化、中分化及低分化三级。

(3) 粘液腺癌：癌细胞分泌大量粘液并可成“粘液湖”。大片粘液湖中漂浮着成堆的癌细胞，细胞分化较差，核较大且深染，亦有呈印戒状。

(4) 印戒细胞癌：肿瘤由弥漫成片的印戒细胞构成，不形成腺管状结构。

粘液腺癌在大肠癌中所占的百分比国内外差异较大，国内发病率为13.4%～26.5%，远高于日本及欧美的4%～10%。粘液癌较多见于青年大肠癌患者，据国内资料统计，在<30岁组的青年大肠癌患者中，粘液癌的发病率为24.3%～47.7%，而在>30岁组的患者中仅占12.3%～19.3%。

(5) 未分化癌：癌细胞弥漫成片或呈团块状浸润性生长，不形成腺管。约占大肠癌中2%～3%。

(6) 腺鳞癌：亦称腺棘细胞癌，此类肿瘤细胞中的腺癌与鳞癌成分混杂相间存在。

(7) 鳞状细胞癌：在肠癌中以鳞状细胞癌为主要成分者颇为罕见，如发生于直肠下端，需排除肛管鳞状细胞癌累及直肠之可能。

腺鳞癌和鳞癌在大肠癌中所占的比例均少于1%。

2. 类癌　大肠类癌属于起源于神经嵴来源的神经内分泌细胞。因为类癌体积通常较小，不易发现，故临床发病率不高。在对浙江省海宁市30岁以上的人群普查中，发现类癌34例，检出率为0.018%，男女之比为3.26∶1，瘤体大小为0.2～2.5cm，均系直肠及乙状结肠镜检查时发现。组织学上，类癌细胞较小，细胞大小形态较一致，核染色质颗粒较细，胞浆较少，淡染。类癌细胞可分泌各种激素，如5-HT，ACTH，VIP等，有的患者可出现类癌综合征。

（四）早期大肠癌

随着X线诊断水平的提高，对早期大肠癌提出了与胃癌相类似的大体分型：①息肉隆起型（Ⅰ型）：外观为有蒂或短蒂广基的隆起为粘膜内癌。②扁平隆起型（Ⅱ型）：如分币状微隆起于表面，大都为粘膜内癌。③扁平隆起伴溃疡型（Ⅲ型）：小盘状中央微凹溃疡，边缘略隆起，多为粘膜下癌。

可能由于直肠易于诊断，故目前早期大肠癌75.5%见于直肠，早期癌只能经切除病灶全部检查才能确诊。

（五）大肠癌的组织发生

腺瘤-癌序列说（adenoma-cancer sequence），另一类起源于平坦粘膜异型增生-癌序列说（dysplasia-carcinoma sequence）。近年来对大肠癌病理标本的研究有认为浸润型及浸润溃疡型大肠癌起源于平坦粘膜，而隆起型和局限溃疡型主要发生于腺瘤的基础上。大肠癌的多中心性发生并不罕见。国内报道为10.53%。应引起临床高度重视。

【诊断与鉴别诊断】

大肠癌的诊断旨在早期或无症状阶段的诊断，病理上的早期标准为癌肿仅限于粘膜或粘膜下层者。近两年来诊断方法上有所发展。但详细病史及体格检查仍是作出正确临床诊断的起点，尤其肛门指诊是直肠癌诊断不可忽视的检查。近年来分子生物技术在诊断学上的应用有了新的尝试，已有了可喜的开端。现从诊断方法分述如下：

（一）诊断方法

1. 体格检查　全身系统体检，是检查肿瘤局部及有无扩散不可缺少的步骤。

肛门指检　是体检中必不可少的检查，可以发现肿块及其大小及周围状况，有无固定等。肛门指检与病理对照其符合率可达75%～80%，有蒂者大多不穿透全肠层。在我国直肠癌与结肠癌之比为1.42∶1，直肠癌占大肠癌的60%左右，直肠指检一般能了解距肛门7～8cm段内的病变，约70%～80%的直肠癌可经肛门指诊发现，而误诊的直肠癌中80%在第一次诊断时未作肛门指检。

2. 内窥镜检查

①直肠镜检查：直肠下段的病灶往往很难在钡灌肠下发现，故直肠镜检查与肛指诊一样极为重要。②纤维结肠镜检查：纤维结肠镜的应用是结肠肿瘤诊断的一项重要进展，提高了早诊率，已可广泛用于对高危人群的筛检。

3. 影像学诊断

常用的影相学检查方法有X线钡剂灌肠检查、CT、MRI、直肠腔内B超（IUS）及核素检查，现分叙如下：

（1）结肠X线检查：双重造影者其对小的结肠息肉错误率为11.7%，而单钡造影则为45.2%。对息肉检出率各为87%及59%。在有经验者，双重造影肠癌检出率可达96%，接近结肠镜检结果，假阴性率可达8.4%。

（2）计算机断层扫描成像（CT）：CT可观察到肠壁的局限增厚、突出，但有时较早期难与良性鉴别。CT分期：第一期：消化道管壁厚度正常（一般为5mm），息肉样病变向腔内突出。第二期：管壁局部增厚，呈均匀的斑块或结节状表现，无壁外扩展。第三期：管壁局部增厚，周围组织已有直接侵犯；可有局限或区域性淋巴结受累，但无远处转移。第四期：有远处转移（如肝、肺、远处淋巴结）。

因之直肠癌CT检查有助于了解肿瘤范围，有助于术前分期，CT术前分期正确率为48～72%，估计淋巴结转移正确率为25%～73%，对于肝脏转移结节检出率较高。

（3）磁共振成像（MRI）：对肠道肿瘤的诊断仍未能明确者，MRI有可能弥补CT诊断的不足，MRI对直肠周围脂肪内浸润情况易于了解，故有助于发现或鉴别Ⅲ期患者。

（4）超声切面显像诊断：经腹壁检查：①直接检查肠道原发肿块部位，大小，与周围组织关系等。②检查转移灶：包括腹膜后、肠系膜根部淋巴结、转移结节或肿块，盆腔有无转移结节；肝脏有无占位实质性肿块。

经肠腔检查（IUS）：应用特制的纤维超声内窥镜，显示肠壁五个层次，即粘膜层、粘膜肌层、粘膜下层、固有肌层及浆膜，肌层均为低回声、余

三层显强回声，清晰观察各层次的形态、厚薄及均匀与否，揭示肿瘤的范围、大小、有无浸润至肠腔外、并可检测邻近器官，如前列腺、膀胱、子宫阴道等相应情况。有报道此检查可深入达盲肠。腔内B超对浸润范围估计正确率可达76%～88%，而对肠外淋巴结转移正确率仅38%。

(5) 核素诊断：核素用于肠癌的诊断包括：①血清学测定肿瘤相关物如CEA、AFP、CA-50、CA-119等。②作体内定位的核素诊断，从某特定核素物质集聚状况以判断原发或转移肿瘤部位、大小等，常用的有^{67}镓-枸橼酸盐，74～165mEq，静脉注射，24～96小时后，以γ照相机或ECT进行病灶部位摄像或断层显像（ECT），癌肿部位有放射性积聚，但在骨、肝脏、大关节周围正常区域亦可积聚^{67}镓而呈假阳性表现。^{131}I也用以标记CEA注入体内以检测病变部位。

4. 细胞与组织学诊断　大肠癌脱落细胞学检查方法包括直肠冲洗、肠镜直视下刷取、线网气囊擦取以及病灶处指检涂片法，如发现恶性细胞则有诊断意义，但不足以作最终诊断，确定治疗方案，仍应依据组织病理学诊断。

5. 实验室检查

(1) 大便隐血试验（FOBT）：约30%～40%由于大肠癌不出血，更不是所有消化道出血均为癌，在大肠癌高发区，阳性率为18.3%（RPHA法）或38.5%（联苯胺法）。免疫法（RPHA）特异度高而敏感性较低，RPHA敏感性63.6%，低于联苯胺法的72.7%，而特异度RPHA81.9%，高于联苯胺法的61.7%，故RPHA作为初筛可明显减少复筛人群量，且不必控制饮食，易被普查人群所接受。郑树等（1990年）对大于30岁的62667例人群筛检到的41例大肠癌中仅19例FOBT阳性，53.6%FOBT阴性。

(2) 癌胚抗原（CEA）测定：血清癌胚抗原（carcino-embryonic antigen；CEA）为细胞膜糖蛋白，在大肠癌组织中CEA含量明确高于正常组织，但发现在胃癌（40%～60%）、肺癌（52%～77%）、乳癌（30%～50%）、胰腺（64%）、甲状腺（60%）及膀胱等肿瘤亦存在CEA，故CEA实为一种恶性肿瘤相关性抗原，以结肠癌阳性的比例最大，尤其是在肝转移者阳性率更高。CEA一般经肝脏代谢排泄，肝功能障碍者血清CEA可升高。大肠癌者门静脉中CEA明显高于周围血中的CEA水平，肝脏有清除CEA作用，但其机制仍未清楚。近些年来临床已广泛应用CEA测定，其临床意义有两方面，即：①预测预后CEA高的预后差，②术后随访预测复发或转移。术后CEA仍居高不下要警惕仍遗留肿瘤，如术后CEA再次升高可作为二次手术的指征，是当前最佳提高复发性结直肠癌生存率的方法。

(3) 基因诊断

1) 测定大肠癌及癌旁组织Ki-Ras基因的突变率有助于了解肿瘤恶性程度，为预测其预后提供参考。千月波等（1994年）在我国35例大肠癌中检得第12位密码子突变者11例，61位突变者2例，3例癌旁组织12位密码子突变，有助于鉴别小块组织癌变与否。

2) 粪便中检测突变Ki-Ras基因，千月波等（1993）从粪便中分离大分子DNA进行Ki-Ras基因第1外显子的PCR扩增，用RFLP方法检测该基因12位密码子的有无突变，33.3%具有Ki-Ras基因突变，Vegolstein等对21例可疑大肠癌大便检查，9例存在Ras基因，8例有突变，该检测方法可用于高危可疑人群的监测，对早期发现结直肠癌具有可能应用前景。

3) 对家族性息肉病（FAP）家系成员，周围血淋巴细胞APC基因突变检测，以预测FAP患者，千月波等（1994）已建立此方法并进行检测，发现了新患者。

4) 对大肠癌组织P_{53}基因突变检测，阳性者预后较阴性者差，用以预测预后。

(二) 早期诊断

对高危人群筛查及定期检查是发现早期癌的重要方式，以特异性高的大便隐血试验与灵敏度大的计算隶属度相结合，主动筛检出高危人群，继以纤维内窥镜检的序贯方案。

1. 大便潜血试验　粪便潜血试验（FOBT）作为筛检手段以来，至今仍是主要检查方法。但单一FOB检测对无症状早期病人的诊断是不理想的，为此必需辅以其它可行的方式。

2. 调查表　陈坤（1988）根据高危因素的参数，建立大肠癌筛检的数学模型，被筛查者根据文中所列高危因素逐一填写，计算其差别阈值的隶属度（AD），AD值大于0.3者被筛选高危人群，但特异度小，假阴性率高，故需辅以特异性强的方法。以主动调查的调查表，根据病史筛找出高危人群，结合免疫法FOBT作为初筛手段是可行与合理的。

3. 内窥镜检查　纤维结肠镜的应用，在我国目前尚难作为普查的手段，故对初筛出高危人群再

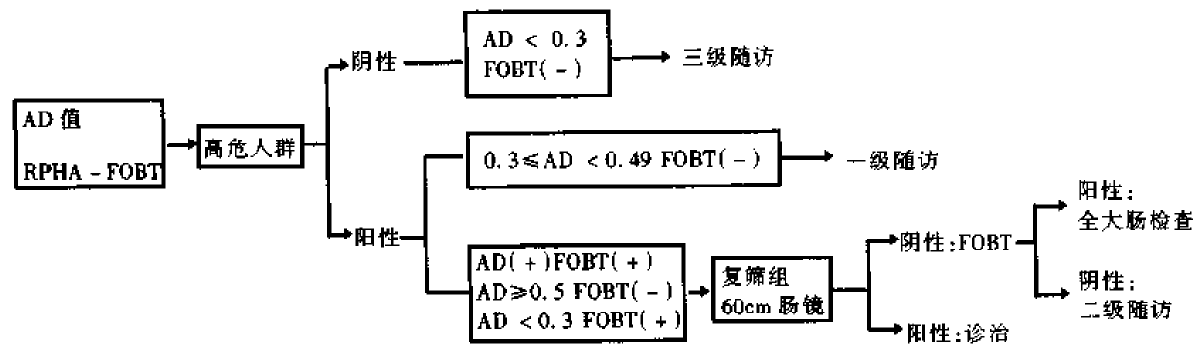


图 13-34-2 序贯大肠癌人群筛检模式示意图

作纤维肠镜对早期发现与诊断结肠癌是可行的方法。

因我国位于脾曲以下的大肠癌占全部大肠癌的82%，故以60cm纤维内窥镜对初筛出的高危人群进行复筛检查的序贯方案（图13-34-2）是可行的。

AD值≥0.3或和FOBT阳性者作为高危人群，对其中FOBT阳性及≥0.5者立即行纤维肠镜检查，单一AD为0.3～0.49者为1级随访复查，复查FOBT的同时鼓励作内窥镜检查；对内镜检查后所有阴性者作为Ⅱ级随访复查FOBT，如FOBT仍阳性则作全结肠镜检，如阴性而症状明显者必要时复查内镜。郑树（1990）经人群筛检，高危人群浓集率为6.8%，从中检出34例癌、检出率为664.1/10万人口，大肠癌检出率为54.3/10万人口，大大高于该地区原发病率，另有7例漏诊（17%），共计肠癌41例。此外尚有腺瘤83例，息肉280例。41例癌中22例FOBT阳性（53.66%），有15例（36.58%）仅根据AD值决定内窥镜复筛而于无症状阶段确诊。

（三）鉴别诊断

若以1个月为确诊标准，则确诊率仅8.8%～10%，64%～85%需经6个月才能获诊。大肠癌缺乏特异之症状，尤其在早期，是误诊的客观原因，换言之，大肠各种疾病常具有类似的症状。常见的症状不外乎粘液血便、便秘、梗阻及大便变形细（见表13-34-2），常见的误诊疾病，不外乎炎症与非炎症，炎症性疾患经肛门指检阴性，如经正规治疗无效，应作进一步检查，而超过一月尚未确诊者实为不可原谅的疏忽（表13-34-3）。

（四）大肠癌的分期

表 13-34-2 直肠癌结肠癌常见症状

直肠乙状（%）		左半（%）	右半（%）
便血	85	53	27
绞痛	26	72	74
便秘	46	42	29*
腹泻	30		24
里急后重	30		
肿块			23

*大便软烂

分期是大肠癌发展程度的诊断，术前临床分期有助于拟订治疗方案，术后临床病理分期有助于考虑是否辅助治疗及估计预后。

Dukes A期—癌肿浸润深度未穿出肌层，且无淋巴结转移。

Dukes B期—癌肿已穿出深肌层，并可侵入浆膜层，浆膜外或直肠周围，但无淋巴结转移。

Dukes C期—癌肿伴有淋巴结转移者。C_1期：癌肿伴有肠旁及系膜淋巴结转移C_2期：癌肿伴有系膜动脉等处淋巴结转移。

Dukes D期—癌肿伴有远处器官转移，或因局布广泛浸润或淋巴结广泛转移而切除后无法治愈或无法切除者。

国际抗癌联盟，根据癌肿局部（T）大小、淋巴结（N）有无转移及远处转移的有无，提出了四期，这也是一合理的分期方案（表13-34-4）。

【治疗】

（一）大肠癌的外科治疗

表 13-34-3 误诊断大肠癌的各种病变频率（%）

作者 （例数）	菌痢	痔	阿米巴	结肠炎	血吸虫	肛裂
吴善频（353）	23	44.2	13.3	10.7	5.4	3.4
胡建纲（246）	29.66	25.52	2.76	14.48	2.23	

表 13-34-4　TNM 分期表

期别	原发肿瘤	区淋巴结	远处转移	Dukes 分期
O、Ⅰ	$T_{原位}-T_2$	N_0	M_0	A
Ⅱ	T_3-T_4	N_0	M_0	B
Ⅲ	T_0-T_4	N_1-N_3	M_0	C
Ⅳ	T_0-T_4	N_0-N_3	M_1	D

T_1 肿瘤侵犯粘膜下层；T_2 肿瘤侵犯固有肌层；T_3 肿瘤侵犯浆膜下或无浆膜区的肠旁组织；N_0 无淋巴结转移；N_1 肠旁淋巴结转移数 1～3 个；N_2 肠旁淋巴结转移数超过 4 个；N_3 大血管旁淋巴结转移；M_0 无远处结转移；M_1 有远处结转移

结直肠癌作为一种以局部表现为主的全身性疾病，在局部治疗的同时，应有全身性治疗综合设计，目前对于有适应症的患者仍以外科手术治疗为首选，将原发肿瘤连同足够的肠道切缘和区域淋巴引流范围的组织一并切除是手术治疗的基本要求。

1. 术前准备　近年来兴起的全肠道灌洗，此法效果确实，术前一天嘱患者口服 20% 的甘露醇 250ml，半小时后口服林格氏液 1000～1500ml，并口服 SG 和灭滴灵，无不良反应，效果也佳。

2. 手术的范围　切除的类型取决于肿瘤在肠道的部位和范围。结肠癌的手术切除范围各家看法较统一，右结肠的病变需行右半结肠切除术。横结肠部位病变的切除范围为全部横结肠或右（左）半结肠合并全部或大部横结肠。脾曲和近段降结肠癌应切除左侧横结肠及降结肠，直到肠系膜下动脉分布的乙状结肠。乙状结肠癌的切除范围包括肠系膜下动脉近起点处一并结扎切除。

直肠癌手术：

(1) 切除范围：1908 年 Miles 首先介绍了腹会阴联合切除术，作为标准的直肠癌手术适用于大部分患者，尤其是直肠下 1/3 部位者，取近端乙状结肠永久性造口。

(2) 保留有功能的肛门：在争取最大生存率的原则上，保留具有功能的肛门是直肠癌生存质量的重要标志，位于腹膜返折以上的肿瘤都可用前切除术治疗，腹膜返折以下的病变对保留肛门并争取最大根治率，较一致对保留肛门的条件为：①分良好、隆突型或有蒂、肿瘤下缘直肠切除 2～3cm。②分化差，浸润型肿瘤下缘切除肠段在 5cm 以上。③切除后存留的下段肠段应足够作结肠直肠端端吻合。

(3) 根治性局部切除治疗由于早期诊断水平的提高、为避免不必要的伤残，直肠癌的局部治疗日益引起重视，从根治目的要求，以粘膜内癌无浸润者，或局限于肠壁，全身情况不适应较大术式者，首先对局部病期要有充分的估计，术前估计分期方法包括：临床检查、直肠镜检、影像学诊断等。目前常用的局部治疗可归纳为：局部切除、接触放疗、电凝或激光切除及冰冻手术。

3. 扩大淋巴清扫根治术　腹盆腔淋巴清扫即高位结扎肠系膜下动脉、自十二指肠以下的腹主动脉、腔静脉周围区域的淋巴结，向下一直清扫到骶前、髂内、外血管周围及闭孔间隙的淋巴，施行这类手术费时长久，术中需输血液较多，尤其是男性的术后性功能障碍很难避免，但可提高生存率，故该类手术的取舍意见尚不统一。

4. 转移灶治疗　卵巢切除：有人主张对绝经后的妇女，在切除原发肿瘤时一并将两侧卵巢切除，因为结直肠癌的患者约有 6% 的卵巢转移。

肝转移的处理：肝脏是结直肠癌的好发转移部位。术中如发现肝脏两叶多数转移结节，一般都可施单纯肿瘤切除。单个孤立肝转移病灶切除后的 5 年生存率有报告可达 20～40%。

（二）大肠癌的化学治疗

一般看来，尽管有 70%～80% 大肠癌在诊断时局部可以切除，但总的治愈率仅半数左右。其失败的原因在于肿瘤的残存，或存在隐性或微小病灶。实验性化疗与免疫治疗证实，辅助化疗是有效的。目前所有化疗可归纳为以下：①单一用药；②联合用药：联合不同类型细胞毒药物；③联合细胞毒与非细胞毒类型药；④化疗药物与生物调节剂药物联合用药。

1. 单一用药　常用的有氟尿嘧啶（5-FU）、环已亚硝脲（CCNU）、丝裂霉素（MMC）、长春新碱（VCR）等，单一用药效率很少超过 25%，且缓解期也不长。以 5-FU 经静脉小剂量、持续较长疗程的效果较好。

肠腔内化疗方法：提高门静脉系统抗癌药物浓度，减少癌细胞扩散和肝转移。可提高 3 年及 5 年生存率。

有人应用肝动脉灌注，术后每日 500～1000mg，共 7 天，对预防转移有效，张苏展等对直肠癌局部给药的 5-FU 药代动力学进行了研究，为避免全身毒性提供了理论依据。

2. 联合不同类型细胞毒药物　常以 5-FU 为基本用药，联合其它细胞毒药物如卡氮芥（BCNU）、甲环亚硝脲（MeCCNU）、丝裂霉素（MMC）、阿糖胞苷（Ara-C）、长春新碱（VCR）、氮烯咪胺

(DTIC)、环磷酰胺(CTX)、氨甲蝶呤(MTX)等。组成不同的联合用药方案。对比单独应用5-FU,并无明显改善。然而FIVB及MOF为目前较好的两个方案,具体方案如下:

FIVB方案:5-FU 10mg/kg·d,第1~5天
DTIC 3mg/kg·d,第1、2天
VCR 0.02mg/kg,第1天
BCNU 1.5mg/kg,第1天

MOF方案:
5-FU 每日10mg/kg,共5天,每5周重复1次
MeCCNU 130~175mg/m^2,口服,每10周1次
VCR 1mg/m^2,第1天,每5周1次

3. 5-FU与非细胞毒药物合并应用

(1) 叶酸(醛氢叶酸,Folinic acid,Leacovin;CF):CF在体内转变为CH_2FH_4,加强5-FU效果。中剂量醛氢叶酸的应用:以CF200mg/m^2与5-FU300~1000kg/m^2的联合应用,CF可先于5-FU注入。滴注CF1小时,后推注或滴注5-FU。少数病例可出现白细胞低于3×10^9/L及轻度结膜炎、流泪、指趾甲变薄及脱发等。

(2) 左旋咪唑(Levamizole;Lev)与5-FU合并应用:左旋咪唑50mg,每日3次,口服3天,2周重复一次;5-FU450mg/m^2,静脉推注,每日1次,共5天,4周后重复,共48周。在Lev与5-FU合并治疗组中,复发率减少41%,死亡率减少三分之一,并证实肿瘤浸润深度、淋巴结转移数、分化程度与复发关系明显($P<0.01$)。

(3) 甲氨蝶呤(MTX),5-FU及CF方案:MTX可促进5-FU与RNA结合而抑制细胞增生,在5-FU的作用中,可加强5-FU的效果。其反应率为28%~43%,为一个较理想的方案,MTX40mg/m^2,间隙4或24小时给予5-FU 600mg/m^2较为简单,或MTX800mg/m^2,间隔1小时,给予5-FU600mg/m^2,后再加给CF10mg,每6小时1次共4次剂量,3周重复1次,其反应率可达34%,如5-FU增至1500mg/m^2,CF增至15mg,其反应率可达43%。

最近数十年的研究为大肠癌的化疗提供了新的动力。首先由于对化疗药物以及生物调节剂的开发和深入研究,为临床应用提供了更为系统的理论依据。

(三)大肠癌的放射治疗

大肠癌的放射治疗敏感性在不同组织类型不一,高分化腺癌的放射敏感性最低;淋巴结转移的放射敏感性高。不同类型的人结、直肠癌细胞系放射敏感性有很大不同。手术一直是治疗结直肠癌的主要手段,晚期固定的不能切除的肿瘤,结合放疗的综合治疗可改善局部控制率。

结肠癌的应用放疗存在的问题比在直肠癌的治疗上更多些,在直肠癌治疗的应用为:

1. 直肠癌的术前放疗 术前放疗可降低淋巴结转移率,提高手术切除率,降低局部复发率。

2. 直肠癌的术中放疗 病人于根治手术时直视下照射肿瘤对不需要照射的脏器、器官或组织可置于射野之外,减少或避免产生放射并发症,如:盆腔脓肿、吻合瘘合并肠梗阻、小肠瘘合并腹部伤口裂开,会阴伤口愈合迟。骶骨放射性骨坏死,尿道阻塞等。

3. 直肠癌的术后放疗 ①已作根治手术,肿瘤侵及肠壁、浆膜或累及周围组织及器官。②在病变附近及供应血管和肠系膜附近淋巴结有转移者。③存有残留病灶。

术后放疗尽可能在术后一月内开始,可减少局部复发率,延迟局部复发率时间,但不能延长无瘤生存率。

4. 直肠癌的放疗、手术再放疗综合治疗 这种"三明治"式的治疗,已逐渐得到重视,夹心组一年生存率为72%优于单纯手术组28%($P<0.05$)。

5. 直肠癌的放疗加热疗 术前放疗辅以热疗改善局部的控制率。

应用915MHz或400MHz微波治疗加热结合外放射能延长寿命的作用,及一定的近期疗效。

肛管直肠癌的单纯放疗,放疗在大部分肛管癌占了相当重要的地位。肿瘤小于4cm的肛管癌应首选放疗。

【预防】

大肠癌的发生经过启动(initation)、促癌(promotion)和进展(progression)三个阶段。大肠癌的自然史可长达10~35年,这就为大肠癌的预防提供了极有利的预防机会。

(一)一级预防

据估计"遗传性"结肠癌只占全部大肠癌的6%~15%左右;而绝大多数"散发性"大肠癌与环境因素,特别是饮食因素和生活方式密切相关,这就为大肠癌预防提供了理论基础。

1. 饮食干预 干预试验的评价尚需有较确切的评价指标、或中间指标。干预效果评价方法目前

常用的有：①直肠粘膜隐窝胸腺嘧啶核苷(^{2}HTdR)掺入指数（LI)。②检测溴化脱氧尿嘧啶核苷（BrUdR）掺入率。③增殖细胞核抗原（PCNA）的免疫组化法检测。④病理检查有无异常隐窝和微腺瘤以及蛋白激酶C（PKC）和鸟氨酸脱羧酶（ODC）活性等。

大肠癌饮食干预试验，主要以饮食添加营养素的方式进行，是添加膳食纤维（diectary fiber）和钙制剂等。

2. 化学预防 用一种或多种天然或合成的化学制剂防止肿瘤的发生。化学预防剂可通过抑制和阻断致癌剂的形成、吸收预防肿瘤的发生及阻抑其发展。已发现灭滴灵、维生素A和C以及维胺酯对DMH诱发小鼠大肠癌有抑制作用。

3. 治疗癌前病变 早期发现并及时治疗大肠腺瘤是防止和减少大肠癌发生的理想途径。

国内海宁市1977～1978年对全市30岁以上198,950人进行大肠癌普查，共完成直肠镜检182,979例发现低位大肠息肉3115例，其中腺瘤1410例全部作手术摘除，此人群每3年进行一次随访复查，及时作了治疗，至1993年共完成5次复查。由于对大肠腺瘤积极随访治疗，该市大肠癌的死亡率15年间下降了40%。

（二）二级预防

肿瘤的二级预防是指早期发现、早期诊断、早期治疗以期防止或减少恶性肿瘤引起的死亡。筛检是将高危者从一般人群中区分开来再作进一步诊断；筛检是二级预防的重要组成部分。

目前最常用的筛检手段为肛门指诊（DRE)，粪便隐血试验（FOBT）和乙状结肠镜（SIG)。

筛检方案：

1980年美国癌症协会（ACS）提出大肠癌筛检指南，后虽经多次修改，但基本要点并无改变：①≥40岁每年做一次肛门指诊；②≥50岁每年做一次粪便隐血试验；③≥50岁每3～5年做一次乙状结肠镜检查（最好是纤维乙结肠镜)。

我国大肠发病率相对低，发病年龄提前，卫生资源有限，ACS的方案难，我国郑树等（1990）提出的序贯筛检方案（见图13-34-2)。

用此模式在大肠癌高发现场嘉善县30岁以上75813人中，筛出高危人群4299人，完成60cm肠镜3162例（73.6%)，检出大肠癌41例，其中结肠癌占62%、Dukes A+B占71.4%。

除了对无症状的一般人群作筛检外，加强对高危人群的监测，早期发现、早期治疗癌前病变的恶变也是二级预防的重要组成部分。高危人群应包括：①溃疡性结肠炎及Crohn病；②家族性腺瘤性息肉瘤（包括Gardner综合征，Turcot综合征)，幼年性息肉病（Peuty-Jepher氏综合征）及遗传性非息肉性大肠癌（Lynch氏综合征)；③大肠癌或大肠腺瘤患者的一级亲属；④有肿瘤史的患者，特别是大肠癌、大肠腺瘤、乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌。可能的高危人群还应包括有胆囊切除，阑尾切除和其他腹腔手术史者。

筛检是大肠癌二级预防的一个重要组成部分，通过筛检不仅可以发现早期大肠癌，而且还能检出作为癌前病变的大肠腺瘤，也是一项重要的一级预防措施。已取得可喜的结果，当然在大肠癌筛检作为一项公共卫生政策推行之前，尚需要作慎重的卫生经济学分析，特别是要结合国情作可行性分析。

【预后】

在消化道癌中，以大肠癌的预后相对较好，根据李荫棠等1236例的资料，从病理形态看，大肠癌中隆起型占32.85%，局部溃疡为47.98%，即4/5左右癌属预后较佳类型。从分化程度看，53.3%为高分化，18.04%为中分化，低分化及粘液癌均较少。大肠癌总体的5年及10年生存率在国内最近报道为56%～85%及25%～30%，欧美目前报道5年生存率为40%～60%。若行扩大根治术尚可提高5年生存率10%～15%，尤以Dukes C期者更明显。影响预后的因素是多方面的，可归纳为：

（一）影响预后的临床因素

1. 性别 根据浙医大肿瘤研究所的724例大肠癌多因素分析，总体5年生存率，男（58%）女（60%）差别不大，但在大于65岁者女性的生存率为69%，而男性仅为60%（$P<0.01$)。

2. 年龄 我国大肠癌发病率低于欧美，但青年人大肠癌相对高发，预后较中老年组差。预后差的粘液性腺癌多见，约为一般年龄组三倍左右，有报道≤30岁者5年生存率为31.9%，65岁组为63.8%根治术组老年组达69%。

3. 病程 无症状者，5年生存率可达73%，门诊者为45%。

4. 部位 一般报道结肠癌优于直肠癌，尤其在具淋巴结转移者更明显，国内资料，无淋巴结转移者不论结直肠均较优，5年生存率为83～86%，在具有淋巴结转移者5年生存率结肠癌（73.3%）明显优于直肠癌（55.9%)。

直肠癌位于腹膜反折上与下的两者预后不同，

反折下5年生存率为49.96%，反折上为62.24%。

5. 血清CEA状况 术前血清CEA>5ng/ml者预后较<5ng/ml者差。

（二）影响预后的病理因素

大肠癌的预后除了与手术及化疗的治疗方式有关外，取决于各病理因素的影响，根据我国资料可分述如下：

1. 瘤体大小直接关系到浸润的深度及转移的有无。据全国协作组资料的分析，瘤体<2cm者5年存活率高达73.2%，而>5cm者仅50%左右。

2. 组织类型 高分化、中分化、低分化组5年生存率分别为70.3%、49.6%和26.6%，差异具有明显的统计学意义。

3. 组织学分化程度 其5年生存率，高分化者71%，中分化者为60%，低分化仅30%，10年生存率各为32%、28%及10%。组织学类型粘液癌者预后差，粘液型腺癌及非粘液型腺癌5年生存率各为49%与66%，10年生存率为22%与29%（P=0.0002）。

4. 浸润与转移 肿瘤浸润肠壁的深度对预后的影响较大。早期癌的5年生存率高达90%～100%，而侵及浆膜及浆膜外者仅40%左右癌细胞涉及淋巴管，血管及神经者预后均差。

5. 淋巴结转移数 无转移5年生存率为65%，10年生存率为29%。转移者1～3个淋巴结转移与4个转移，前者5年生存率为50%，4个转移者为33%，5个者更差。

6. 大肠癌的分期 大肠癌的临床病理分期综合了肿瘤的浸润深度及淋巴结转移状况，St Mark's医院报道Dukes A、B、C的5年生存率分别为100%、75%和35%；我国70～80年代资料生存率偏低，Dukes A、B及C期各为72.2%、38.1%及25.5%。

影响大肠癌预后的因素是综合性的。组织类型及分化程度是影响肿瘤的生物学行为，包括肿瘤的生长方式、生长速度、是否容易发生淋巴结转移等的基本因素，但对具体患者来讲，则就诊时肿瘤的临床病理分期是判断预后的主要依据。

近年来在分子生物标志方面也有开展，抑瘤基因突变型P53表达阳性者预后较阴性者差。肿瘤中DNA含量高的预后明显较低者差。

【展望】

目前我国大肠癌的诊治水平已渐进入国际先进水平，在病因研究上正进行中国人大肠癌相关基因的研究，从群体、个体、组织细胞及分子四个层次水平上已开展了符合我国国情的防治研究，并已初步具备了三级预防的不同层次的经验与措施，但发病率未下降，尤其是结肠癌仍趋上升之势。根据流行病学研究的结果看，如能优化生活方式，增加适当运动与活动，改善饮食结构，减少饱和脂肪酸摄入，增加新鲜蔬菜、水果及纤维素食物，将有效的减少高危因素的影响。对有家族史或疾病史的个体或高危人群进行有效的监测，定期筛查及时治疗肿瘤前期病变，将会有效的减少发病率，提高早诊早治率，也是有效的Ⅰ、Ⅱ级预防措施。但是目前我国在诊治水平上地区间仍不平衡，如何尽快的普及与有效应用现代诊断技术，合理地进行以手术为主的综合治疗，减少转移与复发率，是力争实现2000年整体水平提高10%的5年生存率奋斗目标的重要措施。相信在现有基础上，在共同努力下，完全有可能实现共同制订的2000年奋斗目标。

（郑 树）

参考文献

1. 干月波，郑树，蔡心涵．中国人结直肠癌Ki-Ras基因突变的研究．中国癌症杂志，1993，3（4）240～243
2. 干月波，郑树，蔡心涵，等．腺瘤性结肠息肉基因突变的检测．中华医学杂志，1994，74（6）：352～354
3. 李英．血吸虫病与大肠癌的地区相关分析．中华流行病学杂志，1988，9：265
4. 杨工，高玉堂，胡应，等．大肠癌遗传流行病学研究．Ⅰ．分离比与遗传度估计．中华医学遗传学杂志，1994，11（1）：9～11
5. 陈坤．人群大肠癌筛检的一个数量化方法．浙江医科大学学报，1988，17（2）：49～52
6. 郑树，吴金民，余海，等．结肠癌人群筛检模式及评价．中华医学杂志，1991，71（7）：381～384
7. 陆瑞芳，徐达道．上海市30年来食物摄入量与肿瘤疾病的关系．肿瘤，1987，7：68～70
8. 赵恩生，郑树．大肠癌．见：张天泽主编．中国常见恶性肿瘤诊治规范（第三分册）．北京医科大学，中国协和医科大学联合出版社，1989，1～63
9. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barelay Y, etal. APC mutations Occur early during colorectal tumoiqenesis, nature, 1992, 359:235～237
10. Toribara NW, Sleisenger MH. Screening for colorectal cancer. N Engl J Med, 1995, 332:861～867
11. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, etal. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med, 1988, 319:525～532
12. Whittemore As, Zheng S, Mu A, et al. Colorectal cancer incidence amony Chinese in North American and the

People's Republic of China. Variation with sex, age and anatomical site Int J Epidemiol, 1989, 18 (3): 563～568

13. Whittemore As Wu-william An, Lee M, etal. Dite, physical activity and coloreatal cancer among Chinese in North Merica and China. JNCL, 1990, 82:915

14. Zhang XS, Yu YN, Cheng XR. Evidence for nontargated mutagenesis in monkey kidney cell line and analysis of its sequence specificity using a shuttle vactor plasmit. Mutation Resear, 1994, 323:105～112

第三十五章 胃肠动力紊乱性疾病

胃肠运动是胃肠平滑肌在神经和激素控制下的消化道生理活动，它同时受食物成分和理化性质的影响。参与神经调节的有：细胞水平的电生理活动；内源性神经即胆碱能神经；肾上腺素能神经；非胆碱能、非肾上腺素能神经（NANC）；肠神经系统（ENS）。激素调节包括内分泌激素、旁分泌激素，脑肠肽等。食物成分和理化性质包括食物容量、渗透压、酸度、分子量、含能量多少及脂肪酸链的长短。胃肠运动保证食物有规律的通过消化道，使营养物质、电解质及水分得到有效吸收。胃、小肠及大肠内容物的运输主要靠局部腔内压力的协调运动。与食管不同的是，外部压力如重力等对胃肠内容物影响不大。胃肠协调运动取决于神经和激素对各部位括约肌、平滑肌的纵肌和环肌收缩舒张的调节。

第一节 胃、小肠和大肠的正常动力

一、胃肠平滑肌

胃肠道可看成是连接有序的分隔腔，每个隔腔行使特定的功能。其中主要功能是通过对食物机械及化学的（消化液）消化和运输来吸收必需的营养物质。胃肠道的肌组织主要由平滑肌细胞组成，如食管下三分之一段、胃、小肠及结肠等。胃肠道收缩是平滑肌细胞运动的结果，这种收缩运动可分为节段性收缩和张力性收缩。肌肉张力改变（如胃的容纳性及适应性舒张）对容纳所摄食物具有重要作用。位于不同部位的括约肌功能在很大程度上是由环形肌的紧张性所决定，如食管下端括约肌可防止胃液进入食管。胃肠道平滑肌细胞能产生被称为慢波的自发节律性电位变化。慢波节律决定于其在胃肠道的位置，胃电的起搏点位于胃体中部距贲门5～7cm的区域，起搏点细胞位于纵环肌交界部位和内层环肌粘膜下一侧的 Cajal 间质细胞。人胃电节律活动的频率为每分钟 3 次，小肠电节律活动频率最高的部位在十二指肠（大约每分钟 12 次），最低在回肠末端（大约每分钟 8～9 次）。有时慢波跟平滑肌细胞的收缩（峰电位）等电值，这些收缩的最大节律、方向及速度与慢波相同。慢波活动由平滑肌细胞产生，而峰电位则为神经末梢释放神经递质（乙酰胆碱）所致，收缩的强度由所释放的神经递质的性质及数量决定。在去极化状态，平滑肌可突然出现 1～数次峰电位，并伴有平滑肌收缩，这种电位称反应性电活动（ERA）。空腹状态的消化道，称空腹或消化间期，消化间期的胃活动有周期性变化，是一个特别的消化间期复合肌电（interdigestive myoelective complex；IMC），一个周期的总时间约为 90～120min。IMC 的周期发生是由中枢神经系统的“时钟”机制所控制、调节 IMC 的胃动素可能是这个时钟释放的激素。进餐后 IMC 即被阻断，然后出现不规则的爆发性峰电位。与胃电慢波 IMC 相适应的胃收缩运动为移行性运动复合波（migratingmotor complex；MMC），它也有周期性。进餐后原有规则的 MMC 时相消失，变为持续性不规则的高振幅相位收缩，其收缩强度取决于食物的理化特性。MMC 的启动是由肠神经系统的神经环路和激素信使所调节。胃动素释放高峰与胃 MMC Ⅲ相的起始相一致，MMC 的启动还受交感神经的控制、支配平滑肌细胞的是肠肌间丛神经元。当运动神经元产生动作电位时，释放乙酰胆碱。乙酰胆碱可刺激平滑肌毒蕈碱受体，导致钙离子返流入平滑肌细胞内，产生收缩。引起这一过程产生的运动神经元属肠道神经系统（ENS），它们受其他 ENS 神经元的影响，如受胃和小肠机械和化学感受器的影响，受交感神经和副交感神经系统的影响。

二、胃肠神经系统的调节

肠神经系统是指胃肠道管壁的内在神经网络。ENS 能通过局部反射的方式调节胃肠的活动。为什么有些去极化可导致平滑肌收缩，而另一些则不能。肌间神经丛的胆碱能神经元和非胆碱能兴奋性神经元引起胃运动的增强，而肾上腺素能神经元和非肾上腺素能抑制性神经元则可引起胃肠运动的抑制效应。近年发现 ENS 可以合成多种脑肠肽，通过胃肠壁内 ENS 来发挥作用（Costa et al，1987）。迷走神经纤维中 90% 为感觉纤维，它们将胃肠感觉器的感觉传递到大脑，其细胞体在结状神经节，而纤维的终点则在延髓的迷走神经核，同时也将感

觉信息通过迷走神经反射环路传递到肠神经系统。中枢神经系统通过对感觉传入的反应而调节 ENS 对进餐时和禁食状态下胃肠运动的程序。胃肠道内的神经丛构成 ENS 形成一种相对自主的调控系统，它的活性受中枢神经系统对感觉输入反应的调节，即迷走神经的传出功能是先到达 ENS 而起作用。

三、肠多肽激素

近年研究发现，在迷走神经中，还有非胆碱能非肾上腺素能神经纤维（NANC），其释放的递质主要是肽类物质。肽能神经是 ENS 的重要组成部分，是主要的 NANC。肠神经末梢的一氧化氮合成酶（NOS）可刺激一氧化氮合成和释放肠血管活性多肽（VIP），而 VIP 释放后又可增强平滑肌细胞的 NOS 活性，刺激 NO 合成而导致平滑肌松弛。已发现的胃肠道平滑肌细胞有多种肽类、胺类、嘌呤类受体，包括神经介素类、阿片肽类、蛙皮素/神经介素类、生长抑素类、胆囊收缩素（CCK）/胃泌素、甘丙素、CGRP 等肽类受体，以及毒蕈碱类、组胺类、5-羟色胺类、腺苷类等非肽类受体。肠嗜铬样细胞（ECL 细胞）为胃底粘膜分泌组胺的内分泌细胞，含有与壁细胞相同的胃泌素受体。D 细胞，见于胃体及胃窦部，分泌生长激素释放抑制因子。生理情况下 CCK 能促进胃窦、幽门、十二指肠的收缩和协调运动、膳食脂肪能抑制人胃泌素释放和胃窦的运动。葡萄糖负荷可使人胃排空时间延长，伴有肠高糖素样肽（GLP-I）释放。生长抑素及类似物可明显抑制人结肠环行肌、平滑肌细胞的收缩。肽能神经分布异常可导致某些运动性疾病，如肛管疾病，获得性巨结肠等。

四、胃肠运输

餐后胃肠运行的调节机制包括神经和内分泌两种反馈。进食后最初是“容纳性舒张”。吞咽通过迷走神经反射使胃底舒张，容纳咽下的食物并使胃呈进行性和长时间的舒张，以在短时间内容纳大量食物和饮料。由于幽门压力波先于胃窦收缩所以只有少量液体和悬浮的颗粒在幽门关闭前通过，而大的固体颗粒被推回近端胃窦，反复研磨成小颗粒（大多数小于 1mm）后，通过幽门，进入十二指肠。胃排空食物时，胃窦-幽门-十二指肠动力的协调是十分重要的。食物固体颗粒的大小、容量、粘性等直接刺激胃的受体，通过反馈机制影响胃的动力，其中包括抑制机制以优化消化过程，阻止胃内容物的流出以配合小肠的分泌和吸收。含有营养物质的液体和可消化的固体物质以 2Kal/分的葡萄糖的浓度进入小肠。胃的近端和远端均被来自小肠的外源性和内源性神经反射严格控制。食糜进入十二指肠使其扩张、刺激牵张感受器，通过迷走神经抑制反射使胃底呈明显和持续的舒张。胃液体排空时间较固体食物要快，小肠内容物通过时间大约为 40～180 分钟，空腹时小肠运动呈周期性，MMC 分三相：Ⅰ相为静止期；Ⅱ相为间歇性节律收缩，与餐后收缩类型相似；Ⅲ相为连续收缩期。主要运输不消化固体食物。小肠运动随食物不同而有差别，非营养物质以快速、长距离推进性运动为主，营养物推进速度慢；除推进食物外还须清除坏死脱落的细胞及细菌。小肠部位不同各有特点，近端分节运动频率较远端快，远端推进性运动较近端波幅大、推进距离长。结肠主要完成对水分的吸收和推移粪便排出，运动形式分二类：一类是使肠内容物搅拌和搓揉，如袋状往返运动、分节运动、逆蠕动；另一类是将肠内容物向肛门方向推进，如分节推进、集团推进等。排出结肠内容物一半的时间大约为 40～80 小时。

第二节　胃肠动力的临床评价

一、临床表现

（一）腹痛

胃肠道出现的症状往往能提示疾病的部位，例如餐后腹部痉挛性疼痛，上腹痛可能病变部位在胃，脐周或广泛的疼痛病变部位在小肠，两侧下腹痛可能病变部位在结肠，结肠的痉挛痛可发生在下腹任何部位，肠蠕动后或排便后疼痛减轻。

（二）早饱或餐后呕吐

早饱或餐后呕吐多出现在胃及小肠近端排空延迟，也可以发生在无动力紊乱的器质性疾病（如胃炎）。由于胃的出口发生梗阻而出现的餐后呕吐，因胃本身的容纳性舒张功能完好多发生在数餐进食后。动力紊乱引起的早饱和餐后呕吐是由于胃舒张的感觉神经阈值降低或胃窦十二指肠收缩不协调，即容纳性舒张功能下降的病理生理表现。胃排空过快引起“倾倒综合征”的症候群：如出汗、虚脱，偶见心动过速、腹泻等。

（三）胃潴留

大量胃潴留（＞750ml）在左上腹可触及一质软的包块，空腹病人经胃管抽出有残留食物且超过

150ml胃内容物，也提示胃潴留，腹部拍片可见左上腹充满液体的一囊腔。

（四）肠梗阻

小肠假性梗阻的症状与真正的肠梗阻很难区分，二者均有腹胀、腹痛和胃肠功能紊乱。腹部膨胀是假性肠梗阻病人的客观体征，而肠易激综合征病人自觉的腹部胀气可能是感觉异常，有的患者连穿紧身衣都感觉不适，实际上主诉腹胀的病人肠道的气体并非都增多。原发性小肠假性梗阻发作时多有便秘痉挛性腹痛，以右上腹近脐旁明显，进食后加重，偶有全腹痛，伴恶心、呕吐。间歇期也有排便习惯改变，既可因肠管无力推动粪团引起便秘，亦可因小肠内细菌过度繁殖发生脂肪泻，发作时腹部检查常有中等程度胀气、肠鸣音减弱至消失，偶尔因有胃排空障碍而出现振水声。

（五）排便习惯改变

腹泻或便秘是肠动力紊乱的主要症状，但对动力紊乱的类型无特异性。小肠或结肠的蠕动过快引起的腹泻无粘膜吸收障碍，腹泻伴肠蠕动次数增加可能与推进性收缩增加有关。结肠无力或节段性收缩增加引起结肠运行时间延长出现便秘，其推进性收缩明显减少。

（六）大便特点

必须认真了解每位患者排便的次数，大便性状及其容量，每天三次以上的排便为排便次数增多，小肠源性腹泻的大便量一般较结肠源性腹泻的大便量多。每周少于三次排便称为便秘，大便干结主要是水分吸收过多。这些严格的定义可以排除某些自诉的“便秘”，实际上大便性状正常，仅有排便用力的特点，这可能是功能性肛门排便梗阻。

二、胃肠动力试验

胃肠道解剖和生理因部位不同而各有特点，因此需要各种相关的测定动力和运行的方法，除了鉴别与病人症状相应的动力紊乱性质外，标准的动力试验可检测治疗的客观反应。有关“胃肠运动功能检查”，详见本篇第20章。

第三节 胃肠动力紊乱分类

胃肠动力紊乱性疾病的分类依据目前的知识尚存在一些问题，某些动力性紊乱疾病的“紊乱”的原发病分类按病理还是按功能尚存在争议，且无统一标准。在胃肠病学中功能性疾病的许多困惑性问题可能是由于神经功能不全所致，此类患者与应激和生活中不幸事件关系密切，很可能在于胃肠神经功能受损而表现为脑-肠间功能缺陷。常见的分类有按病理分类（见表13-35-1），按病理生理分类（见表13-35-2），按病因分类（见表13-35-3）。

表13-35-1 胃及近端小肠动力异常的主要病理表现

术后胃	胃肠肌肉及神经原性动力障碍
迷走神经切断术	平滑肌疾病
胃窦切除术	肠神经系统(ENC)疾病
胃底折叠术	植物神经疾病
Y形吻合术	中枢神经系统疾病
非梗阻性动力紊乱	特发性胃肠动力异常
食管疾病	非溃疡性消化不良(NUD)
胃十二指肠疾病	
吸收不良综合征	

表13-35-2 胃排空异常的主要病理生理机制及临床表现

胃排空过慢		胃排空过快	
病理生理特点	临床表现	病理生理特点	临床表现
胃底张力性收缩减少	上腹痛和/或烧心感	胃底张力性收缩增加	上腹痛和/或烧心感
胃窦对固体食物的节律性收缩减少	恶心	幽门括约肌张力下降	上腹痉挛痛
胃十二指肠协调作用减少	早饱		腹泻
	餐后腹胀		低血容量症状
	嗳气		
	反胃		
	体重减少		

一、胃排空延迟

胃排空延迟引起的症状比胃排空过快的症状多见，随着胃的手术适应证减少，引起胃排空过快的胃部分切除术后的“倾倒综合征”发病率亦在减少。慢性胃排空延迟（胃轻瘫）最常见于胃或胃肠道本身的病变，需要从根本上针对神经肌肉性疾病进行特殊治疗。急性胃轻瘫伴有机体电解质紊乱，

酮症酸中毒，全身感染或急腹症，主要是针对原发的基础疾病进行治疗，而不是处理胃动力紊乱。胃排空延迟既可发生在胃本身功能紊乱，亦可是其他全身性疾病伴发的表现（详见表 13-35-3）。典型症状有早饱、恶心和呕吐，在 MMC 缺如时，有的病人还会发生胃石。

表 13-35-3　产生胃动力紊乱的症状的病因

急性起病
胃痛/创伤/炎症
手术后
急性感染/胃肠炎
急性代谢性疾病：酸中毒
低钾血症，高-或低钙血症
肝昏迷，粘液性水肿
固定术
高血糖（血糖＞200g/dl）
药物及激素
催眠药(鸦片类药)，包括内啡肽类麻醉药(如吗啡)
抗胆碱药
三环类抗抑郁药
β肾上腺素能拮抗剂
左旋多巴
氢氧化铝抗酸剂
胃泌素
缩胆囊素
生长抑素

慢性起病
酸相关性疾病
胃食管返流
胃溃疡，非溃疡性消化不良（溃疡样型）
胃炎
萎缩性胃炎（伴或不伴有恶性贫血）
病毒性胃肠炎
糖尿病酮症酸中毒（急性）
代谢性和内分泌性
　　糖尿病胃轻瘫（慢性）
　　阿狄森氏病
　　甲状腺素分泌减少
　　妊娠?
　　尿毒症
胶原性疾病——硬皮病
假性肠梗阻
　原发性
　继发性：淀粉样变，Chaga 病
　　　肌肉萎缩，癌相关性症状
胃术后
　迷走神经切断和/或胃切除
神经性厌食、贪食症
特发性
　　胃肠动力传导分离或障碍
　　胃节律紊乱——胃动过速
　　胃十二指肠运动不协调
　　中枢神经系统——抑郁症

(一) 术后胃排空延迟

消化性溃疡迷走神经切断术后常见的并发症，表现为胃底舒张能力，胃窦收缩及幽门舒张的协调能力均下降。腹部迷走神经切断术的病人中，大约5%～10%发生胃排空延迟，这些人多因原发病引起胃输出端梗阻，胃窦无规律的慢波不能引起窦部有效收缩，胃的 MMC 波缺如。多巴胺受体拮抗剂胃复安对迷走神经切断术后引起的胃排空延迟的大多数病人能改善症状，常用剂量（5～10mg 口服，一天三次）。15%的病人出现锥体外系症状及焦虑，疲倦或镇静作用，因副作用大临床已较少应用。另一种多巴胺拮抗剂吗叮啉因不能透过血脑屏障因而中枢神经系统的副作用较少。西沙必利使肠肌丛神经节细胞释放乙酰胆碱并增强促动作用而起到治疗作用。胃部分切除术后的 Y 型的吻合偶尔发生对固体食物的胃排空延缓，液体排空尚正常。有些发生严重呕吐的病人还需要进一步做胃切除或解除小肠吻合袢，促动力药物对这类患者无明显疗效。

(二) 糖尿病性胃轻瘫

糖尿病酮症酸中毒纠正后，其并发症胃排空延迟往往得到改善。但有时胃出现明显扩张，甚至胃粘膜出血，需用鼻胃管减压。慢性胃排空延迟多见于胰岛素依赖型的糖尿病患者，在非胰岛素依赖型糖尿病人中也并非少见，是棘手的临床难题。这些病人的胃肠症状多伴有植物神经病变及其他并发症，如视网膜病变，肾病，周围神经病变。迷走神经和交感神经受损导致胃肠功能紊乱，此外，高血糖、激素及平滑肌变性也是重要因素。糖尿病性胃轻瘫的诊断需有胃排空障碍的客观检测：内镜、钡餐可除外幽门梗阻，胃输出端梗阻和其它导致呕吐的疾病，如食管炎和消化性溃疡。同位素检查可发现糖尿病性胃轻瘫病人固体和液体食物排空延迟。胃轻瘫症状一般很轻，不需特殊治疗。有部分患者出现有持续性恶心、呕吐和体重减轻，目前尚无长效药物。胃复安早期能有效促进胃排空，但二周后即无明显疗效且有中枢神经系统的副作用。吗叮啉初期能有效促进胃对固体食物的排空、亦无长期疗效，其原因尚不清楚。西沙必利疗效可达四周，被认为是长程治疗的首选药物。红霉素可通过增加胃部收缩活动改善胃排空。

(三) 其它原因

1. 神经性厌食。这种精神紊乱多见于青年女性，身体消瘦，胃固体食物排空迟缓，液体排空时间正常。胃排空延迟同时伴有胃窦节律紊乱，胃底张力过低，餐后血中去甲肾上腺素和神经紧张素浓度降低，植物神经功能受损（静息状态血压的舒张压降低）。胃排空延迟原因不清楚。体重下降相等的患者中，没有精神症状的人也无胃排空异常。神经性厌食患者促动力药疗效不确实，精神障碍的恢

复对彻底改善症状是重要的。

2.其它原因 病因不明的胃动过速在婴儿与成年人一样，表现为难以控制的呕吐。由慢波在胃窦平滑肌节段内快速活动造成的胃动过速，形成向近端推进的收缩的起搏点。急性病毒感染引起的胃排空延迟恢复较快。食管下端括约肌功能不全的返流性食管炎患者中，25%以上的病人有胃排空延迟，为了有效的控制症状，必须纠正胃排空延迟。另外，如肿瘤、梗塞或病毒性脑炎影响到延髓迷走神经核，都可引起胃排空延迟。

二、胃排空过快

十二指肠球部溃疡和卓-艾二氏综合征酸分泌过多引起胃排空过快还可见于胰腺功能不全，非热带性口炎性腹泻等，机理可能是由于脂肪消化吸收不良引起抑制胃肠动力的反馈功能减弱所致。倾倒综合征在有关章节详细讨论。

三、特发性胃动力异常

【定义】 八十年代以来，人们逐渐认识和接受了一个新的疾病或综合征的概念，即功能性消化不良（functional dyspepsia）(Rees, et al.1980) 及非溃疡性消化不良（nonulcer dyspepsia; NUD）(Thompson, 1984) 其定义为上腹部疼痛或不适、恶心、呕吐或其它有关的上消化道症状，并持续四周以上、与体力活动、局部及全身疾病无关。

【症状】 根据症状特点将其分为五种临床类型：溃疡样，运动障碍样，反流样，吞气症及非特异性。溃疡样消化不良的典型症状一般包括定位明确的上腹痛，食物和抗酸剂能使疼痛缓解，周期性复发与缓解。运动障碍样消化不良以弥漫性，难以准确定位的腹部不适。饱胀或恶心为主。反流样消化不良的症状以烧心和反胃为主。非特异性消化不良指不能归类于以上三类中任何一类的消化不良。约有30%的IBS患者的症状与NUD相重叠，尤其是上腹痛或不适。与IBS的主要鉴别点为：NUD仅有上腹痛；疼痛时肠道运动不增加；无稀便或水样便；不会因肠道症状而就诊。

【发病率】 NUD是一个十分常见的症状群，在消化病专科门诊中占全部病人的20%～40%。

【病理生理】 发病因素：目前尚不完全清楚。NUD是一组特发性胃肠运动紊乱的疾病，可表现为胃动过速、胃动过缓。其上腹部症状可与小肠运动紊乱及结肠运动紊乱的症状重叠，胃排空可表现为延迟，过速或正常。已知有以下因素：胃动力障碍：在动力障碍型消化不良主要表现为胃窦收缩波少而弱，胃排空延迟及近端胃受纳舒张障碍，而反流型消化不良常有食管下端括约肌压力降低及食管廓清能力减弱。动力紊乱型约占30%～82%不等，一般认为约占半数。近年发现内脏感觉神经过敏是功能性胃肠疾病的另一重要病理生理机制。NUD的胃敏感性增高的调节过程与神经反射受损之间的关系，可解释临床运动功能紊乱和症状之间的密切关系。有作者推测胃肠道神经调控缺陷是内脏反射活动异常或反应增多的结果，病人均表现为内脏敏感性过高，其胃肠功能紊乱是两者综合所致。此外这些病人的脊髓和中枢神经系统不同水平的调控失常的证据越来越多，对功能失调起一种复杂的连续的相互作用，可能是功能性胃肠疾病的起因。此外在功能性与器质性消化不良病人之间进行个性与人格记问法检查并无明显区别。许多环境因素如吸烟、酒精、咖啡及服用非激素类消炎药物（NSAIDS）与NUD无直接关系。同济医科大学协和医院内科在八十年代后期应用末端带囊导管及压力波记录仪研究了30例NUD病人的胃窦压力波（彭福平等，1991）。结果显示运动紊乱型患者近端容纳性舒张功能减退，容量压力曲线较正常人陡直；溃疡样型NUD患者胃容纳性舒张功能与健康人无异。与此同时，运用B超及药物吸收法分别对26例和40例NUD病人进行胃排空检查（侯晓华等，1992）。B超法结果提示NUD病人胃半排空时间（$GET_{1/2}$）$T_{1/2}$为36.46±13.13分钟，较正常健康成人（23.54±5.94分钟）明显延迟（$P<0.05$），表明NUD病人确实存在胃液体排空障碍。药物吸收试验法NUD组平均吸收高峰时间为53.25±26.19，较正常对照组34.62±9.09分钟明显延迟。研究同时还证实正常人饮扑热息痛溶液500ml后药物吸收高峰和血清胃动素高峰重叠，均为30分钟，而NUD病人胃液体排空障碍，其血清胃动素无高峰浓度出现，提示NUD病人胃动素释放障碍，可能是NUD胃排空功能延迟的原因之一。NUD组空腹血清胃泌素水平（71.24±19.23pg/ml），与正常健康对照组比较明显增高、NUD组饮水后血清胃泌素无明显高峰出现。胃泌素、胃动素与胃液体排空延迟可能与植物神经紊乱有关，确切机制须进一步研究证实。

【诊断】 根据1987年芝加哥胃肠动力会议精神（Colin-Jones, 1988），张锦坤（1989）在国内提出下述NUD诊断标准：①上腹痛、腹胀、早饱、嗳气、反酸、烧心、恶心、呕吐等上腹部症状超过

四周；②内镜检查未发现溃疡糜烂、肿瘤等器质性病变，未发现食道炎，也无上述疾病等病史；③实验室、B超、X线等检查排除肝胆胰及肠道器质性病变；④无腹部手术史；⑤追踪2～5年，二次以上胃镜检查，未发现新的器质性病变。其中1～4项为临床诊断标准，5项为科研要求的附加标准。

【治疗】 按NUD进行试验治疗时，即使已通过内镜、B超等检查，仍应追踪病人的疗效，进一步排除溃疡、食管炎、胰胆疾病，甚至胃癌。立即进行检查的指征有年龄大于45岁病人近期出现的消化不良；高度怀疑为恶性病的患者；病人长期患该病（如有较长的消化不良病史；病人有以下报警症状：无法解释的体重下降＞3kg，吞咽困难，胃肠道出血，贫血，黄疸，肿块。并非所有NUD病人都需药物治疗，有的病人听从了医生的耐心的病情解释，各项检查又排除了恶性及严重疾病之后，有关症状不服药亦可缓解。医生进行心理治疗同时，用安慰剂也可能有效，作者的结果安慰剂有70%疗效，医生的威望及治疗艺术有重要作用。根据临床症状，结合可能的检查，分成5个亚型（主要是前3型）即溃疡样型，胃食管反流型，胃动力障碍型，按分型个体化用药，如溃疡样及胃食管反流样型试用H_2受体阻滞剂，胃动力障碍型试用促动力药物等，少数情况下可二者更替或联合使用。对HP相关性胃炎的HP根除治疗亦有必要。本症预后一般良好，同济医科大学协和医院内科267例NUD患者共追踪2～5年，每例均复查胃镜二次以上，其结果：病情稳定占58.55%，病情好转占15.73%、病情加重仅24.72%，说明滥用药物及过分的检查没有必要（张锦坤，1989）。

第四节 小肠动力紊乱

小肠动力紊乱有动力减弱，动力增强或运动不协调。小肠动力减弱表现为空腹各部分肠段MMC缺如或餐后稍有增加；运动增强时空腹MMC的数量增加，进食后肠内压力相应增加；运动不协调则为逆向MMC和连续逆向收缩波引起。判断小肠动力减弱是神经性或肌性原因对合理的治疗很重要，一般情况下，肠运动增强或不协调继发于神经性功能失调，病程中既影响肠神经系统也影响平滑肌（如进行性系统性硬化症）。表13-35-4列举了引起慢性小肠动力紊乱的各种病变。

各种症状的动力紊乱患者，肠运行方式可能相似，例如肠易激综合征病人因便秘其小肠运行时间延迟；假性肠梗阻病人小肠运行时间明显延长引起细菌过度生长而出现腹泻，因此症状往往对确定病因无帮助。小肠运行过慢的病人主诉有恶心、呕吐、腹胀、脐周痉挛痛，便秘比腹泻更为常见。肠神经病变引起MMC减少或消失、细菌及坏死脱落的肠上皮淤滞在肠腔内，细菌过度生长引起脂肪泻或腹泻。腹泻使肠内容物与粘膜接触时间缩短，病人出现消化及吸收不良，有的腹鸣症状突出。

表13-35-4 小肠动力紊乱病因

动力减弱	动力增强
原发性小肠假性梗阻	原发性内脏神经病变
进行性系统性硬化症（晚期）	癌症相关性内脏神经病变
淀粉样变	进行性系统性硬化症（早期）
肌萎缩	小肠易激综合征
脊髓病性肌萎缩	糖尿病
肌强直	感染性腹泻
甲状腺机能低下	脑干广泛受损
空肠憩室病	淀粉样变
空肠旁路	甲状腺机能亢进
	类癌综合征

一、小肠动力减弱

（一）小肠假性肠梗阻

指有机械性肠梗阻的临床表现，但无器质性梗阻存在的一种综合征。梗阻发生系因某一段肠管的动力丧失，肠平滑肌不能正常收缩而致肠内容物运行障碍，因而临床上有肠梗阻表现，但肉眼观察时肠管本身并无明显病变或异常，又称假性肠梗阻。按发病原因不同，分为原发性（特发性）假性肠梗阻与继发性假性肠梗阻两类，小肠假性肠梗阻是小肠肌病的原型，在纵行及环形肌肉广泛发生空泡或变性，不累及肠神经，有的病人肠肌可无形态改变，肠收缩波的数量及幅度减少，MMC仍存在，但功能消失。小肠假性梗阻是家族性的、部分泌尿系病人（如膀胱、肾盂）也可因平滑肌异常收缩而扩张，它还多伴有小肠旋转不良。诊断上首先要排除机械性肠梗阻。急性收缩无力性肠梗阻多见于腹部手术后，腹膜炎，肠道急性缺血或严重电解质紊乱。它引起低血容量及第三间隙液体积聚，其症状及体征与慢性小肠动力紊乱相似，但治疗却迥然不同。急性肠梗阻通过鼻胃管减压，补充血容量及纠正电解质与酸碱平衡的紊乱。假性小肠梗阻无论原发性或继发性，大部分病例疗效不好，西沙必利可改善部分症状，有盲袢综合征者抗生素可能有效，

应避免做小肠改道的手术。

（二）进行性系统性硬化症

是引起小肠动力紊乱最常见的胶原性血管疾病，其它的还有多发性肌炎及系统性红斑狼疮等。大约有40%的系统性硬化症病人影响神经及平滑肌两方面，早期是神经病变为主，当胶原纤维取代肌组织后则表现为肌肉病变为主，特点是饭后肠运动明显减弱，由于神经病变，MMC多缺如。与假性肠梗阻不同，进行性系统性硬化症病人的肠肌细胞数量减少但形态上正常，由于肌细胞减少，使用促动力药物无效。其他情况详见表13-35-4。

二、小肠动力增强或不协调

内脏神经病变。内脏神经病变因神经抑制作用减弱，小肠蠕动可表现为增强或不协调。病理特点是神经通路呈斑块样缺失，神经元数目减少或轴突碎裂脱落，特殊银染色可作出组织学的确切诊断。小肠假性肠梗阻也有动力增强及不协调，家族性病例同时伴有自主神经功能不全，精神障碍，感知位置异常，深部张力反射缺如等。偶发性的病例可继发于迷走神经感染，中毒或伴癌神经病变（carcinomatous neuropathy）。小肠及结肠易激综合征的腹部症状、大便习惯的改变都与肠管运动紊乱有关，推进性收缩时间延长及群集性收缩分散与病人腹痛有关。糖尿病性腹泻多与小肠动力紊乱有关。糖尿病患者胃肠动力异常的胃轻瘫及小肠动力减弱及运动不协调可同时存在，MMC波群表现正常，异常或消失，病人同时有自主神经系统的损害。糖尿病性腹泻用α_2-肾上腺素能药物可乐宁治疗有效。其他详见表13-35-4。

第五节 结肠动力紊乱

结肠内容物有规律地运行以吸收盐及水分，如运行时间过长，粘膜吸收过多的水分就引起大便干结便秘。结肠动力紊乱引起的腹泻每天量不会超过400ml，因肠液大部分在小肠吸收。表13-35-5列举了引起结肠运动紊乱的疾病和综合征，一些引起胃与小肠动力紊乱的全身性疾病同样也影响结肠的动力。节段收缩增加或减少都能减慢结肠运行时间：节段性收缩增加能引起功能性部分梗阻，因其阻止肠内容物通过；结肠节段性活动减少肠内容物通过也减慢。腹泻和运行过快的结肠推进运动增强而节段运动减少，当有力的收缩推动内容物到达直肠时，病人可感到强烈的便意。与结肠有关的痉挛性腹痛多出现在下腹，但可以在结肠的解剖分布的任何部位感受到，肠蠕动及便后疼痛可缓解。里急后重与直肠、乙状结肠痉挛有关。

表13-35-5 结肠动力紊乱的病因

结肠动力紊乱的病因
运行过慢
节段收缩增加
原发性便秘
肠易激综合征（痉挛型）
憩室病
肛门排便梗阻
先天性
获得性
节段收缩减少
肠易激综合征（无力型）
原发性结肠假性梗阻Ogilvies综合征
糖尿病
进行性系统性硬化症
脊髓损伤
运行过快
功能性腹泻
胆盐性腹泻
滥用缓泻剂

一、伴有节段收缩增加的运行时间减慢

（一）原发性便秘

多数人一生中都有过便秘，症状持续几个月的并不需要治疗。排便时间长于三天以上易引起大便秘结。原发性便秘的病理生理机制不清楚，多数人对增加膳食中的纤维素反应良好。长期使用渗透性泻剂及刺激性泻剂有潜在损害肠肌间神经丛的作用。

（二）肠易激综合征

IBS为一种常见病症，国外报道在就诊于胃肠病医生的病人中可高达50%，据统计占我们消化专科门诊病人的三分之一（张锦坤，1988），与NUD一样，IBS也是一种较为多见的，可依据其症状能作出正确诊断。主要症状标准有6条：①排便后腹痛缓解；②腹痛时排稀便；③腹痛时排便次数增加；④腹胀；⑤直肠粘液过多；⑥有排便不尽感。其它的临床特征有：发病年龄小于50岁；上述症状长期存在，但无进行性加重；无直肠出血，无夜间症状，无短期内体重下降，无发热等。体征比较突出而恒定的有：乙状结肠肠曲可触及并有压痛；结肠广泛压痛；肛门指诊感括约肌张力增高，痛感明显；右髂窝嘈杂音征（right ilac fossa squelch sign）。肠易激综合症病因涉及因素广泛。精神因素：情绪激动或应激可改变结肠和小肠的功能，而肠易激综合征患者更具神经质、焦虑和抑郁、情绪

不稳定、易激动。抗抑郁治疗后，80%可获改善。有明显家族集聚倾向，国外33%的患者家族中有类似发病，国内约20%。但遗传学依据不足。感染因素：约1/4的病人症状起自胃肠炎、痢疾等直接影响胃肠功能的疾病。有些患者肠腔积气或肛门排气多，提示肠道内某些细菌生长过多，IBS病人有肠道菌群紊乱（张锦坤，1987）。食物中脂肪含量增加则腹泻加重，也有人对某些食物不适应。已知抗酸剂、抗生素、β-受体阻滞剂、麻醉剂等有触发肠易激综合征的作用。严重无痛性便秘青年女性患者结肠神经元数量减少，神经节核大小不一，轴突数量减少，切断盆神经后出现类似改变，提示这些患者盆神经亦可能有改变。消化道激素紊乱：已知腹痛与CCK、前列腺素E_2有关。慢性便秘患者VIP浓度降低，肠环行肌VIP能纤维显著减少，而腹泻患者则增加。结肠及肛门动力的改变，采用气囊扩张腔内压力测定、结肠肌电测定等方法，提示肠易激综合征有结肠动力学改变。对直肠扩张的耐受性较对照组差。用气囊扩张结肠各部可引起腹痛，静息乙状结肠压力在腹泻时减低，便秘时增高。结肠慢波比对照组更频繁，结肠动力改变对拟副交感神经药物及缩胆囊素（CCK）敏感性增强。肠易激综合征的诊断需排除其他疾病：如功能性腹泻易与其混淆，而事实上相当多的病人并非真性腹泻，仅仅是便意窘迫，排便频数，少数稀糊状粪便、其重量常在250g/d以内。主要鉴别诊断包括癌症，憩室病和炎症性肠病。在认真了解病史和体检后，大便需作隐血试验，40岁以上者需做结肠镜或钡剂灌肠排除器质性结肠病变；如症状不缓解，尤其是腹泻，要观察回肠末端排除炎症性肠病。

一旦器质性病变被排除，医师应具有高度的同情心耐心向病人解释本病的基本知识以消除患者疑虑、特别是解除恐癌心理。个体化原则必需遵循。低脂饮食，多食绿色蔬菜。在饮食及一般治疗无效时才考虑药物治疗，抗胆碱药可减轻结肠收缩以缓解症状，如加上膳食中增加纤维素可增加疗效。有精神症状可加用抗焦虑药或抗抑郁药。许多医生不能区别伴有IBS的消化不良与NUD的消化不良。两者主要的不同为排便的紊乱。IBS与NUD症状相重叠的原因之一或许这二者均为多因素致病且病因及发病机制中有一定的重叠。患消化不良的IBS病人或许正是那些最易发生动力紊乱的病人。医师治疗肠易激综合征有时比治疗器质性疾病还要困难，他应该成为病人的朋友，熟悉其性格、行为、精神状态、社会环境、家庭生活与饮食习惯，了解症状的发生、发展和缓解，对药物的反应等。总之，治疗是医者医德、医术和艺术的结合。

（三）获得性结肠憩室病

憩室病可发生于任何年龄，肠壁粘膜向外突起，多见于年轻时患肠易激综合征的病人。获得性憩室是肠腔内压力增加时将结肠粘膜通过血管周围薄弱处向结肠袋旁推挤而成。结果是结肠内径缩小，腔内压力增加。疼痛性结肠憩室病症状与肠易激综合征相似，需注意鉴别。当合并有并发症时，有发热、下腹包块、白细胞增多及大便潜血阳性。无症状的憩室病多有肉眼血便、结肠镜及钡灌肠可诊断。肌性肥厚在钡灌肠有锯齿样表现，因憩室炎症引起肠腔狭窄需与结肠癌鉴别。结肠痛性憩室的治疗与肠易激综合征相似、而减轻结肠内压力是最好的治疗，吗啡类药物宜避免使用以免加重平滑肌收缩。

（四）肛门排便梗阻

便秘可因肛门排便障碍造成。正常排便在直肠扩张后肛门内括约肌自动松弛，患者可有意识控制直肠肛门角度及松弛肛门外括约肌。这一机制的任何一部分发生紊乱即可引起便秘。先天性巨结肠是由于远端结肠肠壁肌间神经丛的神经节细胞减少或缺如引起，好发于乙状结肠及直肠交界处，由于病变部位的肠管缺乏正常蠕动，经常处于痉挛状态，形成功能性肠梗阻，使粪便通过困难，直肠壶腹部常空虚而不能刺激直肠壁的感受器以引起正常的排便反射。有些年长儿和成人对此病耐受性好，主要病史有顽固性便秘。新生儿出生后即有便秘、腹胀、呕吐等表现，经肛门指检或洗肠而缓解，但不久腹胀便秘又复出现，应考虑巨结肠的可能。肽能神经分布异常可引起后天性巨结肠，如果不用大容量性的方法扩张直肠，就会出现肛门内括约肌松弛受损。根治手术是将有病变的结肠连同乙状结肠、直肠一段缺少神经节细胞的肠段切除，然后做结肠直肠吻合术。如发生急性肠梗阻不能缓解或伴发急性肠炎、巨结肠危象或肠穿孔者，应先施行结肠造瘘术，以后再择期做根治手术。

二、伴有节段性收缩减少的结肠运行过慢

症状与节段性收缩增加的结肠运行过慢病人相似，两者都无餐后结肠运动增强的生理反射，腹胀、便秘亦一样。糖尿病或脊髓损伤病人的结肠平滑肌可用外源性药物刺激收缩，说明是神经病变而

并非肌肉病变。进行性系统性硬化症却不能用药物刺激来增加肠腔内的压力。平滑肌功能正常的神经病变引起的动力减弱，促动力药有时有效；而肌肉病变则不可能用药物刺激奏效。

三、结肠运行过快的功能性腹泻

有些病人患功能性、无痛性及便意急迫的腹泻，但其胃肠道无解剖上和组织学的异常。临床表现大便次数多、量少不成形。病史及乳糖耐量试验可排除乳糖不能耐受性腹泻。功能性腹泻的量比痉挛性肠易激综合征要多，不同的是无腹痛。节段性餐后收缩活动减少的同时餐后推进性收缩增加，这可以解释便意急迫且大便不成形。某些食物可在结肠内使前列腺素 E_2 含量增加而引起腹泻；粪便中胆盐含量增加可刺激结肠感觉神经引起推进性收缩增强。

镜下或胶原性结肠炎的腹泻是无明显解剖学异常的腹泻，诊断可通过直肠活检确诊，肠粘膜基底膜胶原沉着，使肠腔内外交换发生障碍。临床表现主要为水泻，大便无脓血，平均每天十次。功能性腹泻治疗：阿片类药、复方苯乙哌啶具有收敛及减少肠蠕动作用，可改善腹泻症状，最好小剂量，必要时给药，不宜长期服用以免成瘾。如果大便胆盐过多可用消胆胺减少腹泻次数，5-氨基水杨酸类药物亦对胶原性结肠炎有效。长期滥用泻剂是引起功能性腹泻的常见原因，泻剂刺激推动性收缩增加及腹泻加重。值得临床医师注意的是有些精神异常者的表现之一就是滥用这种或那种泻剂。全身性疾病引起的结肠腹泻因推进性收缩次数增加可造成大便失禁。全身及基础疾病治疗病情缓解后结肠运行过快可望改善。

第六节　影响胃肠动力的药物

随着人们对胃肠动力紊乱性疾病的了解日益增多，治疗的药物不断花样翻新。刺激动力的药物无选择地增加平滑肌的收缩力或增强某种特殊运动的功能，如 MMC 的产生等。表 13-35-6 所列出的大多数药物是用于治疗全身性疾病的，作为副作用之一可能产生胃肠道运动异常的症状。

表 13-35-6　影响胃肠动力的药物

药　名	对胃的影响	对小肠的影响	对结肠的影响	作用机理
乙酰胆碱类	兴　奋	兴　奋	兴　奋	毒蕈碱受体拟似剂作用于肌细胞
新斯的明	兴　奋	兴　奋	兴　奋	乙酰胆碱酯酶抑制剂
胃复安	兴　奋	兴　奋	兴　奋	多巴胺拮抗剂（包括中枢及外周）
多潘立酮	兴　奋	兴　奋	无副作用	多巴胺拮抗剂（外周）
西沙必利	兴　奋	兴　奋	兴　奋	5-HT_4 受体兴奋剂
大环酯类抗生素	兴　奋	兴　奋	?	加强胃动素受体兴奋作用
阿托品	抑　制	抑　制	抑　制	毒蕈碱受体拮抗剂
罂粟碱	?	?	抑　制	原因不明
钙通道阻滞剂	抑　制	抑　制	抑　制	阻断钙通道动作电位形成
亚硝酸盐类	?	抑　制	抑　制	阻断钙通道受体，增加细胞内的 cGMP 浓度
欧薄荷油	?	抑　制	抑　制	原因不明
缩胆囊素拮抗剂	?	?	?	阻断 CCK 受体

一、兴奋性药物

对胃肠道有兴奋作用的药物可增加平滑肌功能性的收缩。胃肠运动减弱的病人往往患有肠神经性疾病：内源性兴奋性神经介质释放减少或抑制性神经介质释放过多。如果是平滑肌缺如或严重受损，任何促动力药都无济于事。多巴胺拮抗剂均不同程度的增加胃肠动力：胃复安有中枢及外周抗多巴胺作用，它缩短胃排空及小肠、大肠运行时间，用于治疗糖尿病性胃轻瘫、小肠动力减弱及便秘等。外周性多巴胺拮抗剂吗叮啉可促进胃排空，对小肠、大肠运动无明显作用。红霉素与小肠平滑肌细胞的胃动素受体结合，能增加神经性假性肠梗阻的 MMC 西沙必利能促进胃排空，加快小肠运动和结肠收缩，能改善胃排空延缓、小肠假性梗阻及结肠无力，是较理想的全消化道促动力药。

二、抑制性药物

抑制性药物适用于因胃肠动力增强产生运动功能不协调的患者，药物可阻断兴奋性神经介质或阻断能引起平滑肌收缩的胞内钙离子浓度的增加。对抗毒蕈碱受体的抗胆碱药有时能治疗肠易激综合征的小肠或结肠的症状。抗胆碱药要避免用于青光眼及前列腺肥大（尿潴留）。钙通道阻滞剂可用于肠道运行过快的病人。

展望将来用于治疗胃肠动力过缓的药物有：①$5\text{-}HT_3$受体拮抗剂：奥丹西隆（Ondansetron），格尼西隆（Granisetron）。这类药有强大的止吐作用，$5\text{-}HT_3$受体具有直接调控胃肠动力的效果。②胆囊收缩素（CCK）拮抗剂：外周CCK受体拮抗剂（luxiglumide和MK-329）均能增加高脂肪、高蛋白质膳食的胃排空。③阿片拮抗剂：纳络酮（Naloxone）增加胃排空。

（张锦坤　龙焱华）

参考文献

1. 侯晓华，等．非溃疡性消化不良病人胃液体排空功能的研究．中华内科杂志，1992，31:627～6292
2. 李增烈，等．第十届世界胃肠病学大会报道．中华消化杂志，1995，15:303
3. 潘国宗，曹世植．现代胃肠病学．北京：科学出版社，1994，122～131
4. 彭福平，张锦坤．非溃疡性消化不良的近端胃适应性舒张障碍——30例胃容量-压力关系曲线对照研究．中华消化杂志，1991，11:1124
5. 张锦坤．消化系统功能性疾病．实用内科杂志，1991，11:55
6. 张锦坤，等．非溃疡性消化不良的诊断治疗探讨．临床消化病杂志，1989，1:5～8
7. 张锦坤．肠易激综合症．中华内科杂志，1987，26:296～7
8. 张锦坤．肠易激综合症的几个问题．中华消化杂志，1988，8:45～6
9. 张锦坤．胃肠运动．见：潘国宗，曹世植主编．现代胃肠病学．北京：科学出版社，1994，122～1316
10. Colin-Jones, et al. Management of dyspepsia report of a working party. The Lancet, 1988, 12:8575～878
11. Costa M, Brookes JH. 1994. The Enteric Nervous System. The American Journal of Gastroenterology, 1994, 89 (suppl 8): 129～S137
12. Jeffry L, William J. Motor disorder of the Gastrointestinal Tract. In: Kelley Internal Medicine. Kelley WN (eds). Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Company, 1989, 434～437, 513～519
13. Costa, Furness. Histo chemistry of the enterionervous system. In: Johnson, ed. Physiology of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press, 1987, 1～40
14. Kumar, Gustavsson. An Illustrated Guide to Gastrointestional Motility. London: John Wiley Sons Ltd, 1988, 349～351
15. Malagelada, Camilleri. Disorders of Motility of the Stomach. In: Berk, JE, ed. Bockus Gastro-enterology. 4th ed. Philadelphia: Saunders Company, 1985, 1305～1323
16. Rees, et al. Dyspepsia, antral motor dysfunction, and gastriostasis of solids. Gastroenterology, 1980, 78: 360～5
17. McCallum RW, Champion MC. Gastrointestinal Motility Disorders Diagnosis and Treatment. Baltimore: Williams Wilkins company, 1990, 78～79, 97～108
18. Snape WJ Jr. Disorders of Gastrointestinal Motility. In: Wyngarden (eds). Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: Saunders Company, 1992, 671～680
19. Stanghellini. Idiopathic Motor Abnormalities. In: Kumar, Gustavsson. ed. An Illustrated Guide To Gastrointestinal Motility. Chichester: John Wiley and Sons Ltd, 1988, 335～53
20. Thompson. Non-ulcer dyspepsia. Can Med Assoc J, 1984, 130:565～9

第三十六章 结核性腹膜炎

结核性腹膜炎（tuberculosis peritonitis）是结核杆菌感染引起的腹膜慢性弥漫性炎症，又称腹膜结核（peritoneal tuberculosis），是腹内结核最常见的类型。

腹内结核（abdominal tuberculosis）主要是胃肠结核及腹膜结核，是当前发展中国家和地区的常见疾病。80年代以来，在欧美发达国家也有"复燃"、再现，发病率呈上升趋势（Schofield, 1985; Marshall, et al. 1993; Ihekwaba, 1993）。是当前世界范围的严重健康问题。

近年来，腹内结核发病增多，其类型也发生了显著变化，肠道结核减少，腹膜结核增多。南非一组报道，1962～1971年肠结核占腹内结核总数的6%，以后逐年减少，1986～1989年仅占17.7%。结核性腹膜炎显著增加达52.4%（Lingenfelser, et al. 1993）。中国西安地区西京医院住院病人统计，60年代收治的腹内结核中肠结核占39.0%（60/154）、结核性腹膜炎50.6%（78/154），而80年代以后收治的腹内结核中肠结核下降为12.5%（45/352），结核性腹膜炎增至82.9%（292/352）。可见结核性腹膜炎是腹内结核最为常见的一种类型。

结核性腹膜炎可发生于儿童及老年，但以20～40岁组最多，占61.5%～78.0%。女性多于男性，男女性别比为1:1.4～1.77。生活贫困、酗酒、使用激素或免疫抑制剂、艾滋病感染者易罹患本病（祝善珠，等. 1983; Monohar 1990; Li, 1991; Ihekwaba, 1993）。

【病因】 病原结核杆菌主要通过下列两种途径累及腹膜

1. 血源播散　活动性肺结核或体内其它部位的结核灶，可经血行播散累及腹膜引起炎症。起病紧随血源播散后出现，见于某些年轻患者，常伴有肺部浸润、纵隔淋巴结肿大、胸膜渗出等活动性结核，血源播散引起的结核性腹膜炎较少见。

2. 直接蔓延　是大多数结核性腹膜炎主要感染途径。腹腔脏器如肠系膜淋巴结、小肠或回盲肠、输卵管等活动性结核病灶直接蔓延侵及腹膜引起炎症。绝大多数是在肺部结核感染多年之后，原先小量血行播散受累的肠系膜淋巴结等结核灶再次活动所致，因此大多数结核性腹膜炎不伴有肺部活动性结核的X线表现。

【病理】 结核性腹膜炎依侵入腹腔的结核菌数量与毒力及机体免疫状态，常表现为两种基本的病理类型（Manohar, et al. 1990; Li, 1991）：①湿性或渗出型（腹水型）；②干性或增殖型（粘连型）。此外还有干酪型，现已十分罕见。若同时存在两种以上病变，称为混合型。

1. 湿性　又称渗出型或腹水型。病变早期腹膜充血、水肿及浆液纤维素渗出，病程进展迁延，腹膜可转为黄白或灰白色、表面粗糙、血管分布不匀，散布大小均匀一致的、黄白色粟粒状小结节，少数可能融合成黄豆或花生米大小的结节。显微镜下为典型结核性干酪性肉芽肿样改变。腹腔内有不等量的草黄色渗出液积聚，极少数病例可为血性或乳糜性、胆固醇性腹水，病程中由于纤维素渗出、粘连，有时可形成局限性包裹性积液。

2. 干性　又称增殖型或粘连型。除上述腹膜色泽改变、散在粟粒状小结节外，腹膜广泛纤维素渗出、粘连、粘连带厚薄不一，形状各异。腹膜逐渐增厚，腹膜壁层与脏层之间、腹膜与肠管或大网膜广泛粘连，形成团块，可并发粘连性肠梗阻。

3. 干酪性　上述两型病变进展、恶化，出现以干酪坏死性渗出物为中心的多房性粘连包块。干酪坏死灶可穿透肠管或腹壁，形成内瘘或外瘘。此型预后较差，现已十分罕见。

【临床表现】 结核性腹膜炎由于其病理类型不同，病变活动性及机体反应性不一，临床表现可有很大差异。

起病情况急缓不一。大多数患者起病缓慢，症状可追溯到就诊前数月或半年。国外881例报道，起病至就诊时间1～14.5个月，平均5.2±1.3个月（Ihekwaba, 1993）。部分患者起病较急，以急性高热、急性腹痛或肠梗阻症状就诊，约10%～30%的患者病程在一个月之内。极少数患者（约7%）症状隐袭或无症状，系因其它原因腹部手术时偶然发现（祝善珠，等. 1983）。

1. 症状

(1) 发热、盗汗　为活动性结核病最常见的全身中毒症状。结核性腹膜炎约47.1%～81.2%的

患者有不同程度发热，多同时伴盗汗。体温以不规则低热或中度发热为多，少数病情活动、严重者可高热达40℃。

还可有食欲不振（40.7%～61.5%）、体重减轻（40.3%～61.5%）、贫血（50%～66.0%）等。约15%～40.8%患者可伴有活动性肺结核或胸膜炎（Marshall, et al. 1993; Manohar, et al. 1993）。

（2）腹胀、腹痛 为结核性腹膜炎最常见的局部症状。约61%～73.1%患者出现不同程度腹胀，腹水型早期因胃肠功能紊乱，以后随腹水增多腹胀明显。粘连型可致肠胀气或不全性肠梗阻，也可有腹胀，并伴有腹痛。腹痛见于35.9%～74.5%的患者，常由于腹膜炎症、腹膜肠袢粘连、不全性肠梗阻等引起，故粘连型最多见。一般为慢性隐痛、钝痛，局限于脐周或某一部位，也可波及全腹。若出现急性剧烈绞痛，提示粘连性肠梗阻。

（3）腹泻、便秘 近年来结核性腹膜炎合并肠结核者极少见，腹泻、便秘为肠功能紊乱所致。约13.1%～16.4%患者有腹泻，6.2%～19.6%患者便秘，极少数表现为腹泻、便秘交替。

2. 体征

（1）腹部膨隆 是常见体征，见于43.9%～95.2%的患者，依病理及临床类型而不同。腹水型依腹腔渗出液量出现不同程度腹部膨隆，表现为对称性，弥漫性膨隆，伴有移动性浊音阳性等腹水征。粘连型可因腹膜肠袢粘连团块出现局限性膨隆。

（2）腹部柔韧感 由于腹膜慢性炎症、增厚、粘连，腹部触诊有如揉面团样，又描述为揉面感（doughy feel）。国内一组报道见于49.3%患者，而国外一组仅8%患者出现典型柔韧感（Lingenfelser, et al. 1993）。柔韧感不是结核性腹膜炎的特有体征，血性腹水、腹膜转移癌时均可出现。

（3）腹部包块 约25.0%～29.6%患者可触及腹部包块，质地中等，边缘不清，可伴有触痛。为腹膜、网膜、肠管粘连形成的团块或肿大淋巴结，故多见于粘连型。该包块叩诊可有鼓音，超声检查有肠管气体回声，可与腹部实质性包块区别。

（4）腹部压痛 约40%～59.5%患者出现腹部压痛，局限性或弥漫性，程度不一，通常不伴肌紧张、反跳痛。

【实验室检查】

1. 血像 50%～60%患者贫血，多为正细胞正色素性贫血。白细胞计数大多正常，可轻度升高或降低。分类淋巴细胞增高。国外一组报道白细胞 $>10000/mm^3$ 或 $<4,000/mm^3$ 者分别为11%、9%，血小板增多（>40 万$/mm^3$）也不少见（Manohar, et al. 1990）。

2. 血沉 大多数血沉加速，虽支持诊断并可作为活动性指标，但部分患者血沉可正常。

3. 结核菌素试验 结核菌素试验（PPD）皮肤试验大多数患者阳性。一组145例报道，PPD试验阴性者达42.4%，阴性不能排除结核性腹膜炎的诊断（Mannohar, et al. 1990; Schofield, 1985）。

4. 腹水检查

（1）常规化验 腹水外观草黄色或黄色，比重 >1.016，蛋白定量 $>25g/L$，白细胞计数 >300 个$/mm^3$，分类淋巴细胞占优势，符合渗出液。若合并肝硬化腹水，则腹水比重、蛋白定量、细胞计数均低于典型改变，甚至接近于漏出液，诊断更困难。此外，结核性腹膜炎腹水偶可为血性、乳糜性、胆固醇性，国内一组腹腔镜证实诊断的46例中血性腹水7例（15.2%）、胆固醇性2例（4.35%）（张志宏，等. 1985）。

（2）腺苷酸脱氨酶（adenosine deaminase; ADA）测定 ADA是一种核苷氨基水解酶，在T淋巴细胞中较高，与其增殖分化有关。结核性腹/胸膜炎时T淋巴细胞反应增强，腹/胸水中ADA增高，具有重要的诊断价值。国外一组细菌学证实的结核性腹膜炎41例，腹水ADA值为（99.8 ± 49.1）kU/L（$M\pm S$），显著高于41例其它原因腹水对照组（$P<0.001$）。以 $>33kU/L$ 为界线值，诊断敏感性95%，特异性98%（Voigt, et al. 1989）。另一组49例腹水（结核性19，肝硬化20，恶性肿瘤10）ADA测定结果与上述类似，结核性腹膜炎与肝硬化、恶性肿瘤组差别非常显著（$P<0.001$），敏感性96.6%，特异性95%，阳性预测值100%，阴性预测值98%（Wivedi, et al. 1990），国内也有类似报道（何胜洪等. 1988）。

（3）结核菌检查 腹水浓缩涂片抗酸染色阳性率较低（<5%），即使腹水结核菌培养阳性率也不高。国外一组57例结核性腹膜炎，腹水培养结核菌16例阳性（28.1%）（Lingenfelser, 1993），而国内一组37例腹水结核菌培养仅5例（13.5%）阳性（祝善珠，等. 1983），诊断价值有限。聚合酶链反应技术（PCR）的临床应用，能检出标本中的最低限为3～1000个结核菌，可望提高结核性腹膜炎腹水中结核菌检出率及其诊断价值。但其阳性

的临床意义不同于涂片或培养阳性，不能区分结核菌的死活状态（唐仲佶，1992；汪促贤，1994）。

(4) 结核性抗体 Ig 检测　有报道采用 ELISA 法检测结核性腹（胸）膜炎 40 例，腹（胸）水中 PPD-IgM，敏感性 72.9%，特异性 96.9%；检测 PPD-IgG，敏感性 92.5%，特异性 84.8%；若同时检测 PPD-IgM，PPD-IgG，敏感性可提高达 95%（许桦，等．1992）。最近，有报道采用酶联免疫斑点技术（elispot）测定结核性胸腹水中 PPD-IgG 抗体分泌细胞，诊断敏感性 90%，特异性 100%，均优于 ELISA 法腹水中 PPD-IgG 测定及 ADA 活性测定结果（汪仲贤，1994）。

(5) B 型超声波检查　腹部 B 型超声检查可发现临床不易检出的少量腹水，甚至在高分辨力超声条件下可依据腹水回声图形鉴别渗出液或漏出液（Malde, et al. 1993）；可检出腹膜粘连、网膜增厚、腹腔肿大淋巴结；可鉴别腹部粘连性或实质性包块等。国外一组 90 例腹内结核（其中结核性腹膜炎 39 例，合并肠结核 20 例，肠结核 31 例）的 B 超声检查发现有游离或包裹性腹水（36 例）、局限腹水三明治征（4 例）、腹膜粘连（14 例）、增厚（14 例）、结节（3 例）、肿大淋巴结（23 例）、肠结核有肠壁增厚（31 例）伴溃疡（6 例），表明 B 超是腹内结核的一种非创伤性有诊断及随访价值的影像学检查（Kedar, et al. 1994）。

(6) X 线钡剂造影及 CT 检查　结核性腹膜炎患者全消化道钡剂造影虽可发现肠袢粘连，肠管固定或移动度差等腹膜粘连征，但阳性率低，诊断价值有限。对已有粘连性肠梗阻者应禁用。腹部 CT 断层显像可证实腹水、肠管粘连、肠系膜及肠管局限性增厚、淋巴结肿大、肝脾肿大等腹内结核征象，但非特异性，其诊断价值应结合临床及其它检查评价。

(7) 经皮穿刺腹膜活检术　临床腹水原因不明或疑诊结核性腹膜炎者无条件进行腹腔镜检查直视活检或不适于腹腔镜检查，可进行这一非直视下腹膜活检。通常采用 Cope 针或其它特制腹膜活检针，在 B 超引导或定位下进行，穿刺钩取壁层腹膜送病理组织学检查。作者等对 95 例原因不明的腹水采用改进的 Cope 针及腹壁加压腹膜活检法，获取腹膜组织成功率提高，其中结核性腹膜炎 28 例，病理切片发现结核结节或肉芽肿确诊者 13 例（46.4%）、大量淋巴细胞浸润符合诊断者 13 例（46.4%），总诊断率 92.8%，有较大诊断价值（张忠兵，等．1990）。

(8) 腹腔镜检查及直视腹膜活检　是确诊结核性腹膜炎最可靠的手段。腹腔镜下可见腹膜色泽改变（潮红或灰白）、粟粒小结节、腹膜粘连、网膜萎缩、腹水等肉眼病理改变。对病变腹膜尤其是粟粒小结节直视活检，行病理及抗酸染色结核菌检查，可提供确切诊断，准确诊断率 86.0%～93.5%（张志宏，等．1985；Chu, et al. 1994）。Manobar 等（1990）报道在腹腔镜观察仅轻度腹膜充血改变者的活检标本中检出了抗酸杆菌，从而确立了诊断。

(9) 小切口剖腹探查（minilaporatomy）　对原因不明的腹水疑为结核性腹膜炎者，在无腹腔镜及腹膜活检条件或诊断疑难病例，也可考虑作腹壁小切口（<3cm）开窗探查直视活检，常可获病理诊断。

【诊断及鉴别诊断】　结核性腹膜炎的临床表现多种多样，有时易于误诊。国内 80 年代初一篇报道误诊率达 14.3%（祝善珠，等．1980）。因其症状体征无特异性如不高度警惕，可能忽视或延误诊断（Marshall, et al. 1993）。有的提出：在流行地区对任何胃肠道症状考虑腹内结核的诊断是恰当的（Schofield, 1985）。对任何不能解释的渗出性腹水均应考虑结核性腹膜炎（Marshall, et al. 1993）。

1．诊断步骤　腹膜结核的诊断步骤，首先是根据病史、临床表现考虑到腹膜结核的可能性。下列病史体征提示诊断：①肺结核或腹膜外结核病史；②发热、盗汗、血沉加快、PPD 皮肤试验阳性等活动性结核表现；③腹痛、腹胀、腹水征、柔韧感、粘连性包块等典型腹部症状体征。其次，有选择地进行辅助检查，如 X 线钡餐、腹部 B 超或 CT，可有前述本病典型改变；腹腔诊断性穿刺，腹水为渗出液、淋巴细胞占优势、ADA 明显增高等，可初步作出临床诊断。在进行必要鉴别诊断后可进行抗结核试验治疗，通常 2～3 周内有明显疗效。最后，确诊需行腹腔镜检查及腹膜活检。腹水或腹膜组织抗酸染色或结核菌培养阳性率不高，且培养费时长，诊断价值有限。对疑难病例，在无腹腔镜及腹膜活检的条件下，可行小切口剖腹探查。

2．诊断标准　参照 Lingenfelser 等（1993）归纳的诊断标准，具备下列条件之一可确诊：①腹膜活检组织学证明干酪性肉芽肿；②腹膜组织、腹水涂片抗酸杆菌阳性及/或腹水、组织结核菌培养阳性；③抗结核治疗有效，经临床、放射学、B 超等证明效果好、无复发。

3．鉴别诊断

(1) 以腹水为主要表现的鉴别

①癌性腹水的鉴别 腹腔恶性肿瘤（胃肠、肝胰癌肿等）浸润或种植转移至腹膜浆膜层、恶性淋巴瘤、原发性腹膜间皮瘤等均可出现腹水，也可有腹痛腹胀、低热、柔韧感、腹内包块等，癌性腹水大多为血性，有时仅为不典型渗出液样改变，与结核性腹膜炎难以鉴别。测定腹水ADA，若显著增高，提示结核性腹膜炎。检测腹水LDH、CA19-9、CA50、CEA、MGAg等肿瘤标志物，若增高提示癌性腹水，有助于鉴别（麦灿荣，等．1994）。腹水透明质酸显著增高支持腹膜恶性间皮瘤。腹水细胞检查，可能发现癌细胞。应用针对某些肿瘤的特异性单克隆抗体，进行免疫细胞化学或免疫荧光细胞学检查，可提高癌性腹水的细胞学诊断率（范平，等．1988）。

②肝硬化腹水鉴别 肝硬化患者易于罹患结核性腹膜炎。此时腹水比重、蛋白定量、细胞数可能低于渗出液改变；极少数结核性腹膜炎（无肝硬化）由于低蛋白血症等原因，腹水也可是漏出液样改变，难与肝硬化腹水鉴别。测定腹水ADA，结核性腹膜炎显著升高。此外腹水pH、乳酸盐测定有助于鉴别，动脉血-腹水pH梯度＞0.10、腹水-血清乳酸盐梯度＞15mg/dl，支持结核性腹膜炎，与肝硬化比较差别非常显著（P＜0.001）（Sanchez-Lombrana, et al. 1995）。虽然肝硬化合并原发性细菌性腹膜炎（SBP）时，腹水pH、乳酸盐改变与结核性腹水相似，但临床表现、腹水中性粒细胞占优势及细菌培养阳性易于鉴别。

(2) 与腹部包块为主要表现的鉴别

①腹腔肿瘤 结核性腹膜炎粘连型、干酪型均可在腹部触及粘连包块，有时与腹腔肿瘤不易鉴别。结核患者发病年龄轻，病程缓慢，全身状况较好，腹部包块触诊质地不十分硬、叩诊可呈鼓音。B超或CT检查包块非实质性，其中有气体反射或肠管图像。必要时细针穿刺细胞学检查及抗酸染色可确诊。

②炎性包块 急性阑尾炎穿孔、克隆病肠穿孔、内瘘等形成局部粘连的炎性包块与腹膜结核易于混淆，仔细分析病史及辅助检查资料一般可以鉴别，有时剖腹探查才能确诊。

(3) 与急性腹痛为主要表现的鉴别 结核性腹膜炎可因干酪淋巴结破溃、粘连性肠梗阻等出现急性腹痛，类似急腹症。需与急性阑尾炎、急性胆囊炎、胆石症、肠梗阻、胃肠穿孔等急腹症鉴别。应细致地收集病史，全面体检，进行必要的辅助检查。如有结核病史、中毒症状、腹膜外活动性结核病灶等有助鉴别。个别不典型者手术探查时才确诊。

【治疗】 结核性腹膜炎一经诊断，应早期、综合治疗。

1. 支持治疗 应予以卧床休息，高蛋白、高维生素饮食。有不全性粘连性肠梗阻征象者应予流食，必要时禁食，并给胃肠外营养支持。

2. 抗结核药物 抗结核化学药物治疗的原则是：早期、联合、规则、足量、全程治疗。这些原则在结核性腹膜炎中完全适用。各种抗结核药物的选用、剂量、毒副作用等参见肺结核章。结核性腹膜炎更强调联合（三或四联）、规则（不间断连续用药）、全程（足够疗程）的治疗，治疗方案大同小异。下列可作为参考：

(1) 异烟肼（INH）＋利福平（RFP）＋吡嗪酰胺（PZA），可用乙胺丁醇（EMB）或链霉素（SM）替代其中之一，连续用药9～12个月，重症18～24个月（Schofield, 1985; Li, 1991）。

(2) INH＋RFP＋PZA或以EMB、SM替代其中之一，服用两个月，再以INH＋RFP维持一年（Rohwedder, 1989）。

(3) INH＋RFP＋PZA＋SM标准四联治疗一年（Lingenfelser, 1993）。

3. 治疗的几个特殊问题

(1) 肾上腺皮质激素的应用：在联合、足量、规则抗痨治疗同时，对高热、中毒症状重、腹水等病例为控制中毒症状，炎症渗出及预防纤维化粘连及其并发症，可给予强地松30mg/d，连续1～3个月（Li, 1991）。

(2) 结核性腹膜炎合并肝硬化：大多数抗结核药物对肝脏有一定毒性，需注意防止加重肝功损害。为坚持规则抗痨药物治疗，应尽可能选用肝脏毒性低的药物，或适当减少用药剂量，如INH200mg/d，INH尽可能减少与RFP合用等。治疗中密切肝功监测，加强保肝药物的应用。

(3) 腹水的治疗：通常在抗结核药物治疗同时，适当用利尿剂，补充血浆白蛋白等，一般不需腹腔穿刺排液治疗。仅在大量腹水产生压迫症状时可适当放腹水治疗，每次量约1500ml左右，术毕腹带加压包扎。

(4) 手术治疗选择：腹膜结核由于内科抗结核治疗可获满意疗效，一般不需手术治疗。对出现粘连性肠梗阻者，应首先内科治疗，禁食、胃肠减压、胃肠外高营养及抗结核治疗等，大多可以缓

解。对急性完全性肠梗阻（或内科治疗无效）、合并肠结核肠管狭窄、肠穿孔等并发症需及时手术治疗。国外一组腹内结核 82 例（腹膜结核 57、肠结核 14、肠系膜淋巴结核 11）经内科四联抗结核药物治疗效果显著，仅 1 例因回肠狭窄者进行了手术治疗（Lingenfelser, et al. 1993）。

（胡家露）

参考文献

1. 范平，张学庸，樊代明，等. 单克隆抗体免疫细胞化学检查对癌肿瘤的诊断意义. 中华内科杂志，1988，27(11):689
2. 何胜洪，等. 胸腹水 ADA 测定方法及其在结核性胸腹膜炎中的应用. 中华医学检验杂志，1988，11(2):75～76
3. 唐神仲. 1992. 聚合酶链反应在结核病诊断中的应用. 中华结核和呼吸病杂志，1992，15(4):355
4. 麦灿荣：结核性腹膜炎. 见：潘国宗、曹世植主编. 现代胃肠病学. 北京：科学出版社，1994. 11
5. 汪促贤. 1994 年中国医学科学进展——结核病学. 中华医学杂志，1994，74(12):729
6. 许桦，夏家珍，何德匡，等. 胸腹水特异性 IgM 抗体在结核病诊断中的意义. 中华结核和呼吸杂志，1992，15(3):174
7. 祝善珠，陈其芬，胡德昌. 结核性腹膜炎 330 例的临床分析. 中华内科杂志，1983，22(6):352
8. 张志宏. 腹腔镜检查对结核性腹膜炎的诊断意义. 中华消化杂志，1985，5(1):87
9. 张忠兵，牟震先，胡家露，等. 腹膜活检针的研制及其临床应用价值——附 95 例检查分析. 临床消化杂志，1990，2(2):51
10. Chu CM, Lin SM, Peng SM, et al. The role of laparoseopy in the evaluation of ascites of unknown origin. Gastrointest Endoscopy, 1994, 40(3):285
11. Dwivedi M, Misra SP, Misra V, et al. Value of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculous ascites. Am J Gasteroenterol, 1990, 85(9):1123～1125
12. Guth AA, Kim U. The Reappearance of Abdominal Tuberculosis Surgery, Gynecology & Obstetrics, 1991, 172( ):432～436
13. Ihekwaba FN. Abdominal tuberculosis: astudy of 881 cases. J. R. Coll, 1993, 38(5):93～95
14. Kedar RP, Shah PP, Shivde RS, et al. Sonographic finding in gastrointestinal and peritoneal tuberculosis. Clin Radial, 1994, 49(1):24～29
15. Lingenfelser T, Zak J, Marks IN, et al. Abdominal Tuberculosis: still a potentially lethal Disease. Am J Gastroenterol, 1993, 88(5):744～750
16. Li YF, Moody FG. 1991. Tuberculous Peritonitis. In: Yanada T, et al. Textbook of Gastroenterology. Philadephia: Lippimcott, 1991, 199:2071～2072
17. Malde HM, Gandhi RD. Exudative v/s transudative ascites: differentiation based on fluid echogenicity on high resolution sonography. J Postgral Med, 1993, 39(3):132～133
18. Manohar A, Singee AE, Haffejee AA, et al. Symptoms and investigative findings in 145 pateint with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over a five yea. period. Gut, 1990, 31:1130～1132
19. Marshall JB. Tubereulosis of the Gastrointestinal Tract and Peritonean. Am J Gastroenterol, 1993, 88(7):989～999
20. Palmer KR, Patil DH, Basran GS, et al. Abdominal tuberculosis in urban Britain—a common disease. Gut, 1985, 26:1296～1305
21. Ranaiya LJ, Walter DF. Sonographic features of tuberculous peritonilis. Abdom Imaging, 1993, 18(1):23～26
22. Sanchez-Lombrana JL, Dela Vega J, Fernandez E, et al. Tuberculous peritonitis: diagnostic value of ascitic fluid pH and lactate. Scand J Gastrienterol, 1995, 30-87-91
23. Schofield PF. Abdominal Tubercutosis. Gut, 1985, 26:1275～1276
24. Voig MD, Kalvaria I, Trey C, et al. Diagnostive value of ascites adenosine deaminase in tuberculous peritonitis. Lancet, 1989, 8:751

第三十七章　腹膜及腹膜后疾病

第一节　急性腹膜炎

急性腹膜炎（acute peritonitis）系指由于感染，化学刺激，损伤或其他某种因素所致的腹膜炎症性病变。

（一）分类

腹膜炎按炎症受累范围可分为局限性和弥漫性；按病变性质可分为化脓性、渗出性、增殖性、肉芽肿性、硬化性等；按发病来源可分为原发性和继发性。

1. 原发性腹膜炎

腹腔内并无污染腹膜的原发病灶。常见于肝硬化或肾病综合征伴腹水患者，称为自发性细菌性腹膜炎。少见者为儿童期由于咽部或肺部感染，细菌经血行传播而感染腹膜。

2. 继发性腹膜炎

常因腹内脏器的急性穿孔或破裂，腹部外伤或手术污染导致腹腔感染，以及腹内脏器炎症扩散所致。常见有以下类型：①急性化脓性腹膜炎；②化学性腹膜炎；③持续腹膜透析相关性腹膜炎；④结核性腹膜炎（详见第36章）；⑤其他罕见的腹膜炎。

（二）病理

当感染物倾入腹腔后，腹膜可出现充血、水肿、失去光泽、渗出液体等炎症反应，最初因为化学性刺激，渗出液呈澄清的浆液，以后由于细菌感染，可转为混浊，甚至变成脓液。由于渗出液中纤维蛋白含量的不同，炎症可扩散形成弥漫性腹膜炎，或因纤维素增多，腹膜与肠袢、大网膜等互相粘连而使感染局限，或有脓肿形成。

（三）临床表现

急性腹膜炎的主要临床表现有急性腹痛、腹部压痛、反跳痛及腹肌紧张。常伴随恶心、呕吐、腹胀、发热等症状，严重者可出现休克、衰竭等毒血症表现。

一、自发性细菌性腹膜炎

自发性细菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis; SBP）系指无腹内脏器破损或感染灶存在时出现的腹膜细菌性感染，常发生在肝硬化和肾病综合征伴随腹水的患者。肝硬化患者SBP的发生率为27%，国内资料为11%左右（王红旗，等，1989）。

SBP的定义是：①腹水中多形核粒细胞数（PMN）250/mm^3；②腹水细菌培养阳性；③无腹腔内感染灶的存在。

此外尚有两种不同类型的SBP：①细菌培养阴性的白细胞腹水（culture-negative neutrocytic ascites; CNNA），无可解释的腹水中PMN计数增高，PMN 250/mm^3，而腹水细菌培养阴性。约有35%疑有SBP者为CNNA；②非白细胞性细菌腹水（monomicrobial non-neutrocytic bacterascites; MNB）腹水培养有细菌生长，但腹水中PMN<250/mm^3。在腹水细菌培养阳性的SBP患者中31.9%为此种类型。

【病因与发病机理】　肝硬化腹水患者发生SBP的病因及发病机制主要有以下几方面：

（一）病原菌

SBP感染主要来源为肠道细菌，一般为单一菌种感染。据国外多篇文献报道综合如表13-37-1。

表13-37-1　SBP的细菌学

SBP的细菌学	n（%）
大肠杆菌	121/263（46）
链球菌	80/263（30）
肺炎克雷伯杆菌	24/263（9）
其他需氧革兰氏阴性杆菌	22/263（8）
厌氧菌	2/263（<1）
其他葡萄球菌	15/263（6）

王红旗等（1989）于464份肝炎后肝硬化腹水临床可疑并发自发性腹膜炎，而细菌培养阳性者仅11.9%（表13-37-2）。

（二）发病机制

1. 宿主的防御机制低下　主要表现在中性粒细胞和网状内皮系统功能减弱，以及腹水中为吞噬细胞杀灭细菌所需的补体、纤维结合蛋白、免疫球蛋白等调理素的缺乏。当腹水中蛋白<10g/L时，调理素活性明显降低，而使腹水中的杀菌作用受损。

2. 肠道细菌易位　肝硬化患者在回肠、空肠、十二指肠内均有大肠杆菌类细菌的繁殖，肠道内的细菌是SBP的细菌来源。过去认为SBP是由于细

表 13-37-2 69 株病原菌种类

菌	名	株数	(%)
革兰阴性杆菌	大肠杆菌	24	84.8
	肺炎克雷伯杆菌	16	23.2
	臭鼻克雷伯杆菌	1	1.4
	亲水气单胞菌	2	2.9
	阴沟肠细菌	1	1.4
	聚团肠细菌	1	1.4
	绿脓杆菌	2	2.9
其它革兰氏阴性非发酵菌		2	2.9
革兰阳性球菌	肺炎双球菌	3	4.3
	金黄色葡萄球菌	3	4.3
	表皮葡萄球菌	5	7.3
	丙型溶血性链球菌D族	4	5.8
	绿色气球菌	2	2.9
	四叠球菌	2	2.9
真菌	热带念珠菌	1	1.4

腹水厌氧菌培养 222 份均未检出厌氧菌

菌透过肠壁而进入腹水。根据 Runyon 的研究认为以上这种情况很少发生，只是当肠粘膜损伤或脏层腹膜受到化学刺激后才出现。肝硬化患者由于防御机能的不正常，以及门体分流的存在而发生菌血症，而菌血症的拖延导致 SBP。研究证明，患者菌血症感染的菌丛与 SBP 相似，而且也是单一细菌感染。另外，肠道细菌易位，细菌经肠粘膜下淋巴管进入肠系膜淋巴结也可部分解释 SBP 的发病机制（Runyon, et al. 1991）。

3. 肝功能损伤　血清胆红素水平与第一次 SBP 的发生相关，提示肝功能高度损伤容易出现腹水感染。急性肝功能衰竭和消化道出血是发生 SBP 的高危因素。

【临床表现】 典型表现为急性起病，80%的患者有发热，体温 37.5～40℃，热型不规则，少数为持续性低热。腹水迅速增长，部分病人有腹痛，多数为持续性胀痛，也有急性剧痛者。腹部有压痛及反跳痛，可有腹肌紧张。超过 1/3 病例可无明显腹部症状，患者由于重症菌血症出现感染性休克，或因肝功能衰竭而处于神志恍惚状态，而使 SBP 临床表现模糊，尚有 7%患者无明显症状，因此容易出现诊断延误。

【诊断】 肝硬化腹水患者应常规进行腹水检查，当存在感染性腹水时，首先应排除腹腔内原发性感染灶的存在。腹水分析中 PMN 计数是一个快速诊断 SBP 的主要指标。国际上多采用的标准是：①腹水中 PMN 250/mm^3；②腹水细菌培养阳性。当腹水中 PMN 250/mm^3 时，诊断 SBP 的敏感性、特异性和准确性分别是 100%、86%和 88%，当 PMN 500/mm^3 时，三者依次为 93%，91%和 92%，故以后者数值更为精确。

由于 SBP 患者腹水中细菌的浓度很低，所以常规的培养方法在许多病例可为阴性，有研究在床边抽取 10ml 腹水直接置入常规血液培养瓶中培育。此法常使腹水培养的敏感性接近于 92%。虽然 SBP 腹水中氧含量升高，厌氧菌感染少见，但也应作厌氧菌培养。

此外下列检查也可作为诊断 SBP 的参考指标：①SBP 腹水 pH<7.3，动脉血和腹水 pH 梯度（arterial-ascitic fluid pH gradient; A-AFpHG）0.10；②腹水乳酸盐含量>0.63mmol/L。以上两项指标对 SBP 的敏感性很低，但腹水 pH 有一个高度判断预后的价值，如腹水 pH<7.15，则提示患者将很快死亡。③SBP 腹水中肿瘤坏死因子 α（TNF-α）和白介素-6（IL-6）水平明显增高，与无菌性腹水有显著差别。当最初 48 小时抗菌治疗后，两者在腹水中的水平降低，故 TNF-α 和 IL-6 是个有用的 SBP 诊断标志，也可作为调节治疗的参考依据。

1988 年于福州召开的全国腹水学术讨论会制定了肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的诊断参考标准，认为肝硬化腹水患者，具有下列表现而能排除结核或继发性腹膜炎、肿瘤等情况时，应考虑 SBP：

1. 出现发热、腹痛及腹部压痛、反跳痛等腹膜刺激征。

2. 凡腹水白细胞>0.5×10^9/L，PMN>50%，腹水培养有致病菌生长或涂片阳性者，可确诊为 SBP；

3. 凡腹水白细胞>0.3×10^9/L，PMN>50%，结合临床表现，可诊断 SBP；

4. 凡腹水白细胞>0.3×10^9/L，PMN>25%，即使无临床表现，应视作为细菌腹水症，高度疑及 SBP，并按 SBP 治疗。

5. 如腹水检查不能达到上述标准，下列实验阳性者也可诊断为 SBP：①腹水 pH<7.30，或血清腹水 pH 梯度>0.1。腹水 pH 测定必须在抽出腹水后迅速完成，超过 30 分钟则腹水中 CO_2 增多，pH 下降；②腹水乳酸盐>0.63mmol/L，但恶性腹水中乳酸盐也可呈高水平，酸中毒时腹水乳酸盐也可升高，应注意鉴别；③腹水鲎实验（测定内毒素）阳性；④腹水腺苷酸脱氨酶（ADA）>6kU/L，但恶性腹水中 ADA 也可升高，结核性腹膜炎

时ADA达更高水平。动态腹水检测，不但有利于观察治疗效果，也有助于鉴别诊断。在最初抗生素治疗后48小时重复腹水检查，如PMN计数大于最初水平，和/或腹水培养阳性，应考虑有继发性腹膜炎的可能。

【治疗】 肝硬化腹水患者一旦腹水PMN 250/mm³即应进行抗菌治疗。由于80%～85%患者为大肠杆菌、链球菌和克雷伯杆菌感染，第三代头孢菌素常作为首选药物，如头孢氨噻肟（Cefotaxime）为针对革兰氏阳性和阴性需氧菌的广谱抗生素，有效率77%左右，副作用小，双重感染的发生率低。还有头孢噻甲羧肟（Ceftazidime）、先锋美他醇（Cefemetazol）、头孢三嗪（Ceftriaxone）等相继报道应用于SBP的治疗，为有效和安全的药物。头孢菌素尚可与β-内酰胺-克拉维酸（β-Lactam clavulanic acid）联合使用。其他尚可应用羟氨苄青霉素-克拉维酸（Amocillin-clavulanic acid），或氨曲南（Aztreonam）联合针对革兰氏阳性菌的抗生素，因为后者单独应用时易发生双重感染。当细菌培养阳性时，可有针对性地选用对细菌敏感性较强的最佳窄谱抗生素治疗。于最初抗菌治疗后48小时需行腹水检测，如PMN计数较治疗前无明显下降，细菌培养不转阴时，应考虑细菌对抗生素耐药，可换用其他抗生素，也应警惕有继发性感染存在的可能。

SBP传统的抗菌治疗疗程为10～14天，根据近来研究发现，5日疗程的效果与10日疗程无明显差异（Holland, et al.1993）。如治疗后48小时腹水中PMN计数下降，患者症状改善，抗生素治疗可于5日后停用。

【预防】 SBP常可复发，复发率在6个月为43%，1年为69%，2年为74%，SBP复发为肝硬化患者常见的死因，因此预防措施应该考虑如何提高存活率。患者因伴随低蛋白腹水以及腹水中调理素活性下降而易发生腹水感染，利尿药能减少腹水量而有效地增强调理素的活性。选择性地应用不被吸收的广谱抗生素来进行肠道去污染是预防SBP复发的有效措施。如用氟哌酸（Norfloxacin）能去除肠道内革兰阴性需氧菌而不影响其他菌种，制霉菌素（Nystatin）可预防霉菌的双重感染。具体可用新霉素（Neomycin）或粘菌素（Colistin）+制霉菌素或氟哌酸+制霉菌素，10天左右。关于应用抗生素预防近来已有大量研究，长程的使用抗生素预防并未被推荐，但对SBP复发的高危人群，如胃肠道出血或急性肝功衰竭，患者短程抗生素的应用对预防SBP是有效和必要的。

【预后】 SBP是肝硬化腹水患者常见的合并症，预后大多很差，死亡率接近50%。第一次出现SBP经治疗后存活者又可再次复发，易感SBP的患者还因胃肠道出血，急性肝功衰竭或肝肾综合征等其他严重合并症而死亡。

二、急性化脓性腹膜炎

急性化脓性腹膜炎（acute suppurative peritonitis）是由于腹内空腔脏器（胃、肠、胆囊或胆道）病变穿孔，大量污染物进入腹腔，或由于腹腔脏器或某一限局性化脓感染灶蔓延至腹膜而引起弥漫性炎症。主要病原菌为大肠杆菌、肠球菌、粪杆菌、梭状芽孢杆菌等。

临床表现为急骤起病，剧烈腹痛，伴恶心、呕吐和发热，腹壁紧张，可呈"板状腹"，有压痛和反跳痛等腹膜刺激征，肠鸣音减弱或消失，严重者可出现感染性休克，或并发多脏器功能衰竭。在诊断上腹部X线摄片膈下游离气体，提示有胃肠穿孔，如出现液平面，常为肠梗阻，B超和CT检查有助于胰胆疾病的诊断。腹腔试穿如有脓性液体，诊断可以确立。临床上尚应于非外科性疾病相鉴别，如胰腺炎、急性胃肠炎、肺下部炎症和心肌梗塞等。

治疗上应争取早期进行相应的外科手术，如腹腔有污染，应进行腹腔冲洗。有实验和临床研究报道，将臭氧加入生理盐水中冲洗被污染的腹腔，以减少脓肿形成，或/和死亡率。还有研究用脂肪乳剂导入腹腔以期有抗粘连作用（Shaposhnikov, 1993），以上措施尚待进一步积累临床实践经验。抗生素可用第三代头孢菌素、氨苄青霉素-舒巴坦（Ampicillin-Subaetan）、或氨基糖甙类抗生素，并可加用甲硝唑。也有临床研究用依米配能（Imipenem）/顺铂（Cilastatin）作为外科的有效补充治疗。在周身治疗上应注意水电解质平衡及支持疗法，必要时采用胃肠道外营养。

三、持续腹膜透析相关性腹膜炎

持续腹膜透析相关性腹膜炎（CAPD related peritonitis）系指因肾功能衰竭进行长期持续性的腹膜透析（continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD）而发生的腹膜炎，感染途径主要由于透析过程中透析液的污染所致，一般为细菌感染，82%为革兰阳性菌，主要细菌有葡萄球菌、链球菌、肠

球菌、肠杆菌、大肠杆菌、粪瑟菌、烟曲菌等，也有霉菌感染，多数为白色念珠菌。

临床表现有发热，腹痛和腹膜刺激症状，但多不严重。主要诊断依据为流出的透析液浑浊，WBC计数>100/mm³，以中性粒细胞为主，革兰染色可见细菌。Suarez等（1993）为诊断CAPD相关性腹膜炎，比较了4种方法。对腹膜透析液检测白细胞计数/mm³，以及经离心后沉淀物革兰染色细菌的阳性率，发现把腹膜透析液直接注入具有双倍容量的BACTEC瓶后再检测，符合腹膜炎的诊断率为58%（85份样品），高于常规方法。离心后检测或注入常规的ACTEC瓶中的方法。为提高腹膜透析液的细菌培养阳性率，联合应用皂角甙（saponin）加入琼脂中的培养基，声处理（sonication）以及分离剂溶解离心系统3种方法，细菌培养阳性率为52%（116份样品），高于标准方法的37%（$P<0.05$）。如经抗生素治疗无效，透析液培养为多源性肠道细菌群时，应考虑有肠道病变或穿孔。

治疗上应及早应用抗生素。静脉和腹腔给药，第三代头孢菌素，如头孢氨苄（Cephalothin）、头孢三嗪（Ceftriaxone）、先锋美他醇（Cefmetazole）为有效和安全的抗生素。对以前用过氟奎诺酮类药物的患者，尤其是革兰阳性菌感染，对此类药物42.3%的患者有耐药，但可腹腔内给药，如环丙沙星（Ciprofloxacin）50mg/L，可保持透析液中药物浓度，而作为维持治疗。对CAPD假单胞菌属腹膜炎是很难根除，常对一般抗生素耐药，在某些病例可导致腹膜腔的丧失。Pasadakis等（1993）应用头孢噻甲羧肟（Ceftazidime）和妥布霉素（Tobramycin）联合腹腔内给药14天，以后用环丙沙星口服14天，成功地治疗了12例。腹腔霉菌感染，氟康唑（Fluconazol）疗效较佳，但在绝大多数病例仍需拔管。CAPD相关性腹膜炎虽经治疗其复发率仍然较高。

四、其他少见的腹膜炎

比较少见的腹膜感染有淋球菌性腹膜炎、衣原体性腹膜炎、寄生虫性腹膜炎、霉菌性腹膜炎，也包括组织胞浆菌病（histoplasmosis）、球孢子菌病（coccidioidomycosis）和隐球菌病（cryptococcosis）。肉芽肿性腹膜炎（granulomatous Peritonitis）可由细菌、寄生虫、霉菌或某些有机物刺激引起腹膜肉芽肿性炎症。常见医源性的原因，是由于手术中遗留在腹腔内的异物所致。硬化性腹膜炎（sclerosing peritonitis）为某些毒素、亚急性感染、以及分流术、化疗或腹膜透析的导管，作为一个异物刺激纤维素增生，也可见于用β受体阻滞剂者。腹腔纤维膜把整个小肠包裹起来，常出现肠梗阻征象。嗜酸性腹膜炎（eosinophilic Peritonitis）是腹膜的一种变态反应性炎症，腹水中有大量的嗜酸性白细胞。结缔组织病性腹膜炎约见于5%的红斑狼疮患者，约10%的多动脉炎和硬皮病患者。

第二节 腹膜肿瘤

一、继发性腹膜癌

继发性腹膜恶性病变最常见的是由其他部位肿瘤累及到腹膜，75%以上是来自卵巢、胰腺和结肠的腺癌，肉瘤、淋巴瘤、白血病、类癌和多发性骨髓瘤也可侵袭到腹膜。临床表现为衰弱、体重下降、腹痛、腹胀、腹部包块或腹水形成。X线征象可出现肠袢移位固定、或呈三角形，肠粘膜下有水肿。超声及CT可肯定有腹水和包块存在。约50%患者经腹水细胞学检查可得到诊断，应用Ca1单克隆抗体荧光染色或Percoll不连续密度梯度技术，可提高腹水中瘤细胞的检出率。1988年4月全国腹水学术讨论会认为腹水中的乳酸脱氢酶（LDH）、纤维结合蛋白（fibronectin；FN）、脂质、铁蛋白、癌胚抗原（CEA）、甲胎蛋白（AFP）、溶菌酶等在恶性腹水中常升高，腹水染色体检查当呈现超二倍体的非整倍体异常时，常高度提示恶性腹水存在（1988）。腹腔镜下取活检作组织形态学及各种肿瘤标志物的免疫学检查，有助于诊断，有时外科手术探查也是必要的。

二、腹膜间皮瘤

腹膜间皮瘤（peritoneal mesothelioma）系指原发于间皮细胞的肿瘤。目前认为与石棉粉尘的接触有关，其潜伏期为20～40年，发病年龄一般要大于50岁。国内1951～1993年报道的161例腹膜间皮瘤，其中仅1例有石棉接触史。此外本病病因还与病毒、放射性物质、遗传易感性及慢性炎症刺激有关。腹膜间皮瘤约占所有间皮瘤病人的20%。在病理上可分为良性和恶性两大类。

（一）良性间皮瘤

1. 腺瘤样间皮瘤　其发生部位局限，常邻近于生殖器或位于腹膜上。显微镜下可见排列不规则的管腔和索条或呈腺样结构，常伴随纤维素性基质，此型与恶性肿瘤非常相似。

2. 囊性间皮瘤　常发生在妇女的生育期，肿瘤由多数分隔的薄壁囊肿组成，囊内含有分泌液，在电镜下可见囊壁为一层间皮细胞伴有典型的绒毛。临床上常有腹痛，下腹部和盆腔内的肿块，手术切除为唯一治疗方法。

3. 乳头状间皮瘤　病变可以是孤立的或弥散的，其组成是在一层间皮细胞上覆盖一层乳头状基质，但没有浸润性生长或肿瘤细胞的改变，可伴有渗出性腹水。本病易误诊为卵巢癌。

（二）恶性间皮瘤

【病理】　病变常广泛累及脏层和壁层腹膜，只有约2%病例呈局限性改变。弥漫性恶性间皮瘤，可见白色致密斑样物覆盖在腹腔脏器表面及壁层腹膜上。肿瘤组织与腹腔脏器粘连成团，在脏器腹膜表面有散在水泡状、粟粒状及乳头状结节。组织学特点为多形性的，70%为上皮型，呈管状、乳头状、薄片样、裂口样、或巢状形态。纤维肉瘤型主要为纤维素成分和梭状细胞。混合型则兼有以上两型的特点。

本病电镜下超微结构的特点为基膜、桥粒和微绒毛的改变。基底膜呈连续或双层，瘤细胞之间有桥粒，微绒毛细长，长/宽比值>10，有别于转移癌细胞短棒状的微绒毛；胞腔内含有丰富的紊乱排列的原纤维、糖原颗粒及均质样嗜锇颗粒。

【临床表现】　腹膜间皮瘤的临床表现缺乏特异性，以腹痛、腹胀、腹水及腹部包块为主要表现。腹痛为常见的症状，可呈持续性隐痛、胀痛，也可有阵发性绞痛或剧痛。90%患者有腹水，可为黄色渗出液或血性液体。由于腹膜肿瘤组织累及网膜、肠系膜，并与胃肠道和腹内脏器粘连，可形成大小不等，形态不规则，表面呈结节状的腹块，并可出现肠梗阻，有恶心、呕吐或便秘。周身症状可有发热、消瘦、贫血，个别病人有低血糖、弥漫性腹部骨化，如合并其他部位间皮瘤，或肿瘤转移至其他脏器，可出现相应的临床表现。

【诊断】　本病临床表现缺乏特异性，对有腹痛、腹胀、腹水、腹部包块的患者，尤其是石棉接触史者，临床上应考虑腹膜间皮瘤的诊断，但应与结核性腹膜炎，其他腹腔或盆腔恶性肿瘤相鉴别。

1. 腹水检查　腹水细胞学检查，对恶性间皮瘤的诊断比较困难，一方面由于恶性间皮细胞与增生性间皮细胞在形态上不易鉴别，另一方面即使在腹水中发现恶性细胞，还需与腺癌相鉴别。嗜银染色方法可定量分析细胞核仁组成区数量，恶性间皮细胞（3.2～7.5）明显多于反应性增生的间皮细胞（1.34～2.16），可资鉴别。由于间皮细胞瘤能大量分泌透明质酸酶，如腹水中其浓度>0.8g/L，对诊断有参考价值。又因间皮瘤细胞中缺乏癌胚抗原（CEA），因此腹水中CEA含量如高于10～15μg/L，有利于排除间皮瘤的诊断。如恶性间皮瘤侵及卵巢，腹水中糖链蛋白CA_{125}可有升高，有助于诊断。

2. 超声和CT　可发现呈不均匀分布的腹水，腹膜片状或结节状增厚，由于大网膜、肠系膜受累粘连形成皱纸花状的包块，此种影像虽不特异，但有助于诊断参考。

3. 胃肠造影　常呈肠袢固定、移位，肠腔狭窄或肠梗阻表现。

4. 腹腔镜　腹腔镜检查是一个有效而可靠的诊断手段，镜下可见腹膜壁层、脏层、大网膜呈弥漫分布的水泡状、粟粒状、乳头状斑块及肿物。但镜下肉眼观察误诊率仍较高，所以必须钳取活检，做病理学、免疫组织化学检查，才能做出准确诊断。此外镜下观察还能排除腹腔或盆腔内其他器官的肿瘤和疾病。

5. 免疫组化染色　细胞角蛋白（cytokeratin）常在纤维肉瘤型间皮瘤细胞表达，而在肉瘤组织很少表达。如CEA和LeuM1（颗粒细胞抗原）双阴性，用上皮膜抗原（EMA）染色具有粗的毛刷状边界，常提示恶性上皮型间皮瘤。如CEA和LeuM1双阳性，用EMA染色呈现细的光滑的边界则考虑为腺癌。当一个梭性细胞肿瘤有角蛋白（Keratin）和波形蛋白（Vimentin）的共同表达以及存在Keratin阳性细胞在组织的浸润常提示是一个恶性促纤维组织生长的间皮瘤（Galateau-Salk, 1993）。此外在恶性间皮瘤时S-100（酸性钙结合蛋白）、ME_1（间皮单克隆抗体）、人乳脂球蛋白（HMFG）常呈阳性表达。

6. 电镜检查　能进一步完善诊断。

【治疗】　首先应争取手术治疗，切除肿瘤或姑息切除，有复发时再次手术。术后可行放疗和化疗综合治疗。放疗包括^{60}Co或加速器外照射，或腹腔内注射^{32}P进行内照射，适用于手术切除不彻底或无法切除者。化疗常用药有阿霉素、顺铂、丝裂霉素、氟脲嘧啶、环磷酰胺、长春新碱、噻替哌等，以阿霉素疗效为佳。也有联合用药，如顺铂+丝裂霉素，阿霉素+顺铂，能改善一般状态及延长生存期。

第三节 腹膜后疾病

腹膜后区主要器官有肾上腺、肾脏、输尿管、下腔静脉、腹主动脉以及胰腺、门静脉、总胆管、十二指肠圈和结肠等器管的一部分。腹膜后间隙尚有脂肪、蜂窝结缔组织以及神经、血管和淋巴组织。腹膜后疾病（retroperitoneal disease）即包括此领域的器官和组织的疾病。

一、腹膜后感染

由于腹膜后结构疏松，因此感染易于扩散，一般多为临近脏器损伤穿孔或炎症蔓延所致，以结肠和肾脏较为多见。病原菌以大肠杆菌最为常见，其次为葡萄球菌、链球菌和厌氧菌。常为需氧菌和厌氧菌的混合感染。腰大肌脓肿在习惯上也算腹膜后脓肿。此外尚有结核菌或霉菌性感染。

临床表现有发热、寒战、乏力等周身感染中毒症状，腹部、腰背部症状及体征，以及原发病的表现。B超及CT扫描有助于腹膜后脓肿、腰大肌脓肿、以及肾上腺霉菌感染的诊断。

治疗上化脓菌感染以抗生素治疗为主，结核、霉菌宜采用相应的抗菌药物，脓肿形成需行引流，并应针对原发病进行治疗。

二、腹膜后肿瘤

原发性腹膜后肿瘤（primary retroperitoneal tumors）是较少见的疾病，约占肿瘤中的0.05%～0.2%，主要来自腹膜后间隙的脂肪、疏松结缔组织、筋膜、肌肉、血管、神经、淋巴组织以及胚胎残留组织。约2/3肿瘤为恶性瘤。良性肿瘤中最常见的为纤维瘤，神经纤维瘤、神经鞘瘤、囊性畸胎瘤及囊状淋巴管瘤等。恶性肿瘤以脂肪肉瘤、纤维肉瘤、恶性神经鞘瘤、恶性平滑肌瘤、平滑肌肉瘤为多。此外，还有恶性纤维组织细胞瘤，以及不能分类的恶性肿瘤等。

由于腹膜后为一很大间隙，故早期很少有症状或特异性症状，当肿瘤发展到相当大时，才出现症状，如腹胀、腹痛、腹部不适以及压迫邻近器官引起的相应症状，如压迫膀胱可出现尿急、尿频，压迫肾脏、输尿管可出现肾盂积水，压迫直肠有排便不畅和直肠刺激征；压迫肠管可出现肠梗阻表现；累及神经可出现相应部位疼痛及感觉异常；压迫下腔静脉可引起腹壁静脉曲张及下肢浮肿。周身症状可有发热、乏力、消瘦，甚至恶液质表现。95%患者可扪及腹部包块或盆腔肿块。

B型超声和CT能显示腹膜后肿块的位置、范围以及与邻近结构的关系，并能判定肿瘤为实性、囊性或囊实性的。也可在超声引导下活检，进行细胞学检查。主动脉、腔静脉或选择性动脉造影有助于定位诊断。有时开腹探查始能明确诊断。

治疗方法主要为手术切除，恶性者很少能得以完全切除，而且经常复发，一些原发性未分化癌、恶性淋巴肿瘤，放射疗法有一定的疗效，化学疗法仅对淋巴瘤有效。

三、腹膜后纤维化

腹膜后纤维化（retroperitoneal fibrosis）为一少见的慢性疾病。可能为机体对某种慢性感染和刺激灶的非特异性反应，主要与肾盂肾炎、炎症性肠病、阑尾炎、蜂窝组织炎以及放射治疗有关，也可能与自身免疫反应和遗传因素有关。

病理改变主要为腹膜后组织慢性非化脓性炎症过程，伴纤维组织进行性增生，偶可形成钙化。增生的纤维组织可包绕下腔静脉或其他大静脉，引起血栓性静脉炎。如包绕输尿管可引起梗阻。

本病起病隐匿，病程漫长，早期可有腰背部和腹部的钝痛，如有输尿管梗阻可有尿路感染症状，此外尚可有发热、体重下降、食欲不振、便秘、阴囊水肿和下肢浮肿等，少数可扪及下腹包块。诊断上肾盂造影可见输尿管向中间移位、呈节段性狭窄、或肾盂积水。CT扫描可显示纤维斑块的延伸范围。

在治疗上早期可用肾上腺皮质激素。有输尿管梗阻者应手术治疗解除梗阻。

参考文献

1. 全国腹水学术讨论会．良、恶性腹水鉴别诊断的参考意见．中华消化杂志，1989，9:372
2. 全国腹水学术讨论会．肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的诊断参考标准．中华消化杂志，1989，9:359
3. 王红旗，张意仲．肝炎后肝硬化腹水患者并发自发性腹膜炎病原菌分析．临床肝胆病杂志，1989，5:216～217
4. Galateau-Salle F. Immunohistochemistry of mesotheliomas. Technique and current diagnostic contribution of Immunohistochemical markers. Archives d Anatomie et de cytologie Pathologiques, 1993, 41 (5～6):212～222
5. Hamberger AW, Dunn FE, White CP, et al. Percoll density gradient separation of cells from human malignant effusions. Br J cancer, 1985, 51:256～258

6. Holland DJ, Sorrell TC. Antimicrobial therapy and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. J Gastroenterol & Hepatol, 1993, 8(4):370~374
7. Pasadakis P, Thodis E, Eftimimiadou A, et al. Treatment and prevention of relapses of CAPD pseudomonas peritonitis. Advances in peritoneal Dialysis, 1993, 9:206~210
8. Runyon BA, Squier SU. Translocation of gut bacteria of cirrhosis rats to mesenteric lymph nodes may partially explain the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology, 1991, 14:91A
9. Suarez AI, Sanchez-palencia R, Perea FJ. Comparison of 4 processing methods for the diagnosis of peritonitis in patients undergoing chronic ambulatory peritoneal dialysis. Enferm Infecc Microbiol Clin, 1993, 11(2):90~92
10. Shaposhnikov VI. The use of emulsified fatty subtances for the treatment of acute peritonitis and adhesions of the abdominal cavity. Klinicheskaia khirurgiia, 1993, (11):50~52

第三十八章 肝硬化与门脉高压

肝硬化（cirrhosis of liver）是常见的慢性进行性肝病，由一种或多种病因长期或反复作用，形成的弥漫性肝损害。病理组织学上有广泛的肝细胞坏死、结缔组织增殖与纤维隔形成、残存肝细胞结节性再生，导致肝小叶结构破坏和假小叶形成，肝脏逐渐变形、变硬而发展为肝硬化。临床上以肝功能损害和门脉高压为主要表现，并有多系统受累，晚期常出现上消化道出血、肝性脑病、继发感染等并发症。

肝硬化分布全世界。不论国籍、不限种族，严重危害人民身体健康。1987年世界卫生组织报告，肝硬化人群平均发病率为17.1/10万人口。在我国和南亚地区，肝硬化病人占内科总住院人数的4.3%～14.2%；发病年龄以21～50岁多见，占85.2%；男女比例为3.6～8∶1，中年男子的肝硬化最突出。

【病因】 引起肝硬化的病因很多，不同地区的主要病因也不相同。欧美以酒精性肝硬化为主，我国以肝炎后肝硬化多见，其次为血吸虫病肝纤维化，酒精性肝硬化亦逐年增加。研究证实，二种病因先后或同时作用于肝脏，更易产生肝硬化。

（一）病毒性肝炎

乙肝病毒（HBV）、丙肝病毒（HCV）与丁肝病毒（HDV）感染是引起肝炎后肝硬化的主要病因，甲型肝炎和戊型肝炎不演变为肝硬化。在我国，由慢性乙型肝炎发展为肝硬化者最为多见，尤其HBeAg持续阳性慢性肝炎与肝硬化关系密切。丙型肝炎80%呈慢性化，20%演变成肝硬化；HBV/HDV协同或重叠感染者，易发生重症肝炎而发展成肝硬化。肝硬化的发生除感染病毒数量和毒力直接损害肝细胞外，更为重要的是与异常的免疫损伤有关。

（二）酒精（乙醇）中毒

世界卫生组织统计资料表明，各国乙醇消耗量与肝硬化病死率呈正相关关系，死于慢性酒精中毒者尸检发现10%～15%有肝硬化。每日摄入乙醇160g，持续8年以上，便可产生酒精性肝硬化。酒精中间代谢产物（乙醛）对肝脏的直接损害和降低对其他毒性物质（如HBV）的抵抗力，经过脂肪肝和酒精性肝炎阶段，进展为肝硬化。

（三）血吸虫病

长期或反复感染日本血吸虫，可发生慢性或晚期血吸虫病。血吸虫虫卵沉积于汇管区及其毒素可引起大量结缔组织增生，导致肝纤维化和门脉高压。

（四）胆汁淤积

长期肝外胆管阻塞或肝内胆汁淤积时，高浓度胆酸和胆红素的毒性作用，可引起肝细胞羽毛变性、坏死、肝纤维化，久之导致胆汁性肝硬化。

（五）循环障碍

慢性心功能不全、缩窄性心包炎、肝静脉阻塞（Budd-Chiari综合征）等，可致肝静脉血回流障碍、肝窦内压增高。肝细胞缺氧坏死及结缔组织增生，最终形成循环障碍性肝硬化。

（六）遗传代谢紊乱

由于遗传或先天缺陷，致某些物质代谢障碍，使其中间代谢产物沉积于肝脏，引起肝细胞坏死和结缔组织增生。如Wilson病（铜离子沉积）、血色病（铁沉积）、糖原累积病与α_1-抗胰蛋白酶缺乏症等。

（七）药物或毒物

长期服用双醋酚汀、辛可芬、甲基多巴或反复接触四氯化碳、磷、砷剂等，可引起药物性或中毒性肝炎，进而演变为肝硬化。

（八）营养失调

由于长期蛋白质、维生素（B、E族）等摄入或吸收障碍，可引起肝细胞脂肪变性、坏死，降低肝脏对其他致病因素的抵抗力，如蛋白丢失性肠病。

（九）原因未明

致病病因一时难以确定，称隐原性肝硬化，如某些病毒性肝炎，随着检查技术的提高，此类肝硬化病例将逐步减少。

在肝硬化的发生和发展过程中，肝细胞变性肿胀、坏死、炎症细胞浸润和结缔组织增生，均可引起暂时的或持续的门静脉压力增高。各种类型肝硬化和血吸虫病性肝纤维化，是产生门脉高压症的最主要病因，占80%～90%，其次为门静脉或脾静脉血栓形成（约10%），少见的为肝静脉阻塞综合征等（<1%）。

【发病机理与病理变化】

（一）肝硬化和门脉高压的发病机制

肝硬化的病因很多，其形成途径和发病机理亦不相同。有的通过慢性肝炎的途径（如病毒性或中毒性肝炎），有的以大囊泡性脂肪肝性变途径（如酒精性肝病）、有以长期肝内、外胆汁淤积或肝静脉回流障碍，致门脉区或小叶中央区纤维化的途径等。不论何种病因、哪种途径，都涉及到肝细胞炎症坏死、结节性肝细胞再生和肝纤维化等三个相互联系的病理过程。

1. 肝细胞炎性坏死　肝脏在长期或反复的生物、物理、化学、代谢产物或免疫损伤等病因作用下，均可发生弥漫性肝细胞变性坏死，肝小叶结构破坏、塌陷，若炎症、坏死持续不断，各种炎性细胞浸润，将释放各种细胞因子，促进细胞外间质尤其是胶原蛋白的生成增多。因此，肝细胞炎症坏死不单是肝硬化发生和发展的启动因素，而且贯穿整个病变过程。

2. 肝细胞再生　肝细胞再生是对肝损伤后的修复代偿过程。但由于肝小叶纤维支架断裂塌陷，再生肝细胞不能沿原支架按单细胞索轮状排列生长，形成多层细胞相互挤压的结节状肝细胞团（再生肝结节）。结节周围无汇管区，缺乏正常的血循环供应，再生肝细胞形态、大小不一，常有脂肪变性或萎缩。再生肝结节可压迫、牵拉周围的血管、胆管，导致血流受阻，引起门脉压力增高。

3. 肝纤维化与假小叶形成　肝纤维化系指肝细胞外的间质细胞（贮脂细胞、成纤维细胞、炎性免疫效应细胞等）增殖和细胞外间质成分生成过多，降解减少，致在肝内大量沉积。细胞外间质（extracellar martrix；ECM）包括胶原（Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ型）、糖蛋白（纤维连接蛋白、层粘连蛋白）和蛋白多糖（硫酸软骨素、硫酸皮肤素、透明质酸）三类大分子所组成，分布于肝脏间质、肝细胞及血管的基底膜。Ⅰ、Ⅲ型胶原分布于汇管区，Ⅳ型位于小叶血管、胆管的基底膜、Ⅴ型位于肝血窦周围和门脉区；纤维连接素，层粘连蛋白与透明质酸等是细胞外非胶原蛋白成分，具有连接和固定作用，与胶原相互连接、形成网状结构，影响肝脏细胞成分的基因表达。肝脏在肝炎病毒、酒精中间代谢产物乙醛、血吸虫卵、缺氧或免疫损伤等作用下，引起慢性炎症坏死，激活单核巨噬细胞系统产生各种细胞因子如血小板源生长因子（PDGF）、转化生长因子（TGF-β）、肿瘤坏死因子（TNFα）、白细胞介素1（IL_1）等，作用于贮脂细胞，成纤维母细胞，促其活化增殖并分泌、生成大量胶原纤维，且各型胶原比例与分布也发生变化、Ⅰ/Ⅲ型胶原比值增加，大量Ⅰ、Ⅳ型胶原沉积于Disse腔，使肝窦内皮细胞间“窗”的数量和大小缩减，甚至消失，形成“肝窦毛细胞管化”，导致门脉压力增高，同时妨碍肝细胞与肝窦间营养物质的交换，进一步加重肝细胞功能的损害。增生的胶原纤维组织自汇管区-汇管区或自汇管区-中央静脉延伸扩展，形成纤维间隔，不仅包绕再生肝结节，并将残存的肝小叶（一个或几个）重新分割，改变成为假小叶，这就是肝硬化的典型形态变化。

假小叶内的肝细胞没有正常的血循环供应系统，在炎症持续作用下，又可引起肝细胞再坏死及胶原纤维增生。如此反复发展，假小叶形成越来越多，病变不断加重，导致肝内、外血循环障碍及肝功能日益恶化。

（二）病理分类

1974年国际肝胆会议确定肝硬化的病理分类，按结节形态分为四型：

1. 小结节性肝硬化　结节大小相仿，一般在3～5mm，最大不超过1cm，纤维隔较细，假小叶大小亦较一致。此型肝硬化最多见。

2. 大结节性肝硬化　结节较粗大，且大小不均，直径一般在1～3cm，最大可达3～5cm，结节由多个小叶构成；纤维隔宽窄不一，一般较宽，假小叶大小不等。此型肝硬化多由大片肝坏死引起。

3. 大小结节混合性肝硬化　为上述二型的混合型，即同时在肝内存在大结节和小结节两种病理形态。此型肝硬化亦甚多见。

4. 不完全分隔性肝硬化　又称再生结节不明显性肝硬化，其特点为纤维间隔显著，向小叶内延伸，然而肝小叶并不完全被分隔；纤维组织可包绕多个肝小叶，形成较大的多小叶结节，但结节内再生不明显。此型病因在我国为血吸虫病。

在一些病例中，上述分类并非固定不变，小结节性肝硬化通过再生和改建，可变为大结节性或混合性肝硬化。

【临床表现】　在我国，肝硬化多见于20～50岁，男性远多见于女性。起病与病程发展一般均较缓慢，病情亦较隐匿，可潜伏3～5年或更长；少数病毒性肝炎因大片肝坏死，3～6个月后形成肝硬化。临床上一般将肝硬化分为肝功能代偿期和肝功能失代偿期，但两期界限常不清楚。

（一）代偿期肝硬化

症状较轻，常有乏力、食欲降低、腹胀、厌

油、嗳气等非特异性症状。可因劳累、酗酒或伴发其他疾病而症状加重，经休息或适当治疗后缓解。患者一般营养状况尚好，肝脏轻度肿大，质地偏硬，脾脏亦可轻度肿大；肝功能检查正常或轻度异常，代偿期患者在临床症状上不易与慢性肝炎区别。

（二）失代偿期肝硬化

症状较重而突出，主要为肝功能减退和门脉高压所致的两大类临床表现，且常有全身多系统受累症状。

1. 肝功能减退的临床表现

（1）全身症状：一般情况与营养状态较差，消瘦乏力，精神不振，重者衰弱而卧床不起。可有不规则的低热、低蛋白血症者常有下肢浮肿、舌炎、口角炎及夜盲等。

（2）消化系症状：食欲显著降低，甚至厌食，食后感上腹不适和饱胀、恶心，对脂肪和蛋白质耐受性差，稍进油腻肉食，便引起腹泻；患者常因腹水和胃肠胀气，终日腹胀难受。上述症状与肝硬化门脉高压时胃肠道淤血水肿、消化吸收障碍和肠道菌群失调有关。半数以上患者有轻度黄疸，少数有中、重度黄疸。表示肝细胞有进行性或广泛坏死，提示预后不佳。

（3）出血倾向和贫血：由于肝脏合成凝血因子减少、脾机能亢进，常有鼻衄、牙龈出血和皮肤紫斑及不同程度的贫血。

（4）内分泌紊乱：突出的为雌激素增加，雄激素（睾酮）减少，致雄/雌激素比率平衡失调。在男性有性欲减退、睾丸萎缩、毛发脱落及乳房发育等；女性患者有月经失调、闭经、不孕等。雌激素增加通过负反馈作用，抑制垂体前叶分泌机能，影响垂体-性腺轴和垂体-肾上腺皮质轴功能，致雄性激素和糖及氮类肾上腺皮质激素分泌减少。此外，失代偿肝硬化常有引起钠、水潴留的醛固酮和抗利尿激素水平增加。

（5）皮肤变化：蜘蛛痣、肝病面容、肝掌和肝舌具有一定的诊断特征性。①蜘蛛痣为动脉性血管，约见于75%以上肝硬化患者，由一个中心点及许多放射状排列的毛细血管网构成，形如蜘蛛，色泽鲜红。主要分布在上腔静脉引流区域，以面部、颈、上胸部多见。蜘蛛痣的消长与肝细胞功能状态有关，肝坏死加重时蜘蛛痣数目增多、增大，反之数目减少，面积缩小。②由于雌激素增加，致巯氢基对酪氨酸酶的抑制作用减弱，使酪氨酸转变成黑色素，加上贫血、黄疸等因素，表现面色灰暗、黝黑，甚至古铜色的肝病面容。③肝掌局限于掌面大、小鱼际、指尖，呈现醒目的红斑，色如朱砂，俗称朱砂掌，但掌心无红斑。④肝舌呈油漆红，肿胀、光滑少苔或无苔，状如牛舌。舌的颜色改变与门-腔静脉侧支开放和维生素B缺乏有关。有些年青的酒精性肝硬化可见到轻度杵状指、手掌筋膜挛缩。

（6）肝外系统表现：肝硬化失代偿期常有肝外系统受累。①高动力性循环为肝硬化的体循环特征。表现有周围动脉扩张、阻力下降、心脏指数增加、平均动脉血压降低等。目前认为是由于肝细胞功能减退致血管扩张物质含量（如一氧化氮、胰高血糖素、前列环素、胆盐等）增加和周围血管对内源性儿茶酚胺的敏感性降低有关。②动脉低氧血症，是肝硬化肺循环紊乱的表现，有紫绀、杵状指、动脉血氧饱和度和动脉氧分压降低等。发生原因主要由于肺通气-灌注比率（V_A/Q）失调及肺内动-静脉分流所致，加上腹水、胸水及肺间质水肿，患者常出现呼吸困难。③肾血流量减少导致失代偿患者尿量减少，甚至出现功能性肾衰竭。产生肾血流量减少的原理有：有效循环血容量不足、肾血管痉挛性收缩及血液自肾皮质向髓质部分流。

2. 门脉高压症的临床表现

脾肿大、腹水及侧支循环开放为肝硬化门脉高压症的三联征，尤其侧支循环的形成和开放，对诊断门脉高压症有特征性价值。

（1）脾肿大：肝硬化均有轻重不等的脾脏肿大，其原因除门脉血流受阻性充血外，肝细胞坏死的毒素、病原体（如血吸虫卵）的毒性产物刺激、脾周炎等使脾单核巨噬细胞系统增殖和淋巴滤泡扩大、脾质地坚硬。一般无触痛，当急性消化道大出血后，脾脏缩小。脾脏重度肿大，常见于晚期血吸虫病，可见周围血白细胞、红细胞或血小板计数减少，称为脾机能亢进。但三者不一定同时减少。巨大的脾脏可储存（扣留）大量血细胞，血细胞阻隔于脾窦内，可被单核巨噬细胞破坏和吞噬，致一种或二、三种血细胞减少。

（2）侧支循环形成与开放：肝内血管床减少和阻力增加，门静脉压力（Ppv）亦随即增高。Ppv超过1.96kPa（200mmH_2O），即确认有门静脉高压。平时连接于门静脉-腔静脉系统间闭合交通支，便逐渐扩张开放，形成侧支循环。临床上常见有以下三组：①食管-胃底静脉曲张最为重要，可因食管粘膜炎症、十二指肠-胃食管返流、摄入坚硬或粗糙食物和腹压增高等因素，引起曲张静脉破裂大

出血；②腹壁静脉曲张，由出生后闭合的脐静脉和脐旁静脉重新开放所致；③在骶部由门脉系的直肠上静脉与腔静脉系的直肠中、下静脉吻合而形成的痔。近年来，已有不少报道证实异位静脉曲张，即胃食管外静脉曲张，分布在十二指肠、空回肠、结肠、肠造口处等，主要的临床意义亦是破裂引起消化道出血。

（3）腹水：是肝硬化最突出的临床表现，失代偿期患者75%以上有腹水。腹水形成机制尚未完全阐明，但根本原理为钠、水过量潴留。与下列腹腔局部因素和全身因素有关：①门静脉压力增高：超过2.94kPa时（300mmH_2O），腹腔内脏血管床静水压增高，组织液回吸收减少而漏入腹腔；②低白蛋白血症：白蛋白低于30g/L时，血浆胶体渗透压降低，致血浆外渗；③肝淋巴液生成过多：肝静脉回流受阻时，血浆自肝窦壁渗透至窦旁间隙，致肝淋巴液生成增多（每日约7～11L，正常为1～3L），超过胸导管引流的能力，淋巴液自肝包膜和肝门淋巴管渗出至腹腔；④继发性醛固酮增多致肾钠重吸收增加；⑤抗利尿激素分泌增多致水的重吸收增加；⑥有效循环血容量不足：致肾交感神经活动增强，前列腺素、心钠素以及激肽释放酶-激肽活性降低，从而导致肾血流量、排钠和排尿量减少。上述多种因素，在腹水形成和持续阶段所起的作用有所侧重，在早期以泛溢学说为主，钠水潴留在先，腹水形成在后；至后期大量腹水时，有效血容量不足，促进钠水潴留增加，则以“充盈不足”起主要作用。但肝功能失代偿和门脉高压所产生的影响，始终贯穿整个过程。

腹水出现前常有腹胀，大量腹水使腹部膨隆，腹壁绷紧发亮，状如蛙腹。患者行走困难有时因膈肌抬高致有端坐呼吸和脐疝。少数患者伴有胸水，多见于右侧，系腹水通过横膈淋巴管或裂隙进入胸腔所致。

【并发症】 肝硬化是影响全身多系统的疾病，并发症甚多，常因此而致死。主要的并发症：

（一）上消化道出血

为本病最常见的并发症，病死率很高。北京友谊医院住院肝硬化1369例中，并发上消化道出血者575例，占42%，其中约75%为食管胃底静脉破裂（EVB）所致。同济医院报告104例肝硬化上消化道出血急诊胃镜检查的结果，证实出血病因依次为EVB占75%，门脉高压性胃病13.4%，消化性溃疡7.8%，其他原因3.8%。EVB发生机制主要与门脉压力增高相关，门脉压力愈高，胃上部侧支循环血容量愈多，致食管静脉扩张愈甚，管壁愈薄，透壁压也愈大，最终发生“爆炸”而破裂出血；食管炎症糜烂只是部分EVB发生的原因。因此，预防EVB的关键在于降低门脉压力。

EVB多突然发生，出现大量呕血和黑粪（或紫红色血便），常引起出血性休克，诱发肝性脑病或功能性肾衰竭。

（二）感染

肝硬化患者抵抗力低，肝脏Kupffer细胞功能减退，加之肠道瘀血、菌丛失调，细菌容易进入门静脉或经门脉侧支进入体循环，故常并发肺炎、胆道感染、革兰阴性杆菌菌血症、自发性腹膜炎、结核性腹膜炎等。其中突出的感染并发症为自发性细菌性腹膜炎，病死率亦很高。

（三）肝性脑病

（四）肝肾综合征（功能性肾衰竭）

（五）电解质和酸碱平衡紊乱

（六）原发性肝癌

【实验室和其他特殊检查】

（一）血常规

在代偿期多正常，失代偿期常有轻重不等的贫血；脾亢时白细胞和血小板计数减少。

（二）尿常规

代偿期一般无变化，黄疸、腹水时可有胆红素和尿胆原增加。

（三）肝功能试验

失代偿患者血清胆红素含量有不同程度增高，胆固醇酯常低于正常；转氨酶在代偿期正常或轻度增高，在失代偿期有轻、中度增高，一般以ALT（GPT）增高较显著，肝细胞广泛坏死时，则AST（GOT）活力常高于ALT；血清总蛋白正常、降低或增高，但白蛋白降低、球蛋白增高，白/球蛋白比率降低或倒置，在血清蛋白电泳中，白蛋白减少，γ-球蛋白显著增高；凝血酶原时间在代偿期正常，失代偿期有不同程度延长，经注射维生素K后不能纠正，肝硬化患者血浆纤维连接蛋白（fibronectin）降低。

肝脏清除试验常用来反映肝的储备功能，如靛氰绿潴留率增加、氨基比林呼吸试验明显降低、咖啡因清除率显著减少、口服半乳糖耐量试验排出量增加等，与患者预后判断有良好的相关性。

（四）肝纤维组织增生和肝纤维化指标

Ⅲ型前胶原肽（PⅢP）是应用最广的肝纤维组织增生指标，肝硬化时血清PⅢP常明显增高，但与慢性肝炎活动期有重叠；我国近年应用的Ⅲ型

前胶原（PCⅢ）测定证实、PCⅢ与肝纤维化程度呈正相关；层连蛋白（laminin）为细胞外基质糖蛋白，肝硬化时其合成率增加，降解减少，层连蛋白增高能反映肝纤维增生程度，并与肝窦毛细血管化、肝细胞结节性再生有良好的相关系数。透明质酸是大分子葡萄胺多糖，肝硬化时透明质酸与胶原增生呈平行上升，二者可增至正常的10倍。

（五）免疫学检查

肝硬化常有细胞免疫功能低下、体液免疫功能增强的改变，血清IgG、IgA、IgM增高，一般IgG增高最为显著，与γ-球蛋白增高相一致。肝炎病毒（HBV、HCV、HDV）血清标记物测定，对肝硬化病因学诊断有重要意义。甲胎蛋白（AFP）在活动性肝硬化时，与其他肝功能试验（如ALT、AST）常呈平行一致地升高，若肝硬化癌变则常见到AFP持续或异常增高。此外部分患者还可出现非特异性抗体，如原发性胆汁性肝硬化，除IgM显著增加外，80%以上血清线粒体抗体高滴度阳性。

（六）腹水检查

一般为漏出液，若并发自发性腹膜炎则腹水透明度降低，比重增高或介于漏出液与渗出液之间，Rivalta试验阳性，白细胞数在300以上，分类以中性粒细胞为主，细菌培养可有阳性结果；腹水红细胞计数增多或呈血性时，除考虑并发结核性腹膜炎外，应高度怀疑肝硬化癌变。

（七）影像学检查

1.食管吞钡或胃肠钡餐X线检查　食管静脉曲张时，钡剂在粘膜上分布不均，呈虫蚀状或蚯蚓状充盈缺损，纵行粘膜皱襞增宽；胃底静脉曲张钡剂呈菊花样充盈缺损。此种检查约有50%的曲张静脉被漏诊。

2.B型超声与超声多普勒　B超检查可见肝脏大小及形态改变，肝表面呈结节状，同时可发现伴随的脾脏肿大、腹水及门脉高压图像。后者可见门静脉主干内径＞1.4cm、脾静脉内径＞1.0cm，脐静脉开放和胃左静脉汇入门静脉主干处的内径大于门脉主干。脉冲超声多普勒扫描除具有实时超声的优点外可同时显示血流动力学改变，如肝动脉管径增宽、血流量增加、门静脉血流速度减慢、门脉分支内有向肝血流和逆肝血流同时存在等。

3.CT与磁共振　肝硬化时CT与磁共振显像主要表现为肝脏外形改变和肝叶比例失调，同时亦有脾肿大与腹水的图象，其实际应用价值与B型超声相似。

4.核素扫描　主要用途在于确立肝硬化门脉高压时门体侧支分流和肝内分流的定量、协助手术方式的选择和疗效判断；用^{99m}锝胶体硫肝脾扫描，可见肝摄取核素稀疏和分布不均，而脾脏则核素浓集。

5.血管造影　有脾-门静脉造影、脐静脉造影、经皮经肝门静脉造影、术中门静脉造影和腹腔动脉造影等，对于一般肝硬化并无指征，但作腹腔动脉造影（尤其是肠系膜上动脉）时的间接门静脉系统显像，是诊断门脉高压的重要手段之一；经静脉途径（Seldinger法）插管，作肝静脉和下腔静脉造影及压力测定，由于其损伤性较小，成功率较高，并能反映肝窦和门脉压力以及诊断Budd-chiari综合征等，仍是临床常用的方法。

（八）内镜检查

1.纤维胃镜　是诊断食管胃底静脉曲张最有效的方法，并确定其部位，范围和程度，观察有无红色征、食管粘膜糜烂；上消化道出血时，急诊胃镜检查对判明出血部位与病因均有重要意义，还可通过胃镜行硬化剂栓塞疗法或曲张静脉套扎术止血。

2.腹腔镜　可直接观察到肝脏表面有结节、色泽灰白、边缘锐利不规则、肝包膜增厚、皱缩及脾脏肿大；门脉高压时可见镰状韧带、腹膜、网膜、胃冠状血管扩张和腹水，并可在直视下进行目的性肝穿刺活组织检查。

（九）肝脏活组织检查

有经皮一秒钟肝穿刺、B超引导下肝穿刺、腹腔镜直视下肝穿刺和经肝静脉插管肝穿刺等方法，对弥漫性肝病，大多能穿刺成功取得良好的组织，病理检查有假小叶形成，则可明确诊断为肝硬化。通过免疫病理、组化、酶学、电镜等方法，对判断肝硬化的病因很有帮助。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

主要根据为：①有病毒性肝炎、血吸虫病、长期饮酒、服用药物或接触化学物质等病史；②有肝功能减退的临床表现，③有门脉高压症的三联征；④肝脏质地坚硬；⑤肝功能试验和影像学检查有阳性发现；⑥肝脏活组织病理检查有假小叶形成。

失代偿期患者临床表现较典型，诊断并不困难，但隐匿型或代偿期的诊断常不容易。因此，对原因不明的肝脾肿大、长期不愈的肝炎患者等，应定期随访观察，密切注意肝脏大小、质地和肝功能试验的改变，必要时进行肝穿刺活组织检查，以争取早期诊断。

（二）临床分级

根据患者临床表现、并发症和肝功能试验综合评定，目前国内外采用的为Child-Pugh改良分级法（见表13-38-1），以判断肝硬化患者的肝脏贮备功能，对是否进行手术治疗、判断预后及药物疗效，均有重要参考价值。记分5～6分者评为A级，手术危险度小；B级为7～9分，手术危险度中等；C级10～15分，手术危险度大。研究各种非手术疗法的效果，亦应依此改良分级法判断。

表13-38-1　Child-Pugh改良分级记分法

临床生化指标	异常程度记分		
	1分	2分	3分
肝性脑病(级)	无	1～2	3～4
腹水	无	轻	中度以上
血清胆红素(mg/dl)	1～2	2～3	>3
血清白蛋白(g/L)	35	28～35	<28
凝血酶原时间延长(s)	1～3	4～6	>6
(凝血酶原活动度%)	(>50)	30～50	<30

（三）鉴别诊断

1. 与表现为肝肿大的疾病鉴别

主要有慢性肝炎、原发性肝癌、华支睾吸虫病、肝包虫病、血液病及某些遗传代谢障碍性肝病等。

2. 与伴有腹水和腹部膨胀的疾病鉴别

如结核性腹膜炎、缩窄性心包炎、慢性肾炎、腹腔内肿瘤及巨大卵巢囊肿等

3. 肝硬化并发症的鉴别　①上消化道出血：应与消化性溃疡、糜烂出血性胃炎、胃癌等鉴别；②肝性昏迷：应鉴别低血糖性昏迷、尿毒症、糖尿病酮症酸中毒、药物中毒等；③功能性肾衰竭，应与慢性肾炎、肾盂肾炎、第三期高血压病等鉴别。

【治疗】　本病无特效治疗。关键在于早期诊断，针对病因和加强一般治疗，使病情缓解，延长其代偿期；对失代偿期患者主要是对症治疗、改善肝脏功能和抢救并发症；对有门脉高压的患者，应采取各种防止上消化道出血的有效措施。

（一）一般治疗

1. 休息　肝功能代偿的患者，宜适当减少体力活动，注意劳逸结合，失代偿期患者应卧床休息，减少肝脏的负荷。

2. 饮食　以高热量、高蛋白质（每公斤体重1～1.5g）、高维生素而易消化的食物为宜；有腹水或浮肿时饮食应低盐或无盐，肝功能显著损害或血氨偏高应限制或禁食蛋白质，病情好转后恢复蛋白质摄入；应禁酒和避免坚硬粗糙的饮食。

3. 支持治疗　失代偿期患者进食甚少或不能进食，宜静脉滴注高渗葡萄糖、维生素C、胰岛素、氯化钾及肌苷，以供给人体必需的热量，病情严重者酌情应用复方氨基酸、鲜血或白蛋白。

（二）药物治疗

1. 维生素与消化酶　平日可用维生素B_1、B_2、C、K、多酶片等，不宜滥用其他品种繁多的“护肝”药，以免损伤肝脏功能。

2. 抗纤维化

(1) 秋水仙碱　为目前唯一应用于临床的药物。每日1mg每周服药5天，停用2天，服用6个月至一年。连续肝穿刺活检证实，可改善肝胶原纤维沉积，延长中位生存时间。但秋水仙碱毒副作用较大，应警惕血细胞减少。

(2) 中药　我国传统医药治疗肝纤维化的潜力较大。许多实验和临床研究证实，中医药的辩证论治可改善肝脏功能，肝脏微循环障碍、抑制胶原纤维生成或增加肝内胶原吸收等，从而症状好转、生化和纤维化指标改善，以及病理组织学改变减轻，常用的中药有丹参、黄芪、桃仁、当归、冬虫夏草等及各种中药方剂值得重视和研究。

（三）腹水的治疗

腹水的产生和持续与肝功能损害的程度密切相关，故治疗腹水的基本措施，应着重改善肝脏功能。包括卧床休息、增加营养及加强支持治疗等。腹水的治疗方法甚多，均应在此基础上进行。

1. 限制钠、水摄入　钠、水潴留是腹水产生的基本原理，因此限制钠水摄入量是治疗腹水的基础治疗。钠的摄入量每日为500-800mg（氯化钠1.2～2.0g），相当于低盐饮食；进水量限制在每日1000ml左右，如有显著低钠血症，则应限制在500ml。约有15%患者通过钠、水摄入限制，可产生自发性利尿，使腹水减退。腹水或浮肿消退后，仍需适当限制钠摄入、防止腹水再次出现。经限钠、水4～5天后，体重不减或尿钠排泄量<25mmo/L者，给予利尿剂或其他治疗。

2. 利尿剂

(1) 应用原则：一般可遵照“循序渐进”的原则；①先用作用较温和的利尿剂，后用作用较强的利尿剂；②先单一用药，后联合用药；③先小量用药，后逐渐增加剂量。

(2) 方法剂量：开始用安体舒通200mg每日4次，根据利尿反应每隔5日可增加80mg，直至增加至每日量400mg，若效果仍不显著，则可加用速尿，每日40～80mg，如果效果不佳，每3日增加

一次，最大剂量每日 160～240mg。

(3) 注意事项：腹水积聚于腹腔内，每日最大吸收率 700～950ml，且肝功能改善及肾脏恢复对钠水调节，需要一定的时间。因此利尿剂应用应注意：①剂量不宜过大，利尿速度不宜过猛，以每日体重减轻 0.5kg～1.0kg 为妥；②每周 1～2 次监测血清 Na^+、K^+、Cl^- 离子，以免引起电解质及酸碱平衡紊乱及诱发肝性脑病、肝肾综合征等；③在腹水接近完全消退时，利尿剂应逐步减量至停用，不可突然停用，以免腹水反跳。

3. 提高血浆胶体渗透压　每周定期静脉输注白蛋白、鲜血，对改善机体一般状况、恢复肝脏功能、提高血浆胶体渗透压及促进腹水的消退，有很大帮助。常可看见利尿剂效果不佳的病人，静脉输注白蛋白后尿量增加。

4. 腹腔穿刺排放腹水　单纯放腹水只能临时改善症状，传统上用于高度腹水影响心肺功能的病人，一次放出腹水 2000～3000ml 以减轻症状。近几年来有人采用放腹水加输注白蛋白治疗难治性腹水，每日或每周三次放腹水 4000～6000ml，同时静脉输注白蛋白 40g，直至腹水完全消退为止，这种方法需要很大的经济承受能力。

5. 腹水浓缩回输　是治疗难治性腹水的较好方法。放出腹水 5000ml，通过浓缩处理装置（超滤或透析）成 500ml，再静脉回输，可提高血清白蛋白含量和有效循环血容量、改善肾脏血液循环、减轻钠水潴留，从而逐渐消除腹水。浓缩腹水回输时同时用速尿。感染性或癌性腹水则应禁止回输。

6. 其他疗法　有腹腔-颈静脉引流术（又称 Le Veen 引流法）、胸导管-颈内静脉吻合术、门-腔静脉分流术等，因治疗效果不理想、并发症较多或手术难度大等原因，近来已少应用。

（四）门脉高压症的手术治疗

手术治疗的目的是降低门脉系压力，减少门脉高压相关性并发症、消除脾机能亢进。有各种门-腔分流术、断流术及脾切除术等。手术治疗效果与慎重选择病例、掌握手术时机密切相关。一般而言，在无黄疸、无腹水、肝功能损害较轻和无并发症手术效果较好；大出血时急诊手术、机体一般状况差、肝功能损害显著者，手术效果差。

（五）上消化道出血并发症治疗

食管静脉曲张破裂出血（EVB）常来势凶猛，出血量大，若不迅速救治，50%以上死于出血。救治 EVB 的主要对策有：重病监护、控制急性出血、预防再发出血及防治其它并发症（肝性昏迷、肝肾综合征）等。

1. 重病监护　病人应即安置在监护病房。留置鼻胃管以严密观察出血情况，判断循环血容量状态、迅速建立静脉通道以维持循环血容量稳定、配鲜血及检查肝、肾功能、电解质、血气等。

2. 控制急性出血　方法很多，有药物止血、气囊压迫，内镜治疗、介入疗法及急诊手术等。原则上是联合用药，几种疗法施治。

(1) 药物治疗　使用最方便，最常用的药物为血管加压素（VP）及其衍生物。VP 使内脏血管收缩而减少门脉血流量，致降低门脉压力。垂体加压素在我国应用最广泛，为减少其心脑血管副作用及提高其止血效果，目前主张小剂量（0.2～0.4U/min）静脉滴注，同时加用血管扩张剂硝酸甘油，止血后减半量继续维持 24 小时。VP 的衍生物三甘氨酰赖氨酸加压素，其止血成功率及副作用均优于 VP。生长抑素有选择性减少门脉血流量及抑制胰高血糖素等释放的作用，控制急性出血成功率高且无全身性副作用。人工合成八肽生长抑素奥曲肽（善得定）和十四肽生长抑素（施他宁）12～24 小时止血率在 80%～100%，可是费用较昂贵。正确给药方法和剂量在取得疗效上很重要。

(2) 气囊压迫术　是简单有效的止血方法，止血成功率在 44%～96%。关键在于正确掌握使用，切实做好注意事项和取得病人的密切配合。气囊压迫止血虽是一种暂时措施，但为准备其他急救治疗赢得时间。

(3) 内镜治疗　有食管硬化疗法和静脉套扎术，急诊止血效果已充分肯定，在有经验者止血率 >90%；止血后应常规完成疗程，则可减少再出血率和改善长期预后。

(4) 介入治疗　上述急诊治疗后仍出血不止或反复出血患者，可作经颈静脉肝内门体静脉支撑器分流术（TIPSS），但技术设备及操作经验要求较高。

3. 预防再出血　在实施控制急性出血的措施时，就应预防止血后再出血。一般仍是用药物和内镜治疗联合应用。常用药物有普萘洛尔（心得安）、哌唑嗪或 5-单硝酸异山梨醇酯等口服。

4. 防治肝性脑病、肝肾综合征、继发感染，详见有关章节。

【预后】

肝硬化的预后与病因、病变类型、肝功能代偿程度及有无并发症有关。血吸虫肝纤维化、酒精性肝硬化、循环障碍所致的肝硬化、胆汁性肝硬化

等，如未进展至失代偿期，在消除病因和积极处理原发疾病后，病变可趋静止，预后相对比肝炎后肝硬化为好；少部分小结节性或再生结节不明显性肝硬化，病变进展缓慢，甚至可终身处于代偿期，但大结节性或混合性肝硬化，往往因进行性肝功能衰竭死亡。失代偿期患者，黄疸持续不退或深度黄疸、难治性腹水、凝血酶原时间持续或显著延长，以及出现任何一种并发症者预后均差。死亡原因常为肝性昏迷、上消化道出血与继发感染等。

（梁扩寰）

参考文献

1. 过晋源．肝硬化．见：黄铭新主编．内科理论与实践 上海：科学技术出版社，1988，297～320
2. 郑芝田主编．胃肠病学．第2版．北京：人民卫生出版社，1993，914～939
3. 王宝恩．肝硬化．见：潘国宗，曹世植主编．现代胃肠病学．北京：科学出版社，1994，1500～1523
4. 江绍基主编．临床肝胆系病学．上海科学技术出版社，1992，276～305
5. 梁扩寰主编．肝脏病学．北京：人民卫生出版社，1995，588～635
6. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 9th ed. London: Blackwell, 1993. 357

第三十九章 肝性脑病

肝性脑病（hepatic encephalopathy；HE）是多种病因所致的肝功能严重受损及/或门体静脉分流而引起的中枢神经系统抑制，是以意识行为改变或昏迷为主要表现的临床综合征。其意识障碍是可逆的，随着病情加重，病人意识障碍明显，可进入昏迷状态。因此，肝性脑病又被称为肝昏迷（hepatic coma）。

【分类】

根据病程长短和肝性脑病出现的时间，可分为暴发性肝衰竭（fulminant hepatic failure；FHF）或称急性肝衰竭（acute liver failure）和慢性肝性脑病两类。

1970年Trey将暴发性肝衰竭定义为原无肝病者突然发生大量肝细胞坏死或出现严重的肝功能损害，并在8周内出现肝性脑病。近年Roger Williams根据黄疸至肝性脑病出现的时间提出：＜7天者为超急性肝衰竭（hyperacute liver failure），此类型多伴Ⅳ期脑病和脑水肿；8～28天者为急性肝衰竭（acute liver failure）；4－12周者为亚急性肝衰竭（sub-acute liver failure）。

我国在1995年全国传染病寄生虫病会议上将重型肝炎分为急性、亚急性和慢性三类。急性重型肝炎（以前称暴发性肝炎）指急性黄疸型肝炎，起病后10天内迅速出现精神神经症状，凝血酶原活动度低于40%而排除其它原因者，同时患者常有肝浊音界进行性缩小，黄疸急剧加深、肝功能明显异常。亚急性重型肝炎（以前称亚急性暴发性肝炎）指急性黄疸型肝炎，起病后10天以上出现凝血酶原时间明显延长（凝血酶原活动度低于40%），同时具备以下指征之一者：①出现Ⅱ度以上肝性脑病症状；②黄疸迅速加重（数日内血清胆红素上升大于171μmol/L），肝功能严重损害（血清ALT升高或酶胆分离、A/G倒置、丙种球蛋白升高）；③高度乏力及明显食欲减退或恶心呕吐，重度腹胀或腹水。慢性重型肝炎指临床表现同亚急性重型肝炎，但有慢性肝炎、肝硬化或乙型肝炎表面抗原携带史、体征及严重肝功能损害，或虽无上述病史，但影像学、腹腔镜检或肝穿检查支持慢性肝炎者。

急性肝衰竭的死亡率很高，达50%～90%。常见的病因如表13-39-1。慢性肝性脑病又称门体性脑病，是各种病因所致肝硬化和/或门-体分流术后，毒性物质进入体循环，引起中枢神经系统抑制。

表13-39-1 急性肝衰竭的病因

病毒性肝炎	甲、乙、丙、丁、戊型
药物	扑热息痛、氟烷、苯妥英类
毒物	毒蕈、四氯化碳
血管性因素	缺血、肝小静脉阻塞综合征、Budd-Chiari综合征、心源性休克、恶性肿瘤
其它原因	Reye综合征、妊娠急性脂肪肝、Wilson病

急性肝功能衰竭脑部常无明显解剖异常，50%左右存在脑水肿。慢性肝性脑病常见大脑和小脑灰质及皮层下组织的原发性星形细胞肥大和增多，病程长者大脑皮层变薄，神经元及神经纤维消失，皮层深部可有片状坏死，小脑和基底节也可累及。急性和慢性肝性脑病的区别见表13-39-2。

表13-39-2 急性和慢性肝性脑病的区别

项目	急性肝性脑病	慢性肝性脑病
症状		
右上腹痛	常见	偶见
起病速度	快	缓慢
恶心呕吐	常见	罕见
体征		
肝脏体积	缩小	质硬，可不变或增大
肝脏触痛	有	无
肌肉质量	正常	减少
腹壁侧支循环	无	有
腹水	偶见	常见
癫痫发作	偶见	罕见
扑翼样震颤	偶见	常见
躁狂	常见	罕见
实验室检查		
血清转氨酶	很高	中度升高或正常
凝血机制异常	常见	常见
血清氨基酸	除支链氨基酸外，普遍增加	芳香族氨基酸增加，支链氨基酸降低
病理		
中枢神经系统	常伴脑水肿 偶有脑疝形成	神经胶质异常 （Ⅱ型星形细胞增生）
脊髓改变	无	可有但罕见
肝脏	肝细胞大片坏死	肝硬化

【发病机理】

有关肝性脑病的发生机理有众多学说，但是目前还没有一种假说被广泛接受。从动物肝衰竭模型到临床研究，各种假说均提出在肝脏受损时，有一种或多种影响神经活性的物质增多，通过改变了通透性的血脑屏障，作用于中枢神经系统。近年来，除氨中毒、协同神经毒素和假性神经递质假说有一定进展外，特别提出了神经元膜面受体（GABA/BZ 受体）改变假说。

（一）氨中毒假说

氨中毒假说是指严重肝脏疾病时，由于氨的来源、生成、吸收增加，清除减少，导致血氨增高。通过影响脑的能量代谢、神经细胞膜及递质导致中枢神经系统紊乱。

氨主要来源于两方面，外源性来源于肠道含氮物质的分解代谢和细菌合成，内源性来源于肌肉、骨骼、脑等器官蛋白质的分解代谢。肝衰竭时，由于胃肠蠕动和分泌减少，消化吸收功能差，肠内未经消化的蛋白质增多。另外，肠道菌群紊乱增殖旺盛，其所分泌的与氨基酸代谢有关的酶和尿素酶增加，影响尿素肠肝循环，使外源性产氨增多。体内蛋白质分解代谢占优势，使内源性产氨增多。内外源性产生过多的氨是由于肝实质的严重损害不能充分通过鸟氨酸循环合成尿素来清除，另外，由于肝病患者肌肉丧失致外周组织合成谷氨酰胺减少。此时，氨生成增多，清除减少，导致血氨增高。氨透过血脑屏障，消耗 α-酮戊二酸，从而影响脑组织的三羧酸循环，并使 ATP 生成减少，干扰脑的能量代谢。同时氨是一种具有神经毒性的化合物，可致中枢神经系统直接损害。

（二）协同神经毒素假说

硫醇、短链脂肪酸、酚等物质在肝衰竭时也大量积聚，三者与氨能互相增强毒性。Zieve 发现给予动物小于致昏迷的氨量，动物不发生昏迷，若同时加用硫醇或脂肪酸则可引起昏迷，而且这些化合物均可引起暴发性肝衰竭时的脑水肿。协同神经毒素假说也用来解释血氨增高与脑病不是平行关系的现象。

（三）假性神经递质学说

1971 年，Fischer 提出了假性神经递质学说。该学说认为正常人芳香族氨基酸在肝脏中分解，支链氨基酸在骨骼中分解。肝衰竭时支链氨基酸减少，芳香族氨基酸增多，支链氨基酸/芳香族氨基酸下降。二者通过竞争同一转运系统进入血脑屏障，芳香族氨基酸最终在脑内增多。其中苯丙氨酸和酪氨酸一方面通过竞争酪氨酸羟化酶，使酪氨酸在形成多巴过程中所需的酶缺乏，导致多巴合成不足，从而正常神经递质多巴胺、去甲肾上腺素减少，另一方面，过量的苯丙氨酸和酪氨酸可经脱羧与 β-羟化分别形成苯乙胺、苯乙醇胺、酪胺。这些物质与正常神经递质结构相似，但传导神经冲动的能力仅有正常递质的 1%，故称为假性神经递质。

当假性神经递质被脑细胞摄取而取代了正常递质时，神经传导发生障碍，冲动不能正常的传导至大脑皮层，出现意识障碍或昏迷。正常锥体外系基底节保持抑制与兴奋的平衡，当通路中的多巴胺被假性神经递质取代后，则乙酰胆碱能占优势，出现扑翼样震颤。

（四）神经元膜面受体改变假说

1982 年来，Schafer 和 Jones 提出肝性脑病时血中 γ-氨基丁酸（GABA）浓度升高，GABA 可通过血脑屏障导致神经元膜面受体改变。

GABA 是主要的抑制性神经递质，由神经元突触前的谷氨酸盐经脱氢酶作用而合成，贮存于囊泡内，并无生物学效应。当它释放至突触间隙，并结合到突触后神经元膜面的特异性受体上才有抑制性作用。这种受体包括 GABA、苯二氮草（BZ）、苯巴比妥（BARB）三种配位体，并有协同性结合位点，称之为超分子复合物（supermolecular complex）。当 GABA 与其受体结合或同时有 BZ/BARB 作用于结合位点时，氯离子由神经元胞膜裂隙进入细胞浆，原来静止的细胞膜电位变为高极化状态，才使 GABA 起明显的抑制作用。

在肝性脑病时，GABA 浓度升高，受体的数量增加，BZ 与 BARB 结合位点的密度与亲和性也提高，使 GABA 神经抑制作用更明显。出现肝性脑病所常见的意识与运动调节功能障碍（图 13-39-1）。

【临床表现与诊断】

（一）病史

急性肝衰竭病人多无肝病史，诱因常不明，可在数日内昏迷或死亡。慢性肝性脑病有各种慢性肝病病史，且大多有高蛋白饮食、消化道出血、感染、大量放腹水、快速排钾利尿等诱因，脑病可反复发作。

（二）症状与体征

肝性脑病早期可有性格行为改变，而后可出现明显黄疸、出血倾向、肝臭、扑翼样震颤。随着病情加重，有些发生脑水肿及心脏、肾脏、肺脏等主要脏器损害，导致昏迷、低血压、少尿、呼吸衰

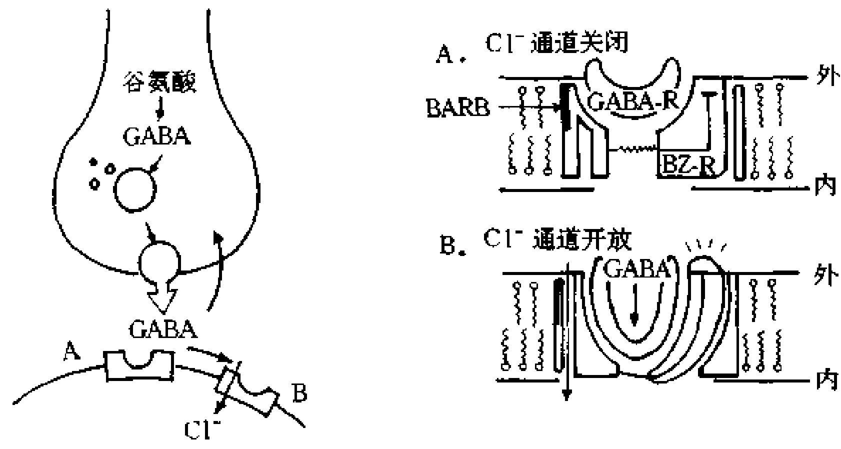


图 13-39-1 突触后神经元膜面受体改变示意图

表 13-39-3 肝性脑病的临床分期

分期	精神意识	神经系统表现 扑翼样震颤	正常反射	病理反射	脑电图
Ⅰ期（前驱期）	性格改变：多为欣快 行为改变：无意识动作 睡眠改变：昼夜颠倒	多无	存在	（－）	无改变
Ⅱ期（昏迷前期）	定向定时、语言书写障碍，嗜睡	有	存在	（＋）	可有对称性θ波
Ⅲ期（昏睡期）	昏睡状态，反应存在，可唤醒	有	存在	（＋）	可有对称性θ波
Ⅳ期（昏迷期）	完全昏迷，反应消失	多消失	消失	（±）	可有极慢δ波

竭、DIC 等相应的临床表现。

（三）临床分期

根据精神意识、神经系统和脑电图表现，常将肝性脑病分为四期，见表 13-39-3。但临床上前后各期可有重叠，并不能截然分开。

（四）辅助检查

1．实验室检查

为了解肝脏功能，血清生化学指标应包括：转氨酶、胆红素、A/G、凝血酶原时间、碱性磷酸酶、γ-球蛋白。针对病因学应检测：各型肝炎病毒、血清和尿中药物水平。针对不同机理应检测：血氨、血浆氨基酸。此外，还应监测血糖、电解质、尿素氮、肌酐、血气和血、痰、尿培养等指标。

2．心理学检查

包括一般检查，即对时间、地点、人物的反应和记忆，对计算及数字的敏感（常用连续减 7 的方法）。特殊检查如韦氏成人智力量表等。

3．神经系统检查

随着肝性脑病的进展，脑电图的变化为波幅逐渐增高，频率变慢，出现θ波，但是脑电图的表现有时不敏感和特异。

近年来诱发电位（evoked potential；EP）技术比一般脑电图更能精确反应大脑电活动，在肝性脑病病人中有一半以上异常。可分为视觉诱发电位（VEP）、脑干听觉诱发电位（BAEP）及体表感觉诱发电位（SSEP）几种，对其敏感性各家报道不同。

（五）诊断和鉴别诊断

主要诊断依据：①急性或慢性肝病史；②有肝性脑病的临床表现：如精神异常、昏睡或昏迷；③血氨增高或血浆氨基酸谱的变化；④明显肝功能损害。此外有肝性脑病的诱因，扑翼样震颤和脑电图、诱发电位等的异常对于诊断也有重要意义。

肝性脑病特别是急性肝衰竭唯一的突出表现为精神症状，易误诊为精神病，应注意鉴别。另外，已昏迷的患者还应与脑血管意外、糖尿病昏迷、低血糖昏迷、尿毒症昏迷、脑部感染和镇静剂过量相鉴别。

【治疗】

肝性脑病的治疗目前无特异性疗法，应采取综合治疗措施。治疗原则为：①去除诱因，保持内环境稳定；②参考不同发病机理清除毒性物质，促进肝细胞再生；③积极预防和治疗并发症；④适时人工肝支持及肝移植。

（一）基础治疗

1. 去除诱因，保持内环境稳定

许多诱因可诱发或加剧肝性脑病，特别是在慢性肝病时更加明显。常见的诱因有：蛋白质摄入过量、感染、消化道出血、放腹水、大量排钾利尿、便秘、腹泻、低血糖、电解质及酸碱失衡、大量应用镇静药物等。在临床上，一方面应尽力寻找诱因，予以去除和纠正。另一方面应避免产生医原性诱因，特别是禁用或减量使用对肝脏有损害的药物。

内环境稳定是以维持正氮平衡及电解质酸碱平衡为基础的。维持正氮平衡，每日应保证热量5016～6688kJ，热量的供给多使用高糖溶液加适量的支链氨基酸合剂。在肝性脑病开始数日内禁食蛋白，随着病情好转，神志清楚后可适量增加蛋白质。但应控制在每日40克以下，且以植物蛋白为佳。

液体入量限于每日1500～2000ml，腹水病人可根据前日尿量加1000ml。电解质失衡中以低钾低氯常见，应预防并纠正。此外，稀释性低钠、少尿导致的高钾及低钙、低镁均应及时处理。

酸碱失衡最常见的是碱中毒。主要为低钾低氯致代谢性碱中毒和通气过度致呼吸性碱中毒，可通过补钾和静点精氨酸盐纠正。在疾病晚期，肾功能衰竭病人多出现代谢性酸中毒，对此可在改善肾功能同时，适量应用谷氨酸盐。

2. 针对发病机理清除不同毒物，促进肝细胞再生

(1) 纠正氨中毒：降低血氨可通过减少吸收，加速分解两方面进行。

肝性脑病病人特别是在消化道出血及便秘时，用大黄、硫酸镁导泻及用弱酸性液体灌肠（生理盐水1～2L加用食醋100ml，灌肠每日两次），可减少外源性肠道含氮物质及毒性代谢产物的生成和吸收。

由于胃肠道细菌合成约40%的氨，因此控制肠道菌群能有效地减少过量氨的产生。抗生素中可用新霉素每日1～4g，但因其仍有1%～3%吸收，长期应用引起肾脏和听神经损害，提倡短期联合使用或慎用。可加用甲硝唑0.2g每日3～4次。此外，含有双歧杆菌的微生态制剂，可起到维护肠道正常菌群，减少内毒素吸收的作用。

已证明乳果糖（Lactulose）对于急慢性肝性脑病均是有效的药物。它是人工合成的含酮双糖，为4-O-β-D吡喃半乳糖-D-果糖。它通过降低肠道pH值，渗透性腹泻，改变肠道菌群，使氨渗入细菌蛋白等方面减少氨的吸收。开始时口服30～50ml tid，以每日排出2～4次软便为宜，还可用300ml加水700ml共1000ml灌肠。以后可加量至每日100ml分4～5次口服。临床观察应用乳果糖的病人80%～90%血氨降低。另外可选择甜味较轻的二糖类似品乳梨醇（Lactitol）0.5g/kg，bid，效果与乳果糖类似。

促进氨的清除可应用谷氨酸盐和精氨酸盐。谷氨酸可与氨结合生成谷氨酰胺，经肾脏排出，故理论上谷氨酸盐可促进氨清除。谷氨酸钠（6.3g/20ml，含钠34mmol）和谷氨酸钾（5.75g/20ml，含钾34mmol），每次80ml加入500ml葡萄糖中静点，二者的选择可根据血钾钠和具体病情调节使用。精氨酸是肝脏鸟氨酸循环合成尿素过程中的中间产物，它并不结合氨，故清除氨的机制是间接的。在肝性脑病碱中毒时，可用25%盐酸精氨酸40～80ml加入500ml葡萄糖液中静点。对于应用谷氨酸盐及精氨酸，很多人认为疗效不确定或无效，但临床针对病情适当应用也有一定辅助效果。

(2) 纠正假性神经递质：理论上提高支链氨基酸含量，可减少假性神经递质合成。另外供给肌肉支链氨基酸也可减少肌蛋白分解，利于氨代谢。目前有单纯支链氨基酸、六合氨基酸、以支链氨基酸为主的14种氨基酸三种制剂，每日用量500ml。在实际临床应用中，对支链氨基酸的评价不一，但作为改善营养，促进蛋白质合成，维持正氮平衡这方面的作用则得到肯定。

其它可纠正假性神经递质的药物，如左旋多巴、溴隐停（Bromocoptine）效果不确定。

(3) 拮抗GABA/BZ受体：氟马西尼（Flumazenil，Ro15-1788）是BZ受体拮抗剂，通过抑制GABA/BZ受体发挥作用。有报道首次静脉注射0.2mg，每隔3分钟一次，总剂量0.4～0.6mg。对于肝性脑病病人神志及脑电图均有改善，但是最近也有临床双盲试验不支持。

在治疗急性肝衰竭方面近年有一些发展，如N-乙酰半胱氨酸（N-acetylcysteine）已引起重视。Williams提倡早期应用。在服扑热息痛过量所致肝衰竭8小时内应用可防止肝脏继续损害，并可提高氧的供给与利用，减少肾衰竭、低血压、脑水肿等并发症。机理与内皮松弛因子（endothelial derived relaxant factor；EDRF）及清除氧自由基有关。

(4) 促进肝细胞再生：为了肝细胞再生，曾研究人胎肝细胞输注疗法，由于各种原因尚不宜推广应用。有报道应用从幼年动物肝脏提取的促肝细胞

生长素（PHGF）对于急性重型肝炎有一定治疗作用。张宜俊报道治疗重型肝炎 1687 例，用 PHGF80～120mg/日加入 10%葡萄糖 500ml 中静点，一个月为一疗程，PHGF 组病死率为 36.2%，而对照组为 58.8%（P<0.01）。

3. 预防与治疗并发症

（1）脑水肿和脑病：急性肝衰竭多伴脑水肿，病毒性肝炎所致者高达 80%。与之相反，大多慢性肝性脑病病人尽管有昏迷但多无脑水肿。导致脑水肿的机理尚不清楚，推测一方面与氨等毒物破坏血脑屏障，另一方面与内毒素致脑细胞毒损害有关。临床上脑水肿可有瞳孔反射异常，脑干反射受损等表现，但此时水肿已十分严重不易纠正。近年来主张连续监测颅内压（intracerebral pressure; ICP），尽早处理高颅压状态。监测方法可用硬膜外管。监测的目标是使 ICP 维持在 2.7kPa（20mmHg）以下、脑灌注压（cerebral perfusion pressure; CPP = 平均血压-ICP）维持在 6.7kPa（50mmHg）以上，并保证脑血流量（cerebral blood flow; CBF）不致过低。

对于脑水肿一般处理包括将头抬高 20 度以保证最大 CPP，避免接触、咳嗽、呕吐等刺激，纠正低氧血症，保证呼吸通畅。

甘露醇是减轻脑水肿、降低 ICP 的主要药物。用法为 0.5g/kg 于 10 分钟内推完，同时监测血浆渗透压，若小于 320mOsm/L，可重复使用。对于肾衰无尿病人慎用。反复用甘露醇等综合方法无效者，为顽固性颅内压升高，可考虑用戊巴比妥。方法为 100～150mg，每 15 分钟静推一次，共 4 次，然后持续静点 1～3mg/（kg·h）。但是该方法必须在连续监测颅内压和血压的情况下应用，因为使用戊巴比妥极易导致低血压，从而使脑灌注压降低。有报道预防用地塞米松效果不佳。

（2）感染：急性肝衰竭的病人中约有 80%存在感染，其中 27%的病人感染直接导致死亡。肝衰竭时 Kupffer 细胞受损、清除毒素作用下降，可致肠菌移位而发生内毒素血症。内毒素血症可刺激单核吞噬细胞释放肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor; TNF）及炎性细胞因子，引起微循环障碍及 DIC，导致肝细胞缺氧，加重肝损伤。

感染以革兰阳性菌多见，54%为葡萄球菌。真菌感染亦存在。感染类型以肺炎最常见，其次是尿路感染、菌血症和静脉插管感染。严重的感染常无发热和白细胞增高。当有不明原因的血压下降或尿量减少，发生严重酸中毒或合并弥漫性血管内凝血时应该考虑有继发感染存在。

防治继发感染包括严格无菌操作，连续监测血尿便培养及床旁胸片。应用抗生素时多选择广谱抗生素，以三代头孢、新型氧喹诺酮类为首选。准备肝移植的病人应常规给予抗生素和抗真菌药。

（3）肾衰竭：肾衰竭的发生率在扑热息痛过量的肝衰竭病人中为 70%，其它原因的为 30%。当尿量＜500ml/24h 及血清肌酐＞300mmol/L 时应考虑发生了肾衰竭。处理时应明确病因，禁用肾毒性药物，严格限制液体用量，补液后尿量不增多提示发生了肝肾综合征或急性肾小管坏死，可用大剂量速尿加小剂量多巴胺（2～4μg/kg·h）静点。

透析在肝性脑病病人中慎用，因为低血压导致的脑灌注压降低及肝素抗凝均有危险。

（4）呼吸衰竭：急性肝衰竭的病人 30%发生急性呼吸窘迫综合征（ARDS），动脉氧分压下降＜70mmHg，而且 PaO_2/FiO_2＜300mmHg，发生机理可能与内源性内毒素血症激发炎性介质损伤肺微循环，肺泡膜功能改变及表面活性物质减少有关。

近年来提倡用间歇正压给氧（intermittent positive pressure ventilation; IPPV）及高频喷射通气改善供氧。呼气末正压给氧（PEEP）可通过增加气道压力和胸内压而加重脑水肿故主张慎用。前列环素及 N-乙酰半胱氨酸可增加组织摄氧和对氧的利用。

（5）心血管、血液动力学异常及微循环障碍：心血管异常多表现有心动过速、室性异位搏动、房室传导阻滞和 ST 段升高。血液动力异常表现为高排低阻和低血压。

监测肺毛细血管楔压（PCWP）使之维持 8～12mmHg。若＞20mmHg 提示左心衰及肺淤血、肺水肿。纠正低血压宜在监测中心静脉压（CVP）的指导下进行，如 CVP＜5cmH_2O，表示循环血量不足，应予快速输液；如 CVP＞12cmH_2O，应停止输液或减慢输液速度并根据情况应用强心、利尿剂。若血压持续不升高，可应用多巴胺，必要时考虑应用山莨菪碱或东莨菪碱等胆碱能神经 M 受体阻滞剂，也可应用 α-受体阻滞剂如酚妥拉明或酚苄明。

杨国栋等报道，应用莨菪类药物（山莨菪碱、东莨菪碱）治疗急性重型肝炎 74 例存活率为 35.1%，对照组 50 例存活率 12%；治疗亚急性重型肝炎，170 例存活率为 57%，对照组存活率仅为 17.6%。机理是由于去除全身及肝脏微循环障碍，从而利于消除脑水肿，促进肝细胞再生。

(6) 凝血功能障碍：由于肝衰竭时，合成凝血因子减少，感染等因素致DIC又使凝血因子消耗，常出现凝血功能障碍。临床上可应用凝血酶原时间及凝血因子Ⅴ水平来监测。凝血酶原时间在很大程度上反映肝脏损害程度及提示预后。因子Ⅴ半衰期短，反映肝细胞合成功能更敏感。Williams R提出应用因子Ⅷ/Ⅴ比值对判断预后有价值。

当存在凝血功能障碍及DIC时，在高凝期可考虑持续静脉给予低剂量肝素。在消耗性低凝期，可使用新鲜血、新鲜冰冻血浆以补充凝血因子及血小板。如出现消化道出血可用 H_2 受体阻滞剂。

(7) 营养代谢障碍及水电解质酸碱失衡：肝性脑病病人由于疾病和饮食障碍处于高分解代谢状态及负氮平衡，因而供给足够的热量维持正氮平衡极为重要。特别是急性肝衰竭。供给热量一般应用高糖溶液酌加胰岛素（4～6g糖/1单位正规胰岛素）。为了满足热卡需要，可用支链氨基酸、脂肪乳等。于急性肝衰竭，可以静脉补充人血白蛋白（每日10～20g）或血浆以纠正低蛋白血症。

肝衰竭时低血糖发生率50%，是由于胰岛素灭活障碍，糖原储备下降所致。临床上应每小时监测血糖，当血糖<3.5mmol/L时，静推50%葡萄糖50ml。欲维持血糖正常，应维持静点10%或20%葡萄糖。对于急性肝衰竭，为减少水摄入，减轻脑水肿，主张使用高渗（30%～50%）葡萄糖。

酸碱失衡开始常为混合性碱中毒，后来由于组织缺氧，无氧酵解乳酸产生增多，致代谢性酸中毒，根据不同情况予以纠正。

（二）特殊治疗

肝性脑病依靠上述综合治疗仍有较高死亡率，大部分肝细胞变性、坏死、功能衰竭不能得到良好控制。此时，进行人工肝支持及肝移植治疗具有重大意义。

1. 人工肝支持治疗　理想的人工肝应具有人体肝脏生物合成及解毒两方面的功能。因此，清除体内积聚的毒物，提供正常的由肝合成的物质是人工肝支持的目的。另外，短暂的人工肝支持可提供肝细胞再生的条件和时间，使具有强大再生能力的肝组织恢复。由于肝移植时，需要等待供体，人工肝支持又是等待移植病人的过渡疗法。

目前人工肝分为非生物型和生物型两大类。非生物型人工肝包括血液透析/滤过、血浆交换、血液灌流三种。此种类型以解毒功能为主。血液透析/滤过是用各种材料制成的半透膜进行透析，能有效的去除尿素、肌酐及无机磷酸盐等小分子物质，但对中大分子物质清除率较低。血浆交换是将病人血液引入多孔膜材料制成的空心纤维管型血浆分离器，再与健康人的血浆置换。可去除大分子物质（如内毒素）及中小分子物质，可用于药物性肝衰竭病人。血液灌流是将病人的动脉血输入装有树脂或活性炭等材料的灌流柱，静脉输出。起到吸附毒物的作用。非生物型人工肝的进展集中在滤过材料方面，其中有三醋酸纤维膜及聚甲基烯酸甲酯膜，血液灌流的新型树脂和活性炭微囊等新型材料，已取得较好效果。

生物型人工肝以培养肝细胞为基础的体外生物型人工肝支持系统（extracoporeal bioartificial liver support system；EBLSS）为主。动物实验和临床个例报道疗效良好。EBLSS系统将培养肝细胞置于体外循环装置，即生物反应器中，患者血液/血浆流过生物反应器时，通过半透膜与培养肝细胞间进行物质交换，达到人工肝支持作用。此外，混合型生物人工肝即非生物型加EBLSS和肝细胞移植均在研究发展中。

2. 肝移植　肝移植是指用手术方法植入一个有活力的健康肝脏，以获得良好的肝功能。近年来肝移植发展迅速，至1992年全世界共施行21324例肝移植，一年生存率为40%～80%，主要与疾病的严重程度、移植早晚有关，最长存活者已达24年。大多数导致急性肝衰竭的原因所致者一般不复发。

进行肝移植时，对病人的选择和移植的时机十分重要。英国皇家医学院医院（King's College Hospiatl；KCH）的标准为：

因扑热息痛过量引起的急性肝衰竭：

服药24小时后pH<7.3（无论脑病等级）

或者有以下三条：①血清肌酐>300μmol/L（3.4mg/dL）；②脑病Ⅲ/Ⅳ级；③凝血酶原时间>100s。

非扑热息痛引起：

凝血酶原时间>100s（无论脑病等级）

或以下五条中任意三条：①凝血酶原时间>50s。②脑病前黄疸出现>7d。③病因为非甲非乙型肝炎或其它药物。④年龄<10岁或>40岁。⑤血清胆红素>300μmol/L（17.5mg/dl）。

Villejuif建议用凝血因子Ⅴ做标准。因子Ⅴ<20%，年龄<30岁，合并脑病；因子Ⅴ>30%，年龄≥30岁，合并脑病。此外，还有人建议用病程、脑病、凝血系统、脑水肿、肝穿、肝体积综合判断。

肝移植的禁忌症：①感染：进行性活动性感染、菌血症为禁忌，但24小时使用抗生素，临床情况平稳可进行移植。②心血管异常：高排低阻和低血压使用肾上腺素和去甲肾上腺素为相对禁忌症。③呼吸衰竭ARDS为禁忌症。④脑水肿ICP>35mmHg一小时以上，结合CPP<40mmHg一小时以上，神经系统不能恢复。⑤年龄精神因素：大于50岁的患者宜慎重。

肝移植可提高生存率，但应加强术后护理，对各系统进行严密监测。

（王宝恩）

第四十章 原发性肝癌

【引言】

肝癌分为原发性肝癌与继发性肝癌，前者原发于肝，后者来自其他器官的原发癌。本章重点论述原发性肝癌（以下简称肝癌）。肝癌自建立其科学基础以来已有百余年历史，前半个世纪进展缓慢，近50年来几乎每10年都有可喜的进步。50年代大肝癌的规则性切除使5%～10%的病人受益；60年代乙型肝炎病毒和黄曲霉毒素的发现使肝癌病因研究有了进步，肝移植也在此时问世；70年代甲胎蛋白检测用于普查，开辟了肝癌临床研究的一个新领域——小肝癌或亚临床肝癌的研究；80年代医学影像学的突飞猛进，使1cm小肝癌已可能被检出，分子生物学的进步，又为肝癌的诊断与治疗提供了潜在有重要意义的前景。概言之，肝癌病因的概念已有所更新，诊断已由较难变为较易，治疗已由单一的外科变为多种方法的综合应用，预后也由不治变为部分可治，肝癌的基础研究已成为肿瘤基础研究的一个热点。

【流行病学】

（一）世界肝癌的地区分布

就肿瘤死亡率而言，肝癌在全球男性中占第七位，女性中占第九位；肝癌高发于东南亚和非洲，每年导致250,000人死亡，在日本，法国和意大利等，肝癌并有上升的趋势。

肝癌发病率较高的国家和地区有莫桑比克，乌干达，南非，马来西亚，印尼，新加坡，泰国，菲律宾，中国，日本等；中发区如意大利，西班牙，东欧南部；低发区如英，美（阿拉斯加除外），北欧，加拿大，澳大利亚等。

（二）我国肝癌的地区分布

在我国，肝癌死亡率占肿瘤死亡率的位次，在农村为第2位（仅次于胃癌），在城市为第3位（次于肺癌和胃癌）。根据1990年的统计，肝癌死亡率在部分城市为20.10/10万人口，在部分农村为24.34/10万人口；每年有110 000人死于肝癌，约占全世界肝癌死亡人数的45%。

我国肝癌高发于江苏，福建，广东，广西等东南沿海地区的江河海口与岛屿。如著名的高发区启东，同安，顺德，扶绥等，其死亡率达30/10万人口以上。

（三）肝癌的人群分布

通常，高发区肝癌中位年龄低，低发区则较高，如非洲30～40岁，我国40～50岁，美国55～65岁；发病率高的地区男性比例也较高，我国肝癌男女比约3:1。中国血统人群在世界各地其发病率均较高，但在美国出生的第二代华人则发病率有下降趋势。

【病因学】

我国资料表明，我国肝癌的主要病因因素有病毒性肝炎感染（主要为乙型和丙型），食物中的黄曲霉毒素污染，以及农村中饮水污染。其他还有吸烟，饮酒，遗传因素等。

（一）病毒性肝炎与肝癌

病毒性肝炎与肝癌关系主要为乙型与丙型肝炎，即HBV与HCV。二者关系密切主要是基于以下事实：①肝癌病人血中不少可测出HBV或HCV标记，我国肝癌病人HBV标记阳性达90%左右，抗HCV阳性则仅10%左右；日本则反之，HBV阳性不到30%，而抗HCV阳性达70%左右；南欧亦以HCV为主要背景；HCV感染的主要来源为输血。②流行病学材料提示，人群HBsAg阳性率与肝癌死亡率有关。③HBsAg阳性者，其肝癌的相对危险性为HBsAg阴性者的10～50倍左右。④发现肝癌病人有HBV-DNA整合现象，而HBV-DNA整合又与N-ras癌基因的激活有关。⑤最近又发现HBV的X基因与癌变有关。

我国材料提示，HBV感染者患肝癌的相对危险性为HCV感染者的4倍，但不少材料提示单一的病毒性肝炎仍难以解释整个肝癌病因学，其作用为致癌抑促癌亦未搞清。

（二）黄曲霉毒素与肝癌

黄曲霉毒素与肝癌有关主要基于以下现象：①人群黄曲霉毒素（AFB1）的摄入量（主要为霉变的玉米或花生）与肝癌死亡率呈正相关。②肝癌的死亡率曲线与地区温湿曲线相符，间接支持黄曲霉毒素学说。③已证实黄曲霉毒素在实验动物可诱发肝癌。④食物与肝癌死亡率关系的调查提示进食玉米，花生，花生油与之有关，而进食米，蔬菜，蛋白质，纤维等则与之无关。

（三）饮水污染与肝癌

我国流行病学资料提示，肝癌高发与饮水污染有密切关系。材料有：①饮用污染严重的塘水或宅沟水者肝癌死亡率高，而饮用深井水者则肝癌死亡率低。②改饮深井水后，肝癌死亡率有下降趋势。③最近发现，塘水或宅沟水中的水藻毒素，如蓝绿藻，是一种强的促癌因素。

（四）其他因素

流行病学资料表明，在我国北方，饮酒是除上述因素外又一危险因素；而吸烟则与 HBsAg 阴性肝癌有关。

（五）多种因素的相互作用

流行病学资料表明，HBV 与黄曲霉毒素有协同作用。我国用树句作试验亦证实二者有协同作用。

【病理学与分子生物学】

（一）病理分型

传统的病理分类已沿用近百年，即原发性肝癌大体分为巨块型、结节型和弥漫型；显微镜下分为肝细胞性、胆管细胞性，和混合型肝癌。Edmondson 又根据分化好坏分为Ⅰ～Ⅳ级。70 年代由于 AFP 用于普查，发现了亚临床肝癌，或小肝癌。对此，国内肝癌病理协作组在 1901 年 Eggel 分类的基础上分为：①块状型：单块状，融合块状，多块状；②结节型：单结节，融合结节，多结节；③小癌型；④弥漫型。

日本 Okuda（1984）则分为：①膨胀型；②浸润型；③混合型；④弥漫型；⑤特殊型。Okuda 并发现日本膨胀型较多，美国浸润型多。

（二）早期肝癌的病理特点

早期肝癌或小肝癌（≤3cm）在病理上有某些特点：①常为单个结节。②常有包膜。③细胞分化较好。④癌栓较少。⑤二倍体较多。

（三）纤维板层型肝癌

在肝细胞癌中，近年发现了特殊的组织学亚型-纤维板层型肝癌（fibrolamellar carcinoma of the liver)。此型肝癌多见于青年，肿瘤常为单个结节，生长较慢，少见 HBV 感染，少伴肝硬化，AFP 多阴性，切除率较高，预后较好。中位生存期可达 32～68 月，而普通肝癌仅 6 个月。其病理特征为：强嗜酸性颗粒状的癌细胞浆，癌细胞巢间有大量平行排列的板层状纤维基质。此型肝癌在西方较多，我国较少。

（四）肝癌的肝病背景

胆管细胞癌常无肝硬化或病毒性肝炎背景。而我国肝细胞癌则合并肝硬化者占 85%－90%，其中大多数系病毒性肝炎后肝硬化，尤其是乙型肝炎后肝硬化，近年丙型肝炎后肝硬化似有上升的趋势。肝癌合并的肝硬化中，三分之一左右为小结节性肝硬化，三分之二左右为大结节性肝硬化。我国肝硬化病人合并肝癌者可达 50%左右。

（五）肝癌的起源与癌前期病变

过去由于观察到肝癌多为多发结节型，且肝癌切除后复发率高，加上动物实验化学诱癌中几乎均为多发结节型，因此大多认为肝癌为多中心发生。近年小肝癌切除后观察到不少长期生存者，因此，单中心发生也必然存在。但由于小肝癌切除后仍有不少复发问题，因此研究肝癌的单中心与多中心起源是肝癌相关基础研究的一个重要目标。有报道，分析 25 例肝移植所切除的肝中的 39 个＜1cm 的小肝癌，发现有自肝硬化至肝癌各个时期的病变，提示小肝癌切除后的复发有多中心发生的可能。关于肝癌复发来源的研究有几种方法：①用 HBV-DNA 整合的方法证明复发肝癌既有单中心发生，也有多中心发生。②通过染色体 16 杂合性的丢失亦有助多中心发生的诊断。③P53 杂合性的丢失也同样被用于此目的。

腺瘤样增生（AH）已被认为是肝癌癌前期，并可能已有早期癌灶。有报道，如大于 1.5cm，并有脂肪变，提示已有癌变。亦有认为不典型 AH 可能是非甲非乙肝炎相关肝硬化的癌前病变。

（六）肝癌的生物学特性与分子生物学

肝癌易侵犯肝内门静脉与肝静脉，从而导致肝内播散与远处转移，尤其是肺与骨的转移颇为常见；小肝癌切除后多数远期效果较好，但也有一部分极早期的小肝癌，尽管进行了早期切除，但仍然出现早期复发或转移，究其原因，均与肝癌的生物学特性有关。已初步发现，不少癌基因和生长因子与肝癌的侵袭性有关。如：突变型 P53，P21，TGFa，EGFR，c-erbB-2 等。例如侵袭性肝癌，P21 的阳性率为 39%，而非侵袭性肝癌的阳性率仅 17%；有复发转移的肝癌，P21 的阳性率达 39%，而无复发转移者则为 0%。有肝内播散的肝癌，突变型 P53 的阳性率达 71%，而无肝内播散者则仅 42%。但其在小肝癌和大肝癌中的表达差别不大（表 13-40-1）。说明肝癌的预后不少取决于肝癌的生物学特性。但小肝癌与大肝癌仍然有一些区别。已如上述，病理研究证实小肝癌多为分化良好，多为二倍体，多为包膜完整的单个肿瘤；当肿瘤增大，逐渐变为分化较差，较多异倍体，多结节和包膜不完整。有报道，对比小肝癌（＜3cm）与大肝

癌，发现66.7%小肝癌为二倍体，包膜侵犯较少（16%），癌栓较少（20%），切除后5年生存率较高（75%）；而大肝癌则异倍体占92%，84%有包膜侵犯，80%有瘤栓，切除后5年生存率为46.2%，为此认为3cm可能是生物学特性发生变化的重要界线。最近，还有发现，核仁组成区的数目与肝癌发生的多个阶段相关。

表13-40-1　癌基因表达与肝癌结节大小的关系

阳性率%	小肝癌（<=5cm）	大肝癌（>5cm）
P21	26.5（13/49）	30.8（12/39）
mP53	45.5（15/33）	48.6（17/35）
TGFa	43.2（16/37）	45.5（15/33）
EGFR	40.5（14/37）	54.5（18/33）
c-erbB-2	87.1（29/33）	96.9（31/32）

AFP阳性的肝癌多属Edmondson分级Ⅱ～Ⅲ极，近年发现AFP表达与P53突变有关，提示P53蛋白在肝癌发生发展过程中可能是AFP基因的一个调节因素。

【临床表现】

（一）肝癌的常见症状

肝癌的症状主要来自肝癌本身以及其肝病背景。就肝癌而言，早期可无症状，通常5cm左右肝癌70%左右无症状，无症状肝癌即亚临床肝癌亦70%左右为小肝癌。按国内分期，亚临床肝癌属Ⅰ期，有症状肝癌又分中（Ⅱ）期和晚期（Ⅲ）。Ⅱ期肿瘤的中位大小为9cm，而Ⅲ期者则为10cm。在临床上，症状来自肝癌抑肝炎或肝硬化，颇难区分。

通常肝癌由小变大，可出现肝痛，纳差，乏力，消瘦，腹胀，腹块，发热，黄疸等，但这些多属中晚期症状。由于有肝病背景，也可出现牙龈出血或鼻出血。由于有肝硬化门静脉高压，也可能出现上消化道出血。要注意一些容易忽略的非特征性症状，如腹泻，右肩痛等。肝癌结节破裂可出现急腹痛（内出血）。

（二）肝癌的常见体征

肝癌的体征同样可由肝癌与肝炎，肝硬化所引起。如肝大伴或不伴结节，上腹肿块，黄疸，腹水，脾肿大，肢肿；如肝硬化明显，可有肝掌，血管痣，腹壁静脉曲张。有时右上肝癌在肋下可扪不到肿块，而表现为肝上界上移。如有门静脉主干癌栓，则腹水常为高张力性。

（三）肝癌的少见表现

旁癌综合征为肝癌的少见症状，如红细胞增多症，低血糖症等。红细胞增多症占肝癌病人中的10%左右，可能与肝细胞癌产生促红细胞生成素有关。低血糖症发生率亦为10%左右，可能与肝癌细胞可异位产生胰岛素或肝癌巨大影响肝糖的制备有关。但近年临床上肝癌合并糖尿病者并不少见。

（四）肝癌转移与并发症的临床表现

肝癌多先有肝内播散，然后转移到肝外。转移多发生在晚期，但亦有在早期出现转移者，与肝癌细胞的侵袭性和机体的免疫功能有关。肝细胞癌进入血窦，侵犯肝内门静脉可导致肝内播散；侵入肝静脉则可播散至肺及其他部位，骨转移在晚期病人中并不少见，肾上腺，脑，皮下转移等亦可见到。肝癌亦可通过淋巴转移到淋巴结，尤其胆管细胞癌，通常首先见于肝门淋巴结，左锁骨上淋巴结转移亦时有发现。肝癌还可侵犯邻近器官组织，如膈，胃，结肠，网膜等。如有肝破裂，则可出现腹膜种植。

肝癌常见的并发症包括肝癌结节破裂，上消化道出血，肝功能障碍，胸水，感染等；亦有因肝静脉栓子脱落导致肺栓塞者；或因下腔静脉栓塞出现相应症状。

（五）肝癌的自然病程

基于对亚临床肝癌与小肝癌的研究，对肝癌的自然病程的概念已有所更新。与过去认为肝癌的生存期较短相反，肝癌的自然病程约为两年。小肝癌如用药物治疗，其1～，2～，3～，4～，和5年生存率分别为72.7%，36.4%，13.6%，13.6%和0%；这一结果与Ebara报告的结果相仿，其小肝癌（<3cm）的1～，2～，3年生存率为90.7%，55.0%，12.8%。

【实验室检查】

（一）肝癌的肿瘤标记

自1956年发现AFP，1964年在肝癌病人血中测得AFP以来，AFP至今仍为肝癌诊断中最好的肿瘤标记，其引伸包括AFP的异质体与单抗。我国肝癌病人约60%～70%AFP高于正常。通常正常值为20μg/L以下。凡AFP>500μg/L持续1月或AFP>200μg/L持续2月而无肝病活动证据，可排除妊娠和生殖腺胚胎癌者即可诊断肝癌。对肝癌诊断而言，假阳性主要来自与胚肝，卵黄囊，胚胎胃肠道有关的少数良恶性疾病，尤其是肝炎与肝硬化伴活动性病变者。

异常凝血酶原乃另一个有用的肿瘤标记，但其阳性率与肿瘤大小有关，有报导其阳性率为：<2cm 3%，<3cm 19.0%，3～5cm 55.6%，而>

5cm为66.2%；Tanabe等报导18例小肝癌（<5cm），其阳性率仅16.6%，为此，其早期诊断的价值有限。

岩藻糖苷酶（AFU）在肝细胞癌的活性较继发性肝癌和肝硬化为高，其阳性率可达70%～80%，对AFP阴性肝癌和小肝癌也有一定价值。

γ-谷氨酰转肽酶同功酶Ⅰ（GGT Ⅰ）对肝癌的阳性率约22%～55%，有助AFP阴性肝癌的诊断，但仍难排除假阳性，对小肝癌的诊断亦待证实。

其他标记如M_2型丙酮酸激酶同功酶有助良恶性肝病的鉴别诊断。

（二）病毒性肝炎标记

由于我国肝细胞癌90%有HBV背景，10%～30%有HCV背景，为此，HBV与HCV标记的检测有助肝癌的诊断。如医学影像学发现实质性占位病变，而病人HBsAg和抗HBc阳性，则肝癌的可能性较大，抗HBs阳性者合并肝癌的机会较少；同样，抗HCV阳性者亦增加肝癌的机率。如有实质性占位病变，而HBV与HCV标记均阴性，则肝细胞癌的可能极小，而应多考虑继发性肝癌。

（三）肝功能检查

常规的肝功能检查应包括：胆红质，白/球蛋白，SGPT（ALT），GGT，凝血酶原时间等。这些检查有助肝癌的诊断，有助指导肝癌的治疗。胆红质高多表示病期已晚；白/球蛋白倒置，反映肝功能失代偿，常难以耐受手术；ALT异常，或表示肝功能异常，或反映肿瘤及肝细胞的大量坏死；GGT的升高，或因肝癌巨大，或反映门静脉内有广泛癌栓，或说明肝功能异常，对手术或预后均有较大影响；异常凝血酶原时间异常，手术宜慎。

（四）免疫学检查

近年生物治疗已成为恶性肿瘤的第四种疗法，而且病人的免疫状态与病人预后关系密切，为此，免疫学指标也日趋重要，诸如NK，巨噬细胞活性，CD_4，CD_8等等也常作检查。

（五）X线检查

常规X线检查有助于了解有无肺转移，有助于了解胸腔有无积液；如右侧横膈抬高，则有助于诊断右肝上方的癌肿。

【特殊检查】

肝癌的特殊检查除定性的目的外，主要是定位诊断。近年由于医学影像学的突飞猛进，1cm的小肝癌已不难检出。

（一）超声显像（US）

超声显像是目前最常用的定位诊断方法，因其为非侵入性，易于重复应用，1cm小肝癌也不难查出。小肝癌常呈低回声占位，大肝癌或呈高回声，或呈高低回声混合，周围常有声晕。超声显像还有助于了解门静脉内有无癌栓，对指导手术帮助极大，尤其是术中超声，有助于检出术前遗漏的小肝癌，并可了解肿瘤与重要管道的相互关系。近年，彩色多普勒超声的出现，更有助于了解占位性病变的血供情况，对肝癌与肝血管瘤的鉴别诊断有重要帮助。

（二）电子计算机断层扫描（CT）

CT目前也成为肝癌定位诊断的常规检查。它与超声相辅相成。CT有助提供较全面的信息。其分辨力与超声相仿。肝癌多呈低密度占位，增强扫描后期病灶更为清楚。如经肝动脉注入碘油后7～14天再作CT，则常可见肝癌结节呈明显填充。亦称CTA，既有诊断价值，又有治疗作用。

（三）磁共振显像（MRI）

MRI虽不如CT常用，但MRI能获得横断面，冠状面和矢状面三重图像，其对软组织的分辨较好，且无放射线影响，对与肝血管瘤的鉴别有特点。通常肝癌结节在T_1加权图呈低信号强度，在T_2加权图示高信号强度。

（四）放射性核素显像

单光子发射计算机断层仪（SPECT）的出现使放射性核素显像重新受到重视。尽管SPECT的分辨率不如超声与CT，但血池扫描有助肝血管瘤与肝癌的鉴别，近年由于放射免疫显像的兴起，采用放射性核素标记相对特异抗体，可能获得肿瘤的阳性显像。通常的核素扫描，肝癌多呈阴性缺损区；但用^{99m}Tc-PMT肝胆显像剂作延迟扫描，约60%肝癌，尤其分化好的肝癌有可能获得阳性显像。

（五）肝血管造影（HA）

1953年开始应用的选择性肝动脉造影，由于属侵入性检查，近年已不如超声与CT的常用。通常仅在超声与CT仍未能定位的情况下使用。肝癌的特征为肿瘤血管，肿瘤染色，肝内动脉移位等。肝动脉内注入碘油后7～14天作CT，有助0.5cm小肝癌的显示，碘油常浓聚在肿瘤区，但有假阳性。

（六）经皮细针穿刺活检

对无手术指征的病人，经皮细针穿刺活检可获得病理诊断。通常较多用于AFP阴性占位性病变的诊断。对可切除的AFP阳性肝癌多不主张采用。

【诊断和鉴别诊断】

（一）肝癌的诊断

1. 小肝癌的诊断　小肝癌的诊断关键在于概念的更新，70年代已由对四大症状的分析变为对甲胎蛋白的分析，80年代又进一步变为对甲胎蛋白与医学影像学的分析。超声显像与CT可检出1cm的肝癌，超声显象对小肝癌的阳性率为92.2%。碘油CT可检出0.5cm的肝癌。血管造影的阳性率为：1～2cm者77.8%，2～3cm者88.5%，3～4cm者71.4%，4～5cm者88.9%。MRI对小肝癌的检出率：＞2cm者为97.5%，但是＜2cm者仅33.3%。有报导不同显象方法对＜2cm（n=89）的阳性率为：超声97.8%，血管造影75.4%，MRI 61.6%，CT 54%。通常AFP阳性的实质性小占位性病变，如有HBV或HCV感染背景而又无肝病活动证据者，诊断多可成立。对AFP阴性小占位性病变，如有肝硬化，HBV或HCV感染证据，应高度怀疑肝癌，尤其是超声示有声晕，CT增强后无填充者。

2. 大肝癌的诊断　以下几点有助临床肝癌的诊断：①来自肝癌高发区，中年男性，有家族史。②有肝硬化，HBV或HCV感染证据。③有肝痛，纳差，乏力，消瘦，上腹块，或肝大有结节，或右膈抬高等。④不伴肝病活动证据的AFP升高。⑤超声示有声晕的实质性占位性病变，特别是有门静脉癌栓者。⑥CT示实质性占位性病变增强后无填充者。肝血管造影示肿瘤血管，肿瘤染色，肝内动脉移位等。⑦^{99m}Tc-PMT呈阳性显像者多为肝癌或肝腺瘤。⑧少数以肝癌结节破裂急腹症，或远处转移为首发症状者。⑨黄疸，腹水，恶病质伴有肝内占位性病变者。

（二）AFP阳性肝癌的鉴别诊断

1. 肝炎肝硬化活动期　亦可产生一定浓度AFP，鉴别多数不难，即有明显肝功能障碍而无相应肝内占位性病变。如动态观察，AFP与ALT曲线相随者为肝病，分离者为肝癌。AFP异质体有助鉴别。

2. 胃癌，胰腺癌伴肝转移　有时出现低浓度AFP，但多无肝病背景。

3. 生殖腺胚胎癌　可通过对睾丸和妇科检查而鉴别。

（三）AFP阴性肝癌的鉴别诊断

1. 继发性肝癌　有原发癌史，无肝病背景，各种显像示大小相仿散在多发占位，AFP多阴性。

2. 肝血管瘤　女性多，无肝病背景，病程长；＜3cm者超声示高回声光团，边清而无声晕；大于3cm者常为低回声占位，无声晕，有时可见血管进入；CT增强后见由周边开始的增强；核素血池扫描呈过度填充。

3. 肝腺瘤　常无肝病背景，常有口服避孕药史，^{99m}Tc-PMT延迟扫描常呈强阳性显像，其他影像学检查难以与肝癌鉴别。

4. 炎性假瘤　鉴别诊断中，过去以肝血管瘤为主，而现在则应注意炎性假瘤。多无肝病背景，超声有时呈分叶状，无声晕。

5. 肝肉瘤　无肝病背景，各种显像多呈较均匀的实质占位，但仍难与肝癌鉴别。

6. 肝脓疡　如超声为液平，不难鉴别；但尚未液化者颇难鉴别，通常HBV或HCV多阴性，超声示边界不清，无声晕。

7. 肝囊肿，肝包虫　US为液平，多无肝病背景，包虫皮试阳性。

（四）肝癌的分期

1. 我国1977年的分期标准为：

Ⅰ期（亚临床期）：无明确肝癌症状和体征。

Ⅱ期（临床期）：超过Ⅰ期标准而无Ⅲ期证据。

Ⅲ期（晚期）：有明确恶病质，黄疸，腹水或远处转移之一者。

2. UICC 1987年的TNM分期：

T_1：单个结节，≤2cm，无血管侵犯。

T_2：单个，≤2cm，侵犯血管；或多个，局限一叶，≤2cm，未侵犯血管；或单个，＞2cm，未侵犯血管。

T_3：单个，＞2cm，侵犯血管；或多个，局限一叶，≤2cm，侵犯血管；或多个，一叶内，＞2cm，伴或不伴血管侵犯。

T_4：多个，超出一叶；或侵犯门静脉主支或肝静脉。

N_1：有局部淋巴结转移。

M_1：有远处转移。

日本进一步分为：

Ⅰ期：$T_1 N_0 M_0$。

Ⅱ期：$T_2 N_0 M_0$。

Ⅲ期：$T_3 N_0 M_0$ 或 $T_{1\sim3} N_1 M_0$。

Ⅳa期：$T_4 N_{0\sim1} M_0$。

Ⅳb期：$T_{1\sim4} N_{0\sim1} M_1$。

【治疗】

（一）肝癌治疗总论

1. 肝癌治疗方法的选择　肝癌治疗方法的选择主要根据以下几点：①肿瘤大小，数目，范围，

门静脉是否有癌栓。②肝功能是否代偿（胆红质< 20μmol/L，白/球蛋白比例不倒置，凝血酶原时间不低于正常值的50%等）。③其他脏器病变，如无严重其他脏器病变其治疗选择如下：

小肝癌如肝功能代偿，应力争切除；不能切除者可作局部治疗；肝功能失代偿者可作超声导引无水酒精注射、少数可试经导管肝动脉化疗栓塞（TACE）。大肝癌肝功能代偿者，单侧可力争作根治性切除；不能作根治性切除者则作缩小后切除，术中作肝动脉结扎（HAL），插管（HAI），冷冻等局部治疗；如术前估计无切除可能则亦可作TACE；或合并局部放疗，放射免疫治疗，生物治疗，中药等，待肿瘤缩小后再切除。肿瘤累及两侧，亦可作HAL，HAI，TACE等。肝功能失代偿者少数可试TACE，多数只宜中药治疗或合并生物反应调变剂（BRM）。有门静脉主干癌栓者，如肿瘤小、单个，亦可试切除并摘除癌栓；如肝功能好亦可试TACE；多数只宜保守治疗。有黄疸，腹水者只宜中药和BRM。但个别肝门区肝癌压迫导致梗阻性黄疸，情况允许者也可试HAL，HAI，TACE等，有极少数因缩小而切除者。

2．肝癌的手术切除　手术切除仍为获得肝癌长生存者的最重要手段。肝癌的手术切除可分为初次切除，对复发的再切除，和肿瘤缩小后的二期切除。手术指征为肿瘤有切除可能，肝功能代偿，无其他禁忌症。术前宜保肝，不宜用大剂量化疗。术者术前自己作超声显像检查，对指导手术极有帮助。作者单位目前多用右肋沿下切口，左侧者可向左肋沿下延长。通常此切口可切除肝内任何部位肿瘤而无需进胸，但需强拉钩的帮助。

对大肝癌而言，左侧者可作肝叶切除，右侧者如有肝硬化多难耐受右半肝切除。由于我国肝癌中85%左右合并肝硬化，故小肝癌切除左侧者仍可作肝叶切除，而右侧者则宜局部切除。局部切除不仅可提高切除率，降低手术死亡率，且可提高远期生存率，因局部切除、只要有足够的切沿，可保存较多有功能的肝组织，对免疫功能的损害也较轻。

术中控制出血首先是正确的体位，良好的显露，充分的游离，仔细的操作。对位于周边的小肝癌切除，大多无需阻断肝门。对位于肝门区肝癌，可分次阻断肝门，有肝硬化者，每次不超过10～15分钟。对紧靠下腔静脉者，有时需在肝上和肝下的下腔静脉处放置纱带以备大出血的控制。解剖肝门的规性切除在半肝切除时仍可应用，有时亦可作单侧血管暂时阻断。

50～60年代肝癌切除的手术死亡率达20%左右，近年已降至10%以下，小肝癌切除的手术死亡率通常在5%以下。上海医科大学肝癌研究所407例小肝癌切除的手术死亡率为1.7%。降低手术死亡率的关键是：严格掌握手术指征，良好显露，仔细操作，正确判断有肝硬化者的肝切除量。术后并发症主要有：肝功能失代偿，术后出血，胆漏，膈下脓疡，胸水等。

3．切除以外的外科治疗　切除以外的外科治疗分为经血管的治疗和经手术的局部治疗。前者如肝动脉结扎（HAL）肝动脉插管（HAI），门静脉插管，及其合并应用。对不能切除肝癌而言，如肝硬化不太严重，HAL+HAI为可取的治疗。明视下解剖肝门作患侧肝动脉插管和/或结扎，并以美兰定位，是提高疗效的关键。通过肝动脉插管，可供化疗药物，导向药物、生物治疗剂或栓塞剂的注入。经手术的局部治疗如：-196度液氮冷冻治疗，通常快速冷冻、缓慢解冻，可使冰球内的组织坏死，目前除表面冻头外还有插入式冻头，可供深部肿瘤治疗；此外还有微波，高功率激光，术中瘤内无水酒精注射等。

4．肝移植术在肝癌治疗中的地位　1963年Starzl开展肝移植以来，肝移植在治疗肝癌中的地位长期未得到证实。因病人多属中晚期病人，加上术后免疫抑制剂的应用，病人常早期死于复发。近年无论Starzl或Bismuth的报道均认为肝移植如用以治疗小肝癌，则疗效较好，小于3cm者，3年生存率为60%对39%（Bismuth 1993）。Iwatsuki与Starzl报道第Ⅱ期（$T_2N_0M_0$）肝癌各19例，复发率切除者达52.6%，肝移植者仅5.3%。因肝移植不仅切除了肝癌，且切除了多中心发生的土壤-肝硬化。通常肝移植后的5年生存率与肿瘤大小有关，有报道，单个肿瘤<4cm者为57.1%，4～8cm者为44.4%，>8cm者仅11.1%。但对发展中国家而言，由于供肝来源以及经费问题，近年仍然难以推广。

5．经肝血管化疗栓塞　1953年Seldinger创用经皮股动脉穿刺作动脉造影，至70年代此法被用于肝动脉栓塞以治疗肝癌，称经导管动脉栓塞术（transcatheter arterial embolization；TAE），而实际上，经肝动脉化疗栓塞（TACE）更为常用，成为非手术疗法中的首选方法。由于肝癌结节血供多来自肝动脉，因此，栓塞肝动脉即可导致癌结节的大部分坏死，但癌结节周边的血供来自门静脉，故单用TAE难以根治。常用的栓塞剂为碘油和明胶海

绵。常用的化疗药物为阿霉素，顺氯铵铂，丝裂霉素，5-氟脲嘧啶等。通常每2～3月进行一次。适于不能切除肝癌的治疗。近年还有作肝段栓塞者。此外，超声导引肝内门静脉支化疗栓塞有助控制癌结节的周边部分，如与TACE合用，可提高疗效。

6. 局部治疗　近年，超声导引经皮穿刺瘤内无水酒精注射已成为不能切除小肝癌的有效疗法。其疗效仅次于切除。但关键是反复多次注射，力求达到覆盖整个肿瘤结节。此法不适用于大肝癌。还有在瘤结节内注入BRM者。

7. 放射治疗　自1956年Ariel应用外放射治疗肝癌以来，经历全肝放射，局部放射，全肝移动条放射，局部超分割放射，立体放射等变迁。放射治疗适于肿瘤仍局限的不能切除肝癌。通常如能耐受较大剂量，其疗效也较好。上海医科大学肿瘤医院放疗合并健脾理气中药获得比单用放射治疗更好的疗效。此外，肿瘤较小，疗效也较好。

8. 化学治疗　过去常用的化疗药物为5-氟脲嘧啶、塞替派、丝裂霉素；目前则以顺氯铵铂、阿霉素或表阿霉素、丝裂霉素等较为常用，5-氟脲嘧啶或氟苷仍可应用。肝动脉内给药效果较肯定，而全身用药效果极微。

9. 生物治疗　免疫指标表明，随着肿瘤的发展，机体免疫功能日渐低下。为此，应用免疫治疗有其基础。近年在此基础上又进一步发展为生物治疗。过去常用的BRMs：卡介苗（BCG），小棒状杆菌（CP），混合菌苗（MBV），OK432，瘤苗，胚肝细胞，胸腺素，转移因子，免疫核酸等，但疗效不著。目前较常用者为干扰素（IFN），白介素2（IL-2），淋巴因子激活杀伤细胞（LAK），肿瘤浸润淋巴细胞等，有认为IFN较单用阿霉素好，但目前所用各种生物治疗剂的疗效仍有待更多的实践。通常生物治疗适用于消灭少量的残余肿瘤，为此，宜在手术，化疗，或放疗消灭肿瘤的大部分后使用。近年的新型瘤苗，基因治疗等为肝癌的生物治疗提供了诱人的前景。

10. 导向治疗　肝癌的导向治疗目前尚未成熟。采用对肝癌有亲和力的抗体或化合物作“载体”，或用物理方法导向（如磁），或通过肿瘤血管导向（如碘油），再与有杀癌作用的“弹头”（如放射性核素，化疗药物，毒蛋白，BRMs等）制成交联物，以达到较多杀伤肿瘤，较少损害机体的目的。已作初步临床试验者如^{131}I-铁蛋白抗体，^{131}I-抗人肝癌单克隆抗体，^{131}I-碘油等的动脉内应用。如与肝动脉结扎合用，常可明显缩小肿瘤，有时可变不能切除为能切除。但单克隆抗体的动脉内应用，约三分之一的病人产生人抗鼠抗体而影响其反复应用。其解决办法为制备人源单抗或基因工程抗体。

11. 中医治疗及其他　由于临床上大多数病人为不能切除肝癌，故保守治疗仍为多数病人的主要治疗方法。中医治疗的作用有二：①作为中晚期病人的主要治疗方法。②作为手术，放疗，化疗的辅助疗法。已证明，中医治疗癌症的主要机理有：①提高免疫功能，尤其是补益之品，如人参，黄芪，茯苓等单味药，以及六味地黄丸等复方。②改善微循环，如活血化瘀之品。但多数中药在癌症治疗中的确切作用还不清楚。如中药作为肝癌的主要治疗方法，通常主张辨证论治，但有不同的方路，有主张健脾理气的，有主张活血化瘀为主的，有偏于清热解毒的等等。根据国内部分报导，健脾理气法的生存期似较长。成药中，逍遥丸、杞菊地黄丸、人参鳖甲煎丸等颇为常用。如配合手术，放疗，化疗，则应以扶正为主，以改善症状为主，而不宜攻下。对晚期肝癌，有时中医辨证论治的疗效比单用化疗好。

近年发现三苯氧胺（Tamoxifen）对晚期肝癌有延长生存期的作用。

12. 并发症与对症治疗　肝癌结节破裂早期者宜手术切除，不能切除者作肝动脉结扎。中期者亦可手术止血或作TAE。晚期者宜保守治疗。食道静脉曲张破裂出血可作硬化剂注射。

腹水可用利尿剂，可多种交替，但不宜突然停用，并注意补钾。胸水可穿刺抽出，如为癌性胸水，可注入化疗药物。癌热可用消炎痛，但常需维持一定的剂量。癌痛可用止痛剂，合并中医辨证论治，如疏肝理气，常可减少吗啡用量。

（二）小肝癌的治疗

小肝癌的治疗仍以手术为首选，但肝功能失代偿者则瘤内酒精注射（PEI）为首选，肝动脉栓塞（TAE）的疗效较差，近年肝移植在治疗小肝癌的地位得到重视。

1. 小肝癌的手术切除　文献中大系列小肝癌切除的报道并不少见。Makuuchi等（1993）报道349例小肝癌切除，手术死亡率为1.7%，5年生存率为43.7%。至1992年为止，上海医科大学肝癌研究所（下称我所）共切除407例小肝癌，手术死亡率为1.7%，5年生存率为64.3%，10年生存率为49.5%。文献报道的小肝癌切除后5年生存率为11%（Lai等，n=39），22.2%（Kanematsu等，n=32）和46%（Okamoto等，n=79）不等。

如小于2cm的小肝癌，其切除后的5年生存率达61%（n=23）和100%（n=14）。

小肝癌以局部切除为主，局部切除不仅提高了切除率，降低了手术死亡率，且提高了生存率，我所局部切除的10年生存率为51.5%（n=313），而肝叶切除者则仅为39.6%（n=94）。肝门区小肝癌手术切除较难，近年由于经验的积累，切除率已明显提高，通常阻断第一肝门多可完成；位于第Ⅷ肝段者，尤其紧靠下腔静脉者，有时需在肝上和肝下的下腔静脉处放置纱带以备控制出血。我所由于局部切除比例和第Ⅷ段肝切除的增多，小肝癌的切除率已由七十年代的75.0%提高到八十年代的93.3%。(表13-40-2)

表13-40-2 上海医科大学肝癌研究所小肝癌切除的术式

切除术式	例数	(%)
局部切除	278	68.3
左外叶切除	35	8.6
其他肝叶切除	75	18.4
两处切除	19	4.7
合计	407	100.0

2. 小肝癌的冷冻治疗 对手术中不能切除的小肝癌也可用冷冻治疗，我所30例小肝癌冷冻治疗的5年生存率达50.8%，但关键是冰球要覆盖肿瘤全部，通常可冻融两次。近年插入冻头，可作深部小肝癌的冷冻治疗。

3. 小肝癌的其他治疗 近年对不能切除的小肝癌多用超声引导经皮穿刺无水酒精注射（PEI），Livraghi报道PEI后的3年生存率：Child A组（n=136)为76%，Child B组（n=54）为42%，Child C组（n=17）为0%，多发结节组（n=45）为31%。Ebara等报道95例小于3cm的小肝癌，PEI后的5年生存率为28%。Okuda报道125例小肝癌PEI后的5年生存率为：Child A组为44.5%，Child B组为34.4%，Child C组为8.1%。

经肝动脉栓塞（TAE）对小肝癌的疗效较差，Kuroda发现≤2cm小肝癌经TAE治疗后作手术切除，14个手术切除标本中9个有残癌。对可切除小肝癌而言，切除后的5年生存率为54.6%（n=67），而TAE组（n=20）仅17.5%。

Yamasaki等亦报道，对小于3cm肝癌而言，切除与PEI的3年生存率相仿，而优于TAE组，为此，如病人肝功能好，肿瘤可切除者，手术仍为首选方法。近年有报道用超声导引经皮穿刺微波治疗小肝癌者。

我所通过综合努力，小肝癌的5年生存率已有所提高（表13-40-3)。

表13-40-3 上海医科大学肝癌研究所小肝癌生存率的提高

生存率%	1967～1982 (n=69)	1983～1992 (n=376)
1年	82.6	88.5
3年	59.4	74.4
5年	46.4	65.7

（三）肝癌根治性切除后亚临床复发与单个肺转移的早期发现与治疗

复发是肝癌根治性切除后的主要问题，其1-，3-，和5-年复发率为17.1%，32.5%，和61.5%。我所小肝癌切除其复发率仍高，分别为6.5%，25.7%，和43.5%。有报道，无复发者其5年生存率远高于有复发者，分别为48.9%（n=49）和11.0%（n=58)。另有报道，50例小肝癌（<3cm）切除后2年内有20例出现复发；以下因素容易复发：肿瘤>2.2cm，有包膜浸润，肿瘤位于深部，侵犯门静脉，以及伴肝内播散者。小肝癌诊断与治疗的原理同样适用于肝癌切除后复发的处理。为此强调小肝癌根治性切除后每2～3月随访AFP与超声5～10年。这样的监测同样可检出亚临床期复发的小肝癌。

早在1984年作者已报道，对AFP阳性肝癌根治性切除后，通过用AFP监测，可发现亚临床期复发，对复发小肝癌作手术切除可有效延长生存期；以后的总结一再证实这个结果。对亚临床期复发小肝癌作手术切除，其疗效与小肝癌切除的疗效一样好，5年生存率自第一次手术起算为49.5%（Wu，72例）～51.2%（Tang，97例），自第二次手术起算，则分别为36.1%和38.7%。文献报道，复发以TAE治疗其5年生存率为14.9%（n=32)，而未治疗者为0%（n=23）。但再切除的5年生存率优于TAE，Nakajima等报道，切除组为92.0%（n=14），TAE组为22%（n=22），而无治疗者为0%（n=21）。

（四）不能切除肝癌的缩小后切除

小肝癌可由小变大，大肝癌也可能由大变小。小肝癌研究的一个延伸乃通过综合疗法使不能切除大肝癌缩小变为小肝癌。部分仍局限在一侧的不能切除大肝癌经综合治疗后如能缩小，则不能切除可能变为能切除。我所一组不能切除肝癌经综合治疗肿瘤小后切除，其5年生存率达62.1%（72例）。

说明如肝癌能由大变小，则不能切除可能变为能切除，不治也可能变为可治。关键乃缩小疗法。我所在肝动脉结扎的基础上合并其他治疗，其中导向治疗在综合治疗中起重要作用，除抗体导向外，[131]I-碘油也可应用，超分隔局部外放射为另一可用方法。此外，TAE治疗后如肿瘤有效缩小，也可作序贯切除，其疗效也好。

为此，无论普查发现或随访发现复发小肝癌、或由大肝癌缩小所得的小肝癌，切除的疗效都一样好。

【预防】

（一）肝癌的一级预防

70年代我国结合国情提出"改水、防霉、防肝炎"的七字方针，至今仍然有用，并已获得初步效益。

1.改水　饮水污染与肝癌死亡率呈正相关，提示水中必然有某些物质为致癌物或促癌物，如近年发现的水藻毒素即为促癌物，尽管肝癌病因仍未完全搞清，但改水已导致肝癌死亡率下降的趋势。改水的效果较使用肝炎疫苗的效果要来得早。改水主要变死水为活水，由饮塘水，宅沟水变为饮井水，深井水、自来水。城市则改用污染少的水源作自来水，提倡使用活性炭净水器。

2.防霉　粮食中易污染黄曲霉毒素者主要为玉米与花生及其制品（如花生油）。为此，防霉主要包括对玉米，花生的防霉去毒，如由收割到保存过程中的防潮防霉，和已霉变粮食的处理。黄曲霉毒素耐热，已污染黄曲霉毒素的花生油虽经煮沸仍有毒性。因此，在肝癌高发区应提倡改吃大米以代替玉米，提倡减少食用过多的花生及其制品。近年发现绿茶可减少黄曲霉毒素对动物的诱发肝癌作用，故值得提倡。

3.防肝炎　HBV与HCV均主要为血源传染，在我国不少为有HBV感染的母亲直接传给婴儿。已证实，乙型肝炎疫苗对HBV感染有预防作用。为此可望在若干年后导致肝癌死亡率的降低。对新生婴儿的乙肝疫苗接种已成为我国的一项政策。至1992年，我国已有300万新生婴儿接受了乙肝疫苗的接种，其保护率在80%以上。对婴儿的乙肝疫苗接种应在出生后立即进行，然后在一个月和六个月后再加强。但乙肝疫苗对新生婴儿的接种，其降低肝癌死亡率的作用可能要等几十年。

（二）肝癌的二级预防

1964年在肝癌病人血中测出甲胎蛋白，1971年并用于普查或肝病监测，开创了肝癌临床研究的一个新领域。最早报道甲胎蛋白检测发现的小肝癌切除至今已二十年（1975），小肝癌研究的意义已得到承认。

1.二级预防的意义　肝癌早期发现和早期治疗的意义可概括为以下方面：

（1）是获得肝癌长期生存者的重要途径：我所至1993年底共有199例生存5年以上的肝癌病人，其中46.7%为小肝癌切除者，其次才是大肝癌切除，大肝癌切除始于50年代，其基数较大，而小肝癌切除始于70年代，其基数也小，但获得的绝对数较多。

（2）为提高肝癌5年生存率的重要途径：我所住院病人的5年生存率，60年代仅3.0%，70年代为12.2%，80年代（1066例）提高到40.2%，与小肝癌在肝癌病人中的比例的提高有关，三个时期分别为2.2%，11.8%和30.2%。此外与小肝癌研究的延伸有关，因亚临床期复发的再切除也增加，分别为0，16和81例；而不能切除肝癌的缩小后切除也同样相应增多，分别为0，2和38例。

（3）小肝癌治疗的效益较高：我所资料，与大肝癌比，小肝癌切除后5年生存率较高（60.5%对36.8%），为事半功倍之道。

（4）小肝癌研究促进了肿瘤标记和定位诊断的研究。

（5）小肝癌研究为了解肝癌的早期发生发展提供了条件：如更新了肝癌自然病程的概念，通过对亚临床期肝癌的研究，发现肝癌的自然病程至少为二年，它与其它实体瘤一样，也有一个相当长的发生发展阶段。此外，由于观察到小肝癌切除后有长期生存者，为此肝癌也有单中心发生。

（6）小肝癌研究促进了诊断，治疗与预后等概念的更新：如小肝癌的诊断已由对四大症状的分析变为对甲胎蛋白和超声波的分析；小肝癌手术治疗术式已由肝叶切除变为局部切除；肝癌的预后也由不治变为部分可治。

（7）小肝癌研究还促进了基础研究的开展。

2.小肝癌的早期发现　近年小肝癌发现的途径已由过去的自然人群普查变为高危人群普查，主要是有肝病背景的人群，特别是有乙型或丙型肝炎者；小肝癌发现手段则由AFP检测变为AFP与超声的结合。

（1）肝癌的普查对象　关于肝癌的高危人群，文献报导多以HBsAg阳性者为主，用AFP检测可检出小肝癌，Beasley发现，HBsAg阳性者其相对危险性为HBsAg阴性者的98倍。有报导，其检出

率为 897.5/10 万人口。AFP 普查在 Alaska 土著 HBsAg 阳性者中亦能检出小肝癌。非洲用 AFP 普查在 HBsAg 阳性者中同样检出小肝癌。香港在 290 例 HBsAg 阳性者中亦检出 6 例肝癌，其中 3 例获得切除。肝硬化乃另一危险因素，可供 AFP 监测，如除外 Child C 肝硬化，更可减少耗费。我所提出的高危人群标准为：35～65 岁，有肝炎史 5 年以上和/或 HBsAg 阳性者，这一高危人群的检出率为自然人群的 34 倍，不同的危险因素其检出率亦异。在日本，高危人群的范围有：有肝病或肝炎史，有家属肝癌史，有输血史，或 HBsAg 阳性者。总之，在高危人群中普查，其效益远高于在自然人群普查，而 HBV 和/或 HCV 感染以及有肝炎史者乃重要的危险因素。

(2) 肝癌的普查手段 关于普查手段，早年多单用 AFP，或用 AFP 单抗；近年则合并超声；在西方，肝癌病人 AFP 阳性率低，亦有单用超声者。我所自 1980 年以来，普查中多合并超声，有助检出 AFP 阴性肝癌，但超声检出的肝癌，其肿瘤的中位大小比 AFP 检出者大。

Kang 等汇集文献，认为如合并采用 AFP 和超声对 30 岁以上男性 HBsAg 阳性者每年检测 1 次，可检出 90%的小肝癌，但每检出 1 例耗11,800 美元。

【预后】

(一) 肝癌的总预后

肝癌的预后在一些研究中心已有明显的进步（见肝癌的二级预防），但就总体而言，预后仍险恶。美国 1994 年统计，肝癌的相对 5 年生存率：1960～1963 年为 2%，1970～1973 为 3%，1974～1976 为 4%，1977～1979 为 3%，1983～1986 为 6%。

(二) 影响肝癌预后的因素

1. 肝癌的大小，病期与发现途径 我所小肝癌（n=381）与大肝癌（n=1261）比较，提示小肝癌的局部切除比例较高（79.1%对 47.7%），导致切除率较高（90.6%对 43.9%），手术死亡率较低（1.7%对 5.8%），全组（包括切除与非切除者）5 年生存率较高（58.5%对 18.5%），生存 5 年以上病人的例数也较多（69 对 66 例）。亚临床肝癌（n=391）与临床肝癌（n=1251）相比，5 年生存率也较高（60.5%比 6.8%）。普查发现（n=522）与非普查发现（n=921）比，5 年生存率也较高（42.1%比 24.8%）。

就小肝癌而言，无肝硬化，切除者，单个肿瘤者其 5 年生存率较其相对应者为高。Makuuchi (1993) 的报道，影响小肝癌预后的因素有：肿瘤大小，肿瘤数目，肝内播散，血管侵犯和包膜浸润。另一报道，100 例小于 5cm 的小肝癌的中位生存期（月）为：外科治疗 35.0，TAE 28.8，肝动脉化疗 10.6，无治疗 9.7；如依 Child 氏分级则为：Child A 者 37.1，Child B 者 16.2，Child C 者 1.6。

2. 治疗方法 根据我所材料，获根治性切除者疗效较好，5 年生存率达 53.0%，HAL + HAI + 导向内放射为 40.2%，HAL + HAI + 局部外放射为 22.2%，HAL + HAI 为 18.1%，姑息性切除仅 12.5%，药物治疗少见生存 5 年以上者。日本报导，大系列 TAE 治后的 5 年生存率为 7%。

3. 生物学特性 肝癌的生物学特性仍为影响肝癌预后最主要因素：单个肿瘤优于多个肿瘤；包膜完整者优于无包膜者；无癌栓者优于有癌栓者；二倍体肝癌优于异倍体肝癌；分裂细胞核抗原 (PCNA) 阳性率低者预后好，阳性率高者预后差；分裂指数亦与预后有关。已如前述，与癌细胞侵袭性有关的癌基因与生长因子亦与预后有关。

【问题与展望】

尽管癌早期切除多可延长生存期，但就整个肝癌研究而言，仍存在不少问题。如肝癌病因有多种因素，故肝癌危险因素难以统一划分；普查仍存在耗费与效益问题；诊断也存在 AFP 阴性肝癌的早期诊断问题；治疗所存在的问题有切除后的高复发率；复发也有多中心发生为防治提出了新的问题；而肝癌侵犯肝内血管，导致肝内播散仍为复发的主要原因；治疗存在的另一问题乃合并失代偿肝硬化。

为此，未来的一个主要研究课题为肝癌的生物学特性。研究与肝癌细胞侵袭性相关的癌基因，并寻找阻断的办法，以及临床预防复发的措施，如生物治疗，基因治疗等，可能是未来的重要研究目标。

（汤钊猷）

参考文献

1. 汤钊猷主编．原发性肝癌．上海：上海科技出版社，1981，1～388
2. 汤钊猷．原发性肝癌．见：汤钊猷，朱世能，曹世龙，等主编．现代肿瘤学．上海：上海医科大学出版社，1993，55～85
3. 汤钊猷．原发性肝癌的治疗．见：潘国宗，曹世植主编．现代胃肠病学．北京：科学出版社，1994.1637～

46
4. Bannasch P, Keppler D, Weber G. Liver cell carcinoma. Dordrecht: Kluwer Acac. Publ, 1989, 1～525
5. Hsu HC, Peng SY, Lai PL, et al. Allelotype and loss of heterozygosity of P53 in primary and recurrent hepatocellular carcinoma. a study of 105 patients. Cancer, 1994, 73:42～7
6. Iwatsuki S, Starzl TE. Role of liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma. Semin Surg Oncol, 1993, 9:337～40
7. Kuroishi T, Hayakawa N, Kurihara M, Aoki K. Cancer mortality in 33 countries of the world (1953～1987). In: Tominaga S, Aoki K, Fujimoto I, Kuraihara M. Cancer mortality and morbidity statistics (Japan and the world 1994). Tokyo: Jpn Sci Soc Press, 1994, 167～230
8. Liang XH, Loncarevic IF, TANG ZY, et al. Resection of hepatocellular carcinoma: Oligocentric origin of recurrent and multinodular tumours. J Gastroenterol Hepatol, 1991, 6:77～80
9. Makuuchi K, Kosuge T, Takayama T, et al. Surgery of small liver cancers. Semin Surg Oncol, 1993, 9: 298～304
10. Okuda K, Ishak KG. Neoplasms of the liver. Tokyo: Springer, 1987, 1～420
11. Tang ZY. Subclinical hepatocellular carcinoma. Beijing: China Acad Publ, Berlin: Springer, 1985, 1～366
12. Tang ZY, Wu MC, Xia SS. Primary liver cancer. Beijing: China Acad Publishers, Berlin: Springer, 1989, 1～495
13. Tang ZY. Liver cancer surgery. Semin Surg Oncol, 1993, 9 (4) :291～345
14. Tang ZY, Ying YY, Gu TJ. Hepatocellular carcinoma: changing concepts in recent years. In: Popper H, Schaffner F. Progress in liver diseases. New York: Grune & Stratton, 1982, 637～47
15. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, et al. Cytoreduction and sequential resection: A hope for unresectable primary liver cancer. J Surg Oncol, 1991, 47:27～31
16. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, et al. Surgery of small hepatocellular carcinoma analysis of 144 cases. Cancer, 1989, 64:536～41
17. Tang ZY, Liu KD, Fan Z, et al. A decade's studies on the immunotargeting therapy of hepatocellular carcinoma. Antibody Immunoconj Radiophar, 1993, 6:155～65
18. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD. Evolution of surgery in the treatment of hepatocellular carcinoma from the 1950s to the 1990s. Semin Surg Oncol, 1993, 9:293～7
19. Terada T, Terasaki S, Nakanuma Y. A clinicopathologic study of adenomatous hyperplasia of the liver in 209 consecutive cirrhotic livers examined by autopsy. Cancer, 1993, 72:1551～6
20. Tobe T, Kameda H, Okudaira M, et al. Primary liver cancer in Japan. Tokyo: Springer, 1992. 1～453
21. Wu MC, Chen H, Yan YQ. Rehepatectomy of primary liver cancer. Semin Surg Oncol, 1993, 9:323～6
22. Yu S. Z., Chen G. Blue-green algae toxins and liver cancer. Chin J Cancer Res, 1994, 6:9～17
23. Yu YQ, Tang ZY, Ma ZC, et al. Resection of segment Ⅷ of liver for treatment of primary liver cancer. Arch Surg, 1993, 128:224～7
24. Yu YQ, Xu DB, Zhou XD, et al. Experience with liver resection after hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Cancer, 1993, 71:62～5
25. Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, et al. The role of cryosurgery in the treatment of hepatic cancer: a report of 113 cases. J Cancer Res Clin Oncol, 1993, 120: 100～2
26. Zhou XD, Yu YQ, Tang ZY, et al. Surgical treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. Hepato-Gastroenterol, 1993, 40:333～6

第四十一章 其他肝占位病变

一、肝脏良性肿瘤

依组织学来源，肝脏良性肿瘤或假瘤包括上皮细胞和间质的良性增生性病变、错构瘤及异位组织。表13-41-1示其分类。其中以血管瘤和良性肝细胞结节性病变较为常见。

表13-41-1 肝脏良性肿瘤的分类

（一）上皮细胞性
  1. 肝细胞性：肝细胞腺瘤，良性肝细胞结节
  2. 胆管细胞性：肝内胆管腺瘤，肝内胆管囊腺瘤，胆管乳头瘤病
（二）间质性
  1. 血管性：血管瘤，婴儿血管内皮瘤，淋巴管瘤，遗传性出血性毛细血管扩张
  2. 脂肪性：脂肪瘤，血管肌脂肪瘤，灶性脂肪变，假性脂肪瘤
  3. 纤维性：纤维瘤，炎性假瘤
  4. 肌性：平滑肌瘤
  5. 神经性：神经纤维瘤病
（三）上皮细胞和间质混合性
  混合性错构瘤，间质错构瘤
（四）其他
  肾上腺残余瘤，异位胰腺，子宫内膜囊肿，表皮样囊肿，良性畸胎瘤，肝性妊娠

【病因学】

大多数尚未明确，推测下列因素可能有关。

1. 先天性异常 肝脏异位组织、畸胎瘤、错构瘤、胆管囊腺瘤、儿童肝血管瘤或婴儿血管内皮瘤等，源自胚胎发育期障碍。遗传性血管发育不良和代谢缺陷可能与成人肝血管瘤、肝腺瘤及良性肝细胞结节性病变的发生有关。

2. 内分泌异常 口服避孕药、内源性高雌激素血症、妊娠、应用同化激素及糖尿病等，是肝腺瘤发生的危险因素，也是常见良性肝肿瘤的诱发因素。

3. 再生反应异常 良性肝细胞结节性病变常继发于获得性闭塞性血管病变、肝血流异源性分布、缺血或高凝状态。血供不足导致肝实质萎缩，而血供充足的肝实质区却呈代偿性结节增生。

4. 其他 炎性假瘤可发生于低丙球蛋白血症、获得性免疫缺陷、自身免疫性疾病及经门静脉的上行性感染。灶性脂肪变可能来自局部缺血或肝内脂肪不同程度的动员。假性脂肪瘤则可能为附近网膜游离粘附于肝包膜后引起。

【病理学】

1. 肝腺瘤 常呈孤立性，>5cm，位于肝右叶。有包膜，富含血管，约7%有蒂。瘤细胞似正常新生肝细胞。血管增生在外周尤为明显，瘤内肝窦可扩张似肝紫癜病，增粗的肝小动脉内膜增厚，薄壁扩张的静脉可见血栓形成。可存在新或陈旧出血和梗死灶。约10%肝腺瘤有1个以上瘤结节，但罕有超过4～5个。多发性肝腺瘤可能是另一种类型病变，发生在无服用雌激素者，男、女均可见，呈多叶分布，肝细胞色淡，退形性改变也较多见。

2. 肝内胆管腺瘤和囊腺瘤 胆管腺瘤多为单个，<1cm，界限清楚但无包膜。腺瘤由增生小胆管组成，有纤维基质。胆管上皮细胞可产生少量粘蛋白，胆管不扩大呈中空。胆管囊腺瘤为产粘液的上皮细胞排列组成的多腔性囊性肿瘤，肿瘤较大(10～30cm)，常单个位于肝右叶。腔内液体通常澄清，有时可为脓性，当肿瘤发生恶性转化时，则可出现血性液体。

3. 良性肝细胞结节性病变 为一组以再生性良性肝结节转化为共同病理特点的病变。

(1) 结节再生性增生（nodular regenerative hyperplasia；NRH） 肝弥漫性分布数毫米至1cm或更大的小结节或大结节，有时仅在肝门周围或尾叶出现替代大部正常肝实质的大结节（1～4cm），这种特殊类型称为部分结节转化（partial nodular transformation；PNT）。NRH结节由增生肝细胞组成，无包膜，不伴周围纤维化。有些肝小叶萎缩，其肝细胞胞浆稀少。可存在胆汁郁积和肝细胞发育不良。约半数NRH门脉周围α_1AT染色阳性。门静脉分支闭塞性病变常见，尤其是门汇区，可存在小动脉纤维化。NRH常伴发于免疫复合物疾病、淋巴增生性疾病、骨髓增生性疾病、肿瘤、心脏疾病和心内膜炎、药物损害者等。

(2) 灶性结节增生（focal nodular hyperplasia；FNH） 居肝血管瘤后，为第二位常见良性肿瘤，可视为一种反应性肝再生或错构瘤样病变，主要发病于血管畸形及局部动脉血流增加。单个结节(1～15cm，常<5cm) 位于肝右叶，界限清楚，无包

膜，常隆起于肝表面。结节由含中央疤痕的增生肝实质组成，纤维隔自中央疤痕呈星状延伸入结节，将其分成小叶，产生灶性硬化。中央疤痕含厚壁小动脉，纤维隔内胆小管和血管增生，可存有结节，依结节和结节间组织对比程度分级。结节存在但界限不清或仅少数有明确界限者定为1～2级，大多数区域结节清楚者为3级。在炎性细胞，常见胆汁郁积和铜沉着。结节内肝细胞大致正常，但乏正常腺泡构形。约1/5病例伴有肝血管瘤，当血管瘤退化和硬化，或结节坏死性改变时，可表现孤立性坏死性结节（solitary necrotic nodules；SNN），这种病变多位于肝右叶前缘，可见纤维化包膜环绕均质无定形坏死碎片中心，包膜可见供应血管，包膜周围有灶性分布的血管瘤或其残余结构。

4．肝血管瘤　毛细血管性和海绵状血管瘤是最常见肝良性肿瘤，可发生在肝硬化或伴发于FNH、SNN及遗传性毛细血管扩张症者。75%以上肝血管瘤呈单个性，3个以上者<5%。大多位于肝右叶。大小自2mm至>30cm，<2cm者占60%以上，2～5cm占25%，>5cm为10%～15%，当>10cm时称为巨大血管瘤。约10%～15%有蒂。血管瘤为正常扁平内皮细胞排列组成的血管腔隙，交通网络呈蜂窝状，有细纤维基质，与周围肝实质分界明确。较大血管瘤内血管腔可发生纤维化、血栓机化或钙化，管腔部分甚至完全闭塞，此型称硬化性血管瘤。如有陈旧性出血，可出现含铁血黄素沉着。

5．炎性假瘤　有称假性淋巴瘤或肝反应性淋巴细胞增生。约2/3病变为孤立性，病变大小3～25cm。大多位于肝内，少数累及肝门区。假瘤由增生的多克隆浆细胞、淋巴细胞、组织细胞、成纤维细胞、胶原素及血管组成，有时存在血管炎和肉芽肿，个别可分离出微生物。

6．灶性脂肪变或脂肪肝　可为单个或多个灶性团块病变，大小自数毫米至几个厘米，肝右叶多见。病灶界限清楚，含许多连续性肝腺泡。有时可见肝细胞坏死、多形核白细胞浸润及Mallory透明蛋白体，尤以糖尿病、慢性酒精性肝炎和药物性（如降脂药）肝损害时较多见。标志肝腺泡的门汇区和终末肝静脉仍清楚可辨。

【临床表现】

1．年龄和性别　婴儿血管内皮瘤和间质错构瘤发生在早期婴儿，许多良性肝细胞肿瘤好发于20～40岁，胆管腺瘤和囊腺瘤多见于成人。肝腺瘤和胆管囊腺瘤罕见于男性，海绵状血管瘤和FNH也是女性多见，但胆管腺瘤则相反。

2．症状和体征　不少良性肝肿瘤因瘤体小或无症状，在影像检查或剖腹时被意外发现。当肿瘤较大特别是生长快；肿瘤近肝包膜、肝门区、肝右前叶或左内叶；瘤体发生破裂、出血、梗死及炎症时，则可出现右上腹痛、肝肿大或右上腹肿块、毗邻脏器压迫症状、门脉高压及急性腹部危象等表现（表13-41-2）。肝腺瘤可在妊娠期间因瘤体迅速增大而诱发破裂和出血。肝血管瘤、FNH及PNT有时在病变部位可听到血管杂音。儿童肝血管瘤可出现高排出量充血性心力衰竭，可因此致命。NRH常伴免疫性疾病和骨髓增生性疾病。FNH可伴其他器官血管畸形和脑恶性肿瘤。

【实验室检查】

慢性贫血见于儿童肝血管瘤及NRH。有肿瘤破裂出血时，血色素突然下降。炎性假瘤及部分FNH者有血沉增高和白细胞增多。巨大海绵状血

表13-41-2　良性肝肿瘤的主要临床表现方式

表　现	解　释	疾病举例
无症状、体征	肿瘤小、意外发现	FNH、胆管腺瘤、肝血管瘤
右上腹疼痛、肝肿大、腹块	肿瘤大、生长快、近包膜、粘连	肝腺瘤、胆管囊腺瘤、间质错构瘤
压迫毗邻脏器	类似胃、胆囊和结肠疾病表现	同上、FNH、PNT
阻塞性黄疸	肝门和左内叶肿瘤，肝外胆管受压	PNT、胆管囊腺瘤、儿童肝血管病、炎性假瘤
急性腹部危象	肿瘤破裂腹腔积血、肿瘤突然出血、梗死或瘤内积液，蒂扭转	肝腺瘤、PNT、胆管囊腺瘤、间质错构瘤、肝血管瘤
门脉高压	闭塞性门静脉病变、瘤结节压迫静脉	NRH
充血性心力衰竭	动静脉分流	儿童肝血管瘤
出血素质	血管内凝血病	巨大海绵状血管瘤
不明原因发热	炎症、坏死	炎性假瘤、FNH、海绵状血管瘤

管瘤可能出现消耗性凝血病改变。

肝功能通常正常。肿瘤坏死出血可出现血清转氨酶异常。瘤内大出血的重吸收可使血清间接胆红素增高。NRH、FNH 及炎性假瘤等有时有亚临床胆汁郁积，血清 ALP 和 rGT 高于正常值 1.5 倍。良性肝肿瘤血清 AFP 正常，但婴儿血管内皮瘤和间质错构瘤可见增高。

【特殊检查】

腹部平片可发现较大的肝肿大及钙化，约 10% 海绵状血管瘤由于过去出血或血栓形成可出现钙化。

^{99m}Tc 胶体或 ^{99m}Tc 标记红细胞肝扫描可发现肝血管瘤、NRH、FNH 及肝腺瘤有不同的摄取图像。^{99m}Tc 红细胞扫描对肝血管瘤有一定特异性，但 <3cm 的病变可出现假阴性。

超声对于鉴别囊性、部分囊性及实质性病变有较大价值。特别是可明确 CT 所发现的小囊性病变的性质，>5cm 的肝血管瘤常呈密度不均的低回声，边界可不清，难区别原发性或转移性恶性肿瘤（见表 13-41-3），需其他辅助检查。

CT 对弥漫性或局灶性改变的分辨能力较强，能检出 1～2cm 病灶。CT 扫描时血管瘤的特征表现为缺损周围造影剂增强。肝脏 CT 值低于脾时示有脂肪浸润，CT 衰减值可判断灶性脂肪变为非恶性病变。

血管造影有助于鉴别肝血管瘤及血管增生性病变。肝血管瘤表现为毛细血管期和静脉期造影剂大量集中，无正常动脉和静脉影，其中央因出血而呈透亮区。FNH 可见中央疤痕小动脉，有毛细血管大量染积。NPH 则见结节有外周血管充盈。

MRI 对脂肪、血管和血管肿瘤显示有高度正确性。在诊断小的肝血管瘤特别有价值，表现为血液充盈缺损病灶所具有的特征性 T_2 驰豫常数。MRI 也可使肝内脂肪与恶性局灶性或弥漫性肝浸润得到鉴别。

灶性或多发性结节常需穿刺活检明确诊断。尽管有人认为细针穿刺活检对肝血管瘤是安全的，但因可能导致出血，一般认为是禁忌的。

【诊断和鉴别诊断】

良性肝肿瘤诊断主要靠影像学检查，结合临床表现、血清 AFP 阴性、随访 3～6 个月或更长期间病变无改变甚至可退缩、有 2 项影像检查结果相一致等特点，多数可确定。少数病变如胆管腺瘤、NRH、FNH、炎性假瘤、错构瘤、畸胎瘤及异位

表 13-41-3 常见肝占位病变的影像学检查比较

	^{99m}Tc 红细胞标记扫描	超声波	CT	MRI	血管造影
肝血管瘤	无明显早期摄取，由外周持续充盈延长	均质高回声，边界清楚，>5cm 多见混合回声	低密度，边界清楚，外周增强	T_1～T_2 驰豫延长，T_2 高信号增强	早期对比郁积
灶性结节增生	早期摄取，其后缺损，约 10% 呈热斑点	匀质高回声，边界清楚	低或等密度阴影，热斑点为高密度	T_1 等密度，热斑点 T_2 高密度	血管增多，中央疤痕血管少，约 70% 呈轮辐状
肝腺瘤	充盈缺损	高回声，出血时低	均质性低密度	T_1 高强度	血管增多，外周大血管灶性脂肪变
		低或无回声，边界清	出血时高密度		向心性流动
	正常	高回声，边界清楚	低或等密度灶		
单个肝囊肿	充盈缺损	低回声，无内部回声	均质性，低密度	T_1 低密度	无血管，囊肿周围血管
		边缘齐，光滑	边界清	T_2 高强度	牵伸
化脓性肝脓肿	单个或多发性缺损	低或无回声性	低密度阴影，		环绕中央血管
阿米巴的肝内			环性增强		小动脉移位，延伸，扭曲
转移性肝病	单个或多发性缺损	高回声阴影，坏死区为低回声	低密度阴影不同程度增强	T_1 低密度 T_2 高强度	通常血管增多
肝细胞癌	非特异性充盈缺损	多数低回声，但也可高回声	低密度，块内密度参差，边界不清，高密度伴内部低密度坏死区	T_1 可变，常为 T_1 低强度而 T_2 高强度	血管增多，有明显新生血管和动静脉分流

组织等，可能需借助腹腔镜检查、穿刺活检或切除活检的病理学表现确诊。

鉴别诊断包括任何原因引起的肝肿大。NRH应与特发性门脉高压鉴别。肿瘤破裂、出血、梗死、蒂纽转应与其他急腹症相鉴别。肝门区压迫应区别其他阻塞性黄疸疾病。影像学检查尤应鉴别肝恶性肿瘤、肝囊肿及肝脓肿。

【治疗和预后】

婴儿血管内皮瘤可能自发性退缩。部分肝腺瘤和FNH停用避孕药或同化激素后也可退缩。糖原贮积病者饮食治疗纠正低血糖可阻止肝腺瘤发展并使瘤体缩小。NRH、炎性假瘤和灶性脂肪变者需治疗其诱因或相关疾病。对大肿瘤、有症状或有并发症、不能除外恶性病变者，可手术切除，病灶广泛或不能手术的巨大肝血管瘤可选择放射治疗、肝动脉结扎栓塞。

良性肝肿瘤的自然史及治疗后的转归大多预后良好。随访取决于肿瘤或假瘤的部位、性质及大小，肝腺瘤及NRH极少发生恶性变化。

二、肝囊肿

肝囊肿为由上皮细胞排列组成的闭合腔隙，内含液体、半固体或固体物质。依其起因分先天性、获得性两大类（表13-41-4）。

表13-41-4 肝囊肿的分类

Ⅰ.先天性肝囊肿
- A.实质性：1.孤立性囊肿；2.多囊肝病
- B.胆管性：1.灶性扩张；2.肝内胆管多发性囊性扩张（Caroli病）
- C.混合性：1.微错构瘤；2.先天性肝纤维化

Ⅱ.获得性肝囊肿
- A.炎症性：1.滞性囊肿；2.肝包囊虫病
- B.肿瘤性囊肿
- C.创伤后囊肿
- D.梗死后囊肿
- E.肝紫癜病

（一）孤立性肝囊肿

1.病因　尚未明确。可能与肝内胆管发育不良，胆管畸变阻塞有关；由于病变可呈多发性，且有异质性特点，有认为是多囊病的变异型；也有认为可能是肝创伤或肝实质破坏后的残留形式。本病有称为特发性、单纯性、散在性、良性非寄生虫性肝囊肿。

2.病理　囊肿可单个（约95%）或多个，常位于肝右前下叶，少数有蒂，大小数毫米至10cm以上。囊壁内层由胆管柱状上皮组成，中～外层则由掺杂血管、畸变胆管、肝实质细胞的微密纤维组成，囊衬壁可分隔囊腔为多房性。囊液少者数ml，多者1000ml以上，通常呈碱性，可澄清、棕黄色或浊白色，罕含胆汁。囊内可因感染、粘稠物或出血而发生机化。

3.临床表现　一般人群的发生率约2.5%，40～60岁多见，女性较男性多3～4倍。大多无症状，囊肿靠近包膜可引起右上腹疼痛，少数可出现压迫邻近器官的症状，或出现出血、感染、蒂扭或破裂等并发症。

4.诊断与鉴别诊断　超声示单个或多发性液性暗区，壁薄，边界清晰光整，无肝脏纤维多囊疾病的表现。需与肝脓肿鉴别，后者壁厚，含粘性回声稠密内容物，周围肝实质密集受压。不能明确恶变或肿瘤性囊肿时，进行细针穿刺细胞学检查及囊液癌胚抗原等肿瘤标志物检查有助诊断。

5.治疗　大多无需治疗。囊肿进行性肿大有症状者，可抽吸囊液后注入95%酒精、四环素或高张盐水等，以促使囊壁粘连闭合，注前最好直接胆管造影确认不与胆管系统交通，以免诱致胆管硬化。对>10cm的大囊肿、有反复囊内感染、出血、囊肿压迫、破裂、蒂扭转并发症或不能除外恶变者，可分别选择腹腔镜直视切开并行激光或电灼治疗、肝外引流、Rouxen-y空肠引流、广泛翻盖剥囊壁或部分肝切除。

（二）多囊肝病

1.病因　纤维多囊病或囊性疾病复合综合征是一组遗传性疾病，由于细胞外基质合成和组成缺陷、细胞增生、液体和电解质细胞转运异常，致多脏器发生囊性病变。常染色体隐性遗传多囊病发生于幼婴或儿童，主要累及肾脏，不常伴有多囊肝病；而多囊肝病是常染色体显性成人多囊病中最常见的一种类型，常伴有其他脏器多囊病变，特别是肾脏。多囊肝病不仅是遗传性缺陷，其表达和环境因素及激素的调节有关。

2.病理　弥散性囊肿，通常分布于两叶。有时单个或多房融合成大单个局限于一叶，可见于左叶或右叶，大小自数毫米至>15cm不等，囊壁薄，由纤维组织环绕柱状或长方形上皮组成，并不与胆管系统直接交通。囊壁上皮细胞与胆管上皮有功能类似性（表13-41-5）。至少50%患者有肾囊肿，而仅29%多囊肾者有肝囊肿。其他脏器如脾、胰、肺、卵巢和精囊也可见有囊肿，约5%～10%的患者有颅内动脉瘤。

3.临床表现　肝囊肿的数目、大小随年龄而增加，常见于30岁后，女性多见，并和妊娠及其

表 13-41-5 常染色体显性多囊病与单纯性肝囊肿的某些特点比较

	常染色体显性多囊病的肝囊肿	单纯性肝囊肿	常染色体显性多囊病的肾囊肿
多囊肾	+	-	+
多囊肝	+	-	+
囊肿穿刺液量	中～大量	少～中量	中量
rGT	↑↑	↑	↓
ALP	↓	↓	↓
蛋白电泳泳动性	改变	相当于血清蛋白	改变
葡萄糖	↓↓	↓	近似血清值
C_3	存在	存在	无
分泌性 IgA-S	存在	存在	无
HCO_3^-	近似血清值	↓	近似血清值
静脉注射 Secretin 诱致分泌	增加，延续	-	增加，不延续

次数密切相关。多数患者无症状，症状常来自伴同的多囊肾病。较大的肝囊肿可出现右上腹胀痛、压迫性阻塞性黄疸或门脉高压，也可并发囊内感染、出血和囊肿破裂。大多有明显肝肿大、质地硬，可扪及结节。伴肾囊肿者可扪及两肾不规则增大。肝功能除血清 rGT 和 ALP 可见增高外，其他大致正常。

4. 诊断与鉴别诊断　30 岁后的无症状、无肝功能不全的结节性肝肿大患者，如超声示肝内布满无数紧密相连、大小不一的无回声占位病变，伴多囊肾或其他脏器囊肿，并有类似情况家族史者，应考虑本病。需排除肝硬化、肝包囊虫病、肝脓肿、转移性肝病，并与下列先天或获得性多囊病鉴别：①先天性肝纤维化：常染色体隐性遗传病，儿童型大多表现门脉高压，成人型可为隐匿型、胆管炎型或混合型。全肝有粗纤维索伴灶性上皮成分及正常小叶结构的结节，可出现多囊肝、多囊肾及类似 Caroli 病的表现；②Caroli 病：常染色体隐性遗传病。肝内胆管呈囊样扩张，可伴胆汁郁积、胆管炎、胆石形成、阻塞性门脉淋巴腺瘤，后期可出现门脉高压。灶性肝内胆管扩张（单纯性 Caroli 病）不伴肾畸形，但可伴胆总管囊肿；弥漫性肝内胆管扩张可伴先天性肝纤维化和肾畸形。有时难区分 Caroli 病与原发性硬化胆管炎，可能有两者共存形式；③微错构瘤：可能为局灶型先天性肝纤维化。由成熟胶原基质镶嵌着圆形胆管群丛，可伴多囊肝、门脉高压及肾髓质海绵样改变；④肝紫癜病（Peliosis hepatis）：消耗性疾病及服用同化激素、避孕药和过量维生素 A 者，可因窦状隙内皮细胞受损，血液分流入 Disse 腔，致肝内出现大小不等（<1cm～数 cm）的盈血囊腔。轻型仅呈窦状隙扩张伴肝肿大，停用有关药物后病变可能消退；重型可出现门脉高压、黄疸和进行性衰竭；⑤多发性囊腺瘤或囊腺癌：75%以上发生于女性，囊性肿瘤不与胆管系统沟通，多发囊肿通常为许多小病灶围绕较大的囊肿，生长快，约 1/3 有胆汁郁积，常伴胆管错构瘤增生。有认为良性肝腺瘤伴非寄生虫性肝囊肿及肝纤维化也是多囊病的一种表现形式。

5. 治疗和预后　治疗可参照孤立性肝囊肿。部分患者短期应用丙谷胺或 H_2 受体阻滞剂阻断胰泌素反应，或用消炎痛抑制前列腺素合成，可减少囊内积液，可能与减少囊内上皮分泌并增加其吸收有关。多发性肝囊肿也有采用开放与腹膜腔相连的直接引流法。有报导肝移植或肝、肾两器官移植获成功者。

预后取决于并发症及伴同的肾囊肿病的程度。并发门脉高压可促使肝囊肿积液增多，囊肿增大，并诱致食管静脉曲张破裂出血，门体分流术常获良好效果。多囊肾病引起的进行性肾功能衰竭是影响预后的主要因素，肾透析和肾移植可延长患者的寿命。

三、肝脓肿

（一）细菌性肝脓肿

1. 病因和病理　细菌性肝脓肿就其病因和感染途径可分为 4 类（表 13-41-6）：需氧菌、厌氧菌及需氧和厌氧混合感染者各约占 1/3，多数病变为肠道革兰阴性菌和厌氧菌复合感染。多发性小脓肿通常来自胆道感染，部分发生于系统性菌血症，而单个或多个大脓肿则来自门静脉系统感染、原发性肝脏病变继发感染及隐原性感染。2/3 以上肝脓肿位于右叶，约 1/4 位于左叶，余者为两叶性。脓肿形态学改变分 3 期，开始为化脓期，有细胞碎片贮积；其后为脓肿成熟液化期，中性多核白细胞释放的蛋白分解酶使坏死组织溶解吸收；最后为修复期，结缔组织增生并形成包膜。

2. 临床表现及检查　多发性小脓肿起病急，毒血症明显，黄疸多见；单个大脓肿起病隐匿，毒血症较轻，黄疸少见，但肝痛和压痛可能较明显。因膈下刺激或右肺底胸膜的炎症反应，可出现咳嗽、胸痛、右肩部痛及肺部和胸壁体征。约10%～20%患者有膈下脓肿、胆道出血、肝胆管梗阻、其他器官脓肿形成及肝脓肿破裂入肺、心包或腹膜腔等并发症表现。贫血常见，中性白细胞、血清

表 13-41-6　细菌性肝脓肿的分类

病因与感染途径	常见致病菌	解剖学特点
1. 胆源性感染（30%）		
良性、恶性胆道梗阻	大肠杆菌，链球菌	多发性小脓肿，左叶常见
2. 血源性感染		
(1) 经门静脉途径（30%）		
胃肠道、腹腔、盆腔感染，脐炎	革兰阴性菌，肠球菌，厌氧菌	右肝，单个或多个脓肿
(2) 经肝动脉途径（15%）		
系统性菌血症，败血症	革兰阴性菌，葡萄球菌，链球菌	多发性小脓肿
3. 直接感染（15%）		
(1) 创伤	金黄色葡萄球菌，链球菌，绿脓杆菌	右肝单个大脓肿
(2) 邻近脏器感染蔓延	革兰阴性菌，厌氧菌，葡萄球菌，链球菌	左肝或右肝单个大脓肿
(3) 阿米巴肝脓肿、肝囊肿、肿瘤继发感染	需氧菌和厌氧菌混合感染	右肝单个或多个大脓肿
4. 隐源性（10%）		
老年人、免疫缺陷、感染源不明	厌氧菌，条件致病菌，培养阴性者	右肝单个或多个大脓肿

AKP 和血沉大多明显增高，低白蛋白血症和低胆固醇血症可见于脓肿 >2 个月的重症患者。约 40%～60% 患者血培养细菌阳性，细针穿刺肝脓液培养阳性率可达 80%～90%。X 线检查约半数患者见右半横膈抬高、变形，右肺基底部肺不张及胸腔积液；有时可见肝脓肿气液平面，尤见于产气的梭状芽胞杆菌和克雷伯杆菌感染者。超声可发现≥2cm 的肝脓肿，呈边缘不规则的无回声或低回声占位病变，脓液、坏死组织及纤维组织可产生内部回声。脓肿在 CT 也呈低密度阴影，周围炎症可表现环形增强。多发性小脓肿和含气的脓腔 CT 探查较超声敏感，但两者对近肝穹隆部病变及小脓肿都可漏诊，有时需借助闪烁扫描、MRI 及血管造影检查以发现并鉴别病变。

3. 诊断及鉴别诊断　依据有原发感染灶、肝脓肿的临床表现、影像学显示肝占位病变、细菌学检查阳性及抗生素治疗有效而诊断。需与肝肿瘤或囊肿继发感染、阿米巴肝脓肿、肝包囊虫病、右膈下脓肿、胆道感染、肝结核及其他肝肉芽肿病等鉴别。应结合多种影像学表现、脓肿穿刺病源体和病理检查、血清肿瘤标志和寄生虫学试验、药物治疗反应等判断。

4. 治疗与预后　治疗主要为引流加广谱抗生素，有时需解除胆道梗阻。可在超声指引下反复抽吸或经皮下置导管引流。单个脓肿抗生素一般须用 4～8 周，多发性脓肿则需 8～16 周或更长。死亡率约 5%～15%。老年人、原发病重、多发性脓肿、混合感染及有关并发症者预后较差。

(二) 阿米巴肝脓肿

1. 病因和病理　肠道感染毒力较强的溶组织内阿米巴，或宿主的营养、免疫状态及肠道菌丛组成改变使其致病敏感性增加，可诱致肝脓肿发生。原虫侵袭肠粘膜后经门静脉系统抵肝，滋养体在肝内增殖阻塞门脉小分支，并释放溶组织酶破坏肝实质，坏死的肝组织经液化形成脓肿。开始并无明确的脓肿壁，其内部为含巧克力样脓液的坏死中心，脓液由坏死肝细胞、胆汁、脂肪、白细胞及红细胞组成；中间为肝基质；外周为感染滋养体的炎性肝实质。其后小脓肿结疤或融合为大脓肿，而外周炎症引起纤维化形成厚壁，并易与邻近结构粘连。约 90% 的脓肿位于肝右叶，多在前顶部靠近膈下。呈单个性者约占 85%，大小自数厘米至 >10cm，大者脓液量 >5L。约 20% 的脓肿继发细菌感染，其脓液呈乳白色或黄绿色，有恶臭。

2. 临床表现与检查　男性发生率高于女性 3～10 倍，青、中年多见。多数既往无腹泻史，仅约 10% 表现阿米巴痢疾。起病一般较缓慢，典型者以发热和肝痛起病，肝区局部隆起，有肝肿大压痛和叩痛。有时寒战和盗汗较明显。因右叶前顶部和侧部脓肿的周围炎症常与膈肌或胸腹壁粘连，半数以上患者出现反应性胸膜炎，胸腹壁呈压凹性水肿，肋间隙增宽并有点压痛。深位脓肿可能仅表现长期发热，而无明显局部体征。多发性脓肿、胆管受压、脓肿继发细菌感染或穿破入腹腔者可出现黄疸。约 20%～25% 脓肿发生穿破并发症，有时甚至为起始临床表现，可穿破入胸膜腔、肺、心包、膈下、腹膜腔、胃肠道、胆道、下腔静脉、腹膜后及胸腹壁等处，引起炎症、出血、积脓、瘘管形成及血源性播散表现。左叶脓肿易见穿破入心包、小网膜囊及腹膜后。阿米巴肝脓肿急性期白细胞计数明显增高，约半数患者血清转氨酶轻度增高；慢性期常见贫血、血沉增快、血清 AKP 增高及低白蛋

白血症。粪检找到阿米巴滋养体或包囊者约25%。感染1周后，体内可出现阿米巴抗体，血清间接血凝（IHA）或酶联免疫吸附（ELISA）试验阳性者约95%，因抗体阳性可存在多年，故血清学试验阳性不能区别近期或过去感染。抽吸脓液也可作ELISA检测，并可进行细菌培养及找滋养体，后者存在于贴近脓腔壁处，其检出率约20%～50%。X线检查除大多见右膈升高和活动受限外，常见右下肺浸润和胸腔积液，有时可见肝内脓腔液平。超声和CT检查可及早发现肝脓肿及其肝外并发症，超声显示的肝内圆形无回声影及CT所呈边缘稍模糊的均匀密度减低区，均提示存在囊性液化病灶。

3. 诊断与鉴别诊断　诊断依据为有阿米巴流行区居住史或阿米巴肠病史；临床有发热、肝肿痛、白细胞增多或贫血三联征表现；影像学显示囊性液化病灶；巧克力样脓液发现滋养体；阿米巴血清学阳性；抗阿米巴治疗有效。阿米巴肝脓肿的临床三联征及影像学的囊性液化灶表现并非特异性，也可发生于化脓性肝脓肿、坏死性肝肿瘤或感染性肝囊肿。阿米巴肝脓肿继发感染可使脓液失去巧克力色，而肝癌液化有时可呈巧克力色，鉴别诊断应考虑这种可能性，以免误诊。

4. 治疗与预后　应用安全有效的抗阿米巴药，酌情联合抗生素或引流治疗。先用兼杀组织和肠腔阿米巴药，如甲硝唑、替硝唑（Tinidaole）、氯甲硝唑（Ornidaole）、去氢派米丁等；其后用巴龙霉素、碘喹磷或氯散糖酸酯（Furumide）等肠腔杀阿米巴药，以根治阿米巴病。不可同时应用两种以上抗阿米巴药，以免增加毒性反应。甲硝唑为首选药，每天37.5mg/kg，10天一疗程，可静脉滴注3～5天后改为口服。肠腔杀阿米巴药一般连服20天。90%以上患者单用抗阿米巴药有效，脓肿在10～300天消失。对经抗阿米巴治疗3～4天后无临床改善、左叶脓肿、脓肿＞10cm、有严重疼痛和压痛的脓肿、血清学试验阴性者，有指征在超声指引下穿刺引流，并可在病灶内注入甲硝唑或氯甲硝唑。对针刺不能到达的肝脓肿、内科治疗无效或有穿刺并发症者，可手术切开引流。阿米巴肝脓肿的死亡率为0～3.9%。诊治不及时、治疗方案不恰当、有继发感染和穿破并发症、血源性播散至脑及对抗阿米巴药发生耐药性者，预后较差。

四、转移性肝肿瘤

（一）发生率及其原发癌

肝脏因其体积大、双重血供、血流率高、多孔肝窦壁及Kupffer细胞浸润功能等特点，故为体内仅次于淋巴结的转移癌好发部位。癌肿死亡者尸检发现，有肝转移者约30%～50%。我国转移性肝癌的发生率约为原发性肝癌的1.2倍，在日本为2.6倍，而西方国家及HBV感染低发地带则大多超过20倍以上。

各部位原发癌（除脑肿瘤外）几乎都可发生肝转移。最多见的为经门静脉、肝动脉血行播散入肝，有时也可经淋巴管逆行渗透或由毗邻器官癌肿直接蔓延浸润。50%以上的肝转移性癌来自胃、直结肠、肺及乳腺癌。其它常见发生肝转移的原发癌包括胰腺癌、胆囊癌、食管癌、黑色瘤、类癌、淋巴瘤、鼻咽癌、卵巢癌、子宫癌、睾丸癌、膀胱癌、肾癌及肾上腺癌等，甲状腺和前列腺癌的肝转移发生率较低。肝转移性肉瘤罕见，主要来自胃肠道和子宫的平滑肌肉瘤。约5%转移性肝肿瘤其原发灶不明。

（二）病理

常为累及两叶的多发性结节，少数呈弥漫性浸润或单发性结节。结节大小不一，边缘不齐，其中央常因坏死凹陷形成脐凹。有些转移癌在肝窦内生长并沿肝窦弥漫播散，可不形成结节。转移癌的组织学类似原发癌，但分化程度不一定相同，有时因分化明显低于原发灶而难辨认转移灶的组织来源。瘤结节邻近肝组织常出现胆小管增生、灶性肝窦扩张、汇管区水肿伴中性多核白细胞浸润。发生转移癌的肝脏常无硬化，转移灶的肝动脉血供大多减少，这与原发性肝癌不同。

（三）临床表现及检查

大多先出现原发癌所产生的症状和体征，而无症状性肝转移癌只是在临床检查时被发现。随病情进展，约70%～80%可出现乏力、消瘦、发热和厌食等非特异性症状，但不一定直接归咎于肝转移。与肝转移癌有关的表现通常出现于晚期，主要为右上腹痛、肝肿大、腹块及腹水。约90%可扪及肿大压痛的肝脏及坚硬的癌结节，有时还可闻及摩擦音。黄疸罕见，一般见于终末前期，但淋巴瘤及其他血行性播散的肝转移，可因压迫胆管而早期出现黄疸。

生化试验最常见的异常为血清碱性磷酸酶增高，常同时伴乳酸脱氢酶、rGT及5-核苷酸酶增高。较广泛肝转移可出现低白蛋白血症、贫血、胆红素及转氨酶增高。AFP通常阴性，但胃、胰、卵巢和睾丸癌肿的肝转移可见轻度增高。约50%～75%有血清癌胚抗原（CEA）水平明显增高，主要

见于胃肠、肺和乳腺癌的肝转移者。

^{99m}Tc 硫胶放射核素扫描可显示≥1.5～2cm 的肝转移灶，但常见假阳性，尤其是存在慢性实质性肝病时。超声能检出 2cm 大小病灶，典型者呈高回声，坏死区域可出现低回声或囊状表现。CT 和 MRI 较超声能更敏感和更准确的探出较小的肝转移灶，CT 可发现大小仅 5mm 的病灶，通常为低密度，周围环状增厚，中心有延迟增强；MRI 能较好的观察病灶内纤维膈、出血、坏死等内部结构的变化，T_1-MRI 改变常见于直结肠癌肝转移。大多数肝转移癌肝动脉造影显示少血管性，而肾癌、黑色素瘤、绒毛膜癌、胰岛细胞癌、类癌和平滑肌肉瘤的肝转移灶为多血管性，约 15%的胃肠道、胰和肺癌的肝转移也呈多血管性，其中结肠癌肝转移的外周血管增多可类似血管瘤、腺瘤及肝细胞癌。

(四) 诊断与鉴别诊断

诊断须发现原发癌与肝内转移癌的存在，并由组织学证实其同源性。盲目肝活检约可诊断 65%的弥漫性肝转移，如在超声、CT 或腹腔镜观察指引下活检；重复 2～3 次活检；标本连续切片；穿刺抽吸液进行细胞学检查，则可增加 10%～20%的诊断率。弥漫性浸润型有时须剖腹探查或尸检才能确诊。

表 13-41-7 示转移性肝癌与常见肝占位病变的临床和病理主要特点比较。应着重鉴别原发性肝癌，并鉴定肝外癌肿与肝癌是否具有同时性（Synchronous）或异时性（metachronous）发生。原发性肝癌常合并肝硬化，肝癌的急性并发症较常见，孤立性结节型也较多见，AFP 等肿瘤标志呈阳性，但有时鉴别需靠肝活检，尤为 AFP 阴性者。当组织学检查发现有核居中央的多角形细胞、核内有胞浆包涵体、恶性细胞被窦状隙毛细血管分隔、肝汁存留、肿瘤细胞群周围环绕着内皮细胞等表现时，提示为原发性而非继发性肝癌。

表 13-41-7 转移性肝癌与常见肝占位病变的临床与病理主要特点比较

	转移性肝癌	原发性肝细胞癌	肝腺瘤	灶性结节增生	肝血管瘤
发生率/10 万人尸检	8～20	1～4800	3～4	3～4	400～7,500
过去肝病史	通常无肝硬化	肝炎、肝硬化、血色病	无	无	无
破裂、出血等急性并发症	罕见	较罕见(5%～15%)	常见(～50%)	罕见	罕见
孤立性类型	5%～10%	20%～40%	90%	90%	90%
肉眼特征	坏死，脐凹征	出血、坏死、血管侵犯、胆栗	出血、坏死	中央疤痕	盈血囊性
镜下特征	恶性细胞替代肝细胞	增厚(>3～4 个细胞)的小梁	新生肝细胞，正常肝索，但无汇管区结构	有假性胆小管的灶性硬化	单层扁平细胞排列的盈血腔隙

(五)治疗和预后

应兼治原发癌和肝转移癌。在原发癌被切除或得到控制，全身情况良好，肝转移灶少于 4 个或局限于一侧肝叶，且无肝淋巴结和肝外其他部位转移者，可进行部分肝切除。仅 5%～10%适于手术切除，主要为直结肠癌的肝转移。全身化疗取决于原发癌的性状，虽对部分转移性肝癌有姑息治疗作用，但不能明显改变预后，毒副反应也较大。对不适于切除肝转移灶者，可酌情选用液氮冷冻、肝动脉栓塞化疗（TACE）、超声引导下经皮酒精注射（PEI）、微波热凝、高功率激光气化和间质放射等治疗。应用健脾理气中药和干扰素、白细胞介素 2（IL-2）、淋巴因子激活杀伤细胞（LAK）等生物治疗，可配合上述疗法并提高其疗效。有报道，对内分泌肿瘤的肝转移，可在切除胰腺原发灶后进行肝移植。

预后取决于原发癌的部位及其恶性程度、肝受累范围、有无肝外其他部位转移灶及患者的全身情况。肝转移者一般在发现后一年内死亡，直结肠癌的肝转移患者存活期较长，多发性肝转移多死于 2～3 年内，但 16%的单发性肝转移者存活 5 年以上。

（曾民德）

参考文献

1. Achem SR, Kolts BE, Grisnik J, et al. Pseudotumoral hepatic tuberculosis: atypical presentation and comprehensive review of the literature. J clin Gastroenterol, 1992, 14:72
2. Bennett WF, Bova JG, Review of hepatic imaging and problem oriented approach to liver masses. Hepatology, 1990, 12:761
3. Bloxham CA, Henderson DC, Hampson J, et al. Nodular regenerative hyperlasia of the liver in Behcet 's disease. Histopathology, 1992, 20:452

4. Chopra S. Hepatic tumours. In: Stin JH. Internal Medicine. 4th ed. St. Louis: Mosby, 1994, 639
5. Davis GL. Space-occupying lessions of the liver. In: Taylor MB. Gastrointestinal emergencies. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992, 319
6. Ishak UG. Benign tumers of the liver. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, et al. Bockus Gastroenterology. 5th ed. Philadelphis: WB Saunders, 1995, 2428
7. Isobe H, Sakamoto S, Sakai H, et al. Reactive lymphoid hyperplasia of the liver. J clin Gastroenterol, 1993, 16: 240
8. Labrecque DR. Neoplasia of the liver. In: Kaplowitz N. Liver and biliary disease. Baltimore, Williams & Wolkins, 1992, 347
9. Leevy CM, Sherlock S, Tygstrup N, Zetterman R. Disease of the liver and biliary tract: standardization of nomenclature, diagnostic criteria, and prognosis. New York: Raven Press, 1994, 165
10. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. Hepatology, 1990, 11:287
11. Beker S, Beker B. Cysts of the liver. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, et al. Bockus Gsatroenterology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, 2393
12. Chopra S. Liver abscesses and cysts. In: Stein JH. Internal Medecine. 4th ed. St Louis: Mosby, 1994, 634
13. Forbes A, Murray-Lyon IM. Cystic disease of the liver and biliary tract, Gut Supplement, 1991, 116
14. Everson GT, Emmett M, Brown WB, et al. Functional Similaritties of heatic cysts and biliary epithelium: Studies of fluid constituents and in vivo secretion in response to secretin. Hepatology, 1990, 11:557
15. Gabow PA, Jihnson AM, Unehny WD, et al. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic Kidney disease. Hepatology, 1990, 11:1033
16. Sherlook S, Dooley J. Cysts and congenital biliary abnormalities. In: Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 9th ed. Oxford: Blackwell, 1993, 548
17. Weinman M, chopra S. Tumor of the Liver other than primary hepatocellular carcinoma. Gastroenterol Clin North Am, 1987, 16:627
18. Melato M, Laurino, Mucli E, et al. Relationship between cirrhosis, Liver cancer, and hepatic metastases. An autopsy study. Cancer, 1989, 64:455
19. Labrecque DR. Neoplasia of the Liver. In: Kaplowitz N. Liver and Biliary Disease. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992, 347
20. Sherlock S, Dooley J. Hepatic tumours. In: Sherlocks, Dooley J. Disease of the Liver and biliary system. 9th ed. Oxford: Blackwell, 1993, 503
21. Goodman ZD. Nonparenchymal and metastatic malignant tumors of the Liver. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. Bockus Gastroenterology. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1995, 2488
22. Okuda Ⅱ, Obata Ⅱ. Therapy of malignant tumors of the Liver. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. Bockus Gastroenterology. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1995, 2501
23. 张柏和．局部化疗和冷冻治疗转移性肝癌．国外医学消化疾病分册，1994，14:87
24. 汤钊猷．不能切除肝癌的治疗．肝脏病杂志，1993，1:177

第四十二章　胆石症及胆囊炎

第一节　胆　石　症

一、引言

胆石症（cholelithiasis）是个世界范围的常见多发病，据考证人类遭受胆结石之苦已有约4000年的历史，因此胆石症又是个古老的疾病。按照结石在胆道系统内不同部位的分布（如胆囊及胆管）和结石本身的主要成分（胆固醇或胆色素），临床上可分成不同的类别，它们在世界各地的表现情况互异。通常认为这些差异可能与不同地理环境下受种族、性别、年龄、饮食习惯、代谢及遗传等诸因素的影响有关。近年来，发现胆石症的发病率在许多地区呈现上升的趋势，由于对结石形成的机制尚未彻底了解，因此加强对该病发病学的研究从而有效地防治本症具有重要的意义。

二、流行病学

（一）胆石症的发病率及地理分布

1.胆石症在世界各地区的发病率　要精确统计出胆石症的发病率有一定的困难，因为大多数胆石形成后并不立即出现明显的症状或引起严重的合并症，甚至最终也并不死于胆石症。但在大多数工业发达的欧洲、北美等西方国家，胆石症的发病情况比较近似，其平均发病率约为10%左右；胆石类型多属分布于胆囊的胆固醇结石，此类结石的发病率有随年龄而上升且女性约2倍于男性的特点。以美国为例：胆石症在成年人中的发生率约15%～20%，随年龄增至75岁时，发病比例可达50%，每年因胆石而行胆囊切除术治疗者约30万例，占世界胆石病人的10%。胆石类型中，胆固醇类胆囊结石占90%，胆色素结石不足10%；女:男约为2～3:1。据粗略的统计：目前世界上约有2500万美国人、900万德国人以及600万英国、法国及意大利籍胆石病人。

关于胆囊结石发病率的统计，国际上多采用尸检与手术结果或尸检与胆囊造影或与超声检查相结合的方法进行。以此获得的胆囊结石发病率最高的地区为北美Pima印第安人，其40岁女性发生结石者高达70%；其次为瑞典人占25%及美国白人15%～20%。亚洲人则胆囊结石发病率较低如日本人50年代时约5%，而发生胆色素性胆管结石者较多。非洲人患胆石者最少。另据80年代一组根据胆囊切除及超声检查时偶然发现胆石的统计表明：患胆石的易感性中，黑种人最弱，美洲印第安人最强，白人中等，而墨西哥人则介于印第安人与白人之间。似乎提示胆石发生与不同民族遗传学因素间的密切关系。近年来，欧洲国家中，德国人的胆石发病率有所上升，而瑞典人则有下降。此外亚洲人患胆囊结石的比例也出现上升趋势。据调查认为日本人在二次世界大战后胆囊结石上升可能与饮食西化有关，似说明后天生活方式饮食组成与结石形成之间有密切的联系。此外还发现肥胖、糖尿病及溶血性贫血、肝硬变等疾病也与结石形成有关。

2.我国胆石症的流行病学　据80年代尸检资料报导：我国胆石症的发生率约为7%，随年龄增长至80岁时可达23%。为了进一步了解我国胆结石的全国分布特点和结石类型、部位、饮食习惯及胆道感染、职业等因素间的关系，80年代全国胆道外科学组曾组织了包括26个省市自治区、146所医院1983～1985年期间经手术确诊的11342例胆石调查，基本了解了我国胆石症的概况；十年后又组织了第二次全国调查共收集到1992年全年度全国7个省市地区的调查表3911份对十年来我国胆石症的特点与变化进行了对比观察，结果证实近年来，我国胆石症病人中随着胆囊结石、胆固醇结石比例明显上升；胆色素为主的胆管结石比例显著下降，因而引起性别比例的改变和胆囊/胆管结石比及胆固醇/胆色素比值的变化。并认为上述变化很可能与饮食组成比例及胆道蛔虫、胆道感染发生率的显著下降密切有关（表13-42-1）。

（二）胆石症的自然史

1.胆囊结石60%～80%的病人可在结石形成后相当长的一段时间内并无症状（a symptomatic）。据长期观察研究表明：每年将有约2%的病人出现症状成为有症状的（symptomatic）结石病人，如是而使累积发病率10年变为15%；15～20年为18%～30%。有症状的病人则一旦出现症状便将继续发作，乃至出现各种并发症如急性胆囊炎、胆囊

表 13-42-1 我国胆石症的现状及10年来的变化

	本 次	十 年 前
胆石病人性别比(女/男)	2.57:1	2:1
高峰年龄段	50~岁 60~岁	40~岁 50~岁(无显著差异)
饮食		
蛋白、脂肪比例上升	9.8%	4.93%**
多蔬菜饮食比例下降	4.1%	9.82%**
结石并存胆道蛔虫	0.77%	7.05%***
既往胆道蛔虫史	2.41%	16.1%***
并存胆道细菌感染	54.6%	71.4%**
胆囊/胆管石比	7.36:1	1.5:1**
胆固醇/胆色素石比	3.4:1	1.4:1*
职业与结石部位		
工人 胆囊/胆管	10:1	2:1
职员 胆囊/胆管	13.4:1	3:1
农民 胆囊/胆管	2.8:1	0.4:1
胆石症在普外病人中的比例	11.53%	10.05%
胆石症死亡病例在胆石病人中的比例	0.22%	2.05%**

*$P<0.05$ **$P<0.01$ ***$P<0.001$

坏疽、穿孔以及胆石性胰腺炎等重危急症。

2.胆管结石 由于肝内胆管结石较难经各项检查而确诊；肝外胆管结石多数为继发性者、往往一发生就出现明显症状，故目前没有胆管结石自然史的资料可查。

三、胆石生成的机制

【病因】

很早便认为胆结石的发生可能与遗传学、内分泌代谢异常以及各种病因引起的胆道感染继发胆道动力学障碍有关。上述各种病因学的考虑均有相应的临床实例为证，故尽管至今尚未能最后确定胆石症的病因学，但多数学者认为胆石症可能是一种受多因素影响以胆道内形成结石为特点的临床综合征。其中尤以胆汁本身理化性质的异常改变及胆道的动力学障碍二者与胆石形成的关系最密切。

【病理生理】 作为胆石中主要成分的胆固醇和胆色素，是生理条件下本来就存在于胆汁中的溶质。因此，探索胆石形成的机制，实质上就是要弄清：①这些原来溶于胆汁的物质如何从溶液中沉淀、析出；②这些沉淀如何聚集、增大成为结石的过程。目前看来这两个环节中，前者是结石的基础，后者是结石形成的条件。

(一) 胆固醇在胆汁内的溶解和沉淀

完全不溶于水的胆固醇是靠与胆汁酸和磷脂二者按一定比例组合成直径平均为5.0~6.0nm的微胶粒（micel）而"溶解"在胆汁中，其中三者的相对比例是决定胆固醇在胆汁中理化状态的关键。30年前Small等人首次阐明并划定了胆固醇在天然或模型胆汁中溶解度的范围（Small, Nature, 1966）并从热力学的角度上阐明了胆固醇在胆汁中溶解与沉淀的规律。根据这一理论，当任何不利于胆固醇溶解的情况发生时（如胆固醇的绝对或相对含量上升、胆盐和磷脂下降或两者并存）胆固醇便因过饱和而析出结晶成为成石性胆汁（lithogenic bile）并用胆固醇饱和指数（cholseterol saturation index; CSI）的概念定量地反映每份胆汁的饱和程度（用胆汁中胆固醇的实际mol%量与胆盐、磷脂最大限度能够"溶解"胆固醇的量之比值表示）。CSI>1者为过饱和胆汁，代表胆汁中的高胆固醇状态。使用标记物十二指肠灌注技术证实，胆石病人中有4型胆汁高胆固醇症（hypercholesterobilia）：Ⅰ型为胆固醇分泌增高而胆汁酸、磷脂正常。主要见于肥胖症及瑞典藉胆石病人，而非肥胖症的胆石病人则多表现为以下几型。Ⅱ型为胆汁酸及磷脂分泌降低引起相对性胆固醇增高；Ⅲ型为Ⅰ，Ⅱ型的综合。Ⅳ型少见，仅表现为磷脂单项分泌降低性胆汁高胆固醇症。以上说明除了肝脏分泌过多的胆固醇外，胆汁酸与磷脂的分泌降低是胆石病人胆汁中的主要缺陷。表13-42-2显示正常胆囊胆汁中三种主要胆脂的平均含量与比例。由表13-42-2看出：在"溶解"胆固醇方面，胆汁酸似尤为重要。一些早年的研究并且显示胆酸池的容量及胆脂分泌异常是胆石形成中的重要环节。但是，10年前Somjan等用准弹性光散射方法在胆汁中观察到一种运输胆固醇的非微胶粒形式，称作泡（Vesicle）。它是一种比微胶粒大10~20倍，只由磷脂和胆固醇构成的颗粒，呈单层、实心或球形构造。还了解到溶在两种形式中的胆固醇能够互相转变并处于动态平衡中，主要取决于胆盐和总脂的浓度及胆固醇的饱和程度。当泡在胆管内运输遇到高浓度胆盐时，泡便转变成微胶粒；如胆固醇量超出微胶粒的溶解限度时，过量的胆固醇便再和磷脂重新形成泡。由于胆盐浓度的差异通常肝胆汁中的胆固醇主要靠泡转运；胆囊内则偏重微胶粒形式。此外，胆盐/磷脂（B/P）及胆固醇/磷脂（C/P）比值也与胆固醇的运输形式有关。B/P值（通常为3）越低，泡的数目越多，若<1.9时，不但数量多且体积大，变成双层至多

层结构直至析出胆固醇单水结晶，通常泡中 C/P 值约 1:1，最高可达 5:2；微胶粒中则为 1:2～1:5。当泡中 C/P 值>3:2；微胶粒中>1:3 时，胆汁便呈亚稳态，而且胆固醇单水结晶多由泡中析出说明泡溶解和转运胆固醇的能力较微胶粒大。关于泡的研究与观察正处于进展中，近来又有许多新型泡，例如草垛样及螺旋状或蠕虫样泡的报导（Somjen Hepatol, 1990 及 Cohen Hepatol, 1990）。但是仍有许多关于泡的机制了解的尚很不够，有待继续研究。

表 13-42-2　正常人胆囊胆汁的平均组成

	重量（%）	脂类 Molar 比	总脂（M%）
水	82%		
胆汁酸	12%	10	72
磷脂（95%卵磷脂）	4%	3	24
胆固醇（非酯化者）	0.7%	0.5	4
其它（结合胆红素、蛋白、电解质等）	<1%		

（二）成核（nucleation）及促、抗成核因子

尽管胆固醇饱和是成石胆汁的特点，但是由于正常人和病人之间存在较大的重叠，使其临床意义大为降低。16 年前 Holan, Holzbach 等先后从胆石病人的离体胆汁和病人、正常人及人工胆汁中观察到一个重要的事实即胆固醇单水结晶从正常人和胆石病人的胆汁中析出的时间明显不同。例如，正常人需 10～14 天以上；胆石病人仅为 1～2 天。因而引入成核时间（nucleation time; NT）的概念，证实体外快速成核是胆石病人成石性胆汁的特征。并观察到泡的聚集和融合是所有胆汁成核的重要步骤，说明正常人和结石病人胆汁中均有成核因子存在。Strasberg 进而将胆石病人的胆囊胆汁加到正常胆汁中，尽管病人的胆汁量只占 1/10，却明显加快了成核，证实病人胆汁中存在更多的成核因子。目前认为可能有促成核和抗成核两类因子，并认为它们均可能是蛋白类物质。有人通过下列实验提出粘液糖蛋白可能是促成核因子。他们在胆石模型动物中发现随着饲喂成石饮食、胆汁呈现过饱和，在微结晶出现之前便表现出粘液分泌增多，但这些变化却可由同时饲喂阿司匹林等非类固醇抗炎药（NSAID）而避免，甚至可防止结石生成。类似的观察也见于人类。有人给肥胖症行减肥治疗者摄入阿司匹林能大大降低胆汁中的微结晶，微结石及结石形成，进而在英国、比利时一组行溶石治疗的病人中长期摄入 NSAID 以期通过抑制成核而不是降低胆固醇过饱和避免结石复发。但此方法长期应用的安全性及经济性还有待继续观察。国内焦宛等也从人胆囊胆汁中分离出一种分子量为 70kD 的糖蛋白并证实它具有明显的促成核活性，至于抗成核因子，据研究认为可能是载脂蛋白 A-1 和 A-2，也有人认为成核可能与两类因子的比值有关。

（三）胆囊在成石中的作用

虽然胆固醇过饱和的胆汁来自肝脏，但胆固醇性结石却最后在胆囊内形成，提示胆囊在成石中有重要的作用。目前认为主要有：①胆囊粘液内含有大量糖蛋白是主要的促成核因子，其作用可能是藉粘着、捕获过饱和胆汁中析出的胆固醇结晶及微结石，防止其经胆囊管排出；②胆囊淤滞为析出的微结石等提供足够的时间与空间，完成其相互聚集、增大成石的历程。至于胆道淤滞与胆石形成的因果关系尚难彻底分清。有了结石会影响排空，当无疑义，但要在人类证实淤滞先于胆石形成较难。最近，在长期使用生长抑素八肽治疗肢端肥大症过程中，发现 50%的病人在治疗 6～12 个月内出现结石与 Rhods 等人在同样病人中观察到胆道排空较正常人明显减退，其中最严重者发生结石的结果一致，说明胆囊的动力状态可以成为胆石形成中的主要因素之一。

（四）胆色素在胆石形成中的作用

存在于正常胆汁中的胆色素 99%是葡萄糖醛酸苷化后水溶的双结合胆红素（diconjugated bilirubin; DCB），约 1.0%为不溶于水的非结合胆红素（unconjugated bilirubin; UCB）。生理情况下，由于：①UCB 含量很低；②胆汁酸能同时与钙离子结合，降低其浓度，并使 UCB 离子化，避免与钙的接触，因而胆汁中不形成胆红素钙沉淀。病理情况下，则因：①UCB 比例增加；②胆盐分泌缺陷，致胆红素钙沉淀出现及胆色素结石形成。

1. 胆红素水解与胆石生成　30 年前 Maki 提出胆红素结石的形成与 DCB 水解成 UCB 有关，该过程的实现依靠 β-葡萄糖醛酸苷酶（β-glucuronidase; β-G）的存在，少数可依靠碱性环境下的非酶水解完成，水解后产生的 UCB 则再与 Ca^{2+} 结合成胆红素钙沉淀。β-G 酶已知有内源性（组织 β-G）和外源性（细菌 β-G）两种，它们分别在 pH4.5 和 7.0 环境中活性最强。后者的条件恰与胆汁的环境相当，故大肠杆菌或胆道蛔虫引起的胆道感染与外源性 β-G 活性增强导致胆红素钙沉淀及胆石生成相关。这也是为什么近年来随着胆道蛔虫及细菌性感染降低，引起胆石类型转变的原因。

2. 胆红素钙的沉淀-溶解平衡　实验研究证实：UCB与钙离子在溶液中的沉淀及溶解服从［UCB］×［Ca^{2+}］=K′SP的溶度积原理。也就是说胆红素钙沉淀生成与否取决于双方的浓度，只有当乘积＞K′SP时，才生成沉淀。胆盐、糖蛋白等均有结合钙离子从而改变沉淀生成的作用，以胆盐作用最强。故胆盐量不足容易生成胆红素沉淀及结石。

3. 单结合胆红素与胆石生成　单结合胆红素（monoconjugated bilirubin；MCB）是指其分子上只结合了一个葡萄糖醛酸，而另一侧仍为UCB的特殊型结合胆红素。实验研究证实人类胆汁色素中平均20%为MCB，比UCB多数十倍是黑色结石的主要色素。还发现MCB的百分含量在胆固醇及胆色素结石组胆汁中的含量（29.4%和47.1%）显著高于对照组（18.4%）。最近的研究还证实MCB不但参与胆汁保温后沉淀的生成（李荣，中华实验外科，1995，12：50），也与胆固醇结石的成核有关。似乎说明MCB可能在两类结石的生成中均有一定的作用。

（五）糖蛋白与胆石形成

应用检查糖蛋白的特异性过碘酸Shiff染色法（PAS），必须在溶去胆红素后才能显示出胆红素结石中大量存在的糖蛋白。说明糖蛋白基质是与胆红素钙先形成牢固的化学结合之后共同沉淀到结石中的。实验研究证实：糖蛋白在一定浓度范围内有促进胆红素钙沉淀生成及颗粒凝聚的作用。此外，除了结石的基质成分外它还作为促成核因子参与胆固醇类结石的形成。

四、胆石的分类

对结石进行分类的目的在于选择最佳的治疗和预防（复发）的手段。胆石可依其化学组成及外观形态最终分成胆固醇和胆色素结石两类，两类可再分为胆固醇、混合、黑色和棕色结石4种（图13-42-1）。

1. 胆固醇结石　外观呈浅黄色，胆固醇含量70%以上，含量高者达95%以上。多为单发，直径可＞2.5cm。断面上见呈辐射状排列的胆固醇结晶，中心可见少量色素核心。

2. 混合结石　此型多见。常为多发，结石直径约0.5～2.5cm，外观也呈浅黄色。断面上除可见放射状分布的结晶外，还可见层状排列的色素及色素核心、结石几乎呈同样大小，表面为光滑多面状，彼此镶嵌，偶尔见到在同一部位可出现两三批结石，每一批有类似的大小，似反映各批形成于不同的时期（图13-42-2）。

3. 黑色结石　常为不定形的黑色碎片，质硬脆如煤渣，一般在0.5cm以下，其主要成分是胆红素高聚合物和少量磷酸钙及碳酸钙。

4. 棕色结石　呈棕黄或桔黄色，质地软，有时可在胆管依存部位而充填铸型，但往往不能维持形态，易碎成泥沙状，故又称泥沙样结石。断面上呈年轮状分层排列，主要成分为胆红素钙，其间有胆固醇（多在20%以下）、粘蛋白及脂肪酸钙等成分。

结合临床观察及实验室检测资料，全国胆道外科学组提出胆石剖面分类的标准，并组织了两次全国胆石调查。依图13-42-3中的8种剖面分类，图中1-3为胆固醇结石，胆固醇含量相当90%、80%和70%；图中4-6为胆色素结石，相当于40%、60%和80%胆红素含量。第7类为混合结石；第8类为黑色石。

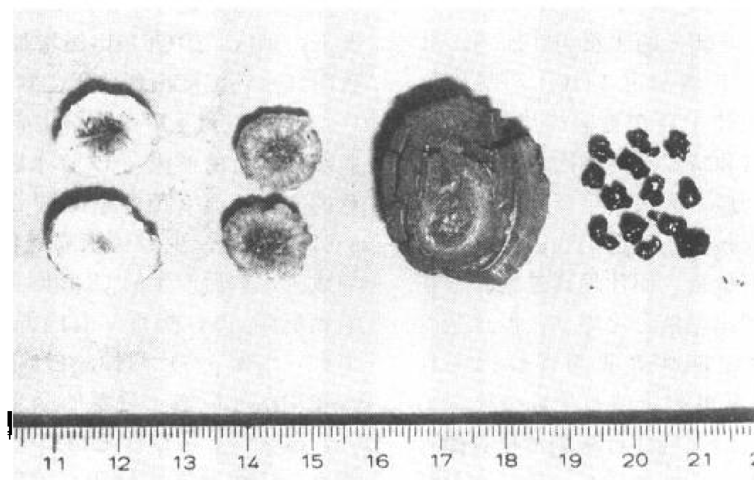


图13-42-1　各型胆石标本剖面观
自左至右依次为：胆固醇石、混合石、棕色及黑色石

图 13-42-2　同一胆囊内不同批的
在同一病人胆囊内显示不同外观大
石，提示它们各自形成于不同的

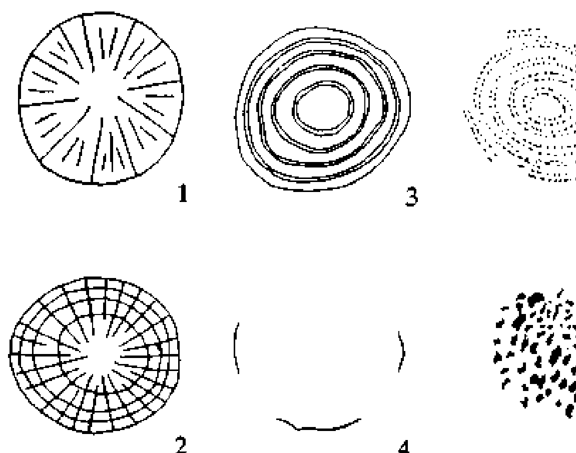


图 13-42-3　对结石类型的剖面

胆石的准确定性分类不但有助于研究结石的形成，对于恰当地选择病人开展溶石、碎石治疗也十分重要。

五、临床表现

（一）胆囊结石

约 2/3 的胆囊结石病人或毫无临床症状或仅有不确实的“消化不良”主诉，仅约 1/3 的病人因出现急性症状而就医。其主要的表现是胆绞痛及急性胆囊炎，约 10%～15%的病人还可因结石排至胆管并发胆总管结石，表现梗阻性黄疸及急性胆管炎。

1. 胆绞痛　是结石从胆囊底、体部移动至颈部，堵塞胆囊管引起胆囊张力性痉挛性内脏痛。往往呈骤然发作的中、重度疼痛，多位于右上腹或上腹正中甚至心前区。疼痛可持续加重，其强度多在 15～60 分钟达到顶峰，持续约 1 小时左右便逐渐减弱。疼痛向右肩胛间区、后背及右肩放射。疼痛剧烈者常辗转不宁。许多病人同时合并呕吐和出汗。吐后有时可获得一定的缓解。此阶段病人除剧烈的腹痛症状外，常无明显体征或仅有上腹部轻压痛。以上表现当结石复位后便可缓解。但以后因结石移位还可再次复发。间隔期从数周至数年不等。若一次发作时间超过 6 小时仍不缓解者，便可继发急性胆囊炎。若结石经胆囊排出便继发胆总管结石。后者或可直接排至肠道或可引起胆总管结石梗阻（见胆总管结石节）。慢性嵌顿的结石还可经胆囊与胃肠之间的内瘘通道如胆囊与胃，胆囊与十二指肠甚至胆囊与结肠的瘘而排至肠道内，较大的结

石还可引起胆石性肠梗阻。

2. 急性胆囊炎　当结石嵌顿较长时间仍不能复位时，胆囊因出口梗阻引致淤胆肿胀，临床上可有急性胆囊炎的表现（见本章第二节胆囊炎）。

（二）胆管结石

1. 胆总管结石　通常认为，胆总管结石多数是继发于胆囊或肝内胆管结石，只有少数为原发者。结石进入胆总管后有几种不同的结局：①直径<0.3cm的小结石多能顺利进入十二指肠；②较大者则滞留在胆总管内。约15%～50%的病人可在一段时间内（数月乃至数年）维持无症状，也无肝功能异常，且几乎难以被发现（B超、X线及CT均不易查出）；③仅当结石一次排出较多或嵌顿在下端，引起胆道机械性梗阻及急性胆管炎时，才出现明显的临床表现，主要表现为腹痛、寒战、高热及梗阻性黄疸。腹痛是由于胆管膨胀、压力增高所致，开始时尚可忍受，表现为腹部胀满伴恶心不适，随后发展至严重的腹痛。实际上，并不是真正有阵发性加重与缓解交替特点的胆绞痛（biliary colic），而是持续数小时之久的严重腹痛，通常位于上腹正中、剑突下或偏右处，若结石经胆管直接进入十二指肠或结石从胆管的嵌顿处浮起从而暂时使梗阻缓解时，则经短时间轻度胀满不适后便很快恢复正常、各项化验或者可有短暂血胆红素升高、肝脏转氨酶、碱性磷酸酶升高或者不明显。反之，若结石继续存在于胆管则梗阻近端的胆管内压升高，胆管扩张、感染的胆汁逆流入血，便引起急性胆管炎典型的Charcot三联征（Charcot's triad）表现为剧烈持续性上腹疼痛，寒战高热（革兰阴性杆菌败血症）及梗阻性黄疸，病人乏力、尿黄赤、大便可呈陶土色伴顽固性皮肤瘙痒。临床检查可及肿大淤胆的肝脏叩击痛伴肝功能减退。若炎症继续发展，胆管压力便由正常时0.98～1.47kPa（10～15cmH_2O）的范围升高，当压力升高超出肝脏的分泌压2.94（30cmH_2O）时，肝脏便停止分泌。实验证实滋生了细菌的胆汁在胆道压力为1.47～1.96kPa（15～20cmH_2O）时便从毛细胆管逆流至窦状隙，进入血流。随着梗阻时间延长和炎症加重，病人在三联征的基础上还因内毒素血症的加剧而表现为休克及脑力迟钝，又称作Reynold五联征（Reynold's Pentad）便是急性梗阻性化脓性胆管炎（acute obstructive suppurative cholangitis；AOSC）或急性重症胆管炎（acute cholangitis of severe type；ACST）的主要表现。死亡率较高。B超检查时，除少数（1/4）病例外，多可发现胆总管扩张（>1.0cm）及管壁增厚，病情严重者胆总管内径可达3cm，并且可合并肝内胆管扩张，B超检查时仅当结石位于上段胆总管时才容易查出，下段胆石常需行ERCP或PTC才能诊断。

2. 肝内胆管结石　是指位于左右肝管汇合部以上任何胆管内的结石而言。其临床表现依结石的部位及合并症的情况而异。该结石多发生于亚洲人，约占该地区胆石比例的4%～50%，其发生可能与寄生虫感染有关（蛔虫或肝吸虫）。而西方则多与Caroli综合征、胆管狭窄、肿瘤或其它引起胆道淤滞及感染等症合并。故感染与本病的发生关系密切。结石常见于左外叶、右后叶、单侧或双侧。若结石不排出，病人多诉患侧肝区闷胀及隐痛，有时有一过性发热和黄疸史，多提示有限局性胆管炎症。当结石向肝外胆管排出引起胆石梗阻时，情况同肝外胆管结石。若结石长期在胆管内充填、铸型除引起反复淤胆及胆管炎症，导致胆管限局性狭窄及扩张外，还将造成肝组织萎缩。最后导致胆汁性肝硬变及门脉高压症或慢性肝功能不全、肝肾综合征等。体检除上腹不固定的压疼外，病人多有肝区叩击痛及慢性肝功能衰退，迁延性黄疸引起的胆红素升高等。当超声发现有肝内限局性胆管扩张疑有本症时，Naka Yama主张可行经皮胆道造影，认为阳性率可达97%，明显优于ERCP（87%）和CT扫描（81%）。

六、诊断及鉴别诊断

症状和体征只能推断胆石存在的可能，但要明确胆石的有无、部位及数量以便与其它类似疾病相鉴别还要靠以下的各种检查手段。

（一）胆囊结石

1. 超声检查　是诊断胆囊结石的首选手段。能准确判断结石的有无及其三维构造，其检查的敏感性可达90%～95%。结石主要表现是胆囊内实性强回声及后方声影（图13-42-4）。若胆囊内出现层状分布的低回声光点，后方无声影时，则常是胆囊胆汁内淤积物的影象。但直径<0.2cm有时难以产生确定声影的结石，可结合胆囊造影复查B超。小结石可在致密造影剂中漂浮而易被B超检出（图13-42-5），此类结石多系胆固醇石。若B超检查时表现为胆囊内不随体位而移动的固定强回声且不伴声影者，多诊断为胆囊息肉样病变，除可能合并胆石需鉴别外，还要注意良、恶性病变的区分。凡直径≥1.2cm、无蒂或短蒂者，恶性病变的机会明显增高。本检查有无创、简便、准确的优点故使用较广，但对

小结石的数目和胆石的性质不能确定。

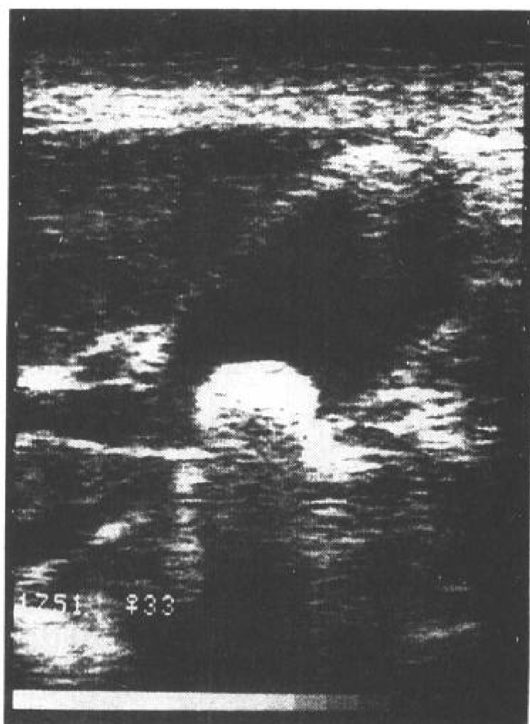


图 13-42-4　胆囊结石的 B 超所见
图示胆囊内实性强回声及后方声影

图 13-42-5　胆石口服造影、B 超双重检查
胆囊内多发小结石用造影、B 超双结合
方法，示小结石漂浮于致密造影剂中

2. 胆囊平片及口服胆囊造影（OCT）　前者可用以发现 10%～15% 的不透光胆石；后者不但可显示透 X 线的阴性结石，还能了解胆囊排空功能情况。用以选择合适的非手术治疗。

3. CT 扫描　对于发现胆石不如 B 超，不作首选手段，但有报导认为胆石 CT 值的测定有胆石定性的作用，胆固醇结石通常 CT 值＜50Hu 而胆色素结石 CT 值较高（90～100Hu），但对此定性的价值有的研究还有异议。

（二）胆管结石

胆管结石由于常合并胆道梗阻及黄疸，影响肝脏功能，故许多经肝摄取后向胆道排泄的检查方法常受到限制。B 超仅能发现肝内外胆管扩张等间接证据。对胆管结石的定性定位诊断多需采用以下的方法：

1. 经内窥镜逆行胆胰管造影（ERCP）　适用于胆道有梗阻、肝内胆管无明显扩张的病人，也可经内窥镜插入带气囊的导管造影，能显示肝内胆管的病变。ERCP 能帮助确定梗阻的部位和原因。结石性梗阻多表现为充盈缺损与肿瘤的不规则狭窄不同（图 13-42-6）。约 0.7%～7% 的病例检查后可能发生急性胰腺炎等合并症。

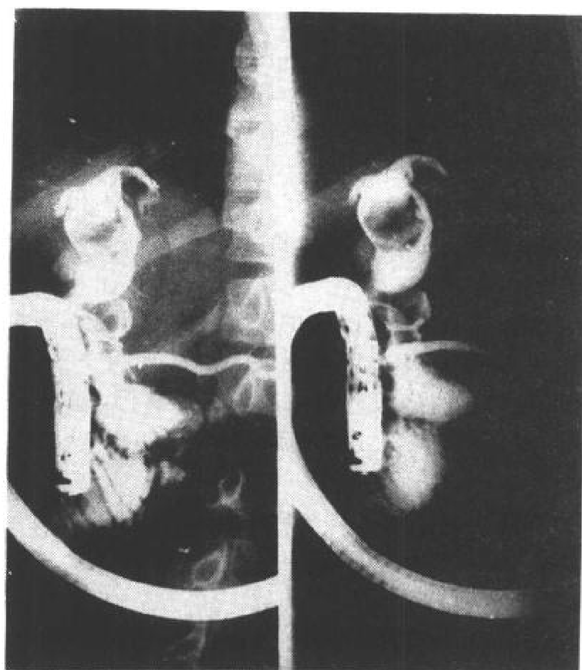


图 13-42-6　ERCP 所见
一黄疸病人行 ERCP 检查见胆总管下端内有充盈缺损及胆管扩张，证实为胆总管下端结石

2. 经皮肝穿胆道造影术（PTC）　适用于梗阻性黄疸病人合并肝内胆管扩张者，便于从梗阻近端确定梗阻的部位和原因并鉴别结石与肿瘤。当胆管出现单个或多个充盈缺损时便可诊断结石。胆汁性腹膜炎及内出血是本检查可能发生的主要合并症。

应用细针穿刺以来该并发症明显减少。

3. 其它方法 CT、MRI 等也在诊断胆石症，尤其在鉴别结石或肿瘤引起的梗阻性黄疸中有一定的价值。

七、治疗

对于有症状的胆石病人，可按各自的适应证选择下列各种疗法。

（一）非手术疗法

1. 口服胆酸溶石 是应用时间较长、无创、安全的疗法。但其作用缓慢、效果不著，而且价格昂贵。常用的药物为鹅脱氧胆酸（CDCA）和熊脱氧胆酸（UDCA）。其机制是：CDCA 能抑制合成胆固醇所必需的酶（HMGCoAR）和刺激合成胆酸的限速酶（7α 羟化酶），因此降低胆固醇的饱和度；CDCA 还能降低小肠对胆固醇的重吸收，减少其胆汁的分泌，最终产生溶石的效应。UDCA 则主要减少胆固醇的分泌并促使它与磷脂形成泡的能力，故溶石能力更强。

（1）适应证：①结石以胆固醇类为主；②直径<1.5cm者；③胆囊能显影者；④非孕妇、肥胖及肝病患者。

（2）疗效：尚不满意。据报导：CDCA 组服 750mg/d 及 375mg/d 后结石全溶率为 13.5% 和 5.2% 与部分溶解者合计为 40.8% 和 23.6%。UDCA 略优于 CDCA。因 UDCA10mg/kg·d 相当于 15mg/kg·d CDCA。最近多主张两者剂量减半合用。

（3）副作用：CDCA 的降解产物石胆酸具有肝毒性，约 3% 病人用药后 SGPT 上升 1～3 倍。30%～60% 的病人还可引起分泌性腹泻。多见于 750mg/d 组。减量或停药后即缓解。UDCA 基本无副作用。

（4）结石复发：停药后胆固醇饱和度恢复至原水平。50% 病人 5 年内复发，以 2 年内最快，2～3 年后复发率下降。

2. 其它口服类溶石剂 包括：①一种称作 Rowachol 的单环萜类，不仅本身对胆囊结石有效，也有加强 UDCA 作用的效果（Leuschner，1988，29:428 及 Darzi，1989，30:A 1459）及②胆固醇合成限速酶（HMGCoAR）抑制剂，如 Simvastatin，Pravastatin 或 lovas tatin 均有抑制胆固醇合成，使胆汁脱饱和及加强胆汁酸溶石的作用（Duane，Hepatol. 1988，8:1147 及 Hoogerbrugge Gut，1990，31:348）但它们是否也增加了费用和副作用仍有待继续观察。

3. 接触溶石 经各种置管技术导入溶石药物使其直接接触并溶解结石。可供应用的药物包括下列两种：

（1）甲基叔丁醚：是目前认为最强的一种胆固醇类接触溶石剂。应用时应避免橡胶导管以免被药物溶解。最好配备低压灌注泵，作到注药与回吸搅拌相结合以提高溶石率。此药有醚类麻醉现象，及粘膜刺激，故胆囊粘膜因充血、水肿而出现腹痛。此外溶石后常残留色素核心需与胆红素溶剂配合。彩图 13-42-7 示本组应用 MTBE 溶石治疗胆固醇的溶解情况。

（2）二甲基亚砜（DMSO）：可单独或与钙离子络合剂及（如 EDTA）及其它解聚剂联合应用，溶解胆红素类结石。因本药代谢后产生硫化物，使用后有大蒜样气味，无其它副作用。

4. 碎石疗法

（1）体外冲击波碎石：是 80 年代继治疗肾结石成功后移植到胆石治疗中的新技术，现已在国内外广泛应用。国内治疗了数万例。其原理是把由各种液电压、电晶体在第一焦点处发射产生的冲击波，经椭圆反射器聚焦到第二焦点处的结石上并将其击碎。其碎石成功率平均在 85%～95% 之间，但排石率尚较低。依结石数量从少到多，其结石消失率介于 50.7% 至 7.1% 之间。碎石后 1 年及 2 年的复发率分别为 6% 和 21.6%。本疗法的合并症包括皮肤瘀斑（13.3%～100%）、右上腹痛、血尿（0～23.3%）、一过性血清肝功酶类升高，及少数心血管、肝胆胰系统合并症。

（2）体内碎石：可经胆道镜或体腔引流窦道置入带超声、激光、等离子体、液电压等能源的碎石探头行体内直接接触碎石。10 年前国外利用经皮经腹胆囊穿刺技术施行直接体内碎石（Akiyama，1985，151:481）。疗效肯定、副作用较少。国内则主要用于手术后有引流窦道及有内镜条件的胆管残石治疗。

5. 经内窥镜的胆石综合治疗 可藉胆道镜、十二指肠镜直接取石、碎石及溶石或相结合的综合治疗。近期效果比单一治疗者好。

（二）手术治疗

1. 胆囊切除术（cholecystectomy） 是有症状的胆囊结石病人的主要治疗方法。若同时合并急性胆囊炎，可在控制炎症的同时，早期手术。疑有慢性胆囊炎者，经过详细检查除外其它原因引起的症状后也可手术。术中应注意仔细解剖胆囊三角，妥

善结扎胆囊动脉和胆囊管，完整剥离并摘除胆囊。还应根据术前病史及术中所见合理选用术中造影以免遗漏胆总管结石。渗出较多，操作困难或同时探查胆总管者，应留置胆囊床引流和T管引流。

2. 腹腔镜胆囊切除术（laparoscopic cholecystectomy; LC） 是近年兴起的新技术。它突出的优点是创伤小、愈合快、住院时间短和效果好。世界各国已开展数十万例，国内从1991年起也已完成了数万例从应用该技术以来发现：本手术最大的隐患是医源性胆管、血管的损伤率较开腹手术为高。为此手术人员必需经过培训，熟练掌握操作技术后才能开展工作。术中遇解剖有变异、操作有困难时不要勉强追求成功率而应及时中转开腹手术，避免误伤胆管及血管，以确保病人安全。此外，在处理胆管、血管时注意慎用电刀、激光刀等器械，以免灼伤胆管、血管引致术后渗漏、缩窄。

3. 胆总管切开探查、取石术（choledocholithotomy） 凡术中直接触诊胆总管发现结石，有典型的Charcot三联征或胰腺炎史，术中胆管造影或术前超声、ERCP、PTC或CT检查证实有胆总管结石者为探查术的绝对指征。据统计其可靠性分别为99%、97%和85%。此外，胆总管扩张至15mm以上或血胆红素>136.8μmol/L（8mg/dl）者为相对指征（可靠性约35%左右）。切开探查后，应利用各种取石器械力求取净，并注意检查胆总管的通畅度。取石后，还应行术中造影复查，确保无石残留。然后安置T管引流。

4. 开腹或内镜下Oddi括约肌切开取石术　用于治疗并取出胆总管下端嵌顿结石，以恢复胆肠之间的通畅引流。若胆总管下端已成疤痕狭窄，则必须于切开取石后加作胆总管与十二指肠或空肠吻合术以防止括约肌切开继发性胰腺炎及胆管狭窄。

5. 肝叶切除术　多用于治疗肝内胆管结石长期嵌顿、压迫以致于患肝已萎缩废用者。由于左肝外叶是好发部位，故常作左外叶切除术。偶尔也施行右后叶肝段切除术。

八、预后

1. 概况　胆石症虽为良性疾病，但各种治疗方法的效果至今仍不够满意：①非手术治疗虽然能短期内将病人已形成的结石部分或完全溶化，排出或取出。但治疗不但成功率较小，代价太大（副作用、合并症及价格昂贵），而且不能根本解决结石的复发。此外对胆红素类结石的治疗目前尚无理想的方案。②手术治疗虽然能较彻底地清除结石本身及其发源地，但手术的合并症仍较高，胆管结石尤其手术治疗肝内胆管结石仍有较高的并发症及死亡率。此外，结石长期滞留在胆道内还可引起癌变，继发胰腺及肝脏损害等。预后远不如胆囊结石。

2. 术后并发症

(1) 术中胆管损伤：是值得重视的技术问题，根据国内统计显示：胆囊切除合并胆管损伤者约占0.17%～7.14%。术中能及时发现者仅30%，多数病人发现较晚，有的甚至来不及治疗便死于合并症。发生原因多为医源性者，发生后处理较困难，需及时行各种修补成形术。关键在于加强对年轻医生的技术训练及指导。

(2) 胆囊切除术后综合征：是指胆囊切除术后病人持续存在与原胆道疾病有关的症状。本症多见于50岁左右的女性。其发生反映出术前对病情观察和判断的不足。每一个病人实际是由不同的原因引起的。有些本来就不是胆道病而是胆外疾病的结果。有些可能是医源性的。例如胆囊或胆囊管残端炎，胆管狭窄；还有一部分可能因术中漏诊的残留结石或乳头狭窄所致。应仔细进行各种造影检查分别原因进行治疗。

(3) 结石残留和复发：临床上以手术后2年为限，区分残留或复发结石。多数在术后T管造影时发现。应争取经T管窦道取石，如有困难还可经冲洗、溶石或经内镜切开括约肌从远端取石。也可综合体内碎石等手段清除残留结石。复发结石常为多发性者通常合并胆管扩张及远端狭窄。有些与前次手术金属探子损伤有关。此外缝线异物也是结石复发的原因约占30%。

(4) 胆石与胆囊癌：虽然二者的确切病因尚未彻底了解，但二者在许多方面有显著相关。例如同是老年、女性及肥胖病患者的常见病，另外，胆囊癌病人中约75%～90%有胆石症。据报导尤其是胆囊内单个体积较大的结石，容易诱发胆囊恶变。有的研究已证实胆石中的胆盐具有强致癌作用，因此一种看法认为：胆囊癌是由于胆囊粘膜长期经受胆盐刺激所致。如在我国西北、胆固醇性胆囊结石发生率高的地区同时发现胆囊癌发生率也很高，便是证据。

第二节　胆　囊　炎

胆囊炎（cholecystitis）是胆道最常见的良性病，其中除了约5%～10%的病例外，绝大多数的胆囊炎均与胆囊结石存在密切的因果联系。

【病理生理】

（一）急性胆囊炎

1. 急性胆石性胆囊炎（acute calculous cholecystitis） 该病的发生可能与胆囊管被结石梗阻后引起胆汁淤滞、胆囊粘膜损伤、胆囊缺血及细菌感染有关。但由于还有无石性胆囊炎，说明胆囊炎的实际发生机制可能是受多因素影响和更为复杂的过程。据目前了解：胆汁淤滞及胆汁酸浓度的变化（增高）会引起组织中前列腺素浓度及比值的改变，使其中主要致炎的PGE增高而抗炎症的PGF降低（Kaminski，1987，34：70）导致炎症发生，并出现胆囊粘膜的损伤及炎性疼痛，而胆结石的存在及组织缺血后也会加重胆囊粘膜的损伤。最终炎症和缺血二者相互影响可造成胆囊坏疽和穿孔。该机制详见图13-42-8。

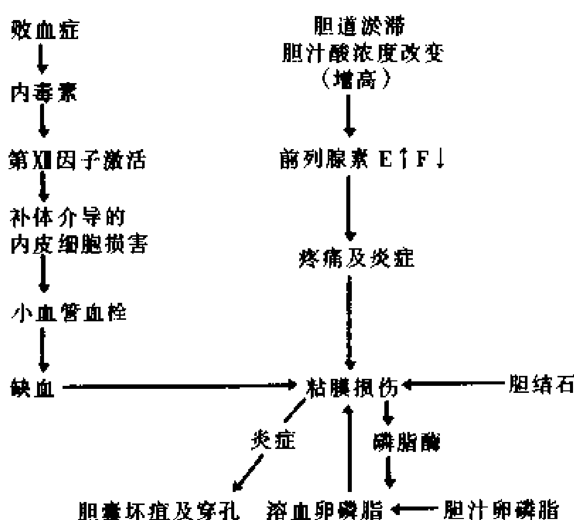


图13-42-8 胆囊炎发病机制示意

2. 急性无石性胆囊炎（acute acalculous cholecystitis） 多见于严重损伤如大面积烧伤、重度外伤或大手术后而并无胆石的病人中。其确切机制尚不清楚，可能与长期禁食、TPN致胆囊排空障碍、胆汁粘稠、淤滞、并发粘膜损伤并继发感染有关。此外病人合并低灌注性休克继发胆囊壁缺血，从而有利于某些特殊菌群，如产气类杆菌、霍乱弧菌性胆囊炎的发生并迅速发展至坏疽及穿孔。

（二）慢性胆囊炎（chronic cholecystitis） 是胆石与胆囊炎性过程相互反复影响及胆囊屡经损伤的历程。

【病理】

（一）急性胆囊炎

主要表现为胆囊壁充血、水肿及囊腔内炎性渗出，致整个胆囊膨胀肿大镜下可见胆囊各层内不同程度的水肿、炎细胞浸润、直至积脓、坏疽和穿孔。胆囊胆汁随着胆盐及胆色素被吸收而代之以炎性渗出，逐渐变成浆液性、脓样或血性物。无石性胆囊炎病人因多处于危重情况故较难发现。其炎症进展较快，常迅速发展至坏疽及穿孔。

（二）慢性胆囊炎

在长期反复的炎症与修复的影响下，胆囊壁呈现炎性增厚及纤维组织增生，整个胆囊僵硬缩小，直至胆囊内完全没有胆汁，仅成为胆石的囊袋。受炎症过程影响，胆囊粘膜吸收、浓缩功能丧失、肌层收缩能力减退。若炎症消退后，胆囊管仍处于梗阻状态，还将形成胆囊积水，此时“胆汁”为白色粘液状。

【症状和体征】

（一）急性胆囊炎

右上腹持续性钝痛伴阵发性加剧。疼痛可向后背及右肩放射。痛剧时伴恶心、呕吐。体检除发现右上腹有肌紧张、压痛及反跳痛外，多数胆囊肿大者可检出Murphy征（典型者为发炎肿大的胆囊或胆囊炎性包块，随病人深吸气而下降与检查者的手接触时因疼痛而引起吸气停止者为阳性）。约15%的病人因胆囊和周围炎性水肿及胆石压迫出现黄疸。

（二）急性无石性胆囊炎

患者由于多处于损伤后合并休克及败血症等急重情况下，对炎症的限局能力较差。病人又多合并其它器官系统的损伤或功能不全，大多在重病监护室抢救，因此常无急性胆囊炎的特征表现而延误诊断。

（三）慢性胆囊炎

是胆石病人非急性炎症的间期。常无典型症状和体征，胆囊因萎缩变小，体检常不易触到，约15%病人可同时合并胆总管结石并继发复发性胰腺炎。此外，在胆囊颈部的结石可因长期压迫肝总管而造成贯通性胆囊-肝总管内瘘，此即Mirizzi综合征（图13-42-9）。

【诊断与鉴别诊断】

（一）急性胆囊炎

根据病人腹痛的特点及腹部检查时的压痛反跳痛的部位及Murphy征、结合B超发现胆囊肿大、壁厚、腔内胆汁粘稠等常可及时作出诊断。无石性胆囊炎因有外伤、感染中毒等危重病史，病情发展快的特点常易漏诊，但若记住此病的可能性只要藉助B超便可确诊。此外还有一种较罕见的气肿性胆囊炎（emphysematous cholecystitis）是由能产气的混合细菌（如大肠杆菌、魏氏产气荚膜杆菌以及需氧和厌氧的链球菌等）引起；70%为男性，起病

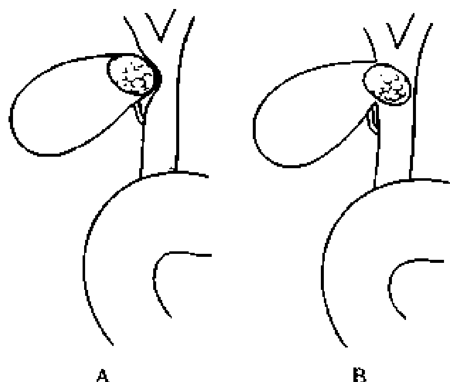


图 13-42-9　Mirizzi 综合征及其形成机制
A. 结石嵌顿胆囊颈，压迫肝总管；
B. 结石穿透形成胆囊—肝总管瘘

急骤，是一种暴发性急性胆囊炎。此种病多见于糖尿病人，发病后并发坏疽（75%）及穿孔（15%）的危险性较大，多需依靠 X 线平片上胆囊内或胆系有气体而确立诊断。

需与急性胆囊炎鉴别的病包括：①急性溃疡病发作或穿孔（可通过 X 线平片、胃镜检查鉴别）；②急性胰腺炎（淀粉酶测定及 B 超可区分二者）及③高位急性阑尾炎（靠体检及 B 超鉴别）。

此外，还应与右下叶肺炎、肾盂肾炎或右肾结石及肝脓肿、肝肿瘤等作鉴别。

（二）慢性胆囊炎

凡有胆石症及慢性消化不良症状者，必须先经过各项检查排除胃、十二指肠器质疾病后方可诊断本病。

【治疗】 各型胆囊炎均应施行手术（开腹或腹腔镜胆囊切除）治疗。手术或采取：①早期胆囊切除术：保守观察（禁食、胃管减压、药物抗感染）1～2 天后即手术，是目前主要的治疗方式；或②稳定期胆囊切除术：先保守观察稳定后 2～3 个月再手术，治疗周期较长，不够经济。

【预后】 急性胆囊炎的总死亡率约 3%～5%。>65 岁的病人约 10%～15%。半数以上死因是控制失败的感染败血症及心血管、肺和糖尿病等合并症。此外，炎症的程度也影响预后。气肿性、坏疽性及合并局限或弥漫性腹膜炎者及穿孔性肿囊炎的死亡率可高达 20%～30%。

（祝学光）

参考文献

1. 全国胆石病协作组（146所医院）. 中国人胆结石的特点—全国 11342 份胆结石手术病例临床调查. 中华外科杂志，1987，25:321～329
2. 全国胆道外科学组（33 所医院）. 我国胆石症 10 年来的变迁. 肝胆胰外科杂志，1995，1:7～9
3. 周孝思. 我国胆色素类结石成因的研究近况. 普外临床，1994，9:193～198
4. 黄志强. 肝内胆管结石. 见：黄志强. 胆道外科学. 北京：人民军医出版社，1991，84～114
5. Admirand WH, Small DM. The physico-chemical basis of cholesterol gallstone formation in man. J Clin Invest, 1968, 47:1043
6. Asbun HJ, Rossi RL, Lowell JA, et al. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: mechanism of injury, prevention and management. World J Surg, 1993, 17:547～552
7. Dowling RH, McIntyre N. Gallstones. In: McIntyre N, Benhamou J, Birch Bircher J. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford: University Press, 1991, 1107～1155
8. Gadacz TR, Talamini MA. Traditional versus laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg, 1991, 161:336
9. Heuman DM, Moore EW, Vlahcevic ZR. Diseases and dissolution of gallstones. In: Zakim D, Boyer TD. Hepatology. A Textbook of Liver Disease. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1990, 1480～1517
10. Hofmann AF. Pathogenesis of cholesterol gallstones. J Clin Gastroenterol, 1988, 10 (suppl):1～10
11. Holzbach RT. Pathogenesis and medical treatment of gallstones. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. Gastrointestinal disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1989, 1691～1714
12. Knauer CM, Silverman S Jr. Cholelithiasis. In: Schroeder SA, Krupp, MA, Tierney LM Jr, et al. Current medical diagnosis and treatment. 30th ed. California: Appleton and Lange, 1991, 473～479
13. Lee SP, Sekijima J. Gallstones. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al. Textbook of Gastroenterology. Philadelphia: Lippincott. 1991, 1966～1989
14. Nakayama F. Intrahepatic stones. In: Blumgart LH. Surgery of the liver and Biliary Tract. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988, 639～645
15. Rhods M, James RA, Bird M, et al. Gallbladder function in acromegalic patients taking long-term octreotide, evidence of rebound hypermotility on cessation of treatment. Scand J Gastroenterol, 1992, 27:105～110

第四十三章 急性胰腺炎

急性胰腺炎（acute pancreatitis）是由胰酶对胰腺本身自身消化引起的化学性炎症。亦可伴有细菌感染。临床上常将急性胰腺炎分为急性水肿性（间质性）、出血性、坏死性或出血坏死性和化脓性胰腺炎。它们的临床症状随病理改变，有否多系统损害轻重不一，其病程转归各有其特点，死亡率亦不同。急性水肿性胰腺炎，常能自限，通常在发作数日后即可完全恢复；而出血坏死性胰腺炎（重型）易发生合并症，死亡率高达40%～70%。

【发病情况】

关于急性胰腺炎的发病率，目前尚无正确的统计。因为急性胰腺炎本身的诊断较难确定，而且诊断标准各家不一致。1960年Volpe报道510名因急腹症而剖腹探查的病人中，急性胰腺炎有5例(0.98%)，如果按淀粉酶增高为诊断依据，则急性胰腺炎的发病率为上述数的2～3倍。据国内目前的资料，急性胰腺炎病人约占住院病人数的0.32%～2.04%。

本病患者一般女性多于男性，但在酗酒较多的地区，男性多于女性。国外报道本病患者的年龄平均50～60岁。南京大学医学院附属鼓楼医院消化科统计，在520例急性胰腺炎中，男性171例，女性349例，男女之比为1∶2。55岁以下者408例(78.5%)，年龄最小者11岁，最大者90岁。职业以工人多见。

【病因】

急性胰腺炎的病因很多，国内报道以胆道疾病多见，约占50%以上，称胆源性胰腺炎。西方报道以酒精性多见，约占60%。约5%～10%原因不明。

（一）胆道疾病

急性胰腺炎常并发于胆道疾病，特别是胆石症，急性和慢性胆囊炎，并发十二指肠乳头炎症性水肿狭窄，也能导致胰腺炎（Kelly，1972）。其发病机制与共同通道学说和含毒素的胆汁酸及某些细菌分泌的B-葡萄糖醛酸酶分解结合胆红质成为有毒性的游离胆红质有关（松岗国雄，1978）。

（二）酒精

酒精已被公认为急、慢性胰腺炎的致病因素。在酗酒者中0.9%～9.5%发生临床型胰腺炎，17%～45%在病理上有胰腺炎证据。如每天饮酒150g，一般6～8年即会发生胰腺炎（Bank，1973）。其机制可能为：

1. 刺激胰液及胰酶的分泌：酒精刺激胃酸分泌增高，高酸和酒精本身进入十二指肠内能促使胰液和胰酶分泌亢进。

2. 酒精能引起十二指肠乳头水肿和Oddi括约肌痉挛，使胰管内压升高。饮酒后恶心、呕吐使十二指肠内压增高，十二指肠内容物和胆汁易于反流入胰管，造成胰腺炎。

3. 酒精直接作用于胰腺腺泡细胞，引起细胞内脂质增高，线粒体肿胀，失去内膜，腺泡及腺管上皮变性破坏，胰液内蛋白含量增高，甚至发生蛋白栓子，导致胰管阻塞。

4. 饮酒还常可发生甘油三酯增高，胰脂肪酶能分解甘油三酯为游离脂肪酸，后者对胰腺有损害。

（三）十二指肠乳头旁病变

如十二指肠溃疡、息肉、憩室、肿瘤或先天性环状胰腺等易引起乳头梗阻。

（四）外伤和手术

腹部手术后约6%～32%的患者有淀粉酶增高，其原因可能为：

1. 手术时损伤，低血容量休克。

2. 患者心理因素紧张，迷走神经兴奋，胰液分泌增多。

3. ERCP注射性胰腺炎。

（五）内分泌和代谢性疾病

1. 甲状旁腺机能亢进 甲状旁腺机能亢进约有1.5%～19%并发胰腺炎，平均7%。这些病人有1/3～1/2有胰腺实质的钙化，脂肪坏死及胰管内结石或蛋白栓子，且常有胰功能异常，表现为分泌功能不足。这是由预告血钙刺激胰酶分泌和活化胰蛋白酶所致。另外，甲状旁腺激素对胰腺有直接毒性作用。

2. 高脂血症 高脂血症常与酒癖有关，高脂血症Ⅰ型和Ⅴ型易并发胰腺炎。

3. 高血钙症 许多高血钙症，如多发性骨髓瘤、高能营养所致的高血钙、大量注射钙剂、维生素D中毒等均易发生胰腺炎。

4. 妊娠和分娩期，由于子宫胀大，腹腔压力增高，增加胰管内阻力，或妊娠中毒都能引起胰腺炎。

5. 营养不良性低蛋白血症导致胰腺萎缩、纤维化及结石形成。引起营养不良性胰腺炎。

（六）感染

感染是胰腺炎的重要原因，细菌如伤寒杆菌、大肠杆菌、猩红热的溶血性链球菌感染以及各种败血症、病毒、寄生虫(如蛔虫)等均能引起胰腺炎。

（七）药物

与胰腺炎有关的药物，如磺胺类、噻嗪类、双氢克尿噻、速尿、SASP、雌激素等。

（八）血管性疾病

胰腺有丰富的血供，故引起胰腺炎的血管病变，常为高血压动脉硬化、血管炎、SLE、结节性多动脉炎等。可以导致弥漫性胰损害，出血坏死性病变。

（九）胰胆管先天畸形

（十）其他

如暴饮暴食，精神因素，变态反应性疾病，脏器移植后等。

【发病机制】

急性胰腺炎的发病，通常有下列几点因素，或其中因素之一：

1. 胰液分泌亢进，胰酶被激活；
2. 胰液排泄受阻，胰管压力增高；
3. 胰腺微循环障碍，供血不足；
4. 生理性胰酶抑制物减少或功能下降；
5. 微生物感染；
6. 免疫因素等。

急性胰腺炎的发病机制和几种假说：

（一）共管学说（common channel theory）

1901 年 Opie 首先提出胰腺炎的病因是由于胰、胆管在十二指肠乏特氏壶腹有一共管（acommon channel)。他发现有 2 例病人在壶腹内有结石嵌顿，并认为胰液经共管进入胆道，胰酶被胆汁激活，然后胆汁与胰液反流入胰管，引起胰腺炎症。有下列证据可以支持这一学说：

1. 空腹时胰管内压高，而餐后胆囊收缩胆总管内压力较胰管内高，故胆汁能逆流入胰管。

2. Vater 壶腹部狭窄或阻塞时，初期胰管内压上升，胰液流入胆管，后来胰管内压下降，胆汁和胰液的混合物进入胰管内，并渗入胰腺组织内。

3. 胆囊切除后，由于失去了胆囊对胆总管压力的调节作用，胆总管内压力常高于胰管内压力，胆汁易逆流入胰内。这是胆囊切除后易发生胰腺炎原因之一。

4. 临床上胆道疾病、胆石症易发生胰腺炎（胆源性胰腺炎）。

5. 胆道减压术可以减轻重型胰腺炎的病情。

也有一些学者认为共管学说（Ccommon channel theory）不能完全解释所有的胰腺炎患者的发病机理，因为人群中共管现象者为 2/3，正常的胆汁注入胰管内不能导致胰腺炎的发生。即使将肠激酶或活性的胰酶注入胰管内，亦不一定引起胰腺炎。

（二）梗阻-分泌亢进学说（obstruction-hyper secretion theory）

动物实验结扎胰管，全部发生胰腺炎和水肿。但有动物实验报道，将狗的十二指肠作全封闭结扎，可引起出血坏死性胰腺炎，如同时结扎胰管，则能防止严重胰腺炎的发生。

（三）十二指肠返流学说（duodenal regurgitation theory）

1957 年 Pfeffer 等成功地制成了类似人类出血性胰腺炎的动物模型。他们将狗的十二指肠袢两端封闭，作胃-十二指肠吻合术，在结扎胆总管以防止胆汁流入十二指肠，结果引起胰出血性炎症。有人用聚乙烯管作十二指肠袢减压，则胰腺炎症可以减轻。

临床上所见的胃次全切除术后胰腺炎（post-gastrectomy pancreatitis）经统计发现 Billroth Ⅱ式多于Ⅰ式，主要是由于 Billroth Ⅱ式易发生输入袢梗阻。

Oddi 括约肌切开术或成形术后易发生急性胰腺炎。这些都支持十二指肠返流学说。

（四）胰酶的作用

胰腺产生的胰酶在胰腺炎的发生机理中均起重要作用。但由于胰酶不能消化正常的上皮细胞，对胰蛋白水解的作用主要发生在胰坏死时，因此不能单纯用自身消化过程来解释。目前倾向于胰酶对胰间质组织内血管的作用在胰腺炎的发生中有重要意义(表 13-43-1)。胰酶进入间质中，作用于血管，增加毛细血管的通透性，形成充血和血栓，进而导致出血及胰腺坏死。在血液中的成分被胰液消化后，产生氯化血红素(hemin)和血色原(hemochromogens)能加速胰组织坏死(Neimer, 1963)。

1. 胰蛋白酶被认为是引起胰腺炎的关键酶，胰蛋白酶被某些因素激活而再激活了其他一些酶弹性蛋白酶、胰舒血管素、磷脂酶 A 等)，这些酶不能被胰蛋白酶抑制物所抑制，在胰腺炎的发生中起有重要作用。

表 13-43-1 几种主要胰酶对胰腺的自身消化作用

酶	主要激活物	作用	对胰的作用
胰蛋白酶	肠激酶、Cathepsin	蛋白水解	水肿、坏死、出血
糜蛋白酶	胰蛋白酶	蛋白水解	水肿、出血
弹性蛋白酶	胰蛋白酶	水解蛋白纤维	出血
胰舒血管素	胰蛋白酶	激肽生成	水肿
磷脂酶 A	胰蛋白酶（胆汁酸）	形成溶血卵磷脂	坏死
脂肪酶	胆汁酸	水解脂肪	脂肪坏死

（from Creutzfeld W，1970）

2. 弹性蛋白酶在胰蛋白酶激活后对弹力纤维有特异性消化作用。该酶主要在胰腺炎的血管损伤中起作用，其损害发生于胰内富有弹力纤维的血管壁。

3. 胰血管舒缓素（Kallikrein）能催化激肽原为缓激肽（Brady-kinin）和 Kallidin，两者引起血管扩张，血管壁通透性增加，白细胞渗出和疼痛。血管舒缓素-激肽系统在胰腺炎中可能起重要作用，但其作用尚不完全清楚。

4. 脂肪酶主要能引起脂肪坏死。

5. 磷脂酶 A 主要能催化卵磷脂和脑磷脂分别转化为溶血卵磷脂和溶血脑磷脂，引起细胞坏死，特别是在胆汁酸的作用下，能引起胰腺坏死。

（五）胰蛋白酶抑制物

主要的胰蛋白酶抑制物有 α_2-巨球蛋白、α_1-抗胰蛋白酶、α_1-抗糜蛋白酶、间 α_1 胰蛋白酶抑制物及胰分泌性胰蛋白酶抑制物。这些抑制物在急性胰腺炎中有降低或增高的改变，当病情发展或好转时，均有明显的改变。

（六）血液循环

循环改变在急性胰腺炎中起重要作用，主要表现为微血管损伤，毛细血管郁血和动-静脉短路，胰血液灌注减少。并可促发体内高凝状态，进而导致胰内弥漫性血栓形成。

（七）免疫因素

免疫因素已被临床所重视。Thal 将卵蛋白注入敏感兔的胰管内，引起出血性胰腺炎。Seelig 等在免疫复合物性胰腺炎的兔模型发现胰血管外周有大量补体沉积，认为在胰腺炎时胰间质水肿液内补体被激活而引起胰组织损伤。补体还可被非免疫性反应所激活而导致胰腺炎症，如大肠杆菌内毒素直接激活存在于血清中的 C_3 前激活因子（C_3-proactivator），引起 C_3 的活化。

【主要病理改变】

急性胰腺炎病理上分为急性水肿性和坏死或出血坏死型两类。

1. 急性水肿性（间质性）胰腺炎　整个或局部胰腺水肿、肿胀、充血和炎性细胞浸润，并可有脂肪坏死。但无腺泡坏死或血管损伤出血。

2. 急性（出血）坏死性胰腺炎　胰实质有炎性、坏死、脂肪坏死，如有明显出血，胰腺呈棕色或黑色，也可见新鲜出血。胰管扩张，动脉血栓形成，有大量坏死渗出物。

急性胰腺炎有细菌感染时，可发生化脓性胰腺炎的特征。

【临床表现】

急性胰腺炎的临床表现和病程，取决于其病因、病理类型和治疗是否及时。水肿性胰腺炎轻者似一般胃部不适，被饮食控制而恢复；严重者可在数小时内猝死。其主要症状有：

1. 腹痛　是本病的主要症状，约 95% 患者有轻重不同的腹痛，常突然发作于饱餐或饮酒后。疼痛机理是胰包膜的膨胀及渗出物刺激胰管或腹膜。疼痛部位因病变部位而异，通常在中上腹，可向左上腹转移而呈束带状放射性疼痛。一般疼痛在 3～5 天缓解；出血坏死型胰腺炎腹痛延续较长，由于渗出液扩散至腹腔，腹痛可弥漫至全腹。极少数病人尤其是老年人疼痛轻微或无痛。病人可有腹肌紧张，压痛及反跳痛。

2. 恶心、呕吐　约有 90% 的患者发生恶心呕吐。

3. 发热　间质性胰腺炎可不发热或轻度发热，重型病人常有中等度以上的发热。如继发于胆道感染常有寒战和高热。

4. 黄疸　主要是由于胰头水肿压迫总胆管所致。也可由于感染引起。

5. 低血压及休克　常出现于出血坏死性胰腺炎，病人烦躁不安，皮肤苍白、湿冷、呈花斑状，脉细快，血压下降休克。其发生机理为：①血浆渗到后腹膜腔、体液积聚于无张力的胃肠内，甚至呕吐、出血而致低血容量；②血中缓激肽增多，引起血管扩张，毛细血管通透性增加，血压下降；③腹膜炎时大量体液流入腹腔和麻痹的肠腔内；④呕吐丢失体液和电解质；⑤心肌抑制因子使心肌收缩不良；⑥少数病人并发肺栓塞、胃肠道出血或 DIC。

6. 肠麻痹　主要是重型胰腺炎的临床表现。初期为肠胀气扩张，X 线下见哨兵征（sentinel loop sign）和/或结肠切割征（colon cut-off sign），后期则肠鸣音消失，呈肠梗阻表现。

7. 腹水　重型胰腺炎时，腹腔内有多量渗出

及血性渗出。

8. 胸膜炎和/或肺炎 严重时可发生成人呼吸窘迫综合征。

9. 水、电解质紊乱和酸碱失衡 常是重型胰腺炎的后果。

10. 皮下瘀血斑 出血坏死性胰腺炎时，血性渗出物可透过腹膜后途径渗入皮下而在肋季及腹部形成蓝-棕色血瘀，称为 Grey-Turner 征，如在脐周围出现蓝色血瘀，称之为 Cullen 征。此两种表现常出现于病发后第二天。

【并发症】

1. 胰腺脓肿和/或腹膜后脓肿 常于病发2～3周，继发于细菌感染，常引起全身中毒症状。

2. 假性囊肿 系由坏死组织在胰腺本身或其周围被包裹而成。常发生于出血坏死性胰腺炎起病后 3～4 周，好发于体尾部，大小不一，囊肿可累及邻近器官，如总胆管、脾、胃、十二指肠、肾和血管而引起相应的压迫症状。

3. 胰性腹膜炎。

4. 心、肺功能不良 常见为急性心力衰竭和成人呼吸窘迫综合征或肺炎。

5. 胰性脑病 出血坏死性胰腺炎时，大量活性胰蛋白酶、磷脂酶 A 进入脑内，损坏脑组织和血管，引起中枢神经系统症候群。

6. 急性肾功能衰竭 由于血容量减少，休克，电解质紊乱，DIC 或严重感染所致。

7. 慢性胰腺炎和糖尿病。

8. 猝死 为胰腺-心脏性反应所致。

9. 其他 如消化道出血，败血症，霉菌感染，肝损害，弥漫性血管内凝（DIC）等。

【急性胰腺炎的诊断】

水肿性胰腺炎的诊断并不困难，可根据其发病因素，症状体征，如上腹疼痛、恶心呕吐、发热等和血、尿淀粉酶测定来诊断。重要的是如何及早作出重型胰腺炎的诊断，及时治疗以挽救病人的生命。

（一）实验室检查

1. 淀粉酶 急性水肿性胰腺炎时白细胞增高。血和尿的淀粉酶增高。血清淀粉酶较尿淀粉酶增高为早，一般在 8 小时即增高，24 小时最高峰。淀粉酶同功酶 P3 阳性。

由于肾脏对淀粉酶的排泄，在急性胰腺炎时增达三倍以上，故淀粉酶肌酐清除率有助诊断，其计算方式为：

淀粉酶清除率/肌酐清除率（%）＝尿淀粉酶/血淀粉酶×血清肌酐/尿肌酐×100%。正常值为 3.1%，急性胰腺炎时＞5%。

2. 血清脂肪酶也增高。

3. C-反应蛋白阳性。

4. 假如其病因是属于酒精性者，有报道脂肪酶/淀粉酶＝＞5.0。但非都有价值。

5. 急性重型胰腺炎时，除以上诊断外，实验室检查有 白细胞常 15×10^9/L 以上，血色正铁白蛋白阳性，血糖增高，血清转氨酶，乳酸脱氢酶，血尿素氮及肌酐等均可增高，血清脱氧核糖核酸酶-I（DNase-Ⅰ）增高显著，电解质失调，特别是血钙低于 2.0mmol/L。常出现酸碱失衡，有酸中毒现象。

（二）影像诊断

B 型超声波和 CT 可见胰腺肿大。心电图可有心肌损伤或类似心肌梗塞图型。X 线可见肺部炎症征象，腹部有肠胀气，肠麻痹，甚至有哨兵征或结肠切割征。

Ranson，McMahom 及 Bank 均提出了重型胰腺炎的指标可供参考。

一旦发生多脏器损伤可出现多脏器衰竭，病人可发生中枢神经系症状，血压下降或休克，成人呼吸窘迫综合征（ARDS），肝、肾功能衰竭，或血管内凝（DIC）。严重者可发生胰性猝死。

临床上可根据表 13-43-2 初步区分轻、中、重的类型。

表 13-43-2 急性胰腺炎轻、中、重的区分

	轻	中	重
上腹疼痛	+	++	+++
压痛	+（上腹）	+	++（全腹）
发热	-+	+	++
黄疸	-	-+	+-++
消化道出血	-	-+	+
腹部胀气	-	-+	+-++
神志改变	-	-	-+
皮肤出血	-	-	+
呼吸加快	-	-+	+
血压	正常	轻度下降	常＜7kPa
尿量	正常	轻度减少	明显减少
血、尿淀粉酶	升高	升高	升高或降低
ALT, AST	正常	轻度升高	明显升高
白细胞	稍高	中度升高	明显升高
血球压积	正常	30%	＜30%
血糖	正常	偏高	＞11.1mmol/L
血钙	正常	2～2.5mmol/L	＜2mmol/L
正铁血红蛋白	-	-	+
氧分压	正常	正常	＜8.0kPa
代谢性酸中毒	-	轻度	明显
尿素氮	正常	正常或偏低	明显增高
胰腺 B 超	轻度肿大	肿大	肿大液化坏死
腹水	-	-+	+（血性）淀粉酶增高

【鉴别诊断】

急性胰腺炎应与下列疾病相鉴别

1. 穿透性或穿孔性消化性溃疡　此类疾病亦可有淀粉酶轻度增高。

2. 胆石症和急性胆囊炎。

3. 急性肠梗阻。

4. 肠系膜缺血性病变。

5. 心绞痛或心肌梗死。

6. 其他高淀粉酶血症的疾病。

【急性胰腺炎的治疗】

水肿性胰腺炎的治疗，一般只须控制饮食、休息和适当用些药物，如补液，解痉止痛，必要时用些抗生素，通常在1周内淀粉酶即恢复正常。嗣后注意生活即可复原。

如果是中型以上或是重型胰腺炎则要认真重点护理，必要时进行ICU。除禁食外，必要时插胃管引流以减少胃酸进入十二指肠引起胰酶分泌增多，同时亦可减轻肠胀气和肠麻痹的发生。

充分补液、纠正电解质和酸碱平衡是改善血液循环的重要措施，如能以中心静脉压观察及补液更为恰当。液体可应用葡萄糖盐水或乳酸复方盐水(lactate ringer solution) 每天4000～6000ml。

（一）关于营养问题

国内外一致认为给以静脉高能营养有以下几个优点：①减少胃肠负担而达到补充代谢需要；②增强患者机体免疫机能；③大大降低死亡率；④有利于外科手术治疗。其配方为：葡萄糖300～600g，复方氨基酸750ml，或间以血浆或白蛋白，适量钾盐、镁盐和胰岛素。过去认为由于脂肪乳剂能促进胰腺分泌亢进而不主张应用脂肪乳剂，近年来经研究观察，认为脂肪乳有利于补充代谢需要，有利于重型胰腺炎的恢复，故目前主张可予以适量的脂肪乳剂。

（二）抑制胰腺分泌药物的应用

抗胆碱能药在没有肠麻痹的情况下有益于改善胰腺微循环；抗 H_2 受体药可以减少胃酸以间接减少胰液分泌而且可预防急性胃粘膜病变的发生；胰高糖素和胰岛素联合应用有减少胰液分泌和脂肪坏死的作用。

（三）抑制胰酶药物

抗胰蛋白酶类药物一直是许多临床研究的问题，如常用的抑肽酶类 Trasylol, Aprotinin, Iniprol 均为生物制剂，多肽类，能阻断蛋白酶的分解，但其副作用大。最近推出日本产及国产加贝酯(Gabexate mesilate；FOY) 有强力的抑制胰蛋白酶、激肽系、纤溶酶、凝血酶及 C_1 补体等的活力，能显著地减轻胰腺炎症，消除疼痛等症状，并可使淀粉酶在3～7天内恢复正常。其疗效达76.6%。FOY100mg≈抑肽酶（Aprotinin）5～25万单位的活力，100～300mg/d 溶于5%葡萄糖液，复方盐水或生理盐水中静脉滴注。每小时不得超过2.5mg/kg。

（四）抑制磷脂酶A活力的药物

主要为“胞二磷胆碱”（二磷酸胞嘧啶-胆碱，CDP-Choline）200～500mg 加入5%葡萄糖液500ml静滴，每日1～2次。

（五）其他降酶药物

1. 降钙素（Calcitonin）

降钙素有良好的治疗胰腺炎症作用，其优点：①可使血、尿淀粉酶及脂肪酶迅速下降；②使细胞恢复正常；③体温下降较快；④能早期缓解肠麻痹和腹痛；⑤减少胸膜渗出；⑥缩短病程。市场上有产品“密钙息”（Miacalcic）是鲑鱼降钙素，每次肌注100单位，视病情增减。

2. 生长抑素（Somatostatin）

生长抑素对胰腺炎症有较好的疗效，它通过抑制CCK以治疗胰腺炎。宫坂量子等认为生长抑素治疗胰腺炎症的作用：①减少胰酶的分泌，并具有抑制胰酶活力和磷脂酶 A_2 的活性；②降低胰管内压；③能消除坏死性毒素；④由于减少胃酸及液体渗出，包括腹水等作用，故有镇痛作用；有细胞和脏器保护作用。国内外临床报道生长抑素对急性胰腺炎的治疗作用不一，有报道效果良好，能减轻病情，缩短住院日数。也有报道认为生长抑素能减少心排血量和门脉血流，有否影响急性胰腺炎的治疗有待进一步研究。

（六）抗生素

抗生素的应用对并有感染者有明显优点，因为大多数急性胰腺炎症常合并细菌感染，如大肠杆菌、克雷白杆菌、变形杆菌、肠杆菌和肠球菌等是常见的感染菌。

（七）胰腺炎内镜治疗

急性胆源性胰腺炎时，常因胆石或胆道炎症而SGPT增高，胆红素＞40μmol/L，表明胆道可能有梗阻，B超及CT可以帮助诊断，ERCP可以证实，同时进行乳头切开（EST）取石，或引流，使胰液也得到流畅，解除加重胰腺炎症的因素，有利于胰腺炎症的恢复。鲁焕章14例的治疗13例(92.2%) 好转。Neoptolemos 等经前瞻性随机研究，与对照组比较，发病率明显下降（24%比

64%）；住院时间缩短（9.5天比17天）；病死率下降（2%比8%）。没有明显的并发症。

多脏器损伤时，如呼吸衰竭是常见的并发症，宜按ARDS处理。如有肾功能衰竭，必要时进行透析治疗。

（八）外科治疗

严重的病情，在内科不能奏效时，宜及早外科治疗。切除坏死的胰腺及引流，可挽救部分病人的生命。由于外科治疗的死亡率高达30%～50%，因此目前认为除非发生致命的并发症（大出血、结肠坏死、腹膜炎等）或因胆石梗阻而内镜下治疗失败，一般对早期手术必须慎重。

（张志宏）

参考文献

1. 张志宏，徐克成，主编．临床胰腺病学．南京：江苏科技出版社，1989，170～199
2. 郑芝田．急性胰腺炎124例分析．中华内科杂志，1959，17:40
3. 郑显理．我国胰腺炎的发病特点．新医学，1975，110:45
4. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis: Pathological report and experimental study. Bull Hopkins Hosp, 1901, 12:182
5. Creuzfeildt W, Schmidt H. Activity and pathogenesis of pancreatitis. 1970, 5 (suppl):6
6. Ranson THC. Acute pancreatitis. Curr Probl Surg, 1979, 16:183
7. 藤田秀，他．急性膵腺炎治疗にすはる荣养管理の问题．最新医学，1988，443:1008
8. 细田四郎，他．膵腺炎药物疗法の新しい可能性．胆と膵，1991，12:25
9. Neoptolemos JP. Endoscopic sphincterectomy in acute gallstone pancreatitis. Br J Surg, 1993, 80:547～549
10. Beectrey NN. Octreotide treatment acute pancreatitis. Dig Dis Sci, 1993, 38 (2):644

第四十四章 慢性胰腺炎

慢性胰腺炎（chronic pancreatitis）是伴有胰实质损伤的慢性炎症。在西方国家以慢性酒精中毒为主要病因，而国内以胆石症为常见病因。慢性胰腺炎可有急性发作或反复发作。典型的临床表现为腹痛、腹泻、消瘦、黄疸、糖尿病等。也有一些患者呈消化不良症状而无明显腹痛。

【发病情况】

尸检中慢性胰腺炎病变的发现率各家报道悬殊甚大，从0.4%到66%，Hambury大学病理研究所尸检发病率为0.18%～2.8%，仅有少数在生前获得诊断。1945～1969年美国的Minnesota州调查发病率为每年3.5万；Anderson等报告本病发病率在1970～1974年为每年6.9/10万人口，而在1975～1979年间增到每年10.0/10万人口，此种增加仅见于酒精性。日本报道本病大约占住院病人的1%左右。我国尚无明确的统计数字。慢性胰腺炎可起病于任何年龄，但以30～50岁多见；男女性别各家报道不一，主要是与地区及饮酒习惯有关。

【病因及发病机制】

慢性胰腺炎大多由急性胰腺炎长期存在或反复发作而致。国内最常见的病因是胆道疾病，较少见的是长期饮酒，其他病引起高脂血症、高血钙症、血管性疾病、寄生虫病、血色病、内分泌和代谢性疾病、营养不良或遗传等。

1. 慢性酒精中毒　长期酗酒引起慢性胰腺炎的时间大约需8～10年，其量少者每天20g，多者150～170g。其病理改变常为不可逆，虽然停止饮酒，症状减轻，但病变仍可发展，胰腺钙化继续增加。其机制基本同急性胰腺炎。

2. 胆道疾病　其发病情况与急性胰腺炎相似，如胆石症、慢性胆囊炎、乏特氏壶腹或总胆管结石、胆道蛔虫病、Oddi括约肌狭窄或慢性炎症等。但其特征鲜见钙质沉积，故我国胰腺钙化者较为少见。

3. 营养不良　严重营养不良的儿童可发生恶性营养不良症（Kwashiorker）和特殊类型的慢性胰腺炎。在这种胰腺病变时，胰腺腺泡细胞内酶原颗粒、内质网和线粒体均减少，最后腺泡萎缩；导管结构尚保存，但久而久之胰腺可发生纤维化。

4. 高脂血症　家族性高脂血症中Ⅰ、Ⅳ及Ⅴ型患者易发生复发性胰腺炎。其机理是由于过高的乳糜微粒血栓塞胰腺的微血管或在胰腺中发生黄色瘤所引起。高浓度的甘油三酯被脂肪酶大量水解而产生大量游离脂酸引起胰组织损伤。

5. 高钙血症　高血钙时胰内含钙量增加，致钙在碱性条件下沉积，易产生结石梗阻胰管；同时钙离子越高，胰蛋白酶活力越强，故易发生反复发作性胰腺炎。

6. 血管病变　如胰动脉硬化、血栓形成等可导致胰组织缺血，致发生胰腺水肿或坏死。

7. 遗传因素　据文献报道，下列遗传异常与慢性胰腺炎有关：①遗传性Oddi括约肌异常、肥大或狭窄；②家族性高脂血症；③胰腺囊性纤维化等。这些家族性胰腺炎具有常染色体显性遗传的特性。Sarles报道慢性胰腺炎多见于"O"型血和HLA-A1、HLA-BW40人群。

8. 外伤　腹部外伤致胰腺损伤或囊肿形成。

9. 药物或化学物质　如激素类和二甲基甲酰胺等均能引起慢性胰腺炎。

10. 其他　有报道炎症性肠病、肝硬化、糖尿病和血色病等可引起慢性胰腺炎。

约有4.8%～36.2%病例不明原因，所谓"特发性胰腺炎"。

【病理】

慢性胰腺炎的病理改变在早期，肉眼观察为水肿、脂肪坏死和出血而导致胰腺肿大，但其基本改变为代之以纤维化，胰管扩张，管内偶见结石形成。在静止期胰腺包膜增厚，表面呈结节状，并有隆起的白点（原先的脂肪坏死灶）。慢性胰腺炎的后期，则整个胰腺变细而硬，呈不规则结节样硬变，有弥漫性纤维组织增生和钙质沉着，并可有假性囊肿形成、胰管扩张及结石，胰腺结构模糊，小网膜腔闭塞。病变广泛者，血管也有改变，表现为静脉扩张，并可见血栓形成，动脉壁增厚致供血不足。显微镜下可见胰纤维化和炎性细胞。胰岛破坏较轻。

【临床表现】

本病好发于中年人，男性多见，常有胃病、胆道疾病或酗酒史。其临床症状和体征主要有急性发作的症状和胰功能不足的表现，并取决于胰腺代偿

功能的好坏。

1.腹痛　为最常见的症状（60%～100%），疼痛一般呈钝痛或钻痛，较剧烈，且持续时间较长。疼痛在活动时加重，常于夜间痛醒，腹痛可沿胸脊髓10～12支配范围向背、肋缘、前胸、肩胛等处放射。疼痛剧烈时常伴恶心、呕吐、食欲不振、腹胀、嗳气等症状。有少数患者在整个病程中可无疼痛。

2.胰腺外分泌不足的表现　随着病情的进展，胰腺纤维化明显，腺泡破坏增多，胰管也增厚，出现了胰外分泌不足的消化不良症状。表现为食后上腹饱胀，大便次数和量增多，甚至有脂肪泻；脂溶性维生素K、A、D等缺乏，可出现出血倾向、皮肤干糙、夜盲症等，如钙吸收障碍，可发生手足抽搐。由于消化吸收不良及腹泻，导致体重减轻、乏力、营养不良等表现。

3.胰内分泌不足的表现　如慢性胰腺炎破坏了胰岛细胞，影响胰岛功能，胰岛素分泌减少，可发生高血糖或糖尿病症状。

4.腹部包块　如发生假性胰腺囊肿，在左上腹部常可扪及包块，有压痛和肌紧张，囊肿压迫脾静脉，可在左上腹听到血管杂音。

5.其他　少数病人可以出现黄疸、腹水、神经症状。肿大的假性囊肿或胰腺压迫胃肠道或血管时，可引起胃肠道梗阻症状或门脉高压。

典型的慢性胰腺炎的症状有五大类；即上腹痛、胰腺钙化、假性囊肿、糖尿病和脂肪泻。实际上很少见有具备上述五类症状同时存在者，而是常以某些症状为主要特征。

根据临床表现可将慢性胰腺炎分为以下临床类型：

1.典型型　发作性上腹痛，向背、腰、季肋部放射，有恶心、呕吐，常伴有脂肪泻或糖尿病。

2.胃病型　表现为胃病症状，如上腹饱胀、腹痛、食欲减少、反酸及消化不良等。

3.腹泻型　以明显脂肪泻和氮质下泄为主要症状，粪便量多，呈泡沫状或糊状，发亮且恶臭。镜检有脂肪滴和肉质肌纤维。

4.黄疸型　约有5%～25%伴有黄疸，以酒精性多见。

5.结石型　常有上腹部阵发性绞痛，X线摄片显示有胆、胰结石。

6.糖尿病型　常发生于酒精性胰腺炎。

7.无痛型　主要表现胰腺钙化，糖尿病或脂肪泻，而腹痛不明显。

【诊断】

一般来说，如患有反复上腹痛，体重减轻，病程超过6个月，且病史有长期酗酒，除外其他疾病应考虑为慢性胰腺炎之可能。本病的诊断主要靠胰功能及影像学检查。

（一）实验室检查

1.血、尿淀粉酶测定

（1）慢性胰腺炎时淀粉酶可一过性增高。72小时尿淀粉酶常可增高。

（2）淀粉酶激发试验可以帮助观察有否慢性胰功能损害。其方法为先抽空腹血查淀粉酶，后皮下或肌肉注射新司的明（Neostigmin）1mg或胰泌素或胰泌素和胰酶泌素1UI/kg，以后每30分钟抽血一次查淀粉酶，如任何一次较空腹增高40单位以上即为阳性。

2.胰功能检查

（1）粪便显微镜检查：粪便检查脂肪滴，以苏丹酒精染色，未被胰酶消化的中性脂肪呈红色，大小不等的圆球形。有时显微镜下还可见到未被消化的肌纤维。

（2）大便脂肪定量和氮定量分析：目前可根据Pratt或Schmit餐3天中的粪便进行分析，可以更可靠地诊断胰功能不足。

（3）^{131}碘-三油酸酯试验和^{131}碘-油酸试验：胰功能不足时，前者示粪便排出率增高而后者正常。

（4）Lundh试验，胰泌素，胰泌素-胰酶泌素试验：均为通过十二指肠双腔管检测淀粉酶、HCO_3^-来判断。

（5）NT-PABA（N-苯甲酰-L-酪氨酰-对氨基苯甲酸）试验：口服胰泌锭（NT-PABA）0.6g后收集6小时尿测尿中的PABA量，如＜50%即有意义。

（6）淀粉耐量试验：空腹抽血后服淀粉100g，餐后抽1/2、1、2及3小时血，测葡萄糖。淀粉试验前或后1日作葡萄糖耐量试验。按下列公式计算：如高于100%者为阳性。

$$\frac{\frac{\text{糖耐量}}{(\text{最高血糖}-\text{空腹血糖})}-\frac{\text{淀粉试验}}{(\text{最高血糖}-\text{空腹血糖})}}{\text{口服淀粉后（最高血糖}-\text{空腹血糖）}}\times 100$$

（二）影像学检查

1.腹部平片　可见胰腺钙化或胰管结石。

2.B型超声　在胰腺可见到局限性结节，胰管扩张，假性囊肿，胰腺肿大或纤维化等改变。

3.CT扫描　同B型超声。

4.ERCP　胰管造影可见管腔扩张或不规则呈串珠状，可有钙化或结石，也可见有囊肿。日本远

藤将慢性胰腺炎的胰管改变分为5型：①硬化型；②闭塞型；③纺锤型；④结带型；⑤腺泡型。

5.胰血管造影 通过脾动脉或十二指肠上肠系膜动脉造影可以见到动脉节段性狭窄或闭塞或有动脉瘤。

【鉴别诊断】

慢性胰腺炎宜与消化性溃疡、慢性胃炎、胆道疾病、原发性糖尿病、成人乳糜泻、Whipple病、胃肠道癌和胰腺癌等相鉴别。

【并发症】

慢性胰腺炎的并发症较多，有假性胰腺囊肿、糖尿病、十二指肠溃疡、消化道出血、脾静脉血栓、肝硬化、门脉高压、胰癌等。

【预后】

慢性胰腺炎急性发作期的死亡率约为2%～5%。一般来说，慢性期常取决于胰功能的代偿情况，而且大都死亡于并发症，如糖尿病和其并发的心血管疾患，肝硬化，营养不良和感染，亦有死亡于胰癌者。如胰功能代偿良好，则病情缓慢。

【治疗】

（一）内科治疗

1.病因治疗 在病的早期，如治疗胆道疾病，戒除饮酒，可以缓解本病的发展，并有利于病情恢复。

2.控制症状 主要是止痛和补充胰酶帮助消化。

（1）止痛：在多数病人要用强有力的止痛药，常在餐前服用，因为疼痛大都发生在餐后。慢性胰腺炎的疼痛很难处理，首先要减轻胰管的压力，使引流通畅，疼痛可以缓解，因此，服用抑制胃酸、胰液分泌的药物是有帮助的。止痛药可以应用抗胆碱能药物、阿片受体阻滞剂，如纳络酮（Naloxone），必漱平等。

（2）负反馈抑制疗法（negative feedback inhibition）：在正常情况下，小肠内胰酶浓度增高能反馈性抑制胰腺分泌，故给予胰酶制剂有较大的意义。常用的胰酶制剂有Viokase（8片/次），Cotazym（6片/次），Ilozyme（4片/次），Entolase（3片/次）等。

（3）蛋白栓子或结石溶解剂：必嗽平能减少胰液的粘稠度，有利于减少蛋白栓子的生成，而且能达到止痛的作用。目前有一种抗癫痫药物，三甲双酮（Trimethadione，TMO）1～1.5g/d口服9个月，有2/3的结石可被溶解。

（二）内镜下治疗 在ERCP的同时，作乳头切开（EST）有利于胰液的引流，减轻胰管内压，促使排石亦有较好的效果。亦可进行药物注射，取石等。

（三）治疗并发症

对慢性胰腺炎来说是非常重要的，如糖尿病，营养不良等。

（四）手术治疗

在内科治疗无效者宜考虑手术处理，其手术指征为：①内科不能缓解疼痛；②假性囊肿有明显症状者；③可能有癌存在；④瘘管发生；⑤有阻塞性黄疸不能内科缓解；⑥有脾静脉血栓或门脉高压症引起出血者等。

手术治疗包括胰管引流减压和胰腺切除或迷走神经或腹腔神经结切除术等。

（张志宏）

参考文献

1. 张志宏，徐克成，主编．临床胰腺病学．南京：江苏科技出版社，1989，200～217，338～350
2. 中华内科杂志编委会．全国胰腺疾病座谈会纪要．中华内科杂志，1987，26:667
3. Worning H. Chronic pancreatitis: Pathogenesis, natural history and conservative treatment. Clin Gastroenterol, 1984, 13:871
4. Bank S. Chronic pancreatitis: Clinical features and medical management. Am J Gasteroenterol, 1986, 81:157
5. 张正和，他．粘液溶解剂盐酸ブロムヘキシンの膵炎治疗效果——粘液产生膵肿瘤合并膵炎の治疗经验．胆と膵，1991，12:281

第四十五章　胰腺及壶腹周围癌

胰头癌、Vater 氏壶腹癌、总胆管下端癌及近十二指肠乳头区的腺癌以往由于其症状相类似而很难相互鉴别，故统称为壶腹周围癌。但以后发现胰头癌与其他 3 种癌无论在肿瘤的生物学特性上，或疾病的转归上都有很大的不同，故现已习惯于将胰头癌单独分出。本章的重点是讨论胰腺癌，然亦涉及到壶腹周围癌的诊断和治疗。

胰腺癌在 1820～1830 年开始已有描述，1936 年 Mondiere 报导了 3 例可疑的胰腺癌病例。美国费城的 Da Costa 发现了 35 例尸检病人有胰腺癌，并在 1858 年描述了此病。到 19 世纪末胰头癌的临床症状及体征已为大家知道，并已被组织学所证实。1888 年 Bard 和 Pic 将胰腺癌区分为导管细胞癌和腺泡细胞癌，并注意到有胰岛细胞癌的可能。不久又有研究表明胰头癌的症状和体征不同于胰体尾癌。

在 19 世纪后叶及 20 世纪初已有人企图切除胰腺癌，但没有成功，直到 1935 年 Whipple、Parsons 和 Mullins 报导了一例壶腹癌行胰十二指肠切除术并获得成功。不久 Bruns chwing 应用这种手术方法切除了胰头的导管腺癌。直到现在这一手术方法虽然在胃肠道重建的顺序，胰肠、胆肠及胃肠吻合等方法上有所改变，切除的范围上亦有不同的改良，但基本的手术原则如前，仍是治疗胰头癌及壶腹周围癌的最有效的方法。

【流行病学】

胰腺癌是消化道较常见的恶性肿瘤，约占全身恶性肿瘤的 1%～3%，并且发病率仍在逐年增长。1988 年美国的资料因胰腺癌死亡的每年有 2 万余人，占肿瘤死亡的第 4 位，仅次于肺癌、大肠癌和乳腺癌。它的总的 5 年生存率仅 1%，并且在过去的 50 年内发病率增长了 3 倍，英国的资料增长了 2 倍，日本是增长了 4 倍。我国虽无全国性发病资料，但据上海地区的统计，自 1963 年至 1982 年的 20 年中胰腺癌的发病率由 1.16/10 万人增至 6.92/10 万人，约增 6 倍。北京协和医院资料 50 年代至 80 年代胰腺癌住院病例增长了 5 倍。胰腺癌的发病率随着年龄增高而增多。北京协和医院统计55～65 岁之间发病率最高，占总发病率的 60%，40 岁以上病人占了 88.5%。然国内外均有儿童罹病的报导。总的男女发病的比率均 1.5:1，然年龄大的女性发病比男性多。胰腺癌发病率的增高，其原因可能很多，但人们的平均寿命的增长和诊断技术的提高可以解释为因素之一。

Buncher 和 Moossa 统计胰腺癌在初次确诊后一年内死亡的达 86%，三年内为 95%。其死亡率几乎接近其发病率。

壶腹周围癌的发病率略低于胰腺癌，而其手术切除率明显要高，其 5 年生存率可达 40%～60%。因此在诊断上与胰头癌相鉴别是很重要的。

【病因】

胰腺癌的病因至今尚不清楚，但从一些研究及临床资料的分析表明有下列因素可能与胰腺癌的发生有关，应给予重视。

1. 吸烟　胰腺癌的发生可能与吸烟有一定的关系，在一些回顾性及前瞻性的研究基础上发现吸烟者的发病危险性要比不吸烟的高二倍，认为烟叶中的 Carcinogens 和 nitrosamine 是致癌物质，它们可在动物身上诱发胰腺癌。Wynder 认为烟中的致癌物质可通过肝脏排出到胆汁中，返流到胰管内致癌，亦可通过血液进入胰腺，并且大量吸烟可使血脂增高，高血脂被认为与胰腺癌的发病有关。但亦有研究认为吸烟与胰腺癌的发病无关。

2. 饮食　有人发现高脂肪高蛋白的饮食可能与胰腺癌的发病有关。在发达国家中胰腺癌的发病率都很高，而在贫困国家就低，在赤道附近是发病率最低的地区。但是他们移民到美国后因饮食习惯的改变胰腺癌的发病率明显增高了。日本的移民的胰腺癌死亡率要比同时期在日本本土的明显要高。这有力地说明了饮食的改变可能是一个因素。有研究认为有些食物中含有致癌物质，如亚硝酸胺等，经肠道吸收，经过肝脏排入胆汁，但胆汁返流入胰管内则成为一种对胰管的长期刺激因素。而高肉食及脂肪饮食可引起胆囊收缩素-促胰酶素（CCK-PZ）水平的升高，长期的高水平可致胰腺组织的增生和肥大，这可能增加了胰腺对各种致癌物质刺激的敏感性而导致癌变。病理上胰头导管腺癌最为多见这可能是因为胰头的胰管接触返流胆汁的机会最多，这种推理可能是有一定道理的。

近代流行病的研究认为胰腺癌的发病可能与饮

食咖啡有一定的关系，而且认为与饮用量有关，但这一观点目前尚有争议。

3.胰腺炎 长期的慢性胰腺炎及外分泌功能的不足和胰腺癌的发生已被认为是相关的，慢性胰腺炎病人的胰腺癌发病率明显高于正常人。另一方面慢性胰腺炎又是胰腺癌的伴发病，因胰导管腺癌往往引起导管梗阻，管腔内压增高，胰液外溢而致发生慢性胰腺炎，因此，胰腺癌往往与慢性胰腺炎并存。

4.糖尿病 胰腺癌的发病率与糖尿病密切有关，糖尿病病人胰腺癌的发病率比正常人群的发病率高2～4倍。这表明胰腺癌的发生可能与糖代谢异常有一定关系。Wynder及其同事发现在他们研究的糖尿病人群中胰腺癌的死亡率要比预期的高。Moossa认为胰腺癌和糖尿病之间是有联系的。他们用5小时糖耐量试验研究了99例疑有胰腺癌的病人，最后有32例确诊为胰腺癌，而这32例中的绝大多数以前就有糖尿病或早已确定有糖耐量试验异常。但有人认为虽然糖尿病与胰腺癌之间关系密切，而其因果关系尚不清楚。临床研究表明80%以上的胰腺癌糖尿病并存的病例在确诊癌以前2～3月才发生糖尿病，这就支持了癌本身具有产生糖尿病的作用。且统计资料亦表明20%～60%的胰腺癌病人可有糖耐量曲线的改变，这一现象有人解释为肿瘤堵塞胰管引起慢性炎症而降低了胰岛细胞的功能，然这一论点尚无证据证实，亦有人解释为这类病人可能对胰岛素的反应有下降。总之，在临床上糖尿病的发生可能是胰腺癌发展上的一个先驱症状，应作为危险信号而给予重视。

5.致癌物质 亚硝酸胺类物质被认为可以导致胰腺癌的发生，亦已被动物实验所证实，并且诱发的肿瘤皆来自胰管上皮细胞，与人类的很相似。因此，在日常生活中应避免过多食用含亚硝酸盐的东西，如食物的防腐剂、酸菜等。工业化因素作为某种职业原因可被怀疑与胰腺癌发病率增高有关，如与汽油密切接触的工作者其发病率明显高于对照组。但是对其他很多物质，包括金属类，化学类，灰尘，物理性或放射性物质进行研究，都未能被证实与胰腺癌的发生有关。

6.其他因素 曾有人认为饮酒可能导致胰腺癌的发病率增高，但从未被证实酒精与胰腺癌有何相关性。又有人发现内分泌因素可能与胰腺癌的发病有一定关系，根据是男性的发病率一般比女性要高，但年龄大的绝经后妇女发病却比男的要多。Soloway和Sommers发现患胰腺癌的妇女中的子宫内膜及卵巢皮质层的增生发生率，以及其他内分泌疾病的发生率很高。

【病理】

胰腺外分泌癌为一质地坚硬的结节状肿块，与周围胰组织无明确的界限，其切面呈灰白或灰黄色，大的肿瘤中间可有出血坏死。胰头的肿瘤很易浸润胰内的胆管和胰管，特别是导管腺癌有向胰内胆管壁作环状浸润的特点，形成管壁增厚而狭窄(围管浸润)。胰管的狭窄或堵塞可使胰远端导管扩张及胰纤维化。胰钩的肿瘤出现胆胰管的梗阻较晚，但癌细胞有向钩尖蔓延的特点并使钩尖结缔组织增生，易于浸及门静脉及肠系膜上动脉。胰体尾部肿瘤往往较大，易累及全胰及胰周组织，特别是浸润到腹膜后软组织。壶腹癌一般较小，表现为十二指肠乳头部一隆起肿物，有时为菜花样突出于肠腔内，表面可有溃疡或坏死，大的肿瘤可以侵及胰头。十二指肠腺癌表现为近乳头部一溃疡状肿物，边缘隆起，向胰头部浸润成一包块。胆管下端癌亦表现为胰头内一硬块，但切面可见胆总管下端为一肿瘤，壁僵硬不平造成管腔堵塞，并向周围胰组织浸润。

一些少见的胰腺泡细胞癌或多形性癌往往体积较大，质地软软。而囊腺癌则为囊状，内有粘液、囊壁内有乳头状隆起。

胰腺癌的组织学分类繁多，美国最近将恶性胰外分泌肿瘤按其组织学及生物特点作了如下分类：

1.导管腺癌

亚型：(1) 粘蛋白非囊性癌

分化好的

分化不良有印戒细胞

(2) 腺鳞癌

(3) 间变细胞癌

2.粘液性囊腺癌

3.腺泡细胞癌，腺泡细胞囊腺癌

4.胰胚细胞癌

5.小囊性浆液细胞癌

6.小细胞癌

7.混合性癌

但常用的分类是将胰腺癌分成导管细胞腺癌及其亚型，腺泡细胞癌及其他癌三类。

1.导管细胞腺癌又称胰腺腺癌，是胰腺癌中最常见的，约占75%～85%。协和医院107例胰腺癌中导管腺癌占85%。有高分化、中分化和低分化，但多数为高分化腺癌，间质有大量纤维组织。有的癌性腺管分化良好，很难在光镜下与慢性

胰腺炎增生的导管相鉴别。分化差的腺癌间质纤维组织少，腺管及癌细胞形态不规则。导管细胞癌易于侵犯神经及神经周围的淋巴管和小血管。并常沿间质在胰内扩散和胰内大导管蔓延，30%可在大导管内伸展1～3cm，个别可从胰头部主胰管一直蔓延到胰尾。导管腺癌还可引起癌旁的大、中胰管上皮的增生。协和医院的材料中有58%的癌旁大、中导管上皮显乳头状增生，30.4%显不典型增生。一般认为乳头状增生是导管堵阻的结果，而不典型增生为癌前病变，因不典型增生只见于癌旁导管，且其分泌的细胞内粘液性质与癌相同。电镜下大多数癌细胞象正常的导管细胞，细胞腔面有微绒毛，胞浆内有不等量的粘液颗粒，细胞连接发育良好。

导管细胞癌的亚型有：①粘液腺癌，约占1%～2%，体积往往较大，有囊性变、切面胶样，镜下在大量粘液池中有散在的癌性腺管或小簇的分泌粘液的癌细胞。粘液癌预后较好。②腺鳞癌，约占3%，癌组织中有明确的鳞癌和腺癌成分。神经周围的淋巴管常被浸润。③多形性癌：占1%～2%，可有巨细胞型、破骨细胞样巨细胞型、梭形细胞型和小细胞型。

2. 腺泡细胞癌，仅占胰恶性肿瘤1%左右，肿瘤往往较大，分叶状，界限清楚，切面黄白色，可有坏死，癌细胞呈多角形或未分化的小圆细胞，有大小不等的腺泡样结构，间质少。多数癌细胞分化差，异形性明显，电镜下粗面内质网丰富并有大量酶原颗粒。确诊时往往已有广泛转移，预后很差。

3. 其他癌：①微小腺癌，很少见，癌细胞为立方形或柱状，大小较一致，排列成团样小腺，由纤细的纤维组织分隔，电镜下可见少量神经分泌颗粒。因此有人认为是一种分化差的神经内分泌癌。②粘液性囊腺癌：占3%～5%，体积可较大，多见于胰尾，可单房或多房，房内充满粘液，上皮可形成乳头，间质可有浸润，预后较好。③胰母细胞癌，占1%，多见于3～7岁小孩。肿瘤往往较大，切面黄白色，分叶状，可有坏死。镜下含上皮和间叶成分。上皮成分形成腺泡、小梁或实性细胞巢，间叶成分为梭形细胞、软骨和骨等。胰母细胞瘤的预后较好。

壶腹周围癌可来自壶腹、胰管末端、胆总管末端的粘膜上皮，也可来自乳头表面的十二指肠粘膜上皮和Brunner腺。

胰头癌的远处转移较少，而局部浸润发生得早，常早期浸润胆总管、门静脉和腹膜后组织，但局部的淋巴结转移亦较早，特别是向胰后转移。日本胰脏学会胰癌登录委员会1987年统计的251例T_1期（肿瘤≤2.0cm）病人中，50%以上的病例已有淋巴结转移或浆膜及胰后浸润晚期可转移到腹膜后、肝、胆、胃和肺等。胰体尾部癌除向腹膜后浸润外易累及脾静脉，继而发生肝、肺、胸腔淋巴结等远处转移。

胰腺癌的病程分期最常应用的仍是TNM系统。肿瘤的大小、胰周的肿瘤浸润和淋巴结转移与预后有着密切的关系。1987年北京协和医院参考了各种分期方法并结合自己的经验制订了简便的分期方法，见表13-45-1。

表13-45-1 胰腺癌病程的分期

	(T)肿瘤大小		(S)胰被膜浸润		(N)淋巴结转移	
Ⅰ期	$T_1 \leqslant 2cm$	S_0	肿瘤局限于胰腺内	N_0	无转移
Ⅱ期	$T_2 \leqslant 4cm$	S_1	肉眼未见浸润，镜下发现已有瘤细胞浸润被膜	N_0	无转移
Ⅲ期	$T_3 > 4cm$	S_2	被膜有明显浸润	N_1	胰周淋巴结有转移
Ⅳ期	$T_4 > 4cm$	S_3	已浸及胰周组织浸及大中血管	N_2	有胰周及远处淋巴结转移

根据1988年Sobin的分期资料，Ⅰ期的占14%，Ⅱ期占21%，Ⅲ期占35%，余下为Ⅳ期。北京协和医院的资料是Ⅰ期9.3%，Ⅱ期占12%，Ⅲ期40%，Ⅳ期37.5%。分期与生存率的关系如表13-45-2。

表13-45-2 胰头癌分期与生存率关系（1987）

分期	例数	生存率（%）		
		1年	3年	5年
Ⅰ	6	100	66.7	50
Ⅱ	8	66.7	16.7	0
Ⅲ	26	40.0	10.0	0
Ⅳ	24	19.0	4.8	0

现习惯称之为小胰癌的是指直径小于2cm的肿瘤（T_1），然而，T_1肿瘤有很多病例已有淋巴结、血管、神经和胰周组织的转移。Tsuchiya分析了106例T_1肿瘤病例，其中只有44%属第Ⅰ期。北京协和医院17例T_1病例中有胰被膜外肿瘤浸润的8例，其中有4例已侵及大小血管（S_3），属Ⅳ期。有淋巴结转移的是6例。因此胰腺癌体积小并不等于是病程早期。只有Ⅰ期才有意义。

有研究表明DNA倍体与预后有关。Esklimen

报导二倍体、四倍体胰腺癌预后较好，非四倍体异倍体者1年生存率为0。并认为DNA倍体与病理分级、肿瘤大小、淋巴结转移等无关，可作为独立的预后决定因素。

【临床表现】

胰腺癌出现临床症状时往往已属晚期，因在病程的早期病人可无症状或症状很不典型，所以能及时确诊的少于10%。北京协和医院261例胰腺癌的临床分析，从出现症状到就诊的平均时间为3.5个月。确诊的时间平均为1.6个月。美国某大医疗中心的资料分析，自1973～1980年间治疗的病例与1981～1988年治疗的病例作对比，自第一个症状出现到确诊的时间提前了2个多月，然而1981～1988年的病例组的平均确诊时间仍不少于3个月。这些说明了尚需努力提高诊断技术以便能及时的确定诊断。更希望能在出现症状前能给予诊断。

临床的症状常因肿瘤部位的不同而异，胰腺癌的70%～80%发生在胰头部，体尾部次之，有时全胰均有，属于弥漫性或多中心病变。胰头癌极大部分来自大胰管的上皮细胞，易引起胰管梗阻，使梗阻以上的胰管内压力增高，胰管扩张，甚至小胰管破裂、胰液外溢至胰组织呈慢性炎症，不但影响胰液分泌，亦可能影响到胰内分泌的功能。因此，胰头癌的病人往往可有进食后的上腹部胀满不适或腹痛，并可能有一过性的淀粉酶增高。但亦有少数病例（约15%）可完全没有疼痛。胰体尾部癌出现症状往往已在疾病的晚期，腹痛往往在左上腹或脐周，后期因肿瘤侵及腹膜后神经组织而引起腰背痛，可呈束带状痛，常在仰卧时加重以至影响睡眠。壶腹周围癌可以引起上腹胀满感，只有极少数的病例可以有右上腹的疼痛。

胰腺癌的主要的症状是黄疸，特别是胰头癌，其部位接近胆总管而易于侵及，造成梗阻性黄疸。北京协和医院的资料有80%的胰头癌病人有黄疸，并伴有小便深黄及陶土样大便，且有皮肤瘙痒。无其他症状的梗阻黄疸病人手术切除的可能性较大。胰头癌引起的黄疸是进行性加重的，而壶腹周围癌引起的黄疸可因肿瘤周围炎症的消退或肿瘤组织局部坏死脱落而梗阻减轻，黄疸可有波动，甚至完全消退。胰体癌或全胰癌只是在病程的晚期才可有少数病人出现黄疸。而胰钩部位的肿瘤在很长一段时间可无黄疸，一直到病程的晚期才出现。

另一种症状是食欲不振，消化不良，致使病人周身无力，体重明显减轻，特别是胰头癌的病人90%左右都有程度不同的这类症状，严重的可在2～3个月内体重下降30kg以上，血浆白蛋白降到2.5g以下。这是由于病人的胆液和胰液不能进入肠道之故。有少数的病人还可有腹泻或脂肪痢。而壶腹周围癌的病人这类消化道的症状相对较轻，这可能是由于胆管或胰管梗阻不全有关。但壶腹周围癌常因肿瘤的局部坏死脱落而有出血，病人可有贫血。胰头癌只是在侵及十二指肠粘膜后才可能引起消化道出血。巨大的肿瘤还可引起十二指肠梗阻。

肿瘤性胆道梗阻一般不引起胆道感染，但有少数病人可有阵发的发冷发烧，白细胞升高的感染症状。

胰体癌的病人因肿瘤累及脾静脉而引起脾静脉栓塞，导致脾大及脾机能亢进。

胰腺癌不单是影响胰外分泌，同时也可影响内分泌。有30%左右的病人有各种程度不同的糖代谢障碍，以往有糖尿病的病人病情可加重。

胰腺癌及壶腹周围癌在早期一般无体征，在出现梗阻性黄疸时可因胆汁瘀积而肝脏肿大，70%左右的病例体检时可以扪及肿大而质硬的肝脏，晚期病例肿大的肝脏表面有结节状则提示可能为转移。有25%的病例可扪及有肿大的胆囊（Courvoisier's征）。有10%左右的病例胰腺部位可以扪及结节状肿块，如肿块巨大而固定提示手术切除困难。晚期病人可有腹水。少数病人可以有左锁骨上淋巴结转移或直肠指诊有盆腔的转移。

【辅助检查】

（一）实验室检查

贫血及大便潜血要警惕有壶腹周围癌的存在。血清碱性磷酸酶（AKP）、γ谷氨酰转移酶（γ-GT）及乳酸脱氢酶（LDH）的升高往往提示有部分胆道梗阻的可能，虽无黄疸亦需怀疑有早期肿瘤存在而需进一步给予检查。血清淀粉酶及脂肪酶的一过性升高也是一个早期表现，警惕有胰管梗阻存在。梗阻性黄疸的主要表现是血胆红素的进行性升高，其中以直接胆红素升高为主，有的病人总胆红素可达513μmol/L（30mg/dl）以上，尿胆红素呈阳性。血浆白蛋白的下降则提示营养状况的低下。30%以上的胰头癌病人，空腹或餐后血糖增高或葡萄糖耐量试验有异常曲线。

血清肿瘤相关抗原的检测对胰腺癌的诊断具有辅助的作用。现在所开展的一些检查方法，如癌胚抗原（CEA）、胰腺癌相关抗原（PCAA）、胰腺胚胎抗原（POA）、糖链抗原（CA_{19-9}）及由人癌细胞制备的单克隆抗体（Du-PAN-2）等，皆只对晚期的胰腺癌有较高的反应，但特异性较差，对其他的

消化道肿瘤阳性率也很高，甚至对良性的胰腺疾病也可出现20%左右的阳性率。因此，到目前为止，尚无一种能对胰腺癌的诊断具有较高灵敏性和特异性的诊断方法。但是现在临床上应用得较多的是CA_{19-9}和CEA。CA_{19-9}被认为是对胰腺癌反应比较敏感，特异性相对较高的检查方法。根据1984年日本胰腺年会的材料其灵敏度为86.2%，特异性为73.5%。结肠癌、胃癌、胆管癌的阳性率分别为33.7%、28.5%和66.7%，慢性胰腺炎等良性胰腺疾病阳性率为17.5%。北京协和医院胃肠组的资料血清CA_{19-9}胰腺癌病人阳性占68.0%，胆管癌和壶腹癌阳性率分别为86.7%和64.3%，其余消化道肿瘤的阳性率为20%～40%，而正常人和各种消化系良性疾病血清CA_{19-9}均在正常范围内。CEA对消化道肿瘤都有较高的反应，因而对胰腺癌缺乏特异性，但与CA_{19-9}配合作为对肿瘤的鉴别是有意义的。

（二）影像学检查

X线胃肠钡餐造影：胰头癌及壶腹周围癌只有在病程的晚期，肿瘤较大或侵及邻近器官时才可在钡餐检查时显示，表现为十二指肠内肿物，粘膜破坏或溃疡形成。有胆道梗阻时增宽的胆管可以引起十二指肠球后一索条状压迹，有胆囊增大时十二指肠球部可有一弧形压迹。增大的胰头癌可使十二指肠曲变宽，且可见十二指肠的双边压迹。晚期甚至可引起十二指肠梗阻。

B超检查：当胰头癌及壶腹周围癌病人尚未出现黄疸时，B超检查就可发现肝内外胆道的扩张，有的可发现胰管的扩张，从而可能查出病程早期的病例。B超显象的主要表现为胰腺某部位、壶腹部或胆管下段有局限的圆形或分叶状实性占位，边界不清、回声不均的暗区。但B超对小于1.5cm直径的肿瘤较难检出，其诊断的阳性率报告不一，在60%～90%之间。

电子计算机X线体层扫描（CT）：目前这一检查已逐渐普及，它对胰腺癌及壶腹周围癌的诊断有较重要的意义，且无创伤性。对胰腺癌的诊断正确率在75%～85%，主要是可清楚的发现胰腺的局部增大，并可见到胆胰管的扩张。壶腹周围癌除了能发现有占位性病变外，主要是胰头不增大，而其组织内可见到有一圆形低密度扩大的胆管，说明其梗阻部位较低。另一优点是可提供肿瘤与胰周组织的关系以判断肿瘤的可切除性，如与下腔静脉、门静脉、肝动脉的关系，是否有淋巴结转移或腹水等。

经十二指肠镜逆行胰胆管造影（ERCP）：首先可以鉴别壶腹周围癌与胰头癌，并在直视下取壶腹或十二指肠病变部位的活检。经乳头插管造影胰头癌主要表现为主胰管及胆总管的截断，呈“倒八字”征。如梗阻尚不完全造影剂可进入狭窄部位的远端，可见到胰管及胆管的扩张，有的病例还可见到胰管的充盈缺损或造影剂溢入肿瘤区。胰体尾癌则可见到主胰管相应部位的截断。胆管下端癌则胰管正常而胆管下段呈中断或胆管壁有狭窄或充盈缺损。ERCP对胰腺癌及壶腹周围癌的诊断正确率较B超及CT为高，但注入造影剂量要注意，有可能引起急性胰腺炎及胆道感染，特别是深度黄疸的病例作ERCP要慎重。

经皮肝穿刺胆道造影及置管引流（PTC）：深度黄疸胆管明显扩张的病例宜行PTC，它可清晰地显示梗阻部位。胰头癌引起的胆道梗阻往往部位较高，但胆总管的十二指肠后段，还可见总胆管变横位，而壶腹周围癌的梗阻部位在总胆管的远端，还可进行置管引流胆汁以减轻病人的黄疸。

选择性动脉造影（SAG）：血管造影仅应用于一些特殊的胰腺癌病例，以判断胰血管的解剖及肿瘤的可切除性。由于胰腺癌是少血运肿瘤，故造影多无肿瘤染色的征象，但可见到血管是否被侵及，如腹腔动脉、肝动脉、肠系膜上动脉、脾动脉或门静脉及肠系膜上静脉的狭窄或截断，往往肿瘤难以切除。

（三）组织学、细胞学的检查

获取胰腺的组织或细胞作检查是确诊肿瘤的最可靠的方法。获取的方法主要有三种：一种是行ERCP逆行胰管插管收集胰液寻找癌细胞，北京协和医院胃肠组对胰腺癌病例诊断的阳性率达82%，但技术要求较高不易推广。另一种方法是在B超或CT引导下细针经皮穿刺肿物吸取组织，这是一种有效的鉴别诊断方法，吸取的标本可作细胞学检查，其正确率在80%左右，无假阳性。亦可用基因检测的方法，因胰腺癌C-Ki-ras基因第12密码子有很高的突变率，北京协和医院病理科开展了这一检查，其诊断的正确率在90%左右。还有一种常用的取材方法是术中的细针穿刺吸取或肿块活检。

【诊断】

由于胰腺癌及壶腹周围癌病人早期的临床症状很不典型，因此对50岁以上、有上腹部不适或隐痛，伴消瘦乏力的病人，要高度警惕有肿瘤存在的可能，需先给予作肝胆胰的B超检查。如发现胰腺有形态的改变或胰组织内有低密度区，且有肝内外胆道的扩张或胰管的扩张，则必须作进一步检

查。一般这类病人是作CT以证实B超之所见，必要时再作ERCP或PTC以明确诊断。但有时胰钩突部位的占位可无胆道扩张，很难与胰头慢性局限性胰腺炎（groove pancreatitis）相鉴别，需作CA_{19-9}、CEA、CA_{50}等辅助检查，必要时并在B超或CT引导下作细针穿刺细胞学及基因的检测，对高度疑为肿瘤的病例应直接剖腹探查。北京协和医院外科曾有8例影象学诊断为胰钩突部占位的病人，皆无何症状，且不伴肝内外胆道的扩张，其中3例以后证实为胰头癌，其余5例经肿瘤标记物检查及穿刺细胞学和基因的检测均为阴性，其中1例经手术，4例经长期随诊证实为胰头慢性局限性胰腺炎。

已出现了黄疸的病例，病程一般已不是早期，临床医师在初诊时必须要考虑到有梗阻性黄疸的可能性而给予鉴别，事实上仍有不少病人简单地被认为是肝炎而延误了治疗时间。因此，对可疑的病例，必须作B超检查，一旦发现有肝内外胆管的扩张，即可确定为外科黄疸而进一步检查治疗。

【治疗】

胰腺癌及壶腹周围癌的治疗以手术切除为有效的方法。胰头部肿瘤和壶腹周围癌采用胰头十二指肠切除（Whipple）术式；胰体部或尾部肿瘤作胰体尾部切除；对肿瘤分布较广或多中心胰癌可作全胰切除；对已不能作根治术的晚期病人，应根据其主要的症状而作相应的姑息性手术。为解除胆道梗阻和/或十二指肠梗阻，可作胆肠和胃肠的短路手术，如胆囊或胆总管与十二指肠作侧侧吻合，或与空肠作Roux-Y吻合术，或再加胃空肠吻合术。为减轻腰背疼痛，可应用5%的石炭酸液或纯酒精20ml，亦可用0.2%亚甲蓝液作腹腔神经丛的封闭注射。近期开展的肿瘤局部灌注化疗可有效的减轻症状及延长生存期，方法是应用埋入式长期化疗泵作经胃网膜右动脉或胃左动脉插管至胰十二指肠动脉或脾动脉作注射化疗。北京协和医院外科应用FAM方案（5Fu，阿霉素，丝裂霉素）治疗了8例晚期胰腺癌病人，皆可减轻疼痛症状，其中2例存活1年以上。亦有应用植入放射源的胰腺癌近距离放疗的报导，对延长生存期及减轻症状有一定作用。

胰十二指肠切除术是一种创伤很大技术复杂的腹部外科手术，需切除胆囊、总胆管，部分胃、十二指肠、胰头及部分空肠，并需作胰管、胆管及胃和空肠的吻合。而这类病人往往年龄较大并伴有较高的胆红素血症使肝肾等脏器功能受到一定损害，且因胰胆汁的排泌受阻而造成病人营养不良和免疫功能下降及肠道因无胆汁而菌群失调而有内毒素血症。因此，手术的死亡率仍较高，大量的临床统计资料表明，死亡率仍在15%左右。但各大医院由于技术的提高，设备的完善，近期的手术死亡率已有明显的下降，北京协和医院外科1980～1991年中124例Whipple手术的手术死亡率为5%（6例）。

胰腺癌病人的症状隐匿，确诊时多数病例已属晚期，所以切除率较低，胰头癌的切除率在5%～25%之间，只有少数报告超过30%。胰体尾癌的切除率更低，只在0～10%之间。且胰腺癌手术预后极差，其5年生存率在0～15%之间。而壶腹周围癌的切除率及预后要比胰腺癌好得多，其切除率可达50%左右，而5年生存率约40%，有的报告则高达60%。因此在术前将胰头癌与壶腹周围癌相鉴别甚为重要。

Whipple手术的术后并发症主要是肝肾功能衰竭、胰胆瘘、腹腔内或消化道出血和腹腔内感染。因此要求重视术前准备，术中要求仔细操作，避免损伤大血管，各个吻合满意并合理放置引流管，术后严密观察，及时发现并合理处理各并发症，才能保证手术的成功。

（钟守先 刘彤华）

参考文献

1. 全国胰腺疾病座谈会纪要. 中华内科杂志, 1987, 26:667
2. Buncher CR. Epidemiology of pancreatic Cancer. In: Moossa AR. Tumors of pancreas. Baltinrore: Williams and Wilkins, 1980, 415～429
3. Chung YS, et al. The detection of human pancreatic cancer-associated antigen in the serum of cancer patients. Cancer, 1987, 60:1636
4. Sobin LH, et al. TNM classification of malignant tumors. Cancer, 1988, 61:2310
5. Tsuchiya R, et al. Collective review of small carcinomas of the pancreas. Ann Surg, 1986, 203:77
6. Eshelimen M, et al. DNA plocid, S-phase fraction and G_2 fraction as a prognostic determinants in human pancreatic cancer. Scand J Gastroenterol, 1992, 27(1):39～43
7. Singh SM, et al. Surgical palliation for pancreatic cancer. The UCLA experience. Ann Surg, 1990, 212:132
8. 鲁重美, 陆星华. 胰腺癌早期诊断探讨. 中华内科杂志, 1986, 25:262
9. 王振军, 陈如法, 万远廉, 等. 胰头部慢性局限性胰腺炎的诊断及处理. 中华外科杂志, 1995, 33:207

第四十六章　胰腺内分泌肿瘤

第一节　总　　论

胰腺内分泌肿瘤为较少见的肿瘤，分为功能性和无功能性两大类，临床上前者占64%～85%，但国外资料在尸检中后者约为前者的10倍。北京协和医院167例外科手术的胰腺内分泌肿瘤中，胰岛素瘤占80.2%，无功能性肿瘤占16.1%，胃泌素瘤占2.5%。

胰腺内分泌肿瘤具有以下共同特性：①它们均起源于小胰管的多能干细胞；②它们均能产肽产胺，均含神经元特异性烯醇化酶、突触素、铬粒素等神经内分泌细胞的标志物；③功能性胰腺内分泌肿瘤能分泌各种生物活性肽，形成临床症状多种多样、颇具特色的各种综合征；约2.0%～7.5%病人在不同时期可以发生不同的胰腺内分泌肿瘤；④尽管不同胰腺内分泌肿瘤的恶性率相差很大，但恶性程度较低、生长缓慢仍为此类肿瘤的共同特征；⑤常可为Ⅰ型多发性内分泌腺瘤病（multiple endocrine neoplasia type Ⅰ；MEN Ⅰ）的组成部分，属常染色体显性遗传病。

在临床上区分胰腺内分泌肿瘤是散发型抑或为MEN Ⅰ的组成部分具有重要意义。MEN Ⅰ患者发病年龄较轻，大多为多发性，个别的表现为弥漫性胰腺微腺瘤或增生，肿瘤的恶性率明显低于散发型。同一患者在若干年内可先后出现多个或多种胰腺内分泌肿瘤，因而需要长期追随检查。MEN Ⅰ的遗传外显率很高，故应对其家族成员进行监测追随，而散发型胰腺内分泌肿瘤则无此需要。国外报告在MEN Ⅰ中甲状旁腺腺瘤或增生约占88%～97%，其次为胰腺内分泌肿瘤，占82%，其中54%为胃泌素瘤，21%为胰岛素瘤，3%为胰高糖素瘤，1%为血管活性肠肽瘤（vasoactive intestinal peptide瘤；VIP瘤；VIPoma），垂体肿瘤占21%～65%，表现为肢端肥大、库欣综合征等。至于胰腺内分泌肿瘤合并MEN Ⅰ的比例，胃泌素瘤占20%，生长激素释放因子瘤（growth hormone releasing factor瘤；GRF瘤；GRFoma）占33%，其余几种胰腺内分泌肿瘤合并MEN Ⅰ者均不足5%。胰腺内分泌肿瘤中以胰岛素瘤为最多见。

胰腺内分泌肿瘤具有某些共同的病理特征：肿瘤与周围组织界限清楚。切面均质，粉白至暗红色。包膜完整或不完整。光镜下瘤细胞形态与正常胰岛细胞相似，呈多角、立方或柱形。可排列成花带、小梁或脑回状；腺泡或菊形团样；实性细胞巢或弥漫性片状。核常显不同程度的异型性，核分裂罕见。应用免疫组织化学方法可显示此类肿瘤大多能产生多种激素，且均含有共同的神经内分泌肿瘤标志物如神经元特异性烯醇化酶、铬粒素、突触素等。一般用以诊断恶性肿瘤的形态指标如细胞异型性、浸润包膜和血管等均不能用以鉴别肿瘤的良恶性。诊断恶性胰腺内分泌肿瘤的最可靠的指标是出现转移或瘤细胞广泛浸润周围脏器和组织（Liu TH，et al，1985；Heitz PU，1993）。

第二节　胰　岛　素　瘤

1927年Wilder首次报道了伴有高胰岛素血症和低血糖的恶性胰岛素瘤。本病年发病率低于百万分之一。在国内，胰岛素瘤是最常见的胰腺内分泌肿瘤。北京协和医院曾宪九于1981年对全国21个省市70个较大医院的通讯调查共收集到501例胰岛素瘤。

【生物化学】

胰岛素在胰岛β细胞内以前胰岛素原的形式合成，进而转变为胰岛素原。后者由蛋白酶分解而产生等克分子的C肽和双链胰岛素。正常人血清胰岛素原占胰岛素免疫活性的25%以下，而90%的胰岛素瘤，特别是当恶性胰岛素瘤发生肝转移时，胰岛素原含量可增高。因此，胰岛素原可作为监测恶性胰岛素瘤病程的肿瘤标志物。

约50%胰岛素瘤分泌多种激素，63%含有二种以上的胰腺内分泌细胞。

【病理】

胰岛素瘤多为良性，恶性率<10%。北京协和医院134例中97%为良性，93%为单发，多发者最多有21个肿瘤。肿瘤直径0.1～11.0cm，64%在1～2cm之间，位于胰腺头钩部、体部、尾部者各占1/3，1%位于胰腺外，另有5%为胰腺增生。

胰岛素瘤的病理形态与一般胰腺内分泌肿瘤相

似（详前）。

【临床表现】

国外报道胰岛素瘤平均发病年龄45岁，男女性比例为2:3，儿童以胰岛β细胞增生多见。北京协和医院134例中男女比例为2.2:1，21～30岁占19.4%，31～50岁占61.2%。

胰岛素瘤的临床表现系由肿瘤释放过量胰岛素所致。典型症状为清晨自发性低血糖，亦可由进餐延误、运动、劳累、精神刺激、发热等诱发。症状分两类：①低血糖致大量儿茶酚胺释放所引起的交感神经兴奋症状，如冷汗、心悸、苍白、四肢发凉、手抖、饥饿无力等，约65%患者有此类症状；②神经系统低血糖症状，如头痛头晕、视力模糊、焦虑、激动、性格改变、行为异常、迟钝、恍惚、意识不清、昏迷、癫痫样发作等，80%患者有此类症状；约半数病人两者兼而有之。如低血糖长期反复发作，可引起神经系统不可逆损伤。有些病人认识到适时加餐可预防发作，故经常加餐而有肥胖，体重超过正常者占40%。

【诊断与鉴别诊断】

胰岛素瘤因症状多样而易误诊，从发病到确诊平均需时3年。北京协和医院资料55%病例曾被误诊，错误诊断包括神经官能症、植物神经紊乱、癫痫、精神分裂症、脑瘤等。误诊的主要原因是对本病症状认识不足。因此凡有前述症状者均应考虑到胰岛素瘤并按以下步骤进行诊断：①确定症状是否由低血糖引起；②确定高胰岛素血症是否为低血糖症的原因；③确定是否有肿瘤存在并尽可能进行定位。

（一）空腹血糖和胰岛素测定

1938年Whipple指出的胰岛素瘤三联征至今仍有重要诊断意义，即低血糖症状，发作时血糖低于50mg/dl，摄入葡萄糖症状可缓解。

北京协和医院资料表明，胰岛素瘤患者中只有67%空腹血糖低于50mg/dl。如能在低血糖发作时立即测血糖，则低于上值者达90%。

血清胰岛素测定是诊断本病的直接依据。正常人血清胰岛素含量＜25μU/L，但阳性率仅75%，如能在低血糖发作时同时测定血糖和胰岛素并计算胰岛素免疫活性（μU/ml）与血糖（mg/dl）比值（IRI/G），则有较大帮助。正常人此比值＜0.3，胰岛素瘤患者均＞0.3。

（二）诊断试验

1. 饥饿和运动试验　在无自发性低血糖发作时可采用本试验。病人晚餐后禁食，次晨8时测血糖。如不低则继续禁食并每4小时查血直至出现低血糖，如48或72小时仍无低血糖发作，可作运动试验以诱发之。此试验为本病最简便可靠的诊断试验，文献报告约75%胰岛素瘤患者于24小时出现低血糖症状，90%以上于48小时出现症状，而在72小时无例外地均有低血糖发作。

2. C肽抑制试验　正常人给予外源性胰岛素引起低血糖时，内源性胰岛素及与胰岛素呈等克分子合成的C肽的释放均受抑制，而胰岛素瘤患者两者的释放均不受抑制。

胰岛素瘤的鉴别诊断，需和各种能引起空腹低血糖的疾病相鉴别（表13-46-1）。

表13-46-1　胰岛素瘤的鉴别诊断

内原性胰岛素或胰岛素样因子引起
胰腺β细胞增生（nesidioblastosis）
自身免疫性抗胰岛素抗体综合征
胰岛素受体自身抗体
非胰岛素肿瘤相关性低血糖
肝葡萄糖输出减少
弥漫性肝病
酗酒及营养不良
内分泌疾病（如肾上腺机能减退）
先天性代谢性肝病
药物引起
磺脲类或双胍类
胰岛素
其他药物：阿司匹林，pentamidine

【定位诊断】

胰岛素瘤应尽可能进行术前定位，但肿瘤通常较小，有时在手术中亦不易发现而遗漏，个别病人虽经多次手术仍不能治愈。

（一）影象诊断

B型超声或CT对检出胰岛素瘤均不满意。弹丸式注射对比剂后进行CT增强扫描能显著提高检出率。用^{111}In标记的生长抑素类似物进行放射显像（octreoscan），对于肿瘤定位很有帮助（Reubi JC，et al，1993）。

（二）有创性定位诊断

选择性腹腔动脉造影对胰岛素瘤的定位诊断有较大价值，其检出率在50%～90%。阳性表现有肿瘤瞬间充盈染色，血管增多且不规则等。北京协和医院59例胰岛素瘤选择性动脉造影中阳性72.8%，可疑13.6%，假阴性13.5%。经皮经肝门静脉导管（percutaneous transhepatic portal vein catheterization；PTPC）测定门、脾静脉各段血清胰岛素含量，可为诊断和定位提供可信依据，峰值提示胰岛素瘤所在的部位。北京协和医院52例胰岛素瘤PTPC中，肿瘤与峰值部位相符者占

76.9%。其他定位方法有动脉刺激静脉取血（arterial stimulation venous sampling；ASVS），即通过选择性动脉插管注射葡萄糖酸钙，并从肝静脉取血测胰岛素，据报告阳性率可达90.9%。各种定位诊断方法的阳性率如表13-46-2所示。

表13-46-2 胰岛素瘤的定位诊断

定位方法	阳性例数/总例数（%）
CT	86/271（31.7）
超声	86/202（42.6）
血管造影	232/402（57.7）
PTPC	100/109（91.7）
术中超声	19/22（86.4）
ASVS	10/11（90.9）

【外科治疗】

手术切除肿瘤是治疗胰岛素瘤的唯一有效方法，其成功关键是术中对胰腺和胰周组织进行全面彻底的探查，特别要注意胰岛素峰值部位。术中细针穿刺吸引和细胞学检查准确率达90%以上，且无假阳性。肿瘤切除后必须作冰冻切片检查确定其为胰岛素瘤，并应立即测血糖，如血糖上升到术前的2倍或恢复到100mg/dl以上，说明切除完全；如尚有遗留肿瘤，则低血糖持续存在。

对于手术探查阴性、术后不缓解、术后再发以及多发性胰岛素瘤等，应作为疑难病例特殊对待；包括术前PTPC检查；术中进行仔细的细针穿刺；分段进行胰腺切除并作系统、多层次冰冻切片；进行术中术后血糖监测等。

胰岛素瘤外科治疗效果相当满意，文献报道80%～90%病人术后低血糖症状消失，手术死亡率1%～5%。北京协和医院134例胰岛素瘤手术死亡率为4.5%，124例良性胰岛素瘤中术后低血糖症状消失者95%，其中5%随访中复发，总有效率为90%。少数病程长的患者可遗留智力减退、记忆力差等神经系统损害症状。

胰岛素瘤术后最常见的并发症是胰瘘，其发生率在8%～23%，而胰头、颈部肿瘤术后胰瘘发生率可达50%。生长抑素八肽类似物奥曲肽对胰瘘的防治有卓著疗效。

第三节 卓-艾综合征（胃泌素瘤）

卓-艾综合征是1955年由Zollinger和Ellison二人发现的以严重消化性溃疡、高胃酸分泌、胰腺非β胰岛细胞瘤为特色的临床综合征。1960年Gregory由肿瘤中分离出胃泌素样物质，从此，卓-艾综合征也被称为胃泌素瘤（Jensen RT, et al, 1993, McGuigan JE, 1993）。

国外估计胃泌素瘤约占溃疡病的0.1%～1.0%。发病大多在30～50岁，男女比例为2～3∶1。分为散发型和家族性两类，后者为MEN Ⅰ的组成部分。MEN Ⅰ患者中约50～60%有胃泌素瘤，而胃泌素瘤中约20%属于MEN Ⅰ。

【组织起源、分布、病理和生物化学】

正常成人胰腺内没有分泌胃泌素的G细胞，因而胃泌素瘤被认为是异位内分泌腺瘤。胃泌素瘤大多发生于胰腺，但近来估计胰腺外胃泌素瘤高达1/2至2/3。约80%～90%胃泌素瘤位于以十二指肠降部为底边，以胆囊管总胆管连接部、胰腺颈体连接部、十二指肠第二、三部交界处为角的“胃泌素瘤三角区”。十二指肠胃泌素瘤71%位于第一部分，21%位于第二部分，54%局限于粘膜下。

胃泌素瘤直径大多在1～2cm。散发型者大多为胰腺内孤立性肿瘤，恶性者占60%～90%；MEN Ⅰ型胃泌素瘤则常为多灶性，胰腺外的较多。

本病的高胃泌素血症可引起明显胃粘膜增生肥厚和壁细胞容量增大，以及粘膜下多灶性微小类癌等继发性病理变化。高胃酸分泌可引起严重的反流性食管炎、胃十二指肠粘膜充血水肿糜烂、肠绒毛萎缩。

胃泌素瘤所合成胃泌素的主要分子形式是G17，小部分为G34和其他胃泌素片段。在血清中，G34占胃泌素免疫活性的60%，与正常人相似，但胃泌素瘤患者血清中胃泌素原和非酰胺化胃泌素比例增高。胃泌素瘤的血浆铬粒素A浓度约为正常人的5倍。50%以上胃泌素瘤患者产生或分泌多种激素。

【临床表现】

（一）消化性溃疡

消化性溃疡为本病最常见症状，发生率约为90%，通常较难与一般溃疡病区别。对抗溃疡药物反应差，出血穿孔等并发症较多见为本病特点。多数溃疡为单发性，中等大小（<1cm），亦可有多发或巨大溃疡。最具特征性的是溃疡的分布，约75%分布于十二指肠第一部分，14%分布于第二部分，11%分布于空肠。1/3至2/3患者有食管反流症状，42%内镜下可见食管异常，可有溃疡、狭窄和Barrett食管。

（二）腹泻

腹泻是本病第二位症状，约1/3患者有腹泻，

可为首发症状。常为水样便并可随溃疡症状的起伏而变化，严重时可引起脱水、虚脱、酸碱或电解质失衡。部分患者可有脂肪和 Vit B_{12}吸收不良。

引起腹泻最主要的原因是大量酸性胃液进入肠腔，超过了小肠的吸收能力，并造成对小肠粘膜的损伤。大量胃酸还会使胰脂肪酶呈不可逆性失活，胆盐沉淀，引起脂肪吸收不良。此外，胃泌素本身也可促进水和电解质分泌并抑制其吸收。

（三）MEN Ⅰ型胃泌素瘤的临床表现

约 20%胃泌素瘤患者为 MEN Ⅰ的组成部分。其胰腺外病变以甲状旁腺腺瘤、增生伴机能亢进为最常见，占 90%以上。大部分病人均有垂体瘤，特别是泌乳素瘤，但只有 30%左右有临床症状。

过去认为 MEN Ⅰ型胃泌素瘤恒属良性，近年来发现约 30%MEN Ⅰ型胃泌素瘤为恶性，应引起临床医师重视。

胃泌素瘤并发类癌的可能性已成为众所关注的问题。胃泌素瘤患者的肠嗜铬样细胞（enterochromaffinlike cell；ECL 细胞）为正常人的两倍，提示 ECL 细胞增生可能是类癌发生的基础。有人认为这与患者长期服用奥美拉唑有关，但一组研究表明，发生类癌的胃泌素瘤绝大部分为 MEN Ⅰ患者且均未服用奥美拉唑，而在 129 例散发型胃泌素瘤中，却无一例发生类癌。由此可见，MEN Ⅰ在胃泌素瘤并发类癌中可能起着主要作用。

【诊断】

胃泌素瘤能否及时检出取决于对胃泌素瘤的警觉和及时抓住提示胃泌素瘤的临床线索（表 13-46-3），其确诊则有赖于高胃酸分泌状态的确定和血清胃泌素测定（包括必要的激发试验）。

表 13-46-3 提示胃泌素瘤可能性的临床线索

空肠及十二指肠降部溃疡
对规则抗溃疡治疗反应差或经常复发
多次发生出血穿孔等并发症
胃大部切除术后溃疡迅速复发
伴有原因不明的水泻或脂肪泻
同时患有垂体或甲状旁腺瘤
有内分泌腺瘤家族史或溃疡病家族史
伴有严重反流性食管炎
多发性或巨大溃疡
胃镜显示粘膜有严重广泛的炎症和糜烂
胃镜或 X 线显示巨大胃粘膜皱襞

（一）胃液分析

约 66%～90%的胃泌素瘤患者基础胃酸分泌（BAO）在 15mEq/h 以上，但普通十二指肠溃疡也有 12%患者 BAO 超过此值。约 55%～94%作过胃大部切除的胃泌素瘤患者的 BAO 超过 5mEq/h。胃泌素瘤 BAO/MAO（基础胃酸分泌/最大胃酸分泌）比值大于 0.6 者占 50%～67%，诊断价值不如 BAO。如基础胃液 pH 在 3.0 以上，则胃泌素瘤的诊断可以排除。

（二）胃泌素测定

血清胃泌素升高对胃泌素瘤的确诊有决定意义。约 1/3 患者空腹血清胃泌素≥1000pg/ml，2/3 病人血清胃泌素在 100～1000pg/ml，只有 1%病人血清胃泌素在正常范围内。

能使血清胃泌素升高的因素很多。在正常情况下，胃酸对胃泌素的释放有负反馈调节作用。当胃酸缺乏或低下时，这一负反馈抑制作用消失，使胃泌素大量释放而引起高胃泌素血症，例如萎缩性胃炎或恶性贫血的血清胃泌素均可高达 10000pg/ml。因此，高胃酸分泌和高胃泌素血症的同时存在是诊断本病的必要条件。

（三）激发试验

对于血清胃泌素在 100～1000pg/ml 且临床上尚不能确诊的高胃酸患者，应进行激发试验（表 13-46-4）。

表 13-46-4 胃泌素激发试验的鉴别诊断意义

	促胰液素试验	钙剂试验	试餐
方法	2U/kg iv，于 0,2,5,10,15,20 分取血测胃泌素	Ca^{2+} 5mg/kg·h iv 滴注，自 0～180 分每 30 分钟测血清胃泌素	给予试餐，自 0～120 分每 30 分测血清胃泌素
胃泌素瘤	↑≥200pg/ml	↑≥400pg/ml	↑<50%
胃窦 G 细胞增生	↔，↓，或稍↑	↑可≥400pg/ml	↑≥200%
十二指肠溃疡	↑<200pg/ml	↑<400pg/ml	200%>↑>50%

【定位诊断】

胃泌素瘤通常较小或为多灶性，胰腺外肿瘤的发生率颇高，故定位较困难。超声检查敏感性很低。CT 对肝转移瘤的检出率虽较高，但只能发现 59%的肝外肿瘤和 35%左右的胰腺外肿瘤，选择性腹腔动脉造影虽能检出 80%～90%的胰头体部肿瘤，但只能检出 45%的胰尾肿瘤、34%的十二指肠肿瘤和 50%的胰腺外和十二指肠外肿瘤。在 CT 阴性的病例，血管造影能额外检出 28%的肝内肿瘤和 16%的肝外肿瘤，特异性也较高。近来用于胃泌素瘤定位诊断的新方法有术中超声检查，术中内镜透照十二指肠壁，腹腔动脉分支内促胰液素注射并测定肝静脉血胃泌素，生长抑素类似物放射

显象等。

【治疗】

胃泌素瘤的治疗目标有二，即控制高胃酸分泌和治疗恶性肿瘤。

胃泌素瘤的治疗原则几十年来经历了较大的变迁。早年，全胃切除曾被认为是唯一有效的治疗方法。随着 H_2 受体阻断剂、质子泵抑制剂等药物的出现，长期内科药物治疗取代了全胃切除而成为本病的首选治疗。近年来，由于内科对症治疗效果较好，患者生存期延长，肿瘤转移成为主要的死亡原因，因而肿瘤的早期诊断、定位和外科治疗又受到重视而成为治疗中首先被考虑的问题。

本病的治疗需根据患者的具体情况而高度个别化。

（一）高胃酸分泌的治疗

各类治疗溃疡病的抑酸药物如 H_2 受体阻断剂和质子泵抑制剂均可抑制胃泌素瘤的胃酸分泌，缓解症状并促进溃疡愈合，但必须长期或终身大量服用。部分服用 H_2 受体阻断剂（特别是甲氰咪胍）的病人可出现继发性减效或失效，而质子泵抑制剂如奥美拉唑(Omeprazole)则较少出现此问题。药物需要量因人而异，理想的有效剂量应能使患者在下一剂量服用前一小时内的胃酸分泌维持在 10mEq/h 以下。对增大剂量后仍不能满意控制胃酸的患者可考虑改用另一抑酸药，或加用抗胆碱药物，或辅以近端迷走神经切除术。长期大量服用甲氰咪胍可使约50%男性患者发生阳萎、乳腺增生等抗睾丸酮副作用，其他 H_2 受体阻断剂或质子泵抑制剂无明显副作用。各类药物用量如表 13-46-5 所示。

表 13-46-5 胃泌素瘤抑酸药物用量

药物	每日平均剂量（范围）	途径及间隔
H_2 受体阻断剂		
甲氰咪胍	3.6g/d (1.2～12.6g/d)	poq4h～q6h
雷尼替丁	1.2g/d (0.45～6.0g/d)	poQN～q12h
法莫替丁	250mg/d (50～800mg/d)	poQN～q12h
质子泵抑制剂		
奥美拉唑	60mg/d (40～200mg/d)	poQN～q12h
生长抑素类		
奥曲肽	300～750μg/d	imtid

目前公认奥美拉唑是本病的首选内科治疗药物，能使胃泌素瘤胃酸分泌降低 77%～100%，4周溃疡愈合率达 90%～100%。但由于其在动物实验中能引起 ECL 细胞增生并进而发生类癌，因此对长期服用本药的安全性存在着一定的疑虑。近年的研究发现，胃肠道 ECL 细胞增生或类癌亦可发生于恶性贫血、萎缩性胃炎以及应用其他抑酸剂等情况，并非服奥美拉唑的患者所特有，而且发生类癌的患者 90%以上属于 MEN Ⅰ型胃泌素瘤，因此还不能确定奥美拉唑在胃泌素瘤并发 ECL 细胞增生或类癌中起了重要作用。

最近生长抑素的八肽类似物奥曲肽(Octreotide)也已开始应用于胃泌素瘤的治疗。该药的抑酸效能虽不如质子泵抑制剂或 H_2 受体阻断剂，但从理论上说，它具有抑酸和抑制胃泌素释放双重作用，不会引起 ECL 细胞增生和类癌。初步报告表明，奥曲肽能使 88%胃泌素瘤患者胃酸降低(35%降至正常)，并使 91%患者的血浆胃泌素降低(43%降至正常)，这些结果尚待更多的临床验证。

（二）胃泌素瘤的外科治疗

近年来胃泌素瘤的切除率及疗效有所提高，5年治愈率（血浆胃泌素正常，促胰液素激发试验阴性，影象学未发现肿瘤）达到 30%。对胰腺外和 MEN Ⅰ型胃泌素瘤的治疗原则也有了进一步的认识。胰腺外胃泌素瘤的发生率远比过去估计的要高，占 2/3，约 50%能被彻底切除而得到治愈，但术前定位常不成功。因此，有人主张在手术中常规应用内镜透照十二指肠壁或行十二指肠切开，这一措施大大提高了十二指肠和胃泌素瘤三角区的肿瘤检出率和切除率（最高可达 90%）。胰腺内胃泌素瘤的预后远比胰腺外胃泌素瘤差，多数作者主张对胰头部肿瘤仅行剔除，尽量避免胰十二指肠切除术(Whipple 术)。鉴于 MEN Ⅰ型胃泌素瘤 30%为恶性，多数人主张应对其进行仔细的定位检查，如发现肿瘤应进行手术切除。

【预后】

胃泌素瘤为一生长较缓慢，但大多表现为恶性或具有潜在恶性趋势的肿瘤。文献报告 5 年生存率为 62%～75%，10 年生存率为 47%～53%。影响预后的因素是多方面的，其中最重要的是肿瘤的大小、范围以及是否合并 MEN Ⅰ。如手术中未发现肿瘤或者能将肿瘤完全切除，则 5 年和 10 年生存率可高达 90%以上；相反，如肿瘤不能完全切除或不能切除，则 5 年和 10 年生存率仅分别为 43%和 25%。手术时已有肝脏转移者 5 年生存率仅20%。十二指肠胃泌素瘤切除率较高（50%），预后也较好。近来有人提出，有库欣综合征表现的散发型胃泌素瘤预后很差，3 年生存率为零。

第四节 血管活性肠肽瘤（VIP瘤）

本病于1958年由Verner, Morrison二人首次报道，以水泻、严重低血钾、无胃酸/低胃酸及胰岛细胞瘤为特征，又名胰性霍乱（watery diarrhea hypokalemia achlorhydria; WDHA）综合征。目前多数作者称之为VIP瘤。

肿瘤80%～90%发生在胰腺，其中80%为胰岛细胞瘤，20%为弥漫性胰腺增生。胰腺内VIP瘤50%～70%为恶性，胰腺外肿瘤如神经节瘤、神经母细胞瘤、嗜铬细胞瘤等，恶性率约为10%。此类肿瘤约占成人VIP瘤的5%～10%，而10岁以下儿童的VIP瘤几无例外地均为神经节瘤。

一、临床症状

VIP瘤平均发病年龄为50岁，男女大致相等。基本临床特征是伴有重度低血钾的严重分泌性腹泻（Long RG, et al, 1981），各种症状如表13-46-6所示。

表13-46-6 VIP瘤的临床症状和实验检查

临床表现	发生率（%）	临床表现	发生率（%）
症状与体征		实验室异常	
分泌性腹泻	100	低血钾	100
脱水	100	低/无胃酸	70
消瘦	100	高血钙	41
腹绞痛	63	高血糖	18
潮红	21		

（一）水泻

为本病的主要和特征性症状。初期为发作性或间歇性，典型的腹泻为持续水泻，于禁食后仍不停止。病程自2个月至8年不等。每日大便量≥20ml/kg即≥1L/kg，80%患者大便≥3L/d。可伴脱水、休克、酸中毒、心肾功能衰竭而死亡。大便中含有大量钾、钠、氯、碳酸氢盐等电解质，渗透压与血浆相近。大便无脓血，脂肪泻少见或轻微。水泻主要是由于肿瘤产生大量VIP，促进小肠、结肠对水和钾、钠、碳酸氢盐等电解质大量分泌所致。

（二）低血钾

患者血钾平均在2mEq/L左右，最低可达1.2mEq/L，主要由于肠道在VIP作用下大量失钾所致，可合并低钾性肾病，并引起肌无力、周期性肌麻痹、腹胀、肠麻痹、假性肠梗阻等。后者除与低钾有关外，还与VIP舒张胃肠道平滑肌的直接作用有关。由于大量HCO_3^-自肠道丢失，患者常有代谢性酸中毒，血浆pH≤7.1者不少见。

（三）低胃酸或无胃酸

低胃酸/无胃酸为本病的另一特征性表现，和VIP抑制胃酸分泌的作用有关。低胃酸比无胃酸更为常见。

（四）其他

本病无例外地均有明显消瘦。有些病人有皮肤潮红，头晕或眩晕样发作。部分病人有高血糖、高血钙、低血磷、低血镁和手足搐搦。有的病人胆囊呈显著扩张。

二、诊断

本病的确诊有赖于：①分泌性腹泻的确定；②血浆VIP浓度升高；③证实有胰腺或胰腺外肿瘤存在。

（一）分泌性腹泻的确定

本病属于内源性促分泌物促使肠道分泌增加而引起的分泌性腹泻，具有以下特点：①每日大便量至少大于1升，或≥20ml/kg；②禁食48～72h后大便量仍在500ml/d以上；③大便为水样，无脓血；④大便含有大量K^+、Na^+、HCO_3^-等电解质，渗透压与血浆相近；⑤粪便pH或偏碱，或中性。

（二）血浆VIP测定

血浆VIP测定是确诊本病的决定性条件。文献报告一组患者血浆VIP平均值为675pg/ml，最低值为160pg/ml，正常人最高值为53pg/ml。分泌VIP的神经节瘤血浆VIP较胰腺VIP瘤略低，平均532pg/ml。血浆VIP常有自发波动，故应多次测定，特别应该在水泻发作时测定。

（三）定位诊断

参阅胃泌素瘤、胰岛素瘤等节。

三、鉴别诊断

本病需与各种病因所致的分泌性腹泻相鉴别，包括其他神经内分泌肿瘤如胃泌素瘤、甲状腺髓样癌、类癌等。这类患者的腹泻一般比本病轻，多伴有各自的特征性临床表现，分别有血浆胃泌素、降钙素、五羟色胺等增高，而血浆VIP则不增高。此外，分泌性结肠绒毛状腺瘤也应与本病鉴别。

第五节 生长抑素瘤

生长抑素瘤是1977年由Larsson报道的以糖尿病、胆石症、腹泻、低胃酸为特征的综合征。肿瘤56%～75%位于胰腺内，胰腺外者48%位于壶腹，43%

位于十二指肠;92%胰腺内肿瘤于诊断时已有转移。

一、临床症状

发病年龄大多在40～60岁；女性在胰腺生长抑素瘤中占66%，在肠道生长抑素瘤中占43%。本病的糖尿病多较轻，酮症酸中毒少见。胆石症发生率很高。腹泻多为轻中度，部分病人有严重脂肪泻。基础胃酸和刺激后胃酸均可降低。病人常有显著消瘦和轻至中度贫血。胰腺生长抑素瘤的临床症状和实验室异常均远比肠道生长抑素瘤明显，血浆生长抑素水平也比后者高。

二、诊断

生长抑素瘤通常是在手术或影象诊断时偶然发现的，正确诊断取决于对本病的认识和警觉。对于伴有胆石症、原因不明腹泻/脂肪泻的无家族史的糖尿病人，均应进行胰腺影象诊断和血浆生长抑素测定。绝大多数生长抑素瘤的血浆生长抑素均>1000pg/ml。

第六节　其他胰腺内分泌肿瘤

一、胰高糖素瘤

胰高糖素瘤于1974年由Mallinson等报道。患者中年发病，肿瘤直径5～10cm，位于胰尾者占50%～80%，多为单发，50%～80%于诊断时已有转移。临床上以皮炎、消瘦、糖尿病或糖耐量降低、贫血、舌炎、低胃酸等为特征。其中，游走性坏死红斑性皮炎是本病最具特征性的表现，可长期误诊为皮肤科疾病。典型皮疹开始为红斑，继之起疱、破溃糜烂，中央愈合结痂而周围继续扩展、此起彼伏，形成正常皮肤、红斑、大疱、剥脱、结痂、色素沉着同时并存的局面。有人认为皮炎可能与锌缺乏有关。可有血栓栓塞性疾病和精神异常(抑郁)。不少病人有低氨基酸血症。

确诊有赖于血浆胰高糖素测定。根据大系列文献报告，本病平均血浆胰高糖素浓度为2110±234pg/ml，其中70%～90%>1000pg/ml，低于500pg/ml者在3%以下，目前多以血浆胰高糖素>1000pg/ml作为诊断本病的标准。

二、胰多肽瘤和无功能性胰岛细胞瘤

胰多肽瘤（PPoma）为分泌胰多肽的胰腺内分泌肿瘤，其临床症状主要是由肿瘤占位、压迫、转移而非由胰多肽所引起。无功能性胰岛细胞瘤是不伴有血浆中任何已知肽类浓度升高的胰岛细胞瘤，现已发现其中多数能产生各种肽类激素，但无激素相关性症状。约50%～70%过去被诊为无功能性胰岛细胞瘤的肿瘤现在证明为胰多肽瘤，两者临床表现和生物学行为也极其相似。北京协和医院(Liu TH, et al, 1992) 26例无功能性胰岛细胞瘤中89%产生1～4种肽类激素，69%为多激素性肿瘤，50%产生胰多肽。胰多肽瘤和无功能性胰岛细胞瘤72%大于5cm，74%位于胰头，大多为单发性。北京协和医院资料恶性率为46%，国外有些报告恶性率达64%～92%。

临床症状不具特异性，有腹痛、阻塞性黄疸、腹泻等。诊断主要依靠血浆激素测定和手术后肿瘤组织的免疫组织化学检查。但是，由于胰多肽细胞是胰岛固有的细胞，占胰岛细胞总量的10%，约45%的胰腺内分泌肿瘤血浆胰多肽浓度均>1000pg/ml，因此，在诊断胰多肽瘤和无功能性胰岛细胞瘤时，必须结合临床症状，除外其他功能性胰岛细胞瘤。

三、生长激素释放因子瘤(GRFomas)

GRF瘤于1982年首次报道，是一种分泌生长激素释放因子的胰腺内分泌肿瘤，临床上以肢端肥大为主要表现，症状与一般肢端肥大症无区别，占后者的1.7%。GRF瘤通常较大，30%位于胰腺，多在胰尾，53%位于肺，10%位于小肠。确诊有赖于血浆GRF和生长激素测定(Sano T, et al, 1988)。

四、其他

胰腺内分泌肿瘤尚可分泌ACTH，PTH，五羟色胺，神经降压素而分别引起库欣综合征、甲状旁腺机能亢进、类癌综合征和以低血钾、低血压、潮红、糖尿病、紫绀等为主要症状的神经降压素瘤。

第七节　胰腺内分泌肿瘤的治疗

一、胰腺内分泌肿瘤外科治疗的基本原则

手术是本类肿瘤唯一的治愈手段。但是，只有在充分了解各类胰腺内分泌肿瘤的临床病理生化特

性、病期和定位，自然史和预后、手术或非手术治疗可能达到的效果的基础上，才能制订出个别化的最佳治疗方案。

胰腺内分泌肿瘤约50%为恶性或在诊断时已有转移。尽管如此，如能积极切除一切可能切除的转移灶，则50%患者仍可享有较长的生存期（中数生存期4年），30%患者还可能得到根治；而未积极清除转移灶的病人中数生存期仅11个月。因此，对于胰腺内分泌肿瘤的转移瘤，应以最积极的态度进行外科治疗。

MEN Ⅰ型胰腺内分泌肿瘤常为多发性的，恶性程度相对较低，加之现已有一些有效的对症治疗药物，故对此类患者是否应行手术治疗存有分歧。近年来多数人主张MEN Ⅰ患者如能发现肿瘤则应予切除，如未发现肿瘤则应定期复查。

二、胰腺内分泌肿瘤的非手术治疗

胰腺内分泌肿瘤非手术治疗的目标是：减轻激素分泌所引起的症状，改善一般情况，控制肿瘤发展。

1. 奥曲肽（Octreotide） 奥曲肽是合成的生长抑素类似物，半衰期约为后者的50倍，其抑制生长激素、胰岛素、胰高糖素等释放和抑制胃酸分泌的作用远比生长抑素为强。由于奥曲肽的这些生物学作用以及大多数胰腺内分泌肿瘤均有生长抑素受体，使其得以对多种胰腺内分泌肿瘤发挥较满意的治疗作用，包括胰岛素瘤、VIP瘤、胰高糖素瘤等，在发生类癌或VIP瘤危象时奥曲肽还能挽救生命。奥曲肽是否能抑制肿瘤生长则尚无定论。

奥曲肽用量可自50～150μg开始，每日2～3次皮下注射。部分病人对药物产生逃逸现象，所需剂量越来越大。副作用约见于50%患者，包括恶心呕吐、便秘、腹绞痛、腹泻/脂肪泻、胆石症等。

2. 恶性胰腺内分泌肿瘤的化学治疗 不同的胰腺内分泌肿瘤对于化疗药物的反应可有很大差别(Sheppard BC, et al, 1989)。各种方案的疗效如表13-46-7所示。

在各种化疗药物中，最常用的是链佐霉素、5-Fu和阿霉素。链佐霉素的常用剂量为500mg/m^2，疗程第1～5日用，6周一疗程；5-Fu用量为400mg/m^2，疗程第1～5日用，6周一疗程；阿霉素用量为50mg/m^2，每疗程用2次（第1周和第3周的第1日各用1次），6周一疗程。

表13-46-7 转移性胰腺内分泌肿瘤的化疗

药　物	病人数	有效率(%)
链佐霉素（STZ）	127	45
阿霉素（DOX）	20	20
氯佐霉素	46	37
STZ + DOX	55	53
STZ + 5-Fu	185	48
STZ + 5-Fu + DOX	10	40
STZ + 5-Fu + tubercidin	10	100

应用肝动脉栓塞及/或化疗治疗胰腺内分泌肿瘤肝转移瘤，能使80%～90%患者症状减轻，64%患者症状完全缓解，说明对于晚期转移性恶性胰腺内分泌肿瘤不应轻易放弃治疗（Ajani JA, et al, 1988）。

（陈元方　朱　预　刘彤华）

参考文献

1. 陈元方，刘彤华，钟守先. 胰腺内分泌肿瘤. 见：潘国宗，曹世植主编. 现代胃肠病学. 北京：科学出版社，1994，1877～1906
2. 曾宪九，朱预，吴蔚然，等. 胰岛素瘤. Ⅰ. 60例诊断和治疗经验. 中华医学杂志，1979，59:600
3. Ajani JA, Carrasco CH, Charnsangavej C, et al. Islet cell tumors metastatic to the liver. effective palliation by sequential hepatic artery embolization. Ann Intern Med. 1988, 108:340
4. Chen YF, Liu TH, Chen SP, et al. Watery diarrhea syndrome caused by multihormonal malignant pancreatic islet cell tumor secreting somatostatin, vasoactive intestinal peptide, serotonin, and prostaglandin E--A clinicopathological, biochemical, and ultrastructural study. Pancreas, 1986, 1:80
5. Heitz PU. Pancreatic endocrine tumors. In: Klolpel G, Heitz PU. Pancreatic Pathology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984, 206～232
6. Jensen RT, Gardner JD. 1993. Gastrinoma. In: Go VLW, et al. The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease. 2nd ed, New York: Raven Press, 931～978
7. Jensen RT, Norton JA. 1993. Endocrine tumors of the pancreas. In: Sleisenger MH, et al. Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1695～1724
8. Larsson LI, Hirsch MA, Holst J, et al. Pancreatic somatostatinoma: Clinical features and physiologic implications. Lancet, 1977, 1:666
9. Liu TH, Tseng HC, Zhu Y, et al. Insulinoma. An immunocytochemicl and morphologic analysis of 95 cases.

Cancer, 1985, 56:1420

10. Liu TH, Zhu Y, Cui QC, et al. 1992. Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. An immunohistochemical and electron microscopic analysis of 26 cases. Path Res Pract, 1992, 188:191
11. Long RG, Bryant MG, Mitchell SJ, et al. Clinicopathological study of pancreatic and ganglioneuroblastoma secreting vasoactive intestinal peptide (Vipomas). Br Med J, 1981, 282:1767
12. Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP, et al. A glucagonoma syndrome. Lancet, 1974, 2:1
13. McGuigan JE. 1993. Zollinger-Ellison Syndrome and other hypersecretory states. In: Sleisenger MH, et al. Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 679～697
14. Reubi JC, Krenning E, Lamberts SW. The role of somatostatin receptors in the diagnosis and therapy of cancer. In: Moody TW. Growth Factors, Peptides, and Receptors. New York: Plenum Press, 1993, 445～460
15. Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone releasing-factor producing tumors: Clinical, biochemical and morphological manifestations. Endocr Rev, 1988, 9:357
16. Sheppard BC, Norton JA, Doppman JL, et al. Managementof islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia: a prospective study. Surgery, 1989, 106:1108
17. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. Am J Med, 1958, 29:529

第十四篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

泌尿系统疾病

王海燕

王海燕教授1959年毕业于北京医学院医疗系，1966年北京医学院内科研究生毕业。1980年赴美国UCLA-Harbor医疗中心肾脏病中心访问学者(二年)。现任北京医科大学内科教授、第一临床学院内科主任、肾脏内科主任、北京医科大学肾脏病研究所所长、卫生部肾脏疾病重点实验室主任。现兼任：国务院学位委员会学科评议组临床一组组长；国家自然科学基金委员会生命科学部学科终审评审组成员；卫生部第四届药品审评委员会委员；中华医学会常务理事；中华医学会肾脏病学会主任委员；中华医学会内科学会副主任委员；中 华肾脏病杂志编委。担任国际肾脏病学会 理事继续教育委员会主席、国际肾脏病杂 nal Failure 编委。

自80年代 脏病专著七部，其中主编的《肾脏病学》 届全国优秀科技图书奖两项大奖；《肾脏 等奖。参加编写医学专著8部，其中2部 第一课题负责人身份承担部委级以上研究 一项，自然科学基金重点基金项目1项， 科研成果奖14项，其中一等奖2项，二 博士研究生23名，硕士研究生7名。199 等学校先进科技工作者"；1990年获"全 获"北京市优秀教师奖"；1991年获国家 "和国务院颁发的"政府特殊津贴证书"；1993年获"光华科技基金奖励"一等奖；1996年获"光华科技基金奖励"一等奖。

第一章 总 论

第一节 肾脏的解剖结构

一、概述

肾脏是成对的实质性器官，位于腹膜后脊柱的左右两侧。我国成年人的肾脏约重125～150g，占体重的0.4%～0.5%，其体积因人而异，平均长10cm，宽5cm，厚4cm，女性略小。一般而言，肾脏在腰背部的体表投影位置约相当于经后正中线外侧2.5cm、7.5cm作垂直线与经第十一胸椎、第三腰椎棘突作水平线所构成的四边形内。肾脏的位置可随体位和呼吸而略有移动。在体内，左肾外与脾脏、结肠左曲相邻，内缘靠近胃、胰腺及空肠。右肾位置较左肾略低，其外缘近肝脏右叶和结肠右曲，内缘与十二指肠降部相邻，双肾的上缘均与肾上腺相接。

肾脏的解剖形态如图14-1-1所示。

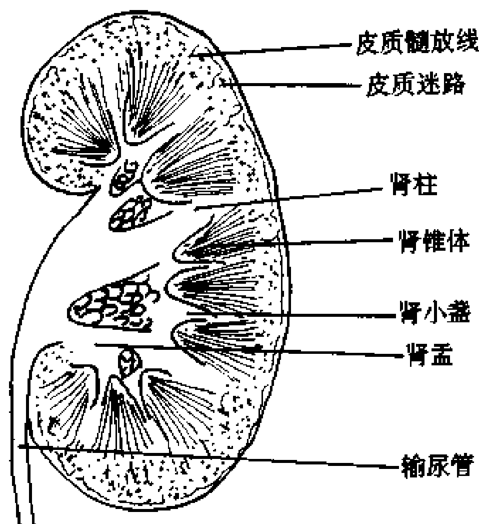


图14-1-1 肾脏的额状切面

新鲜肾脏外观为红褐色，质实而软，形如蚕豆。其表面由外向内有肾筋膜、肾脂肪囊和肾纤维膜三层包绕，这些结构对肾脏有保护和固定作用。肾脏的外缘呈弓状凸出，内缘中部略为凹陷，称为肾门，肾脏的动脉、静脉、淋巴管、神经以及输尿管均由此出入，并被统称为肾蒂。肾门深部的腔状结构称为肾窦。肾实质可分为皮质（renal cortex）和髓质（renal medulla）两部分。肾皮质位于肾表浅部，颜色较髓质稍淡，肉眼可见细小的粉红色颗粒，即肾小体。肾髓质位于肾皮质的深部，由15～20个肾锥体组成，其基底与皮质相接，称为皮髓交界；锥体的长轴有规律的向皮质部呈放射状，称为髓放线；锥体的尖端与深部肾盂相连，称为肾乳头，其顶端的许多小孔称为乳头孔，是尿液排出的通道。包绕于肾髓质各锥体之间的肾皮质被称为肾柱。每个肾锥体与包绕它的肾皮质构成一个肾叶。在肾窦内有7～8个附着于肾乳头的漏斗状结构，称为肾小盏，可以接收由乳头管排出的尿液，2～3个肾小盏汇合成一个肾大盏，2～3个肾大盏进一步汇合形成前后扁平的漏斗状肾盂（renal pelvis），肾盂在肾门处逐渐变粗形成输尿管的起始部。

二、肾脏的组织结构

肾实质主要由肾单位（nephron）、肾小球旁器（juxtaglomerular apparatus，或称球旁装置）、肾间质、以及血管、淋巴管、神经等组成。

（一）肾单位

肾单位是肾脏的基本功能和结构单位（图14-1-2）。每侧肾脏约有一百万以上个肾单位，每个肾单位均由肾小体（renal corpuscle）和肾小管（renal tubules）两大部分组成。根据肾小体的位置和肾小管的长度，肾单位又可分为皮质肾单位和髓旁肾单位。前者的肾小体位于肾皮质浅层，髓袢较短，一般只到髓质外带；而后者的肾小体位于皮质深层，在髓质近旁，其髓袢较长，细段可伸达肾乳头。髓旁肾单位仅占肾单位总数的10%～20%，但其长髓袢结构对尿的浓缩与稀释功能具有重要作用。

1. 肾小体　肾小体位于肾皮质，近似球形，直径约为150～200μm。肾小体有两极：肾小球与小动脉相连处为血管极，肾小囊与近端小管相连处为尿极，其中心为肾小球（glomerulus），血液经肾小球的滤过作用形成原尿。肾小球外有肾小囊（Bowman's capsule）包绕，其内层（即脏层）与外层（即壁层）上皮细胞之间的腔隙与肾小管的管腔直接相通，是原尿被滤过后流入肾小管的起始部位（图14-1-3）。

肾小球由卷曲的毛细血管袢组成，起源于小叶

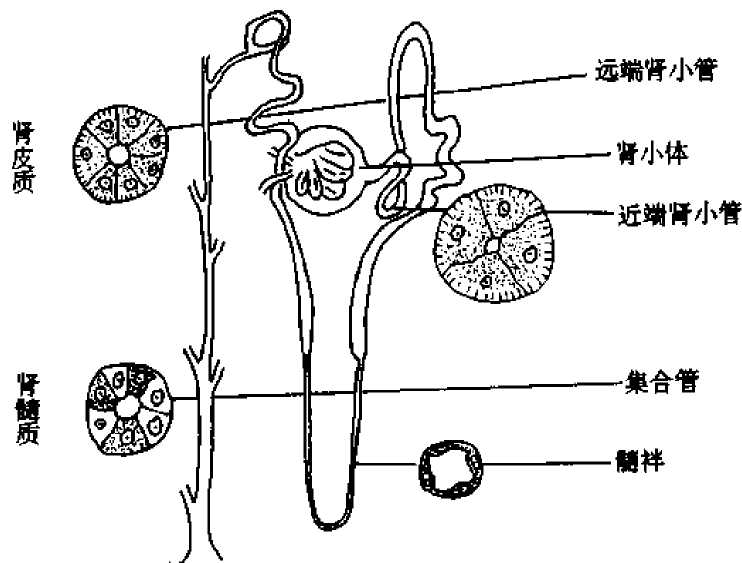


图 14-1-2 肾单位及肾小管模式图

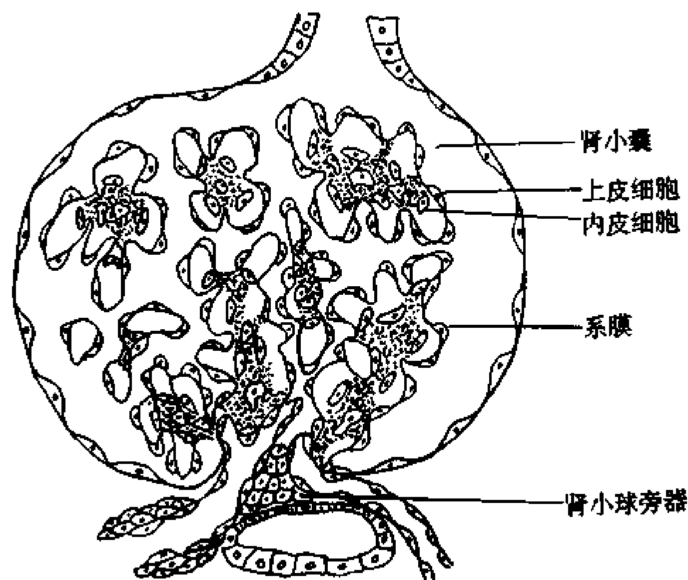


图 14-1-3 肾小体结构模式图

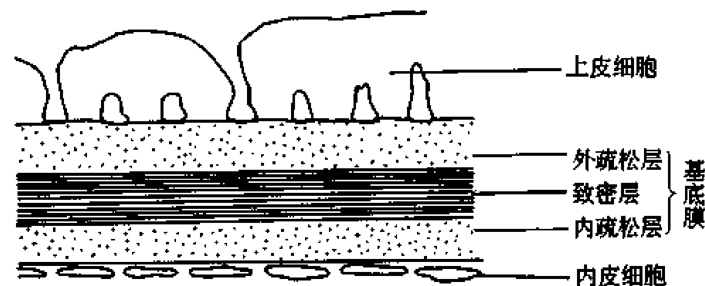


图 14-1-4 肾小球滤过膜

间动脉的分支即入球小动脉，该血管经逐级分支形成毛细血管袢，此后再逐级汇合形成主支即出球小动脉。由于入球小动脉粗而直，出球小动脉细而弯曲，二者之间存在着明显的压力差，所以肾小球毛细血管的静水压较高，有利于其滤过功能。肾小球毛细血管的内皮细胞（endothelial cells）、基底膜（basement membrane）和肾小囊脏层上皮细胞足突（foot processes of podocytes）共同构成滤过膜。毛细血管袢之间由系膜（mesangium）支持填充（图 14-1-4）。

肾小球滤过膜由三层结构组成：

（1）内皮细胞：为内衬于毛细血管腔侧面的扁平梭形细胞，胞核突向管腔，胞质内含有丰富的中间丝和微管，并有少量线粒体、内质网及吞噬小泡等。在电子显微镜下可见内皮细胞具有许多直径约 50～100nm 的孔隙，称为窗孔（fenestrated pores），其总面积约占内皮细胞总面积的 20%～40%。此乃不同于全身其它各部位毛细血管内皮的结构特点。内皮细胞表面被覆着富含唾液酸蛋白的多阴离子糖蛋白，因而带有丰富的负电荷。内皮细胞的窗孔结构及其表面的负电荷构成了原尿形成过程中的第一道滤过屏障，可阻止血细胞和大分子物质被滤过。近年来还有许多研究发现，除了作为滤过屏障之外，内皮细胞还在粘附白细胞和细菌、修复和合成基底膜、抗凝血和抗血栓形成等方面具有重要作用，此外，内皮细胞合成并释放的内皮素、一氧化氮等血管收缩或舒张类物质对调节血管活性与肾小球的滤过功能也具有极为重要的作用。

（2）基底膜：肾小球基底膜由内疏松层、致密层、外疏松层三层结构组成，平均厚度约为 300nm，随年龄、性别而稍有差异。致密层中的细丝和内、外疏松层中的细小纤维形成网状结构，其生化组成主要可能为Ⅳ型胶原；层粘连蛋白（laminin）、纤维粘连蛋白（fibronectin）、内动蛋白（entactin）和巢原蛋白（nidogen）等糖蛋白以及硫酸软骨素等蛋白聚糖。硫酸类肝素的硫酸根使内、外疏松层带有丰富的负电荷，也是滤过膜电荷屏障

的组成之一。基底膜既可保持毛细血管壁的完整性，又可保持其有限度的通透性。

(3) 上皮细胞：即肾小囊的脏层上皮细胞，又称为足细胞（podocyte），它包绕在毛细血管基底膜的外面，细胞呈立方形，胞核凸向肾小囊腔，胞内具有丰富的高尔基体、溶酶体、微管和微丝等，胞体呈多突状，由初级、次级甚至三级突起进而分出多数足突，附着于毛细血管基底膜上，相邻的足突呈指状相嵌。足突之间的空隙称为裂孔（slit pore），直径约为40nm，孔上覆盖着一层薄膜称为裂孔膜或隔膜，实际为许多细丝状物质在足突间交叉排列形成的拉链样结构，其有效滤过孔径约为$4\times28nm^2$。上皮细胞及其足突的表面也覆盖着主要由唾液酸蛋白组成的带负电荷的物质。上皮细胞是肾小球滤过膜的重要组成部分，同时，由于它可以合成某些胶原成分、吞噬过量的蛋白或大分子物质并可合成某些前列腺素类物质，因此可能在基底膜的合成与修复以及病理过程中具有相当重要的作用。

肾小球毛细血管内皮细胞窗孔、基底膜、上皮细胞足突间的裂孔共同构成了肾小球滤过膜的孔径屏障或称分子屏障，正常情况下只允许一定分子量的物质从肾小球滤过，保留了机体需要的大部分血浆成分。而覆盖在滤过膜结构上的硫酸类肝素、唾液酸蛋白、硫酸软骨素等成分所形成的负电荷，则构成了肾小球滤过膜的电荷屏障，对带有负电荷的血浆蛋白起排斥作用，进一步保证了肾小球滤过膜的选择性通透。任何原因造成孔径屏障或/和电荷屏障破坏，都可以导致血浆蛋白被滤过并从尿中丢失。

在肾小体的各组分中，系膜组织是一种极为重要的结构，在生理病理情况下都具有重要作用。系膜组织是由系膜细胞（mesangial cells）和基质（matrix）所组成，位于肾小球毛细血管袢各小叶的中央，将它们固定于肾小体的血管极。与毛细血管基底膜移行的部位称为副系膜（para-mesan gium）（图14-1-5）。系膜细胞在光镜下与内皮细胞不易区分，在电镜下呈星形，有许多突起，细胞核小而圆，染色较深，胞质内含有大量核蛋白体、高尔基体、内质网、大小不等的溶酶体和吞噬泡，此外还有较多微丝、微管等成分。近年来的研究发现，在某些病理情况下，系膜细胞可具有表型改变，表达某些原来低表达的细胞骨架蛋白成分并具有部分功能改变。正常情况下单个系膜区内的系膜细胞不应多于3个。系膜基质是由系膜细胞等产生的基底膜样物质，其间存在一些间隙性管道，有助于系膜区物质的转运。

肾小球系膜具有多种生理功能，主要包括：对肾小球毛细血管袢的支持和保护作用；对沉积在基膜上的大分子物质（如抗原-抗体复合物或其他异物）的吞噬作用；平滑肌细胞样功能，可对许多血管活性物质发生反应而收缩或舒张，从而调节肾小球的滤过面积和毛细血管的血流量；可产生多种细胞外基质，参与系膜基质和基底膜的更新与修复。此外，由于在系膜细胞的表面有Fc和C_{3b}受体，系膜细胞还可以参与免疫反应。在体外实验中还发现，系膜细胞在受到刺激时可通过自分泌或旁分泌方式产生多种细胞因子，参与炎症增生、硬化过程。部分系膜细胞还可在一定条件下分泌肾素。因此，系膜细胞与肾小球疾病的发病及进展密切相关。

2. 肾小管　肾小管是一组由单层上皮细胞组成的迂回连续性管道，具有强大的重吸收、排泌功能。根据其部位、形态及功能的不同特点肾小管又可进一步被分为近端小管（proximal tubule）、髓袢（Henle's loop）、远端小管（distal tubule）（图14-1-2）。

近端小管在皮质部弯曲走行，管腔小而不规则，称为近端小管曲部或近曲小管。管壁由单层立方形上皮细胞组成，随后呈垂直下行的部分管腔较大，上皮较低，称为近端小管直部；当其下行达髓质浅层时即形成髓袢降支粗段。自近端小管直部下行并折返上行而与远端小管直部相接的部分，其管

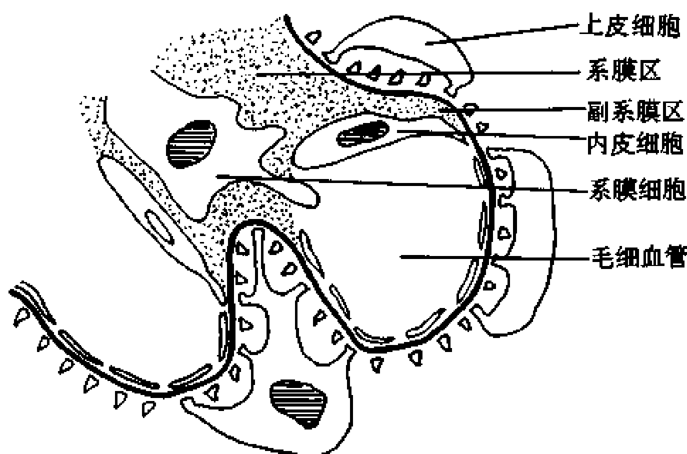


图14-1-5　肾小球系膜区示意图

径细且管壁薄，由单层扁平上皮组成，称为髓袢降支细段和髓袢升支细段。肾小管上升至内髓后管径增粗，由单层立方上皮组成，称为远端小管直部或髓袢升支粗段；经髓放线后在皮质的肾小体附近盘曲行走，称为远端小管曲部或远曲小管，其末端汇合于集合管。

一般而言，肾小管细胞的胞核较大，胞浆呈嗜酸性。含有极为丰富的线粒体、内质网、核蛋白体、溶酶体、微丝和微管等细胞器。其管腔侧有许多微绒毛，称为刷状缘，是腔侧细胞膜反复折叠所形成，增加了细胞的表面积，此处管腔侧还含有多种代谢酶类，有利于重吸收和排泌功能。

集合管（collectingtubule）是由数条远曲小管汇合而成，其皮质段主要为远曲小管与集合管相连形成的弓形集合管，进入髓放线后成为直集合管向下达髓质，在近肾小盏处移行为乳头管并经乳头孔开口于肾盂。根据其部位及功能特点可分为皮质集合管和髓质集合管。集合管是肾脏尿液流经管道的终末部分，但并不属于肾单位的组成。

（二）肾小球旁器

是由入球小动脉壁上的球旁细胞、致密斑和球外系膜细胞组成的三角形结构，位于肾小体血管极处，与肾素的分泌及调节作用有关，是血压、肾脏血流、肾小球滤过率自身调节机制的重要结构基础。

球旁细胞（juxta-glomerular cells）主要是由入球小动脉壁上的平滑肌细胞衍化形成的上皮样细胞，胞内充满着许多特殊分泌颗粒，已证实颗粒内含有肾素，当局部缺血、肾动脉缩窄、缺钠或肾上腺皮质切除时，球旁细胞的颗粒增加并能分泌肾素。

致密斑（macula densa）是位于远端小管靠近肾小体血管极一侧的上皮细胞，呈高柱状紧密排列，在小管壁上形成椭圆形隆起。致密斑与入球、出球小动脉上的球旁细胞及球外系膜细胞密切接触，可以感受尿液内钠离子浓度的变化，参与离子转运和肾素分泌的调节。近年来还有人提出致密斑可能是一氧化氮合成酶（NOS）的存在部位，对肾内的 EDRF/NO 及肾素的产生可能有调节作用。

球外系膜细胞（extraglomerular mesangial cell）是位于肾小体血管极入球、出球小动脉之间的一组细胞群，与肾小球内的系膜细胞相连。细胞体积较小，具有分支和突起。在受到刺激时可转化为具有肾素分泌颗粒的细胞。

（三）肾间质

肾间质是位于肾单位与集合管之间的结缔组织，内含有细胞成分、纤维和基质成分。肾间质的分布不均匀，由皮质向髓质逐渐增加，以肾锥体乳头处最为丰富。皮质中的肾间质主要为交织分布的网状纤维和胶原纤维，细胞以成纤维细胞、单核巨噬细胞为主。髓质中间质以网状纤维为主，对肾血管起着支持作用，细胞除成纤维细胞外，还有间质细胞，可以分泌前列腺素类血管活性物质。

（四）肾血管、淋巴管和肾神经

肾脏的血液供应十分丰富。尽管肾脏仅占体重的 0.5%，但在静止状态下，流经双肾的血流量仍高达 1.25L/min，占心输出量的 25%。双侧肾动脉起自腹主动脉的两侧，右肾动脉较左肾动脉稍长。肾动脉自肾门入肾后，在肾锥体的侧方分为叶间动脉，走行至皮髓交界处分叉形成弓形动脉，自弓形动脉向皮质表面发出许多放射状分支，即小叶间动脉，进一步分支形成入球小动脉进入肾小球。皮质肾单位的出球小动脉分支形成肾小管周围毛细血管网，这种二级毛细血管的结构是相应肾小管的主要血液供应来源。也是肾小球与肾小管之间血流动力学联系及相互影响的基础。肾小管周围毛细血管网汇合成小叶间静脉、弓形静脉、叶间静脉直至肾静脉。髓质旁肾单位的出球小动脉则直接下行至髓质，形成直小动脉，这种血管分布与肾脏的浓缩功能密切相关。直小动脉经过髓质毛细血管回到皮质成为直小静脉，再汇合入小叶间静脉、弓形静脉、叶间静脉和肾静脉。

肾内的淋巴管与肾内动静脉相伴而行，肾皮质内的毛细淋巴管网围绕于肾小囊周围，髓质内的毛细淋巴管网围绕于肾小管和集合管周围。肾周淋巴管则主要分布于肾被膜，在肾门处与肾内淋巴管汇合。

肾脏的神经支配主要为植物神经。肾的交感神经起源于脊髓 $T_9 \sim L_2$ 节段，其分支形成肾丛，伴随肾动脉逐级分布，主要支配各级肾脏动脉血管，还可能对肾小管有支配作用。入球、出球小动脉上分泌肾素的颗粒细胞也受交感神经支配，当交感神经兴奋时，肾素分泌亦增加。副交感神经来自迷走神经，仅分布于肾盂和输尿管的平滑肌。

第二节 肾脏的生理功能

肾脏的基本生理功能包括以下五个方面：

一、分泌尿液，排泄代谢废物

正常人安静时每分钟约有 1000～1200ml 血液

流经肾脏，肾小球滤液量约为每分钟120ml，每昼夜总滤液量约为170～180L左右，当原尿被滤入肾小管后，99%将被重吸收，其中约70%～80%是被近端小管重吸收，其余则由远端小管和集合管根据机体需要吸收和排泄。水分的重吸收是在髓袢升支以外的各段肾小管完成的。正常人的每日尿量约为1500ml左右。在近端肾小管内同时被重吸收的还有葡萄糖、氨基酸、维生素、80%的钠和被滤过的微量蛋白等。在髓袢和远端肾小管中，氯化物及尿素、肌酸、肌酐等机体代谢所产生的主要含氮废物则经过选择被排泄或重吸收（如肌酐不被重吸收，尿素仅被部分重吸收），代谢所产生的许多有机离子以及许多外源性毒物或药物也主要经肾脏排泄，除了可经肾小球滤过外，肾小管的分泌也对部分物质的排泄具有重要作用。

二、调节机体体液与渗透压的平衡

机体的体液与渗透浓度的平衡主要依靠肾脏的浓缩稀释功能来调节并维持。当大量饮水时，尿量可达1.5L/h，渗透压低至50mOsm/L，而在失水时，尿液可极度浓缩，渗透压可高达1200mOsm/L。正常情况下，水分伴随钠、碳酸氢离子等溶质在近端小管和髓袢降支被重吸收，并不受机体水容量的调节，故近端小管内的滤液通常为等渗液。肾脏对尿液的浓缩稀释主要依靠逆流倍增机制完成，由于髓袢的特殊U形结构以及不同的肾小管节段对水、钠、尿素等的通透性不同，在肾髓质间质内形成了一个从浅部到深部逐渐升高的渗透梯度。在髓袢降支，由于髓质内渗透压较高且向深部递增，故降支小管液中的水分向外渗出使渗透压不断上升，至顶部，即转为上升支前达高峰；当小管液进入髓袢升支后，由于钠被大量重吸收，在升支粗段又有NaCl被主动重吸收，故渗透压不断下降，使其低于相同部位的髓袢降支中小管液的渗透压；低渗的小管液进入远端小管及皮质集合管后，钠进一步被吸收，小管液达到最大程度的稀释；在髓质集合管，由于抗利尿激素（ADH）的存在与调节，对水及尿素的通透性增加，使小管液的渗透压逐渐增高，最终形成适当渗透压的尿液排出体外。在尿液的浓缩稀释过程中，髓袢升支粗段对NaCl的主动转运以及髓质集合管与内髓间质之间尿素的再循环是形成内髓部高渗的主要因素。在对机体水排泄的调节中，则主要依赖于ADH在髓质集合管对水的通透性的调节。

三、调节机体电解质的平衡

血液中的各种电解质均经肾小球滤过，主要的电解质如钠、钾、钙、镁、氯、碳酸氢、无机磷等均可被近端肾小管重吸收，重吸收的速度可随肾小球滤过率的变化而改变，因而使小管液在滤液量发生变化时仍可维持相对稳定，这一过程称为球管平衡。

钠是机体最主要的阳离子，主要依靠肾脏调节。饮食中的钠约98%～99%经肾脏排泄。肾小球滤液所含钠60%～70%在近端肾小管被重吸收，约25%在髓袢与氯的主动重吸收相伴而被动或共同转运，另外10%～20%钠是在远端小管和集合管被主动重吸收，部分是通过钠进入细胞内而钾、氢被肾小管细胞所排泌的离子交换过程而实现的。钠在近端小管的重吸收相对恒定，其精细调节由远端小管与集合管完成。Na^+-K^+-ATP酶在肾脏对钠调节中起重要作用。

钾是细胞内液中的重要阳离子，细胞外液中少量的钾离子对机体的正常生理功能至关重要。饮食摄入的钾经细胞代谢后约90%经肾脏排出。血钾可全部从肾小球滤过，主要由近端小管重吸收。由于远端小管同时存在着钾-钠交换和氢-钠交换两个过程，因此，其排钾功能受到氢离子变化的影响。钾负荷时肾脏排钾能力可迅速提高，但当钾摄入不足时，其降低排钾的调节需7～10天才可完成，故在数日内仍可有尿钾的丢失而使机体失钾，肾脏排钾的特点对临床上低钾血症的处理具有重要意义。

钙主要存在于骨内。正常时40%血清钙与蛋白结合，并不经肾小球滤过，其余60%血清可弥散钙是从肾小球滤过，绝大部分经肾小管重吸收。钙的重吸收部位主要在近端小管和髓袢，极少部分由远端小管调节。钙的肾脏排泄受肾小球滤过率、利尿剂及甲状旁腺素、活性维生素D_3、降钙素等内分泌因素的调节。

此外，其它机体重要的无机多价离子如镁、磷等的血中浓度也受到肾脏排泄的调节。

四、调节体内的酸碱平衡

肾脏对酸碱平衡的调节是维持血液中pH相对恒定的重要环节，肾脏主要通过滤过和近端小管重吸收血液中的碳酸氢钠、肾小管经氢-钠交换生成并排泄NaH_2PO_4及其它可滴定酸、生成并排泌氨以及钾-钠交换排泌钾离子等方式来实现其调节作用。不同节段的肾小管功能异常可导致代谢性酸中

毒或碱中毒。

五、参与机体的内分泌

肾脏不仅是许多肾外激素作用的靶器官，还是多种内分泌激素分泌和降解的场所，在受到不同外界刺激时，肾脏实体细胞如系膜细胞、内皮细胞等可以通过自分泌或旁分泌方式分泌多种活性物质或激素。肾脏的内分泌功能既影响全身的代谢和功能，也对其自身在不同复杂情况下的代谢和功能进行着较为精细的调节。由肾脏分泌的主要激素有：

（一）肾素-血管紧张素

如前所述，球旁细胞可分泌肾素。经循环作用于肝脏产生的血管紧张素原，使之转变为血管紧张素Ⅰ（AngⅠ），再进一步经肺循环转换酶（ACE）的作用转化为具有强大活性的血管紧张素Ⅱ（AngⅡ），AngⅡ可刺激小动脉收缩使血压升高，可刺激肾上腺醛固酮分泌使钠重吸收增加并扩张血容量，此外它还有促心肌、血管平滑肌细胞肥厚、影响前列腺素、激肽等血管活性物质产生的作用，因此对调节血压和体液平衡起重要作用。近年来应用分子生物学的手段还发现：除肾素mRNA的表达部位主要在球旁装置以外，AngⅡ mRNA、ACE mRNA主要位于近曲小管，而在入球及出球小动脉及直血管中均有AngⅡ受体AT_1的表达，提示肾脏局部组织内具有肾素-血管紧张素系统的全部组成部分，可在肾内合成分泌该类激素，对调节局部血管张力、循环状态及功能起主要作用。

（二）激肽释放酶-激肽

在肾小球的血管极、远曲小管、皮质集合管存在激肽释放酶，它可使来源于血循环中的激肽原在肾脏局部转变为激肽，后者经过与前列腺素的协同作用使肾血管扩张，钠、水排出增加，是肾内主要的降压系统之一，通过与肾素-血管紧张素系统的相互作用调节血压的稳定。激肽在激肽酶的作用下失活。肾脏内具有激肽释放酶-激肽系统的全部组成成分。

（三）前列腺素

肾脏可产生多种前列腺素（PG）类物质，如PGE_2、PGI_2、PGF_1、PGD_2和血栓素A_2（TXA_2）等。前列腺素在肾脏局部具有重要的生理作用：在失血、缺钠、血管收缩的情况下，PGE_2、PGI_2可引起肾血管扩张，调节局部血流量；PGE_2、PGI_2还可使尿钠排泄增加；在尿路梗阻时TXA_2可大量分泌，它具有很强的血管收缩作用；此外，近年来的研究还表明PG可影响髓袢升支粗段的NaCl转运和ADH的作用，使水排出增加；PG还可通过与其它激素或细胞因子的相互作用影响细胞的增生及其它功能，如PGE_2可通过cAMP的介导抑制分裂原活化蛋白激酶的活性，干扰细胞增殖信号传导，从而对多肽类生长因子刺激的肾小球系膜细胞增殖具有抑制作用。环氧化酶抑制剂（如消炎痛等）对PG的产生有抑制作用。

（四）促红细胞生成素

肾脏在缺氧的情况下可以产生促红细胞生成因子，作用于血浆中的促红细胞生成素原，使之转化为促红细胞生成素（erythropoietin），后者可刺激骨髓红细胞系列的造血干细胞增殖并成熟，加速血红蛋白的合成，促进成熟红细胞的释放。促红细胞生成素是一种糖蛋白，其在肾脏产生的部位主要位于肾间质细胞，还可能位于肾小球。雄激素、甲状腺素、肾上腺皮质激素和生长激素等均可促进促红细胞生成素的产生。前列腺素可能参与促红细胞生成素的产生过程。目前，应用基因工程的手段可大量生产重组的人促红细胞生成素，并已被临床广泛应用于慢性肾功能衰竭时肾性贫血的治疗。

（五）活性维生素D_3

机体摄入或合成的维生素D经肝脏的羟化酶作用成为25羟胆骨化醇($25\text{-}OH\text{-}D_3$)，随后又在肾脏1-羟化酶的作用下转化为1，25羟胆骨化醇($1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$)，后者具有很高的生物学活性，是调节机体钙磷代谢的重要激素。$1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$可以促进胃肠道钙磷的吸收，促进肾小管对磷的重吸收，促进骨钙转移、骨骼生长和软骨钙化，还可以抑制甲状旁腺素的分泌。低血钙、低血磷、甲状旁腺素可促进$1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$的生成，而高血钙、高血磷及其自身浓度的增高可抑制肾脏1-羟化酶，活化24羟化酶，后者使维生素D转化为活性极弱的$24,25\text{-}(OH)\text{-}D_3$，防止骨化作用过强。此外，胰岛素、生长激素、性激素及肾上腺皮质激素等均可能影响$1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$的合成和分泌。

（六）其他

近年来的研究还发现肾脏可以产生许多生物活性物质，如内皮素、内皮细胞源舒张因子/一氧化氮、心钠素、肾髓质降压酯质等，这些物质在生理情况下大多水平很低，主要作为局部的调节因子而非循环激素在机体受到外源因素的刺激或生理平衡发生失调时而起作用。这些生物活性物质的病理生理学意义正在进一步研究并逐步为人们所认识。

1．内皮素（ET） ET基因主要存在于血管内皮细胞，在肺、大肠、心脏、脾脏和肾脏等脏器也

有不同程度的表达。当受到血管加压性激素及其他许多生物活性物质的刺激时则该基因被表达并修饰，产生有生物活性的ET。ET作为强大的缩血管物质可使肾脏血管阻力增加，肾小球滤过率、肾血浆流量下降、减少钠的重吸收，降低细胞对水的通透性，刺激肾小球系膜细胞的收缩，此外，ET还可以刺激系膜细胞的增殖效应，并可调节其它血管活性物质的作用。目前已知ET在急性肾功能衰竭、高血压、慢性肾功能不全、肾小球炎症性疾病等疾病的发生及进展中具有重要作用。

2. 内皮细胞源舒张因子（EDRF）/一氧化氮（NO） EDRF/NO是近年来为人们广泛注意的一种重要的舒血管物质。正常情况下体内许多组织、细胞包括肾内的多种细胞均存在着结构型一氧化氮合成酶（cNOS）和诱导型一氧化氮合成酶（iNOS），后者在受到刺激时可促使NO合成，通过刺激环磷酸鸟苷（cGMP）的产生增加，产生舒血管效应并对肾脏血流动力学及肾小管转运功能产生影响。此外，有研究表明NO除作为舒血管物质外，也可介导某些炎症反应，是肾小球细胞的炎症介质之一。已发现NO在急性缺血性损伤、高血压、糖尿病及肾小球肾炎的发病过程中起重要作用。

3. 利钠肽 利钠肽系统包括心房肽（ANP）、脑钠肽（BNP）和C-型利钠肽（C-type NP），近年来又发现在肾脏还存在着该系统的另一成员，称为肾脏利钠肽（RNP或Urodilatin）。各种利钠肽均参与体内血液、容量、肾脏血流动力学以及水、电解质平衡的调节。ANP在高血压、肾病综合征以及急性肾功能衰竭早期等疾病中具有重要作用。

第三节 肾脏疾病的常见临床表现及症候群

肾脏疾病的临床表现通常可分为两大类，一类是与肾脏病有关的各种原发疾病的全身症状，如狼疮性肾炎可有发热、关节痛、皮疹、光过敏等系统性损害表现，糖尿病肾病可有多饮、多尿、多食、体重下降等，均有其特征性。另一类是肾脏病变本身导致的临床症状，如尿量异常、排尿异常、水肿、高血压以及肾功能减退时出现的一系列症状等。了解这些临床表现的特点及其发生机理，将有助于对肾脏疾病正确的临床诊断和治疗。

一、常见临床表现

（一）尿量异常

人体的尿量与其液体的摄入与丢失量（如出汗、随皮肤蒸发和呼吸散发的不显性失水、腹泻、呕吐、渗出等异常失水）有关。正常成人的24小时尿量一般在500～2500毫升之间，平均为1500毫升。尿量的多少主要取决于肾小球滤过率、肾小管的重吸收量以及球-管平衡的稳定性。肾小球滤过率与肾血流量、肾小球滤过膜的通透性和面积、肾小球囊内压、动脉血压和肾内小动脉血压以及血浆胶体渗透压的改变有关；而肾小管的重吸收量则与肾小管本身的完整性、小管液的溶质浓度、小管腔的通畅与否以及抗利尿激素和醛固酮的分泌及作用有关。任何原因引起的上述因素变化导致球-管平衡失调都会造成尿量异常。

1. 少尿与无尿 当成人的24小时尿量少于400ml或每小时尿量持续少于17ml，儿童的尿量少于0.8ml/kg·h者，称为少尿。若24小时尿量少于100ml或在12小时内完全无尿者，称为无尿。超过一天以上的少尿或无尿常提示存在着肾前性、肾性或肾后性急性肾功能衰竭（详见有关章节），若持续时间过长则可导致尿毒症，故需积极寻找病因并给予及时处理。

2. 多尿 当正常成人的24小时尿量超过2500ml或每分钟尿量超过2ml时，称为多尿。多尿的发生机制多为抗利尿激素的缺乏或产生、分泌减少；各种原因导致肾脏对抗利尿激素缺乏或无反应以及尿中某种溶质排泄过多有关。常见的病因有精神性烦渴多饮、中枢性或肾性尿崩症、溶质性利尿（如尿中葡萄糖、尿素或电解质排泄过多、体内心房肽分泌过多、大量输入高渗性物质甘露醇）等。

3. 夜尿增多 正常成人白天的尿量明显多于夜间尿量，其比值大约为2～3:1。随着年龄增加，这一比值可逐渐下降，至60岁以后达1:1，可有较大的个体差异。当夜尿量超过全天总尿量的50%以上时，称为夜尿增多。夜尿增多主要是由于不同原因导致的肾血流量异常增多（如心功能不全）、肾小管间质病变或慢性肾功能不全等。有些人还可因精神紧张而出现夜尿增多。如仅见排尿次数增多而尿量不增多则不属夜尿增多之列。

（二）排尿异常

排尿是一种受意识和神经控制的反射性活动，正常排尿需要依靠神经系统（大脑和骶髓的排尿中枢）调节和控制排尿的肌肉（膀胱逼尿肌和膀胱括约肌）共同协调来完成。正常成人可随意排尿，并可控制排尿动作。日间平均排尿4～6次，夜间0～

2次，排尿时无任何不适感。

1. 尿路刺激症状 通常包括尿频、尿急、尿痛和尿不尽的感觉，有时可伴有排尿困难。尿频是指在单位时间内排尿次数增加。尿急是指一有尿意需即刻排尿，甚至出现尿失禁。尿痛是指排尿时出现的会阴部、耻骨上区和尿道内的挛缩痛或烧灼感。尿路刺激症状是膀胱、尿道及前列腺炎症的特征性临床表现，也可见于阴道炎症、各种原因引起的膀胱容量减少（如肿瘤压迫、膀胱挛缩等）。紧张、恐惧、寒冷、癔病等造成膀胱神经调节功能失调也可引起尿频。

2. 尿潴留 尿潴留（retention of urine）是指排尿障碍导致尿液存留于膀胱内。其发生可因尿道狭窄或梗阻、膀胱疾病的局部因素（如膀胱、尿道与前列腺的炎症、外伤、肿瘤或异物等）；亦可因神经因素即各种原因引起的上、下运动神经原病变所致，又称为神经性膀胱。上运动神经原病变通常发生在脊髓骶2至骶4段的排尿中枢之上，此时排尿中枢失去大脑支配，病人不能自主排尿，仅依靠膀胱内张力达到一定程度（400～500ml）而不自主排尿，但多不能完全排空，造成部分尿潴留，又称为反射性神经原性膀胱。下运动神经原病变是指病变发生在脊髓骶2至骶4段或以下的部位，若排尿中枢受损，则膀胱失去控制，病人无膀胱涨满感和排尿要求，尿液潴留于膀胱内直至不完全自主溢出，称为自主性神经原性膀胱；若只累及反射弧的运动神经，病人虽有膀胱涨满感和尿意，但因逼尿肌麻痹而致尿潴留，若只累及反射弧的感觉神经，则病人无膀胱涨满感和尿意而致尿潴留，这两种情况被称为麻痹性无张力神经原性膀胱。尿潴留易合并尿路感染，需及时诊治。

3. 尿失禁 正常时膀胱逼尿肌与膀胱括约肌之间存在着张力平衡，任何原因导致这种平衡失调，使尿液不自主地从尿道流出，称为尿失禁。根据发生机理的不同可分为不同类型，真性尿失禁是由于膀胱逼尿肌张力持续增加和/或尿道括约肌过度松弛，致使排尿不能控制，常见于尿道及膀胱的炎症、结石、结核和肿瘤；各种原因造成的尿道括约肌损伤等。假性尿失禁是因下尿路梗阻或神经原性膀胱所致的膀胱过度充盈而使尿液溢出；应力性尿失禁是由于尿道括约肌松弛，当腹内压增高时出现尿失禁，多见于妊娠、分娩、盆腔肿物等，也可见于绝经期妇女；此外，各种先天性尿路畸形或瘘管还可导致先天性尿失禁或尿瘘尿失禁。

（三）肾性水肿

由于各种肾脏疾病造成机体的水、钠排出减少或水钠潴留，使病人体重突然增加3kg以上（即细胞外液增加5%以上），或24小时的尿钠排出少于100mmol并伴有体重增加时，出现肾性水肿（renal edema）。肾性水肿是肾脏疾病最常见的临床症状之一，其临床特点是首先发生于组织疏松的部位，一般开始于眼睑及颜面部，晨起显著，以后可逐渐发展至双足踝部及下肢，严重时波及阴囊部及全身，甚至出现胸、腹腔积液。肾性水肿质地松软，可随病人的体位而移动，通常存在于体位较低处。

肾性水肿的发生机理涉及多方面因素，主要是因肾脏病变导致的肾脏排钠功能异常进而发生的水钠潴留。另外，水肿时有效循环血容量减少，可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统，抗利尿激素分泌增加，利钠激素分泌减少，使肾小管对钠的重吸收增多，是水肿进一步加重的因素。由于肾小球滤过膜的通透性和滤过面积受损，使血浆中大量蛋白质、特别是白蛋白从尿中丢失，造成低蛋白血症，进而使血浆胶体渗透压下降，故液体从血浆中过多渗入组织间隙而引起水肿，常见于微小病变引起的肾病综合征。肾脏疾病时的免疫损伤和伴随存在的贫血、高血压、酸碱平衡及电解质平衡的失调等还可能引起不同程度的心功能不全，也是水肿进展并持续存在的附加因素。

（四）肾性高血压

肾脏疾病引起的高血压称为肾性高血压，是继发性高血压最常见的原因之一，约占成年人高血压的5%～10%。根据原发疾病与部位的不同，可分为肾实质性高血压（renal hypertension）和肾血管性高血压（renovascular hypertension）两大类。

肾性高血压的发病机理涉及多方面因素，主要是由于各种升压因素过高、降压因素减少所致，包括：①各种肾脏损伤使水、钠潴留于体内，造成容量扩张，是肾性高血压的主要发病因素；②肾素-血管紧张素-醛固酮系统的功能失调：肾脏疾病时可因肾血流量的下降而有肾缺血，使得球旁细胞分泌肾素增加，进一步继发醛固酮分泌增多，导致水钠潴留。在正常情况下，血容量增高可反馈抑制球旁细胞分泌肾素，但在部分肾脏病人出现反馈性调节障碍，其血浆肾素水平不适当增高，因水肿病人的血管对血管紧张素Ⅱ的反应性增强，故使血压持续增高；③交感神经的兴奋性增高可减少肾小球滤过率和肾血流量、增加近端小管对钠的重吸收，并可直接增加心排出量和外周血管阻力，是肾性高血压的重要调节因素；④肾脏的主要降压物质分泌减

少：包括前列腺素（PGI_2、PGE_2）、经肾脏激肽释放酶作用产生的缓激肽（bradykinin）、心房肽等。此外，其他内分泌激素如肾上腺皮质激素、血管加压素以及肾髓质降压脂质等均可能参与肾性高血压的发生过程。一般说来，根据其发生的主要机理，可将肾性高血压分为容量依赖性高血压和肾素依赖性高血压，尽管在临床上难以截然区分，但对指导治疗有一定帮助。

（五）肾性贫血

肾性贫血通常是指由于肾功能不全所致的外周血中血红蛋白浓度、红细胞计数及红细胞压积低于同龄、同性别正常人的低限。主要见于慢性肾功能衰竭患者，与红细胞的生成减少、破坏增多、丢失增加有关（详见慢性肾功能衰竭章）。

（六）肾脏体积的改变

肾脏的大小主要依靠触诊、B型超声和拍摄腹部X线平片来检查。正常人的肾脏一般不能被触及，仅在瘦弱者偶可触及右肾下极。B型超声正常的肾脏显象一般长为10～12cm，宽为5～6cm，厚为3～4cm。腹部平片可见双肾的位置约在第11～12胸椎至第2～3腰椎之间，左肾较右肾略高1～2cm。当检查发现可触及肾脏并伴有上述径线数值的增高，称为肾肿大。肾肿大的常见原因有急进性肾小球肾炎、急性肾小管坏死、多囊肾、肾盂积水或积脓、肾肿瘤等。当一侧肾萎缩或切除后，对侧肾可出现代偿性增大。肾脏体积缩小表明肾实质萎缩，多见于慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎、肾结核（病侧缩小而对侧代偿性增大或因积水增大）、肾动脉狭窄及先天性肾发育不全。

（七）腰痛

肾被膜、肾盂和输尿管有感觉神经的分布，当张力增高或受到刺激时可引起腰痛或肾区疼痛感。肾实质因无感觉神经分布故病变时亦无疼痛感。肾绞痛可因输尿管结石、血块或坏死组织阻塞所致，常表现为突发性、间断性剧烈绞痛，可向下腹部、会阴部及大腿内侧放射，并可伴有恶心、呕吐、面色苍白、出汗及血尿等。肾区的钝痛或胀痛常因肾肿大牵扯被膜所致，见于急性肾炎、急性肾盂肾炎、肾静脉血栓形成、肾盂积水、多囊肾及肾癌等。肾周脓肿或血肿、肾囊肿破裂及肾梗塞并发炎症也可引起肾区钝痛或胀痛，并常伴有肾区叩痛。

二、常见临床症候群

肾脏疾病可由多种病因引起，发病机理错综复杂，但不同疾病可具有某些共同的或类似的临床表现，组成了一些特征性的临床症候群。了解并熟悉这些临床症候群，有助于正确对肾脏疾病作出初步诊断并进一步寻找其病因。

（一）肾病综合征

具有大量蛋白尿（24小时尿蛋白超过3.5g或以上）、低蛋白血症（血浆白蛋白低于3.0g/L）、可出现高度水肿和/或高脂血症。常见于各种原发或继发性肾小球疾病。

（二）肾炎综合征

具有蛋白尿、血尿，常有高血压、水肿，伴有或不伴肾功能减退。根据病程进展情况可进一步分为：

1. 急性肾炎综合征　急性起病，有血尿、蛋白尿、管型尿，常有高血压、水肿，水钠潴留较重时可有少尿和短暂的氮质血症。常见于急性肾小球肾炎。

2. 急进性肾炎综合征　急骤起病，有明显的水肿、蛋白尿、血尿、管型尿等，常有高血压、低蛋白血症及迅速发展的贫血，在数周或数月内出现较重的肾功能减退并进行性加重，短期内发展为肾功能衰竭。常见于急进性肾小球肾炎。

3. 慢性肾炎综合征　起病及进展缓慢，临床可有水肿、高血压、蛋白尿、血尿及管型尿等表现中的一种或数种，伴有或不伴肾功能减退。晚期常发展为肾功能衰竭。常见于多种肾小球疾病的慢性阶段。

（三）无症状性血尿或蛋白尿

隐匿起病，无明显临床症状、体征，肾功能基本正常，仅表现为单纯性蛋白尿（通常24小时尿蛋白定量不超过1.0g）或肾小球性血尿。常见于隐匿性肾小球疾病。

（四）尿路感染综合征

具有膀胱刺激征、尿不尽感，伴有/不伴腰痛、发热，有白细胞尿或脓尿，可有或无白细胞管型。常见于上、下尿路的感染性疾病。

（五）急性肾功能衰竭综合征

急性发生、进行性恶化的氮质血症和水、电解质、酸碱平衡紊乱。可有一过性高血压。常见于各种原因导致的急性肾功能衰竭。

（六）慢性肾功能衰竭综合征

慢性发生、渐进性发展的肾功能衰竭，多伴有较明显的贫血、高血压及水、电解质和酸碱平衡紊乱及多系统受累。如心脏、眼底、神经系统、消化系统病变。常见于各种肾脏疾病导致的终末期肾脏病。

第四节 肾脏疾病的有关检查及其应用

一、尿液检查

尿液检查是临床上发现泌尿系统疾病的最为方便而直观的检查手段，在进行尿常规检查时，一般应留取新鲜尿液20～100ml，通常以晨起第一次尿标本为最佳。作尿生化检查时，需收集不同时间的尿液，并应加入适当的防腐剂（如甲醛、甲苯、盐酸等）以保存化学成分。进行尿细菌学检查时，则应冲洗外阴部，消毒尿道口，用灭菌容器留取中段尿，或用耻骨上膀胱穿刺留取尿标本。特殊尿检需按肾科医师的要求留尿。尿液标本的留取方法是否正确，对检查结果具有直接影响，不容忽视。

（一）尿常规检查

1．一般性状　正常尿液呈淡黄色，新鲜排出时透明清亮，具有氨味，一般没有泡沫。尿的颜色受尿量和尿pH的影响。药物、食物、内源性血红蛋白、肌红蛋白和乳糜等均可使尿色改变。如核黄素、利福平、呋喃坦叮、胡萝卜等使尿色呈深黄或橙黄色；血红蛋白尿、肌红蛋白尿、血尿、尿卟啉使尿色呈红色；乳糜尿、脓尿或过多盐类排出使尿液呈乳白色；大黄、番泄叶等中药在酸性尿中呈黄褐色，在碱性尿中呈红色。其他含有色素的物质从尿中排出时也可使尿液呈现相应的颜色。临床上发现有尿色异常时应首先除外外源性因素，然后再考虑泌尿系统疾病的可能。另外，长期放置、寒冷、pH改变、有细菌生长或尿有形成分异常均可使尿液混浊。感染或代谢病可使尿液出现特殊气味。尿蛋白增多可使尿液表面出现细小泡沫。尿液性状的变化通常对泌尿系统疾病诊断有辅助意义。

2．尿酸碱度　正常尿液为弱酸性，pH约为6.5，随饮食成分可波动在5～7之间。可采用pH试纸法或玻璃电极测定仪检测。酸性尿常见于高蛋白饮食、代谢性酸中毒、发热、脱水、严重失钾、痛风及服用维生素C、氯化铵等药物；碱性尿常见于进食水果蔬菜为主者、代谢性碱中毒、Ⅰ型肾小管酸中毒、尿路感染或尿液污染、服用碳酸氢钠、乙酰唑胺及噻嗪类利尿剂等药物。尿液酸碱度的变化对水、电解质及酸碱平衡紊乱的诊断具有重要意义。

3．尿比重与渗透压　尿比重是尿液与纯水重量的比值，反映单位容积尿中溶质的重量，同时也受溶质颗粒的大小和标本温度的影响。正常成年人在普通饮食下尿比重波动在1.015～1.025之间，24小时内至少有一次尿比重＞1.018，其中单次尿最高与最低尿比重之差应＞0.008。尿比重可由比重计测得，但在许多情况下需作相应矫正，如标本温度较标准温度高3℃，尿比重应相应增加0.001，反之应减少0.001；每升尿若含10g蛋白质可增加尿比重0.003；每升尿若含10g糖可增加尿比重0.004。年龄、饮水及出汗量等对尿比重也有一定的影响。

尿渗透压是指单位容积尿中溶质分子和离子的颗粒数，仅与溶质微粒的数目有关，通常不受大分子物质的影响。可用冰点渗透压计测定。每升尿若含10g糖可使尿渗透压增加6mOsm/kg.H_2O。正常成年人在普通饮食下尿渗透压应高于血渗透压，禁水8小时后晨尿渗透压应大于700～800mOsm/kg.H_2O。

尿比重和尿渗透压均用于评估肾脏的浓缩稀释功能，即可作为反映远端肾小管功能的指标。

4．尿蛋白　正常成人24小时尿中排出的蛋白总量低于150mg，青少年可略高，但也不超过300mg。男女之间无显著差异。由于量极少，故常规定性检测呈阴性。尿蛋白的形成取决于三方面因素：

（1）肾小球滤过：绝大部分血浆蛋白分子量较大，并带有负电荷，在流经肾循环时受到肾小球滤过膜的孔径屏障和电荷屏障阻挡而不能被滤过。因此正常情况下，只有小分子蛋白如溶菌酶、β_2微球蛋白以及部分白蛋白可被滤过；

（2）肾小管重吸收：经肾小球滤过的蛋白，主要经近端肾小管、部分经远端肾小管被重吸收；

（3）肾脏和尿路排泌：主要包括髓袢升支粗段及远端肾小管起始部分泌的Tamm-Horsfall蛋白、少量IgA和尿激酶等。此外，下尿路排泌的尿道分泌液、前列腺液、精液中也含有少量蛋白成分。

因此，生理性蛋白尿的组成主要包括未被重吸收血浆白蛋白（40%）、免疫球蛋白片段（15%）、其它血浆蛋白（5%）以及肾脏和泌尿生殖系的组织蛋白（40%）。

任何原因造成尿蛋白排出超过正常上限即称为蛋白尿（proteinuria）。病理性蛋白尿不仅蛋白量增多，其组成成分也常有异常。根据蛋白尿的发生机制可将其分为四型：

1）溢出性蛋白尿：指血浆中某种小分子蛋白质浓度异常增高，使经正常肾小球滤过的滤液中蛋

白量超过肾小管的重吸收能力，因而导致的蛋白尿。如免疫球蛋白轻链 Bence Jones 蛋白、肌球蛋白等。Bence Jones 蛋白常见于多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、淀粉样变、轻链病等。

2）肾小球性蛋白尿：指因肾小球滤过膜孔径屏障和/或电荷屏障受损而产生的蛋白尿，其主要成分是白蛋白。多为大量蛋白尿，常见于各种肾小球疾病。

3）肾小管性蛋白尿：指各种原因引起肾小管对正常滤过蛋白的重吸收障碍而导致的蛋白尿，其主要组成为溶菌酶、β_2 微球蛋白和球蛋白片段等。通常 24 小时尿蛋白定量不超过 2g。常见于各种肾小管间质病变。

4）组织性蛋白尿：指肾脏组织排泌的 Tamm-Horsfall 蛋白或因病时释入尿中的肾或尿路组织结构蛋白（如肾小球基底膜样物质、肾小管刷状缘抗原等）引起的蛋白尿，一般含量极少，不易检出。可见于各种肾小管间质病变。

临床上，以上几种类型的蛋白尿可单独存在或混合存在。为了诊治方便，通常还可对蛋白尿作如下的临床分型：

1）一过性蛋白尿：指尿蛋白暂时性增多。可见于肾小球血流动力学改变引起的功能性蛋白尿，常因发热、高温或受寒、剧烈运动所致。去除诱发因素后尿蛋白可以完全消失；还可见于直立性蛋白尿，即在直立姿势时出现、卧位时则消失的蛋白尿增多，其发生机理尚不十分清楚，可能与血液动力学及内分泌调节改变有关，多见于青少年，不伴有浮肿、高血压和血尿等其它异常。

2）持续性蛋白尿：指尿蛋白的出现不受体位及外界因素影响，多次检查均为阳性，提示病理性蛋白尿。应结合临床及辅助检查进一步区分其原因，通常主要见于肾实质损害、肾循环因素（如心功能不全致肾瘀血、肾静脉血栓形成等），或是血中有异常蛋白增多。

5. 尿糖　尿糖主要为葡萄糖，其含量取决于血糖浓度，当血糖浓度为 8.96～10.08mmol/L（160～180mg/dl，称为肾阈）以下时，经肾小球滤过的葡萄糖几乎全部被近端肾小管重吸收，故正常人尿糖应为阴性。血糖浓度超过肾阈或近端肾小管重吸收功能受损时可见尿糖阳性。

6. 尿沉渣显微镜检查

(1) 红细胞：正常人尿中可有极少量红细胞，若取新鲜中段尿 10ml 以每分钟 1500 转的转速离心 5 分钟后作尿沉渣常规镜检，正常人尿红细胞仅有 0～2 个/高倍视野。重体力劳动或剧烈运动后可出现一过性尿红细胞增多。亦为正常。若在尿沉渣高倍视野镜检中发现红细胞达 3 个或以上，或尿沉渣（Addis）计数，12 小时内排出的红细胞超过 50 万个，称为显微镜下血尿（hematuria）。出现血尿通常提示肾脏或尿路有异常出血，当出血量多于 1ml/L 时可见肉眼血尿，尿色可呈洗肉水样、茶色、淡红甚至鲜红色。出血量过多或出血急骤时，尿液可呈鲜血状或可见血凝块。根据发作时间的长短可分为间歇性或持续性血尿。

临床上绝大部分血尿是由泌尿系统疾病引起，极少部分与全身疾病（如出血性血液病）或泌尿系统邻近器官的病变（如急性阑尾炎、急性盆腔炎等）有关。在多种原因中，内科性血尿常见于原发或继发性肾小球疾病、先天性肾脏病（如薄基底膜肾病）、遗传性肾炎与多囊肾、泌尿系感染、结核以及畸形等。外科性血尿主要与外伤、泌尿系结核或肿瘤有关。

由于血尿的病因比较复杂，发现血尿后应首先根据病史注意除外假性血尿（食物或药物导致的尿色异常、运动后血尿、污染血尿或月经尿等），确认了真性血尿后则需根据病史、体检及有关的辅助检查确定血尿的来源并积极寻找病因（详见实验室检查的有关部分）。

(2) 白细胞：正常成人的清洁中段尿沉渣镜检时白细胞少于 5 个/高倍视野，每小时白细胞排泄率在男性少于70,000 个，女性少于140,000 个，尿沉渣 12 小时（Addis）计数白细胞应低于 100 万个。若尿中白细胞超过正常值的上限，称为白细胞尿，尿中的白细胞常以中性粒细胞为主，在某些疾病中，也可有淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞等。若增多的白细胞是以破坏的白细胞为主，则称为脓尿。白细胞尿主要由泌尿系统或其邻近组织和器官的感染性疾病引起，有时也可因肾小球、肾小管间质等非感染疾病所致。

(3) 上皮细胞：正常情况下尿中可偶见少量的上皮细胞，多源于下尿路上皮细胞的脱落。当肾小管损害时其上皮细胞大量脱落，尿中可出现较多小圆形上皮细胞，具有病理意义。

(4) 管型：当尿液浓缩、尿 pH 偏酸时尿中可出现管型，通常是由蛋白或其它有形成分在远端肾小管或集合管内凝固而形成，肾小管髓袢升支粗段及远端小管分泌的 Tamm-Horsfall 蛋白参与管型的基质形成。正常人清晨浓缩尿中或发热、剧烈运动后均可见透明管型，并无病理意义。但若有细胞管

型或较多的颗粒管型与蛋白尿同时出现，则常提示有肾脏疾病存在。一般认为红细胞管型或颗粒管型常见于肾小球肾炎，白细胞管型是活动性肾盂肾炎的特征，上皮细胞管型提示有肾小管病变，脂肪管型常见于肾病综合征，而腊样管型则常见于慢性肾功能不全。管型尿的临床意义不能一概而论，常需结合临床考虑。

(5) 盐类结晶：正常人尿液中可有少量的尿酸、草酸钙、磷酸盐类等结晶，一般无临床意义。当这些成分在新鲜尿中含量过高时，常提示可能有尿路结石并有助于确定其性质。此外，在痛风病或酸性尿中可见尿酸结晶，胱氨酸病时可有胱氨酸结晶，急性黄色肝坏死时可见亮氨酸、酪氨酸结晶。服用某些药物如磺胺类也可在尿中形成结晶。尿液中盐类结晶的存在取决于其尿中的浓度及饱和度，并受温度、尿液酸碱度等因素影响，其意义需结合临床进行分析。

(6) 其他：正常尿中其它有形成分很少，偶见少许粘液丝。若在新鲜未离心尿中见到细菌、结核菌等，则提示相应的尿路感染。肾病综合征时尿中有时还可见脂肪滴。

7. 尿沉渣定量检查　可采用 12 小时尿沉渣(Addis) 计数或 1 小时尿细胞排泄率来对尿沉渣中的有形成分进行定量，对泌尿系统疾病有辅助意义(详见诊断学部分)。由于这些检查留尿时间较长，易有误差，故目前不常应用。

二、尿液的特殊检查及生化测定

尿液标本取材方便，可连续追踪观察，是泌尿系统疾病时多方面反映疾病性质的窗口。在肾脏疾病时，除了反复进行尿常规检查之外，下述特殊检查和生化指标的测定也十分常用。

(一) 尿细胞学检查

1. 尿红细胞形态　应用相差显微镜（或在普通显微镜油镜下）观察，可将红细胞分为两大类，即经肾单位排出的变形红细胞和由肾单位以外血管破裂溢出的均一红细胞。

2. 尿红细胞容积及分布曲线　用自动血球计数器测定尿红细胞容积及分布曲线，若尿中红细胞容积小于 60fv、分布曲线呈不对称分布时考虑为肾小球源性血尿。

3. 尿白细胞分类　取尿沉渣涂片染色进行白细胞分类，对确定尿白细胞的临床意义有一定意义。若尿中以中性多形核白细胞为主，提示存在泌尿系感染（常>80%），也可见于急性间质性肾炎、急性肾炎的早期；嗜酸性白细胞尿多见于过敏性间质性肾炎；而淋巴细胞或单核细胞尿则见于肾移植排异、白血病、狼疮性肾炎等。

4. 尿脱落细胞学检查　泌尿系肿瘤细胞常可脱落并自尿中排出，故尿液经沉淀、涂片及染色后对脱落细胞进行形态学观察，有助于发现肿瘤细胞，对诊断有重要价值。

(二) 尿液的生化检测

1. 尿蛋白的十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE) 凝胶电泳，此方法可用于分析尿蛋白成分的分子量范围，现多采用 SDS-PAGE 垂直平板电泳法，可同时进行多个样品分析。测定原理：由于蛋白质分子为两性电解质，在一定 pH 的溶液中，其电泳迁移率主要取决于该蛋白质分子所带净电荷及其分子大小和形状。当阴离子去污剂 SDS 存在时，SDS 所带有的负电荷量远远大于蛋白质分子原有的电荷量，从而掩盖了其电荷的差异，所形成的 SDS-蛋白质复合物还同时发生构象变化，变为短轴一致、长轴与其分子量成正比的长棒形。结果使其在电场中仅向正极泳动，迁移率仅与蛋白质分子量有关。当通过一定孔径的凝胶时，根据分子量的不同，尿样中的蛋白质分子受阻于不同的泳动位置，借助灵敏的染色可分辨出其电泳条带，经与已知分子量的标准蛋白质的电泳条带进行比较，即可知其分子量范围。必要时还可用凝胶光密度扫描仪进行定量并计算其百分比。

尿蛋白 SDS-PAGE 凝胶电泳检查对于了解尿蛋白的发生机制有一定的意义。如大、中分子量的蛋白尿常提示存在肾小球病变；小分子量蛋白尿常提示肾小管间质疾病；多发性骨髓瘤的“溢出性蛋白尿”则可在 SDS-PAGE 凝胶上见到免疫球蛋白轻链的特殊蛋白条带。当尿蛋白以中、小分子为主，没有或仅有极少量大分子蛋白时，称为选择性蛋白尿；若尿液中可见大、中、小分子蛋白，称为非选择性蛋白尿。值得指出的是，尿蛋白的分子量范围及其所占百分比与肾脏病的病理改变之间并无相关关系，因此对肾脏疾病无病理诊断意义。

2. 特殊尿蛋白测定　应用免疫学手段或放射免疫测定的方法，可以检测出尿中一些极微量的蛋白质。对肾小球疾病的诊断有一定意义。如尿中的微量白蛋白常可见于糖尿病肾病早期或其他肾小球疾病的早期；主要经近端肾小管重吸收的 β_2 微球蛋白增高可见于各种原因引起的近端肾小管损害；本周蛋白 (Bence-Jones protein) 或称凝溶蛋白的出

现主要见于骨髓瘤等单株免疫球蛋白血症，或可见于肾小球疾病使大量免疫球蛋白滤过并被分解时。

3. 尿酶测定 血液中仅小分子酶类经肾小球滤过，绝大部分被肾小管重吸收，因此正常人尿酶含量极少，仅有来源于肾实质（主要是肾小管上皮细胞）和泌尿生殖道细胞分解代谢的极微量酶类。但在肾脏疾病时，肾小管上皮细胞损伤使其重吸收功能障碍，或细胞坏死分解、均可使尿酶明显增高，或出现新的尿酶成分。因此，尿酶测定有助于肾脏病的诊断及其疗效观察。此外，当血清内酶含量过高或机体存在肿瘤、炎症时，尿酶也可能增高（溢出性）。

尿酶的种类很多，临床常用于肾脏疾病诊断的有氧化还原酶、水解酶、转换酶和裂解酶等酶类。其中，γ-谷氨酰转肽酶（γ-GT）、亮氨酸氨基肽酶（LAP）和 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶（NAG）是主要存在于近端肾小管上皮细胞中的酶类，这三种尿酶的增高常提示各种原因引起的肾小管损伤使其自肾小管上皮细胞释放增多。少数情况下，肾小球病变也可使这些尿酶增高。尿溶菌酶（Lys）是源于血液经肾小球滤过、肾小管重吸收的酶类，当近端肾小管重吸收功能受损时，尿溶菌酶明显增高。但需注意除外各种原因导致的血清溶菌酶浓度升高引起的尿溶菌酶增加。

4. 血和尿纤维蛋白原和/或纤维蛋白降解产物的测定 肾小球疾病中继发性肾小球微血管内凝血可激活纤溶过程，产生纤溶酶，使纤维蛋白原降解为纤维蛋白降解产物（FDP）。肾外血管内凝血及纤溶使血中 FDP 增高时，其小分子片段可自尿中排出，若有肾小球滤过膜损伤存在，则大分子片段也可从尿中检出。肾小球内凝血和纤溶产生的 FDP 可直接从尿中被排出。故检测血和尿中的 FDP 有助于肾小球疾病的诊治。但由于近年来发现尿中检出的所谓 FDP 可能并非单一成分，并不能真正代表肾小球内凝血及纤溶状况，故目前临床上已较少应用。

（三）尿液细菌学检查

正常情况下，尿液在体内任何部位均无细菌生长。故采用无菌容器留取冲洗后中段尿或膀胱穿刺取尿作为标本，可进行细菌涂片、细菌定性以及细菌培养计数检查。必要时还可进行特殊条件（如高渗、厌氧）培养。对泌尿系感染的诊断和治疗极为重要。具体方法、诊断指标及临床意义等请参见本书的有关章节。

三、肾功能检查

肾脏具有多方面的生理功能，在肾脏疾病时可出现不同部位或不同程度的肾功能损害，故肾功能检查对了解肾脏疾病的程度、进展及预后极为重要。采用不同的检查方法可分别对肾小球、肾小管不同节段的功能作出评价。值得指出，肾脏具有很强的储备功能，现有的检查方法又不够敏感，因此，一方面肾功能减退的病人可能并无明显的临床症状，另一方面肾功能检查正常也不能完全排除肾脏疾病及功能受损的可能性。

（一）肾小球滤过功能

肾小球滤过率（GFR）是指单位时间即一分钟内从肾脏滤过的血浆的毫升数。当某种物质只被肾小球滤过，而不被肾小管重吸收或排泌时，GFR 即等于该物质在单位时间内的肾小球清除率，可用下述公式来表示：

$$\text{清除率 (ml/min)} = \frac{\text{某物质每分钟从尿中排出量}}{\text{某物质的血浆浓度}} = \frac{U \times V}{P}$$

1. 菊粉清除率（Cin） 菊粉（inulin）是一种小分子果糖聚合物，在正常人体内不存在。经注入体内后，不经机体分解代谢即以原形自肾小球滤过，不被肾小管重吸收或排泌，其清除率可精确地反映肾小球滤过率，是测定 GFR 的最为可靠和准确的方法。但由于测定方法较复杂，不适于临床应用，多用于肾脏生理实验。

2. 肌酐清除率（Ccr） 在限肌酐饮食三天后，血浆中的肌酐主要为体内肌酸代谢所产生的内源性肌酐。血肌酐的水平及经肾脏排泄的速度均十分稳定。正常人内生肌酐清除率为 80～120ml/min·1.73m^2。绝大部分肌酐不经机体代谢而自肾小球滤过，不被肾小管重吸收，仅在血肌酐过高时有极少量从近端肾小管排泌，故 Ccr 基本上可准确地反映肾小球滤过率，是临床上应用最为普遍的 GFR 测定方法。

3. 血肌酐测定 正常人内生肌酐的产生比较稳定，其血肌酐（Scr）亦不易受外源因素影响，正常人的血肌酐应少于 133μmol/L（1.5mg/dl）。血肌酐水平主要取决于肾小球的滤过功能。但只有当 GFR 下降至正常人的 1/3 时，Scr 才可见明显增高，故它并非肾小球滤过功能的敏感测定指标。应结合 Ccr 结果及临床进行分析。可用间隔一定时间测得的 Scr 的倒数或其对数来观察肾小球功能减退程度的进展情况。测定指甲肌酐可代表该患者 3～4 个月以前的血肌酐水平，可用于推测肾功能不全

患者的病程。

4. 血尿素氮测定 血尿素氮（BUN）是人体蛋白质代谢的终产物，其浓度受蛋白质的摄入量、组织分解代谢以及肝功能的影响。正常人 BUN 为 2.9～7.5mmol/L（8～21mg/dl），可反映肾小球的滤过功能。与肌酐相似，BUN 也不是肾小球滤过功能的敏感指标，当 GFR 下降至正常的 1/2 时，BUN 才会增高。肾功能正常时，BUN 与 Scr 的比值通常为 10∶1。比值过高提示蛋白高分解或肾血流量下降，可能为肾前性氮质血症，而比值过低则提示有肾实质损害。

5. 血 $β_2$ 微球蛋白测定 血 $β_2$ 微球蛋白（$β_2$-MG）是广泛存在于血浆、尿、脑脊液、唾液及初乳中的一种小分子球蛋白，正常时可通过肾小球滤过，在近端肾小管几乎全部被重吸收。当肾小球滤过功能下降时，血中的 $β_2$-MG 水平将明显增高。由于它不受性别、年龄、肌肉多少的影响，故是测定肾小球滤过功能的较好指标。在机体存在炎症或肿瘤时，血 $β_2$-MG 也增高，则不宜用于评价肾功能。

6. 放射性核素肾小球滤过率测定 一次性体内注射放射性物质 ^{99m}Tc-DTPA、^{51}Cr-EDTA 等，于注射后的不同时间测定血浆放射性，可经计算得出肾小球核素清除率。此方法可精确地反映肾小球滤过率，但因需体内注射放射性物质，故其临床应用受到一定的限制。

（二）肾血流量测定

肾血流量（RBF）是指单位时间内流经肾脏的血浆量。当血浆中的某种物质在流经肾脏一次以后全部被清除出血浆，则这个物质的清除率就可以代表肾血流量。测定对氨马尿酸（PAH）清除率或碘锐特清除率均可较准确的反映有效肾血浆流量（ERPF），但因方法繁杂，故多用于研究工作。临床常以 ^{131}碘-邻马尿酸钠（^{131}I-hippuran）来对 ERPF 进行测定，采用肾动态显像的方法可测得 ERPF，同时获得分肾 GFR，有其实用价值。

（三）近端肾小管功能

1. 肾小管最大葡萄糖重吸收量（TmG）的测定 当血糖正常时，肾小管可将肾小球滤过的葡萄糖全部重吸收，这种重吸收是依赖于与近端小管上皮细胞膜上的载体蛋白和钠离子共同形成复合物来完成的。由于载体蛋白的数量一定，葡萄糖的转运能力也有一定的限度，当血中的葡萄糖浓度超过这一最大吸收限度时，则出现尿糖，这时滤液中被重吸收的葡萄糖量即称为肾小管最大葡萄糖重吸收量（TmG）。TmG 的正常值为 340 ± 13.2mg/min。TmG 可反映近端肾小管的重吸收功能，但因方法复杂，临床较少应用。对于血糖正常的病人，尿糖测定与肾小管最大葡萄糖重吸收量意义相近，故可根据肾性糖尿出现与否来判定近端肾小管的重吸收功能。

2. 尿氨基酸检测 肾小球滤液中的氨基酸绝大部分由近端肾小管重吸收，正常人每天尿中游离氨基酸的排出量仅 1.1g，受食物中蛋白质摄入量的影响。当尿中的一种或数种氨基酸含量超过正常范围时，称为氨基酸尿。应用氨基酸分析仪对尿中的各种氨基酸作定量检测可用于判定近端肾小管的重吸收功能。

3. 尿溶菌酶和尿 $β_2$-微球蛋白的测定 当血中浓度正常时，尿内含量的增高表明近端肾小管重吸收功能障碍。

4. 肾小管对氨马尿酸最大排泌量（Tm_{PAH}）的测定 对氨马尿酸（PAH）注入体内后，可经肾小球滤过膜，并由肾小管排泌而不被重吸收。当 PAH 的血浆浓度达到一定限度时，肾小管对其排泌量达到最大而不能继续增加时，即为对氨马尿酸最大排泌量。用此量减去肾小球滤过率，即为 Tm_{PAH}。Tm_{PAH}的正常值为 60～90mg/min，它可反映肾小管的排泌功能，但测定过于复杂，临床少用。

5. 锂清除率（C_{Li}） 正常人体内锂盐含量很低，一次性服用定量的锂盐后，其绝大部分可自由经肾小球滤过，部分可经近端肾小管重吸收，而在远端肾小管无重吸收或排泌。C_{Li}与 GFR 呈平行改变，约为 GFR 的 20%～30%，在近端肾小管内锂、钠、水为等比例转运，因此 C_{Li}测定可作为检测近端小管水、钠转运功能的指标。渗透性利尿药、血容量、体位及钠摄入量等均可影响 C_{Li}的测定。

（四）远端肾小管功能

1. 尿比重与尿渗透压 均为反映尿浓缩与稀释功能的指标，固定的低比重尿或低尿渗透压表明远端肾小管浓缩功能极度下降，详见本章第三节。

2. 尿的浓缩稀释试验 浓缩试验是在机体缺水的情况下，通过检测尿比重的变化来得知远端肾小管的浓缩功能。正常人禁水 12 小时后每小时留尿，连续三次，至少一次的尿比重应＞1.026（老年人应＞1.020）。若低于 1.020 则提示远端肾小管的浓缩功能不好。尿的稀释功能试验因副作用多且不敏感，目前已很少应用。

3. 无溶质水清除率 又称为自由水清除率(free water clearance, C_{H_2O}),是指在单位时间内从血浆中清除到尿中的无溶质的水量。其计算公式为:

$$C_{H_2O}=\text{每小时尿量}\times\left(1-\frac{\text{尿渗透压}}{\text{血浆渗透压}}\right)$$

正常人尿浓缩功能好,故 C_{H_2O} 应为负值,禁水8小时后晨尿的 C_{H_2O} 为-25~-120ml/h。C_{H_2O} 可较准确的反映远端肾小管的浓缩功能,常用于评价急性肾小管坏死时肾小管功能的恢复情况或发现移植肾的早期排异。

(五)肾小管酸化功能试验

1. 尿pH 可用于鉴别肾小管酸中毒。在一般的代谢性酸中毒时,因肾小管泌 H^+ 增加、有机酸排出增加故尿pH常低于5.5。但在肾小管酸中毒时(除近端肾小管酸中毒外),尽管血pH下降,但肾小管泌 H^+ 减少或排碱增多,故尿pH常>6.2。

2. 氯化铵负荷(酸负荷)试验 用酸性药氯化铵使体内酸化,血pH降低,若远端肾小管功能正常则可通过泌氢、泌氨而酸化尿液,否则则不能。已有酸中毒者禁用。

3. 碳酸氢根重吸收排泄(碱负荷)试验 正常人肾小管重吸收碳酸氢根的阈值约为25~27mmol/L,当血浆碳酸氢根低于此值时,从肾小球滤过的90%左右 HCO_3^- 将被近端肾小管重吸收,其余被远端肾小管重吸收,尿中无 HCO_3^-。在有酸中毒的病人,当其尿pH为5.5~6.5时可以此试验作为辅助诊断方法。因方法繁杂,临床不常用。

4. 尿中碳酸氢根、可滴定酸和尿铵的测定 尿中 HCO_3^- 的直接测定可判定近端肾小管对 HCO_3^- 的重吸收功能,可滴定酸和尿铵的测定则可直接了解远端肾小管泌氢产氨的功能。尿中 HCO_3^- 的增加和可滴定酸及尿铵的减少均可造成酸中毒。

四、免疫学检查

1. 血清免疫球蛋白 B淋巴细胞在受到抗原刺激后转化为浆细胞并产生5种免疫球蛋白,即IgG、IgA、IgM、IgD、IgE,分别具有抗体特异性。其中,与肾脏疾病关系比较密切的有IgG、IgA、IgM,可表现为多株球蛋白增高(如狼疮性肾炎、冷球蛋白肾损害、肝硬变性肾损害等继发性肾脏病)和单株球蛋白增高(如多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症肾损害等)。通常,IgG的增高提示有免疫性肾脏病存在。IgE的增高常提示有过敏状态存在。过敏性紫癜肾炎及约30%~50%的IgA肾病患者可有血清IgA水平增高。在肾病综合征时,由于大量蛋白尿的丢失及免疫功能紊乱,可出现血清IgG下降。对肾脏疾病时血清免疫球蛋白的变化应结合临床进行分析。

2. 血清抗自体成分抗体 主要包括抗肾小球基底膜抗体(抗GBM)、抗肾小管基底膜抗体(抗TBM)、抗Tamm Horsfall蛋白抗体(抗T-HP)、抗肾小管刷状缘抗体以及抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)等。其中,血清抗GBM抗体的测定是诊断原发性(如急进性肾炎Ⅰ型)和继发性(如Good Pasture综合征)抗GBM肾炎以及监测治疗的必要手段;血清抗T-HP抗体测定可能有助于上、下尿路感染的鉴别,在上尿路感染者该抗体可呈阳性。近年来用于临床的ANCA检测有助于与肾脏有关的小血管炎的诊断。至于抗肾小管基底膜抗体和抗肾小管刷状缘抗体的临床意义目前尚不完全清楚。

3. 血清及尿中补体成分测定 补体系统共由13种成分及8种调节蛋白所构成,在肾脏疾病时可经经典途径和/或旁路途径被激活,参与免疫炎症的介导过程。血清中补体成分的变化可反映病人机体免疫过程中补体的消耗情况。在多种补体成分中,临床上最常测定的有 C_3 浓度和总补体溶血活性(CH_{50}),反映经典途径被激活的状况;而血清 C_4 和 C_3 致肾炎因子(C_3NeF)可反映旁路途径被激活的状况。C_3 及 CH_{50} 的降低常见于急性肾小球肾炎的早期(约8周左右)、毛细血管系膜肾炎和狼疮性肾炎的活动期。此外,在部分肾小球疾病时,由于肾小球基底膜的损伤或细胞转运功能的改变,C3、C5b-9等补体成分还可自尿中排出增加,尿C5b-9的增高常见于膜性肾病的早期。

4. 循环免疫复合物 血液中循环免疫复合物(CIC)过高常提示机体网状内皮系统功能失调或有较多可溶性免疫复合物形成而未被清除。由于方法的可靠性欠佳以及CIC与肾脏病的关系并不十分确切,故CIC测定的临床意义有限,目前仅用于监测某些已知与CIC有关的肾炎活动性,如狼疮性肾炎、急进性肾炎Ⅱ型、感染性心内膜炎性肾损害等。此外,血清冷球蛋白也是一种免疫复合物,当其过多时可导致肾脏损害。

五、肾脏疾病常用的影像学检查

影像学检查方法是临床上了解肾脏形态及功能

的常用检查手段之一。

(一) X线检查

1. 泌尿系统平片 又称为腹部平片，包括上腹部双侧肾区、中、下腹部、盆腔的脏器、组织和骨骼的X线相。主要用于检查有无尿路结石和肾脏钙化现象，还可了解肾脏大小、外形变化、肾脏的位置以及腰大肌、腰椎等周围软组织及骨骼结构的改变。

2. 排泄性尿路造影 又称为静脉尿路造影(IVU)或静脉肾盂造影(IVP)。通过静脉注射三碘化合物造影剂(如泛影葡胺、碘肽葡胺、碘苯六醇及碘异肽醇等)，由于造影剂经肾小球滤过后在肾小管被浓缩，浓缩后含造影剂的尿液由肾脏的集合管排出，可以清楚的显示两侧肾实质、肾盂、输尿管和膀胱。凡疑有这些部位病变者均可考虑作静脉尿路造影检查。有过敏史(尤其是对碘过敏者)；有严重的心衰、肝肾功能不全、多发性骨髓瘤、嗜铬细胞瘤、恶液质等疾病以及妊娠期的妇女均禁用此项检查。

3. 特殊的静脉尿路造影 主要包括以下几种方法：

1) 肾实质厚度体层造影 当静脉注射的造影剂还未达到集合系统前时，摄取厚度为2cm以上的体层相，可清楚的显示肾实质。主要用于了解肾脏的外形、肾实质结构、鉴别肾肿块的囊实性等。

2) 大剂量静脉滴注尿路造影 在部分有肾功能不全而又确需作静脉尿路造影的患者，可用50%泛影钠或60%泛影葡胺加入葡萄糖内以1.5～2ml/kg作静脉点滴，并在短时间内迅速摄片。在用药前后应充分给予补液。这种方法仍有导致急性肾小管坏死的可能性，故临床上需严格掌握使用。

3) 肾性高血压时的静脉尿路造影 快速注射连续静脉尿路造影可显示微小的肾内血流异常所引起的解剖及功能改变。对肾功能不全者应慎用。

4. 逆行肾盂造影 经膀胱、输尿管插管将造影剂注入，使肾盏、肾盂显象。此法不受肾功能的影响，主要用于IVU达不到诊断目的的病例。由于插管易致上行感染，故使用受到一定的限制。有严重的膀胱疾患、下尿路感染或出血者禁用。

5. 肾穿刺造影 若患者有某些特殊原因不能作IVU或逆行肾盂造影时，可考虑进行此项检查。即将造影剂经肾穿刺注入肾内后照相。主要用于诊断肾积水、肾结核、肾积脓和肾囊肿等。对肾实质肿瘤、有出血性疾病、肾区附近的皮肤感染或腰部组织有损伤者不宜使用。

6. 排尿性膀胱尿道造影 排尿排空膀胱后，使造影剂充盈膀胱致有排尿感时照相，主要用于检查膀胱输尿管返流性肾病。

7. 肾血管造影 包括肾动脉造影和肾静脉造影。

1) 肾动脉造影 可采用腹主动脉及肾动脉造影或选择性肾动脉造影的方法。近年来还可应用电子计算机作数字减影式血管造影。可显示肾动脉主干及其分支。适用于肾血管性高血压、肾血管病变、肾脏占位性病变、创伤、肾移植前后的检查。对有过敏史、严重肝肾功能不全、主动脉高度硬化及血液病患者慎用或禁用。

2) 肾静脉造影 由股静脉向肾静脉插管注入造影剂。除一般摄片外亦可利用数字减影技术提高分辨率，可显示2～5级以上的血管分支。主要用于诊断肾静脉血栓形成、瘤栓形成、肿瘤压迫肾静脉等疾病，还可用于观察脾肾静脉分流术后吻合口情况等。此项检查常见的合并症为肾静脉血栓脱落形成肺栓塞、造影剂对肾功能的损害、穿刺部位出血等，临床应用时应给予注意。

(二) 电子计算机体层检查

电子计算机体层摄影(CT)是一种对软组织有很高分辨率的影像学诊断方法，它将电子计算机与X线摄像相结合，可清晰的显示肾脏轮廓、肾周围间隙及其与邻近脏器的关系，可用于对肾肿瘤及肾区肿块的定位定性诊断、对静脉尿路造影及B超不能明确的肾脏占位病变的进一步检查、肾创伤后异常改变的判定、肾移植前后了解肾脏位置等。CT为无创性检查，但因技术性强，价格昂贵，故不宜常规使用。主要用于提高发现和鉴定肾脏占位病变的可能性质，尤其在肾功能不全时有较高的诊断价值。

(三) 磁共振检查

磁共振(MRI)是近年来发展的一种影像学新技术，它将所探测的人体在磁共振过程中发出的电磁波信号经计算机处理后，可进行图像重建，通过对波谱的分析，还可了解组织器官的代谢功能以及多种生理、生化信息。与CT相比，MRI无辐射损伤，密度分辨率较高，应用适应证与CT类似，但由于其空间分辨率不如CT，检查耗时长且十分昂贵，目前在肾脏疾病诊断中的应用并不多。

六、放射性核素检查

利用可参与体内吸收、分泌、排泄、代谢及分布的放射性核素，根据核电子仪器探测结果分析，

可对肾脏形态、功能以及与肾脏有关的体内极微量的激素或生物活性物质进行检测，对肾脏疾病的诊断有重要价值。

（一）肾图

应用^{131}I-邻碘马尿酸或^{99m}Tc-二乙三胺五醋酸注入静脉，在一定的时间内于肾区所描记到的放射性升降曲线称为肾图，由此可得到核素在肾内的聚集和排泄数据。此曲线的上升高度及速度可反映肾有效血浆流量和肾小管上皮的排泌功能。曲线的下降速度则可反映尿流量及上尿路的通畅情况。肾图可自两侧肾区分别测得，故为检查分肾功能的方法之一。另外，还可被用于了解分侧上尿路通畅情况和上腹部肿物与肾脏的鉴别诊断。应该注意的是：肾图异常对肾脏疾病的诊断并无特异性，其结果需结合临床进行分析。

（二）肾显像

1．肾动脉灌注和血池显像　静脉注射快速显像剂后用γ照相机以秒计时在后腰部连续照相，可得到显像剂随血流陆续灌注至肾动脉及血管床的系列影像。若应用^{99m}Tc标记的红细胞进一步检查，可得到肾血池显像。肾动脉灌注和血池显像主要用于了解病变或移植肾脏的供血情况、评价肾动脉病变、观察肾栓塞的发生情况和溶栓疗效以及通过评估血运状态对肾脏的占位病变性质作出诊断。

2．肾静态显像　静脉注射某些慢速通过肾脏的显像剂，使其在较长时间内聚集在肾实质内，一小时后可获得肾实质影像。本法的特点是即使当血尿素氮高于17.9mmol/L（50mg/dl）或血肌酐高于440μmol/L（5mg/dl）时，仍可较为灵敏的显示残余肾组织。可用于了解肾脏的畸形和萎缩、检出占位病变、缺血性病变、瘢痕和外伤、在尿毒症时了解肾脏的大小及形态。

3．泌尿系动态显像　静脉注射快速显像剂后用γ照相机以分钟计时连续照相，既可得到肾实质影像，又可随着显像剂随尿流经肾盏、肾盂、输尿管直至膀胱而获得相关部位的显像。可以用于了解肾脏形态和功能、尿路的通畅情况、观察有无尿瘘发生、对移植肾进行监护以及在尿毒症时了解残余肾的功能。

4．膀胱显像　利用导尿管将显像剂直接注入膀胱或静脉注入显像剂，可在病人的配合下对其憋尿前、憋尿后突然排尿时的排尿过程进行连续快速照相，观察输尿管或肾内有无放射性增加，可了解是否存在膀胱输尿管返流或下尿路的梗阻。若排尿时记录尿量，同时测膀胱区的计数率，还可了解膀胱残余尿量。

（三）有效肾血浆流量（ERPF）和肾小球滤过率测定

利用γ相机及放射性显像技术，用放射性标记的类似物可替代经典的菊粉和对氨马尿酸注入体内，用心前区放射性测量替代多次取血，用膀胱区放射性测量替代多次导尿，可绘出放射性清除曲线，并计算出ERPF、GFR和滤过分数。此法十分方便。有助于确定肾功能状态，结合肾实质动态显像还可对肾功能受损部位作出初步判定。

除了上述检查之外，近年来，还发现口服血管紧张素转换酶抑制剂巯甲丙脯酸后因抑制患侧肾脏血管紧张素Ⅱ生成使出球小动脉扩张，可明显改变单侧肾动脉狭窄病人的肾图或肾动态显象形态，而对健侧肾无影响，故可较常规肾图或显象更灵敏、特异地检出单侧肾动脉狭窄。放射性核素检查还可被用于与肾脏疾病有关的血容量测定、骨显像、心肌显像、脑血流和肺灌流显像以及肿瘤显像等。

七、超声波检查

肾脏的解剖结构使其具有固定的超声形态。因此，超声波检查是观察肾脏位置、大小、形态和内部结构以及肾脏与周围病变关系的无创性检查方法。由于它有快速、无痛、重复性强的特点，又不受肾功能变化的影响，因此在临床上应用极为广泛。根据我国不同单位的测量资料，正常成人的肾脏大小因人而异，平均长约10～12cm，宽约5～6cm，厚约3～4cm，集合系统占肾实质影像宽径的1/2，中央无回声区小于1cm。一般说来，男性肾脏体积略大于女性，若以标准体表面积1.73m^{2}校正后则无显著差异。肾脏体积在40岁以后随年龄增长而逐渐减小，80岁以后可减小20%左右。

肾脏的超声波检查在临床上主要用于发现肾下垂、肾先天畸形（如肾缺如、马蹄肾、肾发育不良等）、肾内囊性病变、肾结石、肾肿瘤等。在肾外伤、肾脓肿或肾周围脓肿、肾结核、肾静脉血栓和弥漫性肾脏疾病时，超声波检查均可提供一些有意义的线索。它还可作为移植肾、无功能肾以及肾活检或肾脓肿、囊肿穿刺的定位手段。多普勒超声还可作为对大动脉、静脉血管病变的无创性检查手段。另外，对于患有左肾静脉压迫综合征者，超声波检查可见"胡桃夹现象"，即左肾静脉在主动脉和肠系膜上动脉之间受压所显示出的左肾静脉扩张现象，对此超声波具有重要的诊断意义。

八、肾脏活体组织病理检查

肾脏活体组织检查是获取肾脏病理标本的重要手段、对肾脏疾病明确诊断、指导治疗及判断预后具有重要意义。肾活检的方法有多种，如开放肾活检直视下取材、经皮肾穿刺活检及经静脉取材肾活检等。目前临床上应用最为广泛的是经皮肾穿刺活检法。标本经光学显微镜、免疫荧光、免疫组织化学和电子显微镜检查，即可对肾脏疾病作出病理诊断。近年来还有人将分子生物学技术引入对肾穿刺活检组织的检查，用原位杂交竞争性或原位聚合酶链式反应（PCR）的方法对与致病有关的目的基因进行定量或定位测定，以期进一步提高肾活检标本的诊断应用价值，但其临床实用意义尚未确定。

（一）肾穿刺的适应证与禁忌证

只要没有肾穿刺的禁忌证，凡各种弥漫性肾脏疾病均可进行肾穿刺活检。对原发性肾脏病的病人，如有不明原因的肾功能急剧恶化或急性肾功能衰竭、急性肾炎综合征治疗2个月以上病情仍无好转、肾病综合征经激素规律治疗8周以上仍无效者，均应及时进行肾活检。以明确诊断并指导治疗；对诊断不清的无症状血尿或蛋白尿患者，可酌情作肾活检以确诊并了解预后；对临床无法确诊但怀疑有继发性或遗传性肾脏病者，或虽已确诊但需病理资料指导治疗者、移植肾功能减退原因不明或疑有原发肾脏病在移植肾中复发者，肾活检病理检查均具有重要的诊断价值。

经皮肾活检的禁忌证如表14-1-1所示。其中，若出血倾向、高血压、泌尿系感染、腹水、心衰、低血容量等能经治疗纠正，仍可考虑肾活检。

表14-1-1 经皮肾穿刺活检的禁忌证

绝对禁忌证	相对禁忌证
明显出血倾向	活动性肾盂肾炎，肾结核，肾盂积水或积脓，肾脓肿或肾周围脓肿
重度高血压	肾肿瘤，肾脏动脉瘤
精神病或不配合操作	多囊肾，肾脏大囊肿
孤立肾	肾脏位置过高（深吸气时肾下极无法达到第12肋以下）
小肾	游离肾
	慢性肾功能衰竭
	过度肥胖、高龄、妊娠
	重度腹水
	其它疾病致病人无法承受穿刺（如心衰、严重贫血、低血容量）

（二）经皮肾穿刺的注意事项

肾穿刺前通常应向病人解释检查的目的及操作过程，取得病人的认可及配合，并学会短暂憋气和卧床排尿，同时化验出、凝血时间，血小板计数及凝血酶原时间以了解有无出血倾向；化验肌酐清除率、血肌酐和尿素氮以了解肾功能；作肾图了解分肾功能；作B超了解肾脏的大小、活动度及位置；查血型并备血等。一般应在术前2～3天给予口服或肌注维生素K。急性肾功能衰竭的病人常有易出血的倾向，可于肾穿刺前日酌情输注新鲜血小板。严重肾衰者还可先作血液透析数次，但应注意最好在穿刺前24小时停透析并复查凝血时间，确认无肝素作用存在。总之，对各种可能的影响因素都应尽量在肾穿刺前予以纠正。

肾穿刺活检可通过经验定位、在B超引导下或由静脉肾盂造影定位进行。一般应由肾脏专科医师进行操作，并取得病理医师的配合以及时对活检标本进行适当的处理。肾活检的具体实施方法请参见有关专业书籍。

肾穿刺后应压迫穿刺点数分钟，嘱病人卧床24小时，密切观察其脉搏、血压及尿沉渣的变化。应鼓励病人饮水以防止穿刺时肾脏的出血形成血块堵塞尿路。

（三）肾穿刺的并发症

经过多年的实践及技术改进，肾穿刺的成功率已可达90%以上甚至100%。但由于经皮肾穿刺是一种有创性检查，故仍可出现不同种类和程度的并发症。

1. 血尿　临床上最为常见，几乎所有病人都会出现镜下血尿，部分可有肉眼血尿，绝大部分病人的血尿均不伴有脉搏、血压、及血色素的变化，经卧床可在数日后逐渐消失，一般不需特殊治疗。少数病人可有严重出血，表现为反复排出较大的血块，尿中血色素明显增高达每分升数克以上，可伴有血压下降、脉搏加速、出冷汗等休克征象，常提示肾脏有严重损伤或有较大的血管破损。对此常需及时输血、输液以防治休克，必要时可作选择性肾动脉造影明确出血部位，并经导管作栓塞治疗，万不得已时还可考虑外科手术结扎出血血管或作部分肾切除。

2. 肾周血肿　肾穿刺后约半数以上病人可有经B超或CT检查可发现的肾周小血肿，一般无任何症状，2周以内可自行吸收。少数病人可有大血肿形成，因出血量多常延迟出现，病人可有明显的腰痛或腹痛及相应体征，有时可见血色素下降和轻度发热。对此除需卧床、给予相应的止血、抗休克等处理之外，应注意给予抗菌素预防血肿继发感

染。B超检查常被用于对肾周血肿进行诊断和监测。

3. 动静脉瘘 约15%左右病人在肾穿刺后出现动静脉瘘，多数在数月内自愈。但其中仅0.1～0.5%可出现临床表现，多发生于有高血压、肾硬化、肾间质纤维化和严重动脉硬化者。可表现为严重血尿或肾周血肿、顽固高血压、腰腹部出现血管杂音，甚至有进行性心衰发生，对此用选择性肾动脉造影给予栓塞治疗常可获得满意疗效。

4. 感染 发生率低于0.2%，应予预防并及时处理。

5. 其它 如误穿其它脏器、穿通肾盂形成尿性囊肿、肠梗阻、肾动脉瘤等，均极为少见。

由于肾穿刺具有上述并发症，故通常应在医生的密切观察下进行，不宜穿刺次数过多，禁忌行双侧肾穿刺，对各种并发症应积极予以防治。

肾脏疾病的病理表现请参见有关章节。

第五节 现代科学信息与技术对肾脏病学的影响

泌尿系统疾病是一组常见多发疾病，其中又以肾脏疾病最为常见。由于这组疾病对人民健康、尤其是青壮年人群的危害很大，因此，一百多年来、世界上许多国家都相继投入了大量人力、物力对肾脏疾病的病因、发病机制、病理特点、临床表现、诊断方法及治疗措施等问题进行研究，并不断取得一些新进展，逐步深化着我们对肾脏疾病的认识。在这一过程中，现代科学信息与技术的进步对肾脏病学的发展具有重要影响。

肾脏病学的发展大体上可分为四个阶段：从上一世纪20年代起，自从英国医生R. Bright描述了肾炎的临床表现后，人们对肾脏的各种疾病逐渐开始有所认识，并对不同种类疾病的临床特点及诊治积累了初步经验；本世纪的50～60年代，随着免疫学的进展，免疫学诊断技术如免疫荧光、放射免疫测定等被广泛应用于肾脏病临床及研究领域，同时，肾脏活体组织检查和电子显微镜检查得到应用，使肾脏疾病的病理特点及其临床表现被进一步深入认识，新的理论和诊疗技术不断涌现。在这一阶段，肾上腺皮质激素和其它一些免疫抑制剂被用于肾小球肾炎的治疗、透析方法得到改进，肾脏移植获得成功，这些均使肾脏病人的预后得到了很大的改善，大大推动了肾脏病学的发展。1962年，国际肾脏病学会在巴黎正式成立，世界各国的肾脏病研究学术机构也纷纷应运而生，进一步加强了肾脏病学的国际间交流与合作；我国的肾脏病专业开始于这一时期，开始是应用细胞毒类药物（氮芥）、肾上腺皮质激素及中药中西医结合治疗肾小球肾炎，继而开始了肾活检病理检查、血液透析及肾移植。同时也开始了与肾脏病有关的一些实验研究如蛋白质代谢等，并建立了我国的肾炎代谢研究室。到70～80年代，肾脏病学无论在临床或理论研究方面都进入了十分活跃的阶段，在肾小球疾病、肾小管-间质疾病、继发性、遗传性、中毒性或药物性肾脏病的诊治方面积累了极为丰富的经验，对这些疾病从病理形态、病理生理过程、病理与临床及预后的关系等方面都有了较为完整的认识。此外，随着实验生物学、生物化学、组织化学、临床免疫学等基础学科理论与技术的进展，各种肾脏病的实验动物模型先后建立，许多肾脏实体细胞在体外培养获得成功，各种多肽生长因子、细胞因子、血管活性物质和具有生物活性的化学分子相继被发现，并被证实在肾脏疾病的发生和发展中具有至关重要的作用，这些发现及研究进展使人们对于肾脏疾病的认识从整体、器官水平跨上了细胞、亚细胞水平的新台阶，使肾脏疾病的发病与进展机理更为深化，临床的诊治手段也有了一定的进步，有关的研究进展在本篇的各章中都将有较为详细的阐述。

进入90年代以来，由于细胞生物学和分子生物学技术的应用及迅猛发展，肾脏病学也开始步入了一个细胞及分子生物学的新时代。随着分子杂交、免疫杂交与蛋白质化学、基因转移和基因治疗技术在实验肾脏病学研究中的应用，揭示各种肾脏病时细胞外刺激向细胞核内的信号传导、细胞内基因表达的调控机制、各种基因改变与疾病的关系，并试图从整体、器官、细胞和基因水平进行不同层次的治疗干预等，都已成为肾脏病学领域的前沿课题。同时，随着分子及细胞病理生理学、分子遗传学、分子药理学、分子及细胞免疫学的出现及进展，人们对肾脏疾病的本质得以认识并从根本上对其进行防治亦可望实现突破。细胞生物学与分子生物学在肾脏病学方面的应用与研究进展表现在以下几个方面：

一、泌尿系统关键蛋白质的基因克隆及其表达调控

目前，许多与肾脏结构、功能有关的关键蛋白质基因都已被克隆出来，主要包括：

（1）细胞的结构蛋白：即细胞膜上的功能蛋白

(如整合素、细胞粘附分子)、细胞骨架或基质蛋白(如胶原、层粘连蛋白、纤维粘连蛋白、肌动蛋白)、或转运蛋白(Na^+-K^+-ATP 酶、Ca^{2+}-ATP 酶、Na^+/H^+离子转运体、K^+-通道、葡萄糖载体以及各种药物载体)等;

(2)信号转换蛋白、激素及其受体:如磷脂酶、G蛋白、部分与细胞信号传导有关的蛋白激酶、肾素、血管紧张素原及其受体、心房肽及其受体、内皮素、血管加压素及其受体、醛固酮及糖皮质激素的受体、多种生长因子及其受体、多种细胞因子及其受体、促红细胞生成素及其受体等;

(3)其它蛋白:如 Tamm-Horsfull 蛋白、碳酸酐酶、钙结合蛋白、血管紧张素转换酶、gp330Heymann 肾炎抗原、p30 肾炎抗原等。

基因表达的调控是理解疾病状态下细胞功能改变的重要环节,也是分子肾脏病学研究的热点之一。目前,一些与肾脏病有关的基因表达调控机理已逐步阐明。例如,已经查明在肾素基因的5′端有多个调节区域,它们可分别与糖皮质激素、性激素、cAMP 等结合,调控肾素基因的转录和表达;又如内皮素基因的5′端存在着正调控和负调控区域,并含有 AP-1 和核转录因子的调节位点,不同的刺激物(如 Ang Ⅱ、TGF-β、佛波酯、内毒素等)或抑制物(如心房肽、一氧化氮、胰岛素及某些药物等)可通过与这些调节区的结合或影响其信号传导过程而调节内皮素的基因表达;此外,对于血管紧张素原、心房肽、ACE、AVP 及上述许多基因的表达调控机理均已得到或部分得到了阐明。这些基因的克隆与表达调控机理为泌尿系统结构和功能的深入研究以及深入认识各种功能蛋白及生物活性物质的合成和相互作用奠定了分子生物学基础。推动了肾脏生理和病理学的发展。

二、肾脏细胞生长、增殖及分化的细胞内信号传导途径及其基因调控

许多肾脏疾病、尤其是肾小球疾病的炎症及硬化过程都与细胞生长、增殖及分化的异常有关。近年来,关于细胞生长、增殖及分化的细胞内信号传导途径及其基因调控的研究取得了令人瞩目的进展。由于在细胞生物学领域对不同细胞内信号传导途径的逐步认识,发现不同刺激可能具有共同传导途径,不同途径之间又有相互作用,许多细胞因子、生长因子和血管活性物质对肾脏不同细胞的信号传导作用机制已得到了初步阐明,如在肾小球系膜细胞,$AT_Ⅱ$、AVP 等血管活性肽与其受体结合以后,可通过 G 蛋白介导分别使细胞内钙增高并激活蛋白激酶 C,后者的活化与细胞增殖有关;又如 PDGF、EGF 等多肽类生长因子的受体具有酪氨酸激酶活性,可通过癌基因表达产物 ras/raf 的介导,激活分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、进而活化细胞核内的转录调节因子,引起细胞的增殖反应。晚近,人们还发现在细胞内 MAPK 家族的不同成员 ERK_1/ERK_2、JNK/SAPK 和 p38/RK 可分别通过不同途径传导细胞的增殖信号。此外,采用分子生物学的手段,细胞分裂周期中的一系列关键基因(如细胞分裂周期基因、细胞周期蛋白等)已被克隆,细胞编程性死亡的有关基因也陆续被发现,因此、与细胞增殖、分化相关的各种因子和癌基因、抗癌基因对细胞周期基因的调控机理正在逐步被揭示。目前,对于肾脏实体细胞的有关研究也已开始。

三、肾脏疾病发病与进展的细胞及分子生物学机制

三十多年来,人们对于肾脏疾病的发病机理的认识不断深入。近年来,细胞生物学与分子生物学技术愈来愈广泛的应用已使人们对以往细胞内的一些极微量物质的定量测定成为可能。已发现在肾小球的损伤中,肾小球固有细胞不仅是免疫损伤的“受害者”,同时也是肾小球病变的“主动参与者”,都可以通过自分泌或旁分泌的方式释放各种炎症介导物质如细胞因子或生长因子,并可引起细胞外基质的增多,促进肾小球硬化过程。各种细胞因子在肾小球损伤的不同阶段的作用及其相互调节以及与细胞外基质形成、肾小球硬化之间的关系也正在被深入研究。另外,还发现在肾小球炎症过程中的淋巴细胞浸润也有释放并调节其它炎症介质的作用。这些研究的进一步深入必将为肾脏疾病的发病机理提供更多的新理论和新认识。

四、肾脏疾病的基因定位与基因诊断

分子生物学技术的应用为遗传性肾脏病的研究及诊断带来了令人振奋的进展。1985 年国外学者首先报告成人常染色体显性遗传多囊肾(ADPKD)的基因突变定位在第 16 对染色体短臂上以来,迄今国际上已分离、克隆了多种有关的 DNA 探针,并开展了产前诊断。我国已观察到白种人患者适用

的3′-HVR及24-1两种主要探针也可与中国患者染色体DNA限制性片段杂交，从而为本病的流行病学调查与管理、产前诊断及指导优生工作做了准备。遗传性肾炎（Alport′s病）的突变基因-胶原$IV_{\alpha5}$链基因已于1990年被克隆出来，目前也已被用于产前诊断，我国这方面的工作正在开展中。此外，分子生物学技术还被用于对主要组织相容性基因复合物与某些肾脏病发病的关系、HLA分子在免疫介导的肾脏疾病中的作用的研究以及乙型肝炎相关性肾病的临床诊断等。应用PCR技术与原位杂交技术测定肾活检组织成分中的炎症、硬化因子等目的基因的表达也已开始用于实验研究。

五、肾脏疾病的基因治疗

基因治疗是应用基因工程和细胞生物学技术，将功能正常的基因转移到病变细胞或体细胞中，以期通过导入基因的表达，补充缺失的或失去正常功能的蛋白质，或抑制体内某些致病基因的过多表达，进而达到治疗目的的方法。肾脏疾病的基因治疗目前还在探索过程中，距离用于临床还有较大差距，但在动物实验中已开始使用反意目的基因、基因转移或基因敲除的技术来探讨阻断炎症过程或终止肾小球硬化的进展的可能性。

六、利用基因工程的手段生产治疗肾脏疾病的有效药物

目前，应用基因工程已可生产许多活性多肽类物质，如重组人促红细胞生成素、心钠素、超氧化物歧化酶等，均可用于或即将用于有关肾脏病的临床治疗。这方面的研究已展现出良好的前景。

除了生物医学技术的进步之外，生物工程技术的发展对肾脏疾病中的血液净化学引入了更多的技术改进，透析器不断向小型化、高效率的方向发展，便携式的人工肾已经问世并逐步改进；电子技术的发展，使得透析液的自动配比系统、血液和透析液监视系统可实现电脑管理，进一步趋于简便、安全、可靠和准确。电子计算机的广泛普及和应用，为医学教育、人员培训、病理资料的管理提供了极大的方便，远程计算机网络的建立还为国际间、不同单位间的信息交流和病例会诊创造了条件。总之，充分利用现代科学技术的成果和进步，结合整体、器官、细胞和分子水平的综合研究，必将使肾脏病学获得更大的发展。

（李晓玫　王海燕）

参考文献

1. 王海燕主编. 肾脏病学. 第三版. 北京：人民卫生出版社，1996
2. 叶任高、沈清瑞主编. 肾脏病诊断与治疗学. 北京：人民卫生出版社，1994. 1～125
3. 黎磊石. 分子生物学与临床肾脏病. 中华医学杂志，1995，75(4):195
4. Brenner BM, Rector Jr FC. The Kidney. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1994
5. Couser WG. Research opportunities and future directions in glomerular disease. Seminars in Nephrology, 1993, 13(5):457
6. Miller DE, Noble NA, Yu X, et al. Molecular and cellular biological techniques in the study of glomerular diseases. Seminars in Nephrology, 1992, 12(6):506
7. Miller RT. The impact of molecular biology on understanding renal signal transduction. Seminars in Hephrology. 1992, 12(5):516
8. Schrier RW, Klahr S. The future of nephrology. 1990, Am J Kidney Dis, 16(6):590
9. Schrier RW, Gottschalk CW. Diseases of The Kidney. 5th ed. Boston: Little, Brown, 1993. 3～510
10. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds). CECIL Textbook of Medicine. Philadelphia: Saunders, 1992, 477～499
11. Wilson JD, et al. Harrison′s Principles of Internal Medicine. 12th ed. New York: Health Professions Division. 1991, 1131～1144

第二章 水、电解质和酸碱平衡紊乱

第一节 水、钠代谢及其障碍

一、概述

水、钠是组成机体成分的重要部分。正常人含水量依年龄性别而不同，新生儿及幼儿含水量最多，可占体重的70%～80%；成年人含水量甚为固定，一般为55%～60%左右，其中男性较女性略多，60岁以上含水量逐渐减少。钠盐在体内可分为可交换及不可交换性两大部分，后者虽然含量不少（约占总钠量40%），但大多数存在于骨骼中，并不参与日常代谢活动，因此相对不重要。日常所讨论的钠盐是指可交换的部分，其中除2%～5%在细胞内以外，其余均在细胞外液中。水虽然可以自由通过细胞膜，但是钠盐却不能自由通过，而钠盐在体内总是以溶解于水并大多以NaCl状态存在，因此实际上体内的水分是以细胞内液或细胞外液两大形式存在。其中细胞内液约占体重40%，细胞外液则占体重20%。细胞外液又分为流动于血管内的血管内液，即以血浆形式存在的，占体重5%，另外15%是存在于组织间液，含蛋白极低。其他电解质成分基本一样，仅仅因为Gibbs-Donnan效应的关系，使血浆中阳离子略高于、阴离子略低于组织间液。钠离子［Na^+］在细胞外液中浓度（140～145mmol/L）远较细胞内液（约20～30mmol/L）为高，这一方面是由于细胞对Na通透性很差，另外在基底侧（basolateral）膜端有钠泵，该泵运转时一方面可以将Na从细胞内泵到细胞外，从而促使细胞内Na浓度维持在低值；另外一方面在$3Na^+$泵出的同时，可以将$3K^+$转移到细胞内。但同时由于基底侧膜对K^+通透性较高，其中$1K^+$可以通过K^+通道逸出细胞外，因此造成细胞内电负性。钠泵是一种运转蛋白，运转时消耗ATP，在能量代谢障碍时运转可以出现障碍从而导致许多病理生理过程。

细胞膜是半透膜，膜内外离子浓度的改变所产生渗透压的变化，可以改变细胞内的水分。当细胞外渗透压较细胞内相对为高时，水分可以从细胞内析出到细胞外；相反，细胞外渗透压较细胞内相对为低时，水分则可以从细胞外进入到细胞内。由于Na^+为细胞外液中所含有的离子最多的一种，且又总是和Cl在一起，分子量又很小，所以它是决定细胞外液渗透浓度的最主要因素。另外Na总是溶解于水中，因此：①Na^+浓度实际上反映水与钠相对比例。即使总体Na并无改变情况下，如果水相对过多，则仍可出现低Na血症。相反，水相对过少，则出现高Na血症。通常血钠浓度情况并不真正反映Na、水的绝对量，而更重要的是决定血渗透压。②由于Na主要分布在细胞外液，所以Na总量改变，是决定细胞外液容量的关键因素。临床上，水代谢与钠代谢除极少情况下可以完全分开外，绝大多数是相互交错在一起，处理时也必须相互注意，因此叙述时合并在一个分节下加以讨论。

二、水代谢正常调节

正常人水的平衡包括水的摄入和产生，以及排泄两大部分，二者经常保持平衡。摄入水依各人情况不一，主要受渴觉控制。但环境、习惯、以及文化背景不同等也可以影响。肌体在代谢时可产生一些水，称为内生水，其量不多，约150～300ml，但在肾脏严重障碍而致排水障碍时，在调节水平衡时，该部分仍需加以考虑。水的排泄途径可以由皮肤、胃肠道、呼吸道、以及肾脏等等，其中除肾脏可以通过复杂机制加以调节外，其余部分可调节性甚少。肾对水的调节是通过改变尿液的稀释或浓缩程度而完成，后者是在下视丘分泌的抗利尿激素精密作用下而完成。

（一）渴觉中枢

为最强大防护失水的机制。正常人在渴觉保护下，如果在水来源无限制并水分吸收无障碍背景下，可以通过增加饮水以抵御任何程度的失水。感受渴觉的中枢在下视丘，大多数人认为在视丘前侧部，与参与感受因为渗透浓度而影响AVP分泌的部位极为相近，二者有一部分根本不能分开。血浆渗透压升高，是刺激渴觉中枢兴奋的最主要刺激，在人实验中一般血渗透压上升到295mOsm/kg·H_2O时即有明显口渴感觉。注射尿素，葡萄糖等虽然可以提高血渗透压，但并不诱发渴觉；而注

mOsm/kg. H_2O 高渗盐水、甘露醇等不透过细胞膜的物质而使血渗透压上升、则可明显诱致渴觉。除血浆射高渗盐水、甘露醇等不透过细胞膜的物质而使血渗透压上升，则可明显诱致渴觉。除血浆渗透压外，口咽部甚至上消化道一些部位可能也有一些受体，可以感受到渴觉，但大多仅是短暂的影响。大鼠注射血管紧张素Ⅱ，可以诱起明显饮水动作；但在人，该作用并不明显。血浆或脑脊液中 AVP 浓度增加也激发渴觉，该两部位心钠素（ANP）水平增高，在动物试验中也观察到可以抑制渴觉。

循环血流动力学改变可以影响渴觉。低容量，低血压时可以刺激渴觉。主要是通过动脉系统的压力感受器包括颈动脉窦，主动脉弓等。一般认为由低容量，低血压所引导的渴觉中枢的刺激，其所需要的改变程度，较可以引起 AVP（后述）分泌的程度为大（约为正常 15%）。例如正常人从卧位转为立位时，有效血容量改变可以达 10%，该量已足可引起 AVP 的分泌，但并不引起渴觉中枢的兴奋。

正常人当血渗透压约在 295mOsm/kg·H_2O 时可感到口渴，该值即为渴阈值。渴阈因人差异甚大。有实验示 AVP，血管紧张素Ⅱ（ANGⅡ）等可以降低阈值，ANP 可以提高阈值。

（二）抗利尿激素（ADH）

由下丘脑视上核及室旁核分泌。以后则从视上核沿神经轴下行并随之将神经素及醣蛋白去除而到达垂体后叶，进而贮存于该处。刺激 AVP 合成及分泌的因素主要有渗透性及非渗透性两大类。和刺激渴觉中枢一样，血浆渗透压升高，可以刺激 AVP 合成及分泌。在体外培养的视上核证实，培养液中的渗透压增加 1～2mOsm/kg·H_2O 时，即可观察到视上核内 Pre-Pro AVP 的 mRNA 增加。与刺激渴觉中枢不一样的是：改变渗透压导致 AVP 释放的所需改变程度较刺激渴觉所需程度远为敏感。但是与刺激渴觉中枢一样，血渗透压的改变也只有在可以改变细胞内外渗透压差情况下才可以引起刺激。

非渗诱性刺激包括容量性及其他一大组非容量性机制。其中容量性刺激最主要，且在许多病理情况下起很大发病机制的作用。容量性刺激主要是和有效动脉内血容量有关，许多情况下虽然身体总细胞外液已经明显过多，但有效血管内容量，特别动脉系统的有效血容量相对不足，仍然可以刺激分泌。由容量减少造成刺激 AVP 分泌，虽然其敏感度不如由渗透压改变所致的敏感，一般要在容量改变 10%左右才可诱发。但是一旦激起后，即可强烈刺激 AVP 的分泌。此时虽然血渗透压并不高，但仍然分泌过多 AVP。

疼痛、吸烟、恶心、呕吐等等也可刺激 AVP 分泌，这与许多病理过程中出现的低钠血症关系也很大。此外肾上腺皮质激素、前列腺素、内源性吗啡呔、内皮素、AVP 以及血钾浓度改变等也都可影响其分泌，但它们生理意义如何还很难确定。某些疾病，特别是某些肿瘤性疾病，中枢神经系统疾病，肺部疾病等也可出现类似 AVP 过多症状，可能是因为在上述病变中可以分泌类似 AVP 物质而致。

（三）肾脏稀释浓缩的功能

也为调节水平衡最重要机制之一。肾脏可以通过制造较血浆稀释性，或渗透浓度过高的浓缩尿液、不仅可以保持水的平衡，还可以调节血渗透压。

正常情况下，肾脏对尿液的稀释、浓缩能力可以有很大范围，约自 150mOsm/kg·H_2O～1500mOsm/kg·H_2O。肾脏这种能力是依赖于肾脏各段小管对水、钠、尿素等通透性不同，享氏襻上升支厚段离子泵主动转运，肾小管各段排列特点以及 AVP 作用等等而完成。

享氏襻下降支对水通透性甚高，但对 Na 则几乎不通透，而上升支则对水通透很低。下降支，上升支及集合管三者均呈垂直行走，几乎平行排列在一起。享氏襻上升支从髓质深部开始分细段，粗段，及皮质部。其中髓质粗段在肾脏稀释浓缩机制中起最大作用。肾小球滤过液抵达肾小管时，绝大多数（约 65%）已被近端肾小管所吸收，特别是在近曲小管（S1 段）及与其相连的直段（S2 段）。主要机制是通过位于基底侧端的 Na-K-ATPase，泵将 Na^+ 重吸收，该处伴 Na^+ 重吸收的阴离子主要是 HCO_3^-，后者则又有赖于在管腔侧刷状缘上的 Na^+/H^+ 交换机制，在碳酸酐酶作用下协助完成。该段对水通透性极高，Na^+ 重吸收后造成微量跨小管上皮渗透差，亦即管腔相对低渗性（2～3mOsmol），驱使水重吸收；另外，在 S1 段小管的起始部分对 HCO_3^- 较 Cl^- 更易吸收，则使稍后部分 Cl^- 浓度逐步上升，此时管腔中的 Cl 有效渗透压远较细胞内及管腔侧间质内的 HCO_3^- 为高，该种情况形成了一种有效渗透梯度，又使 NaCl 重吸收。上述近端肾小管的重吸收虽然能力强大，但均是等渗性，亦即到达亨氏襻的滤过液，虽然总量已大为减少，但是渗透压特别是 NaCl 基本上与血清中相

似。亨氏襻上升支厚段（mTALH）有特殊转运蛋白，可以主动将其重吸收，在重吸收过程中将 Na^+ : K^+ : $2Cl^-$ 协同转运出管腔，该转运机制可为速尿（furosemide）所阻断。上述离子被重吸后，由于水不透出管腔渗透浓度随滤液向上运行而逐渐下降，到达与远端小管相连接部时尿液渗透浓度可以低到 50mOsm/L。另外，由 mTALH 重吸收出的 NaCl 到达该处肾间质后，使局部渗透浓度增加，此时相邻部位的亨氏襻的下降支中的水分，则因为该支对水通透性很高，在相对高渗的间质作用下，可以被析出。为此，该段小管中的滤液，在越向深层走向时，渗透浓度就越高。由于亨氏襻上升与下降支的平行排列，而其中滤液走向又相互呈逆行，因此上述过程可以产生逆流倍增效应，从而使间质中的渗透浓度，在靠近深层髓质，即亨氏襻的转折部最高，越向皮质部浅层越低，到表层部皮质达到与血浆相同水平。此即肾脏间质从髓质部向皮质部形成渗透浓度由高到低的基础。另外，与亨氏襻平行的还有直血管，在肾脏深层的直血管无论下降支或上升段，它们管壁均甚薄，血流均较慢，一方面可以不致将已形成的高渗透浓度的溶质重吸收，另外其本身也可参与部分逆流倍增交换，作为维持该渗透梯度的重要机制之一。上述情况可以图 14-2-1 显示。

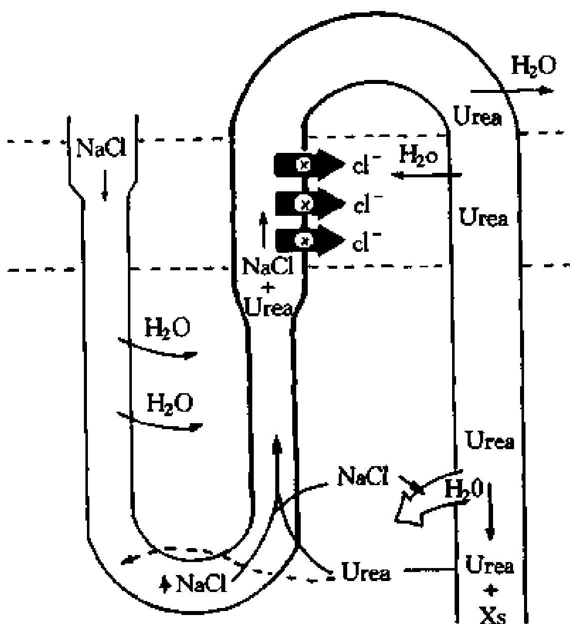


图 14-2-1　肾脏浓缩稀释逆流倍增情况

肾脏间质渗透梯度组成的成分，除 NaCl 以外，尿素也是重要部分，约占 35%～40%。肾脏皮质部分小管对尿素通透性不强，而到髓质部则有增加。髓质部集合管特别长，髓襻肾单位在 AVP 作用后，通透性则更可明显增加。尿素在髓质部小管诸段高通透性、特别是髓质部集合管部在 AVP 作用下通透性明显增加的特点，可以使从小管腔到肾间质的尿素也形成一个渗透梯度，后者也参与了肾脏浓缩功能的重要基础。

（四）AVP 的作用

AVP 有 V1，V2 两大组受体，其中 V1 受体又分 V1a 与 V1b 两大类、V1a 受体主要分布在平滑肌、肾小球系膜细胞，血小板等，主要激发血管收缩反应，V1b 受体在肝脏，肾上腺等，主要参与凝血因子释放，肝糖元代谢等等。肾脏中有 V1，及 V2 受体，前者在肾小球系膜细胞最丰富，作用后可影响肾小球滤过系数（Kf），以及 mTALH 的 NaCl 重吸收。V2 受体主要分布在肾集合小管，它的作用与水的通透性，尿素通透性密切相关，即抗利尿作用。

V2 受体是与 G 蛋白相耦连的受体，当 AVP 与其结合后，可以通过 Gs 蛋白循环，使细胞膜内侧的腺苷酸环化酶激活，ATP 水解生成 cAMP。后者则可使蛋白激酶 A 活化，肌动蛋白的结合蛋白失活，Villin 活化，细胞内游离钙离子增加，进而使质膜上的水通道整合到细胞表面，促使了水的重吸收。

AVP 作用下集合管的整段对水的通透性明显增加。此时，在前述关于肾脏间质从髓质到皮质渗透梯度已形成的情况下，大量水分可以被重吸收。尿液得到充分浓缩。在 AVP 含量极低时，到达集合管的水分很少能被重吸收，尿液呈稀释状态。AVP 虽然可以对整段集合管对水的通透性产生明显增加作用，但对尿素通透性的作用则仅限于髓质部集合小管，特别是深部的集合小管。这种对水及对尿素通透性改变在该段不同的意义是：由于对皮质部集合管水通透性增加，尿素通透性不增加，尿素得以高度浓缩，因此达到髓质部集合管时，尿素浓度可以达到很高数值，此时在 AVP 作用下，可以克服髓质间质由 NaCl 等所形成较高渗透浓度而进入肾间质，而参与该部高渗状态的组成。

三、钠代谢正常调节

正常人群中摄钠量依饮食习惯，地区等而相差甚大，同一个人每日摄入量也可因多种因素而改变。但实际上，尽管摄入量改变，钠平衡在短期内总是能恢复。这主要是肾脏可以迅速根据摄入的钠量多少，调节其排出量而致。除肾以外，钠还可从

粪便、汗腺等丢失，但一般量并不多，可以省略不计。同时该部分的排泄多少，不受摄入量的多少而改变。

肾脏对钠平衡的调节是通过改变肾小球滤过，以及肾小管对钠重吸收等机制而完成，由于滤过钠几乎 99% 可在肾小管重吸收，通过肾小管的重吸收的调节尤其主要。在肾钠调节过程中，有许多神经体液机制参与，现简述参与肾钠调节的感受器，以及各神经，体液因子的作用。

（一）感受器

大多数认为感受钠平衡改变的感受讯号主要是血容量的改变，血钠浓度改变虽然也可能通达中枢一些机制参与肾对钠的排泄的调节，但相对次要得多。

参与由于 Na 平衡改变所诱致的血容量改变，从而刺激钠平衡的调节的感受器主要包括在心肺循环系统中感受器，颈动脉窦、主动脉弓的感受器，以及肾脏入球小动脉上的感受器等，实际上它们是通过所感受压力或者牵张等所诱发的变化而诱发反射。因此更主要的是有效血容量，特别是充盈於动脉系统内的血容量。其中肾脏的容量感受器主要是入球小动脉上的近球小体以及远端小管起始部分的致密斑，它们主要通过对肾素分泌的调节而调节钠平衡；而肾外感受器则主要是心房、以及颈动脉窦等，它们则主要通过干预心房肽（ANP）的分泌以及影响交感神经活力等而调节。除上述以外，有不少实验提示在肝脏也有容量感受器，但它的性质以及真正生理作用等尚待进一步阐明。上述各种受体虽然对感受有效容量改变，从而反射性地改变钠平衡都起重要作用，但是由于在许多情况下，虽然上述受体并不起作用，例如心肺移植时，肾脏去除神经等，钠平衡仍能维持。因此需要它们综合一起起作用。

（二）交感神经

肾脏传出（efferent）神经中有交感神经纤维，它的末端直接分布在肾近端小管的基底侧膜。髓质部直小管上也有分布。刺激肾脏传出神经交感纤维，可以直接观察到 Na^+ 在近端小管的重吸收增加，其作用是通过 β 肾上腺素能受体起作用。肾交感神经还可兴奋 Na-K-ATP 酶的活力，使钠泵运转加强，有利于 Na^+ 从肾小管膜的重吸收。此外，交感神经还可兴奋肾素、血管紧张素系统，从而促使 Na^+ 重吸收。微穿刺实验观察到：直接刺激肾交感神经纤维，可使出入球动脉收缩、从而肾单位滤过率下降，滤过减少，也促使钠排泄减少。

（三）肾素血管紧张素系统（RAS）

包括肾素，血管紧张素原，血管紧张素Ⅰ，血管紧张素转换酶，以及血管紧张素Ⅱ等五个成份组成。其中肾素是一种蛋白酶，由肝脏合成。血管紧张素原为其底物，作用后转化为十肽的血管紧张素Ⅰ，后者再经转化酶（主要在肺，血管内壁，肾小管刷状缘等）作用后转化为具有强大生物活性的物质-血管紧张素Ⅱ（ANGⅡ）。

ANGⅡ受体有两型，即Ⅰ型（AT1）及Ⅱ型（AT2）。

ANGⅡ可以有许多生理作用，包括对血管平滑肌收缩，刺激肾上腺小球带产生醛固酮，刺激中枢产生渴觉及盐欲，兴奋交感神经轴，以及参与生长等作用。对于肾 Na 的调节包括影响血流动力学，直接肾小管作用，以及通过醛固酮而完成。

ANGⅡ可以促使肾出入球小动脉收缩，在正常情况下，其对出球小动脉的收缩作用超过对入球小动脉的作用。因此肾小球毛细血管跨膜压增加，滤过相对增加。如此则使由出球小动脉所伸延而盘绕于近端肾小管周围毛细血管中的胶体渗透压上升，静水压下降。这种改变，有利于将已经滤过的水，钠重新吸收。近端肾小管特别是 S1 段膜面上有丰富 ANGⅡ受体，当与 ANGⅡ结合后，可以刺激 Na^+-H^+ 交换以及 H_2O 的重吸收。ANGⅡ作用后醛固酮合成增加，后者主要作用于肾小管的远端连接小管特别是皮质部的集合小管的主细胞，促使 Na^+ 重吸收和 K^+ 的分泌。

（四）ANP

是主要由心房合成的含 28 个氨基酸的多肽，心房扩张是刺激其合成的最主要因素。ANP 受体有二大类，Ⅰ类（R1）受体结构上有颗粒性鸟苷酸环化酶（GC）部位，当 ANP 与其结合，产生 cGMP，并以此第二信使，通过进一步的信号传导的作用于效应器。Ⅱ类受体上无 GC 部位，又称 C 型受体，ANP 结合后则被清除。

ANP 主要作用于肾脏内髓集合小管，可以抑制基底侧膜上的氨氯吡咪敏感的 Na^+ 通道，从而抑制该部位 Na^+ 的重吸收。除此以外，ANP 还能增加肾小球毛细血管滤过分数，使 GFR 上升。有实验提示 ANP 还能通过影响肾小管，肾小球反馈机制而增加 GFR，但作用可能较轻微。此外，除作用于肾脏以外，ANP 对全身血管壁也都起作用，使它们对水的通透性明显增加，从而使血管内血容量下降。近来有趋势认为这种作用可能是 ANP 对细胞外液调节的最主要机制。

（五）其他

一般认为在容量过多过，机体可以产生一种非肽类的促使排钠的激素，称为利钠激素。其来源还不明，但多认为来自中枢神经。该激素具有类似哇巴因的作用，可作用于全身许多组织细胞，包括血细胞等。Na-K-ATPase在肾小管的上皮细胞，当该泵被抑制后，细胞内 Na^+ 浓度增高，由管腔进入到细胞内 Na^+ 减少。肾排钠增加。前列腺素族、血管舒缓素等也可使钠增加，但在正常体钠平衡调节中可能并不起重要作用。

四、水、钠平衡障碍

（一）容量不足

容量不足为水钠平衡障碍中最常见的一种，常常是失水或失钠同时存在，根据失水与失钠的比例情况，血钠测定可以表现为过高或过低，也或者为正常。此处容量不足是指容量绝对的不足。如果体液绝对量并无不足，仅仅是容量对血管床充盈情况相对不足者，则不列在本内容范围内。

病因及发病机制：

包括经肾外丢失及经肾丢失两大类。

1.经肾外丢失

（1）胃肠道丢失：最为常见。正常人每日经胃肠道分泌出液体约为3～6L，且其中含有大量离子，按各段而成分不同。但最终从粪便中排出的仅约100～200ml。如果胃肠道分泌液丢失过多（例如胃肠减压吸引，造瘘，严重腹泻），则可形成容量不足。其中胃肠液中含较多 H^+ 与 Cl^-，因此呕吐及胃肠减压除容量不足外常合并代谢性碱中毒；相反，肠液，胰液及胆汁分泌液中含 HCO_3^- 较多，因此因肠造瘘，大量腹泻等而致的容量不足则常伴酸中毒。由于整个胃肠道均分泌 K^+，因此不管上或下消化道疾病所造成容量不足，都常伴有低钾血症。急性胃肠道出血则主要后果为单纯性血容量不足，一般不产生电解质紊乱。

（2）经皮肤丢失：正常人每天从汗液中丢失水分约为700～1000ml。高温特别是位在较高湿度环境下丢失量可大大增加，大量出汗而未能补充水分可造成血容量过低。汗液中含 Na^+ 量约为5～50mmol/L，较血中浓度为低，因此单纯汗液丢失可伴有轻度血钠升高。严重灼伤时水分也可丢失，并且常含较多蛋白。

（3）经呼吸道丢失：正常人每日从呼吸道丢失水分约600ml左右。呼吸道水分大量丢失仅见于过度通气，特别是气管切开、呼吸道慢性感染等时，分泌量可大大增加而达到容量不足程度。

大量胸腔积液所造成体液在第三体腔积聚也可造成容量不足。

2.经肾丢失 常见情况为

（1）急性肾功能衰竭多尿期：由于受损肾小管功能尚未恢复，加上少尿期时积聚于体内的大量溶质经肾单位滤过后造成渗透性利尿，最多时每天尿量可达20L。

（2）慢性肾功能衰竭：虽然一般情况下多仍可勉强保持体液平衡，这是由于残存肾单位呈高滤过、高灌注状态，使肾单位负荷增多，同时肾小管对 Na^+ 重吸收明显减少等所致。实际上此时对水钠改变调节能力甚差，一旦摄入不足，或者肾外丢失情况，肾脏不能及时保留水、钠、继续排出滤过中较大比例的Na，可以造成容量不足。由梗阻原因引起肾病，当急性梗阻解除以后，可以出现梗阻后排尿过多，有时每天量可达4000～5000ml，如不补充，也可造成急性容量不足。但一般持续时间较短，大多仅2～3天。

（3）利尿剂应用：主要见于浮肿已退但仍持续性应用，或者水肿主要积聚于第三体腔而不易为应用利尿剂所消退者、尿钠排泄可以甚多，绝大多数还伴有尿钾排出过多。部分肾脏功能正常病人，应用甘露醇等脱水剂治疗脑水肿时，应用过量或时间过长也可出现。

（4）肾上腺皮质功能不全：由于醛固酮分泌不足，导致 Na^+ 从远端肾小管重吸收减少，K^+ 排泄减少从而可能导致容量不足及血钾偏高。补充NaCl后可以明显改善。在慢性Addison氏病中除有容量不足外，还常伴有低钠血症，大多认为是因为容量不够继发刺激压力感受器，使AVP分泌过多。由于GFR下降，到达肾小管稀释段的肾小球滤液较少，因此自由水制造能力也低下，尿液稀释、或浓缩能力均减弱。近年来发现糖皮质激素也参与肾血流动力学以及肾小管对水钠调节的功能，包括增加肾血浆流量，提高GFR，促使NaCl在mTALH处重吸收等，在Addison氏病时的低容量状态中，这些因素也参与。

临床表现：

除基本病因相关症状外，主要临床表现为疲乏、无力、口干、心悸等。检查病人发现皮肤干燥、无弹性、口腔粘膜干燥多呈深红色，有时可伴溃疡形成等。血压根据容量不足严重程度而异，轻者正常，但心率多已增快，中等者血压可以偏低，并有体位性低血压出现。严重容量不足者则血压可

下降到 8～10.7/4～5.3kPa（60～80/30～40mmHg），病人可有明显症状。

实验室检查一般可见血液浓缩，血球压积增高，白细胞可轻度增高，单纯肾外因素引起者严重时，血尿素氮及肌酐均可轻度增高，其中尿素氮增加的比例较肌酐的增高更为明显。血钠浓度分别根据失水、失钠的程度可以是正常、降低或过高。尿钠浓度因基本病因而异。经肾外丢失者可低于10mmol/L以下，如果是经肾丢失者，则可以在20mmol/L以上，但是如果病人有严重失钠、尿钠排出仍可在20mmol/L以下。

治疗：

主要为补充 NaCl。如果病情允许，胃肠道吸收正常，可以口服 NaCl 及饮水；如果失水较明显、或胃肠道吸收障碍，可以静脉注射等渗生理盐水，一般先注射 500～1000ml，以后根据血压等情况再继续补充，或者改为口服。严重容量不足时，特别伴有严重营养不良等时，为快速纠正容量不足，可同时补充血浆白蛋白，方法为注射白蛋白 20～40g，同时补充生理盐水。不少容量不足者常伴有酸碱、以及钾代谢紊乱，应同时予以纠正，除此以外还要注意导致本病的基本病因治疗。

（二）低钠血症

低钠血症指血钠低于正常。正常人血钠可以波动于 136～144mmol/L 之间，低于 135mmol/L，特别是低于 132mmol/L 则可确定之。低钠血症并不意味机体钠盐必然过少，相反，绝大多数情况下总体液量常过多或正常，仅不过水较 Na^+ 相对过多。本病为临床上体液平衡紊乱的最常见之一种。

病因和发病机制：

正常血钠浓度靠口渴中枢对饮水量的改变、抗利尿激素分泌的调节，以及肾脏根据体液渗透浓度改变稀释、浓缩情况而使血渗水平保持正常，其详细机制已于前述。当任何原因导致进水相对过多，抗利尿激素因特殊刺激以致在血渗下降情况下仍持续分泌，或者肾脏不能充分制造稀释性尿液等情况时可出现。

临床常见引起低钠血症原因主要有因为有效循环血量过少而继发引起 ADH 相对过多；以及由 ADH 分泌或作用过强，促使水潴留过多而致两大类。

1. 有效容量减少所致低钠血症　可因钠从肾外或肾脏丢失、以及细胞外液总量正常甚或过多，但较多停滞在组织间液、或者心脏不能将血管中的体液有效地灌注到周围组织而致。在上述情况时，都可以造成有效动脉系统血容量不足，激起抗利尿激素大量分泌，自由水从肾脏大量重吸收、血 Na^+ 浓度下降。另一方面，在正常情况下，尿液浓缩固然需依靠 ADH 的作用，但在完全无 ADH 情况下，到达集合小管的滤液仍可少量透出到管膜，使尿液仍然可以浓缩一部分。当有效血容量不足时，肾脏滤过减少，已滤过的滤液又大量在近端肾小管被重吸收，于是可使到达肾小管稀释段的滤液也明显减少，可用来制造稀释尿液的滤液不足，致使自由水产生减少，低渗的血液不能得到纠正。

肾外丢失常见为胃肠道引流、造瘘或大量腹泻等，经皮肤大量出汗，严重灼伤等也常可产生。常伴的其他电解质及酸碱平衡障碍情况已于“容量过低”节中阐述。

经肾丢失可因应用利尿剂（渗透性或非渗透性利尿剂）引起。肾上腺皮质功能减退（Addison 氏病）病人常有肾钠丢失过多以及继发 ADH 分泌过多。有人认为肾上腺皮质激素可以加剧集合小管对水的通透性，但该说已被许多实验所否定。不少实验数据提示本病时心搏出量可以明显降低，后者是使水相对潴留过多的另一因素。

正常近端肾小管可以重吸收大量水及电解质。在该段小管功能障碍时，例如 Fanconi 氏综合症等，尿量可以甚多，并伴电解质、葡萄糖、氨基酸等排出、有时也可导致血容量不足、激发 ADH 分泌过多而致低钠血症。Bartter 氏综合征时，享氏襻功能不正常，尿液也常过多。不少肾间质疾病时，由于肾小管被累，且较常见的为远端部分肾小管，尿液浓液稀释功能障碍，也可造成尿液丢失过多。

不少情况细胞外液量正常，但由于疾病原因，使体液分布失常，第三体腔（皮下组织，胸，腹腔等），使血管内容量不足、诱发 ADH 分泌过多。常见疾病为肾病综合症、肝硬化腹水等。心肌病变、瓣膜疾病、以及心包疾病等，由于心泵功能障碍，不能将血液有效地泵到周围组织，也可出现低钠血症。

2. ADH 分泌过高或作用过强　指 ADH 过多并非由有效血容量不足而继发激起的情况，又称为 ADH 失比例性分泌过多（SIADH）。可见于垂体后叶分泌过多、垂体以外 ADH 分泌过多，以及外源性药物促使 ADH 作用过强三大类。

不少严重肺部慢性疾病，包括肿瘤、结核、炎症或结节病等，可以有 ADH 分泌过多，其确切原因不详。有人实验证实在肿瘤性病变引起者，该肿瘤可以分泌 ADH，或者类似有 ADH 活性的物质。

中枢神经系统疾病，包括脑膜炎、脑炎、肿瘤、创伤、卒中、以及急性卟啉症时，也可有 ADH 分泌过多，大多数认为是因为上述病变本身以及疼痛等对下视丘渗透中枢刺激而致。

甲状腺机能减退病者血中 ADH 基础水平常较高，饮水后，可被抑制的程度较正常人为少。大多数人认为本病时低钠血症原因为：①ADH 分泌过多；②ADH 分泌阈改变；③本病常可引致的心搏出量减少，肾血浆流量及肾小球滤过率偏低，使到达远端稀释段滤过液不足等等。肾上腺功能不全可刺激 ADH 分泌过多已于前述。

可以刺激中枢 ADH 分泌的药物主要有：①菸草酸，②吗啡，③clofibrate，④三环类抗忧郁药物，以及⑤化疗药物如长春新硷、环磷酰胺等。在抗肿瘤治疗时，不仅上述药物本身引起 ADH 分泌，治疗期间所导致的恶心、呕吐等反应刺激 ADH 分泌常常也是原因之一。

可以加强 ADH 对肾脏作用的药物主要为可以供集合小管部 cAMP 增加的药物，包括一些口服降糖药（氯磺丁脲）、氨茶硷（可以抑制磷酸二酯酶使 cAMP 降解减慢），以及抑制前列腺素合成的药物，包括阿司匹林、消炎痛等。由于前列腺素被抑制，对 ADH 作用的拮抗作用减轻，出现水量过多，血钠过低。

临床表现：

包括基本病因表现以及低钠血症本身所致改变两大组症状。血钠下降造成细胞外液渗透压下降，水分从细胞外进入细胞内，导致细胞水肿，特别是脑细胞水肿为主要原因。但近来也有许多实验提示：脑细胞为适应过低渗透压环境，细胞内一些离子可以转移到细胞外，某些氨基酸等可以进行再组合，以使细胞内渗透压下降。这种改变一方面可以缓解低渗所造成的症状，但有时也是导致本病特别是某些慢性恢复期时的临床症状的一部分。临床症状固然与低钠的严重程度密切相关、更和病情发展的快慢相关。根据统计，低钠血症所致的病死率除部分极严重的血钠过低以及在很短期内发生者外，更为密切的是根据其基本病变情况而影响。大多数（约 2/3）病人并无症状，仅在化验时发现。另外老年人及小儿对低钠血症较成人相对敏感也较易出现症状。

一般情况下当血钠 < 120mmol/L、血渗 < 240mOsm/kg H_2O 时大多出现症状，最初主要为疲劳、乏力、恶心呕吐等，有时有轻微腹痛不适；继而出现神经精神症状如肉跳、抽筋、易激动、不合作、嗜睡或失眠等、检查可发现肌力减退、腱反射迟钝等。血钠 < 110mmol/L 时，可出现意识模糊、木僵、抽搐，并且病理征出现阳性。血钠进一步下降到 105mmol/L 时，大多表现为重症低渗血症症状，包括惊厥、昏迷，少部分可以因脑疝而死亡。

诊断及鉴别诊断

一旦发现血钠过低可按图 14-2-2 步骤进行诊断。

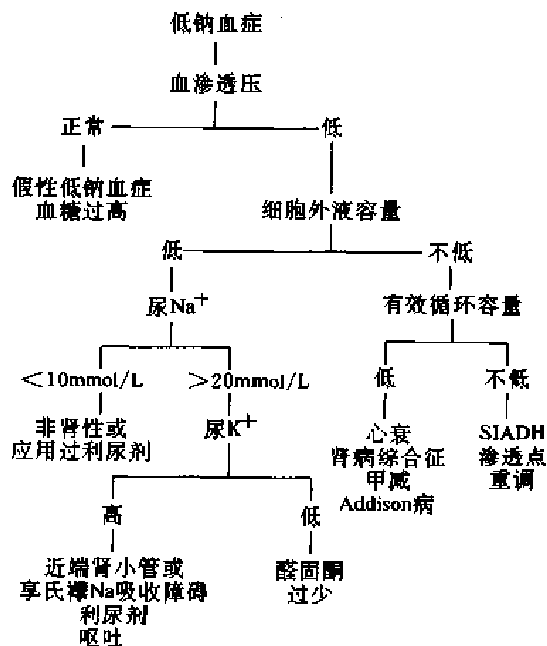


图 14-2-2 低血钠的鉴别诊断思维

1. 确定是否真正有低渗血症 严重高脂血症可被测定为低钠血症，这是因为正常血浆含水量仅 93%，该部分为钠盐真正溶解部分。严重高脂血症时，血浆含水量相对减少，同等血浆测出的钠浓度相对下降。血渗正常，血浆色呈乳白色可以作为佐证，少数情况时，异常高蛋白血症（如异常球蛋白血症），也可使血浆中含水部分比例减少。实质上，上述两种情况的血浆内含水部分血钠及血渗均正常。血中积聚过多具有渗透活性的溶质也可出现低钠血症，此时因为渗透梯度差使细胞内水分被透出到细胞外液，使血浆被稀释，常见原因为血糖过高，使用渗透性脱水剂，例如甘露醇等。尿素虽然也可造成血渗上升，但由于很易进入到细胞内，因此不产生。

2. 估计细胞外液容量状况 细胞外液容量低者，低钠血症主要由体液绝对或相对不足所致。血压偏低或下降，皮肤弹性差，以及实验室检查所见 BUN 上升，肌酐轻度上升等常易确定。病史中如有胃肠道液体丢失、大量出汗、尿钠 < 10mmol/L 者，提示经肾外丢失；尿钠 > 20mmol/L，病史中

又有应用利尿剂，或检查有糖尿或肾上腺皮质功能减退的症状者则可确定为经肾丢失。尿钾测定也很重要，高者常提示有近端或享氏襻的钠重吸收障碍，或者由呕吐、利尿剂等引起；低者则提示有醛固酮过低情况。

细胞外液不低者同时有浮肿或第三体腔体液积聚者低钠血症大多因心、肝、肾等造成浮肿形成的情况而致。如无浮肿，血压正常，同时无任何体液过少的迹象的低钠血症主要是由ADH分泌过多而引起。此时如果有严重少尿，血BUN，肌酐明显升高，尿钠排泄仍>20mmol/L者，为肾功能衰竭引起；如果尿渗明显降低（<80mOsm/kg.H_2O），且伴有明显多饮，则本病可能由多饮引起，常见原因为精神病，或者服用某些导致严重口渴药物（如三环族抗忧郁药物）引起。

SIADH临床诊断依据为：

（1）尿液在血渗明显过低包括水负荷后仍然无法达到最大程度稀释，大多情况下尿渗低于血渗；

（2）血肌酐，尿素氮水平正常或偏低，GFR正常；

（3）给予液体负荷（包括注射生理盐水）后由于水继续贮存在体内，钠仍然从尿中排出，低钠血症继续加剧；

（4）限制摄水可以改善低钠血症。

在诊断本病时应注意：

（1）血尿酸水平在SIADH通常偏低，如果偏高，则应除外有效细胞外液量不足引起者；

（2）血K^+通常正常。伴有低K^+者常是其他原因引致的低钠血症，特别是呕吐以及高醛固酮症导致的；高钾者则应注意有低醛固酮血症情况存在；

（3）HCO_3^-：通常正常。由利尿剂引起者可偏高；醛固酮过低者则可偏低；

（4）血尿素：大多偏低。

临床上SIADH有四种亚型：

（1）持续高水平ADH释放，大多由肺癌引起，约占SIADH中的38%；

（2）渗透值重调，表现为对ADH分泌的调节仍然正常，但阈值处于较低渗透压水平，约占38%；

（3）低渗血症对ADH完全无抑制作用，大约占16%，该型病人在渗透压过高时分泌正常，但低渗血症时无法下降到零水平；

（4）肾脏对ADH反应过敏，该型ADH水平及分泌调节情况正常，血中也无ADH样物质存在。上述四型情况如（图14-2-3）所示。

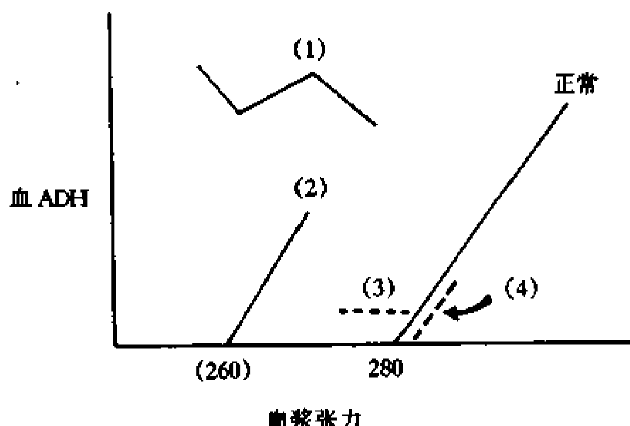


图14-2-3　SIADH四种亚型

部分低钠血症对水负荷及排水反应正常，但血清钠水平仍然偏低称之为“病态细胞综合症”（sick-cell syndrome）。尿液可随血渗水平高低改变而变化。本情况常见于一些慢性疾病，例如充血性心衰，肝硬化，恶性肿瘤，肺结核等等，其机制尚不明确。大多数认为在上述情况时，由于代谢异常，细胞内维持渗透性的物质丢失，使渗透压降低，机体为适应这种情况，将血渗透压水平重调到与其相应水平。

治疗：

轻度或无症状性低钠血症一般不必治疗，主要以处理原发性疾病为主，严重低钠血症，或伴有明显症状的低钠血症则应及时加以处理。但是如果过快纠正低钠血症反而可能导致严重神经系统损害，主要为渗透性去髓鞘作用，以桥脑部损害为最主要，称之为中央桥脑性脑髓鞘形成（central portine myelinolysis）。一般认为低钠血症已持续24小时以上，并有症状，应注射5%高渗盐水，按每小时提高血钠0.5～1mmol/L的速度计算给予，并且总24小时内血钠不宜提高12mmol/L，在给盐水时应密切注意心脏功能情况。

SIADH造成明显低钠血症时，除处理可能的基本病因外（例如去除肿瘤，停用可能促使ADH分泌或作用过强的药物等），应严格限制入水。由于从皮肤，呼吸道持续损失低渗性水分，因此可以使血钠得到一定程度提高。使用襻利尿剂如速尿，可以促使尿中水分排泄增加，但在排水同时必然会伴随电解质丢失，一般情况下应用后每升排出尿中约含NaCl40～100mmol以及KCl10mmol，所以必须同时将该量放置于尽量少的盐水中注射进，从而可望提高血渗浓度。在纠正严重低钠血症过程中，

一般相应症状应逐次好转，如果低钠血症已经得到改善，但中枢神经系统症状反而加剧，应除外中枢性脱髓鞘形成情况存在。

乙醇可以抑制ADH抑制，理论上可用来治疗SIADH，但是实际应用多有困难。苯妥英钠可抑制垂体后叶ADH的释放，SIADH时也可用，但临床使用效果也不理想，多仅用于确定ADH过多是因垂体后叶释放过多或垂体外组织（如肺癌）而来。锂盐可以对抗ADH对肾小管作用，但在SIADH治疗时，实际有效率大约仅十分之一，另外还可能引起间质性肾炎等。去甲金霉素（demeclocycline）在临床上可以改善多饮、多尿症状，在蟾蜍膀胱实验中证明本药可以抑制血AVP所诱发的水重吸收。在人培养的肾乳头细胞中证实，它还可干预cAMP生成以及抑制cAMP依赖性的蛋白激酶形成。在一组实验中观察到一组SIADH者应用本药5～14天（600～1200mg/d），几乎所有病例均有效。本药有时可以损害肾脏，引致肌酐廓清率下降等，在肝硬化腹水病人应用时尤其明显，因此也应谨慎应用。

（三）高钠血症

高钠血症指血钠过高（通常为＞145mmol/L）伴有血渗过高的情况。除个别情况外（输入过多含钠盐过多的液体等）、本病主要是由失水所引起，如同时也伴失钠，其失水程度必大于失钠。本病伴有细胞内水分减少。由于细胞外高渗可以将细胞内水分吸出到细胞外，因此血容量开始不减少，但到晚期严重时仍可减少。

病因和发病机制：

正常渗透中枢对血渗过高反应十分敏感，一般血渗透压上升2mOsm/kg.H_2O时即可刺激、抗利尿激素分泌，水分从肾脏重吸收。同时，高渗造成口渴中枢刺激，可以通过饮水而稀释血液。当水源缺乏或无法完成饮水，ADH释放或作用障碍，或者低渗性体液从肾或肾外其他途径丢失时，都可能导致高钠血症，常见的情况如下：

1. 航海迷航或沙漠中缺乏水源，水分继续从皮肤和呼吸道丢失，昏迷或上消化道狭窄性病变以致不能饮水等情况，均属单纯失水性高钠血症。高温特别是湿度过高的环境下大量汗液丢失，由于汗液为低渗液，丢失后，可以使血液变成相对高渗。胃肠分泌液内含多量电解质，但含钠量一般都低于体液，丢失后而又未能补充水分，也可以使血渗过高。

2. 渗透性利尿 特别是糖尿病非酮症性酸中毒时，大量高渗性溶质可以从尿中丢失，加上神志昏迷，无法饮水，常可以造成极严重高钠血症。

3. 尿崩症 有中枢性及肾性两大类。中枢性尿崩症可以为遗传基因异常引起，由此导致翻录出的Pre-Pro AVP结构异常，以致从视上核转运到垂体后叶过程发生障碍，异常代谢产物在垂体后叶积聚可导致病理损害。脑创伤，手术等破坏垂体也可以产生尿崩症，临床上常出现典型三阶段症状，第一期约1～2天，尿量增多，为ADH突然减少表现；第二期尿量又恢复正常，持续约3～4天，为原来贮存的AVP继续释放；第三期则为持续多尿期，血AVP水平下降到零或极低水平，并持续多尿。多尿程度可以极多，每天最多可达20L。注射垂体后叶素可使尿量明显减少。

肾性尿崩症为AVP的V2受体基因异常疾病，该基因在X染色体长臂上，已被克隆。晚近已证实本患者有该基因异常。尿中由AVP引导后所产生的cAMP含量减少，与中枢性尿崩症相比一般尿量相对略少，约3000～5000ml/d，注射AVP无效。除遗传缺陷引起外，药物（锂剂）、代谢性（低钾血症、高钙血症）、尿路梗阻后，以及某些严重肾间质性疾病也可引起。

4. 原发性高钠血症 指由口渴中枢障碍或ADH调节异常引起，病因不明，少部分病例可有脑肿瘤，肉芽肿等病变，或创伤性脑血管意外等病史，确切机制不明。

临床表现及诊断：

由丢失引起的主要表现为失水，在开始阶段为细胞外液失水，但随着血渗的升高，细胞内水分逸出到细胞外液，使血容量暂时能维持。病情进一步加重则可以有血压下降等。除昏迷或渴觉中枢异常的病例外，病人有烦渴，检查舌干红、皱缩。高钠血症对中枢神经损害机制主要为脑细胞严重失水，如果持续时间较长，脑细胞可以积聚一些溶质在细胞内，包括钾及氨基酸等以平衡细胞外过高渗透压状态。严重高钠血症病例可有颅内出血，硬膜下血肿，大静脉窦血栓形成等，可能是因细胞严重脱水，颅内压显著下降，脑血管扭曲，血循障碍而致。许多病例可出现心率过速，体温上升，表示失水已达相当严重程度。其他神经系统症状包括肌无力，尤以下肢偏重、神志先较兴奋，逐渐转为抑郁、淡漠、最后可有性格改变，肌张力增高，腱反射亢进，直至抽搐，错乱、幻觉、昏迷、死亡。

高钠血症诊断为：首先明确细胞外液容量（ECF）状态。扩张者为钠过多所致；ECF未扩张者可测体重了解有否失水，体重未改变者应多考虑

水分转移到第三体腔等引起，体重减轻者表示水分有丢失，此时应测定尿量及尿渗透压。尿量极少，渗透压极高，表示失水由肾外引起；相反，尿量尚不太少，尿渗未达最高值者，其中尿渗非常低者为尿崩症引起；尿渗不低者则应注意有否利尿剂应用历史，未用利尿剂，应注意有严重高糖等所致的情况。

治疗：

主要应消除病因，同时治疗水分的丢失，并补充病程中已丢失的水分。

由ADH过少引起者应补充激素，可注射垂体后叶素或鼻腔吸入尿崩停，由渗透性利尿剂引起者应中止使用，同时还应补充钠、钾。

水分的补充原则上尽量口服为主，明显高钠血症应由静脉补充水分，可采用5%葡萄糖，后者与机体等渗，注射入体内后，葡萄糖代谢后生成自由水，但如果补充过快，则葡萄糖不能充分及时代谢，效果可以减弱。0.45%生理盐水可以很快使细胞外液过高渗透压得到稀释，在纠正高钠血症时一般以血钠每小时下降1mM为妥，直至血钠下降到150mmol/L为止。一般补充量可按下列公式计算：

$$水不足=0.6\times 体重\times(1-140/[Na^+])$$

通常可先补充计算量的1/3，以后根据血钠下降情况而再决定，过快补充可能使脑渗透压较细胞外液渗透压相对过高，而使水进入细胞内，有时由此可引起致死性并发症，应予注意。

第二节　钾代谢调节及其障碍

一、正常钾代谢

钾是机体最主要阳离子之一。与钠正相反，约90%以上在细胞内，仅少数（2%）在细胞外。细胞内外钾梯度的维持主要依靠钠泵，后者特异性地将钠从细胞内泵到细胞外，而后细胞外钾转运到细胞内。一般细胞膜的基底侧对钾通透性较高，由钠泵带进的钾有部分又可从该处运到细胞外，由于这种机制形成了细胞去极化状态。细胞外钾浓度虽然不高，但由于细胞外钾与细胞内钾之比决定了细胞的静息电位，因此轻微的细胞外钾浓度的改变，就可以影响与膜电位有关的许多生理功能，包括神经肌肉以及心肌细胞等正常功能。正常人血清钾浓度为3.5～5mmol/L之间。

【血清钾恒定的调节】

正常人每天摄入钾量变化很大，随饮食不同而异，但血钾浓度却基本恒定。这种恒定是由于钾在细胞内外的移动以及肾脏的积极调节等所致。在上述调节中，有许多神经体液因子的参与。现分肾外钾调节机制以及肾内钾调节机制两大部分讨论。

1. 肾外钾调节机制　摄入钾过多时，大量钾可从细胞外进入细胞内。由于细胞内可以贮存大量钾，因此本机制可以发挥极大的效力。同时从细胞外向细胞内转移可在短期内完成，因此对于急速的过多钾负荷的调节起特别重要作用，参与该调节的体液因子有四种：

（1）胰岛素：可以促使钾转移到横纹肌、脂肪组织、肝脏以及其它许多细胞内。胰岛素促进钾进入细胞的作用是通过使细胞膜超极化。也有人认为胰岛素通过使细胞对钾的通透性增加超过对钠通透性增加的机制而使血钾下降。

（2）儿茶酚胺：动物注射肾上腺素后血钾短期内上升，以后迅速下降直到注射停止。注射大剂量肾上腺素可以使动物对钾的耐受增加，该作用在胰腺切除或双肾切除以后仍可观察到。儿茶酚胺主要是通过促使钾从细胞外进入细胞内，并主要是对β2受体的作用。对α受体的作用则是相反，可使血钾升高。

（3）盐皮质激素：醛固酮可以使钾从肾脏排泄而改变血钾浓度，但是在双肾切除动物，使用后仍然可以使动物对高钾耐受明显增加。动物切除肾上腺及双肾可以因过高血钾而致死。上述结果提示盐皮质激素也对钾的平衡起一定调节作用，但与胰岛素及儿茶酚胺比较较为微弱。

（4）甲状旁腺素（PTH）及细胞内钙：口服钾盐后如果注射PTH可使血钾较未注射者明显上升，使用钙通道阻滞剂心痛定或异搏定后，上述作用能减轻。这种机制的生理意义尚未十分明确。

（5）酸碱平衡状况：酸中毒使钾从细胞内转移到细胞外，一般pH每下降0.1单位血钾上升0.6mmol/L；碱中毒时则细胞外钾向细胞内转移。实际临床上所观察到并非如此简单。一般来说对细胞内钾的影响酸中毒时较碱中毒更为明显，其中又以无机酸，特别是HCl，较有机酸造成酸中毒作用更强，但代谢性酸中毒与呼吸性酸中毒对其影响相似。另外，血清HCO_3^-水平对血钾正好有相反影响，该作用并不与pH有关。

（6）血渗透压：血渗透压过高可以使细胞内钾转移到细胞外而造成血钾上升，此在某些糖尿病高渗性非酮症昏迷发病中可能有一定意义。

2. 肾脏对钾的调节　肾脏每日滤过钾约为

600～700mmol，几乎所有这些肾小球滤过的钾都在近端肾小管（70%～80%）以及享氏袢（15%～20%）被吸收，而通常正常人每日尿中排出的钾量（70～90mmol/d）全部是由远端部分肾小管所排泄，特别是远端的连结小管以及皮质及髓质的集合小管。影响远端肾小管及集合管对钾排泄的主要机制有：①醛固酮的作用：醛固酮通过作用于远端连接小管及皮质部集合管的主细胞而发挥作用，其具体步骤有：醛固酮从基底侧进入主细胞的胞浆内，与受体结合形成激素-受体复合物，而后进入到细胞核内刺激特殊信使 RNA 合成，促进新的特殊蛋白合成。②到达远端肾小管的滤液情况：如果到达该处滤过液量很多，流速较快，一方面可以将分泌出的钾很快带走，使由钠重吸收所造成的跨膜电位差得以维持，钾可以持续性分泌；相反如果流速很慢，皮质部集合管中钾浓度很快上升，加上该部已能受 ADH 作用影响，大量水被重吸收后，管腔中钾离子浓度更高，则不利于钾的分泌。

3. 影响肾脏对钾排泄的全身因素

(1) 钾摄入：摄钾过多促使肾钾排泄，摄钾过少则肾钾排泄减少。在去肾上腺动物中也证实，长期钾摄入，集合管主细胞，特别是基底侧部分明显肥大；长期低钾饮食后正相反。上述作用一方面是通过改变血钾浓度而影响，另一方面是通过改变肾上腺皮质对醛固酮的分泌而致。

(2) 钠摄入：摄钠多少一方面通过改变肾素-血管紧张素系统而影响醛固酮的分泌进而影响钾的排泄；另一方面通过肾小球滤过液量的多少，通过影响到达远端肾小管的滤液流速等进而影响钾的分泌。实际上排钾的多少取决于上述两种机制相互抗衡的结果。

(3) 肾上腺皮质激素：盐皮质激素（醛固酮）可促进钾排泄、钠重吸收。上述钠、钾作用近来证实不一定要完全耦联，可以独立地发挥钾作用。糖皮质激素也促进钾的排泄，但在一般生理浓度时其作用可能主要通过影响肾小球滤过率以及 Na、Cl 在近端肾小管和享氏袢的重吸收而间接影响钾的排泄，高浓度则可以直接对集合管起作用。

(4) 血 HCO_3^-：血 HCO_3^- 水平增高，肾排钾增，如果当时伴有其它非氯性阴离子，例如硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、对氨基马尿酸等，更加促使肾钾的排泄。Cl 对尿钾排泄影响较为复杂，一般来说，Cl 与 Na 一起以 NaCl 形式进入体内，使尿钾排泄增加。后者可能主要因为 NaCl 转入后造成血容量过高影响近端肾小管的重吸收，进而再通过影响到远端肾小管的流率而致。有实验提示：集合管中 Cl 浓度下降，特别是下降到 10mmol（正常 25～35mmol）时，可以强烈刺激钾的分泌，相反浓度过高则抑制其分泌。其机制主要通过影响主细胞管腔 K-Cl 协同转运系统，使 Cl 电导性降低。

二、低钾血症

低钾血症指血钾低于 3.5mmol/L 时临床的一些情况。一般血钾略低于 3.5mmol/L 并不产生症状，但低于 3.0mmol/L 以下则可能出现严重症状。

【病因和发病机制】

1. 摄入过少　单纯钾摄入过少固然也有可能导致低钾血症，但是由于机体细胞内含钾十分丰富，加上肾脏对钾有强大调节能力，因此一般不容易发生低钾血症。如果长期摄入钾过少（常需数月使总钾减少 100mmol 以上）也可能发生。虽然摄钾过少不一定发生低钾血症，但是在该基础上一旦有促使钾排出过多情况，例如利尿剂应用、腹泻、或者老年人体内总钾储备已经过少等，则很容易诱发低钾血症。

2. 钾从细胞外转移到细胞内　下列情况可以促使钾从细胞外转移到细胞内：

(1) 代谢性碱中毒：代谢性碱中毒时血 HCO_3^- 水平过高，细胞外液中 H^+ 浓度下降，后者启动细胞膜上的 Na/H 逆转子将 H^+ 从细胞内转运出，钠转动进细胞。细胞内钠浓度升高后，使钠泵动转加剧，使钾转动到细胞内形成血钾过低。另外形成代谢性碱中毒的基本因素，包括利尿剂应用、呕吐以及盐皮质激素作用过强等又常常促使钾从肾脏及胃肠道丢失，上述各因素共同作用是形成低钾血症的原因。

(2) 胰岛素：主要见于糖尿病治疗或者摄入大量葡萄糖从而诱发内源性胰岛素分泌而致。胰岛素可以使细胞静息电位增加以及血浆中磷酸盐脂化产生较多阴离子，这些阴离子随 H^+ 进入细胞内时，因为电荷相等，不需要钾从胞内转移到胞外，容易使血钾下降。一般由胰岛素造成血钾下降其程度并不大，约 0.5mmol 左右。注射胰岛素后约需半小时才开始起作用，90 分钟时达高峰。但是如果机体本身缺钾，例如糖尿病酮症酸中毒时，这种情况就可能造成较严重的低钾血症。

(3) 肾上腺素能受体被激活：通常见于应用 β2 受体激动剂治疗哮喘时，据统计血钾有可能下降 0.8mmol，个别使用特大剂量者，可能下降 1.5～2.0mmol。另外如低血糖、应激、低血压等，因为肾

上腺素能神经被激活，也可能促使血钾下降。

（4）醛固酮：醛固酮过多主要通过对肾脏的作用而造成低钾血症，其机制已于前述。也有报告少部分可通过细胞内外转移的机制。

（5）合成代谢增加情况：常见于糖尿病酮症酸中毒恢复期、胃肠旁道营养、恶性贫血治疗恢复期等，由于细胞合成代谢大量增加，RNA、DNA、磷脂等多种成分合成需要大量消耗钾，如果病者摄入钾不足，可造成低钾。

（6）低钾性周期性麻痹：病者周期性地钾从细胞外转移到细胞内，引起血钾过低。应激、大量碳水化合物饮食等可以诱发，个别病例由甲状腺功能亢进所诱发。

3、钾丢失　主要有经胃肠道及肾丢失两大类。

（1）经胃肠道丢失：上消化道含钾不多，一般小于15mmol。临床上胃肠减压时失钾，实际上在多数还是通过刺激醛固酮作用而使钾从肾丢失。但是结肠中含钾浓度甚高，大量丢失时可以造成低钾，在直肠绒毛性腺瘤合并腹泻时，失钾量可以更多。服用钾离子交换树脂时也可引起血钾过低。

（2）经肾丢失：主要由原发性或继发性醛固酮过多症以及各种原因造成到达皮质部集合管滤液过多等因素引起。许多利尿剂可以干扰钠在近端享氏袢或远端肾小管重吸收，应用后到达远端肾单位滤过液钠的含量增加，钠被重吸收，钾被大量交换出，造成严重低钾。渗透性利尿剂则通过增加流经小管滤过液量而导致排钾增加。

【临床表现】

根据低钾程度而异。影响的系统主要有肌肉、肾脏及神经三大类。

肌肉中以横纹肌出现症状最早，表现为疲乏无力，以下肢为主，但感觉常正常。严重时可影响呼吸肌，造成呼吸困难。在代谢性酸中毒合并低钾时，有时因为呼吸肌麻痹无法代偿性呼吸加快，PCO_2 无法下降，可使 pH 明显下降造成严重后果。低血钾时肌肉毛细血管扩张障碍，横纹肌收缩后无法获得充分血液供应，有时可能造成横纹肌溶解症（rhabdomyolysis）。长期低钾有时可导致横纹肌萎缩。低钾对心肌作用主要为发生心律紊乱，心电图检查早期可见 T 波变平、ST 段下降、QT 时间延长、U 波出现，后期可出现严重心律紊乱等等。另外对洋地黄类药物耐受明显降低，容易出现中毒症状。平滑肌在低钾时以胃肠道受累为主，病者表现为腹胀、便秘，严重时可出现肠麻痹。

低钾时肾脏损害主要表现为多尿及夜尿，肾脏浓缩功能明显障碍，但稀释功能常仍可维持。严重低钾时肾小管可出现明显空泡样改变，近来有人认为主要与肾小管中有一种特殊蛋白，称为 G_3PD 修饰蛋白代谢障碍有关。长期低钾肾脏容易感染，可发生肾间质损害，后者也是尿浓缩功能减退的部分原因。

低钾时神经表现为肌腱反射降低，以深反射更明显。严重低钾可以有双下肢麻痹。少数严重肝病合并低钾时，因为氨合成的明显增加，可诱发肝性脑病。

【诊断】

通过检查血钾并结合病史、症状及心电图发现等，低钾血症诊断并不难。在确定病因时，如果无任何与钾平衡有关的因素存在时，包括细胞外液容量的改变、酸碱障碍、摄入不足等。而有周期发作病史者，应首先怀疑周期性麻痹引起。明显低钾伴高血压，应测定醛固酮、血浆肾素活力等以明确有无原发性或继发性醛固酮分泌过多情况。无高血压而有细胞外液过少证据者，应注意由呕吐、利尿剂应用或 Bartter 综合征引起。下列实验室检查对确定由尿钾丢失引起低钾常有帮助。

1. 尿钾浓度　醛固酮促使钾分泌过高时，血钾浓度降低，尿钾浓度仍高，因此尿钾浓度与血钾浓度比值，即梯度增高。除醛固酮外，肾小管腔中的钾还受水在该部分重吸收情况影响。如果排泄尿液量多，尿钾浓度相对下降，但钾排出仍高，因此单纯测定尿钾浓度不能完全反映失钾的情况，特别是在血钾较低时。通常可将尿钾浓度用水重吸收情况进行矫正，以便真正了解钾分泌情况。其计算方法为：尿［钾］/尿渗/血渗，该值与血钾相比如果＞4倍，则提示真正由盐皮质激素分泌过多所致；＜3倍者大多提示低钾并非醛固酮作用引起。

2. 24小时钾排泄　低钾血症时，如24小时尿钾＞25～30mmol，大多表示钾从肾脏丢失，但本实验并不能确定何种原因引起。

3. 尿 HCO_3^-　呕吐及近端肾小管酸中毒引起者，尿 HCO_3^- 出现。利尿剂引起者，尿 HCO_3^- 几乎为零。

4. 尿 Cl　呕吐引起者尿 Cl＜10mmol/L，利尿剂引起者 Cl 较高，醛固酮过多引起低钾者尿 Cl 排出也增多。

5. 尿钠浓度　呕吐引起者可以较高，其它情况一般＜10mmol/L。因利尿剂引起者可根据不同时期而浓度不同。

【治疗】

根据基本病因而定。病史中肯定有钾缺乏者，一般可根据血钾水平决定补钾总量。凡血钾浓度从4下降到3mmol/L者，大致体内缺钾100～400mmol，从3下降到2mmol/L则缺钾量更多。上述估计不适合钾单纯从细胞外转移到细胞内者。轻度缺钾，可调节饮食成分，多食含钾的食物，如香蕉、桔子、蔬菜等，一般血钾可以自然恢复到正常。中重度缺钾者则必须补充钾盐，补钾时应注意以下几点：

1. 补钾途径　尽量采取口服，尤其是对有肾功能障碍者。但如果严重低钾血症、胃肠疾患不能吸收、或者严重心律紊乱特别伴呼吸肌无力等，应尽早静脉补钾。

2. 补钾速度　一般每小时不宜超过40～60mmol。多采用KCl，取1克置于生理盐水中静滴，5%葡萄糖水也可用。但葡萄糖本身可使钾进入细胞内，严重低钾时，浓度可提高到3～4g/L，但注射速度应慢，过快速度可导致暂时血钾过高，静脉痉挛，多次注射可能引起静脉硬化等。

3. 补钾剂型　KCl为最常用，特别是低钾合并有细胞外液量过少者。利尿剂以及呕吐引起的低钾因伴有Cl的丢失，应用时更适合，同时有实验提示在远端肾小管的起始部，Cl的存在可以促进钾的重吸收。由腹泻引起的低钾血症可用$KHCO_3$治疗，服用后可补充从肠道丢失的HCO_3^-，同时补充钾盐。肾小管性酸中毒者宜用枸橼酸钾。某些疾病恢复期而需大量钾盐者，包括糖尿病酮症酸中毒恢复期、肠旁道营养等，可以补充磷酸钾，但应注意大剂量磷酸盐可引起血钙降低。

三、高钾血症

高钾血症指血钾＞6mmol/L的临床情况。一般血钾过高与症状不一定完全平衡，但突然发生的血钾过高常可产生严重症状，尤其是心血管系统。

【病因】

慢性血钾过高几乎全部是因排钾过低引起，主要为醛固酮活力或作用降低、肾功能减退、以及严重容量不足致到达远端肾单位滤液减少而引起，少数情况可因为钾从细胞内向细胞外转移而引起，包括代谢性酸中毒、β_2肾上腺素能受体阻滞剂应用、胰岛素缺乏、以及高钾性周期性麻痹等。另外当细胞损害严重，钾从细胞内转移到细胞外也可引起，多见于严重创伤、急性溶血性贫血、大量胃肠道出血、严重感染、横纹肌溶解症以及应用细胞毒药物等。琥珀酰胆碱可将运动终板去极化，在某些情况下，该药可使整个横纹肌去极化，结果大量钾逸出细胞外，造成严重高钾血症。

【临床表现】

高钾造成细胞静息电位下降，病者出现乏力，严重时细胞不再极化，可出现疼痛，常在下肢首先出现。心电图改变可以较灵敏反映高钾情况，典型表现为：先有T波增宽、R波降低、ST段下降，同时P波波幅下降。之后PR间期延长，QRS及QT时间也随之延长。最后P波可完全消失、QRS、T波融合呈正弦波样。如果高钾血症仍不能纠正则可出现室性心律不齐，直至心室纤颤、心肌麻痹而死亡。

【诊断】

首先应除外由溶血（标本管抗凝剂应用不当，抽血时针筒含气）、大量肿瘤细胞（白血病）以及抽血时止血带压迫过久等引起的假性高钾血症。除外上述情况后应进行尿钾测定，如尿钾＞60～80mmol/d时，应先除外有否摄入含钾过多的食物；如无，则再视有否细胞破坏过多的证据以除外溶血、烧伤、化疗等引起；无证据者，高钾可能因缺乏胰岛素、或使用β受体阻滞剂、或急性酸血症而致，血浆肾素活力、醛固酮水平等都对诊断有帮助，跨小管钾梯度测定结果数值＜3可作为醛固酮作用过低的旁证。

【治疗】

除根据症状、血钾水平高低、心电图改变以及发生的快慢以外，还应根据高钾血症发展的趋势而定。如果血钾仅中度过高，但引起高血钾的原因仍在继续，例如严重创伤、高分解代谢以及肾功能衰竭等仍在进行，则仍应积极治疗。下列方法在高钾血症时常常应用：

1. 限制钾的摄入　包括禁食含钾过高食物以及含钾过高的药物，例如大剂量钾盐青霉素或者含钾的碱性药物。

2. 阻断钾从肠道吸收　可用钾离子交换树脂，通常可用10～50g溶于70%山梨醇中口服或60～100g溶于20ml山梨醇中灌肠。该药可以将钾吸附到肠腔，而通过Na^+、Ca^{2+}、H^+交换到体内。一般每1g该型树脂可交换钾约1mmol。

3. 促进尿钾排泄　一般可用速尿，合并有心脏功能减退使肾小球滤过减少者可同时使用洋地黄类药物。由醛固酮不足而致的高血钾可使用9α-氟氢考的松，剂量可从0.05mg开始，用后如果尿钾排泄不增加，可将剂量增加至3～4倍，本药作用较慢，一般用后约2～4小时才起作用，故需观察

短期后决定是否追加。

4. 促进钾从细胞外转移到细胞内 下列方法常用：

(1) $NaHCO_3$：一方面可通过纠正酸中毒，另一方面钠补充进体内使细胞外阳电荷增加，促使细胞外钾进入到细胞内。一般注射后至少需30分钟才有效，持续约一小时。另外注射后可能造成细胞外液量的增加过多，心脏负荷过重，应予注意。

(2) 胰岛素、葡萄糖：一般按1单位胰岛素比3g葡萄糖的比例静脉注射，本法起效甚快，约10～15分钟起作用，持续约1～4小时，但不能长期应用。β受体激动剂有报导可以使用，但实际结果并不好。

5. 钾作用拮抗剂 钙盐可提高细胞膜兴奋性，从而直接对抗高钾所致的作用。通常使用10%葡萄糖酸钙10ml静脉注射，其作用可以很快，注射后几乎立即或数分钟后即起作用，但持续时间较短，一般不超过一分钟。钙注射后增加洋地黄毒性作用，应予注意。

6. 透析 为最有效的方法，其中血液透析更为有效，应用低钾透析液一般每小时可将30～50mmol的钾去除。腹膜透析也可使用，但作用较慢，一般仅在无血透条件或不适合血透时使用。

第三节 钙代谢及其障碍

一、正常钙代谢及其调节

正常人体内含钙量约1～2g/kg，其中98%在骨骼，大多以羟骨灰盐结晶方式存在，仅少数表面部分（约0.5%）钙盐可以和细胞外液相交换。成人血钙水平为2.2～2.6mmol/L（8.0～10.4mg/dl），以三种形式存在：①游离Ca^{2+}为可以影响细胞功能并被调节的部分，浓度为1.2mmol/L；②结合钙，指主要与蛋白相结合部分，其量根据血液酸碱度（后述）及蛋白含量而改变。蛋白影响可按下列公式计算出：%蛋白结合钙＝0.8×血浆白蛋白(g/L)＋0.2×球蛋白（g/L）＋3；血pH影响计算为：pH每增加0.1单位，游离Ca^{2+}下降0.16mg/dl；③可弥散性复合物，含量甚少。

钙（Ca）由饮食摄入（0.8～1.5g/d）经肠道吸收（约1/2），以后与从骨骼放出来的钙一起，经肠道（100～200mg/d）及肾脏（50～300mg/d）排出，少量（＜100mg/d）也经汗腺排出。摄入钙还进入骨骼，其量与每天由骨骼吸收出的相等（约500mg/d）。上述情况随年龄、饮食等多种情况而改变。

肠道钙吸收主要在十二指肠与空肠，少部分在回肠与结肠、肠腔中的钙先依浓度差被动地经肠腔粘膜面细胞膜透入细胞内，以后在底侧部经Ca-ATP酶泵而转运到血。上述吸收过程受饮食中钙含量、Vit D、年龄、总钙平衡状况，以及血甲状旁腺激素（PTH）等影响。其中Vit D促进肠道钙吸收作用的机制尚未完全明了，可能的机制有①促进肠道钙结合蛋白（calbindin）合成，后者为一种分子量为8000～25000d的蛋白质，存在于肠粘膜刷状缘及远端肾小管，可促进钙吸收；②加强Ca-ATP酶活力；③改变粘膜结构，使磷脂酰胆碱含量增加，脂溶性改变。PTH对肠道钙吸收可能主要通过对活性Vit D水平的影响而使后者对肠道钙吸收效率增加所致。

肾脏可以将非结合性钙从肾小球滤过，每日总量可达10g左右，其中50%～60%可经近曲肾小管重吸收，其吸收与Na、H_2O重吸收比例相似，以近曲小管为主。钙进入该细胞后经位于底侧端的Ca-Mg ATP酶泵而泵出到ECF中。20%～30%滤过的钙在亨氏襻被重吸收，主要在厚段重吸收，由该段在Na、Cl重吸收所造成的管腔正电性可促使钙进入细胞内，以后也经底侧部Ca-Mg ATP酶泵作用而转运出。襻利尿剂可阻断该部钙的重吸收。远端小管和集合管虽然只负责最后15%的滤过钙重吸收，但因为该处钙重吸收可以与Na、H_2O完全分开，同时受许多激素、利尿剂等影响，因此对钙平衡的调节起很大的作用。

影响肾脏对钙重吸收的因素有：①PTH可以激活腺苷酸环化酶活力，增加近端小管、皮质部亨氏襻上升支、远端小管，以及集合管、连接小管等cAMP产生，使细胞外钙进入细胞内；②维生素D（Vit D）主要作用于远端肾小管，通过增加钙结合蛋白，使钙吸收加多；③ECF容量：ECF扩张减少钙吸收，相反则增加吸收。这种改变对钙吸收影响主要是通过作用于近端肾小管；④酸碱平衡状况代酸促进钙排泄，代碱则减少钙排泄；⑤缺PO_4^{3-}可促使尿钙排出增加；⑥高钙血症一方面可通过对PTH影响继而降低GFR使尿钙排出减少，另一方面又使近端肾小管钙、钠排泄增加。通常情况后者作用较前者为大；⑦利尿剂：襻利尿剂促使尿钙排泄，噻嗪类利尿剂应用早期对尿钙排泄影响不大，慢性应用则可明显减少尿钙排泄，这是因为该类利尿剂可作用于皮质部稀释段小管、阻断该处NaCl

协同转运系统，使细胞内Na下降，后者刺激Ca-Na交换机制使总钙重吸收增加。另外，由于排Na增加，ECF容量下降，钙在近端小管重吸收也增加。上述机制为该类药可用来治疗尿钙排出过高疾病的原因。

二、低钙血症

低钙血症是指血总钙<8.5mg/dl而出现的一组临床情况。由于细胞外Ca^{2+}与细胞膜电位有关，因此症状与神经、肌肉兴奋性等密切相关。

【病因和发病机制】

1. 钙的重新分布（sequestration） 主要由高磷血症、钙被络合、钙在软组织沉着和钙在骨骼沉着等四大情况而引起。血磷过高使Ca^{2+}、PO_4^{3-}乘积过多，当乘积值超过60以上时，钙可以磷酸钙方式沉积到软组织。常见原因包括：①慢性肾功能衰竭；②淋巴瘤、白血病化疗时大量组织破坏，使磷酸盐释放入血，血钙可明显下降，称为溶瘤综合征；③钙络合剂，常用的有EDTA，枸橼酸等，前者用于某些金属中毒，后者常用于作贮血的抗凝剂，大量输血后可造成；④急性坏死性胰腺炎脂肪坏死可造成大量钙沉淀形成皂钙，横纹肌裂解症也可产生类似症状；⑤乳腺癌、前列腺癌，或肺癌向骨骼转移时，可以在成骨细胞大量形成过程中消耗大量钙；⑥严重甲状旁腺功能亢进术后，PTH水平急性下降，纤维囊性骨炎修复也可吸收大量钙，使血钙下降。

2. PTH作用降低 可因PTH分泌不足或对PTH作用有耐受两大类引起。前者包括先天性、家族性或自发性甲状旁腺机能减退，以及甲状旁腺的外科手术切除、淀粉样变、肿瘤转移等。PTH作用耐受的情况有Vit D缺乏，可因摄入Vit D过少，或Vit D吸收障碍。后者常见原因为胃切除、肠切除、肝、胆胰疾病。苯妥英钠可以影响Vit D_3的25羟化作用，长期治疗可引起低钙；镁缺乏可造成PTH释放障碍以及PTH对骨骼作用减弱；假性甲旁减为一遗传疾病，本病缺乏Gs蛋白，使PTH与受体结合后不能与腺苷酸环化酶相耦连，第二信使cAMP不能产生；光辉霉素（mithramycin）可以抑制骨钙的吸收，近来认为是因该药干扰DNA转录为RNA结果。

【临床表现】

根据基本病变，低钙程度，以及是否合并有其他电解质紊乱等而定，主要症状为：

1. 神经肌肉系统 中枢神经症状可自乏力、忧郁、直至谵妄、有时可以有抽搐发作，表现为全身抽搐或局灶性抽搐。周围神经系统早期为感觉过敏、麻木，检查可见反射亢进、Chvostek征阳性。上述症状可进一步加剧而出现肌肉痉挛，出现助产士手样表现。严重低钙可以导致咽肌强直，发生吞咽困难。如果合并酸中毒、高钾血症或低镁血症时，上述症状可以明显加剧。

2. 心血管系统 主要为传导阻滞、心律紊乱，严重时可出现心室纤颤等。心力衰竭时对洋地黄反应不良。心电图典型表现为QT时间和ST段明显延长。

3. 骨骼与皮肤、软组织 慢性低钙可表现为骨痛、病理性骨折、骨骼畸形等。骨骼病变根据基本病因可以为骨软化、佝偻病、纤维囊性骨炎，请详细参阅“骨代谢与疾病”篇。慢性低钙病者常有皮肤干燥、无弹性、色泽灰暗、瘙痒，大多因为钙盐在皮下沉着引起。眼常有白内障。此外病者还常有牙齿松脆等。

【诊断】

根据病史及体格检查常可确定本病的病因。例如近颈部手术者应该怀疑甲旁腺受损；大量输血、化疗或急性胰腺炎以及肠胃道病变引起者也较易确诊。骨骼摄片可以了解骨病的性质及程度，同时还可确定有否因转移性肿瘤所引起者，血磷、PTH测定对低钙血症病因诊断甚为有助，其情况可见（图14-2-4）。

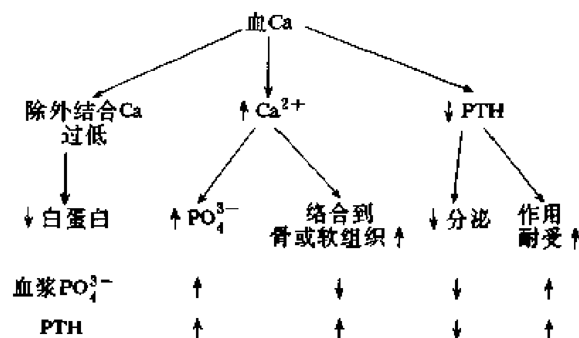


图14-2-4 低钙血症诊断

【治疗】

主要治疗基本病因。血钙偏低而无特殊症状的低钙血症不必治疗，可适当增加含钙较多饮食，以奶类、壳类、海鲜等为主。口服钙制剂包括葡萄糖酸钙，枸橼酸钙，碳酸钙，可根据基本病情而选择应用，一般每日可服1～2g。鱼肝内含Vit A，D，可促进钙从肠道吸收，且价廉，但作用较慢，且一旦作用发生可持续较久，应经常测血钙以调整之。

活性 Vit D_3，包括 25（OH）Vit D_3 及 1，25 $(OH)_2$ Vit D_3，作用较快。特别是后者，用后 1～3 天开始作用，且作用时间较短，使用也较安全，可每日使用 0.25～1μg。非肾衰性慢性血钙过低也可使用噻嗪类利尿剂以减少尿钙排出。

低钙血症伴有明显症状，特别是有手足搐搦、抽搐、心律紊乱等者应立即处理。一般采用静脉注射 10% 葡萄糖酸钙。该剂每 10ml 含 Ca^{2+} 93mg（4.7mEq），注射后可立即起作用。可静脉推注 10ml（10～15 分钟内），以后 10～20ml 放置于 5% 葡萄糖水 500ml 中 4～6 小时滴注。10% 氯化钙也可使用。该剂每 10ml 含 Ca^{2+} 273mg（14mEq），推注时应尽量慢，以防暂时性高钙血症发生。

三、高钙血症

【病因和发病机制】

1. 维生素 D（Vit D）作用过强　分 Vit D 中毒，肉芽肿性疾病，以及肾脏功能障碍引起三类。Vit D 中毒很多为医源性，例如服用 1，25 $(OH)_2$ Vit D_3 过多，时间过久，特别是如果合并有肾脏损害时，使用必须注意。某些肉芽肿性疾病，包括结核病、结节病、铍尘肺（beryllIiosis）和组织胞浆菌病有时可出现高钙血症（大约 300%）。主要因为这些肉芽肿病形成过程中，巨噬细胞可以产生 $1,25(OH)_2$Vit D_3 而导致。牛奶碱中毒过去为治疗溃疡病的一种方法，过多饮入牛奶加碱剂，高钙以及代谢性碱中毒可以使钙盐沉着于肾脏。在肾脏功能障碍时有可能促使病情加剧。

2. 骨钙动员过多　可分为 PTH 参与性及非 PTH 参与性两大类。

PTH 参与性主要见于原发性甲旁亢，可由腺瘤，增生、癌肿，以及多内分泌腺瘤病引起。锂剂治疗时有报告也可以合并有轻度甲旁亢。过多甲旁腺激素可以使破骨细胞数目及活力增加。骨质吸收加快，钙被吸收到血中，血钙升高。另外还促使钙从远端肾单位重吸收。最后，PTH 亢进时还可促使肾脏合成更多 1，25 $(OH)_2$ Vit D_3 等，使血钙升高更为明显。

非 PTH 参与性引起的高钙血症主要由内分泌性及非内分泌性疾病两大类引起。甲亢、肢端肥大症、嗜铬细胞瘤以及某些肾上腺皮质功能不全者常可见有轻度血钙过高，其具体机制尚未完全明了，可能是各种内分泌激素的改变，可以影响破骨细胞活力等而引起。非内分泌性原因常见为一些恶性肿瘤，包括乳癌、前列腺癌、肾癌、肺癌和甲状腺癌等。它们一方面可以转移到骨骼，促进破骨细胞作用，使骨钙吸收；另一方面，上述肿瘤中有些可以分泌一些刺激破骨细胞的体液因子，例如 PTH 相关性多肽，后者可激活 PTH 受体而起作用。实体瘤可分泌前列腺素 E_2，多发性骨髓瘤中可分泌白介素Ⅰ，以及转化生长因子 α 等，它们都可能影响破骨细胞作用使血钙过高。长期卧床可以引起废用性血钙过高，特别因为代谢性骨病，例如 Paget 病引起的骨折而卧床，骨钙更易动员出外。如果长期应用 Vit D_3 更可产生高钙血症。急性坏死性胰腺炎和横纹肌裂解症以后，原来与脂肪结合的钙盐可以再回到血中，加上此时肾功能往往尚未完全恢复，可能造成血钙过高。

【临床表现】

可根据基本病因。高钙的程度，以及发生的快慢而决定。主要累及的系统为：

1. 神经肌肉系统　明显高钙，特别是合并甲旁亢者，常可出现明显精神症状，程度从疲乏无力，精神不易集中，失眠，忧郁，到神志迷糊甚至昏迷。脑电图常可发现有特殊波型而有助诊断。检查可见深腱反射迟钝、肌力降低、在由 PTH 引起者可以有肌萎缩，称为 PTH 性肌病。

2. 心血管系统　高钙可使心肌兴奋性增加，病人容易出现心律异常及洋地黄中毒。高钙引起的心电图异常为 QT 时间缩短。很多人还可以合并高血压。

3. 胃肠系统　恶心、呕吐，以及便秘十分常见，主要因胃肠动力受影响而致。合并有溃疡病及胰腺炎者甚多，这是因为钙可促进胃泌素及盐酸的分泌，以及钙盐常可阻塞在小胰腺管等处引起。另外高钙本身可以促使胰蛋白酶原变成胰蛋白酶也是部分原因。

4. 泌尿系统　GFR 常轻度降低，此因高钙造成入球小动脉收缩以及多尿而使细胞外液量减少等原因引起。尿液浓缩能力下降，其机制一方面是抑制了腺苷酸环化酶的活力，ADH 作用减弱，另一方面是 NaCl 在亨氏襻上升支厚段转运障碍而使髓质渗透梯度不易建立等而引起。肾钙化症很常见，合并尿路结石者多以草酸钙及磷酸钙为主。长期高钙可因引起肾钙化等而导致肾功能衰竭。

5. 骨骼系统　甲旁亢可有骨痛、畸形、以及病理性骨折等。病人常合并轻度贫血，可能因骨骼受累而致。钙盐沉着于皮肤、结合膜等可引起瘙痒、结合膜炎等，在关节可出现类似痛风症状。

【诊断】

血钙＞10.5mg/L者可确定为高钙血症，但确诊前应先除外由高蛋白血症引起的假性高钙血症。病因诊断根据病史、体检以及实验室检查而确定。PTH检查可以确定部分原因。凡高钙伴PTH水平降低者表示由Vit D_3异常代谢或者非PTH恶性病变以及促使骨钙被动员因素所引起；PTH过高则大多与PTH有关，如果伴有血磷过低、尿钙及尿cAMP排泄过高，则更有利于诊断。1，25（OH）$_2$ Vit D_3测定可以区分肾源或非肾源性引起。过高者见于PTH功能亢进。其他如碱性磷酸酶等测定也可以辅助确定转移性病变等。

【治疗】

高钙血症确定后，大多需要针对病因治疗。由Vit D摄入过多者应立即停用该药。肿瘤、内分泌障碍者针对病因处理后血钙多可下降。急性高钙血症的治疗主要如下：

1. ECF扩张　可注射生理盐水1000～2000ml，可使尿钙排除增加，暂时使血钙下降，但有心血管疾病者应注意容量负荷过多。

2. 襻利尿剂　可用速尿20～40mg每2～3小时注射一次，可快速阻断钠重吸收而排钙增加，但应补充水分，否则可继发造成血容量不足，反而诱使钙在近端肾小管重吸收增加。

3. 糖皮质激素　可用强的松10～30mg/d口服，对肉芽肿性疾病、骨髓瘤病等引起者特别有效。

4. 光辉霉素　可以抑制骨细胞RNA合成，从而阻断骨骼重吸收。可用25mg/kg，置于5%葡萄糖水500ml中静脉缓慢注射3小时，注射后12小时内血钙可以下降，以后每3～7天重复一次。注射中应注意肝、造血系统毒性。

5. 降钙素　一般可用4单位/kg皮下或肌肉注射，每12小时一次，对肿瘤性病变引起者效果较好。注射前应作皮试。

6. 血液透析　使用低钙透析液透析，血钙透后2～3小时可以下降。本法对于GFR下降者尤为适用。

第四节　磷代谢及其障碍

一、正常磷代谢及其调节

身体含总磷量为10g/kg，其中99%在骨骼和体内各组织并参与许多代谢过程。血磷绝大部分以无机磷酸盐形式存在，浓度为0.9～1.3mmol/L（2.8～4mg/dl），绝大多数（85%）以游离无机磷酸盐形式存在，其中HPO_4^{2-}及$H_2PO_4^-$比为4:1。仅15%血浆无机盐与蛋白相结合，故血浆蛋白水平对磷水平影响不大。

磷从饮食中摄入，主要从十二指肠及空肠吸收，活性Vit D可以刺激其吸收。PTH对磷的直接吸收并无影响，但因为可以促进1，25（OH）$_2$ Vit D_3的产生，因此可以间接影响磷酸的吸收。

PCO_2、葡萄糖转运，以及肾脏对磷排泄的控制是决定血磷浓度的主要机制。PCO_2下降可使磷从细胞外转移到细胞内，这是因为细胞内碱中毒后可活化磷酸果糖激酶，促使葡萄糖在细胞内利用，使细胞内磷浓度下降，血磷进入细胞内。葡萄糖酵解激发各种磷酸化作用，也使细胞内磷利用增加，血磷转移到细胞内。

肾脏每日可将大约4500mg磷滤过，但尿中排出仅约900mg/d，即80%在肾小管各段被重吸收，其中以近端肾小管重吸收为主，PTH为主要控制该部分磷重吸收的激素，作用后通过细胞内cAMP水平的上升而起作用。Vit D、降钙素、糖皮质激素、胰岛素、甲状腺素等虽然也能影响其重吸收，但作用较轻微。ECF扩张时磷重吸收也减少。

血磷水平恒定调节主要通过活性Vit D_3及PTH双重控制而达到。血磷下降时，一方面由于血钙随之上升，抑制了PTH释放，肾对PO_4^{3-}重吸收增加，另一方面刺激1，25（OH）$_2$ Vit D_3的合成，肠道吸收磷增加。血磷上升时其作用情况正好相反。

二、低磷血症

指血磷＜2.5mg/dl者。

【病因与发病机制】

1. 磷在细胞内重新分布　以呼吸性碱中毒及葡萄糖利用等情况为主，其机制已如前述。临床情况较常见的是酒精性中毒者。该病常有慢性营养不良、磷摄入不足，再加上肝硬化等因素造成呼吸性碱中毒，有时可以使血磷明显降低，使用大量葡萄糖后有时可导致明显症状出现。糖尿病酮症酸中毒时，大量磷从尿中丢失，在胰岛素治疗后磷进入细胞内也可能造成低磷血症。长期性消耗性疾病恢复期应用肠道外高能营养时也可造成。

2. 肠道磷吸收过少　Vit D缺乏，特别是脂肪下痢性疾病，肝病Vit D吸收或转化成活性Vit D减少等，或者长期使用氢氧化铝等磷酸盐结合剂，都可能引起血磷过低。

3. 肾脏排磷过多　甲旁亢可使磷从尿中排泄明显过多，碳酸酐酶抑制剂醋氮酰胺作用于近端肾小管，除抑制 HCO_3^- 重吸收外，也可抑制磷重吸收。少见的其他近端肾小管疾病，包括近端肾小管性酸中毒、Fanconi 综合征等磷排出也增加。

【临床表现】

症状主要与缺磷后细胞内 ATP 产生减少以及红细胞内 2，3 二磷酸甘油含量下降而致。中枢神经细胞 ATP 缺乏，以及红细胞带 O_2 缺少，可以出现代谢性脑病，症状表现为易激动、神志障碍，严重者可进展到木僵、昏迷、横纹肌 ATP 供能不足可以诱发横纹肌裂解症，此时尿中可检出肌球蛋白，血中磷酸、肌酸激酶水平上升，严重者缺 O_2，如果原先有心血管疾病，可以产生严重后果。血细胞和血小板内 ATP 减少可以出现吞噬细胞功能低下、出血，胃肠道缺 O_2 造成食欲不振、恶心、呕吐等也十分常见。

【诊断与治疗】

根据血磷浓度及临床症状及实验室发现等确定病因。因磷细胞内外分布及 Vit D 缺乏等肠道吸收减少而致者尿磷排泄轻度减少；相反因 PTH 功能亢进引起者则尿磷排泄明显增加。治疗除治疗基本病因，轻度低磷血症可增加磷摄入即可。选择含磷酸较多食物如奶类、鱼类及果核类。也可以服磷制剂，一般有磷酸钾，磷酸钠，或中性磷酸钠、钾制剂，每日 1～2g，分 3～4 次口服。症状明显者可以静脉注射磷酸钠溶液，按 2～7.5mg/kg6～8 小时静脉注射一次。

三、高磷血症

高磷血症指血磷浓度>4.5mg/dl 以上者。

【病因】

1. 磷细胞内外重新分布或摄入过多　见于大量溶血、淋巴瘤或白血病化疗时，以及横纹肌裂解症等。摄入过多主要见于长期应用含磷抗酸药物或含磷混合制剂或泻剂引起。

2. 肾脏磷排泄减少　为常见原因。各型慢性肾功能衰竭为主要原因，通常 GFR＜30～50ml/min 时可出现。甲状旁腺激素分泌不足或肾脏对其无反应（任何甲旁减）也可引起。

【临床表现及诊断】

高磷本身一般并不产生特殊症状，大多数症状与血钙过低有关、磷钙乘积过高易造成异位性钙化，常见于心脏、肾脏、皮肤以及血管等。

根据尿磷排泄情况可大致区分出病因，尿磷低者常为肾功能减退，PTH 分泌或作用过低引起；尿磷高者则可能为溶血、溶瘤综合症以及横纹肌裂解症引起。

【治疗】

宜采用低磷饮食，并口服磷结合剂。常用药物为氢氧化铝凝胶或胶囊，但后者有可能促使铝中毒而诱发脑病，在肾功能不全者宜慎用。碳酸钙对伴有肾衰者应用较合适，每日可用 1～3g，分 3 次口服。严重高磷血症伴肾衰者可采用血液透析治疗。

第五节　酸碱平衡的肾脏调节及其障碍

新陈代谢是生命活动的最基本形式。细胞在新陈代谢过程中，一方面能产生大量代谢产物，其中包括 H^+、其数量按饮食情况不同而异，大约在 50～100mmoL/d 之间；另一方面，正常的生命活动的维持，又要求细胞必须处在一个非常狭窄的酸碱度范围的环境中，此即正常血中的 H^+ 的浓度（ECF = 40nmol/L ICF = 100nmol/L）。而实际上上述代谢过程所产生的酸，其量为正常细胞外液中总 H 的量的约 10 万倍，如果任何瞬间未能得到及时处理，必然使血 H^+ 浓度发生明显改变，从而导致严重后果。机体依靠强大的缓冲系统以及肺和肾脏等，对改变了的酸碱平衡情况进行及时而十分有效的调节，本节拟从酸碱平衡的正常调节，着重肾脏对酸碱平衡的调节、以及常见酸碱平衡代谢紊乱的诊断与处理两大方面进行讨论。

一、酸碱平衡的正常调节

（一）概述

“酸”是指凡可以提供质子（H^+）的物质，“碱”则指可以接受 H^+ 的物质。机体内酸，主要是来源于新陈代谢过程所产生的 H^+。其中大部分是以碳酸［HCO_3^-］形式产生、主要为氧化碳水化合物及脂肪时产生，每日量约20,000mmol，它们最终可经肺部排出，故称之为可挥发性酸；另一部分不能从肺部排出酸，称为非挥发性酸，主要是在饮食中某些氨基酸，包括甲硫氨基酸、胱氨酸等，它们代谢结果产生硫酸。碳水化合物以及脂肪不完全氧化时产生的某些有机酸，以及核蛋白和一些含有机磷酸盐成份的产物，例如尿酸，磷酸盐等，它们也必须经肾脏排泄，该部分每日产量约为 80mmol。当缺 O_2、胰岛素缺乏等时，这些成分可以急剧且大量增加。

（二）缓冲系统

由一种酸和其盐所组成，当强酸或强碱加入后，使［H^+］改变到最小程度。通常该种强酸和其相应盐比例各为50%时，即它们溶解的和未溶解的各占一半，此时具pH值即为其pK值。缓冲系统的缓冲能力大小一方面按其浓度而定，后者决定了它可能去除H^+的能力；另一方面还取决于其pK值，凡pK值与血pH越近似，则该系统容易被激活，从而在缓冲作用中越活跃。一般的缓冲系统在其pH为pK值±1.0范围时，具最大缓冲能力。

ECF中的缓冲系统主要为HCO_3^-，其含量约为350mmol，是最主要缓冲系统。由于本系统的缓冲作用十分依赖于肺，当肺部功能障碍时，缓冲作用明显下降。HCO_3^-缓冲系统在细胞内也有，其含量与在ECF中相似（约330mmol），但由于ICF含量较ECF大两倍，因此其浓度相对较低。

ICF主要的缓冲是通过组氨酸。该氨基酸上有异吡唑（imidajole）环，并且含量十分丰富，约600～700mmol，可以与H^+起作用而缓冲，同时pK值为7.0为缓冲作用的最主要机制。磷酸盐［HPO_4^{2-}］也可以作为ECF与ICF中的缓冲系统，特别是其pK值为6.8，似较为理想。但无论是在ICF或ECF，其含量很少，因此实际可起缓冲能力不大。在尿中，HPO_4^{2-}含量相对较高，可以和H^+结合形成可滴定度酸，但由于HPO_4^{2-}的合成并不随酸碱情况的改变而改变，因此也仅能起一小部分作用。在严重酸中毒时，肾对酸的调节主要依靠胺的排泄来完成。

（三）肺的调节

通过排泄CO_2来完成。在组织代谢过程所产生的CO_2，通过溶解于水和体液缓冲系统输送到肺，以后仍以CO_2方式排出。正常情况下肺部CO_2的排出量与组织产生的CO_2量正好相等，因此血CO_2的浓度相应恒定（在PCO_2 = 5.3kPa（40mmHg）时，其浓度为1.2mmol/L）。

肺对酸碱平衡改变的反应性调节机制是通过改变通气情况而完成。在延髓部脑室侧有感受器，可以感受脑脊液中的［H^+］的改变，当该浓度增高时刺激延髓呼吸中枢，使呼吸频率及深度改变，浓度下降时即抑制，此为感受器中枢部分。CO_2分压过高造成刺激主要通过造成的酸血症状态改变脑脊液H^+并通过此途径而刺激。除中枢以外，在颈动脉体，主动脉弓等存在有周围的化学感受器，主要感受缺O_2所造成刺激。低O_2血症时刺激，O_2分压上升时该刺激则被抑制。PCO_2上升，以及酸血症也可刺激周围性化学感受器，但这不如它们对中枢刺激为明显。通气功能的顺利完成还依赖于正常呼吸肌以及气道阻力，胸壁与肺顺应性等等功能。

（四）肾对酸碱平衡的调节

肾脏功能的正常，是保证酸碱平衡的最主要关键。肾脏依靠①分泌H^+将酸排出体外，也包括排泄其他有机、无机酸根；②合成HCO_3^-：该作用实际上又分两部分，一是通过近端肾小管Na^+-H^+逆向转运功能，将滤过的HCO_3^-全部重吸收，并排出H^+，另一部分是通过尿NH_3^+的生成而重新生成HCO_3^-。上述几个过程相互交错和依赖，同时又受血酸碱平衡，体液容量，其他电解质浓度、血气情况、以及众多神经、体液等因子的影响。现分述如下：

1. 近端肾小管H^+分泌及HCO_3^-的重吸收（图14-2-5）。

（1）原尿中滤过HCO_3^-重吸收：主要通过近端肾小管分泌H^+、使肾小球滤过的HCO_3^-得以重吸收。该过程依靠管腔侧的碳酸酐酶、以及位于底侧膜端的Na^+、K^+、ATP酶等而完成。享氏襻也重吸收HCO_3^-，并分泌H^+，其量约为近端肾小管的1/10，其机制主要也是通过Na^+-H^+逆向转运。但一般认为该段并无碳酸酐酶。

碳酸酐酶是一种含锌的金属蛋白酶，可以催化CO_2和HCO_3^-之间相互转换。

在近端肾小管的S1段含有极丰富的碳酸酐酶。正常人当GFR = 180L/d时，大约有4300mEq/d HCO_3^-从肾小球滤过到达肾小管，它们与从肾小管上皮细胞分泌出来的H^+相结合形成H_2CO_3，之后，经该酶催化形成CO_2与H_2O。其反应情况如下：$H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$。由于该酶活力很强，因此在该段肾小管中，实际上$HCO_3^-$几乎全部可以被水解，从而使$H^+$不断与$HCO_3^-$起作用，游离$H^+$浓度可以达到相当低浓度。因此，虽然$H^+$从小管中不断被分泌出来，同时$HCO_3^-$不断被重新吸收，但是肾小管液中的pH值仅轻度下降，一般约为0.6单位。由于这种作用，HCO_3^-的重吸收造成的管腔和肾小管上皮细胞之间H^+的梯度不致过大，由此保证了H^+可以持续不断地经Na^+-H^+逆向转运机制（后述）而分泌。在近端肾小管的S2段的中间部分以及S3段管腔侧并无碳酸酐酶，所以HCO_3^-在该处重吸收明显减少，于是分泌的H^+以及形成的HCO_3^-大多积聚在该段管

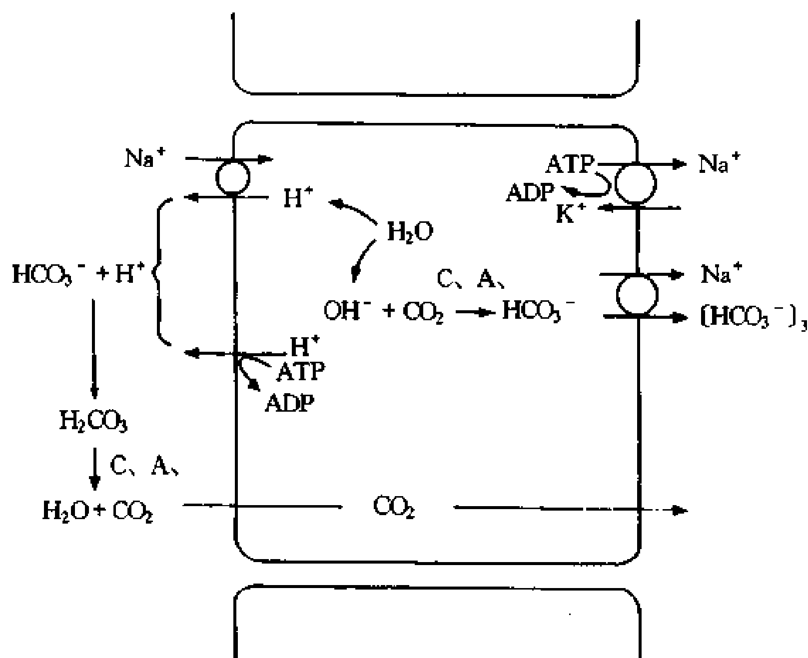


图 14-2-5 近端曲管 HCO_3^- 重吸收情况

腔，因此肾小管液中的 pH 可以下降到相当程度。

HCO_3^- 除在近端肾小管大量（约近滤过的 90%）被吸收外，残存部分在远端肾小管，特别是集合肾小管中吸收（后述）。因此，正常人尿中含量甚微。

(2) $Na^+ - H^+$ 交换：$Na^+ - H^+$ 逆向转运体 (Antiporter 或 exchanger) 是一种蛋白。在肾脏依赖位于底侧膜部位的 Na - K - ATP 酶作用的泵所造成的细胞内外 Na^+ 的梯度差和电负性差，使 Na^+ 通过该蛋白从管腔中重吸收，而 H^+ 则转运出外。该 H^+ 是由细胞内的 H_2O 经分解而成，即 $H^+ + OH^-$。在人，$Na^+ - H^+$ 逆向转运体的基因已被克隆，它是一种分子量为 99354d，氨基端含有 10～12个跨膜扩展区，羧基为亲水区的蛋白。

(3) 细胞内 HCO_3^- 返回到循环：肾小管除刷状缘外，细胞内也有碳酸酐酶，当上述 H_2O 分解时产生的 OH^-，与 CO_2 一起，则通过这些细胞内的碳酸酐酶作用形成 HCO_3^-。在底侧膜处有 $Na^+ - 3HCO_3^-$ 协同转运子 (cotransporter)，可以将 HCO_3^- 转运出细胞外，该转运所耗的能量是由 Na - K - ATPase 提供能量而运转的 Na 泵所造成的细胞内电负性所提供。除 $Na^+ - 3HCO_3^-$ 协同转运子以外，还有 $Cl^- - HCO_3^-$ 交换子 (exchanger) 参与，但其作用不如 $Na^+ - 3HCO_3^-$ 为强。

2. 可滴定度酸形成 可滴定度酸是指可以为 NaOH 所中和的尿中的酸，主要是指 $H_2PO_4^-$。尿液中的磷酸盐正常存在有 $H_2PO_4^-$ 和 HPO_4^{2-} 两种形式，其 pK 值为 6.8，在 pH 为 7.4 时，二者比例为 4∶1。根据 Henderson-Hasselbalch 公式，可写成等式如下：

$$pH = 6.80 + \log \frac{[HPO_4^{2-}]}{[H_2PO_4^-]}$$

当 H^+ 分泌增加时，$H_2PO_4^-$ 产生增加，尿液 pH 下降。例如当肾小球滤过液磷酸盐为 50mmol，在 pH7.4 时，HPO_4^{2-} 应为 40mmol，$H_2PO_4^-$ 为 10mmol；当尿 pH 为 6.80 时，二者浓度均为 25mmol，亦即 15mmol H^+（即 15，000，000nmol H^+）已被本系统所缓冲，而此时实际的尿 [H^+] 仅从正常滤过时的 40nmol 增加到 160nmol/l，当尿 pH 继续下降时，更多的 HPO_4^{2-} 可转变为 $H_2PO_4^-$。实际上当尿液 pH 为 5.5 时，几乎所有的 HPO_4^- 都已转变为 $H_2PO_4^-$，因此可滴定酸的形成固然在缓冲过程中起一定作用，但有一定限度。在慢性肾功能减退时，甲状旁腺功能常有代偿性亢进，滤过的磷酸盐重吸收减少，可部分代偿酸的平衡。

在糖尿病酮症酸中毒时尿中可滴定度酸可以甚高，实际上该部分并非 $H_2PO_4^-$，而是 β-羟丁酸，该酸 pK 值为 4.8，尿中大量排泄也可被 NaOH 所滴定。

3. 远端肾单位分泌 H^+（图 14-2-6～8） 主要是通过位于皮质部和髓质部的集合肾小管主动泌 H^+ 而完成。和在近端肾小管不一样的是，该段泌H^+

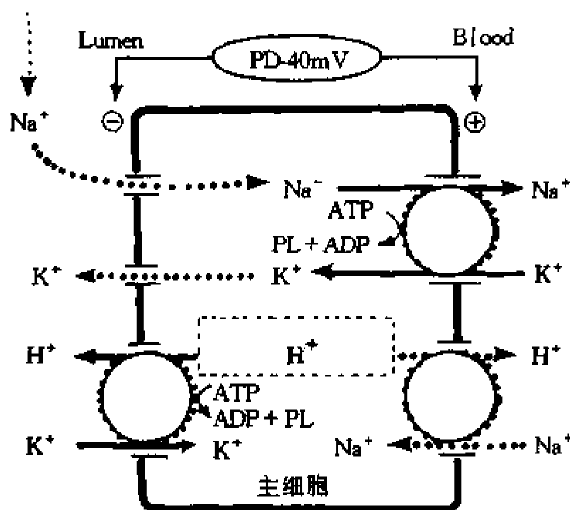


图 14-2-6 集合小管主细胞酸化作用

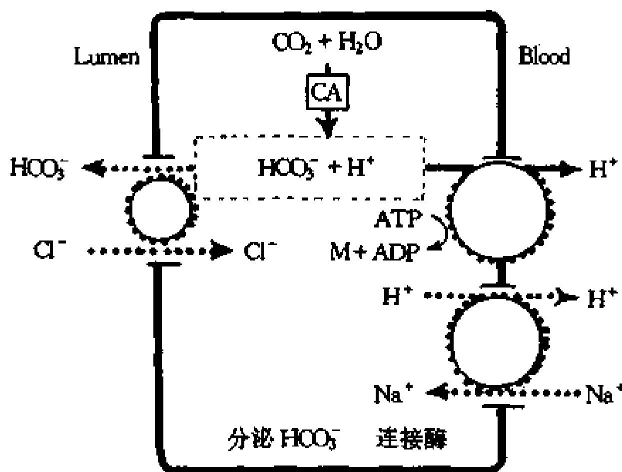


图 14-2-7 集合小管连接细胞分泌 HCO_3^- 情况

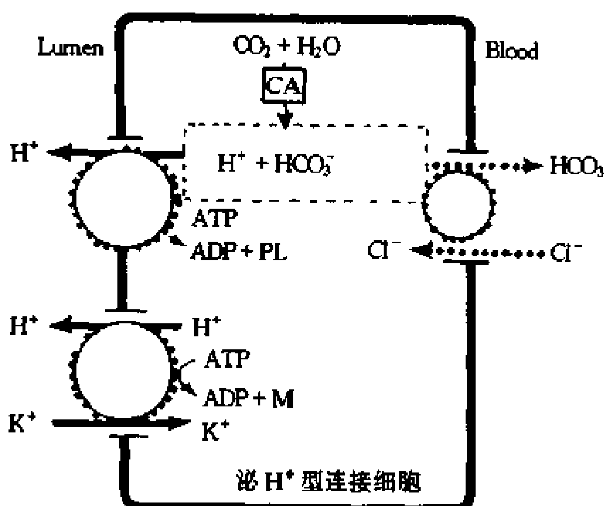


图 14-2-8 集合小管连接细胞泌 H^+ 情况

是通过 H-ATPase 即 H^+ 泵而完成，在完成该过程时，一方面将在上段肾小管未完全被吸收的 HCO_3^- 几乎全部重吸收，同时又与肾排泄胺密切相关。

H-ATPase 泵是一种与钠转运无关的 H-ATPase。在人类表达该蛋白的基因 cDNA 已被克隆。主要分布在集合小管，特别是在外层和内层的髓质集合小管细胞的插入细胞（intercalated cell）。当 H^+ 在细胞内积聚增加时，H-ATPase 泵蛋白可从胞浆中移动到管腔侧膜，而后融合在该膜上，使 H^+ 容易被分泌出。插入细胞中并无 Na 通道或者其他转运子可以允许 Na^+ 从管腔转运到细胞内，但是在集合小管的主细胞（principle cell）上有丰富的 Na 通道，由于这些，使部分 Na^+ 从该通道进入到细胞内，造成管腔的电负性增加，这种情况一方面可以使分泌到管腔的 H^+ 不易倒流，另外又有利于 HCO_3^- 的被动重吸收。

4．肾胺的排泄（图 14-2-9） 为肾脏排 H^+ 的最重要的一种。这是因为胺的排泄量可以非常灵活地随生理情况改变而灵活地改变，另外，许多不可挥发性的酸根可以通过与胺结合的方法而排泄。对于胺的排泄机制，传统的认为是谷氨酸先形成 NH_4^+，而后由于 NH_4^+ 可以自由透过细胞膜，肾组织和肾小管细胞内产生的 NH_4^+ 可以直接进入到管腔中，随后又直接与 H^+ 相结合形成 NH_4^+。后者并不能倒流回细胞中，从而完成了 H^+ 的排泄。晚近研究 NH_4^+ 的排泄机制发现实际上远较原先设想为复杂，它包括了代谢谷氨酸形成 NH_4^+；进入近端肾小管的 NH_4^+ 在肾髓质进行再循环；以及 NH_4^+ 最后再在集合小管与分泌的 H^+ 相结合再形成 NH_4^+ 并在该过程中重新回吸收 HCO_3^- 等几个步骤。

5．肾脏对泌 H^+ 的调节因素

（1）细胞外液（ECF）的 pH：ECF pH 下降，肾脏泌 H^+ 增加。在近端和远端肾小管不同，在近端肾小管为 Na^+-H^+ 交换增加，增加的细胞内 $[H^+]$ 可刺激 Na^+-K^+ 交换子的合成以及改变与 H^+ 结合情况，使位于底侧膜的 $Na^+:3HCO_3^-$ 协同转运子活力增加，更多 HCO_3^- 转运回血中，实则泌 H^+ 增加；使 NH_4^+ 产生增加。

在远端肾小管主要可使在胞浆内合成的 H^+-ATPase 泵插入到管腔膜，从而泌 H^+ 增加，通过泌 H^+ 后管腔中 pH 下降，又使更多 NH_3 容易进入管腔与 H^+ 相结合形成 NH_4^+。

上述调节机制以在由代谢性酸中毒所致 pH 改变时以及由 PCO_2 过高所致的酸中毒最为典型。虽

图 14-2-9　氨再循环情况
GA：谷氨酸

然细胞内 pH 的下降是诱发这种改变的重要环节，但关键的仍是 ECF 的 pH，PCO_2 及 HCO_3^- 同等程度下降或上升时，如 ECF 中 pH 不变，并无上述调节性改变出现。

（2）有效循环容量：有效循环容量降低，可使 HCO_3^- 重吸收增加，相反，有效循环容量过多，则可使 HCO_3^- 重吸收减少。但因为肾脏对 HCO_3^- 重吸收有一阈值，因此，当 HCO_3^- 水平超过 26mmol/L 时，过多的 HCO_3^- 又可从尿中排出。因此一般容量改变并不会伴有酸碱平衡的紊乱。但是当合并有①GFR 下降；②肾素、血管紧张素醛固酮系统激活；③低氯血症，以及④K^+ 从胃肠道丢失等情况时，血中 HCO_3^- 水平可以甚高，出现代谢性碱中毒。

（3）肾素、血管紧张素、醛固酮系统：本系统兴奋后一方面通过血管紧张素Ⅱ的直接作用，使 HCO_3^- 从近端肾小管重吸收增加；另一方面醛固酮刺激远端肾小管 H-ATPase 泵分泌更多 H^+，同时该段底侧膜上的 $Cl^- - HCO_3^-$ 交换子，使 HCO_3^- 重吸收增加。

（4）氯（Cl）缺乏：Cl 缺乏时，肾小管重吸收 Na 及 Cl 增加。由于肾小球滤过的液体中所含 Na^+、Cl^- 并不等当量，分别为 Na^+ 145mEq/L，Cl^- 115mEq/L，为了维持它中性的吸收，在 Na^+、Cl^- 同时吸收时，需要分泌出 H^+ 及 K^+ 到管腔，才能达到。由于该 H^+ 的分泌，HCO_3^- 重吸收增加。上述情况在幽门梗阻呕吐，以及使用大量利尿剂时都可出现。

（5）血钾水平：低钾可促进 H^+ 分泌及 HCO_3^- 重吸收。这是因为低钾时，细胞内 K^+ 逸出到胞外，而细胞外 H^+、Na^+ 进入到细胞内造成细胞内酸中毒，从而又刺激了远端肾小管对 H^+ 和 NH_3 的分泌，HCO_3^- 重吸收。在近端肾小管，低钾又可刺激血 $Na^+ - H^+$ 交换子而泌 H^+，以及 $Na^+ - 3HCO_3^-$ 协同转运而重吸收 HCO_3^-。另外低钾时，亨氏襻上升支厚段以 $Na^+ - 2Cl^- - NH_4^+$ 形式重吸收增加，肾髓质 NH_4^+ 梯度加大，易于再向集合管内分泌；高钾时一方面细胞内〔H^+〕减少，泌 H^+ 减少，$Na^+ - H^+$ 逆向转运活力下降，泌 H^+ 减少。再加上较多的 K^+ 在亨氏襻上升支与 $Na^+ - 2Cl^- - NH_4^+$ 转运竞争（按 $Na^+ - 2Cl^- - K^+$ 方式转运），结果肾间质 NH_4^+ 浓度减低，最终向集合管泌 NH_4^+ 也减少，容易导致酸中毒。

（6）滤过 HCO_3^- 量：H^+ 分泌到肾小管管腔时需要 HCO_3^- 接受。当滤过 HCO_3^- 过少时，可接受的 H^+ 总量减少，总泌 H^+ 也减少，例如当血〔HCO_3^-〕从 25mmol/L 下降到 10mmol/L 时，总泌 H^+ 量可下降 50%。

（7）高钙血症：甲状旁腺功能过低等可促使近端肾小管泌 H^+，但一般影响较微。

（五）酸碱平衡情况的评估

可根据血 pH、PCO_2、〔HCO_3^-〕以及阴离子间隙（AG）来评估，临床上酸碱平衡紊乱主要有四

种，即代谢性酸中毒、代谢性碱中毒；呼吸性酸中毒、呼吸性碱中毒。上述四种可以相互混合存在而称之为混合性酸碱平衡紊乱。

1. pH 正常 pH 为 7.40，pH 值下降为酸中毒，上升为碱中毒，pH 正常不等于无酸碱平衡紊乱，在混合性酸碱平衡障碍时，血 pH 有时可正常或接近正常，但仍存在其它酸碱障碍。pH7.40 时〔H^+〕为 40nmol，通常 pH 每改变 0.1 单位，〔H^+〕改变 1nmol，例如 pH 为 7.38 时，〔H^+〕则为 42nmol，也可以根据一个已知 pH 的〔H^+〕，按每增加 pH0.1～0.8X〔H^+〕公式计算，例如已知 pH7.0 时〔H〕= 100，若 pH7.1 时 = 0.8 × 100 = 80nmol，当 pH = 7.0 时，则将 pH 为 7.0 的〔H〕除以 0.8。此线性相关可在一定范围内运用，（一般 pH 在 7.0～7.45 之间），明显改变范围时，应根据 pH 与〔H〕关系表而画出。该关系如（表 14-2-1）所示。

表 14-2-1 pH·〔H^+〕对数关系转换表

pH	〔H^+〕	pH	〔H^+〕	pH	〔H^+〕	pH	〔H^+〕
.01	9772	.26	5495	.51	3090	.76	1738
.02	9550	.27	5370	.52	3020	.77	1698
.03	9333	.28	5248	.53	2951	.78	1660
.04	9120	.29	5129	.54	2884	.79	1622
.05	8913	.30	5012	.55	2818	.80	1585
.06	8710	.31	4898	.56	2754	.81	1549
.07	8511	.32	4786	.57	2692	.82	1514
.08	8318	.33	4677	.58	2630	.83	1479
.09	8128	.34	4571	.59	2570	.84	1445
.10	7943	.35	4467	.60	2512	.85	1413
.11	7762	.36	4365	.61	2455	.86	1380
.12	7586	.37	4266	.62	2399	.87	1349
.13	7413	.38	4169	.63	2344	.88	1318
.14	7244	.39	4074	.64	2291	.89	1288
.15	7079	.40	3981	.65	2239	.90	1259
.16	6918	.41	3890	.66	2188	.91	1230
.17	6761	.42	3802	.67	2138	.92	1202
.18	6607	.43	3715	.68	2089	.93	1175
.19	6457	.44	3631	.69	2042	.94	1148
.20	6310	.45	3548	.70	1995	.95	1122
.21	6166	.46	3467	.71	1950	.96	1096
.22	6026	.47	3388	.72	1905	.97	1072
.23	5888	.48	3311	.73	1862	.98	1047
.24	5754	.49	3236	.74	1820	.99	1023
.25	5623	.50	3162	.75	1778	.00	1000

pH = 6.99 〔H^+〕= 102.3 pH = 7.01 〔H^+〕= 97.7

2. 血HCO_3^- 正常为 24 ± 2mmol，其过高或过低的意义依酸碱紊乱为代谢性或呼吸性而异。代谢性酸中毒及呼吸性碱中毒时〔HCO_3^-〕下降，代谢性碱中毒及呼吸性酸中毒时，〔HCO_3^-〕上升。在代谢性引起的酸中毒及碱中毒中，〔HCO_3^-〕的下降与上升的情况一般可以比较直接反映酸中毒或碱中毒的程度。在由呼吸性引起者，则因为〔HCO_3^-〕的改变需通过肾脏对〔HCO_3^-〕重吸收调节而反映出来，因此如果由急性呼吸因素造成酸碱平衡障碍时〔HCO_3^-〕的改变，不一定马上被反映出。特别是在呼吸性碱中毒中尤其如此。慢性呼吸性酸中毒时，血〔HCO_3^-〕浓度往往可以充分反映严重程度，这是由于持续升高的 PCO_2 可以直接进入细胞内，使细胞内〔H^+〕上升明显，肾脏排 H^+ 大量增加，因此血〔HCO_3^-〕上升较明显。虽然呼吸性酸碱紊乱可以使血〔HCO_3^-〕分别上升及下降，但如果〔HCO_3^-〕低于 15mmol，或高于 35mmol，则一般可认为存在着代谢性酸中毒或代谢性碱中毒。

3. PCO_2 主要反映呼吸性酸碱平衡紊乱以及由代谢性引起时呼吸代偿情况。呼酸时增高，呼碱时降低，代酸时 PCO_2 下降，代碱时上升。在急慢性各种酸碱平衡紊乱时，PCO_2 改变与其他指数改变的正常关系如表所示：

障碍情况	反应
代谢性酸中毒	〔HCO_3^-〕每下降 1mmol，PCO_2 下降 1mmHg
代谢性碱中毒	〔HCO_3^-〕每上升 1mmol，PCO_2 上升 0.7mmHg
呼吸性酸中毒	
急性	PCO_2 每上升 1mmHg，〔H^+〕上升 0.77nmol，或〔HCO_3^-〕上升 0.1mmol PCO_2 每增加 2 倍，〔HCO_3^-〕增加 2.5 倍
慢性	PCO_2 每增加 1mmHg，〔H^+〕上升 0.32nmol，或〔HCO_3^-〕上升 0.3mmol
呼吸性碱中毒	
急性	PCO_2 每下降 1mmHg，〔H^+〕下降 0.74nmol PCO_2 每下降 2 倍，〔HCO_3^-〕下降 2.5nmol
慢性	PCO_2 每下降 1mmHg，〔H^+〕下降 0.17nmol，或〔HCO_3^-〕上升 0.5nmol

注：上述指数中〔H^+〕= 40nmol，PCO_2 = 40mmHg，〔HCO_3^-〕= 25nmol

一般 PCO_2 明显上升（>60mmHg）或下降（<20mmHg）尽管可能有部分由代谢性引起，但总是有呼吸性障碍因素存在。

4. 阴离子间隙（AG） 指血中除 Cl^-、HCO_3^- 以外，未经测定的阴离子，可用下列公式表示

$$AG = (Na^+ + K^+) - [(HCO_3^-) + (Cl^-)]$$

由于 K^+ 量较少，即使改变也不大，所以也可用 $AG = Na^+ - [(HCO_3^-) + (Cl^-)]$ 表示。正常

AG 为 12±2。

正常未经测定的阴离子主要是白蛋白，凡 AG 超过 5mEq/L 者大多属代谢性酸中毒，此时下降的〔HCO_3^-〕与增加的 AG 应基本相等，如果 AG 值明显高于〔HCO_3^-〕下降值，常表示血中有其他有机酸存在，此在乳酸性酸中毒或其他毒物（甲醇乙烯，副醛等）中毒时可见。AG 下降可见于低蛋白血症，或者血中含有较多带阳电荷的蛋白，例如在 IgA 性骨髓瘤时，血中赖氨酸、精氨酸水平甚高，可以出现 AG 过低。此外在糖尿病酮症酸中毒时，虽然血中阴离子产生很多，但它们很快从尿中丢失，因此 AG 值并不下降。

肾脏在具体酸碱平衡紊乱中所起的作用可以通过测定尿 pH,碱性尿时尿 PCO_2 以及尿 NH_4^+ 而判断。

(1) 尿 pH：主要反映尿中是否有 HCO_3^-，凡 pH＞7.0 以上，表示尿中〔HCO_3^-〕＞10mmol。

(2) 尿 PCO_2：主要反映集合小管泌 H^+ 的情况，正常情况下当尿液呈碱性时，尿 PCO_2 应＞70mmHg，这是因为当碱化尿液时，大量 HCO_3^- 到达集合小管，如果该段泌 H^+ 正常，则 H^+ 与 HCO_3^- 结合成 H_2CO_3，由于该段小管并无碳酸酐酶，形成的 H_2CO_3 水解很慢，因此在到达髓质集合管时 PCO_2 浓度仍是很高，如果集合管泌 H^+ 有障碍，则 HCO_3^- 形成甚少，PCO_2 与血中相似（一般＜50mmHg）。

(3) 尿 AG：主要反映尿胺量。NH_4^+ 在尿中带阳电荷，与尿 Na^+、K^+ 一起组成总阳离子部分。Cl^- 及其他阳离子（主要为 SO_4^{2-}、PO_4^{3-} 等）共组成总阴离子部分。正常情况下，SO_4^{2-}，PO_4^{3-} 并不测定，因此尿〔Na^+〕+〔K^+〕＞〔Cl^-〕，如果 NH_4^+ 甚多，尿〔Cl^-〕测定可＞尿〔Na^+〕+〔K^+〕。

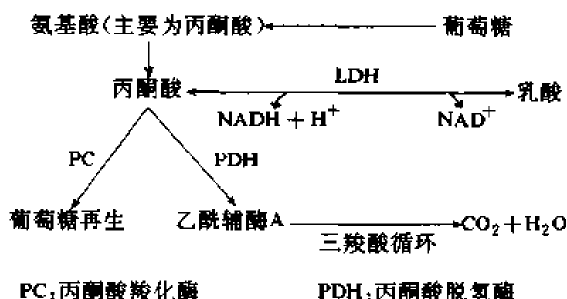
二、代谢性酸中毒

代谢性酸中毒是指体内因为酸性物质产生过多，或者肾脏酸排泄过少，HCO_3^- 丢失到体外过多而造成的一种临床表现。其主要生化改变为血〔HCO_3^-〕下降，PCO_2 下降等。血 pH 值一般常下降，但因为呼吸代偿等各缓冲机制的作用有时可以正常或接近正常。本症可根据血中阴离子间隙（AG）的情况而分为高 AG 性和正常 AG 性两大类。前者主要因为内源性酸性物质产生过多或外源性可产生酸的物质进入体内过多，以及肾脏功能衰竭以致酸性物质不能充分排出等引起；后者则指由肾小管分泌 H^+ 减少，HCO_3^- 从体内丢失，或摄入含 Cl^- 的酸性物质（包括 HCl、NH_4Cl 等）过多引起。

【病因和发病机制】

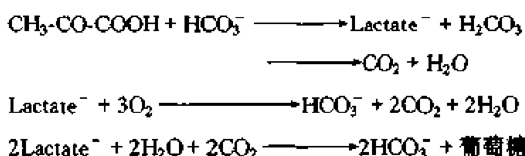
1. 高 AG 性代谢性酸中毒

(1) 乳酸性酸中毒：乳酸性酸中毒是代谢性酸中毒的常见病因。正常乳酸是由丙酮酸在乳酸脱氢酶（LDH）的作用下，经 NADH 加氢转化而成，NADH 则转变为 NAD^+。乳酸也能在 LDH 作用下当 NAD^+ 又转化为 NADH 时转变为丙酮酸。因此决定上述反应方向的主要为丙酮酸和两者作为反应底物的浓度，以及 NADH 和 NAD^+ 的比例情况。正常葡萄糖酵解时可以产生 NADH，但是生成的 NADH 可以到线粒体而生成 NAD^+；另外丙酮酸在丙酮酸羧化酶（PC）作用下转化成乙酰辅酶 A，后者再通过三羧酸循环转化为 CO_2 及 H_2O。



PC:丙酮酸羧化酶　　PDH:丙酮酸脱氢酶

在肝脏及部分肾脏，由于生成的乳酸可以进入到线粒体，同时该处可以将 NADH 再氧化产生多量的 NAD^+，同时大多数乳酸又转化为丙酮酸，经丙酮酸脱氢酶或丙酮酸羧化酶作用，在三羧酸循环及葡萄糖再生的过程产生 HCO_3^-，后者补充了乳酸产生时所消耗的 HCO_3^-。上述反应可用下式来表示：



$$CH_3\text{-}CO\text{-}COOH + HCO_3^- \longrightarrow Lactate^- + H_2CO_3 \longrightarrow CO_2 + H_2O$$

$$Lactate^- + 3O_2 \longrightarrow HCO_3^- + 2CO_2 + 2H_2O$$

$$2Lactate^- + 2H_2O + 2CO_2 \longrightarrow 2HCO_3^- + \text{葡萄糖}$$

临床上造成乳酸性酸中毒的原因有两大类。它们是产生过多型即 A 型乳酸性酸中毒，以及乳酸清除不足即 B 型乳酸性酸中毒。产生过多性乳酸性酸中毒大多是由于组织绝对或相对缺氧而成。常见原因为各种严重情况造成氧消耗过多或氧供应不足而引起。其中癫痫发作、抽搐、剧烈运动、严重哮喘等可以造成高代谢状态，组织代谢明显过高；或者在休克、心脏骤停、急性肺水肿、CO 中毒、严重低氧血症等时组织供氧不足，这些情况都可使 NADH 不能转化为 NAD^+，从而大量丙酮酸转化

为乳酸，产生乳酸性酸中毒。少数先天性疾病，包括Ⅰ型糖原沉积病、果糖-1，6-二磷酸酶缺乏、丙酮酸脱氢酶缺乏等等，都可通过使糖酵解障碍，能量代谢不足，而使乳酸产生过多。

乳酸清除不足常见原因为肝脏疾病，以肝硬化为最常见。由于肝实质细胞减少，乳酸转变为丙酮酸减少，导致乳酸性酸中毒。这型乳酸性酸中毒发展常较慢，但如果在合并有组织灌注不足或酸血症时，酸中毒可变得十分严重。如存在慢性酒精中毒则更易出现，这可能因为饮酒使肝糖原再生减少，乳酸利用障碍引起。在恶性肿瘤性疾病时，特别为巨大软组织肿瘤时常常可有不同程度的乳酸性酸中毒，这是因为肿瘤组织生长十分旺盛，厌氧代谢明显，以及全身情况下降，营养障碍等综合因素而造成。如果肿瘤向肝脏转移，则病情可以更为加重。应用化疗使肿瘤缩小或手术切除以后，乳酸性酸中毒可得到明显好转。部分药物包括双胍类降糖药物、果糖、甲醇、水杨酸以及异烟肼类等服用过多可造成本病，其机制是通过干扰组织对氧的利用、糖代谢紊乱等等。

d-乳酸性酸中毒可见于空肠回肠短路手术、或者小肠切除等。其机制为该种手术后肠道常有大量乳酸杆菌生长，从而产生d型乳酸。该杆菌寄生于小肠下位，需要利用葡萄糖及淀粉而生长。正常情况下该两种原料在小肠上部均已吸收，因此产生的d-乳酸很少。体内乳酸脱氢酶并不能将d-乳酸转化为丙酮酸，在小肠手术短路后，d-乳酸则大量进入体内，患者常在餐后，特别进食大量碳水化合物以后出现一些神经系统症状，包括头晕、语言障碍、记忆丧失等似醉酒症状。

（2）糖尿病酮症酸中毒：是由于胰岛素代谢失常使糖利用障碍继而大量脂肪以游离脂肪酸形式转移到肝脏生成酮酸，包括乙酰乙酸、α-酮戊二酸。游离脂肪酸到肝脏后生成大量甘油三脂。另外由于胰高血糖素大量分泌，又使脂肪酰辅酶A进入肝脏线粒体，后者也可转换为酮体，糖尿病酮症酸中毒详细情况请参阅“糖尿病”章。

（3）中毒：主要药物或毒物包括水杨酸类、甘油乙腈、甲醇、副醛等。大量服用水杨酸类，特别同时服用碱性药，可以使水杨酸包括乙酰水杨酸从胃中大量吸收，造成酸中毒，其机制除水杨酸本身为酸性物质外，还因为可以影响许多酶代谢，以及对抗前列腺素，使部分组织器官血流灌注改变等引致。本病常有呼吸性碱中毒，主要因为水杨酸可以强烈刺激呼吸中枢而致。甘油乙腈主要用作油漆或塑料制品的溶剂，误服或自杀吞服后很快从胃中被吸收，以后在肝脏被乙醇脱氢酶所转化，形成葡萄糖醛、羟乙酸盐（glycolate）以及glycoxylate等，少部分转化为草酸及马尿酸。上述转化过程消耗NAD^+，而使NADH产生增加，因此产生过多乳酸。治疗可应用乙醇，使乙醇脱氢酶被竞争从而转化成上述产物减少。甲醇中毒主要见于服用假酒者，饮入后在肝脏也经乙醇脱氢酶转化成甲醇。甲醇很容易透过含脂性组织，中毒后可引致严重神经系统及视觉方面的症状。治疗也用乙醇以竞争乙醇脱氢酶同时给予大量叶酸。副醛为镇静剂，大量应用后可以产生明显高AG性酸中毒。其机制是在被氧化时可以合成大量还原型吡啶核苷酸（pyridine nucleotide），后者可以刺激乙酰乙酸而转化为β-羟丁酸，由于用一般测酮体方法测不出β-羟丁酸，因此有时可被误诊。

（4）肾功能衰竭：一般认为肾小球滤过率低于30ml/分时才会出现有酸中毒。大多数病人血HCO_3^-水平不致很低，多在12～18mmol/L之间。如果合并感染、腹泻或其他导致循环功能衰竭情况时可以明显下降。由于这种酸中毒发展很慢，机体有机会充分代偿，骨骼中动员出大量碳酸钙可作缓冲用，另外肌肉组织在缓冲中也起相当大的作用。慢性肾衰时尿中可滴定酸排出常常仍正常，因此尿pH仍然呈酸性，而氨的排泄量则明显减少，总酸排泄减少。尿中HCO_3^-一般丢失不多，这主要是由于血HCO_3^-水平下降，使滤过减少，少部分病人尿中排出HCO_3^-过多，使尿pH呈碱性。

2.正常AG性酸中毒　主要因HCO_3^-从肾脏或肾外丢失，或者肾小管泌H^+减少，但肾小球滤过功能相对尚正常而引起。无论是HCO_3^-丢失或肾小管单纯泌H^+减少，其结果都是使HCO_3^-过少，同时血中一般并无其他有机阴离子的积聚，因此Cl^-水平相应上升，大多呈高氯性酸中毒。

（1）肾小管性酸中毒：肾小管性酸中毒各型发病机制见第五章。

醛固酮正常时可以刺激远端肾小管促使H^+及K^+的排泄。在低醛固酮血症时，无论原发或继发时，可以产生代谢性酸中毒，此时血钾增高。其他情况例如使用潴钾利尿剂，包括安体舒通、氨氯吡咪，它们或可以直接对抗醛固酮的作用，或可以阻断远端肾小管H+ATP酶泵作用等，其结果与低醛固酮血症相似。

（2）碱的丢失：主要从肠道丢失。正常肠道含

HCO_3^- 量约 40～60mmol/L，大量水性腹泻或肠梗阻、肠道减压、造瘘等，可造成 HCO_3^- 大量丢失引致高氯性代谢性酸中毒。由小肠绒毛性腺瘤引起时酸中毒可以甚为严重。使用泻剂成瘾者也可产生。如果患者合并有慢性肾脏疾病，肾脏不能充分代偿性排泄过多 NH_4^+，情况可以加重。

(3) 输尿管乙状结肠吻合术：本病常有明显高 Cl^- 性酸中毒。这是因为：①结肠可以在吻合口处将经输尿管排出以及肠道产生的 NH_4^+ 直接重吸收，而后在肝脏分解成 NH_3 及 H^+；②乙状结肠肠腔侧有 HCO_3^-、Cl^- 交换离子泵，该泵正常情况下将 HCO_3^- 转运到肠腔，而 Cl^- 重吸收，经手术后，由于大量含 Cl^- 的尿液经输尿管进入乙状结肠，Cl^- 被大量重吸收，HCO_3^- 大量分泌，可造成明显高 Cl^- 性酸中毒。

【临床表现】

代谢性酸中毒临床表现依其基本病因、严重程度、代偿情况以及是否合并其他水电酸碱紊乱等等许多因素而决定。轻者可能并无症状，或仅感疲乏无力、呼吸稍促、胃纳不佳等等；重者则可合并明显循环功能障碍，出现 Kussmal 呼吸，甚至可有血压下降、明显心律紊乱，神志有时可以昏迷等等。下面分系统进行阐述。

1. 心血管系统　酸中毒本身对心率的影响呈双向性。当血 pH 从 7.40 下降到 7.0 时一般表现为心率过快，这主要由于酸中毒时肾上腺分泌较多的肾上腺素所致。当 pH 继续下降时，心率渐转为减慢，可能主要是乙酰胆碱脂酶此时被抑制，致使乙酰胆碱积聚过多，后者对心脏的作用超过肾上腺素的作用。如果使用β受体阻滞剂，则心率过缓可以更明显。较严重酸中毒可以造成心率紊乱，除心率紊乱外，轻度酸中毒可使心肌收缩力增加，这是因为儿茶酚胺可促进 Ca_2^+ 进入细胞内，从而引起部分代偿作用。严重酸中毒时，H^+ 大量积聚，阻止了 Ca_2^+ 从细胞外进入细胞内，细胞内游离〔Ca_2^+〕减低，心肌收缩力下降，如果同时使用钙通道阻滞剂，则心动过缓作用可更加明显。酸中毒对小动脉及静脉均有影响，但以静脉更为明显，主要表现为持续性静脉收缩。对小动脉的影响一方面因为儿茶酚胺分泌增加，使其收缩，但 H^+ 本身则造成舒张。严重酸中毒时，后一种作用超过前一种，因此总的表现为各组织灌注减少，静脉收缩，回心血量增加，心脏负担也增加。如果造成酸中毒的基础疾病中也同时对心脏有影响，则上述因素可使心力衰竭出现。如合并休克则使休克难以纠正。

2. 呼吸系统　表现为呼吸加快加深，典型者称为 Kussmal 呼吸。这是因为酸血症通过对中枢及周围化学感受器的刺激，引起呼吸中枢兴奋，从而使 CO_2 过多呼出，PCO_2 下降，酸中毒得以获得一定程度的代偿。酸中毒时可使 O_2 与血红蛋白结合能力下降，已携带到组织的 O_2 较多释放，对改善组织代谢有一定好处。但较长时间的酸中毒则又可使红细胞内 2，3-二磷酸甘油（2，3-DPG）含量减少，红细胞带 O_2 能力下降，后者最终抵消了前者的作用。

3. 胃肠系统　可以出现轻微腹痛、腹泻、恶心、呕吐、胃纳下降等等，其原因甚为复杂。部分是与引起酸中毒的基本病因以及合并其他水电酸碱平衡障碍等有关，但是，酸中毒本身造成植物神经功能紊乱，例如对乙酰胆碱刺激反应改变等常也是直接原因。

4. 其他　血 pH 下降时，K^+ 容易从细胞内逸出到细胞外，可使血 K^+ 轻度上升，但实际上由于许多产生代谢性酸中毒情况常合并缺 K^+，因此血 K^+ 水平不一定都升高。一般认为血 pH 每下降 0.1，血 K^+ 上升 0.6mmol/L，但由于上述众多因素的影响，因此往往实际上并不如此精确。酸中毒可使 Ca_2^+ 与蛋白结合降低，从而游离 Ca_2^+ 水平增加。在纠正酸中毒时，有时因游离钙的下降而产生手足搐搦。酸中毒对甲状旁腺激素的影响各家报告尚不一致，有报告可刺激甲状旁腺激素分泌，也有报告抑制者。血 pH 下降可抑制肾脏 1α-$VitD_3$ 羟化酶，使活性 $VitD_3$ 产生减少。慢性酸中毒由于长期骨骼内钙盐被动员出外，可以导致代谢性骨病，此在肾小管性酸中毒患者中相当常见。酸中毒可使蛋白分解增多，慢性酸中毒可造成营养不良。有人认为酸中毒时为了代偿性排出 H^+，机体将大量谷氨酸转移到肾脏以合成 NH_3，从而代偿性地排出较多 H^+，由此造成蛋白分解代谢加剧。

【诊断】

代谢性酸中毒诊断须依据病史及实验室发现而全面诊断。

1. 血气分析　血 pH 值下降、血 HCO_3^- 下降、以及 PCO_2 下降为代谢性酸中毒的典型表现。在单纯性代谢性酸中毒时，血 HCO_3^- 每下降 1mmol/L，血 PCO_2 下降 1mmHg。如果二者改变相差甚远，则应考虑有混合性酸碱平衡代谢紊乱情况存在。pH 值与〔H^+〕的关系一般可按 pH 每改变 0.1，〔H^+〕改变 1nmol 的计算法计算。例如，正常

$[H^+]$ 为 40nmol，当 pH 为 7.35 时，$[H^+]$ 应为 40 + 5 = 45nmol。这种计算方法在一定范围内可以适用，当 pH 明显下降时，则应从 pH 与 H^+ 的相关表中查得。相关表见（表 14-2-1）。$[H^+]$ 与 $[HCO_3^-]$ 以及 PCO_2 的关系可按下列公式计算：

$$[H^+] = 24PCO_2/[HCO_3^-]$$

其中 $[H^+]$ 以 nmol 为单位；PCO_2 以 mmHg 为单位，正常为 40；$[HCO_3^-]$ mmol 为单位，正常按 24mmol 计算。根据上述公式，可从 H^+、PCO_2、HCO_3^- 三个数值中之任何两个已知值计算出另一未知值。如果计算出的数值与实际测得的值有明显差异，则应怀疑有检验误差，应重复测定而加以澄清。

2. 高 AG 性酸中毒　一般先进行血酮体测定，以后按图 14-2-10 的次序进行诊断。血酮体呈阳性且血糖明显过高，诊断以糖尿病酮症酸中毒最为可能。血糖不高而血酮体阳性为饥饿性酮症，在合并慢性营养不良情况下尤为可能，但这种情况下一般酸中毒不十分明显，血 $[HCO_3^-]$ 很少低于 18mmol，AG 很少大于 19mmol/L，给予葡萄糖以后可以很快好转。大量饮酒（乙醇过多）可产生酮症酸中毒。大多是因合并明显呕吐，细胞外液量缩减，使 α-肾上腺素能神经过度兴奋，补充生理盐水、KCl、葡萄糖以及加用 Vit B 等也常可好转。如果血酮体阳性不明显，应从全身情况判断有否组织缺氧基础及肾脏情况而加以考虑。缺氧明显但肾功能尚正常者最可能为乳酸性酸中毒，可测血乳酸水平而确定。无明显组织缺氧情况但肾功能明显受损，尤其血肌酐及尿素氮同时升高者，则以肾衰引起最可能。相反，肾功能虽有减退，但不十分明显，特别主要以尿素氮升高而肌酐高不明显者，应用血渗差值来加以鉴别。正常血渗可按公式计算：血渗透压 = $2Na^+$ + BUN + 血糖（均以 mmol/L 为单位）而计算出，其数值与实际测出值十分相近。在水杨酸、副醛以及 d-乳酸等引起的酸中毒时，实测的与计算的渗差甚接近。甲醇或甘油乙腈中毒时，二者则可以有十分明显的差别。

3. 正常 AG 性代谢性酸中毒

首先应除外由低白蛋白血症、多发性骨髓瘤以及卤素族离子在血中聚积所致的假性正常 AG，以后可根据尿净电荷（urine net charge）进行诊断。正常尿中阳离子由 Na^+、K^+、及 NH_4^+，阴离子由 Cl^-、HCO_3^- 所组成，二者总电荷相等，HCO_3^- 一般很少，可省略不计，所以尿中 $[Cl^-]$ 与 $([Na^+]+[K^+])$ 的差数主要反应 NH_4^+ 的多少，即 $[Cl^-]>[Na^+]+[K^+]$。如果肾脏泌 NH_4^+ 正常，酸中毒主要因 HCO_3^- 从肠道丢失 Cl^- 从体外进入过多，例如摄入 HCl、NH_4Cl、$CaCl_2$，或低碳酸血症等时，可造成 $[Cl^-]>[Na^+]+[K^+]$。肾脏排 H^+ 障碍，特别是由肾对 NH_4^+ 制造过少引起者，NH_4^+ 在尿中阳离子部分中所占比例明显减少，此时可尿中 $[Cl^-]=[Na^+]+[K^+]$，如果血 AG 正常大多提示该型代谢性酸中毒为肾小管性引起。但是在某些酮症酸中毒时，由于尿中可以排出大量酮体，血中 AG 仍然正常，尿 NH_4^+ 仍可正常排泄，但不以 NH_4Cl 形式，而是以与 β-羟丁酸结合的形式排出。此时 $[Cl^-]$ 相对减少，可出现尿 $[Cl^-]\leqslant([Na^+]+[K^+])$，但测定尿渗差时可以确定。肾小管性酸中毒又可根据尿 pH、血 K^+ 情况等分成 Ⅰ-Ⅳ 型，详见"肾小管酸中毒"节。

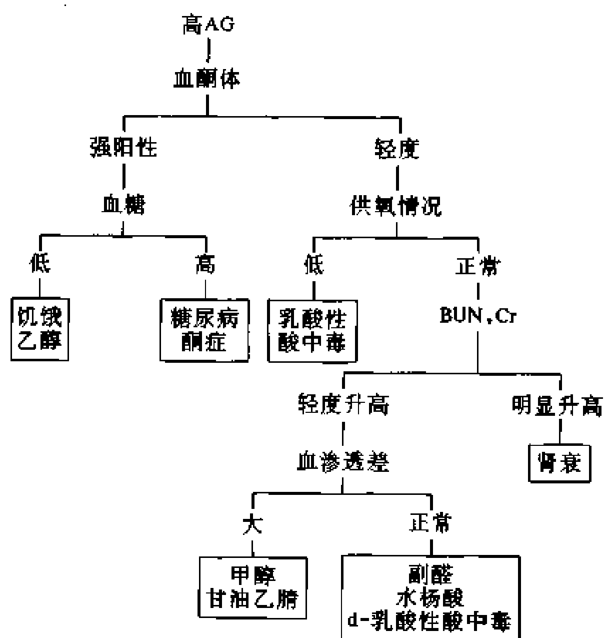


图 14-2-10　高 AG 性酸中毒诊断

【治疗】

代谢性酸中毒治疗可依基本病因、发病快慢、酸中毒严重程度以及全身情况等因素而决定。由糖尿病引起的酮症酸中毒，应积极予以胰岛素、补液、纠正失钾等处理，详细请参阅"糖尿病·酮症酸中毒治疗"章节。乳酸性酸中毒则也主要针对病因，包括纠正循环障碍、改善功能、控制感染、供应充足能量等等。在某些 A 型乳酸性酸中毒中，乳酸积聚可以十分迅速，而基本病因难以控制，此时需用 $NaHCO_3$ 治疗，以便赢得时间以治疗基本病。但是正由于基本病因未消除，效果常常不理

想。另外，也有实验提示在酸中毒纠正时，往往乳酸产生反而更多，因此一般情况下，此型酸中毒不宜纠正过于彻底，以使血 HCO_3^- 维持在 8～10mmol/L，血 pH 略大于 7.10 即可。B 型乳酸性酸中毒较 A 型发病相对缓慢，一般也以消除基本病因为主，不必特别治疗。由小肠盲襻所致的 d-乳酸性酸中毒一般症状也不明显，但如果有肠梗阻，有时 d-乳酸也可以大量产生，可以造成威胁生命性的情况出现，应予即刻处理，可选用抗生素及 $NaHCO_3$ 治疗。肿瘤，特别是大量肝脏转移而造成乳酸性酸中毒，如果一旦合并有出血、失水、血压下降等促使组织灌注不良的情况，酸中毒可以变得十分严重，此时预后很差，$NaHCO_3$ 仅能暂时改善症状。

甲醇造成的酸中毒应尽早进行血液透析或腹膜透析。由于甲醇需应用肝脏中乙醇脱氢酶转化为福马酸，如果摄入乙醇可以将该酶竞争性利用，以减少福马酸的产生，因此可在透析液中加乙醇，以促使恢复。甘油乙腈在体内也应用同样酶转化为草酸，中毒时也可用乙醇来竞争。本药中毒时常伴有明显的肾小管坏死，且多表现为少尿，因此更应尽早透析。如果透析条件尚未具备，可以置胃管持续性抽吸胃酸，一方面可暂时减轻酸血症，另一方面可以吸去体液，为减轻补充碳酸氢钠所带来的容量负荷创造条件。水杨酸造成的酸中毒常常合并呼吸性碱中毒（见混合性酸碱平衡障碍）。在酸中毒时，水杨酸容易形成非离子化水杨酸，后者很容易透过细胞膜而进入中枢神经系统，加重中毒的严重程度。醋氮酰胺可以碱化尿液，这时尿中排泄的水杨酸不易转变为非离子化的水杨酸，不易被重吸收，因此常在本药中毒时应用。如果患者合并 HCO_3^- 水平过高则尤为适用。副醛中毒可由于特殊的呼吸气味而很容易被诊断，一般给予碱性药处理即可。

胃肠道丢失 HCO_3^- 造成的酸中毒，治疗用补充 $NaHCO_3$ 时常可获得明显好转。但应注意补充钾盐。肾功能衰竭以及肾小管性酸中毒所致的代谢性酸中毒的处理详见有关章节。

$NaHCO_3$ 治疗可以快速纠正酸中毒，但治疗时应注意：①过量 $NaHCO_3$ 注射可导致大量容量负荷，有可能使心脏负荷过重，高浓度的 $NaHCO_3$ 有时可产生严重的心律紊乱；②$NaHCO_3$ 注射有可能导致高渗血症，此可加剧中枢神经系统症状；③快速纠正酸中毒易导致低钙血症、产生手足搐搦；④$NaHCO_3$ 可使 K^+ 从细胞外转移到细胞内，产生低钾血症；⑤在糖尿病酮症酸中毒等处理后期，体内原先积聚的乙酰乙酸、β-羟丁酸等，当糖代谢改善后可转换为 HCO_3^-，如果同时注射过多 $NaHCO_3$，有可能产生严重代谢性酸中毒；⑥$NaHCO_3$ 不易进入脑脊液或透过血脑屏障，注射后细胞外液中 pH 上升，而脑脊液中 pH 仍然偏酸，后者仍然可以刺激呼吸，使过多 CO_2 呼出体外，此时由于血中 pH 经 $NaHCO_3$ 应用后已上升，二者共同作用结果有时可造成严重的呼吸性及代谢性酸碱中毒，产生严重后果。$NaHCO_3$ 的用量可以按下式计算：

$NaHCO_3$(mmol) = 拟提高血 HCO_3^-(mmol) × 0.4 × 体重

上式中 0.4 是假定注射 1/2$NaHCO_3$ 进入到细胞内，与该部分〔H^+〕中和而消耗，其余 1/2 为可以提高细胞外液中 HCO_3^- 的所需量。其中细胞体液量按体重的 20% 计算。在实际应用时还应注意：①尽量先注射部分（一般 1/2 计算量），根据实际可提高的血 HCO_3^- 水平再加以调整；②密切观察心脏负荷以及基本病因纠正的情况。

三、代谢性碱中毒

代谢性碱中毒是指体内酸丢失过多或者从体外进入碱过多的临床情况，主要生化表现为血 HCO_3^- 过高，PCO_2 增高。pH 值按代偿情况而异，可以明显过高，也可以仅轻度升高甚至正常。本病临床上常伴有血钾过低，部分伴有高血压。

【病因和发病机制】

正常血中 HCO_3^- 从肾小球滤过后大多数经肾小管重吸收，该吸收过程依赖于 H^+ 的分泌。当细胞外液量过少，Cl^- 缺乏，低钾，血 PCO_2 上升，以及 pH 下降时，都可以使 HCO_3^- 重吸收增加。远端肾小管泌 H^+ 则主要与醛固酮对肾小管作用有关。醛固酮通过作用于皮质部集合小管的主细胞，将 Na^+ 重吸收，由此有利于 H^+ 的分泌；醛固酮还可促进肾脏氨的产生，保证了 H+ 的排泄。另外，在血容量不足时，醛固酮的分泌还有利于 Na^+ 在远端肾小管的重吸收，从而保证了肾血流量，也保证了肾脏产氨的原料供给以及输送到远端肾单位以供重吸收的 Na^+。正常情况下，肾小管对 HCO_3^- 的重吸收有一阈值，其数值为 26mmol/L，一旦任何因素造成血 HCO_3^- 过多时，由肾小管滤过的 HCO_3^- 从肾小管排出也增加，因此，一般不会产生碱中毒。实际上，在代谢性碱中毒的形成过程中，肾脏可以使血中暂时过高的 HCO_3^- 持续地维持着，为此则使代碱难以通过该生理调节而自动缓解。

造成上述持续存在过高 HCO_3^- 血症维持的原

因尚不完全清楚。有关肾小球及肾小管对 HCO_3^- 滤过和重吸收的情况研究结果示可能有①肾小球滤过率不变，但肾小管重吸收过多；或②肾小球滤过率下降，肾小管重吸收不变；或③肾小球滤过率下降，肾小管重吸收增加。另外一个重要机制为持续性高盐皮质激素血症状况存在。还有实验提示低钾本身有利于代谢性碱中毒的持续存在，其机制也还不清楚，可能是低钾有利于肾小管对 H^+ 的排泄的缘故。

临床上根据代谢性碱中毒是否能为补充 Cl^- 所纠正而分为对氯反应性及对氯耐受性两大类。

1. 对氯（Cl）反应性代谢性碱中毒　指该碱中毒经补充 Cl^- 后可以被纠正者。除应用利尿剂引起者外，病者尿中含 Cl^- 很低，大多<20mmol，而且大多伴有细胞外液容量的减少，不少情况 GFR 测定常略降低。

（1）胃内容物丢失：以幽门梗阻者常见。正常胃壁有碳酸酐酶，可将 CO_2 和 H_2O 合成 H^+ 及 HCO_3^-。H^+ 经质子泵泵到胃腔，并与 Cl^- 相结合生成 HCl；HCO_3^- 则从胃腔重吸收回血与 Na^+ 相结合成 $NaHCO_3$。幽门梗阻时或放入胃管后 H^+、Cl^- 大量丢失，新形成 HCO_3^- 使血 HCO_3^- 水平过高。经过肾脏滤过后，由于同时合并的细胞外液量减少，失钾等使 HCO_3^- 重吸收过多，则高 HCO_3^- 血症可以持续存在，代碱产生。后期，由于有效血容量降低刺激肾素、血管紧张素、醛固酮系统，远端肾小管排 H^+、K^+ 增加，有时也是代碱形成的参与因素。

少数长期服用氢氧化镁作为抗酸药物病者如果同时合并有肾功能减退也可能发生代碱。该药中 OH^- 部分与 H^+ 相结合，而镁离子可以与胰液中的 HCO_3^- 结合成为不可溶性碳酸镁。但还有一小部分镁可以和小肠中其它一些成分例如磷酸盐相结合，这样分泌出来的 HCO_3^- 可以不结合进而再从肠道吸收，在肾功能减退时，持续少量的过多 HCO_3^- 可以导致碱中毒。

（2）利尿剂：以噻嗪类和襻利尿剂引起为主。利尿剂应用后造成细胞外液减少，HCO_3^- 从近端肾小管重吸收过多可以造成碱血症，但是由于通常同时合并有 GFR 的下降，过滤的 HCO_3^- 减少，总 HCO_3^- 重吸收也减少，血 HCO_3^- 大多不会明显上升。另外关键的是：由于利尿剂应用后可导致 K^+ 丢失，后者刺激氨的合成，也同时可使 HCO_3^- 形成增加。细胞外液量减少以及随之而产生的醛固酮分泌过多又使 H^+ 从远端肾小管分泌过多，后者更加促使 HCO_3^- 生成过多。利尿剂应用导致碱中毒者不少是在伴有细胞外液容量过多但实际有效血管内容量相对不足的疾病中包括心力衰竭、肝硬化腹水等。

（3）不吸收性阴离子进入体内过多：羧苄青霉素钠盐等含有较强不可吸收性阴离子。当机体血容量不足时，上述药物到达肾小管时，钠盐被大量重吸收，留下阴离子部分可使管腔电负性明显增加，H^+ 分泌增加，可造成碱中毒。

（4）Cl^- 从粪便中丢失：通常胃以下肠道分泌液为碱性，丢失后主要为酸中毒。在先天性氯泻症（congenital chloridorrhea）为一少见疾病，发病机制为肠道中 Cl^- 重吸收，HCO_3^- 分泌有障碍，因此粪便中 Cl^- 可以很高，有时甚至可达到 140mmol/L。大量这种酸性粪便丢失可以形成代碱。在某些小肠粘膜腺瘤病者也可出现类似情况。

（5）高碳酸血症后碱中毒：慢性呼吸性酸中毒时肾脏排出多量 H^+，使 HCO_3^- 产生增多，为此使血 pH 在一定程度上仍得以维持。当使用机械通气以后，PCO_2 快速下降，肾脏未能及时停止排 H^+，可以在 3～4 天内血 HCO_3^- 仍然保持高水平。另外在慢性呼酸过程中还常有尿 Cl^- 丢失过多，Na^+ 相应排出也多，加上缺 O_2、CO_2 潴留所造成周围血管扩张常也造成血容量相对不足状况，促使醛固酮分泌过多，H^+ 泵运转加快。补充 Cl^- 后情况可以渐好转。

2. 对氯（Cl）耐受性代谢性碱中毒　指代碱经补充 NaCl 或 KCl 不能纠正者，大多数并无细胞外液量的减少，且常伴有高血压，（Bartter 综合征除外）。本组病人大多伴有盐皮质激素作用过强。

常见病因为原发性醛固酮增多症、糖皮质激素过多综合征（例如 Cushing 病）、肾动脉狭窄、肾素分泌瘤、以及 Bartter 综合征、镁缺乏等等。

在上述绝大部分情况下，由于盐皮质激素过度活动，到达皮质部集合小管中的 Na、Cl 被重吸收，代之以 H^+ 及 K^+ 的分泌。大量 K^+ 的排泄造成低钾血症，后者刺激肾脏合成大量 NH_3 之后再以 NH_4^+ 方式排泄，新生成 HCO_3^- 加过，诱发碱中毒、低钾造成 GFR 下降，又可使代谢性碱中毒持续维持。

缺镁导致代谢性碱中毒机制还不清楚，大多数合并有低钾血症。临床上常见情况为吸收不良综合征、腹泻、或者应用作用于亨氏襻的药物，包括利尿剂、顺铂、以及氨基糖甙类药物等。Bartter 综合征为一病因不明疾病，病者并无细胞外液减少及高

血压，但肾脏有过多 NaCl 丢失，伴低钾血症及代谢性碱中毒。其确切机制尚不明了。详见肾小管疾病章。

【临床表现】

碱中毒可使中枢神经系统血流量降低，病者可出现神志迷糊，反应迟钝，有时甚至出现谵妄等等。由于游离钙减少，病者可以出现手足搐搦，严重者也可诱发癫痫发作。碱血症抑制呼吸中枢，换气量减少，使 PCO_2 上升，一般 HCO_3^- 每上升 1mmol，PCO_2 增加 0.7mmHg，如果同时合并有慢性肺部疾病，可导致严重低氧血症。K^+ 在碱中毒时容易从细胞外进入到细胞内，病人可因此出现各种心律紊乱，如果使用洋地黄类药物，很易产生中毒。此外，碱中毒还使 Mg^{2+} 转移到细胞内，血 Mg^{2+} 下降使细胞膜 ATP 酶活力下降，病人可以出现血压下降，心脏传导障碍，甚至心跳暂停。

葡萄糖酵解在碱中毒时明显增加，加上由于 O_2 与 2，3-二磷酸甘油结合明显增加，氧合血红蛋白解离曲线左移，组织缺氧，乳酸产生明显过多。过多的乳酸盐与 Ca^{2+} 相结合，使游离钙水平更为下降，后者更加剧了神经肌肉兴奋性的过高。

【诊断及鉴别诊断】

主要根据血气及血尿电解质结果而作出。呼吸性酸中毒血 HCO_3^- 也可增高，但根据血 pH 值及 PCO_2 检查数据，一般可以很容易分开。在合并有慢性肺部疾病时仍会造成混淆。为鉴别高 HCO_3^- 是单纯由代碱或合并有呼酸引起，可以计算肺泡-动脉（alveolar-arterial，A-a）氧梯度来决定，其方法为：

$$(A-a)\ O_2\ 梯度 = PIO_2 - 1.25PCO_2 - PaO_2$$

其中 PIO_2 为吸入的 O_2 分压，正常值海平面为 150mmHg，PaO_2 为动脉血 O_2 分压，正常人该值 30 岁以下为 5～10mmHg，年长者可到 15～20mmHg。该值正常者常提示为单纯性代碱。

在确定有代谢性碱中毒基础上，可根据尿 Cl^- 浓度而确定为对 Cl 反应性或对 Cl 耐受性代碱。前者尿 Cl^- 浓度常明显下降，一般均在 25mmol/L 以下，但如果由利尿剂引起且测定时利尿剂作用仍然存在时，尿 Cl^- 浓度可以偏高；后者尿 Cl^- 浓度多 >40mmol/L。尿 Na^+ 在对 Cl 反应性型中一般也较低，但不如尿 Cl^- 测定敏感，这是因为滤过 Na^+ 在肾小管液中存在过多的 HCO_3^- 情况下，必需与其相结合而排出，因此有时并不能真正反映血容量的情况。另外，在利尿剂应用病例中，Na^+ 排出也随利尿剂的作用而经常波动，后者有时成为提示由利尿剂作用所致的特点。

由呕吐所造成代碱者，尿 pH、K^+、HCO_3^- 等变化常依发病的时期不同而异。在呕吐的早期，由于血 HCO_3^- 水平上升以及高醛固酮血症的作用，肾脏尚不能完全将过多滤过的 HCO_3^- 重吸收，因此 HCO_3^- 以 $NaHCO_3$ 的方式到达远端时可使尿液 pH 呈碱性，Na^+ 也较多量被吸收，K^+ 被换出，尿 K^+ 排出增加。后期（4～5 天后）则肾脏在近端肾小管即可将滤过的 HCO_3^- 全部吸收，尿 pH 转酸性，K^+ 排出也减少。但是应该指出：当同时合并肾脏功能明显障碍时，上述改变不再如此典型。

对 Cl 耐受性代谢性碱中毒可根据肾素活力，醛固酮等测定而加以诊断。二者均过高者可由肾动脉狭窄、肾素瘤、以及恶性高血压引起；二者均低者可因 Cushing 氏病，或者外源性盐皮质激素使用引起；肾素活力明显下降但醛固酮水平却明显过高者应考虑有原发性醛固酮增多症。Batter 氏综合征诊断参考肾小管疾病章节。

【治疗】

代谢性碱中毒治疗包括基本病因的治疗以及纠正碱中毒两大部分。病因治疗参考引起本病基本病变有关章节。对于对 Cl 敏感性碱中毒，主要补充 Na、K 及 Cl 的缺乏。在伴有容量不足，伴血 Cl^-、血 K^+ 低者，补充后容量很快可以恢复。补充后血液稀释，血 HCO_3^- 很快下降，随后肾脏排出 HCO_3^- 增多，碱中毒很快纠正。大多数病人补充 NaCl 后即可被纠正。也有少数伴有严重低钾血症者，补充后不能完全恢复，需补充钾才可纠正。部分合并有水肿情况由于有效循环容量不足所导致的代谢性碱中毒，例如充血性心力衰竭过量应用利尿剂而致的碱中毒，在补充钠盐时应注意心血管负担情况，此时可用 KCl 代替 NaCl，补充后 K^+ 进入细胞内，可以使 Na^+ 从细胞内转移到细胞外而补充 Na^+。少部分碱中毒是因精神性原因而自我催吐引起，应针对心理情况予以劝慰治疗。

曾有报导使用等渗盐酸静脉缓慢注射以治疗碱中毒者，使用时必需缓慢注射且尽量选择大静脉注射。NH_4Cl 及盐酸精氨酸也可纠正碱中毒，但受者代谢后可以产生大量氨，在伴有肝脏疾病情况下可以导致严重症状，后者则因为精氨酸大量进入细胞内，大量 K^+ 被交换出，有时可以产生致死性高钾血症，应该十分注意。

对 Cl 耐受性代谢性碱中毒主要为针对病因治疗。补充 NaCl 一般无效、部分补充 KCl 可起一定

作用。这是因为 K^+ 补充后进入细胞内时将其中 H^+ 交换出外，以及补 K^+ 后肾脏排泄 HCO_3^- 增加等机制，可使碱中毒暂时好转。病因确定后应及时通过各种方法予以治疗，包括外科手术等。保钾利尿剂以及醛固酮拮抗剂安体舒通等也常暂时有效。

合并有肾功能衰竭的严重代谢性碱中毒可以应用血液透析予以处理，此时应用醋酸钠透析液为妥。

四、呼吸性酸中毒

呼吸性酸中毒是指因为呼吸因素造成血 PCO_2 过高而导致血 pH 下降的临床情况。与代谢性酸中毒情况正相反，HCO_3^- 水平在本病中升高。根据发病的情况又分为急性和慢性两种。正常 PCO_2 在组织代谢过程中持续不断产生，而肺则以相等的速度而排出，因此 PCO_2 保持恒定。当各种原因导致 CO_2 排出障碍时，血中 CO_2 水平可以很快上升，造成严重酸中毒。由于细胞外液缓冲主要是碳酸盐系统，因此对 CO_2 过多不起缓冲作用，而过高 CO_2 主要靠细胞内的非 HCO_3^- 缓冲盐而缓冲，最后产生 HCO_3^- 增加，部分可从细胞内转移到细胞外，使血 HCO_3^- 增高。另外，在 PCO_2 过高情况下，肾脏排 H^+ 增加，HCO_3^- 重吸收也增加。后者虽然可以代偿，但为期需 3～4 天才可达到，在急性期一般 PCO_2 每升高 10mmHg（1.3kPa），HCO_3^- 上升 1mmol/L；而慢性期则 PCO_2 每上升 10mmHg，HCO_3^- 升高 3.5mmol/L。

【病因及临床表现】

可因中枢性及外周性两大类疾病引起。中枢病变包括脑外伤、颅内病变等造成呼吸节律调节障碍，或者因脑干部脑疝形成、脑炎、或使用过多抑制呼吸中枢的药物等直接使脑干呼吸中枢节律性功能障碍。周围性有呼吸肌疾病，肺间质疾病，以及气道阻力过高的疾病，包括重症肌无力，肌营养不良及肌肉松弛剂过量使用，肺间质纤维化症，严重大叶性肺炎，急性肺不张，以及慢性支气管哮喘，肺气肿，或者上气道阻塞等等。

【临床表现】

常与低氧血症相混淆。在急性时，血 pH 可以很快下降，PCO_2 上升，慢性时虽然肾脏可以代偿，但大多很难完全代偿，因此血 pH 仍常比正常为低。一般当 PCO_2 上升 >70mmHg（9.3kPa）时，病人可以出现神志障碍，表现为反应持钝，意识模糊，肌肉纤颤等等。由于高 PCO_2 对血管的扩张作用，以及酸血症本身对脑血流量的增加作用，使颅内压可以升高，眼底可出现乳头水肿等。由于 CO_2 很快可以通过血脑屏障，同时又是亲脂性，因此很快可进入到脑脊液及脑组织，而 HCO_3^- 则不易进入，因此脑组织内 pH 降低可较代谢性酸中毒时远为明显，使出现的神经系统症状也较严重。另外，明显 pH 下降以及高 CO_2 血症，可造成周围血管扩张，血压下降，心搏出量下降，以及心律紊乱等等，它们又可加重神经系统的障碍，成为急性呼吸性酸中毒症状严重的原因。

当呼吸性酸中毒转为慢性时，持续高 PCO_2 促使肾 Na^+ 重吸收，GFR 及心搏出量转为正常，脑脊液中 pH 也渐转正常，症状转轻，但低氧血症的症状视其基本病因情况仍可能持续长久存在。

【治疗】

主要针对基本病因处理。应用 $NaHCO_3$ 治疗时应慎重，因为注射后可能导致肺水肿。有时当过高的 PCO_2 被纠正后还可诱发代谢性碱中毒发生。呼吸中枢兴奋剂以及机械通气有时可以迅速改变呼吸性酸中毒情况。

五、呼吸性碱中毒

呼吸性碱中毒是指呼吸原因造成 CO_2 呼出较产生的过多，使血 PCO_2 下降，pH 值上升的临床情况。与代碱相反，HCO_3^- 水平下降。根据发病也分为急性及慢性两大类。急性者，PCO_2 每下降 10mmHg（1.3kPa），HCO_3^- 下降约 2mmol/L；慢性时 HCO_3^- 下降为 4～5mmol/L。

【病因及临床表现】

缺 O_2 为造成对呼吸中枢刺激的最常见原因，通常当 PO_2 <60mmHg 时，呼吸中枢即可受到强烈刺激。常见疾病为充血性心力衰竭，部分慢性疾病，高原反应等。肺炎，肺栓塞，支气管哮喘，以及肺纤维化等可以刺激肺内呼吸感受器而兴奋呼吸中枢。某些药物，最常见的为水杨酸钠可以兴奋中枢，常造成呼吸性碱中毒。氨茶碱以及含孕酮药物有时也可。少数中枢神经系统病变，例如蛛网膜下腔出血等可以刺激中枢。部分病例呼吸性酸中毒可由高热、败血症、酸中毒对中枢刺激等引起。

临床表现因发病的急、慢而异。急性者诉说手足发麻、肌肉不易松开，有压紧感，同时多有轻度头痛，进一步可出现手足搐搦，主要因血游离钙急速降低所致，另外碱中毒本身可促使神经肌肉兴奋性增高也是原因。慢性者常无特殊症状，偶在血液检查时被发现。

【治疗】

以针对基本病因治疗为主。如果有严重症状者可以用纸袋套在口鼻处以使呼出的 CO_2 再度吸进。同时可使用镇静剂。

六、混合性酸碱平衡障碍

混合性酸碱平衡紊乱是指同时发生二个或二个以上代谢性或呼吸性酸碱平衡紊乱的临床情况。常见于各种危重情况、药物中毒、严重电解质紊乱等等。根据同时合并酸碱平衡紊乱的性质，可以分为相加性酸碱平衡紊乱，相抵性酸碱平衡障碍，以及三元性酸碱平衡障碍。上述三大类情况以及临床改变的特点，如（表 14-2-2）所示。由图可看出，在相加性情况时，pH 改变可以十分明显，出现严重酸血症或碱血症，但 PCO_2 或 HCO_3^- 的改变常超出正常情况可预测的范围。正常情况时在各种单纯性酸碱平衡障碍时，PCO_2，HCO_3^- 等改变的数值可以按（表 14-2-3）计算出。除按表中计算方法外还可查酸碱平衡图而确定（图 14-2-11）。如果超出计算或查图所得范围以外，则应注意有混合性酸碱平衡障碍存在。

表 14-2-2　混合性酸碱障碍分类

混合障碍	生化改变
相加性	
呼酸＋代酸	pH 明显下降，HCO_3^- 降低，PCO_2 增加
呼碱＋代碱	pH 明显上升，HCO_3^- 升高，PCO_2 下降
相抵消性	
呼酸＋代碱	pH 改变不定，HCO_3^- 升高，PCO_2 增加
呼碱＋代酸	pH 改变不定，HCO_3^- 降低，PCO_2 降低
代酸＋代碱	pH 改变不定，HCO_3^-，PCO_2 均可不同改变 $\triangle AG > \triangle HCO_3^-$
三元性障碍	
呼酸＋代酸＋代碱	HCO_3^- 及 PCO_2 改变不定，最终 pH 根据哪一种酸或碱过程突出而定
呼碱＋代酸＋代碱	同上

表 14-2-3　单纯酸碱紊乱各指标代偿情况

障碍	原发性障碍	代偿情况	预测范围
代谢性			
代酸	↓↓↓HCO_3^-	↓↓PCO_2	$PCO_2 = 1.5\ (HCO_3^-)\ + 8 \pm 2$
代碱	↑↑↑HCO_3^-	↑↑PCO_2	HCO_3^- 每上升 10mmol/L，PCO_2 上升 6mmHg
呼吸性			
酸中毒			
急性	↑↑↑PCO_2	↑HCO_3^-	PCO_2 每上升 10mmHg，HCO_3^- 上升 1mmol/L
慢性	↑↑↑PCO_2	↑↑HCO_3^-	PCO_2 每上升 10mmHg，HCO_3^- 上升 3.5mmol/L
碱中毒			
急性	↓↓↓PCO_2	↓HCO_3^-	PCO_2 每上升 10mmHg，HCO_3^- 下降 2mmol/L
慢性	↓↓↓PCO_2	↓↓HCO_3^-	PCO_2 每上升 10mmHg，HCO_3^- 下降 5mmol/L

（一）相加性酸碱障碍

1. 代酸＋呼酸　以在心脏骤停、严重肺水肿时最典型，水杨酸中毒加上镇静剂过度使用，以及原有肺部疾病发生败血症或肾功能衰竭时也可出现。

心肺骤停或急性肺水肿时，肺部无法排 CO_2，使 CO_2 大量积聚体内，产生呼吸性酸中毒。循环衰竭，组织无法灌注，缺氧导致大量乳酸产生，代酸形成。由于通气障碍以及中枢病变，PCO_2 值不能下降，因此 pH 值可以明显降低。治疗应立即心肺复苏，恢复呼吸道通畅，在通气未通畅前不能过量输注 $NaHCO_3$，这是因为 $NaHCO_3$ 缓冲后产生的 CO_2 不能清除出去，作用于中枢后可更加剧酸中毒的严重程度。另外，$NaHCO_3$ 注射后导致的高渗血症，以及促使 K^+ 从细胞外进入细胞内等种种，都可加剧病变的危险性。

水杨酸中毒大多见于年长患关节酸痛者，可产生慢性酸中毒。当因疼痛而加用镇静剂或强止痛剂时，可以对中枢抑制造成代酸＋呼酸。慢性阻塞性肺部疾病一般可以通过血球压积的增加，总带 O_2 量增加，氧合血红蛋白解离曲线右移等等，而代偿性使组织供 O_2 正常。当合并严重贫血，例如突然而来的消化道出血、血压过低、心律紊乱等，可以出现组织缺 O_2，乳酸产生增加，出现呼酸＋代酸。如果合并肾功能减退，感染等，则代谢紊乱情况可以更为严重，更加重酸中毒的程度。

2. 代碱＋呼碱　表现为 pH 明显过高，HCO_3^- 上升，但 PCO_2 并不平行上升。呼碱可以使脑血管

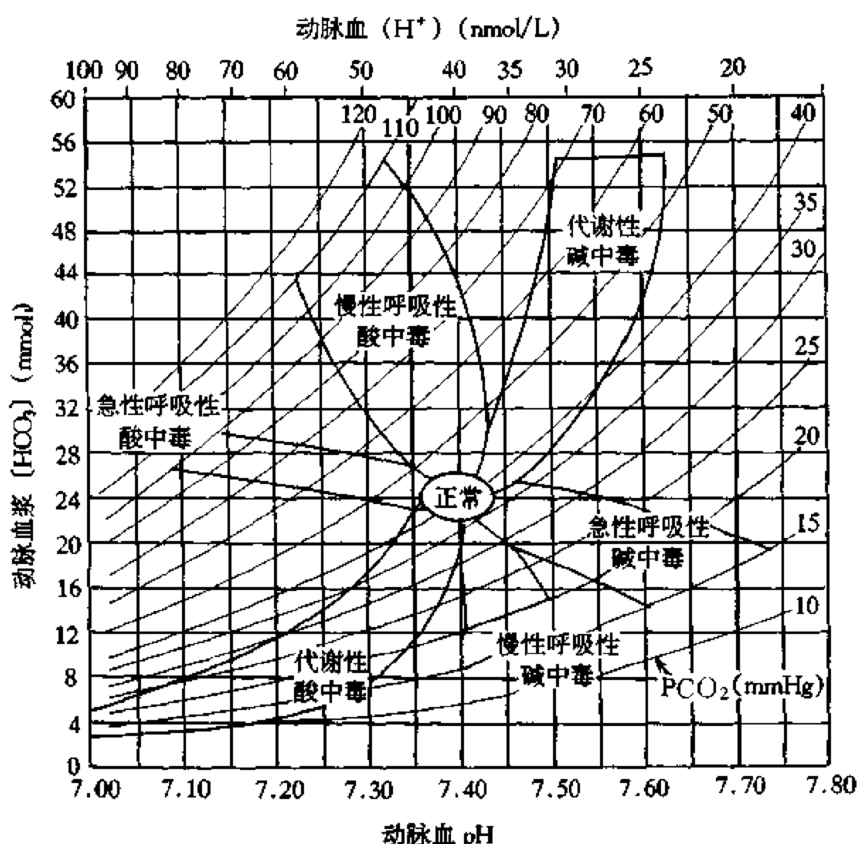


图 14-2-11 酸碱平衡检测图

收缩，代碱则可加剧该作用，因此可导致严重脑缺氧症状；另外，由于氧合血红蛋白解离曲线左移，O_2 与血红蛋白的结合力增加，携带着的 O_2 不易释放到组织，组织更加缺氧。上述作用在临床上都可出现严重意识障碍，甚至昏迷、抽搐。碱血症可使氨离子化增多，后者可以进入到脑组织，导致症状的出现。除中枢神经系统以外，严重时可出现心绞痛或各种心律紊乱，加上经常合并的低钾、低镁血症，更加使症状加剧。

临床上常见的代碱＋呼碱的情况为外科手术后危重病例。大量输血、慢性肝病等，少部分妊娠妇女也可出现。外科手术后由于胃肠减压、失钾等造成代碱；另外疼痛等刺激又常可刺激呼吸中枢产生呼碱。正常情况下库存血用含枸橼酸钠、枸橼酸以及磷酸钠，在贮存过程中枸橼酸可与 HCO_3^- 相结合产生 CO_2 和水。以后在密封条件贮存下，可以产生许多乳酸，后者可与 HCO_3^- 相结合产生乳酸盐。当大量远期库存血输入体内后，上述枸橼酸盐及乳酸盐可以很快代谢生成 HCO_3^-，加上一般必须输血者常有血容量不足情况存在，因此形成的 HCO_3^- 很易从肾脏吸收，产生代谢性碱中毒。同样这类病人因缺 O_2，儿茶酚胺分泌过多等情况，常常刺激呼吸中枢，诱发呼吸性碱中毒的同时存在。

慢性肝病由于病变，NH3 水平过高对中枢刺激产生呼碱，同时肝病时恶心、呕吐以及有时使用胃肠减压，以及有效血容量不足等可造成代碱与呼碱同时存在。孕酮可以刺激呼吸，在妊娠妇女有妊娠反应时，一方面高孕酮对中枢刺激，加上恶心呕吐等都是造成本病的机制。

（二）相抵性酸碱平衡障碍

1. 代酸＋呼碱　临床上表现为 pH、HCO_3^- 下降，其中 pH 下降可以不十分严重，PCO_2 下降远超过正常预测之值。临床上主要见于水杨酸中毒、肝病等。

水杨酸的 pK 值甚低，因此在体内绝大部分是离子化方式。这种离子化的水杨酸不易通过细胞膜，所以毒性较小。非离子化水杨酸则较易通过。当血 pH 下降时，非离子化部分增加，可以进入到肝、脑以及其它许多器官内引起中毒。在肝脏，水杨酸阻断线粒体内氧化磷酸化耦联，O_2 大量消耗并产生大量乳酸。

严重肝病导致代谢障碍，乳酸产生增加，同时血氨水平过高又可刺激呼吸中枢，二者形成代酸＋呼碱。

2. 代碱＋呼酸　常见于慢性呼吸系统疾病合并使用利尿剂时。pH 值此时常接近正常，PCO_2 及 HCO_3^- 均明显高于正常。针对代碱予以适当治疗，可以使通气情况明显好转。

3. 代酸＋代碱　主要见于糖尿病酮症酸中毒等同时又合并呕吐，或者见于慢性或急性肾功能衰竭合并呕吐、失钾等，pH 值可以正常，或偏酸、偏碱。其它指标变异也较大，主要根据临床情况综合予以判断。检查阴离子间隙常常有助于确定基本病因。如果 AG 明显过高，大多提示有明显代酸存在。但是在酸中毒时，有时因为失水、血液浓缩等可以使白蛋白浓度过高，部分白蛋白可以形成 H^+ 白蛋白作为缓冲用，该部分可被计算为 AG 而被错误判断为过高 AG 性酸中毒。

（林善锬）

参考文献

1. Adregue HT, et al. Changes in the plasma anion gap during chronic metabolic acidbase disturbance. Am J Physiol, 1978, 235: F91
2. Anderson RJ. Hospital-associated hyponatremia. Kidney Int, 1986, 29: 1237
3. Berl T. Treating hyponatremia. Kidney Int, 1990, 37: 1006
4. Cappaso G, Mauic G, Giebisch G. Acidification in mammalians cortical distal tubules. Kidney Int, 1992, 45: 1543
5. Cogan MG, Liu FY, Berg B, et al. Metabolic alkalosis. Symposium on acid-base disorders. Med Clin North Am, 1983, 67: 903
6. DuBose Jr TD. Reclamation of filtered bicarbonate. Kidney Int, 1992, 38: 584
7. Gabow PA. Disorders associated with altered anion gap. Kidney Int, 1986, 29: 752
8. Ives HE, Rector FC. Proton transport and cell function. J Clin Invest, 1984, 73: 285
9. Luke RG, Galla JH. Chloride-depletion alkalosis with a normal extracellular fluid volume. Am J Physiol, 1983, 244: F419
10. Narins RG, Emmethe M. Simple and mixed acid-base disorders. A pratical approch. Medicine (Baltimore), 1980, 56: 161
11. Park R, Arief AI. Lactic acidosis: Current concepts. Clin Endocrinol Metab, 1983, 12: 339
12. Rector FC Jr. Sodium, bicarbonate and chloride absorption by the proximal tubule. Am J Physiol, 1983, 244: F461
13. Sands TM, Kokko J. Countercurrent. Kidney Int, 1992, 38: 695
14. Seldin DW, Giebisch G (ed). The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 2nd Ed. New York: Raven Press, 1992. 2645

第三章 原发性肾小球疾病

原发性肾小球疾病由多种疾病所组成。它们各自具有不同的病因、病理生理机理、病理、临床表现及治疗反应。不应一概混同称之为"肾炎"。这类疾病的共同特点是均以肾小球为其主要受累部位。因此，临床上都可分别表现为程度不等的血尿、蛋白尿、高血压、水肿及肾功能损伤。其发病又均与各种不同的免疫介导损伤有关，有的是以免疫介导炎症反应为主；有的则炎症反应不明显。按其临床表现的特点分为以下几种疾病（更准确地应称之为临床综合征），进行描述。

第一节 急性感染后肾小球肾炎

急性感染后肾小球肾炎（acute postinfectious glomerulonephritis，简称急性肾炎）是一种常见的肾脏病。急性起病，以血尿、蛋白尿、高血压、水肿、少尿及氮质血症为常见临床表现。这是一组临床综合征，确切地应称之为急性肾炎综合征（acute nephritic syndrome）。常出现于感染之后。以链球菌感染最为常见。此外，偶可见于其它细菌或病原微生物感染之后，如细菌（肺炎球菌、脑膜炎球菌、淋球菌、克雷白杆菌、布氏杆菌、伤寒杆菌等），病毒（水痘病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、乙型肝炎病毒、EB病毒、柯萨奇病毒、巨细胞病毒等），立克次体（斑疹伤寒），螺旋体（梅毒），支原体，霉菌（组织胞浆菌），原虫（疟疾）及寄生虫（旋毛虫、弓形虫）。这些感染后可出现急性肾炎综合征，但也可能出现急进性肾炎，肾病综合征等。

急性链球菌感染后肾炎

链球菌感染后肾炎（acute poststreptococcal glomerulonephritis）多数为散发，但可于学校、集体或家庭中集中发病。于发达国家中发病率已逐渐降低，但在生活及工作环境等卫生条件较差的国家发病情况未见好转。本病多于5～14岁发病，40岁以上发病者少于10%。两性均可发病，男女比约为2:1。

【病因】

引起链球菌感染后急性肾炎的病原菌是：β-溶血性链球菌A族、12型（或偶见于其他型）中的"致肾炎菌株"（nephritogenic strains），并偶见C、G族。所有的致肾炎菌株均有共同的致肾炎抗原性。既往多认为菌体细胞壁上的M蛋白具有此抗原性。近年研究提示，链球菌的致病抗原是存在于胞浆成分及质膜成分，故称之为链内素（endostreptosin，ESS）。其免疫性质不同于链球菌外膜或细菌壁抗原。另外，70年代末，自A族链球菌12型致肾炎菌株中分离出另一种蛋白：肾炎株相关蛋白（nephritic strain associated protein，NSAP）。这是链球菌的胞体提取物。急性肾炎病人及恢复期者血清中NSAP抗体滴度均升高。此外，有报告链球菌的细胞外成分中还有一种带阳电荷的抗原成分（pI>7.3，最高达9.5以上），于部分急性肾炎的早期肾组织中（8/18例）可以检出此种抗原，并于全部（18例）病人血清中检得相关的抗体。

致肾炎链球菌菌株的致病性与宿主的易感性亦有密切关系。即使同一菌株的感染临床发病率只有10%～12%。一次感染之后，机体可产生较持久的特异性的保护性免疫，所以急性链球菌感染后肾炎很少有二次患病。

【发病原理】

1. 本病属于免疫复合物型肾炎 用免疫荧光方法可在肾小球上查见不规则的颗粒状沉积物（内含IgG、C3、备解素及微量C1q和C4）。电镜下可见此免疫复合物呈驼峰状沉积于基底膜外，均从组织学上证实了免疫复合物的存在。

在抗原、抗体量接近平衡，而且抗原量稍过剩时即形成大小适度的循环中可溶性免疫复合物，在通过肾小球基底膜时滞留并沉积下来。链球菌抗原成分能与血液中的纤维蛋白原相结合，而形成较大分子量的可溶性复合体，沉积于肾小球系膜区，引起该细胞炎症反应。

链球菌抗原的某些带阳电荷成分，可通过电荷反应与肾小球结构相结合而形成"种植抗原"；NSAP可通过与肾小球上链激酶C受体相结合而"种植"；而ESS（pI 5.7～5.9）则可能通过类似植物血凝素的作用机理与GBM上糖蛋白相结合，这些种植抗原均可导致原位免疫复合物形成。此外，

带阳电荷的某些抗体球蛋白亚群（pI>9），亦可通过电荷反应种植于肾小球上。

2. 自体免疫机理 病人血中链球菌神经氨酸酶（streptococcal neuraminidase）活性及游离神经氨酸（neuraminic acid，即游离唾液酸）的水平均升高，表明致病链球菌的神经氨酸酶可使唾液酸从血液免疫球蛋白或组织（包括肾小球）中释放，导致自身免疫，或使正常IgG的抗原决定簇暴露，进而形成抗自身IgG的抗体。另一可能性是抗体IgG的Fc段与链球菌壁Ⅱ型受体结合后其自体抗原性升高，而产生自体抗体。

3. 补体激活 急性肾炎起病后，血液中CH50、C3及C5均明显下降，于6～8周恢复正常；C1q及C4稍有下降，且很快恢复正常；B因子正常；备解素水平明显而持久地下降，恢复亦比C3慢。患者肾小球上有较大量的C3及备解素沉积。除免疫复合物激活并消耗补体之外，链球菌的菌体外毒素可以直接通过旁路途径激活补体；NSAP在肾小球血流中激活纤维蛋白酶原，形成纤维蛋白酶，后者可通过旁路途径激活补体。

4. 免疫介导的炎症反应 免疫复合物，可以通过补体系列，粘附因子及趋化因子吸引循环中的炎症细胞（中性粒细胞、单核细胞），这些炎症细胞及病变的肾小球细胞又可以产生一系列炎症介质，如细胞因子、蛋白酶类及活化氧代谢产物等引起肾小球炎症病变。

一次致肾炎链球菌株感染后形成的免疫复合物沉着，肾小球尚有能力清除（主要通过系膜细胞吞噬作用），从而中断上述免疫-炎症的恶性循环，使急性肾炎病变呈自限性。

【病理】

1. 光镜检查 基本病变为弥漫性内皮及系膜细胞增生及细胞浸润（中性白细胞、单核细胞、CD4细胞、嗜酸性白细胞等）。病变程度变化极大，有以下几种类型：急性增生性病变，最常见，病理上又称为毛细血管内增生性肾小球肾炎（endocapillary proliferative GN）（图14-3-1）。此外，常伴有渗出性炎症，部分病人甚至以渗出性病变为主。少数病人肾小球病变严重，毛细血管袢断裂，小血栓形成，红细胞自毛细血管内逸出，为坏死性炎症或出血性炎症。更严重者形成新月体。少数病人呈肾小球系膜细胞及基质增生为主。至病程后期（数月至半年后）则多呈系膜病变，甚至局灶性硬化。

肾小管改变不突出。肾间质水肿，偶有细胞的灶性浸润，病变程度与肾功能损害相一致。大部分无小动脉病变。

2. 免疫病理检查 肾小球可见以IgG及C3为主的颗粒状沉着，主要在系膜区及基底膜。呈系膜或星天状散布或沿毛细血管袢花环状分布（图14-3-2）。

3. 电镜检查 疾病早期可见电子致密物沉积及细胞增生、浸润。上皮下电子致密物形成驼峰（hump）为本病电镜表现的特点（图14-3-3）。

【临床表现】

1. 潜伏期 大部分病人有前驱感染史（咽部或皮肤），肾炎的严重程度并不取决于前驱感染的严重程度。链球菌感染后7～20天开始出现临床症状，此时原发感染灶的临床表现大部分已消失。但

图14-3-1 毛细血管内增生性肾小球肾炎，内皮细胞和系膜细胞弥漫增生，伴中性白细胞浸润（HE，×400）

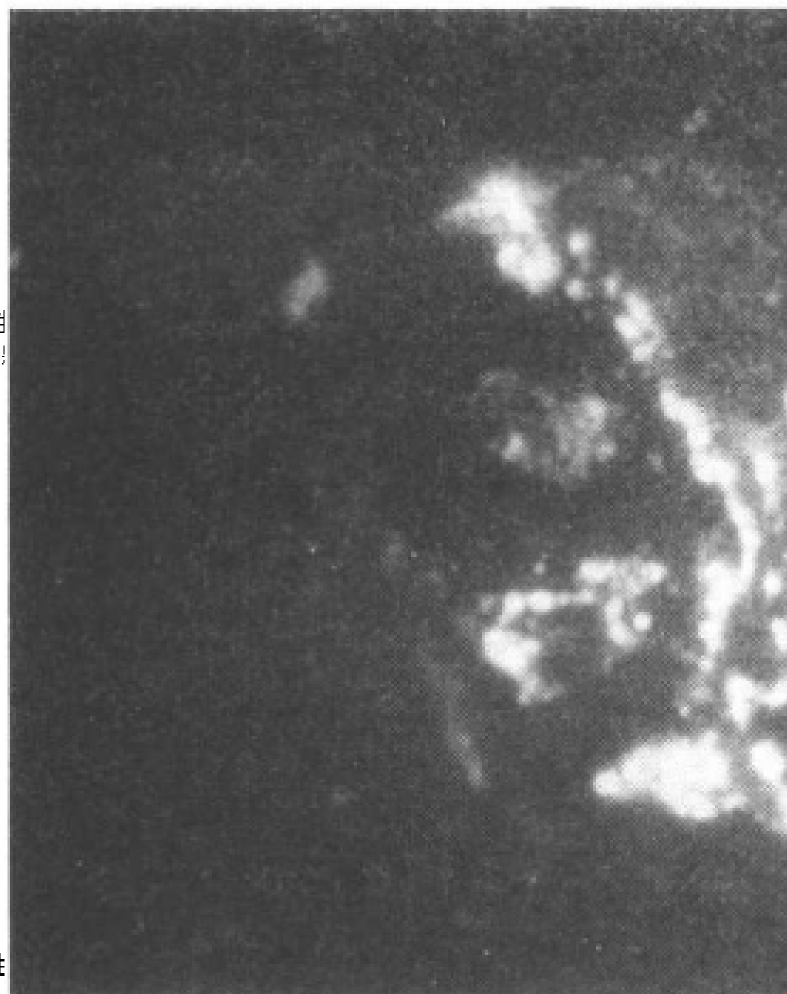


图 14-3-2 毛细血管内增生
沿毛细血管壁粗
（免疫荧光

图 14-3-3 毛细血管内增生
外侧可见驼峰状电子致密物沉积
（电镜×6700）

皮肤感染者潜伏期较长，平均为 18～21 日。

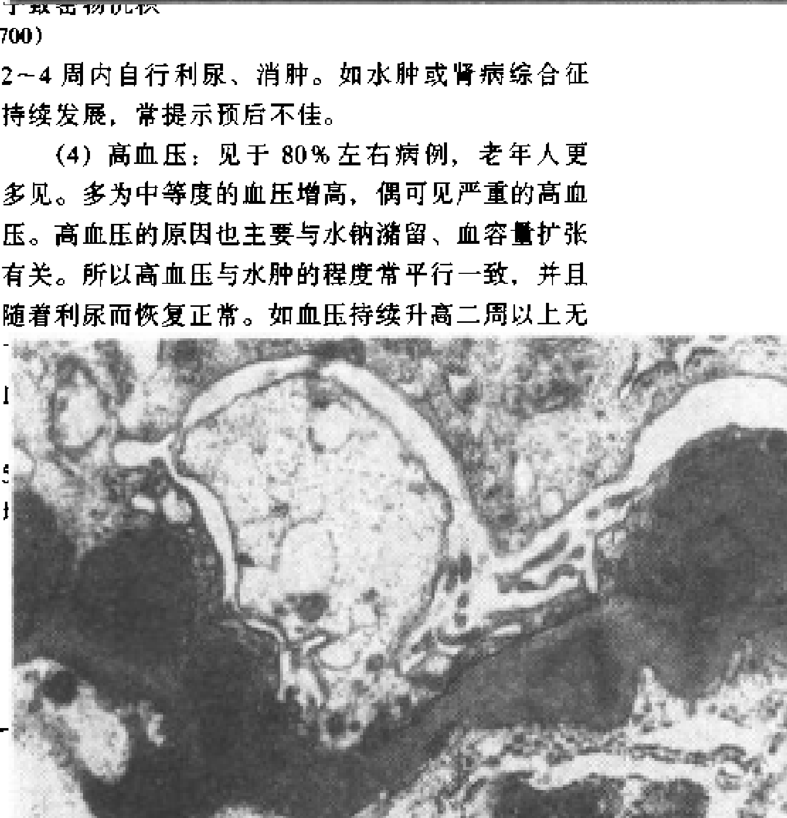
2. 一般表现 本病的临床表现由亚临床-轻型至急性肾衰，严重程度波动很大。

(1) 血尿：常为起病的第一个症状，几乎全部病人均有血尿，其中肉眼血尿出现率约 40%。约数天至一、二周即消失。

(2) 蛋白尿：几乎全部患者尿蛋白阳性，部分病人就诊时尿蛋白已阴转呈极微量，因而无尿蛋白阳性的记录。约 1/5 成年患者可呈肾病范畴蛋白尿（>3.5g/d）。

(3) 水肿：亦常为起病早期症状，出现率约 70%～90%，轻者为早起眼睑肿，严重时可延及全身，少数病例可出现肾病综合征。大部分病人于 2～4 周内自行利尿、消肿。如水肿或肾病综合征持续发展，常提示预后不佳。

(4) 高血压：见于 80% 左右病例，老年人更多见。多为中等度的血压增高，偶可见严重的高血压。高血压的原因也主要与水钠潴留、血容量扩张有关。所以高血压与水肿的程度常平行一致，并且随着利尿而恢复正常。如血压持续升高二周以上无



酐及尿素氮轻度升高。较严重者，血肌酐 > 352μmol/L（4.0mg/dl），尿素氮 > 21.4mmol/L（60mg/dl）应警惕出现急性肾衰。经利尿数日之后，氮质血症即可恢复正常。少数患者虽经利尿后肾功能仍不能恢复，预后不佳。

肾小球滤过功能一过性受损，而肾血流量正常，所以肾脏滤过分数相应下降。肾小管功能的受累较轻：肾小管最大重吸收葡萄糖（TmG）和肾小管对 PAH 最大排泌量（TmPAH）轻度下降或正常，尿钠及尿钙下降，钠排泄分数小于 1，肾衰指数小于 1，尿浓缩功能多正常。

（7）全身表现：患者常有疲乏、厌食、恶心、呕吐（与氮质血症不完全成比例）、嗜睡、头晕、视力模糊（与高血压程度及脑缺血、脑水肿有关）及腰部钝痛。

3. 尿常规改变　除红细胞尿及蛋白尿外，尚可见红细胞管型、颗粒管型及少量肾小管上皮细胞及白细胞。尿常规改变较其它临床表现恢复得慢。大部分儿童患者、1/2 左右成人患者尿蛋白在 4～6 个月后阴转，少数至一年后才阴转。少量镜下红细胞可迁延数月甚至一、二年。

4. 血液化验　患者血沉常增快，并呈轻度正色素、正常细胞性贫血，主要由水、钠潴留，血液稀释造成。

大部分患者血清总补体活性（CH50）及 C3、备解素下降，约 10% 患者 C1q、C4 等短暂轻微下降，均于起病后 6 周以内恢复正常水平。如补体水平持续下降不恢复正常，则应怀疑系膜毛细血管性肾炎或其它系统性疾病（如红斑狼疮、特发性冷球蛋白血症等）。血清 C3 水平的改变与本病临床及组织学严重性无相应关系。大部分病人循环免疫复合物试验阳性。某些病人血冷球蛋白阳性。

5. 血清学检查　进入人体后的链球菌的菌体外抗原成分，能刺激机体产生相应的抗体。常用的抗链球菌菌体外抗原成分的抗体的血清学检查，有抗链球菌溶血素“O”及“S”（antistreptolysin O、S，缩写为 ASO、ASS），抗链球菌激酶（antistreptokinase），抗透明质酸酶（antihyaluronidase），抗 DNA 酶 B（antideoxyribonuclease B）及抗辅酶 I 酶（antiNADase）。其中 ASO 已在临床广泛应用。于链球菌感染后 3 周滴度上升（>1∶200），3～5 周达高峰，以后渐渐下降，6 个月内恢复正常者约 50%，一年以内者约 75%，少数人需两年。ASO 滴度上升只表明近期有链球菌感染史，不能确定目前是否存在链球菌感染，其滴度高低与链球菌感染的严重性相关，但与肾炎的严重性及预后无关。在使用青霉素之前，约 70%～80% 急性肾炎患者 ASO 阳性，但疾病早期即用青霉素治疗的肾炎患者，ASO 只 10%～15% 阳性。所以急性肾炎时，ASO 阴性不能否定有链球菌前驱感染史。目前主张只有对以上各种菌外抗原的抗体综合测定，意义才大。皮肤感染者血清抗 DNA 酶 B 及抗透明质酸酶抗体于 90% 以上病人滴度上升，有较高的诊断意义。此外，较高而持久的对链球菌内物质（ESS）抗体可于本病患者早期及恢复期血清中测得，被认为有一定的诊断意义。

6. 合并症

（1）心力衰竭：程度不等的心力衰竭尤以成年及老年人为多见。其发生原因主要是循环血容量急剧增加。

（2）脑病：多见于儿童患者。表现为剧烈头痛、呕吐、嗜睡、神志不清、黑矇、严重者有阵发性惊厥及昏迷。常常因此而掩盖了急性肾炎本身的表现。

（3）尿毒症：由于重视限水限盐及利尿措施，目前心力衰竭及脑病的发生率下降，因此急性肾炎的主要严重合并症为尿毒症，呈进行性少尿性肾功能衰竭。

7. 轻型（亚临床型）　大量急性肾炎患者属此型。此型的特点为：①轻度尿检异常（少量蛋白尿和/或镜下血尿）；②血浆总补体及 C3 水平下降；③链球菌菌体外抗原的有关抗体效价上升；④典型的病理检查所见；⑤尚有报告血清抗链球菌内物质的效价上升对本型有诊断意义。

甚至有人发现，有些链球菌感染后患者尿常规检查正常，可是经肾组织活检证实有中等程度的弥漫性肾小球内皮系膜细胞增生典型表现。可能由于在查尿间隔期间出现一过性尿改变。因此对可疑患者反复仔细检查尿常规是很必要的。

8. 老年人急性链球菌感染后肾炎　本病发病率老年人较儿童明显少，但并非罕见。前驱皮肤感染较咽部为高。少尿、呼吸困难、肺淤血、大量蛋白尿、氮质血症以及疾病早期死亡率均于中、老年组高。但自开展透析治疗以来发现老年本病患者急性肾衰经透析维持生命后，肾功能恢复虽较年轻人慢，但是于绝大部分病人仍能完全恢复。因此，总预后不比少儿患者差。

【诊断及鉴别诊断】

短期内发生血尿、蛋白尿、尿少、水肿、高血压等典型病例，即可诊断为急性肾炎综合征；病前

1～3周咽部感染或皮肤感染史、有关链球菌培养及血清学检查阳性、血清补体下降、可在临床帮助确诊本病。临床表现不明显者，须连续多次尿常规检查，根据尿液典型改变及血补体动态改变作出诊断。必要时有赖肾活检病理确定诊断。本病于下述二种情况需及时作肾活检以明确诊断，指导治疗：①少尿一周以上或进行性尿量下降、肾小球滤过功能呈进行性损害者。虽少数急性肾炎可呈此种表现，但更多见于急进性肾炎。故及时肾穿明确诊断十分重要。②病情在两个月以上，无好转趋势者。此时应考虑以急性肾炎综合征起病的其他原发性肾炎（如IgA及非IgA系膜增生性肾炎、系膜毛细血管性肾炎）及全身系统性疾病肾脏受累（如红斑狼疮肾炎，过敏性紫癜肾炎）。

诊断急性肾炎时需除外以下疾病：

1. 急性全身性感染发热疾病　于高热时均可出现一过性蛋白尿及镜下血尿，此种尿改变发生于感染、高热的极期；随着退热，尿检查恢复正常。不伴水肿、高血压等肾脏疾病的临床表现。

2. 急性泌尿系感染或急性肾盂肾炎　急性肾炎时可有腰痛，少尿及尿中红细胞较多时，亦有排尿不适感，尿中白细胞亦可较多，因此可能与本病相混。但泌尿道感染性疾患有全身及局部感染的表现，如发热，尿路刺激症状、尿中大量白细胞甚至白细胞管型、尿细菌培养阳性。经抗感染治疗后的疗效亦有助于鉴别。

3. 以急性肾炎综合征起病的肾小球疾病　急性肾炎综合征尚可由很多肾小球疾病引起。北京医大肾内科呈急性肾炎综合征表现的63例分析中仅23例为本病（占28.75%）；其它常见疾病有系膜增生性肾炎、IgA肾病、系膜毛细血管性肾炎等。鉴别要点见表14-3-1。

4. 非肾小球疾病　如急性过敏性间质性肾炎、溶血性尿毒症综合征、血栓性血小板减少性紫癜等非肾小球疾病也可出现与急性肾炎类似的临床表现。其中特别应注意恶性高血压，因该病血压急剧升高，有蛋白尿、血尿（甚至亦有红细胞管型），很快出现肾功能损害，易与急性肾炎相混。但病人血压增高突出，舒张压常在16kPa（120mmHg）以上，眼底及心脏改变明显，肾活检呈广泛性小动脉炎症病变可资鉴别。此外，肾动脉粥样斑块栓塞（atheroembolism）亦表现为血尿、低补体血症及急性肾功能损伤，但血中嗜酸细胞高，肾活检可帮助确诊及鉴别。

急性肾炎合并症（如心衰、高血压、脑病等）严重而表现突出时，常掩盖肾炎综合征的临床表现，如不重视尿液检查则可导致误诊。

【治疗】

本病是一自限性疾病，因此基本上是对症治疗，主要环节为预防和治疗水、钠潴留，控制循环血容量，从而达到减轻症状（水肿、高血压），预防致死性合并症（心力衰竭、脑病、急性肾衰），以及防止各种加重肾脏病变的因素，促进病肾组织学及功能上的修复。

1. 休息　急性起病后必须基本卧床休息，直至肉眼血尿消失，利尿消肿，血压恢复正常，血肌酐恢复正常后，可逐步增加活动。

2. 饮食　有水肿及高血压者，应免盐或低盐（每日2.0～3.0g食盐），直至利尿开始。水肿重且尿少者，应控制入水量，不超过尿量加不显性失水量。

表14-3-1　引起急性肾炎综合征的主要疾病

疾　病	前驱感染	潜伏期	临床过程	全身多系统受累	低补体血症	其他特殊化验检查
急性链球菌感染后肾炎	有	1～3周	自限	无	有（8周内恢复）	抗链"O"↑
急性病毒感染后肾炎	有	数日至数周	轻、可自限	有	无	
感染性心内膜炎后肾炎			反复发作 可有自限	有	有	血细菌培养阳性
IgA肾病及非IgA系膜增生性肾炎	有	数小时至数日	反复发作	无	无	IgA肾病时可有血IgA↑
系膜毛细血管性肾炎	有	1～3周	持续性进展	无	有（40%左右，持续）	
急进性肾炎	可有	1～3周	急骤恶化	无	可有	
狼疮性肾炎	可有	1～3周	持续进展 反复发作	有	有（狼疮活动时）	抗核、双链DNA、SM抗体阳性
过敏性紫癜肾炎	可有	1～3周	反复发作 可有自限	有	无	

氮质血症者应限制蛋白质入量，仅给予高质量蛋白质（含必需氨基酸的蛋白质，如牛奶、鸡蛋等）。并应限制钾入量。

3. 对症治疗

(1) 利尿：经控制水、盐入量后，水肿仍明显者，应加用利尿剂。常用噻嗪类利尿剂，必要时可用袢利尿剂，如速尿及丁尿胺等。

(2) 降压药物：利尿后即可达到控制血压的目的。可用钙通道阻滞剂（如硝苯啶 20～40mg/d）及肼苯哒嗪、哌唑嗪以增强扩张血管效果。必要时可用快速降压药物，如低压唑、硝普钠。

4. 透析治疗 本病于以下二种情况时应用透析治疗：①少尿性急性肾功能衰竭，特别呈高血钾时，如肾脏活检确诊本病，则以透析治疗维持生命，配合上述对症治疗，疾病仍有自愈的可能。②严重水、钠潴留，引起急性左心衰竭者。此时利尿效果不佳，对洋地黄类药物反应亦不佳，唯一有效措施为透析疗法超滤脱水，可使病情迅速缓解。

5. 感染灶治疗 对于链球菌感染应用青霉素或大环内酯类药物，为期二周左右或直到治愈。一般用法为青霉素 40 万单位肌注，每日二次。对于患者的家庭成员或生活集体成员（如托儿所）也可短期给予抗生素治疗。

对于急性肾炎迁延二个月至半年以上，或病情常有反复，而且扁桃体病灶明显者，可以考虑作扁桃体切除术。

6. 中医中药治疗 按祖国医学观点，本病常因外感风寒、风热、或寒湿所引起。治疗上针对表邪、水湿、清热三个环节。

糖皮质类激素，非固醇类消炎药（消炎痛等）、山莨菪碱类药物治疗本病，实属有害无益，应废止。

【预后】

经大数量病人 10～15 年的追踪观察的结果表明，本病的长期预后是好的，仅有不到 1% 的病人发展为慢性肾功能衰竭；高血压及蛋白尿的出现率也不明显地高于正常同龄对照人群。

【预防】

预防链球菌感染，可使本病发病率明显下降。例如保持皮肤清洁，预防脓疱病；作好呼吸道隔离，防止猩红热、化脓性扁桃体炎传播。

一旦发生链球菌感染后及早给予青霉素治疗，能否预防或减轻急性肾炎尚无定论。但充分的青霉素治疗能阻止肾炎菌株的流行，对降低肾炎发病率有一定作用。

对链球菌感染患者，应于 2～3 周内密切观察尿常规变化，以早期发现轻型急性肾炎，给予及时处理。

（王海燕）

第二节 急进性肾炎

急进性肾炎（rapidly progressive glomerulonephritis）为一组病情发展急骤、由蛋白尿、血尿迅速发展为无尿或少尿急性肾功能衰竭、预后恶劣的肾小球肾炎。本病的病理改变特征为肾小球囊内细胞及纤维蛋白沉着，故又称为新月体型肾炎。这组疾病发病率虽不高，但及时的诊断、充分的治疗可有效地改变疾病的预后，因此，应引起临床上高度的重视。

【分类】

一般将有肾外表现者或明确原发病者称为继发性急进性肾炎，如继发于过敏性紫癜、系统性红斑狼疮等，偶有继发于某些原发性肾小球疾病（如 IgA 肾病、系膜毛细血管性肾炎及膜性肾病）者。病因不明者则称为原发性急进性肾炎，又可进一步分为三型（表 14-3-2），不仅病因不同，发病机理及治疗反应均有不同。

表 14-3-2 急进性肾炎的分类

原发性
第一型　抗肾小球基膜抗体型（不伴肺出血）
第二型　免疫复合物型
第三型　微量免疫球蛋白沉积型（其中多数为微血管炎肾炎，或称 ANCA 阳性肾炎）
继发于其它原发性肾小球疾病
IgA 肾病
链球菌感染后肾炎
系膜毛细血管性肾炎
膜性肾病
继发于感染性疾病
感染性心内膜炎后肾炎
败血症及其他感染后肾炎
继发于其他系统疾病
肺出血-肾炎综合征-抗肾小球基膜抗体型
系统性红斑狼疮肾炎
过敏性紫癜肾炎
冷球蛋白血症（原发性和混合性）肾炎。
ANCA 阳性微血管炎肾炎
其它

【病理改变】

1. 充塞于肾小囊的新月体 为本型肾炎的特征性形态学改变。严重者充填整个肾小囊，使之闭塞，并压迫肾小球血管袢，甚至形成“环形体”（图14-3-4）。诊断本病的标准不一，一般认为新月

图 14-3-4 新月体性肾小球肾炎，
(PASM ×

体超过肾小囊面积的 50%，受累肾小球的数量超过 50%。低于此标准者称“少量小新月体形成”不列入本病之诊断。

发病初期，新月体主要由细胞成分所组成，大部分是由断裂的毛细血管袢逸出的循环巨噬细胞转化成为“上皮样巨噬细胞”，也有少量 T 细胞，并分泌细胞因子，刺激肾囊壁层上皮细胞增生。巨噬细胞及通过破裂的肾小囊而进入的成纤维细胞分泌胶原，胶原成分于发病第二日内即出现，所以本病时硬化发展很快。逐步由细胞新月体发展为混合性新月体，直至以纤维蛋白、胶原沉着为主，称为纤维性新月体。继而新月体内可出现裂隙，使封闭的肾小囊呈现部分再通现象。

2. 肾小球毛细血管袢受新月体挤压 血管袢本身变化程度不一。微血管炎引起者有节段性纤维素样坏死、缺血及血栓形成，甚至血管袢节段性硬化；抗基底膜肾炎者肾小球毛细血管基底膜断裂，肾小球毛细血管袢细胞增生很轻微；但免疫复合物介导急进性肾炎的肾小球的细胞增生明显，伴有中性白细胞及淋巴细胞、巨噬细胞浸润及嗜复红蛋白（Masson 染色）或电镜下致密沉着物广泛沉着。

3. 肾间质及肾小管 本病常伴广泛肾间质病变。疾病早期肾间质常见弥漫性或局灶性的单核巨噬细胞、淋巴细胞以及浆细胞的浸润及间质水肿。肾小管上皮细胞可出现滴状变性、脂肪变性及萎缩等变化，甚至部分肾小管呈现坏死。肾小管病变与肾小球及肾间质的病变严重程度有相应关系。

4. 肾纤维化 一旦发生新月体很快即发展为肾小球硬化、间质纤维化、小管萎缩。

【发病机理】

炎症反应有关，如：补体激活、细胞因子、粘附因子等介导炎症反应。

3. 其它机理（Ⅲ型） 约 50%本病患者肾组织经免疫荧光及电镜检查均未发现或仅微量免疫沉积物，循环抗 GBM 抗体及免疫复合物亦阴性。近年发现 70%～80%本型患者是微血管炎肾损害或称为单纯累及肾脏的小血管炎（详见本篇第四章第一节）。

4. 细胞免疫介导炎症 巨噬细胞和 T 淋巴细胞在本病病人和实验动物的肾小球和肾间质都有肯定的浸润。二者常呈一致性，主要是激活的 T 细胞，其机理可能与白介素 1（IL-1）及肿瘤坏死因子（TNFα）激活内皮细胞表面的细胞粘附因子有关，包括：细胞间粘附因子（ICAM）、血管-细胞

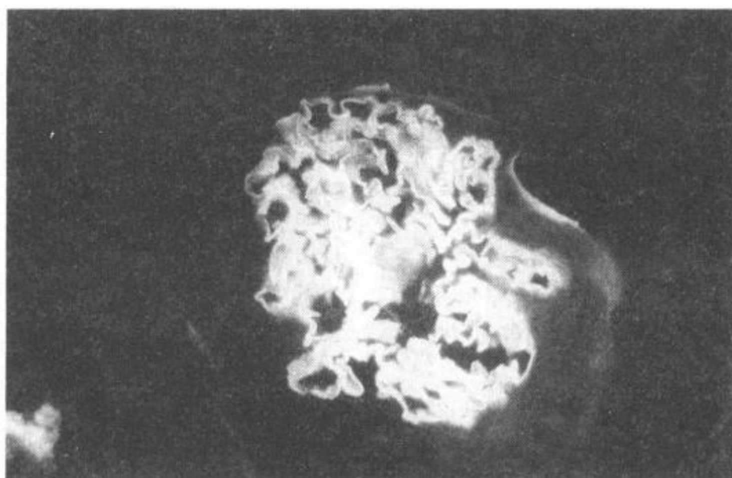


图 14-3-5 抗肾小球基膜抗体型肾炎，IgG沿毛细血管壁细线状沉积
（免疫荧光 ×400）

粘附因子（VCAM）及内皮细胞-白细胞粘附因子（ELAM）等。此外，激活的补体成分、抗体、免疫球蛋白的Fc段及纤维蛋白降解产物（FDP）均有吸引细胞浸润的作用。

浸润于肾脏的巨噬细胞和T淋巴细胞主要通过产生细胞因子而起致病作用。如巨噬细胞可以产生IL1、IL6、TNFα、转化生长因子（TGFβ）、血小板源生长因子（PDGF）及血小板活化因子（PAF）等。T淋巴细胞可以产生干扰素（IFN-γ）、IL-2、IL-4及集落刺激因子（CM-CSF）等。此外，这二种细胞又都可以起抗原呈递细胞（APC）的作用。

中性白细胞于本病早期炎症发生过程中的作用也已得到证实。除吞噬作用外，中性白细胞产生蛋白酶及活化氧分子均对肾脏致成严重损伤。

在上述免疫或非免疫机理引起的炎症反应中，同时表现为肾小球毛细血管内局灶性凝血，纤维蛋白沉积及纤溶过程。

【临床表现】

本病占肾穿刺病人中的2%～5%。

男女之比为2:1。于青年及中老年二个发病高峰。呈急性肾炎综合征并较快地发展为尿毒症。

全身一般症状较重，如疲乏、无力、精神萎靡，体重下降，可伴发烧、腹痛、皮疹，类似病毒感染的表现，常出现于肾炎综合征之前数日至数周。以严重的少尿、无尿、迅速地（一般数周至数月）发展为尿毒症为其突出表现。血压不一定升高，或轻度升高。偶呈严重水肿，典型的肾病综合征在我国较国外报告常见。

尿常规检查可见大量红细胞或呈肉眼血尿，常见红细胞管型及少量或中等量蛋白。尿中白细胞亦常增多（>3万/ml），尿比重于起病早期不降低。

起病早期（2周后）即呈较重贫血，有时存在着微血管病性溶血性贫血。有时伴白细胞及血小板增高，与阳性C-反应蛋白共同存在则提示急性炎症相。

血尿素氮、肌酐均进行性增高。免疫复合物型血补体成分下降。抗基底膜型患者起病早期，血清抗肾小球基底膜抗体阳性。免疫复合物型患者可出现循环免疫复合物及冷球蛋白血症。抗中性白细胞胞浆抗体（ANCA）与小血管炎所致Ⅲ型RPGN密切有关。某些抗基底膜型及免疫复合物型患者血ANCA的阳性率也较高，提示两种发病机制并存。

腹部平片及肾脏超声检查可发现肾脏增大或正常大小而轮廓整齐，但皮、髓质交界不清。

【诊断和鉴别诊断】

呈急性肾炎综合征的表现（急性起病、尿少、水肿、高血压、血尿、蛋白尿）而以突出的少尿及进行性肾功能衰竭为表现者应考虑本病。凡怀疑本病者应尽早肾活检，如50%肾小球有大新月体诊断则可成立。临床诊断时需除外以下疾病：

1. 非肾小球损害引起的急性少尿或无尿性尿毒症，如：①急性肾小管坏死；②尿路梗阻性肾衰竭（肾后性尿毒症）；③急性间质性肾炎；④肾髓质坏死（肾乳头坏死）；⑤双侧肾皮质坏死；⑥急性肾静脉血栓；⑦肾动脉栓塞；⑧血栓性微血管病：如溶血性尿毒症综合征，血栓性血小板减少性紫癜；⑨肾动脉粥样斑块栓塞。

2. 继发性急进性肾炎 较常见的狼疮性肾炎、过敏性紫癜肾炎及肺出血-肾炎综合征、ANCA相关小血管炎肾炎均可伴新月体形成。

3. 急性肾小球肾炎重型 急性肾炎有个别情况下亦可表现为进行性急性肾功能损害。临床鉴别有困难时及早肾穿刺病理确诊，以利采取不同的治疗措施。

一旦诊断为本病后，应进一步判定本病免疫类型，疾病的发展阶段以及病变是否活动等，以利选择合理治疗、评价预后及权衡治疗的利弊和风险。

【治疗】

1. 急性期治疗 本阶段的关键在于尽早诊断，及时给予针对免疫反应及炎症过程的强化抑制措施。应用免疫炎症强化抑制剂治疗之前半年内过半数的病人死亡或肾脏死亡（依赖透析而存活），而目前经治疗后5年存活率（不依赖透析）达60%～80%。具体治疗方法如下：

(1) 皮质类固醇激素与免疫抑制药物：起始用甲基强地松龙1g静脉滴注，每日一次或隔日一次，3～4次为一疗程，间歇3～4天后可再用1～2疗程。再改为口服强的松 $1mg\cdot kg^{-1}/d$。本治疗方案应该用于血肌酐低于707μmol/L（8mg/dl）时，过晚则影响疗效。其后口服强的松，三个月后渐减为30mg/d，再逐渐于半年至一年内撤下。可合用环磷酰胺静脉滴注治疗（每月一次，0.5～$1g/m^2$ 体表面积）共6个月（6次），以后每三个月一次，共四次。

甲基强的松及环磷酰胺冲击疗法对于免疫复合物型（Ⅱ型）及第Ⅲ型（小血管炎）疗效较好。对于Ⅰ型效果不明显。

(2) 血浆置换疗法：在放出大量病人的抗凝全血后，用离心分离或大孔径纤维膜超滤，将其中血浆与血球分离，去除血浆（每次2～4L），补充以等量健康人的新鲜血浆或其它代用品。每日或隔日一次，共二周或至血液抗基底膜抗体转为阴性。应用此疗法时常需伴用类固醇激素及细胞毒药物，以防止免疫、炎症过程“反跳”。常用剂量为强的松60mg/d，环磷酰胺2～$3mg\cdot kg^{-1}/d$ 或硫唑嘌呤 $2mg\cdot kg^{-1}/d$。于50岁以上者免疫抑制剂减量，或用硫唑嘌呤代替环磷酰胺。血浆置换疗法对于本病Ⅰ型有较好的疗效，特别是在疾病早期，未发展成为少尿性肾功能衰竭，血肌酐＜530μmol/L（＜6mg/dl）之前开展治疗，则大部分病人可获好转，而且循环中抗体于1～2周内消失。

近年亦有应用环孢素（cyclosporine）$6mg\cdot kg^{-1}/d$ 取得较好疗效的个别报告。

2. 复发与加重的治疗 本病中Ⅰ型及Ⅲ型均有临床缓解后病情又复发的可能性，可于数月至数年内复发。再用上述治疗可获再次缓解。治疗过程中病情加重常与感染有关，应积极控制感染。

3. 慢性期治疗 本病活动性病变控制后并不能阻止病变向慢性化（肾小球硬化、小管萎缩、间质纤维化）发展。本科及其它文献报告中均表明活动病变控制后再次肾活检发现尽管细胞新月体数量减少，小球及间质细胞浸润减轻，但是慢性化的表现却明显发展。对于本病慢性期的判断不能依靠病程，因为有的病人在数周内病情就发展至终末期；也不取决于临床是否出现少尿及肾衰，因为临床表现与病理改变并不一致。因此，是否进入病程慢性期，取决于病理改变中慢性变化是否占优势。慢性期的治疗：①停止上述免疫炎症抑制治疗。②血液透析：于急性期血肌酐＞530μmol/L（≥6mg/dl）应尽早开始血液透析治疗。如肾小球滤过功能不能恢复者则必将长期依赖于透析治疗。③肾移植：应在病情稳定后半年再进行肾移植。同时应监测血抗GBM抗体滴度或血ANCA水平降至正常后再继续用药数月，可使复发率减低。

最后，注意保护残存肾功能，避免应用损害肾脏的药物，纠正使肾血流量减少的各种因素（如低蛋白血症、脱水、低血压等）以及控制血压、预防感染，都是治疗中不可忽视的重要环节。

（王海燕）

第三节 肾病综合征

一、概论

肾病综合征（nephrotic syndrome）是肾小球疾病的常见表现。但许多肾小球疾病并没有这一表现。本征的最基本的特征是大量蛋白尿，目前我国的定义为≥3.5g/d，国外大部分定为 $3.5g/1.73m^2\cdot 24h$；及低白蛋白血症（≤30g/L），常有水肿、高脂血症。

肾病综合征作为一组临床症候群具有共同的临床表现、病理生理和代谢变化，甚至治疗方面亦有共同的规律。但是，由于这是由多种病因、病理和临床疾病所引起的一组综合征，所以其表现、机理和防治各方面又各有其特殊点。

（一）肾病综合征的病因分类

根据病因分为原发性和继发性，前者之诊断主

要依靠排除继发性肾病综合征，常见者为糖尿病性肾病、系统性红斑狼疮肾炎、肾淀粉样变、药物、新生物及感染引起的肾病综合征。本节主要叙述原发性肾病综合征。引起原发性肾病综合征的病理类型也有多种，以微小病变肾病、系膜增生性肾炎、膜性肾病、系膜毛细血管性肾炎及肾小球局灶节段性硬化五种临床-病理类型最为常见。其中于儿童及少年以微小病变肾病较多见；于中年以膜型肾病多见。国内资料看来系膜增生性病变应引起重视。

（二）肾病综合征的临床表现和病理生理改变

1. 蛋白尿

主要成分为白蛋白，亦可包括其它血浆蛋白成分。肾小球滤过屏障通透性的变化是肾病综合征时蛋白尿的基本原因。肾小球蛋白滤过屏障由带孔的内皮细胞层、基底膜、脏层上皮细胞及其间隙孔、孔膜构成。任何影响上述滤过屏障的因素，如：电荷改变、抗体沉着、酶或非酶分解引起的基质稳定性变化、基质成分合成分解异常、补体膜攻击复合物（C5b～C9）激活、炎症介质及氧自由基释放等均可损伤其滤过屏障而引起肾小球蛋白通透性异常。其中，肾病综合征时大量白蛋白尿主要与滤过膜的负电荷屏障损伤而致阻挡阴电荷大分子-白蛋白的能力下降有关。而肾小管上皮细胞重吸收原尿中的蛋白，并对之进行分解代谢的能力对蛋白尿的形成也有一定的调整作用。尿蛋白的量还受血浆蛋白浓度及肾小球滤过率等因素的影响。当静脉输注浓缩蛋白制剂时，尿蛋白排出量可一过性地增加。非固醇类消炎药和血管紧张素转换酶抑制剂通过影响肾小球灌注及跨膜压而可使尿蛋白减少 40%～60%。

肾病综合征时尿蛋白检查应作到准确定量，以观察治疗效果。为排除血浆蛋白浓度及尿量的影响，可进一步作白蛋白清除率、尿蛋白/肌酐比值（当比值>3.5 常为肾病范围蛋白尿）、白蛋白清除率/肌酐清除率之比值。

肾病综合征时尿蛋白选择性（即肾小球滤过膜对血浆中不同分子量的蛋白的滤过状态）的测量并不具有肯定的临床价值，对于治疗反应及预后的判断指导意义不大。应用尿蛋白电泳和/或免疫电泳检出尿中 IgG 成分增多（或清除率增高）即提示尿蛋白选择性低。尿蛋白电泳还用于蛋白尿伴大量血尿（肉眼血尿时），排除因低张尿红细胞溶解破坏造成的假性蛋白尿，因溶解的血红蛋白分布于 β 球蛋白区；还可鉴别多发性骨髓瘤大量轻链蛋白造成的尿蛋白。

2. 血浆蛋白浓度的改变　肾病综合征时，患者呈负氮平衡状态，但在高蛋白负荷时，可转为正氮平衡，表明机体呈蛋白质营养不良状态。

（1）低白蛋白血症　这是肾病综合征诊断必备的第二个特征。其主要原因是自尿中丢失白蛋白，但二者并不完全平行一致，因为血浆白蛋白值是白蛋白合成与分解代谢及丢失平衡的结果：①肾病综合征时肝脏对白蛋白的合成代偿性增加。在肌肉发达、高蛋白入量患者，可见到虽然有较大量蛋白尿，而血浆白蛋白浓度正常，这说明白蛋白的合成代谢在一定条件下可以代偿尿的丢失。另一方面，于中等程度尿蛋白时，也可见到严重的低白蛋白血症，这与肝脏代偿性合成功能差有关。②患者肾小管分解白蛋白的能力增加。③严重水肿、腹水患者自肠道也丢失白蛋白。

（2）其它血浆蛋白成分的变化　除血浆白蛋白浓度下降外，肾病综合征时还可能有各种微量元素结合蛋白（如转铁蛋白、锌结合蛋白）、内泌素结合蛋白（如皮质醇结合蛋白、甲状腺素结合蛋白等）及免疫球蛋白（主要是 IgA）、补体蛋白的缺乏引起机体各种病理生理改变。

3. 高脂血症　本症时总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇增高，常伴有甘油三酯、极低密度脂蛋白胆固醇及载脂蛋白增高；高密度脂蛋白正常或降低。

其变化机理很复杂，主要与①低白蛋白血症直接或通过低血浆渗透压和/或低血浆粘稠度而作用于肝细胞、刺激其合成上述脂质、脂蛋白及载脂蛋白；②由尿液中丢失大分子的蛋白质-脂蛋白调节物质，从而使富含甘油三脂的脂蛋白、载脂蛋白 B 的分解减少。这可能是更为重要的因素。

本病时脂质代谢紊乱是否导致动脉硬化性血管病的发病率增高，至今尚无肯定结论。但脂质代谢紊乱可以加重肾小球的损害，如：血浆载脂蛋白 B 浓度高者肾功能损伤较重。肾小球上有载脂蛋白 B 及 E 沉着者，组织学病变及临床过程均比较重，肾功能损伤进行较快。

4. 钠、水潴留与水肿　肾病综合征时钠、水潴留主要存在于血管外，即组织间液增加。当组织间液的容量增长超过 5kg，即出现临床可察觉的可凹性水肿。严重时引起胸、腹腔积液、心包积液、颈部皮下水肿及纵隔积液以致呼吸困难。因肺间质中压力比较低，当左室充盈压稍上升，即可呈现明显的肺水肿表现。

本病大部分病例的钠、水潴留不是由于持续性

低白蛋白血症引起血浆胶体渗透压下降所致，仅于少数青少年病人的微小病变性肾病或严重的淀粉样变时血浆胶体渗透压小于 1.33kPa（10mmHg）无法维持血管内液体容量。大部分病人的钠、水潴留与肾脏本身处置钠的能力失常有关，特别是远端肾单位对醛固酮的敏感性上升而对心钠素抵抗致使肾脏排钠下降。

（三）肾病综合征的主要合并症及发生机理

1. 感染

在抗生素应用之前的年代，细菌感染是本病，特别是小儿患者的主要死因。主要为肺炎双球菌、溶血性链球菌等引起的腹膜炎、胸膜炎、皮下感染、呼吸道感染（支气管炎或小叶肺炎）泌尿系感染等。感染起病多隐袭，临床表现不典型。

易于发生感染的机理有如下方面：①本症时血 IgG 水平明显下降；②补体成分特别是影响旁路激活补体的 B 因子下降；③活动期患者之血浆能抑制正常白细胞的吞噬作用及 T 细胞活性。④低转铁蛋白及低锌血症可引起锌依赖胸腺素产生不充分，均可导致机体抵抗力下降。另外，体腔及皮下积液均为感染提供了有利条件。

2. 血栓、栓塞性合并症　近十余年来，血管造影等技术的应用，提高了对此类合并症的诊断率，约占肾病综合征的 8%～50%，大部分是轻型、无症状的。以肾静脉血栓（RVT）最为多见，虽大多数为亚临床型，但也可发生严重的蛋白尿、血尿甚至肾功能衰竭。下肢深静脉血栓的发生率于成年人约 6%，其它部位的深静脉血栓如腋静脉、锁骨下静脉较少见。动脉血栓更为少见，成人肾病综合征中发生率约 2%，有时甚至伴心肌梗塞。股动脉血栓栓塞见于小儿肾病综合征，也是本征的急症状态之一，如不及时溶栓治疗导致肢端坏死、截肢。通气灌注肺扫描对于肺血栓栓塞的诊断很有帮助，检出率为本征之 10%～20%，而且多数病人呈亚临床型。

本病时有些与凝血及纤溶有关的因子因肾小球滤过膜的通透性增高而随尿蛋白排出，如抗凝血酶Ⅲ（ATⅢ）、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ因子及纤溶酶原、α-2 抗纤溶酶、α-1 抗胰蛋白酶水平下降；而纤维蛋白原、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅹ因子于肝内合成代偿性增加；加以低蛋白、高脂血症所致血液浓缩、血液粘稠度增加使本征时凝血、血栓形成之倾向更严重。强利尿剂及长期大量糖皮质类激素加重这一倾向。

3. 营养不良　除蛋白质营养不良引起肌肉萎缩、儿童生长发育障碍外，尚有维生素 D 缺乏，钙磷代谢障碍，继发性甲旁亢；小细胞性（缺铁性）贫血；锌缺乏所致乏力、伤口愈合缓慢及铜缺乏等多方面的营养不良表现。

4. 肾功能损伤

(1) 急性肾功能损伤：

1) 当本征患者出现严重血容量下降时（血浆胶体渗透压＜10mmHg），呈少尿，尿钠减少伴血容量不足的临床表现。这种急性少尿系肾前性少尿，易于用血浆或血浆白蛋白滴注加速尿所纠正。多见于小儿或青少年患者。

2) 特发性急性肾功能衰竭：多发生于肾病综合征起病 1 个月左右。无低血容量的表现。无任何诱因突发少尿、尿钠排出增多、肾功能急骤恶化。给予胶体液扩容不仅不能达到利尿效果，反而引起肺水肿。肾脏病理呈弥漫性间质水肿、肾小管上皮细胞变性、坏死、脱落伴再生。肾小球病变多很轻微。常需透析治疗。多能于二个月以后自然缓解，多见于成年患者。

(2) 肾小管功能损害：除了肾小球疾病引起肾病综合征的原有基础病（如局灶、节段性肾小球硬化），可引起肾小管功能损害外，由于大量重吸收尿蛋白可引起肾小管、主要是近曲小管功能损伤。临床上常可见肾性糖尿和/或氨基酸尿、尿 β_2 微球蛋白增多，严重者呈部分的范可尼综合征。这种损害多随蛋白尿消减而好转。

（王海燕）

二、引起肾病综合征的主要临床病理类型

（一）微小病变性肾病（minimal change renal disease）

这是一组病理以肾小球上皮细胞足突融合为特点的、临床常以单纯性肾病综合征表现的疾病。

病理变化：

光镜检查肾小球基本正常。近端肾小管上皮细胞中含有蛋白颗粒及双折光的脂滴。免疫病理检查既无免疫球蛋白亦无补体沉积或偶见微量免疫球蛋白及补体 C3 成分沉着。电镜下广泛的上皮细胞足突融合伴上皮细胞空泡变性，微绒毛形成、蛋白吸收滴及溶酶体增加。基底膜正常。无电子致密物沉着（图 14-3-6）。

发病机理：

肾动脉注射多价阳电荷物质可减弱 GBM 上的阴电荷屏障引起上皮细胞足突病变，并致蛋白尿。提示主要病变是丢失毛细血管袢上的负电荷，而致

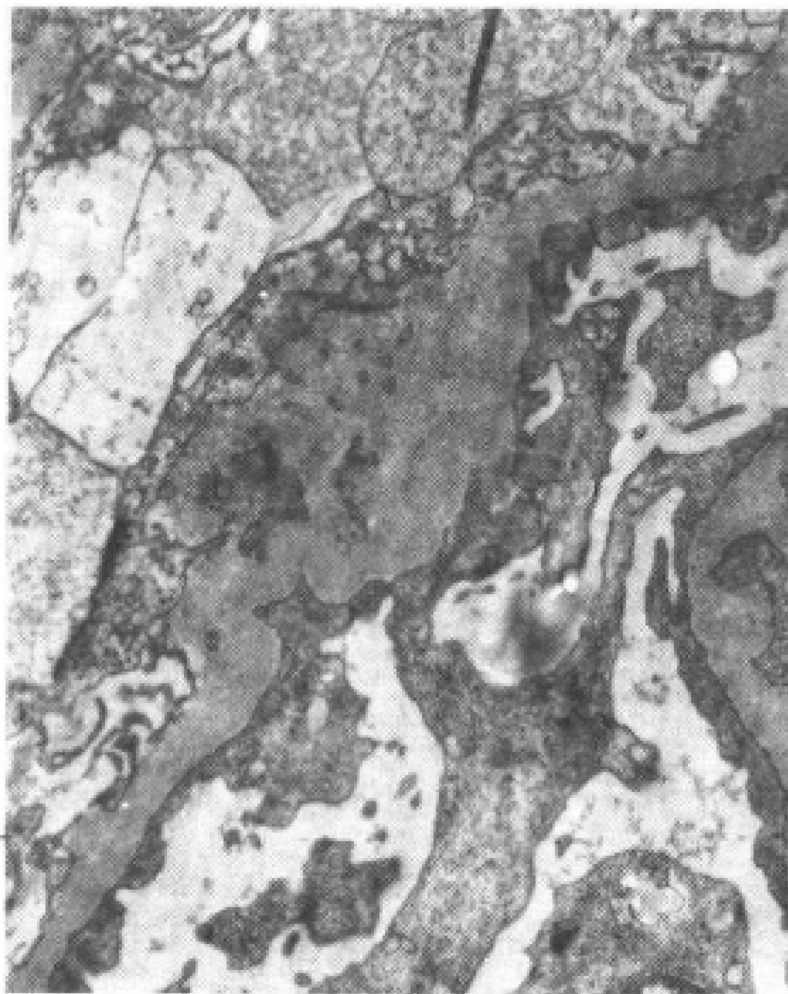


图 14-3-6　微小病变性肾病
（电镜 ×

蛋白尿。

本病时总 T 淋巴细胞及辅助 T 淋巴细胞下降而抑制 T 淋巴细胞上升。病变活动期血液及尿液中激活的淋巴细胞的产物（某些淋巴因子）增加肾小球基底膜对血浆蛋白通透性。

多年来一直有本病与过敏病史有关的报告，临床上可见本病发生于虫咬、蜂蜇后，或原因不明的丘疹样荨麻疹或花粉病之后，也报告发生于对牛奶或鸡蛋过敏或注射疫苗之后。

临床表现：

本病多见于幼儿，发病高峰在 2～8 岁。于成人随年龄增长发病减少。小儿男性患者明显多于女性，约 2∶1；成人性别差别不明显。亚裔人群发病率高。

大部分病人突然起病无任何诱因。但也有些病人起病于上呼吸道感染或过敏之后。据北京医大肾内科材料成年组起病于上呼吸道感染者明显多于儿童组，而且起病较隐袭。

浮肿常为起病后第一表现。颜面浮肿及体位性肿，严重者呈体腔积液。尿蛋白可达每日数十克，可呈选择性蛋白尿，但成年患者也常呈非选择性蛋白尿。尿沉渣可见脂肪体、透明管型及颗粒管型，以及较多肾小管上皮细胞，如不注意鉴别易误认为白细胞。镜下血尿见于 1/3 患者，成年患者多见。血压可稍高或呈体位性低血压，脉压小（与血容量下降有关）。

血浆白蛋白明显下降，可达 10g/L 以下，以致血浆胶体渗透压下降。血浆蛋白电泳呈高 α_2 球蛋白及 β 球蛋白及低或正常 γ 球蛋白。IgG 常下降。伴严重的高脂血症。

松的治疗反应缓慢，据北京医大肾内科材料可达十余周；“无反应型”较多，但复发率低。

诊断与鉴别诊断：

对于幼儿及青少年骤然起病的单纯性肾病综合征均应想到本病的可能。对于糖皮质激素呈快速（数周内）反应者更提示本病的可能性。确诊需肾活检病理诊断。

确诊原发性微小病性肾病之前需除外一些遗传性或继发性原因引起者：

1. 当起病于一岁以内时应注意除外遗传性、先天性疾病。如：①先天性肾病综合征芬兰型。②弥漫性系膜硬化。此病可伴男性假二性畸性，称为 Drash's 综合征。③先天性梅毒：也可于新生儿期发生肾病综合征。

2. 中、老年人起病时应认真除外继发于恶性肿瘤，如何杰金及非何杰金淋巴瘤、胸腺瘤、其它恶性肿瘤：如结肠癌、支气管小细胞肺癌、间皮瘤及前列腺癌等。

（二）系膜增生性肾小球肾炎（mesangial proliferative glomerulonephritis）

本组疾病以弥漫性肾小球系膜细胞增生继之以弥漫性系膜基质增多为病理特征。以系膜病变为特征的肾炎于我国最为常见，占肾活检原发性肾小球疾病中半数左右。根据免疫病理检查主要沉积的免疫球蛋白可分为IgA系膜增生性肾炎及非IgA系膜增生性肾炎。前者主要表现为发作性和/或持续性血尿和/或蛋白尿，仅10%～20%表现为肾病综合征，故于隐匿性肾炎部分描述；后者主要表现为肾病综合征，不足半数表现为无症状性血尿和/或蛋白尿。二种免疫病理类型的发病率相近，各占我国原发性肾小球疾病的25%左右。本节着重描述非IgA系膜增生性肾炎。

病理变化：

病变集中在系膜区。于薄切片（小于3μm）呈系膜增生和/或系膜基质增多，电镜下可见系膜区或副系膜区较小的浅淡的电子致密物沉着。早期基底膜及小管间质均正常。较重系膜基质增多可部分挤压毛细血管袢。更严重者系膜基质不仅严重挤压毛细血管袢而且呈团块聚集、破坏毛细血管结构。（图14-3-7）。严重增多之系膜基质可呈节段性插入基底膜（与系膜毛细血管增生性肾炎之广泛插入不同），此时常伴相应肾单位的小管萎缩、间质细胞浸润。

免疫病理检查首先需排除以IgA为主要沉着物的IgA系膜增生性肾炎。在西方国家主要以IgM及C3沉着为主；但在我国半数以上病人以IgG及C3沉着为主；少数病人以C3沉着为主或免疫病理检查阴性。

发病机理：

系膜区的免疫复合物及补体沉着提示它是一个免疫复合物介导的炎症硬化过程。循环免疫复合物当由高亲和力抗体组成并呈抗体稍过剩时分子大小适合于系膜区陷落。近年动物实验证实抗胸腺抗体可以与系膜细胞膜抗原具有交叉抗原性，提示自身抗体与肾小球抗原原位形成免疫复合物的可能性。

激活的系膜细胞可以产生一系列炎症介质-细胞因子（如：IL-1、IL-6、PDGF）、血管活性因子（如血管紧张素Ⅱ、内皮素等及活化氧、粘附因子等），可进一步吸引炎症细胞浸润、刺激系膜细胞增生、激发炎症介质的网络连续反应。其中TGFβ还可以刺激细胞外基质合成增多、分解下降，导致肾小球硬化。

临床表现：

多见于青年，男性多于女性。常发病于上呼吸道感染之后。

本病部分病人表现为无症状性血尿和/或蛋白尿（见隐匿性肾炎节）。呈肾病综合征表现者可伴有镜下血尿，少数病人伴反复发作的肉眼血尿，于肾脏病理呈重度改变者，常伴高血压及肾功能减退。

诊断与鉴别诊断：

本病的诊断取决于肾活检，但必需除外各种继

图14-3-7 重度系膜增生性肾小球肾炎，系膜细胞和基质重度增生，毛细血管破坏（PASM ×400）

发性原因引起的系膜病变：①系统性疾病累及肾脏呈系膜增生性病变者，如：狼疮性肾炎Ⅱ型、过敏性紫癜肾炎、糖尿病肾病等。②急性感染后肾小球肾炎恢复期可以持续呈系膜病变2～3年。③免疫病理检查是区别本病与IgA肾病呈肾病综合征表现者的重要根据。

预后：

本病呈单纯肾病综合征（或伴少量镜下血尿），病理为轻型病变者对皮质激素治疗反应与成人微小病变肾病无明显区别，临床过程良好。如临床伴持续性高血压、慢性进展性肾功能损害，病理呈肾小球硬化伴间质小管病变者，对皮质激素治疗无反应，终至慢性肾功能衰竭。

（三）局灶、节段性肾小球硬化（focal segmental glomerular sclerosis）

特指一类原发性肾小球疾病，其病变仅累及部分肾小球及肾小球毛细血管袢的部分小叶的硬化性病变。临床上以蛋白尿或肾病综合征为其主要表现，易出现慢性进展性肾功能损害，终至慢性肾功能衰竭。

关于本病与微小病变肾病、系膜增生性肾炎之关系迄今尚有争议：一部分肾病学家观察到前二种病可以发展成为本病；亦有人从病理、临床、实验室及预后各方面观察分析，认为是不同的疾病，但常合并存在，故在局灶、节段性肾小球硬化这一名称下，可能包括几种不同的状况：①发生于微小病变型肾病后（常为皮质激素抵抗型）；②发生于系膜增生性肾炎后；③原发为肾小球局灶性、节段性硬化者。

病理改变：

光镜检查特征为局灶性肾小球毛细血管袢硬化（实体化）、毛细血管腔被无细胞成分的基质物质所增充，呈透明样变。影响少数肾小球（局灶）及肾小球的部分小叶（节段）。从肾皮质深层近髓质部位的肾小球开始。肾小球的病变起始于毛细血管袢的周边部位，其余肾小球呈轻微病变，或弥漫性系膜增生。（图14-3-8）。肾小管常可见到基膜局灶增厚和萎缩，伴间质细胞浸润及纤维化。电镜下肾小球脏层上皮细胞空泡性增生肥大，及其足突与基底膜脱离为本病早期病变。光镜下不正常的那些肾小球，在内皮细胞下和系膜处有电子致密物沉积。在硬化的部位，有毛细血管袢的萎陷。免疫病理检查局灶硬化损害处，有IgM和C3呈不规则、团块状、结节状沉积。无病变的肾小球呈阴性或弥漫IgM、C3沉着。

发病机理：

1. 近年研究发现本病患者的T细胞可以分泌一种促进肾小球毛细血管通透性的物质。此物质大约100～120kd，可通过蛋白A免疫吸附所清除而使患者尿蛋白减少。

近年研究发现本病患者肾小球及肾小管、肾间质表达细胞粘附因子（CAM），提示肾内免疫炎症过程。

2. 黑人中本病发病率高，可能与其遗传、人种或生长环境因素决定肾小球容积较大而肾小球数目较少有关。

3. 肾小球内高灌注、高跨膜压、高静水压导致肾小球毛细血管壁及各种细胞成分的损害。主要见于继发性局灶节段硬化，由于功能肾单位的数目减少或正常肾单位受到的功能负荷增高所致。

4. 高脂血症进一步加重局灶节段硬化的发生、发展，现已证实低密度脂蛋白可直接刺激系膜细胞，释放细胞因子（特别是TGFβ），并分泌细胞外基质。

5. 近年研究证明本病时肾小球系膜区、毛细血管袢的TGFβ表达增高。从而使细胞外基质成分之纤维连接蛋白及胶原成分增多。血管紧张素Ⅱ可使TGFβ表达增高。

其它如肾小球内单核细胞浸润、袢内节段性凝血、系膜对大分子（如蛋白质）的摄取过度负荷均与本病的发生有关。上述病生理机理作用于脏层上皮细胞使之肥大伴毛细血管袢扩张、滤过液流出不畅形成“假细胞”，此即局灶节段硬化起始灶。

图14-3-8　局灶节段性肾小球硬化，肾小球毛细血管袢节段性透明样变（HE，×400）

临床表现：

多发生在儿童及青少年。男性稍多于女性。临床首发表现多见的是肾病综合征（占1/3患者）。镜下血尿多见，肉眼血尿亦偶可见到。成人中约半数患者有轻度持续性高血压。大部分病人在5～10年内发展为慢性肾功能衰竭。

部分患者在常规尿检查时发现蛋白尿（少于3.5g/d）。此型无症状性蛋白尿可持续存在很长时间。预后较好。十年肾脏健存率为80%以上。

少数病人呈大量蛋白尿（超过20g/d）伴进行性肾功能损害，于数月至2～3年内发生肾功衰竭。病理上呈明显的毛细血管袢闭塞、脏层上皮增生及间质小管病变。此种病人可称之为恶性局灶节段性肾小球硬化。

蛋白尿绝大部分为无选择性，但早期可有高度或中度选择性。血清C3浓度正常。IgG水平下降。常有近端肾小管功能受损的表现，如葡萄糖尿和氨基酸尿及尿中视黄醇结合蛋白、β2微球蛋白增多。

诊断和鉴别诊断：

难治性肾病综合征或单纯性蛋白尿患者伴有近端肾小管功能损害或进行性肾小球滤过功能损害时，临床上应怀疑本病。肾活检有助明确诊断。

随年龄的增长，在40岁以后的正常人，于被膜下皮质可有硬化荒废的肾小球，此硬化常呈全球性。需注意不要与本病混淆。

肾小球局灶、节段性硬化还可见于多种肾脏疾病的慢性发展过程（如各种原发及继发性肾小球疾病，原发性高血压引起良性肾硬化）、梗阻性肾病及返流性肾病、见于AIDS病人及海洛因成瘾者、甚至可见于过度肥胖者。因此要结合病史及临床表现作小心的除外诊断。

局灶及节段性增生性肾小球肾炎（focal and segmental proliferative glomerulonephritis）之后期病变除局灶节段性增生外亦可伴局灶节段硬化，又称局灶节段增生硬化性病变。除可见于IgA肾病外，此病变更多见于继发性肾小球疾病（如系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、小血管炎等）。

局灶性肾小球纤维化（focal glomerular fibrosis）与本病在病理上是不同的概念。较少见。

预后：

影响预后的因素：①小儿预后较好，对糖皮质激素治疗有反应者预后好。②肾病综合征者预后不好。伴高血压及肾功能损伤者，多对各种治疗无反应。“恶性肾小球硬化”，预后很坏。③病理变化与预后关系有较多争论，如：病变累及1/3以下肾小球者预后好，而累及一半以上肾小球者预后不好；呈弥漫系膜增生者预后不好；有毛细血管袢闭塞者预后不好；肾小球血管极硬化者预后不好；伴明显小动脉硬化、小动脉透明样变者预后差。但公认明显间质细胞浸润、纤维化者预后差。④本病患者肾功能已有损伤者如怀孕则预后很坏，多发展为先兆子痫及严重肾功能损伤。

本病肾移植后复发率很高，可达20%～30%。特别是恶性局灶节段性肾小球硬化应用血缘亲属肾移植，复发导致移植肾失败者发生率高。

（四）膜性肾病（membranous nephropathy）

本病以肾小球基底膜上皮细胞下弥漫的免疫复合物沉着伴基底膜弥漫增厚为特点。临床呈肾病综合征或无症状性蛋白尿表现。是中老年人肾病综合征的主要病因。

病理：

本病的病变以上皮下免疫复合物沉着为特点（免疫病理及电镜证实）（图14-3-9），继之以基底膜的增厚和变形。根据其肾小球病变发展的程度分为四个期。

图14-3-9 膜性肾病，IgG沿毛细血管壁细颗粒状沉积（免疫荧光，×400）

第Ⅰ期（早期）：光镜下毛细血管壁所见基本正常。诊断主要依靠免疫病理和电镜发现上皮下小而分散的沉着物。

第Ⅱ期：光镜下基底膜不均匀的增厚呈钉突样改变。在钉突之间是沉着物（图14-3-10）。（图14-3-11）。

第Ⅲ期：GBM弥漫而不规则增厚，呈中空的链环状改变，免疫沉积物如Ⅱ期。

图 14-3-10 膜性肾病，毛细血管基底膜弥漫增厚，钉突形成（PASM×800）

第Ⅳ期：基底膜明显增厚，电镜下可见高度不规则增厚的基底膜内含有沉积或吸收的沉着物。毛细血管腔受挤压，免疫病理的表现也不典型。最后肾小球毛细血管袢闭塞、成团、僵化，终至肾小球硬化。

本病Ⅲ期、Ⅳ期时可出现系膜增生及系膜基质扩张和/或间质细胞浸润，均为预后不良的表现。

病因、发病机理：

本病是一种针对正常肾小球上皮细胞膜上的抗原成分（于大鼠是以分子量330kd的糖蛋白为代表的肾小球上皮蛋白成分）而产生的自体抗体介导的肾小球损害。免疫复合物形成，可通过原位免疫复合物形成及循环免疫复合物沉着，沉着的免疫复合物激活补体，形成C5b-9补体膜攻击复合物（MAC）引起蛋白尿，病变过程中激活的细胞因子导致GBM细胞外基质成分改变，（主要是层粘蛋白、巢动蛋白及Ⅳ型胶原的α3、α4链增加）引起基底膜增厚，病变进一步发展。

临床表现：

大部分病人起病时超过35岁。多隐袭起病，最早症状通常是逐渐加重的下肢浮肿。大部分病人有大量蛋白尿呈现肾病综合征；另有部分病人呈无症状性蛋白尿。可有间断或持续性镜下血尿，一般无肉眼血尿。还有少数病人开始时即有高血压，随疾病进展约半数病人发生高血压，但严重高血压者少见。早期肾功能多正常，发病数年后，可逐渐出现肾功能不全、尿毒症。血清补体正常。

本病是一种慢性进行性发展缓慢、相对良性的疾病。病人可以出现部分或全部临床自发缓解，部分病人可持续较长时间的临床缓解。如在病程中尿蛋白突然增加，或肾功能突然恶化，提示可能合并有肾静脉血栓形成，并发率可达50%左右；或存在急性间质性肾炎、肾小管坏死等合并症；或转化为新月体性肾炎Ⅰ型。

诊断与鉴别诊断：

成人肾病综合征或无症状性蛋白尿者，特别是年龄在35岁以上隐袭起病、病情发展缓慢者要考虑到本病的可能性。确诊靠肾活检病理诊断。但需除外继发性膜性肾病，方能确诊为原发性膜性肾病：①膜型狼疮性肾炎（狼疮肾炎Ⅴ型）。特别是一些病人起病时无系统性红斑狼疮的全身表现，主要表现为肾病综合征者，应注意鉴别。②乙型肝炎病毒相关肾炎：其中大部分病人呈膜性病变。特别是青少年、幼儿肾病综合征患者病理呈非典型膜病

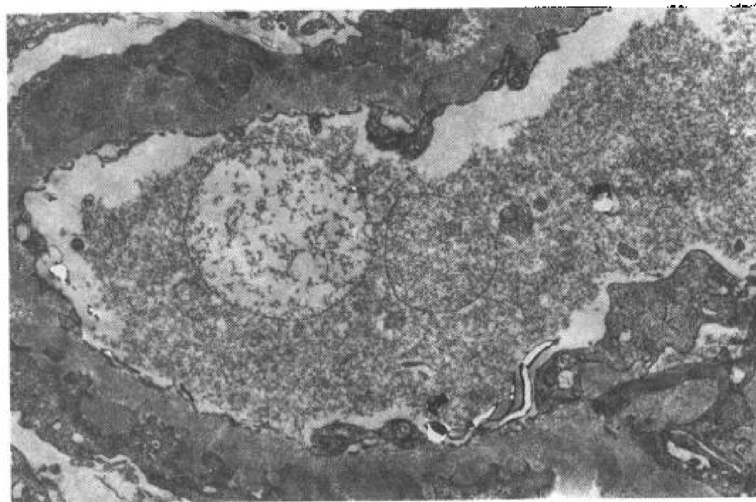


图 14-3-11 膜性肾病，毛细血管基底膜弥漫增厚，外侧多数电子致密物沉积（电镜 ×5000）

变均应考虑到本病的可能。③新生物所致膜性肾病特别是肺、乳腺、胃肠道及肾脏癌，均有引起膜性肾病的可能，应注意检查病灶。④药物所致膜性肾病：包括金制剂、汞、青霉胺、血管紧张素转换酶抑制剂、非固醇类消炎药，均有引起膜性肾病的报告。

早期膜性肾病患者，肾活检材料在光镜下可正常，甚至在嗜银染色时亦正常，常易误诊为微小病变肾病。但用电镜检查，在上皮细胞下可见少数散在的沉积物，免疫病理检查沉积物包含 IgG 和 C3。故电镜和免疫病理检查，对诊断早期膜性肾病是很重要的。

预后：

临床上大量蛋白尿（10～15g/d 以上）、持续高血压及慢性进行性肾功能损伤，病理上呈肾小球病变Ⅲ型、Ⅳ型、小管间质病变较重者预后较差。尿中膜攻击复合物（MAC）阳性也是免疫损伤病变活跃及预后不好的指标。

（五）系膜毛细血管性肾炎（mesangiocapillary glomerulonephritis）

本组病变由二部分组成：①系膜区病变：系膜细胞增生、炎症细胞浸润（单核细胞为主）及系膜基质增多；②毛细血管袢：节段性增厚（由于内皮下或基底膜内免疫复合物沉着所致）及毛细血管壁内细胞成分插入现象，由此而命名本病。又常称为膜增生性肾炎（membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN）。

本病于发达国家的发病率有所下降，可能与生活条件改善、感染机会较少有关；而于发展中及不发达国家仍为主要原发性肾小球疾病之一。

病理改变：

以肾小球基底膜及系膜为其基本病变部位。又根据电子致密物的沉着部位及基底膜病变的特点可进一步区别为三型。

第Ⅰ型 基底膜增厚，并因系膜细胞及基质或有认为是浸润的单核细胞长入基底膜与内皮细胞间而呈双轨现象，伴严重系膜细胞增生基质增多，及系膜区单核细胞及中性粒细胞浸润（图 14-3-12）。

电镜检查证实上述系膜插入现象，并可见细小的不规律的电子致密物沉积于系膜区及内皮下。

免疫荧光检查可见 IgG、IgM 及 C3 颗粒状沿基底膜呈周边性分布，也沉积于系膜区。

第Ⅱ型 又称致密物沉着病（dense deposit disease, DDD）。以基底膜内大量、大块电子致密物呈条带状沉着为特点。系膜病变较轻（图 14-3-13）。免疫荧光检查以 C3 沉着为主，免疫球蛋白沉着较少见。

第Ⅲ型 除与第Ⅰ型有共同改变之外，有较突出的上皮下免疫复合物沉着，并可见与膜性肾病一样的基底膜钉状突起。免疫病理呈 C3、伴或不伴 IgG 及 IgM 沉着。

常伴有间质单核细胞浸润、纤维化及肾小管萎缩。间质及小管病变严重者肾功能损害亦较重。

发病机理：

Ⅰ型的发病可能与循环免疫复合物沉着有关。免疫复合物的抗原不清楚。可能是病毒或细菌抗原（因患者常有前驱感染史），近年来有研究发现本病与HCV感染形成的免疫复合物有关。本病的免疫

图 14-3-12 系膜毛细血管性肾炎，系膜细胞和基质增生，弥漫插入，基膜增厚并呈双轨现象（PASM×400）

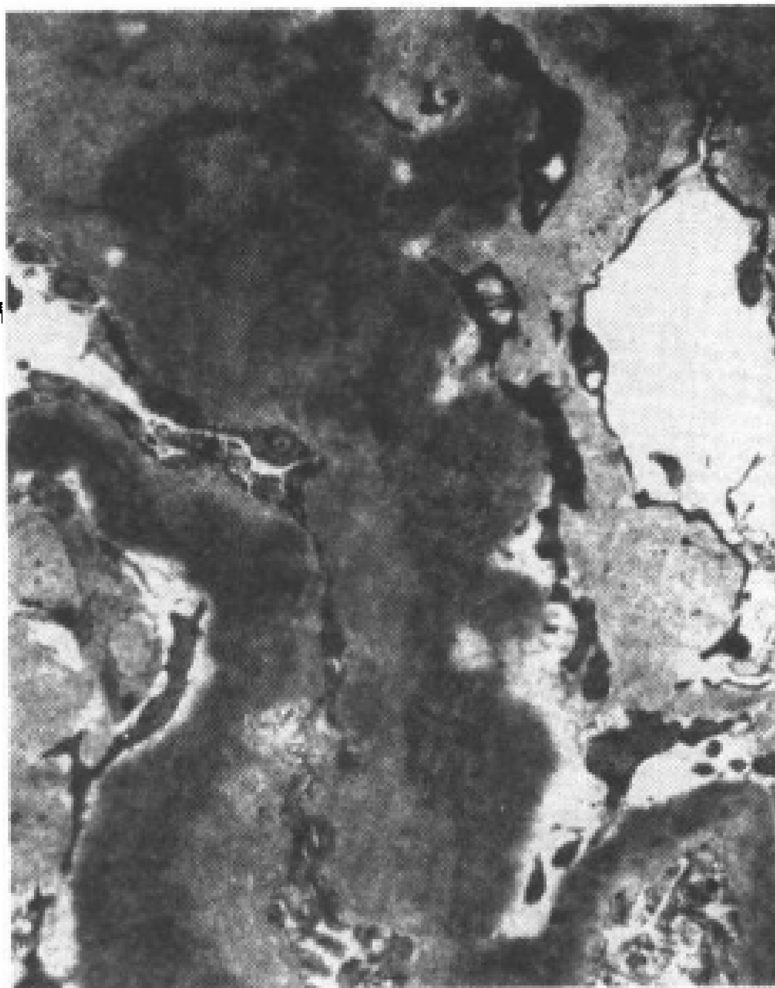


图 14-3-13　致密物沉着病
电子致密物沉着。

复合物对于基底膜内层可能有较高的亲和力，于内皮下沉着后激活补体、吸引炎症细胞产生炎症介质引起系膜细胞增生及吸引浸润细胞形成炎症反应。

Ⅱ型之发病可能与自身免疫有关。病人血液中存在着一种 IgG 抗体针对 C3bBb（C3 肾炎因子）。此因子通过旁路途径激活 C3 转换酶。在这种抗体作用下消耗 C3b Bb，导致 C3 转换酶稳定不易分解，从而使补体激活增加而致病。

临床表现：

本组疾病主要见于少儿及青年，Ⅱ型起病年龄较小。

各病理类型的临床表现无明显区别，均以蛋白尿及血尿同时存在为特点。约半数病人可有大量蛋白尿而表现为肾病综合征。血尿常为持续性镜下血尿，可呈发作性肉眼血尿，呈多样、严重变形之肾小球源性血尿伴红细胞管型。约 80～90％患者伴有高血压。半数病人伴有肾功能减退，呈急性或慢性。

约 20％～30％患者可以起病于上呼吸道感染之后，表现为急性肾炎综合征。

患者常于起病后即有较严重的正细胞正色素性贫血，血浆 CH50 及 C3 呈持续性低水平见于 30％～50％患者，与病情及治疗无相应关系。循环免疫复合物及冷球蛋白可呈阳性。

诊断及鉴别诊断：

本病的诊断依据病理检查。但临床上以下列线索提供疑诊之处：持续性无选择性蛋白尿（或肾病综合征）伴多形态严重变形红细胞血尿，持续性低补体血症，及与肾衰程度不平行的贫血，应怀疑本病。

损害均为预后不良的指标；②Ⅱ型者预后不如Ⅰ型；③伴有肾小管-间质损害是最主要的预后不良病理指征。

三、肾病综合征的治疗

肾病综合征的治疗目的应包括三个方面：①减少或消除尿蛋白，这是改善肾病综合征的根本治疗，但常难以达到目的；②对症治疗以减少近期及长期合并症；③保护肾功能、延缓肾功能损害。

（一）一般处置

1. 休息与饮食　严重肾病综合征时应以卧床为主，但应注意适度活动以减少血栓性合并症。

低盐（2～3g/d），低脂、低胆固醇富含多不饱和脂肪酸饮食。蛋白质入量应随病情而定：早期、

极期予较高蛋白质（1～1.5g/kg·d）；慢性期<1g/kg·d；出现慢性肾功能损害时 0.65g/kg·d，均应是高质量蛋白。

2. 利尿消肿

（1）利尿剂：主要选择噻嗪类：双氢克尿塞 25～50mg 每日 2～3 次；或袢利尿剂：速尿 40mg/d。应用时注意低血钾症、特别当与糖皮质激素合用时，可合用保钾性利尿剂：安体舒通、氨氯吡咪或氨苯蝶啶。当速尿利尿效果不好时可①在应用血浆或白蛋白扩容之后继用速尿；②注意有无低血钠、纠正之；③增大用药剂量；④改用其它袢利尿剂，如丁脲胺。

（2）血浆及白蛋白：仅适用于有明确的低血容量临床表现时。不应作为常规利尿或补充营养措施。因为静脉给予白蛋白之后迅速由尿中排出，只有一过性效果而且增加肾小管重吸收蛋白的负荷、加重损伤；而且有使皮质激素疗效下降的对照报告。

3. 降压治疗　控制高血压有助于保护肾功能。本征时大部分病人可以通过利尿控制血压。降压药首选血管紧张素转换酶抑制剂或钙离子拮抗剂。（详见慢性肾炎节）。

4. 降脂治疗　3-羟基、3-甲基戊二酸单酰辅酶 A（HMGCoA）还原酶是胆固醇在肝脏合成的关键酶。其抑制剂 Lavastatin（20～60mg/d）或 simvastatin（40mg/d）6～8 周有肯定降胆固醇效果。

5. 抗凝治疗　已知本征有较高的血栓栓塞性合并症，对于本征病人是否应预防性应用抗凝治疗尚有争议。笔者认为当病人具有明显的血液浓缩、血脂升高、血液粘稠度升高、并应用大量糖皮质激素及利尿剂时可短期应用肝素（5000u/12h）或双香豆素类药物，伴抗血小板凝聚药潘生丁（≥300mg/d）、阿司匹林 40～100mg/d。

6. 抗感染治疗

（二）减少或消除尿蛋白

1. 常用药物及基本用法

（1）糖皮质激素：自 1950 年起用于治疗肾脏病蛋白尿。主要治疗作用为其抗炎作用。目前常用为强的松及其活性代谢产物强的松龙，静脉注射用甲基强的松龙。

基本用法：起始足量（40～80mg/d 或 120mg/隔日）顿服；持续 8～12 周；逐渐撤药，于半～一年中撤完。

（2）烷化剂：自 1949 年起始用于治疗本征。其共价键可以烷基化各种亲核的成分，抑制 DNA 的复制。主要作用于抑制免疫细胞。目前常用者为环磷酰胺及苯丁酸氮芥。适应证为糖皮质激素依赖、抵抗或频繁复发（每年三次以上）者。

基本用法：环磷酰胺 2～3mg/kg·d。用药 8～10 周（总量<10g）或苯丁酸氮芥 0.1～0.2mg/kg·d。用药 8 周（总量少于 750mg）。此二种药均应与糖皮质激素联合用药。

（3）环孢素 A：自 1985 年起用于本征。作用于激活的 T 细胞抑制其分泌白介素 2 及其它淋巴因子；但也可能作用于肾脏及肾小球血液动力学而影响蛋白滤过。适应症为经糖皮质激素及烷化剂治疗后仍频繁复发或大剂量糖皮质激素依赖者。

基本用法：少于 5mg/kg·d（如超过 6mg/kg·d 则易出现肾毒性-肾间质损害）。停药后易复发，故应密切监测血药浓度、血肌酐，持续用药一年后肾活检。如情况稳定应用药一年以上（最长者已用药七年）。

类似药物 FK506 在本征的治疗应用也有报告。

2. 各种临床病理类型用药特点

（1）微小病变及轻度系膜增生性肾炎：这二类病人首选糖皮质激素治疗。绝大多数小儿患者于 2～4 周内显著见效，应注意尿蛋白阴转之后仍应持续足量用药达 10～12 周再开始撤药。成人患者见效较慢需持续大剂量用药达 16 周，若仍无效者始能认为无效。

这二种病人治疗中最大问题是反复复发。为解决这一问题有以下几种尝试：①加用环磷酰胺，必要时环孢素 A；②糖皮质激素低剂量长时间维持（0.25mg/kg，一年）撤药时按隔日用药；③加大起始用药的剂量（大于 60mg/d，12 周以上或甲基强的松龙 1g/d，三天后强的松 30～40mg/d 半年）。④可试用左旋咪唑（levamisole）刺激 T 细胞功能，加强免疫调节，2.5mg/kg·隔日。持续用药半年～一年以上。

（2）局灶节段肾小球硬化：用糖皮质激素治疗只有 1/4 病人完全缓解。疗效可能与用药时间有关：80mg/日（或 1mg/kg/日）3～4 个月；60mg/隔日（或 0.5mg/kg/日）2 个月；以后 2 个月中将药撤下。一般病人于治疗 3～4 月后现反应，半年左右全缓解。如对治疗无反应者，预后不好，易出现肾功能损害。合用环磷酰胺或硫唑嘌呤可能加强糖皮质激素降尿蛋白效果或有利撤药。应密切注意肾活检标本，如有间质小管病变者不应用环孢素 A，以免加重其肾毒性。

（3）膜性肾病：基本的强的松与细胞毒药物联

合治疗方案有降低尿蛋白、保护肾功能作用。近年有应用甲基强的松龙 1g/d，3 天后强的松口服 0.4mg/kg·d，27 天与苯丁酸氮芥 0.2mg/kg·d，一个月，交替三个周期（6 个月)。不仅降低尿蛋白而且肌酐清除率上升。

（4）系膜毛细血管性肾炎：至今无肯定有效治疗方法。有用环磷酰胺与潘生丁及华法令；或合用潘生丁及华法令；或潘生丁与阿司匹林合用，效果均不肯定而且副作用较严重。

3. 其它可能降尿蛋白措施

但效果不稳定且不完全，常为以上治疗的补充。

（1）雷公藤多甙：自 1981 年报告应用于临床。具有一定降尿蛋白效果，实验研究证明可降低肾小球白蛋白的通透性。

（2）血管紧张素转换酶抑制剂：如 captoprial 25～100mg/d，此药物作用于改变肾内血液循环、降低滤过指数，从而减少尿蛋白。

（3）静脉注射免疫球蛋白：人 IgG 0.4g·kg^{-1}/d，5 天一个疗程。可能于膜性肾病时降低尿蛋白。

总之，目前肾病综合征时大量蛋白尿的治疗倾向于比较积极，方法有报拓宽，但选用时必需高度重视这些药物的毒副作用。在选择治疗方案时慎重地权衡利弊，切忌一味盲目追求降尿蛋白。

（王海燕）

第四节 慢性肾小球肾炎

慢性肾小球肾炎（简称慢性肾炎，chronic glomerulonephritis）一般系指蛋白尿、血尿、管型尿、水肿及高血压等肾小球肾炎临床表现迁延不愈超过一年以上，多伴有不同程度肾功能减退的原发性肾小球疾病。

【病因和发病机理】

大多数慢性肾炎患者的病因不清楚，其中不足 15%～20%有明确的急性肾炎病史，而大部分慢性肾炎并非由急性肾炎迁延而来。

由于慢性肾炎不是一个独立的疾病，发病机理也不尽相同，大部分是免疫复合物疾病。疾病中后期，一般起始的免疫因素已经终止，但由于血液动力学、肾小管间质损伤等可使肾小球病继续发展。这种非免疫机理为主的肾小球恶化机理可简述如下。

1. 高血液动力学所致肾小球损伤　80 年代初，Brenner 等用大鼠作 5/6 肾切除后经微穿刺等方法证实，残余肾的单个肾单位肾小球滤过率增高（高滤过)、血浆流量增高（高灌注）和毛细血管跨膜压增高（高血压)，即著名的“三高理论”或“高血液动力学学说”。这种高血液动力学引起进行性肾小球损伤，最终导致肾小球硬化。

在免疫介导的动物肾炎模型及人类肾炎，尽管起始的免疫因素已经停止，但因有效肾单位的减少和/或剩余肾单位已受到损伤，同样使剩余的、已有某种程度损伤的肾小球产生高血液动力学改变。必然引起肾小球进行性损伤。

大量蛋白尿、全身性高血压、高血糖和长期高蛋白饮食等临床因素均是导致或加重肾脏高血液动力学的因素。

2. 肾小管间质病变与进行性肾小球损伤　近年来的研究显示，人类肾小球肾炎中肾小管间质病变密切相关于肾功能与预后。目前，肾小管间质病变在肾小球损伤中的重要性已为国内外学者所共识。

3. 细胞外基质积聚与肾小球损伤　慢性肾炎进展过程中常可伴随细胞外基质的积聚，使肾小球失去正常的结构与功能，最终导致不可逆的肾小球病理改变——肾小球硬化。

【病理改变】

慢性肾炎的病理类型主要可分为以下几型：①以系膜增生为主的肾小球疾病，少数是由毛细血管内增生型肾炎发展而来，多数为系膜增生性肾炎的持续和进展。据免疫荧光可分为 IgA 和非 IgA 系膜增生性肾炎；②中晚期膜性肾病（Ⅲ、Ⅳ期为主)；③局灶性节段性肾小球硬化；④系膜毛细血管性肾炎；⑤增生硬化性肾炎。(详见第三节)。

慢性肾炎的病变发展，最终导致肾组织严重破坏，形成终末期固缩肾。此时，大部分肾小球毛细血管袢闭塞，系膜基质增宽、纤维组织增生，多数肾小球荒废、硬化。肾小管萎缩、间质纤维化和淋巴细胞浸润。而少数病变较轻的肾小球发生代偿性肥大，致使肾脏体积缩小、皮质变薄，表面可呈现细颗粒状，称颗粒性固缩肾。

【临床表现】

慢性肾炎临床表现多种多样，可轻可重或时轻时重，变异较大。早期患者可有乏力、疲倦、腰部酸痛、纳差，浮肿时轻时重、一般不严重，可有轻中度高血压。实验室检查多有轻度尿异常，尿蛋白可增多，尿沉渣可见红细胞增多、管型。肾功能多呈轻、中度受损（肌酐清除率下降，氮质血症，尿

浓缩功能可减退)，这种情况可持续数年、十余年，甚至更长时间。肾功能可逐渐或较迅速恶化，发展为尿毒症，并出现相应的临床症状，如贫血、酸中毒、水电解质平衡紊乱等。

部分慢性肾炎患者除有一般慢性肾炎表现外，突出的表现为持续性中度以上高血压，这些患者可有眼底出血、渗出。如血压得不到满意的控制，则肾功能恶化较快，预后较差。部分慢性肾炎患者可伴大量蛋白尿，但至终末期因广泛肾小球硬化，尿蛋白可明显减少。

此外，部分慢性肾炎患者在相对平稳过程中常因感染（如呼吸道感染）诱发类似急性肾炎的临床表现，如血尿（包括肉眼血尿）、蛋白尿、管型，高血压、浮肿，肾功能可由此而进行性恶化；某些患者则经适当治疗后缓解或自动缓解。

【诊断与鉴别诊断】

典型的慢性肾炎诊断不难，病程往往在一年以上可有血尿、蛋白尿、管型尿，高血压和浮肿等表现，并常伴有不同程度的肾功能损害。在排除系统性疾病后，根据上述临床表现可作出慢性肾炎的诊断。

慢性肾炎必需与以下疾病加以鉴别。

1. 与高血压肾损害鉴别　高血压在先、尿蛋白在后，尿蛋白一般较少（<1～1.5g/24h），肾小管功能损害在前，尤其是远端肾小管功能减退明显，临床上常有夜尿、多尿、低比重尿和尿渗透压低等尿浓缩功能不良的临床表现。病程较早期眼底检查有利于鉴别。

2. 与慢性肾盂肾炎的鉴别　慢性肾盂肾炎多见于女性病人，既往常有反复发作史。多次尿沉渣镜检和尿细菌培养对活动性感染的慢性肾盂肾炎的诊断是必要的。慢性肾盂肾炎主要显示慢性肾小管间质损害的临床表现，尿浓缩功能（尿比重及尿渗透压下降）和肾小管分泌功能（酚红排泄试验）受损；而肾小球滤过功能，如肌酐清除率、氮质血症等，多在肾小管受损之后产生，或相对较轻。静脉肾盂造影肾盂肾盏的变形疤痕，核素检查（肾图和肾扫描）如发现两侧肾脏损害呈不对称，B超示双肾大小不一，有助于慢性肾盂肾炎的诊断。

【治疗】

慢性肾炎的治疗应以防止和延缓肾功能进行性恶化，改善或缓解临床症状及防治严重合并症为主要目的。而不应以消除尿蛋白、红细胞为主要目标。一般主张采取综合性防治措施对水肿、高血压或肾功能不全患者应强调休息、避免剧烈运动和限制盐类，其它治疗措施归纳如下：

1. 饮食蛋白的控制　肾功能不全患者应根据肾功能减退程度控制蛋白入量，一般控制在0.6～0.8g/kg·d，并注意饮食中多给优质蛋白（主要指瘦肉、鸡蛋和牛奶等），可适当辅以肾灵（α-酮酸）或肾衰氨基酸。在低蛋白饮食时，可适当增加碳水化合物和植物油，以达到机体基本热量需要，防止负氮平衡。低蛋白饮食主要通过减轻剩余功能性肾单位的高血液动力学和高代谢，防止肾小球硬化和肾间质纤维化，以延缓肾功能恶化。

当血肌酐≥530μmol/L（6mg/dl）时，不宜再继续限制饮食蛋白，以免加重病人营养不良、贫血和低蛋白血症，而应尽早作好透析准备。

2. 积极控制高血压　慢性肾炎患者应积极控制高血压，是防治肾功能恶化的重要措施。

（1）血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）：近年来大量动物实验和对慢性肾炎患者有对照的临床观察已证实，ACEI除降压作用外，还可降低肾小球球内压，有肯定的延缓肾功能恶化和减少肾小球硬化程度的作用，可一定范围降低尿蛋白。临床上常用的ACEI有巯甲丙脯氨酸（captopril），一般剂量为25～50mg/次 tid；不含巯基的enalapril，其作用时间长，常用剂量为5～10mg/次 qd及长效、双通道排泄的苯那普制（洛汀新10mg qd）。晚近的研究显示，ACEI延缓肾功能恶化并非完全依赖于它的降压作用，而与其改善肾小球局部的高血液动力学状态有关。

应用ACEI须注意引起高血钾（特别是肾功能不全者）、部分患者引起咳嗽和肾素活性明显增高情况下（如肾动脉狭窄、强利尿剂、充血性心力衰竭等）可引起血肌酐升高等副作用。

（2）钙离子拮抗剂：近年的不少研究证实钙离子拮抗剂，如心痛定、尼卡地平（nicardipine）、felodipine等治疗肾实质性高血压有较为肯定的疗效。

（3）其它：α_1受体阻滞剂哌唑嗪可扩张小血管，肾衰时不必调整剂量，但体位性低血压为其突出的副作用。β受体阻滞剂可与其它药物联合治疗肾实质性高血压，但一般不单独应用。

对有明显水钠潴留者，如肾功能好可用噻嗪类利尿剂；对肾功能减退者（血肌酐>200μmol/L），应改用袢利尿剂。应用利尿剂要注意引起体内电解质紊乱，加重高脂血症、高凝状态的倾向。

3. 抗凝和血小板解聚药物　某些研究结果显示，抗凝和血小板解聚药物对某些类型肾炎（如

IgA 肾病）的较长期应用有良好的稳定肾功能、减少肾脏病理损伤的作用。对于慢性肾炎是否适宜长期应用抗凝和血小板解聚药，并无定论。

4. 降血脂药物 如 HMG CoA 还原酶（3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A）抑制剂，动物实验及少量临床研究表明降脂后可减缓肾小球硬化的发展。

5. 防治肾损害的因素 应尽可能避免上呼吸道及其它部位感染；尽可能避免使用肾毒性药物，如庆大霉素、磺胺药和其它有肾毒性抗生素；如属必需使用造影剂，应采取体内水化、利尿等保护措施。

对高血糖、高钙血症和高尿酸血症等应给予适当处理。

6. 肾上腺皮质激素和细胞毒药物应用的考虑 对慢性肾炎是否应用肾上腺皮质激素和/或细胞毒药物，尚无统一看法，一般不主张应用。但患者肾功能正常或仅轻度受损，肾脏体积正常，尿蛋白≥2.0g/24h，病理类型较轻（如轻度系膜增生性肾炎等），如无禁忌者可试用，无效者逐步撤去。

（章友康）

附：纤维样肾小球病

纤维样肾小球病（fibrillary glomerulonephropathy, FGP）是指肾小球内存在类似淀粉样纤维，但刚果红染色阴性的肾小球疾病。因 FGP 一般不伴有系统性疾病，多将它归类于原发性肾小球疾病。近年来国外报道已超过 150 余例，国内北京医科大学第一医院作了报道。据各家报道，FGP 占肾活检病例的 0.8%～2%。

FGP 的诊断主要依靠电镜下超微结构的观察：直径为 15～25nm 的纤维样物质（约为淀粉样变纤维直径的 2 倍）呈弥漫性或多灶状分布于肾小球系膜区和/或肾小球基底膜（GBM），偶有肾小管基底膜和肾间质的分布。纤维样物质呈紊乱排列，僵直、无分枝（图 14-3-14）。光镜下可呈多种不同的病理改变，较常见的有系膜增生性肾炎、膜性肾炎、系膜毛细血管增殖性肾炎，部分病例可有新月体形成，晚期可呈肾小球硬化、肾间质纤维化。对淀粉样变有诊断价值的刚果红、硫黄素 T（thioflavine T）等染色阴性。免疫荧光显示 IgG、C3 等多呈阳性，颗粒样分布于肾小球系膜区和 GBM；免疫组化显示 kappa 和 lambda 链可均阳性。FGP 发病年龄的高峰为 40～60 岁，男、女比例大致相同。最常见的临床表现为蛋白尿，常为肾病综合征范畴的大量蛋白尿。多数病人（约 70%）有镜下血尿，约半数病人有高血压，多数病人肾功能呈持续性减退，平均 4.5 年半数病人进入慢性肾功能衰竭。有少数病人接受肾移植的报道，肾移植后又重新复发。大多数 FGP 病人对肾上腺皮质激素和细胞毒药物治疗反应较差。

触须样免疫肾病（immunotactoid glomerulopathy, IT）与 FGP 的纤维分布部位相似，但 IT 的纤维呈中空的小管样结构，平行排列，直径较粗为 30～51nm（图 14-3-15）。IT 与 FGP 是一种病还是二种不同的病还有争议。

图 14-3-14 纤维样肾小球病，肾小球系膜区大量粗大、僵直、排列紊乱的纤维沉积。（电镜，×14,000）

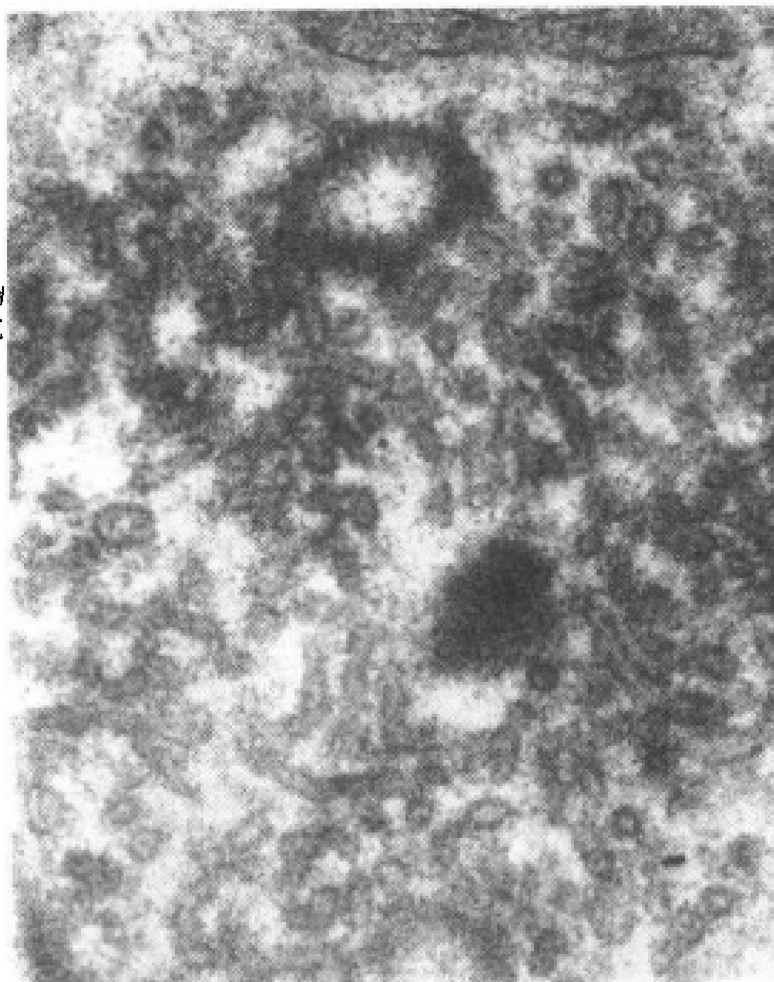


图 14-3-15 触须样免疫肾病
中空的小管样纤维结构沉

第五节 隐匿性肾炎

隐匿性肾炎（latent glomerulonephritis）的定义并不完全统一，一般系指在体检或在偶然情况下尿常规检查发现异常（血尿和/或轻度蛋白尿），而无临床症状（或很轻微）和体征，肾功能正常者称为隐匿性肾炎。依据临床表现可分为以下三种形式：①单纯性血尿；②无症状性蛋白尿；③二者兼有之。

依据 1992 年 6 月国内安徽黄山会议关于“原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要”，隐匿性肾炎的临床、实验室检查及诊断可归纳如下：①无急、慢性肾炎或其它肾脏病史，肾功能基本正常。②无明显临床症状、体征，而表现为单纯性蛋白尿和/或肾小球性血尿。③可排除非肾小球性血尿或功能性血尿。④以轻度蛋白尿为主者，尿蛋白定量<1.0g/24h，但无其它异常，可称为单纯性蛋白尿；以持续或间断镜下血尿为主者，无其它异常，相差显微镜检查尿红细胞以异常为主，可称为单纯性血尿。

一、单纯性血尿

以血尿为突出表现，而无其它异常，血压正常、肾功能正常的原发性肾小球疾病，故称之为“单纯性血尿”或“无症状性血尿”或“隐匿性肾炎血尿型”。

【临床表现】

多见于青少年。患者无明显的临床症状、体

变。我国的研究结果初步显示，薄基底膜肾病约占单纯性血尿患者的 14%。澳大利亚近年的研究显示，该病为仅次于 IgA 肾病、引起单纯性血尿的另一种主要的病理改变。

4. 局灶性肾炎　病变仅限于部分肾小球，多数情况下病变累及个别节段、但也可波及所有节段。病理改变主要为系膜细胞和系膜基质增生，也可有毛细血管壁纤维素样坏死和微血栓形成等。

【鉴别诊断】

1. 外科性疾病所致血尿　泌尿系肿瘤、结石、囊肿、结核和前列腺疾病等，必需认真摒除。

2. 继发性肾小球疾病　过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、小血管炎等系统性疾病所致肾损伤引起的血尿。

3. 遗传性疾病 如遗传性肾炎早期、多囊肾等。

4. 泌尿系感染 常见于女性患者，少数病人可表现单纯性血尿。

5. 其它 育龄妇女服用雌激素避孕药者应注意除外腰痛血尿综合征。幼儿应注意特发性高尿钙症所致血尿。

二、无症状性蛋白尿

【临床及病理特点】

多见于青年，尿蛋白<1g/24h，尿沉渣基本正常，无水肿、高血压等临床症状，肾功能正常。

引起无症状性蛋白尿的肾小球病变的病理类型主要有轻度系膜增生性肾炎、轻微病变、局灶性肾炎，膜性肾病和局灶节段性肾小球硬化的早期和轻型有时可呈无症状性蛋白尿。

【鉴别诊断】

应排除生理性体位性（直立性）蛋白尿、溢出性蛋白尿（如多发性骨髓瘤无症状期）、肾小管性蛋白尿（如慢性肾盂肾炎）和系统性疾病肾损伤所致蛋白尿（如肾淀粉样变、糖尿病肾病、轻型狼疮性肾炎等），才能确立隐匿性肾炎无症状性蛋白尿。

三、无症状性血尿和蛋白尿

血尿伴蛋白尿常常是肾小球疾病的典型表现，病情及预后一般较单纯性血尿为稍重。

无症状性血尿和蛋白尿见于多种不同病理类型的原发性肾小球疾病、如系膜增生性肾炎、IgA肾病、轻微病变、局灶性肾炎、轻型毛细血管内增生性肾炎、轻型系膜毛细血管增殖性肾炎和局灶性节段性肾小球硬化等。这种无症状的血尿和蛋白尿可能是疾病某一阶段的表现，特别是疾病的早期。当疾病恶化或发展时，可逐步出现肾小球肾炎的其它临床表现。

诊断及鉴别诊断与前述单纯性血尿和无症状蛋白尿雷同。

四、治疗

隐匿性肾炎一般预后良好，明确诊断后一般无需特殊治疗，但应定期随诊。患者应避免过于劳累和剧烈运动，防治上呼吸道感染，不使用肾毒性药物。即以保养为主，避免各种对肾脏有害的损伤为治疗的基本原则。

某些研究报道较长期地应用抗凝药物（如华法令）、血小板解聚药物（如潘生丁）对IgA肾病防止肾功能减退有益，值得重视。

隐匿性肾炎随诊过程中发现尿蛋白持续增多，尿红细胞增多，出现高血压或肾功能损害，则应按慢性肾炎或肾病综合征处理，必要时可作肾活检，根据病理改变再进一步处理。

（章友康）

附：

（一）IgA肾病

IgA肾病（IgA nephropathy）首先由Berger在1968年报道，系指肾小球系膜区以IgA沉积为主的原发性肾小球疾病，又称系膜IgA肾病。IgA肾病是肾小球源性血尿最常见的病因，亚太地区（中国、日本、东南亚和澳大利亚等）和西南欧地区（法国、意大利、西班牙等）该病分别占原发性肾小球疾病的20%～40%和10%～30%。十年内约10%～20%IgA肾病患者进入尿毒症，在欧洲和澳洲，慢性透析和肾移植患者IgA肾病各占7%和20%。

【发病机理】

IgA肾病常在呼吸道或消化道感染后发病或出现肉眼血尿，故常推测粘膜免疫与IgA肾病发病机理相关。应用肠道粘膜免疫方法制作成功了系膜区IgA沉积的动物模型，IgA肾病患者血清中可检测到抗麦胶蛋白（anti-gliadin）、酪蛋白等多种抗食物抗体，有研究报道IgA肾病患者肾小球内可测得有呼吸道病毒如巨细胞病毒DNA，多数报道肾小球内沉积的为多聚IgA，上述研究结果似支持粘膜免疫参与IgA肾病发病机理的观点。但至今未证实IgA肾病肾活检标本中有分泌片段，系膜区沉积的IgA几乎均为IgA1（相似于血清型IgA的特点）；此外，IgA肾病患者血清IgA1和IgA1免疫复合物较正常人显著增高。故目前不少学者倾向原发性IgA肾病可能并非粘膜免疫所致。但有较多的证据支持肝硬变继发性IgA肾病可能与粘膜免疫相关。

近年来自身免疫在IgA肾病发病机理中作用倍受重视，研究证实IgA肾病患者活动期（以血尿作为指标）血清中存在IgG自身抗体，对系膜细胞48、55千道尔顿两种抗原具有特异性。IgG自身抗体除了直接致肾炎作用外，还能作为种植抗原与IgA类风湿因子（IgA RF）反应或促进可溶性IgA-IgG复合物肾内沉积而加重肾脏损伤。IgA与纤维连结蛋白（fibronectin）聚合物在IgA肾病发病机理中作用近年来也受到重视。最近的研究报道，IgA病患者血清中可检测到抗内皮细胞抗体，其确切意义尚待阐述。

病变严重和新月体形成的IgA肾病肾小球内可

有较多淋巴细胞和单核巨噬细胞浸润。血清血小板源生长因子（PDGF）和尿 IL-6 水平往往与肾小球病变严重性和疾病活动性相关。细胞免疫在 IgA 肾病发病机理中作用受到普遍重视。

IgA 肾病患者 HLA B35 的频率显著高于正常人群。晚近，美国的一份研究显示进入终末期肾衰的 IgA 肾病患者 HLA B27 和 DR1 频率显著增高。白种人 DQ B1 位点的 DQW7 等位基因显示强烈 IgA 肾病的易感性。晚近的一些研究显示，依据 IgA 肾病患者血管紧张素转换酶（ACE）基因第 16 号内含子 287 碱基对的缺失（deletion, D）或插入（insertion, I），而显示 ACE 基因多肽性（DD, ID 或 II）与 IgA 肾病预后及治疗反应相关。肾功能恶化的 IgA 肾病患者 DD 型频率明显增高，且对血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）降尿蛋白有较好的治疗反应。上述研究提示遗传因素在 IgA 肾病发病机理中有重要作用。

【病理改变】

主要病变特点是弥漫性肾小球系膜细胞和基质增生，病变程度可轻重不一。系膜增生有时呈局灶节段性分布或加重，表现为局灶性肾炎；局灶性节段性病变也可呈纤维素样坏死或硬化。此外，可呈现轻微病变、毛细血管内增生、系膜毛细血管、新月体肾炎和增生硬化性肾炎等多种类型。Masson 染色有时在肾小球系膜区出现颗粒状或结节状嗜复红蛋白沉积。肾小管萎缩、肾间质炎症细胞浸润和间质纤维化，往往与肾小球病变程度相一致。肾小动脉有时可呈玻璃变或内膜增厚。

免疫病理以 IgA 为主呈颗粒样或团块样在系膜或伴毛细血管袢分布（图 14-3-16），常伴有 C3 沉积、部分（40%）可有备介素沉积，一般无 C1q、C4 沉积。IgG、IgM 常可相似于 IgA 的分布，但强度较弱，单独 IgA 沉积者约占 15%。

电镜下除可见与光镜相应的系膜细胞和基质增生外，可见电子致密物沉积于系膜区和副系膜区，有时呈巨大团块样，具有重要辅助诊断价值（图 14-3-17）。肾小球基底膜（GBM）厚度和超微结构可有某种变化。

图 14-3-16 IgA 肾病，IgA 团块状沉积於肾小球系膜区。（免疫荧光×400）

图 14-3-17 IgA 肾病，肾小球系膜区大块状电子致密物沉积。（电镜×5000）

【临床表现】

好发于青少年，男性多见。起病前多有感染，常见的为上呼吸道感染（咽炎、扁桃体炎），其次为消化道、肺部和泌尿道感染。两者间隔甚短，多为24～48小时。

典型病人表现为突发性肉眼血尿，多见于儿童，常在上呼吸道感染后出现，持续数小时至数日。其后可间断出现，随年龄增长，发作间歇延长。这类病人欧美国家约为IgA肾病的40%～50%，远高于中国、日本等亚洲国家。另一类病人起病隐匿，主要表现为无症状性尿异常，常在体检时偶然发现，呈持续性或间发性镜下血尿，多伴轻度蛋白尿；其中少数病人病程过程中可有间发性肉眼血尿。IgA肾病是呈单纯性血尿的原发性肾小球疾病中最常见的病理类型，约占60%～70%。血尿发作时部分病人可有腹痛、腰痛、肌肉疼痛，有时有尿频、尿急、尿痛等全身症状，少数病人可很显著。无血尿呈单纯性轻度蛋白尿者国内也有报道。

10%～15%患者呈现血尿、蛋白尿、高血压、尿量减少、浮肿和一过性肾功能减退等典型急性肾炎综合征表现，应与急性链球菌感染后肾炎相鉴别。

国内报道IgA肾病呈现肾病综合征者较国外明显高，约为10%～20%。治疗反应及预后与病理改变程度有关。

少数IgA肾病患者（<10%）可合并急性肾功能衰竭（ARF），其中相当部分病人与肉眼血尿相关、常伴有严重腰痛，ARF多为可逆；呈弥漫性新月体形成者肾功能进行性恶化，则常需透析治疗。

IgA肾病早期高血压并不常见（<5%～10%），随着病程延长高血压发生率增高，年龄超过40岁IgA肾病患者高血压发生率为30%～40%。少数病人可呈恶性高血压，持续高血压者预后差。

十年内10%～20%IgA肾病患者发展为慢性肾功能衰竭（CRF），也可粗略估计从IgA肾病诊断确立后每年约有1%～2%病人发展为CRF。

【实验室检查】

尿沉渣常示尿红细胞增多，位相显微镜显示变形红细胞为主，病理改变重者呈多种形态、严重变形。尿蛋白可阴性，亦可为大量蛋白尿（>3.5g/24h）。

多次查血IgA，水平升高者可达30%～50%。最近的研究显示IgA肾病和过敏性紫癜患者一次性检测血清IgA-纤维连结蛋白（fibronectin）聚合物，升高者可达60%左右。

30%～50%左右的IgA肾病患者血清IgA RF水平可升高，其确切价值尚待进一步评价。

【诊断与鉴别诊断】

本病诊断依靠肾活检标本的免疫病理学检查，即肾小球系膜区或伴毛细血管袢IgA为主的免疫球蛋白呈颗粒样沉积。诊断原发性IgA肾病时，必需排除肝硬变、系统性红斑狼疮、过敏性紫癜等所致继发性IgA肾病后方可成立。

鉴别诊断：①呈现急性肾炎综合征的IgA肾病应与急性链球菌感染后肾炎鉴别，后者潜伏期长（7～14天）、自愈倾向；前者潜伏期短、病情反复，结合实验室检查（如C3、ASO等）有助于区别。②单纯血尿者应与薄基底膜肾病鉴别，后者一般为持续性血尿、部分有家族史，肾活检免疫病理示IgA阴性、电镜下弥漫性肾小球基底膜变薄有助于鉴别。③有膀胱刺激症状、腰痛等临床表现者，应通过尿细胞学检查，抗生素治疗效果与肾盂肾炎相鉴别。必要时肾活检可确诊。

【治疗】

单纯性血尿或伴轻度蛋白尿者一般无须特殊治疗，避免过度劳累、预防感冒有益于病情的稳定，但需长期随访。

对于扁桃体反复感染者应作手术切除，某些报道有减少血尿、尿蛋白和降低血IgA水平的作用，手术应在控制感染和病情稳定情况下进行。

肾病综合征患者，如病理改变轻微者（如轻度系膜增生性肾炎、轻微病变等），肾上腺皮质激素和细胞毒药物可望获得较好疗效。治疗方法和原则参见本章第三节。

进行性肾功能恶化、病理改变呈新月体肾炎者，治疗方案参照本章第二节。

合并高血压者应积极控制高血压，研究显示血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和钙离子拮抗剂有较好控制血压作用，前者还有维持肾功能和降低尿蛋白作用。

前瞻性有对照的治疗效果显示，血小板解聚药物（潘生丁100mg tid口服）及抗凝药（华法令1.5～3.0mg/d，口服），对防止、延缓肾功能恶化显示良好的治疗效果。

最近部分临床研究表明，IgA肾病患者体内不同程度缺乏多种必需脂肪酸成分，应用鱼油的初步治疗效果显示减少尿蛋白、提高肾小球滤过率，具

有较好治疗前景。较大规律的前瞻性研究正在继续之中。

其它尿激酶、环孢霉素A和静脉应用大剂量免疫球蛋白等治疗方法，或治疗效果不肯定、或有待于进一步积累更多病例后再评价。

（二）薄基底膜肾病

薄基底膜肾病（thin membranous nephropathy）可发生于任何年龄，男女比例为1:2～3。多数病人以持续性镜下血尿为主要临床表现，其中部分病人可有间发性肉眼血尿；少数病人可呈间发性血尿或单纯性轻度蛋白尿。约40%～60%薄基底膜肾病病人可伴轻度蛋白尿（<1g/24h）。除少数病人可有轻度高血压外，多数病人血压正常。绝大部分患者疾病呈良性过程，肾功能可长期维持在正常范围，偶见个别病人可产生轻度氮质血症。该病预后良好。

尿红细胞位相显微镜常显示典型的肾小球源性血尿（大小不等，形态不一）。其它实验室检查，如双肾B超、静脉肾盂造影、中段尿培养、血清免疫学检查（C3、免疫球蛋白、抗核抗体等）和肝功能检查等均无异常发现。

电镜下超微结构观察显示，弥漫性肾小球基底膜（GBM）变薄（较正常GBM厚度薄1/3以上）是该病唯一或重要的病理特征，免疫荧光常为阴性，光镜检查多为正常、基本正常或轻度系膜增殖性肾炎。诊断主要依赖电镜下超微结构的观察。

薄基底膜肾病的发病机理不清，推测与GBM不完全成熟相关。晚近一些大宗病例的研究报道，仅约25%～40%薄基底膜肾病病人有阳性家族史，以往的研究显示该病的遗传方式为常染色体显性遗传。由于该病大多数病人并没有明确的家族性，晚近国外的肾脏病学著作中多将该病归属为原发性肾小球疾病范畴。

薄基底膜肾病预后良好，无需特殊治疗。

（章友康）

参考文献

1. Brenner BM, Rector Fc Jr. The Kidney. Vol 1, 5th edition. Philadelphia: Saunders, 1996. 1392～1595
2. Galla JH. IgA nephron. Kidney Int, 1995, 47:377
3. Iskandar SS, Falk RJ, Jennette JC. Clinical and pathologic features of fibrillary glomerulonephritis. Kidney Int, 1992, 42:1401
4. Massy SG, Glassock RJ. Textbook of Nephrology. 3rd edition. Maryland: Williams & Wilkins, 1995. 742～760
5. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, et al. Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA Nephrology. J Clin Invest, 1995, 96: 2161～2169
6. 章友康，王海燕，邹万忠，等. 薄基底膜肾病八例分析. 中华内科杂志，1992，31(3):160
7. 程蕙芳，潘缉圣，刘玉春，等. 肾病综合征时肾静脉血栓发生机制的前瞻性研究. 中华医学杂志，1992，72，416

第四章　继发性肾脏疾病

第一节　自体免疫疾病及结缔组织病肾脏损害

一、系统性红斑狼疮性肾炎

1904 年 Osler 及 1935 年 Baehr 指出红斑狼疮患者有一系列内脏器官受累现象，其中包括肾炎，又称狼疮肾炎（Lupus nephritis）。在过去 20 余年中对狼疮肾炎的认识有着迅速的发展。若根据临床表现，肾脏受累在 SLE 中约占 1/4～2/3。根据一般病理检查，肾脏受累者约占 90%，加上电子显微镜及免疫病理检查，则几乎所有系统性红斑狼疮均有程度不等的肾脏病变。本病之主要病变部位为肾小球，偶可见以小血管或肾间质-小管为主要受累部位者。肾脏病变程度，直接影响系统性红斑狼疮的预后。随着糖皮质激素及细胞毒药物的应用，本病的预后已有很大改观。

【病因及发病机理】

对本病发病机理的研究除临床资料外，还基于四种先天性狼疮肾炎实验小鼠模型：NZB，NZB/NZW F1（雌），MRL-lpr/lpr，BXSB（雄）。这四种小鼠于出生后能自然发病，早期出现免疫复合物介导肾炎，并死于出生后 5～8 个月中。此外，1988 年以来还建立了移植物抗宿主小鼠狼疮样肾炎（lupus-like glomerulonephritis）模型，也为本病机理研究提供了条件。公认本病是一免疫复合物介导性炎症。

1．自身抗体　自身抗体的产生是病人及实验动物系统性红斑狼疮的特征性表现。本病患者血清中可查得抗 DNA 抗体（尤其是双链 DNA 抗体）为主要代表的多种抗自身组织成分的抗体。由患肾洗脱的免疫球蛋白抗体具有与天然及单链 DNA 抗原结合的能力。抗 DNA 抗体的产生与患者骨髓及末梢血中免疫球蛋白分泌细胞的数目增长有关，肾脏病变活动者此种细胞较不活动期明显增高。此外，抗单链 DNA 特异型、0811d，抗体也于肾脏活动性、弥漫性炎症病变时有高的检出率。

2．免疫复合物的形成、沉着及介导炎症过程　本病患者于循环中及肾脏局部均可检测到免疫复合物。免疫复合物形成并沉着于肾脏的机制有：①循环免疫复合物沉着于肾脏局部，主要是系膜区及内皮下；②原位免疫复合物形成。如自身抗体对肾小球 GBM 固有靶抗原（胶原Ⅳ及层粘连蛋白分子）或肾小管上皮细胞固有靶抗原（双肽肽酶Ⅳ-dipeptidylpeptidase Ⅳ等）的结合形成免疫复合物。更多的可能是种植抗原或抗体于肾脏局部，进一步形成免疫复合物，如：组蛋白与 GBM 的硫酸类肝素成分相结合，或带阳电荷的抗 DNA 抗体与 GBM 易于结合，再与抗体结合原位形成免疫复合物。

肾脏上的免疫复合物可通过经典途径（也可能同时存在旁路途径）激活补体系统，一方面可以吸引激活炎症细胞；另一方面可以形成膜攻击复合物（C5b-9）直接损伤肾小球基底膜，膜型狼疮肾炎患者尿中 C5b-9 的检出率高。浸润的炎症细胞、血小板及炎症状态的肾小球固有细胞可进一步产生多种细胞因子，调控自由基及蛋白酶的产生进一步引起组织炎症过程。

3．免疫调节障碍　本病时多克隆 B 细胞高度活化产生众多自身抗体，是免疫调节障碍的结果。本病患者周围血中 T 辅助细胞与正常 B 细胞孵育可以使之产生抗 DNA 抗体。又有人建立了二株针对抗 DNA 抗体个体基因型的抗体（anti-idiotypic anti DNA antibodies），均能与本病肾脏上的抗 DNA 抗体相结合，提示个体基因型抗体在本病免疫调节中的重要性。

【病理】

狼疮肾炎时肾脏的病变可概括为多样化及多变化。其多样化表现为病变不仅病人与病人不同，而且同一病人的肾小球与肾小球之间甚至同一肾小球的不同节段之间的病变都不一致。其多变化主要表现为"转型"。

其基本病变是免疫复合物沉积及肾脏局部的组织反应。虽然主要病变在肾小球，但对间质、肾小管及血管病变应充分重视，它们甚至更决定预后。

1．肾小球病变　本病时肾小球内可见免疫复合物沉着；固有细胞（系膜、内皮及上皮细胞）肿胀、增生；多核细胞及单核细胞浸润；以及节段性毛细血管袢坏死。

基于上述基本病变，又可将变化多样的肾小球

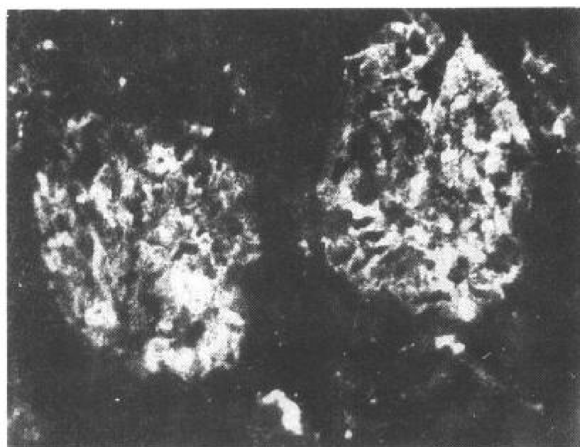


图 14-4-1 弥漫增生型狼疮性肾炎，IgG 弥漫沉积于肾小球系膜区和毛细血管壁

（免疫荧光×200）

病变进一步分类归纳：

（1）正常或轻微肾小球病变（Ⅰ型）：光镜、电镜及免疫病理检查肾小球大致正常。

（2）系膜增生型（Ⅱ型）：光镜下可见程度不等的系膜细胞增生和基质增多，呈弥漫性或节段性病变。光镜及电镜检查均示肾小球基底膜结构正常。免疫病理检查可见系膜区 IgG 和/或 IgM 沉着，伴 C1q、C3、C4 和备介素。电镜下电子致密物主要存在于副系膜区。

（3）局灶节段型（Ⅲ型）：此型病变系膜及肾小球毛细血管袢同时受累，但受累范围较局限，少于 50% 肾小球。光镜下除前述系膜区病变外，可见肾小球毛细血管内皮细胞增生及多核、单核细胞浸润。并常伴有核崩解碎片及核皱缩现象及节段性肾小球基底膜断裂。免疫病理检查可于系膜区及毛细血管壁见到免疫球蛋白（IgG、IgM，亦可见 IgA）及补体成分（C3、C1q、C4、备介素）呈颗粒状沉积。电镜下除系膜外，内皮下也有电子致密物。可伴节段性坏死、新月体形成及局灶肾小球硬化。

（4）弥漫增生型（Ⅳ型）：基本病变与局灶性病变型一致，但病变广泛而严重。光镜下所有的肾小球均程度不等地受累，广泛的细胞增生（内皮细胞及系膜细胞）及炎症细胞浸润。细胞核破碎及皱缩的现象广泛而严重。肾小球毛细血管基底膜增厚而僵硬，呈铁丝圈样（又称白金耳样）改变（图 14-4-2），免疫病理检查可见较大颗粒的免疫球蛋白及补体成分广泛沉着于系膜及毛细血管壁上（图 14-4-1）。电镜检查证实上述光镜所见。电子致密物见于肾小球的各个结构（系膜区、内皮下、上皮下、基底膜内），以内皮下沉着物最大而突出。患者之肾小球内皮细胞浆中，常可见到大量管网状包涵物及指纹状结构。此型病人可伴有新月体形成，如大部分（超过 50%～70%）肾小球有新月体形成，则可诊断为狼疮性新月体型肾炎（继发性急进性肾炎之一种）。并常伴毛细血管袢坏死及纤维素血栓形成。

（5）膜型（Ⅴ型）：此型病变以免疫复合物于上皮下的沉着为其特征，与原发性膜型肾病不同之处在于同时亦有程度不一的系膜及内皮细胞增生。光镜下可见肾小球基底膜弥漫性增厚，后期可呈钉突样表现。伴有系膜细胞增生和基质扩张。荧光显微镜可见免疫球蛋白（主要是 IgG）及补体成分（C3、C1q、C4 及备介素），呈颗粒状沿毛细血管壁排列，系膜区沉着有时亦存在。电镜检查可见大量大小不一、分布不均的上皮下电子致密物沉着及指纹样改变，于系膜区亦可见较少量、较小沉着物。

（6）硬化型（Ⅵ型）：本病肾小球硬化与各种肾小球疾病晚期之硬化无不同。但常与上述活动性病变相伴存在。

狼疮肾炎时肾小球的变化不是固定不变的，以上各型实际上反应了一个疾病的不同时期，如果重复肾活检就可见“转化现象”，转化发生率约占 30%～56%。这种转化是双向的。转化可以是自发的结果，也可能是治疗的结果。

2. 肾小管及间质病变　本病约 60%～70% 有肾小管间质病变。活动病变时肾间质水肿及细胞浸润（包括 T 细胞、单核细胞及浆细胞），后期呈间

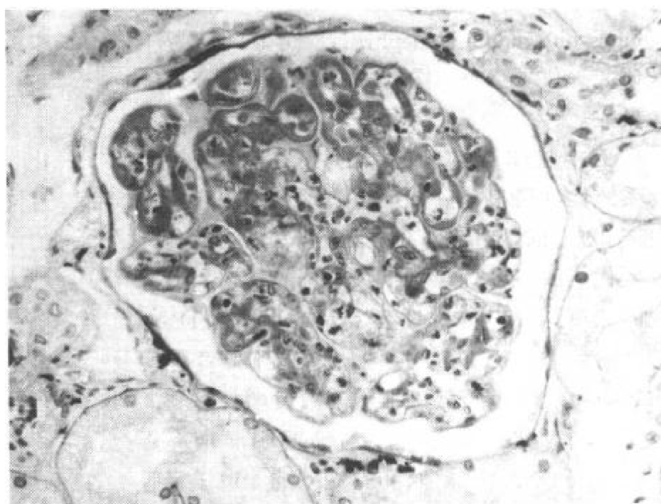


图 14-4-2 弥漫增生型狼疮性肾炎，毛细血管壁、内皮下大块免疫复合物沉积，白金耳样结构形成

（PAS×400）

质纤维化。常见肾小管萎缩，严重时甚至坏死，肾小管基底膜增厚，电子致密物沉积于肾小管基底膜及间质。有时电镜下也可见到间质小血管中有管网状结构，免疫病理可见肾小管基底膜及间质小血管壁上有 IgG、C3、C1q 沉积。肾小管间质炎症病变程度多与肾小球一致，特别是间质淋巴细胞浸润的程度与肾小球功能损伤相一致。偶有报告主要为间质炎症病变，肾小球正常或仅有轻度系膜组织增生，临床表现为急性肾衰或肾小管酸中毒、范可尼综合征等。

3. 小血管病变　本病时可有多种肾小血管病变：①最常见的是高血压引起的血管病变。②肾脏血栓性微血管病（renal thrombotic microangiopathy）于弥漫增生型中约 10% 标本可见小叶间动脉及出入球小动脉呈内皮细胞肿胀、破坏，血管内可见蛋白栓子。免疫荧光检查可见 IgG、C3、纤维蛋白等呈颗粒状沉积于血管壁。这是一种免疫介导的微血管病，并无炎症反应。为肾功能急剧恶化的原因之一。这种病人还常有严重的高血压。③真正的坏死性小血管炎（ANCA 阳性）少见。凡有上述各种血管病变者，5～10 年肾脏存活率明显下降。

4. 活动性与慢性病变的判断　本病肾活检的主要作用之一便是判断病变的活动性和慢性变程度，以了解预后、指导治疗。活动性病变已公认是积极强化治疗的指标，如①肾小球节段性坏死；②肾小球明显细胞增生及浸润；③基底膜铁丝圈样改变；④电镜发现内皮下及系膜区较多电子致密物沉积，核碎片较多及苏木素小体；⑤细胞新月体；⑥肾小血管病变；⑦间质广泛水肿及单核细胞浸润。

慢性病变的证据是：①肾小球硬化；②纤维新月体；③肾小管萎缩；④肾间质纤维化；⑤肾小囊粘连；⑥肾小血管硬化。上述慢性化指标占优势者肾脏 5 年存活率明显低。

【临床表现】

本病 90% 以上见于女性，男性患者好于中年，常有肾受累，病情较重，预后差。主要为青年，起始表现发生于 40 岁以上者约 10%～20%，60 岁以上发病只占 4%。一般认为 30 岁以下者肾受累率高。大部分肾受累发生于皮疹、关节炎等全身受累之后，但约 1/4 病人以肾脏受累为首发表现，其中 5% 肾受累持续数年之后才有全身多系统受累的表现。临床上肾受累表现可与肾外器官受累不平行一致，有些病人肾外表现（特别是发热、皮疹、关节炎等）明显，而肾受累轻；有些病人有明显的肾病综合征或肾功能损害却无明显的多系统受累。

1. 狼疮性肾炎的肾脏受累表现　以程度不等的蛋白尿以至肾病综合征，及镜下血尿为多见，常伴有管型尿及肾功能损害。高血压常与肾功能损害程度一致，成为影响预后的重要因素。临床表现上可大致区别为七类：

(1) 轻型：约占 30%～50%。无症状，血压正常，无水肿。仅有尿常规检查异常，尿蛋白阴性或少于 ++，或＜1g/d，常有镜下血尿，肾功能正常。病理改变多属系膜增生型，此类病人预后良好，大多数病人肾脏病变不发展，但也可能转为更严重类型。

(2) 肾病综合征型：约 40% 病人起病呈肾病综合征表现，有肾病综合征者约占 40%～60%。狼疮肾炎的肾病综合征有两种类型：①单纯的肾病综合征，呈大量蛋白尿（时有少量尿红细胞）、低蛋白血症及水肿，血胆固醇常不升高。至疾病后期有高血压，此型病理多属膜型，少部分呈系膜增生型，病变过程缓慢，10 年肾存活率约 50%，此类病人全身狼疮表现亦不活跃。②肾病综合征伴明显的肾炎综合征，有血尿、高血压、肾功能损害，常伴明显的全身性活动狼疮的表现。弥漫增生型半数以上呈此表现，如未经治疗大部分于 2 年内发展至肾脏死亡，但经积极强化治疗后预后可改观。少数病人血压急骤升高伴随脑病、视乳头水肿、心衰及肾衰，可能有血管病变，治疗反应不好。

(3) 慢性肾炎型：患者有高血压，不同程度的尿蛋白，尿沉渣中有大量红细胞及管型，肾功能损害以至肾功能衰竭。病理改变多属弥漫增生型病变，预后差。

(4) 急性肾功能衰竭型：病人于短时期内出现少尿性急性肾衰。常伴全身性系统性病变活动表现。常由以上肾病综合征型或轻型转化而来。病理呈新月体肾炎、肾小球严重弥漫性病变、伴血管病变及肾小管间质炎症。

(5) 肾小管损害型：于Ⅳ型肾小管性酸中毒伴肾钙化、结石、尿镁丢失等表现时应考虑狼疮肾炎的可能性。

(6) 抗磷脂抗体型：抗磷脂抗体阳性，临床上主要表现为大、小动静脉血栓及栓塞、血小板减低及流产倾向。对肾脏血管的影响表现为①较大血管血栓栓塞性合并症；②肾小球毛细血管血栓性微血管病。可导致肾功能损害，特别是急性肾功能衰竭，易出现于产后。

(7) 临床“静止”型：临床症状及体征均无肾受累表现，尿常规化验阴性，但病理（尤以电镜及

免疫荧光检查）阳性。偶见临床“静止”型甚至可出现于弥漫增生型病理改变基础上。此外，一些特殊类型的病人其肾受累特别轻，或不受累，如：抗核抗体阴性而且皮肤损害很轻者，Th/Ts 细胞比值特别高或特别低者。

2. 血液化验所见

(1) 一般检查：大部分患者（80%）有中等度贫血（正细胞正色素性贫血），偶呈溶血性贫血，血小板减少，约1/4患者呈全血细胞减少，90%以上的患者血沉明显增快。患者血浆蛋白降低可能与蛋白尿丢失及肝脏合成能力下降有关。球蛋白显著增高，电泳呈γ球蛋白明显增高。或呈混合性多株IgG/IgM冷球蛋白血症，均是免疫球蛋白增高的表现。

(2) 免疫学检查：

1) 抗核抗体：抗核抗体检查敏感度达90%以上，但特异性较低。其滴度与肾脏受累与否及严重程度无关。

2) 抗天然（双链 ds）DNA 抗体：抗天然 DNA 抗体的 IgG 型能够固定补体，有报告此种病人肾受累率高，但也有人反对。于严重肾脏病时 IgM 型/IgG 型抗体的比值升高，但也有反对意见。抗 DNA 抗体具有特异的抗原决定簇，有报告 0-81、NE1 型抗 DNA 抗体仅见于活动性狼疮肾炎病人的血清免疫复合物和肾脏洗脱液中，表明狼疮肾炎的发病及病情与抗 DNA 抗体的亚群有关。

3) 抗 Sm 抗体及抗 RNP 抗体：抗 Sm 抗体阳性患者之肾脏受累很轻，呈良性过程。但亦有报告抗 ENA 抗体及抗 Sm 抗体均阳性而抗 RNP 抗体阴性者，常呈现肾脏及中枢神经系统受累。

4) 其它抗体：SLE 还有多种其它自体抗体，抗 Ro 及 La 均阳性者，其肾脏受累率（9%）及严重程度均轻于单独抗 Ro 抗体阳性者（53%）。近年来尤重视抗磷脂抗体，见于34%病人。有两种成分：抗心磷脂抗体及狼疮抗凝物质。此种抗体阳性者，呈复发性、多发性动静脉栓塞、血小板减低及流产等。肾脏栓塞性微血管病，与之关系尚不确定。

5) 循环免疫物：本病时循环免疫复合物（CIC）常增多，可能与肾受累有关。

6) 补体：本病存在着明显的补体消耗现象，血清总补体 CH50 下降，可经经典途径激活，使 C3、C1q 及 C4 下降、也可经旁路途径激活，使 C3、备解素及 B 因子也下降。但它不是系统性红斑狼疮也不是狼疮肾炎所具有的特征性改变，必需结合整体分析。它对病变活动性的判断意义也有争议。

7) 其它：皮肤狼疮带、类风湿因子（RF）及冷球蛋白试验可于病变活动者呈阳性。IL2 受体水平下降可能与病情活动一致，也与病理改变的活动性一致。

【诊断】

凡青、中年女性患者有肾脏疾病的表现，伴有多系统病变，特别是发烧、关节炎、皮疹、血沉显著增快、贫血、血小板减少及球蛋白（主要为γ球蛋白）明显增高者，均应怀疑本病。对于生育年龄妇女肾脏疾病均应常规检查本病的有关免疫血清学化验。

本病的诊断标准大多参照美国风湿病学会1982年标准或国内修订标准。由于有少部分狼疮肾炎病人（特别是膜型者）起病完全类似原发性肾病综合征，若干月后逐渐出现全身系统受累。对这类病人尤应提高警惕，密切观察，肾活检有重要参考意义。

狼疮肾炎的诊断必需考虑到病变的活动与否，以指导治疗。除自身各系统表现（包括出现血尿、肾功能损害）及血液免疫学检查外，肾活检病理检查也是十分重要的。

【治疗】

对于本病的治疗进展主要表现在以下5个方面：①早期、正确使用免疫炎症抑制治疗；②有效地控制血压；③有效地控制体液过度负荷；④控制感染的有效措施；⑤及时应用透析治疗急性肾功能衰竭。以上治疗措施的改善使本病的治疗预后根本改观，死亡率大大下降。

1. 免疫炎症抑制治疗

(1) 用药种类及方法：

1) 糖皮质类激素：主要作用于 G_0 期淋巴细胞，并具有对免疫介导炎症细胞及炎症介质的强力抑制作用。60～70年代，应用强的松于狼疮肾炎的治疗以来，这一药物已成为基本治疗药物。现主张狼疮肾炎病变活动时激素用量要大〔强的松 1mg/（kg·d）〕、时间要久，用药数月（6个月以上）待病变稳定后再渐渐撤下。但这一治疗所造成的合并症，特别是细菌感染已成为本病死亡的主要原因之一，应予注意。近年又发展应用甲基强的松龙冲击治疗（每日1.0g，静点3～5日为一疗程，可反复治疗2～3疗程），继以中等剂量的强的松维持，用于治疗急进性狼疮性肾炎，可以很快地控制病变活动，使肾功能较快好转。冲击疗法继以中、小剂量强的松治疗的药物副作用反而较长期大量糖

类皮质激素要轻。但如用药前有水钠潴留者可引起严重少尿、心衰及血压升高，用药前有感染者可引起扩散，以及引起胃、十二指肠应激性溃疡。

至于病情稳定之后是否还要用糖皮质激素维持，尚有不同意见。有认为 0.2～0.5mg·kg^{-1}/d，按隔日用药方法，可有助于病情稳定；笔者认为病情稳定后应于 1～2 年内将强的松尽量撤至最小维持剂量或停用，以利下次病变活动时用药。最好在停药前重复肾活检，以断定组织学上的确已无活动病变。

2）细胞毒类药物：这本是一类治疗恶性肿瘤的药物，利用其对新生细胞（包括淋巴细胞）的敏感性而治疗自身免疫病。比较公认的是用环磷酰胺或硫唑嘌呤辅助糖皮质激素治疗，如此可加强疗效，使激素易于减药，从而提高了存活率。

①环磷酰胺：主要作用于细胞增生的 S 相，但对整个细胞周期均有作用，对于抗体产生的抑制效果好，也对T细胞介导免疫炎症反应有作用。双盲对照试验证明，糖皮质激素与环磷酰胺 2～4mg·kg^{-1}/d合用对于保存肾功能、减少肾脏死亡较单用糖皮质激素组明显为好。近年又有临床对照及动物实验研究证明，大剂量静脉给药（或称环磷酰胺冲击治疗）对肾脏的保护效果比口服为好，各种副作用反而较轻。给药方法为 0.8～1g/次，静注，每月一次，用 6 次后，每 3 个月一次共二年。静脉给予环磷酰胺一般地讲是安全的，但有病人对本药敏感可引起严重骨髓抑制，此外、用药后消化道反应及带状疱疹也不少见。用药过程中注意水化以防出血性膀胱炎。

②硫唑嘌呤：此药主要抑制非特异性炎症反应，在免疫抑制方面主要作用于细胞介导免疫过程。环磷酰胺冲击治疗达到 8～10g 以后改用此药（2～3mg·kg^{-1}/d）与糖皮质激素合用，病情控制后撤下。

③血浆置换：从理论上看这一疗法能去除血浆中抗原、抗体及免疫复合物，并改善网状内皮系统的吞噬功能，故可达到控制病变活动的目的。可用于弥漫增生型狼疮肾炎活动期，尤适用于糖皮质激素冲击治疗合并细胞毒类药物仍不能控制活动性病变、且肾功能急骤恶化时。但近年对照研究，发现该治疗不论对病人存活或肾脏存活率都没有优越性。

④环孢素 A（cyclosporine A）：此药作用于 T 淋巴细胞，从而影响免疫调控。动物实验及临床资料表明此药并不降低抗 DNA 抗体或循环免疫复合物的水平，但却能从功能及组织学变化两方面保护肾脏，并能防止免疫复合物于肾脏的沉着，防止肾炎的发生和蛋白尿的产生。本药 5mg·kg^{-1}/d 与强的松合用。但是本药应用中存在停药后复发的问题，可能是治疗不够充分。此外，此药的肝肾毒性也是应用中需注意的问题。FK506 为具有类似抑制 T 细胞的作用的药物，对本病的疗效尚在观察中。

3）正在研究中的治疗方法：

①全身淋巴结 X 线照射：首先于动物实验报告了这一疗法，近年已有人应用于病人、20Gy/4～6周，取得较好效果（肾小球滤过率上升、抗 DNA 抗体减少、甚至可以停用强的松），但也有报告引起严重的感染合并症者。

②体外免疫吸附治疗（extracorporeal immunoabsorbents）：近年有报告应用 DNA 或抗 DNA 包裹吸附柱进行免疫吸附，3～7 次后可使病人肾功能好转，脱离透析，组织学上新月体吸收，活动性指标减少。

③免疫球蛋白 IgG 静脉注射：人 IgG 0.4g·kg^{-1}/d，5 天一疗程，一个月后可重复。其作用是改变抗原与 IgG 的比例从而溶解免疫复合物或起免疫调节作用。对这一治疗的效果有争议。我们自己的经验并未证实其效果。

④抗 CD4 单克隆抗体治疗：在动物实验的基础上，近年有报告于一例病人经冲击治疗及淋巴结 X 线照射均不缓解后，遂静脉给予此抗体 0.3mg/kg 伴强的松 50mg，3 周后 T 辅助细胞数目下降伴免疫球蛋白下降、尿蛋白减少、血浆蛋白上升。

4）其它：

①抗凝及其有关治疗：早在 70 年代开始，已有应用肝素及其它抗凝药物治疗狼疮的报道，但因缺少对照研究迄今未能肯定其疗效。近年陆续有报告用蛇毒 Ancrod 治疗，蛇毒是一种凝血酶（thrombin）样的酶，可以从纤维蛋白原分子上裂解纤维蛋白肽 A（fib rinopeptide A），从而减少肾组织微血管血栓形成。此外，静脉给予血栓素 A_2（throm boxane A_2）拮抗剂也可能是有治疗前途的药物，可一过性改善肾小球功能及肾血流量。

②雄激素治疗：可能有效。

③非固醇类消炎药：如消炎痛、炎痛喜康等对本病关节炎有一定治疗作用，但因可影响肾小球滤过率，引起间质性肾炎，故于肾脏受累时不用。氯喹类药物对肾外病变有效，对肾脏病无效。

④雷公藤多甙：我国研究表明雷公藤多甙与强的松合用对狼疮性肾炎有一定的疗效。

(2) 本病治疗用药必需遵循的分级治疗/个体化原则：绝非上述免疫抑制治疗均可适用于每个狼疮肾炎病人，绝非所有的本病患者存在肾功能损害时均可或均不可使用上述强化免疫抑制治疗。因为本病病理-临床的特点是多样化、多变化，所以治疗中也必须注意区分情况，分级治疗。而肾活检（肾小球、特别是间质病变）对判断病变的活动性、决定治疗方案有着不可取代的重要作用。

①无 SLE 的临床表现，尿检正常，仅有免疫血清学检查异常，肾活检呈Ⅰ或Ⅱ型病变者，可密切追踪病情变化，无需对肾脏病变进行治疗。

②临床上呈轻型病变（如尿检异常）伴全身 SLE 的轻度表现，病理呈Ⅱ或Ⅲ型者，可用小剂量糖皮质激素（20～40mg/d），治疗后免疫血清学检查可好转、尿蛋白减少、甚至组织学病变改善。对此型患者应密切追踪，以早期发现活动病变出现，及时改变治疗方案。

③临床上呈大量蛋白尿或肾病综合征者，但尿中红细胞不多，尿量不减，肾功能稳定，而病理改变呈Ⅴ型者是否用免疫炎症抑制治疗尚有争议，可按（2）级治疗，强的松对蛋白尿无效，难以期望蛋白尿完全消除。

④活动性 SLE 伴肾炎综合征（蛋白尿、血尿、红细胞管型、血压升高或伴肾功能损害者）、病理改变呈Ⅳ型、严重Ⅲ型者，中小剂量的强的松不足以抑制病情，需将强的松量加大至 40～60mg/d，半年左右，应同时并用细胞毒类药物，如环磷酰胺冲击治疗，半年后改用硫唑嘌呤，直至病情稳定。

⑤活动狼疮肾炎肾功能进行性恶化的原因是多方面的，要具体分析。首先必需将活动性狼疮性肾炎（如重度弥漫增生、新月体形成或伴血管病变）与本病慢性肾功能损害在某些诱因（如脱水、感染）下的加重、或因药物、感染、溶血等引起合并急性肾小管坏死、间质性肾炎等相区别，因为只有第一种情况，即本病的活动性病变适于强化免疫炎症抑制治疗。如甲基强的松冲击治疗仍不能控制病情者，可试用血浆置换、环胞素 A、甚至淋巴结放射治疗等。

⑥本病伴溶血性尿毒症、血栓性血小板减少、或伴血清抗磷脂抗体阳性血栓性微血管病时，可考虑在强的松与细胞毒药物基础上加用抗凝类药物或小剂量阿司匹林。

⑦对于病情呈慢性过程、病理改变也以慢性病变为主者，一定不要盲目地长期用强的松和细胞毒类药物治疗，以免产生严重的、甚至致死性的副作用。

2. 终末期（慢性）狼疮肾炎的治疗

(1) 透析：适用于急、慢性肾功能衰竭的患者。经透析治疗后，系统性红斑狼疮活动性的表现亦能减轻，应用皮质激素及免疫抑制药物的剂量较前减少，狼疮肾炎晚期肾衰患者经长期透析治疗后病情稳定，存活率与其它肾小球疾病晚期相近。

(2) 肾移植：必须在病情无活动期时进行。可以在移植前先行透析一年以上，待病情活动完全静止后再作移植。移植肾 5 年存活率 60.4%，10 年 45.5%。有些病人移植后病变又活动，但用药控制后极少有移植肾受累现象，包括移植后再妊娠也能安然渡过。

【预后】

既往认为系统性红斑狼疮患者一旦发现肾脏受累后，主要死于尿毒症。随着正确诊断、分型及治疗手段的改进，狼疮肾炎 5～10 年的存活率由 20%～40% 提高到 74.6%～81.1%，十年中死于肾功能衰竭者只有 5%左右。而心血管意外、感染的死亡率高。可见，本病的死亡除了本病病情发展因素外，治疗措施不当或过分也是死亡率增高的原因。

二、肺出血-肾炎综合征、抗基底膜抗体型

本病主要临床表现为反复的肺出血（咯血）、贫血及肾炎，病变发展迅速，肾功能急剧恶化，预后凶险，常因大咯血、呼吸功能衰竭而死亡。迄今关于本病的定义仍处于混乱之中。为临床-病理诊断概念清晰起见，建议将国内通用的“肺出血-肾炎综合征”作为广义的、泛指凡是有咯血及肾炎并存的一大组临床现象（即 Cameron 所指 Goodpasture 综合征）；而将肺出血-肾炎-抗 GBM 抗体（血及肾）阳性的一类疾病专称为肺出血-肾炎综合征、抗基底膜抗体型（Goodpasture 病）（antiglomerularbasement membrane antibody-mediated nephriris with pulmonary hemorrhage）（Goodpasture disease）。在本病中肺出血及肾脏受累的程度轻重不一。但如果只有肾脏受累而无肺受累者应属新月体肾炎Ⅰ型-原发性抗 GBM 型新月体肾炎；如只有肺受累而无临床肾受累者（肾活检仍可见典型病变）则属特发性肺出血。

【病因及发病机理】

近年研究已证实本病的抗原成分是存在于（肾小球及肺泡）基底膜胶原Ⅳ羧基端的对胶原酶有抵

抗性（非胶原）球形 NC1 区，又称 Goodpasture 抗原。应用断解的球形 NC1 免疫兔，可引起受试兔肺出血-肾炎综合征，类似于人类 Goodpasture 病的表现。

实验研究证明被动注射抗基底膜抗体给猴、羊等均与 GBM 相结合，却不能与肺泡膜相结合；以 GBM 或肺泡膜主动免疫绵羊后、绵羊可以出现肾炎但不出现肺疾病。在抗基底膜抗体存在条件下，肺（或其它器官）并不像 GBM 一样受累。因为全身毛细血管内皮层中唯有肾小球毛细血管袢的内皮层有窗孔，使得抗体可以与 GBM 抗原直接接触而致病。当一些外界因素如感染、吸烟、吸入汽油蒸汽或有机溶剂等，破坏了肺泡膜的完整性使其基底膜抗原暴露后肺部才出现病症。或是肺部抗原暴露形成自身抗体在先，再与 GBM 作用导致肾炎（所以大部分病人肺出血在肾受累之前）；或者循环中先有抗 GBM 抗体，然后与肺部暴露抗原（Ⅳ型胶原非胶原球性 NC1 区）结合使肺受累。

【病理】

1. 肺部病变　肺丰满胀大，表面有多数出血斑。显微镜下可见肺泡腔内有大量红细胞及很多含有含铁血黄素的巨噬细胞。肺泡壁呈局灶性增厚、纤维化、肺泡细胞肥大。电镜下可见肺泡基底膜增厚及断裂。内皮下有电子致密物呈斑点样沉积，而内皮细胞正常。免疫荧光检查可见毛细血管壁有 IgG 及补体 C3 呈连续或不连续线样沉积（图 14-4-3）。不一定所有病人均呈此典型免疫病理表现，特别是支气管镜活检结果常阴性。在特发性含铁血黄素沉着症时，肺泡基底膜正常，能与本病鉴别。

2. 肾脏病变　肾柔软增大呈灰白色、表面有多数小出血斑点。

多数呈新月体性肾炎Ⅰ型的病理改变。（见本篇第三章第二节）。

【临床表现】

本病发病有二个年龄高峰，过去只重视 20 岁左右年龄组，男性较多见，目前认识到在 50～70 岁还有一个发病高峰，女性较多见。

1. 一般表现　常有疲乏、无力、体重下降等一般表现。贫血见于 98% 病人，表现为小细胞低色素性贫血、血清铁下降，估计为亚临床（不显性）肺出血导致失血性贫血。10%～30% 患者以上呼吸道感染症状为起始症状。

2. 肺部受累表现　约 2/3 病人肺出血于肾炎之前（数日、数周或数年），临床上常以咯血为最早症状，血痰者占 82%～86%。轻症仅痰内见小血块，重症大咯血不止，甚至窒息死亡。患者多伴气急、气促及咳嗽，有时有胸痛及发热。有的病人可有反复发作咯血达数年。偶见因呼吸功能衰竭致死。如临床症状轻，咯血、呼吸困难不明显，但必有肺 X 线异常所见。肺 X 线检查早期所见与肺水肿相似。咯血停止后肺影像可在短期内吸收。如反复出血，肺内含铁血黄素沉积的数量增多，在 X 片上显示网状结节的典型改变。

另一较 X 线检查更为早期而敏感的变化为肺 CO 摄取率（Kco = 肺总 CO 摄取量/肺泡容积），在肾衰病人及肺水肿病人这一值是下降的。但肺出血时肺泡内多余的血红蛋白可以结合更多的 CO，使 Kco 上升，这是测定肺出血简便易行的方法。近年还可用 ^{15}CO 排出率检查肺出血，表现为排出延缓。痰内含铁血黄素细胞的出现、肺泡与动脉氧分压差

图 14-4-3　肺出血-肾炎综合征，抗基底膜抗体型，IgG 呈线样沉积于肺泡壁

（免疫荧光×200）

下降、弥散功能下降及^{59}Fe-红细胞肺扫描均能提示肺出血诊断。

3. 肾脏受累表现 以血尿为主要表现者占80%～99%。病情进展迅速者可见肉眼血尿及红细胞管型。常伴中等量蛋白尿。仅20%以下的患者有轻度血压升高。肾受累可以很轻仅有尿检异常，但大多数很重，出现进行性肾功能损害。大部分病例于一年内发展为肾功能衰竭。无尿为预后恶劣的指征。

4. 其它 抗基底膜抗体结合于脉络膜、眼、耳，偶引起相应表现。

【诊断与鉴别诊断】

本病的诊断必需具备三个条件：①肺出血；②肾炎；③血液或/和肾脏洗脱液抗 GBM 抗体阳性。

肺出血如呈小量反复发作、反复自愈易被忽视。前述 X 线检查、肺功能等辅助检查有助于确认存在肺出血。肾受累早期轻型者应重视尿液检查以发现血尿及蛋白尿，后期进行性肾功能损伤（血肌酐升高）有助考虑本病。确诊有赖于肾活检。

血液抗 GBM 抗体检测常用有二种方法：①间接免疫荧光法：用正常人肾切片作底物，以待检查血清孵育，洗片，此时如有抗 GBM 抗体则已与肾小球 GBM 结合洗去；再以抗人 IgG-FITC 标记抗体孵育，使已结合的抗 GBM 抗体在荧光显微镜下呈明亮绿色。在本病早期阳性率可达3/4以上，特异性好（注意排除肾标本保存不佳引起假阳性，故必需设正常对照）。②放射性免疫分析法：本法需用纯化的人 GBM 提取物作抗原，因此，普遍采用有一定困难。特异性及灵敏度均很高。

本病的鉴别诊断包括以下几个方面：

1. 急性肾功能衰竭伴咯血 三种类型的急进性肾炎均可有肺出血的表现。除本病（抗 GBM 抗体型）外，免疫复合物介导型（多见于 SLE 病人）及小血管炎肾炎型（韦格纳肉芽肿和显微型多动脉炎）均可伴咯血。原发、继发性系统性血管炎同时侵犯肺、肾时均应与本病鉴别。

2. 肾炎继发肺部合并症呈咯血表现 各种急、慢性肾小球肾炎由于心功能不全（肺淤血）或伴肺炎、肺梗塞均可出现咯血，此时应与 Goodpasture 病相鉴别。

3. 免疫病理检查肾小球毛细血管壁上 IgG 呈线条样沉积 应除外假性线条状沉积（pseudo-linear deposits）或非特异性线条状沉积。

【治疗】

本病诊断及治疗水平在近20年中有很大的提高。

1. 免疫及炎症强化抑制治疗 详见本篇第三章第二节。大剂量肾上腺皮质激素可抑制循环中抗 GBM 抗体的形成，治疗后血循环中抗体效价下降。甲基强的松龙冲击治疗（静滴 1g/d，连续两到三天），可使严重的肺出血停止，但对肾功能疗效不肯定。

对本病采用强化血浆置换疗法，可去除循环中抗 GBM 抗体。每次置换血浆 2～4L，隔日一次，直至咯血停止及抗体滴度正常。活动性肺出血时建议以新鲜血浆作为置换液。于血肌酐低于 704μmol/L（8mg/dl）者，上述疗法可使80%的病例肾功能好转；血肌酐高于此值时，疗效差，故应尽早开始治疗。曾有报告，应用葡萄球菌蛋白 A（staphylococcal protein A）进行血浆免疫吸附治疗。

免疫及炎症强化抑制治疗的疗效表现于：①血肌酐于一周左右开始下降。②咯血停止、肺 X 线阴影吸收、Kco 下降，后者为提示肺出血终止的最灵敏指标。③血抗 GBM 抗体阴转。治疗维持至抗 GBM 抗体阴转后，在三个月至半年内撤下免疫抑制剂。

病情控制后尚有复发的可能性，以咯血为最常见。

2. 替代疗法 晚期患者出现肾功能衰竭时血液透析治疗可延长生命，部分病例血液透析后肺部病变好转。

肾移植术应于血液透析治疗半年及血循环中抗 GBM 抗体阴转后进行，以免移植肾再发生抗 GBM 性肾炎。

3. 其它 抗凝药及防止血小板聚集药物疗效不肯定，且在咯血时应用可使病情加重，故应慎用。

抗菌药物对肺部病变无效，但如合并继发感染则有帮助。因感染常会使肺部病变加重。

三、过敏性紫癜肾炎

皮肤、关节、胃肠道及肾脏是本病受累的主要器官。以坏死性小血管炎为基本病变，伴 IgA 免疫球蛋白/复合物于皮肤小血管及肾小球系膜区、内皮下沉着。称之为过敏性紫癜肾炎（anaphylactoid purpura nephritis）或 Henoch-Schonlein 紫癜。

【发病机理】

本病系一免疫复合性疾病，患者血清中可测得循环免疫复合物，皮肤小血管及肾小球、肠系膜血管均呈过敏性血管炎病变，病变血管及肾小球可检

出多聚 IgA、C3 颗粒状沉着，常伴 IgG、IgM 成分。此外，有报告本病时分泌 IgA 的 B 淋巴细胞增加及 T 细胞调节抗体合成的变化。

【病理改变】

本病肾脏的病理改变以肾小球系膜病变为主，由轻至重变化幅度很大。光镜检查最常见为局灶节段性或弥漫性系膜增生，可伴有中性白细胞浸润，可伴不同程度的新月体形成。偶可见类似系膜毛细血管性肾炎的变化。晚期呈肾小球硬化。肾小球病变严重者常伴肾小管萎缩、间质炎症细胞浸润、间质纤维化。

电镜检查可见系膜细胞增生、基质增加。有广泛的系膜区及内皮细胞下不规则电子致密物沉积。

免疫病理以弥漫性 IgA 呈颗粒沉积为其特征，也可有 IgG、IgM、C3、备介素和纤维蛋白相关抗原沉积，大部分分布在系膜，亦可在内皮细胞下区域出现。在新月体或坏死区可见到纤维蛋白相关抗原沉积。

本病患者的皮肤和内脏可有典型的毛细血管炎，亦可影响小动脉。无论在皮损或非皮损处皮肤的表浅毛细血管壁上均可见到 IgA 及 C3 沉积，纤维蛋白相关抗原亦可见到。

【临床表现】

本病肾脏受累率为 20%～100%，取决于检查方法：对尿检正常的本病患者作肾活检均发现肾小球炎症病变；根据典型肾受累临床表现诊断者约 30%。肾受累可以发生在任何时间，但经常发生在典型皮损出现后的数周至几个月内。肾受累严重程度与皮肤、关节、胃肠道受累的程度无关。

肾脏受累最常见最早的临床表现为镜下血尿或间断肉眼血尿。儿童患者出现肉眼血尿较成人多。血尿同时可有蛋白尿，少数患者可表现为肾病综合征。呈单纯镜下血尿者多呈良性过程，仅个别有肾功能损害；血尿伴蛋白尿（甚至肾病综合征）者有 10%左右发展为慢性肾功能损害；但肾病综合征伴高血压、氮质血症、少尿者约 50%发展为终末期肾功能衰竭。部分患者呈现新月体肾炎以急进性肾炎为临床表现。

本病肾受累的临床、病理过程与 IgA 肾病很相似，故认为它们是同一疾病的两种不同表现：全身系统性受累或肾脏单独受累。但分子遗传的研究却发现二者的遗传背景不尽相同。

【诊断】

本病诊断依靠临床典型的皮肤、关节、胃肠道及肾脏受累表现及肾小球内以 IgA 沉着为主的系膜增生性病理改变，确诊并不难。因约 25%患者肾脏受累表现很轻，反复细致尿常规检查是检出肾受累的主要依据。当病人呈肾病综合征，特别是伴进行性肾功能损害时，应予肾活检病理检查（常呈新月体型肾炎和/或系膜毛细血管性肾炎），以利指导治疗。

与 IgA 肾病的区别主要依据临床多系统受累的证据。以皮疹及肾炎综合征（甚至急性肾衰）为表现的临床综合征除本病外尚应注意与原发及继发性小血管炎鉴别，本病的皮肤小管及肾小球免疫球蛋白沉着以 IgA 为主，而原发性小血管炎（显微型多动脉炎、韦格纳肉芽肿等）则常无免疫球蛋白沉着；其它继发性小血管炎（系统性红斑狼疮、冷球蛋白血症等）则为 IgG 及 IgM 为主的沉着。呈急性肾炎综合征（急性起病的血尿及蛋白尿）时，应注意与急性链球菌感染后肾炎相鉴别，本病血清 C3 及抗链“O”滴度正常，而 IgA 及 IgA 循环免疫复合物、IgA-纤维粘连蛋白聚合物等常可升高，注意检查肾外表现及必要时肾活检均可帮助鉴别诊断。

【治疗】

对于本病的治疗迄今尚无肯定意见。对于大部分呈轻微、一过性尿检异常者，无需特殊治疗。临床过程中控制高血压极为重要，特别是本病患者常在尿检完全正常后数年内发生高血压，因此，应密切追踪血压变化。

呈广泛大新月体、并表现为急进性肾炎的患者应给予强化免疫抑制治疗。具体方法见本篇第三章第二节。本病引起新月体肾炎用甲基强的松龙冲击治疗的疗效明显高于未治疗组及其它原因引起的新月体肾炎。冲击治疗后继以强的松及细胞毒类药物半年左右。血浆置换治疗可用于甲基强的松龙冲击治疗无效者。

终末期肾衰患者可作透析及肾移植治疗，但当皮肤及胃肠道呈活动性病变者容易出现移植后过敏性紫癜肾炎复发。因此，应在活动性病变静止一年以后再作肾移植。此外，移植后复发多发生于亲属供肾者，因此，推崇采用非血缘供肾。

【预后】

本病是一个自限性疾病多于 6 周至 3 个月内自愈。大部分患者预后良好，尤其是在儿童。凡起病时有肾炎综合征和/或肾病综合征表现者，于长期追踪呈慢性肾功能损害或高血压；而呈单纯血尿（伴/不伴小量蛋白尿）者，预后好。

成年患者出现慢性肾衰的危险性高。特别是老

年、起病为急性肾炎综合征或持续性肾病综合征预后差。但也有观察认为成年患者肾病综合征伴高血压及氮质血症的长期预后也是好的。

四、原发性系统性血管炎肾损害

系统性血管炎（systemic vasculitis, SV）是一组以血管壁坏死性炎症为共同病理特点的疾病，临床上呈多器官多系统受累，肾脏血管分布丰富，因此，是最常见的受累器官。继发性血管炎常见于系统性红斑狼疮或过敏性紫癜、冷球蛋白血症肾受累时。原发性系统性血管炎多根据受累血管的大小及有无肉芽肿而进一步分类如（表 14-4-1）。

表 14-4-1 原发性系统性血管炎的分类

受累血管大小	有肉芽肿	无肉芽肿
大	Takayasu's 动脉炎	巨细胞性动脉炎
中	过敏性血管炎及肉芽肿(Churg-Strauss 病)	经典性结节性多动脉炎 川畸病（Kawasaki 病）
小	韦格纳（Wegener）肉芽肿病	显微型多动脉炎

由表 14-4-1 可见，结节性多动脉炎（polyarteritis nodosa, PA）除典型累及中等血管外，还有一种以小血管（包括毛细血管及小动、静脉）病变为主的亚型，其病变只能在显微镜下见到，故称为显微型多动脉炎（MPA），与韦格纳肉芽肿（WG）同属小血管炎。此型的典型肾小球病变实际上也与 WG 相同，均以坏死性肾小球炎为特点，即原发性小血管炎肾脏损害（renal lesions associated with idiopathic systemic vasculitis）。有称之为 WG-MPA 复合型肾受累。

原发性小血管炎肾脏损害

原发性小血管炎主要指 MPA 及 WG。肾脏是最常见的、致死性的受累部位，呈节段性坏死性肾小球肾炎、常伴新月体形成。免疫病理常呈阴性或微弱阳性所见。血清抗中性白细胞胞浆自身抗体（anti-neutrophic cytoplasmic autoantibodies, ANCA）阳性，故近年又有人称之为 ANCA 相关肾炎。本病是 80 年代以来临床肾脏疾病中诊断、治疗进展最大的一个疾病，预后已有很大改观。

【发病原理】

ANCA 是一类对中性白细胞嗜天青颗粒（一级颗粒和/或二级颗粒）及单核细胞溶酶体成分的抗原。应用间接免疫荧光技术观察酒精固定的中性粒细胞可发现 ANCA 的二种典型分布形式：抗体于胞浆内分布（彩图 14-4-4），C-ANCA。其靶抗原为蛋白酶 3（proteinase 3, PR3），分子量为 29KD 的糖蛋白，pI7.8。PR3 能水解弹性蛋白酶、层粘连蛋白、Ⅳ型胶原等多种组织成分。另一种分布形式为细胞浆中可溶性亲核蛋白成分经酒精作用重新环核分布（彩图 14-4-5），P-ANCA。其主要靶抗原为髓过氧化物酶（myeloperoxidase, MPO），分子量为 146KD 的高阳离子化蛋白质，pI 为 11.0，为细胞毒过程中产生毒性氧自由基的主要酶。此外，组蛋白 G、弹性蛋白酶、乳肝铁蛋白、溶菌酶等多种中性粒细胞胞浆成分均可作为 P-ANCA 的靶抗原。近年，又报道了一种细菌通透性增强蛋白（bactericidal permeability increasing protein, BPI）为一种 ANCA 靶抗原，分子量为 55KD，对 G￥细菌具有强大的杀伤作用。间接免疫荧光呈现 C 或 P-ANCA 图形。

ANCA 通过与靶抗原的结合，激活中性粒细胞、内皮细胞，引起细胞因子、蛋白溶解酶及毒性氧自由基的释放及补体的活化，致内皮细胞损伤，产生血管炎症反应。此外，细胞免疫介导损伤特别是 T 辅助细胞及单核细胞，也在本病的发展中起着重要的作用。

【病理改变】

小动脉及小静脉壁内皮细胞肿胀、增生，中层纤维素样坏死伴炎性细胞浸润、水肿。在这种坏死性血管炎的基础上，可伴有大量单核细胞、淋巴细胞及中性粒细胞组成的肉芽肿病变。

由于肾小球毛细血管壁的一半为系膜细胞及其基质，具有类似平滑肌的结构及功能，可以认为它是“半个小动脉”，其病变亦为小动脉炎。呈不可逆性、急性、节段性坏死，以核崩解的碎片及纤维素样坏死为主要特点，偶见肾小球弥漫增生性炎症。常伴以新月体形成及肾小球周围炎性细胞浸润，甚至形成肉芽肿（图 14-4-6）。肾小管炎及肾间质细胞浸润也常见。晚期则呈肾小球硬化、间质纤维化及肾小管萎缩。

免疫病理检查呈阴性或微量小颗粒的免疫球蛋白（IgG、IgM）沉着。

肾小球外小动脉坏死性炎症病变呈灶状分布，故肾活检标本中仅可见于 12%～50%病例，不能作为必有的诊断依据。但此种病变常是预后不良的表现。

【临床表现】

好发于中、老年男性。多发病于冬季，常有感冒样（发烧、周身痛等）或药物过敏的前驱表现。

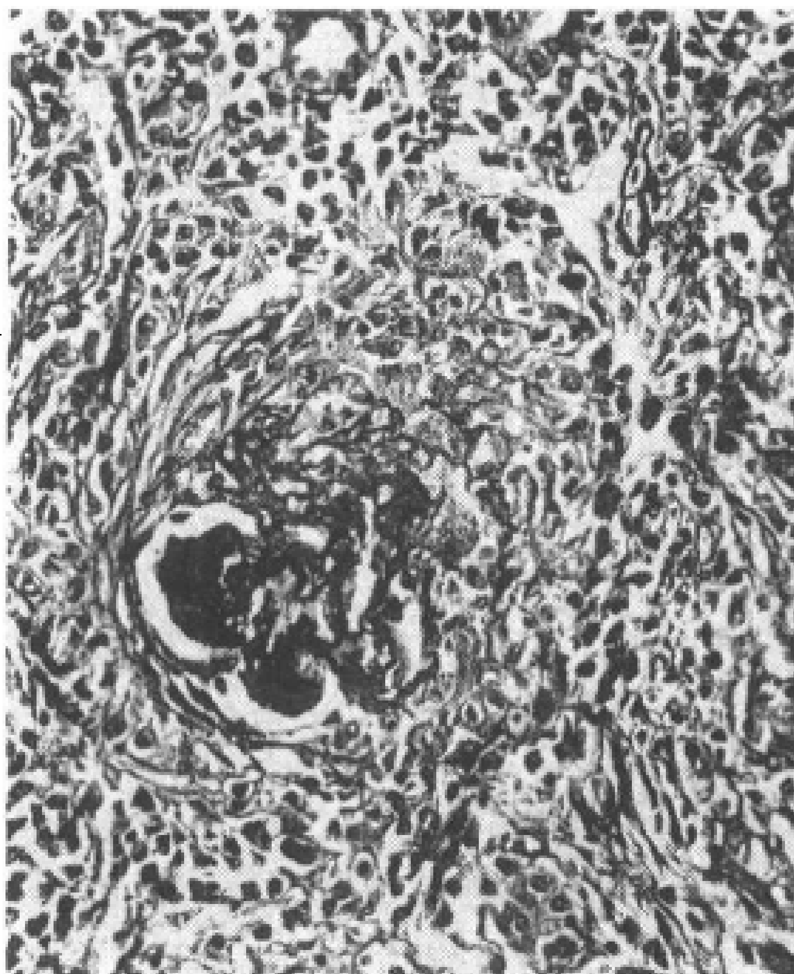


图 14-4-6 小血管炎肾损伤，肾小球有新月体形成，肾

全身表现包括不规则发烧、皮疹、关节痛、肌肉痛、体重下降、单神经炎、腹痛和消化道症状。

肺是除肾以外最易受累的器官。表现为血痰、咯血、哮喘、严重呼吸困难，甚至呼吸衰竭。部分病人死于咯血和/或呼吸衰竭。

肾受累的早期表现为血尿（1/3 呈肉眼血尿）伴蛋白尿，但肾病综合征不多见。继而进行性少尿性肾功能损害，呈急进性肾炎的过程；少数病人呈缓慢进行的肾功能衰竭；仅个别病例保持正常肾功能。有一组小血管炎仅仅累及肾脏，呈一般周身不适伴急进性肾炎或缓慢发展肾功能衰竭，称为系统性小血管炎的肾脏局限性（kidney-limited variant of systemic necrotizing vasculitis），或特发性坏死性肾炎（idiopathic necrotizing glomerulonephritis）。属于特发性急进性肾炎的Ⅲ型。（见本篇第三章第二节）。

【诊断与鉴别诊断】

由于此类疾病的临床表现缺乏特异性、变异较多，故临床诊断较困难。对于中、老年肾炎综合征，特别是伴有全身性症状、进行性肾功能衰竭和肺受累时应考虑本病的可能。

肾活检病理学检查发现节段性坏死性肾小球肾炎伴/或不伴新月体形成，而免疫病理检查未见或仅见微量免疫球蛋白沉积者支持本病的诊断。

最有价值的实验室检查为 ANCA 的测定。应用间接免疫荧光（IIF）、固相放免分析（SPRIA）和酶联免疫吸附试验（ELISA）。前者特异性高而后二者灵敏度好且可有定量结果，故应将此二类方法结合应用。敏感度和特异性可达到 90% 左右，

年存活率达到 100%、五年存活率达到 80%。

对临床上肾功能急剧变化和/或病理呈细胞新月体、坏死性血管炎者均应首先用强化治疗。（见本篇第三章第二节）。对于临床及病理改变较慢者，可用肾上腺皮质激素和环磷酰胺口服治疗。硬化肾小球占半数左右者仍可试用治疗，有可能使血肌酐水平好转。上述治疗持续直至 ANCA 阴转。

对于严重的急进性肾炎表现者，特别呈肺出血-急性肾功能衰竭表现者可用血浆置换治疗以改变机体的自身抗体与抗自身抗体之间的平衡，从而有利于抑制致病抗体，取得较甲基强的松龙冲击治疗为好的疗效。亦有个别病例在血浆置换后给予大剂量免疫球蛋白输注，或应用单克隆抗 T 细胞或抗 T 辅助细胞抗体治疗。

本病有复发倾向，临床表现及血 ANCA 测定为复发的重要监测指标。

肾功能衰竭者需伴用血液净化治疗。不少病例在急性肾衰时需血液透析治疗，但经过上述治疗后可以脱离血透析而存活。部分病人进入终末期肾衰则需依赖血液透析或肾移植。本病有复发倾向，有移植肾再次受累的报告。

五、干燥综合征的肾损害

本病是外分泌腺（主要是泪腺与唾液腺）的自身免疫性疾病，病变部位单个核细胞（mononuclear cell）浸润呈慢性炎症过程。常伴内脏器官受累，肾脏受累（renal lesions associated with Sjogren's syndrome）主要为慢性间质性肾炎，临床表现主要为肾小管功能损伤。

本病的发生机理主要是免疫调节变化：辅助性T细胞（CD_4^+）在病变部位浸润，而致抑制性T细胞（CD_8^+）功能损伤，引起B细胞激活。在肾脏可能有一种细胞毒性抗体：肾小管毒性体液因子（tubulotoxic humoral factor）的作用。此外，本病可能与病毒（EB病毒或逆转录病毒）感染有关。在本病肾小管上皮细胞中可检出 EB 病毒的蛋白及 DNA。

肾脏呈慢性中至重度间质性肾炎，出现于半数本病患者。肾间质淋巴细胞（主要是 CD_4^+ 细胞），及多少不等的浆细胞及单核细胞浸润。浸润的淋巴细胞呈滤泡性聚集，可形成假性淋巴瘤或多克隆的淋巴细胞转化为单克隆 B 细胞形成真性肾脏淋巴瘤。疾病后期则以肾间质纤维化病变为主，常伴肾小管萎缩、管腔扩张。肾小球于原发性 SS 时基本正常或轻微病变；继发性 SS，如系统性红斑狼疮时、可有与该病相关的肾小球病变。至疾病晚期约半数以上患者可因慢性间质肾炎引起球周纤维化及肾小球闭塞。

肾脏受累的表现有以下几方面：

最常见的是肾小管受累：肾性尿崩症（尿浓缩能力下降）见于半数以上病人；肾小管酸中毒见于1/4 以上病人。主要为完全性或不完全性远端肾小管酸中毒，少数为近端肾小管酸中毒伴/不伴范可尼综合征或单独表现的肾性糖尿、肾性氨基酸尿；肾钙质沉着或肾结石。

慢性进行性肾功能损害，与间质纤维化引起的肾小球硬化有关。偶可见急剧发展的间质性肾炎、血肌酐迅速上升，引起肾功能衰竭。

多数病人尿蛋白阴性或少量。肾病综合征伴/不伴肾炎综合征多见于继发性 SS。

本病合并泌尿道感染的发生率较高，特别在有阴道粘膜干燥表现者，发生率在 50%以上。

诊断基于外分泌腺分泌减退的临床表现；自身免疫抗体出现（高 γ 球蛋白血症、抗 SS-A、SS-B 抗体及抗核抗体）；病变局部灶状淋巴细胞浸润的证据。对于成年人原因不清的肾性尿崩症或肾小管性酸中毒及进行性肾功能损害者，均应考虑有无本病的存在。上述肾脏受累表现伴高 γ 球蛋白血症及唾液腺造影等检查有助在全身症状明显化之前考虑本病的诊断。

主要为对症治疗：纠正酸中毒及电解质紊乱。当存在较严重的进展性肾功能损害或肾小球炎症时可用肾上腺皮质激素及环磷酰胺治疗。继发性 SS 引起肾受累者按各个疾病治疗。

（王海燕）

参考文献

1. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, et al. Predicting Renal Outcomes in Severe lupus Nephritis: Contributions of Clinical and Histologic Date. Kidney Int, 1994, 45:544～550
2. Brenner BM, Rector FC. The Kidney. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1991. 1280～1367
3. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet, 1992, 340:741～745
4. Cees GM. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies current diagnosis and pathophysiological. potential. Kidney Int, 1994, 146:1～15
5. Cheigh JS, Stenzel KH. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. Am J Kidney Dis, 1993, 21:2～8
6. Falk RJ, Hogan SE, et al. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. Ann Intern Med, 1990, 116:656
7. Gonick HC. Current Nephrology. StLouis: Mosby, 1994, 198～245
8. Lee HS, Koh HI, Kim MJ. Henoch-Schoenlein nephritis in adults: A clinical and morphological study. Clin Nephrol, 1986, 26:125～130
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. N Engl J Med, 1992, 326:1373～1379
10. Massry SG, Glassock RJ. Textbook of Nephrology.

3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995. 787～826

11. Salvidio G, Garibotto G, Saffioti S, et al. Good therapeutical response of Goodpasture's syndrome with severe renal failure. Nephron, 1989, 52:285
12. Turner N, Mason PJ, Brown R, et al. Molecular cloning of the human Goodpasture's antigen gemonstrates it to be the alphas chain of type Ⅳ coollagen. J Clin Invest, 1992, 89:592～601
13. 王海燕. 肾脏病学. 第二版. 北京：人民卫生出版社，1995. 861～933

第二节　代谢性疾病相关肾脏病

一、糖尿病肾病

糖尿病可因多种原因、通过不同途径损害肾脏，这些损害可以累及几乎肾脏所有的结构，如肾小球、肾间质-小管和肾血管等，呈现多种不同的疾病，包括肾小球硬化症、肾动脉硬化、肾盂肾炎和肾乳头坏死等。其中唯有肾小球硬化症与糖尿病有直接关系，称之为糖尿病肾病（diabetic nephropathy），是糖尿病重要微血管合并症之一；其余者并非糖尿病所特有，只是在糖尿病中发病率较高和/或病情更为严重。本节重点讨论前者。

【发病率】

糖尿病肾病是一种常见的糖尿病慢性合并症，据统计胰岛素依赖型糖尿病（IDDM）糖尿病肾病发生率约为30%～40%；非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM）糖尿病肾病发生率相对较低，约为5%～20%，可能与其病程相对较短有关。但由于糖尿病病人90%为NIDDM，故合并糖尿病肾病病人的绝对数仍高于IDDM。

糖尿病肾病占美国肾脏替代治疗病人总数的35%、欧洲为15%，国内尚缺乏精确的统计数字，但已呈现明显的增长趋势。多数报道糖尿病患者5%～15%死于肾功能衰竭。

【病因和发病机理】

1. 遗传　晚近的某些研究显示，合并有糖尿病肾病的Ⅰ型糖尿病先证者的兄弟姊妹中，糖尿病肾病的发病率较无糖尿病肾病的Ⅰ型糖尿病先证者的兄弟姊妹显著性增高（83%与17%，$P<0.001$）。在合并有糖尿病肾病的Ⅱ型糖尿病患者的子女，其糖尿病肾病的发生率较无糖尿病肾病的Ⅱ型糖尿病病人子女增高。晚近有研究显示，IDDM合并与不合并糖尿病肾病患者相比较，前者较后者ACE基因Ⅱ纯合子等位基因频率明显减少（Ⅰ为ACE基因第16号内含子287碱基对的插入）。上述研究结果显示糖尿病肾病发生的遗传倾向或易感性，在糖尿病肾病的发病机理有相当重要的作用。

2. 代谢

（1）蛋白非酶糖化：即葡萄糖和蛋白质在非酶促条件下发生结合，进行一系列反应形成共价交联的非酶糖化终产物（AGES）。糖尿病的长期慢性高血糖状态加速蛋白质非酶糖化。胶原为正常肾小球基底膜（GBM）和系膜基质中主要成分之一，胶原中赖氨酸及羟赖氨酸的ε-氨基的糖化具有特异性。非酶糖化使GBM及系膜基质胶原蛋白分子重排、共价交联增加，胶原蛋白降解减慢，是导致GBM增厚和系膜基质积聚的主要机制之一。

（2）多元醇通道活性增加：正常状态下醛糖还原酶（AA）相关的多元醇通道是相对不活动的，但在高血糖情况下，葡萄糖不依赖胰岛素进入组织细胞，如肾小球系膜细胞，而被AA还原成为山梨醇，并进而在山梨醇脱氢酶作用下转变为果糖。山梨醇不易透过细胞膜，果糖代谢相对缓慢，通过以下机理造成细胞、组织的损伤：①引起细胞肿胀变性；②醛糖增多使蛋白非酶糖化作用增强，而醇糖增多使胶原水合作用增强，均可使胶原蛋白累积、GBM增厚；③细胞内山梨醇积聚，引起细胞内肌醇含量下降及代谢异常，导致细胞膜Na-K-ATP酶活性降低，并可进而引起细胞功能与结构的异常。有研究报道在实验性糖尿病大鼠模型，应用sorbinil抑制AA活性，可减少肾小球滤过率的损伤和尿蛋白。

3. 血液动力学　肾脏高血液动力学在糖尿病肾病的发生、发展中起重要作用。糖尿病早期甚至新诊断的IDDM表现为GFR增高，并常伴有肾血浆流量增加及肾脏体积增大。实验性糖尿病肾病模型证实，单个肾小球滤过率增高（高滤过）、血浆流量增多（高灌注），和肾小球毛细血管静水压升高（高血压），即高血液动力学。介导肾小球高血液动力学的主要介质有生长激素/胰岛素样生长因子1（IGF-1）、胰高血糖素、扩血管的前列腺素及一氧化氮（NO）等。高血液动力学的长期刺激使肾小球系膜细胞和系膜基质增多，毛细血管扩张塌陷及球囊粘连，最后导致肾小球硬化的发生。通过良好地控制血糖、低蛋白饮食和应用血管紧张素转换酶抑制剂等减轻高血液动力学的措施，显示减少尿蛋白、延缓肾功能恶化和减轻肾脏病变的良好治

疗效果。

4. 肾小球滤过屏障 糖尿病早期即可有GBM增厚，很易联想到GBM增厚与肾小球对大分子蛋白滤过增加相关，但近来的一些研究并没有证实GBM厚度与尿白蛋白排泄率增加的相关性；而且GBM最明显增厚时糖尿病病程往往小于10年或仅处于糖尿病肾病早期，当时无白蛋白尿或仅呈现轻度白蛋白尿。近年一些研究认为除GBM胶原蛋白成分的非酶糖化与GBM对大分子蛋白通透性增加相关外，GBM电荷屏障的减弱与糖尿病肾病尿白蛋白排出增多相关。不少研究证实构成GBM主要阴性电荷的成分—硫酸类肝素蛋白多糖的减少，与糖尿病肾病的白蛋白尿相关。也有某些研究显示在糖尿病肾病早期，即可有肾小球滤过屏障分子筛的缺陷，其原因并不清楚。

5. 其它 晚近的研究显示高血糖对内皮细胞，包括肾小球内皮细胞的损伤作用。糖尿病病人显示内皮细胞功能紊乱，表现为血友病因子活性增高、前肾素（prorenin）和血栓调节因子（thrombomodulin）水平升高等，其确切机理尚待进一步阐明，可能与葡萄糖自身氧化所致的内皮细胞损伤相关。

高血压不是糖尿病肾病的致病因素，但高血压在糖尿病肾病进展中起重要作用。

【病理】

1. 光镜 糖尿病肾小球硬化是糖尿病肾病的主要病理改变，基本病变为GBM增厚和系膜基质增生，根据病理特征可分为以下三种类型。

（1）结节性肾小球硬化：是糖尿病肾病特征性病理改变。为典型的Kimmelstiel-Wilson损害，约见于20%～25%糖尿病肾病患者。典型的病理特征为在肾小球周边的毛细血管袢，系膜区呈现椭圆形或圆形的结节，由同质的嗜酸性物质所组成，HE染色呈粉红色或PAS染色阳性，嗜银染色可见结节呈分层样。一般认为结节性病变是对扩张的肾小球毛细血管形成微血管瘤的修复反应所致。小的结节周缘常有扩张的毛细血管围绕；大的结节常导致毛细血管腔的闭塞，周围残留一层或多层系膜细胞核。结节性肾小球硬化多与弥漫性肾小球硬化同时存在，偶尔可见单独出现。结节性病变常呈局灶性分布，有的肾小球可见1个至数个结节，而有的肾小球则无。见图14-4-7。

（2）弥漫性肾小球硬化：较结节性肾小球硬化更为常见，约见于75%糖尿病肾病患者。多数学

图14-4-7 结节性糖尿病肾小球硬化，肾小球系膜区呈结节状无细胞性硬化。（PASM×400）

者认为弥漫性肾小球硬化与结节性肾小球硬化的发生机理及组织染色（如HE、PAS）相似，主要区别为分布不同而已。主要病理改变为弥漫性肾小球系膜区增宽，而其细胞成分不多，GBM普遍增厚。不少研究显示弥漫性肾小球硬化预后较结节性硬化更为严重。

（3）肾小球渗出性损害：在糖尿病肾病中较为少见，也无特异性。可分囊滴（capsular drop）（图14-4-8）和纤维素冠（fibrin cap）（图14-4-9），前者位于包曼氏囊壁，后者在肾小球毛细血管袢周缘部分的内皮细胞下，分别呈滴状和帽状。两者均为嗜伊红的均质沉积物，含多种血浆蛋白如免疫球蛋白、纤维蛋白原、白蛋白等，多见于糖尿病进展时。

糖尿病肾病患者肾小球和肾血管损伤往往同时存在，糖尿病患者入球小动脉和出球小动脉壁往往有玻璃样变，而高血压病人多仅为入球小动脉脉壁有玻璃样变。

2. 免疫荧光 IgG、IgA、IgM、C3、纤维蛋白原相关抗原（FRA）等可沿肾小球基底膜呈线条样分布，可能与GBM非酶糖化所致非特异性结合相关。在渗出性病变部位的囊滴和冠状结构处可见IgM沉积。

3. 电镜 超微结构特点主要为GBM均质性增厚和系膜基质增多。

【糖尿病肾病的临床表现与分期】

根据糖尿病患者肾功能和结构病变的演变及临床表现可分为五期，见表14-4-2。

Ⅰ期发生于糖尿病早期，大多数病人经胰岛素

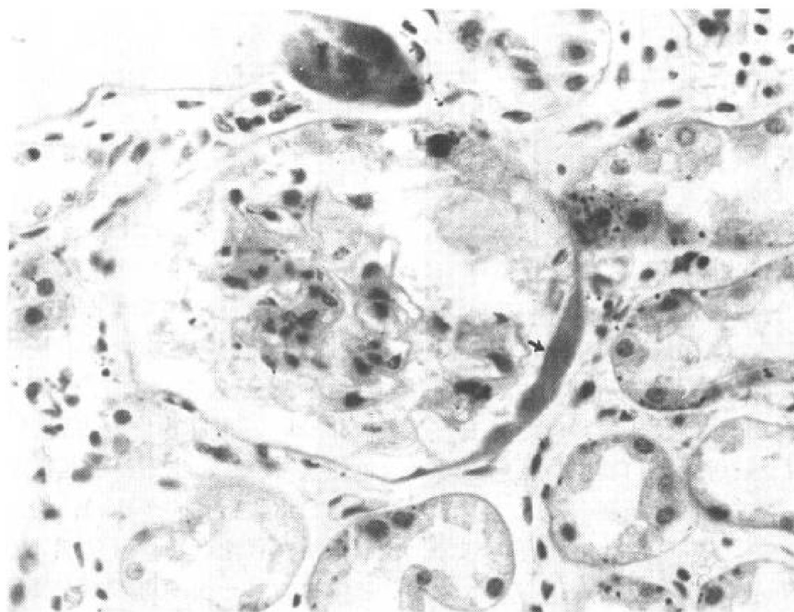


图 14-4-8 糖尿病肾小球硬化，肾小囊滴状变性 (PAS×400)

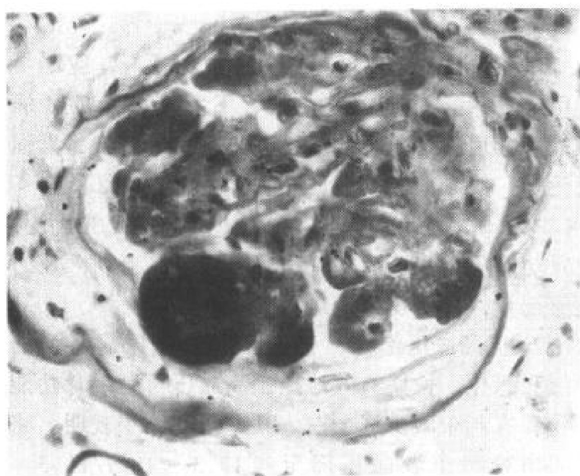


图 14-4-9 糖尿病肾小球硬化，节段性纤维素冠形成 (PAS×400)

治疗后，增高的 GFR 可部分恢复正常。Ⅱ期在糖尿病病程 2 年后即可出现，微量白蛋白尿在运动、代谢紊乱（如酮症）等应激状态发生；部分患者可停留在该期数年、甚至终身。Ⅲ期发生于糖尿病 10～15 年病史的患者，持续微量白蛋白尿为预后不佳的标志，抗高血压治疗和胰岛素泵缓慢持续注入治疗可减低尿白蛋白及减慢进展，但一般无法阻止病人进入显性糖尿病肾病期。Ⅳ期，约 40% 15～25 年糖尿病病史的患者将进入该期，此后肾功能持续性减退，GFR 平均每月下降 1ml/min；有效的抗高血压治疗可减慢 GFR 下降速度。10%～30% 糖尿病肾病患者呈现肾病综合征，患者水肿甚为严重，对利尿剂反应较差，除血浆蛋白降低外，与内源性胰岛素或外源性胰岛素引起的钠潴留等原因相关；一旦出现肾病综合征预后恶劣，一般很少

表 14-4-2 糖尿病肾病的临床表现、病理和分期

分期	命　名	主要特征	GFR(ml/min)	UAE(μg/min)	血　压	病理改变
Ⅰ	高功能和肥大期	高滤过、肾体积增大	增高(约 150)	正常(<20)	正常	肾小球肥大，GBM 和系膜正常
Ⅱ	隐匿期(结构受损，但正常白蛋白尿)	正常白蛋白尿	轻度增高或增高(130～150)	正常(<20) 应激后可增高	正常或轻度升高	GBM 增厚，系膜基质增加
Ⅲ	微量白蛋白尿期	持续微量白蛋白尿	逐步返回正常(130～80)	增高(20～200)	常轻度升高	GBM 增厚和系膜基质明显增加
Ⅳ	显性糖尿病肾病期(临床糖尿病肾病期)	大量白蛋白尿或尿蛋白阳性	下降(早期 130～70，后期 70～30)	明显增高(>200)	明显增高	GBM 和系膜基质进一步增多，部分肾小球荒废
Ⅴ	尿毒症期	终末期肾功能衰竭	严重降低(<10)	尿蛋白可因大量肾小球荒废而减少	严重高血压	广泛肾小球硬化、荒废

UAE：尿白蛋白排泄率

存活超过5年。Ⅴ期即尿毒症期，病人必需依靠透析或肾移植维持生命；患者常伴有严重高血压、高血钾、代谢性酸中毒、尿毒症心肌病、多神经病变等严重合并症，常为导致病人致死的原因。

【诊断与鉴别诊断】

糖尿病肾病的诊断应符合下列条件：①较长的糖尿病史（一般至少5年以上才出现应激状态微量白蛋白尿，>10年才出现持续性微量白蛋白尿）；②尿中出现微量白蛋白或尿蛋白阳性，并可排除高血压或其它肾脏疾病。因糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变均属糖尿病微血管病变，故可同时合并存在，糖尿病视网膜病变是诊断糖尿病肾病的有力佐证；有研究证实呈现肾病综合征的糖尿病肾病患者绝大多数（>90%）合并视网膜病变。

正常人尿蛋白总量<150mg/24h，而肾小球源性尿白蛋白总量<30mg/24h（或20μg/ml）。尿蛋白<300mg/24h（或尿白蛋白<200μg/ml）的情况下用常规方法检测为阴性。应用敏感的放射性免疫法测定尿白蛋白，是诊断早期糖尿病肾病的重要指标。如当尿白蛋白>200μg/ml（或尿蛋白>300mg/24h），即为显性（临床）糖尿病肾病。仅有肾脏体积增大、GFR增高，而无微量白蛋白尿，因这种改变是可逆的。

糖尿病是常见病，发病率为1%～2%。糖尿病病人有时可合并存在与糖尿病无关的肾小球疾病或其它肾脏疾病，有研究报道糖尿病肾病替代治疗病人中20%为与糖尿病肾病无关的肾小球疾病。凡有以下线索者必需认真鉴别：①糖尿病病史<10年，呈现大量蛋白尿或肾病综合征；②无糖尿病视网膜病变；③尿镜检有大量红细胞，特别是红细胞管型；④B超示双肾大小不对称，肾脏外形不规则或缩小。对有上述情况应仔细鉴别，必要时应作肾活检协助明确诊断。

【治疗和预防】

目前对糖尿病肾病尚无有效的治疗方法，一旦进入显性（临床）糖尿病肾病期就难以阻止肾脏病变进展。故对糖尿病病人定期作尿白蛋白、肾功能（肌酐清除率）、血糖和糖化血红蛋白、血压、眼底检查，特别是尿白蛋白检查，有利于尽早在糖尿病肾病的早期得以诊断，便于采取积极措施逆转肾脏改变。

1.控制血糖水平　临床和动物实验的研究结果表明，早期积极控制糖尿病，可使肾脏肥大恢复和升高的GFR降至正常；对于糖尿病肾病Ⅲ期（微量白蛋白尿期）强化胰岛素治疗（胰岛素持续皮下注射-胰岛素泵或多次皮下注射）可延缓肾脏病变的进展，减少尿白蛋白；进入临床糖尿病肾病期为肾脏不可逆的标志，但控制糖代谢，有利于减少糖尿病的合并症（如心血管、神经、视网膜病变和感染等），可能在某种程度减慢肾脏病变发展速度及对提高生活质量有益。

糖尿病肾病口服降糖药首选糖适平（gliquidone），该药为第二代磺脲类口服药，95%经肝脏代谢，通过胆汁由粪便排出，<5%的代谢产物由肾脏排出，对肾脏影响很小，对早期和临床糖尿病肾病期均可选用；其它二代磺脲类药物美吡达（glipizide），由肝代谢，由肾排出无活性或活性很低的代谢产物，也不易引起低血糖，较为安全；优降糖、达美康（gliclazide），均由肝脏代谢，经肾排出低活性代谢产物，肾功能不全时可引起低血糖，应慎用。第一代磺脲类药物氯磺丙脲因半衰期长（32小时），部分以原型经肾排出，故糖尿病肾病禁用。双胍类口服降糖类中常用的降糖灵，因90%以原形由尿排出，糖尿病肾病，尤其肾功能不全者一般不宜使用，以免引起乳酸酸中毒。

单纯饮食和口服降糖药控制血糖不好，应尽早使用胰岛素。对血糖波动大、不稳定的IDDM病人，可采用胰岛素泵持续皮下注射，进行胰岛素强化治疗，使血糖控制在良好水平（糖化血红蛋白<8%～9%）。因胰岛素的30%～40%在肾脏代谢，对肾功能不全的糖尿病肾病患者应监测血糖，及时调整剂量，以免发生低血糖。

2.抗高血压治疗　高血压加速糖尿病肾病的进展和恶化，长期有效地控制高血压可延缓肾功能恶化和有利于减少尿蛋白。某些研究结果表明。将糖尿病肾病患者血压降至<17.3～18.7/11.3～12.0kPa（130～140/85～90mmHg），对稳定肾功能避免尿蛋白增加均显示良好的作用。因此，推荐此血压水平（甚至还可稍低）作为控制糖尿病高血压的目标。糖尿病高血压病人应同时测卧位、立位血压，避免产生体位性低血压。

糖尿病患者有钠潴留倾向，体内可交换钠，随着糖尿病肾病的进展而相应增加，糖尿病肾病高血压患者对限盐和利尿剂反应常较为敏感。低盐饮食（钠<3g/d）有利于血压控制，简便有用。利尿剂影响胰岛素分泌和糖代谢、使低密度和极低密度脂蛋白升高、刺激肾素-血管紧张素系统并可引起心血管合并症增加等副作用，故对糖尿病肾病高血压患者不应采用单一的利尿剂治疗。当血肌酐>221.0μmol/L（2.5mg/dl），噻嗪类利尿剂无效，但

袢利尿剂仍可有效；糖尿病患者，特别是年老患者，往往为低肾素、低醛固酮型，保钾利尿剂易导致高钾血症，应慎用。对肥胖患者减轻体重，有利于血压的控制。

血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂：是近年来为多数学者所推荐的糖尿病、尤其是糖尿病肾病控制高血压的首选药物，同时还减低肾小球毛细血管内压，延缓肾功能恶化和某种程度减少尿蛋白作用。此外，ACE抑制剂还增加骨骼肌对胰岛素的敏感性，有利于糖尿病的控制。其主要副作用为血钾升高（特别是老年糖尿病患者，因往往为低肾素、低醛固酮型）、血肌酐升高（特别是肾素系统活化情况下，如强利尿治疗、充血性心力衰竭、肾动脉狭窄等）和部分患者引起咳嗽。故应用ACE抑制剂监测血钾、血肌酐是必需的，对血肌酐＞530μmol/L（6mg/dl）不应继续使用，或在准备好血透血管通路的前提下小心应用。

钙离子拮抗剂：双盲、前瞻性的临床研究证实该类药物降压安全，不影响胰岛素分泌和糖代谢，对心血管和神经系统无明显不良副作用，也是近年来被推荐的治疗糖尿病高血压的药物。部分患者可引起心跳加速、浮肿和头痛等症状。

β-受体阻滞剂：可选用心脏选择性β-受体阻滞剂，一般不单独使用，可与血管扩张剂和/或利尿剂配伍，提高降压效果。β-受体阻滞剂可引起代谢恶化、诱发低血糖和心力衰竭，应谨慎使用。

其它：α-受体拮抗剂 如哌唑嗪对糖尿病高血压有效，不影响糖代谢和脂肪代谢，但应注意它可引起体位性低血压的副作用。

3. 饮食蛋白的限制与调整 目前主张在糖尿病肾病早期即应限制蛋白入量，给予低蛋白饮食使增高的GFR下降，而对临床糖尿病肾病患者可使GFR下降的速率减慢，一般主张在临床糖尿病期蛋白摄入应限制在0.8g/kg·d为宜。对肾功能不全患者蛋白质摄入应限制在0.6g/kg·d为宜，必要时可输入肾衰氨基酸或口服肾灵胶囊（α-酮酸），摄入蛋白以高生物价的动物蛋白为主，在调节好胰岛素应用的前提下，适当增加碳水化合物摄入。热量不足时，可增加植物油（不饱和脂肪酸）。

必须指出，肾功能不全后期，当血肌酐已达420μmol/L（Scr≥5mg/dl）时，不应再使用低蛋白饮食，以免导致病人蛋白质营养不良，后者是透析病人死亡率增加的极为重要的因素。接受血液透析或腹膜透析的糖尿病肾病患者则应增加蛋白的摄入，蛋白质摄入宜为1.2g/kg·d，并保证热卡35KCal/kg·d。

4. 终末期肾衰（ESRF）的治疗 糖尿病肾病ESRF较为理想的治疗为胰-肾联合移植，但限于各种条件仅极少数人能得到这种治疗，而多数患者接受透析治疗。糖尿病肾病ESRF透析治疗主要为血液透析（或血液滤过、血液透析滤过）和持续性不卧床腹膜透析（CAPD）。

（1）血液透析：对血糖控制较腹膜透析相对较好，故发生肢端坏疽需截肢者少；对体液平衡和营养维持较腹膜透析相对较好，为血液透析优点。但有以下缺点：①因血管病变、血管通路建立较困难，而且常需多次动-静脉造瘘；②心肌病变和冠心病等原因，心血管稳定性差，以及植物神经系统调节失调，血透过程中易发生低血压；③由于眼底出血，进行性视网膜病变，易导致失明和视力严重减退；④心、脑血管合并症增加。

（2）腹膜透析：CAPD治疗糖尿病ESRF病人有许多优点，为不少专家所推荐。主要优点是：①对心血管系统影响小，血压控制较好；②对视网膜病变影响小，视力稳定或改善；③有利于中分子物质的清除；④可将胰岛素加入腹透液来控制高血糖。主要缺点为易诱发腹腔感染；腹透液每日丢失蛋白约6g，可导致营养不良。

血液透析和腹膜透析各有其优缺点，可根据病情、医疗条件选择。

糖尿病ESRF的透析时机应尽早开始，肌酐清除率降至15～20ml/min、血肌酐约530～710μmol/L（6～8mg/dl）即应开始透析治疗。

（3）肾移植或胰-肾联合移植：肾移植已不仅用于年轻的Ⅰ型糖尿病患者，也适用于无大血管合并症的Ⅱ型糖尿病。因环孢霉素的应用，肾移植的存活率有所提高，国外部分报道表明肾移植的五年存活率已较透析为高。胰-肾联合移植的报道显示二年存活率较单纯肾移植为高，部分患者血肌酐、糖化血红蛋白均恢复正常，病人生活质量好。

糖尿病患者接受肾移植的长期存活率仍较非糖尿病患者为低，主要原因为心血管合并症和移植后高血压，仍有待于进一步提高。

二、肾淀粉样变

肾脏是淀粉样变最常受累的器官之一，肾病综合征是肾淀粉样变的主要临床表现，后期可导致肾功能衰竭。随着诊断手段和认识水平的提高，肾淀粉样变已不再被视为少见病。根据统计，老年（＞

表 14-4-3 淀粉样变的生化和临床分类

生化类型	临床分型	备注
AL	原发性淀粉样变 骨髓瘤相关淀粉样变	免疫球蛋白轻链 kappa 或 lambda 可变区为主要成分
AA	继发性淀粉样变（类风湿，慢性感染等）	SAA 为前体，具有精-丝-苯丙-苯丙-丝氨酸为开始顺序的 76 个氨基酸
	家族性地中海热淀粉样变（肾病型）	
AF	家族性淀粉样变（神经病变）	前白蛋白，多数于 30 位缬氨酸为蛋氨酸所替代，也可为其它多种变异
AE	内分泌相关性淀粉样变，如甲状腺（髓质癌）	前降钙素（procalcitonin），存在与其它内分泌相关类型的淀粉样变
AS	老年性 老年心脏淀粉样变 孤立性心房淀粉样变 脑	前白蛋白（prealbumin）第 111 位亮氨酸为蛋氨酸替代 心房肽 Alzheimer 病的 β 蛋白（或 A4 蛋白）
AH	长期透析相关性淀粉样变	β2 微球蛋白

AL：淀粉样变轻链（kappa 或 lambda 链） AA：淀粉样变蛋白 A AF：家族性淀粉样变 AE：内分泌相关性淀粉样变 AS：老年性淀粉样变 AH：血液透析相关性淀粉样变 SAA：血清淀粉样变蛋白 A

60 岁）肾病综合征中 15% 的病因为肾淀粉样变，为老年继发性肾病综合征中最常见的病因。肾淀粉样变所致慢性肾功能衰竭接受透析治疗患者占透析人群的 0.6%～6.0%。

【分型与发病机理】

淀粉样变目前多采用生化成分和临床结合的分类方法，见表 14-4-3。

近年的研究证实，所有类型的淀粉样变类型中均含有 P 成分（也称淀粉样蛋白 P，AP）和氨基聚糖（glycosaminoglycans）。

AL 淀粉样变发生机理并未阐明，可能有一种单株骨髓瘤细胞可持续产生小的 kappa 或 lambda 轻链片段；或是 kappa 或 lambda 轻链由巨噬细胞裂解成小片段，这些轻链片段可自身聚合或与其它成分（如 AP、氨基聚糖）相互作用，形成多聚纤丝样结构沉积于组织。

血清淀粉样蛋白 A（SAA）微量地存在于正常人血清中，在组织损伤或炎症反应时可增加 100～1000 倍。内毒素、酪蛋白等可诱导单核细胞分泌白细胞介素 1（IL-1），它可刺激肝细胞产生 SAA。在淀粉样变患者，尤其在进展期，可有高浓度 SAA。单核细胞源性的丝氨酸蛋白酶裂解 SAA 成为淀粉样蛋白 A（AA），持续沉积于组织内形成继发性淀粉样变。此外，AA 降解能力的下降在淀粉样变发生、发展中也具有一定作用。

【病理改变】

尽管淀粉样蛋白的生化成分和来源不尽相同，但在染色和某些物理性状具有许多共同性：①可被刚果红染色成砖红色、偏振光下呈特有的绿色双折光；②HE 染色呈嗜酸性均质物，甲基紫有变色反应；③电镜下为直径 8～10nm、不分枝纤维丝状结构，排列紊乱、无规律；④经 X 线衍射呈 β 片层结构。晚近的淀粉样变肾脏病理学研究结果证实，AA 淀粉样变的肾脏受累率几乎达 100%，AL 淀粉样变肾脏受累率约为 50%，后者血管受侵犯可相当突出。

肾淀粉样变肾脏体积通常增大，但也可正常大小，后期可缩小。

光镜：早期肾小球系膜区呈无细胞性增宽，进而逐步发展为 GBM 增厚、血管腔闭塞，形成无结构的淀粉样物质团块。沉积的淀粉样蛋白 HE 染色呈均质浅红色，刚果红染色呈砖红色（图 14-4-10）。小动脉壁为淀粉样蛋白常见的沉积部位，肾间质、偶尔肾小管基底膜也可有淀粉样物质沉积。有时淀粉样蛋白沉积突出时，嗜银染色可呈类似膜性肾病所见的钉突样改变。病变较轻时可类似微小病变或轻微病变。

免疫荧光：抗 AA、抗 kappa 或 lambda、抗 β2 微球蛋白抗血清可与其相应的淀粉样蛋白呈阳性反应，具有鉴别类型的意义。IgG、IgA、IgM、C3、FRA、C1q 等有时可呈非特异性阳性反应，一般无特殊诊断价值。

电镜：具有重要的诊断价值。主要为特征性细纤维丝样结构，直径为 8～10nm，无分枝、呈紊乱无规律排列。常见于肾小球系膜区、GBM、小血管壁和肾间质（图 14-4-11）。当肾小球严重硬化，淀粉样物质已难以用刚果红染色证实；或淀粉样蛋白沉积较轻、病变较轻时，电镜超微结构观察成为

图 14-4-10 肾淀粉样变，肾小
壁大量淀粉样物

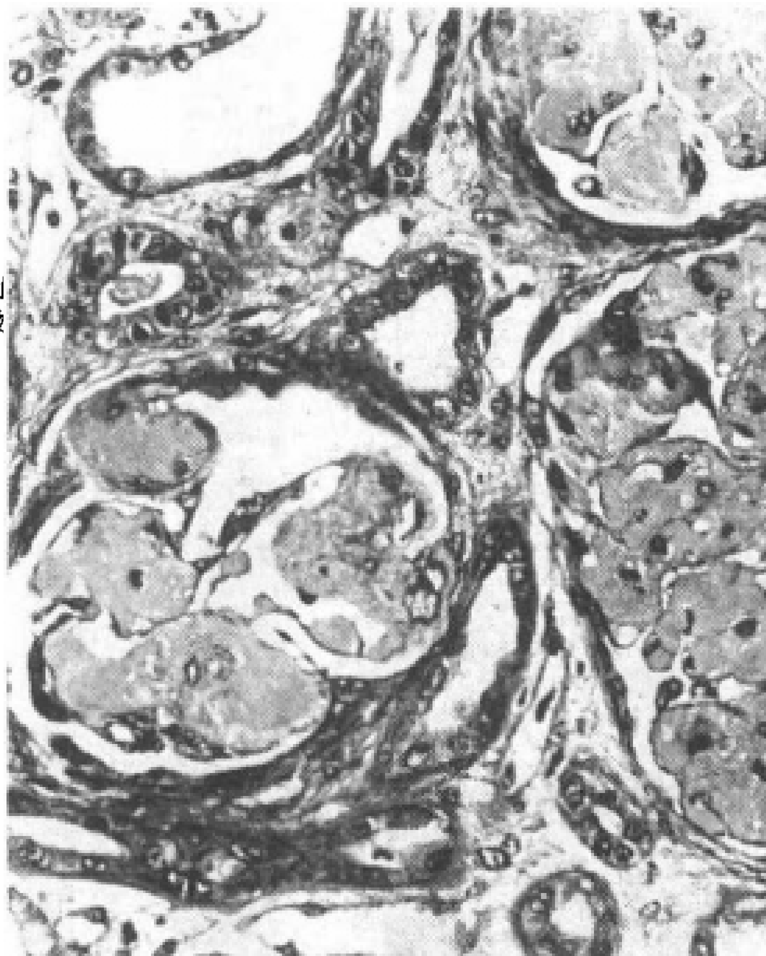


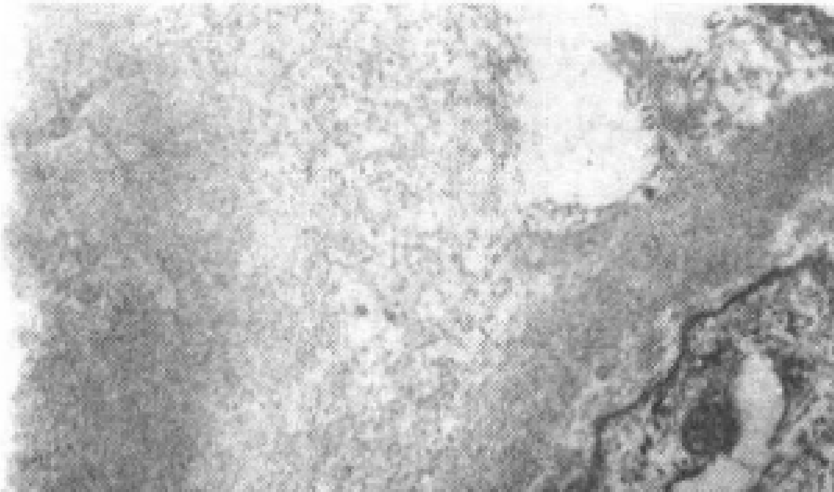
图 14-4-11 肾淀粉样变，肾小球系膜区及基底膜大量纤细的淀粉样纤维沉积
（电镜×14，000）

唯一或最重要的诊断依据。

【临床表现】

年龄多在50岁以上，男性多见。依据肾淀粉样变的临床表现可分为四个阶段：临床表现前期、蛋白尿、肾病综合征和肾功能衰竭。

蛋白尿是淀粉样变常见的早期临床表现之一，有研究显示淀粉样变确诊时有82%患者有蛋白尿。轻度蛋白尿可持续数年甚至10余年之久。肾病综合征是肾淀粉样变重要的临床表现，北医大一院报道经肾活检证实肾淀粉样变者中有57%患者呈现肾病综合征。国外的研究显示肾淀粉样变是老年肾病综合征的重要病因（13%～15%），属系统性疾病之首。一旦出现肾病综合征病情发展迅速，平均存活率为19月，预后甚差。部分肾病综合征患者可合并肾静脉血栓、加速肾功能恶化、偶可导致急性肾功能衰竭。肾淀粉样变患者可有镜下血尿，肉眼血尿罕见，如出现应考虑是否合并膀胱和输尿管



114.9～176.8μmol/L（1.3～2.0mg/dl）。肾功能衰竭和心血管疾患是淀粉样变患者死亡的最主要原因。

因肾间质、髓质小管周围直小血管等可有淀粉样物质沉积，少数肾淀粉样变患者可出现多尿、低比重尿等尿浓缩功能受损，极少数可出现肾性尿崩症。此外，也有少数病人出现肾性糖尿、肾小管酸中毒（Ⅱ型）等近端肾小管受损表现，偶见典型的Fanconi综合征。淀粉样变患者偶可出现高钾血症，可能因肾上腺受累所致醛固酮减少症相关。

淀粉样变高血压发生率较低，约为20%；肾功能不全的后期肾淀粉样变患者高血压发生率为35%，明显低于其它原因所致肾功能不全高血压的发生率。

【诊断与鉴别诊断】

肾脏是淀粉样变最常见和早期受累的器官，肾脏病理学检查是诊断淀粉样变的最可靠手段之一，据报道阳性率为85%～95%。虽至今无确凿证据说明肾活检易导致出血，但谨慎防治肾活检出血仍属必要。

凡有以下情况，应作进一步检查和必要时作肾活检以明确肾淀粉样变诊断：①有明确类风湿性关节炎或慢性感染性疾病（如结核、支气管扩张、骨髓炎等），出现蛋白尿或肾病综合征，尤其同时合并肝、脾肿大或心脏疾患（心衰、心律不齐、心脏肥大等）；②中老年患者不明原因出现蛋白尿、肾病综合征、慢性肾功能衰竭而呈肾脏体积增大者；③多发性骨髓瘤患者出现大量蛋白尿，特别是血清蛋白电泳有M蛋白和/或尿蛋白免疫电泳本周蛋白阳性者；④长期透析患者出现腕管综合征、关节病或溶骨损伤者。

肾淀粉样变诊断依赖于肾脏病理学检查，主要依据为：①刚果红染色阳性；②电镜可见8～10nm不分支的纤维丝样物质。

区别AA和AL肾淀粉样变除根据病史、临床表现外，肾组织免疫荧光或免疫组化（抗AA和抗轻链蛋白抗体）和两者对高锰酸钾氧化的抵抗性不同（肾标本用高锰酸钾处理后再进行刚果红染色，AL呈阳性、AA阴性）可资鉴别。

电镜下肾淀粉样变观察到纤维丝样淀粉样蛋白，必需与纤维样肾病（fibrillary glomerulopathy）、冷球蛋白血症、轻链肾病、触须样免疫肾病（immunotactoid glomerulopathy）等相鉴别，可依据肾淀粉样变刚果红染色阳性，而余者均阴性；此外，纤维丝的直径、形状和各自的临床及实验特征等有助于鉴别。

【治疗】

1. 特异治疗

（1）原发性肾淀粉样变：前瞻性研究结果显示应用马法兰（melphalan，0.15mg/kg·d）加强的松（0.8mg/kg·d）×7天，每6周1次，可使约1/3呈肾病综合征患者减少尿蛋白（部分患者尿蛋白消失）和多数肾功能稳定；也有研究显示马法兰加强的松联合治疗优于单独使用马法兰、强的松或秋水仙碱，延长患者存活期。但应注意较长期使用马法兰诱发白血病和异常骨髓增生的严重合并症。

（2）继发性肾淀粉样变：主要针对原发病治疗，对慢性感染性疾病（如结核、骨髓炎、支气管扩张等）抗生素合理使用，类风湿性关节炎合理治疗，常可减少尿蛋白、延缓肾功能恶化，全身症状减轻，甚至淀粉样变物质部分消失。

（3）家族性地中海热淀粉样变（AL型）：应用秋水仙碱治疗（1～2mg/d）有肯定的疗效，可使腹痛和发热消退，早期使用可阻止肾病综合征和肾功能不全的产生。

（4）血透相关性肾淀粉样变：应用高分子膜透析器可使血β2微球蛋白下降，有延缓和预防作用。

（5）其它：二甲亚砜（DMSO）体外试验和动物实验显示溶解淀粉样蛋白作用，有研究报道DMSO治疗（5g tid口服或静脉注射）对部分类风湿关节炎所引起的继发性淀粉样变可明显减轻疼痛、增加关节活动度，降低血SAA和C-反应蛋白；研究还显示减少肾间质炎症反应，改善肾功能。但也有不少无效的报道，故DMSO治疗淀粉样变、特别是AA型的确切疗效尚待进一步评价。

2. 一般性对症和支持疗法　对肾病综合征患者限盐、适当应用利尿剂，补充足够热量和维生素是必要的，应用利尿剂时应小心发生体位性低血压，试用有一定压力的弹力袜和紧身衣可能有一定防治作用。严重浮肿时，输入白蛋白暂时减轻浮肿，但不应常规频繁应用。肾功能不全进展期宜限制蛋白质摄入。

3. 肾脏替代治疗　血液透析和腹膜透析是肾淀粉样变慢性肾功能衰竭维持生命和提高生活质量的有效措施，透析治疗淀粉样变患者平均存活率各家报道相差甚远，一般认为较非糖尿病的其它疾病所引起的慢性肾功能衰竭的存活期短。血液透析应特别注意心脏合并症（心力衰竭、室性心律紊乱等）和低血压，前者可能与淀粉样变累及心脏有关，常为致死原因；后者除神经系统调节紊乱外，

可能与淀粉样变累及肾上腺相关，血透中低血压发生率甚高，不少作者建议因肾上腺受累所致低血压者应加用肾上腺皮质激素。腹膜透析对血液动力学影响小，理论上可增加轻链蛋白的排出似有一定优越性。

肾移植后一年约20%移植肾可再发肾淀粉样变，慢性排斥和不可逆的急性排异反应为肾移植失败的主要原因。与肾小球肾炎所致慢性肾功能衰竭接受肾移植患者的存活率相比，肾淀粉样变患者存活率明显低。故以往不积极提倡肾移植，但近年来又有上升趋势。

三、尿酸肾病

尿酸肾病系指尿酸产生过多或排泄减少形成高尿酸血症所致肾损害。一般将它分为：①急性尿酸肾病（acute uric acid nephropathy）；②慢性尿酸盐肾病（chronic urate nephropathy）；③尿酸结石。本文着重讨论"急性尿酸肾病"及"慢性尿酸盐肾病"。

欧洲透析移植协会（EDTA）的资料显示终末期肾衰由痛风所致者所占比例为0.6%～1.0%。国内随着人民生活水平的提高和饮食结构的改变，特别是蛋白质和富有嘌呤的食物摄入增加，尿酸肾病发病率增高，故尿酸肾病不应被视为少见病。国内的一些研究表明，尿酸肾病的误诊率可高达30%～40%，应引起重视。

【发病机理与病因】

嘌呤是核酸的主要组成成分，可由外源性富有核酸的食物分解而来，但主要为内源性体内核酸分解代谢产生。因人类缺乏尿酸酶，故尿酸是人类嘌呤代谢的最终产物。嘌呤代谢紊乱，内源性尿酸产生过多或尿酸排出减少，均可引起高尿酸血症，尿酸及其盐类沉积于肾脏导致尿酸肾病。故高尿酸血症不仅是痛风及尿酸肾病有诊断参考意义的生化指标，而且是重要的病理生理基础。

尿酸分子量为168，PK（解离常数）为5.4，在血液中以尿酸单盐（monourate）形式存在。37℃、血pH为7.4时尿酸饱和度为415μmol/L（7.0mg/dl），血浓度超过该值为过饱和，尿酸盐易析出沉积于肾间质，髓质深部更易发生，可能与钠浓度高相关。故血尿酸≥415μmol/L（7.0mg/dl），称之为高尿酸血症。

尿酸的溶解度与溶液的pH、离子强度（主要指钠离子浓度）等因素密切相关。因尿液中钠离子浓度明显低于血液，故尿液中尿酸的溶解度一般较血液中明显增高。尿pH变化较大，当碱性尿或碱性环境下（pH≥7.0）时尿酸呈解离形式（即为尿酸盐），最高溶解度为11896μmol/L（200mg/dl）；而酸性尿或酸性环境（pH=5.0）尿酸呈非解离形式（即尿酸），溶解度为892μmol/L（15mg/dl）、约为碱性尿时的1/10以下。故酸性尿时，尿酸易沉积于肾小管、特别是远端集合管和尿道。

70kg的男性在无嘌呤饮食情况下每日产生600～700mg尿酸盐，其中约2/3由肾脏通过尿液排出，其余1/3经胃肠为肠道细菌分解。故肾脏是尿酸排泌的主要器官，主要包括以下四个途径：①尿酸几乎可全部由肾小球滤过；②近端肾小管起始部（S1）重吸收（滤过尿酸的重吸收）；③近端肾小管中部（S2）分泌；④近端肾小管终末部的第二次部分重吸收（即分泌后重吸收）。亨利氏袢的升支和集合管也能对尿酸有少量的重吸收。故凡引起肾小球滤过率下降、近端肾小管对尿酸重吸收增加和/或分泌减少，均可影响肾对尿酸的处理，引起高尿酸血症。

高尿酸血症可分为原发性和继发性两大类，见表14-4-4。

表14-4-4　高尿酸血症与痛风分类

原发性（可能与遗传相关）
- 一、代谢性（产生过多）
  - 1. 特发性：占原发性10%
  - 2. 特异性酶缺乏：占原发性1%以下
    - ①1-焦磷酸-5-磷酸核糖（PRPP）合成酶活性增高
    - ②次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（HGPRT）部分缺乏
    - ③HGPRT的完全缺乏
- 二、肾性（特发性排出过少）：占原发性90%

继发性（获得性）
- 一、代谢性
  - 1. 核酸周期率加速：如慢性溶血、淋巴增殖性疾病、骨髓增殖性疾病
  - 2. 葡萄糖-6-磷酸酶缺乏（糖原累积病Ⅰ型）
- 二、肾性
  - 1. 急性或慢性肾功能衰竭
  - 2. 细胞外容积减少
  - 3. 药物或内源性代谢产物改变肾小管对尿酸的处理：如利尿剂、抗痨药物吡嗪酰胺、铅中毒、酮症酸中毒、乳酸酸中毒

【病理改变】

1. 急性尿酸肾病　大量呈双折光的尿酸结晶在肾小管管腔内（以集合管多见）、肾盂和尿道沉积，可形成梗阻并导致急性肾功能不全。此时，肾小管上皮细胞变性、间质水肿，病变以深部肾单位及髓质为重。

2. 慢性尿酸盐肾病　特征性的病理改变是无定形或针样尿酸盐结晶在髓质肾间质沉积及集合管内尿酸微结石。尿酸盐结晶可刺激炎症反应，呈现灶状炎症细胞浸润（单核细胞、淋巴细胞、浆细胞为主，有时可有异物巨细胞）及其后的纤维组织增生和包绕。后期呈弥漫性间质纤维化，肾小管变性、萎缩。因肾活检常并不能达到深部髓质部位，尿酸盐结晶有时并不能证实，故不用尿酸盐结晶来作为慢性尿酸肾病的唯一或必备的病理诊断标准。若无尿酸盐结晶发现，与间质性肾炎病理变化相似。

【临床表现】

1. 慢性尿酸盐肾病（又称痛风肾）　绝大部分为中老年男性，女性少见（约占5%）、多见于绝经后发病。少数病人有遗传家族史。痛风肾多伴有痛风关节炎和痛风石，但痛风肾的肾损伤程度与痛风性关节炎病变的严重性并不一定平行。所有病人早期均表现为尿浓缩功能减退，尿渗透压和尿比重下降，其后可逐步出现肾小球滤过功能下降，尿素氮、血肌酐升高，导致慢性肾功能不全。但一般发展缓慢，需10～20年左右。病人可因肾内或尿道尿酸盐结晶沉积、尿流阻塞，而继发感染，合并肾盂肾炎或尿路感染，细菌培养可呈阳性。

多数病人可有微量至轻、中度蛋白尿，尿蛋白定量一般不超过2g/24h。尿镜检可有镜下血尿和/或少量白细胞，若合并尿路感染或尿酸结石可明显加重。尿液常呈酸性（pH<6.0）。

病人常合并有轻至中度高血压、高脂血症，易产生肾动脉硬化和心血管疾病，往往成为参与和加重尿酸肾病的重要因素。

2. 急性尿酸肾病　常见于淋巴和骨髓增殖性疾病或恶性肿瘤，绝大多数发生于化疗后，偶可自发产生，主要由于大量细胞溶解、核酸分解，血尿酸短期急剧增高、可高达1190μmol/L（20mg/dl），尿酸排出也骤增。过高的尿酸负荷超过肾脏的清除能力，尿酸结晶沉积于集合管、肾盂和尿道，产生肾内、偶尔肾外梗阻，导致急性少尿性肾功能衰竭。如有细胞外溶量减少、尿流率降低、酸性尿等因素参与可诱发加重这一病变。

疾病初期，尿沉渣可出现尿酸结晶，可有镜下或肉眼血尿；尿尿酸/尿肌酐比值>1，有助于该病的诊断。

3. 尿酸结石　痛风患者尿酸结石发病率为正常人群的1000～2500倍。当尿尿酸超过6.5mmol/d（1100mg/d）和血尿酸>770μmol/L（13mg/dl），尿酸结石发病率各可达50%。较小的尿酸结石随尿排石，常不易被察觉，仔细观察尿中有鱼籽、细砂粒样结石；较大结石呈米粒、黄豆样大小。尿酸结石可引起肾绞痛、肾盂肾炎和肾盂积水等。单纯尿酸结石X线不显影，如合并钙盐沉积成为混合结石，X线可显示结石阴影。

【诊断与鉴别诊断】

中年以上男性，有高尿酸血症，特别伴有关节炎患者，出现尿浓缩功能减退、缓慢产生肾功能受损，轻度蛋白尿伴轻度尿沉渣改变（如镜下血尿和/或少量尿白细胞），应考虑到慢性尿酸盐肾病的可能。如有尿酸结石、尿尿酸增加>4.17mmol/L（700mg/d），可作出诊断。肾活检显示慢性间质性肾炎或肾小管-间质病变，支持慢性尿酸盐肾病的诊断；若证实肾间质或肾小管内有尿酸盐结晶可确诊。

应注意慢性尿酸盐肾病时高尿酸血症与慢性肾炎所致慢性肾功能不全引起的继发性高尿酸血症的鉴别。

【治疗】

1. 一般处理　调节饮食，肥胖者应减少热卡摄入、控制体重。减少摄入富有嘌呤的食物（如动物内脏、沙丁鱼、酵母等），蛋白入量应于1.0g/kg·d之内，多吃蔬菜，多饮水使尿量保持在2000ml/d以上，以有利尿酸排出。严格戒酒，防止血乳酸升高对尿酸排出竞争性抑制，以避免诱发痛风。可使用碳酸氢钠或碱性制剂碱化尿液，使尿pH维持在6.2～6.8，但不宜过分碱化使尿pH>7.0，以免钙盐沉积。

对合并有高血压、高脂血症患者应进行适当治疗。

2. 高尿酸血症的药物治疗

(1) 尿酸合成抑制剂：临床上通常采用黄嘌呤氧化酶抑制剂-别嘌呤醇来抑制尿酸合成、降低血尿酸。主要适应于高尿酸血症，普通饮食情况下尿尿酸排出量超过4.17mmol/d（700mg/d），促进尿酸排泄药物无效或不能耐受者，已有尿酸结石和/或痛风石形成者。初剂量为200～400mg/d，分二次口服；待血尿酸降至正常范围后可用维持量100～200mg/d，分1～2次口服。如患者肾功能不全，则应根据肌酐清除率相应减少剂量延长用药时间。用药过程中应注意别嘌呤醇的可能副作用，特别是可能引起间质性肾炎，其它如肝脏损害、骨髓抑制和胃肠道副作用等。

(2) 促进尿酸排泄药物：此类药物能阻止或减

低肾小管对尿酸的重吸收，从而增加尿酸的排泄。主要适用于高尿酸血症、尿尿酸排出在正常范围内，而肾功能基本正常和无肾结石者，以往有痛风性关节炎急性发作史者更为适宜。如肌酐清除率<20ml/min和已有肾结石者不宜使用，以免诱发或加重尿酸肾病（包括尿酸结石）。

1）丙磺舒（probenecid）：开始剂量为0.25、每日二次口服，第二周递增0.5g，直至1～2g/d，分3～4次服用（最大剂量不超过3g/d）。当血尿酸降至正常时可用维持量0.5g/d，分二次服用。主要副作用有胃肠道反应、皮疹和过敏，多至1/3病人因副作用而停药。偶见引起急性痛风发作。

2）苯溴马龙（benzbromarone）：作用机理同丙磺舒。有效剂量为25～100mg/d，每日一次，由于其毒性低，对肾功能不全者选用。副作用轻微，主要为胃肠道反应，发生率低。

3）苯磺唑酮（sulfinpyrazone）：为保泰松衍生物，但无抗炎作用。与丙磺舒合用有协同作用。开始剂量为100mg/d、分2次服用，逐步增加至300～400mg/d、分3～4次服用，最大剂量为800mg/d。副作用同丙磺舒，约1/4病人因副作用而停用。

服用促进尿酸排泄药物时应大量饮水、碱化尿液，以防止尿酸结石形成；并不宜与抑制尿酸排泄的药物，如利尿剂、水杨酸、吡嗪酰胺等同用。

3. 急性尿酸肾病的防治　白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤等患者接受化疗前24小时，开始服用别嘌呤醇。化疗期间应保持体内水化、使每日尿量达2000～3000ml，碱化尿液，必要时应用强有力的利尿剂如速尿来增加尿量。一旦急性肾功能衰竭（ARF）确立，应按一般ARF原则处理。

4. 慢性肾功能衰竭（CRF）所致高尿酸血症　CRF所致高尿酸血症常见，但痛风性关节炎和痛风石的发生率极低，据报道仅为0.5%～1%。CRF患者若无细胞外容积的减少，血尿酸多<594.8μmol/L（10mg/dl）。血肌酐升高与血尿酸升高不成比例，可能与以下原因相关：①残留有功能的肾单位尿酸排出增加；②尿毒症血清中分离出促进尿酸排出的物质—马尿酸盐（hippurate）；③肠道排出、分解尿酸增加。另外，CRF时肾皮质、髓质溶质梯度已不复存在，尿酸盐沉积的可能性很小。故一般学者不主张应用别嘌呤醇来预防痛风性关节炎和尿酸肾病的产生，CRF时促进尿酸排泄的药物已属无效和禁忌范围。目前提倡限制蛋白和富有嘌呤的食物的摄入，维持足够尿量、碱化尿，使CRF患者血尿酸维持在<594.9μmol/L（<10mg/dl）即可。

（章友康）

第三节　血液病相关肾脏病

一、多发性骨髓瘤肾损害

据国内外统计，多发性骨髓瘤肾损害发生率为60%～90%，肾功能衰竭为仅次于感染引起的主要死亡原因。

【肾损害的发病机理】

1. 轻链蛋白对肾小管损害　轻链蛋白由浆细胞合成，血浆中轻链蛋白以单体（分子量22kd）或双聚体形式存在。单体可自由地从肾小球滤过，双聚体的滤过率相当于菊糖滤过率的8%。血循环中kappa轻链主要以单体形式存在，而lambda轻链则主要以双聚体形式存在。正常情况下，99%从肾小球滤过的轻链由近端小管上皮细胞吸收，并在水解酶作用下分解，仅1%的轻链滤过（<10mg/24h）并由终尿排出。持续性本周蛋白尿往往提示恶性浆细胞病，但也偶见于非恶性疾病，详见附表14-4-5。尿中大量的本周蛋白（>4g/24h），提示骨髓瘤细胞>$10^{12}/m^2$。

表14-4-5　引起本周蛋白尿的原因

多发性骨髓瘤 隐匿性骨髓瘤 系统性轻链病（systemic light-chain disease） 原发性巨球蛋白血症 系统性淀粉样变 重链病（μ）（很少）	特发性本周蛋白尿（很少） 慢性淋巴增殖性疾病（很少） 意义未明的单株丙种球蛋白症（很少）（monoclonal gammopathies of underdetermined significance）

轻链蛋白对肾小管的损伤作用，主要包括以下两个方面：①轻链蛋白在机体脱水、血容量不足、酸性尿、高钙血症等情况下，易与Tamm-Horsfall糖蛋白（T-H蛋白）在远曲小管形成管型。②轻链蛋白对肾小管上皮细胞的直接损害作用。研究显示，把近曲小管上皮细胞与轻链蛋白一起孵育，肾小管上皮细胞许多正常代谢和生理作用，如糖原异生、有机阴离子的转运和Na-K-ATP酶活性等均明显受抑制。

2. 轻链蛋白在肾组织沉着　在多发性骨髓瘤和其它浆细胞疾病时，轻链蛋白可沉积于TBM，GBM和系膜区，导致轻链肾病。沉积的机理可能与轻链蛋白异常糖化和聚合特性相关。

3. 高钙肾病　引起高钙血症的主要原因有：

①瘤细胞直接破坏骨质，可释放大量钙质入血；骨髓瘤细胞可分泌破骨细胞激活因子（osteoclast activating factor，OAF），诱导破骨细胞活化，并引起骨质溶解和钙入血。②异常的免疫球蛋白增多可与钙结合，血中结合钙增加，但游离钙并不增加。经研究显示，约有25%～30%的多发性骨髓瘤患者有高钙血症。中、重度高钙血症常在严重肾功能不全，妨碍了尿钙排泄的情况下发生。有研究认为多发性骨髓瘤急性肾功能衰竭约半数是由高钙血症所诱发。轻度高钙血症早期主要可见肾小管上皮细胞变性、肿胀、坏死和钙沉着；严重或长期的高钙血症，钙沉积于整个肾脏，包括肾小管、间质、肾小球及肾血管，形成肾钙化及肾硬化。

4. 尿酸肾病　由于大量的瘤细胞破坏，尤其是化疗后，血中核酸代谢产物尿酸明显增加。若有肾功能不全，减少了尿酸排出，进一步加重了高尿酸血症。急性高尿酸血症尿酸结晶多沉积于远端小管和集合管，而慢性高尿酸血症尿酸多沉积于肾间质及髓质，尿酸肾病主要导致间质-小管病变及功能损害。

5. 肾淀粉样变　10%的多发性骨髓瘤可合并淀粉样变，绝大多数为AL型淀粉样物质组成。合并淀粉样变的多发性骨髓瘤患者大多数为kappa轻链类型。淀粉样变常累及肾脏，肾小球、肾血管和肾间质有淀粉样物质呈弥漫性沉积。肾淀粉样变以蛋白尿为突出表现，约3/4肾淀粉样变患者表现为肾病综合征，并常伴有肾小球滤过率的下降。

6. 高粘滞血症　产生高粘滞血症的原因有：①异常增加的血清M蛋白分子的不对称性；②异常增加的M蛋白与其它蛋白形成复合物；③M蛋白本身的聚集性和冷沉淀性；④M蛋白包被红细胞，使红细胞聚集，血液粘滞性增加、循环淤塞。是否产生高粘滞血症，主要由免疫球蛋白类型及M蛋白浓度所决定。易产生高粘滞血症的临床表现依次为异常增高的IgM＞IgA＞IgG。

高粘滞血症肾脏损伤包括肾小管浓缩功能减退、氮质血症，可有血尿，甚至导致肾静脉血栓形成等。

7. 肾盂肾炎　骨髓瘤患者全身抵抗力降低，加之肾脏局部可因梗阻（管型，结石）、钙盐、尿酸盐沉积等因素，患者可有反复发作性肾盂肾炎，从而加重了肾脏的损伤。

【病理改变】

1. 骨髓瘤肾病（骨髓瘤管型肾病，本周管型肾病）为多发性骨髓瘤最常见，具有特征性的病理类型。

光镜下可见大而致密、多为分层、数处可断裂，呈折光、透亮的蛋白管型，有时呈结晶状，管型周围常有异物多核巨细胞。这些管型常见于远端小管和集合管，偶可见于近端小管，图14-4-12。上述管型可被HE、PAS染成红色。远端小管常扩张、上皮细胞扁平，偶可见上皮细胞剥脱和肾小管基膜（TBM）断裂，间质内可有炎性细胞（单核细胞、浆细胞、淋巴细胞）浸润；近端小管萎缩和呈其它非特异性改变。约25%患者存在严重的间质纤维化。

图14-4-12　骨髓瘤肾病，肾小管内可见特殊的蛋白管型
（Masson×200）

免疫荧光主要显示上述管型部位有异常的轻链（kappa或lambda轻链）沉积，还可同时显示其它免疫球蛋白、白蛋白、补体、T-H蛋白和纤维蛋白原等沉积。

电镜下骨髓瘤管型多由结晶状物质或丝状结构的片段构成，有时出现细小颗粒状电子致密物，也可呈粗大颗粒样和针样结晶的混合体。

2．轻链沉积病（轻链肾病）　为多发性骨髓瘤累及肾小球的一种主要病理类型。轻链沉积病也见于非骨髓瘤的浆细胞患者，多发性骨髓瘤仅占轻链沉积病的50%。

光镜：Kobernick等（1957年）首次描叙了多发性骨髓瘤在无糖尿病情况下肾小球系膜区呈结节样硬化。其后的研究也显示轻链肾病肾小球内可有一个及数个系膜结节。多数情况下肾小球内细胞数目不多。肾小球结节部位HE，PAS染色呈强阳性，嗜银染色较弱，无淀粉样物质的染色特点。近年的研究证实，仅不足50%的轻链肾病系膜区呈结节样改变。在结节样和非结节样病理改变的轻链肾病的肾小球内，可有不同程度的系膜增生，局灶性、节段性毛细血管内皮细胞增殖性改变，毛细血管壁增厚，呈双轨征，扩张的毛细血管呈微血管瘤样改变，偶可见新月体形成等病理变化。约有10%轻链肾病肾小球在光镜下接近正常。

轻链肾病肾小管被累及，可表现TBM增厚，PAS染色显示清晰的双层，即内层为PAS强阳性，外层为弱阳性。也可见到肾间质纤维化和血管硬化。

免疫病理：是轻链肾病具有诊断意义的特征性变化。免疫病理研究证实，绝大部分轻链肾病都有异常单株轻链弥漫性呈线条样沿TBM、肾小囊壁和肾小球基底膜（GBM）沉积，偶可沿动脉和小动脉壁沉积，有时仅沿TBM分布。而在肾小球结节硬化区沉积强度最大。约80%患者为kappa轻链，20%患者为lambda轻链。

轻链肾病呈结节样肾小球硬化，与糖尿病肾病的结节性肾小球硬化在光镜下很难区别，必须用特异性抗轻链血清加以鉴别。

电镜：轻链肾病的超微结构特点是，GBM有连续的、电子密度不一的细颗粒样沉积物。它们特异性地沉积于GBM内稀疏层，有时在致密层；这些沉积物有时相当突出和显著，以至于与致密物沉积病（系膜毛细血管性肾炎Ⅱ型）相混淆。系膜结节内有散在分布的、不同密度的细颗粒状或细丝状电子致密物沉积。

某些作者报道，少数多发性骨髓瘤患者可同时具有骨髓瘤肾病和轻链肾病两种病理特征。

3．肾淀粉样变　约10%的多发性骨髓瘤可呈淀粉样变，绝大部分为AL型。有关肾淀粉样变的病理改变参见有关章节。

【临床表现】

本病的主要发病年龄为40～70岁，40岁以下罕见，仅占2%。男女比例约为2∶1。

1．肾脏受累表现

（1）蛋白尿和肾病综合征：绝大部分（>90%）多发性骨髓瘤患者有蛋白尿。蛋白尿可以是多发性骨髓瘤的早期唯一表现，无症状期可有数年，甚至长达20年。故对持续性蛋白尿的中、老年患者，一定要认真排除多发性骨髓瘤的可能。约65%～90%的骨髓瘤患者本周蛋白阳性。此外，多发性骨髓瘤患者尿中常有小分子肾小管性蛋白，如β2-微球蛋白，α1-微球蛋白和α1-酸性糖蛋白。

多发性骨髓瘤患者尿蛋白可从微量至10多克甚至更高。肾病综合征范畴的尿蛋白提示累及肾小球，应注意有无肾淀粉样变、肾静脉血栓和轻链肾病。

骨髓瘤患者血尿一般少见。若出现突发性血尿，应注意有肾静脉血栓、肾结石、高钙血症和高钙尿症及高尿酸血症等的可能性。

多发性骨髓瘤患者高血压的发生率与同龄正常人相似。

（2）肾小管功能异常：①远端小管功能不全：多饮、多尿、尿酸化功能和尿浓缩功能障碍（低渗尿和尿比重降低），甚至表现为肾性尿崩症。②成人Faconi综合征：主要表现为近端小管再吸收障碍，如糖尿、氨基酸尿、磷酸盐尿、重碳酸氢盐的丢失、尿酸增加，并可出现多尿、低血钾及高氯性酸中毒、肾性骨病（骨软化症）。具有典型的Faconi综合征在多发性骨髓瘤中并不多见，约<10%；但有近半数患者可有某种再吸收功能障碍。③肾小管酸中毒：血pH降低，血氯化物升高，尿pH增高。以近端小管酸中毒（Ⅱ型）为多见。

（3）急性和慢性进行性肾功能不全：高钙血症、体内脱水（如因腹泻、呕吐等原因）、肾毒性药物（如氨基甙类抗生素）、造影剂、高尿酸血症（特别是在化疗后）、高粘滞血症及严重感染等均可引起少尿、无尿，诱发急性肾功能不全。国内外报道多发性骨髓瘤急性肾功能衰竭的发生率为8%～9%。如及时去除诱因，多数患者可望获得恢复。

慢性进行性肾功能恶化更为常见，与轻链蛋白

密切相关，尤其在低尿流量。酸性尿的情况下，轻链蛋白易于与T-H蛋白结合，沉积于远端小管和集合管而导致骨髓瘤肾病，并可引起肾功能不全。此外，高钙血症、尿酸肾病、肾淀粉样变、高粘滞血症和肾盂肾炎，均可加重或诱发慢性进行性肾功能不全。肾功能衰竭是引起多发性骨髓瘤患者死亡的主要原因（仅次于感染）。

2．肾外表现　呈多系统、多样化、但以中度贫血和骨骼系统症状最为突出。详见“多发性骨髓瘤”。

【诊断与鉴别诊断】

1．诊断　典型病例诊断并不困难，主要依据为：①血浆蛋白电泳出现异常M蛋白，而正常的免疫球蛋白明显下降；②溶骨性损害；③骨髓涂片异常浆细胞＞10％。三项中至少二项阳性，结合临床即可作出多发性骨髓瘤的诊断。

2．多发性骨髓瘤及其肾损害的提示　凡具有以下表现和线索者：①50岁以上发病的肾炎或不明原因蛋白尿；②高免疫球蛋白血症及血沉显著加快；③与肾衰不相平行的贫血、出血倾向；④不明原因的成年人Fanconi综合征；⑤尿本周蛋白阳性或持续性圆盘电泳较大量的小分子蛋白；⑥不明原因的高钙血症或高钙尿症，伴肾功能不全。应认真做有关实验室和临床检查，排除多发性骨髓瘤的可能性，并与能引起以上情况的其它疾病相鉴别。

【治疗】

1．多发性骨髓瘤的治疗　早期化疗有助于降低尿蛋白滤过负荷、高粘滞血症，有利于减轻肾损害。目前，多采用联合化疗、短程间歇方案。具体方案剂量和选择原则可参考有关篇章。

2．对加重肾损害的防治措施

(1) 纠正高钙血症：高钙血症和高钙尿症是骨髓瘤患者急性肾功能衰竭的主要原因之一，并可造成其它脏器的损害，必需予以积极地纠正。高钙血症可应用以下措施：①如病情允许，可补充大量液体，使尿量保证2000～3000ml/d，必要时可加用利尿剂；②肾上腺皮质激素可抑制破骨细胞活化因子，以减少骨质破坏，并可降低肠道钙的吸收、增加尿钙排泄，从而降低血钙。强的松40～60mg/d口服，通常3～7天可使血钙下降；③降钙素100MRC单位，2次/d，肌注或静脉滴注均可，1～5天可使血钙下降；④光辉霉素25μg/kg体重静脉注入，1～2天可使血钙下降。但该药可使血小板减少，应予以注意；⑤若上述药物无效或紧急情况下，可采用低钙或无钙的透析液作腹膜或血液透析。

(2) 高粘滞血症处理：如病情允许可采用丹参、低分子右旋糖酐静脉滴注。必要时，可用血浆置换疗法，每次800～1200ml，每日或隔日一次。

(3) 防治高尿酸血症：特别在化疗时应密切观察血尿酸变化，并增加水分摄入、碱化尿（使尿pH维持于6.2～6.8）。如血尿酸升高时，应同时应用别嘌呤醇，抑制尿酸生成；别嘌呤醇剂量一般为300mg/d，口服（肾功能不全患者用量酌减）。

(4) 纠正脱水和水化：对腹泻、呕吐、胃肠道引流等患者应及时给予补充液体，避免细胞外液容量不足，并注意碱化尿。尽可能避免做静脉肾盂造影等检查，如实属必需，应在充分水化的情况下进行，并应选择非离子型造影剂。

(5) 泌尿系统及其它部分感染：应避免使用肾毒性药物（如庆大霉素、磺胺类），而选用无肾毒性抗生素治疗。

(6) 肾功能衰竭：急性肾功能衰竭应及时寻找原因、纠正诱发因素。必要时，可应用透析帮助患者渡过难关。慢性肾功能衰竭应控制骨髓瘤的发展，去除加重因素，并按慢性肾功能衰竭的一般原则处理。

二、溶血性尿毒症综合征

溶血性尿毒症综合征（hemolytic uremic syndrome, HUS）可由多种不同病因所致，以微血管性溶血性贫血、血小板减少和急性肾功能衰竭为临床特征，并具有特征性肾血管病理改变的一组临床病理综合征。常见于5岁以下儿童，为小儿、特别是婴儿急性肾功能衰竭的主要原因之一，如能及时诊断和合理治疗，不少患儿的肾功能可得以恢复；成人也可发生，常相关于感染、妊娠、药物和系统性疾病，预后较差。

【病因】

依据病因学可分为原发性和继发性，前者病因不明，后者则往往有较为明确的病因，根据是否由感染所引起将继发性HUS进一步分为感染性和非感染性两大类，见表14-4-6。

1．感染　为引起HUS最常见的病因，包括细菌、病毒、立克体等。

大肠杆菌0175：H7可产生志贺样毒素（shiga-like toxin）是引起以急性胃肠炎为先驱症状、与腹泻（多为血性）相关的HUS（diarrhea associated HUS, D+HUS）最常见的病因。D+HUS见于超过90％的儿童HUS和少于50％的成人HUS，D+

表 14-4-6　HUS 病因分类

特发性 HUS
继发性 HUS
（一）感染性：志贺样毒素相关（shiga-like toxin）：大肠杆菌 0175；H7 志贺痢疾杆菌相关
神经氨酸酶相关：肺炎双球菌
病毒：如人类免疫缺陷病毒、柯萨奇病毒、Echo 和腺病毒等
（二）散发的非感染性：
遗传相关、药物相关、妊娠相关、移植相关、系统性疾病相关、肿瘤相关

HUS 好发于夏季。研究显示志贺样毒素可与人类肾脏血管和肾小球内皮细胞表面的一种糖脂受体（GB3，galac-totriosylceramide）相结合，进而抑制蛋白合成和损伤内皮细胞。

肺炎双球菌和某些病毒可分泌神经氨酸酶，使红细胞、血小板及肾小球细胞表面的 T 抗原（Thomsen-Friedenreich antigen）暴露，在血浆中存在的抗 T 抗原 IgM 作用下，导致血小板与 RBC 聚集，并可能损伤肾小球内皮细胞。

2. 遗传　少数患者有明确家族史，依据遗传方式可分为常染色体显性和隐性遗传。前者多见于成年男性，常可有血栓性血小板减少性紫癜（TTP）样症状，可有恶性高血压和眼部病变，死亡率超过 90%；后者绝大多数为儿童，发病年龄大致相同，死亡率约为 60%、复发率较高。两者均以肾脏小血管病理改变为主。

3. 药物　口服含雌激素的避孕药、抗肿瘤药物（如丝裂霉素、长春新碱、5-氟尿嘧啶）和免疫抑制剂（如环孢霉素）。

4. 其它因素　妊娠，尤其是妊娠高血压、感染性流产、胎盘早期剥离、早期破水等情况易合并 HUS。SLE、系统性硬皮病等系统性疾病和恶性高血压可诱发 HUS。此外，新生物如胃癌、前列腺癌和移植肾也偶可引起 HUS。

【发病机理】

多种因素引起肾脏局部血管损伤和微血栓形成是 HUS 发病机理的关键。但究竟何种机理激发肾脏局部血管损伤和微血栓形成，仍有待于进一步阐明。目前研究多集中于以下几个方面：

1. 血管内皮细胞的损伤　正常情况下血管内皮细胞膜和血小板均负有阴性电荷、相互排斥，阻止血小板与血管内皮细胞反应。而且，血管内皮细胞表达血栓调节素（thrombomodulin），为高亲和性凝血酶受体，具有抗凝作用。内皮细胞可合成、分泌多种活性物质，如 PGI2、一氧化氮（NO）/内皮细胞源血管舒张因子（EDRF）、von Wilebrand 因子（vWf）和内皮素，调节循环细胞和血管壁之间相互作用，防止血栓形成。

志贺样毒素、神经氨酸酶和内皮素等均可造成血管内皮细胞损伤，脂多糖（LPS）、肿瘤坏死因子 α（TNFα）可使细胞对志贺样毒素更为敏感，内毒素、LPS 和 TNF 可协同细胞因子和中性白细胞的损伤作用。此外，内毒素可诱发 Schwartzman 反应引起肾血管内凝血、甚至肾皮质坏死。

PGI2、NO/EDRF 具有扩血管、抑制血小板凝集和血小板对血管的粘连作用，即有防止血管内血栓形成的作用。先兆子痫、内毒素等可使体内 PGI2 合成减少或降解加速；药物（如环孢霉素）、其它因素导致内皮细胞损伤使 NO/EDRF 合成减少，在 HUS 的发病机理中具有重要作用。

体外研究显示在内毒素刺激下内皮细胞分泌内皮素显著增加，内皮素是强烈的缩血管物质，使血流受阻，易形成微血栓。vWf 是血小板粘连于血管内皮下胶原生成所必需，损伤的血管内皮细胞和活化的血小板合成 vWf 增加，血循环中形成大的 vWf 的多聚体，可诱发血小板凝集，易形成微血管血栓。

2. 血小板活化　除了内皮细胞损伤及凝血启动引起血小板活化外，血小板聚集因子（PAF）在 TTP 和 HUS 发病机理中作用得到证实。研究提示感染诱发大的 vWf 多聚体形成，进而促进 PAF 的活性、并导致血小板聚集。

3. 活性氧产物对红细胞的损伤　通过膜脂质过度氧化对内皮细胞和红细胞造成损伤。近年的研究显示 HUS 患者红细胞超氧歧化酶（SOD）活性降低及磷脂酰乙胺醇含量下降，增加了红细胞对氧自由基损伤的敏感性。导致红细胞寿命缩短，加重了溶血。

4. 免疫机理　晚近的研究显示在儿童 HUS 急性期血清中（13/14 例）可检测到有固定补体的 IgM 和 IgG，两者能溶解培养的人脐带静脉内皮细胞，SLE、多动脉炎等结缔组织病可合并有血栓性微血管病，常与免疫性发病机理相关。

【病理改变】

肾脏是 HUS 的主要受累器官，肾脏的小动脉和肾小球毛细血管袢是主要受累部分，可分为血管型、肾小球型和肾皮质坏死三种病理类型。成人 HUS 以血管型病理改变为主，主要为入球小动脉、小叶间动脉及弓状动脉等血管受累。可见血管内膜

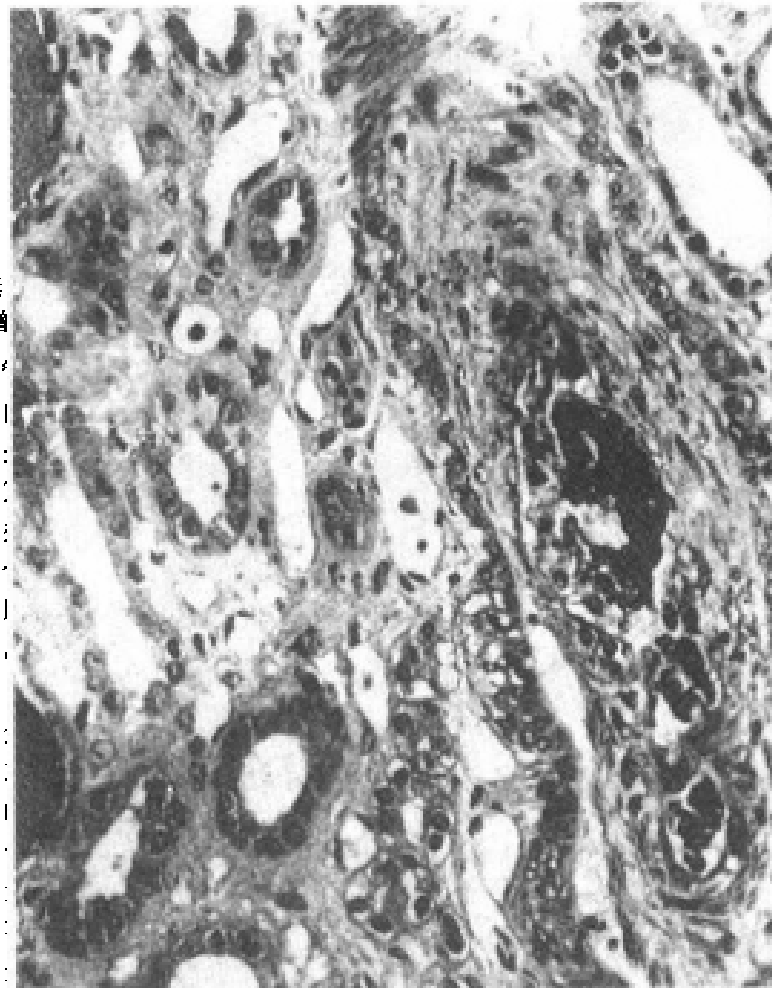


图 14-4-13 溶血性尿毒
动脉血栓形成，内膜增

水肿、粘液变性、肌内膜增生，纤维素样坏死和血栓形成，导致血管的狭窄和闭塞。较大动脉（如弓状动脉、叶间动脉）血栓形成、闭塞可引起肾皮质坏死。血管病变常伴肾小球缺血性改变（图 14-4-13）。

儿童 HUS 主要累及肾小球毛细血管，主要表现为肾小球毛细血管内皮细胞肿胀、内皮细胞下间隙增宽、充满绒毛状物质，呈现肾小球基底膜双轨征和增厚；毛细血管病变常与入球小动脉移行，有时出现微血栓和节段性纤维素样坏死，上述病变可导致毛细血管腔的闭塞。肾小球系膜区可增宽，但一般无细胞成分增多，系膜区可出现纤维丝样改变。

免疫荧光呈现纤维蛋白相关抗原常沿肾小球毛细血管壁、血管腔内和血栓部位呈阳性。IgM 和 C3 呈颗粒样可沉积于肾小球和血管壁。

【临床表现和实验室检查】

HUS 多见于儿童，特别是 5 岁以下的婴幼儿、好发于夏季，男女比例无明显差异。成人 HUS 以女性多见。儿童 HUS75%～100%为腹泻相关性（D+HUS），即有产生志贺样毒素的大肠杆菌或志贺痢疾杆菌感染，有典型的血性或粘液样腹泻的前驱症状，约于腹泻发作后一周出现血液和肾脏受累的临床表现。散发的、非感染性 HUS 可见于成人和儿童，可有上呼吸道感染的前驱症状或呈隐性发病。

1. 消化系统 早期的胃肠道症状是剧烈的腹痛、腹泻（通常为血性或粘液性）、呕吐、持续约 1 周（1～14 天）后出现典型的 HUS 三联征（微血

数病人为大量蛋白尿和肾病综合征。多数 HUS 患儿经多尿期后肾功能逐步恢复，成人 HUS 患者预后明显差。约有 10%～40%HUS 病人发展为慢性肾功能不全。

3. 血液系统 溶血性贫血表现为短期内、甚至数小时内血色素迅速下降，一般为 70～90g/L、严重者可达 30～50g/L。贫血程度与 ARF 严重性往往并不一致。最初几周，可反复发作。外周红细胞因血栓性微血管病及活性氧损伤，可呈现头盔样、面包圈样等异形红细胞及红细胞碎片。网织红细胞明显增加，可高达 20%、甚至更高。Cooms 试验一般阴性，血乳酸脱氢酶、间接胆红素增高，血清结合珠蛋白下降。

因外周血小板的破坏和寿命缩短，所有病人均有血小板减少，最低可降至50,000/mm^3，呈现出血倾向，表现为胃肠道出血、皮肤瘀斑、眼底出血等。血小板减少持续时间长短不一，一般为2周左右。外周血可见不成熟的血小板，骨髓相显示巨核细胞数目增多。

疾病早期白细胞可明显升高，可达20,000～30,000/mm^3。研究认为嗜中性白细胞计数明显升高者预后不良。

HUS患者一般凝血酶原时间、部分凝血活酶时间正常；纤维蛋白原一般正常或少于10%患者在疾病早期可轻度下降，纤维蛋白降介产物（FDP）可轻度升高，疾病后期纤维蛋白原可稍升高；凝血因子Ⅴ及Ⅷ因子一般正常。故不同于弥漫性血管内凝血（DIC）。

4. 中枢神经系统　约1/3患者具有中枢神经系统症状，如嗜睡、兴奋、行为改变、眩晕等，重症可有癫痫发作、轻瘫、共济失调、惊厥和昏迷等。除低钠血症、尿毒症和有时严重高血压等因素参与外，中枢神经系统如脑组织本身病变如出血、水肿和微血栓等形成，也可导致上述症状。中枢神经病变的严重性与预后相关。

5. 其它　心血管系统：60%HUS可有高血压，其中仅少数病人为严重高血压，并可伴视网膜病变。心力衰竭、心肌病、心肌炎和心包积液有时可发生，液体输入过多往往是心力衰竭的诱发因素。

肺部受累罕见，偶可发生成人呼吸窘迫综合征。

皮肤可有瘀斑、小血肿，黄疸一般不明显，但急性溶血期皮肤可呈柠檬黄色。

【诊断与鉴别诊断】

凡有腹痛、腹泻等先驱症状后约一周，出现微血管性溶血性贫血、血小板减低和急性肾功能衰竭典型的三联征，HUS的诊断可确立。微血管性溶血性贫血的主要特征为：血色素迅速降低、网织红细胞升高、末梢血涂片异形红细胞碎片、血浆结合珠蛋白下降和乳酸脱氢酶升高。血栓性血小板减少性紫癜（TTP）与HUS发病机理、临床表现及实验室检查有许多相似之处，两者有时鉴别甚为困难，以下几点可资区别的参考：①TTP主要发生于成年，而HUS主要发生于小儿；②TTP发热常见、神经系统受累较重，而HUS可缺如或较轻；③HUS肾脏受损明显重于TTP。

【治疗】

目前尚无特殊治疗。已有的HUS治疗报道一般为非前瞻性、无对照的治疗结果，加之HUS其本身预后的变异，绝大多数治疗方案难以得出明确的结论。由于对HUS急性期合理的处理，特别是急性肾功能衰竭的透析治疗，使病人死亡率已明显下降。

1. 支持和对症治疗　因为HUS患者往往呈高分解状态，补充足够营养是需要的。严重贫血（Hb＜60g/L），应输血，最好是红细胞悬液，但不宜过多和输入速度过快，以免引起高血容量和加重高血压。血小板输入可加重血栓形成，出现中枢神经系统和呼吸系统受累，使病情加重，故无特殊需要应尽量避免。积极控制高血压和及时处理水、电解质失衡。

2. ARF的处理　处理与一般ARF大体相同；透析适应证与一般ARF也基本相同，但强调早期应用。凡无尿＞24h，血钾＞6mmol/L，尿素氮和血肌酐迅速升高，水钠潴留引起左心衰竭，严重代谢性酸中毒，顽固性高血压等应尽早开始透析。腹膜透析首选，因它可避免肝素加重出血的倾向，对血液动力学影响小，有利于纤溶抑制物PAI-1的清除等优点。

3. 血栓性微血管病的治疗

（1）输新鲜血浆和血浆置换：近年的一些报道多认为有一定的疗效，治疗机理可能与新鲜冰冻血浆中含PGI2、抗氧化物和抗凝血酶Ⅲ的刺激因子，和/或补充了抑制血小板的聚集因子有关，血浆置换还可清除体内毒素（包括纤溶抑制物）。新鲜冰冻血浆初始剂量为40ml/kg·d，其后减半，至血小板计数恢复和溶血停止。重症患者也可试用血浆置换。因上述治疗价格昂贵，并有一定副作用，如传染性肝炎，故应谨慎使用、并应注意血浆输入量和速度。

（2）抗凝、血小板解聚和溶纤治疗：已有不少肝素、潘生丁和链激酶或尿激酶等治疗HUS的报道，但疗效不佳，肝素及链激酶等有出血、发烧、休克等危险，故不被推荐。最近报道应用去纤维肽（defibrotide）治疗HUS和TTP患者，其中多数病人（6/8例）肾功完全或基本恢复，8例患者神经系统症状和凝血异常全部恢复。

（3）肾上腺皮质激素：因加重体内高凝状态，疗效不满意，一般不主张应用。

（4）PGI2输入和Vit E：有少数PGI2输入对HUS早期有效的报道，但PGI2半衰期短、不稳定，限制了它的应用，尚待于进一步改进剂型。Vit E抑制脂质过氧化、清除氧自由基，抗氧化产

物的损伤及抑制血小板聚集，Powell等应用大剂量Vit E（1000mg/m²·d）治疗16例HUS患儿（其中11例重症），全部存活和肾功能全部恢复。显示Vit E良好的治疗前景，值得进一步进行前瞻性的治疗效果研究。

4. 肾移植 肾移植可应用于后期的、无活动病变的慢性肾功能衰竭患者，但已有移植肾复发HUS病变的报道。

（章友康）

参考文献

1. Cameren S, Davison AM, Grunfeld JP, et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford: Oxford University Press, 1992. 1041～1057
2. Ganeval D, Rabian C, Guerin V, et al. Treatment of multiple myeloma with renal involvement. Adv Nephrol, 1992, 21:347
3. Iggo N, Parson V. Renal disease in multiple myeloma: Current perspectives. Nephron, 1990, 56:229
4. Massy SG, Glassock RT. Textbook of Nephrology. 3rd edition, Maryland: Williams & Wilkins, 1995. 844～852
5. Schrier RW, Gottschalk CW. Disese of the Kidney. 4th edition, Boston: Little, Brown, 1993. 2063～2083
6. Siegler RL, Brewer ED, Pysher TJ. Hemolytic uraeamic syndrome associated with glomerular disease. Am J Kidney Dis, 1989, 13:144
7. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli, L, et al. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. Kidney Int, 1988, 33:1175

第四节 病毒相关性肾脏病

病毒性疾病是人类主要的感染性疾病。一些病毒与肾脏疾病的发生有关，如：水痘、麻疹、腮腺炎、亚急性硬化性脑炎、Echo、EB病毒、流感、乙肝、丙肝病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒、流行性出血热、柯萨奇病毒、腺病毒、传染性单核细胞增多症病毒等。病毒感染可引起肾小球肾炎、小血管炎、间质性肾炎及肾小管损害。其发病原理包括：①由病毒抗原及宿主抗体引起的循环免疫复合物；或病毒损害机体后释放的内源性抗原及宿主自身抗体形成循环免疫复合物；②病毒抗原与肾小球结构相结合及宿主抗病毒抗体原位免疫复合物形成；③病毒引起对宿主肾小球结构的自身免疫反应，如：引发自身反应T或B细胞；释放系列抗原；分子模拟；激活个体基因型特异网络反应等；④病毒激活细胞因子和/或细胞粘附因子；⑤病毒于肾脏及血管细胞的直接细胞病毒效应；⑥其它，如：低血容量、肌溶作用；溶血性尿毒症；肉芽肿损害；抗病毒药物肾毒性等。然而，迄今大部分病毒感染与肾脏疾病之间尚无确凿的证据表明其因果关系。

一、乙型肝炎病毒相关性肾炎

乙型肝炎病毒（HBV）是一种DNA病毒。HBV感染后由于病人的机体免疫状态不同，可以表现为无症状带病毒状态，或急、慢性、重型肝炎，也可以引起肝外组织病变、HBV相关肾炎（hepatitis B virus associated glomerulonephritis）即是其中之一。关于HBV引起肾炎发病的根据有几个方面：①某些肾炎类型，如膜性肾病人群中血清HBV携带率明显高于正常人群；②自1971年由肾炎病变的肾组织中检出HBsAg及HBcAg以来，目前肾组织中HBV标志物的免疫病理检测已成为我国一些肾脏病中心的常规工作；③HBV感染的肾脏病变有规律性，以膜性肾病为特点。当治疗或自然过程使HBV停止复制后肾脏病也有缓解；④动物试验给狒狒接种HBsAg可造成免疫复合物肾炎模型，并在肾组织中发现HBsAg。

本病最常见的病理类型是膜性肾病：其基本病理改变与原发性膜性肾病相一致，但光镜下不一定有钉突存在，而呈基底膜链环状变，并有较明显的系膜增生（图14-4-14），严重时广泛插入基底膜毛细血管袢，而呈系膜毛细血管型病变（Ⅰ型或Ⅲ型）。特染可见到较大的蛋白颗粒在肾小球广泛沉积，与免疫病理检查所见免疫球蛋白（IgG、IgA、IgM）及补体（C3、C1q）广泛颗粒状沉积及电镜下广泛的电子高密度沉积相一致（图14-4-15）。免疫病理检查发现HBV标志物（HBsAg、HBcAg、HBeAg），电镜还可见到病毒样颗粒及管网状包涵物。

此外，对于系膜增生性肾炎（包括IgA肾病及非IgA系膜增生性肾炎）与HBV的相关性尚无结论。有报告此类疾病时血HBV感染率高于正常人群，甚至于此类病人肾脏上发现HBV标志物。但这些发现缺乏规律性及重复性。另狼疮性肾炎病人的HBV感染率及肾组织HBV检查出率也明显高于正常。海洛因肾病时血及肾HBV标志物的检出率也明显高。严格地讲HBV相关性肾炎并不包括这些疾病。

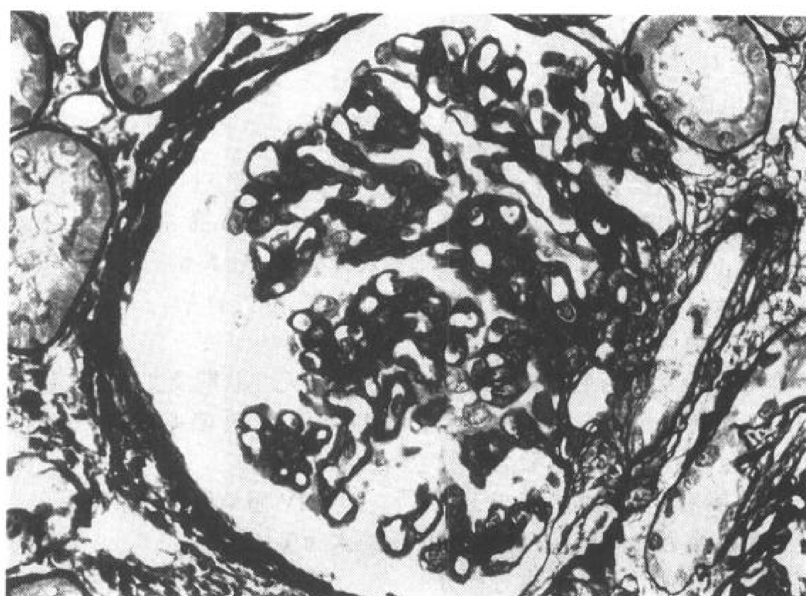


图 14-4-14　膜型乙型肝炎病毒相关性肾炎，毛细血管基底膜弥漫增厚，系膜组织增生，呈非典型膜性肾病形态（PASM×400）

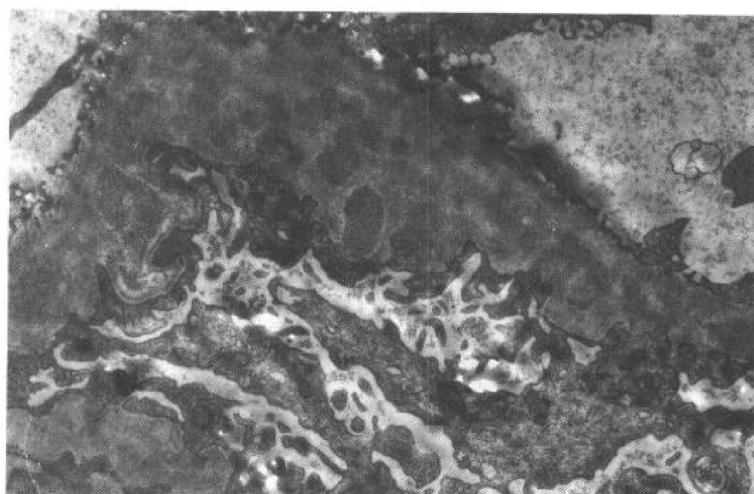


图 14-4-15　膜型乙型肝炎病毒相关性肾炎，毛细血管基底膜弥漫增厚，电子致密物多部位沉积（电镜×5000）

HBV 引起肝脏损害与病毒引起淋巴细胞细胞毒作用有关。此外，大量证据表明本病免疫复合物介导炎症过程的作用，在本病肾脏蛋白沉积物中可查见 HBV 标志物与抗体成分（IgG）共同沉积。近年来应用分子杂交技术于患者肾检出 HBV-DNA，提示病毒直接感染肾脏的可能性。

本病多见于儿童及青少年。据北京医科大学附一医院资料儿童膜性肾病中绝大部分为 HBV 相关肾炎；成人中年龄小于 50 岁者膜性肾病中本病为 70%以上；而 50 岁以上者本病只占 33.3%。本病以蛋白尿甚至肾病综合征为基本表现，并可伴有血尿（主要是镜下血尿）、高血压及慢性肾功能损害。半数病人伴血清补体 C3、C1q、C4 及 B 因子降低，循环免疫复合物阳性。

膜性肾病或系膜毛细血管肾炎病人的肾组织上如查得 HBV 抗原标志物阳性则可诊断为本病。单纯根据血 HBV 抗原标志物阳性及肾炎临床表现不能确诊本病，而很可能是原发性肾小球疾病合并乙肝病毒感染。如于系膜增生性肾炎病人肾组织上查得 HBV 抗原标志物，能否诊断本病尚无统一意见。

肾组织上HBV抗原标志物检测易出现假阳性，干扰诊断评价，宜选用抗体的F（ab）段试剂，作为一抗；并应设阳性、阴性对照。本病的病理表现（包括光镜、免疫病理和电镜）有时与狼疮性肾炎（Ⅱ型或Ⅳ型）很难鉴别。应结合临床综合判断。

抗病毒治疗，α干扰素，可能使HBV复制阴转，同时肾病的蛋白尿减少、血浆白蛋白回升、肾功能稳定，但效果不稳定，有待更多临床验证。皮质激素（强的松40～60mg/d）治疗，从理论上看可以延迟中和抗体（HBs抗体）之产生，并促进病毒复制，不利病情。但临床上常有用后使肾病综合征缓解，而不出现HBV复制的病例。故必需使用时应监测肝功能及HBV复制指标。细胞毒类药物因损伤肝细胞较重，不宜使用。儿童病人多能于一年左右随HBV抗原血症转换为抗体血症而自发缓解，故可不必急于应用皮质激素治疗。但也有部分病人随病程发展而终为慢性肾功能衰竭。

二、丙型肝炎病毒相关性肾炎

丙型肝炎病毒（HCV）是1989年发现的一种RNA病毒。目前已公认HCV可引起病程缓慢的进行性肝损害。慢性HCV感染特别是病程十年以上以及慢性活动性肝炎、肝硬变者可发展肝外免疫介导综合征包括混合性冷球蛋白血症和/或肾小球肾炎。

肾小球损害常表现为系膜毛细血管性肾炎。免疫荧光可见IgM、IgG、C3呈颗粒状沉积于肾小球毛细血管壁。电镜检查可于肾小球基底膜内皮侧及系膜区见到免疫沉积物，为含冷球蛋白样结构。患者循环免疫复合物、血清IgM型类风湿因子及冷球蛋白均阳性；且类风湿因子可与抗HCV的IgG抗体相结合、血清冷沉积物中有HCV-RNA及IgG抗体存在，而且冷沉积物中HCV-RNA比血浆中浓度高10～100倍，均证明本病是一种循环免疫复合物介导疾病。慢性肝病时网状内皮系统清除功能下降更加有利于循环免疫复合物于包括肾脏在内的各部分沉着。我们的研究于血HCV-RNA阴性的系膜增生性肾炎肾组织应用RT-PCR检查发现，肾组织上HCV-RNA阳性，首次提示病毒直接感染肾脏的可能性。

HCV相关系膜毛细血管性肾炎的临床表现为蛋白尿（常达肾病综合征范围），常伴慢性肾功能不全，常伴冷球蛋白血症。应用α干扰素2～12个月治疗后，随着血清HCV-RNA转阴、冷球蛋白转阴，患者尿蛋白减少、肾功能好转或稳定。

根据我国资料分析HCV感染与肾小球疾病（包括系膜毛细血管性肾炎）的关系尚无明确结论。

三、人免疫缺陷病毒相关性肾病

1984年于尸解发现获得性免疫缺陷综合征（acquired immune deficiency syndrome, AIDS）可累及肾小球，呈典型的局灶节段性硬化病变，而称之为艾滋相关肾病（AIDS-associated nephropathy），后因肾小球病变不仅出现于临床AIDS期，而且也出现于无症状期及艾滋相关综合征期，故如今常称为人免疫缺陷病毒相关肾病（HIV-associated nephropathy）。

HIV感染后肾受累发生于2%－10%病人，以黑人为多。

病理改变除呈典型的局灶节段性肾小球硬化之外，尚可见肾小球及间质血管内皮细胞胞浆中的管网结构、细胞浆及核内包涵体、肾小管上皮细胞及间质细胞中平行堆积物（parallel stacks）、试管-戒指样改变以及核小体病变，这些改变均可能与病毒感染有关，这些改变综合出现则有利于本病与原发性肾小球局灶节段性硬化的病理改变相鉴别。约半数左右病人同时伴有肾间质炎症细胞浸润及纤维化。此外，也有报告本病肾脏病理呈微小病变肾病、膜性肾病、弥漫性增生性肾炎、系膜毛细血管性肾炎及系膜增生性肾炎（包括IgA肾病）等改变，但此类病变与HIV感染的因果关系不肯定，目前大部分人不主张将之列入本病的范围之内，以免概念混乱。

临床上呈蛋白尿或肾病综合征。但其肾病综合征的特点为外周水肿较轻、血压升高不明显，可能与原发病引起腹泻、营养不良导致血容量较低有关。3/4以上病人伴有肾功能损害。肾衰发展速度不一：快者8～16周即可进入终末期肾衰，一般约4－6个月；也有1～3年才进入终末期肾衰者。但超声波检查时肾脏常增大。此外，本病治疗用药及终末期多器官衰竭均常引起急性肾小管坏死或急性过敏性间质性肾炎急性肾衰，临床上应注意鉴别。

诊断主要根据AIDS患者伴有蛋白尿、肾病综合征及肾功能损害时，应高度怀疑本病，肾活检可进一步明确诊断。

抗病毒治疗对HIV感染有一定疗效，但对已整合入细胞核的病毒已无效。故对肾脏病的治疗无肯定疗效。有报告认为第二代逆转录酶抑制剂叠氮胸苷（eidovudine, AZT）可防止肾小球病变的发

展，延缓肾功能衰竭。但肾功能衰竭时血清中AZT的半衰期延长3倍，应纠正用药剂量。皮质激素及细胞毒类药物对本病的疗效不肯定。出现机会性感染时选用的药物应小心避免肾毒性。应随时注意纠正体液平衡，保持肾脏血液供应。进行血液净化治疗可延长病人生命，但应密切注意预防HIV传播。本病肾移植后是否可能引起移植肾再发病、移植后的抗排异治疗等均尚无结论性意见。

四、流行性出血热肾综合征

这是一种由病毒引起的急性致死性肾脏病。1976年首先分离出致病病毒（Hantaan virus），以后又陆续发现二种相关的病毒。1987年由一严重病人的尿液中分离出病毒。国人用免疫病理方法于肾小球及肾小管上检出病毒抗原。本病于中国发病最多、流行最严重，好发于农村及生活条件差（鼠类猖獗）的城市，应引起高度重视。肾损害为流行性出血热的三大临床特征之一，主要表现为急性肾功能衰竭伴蛋白尿及血尿。及时、正确处置直接影响预后。

患肾增大，重量超过正常1～2倍。显微镜下病变主要累及小血管、肾间质及肾小管。小血管壁水肿、以至纤维素样坏死、血管周围单核细胞浸润。间质水肿、单个核细胞浸润、后期可有轻度纤维化。肾小管上皮变性以至上皮细胞萎缩、扁平，严重者呈广泛肾小管坏死；后期可见上皮细胞修复新生；肾小管腔中可见蛋白及细胞碎片，严重者堵塞管腔引起上端扩张。肾小球病变较轻，个别呈炎症增生与浸润，个别呈球囊上皮细胞肿胀及球周炎。

本病时肾脏受累的机理不清。可能由于病毒侵犯血管内皮或病毒引起变态反应（Ⅰ型、Ⅱ型）直接引起微血管广泛性损伤或内皮损害后激活凝血因子Ⅻ、释放组织因子及破坏的血小板释放第Ⅲ因子而引起弥漫性血管内凝血（见于半数病人）致成肾血管微血栓及微循环障碍，导致肾缺血。而全身性微血管病变及微血栓、微循环障碍又可引起全身性低血容量、低血压，而进一步降低肾脏血流灌注。肾血容量减少又可反射性刺激肾内肾素、血管紧张素系统分泌及活性增加，进一步收缩肾动脉、加重肾缺血。近年来，在肾小球、肾小管、肾间质广泛发现免疫球蛋白及补体沉着，结合患者循环免疫复合物增高，提示Ⅲ型变态反应也参与了肾脏损害。

流行性出血热的临床表现为发热、出血和肾损害三大特点。肾损害患者几乎全部表现为急性肾功能衰竭及蛋白尿。3/4病人呈镜下血尿、10%病人呈肉眼血尿。重症病人尿中可见纤维蛋白与细胞碎屑的凝块排出。病人自疾病早期（发热期）即有肾小球滤过功能损伤（肌酐清除率下降、血β2微球蛋白上升）及肾小管上皮细胞损伤（尿N-乙酰-β-D氨基葡萄糖苷酶、NAG增高）的表现，但此时尿浓缩功能尚维持，病人呈浓缩尿。约半数重症病人经过低血压期后出现经少尿至多尿期的典型肾小管坏死临床过程。严重肾受损的表现为：少尿；血肌酐大于8mg/dl（707μmol/L）和/或严重蛋白尿。常伴有严重的弥漫性血管内凝血表现。其它半数病人不经过少尿期直接进入多尿期。在这二个时期相应的水、电解质、酸碱平衡紊乱也常伴随出现。大多数病人于病程2～4周后即进入恢复期，此时，肾小球滤过功能已恢复，但肾小管浓缩功能需经过2～5个月逐渐恢复。也有若干病人遗留肾小管性酸中毒和/或尿浓缩功能障碍，迁延1～5年，此种病人肾脏呈纤维化瘢痕、镜下呈缺血性肾小球病变伴间质纤维化。近年来有报告本病呈慢性肾脏病伴高血压表现者。

流行性出血热的诊断依靠临床表现及特异血清抗体和/或病毒抗原的检查。肾受累的诊断主要根据临床表现。应注意与其它发热、出血性疾病伴药物引起的急性肾功能衰竭（肾小管坏死或过敏性间质性肾炎）相鉴别，特别是应注意在本病多尿期，恢复期过程中可因出血感染、脱水、治疗用药伴发与本病无直接关系的急性肾小管坏死或急性间质性肾炎，引起第二次肾衰，如不及时识别可导致死亡率增高。

流行性出血热起病早期抗病毒治疗能否减轻肾损害尚不肯定。但及时地抗休克、维持血容量及水、电解质、酸碱平衡及充分的热量供应、血小板输入，都肯定可以减轻急性肾功能衰竭的程度。早期（少尿期之前）应用血管紧张素转换酶抑制剂（如巯甲丙脯酸12.5mg，每日2～3次）或心得安（20mg，每日3次或钙离子拮抗剂：如心痛定10mg，每日3次）以缓解肾素-血管紧张素引起的肾血管痉挛可能对急性肾功能损害具有一定的预防保护作用。

一旦发生急性肾功能衰竭，处理同急性肾小管坏死。但本病于发热期及低血压期外渗到组织间隙的体液在少尿期已返回血管内，故此时血容量上升，易出现肺水肿，故更应严格限水。血液净化开始的指标同急性肾小管坏死，常可选用腹膜透析。本病的出血及血小板减少为血液透析治疗造成困

难，但除颅内出血外，均不是血液透析禁忌，可采用少量肝素化或体外肝素化或补给鱼精蛋白、输入血小板等方法支持透析治疗的进行。只要能够正确的采用以上支持疗法，绝大部分病人的急性肾功能衰竭是可以渡过的。

（王海燕）

参考文献

1. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. Kidney Int, 1990, 37:663
2. Johnson RJ, Alpers CE, Stehman-Breen C, et al. Pathogenesis of hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Nephrol, 1995, 1:11～15
3. Kimmel PI, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, et al. HIV-associated Immune-mediated Renal Disease. Kidney Int, 1993, 44:1327～1340
4. Siamopoulos KC. Virus-Related Acute Renal Failure: The clinical course and Outcome of Hemorrhagic Fever with Renal syndrome. Renal Failure, 1994, 16:303～312

第五章　肾小管疾病

第一节　近曲小管功能紊乱

近曲小管主要功能是重吸收，包括水、钠、氯、钾、钙、磷、HCO_3^-、葡萄糖、氨基酸及某些小分子蛋白。大多数重吸收是通过位于管腔刷状缘以及基侧膜上的不同载体（或通道蛋白）来完成。其它的途径有通过细胞间的联接部位（paraceller）以及通过胞饮作用（如某些蛋白质）。近曲小管功能障碍主要表现在对上述物质的重吸收异常，可表现为选择性对某一物质重吸收障碍，或多种物质重吸收异常。发病原因相当部分为遗传所致，也有许多为继发性因素（见表 14-5-1：近端小管功能障碍）。

一、葡萄糖在近端小管的转运及其障碍

（一）正常葡萄糖在近端小管转运

葡萄糖在肾小球的滤过几乎为 100%。近端小管滤液中的葡萄糖 99.95% 由小管上皮细胞通过其刷状缘重吸收回去。现已知该重吸收为主动耗能，与 Na 耦合的过程。葡萄糖的重吸收与其血浆浓度有密切关系，在一定的血糖浓度内，肾小管完全重吸收，此时尿液中几乎无葡萄糖排出；当血糖超过某一数值时，尿中葡萄糖的排泄与血葡萄糖浓度呈直线相关。该转折点称之为葡萄糖的最大重吸收值（TmG）。

近端小管葡萄糖的转运为酶促反应，具有该反应的特点：Km 值及最大反应速度 V_{max}。近端小管上皮细胞的管腔侧具有葡萄糖-Na 的同向转运体，由 622 个氨基酸组成，具有离子及底物的特异性。根皮糖苷可与其结合从而抑制葡萄糖的重吸收。分子生物学研究表明：肾脏近端小管细胞刷状缘具有两种葡萄糖-Na 转运体，分别为 G_1、G_2，前者有高亲和力（Km：0.35mM），位于外髓；后者亲和力较低（Km：6mM），位于外皮质，对根皮糖苷更敏感。葡萄糖-Na 转运的能量来源于管腔侧与上皮细胞间的 Na 浓度梯度差。而该梯度差的形成则由位于基侧膜上的 Na^+-K ATP_{ase} 的活性所建立。重吸收回小管上皮细胞内的葡萄糖则通过基侧膜上的转运体进入血循环。该转运蛋白与钠无关，除了

表 14-5-1　近端小管转运障碍疾病

疾　病	转运障碍	临床特征
典型胱氨酸尿（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型）	二碱基-胱氨酸转运	尿胱氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸增加，尿路结石，生长发育障碍
高胱氨酸尿	胱氨酸-半胱氨酸转运	尿胱氨酸增加
Hartnup 病	中性氨基酸转运	尿中性氨基酸增加（如苏氨酸、丝氨酸、组氨酸、丙氨酸等），糙皮样皮疹，生长发育障碍，发作性小脑共济失调
尿蓝布综合征	色氨酸（肠）转运	粪中色氨酸大量增加，尿中出现大量吲哚类代谢产物（如硫酸吲哚酸等）
亚氨基甘氨酸尿	亚氨基甘氨酸转运	尿中脯氨酸、羟脯氨酸、甘氨酸增加，预后良好
二羧基氨基酸尿（Ⅰ、Ⅱ型）	酸性氨基酸转运	尿中谷氨酸、天门冬氨酸增加，Ⅰ型可有生长发育障碍
肾性葡萄糖尿（Ⅰ、Ⅱ型）	葡萄糖转运	尿中葡萄糖增加，血糖及糖耐量正常，预后良好
葡萄糖-半乳糖吸收不良	肾及肠对葡萄糖半乳糖转运	粪中半乳糖增加，尿中葡萄糖增加，出现水样泻，营养不良
肾小管性高尿酸尿	尿酸转运	尿中排出大量尿酸，尿路结石
肾小管性低血磷佝偻病（XCH、HBD）	肾小管对磷重吸收	低血磷骨病，维生素 D 效果差
维生素 D 依赖症（Ⅰ型）	肾脏 1α 羟化酶缺乏	低血钙、低血磷，活性维生素治疗有效
特发性高尿钙症	肾小管钙重吸收	尿钙增加，尿路结石，骨质疏松，软骨病
近端肾小管酸中毒	泌氢（Na-H 交换）碳酸酐酶活性降低	尿 HCO_3^- 排出增加，代谢性酸中毒（高氯性），低血钾、低血磷，需大量补充碱性物质
Fanconi 综合征	多项转运	全氨基酸尿、糖尿、磷酸盐尿，低血钾，高氯性代谢性酸中毒，营养不良，生长发育障碍，晚期出现肾功能衰竭

在小管上皮细胞的基侧膜上存在外，在其它上皮细胞基侧膜及实质细胞的血管侧都有。现已知该转运体有四种亚型，其中第四种为胰岛素反应型。

（二）肾性糖尿

病因：

肾性糖尿为近端小管对滤液中葡萄糖的重吸收降低所致。按发病原因可分为原发和继发，前者为遗传所致，后者大多继发于慢性小管间质病变、肾病综合征、多发性骨髓瘤及许多药物和毒物的肾脏损害等。从临床表现上看，原发性肾性糖尿除葡萄糖在小管转运异常外，大多没有其它物质的转运障碍。表现为孤立性的尿糖阳性。而继发性大多伴有肾小管对其它离子或物质的转运异常，如氨基酸、寡肽、Na、重碳酸根等。

原发性肾性糖尿的遗传特征不甚明确，大多表现为常染色体隐性遗传，但也有表现为显性者。纯合子表现比杂合子严重。根据肾糖阈及TmG的不同，临床上分为A及B两型，前者表现为肾糖阈及TmG均降低，后者表现为TmG正常。

诊断：

单纯肾性糖尿的诊断为尿糖阳性，正常血糖及正常糖耐量，以及明显的家族史。鉴别诊断首先要考虑与糖尿病的区别，后者应有血糖升高及糖耐量试验阳性。有人认为肾性糖尿可能和糖尿病有关，在部分肾性糖尿患者中，后期出现糖尿病的临床表现。但大多数专家对此持否定意见。对于继发性肾性糖尿除上述表现外，尚有其它小管转运功能紊乱及原发病的表现。

治疗：

原发性肾性糖尿一般为良性过程，只有在饥饿或怀孕时可有明显的低血糖症状。对于无症状者一般不需治疗，如出现低血糖反应，予对症处理即可。预后良好。

二、肾性氨基酸尿

（一）正常氨基酸在近端小管的转运

正常肾小球滤液中的氨基酸绝大部分在近端肾小管重吸收（98%以上）。少量尿中氨基酸的排泄在量上存在很大差异，包括不同的氨基酸本身、饮食、年龄、肾脏的滤过及血中氨基酸的浓度等。此外，肾脏上皮细胞本身对某些氨基酸的氧化代谢（如谷氨酸在肾脏的代谢）对尿氨基酸的排泌也有影响。此种氨基酸尿称为生理性。

除了重吸收肾小球滤过的氨基酸外，某些进入小管液中的寡肽，在小管刷状缘肽酶的作用下，水解成各种氨基酸，并重吸收回血循环。

氨基酸在近端小管的重吸收和葡萄糖的重吸收相似，由刷状缘及基侧膜上的不同转运机制同时进行，前者通过与Na藕合的主动转运机制将氨基酸重吸收回上皮细胞内，Na的梯度差则由位于基侧膜上的Na^+-K^+ ATP_{ase}的不断工作所建立；后者也是通过载体介导的方式转运，和葡萄糖转运不同之处是该处的转运也和Na有关。

氨基酸的转运体根据所转运的氨基酸不同分成二大类：转运α-氨基酸及转运β-氨基酸。前者根据氨基酸的性质分为中性、酸性及碱性三种；后者包括β-丙氨酸、牛磺酸、胱氨酸及甘氨酸等。氨基酸的转运除与Na相关外，不同的氨基酸还需其它离子参与，如酸性氨基酸的转运需要有K^+的外流（包括谷氨酸在胞内聚集），β-氨基酸在刷状缘的转运需氯的参与（形成Na^--Cl^--β-氨基酸的复合体）。

（二）氨基酸尿

病理性氨基酸尿一般分为肾前性及肾性二类，前者见于苯酮尿症（溢出性）及高脯氨酸血症，高β丙氨酸血症（竞争性）；后者根据转运障碍的不同可分为单组氨基酸转运系统缺陷及多组氨基酸转运系统缺陷（见Fanconi综合征）。

1. 中性氨基酸尿——Hartnup病 该病为常染色体隐性遗传疾病。目前已知有三个等位基因。在1956年首先报告，发病率为1/15000～100000，男女发病情况相同。其主要障碍为近端小管上皮细胞以及小肠（主要是空肠）粘膜对中性氨基酸的转运（除亚氨酸及甘氨酸）。包括：色氨酸，亮氨酸，异亮氨酸，丙氨酸，丝氨酸，苯丙氨酸，酪胺酸等。

症状与体征：轻度患者可没有临床表现。神经精神症状包括发作性小脑性共济失调，某些患者可出现一些行为障碍，如情绪不定，幻觉，谵妄甚至痴呆等。上述神经精神症状的出现主要由于氨基酸在肠道的大量降解产物，由肠道吸收后超过肝脏的解毒能力，随后通过血循环进入中枢神经系统所致，如色氨酸降解所产生的吲哚及色胺，其它氨基酸所产生的各种胺类（苯乙胺、酪胺等）。色氨酸丢失过度导致体内烟酰胺缺乏，产生糙皮样皮症，该皮症见于身体暴露部位，阳光照射后更加重。10%的患者可出现生长发育障碍，表现为身体矮小，但尿中可出现大量上述氨基酸。如同时伴有小肠转运障碍则大便中可出现同样氨基酸。

治疗：增加蛋白饮食，以补充肾脏及肠道的丢失。一般病人在青春期后大都症状缓解。糙皮样皮

症的治疗可予烟酰胺补充。如出现神经精神症状，则应采取措施，以减少肠道胺的产生，如限制或禁蛋白饮食，肠道清洗（口服新霉素，灌肠等）。

2. 胱氨酸尿 该类疾患为典型的遗传性氨基酸转运疾病，为常染色体隐性遗传。其障碍为肾脏近端小管上皮细胞刷状缘对二碱基氨基酸（胱氨酸，精氨酸，鸟氨酸及赖氨酸）的转运体系障碍，发病率为1/15000，男女比例相同。

症状和体征：临床表现主要有二部分：即尿路胱氨酸结石的症状以及氨基酸丢失过多所致的生长发育障碍。

胱氨酸在酸性液体中溶解度很低，在尿中易形成结石，临床上可出现肾绞痛，血尿，尿感等症状，严重时可出现尿路梗阻，肾功能衰竭等症状。此外尚有少部分病人可同时伴有高尿酸血症，遗传性低钙血症，血友病，遗传性胰腺炎等。

实验室检查：尿中可有胱氨酸结晶，在光镜下呈现六角形扁平状。可用氰化硝普盐试验（cyanidenitroprusside）检测尿中胱氨酸的存在与否，如出现深樱桃红色则为阳性，但该试验在同型胱氨酸，丙酮酸及某些药物存在时可出现假阳性。肾脏B超及X光检查可显示肾结石的存在。

治疗：该病无特异治疗方法，主要针对结石的产生，排石以及各种并发症。预防结石产生的方法有：多饮水，碱化尿液，低蛋氨酸饮食等；D-青霉胺可减少尿中游离胱氨酸，此外尚可与胱氨酸作用生成可溶性复合物从尿中排除，从而防止结石形成，但应用过程中需考虑青霉胺的毒性反应，如骨髓抑制，皮疹，肾脏损害等。一旦肾结石已形成可考虑体外震波碎石，溶石等措施，必要时采取手术取石。如出现尿路感染，尿路梗阻，肾功能损害时应采用相应的治疗方法。病人的预后与肾功能受损程度密切相关。

3. 赖氨酸尿-蛋白质不耐受 该症为常染色体隐性遗传，非常罕见。男女比例相同。为除胱氨酸以外的二碱基氨基酸转运障碍，包括赖氨酸、精氨酸及鸟氨酸。障碍有二种：阳离子氨基酸及含阳离子氨基酸的寡肽在肠道转运；肾脏基侧膜对阳离子氨基酸的转运。生化改变为肝脏尿素环代谢障碍（精氨酸、鸟氨酸缺乏所致），导致血氨增高，血BUN低下。此为蛋白质不耐受，蛋白进食后所分解的氨不能在肝脏解毒。杂合子一般无症状，纯合子症状包括生长发育，智力发育障碍及高氨血症表现，厌恶蛋白饮食，肝脏肿大，进大量蛋白后出现发作性昏迷等。治疗包括有高氨血症时限制蛋白饮食（$<1.5g/kg\cdot d$）；口服胍氨酸或静脉补充精氨酸，胍氨酸等，因胍氨酸能代谢转换为精氨酸和鸟氨酸。

4. 亚氨基甘氨酸尿 该组疾病是在应用色谱技术在尿中检测时发现异常，病因是由于肾小管上皮细胞对甘氨酸，脯氨酸及羟脯氨酸转运障碍。该疾患为常染色体隐性遗传，发生率约1/15000，见于新生儿，六个月后可消失。病人一般无临床症状，预后良好。无需治疗。根据转运体障碍不同，分为选择性和共同性，可伴有肠道转运障碍。

5. 酸性氨基酸尿 为常染色体隐性遗传，是肾小管上皮细胞及空肠粘膜对二羟基氨基酸（谷氨酸，天门冬氨酸）的转运障碍，一般无临床症状，如伴有肠道吸收障碍者可出现发作性低血糖。治疗可选用谷酰胺。

第二节 肾性尿崩症

肾性尿崩症（NDI）是一先天性或获得性疾病，其下丘脑对抗利尿激素（ADH）分泌正常，但肾小管对其反应异常，因此尿液不能浓缩。临床上表现为排出大量低渗性尿液、烦渴，对注射垂体加压素不起反应。

【病因及发病机制】

正常ADH由视上核、室旁核合成而后转运并贮存在垂体后叶，其情况已于第二章中详述。肾脏皮质部和髓质部集合小管均有V_2受体，当ADH作用后通过许多途径使细胞内环磷酸腺苷（cAMP）水平升高，后者可作用于水通道蛋白使集合小管对水通透性明显增加，尿液被浓缩。

先天性肾性尿崩症为一X染色体相关性疾病，遗传障碍现已发现并定位于X染色体长臂顶端，主要为男性发病，女性可以为携带者，偶尔也可发病。近来在许多NDI家族中发现编码V_2受体的基因畸变，从而当血管加压素（AVP）与V_2受体结合后，不能充分刺激腺苷酸环化酶及cAMP的产生，许多实验证实此类病者仅有V_2受体障碍而无V_1受体障碍。

获得性NDI较先天性更多见，药物中以去甲金霉素为多，它可抑制腺苷酸环化酶活力，使cAMP产生减少。动物实验中证实锂剂可以干扰髓质集合管中cAMP的产生。除上述原因外，长期低钾可能通过刺激前列腺素的合成而抑制AVP诱发的水重吸收。此外持久尿路梗阻、高钙血症、镰状细胞贫血、多囊肾、肾盂肾炎，以及淀粉样变等都

可能产生 NDI。

【临床表现】

以多尿、多饮为主，尿量在 NDI 中一般不如中枢性尿崩症者为多，大多在 3000～5000ml/日之间，尿渗透压甚低，常在 300mOsm/kg 左右，注射 AVP 后仍无改变，此为与中枢性尿崩症鉴别的特点。如果病人口渴调节机制正常，一般血钠正常；如果因种种原因不能充分饮水（例如小儿、昏迷等），可以出现高钠血症，时间长久可导致脑部损害。

【诊断和鉴别诊断】

根据临床表现、实验室检查，一般不难确诊。遗传性者可有明显家族史；继发性者可有原发性的临床特征。鉴别诊断主要考虑与中枢性尿崩症（CDI）及精神性多饮多尿鉴别。此外还需与糖尿病作鉴别。CDI 对加压素反应良好，血 AVP 水平低下，可有其它中枢神经系统损害征象。糖尿病人可有血糖升高、尿糖阳性以及糖耐量试验异常。精神性多饮多尿与精神因素密切相关。

【治疗】

无特殊治疗。噻嗪类利尿剂可以试用，同时限制钠摄入，部分病例可使尿量减少 50%，这是因为用后造成血容量减少，近端肾小管对 Na^+ 重吸收增加，到达远端的水分也可稍减少使尿量减少。锂剂引起者停药后部分病例可以好转，低钾、高钙引起经处理后也可能有所好转。有报道应用前列腺素（PG）抑制剂及氨氯吡脒（amiloride）可能有一定效果，可试用。

第三节 复合肾小管转运缺陷病（Fanconi 综合征）

Fanconi 综合征为非选择性近端小管转运障碍所致的临床疾患，多为遗传性疾病，也可继发于其它疾病如：干燥综合征、肾淀粉样变、多发性骨髓瘤、营养障碍：维生素 D 缺乏、恶性贫血、毒物或药物如汞、铅、镉、过期四环素、6-巯基嘌呤等。遗传性可分为三类：①果糖不耐受；②体内正常所需物质过高如糖原、铜、胱氨酸、酪氨酸等；③尚未发现明确毒性的如 Lower 综合征，Basby 综合征等。

【临床表现】

以各种氨基酸尿、糖尿以及尿中多量的 K^+、P^{3-}、碳酸氢盐的丢失等为主。可有肾小管性蛋白尿。临床上可出现电解质及酸碱平衡紊乱的各种症状，如低钾时的肌无力、软瘫等，低钙时的手足搐搦、骨代谢障碍（骨痛和骨畸形）等。可伴多饮多尿。儿童患者可出现发育障碍，佝偻病等。

此外，根据各种不同的病因，尚有其他特异表现，如在 Lower 综合征，有眼及脑症状，在肝豆状核变性，也有肝及眼的病变等。

【治疗】

对症处理及针对各种继发性疾病的治疗。前者主要为补充如碱性物质、钾、钙、磷等。

第四节 肾小管对盐类转运影响

肾脏对盐的转运受下述影响：药物如利尿剂。肾小管与肾血管之间的相互关系（肾脏血流动力学）。盐皮质激素的作用以及肾小管对盐皮质激素的反应性。这些因素的异常导致肾小管对盐类转运障碍。

一、失盐性肾炎

该病为肾脏对钠的大量丢失，常继发于各种疾病，如慢性肾盂肾炎、肾囊性病变、梗阻性肾病等。其特征是由于肾小管上皮细胞损害后产生对醛固酮反应的耐受，对 Na^+ 及 Cl^- 的重吸收明显下降，大量从尿中排泄，临床上主要为钠大量丢失所致的各种表现；如血压下降，循环衰竭，低血钠，严重时休克等。除尿钠增高，血钠下降外，可伴代谢性酸中毒。治疗应补充大量钠盐。

二、Bartter 综合征

该综合征是一不明原因的低钾伴代谢性碱中毒，伴有高肾素高醛固酮血症的疾患。肾脏病理表现为球旁器增生。无高血压及浮肿。1962 年由 Bartter 所首先报道。大多数患者为年轻人，男女均可发生，为常染色体隐性遗传。除低血钾外，患者对缩血管物质反应低下，尿浓缩功能低下，对 AVP 耐受，尿 PGE_2、前列环素、激肽、缓激肽的释放均增加。

根据年龄及不同的表现可分为二类：经典 Bartter's 综合征及 Gitelman 综合征。前者大都在 6 岁以前，生长及智力发育障碍明显，多饮多尿，尿浓缩功能下降，高尿钙，血镁基本正常或轻度下降。该障碍主要位于髓质部的亨氏襻粗升支。后者年龄较大，甚至为成年人，低镁血症明显，尿钙排泄减少，尿浓缩功能基本保存。病变主要在皮质部。

【发病机理】

对该综合征的发病机理有多种解释：包括细胞膜钠转运障碍、PG/激肽系统的过度生成，近端小管转运障碍以及亨氏襻 Cl-重吸收障碍。后者目前较为大家所接受。由于亨氏襻对氯重吸收减少，导致 NaCl 大量丢失，使细胞外液量（ECF）下降，继发性刺激肾素-血管紧张素-醛固酮兴奋及肾小球旁器增生；亨氏襻重吸收减少使流经远端 Na^+ 增加，促进 K^+ 及 H^+ 的分泌，从而致低钾及代谢性碱中毒。最近发现：PG 可抑制亨氏襻上升支对氯的重吸收，可能在发病机制中有一定作用。

【临床表现】

该综合征的临床表现主要为低钾，代谢性碱中毒及其它电解质紊乱所致。如全身肌无力，手足搐搦，患儿可有发育迟缓，佝偻病等表现。大部分患者有夜尿、多尿、烦渴等。

【诊断】

有上述表现及实验室的特异检查以及肾脏病理活检示肾小球旁器肥大或增生即可诊断。鉴别诊断需考虑呕吐，利尿剂（特别是襻利尿剂）及泻药所致的电解质紊乱，尿氯的检测有助鉴别。

【治疗】

主要为纠正低钾，包括补充钾盐，大剂量保钾利尿剂，抑制 R-A 系统（心得安，转换酶抑制剂）以及 PG 抑制剂。

三、Liddle 综合征

为家族性遗传疾病，可能为常染色体显性遗传，又称假性醛固酮增多症。在 1964 年首先报道。该病的临床特征为高血压，低钾及代谢性碱中毒。临床表现和原醛很相似，但血醛固酮水平低下，血中非醛固酮的盐皮质激素也没有发现增高，唾液中 Na/K 的比值也不提示为盐皮质激素活性过高所致；应用醛固酮合成抑制剂或拮抗剂并无显著效果，凡此种种均说明该疾病并不是盐皮质激素过高所致。

【发病机理】

该病的发病机制尚不清楚，以往认为可能是肾小管对钠转运异常所致，但晚近发现病人红细胞膜上也有类似障碍，推测本病可能是由于遗传所致全身性钠转运障碍。该异常在肾脏表现为远端小管对 Na、K 的转运，转运蛋白包括与膜结合蛋白，调节蛋白及对百日咳毒素起反应的 G 蛋白。最近发现在 Liddle 患者中，转运体蛋白的 β-亚单位的基因发生突变，可能是该综合征的发病原因。

【治疗】

包括限盐，补钾；应用氨苯蝶啶及氨氯吡咪可纠正低钾，并使血压降至正常。

第五节 肾小管性酸中毒

肾小管性酸中毒是指主要由肾小管泌 H^+ 功能障碍而导致酸中毒的临床情况。通常不指因为肾脏功能降低而导致总酸排泄过少的情况，也不包括因为产酸过多肾小管相应不能将体内酸充分排出。本病一般阴离子间隙（AG）正常。

正常肾脏对酸碱平衡的调节及其机制已于第二章有关内容中详细讨论，此处不拟赘述。临床上根据发病机制不同，将本病分为Ⅰ型（远端）、Ⅱ型（近端）两大类，其中远端中因醛固酮缺乏或耐受而致表现为高 K^+ RTA 者称为Ⅳ型肾小管性酸中毒。上述各型又分为各种亚型。还有人将Ⅰ型中伴有明显 HCO_3^- 丢失者分为第Ⅲ型 RTA。本节主要就Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ型三大类型病因，发病机制及诊断治疗进行概述。

一、Ⅰ型（远端）肾小管性酸中毒

Ⅰ型 RTA 是指因远端肾单位酸化能力缺陷，导致 H^+ 排泄不足而产生的代谢性酸中毒，其特点为尿 pH 值在代谢性酸中毒时不能下降（常 > 5.5），同时伴有低 K^+，高 Cl^- 血症。

【病因与发病机制】

下列机制可以造成远端肾小管泌 H^+ 过少从而诱发 RTA 发生：

1. H^+ 泵障碍　正常该泵位于皮质以及髓质集合小管的插入细胞，在 ATP 供能情况下可以将 H^+ 直接转运到管腔，各种原因导致的 H^+ 障碍可以产生 RTA。

2. 管腔电负性下降　H^+ 泵泌 H^+ 除泵活力决定外，还与该处管腔电负性情况有关。管腔电负性增加，泌 H^+ 加快，反之则减慢。皮质部位的集合小管主细胞在醛固酮作用下可以重吸收 Na^+，直接使该电负性增加，该处 Na^+ 重吸收因各种原因而减少时，也可造成 RTA。由这种原因所致的称为电压依赖性障碍。电负性下降的机制可以因①Na-K ATP 酶活力不够。该泵位于基底侧，可以将细胞内 Na^+ 转运到细胞外，由此造成的管腔和细胞内 Na^+ 的梯度差，有利于 Na^+ 重吸收。当活力因各种原因障碍时可造成 RTA。②血容量严重

不足，滤过的 Na^+ 大多在近端肾小管重吸收，到远端很少，重吸收也少，电负性下降。由于 K^+ 从细胞内向管腔分泌也依赖于该电负性，因此常同时可以有排 K^+ 的减少。在容量不足所致者则 Na^+ 大量被吸收，但因该端小管分泌 H^+ 仍有障碍，K^+ 分泌出相对过多，此时则可表现为低钾。

3. 膜通透性障碍　集合小管所分泌 H^+ 在管腔中积聚，可以造成管腔与细胞外液间极高的 H^+ 梯度，其程度可高达 250～1000 倍，但是该处细胞间紧密联合处 H^+ 相对不透过，因此该梯度可以维持。某些药物例如二性霉素 2 可以增加该处膜的通透性，使已分泌的 H^+ 倒流回细胞外液，由此原因形成的 RTA 称之为梯度缺陷（gradient defect）型 RTA。

造成Ⅰ型 RTA 的原因见（表 14-5-2），其中自身免疫性疾病中以干燥综合征出现率最高。曾有人报告肾活检并应用免疫组化方法证实皮质集合小管插入细胞缺乏 H^+ ATP 泵。镰状细胞贫血及梗阻性肾病出现 RTA 者，常常合并有血 K^+ 过高，可能与病变特别容易损害集合小管基底侧 Na 泵有关，使 Na-K ATP 酶活力降低，使 Na^+ 重吸收减少，同时对外髓部集合小管的 H^+ ATP 酶活力也有损害，泌 H^+ 减少，总的排 K^+ 也减少，血 K^+ 上升。其它自身免疫性疾病可能因为免疫机制广泛作用于肾小管间质，直接或间接造成泌 H^+ 以及有关机制障碍。

表 14-5-2　Ⅰ型 RTA 主要原因

原发性
- A. 自发性或散发性

遗传性
- A. 家族性，包括以高钙尿症为主要表现者
- B. Marfan 综合征
- C. Wilsm's 病

钙代谢障碍及肾钙质沉着症
- A. 自发性或家族性高尿钙症
- B. 原发性甲旁亢
- C. Vit D 中毒
- D. 肾髓质海绵肾

自家免疫疾病
- A. 干燥综合征
- B. 类风湿性关节炎
- C. 系统性红斑狼疮
- D. 慢性活动性肝炎
- E. 原发性胆汁性肝硬化
- F. 肝硬化，高丙种球蛋白血症
- G. 甲状腺炎

药物与中毒
- A. 二性霉素 2
- B. Toluene（甲苯）
- C. 碳酸锂
- D. 镇痛药滥用成瘾
- E. 多发性骨髓瘤轻链症

合并高 K^+ 血症者
- A. 尿道梗阻
- B. 镰状细胞贫血
- C. 肾移植排斥
- D. 系统性红斑狼疮

各种原因导致的血容量明显不足

【临床表现】　以慢性酸中毒为主，不少病例以低 K^+ 性麻痹作为主要症状，如果发病较早可有发育不良。长期酸中毒使骨骼中钙被动员出作为缓冲，使病者可出现代谢性骨病，有时可出现病理性骨折、骨盆畸形等。由于病者尿钙排出过多，加上肾小管枸橼酸分泌也常减少，可以有尿路或肾结石形成。

实验室检查发现为：①高 Cl、正常 AG 性代谢性酸中毒；②尿 pH 值在血酸中毒时仍高于 5.5；③尿总酸排泄过少，其中以 NH_4^+ 减少为主；④血 K^+ 通常过低，但部分病例可以正常甚至偏高；⑤血 Ca_2^+，PO_4^{3+} 常偏低，血碱性磷酸酶偏高。

【诊断】

根据上述临床特点及实验室检查发现一般不难。下列试验可以在可疑病例中协助诊断，同时还有助于发病机制的确定。

1. 氯化胺负荷试验　确诊者不必进行，如果可疑或不能确诊者可予进行，方法为停服碱性药物二天后给予氯化胺 0.1g/kg 体重分三次口服并连续三天，以后测尿 pH，也可将上述量在 3～5 小时内服光，以后每小时测 pH 一次。如尿 pH 值不能低于 5.5 者可帮助诊断。有肝病者不宜用氯化胺，可用氯化钙口服代替之。

2. 速尿试验　原理为服用后，到达远端 Na^+ 大量增加，它们在皮质部集合小管可被大量重吸收从而使管腔电负性明显增加，泌 H^+ 增加，K^+ 排出也明显增加。正常人应用后尿 pH 明显下降，尿 K^+ 增加。有 H-ATP 酶泵弥漫障碍者，排 H^+ 仍不能增加，因此尿 pH 不能下降，但因为主细胞仍正常，Na^+ 仍能重吸收，故尿 K^+ 仍能排出增加；如果 H-ATP 酶泵障碍仅限于髓质部集合小管，由于皮质部集合小管仍能泌 H^+ 及重吸收 Na^+，因此速尿用后尿 pH 可以下降，尿 K^+ 也增加，但基础状态下排 H^+ 仍少，故尿 pH 在酸中毒时仍 >5.5；在电压依赖型或 Na^+ 重吸收障碍的 RTA 中，由于病变在皮质部集合小管，用速尿后 Na^+ 仍不能重吸收，尿 pH 仍不下降，K^+ 排泄也不增加。

上述速尿试验也可用 Na_2SO_4 代替，其原理是因为 SO_4^{2-} 不易重吸收，可以明显增加电负性。判

断试验结果与速尿试验相同。

3．尿 PCO_2/血 PCO_2 值　正常当尿液碱化时，远端肾小管分泌的 H^+ 与管腔中的 HCO_3^- 相结合而生成 H_2CO_3。由于该部分管腔中缺乏碳酸酐酶，新形成的碳酸要到达较远部位，特别是到肾盂后才形成 CO_2，从而尿中测得的 PCO_2 较血中的 PCO_2 可高过 20～30mmHg 左右。在因电压依赖型或 H^+ 泵本身障碍而引起的 RTA 时，由于 H^+ 在管腔内不能充分增加，因此即使尿液已经碱化，尿 PCO_2/血 PCO_2 值仍不能上升，表示远端肾小管有泌 H^+ 障碍。相反，如果酸中毒时已分泌的 H^+ 返流回细胞而引起者，该值仍然正常。

【治疗】　以纠正酸中毒，补充钾盐以及治疗代谢性骨病等为主，由于存在高 Cl 性酸中毒，可用枸橼酸钾代替 KCl，其中枸橼酸除代谢后可补充 HCO_3^- 外还可能对预防结石有好处。

二、Ⅱ型（近端）肾小管性酸中毒

近端肾小管性酸中毒是指因为近端肾小管对 HCO_3^- 重吸收的减少而导致泌 H^+ 减少而出现的高 Cl 正常 AG 性酸中毒。临床上表现为在轻度酸中毒时尿 pH 值＞5.5，但到酸中毒严重时尿 pH 可以下降至 5.5 以下。

【病因与发病机制】

正常 HCO_3^- 每日从肾小球滤过约 180mmol/h，其中 150mmol/h 从近端肾小管重吸收，其余的绝大多数在远端肾小管再全部被重吸收。HCO_3^- 在近端肾小管的重吸收机制有(1)管腔侧 Na^+-H^+ 交换；(2)基底侧 Na-K ATP 酶泵将 Na^+ 泵到组织间液，使细胞内 Na^+ 浓度保持低值有利于 Na^+ 重吸收及 H^+ 分泌；(3)碳酸酐酶作用，通过水解 H_2CO_3 而有利于 HCO_3^- 重吸收。当上述机制中任何一项有障碍，都可造成 HCO_3^- 重吸收减少，泌 H^+ 也减少，产生酸中毒。

正常 HCO_3^- 在近端肾小管重吸收随滤过的增多而增加，到一定程度后饱和，此即最大重吸收阈，正常人该值约为 27mmol/L。在第Ⅱ型 RTA 中该阈值下降，即使滤过 HCO_3^- 未达到该值，仍然不能完全被吸收，因此到达远端肾小管的 HCO_3^- 过多。由于未能完全重吸收，尿液呈碱性。但当血 HCO_3^- 水平下降到一定程度，近端肾小管及远端肾小管可以将所滤过的绝大部分重吸收，由于远端肾小管并无障碍，尿液酸化正常，尿 pH 下降。

病因包括①原发性：原因不明；②药物：过期四环素、庆大霉素、醋氮酰胺或其它磺胺类等；③遗传性：胱氨酸尿、酪氨酸尿、先天性肝豆状核变性、半乳糖症及先天性果糖不耐受性；④多发性骨髓瘤；⑤中毒：铅、汞；⑥某些伴继发性甲状旁腺机能亢进症情况：如 Vit D 缺乏或耐受症等；⑦其它小管间质性疾病。上述原因中碳酸酐酶缺乏症可以是原发的，或继发的，或者在胱氨酸尿症常可看到，大多认为是因为本病时因有 ATP 缺乏所致；多发性骨髓瘤中，轻链大量从近端肾小管重吸收，而后沉着于该处，可致发病；血钙过低、Vit D 缺乏或耐受等确切原因尚不清楚，可能是上述各症伴发继发性甲旁亢，后者可以使 Na-K ATP 酶活力降低，但也有相反结果的报告。

【临床表现及诊断】

也以慢性代谢性酸中毒及低钾血症为主要表现。病情刚被发现时，几乎所有滤过的 HCO_3^- 均可被重吸收回，但 HCO_3^- 偏低，有酸中毒，尿液 pH＜5.5。病人有低钾及醛固酮过多表现，可能是失钠后继发肾素分泌过多，以及钾从远端肾小管被交换过多所致，补充碱性药物后，血中酸中毒暂时纠正，尿中出现大量 HCO_3^-，pH 明显上升，K^+ 与 HCO_3^- 更多一起排泄，低钾常可更为加剧。骨病发生率较高，大约有 20％以上，可以表现为骨软化症或骨质疏松症。骨病原因除慢性酸中毒外，因为近端肾小管为 Vit D1 位羟化部位，骨病时活性 Vit D_3 生成减少以及 Vit D 耐受产生，二者有时可以导致甚为明显的骨病。与Ⅰ型 RTA 相反的是肾石与输尿管结石一般较少，这是因为本病中尿液仍然可以酸化，因此可以使磷酸钙溶解度增加。另外，尿中常有不可被重吸收的氨基酸及有机阴离子（包括枸橼酸），它们可以与钙形成可溶性复合物，使钙不易沉淀。

【治疗】

纠正酸中毒，维持生长发育，预防肾石形成等为主要治疗原则。$NaHCO_3$ 一般以 10～15mmol/kg·d 为妥，钾盐也应补充。有骨病表现者可用活性 Vit D_3 治疗，如果用碱剂治疗不满意，可以应用噻嗪类利尿剂治疗，后者用后引起容量减少可促使 HCO_3^- 在近端肾小管重吸收。

三、Ⅳ型肾小管性酸中毒

第Ⅳ型 RTA 是Ⅰ型 RTA 的一种特别类型，指由醛固酮缺乏或肾小管对醛固酮作用产生耐受等而

使总排 H^+ 减少。临床上也是高 Cl 正常 AG 性 RTA，但常合并有高 K^+。

【病因与发病机制】

醛固酮正常促进远端肾小管对 Na^+ 重吸收以及 K^+、H^+ 分泌，其中对 H^+ 的分泌依靠其刺激 H-ATP 酶泵，以及促进 Na 重吸收后使小管中电负性增加等而致。因此，醛固酮功能过低，可导致排 H^+ 减少，血 K^+ 过高。另外，K^+ 水平过高，又使 NH_4^+ 在亨氏襻上升支中以 Na^+-$2Cl^-$-NH_4^+ 的方式重吸收减少。因此 NH_3 在髓质再循环障碍，加剧了代谢性酸中毒的产生。

引起的病因有醛固酮原发性缺乏，以及继发性缺乏两大组。前者包括 Addison 病、双肾切除、双肾上腺肿瘤、出血等等；后者常见为糖尿病、慢性小管间质性疾病及肾硬化症等。在阻塞性肾病、药物（安体舒通、三氨蝶啶、氨氯吡咪等），肾脏对盐皮质激素作用耐受，也可造成。

【临床表现、诊断及治疗】

酸中毒一般不如第Ⅰ、Ⅱ型为明显，但血钾偏高为特点。使用大剂量醛固酮或盐皮质激素（如 9α-氢化考的松）可以暂时改善酸中毒。另外还应该注意基本病因的治疗。

（毕增祺）

参考文献

1. Eiam-ongS, Laski ME, et al. Disease of renal adenosine triphsphatase. Am J Med Sci, 1995, 309:13
2. Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 4th Ed. New York: McGraw-Hill Inc. 1994, P274
3. Seldin DW, Giebisch G. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 2nd Ed. New York: Raven Press, 1992.2947
4. Shimkets RA, Warnock DG, et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. Cell, 1994, 79:407

第六章 肾间质疾病与中毒性肾损害

肾间质疾病（renal interstitial disease）是一组由多种病因引起主要累及肾间质及肾小管无原发性肾小球损害的肾脏疾病。肾间质是分布于肾小球及肾小管之间的纤维结缔组织，包括血管、淋巴管及神经纤维等。肾间质在皮质区的分布稀疏，主要集中在髓质区，尤其锥体乳头部最丰富。肾间质病变几乎同时都累及肾小管，引起肾小管功能及组织学改变，故又称为小管-间质性肾病（tubulo-interstitial nephropathy）。根据发病的急、慢及病理改变不同，又分为急性及慢性间质性肾炎。急性间质性肾炎起病急骤，病理改变以间质水肿，炎性细胞浸润为主，无间质纤维化，不累及肾小球及肾血管系统。慢性间质性肾炎病程较长，病理改变以慢性炎性细胞浸润、间质纤维化及肾小管萎缩为主，累及肾小球及肾血管系统。

第一节 急性间质性肾炎、特发性急性间质性肾炎

急性间质性肾炎（acute interstitial nephritis AIN）是一组由多种病因引起的临床病理综合征，其特点是发病急，肾功能急剧减退，有肾间质水肿及明显的炎性细胞浸润。早期诊治，受损肾功能多能完全恢复，预后良好。AIN 并不少见，由于对其认识不足，常延误诊治导致肾功能衰竭死亡。据国外资料报道，两组原因不明的急性肾功能衰竭经肾活检证实，AIN 分别占 10%（60 例/596 例）和 14%（65 例/467 例）。

【病因】

急性间质性肾炎的病因有多方面（表 14-6-1），最常见的是感染所致的 AIN 和药物过敏引起的变态反应性 AIN。感染所致的 AIN 不是病原体直接作用于肾间质，而是病原体或其代谢产物或毒素引起间质过敏变态反应性疾病，又称为过敏性急性间质性肾炎。1898 年 Councilman 等首次描述 AIN，发现因猩红热和白喉死亡的病人肾间质水肿及单核细胞浸润经尸检证实，并非由细菌直接侵犯肾脏所致。另据 Ellis 等报道 13 例儿童 AIN，其中 10 例由于链球菌感染所致，所有患儿均有小管功能不全，糖尿，氨基酸尿等，血清补体正常可鉴别于链球菌感染后肾小球肾炎，经治疗后小管功能完全恢复。药物所致 AIN 是由药物引起的过敏变态反应导致 AIN，不是药物直接毒性作用所致。常见引起 AIN 的药物有 β-内酰胺类，以青霉素族最常见，尤其新青霉素Ⅰ（methicillin）及新青霉素Ⅱ、Ⅲ、氨基苄青霉素、羧苄青霉素以及先锋霉素Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ等。磺胺类、利福平、利尿剂（噻嗪类及速尿）以及非类固醇类抗炎药物（NSAIDs），随着化学物的广泛应用，目前已有 70 余种药物可引起 AIN，药物性 AIN 发生率逐渐增加，应予以高度重视。全身性疾病引起的 AIN 及特发性 AIN 较少见。

表 14-6-1 引起急性间质性肾炎的主要病因

急性细菌性肾盂肾炎
药物所致的 AIN
感染所致的 AIN
败血症
链球菌感染 白喉 猩红热 伤寒 钩端螺旋体病 波状热 支原体肺炎 梅毒 麻疹 流行性出血热 巨细胞病毒感染 乙肝病毒感染 传染性单核细胞增多症
全身性疾病引起的 AIN
系统性红斑狼疮 干燥综合征 结节病 特发性冷球蛋白血病
肾脏移植急性排斥
特发性 AIN
小管-间质肾炎-葡萄膜炎综合征 抗肾小管基膜抗体肾病

【发病机理】

急性间质性肾炎是由免疫介导产生的肾间质损伤。动物实验证实，药物引起的 AIN，沿肾小管基膜可见 IgG 和 C_3 呈线形沉积，间质内有单核细胞和巨噬细胞浸润，血循环中抗肾小管基膜抗体呈阳性。人类由于新青霉素Ⅰ引起的 AIN，可出现与上述同样的病理改变。药物或其衍生物作为抗原或半抗原，由近曲小管分泌与肾小管基膜结合，成为有免疫原性的半抗原蛋白，刺激机体产生抗体，导致小管-间质免疫性损伤，循环中可查到抗肾小管基膜抗体，IgE 明显升高。AIN 的动物模型可见 IgG 及 C_3 沿肾小管基膜和间质内呈颗粒状沉积。人类的免疫复合物性间质肾炎主要与肾小球疾病同时存在，如 50% 的狼疮性肾炎，小管、间质可见免疫复合物沉积。无肾小球病变、原发于肾小管和间质的免疫复合物沉积罕见。以上提示，体液免疫参与

AIN的发病过程，但大多数病例免疫荧光检查均为阴性，通过单克隆技术进一步证实，肾间质内细胞浸润以被激活的T淋巴细胞为主，这表明细胞免疫在发病过程中起重要作用。细胞免疫介导的损伤主要通过迟发型过敏反应及T细胞直接介导的细胞毒作用两个途径。药物引起的AIN迟发型过敏反应起主要作用。在受损的肾间质中偶可见补体沉积，这说明补体的激活也参与了AIN的发病过程。总之，多种免疫机理参与AIN的发生发展过程，其各自的具体作用有待进一步研究。目前研究倾向于细胞免疫起主要作用。此外，细胞免疫的激活在间质纤维化形成及在免疫性损伤转为慢性损伤过程中发挥重要作用。

【病理改变】

肾脏外观大小正常或轻度增大，病理改变为肾间质水肿伴有弥漫性或斑状炎性细胞浸润，炎性细胞主要为淋巴细胞，单核细胞，偶可见浆细胞，亦可见嗜酸性粒细胞浸润，尤其在药物所致AIN时多见，多形核白细胞罕见，炎性浸润中偶可见肉芽肿。肾小管有不同程度损伤，包括退行性变、萎缩或坏死，小管周围有炎性细胞浸润（图14-6-1）。肾小球正常，偶有轻度系膜增生，除老年人或高血压患者，一般无血管病变。NSAIDs引起的AIN除小管，间质病变外，有肾小球超微结构改变，电镜下可见足突融合，临床表现为肾病综合征。免疫荧光检查一般为阴性，在某些药物引起的AIN偶可见免疫球蛋白IgG和补体C_3沿肾小管基膜（TBM）呈线形沉积，部分人血清抗TBM抗体呈阳性。少数AIN病人后期肾活检可见间质纤维化改变。

【临床表现】

急性间质性肾炎的临床表现无特异性，大部分病人突然发病，出现原因不明的轻度或暂时的肾功能减退，重症有明显少尿及急性肾功能衰竭。肾外症状有发热、皮疹、关节痛及末梢血嗜酸细胞增高，为“过敏反应性”症候，药物所致AIN多伴有肾外症状。应强调的是，部分病人以上过敏性症候缺如，尤其发生在原有肾脏疾病的急性间质性肾炎病人，常常被认为是原发病加重导致肾功能减退或肾功能衰竭，而忽视了急性间质性肾炎的存在，如延误诊治，必将导致不可逆性肾功能衰竭。故出现原因不明的急性肾功能减退，应重视急性间质性肾炎存在的可能。血尿常是AIN的首发症状，由于间质水肿肾被膜扩张患者常有腰痛，高血压与水肿很少见，NSAIDs引起的AIN临床多表现为典型的肾病综合征。

【实验室检查】

尿液分析异常是AIN的早期表现，最早出现的是肉眼或镜下血尿，由新青霉素Ⅰ、利福平及别嘌呤醇引起的AIN，多为肉眼血尿，虽然红细胞管型是肾小球肾炎的特征，在AIN时也常可见。其次有无菌性脓尿和白细胞管型。多数患者有轻度或

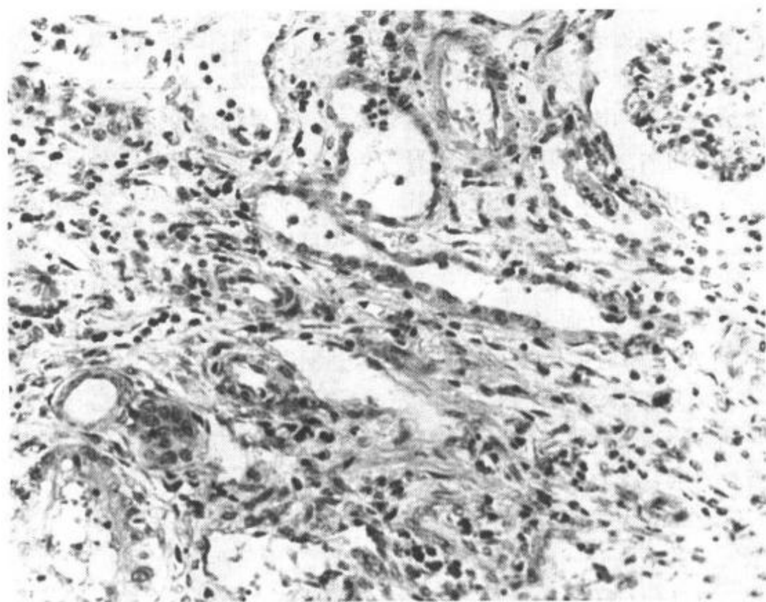


图14-6-1 肾小管间质肾病。肾间质白细胞、淋巴细胞弥漫性浸润，成纤维细胞增生，肾小管萎缩

（HE.×200）

中等量蛋白尿，为小分子蛋白尿，NSAIDs 引起的 AIN 常为大量蛋白尿，为混合性蛋白尿。尿嗜酸细胞增多是诊断 AIN 的重要指标，尤其见于药物引起的 AIN。尿嗜酸细胞也偶可见于其他疾病如尿路感染、肾移植排斥、膀胱癌、急性前列腺炎、急进性肾炎等，尿中嗜酸细胞计数如大于白细胞总数的 10%，支持 AIN 的诊断。近年来应用 Hansel 染色可提高尿嗜酸细胞检出率 5 倍于 Wright 染色。肾功能检查除血尿素氮、肌酐进行性升高及肾小球滤过率（GFR）下降外，主要有肾小管功能不全，由于间质炎症累及的部位不同，临床表现不同部位的功能障碍。近曲小管功能障碍表现完全或部分的范可尼综合征（近曲小管酸中毒，糖尿，氨基酸尿，磷酸盐尿，尿酸尿），小分子蛋白尿，尿 β_2-微球蛋白和 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶（NAG）排出增多；远曲小管功能障碍表现为尿酸化功能障碍，等渗尿和尿氨增高；肾髓质亨利氏袢和集合管功能障碍表现为尿浓缩功能障碍和肾性尿崩症，如受损部位广泛，临床症状可有重叠。部分病人尤其青年人常伴有中等度 GFR 下降，其机制不详，可能与间质水肿内压增加，使肾小球滤过受阻；肾小管损伤产生“返漏”现象；管球反馈增强及炎症局部血管收缩物质分泌增多有关。

【诊断】

全身感染性疾患有尿液改变伴进行性肾功能减退，以肾小管功能减退明显；在药物治疗过程中或停药后伴或不伴发热、皮疹、关节痛，但有尿液改变及肾功能减退，均应考虑 AIN。血、尿中嗜酸细胞增高、血清 IgE 增高、肾小管性蛋白尿均有助于诊断。体外特异淋巴细胞转化试验（LTS）有助于明确致病药物的种类。原因不明的肾功能突然减退，临床表现隐匿者，确定诊断有赖于肾活检。

【治疗】

首先确定病因，感染所致者积极控制感染，药物过敏所致者即刻停药，并积极去除诱发及加重因素，合并急性肾功能衰竭，必要时应采用透析疗法。糖皮质激素治疗 AIN 的疗效尚无定论，多数资料报道早期应用糖皮质激素治疗可缩短病程，促进肾功能恢复。Galpin 等报道 14 例新青霉素 I 所致 AIN，8 例应用强地松 60mg/日，6 例作为对照，前者血肌酐下降达基础值平均 9.3 天，后者平均 54 天。前者 8 例中 6 例肾功能完全恢复，后者 6 例中 2 例完全恢复。强地松用量 40～60mg/日，连续 3～4 周。

【预后】

一般预后良好，早期积极治疗，肾功能可恢复正常。少数病人遗留肾功不全，最终发展为终末期肾衰。预后与病变范围，程度、肾功能状态、急性肾功能衰竭的持续时间及年龄等有关。

特发性急性间质性肾炎

特发性急性间质性肾炎有典型的 AIN 临床表现，但无感染、药物过敏及全身性疾病等 AIN 的致病因素。临床继非特异性先驱症状后出现非少尿性急性肾功能衰竭，部分表现为明显的尿毒症症状，常伴高丙种球蛋白血症及血沉增快，有中等量蛋白尿及肾小管功能减退。

1975 年 Dobrin 等首次报道小管间质性肾炎-葡萄膜炎综合征，为特殊型急性间质性肾炎，伴有骨髓及淋巴结肉芽肿浸润，青年女性多见，葡萄膜炎与肾脏疾病同时出现或在其后出现。此病近年来有增多趋势。

特发性 AIN 不论应用糖皮质激素与否，预后良好，部分病人有轻或中度肾功能损害，多数经皮质激素治疗后，肾功能可迅速恢复。

第二节　慢性间质性肾炎

慢性间质性肾炎（chronic interstitial nephritis CIN），又称为慢性小管-间质性肾病（CTIN），是一组由多种病因引起以肾间质病变为主的慢性肾脏疾病。肾间质有炎性细胞浸润，间质纤维化及肾小管萎缩。发病呈亚急性或慢性过程，早期表现为肾小管功能不全，病变累及肾小球及血管系统出现大量蛋白尿及高血压，呈进行性慢性肾功能不全。早期肾小管功能不全与肾小球滤过率下降不相平行，疾病晚期肾小管、间质、肾小球及血管均发生明显改变，病理出现纤维化，临床难以识别。

【病因】

诸多病因均可引起慢性间质性肾炎（表 14-6-2），慢性肾盂肾炎曾被认为是慢性间质性肾炎的主要临床类型，实际上多数慢性间质性肾炎是由药物、毒性物质、免疫或代谢性疾病等引起的。在原发病基础上产生慢性间质性肾炎，如未能早期诊断、治疗，最终将导致慢性肾功能不全尿毒症。

【病理改变】

肾脏缩小，双肾不对称，表面可见瘢痕形成，部分与包膜粘连。病理改变肾间质有不同程度的淋巴细胞与浆细胞浸润，轻度水肿，可见局灶或弥漫性间质纤维化和瘢痕形成，肾小管扭曲，部分扩

表 14-6-2 慢性间质性肾炎的病因分类

·药物及中毒性肾病
镇痛剂 非类固醇抗炎药物 环孢素 A 顺铂 锂 镉 铅
·感染
细菌 病毒 霉菌 原虫
·遗传性疾病
先天性多囊肾 髓质囊性肾病 遗传性肾炎
·免疫性疾病
红斑狼疮 Wegener 肉芽肿 干燥综合征 冷球蛋白血症 慢性移植排斥
·梗阻性肾病
膀胱输尿管返流 机械性梗阻
·代谢性疾病
胱氨酸增多症 高钙血症肾病 草酸盐肾病 失钾性肾病 痛风肾
·血液系统疾病
淋巴增生病 轻链病 镰状血红蛋白病 多发性骨髓瘤 阵发性血红蛋白尿
·其他
放射性肾炎 巴尔干肾病 糖尿病 特发性间质性肾病 类肉瘤病

张，小管上皮细胞萎缩，基膜增厚。受累区的小动脉及微动脉内膜增厚，中层有玻璃样变性，肾乳头部位常可见变形，纤维化及坏死。疤痕区的肾小球部分或完全硬化，小球周围纤维化尤为明显。疤痕区以外的肾小球正常或仅轻度改变，此可与原发性肾小球疾病的小管间质病变鉴别。CIN 的病理所见无特异性，疾病晚期与其他原因引起的终末期肾脏无区别。早期部分间质病变可为病因提供参考，间质大量泡沫细胞浸润，脂肪染色呈阳性提示遗传性肾炎。间质嗜酸细胞浸润是过敏性急性间质性肾炎的标志。间质内有结晶沉积见于尿酸盐肾病、胱氨酸病及草酸盐肾病等。

【临床表现】

慢性间质性肾炎是由多种病因引起的，其临床表现因原发病不同而表现各异，其共同特征为有明显的肾小管功能不全，由于发病多隐匿，一般直到贫血、高血压及肾功能衰竭时，方被发现。肾小管各段有其独特的生理功能，可根据不同的功能受损来判断病变部位（表 14-6-3）。近曲小管受累表现血糖正常的糖尿、氨基酸尿及近曲小管酸中毒（Ⅱ型），同时出现小管性蛋白尿，尿 β_2-微球蛋白升高及出现溶菌酶尿。远曲小管受累表现为典型的远曲小管酸中毒（Ⅰ型），尿酸化功能障碍等。出现大量蛋白尿和/或高血压预示疾病向肾小球硬化进展，临床可见多部位受累重叠或交叉出现。肾乳头坏死常出现高热、腰痛、肉眼血尿及尿路刺激症状。

【实验室检查】

尿液分析有少量蛋白尿＜1g/d，以 β_2-微球蛋白、溶菌酶等小分子蛋白为主，尿沉渣有少量或中等量红、白细胞及肾小管上皮细胞，可见管型尿，病变累及肾小球可出现大量蛋白尿，为混合性蛋白尿。早期尿浓缩功能减退与 GFR 下降不相平行是本病的特征。尿氨排出量是小管间质受累的敏感指标，尿氨＜40μEq/min 提示有实质性小管间质受累。β_2 微球蛋白、溶菌酶主要在近曲小管重吸收，当近曲小管受损时，尿溶菌酶和 β_2 微球蛋白增高。NAG 存在于小管上皮细胞的溶酶体中，小管间质病变时尿 NAG 明显升高。已知多种酶与肾脏疾病有关，尿酶滴度高低可作为肾小管功能监测指标，由于很多因素可以干扰尿酶的含量和检测，使尿酶的临床应用受限。应用单克隆技术测定尿中抗肾小管上皮细胞膜抗体，是敏感、特异的小管损伤标志，根据与膜抗原的结合类型不同，可提示小管损伤的部位。

表 14-6-3 小管-间质肾病的分类
（根据重吸收，排泌功能）

部位	小管功能不全	临床表现
近曲小管	重吸收减少	
	葡萄糖	糖尿
	重碳酸盐	Ⅱ型肾小管酸中毒
	磷酸盐	磷酸盐尿
	尿酸	尿酸尿
	氨基酸	氨基酸尿
	小分子蛋白	尿 β_2-微球蛋白增多
远曲小管	重吸收减少	
	钠	尿钠增高
	排泌减少	
	钾	血钾升高
	氢，氨	Ⅰ型肾小管酸中毒
髓质-乳头部	重吸收减少	
	钠	尿钠增高
	水	浓缩功能障碍

【诊断】

首先作出病因诊断，有药物或毒物接触史、全身性疾病史等，其次临床以肾小管功能不全表现为主，且先于并重于肾小球功能损害，肾盂静脉造影常有异常发现，以上可与慢性肾小球疾病伴肾小管功能不全鉴别，必要时肾活检有助诊断。

【治疗】

治疗关键是确定病因，控制和消除病因，病变一般可停止发展，早期可完全恢复。在病因治疗及去除诱发、加重因素基础上，对症治疗及保护肾功能，纠正水电解质紊乱、降压、纠正贫血，已发展

为慢性肾功能衰竭者，进行透析疗法或肾移植术。

（周希静　张玉侠）

第三节　药物及理化因素引起的肾脏损害

药物有治疗作用也可产生不良反应，药物在常用剂量时出现有害及非预期的反应为药物的不良反应，包括：副作用、毒性反应、后遗效应、过敏反应及致癌作用等。肾脏是药物排泄的主要器官，药物引起的肾损害日趋增多，急、慢性肾功能衰竭约25%是由于药物肾毒性所致。提高对药物肾毒性的认识，可减少药物性肾损害的发生率。理化因素也可引起肾脏功能或结构改变而产生肾损害。

肾脏容易受药物及理化因素损害，是由于肾脏具有一些解剖和生理特点：①肾脏血流旺盛，心排出量的20%～25%供给肾脏，肾脏只占体重的0.4%，每100g肾组织血流量约300～400ml/min，因而通过肾脏的药物和毒性物质也相对较多；②肾脏毛细血管极丰富，其内皮细胞总面积达1.5m²，与血浆中药物或毒性物质接触机会多，容易发生抗原抗体复合物沉积，产生免疫损伤；③肾髓质的逆流倍增机制使髓质和乳头部的药物或毒性物质浓度增高，故在一些药物性肾损伤中易出现肾乳头坏死；④肾组织含有很多酶，当药物排泄时，多种酶的活性可被硫氢基结合物质抑制或灭活；⑤肾脏有浓缩尿液功能，小管腔液中药物或毒性物质浓度高，且均通过上皮细胞运转，小管上皮细胞易受损害；⑥尿pH值的改变可影响药物及毒性物质的溶解度，导致其在肾内沉积阻塞尿路或直接损伤肾小管。

药物及理化因素肾损害的方式有以下几方面：①直接肾损害：药物及理化因素直接作用于肾组织，导致肾结构和功能改变，其毒性作用与摄入及接触肾毒性物质的浓度及剂量相关，如氨基糖甙类抗生素、多粘菌素、镇痛剂及汞、锂、镉中毒等。②由于过敏变态反应引起的肾损害：多见于药物性肾损害，如新青霉素Ⅰ（methicillin）、利福平等引起的急性间质性肾炎，金制剂直接损伤肾组织，而后引起免疫变态反应，导致肾小球肾炎和/或肾病综合征。③继发性肾损害：药物可在尿路形成结晶堵塞肾小管或输尿管，引起梗阻性肾损害，如磺胺类药物，此外由于毒性物质引起的溶血、缺氧、休克及电解质紊乱等，见于砷化氢中毒。药物所致的肾损伤多产生急、慢性间质性肾炎，理化因素所致肾损伤表现为多种临床综合征。以上肾损伤方式可重叠存在。

引起肾损害的药物及理化因素原因有多种，临床表现为各种不同的临床综合征，较常见的有：①急性肾功能衰竭：由于直接肾毒性引起肾小管坏死可导致急性肾功能衰竭，见于氨基糖甙类药物中毒等。②肾小管-间质疾病：主要见于药物所致肾损害，如青霉素族及利福平等引起的急性间质性肾炎，镇痛剂引起的慢性间质性肾炎，过期四环素引起的范可尼综合征等。③肾小球肾炎、肾病综合征：如非类固醇类抗炎药物引起的肾病综合征及青霉胺所致的肾小球肾炎等。④梗阻性肾病：磺胺结晶及乙二醇（防冻剂）引起的草酸钙结晶沉积，可导致梗阻性肾病。⑤进行性氮质血症：二性霉素B可引起肾血管强烈收缩，肾血流量明显减少，肾小球滤过下降，出现进行性氮质血症。

一、抗生素、非类固醇抗炎药物及镇痛剂所致肾损害

药物所致肾损害中最常见的是抗生素类，非类固醇抗炎药物及镇痛剂。抗生素应用广泛是最常见引起肾损害的药物（见本章第一、二节）。在临床治疗过程中出现肾脏改变，有时难以区分是由于药物所致，或由于基础疾病或疾病的结果如脱水，血液动力学改变以及合并感染所致，所以急性间质性肾炎或急性肾功能衰竭的出现常常是多因素的。抗生素引起的肾损害可通过直接损伤细胞、过敏变态反应以及肾内梗阻方式。最常见的临床表现是非少尿性急性肾功能衰竭，血清肌酐升高，继之出现电解质及酸碱平衡紊乱（见表14-6-4）。

表14-6-4　抗生素肾毒性的临床表现

肾毒性作用的类型	抗生素药物
肾血管收缩	二性霉素乙
过敏性肾损伤	青霉素族、磺胺类
急性间质性肾炎	青霉素、新青霉素Ⅰ、氨苄青霉素、利福平、磺胺
急性肾小管坏死	氨基糖甙类、多粘菌素、先锋霉素Ⅱ
小管综合征	过期四环素，二性霉素乙、庆大霉素、磺胺、脱甲氯四环素
电解质紊乱	羧苄青霉素　异烟肼　羧噻吩青霉素
酸碱平衡紊乱	二性霉素乙、青霉素、萘啶酮酸

非类固醇抗炎药物（NSAIDs）可止痛、抗炎、应用范围广、主要作用是抑制前列腺素合成，产生肾损伤，其临床表现多样：①多见于中老年人，有

服消炎痛、布洛芬、保泰松等抗风湿药物史，服药史较长，可达数月至一年以上；②临床特征为急性间质性肾炎或急性间质性肾炎与肾病综合征同时存在，有大量蛋白尿，镜下血尿、白细胞尿及颗粒管型，常伴有高血压；③与其他药物所致急性间质性肾炎的不同点为，大多无发热、皮疹及血嗜酸细胞、尿嗜酸细胞增高的过敏反应表现；④肾脏病理改变有肾间质淋巴细胞浸润，电镜下可见足突融合；⑤停药1～2个月后蛋白尿可消失，肾功能逐渐恢复。

镇痛剂肾病（AN）是药物所致慢性间质性肾炎的典型疾病：①多见于女性，年龄45岁左右，经常有头痛，关节痛等慢性疼痛病史；②有镇痛剂服用史，含非那西丁，阿斯匹林，每日量＞1g连续1～3年；③有尿浓缩功能障碍；多尿及夜尿，后期出现高血压，贫血及肾功能不全；④肾盂静脉造影90%有异常所见，50%以上病人伴有肾乳头坏死；⑤停服镇痛剂后可停止或减缓疾病进展。

二、血管紧张素转换酶抑制剂所致肾损害

血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）为非肽类降压药物，对顽固性高血压，肾性高血压和难治性心力衰竭疗效良好。近年来，ACEI用于慢性肾小球疾病（糖尿病及非糖尿病性疾病）减慢肾功能损害取得一定疗效。

ACEI除阻断血管紧张素Ⅱ（AⅡ）生成达到降低血压作用外，还通过促进缓激肽的舒血管作用使血压进一步下降，同时有调节血管舒缩中枢和扩血管作用。近年实验结果证实，ACEI能降低出球小动脉阻力、肾毛细血管压和囊内压，改善滤过膜通透性，增强滤过膜屏障功能减少蛋白尿，ACEI在降压同时不减少肾血流量，故有保护肾功能作用。

ACEI的肾损害可以出现蛋白尿至肾功能衰竭，主要是出现急性可逆性肾功能衰竭，尤见于单侧或双侧肾动脉狭窄所致的严重高血压，应用ACEI后由于出球小动脉阻力下降，致使有效肾小球滤过压下降，出现肾局部缺血和急性肾小管坏死，导致急性肾功能衰竭。长期用利尿剂可能有低钠血症或血容量不足者更容易产生急性肾功能衰竭。原有肾小球疾病或肾移植后，由ACEI所致的肾功能衰竭可呈不可逆性。故ACEI所致的肾损害是血液动力学改变的结果。仅有单侧肾功能、大量应用利尿剂及肾移植后应慎用ACEI，应用过程中监测肾功能及血清钾，肾功能衰竭时ACEI排泄减少，宜适当调整剂量及给药间隔时间。

三、抗肿瘤药物所致肾损害

肿瘤引起的肾损害是多方面的，最常见的是肿瘤相关性肾病，临床表现为肾病综合征，包括：肾淀粉样变，副蛋白血症，免疫复合物性膜性肾病，其他与肿瘤相关的有高钙血症性肾病，泌尿生殖系梗阻发生于肿瘤在尿道或膀胱出口部位，以及化疗药物引起的肾损害。抗肿瘤药物引起的肾损害包括：药物直接肾毒性作用、对化疗药物的全身反应及药物反应引起继发性肾损害。

化疗药物常伴有明显的肾毒性。由于肿瘤细胞与正常细胞在代谢上无根本性生化差异，抗肿瘤药物的细胞毒作用也可作用于正常细胞。抗肿瘤药物的毒性反应分为近期毒性反应与远期毒性反应。近期毒性反应在用药即刻发生或四周内出现，远期毒性反应在长期用药过程中或停药后延迟发生。在抗肿瘤药物治疗过程中应重视其毒副作用，合理选择用药，采取减低药物毒性的可行办法以避免或减轻脏器损伤。常见引起肾损害的抗肿瘤药物如下：

1.顺氯氨铂（顺铂）（cisplatin DDP） 为含铂的重金属复合物，其活性受溶液中氯离子影响，作用机制为抑制蛋白质合成。其抗瘤谱广，活性强。与多种抗肿瘤药物有协同作用。顺铂的毒性反应主要有胃肠道症状，骨髓抑制、听力损害及肾毒性。肾毒性主要损害肾小管，临床表现有多尿，用药后24～48小时出现多尿，可能与前列腺素合成增多有关，对抗利尿激素（ADH）有反应，肾小球滤过率无变化。用药72～98小时后多尿，与前列腺素合成无关，对ADH无反应，伴有肾小球滤过率下降，主要由于浓缩功能受损，约50%病人有明显的低镁血症（$<1\mu Eq/L$），由于镁的重吸收减少。病理改变为局灶性肾小管坏死，一般是可逆的，但大剂量或连续用药时可产生不可逆性肾小管坏死，产生急性肾功能衰竭。肾毒性与剂量相关，并有蓄积性，是抗肿瘤药物中肾毒性最突出的。预防措施为减少单药剂量，延长给药时间，治疗前、治疗过程中及治疗后充分水化，治疗后维持补液6小时，每小时补液量100～200ml可并用利尿剂，以达到充分水化及利尿。

卡铂CBDCA为第二代铂类化合物，其肾毒性轻微，治疗过程中无需水化及利尿，卡铂不能取代顺铂，肾功能不全者可先用卡铂。

2.甲氨蝶呤（amethopterin MTX） 为叶酸拮抗

剂，作用于DNA合成期。MTX90%以上由肾脏排泄，在酸性环境中可呈结晶沉积于肾小管，导致肾小管阻塞，碱化尿液及充分水化可防止结晶沉积。

3．环已亚硝脲(罗氮芥)（lomustine CCNU)与甲环亚硝脲 semustine methyl-CCNU，Streptozotocin为烷化剂药物，50%以代谢产物形式从尿中排出，主要用于治疗胰岛细胞癌。毒副作用有胃肠道反应及骨髓抑制。并有远期肾毒性反应，当总量用到1400mg/m^{2}时可出现，临床表现有蛋白尿，范可尼综合征，肾小管酸中毒，肾性尿崩症及肾功能衰竭。病理改变可呈弥漫性小管间质性肾炎伴肾小球硬化、肾小管萎缩及间质纤维化。

4．丝裂霉素(mitomycin MMC)　通过烷化而抑制DNA合成，主要用于消化道肿瘤，此药毒性较大有蓄积性，主要毒副作用为长期骨髓抑制，约50%可引起延迟性肾毒性，表现为蛋白尿、镜下血尿、氮质血症、高血压及溶血性尿毒症综合征。

5．环磷酰胺(cyclophosphamide CTX)　是最常用的氮芥类药物，可抑制DNA合成。毒副作用有骨髓抑制、胃肠道反应、脱发及稀释性低钠血症。此药部分以活化型和原型从尿中排出，当大剂量用药和尿液浓缩时可发生出血性膀胱炎，表现为尿频、尿痛和血尿，膀胱镜检可见膀胱内壁有出血点和溃疡，停药后可恢复。

抗肿瘤药物肾毒性的防治措施：①用药前详细询问有无肾脏病史并检查肾脏功能，合理选择用药；②用药过程中定期检查尿常规、肾小球及肾小管功能、肾脏大小，以加强对肾脏损害的预测性，防止不可逆性损害；③多饮水或静脉补液，保持一定尿量；④避免同时使用头孢菌素族及庆大霉素等有损肾脏的药物。

四、环孢素所致肾损害

环孢素（cyclosporine Cs）又称环孢素A是一高效免疫抑制剂，主要用于对抗移植排斥反应。近年来Cs已用于治疗各种难治性自家免疫性疾病，取得较好疗效。

Cs可抑制体液免疫和细胞介导的免疫反应，选择性抑制T辅助细胞产生与分泌白介素2和淋巴因子。Cs不影响抑制性T细胞功能，不干扰中性粒细胞和NK细胞功能，不影响造血功能。Cs有亲脂性，在脂肪组织、肝、胰和淋巴组织中浓度高，可通过胎盘屏障由乳汁中排出。Cs在肝内代谢，主要经胆汁排出，肝功能不全时影响Cs排出，肝移植病人需严密监测血Cs水平。

Cs的毒副作用有多毛、胃肠道症状、牙龈增生、感觉异常、震颤、肝毒性等，但最突出、常见的是肾毒性，Cs的肾毒性有多种临床表现（表14-6-5）。最常见的是肾移植后原发性肾功能丧失需行透析治疗，这主要由于Cs的起始剂量过大（>15mg/kg·d）或移植肾复温所致的缺血性损伤。对肾移植病人，Cs的肾毒性作用很难与移植排斥鉴别，尤其当后者不出现发热、移植肾触痛及无尿时，两者均有滤过钠分数降低和等渗尿，确定诊断需做肾活检或抗排斥治疗和Cs减量后肾功能改善方能鉴别，有时两者同时存在使肾功能明显下降，导致急性肾功能衰竭。

表14-6-5　环孢素肾毒性的临床表现

·原发性肾功能丧失（肾移植后）
·急性肾功能不全
·慢性环孢素相关肾病
·进行性肾功能不全
·溶血性尿毒症综合征，血栓性微血管病
·高血压
·电解质紊乱：高钾血症，代谢性酸中毒，低镁血症

Cs导致进行性肾功能不全多见于长期接受Cs治疗的患者如自家免疫性葡萄膜炎，难治性肾病综合征，狼疮性肾炎以及肾移植后Cs治疗一年以上者等。Cs起始剂量大对慢性肾毒性可能起重要作用，即使减量后，肾毒性仍可进展为慢性Cs肾病。一些接受Cs治疗的患者可发生暴发性急性肾衰和血小板减少，出现此综合征者，虽然无急性排斥的病理改变，但预后不良，组织学检查可见小动脉损伤，与溶血性尿毒症伴血栓性微血管病变相同，离体实验证实，Cs有直接血管收缩作用，接受Cs治疗者可出现高血压或在原有高血压基础上再升高，常规降压药物治疗无明显疗效，需联合治疗。接受Cs治疗的患者可出现高血钾和轻度高氯血症、代谢性酸中毒，尿pH<6，Cs减量后电解质及酸碱平衡可恢复正常。钾排泌减少提示肾小管对醛固酮敏感。

Cs肾毒性的产生机理不清，组织学改变可见近曲小管细胞内大量空泡变性，提示Cs有直接肾小管毒性。慢性Cs肾毒性于各级肾小管内均可见空泡变性及坏死脱落，小管萎缩，间质可见条纹状纤维化，小动脉透明样变及肾小球萎缩。Cs可引起肾内血栓素A_2等缩血管物质增加，导致血管收缩及Cs直接损害血管内皮细胞致小血管病变。

Cs治疗自家免疫性疾病在停药1～6个月后可有不同程度的复发，复发率达50%以上。Cs的免

疫抑制作用与毒性作用均与剂量密切相关。为减少其毒副作用及复发率，目前主张小剂量、长疗程、联合糖皮质激素和/或细胞毒药物，以减少慢性Cs肾病的发生率，提高远期疗效。肾移植患者开始剂量5～8mg/kg·d，心脏移植8～10mg/kg·d，自家免疫性疾病<5mg/kg·d（成人），如Scr超过正常值，初剂量以2.5mg/kg·d为宜。治疗3个月以上如疗效不显著则应停用Cs，有效者治疗1～2年需作肾活检，监测组织学改变。Cs由肾脏排泄极少，肾功能不全者不影响Cs的药物动力学，无需调整药物剂量，Cs在血透及腹透过程中丢失量很少，亦无需调整剂量。

五、造影剂所致肾损害

在放射诊断过程中应用各种血管造影剂引起的急性肾功能损害，称为造影剂肾病。造影剂是碘制剂可引起过敏反应，其发生率约为1.7%，重者可出现过敏性休克。有机碘是肾毒性物质，可引起造影剂肾病，发生率从0至22%，原有肾脏疾病和/或肾功能不全及糖尿病是产生造影剂肾病的主要高危因素，其他还有脱水、高血压、充血性心力衰竭、周围血管疾病以及60岁以上者等。据报道，原有肾脏疾病者血管造影后发生造影剂肾病是原无肾脏疾病者的6倍。糖尿病患者血清肌酐（SCr）≥397.8μmol/L（4.5mg/dl）血管造影后100%发生造影剂肾病，而其他疾病仅60%。

造影剂肾病的发病机理不完全清楚，可能与肾缺血、直接肾毒性及小管梗阻有关。将造影剂直接注入动物肾动脉，先有短暂性血管扩张，相继呈持续性血管收缩，伴有微血栓栓塞及肾血流量减少，引起急性肾缺血，与RAA系统的作用，前列腺素生成减少及钙离子介导等因素有关。肾活检可见肾小管上皮细胞空泡变性，间质水肿，肾小球滤过膜电荷分布变化及细胞浸润，提示造影剂有直接肾毒性。此外，碘引起的高尿酸尿及泛影酸盐引起的草酸盐尿，均可产生盐类结晶性梗阻。

造影剂肾病的临床表现，轻者无症状或有短暂性肾功能损害，重则表现为少尿性急性肾功能衰竭。尿液分析可见轻度蛋白尿，上皮细胞管型，并可见尿酸盐或草酸盐结晶，尿渗透压降低，尿酶升高，钠滤过分数降低。

为防止造影剂肾病的发生，有血容量不足者不宜做血管造影，原有肾脏疾病及糖尿病者尽量避免造影检查，如必须进行造影检查用最低需要量的造影剂，于造影前1小时至造影后6小时静滴生理盐水，扩充血容量改善肾灌注，并可降低造影剂，盐类及蛋白在小管内的浓度，尿量>250ml/h对肾脏有保护作用。造影后24～48小时，保持充分的尿量并监测肾功能变化。

造影剂引起的肾损害与造影剂的高渗（1350～1780mosom/L）直接相关。目前研究的热点是，低渗不含离子的造影剂，新型造影剂的问世将大大减少造影剂肾损害的发生。

六、放射性肾炎

放射性肾炎是肾脏接受放射线照射后发生的急性或慢性肾损伤，可见于睾丸、卵巢、肾脏及其邻近组织的恶性肿瘤腹部放射治疗及白血病和淋巴瘤的脾放射治疗。由于放射治疗学和防护学的进展，本病已较少见。

放射性肾炎临床表现分为：急性放射性肾炎、慢性放射性肾炎、单纯性蛋白尿、良性高血压及恶性高血压五型。典型的急性放射性肾炎出现于放射治疗后6～12个月，儿童潜伏期缩短，这期间无明显临床症状，检查可发现血尿、蛋白尿、高血压及心脏扩大，一旦出现症状即迅速发展，出现气短、头痛、水肿、呼吸困难，进行性贫血、氮质血症，40%～50%病人呈急进性高血压伴不可逆性急性肾功能衰竭，预后不良。存活者多转为慢性放射性肾炎。慢性放射性肾炎部分由急性延续而来，部分见于大剂量放射治疗1～2年后，临床表现与慢性肾小球肾炎相似，有蛋白尿、管型尿、高血压、不同程度水肿及贫血伴肾小球滤过率下降。单纯性蛋白尿平均出现于放射治疗后11年，为无症状性蛋白尿，持续或间断出现，无肾功能损害。良性高血压发生于放射治疗后2～5年，可持续数年无变化，可同时伴有慢性放射性肾炎。恶性高血压见于1/2～1/3的放射性肾炎，多伴有少尿及不可逆性急性肾功能衰竭，预后不良。

放射性肾损伤的组织学改变多种多样，与接受放射治疗剂量及时间长短相关。放射治疗一年以内可见小动脉壁纤维素样坏死伴毛细血管袢局灶性坏死，球囊上皮细胞新月体形成，肾小管上皮细胞有明显退行性变和萎缩，间质发生纤维化；慢性放射性肾炎可见明显间质纤维化及不同程度的血管病变。放射性血管炎可引起肾缺血，产生肾素依赖性高血压，高血压由于一侧放射性肾炎者、手术切除患侧肾脏，血压可恢复正常。长期放射治疗引起小动脉收缩，导致内皮细胞损伤、肿胀、血管闭塞，致使肾小球萎缩、纤维化及透明性变，相应的肾小

管出现退行性变。原有肾脏疾病或并用肾毒性药物者，更易发生放射性肾炎及肾功能不全，故放射治疗中应严密监测肾血流量和肾小球滤过率。

放射性肾炎的治疗主要是支持疗法，降压，维持肾功能，必要时透析治疗，部分病人表现为播散性血管内凝血，可用抗凝疗法。

七、海洛因等所致肾损害

滥用麻醉镇静剂及吸毒已成为世界公害，由此而产生的一系列肾损害也已引起人们的重视。海洛因、可卡因为主要毒品，苯丙胺（安非他敏）、美沙酮、镇痛新及脱氧麻黄素为常用的麻醉镇静剂及中枢神经兴奋剂。19世纪即发现，吸鸦片者出现蛋白尿，病理改变为局灶性肾小球硬化（FGS），其中约10%发展为终末期肾衰。80年代初发现、继发性淀粉样变主要来自于皮下注射海洛因。

海洛因为阿片受体激动剂，具有镇痛、镇静作用，并可产生欣快感，有成瘾性。海洛因为白色粉末，溶于乳糖、蔗糖、甘露醇等，通常用水溶液皮下或静脉注射，由于共用注射器常并发细菌，病毒及霉菌感染，引起慢性皮肤化脓性感染，由此产生继发性淀粉样变及HIV感染。

海洛因等所致的肾组织学改变为FGS，逐渐进展为弥漫性肾小球硬化，有脏层上皮细胞肿胀、空泡变性，肾小球透明性变，基膜增厚，管腔狭窄、闭塞，小管萎缩及间质纤维化。免疫荧光可见IgM、C_3于硬化区呈颗粒状沉积或IgG沿基膜呈线形沉积。电镜下可见基膜增厚，上皮细胞足突变性、消失及新的基膜形成，未见电子致密物沉积。血清补体正常，抗肾抗体阴性。海洛因所致肾小球硬化与特发性及HIV相关性肾小球硬化的病理所见不易区分。

海洛因及麻醉镇静剂引起的肾损害，可有多种临床表现（表14-6-6）。海洛因引起肾损害的特点是大量蛋白尿及肾病综合征伴进行性肾小球硬化。据报道，298名海洛因吸毒者，从吸毒到症状出现为6个月至24年，平均6年，一般超过1～2年即出现症状，2/3出现水肿及肾病综合征，1/4有尿常规异常，包括镜下血尿及脓尿，但来诊时80%已出现肾功能减退，约64%有高血压多伴肾功能不全。随访观察4年，77%平均43月（6～148月）进展为终末期肾衰，其中11例停用海洛因后仍进展为尿毒症，但较未停用者缓慢。皮下注射海洛因和/或可卡因可引起慢性化脓性皮下损伤，可引起继发淀粉样变，大多为AA蛋白，与其他感染所致淀粉样变相同。从注射毒品到淀粉样变出现平均18年，静脉注射者可提前出现。临床表现为大量蛋白尿及肾病综合征，很少有镜下血尿及脓尿，约17%有高血压并逐渐进展为肾功能不全，即或停用海洛因治疗感染，淀粉样变可导致肾小管功能紊乱，出现多尿及远曲小管性酸中毒。静脉注射海洛因可引起细菌性心内膜炎相关肾炎，金葡菌性多见，发病率达40%～78%。病理改变为弥漫性肾小球肾炎，与链球菌感染后肾炎相似，有内皮细胞及系膜细胞增殖，上皮下有电子致密物沉积。此外，亦可呈局灶性肾炎改变。临床表现有镜下血尿及蛋白尿，肉眼血尿见于肾梗塞或药物性间质性肾炎，很少伴有肾病综合征及高血压。经抗感染治疗，部分人尿常规可恢复正常，轻至中度肾功能损害可逐渐恢复。滥用镇痛新药物可产生Ⅰ型膜增殖型肾炎。

表14-6-6 滥用药品所致相关肾损害

局灶肾小球硬化——静脉注射海洛因
淀粉样变——皮下注射海洛因
心内膜炎相关肾小球肾炎——静脉注射海洛因
急性肾功能衰竭——横纹肌溶解综合征
系统性坏死性血管炎——安非他敏、脱氧麻黄素
乙肝病毒相关肾炎——4%～13%滥用药品及毒品者

非创伤性横纹肌溶解综合征，是滥用麻醉镇静剂和毒品的常见临床综合征，常见的毒品有可卡因和海洛因，药品有美沙酮、巴比妥盐等。横纹肌溶解综合征的产生是由于精神意识恍惚，长时间固定体位不变，肌肉受压局部血循环不良，产生肌肉坏死和缺血性损伤，此外直接毒性效应或海洛因过敏反应也参与，严重横纹肌溶解可产生急性肾功能衰竭。临床表现受损肌肉肿胀，有触痛、肌无力，血清肌酸磷酸激酶升高和肌球蛋白尿是特征性所见，约2/3人出现少尿和急性肾功能衰竭，预后一般良好。可卡因引起的可伴有癫痫发作及低血压，可出现弥漫性血管内凝血和严重肝功能损伤，伴急性肾功能衰竭。

滥用安非他敏和脱氧麻黄素可引起系统性坏死性血管炎，用药3个月后即可出现坏死性血管炎，血管造影可见小动脉瘤，累及肾、胰、肝及小肠，与经典型结节性多动脉炎相似，不易区别。临床表现有高血压、血尿、蛋白尿及氮质血症，部分病人表现为恶性高血压，伴视神经乳头水肿及高血压脑病，并伴急进性肾功能减退。肾脏病理改变呈节段性缺血性萎缩，新、旧梗塞交叉存在，坏死性小动脉炎累及叶间及弓形小动脉，无肾小球肾炎改变。

糖皮质激素治疗可暂时缓解，部分病人亦可加重高血压及肾功能衰竭，最后多死于尿毒症、心血管并发症或动脉瘤破裂。

（周希静 马健飞）

参考文献

1. Brenner BM, Recter FC. The Kidney. 4th edition. Philadelphia: Saunders, 1991. 1430～1496
2. Cameron S, Darision AM, et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford: University Press, 1992. 159～195, 803, 819
3. Massry SG, Glassock RJ. Textbook of Nephrology. 3rd edition. Baltimore: Williams & Wilkims, 1995. 930～931
4. Mayer AR. Medicine. 2nd edition. U. S. A. Harwal Publishing, 1994. 276～279
5. Ruffing KA, Hoppes P, Blend D, et al. Eosinophils in urine revisited. Clinical Nephrology, 1994, 41:163～16
6. Segasothy M, Samad SA, et al. Chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. Am J Kidney Diseases, 1994, 24:17～24
7. Schrier RW, Gottschalk CW. Diseases of The Kidney. 5th edition. Boston: Little Brown, 1992. 1131～1236
8. 叶任高，沈清瑞主编．肾脏病诊断与治疗学．北京：人民卫生出版社，1994．351～386
9. 林兆耆，戴自英主编．实用内科学．第九版．北京：人民卫生出版社，1993．1570～1573
10. 钱桐荪主编．肾脏病学．江苏科学技术出版社，1990．381～405

第七章　肾血管疾病

肾血管疾病包括肾动脉系统疾病：肾动脉硬化症、肾动脉狭窄、肾动脉血栓栓塞性疾病、肾动脉瘤、肾动、静脉瘘及微血管病变，肾静脉疾病主要有肾静脉血栓形成。本章介绍肾动脉狭窄、肾动脉栓塞、肾小动脉胆固醇结晶性栓塞及肾静脉血栓形成。

第一节　肾动脉狭窄

各种原因引起的肾动脉主干或其主要分支狭窄，可导致肾缺血，肾素-血管紧张素-醛固酮（RAA）增高而产生高血压，称为肾血管性高血压（RVH）。1934 年 Goldblatt 首次报道 RVH，动物实验钳夹一侧肾动脉后，72 小时内出现高血压，血压升高与肾动脉缩窄程度基本成正比。由于肾缺血肾素分泌增多，直接导致血压升高，数天或数周后，RAA 水平恢复正常，但由于有钠、水潴留血压持续升高。RVH 是常见、可复性的高血压，可发生于任何年龄，也是潜在性慢性肾功能衰竭的原因之一。应引起注意和重视。

【病因】

引起肾动脉狭窄的病因有：

1. 多发性大动脉炎（Takayasu 动脉炎）　主要累及主动脉弓及其分支，也可累及全身大动脉，引起不同程度的血管狭窄及闭塞，主要累及动脉中膜层，有弥漫性肉芽肿增生，淋巴细胞及浆细胞浸润，血管内膜纤维增生肿胀，管腔狭窄。累及肾动脉则产生肾血管性高血压，狭窄好发部位在肾动脉开口处或近腹主动脉的 1/3 段内。多发生于青年女性。起病常有低热、乏力、关节酸痛、体重下降，除肾动脉狭窄外，同时可有其他动脉狭窄，伴有相应区域供血不足症状如无脉症、晕厥、肢体麻木等，病变部位可听到血管杂音。实验室检查血沉增快，中度贫血，血清免疫球蛋白升高，白蛋白降低。本病是我国及亚洲国家最常见的引起肾动脉狭窄（RAS）的病因。

2. 肾动脉粥样硬化　由于动脉内膜粥样硬化斑块阻塞，引起肾动脉管腔狭窄，常发部位为肾动脉近端 1/3 处及主动脉壁的肾动脉入口处，左侧较右侧多见，双侧性但以一侧狭窄较严重者约占 30%。本病男性多见，50 岁以上发病率高。未经治疗者一年后约 40% 发展为完全闭塞。

3. 肾动脉纤维肌性发育异常　是西欧国家青年人肾动脉狭窄最常见的原因，主要累及动脉内膜及中层，呈现中心性纤维肌性增生，使管腔变厚，狭窄，狭窄部位多位于肾动脉近端 2/3 处，动脉腔出现多处狭窄，血流经过狭窄处出现涡流而引起狭窄后扩张，肾动脉造影呈现“串珠样”改变。此病多见于青壮年，女性多于男性。

4. 其他　肾动脉栓塞，从左心或主动脉脱落的粥样硬化斑块或血栓流入肾动脉，可引起肾动脉狭窄。肾动脉先天发育不全导致肾动脉狭窄。肾动脉瘤可引起血管变形、狭窄。肾动静脉瘘使相应部位供血不足。由于肿瘤或纤维条索等引起肾动脉受压均可引起高血压。

【发病机理】

肾动脉狭窄引起肾缺血，使肾素，血管紧张素及醛固酮分泌增多，小动脉强烈收缩，外周血管阻力增加，产生高血压，这是肾血管性高血压产生的主要原因，到后期，血浆肾素分泌正常或降低，但高血压持续存在，这是由于继发性醛固酮增多，导致水、钠潴留和细胞外液及血容量增加所致。此外，肾激肽释放酶-激肽-前列腺素生成减少，肾内降压系统调节功能障碍，也促使高血压的发生。

【病理改变】

根据狭窄部位不同，病理改变亦有不同。狭窄部位的相应供血区域出现肾小血管变性、萎缩，肾小球缺血性改变及玻璃样变性，间质纤维化。未受累部位正常或代偿性肥大，若狭窄发生在肾动脉开口处或主动脉干上，则整个肾脏受累，小管萎缩，间质纤维化，肾小球体积缩小。部分可见肾小球旁器细胞增生，胞浆内颗粒增多，提示肾素分泌增多。疾病后期因管腔狭窄或闭塞引起肾硬化，患侧肾脏表面凸凹不平，散布着细颗粒，质硬。

【临床表现】

因大动脉炎和纤维肌性发育异常引起的 RAS 多见于青壮年，一般无高血压家族史，因动脉粥样硬化引起的 RAS 多见于 50 岁以上者。据国外统计报道，肾血管性高血压约占高血压的 5%。本病的特点是舒张压升高较明显 > 100mmHg（13.3kPa），

高血压发生突然或由原轻度高血压突然升高。约40%患者于上腹部或肋脊角可听到粗糙、高调的全收缩期血管杂音，对诊断RAS有重要意义。尿常规检查多数正常，亦可有轻度蛋白尿。肾功能无明显改变。偶可见末梢血像红细胞增多，可能与肾缺血导致促红细胞生成素分泌增多有关。眼底检查可有明显视网膜病变包括渗出、出血及视乳头水肿见于起病急，进展快的"恶性高血压"型患者。部分患者有低血钾，血和尿中醛固酮增高。双侧肾动脉狭窄或孤立肾合并肾动脉狭窄，临床可出现肺水肿，据报道55例肾血管性高血压患者13例出现肺水肿，其中92%为双侧肾动脉狭窄。如外科进行肾血管重建术缓解肾缺血，则可防止肺水肿的发生。大动脉炎引起的RAS伴有全身症状低热、乏力等，以及其他部位动脉狭窄的症状。

【诊断】

肾血管性高血压诊断要点：①青壮年无高血压家族史，舒张压＞100mmHg（13.3kPa），或50岁以上原有高血压，无任何诱因血压突然升高；②高血压经降压药物治疗无效；③于上腹部或背部肾区听到血管杂音。初步筛选检查：①血浆肾素活性（PRA）测定：清晨坐位取血测PRA，约75%患者PRA升高，PRA明显升高者手术疗效佳，其特异性为70%，部分原发性高血压患者PRA也升高。②甲巯丙脯酸（captopril）试验：captopril是血管转换酶抑制剂，它抑制血管紧张素Ⅱ（AⅡ）生成，服药后由于AⅡ对肾素的抑制作用减弱，使PRA增高。试验前两周停用降压药物和利尿剂，试验日晨口服captopril 25～50mg，服药前及服药后1小时测血压及PRA，服药后舒张压下降及PRA升高为阳性结果。本实验宜用于肾功能正常者，轻度氮质血症时，对实验的准确性有影响。③肾盂静脉造影：如为单侧肾动脉狭窄、病侧肾脏显影延迟，肾脏较健侧缩小约2cm。④放射性核素肾动态显象（SpecT简称ECT）：可显示肾血流灌注、肾实质功能、双肾形态及尿路通畅情况，单侧肾动脉狭窄可见病侧肾动脉血流灌注减少、延迟，肾实质影像小，放射性少，显影和消退皆延迟。双侧肾静脉肾素活性测定，经静脉插管，分别收集左右肾静脉血，测肾素活性，若病侧高于对侧＞1.5:1则可确定诊断，此项检查敏感性为75%，特异性95%。其他筛选检查有快速连续静脉肾盂造影、数字减影血管造影及多普勒超声肾扫描。目前各种筛选检查均有不足之处，不够理想。

肾动脉造影可确定肾动脉狭窄的部位、范围、性质及单侧抑或双侧，对治疗及予后均有指导意义，但高血压尤其伴有肾功能损害者，进行肾动脉造影检查易发生急性肾功能衰竭及出血、血栓等并发症，造影时要严格掌握造影剂剂量，控制血压使舒张压＜100mmHg（13.3kPa），造影后立即静脉补液，充分水化及利尿，并监测肾功能。

【治疗】

较轻的肾血管性高血压不易发现，而药物治疗，疗效均欠佳。对严重的肾动脉狭窄，手术的目的是肾脏血流的重建，可用经皮腔内肾动脉扩张术，将能扩张的气囊导管，经股动脉插入到狭窄处予以扩张，此方法适用于狭窄处在肾动脉段，仅有1～2处短段狭窄者。肾血管重建术可采用血管重新吻合或搭桥手术。对腹主动脉病变较重而肾动脉病变相对较轻者，可采用自体肾移植术。若肾动脉严重狭窄或一侧肾已基本丧失功能而对侧肾形态、功能基本正常者，可行一侧肾切除术。

第二节 肾动脉栓塞

肾动脉血栓形成和肾动脉栓塞是导致肾动脉阻塞的主要原因（表14-7-1），可产生肾脏严重缺血、灌注不全或肾实质梗塞坏死。

表14-7-1 急性肾动脉阻塞的原因

血栓形成	
创伤	
主动脉或肾动脉造影	
主动脉或肾动脉瘤	
炎症性疾病	梅毒 血管炎
结构异常	纤维肌性发育异常
血栓栓塞	心房纤颤 左室附壁血栓 感染性瓣膜赘生物 肿瘤栓子 脂肪栓子 静脉血栓伴心脏间隔缺损

【病因】

肾脏血流丰富，流经肾脏的血液占心搏出量的1/5，肾脏容易发生动脉栓塞，最常见的栓子来源是心源性栓子。来自左心和主动脉的栓子脱落可引起肾动脉栓塞。较大栓子可阻塞肾动脉主干或其主支引起肾动脉闭塞。临床常见较小栓子栓塞肾中、小动脉引起肾梗塞，栓子可来自风湿性瓣膜病心房纤颤、心肌梗塞附壁血栓、感染性心内膜炎的赘生物、主动脉粥样硬化斑块、人工瓣膜血栓、室壁动脉瘤、心脏手术或动脉造影等，肾动脉急性血栓形成可导致肾梗塞，见于腹部钝性创伤，其他因炎症引起的主动脉内栓子、肿瘤栓子等均可导致肾梗塞。

【临床表现】

临床所见取决于单侧或双侧肾动脉栓塞，栓塞部位及范围。双侧肾动脉栓塞出现无尿及急性肾功能衰竭，单侧肾动脉栓塞由于对侧血管痉挛可出现少尿。肾动脉或其主要分支阻塞，将导致大部分肾实质缺血、坏死，患者突发上腹痛及腰痛，为钝痛或剧烈疼痛，可伴有腹膜刺激症状、发热、伴或不伴寒战、恶心、呕吐、少尿、患侧肾区叩痛，末梢血白细胞升高 15～30×10⁹/L（15.000～30.000/mm³），轻或中度蛋白尿，镜下血尿及尿钠降低。血谷草转氨酶（SGOT）、乳酸脱氢酶（LDH）及碱性磷酸酶（AKP）升高，SGOT 迅速升高，于 3～4 日后恢复正常，LDH 数日后才升高并持续 2 周以上。血沉增快＞100mmH₂O，尿酶明显升高，尿 LDH，溶菌酶，丙氨酸氨基肽酶（AAP）、N-乙酰-β氨基葡萄糖苷酶（NAG）均升高，溶菌酶（LYS）升高 5～6 倍持续数日，AAP 及 NAG 升高 7～10 倍持续 2～3 周或更长时间。广泛肾动脉小分支栓塞可导致节段性肾梗塞，呈进行性肾功能减退，伴高肾素性高血压，偶出现微血管性溶血性贫血。如栓子很小，可无临床症状，只有轻度蛋白尿及镜下血尿，仅在尸解中才被发现。

【病理】

肾中、小动脉栓塞多为多发性的，梗塞区域的肾组织呈楔形缺血、坏死、坏死组织周围充血及出血，并可有多形核白细胞浸润。后期坏死区萎缩，呈纤维瘢痕化，夹杂在正常组织之间，导致部分肾小球硬化伴小管萎缩和纤维化。肾脏有不同程度的变形、缩小、坏死区表面下陷。

【诊断】

肾动脉栓塞的诊断主要依据：①有引起肾梗塞的致病因素，如心脏或主动脉病变，进行动脉造影或心脏手术等；②突发腰痛、局部压痛、发热、血尿及尿酶升高。以上情况应考虑到肾梗塞的可能性，若同时发现其他器官有动脉栓塞、如视网膜动脉栓塞，则诊断可基本确定。为确定诊断可先进行非创伤性检查放射性核素肾动态显像（ECT）或肾血流灌注显像，如一侧肾动脉主干栓塞，患侧显影延迟，影像小而淡，如分支栓塞局部缺血，则出现局部放射性减低区。肾血流灌注显像还可协助观察溶栓疗效。肾动脉造影或数字减影肾血管造影可确定诊断及梗塞部位，但为创伤性检查易导致急性肾功能衰竭及其他并发症，故仅在考虑手术的病人中进行。

【治疗】

肾动脉主干闭塞应早期诊断，即刻手术去除栓子或进行抗凝及溶栓治疗，抗凝治疗用肝素静脉滴注，然后，口服华法令长期抗凝治疗。溶栓治疗用尿激酶及重组 t-PA（组织型纤溶酶原激活剂），对少尿、无尿的急性肾功能衰竭患者，同时进行透析疗法。

第三节 肾小动脉胆固醇结晶性栓塞

动脉粥样硬化性疾病其大、中动脉内膜常覆盖以形态大小不一的软的粥样斑块和血栓，粥样斑块和血栓容易脱落引起肾脏和其他器官血管床栓塞。肾脏血流丰富，弓形动脉和小叶间动脉最易受累，偶可见入球小动脉栓塞，受累的小动脉腔内有大量胆固醇结晶，称为粥样栓塞性肾病。1945 年 Flory 首次描述了由于肾小动脉内胆固醇结晶栓塞而引起的肾功能衰竭。

【病因】

本病多见于有血管粥样硬化症的老年人，可自然发生或由于外伤后。产生动脉粥样栓塞性疾病的原因有明显的动脉粥样硬化、心血管疾病、主动脉瘤、脑血管疾病、高血压、糖尿病、肾功能衰竭、移植肾，此外血管外科如主动脉手术，术后至栓塞发生平均 1～14 天，各种血管造影包括主动脉、冠状动脉、肾动脉造影等，抗凝及溶栓治疗均可产生或促进粥样栓塞的发生。

【病理】

胆固醇结晶主要栓塞在直径 150～200μm 的小动脉中，偶见栓塞于肾小球毛细血管内。结晶呈针形，双凸形，周围有无定形碎片及异物巨细胞。新鲜的结晶显示双折光，特殊组化染色证实为胆固醇结晶。栓塞早期结晶周围有嗜酸物质围绕，间质轻度炎症反应并可见多核巨细胞和巨噬细胞。后期有明显内膜增厚伴有同心纤维化。动脉壁无坏死，由于诸多小血管有栓塞，出现斑块状区域性缺血改变，肾小球硬化，肾小管萎缩，肾脏缩小，表面粗糙不平可见楔形瘢痕。

【临床表现】

动脉粥样栓塞性疾病栓塞是多部位的，临床表现也多种多样。粥样栓塞性肾病最常见于 60 岁以上的老年人，男性明显多于女性，多伴有主动脉粥样硬化病史、脑血管疾病史、近期心肌梗塞病史及持续抗凝治疗。临床表现为高血压或原有高血压加重，肾功能逐渐减退，尤其在血管造影或介入检查

第十六篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

内分泌系统疾病

第一章　内分泌学概论

内分泌学是生物学和医学中的一门重要学科。内分泌系统和神经系统、免疫系统构成了一个调控生物整体功能的系统，形成神经-内分泌-免疫网络的概念。这一总的调控系统保持机体代谢稳定、脏器功能协调、适应环境变化，既维护生物自身的生存，又维系种族的延续。内分泌学与基础医学和临床医学有着广泛而密切的联系。组成内分泌系统的各个腺体或组织发生异常，功能紊乱可引起多种内分泌疾病，内分泌疾病的特点是症状变化多端，累及全身各个系统，患者可就诊于许多临床科室。如对此特点缺乏全面的认识，甚易漏诊、误诊。另一方面，内分泌功能异常与其他系统疾病（包括肿瘤，创伤，感染，以及心、脑、肾、消化道及骨骼等的疾病）有密切联系，对多种疾病的发病原理、病理生理、临床表现、诊断、治疗、预后等方面都有重要的影响。

近年来，分子生物学、细胞生物学、免疫学、遗传学等学科的突飞猛进，促进了内分泌学的迅速发展，新的激素、新的概念不断出现，使许多传统的经典内分泌概念受到冲击，得到更新。内分泌疾病的病因学研究深入到分子水平，许多与基因突变有关的疾病的发病机制得到阐明。内分泌疾病的功能与形态学诊断由于激素测定技术与影像学检查方法的更新换代而得到大幅度提高。新药物、新技术不断涌现，使内分泌疾病的治疗提高到新的水平。总之，传统的经典内分泌学在不断的扩展、丰富、提高，一个崭新的现代内分泌学已经形成。

第一节　内分泌概念的发展与更新

一、内分泌系统的扩展

经典的内分泌系统是由屈指可数的几个内分泌腺（垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺、胰岛）组成的，所分泌的激素也只有10余种。目前对内分泌系统的认识已大为深入，其外延也大大扩展。

机体的内分泌细胞种类繁多，它们有的分布集中，形成内分泌腺；有的则散在分布，组成弥漫性内分泌组织。目前内分泌系统已不限于传统的几个内分泌腺，它也包括心血管、肺、肝、肾、胃肠道、皮肤、脂肪组织及免疫细胞等，几乎全身无处没有内分泌细胞、组织。

二、激素概念的发展

激素和内分泌是内分泌学两个基本概念。激素（hormone）一词是本世纪初Starling创用的，它源于希腊文hormoa，意思是“激活”。其后的内分泌学家对该词的含义作了明确的界定：激素是指由内分泌器官产生，释放入血循环，转运到靶器官或组织发挥一定效应的微量化学物质。内分泌（endocrine）一词在经典内分泌学也有其明确的内涵：它是与外分泌（exocrine）相对而言的，用来表示激素的作用方式为释放入血，运送至全身发挥效应，而不像外分泌释放至体外或体腔中。

机体在复杂的生命过程中依靠调节系统使各部分分工不同的细胞协调地活动，以保证生命活动的正常进行。内分泌系统、神经系统和免疫系统所组成的神经-内分泌-免疫网络是机体适应外环境变化，保持内环境稳定、协调各种组织、器官功能，使生命活动有序进行的重要保证。调节系统执行调节功能的过程，实质上就是细胞—细胞间信息传递或“通讯”的过程。现知除一些情况下使用电信号外，细胞—细胞间“通讯”主要依靠一些微量化学物质或称化学信使。经典的激素即是此种化学信使中极为重要的一类。由于机体生命活动的复杂性，除了经典的激素作为化学信使外，现已发现，细胞因子、生长因子、神经递质、神经肽等都是重要的化学信使。这些化学信使同经典的激素虽有一些不同之处，但都有如下共同的特征：①都作为细胞—细胞间通讯的化学信使。②其功能虽各有侧重，但在总体上是调节机体的代谢，协调机体各器官、系统的活动以维持内环境稳定，并参与细胞生长、分化、发育和死亡的调控。③都具有相同的作用模式：它们均需与靶细胞特定的受体结合方可发挥效应，而且不论是生长因子、细胞因子、神经递质、神经肽还是经典的激素，都可以共用相同的信号传递途径。④在作用上可相互交叉，如胰岛素、

生长激素属于经典的激素，但也可作为生长因子；IGF-Ⅰ是典型的生长因子，但也可作为经典的激素发挥作用；肿瘤坏死因子为典型的细胞因子，但它也可如激素那样发挥全身性代谢效应；神经末梢释放的去甲肾上腺素属神经递质，而肾上腺髓质释放的则为激素；生长抑素可作为激素，也可作为神经肽。基于这些共性，生长因子、细胞因子、神经肽、神经递质等都可归入广义的激素范畴。实际上，广义的激素相当于化学信使的总称，经典激素只是其中的一类。广义的激素虽较经典激素概念有了很大的扩展，但并没有超出 Starling 原始的激素含义,在一定意义上可以说广义的激素概念只是恢复了Starling 所创用“激素”一词的本来面目。

三、激素分泌方式的多样化

在激素概念演化的同时、对其分泌方式的认识也在不断深化。广义的激素既可以传统的内分泌方式起作用，也可以邻分泌（paracrine)、并列分泌(juxtacrine)、自分泌（autocrine)、腔分泌(solinocrine)、胞内分泌（intracrine)、神经分泌(neurocrine）和神经内分泌（neuroendocrine）等方式发挥作用。一种激素可以几种方式发挥作用，如生长抑素由下丘脑神经元分泌至垂体门静脉系以神经内分泌方式抑制垂体前叶细胞功能，在胰岛组织中以邻分泌方式影响其他类型细胞胰岛的分泌，也可分泌至肠道以腔分泌方式发挥效应。

（一）邻分泌

激素、生长因子、细胞因子等由细胞释出后可扩散至周围细胞，并与其上的受体结合而发挥效应，这称为邻分泌，也叫旁分泌。邻分泌过程中，分泌物不入血循环，仅在局部以高浓度起作用。并列分泌是邻分泌的一种特殊形式，分泌物不出胞，而是以膜锚定的形式位于细胞膜上，与靶细胞膜上的受体结合而发挥效能。一些生长因子和细胞因子如表皮生长因子（EGF)、集落刺激因子1（CSF-1)、肿瘤坏死因子α（TNFα）等合成后可以大分子前体形式嵌入质膜内，既往认为这种大分子前体只有被细胞进一步加工处理为相应的小分子生长因子时始有生物活性，但近年研究表明锚定于膜上的大分子生长因子前体本身也可以邻分泌方式发挥效应：它们可以和与其接触的细胞表面的相应受体结合而调节后者的功能。并列分泌在免疫细胞的相互作用、细胞的接触抑制、细胞—细胞粘附、胚胎诱导、胚胎分化过程中的细胞凋亡及基质—细胞相互作用等生命过程中均具有重要作用。

（二）自分泌

某些细胞分泌的激素可作用于其细胞本身，这称为自分泌。自分泌过程中分泌物亦不被血液稀释，故其局部浓度也很高。生长因子、细胞因子常以此种方式发挥作用。自分泌是一个细胞通过其分泌产物进行自我调控的一种形式，自分泌可兴奋、抑制或调节此细胞本身的生理活性、生长、增殖。

（三）腔分泌

腔分泌也是激素发挥作用的一种方式，如胃肠道内分泌细胞可将其产生的激素分泌入肠腔，调节肠道其他部位的功能。从表面上看腔分泌与消化道中胃腺、胰腺外分泌很相似，但二者有区别：外分泌中的活性物质多为酶类，它们一般不通过受体以影响细胞的功能，而是由导管引入效应部位直接发挥作用，如使蛋白质、脂类等水解；而腔分泌的活性物质则是激素，它作用于靶细胞上的受体以调节靶细胞的功能。腔分泌也存在于支气管、泌尿生殖系等处，具有管道结构的其他部位可能也存在腔分泌。

（四）胞内分泌

胞内分泌的概念最先是用来描述单细胞生物的。单细胞生物除对环境中存在的化学信使产生应答外，它本身可能还产生一些活性物质以调节其“体内”各“器官”的活动。这些活性物质并不出细胞，直接在细胞内发挥作用，称为胞内分泌。目前认为，多细胞生物也存在胞内分泌的现象，例如在细胞内发现了一些“孤儿核受体”，这些核受体可能也存在配基，配基并非来源于胞外而是在胞内由细胞自身合成的，这就是属于自分泌的范畴。

（五）神经分泌、神经内分泌

神经分泌可分为：①突触式的，如神经递质由突触前膜分泌后作用于突触后膜；②非突触式的，释放的化学信使可通过细胞外液或血液在近处或远处发挥效应，如下丘脑神经元合成的下丘脑神经激素由轴突输送到垂体后叶再释放入血，这一方式称为神经内分泌。

随着认识的深入，内分泌的概念也有了变化。经典的内分泌概念是指激素释入血循环这样一种作用方式，确切地说，它应称为血分泌（hemocrine)。血分泌连同上述诸种分泌方式均可归入广义的内分泌概念内。内分泌这一概念原本是基于同外分泌相对而提出的，故也可以说，广义的内分泌概念也恢

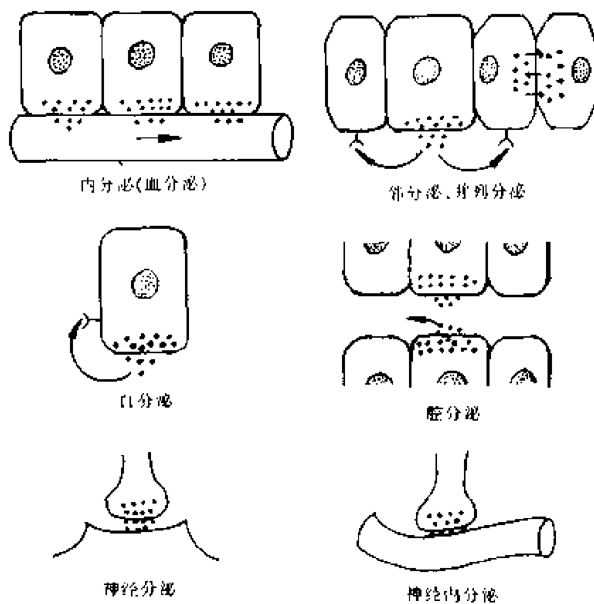


图 16-1-1　激素的不同分泌方式

复了内分泌的原始含义。

应该指出的是，虽然目前趋向于将激素和内分泌的概念扩展，但并没有对这两个术语的含义作出明确的界定。不同学者用它们所表达的含义可能有区别，有时是广义的概念，有时则是狭义的概念，这要根据具体的情况来确定（图 16-1-1）。

四、内分泌生理概念的变化

在经典内分泌学里，内分泌细胞与激素之间是一一对应的关系，即一种内分泌细胞只产生一种激素，一种激素也只由一种内分泌细胞产生。基于这种观点，故也经常用激素来称呼内分泌细胞，如 ACTH 细胞即指腺垂体中产生 ACTH 的细胞。新的研究成果已更新了上述观点。目前认识到，一种内分泌细胞可产生几种激素，而同一种激素可由不同部位的内分泌细胞产生。如胰岛 β 细胞既可产生胰岛素也可产生与之拮抗的淀粉素（amylin），又如 LH 和 FSH 是由同一种垂体细胞产生的。

一种激素由多种内分泌细胞产生的例子也很多，如不仅下丘脑神经元可产生生长抑素，甲状腺 C 细胞、胰岛 D 细胞、肠上部上皮细胞及中枢和周围神经系统的许多神经元也能产生。再比如，小肠神经元、肠内分泌细胞、垂体神经元、肾上腺髓质和许多脑区均可产生缩胆素。还比如，垂体前叶、脑细胞和许多免疫细胞都能产生 ACTH。这种现象有一定的临床意义：过去认为一种激素只由一个内分泌腺产生，如其它部位的肿瘤也产生这种激素并引起疾病，则称为异位激素综合征。现在，“异位”内分泌的部位在正常时也可能产生少量激素，所谓异位激素综合征只是病变部位产生的激素较正常显著增多而已，故“异位”一词是不很确切的。由于此综合征常由肿瘤引起，故目前多将其称为伴瘤内分泌综合征（paraneoplastic endocrine syndrome）。

过去认为一个基因只对应于一种肽类激素。这种观点目前也已修正。首先，某些肽类激素的基因可有多个启动子，不同启动子产生的转录本的大小是不一样的，这样最后的蛋白产物也就不一样；此外，某些肽类激素的初级转录本还可有“选择性剪接”的现象，这样就可产生不同蛋白产物。还有些肽类激素的初级翻译产物可裂解为几种不同的激素。

由上所述，可见许多传统的内分泌概念，经过近年细胞生物学、分子生物学研究的进步，都经历了一个扩展和更新的过程，而这一过程还在不断地发展和更新之中。

第二节　激素按作用方式分类

一、激素按受体所在部位分类

激素按其特异性受体所在部位及在细胞内介导激素效应所用信号系统性质的不同，可分为两大类：

第一大类为作用于膜受体的激素，为水溶性，包括多肽激素、神经递质、生长因子、前列腺素等，在血循环中，一般无特异性的转运蛋白，其血浆半衰期甚短。此类激素与靶细胞膜上的受体相结合，并将其激活后，进一步激活效应器，产生中间的化合物以调节靶细胞功能。这些中间物称为“第二信使”，激素本身为第一信使。

第二大类为作用于核受体的激素，为脂溶性，包括类固醇激素、甲状腺激素、维生素 D 及维生素 A。此类激素分泌入血后，与转运蛋白相结合，这一过程解决了激素在血液中的溶解度的问题，同时延长其在血浆中的半衰期。此类激素易于穿过各种细胞的浆膜，然后和位于胞浆内或核内的受体相结合，激素-受体在核内调控有关基因的转录，从而在细胞内发挥生理效应。

二、作用于膜受体的激素分类

存在于细胞膜上的激素受体有两项主要功能：①以高亲和力和特异性与细胞外液中微量的激素相结合；②将激素结合后产生的信息传递至细胞内多个部位，影响细胞代谢、生长等多种功能。

膜受体结构总体上说包括3个区域：①细胞外区，与激素特异性结合有关，往往有多个糖基化位点；②穿膜区，将受体定位于细胞膜上，具有传递信号的功能，有时还能与配基（激素）相互作用；③胞内区，其功能与激活效应器（如腺苷酸环化酶）有关，也可本身含有效应器（如酪氨酸激酶）。

激素膜受体按其结构特点及信号生成的方式可分为以下数类：

（一）七穿膜片段受体或称G蛋白偶联受体

结合此类受体的激素，其信号传递系统包括以下几个环节：

激素结合→受体激活→G蛋白激活→效应器激活→第二信使生成→蛋白激酶激活→激酶/磷酸酶级联反应→实现激素的生理效应。

在此信号传递系统中，按效应器及第二信使的性质，可进一步分类：

1. 腺苷酸环化酶-cAMP　可再分为：

（1）腺苷酸环化酶兴奋伴cAMP增多：以此种方式发挥作用的激素包括：神经递质（β肾上腺素能、D_1多巴胺能、5HT-1A血清素能）；下丘脑、垂体激素（促肾上腺皮质激素ACTH、黑素细胞刺激素MSH、促脂激素LPH、促甲状腺激素TSH、促卵泡激素FSH、促黄体生成素LH、绒毛膜促性腺激素hCG、ACTH释放素CRH、生长激素释放素GHRH、抗利尿激素又称血管加压素V_2）；其他多肽激素（降钙素CT、甲状旁腺激素PTH、胰高糖素、舒血管肠肽VIP）以及前列腺素。

（2）腺苷酸环化酶抑制伴cAMP减少：此类激素包括神经递质：α_2肾上腺素能，D_2多巴胺能、M_2、M_4蕈毒碱、乙酰胆碱能、$5HT_1$血清素能；鸦片肽类、生长抑素、血管紧张素Ⅱ。

2. 磷脂酶C-磷脂酰肌醇代谢物/钙离子　利用此途径发挥效应的激素包括：神经递质（α_1肾上腺素能、M_1、M_3、M_5蕈毒碱、$5HT_2$血清素能、组胺H_1）；下丘脑激素（TSH释放素TRH、促性腺激素释放素GnRH）；生长因子（表皮生长因子EGF、血小板生长因子PDGF）；血管紧张素Ⅱ、血管加压素V_1。

（二）单一穿膜片段受体

此类受体的穿膜区只有一个片段，有些受体可由几个亚单位或几条多肽链组成，如胰岛素受体，也属于单一穿膜片段受体，因为一个亚单位或一条多肽链只含有一个穿膜片段，不似七穿膜片段或四穿膜片段受体为一条肽链反复进出穿膜。

按激素信号传递系统的性质，可分为以下数类：

1. 酪氨酸蛋白激酶型受体　此类受体的特点为其胞内区含有效应器酪氨酸激酶，激素一旦与受体结合，后者即被激活，继而引发一系列激酶/磷酸酶级联反应，实现激素的多方面效应。此类信号传递系统比较快捷，不似七穿膜片段受体需经过多个环节。

结合此型受体的激素主要包括具促生长作用的胰岛素及多种生长因子：类胰岛素生长因子Ⅰ（IGF-Ⅰ）、血小板源生长因子（PDGF）、成纤维细胞生长因子（FGF）、血管内皮细胞生长因子（VEGF）、上皮生长因子（EGF）、集落刺激因子，神经营养因子等。

2. 酪氨酸激酶偶联受体　此类受体与前述的酪氨酸激酶型受体的不同之处是其胞内区不含酪氨酸激酶，以往归类为效应器不明的受体，现知此类受体本身虽不含酪氨酸激酶，但与胞浆内的某些酪氨酸激酶偶联，进而发挥生理效应，故可暂称之为酪氨酸激酶偶联受体。与此类受体结合的激素包括生长激素、泌乳素、促红细胞生成素以及一些细胞因子，如多种白细胞介素、干扰素等。

3. 鸟苷酸环化酶型受体　此种单一穿膜片段型受体的特点为其胞内区含有鸟苷酸环化酶活性，属于本身即具有效应器的受体。心房利钠肽为此型受体的配基。

（三）四穿膜片段受体，或称离子通道受体

此类受体大多由几个亚基组成，每一亚基含有4个穿膜片段。此类受体结构和功能为离子通道，通道的开放或关闭受配基的调控，故又称配基调控的离子通道。

这类受体的配基多为神经递质及其类似物，如乙酰胆碱烟碱受体、γ氨基丁酸（GABA）受体、甘氨酸受体等。

以乙酰胆碱烟碱受体为例，这是由4种不同的亚基组成的异五聚体，受体的5个亚基呈环状排列，所围成的管状结构即为离子通过细胞膜的通道。受体的形状类似中空的圆柱体，垂直地穿过细胞膜。每个亚基含有4个穿膜片段，通道的内壁由

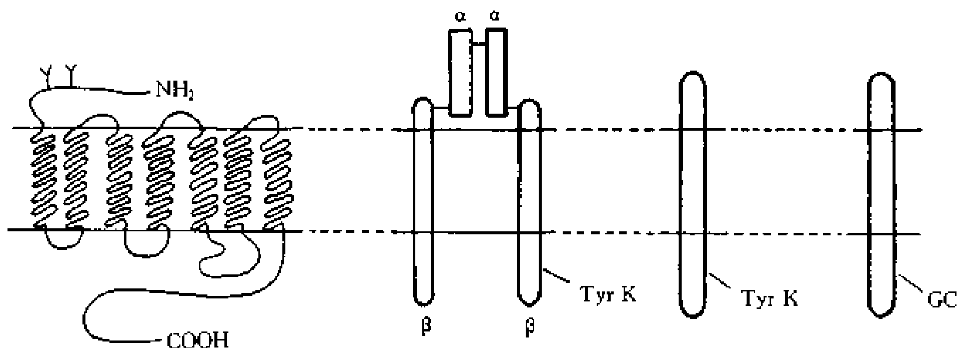


图 16-1-2　不同类型的激素膜受体示意图

(1) 七穿膜片段G蛋白偶联受体，其氨基端在细胞外，羧基端在细胞内，细胞外及细胞内各有3个襻。此类受体通过G蛋白的中介作用激活其效应器，如腺苷酸环化酶；(2) 胰岛素受体，由两个胞外亚基(α)及两个穿膜亚基(β)组成，β亚基胞内段上的酪氨酸蛋白激酶(Tyk)即为其效应器，受体一旦与胰岛素相结合，其效应器立即被激活；(3) 生长因子受体属单一穿膜片段受体，其胞内段亦含有效应器Tyr，一旦与生长因子结合，即被激活；(4) 心房利钠肽(ANP)受体胞内段亦含有效应器，为鸟苷酸环化酶(GC)，可被ANP直接激活

各亚基的第2穿膜片段组成，其胞内部分呈漏斗状。

这类受体也存在于细胞器的膜上，例如内质网膜上有钙离子通道受体(图16-1-2)。

第三节　不同类型的激素膜受体信号传递系统

一、以cAMP为第二信使的激素信号传递途径

包括以下几个主要环节：

(一) 七穿膜片段受体

这类受体结构上的特征为单一肽链，长度约含400～600个氨基酸残基，每个受体具有七个穿膜片段，每一片段由20～30个疏水性氨基酸残基组成，呈α螺旋状，形成靠在一起的7个圆柱形结构。细胞外有3个襻，由亲水性氨基酸组成，胞浆内也有3个襻，N端头部在细胞外，有多个糖基化位点，C端尾部在胞浆内，尾部及胞浆内第3襻于不同受体变化最大，为与G蛋白偶联的部位。

(二) G蛋白

G蛋白即GTP结合蛋白，是将信息从受体传递至效应器的重要环节。目前已知有30多种G蛋白，形成一个超家族。按分子量不同，G蛋白可分为两类：①大分子量G蛋白(80～90kd)，是由α、β、γ 3个亚基组成的异三聚体，处于靠近细胞膜的部位，与激素信息的传递密切相关；②小分子量G蛋白(20～25kd)，只有一条多肽链，相当于大G蛋白的α亚基。小G蛋白有多种，如参与信号传递的Ras蛋白，参与核转运的Ran蛋白等。G蛋白一词一般指异三聚体G蛋白。

不同G蛋白的β、γ亚基结构相近，而α亚基差别较大，故G蛋白的特性由α亚基决定。目前已知的α亚基有20余种，根据α亚基的不同，可将G蛋白分为4组：①Gs，即刺激性G蛋白，对与其偶联的效应器腺苷酸环化酶(AC)具兴奋作用；②Gi，即抑制性G蛋白，对AC起抑制作用，不同的Gi亚型还可与其他效应器偶联，如磷脂酶C，钙离子通道(关闭)、钾离子通道(开启)；③Gq，此组G蛋白与$α_1$肾上腺素能受体，M_1胆碱能受体相偶联，激活磷脂酶C，促使肌肉收缩及血压上升；④G_{12}，对此组G蛋白所知尚少。

α亚基含有以下的功能区：G_1，为依赖镁离子的GTP结合位点；G_2为α亚基所含的GTP酶活性区域，可将结合上来的GTP水解成GDP；G_3、G_4位于羧基端，主要功能是与受体结合及与效应器相互作用；G_5位于氨基端，主要与β、γ亚基相互作用。

G蛋白的β和γ亚基的结合较牢固，形成二聚

体，β、γ亚基可以介导受体对α亚基的调控，并使G蛋白定位于细胞膜上，β、γ亚基对α亚基起抑制作用，与后者结合后，可使其失去活性。此外，有的G蛋白如Gq蛋白的β、γ亚基可激活K^+通道，并激活某些磷脂酶C。

G蛋白被激活及失活的过程如下：

当受体未与相应的激素结合时，G蛋白的α亚基与GDP的亲和力较高，α亚基的GTP酶活性受到抑制。当激素与受体结合后，受体被激活，与G蛋白的α亚基相互作用，使后者结合核苷酸的部位发生构象变化，从而GDP释出，GTP与α亚基结合。GTP与α亚基结合后引起以下一系列变化：①β、γ亚基同α亚基分开；②激素同受体分离；③α亚基活化，与效应器（如腺苷酸环化酶）发生作用，促使第二信使生成；④α亚基上的GTP酶活化，使GTP转变为GDP；⑤结合着GDP的α亚基失去活性，且与β、γ亚基二聚体的亲和力高，于是重新形成处于静息状态下的α、β、γ异三聚体G蛋白。这一从活化到失活的过程称为G蛋白循环。如此周而复始，恰如其分地传递激素的信息。如果G蛋白基因发生突变，而突变发生在α亚基的GTP酶活性部位，则当受体与配基（激素）相结合而激活G蛋白后，由于α亚基上的GTP酶活性受损，GTP向GDP的转化受阻，从而使刺激性G蛋白（Gs）一直处于兴奋状态，则可引发靶细胞肿瘤，如垂体生长激素瘤，甲状腺肿瘤。

（三）腺苷酸环化酶与cAMP的生成

腺苷酸环化酶（AC）为激素信息传递过程中的效应器，它通过G蛋白与激素受体偶联，被激活后催化ATP使之转变为环一磷酸腺苷（cAMP）。传递激素信息的AC结合在细胞膜上。按氨基酸序列与组织分布不同，AC可分为6型。6种类型的AC都可被刺激性G蛋白的α亚基（Gs α）兴奋，Ⅰ型和Ⅳ型AC还能被Ca^{2+}-钙调蛋白兴奋。

AC的氨基端和羧基端都在胞浆内。AC含有两个疏水区，每一疏水区有6个穿膜片段，疏水区为酶催化活性所必需。此外还有两个胞浆内的亲水片段，每一片段约40kd，其中之一将两个疏水区连接起来，另一片段则位于酶蛋白的羧基端。

（四）依赖cAMP的蛋白激酶被激活

cAMP可激活对其呈依赖性的蛋白激酶，主要为蛋白激酶A（PKA），后者为介导cAMP生物效应的主要载体，是由两个调节亚基和两个催化亚基组成的异四聚体。当cAMP与调节亚基结合后，调节亚基脱离催化亚基，后者即活化，活化的催化亚基可使底物蛋白中的丝氨酸/苏氨酸磷酸化，继而启动一系列的级联反应，实现激素的生物效应。当cAMP浓度下降时，调节亚基和催化亚基又重新结合，形成无活性的四聚体。

（五）cAMP的生物效应

多种激素、神经递质的生物效应是由cAMP介导的，不同激素可使细胞内cAMP浓度增加或减少。同一细胞可接受数种激素的作用，不同的激素作用于各自的特异性受体，通过G蛋白、效应器（AC）而影响细胞中cAMP浓度，例如肾上腺素、胰升糖素、ACTH、TSH、LH、血管加压素都可兴奋脂肪细胞中的AC，使cAMP增加。

cAMP的生物效应甚为广泛，包括糖、脂代谢、酶的诱导、离子转运、分泌活动、类固醇合成、基因调控、细胞生长及增殖等。

cAMP的生物效应按其性质可分为两类：

1. 快速效应，或称核外效应　例如cAMP可使许多关键性酶蛋白的磷酸化程度发生变化，从而调节有关的代谢过程，如糖原分解、糖原异生、脂肪分解等。这类效应往往迅速发生，只需激活原已存在的酶蛋白。

2. 促进基因转录　早已认识到一些通过cAMP发挥效应的多肽激素及神经递质可影响细胞的生长和增殖，但机理不详。近年研究表明cAMP激活PKA后，PKA可使一种调控多种基因的转录因子，即cAMP应答元件结合蛋白（CREB）磷酸化、活化，然后转移至核内，形成二聚体。CREB可和一些早期反应性基因如c-fos原癌基因5′端上游称为cAMP应答元件（CRE，其核苷酸序列为TGACGTCA）的一个调控性DNA序列结合，从而促进早期反应性基因的转录和表达。这些蛋白质产物具转录因子的功能，进一步促进后期反应性基因的转录，所表达产生的蛋白质具促进细胞生长和增殖的作用。

（六）cAMP信号途径的调控

以cAMP为第二信使的激素信号传递系统的活力在不同层次受着以下多种因素的调节，使其符合细胞正常活动的要求：①激素与受体分离，接上GTP的G蛋白α亚基与受体结合后，使受体与激素的亲和力大为降低；②受体可在活化的PKA作用下失敏，此为一反馈性调节。继而受体被磷酸化，在与一些细胞蛋白相互作用后，从细胞膜上离解下来。如果受体暴露于激素作用的时间短，则在去磷酸化后再出现于细胞表面，如暴露时间长，则受体被降解；③G蛋白α亚基本身所含的GTP酶

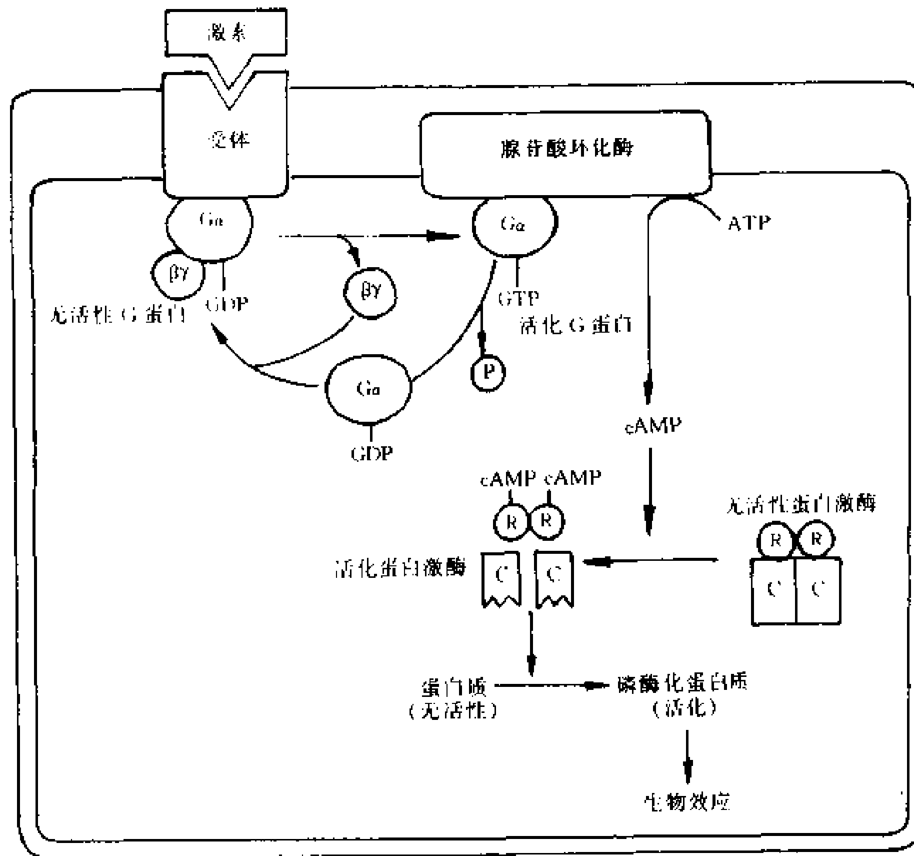


图 16-1-3 以 cAMP 为第二信使激素信号传递途径示意图

Gα：G 蛋白 α 亚基；βγ：G 蛋白 βγ 亚基；GDP：二磷酸鸟苷；GTP：三磷酸鸟苷；ATP：三磷酸腺苷；cAMP：环一磷酸腺苷；R：依赖 cAMP 的蛋白激酶 A 的调控亚基；C：催化亚基

①激素激活与 G 蛋白偶联的七穿膜片段受体；②受体进一步激活 G 蛋白，其 α 亚基与 βγ 亚基分离，Gα 的 GDP 被 GTP 置换，并被激活；③活化的 Gα 激活效应器，即具有 12 个穿膜片段的腺苷酸环化酶，在其催化下，ATP 转变为 cAMP；④cAMP 为胞内第二信使，激活蛋白激酶 A，后者的催化亚基被离解并激活；⑤蛋白激酶 A 使一系列的蛋白质（酶）磷酸化并活化，从而实现激素对靶细胞的效应

可使 α 亚基上的 GTP 水解为 GDT 而失去活性，已如前述；④cAMP 可被磷酸二酯酶水解为 5 'AMP 而失去活性；⑤被磷酸化而激活的蛋白可在磷酸酶作用下去磷酸而失活，磷酸酶又受磷酸酶抑制蛋白的调控（图 16-1-3）。

二、以磷脂酰肌醇代谢物及钙离子为第二信使的信号传递途径

（一）概述

许多激素通过磷脂酰肌醇代谢物及钙离子的介导在靶细胞内发挥效应。激素与七穿膜片段受体相互作用后与 G 蛋白(Gq 或 Gi 家族的 Go)偶联而使其 α 亚基活化，进而激活处于细胞膜上的效应器磷脂酶 C，后者将膜上的磷脂酰肌醇二磷酸水解成二酰甘油(DAG)及三磷酸肌醇(IP_3)，二者皆为细胞内第二信使。在 IP_3 作用下，胞浆内 Ca^{2+} 浓度增高，进而引发一系列生物学效应。在此激素信号传递系统中，一般将钙离子也视作第二信使，亦有认为应视作第三信使者。DAG 可激活蛋白激酶 C(PKC)，组成 DAG-PKC 信号系统。钙离子可激活钙调蛋白(calmodulin)，组成 Ca^{2+}-钙调蛋白信号系统。钙离子还可直接激活许多酶系，发挥生理效应。

（二）DAG-PKC 信号传递系统

1．蛋白激酶 C（PKC） DAG 为重要的脂类第二信使，可激活蛋白激酶 C。蛋白激酶 C 与前述蛋白激酶 A 一样，为重要的丝氨酸/苏氨酸激酶，参与多种细胞功能的调节。PKC 有多种亚型和异形体（isoforms），根据其特性可分为：①寻常性 PKC，其活性依赖 DAG 和钙离子；②新 PKC，其活性依赖 DAG，但不依赖钙离子。此外还有非典型 PKC，对 DAG 与钙离子皆不依赖。

PKC含有4个功能区。C_1和C_2组成调节区，C_1由约150个氨基酸残基组成，可抑制PKC活性；C_2由约50个氨基酸残基组成，含有钙/磷脂结合区（CaLB），能够以依赖钙离子的方式与磷脂相互作用；C_3可结合ATP，C_4可结合酶的底物，C_3、C_4组成催化区。

2. DAG-PKC信号途径的生物学效应 与cAMP-PKA系统一样，PKC活化后可产生广泛的生理作用，既可激活原已存在的酶系，迅速发挥作用，也可通过调节基因转录，合成新的蛋白质。

PKC可通过激活多种酶系而促进代谢，诸如脂细胞内脂肪生成、肝细胞内糖原分解，肾上腺皮质、睾丸间质细胞内类固醇激素合成；可促进内分泌细胞的分泌；可使酪氨酸蛋白激酶受体磷酸化而调节后者的活性（见后）；可使Raf激酶磷酸化而激活丝裂原活化蛋白激酶途径（见后）。

PKC可调节基因转录，可使转录因子fos和jun磷酸化，进而转位至细胞核内，形成同二聚体或异二聚体。fos-jun异二聚体称为活化蛋白1(AP1)，可与DNA上的应答元件TRE相结合，启动特定基因的转录。在调控基因转录方面，cAMP-PKA系统与DAG-PKC系统之间有交叉作用，PKA可调节fos、jun的活性，PKC也可调节CREB的活性(见前文)，说明在此二系统之间存在着相互联系。

（三）钙离子信号传递系统

钙离子为调节细胞生理活动的重要因素，诸如肌肉收缩、细胞分泌、血液凝固、酶的活性、生物膜的可兴奋性等均受其影响。另一方面，钙又可作为激素在细胞内的信使而发挥作用。细胞外液中钙浓度约为1.2mM，远较细胞内游离钙离子（Ca^{2+}）为高，后者浓度仅为0.1～0.2μM，相差达5千至1万倍之多。细胞器内的钙离子浓度介于1～20μM，亦明显较胞浆内为高。胞浆内钙离子浓度受以下因素的调控：①以钙及磷脂酰肌醇代谢物作为第二信使的激素及神经递质可增强细胞膜对Ca^{2+}的通透性，增加Ca^{2+}流入细胞的量；②依赖ATP酶的$Ca^{2+}/2H^+$泵将钙离子排出细胞外；③Ca^{2+}可由内质网动员至胞浆中，也可由胞浆储存至内质网内。

在磷脂酶C催化下，由磷脂酰肌醇水解下来的第二信使三磷酸肌醇（IP_3）可与内质网膜上的IP_3受体结合而使其活化。IP_3受体为一Ca^{2+}通道，活化使内质网Ca^{2+}库开放，致胞浆内Ca^{2+}浓度明显升高，此为调节细胞内Ca^{2+}浓度的重要机制，是激素作用下，开始阶段胞浆内Ca^{2+}升高的主要原因，当激素持续作用时，胞浆内Ca^{2+}升高是由于细胞外钙离子进入细胞内。

钙可通过多种方式发挥生物学效应。钙可与一种普遍存在的依赖钙的调节蛋白钙调蛋白结合起来形成复合物。钙调蛋白分子量为17kDa，由148个氨基酸残基组成，其上有4个结合Ca^{2+}的位点，这4个位点被Ca^{2+}占据后，钙调蛋白即发生显著的构象上的变化而显现α螺旋结构，Ca^{2+}钙调蛋白可影响多种酶的功能（激活或灭活），具有多方面的生物学效应。Ca^{2+}钙调蛋白可直接激活一些酶而发挥作用，例如激活Ca^{2+}-Mg^{2+} ATP酶而调节钙的运转，也可先激活依赖钙调蛋白的激酶，后者再使调节蛋白（酶）的丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化。依赖钙调蛋白的激酶可分为两类：①多功能的蛋白激酶，可使多种蛋白（酶）磷酸化，从而介导因钙离子升高而发生的多种生理功能，如基因转录的调控、蛋白质的合成、多种细胞的分泌功能、多种代谢途径的调节与多种激素信号传递有关的酶的激活，如腺苷酸环化酶、磷酸二酯酶等；②特定的依赖钙调蛋白的激酶，只作用于一种底物（酶），使其磷酸化，包括肌蛋白轻链激酶、磷酸化酶激酶、延长因子2激酶，其生理效应分别为调节肌肉收缩、糖原分解及蛋白质合成。

钙离子可协同二酰甘油激活蛋白激酶C而发挥效应（见上文）。此外，钙离子还可直接使一些酶活化而实现生理作用。

（四）DAG-PKC途径与钙信号系统的相互关系

许多能兴奋DAG生成并激活PKC的激素受体往往同时促使胞浆内钙离子升高，钙离子又能加强PKC的活化。在不同细胞中，激素的生物效应可主要由钙离子浓度变化来控制，也可主要由PKC的激活来控制或同时需要这两种因素的控制。钙离子所引起的效应往往比较短暂，因为胞浆内Ca^{2+}的上升可因细胞器对钙的摄取或钙被排出细胞外而被抵消，而DAG所引起的PKC激活则可在激素的持续兴奋下延长细胞的反应（图16-1-4）。

三、受体酪氨酸蛋白激酶级联反应途径

（一）含酪氨酸蛋白激酶受体的特点

具促生长作用的激素（胰岛素、类胰岛素生长因子1）及多种生长因子利用此途径传递信息。此类激素的特异性受体为单一片段穿膜受体，其细胞外区为激素特异性结合区，细胞内区为酪氨酸蛋白

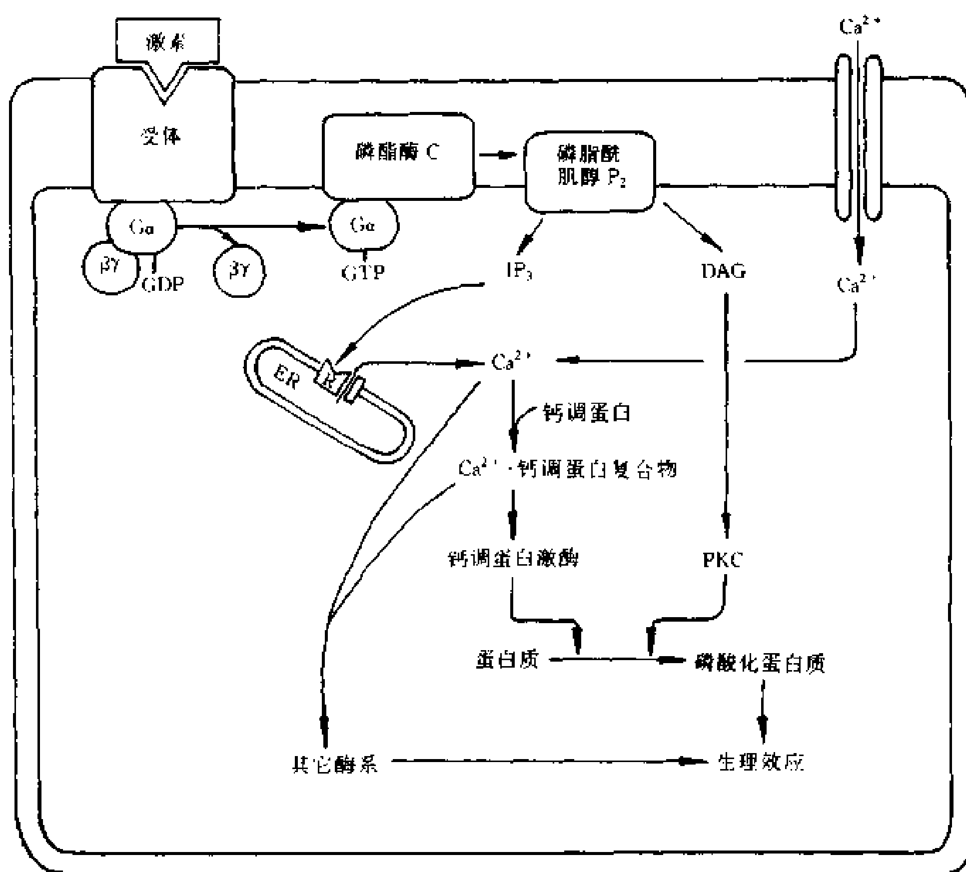


图 16-1-4 以二酰甘油、三磷酸肌醇，Ca^{2+}为第二信使的激素信号传递途径示意图

Gα：G蛋白α亚基；βγ：G蛋白βγ亚基；GDP：二磷酸鸟苷；GTP：三磷酸鸟苷；IP_3：三磷酸肌醇；DAG：二酰甘油；PKC：蛋白激酶C；ER：内质网；R：IP_3受体

①激素作用于与G蛋白偶联的受体；②受体激活G蛋白，活化的Gα激活效应器，即磷脂酶C，在其催化下，磷脂酰肌醇二磷酸水解为DAG及IP_3；③DAG激活PKC，PKC使蛋白质（酶）磷酸化并活化，发挥生理效应；④IP_3激活其内质网膜上的受体R，后者为一Ca^{2+}通道，Ca^{2+}由内质网释放至胞浆中，细胞外液中的Ca^{2+}也可在激素作用下进入胞内；⑤Ca^{2+}与钙调蛋白，形成复合物并活化，进而激活钙调蛋白激酶，后者使蛋白质磷酸化、活化，发挥生理效应；⑥Ca^{2+}·钙钙调蛋白复合物可直接激活一些酶系，并实现生理作用

激酶区。整个受体实际上为一激酶，其胞外区为调节亚基，胞内区为催化亚基。在未与激素结合时，调节亚基对催化亚基起抑制作用。胞内酪氨酸蛋白激酶区有多个酪氨酸残基。此酶的功能是活化后可通过其催化作用将ATP的磷酸基转移到蛋白质（酶）的酪氨酸残基上去，从而将后者激活。

一旦与激素结合并活化后，两个受体单体即形成二聚体，进而通过交互磷酸化作用使受体发生自身磷酸化，受体的一些酪氨酸残基被磷酸化，形成多个磷酸化酪氨酸（Tyr-P），此时受体的胞内催化亚基即不再受胞外调节亚基的抑制而活化。受体酪氨酸蛋白激酶的功能可比喻为一个船坞，其上的Tyr-P则如同一个个特定的停泊位点，通过Tyr-P泊位与含有SH_2区结构的蛋白相接，并与后者相互作用将激素信号往下传递。

SH_2约含100个氨基酸残基，其序列与一种可引发肉瘤（sarcoma）的病毒癌基因蛋白的特定区段具同源性（homology），SH即为上述二词的缩写。含SH_2区的蛋白还可含SH_3，后者约由60个氨基酸残基组成，SH_3与上述病毒癌基因蛋白另一个区段具同源性。

胰岛素受体：此受体是由胞外两个α亚基与穿膜至胞内的两个β亚基通过3个二硫键而形成的β-α-α-β异四聚体，实际上α、β二亚基是由同一基因编码的多肽链，在剪接过程中切为两段。因而此受体的结构可视为在激素结合以前两个单一穿膜片段受体即已聚合在一起。在信号传递上，胰岛素受体的特点是其胞内酪氨酸蛋白激酶被激活后，先使一

种作为胰岛素受体底物1（IRS-1）的蛋白质磷酸化。IRS-1分子量为131kD，具有22个可被磷酸化的酪氨酸残基，可在胰岛素作用下迅速磷酸化，并作为具类似船坞功能的蛋白质，通过其众多的Tyr-P与含有SH_2区的蛋白质（可为信号传递蛋白或酶）相互作用而发挥生理效应。

（二）Ras蛋白的激活

Ras蛋白属于相当于G蛋白α亚基的小G蛋白（功能特点见前述），在酪氨酸蛋白激酶受体信号系统中具有重要作用。Ras为引发鼠类肉瘤的病毒基因的简称，以后被发现亦存在于哺乳类正常细胞中，实际上是潜在的，可通过突变而致癌的基因。Ras蛋白锚定在细胞膜上，通过两种信号蛋白与受体相连，其一为含SH_2、SH_3区的蛋白质，另一为能激活Ras的蛋白质。与生长因子效应密切有关的信号分子为生长因子受体结合蛋白（GRB_2），GRB_2分子内有一个SH_2区，两个SH_3区，SH_2与活化的生长因子受体的Tyr-P相结合，两个SH_3则与一种GDP释放因子SOS或称GDP-GTP交换因子的蛋白质上两个富含脯氨酸的部位结合而相互作用。继而GDP释放因子转移至近细胞膜处与Ras相作用，无活性的GDP-Ras即转变为活化的GTP-Ras而发挥效应。

（三）Ras信号途径的生物学效应

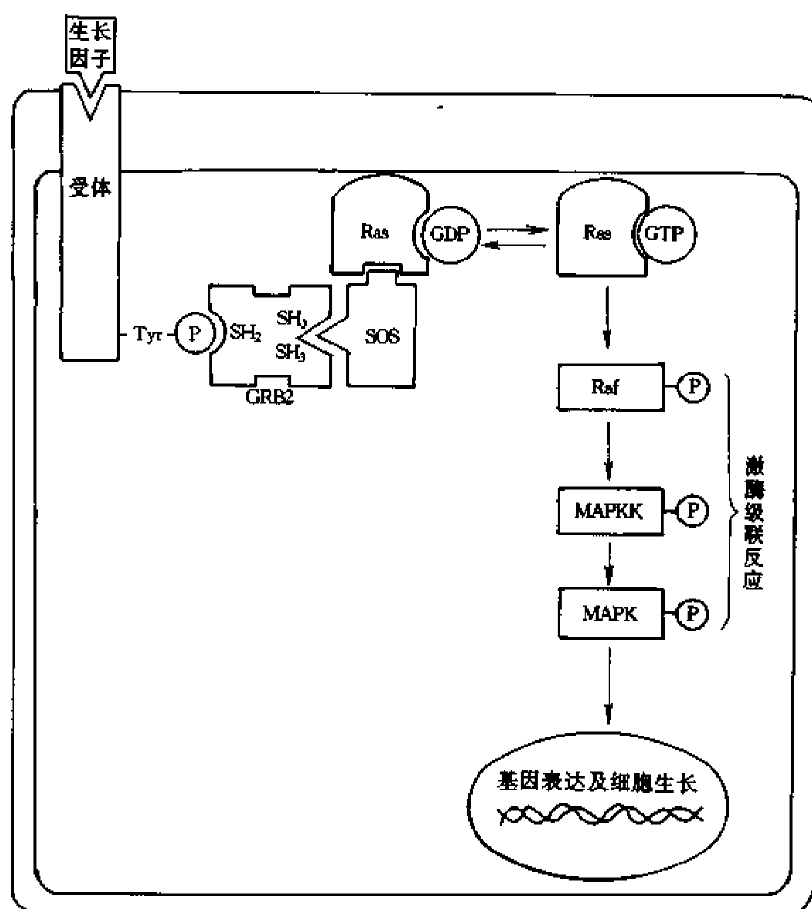


图16-1-5 受体酪氨酸蛋白激酶级联反应途径示意图

Tyr-P：磷酸化酪氨酸；GRB_2：生长因子受体结合蛋白；SH_2：肉瘤癌基因同源区段2；SH_3，肉瘤癌基因同源区段3；SOS：GDP释放因子；Ras：Ras蛋白；GDP：二磷酸鸟苷；GTP：三磷酸鸟苷；Raf：Raf蛋白激酶；MAPKK：丝裂原活化蛋白激酶的激酶；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶

①生长因子与受体结合后，立即激活效应器，即位于受体胞内段上的酪氨酸蛋白激酶，后者继而与生长因子受体结合蛋白（GRB_2）相结合；②GRB_2通过GDP释放因子（SOS）激活近膜处的Ras蛋白；③活化的Ras蛋白激活Raf蛋白激酶，继而通过激活MAPKK，MAPK而促进基因表达与细胞生长

GTP-Ras可作用于多种靶蛋白，最重要者为Raf蛋白，后者为一激酶，Raf被激活后可催化丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activating protein kinase，MAPK）的激酶（MAPKK）磷酸化而使其激活，后者进而使MAPK激活。MAPK可作用于胞浆内的许多靶蛋白（主要为酶类）而发挥效应，也可转位至核内，使一些转录因子磷酸化而调节基因转录。这一系列的信号传递过程简称Ras信号途径，其主要生物效应包括物质代谢、细胞生长、分裂等过程。

（四）Ras信号系统的调控

酪氨酸蛋白激酶信号系统的活力受以下因素的调控：①生长因子激活受体后出现受体内吞及下调；②酪氨酸磷酸酶可特异性地将激酶酪氨酸残基上的磷酸水解下来，后者进而被传递到ADP上；③结合在Ras蛋白上的GTP被水解，形成无活性的Ras-GDP。通过以上不同层次的调控，可使细胞内酪氨酸激酶系统的活力不致过度。如果在上述信号传递中的有关蛋白质发生突变，则可使细胞的正常生长过程转变为癌肿的生长。例如有关的激酶可因基因增幅（基因拷贝数增加）而过度表达，又如Ras蛋白发生突变，致GTP酶活力下降或因具兴奋GTP酶活性的蛋白发生缺陷而使Ras蛋白一直处于活性状态，以上原因都可使正常的调控性蛋白转变为癌蛋白，导致肿瘤的形成（图16-1-5）。

四、以cGMP为第二信使的信号传递系统

在此系统中，目前研究得较清楚的为心房利钠肽信号系统，其特异性受体只有一个穿膜片段，受体的细胞外区与心房利钠肽结合，而细胞内区含有鸟苷酸环化酶。一旦激素与受体结合，鸟苷酸环化酶即被激活，催化三磷酸鸟苷酸转变为环一磷酸鸟苷（cGMP）。cGMP进而与依赖cGMP的蛋白激酶G的调节区域相结合，使其构象发生变化而被激活。蛋白激酶G为二聚体，在进化上与蛋白激酶A有相关，可催化蛋白质的磷酸化从而改变酶的活性，通过级联反应而产生生物学效应。

cGMP信号途径受以下因素调控：cGMP磷酸二酯酶可将cGMP水解而使其失去活性。cGMP磷酸二酯酶可被钙-钙调蛋白复合物所激活，从而使cGMP与钙离子这两个激素信号系统相联系起来。

除了上述受体的细胞内区含鸟苷酸环化酶外，还有一种胞浆内的鸟苷酸环化酶，含有血红素部分，可被一氧化氮（NO）激活，可视为NO的受体，NO激活鸟苷酸环化酶后使cGMP增加。NO最早在血管中发现，并证实其可介导乙酰胆碱、缓激肽等舒血管物质对血管平滑肌的作用，故被称为血管内皮源性舒张因子（EDRF）。以后发现NO还可在血小板、巨噬细胞中生成，可抑制血小板聚集，对细菌、寄生虫、肿瘤细胞产生毒性作用。在中枢性及周围神经系中，NO还可作为神经递质发挥效应。

由以上所述作用于膜受体激素信号传递的几种主要途径，可见不同的激素可利用同一信号传递途径，同一激素可利用几种信号传递系统；每一信号系统在不同的环节受多种因素的调控，在不同信号系统之间又存在多层次的相互作用、影响，由此形成一多激素协调一致的信息网络，以保证细胞内生理活动的正常运行，如在某一环节出现障碍即会导致疾病的发生。

第四节　受体位于细胞内（核或胞浆）激素的作用原理

受体位于细胞内（核或胞浆）的激素包括类固醇激素、甲状腺激素、维生素。这些激素受体在整体结构上属于同一类型，并都在核内发挥生物学效应，调节基因转录，总称为核受体超家族。

激素核受体的名称和简写如下：糖皮质激素受体（GR）、盐皮质激素受体（MR）、孕激素受体（PR）、雄激素受体（AR）、雌激素受体（ER）、甲状腺激素受体（TR）、维生素D受体（VDR）、维甲酸受体（RAR）、维甲类X受体（RXR）。

一、激素核受体的结构和功能

核受体为单链蛋白质，从结构和功能上可分为以下几个区：

（一）激素结合区

又称配基结合区（LBD），位于受体蛋白的羧基端（C端），由约250个氨基酸残基组成，此区的功能包括：①识别相应的激素并与之进行特异性结合；②受体的二聚化；③受体热休克蛋白90（hsp90）相互作用；④受体定位于核内；⑤激活转录。

（二）DNA结合区（DBD）

此区位于受体分子的中部，由近70个氨基酸残基组成，激素-受体复合物通过此区与核内的DNA相结合，并对靶基因的转录起调控作用。此区的特点是在两个部位，各由4个半胱氨酸残基与

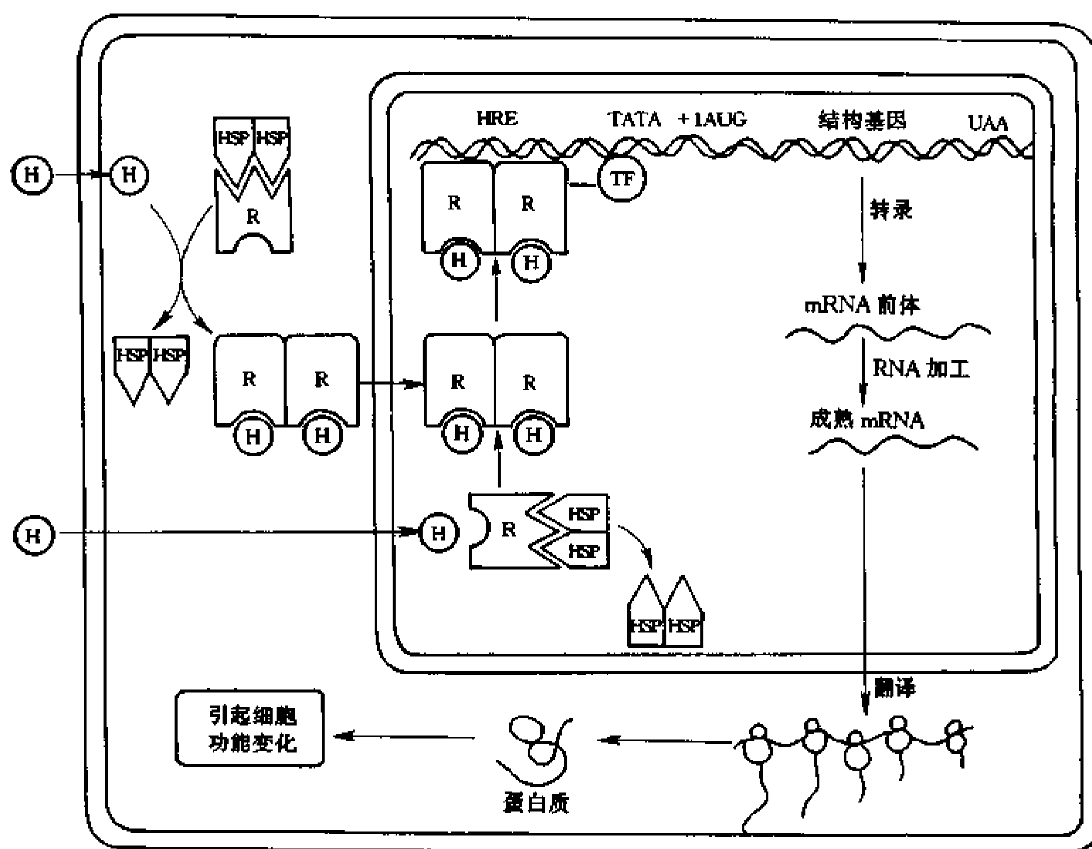


图 16-1-6 类固醇激素作用原理示意图

H：激素；R：受体；HSP：热休克蛋白；HRE：激素应答元件；TATA：TATA 盒，代表启动子；TF：TATA 盒因子；mRNA：信使核糖核酸；AUC：转录起始密码子；UAA：转录中止密码子

①激素通过弥散作用，进入细胞内；②处于胞浆内或核内结合着 HSP 的受体与激素相结合并被激活，HSP 离解；③激活的激素-受体复合物形成二聚体与 DNA 上的激素应答元件相互作用；④后者进而调节转录起始复合物（TATA，TF），促进基因的转录；⑤转录的初级产物 mRNA 前体经剪接加工转变为成熟 mRNA；⑥mRNA 转入胞浆中，以其作为模板进行翻译，形成活性蛋白，进而引起细胞功能变化

1 个 Zn 原子相连形成四面体的指样结构，接近 N 端的称为第一锌指，接近 C 端的为第二锌指，在二者之间由十几个氨基酸残基相连结。第一锌指与 DNA 螺旋大沟中的核苷酸相结合，对识别染色质上 DNA 的一个特异性序列：激素应答元件（HRE）并与之结合起重要作用。第二锌指则通过与 DNA 支架上的磷酸基相互作用而使受体-HRE 复合物保持稳定。

（三）转录激活区（Trans-activation domain）

位于受体的氨基端（N 端），此区的长度和氨基酸序列于不同受体有很大差别。在核受体家族成员中，盐激素、孕激素、雄激素受体最长，可达 900 个氨基酸，而甲状腺激素、维生素 D、维甲酸受体要短得多，还不到 500 个氨基酸。此区可同转录起始复合物相互作用以发挥转录调节作用。

（四）铰链区

在 LBD 和 DBD 之间，有一“铰链区”，在此区内有一带阳电荷的 8 个氨基酸小肽段，其中含有 4 个以上的赖氨酸或精氨酸，此区的功能为：①受体定位在核内；②允许受体蛋白弯曲，旋转以改变构象，在受体二聚化过程中具重要作用。

在类固醇激素受体中，GR、MR、PR、AR（不包括 ER）的激素结合区的氨基酸顺序甚为相近，其一致性达到 50%，这 4 种受体与其相应的 4 种类固醇激素之间存在着交叉亲和力。上述 4 种受体的 DNA 结合区的结构相近更为突出，有 80% 以上的氨基酸是相同的，因而它们可以和 DNA 上同一激素应答元件起反应（见下文）。这 4 种受体称为糖皮质激素受体亚族。

二、核受体的活化、二聚化

类固醇受体活化过程中需通过与多种受体结合

蛋白（RAPs）连在一起，使受体多肽链能经折叠、卷曲发生构象变化而激活，RAPs中较重要的有热休克蛋白90（hsp90）。hsp90先形成二聚体，并与hsp70等结合，形成hsp90多蛋白复合体，再与类固醇受体结合在一起，将受体的DNA结合区保护起来，使受体免受化学性或酶的降解。一旦受体与特异性类固醇激素结合而被激活，hsp90多蛋白复合体即由受体蛋白上离解下来，激素受体复合物转入核内，与DNA上特殊序列相结合而促进靶基因的转录（图16-1-6）。

甲状腺激素、维生素等非类固醇受体则不与上述的hsp90二聚体结合，而直接进入核内与DNA相结合，但需与相应的甲状腺激素、维生素D、维甲酸结合而活化后始能起调控靶基因转录的作用。

核受体一般需先形成同二聚体或异二聚体才能与DNA结合。其过程为两个单体先通过各自激素结合区内的二聚化区形成初级二聚体，继而DNA结合区的二聚化区发挥作用，根据相应的应答元件的特点调整两个DNA结合区的构象，形成稳定的二聚体并与应答元件紧密结合起来。

三、激素应答元件（HRE）

激素应答元件或称DNA识别元件，是由两个相同的6碱基对形成的半位(half-sites)组成的，每一个半位与受体蛋白二聚体中一个单体的表面相结合。HRE为总称，对每一种激素受体来说即称为此激素受体的应答元件，如糖皮质激素受体应答元件(GRE)、雌激素受体应答元件(ERE)、甲状腺激素应答元件(TRE)等。前已提及，盐皮质激素、孕激素、雄激素与糖皮质激素共用一种应答元件。

不同激素应答元件结构上的区别取决于以下因素：①半位中6个碱基对的组成；②两个半位碱基对的方向，是反向的（inverted，即回文型的palindrome），或是同向的重复序列（direct repeats），或是翻转的（everted）；③两个半位之间插入的（间隔的）不定核苷酸数目。

1. 糖皮质激素受体亚族成员　受体以同二聚体方式，在大多数情况下与回文型（两个半位碱基对方向相反的）应答元件相结合，在两个半位之间隔以3个不定核苷酸：AGAACAnnnTGTTCT。

2. 雌激素受体应答元件　与上述GRE结构相近，只是6个碱基对中有2个不同：AGGTCAnnnTGACCT。

3. 甲状腺激素、维生素D、维甲酸受体　能以同二聚体或异二聚体形式与应答元件相结合（与这3种受体形成异二聚体的伙伴皆为RXR），应答元件两个半位的核苷酸组成与雌激素相同，可为同向重复型，也可为回文型或翻转型。

一种TRE的结构与ERE两个半位的序列、方向相同，只是其间不隔以任何核苷酸：AGGTCA TGACCT。

这3类受体应答元件的两个半位大多为同向性的，间隔的核苷酸数目决定其与何种受体二聚体结合并实现哪种激素的生物活性（见表16-1-1）。

表16-1-1　同相性半位应答元件间隔的核苷酸数与受体类型及激素生物效应的关系

受体类型	应答元件结构（间隔的核苷酸数）	产生的生物效应
RXR同二聚体	AGGTCA(n)AGGTCA	9顺式维甲酸
VDR.RXR	AGGTCA(n3)AGGTCA	维生素D
TR.RXR	AGGTCA(n4)AGGTCA	甲状腺激素
RAR.RXR	AGGTCA(n5)AGGTCA	全反式维甲酸

四、激素-核受体对靶基因转录的调控

基因的表达有赖于两个组成部分：①结构基因，即作为模板进行转录，复制信使核糖核酸mRNA的序列；②调控基因转录的DNA序列，这一些DNA序列决定有关基因的转录从何处起始，转录的速率如何，可能还决定某一种基因在某种组织细胞中的特异性表达。这种类型的调控方式称为"顺式"转录调控。这些特定的DNA序列与一些对转录调控起重要作用的蛋白质结合起来，这些蛋白质可为酶（例如RNA多聚酶，在真核细胞中的为RNA多聚酶Ⅱ）或转录因子，激素核受体实际上属于有赖配基（激素）激活的转录因子。这些蛋白质与特异性DNA序列的相互作用称为"反式"调节作用。

在靠近基因mRNA转录的起始点（图16-1-6中的+1位点）的5′侧上游，一般距+1位点25～30个核苷酸，有一称为"启动子"的序列，此序列富含T（胸腺嘧啶）及A（腺嘌呤），称为TATA盒，TATA盒上结合有多种附加的辅助转录因子，称为TATA盒因子（TF）。基因的启动子、多种TF与RNA多聚酶Ⅱ结合在一起，形成"转录起始复合物（preinitiation complex)"。这一复合体决定转录的启动及起始位点。许多基因的5′侧皆有TATA盒，故此类序列称为基础的或共用的启动子。除此之外，还有一些对某一基因具特异性

调控作用的DNA，大多为“增强子”（enhancer），加强转录的速率，也可为“抑制子”（silencer），对转录起抑制作用。激素应答元件（HRE）即属于这种类型的调控序列。HRE一般位于距转录起始点250个核苷酸之内，但也可有变化。

核受体的作用方式，是通过其C端激素结合区及N端转录激活区上的转录活化区段与转录起始复合物内的转录因子相互作用，使复合物的组成更为紧密、稳定，从而加强基因的转录。DNA上结合转录因子的特异性序列往往不止一份，可有多个拷贝，彼此之间有一间距，结合上转录因子后可强化靶基因的转录。

除上述机制外，核受体还可通过调整染色质的结构而促进基因转录，染色质是由DNA与蛋白质组合而成，包装在染色质内的基因可被定位于特定DNA序列的核小体掩盖而对转录有不利影响，核受体的结合可使核小体转移，从而将有关转录因子的结合位点暴露出来，于是基因转录得到加强。核受体也可通过蛋白质-蛋白质相互作用影响其他基因（非其靶基因）的转录而发挥效应。

激素核受体，如甲状腺激素受体-TR，对众多靶基因促进其转录，但也可起抑制作用，如抑制垂体TSH基因转录达到负反馈调节。

第五节 内分泌功能的调节及神经-内分泌-免疫相互联系

内分泌功能受着多种因素的调节，其目的是保证内分泌系本身功能的稳定，同时能够按机体的需要而作出分泌增多或减少的反应。在神经-内分泌-免疫系之间有着密切的联系，形成一个整体，以完成保证内环境稳定，维持各系统器官功能的正常运行以及应付外界不良刺激和伤害，保护机体的使命（图16-1-7）。

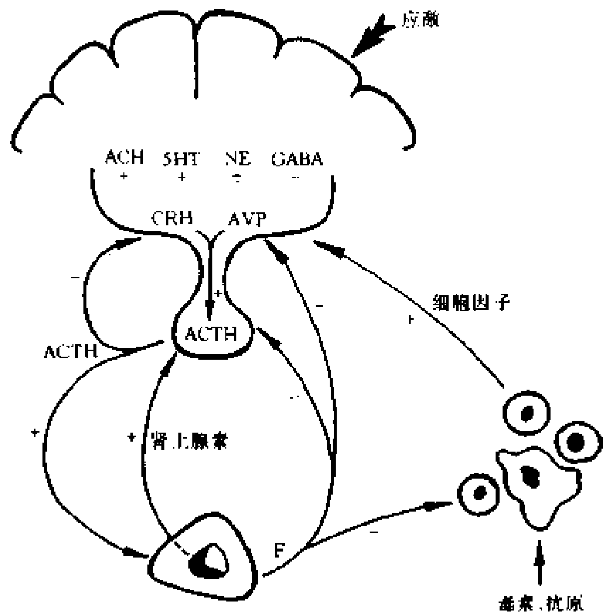


图16-1-7 神经-内分泌（以垂体肾上腺轴为例）-免疫相互调节示意图

CRH：ACTH释放激素；AVP：精氨酸血管加压素；ACH：乙酰胆碱；5HT：5羟色胺；NE：去甲肾上腺素；GABA：γ氨基丁酸；ACTH：促肾上腺皮质激素；F：皮质醇

①在日常生活条件下，下丘脑CRH兴奋垂体前叶产生ACTH，ACTH促进肾上腺皮质分泌皮质醇，皮质醇作用于多种靶细胞，发挥生理效应，同时对下丘脑-垂体CRH-ACTH进行反馈性抑制，如此维持血浆皮质醇于一稳态以符合生理性需要。除此种反馈性调节外，神经系调节（例如对ACTH-皮质醇的昼夜节律的调控）也起重要作用；②当机体受到应激时（创伤、出血、疼痛、感染、严重精神刺激等），通过中枢及外周神经的刺激以及肾上腺髓质的兴奋，下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进，分泌大量激素，在参与机体抵御外界侵犯上起重要作用；③当机体发生感染时，出现一系列免疫反应，包括多种细胞因子的释放（如白介素1、2、6，肿瘤坏死因子α等），这些因子可兴奋下丘脑-垂体-肾上腺轴，释放大量皮质醇。皮质醇一方面有对抗毒素，增加血管对加压物质的敏感性，同时对免疫系统又起抑制作用，以免过度的免疫反应对机体起不利影响，如组织损伤、渗出、过高的发热反应等

一、下丘脑-垂体和靶腺之间的反馈性调节

在下丘脑-垂体和靶腺之间，存在着相互依赖、相互制约的关系，这种关系称为反馈性调节作用，有两种类型的反馈调节：①负性反馈作用；②正性反馈作用。

（一）负性反馈作用

下丘脑-垂体激素（TRH-TSH，CRH-ACTH，GnRH-FSH，LH）分别兴奋各自靶腺（甲状腺、肾上腺皮质、性腺）的分泌，当血中靶腺激素过高时，反过来抑制相应下丘脑-垂体激素的分泌，于是靶腺激素浓度降到正常；当血中靶腺激素浓度过低时，下丘脑-垂体相应促激素的分泌即增加，使血中靶腺激素浓度升至正常。通过这种负性反馈调节，下丘脑-垂体以及靶腺激素的分泌量和血中激素浓度都保持相对稳定，恰当地满足机体对激素的需要。

（二）正性反馈作用

正性反馈作用与负性反馈作用相反，当血中靶腺激素浓度增高时，兴奋（而不是抑制）下丘脑-垂体相应促激素的分泌。这种类型的反馈作用，见于性腺激素和下丘脑-垂体促性腺激素之间的调节。在月经周期的滤泡期，在FSH、LH的兴奋下，卵巢雌激素的分泌逐渐增多，在增多到一定程度，接近排卵期时，增高的雌激素对下丘脑-垂体促性腺激素的释放起兴奋作用（正性反馈），于是LH、FSH的分泌骤增，引起排卵。

（三）长（环）反馈作用和短（环）反馈作用

靶腺激素和下丘脑-垂体相应促激素之间存在着反馈关系，已如前述。这种反馈性调节称为长（环）反馈作用。实验表明，在垂体前叶激素和相应的下丘脑释放激素之间，也存在着负性反馈调节。将垂体前叶激素注入下丘脑，可使相应的释放激素减少。垂体激素和下丘脑激素之间的反馈性调节称为短（环）反馈作用。对下丘脑-垂体和靶腺之间反馈调节的认识有利于了解一些内分泌疾病中的病理生理变化，而且对一些内分泌疾病的诊断和治疗有指导意义。

对于某一内分泌轴心功能减退症或亢进症需确定病变发生在哪一环节，是下丘脑、垂体还是周围腺？例如性功能减退症，如病变发生在下丘脑-垂体，则为继发性，垂体促性腺激素和靶腺性激素的分泌皆减少；反之，如病变在性腺本身，则为原发性，在此情况下，性腺激素分泌减少，而垂体促激素由于性激素对其反馈性抑制解除，分泌反而增多。因此，根据血或尿中促性腺激素的测定，可以鉴别性功能减退症是属于原发性还是继发性。在治疗上，促性腺激素对继发性者可奏效，而对原发性者无效。

又如肾上腺皮质功能亢进症（皮质醇增多症），病变可在靶腺（肾上腺皮质肿瘤），也可在垂体。当病变在垂体，分泌过多的促肾上腺皮质激素（ACTH）而引起双侧肾上腺皮质增生时，增生的肾上腺皮质所分泌的过量氢皮质素不能象正常时那样对病态的垂体所分泌的过量ACTH起反馈性抑制，于是垂体ACTH和靶腺氢皮质素的分泌都增多。而在肾上腺肿瘤所致的皮质醇增多症中，病变在肾上腺皮质，由于皮质醇的大量分泌，垂体ACTH受到抑制。在治疗上，对肾上腺皮质肿瘤所致的皮质醇增多症，应切除肾上腺肿瘤；而对垂体功能紊乱所致的肾上腺皮质增生病人，治疗应针对垂体，如切除分泌ACTH的肿瘤或同时针对下丘脑-垂体和肾上腺，如仅切除肾上腺，效果往往不够满意，因为垂体ACTH分泌过多仍然存在，病情可复发，而在作两侧肾上腺全切除后，部分病人可发生分泌大量ACTH的垂体肿瘤。

二、神经系和内分泌系的相互调节

神经系统对内分泌功能起重要的调节作用，前已述及下丘脑的神经分泌细胞控制垂体，并通过垂体控制数种靶腺的功能。下丘脑的神经内分泌功能又受着神经系统其他部位的影响。下丘脑和更高级的中枢神经以及周围的感觉神经都有广泛的联系。高级神经活动可影响内分泌功能。例如改变环境、焦虑可引起闭经，精神紧张可使肾上腺皮质分泌皮质醇增加，严重的精神创伤可诱发甲状腺功能亢进症。感觉器官刺激对内分泌功能的影响更为大家所熟知。例如动物的性腺活动与嗅觉、视觉有密切关系，生殖道的机械刺激可引起排卵；肢体的痛觉（如灼伤）可通过传入神经引起下丘脑-垂体-肾上腺皮质分泌增加。

植物神经活动也影响内分泌的功能。例如迷走神经兴奋时，胰岛素的分泌增加；交感神经亢进时，儿茶酚胺和胰升血糖素的释放增多。

内分泌系统一方面受神经系统的调节，同时也影响神经系统的功能。靶腺激素可反馈性地调节下丘脑的内分泌功能，激素对维持高级神经中枢的功能也起重要作用，一些激素（如甲状腺激素、氢皮质素等）过多或过少都可引起神经系统功能障碍，或是兴奋，或是抑制，严重者可引起精神失常甚至昏迷。

三、神经-内分泌系和体液的相互调节

机体通过神经-内分泌的调节作用，得以保持机体内环境的动态平衡，使体液的容量、渗透压、各种化学成分（如血糖、血钙）的浓度能够保持相对的稳定，从而保证机体各系统、器官的功能正常运行。

内分泌调节体液，使其保持动态平衡，一方面是由于激素相互之间既有拮抗作用，又有协同作用；另一方面，体液代谢状态对神经-内分泌功能也起着密切的调节作用。例如在人体内，抗利尿激素和醛固酮对水和钠代谢的调节起协同作用；当体液丢失时，出现脱水、失钠时，体液容量、有效血容量降低，抗利尿激素和醛固酮的分泌都受到兴奋，于是尿量减少，尿钠降低，起到潴水潴钠的作

用。反之，当体内水、钠过多，体液容量扩张时，抗利尿激素和醛固酮的分泌都受到抑制，于是尿量增多，尿钠排出增加，从而解除体液的过剩。又如血糖浓度，也是在多种激素的相互作用下，才得以保持相对恒定。血糖增高时，刺激胰岛β细胞使其分泌更多的胰岛素，同时抑制α细胞分泌胰升血糖素，使血糖趋向降低。血糖过低时，胰升血糖素、肾上腺素、垂体-肾上腺皮质激素、垂体生长激素分泌都增多，从而提高血糖水平。再如血钙过低时，刺激甲状旁腺分泌甲状旁腺激素，同时抑制甲状腺滤泡旁细胞释放降钙素，于是血钙升高。反之，当血钙过高时，甲状旁腺激素的释放被抑制，而降钙素的分泌受到兴奋，于是血钙下降。近年发现甲状旁腺细胞膜上存在着“钙受体”，并已克隆。钙受体属于G蛋白偶联受体，主要与Gq类G蛋白偶联。钙受体结合 Ca^{2+} 后被激活，经过G蛋白的中介进而激活磷脂酶C、β，通过一系列级联反应，使胞内 Ca^{2+} 浓度升高，从而抑制甲状旁腺激素的分泌。

由上所述，可见神经-内分泌系和体液之间的相互调节，以及各种内分泌腺所分泌的激素在功能上的互相拮抗和相互协调，是使人体内环境保持相对稳定的可靠保证。

四、神经内分泌与免疫系统的相互联系

多年来由临床观察及动物实验已证实患慢性肾上腺皮质功能减退症或垂体前叶功能减退症的病人或切除肾上腺的动物对感染的抵抗力甚低，死亡率甚高；而正常人或动物在发生感染后其垂体-肾上腺皮质轴的反应强烈，抵御感染的能力也较强。50年代初可的松类糖皮质激素应用于临床，证实有明显的免疫抑制功能，对于患有自身免疫性疾病的病人有一定的疗效，对于急性感染患者，在合用有效抗生素时，使用糖皮质激素有助于减轻过度免疫反应所致的组织损害。以上事实充分说明神经内分泌与免疫功能之间有着密切的联系。

（一）细胞因子

细胞生物学、分子生物学、免疫学的进展使人们对上述联系的认识大为深化，研究证实免疫活性细胞除了能产生抗体（免疫球蛋白）外，还可产生许多具生物活性的物质，起始时被称为淋巴因子，以后了解到除淋巴细胞外，其他免疫活性细胞也可产生，故扩大范围称为细胞因子。这些物质在化学性质上为多肽，其作用原理同于激素和神经递质，与膜上特异性受体结合，并利用相同的信号传递系统（见前文所述）。因而这些细胞因子与多肽激素、生长因子等同属于具生物活性的调节肽，可归入广义的激素的范畴。

（二）神经递质、神经肽、激素与细胞因子的相互作用

研究证实多种激素可作用于不同的免疫细胞并调节其免疫功能，在免疫细胞上有激素的受体，反之，神经内分泌细胞上有多种细胞因子的受体，神经内分泌功能也接受细胞因子的调控。进一步研究更发现，免疫细胞可有神经递质、激素基因的表达，可分泌激素、神经递质、神经肽，诸如垂体激素（ACTH、TSH、LH、FSH、GH、PRL）、神经肽（ACTH释放素、GH释放素、脑啡肽、精氨酸血管加压素、催产素、神经肽Y、血管活性肠肽、生长抑素、P物质）等。反之，内分泌细胞、脑细胞也可产生细胞因子，如垂体前叶细胞可分泌白介素6（IL-6）、白介素1β（IL-1β），肿瘤坏死因子α（TNFα）；肾上腺皮质细胞可产生白介素6（IL-6）、TNFα；睾丸中含有大量IL-1；脑细胞中亦有多种细胞因子表达，包括白介素1β、白介素2、白介素6、TNFα、γ干扰素（IFNγ）等。

以上事实说明神经、内分泌、免疫三系统之间的相互作用十分明显，三系统中任何一个可产生另二系统的分泌产物，神经-内分泌-免疫系统实际上已形成了一个调节、整合全身机能，适应外环境变化，保证内环境稳定的网络。

（三）感染时免疫-神经内分泌的反应

在机体受到细菌毒素、病毒等侵犯后，免疫活性细胞，包括淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、网状内皮细胞、血管内皮细胞即释放多种细胞因子，主要是白介素1，白介素1受体拮抗物（IL-1RA），白介素6、肿瘤坏死因子α。白介素1以往称为内源性致热原（细菌毒素为外源性致热原），为感染时引起高热、免疫细胞激活及机体一系列免疫反应的原因，是经分子克隆技术确定其结构的第一种内源性致热原。

细胞因子刺激CRH-ACTH-皮质醇的释放，以及生长激素、泌乳素、血管加压素（抗利尿激素）释放，并兴奋交感神经系统使其释放肾上腺素及去甲肾上腺素，这些激素对机体起防御作用，有助于抗毒、维持血液循环、糖原生成，同时大量糖皮质激素对免疫反应可起抑制作用，使免疫反应不致过度而避免组织的损害。在此急性期反应中，TSH-甲状腺激素分泌受到抑制，使感染时已出现的组织

分解代谢亢进及负氮平衡不更为加重。同时促性腺激素及性激素的分泌受到抑制，反映机体动员各种抗感染、抗循环虚脱的因素保卫自身的生存，而将非急需的生殖功能置于次要地位。

第六节　内分泌疾病的病因及分子发病机制

一、遗传因素及环境因素

内分泌疾病的病因，如同其他疾病一样，主要有遗传因素（或先天因素）及环境因素（或后天因素）两大类。有一些疾病主要是遗传因素所决定的，如单基因突变所致的疾病；另一些疾病则主要是由环境因素所造成的；还有一些疾病则是由遗传因素与环境因素共同作用而引发的。

（一）遗传因素

近年分子生物学技术的发展，弄清了许多内分泌疾病的发病原理与基因突变有关，发生突变的可以是激素或激素受体的基因，也可以是激素生物合成过程中必需的酶的基因，或者是与激素效应有关的信号传递分子的基因，以及调控基因转录的转录因子的基因。此外还有与内分泌肿瘤发生有关的原癌基因或抑癌基因的突变。各种类型的基因突变可影响到内分泌功能（可为减退或亢进），也可导致内分泌肿瘤的形成。

（二）环境因素

许多环境因素、后天性因素可引起内分泌疾病，如生态环境中缺碘可引起地方性克汀病，反之，饮水、食物中碘过多，也可造成甲状腺肿及甲状腺功能障碍。头颅外伤可造成垂体柄断裂，引起中枢性尿崩症及垂体前叶功能减退症。

感染可引起多种内分泌疾病，如结核感染可致肾上腺干酪样病变、临床上出现慢性肾上腺皮质功能减退症（艾迪生病），急性脑膜炎球菌感染所引起的肾上腺急性出血则可造成急性肾上腺皮质功能减退症（华佛二氏综合征）。近年在全球肆虐的获得性免疫缺陷综合征（艾滋病毒感染）可累及多种内分泌腺，诸如肾上腺炎伴肾上腺功能减退、男子性功能低下、化脓性甲状腺炎等。

又如在妇幼卫生条件很差的情况下，妇女常因难产、大出血、感染而并发垂体前叶缺血性坏死，可引起急性的或多年后出现的慢性垂体前叶功能减退症。

（三）遗传因素与环境因素的共同致病作用

一些在遗传上属多基因性的疾病在环境因素的共同作用下可引发内分泌疾病，如α型糖尿病，在遗传背景（与胰岛素抵抗及胰岛素分泌缺陷有关的多基因影响）的基础上，加上进食过多，脂肪摄入过多，体力活动过少而致病，其患病率在全球范围内迅速增高。又如在特定的、与组织相容性抗原（HLA 系统）多态性有关的免疫遗传基础上，加上病毒感染所致的免疫紊乱，可造成胰岛炎而促发1型糖尿病。其他一些自身免疫性内分泌疾病的发生也与遗传和环境因素的共同致病作用有关。

二、单基因缺陷所致的内分泌功能异常

（一）基因缺陷的类型

已发现多种单基因缺陷所致的内分泌疾病。基因缺陷指基因组 DNA 的一级结构存在缺陷而损及基因的功能，从而导致疾病的发生，基因缺陷包括以下一些类型。

点突变（point mutation）　指基因中单个核苷酸被置换。根据突变发生的部位及其对基因功能的影响，可分为：

1. 错义突变（missense mutation）　由于基因某一外显子一个核苷酸发生变异而形成一错误的密码子（codon）、经转录、翻译后得出含一个变异氨基酸的蛋白质，这一突变可能影响到蛋白质的功能及/或稳定性，引起临床上的不良后果；变异也可能对蛋白质无任何影响，此种变异则称为“中性”突变。

如果突变发生在 mRNA 三个终止密码子（UAA，UAG，UGA）之一的序列上，其后果则是使翻译过程延长，一直到下一个终止密码子才停止，从而形成一个加长的多肽链。

2. 无义突变（non-sense mutation）　由于某一核苷酸发生变异，而形成了一个终止密码子 UAA、UAG 或 UGA，则使翻译过程中断。其后果是表达出一条较正常为短的多肽链。

3. 影响阅读框架的突变　如果在一个外显子中发生了碱基的插入或缺失，而插入或缺失的碱基数不是 3 的倍数（3 个碱基形成一个密码子），则必然影响到阅读框架，往往促使一无义密码子（终止密码子）生成，使翻译过程提早终止。如插入或缺失的碱基数为 3 的倍数，则阅读框架仍然保持。

4. 影响剪接的突变　如突变发生在内含子与外显子的交接处，即初级 mRNA 转录本的剪接位

点，则影响初级转录本的正常剪接，而形成异常的成熟mRNA，并影响其编码的蛋白质。

5. 启动子部位突变 指启动子序列中出现单个核苷酸的变异，如TATA盒发生点突变，其后果是使基因转录的效率或精确度发生变化。

（二）单基因缺陷所致内分泌功能异常

1. 肽类激素基因突变 由于基因发生点突变或缺失，而形成异常的多肽激素，往往伴有相应激素生物活性的缺陷而发生内分泌功能减退。

生长激素基因突变或缺损可致生长激素缺乏性侏儒症，促甲状腺激素（TSH）β亚基的基因发生点突变或缺损，其后果为突变的TSH β亚基不能与α亚基形成异二聚体而引起甲状腺功能减退症，促黄体生成素（LH）β亚基基因发生点突变即影响LH与其受体的特异性结合，从而引起性功能低下。

甲状旁腺激素（PTH）的信号肽序列（其功能为引导PTH由胞浆进入内质网）发生突变可引起甲状旁腺功能减退症，由于此突变影响了激素的运送及加工过程。胰岛素基因的点突变如果影响到激素与受体结合的关键部位氨基酸则可引起糖尿病。基因突变所致中枢性尿崩症的突变位点并不在编码精氨酸加压素的基因上，而是位于其前体物中的后叶激素运载蛋白Ⅱ基因的外显子上，引起尿崩症的原因可能是蛋白产物的异常折叠与结合影响了前体的转运和加工。

2. 激素膜受体基因突变 膜受体基因突变引起的内分泌功能障碍有两种可能性：

（1）失活性突变：突变使受体活性降低，激素信号传递发生障碍，如TSH受体基因突变引起的家族性甲状腺功能减退症，ACTH受体基因突变引起的家族性ACTH抵抗综合征伴肾上腺皮质功能减退，LH受体基因突变引起男性性分化异常，出现男性假两性畸形，生长激素受体基因突变引起高生长激素性矮小症：Laron综合征，加压素Ⅱ型受体基因突变引起肾性尿崩症，胰岛素受体基因突变引起胰岛素抵抗性糖尿病。

（2）激活性突变：突变使受体活性增强，甚至在无激动剂存在的条件下受体亦处于激活状态，称为固有性激活状态。激活的点突变多位于受体的穿膜片段上，或距离穿膜片段甚近。此类突变常伴有内分泌功能亢进。如TSH受体基因突变引起散发性高功能性甲状腺结节，LH受体基因突变引起家族性男性性早熟。钙受体基因获功能突变的情况比较特殊，现知钙离子抑制甲状旁腺功能是通过钙受体而发挥效应的，后者亦属于具有七穿膜片段并与G蛋白偶联的受体，当此受体发生获功能性突变时，受体的活性增强，抑制甲状旁腺功能，引起家族性甲状旁腺功能减退症。

3. 激素核受体基因突变 此类基因突变引起类固醇激素、维生素D、甲状腺激素等激素抵抗综合征，患者血中有关激素水平高于正常，但并不发生该激素过多的症状，反而可出现该激素不足的表现。此类疾病包括完全性及不全性雄激素抵抗综合征（又称完全性及不完全性睾丸女性化综合征），有不同突变类型，可为激素结合区部分缺失，不能结合雄激素，或为该区点突变，于不同家族突变部位不一，有的导致受体不能结合雄激素，另一些使受体和雄激素结合的亲和力降低。维生素D受体基因突变引起家族性维生素D抵抗性佝偻病，在DNA结合区可发生不同的突变，可为第一锌指或第二锌指上，或两个锌指之间有一个氨基酸被置换，此类受体可与$1,25(OH)_2D_3$相结合，但维生素D-受体复合物与DNA的结合有缺陷。

甲状腺激素受体有数种类型，均由分别位于第17号和第3号染色体上的α和β基因所编码，因基因转录和剪接上的区别，产生5种亚型：α_1、α_2、α_3、β_1及β_2。已发现多种突变类型，多位于β基因羧基端的激素结合区。异常的受体与三碘甲腺原氨酸（T_3）结合的亲和力明显降低，从而引起甲状腺激素抵抗综合征。

4. 合成激素所需酶基因突变 合成性激素、肾上腺皮质糖激素及盐激素需要一系列的酶系，当这些酶基因发生点突变或缺失时，即造成不同类型的酶缺陷，而导致类固醇激素合成障碍。

甲状腺过氧化物酶为合成甲状腺激素必需的酶，此酶基因发生点突变，可引起甲状腺功能减退、甲状腺肿。

5. 实现激素生物效应所需酶或蛋白基因突变 第Ⅱ型幼年起病的成年型糖尿病（MODYⅡ）的病因为葡萄糖激酶基因发生点突变，使肝及胰岛B细胞中葡萄糖的磷酸化受到障碍，影响胰岛素效应的发挥及胰岛素的合成，而引起幼年（少年）起病的Ⅱ型糖尿病。肾集合管水通道蛋白基因发生突变，精氨酸加压素（抗利尿激素）的生物活性即不能正常发挥，而出现肾性尿崩症。

6. 激素信号传递系统中组成蛋白基因突变 在激素原理一节中，已述及信号传递涉及多种蛋白，如果某种蛋白，如G蛋白的α亚基或Ras蛋白

（相当于 α 亚基的小 G 蛋白）的基因发生突变，则激素信号传递出现异常，可有两种情况：

（1）信号传递受阻：如遗传性骨营养不良症，系兴奋性 G 蛋白 α 亚基（Gs α）基因突变，功能丧失，导致一些与 G 蛋白偶联的肽类激素，如甲状旁腺激素（PTH）、促甲状腺激素（TSH）、促性腺激素（LH、FSH）不能发挥效应，出现抵抗，临床上表现为身材矮小、肥胖、骨骼异常。不同家系的 Gs α 亚基基因突变可发生在不同的部位。

（2）信号蛋白持续激活：在激素作用原理一节中已述及 G 蛋白 α 亚基与 GTP 结合后被激活，而在 α 亚基的结构中有一处为 GTP 酶，此酶可使 GTP 水解为 GDP 而使 α 亚基失活，通过这一内在调节机制可控制 α 亚基活性，使其在适量脉冲性激素兴奋下，作出符合生理需要的反应。如编码 GTP 酶的基因部位发生突变，则 Gs α 一直处于兴奋状态，可引起内分泌细胞功能亢进，发生肿瘤。按同样的原理，Ras 蛋白的 GTP 酶部位基因突变也可造成肿瘤。

7. 转录因子基因突变　转录因子调控基因的转录水平，可影响肽类激素基因以及激素作用的靶基因的转录速率，如发生突变，则可导致激素基因表达的异常和激素生物效应发生障碍。

近年发现第Ⅰ型和第Ⅲ型幼年起病的成年型糖尿病（MODYⅠ，MODYⅢ）分别为肝细胞核因子 4α（$HNF_4α$）及肝细胞核因子 1α（HNF1α）突变所致。$HNF_4α$ 的主要功能为调节肝细胞中基因的表达，为 $HNF_1α$ 表达的主要调节物，发生点突变后降低 $HNF_1α$ 的表达。HNF1α 可激活许多与糖、脂肪酸、胆固醇代谢有关的基因表达，故此 2 种肝核因子发生突变，可引起幼年起病的Ⅱ型糖尿病。

垂体的一种转录因子 Pit-1 可与生长激素及泌乳素基因的启动子的多重位点相结合，从而可影响这些激素基因的转录。

三、致癌基因与抑癌基因

不论是有遗传倾向的肿瘤或散发性肿瘤，DNA 的特异性损害导致调节细胞生长、分化的基因失控为引发肿瘤的重要原因。

两大类基因的突变与细胞的过度增殖、生长及肿瘤形成有关，第一类为致癌基因（oncogene），此类基因原为调控细胞生长有关的基因，如生长因子、生长因子受体，信号传递分子，转录因子等的基因，在发生突变后，其功能增强，转变为癌基因，此类突变属于调控区或编码区“获取功能”（gain in function）型突变，导致正常的蛋白质产物失控或是伴异常蛋白质的产生。在典型情况下，两条等位基因中，只要有一条发生突变，致癌基因即可具致肿瘤作用。

与癌基因相对应的未发生突变的基因称为“原癌基因”（proto-oncogene），后者可通过不同的分子遗传机制转变为致癌基因，诸如编码区的一部分与其他的基因融合，染色体异位或倒位，以及点突变。

另一类与肿瘤发生有关的基因为“抑癌基因”（tumor suppressor gene）。与前一类致癌基因相反，这一类基因在正常时对细胞的增殖及肿瘤的发生起抑制作用，可通过调控细胞周期直接发挥效应或是通过维持基因组的稳定间接发挥作用。当这一类基因发生失效应性或“丧失功能性”（loss of function）突变时，则可引发肿瘤。突变的类型可为基因缺失及点突变。典型情况下，一个抑瘤基因的两条等位基因皆失活才能使具功能的蛋白质产物缺失而致肿瘤生成。往往是一条等位基因的一部分缺失，而另一条无明显缺失的等位基因也含有致功能丧失的损害，如编码区突变或有微小的缺失。

一般说来，一个基因的损伤不足以使一个细胞呈现肿瘤细胞的特征，而数种基因突变的联合作用可引起肿瘤发生。遗传上的“打击”，在一个细胞内累及多种致癌基因及抑瘤基因方能使一个细胞变为肿瘤细胞。

第七节　自身免疫与内分泌疾病

自身免疫在内分泌疾病的病因及发病原理中起重要作用，器官特异性的自身免疫病几乎涉及所有的内分泌腺，常见的有 1 型糖尿病、自身免疫性甲状腺病、包括自身免疫性甲状腺功能亢进症（Graves 病）、慢性淋巴细胞性甲状腺炎（桥本氏病）、内分泌性突眼症、特发性甲状腺功能减退症，较少见的有垂体炎、肾上腺炎以及甲状旁腺、性腺自身免疫炎症。

在自身免疫性内分泌疾病中有遗传易感性存在，常有一家数人患同一疾病，（如 Graves 病）或同一类病（如自身免疫性甲状腺病），家族成员还可患其他系统的自身免疫病，一卵双生同胞对中一人患某一自身免疫性内分泌病，另一人也患同病的机率明显增加。

目前较明确的免疫遗传因素为人类白细胞抗原

(HLA) 多态性与一些自身免疫内分泌病的连锁关系，如白人 HLA Ⅱ类抗原中 DR_3、DR_4 与 1 型糖尿病，Graves 病等关系比较密切，而中国人 DR_3、DRw_9 与 1 型糖尿病、桥本甲状腺炎的关系较密切；白人与中国人 HLADQ β 59 位非门冬氨酸及 DQ α 52 位精氨酸与 1 型糖尿病的易感性有关。HLA 系统多态性与自身免疫性内分泌疾病发病相关的机制还不明了，最简单的设想为不同的 HLA 类型在抗原提呈过程中所起的作用有别（见下文），也可能 HLA 并不是直接的致病因素，而是与某种尚未知的致病基因相连锁。

自身免疫性内分泌病女性发病率明显高于男性，提示其发病与性染色体遗传因素及/或性激素内环境有关。

自身免疫性内分泌病绝大多数引起有关内分泌细胞受到损害，发生功能低下，只有 Graves 病例外，因为出现的自身抗体（甲状腺兴奋性抗体 TsAb）所针对的抗原为甲状腺细胞表面的 TSH 受体，后者被 TsAb 激活可引起甲状腺细胞增生，功能亢进。

内分泌疾病中自身免疫反应的过程及机制尚未阐明，而且不同的内分泌疾病中，自身免疫反应既有共同性，也有各自的特点。现主要根据自身免疫性甲状腺病及 1 型糖尿病中的一些研究资料作如下的概述。

一、自身抗原的形成及其与免疫系统的接触

在自身免疫性内分泌疾病中，首先认识的为自身抗体的存在，在一些病理上属于免疫炎症性内分泌病患者的血液中检出了一系列器官特异性的、针对某一组织、细胞成分的抗体，如甲状腺微粒体抗体(TmAb)、甲状腺兴奋性抗体(TsAb)、胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛 64kd 抗体等，随着细胞生物学、分子生物学、免疫学的进展，逐渐明确了一些自身抗体所针对的自身抗原的性质，如 TmAb 的抗原为甲状腺过氧化物酶，TsAb 的抗原为 TSH 受体蛋白，胰岛细胞 64kd 抗体的抗原为谷氨酸脱羧酶。

自身抗原的出现及与免疫系统的接触可通过不同的机制。内分泌细胞在受到病原体，如病毒的直接感染，或是某种毒性物质的侵犯后，细胞受损、发炎，一些经改变的或未经改变的细胞内成分可释放出来，成为自身抗原。此外，某些细菌或病毒的蛋白组成序列可与某些内分泌细胞的蛋白成分有同源性（一致性），当机体对这些病原体蛋白产生抗体后，则通过抗原的分子模拟性（molecular mimicry）打击机体细胞的有关成分，例如肠道耶尔森菌的蛋白与甲状腺细胞表面的 TSH 受体蛋白有同源性，柯萨奇 B_4 病毒的抗原与谷氨酸脱羧酶(GAD) 有同源性。食物也可能成为抗原，牛乳中的一个组成部分牛血清白蛋白（BSA）有可能于易感个体诱发 1 型糖尿病。新生儿的肠道对蛋白质可呈相对的通透性，从而使摄入的抗原，如 BSA 进入血循环而促使抗体的形成。BSA 的一个片段（称为 ABBOS，为 BSA 抗体结合区 152-168 位氨基酸）所制备出的抗体可与胰岛 B 细胞表面在干扰素 γ 作用下表达出来的 69kd 热休克蛋白相作用。

二、抗原提呈细胞（antigen presenting cell，APC）对抗原进行处理、提呈

抗原提呈细胞，主要是单个核的巨噬细胞将抗原加以吞噬，进行加工、处理，将其裂解为较小的片段，进而将抗原与 HLA Ⅱ类抗原的 α、β 两个亚基结合在一起，提呈到细胞表面，从而成为在细胞表面携带有夹在Ⅱ类 HLA 两个亚基中的抗原这一特异组合的抗原提呈细胞。

三、辅助 T 淋巴细胞识别特异抗原并被激活

在胸腺产生的数以百万计的 T 细胞中，有一小部分可识别 APC 表面的抗原特异组合，通过与 T 细胞表面的 T 细胞受体及与后者结合着的一种细胞表面标志蛋白 CD_4 相互作用，从而 T 细胞被激活，这些细胞称为辅助 T 细胞，又称 CD_4 阳性细胞。被激活的辅助 T 细胞产生白介素 2（IL-2），此一细胞因子具促生长作用，促使 T 细胞本身的分化、成熟及迅速生长，形成辅助 T 细胞克隆，其表面能识别抗原片段，与后者特异性结合后 T 细胞被激活。

激活的辅助 T 细胞可进一步激活其他免疫活性细胞，其作用方式可为：①细胞之间相互作用，如以此方式激活 B 淋巴细胞产生特异性抗体；②通过其释放的多种细胞因子激活巨噬细胞、细胞毒性 T 细胞等。

四、B 淋巴细胞被激活

在无数 B 淋巴细胞中，有少数特异 B 淋巴细胞，可通过它定位在细胞表面的免疫球蛋白（起类

似受体的作用）辨认原始的抗原（即未加工处理，裂解的抗原）。此种B淋巴细胞可与抗原结合，但并不能被激活而引发免疫反应，只有当抗原处在距APC与辅助T细胞甚接近的部位、或处于APC的表面时，与抗原结合的特异B淋巴细胞暴露于辅助T细胞所释放的，在局部达高浓度的细胞因子的作用之下、始被激活而分化、生长。

特异B淋巴细胞可分化成产生针对特异抗原的自身抗体的浆细胞，也可利用其表面的免疫球蛋白将抗原加以内吞，加工处理，并与HLAⅡ类抗原结合在一起，提呈至细胞表面，进而直接激活辅助T细胞，使自身免疫反应扩大并继续下去。

自身抗体是否为致病性，可有不同的情况：①其针对的抗原处于靶细胞表面，可为某种激素受体，如Graves病中的TSH受体，抗体-抗原结合后可致病；②抗原原处于靶细胞内部，在被提呈、暴露于靶细胞表面，或是靶细胞受损由细胞内释放出来，则抗体可与抗原相互作用而致病；③抗体在与补体协同作用下致病，如甲状腺TPO抗体于整体动物可与甲状腺细胞相结合，在体外试验中证明，当补体存在的条件下，可杀伤甲状腺细胞；④抗原处于细胞内，在某种条件下释放出来，与免疫系统相接触，自身抗体本身可能并不致病，而只是自身免疫性疾病的一种标志。

五、辅助T细胞通过细胞因子激活其他的免疫活性细胞

辅助T细胞可分泌多种细胞因子激活其他免疫活性细胞，进而可通过不同的方式损害靶细胞（内分泌细胞）：①干扰素γ（IFNγ）可激活巨噬细胞，后者可释放白介素1（IL-1），肿瘤坏死因子-α，IFNγ，及自由基而损害靶细胞；②白介素-2（IL-2），IFNγ可激活自然杀伤细胞及CD_8阳性的细胞毒性T细胞，前者通过自然杀伤细胞因子，后者通过细胞因子及溶细胞素等而杀伤有病毒抗原的靶细胞，如胰岛B细胞。

辅助T细胞可直接通过其分泌的细胞因子而损害靶细胞，例如可通过干扰素γ使靶细胞异常地表达HLAⅡ类抗原（见下文）。

六、被损害的靶细胞（内分泌细胞）释放抗原，表达蛋白质，使自身免疫反应维持不退

被损害的靶细胞在众多细胞因子的作用下可释放自身抗原。进一步激活抗原提呈细胞。靶细胞也可产生多种细胞因子，如白介素、转化生长因

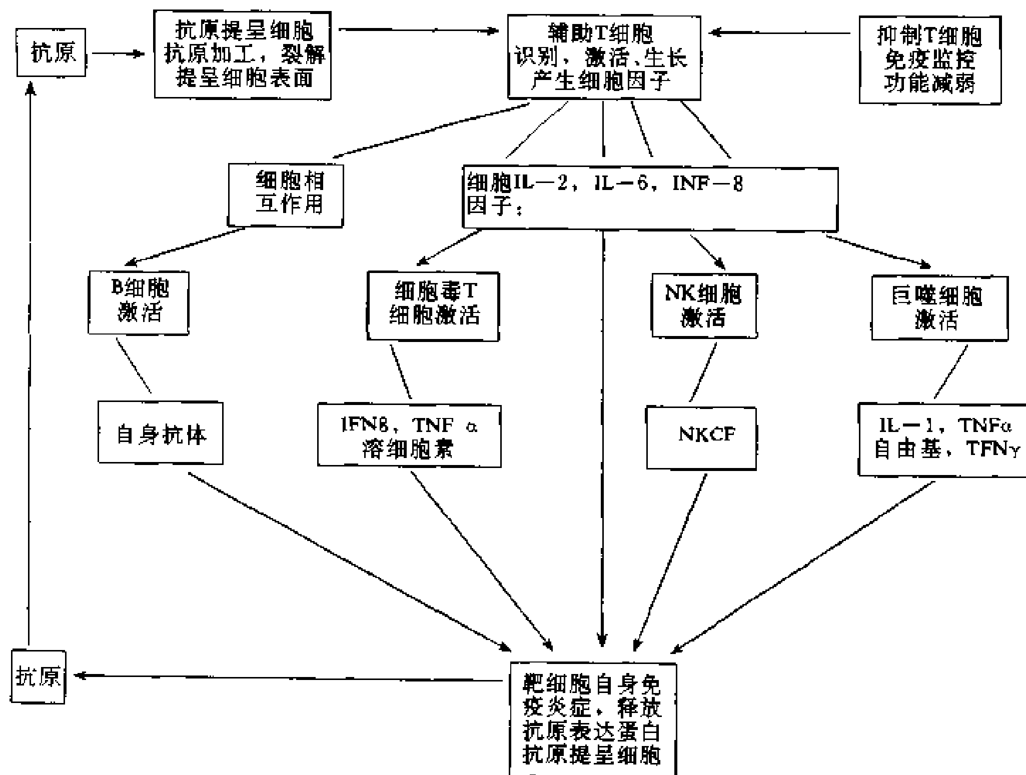


图 16-1-8　自身免疫内分泌病中免疫反应示意图

子β等，也可异常地表达一些蛋白质，如热休克蛋白、细胞间粘附因子、HLAⅡ类抗原等。这些蛋白质参与免疫反应，使自身免疫过程经久不退。粘附因子可加强T细胞粘附在靶细胞上；HLAⅡ类抗原在靶细胞的异常表达，使靶细胞本身具有抗原提呈细胞的功能，而激活辅助T细胞，使自身免疫反应持续进行，进一步造成免疫损伤（图16-1-8）。

抗原特异性抑制性T淋巴细胞免疫监管功能减弱，可能与器官特异性自身免疫性内分泌疾病的发生有关。由于此种细胞的缺陷，对特异性的自身组织成分起免疫反应的辅助性T细胞的遏制功能减弱，其机制与遗传易感性有关，可能由于与HLA系统相关联的基因缺陷，后果为不能给抑制性T淋巴细胞有效地提呈特异性抗原，而不能使其激活。环境因素如应激状态、感染、创伤、药物、吸烟等也可削弱抑制性T淋巴细胞被激活。

第八节 内分泌疾病的诊断、防治原则

一、内分泌疾病的诊断原则

内分泌疾病的正确诊断，和其他系统疾病的诊断一样，依靠详细的病史，完整的体检和必要的实验室检查。

内分泌疾病往往伴有内分泌功能紊乱，因而，首先需根据临床表现和有关实验室检查，确定是否有内分泌功能紊乱存在。在确定有内分泌功能亢进或减退以后，如果是属于下丘脑-垂体-周围腺系统的，还需进一步确定功能亢进或减退的原发病变是在下丘脑、垂体还是在周围腺。

内分泌疾病的诊断除了判断有无功能紊乱及其发病环节外，还包括病理诊断和病因诊断。

伴功能亢进的内分泌疾病，其病理基础往往是由于肿瘤（良性或恶性）或增生而引起，增生的原因可分为下丘脑-垂体功能紊乱而致促激素分泌过多，或是某种肿瘤分泌异位激素，或是由于免疫功能紊乱，产生某种具有类似促激素作用的免疫球蛋白。

造成内分泌功能减退的病因及病理改变较多。内分泌腺可因出血、缺血、感染等而被毁，或因不具分泌功能的肿瘤压迫正常组织而造成功能不足。手术切除、放射治疗、自身免疫皆可引起内分泌功能不足。分子遗传学研究证实许多内分泌功能减退症是由于基因突变、缺失。

为了弄清上述的病理、病因问题，可通过临床检查（如甲状腺、睾丸部位直接检查），借助动态测验，了解病变是否具有自主性。可利用影像学检查、同位素扫描等了解腺体形态上的变化，有无肿瘤存在，必要时尚需采用免疫学及分子生物学检查，以明确病因。

二、内分泌疾病的防治原则

一些内分泌疾病是可以预防的，地方性甲状腺肿，通过大面积补碘，发病率有了明显减低。由于妇婴保健工作提高，因难产而引起的产后垂体前叶功能减退症逐渐减少。在大力控制结核病后，因结核感染而致的肾上腺皮质功能减退症也大为减少。

内分泌疾病的治疗主要包括两个方面：(1)内分泌功能紊乱（亢进或减退）的处理；(2)病因治疗。

（一）内分泌功能亢进的治疗

为了消除某一内分泌腺功能亢进症，可采用以下方法之一或联合应用数种方法：

(1) 以手术切除内分泌腺肿瘤或切除大部分增生的腺体。

(2) 以放射线破坏亢进的肿瘤或增生的腺体，可采用外照射（深度X线），腺体内植入同位素（例如将同位素钇或金植入垂体），或是利用内分泌腺特异性地浓集某种同位素的特点，如用^{131}I治疗甲状腺功能亢进症。

(3) 以药物阻碍分泌过多的激素的合成，例如以抗甲状腺药物（他巴唑、丙基硫氧嘧啶等）阻碍甲状腺激素的合成，以氨基导眠能，o, p'-DDD等阻碍肾上腺皮质激素的合成。

(4) 以药物对抗某一激素对周围器官、组织的作用，例如利用安体舒通对抗醛固酮治疗原发性及继发性醛固酮增多症，利用雄激素拮抗药治疗男性前列腺病变及女性雄激素过多症。

(5) 利用激素之间的抑制作用达到治疗功能亢进的目的，如用合成的孕激素抑制下丘脑-垂体以治疗性早熟症，利用糖皮质激素对ACTH的抑制作用来治疗先天性肾上腺增生症，用生长抑素类似物治疗肢端肥大症。

(6) 利用激素生理效能之间的拮抗作用以减轻某一激素分泌过多的后果，例如用糖皮质激素或胰升糖素治疗胰岛素分泌过多所致的低血糖。

(7) 利用神经内分泌药物，调整下丘脑-垂体功能。例如用多巴胺能促效剂（溴隐亭）治疗高泌

乳素血症。

(二) 内分泌功能减退的治疗

对内分泌功能减退者，如腺体已全部毁坏，可用外源性激素作替代治疗，原则上采用生理性维持剂量，在发生急性并发症时，需根据病情作适当调整。例如肾上腺皮质功能减退症需用氢皮质素或皮质素治疗，甲状腺功能减退症需用甲状腺激素治疗，缺乏胰岛素的糖尿病需用胰岛素治疗。对于内分泌功能减退症也需明确其发生在哪一个环节，是在下丘脑、垂体还是在周围腺，例如性腺本身功能减退者需用性激素治疗，用促性腺激素治疗无效；如为垂体前叶功能减退所致，则用促性腺激素有时可引起排卵；如为下丘脑功能紊乱，则用促性腺激素释放激素或克罗米芬可能获得效果。

(三) 病因治疗

除上述的调节内分泌功能外，还需尽可能作病因治疗。例如因神经系肿瘤或异位内分泌肿瘤所引起的内分泌紊乱需进行针对肿瘤的治疗，因感染而引起者需控制感染，例如结核性肾上腺皮质功能减退症需作抗结核病治疗。

(陈家伦)

参考文献

1. Becker KL (ed). General Principles of Endocrinology. In: Becker KL (ed). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1995, 2~41
2. Gill GN. Principles of Endocrinology. In: Bennett JC, Plum F (eds). Cecil Textbook of Medicine. 20th ed, Philadelphia: Saunders, 1996, 1176~1185
3. Catt KJ. Molecular mechanisms of hormone action: control of target cell function by peptide and catecholamine hormones. In: Felig P. Baxter JD. Frohman LA (eds). Endocrinology and metabolism. 3rd ed, New York: Mc Graw-Hill. 1995, 91~167
4. Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. Annu Rev Biochem, 1994, 63:451~486
5. Gammeltoft S and Kahn CR. Hormone signaling via membrane receptors. In: DeGroot LJ (ed). Endocrinology. 3rd ed, Philadelphia: Saunders, 1995, 17~65
6. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. N Engl J Med, 1993, 329:1246~1253
7. Jameson JL. Applications of molecular biology in endocrinology. In: De Groot LJ (ed). Endocrinology. 3rd ed, Philadelphia: Saunders. 1995, 119~150
8. Volpe R. The immune system and its role in endocrine function. In: Becker KL (ed). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1995, 1629~1641

第二章 下丘脑及垂体

第一节 下丘脑及垂体前叶激素的生化和生理

一、下丘脑的调节激素

(一) 概况

下丘脑的许多区域都能产生调节垂体前叶激素的释放激素，我们把那些已知分子结构的释放激素称为激素，而那些一级结构尚不清楚、但已知其生物活性的物质称为因子。下丘脑有两类释放激素系统，一类分泌单一的释放激素，它们兴奋某种垂体前叶激素的释放；另一类分泌成对的释放激素，其中一种释放激素兴奋某种垂体前叶激素的释放，另一种则起抑制作用，两者共同调节垂体前叶某种特定激素的释放（表 16-2-1）。

表 16-2-1 下丘脑的释放激素或因子

下丘脑的释放激素或因子	释放垂体前叶激素	抑制垂体前叶激素
促甲状腺激素释放激素(TRH)	TSH, PRL	
促性腺激素释放激素(GnRH)	LH, FSH	
促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)	ACTH, β-LPH, β-EP, (MSH)	
生长激素释放抑制激素(GIH)（亦称生长抑素,SS)		GH
生长激素释放因子(GRF)	GH	
催乳素释放因子(PRF)	PRL	
催乳素释放抑制因子(PIF)		PRL
促黑(素细胞)激素释放因子(MRF)	MSH	
促黑(素细胞)激素释放抑制因子(MIF)		MSH

迄今，已经从下丘脑分离出近 10 种释放激素或因子，但已明确其化学结构者仅有促甲状腺激素释放激素(TRH)、促性腺激素释放激素（GnRH)、生长激素释放激素（GRH)、生长激素释放抑制激素（或称生长抑素）和促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)。分子结构尚未最后确定或不明者有催乳素释放因子和催乳素释放抑制因子、促黑（素细胞）激素释放因子和抑制因子。大多数释放激素分别由 3～50 个氨基酸组成，分子量在360～5000之间，它们在血中的半寿期都比较短，新合成的释放激素均具较高分子量，但很快就被酶裂解为多肽，少数释放激素可能是氨基酸的衍生物。必须指出的是，这些下丘脑释放激素或因子的命名，大多数是依据最初认识的生理功能来决定的，按目前的研究进展看来，这种命名对某些释放激素或因子已经不甚确切，因为有些下丘脑释放激素或因子可不只调节一种垂体前叶激素的释放，反之有些垂体前叶激素也不仅只受一种下丘脑激素或因子的调控。前者如促甲状腺激素释放激素，它不仅兴奋促甲状腺激素（TSH）的释放，也兴奋催乳素的释放等；后者如促肾上腺皮质激素，它同时受促肾上腺皮质激素释放激素和加压素等的调控。其二，鉴于已发现许多释放激素或因子分布于下丘脑外，尤其在消化道有高浓度，并被认为是典型的脑-肠肽，因此它们具有比较广泛的生理功能，反之一些脑-肠肽也存在于下丘脑，有的在垂体门脉血中有较高的浓度，它们也参与垂体前叶激素释放的调控。已经提出可能是释放因子的有血管活性肠肽（VIP）和胃动素(motilin）等，前者称为催乳素释放因子；此外，值得一提的是，下丘脑除诸多调节激素外，还有许多目前尚未定为经典激素而暂称调质（modulator）的活性物质，它们对垂体前叶激素释放的调节也有重要生理意义。例如新近的研究进展表明，下丘脑中的多种脑-肠肽如上述的 VIP、胃动素，还有胃泌素、胃泌素释放肽、胆囊收缩素、甘丙肽(galanin)、组异肽（PHI)、阿片肽等，它们对垂体前叶激素的释放都有显著的影响，这些研究结果无疑对临床内分泌疾病的诊断和治疗都有极重要的参考价值。

上述下丘脑的释放激素是体内十分重要的活性物质，我们通常把这些释放激素视为中枢神经系统(CNS）相关脑区的电/化学活动和下丘脑、垂体、以及靶器官间相互联系的连锁反应之中继物质。触发连锁反应的信号，可来自机体的内部和外部环境，例如超强噪音的外部信号可以引起应激反应，而妊娠结束和分娩的开始可视为内部信号而引起子

宫收缩和胎儿娩出。内部或外部的信号常由 CNS、尤其是边缘系统等脑区介导，把电/化学信号传递到下丘脑，引起分泌释放激素的神经末梢去极化而释出激素，释放激素再经下丘脑-垂体门脉系统抵达垂体，调节垂体前叶激素的释放。众所周知，垂体前叶至少分泌 10 种激素（将在本节第二部分详细介绍），它们的功能非常重要，涉及生长、发育、行为、生殖、泌乳和蛋白质、脂肪、糖代谢及水盐代谢等，而且它具有协调体内许多主要的内分泌功能，因此一般视垂体为“主导腺体”（“master gland”）。垂体的活动受下丘脑释放激素的调节，故我们说这些下丘脑激素或因子至关重要。

下丘脑释放激素调节垂体前叶激素直至靶腺激素的释放过程受各个水平激素的反馈调控，反馈调控包括长环反馈，即靶腺激素对下丘脑释放激素和垂体前叶激素的调节；短环反馈即垂体前叶激素对下丘脑释放激素的调节，从而控制本身激素的释放；超短反馈调控是下丘脑释放激素释出达一定浓度后反馈抑制本身激素的释放。最近，越来越多的证据表明，一种快速的长环负反馈调控系统，其作用速度之快，难以用激素和受体结合经基因转录介导来解释，可能存在某种快速作用机制，如膜离子内流的变化等。此外，近一段时期的研究结果也表明，下丘脑与垂体前叶的联系不仅有“自上而下”的血流模式，还有一些其他血液循环途径，使垂体前叶的血液可能进入下丘脑，这可能是短环反馈调节的解剖学基础。值得提出的是，历来认为下丘脑与垂体前叶无直接的神经联系，下丘脑的释放激素或因子只能通过门脉血去调节垂体前叶激素的释放。然而，近年我国的科学工作者发现，垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素和生长激素的细胞有神经纤维支配，构成典型的突触联系，已发现这些神经末梢分泌的调质有 P 物质(SP)、降钙素基因相关肽(CGRP)、甘丙肽(galanin)等。进一步的研究发现支配垂体前叶的这些神经纤维来自下丘脑腹前区。

如上所述，下丘脑的释放激素或因子大多数都属水溶性聚多肽，只少数属氨基酸衍生物，它们调节垂体前叶激素的释放必须通过与垂体细胞膜受体的特异结合，把激素所携带的信息转变为胞内信使分子的激活，才能完成信息的跨膜传递。目前对激素受体的分子结构尚不完全明了，但已知主要的胞内信使分子有三类，即 3′，5′-环腺苷酸（cAMP）及 3′，5′-环鸟苷酸（cGMP）、胞内钙离子（$[Ca^{2+}]_i$）及钙调素（Calmodulin，CaM）和三磷酸肌醇（IP_3）及二酰基甘油（DG），由以上这些第二信使系统介导，可进一步激活细胞内各自的酶系统和一系列胞内的生化过程，影响细胞膜通透性的改变和激素释放等诸多生物学效应。

下丘脑释放激素调节垂体前叶细胞激素释放的机制以 TRH 为例，参见图 16-2-1。当 TRH 与其受体上的特异结构结合后，受体一配体复合结构便转换为一种更为稳固的形式，这种转换是温度依赖性的，这个过程在整个细胞或分离出来的细胞膜中都可发生，简要的过程如下：

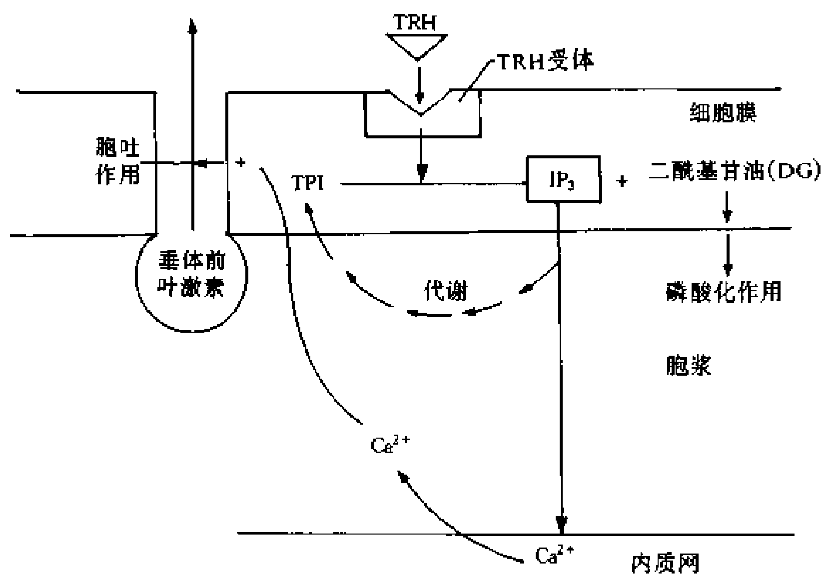
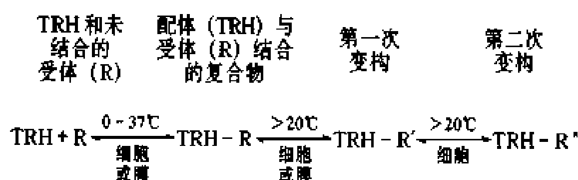


图 16-2-1 TRH 促垂体前叶激素释放机制示意图



由上可以看出，至少有三种经修饰了的受体或配体-受体复合物。这些受体复合物可激活细胞膜中的磷脂酶C（PLC），PLC可促使磷酸肌醇分解为三磷酸肌醇（IP_3）和二酰基甘油（DG），IP_3可促进钙（Ca^{2+}）从胞浆内质网中释出，从而升高胞内Ca^{2+}的浓度。一种分子量为97，000的蛋白质（S97），其磷酸化可分别被Ca^{2+}兴奋或Ca^{2+}通道阻断剂所抑制，凡能影响线粒体释出Ca^{2+}的因素都能激活S97蛋白质的磷酸化，而钙调素在一定浓度Ca^{2+}存在时就可增强这个磷酸化过程，从而兴奋TSH的释放；DG则可激活蛋白激酶C（PKC），参与兴奋TSH的释放，由此可见，在TRH兴奋TSH释放的过程中，主要依赖第二信使$[Ca^{2+}]_i$介导信息的跨膜传递。

以上扼要叙述的是下丘脑调节激素的现状和一些研究进展，下面简要的逐个介绍一些主要的下丘脑释放激素或因子。

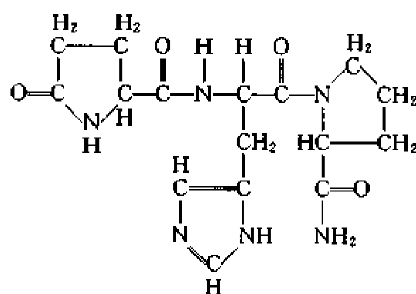
（二）下丘脑主要释放激素或因子的结构和功能

1．促甲状腺激素释放激素　大约50年前，人们就已经认识到下丘脑对垂体-甲状腺轴有重要影响，并证明下丘脑提取物能调节垂体促甲状腺激素的分泌。自1958年开始，Schreiber和Guillemin历经五年的努力，终于发现了存在于下丘脑的促甲状腺激素释放激素（thyrotropin-releasing hormone，TRH），尔后，Schally和Guillemin两个研究组又经过多年大量艰辛的工作，终于分别从猪和羊的下丘脑中分离纯化出TRH，并确定其化学结构及人工合成TRH。

TRH是第一个明了其化学结构的下丘脑促垂体激素。它由三个氨基酸组成，即谷氨酸、组氨酸和脯氨酸，TRH分子组成中三种氨基酸的比为1:1:1，它们结合成三肽，成为焦谷氨酰-组氨酰-脯氨酰胺，分子量为362.4，化学结构如图16-2-2。

从以上的化学结构可以看出，TRH分子具有三个环状结构，因此对体内的肽酶和蛋白水解酶的降解有保护作用。也由于其分子不含游离氨基或羧基，所以对分离纯化和结构的分析都造成不少困难。对TRH化学结构和活性的关系进一步分析表明，中央组氨酰是其活性的关键基团，焦谷氨酰末端及脯氨酰胺末端也是它活性的重要组成部分，若增加其末端基团，则活性明显减弱。下丘脑中的TRH由特定的酶促进其合成，其作用需要Mg^{2+}和ATP；由于胰RNA酶可阻断TRH的合成，而嘌呤霉素和环己酰胺等蛋白合成的抑制剂无作用，因而推测TRH的生物合成，可能是经非核蛋白微粒的RNA依赖性的酶反应途径。虽然TRH具有明显的抗酶解作用，其结构也比较稳定，但它在血中的半寿期却很短，其原因不明。一般情况下，TRH的失活包括酶解和稀释，酶解主要经下丘脑及血中的脱氨酶和肽酶（如酰胺酶和焦谷酰肽酶等）降解，稀释则由垂体进入体循环后浓度急剧降低（大约稀释三千倍）而失活。

下丘脑TRH的生理功能主要是促进垂体前叶促甲状腺激素（TSH）的合成和释放。给正常人注射TRH，大约15分钟后可测得血中TSH升高，TRH的剂量在15μg～400μg范围内升高TSH的反应呈剂量相关效应。进一步的研究证明，TRH释放TSH的反应受甲状腺激素的影响，一般情况下，甲状腺激素抑制TRH兴奋TSH释放的反应，故甲状腺功能过高时TSH的释放可明显减少，反之，甲状腺功能过低时，则TSH释放显著增高；另有报道称雌激素可增强垂体对TRH的反应，这可能是女性对TRH的反应性高于男性、甲状腺病女性多于男性的主要原因之一。TRH也促进垂体前叶催乳素（PRL）的合成和释放，详细内容见以下PRL的释放因子。TRH也影响垂体前叶生长激素（GH）和促卵泡激素（FSH）的释放，如某些情况下TRH能抑制GH的释放，但是在一些肢端肥大症的病人中TRH能促进GH的释放。此外，由于TRH是一种重要的脑-肠肽，故一些研究也发现TRH除常引起心跳加快、血压升高外，也增加胃酸分泌和结肠的运动。临床上TRH用于抑郁症和精神分裂症的患者，以产生暂时性的缓解作用等则



焦谷氨酰-组氨酰-脯氨酰胺

图16-2-2　TRH的化学结构

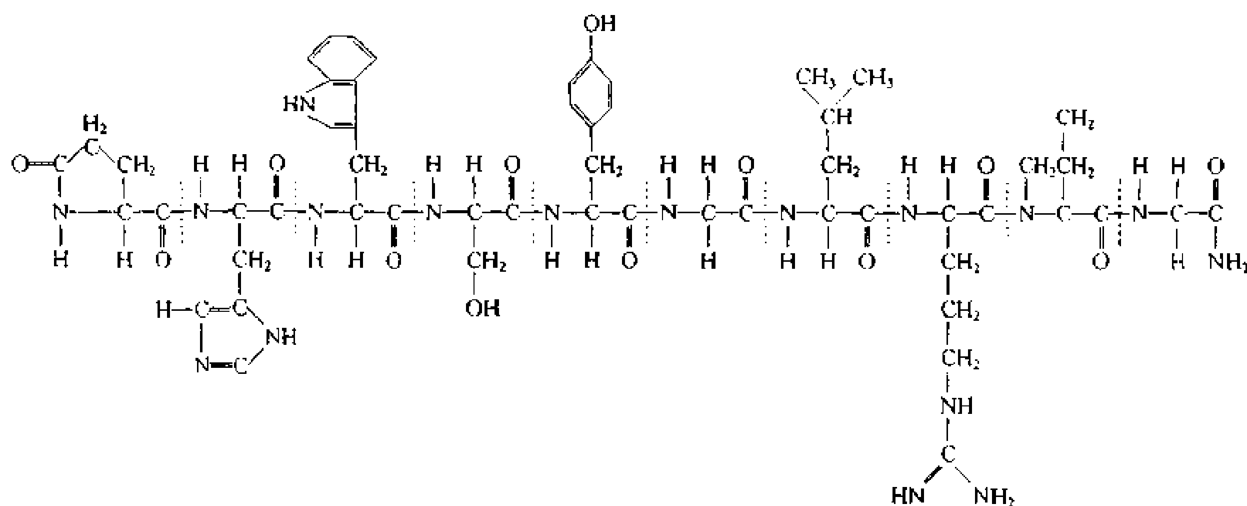


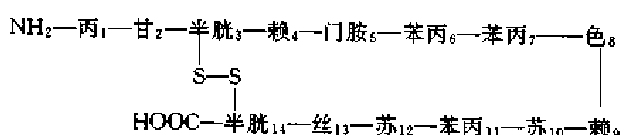
图 16-2-3 GnRH的化学结构

被归结为TRH对中枢神经系统的影响。

2. 促性腺激素释放激素 自从1960～1964年McCann和Harris两个实验室首先发现下丘脑存在黄体生成激素（luteinizing hormone）释放激素（LHRH）和促卵泡激素（follicle-stimulating hormone）释放因子（FSHRF）以后，于70年代初，Schally和Guillemin两个研究组首先分别用猪和绵羊的下丘脑分离出一种由10个氨基酸组成的具释放LH活性的十肽LHRH。由于这种活性肽也释放FSH，故统称为促性腺激素释放激素（gonadotropinreleasing hormone，简称GnRH）。关于下丘脑是否有LHRH和FSHRF之分、或者只存在一种GnRH，长期以来一直未能断定，甚至还有人认为可能三者都同时存在于下丘脑。事实上，目前仅明确下丘脑只有一种促性腺激素释放激素，它既兴奋LH也促进FSH的释放，至于未来能否再有新的分子结构的促性腺激素释放激素被发现，尚难预测。上述GnRH的化学结构如图16-2-3。体内GnRH主要由下丘脑弓状核及正中隆起等脑区或神经核团合成，目前多数作者认为GnRH首先被合成较大分子的前体，再由脑内的肽酶裂解为具释放促性腺激素生物活性的十肽。与TRH不同的是嘌呤霉素、环己酰胺和核糖核酸酶都能阻断GnRH的合成，故推测GnRH可能由细胞内核糖体合成。关于它在体内降解的研究，目前已清楚下丘脑、肝、肾、卵巢和睾丸中都有降解GnRH的肽酶，如甘$_6$—亮$_7$键的内肽酶和焦谷氨酰肽酶及焦组氨酰肽酶等。肽键断裂的位置主要取决于识别与特定氨基酸相接的肽酶种类，如上述提到的二类肽酶，分别使GnRH裂解为GnRH1～6六肽及GnRH7～10四肽和使GnRH裂解为单个氨基酸。血浆中也有降解GnRH的肽酶，这种酶主要的裂解位置是色$_3$—丝$_4$和酪$_5$—甘$_6$。由于GnRH在循环血中的半寿期大约只有5～8分钟，而它在离体血浆中的半寿期可长达数小时，故一般认为血浆中的肽酶对GnRH的降解可能没有重要生理意义。

GnRH的生理功能大致分为对垂体前叶激素释放的调节和垂体外作用两方面。下丘脑释出的GnRH可经垂体门脉血到达垂体前叶，兴奋LH和FSH的释放。由于GnRH释放的特点呈明显的脉冲式，故其脉冲幅度和频率就决定垂体促性腺激素的释放也是阵发性的波动。GnRH还有"自身增强"的特点，如果向体内连续输注GnRH，LH反应的幅度将连续递增，但FSH没有这种反应。虽然LH和FSH的释放均受GnRH的影响，其效应也都受雌激素的反馈调节，但GnRH引起FSH释放的速度比LH慢、释出量的峰值也比LH低、只有维持高水平的持续时程比LH长。GnRH也增加促性腺激素的合成。此外，GnRH可能是内源性影响性中枢的激素，所以许多性行为均与GnRH有关；如果有睾丸酮或雌激素的协同作用，GnRH也可直接作用于睾丸或黄体，影响它们激素的分泌。因此有人曾试图采用GnRH治疗人类性功能障碍，但所得结果不甚满意。

3. 生长激素释放抑制激素 1967年McCann和Krulich首先发现下丘脑有生长激素释放抑制因子。1972～1973年Brazeau、Guillemin和Vale最先从绵羊下丘脑分离、纯化出生长激素释放抑制激素（GIH），并鉴定其分子结构是环14肽，在3和14位半胱氨酸之间有一双硫键，简称为生长抑素



氧化型,天然 GIH(SS)

图 16-2-4 GIH (SS) 的分子组成

(Somatostatin, SS)。化学结构如图 16-2-4。经结构活性分析发现，苯丙$_6$、色$_8$、赖$_9$ 等分子组成中的氨基酸是其生物活性的重要组成部分。SS 在体内的生物合成也先是大分子前体、而后裂解成小分子生长抑素，在细胞内高尔基器加工成分泌颗粒。SS 在体内的分布比较广泛，除下丘脑等中枢神经系统 (CNS) 外，胃肠道和胰腺等也有 SS。由于血浆和上述 CNS 和外周组织中有降解 SS 的多种肽酶，因此它在血中的半寿期较短，大约 4 分钟。肽酶裂解 SS，主要在色$_8$-赖$_9$、苯丙$_6$-苯丙$_7$、苏$_{10}$-苯丙$_{11}$等键位分裂。有人发现肝、肾病人中的 SS 半寿期明显延长，推测体内 SS 可能由肝和肾脏清除。

下丘脑 SS 的生理功能主要是抑制垂体前叶生长激素 (GH) 的释放，它和以下将要介绍的生长激素释放因子 (GRF) 的协同或对抗的相互作用，调节垂体 GH 的基础分泌和各种刺激引起的释放。SS 也参与垂体前叶 TSH 释放的调节，对 TSH 的基础分泌无抑制作用，只抑制 TRH 引起的 TSH 和 FSH 的释放。体外实验的结果还显示，SS 可抑制催乳素(PRL)的释放、降低肢端肥大症病人血中 PRL 的水平、抑制肾病综合征患者及分泌 ACTH 瘤病人 ACTH 的释放。此外，SS 也是一种脑-肠肽，故 SS 还参与胰、胃肠道等功能的调节，对中枢神经递质或调质及行为也有一定的影响。

4. 生长激素释放因子 1960 年 Reichlin 等认为下丘脑可能有促进 GH 释放的生长激素释放因子 (growth hormone-releasing factor, GRF)。与此同时，Franz 和 Dueben 等也分别经过六年多的努力，于 1964 年首先从下丘脑分离出具 GRF 活性的物质，但其化学结构至今不明。然而，70 年代，有许多研究者已经分别从下丘脑外，例如肢端肥大症病人的胰肿瘤中分离出具释放 GH 活性的 GRF; Guillemin 和 Vale 两个研究组则从瘤组织中分别获得由 44、40 和 37 个氨基酸组成的 GRF，其中 44 肽的化学结构如图 16-2-5。上述三种分子形式的 GRF，其化学结构类似于已知的脑-肠肽如促胰液素、高血糖素、血管活性肠肽 (VIP)、组异肽 (PHI) 和抑胃多肽 (GIP) 族多肽，其中 40 肽的 GRF 活性最强，但 Guillemin 认为 40 肽与 37 肽可能是 44 肽 GRF 的降解产物，并认为下丘脑的 GRF 可能与胰肿瘤中的 GRF 相同。GRF 除发现于下丘脑等脑区外，胃、十二指肠、空肠、胰腺等消化道中的 GRF 似乎也与胃泌素或胰多肽分别共存于 G 细胞或胰岛。胎盘中也发现 GRF 的存在。

GRF 的主要生理功能是兴奋垂体前叶 GH 的释放，它与 GIH (SS) 抑制 GH 的释放相反，共同维持 GH 释放的双重调节。由于 GRF 也是脑-肠肽之一，故它对消化系统的功能也有重要影响。

5. 促肾上腺皮质激素释放激素 在 Slusher 观察到下丘脑提取物具有释放 ACTH 活性的基础上，1955～1959 年间 Saffran 和 Schally 及 Guillemin 两个研究小组经过大量工作之后，终于发现了存在于下丘脑的促肾上腺皮质激素释放因子，但直到 1981 年 Vale 等才首次从绵羊的下丘脑分离和纯化出一个 41 肽的促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH)，其一级结构为 41 个氨基酸组成的直链多肽，有游离的 N-末端和氨基化的 C-末端，化学结构如图 16-2-6。

近年的研究证明，除 CRH 外，加压素 (VP)、催产素、肾上腺素和去甲肾上腺素等也调节 ACTH 的释放。CRH 释放 ACTH 的活性最强，其肽链的 C-末端是 CRH 的活性片段，分子组成中 15～41 肽段就具有 CRH 活性。在两性分子环境中，CRH 分子约有 80% 可形成稳定的 α-螺旋构象，其生物学意义是此构象与细胞膜及其受体更具高亲和力，是

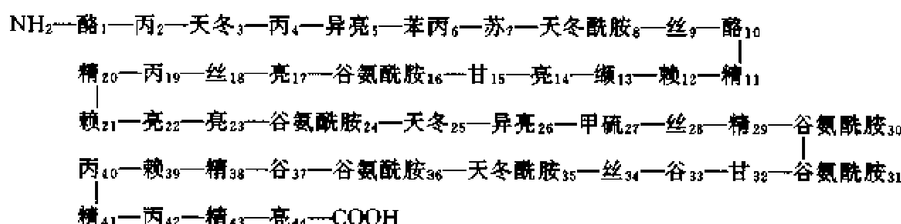


图 16-2-5 44 肽的 GRF 的分子组成

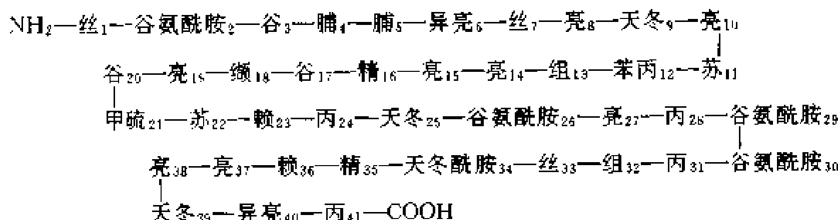


图 16-2-6　CRH 的分子组成

CRH 与胞膜和受体相互作用的先决条件。目前已知，CRH 不但存在于下丘脑等 26 个脑区，也发现于胃、十二指肠、小肠、肝、胰、脑脊液和血浆中也能测出 CRH。

CRH 的生理功能主要是兴奋 ACTH、β-促脂解素（β-LPH）和 β-内啡肽（β-EP）的释放，此效应由第二信使 cAMP 传导跨膜信息。CRH 可能也是垂体中间叶细胞的兴奋激素，但一般认为它对 GH、LH、PRL、TSH 等垂体激素无作用；VP 可加强 CRH 的作用，但不能取代它。CRH 也有许多垂体外功能，由于它是一种脑-肠肽，因此 CRH 除影响摄食行为外，对消化道激素的分泌和胃肠的运动也有重要作用。如发现 CRH 可抑制胃酸的分泌、影响胃泌素、胰岛素和胰高血糖素等的分泌、抑制胃排空等。此外，CRH 也可能参与血压、耗氧量及血糖浓度和行为的调节。

6. 催乳素释放因子和抑制因子　1963 年 Pasteels 和 Meites 等首先发现下丘脑有催乳素（prolactin，PRL）抑制因子（PIF）；1972 年 Valverde、Reichlin 和 Krulich、McCann 两个研究组又分别发现下丘脑存在催乳素释放因子（PRF）；然而，直到目前，关于 PRF 和 PIF 的化学本质尚不清楚。1984 年，McCann 等认为对垂体前叶 PRL 释放起调节作用的 PRF 主要包括 TRH、VIP、催产素，而 PIF 则主要包括多巴胺（DA）、γ-氨基丁酸（GABA）和一种尚未明了化学结构的多肽 PIF；虽然已知 PRL 的释放受多种因素的影响，但它们是至今所知下丘脑中兴奋和抑制双重调节 PRL 释放的主要因子，平时 PRL 的释放主要处于下丘脑抑制性控制之下，关于它们的功能见以下 PRL 部分。

7. 促黑（素细胞）激素释放因子和抑制因子　1965 年 Taleisnik 和 Orias 首先发现下丘脑中的促黑（素细胞）激素释放因子（melanocytestimulating hormone releasing factor，MRF）；1966 年 Kastin 和 Schally 又发现了下丘脑存在的促黑（素细胞）激素释放抑制因子（MIF）；二者构成垂体前叶促黑（素细胞）激素（MSH）释放的双重调节，目前关于 MRF 和 MIF 的化学本质尚未最终得以确定，只有人提出 MRF 和 MIF 的化学结构可能分别为以下的五肽和三肽，即分别为半胱—酪—异亮—谷—门冬—OH 和脯—亮—甘氨酰胺。

关于 MRF 和 MIF 的化学和生化，长期以来做过许多研究工作，一般认为调节 MSH 释放的下丘脑因子的生成，主要是以催产素为激素原经酶的降解产生的，因为下丘脑有两种酶，一种在微粒体及上清，另一种在线粒体，分别称 E_I 和 E_R，前者可降解催产素并使其 C-末端断裂出上述的三肽，E_R 则使催产素的 N-末端裂解出上述的五肽。两种酶的活性均与雌激素密切相关；除催产素外，其相似分子结构的底物或加压素也可作为这两种酶的作用基质。迄今明了的事实还表明，似乎有多种天然存在的具 MIF 活性的多肽；MRF 和 MIF 的降解和失活，主要受肽酶的分解，代谢产物经尿排出体外。

MRF 和 MIF 的主要生理功能分别是兴奋和抑制垂体前、中叶 MSH 的释放和合成，正常情况下 MIF 起主要作用。其他参阅以下 MSH 部分。

二、垂体前叶激素

（一）垂体前叶激素分泌细胞的形态分类和生化特性

我们通常所说的脑垂体包括腺垂体和神经垂体两大部分。腺垂体又包括远侧部、结节部和中间部；神经垂体则包括正中隆起、漏斗柄和神经部。本节要介绍的垂体前叶指以上所说的远侧部，而神经部则称为后叶。

已知垂体前叶至少可释放 10 种激素，故有主导腺体之称，这些激素均属聚多肽，它们的作用及其调节可归纳为图 16-2-7。

垂体前叶激素分别由不同的细胞产生，按常规染色法，可把垂体前叶细胞分为嫌色细胞和嗜色细胞两大类，嗜色细胞又可分为嗜酸性细胞和嗜碱性细胞。人垂体前叶中嫌色细胞、嗜酸性细胞和嗜碱性细胞分别约占 50%、40% 和 10%。这个比例可随年龄不同而改变，如新生儿和儿童中嗜酸性细胞

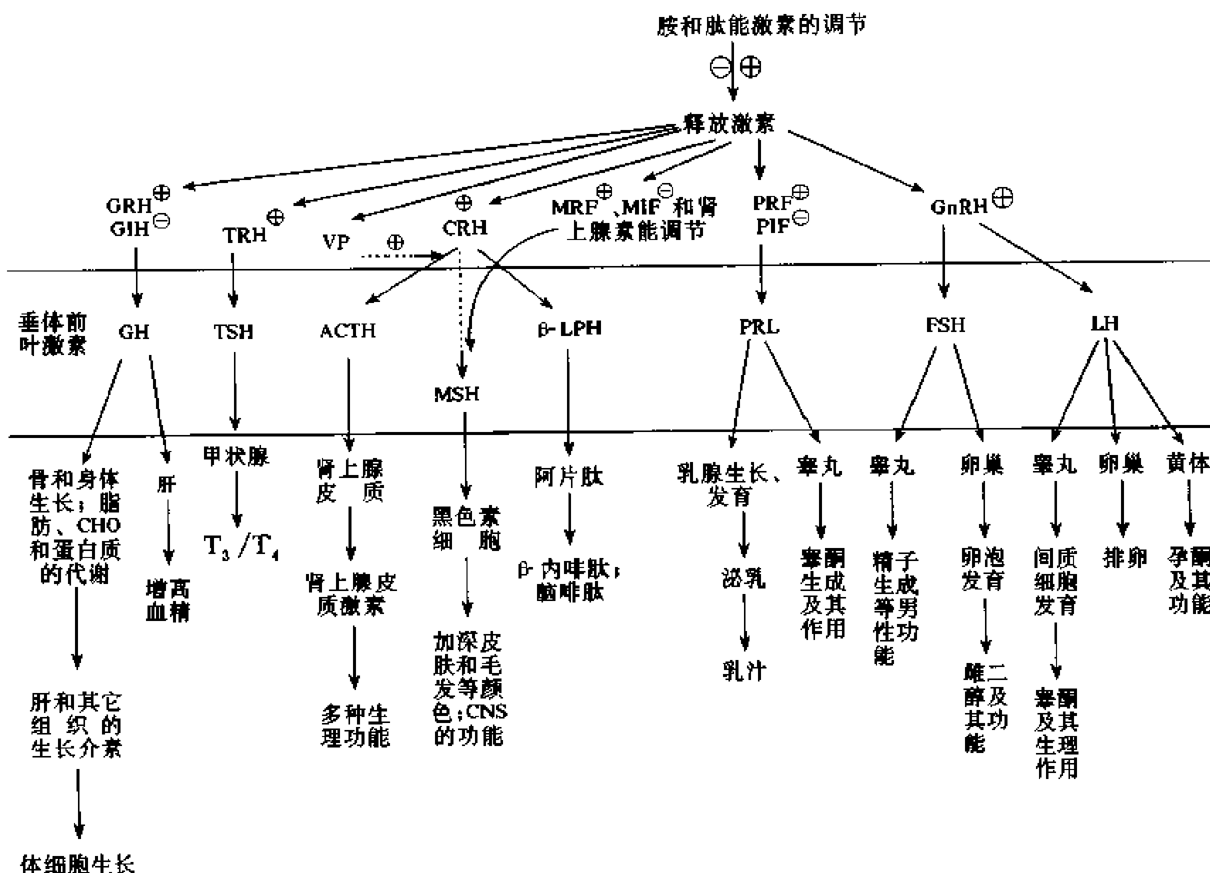
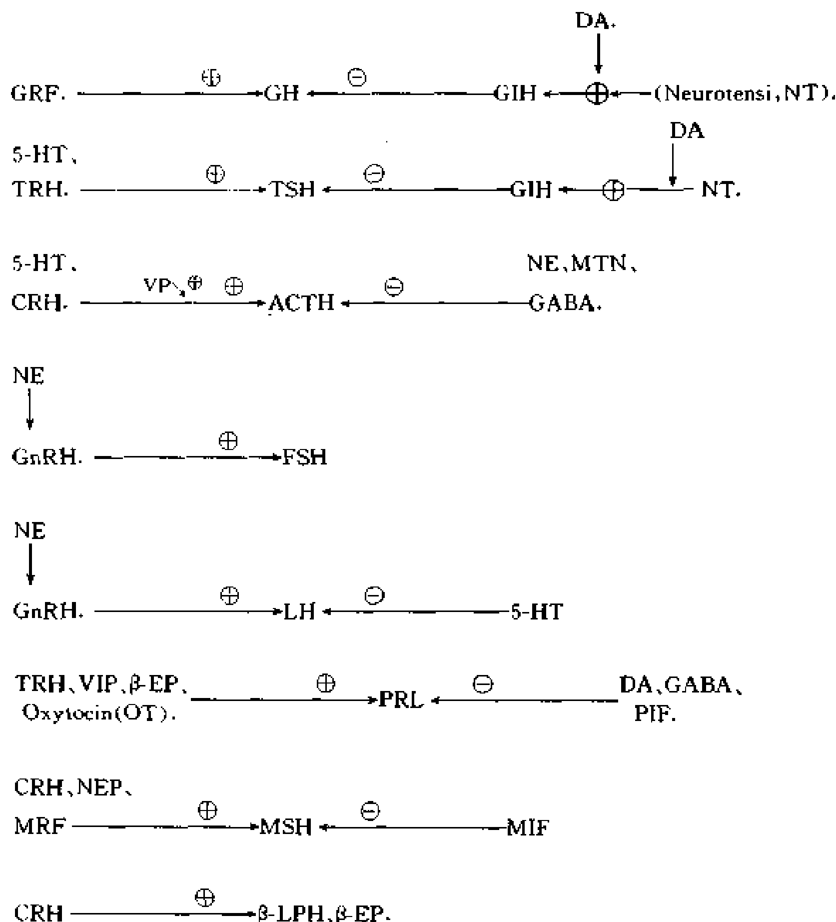


图 16-2-7 垂体前叶激素的作用及其调节

偏多；50 岁以上的人则嫌色细胞数量较多，而嗜色细胞减少，甚至可出现嗜碱性细胞近乎消失的现象。应用免疫组化和电镜的方法，又进一步把垂体前叶细胞区分出具不同功能的细胞。根据各种细胞的功能不同，已作出更为确切的分类，即按它们分泌不同激素的特点，把嗜酸性细胞再分为生长激素（GH）细胞和催乳素（PRL）细胞；嗜碱性细胞再分为促甲状腺激素（TSH）细胞、促性腺激素细胞、促肾上腺皮质激素（ACTH）细胞和促黑（素细胞）激素细胞。以往认为嫌色细胞是无分泌功能的细胞，现在对它的认识也有较大的改变，如认为嫌色细胞可能是嗜色细胞的前身，是一种储备细胞，当生理需要时可分化为嗜色细胞，并认为有些嫌色细胞实际上是 ACTH 细胞等。由上可见，垂体前叶激素分别由不同类型的细胞合成和释放。

垂体前叶激素的合成和释放主要受下丘脑释放激素或因子的调节，也受其靶腺分泌激素的长环反馈调控。关于垂体前叶激素释放的神经调控，目前已知 CNS 对垂体前叶激素释放的调节除通过下丘脑释放激素或因子外，也通过神经递质或调质，但它们主要是经中间神经元兴奋或抑制释放激素或因子的释放，还是直接作用于垂体前叶、或者两者兼有尚不甚明确。此外，如第一部分所说，已发现若干分泌神经肽的神经元胞体位于下丘脑，它们的纤维直接支配一些分泌垂体前叶激素的细胞，故下丘脑对某些垂体前叶激素释放的调控也可能有直接的神经支配。影响垂体前叶激素释放的主要调节激素或因子见图 16-2-8，但它只列出比较重要的因素，并不是全部，例如影响 PRL 释放的兴奋因子除图中列出的 β-内啡肽（β-EP）和 TRH 外，尚包括 VIP、PHI、CCK、5-羟色胺（5-HT）、组织胺和神经垂体激素运载蛋白（neurophysin）等；而抑制因子除图中列出的 GABA 和 DA 外，还有胃泌素释放肽（GRP）、α-MSH、缓激肽（BK）和生长抑素等；除此之外，去甲肾上腺素（NE）、乙酰胆碱（Ach）、血管紧张素Ⅱ（ATⅡ）和神经降压素（NT）等也直接或间接参与 PRL 释放的调节，兴奋或抑制 PRL 的释放视不同情况而定。

从表 16-2-2 可见 TSH、FSH 和 LH 的分子结构中都有两个亚单位，其中 α 亚基彼此相似，因而这三种激素的结构颇具相似性。但是 TSH 能特异地识别甲状腺细胞膜上的特定结构，LH 和 FSH 则



(MTN：褪黑素；NEP：肾上腺素能调质；OT：催产素；Motilin：胃动素；Enk：脑啡肽)

图 16-2-8 影响垂体前叶激素释放的主要调节激素或因子

表 16-2-2 垂体前叶激素的化学特性

激素	相关性	$t_{1/2}$（在血中；min）	分子量（K=1000）	结构特性
GH	结构相关（GH、PRL）	30	21.5K(人 GH 由 191 个氨基酸组成)	单链；2 个双硫键
PRL		/	23K(羊 PRL 由 199 个氨基酸组成)	单链；3 个双硫键
TSH	结构相关（TSH、FSH、LH）	30	28.3K(人 TSH 由 211 个氨基酸组成)	糖蛋白类激素；16%糖类；2 个亚单位(α,β)
FSH	GTH（FSH、LH）	240	34K(人 FSH 由 210 个氨基酸组成)	16%糖类；2 个亚单位(α,β)；含双硫键
LH		30	28.5K(人 LH 由 204 个氨基酸组成)	15.5%糖类；2 个亚单位(α,β)；含双硫键
ACTH	结构相关（ACTH、MSH、β-LPH）	15	4.5K(人 ACTH 由 39 个氨基酸组成)	开链；与 MSH 和 β-LPH 同源
MSH		/ α；β	/(人 α-MSH 由 13 个氨基酸组成)；3K(人 β-MSH 由 22 个氨基酸组成)	直链；7 肽为 α-和 β-MSH、ACTH、β-LPH 和 γ-LPH 共有
β-LPH		/ β；γ	9.5K(人 β-LPH 由 91 个氨基酸组成)	开链；β-LPH 是 β-EP 和 EnK 前体(ACTH+β-LPH 由相同的 mRNA 编码)

无效；反之 LH 和 FSH 能识别睾丸间质细胞或卵泡细胞膜上的特定结构，而 TSH 却无效，其原因在于虽然这三种激素的 α 亚基相同，但 β 亚基有较大的差别，且 β 亚基又是决定这些激素对受体的识

别以及其机能的特异性的。然而，这些激素必须两个亚基结合成完整的分子，才能发挥它们应有的生物活性。近年普遍认为，α亚基是体内糖蛋白类激素共有的组成成分，除上述情形外，人类绒毛膜促性腺激素（hCG）和TSH、LH、FSH同属糖蛋白类激素，它的α亚基也与TSH相似，因而LH、FSH和hCG三者存在交叉免疫反应。

（二）垂体前叶激素的化学结构和功能

1.生长激素 生长激素（GH）是一种具有种属特异性的蛋白激素，也是一种可以不经靶腺直接产生生理效应的激素。已知人类GH由191个氨基酸组成，分子量约21，500，其活性与N-末端三分之二序列有关，C-末端三分之一则维持结构的稳定性。体内GH是由一种217个氨基酸残基的前生长素（pre-somatotropin）经酶裂解后的产物，其基因的核苷酸序列及其相应的氨基酸顺序已经清楚，并已克隆了GH基因。体内存在一个分子量为20000的生长激素，它在第32～46位间缺少15个氨基酸，其活性类似于全分子结构的GH，有促进生长作用，但缺乏通常与GH有关的类胰岛素的功能，这种GH在人类垂体前叶中约占生长激素总量的15%。存在两种类型的人GH的原因可能在于基因表达过程转录后加工的差异或存在分离的基因，因为研究表明，这种激素的基因中有三个内含子编码GHmRNA，其中一个内含子的起始位点（自31～32氨基酸残基处）与缺失的氨基酸序列相同，第46位氨基酸残基与缺失的氨基酸顺序末端相关，其mRNA中含AG两个碱基，它们通常见自基因转录出的前体RNA中之插入顺序的3′末端。通过比较GH、PRL和绒毛膜生长素的氨基酸序列，推测这些激素可能来自共同的原始基因；人GH和人绒毛膜生长素的基因位于17号染色体的Q22～24区，而人PRL基因则位于6号染色体。

生长激素的功能包括以下几个方面：第一，生长激素的主要功能是对生长的影响。GH能显著促进骨、软骨和其他组织的生长；对维持骨干延长也有重要作用，但有人认为此作用不受GH的直接影响，而是经血中一些肽类生长因子来维持，这些生长因子称为生长介素（Somatomedin, SM）或叫硫酸化因子（Sulfation factor），目前已纯化出的SM有生长介素A、B和C三种，并已明确它们来自肝和肾脏，且在血中可与蛋白质结合形成分子量约5万的生长介素复合物；多数认为SM有介导GH对生长的作用，如生长介素C在促生长中有重要作用，它及其运载蛋白的含量受GH的显著影响。第二，生长激素可促进蛋白质的合成。体内、外的研究均证明，GH可加强tRNA的合成和氨基酸进入细胞，加快蛋白质的合成，减少尿中尿素、肌酸和氮的排出量，从而出现氮的正平衡。胰岛素虽也促进氨基酸进入细胞，但在缺乏GH的条件下就无促生长的效应；反之，GH虽能直接刺激组织合成蛋白质，但在胰岛素的协同作用下能显著加强蛋白质的合成。第三，生长激素影响脂肪和糖的代谢。当GH与其在脂肪细胞膜上的受体结合，可通过促脂解作用使游离脂肪酸浓度显著升高，并抑制葡萄糖的氧化，从而减少葡萄糖的消耗。给人注射GH 1～2小时后，血中游离脂肪酸可上升1～2倍，此效应可被放线菌素抑制。一般认为，GH引起脂肪的分解不同于肾上腺素和ACTH，它不能激活脂肪酶，因此GH通过何种途径促进脂肪分解的机制至今尚不清楚。关于GH对糖代谢的影响比较复杂，曾发现垂体机能低下之患者的糖代谢明显受干扰，其原因除缺乏ACTH外，还可能与GH不足有关。研究结果还表明，肾上腺皮质激素可恢复饥饿时血糖和肝糖原的水平，但不消除此效应对胰岛素的敏感性。一般认为GH对糖代谢的影响与胰岛素的功能具有明显的拮抗作用。除此之外，从一些零星的报道可见，生长激素对水盐的代谢也有一定的影响。

关于生长激素释放的调节已经积累许多资料，归纳起来不外两个方面，即神经和体液调节途径。首先，中枢神经系统内，下丘脑的生长激素释放因子和生长抑素是GH释放的重要调节因素；除下丘脑外，边缘系统和中脑的一些脑区和神经核团对GH的释放也有重要影响，不过它们大多也通过下丘脑调节GH的释放。其二，影响GH释放的体液因素除上述GRF和SS外，尚包括一些神经递质，如DA、NE、5-HT、Ach、GABA和组织胺；还有一些脑-肠肽，如胃动素、VIP、SP和阿片肽等，它们对GH的释放都有不同程度的影响，其中有些显得格外重要，如前所述，有作者甚至称胃动素是调节GH释放的一种具生理意义的生长激素释放因子。

2.催乳素 催乳素（PRL）由垂体前叶的PRL细胞合成和释放。1970年李卓浩等首次确定了羊PRL的一级结构，它是由199个氨基酸组成的单链多肽，分子结构中有三个双硫键，分别位于氨基酸序列中的第4与11、18与173和190与198位残基之间，因而形成一种三个环的结构，分子量约23000，属蛋白质激素。1971年Friesen和Lewis

进一步用免疫化学技术从人垂体中纯化出人的PRL，并发现人和羊的PRL结构相似。目前关于PRL的分子结构与其活性之间的关系尚不甚明了，用化学性探针的研究揭示，其分子组成中的组$_{27}$和组$_{30}$参与PRL和其受体间的作用；用酶解切去分子结构中的一些片段或置换分子结构中的某些氨基酸残基等，似乎都不丧失其活性。由于PRL和GH的化学结构和某些功能相似，因此，过去一段时间人们曾误认两者为同一活性物质，现在已知它们是结构近似的两种激素，都来自一个共同的原始分子。用分子筛的技术已鉴定出垂体和血液中有几种分子形式的PRL，它们的分子量可大于或小于23000的"小"PRL；由于研究结果证明，人类表达PRL的基因只有一个，推测存在不同分子形式的PRL，可能是PRL基因转录、加工过程形成的，但也不排除它们可能是PRL前体大分子的裂解产物。此外，已知乳腺和很多非乳腺组织的细胞膜中有PRL受体，如肺、肝、肾、卵巢、睾丸、肾上腺、脑和淋巴细胞等；目前已经从乳腺纯化出PRL受体，受体分析表明，它是一种膜镶嵌蛋白而非膜周蛋白，因此需要一种表面活性剂促溶，以提高PRL的特异结合力，GH受体与PRL受体明显不同，它被活性剂促溶后仍保留与PRL的结合力，并具更高的亲和力（$Ka=16\times10^9M^{-1}$），原来Ka只有$3\times10^9M^{-1}$。从100g乳腺组织中，大约可获得0.5mg部分纯化的PRL受体，其分子量大约220，000。近来已有报道用亲和层析法从乳腺、睾丸、肝纯化出的PRL受体，其分子量在34000～37000之间，其差别可能与应用的方法及分离的纯度有关。正如以上所说，PRL的化学本质属聚多肽（Polypeptide），PRL的生物学效应必须始自它与其特异受体的结合，因此有关PRL受体的研究，目前仍然是医学生物学领域的热点。

催乳素的生理功能极为广泛，概括起来有以下几点：

（1）对乳腺的作用：催乳素的主要功能是促进乳腺的发育及细胞的分化，并作为已分化细胞产生乳汁蛋白和其他成分的信号。人类中女孩青春期乳房的发育，主要是间质和脂肪组织，此期乳腺的发育主要依赖雌激素的刺激，其它激素参与起作用；分泌乳汁的乳腺细胞只在妊娠期才发育，PRL在这个过程中起主要作用，垂体前叶的其他激素、卵巢激素和肾上腺皮质激素也起协同作用；已知乳汁的主要成分是酪蛋白、乳糖和脂肪，PRL能促进上述三种成分的合成或增加它们和免疫球蛋白在乳汁中的含量；此外，PRL也是人类泌乳启动和维持泌乳等的必要因素。

（2）对卵巢和睾丸的作用：人类卵巢类固醇激素的生物合成需要PRL的协同作用。PRL也可经调节卵巢内LH受体的数量，刺激LH受体的生成，间接控制卵巢类固醇激素的合成。近来的研究结果证实，随着卵泡的成熟，其PRL的含量逐渐升高，初期可高达5～6倍，尔后逐渐下降；与PRL水平动态改变的同时，卵泡液中的孕酮量则呈相反趋势改变，其原因是PRL抑制颗粒细胞孕酮的生成。

PRL对睾丸的作用尚有争议。有人曾报道PRL有增强LH对睾丸间质细胞（Leydig Cell）的作用，从而增加睾丸酮的生成；而多数人则认为，人类PRL对睾丸的作用不明显，如人青春期的睾丸呈显著发育，而PRL却无明显的变化就是一个明显的例子，总之人体内PRL对睾丸的作用还有待进一步确证。

（3）对心血管的作用：关于PRL对人类心血管活动的影响资料还不多。动物实验曾证明，PRL可引起心律紊乱和心动过缓，但临床上尚未见过类似的报道；不过曾看到，心肌梗塞病人或某些手术病人因精神紧张，可引起血中PRL水平明显上升，因而推测，PRL的升高可能与紧张性刺激引起的心律失常有某种关联。

（4）在应激反应和某些行为中的作用：大量研究结果证实，应激情况下，血中PRL的浓度显著升高。如分娩开始，PRL水平急剧上升，直至分娩后数小时方恢复正常水平，但目前对这种效应及诸多应激反应中PRL升高的生理作用还不清楚，也可能是一种非特异性反应。除应激反应中PRL可能起某些生理作用外，它对人类的一些其它行为可能也有一定影响。如PRL对性行为的影响，曾发现高PRL血症时，性兴奋减低；临床上曾看到高PRL血症的病人，常出现性兴奋性降低或伴有阳痿现象，推测可能是高浓度的PRL对脑及相关神经系统的作用引起的。

（5）其它：已知PRL在维持一些低等动物体液和渗透压的平衡有重要作用，但在人类中，PRL对渗透压调节的作用尚有争议。此外，PRL可能影响一些代谢过程，如给人外源PRL，可出现氮潴留等；PRL对免疫系统也有一定影响，如发现低PRL血症可伴有免疫反应减弱等。

3．促甲状腺激素　人类促甲状腺激素（TSH）是由211个氨基酸组成的糖蛋白激素，分子组成的

侧链上有葡糖胺、乳糖胺、果糖、甘露糖和乳糖等，糖类约占整个分子的16%，还有约1.5%的唾液酸，分子量大约28000。TSH的分子结构由α和β二个亚基组成，含多个双硫键；α亚基和β亚基是分别含89和112个氨基酸的多肽。如前所说，α亚基是糖蛋白激素共有的组成成分，因此，人TSH与LH和FSH的α亚基相同，人绒毛膜促性腺激素（hCG）的α亚基略有不同，三者可互换，也有交叉免疫反应。TSH的β亚基则与上述三种激素有较大差异，因而这四种激素的功能特异性主要取决于β亚基，然而，只有α和β亚基结合为完整的分子结构，这些激素才具应有的生物活性。虽然人和其它不同种属动物的TSH分子结构不同，但哺乳动物的TSH对人类具有生物活性，反复应用也能产生抗体而失效。现在已知TSH由垂体前叶的促甲状腺细胞合成和释放，一般人血中TSH的半寿期约30～70分钟，主要在肾内降解，肝内降解只占少数。

目前关于TSH分子中的α亚基的基因结构已比较清楚，β亚基的基因还没有分离出来，不过已知人TSH的β亚基之前体分子量约17,000。分子生物学的研究还揭示，TSH由两个独立的α和β亚基基因共同编码一个完整的TSH分子，α亚基基因含4.9kb；人的α亚基前体分子由92个氨基酸组成。有人曾比较过组成人和一些动物的α亚基cD-NA中的核苷酸序列，它们的差别很小，推测α亚基只由一个基因编码，在垂体前叶TSH细胞内也只转录成一种形式的mRNA。

如其它多肽类激素一样，TSH的受体位于甲状腺细胞膜表面。近期的研究表明，各种脂类均可影响^{125}I标记的TSH与甲状腺结合，酸性磷酸脂是很强的抑制剂，这类抑制剂的效能依次为心磷脂、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇和磷脂酰丝氨酸，其它磷酸脂、中性脂类和中性糖脂则无作用，神经节苷脂有一定活性，但它作用于激素，而磷酸脂等则作用于膜，可见膜中的磷脂对TSH与受体的结合有较大的影响。TSH受体的单克隆抗体可阻断TSH与其受体结合，由于抗原特异性在受体的糖蛋白成分而非神经节苷脂部分，当抗体与受体结合后，就不能激活腺苷酸环化酶，因为普遍认为神经节苷脂参与膜内面激活腺苷酸环化酶的信息传递。但有趣的是当TSH受体的单克隆抗体与其受体结合后，可被霍乱毒素部分抑制，提示霍乱毒素受体与TSH受体可能有共同特性；另外，抗体与其受体结合不受胰岛素或hCG抑制；Graves病患者自身产生的抗体之所以能阻断TSH与其受体结合，其原因可能与上述有关，不同的是其自身抗体却可兴奋腺苷酸环化酶，故它是甲状腺刺激物，或许这些抗体只是抗TSH受体的神经节苷脂而非糖蛋白成分。

TSH的生理作用包括两部分：其一是TSH对甲状腺的作用。TSH的主要功能是全面促进甲状腺的生长和功能；兴奋甲状腺激素释放，其过程可能是TSH经溶酶体酶系的作用，促使胶质微粒的甲状腺球蛋白裂解，释放出甲状腺素（T_4）、三碘甲腺原氨酸（T_3）和碘化酪氨酸。这些过程是TSH对甲状腺作用的早期效应，它兴奋甲状腺激素合成的效应稍后出现，包括加强碘泵的活性、增加碘的摄取和T_4、T_3的合成。TSH也影响甲状腺的中间代谢，包括促进甲状腺细胞摄取葡萄糖、钠、水和氧、刺激磷脂及RNA和包括甲状腺球蛋白在内的蛋白质的合成、改变甲状腺细胞膜的通透性等。其二，TSH在甲状腺外的作用包括促进离体脂肪组织中脂肪溶解，释出游离脂肪酸，引起眶后组织水肿液堆积并致眼球突出。这种现象在毒性甲状腺肿的患者中，虽出现眼球突出，但血中TSH的水平却很低；而在小鼠实验性垂体肿瘤模型中虽TSH增多，却未见突眼因而引起异议。目前认为，引致突眼非TSH本身所致，可能是垂体前叶内一种TSH降解的致突眼物质所致，现在知道它由TSH的β亚基和α亚基N末端的一部分组成。关于引致眼球突出的确切原因尚有待进一步阐明。

4. 促肾上腺皮质激素　1927年，Smith早就证明垂体前叶有促肾上腺皮质激素（ACTH）的活性；1954年，Bell首先测知ACTH是直链结构的39肽，1963年人工合成$ACTH_{1-39}$；人的ACTH分子量为4500，由39个氨基酸构成。人和一些哺乳动物的ACTH全分子结构稍有差异，但生物活性相同；分子结构中的不同仅在第25～32位氨基酸，其他均相同。结构活性分析得知，$ACTH_{1-26}$是分子的生物活性中心，其活性与$ACTH_{1-39}$基本相同；若再缩短肽链至少于26肽，其活性将显示出进行性下降，如$ACTH_{1-17}$、$ACTH_{1-16}$和$ACTH_{1-10}$分别仅为$ACTH_{1-39}$活性的5%、2%和0.002%，似乎$ACTH_{1-10}$已是促肾上腺皮质激素活性的最短肽链；倘若把N-末端的第一个氨基酸残基丝氨酸氧化为乙醛酰，ACTH的促肾上腺皮质活性就完全消失，但以甘氨酰取代丝氨酸，对其活性则无甚影响，故推测完整的α-NH_2是ACTH活性所必需的，不一定要丝氨酸基团；而C末端的

13肽则被认为对分子结构起稳定作用。

ACTH与MSH及β-促脂解素（β-LPH）相关，三者均由同一基因产物衍生出来，首先合成的是一个大分子前体，继而水解为ACTH、MSH、β-LPH、内啡肽和中间叶促皮质样肽（CLIP）等；$ACTH_{4-10}$与α-MSH_{4-10}和β-MSH_{11-17}结构相同，这可能与ACTH亦具促色素沉着的活性有关。人垂体提取物中似还含有一种ACTH抑制肽，由32个氨基酸组成，其序列似与$ACTH_{7-38}$一致，它不能刺激皮质类固醇激素的合成，但能在离体肾上腺细胞中抑制ACTH兴奋皮质酮的生成。

ACTH在垂体前叶ACTH细胞内合成。垂体前叶中一般只贮存少量ACTH，一个人的垂体约含50单位（或0.25mg）活性肽，每天约分泌出5～25μg，但在应激时则分泌量急剧增大。给人注入外源ACTH，在循环血中的半寿期约10～20分钟，因此临床给药以静脉缓慢滴注效果较好。体内ACTH可能经氧化或酶降解，也可能通过与血中的某种蛋白质结合而灭活。血中ACTH的浓度有昼夜周期的节律性波动，正常情况下一般早6～8时为高峰，午后6～11时最低。

ACTH的生理作用包括以下几个方面：

（1）对肾上腺的作用：促进肾上腺皮质增生、促进肾上腺皮质激素的合成和释放及迅速增加肾上腺血流等。肾上腺皮质激素中的糖皮质类固醇激素主要由肾上腺皮质的束状带分泌，网状带除分泌一定数量的雄激素外也分泌糖皮质类固醇激素；在人类中，ACTH主要促进皮质醇的分泌，给人静脉滴注ACTH，几分钟后肾上腺静脉血中的皮质醇水平迅速升高，大剂量能快速引起强烈反应。醛固酮和脱氧皮质酮等盐皮质类固醇激素则主要由肾上腺皮质的球状带分泌；ACTH也促进醛固酮的分泌，但作用比较弱。总之，ACTH对肾上腺的作用、调节皮质激素的分泌对机体有重要和广泛的影响。

（2）肾上腺外的作用：如上所说，ACTH的生理作用广泛且非常重要，它对肾上腺外组织的作用可包括以下几个方面：如ACTH可逆向转运，并在CNS内，尤其在下丘脑内重新分布，因此对下丘脑有反馈抑制作用；此外，ACTH对其它神经和内分泌系统、心、肝、肾、肾上腺髓质及肾上腺素的合成和分泌，以及对氨基酸和蛋白质、脂质和糖的代谢也有比较重要的影响。

5.β-促脂解素（β-lipotropin，β-LPH）和β-内啡肽　以上已提到，β-LPH和ACTH是由同一基因编码的产物，它们来自一个共同的前体大分子前阿黑皮素（pro-opiomelanocortin，POMC），POMC由240个氨基酸组成；分子量约31，000。β-LPH于1964年由李卓浩等首先从垂体前叶分离出来，它是由91个氨基酸组成的直链多肽，经酶解后可由它产生一系列活性肽，如γ-LPH（β-LPH_{1-58}）、β-MSH（β-LPH_{41-58}）、β-内啡肽（β-EP，即β-LPH_{61-91}）等，人类垂体中仅发现ACTH、β-LPH、γ-LPH和β-EP。β-LPH和β-EP的释放同ACTH由CRH等调节，三者共同由垂体前叶ACTH细胞合成和释放，应激时也相伴释放。

研究过β-EP与神经成纤维细胞瘤-神经胶质瘤混合细胞上β-EP受体的作用。氚标记的人β-EP作为配体，Kd值为0.3nM，$Ka = 1.8 \times 10^8 M^{-1} min^{-1}$。细胞上受体的β-EP结合位点是亮氨酸-脑啡肽（L-EnK）的3～4倍，L-EnK的结合力仅为β-EP的10%；用单价或二价阳离子抑制结合，胰蛋白酶、磷脂酶A、N-乙基顺丁烯二酰亚胺(N-ethylmaleimide)亦可抑制结合，推测配体-受体结合中有硫氢基(—SH)参与反应，也表明受体的蛋白和磷脂特性；从β-EP的分子看，分子中有3个结合点，其中2个点决定其与特异受体结合的特性，N-末端结合δ型受体，与μ型受体的结合片段在C-末端，中间片断是抗体结合点；就受体亲和力看，脑啡肽、吗啡、纳洛酮的竞争力均不如β-EP。

β-LPH和β-EP的功能也较广泛，就β-LPH活性看，与其称之为一种激素，不如视为上述一些激素的前体为宜，它虽被命名为β-促脂解素，其实只在高浓度时才显示微弱促进脂解活性。然而由它裂解的其它激素，其功能就明显和重要得多，如β-EP，它的功能就涉及痛和镇痛、情绪变化与应激反应、学习和记忆、睡眠和体温调节、消化和水盐代谢、行为和其它内分泌功能及免疫调节等。

6.促性腺激素　垂体前叶释放的促性腺激素（GTH）包括促卵泡激素（FSH）和黄体生成激素（LH）。前面已提到，FSH和LH均为糖蛋白类激素，它们与垂体前叶的另一个激素TSH和胎盘分泌的hCG一样，都由α和β亚基组成，且FSH、LH和TSH的α亚基相同，它们之间的β亚基差异较大，因此其生物活性视β-亚基而定。上述四种激素的分子量在28000～35000之间，其中的FSH和LH分别由210和204个氨基酸组成；分子量分别为34000和28500。LH的化学稳定性较强，FSH在垂体前叶中的含量较少且纯化亦难，在分离纯化过程中易破坏，产生FSH抗体的效价也较低。

以无细胞体系进行过LH mRNA的翻译表明，

α和β亚基分别由不同的mRNA翻译而成；以特异的cDNA探针已初步了解到这些糖蛋白激素的基因表达过程。虽然垂体前叶GTH细胞类型颇为复杂，但多数认为，可能LH和FSH由相同的垂体前叶分泌细胞合成并共存。关于促性腺激素的生理功能分以下两方面叙述：

(1) 对女性生殖系统的作用：FSH对女性性腺的主要功能是调节卵泡的早期发育，但必须在适量LH和雌二醇(E_2)的共同作用下才能促进卵泡的最后成熟。此过程FSH促进颗粒细胞的增殖、卵泡的生长和卵泡液的分泌。FSH受体存在于卵巢颗粒细胞，E_2的作用可能是协同FSH作用于卵泡，促进其生长成熟并增加颗粒细胞FSH和LH的受体。成熟的卵泡也必须在FSH、LH和E_2的共同作用下才能引起排卵。上述卵泡期中，LH的主要作用是协同FSH起作用，促进卵泡成熟、雌激素的合成和分泌、排卵。排卵后LH的作用是促使卵泡转为黄体，并促进间质细胞的生长和黄体的合成、以及孕激素和雌激素的分泌；黄体期末，FSH的水平又开始回升，再次引起卵泡的生长。

(2) 对男性生殖系统的作用：FSH对男性性腺的主要功能是促进精子生成，但它促进精子生成和成熟需要睾丸酮的协同作用，且主要在精子成熟的最后阶段起作用，即促使次级精母细胞转化为精子细胞和成熟的精子。研究表明，FSH的受体存在于Sertoli细胞，已知这种细胞对精子的生成有重要作用，且由它构成了血-睾屏障，以保护成熟的精子。FSH能刺激Sertoli细胞合成一种促使生殖细胞发育并分化为成熟精子的蛋白质。LH则主要作用于睾丸的Leydig细胞，即促进这种细胞增生、合成和分泌睾丸酮，FSH能增强LH的上述过程。

7. 促黑(素细胞)激素(MSH) 人类垂体中叶已退化，只留痕迹，成人并无垂体中叶，只有妊娠末期的妇女才略显出其垂体中叶部分，但成人产生MSH的细胞可在垂体前叶看到分散存在。人的MSH包括α-MSH和β-MSH两种。α-MSH由13个氨基酸组成，分子量约1，500，其氨基酸序列与$ACTH_{1-13}$相同，因此有人提出α-MSH可能是ACTH经肽酶先裂解为一种16肽，而后再经羧肽酶的作用，把16肽C-末端的三个氨基酸裂解下来，形成α-MSH。β-MSH由22个氨基酸组成，它是β-LPH的裂解产物之一，即β-LPH先裂解出一种58肽的γ-LPH，然后进一步裂解，产生β-MSH，故β-MSH的氨基酸序列与β-和γ-LPH_{41-58}相同。由于β-MSH分子组成中第7～13位与α-MSH和ACTH氨基酸序列的第4～10相同，推测此7肽可能是MSH的活性片段。人类垂体中的MSH大部分是β-MSH，α-MSH含量极少，它们在血中的半寿期约10分钟；某些病理情况下，如Addison病病人和Cushing综合症病人，血浆中β-MSH的浓度有非常显著增加。MSH的分泌主要受下丘脑MRF和MIF的双重调节，平时以MIF的作用为主；当垂体MSH释放后，也可经短环反馈抑制MSH的释放。

MSH的生理作用：MSH主要作用于黑色素细胞，(melanocytes)，这种细胞主要分布于皮肤及毛发、眼球虹膜和视网膜色素层及软脑膜等处。人类MSH的主要作用是促进黑色素的合成，加深皮肤和毛发的颜色，因为它可激活黑色素细胞内酪氨酸酶，也是这种酶合成过程基因转录和翻译必不可少的重要调控因素；已知酪氨酸酶是黑色素合成过程的限速酶，其作用是促进酪氨酸转变为黑色素。α-MSH也可能参与调节皮质醇和醛固酮的分泌，尤其对胎儿可能有更重要的作用。此外，有过一些报道称MSH是一种具有溶脂作用、刺激甲状腺功能、参与雄激素协同刺激皮肤皮脂腺分泌皮脂及刺激诸如包皮腺等特殊皮脂腺分泌、影响性行为有关的活性物质；给人注射外源MSH，可见脑电图中躯体感觉的皮层诱发电位增强，改善视觉性记忆的注意力等，但一般认为MSH的生理作用可能在不同个体中差别比较大。

(许荣焜)

参考文献

1. 马丹，鞠躬. 人胎儿垂体前叶中P物质免疫反应阳性神经纤维的形态及分布. 解剖学报，1994，25:18～21
2. 许荣焜. 脑-肠肽与激素释放的互调控. 基础医学与临床，1990，10(3):142～148
3. 谢启文等. 神经内分泌学. 辽宁科学出版社，1990，13～58
4. 程治平等. 内分泌生理学. 人民卫生出版社，1984，42～85
5. Johnson, L. R. Essential medical physiology. Raven Press, 1992, 539～711
6. Ju G., Liu, S. J., Ma, D. Calcitonin gene-related peptide-and substance P-like immunoreactive innervation of the anterior pituitary in the rat. Neuroscience, 1993, 54:981～989
7. Müller, E. E., Nistico, G. Brain messengers and the pituitary. Academic Press. Inc. 1989, 229～404
8. Norman, A. W., Litwack, G. Hormones. Academic Press, INC. 1987, 101～219

第二节　腺　垂　体

一、垂体瘤

垂体瘤是指垂体前叶细胞腺瘤（极少数为癌），既不包括鞍旁组织发生的瘤如脑膜瘤、胶质瘤、室管膜细胞瘤等，即使瘤已侵入到鞍内；也不包括从远处转移至垂体的恶性肿瘤。近 20 余年来随着现代技术的发展和应用对垂体瘤的认识和诊断治疗均有较大进展。

（一）概论

1. 垂体瘤的命名和分类　自 19 世纪末开始，垂体瘤一直是按光镜下胞浆的着色情况分为嗜酸性、嗜碱性、嫌色性三类细胞瘤，由于这种分类法不能提供激素产生的线索，故已较少应用。目前可按临床表现、激素测定、免疫组化和电镜观察等将垂体瘤分为以下几类：

1）有分泌功能的垂体瘤：

（1）催乳素细胞腺瘤（PRL 瘤）：分泌 PRL，主要表现有泌乳、闭经、不孕、性功能减退等症状；

（2）生长激素细胞腺瘤（GH 瘤）：分泌 GH，临床表现肢端肥大症或巨人症；

（3）促肾上腺皮质激素细胞腺瘤（ACTH 瘤）：分泌 ACTH，β-LPH，γ-MSH 等主要表现为库欣病（增生型皮质醇增多症）或 Nelson 综合征；

（4）促甲状腺激素细胞腺瘤（TSH 瘤）：分泌 TSH，表现为垂体性甲状腺功能亢进（甲亢），临床上极少数甲亢是由于这种腺瘤所引起；

（5）促性腺激素细胞腺瘤（GnH 瘤）：分泌 GnH 及其 α 亚基，主要表现为性功能低下；

（6）多激素细胞瘤（Plurihormonal tumor）：分泌两种以上的激素，除 GH-PRL 的混合腺瘤外，绝大多数以一种细胞形态为主，临床上也多以一种激素的影响为主要征象。

2）非分泌（无功能）细胞瘤：用常规方法测定血清激素浓度不增加、无特殊临床症状。部分病人有垂体功能低下或垂体周围组织受压的表现，如性功能减低、视力下降或视野缺损等。

2. 垂体瘤的患病率　已知在非选择性的尸检中亚临床型垂体腺瘤的患病率很高，约为 11%～23%。Castello 任选 1000 个垂体标本，有亚临床垂体瘤 225 个（22.5%），其中多数为微腺瘤。临床垂体瘤约占普通人群 0.020%～0.025%。天津医学院、上海肿瘤医院报道垂体瘤约占脑瘤的 5%～11%。近来 PRL 瘤的发生率明显增高，占所谓嫌色细胞瘤的 30～70%，占泌乳闭经综合征的 15%～32%。垂体瘤可发生于任何年龄，70% 发生在 30～50 岁的患者，只有 3%～7% 的垂体瘤患者小于 20 岁，其中主要为 PRL 或 ACTH 瘤。女性患病率约为男性的 2 倍。女性与男性的患病比率：催乳素微腺瘤为 20/1；ACTH 瘤 4/1；GH 瘤 1.6/1；催乳素大腺瘤和无功能性腺瘤约为 1/1。垂体瘤还可作为多发性内分泌腺瘤病（MEN）Ⅰ型的一种表现。

3. 垂体瘤的病因　垂体瘤的病因目前尚不完全清楚，主要有如下几种看法：

（1）继发于下丘脑病变：认为由于下丘脑或下丘脑以上神经递质的功能异常，导致兴奋因子增多或抑制因子减少，从而引起垂体瘤，诸如：由于生长激素释放激素（GHRH）分泌的 GHRH 增多而形成垂体 GH 瘤；催乳抑制因子（PIF）缺乏以致 PRL 细胞异常分泌和增生，形成垂体 PRL 瘤；下丘脑促肾上腺皮质激素释放因子（CRF）增多可致垂体 ACTH 细胞增生，继而形成 ACTH 瘤以及垂体瘤切除后尚可复发等，据此认为垂体瘤仅为一种下丘脑功能紊乱的继发表现，并非“自主性”肿瘤。

（2）原发于垂体本身：认为垂体瘤是垂体本身的缺陷，表现为分泌亢进，进而形成肿瘤。其主要依据是有些垂体瘤自主于下丘脑的控制，如 PRL 瘤患者的 PRL 对下丘脑的促甲状腺激素释放激素（TRH）的刺激没有反应（正常人应有反应），如果病因在下丘脑，则垂体瘤周围的细胞理应表现为增生，但事实不尽如此。Kovacs 从尸检的垂体瘤中并未发现瘤周围的细胞有增生。而且 80%～90% GH 瘤患者经手术切除后，其激素分泌亢进症状可恢复。尤其近来随着垂体组织细胞和分子学研究的进展，发现垂体瘤细胞为非整倍体（aneuploidism）并在细胞成分上有突变，故认为垂体瘤的缺陷主要在垂体。

虽然上述观点各有不同论据，但都难以用单独一种理论来解释所有垂体瘤的发生。因此有人提出一种多级（multistage）模式作为垂体瘤的病因学说（见图 16-2-9）。

4. 垂体瘤的诊断

（1）内分泌表现：功能性垂体瘤，因其分泌过盛的激素不同而各有其特殊表现（详见有关垂体瘤的临床表现）。

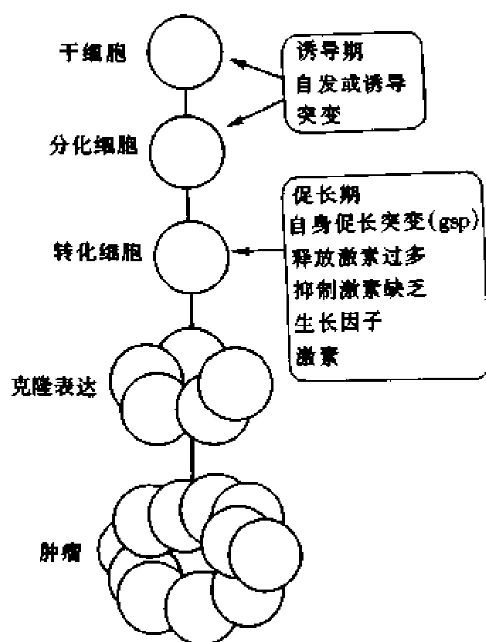


图 16-2-9 垂体瘤病因学说模式图

(2) 腺瘤周围邻近组织受压的表现：多出现在无功能垂体瘤或某些功能性垂体大腺瘤。由于腺瘤扩展的方向不同，受压组织的情况也不一致，常见的表现有：①头痛，②颅神经受压，视力、视野受损，③脑脊液漏，④下丘脑综合征群，⑤部分或全垂体功能低减。

(3) 激素测定：由于垂体激素的分泌受昼夜节律和各种因素的影响而波动较大，且呈脉冲式释放，单凭1～2次激素测定作出论断有时并不可靠，一般需多次测定。必要时宜结合动态试验综合评价垂体的分泌调节功能（见表 16-2-3）。

表 16-2-3 垂体瘤激素的检测

垂体瘤	检测激素
PRL 瘤	基础血 PRL
GH 瘤	口服葡萄糖后1小时血 GH 类胰岛素生长因子-1/生长介素（IGF-1/SM-C）
TSH 瘤	TSH、T_3、T_4
GnH 瘤	FSH、LH、T、FSH β
ACTH 瘤	ACTH、游离皮质醇、地塞米松抑制试验

(4) 垂体分泌的动态试验：由于影响垂体激素基础值和空腹值的因素很多，有些激素可出现脉冲性分泌，故不能只靠测定激素的基础值来进行诊断。有时尚需了解刺激或抑制后的血激素水平来判断垂体细胞的分泌功能以辅助诊断。（其试验原理、方法和结果判定参见内分泌疾病功能检查一节）

(5) 影像学诊断：自70年代应用计算机断层扫描（CT）以来，设施及扫描技术不断改进。加之80年代磁共振（MRI）影像技术的问世，致使垂体瘤的诊断随之而有了新的发展。如果垂体瘤已达到一定大小，X线体层正侧位即可达到诊断目的。高分辨的CT、MRI及其加强显像及三维构像的影像学检查，对观察并分析记录鞍区的结构和病变的性质、范围及位置颇有帮助。蝶鞍扩大而怀疑为动脉瘤或血管畸型时，则按常规应用血管造影术。应用于鞍区疾病的核医学显像技术也发展迅速，如正电子断层扫描（PET）、^{111}铟二乙烯三戊乙酸奥曲肽（^{111}In-DTPA-Octreotide）扫描以及^{123}碘-酪氨酸-奥曲肽（^{123}I-Tyr-Octreotide）扫描已用于临床垂体瘤的诊断（参见内分泌疾病影像学检查）。

(6) 其他检查：①视力视野检查以了解提示肿瘤向上扩展的影响；②脑脊液（CSF）中垂体激素检查，除PRL外，CSF中垂体激素的含量甚微。有研究认为测定CSF中的GH水平，可作为GH瘤鞍上扩展的一种辅助诊断方法；③免疫组化和免疫电镜检查；

应用免疫细胞化学染色来鉴别垂体腺瘤中不同性质的激素颗粒，可以补充电镜检查的不足，以提高对垂体腺瘤性质诊断的准确性。

5. 垂体瘤的治疗 垂体瘤的治疗是一个复杂的过程，需要内分泌、神经外科、神经放射、实验室以及肿瘤外科等多学科的合作。根据患者的年龄、一般情况、肿瘤的性质和大小、扩展和压迫情况及以往的治疗等统筹安排治疗计划。其治疗目的为：①抑制自主的激素分泌；②破坏肿瘤组织；③纠正视力和神经方面的缺陷；④恢复和保存垂体促激素的功能；⑤防止局部和全身的并发症；⑥防止生化或局部肿瘤的复发。

治疗主要有如下三个方面：

(1) 药物治疗：①功能性垂体瘤，其中部分受下丘脑释放或抑制激素调节或受神经递质调节者，可用药物进行控制，如PRL瘤。②无功能垂体瘤或伴垂体功能低下者，除手术治疗外，可根据药物与受体结合的模式选择药物治疗，或用药物替代或补充功能不足的治疗。③腺瘤切除术后垂体功能低下者，需长期作替代治疗。

治疗药物见表 16-2-4，具体用法及用量，参见有关垂体瘤的治疗。

目前已从垂体激素受体的本质、其亚细胞的位置、产生效应的分子生物学过程、第二信使的作用以及药物与受体结合的模式，制备出有关垂体激素

表 16-2-4 垂体瘤治疗药物

	药物	疗效
PRL 瘤	溴隐亭、Norprolac (CV205-502)	(+++)
	赛庚啶	(+)
	麦角乙脲(Lysuride)	(+)
	麦角乙脂(Metergoline)	(+)
	左旋多巴(L-Dopa)	(+)
GH 瘤	奥曲肽(octreotide)	(+)
	溴隐亭	(+)-(++)
	赛庚啶	(+)-(++)
	L-Dopa	(+)
GnH 瘤	溴隐亭	(+)(2 年以上治疗)
TSH 瘤	奥曲肽	(+)
无功能	奥曲肽	(+)
垂体瘤	溴隐亭	(+)
	CV205-502	(+)
	GnRH 类似物	(?)

(卌) 显效, (卄) 良效, (+) 有效, (?) 效果不肯定或在试用阶段

的激动剂和拮抗剂。以特异性单克隆抗体作为载体用来影响垂体激素的"导向"治疗也可望在不久的将来在垂体瘤方面得以应用。

(2) 手术治疗:垂体瘤的手术治疗安全有效。治疗的目的,不仅在于彻底切除肿瘤,而且还要尽力保留正常的垂体组织,使其内分泌功能得以恢复。

手术指征: ①无功能垂体瘤: 视力减退; 颅神经受压 (Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ); 颅压升高; 放疗后复发; 脑脊液漏或脑脊液阻塞; 垂体卒中, 诊断探查。②功能性垂体瘤: 同前述诸点; 成人 ACTH 瘤、Nelson 综合征; GH 瘤; PRL 瘤 (口服药失效的大腺瘤或治疗失败不断增长的小腺瘤); TSH 瘤。

手术方式的选择: 垂体瘤的手术方法较以前有较大改进, 目前主要采用开放手术。在可视条件下, 对肿瘤进行选择性的切除。有经蝶和经额两种入路。前者适用于蝶窦发育好、鼻部无感染、肿瘤位于鞍内或鞍上发展不大者。后者适用于肿瘤向鞍上发展, 蝶窦不发育的病例。据统计, 目前80%~90%采用经蝶入路, 经颅入路逐渐减少。

手术治疗只是垂体瘤全面治疗中的一部分, 例如向鞍上扩展的大腺瘤, 一般还要进行术后放疗。

(3) 放射治疗: 近年来放射治疗垂体瘤的原理并无改变, 但在治疗技术和设备方面有长足进展, 诸如应用^{60}钴、直线加速器、X 刀和 γ 刀以及放射源^{90}钇或^{198}金作垂体内照射等, 在投射的部位, 照射总量和分量的精确估计安排等方面都大大地减少了误差, 保证了治疗效果。总的说来, 垂体的放射治疗是安全有效的, 放疗最好与手术或药物配合应用, 以互补不足, 提高综合治疗的效果。综合放疗的指征如下: 轻症功能性垂体瘤, 手术摘除不完全, 或术后激素分泌过度的情况仍持续存在者可补充放疗, 以提高疗效; 不允许或不愿接受手术治疗者, 手术后复发者, 可行放疗与口服药联合应用。

在垂体瘤进行放疗的病人中, 除轻度垂体功能减低外, 其余并发症并不多见。而且这种垂体功能减低往往不一定需要替代治疗, 但应长期密切观察放疗后的内分泌功能变化。

(二) 催乳素瘤

高催乳素血症是临床内分泌学中最常见的下丘脑-垂体病变, 而分泌这种催乳素的细胞瘤-PRL 瘤则又是垂体分泌性腺瘤中最常见的肿瘤。在以往被认为是无功能性垂体瘤的病例中, 60%~70%实际上是 PRL 瘤。PRL 瘤的自然史和病因尚不清楚。绝大多数的 PRL 瘤生长缓慢, 在非选择尸检垂体中, PRL 微腺瘤约占 23%~27%, 其中绝大多数在生前没有内分泌功能紊乱的证据。

【病因】

PRL 瘤的病因及发病机制尚不完全清楚, 目前有两种观点: 一是认为病变在下丘脑, 由于其对 PRL 分泌调节异常, 以致 PRL 细胞异常分泌和增生, 形成 PRL 瘤; 另一种观点认为病变在垂体本身, 是功能自主的腺瘤。前者认为继发于下丘脑, 后者认为原发于垂体。近年克隆分析研究显示 PRL 瘤细胞源起于单克隆, 其瘤细胞周围没有细胞增生。肿瘤切除后, 随着 PRL 降至正常, 激素分泌亢进的症状即可缓解, 功能试验亦大多恢复正常, 故认为病因的主要方面是垂体本身。

由雌激素 (E_2) 诱导大鼠 PRL 瘤的模型已获成功, 但是 E_2 在人体 PRL 瘤发病中的作用尚未确定。曾一度怀疑 PRL 瘤的发病与服用避孕药或 E_2 有关。然而 Molitch 综述了近年来大系列的研究结果显示二者关系并不明显。

【病理】

PRL 瘤主要是嫌色性或轻度嗜酸性细胞。肿瘤细胞内可见椭圆形钙化小体 (钙球) 为其重要标志, 细胞内外可有淀粉样变性。稀疏颗粒 PRL 瘤的超微结构具有高度机化的粗面内质网 (RER) 和未成熟的高尔基器 (见图 16-2-10)。胞浆有少量颗粒储存, 其大小约 120~300nm, 大都处于胞溢状态; 致密颗粒 PRL 瘤的电镜特征往往与 GH 细胞

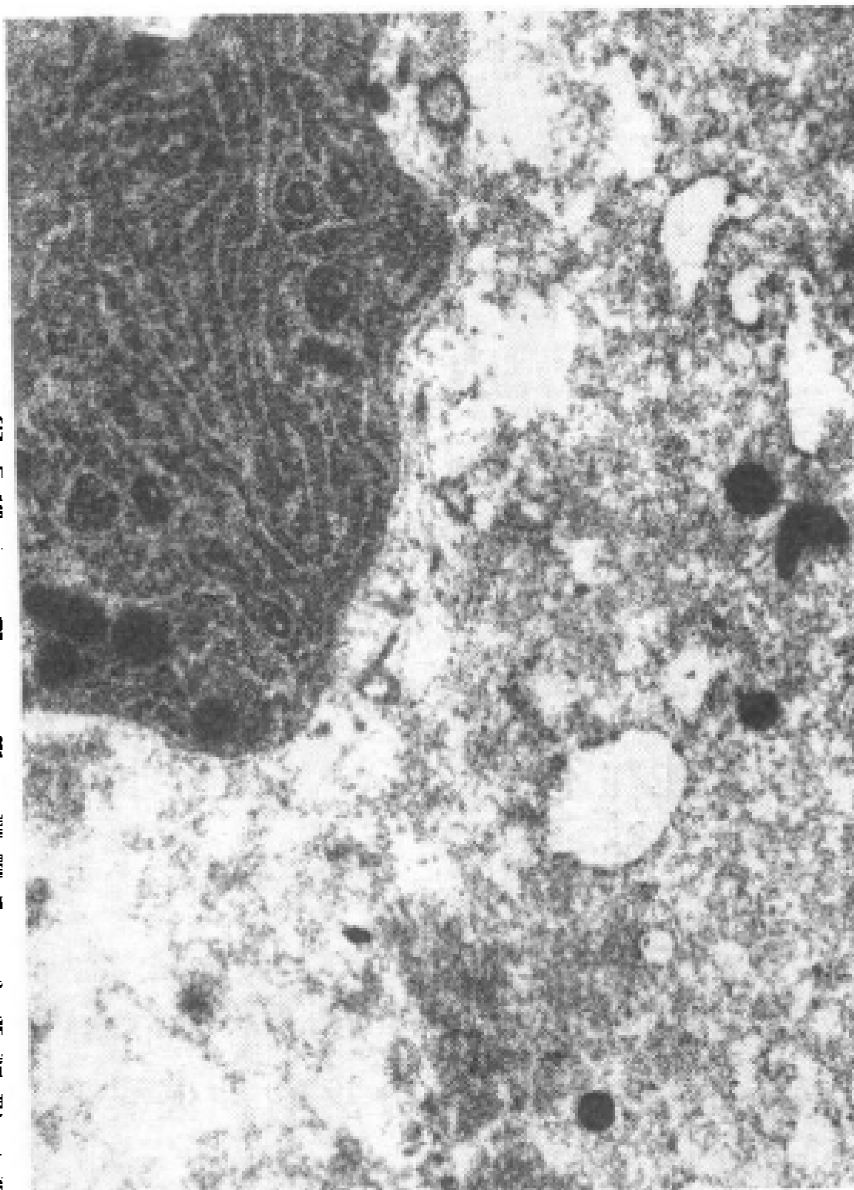


图 16-2-10 垂体泌乳素腺
少数大小不等的分

瘤的特征相似，其分泌颗粒大小约 400～700n
但 PRL 细胞中存在着突起的颗粒，这是可资鉴
的一个特征。长期药物治疗使 PRL 瘤明显钙
可出现淀粉样沉着以及血管周围和间质纤维化。
者如明显，则对手术有不利影响。PRL 细胞癌
见，目前仅有少数几例报道。

【临床表现】

PRL 瘤的症状和体征主要与 PRL 分泌增多
垂体肿瘤的压迫有关。其临床表现随年龄、性
病程以及肿瘤的大小不同而有所差异。一般肿瘤
大，分泌 PRL 浓度越高。PRL 微腺瘤比大腺瘤
见。90%PRL 微腺瘤为女性；相反 60%PRL 大
瘤为男性。

**1. 性腺功能紊乱几乎是 PRL 瘤不可避免的
果** 生殖年龄的妇女往往因溢乳、闭经、月经稀
或不育而就诊。溢乳的患病率约占高 PRL 血症
者的 30%～80%。约 5%～7%的 PRL 瘤患者表
为原发性闭经，长期闭经的患者可不表现有溢
这可能是长期缺乏 E_2 的反映。E_2 缺乏的其他
包括性欲减低、阴道干燥、性交疼痛等症状。

男性患者绝大多数有性腺功能减退，除性欲减低外，突出的症状是阳痿，在已确诊的 PRL 瘤患者中，阳痿的发病率为 91%。但患者以此主诉求医者尚不到 15%。男性患者表现有溢乳者约 14%～30%，乳房增生并不常见。病程长的患者可表现有体毛减少，睾丸变软，睾丸容积多正常（>12ml）。青幼年发病可引起青春期发育延迟，性早

【诊断】

1. 凡疑似或证明为垂体瘤的患者，均须进一步确定垂体其他分泌功能是否正常。由于引起高 PRL 血症的原因多种多样，（参见表 16-2-5），在进行昂贵的检查之前，需要仔细询问有关病史，且血 PRL 的测定需要重复多次。

2. 血 PRL 基础值多>100μg/L，如>200μg/L 则诊断意义更大。

表 16-2-5　高催乳素血症的原因

下丘脑疾病
　肿瘤：颅咽管瘤、生殖细胞瘤、第三脑室肿瘤、胶质细胞瘤、囊肿、错构瘤
　浸润性疾病：类肉瘤病、结核、组织细胞增生症X、肉芽肿
　脑部假瘤（pseudotumor cerebri）
　头颅放射、创伤

垂体疾病
　PRL 瘤：包括微腺瘤、大腺瘤及混合瘤
　其它垂体瘤：GH 瘤、ACTH 瘤、GnH 瘤
　垂体柄切断：手术或创伤
　空鞍综合征
　其他肿瘤、非分泌性腺瘤、脑膜瘤、鞍内生殖细胞瘤
　浸润性疾病：类肉瘤、巨细胞肉芽肿、结核

药物
　多巴胺受体拮抗剂：氯丙嗪、氟非那嗪（fluphenazine）、灭吐灵（metoclopramide）、止呕灵 sulpiride
　抗高血压药：甲基多巴、利血平、Verapamil、异搏定
　雌激素
　鸦片
　H 受体阻断剂：甲氰咪胍、雷尼替丁
系统性疾病：原发性甲状腺功能减低症、慢性肾衰、肝硬变
神经原性：触摸乳房、胸壁病变、脊髓病变
应激状态：生理、精神
特发性

3．正常人睡眠后期 PRL 升高，而 PRL 瘤患者睡眠后期 PRL 升高的现象可不明显。

4．激素分泌的动态试验，国内使用比较多的如 TRH 或灭吐灵兴奋试验后，患者血 PRL 升高反应不及正常人（参见内分泌疾病功能检查一节）这对鉴别真 PRL 瘤即自主分泌 PRL 的垂体瘤和继发性 PRL 升高有一定参考意义，但由于反应的变异较大，试验的实用性受到限制。

5．其他垂体激素和轴功能的试验如胰岛素耐量试验等，用来综合评定所测 PRL 值的临床意义及垂体其他细胞的功能状况。

【治疗】

1．药物治疗　自从 1971 年一种多巴胺受体激动剂——半合成的麦角碱（溴隐亭）被应用于治疗垂体 PRL 瘤以来已取得十分显著的效果。它主要直接作用于 PRL 细胞上的 D_2 受体，抑制 PRL 分泌。治疗期间，不仅血 PRL 水平下降，溢乳消失，月经重新来潮，而且垂体腺瘤体积亦缩小，受损的垂体内分泌功能和生育能力可得到恢复。治疗后光镜和电镜可见腺瘤细胞胞浆和核都有缩小、胞浆中 RER 和高尔基体等细胞器退化。由于腺瘤细胞多巴胺受体数目和受体亲和力的状态不同。溴隐亭的有效剂量在不同病例中差异非常大，每天 2.5～60mg。一般自小剂量（1.25mg/d）开始，根据血 PRL 水平及患者的耐受情况逐渐加量，每 2～3 天增加一次，每次增 1.25mg，直至充分有效为止，一日服 2～3 次。常见的副作用为体位性低血压、头昏、恶心、呕吐或乏力。这些副作用多出现在治疗开始时，一般通过与进食同服或睡前服用或延长调药间期（每 2～3 周调增一次）等措施可以缓解。对 2000 余例溴隐亭治疗过程中受孕妇女的随诊观察，提示该药并不增加多胎妊娠、异位妊娠、自然流产、葡萄胎或者胎儿先天畸型等危险性。然而妊娠可使垂体瘤增大、对 PRL 大腺瘤的妊妇，继续用溴隐亭治疗是有效而又安全的方案，但应定期进行视力和视野检查。对月经恢复后不想妊娠的妇女，必须强调避孕。

男性 PRL 瘤多为大腺瘤，溴隐亭治疗后，可使其阳痿改善，精液容量和精子数目随着 PRL 水平下降或 LH、FSH 脉冲恢复而恢复正常。但停药后多有复发。

最近一些新的多巴胺激动剂已经用来治疗 PRL 瘤，其特征主要是抑制 PRL 分泌的作用时间长。如 parlodel，为溴隐亭的长效制剂，只需每月一次，每次 50～100mg，肌注。治疗效果与口服溴隐亭相似，但副作用发生频率少。一般仅在注射的第 1 天有不适，为 PRL 大腺瘤长期治疗提供了方便。另外一些麦角衍生物 Cabergolin、Pergolide 也有相似的治疗效果。

CV205-502 为一种非麦角的多巴胺激动剂，可与催乳素瘤细胞上的多巴胺 D_2 受体结合，因而治疗 PRL 瘤有效。对溴隐亭抵抗的 PRL 瘤，用 CV205-502 可能有效。一日一次 75～400μg 可使 58%～91% 高 PRL 血症患者的 PRL 降低。治疗 6～15 个月，52% 患者的腺瘤可缩小 25% 以上（表 16-2-6）。常见的副作用如消化道不适、嗜睡、低血压等均较溴隐亭引起者为轻。新一代的药物以其作用时间长、对多巴胺 D_2 受体亲和力好以及对 PRL 分泌的抑制作用强等优势，将可能取代溴隐亭而成为 PRL 瘤长期治疗的首选药物。

2．手术治疗　在多巴胺激动剂问世以前，PRL 瘤最常用的有效方法是手术治疗。目前对药物治疗有困难（包括确实不能耐受）或对多巴胺激动剂治疗有抵抗，而疗效不佳者，仍是选择手术治疗的适应证，手术常采用经蝶入路。

Besser 对 PRL 大腺瘤的治疗经验认为，血

表 16-2-6 CV205-502 对 PRL 大腺瘤患者的抗肿瘤效果

作者	肿瘤缩小>25%病人数	缩小程度(%)
Khalfallah 等(1990)	4/4	>50
Vance 等(1990)	10/24	>25
Barnett 等(1990)	8/12	33~96
总计	22/42(52%)	

PRL>100μg/L，先试用多巴胺激动剂治疗；血PRL<50μg/L则推荐手术治疗；血PRL水平介于50~100μg/L之间者则根据每例患者的具体情况选定治疗方法，但是倾向给予手术治疗，这是因为真性PRL瘤患者的PRL水平很少低于100μg/L。5年随访微腺瘤手术的复发率为10%~50%；而大腺瘤的复发率可从0~91%。PRL瘤手术的死亡率很低(<1%)。手术常见的并发症，包括脑脊液漏、尿崩症、感染以及垂体功能不全等，其累积危险度在PRL微腺瘤中为2%，大腺瘤中为14%。概括说来PRL微腺瘤以手术切除治愈的倾向为大；而PRL大腺瘤，通常只能部分切除，残留的肿瘤组织和持续的高PRL血症，往往还需作其他治疗。

3.放射治疗 垂体放疗对于控制PRL瘤生长是有效的，但作用时间缓慢，30%PRL微腺瘤患者的血PRL浓度需在治疗2~10年(平均4.2年)后，方可降至正常。因此很少单独应用。但是对于某些PRL瘤患者，放射治疗却是外科或内科治疗有效的辅助疗法，可阻断肿瘤的进一步生长或预防治疗后的肿瘤复发，也可减少多巴胺激动剂长期应用的剂量。推荐放射剂量为45Gy。1.8Gy/d，共25天，总剂量少于40Gy者对肿瘤的控制较差；总计量大于50Gy，即每天大于2.0Gy也并不增加治疗效果，而且并发症增多。在垂体功能不足的并发症中，以GnH缺乏最为常见。单用放射治疗或并用外科治疗患者中，其发生率分别为47%和70%，其次则是ACTH(15%，67%)和TSH(15%，55%)缺乏。对GH的影响没有系统研究，但在这些病人中随机检测常发现其GH水平低于可测限以下。

(三)肢端肥大症、巨人症

Ⅰ.肢端肥大症

肢端肥大症是由于垂体前叶持久地分泌过量的生长激素所引起的一种疾病，通常伴有垂体瘤。临床表现主要为生长激素过多所致的骨骼、软组织、内脏和代谢的改变以及垂体瘤所致的神经-内分泌症状。当生长激素分泌过多发生在儿童期，骨骼尚未融合时，则表现为巨人症。少数病人起病在青春期，成年后继续发展便形成“肢端肥大性巨人症”。据1980年英国Newcastle地区的调查结果，每百万人口中罹患本病的有38人，年新发病者3人。瑞典Goteborg报道本病患病率为69/百万，年发病率为3.3/百万，国内尚缺乏本病大样本的流行病学调查资料。肢端肥大症在垂体功能亢进综合征中占第二位，仅次于催乳素瘤。本病以青中年(30~50岁)发病较多。男女发病无明显差异。

【病因及发病原理】

引起肢端肥大症的各种原因见表16-2-7，其中99%以上的病例来源于垂体腺瘤。垂体生长激素(GH)腺瘤的形成原因目前尚未肯定，虽然下丘脑产生的生长激素释放激素(GHRH)过多和生长激素抑制激素(SS)分泌过少，可以诱发不正常的GH分泌，但是关于分泌GH瘤的这一问题仍然没有解决。多数证据提示肢端肥大症主要是垂体病变。其根据是①肢端肥大症患者血清中的GHRH水平减低而不是升高；②腺瘤周围的垂体细胞无增生表现；③随着肿瘤成功切除和血GH恢复正常，GH分泌反应(动态试验)恢复正常，肿瘤复发少。如果肢端肥大是来自下丘脑病变，复发则应常见。已知GHRH和SS是分别通过刺激或抑制性鸟苷酸调节蛋白(Gs或Gi)活化或抑制腺苷酸环化酶(AC)的活性，以此来调节细胞内cAMP的水平，继而控制GH的分泌。现已发现在部分(40%)GH瘤细胞膜上的Gsα亚基有点突变，这种突变表现在201位的精氨酸(Arg)由半胱氨酸(Cys)或组氨酸(His)代替，227位上的谷氨酰胺(Gln)由精氨酸(Arg)代替，结果导致AC被持续刺激，细胞内cAMP的水平较正常增加20余倍，基础GH水平遂由此而增高。另外，应用分子生物学技术发现GH腺瘤所含的克隆细胞隐藏着相同的活化等位基因，提示GH瘤系来自单一的细胞前体。根据垂体瘤细胞两级模式病因说，结合上述所见，多数人认为GH瘤的始动因子(initiator)主要在垂体本身。而下丘脑的功能紊乱只是对已有缺陷的垂体细胞起着促动因子(promoter)的作用。在垂体瘤的多级病因学说中所涉及的遗传和内分泌的影响问题，无疑将随着垂体亚细胞机制的深入研究而得以阐明。

异位的GHRH分泌实际上比较常见。几乎20%的神经内分泌瘤，包括类癌、胰腺内分泌肿瘤，甲状腺髓样癌、肺小细胞癌以及嗜铬细胞瘤

表 16-2-7　肢大肥大症的病因

垂体腺瘤-单纯 GH 细胞瘤，GH-PRL 混合细胞瘤
神经节细胞瘤-下丘脑或垂体神经节细胞瘤
异位 GHRH 分泌瘤-59%为类癌：
其中支气管（55%），胃肠/胰（25%），未确定（20%）
21%为胰岛细胞瘤
7%为小细胞癌
3%为肾上腺腺瘤
异位 GH 分泌瘤（目前仅 1 例报告）

等，用免疫组化检查时都可以发现 GHRH 阳性，瘤组织用放射免疫分析，约 60%的 GHRH 为阳性。这些肿瘤虽然产生 GHRH，但临床上并无 GH 分泌增多。其原因可能有三：①这些肿瘤同时也分泌生长抑素（SS），从而减少了对 GH 细胞的兴奋刺激；②这类肿瘤合成的 GHRH 尚不足以使血中浓度增加，不足以刺激垂体分泌 GH；③因这些高度恶性肿瘤患者生存期短，肢端肥大症的表现较轻，故不易及时发现。

【病理】

肢端肥大症或巨人症患者经手术切除的垂体 GH 瘤在常规光镜下可见垂体腺瘤呈不同强度的嗜酸性细胞。在强嗜酸细胞内有大量的嗜酸性颗粒，桔黄 G 染色为阳性，PAS 为阴性。弱嗜酸性细胞内含嗜酸性颗粒少，桔黄 G 染色为弱阳性。此外由干细胞组成的干细胞瘤，或由上述细胞按不同比例组成的混合细胞腺瘤也可以见到。干细胞体积较小、细胞多密集在一起，胞核大，可见核仁，其中有少许颗粒，但都无明显的嗜酸性，PAS 为阴性。经电镜及免疫组化观察，可根据细胞内分泌颗粒的多少、形状、大小、电子密度、胞浆中各种细胞器及其具有的激素性质等，将肢端肥大或巨人症的垂体病理分为：①致密颗粒 GH 细胞腺瘤；②稀疏颗粒 GH 细胞腺瘤；③GH-PRL 混合细胞腺瘤；④嗜酸性干细胞腺瘤；⑤催乳生长素细胞（mammosomatotrope）腺瘤；⑥多激素腺瘤（Plurihormonal adenoma），分泌 GH 和一种以上的糖蛋白激素；⑦GH 细胞增生；⑧GH 细胞癌；⑨无明确形态学改变。以上以致密和稀疏颗粒 GH 细胞腺瘤最常见。混合细胞及催乳生长细胞瘤则多见于年轻的巨人症。

致密颗粒 GH 细胞瘤在光镜下都是嗜酸性。与非肿瘤的 GH 细胞相似。胞浆中有中到多量的分泌颗粒，电子密度高而均匀，颗粒直径多在 150～550nm 之间，胞浆中可见较多的粗面内质网（RER）、核糖体和线粒体，核旁有高尔基体，偶见中心粒。

稀疏颗粒的 GH 腺瘤不同于非肿瘤的 GH 细胞，光镜为弱嗜酸性细胞腺瘤，瘤细胞形态不规则，核的形状多样化。瘤细胞胞浆内仅有少量到中量的分泌颗粒（见图 16-2-11），其直径在 100～250nm。最具有诊断价值的是在核旁，尤其在核的凹入部，常有圆形的纤维小体（fibrousbody）（见图 16-2-12）。与致密颗粒细胞相比，这种细胞生长较快，肿瘤往往较大，较难切除，而且复发的倾向大，一般多发生在青年人。致密颗粒和稀疏颗粒细胞可在一个垂体瘤内共存。

图 16-2-11　垂体生长激素腺瘤×20000 倍瘤细胞
胞质内特殊性纤维小体，由呈环状排列的中间丝构成；另见少量内分泌颗粒

图 16-2-12 垂体生长激素腺瘤×
较大的分泌颗粒外，左下细胞

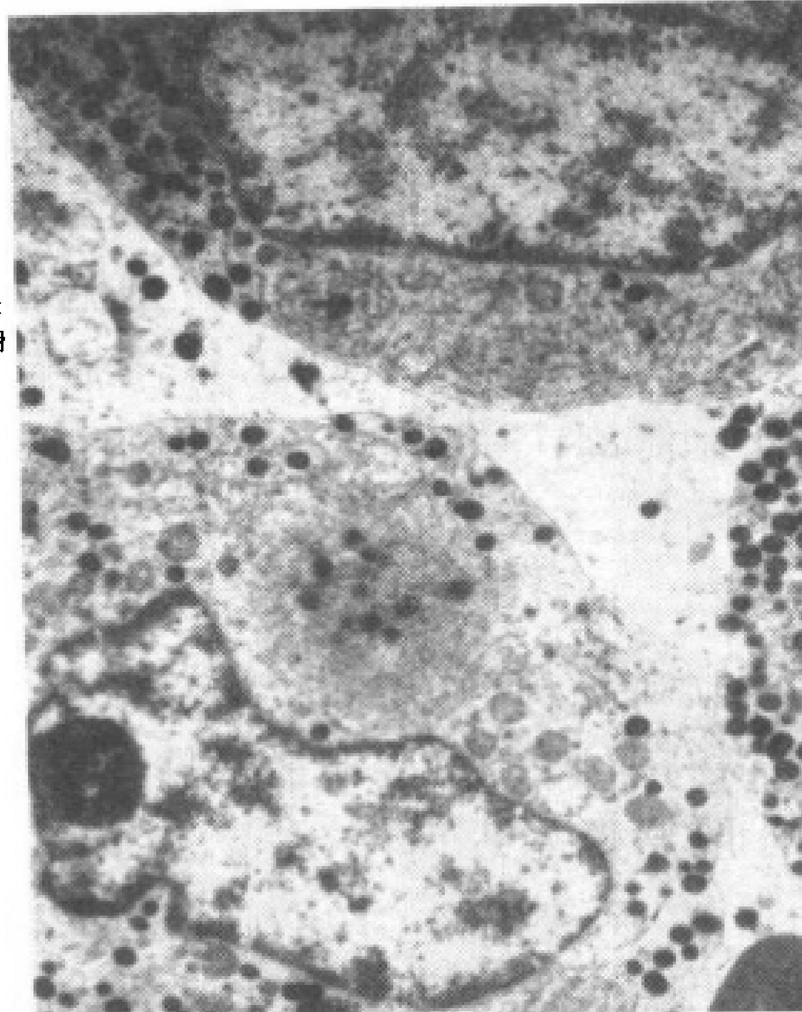


图 16-2-13 垂体生长激素腺瘤的免疫胶体金电镜像×40000 在瘤细胞胞质中的分泌颗粒，含有大(15mm)、小(5mm)不同的胶体金颗粒。大者示 GH 分泌颗粒，小者示 PRL 分泌颗粒

GH-PRL 混合细胞瘤，常常是大腺瘤，含有两种不同的细胞。其超微结构，分别与 GH 和 PRL 细胞相似。HE 染色切片有嗜酸性，又有嫌色性。用双标记免疫技术证明含有 GH 和 PRL 的双激素细胞（见图 16-2-13）。此外 GH + ACTH 和 GH + PRL + ACTH 等多激素细胞腺瘤均有报道。

嗜酸性干细胞瘤多为嫌色性或轻度的嗜酸性肿瘤，PAS（-），这种类型细胞瘤为单一细胞类型，产生 GH 和 PRL 两种激素。电子显微镜检查，其所含稀疏颗粒往往为瘤细胞瘤（oncocytoma）。从细胞来源看，认为是 GH 和 PRL 细胞的一种共同前体（common precursor），这类肿瘤常见于年轻人，肿瘤细胞生长较快，血清 GH 或升高或正常。

催乳生长素细胞瘤：呈嗜酸性，为单一细胞形式的双激素瘤。在同一细胞中可见 GH 和 PRL 两

密或稀疏两种。细胞来源不十分清楚，可能来自一种多向分化的前身细胞和多激素克隆细胞。

有少数病例证实其为GH细胞癌的报道，但诊断垂体癌必需有明确的转移证据方予考虑。GH细胞增生很少见，GH细胞数目在垂体中一般恒定，垂体以外的肿瘤，包括胰腺、嗜酸细胞瘤、支气管、胸腺和肠癌、甲状腺髓样癌、肺部小细胞癌及下丘脑胶质细胞瘤等，所分泌的GHRH可引起GH细胞增生。这种增生是否能转变为腺瘤，目前尚不清楚。

【临床表现】

肢端肥大症的临床表现可分为两大类：一类是由GH分泌过多所引起的骨、软骨生长过度及代谢紊乱而出现全身症状；另一类是由垂体肿瘤增大所致的压迫症群。本病起病缓慢，一般就诊时间为6～10年，少数患者延迟就诊达10～20年以上。北京协和医院190例肢端肥大症的临床分析（见表16-2-8），约半数以上患者病程在5年以上。患者就诊年龄以30～40岁为最多，国外一组885例的综合分析平均就诊年龄为42岁。

表16-2-8　190例肢端肥大症临床表现

临床表现	%	临床表现	%
肢端肥大	100	皮肤多汗	51.3
鼻　大	98.1	溢乳（女）	48.0
唇　厚	93.3	关节痛	42.6
舌　大	88.7	继发不育	37.1
下颌延长	82.4	蝶鞍扩大	36.4
眉弓外突	82.0	甲状腺肿大	33.9
皮肤增厚	75.6	视野缺损	33.0
头　痛	72.6	多毛(男/女)	9.9/10.0
月经稀少或闭经	69.7	毛发稀少(男/女)	9.9/28.0
枕粗隆大	69.0	原发不育	9.7
性功能改变	67.9	脊柱侧弯	7.2
头皮褶厚	65.2	脊柱后凸	4.9
桶状胸	60.0	睾丸变小、变软	4.8
反咬合	57.1		
皮肤粗糙	55.7		

由于疾病发展多年，对患者的一般情况可无明显影响，就诊主诉也各式各样，甚至相当一部分（约40%）患者是因其他疾病或某些偶然机会被医生首先发现而确诊的。

1.GH分泌过多的临床表现　GH分泌过多引起临床表现的机制尚不完全清楚。其骨和软骨的改变主要由于GH诱导的类胰岛素生长因子-1（IGF-1），即生长介素C（SMC）所介导的。血中的IGF-1主要来源于肝脏，GH本身对各种组织的细胞分化也有刺激作用。

（1）骨骼及软组织的改变：由于过量GH的作用，几乎全部患者在就医时都见有软组织和骨骼增生肥大，皮肤增厚，真皮结缔组织增多，这主要是由于大量葡糖胺聚糖（glycosaminoglycane）、透明质酸、软骨素-4在网状真皮和乳突部沉着。同时深筋膜增厚。60%～80%的患者皮肤毛囊变大，出汗增多，皮肤油腻。面部、躯干及肢体多毛。

由于骨骼及软组织增生肥大，患者的外貌非常特殊。往往初见令人印象深刻。凸额、颧弓增大突出、唇厚、舌大、齿缝增宽、当嘴闭合时，上门齿呈反咬合状（见图16-2-14；16-2-15）。喉部肥大和副鼻窦增大致声音低沉，声带变厚变长，悬雍垂增大，软腭增厚等，可能还影响发音。普遍脏器增大，包括甲状腺肿大，结节。

图16-2-14　垂体生长激素腺瘤致肢端肥大症的面貌

手足呈特征性改变，指趾、手、足掌皆（见图16-2-16）增厚变宽，尤以跟垫为著。足弓扁平。多数情况下，肢端肥大限于腕、踝部，有时亦可累及前臂和小腿。常表现背部和四肢关节疼痛。

病程长者，可见桶状胸和脊柱前凸。由于椎体增大、脊柱活动受限。椎间孔四周的骨质增生可压迫神经根引起感觉异常和神经炎性疼痛。

（2）碳水化合物及脂质代谢异常：肢端肥大症

（3）呼吸系：肺部并发症常常是某些肢端肥大症患者过早死亡的原因。Wright 研究显示，肢端肥大症患者合并呼吸障碍的病死率较未合并呼吸障碍者高三倍。肺总容量增加，气道狭窄。当上呼吸道感染时，可因此而表现为急性呼吸困难或喘鸣。根据北京协和医院 61 例肢端肥大患者的分析，

图 16-2

患者葡萄糖耐量
频率分别为 50%
现与非肢端肥大
的肢端肥大症患

糖耐量正常
空腹及服糖后的
分泌的能力丧失，
诱导胰岛素抵抗
受体后的障碍，
导兴奋的肝糖异

肢端肥大症
油三酯（TG）血
白脂酶的活性减
性即上升。胆固

图 16-2-16 垂体生长激素瘤致肢端肥大症的手部特征，左侧患者手变宽变厚，右侧为正常人手

(OH) D] 浓度减低，甲状旁腺激素（PTH）和降钙素的水平正常。肠钙吸收和尿钙排出均增多。除同时有甲状旁腺功能亢进外，血钙往往不升高。6%～12.5%可伴有肾结石。根据同位素对肢端肥大症患者钙代谢的研究发现，①体内可交换钙增多；②骨骼固定钙量增多；③骨中钙释放增加。活动期肢端肥大症尿羟基脯氨酸往往增高。以上提示骨的更新加速。除非有性腺功能减低同时存在，一般不表现骨质稀疏。

鉴于GH能促进肾小管回收磷，以往总认为肢端肥大症患者的血磷升高。但是血磷水平易受饮食和肾功能的影响，故目前认为，血磷在判断该病的活动程度上意义不大。血磷和生长激素浓度不呈平行关系，肢端肥大症中，血磷升高者约占20%～35%。

(6) 神经肌肉及精神表现：约50%左右的患者有神经肌肉症状，包括感觉异常，肌肉软弱。30%～35%的患者因软组织肥大，压迫正中神经而表现为腕管综合征。肌酶有时升高，肌电图异常。垂体瘤手术后，大多数患者肌无力、肌电图异常可以改善。肢端肥大症还可表现抑郁，表情淡漠，高度嗜睡。这可能与垂体功能低下有关。

(7) 癌瘤病变：有研究显示肢端肥大症病人患结肠癌或息肉癌变的危险性较一般人群增加3～8倍。尤其男性，年龄>50岁及有结肠癌家族史者，其患病频率更高。动物实验证明GH可以刺激C-myc原癌基因的表达及肿瘤生长。局部产生和进入组织的IGF-1，可同样刺激细胞增殖，人的一些肿瘤也存在着IGF的受体和IGF表达。但肢端肥大症患者易患胃肠道癌的确切机制仍不十分清楚。

2. 垂体肿瘤引起的压迫症状

(1) 头痛：头痛发生的频率较其他垂体瘤（PRL瘤、ACTH瘤）高，约为50%～60%。通常位于双颞部或额部，或为全头痛。程度轻重不一，严重时，患者难以忍受。部分患者头痛的出现与肿瘤的大小和向鞍上扩展的情况不完全一致。部分患者术后头痛迅速消失；另一部分患者，即使手术后，头痛也不见改善。此头痛的原因大概并不完全由于颅内压增高，可能与全身内分泌代谢紊乱有关。

(2) 视神经及腺瘤周围组织受压症状：早年报道89%GH瘤患者有视野缺损，近年来由于诊断技术改进使肢端肥大的诊断相对提早。视野缺损仅表现于14%～40%的患者。临床表现视肿瘤向上扩展的情况而定，一般以双颞侧偏盲为多。大腺瘤易出现垂体功能减退，其中以性腺功能减退为主，50%～70%的育龄妇女有闭经，类似频率的男性有性欲低下和阳萎。约20%以下的患者为ACTH-肾上腺功能减低；9%为TSH-甲状腺功能减低。

(3) 腺瘤内急性出血：虽然外科手术时发现垂体出血的发生率高达30%～40%，但伴有垂体内急性症状的约3.5%表现为急骤头痛和视力减退、眼球麻痹，严重者有脑膜刺激征，甚至神志模糊，并可出现急性垂体功能不全。原有糖尿病骤然消失，病人变得对胰岛素异常敏感。因而不得不减少或停止胰岛素治疗，甚至需要补充肾上腺皮质激素方可防止发生严重低血糖症。

(4) 脑脊液检查：脑脊液压力及常规生化大多正常。只有当肿瘤体积巨大，引起显著的颅内压增高时，脑脊液压力才增高，蛋白及淋巴细胞增多。

【诊断】

病人面貌特殊，指趾逐渐增粗，诊断一般并无困难。早期或轻型的肢端肥大症，骨骼改变和代谢紊乱甚为轻微，无蝶鞍扩大或变形，不易从临床作出判断。至后期，可伴有垂体功能减退，有时需与无功能垂体细胞瘤或催乳素瘤相鉴别。一旦临床疑似本症，应根据生化和有关动态试验进行确诊，并明确病情活动程度。

1. 基础GH值　多数实验室放免测定（RIA）GH上限为5μg/L。<2μg/L为正常，5～10μg/L时结合临床可考虑肢端肥大症。10μg/L以上，则本症诊断的可能大。最高可达200μg/L以上。任何情况下均不能单凭一次随机的基础GH值肯定或排除诊断。基础GH值亦不能有效地反映病情活动程度。

2. 24小时GH平均浓度和节律　每20或120分钟取血一次，用超敏法测定24小时GH分泌水平和节律。肢端肥大症24小时的平均GH浓度高达30±13μg/L。24小时总的GH浓度较正常人升高15倍，脉冲数增加2.5倍，脉冲之间GH值均>2μg/L（正常人均<1μg/L）。手术10天后，GH分泌节律可恢复正常与SMC/IGF-1的恢复一致，这种测定和分析虽对本症的诊断有价值，但作为常规应用还有困难。不过对临床高度怀疑而其他检查又不一致的病例可考虑应用。

3. SMC/IGF-1的测定　正常情况下，血清IGF-1水平主要受GH的调节。白天清醒时无明显波动，进食和运动均不影响血清IGF-1水平。肢端肥大症患者的血清IGF-1水平明显升高，与正常人相比没有重叠。Clemmons用放免法测定57例肢端

肥大症病人的血清 IGF-1，均值为 6.8U/ml，比正常成人平均 0.67U/ml 高 10 倍，北京协和医院报告 72 例正常成人 IGF-1 为 0.38～26.0U/ml，17 例肢端肥大症患者 4.2～26.0U/ml 亦明显升高。因此 SMC/IGF 的测定比多次 GH 测定更可靠。更能反映病情的活动程度。

4. 葡萄糖抑制 GH 试验　这是诊断肢端肥大症常用的试验，即口服葡萄糖 100 克或 75 克后于 30、60、90、120 分钟分别抽血测定 GH 值。GH 低于 5μg/L 为正常反应，更严格的标准是抑制后的值＜2μg/L。肢端肥大症患者通常＞5～10μg/L，很少低于 2μg/L。这种试验还可用于病情活动的判定和手术前后的病情监测。

5. 其他试验　肢端肥大症患者常常对某些激素的刺激呈现矛盾反映，临床上有时也用这一点来协助诊断和判断病情。如 TRH 试验不影响正常的 GH 分泌，但可使 50%～80% 肢端肥大症患者的 GH 分泌增加；多巴胺激动剂对正常的 GH 释放有刺激作用，但对约 75% 肢端肥大症患者的 GH 分泌则产生抑制作用。

6. 影像学检查　多数患者蝶鞍扩大，床突部分被破坏吸收，鞍底下陷，有时肿瘤伸至蝶窦。CT 扫描和 MRI 能更准确地判断肿瘤大小及周围结构受压的情况。足跟软组织垫增厚可辅助本症诊断。

7. 其他　大的 GH 瘤可引起垂体前叶功能减退，肢端肥大症可伴有甲状旁腺功能亢进症和胰岛细胞瘤，即作为 MEN-1 综合征的一种表现。

8. 判断病情活动的指标　肢端肥大症一经确定即需进一步判断其病情是否处于活动期，以便作治疗参考。肢端肥大症的活动指标如下：①肢端肥大逐渐进展；②体重持续增加；③头痛持续或进行性加重；④多汗、溢乳；⑤视野进行性缩小；⑥糖代谢紊乱；⑦高血压及动脉硬化；⑧高血磷、高尿钙；⑨血 SMC/IGF-1 增高；⑩血 GH 增高，且不能被高血糖所抑制；⑪垂体靶腺功能进行性障碍。

以上指标凡具备三项以上者，判断病情活动即比较可靠。

【鉴别诊断】

1. 手足皮肤骨膜肥厚症（又称原发性肥大性骨关节症）　以手足、颈、脸皮肤肥厚而多皱纹为其特征。脸部多皮脂溢出，多汗。胫骨及桡骨等远端骨膜增厚，引起踝、腕关节部显著肥大。此症患者以男性为主，表面类似肢端肥大症，但无内分泌代谢紊乱，血 GH 正常，蝶鞍不扩大，颅骨骨骼变化不显著等均为重要的鉴别诊断依据。

2. 甲状腺功能亢进症　肢端肥大症的早期征象有时主要表现为甲状腺功能亢进。此时应周密观察本病的其他表现和甲状腺功能试验以免误诊。

3. 其他垂体细胞瘤　无功能性垂体肿瘤，一般肿瘤体积较大，易引起视力障碍。在内分泌紊乱方面，主要是以垂体功能减退为主，而非亢进的表现。较难鉴别的是 PRL 瘤，这些病人闭经，溢乳，有时也有轻度肢端肥大的表现。有关激素测定和功能试验有助于鉴别。

4. 少数情况下　某些妊妇出现垂体增大，甚至视野也可缩小，以至发生两侧偏盲，面貌也变得粗陋。不过，这些现象在分娩数周后可以消退。

5. 异位 GHRH 分泌瘤　由异位 GHRH 瘤引起垂体 GH 细胞增生所致的肢端肥大症不足 1%。预先诊断的病例极少。报道的异位 GHRH 瘤部位为胰、肺、胸腺、肾上腺（合并有嗜铬细胞瘤）或胃肠道。血中 GHRH 增高达每升数微克以上（正常＜100ng/L），可疑时需行全身 CT 或 MRI 扫描，有时异位肿瘤的来源，生前不能找到。

【治疗】

1. 治疗方法的选择　选择治疗方法主要是根据有无因肿瘤向鞍上扩展引起神经结构受压的表现以及病情是否处于活动期分为：

(1) 有鞍上压迫者，原则上应用手术治疗，术后辅以外照射治疗；

(2) 不伴有鞍上压迫者，病情处于活动期可根据病人情况选择放射治疗（包括外照射或同位素植入）或手术治疗；

(3) 病情处于低活动期或手术、放疗未显效或暂不适合手术放疗者，可用药物治疗；

2. 治疗效果

(1) 经蝶手术治疗 GH 瘤的优点是迅速获得治疗效果，为肢端肥大症首选治疗方法，获得治愈的比率大。明显治愈率（基础 GH＜5μg/L）平均为 70%。由于颌部、舌咽部有解剖学的变化，麻醉插管和拔管发生困难时应注意监护。

(2) 放射治疗能降低肢端肥大症 GH 浓度，但疗效较慢。治疗 2 年后基础 GH 水平＜5μg/L 者为 29%，4 年后 40%，19 年后 75%，20 年后 92%。发生垂体功能低减者约达 20%，为此强调放射治疗的每一例都必须密切进行随诊。

(3) 药物治疗：①溴隐亭为治疗 PRL 瘤的特效药：1974 年用来治疗肢端肥大症，70%～90% 的病人症状和糖代谢有改善，尿羟脯氨酸排出减

少，但基础 GH＜5μg/L 的病例数不多，用量每日3～4次，每次 2.5mg 开始，逐渐加量，往往需要 10～20mg/d。抗血清素药物赛庚啶也可使 GH 水平下降，临床上可作为辅助治疗的药物。

②奥曲肽（Octreotide）：系一种长效生长抑素类似物，治疗 1～2 周后，80%～90%的患者症状改善，头痛明显减轻，约 2/3 的患者 GH 可降至正常。治疗 3～30 周，垂体瘤体积可缩小 20%～54%，但停药后则复发。推荐用量为每 6～8 小时皮下给药一次，每次 50～250μg。副作用有局部疼痛、腹痛、腹泻等不适，一般程度轻，能自行缓解。本药有抑制胆囊收缩的作用。治疗中可出现胆汁郁积，甚至胆石形成，停药后可逐渐恢复。本药作为肢端肥大症的主要用药，其作用尚未肯定，但有些患者已成功地治疗两年之久。

Ⅱ. 垂体巨人症

垂体巨人症是由于青春期前 GH 即开始分泌过多引起的疾病。在儿童期起病者表现为巨人症；在少年期起病者为肢端肥大性巨人症，即身材既高大，又有肢端肥大症的表现。本病较罕见，至 1974 年国内文献报道不足 200 例。男性较女性多见。北京协和医院报道 31 例垂体巨人症患者中，男 25 例，女 6 例，男:女为 4.1:1。90%以上在 30 岁以前就诊。垂体性巨人症与肢端肥大症相同，主要是由于垂体腺瘤分泌过多的 GH 所致。类似肢端肥大症垂体细胞的 Gsα 亚基突变而致 GH 分泌增加的情况也在本症中发现。

【临床表现】

1）发病早期：初生婴儿，躯干、内脏生长过速。10 岁达到成人身高，可长至 30 岁左右，有报告身高最高达 283cm。我国正常人身高较西方人稍矮，男性患者身高可达 200cm，女性患者可达 180cm 以上。由于 GH 主要作用于长骨的骨骼，故下半身较上半身长，骨龄延迟，骨骺不融合，可有轻度凸颌和额窦扩大，肌肉发达，性器官可发育早，性欲强，头痛，视力障碍，蝶鞍扩大，糖代谢异常，胰岛素分泌增多。

2）发病晚期：当生长高峰过后可能由于垂体瘤的压迫，表现出各靶腺不同程度的功能减退，包括精神不振，肌肉无力，背部弯曲，毛发逐渐脱落。有的病人在性发育以后再出现性功能减退。女患者外阴发育差，乳房不发育；男患者睾丸、阴茎小。胰岛素分泌减退。部分患者可因肿瘤压迫出现神经症状，包括头痛，视力减退、视野缺损、颅内压增高，蝶鞍扩大等。

【诊断】

1. 过速生长：准确测量和记录身高情况，若身高比同性别、同年龄平均值 +2 标准差增多 10cm 以上者，应考虑本症可能。若合并有肢端肥大症者，更支持本症诊断。

2. 血基础 GH 水平高，至少在 5μg/L 以上，且不被 OGTT 所抑制、对 TRH 或 LHRH 刺激出现反常的反应。血清 IGF-1 高于同年龄正常儿童的测定值。

3. 除 GH 外，垂体其他激素分泌可能有障碍而表现相应的靶腺功能紊乱。

4. 胰岛素对 OGTT 反应增强，可有 IGT 和临床糖尿，提示有胰岛素抵抗。

5. 蝶鞍扩大，骨龄往往延迟。

6. 超过 12 岁后仍有高磷血症。

【鉴别诊断】

1. 体质性身材高大　有家族史，骨龄正常，性发育正常，无内分泌代谢障碍。

2. 原发性睾丸或卵巢功能减退　性不发育，骨龄延迟，肢体较长，但高度不如巨人症，蝶鞍无扩大，血 GH 和 IGF-1 正常。

3. 马凡氏综合征（先天性中胚层发育不良症）为先天性结缔组织疾病，常染色体显性遗传。手臂和腿细长，身材高，皮下脂肪少，有先天性心脏病和晶体脱垂。

4. 青春前期某些内分泌疾病　包括肾上腺、性腺或下丘脑病变使性激素过多导致生长增速，性早熟，骨龄提前，但最终身高低于正常。

5. 脑性巨人症（cerebralgigantism）　此现象由 Sotos 于 1964 年首先提出，即某些非进行性脑部疾病的儿童，伴有生长过速或轻度肢端肥大。一般出生时身材大，婴儿期生长过速，多有运动系统和智力障碍，最终身高正常。

【治疗】

对有明显压迫症状者宜经蝶手术治疗。若手术彻底，GH 和 IGF-1 下降，过度生长停止。若疗效不理想，可术后加作垂体外照射治疗。无明显压迫症状者，用局部外照射治疗。但治疗效果不一致，起效需要时间长。在此情况下，溴隐亭可作为一种辅助治疗，自小剂量开始，最高剂量可达 27.5mg/d。有关奥曲肽治疗巨人症的报道不多，对于 2 例 GH 细胞增生的巨人症，1 例单用奥曲肽治疗没有效果，另 1 例联合应用奥曲肽和溴隐亭治疗，GH 下降，垂体有所皱缩。

为此，对影像学证实有垂体瘤者，应推荐经蝶

手术切除腺瘤；否则可试用奥曲肽和溴隐亭治疗。治疗有效的标准包括血 GH<5μg/L，IGF-1 下降至同龄人的正常范围。但经济负担大是药物治疗的主要问题之一。

（四）促肾上腺皮质激素（ACTH）腺瘤（参见库欣综合征一节）。

（五）糖蛋白激素分泌腺瘤

垂体糖蛋白激素（GPH）包括 TSH、FSH、LH，它们分别由 TSH 细胞和 GnH 细胞合成的α亚基与β亚基结合而成。这些 GPH 不同的生物学及免疫学特异性皆由各自独特的β亚基所决定，而他们的α亚基是相同的。GPH 分泌腺瘤亦常伴有α亚基的分泌增多。除 TSH 腺瘤外，大多数 GPH 瘤临床症状不明显，不易被发现。而且 GPH 腺瘤所分泌 GPH 分子亦常有多种变异或仅分泌α-亚基，单凭测定血中 GPH 不易诊断，所以α-亚基可为 GPH 瘤诊断的一种有用标志。

Ⅰ. 促甲状腺激素（TSH）瘤

自 1970 年 Hamilton 第一次经激素测定在临床诊断 1 例 TSH 分泌瘤至今，共报道 100 余例。是垂体瘤中最少见的一种，约占垂体瘤总数的 1%。

【病因及发病机制】

大多数 TSH 腺瘤患者，血中 TSH 对外源 TRH 或甲状腺激素均无反应或反应减低；而当手术摘除腺瘤后，其反应恢复正常。由此提示 TSH 腺瘤功能为自主性，其病因可能原发于垂体。长期原发性甲状腺功能低减者可致垂体增大，或呈腺瘤样改变。这表明 TSH 细胞的增生可演变为腺瘤。但现有 TSH 瘤的报道中，无一例有长期甲状腺功能低减的病史。因此，即使认为 TSH 瘤可由 TSH 细胞增生而来，致 TSH 细胞异常增生的原因尚不明。

【病理】

临床上伴有或不伴甲状腺机能亢进症的 TSH 瘤在形态上不能分辨。因为此肿瘤的形态特征并不反映细胞内分泌微环境和垂体甲状腺轴的功能。TSH 瘤细胞为含少量 PAS 阳性颗粒的嫌色细胞，胞浆中可见少量致密颗粒，免疫组化染色见腺瘤细胞中含有 TSH 的β和α亚基。肿瘤细胞呈长形或多角形，有较长的胞浆突起，核呈圆形或椭圆形，核仁明显，粗面内质网和高尔基复合体发育较好，分泌颗粒的直径一般在 50～200nm 之间，见不到胞溢现象。

【临床表现】

本病可见于各年龄组但以成人多见。男女发病数相近。TSH 腺瘤多为大腺瘤，微腺瘤少见。本病临床表现主要有以下三方面：

1. 垂体瘤扩展，产生对邻近组织和腺瘤周围垂体细胞的压迫症群，与其他垂体瘤所见相似。

2. 因肿瘤 TSH 分泌过多而致甲亢，即 TSH 依赖性甲状腺机能亢进。

3. TSH 腺瘤常与其他功能性垂体腺瘤并存，可同时表现闭经、溢乳或肢端肥大等症群。这可能是由多激素细胞瘤或不同细胞来源的混合细胞瘤所致。

【诊断及鉴别诊断】

TSH 腺瘤少见，且病人常以甲状腺机能亢进症的表现而就诊，易被忽视。但如果对本病有足够警惕，加之目前 TSH 灵敏检测方法的临床应用，诊断不难。遇有下列情况应想到本病的可能并作出诊断：

1. 甲状腺机能亢进症；伴有头痛、视力障碍或视野缺损者；

2. 肢端肥大症伴甲状腺机能亢进者；

3. 甲状腺机能亢进长期控制不好或时常复发者；

4. 若血中甲状腺激素（T_3、T_4）增高，而 TSH 却正常或反常性增高者；

5. TSH 瘤除分泌完整分子的 TSH 外，同时还大量分泌α亚基，以致血中α亚基浓度升高（正常为 1～5μg/ml），若α亚基/TSH 分子比值>1，或 TSH 对外源 TRH 兴奋及甲状腺激素抑制失去反应者；

6. 影像学检查（CT，MRI）提示有垂体占位性病变者。最近 Gesundheit 等报道 1 例 TSH 微腺瘤，头颅 CT 及 MRI 均无阳性发现，后经高选择性岩静脉插管取血测 TSH 及α亚基，而使瘤体得以成功的定位。

TSH 腺瘤需和下列疾病鉴别：

1. 与各种原因所致的甲状腺机能亢进症相鉴别　测定患者血中 TSH 及α亚基的水平不高可助鉴别；

2. TSH 不适当分泌综合征　本病是由于垂体 TSH 细胞对 T_3（或 T_4）不敏感，TSH 的释放不受甲状腺激素的抑制，从而使 TSH 异常分泌增多。本病可表现为甲状腺机能亢进及甲状腺肿大。临床上不易鉴别。α亚基/TSH 比值<1，不支持 TSH 瘤；

3. 原发甲状腺机能减低症所致的蝶鞍增大　临床上有甲状腺机能减低表现，升高的 TSH 可被外源的甲状腺激素所抑制，经甲状腺激素替代治疗

后，增大的蝶鞍可以缩小。

【治疗】

TSH瘤的治疗包括甲状腺机能亢进症和垂体瘤两个方面。单治疗一个方面均不能获得满意疗效。一般先用抗甲状腺药物控制甲状腺机能亢进症，待其控制后再择期行垂体瘤的手术治疗。对瘤体手术未切净或术后血清TSH及α亚基未降至正常者，应再行放射性治疗。近年来有报道用生长抑素类似物-奥曲肽治疗TSH腺瘤，用药后血TSH水平降至正常，甲亢症状得以改善，但用药3～6个月，瘤体未见缩小。溴隐亭虽可抑制TSH分泌，但临床疗效不明显。

Ⅱ.促性腺激素（GnH）瘤

GnH瘤系分泌FSH、LH及α亚基的垂体腺瘤，与其他功能性垂体腺瘤不同，通常没有明显的临床特征。长期以来一直将其归为无功能性垂体腺瘤。70年代以前，本病只有个别报道，近20余年来报道明显增多。在一些原诊断为无功能性垂体瘤（尤其是大腺瘤）中，术后经瘤体组织培养或免疫组化染色等研究，发现其具有分泌FSH、LH及α亚单位等GPH的功能，或含有相应的mRNA。在一组139例男性未治的垂体大腺瘤中，24%为GnH瘤。

【临床表现及实验室检查】

①本病多见于中年男性；②多以头痛或视力障碍为主诉而就诊；③性功能一般正常；④本腺瘤以分泌FSH最为多见，其次为α亚基或几种不同的GPH及亚基相混合。不论何种GPH分泌腺瘤绝大多数都有α亚基的升高；⑤FSH等GPH对TRH刺激试验反应异常，注射TRH后，出现FSH或LH等分泌增加。

【诊断与治疗】

本病主要依据患者（尤其是中年男性）主诉。有头痛和视力障碍，有正常青春发育及性功能正常者，对血中FSH等GPH，特别是α亚基浓度升高以及影像学检查证实为垂体大腺瘤的患者必须注意GnH瘤的可能。GnH瘤与无功能腺瘤临床和生化不易鉴别；绝经妇女出现垂体瘤并伴有FSH和LH增高者诊断也有困难。这种情况可能需要对切除的肿瘤进行免疫组化或免疫电镜检查，诊断方能明确。本病一经诊断，均需手术治疗。术后宜行放射治疗，否则容易复发。本病治愈标准为治疗后GPH及α亚单位水平降至正常，对TRH的异常反应恢复。

GnH瘤的药物治疗经验还不多，采用的药物包括多巴胺激动剂（溴隐亭）、生长抑素类似物（奥曲肽）以及长效促性腺激素释放激素（LHRH）等。一般用药后血中FSH及游离α亚基水平可以下降，视力和视野改善，瘤体可能缩小，但结果不一致，因此还有待对药物疗效进一步作出客观评价。

（六）非分泌（或无功能）性腺瘤

非分泌性或无功能性垂体腺瘤，有时又称嫌色细胞瘤。不伴有垂体分泌功能亢进，血清中激素浓度不增加。约占垂体瘤手术病例25%～35%，男性患病略多于女性。形态学检查显示这类肿瘤细胞不但含有激素合成所必需的细胞器及某些分泌颗粒，而且还发现细胞中有许多不同于已知垂体激素及其亚单位的肽类物质，如神经元特定烯醇化酶（enolase）、突触运载蛋白（synaptaphin）及嗜铬粒蛋白（chromogranin），这些分泌物质的生物效应尚不十分清楚。多数肿瘤细胞有糖蛋白激素亚单位基因的表达或在体外培养的条件下，证明有激素释放。然而血中激素浓度不增加。其原因可能是由于激素合成在翻译后发生障碍或者缺乏特异的激素检测方法。因此，目前临床上称之为“非分泌垂体瘤”这只是对迄今所认识的分泌细胞瘤相对而言。

【病理】

非分泌腺瘤体积一般较大，多不规则，肿瘤内可有出血、变性、呈假囊状。正常垂体组织被压扁成一薄层，包绕着肿瘤。病理可分为零细胞（null cell）瘤和寂静性腺瘤（silentadenoma）。零细胞瘤为嫌色性或轻度嗜酸性，PAS染色阴性，细胞呈多角形，核不规则，核仁较大，胞浆少。有一些细胞为短小粗面内质网，线粒体中等，胞浆中的小分泌颗粒，直径为50～200nm，见不到胞溢现象。零细胞腺瘤中包括一种瘤细胞瘤（Oncocytoma），其细胞含有大量腺粒体，部分聚集呈颗粒状，可为轻度嗜酸性，其超微结构不易与GnH瘤鉴别，二者均可含有免疫反应的FSH及α亚单位，偶见PRL和ACTH。也有人提出零细胞瘤可能就是GnH瘤的一种变异型。寂静细胞瘤其细胞形态、超微结构几乎与分化的分泌腺瘤细胞一样，可有一种和几种激素（GH、ACTH、PRL）颗粒，但血中这些激素的浓度不增加。

【临床表现】

本病以男性患者为多，其次为绝经后妇女。非分泌腺瘤临床表现主要包括两方面的症状：①因肿瘤扩展压迫邻近组织和结构的表现，如头痛、视交叉及视束受压所致视力减退及各种类型的视野缺损。其中以颞侧偏盲最为常见，约占80%，两侧

中心视野暗点（暗点视野缺损）约占10%～15%，因肿瘤压迫一侧视束所引起的同向性偏盲少见，约为5%。当腺瘤压迫海绵窦的内壁和侧壁，损及位于其内的眼球运动神经时，可出现复视或第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ颅神经受损的临床表现。巨大肿瘤可向下丘脑扩展，出现下丘脑功能紊乱。②因肿瘤以外的垂体组织受压和破坏引起垂体前叶功能减退的症状。出现最早最多的内分泌症状为性腺功能减退。非分泌腺瘤有时可因出血、梗塞而发生垂体急性出血征群（见垂体卒中）。

【诊断及鉴别诊断】

非分泌腺瘤的诊断主要依据蝶鞍扩大、视交叉受压和垂体功能减退的表现。血PRL可因垂体柄受压而有轻、中度升高（<100μg/L）。非分泌腺瘤还需和另一些伴蝶鞍扩大的疾病相鉴别，如与空鞍综合征、原发性甲状腺功能减退伴垂体肿瘤以及糖蛋白激素分泌瘤相鉴别（参见有关章节）。

【治疗】

非分泌腺瘤的治疗原则与糖蛋白激素分泌瘤相似，一经诊断均需手术治疗。术前应对垂体功能进行全面评价，特别是有T_4、皮质醇和睾酮水平减低时，应先予替代治疗，以保证手术的安全性。术后辅以放疗，以提高疗效，防止复发。

（七）非垂体瘤性鞍内病变

一些下丘脑垂体区域的病变并非是垂体瘤，包括颅咽管瘤、垂体炎、垂体卒中、生殖细胞瘤、颅颊囊囊肿(Rangke's pouch cyst)、蛛网膜囊肿、脊索瘤，视神经胶质瘤，网状细胞增多、脑膜瘤等。由于治疗方法不同，治疗前明确诊断是十分重要的。现代影像技术的应用，有助于上述情况的鉴别，本节仅对前四种疾病介绍如下：

1.颅咽管瘤　颅咽管瘤或颅颊囊瘤是由口腔向上突出的残余鳞状上皮细胞所产生，或同时起源于颅颊囊和牙板的原始口凹。大多位于蝶鞍之上，少数在鞍内。颅咽管瘤大多为卵圆形，呈多叶状，可见到包膜，淡红色。切面往往显示多房性或单一囊肿，内含棕色液体，性质为浆液或胶质样，其内往往有胆固醇结晶。肿瘤细胞可分化成鳞状细胞，也可退化形成囊肿，有时可见腺样或小管样结构，基质由结缔组织组成，大多数（60%～70%）肿瘤实质内有钙化灶。颅咽管瘤可发生于任何年龄，但最常见于儿童，占儿童原发性脑部肿瘤的5%～10%，近1/4是在40岁以后才确诊。

【临床表现】　约半数患者症状出现在15岁以前，有时症状的发生可追溯到5～6岁时。常因生长延缓，或颅内压增高（头痛、呕吐、嗜睡）而就诊。60%儿童患者有身材矮小和视力障碍。80%成年患者有视力障碍。部分患者特别是成年、老年患者，可呈现精神紊乱，表现为记忆丧失或痴呆。如压迫下丘脑和垂体即引起多种内分泌代谢紊乱和下丘脑功能障碍。其中以GH和GnH缺乏最常见(95%)，65%有继发性甲状腺功能减退，50%有ACTH缺乏。而尿崩症多发生于肿瘤切除术后。

CT扫描有助于本病诊断和鉴别诊断，70%～90%儿童和40%～60%成人可见肿瘤有钙化；MRI不能显示肿瘤的钙化，但是囊肿液中所含较高胆固醇可产生特征性的MRI信号，有助于诊断。

【治疗】　颅咽管瘤的治疗主要为手术切除肿瘤。手术指征为颅内压增高及视力障碍。肿瘤全部切除往往甚为困难。此种肿瘤常与周围的重要结构如下丘脑垂体、第三脑室、颈内动脉，颅底动脉环等牢固地粘连。因此只能部分切除，术后辅以外照射治疗。但由于这些肿瘤对放射治疗相对不敏感，照射剂量要求较大。

2.淋巴细胞性垂体炎（lymphocytic hypophysitis）　淋巴细胞性垂体炎（LCH）是一种少见的垂体疾病。主要表现为垂体功能低下及蝶鞍扩大，貌似垂体瘤。自Goudie（1962）首先报道以来，总计报道不足30例。均为女性。70%发生在妊娠中、晚期或分娩后7个月，30%与妊娠分娩无关。母亲死亡率高达50%。主要死因为肾上腺皮质功能衰竭。此症大多认为是一种自身免疫性疾病，其主要根据是：①某些患者常伴有多腺体自身免疫性疾患，如萎缩性胃炎所致恶性贫血，局灶性淋巴细胞性甲状腺炎，肾上腺萎缩等；②有报道妇女产后一周内，18%患者血清中可测出抗垂体抗体，并持续6～12月。抗体阳性者，垂体功能低下的发生率为25%；而无垂体抗体者，其发生率仅4%；③病人血清中可测出其他内分泌细胞抗体；④给鼠注射带有免疫佐剂的自身垂体组织可诱发实验性垂体炎。认为妊娠妇女接触垂体抗原的机会增加或者妊娠期免疫状态有改变。其病理特点为淋巴细胞和浆细胞浸润，部分滤泡区域可见淋巴细胞生发中心，垂体细胞被分隔或破坏。临床表现为进行性垂体功能低下，最常见的症状为头痛和视野缺损（32%），影像学检查示蝶鞍轻度扩大，64%垂体向鞍上扩展。实验室检查有一种或多种激素（ACTH、TSH、LH、FSH、AVP）缺乏，半数患者PRL轻度增加。

虽然妊妇伴有上述典型表现可考虑本症诊断，但最后确诊尚需手术活检组织的病理检查。鉴别诊

断包括类肉瘤病，组织细胞增生症、梅毒、结核，肉芽肿性垂体炎和产后垂体出血梗塞等。

垂体炎虽然与非分泌性垂体腺瘤临床表现相似，但两者仍有可资鉴别之处：前者表现为明显垂体功能低下与轻度蝶鞍扩大的影像特征不成比例，其病程短，发展快，如发病于妊娠或产后更有利于垂体炎的诊断。病变影响垂体柄可有 PRL 升高，但升高多不到 100μg/L，溴隐亭治疗后瘤体不缩小，以此可与 PRL 瘤鉴别。垂体炎是否需要手术治疗，因报道病例少，目前还不肯定。有报道仅通过激素治疗病情能得以控制，但需定期检查内分泌功能，以确定激素替代治疗是否必要及其具体方案。

3. 鞍上生殖细胞瘤（异位松果体瘤）　生殖细胞瘤是一种高度恶性的肿瘤，这类肿瘤命名一直比较混乱，曾有过松果体瘤，异位松果体瘤，非典型畸胎瘤，松果体母细胞瘤等称谓。因此以往诊断的松果体瘤中，有的可能并非松果体实质细胞瘤，而是属于生殖细胞瘤。本病以男性居多，多在10～20 岁发病。该瘤常由两种细胞成分构成，一种为大型多角形或椭圆形的上皮样细胞，胞浆丰富而透亮，胞膜界限清楚；另一种则为深染的小圆形淋巴细胞。其结构与睾丸精原细胞瘤或卵巢的无性细胞瘤相似，故称生殖细胞瘤。该肿瘤恶性程度高，不仅限于松果体部位，且易侵犯下丘脑及视交叉，在颅内形成广泛浸润和破坏，并在脑室系统远处如脑脊髓部位形成多处继发性肿瘤病灶。因此，多种多样的临床表现与肿瘤累及的范围和程度有关。常见的表现有颅内压增高综合征，垂体功能低下，尿崩症和视野缺损。此肿瘤尚可引起性早熟，但较少见。

血清和脑脊液中甲胎蛋白（AFP）和 β-绒膜促性腺激素（β-hCG）水平增高有助于生殖细胞瘤的诊断，应进一步作细胞学检查以发现肿瘤细胞。MRI 和 CT 扫描能发现松果体区肿瘤。若缺乏组织学证据，可试用 5Gy 的放射治疗，治疗 14 天内肿块迅速缩小，则可以肯定诊断。

治疗：生殖细胞瘤对放射线敏感，约 80% 的病人经头颅部放射治疗获得治愈。当肿瘤侵入脑室或蛛网膜下腔，或发现在松果体区以外，则可应用颅脑及脊髓部放射疗法。放射治疗前，应纠正激素缺乏的临床表现，有尿崩症者宜迅速给予抗利尿激素治疗。由于肿瘤部位深，恶性程度高，常有中枢神经的转移，手术难以成功，死亡率高，而且还有种植肿瘤细胞的可能。因此诊断明确的患者，一般不用手术治疗。化疗有时于放疗前短期应用，其方案为环磷酰胺或与博来霉素（Bleomycin），顺铂（Cisplatin）联合应用。若化疗有效，则放疗剂量可以减少。

4. 垂体卒中（Pituitary apoplexy）　垂体卒中的经典定义是指一种急性的、危及生命的腺垂体梗塞、坏死或出血。以有垂体瘤存在的情况最常见。在非瘤垂体（nonadenomatous pituitary），乃至正常垂体也可发生，诸如产后垂体坏死，或者全身抗凝治疗所致垂体出血以及某些颅内压增高诱发垂体梗塞和坏死等。其他诱因包括糖尿病、出血性疾病或垂体放疗、颈动脉血管造影、机械通气、创伤或上呼吸道感染等。

垂体卒中最多见于肢端肥大症患者，其临床表现因垂体瘤本身的大小以及垂体坏死、出血的程度和范围而异。一般病变范围广、出血量多的病例常有下述表现：

(1) 压迫症群：起始症状常常是剧烈头痛、眶后疼痛。压迫向上扩展，则出现视交叉或视束受压而致视力急剧减退和各种类型的视野缺损。压迫向两侧扩展，进入海绵窦而出现第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ和第Ⅴ颅神经功能障碍，表现为眼肌麻痹或突眼。压迫影响到下丘脑，则可有意识障碍，尿崩症和体温改变等。少数病例因大脑中、前动脉受压后出现肢体瘫痪。

(2) 脑膜刺激症状：卒中后瘤的内容物或血液进入蛛网膜下腔，则引起脑膜刺激症状。表现发热、项强、恶心呕吐、意识模糊或昏迷。

(3) 内分泌功能改变：功能性垂体瘤卒中后激素分泌过多的症状可得以缓解或消失。垂体组织严重破坏者，可出现前叶功能减退。卒中后表现缺乏的激素有 GH（88%），GnH（58%～76%），ACTH（66%）。42%～53% 发生继发性甲状腺功能减低，67%～100% 有 PRL 分泌异常。尿崩症少见，约为 2%～3%。无临床症状的垂体卒中约占 8%。

严重的视野缺损，视力急剧下降或出现意识障碍者往往是垂体急症手术的适应症。手术目的是切除肿瘤、清除血块以减低颅内压力和保存视力。术前如有明显垂体功能低下者，应予皮质激素补充治疗。术后大部分患者视力可有不同程度的恢复。术后应进行内分泌激素的监测，以决定激素替代治疗的指征和剂量。

（本节所用的垂体瘤病理切片系解放军总医院神经内科罗毅教授提供，图片解释经病理科李维华

教授审核，在此一一并致谢）。

（潘长玉）

参考文献

1. Molitch ME, Russell EJ. The pituitary incidentaloma. Ann Intern Med, 1990, 925(112):31
2. Giovanni Faglia. Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenoma. Acta Endocrinologica, 1993, 129 (suppl):55
3. Faglia G, Bazzoui N, Spada A, et al. In vivo detection of somatostatin receptors in patients with functionless pituitary adenomas by means of a radioiodinated analogue of somatostatin. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 73:850
4. Warnet A., Timsit J., Chanson P., et al. The effect of somatostatin analogue on chiasmal dysfunction from pituitary macroadenomas. J Neurosurg, 1989, 71:687~91
5. Daneshdoost C., Pavtou SN., Molitch M., et al. Inhibition of folliclestimulating hormone Secretion from gonadotropic adenomas by receptive administratron of a gonadotropin-releasing hormone antagonist. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 11(2):79
6. 潘长玉，陆菊明．奥曲肽治疗肢端肥大症．中华内分泌代谢杂志，1995，11(2):79
7. Vanneiste JA, Kamphorst W. Lymphocytic hypophysitis. Surg Neurol, 1987, 28:145~149
8. 史轶蘩，付国来，林伯杰等．肢端肥大症190例临床分析对病情活动指标进行探讨．中华内科杂志，1982，21(4):206
9. Besser M. Criteria for medical as opposed to surgical treatment of prolactinomas. Acta Endocrinol, 1993, 129 (suppl.1):27
10. Van't Verlaat JW. The use of surgery for the treatment of prolactinomas. Acta Endocrenol, 1993, 129 (suppl.1):34
11. Thorner MO, Vance ML, Horvath E, et al. The anterior pituitary. In: Wilson & Foster eds. Williams Textbook Endocrinology. 8th ed, Philadelphia: WB Saunders Comp, 1992

二、垂体前叶功能减退症

垂体前叶功能减退症是多种垂体前叶激素分泌不足的综合征。临床上可表现为性腺、肾上腺皮质、甲状腺以及生长激素等分泌功能低下。其病变可发生在下丘脑、也可发生在垂体前叶。前者可认为是继发性垂体前叶功能减退，后者则属原发性垂体前叶功能减退。由于颅脑创伤等原因导致垂体柄损伤，使下丘脑的促前叶释放激素不能经门脉下达至垂体，也可引起垂体前叶功能减退。前叶功能减退症由于近数十年来医学界，特别是产科医师的重视，产后大出血引起垂体血性坏死的病例数已明显减少，所以，总的说来，垂体前叶功能减退的发病率已有所下降。

（一）病因和发病机制

1．产后垂体出血性梗死　产后大出血引起的循环虚脱、休克是最常见的垂体前叶功能减退的原因之一，也称为席汉（Sheehan）综合征。由于妊娠期垂体增生肥大，代谢旺盛，因而对缺氧特别敏感，一旦发生休克，垂体血供不足，肥大的细胞就容易发生坏死；此外，垂体前叶血供应主要依靠门脉系统，分娩时垂体迅速复旧，血压降低，循环供血不足，垂体动脉可发生痉挛，从而进一步减少垂体血供应，最终发生细胞坏死。另外，少数病人产后垂体前叶坏死与弥漫性血管内凝血（DIC）有关，后者可加重病情。其他如产褥期严重感染以及某些伴高凝状态的疾病，都可为产后垂体缺血性梗死提供条件。垂体储备功能甚强，在细胞破坏达75%时，才会出现前叶功能减退症状，坏死达90%时，可出现明显的前叶功能减退症状。垂体急性出血，可导致垂体卒中。

2．下丘脑和垂体肿瘤　下丘脑发生的颅咽管瘤、松果体瘤、神经节瘤等在儿童较多见，此种肿瘤可压迫下丘脑，也可因手术切除肿瘤时损伤下丘脑，引起前叶激素释放激素分泌减少，导致前叶分泌功能减退。垂体肿瘤大部分是分泌性腺瘤，占80%左右，其分泌的激素都能引起相应的症状；另一种所谓无功能腺瘤，这些腺瘤可能因激素分泌量太少或者是分泌的物质仅属糖蛋白激素的α-亚基，不具生物活性。这类无分泌功能的肿瘤若发现过晚，肿瘤体积过大，少数病例可压迫其他垂体分泌细胞，导致前叶功能有一定程度低下；但无分泌功能的微腺瘤患者，一般不出现前叶功能减退。

3．自体免疫性疾病　最具代表性的是淋巴细胞性垂体炎，是一种自体免疫性疾病，多发生在妊娠期或产后，临床表现类似垂体肿瘤，往往伴发慢性淋巴细胞性甲状腺炎，肾上腺炎，卵巢炎，睾丸炎等。垂体有大量淋巴细胞和浆细胞浸润，垂体细胞破坏的原因可能和自体免疫有关。临床可表现为“甲减”，肾上腺皮质功能减退或性腺功能减退。50%的淋巴细胞性垂体炎病人有其他内分泌腺的自身免疫疾病。可测到抗垂体细胞抗体，有时有类风湿性关节炎反复发作，IgG，IgA升高等现象，这

些都提示与自体免疫有关。

4. 放疗损伤　通常鞍外照射剂量为45～50Gy（4500～5000rad），此一剂量并不算过大，但随访观察中发现有下丘脑及垂体功能减退者仍较多，重粒子照射后发生前叶功能低下者可达20%或更高，另外头颈部如脑瘤、鼻咽癌、上颌窦癌等都可因照射量过度使垂体前叶功能受到影响，儿童患者对照射比成人敏感，尤其需要引起重视。

5. 颅脑损伤　外伤引起颅底骨折累及垂体窝或垂体柄断裂，都可使下丘脑促前叶释放激素下达至垂体受阻，导致前叶功能减退。如颅脑创伤同时损及分泌抗利尿激素的神经核及其神经束，可出现尿崩症。

6. 感染　垂体脓肿、结核、梅毒等都可直接损坏垂体；脑炎、脑膜炎影响下丘脑促前叶激素释放激素，间接引起前叶功能减退。

7. 浸润性病变　结节病在颅内常出现于下丘脑，可引起前叶甚至后叶功能减退，其他如血色病，组织细胞病X、白血病等也可引起前叶功能减退。

8. 垂体切除　垂体肿瘤一般使用选择性肿瘤切除术，但有时因手术不当，损及腺瘤旁其他组织，从而导致前叶功能部分性减退。以往因乳房癌或前列腺癌等原因作垂体切除术作为治疗，现已甚少应用。

9. 特发性　一部分垂体前叶功能低减的病人原因不明，称为特发性，有的是单一激素不足，有的可有二种甚至多种激素不足。其中一部分有遗传特点，可为常染色体隐性遗传，或X染色体连锁的隐性遗传。较多见的为单一生长激素缺乏或同时有促性腺激素缺乏。前者大多表现为散发性，其病因可能与营养、心理和其他环境因素有关，极少数为遗传性。由于下丘脑分泌LHRH缺乏引起促性腺激素分泌不足者甚常见，多为散发性，也有一部分为X连锁的显性遗传。后者有嗅觉障碍或合并其他躯体及神经方面的发育不良，又称之为Kallmann综合征。特发性TSH，ACTH缺乏者少见。

（二）临床表现

1. 与病因有关的病史和脑部受压产生的症状　如为产后垂体坏死引起者，可询问到分娩时有难产、大出血、昏迷、休克、感染等病史，产后无乳汁分泌，之后逐渐出现月经不再来潮等各种典型的垂体前叶功能减退的病史。为下丘脑-垂体肿瘤引起者，可有肿瘤压迫邻近组织出现的症状，如头痛、视神经受压迫、眼球运动神经受损害。当肿瘤侵入到下丘脑时可出现嗜睡、肥胖、多食或厌食、体温调节功能紊乱、性发育迟缓或早熟等症状。此外如由于照射过度、颅脑损伤、脑膜炎等引起者，都可询及各种相应的特殊病史。

2. 垂体前叶功能减退症状　垂体前叶功能减退症状的严重性与垂体前叶的坏死范围有关。毁坏较轻者可以无明显症状，只有在作垂体储备功能检查时，才显示出功能不足。

（1）促性腺激素分泌减退：在前叶功能减退患者中性腺功能减退最为常见，女性表现为闭经、性欲减退或消失，生殖器和乳房萎缩，阴毛、腋毛脱落、乳晕色淡，轻者仍能生育，重者可失去生育能力。男性阴毛少、肌肉不发达、睾丸萎缩、精子发育停止、性功能减退、阳萎等。

（2）促甲状腺激素分泌减少：主要表现为怕冷，少汗，表情淡漠，反应迟钝，皮肤干燥或粗糙、眉毛稀疏、食欲减退、嗜睡、浮肿、面色苍白、贫血、记忆力减退、心率缓慢。心电图示低电压、T波低平甚至倒置。有的可出现幻觉、狂躁等精神失常症状，本病患者TSH低下，此点与原发性甲状腺功能减退症有别。

（3）催乳素分泌减少：产后垂体毁坏者无乳汁分泌。若病原为下丘脑和垂体柄损伤引起，下丘脑分泌的催乳素抑制因子不能抵达垂体，则催乳素可增多，出现高催乳素血症。

（4）促肾上腺皮质激素分泌减少：主要表现为皮质醇分泌不足，病人诉乏力，头晕，虚弱，面色苍白、浮肿、皮肤细腻、食欲减退、恶心、呕吐、心音弱、心率慢，易出现低血糖症状，另外，容易发生感染，抵抗力弱，因此在感染时容易发生休克，体重减轻，有低血压。

（5）生长激素分泌减少：于儿童可影响正常生长，引起侏儒症，成年起病者，生长不会受影响，但不论儿童或成人都可有低血糖倾向。少数病人其糖耐量试验可呈轻度糖尿病样曲线，大约与侏儒症病人胰岛素分泌较正常人弱有关。应用生长激素后，可改善胰岛素分泌和糖耐量。

3. 垂体后叶激素　垂体前叶与后叶激素来源不同，前叶功能减退时，一般不出现后叶激素功能减退（尿崩症），但少数肿瘤、创伤或血栓形成等病人因病变涉及到下丘脑或垂体抗利尿激素的神经核或神经束时，可同时出现尿崩症。二种疾病同时发生时，尿崩症可较轻，因糖皮质激素具有拮抗抗利尿激素的作用，在补充足够的糖皮质激素后尿崩症可能会加重。

4. 精神症状 某些病变可能影响到大脑、下丘脑及中脑网状结构等意识中枢，可出现意识障碍、失眠、抑郁、谵语等症状，有的可被误诊为精神分裂症、癔病、神经官能症等。

5. 垂体前叶减退性危象 垂体前叶功能减退症患者由于一些重要的对调节机体代谢功能的激素分泌不足，机体对各种应激的反应能力下降，因而容易在感染、腹泻、手术、饥饿、脱水等情况下发生危象，引起昏迷。较多见的有以下几种类型：①因感染高热或血压过低出现昏迷甚至休克；②因饥饿同时有前叶分泌的升糖激素不足，诱发低血糖昏迷；③因肠胃道功能紊乱引起失钠，导致失钠性昏迷；④因进水过多，水利尿功能减退，引起水中毒性昏迷；⑤因甲状腺功能减退，在寒冷条件下引起低体温性昏迷；⑥由于手术时镇静或麻醉剂过敏等导致昏迷；⑦因垂体内急性出血引起垂体卒中性昏迷等。

（三）实验室检查

1. 内分泌功能测定（表16-2-9）

表16-2-9 垂体前叶功能低下测定方法

激素系统	垂体激素及储备功能试验	靶腺激素和其他检查方法
性激素	血FSH、LH	女性：雌二醇、雌三醇、脱落细胞检查
	LHRH试验	男性：睾酮、游离睾酮、24小时尿17-KS
生长激素	血GH、尿GH	生长介素
	GHRH试验	生长激素
	低血糖试验	
	左旋多巴试验、静脉精氨酸试验	
肾上腺皮质激素	血ACTH	血F、24h尿F、24小时尿17-OHS、水负荷试验
	甲吡酮试验	
	低血糖试验	
	CRH试验	
甲状腺激素	血TSH	T_3、T_4、FT_3、FT_4、BMR
	TRH试验	
催乳素	血PRL	
	灭吐灵试验	
	TRH试验	
抗利尿激素	ADH禁饮试验	高渗盐水试验

（1）性腺轴功能评价：前叶功能减退者性腺最易受累，女性测FSH、LH及血雌二醇、雌酮或雌三醇，男性测血睾酮均可处低值，但要明确病原在下丘脑抑垂体需进一步作促性腺激素释放激素试验，如注促性腺激素释放激素（10肽）100～200μg后于0、30、45、60分钟抽血测FSH、LH，一般多在注后30～45分钟时出现高峰。如FSH、LH能升高，但反应较弱或延迟提示性腺功能减退为下丘脑性，如无反应，提示为垂体前叶功能减退。最好在作此试验前，先静注LHRH 4～5天，因长期缺乏下丘脑释放激素兴奋的患者，垂体可能有萎缩倾向，故在因下丘脑病因所致垂体前叶功能减退者，单次静注LHRH试验也可能无反应。

（2）生长激素轴功能评价：不少病人有血生长激素低下，但因正常人也常处于较低水平，故单次测定血生长激素难以作出结论。对生长激素功能轴的评定首先要明确是否有功能减退，其次是确定病变部位是在下丘脑还是在垂体。为明确后一问题，需作生长激素释放试验，最好在试验前先注射数天生长激素释放激素，使GHRH试验结果更为正确。尿生长激素测定对评价生长激素分泌是否低下也有一定价值。

（3）甲状腺轴功能评价：一般说来，测定血T_3、T_4、FT_3、FT_4以及TSH或TSH-IRMA大致能作出结论，垂体前叶功能减退引起的甲减，TSH或TSH-IRMA及T_3、T_4、FT_3、FT_4皆低下。为明确病变部位在下丘脑抑或垂体，需作TRH兴奋试验。

（4）肾上腺皮质轴功能评价：随机测定一次血皮质醇意义不大，确定肾上腺皮质功能是否低下，最好测24小时尿17-羟皮质类固醇或24小时尿皮质醇，大多数前叶功能减退者都有肾上腺皮质轴功能低下，血ACTH也可见降低。垂体分泌ACTH功能正常者静注CRH 1μg/kg后，15分钟ACTH可达高峰，ACTH分泌功能低下患者，注CRH后反应低下或无反应。

2. 代谢紊乱

（1）糖代谢：大多有低血糖趋向，糖耐量曲线低平。

（2）电解质：常有低血钠，其余大多正常。

（3）水代谢：因皮质醇低下，排水功能减退，补充皮质激素后，排水功能可恢复正常。

（四）诊断

1. 仔细询问病史 有无产后大出血、昏迷、休克、产后无乳汁分泌、产后月经不来潮等，女性有上述病史者，提示为席汉综合征；其他如头颅手术，外伤，下丘脑垂体X线照射史，颅脑感染史

等。

2. 症状、体征 有无头痛、视力减退、视野缺损、偏盲、乳头水肿、眼外肌麻痹，面容苍老或苍白，皮肤色淡（特别是乳晕），贫血、乏力、阴毛、腋毛脱落、乳房萎缩、畏寒、停经、原因不明的睾丸萎缩，阳痿，不耐饥，易昏迷，精神淡漠、紊乱，全身体毛稀少脱落等表现者，应考虑到本病的可能。

3. 对怀疑患本病者应作有关外周靶腺激素和垂体前叶激素测定，如二者均减退，提示前叶功能减退。如靶激素功能有原发性减退，病变并不在下丘脑-垂体，则往往是靶激素低落，前叶分泌的促激素反有明显升高。

4. 下丘脑或垂体 CT、MRI 等检查有助于确定病原。

（五）鉴别诊断

1. 神经性厌食 多为年轻女性，特别是未婚者，可因减肥开始，发展至厌食、消瘦、精神抑郁、固执、性功能减退，停经或月经稀少，第二性征减退，乳房萎缩，阴毛、腋毛稀少，体重减轻，乏力、畏寒等症状。内分泌功能除性腺功能减退较明显外，其余激素功能低下不太明显。

2. 多种靶腺功能减退 少数情况下因自体免疫原因可出现多发性内分泌腺功能低下，这类病人一般皮肤色素加深，粘液水肿多见；而前叶功能减退者，往往有皮肤色素变淡，很少出现粘液水肿，垂体前叶激素升高有助于明确诊断。

（六）治疗

垂体前叶功能减退在作激素替代治疗之前，应尽可能先明确病因，在某种情况下针对病因进行治疗是很重要的一个环节，如肿瘤切除，抗感染，调整免疫功能等。

1. 注意营养及护理 患者应进食高蛋白、高维生素膳食，还需提供适量钠、钾、氯等离子，不宜过度饮水。平时生活需劳逸结合，不能过分疲劳，避免饥寒和感染。

2. 内分泌激素替代治疗 理论上讲，本病患者以垂体激素治疗最为合理，但此类激素均属肽类激素，价贵而难得，长期应用易发生相应抗体而失效。因此，目前一般以使用多种靶腺激素替代治疗为主。密切注意和及时处理各种激素间因用量不平衡而产生的症状，治疗过程中如有某种应激情况出现，应及时适当调整激素用量。

（1）糖皮质激素：是主要替代激素之一，最好用考的松或氢化考的松，此二者比较符合生理性，一般应用剂量为每天考的松 25mg 或氢考的松 20mg，早晨服全日量的 2/3，下午 1/3，服后很快起作用，晚上不宜再服，以免影响睡眠。服用糖皮质激素后病人精神可迅速好转，食欲改善，体力增加，抵抗力增强。如无上述二种口服激素，也可服用强的松代替，强的松每片 5 毫克，其效果和考的松 25mg 相近。前叶功能减退患者一般不缺乏盐皮质激素，故毋须应用盐皮质激素替代，但饮食中适当多进盐分有利于保持体力和稳定血压。在发生创伤、手术、感染等应激情况时，激素用量必须增加。必要时需比平时剂量增加 2～3 倍，严重者需用更大剂量，静脉滴注。因病人在激素替代情况下，虽能维持日常生活的需要，但肾上腺皮质储备功能仍缺乏，不能适应应激时的需要，因而容易发生急性肾上腺皮质功能不全。

（2）甲状腺激素：可用甲状腺片，从小剂量开始，如每日 10～20mg，数周内逐渐增加到 60～120mg，分次口服。如用 L-甲状腺素，开始时每日用 25μg，每 2 周增加 25μg 直至每日用量 75～100μg。对年老、心脏状况欠佳者，立即应用足量甲状腺激素，可诱发心绞痛，对同时有肾上腺皮质减退者应用甲状腺激素宜慎重。如一开始即服足量或过量甲状腺激素，会增加肾上腺皮质激素需要，使肾上腺皮质功能减退症状加重。故最好同时补充小量肾上腺皮质激素及甲状腺激素，二者逐渐加量。服用甲状腺激素后，病人畏寒症状减轻，精神好转，浮肿消退，眉毛生长，贫血好转，心电图也可改善。

（3）性激素或促性腺激素：女性：育龄期妇女小剂量雌激素应用对兴奋下丘脑-垂体、促进促性腺激素释放防止性器官过早萎缩有一定作用。在发现有因前叶功能减退导致性腺机能低下时，应及时补充雌激素，一般每天可用乙底酚 0.5～1mg 或乙炔雌二醇（Ethinyl Estradiol）每天口服 0.02～0.05 毫克，连续服用 25 天，在最后 5 天（21～25 天），每天同时加用安宫黄体酮 6～12 毫克口服，或每天加黄体酮 10mg 肌注，共 5 天。在停用黄体酮后，可出现撤退性月经来潮，此后如上述周期性应用二种激素，使月经能正常来潮。现在已有雌激素皮肤贴剂，可通过皮肤吸收，每 2 周更换一次至第 21 天起每天口服或肌注黄体酮，也能使月经来潮。雌激素和黄体酮结合应用，可避免子宫内膜过度增生。雌激素对育龄期妇女不仅能改善第二性征，而且可防止骨质疏松和冠心病。有些女性病人应用雌激素后性欲仍缺乏，主要与肾上腺皮质产生雄激素

不足有关，可适当应用小剂量雄激素如丙酸睾丸酮12.5～25mg，每周1～2次肌注，也可用庚酸睾酮50mg，每8周肌注一次。对有必要诱发排卵患者，可用HMG-HCG联合治疗，HMG每支含FSH、LH各75IU，可隔天肌注，直到卵泡成熟，血浆雌二醇明显升高，然后肌注HCG 500～1000U，连用2～3天，以促进排卵。若HMG注射过量，可引起卵泡破裂，静脉血栓形成，有危及生命之虞，故必须应用B超监测卵泡发育情况。对下丘脑功能减退病人可用脉冲型皮下输注泵自动注射治疗，每次注入LHRH 12.5μg左右，90分钟一次。轻症病人单用HCG也有可能恢复生育功能，而再孕有可能使萎缩的垂体功能在一定程度上得到恢复，但流产可能较大。

男性：可用丙酸睾丸酮每周二次，每次25～50mg，肌注或应用庚酸睾丸酮每2周肌注200毫克，应用后可改善性欲，促使第二性征发育，并使体力增强。在选用雄激素时应尽量避免使用口服甲基睾酮，后者作用差，且对肝脏有毒性作用。HMG和HCG联合应用，有利于精子生成。

(4) 生长激素：近年来基因重组的人生长激素问世，使前叶功能减退患者的生长激素不足进行补充成为可能。有报告生长激素补充后，患者自我感觉明显好转，代谢恢复正常，对骨质疏松也有明显效果。但生长激素价格昂贵，目前条件看来，还不可能推广使用，若今后大量生产，价格降低，就可能使有必要使用的患者得到治疗。

3. 危象处理　如前所述前叶功能减退患者容易在各种应激情况下，出现昏迷。昏迷原因可以是单因素的，也可能为多因素的，很快确定昏迷诱因往往有一定困难，但必须在可能条件下尽快询问病史，作体检和有关生化方面检查，尽快作出诊断，同时争取时间立即进行处理。

(1) 首先静注50%葡萄糖40～60ml，随后给予10%葡萄糖溶液静滴。

(2) 在静滴葡萄糖液中加入氢化考的松，初期每500ml中加氢考100mg，有严重感染或手术等应激者，用量可适当增加，以后用量视情况调整。

(3) 感染患者，应同时给以适当抗生素静滴。

(4) 有失钠病史，实验室检查符合失钠者，应静滴5%葡萄糖生理盐水，以提高血钠，增加血容量。

(5) 低温型昏迷病人，一旦确定，除保温外应尽快给三碘甲腺原氨酸，每6～12小时静注12.5μg，或给予鼻饲甲状腺素50μg，也可给甲状腺片20mg，各种激素都应逐渐增加剂量。与此同时，应适当应用肾上腺皮质激素制剂。

肾上腺皮质激素与甲状腺激素应用，二者都宜适量兼顾，前者过多，会抑制甲状腺功能；后者过多，会使肾上腺皮质功能不全加重。特别是甲状腺激素，最好在先补充肾上腺皮质激素后再给予，以免加重肾上腺皮质功能不足。

(6) 有水中毒的病人，能口服者，尽快给强的松10mg或考的松50mg，不能口服者应静注氢考的松25mg加25%葡萄糖液40ml。如需要可用适量氢考继续静滴。

4. 病原治疗　如有下丘脑或垂体肿瘤者应考虑作肿瘤切除或放疗。

（张达青）

参考文献

1. Veldhuis JD, Hammond JM. Endocrine function after Spontaneous infarction of the human pituitary: report, review, and reappraisal. Endocr Rev, 1980, 1:100～107
2. Barkan AL. Case report: pituitary atrophy in patient with Sheehan's syndrome. Am J Med Sci, 1989, 1:38～40
3. Asa SL, Bilbao JM, Kovacs K, Jaseas RG, Kreines K. Lymphocytic hypophysitis of pregnancy resulting in hypopituitarism: a distinct clinicopathologic entity. Ann Intrn Med, 1981, 95:166～171
4. Vance ML, Medical progress: hypopituitarism. New Engl J Med, 1994, 330:1651～1662

三、生长激素缺乏性矮小症（侏儒症）

生长激素缺乏（GHD）是由于垂体GH分泌不足，可为原发性或获得性，孤立的或有垂体多功能障碍，其病因如下：

（一）先天性GHD

属遗传性疾病，有常染色体隐性或显性遗传，皆为原发性。属先天发育缺陷的有垂体不发育或发育不全，面中线发育异常等；

（二）获得性GHD

继发于下丘脑、垂体或其他颅内肿瘤或感染、细胞浸润、放射性或创伤性颅脑损害；

（三）暂时性GHD

体质性青春期生长延迟，社会心理性生长抑制，原发性甲状腺功能减退。

【不同类型的临床表现】

（一）垂体性侏儒

系原发性矮小，以男性为主，是由于垂体 GH 分泌缺乏。但从生长激素释放素 GHRH 激发试验结果证实不少的病例，约 30%或更多垂体性侏儒患者病因是源自下丘脑释放 GHRH 不足导致的垂体功能低下。本症单纯性 GH 缺乏者所占比例不一，为 49%～85%。

患儿初生体重身长可正常，但多有胎位不正（臀位、足位）难产史。新生儿缺氧窒息史尤多见于垂体多功能不足的 GHD 患者。患儿自幼食欲低下，约 1/3 病例伴喜饮多尿，呈部分性尿崩症。生长缓慢多于 2～3 岁后引起注意，学龄期年增长不足 5cm，严重者仅 2～3cm，身高偏离在正常均数 －2SD 水平之下。肢体匀称，面容幼稚（娃娃面容）、腹脂堆积为本症典型表现。男孩常外生殖器发育不良、睾丸阴茎皆小，易发生低血糖，提示可能有垂体多功能不全。患儿智力正常，出牙换牙及骨龄皆延迟。骨龄不能完全反映矮小程度。青春发育大多延缓，与骨龄的成熟程度相关。GH 或类胰岛素生长因子 1（IGF-1）缺乏亦可能直接影响外生殖器的发育，因宫内 GH 可促进胚胎生殖芽的发育。患儿亦有不用睾酮而单纯用 GH 治疗取得阴茎增长的效果的。

（二）GH 神经分泌功能紊乱

为常见的属 GH 缺乏的特殊类型的原发性矮小。患儿临床表现与垂体性侏儒相似，但常规性检测 GH 水平（激发后峰值反应）不低，而 24 小时内 GH 分泌的量不足，在睡眠时测得的 GH 峰值亦低，患者血浆 IGF-1 含量下降，如用外源 GH 治疗有疗效。病因机制不明，可能与神经内分泌神经介质对 GH 分泌失去正常调控有关。

（三）家族性单纯性 GH 缺乏（IGHD）

本症较少见占原发性 GHD 中 5%～10%。1971 年 Illig 等按遗传方式将其分为三型如表 16-2-10：

表 16-2-10　家族性单纯性 GH 缺乏遗传类型

类型	遗传方式	内源 GH	外源 GH 治疗效应
ⅠA	常染色体隐性	无	大多产生 GH 抗体而失效
ⅠB	常染色体隐性	减少	有效
Ⅱ	常染色体显性	减少	有效
Ⅲ	X 联锁隐性	减少	有效

1. IGHD-ⅠA 型　婴儿起即表现严重生长停滞，具典型垂体型侏儒体态，智力正常，无其它垂体功能缺陷。本症病因 1981 年由 Phillips 等首先确认为生长激素 GH1 基因缺失。本病亦为家族性 GHD 中最先确定基因突变类型的遗传性侏儒症，文献报道不足百例，国内仅发现两例同胞姐妹。由于本症需分子生物学诊断技术，单凭临床与常见的原发性 GHD 难于鉴别，故实际发病并非如此罕见。GH1 基因缺失片段长度在 6.7～7.6kb，以 6.7kb 缺失者最多见。近年亦发现有其它类型的 GH1 基因突变，如信号肽第 20 位上出现 G→A 碱基转换。将色氨酸转变成终止码（TAG)。亦有 GH1 基因缺失/信号肽编码区框架转移的复合性杂合子型基因突变，即二条等位基因各有一种类型的突变，导致成熟的 GH 蛋白不能合成。患儿无内源 GH 合成，用外源 GH 治疗的初期可有良效，但数月后因产生 GH 抗体致治疗终告失败。亦有报道即使经久治疗亦无明显的抗体产生，或虽检测有抗 GH 的抗体并不抑制生长的病例。国内报道的 2 例即属于后一类型。基因的片段缺失可改变邻近基因的剪接关系和基因内部的平衡，是否可能波及免疫抗体生成的基因机制尚无定论。已报道的病例中 GH1 基因缺失 6.7 或 7.1kb 者大多产生 GH 抗体致外源 GH 治疗失效，但 7.6kb 缺失者经 GH 治疗则不一定产生 GH 抗体。GH 疗效在无抗体的病例中最好，有抗体者疗效不定。本症患者家属中常有亲缘结姻的关系。

2. IGHD-ⅠB 型　患儿临床症状与ⅠA 型相似，其 GH 水平虽低，但仍可以放免法测出。与ⅠA型不同是用外源 GH 治疗不产生抗体而有良效。近年研究发现基因突变亦在 GH1，其第 4 个内含子剪接位点有 G→C 或 G→T 碱基转换，形成新的激活剪接位点，阅读框架转移，改变氨基酸的序列，形成突变的 GH 蛋白，影响其稳定性及生物活性。有的家系亦显示 GH1 基因 6.7kb 的缺失/外显子 3 缺失 2bp 导致框架转移的复合杂合型突变。

3. IGHD-Ⅱ型　为常染色体显性传递，父母中一人亦为侏儒，临床症状轻重不一。外源 GH 治疗亦不产生抗体。近发现其 GH1 基因内含子 3 剪接位点第 6 个碱基因 T→C 转换而失活，导致突变的 GH 蛋白产物。

4. IGHD-Ⅲ型　为男性患者，不同家系中症状可不全。有的可伴无丙球蛋白血症。本症基因突变性质不明。

（四）家族性全垂体功能低下侏儒症

为近年从 GH 基因突变研究中区分出的新的侏儒类型。该症大多系散发，为常染色体或 X 染色体连锁遗传。患者 DNA 研究示调控 GH1 基因转录

的因子 Pit-1（垂体特异转录因子）有突变。Pit-1 结合靶基因启动子而激活靶基因的转录。已发现 Pit-1 基因单个碱基突变可导致患者有联合性 GH、PRL 及 TSH 的缺乏。

已知有 4 种不同的点突变，或干扰 Pit-1 结合启动子 DNA，或虽结合但阻抑 GH 基因的转录。突变如产生低亲和力的 Pit-1，易被正常的 Pit-1 所取代，临床多呈隐性遗传，纯合子才显示症状。如突变形成高亲和力的 Pit-1 则可取代正常的 Pit-1 而在临床上呈显性遗传。以上不论何种突变类型皆使 GH合成分泌减少，有的患者可呈复合型基因突变，如 GH1 基因缺失/Pit-1 基因突变。

（五）脑垂体或脑中线先天发育缺陷

先天性垂体不发育或发育缺陷或脑中线发育异常皆可致 GHD 性矮小。中线发育严重缺陷可累及全前脑，轻的可示中隔-视神经发育不良，有视神经萎缩，漏斗部透明中隔胼胝体发育不良，亦可伴唇颚裂，单个上中门齿综合征等特点。

（六）颅脑病损后 GHD

颅内肿瘤如颅咽管瘤、垂体腺瘤多见，亦可为下丘脑垂体区肿瘤视神经胶质瘤，小的肿瘤 CT 亦难发现，至能显现可历时数年，有垂体前叶内分泌功能障碍伴同尿崩症者须考虑下丘脑垂体肿瘤的存在。颅部放射治疗的白血病患儿易继发 GHD，下丘脑较垂体对放射更敏感，其它颅脑疾患如脑炎、脑膜炎（结核性）、脑积水、组织细胞浸润皆可致下丘脑垂体功能不全，头部撞伤可产生垂体柄横断。近亦有报道先天性风疹、自身免疫性疾患、线粒体-细胞瘤亦可伴有 GHD。

（七）体质性青春期生长延迟

暂时性 GHD 矮小症中本病为代表。属正常生长发育中的一种变异，极为常见。男女皆可，但因男性对身高要求更为迫切，故就诊更多。出生时身长体重正常，生后初数年亦无异常。以后则显逐年的身高增长及成熟缓慢，尤于青春发育前或即将进入发育期时更为显著（男孩可于 13 岁前，女孩可于 11 岁前的 2～3 年内），性征出现可延迟数年，男性可迟至 16～18 岁，女性可迟至 14～16 岁。骨龄落后与青春发动延迟相关，亦与生长平行。本症特点是迟到的自然青春发动后，身高增长的加速及循序推进的性发育过程与正常无异。成年终身高可于 20 岁或更迟到达，亦有正常的生育功能。本症有家族史，患儿有部分或完全性 GH 缺乏，但为暂时性或可逆性。IGF-1 水平亦随 GH 而波动。与原发性 GHD 的临床表现不同，无外生殖器发育不良，亦无低血糖倾向，身高低于第 5 百分位，增长速度在正常的低限，骨龄延迟不严重，亦无明显的垂体分泌 FSH、LH 缺乏。已知青春期 GH 的释放与性激素相关。本症患儿日后生长并不与青春期前试验显现的 GH 峰值或 IGF-1 水平相关，而与其睾丸发育体积及血中睾酮水平有关。本症的病因机制可能因暂时性下丘脑功能不全，GHRH 储备少，L-Dopa 刺激产生多巴胺不足（受体水平）。待至青春发动后，多巴胺能刺激反应正常，性激素促进脑神经介质的转换亦增强而使 GH-IGF 轴功能转入正常。但其确切机制仍未明，可能与基因遗传有关。

（八）原发性甲状腺功能低下 GHD

有先天性或获得性，后者如桥本甲状腺炎（慢性淋巴细胞自身免疫性甲状腺炎），常有家族性甲状腺炎病史。甲状腺素分泌减少则生长速率极慢，先天性者不治疗呈严重型侏儒，肢体比例似婴儿，即上/下半身比例增大。甲状腺功能低下患儿共同的表现为畏寒、倦怠、活力减退，先天性者智能落后，患儿多皮肤干厚粗糙，头发细干而脆，牙萌出晚，心率缓慢，深腱反射迟钝。甲状腺炎者甲状腺可不对称肿大，骨骺成熟明显延迟，有的伴性早熟（乳房、睾丸增大）。患者经甲状腺激素替代治疗，身高增长速率明显加快，骨龄亦迅速趋向成熟。甲状腺激素缺乏可有 GH 合成及释放不全，经甲状腺激素替代治疗后则 GHD 亦为可逆。

（九）精神心理创伤或情感剥夺性矮小

长期处于缺乏温馨的家庭及社会环境带来的精神、心理性创伤皆可导致患儿精神上的压抑，影响 GH-IGF 轴的功能。典型症状是生长停滞，青春发育延迟、骨龄落后。患儿饮食及睡眠不佳或伴肠吸收不良、消瘦、性情孤僻，有的饮食习惯及行为有变异。本症可发生于学龄儿或年幼儿，常有父母离异、酗酒及向儿童肆虐等病史。患儿表现有垂体功能低下，GH 分泌可正常或缺乏，药物激发后 GH 峰值反应不恒定。外周血 IGF-1、ACTH、糖皮质激素水平皆可低下，甲状腺激素尚正常。患儿经调整原生活环境中的不利因素，经数月后即可见有显著的身高增长，GHD 及青春延迟亦成为可逆。本症病因机制复杂，可能与慢性营养缺乏及 GH 神经分泌功能受累有关。

【实验室检查】

（一）经激发的 GH 反应值测定

测 GH 水平用随机取样的血标本无诊断价值，因 GH 呈脉冲性释放，血中半衰期短，即使生长正常的小儿，随机取样血 GH 水平亦可很低。常用的

方法是按标准化的生理或药理的激发试验结果进行判断。

1. 胰岛素低血糖激发试验 患儿空腹、静卧、留置静脉塑料管备取血用。取0时血测GH基础值及血糖，后静脉推注正规胰岛素0.05～0.1U/kg体重（疑有ACTH缺乏或有低血糖发作史宜减少剂量至0.03U/kg体重）。注射胰岛素后15、30、45、60、90分钟时再采血，分别测GH及血糖。注射30～45分钟时可能有低血糖症状（出汗、心悸、严重者可抽搐）。血糖如下降至空腹时的50%或2.2mmol/L则试验有效。85%以上正常小儿可有>7μg/L的GH反应，出现在注胰岛素后30～60分钟时。本试验同时可伴ACTH及血皮质醇的上升。

2. 精氨酸激发试验 测试方法同上，但静脉滴注精氨酸盐酸盐，按0.5g/kg体重，溶于注射用水成10%液，于30分钟内滴注完毕。精氨酸注后有胰岛素释放的增加伴GH上升。取血时间为静滴精氨酸前及静滴结束后30、60、90、120分钟，分别测GH。精氨酸最大量不超过30g。本试验可与胰岛素激发试验合并进行。先静滴精氨酸30分钟，至第60、90分钟时取血，再静注胰岛素至第120分钟时取血结束，同时测GH及血糖。精氨酸激发试验副作用少，为恶心、血管收缩、酸中毒。

3. L-多巴激发试验 准备条件同上，患者空腹口服L-多巴胺10mg/kg体重，最大剂量500mg。激发前后按前述方法采血测GH，副反应以呕吐多见。

4. 可乐宁激发试验 方法同前，药物为可乐宁（75μg/片），按4μg/kg体重（或0.15mg/m^2体表面积）给药，副作用是嗜睡、恶心、呕吐及血压下降。

5. 生长激素释放激素激发试验 本试验可区分GHD原发病损在下丘脑抑或在垂体。激发药物为GHRH，按1～2μg/kg体重，静脉推注。注射前及注射后15、30、45、60、90及120分钟取血测GH。副作用有面部发红及发热感。

上述药物激发GH分泌的机制各有不同。精氨酸是通过抑制下丘脑生长抑制素的分泌；L-多巴通过神经递质多巴胺能途径的兴奋或刺激下丘脑GHRH的释放以促进GH应答反应；可乐宁属α-肾上腺素能增强剂，亦有促使下丘脑GHRH释放作用。由于各药物激发GH反应途径不同，各种试验的敏感性、特异性亦有差异，故常可见同一个体对各试验的GH应答呈异质性，甚或与临床矛盾。传统采用至少二种作用途径不同的药物进行激发试验作为判断的依据，如两种试验GH峰值皆<5μg/L为GH完全缺乏，介于5～9μg/L为部分缺乏，有任一种试验结果GH峰值≥10μg/L即为无GH缺乏。曾将GH反应峰值以<3μg/L和>7μg/L定为缺乏或不缺乏的界限。现认为该标准过去适用，因当时GHD的治疗用来自人垂体的GH，而目前GH已可人工合成，如仍以过去标准则将有GHD漏诊，使患儿失去用GH治疗的机会。以上虽制定了判断GH有无缺乏的GH水平标准，事实上仍存在GH测试方法（酶联法、放免法、GH单克隆抗体或多克隆抗体）、测试对象年龄（婴幼儿、青春期前或青春期）、选用激发的药物（胰岛素、可乐宁激发最敏感）等方面的差异，用统一制订的GH判断标准，则有失精确性，亦有假阴性、假阳性的结果，尽管如此，上述激发试验仍被认为是反映垂体GH储备的实用而有价值的测试方法，尚不能以其它实验方法取代之。

6. 生理性激发试验 有二种，一为运动试验，适用于4岁以上儿童。不必空腹，运动前先采血测GH，然后连续运动20分钟（踏脚踏车或跳跃、跑步、上下楼梯），在运动结束后20～40分钟内采血测GH。80%～90%正常小儿GH水平可达7μg/L以上，但低值并不能确定GHD，约20%病例呈假阳性。此试验不易标准化，故结果常不恒定。另一为深睡眠试验，静室内睡眠时先留置静脉塑料管以便采血。入睡前先取血测GH，入睡后60、90分钟（相当脑电图至Ⅲ、Ⅳ相慢波时）分别采血测GH，如GH峰值>7～10μg/L即排除GHD。本组曾对200例矮小症患儿进行614次药物（精氨酸L-多巴、可乐宁）及夜睡眠激发试验。比较匹配试验的结果，示药物激发试验与夜睡眠激发GH峰值有相关性，且以可乐宁及夜睡眠激发的GH峰值最敏感。当患者出现二种药物激发试验结果有矛盾或与临床不符，尤其对疑有GH神经分泌功能紊乱者，夜睡眠激发试验具参考价值，且方法简便，有辅助GHD诊断的实用价值。

（二）24小时GH分泌相测定

每20～30分钟采血测GH以动态观察GH的峰值强度、峰数及GH平均浓度是反映GH实际分泌最客观的指标，但亦存在评定标准的问题，且取材不便，需血量多，不实用。其意义亦在于鉴别GH神经分泌功能紊乱导致的矮小的病因，现大多简化为在睡眠12小时，甚或5小时内测GH分泌相。留置静脉塑料管方便采血，仍每20～30分钟

一次。以各标本测得的 GH 值计算 GH 平均浓度，最大峰值及脉冲（>5 或 10μg/L 的脉冲）数，并与正常对照比较判断。本组曾对 25 名包括正常身高的对照组及 GHD 和非 GHD 的矮小患儿，进行在睡眠 5 小时的 GH 分泌相观察。自入睡后每 30 分钟采血，连同入睡前采血一次，总共每例 11 个血标本。结果对照组、GHD、NGHD 组的 5 小时平均 GH 浓度分别为 7.6±0.9，1.9±0.5 和 4.1±0.6μg/L；夜间最大 GH 峰值分别为 24.6±0.3、4.2±1.2 及 12.6±1.5μg/L；平均 GH≥5μg/L 的脉冲数各为 5.5±0.6、1.3±0.8 及 3.3±0.5。

（三）尿液 GH 测定

自 80 年代末试用于临床，用以反映体内内源性 GH 的分泌。尿中 GH 含量甚微。循环血中的 GH 约不到 0.01%自尿中排泄。用敏感、特异的固相放免法或酶联免疫荧光分析技术能有效地测出尿中 GH 的含量。收集 24 小时或过夜的 12 小时尿液，经透析及冰冻干燥浓缩 10～20 倍，用生物素-亲和素标记酶联免疫法测 GH 总含量。本组以此方法能区分 GHD 与正常小儿对照组尿 GH 含量的差异。但 GH 部分缺乏与完全缺乏组间则结果有重叠现象。又对进行药物激发试验及夜睡眠 5 小时 GH 分泌相研究的对象同期留尿测 GH 含量，结果所测 GH 峰值水平与夜睡眠 GH 平均浓度、GH 脉冲强度等皆有很好的相关性。由于个体间每日尿 GH 排出量非恒定，故应根据多次检测结果，取平均值进行估价以减少误差。本实验取材方便，可重复、便于随访，可做为对 GHD 的筛查手段或常规性检测的一种辅助诊断方法。

（四）血生长介素 C（IGF-1）测定

是检测 GH-IGF 轴功能的另一重要指标。IGF-1 在血浆内浓度稳定，少日夜波动，又因与 GH 水平呈一致的关系，故可用于筛查 GHD。但其浓度与年龄相关，婴儿期水平低，学龄前渐渐升高，至青春期进一步上升。一般 5 岁前检测 IGF-1 水平无筛查 GHD 意义。血清 IGF-1 水平又受甲状腺素、催乳素、皮质激素，尤其是营养摄入状况的影响，对测定结果应全面分析。此外本指标亦不能预测 GH 治疗的疗效。

（五）血清类胰岛素生长因子结合蛋白 3（IGFBP3）测定

本指标近年来应用于 GHD 辅助诊断，认为与 IGF-1 有相同的意义，其水平亦直接与血中 GH 浓度相关，但机理未明，可能因其连接 IGF 而调节 IGF 的活性之故。学者认为测血中 IGFBP3 水平优于 IGF-1，因无年龄因素的影响而更适合于年幼儿童，且实验方法较 IGF-1 者简便，结果与临床有高度的符合率。

（六）骨龄、头颅 X 线及影像学检查

骨龄判断有助于区分甲状腺功能减退（先天性）、原发 GHD 及 NGHD 类型的患者，定期随访更有指导治疗及判断疗效的意义。原发 GHD 患者蝶鞍 X 线平片常显示其容积小。高分辨率 X 断层摄片又可发现腺垂体的发育不全。磁共振影像示垂体缩小或垂体后叶移位、消失或垂体柄中断、消失，尤多见于严重的 GHD 患儿。垂体肿瘤又可显示蝶鞍增大或有侵蚀，鞍上有钙化区等（颅咽管瘤）。

【鉴别诊断】

（一）GH 不缺乏性矮小

本病病因亦在于 GH-IGF 轴功能缺陷，但不显示 GH 缺乏，临床须与原发性 GHD 区别。

1. 营养缺乏性生长迟缓　是矮小病因中最常见者。患儿有明显的热卡营养摄入不足，有营养不良，但无垂体性侏儒的典型体态，矮小亦不严重。内分泌检查示 GH 水平不低而 IGF-1 含量下降的分离现象。骨龄总是显得落后。经调整营养，摄入足够热卡后，生长自然加速，血 IGF-1 水平亦迅速升高，骨龄渐入正常年龄范围。

2. 正常矮小　常表现于家族性矮小，患儿除生长迟缓外无其它异常，体态均称。其 GH 自然分泌及药物激发后的峰值在正常范围。身高增长速度可近似正常小儿或偏缓。其它激素及生化皆无明显改变，亦无青春发育延迟。

3. GH 受体（GHR）缺陷（Laron 型侏儒）为常染色体隐性遗传，罕见的严重型侏儒，国内仅报道过一例。本症是由于 GHR 基因突变（片段缺失或点突变）致基因转录翻译异常，影响 GHR 的产量和功能。患儿临床酷似垂体性侏儒，不同处在于生化改变。随意取血测 GH 水平，后者示恒定性升高，而 IGF-1、IGFBP3、GHBP 则显著下降。（GHBP 代表成熟 GHR 在血浆中蛋白分解部分）。

（二）其它类型矮小症

1. 先天性卵巢发育不全（Turner 综合征）为女性矮小常见病因，患儿 4～5 岁起即有明显的生长迟缓，年长后无青春发育。患儿表型轻重不等，典型标志为蹼颈、后发际低、多痣、肘外翻、指趾畸形等。智力低下多不严重，有的学习成绩优良。最终成人身高平均在 145cm，少数尚存有足够的性腺组织（多为嵌合体核型者）而能青春发育，

有初潮，但经期不正常，终无生育能力。如测 GH 在 2～8 岁时与对照组的结果可无明显区别，但年长后 GH 分泌可显著下降，可能由于卵巢分泌雌激素缺乏，不能作用于下丘脑以促进 GH 的分泌。但亦有研究示患者 GH 半衰期延长，GH 分泌的脉冲数减少，有的病例确有 GH 缺乏。染色体核型分析可见 X 单体或嵌合体或其它类型 X 染色体畸变。

2. 宫内发育停滞性矮小　初生足月而娩出体重小于 2.5kg，又称足月小样儿。可为孤立性或伴多发先天畸形，多为散发，无家族史，亦无内分泌异常。本症可由于母亲妊娠有营养或供氧不足，或胎盘存在病理性因素，亦可因宫内感染、胎儿遗传代谢性疾患等导致胎儿宫内发育障碍、生后患儿极易发生低血糖，生长缓慢，虽有的仍可达正常人身高，但大多仍属矮小患者。

3. 软骨发育不全、软骨发育低下　为不匀称矮小症中最常见者。软骨发育不全为常染色体显性遗传，但 80% 为散发性，无家族史。本症 75% 以上的患者及携带者皆有成纤维细胞生长因子受体 3（FGFR3）基因突变，且呈均一性点突变，即其经膜区成熟蛋白的第 380 位上甘氨酸被精氨酸置换而影响其受体功能。病理示软骨生长板软骨内骨化障碍。患者呈短肢畸形，指尖可不过髋，颅大额突，面中部发育不良，鞍鼻，“O”型腿，三叉指，扁平胸，凹背，臀翘皆为本症特征性表型。智力无明显异常。软骨发育低下可能系晚发型软骨发育不全，亦为常染色体显性传递，被认为是软骨发育不全的轻型，但无 FGF3R 基因相同的突变发现，病因未明。临床症状少而轻。头形、手指皆正常，轻度腰椎前倾，但仍呈不匀称型短肢侏儒体态。本症因不典型年幼时可被漏诊，年长后骨症状趋于明显。测坐高、指距，尤其骨 X 线有很大诊断价值，示管状骨短粗、干骺端张开、骺板凹陷、椎弓根短、骨盆狭、髋骨翼呈方形、髋臼顶扁平等特征。本类矮小症成人身高多不及 140cm，为重症侏儒。

4. 脊椎骨骺、脊椎干骺端结构不良　矮小、躯干短是另一类型不匀称性侏儒，颈亦短，脊柱侧突或后突，桶状胸或鸡胸，手足短粗，颅面正常，关节活动常受限，步态蹒跚。本症为散发性或为常染色体显性遗传。X 线示椎扁平或呈卵圆形，椎间隙狭，脊椎侧突或前倾，胸前后径增大。轻度骨骺发育不良，骨骺与干骺端骨化迟缓，且长骨干骺端增宽不规则，骨盆小，股骨颈短，髋内翻。

【治疗】

矮小症应先区分类型并行病因诊断，在有效的病因治疗基础上才能显示促生长的效应。先天性遗传代谢性疾患多因缺乏特异性治疗，所伴同的生长障碍亦即无相应的治疗措施。随近代分子生物学研究的进展，重组人 GH、IGF-1 及合成的 GHRH 皆已问世，为矮小症尤其属 GH-IGF 轴功能障碍的患者开阔了宽广的治疗前景，而且用药指征有扩展趋势，现仍在探索之中。

（一）重组人生长激素 r-hGH

1985 年以前，垂体性侏儒采用来自尸体人垂体制剂 hpGH 进行替代治疗。因产品量少，受治病例为数有限（仅 400 余例），缺乏系统性临床研究。又产品不纯，易产生抗 GH 抗体。后因发现致死的慢病毒脑炎（Creutzfeldt Jacob 病）与用此污染的不纯制剂有关乃停用，而代之以新问世的 r-hGH。先是 192 肽，后精制成与天然人 GH 结构相同的 191 肽 GH。自 1986 年至今，全世界接受 r-hGH 治疗的矮小症已不下数万例。取得极其满意的疗效。r-hGH 现有制剂有二大来源，一为以大肠杆菌（有的药厂用酵母菌）为工程菌，将含有人 GH 基因构建成的重组质粒，接种于细菌内繁殖产生大量的 GH，将菌体外膜裂解后释出重组的 GH；另一类则以哺乳动物细胞代替大肠杆菌，从而产生的 GH 其二级、三级结构皆与人天然 GH 完全相同，又因非来自细菌，亦不需要裂解胞膜，GH 自行释出，大为减少人工合成 GH 的免疫原性，故几无抗体产生。

r-hGH 临床应用剂量、给药途径、方法、副作用等皆已有较全面详尽的研究，疗效肯定。对一般 GHD 患者剂量是 0.5～0.7IU/kg 体重/周，分 6～7 天，临睡前 1 小时皮下注射。骨骼未融合前疗程可长达数年，能及早开始治疗的患者终身高可近于正常成人。效果第一年最显著，身高增长率平均可达 12～13cm/年，次年则略缓约 8～9cm/年，以后更形缓慢，但比自然增长仍快。骨骺无加速融合现象。皮下堆积的脂肪明显消融，血中 IGF-1 水平升高，食欲改善，患儿活力增强，治程中 T_4 水平有的出现暂时下降，可能因外源 GH 促进机体代谢，使甲状腺激素利用及转换加速，在 TSH 储备分泌不足时，T_4 合成即减少。亦可能外源 GH 刺激 SRIF 的产生亦抑制垂体 TSH 的分泌，但不影响 GH 的疗效。副反应中仅局部注射部位皮肤反应较多，亦不严重，大多不必停药。约 1.1% 的患者在治疗第一年时产生抗 GH 抗体，但结合量很低，无一例达到足以干扰生长速率的与 GH 的结合量（1mg/L）。

成人GHD未治的患者近亦在探索用GH治疗的效应。其目的在改善患者心肌结构，促进心肌功能，降低高血脂，减少高血脂导致的动脉粥样化斑块形成，从而亦降低心血管疾患发生率及死亡率。此外能减肥，增进肌组织及骨盐成分，使患者心理、生理状态皆可得到改善。用r-hGH剂量宜小，初起0.01IU/（kg·d），以后逐月可剂量略增，最大为0.036IU/（kg·d）。

（二）生长激素释放激素GHRH

合成的GHRH具有44、40、29肽之分。由于其活性部位主要在N端，在C端缺少一部分氨基酸对其活性无明显影响。GHRH刺激垂体产生GH，因而如属下丘脑功能缺陷至GHRH释放不足的GHD患者，采用GHRH治疗有促生长的效应。上海市儿科研究所曾采用29肽（GRF 1-29）的GHRH分别以每24小时60μg/kg体重或30μg/kg体重，对GHRH激发试验阳性的下丘脑性GHD侏儒，以电脑自动控制泵脉冲式腹壁皮下注射，再与另一组用r-hGH常规给药的GHD患儿疗效比较。在3个月疗程时已见用GHRH治疗的患儿身高增长速率不及用r-hGH治疗者，且GHRH剂量大小似与疗效无关。GHRH注射宜用的脉冲法有诸多不便，临床作为治疗应用尚须进一步研究。

（三）性激素及其他激素

对体质性生长及青春延迟的患儿，应于适当时期促使其青春发育，男孩约于14岁，女孩在13岁，可短期试用性激素约3～4月。男性可注射庚酸睾酮50～100mg，肌肉注射，每2～4周一次。亦有试用蛋白合成激素苯丙酸诺龙0.5～1mg/kg体重，每二周肌注一次。女孩初起用炔雌醇1～2μg/d。应避免用大剂量性激素及时间过久，以防骨龄过快成熟而有损最终身高。其他激素则依据检测的结果适当补充（尤其是对全垂体功能不足者）。

（王德芬）

参考文献

1. Bertrand J, Rappaport R, Sizonanko PC (Eds). Endocrinologie Pediatrique, Physiologie, physiopathologie, clinique. Payot Lausanne, Paris, 1982, 222
2. Spiliotis B E, et al. Growth hormone neurosecretory dysfunction a treatable cause of short stature. J Am Med Asso, 1984, 251:2223
3. 蒋志戎等. 单纯性生长激素缺乏症ⅠA型患者GH1基因缺失位点的研究. 中华遗传学杂志, 1997; 14:195～198
4. Phillips J A, et al. Molecular basis of familial human growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol & Metab, 1994; 78:11～16
5. Pfaffle R. Pit-1 mutations cause growth hormone deficiency. Abstracts: Ⅲrd European Congress of Endocrinology. (Amsterdam Holland), 1994
6. 王德芬等. 矮小症614次激发试验检测生长激素反应结果分析. 临床儿科杂志, 1993; 11:298～299
7. Bierich JR. Serum growth hormone levels in provocative tests and during nocturnal spontaneous secretion: a comparative study. Acta Pediatr Scand (Suppl), 1987; 337:48
8. 陈培雄等. 生长激素神经分泌功能不全的夜间生长激素分泌的研究. 实用儿科临床杂志, 1992; 7:225～227
9. 程有红等. 尿液人生长激素测定的临床意义. 中华儿科杂志, 1994, 12:339
10. Argyropoulou, M et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. J. Pediatr, 1992, 120:886～891
11. Main K M et al. The impact of gender and puberty on regerence values for urinary growth hormone excretion: A study of 3 morning urine samples in 517 healthy children and adults. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79:865～871
12. Tauber M. IGFI et ses proteines liantes en clinique: Donnees nouvelles et signification clinique. Croissance Endocrinologie Diabete de l' Enfant, 1994, 53
13. Cohen P et al. Clinical aspects of insuline like growth factor binding proteins. Acta Endocri (Copenhagen), 1991, 124:74～85
14. Phillips J A. Molecular biology growth hormone receptor dysfunction. Acta Pediatr suppl, 1992, 383:127～131
15. Shiang R et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasis. Cell, 1994, 78:335～342
16. Lundin K et al. Incidence of development of anti-hGH antibodies (IgG) in patients treated with Genotropin. Acta Pediatr Scand (Suppl 1), 1991, 372:167～8
17. Amato G et al. Body composition, bone metabolism and heart structure and function in GHD adults before and after GH replacement therapy at low doses. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77:1671～6

第三节 神经垂体

一、抗利尿激素的生化和生理

人和大多数哺乳动物的抗利尿激素（ADH）

为精氨酸加压素（AVP)。加压素和催产素由视上核和室旁核的大细胞神经元合成，经下丘脑-神经垂体束移行至神经垂体。室旁核的小细胞加压素神经元及脑干中的某些大细胞神经元也能合成加压素。加压素至少经四个途径被输送到脑的各个部分：①大细胞神经元-垂体后叶；②室旁核加压素小细胞神经元-垂体门脉系统，该神经元同时合成CRH和AVP，对ACTH的释放起促进作用；③视交叉上核加压素小细胞神经元-第三脑室周围；④室旁核小细胞神经元-脑干、脊髓。

（一）ADH的化学结构、代谢、作用机制

1.ADH的化学结构　人的ADH由9个氨基酸组成，第8位为精氨酸，即精氨酸加压素，分子量1084，第一位和第六位的半胱氨酸以二硫键相连接，形成一个环状结构和一个侧链。编码AVP的基因位于第20号染色体，长度约为2.6kb，有三个外显子。该基因除了编码AVP以外，同时还编码神经垂体素Ⅱ（NPⅡ）和糖肽。基因表达时，细胞先合成AVP前体，前体在高尔基体进入分泌颗粒并裂解分别生成AVP、NPⅡ和糖肽，经下丘脑-神经垂体束运送至垂体后叶。受兴奋时，三种物质同时释放，NPⅡ为AVP的结合蛋白，糖肽生理作用不明。

2.ADH的代谢　人垂体后叶AVP的储存量约为1149mU，可立即释放的只占10%～20%，每日分泌量约为1～2U。血循环中的ADH含量甚微，在10μU/ml以下，绝大部分为游离形式，半衰期约为5～10分钟。ADH主要在肝和肾脏内代谢和灭活，分子经酶解灭活。妊娠时，来源于胎盘的半胱氨酸氨肽酶迅速降解ADH。从尿中排出的仍具生物和免疫活性的ADH约为每日分泌量的1/10。

3.ADH的作用机制　ADH的主要功能是使机体保存水和使尿浓缩。ADH受体同G蛋白偶联，分为两型。位于肾髓质-乳头区域的肾小管上皮细胞的受体为V_2型，通过腺苷酸环化酶途径使ADH发挥抗利尿作用。V_2型受体基因位于X染色体长臂28区（Xq28），当ADH与V_2受体结合后，激活集合管腺苷酸环化酶-cAMP系统，细胞内水通道蛋白与管腔面的细胞膜融合，细胞对水的通透性增加。当ADH兴奋作用消除后，通过细胞胞饮作用使水通道消退，上皮细胞对水的通透性从而降低。此外，ADH还能使集合管部尿素转运蛋白的数量增加，使尿素重吸收增多，在髓质高渗的形成中起重要作用。

另外，在血管平滑肌细胞膜上还存在着V_1型受体。当ADH同其结合时，可通过磷脂酰肌醇途径使细胞内钙离子浓度增加，介导ADH的升血压作用。

新近人们又克隆了V_3型受体（又称为V1b受体），这种受体存在于垂体ACTH细胞，此外还存在于垂体ACTH腺瘤及表达POMC基因的支气管类癌细胞表面。该受体属7跨膜区受体超家族，同一种Gq样蛋白偶联。当受体同ADH结合后，可激活磷脂酶c，该受体同应激时ACTH的分泌有关。

（二）ADH的分泌调节

ADH的分泌受以下因素的调节

1.渗透压调节　ADH的分泌主要受体液渗透压的调节，渗透压感受器位于下丘脑前部的终板血管器（organum vasculosum of lamine terminalis）和穹隆下器（subfornical organ)。但血浆渗透压升高时，渗透压感受器细胞内水分外移，细胞脱水皱缩，神经冲动传送到视上核和室旁核，ADH分泌增加，水重吸收增多。当血浆渗透压低于280mOsm/kg，ADH分泌被抑制，这一血浆渗透压水平为调节ADH分泌的渗透压阈值；在这阈值以上，血浆渗透压水平与ADH浓度呈线性关系。渗透压对ADH分泌的调节极灵敏，血浆渗透压每改变1%，能使血浆ADH改变约1pg/ml。渗透压调节系统对体液溶质的反应具有特异性。加压素分泌对血钠和甘露醇较为敏感，而对血浆尿素和葡萄糖水平变化几乎不起反应。这是由于葡萄糖、尿素能迅速穿过细胞膜，不能产生细胞内外渗透压梯度之故。由于葡萄糖进入细胞的速度依赖胰岛素，故胰岛素缺乏的糖尿病人血糖升高可使血浆加压素水平升高、渴感增加。

2.容量和血压调节　对血容量和血压变化敏感的受体位于左心房壁、主动脉弓和颈动脉窦。容量和血压对ADH分泌的调节不如渗透压调节敏感，二者呈指数函数关系。血压下降5%，血浆加压素增加1pmol/ml；下降15%，血浆加压素达最大抗利尿水平；下降30%以上，血浆加压素将急剧增加。血容量轻微减少对血浆加压素水平无影响，当血容量下降20%，同时伴血压明显下降，血浆加压素水平才显著升高。血液动力学变化也影响渗透压对加压素的调节。低容量、低血压时，加压素释放的渗透压阈值降低；反之，阈值升高。生理情况下，容量、血压对水平衡调节作用不大。当容量、血压下降幅度较大时，主要表现为容量和血压调节作用，此时容量调节和渗透压调节发生分

离。

3. 其他因素对ADH分泌的影响

(1) 神经系统对ADH分泌的调节：加压素神经元受多种神经支配，加压素的分泌决定于兴奋性和抑制性冲动的平衡。神经递质对ADH分泌有一定的影响，乙酰胆碱、去甲肾上腺素兴奋ADH分泌，阿片类物质起抑制作用。恶心、呕吐能强烈兴奋ADH分泌，可能与多巴胺有关。饮水能十分迅速降低血浆加压素水平和渴感，这种变化发生在血浆渗透压和血容量变化之前，提示咽部存在某些神经通路，在这种快速反应中发挥作用。

(2) 药物和激素对ADH分泌的影响：异丙肾上腺素可通过降低血压刺激AVP分泌，锂盐可通过增加渗透压受体敏感性刺激ADH释放。卡马西平则可降低渗透压感受器的敏感性而减少ADH的释放。酒精可通过内源性鸦片肽而抑制ADH的释放，外源性ADH可通过反馈作用抑制内源性ADH的释放。肾素血管紧张素系统也可刺激ADH的释放，其作用可能是通过中枢介导的，血管紧张素还可增加渗透压受体的敏感性。

(3) 低血糖兴奋ADH分泌：该作用与ADH分泌的渗透压及容量血压调节无关，因为低血糖时血浆渗透压是降低的，血压是升高的。低血糖对ADH分泌的兴奋作用与神经元本身的低血糖有关。

(4) 渴感的调节：渴感在水代谢平衡中起重要作用，正常人清醒时即使完全没有ADH分泌，也会由于渴感诱发饮水而使血浆渗透压不致于过高。渴感主要受体液渗透压调节。渴感是一逐渐加强的过程，其阈值约为281mOsm/kg，渴感的强度同血浆渗透压呈直线相关。调节渴感的渗透压感受器位于第三脑室前壁，靠近调节加压素分泌的渗透压感受器。容量和血压对渴感的调节与对ADH分泌的调节一样，低血容量和低血压对渴感起兴奋作用，血容量和血压的改变也可影响渴感对血浆渗透压变化的敏感性。

(三) ADH的生理功能

1. 肾小管水的重吸收　ADH能增加水从远曲小管和集合管腔内向肾髓质间隙移动。ADH缺乏时（如大量饮水致ADH分泌受抑制）尿渗透压可降至40～60mOsm/kg，而尿量可达到15～20ml/min。当ADH存在时，尿液被浓缩，尿量减少。尿液被浓缩的程度和血浆ADH的浓度呈正相关。当血浆ADH浓度达到5pg/ml以上时，其抗利尿作用达到最大程度，此时尿渗透压可达到1200～1400mOsm/kg，而尿量可下降至0.3～0.6ml/min。

ADH的抗利尿作用受到达远曲小管的滤液量的影响，当有较多不易被近曲小管重吸收的溶质（如甘露醇、尿素、葡萄糖等）从肾小球中滤出时，到达远曲小管的滤液将会大大增加，如超过远曲小管和集合管对水和溶质重吸收的限度便会使尿量增加，此即“渗透性利尿”，这种作用即使当血浆ADH浓度大大高于正常仍然存在，相反，当发生心力衰竭时，从近曲小管回吸收的滤液增加，到达远曲小管的滤液减少，远曲小管排出自由水的能力也随之下降。

ADH的抗利尿作用还受到肾髓质浓度的影响，某些破坏肾髓质浓度梯度的因素如肾髓质血流量减少，低蛋白血症等可抑制ADH的抗利尿作用。

2. ADH的其他作用　高浓度的ADH可作用于血管平滑肌V_1受体而使血管平滑肌收缩，血压上升，但生理剂量的ADH对血压几乎没有影响。ADH还能增加CRH促进垂体前叶释放ACTH的作用，但中枢性尿崩症病人的皮质醇分泌正常。此外，ADH还有增强记忆，抑制脉络丛分泌脑脊液，刺激肝糖原分解，促进血小板聚集，抑制皮肤、肺及其他肾外组织水的丢失等作用。

二、尿崩症

尿崩症是由于下丘脑分泌ADH不足或缺乏所致，主要症状为烦渴、多饮、多尿，尿渗透压降低，但尿溶质排出量正常。

(一) 病因

尿崩症的病因可分为原发性和继发性两类。原发性有遗传性和特发性。遗传性者，呈常染色体显性遗传，由AVP-NPⅡ基因突变所致。特发性尿崩症约占病人总数的1/3，其中37%属自身免疫性，这些病人体内有针对加压素合成细胞的自身抗体，并常伴有肾上腺、性腺、胃壁细胞的自身抗体。

继发性的主要原因包括：头颅外伤、下丘脑垂体肿瘤及手术、肉芽肿、感染、炎症及血管病变等。近年来，由于头颅外伤及颅脑手术病人的存活率大大提高，由颅脑外伤和手术引起的尿崩症病例增加（见表16-2-11）。

(二) 病理生理

尿崩症时，ADH缺乏，肾远曲小管和集合管水重吸收减少，于是大量排低渗尿，大量游离水的丧失使体液变为高渗；由于尿崩症患者渴感中枢大多正常，故高渗的体液可兴奋渴感中枢致大量饮水，使渗透压接近正常，但仍较正常人稍高一些，且有轻度脱水。由于神经垂体受损程度的不同，一

表 16-2-11　尿崩症的病因

获得性	垂体下丘脑手术
	头颅外伤
	肿瘤：下丘脑（颅咽管瘤、胚组织瘤、脑膜瘤）
	垂体前叶（体积巨大、向鞍上扩展）
	转移性（肺癌、乳腺癌、白血病、淋巴瘤）
	肉芽肿：结节病、组织细胞增多症、黄瘤
	感染：脑膜炎、脑炎
	血管病变：动脉瘤、主动脉冠状动脉搭桥
	炎症：淋巴细胞性漏斗神经垂体炎
	缺血（休克）
	血肿
	化学毒素（河豚毒素、蛇毒）
	自身免疫
遗传性	常染色体显性遗传（AVP-NPⅡ基因突变）
特发性	

些中枢性尿崩症病人在较强的刺激下（如禁饮）仍可兴奋 ADH 分泌，临床上称为部分性中枢性尿崩症；而另一些人，即使在强烈的兴奋性刺激下（如高渗盐水滴注）仍无 ADH 分泌，则为完全性中枢性尿崩症。

尿崩症病人由于某种原因不能饮水，或同时伴渴感中枢病变致渴感减弱或消失，则体液高渗状态得不到饮水补偿，于是出现高渗征群。

（三）临床表现

尿崩症的起病往往为渐进性，亦可突然起病。多数病人先有排尿次数增加，尿量增多，继而出现烦渴多饮，部分患者烦渴可出现在多尿之前。儿童尿崩症初期可表现为夜间遗尿。随着病情的进展，尿量渐多，一昼夜可达 5 至 10 升甚至更多。尿液清，不含糖及蛋白质，比重通常在 1.001～1.005，渗透压约为 50～200mOsm/kg，明显低于血浆渗透压（300±10mOsm/kg）。尿崩症患者逐日尿量变化一般较为稳定，此点与精神性多饮有别，后者逐日尿量变化甚大。多尿导致烦渴多饮，昼夜饮水量可达数升甚至更多。如有足够水分供应，病人一般情况可接近正常人，但往往有轻度脱水，表现为皮肤干燥、汗液及唾液减少、口干、食欲减退、便秘、消瘦。口渴多饮多尿使病人不能安眠，久之可出现头痛、失眠、困倦、情绪低落等精神症状。

如果在某些情况下患者得不到饮水、或病人神志不清，或病变累及渴感，中枢病人不知口渴时，多尿导致水分的丢失得不到饮水补充，病人可迅速发展到严重脱水，出现高渗症群。主要表现为脑细胞脱水所致的精神神经症状，根据脱水的程度，可有头痛、肌痛、心率加速、性情改变、烦躁及神志模糊，甚至谵妄、昏迷，还可有体温降低或高热。

尿崩症病人在用抗利尿激素治疗过程中，如果用量过大，或尿量减少后仍不适当地大量饮水，或由于渴感中枢功能减退，不能灵活掌握饮水量，皆可造成体内水分过多，体液稀释，出现低渗征群，其表现主要亦为消化道和神经症状，如恶心、呕吐、嗜眠、昏睡、意识模糊，甚至抽搐、脑疝。

（四）特殊临床类型

1．下丘脑-垂体手术后尿崩症　尿崩症可在手术后立即出现或术后数天发生，根据其临床经过，一般可分为三种类型：①暂时性尿崩症：术后 1～4 天内发生，可持续 2～6 天，然后消失，尿量恢复或接近正常。此种一过性尿崩症可能是由于手术创伤影响下，ADH 释放暂时受到抑制，而合成 ADH 的神经核未破坏，故一段时间后分泌功能可恢复；②持久性尿崩症：手术后 1～6 天内发生，并一直持续，病人视上-神经垂体束手术时受到损伤，往往是垂体柄被切断，伴视上核受损；③三期型尿崩症：此型可分为三期。早期多尿，手术后头两天内发生，历时 1 至数天；以后尿量减少，可恢复正常甚至较正常人更少，这段时间约一周或更久；最后可发展为持久性尿崩症。此型的发病原因可能是由于早期受手术创伤的影响。ADH 释放功能丧失，继而释放能力恢复甚至出现不适当的过度分泌，至储备的 ADH 释放完毕后，由于合成 ADH 的神经元受损，发生持久性尿崩症。

2．部分性尿崩症　不同病因引起的 ADH 部分性缺乏可致部分性尿崩症。这些病人有多尿，但程度较轻，禁饮时渗透压也能升高，超过血浆渗透压，但注射加压素后，尿渗透压可进一步升高。此类病人中，有一部分人 ADH 储备能力较有限，在较持久的禁饮兴奋下，ADH 耗竭，由部分性尿崩症转变为明显的尿崩症状态。

3．尿崩症合并垂体前叶功能减退　下丘脑或垂体部位手术、肿瘤、炎症等可同时引起尿崩症和垂体前叶功能减退。引起产后垂体前叶坏死的血管病变有时也可损及视上-神经垂体束而并发尿崩症。垂体前叶功能减退可使尿崩症症状减轻，尿量减少，尿渗透压增高。这种情况是由于糖皮质激素会使尿崩症症状加重，对加压素需要量增多。原来只有尿崩症的病人，如突然病情减轻，要考虑发生垂体前叶功能减退的可能。

4．家族性尿崩症　家族性尿崩症是一种常染色体显性遗传性疾病。病理上表现为出生后合成 AVP 的神经元选择性退行性变；分子生物学研究显示该疾病由位于 20 号染色体上的 AVP-NPⅡ基

因突变所致。在已发现的家系中，患者均为杂合子。突变均位于编码区，可引起所编码蛋白质的氨基酸的缺失和替换。其中最常见的一种突变位于AVP前体信号肽断裂处，其余突变广泛分布于编码区的多个部位，但均与所编码的蛋白质的折叠和翻译后加工有关。一个等位基因突变即可引起异常折叠的蛋白质在内质网中积聚，破坏合成AVP的神经元，从而阻止另一个正常等位基因的表达，这也许可以解释为何临床上所见的患者均为杂合子。

家族性尿崩症大多自幼起病，1岁以后多尿更为明显。有的病例起病较晚，7、8岁才起病，症状往往是在青春期最明显，青春期以后症状逐渐减轻。50岁以后烦渴多饮减轻而尿比重仍低，如能渡过幼年，本症预后尚佳，健康状况、寿限及对感染的抵抗力皆不受影响。

5. 肾性尿崩症　肾性尿崩症为遗传性疾病。目前已知有两种类型，其中较常见的一种为X连锁隐性遗传，这种类型病变是由于位于X染色体长臂AVP的V_2型受体突变使V_2受体对AVP作用不敏感所致。目前至少有60种突变被证实，均位于编码区内，可致氨基酸替换或缺失。在受体的四个胞浆外片段，七个跨膜区及部分胞浆内片段上均发现突变位点。大部分家系对AVP呈完全性抵抗，部分家系对AVP呈部分性抵抗。

另一种较为少见的遗传性肾性尿崩症为常染色体隐性遗传。致病原因为位于12号染色体长臂上的水通道Ⅱ（aquaporin Ⅱ）基因突变。目前已发现5种不同的突变位点，均位于编码区内，突变可致水通道Ⅱ蛋白不能象正常水通道蛋白那样插入细胞膜，而是停留在内质网上，致使ADH的抗利尿作用不能正常发挥。

本病特点与尿崩症相仿，亦为排大量稀释尿液，尿渗透压远较血浆渗透压低，但用加压素无效。本病在出生时已存在，病情可轻可重，严重患儿除有多尿外，往往有脱水、体重不增加、生长受阻碍、发热、便秘。常伴有智力缺陷，可能由于脱水、高血钠所致脑部损害，也可能同时伴有先天性脑部缺陷所致。童年以后起病者，往往仅有轻度多饮多尿。

除了遗传性肾性尿崩症以外，各种原因引起肾集合管和肾髓质功能异常致尿浓缩受阻均可导致获得性肾性尿崩症。例如锂盐、去甲金霉素、低血钾、高血钙等均可作用于AVP受体或受体后环节，阻碍AVP抗利尿作用的正常发挥。通常由药物或电解质紊乱引起的尿崩症停药或纠正电解质紊乱以后可以自行消失。

6. ADH分泌障碍伴渴感减退征群　渗透压感受中枢、分泌ADH的视上核以及渴感中枢皆位于下丘脑前部，下丘脑病变可同时引起ADH分泌障碍和渴感减退。下丘脑病变可为肿瘤（颅咽管瘤、松果体瘤等）、血管病变、肉芽肿、外科手术等。

临床上可分为两种类型：

（1）尿崩症伴渴感减退征群：此型病人一方面缺乏ADH，另一方面渴感减退。病人无口渴，无多饮多尿；禁饮时尿渗透压不升高或上升甚微；有严重脱水，可出现高渗征群的表现，这类病人治疗较困难，因患者渴感减退，加压素用量不易控制，易因激素过量引起低渗或水中毒。氯磺丙脲对此类患者效果较好，既可改善尿崩症状态，又可改善渴感中枢机能状态。

（2）原发性高钠血症：本症主要表现为慢性或反复发生的高钠血症，患者血容量正常，肾对ADH反应正常，尽管体液渗透压升高，患者仍排低渗尿，同时伴渴感减退。以前认为此症是由于释放ADH的渗透压阈值提高所致，但研究显示本病患者释放ADH的渗透压阈值并未发生变化，只是同样的渗透压引起ADH的分泌较正常人显著降低。

本病用加压素治疗剂量亦不易掌握，而氯磺丙脲和双氢克尿噻对改善本病临床症状有一定帮助。

7. 妊娠与尿崩症　正常人妊娠时血浆渗透压仅有轻微变化，约可下降8～10mOsm/kg，这是由于渴感及AVP释放的渗透压感受器阈值下降所致，同时肾脏浓缩功能也有轻度下降。

尿崩症对受孕、妊娠及哺乳无明显影响，但很多尿崩症患者妊娠时症状往往会加重，这一方面由于渴感中枢渗透压感受器的阈值下降，另一方面由于胎盘合成的大量AVP酶加速AVP的降解所致。另外，妊娠时肾脏可对AVP产生不同程度的抵抗。

正常人妊娠时偶尔可并发尿崩症，主要原因是由于胎盘合成的AVP酶加速AVP降解，此类患者多尿往往在妊娠中后期出现，分娩后可自行缓解；患者血浆AVP浓度降低，但对外源性AVP可不起反应，而1-脱氨-8-右旋精氨酸加压素（DDAVP）却能有效控制这种类型的尿崩症，因为AVP酶不能降解DDAVP。

8. 尿崩症-糖尿病-视神经萎缩-耳聋综合征（Wolfram综合征，DIDMOAD综合征）　Wolfram综合征为常染色体隐性遗传性疾病，临床表现为尿崩症、1型糖尿病、双侧视神经萎缩、耳聋、尿生

殖道异常及神经精神异常。本症可能与核染色体或线粒体 DNA 异常有关。

（五）诊断及鉴别诊断

典型的尿崩症诊断一般不难，其特点为：①尿量多，可达 8～10L/d 或更多；②低渗尿，尿渗透压低于血浆渗透压，一般低于 200mOsm/kg；尿比重低，多在 1.005～1.003 以下；③用兴奋 ADH 释放的刺激（如禁饮）不能使尿量显著减少，不能使尿渗透压和尿比重显著提高；④用 ADH 或 DDAVP 治疗有明显效果，尿量减少，尿渗透压、尿比重升高。

尿崩症常需和原发性烦渴、肾性尿崩症鉴别，尤其是病情较轻，临床症状不典型时，如部分性尿崩症。目前最广泛采用的试验为禁饮合并加压素试验。正常人禁饮时尿量明显减少，尿渗透压相应上升，达到最大抗利尿水平后，注射加压素不能使尿渗透压进一步提高。中枢性尿崩症患者禁水后仍继续排出低渗尿，注射加压素可立即提高尿渗透压，并使尿量减少。肾性尿崩症在禁水和注射加压素后均不能使尿液浓缩。神经性多饮多尿者在禁水时虽口渴难忍，但能排出高渗尿液，且在注射 ADH 后很少能进一步提高尿渗透压。但这种间接试验往往不能对部分性尿崩症、部分性肾性尿崩症及原发性烦渴作出鉴别。在禁饮达到尿渗透压"平顶"状态时，测血浆 ADH 水平能准确地对低渗多尿综合征进行鉴别。完全性尿崩症者，血浆加压素浓度测不到；部分性尿崩症患者血浆加压素水平低于正常范围；肾性尿崩症患者，血浆加压素水平往往偏高；原发性烦渴病人，血浆加压素浓度在正常范围。

以渗透压为指标的高渗盐水试验：目前已少采用，因高渗盐水本身对尿量和尿渗透压有明显影响。滴注高渗盐水〔5% NaCl, 0.06ml/（kg·min），滴注 2 小时〕过程中测定血浆加压素，对尿崩症的鉴别有一定价值。完全性尿崩症对渗透压的增高不起反应，加压素始终测不到；部分性尿崩症患者加压素水平低于正常；而肾性尿崩症和原发性烦渴患者加压素分泌的渗透压调节机制正常。进一步分析血浆加压素水平与渗透压的关系可鉴别肾性尿崩症和原发性烦渴，前者血浆加压素水平相对尿渗透压呈不适当地增高，后者二者关系在正常范围。

病因诊断有赖于下丘脑、垂体部位的影像学检查。CT 和磁共振（MRI）能对下丘脑区域的肿瘤进行定位，并能发现下丘脑浸润性病变。研究发现，尿崩症病人常有选择性的垂体柄增粗和/或下丘脑漏斗增大，确切意义不清楚。另有作者报道，MRI 对鉴别尿崩症、肾性尿崩症及原发性烦渴有一定帮助。正常人在未经加强的 MRI T1 加权图像上，垂体后叶为一高回声信号的"白色亮点"，尿崩症患者该"亮点"消失，而肾性尿崩症及精神性烦渴症患者白色亮点依然存在。用这种方法鉴别尿崩症，假阳性和假阴性均较多，仅可作为辅助诊断。

对特发性尿崩症的诊断应采取谨慎态度。研究发现，在诊断尿崩症的第一年，有 35% 的病人能作出病因诊断。在以后的三年中，又有一些病人被陆续作出病因诊断。第四年后，病因检查才无阳性发现。因此尿崩症病人应在确诊后每年进行病因检查，连续四年无阳性发现，方可作出特发性尿崩症的诊断。

（六）治疗

多数尿崩症病人渴感正常，通过饮水能维持正常的水代谢平衡，药物治疗的目的在于使病人能正常地工作和休息。1-脱氨-8-右旋精氨酸加压素（DDAVP）目前已作为治疗尿崩症的首选加压素制剂，它的抗利尿作用为 AVP 的 3 倍，加压作用为 AVP 的 1/750。常用计量 5～20μg，鼻吸一小时发生作用，持续 6～24 小时。临床应用 20 余年，尚未发现特别明显的副作用。鞣酸加压素，临床使用多年，许多病人能获得满意的疗效，5～10U 肌注，作用可持续 24～72 小时。使用时可发生无菌性脓肿和变态反应。赖氨酸加压素和水剂加压素作用时间短，副作用较大，一般不用。使用加压素制剂时，应防止剂量过大造成低钠血症，剂量应个别化。使用 DDAVP 时，每月停药 1～2 次，使发生多尿、烦渴，既可防止低钠血症又可了解病情。

口服药物主要用于部分性尿崩症治疗。氯磺丙脲能加强加压素的作用，100～500mg/d，使用时需注意低血糖的发生。噻嗪类利尿剂的治疗作用与肾小球滤过率降低，近曲小管钠和水的重吸收增加有关，对完全性尿崩症和肾性尿崩症也有作用。口服药物与加压素制剂联合应用可进一步改善症状。酰胺咪嗪、安妥明副作用大，已少应用。

近来口服 DDAVP 也已问世，具有疗效好、使用方便、副作用小等优点，一般每次 100～300μg，每天二至三次即可很好地控制尿量，缺点是价格较为昂贵。

妊娠时尿崩症（尿崩症合并妊娠或妊娠并发尿崩症），DDAVP 是唯一安全有效的治疗药物，剂量比一般尿崩症病人稍大。观察其疗效时需注意，正常妊娠妇女血钠水平比未妊娠时低约 5mEq/L，

分娩后1～2周，多数患者症状可缓解或消失，此时需及时减量或停药。哺乳妇女服用DDAVP时可有极少量进入乳汁，不致影响胎儿水平衡。

三、不适当抗利尿激素分泌综合征

ADH分泌过多可引起体内水代谢紊乱，主要表现为低钠血症。在血容量正常，没有生理性兴奋ADH分泌的条件下，机体产生ADH过多引起水钠代谢紊乱，称为不适当抗利尿激素分泌综合征(SIADH)。

(一) 病因

常见的病因有：恶性肿瘤、神经系统疾病、肺部疾病、药物等引起的SIADH以及特发性SIADH(见表16-2-12)。

表16-2-12 不适当的抗利尿激素分泌过多征群病因分类

恶性肿瘤：支气管肺癌（燕麦细胞）、支气管表皮样癌、十二指肠癌、胰腺癌、胸腺癌、间皮瘤、霍奇金淋巴瘤、子宫癌、尿道前列腺癌、鼻咽癌
神经系统疾病：脑膜炎、头颅创伤、颅脑手术、脑脓肿、脑肿瘤、脑炎、多发性神经根炎、蛛网膜下腔出血、急性间歇性血紫质病、硬膜下血肿、三期型尿崩症第二期、脑积水
肺部疾病：肺炎、肺结核伴广泛病变、肺弗状菌病、肺气肿、急性呼吸衰竭、正压呼吸
特发性：
药物副作用：长春新碱、氯磺丙脲、烟碱、酚噻嗪、三环类、DDAVP、催产素、前列腺素抑制剂、秋水仙素、顺铂、环磷酰胺、安妥明、卡马西平、解诺普利、氯氮平

如果是由于有生理性的兴奋条件而发生的ADH分泌过多，则称为反应性或继发性ADH过多症，可见于充血性心力衰竭、肝硬化腹水、肾病综合征、原发性肾上腺皮质功能减退等，均与有效血容量降低导致ADH分泌增加有关。

(二) 病理生理

在ADH作用下，肾脏排水减少，体内水分潴留，造成体液低渗，血浆渗透压、血钠及血氯化物、血浆蛋白质、血尿素氮皆偏低。同时细胞内也形成低渗，细胞肿胀，发生功能和代谢紊乱，尤以脑细胞功能障碍表现明显。尽管血钠低，体液为低渗，但尿钠不低，尿渗透压不适当地增高，其机制尚未完全阐明，可能与心钠素分泌增加有关。

根据血浆AVP水平与血浆渗透压的关系，可将SIADH分为四型：

1. 不规则加压素分泌型 占37%，加压素分泌完全不受渗透压调节，血浆加压素水平呈快速、剧烈波动。已在肺癌、中枢神经系统疾病及精神病人中发现该型。机制不明，可能与间歇性的异位分泌及快速变化的非渗透性刺激有关。

2. 加压素释放阈值降低型 占32%，加压素分泌仍受渗透压调节，但阈值降低。可能与病因阻断了容量、压力调节通路及病态细胞综合征（细胞内溶质丢失）有关。

3. “加压素漏出”型 占20%左右，在正常渗透压范围，加压素分泌的渗透压调节完全正常，但当渗透压低于阈值时，加压素仍持续分泌。可能是由于抑制性的渗透压感受器受损；也可能是由于正常的垂体后叶加压素释放与异位分泌同时存在。

4. “低加压素抗利尿”型 约占14%，渗透压调节加压素分泌正常，但当水负荷使加压素不能测到时，病人仍不能最大程度稀释尿液。可能的原因是：肾脏对加压素的敏感性增高，或内源性抑制物质缺乏或有另一种抗利尿物质存在。

(三) 临床表现

SIADH各型与病因无特异的联系，临床表现取决于低钠的严重程度和发生速度。通常血钠＞120mmol/L时，无明显症状和体征；血钠下降至120mmol/L以下时，可出现食欲减退、恶心、呕吐、易激动、个性改变，继而神智模糊；当血钠下降至110mmol/L以下时，可出现肌力减退、腱反射减弱或消失、划跖试验阳性、延髓麻痹或假延髓麻痹，可有抽搐发作；当血钠进一步下降至90～105mmol/L时，可出现严重水中毒的神经系表现，前述症状加重，病人陷入昏迷。

此外临床表现还受其他因素，尤其是原发疾病和处理的影响，如治疗不当，可使病情加重。

(四) 诊断及鉴别诊断

SIADH的诊断标准为：①低钠血症（＜135mmol/L）及血浆低渗；②肾脏持续排钠，尿钠＞20mmol/d；③尿液不适当浓缩（尿渗＞100mOsm/kg)；④临床上无容量缩减，无低血压；⑤肾功能正常；⑥甲状腺、肾上腺皮质功能正常。

本症需和其它原因引起的低钠血症相鉴别，如肝硬化腹水、心力衰竭、肾脏疾病伴低血钠。这些病人有浮肿，尿钠低，尿醛固酮高；而SIADH病人无浮肿，尿钠高，尿醛固酮低。又如失盐性肾炎和慢性肾上腺皮质功能减退症可同时有低血钠和高尿钠，可根据有关症状和实验室检查进行鉴别。

(五) 治疗

1. 病因治疗 对于恶性肿瘤应根据病情作手

术、放疗或化疗。肿瘤切除或控制后，SIADH 可消失或减轻，肿瘤复发时，此症群可再出现。对神经系统、肺部疾病所致的 SIADH 则应作相应的治疗。

2. 对症治疗　主要针对低血钠、体液低渗进行治疗。

(1) 限制进水量：限制摄水在 500ml/24h 左右。对无症状及临床症状轻微的病人，主要通过限制摄水量、停用妨碍水排泄的药物来纠正低血钠。往往因病人不能忍受而不能取得满意效果。

(2) 药物：去甲金霉素，对抗加压素的肾脏作用，600～1200mg/d，用药 4 天后产生最大治疗效果，主要副作用为光过敏和重复感染，肝或肾功能衰竭病人禁用。速尿 40～80mg/d，排水、排钠相当，同时用 NaCl 3g/d，补充尿钠丢失。此外，苯妥英钠能抑制垂体后叶加压素释放，对有些病人有效。

(3) 急诊处理：严重的低钠血症，伴有中枢神经系统症状和体征，需急诊处理。可用速尿 1mg/kg 静注，必要时重复使用，根据尿钠排泄，以 3% NaCl 1～2ml/（kg·h），分钟补充钠的丢失，一旦症状改善，速度需进一步减慢。低钠纠正只需达到安全水平（125mmol/L），血钠水平的完全恢复有待逐步纠正。纠正低钠不宜过快，血钠升高速度应控制在不超过 0.5～1.0mmol/（L·h），第一个 24 小时中血钠升高幅度不超过 12mmol/L，以免发生渗透性脱髓鞘综合征。该征系由于纠正低钠速度过快所造成的严重神经并发症-中枢性脑桥脱髓鞘。其临床表现为低钠纠正后出现神经症状的恶化：神志改变、惊厥、肺换气不足、低血压，最终出现假性延髓麻痹，四肢瘫痪，吞咽困难及不能言语为其特征性的表现。

（陈家伦）

参考文献

1. Robertson, GL. Diabetes Insipidus. Endocrinology and Metabolism. Clinics of North Amercia, 1995, 24 (3): 549～572
2. Baylis PH. Vasopressin and its neurophysin. In: Degroot LJ (ed). Endocrinology. Vol Ⅰ, 3rd ed, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1994, 406～420
3. Fujiwara, TM and Morgan K. Molecular Biology of Diabetes Insipidus. Annu Rev. Med, 1995, 46:331～43
4. Ritting, S et al. Identification of 13 new mutations in the vasopressin-neurophysin Ⅱ gene in 17 kindreds with familial autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. Am J. Hum Genet, 1996, 58:107～117
5. Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. Seminars in nephrology, 1994, 14 (4): 349～356
6. Fried LF. and Palevsky PM. Hyponatremia and Hypernatremia. Medical Clinics of North America, 1997, 81 (3): 585～609
7. DeFronzo RA, Arieff AI. Disorder of sodium metabolism, Hyponatremia. In: Arieff, AI, DeFronzo RA (eds). Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorder. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995, 255～303
8. 侯积寿，陈家伦．抗利尿激素与肾脏见：董德长主编．内科各系统疾病与肾脏．第二版．北京：人民卫生出版社．1996，353～360
9. 李果，郭明，邝安堃等．健康人加压素释放和渴感的渗透压阈值．上海第二医科大学学报，1994，14 (3)：233～237
10. 李果，郭明，金燕等．血浆精氨酸加压素测定在尿崩症研究中的作用．中华内分泌代谢杂志，1998，14 (1)：59～60
11. 金自孟，史轶蘩，张殿喜等．弥凝片治疗中枢性尿崩症．中华内分泌代谢杂志，1997，13 (3)：141～144

第三章 甲 状 腺

第一节 甲状腺激素生化生理

一、甲状腺激素的生化

甲状腺激素包括甲状腺素（简称 T_4）和三碘甲腺原氨酸（简称 T_3）。它们都是含碘的酪氨酸衍生物。由甲状腺滤泡上皮细胞所合成和分泌。甲状腺激素（T_4 和 T_3 和其有关成分的分子结构见图 16-3-1。

（一）碘代谢

甲状腺激素是酪氨酸的碘化衍生物。甲状腺的主要分泌产物甲状腺素（T_4）由两个酪氨酸分子缩去一个丙氨酸侧链，以醚键（氧桥）相连，含有的 4 个碘原子分别位于内环的 3，5 位及外环的 3′，5′ 位上。而 3，5，3′-三碘甲腺原氨酸（T_3）是激素的活性形式。主要由 T_4 在 5′脱碘酶催化下，经 5′ 脱碘而生成。由于碘是甲状腺激素生物合成的必需原料，因此甲状腺激素的合成与碘代谢状况密切相关。碘的摄入主要来源于日常饮水和食物，其次是含碘药物，造影剂等。各地区摄入碘量相差甚大。在美国，大部分地区每日饮食中约摄入 500μg 的碘，在日本有些地区高于每日几毫克，而西欧较低。在我国，各地区也相差甚大，沿海地区较高而内陆山区较低。尽管甲状腺具有主动吸聚、贮存碘的能力，以满足机体需要，但长期严重缺碘，则将

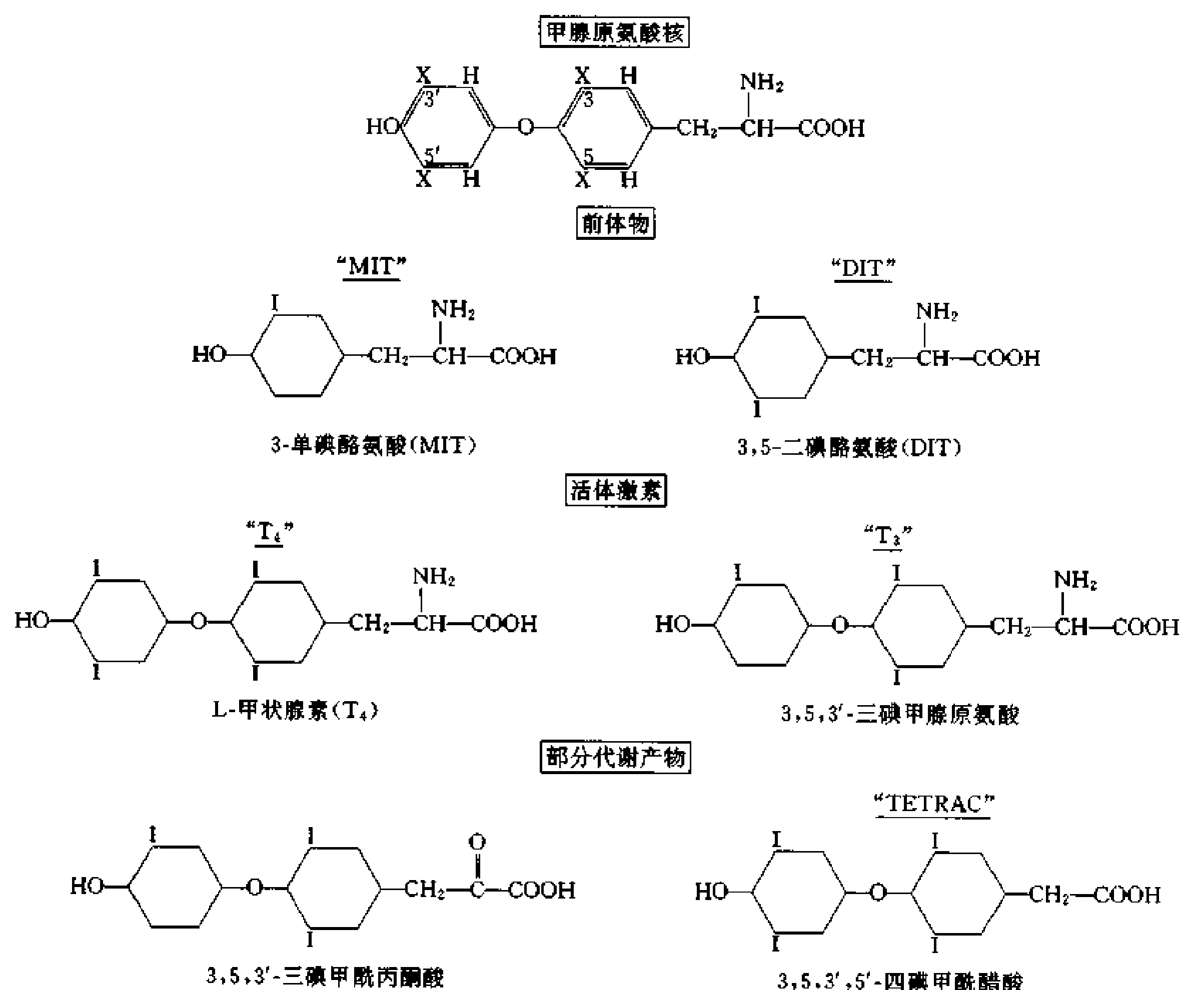


图 16-3-1 甲状腺激素及其有关成分的化学结构图

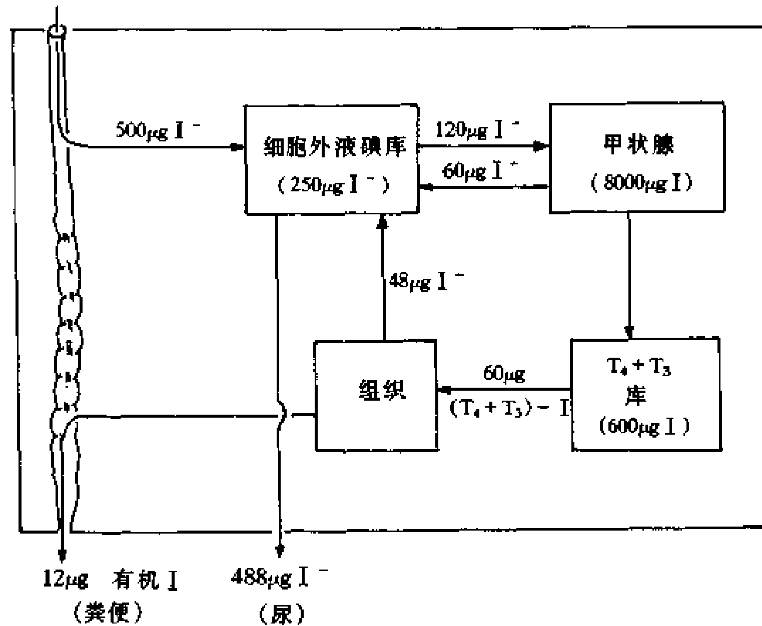


图 16-3-2　碘代谢的正常途径。每日摄入的碘量，各地区差别甚大。若每日摄入量为 500μg，那么其中 12μg 由粪便排出，488μg 由尿中排出，机体的碘代谢处于平衡状态。体内碘约 90%，主要以有机碘形式贮于甲状腺内，约 10% 以碘化物形式存在

使甲状腺激素分泌不足而导致甲状腺功能减退（简称甲减）。据不完全统计，全世界至少有 10 亿，而我国就有 3 亿多人生活在缺碘的环境中。相反，碘摄入过多，也会导致高碘甲状腺肿，甲亢或甲低。图 16-3-2 表示在美国，每日平均碘的总代谢，平衡情况。饮食中平均每日约摄入 500μg 的碘。包括无机碘化物，元素性碘和有机碘结合物等三种形式。绝大部分有机碘及元素碘皆还原成无机碘化物而被吸收。碘化物主要在小肠内被吸收。体内碘大部分都分布、贮存于细胞外液中，约占总摄入碘的 50%（250μg）。甲状腺每日通过碘泵，由 ATP 供能，Na^+-K^+-ATP 酶介导的主动转运系统，摄取约 120μg 碘，其中 50% 又回归到细胞外液碘库中。每日甲状腺约分泌 60μg 甲状腺激素碘包括 T_4 和 T_3。甲状腺内可积聚约 8mg 总量碘。体循环中甲状腺激素总含碘约 600μg，其中 10% 每日经组织代谢。碘的清除，约 98% 由尿中排出，其余由粪便中排出。

（二）甲状腺激素的合成和释放

甲状腺激素的生物合成途径主要由三个连续的步骤完成：①碘主动转运入甲状腺内；②甲状腺球蛋白内碘的氧化和酪氨酸残基的碘化成无生物活性的单碘酪氨酸（MIT）和双碘酪氨酸（DIT）；③碘化酪氨酸偶联为具激素活性的碘化甲腺原氨酸 T_4 和 T_3（图 16-3-3）。

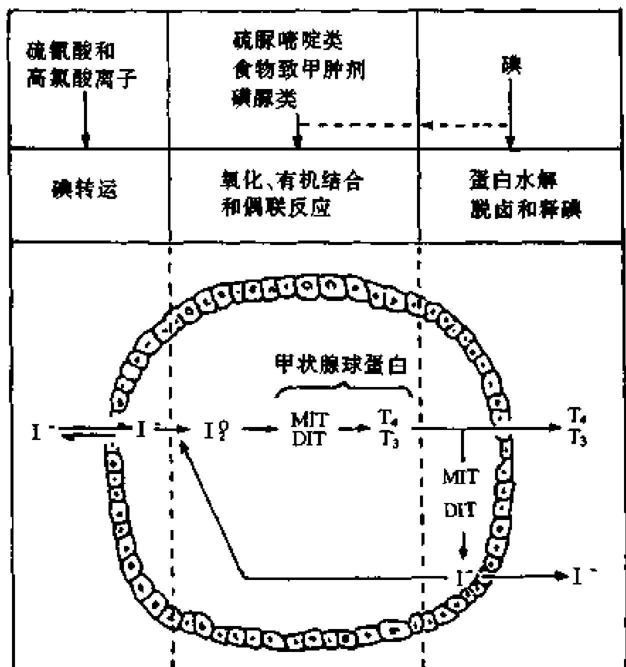


图 16-3-3　甲状腺激素生物合成，释放及影响因素

（虚线示大剂量碘可暂时性抑制有机结合和偶联反应。锂和碘一样，也是蛋白水解和释放的抑制剂）

1. 碘的主动转运　甲状腺具有主动浓聚，转运碘的功能。确切的甲状腺主动转运碘的生化机制至今仍未完全阐明。然而如同其他主动转运机制一样，它也是一个依赖高能磷酸键供能的耗能过程。

该过程主要由 Na^+-K^+-ATP 酶系统所介导。甲状腺对碘的主动转运受多种生理因素的影响。最主要的调节因素是垂体促甲状腺激素（TSH）对碘泵碘转运功能的兴奋作用。其分子机制可能是 TSH 通过腺苷酸环化酶系统，增加滤泡细胞内 cAMP 的浓度。一些药物，如单价阴离子的高氯酸盐，硫氰酸盐，作为竞争性抑制剂，降低甲状腺细胞吸聚碘的能力。血浆碘化物的浓度对甲状腺聚碘也有影响。当血浆碘浓度低时，甲状腺吸碘率增高，以保证甲状腺可获得足够的碘供应激素合成之用；当血浆碘浓度甚高时，甲状腺吸碘则降低。

2. 碘的氧化和有机碘化　被主动运转入甲状腺内的碘，首先迅速被氧化为活性的碘。碘的氧化受甲状腺过氧化物酶（TPO）的催化。猪的 TPO 已被纯化，被认为是一种细胞膜结合的血红素蛋白。由此可解释碘的氧化过程需要供氧和受到氰化物（cyanide）和叠氮化合物（azide）的抑制。碘的氧化也受到抗甲状腺药物和高浓度碘的抑制。碘氧化的最终产物即活性碘的形式究竟是什么？至今仍未肯定。可能是碘离子（I^+）或者是碘的自由基。活性碘继而与甲状腺球蛋白（Tg）中酪氨酸相结合（有机碘化）。形成一碘酪氨酸（MIT）和二碘酪氨酸（DIT）。两者均为无生物活性的激素前体物质。用放免技术研究表明：碘的氧化并不是发生在游离酪氨酸上而是在 Tg 的蛋白链上。有机碘化发生在甲状腺滤泡细胞顶部接近滤泡腔处，整个反应由线粒体提供过氧化氢（H_2O_2）作为底物，膜 TPO 催化，而细胞质内可能含有有机碘化的抑制性调节成分。有机碘化可被 TSH 所促进。而被许多硫氧嘧啶类抗甲状腺药物所抑制。其中丙基硫氧嘧啶（PTU）和他巴唑（MMI）是最常用的抑制甲亢患者的甲状腺激素合成的药物。类似的重要作用是作为 TPO 的抑制剂。同时它又是还原剂，可使得已氧化的碘在未碘化酪氨酸前又得到还原。其机制可能是将 TPO 上去除的碘，转化成一种亚磺酰碘。最后以无机碘形式被释出。TPO 的合成依赖于 TSH。TSH 也可通过刺激线粒体的 H_2O_2 产生，提高碘化反应。在给予 TSH 后，迅速发生的促进碘化作用，可能还包含其它机制，如增加胞吞作用，由此可携带更多的 TPO 底物到细胞顶部的膜碘化部位。

3. 碘化酪氨酸的偶联　碘化酪氨酸的偶联是在 Tg 中发生的。由两个二碘酪氨酸的偶联，缩去一条丙氨酸侧链，以醚键（氧桥）相连成一分子的甲状腺素（T_4）。偶联反应如同碘化反应一样同样受 TPO 的催化。但这两种不同作用的 TPO 是否为同一酶尚无定论。Tg 结构在偶联反应中起着关键作用。Tg 分子中酪氨酸残基并不是具有碘化的同等机会的。在 Tg 分子中约有 120 个酪氨酸残基，而其中仅仅 1/5 是被碘化的，而其中更少，约 4～8 个参与碘化甲腺原氨酸的合成。Tg 中大多数合成的 T_4 是在一些特异的氨基酸顺序上。说明 Tg 蛋白质的一级结构决定了激素的合成。在合适供碘的情况下，最有利于两个二碘酪氨酸偶联成一个 T_4。其次才是一个一碘酪氨酸和一个二碘酪氨酸偶联缩合成一个三碘甲腺原氨酸（T_3）。甲状腺内并不发生非碘化酪氨酸之间的偶联反应。在极度缺碘时，碘化甲腺原氨酸的形成可能显著减少而 Tg 的合成和降解加速使得碘化反应能满足碘化甲腺原氨酸合成的需要。偶联反应受硫脲类和其它抑制有机碘化药物的抑制。这可能提示：催化碘化和偶联反应的是同一种 TPO。而另一种抗甲状腺药物锂，似乎只有特异性抑制偶联反应的作用。碘化甲腺原氨酸的合成是 TSH 依赖的，在去垂体动物中，则显著减少。

4. 甲状腺激素的储存和释放　甲状腺是唯一能贮存大量激素的内分泌腺。这种可储备大量激素的机制，保证了机体在各种使激素水平下降的因素下，保持其血浆激素水平相对稳定性。如给予一个正常人阻断剂量的抗甲状腺药物，至少在 2 周内，循环中 T_4 浓度仅微弱地降低而 TSH 水平并不因此而升高。正如前述，一个正常甲状腺内约含有 8mg 碘，而其中 10% 是无机的。当摄入碘尚在低水平时，甲状腺内有机碘的分布如下：17%～28% 为 MIT，24%～42% 为 DIT；35% 为 T_4；5%～8% 为 T_3。最近资料表明 T_4 与 T_3 的比值可能超过 10。Tg 是甲状腺激素在腺内的储存形式。Tg 也存在于大多数人正常血浆中。但血浆中的 T_4 和 T_3 不可能来自血循环中存在的 Tg 分解而是由甲状腺滤泡细胞内 Tg 经蛋白水解酶裂解成 T_4 和 T_3 后，直接释放入血的。首先是滤泡细胞的顶部的假绒毛伸展形成伪足，然后经胞吞作用，吸取滤泡腔内的胶质。与此同时，基底部有一些富含脂酶，碱性磷酸酶等多种酶系的溶酶体由细胞底部向顶部移动。逐渐与含胶质的囊泡相融合。在其中，甲状腺蛋白酶将甲状腺球蛋白水解，释出氨基酸成分包括碘化酪氨酸（DIT，MIT 等）和碘化甲腺原氨酸（T_4 和 T_3 等）。然后碘化甲腺原氨酸被释放至细胞外液进入血液。从细胞中排出，可能通过简单的扩散。但也不排除有更特异的转运形式的存在。分泌过程可被

两种药物所抑制：碘和锂盐。锂的这种作用是除对偶联的抑制作用外的另一种作用。两种作用的机制均尚不清楚，但推测可能与微管改变有关。刺激激素分泌是 TSH 最早和最主要的作用。在给 TSH 后，几分钟之内，细胞内胶质微滴即出现，此后激素分泌很快增加。甲状腺虽具有使 T_4、T_3 脱碘的能力，使 T_4 转化为 T_3，但在正常情况下，甲状腺内 T_4 转化为 T_3 的量是很微小的。如在大鼠甲状腺静脉流出液中 T_3 和 T_4 的比值与总的腺体中比值是相似的。从 Tg 释放出含碘酪氨酸（MIT 和 DIT），受到微粒体碘化酪氨酸脱卤酶的催化。此酶是 NADPH 依赖的，在周围组织和甲状腺内都存在。这酶使碘从 MIT 和 DIT 中释放出来，使之再被利用来合成激素而且可阻止过多的碘进入血循环。此酶对于游离 T_3、T_4 和与肽链结合的一碘、二碘酪氨酸是无活性的。因此它与 T_4 脱碘的机理不同。甲状腺碘化酪氨酸脱碘酶系统的活性受 TSH 的刺激而增加，有可能是由于 TSH 使 NADPH 产生的增加所致，而不是由于 TSH 增加该酶的浓度。从 MIT 和 DIT 中释放出来的碘部分地再被用来合成激素，部分作为碘漏（iodide leak），从腺体丢失。经此种脱碘过程可收回约 50% 的 Tg 中的碘。未经水解的 Tg 也可有微量释入血中。正常血浆中 Tg 浓度为 0.01～0.02μg/ml。整个甲状腺功能并不是完全均一的，即在腺体不同区域，不同滤泡中功能是不同的。另外甲状腺至少含有 2 个有机碘库。两者有不同的运转率，一个库代表较新近碘化物质，库较小但周转速率较快，另一个为较旧激素的大库。事实上，甲状腺内可能有许多转运率不同的碘库，正如在单一甲状腺中，存在许多互相有着微细差别的 Tg 分子一样。血清 Tg 浓度在妊娠妇女中增高，在非毒性甲状腺肿患者中血清 Tg 浓度也增高，在这类患者中 Tg 水平和腺体大小相关。而在甲亢患者中 Tg 水平与甲亢的功能相关。血清 Tg 浓度在分化的甲状腺肿瘤患者中也常升高，但依 Tg 水平并不能区分良恶性。当肿瘤切除后，血清 Tg 浓度下降。在甲状腺癌患者中，血清 Tg 浓度升高是癌转移的有用指标。在手术切除甲状腺，放射性甲状腺炎，以及亚急性甲状腺炎时，可有大量的 Tg 释放入血。在这两类甲状腺炎中，由于 T_3、T_4 浓度升高，也可产生甲状腺毒症。采用高特异、灵敏的放免法，可测出正常血清中存在的低水平的 DIT，约 6ng/dl。在未治甲减中降低。当给 T_4 替代治疗时，可仍然很低。在甲亢时增高，提示：DIT 是甲状腺分泌产物之一。蛋白水解作用和释放激素的过程受到多种因素的抑制。其中最重要的是碘。甲亢中，给予碘，抑制激素的释放，可迅速地改善甲状腺毒症。但其介导的机制至今尚未肯定。但碘可抑制 TSH 和 Graves 病患者血中刺激性免疫球蛋白（TSAb）所引起的兴奋腺苷酸环化酶，增加 Tg 碘化的作用。锂也抑制甲状腺激素的释放。虽然它的作用不甚了解，但可能与碘不同。它主要抑制 TSH 引起的腺苷酸环化酶活性的增加而致细胞内 cAMP 增加的兴奋作用。

甲状腺球蛋白（Tg）：甲状腺球蛋白为滤泡内胶质的主要成分。合成的甲状腺激素 T_4、T_3 和大多数 MIT、DIT 均以 Tg 形式贮于滤泡腔内胶质中。Tg 为一糖蛋白、分子量为 660kD，沉降系数为 19S，由两个相同的亚基组成。每个亚基由两条多肽链组成。每条肽链为一单体，沉降系数为 6～7S。每个亚基为二聚体，沉降系数为 12S。也发现有沉降系数为 27S 和 32S 的碘蛋白，后者可能代表 19S 分子的更高度碘化的形式。

Tg 含糖约 10%，包括葡糖胺、甘露糖、果糖、半乳糖和唾液酸（神经胺酸）。Tg 分子中酪氨酸含量约为 3.4%～3.7%，约为 120 个酪氨酸残基。碘化正常的 Tg，每一分子内含 26 个碘原子，3～4 个 T_4 和 0～2 个 T_3 及 6 个 MIT，4 个 DIT 残基。多肽链长度是产生 T_4 的重要因素，在天然 Tg 中 T_4 周围通常存在一些特异性氨基酸顺序。因此酪氨酸碘化部位与 Tg 分子的一级结构有关。

甲状腺白蛋白：在正常甲状腺中，除 Tg 外还存在另一种碘化蛋白质，称为 4S 或 S-1 碘化蛋白质，约占总的碘化蛋白质的 2%～4%。因其电泳性状如同血清白蛋白故又称甲状腺白蛋白。在甲状腺癌、腺瘤、先天性甲状腺肿、Graves 甲亢、地方性甲状腺肿及慢性淋巴细胞性甲状腺炎等疾病中，甲状腺白蛋白可增多而且可出现在血清中，使蛋白结合碘与 T_4 碘浓度之间出现不一致。

（三）甲状腺激素在血循环中的转运、分布和更新

甲状腺激素（T_4 和 T_3）分泌入血后，绝大部分是以与其血浆结合蛋白结合的形式存在，仅极小部分是以游离形式存在。这使得甲状腺激素在血循环中的清除率比任何其他一种激素更长而且游离激素部分决定了甲状腺的功能状态和对垂体 TSH 的反馈抑制作用。因此游离激素水平是甲状腺功能最灵敏、最好的指标。当血清激素结合力发生变化时，总激素水平可随之发生相应的变化，而游离激素水平仍可保持在相对恒定水平。正常人血液中存

在三种甲状腺激素结合蛋白：甲状腺素结合球蛋白（TBG）、甲状腺素结合前白蛋白（TBPA）和白蛋白（A）。在血浆中存在各种各样的碘化甲腺原氨酸和它们的代谢产物。其中T_4浓度最高，直接由甲状腺分泌。在正常时，甲状腺仅分泌很少的T_3，而血浆中大部分T_3均来自周围组织中由T_4脱碘。其他的碘化甲腺原氨酸和它们的衍生物都来自周围组织中T_4和T_3。其中主要有r-T_3和3，3′-二碘甲腺原氨酸，及其它的葡糖酰或硫酸结合的其它衍生物，T_4和T_3的脱氨衍生物，含有乙酸而不是丙氨酸侧链，仅微量存在。

1.甲状腺素结合球蛋白（TBG）为最主要、最具专一性的甲状腺激素结合蛋白 占大部分正常血清甲状腺激素的结合能力。它的浓度改变是影响循环激素浓度的重要因素。它是个球形糖蛋白。分子量为54kD，由一条直链多肽组成，约含20%的糖基，其中有10分子的神经胺酸。正常血浆浓度约为2mg/dl，按此量约可结合20μg/dl的T_4。血浆半寿期约5～6天。代谢清除率约800mg/d。每日的产生率为16mg。TBG在肝中合成，受雌激素调控。有许多因素能影响TBG与T_4的结合，如下列因素可增加T_4与TBG的结合：妊娠、新生儿期、雌激素治疗或高雌激素状态，口服雌激素类避孕药；急性间歇性卟啉症；感染性和慢性活动性肝炎；胆汁性肝硬化；遗传性高TBG血症和某些药物，如奋乃静。与此相反，下列状况可使T_4和TBG结合降低：给予雄激素和合成代谢类固醇；大剂量糖皮激素治疗；活动性肢端肥大症；肾病综合征；大多数严重的系统性疾病；遗传性TBG缺乏症及某些药物如（天）门冬酰胺酶。当血浆TBG增加，使TBG上T_4非结合位点增加，激素就从游离形式向结合形式转化。激素清除率下降。如要维持游离激素水平不变，总激素水平就增高。当TBG结合下降时，情况正好相反。因此，TBG的改变，仅影响血浆中激素的总浓度，并不影响游离激素浓度或进入细胞的绝对量，也不影响其生物学作用和代谢清除率。

2.甲状腺素结合前白蛋白（TBPA） 由4条相同的多肽链所组成的四聚体。分子量约为55kD。血浆浓度为25mg/dl，按此量约可结合200μg的T_4。TBPA不含糖基但富含色氨酸。血浆半寿期约2天。每日产生率约500mg。因其对T_4的结合亲和力远远大于T_3，故很少的T_3是与TBPA相结合的。TBPA同时也是视黄醛（VitA）的结合蛋白。但没有发现T_4和视黄醛结合功能之间有何关系。TBPA也在肝中合成。在营养不良和许多疾病中，TBPA的合成受到抑制。因此TBPA也是营养状况不佳的临床指标之一。TBPA的丢失虽能降低血清T_4结合力，但因TBPA仅占血清T_4总结合力的10%，故对游离T_4（FT_4）的影响不大。

虽然TBG和TBPA都具有结合T_4的能力，但其结合性状略有不同。TBG只有一个结合位点，对T_3的亲和力远低于T_4。对T_4的结合平衡常数为10^{10}L/M。TBG也是r-T_3的主要结合蛋白。但其对r-T_3的亲和性低于T_3。TBG既结合天然的左旋T_4，也结合右旋T_4。甲腺原氨酸当其脱去氨基后，几乎完全丧失其结合TBG的能力。T_4和T_3的乙酸和丙酸衍生物与TBG的结合力也甚低。TBPA虽有二个T_4结合位，但仅一个为主要的，它与T_4的结合常数为10^8L/M。而第二个结合位的亲和力要低得多。另外，TBPA并不结合右旋T_4。而其丙氨酸侧链脱氨基后的代谢产物与TBPA的结合却比原T_4强得多。因此四碘甲腺乙酸和四碘甲腺丙酸与TBPA的结合比T_4强。而且T_3的三碘代谢类似物也不象T_3本身，也与TBPA结合十分牢固。血循环中，绝大多数T_4（约77%）是与TBG结合而转运的。因此在正常血清T_4浓度时，TBPA的作用不大。即使在TBG缺乏时，显著改变的TBPA浓度也仅轻度影响血清T_4浓度和它的清除。在正常血清中，FT_4约占总T_4（TT_4）的0.02%。约为20pmol/L。因TBG与T_3的结合亲和力仅为T_4的1/10。所以血清中FT_3与TT_3的浓度比是FT_4与TT_4浓度比的15倍（0.3%）。

只有游离激素才能被组织所利用，产生代谢作用和被降解，而结合形式的激素只起储备作用。因此血浆激素结合蛋白的功能不仅可使血循环中结合与游离激素之间保持相对稳定，同时又对激素的清除、代谢起调节作用。两个主要因素决定了血浆T_4浓度：一是进入血循环的T_4速率，通常主要由甲状腺所决定，二是T_4的代谢率。血浆T_4浓度与其清除率成反比。

3.白蛋白（A） 白蛋白对T_4和T_3都具有结合能力，但与T_4结合容量最大但亲和力甚低。因而仅10%左右的T_4是与白蛋白相结合的。每分子白蛋白只有一个主要的T_4结合位，但另有6个次要的结合位。

在某些甲状腺疾病中，尤其是在慢性甲状腺炎患者血清中，有时可能存在一些具结合T_3和T_4活性的免疫球蛋白。当存在这些内源性T_3、T_4抗体

时，按所采用的激素测定方法的不同，可使所测定的激素值呈现假性偏高或偏低，易误诊为甲亢或甲减。

在正常成人中，T_4 的分布容量约为 10L 即甲状腺外血浆中 T_4 的总量相当于 10L 血浆中所含有的 T_4 的量。因血浆中 T_4 正常浓度约为 8μg/dl。故甲状腺外 T_4 库总量为 800μg。每日激素的清除率比其它激素小得多。其主要原因是大部分 T_4 是与其血浆蛋白紧密结合的。如果只有约占总 T_4 的 1/5000 是可被代谢清除的游离 T_4，那么 FT_4 的清除率约为 24L/d。正常血清平均 T_3 浓度为 120ng/dl。(1.8nmol/L) 正常每日 T_3 的产生平均为 36μg (50nmol/L)。r-T_3 的代谢极快，其清除率约为 120L/d。血浆中浓度约为 25ng/dl (0.3nmol/L)。每日产生率约 30μg (45nmol)。3，3′-T_2 的代谢清除率比 r-T_3 更快，约为 600L/d。

（四）甲状腺激素的代谢

1. 甲状腺激素的脱碘代谢　在周围组织中，甲状腺激素可在脱碘酶的作用下，发生一系列的脱碘反应，产生一系列的代谢产物。T_4 代谢的最重要途径是 5′脱碘转变为活性激素 T_3。正常时，约 80% 的 T_4 经历一系列酶促脱碘代谢。约 35% 的 T_4，由 5′位脱碘转变为 T_3，约 40% 的 T_4 5 位脱碘成为 r-T_3。因此，若每日正常分泌 90μg 的 T_4 约 26μg 转化为 T_3 和 30μg 转化为 r-T_3。与估计的每日产生的 T_3 和 r-T_3 的量比较一下，可看出绝大多数（至少 80%）的 T_3 和几乎全部 r-T_3 是由周围 T_4 脱碘而来，而不是直接由甲状腺分泌的。正如前述，T_3 的生物活性高于 T_4 数倍，故 T_4 已被看作活性激素 T_3 的激素原。但 T_4 本身是否也具有生物活性至今未肯定。因 r-T_3 是不具生物活性的，因此从 T_4 脱碘转化为 T_3 或 r-T_3 也可看作是激素的激活或失活过程，也是甲状腺激素调节代谢作用的关键步骤。T_4 和 T_3 的其它脱碘反应均导致产生无活性的产物。反应过程是复杂的，高度调控的。在人和大鼠中，存在三类脱碘酶。Ⅰ型和Ⅱ型 (5′) -脱碘酶具有从 T_4 外环 (5′) 位去除一个碘原子的能力，因此可产生活性 T_3。Ⅰ型酶主要存在于肝、肾、甲状腺，中枢神经系统，和垂体等组织。它的主要作用似向血浆提供 T_3 并使 3，3′，5′-T_3 (r-T_3) 脱碘产生 3，3′-T_2。因 r-T_3 没有生物活性，其代谢途径意义不明。Ⅰ型 5′-脱碘酶的活性受 PTU 的抑制。其机制可能是 PTU 可与酶活性部位的巯基 (-SH) 之间形成二硫键。在甲亢时该酶活性升高而甲减时降低。甲亢时该酶活性升高可能解释为什么在甲亢患者给予 PTU，对降低血清 T_3 浓度更为有效。由于 MM1 并不具有这种作用，因此在严重甲亢时 PTU 是首选药物。Ⅰ型 5′脱碘酶还能使 T_3 和 T_4 的内环脱碘。Ⅱ型 5′脱碘酶，主要存在于垂体，中枢神经系统，棕色脂肪和胎盘。Km 值比Ⅰ型小三个数量级。Ⅱ型 5′脱碘酶仅能使外环脱碘且不被 PTU 所抑制。Ⅱ型酶主要是在其存在的组织中维持细胞内 T_3 浓度的相对恒定。血清 T_4 浓度下降导致该酶活性增高，反之亦然。

Ⅲ型 5-脱碘酶其作用主要使 T_4 和 T_3 灭活。它只使内环脱碘。它主要存在于中枢神经系统，胎盘和皮肤。在甲亢时，该酶活性升高，可能在 T_3 过多时，对保护脑，也许还有胎儿起部分保护作用。它也可使 T_4 转化为 r-T_3 而失活。作为血浆 r-T_3 的来源，它可能比Ⅰ型酶更重要。T_3 和 γ-T_3 又再经 5 和 5′脱碘酶作用而脱碘产生三种形式的二碘甲腺原氨酸(T_2)：3，5-T_2，3′，5′-T_2 和 3，3′-T_2。后三者又继续脱碘产生两种一碘甲腺原氨酸(T_1)：3′-T_1 和 3-T_1。这些不同程度脱碘的代谢产物又可在血清中与葡萄糖醛酸或硫酸结合。最终，一碘甲腺原氨酸脱碘为无碘甲腺原氨酸及其代谢产物从尿中排出。

2. 酚羟基结合代谢　甲状腺激素同其它含苯环的物质一样，也可通过其苯环羟基与葡萄糖醛酸或硫酸结合而降解。这些结合反应主要在肝中，其次在肾中进行。T_4 主要与葡萄糖醛酸相结合。T_3 也可与葡萄糖醛酸结合，结合的葡萄糖醛酸酯由胆汁排出。T_3 主要与硫酸结合后，也排入胆汁。近来发现：T_3 硫酸酯是在肝组织中迅速地被脱碘，因此提示，T_3 硫酸酯是 T_3 脱碘过程中的主要中介产物。在胆汁中还可发现其它的甲腺原氨酸。那些外环上只有一个碘的 T_3 3，3′-T_2，3′-T_1 是最易与硫酸结合的。

3. 侧链反应　甲腺原氨酸的丙氨酸侧链可进行转氨基，去氨基和脱羧基反应。体内已证实存在四碘甲腺醋酸 (Tetrac) 和三碘甲腺醋酸 (Triac)。但这些也许是激素代谢的次要途径。Triac 在循环中迅速地被破坏，但有可能细胞内仍有一定量的 Triac 形成和降解。因 Triac 对核 T_3 受体有很高的亲和力，这可能有重要作用。Tetrac 和 Triac 像其他甲腺原氨酸一样，主要是经脱碘而降解。

4. 醚键的裂解　T_4 的二个环之间的醚键可断裂，内环形成 DIT，外环也许通过形成一个脆弱的醌式中介物。这也是早已知道的激素降解途径之一。而且在体外，这一过程可由某些过氧化酶所催化。

机体甲状腺激素功能状态可影响细胞内 T_4 的代谢。在甲状腺毒症患者中 T_4 和 T_3 的代谢清除率增高，而在甲减中降低。这些改变部分是由于细胞外激素结合的改变但细胞内因素也有关。

在“低 T_3 综合征”中，由于多种原因使 5′-脱碘酶活性降低，使 T_4 向 T_3 的转化降低，而致血清 T_3 浓度下降而总 T_4，FT_4 却正常。该症常见于未控制的糖尿病、慢性肝病，任何急或慢性系统性疾病，外伤或外科手术甚至麻醉本身。多种药物也可通过影响周围组织中 T_4 向 T_3 的转化，而产生“低 T_3 综合征”，如 PTU，大剂量糖皮质类固醇，心得安，胺碘酮和某些碘化 X 线显影剂如 iopanoic acid 等。在几乎所有的“低 T_3 综合征”中；存在相应的血清 r-T_3 浓度的增高。实验证明，血清 r-T_3 降低主要不是由于 r-T_3 的产生增多，而是由于 r-T_3 经 5′-脱碘酶作用产生 3，3′-T_2 的降解代谢降低所致。在大多数“低 T_3 综合征”中，血清 TSH 浓度并不升高，其机制仍不明确。可能由于垂体中 T_4 转变为 T_3 并未受到影响，因此正常的 TSH 分泌反馈机制仍存在。

二、甲状腺激素的生理作用

甲状腺激素具有十分广泛的生理作用。其功能状态影响到机体的生长，发育，组织分化，物质代谢并涉及到多种系统，器官的功能。

（一）甲状腺激素对代谢的影响

甲状腺激素广泛地影响到各种物质代谢的各个方面。包括酶的浓度、活性，底物，维生素，矿物质的代谢，其它各种激素的分泌和降解及其靶组织的反应。其作用之广泛，几乎可以说，在甲状腺激素过多或不足时，没有一种组织或器官不受到影响。

1. 对生热作用的影响　甲状腺激素可刺激机体产热。在甲减时，新陈代谢降低，氧消耗量减少；而在甲亢时则新陈代谢及氧消耗量升高。在整体动物或体外分离的组织，给予甲状腺激素，除了脾、脑和睾丸组织外，都可增加氧消耗量。但这种作用需在给予激素后几个小时或几天后才发生。T_3 的这种作用比 T_4 快而短。甲状腺激素刺激生热的作用的确切机理至今不明。甲状腺激素对线粒体代谢的直接作用仍是这方面研究的热点。可能与甲状腺激素通过 Na^+-K^+-ATP 酶增加 Na^+、K^+ 经膜的转运来达到能量扩增有关。实验提示：甲状腺激素尚能引起大鼠肾细胞的 Na^+-K^+-ATP 酶的 α 和 β 亚基的 m-RNA 升高 2～3 倍以及同时改变细胞膜对 K^+ 的通透性。这可能是甲状腺激素增加 Na^+-K^+-ATP 酶活性的起始步骤。

2. 对蛋白质代谢的作用　甲状腺激素对蛋白质代谢的作用是此激素其它生理作用的基础。甲状腺激素可刺激某些与生热有关蛋白的合成，可能是其影响生热作用的部分原因。甲状腺激素对蛋白质代谢的影响依机体的代谢状态和甲状腺激素剂量的不同而有差别。例如给予去甲状腺大鼠小剂量的 T_4 可增加蛋白质的合成，减少氮的排出，若给予大剂量 T_4 则会抑制蛋白质合成，增加血浆、肝脏和肌肉中游离氨基酸的含量。甲状腺激素对蛋白质代谢的影响集中反映在其对生长发育的影响上，对大鼠来说，一定浓度的甲状腺激素对生长激素发挥其促进生长的作用是必需的，而生长激素的正常合成和分泌也有赖于适宜剂量的甲状腺激素，在未成年的动物和人类，甲状腺功能减退可引起生长发育延迟，用甲状腺激素替代以后，生长发育恢复正常；而甲状腺激素过量，也会抑制生长，同时氮的排出增加。甲状腺功能不足时，蛋白质合成和降解的速率减慢。

3. 对糖代谢的影响　甲状腺激素可影响糖代谢的多个方面，其中有些作用依赖或受到其它激素的影响，尤其是儿茶酚胺和胰岛素，例如甲状腺可调节肾上腺素糖原分解和升血糖作用的强度，这种调节作用可能是通过增强腺苷酸环化酶-cAMP 系统的反应性和增加胰岛素的促进糖原合成和葡萄糖利用的作用而实现的。甲状腺激素对糖代谢的影响也是随激素剂量的不同而有差别，例如在大鼠，小剂量 T_4 可增加糖原的合成，而大剂量 T_4 则会引起肝糖原分解增加，同时还可加强糖异生作用。甲状腺激素可增加肠道对葡萄糖和乳糖的吸收，同时增加脂肪组织和肌肉组织对葡萄糖的摄取。此外，甲状腺激素还可增加胰岛素的降解速率，这可能是某些Ⅰ型糖尿病患者出现甲状腺功能亢进症时外源性胰岛素的作用减弱的原因之一。

4. 对脂代谢的影响　甲状腺激素对脂代谢的各个方面几乎都有促进作用，包括脂肪的合成、动员和降解，对脂肪的分解作用要强于对脂肪的合成作用。当甲状腺激素过多时，脂肪的储备及血脂浓度均降低，反之，则增加。甲状腺激素促进脂肪的分解作用，一方面是通过加强腺苷酸环化酶-cAMP 系统的反应，另一方面是通过增加组织对溶脂激素的敏感性而实现的，如儿茶酚胺、生长激素、糖皮质激素、胰高糖素等。甲状腺激素还可增加游离脂肪酸的氧化，甲状腺激素使肝脏甘油三酯和胆固醇

的合成增加，同时加速其清除，并增加胆固醇向胆酸转化。

5. 对维生素代谢的影响 甲状腺激素增加机体对辅酶及合成这些辅酶的维生素的需要量，甲亢时，水溶性维生素（如维生素 B_{12}、维生素 C 等）的需求量增加而其组织中的浓度降低，同时，维生素向辅酶的转化受到影响，另一方面，由维生素合成辅酶也需要甲状腺激素的参与。

脂溶性维生素的代谢也受甲状腺激素的影响，例如由胡萝卜素合成维生素 A，再进一步转化成视黄醇的过程均需甲状腺激素的参与，甲减时，血中胡萝卜素浓度增加并使皮肤黄染，同时可出现维生素 A 缺乏的症状。

（二）甲状腺激素对各系统的影响

1. 对神经系统的影响 甲状腺激素是中枢神经系统正常发育所需要的，胚胎期或出生后早期甲状腺激素不足会导致脑发育、分化、成熟的严重障碍，神经细胞分化成熟延迟，神经突触变短，髓鞘形成障碍，大脑皮层神经元的体积减小等结构改变。临床出现智力低下，反应迟钝，听力和语言障碍，称为呆小症和克汀病。采用同位素标记 T_3 受体测定技术和核 T_3 受体单抗的免疫组织技术研究表明，在脑中广泛存在着核 T_3 受体分布，主要分布于大脑皮层，大脑边缘系统，下丘脑等神经元中。在大鼠脑主要三类神经细胞：神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的分离培养中，核 T_3 受体主要存在于绝大多数神经元中，未分化成熟的星形胶质细胞和少突胶质细胞中。这种受体在细胞分化过程早期的一过性表达很可能就是甲状腺激素对脑发育有一关键时期作用的分子机制之一。最近研究还表明甲状腺激素对发育期大鼠脑的某些蛋白的 mRNA 起特异性、直接的调控作用。也有研究表明甲状腺激素可影响整体动物脑中某些功能蛋白基因的表达如神经元的特异性新 RC_3 基因，少突胶质细胞的髓鞘质有关成分基因表达如蛋白脂质蛋白、髓磷质联合糖蛋白及髓磷质碱性蛋白。而甲状腺激素过多可使大脑皮层的兴奋性增高。在甲亢病人中，经常出现有易兴奋、激动，甚而可有神经失常等临床表现。

2. 对心血管系的作用 适量的甲状腺激素为保持正常的心血管功能所必需。当甲减时，心率变慢，心排血量降低，皮肤、脑及肾血流量均明显降低。而甲亢时，心率加快，心肌收缩力增强，心排血量增加，血循环加速。甲状腺激素对心血管系的这些作用是通过增加心肌耗氧量，增强儿茶酚胺对心肌的作用和对周身代谢的兴奋作用，使组织耗氧量增加，对散热的需要而达到的。

3. 对胃肠道作用 甲状腺激素对肠蠕动活性有明显的影响。在甲亢时，胃、肠蠕动加速，可出现易饥和大便次数增多。在甲减时，肠蠕动变慢，常引起便秘。其机理可能由于甲状腺激素可影响胃肠道平滑肌细胞对神经递质的敏感性。

4. 对造血系统的作用 甲状腺功能状态对造血系统有明显的影响。在甲减时造血功能减退，骨髓生成活力降低，发生贫血。而在甲亢时，骨髓可呈增生，但一般无红细胞增多症，血清铁浓度降低。

（三）甲状腺激素对生长发育的作用

正如前述，先天性甲减患者，生长发育显著障碍，如在出生后早期，及时给予甲状腺激素替代治疗，可使生长发育状况明显改善，直至正常水平，这说明甲状腺激素对于机体的生长、发育是必需的。甲状腺激素对生长发育的影响程度与激素缺乏时的年龄有关，年龄愈幼，作用愈显著。正如在甲状腺激素对脑发育作用中所述：甲状腺激素对脑发育有一关键时期，在人类，主要在胚胎发育的最后三个月和出生后头几个月中。这“关键时期”的分子机制至今未完全阐明。甲状腺激素促进生长发育的作用不仅是其本身对多种组织细胞有促进分化、生长的作用还可能与其能促进垂体前叶细胞分泌生长激素的作用有关，两者还具有协同作用。当然甲状腺激素在促进细胞分化方面的作用较之促进生长更为重要，更为显著。最经典的例子就是甲状腺激素对两栖类，从蝌蚪向蛙的形态转化过程的决定性影响。而这些影响要求新的蛋白质合成。提示激素对某些特异性蛋白质的转录和翻译起调控作用。已有证据表明：甲状腺激素可调节几种主要的组织生长因子的合成或分泌包括生长介素（类胰岛素生长因子，IGF），上皮生长因子（EGF）和神经生长因子（NGF）。这可能提示：甲状腺激素促进生长的作用可能是通过这些生长因子介导的。

三、甲状腺激素作用的分子机制

甲状腺激素有着广泛、多种多样的生理作用。这些作用可能是激素在细胞和分子水平上某一种或多种，直接或间接作用所引起的。关于激素作用的分子机理，近年进展很快，摘要简介如下：

（一）核 T_3 受体机制

按目前比较一致的看法，甲状腺激素如同其他

类固醇激素，其生物学效应的表达首先依赖于激素与其靶细胞的核内高度特异的，高亲和性而低容量的受体相结合。激素和受体的结合，激活靶基因，启动mRNA转录最后诱导某些特异性蛋白质的合成以实现其生物学效应。甲状腺激素核受体对 T_3 的亲和力比 T_4 大得多故又称核 T_3 受体（NT_3R）。亲和力（Ka值）与其生物活性相一致。各种甲状腺激素合成类似物的亲和力与其生物活性也相一致，一般地，一个已知组织的受体数（或结合容量）反映了该组织对 T_3 的反应能力，唯一的例外是脑组织，虽然认为成年脑对 T_3 无反应但却具有较高的核 T_3 受体含量。按同位素标记激素受体结合测定法证实大鼠各组织器官的核 T_3 受体含量依次为垂体，肝、肾、脑、心、肺、脾、睾丸。除脑外，与这些组织对 T_3 的生物反应性相一致。应用核 T_3 受体单抗的免疫组化法在细胞水平上更进一步证实核 T_3 主要存在于下列细胞核中：垂体前叶细胞、肝细胞、肾小管远曲小管上皮细胞、肾小球旁细胞、心肌细胞、二型肺上皮细胞而在脾仅少量成熟淋巴细胞。在睾丸仅少量原始生精细胞和间质细胞存在核 T_3 受体。分子生物学研究表明，有两个基因编码人 NT_3R。发现它和类固醇激素受体基因及erbA肿瘤病毒原癌基因高度同源，是超家族基因的成员。图16-3-4是病毒erbA蛋白和两类甲状腺激素受体TRα和TRβ的结构比较示意图。在人和鼠类中，存在两类 NT_3R：α和β c-erbA（或称TRα和TRβ）。按其cDNA推断的 $TR\beta_1$ 为456个氨基酸所组成，分子量约为52Kd。TRβ基因位于第3号染色体，而 $TR\alpha_1$ 较小。由408～410个氨基酸所组成。其基因位于第17号染色体。两者之间有很大的相似处。它们的cDNA体外表达产物，具有天然 NT_3R 的某些主要特征，如与 T_3 具很高的结合亲和力。如大鼠TRβ与 T_3 的kD值为 $1.8\times10^{-10}M$，与三碘甲腺醋酸（triac）为 T_3 的三倍。T_4 约为1/10，而 $r\text{-}T_3$ 仅为1/300。$TR\alpha_1$ 的结果相类似。这些受体在所有组织均有表达并具有高亲和力的 NT_3R 结合特性，但在睾丸、脾中很少或没有表达。这两类受体的生理作用的差别尚未完全搞清。TRα和TRβ均在许多组织中表达但在表达活性方面、各组织间有差别。如在肝中β的表达显著高于α。分子生物学研究还显示，α和β受体都可由于转录后因不同剪接方式而产生不同亚型的mRNA。如因转录后剪接不同于原 α_1 的 α_2。α_2 最早是在人睾丸cDNA文库中筛选到的，它和 α_1 在1～370氨基酸顺序都是相同的，不过在370位有一外显子插入。其后增加120个氨基酸，但在C端却缺少 α_1 的40氨基酸，$TR\alpha_2$ mRNA在脑中表达的浓度是 $TR\alpha_1$ 的5～6倍。在垂体，肾脏中也有表达。$TR\alpha_2$ 并不结合 T_3。因其在C端所缺乏的40个氨基酸是 T_3 结合所必需而且是 T_3 受体所高度保守的。$TR\alpha_1$、β_1、β_2 均具有 T_3 结合的高亲和性和特异性，尽管各自与 T_3 类似物的结合活性稍有差别。它们之间的功能差别仍未明了。类固醇激素受体超家族成员的DNA结合区段有相当程度的同源性。例如甲状腺激素受体（TR）与维生素D、雌二醇和视黄酸受体的DNA结合区非常相似而与糖皮激素、盐皮激素、孕酮和雄激素受体之间差别较大。TR的DNA结合区含有2个氨基酸襻，称为锌指结构。它是甲状腺、类固醇激素受体家族所共有的。这些锌指结构组成了分子的DNA识别区。受体是一种激素依赖的转录调节蛋白。它与 T_3 结合所形成的复合物结合于靶基因DNA上的特异性顺序（称为 T_3 反应性成分TRE），然后改变这些

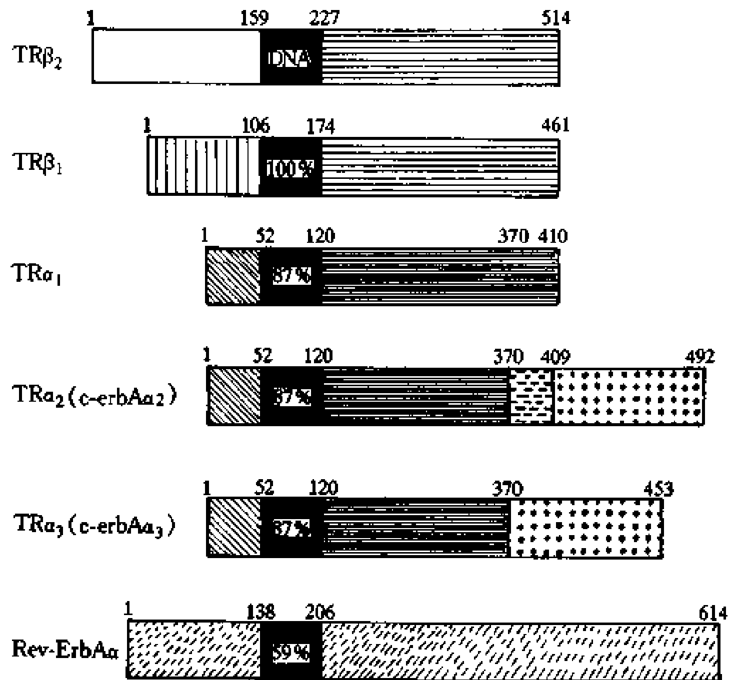


图16-3-4 大鼠中，甲状腺激素核受体的亚型和它们的有关成分的结构成分比较示意图。图中所示氨基酸顺序均由其大鼠cDNA所推导。黑色示DNA结合区（DBD）

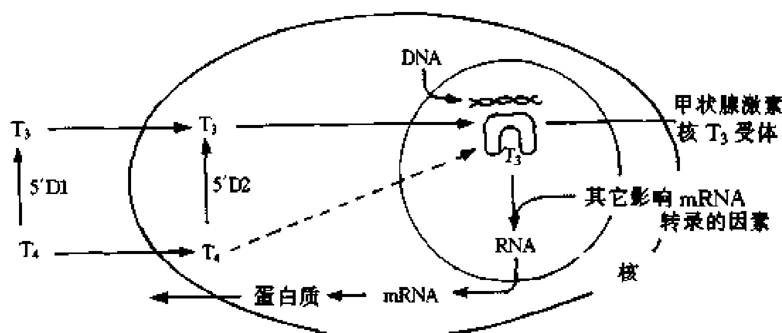


图 16-3-5　甲状腺激素作用的分子机制示意图

甲状腺素（T_4）作为激素原，在 PTU-敏感的 5′-脱碘酶（5′D1）或 PTU-抵抗的 5′-脱碘酶（5′D2）催化下，变为活性激素 T_3。进入细胞或细胞内生成的 T_3 再转运至核内。在核内与其高亲和性、低容量的特异性核 T_3 受体相结合。至少有两个活性甲状腺激素核 T_3 受体是由不同的基因所编码的。激素受体复合物与靶基因 DNA 特定顺序结合后影响其 mRNA 的转录速率，同时对其 mRNA 稳定性也有影响，按所作用的靶基因的不同，激素受体复合物对转录的影响可以是增强或降低。激素依赖的 mRNA 转录后翻译出相应的特异性蛋白。正由这些功能蛋白量的改变才实现了甲状腺激素特有的生化改变

基因的转录速率。推测这种改变通过加强或抑制 TRE 对 RNA 多聚酶Ⅱ和其它 mRNA 合成所要求的核内因素的亲和力来实现的。也许受体是以一种二聚体方式形成一种稳定的转录活性单位。在对大鼠 GH 基因研究中，已基本弄清 TH 反应基因的 THR 的识别位点（TRE）的结构。它是在二个片段上每隔 10 个核苷酸或一个 α 螺旋而有一个 AG-GTC（或 A）A 的六联体的重复结构。这重复出现的结构被推测为 T_3 反应成分（T_3RE）。它是两个相同或不同受体组成的二聚体在 DNA 上的结合位点。同时存在两个这样的成分是功能所必需的，这种反向、回文式排列有利于达到最大的 T_3 反应。图 16-3-5 示甲状腺激素的作用机制示意图。

（二）线粒体受体机制

是否存在非核受体结合机制介导的甲状腺激素生理作用，至今仍无法下结论。氧化磷酸化过程的解离并不是原先认为的甲状腺激素增加氧消耗的机制。近年研究表明：T_4 在体内可引起线粒体数目和大小增加以及线粒体嵴的数目增加。T_4 在体外也可引起线粒体的肿胀。这种作用仅见于 T_4 反应性组织，而在那些对 T_4 没有反应性氧消耗增加的组织如脑、睾丸和脾中却没有观察到相似的改变。体内和体外实验均发现 T_3 和 T_4 均可迅速刺激线粒体蛋白的合成，从而增加对 ADP 摄取、ATP 产生、氧消耗。这些作用的机制，有人推测是通过 T_3 与线粒体内膜一种特异性受体蛋白结合所介导的。

（三）膜-第二信使机制

甲状腺激素在细胞膜水平可能也存在直接的作用。在大鼠肝和胸腺细胞的抽提物中，发现存在质膜中的高亲和力，有限结合容量的 T_3 结合位。还发现甲状腺激素可增加大鼠体内胸腺细胞中氨基酸的积聚。在体外培养的鸡胚心肌细胞和新鲜分离的胸腺细胞中，T_3 增加 2 脱氧葡萄糖（2-DG）的转运。T_3 对 2-DG 积聚的作用发生迅速，并是钙依赖的，不需要合成新蛋白并在生理浓度下即可引起。该作用明显地是以 T_3 引起细胞内 cAMP 浓度的升高所介导的。因加入 T_3 几分钟后细胞内 cAMP 水平即升高，随后出现 2-DG 的摄取作用。T_3 和去甲肾上腺素对此作用是协同的。除了 T_3 通过腺苷酸环化酶系统引起 2-DG 摄入增加可能是通过质膜机制外，另一个证据是生理浓度的 T_3、T_4 具有立即增加人红细胞和兔心肌肉瘤细胞中 Ca^{2+}-ATP 酶活性的能力。另外，在各种组织中，甲状腺激素对Ⅱ型脱碘酶的下调作用确实并不需要合成蛋白。在此作用中，r-T_3 和 T_4 比 T_3 本身强得多。这些资料都支持这些作用是通过非核受体介导的。

综上所述，目前虽然还不能绝对地说所有的甲状腺激素依赖的作用都是由激素和其核受体结合所介导的。但可以认为：核介导的机制是甲状腺激素反应细胞中最主要的调节蛋白合成的机制。

四、甲状腺激素分泌的调节

甲状腺激素分泌的调节，按其机制可分为机体的整体性神经内分泌，下丘脑、垂体、甲状腺之间的反馈性调节；局部甲状腺内的自身调节以及作为

激素生物合成必需原料—碘的作用；以及多种其它激素和内外环境变化因素的影响。正是依赖这综合调节因素的协调，才能维持机体甲状腺功能的相对稳定并适应内外环境的改变。

（一）下丘脑-垂体-甲状腺之间的反馈性调节

这是机体调节甲状腺分泌功能最重要的调节方式而这种调节又受到脑的更高中枢的影响。下丘脑视上核和室旁核神经元合成和释放促甲状腺激素（TSH）释放激素（TSH-releasing hormone TRH）三肽（Pyroglatamyl-histidyl-prolinineamide）TRH由下丘脑肽能神经元产生后，转运贮存于正中隆起。此后释放到垂体门脉系统，经垂体柄进入垂体前叶。脑垂体TSH分泌细胞和泌乳素分泌细胞均含有TRH特异性膜受体。当TRH与其受体结合后，刺激腺苷酸环化酶活性，使胞内cAMP浓度升高，于是迅速促进TSH释放，随后增加TSH的生物合成。而甲状腺激素可抑制这些功能。垂体TSH分泌细胞对TRH的反应不仅需要cAMP增高而且还需细胞外Ca^{2+}和氧化反应的参与。垂体TSH释放入血循环，到靶器官甲状腺，兴奋其分泌甲状腺激素（T_4和T_3）。而血中游离T_3、T_4对垂体TSH释放又起反馈性抑制作用。因此除TRH兴奋垂体释放TSH外，其它三种因素负反馈影响甲状腺激素水平：甲状腺T_4分泌率；周围组织中T_4转化为T_3；垂体细胞内T_4向T_3的转化（图16-3-6）。大鼠实验表明：给予T_3可迅速抑制垂体细胞中使T_4转变为T_3的5′-脱碘酶合成。T_4除了在垂体细胞内转变为T_3发挥其抑制TSH释放作用外，有无直接的抑制作用尚不肯定。垂体组织含有高亲和力，有限容量的核T_3受体。该受体也可结合T_4，但亲和力较低。对TSH反馈抑制作用也是由核T_3受体介导的。甲状腺激素在TRH受体水平也存在一定程度的调节作用。它可降低TSH分泌细胞表面TRH膜受体密度，从而降低其对TRH的反应。雌激素，相反可增加TRH受体数而加强其对TRH的反应性。TSH由两个亚基所组成，α亚基约14kD，它是与LH、FSH、hCG所共同的。β亚基是特异的。TSH-β亚基由112氨基酸组成。甲状腺激素可抑制α、β亚基的转录。对β亚基的转录抑制作用较强。两个亚基的基因位于不同的染色体。T_3抑制两亚基mRNA的转录并不需要介导蛋白。TRH可增加α、β亚基的转录而多巴胺却抑制其转录。甲状腺状态可能通过改变TRH分泌而改变TSH的糖基化。亚基的糖化可延缓它在细胞内的降解并可维持蛋白链的正常折叠，有利于在分子中

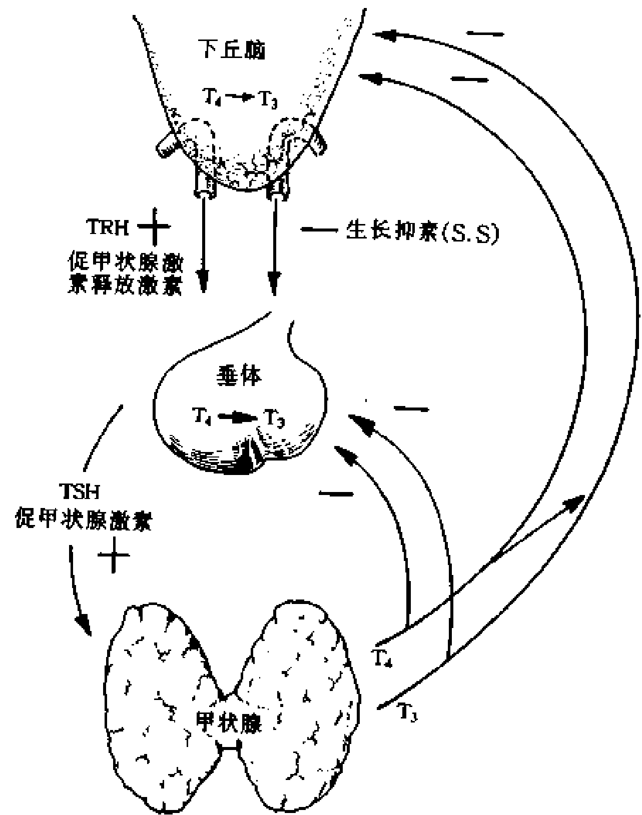


图16-3-6 甲状腺激素分泌的下丘脑-垂体-甲状腺轴调节作用示意图

下丘脑神经元分泌促甲状腺激素释放激素（TRH）和生长激素抑制激素（生长抑素Somatostatin，S. S），TRH兴奋而SS一致垂体前叶释放促甲状腺激素(TSH)。TSH再兴奋甲状腺分泌甲状腺激素（T_4和T_3）。血中T_4、T_3对垂体下丘脑起反馈性抑制作用

形成二硫键。另外，糖基化是激素完全的生物学活性所需要的，寡糖链的唾液酸化也可保护循环TSH使其不与肝半乳糖受体结合从而延长其半寿期。正常血清中仅能测出完整的TSH和其α亚基。α亚基水平约0.5～2μg/L，但在绝经期妇女中升高。TSH正常血清浓度为0.5～5μU/L。在甲减时升高而在甲亢时降低。TSH血浆半寿期约30分钟。人中产生率为40～150mU/d。血清中TSH呈脉冲性和昼夜节律性分泌。脉冲间隔约1～2h。昼夜节律波动呈现为发生在睡前出现夜间高峰，并似乎不受皮质醇或血清T_3、T_4浓度波动的支配。当睡眠时间推迟时，夜间峰值则加强和延长。若睡眠提早时，峰值、幅值均降低，持续时间缩短。这说明TSH分泌是处于受和睡眠有关的抑制性影响的生理昼夜节律调节的。在轻度原发性甲减患者，血清TSH仍保持正常分泌节律但在严重病例这种昼夜节律就有可能消失。虽然，在体外TSH具有促脂肪溶解作用，但在体内它的主要生理作用是调节

甲状腺的功能和结构。TSH对甲状腺内碘代谢作用的总效能是增强所有导致激素合成和释放的作用。用垂体切除或其它方法抑制TSH分泌后，甲状腺内碘转运活性下降，有机偶联反应被抑制，含碘酪氨酸的偶联减弱。当给予甲状腺激素后，碘转运活性即增高而且由于某种特异性蛋白也许是碘的载体蛋白的增多，有机结合反应也明显增强，并立即促使偶联反应的发生，Tg蛋白溶解和腺体碘释放加速。最后碘酪氨酸脱卤率增加，可能是由于NADPH的利用率增加而不是增加酶的浓度。临床上TSH对碘代谢的作用表现为：明显地增加甲状腺对放射性碘摄取率、清除率、释放率及增加血清T_3、T_4浓度。

（二）甲状腺的自身调节

TSH是调节甲状腺结构和功能的最主要因素。但除TSH外，在甲状腺内部还存在一套自身调节其功能的机制，其中最重要的是调整其对TSH的反应性。这种自身调节作用看来主要在摄入碘量过多过少时或甲状腺利用碘发生异常时，调整碘的转运、利用，而使甲状腺获得足够的甲状腺激素的储备。在摄入过多碘时，甲状腺自身调节作用首先抑制甲状腺对碘的主动转运、同时在形态和功能上降低对TSH的反应，使一系列激素合成过程受到抑制，从而减少激素合成。反之，在饮食中缺碘时，却会增强对碘的转运、吸聚和对TSH的反应性，使激素合成增加。

（三）碘对甲状腺功能的影响

碘是甲状腺激素生物合成所必需的原料。碘缺乏会导致甲状腺激素合成不足，伴代偿性甲状腺肿。而过多的碘将会对激素的合成和释放起多方面的影响。

1. 碘对甲状腺激素合成的作用　碘对甲状腺激素合成的影响取决于给予的量和方式。当急性给予小或中度量的碘并不影响甲状腺对碘的摄取率但当逐渐加大碘化物剂量将引起甲状腺内碘的有机结合发生双向反应：先是增加后降低，最后产生暂时性有机碘结合的受阻。这种碘化物急性抑制现象称为急性Wolff-Chaikoff效应。可能是一种暂时性的保护性抑制机制，以避免合成过量的甲状腺激素。正常时，给予大于2mg的碘化物就可引起该急性抑制效应。但如果长期或重复给予中、重度剂量的碘化物，则这种抑制碘有机化合和碘化甲腺原氨酸合成的作用，至少，部分地被解除、出现“脱逸”或“适应”现象。其机制可能是前述的，在持续的高碘状态下的甲状腺自身调节机制发挥其降低碘的转运。

2. 碘对甲状腺激素释放的作用　从临床角度，给予药理剂量的碘，最重要的作用是要立即抑制激素释放。碘不仅可降低甲状腺内碘的转运，也降低T_4分泌率，但其机制至今不明。不过可以肯定其作用是在甲状腺水平而不是通过TSH的作用。有可能碘能阻断Tg的蛋白水解而抑制激素释放，其机制可能是通过抑制腺苷酸环化酶对刺激的反应性尤其在Graves病患者的甲状腺，其作用比正常腺体更显著。

3. 碘对甲状腺肿的作用　碘对甲状腺最重要的作用之一是使Graves病患者弥漫性肿大的甲状腺的血管减少和甲状腺体积缩小。碘的这种作用可能通过其对甲状腺代谢自身调节机制达到的。因为给予大剂量碘，可延缓葡萄糖中掺入CO_2、脂类及酯，减缓核酸前体物进入核酸，减少氨基酸进入蛋白质。降低甲状腺内能量代谢，从而降低了甲状腺增殖所必需的合成过程。

（罗　敏）

参考文献

1. Wilson J. D, Foster D. W. Williams Textbook of Endocrinology. 8th ed, 1992, 360～384
2. Werner S. C, Ingbar S. H. "The Thyroid", a fundamental and clinical text. 4th ed, New York: Publishers Hagerstown, 1978, 31～138
3. 邝安堃，陈家伦主编．甲状腺临床内分泌学（上）．上海科学技术出版社，1979，197～211
4. 朱宪彝主编．临床内分泌学．天津科学技术出版社，1993，8

第二节　甲状腺功能亢进症

甲状腺功能亢进症（hyperthyroidism）又称甲状腺毒症（thyrotoxicosis）。是由于多种原因引起的血中甲状腺激素过量，致机体出现高代谢综合征。本节以毒性弥漫性甲状腺肿为代表进行介绍。毒性弥漫性甲状腺肿又称Graves病、弥漫性甲状腺肿甲状腺功能亢进症，是甲状腺功能亢进症中最常见的类型，也是危害人类健康的一种常见疾病，男女皆可患病，女性更多见，有报告患病率占女性人口的2%，每年新发病率为2/1000～3/1000妇女。且有逐渐增加的趋势。

【病因】

Graves病的病因和发病机制尚未完全清楚。已

基本肯定 Graves 病为器官特异的自身免疫疾病，有体液免疫和细胞免疫因素参与发病，是多基因、多因素的遗传性疾病，与某些人类白细胞抗原（HLA）类型相关。在有遗传易感性的基础上，遇到不良环境因素的影响，激活免疫系统，B细胞产生针对自身组织的 TSH 受体抗体（TSH-RAb）导致发病。

Graves 病病因及发病机制有关因素叙述如下。

一、抑制性T淋巴细胞缺陷

抑制性T淋巴细胞数目减少及功能缺陷，T细胞亚群发生变化，本病治疗前外周血中 OKT_8 明显下降，OKT_4/OKT_8 比值上升，治疗后可使其恢复正常。抑制性T淋巴细胞功能降低，辅助性T淋巴细胞活跃，减少了对B细胞的抑制，从而使B细胞产生抗甲状腺抗体。

二、TSH受体抗体（TSH-RAb）是 Graves 病的发病原因

自从 TSH 受体分子克隆成功，TSH-RAb 的发现对 Graves 病的病因研究有了很大的发展。TSH-RAb 包括：①甲状腺刺激抗体（TSH-RSAb、TSAb 或 TSI），能刺激 TSH 受体，模拟 TSH 作用，使腺苷酸环化酶活化，cAMP 增加，从而使甲状腺激素的合成和分泌增加，但不受 T_3、T_4 反馈抑制，因而使 T_3、T_4 持续增加，造成甲状腺功能亢进。②促甲状腺激素受体阻断抗体（TSH-RBAb、TSBAb），能与 TSH 受体结合，但不刺激 cAMP 产生，而使蛋白激酶C激活，从而抑制受体的功能，阻碍 TSH 或 TSAb 与 TSH 受体结合，于是甲状腺细胞分泌功能下降，甲状腺萎缩。

未治的 Graves 病患者 TSAb 阳性率达 95% 以上，其存在与 Graves 病的发病和复发密切相关。TSAb 与其抗原结合后刺激甲状腺过氧化物酶（TPO）和甲状腺球蛋白（TG）的基因表达。TSAb 可通过胎盘进入胎儿体内，引起新生儿甲状腺功能亢进症，随着 TSAb 自婴儿体内消失，甲状腺功能亢进症亦自发缓解；孕妇在妊娠早期 TSAb 阳性者产后易发生甲状腺功能亢进症。

病人血中常同时存在 TSAb 和 TSBAb，其甲状腺功能状态决定于这两种抗体的活性和比率；其比率的变化决定了一些甲状腺功能亢进者转为甲状腺功能减退；或甲状腺功能减退者转变成甲状腺功能亢进。

最近有用独特型-抗独特型的理论解释 TSH-RAb 与 Graves 病的发病关系。独特型系指抗体分子中抗原结合部位具有免疫原性，刺激机体产生抗独特型抗体，引起发病。于 Graves 病患者，存在着能与 TSH 结合的免疫球蛋白（TSHAb），TSHAb 可诱导机体产生抗 TSHAb 独特型抗体，后者可与 TSH 受体结合，并起兴奋作用。抗独特型抗体在 Graves 病发病机制中的作用，尚有待进一步明确。

甲状腺抗体主要由甲状腺内淋巴细胞产生，淋巴结和骨髓中亦可产生少量，除 TSH-RAb 外，尚有抗甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb 即甲状腺微粒体抗体 TMAb）和抗甲状腺球蛋白抗体（TGAb）。未治疗的 Graves 病血中甲状腺激素抗体出现率也比正常人高，正常人在 2%。

三、细胞免疫参与发病

细胞介导免疫表现在针对甲状腺组织的白细胞移动抑制试验阳性。甲状腺和眼球后等靶器官有明显的淋巴细胞浸润。甲状腺细胞有多种细胞因子释放，包括白介素及细胞间粘附分子等。

四、遗传因素

人类白细胞抗原（HLA）的某些类型与本病发生有关，但在不同种族结果不同，白人 HLA-B8、HLA-BW3、HLA-DR3 与本病易感性有关，华人则与 HLA-BW46、HLA-B5、HLA-DR1 有关，日本人为 HLA-BW35，黑人为 HLA-B17。本病有明显的家族易感性，同卵双胎同时患病发生率较高，本病近亲中约有 15% 有各种不同类型的自身免疫甲状腺疾病，亲属中 50% 有甲状腺自身抗体。自身免疫性甲状腺病主要是指 Graves 病、慢性淋巴细胞性甲状腺炎（桥本病）和原发性甲状腺功能减退症。

五、环境因素

环境因素与发病有关，①不论过去有否缺碘历史，碘摄入过量，均可使甲状腺组织淋巴细胞浸润，甚至形成淋巴滤泡，导致甲状腺自身抗体产生并诱发甲状腺功能亢进症，高碘地区 Graves 病的发生以及缺碘地区补碘后 Graves 病患病者增多皆与此因素密切相关。②与感染有关，耶尔森细菌（Yersinia）肠道感染患者常有甲状腺抗体，而 Graves 病人可有抗耶尔森抗体；而且 TSH-RAb 可阻断放射标记的 TSH 与耶尔森菌菌体蛋白结合。说明两者有一定关系，但患耶尔森菌感染且 TSH-

RAb阳性者未必发生Graves病，也未见到某种感染后本病流行，因而两者之间的具体关系目前尚不清楚。

六、应激可诱发发病

精神创伤等应激是发病的重要诱因，现知免疫活性细胞膜上有多种神经肽的受体，在有易感性的基础上，应激可促使免疫功能紊乱的发展。

七、浸润性突眼的发病原因

突眼的机制尚未阐明，除主要发生在Graves病外，5%突眼者患桥本病，5%甲状腺功能正常。浸润性突眼病人多伴有TSAb阳性，但也有阴性者，说明其与Graves病可能是不同的病因所致。本病也是自身免疫紊乱引起，有体液免疫及细胞免疫参与。曾认为是由于甲状腺球蛋白和其抗体的复合物作用于眼肌以及存在垂体致突眼物质所致，后者可能是TSH的组成部分，可致突眼，但不兴奋甲状腺。目前尚未证实遗传易感性在本病发生中的作用，与HLA类型也无明确关系，但其发病与种族有关。

至今尚未发现针对眼肌的特异性抗体。目前发现的作用于眼肌的抗体多与骨骼肌、甲状腺等发生交叉反应，这些抗体也存在于没有突眼的Graves病患者及健康人。有报道刺激成纤维细胞胶原合成的抗体与突眼的程度有一定的关系。

浸润性突眼是T细胞介导的疾病，未治疗的病人，眼肌有CD_4^+和CD_8^+ T细胞浸润，和少量B细胞和巨噬细胞聚集。T细胞浸润眼肌，刺激其释放细胞因子，激活成纤维细胞。

眼病早期粘多糖产生增加，后期胶原沉积及纤维化。局部粘多糖和蛋白的产生受许多因素刺激，包括细胞因子白介素1（IL-1），肿瘤坏死子（TNF）和γ干扰素（γ-IFN）。缺氧也是一个重要的因素，吸烟加重缺氧，吸烟病人突眼的发生率和严重性均明显增加。

病理生理及临床表现

本病是在遗传易感性的基础上，遇不良环境等应激，导致免疫功能紊乱，B细胞产生TSAb而发病。TSAb作用于甲状腺细胞膜的TSH受体上模拟TSH的作用，刺激甲状腺合成分泌过量的甲状腺激素，使血中T_3、T_4水平增高，但增高的甲状腺激素不能抑制TSAb的作用，因而引起功能亢进。甲状腺功能亢进时T_3升高比T_4显著，是由于甲状腺内T_3合成增加显著，T_3/T_4比值增加；且甲状腺外T_4转换成T_3也增多。

甲状腺激素促进热代谢，促磷酸化及细胞膜钠的主动转移，消耗能量，增加耗氧。同时甲状腺激素也促使产热增加。

甲状腺激素影响全身各器官，直接兴奋交感神经，增加儿茶酚胺的作用，增加儿茶酚胺受体的敏感性。

甲状腺激素促进各种物质代谢，包括内源性激素和外源性药物的代谢和消除。

病理变化

双侧甲状腺均匀弥漫性肿大，可不对称，甲状腺滤泡上皮细胞呈柱状增生，滤泡壁呈乳头状突起伸向腔内，腺体血流丰富。

浸润性突眼：淋巴细胞和浆细胞浸润。早期有粘多糖和透明质酸沉积于眼球后及眼外肌；眼肌肥大，后期球后结缔组织增生。

临床表现

本病可发生于任何年龄，以20～40岁最多见，男女之比为1∶6～1∶4。大多数为缓慢起病，少数在精神刺激后突然发病。临床表现包括T_3、T_4增高引起的高代谢症群，突眼和甲状腺肿，年轻患者症状典型，老年人临床表现极不典型。

一、高代谢症群

产热和散热增加，怕热多汗，皮肤温暖红润而潮湿，低热，甲状腺激素增高对全身各系统均有影响。

（一）神经精神系统

兴奋多动，话多，性情急躁易激动，甚至躁狂，或焦虑抑郁，也有明显无欲，淡漠者。手、舌伸出时可见细颤，甚至整个身体不稳，腱反射活跃，反射时间缩短。

（二）心血管系统

心悸气短，活动时更甚，心音增强，心率快，休息和睡眠时亦快为其特点。心率增快程度常与代谢率增加成正比。心尖部可听到收缩期吹风样杂音，有时舒张期也有杂音。由于心脏收缩加强，搏出量增加，收缩压上升；而周围血管扩张，外周阻力减少，舒张压下降，因而脉压加大。可有水冲脉

及毛细血管搏动。脉压增加也随代谢率增高而加大。二尖瓣脱垂常见。

（三）消化系统

易饿多食，肠蠕动快，大便频数，不成形，重者腹泻，但无粘液和脓血。体重明显下降。肝脏受累，转氨酶升高，或有胆汁淤积性黄疸，系因肝脏免疫损坏，甲状腺激素直接作用以及营养不良和缺氧所致。

（四）血液系统

白细胞减少，粒细胞明显减少，淋巴细胞相对增加，血小板计数低，有时有血小板减少性紫癜。贫血较常见，但多轻微，由于消耗增加，营养不良，铁利用障碍以及月经过多所致，随本病治疗，血相可完全恢复正常。

（五）生殖内分泌

月经稀发或闭经，男性则有乳房发育，阳萎。

（六）运动系统

肌肉软弱无力，甚至发生甲状腺功能亢进性肌病，有下列几种类型：

1. 慢性甲状腺功能亢进性肌病　最常见。肌电图检查显示其发生率在90%以上，四肢近端肌肉最常受累，蹲起及上下楼梯困难，老年更常见。

2. 周期性麻痹　发生率2%～8%或更高，多见于年轻男性，发作时血钾低，有时伴低镁。饱餐，糖负荷以及精神因素可诱发发作。

3. 急性甲状腺功能亢进性肌病　见于重症甲状腺功能亢进症及危象时，呈假性球麻痹表现，吞咽困难，饮水咳呛。

4. 眼肌病变　见于浸润性突眼时眼球运动障碍，复视。

5. 重症肌无力　常与Graves病同时发生，二者均为自身免疫性疾病。

上述各种改变除与血中甲状腺激素水平升高有关外，也与自身免疫系统异常有关。

二、甲状腺肿大

多为轻、中度弥漫性肿大，质软，无压痛，随吞咽上下移动，少数不大，也有肿大较著者，肿大程度与Graves病严重性无关。甲状腺肿大与促甲状腺生长抗体有关，后者不刺激甲状腺功能。甲状腺血流量增加，于两侧上下极可听到动脉血管杂音，吹风性，以收缩期为主，重时能扪及震颤，少数为连续性。甲状腺静脉杂音也有一定诊断意义。

三、突眼

1. 非浸润性突眼　又称良性突眼，约占Graves病人的50%，多为双侧或一侧较明显。系交感神经兴奋引起上眼睑肌和眼外肌群张力上升所致①睑裂增大，少瞬目。②上睑后缩，下视时上睑不能随眼球运动迅速下落，上视时前额皮肤不皱起。③眼球聚合反应差。此型突眼球后组织改变不大，突眼程度较轻，Graves病治愈后突眼可恢复。

2. 浸润性突眼　又称恶性突眼，眼球突出明显，球后组织体积增大，并有眼外肌受累，眼肌麻痹，眼球运动障碍，复视，瞬目少，眼睑不能完全闭合。角膜暴露，受外界刺激后发生炎症，溃疡。惧光，流泪，结膜充血，水肿。

浸润性突眼可与Graves病同时发生，也可在Graves病发生之前或在治疗中出现，个别病人仅有突眼而甲状腺功能始终正常，又称内分泌性突眼。

四、其他表现

胫骨前粘液性水肿，常在浸润性突眼者发生，对诊断Graves病与突眼有同等重要意义，但其发生率较低，仅约5%。

皮肤及甲床色素沉着，粘膜很少发生色素沉着，而与原发性肾上腺皮质功能减退症有别，指（趾）甲脆软，末端与甲床分离。骨端粗厚，骨膜下骨形成。

五、特殊表现

近年来对Graves病的认识水平不断提高，许多临床表现不典型的Graves病例也能及时诊断，这种情况最常见于老年患者，或表现特殊，或以某一系统表现为主。

（一）淡漠型甲状腺功能亢进症

无兴奋症状，淡漠无欲，嗜睡，少动，反应迟钝。与机体衰弱、严重消耗，儿茶酚胺耗竭，交感神经对甲状腺激素不敏感，以及长期未得到治疗或缺镁等有关。皮肤较冷，心率很少超过110次/min，老年人原来心率较慢，当心率为80～90次/min时已表明心率加快。甲状腺不大或有结节，心脏异常较常见，预后较差，易发生危象。

（二）甲状腺功能亢进症性心脏病

因甲状腺激素过量以及自身免疫损害引起。感染或妊娠常为诱因，心脏无特异性改变。原有其他病因的心脏病时更易发生。在已明确Graves病诊断的基础上，具有下列一项或一项以上异常，且未

证实有其他心脏病即应考虑甲亢性心脏病的诊断：

(1) 心脏大；

(2) 显著的心律紊乱：心房纤颤，尤其快速房颤最常见，其发生与病程有关。初始为阵发性，也有为频发房性、室性早搏或房室传导阻滞，甚至三度房室传导阻滞或病态窦房结以致出现阿斯综合症；

(3) 心力衰竭：左心或/和右心衰竭均可发生，右心衰竭较常见，为高排出量性，此点可与冠心病鉴别；

(4) 心绞痛及心肌梗塞：冠状动脉造影证实冠状动脉本身无病理改变。

经抗甲状腺治疗，甲状腺功能亢进缓解时心脏异常好转或完全恢复则可确诊。

(三) 甲状腺功能亢进症性肌病

主要为慢性肌病，行动困难。

(四) 恶心呕吐甚至造成水电解质紊乱或严重腹泻，明显消瘦以致呈恶病质表现。

实验室检查的临床意义

一、血中甲状腺激素水平

(一) T_3、T_4、FT_3 和 FT_4

甲状腺功能亢进时，T_3 增加的幅度明显高于 T_4，于疾病早期或复发的最初阶段可仅 T_3 升高。部分病人 T_4 始终不超过正常范围，称为 T_3 型甲状腺功能亢进症，在缺碘地区更易发生。当血中甲状腺激素结合球蛋白（TBG）水平异常，例如妊娠或口服避孕药等使 TBG 升高时，则需测定 FT_3 及 FT_4 以判断甲状腺功能。很少有 T_4 型甲状腺功能亢进症。偶尔可见家族性异常白蛋白血症，T_4 与血中异常白蛋白结合，故血中 T_4 升高，T_3、FT_3 和 FT_4 均正常，甲状腺功能属正常。

(二) r-T_3

甲状腺功能亢进时 T_4 转换为 r-T_3 增加，以代偿性减少生物活性更强的 T_3 的形成，疾病早期 r-T_3 即可升高，治疗时 r-T_3 最后恢复正常，故 r-T_3 测定是诊断甲状腺功能亢进的一项敏感指标。

二、下丘脑-垂体-甲状腺轴功能

(一) 甲状腺摄^{131}碘率

甲状腺功能亢进时摄^{131}碘率增加，且高峰前移，此点可与单纯性甲状腺肿和缺碘性甲状腺肿鉴别。也是鉴别因甲状腺炎症激素溢出使血中甲状腺激素增高的重要手段，此时摄^{131}碘率极低，通常不到 10%。当甲状腺功能正常时，这项检查也可以证明突眼是否为内分泌性的。

(二) T_3 抑制试验

摄^{131}碘率检查不能明确诊断者可应用此项检查。Graves 病患者服 T_3 后摄^{131}碘率仍高，或下降不到一半，老年人及有心脏病者本试验不安全，已被 TRH 兴奋试验代替。

(三) TRH 兴奋试验

Graves 病时垂体明显受抑制，注射 TRH 以后 TSH 无明显增高反应。

(四) TSH 测定

采用敏感的方法测定 TSH，可分辨 TSH 值低水平时的变化，TSH 减低是 Graves 病早期敏感的诊断指标，已有 TSH 明显受抑制的甲状腺功能亢进病人中 3/4 有 T_3 或 T_4 增高，这一检查已基本代替了 TRH 兴奋试验。

三、甲状腺抗体

作用于 TSH 受体的抗体 TSH-RAb 是产生本病的根本原因，主要是兴奋性抗体，包括促甲状腺激素刺激抗体（TSAb）和甲状腺生长刺激抗体。TSAb 在 95% 以上的 Graves 病人为阳性，监测 TSAb 对诊断本病，指导用药及预示复发可能性均有重要意义，也是诊断甲状腺功能正常的浸润性突眼的重要指标。

抑制性抗体 TSBAb 持续存在且滴度增加表明有转为甲状腺功能减退的可能。

TPOAb 和 TGAb 在 Graves 病时亦常阳性，但滴度不如桥本病高，抗甲状腺药物治疗后多可下降。

特殊检查

甲状腺 B 超和甲状腺核素扫描检查：确定甲状腺部位，外形、大小及结节性质（前者可了解结节为实性或囊性，后者可知结节是否具有吸^{131}碘功能)。

CT 或 MRI 检查可了解眼肌受累情况，是否有急性炎症，以便采取适当的治疗方案。

诊断和鉴别诊断

一、诊断

典型 Graves 病根据病史，体检及测定血清激

素水平容易诊断，应用敏感的方法进行 TSH 测定对于本病诊断很有帮助。合并突眼有利于 Graves 病的诊断。Graves 病患者有突眼者占 50% 左右，无突眼时需测定 TSAb、甲状腺摄^{131}碘率才能明确病因诊断，摄^{131}碘率增高可排除甲状腺炎性疾患所致激素水平增高。个别临床极似甲状腺功能亢进症，实验室检查不能确定诊断的困难病例，也可采用抗甲状腺药物试验治疗 4～12 周，根据体重、心率变化以作出诊断。

二、鉴别诊断

（一）非甲状腺疾病

1．神经官能症　有心悸、出汗、手抖，但休息时心率不快，血中甲状腺激素水平正常。

2．低热待查　伴低热者常易误诊为风湿、结核，如能想到本病则易诊断。

3．恶病质　Graves 病极度消瘦易误诊为恶性肿瘤，其它原因的恶病质者血中 T_3 下降。

（二）非功能亢进的甲状腺疾病

1．单纯性甲状腺肿　甲状腺功能检查均在正常范围，吸^{131}碘率有升高但无峰时前移，且受 T_3 抑制。

2．甲状腺炎　甲状腺滤泡细胞破坏，激素漏出引起高代谢表现，甲状腺合成激素功能受损。

（1）亚急性甲状腺炎：可伴发烧、颈痛，T_3、T_4 升高，但吸^{131}碘率低于 10%，血沉明显加快，第一小时多在 50mm 以上。

（2）无痛性甲状腺炎：临床与亚急性甲状腺炎相似，而无甲状腺疼痛。

（3）桥本病：本病早期也可伴有血中 T_3、T_4 升高。甲状腺较硬，质地不均匀，甲状腺摄^{131}碘率低，TGAb、TMAb 多阳性，且不易阴转，有时与 Graves 病同时存在，必要时可行细针抽吸细胞学检查以明确诊断。

（三）甲状腺功能亢进性疾病

1．甲状腺本身病变　一般无突眼。

（1）自主性高功能甲状腺结节（autonomous hyperfunctional thyroid nodule）：曾称毒性腺瘤（toxic adenoma）常发生在 40 岁以上的患者，过去多年有甲状腺结节，近期结节长大。血清 T_3 升高明显，T_4 仅边缘性升高。甲状腺^{131}碘扫描为单个吸碘亢进的热结节，周围的甲状腺组织受抑制，不能吸收^{131}碘。一般为良性滤泡性腺瘤。

（2）毒性多结节性甲状腺肿（toxic multinodular goiter）或结节性甲状腺肿甲状腺功能亢进症：在多年结节性甲状腺肿的基础上发生甲状腺功能亢进，摄入过量碘可诱发本病。无突眼，老年多见，易表现为心脏异常。甲状腺扫描为多个吸碘功能亢进的结节、夹杂不规则的浅淡吸碘区。

（3）碘甲状腺功能亢进症（iodine-induced hyperthyroidism）：有长期大量摄碘病史，如服乙胺碘呋酮治疗心律紊乱，不论过去是否缺碘均可引起本病。原有甲状腺结节又有碘缺乏者，摄碘过量更易诱发本病。

（4）滤泡性甲状腺癌（follicular thyroid carcinoma）：包括转移癌灶也能分泌激素，使血中甲状腺激素水平增高。

2．非甲状腺疾病引起血中甲状腺激素水平增高

（1）TSH 增高引起继发性甲状腺功能亢进：这一类甲状腺功能亢进时，血清 TSH 均升高，有的可伴突眼，其原因为：①垂体促甲状腺激素（TSH）瘤；可伴有突眼，肿瘤增大使局部受压，可有头痛、视力、视野改变。CT 及 MRI 检查有助于诊断。②甲状腺激素拮抗综合征，单纯垂体拮抗类型，血中 T_3 达到对垂体的抑制时的水平比正常人高，因而出现高代谢症状，TRH 兴奋试验及 T_3 抑制试验可正常，TSAb 阴性。③绒毛膜上皮癌，支气管癌等分泌 TSH 样物质刺激甲状腺增生，合成和释放过量甲状腺激素，称异位性 TSH 综合征。高代谢症群较轻微。

（2）卵巢甲状腺肿（struma-ovari）：卵巢畸胎瘤中的甲状腺组织异位分泌甲状腺激素所致的甲状腺功能亢进，碘扫描时可在卵巢部位发现摄碘病变。

（3）服用过量甲状腺激素引起。

治　疗

一、一般治疗

适当休息，避免过度紧张及精神刺激。

进食热量充足、富含维生素饮食。

禁食高碘食物及药物。

二、抗甲状腺药物治疗

抗甲状腺药物是治疗本病最常用的首选方法，病人易于接受，也较安全，但复发率高达 60%～80%。目前临床应用的硫脲类药物是丙基硫氧嘧啶（propylthiouracil，PTU）和他巴唑（methimazole，

MMⅠ，Tapazole)。

（一）硫脲类药物的作用机制

1. 抑制甲状腺过氧化物酶，抗甲状腺药进入甲状腺内抑制碘离子转化为活性碘，阻断酪氨酸碘化及碘化酪氨酸偶联，从而抑制甲状腺激素合成，对已合成的激素无作用。其抑制合成的作用临床可用过氯酸钾释放试验证实，服药后释放试验阳性。

2. 改善免疫功能，免疫抑制作用机制尚待进一步阐明。硫脲类药物使 CD_4^+ 细胞减少，CD_8^+ 细胞活性及数量增加，并影响多种细胞因子，抑制TSH-RAb的生成。

3. PTU可抑制5′脱碘酶，抑制 T_4 5′位脱碘和向生物活性更高的 T_3 转化。

（二）适应证

①轻症初发患者。②甲状腺轻度肿大。③20岁以下。④妊娠的妇女。⑤甲状腺术前准备或术后复发又不适宜 ^{131}碘治疗者。⑥ ^{131}碘治疗的辅助。

（三）禁忌证

①对硫脲类药物严重过敏或发生毒性反应。②药物规律性治疗已达2疗程又复发者。③白细胞持续低于3000/mm^3。④甲状腺有单个实性凉结节及疑有癌变者。⑤甲状腺肿大有明显压迫症状。⑥不能坚持服药者。

（四）用药方案

为提高远期缓解率，多认为应连续服药1年半以上，再延长疗程不一定改善预后，更多的研究支持以TSAb是否从血中消失以确定疗程更可靠。抗甲状腺药物治疗分下列几个阶段。

1. 病情控制阶段　PTU每日300mg或MMⅠ每日30mg，分2～3次服用，每间隔6～8小时服药一次并不能提高疗效，由于对已合成激素无效，用药后2～4周始生效。原甲状腺肿大较著，治疗前服过碘，病情较重者以及对药物不敏感者可能需药量更大，时间更长。

2. 减药阶段　临床症状消失，心率恢复正常，体重增加，T_3、T_4 正常且治疗已达6～8周以上，可以逐渐减量，并尽力使病情保持稳定，每2～4周递减PTU 50～100mg，MMⅠ5～10mg，直至过渡到维持阶段，约需2～3月。

3. 维持阶段　指维持正常甲状腺功能所需最低药量，每日PTU 50～100mg，MMⅠ5～10mg，每日一次或分二次服，于停药前可减至很少剂量，每日PTU 25～50mg，MMⅠ2.5～5mg。治疗过程中TSH-RAb转阴及甲状腺能被 T_3 抑制大约比临床缓解晚10个月，因此尽管一些研究认为6个月短程治疗缓解率与长程治疗无明显统计学上差异，目前仍多主张长程治疗，全程至少1年半，不稳定者或再次治疗者适当延长疗程至2～3年以上，年轻人易复发常用更长的疗程。

（五）提高长期缓解率及停药指征

1. 疗程长短　有观察表明疗程长短与复发并无明显关系。比较6个月及12个月的疗程，两者1年复发率相似。但多数研究证明，长期用药利于病情持久缓解，一些观察证明18个月缓解率明显高于6个月，长程治疗有利于TSH-RAb转阴。

2. 剂量　一定剂量硫脲类药物对甲状腺的自身免疫有抑制作用，可减少复发，治疗后TSAb、TPOAb、TGAb阳性率均明显下降。但每日MMⅠ60mg的大剂量治疗与一般每日20～30mg剂量复发率相似，3年缓解率均在60%左右。但剂量过小不利于抗体消失。

3. 阻断-替代治疗　当抗甲状腺药物治疗使甲状腺功能正常后，加用L-T_4 可更好的抑制TSH-RAb。长期治疗可使复发率明显下降。阻断-替代疗法是指先用抗甲状腺药物，当甲状腺功能正常后加用L-T_4，当疗程达18月时停用抗甲状腺药物，继续单用L-T_4，可进一步提高长期缓解率。

4. HLA类型与预后关系不肯定　有报告HLAB8和DR3与复发关系较明显。

5. TSH-RAb对判断预后具有特异性　停用抗甲状腺药物时TSH-RAb阳性者复发可能性大，达90%以上，因此目前判断疾病是否完全恢复不仅根据临床表现及血中激素水平，还必需TSH-RAb（主要是指TSAb）阴转，由于TSH-RAb消失时间不同，疗程长短也因人而异。

6. 其它免疫活动的指标是否恢复正常有一定参考意义　包括可溶性CD抗原 sCD_8（sCD_8 > 450U/ml不宜停药）。内皮细胞间粘附分子-1（ICAM-1）以及白介素-2受体等。

7. 停药指征　治疗已达1年半以上，临床没有甲状腺功能亢进的高代谢症群，血清 T_3、T_4、r-T_3 正常，敏感方法测定TSH正常，甲状腺体积变小，杂音消失，T_3 抑制试验及TRH兴奋试验正常，抗甲状腺药物用量已很小，TSAb阴性时可考虑停药。40%～70%获痊愈。

（六）药物反应

1. 白细胞减少　最常见，粒细胞缺乏约占0.5%，PTU引起者可能略少一些，较多发生于开始服药的2～3月或再次服药一月内。因而早期需每1～2周即查白细胞，以后可改为2～4周检查一

次，当 WBC<4000/mm^3 即要密切观察，测白细胞分类，加用升白细胞药物。嘱咐病人凡有发热咽痛即应查血象。处理不及时可危及生命，当白细胞<3500、粒细胞低于1500时最好停药，待白细胞上升，换另一种药或短期加用糖皮质激素。

白细胞减少多因过敏引起，发生迅速。治疗前白细胞已较低者，应小心配合升白细胞药物进行治疗，有时白细胞反可上升，需视治疗作用及副作用何者更为重要而定。

2. 药疹　常较轻，用抗过敏药多可消失，尚可继续用药或试换另一种剂型。PTU 及 MMⅠ之间无交叉过敏。极少数发生剥脱性皮炎者需停药。

3. 肝脏损害　谷丙转氨酶（ALT）升高，胆汁淤积性黄疸，有些病人用药前 ALT 已高，可在加用保肝药的同时服用抗甲状腺药物，治疗过程中密切观察，ALT 可能下降为正常。

4. 少数可有关节痛，肌肉痛，脱发。

（七）左旋甲状腺素（L-T_4）

当抗甲状腺药物使高代谢症状基本消失，T_3、T_4 正常时，可加用 L-T_4 每日 100～150μg 以使甲状腺变小，减轻突眼，使 TRAb 更快消失，减少复发率。有主张采用阻断-替代的治疗原则，在硫脲类药物停用以后仍继续使用 L-T_4 以达到长期缓解目的。

（八）心得安

治疗开始阶段可配合应用肾上腺素能β受体阻滞剂类药物心得安对抗肾上腺素能效应，减慢心率，可使心悸、精神紧张、震颤、多汗等迅速改善。对突然来的应激还有保护作用。一般每日2～4次，每次10～20mg。有哮喘及心脏房室传导阻滞，明显心力衰竭时不用。

（九）碳酸锂

硫脲类药物发生过敏反应或白细胞过低不能应用时，可服用碳酸锂。每日1.0g分次服用，由于碳酸锂疗效较弱而且有效剂量和毒性剂量较为接近，目前已很少使用。

三、放射性^{131}碘治疗

（一）原理

^{131}碘摄入后在甲状腺中高度聚集，利用其释放β射线破坏甲状腺组织，由于射程短仅2mm，对周围组织无损害，在甲状腺内停留的半衰期平均为4天，足以使甲状腺滤泡细胞破坏。

（二）适应证

年龄在20～25岁以上；长期药物治疗无效或停药复发；药物过敏；合并心脏病等；严重疾患不宜手术者或病人拒绝手术以及手术后复发的病例。

（三）禁忌证

年龄在20～25岁以下；妊娠哺乳期妇女；严重肝肾病变；活动性肺结核，白细胞持续低于3000/mm^3；严重突眼；甲状腺有实性冷结节或疑有恶性病变时。

（四）治疗方法和剂量

通常每克甲状腺组织给^{131}碘70～100微居里（μCi），根据甲状腺估计重量及甲状腺摄放射性碘百分率，可按以下公式计算所需剂量：

$$^{131}\text{碘}(\mu\text{Ci/克})\times\text{估计甲状腺重量(克)}\times\frac{100}{\text{24小时摄碘率}}={}^{131}\text{碘治疗剂量}(\mu\text{Ci})$$

计算所得剂量一次口服。

不同患者敏感性差异较大，年龄大者需增加剂量，事先一直服用抗甲状腺药物者需适当加量；病情较重，甲状腺肿大明显或合并结节性甲状腺肿者用量偏大。甲状腺无明显肿大，病程短，未曾治疗过及术后复发者剂量偏小。重症剂量大者可以分次口服，以防发生危象，且可根据第一次治疗后反应，再适当调整剂量，也可减少甲状腺功能减退的并发症。重复治疗一般在6个月以后。

服^{131}碘以前2～4周避免应用含碘剂及溴剂药物，服^{131}碘2小时后可进食。

重症患者最好先应用抗甲状腺药物治疗，以免服^{131}碘后甲状腺细胞破坏释放大量激素发生危象，于^{131}碘治疗前2～3天停用抗甲状腺药，服^{131}碘1～2周后可再继续服用抗甲状腺药物一段时间。

（五）疗效

一般疗效满意，服药3～4周后生效，3个月左右大多数恢复正常，个别改善慢者需6个月，因此不宜过早第二次投药。治疗后7～10天由于放射损伤引起激素释放，可有暂时性病情加重，应避免触压甲状腺。

（六）并发症

1. 早期反应　在治疗后2周内发生，包括头痛、皮疹，暂时性甲状腺功能亢进加重，白细胞减少，极少数重症者发生危象。

2. 远期并发症

（1）甲状腺功能减退：发生率逐年增加，最终发生率高达80%，国内报导明显低于国外。暂时性甲状腺功能减退一般在2～6月内恢复。甲状腺功能减退的发生与以下因素有关：①剂量过大，组织破坏过多；②电离辐射破坏细胞核不能分裂，久

之功能低下；③自身免疫破坏，尤以合并桥本病时更易发生。

（2）突眼加重：同位素治疗后使自身抗体大量释放，抗甲状腺药物以及 L-T_4 对此并无肯定疗效。

（3）致癌作用：未发现致癌作用。由于青少年对电离辐射较敏感，最好选用其它疗法。

四、手术治疗

主要采用甲状腺次全切除术。

（一）适应证

1. 甲状腺明显肿大，尤其有压迫症状者。

2. 抗甲状腺药物治疗无效或停药复发。

3. 甲状腺有结节，且为实性结节，疑有恶变。

4. 胸骨后甲状腺肿。

5. 不能坚持长期服药，渴望病情迅速缓解。

（二）禁忌证

1. 术后复发一般不进行二次手术。

2. 严重突眼，术后可能加重，中度突眼适于手术，以免因甲状腺功能亢进反复发作，导致突眼加重。

3. 伴其它全身性疾病不能耐受手术者。

（三）疗效

手术治愈率可达 80%～90%，复发率明显低于药物治疗，发生甲状腺功能减退者低于^{131}碘治疗。

（四）术前准备

术前充分准备以避免危象发生，应采用抗甲状腺药物直至临床症状消失，T_3、T_4 正常，体重增加，心率低于 80 次/min，然后服复方碘溶液（lugol 液）3～5 滴，每日 3 次，渐增至 10 滴每日 3 次共 2 周，可减轻甲状腺充血，便于手术，减少术中出血。但由于长期用碘可发生脱逸现象，因此服碘剂后应在 2～3 周内手术，以免失效。

五、突眼的治疗

（一）局部治疗

保护角膜不可长期暴露，外出戴茶色眼镜，睡眠时涂眼膏或遮盖眼部，眼睛不宜过累，避免强光，睡眠时抬高头部减轻肿胀，滴眼药水以润滑及消炎。球后或结膜下注射醋酸甲基强的松龙或地塞米松。

（二）全身治疗

选用同位素^{131}碘治疗甲状腺功能亢进需慎重，抗甲状腺药物治疗注意勿过量以免发生甲状腺功能减退，可配合甲状腺激素。可应用利尿剂减轻眼球后水肿。

（三）药物治疗

还缺乏成熟的经验，一些药物尚处于探索阶段。

1. 免疫抑制剂　效果不肯定，毒副作用较大，多与糖皮质激素合用以增加疗效。

2. 糖皮质激素　①冲击疗法，静脉注射甲基强的松龙每日 1g 连续 3 天，每周一次，共 3～5 次。可改善免疫紊乱，抗眼肌炎症及粘多糖沉积。②强的松每日 100mg 分次服，共 7～14 天，以后隔日一次，6～12 周。③强的松每日 30～60mg，3～4 周。

3. 生长抑素类物质　奥曲肽 100ug，每日 3 次，皮下注射，一般疗程 2～3 月，适于配合强的松治疗。

（四）眶后放射治疗

直线加速器效果较好，主要针对浸润和充血，改善突眼效果不明显。

（五）威胁视力的严重突眼

可考虑眼眶外侧壁，上颌窦顶部等切除手术。

甲状腺功能亢进症危象

甲状腺功能亢进症危象指危及生命的严重甲状腺功能亢进状态。常见的诱因有：①甲状腺功能亢进症甲状腺术前准备不充分，于术后 1～2 天内发生。②强烈的精神刺激、感染、过劳、严重药物反应等。③^{131}碘治疗较重的甲状腺功能亢进或甲状腺肿大较明显者在用药后 1～2 周发生。④个别病人病情自发进展，药物尚未奏效时也可发生。

一、临床表现

（一）典型甲状腺功能亢进危象包括

1. 高热、体温在 39℃以上，一般解热措施无效。

2. 心率超过 160 次/min。心搏动强而有力，部分病人可有心律紊乱：早搏、心房纤颤、心房扑动、室上性心动过速、房室传导阻滞以及心力衰竭。

3. 恶心、呕吐、大便次数多、大汗、脱水、电解质紊乱。

4. 神经精神障碍、焦虑、烦躁、精神变态、谵妄、昏睡和昏迷。

（二）先兆危象

由于甲状腺危象死亡率很高，常死于休克、心力衰竭。为及时抢救病人，临床提出危象前期或称

先兆危象诊断，临床表现如下：

（1）体温在38～39℃之间；

（2）心率在120～159次/分，也可有心律不齐；

（3）食欲不振、恶心、大便次数多、多汗；

（4）焦虑、烦躁不安、危急预感。

（三）不典型甲状腺功能亢进症危象

不典型甲状腺功能亢进或原有全身衰竭，恶液质的病人，危象发生时常无上述典型表现，可只有下列某一系统表现。例如：

（1）心血管系统：心房纤颤等严重心律紊乱或心力衰竭；

（2）消化系统：恶心、呕吐、腹泻、黄疸；

（3）精神神经系统：精神病或淡漠、木僵、极度萎弱、嗜睡、反应迟钝、昏迷、反应低下；

（4）体温过低、皮肤干燥无汗。

二、实验室检查

（一）血清T_3、T_4、r-T_3升高，FT_3和FT_4增高更明显，但与无危象甲状腺功能亢进没有明确界线。

（二）基础代谢率多在+60%以上。

三、治疗

于危象先兆即应积极处理。使用药物抑制甲状腺激素的合成，减少甲状腺激素的释放并拮抗甲状腺激素的作用。

1. 一般治疗　静脉输液以保证水、电解质和酸碱平衡。给足够的热量和维生素。有心力衰竭时需注意补液速度及补钠量，并需应用强心剂。肝功能受损及黄疸时应用保肝药物。给氧，必要时进行辅助呼吸。

积极治疗诱发因素：有感染时应用足量有效抗菌素，并应预防二重感染。

退热镇静：冰袋，酒精擦浴及用退热剂。但阿司匹林能与甲状腺素结合球蛋白（TBG）结合，反使游离甲状腺激素增加。

严重高热，躁动惊厥者可行人工冬眠，也可配合安定5～10mg肌注或水合氯醛15ml保留灌肠。

2. 肾上腺糖皮质激素　危象时糖皮质激素需要量增加，激素还有抗高热，抗毒素，抗休克等作用。尤其有高热虚脱或休克的病人更应使用糖皮质激素。静脉滴注氢化可的松，每日200～400mg，也可用地塞米松10～30mg滴注，每日1次。待病情好转，逐渐减量而停用。需注意防止二重感染。

3. 抑制甲状腺激素生物合成　丙基硫氧嘧啶（PTU）为最佳，因不仅可有效的抑制甲状腺激素的合成，还可抑制外周组织中5′脱碘酶的活性，从而阻断T_4向生物活性更强的T_3转换。该药鼻饲后迅速由胃肠道吸收，50分钟血中浓度达峰值。可每6～8小时给药一次，200mg用量比一般治疗剂量大，且昼夜均应服药，使血中维持高浓度，大剂量PTU对甲状腺内激素合成的抑制作用也较完全，在此条件下应用碘剂也不至于合成较多的甲状腺激素。

4. 抑制甲状腺激素向血中释放　复方碘溶液（Lugol液）每次10～20滴，鼻饲，每6小时一次，首次剂量可大些，也可静脉滴注碘化钠1.0g溶于500ml液体中，24小时1～3g。危象缓解后，大约3～7天停用碘剂。理论上碘剂应用在使用PTU1～2小时后，即在甲状腺激素生物合成被阻断的情况下再给药，以免碘作为甲状腺激素的原料，导致大量甲状腺激素的合成。实际上，在治疗危象时使用碘剂阻断甲状腺激素的释放，疗效迅速而肯定，较PTU抑制激素合成奏效更快，为争取时间，大多同时给碘剂和PTU。甲状腺手术后危象因术前已应用碘剂，再用碘剂效果常不够满意。

5. 降低儿茶酚胺效应，降低周围组织对甲状腺激素的反应。

心得安为肾上腺素能β受体阻断剂，可对抗甲状腺激素的肾上腺素能效应，口服剂量为10～20mg每4～6小时一次，脉率下降不满意时也可静注，2～5mg加于葡萄糖中缓慢注射，能很好地控制心血管症状。严重心力衰竭，房室传导阻滞和哮喘者需慎用。

6. 经上述各项处理效果不明显，且血中T_3、T_4升高较著，病情较重者可应用血浆置换及腹膜透析以清除血中过量的甲状腺激素。

危象经上述治疗，一般在24～48小时可有临床改善，36～72小时明显好转，恢复者多在1周左右缓解。

四、预防

甲亢术前必需准备充分。采用^{131}碘治疗的甲亢病人，病情如较重，甲状腺肿大明显，应先使用抗甲状腺药物治疗，待病情改善后再进行^{131}碘治疗。应避免精神刺激，预防和积极治疗合并的感染。

提高对不典型甲状腺功能亢进症的诊断水平，进行及时的治疗，并警惕其发生危象时的不典型特征以免误诊。

（高　妍）

参考文献

1. Allannic H, Fanchet R, Orgiazzi J, et al. Antithyroid drugs and Graves 'disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 70:675
2. Burch HB, Wartofsky L. Graves ' ophthalmopathy, current concepts regarding pathogenesis and management. Endocr Rev, 1993, 14:747
3. De Groot LJ, Quintans J. The causes of autoimmune thyroid disease. Endocr Rev, 1989, 10:537
4. Greenspan FS & Rapoport B. Thyroid Gland: hyperthyroidism & thyrotoxicosis. In: Greanspan FS (ed) Basic and Clinical Endocrinology, 3rd ed. California: Appleton & Lange. 1991: 221～230
5. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, et al. Administration of thyroxine in treated Graves 'diaease. N Engl J Med, 1991, 324:947
6. Prummel MF, Wiersinger WN. Smoking and risk of Graves 'disease. JAMA, 1993, 269:479
7. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, et al. A propective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves ' disease therapy. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 76: 1516
8. Sonino N, Girelli ME, Boscaro M, et al. Life events in the pathogenesis of Graves ' disease, a controlled study. Acta Endocrinol (Copenh), 1993, 128:293
9. Utiger RD. The Thyroid: hyperthyroidism, In, Felig P, et al. (eds) Endocrinology and Metabolism. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill book Company. 1987; 417～443
10. Weetman AP. The immunomodulatory effect of antithyroid drugs, Thyroid, 1994, 4:145
11. Weetman AP and Mc Gregor AM. Autoimmune thyroid disease: Further developments in our understanding. Endocrine Rev, 1994, 15:788
12. Zakarija M, Mc Kenzie JM. Do thyroid growth promoting immunogloluIins exist? J Clin Endocrinol Metab, 1990, 70:308

第三节　甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症（甲减）是由于甲状腺生成甲状腺激素不足或外周组织对甲状腺激素抵抗引起机体代谢减低的疾病。发病始于胎儿或新生儿期的甲减称为呆小症或克汀病（cretinism），始于青春期前的甲减称为幼年型甲减（Juvenile hypothyroidism），始于成年后的甲减称为成年型甲减（adult hypothyroidism）或成年型粘液水肿（adult myxedema）。临床表现主要有畏寒、怕冷、食欲减退、便秘、皮肤粗糙、浮肿等。

【病因分类】

一般分为三大类（表16-3-1），即原发性甲减、下丘脑-垂体性甲减及周围性甲减。原发性甲减是指甲状腺本身病变所致。下丘脑-垂体性甲减是指下丘脑或垂体病变所致。周围性甲减是指外周组织对甲状腺激素抵抗或血液中有大量甲状腺激素抗体所致。呆小症多是原发性甲减，很少是下丘脑-垂体性甲减及周围性甲减。幼年型甲减及成年型甲减虽多是原发性甲减，但亦常是下丘脑-垂体性甲减，很少是周围性甲减。

表16-3-1　甲减的分类

原发性甲减
自身免疫性甲状腺炎
亚急性甲状腺炎
甲状腺放射性碘治疗
甲状腺切除
甲状腺异位或缺乏
地方性碘缺乏
碘过多
抗甲状腺药物治疗
甲状腺激素合成缺陷
下丘脑-垂体性甲减
下丘脑性：
肿物：颅咽管瘤，脑膜瘤，异位松果体瘤、转移癌，囊肿，脓肿，视神经胶质瘤，颈内动脉血管瘤
浸润：结核，梅毒，霉菌感染，弓形体瘤，结节病，血色病，组织细胞增生症
先天性缺陷：视神经髓发育不良
外伤
变性疾病：结节性硬化，动脉硬化，神经胶质瘤
手术或放射性照射
特发性
垂体性：
肿物：垂体瘤，颅咽管瘤，脑膜瘤，异位松果体瘤，转移癌，脓肿
浸润：结核，弓形体瘤，淋巴细胞性垂体炎
缺血性：席汉氏综合征
手术或放射性照射
特发性
周围性甲减
甲状腺激素受体缺陷
甲状腺激素抗体

亦有将甲减分为甲状腺缺乏性（thyroprivic）、促激素缺乏性（trophoprivic）和甲状腺肿性（goitrous）三种类型的甲减。甲状腺缺乏性甲减是指甲状腺组织缺乏，包括有甲状腺放射性治疗、甲状腺切除、甲状腺异位或缺乏等。促激素缺乏性甲减是指促甲状腺素释放激素（TRH）或促甲状腺

素（TSH）缺乏，包括有下丘脑和垂体病变。甲状腺肿性甲减是指伴甲状腺肿的甲减，包括有自身免疫性甲状腺炎、亚急性甲状腺炎、碘缺乏或碘过多、抗甲状腺药物治疗、甲状腺激素合成缺陷、甲状腺激素抵抗等。

【发病机制】

（一）自身免疫性甲状腺炎

包括桥本甲状腺炎、甲状腺萎缩、无痛性甲状腺炎或产后甲状腺炎。在自身免疫性甲状腺炎发现有多种甲状腺自身抗体如甲状腺球蛋白抗体（TGAb）、甲状腺过氧化酶抗体（TPOAb）或甲状腺微粒体抗体（TMcAb）、TSH受体抗体（TRAb）。TRAb中主要是甲状腺阻滞性抗体（TBAb）及甲状腺生长抑制性抗体（TGIAb）。TGAb及TPoAb破坏甲状腺细胞，而TBAb及TGIAb阻滞TSH的作用，从而导致甲减。

（二）亚急性甲状腺炎

由于甲状腺组织炎症性破坏，破坏组织范围较为广泛时，甲状腺产生的甲状腺激素明显减少，从而引起甲减。但其甲减多数为暂时性，待甲状腺组织得到有效修复后甲状腺激素生成可以恢复正常。

（三）甲状腺放射性治疗

常见的有因甲状腺功能亢进（甲亢）行放射性碘治疗。放射性碘照射使甲状腺细胞变性，随着时间的延长细胞变性逐渐加重，达到一定的程度从而导致甲减。

（四）甲状腺切除

因甲亢或甲状腺肿瘤行甲状腺部分或全部切除，残存的甲状腺过少或无甲状腺则引起甲减。桥本甲状腺炎可表现甲状腺结节而行手术，因甲状腺细胞功能已有不同程度的损害，甲状腺切除虽然不多亦可引起甲减。

（五）甲状腺异位或缺乏

因甲状腺发育不良致甲状腺激素分泌不足及甲状腺完全缺如不产生甲状腺激素，从而引起甲减。

（六）碘缺乏及碘过多

主要见于流行地区。碘缺乏使甲状腺激素合成原料减少而导致甲减。碘过多可致甲状腺细胞功能障碍引起甲减。

（七）抗甲状腺药物

硫脲类、碳酸锂等抗甲状腺药抑制甲状腺激素合成，从而引起甲减。磺脲类药对甲状腺激素的合成也有一定的抑制作用，剂量过大也可能导致甲状腺肿和甲减。药物性甲减一般属于可逆性，停药后甲减可以消失。

（八）甲状腺激素合成缺陷

属于先天性缺陷。引起甲减的主要机制是：①碘运转缺陷；②碘有机结合缺陷；③甲腺原氨酸偶联缺陷；④甲腺原氨酸脱碘缺陷。

（九）下丘脑-垂体性甲减

由于表16-3-1所列的各种原因引起下丘脑及垂体的损伤，导致下丘脑TRH及垂体TSH减少，继而引起甲减。下丘脑病变中特发性TRH减少的病因不明。垂体病变中特发性TSH减少可能与TSHβ亚单位基因突变有一定的关系。临床发现下丘脑-垂体性甲减患者血清TSH基础水平并不降低，多数在正常范围，只是缺乏TSH生理性脉冲分泌或缺乏TSH生物活性。

（十）周围性甲减

有两种类型：①甲状腺激素受体障碍：属于基因缺陷病。甲状腺激素生成不减少，但因其受体功能障碍使甲状腺激素不能发挥应有的生理效应，故引起机体代谢减低；②甲状腺激素抗体由于血循环中存在大量针对甲状腺激素的抗体，因其大量结合甲状腺激素，使能够发挥生物效应的甲状腺激素减少，从而导致甲减。

【病理】

（一）甲状腺

自身免疫性甲状腺炎患者有淋巴细胞浸润及纤维化。放射性碘治疗后亦有淋巴细胞浸润和纤维化。甲状腺激素合成缺陷及抗甲状腺药物治疗主要表现腺体增生肥大。碘缺乏表现有腺体增大，且常有结节、囊性变及钙化。下丘脑-垂体性甲减腺体变化不明显。一般来说，甲减病理的共性变化是腺泡腔胶质有不同程度的减少。

全身组织　组织间隙有粘液性蛋白（酸性粘多糖如透明质酸酶、硫酸软骨素和蛋白质）沉着，从而表现皮肤肿胀、心肌间质水肿、心肌纤维肿胀（假性肥大）及坏死、肾小球基底膜增厚、骨骼肌间质水肿及肌纤维肿胀坏死。这些变化在原发性甲减较为明显，而在下丘脑-垂体性甲减较轻。

（二）垂体

原发性甲减患者可表现为垂体代偿性增生肥大。垂体TSH细胞数目增多，体积增大，分泌颗粒增多，且有大量空泡变性，促肾上腺皮质激素（ACTH）、生长激素（GH）细胞数目减少，分泌颗粒减少，泌乳素（PRL）细胞数目增多或正常。

【临床表现】

（一）呆小症

甲减表现一般在出生时缺乏，往往在出生后

3~6个月才出现。早期征象为喂奶困难、便秘、哭声嘶哑、嗜睡、生长缓慢。以后出现腹胀或腹部膨隆、皮肤干燥、头发及指甲生长迟缓。随着病情发展，征象逐渐增多及程度加重。鼻短上翘及鼻梁塌陷、唇变厚、舌变大、牙齿发育不良、智力障碍、身体增长缓慢、头较大、四肢较短、骨龄延迟。随着年龄增大至青春期，性腺发育明显延迟。神经系统表现突出如智力障碍明显聋哑等，称为神经性呆小症。

(二) 幼年型甲减

起病年龄较小的患者临床表现与呆小症相似，起病年龄较大的患者临床表现与成年型甲减相似。总体上看，这种类型的病例均有不同程度的智力障碍和生长迟缓。多数病例出现青春期延迟即性腺发育延迟。原发性甲减病例中少数可出现性早熟，还可出现多毛症。

(三) 成年型甲减

起病往往隐匿，且进展缓慢，可以经历数月或数年才表现明显的甲减征象。早期表现可为乏力、困倦、畏寒、便秘、女性病例月经增多等。随着病情进展逐渐出现反应迟钝、表情淡漠、毛发脱落、声音嘶哑、食欲不振或厌食、体重增加及皮肤粗糙等。较重病例出现粘液水肿征象，其面容为表情淡漠、眼睑及面颊浮肿、面色苍白或腊黄、舌增大及唇增厚等。

(四) 各系统表现

1. 皮肤附件　皮肤贫血征象，表现苍白。因胡萝卜素血症还可表现皮肤发黄。苍白加上发黄出现蜡黄色皮肤。透明质酸聚积导致粘液水肿，以眼周、锁骨上窝、手足背较为明显。汗腺分泌减少致皮肤干燥及粗糙。下丘脑-垂体性甲减病例皮肤征象较轻，一般无胡萝卜血症及粘液水肿征象，皮肤一般不粗糙。

2. 心血管　心动过缓、心音低弱、脉压小、心脏增大、心包积液、心肌肥大（假性肥大）。心肌肥大明显，有称甲减性心肌病。血胆固醇及甘油三酯增高。病程长者患冠心病概率较高，但发生心绞痛少见。下丘脑-垂体性甲减出现高脂血症的频率较原发性甲减明显低。

3. 呼吸　肺活量及弥散功能降低，可有呼吸困难。少量胸腔积液较为常见。严重甲减病例因粘液水肿累及呼吸致肺通气障碍而出现低氧血症和高碳酸血症。

4. 消化　食欲不振、腹胀、便秘。便秘严重时因粪块梗阻致结肠扩长。自身免疫性甲状腺炎病例可伴有胃壁细胞抗体，从而引起胃酸明显减少。

5. 血液　有程度不同的贫血。多为正细胞贫血，主要由于红细胞生成素减少所致，也可为小细胞贫血和大细胞贫血。小细胞贫血是由于铁吸收减少、铁丢失过多（月经增多）及铁利用障碍所致。大细胞贫血是由于维生素 B_{12}吸收减少所致。

6. 内分泌　原发性甲减出现泌乳及性功能减低较为常见。儿童甲减偶见有性早熟。垂体 PRL 分泌增加、ACTH、GH 分泌减少。垂体前叶增生肥大。CT 或 MRI 示垂体增大或呈瘤样征象。肾上腺皮质激素分泌减少，但因清除减慢使血中水平偏高。性腺激素分泌减少。

7. 神经　智力障碍、神经性聋哑（呆小症）。记忆力下降、听力下降（成年型甲减）。老年病例在患脑血管病变的同时更易出现痴呆。

8. 骨骼肌肉　呆小症及幼年型甲减出现骨骼生长缓慢及骨龄延迟。肌肉疲乏和不同程度的肌肉疼痛较为常见。

9. 粘液水肿昏迷　粘液水肿昏迷是因甲状腺激素严重缺乏所致。诱发因素有寒冷、感染、麻醉及镇静药物应用等。主要表现有昏迷、低体温、低血压、低钠血症、低血糖和呼吸衰竭（低氧血症和高碳酸血症）。粘液水肿昏迷死亡率高达50%，若诊断及治疗不及时则更高。

【辅助检查】

(一) 一般检查

血色素及红细胞不同程度降低。血胆固醇及甘油三酯增高，血胡萝卜素增高，血磷酸肌酸激酶(CPK)、谷草转氨酶（GOT）及乳酸脱氢酶(LDH）增高。尿液检查常发现微量或少量蛋白。

(二) 甲状腺实验室检查

1. 甲状腺激素测定　血清总 T_3、总 T_4（TT_4)、游离 T_3（FT_3)、游离 T_4（FT_4）及反 T_3（r-T_3）水平降低。其中以 FT_4 变化最敏感，TT_4 变化其次。

2. 甲状腺摄碘率测定　一般均降低或明显减低。但在缺碘性甲减一般轻度降低。

3. TSH 测定　用敏感测定方法如免疫放射法(IRMA）测定血清 TSH 可以将低值与正常值区分开。血清基础 TSH 水平在原发性甲减均明显增高，在下丘脑-垂体性甲减41%在正常范围，35%低于正常，25%稍高于正常，在周围性甲减一般轻度增高。由于多数下丘脑-垂体性甲减患者血清 TSH 不降低，故单测血清基础 TSH 不能对下丘脑-垂体性甲减和正常人作出鉴别。下丘脑性甲减与垂体性甲

减相比，前者基础 TSH 水平多表现为正常或稍高。正常人 TSH 呈脉冲式分泌，白天脉冲幅度较低，夜间有巨幅脉冲。原发性甲减患者白天脉冲幅度高于正常，而夜间脉冲钝化。下丘脑-垂体性甲减患者白天脉冲正常，但在夜间缺乏脉冲。

4. TRH 试验 静注 TRH 200～500μg 后观察血清 TSH 的变化。一般认为，TSH 的反应在原发性甲减呈过强反应，在下丘脑性甲减呈延迟反应，在垂体性甲减呈无或低反应。但是各家报道后两者的结果差异较大。采用单次注射法一般很难鉴别下丘脑和垂体性甲减。据报道，在下丘脑-垂体性甲减病例中只有 31% TSH 对 TRH 刺激的反应减低；在所有 TSH 反应减低者中只有 59% 是下丘脑-垂体性甲减，还有 41% 是正常甲状腺功能。因此，TRH 试验的临床价值有一定的局限性。

5. 甲状腺自身抗体测定 自身免疫性甲状腺炎患者血清 TGAb、TPoAb 及 TBAb 等阳性。TGAb、TPoAb 阳性率 50%～90%，TBAb 阳性率 20%～30%。

(三) 影像学检查

1. 甲状腺 B 超 一般来说，对甲减其临床价值有限。可以发现甲状腺血流减少，对甲状腺结节可鉴别实体性和非实体性。

2. 甲状腺同位素扫描 对有甲状腺肿大的甲减观察甲状腺同位素的分布有一定的临床价值。例如，在桥本甲状腺炎甲状腺同位素摄取分布不均匀。此外对甲状腺异位和缺如有确定价值。

3. 甲状腺穿刺 行粗针或细针穿刺检查，通过组织学或细胞学检查对自身免疫性甲状腺炎的确定有一定的参考价值。

【诊断】

对有典型甲减的临床表现和实验室检查结果诊断一般不困难。但对临床表现不典型和病情较轻的病例误诊亦时有发生。因此，对怀疑有代谢减低的患者应及时行甲状腺功能检查。某些全身性疾病如慢性肾炎、贫血、神经性厌食、特发性浮肿等有部分症状及体征与甲减有相似之处，但全部症状及体征与甲减仍有区别，因此应进行综合评价。某些非甲状腺疾病伴有血清 T_3、T_4 水平下降，往往以 T_3 下降更为明显，测定血清 r-T_3、TSH 及行 TRH 试验对鉴别诊断有一定帮助。在非甲状腺疾病血清 r-T_3 水平增高，TSH 水平一般不增高，TSH 对 TRH 的反应正常，与甲减（原发性）有明显区别。呆小症和幼年型甲减需与其他原因的矮小症如垂体性侏儒青春期延迟等相鉴别。对垂体增大的原发性甲减需与垂体瘤（尤其是泌乳素瘤）相鉴别。

【治疗】

(一) 甲状腺激素替代治疗

除了一过性甲减外，对持久性甲减应终身给予甲状腺激素制剂维持治疗。给予合适剂量的替代治疗可使机体维持正常的代谢，从而消除甲减的症状和体征。对于自身免疫性甲状腺炎引起的甲减，甲状腺激素长期治疗可以减少甲状腺自身抗体的生成，故具有一定的免疫抑制作用，对减轻自身免疫过程有一定益处。经长期替代治疗，约 20% 的桥本甲状腺炎性甲减患者停药后血清 T_3、T_4 水平维持在正常水平。但其后病情可能还有反复。

甲状腺激素制剂有干燥甲状腺片、左旋甲状腺素（L-T_4）、左旋三碘甲腺原氨酸（L-T_3）。国内常用的是干燥甲状腺片，源于家畜甲状腺，其剂量标准是测定碘含量来确定，不能真实反映 T_4 及 T_3 的含量，故其 T_4 及 T_3 的含量差异较大，但其中主要以 T_4 为主；最近已有进口左旋甲状腺素（人工合成）供应，作用温和持久，是甲减替代治疗最理想的制剂；人工合成的 L-T_3，作用强，持续时间较短，因副作用较大故较少应用。

干燥甲状腺片：剂型为每片 40mg，开始作用时间约 4 日，持续作用时间约 10 日。开始剂量为每日 10～20mg。7～14 日后增加 10～20mg，以后每 4 周增加 20mg，直至临床表现缓解，然后维持其剂量长期治疗。维持剂量一般为每日 40～120mg。

左旋甲状腺素：剂型为 50μg 和 100μg 两种剂型，开始作用时间约 4 日，持续时间约 10 日。开始剂量为 25～50μg。7～14 日后增加 25～50μg，其后每 4 周增加 25～50μg，临床症状缓解后维持其剂量长期应用。维持剂量一般为每日 100～200μg。

注意事项：下丘脑-垂体性甲减病例如伴有肾上腺皮质激素缺乏应先行补充糖皮质激素，3～5 日后方可开始甲状腺激素替代治疗，以避免诱发肾上腺皮质危象。替代治疗开始及随后增加剂量有可能诱发冠心病心绞痛发作，故开始治疗剂量应从小剂量开始。增加剂量过程中相隔时间不宜过短及增加剂量不宜过大。出现心绞痛时应及时给予相应治疗，必要时减少或暂停应用。

在替代治疗过程中需要观察的指标：

(1) 甲减表现的缓解程度，完全缓解时提示替代治疗剂量可能已合适。

(2) 出现心慌、心动过速、心绞痛可能提示治

疗开始时因代谢提高使心脏负担增加，亦可能提示现用剂量过大。

(3) 测定血清 TSH（用敏感测定法，如免疫放射法)。血清 TSH 高于正常提示替代治疗剂量不足，低于正常提示替代治疗剂量过大。

(4) 测定血清 T_3、T_4。用干燥甲状腺片治疗时血清 T_3 水平在正常均值左右可能提示替代治疗剂量合适。但其准确性有限，个体差异较大。血清 T_4 水平治疗后变化差异较大，故监测价值不大。

（二）粘液水肿昏迷的治疗

1. 支持疗法　低体温处理：①减少散热如加盖毛毯；②增加产热即给予甲状腺激素（见后)。不宜采用增加体表温度的措施如提高室温，增加体表温度可能导致氧耗量增加及循环衰竭。但对体温过低（<30℃）的病例可适当提高室温。低钠血症处理：限制输液量，以避免进一步降低血渗透压而加重昏迷。对严重低钠并伴有低钠性抽搐的病例少量静滴高渗盐水。低血压一般不需要处理，但如果过低需适当增加输液量。低血糖应立即静注高渗葡萄糖，随后每日应给予 200～300g 葡萄糖直至能够进餐。肺通气障碍必要时给予辅助呼吸。

2. 甲状腺激素治疗

(1) 左旋甲状腺素：静注或鼻饲，首剂 300～500μg，以后每日 50～200μg；

(2) 左旋三碘甲腺原氨酸：静注或鼻饲，首剂 50～100μg，以后每日 20～50μg；

(3) 干燥甲状腺片：鼻饲，首剂 120～240mg，以后每日 80～120mg。

以上几种方案，以静注左旋甲状腺素为最佳选择。胃肠道粘液水肿药物吸收不良，故鼻饲给药疗效差。静注左旋三碘甲腺原氨酸易诱发心脏病发作如心绞痛、心律紊乱等，故需慎用。

3. 糖皮质激素治疗　静脉滴注氢化考的松 100～200mg，以后每 8 小时给 50～100mg 直至病情缓解，然后改用口服。一般主张常规应用，无论原发性甲减还是下丘脑-垂体性甲减均有肾上腺皮质激素分泌相对或绝对不足。

4. 针对诱发因素　有感染因素应加强抗感染治疗，有药物因素应立即停用，必要时给予透析治疗。

（罗国春）

参考文献

1. Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland: thyroid hormone deficiency. In: Wilson JD & Foster DO. Willims Textbood of Endocrinology. 8th. ed, W. B., Saunders Co., 1992, 445～463
2. 巴建明，罗国春，潘长玉. 阻滞型 TSH 受体抗体及其在原发性甲状腺功能低下发病中的作用. 解放军医学情报，1994, 8 (4): 193
3. Samuels MH, Ridgway EC. Central hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am, 1992, 21 (4): 903
4. Samuels MH, Veldhuis JD, Henry P, et al. Pathophysiology of pulsatile and copulsatile release of thyroid-stimulating hormone, Luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and α-subunit. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71: 425
5. 罗国春，陆菊明，陆思珍等. TSH 免疫放射法测定及 TRH 试验临床价值的评价. 中华医学杂志，1993, 73 (6): 355
6. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, et al. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. N Engl J Med, 1985, 312: 1085
7. 巴建明、罗国春，陆思珍等. 原发性甲状腺功能减退甲状腺片治疗监测指标分析. 军医进修学院学报，1995, 16 (1): 21
8. Rien M. Effects of thyroid status on thyroid autoimmunity expression in euthyroid and hypothyroid patients with Hashimoto 's thyroiditis. Clin Endocrinol, 1994, 40: 529

第四节　慢性淋巴细胞性甲状腺炎

自身免疫性甲状腺炎又称为慢性淋巴细胞性甲状腺炎，或称桥本（Hashimoto）病，是较常见的自身免疫性甲状腺疾病。Volpe 将自身免疫性甲状腺炎细分为：①淋巴细胞性甲状腺炎，②桥本甲状腺炎（有甲状腺肿的自身免疫性甲状腺炎)，③慢性纤维性甲状腺炎，④儿童及青少年的淋巴细胞性甲状腺炎，⑤产后甲状腺炎，⑥无痛性或寂静型甲状腺炎，⑦特发（原发）性甲状腺功能减退（萎缩性自身免疫性甲状腺炎)。

【流行病学】

本病确切的发病数尚不清楚，有作者估计与 Graves 病发病数相似；Hershman 介绍在人群中有 5%～10% 有慢性自身免疫性甲状腺炎；日本女性的发生率为 1%～2%；在美国，其发生率占尸检的 1%～2%，并有增长趋势。美国有一组资料显示，在原来不知道有甲状腺疾病存在、于尸检时发现 6% 有局灶性或弥漫性甲状腺炎。国内的发病率尚无完整资料，北京协和医院曾统计 1980～1982

年来诊的病例数，三年中病例相当于过去30年总数的4倍。儿童病例也不少见，Harvin等报道5000多名学龄儿童中本病的发生率为1.2%，北京协和医院普查5601名学龄儿童中，19名有自身免疫性甲状腺炎。

【病因学及病理生理】

本病是由遗传素质与非遗传因子相互作用产生的，常常在同一家族的几代人中发生，家族当中发生有统计学意义，为多因素遗传。HLA基因部分决定遗传易感性，但这种作用不强，而且此种因素与不同的群体（人种、地区）之间存在一定关系。甲状腺自身抗体的产生与常染色体显性遗传有关。在欧洲及北美，本病患者中HLA-B_8及DR_3、DR_5多见，而日本人多见的是HLA-B_{35}。本病伴有萎缩性甲状腺肿的病人与HLA-DR_3明显相关，而伴有甲状腺肿者，与HLA-DR_5明显相关。性腺激素影响甲状腺抗体的产生及甲状腺炎的遗传外显率（penetrance），妊娠时可影响这些参数的变化。对鼠的慢性淋巴性甲状腺炎的观察显示，遗传基因位于H-2位点附近。从实验性甲状腺炎的观察看出，感染和膳食中的碘化物，是本病发生的两个环境因素，流行病学研究也支持碘化物对人甲状腺炎的发生是有作用的。Sundick等提到碘在桥本甲状腺炎中有重要作用，于过量时对遗传易感的动物株（strains）中引起甲状腺炎，而在易感株中，碘在甲状腺内不耗竭可阻止发展为严重的甲状腺炎，其机制尚未阐明。有作者指出，当缓慢投碘化物时，大部分桥本病病人会发生碘粘液水肿（iodine myxedema）。

免疫学因素导致甲状腺受损机制还不完全清楚。本病免疫调节缺陷，可能是由于器官特异的抑制性T-淋巴细胞数量或质量的异常所致。在体液介导的自身免疫机制中：抗甲状腺微粒体抗体（TPO抗体）对甲状腺细胞可起毒性作用；另外，病人的甲状腺有广泛的淋巴细胞浸润，淋巴细胞产生不同的淋巴因子；甲状腺组织在体外有未分化细胞的转化，这些说明细胞介导机制也参与本病发病。第三种可能机制是先有淋巴细胞介导毒性，抗甲状腺抗体对其作用是引起触发和启动。

本病的自身免疫通过以下几方面损伤甲状腺：（1）自身抗体对细胞的溶解作用，（2）致敏淋巴细胞对靶细胞直接杀伤作用，（3）抗体依赖性淋巴细胞毒作用。

胸腺在发育过程中，大多数对甲状腺反应的T细胞消失，或表现有耐受性，其甲状腺抗原及二类主要组织相容复合物（MHC）分子在γ-干扰素（γ-IFN）刺激的甲状腺细胞上表现出来。在某些环境中，二类甲状腺细胞能表达自身抗原，甲状腺细胞表现对炎性浸润引起的细胞因子（cytokines）的释放、合成白细胞介素-6（IL-6）、增加细胞间粘附分子-1（1CAM）及淋巴细胞功能联合分子（LFA-3）表达，产生氧基及前列腺素，并增强CD_{59}和MIP/HRF表达补体介导的损伤。总之，本病是在自身反应T、B细胞的控制及免疫学过程中甲状腺细胞本身的参与下发病的。

过去，一直认为萎缩性自身免疫性甲状腺炎是桥本病的最终结局，但是有些现象提示，伴有或不伴有（萎缩型）甲状腺肿的自身免疫性甲状腺炎是二种独立的疾患。近来，Cho BY等研究，因观察到患者血中的促甲状腺激素受体阻断抗体（TRBAb）发生率增高，认为萎缩性自身免疫性甲状腺炎发展为甲状腺功能低减可能有免疫学的异质性（heterogenous），而萎缩性甲状腺炎TRBAb-阳性者与有甲状腺肿甲状腺炎及萎缩性甲状腺炎TRBAb-阴性者相比，免疫遗传是不同的。在韩国，HLA-DR8及/或DQB*1302可能与产生TRBAb易感基因有关。Inoue等发现伴有TRBAb的病人，其中DPW2频数是减低的，这与Graves病的遗传相似，而特发性粘液水肿病人的特点是DPW2频数增多，遗传上与桥本病相似。

Wenzel等用western blotting方法，观察了桥本甲状腺炎病人血清抗Yersinia细菌抗体，并与非自身免疫甲状腺功能正常的甲状腺肿及正常人群组对其抗体出现的频数进行了比较，本病患者发生率较非自身免疫病组明显升高，说明肠道病原的Yersinia的小肠结肠感染与本病的发生也有关系。

约10%～15%病人具有甲状腺刺激抗体（TSAb），这些病人易有暂时性甲状腺功能亢进或伴突眼。

本病的Schmidt综合征（还有肾上腺功能不全及糖尿病）可发展为一些内分泌器官自身免疫衰竭（多发内分泌自身免疫综合征Ⅱ）。头发早白也易与本病并存。本病还可与Down综合征及Turner综合征并存。桥本病与血管免疫母细胞性淋巴结病的联合发病也有报道。

【病理解剖】

组织学见甲状腺滤泡变小，胶质减少，有广泛的淋巴细胞浸润，形成淋巴滤泡及生发中心，使滤泡破裂，基底膜破坏，一些上皮细胞增大，即Askanazy细胞，部分甲状腺上皮细胞可增生，间质

内有不同程度的纤维组织及淋巴细胞浸润。从病理角度观察，青年型的病变发展快，萎缩型主要见于成年的甲状腺功能低减患者。局灶型不少见，其特点即在病变周围或病变中有成片正常甲状腺滤泡或正常的甲状腺小叶结构。

【临床表现】

本病好发于30～50岁之间，但对各年龄组都不例外。90%以上发生于女性，常见的是男性患者的发病年龄较女性晚10～15岁，不论病人的甲状腺是否肿大，患者血中的抗甲状腺抗体峰值比发病年龄晚10～20年，男女病人均是如此。北京协和医院观察的370例中，年龄范围为4～75岁，平均41.7±15.3岁，40～59岁占55.9%。

大多数本病患者临床症状缺如，体检时的异常发现也不多。一般认为本病典型的临床表现是：中年女性，病程长，甲状腺呈弥漫性、质地硬、无痛的轻度或中度肿大，发展慢，可有轻压痛，局部压迫和全身症状不明显，常有咽部不适感（这比甲状腺肿大更常见），甲状腺功能正常或偏低。

本病的临床表现可多种多样，甲状腺功能可以正常，也可表现为甲状腺功能低减、甲状腺功能亢进、亚急性甲状腺炎症、有临床表现但甲状腺功能正常的假性甲状腺功能亢进或假性甲状腺功能减退、亚临床甲状腺功能减退、甲状腺弥漫性肿大、结节性肿大或甲状腺单个结节等类型。从北京协和医院观察的病例来看，其临床表现多数是属上述描述“不典型”的。

自身免疫性甲状腺炎有自然发生甲状腺功能低减的趋势，发生甲减时依其临床表现及实验室检查的谱系可概括如下表（表16-3-2）：

表16-3-2　自身免疫性甲状腺炎甲减时各期表现

甲减类型	症状	体征	T_4	T_3	TSH	TSH对TRH的反应
亚临床型（代偿期）	无	无	正常	正常	升高	过强
隐匿型	轻	无	正常	正常	升高	过强
表露型	明显	有	下降	下降	升高	过强

有些病人在发病过程中有甲状腺功能亢进表现，称为桥本甲亢（Hashitoxicosis），北京协和医院的370例中伴有甲状腺功能亢进的91例（24.6%），这是本病发展过程中的特殊表现，其原因可能与自身免疫性甲状腺炎使甲状腺破坏，甲状腺激素的释放增多有关，也可因存在有兴奋性促甲状腺受体抗体（TRAb），刺激尚未受到自身免疫性炎症破坏的腺体组织，使甲状腺激素增加。但由于腺体组织的不断破坏，或由于阻断性抗体的影响，最终甲状腺功能仍然是减低的。一些自身免疫性甲状腺炎也可同时伴有Graves眼部表现和局限性胫骨前粘液性水肿。

【实验室检查】

抗甲状腺抗体测定对诊断本病有特殊意义。大多数病人血中抗甲状腺球蛋白抗体（TGA）及抗微粒体抗体（TMA，抗TPO-抗体）滴度明显升高，可持续较长时间，甚至可达数年。采用目前国内常用的放射免疫双抗体测定方法，二者>50%时是有诊断意义的。

关于血中抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺微粒抗体的认识，近年已证明甲状腺过氧化物酶是甲状腺微粒体的抗原。在体外也发现甲状腺微粒体抗体可以抑制甲状腺过氧化物酶的活性。Noh等研究见到有甲状腺肿的伴有甲状腺功能低减的桥本病人的抗微粒体抗体的IgG，主要抑制^{125}碘摄取，而较少抑制甲状腺过氧化物酶的活性。另外，在一组11/12名有甲状腺功能低减的桥本甲状腺炎患者血中，有此种IgG存在，认为在一些有甲状腺肿的桥本病的病人中，在其甲状腺功能减低的生成机制中，此种IgG是有作用的。Nordyke等认为对于诊断桥本甲状腺炎，血抗微粒体抗体测定优于抗球蛋白抗体测定，根据观察，在检测两种抗体的病人中，大约有半数仅只查抗微粒体抗体足以检出自身免疫甲状腺病，如进行两种抗体测定其诊断价值会增高。

甲状腺功能检查结果与病期有关。病人最初示甲状腺功能过高，血TSH及RAIU常升高，但T_3，T_4正常。经过一段时间以后，甲状腺对TSH的反应下降，RAIU及T_4逐渐降至正常值以下，而T_3可轻度升高。这反映了功能衰退的甲状腺对增加了的TSH的最大反应。疾病再进行则发展为亚临床甲状腺功能低减，最终，T_3也低于正常，为明显的甲状腺功能低减。还有其他一些非特异的检查如血沉常增快，可达100mm/h以上，免疫球蛋白增加。

【诊断和鉴别诊断】

典型的自身免疫性甲状腺炎病例诊断不困难，而临床不典型者容易漏诊或误诊。以前，Fisher等提出的标准，在临床应用时并不理想。血中抗甲状腺抗体测定是一项灵敏和有效的诊断手段，但也有一定的局限性。北京协和医院结合病理及临床表现，曾提出抗体检测对诊断的认识：①凡患者具有典型的临床表现，只要其血中TGA-Ab或TPO-Ab

阳性，就可诊断；②临床表现不典型者，需要有高滴度的抗甲状腺抗体测定结果才能诊断，即两种抗体用放射免疫法结果连续2次>或=60%以上；③同时有甲亢表现者，上述高滴度的抗体持续存在半年以上；④如临床疑有本病，而血中抗体滴度不高或阴性者，必要时应作组织病理学检查。通过数年的临床实践，证明上述认识是符合实际的。

有作者称超声检查对本病诊断有一定意义，在2322名患者中有1962名（84%）仅根据超声（无弥漫性超声回声减少）可除外有自身免疫性甲状腺炎，资料也显示随着本病从甲状腺功能正常至发展为甲状腺功能低减，甲状腺的体积也在变小。

一般来说，血中抗甲状腺抗体测定多能帮助诊断，但有些病人需多次检查才能检出抗体滴度增高，必要时考虑作细针穿刺或手术活检病理检查。

与本病易于同时发生的自身免疫疾病，和Graves病不完全相同，见表16-3-3：

表16-3-3 与Graves病和自身免疫性甲状腺炎伴发的自身免疫性疾病

Graves病	自身免疫性甲状腺炎
重症肌无力、恶性贫血、白癜风、Addison病、糖尿病、斑秃、类风湿关节炎、肾小球肾炎、腹腔疾患、硬皮病、红斑狼疮、干燥综合征、特发性血小板减少性紫癜	肾上腺功能减退、糖尿病、恶性贫血、重症肌无力、慢性活动性肝炎、进行性系统硬化症、干燥综合征、斑秃、胆汁性肝硬化、甲状旁腺功能减低、类风湿及红斑狼疮、肾小管酸中毒

桥本病与甲状腺功能低减共同存在，可作为与非毒性甲状腺肿及甲状腺肿瘤的鉴别点。其与弥漫性甲状腺肿的鉴别常较困难，后者肿大的甲状腺质地较软。年轻桥本病人与弥漫性非毒性甲状腺肿区别更加困难，因在这个年龄组的病人，不象成人那样血中有高滴度的抗甲状腺抗体。

桥本病伴有淋巴瘤及乳头状癌在国外文献早有介绍，而伴甲状腺髓样癌却很少，在加拿大，Gaskin等报道了在18个月中，3例有多发性内分泌腺瘤Ⅱ型病人，这3人既有桥本甲状腺炎，也有甲状腺髓样癌，作者认为此种现象似乎支持甲状腺炎是肿瘤的过程。

【治疗】

多数桥本病人不需特殊治疗。确诊后如甲状腺较小又无明显症状，不急于治疗，可以随查。有作者提出，对本病患者使用甲状腺激素，可直接减轻甲状腺肿或甲状腺的功能减低。或对二者兼顾。对于甲状腺肿已压迫邻近组织或明显影响了颈部正常外观的病人，确实应当用甲状腺激素，尤其对近期内发生的甲状腺肿的患者效果为好。糖皮质激素可以使肿大的甲状腺缩小，并可使抗体的滴度减低，但由于用药后的副作用及停药以后病情再发等原因，一般不推荐采用。病人已有甲状腺功能低减时，必须用甲状腺激素替代治疗，应从小剂量开始，缓慢加量，长期维持。有甲状腺功能亢进表现者，需用抗甲状腺药物治疗，但剂量不要大，持续时间酌情缩短，防止发生甲状腺功能低减。对那些于抑制治疗后仍有压迫症状或甲状腺仍明显肿大者，应当手术治疗。

【预后】

本病有发展为甲状腺功能减退的趋势，但其演变过程很缓慢，北京协和医院观察的病人中先后有58.4%（216例/370例）出现了甲状腺功能低减。另外，也注意到在本病患者中不少肿大的甲状腺可以缩小或消失，原来查到的甲状腺结节消失或缩小，硬韧的甲状腺可能变软。Hegedus等观察桥本病患者经甲状腺素治疗后，随甲状腺激素水平的逐渐升高，TSH的降低，甲状腺的体积逐渐变小（从平均50.4±6.8ml $\overline{X}$±SEM降至34.1±5.7ml $\overline{X}$±SEM）减少32%，这种变化与患者血中抗TPO-Ab的改变不相关。

文献中报道桥本病中甲状腺癌的发生率为5%～17%，北京协和医院观察的370例中，仅发现一例甲状腺乳头状癌同时发生，此例术后病理证实。似乎看不出二种疾病有何内在的联系。

（白 耀）

参考文献

1. 白耀，张祖俊，李兆寰，等．中华内科杂志，1982，21(1):39～41
2. 白耀，李兆寰，张祖俊，等．中国医学科学院学报，1984，6(3):179～181
3. 鲍秀兰，王慧敏，李大维，等．中华儿科杂志，1982，20(4):208
4. Bo Youn Cho, Jea Hoon Chung, Hong Kyu Lee, et al. The 10th Asia-Oceania Congress of Endocrinology, Abstracts, Beijing. 1994, 23
5. Braverman LE, Utiger RD, Werner, Ingbar. The Thyroid A Fundamental and Clinical Text. 6th ed. Philadelphia: Lippincott JB Co, 1991, 921～933
6. Gaskin D, Paral SK, Paral MR. Can J Surg. 1992, 35(5):528～30
7. Hershman JM. Practical Endocrinology. New York: A Wiley Medical Publication, John Wiley & sons, 1981,

1~29

8. King RA, et al. The Genetic Basis of Common Diseases. New York: Oxford University Press, 1992. 383~395

9. Noh J, hamada N, Saito H, et al. Acta Endocrinologica (Copenh), 1990, 123, 511~518

10. Nordyke RA, Gilbert FI, Miyamoto LA, et al. Arch Intern Med, 1993, 153 (7):862~5

11. Weetman AP. Clin Endocrinol, 1992, 36 (4):307~323

12. Wilson JD& Foster DW. Williams Textbook of Endocrinology. 8th ed, Philadelphia: Saunders WB Co. 1992, 475~480

第五节 亚急性非化脓性甲状腺炎

亚急性甲状腺炎曾命名为肉芽肿性、巨细胞性或 de Quervain 甲状腺炎，其发病原因是由于病毒对甲状腺的感染所致，病前患者常先有上呼吸道感染。本病是一种可以自行恢复的甲状腺感染性疾病。

【流行病学】

有报道，本病有季节性的发病倾向，发病还有地区性的集聚表现。临床上本病不常见，不少轻型病人可能误诊为咽炎。女性较男性发病多 3~6 倍。好发年龄在 30~50 岁之间。儿童少见。

【病因学】

腮腺炎病毒与一些亚急性非化脓性甲状腺炎病例的发病有关，因为在一些病人的血液中，发现有较高浓度的流行性腮腺炎病毒抗体；在被侵及的甲状腺组织中，已直接培养出了流行性腮腺炎病毒。此外，柯萨奇病毒、流感病毒、埃可（ECHO）病毒及腺病毒等均可以是本病的病原物。有些病例，在病程的急性期常有甲状腺自身免疫的证据存在。根据对 HLA 的研究，本病患者可能有病毒易感性基因组，故易患病。本病发病过程是暂时的，仅有极少数病人最终发展为甲状腺功能低减。

【病理生理】

甲状腺滤泡上皮的破坏及滤泡完整性的丧失，是亚急性甲状腺炎病理生理的主要结局。已经生成的甲状腺激素与异常的碘化物质一起从滤泡释入血中，常足以使血清 T_4 及 T_3 升高，产生临床甲状腺功能亢进，并抑制 TSH 的分泌，最终甲状腺功能减低，放射性碘摄取率降至很低水平，新的激素合成中断。由于滤泡上皮的破坏，TSH 无法使甲状腺增加对放射性碘的摄取，致使放射性碘摄取率低减，激素不能合成。在病的后期，滤泡内贮存的以前生成的激素已排尽，血中的 T_3 及 T_4 浓度下降，有时降至甲状腺功能低减水平，而 TSH 上升，常可高于正常。如病情不再活动，甲状腺摄碘率可高于正常一段时间，最终，随激素分泌的恢复，血中 T_3、T_4 升高，TSH 浓度下降至正常范围。

【病理解剖】

本病很少进行病理活体或细胞学针吸检查。如作手术探查，可见甲状腺与被膜或临近的肌肉粘连，易于分开，这和纤维性甲状腺炎所见不同。病变组织为黄色或白色，较正常为硬。腺体常双侧一样肿大，但也可不对称，仅有一叶明显。病变可以仅局限于甲状腺，也可扩展至被膜表面。在大体上，因见病变质硬，色苍白，与正常甲状腺缺乏清楚界限，与癌肿相似。

亚急性甲状腺炎的组织学特点，与桥本甲状腺炎不同。病变表现为片状分布。由于病期不相同，在甲状腺中，各片之间的表现也不相同。在受侵犯区，滤泡内以单核细胞浸润为主，在被侵及的滤泡，显示上皮破裂，胶质部分或完全消失，基底膜断裂及双折。此种病情程度时的组织病理学表现，与桥本病时所见类似。特征性的表现为滤泡的胶质构成中央核，周边围以多形核巨细胞，因此，本病又称为“巨细胞”甲状腺炎，在间质细胞内，可以见到胶质，或见在巨细胞内有胶质吞噬（colloidophagy），滤泡改变进而形成肉芽肿。由于病期的不同，滤泡间的纤维组织以及间质组织的炎性反应表现也不同。电镜观察见滤泡细胞基底膜增厚，一些细胞呈柱状，有脂肪包涵体。随着病情的好转，病变的消退，恢复，出现正常组织。

【临床表现】

本病特征性的表现，为甲状腺部位有逐渐的或骤然疼痛，严重病例伴有发热，患者在转动头部或吞咽时疼痛加重，并可向耳、下颌或枕骨部位放射，如同上述这些部位的疾病所引起的临床表现一样。但是，如病人缺少甲状腺局部疼痛，不能排除亚急性甲状腺炎诊断，因为在病理证实的病例中，见到可以不伴有甲状腺疼痛者。本病可以有声音嘶哑及吞咽困难。多数病人的症状于病后 3~4 天内达到高峰，也有不少病人，起病缓慢，超过 1~2 周。在病后的 1 周内，约半数病人可伴有甲状腺功能亢进表现，包括兴奋、怕热、心慌、颤抖及多汗等，这些症状是由于急性炎症时从甲状腺释放出过量的甲状腺激素引起的。病人常常诉说心悸、神经过敏及倦怠，倦怠常非常明显，是本病的特点之

一。病情严重者可见全身有急性病表现，病情轻者常被误诊，症状可存在数月。触诊时，至少有一部分病人的甲状腺呈轻度到中度肿大，质硬，伴有结节，有剧烈触痛，常可见到一叶甲状腺受侵较另外一叶严重，在受侵甲状腺处的皮肤温暖、发红。有时可见到，最大侵犯病灶在几周内转向腺体的其他部位。病情起伏波动持续3～6周，多于几月内消退，而不遗留甲状腺功能异常，但是常经过较早出现的暂时性的甲状腺功能低减期。有些病人，病情好转以后在数月内可有多次复发或加重，或最终引起甲状腺功能减退。

有些不典型的临床类型值得注意。北京协和医院在1960年以来收治的143例亚急性甲状腺炎病人中，有11例初诊时起病不典型，曾误认为其他疾病，归纳这些临床表现有几种类型：颈部发现结节就诊的有6例，其中4例为无痛性肿物，2例肿物有疼痛，生长快，疑为甲状腺癌；耳咽部症状（耳鸣、耳痛、失音、声音嘶哑等）3例；及发热待查（其中1例反复发热1年半）2例。这些病人最终通过实验检查和临床过程或是组织病理检查而诊断本病。

【实验室检查】

亚急性甲状腺炎实验检查所见随病期的不同而异。在急性期，血沉增快非常明显，血沉正常不支持亚急性甲状腺炎的活动期。血中白细胞正常，或中等程度升高。

亚急性甲状腺炎是“低摄取甲状腺毒症”的原因之一，低摄取甲状腺功能亢进的其他原因中，还有寂静性甲状腺炎、医源性甲状腺功能亢进及碘引起的甲亢等。本病初发时，不论血中T_3及T_4正常或是升高，甲状腺的放射性碘摄取率显示低于正常。此时血中基础TSH是受抑制的。在典型病例，血中抗甲状腺微粒体抗体及抗甲状腺球蛋白抗体常常测不出来，或显示很低的滴度。临床上，甚或仅有一部分甲状腺受损时，其放射性摄碘率也可低于正常。偶尔见到，一些轻型病人中，在未受损害的腺体扫描显示放射性碘的摄取仍旧存在，但此种情况非常少见，故当见到病人放射性碘摄取率正常时，对活动性亚急性甲状腺炎的诊断应当怀疑。

当病情处在甲状腺功能低减期，血中T_4及T_3均降低，TSH升高。在恢复期，放射性碘摄取率回至正常，或稍有增高，血中T_3及T_4也恢复至正常。

有作者将本病不同病期的实验检查归纳如下（见表16-3-4）：

表 16-3-4 亚急性甲状腺炎各期实验检查结果

病期	T_4	T_3	TSH	^{131}I摄取率	其他检查
甲亢期	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	低(0～2%)	荧光扫描示甲状腺内含碘量减少
过渡期	I	I	I	低(2%～5%)	
甲减期	I	I	I	反跳上升	荧光扫描甲状腺内碘含量增加
恢复期	正常	正常	正常	可轻度增高	甲状腺内碘含量达高而平的水平

【鉴别诊断】

亚急性甲状腺炎需要与甲状腺结节的急性出血、慢性淋巴性甲状腺炎的急性发病、寂静型或无痛性甲状腺炎及急性化脓性甲状腺炎相鉴别。在多发性结节性甲状腺肿的出血出至结节时，不难鉴别，因为此时可以触及甲状腺上有无触痛的结节，而出血至单个甲状腺结节时，则鉴别较困难。上述的二种类型的出血中，病变以外的甲状腺组织的功能仍然存在。其血沉少有明显升高。慢性淋巴性甲状腺炎急性发病可伴有甲状腺的疼痛及触痛，但腺体多是广泛受侵犯。病人伴有甲亢表现时，需要与毒性弥漫性甲状腺肿鉴别，然而后者甲状腺摄取^{131}碘率多是升高的。伴有甲状腺功能亢进的无痛性甲状腺炎及有低减的放射性摄碘率、病理示慢性甲状腺炎、而无巨细胞存在，常称为高功能甲状腺炎（hyperthyroiditis），与无痛性甲状腺炎的鉴别较困难。化验时血沉不增快，抗甲状腺抗体明显升高，提示为前者。急性化脓性甲状腺炎时，可见到身体其他部位有脓毒病灶，甲状腺的邻近组织存在明显的感染反应，白细胞明显升高，并有发热反应。急性化脓性甲状腺炎的放射性碘摄取仍然存在。亚急性甲状腺炎很少需要与甲状腺广泛受侵犯的甲状腺癌相鉴别，二者的临床及实验室检查很不相同。

【治疗】

亚急性甲状腺炎有多种治疗措施，包括硫脲类药、促甲状腺激素及抑制剂量的甲状腺激素。这些药物影响疾病过程的证据尚不能令人信服。一般来说，对轻型病例，采用阿司匹林可适当的控制症状；而对严重病例，应用糖皮质类固醇激素，如强的松，最多可用至40mg/d，通常为每次10mg，每日3次，可迅速缓解临床表现，持续用药1～2周，以后减量，共用6～8周，随查血沉，可指导用药。如病情需要，再次开始用药仍然有效。然而，皮质

激素并不会影响本病的自然过程，如果皮质激素用后撤药过快，反而会使病情加重。也有人提出，如果糖皮质激素连续使用，所用剂量使病人不出现症状，直至放射性碘摄取率恢复正常，可能避免复发。病人伴有甲状腺功能亢进时，一般不需特殊治疗，通常采用非特异的药物如心得安，每日最多30mg，常可奏效。有甲减而病情轻者，无需处理，较重者，可用甲状腺激素替代一段时间。

【预防】

增强机体抵抗力，避免上呼吸道感染和咽炎，对预防本病发生有重要意义。

【预后】

本病的预后良好，可以自然缓解。一些病人在病情缓解后，数月内还可能再次或多次复发。通常，在病后数周或数月以后，大多数病人甲状腺功能指标均恢复正常，而滤泡贮碘恢复却很慢，可以长至临床完全缓解以后的 1 年以上。永久性甲状腺功能低减的发生率不到 10%。极少数病例可发展为慢性淋巴性甲状腺炎或毒性弥漫性甲状腺肿。

（白　耀）

参考文献

1. 曹琰，白耀，郭芝生，等．第 4 届全国内分泌学术会议．论文汇编．湖南，1993，252～253
2. Braverman LE & Utiger RD. Werner & Ingbar's: The Thyroid-A Fundamental and Clinical Text. 6th ed, Philadelphia: Lippincott JB Co, 1991, 710
3. DeGroot LJ, Larsen PR, Refetoff S, et al. The thyroid its Diseases. 5th ed, New York: a Wiley Medical Publication, John Wiley & Sons, 1984, 711～731
4. Lloyd RV. Endocrine Pathology. New York: Springer-Verlag. 1990, 37～70
5. Wilson JD & Foster DW. Williams Textbook of Endocrinology. 8th eds, Philadelphia: Saunders WB Co, 1992, 475～480

第六节　缺碘性与高碘性甲状腺病

碘是合成甲状腺素的必需原料，碘还可直接或间接影响甲状腺分泌功能，因此在环境缺碘或高碘时可引起甲状腺功能紊乱。甲状腺激素调节机体的能量代谢水平和不同时期的生长发育。当甲状腺功能低下时不但影响机体自身的代谢与发育，还影响怀孕期及哺乳期下一代的发育。

缺碘性与高碘性甲状腺病均包括一系列功能障碍与疾病，其严重度一般与缺碘或高碘的程度成正比。但其障碍的性质则与缺碘或高碘出现在生长发育的某个阶段有密切关系。

常见的缺碘性甲状腺病有地方性甲状腺肿、地方性克汀病和轻微的难以用一般临床方法诊断的地方性克汀病称为亚临床克汀病或简称亚克汀病。实际上在缺碘病区生活的所有居民的脑发育都受一定

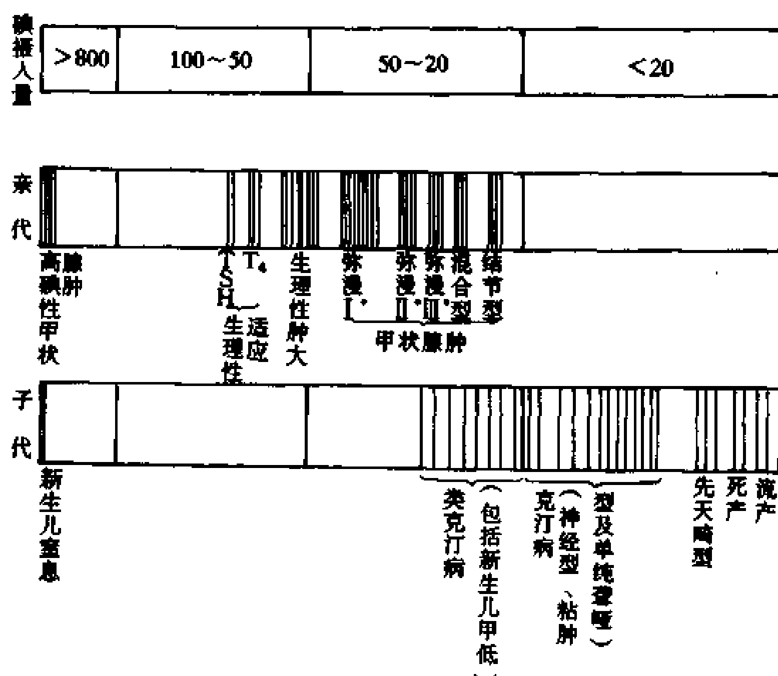


图 16-3-7　碘缺乏病的谱带
（碘摄入量为 μg/d）

程度的影响，致使居民的智商分布曲线左移，造成居民素质的普遍降低；严重的缺碘地区，先天畸形、死产、流产均增多。上述的一系列功能障碍与疾病，统称为缺碘性障碍（iodine deficiency disorders, IDD），或碘缺乏病或缺碘性甲状腺病。

高碘性甲状腺病包括高碘性甲状腺肿，高碘性甲状腺功能亢进及高碘性甲状腺功能低下等。

图 16-3-7 表示机体摄入碘量与缺碘性和高碘性甲状腺病的关系。

一、缺碘性甲状腺病（碘缺乏病）

【流行病学】

碘缺乏病是很古老的病种。黄帝内经中所称的瘿即为甲状腺肿；公元四世纪晋代葛洪首先提出用海藻昆布治瘿；公元七世纪隋代巢元方指出瘿病与水土的关系。

碘缺乏病为全球性疾病，遍及五大洲，多存在于土壤中碘容易流失的山区，尤其是表层土壤被第四纪冰川冲刷的山区。著明的病区有欧洲的阿尔卑斯山区，南美洲的安底斯山区，亚洲的喜马拉亚山区等。实际上不仅大山区严重，雨量比较集中的丘陵地区也很严重。近年发现雨量充沛的平原地区如扎伊尔的刚果河流域，孟加拉的恒河下游地区均很严重。经过几十年的碘盐防治，欧洲、北美、澳大利亚等发达国家的碘缺乏病已大部分消除，现在仍存在的主要是发展中国家。世界卫生组织 1990 年估计，全球尚有十亿人处于碘缺乏的威胁之下，地方性甲状腺肿患者有二亿，碘缺乏所致的智力损伤者有 2000 万人。

我国是全世界碘缺乏病最严重的国家，碘缺乏问题遍及全国。1993 年估计，处于碘缺乏威胁下的有四亿人，占全球总数的三分之一强。地方性甲状腺肿患者已由防治前的 3700 万降为 700 万人。按八十年代后期的调查，我国地方性克汀病患者为 23 万人，由于亚克汀病、不典型的和典型的克汀病是一个由轻到重逐渐变化的谱带，缺乏明确的界限，基层医务人员可能仅将最典型的计算在内，根据著者的观察推算，当时恐达这个数字的 5～10 倍，即 1～2 百万人。由于典型的克汀病较易预防，通过多年来的食盐加碘，近十余年来新生的典型地方性克汀病已极少见，再加上过去患者的死亡。数字又会有所下降。亚克汀病较难预防，在若干病区通过不规则或不足量的加碘防治后，这类患者在小学生中仍可达 10%～20%。

【病因学】

成人每天约需碘 150～300μg，摄入碘量少于 50μg 可出现地方性甲状腺肿，少于 25μg 可出现地方性克汀病。食物中的碘都直接或间接的来源于水，因此水碘可以代表环境中的碘量。全世界几乎所有的地方性甲状腺肿病区的饮水碘含量都是低的，国内的资料也支持缺碘学说。按承德市的调查，该市不同村庄碘缺乏病的患病率与饮水中碘含量密切相关，见表 16-3-5。

表 16-3-5 碘缺乏病与饮水含碘量的关系

调查地点	甲状腺肿发病率（%）	克汀病发病率（%）	饮水含碘量 μg/L
喇嘛寺	42.95	1.75	1.8
二道河子	47.71	1.97	2.7
狮子园及罗汉堂	45.61	1.71	1.6
武岳沟	0.00	0.00	7.9

一般海盐的含碘量甚微，但是用卤水直接熬干制成的自贡井盐含碘较高。贵州过去食用自贡井盐，1959 年改食用海盐后，患病率明显上升。

自然界存在的致甲状腺肿物质可加重碘缺乏病的发生。非洲扎伊尔木薯中的硫氰化物及我国内蒙东胜煤田饮水中存在的多羟酚均加重了当地存在的碘缺乏病。

有人考虑遗传因素在地方性克汀病发生中的作用。但承德病区几个以往子女全是克汀病的家庭，在补碘后都生出了聪明伶俐的子女。根据家族史的研究，地方性克汀病也不属于单基因遗传疾病。

【病理生理与病理解剖】

1. 地方性甲状腺肿的发病机制与病理变化 正常时滤泡胶质中可储存一定量的四碘甲腺原氨酸（甲状腺素、T_4）、与三碘甲腺原氨酸（T_3）以及中间产物二碘酪氨酸（DIT）与一碘酪氨酸（MIT）。这些储存的含碘化合物可够二个月分泌之用。当环境缺碘时，由于原料缺乏，首先 T_4 分泌量稍减少，但 T_3 分泌量可稍微代偿性增加。这种代偿不但节约了碘的消耗，还增加了同量的碘调节能量代谢的效能。但血液中 T_4 的减少，可反馈性地使垂体分泌的促甲状腺激素（TSH）增加，TSH 刺激滤泡上皮细胞呈高柱状，滤泡增生，甲状腺弥漫性肿大，形成弥漫性甲状腺肿。当缺碘暂时缓解或机体对甲状腺激素的需要趋于缓和时，增生的上皮细胞又复原变为扁平，滤泡中胶质充斥、滤泡胀大。这种增生与复原的变化，在正常时随着生理需要的变化也在进行，但在缺碘时这种变化加剧，形

成过度增生与过度复原。在缺碘时，胶质中甲腺球蛋白的成分与结构也有变化，其中缺乏生物活性的反 T_3（rT_3）、T_2、T_1 增多。这种甲腺球蛋白充斥胶质中，并难以水解利用，使滤泡逐渐增大。

甲状腺的不同部位的变化不一致，有些部位对TSH较敏感，明显增生，最终形成增生性结节；有些部位过度复原，充斥于滤泡内难以利用的胶质压迫扁平的上皮细胞，使滤泡相互融合形成贮留性结节。增大的贮留性结节刺激周围结缔组织增生形成硬的囊性结节，加上散布其间的增生性结节，形成结节性甲状腺肿。贮留性结节虽然缺乏分泌功能，但增生性结节以及残留的甲状腺组织仍可分泌 T_3 与 T_4 以满足调节能量代谢的需要；因此地方性甲状腺肿大就其本质来说，仍不失为一种机体对缺碘的适应代偿措施。分泌稍增多的 T_3 虽可满足调节能量代谢的需要；但分泌稍减少的 T_4，仍然是造成下一代脑细胞分化发育障碍的原因。

2. 地方性克汀病的发病机制与病理变化 缺碘使孕妇血液中的无机碘离子的含量降低，从而使其甲状腺激素的合成与分泌也随之偏低。因此在妊娠的前三个月能透过胎盘供应胎儿的碘离子及甲状腺激素也稍减少。妊娠的前三个月胎儿的甲状腺尚未发育，因此无机碘离子虽降低，但对胎儿无影响。此阶段母亲提供的甲状腺素虽偏低，但仍可勉强维持胎儿最低需要。这个时期正是胎儿的眼球与蜘蛛膜下腔发育的关键时期，这些部分的发育尚可维持。

在妊娠的中三个月，由于胎盘屏障作用的发展，母亲的 T_4、T_3 已无法通过胎盘供给胎儿，而胎儿的甲状腺尚不具备分泌功能；因此，此阶段胎儿所需的 T_4、T_3 极度缺乏。内耳、脑底核、大脑皮层神经母细胞的增殖、转移与分化均在此阶段进行。由于患儿内耳发育严重落后，造成聋哑；脑底核发育受阻，出现躯干与四肢近侧肌肉强直等类似帕金森征（Parkinson's syndrome）的症状；由于大脑皮层发育受阻，造成智力落后及其他皮层功能障碍；面容发育也在此时开始，因此克汀病患者有类似胎儿的特殊面容。

在妊娠的后三个月，虽然母亲的 T_4、T_3 仍无法通过胎盘供应胎儿，但胎儿自己的甲状腺发育已趋于完善，垂体 TSH 也开始分泌。胎儿所能得到的碘仍然受到环境低碘与母亲竞争的双重限制，但终究可以有少量的碘通过胎盘到达胎儿。因此胎儿甲状腺功能低下状态虽仍继续存在，但较妊娠的中三个月有所减轻。因此在此阶段开始发育的小脑等就较少受累。

出生以后，尤其断乳以后，幼儿脱离了母亲甲状腺的竞争，可以独立从食物中摄取碘。虽然环境仍然缺碘，但儿童的甲状腺已可对缺碘发挥一定的适应代偿反应，甲状腺增生肿大，摄取碘与合成分泌甲状腺激素的能力均增加，使明显的甲状腺功能低下情况趋于缓和，仅能在进行激素检查时测知甲状腺功能低下倾向。这类患儿仅存在胚胎时期甲状腺功能低下所遗留的发育障碍，最主要是神经系统，尤其是大脑的发育障碍。这种患者称之为神经型地方性克汀病。如果出生后某些原因使儿童甲状腺的适应代偿难以发挥，甚至甲状腺出现萎缩，使甲状腺功能低下情况继续存在，则出生后的生长发育也继续受到障碍。骨骼的成骨中心延缓出现，骨龄落后。到青春发育期，长骨生长迟缓，体格矮小。乳牙萌发及恒牙更替也延缓。睾丸或卵巢发育迟缓，第二性征发育也落后。如出生后甲状腺萎缩非常明显或缺碘情况严重，患者还会出现粘液性水肿与其他甲状腺功能低下症状。这种患者称为粘液水肿型地方性克汀病。实际上纯粹的神经型或粘液水肿型仅为极端的表现，绝大多数患者是介于两者之间的混合型。

导致甲状腺不能发挥其代偿性增生肥大，甚至出现萎缩的原因至今仍意见分歧。有人认为是由于环境中存在其他致甲状腺肿物质如硫氰化物或多羟酚类化合物抑制了甲状腺的活动；有人认为系外环境同时缺硒，致使肝脏中的谷胱甘肽过氧化物酶不能及时消除超氧化物上的自由基，损伤了甲状腺组织；也有人认为是自家免疫性抗体抑制了甲状腺的生长。

婴幼儿直至成年的甲状腺功能与发育进程见图16-3-8。

【临床表现】

1. 地方性甲状腺肿的临床表现 主要是不同程度的甲状腺肿大，没有临床甲状腺功能低下症状，但激素检查仍可测知轻度代偿不全的变化。

早期为甲状腺弥漫性肿大，轻者触诊难以发现，必须用超声检查证实；大者可十分明显。随着甲状腺肿的发展，肿大的腺体中可出现小结节，进一步可出现大结节。结节有的是囊肿，壁薄，内含液体或胶状物，有的结节壁很硬。巨大的甲状腺肿可大如婴儿头，可压迫气管。

2. 地方性克汀病的临床表现 主要的临床症状如下：

（1）智力低下（精神发育迟缓）：严重者为白

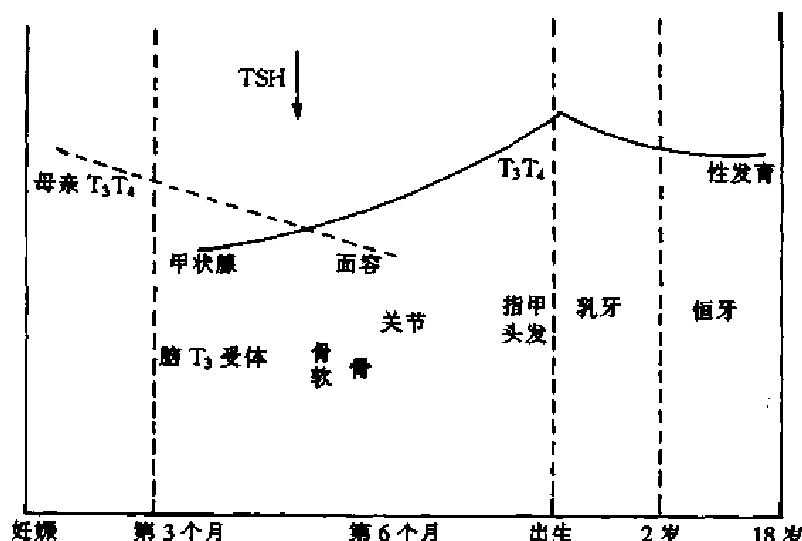


图 16-3-8 甲状腺功能与发育进程

（据 Delong R. 有修改，得到允许）

痴，智商低于20，不能自理生活。总的说来神经型克汀病患者商均低于50。行为特征友善，幼稚，常有傻笑。亚克汀病患者智商在50～69之间。

(2) 聋哑：严重者全聋全哑，轻者言语不清。这类言语障碍不单纯是来源于内耳，大脑颞叶语言中枢发育障碍也有影响。视力完好。亚克汀病患者听力障碍常需用听力计才能判断。

(3) 神经运动功能障碍：主要为躯干与四肢近侧端肌肉强直，尤以屈肌为甚，动作迟缓，步态蹒跚，有类似巴金森征的体态与步态。但四肢的远侧端即手脚的动作尚可。腱反射亢进也以肢体近侧端为甚。病理反射不太明显。总的来说神经运动功能障碍不属于典型的上运动神经核性瘫痪。偶有斜视。无小脑病变的典型征象。亚克汀病患者运动的敏捷与准确程度差常需用精神运动试验（psychomotor tests）来判断。

(4) 体格矮小：体格发育迟缓，四肢与颈部短，手指足趾短，轻者最终身高可接近正常，重者终生矮小。面容发育落后，近似胎儿。软骨、指骨、皮肤及肌肉发育均落后。

(5) 性发育障碍：性发育迟缓，轻者最终仍可成熟，甚至生育哺乳。但重者终生落后。男性睾丸小，常有隐睾，阴茎成年后仍为儿童型。女性子宫与外生殖器发育均差，无月经，不能怀孕。男女第二性征皆不明显。

(6) 甲状腺功能低下症状：粘液性水肿较多见。较重者可有便秘，嗜睡，畏寒。更重者可心率缓慢，血压稍低，心电图低电压。

(7) 甲状腺肿：神经型多有甲状腺肿，粘液水肿型甲状腺多萎缩。

以上临床表现在不同类型的克汀病各有所侧重如图 16-3-9。地方性克汀病的临床表现多种多样，据其特征均可按发病机制追溯其甲状腺功能低下出现的时期。

【实验室检查】

1．尿碘 缺碘病区居民不论有无地方性甲状腺肿、有无地方性克汀病，尿碘常低于 $50\mu g/(g\cdot Cr)$；如有克汀病时，表明缺碘严重，居民尿碘

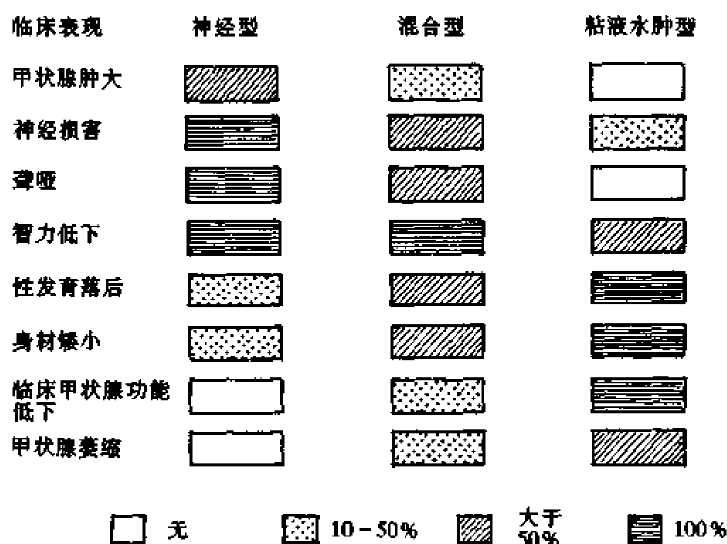


图 16-3-9 地方性克汀病临床类型特点

常低于 25μg/(g·Gr)。一经补碘防治，尿碘可迅速升高。

2. 甲状腺激素测定 地方性甲状腺肿患者，甲状腺激素检查基本在正常范围内，少数血清 TT_4、FT_4 偏低、TSH 偏高，TT_3 及 FT_3 均正常。神经型克汀病 TT_4、FT_4 可稍降低，多数正常；TSH 正常或稍高；TT_3 及 FT_3 亦正常，少数可代偿性增高，粘液水肿型克汀病 TT_4、FT_4 常明显降低；TSH 明显升高；TT_3 及 FT_3 正常或降低。混合型患者介于两型之间。

病区居民血清抗甲状腺球蛋白抗体（Tg-Ab）、抗微粒体抗体（Tm-Ab）、抗胶质抗体（Tc-Ab）均为阴性。TSH 受体抗体（TRAb）亦阴性，但粘液水肿型中有甲状腺萎缩者，其甲状腺生长抑制免疫球蛋白（TGII）常为阳性。

血清甲状腺球蛋白（Tg）测定 近年来受到重视，因病区居民血清 Tg 浓度的高低与甲状腺肿大程度呈正比，有人报告与血清 TSH 及 FT_3/FT_4 值亦呈正相关。另外，碘盐防治后，Tg 常逐渐下降，可作为防治效果的监测指标。

【特殊检查】

1. 智商测定 婴幼儿可用丹佛发育筛选测验（DDST），少年儿童多用中国比内（Binet）测验。病区甲状腺肿大者无智力障碍；但地方性克汀病及亚克汀病患者有智商降低，与临床分度结合列于表 16-3-6。

表 16-3-6 地方性克汀病严重程度的临床分度

临床分度		智商	智力障碍心理学名称
克汀病	重度	0～19	白痴（idiocy）
	中度	20～34	痴愚（imbecile）
	轻度	35～49	愚笨（moron）
亚临床克汀病		50～69	弱智（mental weakness）
正常	边缘	70～89	正常低缘（low average）
	中等	90～108	正常（average）

2. B 型超声甲状腺检查 近年来国际上积极推荐，因仪器灵巧，便于现场工作，准确度远高于视诊、触诊，误差可由 40% 降至 10% 左右。对甲状腺形态、疾病的性质亦有一定实用价值。

3. 前庭功能及听觉系统检查 甲状腺肿患者听力正常。神经型克汀病前庭功能及听力损伤较粘液水肿型明显；但听性脑干反应（ABR）则粘液水肿型明显，可出现Ⅴ波潜伏期及Ⅰ～Ⅴ波间期的延长，服甲状腺片后可明显缩短，甚至恢复正常。

4. 骨骼 X 线检查 主要表现为骨龄落后、骨化中心及骨骺未能按年龄出现；骨骺发育亦不全，如新生儿股骨远端骨骺未见，可作为早期诊断克汀病的依据之一；软骨发育不全，在粘液水肿型常见。

5. 颅脑 CT 检查 粘液水肿型患者可有蝶鞍增大，克汀病有大脑皮质裂隙增大，灰质及白质密度降低，第三、四脑室扩大；小脑、桥脑角池、四叠体扩大；大脑皮质、丘脑尾状核、胼胝体、桥脑及小脑变小、甚至萎缩。脑内钙化增多，基底节钙化尤为常见；骨迷路出现粗糙等。

6. 心电图 无特异性改变。

7. 脑电图 有的正常。有的为一侧或双侧 θ 波、δ 波增多；α 波呈低至中电位。有人提出克汀病人脑电图表现比实际年龄落后 5～10 年。

8. 甲状腺吸¹³¹碘率 表现为碘饥饿曲线，有的吸¹³¹碘高峰可提前出现。

【诊断与鉴别诊断】

1. 地方性甲状腺肿的诊断与鉴别诊断 诊断主要依据是否居住和生活在缺碘病区；若居住和生活在非缺碘地区且有甲状腺肿则应考虑为散发性或单纯性甲状腺肿。上述两种疾病甲状腺功能均正常，甲状腺激素检查亦正常。少数地方性甲状腺肿血清 TT_4、FT_4 可偏低、TSH 可偏高，TT_3 及 FT_3 正常；但此病尿碘低于 50μg/g·Cr，甲状腺吸¹³¹碘率呈碘饥饿曲线，与散发性甲状腺肿的尿碘不低、吸¹³¹碘率多与正常有别。

甲状腺肿大分弥漫型、结节型和混合型。弥漫型触诊为弥漫均匀性肿大，表面光滑质地较软。结节型常因纤维化、钙化、出血梗塞所引起，可为一个或多个结节，甲状腺表面不光滑呈结节状，质地较硬。混合型为上述两型并存。

地方性甲状腺肿分度 1994 年世界卫生组织等重新建议采用简单明了的三度法。当受检者颈部处于正常位置，甲状腺既看不见又未触到为“0”度（即正常）；若能触到可是看不见为“Ⅰ”度；既看见又触到则为“Ⅱ”度。

2. 地方性克汀病与亚克汀病的诊断与鉴别诊断。

(1) 诊断标准：

必备条件：①出生、居住于低碘地方性甲状腺肿病区，②有精神发育迟滞，主要表现为不同程度的智力障碍。

辅助条件：①神经系统症状包括不同程度的听力障碍、言语障碍及运动神经障碍；②甲状腺功能低下表现包括不同程度的身体发育障碍；不同程度

的克汀病形象如傻相、面宽、眼距宽、鼻梁塌、腹部膨隆等；不同程度的甲状腺功能低下表现如粘液性水肿、皮肤毛发干燥、X线骨龄落后和骨骺愈合延迟、血浆蛋白结合碘降低、血清 T_4 降低、TSH增高。

有上述必备条件，再具有辅助条件中任何一项或一项以上，又排除分娩损伤、脑炎及药物中毒史，即可诊断为地方性克汀病；如有上述必备条件，又不能排除引起类似本病症状之其他疾病者，可诊断为可疑患者。

亚克汀病诊断标准系我国于1985年提出，国际上尚未见到同类诊断标准。其中最主要的条件为有精神发育迟滞，主要表现为轻度智力落后（四岁以下用丹佛发育筛选结果为异常者；四岁以上智商为50～69）。其他与地方性克汀病诊断标准相同，只是表现为极轻度或轻度、而用一般临床检查方法不易测得者，故亚克汀病仍属地方性克汀病范畴内。其诊断标准尚待修定。

(2) 早期诊断：克汀病及亚临床克汀病发生的关键时期为胎儿期及出生后0～2岁，故早期诊断、早期治疗至关重要。早期诊断应作新生儿的甲状腺功能低下筛查试验，测脐带血或新生儿生后七天的足跟血或耳血TSH值（最好同时测 T_4 值）。对测定有可疑患者应定期再复查，并结合临床表现及X线或其他检查等确诊。

(3) 鉴别诊断：亚临床克汀病重点应与有轻度智力障碍（智商50～69）的疾病鉴别；地克病应与有聋、哑、呆、小、瘫等有关疾病鉴别，比较复杂，现分别扼要叙述如下。

散发性克汀病：主要表现为甲状腺功能低下，常因甲状腺先天性异位或缺损引起，可用放射性核素或B超检查甲状腺部位、大小、形态确诊。如因先天性甲状腺激素合成障碍所致，需作进一步检查确定。

胎儿期、分娩时或生后引起脑损伤或听力障碍：如孕妇服用使胎儿中毒药物影响脑和内耳发育，分娩时因用产钳使新生儿脑受损伤，生后婴幼儿感染有高烧、脑炎、脑膜炎等引起抽搐，癫痫影响脑和体格发育。中耳炎或长期应用链霉素或庆大霉素均可能造成耳聋，但患者智力正常，且有代偿性智力增高趋势。

佝偻病 缺碘病区常有营养缺乏并缺钙，故应注意鉴别。

先天愚型（伸舌样痴呆或称Down综合征）：此病有智力差，但无聋哑亦无甲状腺功能低下。为染色体畸变性遗传病，特点为染色体第21对多一条，称21对三体综合征，据此可确诊。

垂体侏儒症：主要为体格发育矮小，但发育匀称，有“童颜”。一般智力正常，无聋哑亦无甲状腺功能低下表现。

苯丙酮尿症：是一种遗传病，有氨基酸代谢紊乱。特点为黄（头发）、白（皮肤）、傻及臭（汗及尿有霉臭味）。因血及尿中丙酮酸均高，故三氯化铁试验阳性。本病无聋哑亦无甲状腺功能低下。

半乳糖血症：为遗传病，有半乳糖代谢紊乱。特点为智力差、肝大、可有白内障，尿半乳糖增高，粘液酸试验阳性。无聋哑，亦无甲状腺功能低下。

其他少见疾病：如Lawrence-Moon-Biedl综合征、黑矇性家族痴愚（Tay-Sachs病）、粘多糖病Ⅰ型（承溜病）及Ⅳ型（摩固病）、弥漫性脱髓脑炎(Schilder病)、头小畸形等，前四种与家族遗传有关，后两种原因不明，均极少见。另有一种大脑性瘫痪，常因产前或产后缺氧引起，有的则原因不明。患者智力低下，一般有上运动神经核性痉挛性瘫痪，扶立时脚尖着地或两腿交叉；此病应与重症神经型地克病鉴别。主要是患者无聋哑，其次是无躯干及四肢近侧端肌肉强直。

【预防与治疗】

碘缺乏病的根本防治措施是补碘

1. 补碘原则 需遵循补碘的全民性、长期性和经常性三个原则。我国已确定自1996年起实行全民补碘，对缺碘病区理所当然应补碘，对非缺碘地区，每日摄取碘量只要低于有害量，亦无危害，为了防止缺碘病区遗漏补碘，全民补碘是适宜的。其次必须长期坚持补碘，因为外环境缺碘难于改变，有人估计若从雨水落下的碘来补充缺碘的土壤约需1～2万年，故必须子孙万代补碘不息。第三个原则是补碘应经常化，因为体内贮存的碘仅够2月之用，故必须经常补碘。

2. 防治措施

(1) 碘盐：食盐加碘是最根本的预防措施，符合上述补碘原则。我国目前规定在食盐内加入碘酸钾，要求出厂的碘盐浓度以碘的含量计算为40ppm，即1g盐中含40μg碘；销售碘盐浓度为30ppm，即1g盐中含30μg碘；户内碘盐浓度为20ppm，即1g盐中含20μg碘。每人每日约吃盐5～15g，平均以10g计算，厂盐可使人体每日约摄入400μg碘，销售盐约为300μg碘，户内盐约为200μg碘，足以满足人体对碘的需要。

（2）碘油：有注射针剂及口服碘油丸两种。常用的植物油有罂粟油、豆油、核桃油等。注射剂每ml含碘量为37%～40%，约含碘485mg；可注射于臀部肌肉或上臂三角肌；成人注射量为1～2ml，婴幼儿及青少年按体重比例酌情减量。肌注碘油一次，有效期为三年。口服碘油丸，每丸含碘量有50mg、100mg及200mg不等。我国规定新婚育龄妇女于结婚登记时，服400mg碘油丸；妇女在决定要生育前亦应服用同样剂量。孕妇在孕前六个月已服碘油丸者，不必再服；如未服碘油丸者，应补服200mg碘油丸。如怀孕已超过三个月，不宜再服碘油丸，可采取其他补碘方法，如碘盐、含碘食物或药物等。0～2岁婴幼儿若系母乳喂养，则由乳母代服碘油丸400mg；如不是母乳喂养的婴幼儿，则自服100mg碘油丸，一年一次。服碘油丸应注意不在空腹时服用。有药物过敏史、严重心、肺、肝、肾疾病及年龄较大且甲状腺有结节者均禁用。过期及变质的碘油丸不能用。

碘油注射针剂及碘油丸，除上述特需人群外，尚适用于偏僻、交通不便的地区和地旷人稀，供碘盐困难和私盐（即非碘盐）冲击严重，一时无法改善的地区。

（3）其他补碘方法：如碘化饮水，含碘砖茶，含碘丰富的各种食物例如碘酱油、碘奶粉、碘饼干、碘糖果等以及含碘丰富的海产品。

（4）药物补碘预防或治疗：含碘药物如碘化钾、碘酸钾、卢戈氏液、中药五海丸等均可作补碘用。同时起到治疗作用。甲状腺片及T_4等药物，既是甲状腺激素同时又含有碘，故常用来治疗地方性甲状腺肿和克汀病。

（5）手术治疗：对甲状腺过大且压迫气管或食道者可施行手术将腺体部分切除。

（6）社会教育和训练：对克汀病患者除服用必要的药物外，可集中进行社会教育和训练，以提高患者本身的劳动能力和自理能力，对轻度患者可取得一定的治疗效果。

二、高碘性甲状腺病

（一）高碘性甲状腺肿

流行病学　根据流行病学特点可分为散发性与地方性两大类。

（1）散发性高碘甲状腺肿：1940年Parmalee首先报告1例因母亲在妊娠期服大量碘剂，所生婴儿出现甲状腺肿。1969年Wolff总结该病25例新生儿患者，6例因甲状腺肿大压迫气管导致窒息死亡，3例还有粘液性水肿，3例尚有心脏扩大。1970年Braverman等统计，长期接受药理剂量的碘化物，甲状腺功能正常及无甲状腺肿大的人，约3%～4%可发展为有或无甲状腺功能低下的甲状腺肿。国内1966年蔡有章、1981年王福有均有类似报道。总之，自新生儿至70余岁老人均可发生，半数以上为20岁以下患者，每日进碘量自1～500mg不等；出现甲状腺肿时间，短者数周，长者达30年；上述情况均系散发性。

（2）地方性高碘甲状腺肿：自19世纪以来，在日本、挪威、锡兰、菲律宾、芬兰以及南斯拉夫的沿海及岛屿上，有甲状腺肿的流行报道，但未查明其原因。1964年真下启明、铃木邦治首先报道日本北海道沿海居民甲状腺肿大的流行，系食用大量海藻所致。我国1982年在山东日照县沿海居民，因食用含碘丰富的海带盐及海带卤水腌制的咸菜等，居民甲状腺患病率达3.17%～12.62%。除食用海产品外，1978年我国首先报道了河北省黄骅县居民因饮用含碘高的深井水，居民甲状腺患病率高达7.3%，而肿大率为28.36%。现已查明：河北省黄骅、海兴、盐山、孟村、沧县，山东省乐陵、庆云、无棣、沾化、利津、滨县等沿海居民饮含碘高的深井水者（含碘量为200～1800μg/L）均有此病，又统称为海岸性高碘甲状腺肿。除沿海地区外，我国还在新疆奎屯倾斜平原、继而在山西省孝義县、河北省新城县等内陆地区，凡饮用含碘丰富的浅井水者（含碘量为533～2375μg/L），也有此病，又称为内陆性高碘甲状腺肿，亦系我国首次报道。于志恒等于1987年总结并研究了我国碘与甲状腺肿流行的规律，认为饮水碘大于300μg/L及/或尿碘大于800μg/（g·Cr）时，就会发生高碘甲状腺肿。

病因学　均因食用或饮用高碘食物或水所引起。海产品含碘丰富已为大家所熟知。深井水含碘量高，可能是古代海洋中富碘的动、植物残体中的碘，经无机化后溶于深层水中所致。由于动、植物常常也是石油生成的来源，故深层水含碘丰富的地区，往往也是盛产石油的地区，多在沿海一带。而内陆性高碘甲状腺肿则在平原一带，表现为浅层水含碘量高，其原因可能由于古代第四世纪洪水冲刷频繁，但未能流入海洋，故将含碘丰富的水沉积于低洼地区，使浅层水碘含量增高。

病理生理　发病机制至今尚未完全阐明。一般认为是由于碘阻断效应，又称Wolff-Chaikoff效应所引起。无论是正常人或各类甲状腺疾病患者，给

予较大剂量的碘时，可以阻止碘离子进入甲状腺组织，称碘阻断效应。此效应的发生，多数人认为是碘抑制了甲状腺内过氧化物酶的活性，从而影响到原子碘的活化，酪氨酸的活化及其碘的有机化过程，使甲状腺制造和分泌甲状腺激素减少，导致TSH反馈性增高，使甲状腺肿大。碘对过氧化物酶的作用机制学说甚多，目前尚无统一的认识。

病理解剖　甲状腺表面光滑，切面呈胶冻状、琥珀色。光镜下甲状腺滤泡明显肿大，上皮细胞呈柱状或上皮增生2～4层，有新生的筛孔状小滤泡；有的滤泡上皮扁平，甚至断裂，胶质多且呈深红色。电镜可见极度扩大的泡腔中有中等电子密度的滤泡液，滤泡上皮细胞扁平、核变形，粗面内质网极度扩张，线粒体肿胀，溶酶体数量增多，细胞微绒毛变短且减少。

临床表现　主要是甲状腺肿大，多系弥漫型、1～2度，表面光滑，质地较坚韧，一般无杂音，无震颤，无气管压迫症状；但新生儿的高碘甲状腺肿，可压迫气管，甚至窒息致死。少数患者可出现甲状腺功能低下症状，粘液性水肿者更少。

实验室检查　特点为尿碘高，常大于800μg/g·Cr；24小时甲状腺吸^{131}碘率低，常在10%以下。过氯酸盐释放试验常呈阳性结果。血浆无机碘及甲状腺内含碘量明显增高。其他如基础代谢、血胆固醇、血清T_3、T_4、TSH常在正常范围内。少数有甲低症状患者，血清T_4可低于正常、TSH高于正常，T_3正常或略高。

诊断与鉴别诊断　诊断比较容易，凡长期处于高碘环境居民，发生甲状腺肿者应考虑此病。经尿碘及甲状腺吸^{131}碘率检查即可确诊，并能与非缺碘地区的单纯性甲状腺肿（尿碘及吸^{131}碘率均正常）相鉴别。须注意我国幅员辽阔，内陆高碘可与内陆缺碘并存；沿海高碘可与邻近山区缺碘并存；故应仔细鉴别。否则，还会造成防治上的错误。

预防与治疗　原则上应避免含碘丰富的药物、食物或饮水长期进入体内。高碘水源可采用过滤吸附、电渗析法降碘，或另挖低碘水井。对可疑或有甲状腺功能低下患者，可服甲状腺片、T_4等药物，使甲状腺功能低下得到纠正，甲状腺亦可缩小、消失。

（二）高碘引起的其他的甲状腺病

此处仅作简单扼要的介绍。

1．碘致甲状腺机能亢进（简称碘致甲亢）　较常见的是缺碘病区用碘盐或/和碘油防治后甲亢发病率增高，症状多在服碘后6个月出现，1～3年发病率达高峰，3～10年后又恢复到服碘前水平。其发病机制，不少学者认为与缺碘病区甲状腺功能自主性结节增多有关。其次，在高碘地区，如我国日照县甲亢发病率亦高达1.89%（对照组为0.14%）。此外，既非缺碘又非高碘地区的正常人，服大量碘亦可引起碘致甲亢。碘致甲亢较Graves病的症状、体征均轻，几乎没有突眼；血清T_3增高常见，称T_3毒症；避用高碘后，多半自愈，仅少数需用抗甲状腺药物治疗，不宜用手术或^{131}碘治疗。

2．碘致甲状腺功能低下（简称碘致甲低）　用碘剂卢戈氏液作为甲亢手术前准备，使甲状腺激素释放减少，已为大家所熟知。其他含碘药物，例如近年来用乙胺碘呋酮治疗心脏病日益增多，亦可引起甲低，发生率为0.75%～10%。（该药亦可引起甲亢，发生率为1%～23%）。高碘地区，摄碘过多，是否亦导致明显甲低，至今无明确报道。碘致甲低病程短、约一个月，症状轻，停服高碘后绝大多数恢复正常，病情较重者可服用甲状腺激素。

3．桥本甲状腺炎　缺碘病应用碘盐防治后，有人报告桥本氏甲状腺炎发病率增高。非缺碘地区居民摄碘过多，亦有类似报道。高碘病区，国内报告水源性高碘甲状腺地区，桥本甲状腺炎发病率与水碘含量呈正相关。（$r=0.99886$，$P<0.05$），但高碘是否能直接引起该病，仍缺乏足够证据；多数人认为系原有亚临床桥本甲状腺炎，因碘诱发所致。

4．甲状腺癌　高碘可促使甲状腺癌（主要是乳头状癌）的发生，日益受到注意。摄碘高的冰岛与日本，甲状腺乳头状癌发病率高于美国。在缺碘病区，碘剂防治后，甲状腺癌是否增多，尚无定论。

（马　泰　卢倜章）

参考文献

1．于志恒等．碘与甲状腺肿流行规律的调查研究．中国地方病学杂志，1987，6(6)：331

2．马泰．碘缺乏病与碘过多病．见：顾景范编．临床营养学．上海：上海科学技术出版社，1990；341页

3．马泰．地方性克汀病的发病机制．见：马泰，卢倜章、于志恒编．碘缺乏病．第二版．北京：人民卫生出版社，1993，160

4．卢倜章，马泰．高碘性甲状腺肿．新医学，1983，1(9)：500；5(1)：40

5．杨英奎等．黄河流域三角洲的高碘甲亢　中国地方病

学防治杂志，1991；6(3):142～145
6. 钱启东等．内陆高碘地方性甲状腺肿．中国地方病学杂志．1986，5(1):40
7. Dunn J t, Hoar F V. A Practical Guide to the Correction of Iodine Deficiency Adelaide, ICCIDD, 1990, 19
8. Fradekin J E, Wolff J. Iodine-induced thyrotoxicosis Medicine, 1983, 62(1):1
9. Hetzel B S: The Story of Iodine Deficiency Delhi, Oxford: Oxford University Press, 1989, 37
10. Hetzel B S, Pandav S. S.: S. O. S. for a Billion Delhi, Oxford: Oxford University Press, 1994, 259
11. Ma Tai, Lu Tizhang, et al. High iodine endemic goiter Chinese. Med. J. 1982, 95(9):692
12. WHO. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT. 94, 6

第四章 肾上腺皮质

第一节 肾上腺皮质激素的生化生理

一、肾上腺皮质激素的生物化学

（一）肾上腺皮质激素的基本结构及体内代谢过程

肾上腺皮质激素依其生物作用分为糖皮质激素,盐皮质激素和性激素三类,都属于类固醇激素,又称为甾体激素。类固醇激素的基本结构是17碳环戊烷多氢菲,包括三个六碳环(A,B和C)和一个五碳环(D)。糖皮质激素和盐皮质激素是21碳甾体,雄激素含19碳原子,雌激素含18个碳原子。

肾上腺皮质组织从外向内依次为球状带，束状带和网状带。球状带分泌盐皮质激素，主要为醛固酮；束状带和网状带主要分泌糖皮质激素，也分泌少量的性激素。皮质醇是人类最主要的糖皮质激素，每日的分泌量为15～25mg。肾上腺皮质产生的性激素主要是一些弱的雄激素，去氢表雄酮(DHEA)，去氢表雄酮硫酸盐（DHEAS）和雄烯二酮。其中极少部分在肾上腺可转换成活性很强的雄激素睾丸酮，也可转换成一部分雌激素。

皮质醇分泌入血后，只有1%～3%是游离的，绝大部分和血浆中由肝脏合成的皮质类固醇结合球蛋白（CBG）结合。糖皮质激素的分解代谢主要在肝脏进行。主要的降解过程发生在A环上，包括Δ4位加氢还原生成四氢衍生物；在20位上进行酮基的还原反应变成羟基，形成六氢衍生物。这些代谢产物绝大多数与葡萄糖醛酸或硫酸盐结合增加水溶性，以利于从肾脏排泄。尿中皮质醇的主要代谢产物是四氢衍生物，占40%～50%，其次是六氢衍生物，约占30%，17-酮类固醇占2%～12%；以原形排出的占0.5%～1%。

11位上为羟基的皮质醇具有生物活性，而11位上是酮基的皮质素则无生物活性。此两者可在同一种酶11β羟类固醇脱氢酶作用下发生互变。正常情况下皮质醇和皮质素在外周血循环中的比例为3:1。服皮质素即可的松后必须在体内经11β羟类固醇脱氢酶的作用转化为皮质醇，才能发挥生理效应。皮质醇的血浆半衰期较短，为30～60分钟。

（二）肾上腺皮质激素的生物合成

肾上腺皮质可以用乙酸合成少量胆固醇，但主要利用（约占80%）食物来源的由血浆低密度脂蛋白（LDL）运输的胆固醇和胆固醇脂作为皮质醇的合成原料。皮质醇的生物合成需要五种酶的催化。首先经过裂解酶的作用使胆固醇去掉侧链，然后在3β位脱氢，Δ4-Δ5位发生异构，进而在17α位，21位，11β位发生羟化生成皮质醇。70年代末对这些皮质类固醇合成酶的研究表明除了3β脱氢酶（3β-HSD）以外，类固醇羟化酶均属于细胞色素氧化酶P450家族。对应于20，22-裂解酶，17α-羟化酶，21-羟化酶和11β-羟化酶分别命名为P450scc，P45017α，P450c21和P45011β。细胞色素P450属含铁血红素膜单氧化酶家族。近年来研究发现P45011β不仅能催化11位羟化，还具有催化皮质酮18位氧化形成醛固酮的能力。已经发现在人类和大鼠的肾上腺皮质存在两种P45011β亚型，其中之一倾向催化醛固酮合成的被命名为P450aldo。而在另一些种属，P45011β还具有催化19位羟化和芳香化的作用。此外，类固醇激素合成所需要的其它P450酶也具有多种催化活性（见表16-4-1）。

表16-4-1 催化类固醇激素生成的细胞色素P450酶催化的多种反应

P450酶种类	被催化的反应		
			18羟化酶
P450scc	22羟化酶		19羟化酶，
	20羟化酶		芳香化酶
	20，22裂链酶	P450Arom	19羟化酶
P45017α	17α羟化酶	（芳香化酶）	19去甲基酶
	17，20裂解酶		芳香化酶
P45011β	11β羟化酶		

皮质醇合成途径的第一步是在线粒体内进行的。在线粒体膜上P450scc催化胆固醇断去侧链上的6个碳原子变成孕烯醇酮。孕烯醇酮从线粒体进入内质网后，一方面可以被3βHSD催化成孕酮，进一步在P45017α作用下生成17α-羟孕酮（17α-OHP）；也可以先在P45017α催化下产生17α羟孕烯醇酮，后在3βHSD作用下产生17α-羟孕酮。17α-

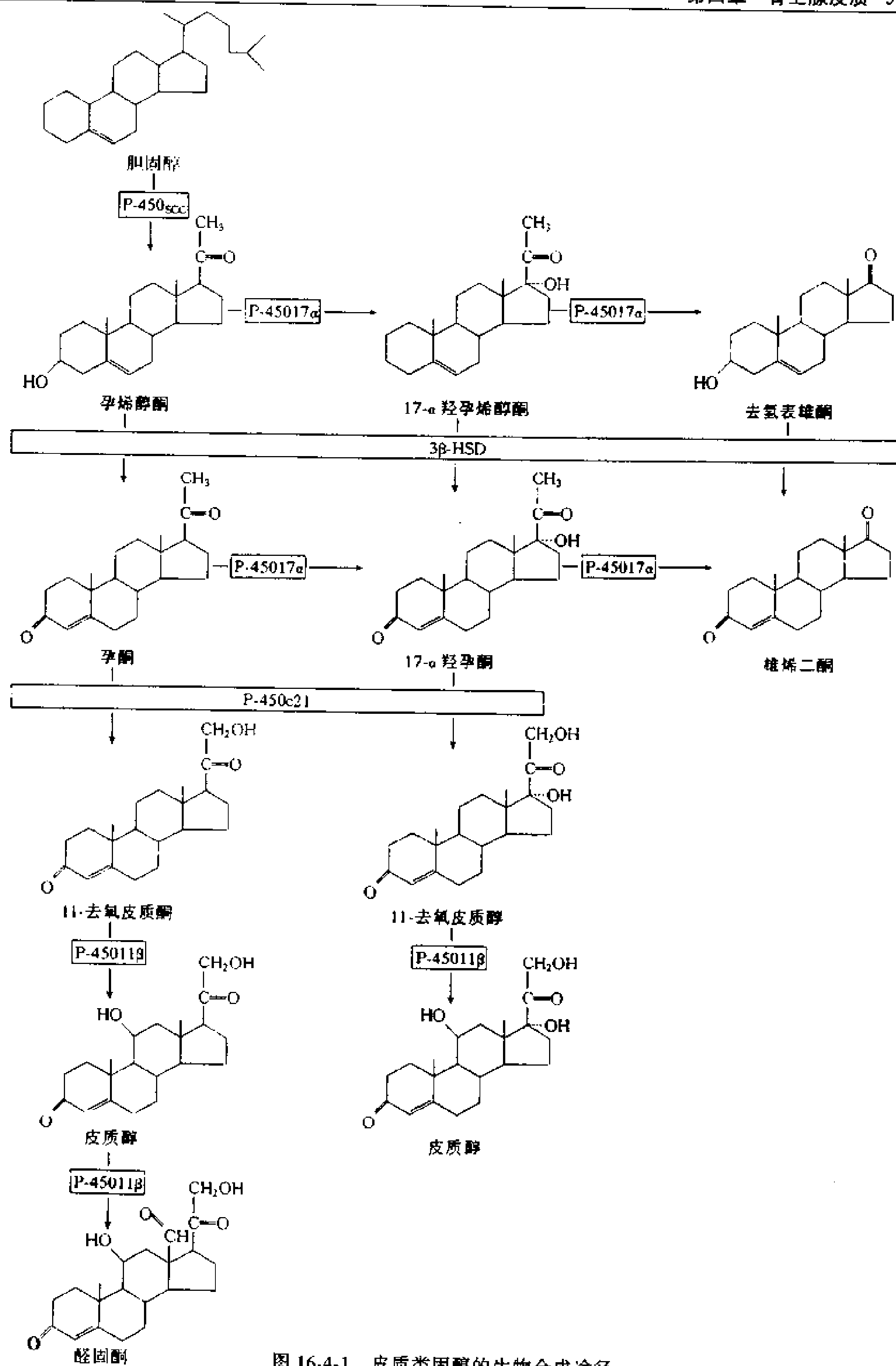


图 16-4-1　皮质类固醇的生物合成途径

羟孕酮在另一个微粒体酶 P450c21 的催化下生成 11-去氧皮质醇。最后在线粒体，受 P45011β 作用生成皮质醇。肾上腺球状带缺乏 P45017α，因而不能合成皮质醇。在这一过程中，微粒体酶 P45017α 和 P450c21 需要黄素蛋白 NADPH-P450 还原酶供给电子；而线粒体酶 P450scc 和 P45011β 则需要一种皮质硫化铁蛋白（adrenodoxin）和另一种黄素蛋白 NADPH-adrenodoxin 还原酶参与供给电子。3β-HSD 需要 NAD^+ 供给电子。

醛固酮是由肾上腺皮质球状带所分泌的一种皮质激素，其前身是胆固醇，经过多步生化反应逐步合成具有理盐活性的醛固酮，其合成主要包括下列步骤：①胆固醇经 21 断裂酶催化后形成含 21 个碳原子的孕烯醇酮；②孕烯醇酮在 3β 羟类固醇脱氢酶/4，5-异构酶的作用下形成孕酮；③孕酮在 21 羟化酶作用下形成脱氧皮质酮（deoxy-corticosterone，DOC）；④DOC 在醛固酮合成酶的作用下经过 11β-羟化、18 位羟化及 18 位氧化三步连续的反应最终生成醛固酮（图 16-4-1）。

（三）类固醇羟化酶基因学

人类，牛和大鼠的类固醇羟化酶基因结构已经克隆。基因的长度多在 2.0kb。在人类 P450scc 基因 CYPscc（Cytochrome P450scc）是一个单基因，位于第 15 号染色体，具有 9 个外显子；P45017α 基因 CYP_{17} 也是单基因，位于第 10 号染色体，含有 8 个外显子。P450c21 的基因位于第 6 号染色体短臂的 HLA 位点，与补体 C_4 的基因紧密相连，其有功能的基因 $CYP_{21}B$ 具有 10 个外显子；而另一个基因 $CYP_{21}A$ 是无功能的假基因。编码人类和大鼠 P45011β 的基因也是两个，$CYP_{11}B_1$ 和 $CYP_{11}B_2$，长度为 4.3kb，位于第 8 号染色体长臂。$CYP_{11}B_1$ 编码产物为 P45011β，在束状带和网状带具有高水平的表达，具有催化 11β 羟化作用。$CYP_{11}B_2$ 只在球状带呈低水平表达，产物是醛固酮合成酶，即 P45011aldo。$CYP_{11}B_1$ 基因产物是皮质醇合成所必需的酶，受 ACTH 的调节，受地塞米松抑制；而 $CYP_{11}B_2$ 则受血管紧张素Ⅱ（Ag-Ⅱ）和钠钾的调节。

比较这些基因的同源性以及内含子和外显子的位置，提示它们分别属于细胞色素 P450 超家族中的三个基因家族。它们是 CYP_{17} 基因家族，只有编码 P45017α 的一个基因；CPY_{21} 基因家族，包括编码 P450c21 的基因和一个假基因；CYP_{11} 基因家族，有两个亚族，为 $CYP_{11}A$ 和 $CYP_{11}B$，它们分别编码 P450scc 和 P45011β。

二、糖皮质激素的分泌调节及生理作用

（一）糖皮质激素的分泌调节

（1）下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA 轴）：生理条件下下丘脑产生的 CRH 促使垂体 ACTH 分泌，ACTH 促使肾上腺产生皮质醇。血浆皮质醇可以反馈抑制 CRH 和 ACTH 分泌。皮质醇反馈抑制 ACTH 分泌的位置主要在下丘脑。血管加压素（vasopressin，VP）和 CRH 有协同刺激 ACTH 分泌的作用。此外，中枢神经系统内多种神经递质参与 CRH 和 ACTH 分泌的调节。

（2）ACTH 对糖皮质激素分泌的调节作用：皮质醇的合成和分泌主要受垂体 ACTH 调节。肾上腺皮质对 ACTH 极为敏感，既可促使激素合成和分泌，也可刺激组织增生。动物在切除垂体以后，血中糖皮质激素数分钟内即降至很低的水平，肾上腺皮质也很快明显萎缩；而垂体 ACTH 过量分泌则引起肾上腺皮质的高度增生。

ACTH 促进皮质醇的生物合成有急性和慢性作用之分。P450scc 催化的胆固醇去掉侧链变成孕烯醇酮是皮质醇生物合成的限速步骤。ACTH 促进皮质醇生物合成的急性作用正是在此环节。它一方面增加胆固醇脂酶活性，通过甾醇转运蛋白（SCP）促使胆固醇进入线粒体内；另一方面促使一种不稳定蛋白因子类固醇羟化酶诱导蛋白（Steroid hydroxylase induce protein，SHIP）的合成或活化，使线粒体内更多的胆固醇结合于 P450scc 酶上，进而转化成更多的孕烯醇酮。这种不稳定蛋白因子的本质尚不清楚，类固醇合成激活多肽（SAP，Steroidogenesis activator polypeptide），线粒体磷酸蛋白 PP30 和外周苯二氮䓬类受体 PBR 已被作为候选者进行研究。尽管 SAP，PP30 和 PBR 都满足了不稳定蛋白因子的许多条件，但尚缺乏它们直接参与线粒体内胆固醇转移过程的有力证据。ACTH 的长期慢性作用则表现在促进绝大多数类固醇激素合成酶的产生和促进肾上腺皮质细胞的蛋白质，RNA 和 DNA 合成及细胞生长。对牛肾上腺皮质细胞原代培养研究表明，ACTH 能够使 P450scc，P45011β，P45017α，P450c21，Adrenodoxin，Adrenodoxin-还原酶的 mRNA 积聚。

（3）皮质醇的正常分泌类型：脉冲分泌和昼夜节律：皮质醇和 ACTH 一样，呈脉冲分泌，且有昼夜节律性变化。ACTH 在睡眠 3～5 个小时后凌晨 4 点左右，分泌幅度开始升高，在觉醒前或觉醒

时达到高峰；接着上午呈现下降趋势，至夜晚达到最低水平。皮质醇在晨醒来时达到最高水平，下午和夜晚为低水平，谷值在夜间睡眠 1～2 小时后。

血浆皮质醇水平在一系列复杂的生理活动中，与习惯性睡眠-觉醒周期逐渐形成相似的和同步的昼夜节律。它不受急性改变影响，如延长床上休息时间，连续进食，或禁食 5 天，或缺乏睡眠 2～3 天都不能改变其节律。在改变睡眠-觉醒习惯较长时间或跨时区的远距离旅行后，需要 1～2 周时间重建节律。在全盲患者，皮质醇的分泌呈现一种与昼夜时间无关的周期性变化，周期为 24.5～25 小时。人类内源性生物钟被认为是在下丘脑的视上核部位。当患脑病，特别是下丘脑和间脑病变时节律消失。长期持续精神刺激和某些精神病等也可使节律消失。

（二）糖皮质激素的生理作用

糖皮质激素对于脂肪，蛋白质和水盐代谢及多种组织器官功能均有重要的作用，是维持生命所必需的激素。

（1）糖代谢：糖皮质激素是机体对抗胰岛素低血糖症的“升糖”调节激素之一，它和胰高糖素，肾上腺素和生长激素一起进行升糖调节。

糖皮质激素主要通过以下几方面升高血糖：①刺激肝脏葡萄糖异生：主要是通过升高肝脏关键性糖异生酶活性；提高促进肌肉和其它外周组织蛋白质脂肪分解增加肝内糖异生底物以及通过对胰高血糖素，肾上腺素的允许作用，增强肝脏葡萄糖异生。②抑制多种外周组织利用葡萄糖。③刺激肝糖原合成：主要是通过提高肝糖原合成酶活性和抑制磷酸化酶活性刺激肝糖原合成。

因此，当糖皮质激素过多时，血糖升高，出现类固醇性糖尿病。糖皮质激素缺乏时则发生低血糖。

（2）脂肪代谢：糖皮质激素一方面通过直接作用或通过增强儿茶酚胺和生长激素等的脂解作用促进脂肪分解，增加游离脂肪酸入血。另一方面使血糖升高，兴奋胰岛素分泌，促进脂肪合成，使身体总的脂肪量增多。慢性糖皮质激素过量时身体脂肪再分布现象的机理不清楚。

（3）蛋白质代谢：糖皮质激素促进蛋白质分解，抑制其合成，导致负氮平衡。长期过量的糖皮质激素可引起严重肌肉消耗萎缩，骨质疏松，影响儿童生长发育。

（4）水和电解质平衡：皮质醇在生理情况下，具有弱的盐皮质激素活性，即保钠排钾。体外试验，皮质醇可直接作用于肾脏集合管上皮细胞，通过糖皮质激素受体（GR）促进 Na^+ 重吸收和 K^+ 排泌。由于醛固酮对盐皮质激素受体的亲和力明显高于皮质醇，且生理情况下皮质醇和皮质酮能很快被肾脏醛固酮靶细胞的 11β-羟类固醇脱氢酶代谢，因此糖皮质激素很少通过盐皮质激素受体发挥作用。但在皮质醇过剩时，大量皮质醇可能使 11β-羟类固醇脱氢酶的代谢能力达到饱和，而与盐皮质激素受体结合，促进肾远曲小管 Na^+ 和 K^+ 交换引起水钠潴留和钾丢失。糖皮质激素引起钾丢失的另一个原因是组织蛋白质分解加强，钾从细胞内释放。

糖皮质激素能够增加自由水的清除。在糖皮质激素缺乏时，机体对自由水的清除力下降，并伴随血浆 VP 水平的升高。仍不清楚这种 VP 的升高是由于皮质醇缺乏，皮质醇对 VP mRNA 抑制作用减弱所致，拟或继发于血容量和血浆渗透压下降的改变。

（5）心血管系统：糖皮质激素对心血管系统的作用非常复杂。在生理情况下，最主要的作用是增加血管对血管紧张素Ⅱ（Ag-Ⅱ）和儿茶酚胺的反应性，从而维持血压。这种允许作用的机理不详，但是皮质醇能增加血管平滑肌细胞上 α_1，β_1 和 β_2 受体基因转录。糖皮质激素还可以增加心脏输出量，它是通过诱导心肌细胞的 Na^+-K^+ ATP 酶活性，增加心脏肾上腺素的合成起作用的。皮质醇过多可以降低心肌收缩力，使心肌发生退行性变；可以使血压升高。皮质醇缺乏则降低心输出量和血压。

皮质醇过多引起的高血压机理不明，可能有以下几方面：①皮质醇的盐皮质激素样作用；②直接对心血管平滑肌细胞的作用；③对儿茶酚胺的“允许”作用增强；④中枢神经系统可能起一定的作用，因为脑室内注射皮质醇引起高血压。库欣综合征患者血浆肾素活性常正常或降低，因而肾素-血管紧张素-醛固酮系统可能不起主要作用。

（6）胃肠道系统：糖皮质激素可使胃壁细胞增多增高，胃酸和胃蛋白酶分泌增多。长期大量应用糖皮质激素，可使溃疡形成，原因是皮质醇使胃酸和胃蛋白酶分泌过度；胃粘液组成的更新减慢；胃粘膜细胞的更新减慢；胃粘膜平时不重要的小糜烂愈合延迟；对组织胺和迷走神经兴奋的反应性增强。

（7）中枢神经系统：糖皮质激素影响多种中枢神经系统功能，包括情绪，行为和神经活动等。糖

皮质激素过多常发生睡眠障碍，抑郁症，甚至发生精神失常。糖皮质激素过少也可引起情绪和行为改变，如抑郁症，情感淡漠或昏睡。这些作用的机理不清。

糖皮质激素过多时还可影响多种神经元功能，如使食欲亢进；阻断内生性致热源对体温调节中枢的影响，有非特异退热作用。此外，长期应用糖皮质激素可并发颅内压增高，称为良性颅压增高。

(8) 钙磷和骨代谢：长期大量应用糖皮质激素一方面抑制蛋白质合成，促进蛋白质分解，影响骨基质的形成；另一方面促进骨吸收，增加钙磷排泄，使骨骼的矿化不足，从而引起骨质疏松。糖皮质激素还可以直接抑制成骨细胞活性，或通过抑制1，25-（OH)$_2$-VitD$_3$引起的成骨细胞骨钙素产生和抑制成骨细胞IGF-I mRNA表达等，影响成骨作用。

糖皮质激素可使血钙磷水平降低。血钙降低是由于抑制了肠道对钙的重吸收并促进其排泄，这一作用不是通过降低血1，25-(OH)$_2$-VitD$_3$或25-(OH)$_2$-VitD$_3$浓度，而至少在体外是通过降低肠上皮细胞对维生素D的敏感性实现的。血磷降低是肾脏对磷的廓清加强的结果。另外，血钙降低可以导致继发性甲旁亢，PTH增加可拮抗糖皮质激素的降血钙作用。临床上糖皮质激素常作为高钙血症的治疗手段之一，它对原发性甲旁亢的降血钙作用不明显，而对其它原因如结节病所致的高血钙作用较强。

(9) 免疫和炎症反应的影响：糖皮质激素的抗炎症和免疫抑制作用是密切相关的，有其相同的细胞和分子学基础，都有细胞因子和其它炎症介质的参与。过去一直认为这种抗炎症和免疫抑制作用是“药理性的”，近年来被公认具有“生理性”的特点。

糖皮质激素在多方面影响机体的免疫和炎症反应：①对白细胞的作用：糖皮质激素影响绝大多数参与免疫反应和炎症过程的细胞反应，包括淋巴细胞，自然杀伤细胞（NK细胞)，单核和巨噬细胞，嗜酸性细胞，中性细胞，巨细胞和嗜碱性细胞。糖皮质激素抗炎作用机理之一是抑制这些细胞在炎症部位的聚集。此外，还直接抑制T和B淋巴细胞增殖，早期B细胞分化，NK细胞活性，巨噬细胞分化和功能以及单核细胞抗原的呈递作用。在用糖皮质激素后1～3小时，血中的淋巴细胞，单核细胞，嗜酸性细胞和嗜碱性细胞计数均下降，通常12～48小时恢复正常。NK细胞不受影响，而中性粒细胞上升。这种血细胞短时间的计数改变的机理及其对免疫调节的重要性不全清楚。细胞计数下降可能是细胞再分布的结果，骨髓是重要的再分布场所。中性粒细胞增多的原因可能是周围池中的粒细胞向血循环的转移增多，以及细胞半衰期延长。②对细胞因子和其它炎症介质的作用。生理浓度的糖皮质激素可以直接抑制IL1，IL2，IL3，IL6，TNF，IFN-r和GMCSF的产生和某些细胞因子的作用；也可以抑制一些主要炎症介质的产生及其活性，包括缓激肽，血清素，组织胺，胶原酶和弹性蛋白酶。几乎所有的细胞因子和炎症介质在过量时都有毒性甚至是致命的。因此，糖皮质激素主要的免疫抑制和抗炎作用是通过抑制细胞因子和炎症介质的产生及其作用而产生的。③对淋巴细胞的降解作用 糖皮质激素可通过凋亡的方式（一种有计划的细胞死亡）加速淋巴细胞，主要是胸腺细胞的死亡。其生理意义可能是帮助清除不需要的T细胞，选择具有全部活性的T细胞。总的来说，糖皮质激素对细胞免疫的影响比对体液免疫的影响要大。在一般治疗剂量下，抗体的合成不受明显的抑制，但大剂量时可加速免疫球蛋白的分解。

(10) 应激反应：当各种来源的刺激，包括寒冷，感染，创伤，疾病，情绪波折，低血糖，出血和剧烈锻炼等超过一定阈值时，都将激活机体的应激系统产生必要的系统性适应反应。这种受到威胁的内环境稳态被称为应激（stress)，而应激系统适应性反应的总括叫做应激综合征。这种综合征是一种保护性的急性反应，而当变成慢性或过度反应时，将发展成病理状态。

糖皮质激素在应激反应中的保护机制表现为两方面，一为允许作用，即在基础水平下对内环境稳定防御机制的允许作用，使机体在受到应激时能作出适当反应，包括增加糖异生，糖原分解和脂肪分解；增强一些体液免疫反应；以及增加血管活性物质的加压活性。另一方面为抑制作用，应激引起的高浓度皮质醇，能限制已经激活的内环境防御机制使其不过分剧烈反应，防止损害机体。若HPA轴功能损害，应激时不能升高皮质醇活性，或激活后不能限制其过分剧烈反应，都将有害机体，甚至毁灭机体。因此，皮质醇在正常昼夜节律情况下，可能有允许和限制两方面的作用，而在应激时则后者作用占更重要的位置。

(11) 内分泌系统：除了对下丘脑-垂体释放CRH和ACTH的负反馈调节作用外，糖皮质激素对其它多种内分泌功能有影响。它对生殖系统在下

丘脑垂体和性腺三个水平上都有抑制分泌作用，且引起靶组织对性激素的抵抗作用。它通过引起靶组织对生长因子和生长介素（SMC）的抵抗作用影响生长。通过抑制 T_4 向 T_3 的转换，影响甲状腺功能。

（郭爱丽）

三、醛固酮的分泌调节及生理作用

（一）醛固酮的分泌调节

醛固酮的分泌受到多种因素的调节。其中肾素-血管紧张素系统和血中钾离子浓度是主要的调节因素，其它物质如 ACTH 及其它 POMC 衍生肽类、钠离子、AVP、多巴胺、心钠素（ANF）、β-肾上腺素能物质、血清素、生长抑素等也具有不同程度的调节作用。这些因子可作用于醛固酮合成途径中的一步或多步反应而影响醛固酮的合成和分泌。

1. 肾素-血管紧张素系统的调节作用　此为生理状态下调节醛固酮分泌的最主要因素。细胞外液容量的变化，主要通过肾素-血管紧张素系统影响醛固酮的分泌。肾素是由肾小球球旁装置所产生的，肾素是一种蛋白酶，作用于血液中 α_2 球蛋白中的一个成分-肾素基质，又称血管紧张素原，产生血管紧张素Ⅰ，血管紧张素Ⅰ通过肺组织时，由转化酶的作用，形成具有活性的血管紧张素Ⅱ。血管紧张素Ⅱ有强烈的收缩血管的作用，同时可兴奋醛固酮的分泌，其作用部位是在醛固酮合成的早期及晚期阶段，既促进胆固醇转变为孕烯醇酮，又促进皮质酮转化为醛固酮。血管紧张素Ⅱ在血液和组织中的血管紧张素酶作用下，迅速失去活性。

肾素的分泌（亦即肾素-血管紧张素系统的活动）受着体液容量和电解质的影响，在细胞外液容量降低、肾动脉血压降低、或是肾小管内钠离子浓度降低时，肾素的分泌即受到兴奋，肾素-血管紧张素系统进而兴奋醛固酮的分泌，促进钠离子的重吸收，保存钠，以免加重体内钠离子和细胞外液容量的不足。反之，当细胞外液容量增多，肾动脉血压升高，或是肾小管液内钠离子浓度升高时，肾素的分泌受到抑制，于是醛固酮的分泌减少，肾脏排钠增加，以解除体内钠离子和细胞外液容量过多。由上所述，可见在细胞外液容量和醛固酮之间存在着反馈性调节关系。醛固酮通过钠调节容量，容量通过肾素-血管紧张素系统调节醛固酮。此外，血管紧张素Ⅱ对肾素的分泌起抑制作用，形成一个短反馈作用。

2. 钾的调节作用　钾对醛固酮的分泌有明显的影响，给人或动物以钾负荷，则醛固酮的分泌受到兴奋，以排出过多的钾；在缺钾时，醛固酮的分泌即受到抑制，以免钾进一步损失，因此，钾和醛固酮之间的相互调节，也是一种反馈关系。

钾对醛固酮分泌的影响是直接的，并非通过影响钠代谢或肾素-血管紧张素系统而实现。对醛固酮分泌起影响的，可能是血清钾离子浓度，或是肾上腺皮质球状带细胞内钾离子浓度的变化，当血清钾离子浓度有微小变化（例如 0.3mmol/L）时，醛固酮的分泌即起明显变化。钾离子促进醛固酮合成增加的机制是通过细胞浆膜的去极化，激活电压依赖性钙离子通道，引起细胞外钙离子内流，细胞内钙离子浓度上升，然后同血管紧张素Ⅱ一样，可以引起胆固醇转化为孕烯醇酮及皮质酮转化为醛固酮增加。

3. 鸦片肽-促黑素-促皮质激素原（POMC）及其衍生物的调节作用　ACTH 及其它 POMC 衍生肽类可影响醛固酮的分泌。另外，垂体的其它一些激素也可能会影响醛固酮的分泌。但 ACTH 对醛固酮分泌的调节作用较弱，给人持续注射外源性 ACTH 后，血醛固酮可以在短时间内升高，但这种作用一般持续不超过 24 小时，目前认为这种自限效应可能是小球带细胞膜 ACTH 受体的下调作用或受体后信号传递系统的改变引起的而不是由于肾素-血管紧张素系统受抑制或血钾浓度的改变造成的。ACTH 促进醛固酮的合成和分泌是通过同细胞膜上受体结合，激活腺苷酸环化酶，使 cAMP 水平升高而实现的，并进一步引起细胞外钙离子内流，其促进醛固酮合成的作用环节同血管紧张素及血钾相似。

4. 其他因素　钠的摄入可以通过肾素-血管紧张素系统而间接影响醛固酮的分泌。如高钠饮食可以抑制肾素、血管紧张素Ⅱ的分泌，同时还能降低醛固酮对血管紧张素Ⅱ的反应性。氯化铵对醛固酮的分泌有直接的刺激作用。β-肾上腺素能激动剂、神经肽 Y、VIP、亮氨酸脑啡肽（Leu-enkephalin），降钙素基因相关肽（CGRP）及血清素等均能影响醛固酮的分泌，其生理意义未明。

多巴胺对醛固酮的分泌有直接的抑制作用，而不受泌乳素、ACTH、电解质、肾素-血管紧张素系统的影响。生理情况下，肾上腺可能处于多巴胺的抑制性控制下，因为持续静脉滴注多巴胺不会进一步降低基础的、血管紧张素Ⅱ刺激的或 ACTH 刺激后的醛固酮的分泌，而多巴胺受体阻滞剂胃复安

则可促进醛固酮的分泌。心钠素（atrial natriuretic factor）能直接抑制醛固酮的分泌，也能阻断血管紧张素Ⅱ、钾离子及ACTH对醛固酮分泌的促进作用。生长抑素在离体条件下可以抑制血管紧张素Ⅱ激发的醛固酮的合成。

（二）醛固酮的生理作用

醛固酮最主要的生理作用是促进肾远曲小管潴钠、排钾，通过潴钠，醛固酮在维持体液容量和渗透压平衡上起着重要的作用。

1．醛固酮对肾的作用

（1）潴钠作用：每24小时由肾小球滤出的钠约20 000mmol（设肾小球滤过率为100ml/min，血浆钠浓度为140mmol/L），而随尿排出的钠不过为滤出钠的1/100左右，大量的钠在肾小管内被重吸收，约60%～70%在近曲小管处，约15%～20%于髓襻升支处，约6%～8%于远曲小管处被重吸收。远曲小管处钠的重吸收又可分为前、后二段，于后半段，钠离子的重吸收伴有钾离子或氢离子的排出，醛固酮即左右于此一部分，促进钠的重吸收，并伴有钾的排出。

（2）排钾作用：由肾小球滤出的钾在经过近曲小管和髓襻时被重吸收，尿中排泄钾的60%～90%是由远曲小管泌出的，钾离子是随着电化学（离子）梯度而泌出的，当钠离子（阳离子）被重吸收后，造成肾小管腔内液的电离子负性状态，从而使钾离子或氢离子由肾小管细胞泌出到肾小管腔液中。在醛固酮作用下，远曲小管钾的分泌受着到达远曲小管钠数量的影响，如果摄入钠量减少，或是近曲小管钠的重吸收增多，因而到达远曲小管的钠减少时，醛固酮的排钾作用即明显减弱。由此可见钾的泌出和钠的重吸收有密切关系。

（3）对其他电解质的影响：醛固酮除促进排钾外，还促进氢和氨的排泄。另外，醛固酮还增加尿镁和尿钙的排泄。醛固酮促进镁、钙排泄的作用大约是间接的，继发于体液容量的增多，当容量增多时，近曲小管处镁和钙的重吸收受到抑制。

（4）“脱逸”现象：在注射醛固酮类潴钠激素（包括去氧皮质酮，9α-氟氢可的松）后数天，尿钠明显减少，呈现钠潴留。以后再继续注射时，就出现“脱逸”现象，即不再有明显的潴钠，尿钠排量增加。体内总的钠贮存量，由于早期阶段钠的潴留，是过多的。对潴钠作用出现脱逸现象的原因是由于近曲小管对钠的重吸收减少，到达远曲小管的钠过多，超过了醛固酮增加钠重吸收的作用，这可能与心钠素的分泌增加有关。醛固酮的排钾作用并不出现“脱逸”现象，在醛固酮作用下，钾继续丧失。

2．醛固酮的肾外作用

醛固酮除了主要作用于肾脏外，对另一些具有分泌和吸收功能的组织如胃肠道、唾液腺、汗腺也有影响，醛固酮还可使血压升高。

（1）对胃肠道、唾腺、汗腺的作用：醛固酮影响胃肠道电解质的排泄，使钠的排泄减少，钾的排泄增多，不过确切的作用部位和方式还未肯定。

醛固酮对上述组织的作用和对肾脏的作用有相同的一面：皆为减少钠的排泄和增加钾的排泄，这种作用都可被醛固酮拮抗物-螺旋内酯（安体舒通）所阻滞，此外，还有不同的一面：醛固酮对这些组织的作用开始得更为缓慢一些，长期给予醛固酮，并不出现“脱逸”现象。

（2）对血压的影响：醛固酮并无直接的、立即的升高血压的作用，但长时期醛固酮过多，可造成高血压。醛固酮引起高血压的作用和它对钠代谢的影响有关，如果限制钠的摄入，醛固酮即不能引起高血压。醛固酮引起高血压的确切原因不明，可以肯定的是并非通过肾素-血管紧张素系统，因为醛固酮使体内可交换钠量及细胞外液容量增多，对肾素-血管紧张素系统有抑制作用。

（许曼音）

参考文献

1．邝安堃，陈家伦主编．《临床内分泌学》（上）．上海：上海科学技术出版社，1979，10，333～363

2．钟学礼主编．《中国医学百科全书内分泌代谢病学分册》，上海科学技术出版社．第一版．1989年，10，79～83

3．David N. orth, William J. Kovacs & C. Rowan DeBold. The Adrenal Cortex in Jean D. Wilson and Daniel W. Foster (eds): William's Textbook of Endocrinology. 8ed. WB. Saunders Company. 1992, 499～520

4．Allan Munck Aniko Naray-Fejes-Toth, & Roger L. Miesfeld. Glucocorticoid Action in Leslie J. DeGroot et al (eds): Endocrinology, Vol 2, 3rd ed. W. B. Saunders Company. 1995, 1642～1667

5．Evan R. Simpson & Michael R. Waterman: Steroid hormone biosynthesis in the adrenal cortex and its regulation by adrenocorticotropin in Leslie J. DeGroot et al (eds): Endocrinology, Vol 2, 3rd ed. W. B. Saunders Company. 1995, 1630～1641

6．Walter L. Miller & J. Blake Tyrrell. Adrenal Cortex in Philip Felig, John D. Baxter, & Lowrence A, Frohman

(eds): Endocrinology & Metabolism, 3rd ed. McGraw-Hill, Inc. 1995, 555～712

第二节　肾上腺皮质功能减退症

肾上腺皮质功能减退症是由于肾上腺皮质被毁，肾上腺皮质激素缺乏所致，临床上可分为急性与慢性两类。

肾上腺皮质主要分泌糖皮质激素（氢皮质素）及潴钠激素（醛固酮），肾上腺皮质功能减退症的临床表现即是由于此两类激素缺乏所引起。

盐皮质激素缺乏，导致钠的丢失，如果食盐摄入量充分，无肠胃功能紊乱，则钠的丢失还不甚严重，如果因不进食而食盐摄入量不足，尤其是伴有吐、泻、大量出汗等情况时，则钠的丢失严重，引起细胞外液减少，血容量减少，血压降低，心排出量减少，肾血流量及肾小球滤过率降低，氮质血症，体重减轻，软弱无力，直立性低血压，昏厥，严重时发生休克。

糖皮质激素（氢皮质素）的生理作用是多方面的，因而此种激素缺乏所引起的症状也较多。

(1) 代谢方面：①糖代谢：糖原异生能力减弱，肝糖原耗损，出现空腹低血糖，对胰岛素特别敏感，易因内源性或外源性胰岛素的作用而发生低血糖。②脂代谢：脂肪的动员和利用减弱，储脂减少。

(2) 水、电解质和肾功能：①肾脏排泄水负荷的能力减退，易因饮入或注入过多的水而造成水潴留，体液稀释，出现低血钠、水中毒。②肾小球滤过率降低。③维持细胞内、外水和钠的分布的作用消失，于是细胞外液的水、钠有进入细胞内的倾向，更加重细胞外液耗损和循环虚脱。

(3) 胃肠道：食欲减退，恶心，呕吐，胃酸减少，腹痛。

(4) 心血管：对儿茶酚胺的升压反应减弱，血压降低。

(5) 对严重刺激（感染、创伤等）的抵抗力减弱。

(6) 神经系统：萎靡，思睡，迷糊，精神失常。

(7) 对垂体系释放促肾上腺皮质激素（ACTH）的反馈性抑制作用减弱，引起皮肤、粘膜色素沉着。

根据发病的轻重缓急，上述二类激素缺乏的表现或轻或重，可偏重于某些方面，例如急性功能减退以循环虚脱为主，慢性功能减退则以乏力、色素沉着为主。在急性肾上腺皮质功能减退时，往往还因感染、创伤对机体的危害而加重休克。

肾上腺皮质所分泌雄激素的男性化作用较弱，肾上腺雄激素分泌不足，于女性病人引起腋毛、阴毛稀少。

一、急性肾上腺皮质功能减退症

本病为肾上腺皮质功能的急性衰竭，多表现为循环虚脱、高热、胃肠紊乱、惊厥、昏迷等症状，病势凶险，须及时抢救。

【病因】

可分为以下数类：

(一) 原有慢性肾上腺皮质功能减退症加重

因感染、创伤、手术、胃肠紊乱、停用激素等情况而诱发急性肾上腺皮质功能减退。

(二) 长期用大剂量肾上腺皮质激素治疗

造成下丘脑-垂体分泌 ACTH 功能的抑制，引起继发性肾上腺皮质萎缩，停用肾上腺皮质激素后一个相当长的时期（可达一年），下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴心功能仍处于低下状态，对应激的反应性差，在并发感染、创伤、手术时等，如不补充较多的肾上腺皮质激素，则可发生急性肾上腺皮质功能不全。

(三) 急性肾上腺出血

可见于以下情况。

1. 新生儿　由于难产、窒息，在剧烈的复苏手术过程中，可引起创伤性出血，肾上腺内充满大量血液，可渗至腹膜后肾上腺周围组织。

2. 严重败血症　主要是脑膜炎双球菌败血症，可引起肾上腺出血，与弥散性血管内凝血有关，多见于儿童。肾上腺有大片出血或许多小出血区，出血部位主要在肾上腺髓质及皮质的网状带，皮质内的类脂质皆消失，细胞素内有炎性渗出物，并有散在的多发性血栓形成。此外、皮肤、肝、脑、肾等器官普遍有淤血、出血、微血管内血栓形成，许多器官间质内可见灶性炎症和实质性坏死。其他细菌所致败血症、流行性出血热也可并发本病。

3. 双侧肾上腺静脉血栓形成　多见于成人，肾上腺髓质充满血液，皮质的出血程度较轻，有时在皮质外周还有一圈正常组织。

4. 肾上腺出血　为全身性出血性疾病的表现之一。

5. 抗凝药物治疗引起肾上腺出血。

(四) 双侧肾上腺手术切除后，或是一侧肾上腺肿瘤，肿瘤侧肾上腺切除，对侧肾上腺已萎缩，如不作激素替代治疗，可引起急性肾上腺皮质功能衰竭。

(五) 先天性肾上腺羟化酶缺陷

伴肾上腺皮质激素合成受阻。

【临床表现】

急性肾上腺皮质功能减退症的临床表现包括肾上腺皮质激素缺乏所致的症状，以及促发或造成急性肾上腺皮质功能不全的疾病的表现。肾上腺皮质激素缺乏大多为混合性的，即糖皮质激素和潴钠激素皆缺乏。在少数情况下，以缺乏某一激素的表现为主，例如慢性肾上腺皮质功能减退症或双侧肾上腺切除后，病人只用维持量的氢皮质素，而未用潴钠激素，在钠摄入量不足或经胃肠道或皮肤丢失钠时，出现醛固酮缺乏，表现为缺钠，脱水，低血压，氮质血症，高血钾。如果病人未用氢皮质素治疗，只补充钠盐或用潴钠激素，则出现氢皮质素缺乏，钠的丧失不多，体重无明显下降。临床表现如下：

(1) 循环系统：血压降低，循环虚脱，休克。

(2) 消化系统：厌食，恶心，呕吐，腹痛，腹泻。

(3) 神经系统：软弱或不安，嗜睡，昏迷。

(4) 全身性：脱水，少尿，大多有高热，有时体温可低于正常。

实验室检查

①低血糖，②血中尿素氮增高，③低血钠，④可有高血钾，血钾也可为正常甚而降低，⑤血浆皮质醇降低。临床上怀疑有急性肾上腺功能减退时，应立即抢救，不要等待实验室检查结果。

不同病因的临床表现

(1) 新生儿急性肾上腺出血：一般在出生后数小时至数日出现症状，患儿呈急性休克现象，高热，紫绀，呼吸急促，惊厥，有时可触及腹膜后肿块。

(2) 严重脑膜炎双球菌感染引起的急性肾上腺出血：起病时有头痛、腹痛、呕吐、腹泻、高热、呼吸急促或呼吸浅表、全身紫绀，继而全身出现大量瘀点、瘀癍，病人迅速陷入昏迷，休克，脉微弱，血压低或不可测得，体温亦可下降。病人可同时有神经系症状，如烦躁不安，颈项强直，肢体抽搐，神志模糊，昏迷。血液及脑脊液培养，有致病菌生长。皮肤瘀点处抽出液作涂片或培养，脑膜炎双球菌的阳性率高。脑膜炎双球菌败血症病人氢皮质素分泌率可增高，但是，因脑膜炎双球菌败血症引起肾上腺出血而死亡的病人，死亡前血浆氢皮质素浓度降低。

(3) 肾上腺静脉血栓形成：症状酷似外科急腹症，主要表现为腹痛，出现后即迅速加重，疼痛部位多在脐旁，亦可位于上腹部、肾区、肋缘下。腹壁偶可呈强直。腹痛开始不久，即出现呕吐。一般无紫癜或内脏出血。白细胞多增高，有高达 50000/mm³ 者。

【治疗】

急性肾上腺皮质功能减退症须大力抢救，应立即补充肾上腺皮质激素、补液、控制感染。

将氢皮质素（50%酒精溶液或琥珀酸氢皮质素）100mg，溶于5%葡萄糖生理盐水内，静脉滴注，于1～4小时内滴完，以后每6小时滴入100mg。次日，病情有改善时，改为每6小时滴注50mg。在最初的24～48小时内，应采用静脉滴注，为了避免静脉滴注液中断后激素不能及时补充，可在静脉滴注的同时肌注醋酸皮质素100mg，分2～4处注射，以利其吸收。

静脉补液量视病人脱水、缺钠严重程度而定，以采用5%葡萄糖生理盐水为宜，可同时纠正低血糖，并补充水及钠。

如治疗及时，感染不十分严重，则经上述治疗后，病情可迅速改善，如合并有严重感染，则效果不佳，需加大激素剂量，为避免潴钠过多，可合用或改用强的松龙或地塞米松静脉滴注。

经过24～48小时治疗，病情好转后，激素可改为肌注或口服。可每6小时，继而每8小时肌注醋酸皮质素25mg或每6小时，继而每8小时口服氢皮质素20mg或皮质素25mg。病情好转后，再逐渐减少，直到用维持量。当每日激素量减到40mg氢皮质素（或50mg皮质素）以下时，宜增加食盐摄入量或合用潴钠激素，可口服9α-氟氢皮质素0.1～0.2mg，每日1～2次，或肌注醋酸去氧皮质酮，每日1～2次，每次5mg。

由于病人往往合并感染，须用有效抗菌素控制，对于有严重败血性休克的病人，还应采用相应的治疗措施。

二、慢性肾上腺皮质功能减退症

慢性肾上腺皮质功能减退症是由于结核，自身免疫等原因破坏了双侧肾上腺的绝大部分而致肾上

腺皮质激素分泌不足所引起的疾病。在大多情况下，糖皮质激素（氢皮质素）及潴钠激素（醛固酮）分泌皆不足，有时分泌不足是以糖皮质激素或潴钠激素为主。

【病因】

（一）肾上腺结核

肾上腺结核为肺外血源性播散结核病灶之一，原发病大多为肺、胸膜结核，往往未被觉察，未进行过系统的抗结核治疗。二侧肾上腺结核性干酪坏死病灶缓慢地进展，直到毁坏近于整个肾上腺。二侧肾上腺呈纤维干酪样病变，可有钙化，在切面上，肾上腺皮质和髓质之间的界限消失，肾上腺变为胶质状，含有多个淡黄色干酪病灶。较少见的结核性病变为萎缩硬化或冷脓疡。在显微镜下，有时可见正常的或增生的肾上腺皮质细胞集落，偶可形成结节状。

可同时有其他部位，尤其是泌尿生殖系活动性结核病灶。

（二）特发性肾上腺萎缩

特发性肾上腺萎缩的病因与自身免疫有关。病理上的特点为肾上腺萎缩，皮质的三带结构消失，肾上腺皮质细胞集落被大量纤维组织浸润，肾上腺髓质变化不大。患者血清中检出针对肾上腺及其他器官如卵巢或睾丸、胃壁细胞、甲状腺组织、胰岛细胞的抗体。

（三）其他病因

恶性肿瘤转移、血液病、真菌感染、获得性免疫缺陷综合征（AIDS）等均可引起原发性肾上腺皮质功能减退（见表 16-4-2）。

【临床表现】

起病缓慢，早期症状可为乏力，体重减轻，或皮肤色素沉着，有时色素沉着可出现数年，甚至十余年后才出现其他症状。偶尔起病急骤，因感染、手术等应激而诱发危象。本病的主要表现有以下方面。

（一）色素沉着

分布广泛，以暴露部位，经常受摩擦、受压部位，以及指（趾）甲根部，疤痕、乳晕、外生殖器、肛门、牙龈、口腔粘膜、舌等处最为明显。色素沉着的深浅不一，自淡褐、棕黑到焦煤样。

色素沉着是鉴别原发性和继发性肾上腺皮质功能减退症的主要依据之一，在后一病况中，由于垂体 ACTH 分泌减少，非但无色素沉着，皮肤的颜色反而变淡。少数原发性肾上腺皮质功能减退症病人，无明显色素沉着，其原因可能是基础血浆氢

表 16-4-2　原发性肾上腺皮质功能不足的病因

特发性/自身免疫性肾上腺萎缩（常见）
肾上腺结核（常见）
其他原因（少见）
血管性疾病：出血性疾病：脓毒症、抗凝治疗、凝血障碍、外伤、手术、妊娠、新生儿
梗塞性疾病：血栓形成、栓塞、动脉炎症
真菌感染：组织胞浆菌病、巴西芽生菌病、芽生菌病、球孢子菌病、隐球菌病
获得性免疫缺陷病（AIDS）
癌肿转移
淋巴瘤
淀粉样变
结节病
血色病
放射线照射
双侧肾上腺切除
肾上腺酶系抑制剂：酮康唑、依托米酯、甲吡酮、曲洛司坦
细胞毒物质：O，P′-DDD
遗传性疾病：肾上腺发育不良、家族性糖皮质激素缺乏症、肾上腺皮质发育不良

皮质素水平还足以对下丘脑-垂体起反馈作用，或病情的发展较快，例如癌肿所引起者，尚未发展到明显的色素沉着，病人即已死亡。

部分病人有白癜风，形成在弥漫性色素沉着之中，有片状色素消失的区域。

（二）乏力

为本病早期出现的重要症状，乏力程度与病情轻重成比例，轻者还能勉强工作，但耐劳能力甚差，重者卧床休息亦觉无力翻身。在疾病过程中，乏力逐渐加重。

（三）体重减轻

为常见现象，体重下降程度与病程久暂，病情轻重有关，进行性体重下降常表示危象将来临。

（四）胃肠道紊乱

胃肠功能紊乱的出现，常表示病情已达较严重阶段，此类症状包括食欲不振、恶心、呕吐、腹痛。有时可有腹泻或便秘。腹痛一般较轻微，可为上腹痛，类似溃疡病，亦可为右下腹痛，或无定位。偶尔腹痛甚剧烈，可被误诊为急腹症，在鉴别诊断上需加注意。

病人往往喜咸食，此为一代偿现象，因病人钠排泄过多，有的病人因得不到咸食而发生危象。

（五）心血管症状

低血压常见，其发生原因是由于缺钠、脱水和氢皮质素缺乏而致血管对儿茶酚胺的反应降低之故。部分病人有直立性低血压、头晕、昏厥。

心脏往往较小，心电图可显示低电压，窦性心动过缓，P-R延长，Q-T延长，T波亦可不正常。

少数病人伴有高血压，大概是因为病人同时有原发性高血压病。在用潴钠激素治疗后，亦有发生高血压者，此系由于药物过量，钠潴留过多。

（六）低血糖表现

病人易于在饥饿、胃肠道紊乱、感染或注射胰岛素等情况下发生低血糖。症状可轻可重，表现为饥饿感、出汗、头痛、软弱、不安、震颤，严重者可呈视力模糊、复视、精神失常，甚至神志昏迷。

（七）肌肉运动系统表现 患者可有弥漫性肌肉疼痛、关节酸痛，血清肌酶、肌肉活检及肌电图检查均可以正常，这些症状经糖皮质激素或盐皮质激素治疗以后可以缓解，个别患者可有高钾性神经肌病，表现为对称性松弛性四肢瘫痪。

（八）抵抗力降低

病人对各种刺激，如寒冷、疼痛、劳累、精神刺激、感染、创伤、手术、麻醉、胃肠炎等皆缺乏抵抗力，易于发生神志模糊，血压降低，严重时可诱发急性肾上腺皮质功能减退性危象。病人对麻醉药、镇静药甚为敏感，少量即可引起昏睡，以至昏迷，因而对本病病人，这些药物应慎用。

（九）性功能紊乱

男病人可有阳痿，女病人可有月经紊乱、闭经，腋毛、阴毛稀少。

（十）患者可有脾肿大、淋巴组织增生，Ⅰ型多发性内分泌自身免疫综合征患者可伴有阴道、口腔、鼻腔念珠菌病，激素替代治疗无效，抗菌素治疗只能暂时缓解临床症状。

（十一）在大多数严重的或长期的肾上腺皮质功能不足的患者可有精神症状

①轻度到中度的脑器质性病变，往往开始为记忆受损，以后逐渐发展为意识模糊、谵妄和木僵；②20%～40%的患者可有抑郁症，表现为情感淡漠、思维贫乏、缺乏主动性；③20%～40%的患者可有精神病，表现为孤僻、易激动、违拗、烦躁、缺乏判断力、幻觉、类偏执妄想、异常或紧张姿势，还可有知觉异常，如听觉、触觉、嗅觉、味觉的敏感性增加，但识别及判断力受损。大部分精神症状可在疾病早期即出现，在用糖皮质激素治疗后数天即可消失，但精神病可持续数月。

（十二）儿童患者临床表现

同成年患者相似，但体重减轻不如成年患者严重，身材通常较矮，伴有Ⅰ型多发性内分泌腺自身免疫综合征的患者，常有口腔、指（趾）甲念珠菌感染史，有甲旁减的患者可有低血钙，有肾上腺皮质发育不良及肾上腺脊髓神经病变的患者，可以神经系统表现为初始症状，新生儿肾上腺皮质功能减退多为羟化酶缺乏症或肾上腺脊髓神经病变，易发生低血糖。

【临床类型】

（一）不同病因所致的临床类型

1. 结核性肾上腺皮质功能减退症 有结核病既往史，可同时伴有其他部位的活动性结核病灶，肾上腺区X线摄片于部分病人可显示钙化阴影。

2. 特发性肾上腺萎缩 发病年龄较轻，多介于20～25岁，女性较男性稍多，肾上腺髓质一般不被毁，肾上腺髓质功能保持正常。病人血中可检出针对肾上腺皮质细胞的抗体及针对其他器官的抗体。特发性肾上腺皮质功能减退症病人还可伴发其他与自身免疫有关疾病，包括甲状腺疾病（慢性淋巴细胞性甲状腺炎，特发性甲状腺功能减退症，伴弥漫性甲状腺肿的甲状腺功能亢进症），特发性甲状旁腺功能减退症、性腺功能减退症，糖尿病，恶性贫血，白斑病，浅表念珠菌病。特发性肾上腺萎缩可为家族性的，遗传方式大约为常染色体隐性遗传，大多数遗传性病人为男性。家族性病例也可伴发上述的与自身免疫有关的疾病。

3. 癌肿转移所致肾上腺皮质功能减退 往往在原发癌肿的后期出现，因严重乏力、消瘦、皮肤色素沉着、厌食、恶心、腹痛、腹泻，或是低血压、低血钠等怀疑到肾上腺皮质功能减退。偶有肾上腺皮质功能减退症的症状先出现，而原发癌肿（如支气管肺癌）还未被诊断者。癌肿转移所致病例的特点是病情发展较快，往往为亚急性的，真正慢性者较少见，部分病人可无色素沉着，或是色素沉着轻微。如未诊断出肾上腺皮质功能减退症，病人可因肾上腺皮质功能减退性危象而死亡。

4. 家族性糖皮质激素缺乏症 表现为糖皮质激素及雄激素缺乏，且对ACTH不反应，多见于儿童，伴色素沉着、肌无力、低血糖、抽搐、弛缓不能、无泪症等，和ACTH受体异常有关。

（二）伴发其他疾病（情况）的临床类型

1. 并发甲状腺功能减退症 病人往往先出现肾上腺皮质功能减退症（特发性的），后出现甲状腺功能减退、慢性肾上腺皮质功能减退症病人，如基础代谢率特别低，用皮质素治疗后，效果不够满意，仍然乏力、易累、食欲不振，应考虑到合并甲状腺功能减退症的可能性，否则即使加大皮质素用量，病情也不见好转，而在加用甲状腺激素后，病

情可明显改善。甲状腺激素需要慎用，开始时用小剂量，逐渐增加，并需同时用皮质素，否则过多的甲状腺激素可诱发肾上腺皮质功能减退性危象。

2. 并发糖尿病 先出现糖尿病者，在发生肾上腺皮质功能减退症后，病人对胰岛素的需要量减少，小剂量胰岛素即可引起低血糖。糖尿病病人出现此种情况，需考虑合并原发性肾上腺皮质功能减退症或垂体前叶功能减退症。如先有肾上腺皮质功能减退症，则糖尿病的出现使肾上腺皮质功能减退症加重，甚至诱发危象，因糖尿病使水和钠的丢失加重。在治疗上，应用胰岛素和皮质素都要谨慎，因为前者可诱发低血糖，后者可加重糖尿病，需两种药物合用，并采用适当剂量。

3. 合并妊娠 在妊娠前三个月，如有呕吐等反应，不能口服激素，则应改用肌注制剂，需维持水及电解质平衡，并补充葡萄糖。自妊娠2～3个月起直到分娩前，病人对皮质素的需要量可同于妊娠前，或有所增减。妊娠期因血雌激素水平高，引起皮质激素结合蛋白浓度升高，有较多的皮质激素被蛋白质结合，游离的氢皮质素较少，因而需增加糖皮质激素的剂量，另一方面，胎盘和胎儿肾上腺又能合作产生肾上腺皮质激素，使病人对外源性激素的需要量减少，因而激素剂量需视病人具体情况而定。在分娩时，应当按照手术时处理。

【实验室检查】

（一）血象

可有轻至中度的嗜酸性粒细胞增加，淋巴细胞相对性增加以及正细胞正色素性贫血。

（二）电解质紊乱

可有高血钾、低血钠。高血钾由醛固酮缺乏引起，抗利尿激素升高，引起自由水潴留，钠泵活性降低引起细胞外钠向细胞内转移，由此而形成低血钠。由于脱水及心输出减少及氮质血症可引起尿素氮/肌酐比值升高及轻度的高氯性酸中毒，少数病人可有轻度到中度的高钙血症。

（三）糖代谢紊乱

空腹血糖大多降低，口服葡萄糖耐量试验可显示低平曲线，更为常见的是三小时血糖低于正常，说明病人对内源性胰岛素所致的低血糖不能作出反应。

（四）排泄水负荷试验

由于氢皮质素缺乏，排泄水负荷的能力减弱，在水试验过程中，排尿量降低，而在口服糖皮质激素后重复试验时，可得到明显的纠正。在施行水试验过程中及试验后，应密切观察，如有水中毒现象出现，需立即静脉注射糖皮质类固醇，在试验结束时尿量甚少者，应立即服2片可的松或强的松以利排尿。血钠明显降低者不应作水试验。

（五）尿17-羟皮质类固醇及17-酮类固醇排量

大多数病人低于正常，但部分病人的排量可接近正常或在正常范围内，由于病人残留的肾上腺组织在垂体ACTH兴奋下，可分泌接近正常数量的皮质类固醇，但在应激下，或ACTH兴奋下，类固醇的分泌量不能明显增加。

（六）血尿皮质醇测定

血浆皮质醇多降低，部分病人也可正常，但昼夜节律性变化消失；尿皮质醇低于正常。

（七）ACTH试验

探查肾上腺皮质储备功能，具诊断价值，并可鉴别原发性及继发性肾上腺皮质功能不全，有不同方法：①静脉滴注ACTH 25U，历时8小时，观察尿17-羟和（或）皮质醇变化，正常人在兴奋第一天较对照日增加1～2倍，第二天增加1.5～2.5倍。②快速法，适用于病情较危急，需立即确诊，补充激素的患者。在静注人工合成ACTH（1～24）前及后30分钟测血浆皮质醇，或肌注ACTH（1～24）前及60分钟后测血浆皮质醇，ACTH用量为25U，注后正常人血浆皮质醇增加276～552nmol/L。对于病情较严重，疑有肾上腺皮质功能不全者，同时用静注（或滴注）地塞米松及ACTH，在注ACTH前、后测血浆皮质醇，如此既可开始治疗，又可同时进行诊断检查。为鉴别原发性及继发性肾上腺皮质功能减退，需连续滴注ACTH 3天，前者尿17-羟无明显变化，后者逐日增加。

（八）血浆基础ACTH测定

原发性肾上腺皮质功能减退者明显增高，超过55pmol/L，常介于88～440pmol/L（正常人低于18pmol/L）。而继发性肾上腺皮质功能减退者，在血浆皮质醇降低的条件下，ACTH浓度也甚低。

使用糖皮质激素替代治疗的患者测ACTH前，需停用短效糖皮质激素24小时以上，否则外源性糖皮质激素会反馈抑制垂体分泌ACTH而影响测定的结果。

（九）由于血容量降低，可引起血浆精氨酸加压素（AVP）升高

AVP升高可减少游离水排出，是低钠血症的原因之一，但同时又是防止低血压的一种代偿机制。

（十）醛固酮分泌减少引起血容量不足，并引起血浆肾素活性增加

糖皮质激素不足可引起血管紧张素原水平下降，但血浆中血管紧张素Ⅱ浓度增加。由于血管紧张素Ⅱ在外周的缩血管作用，对慢性肾上腺皮质功能减退症患者血压的维持起重要作用。血管紧张素转换酶水平也升高。

（十一）甲状腺素（T_4）正常或降低，TSH则往往升高

糖皮质激素替代治疗后数月可恢复正常。部分患者可有轻度的高泌乳素血症（50ng/L）及PRL对TSH释放素（TRH）反应增强，在糖皮质激素替代治疗后可恢复正常。

（十二）ECG

高血钾可引起T波高尖、P波低平、QRS波增宽，甚至可引起心房停搏，室内传导阻滞及心室停搏。另外糖皮质激素缺乏本身可引起T波低平、倒置，QT间期延长、QRS波低电压。

（十三）影像学检查

肾上腺结核或其他肾上腺肉芽肿病、转移性癌肿、肾上腺出血等引起的肾上腺皮质功能不足的患者CT扫描可显示肾上腺肿大，头颅CT可显示垂体增大，用激素治疗可恢复正常，垂体增大可能与分泌ACTH的细胞增生有关，极少数情况下，可形成分泌ACTH的腺瘤。

【诊断及鉴别诊断】

本病的诊断依据临床表现及实验室检查。临床症状中具特征性的为皮肤、粘膜色素沉着，其他症状多不具特征性，可见于其他慢性疾病。对于没有色素沉着而怀疑本病者，需有可靠的实验室检查才能诊断。在实验室检查中，血清电解质在未发生危象时，一般无明显异常，糖代谢紊乱有参考意义，但不具特异性。水试验如排尿量显著降低，而在服用皮质素后可明显得到纠正，具有诊断价值，但需知此试验可引起水中毒。

最具诊断价值的检查为ACTH兴奋试验，可显示肾上腺皮质缺乏储备能力，不论其基础皮质类固醇排量是否正常。

本病需和一些伴有色素加深、乏力、消瘦、食欲不振的疾病相鉴别，临床鉴别有时可发生困难，但这些疾病对ACTH兴奋皆有反应，有时滴注ACTH的第一天反应不明显，而在第二天多有反应。本病需与以下一些情况相鉴别：①长期暴露于日光下引起色素沉着，但非暴露部位无色素沉着。②肝硬化，可有色素加深，尿17-酮类固醇可降低。③异位ACTH分泌征群，有色素沉着，由于支气管肺癌等恶性肿瘤所引起，皮质醇增多症的表现可不甚明显，但17-羟皮质类固醇明显高于正常。④药物所致色素改变；重金属（砷、银）、氯丙嗪、阿的平等。⑤硬皮病、皮肌炎。⑥多发性骨纤维结构不良症，可伴色素沉着。⑦糙皮病。⑧慢性肾脏疾病，失盐性肾病。⑨多发性肠息肉，伴有唇、口腔粘膜小片状（直径2～5mm）色素沉着，皮肤也可有色素沉着。⑩黑变病，较多见于女性，面部呈棕灰色色素沉着，以额颞部最为明显，有时可发生在颈部，胸部。⑪血友病，伴色素沉着及糖尿病，需与慢性肾上腺皮质功能减退症伴发糖尿病相鉴别。⑫结核病，恶性肿瘤所致恶病质。

【预后】

如能及早获得正确的诊断及治疗，病情可大为改善，劳动力可有一定程度的恢复，寿限可延长，遇有手术、妊娠等应激情况，也可顺利度过。需使病人对自身的疾病有较详细的了解，根据病情及有无并发症适当调整激素用量，有较重并发症时应住院治疗，并向医务人员说明原患本病，以便采取相应措施。

本病的预后取决于病因及伴发疾病。结核病引起者，在采用积极抗结核治疗后，结核病得到控制，极个别病人可能痊愈，这是由于肾上腺内还残存少量正常皮质组织，逐渐增生而恢复了功能。如本病系恶性肿瘤引起，预后严重。

【治疗】

慢性肾上腺皮质功能减退症的治疗，包括：①基础治疗，②发生应激的治疗，和③发生危象时的治疗。

（一）基础治疗

目的是补充日常状况下生理性剂量的肾上腺皮质激素。一部分病人需同时补充糖皮质激素和潴钠激素。另一部分病人只需补充糖皮质激素即可，但食盐摄入量要充分。

1. 糖皮质激素　以采用氢皮质素最符合生理性，皮质素需在体内经肝脏转变为氢皮质素才能发挥效能，对于肝功能不良者，皮质素的效果不佳，口服氢皮质素的不足之处为血药浓度波动过大，开始阶段过高，至夜间及次晨服药前过低，易出现乏力，有时色素沉着消退不够满意。人工合成的中效制剂如强的松也有效果，但潴钠作用较弱，如果采用，需补充食盐或加用潴钠激素。中效制剂的优点为血药浓度较稳定。

氢皮质素用量每日约20～30mg，如用皮质素则为25～37.5mg，如用强的松则为5～7.5mg。给药方式应接近皮质激素的昼夜分泌规律，清晨服

2/3，下午服1/3，以上所述为每日所需的大致剂量，可根据具体情况适当增减，对氢可的松的需要量和体重、体表面积、劳动强度、肠道激素吸收及激素和血浆蛋白结合状态等因素有关。有糖尿病、肥胖或溃疡病、活动性结核病、精神紊乱者，剂量宜稍减，不足时佐以潴钠激素。

用适量糖皮质激素治疗后，病人体力增强，精力较前充沛，血压有所上升，耐饥能力及对感染等应激的抵抗力增强，排泄水负荷能力增强，体重增加，色素沉着逐渐减轻。

氢皮质素有一定的潴钠作用，在食盐摄入量充分时，可获得满意疗效，但是当钠摄入不足或排出增加时，例如暑天出汗过多时，即不能保持钠的平衡，而需补钠或用潴钠激素。有的病人单用糖皮质激素效果不够满意，需合用潴钠激素。

2. 盐皮质激素　有以下几种制剂：

(1) 9α-氟氢皮质素片剂：每日0.05～0.15mg，清晨一次服。

(2) 去氧皮质酮：①醋酸去氧皮质酮油剂，肌注，每日或每隔日2.5～5mg。②长效制剂：三甲基醋酸去氧皮质酮，为微粒悬液，吸收缓慢，一次注射作用可维持约4周，可每3～4周注射50～100mg。

上述潴钠激素之间的比较，每日口服9α-氟氢皮质素0.2mg，约相当于每日肌注醋酸去氧皮质酮5mg，或每月注射三甲基醋酸去氧皮质酮125mg。

为了避免盐皮质激素的副作用，开始时宜用较小剂量，例如每日口服9α-氟氢皮质素0.05mg或肌注醋酸去氧皮质酮1mg，逐渐加量，并密切观察血压、体重变化，有无浮肿发生，必要时作心电图、心脏X线检查、血细胞压积、血清钠、钾浓度测定。在适量治疗下，血压上升，体重增加，血钠上升至正常，原来心脏较小者可恢复至正常，原来有心电图高血钾表现者可消失。如果过量则出现浮肿、头痛、血压高于正常、心脏过大，甚至心力衰竭。如出现过量的表现，即应停药数天，限制食盐摄入，补充钾盐，必要时用利尿剂，等体内水钠过多现象消失后，再用较小剂量的潴钠激素。

(二) 应激时的治疗

在应激时，需增加激素的补充量，否则将发生危象。

轻的应激如感冒、拔牙、可在基础氢皮质素剂量上，每日增加50mg左右，视情况历时数天，应激过后，渐减至原来基础用量。

在发生胃肠道紊乱，伴有呕吐及/或腹泻时，则应将糖皮质激素改为静脉滴注，剂量较基础增加50mg左右（可用氢皮质素100mg或地塞米松5mg），并静脉补液，补充适量水及电解质。

当发生较重感染或动大手术等严重刺激时，治疗原则和危象相仿。大手术前应使体内有皮质激素储备，可在术前12及2小时各肌注醋酸皮质素100mg，或在手术前一日每8小时肌注琥珀酸氢皮质素75mg、手术时在静脉补液中加氢皮质素100mg，如血压下降，应加快氢皮质素滴入速度，并在100mg滴完后继续应用直到病情好转。手术日每6小时肌注醋酸皮质素50mg，第2、3日可每8小时肌注一次，第4、5日每12小时肌注一次，第6、7日如情况佳，可改为口服，每8小时服氢皮质素20mg或皮质素25mg，以后可递减至基础维持量。以上处理指手术平稳者，如发生并发症，激素剂量即不能如此递减，应在并发症过后再逐步减少。

(三) 危象的治疗

见急性肾上腺皮质功能减退症的治疗。

（许曼音）

参考文献

1. 邝安堃，等主编. 临床内分泌学（上）. 上海科学技术出版社，1979，451～464
2. David N. orth, William J. Kovacs, et al. The Adrenal Cortex in Jean D. Wilson and Daniel W. Foster (eds): William's Textbook of Endocrinology. 8ed, WB Saunders Company, 1992, 520～534
3. Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1994, 41:757～761
4. Vita JA, Silverberg SJ, Goland RS, et al. Clinical clues to the cause of Addison's disease. Am J Med, 1985, 78:461～466
5. Chodosh LA, Daniels GH. Addison's disease. The Endocrinologist, 1993, 16:102
6. Clark AJL, McLoughlin L, Grossman A. Familial glucocorticoid deficiency associated with point mutation in the adrenocorticotropin receptor. Lancet, 1993, 341:461

第三节　皮质醇增多症

皮质醇增多症（hypercortisolism）又称Cushing综合征，是肾上腺皮质分泌过量的糖皮质类固醇（主要是皮质醇）所致。主要临床表现为满月面，多血质外貌，向心性肥胖、皮肤紫纹、痤疮、高血压和骨质疏松等。病因有多种，因垂体分泌ACTH

过多所致者称为 Cushing 病。

本症成人多于儿童，女性多于男性。儿童患者腺癌较多、年龄较大的患儿则以增生多见。成年男性多为肾上腺增生，腺瘤较少。成年女性可患增生或腺瘤，如男性化表现明显者提示为癌。

【病因】

一、垂体分泌 ACTH 过多

ACTH 过多可导致双侧肾上腺增生、分泌大量的皮质醇，为 Cushing 病，最常见者，约占 70%。

垂体病变最多见者为 ACTH 微腺瘤（直径<10mm，蝶鞍 X 片往往无明显异常），约见于 80% 患者，其发病环节于大部分病例在垂体，切除微腺瘤可治愈，其余为下丘脑功能失调，切除微腺瘤后仍可复发。ACTH 微腺瘤并非完全自主性，仍可被大剂量外源性糖皮质激素抑制，也可受 CRH（ACTH 释放素）和/或加压素兴奋。约 10% 患者为 ACTH 大腺瘤，使碟鞍受侵蚀，并可有鞍外伸展。其中一部分为侵袭性，侵犯邻近组织，少数为恶性肿瘤，伴远处转移。

少数病人垂体无腺瘤，而呈 ACTH 细胞增生，可能原因为下丘脑功能紊乱，CRH 分泌过多，或是蝶鞍附近神经系肿瘤或其他部分肿瘤分泌 CRH，此外，有作者提出少数肿瘤起源于垂体残存的中叶细胞，常伴血催乳素升高，用溴隐亭治疗有一定效果。

Cushing 病中由于过量 ACTH 刺激，双侧肾上腺皮质弥漫性增生，主要是产生糖皮质激素的束状带细胞增生肥大，有时分泌雄激素的网状带细胞亦增生。一部分病人呈大结节性增生（macronodular hyperplasia，MNH），结节直径一般在 0.4cm 以上。此类病人的病程较长，发病年龄较弥漫性增生病人约大 10 岁。经证实的 Cushing 病中，约 8%～40% 为 MNH。约 2/3 病人大剂量地塞米松试验不能得到满意抑制；而对外源性 ACTH，约 3/4 病人有反应。体外研究显示肾上腺大结节组织较之同一患者小结节和弥漫性增生组织以及其他 Cushing 病患者增生的肾上腺组织对 ACTH 刺激要敏感得多，只需很低浓度的 ACTH 即可维持皮质醇分泌过多。MNH 的发病机制可能是在长期 ACTH 兴奋下，肾上腺皮质由弥漫性增生转变为大结节性增生，后者逐渐具有一定程度的自主性，不完全依赖 ACTH，或是只需少量的 ACTH 即可维持皮质醇分泌过多。于不同病例，血浆 ACTH 测定可为升高，正常或降低。结节以外的肾上腺组织可为增生，并有少数病人为萎缩，可能反映由依赖 ACTH 发展至一定程度自主性的不同阶段。大多数 MNH 病人需作双侧肾上腺切除术方能奏效。只有小部分垂体切除术可使病情缓解，肾上腺大结节病变减轻。

二、原发性肾上腺皮质肿瘤

可为腺瘤（约占 20%）或腺癌（约占 5%）。这些肿瘤的生长和分泌功能为自主性，不受垂体 ACTH 的控制。肿瘤分泌大量皮质醇，反馈抑制垂体 ACTH 的释放，病人血中 ACTH 降低，瘤外同侧及对侧肾上腺皮质萎缩，此组瘤分泌皮质醇不受外源性糖皮质激素的抑制。对于外源 ACTH 的兴奋，癌一般不起反应，腺瘤有时可起反应甚至达到增生患者的反应水平。

皮质腺瘤：圆形或椭圆形，直径多为 2～5cm，包膜完整，切面呈黄色或褐黄色，均匀状或分叶状。显微镜下见腺瘤含透明细胞和颗粒细胞，部分细胞核异型及深染，多数以颗粒细胞为主。皮质腺癌：一般病史短而生长快，体积大，切面常见出血、坏死，有异型腺癌细胞和核分裂，浸润可穿过包膜，晚期可转移至淋巴结、肝、肺等处。

三、异位 ACTH 综合征

异位 ACTH 综合征是由于垂体以外的癌瘤产生 ACTH，刺激肾上腺皮质增生，分泌过量的皮质类固醇。最常见的是肺癌（约占 50%），其次为胸腺癌和胰腺癌（各约占 10%），其他还有起源于神经嵴组织的瘤、甲状腺髓样癌等。随着对此型认识的提高，发现的病例增多，有的报道达全部 Cushing 综合征患者的 20%。恶性程度较低的肿瘤（如类癌）引起者与垂体性 Cushing 病的鉴别甚为困难。也有报道一些肿瘤可产生 ACTH 释放素（CRH），后者兴奋垂体 ACTH 细胞增生，分泌大量ACTH，再促进肾上腺皮质增生，分泌增加。

四、不依赖 ACTH 的双侧小结节性增生或小结节性发育不良（micronodular dysplasia）

此类患者多为儿童或青年，一部分病人的临床表现同于一般 Cushing 综合征，另一部分为家族性，呈显性遗传，往往伴面、颈、躯干皮肤及口唇、结膜、巩膜着色斑及蓝痣，还可伴皮肤、乳房、心房粘液瘤；睾丸肿瘤；垂体生长激素瘤等，

称为Carney综合征。患者血中ACTH低或测不到，大剂量地塞米松不能抑制。肾上腺正常或轻度增大，两侧含大小结节，由棕黄色到蓝黑色。结节含巨大的嗜酸性细胞，超微结构类似束状带细胞，结节间皮质由萎缩的肾上腺细胞组成。病因不明，可能与某种能刺激类固醇生物合成及肾上腺细胞生长的免疫球蛋白有关。但患者及其家属中未发现其他自身免疫疾病。

病理生理和临床表现

本病的临床表现主要由于皮质醇分泌过多，引起代谢障碍和对感染抵抗力降低所致。

一、脂代谢障碍

面部和躯干脂肪堆积（向心性肥胖）为本病的特征。病人面如满月，胸、腹、颈、背部脂肪甚厚。至疾病后期，因肌肉消耗、脂肪转移，四肢显得相对瘦小，和面部、躯干肥胖形成明显的对比。向心性肥胖的发生机制还不甚明了，可能由于皮质醇一方面动员脂肪，使甘油三酯分解为甘油和脂肪酸，同时阻碍葡萄糖进入脂肪细胞，抑制脂肪的合成；另一方面还能促进糖异生，使血糖增高，兴奋胰岛素分泌而促进脂肪合成。因此，在皮质醇增多症病人中脂肪的动员和合成都受到促进，使脂肪重新分布，形成典型的向心性肥胖。

二、蛋白质代谢障碍

大量皮质醇促进蛋白质分解，抑制蛋白质合成。由蛋白质分解而成的氨基酸进入肝，进行脱氨，给糖异生提供原料。肝外组织中蛋白质的合成也受到抑制，使病体处于负氮平衡状态。临床上出现蛋白质过度消耗的许多现象：皮肤变得菲薄，毛细血管脆性增加，轻微的损伤即可引起淤斑。在腹下侧、臀部、大腿等处，更因脂肪沉积，皮肤弹力纤维断裂，可通过菲薄的皮肤透见微血管的红色，形成典型的紫纹。病程较久者肌肉萎缩，骨质疏松，脊椎可发生压缩畸形，身材变矮，有时呈佝偻、骨折，常易感染。儿童病人生长发育受抑制。

三、糖代谢障碍

大量皮质醇抑制糖利用而促进肝糖异生。进入肝的氨基酸、甘油、脂肪酸及乳酸增多，肝内促进糖异生的酶活性增加，糖异生旺盛使血糖升高。另外，皮质醇还有拮抗胰岛素的作用，减少葡萄糖的利用，因而本病病人对葡萄糖耐量减低，部分病人出现类固醇性糖尿病。

四、电解质紊乱

大量皮质醇有潴钠、排钾作用，但明显的低血钾性碱中毒主要见于肾上腺皮质癌和异位ACTH综合征。在这些病人中，除皮质醇大量分泌外，具盐皮质类固醇作用的脱氧皮质酮（DOC）分泌也增多，加重低血钾。腺瘤一般不产生上述盐皮质类固醇，故甚少发生低钾低氯性碱中毒。低血钾使病人乏力加重，引起肾脏浓缩功能障碍。部分病人因潴钠而有轻度水肿。

五、高血压

在本病中常见，可能和大量皮质醇、脱氧皮质酮等增多有关。此外，病人血浆肾素浓度增高，从而催化产生较多的血管紧张素Ⅱ，引起血压升高。同时，病人常伴有动脉硬化和肾小动脉硬化，因而在治疗后部分病人血压仍不能降至正常。长期高血压可并发左心室肥大、心力衰竭和脑血管意外。

六、对感染抵抗力减弱

长期皮质醇分泌增多使免疫功能减弱，到达炎症区病灶的单核细胞减少，巨噬细胞对抗原的固定、吞噬和杀伤能力减弱；中性粒细胞向血管外炎症区域的移行减少，其运动能力、吞噬作用减弱；抗体的形成也可受到阻抑。在大量皮质醇作用下，细胞内的溶酶体膜保持稳定，也不利于消灭抗原。由于上述原因，病人对感染抵抗力减弱，故皮肤真菌感染多见，且较严重；化脓性细菌感染不容易局限化，可发展成蜂窝组织炎、菌血症、败血症。病人在患感染后，炎症反应往往不显著，发热不高，易于漏诊而造成严重后果。

七、造血系统及血液改变

皮质醇刺激骨髓，使红细胞计数和血红蛋白含量偏高，加以病人皮肤变薄，故面容呈多血质。大量皮质醇使白细胞总数及中性粒细胞增多，但促使淋巴组织萎缩、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞的再分布，这两种细胞的绝对值和白细胞分类中的百分率均减少。

八、性功能障碍

女病人由于肾上腺雄激素产生过多以及雄激素和皮质醇对垂体促性腺激素的抑制作用，可发生多

囊卵巢。大多出现月经减少、不规则或停经，轻度脱毛，痤疮常见，明显男性化（乳房萎缩、生须、喉结增大、阴蒂肥大）者少见，但如出现，要警惕为肾上腺癌。男病人性欲可减退，阴茎缩小，睾丸变软。此与大量皮质醇抑制垂体促性腺激素有关。

九、神经、精神障碍

病人常有不同程度的精神、情绪变化，如情绪不稳定、烦躁、失眠，严重者精神变态，个别可发生类偏狂。

十、皮肤色素沉着

异位 ACTH 综合征病人，因肿瘤产生大量 ACTH、β-LPH、N-POMC，其内均含有促黑素细胞活性的肽段，故皮肤色素明显加深，具有诊断意义。重症垂体性 Cushing 病患者皮肤色素也可较深。

十一、其他

由于脂代谢紊乱和凝血功能异常，患者易发生动静脉血栓，使心血管并发症发生率增加。垂体部位的巨大肿瘤，可引起肿瘤局部占位的临床表现如头痛、视力障碍等。

诊断和鉴别诊断

一、诊断依据

（一）临床表现

有典型症状体征者，从外观即可作出诊断，但早期的以及不典型病例，可无明显特征性变化，而以某一系统症状，如神经症状为主要表现。

（二）一般生化检查

糖耐量减退常见，并伴有高胰岛素血症，但明显的糖尿病较少见，糖尿病多见于有家族史的患者。血胆固醇、甘油三酯轻度升高，电解质多正常，于异位 ACTH 综合征和肾上腺癌患者，可见低血钾、碱中毒。钙磷代谢多正常，但有部分患者可出现高尿钙。血常规示血红蛋白处于正常高限，白细胞数增多，淋巴细胞数减少，嗜酸性粒细胞可减少，部分患者可有Ⅴ因子、Ⅷ因子和凝血酶原浓度升高。

（三）激素分泌异常

主要表现为皮质醇分泌增多，失去昼夜分泌节律，且不能被小剂量地塞米松抑制。①尿 17-羟皮质类固醇（17-羟）在 55μmol/24h（20mg/24h）以上，尤其是在 70μmol/24h（25mg/24h）以上时，诊断意义更大；②尿游离皮质醇多在 304nmol/24h（110μg/24h）以上（正常成人尿排泄量为 130～304nmol/24h，均值为 207±44nmol/24h），因其能反映血中游离皮质醇水平，且少受其他因素干扰，诊断价值优于尿 17-羟；③小剂量地塞米松抑制试验：每 6 小时口服地塞米松 0.5mg，或每 8h 服 0.75mg，连服 2 天，第二天尿 17-羟不能被抑制到对照值的 50％以下，或游离皮质醇不能抑制在 55nmol/24h（20μg/24h）以下；（血浆皮质醇正常成人早晨 8 时均值为 276±66nmol/L（10±2.4μg/dl）（范围165～441nmol/L，6～16μg/dl）；下午 4 时均值为 129.6±52.4nmol/L（4.7±1.9μg/dl）（范围55～248nmol/L，2～9μg/dl）；夜 12 时均值为 96.5±33.1nmol/L（3.5±1.2μg/dl）（范围55～138nmol/L，2～5μg/dl）。本病患者血浓度早晨高于正常，晚上不明显低于清晨（表示正常的昼夜节律消失）；或午夜服地塞米松 1mg，次晨血皮质醇不受明显抑制。

二、病因诊断

不同病因所致的皮质醇增多症，其临床表现及实验室检查结果各不相同，对库欣综合征病因的诊断甚为重要，因不同病因治法不同，现将不同病因所致 Cushing 综合征的特点分述如下：

（一）垂体性 Cushing 病

本型患者起病较隐匿，病情进展缓慢，多毛不严重，男性化表现少见，色素沉着不严重。实验室检查除 Cushing 综合征共同具有的特点外（皮质醇分泌过多、昼夜节律消失、不被小剂量地塞米松抑制），尚有以下特点：

1. 血 ACTH 分泌　昼夜节律消失，通常清晨正常或略高于正常，入睡后 1 小时则明显高于正常。

2. 大剂量地塞米松抑制试验　本型患者垂体 ACTH 的分泌对糖皮质激素负反馈的抵抗只是相对的，因此当外源糖皮质激素剂量加大后（如 8mg/日），大部分患者垂体 ACTH 的分泌受到抑制，少数严重的库欣病患者大剂量地塞米松不能抑制。对临床上非常怀疑库欣病而 8mg 地塞米松又不能抑制的患者，必要时可适当增加剂量，只要 ACTH 及皮质醇能被抑制就支持本型的诊断。但需注意，地塞米松经肝脏代谢后可以 17-羟类固醇的形式从尿中排泄，因此，当行较大剂量地塞米松抑制试验

时，以尿游离皮质醇作为监测指标较好，它不受外源地塞米松的影响。

3. 美替拉酮试验 本型患者服美替拉酮后，尿17-羟较基础值增加2～4倍甚至更高，其机理是垂体微腺瘤或增生的垂体对皮质醇降低敏感，当美替拉酮阻断皮质醇的合成后，血皮质醇浓度降低致使垂体ACTH分泌增加并使皮质醇合成前体物质（主要是11-脱氧皮质醇）合成增加，并以17-羟形式从尿中排泄。

4. 赖氨酸加压素（LVP）和/或CRH兴奋试验 本型患者静脉注射LVP或CRH后，可见ACTH分泌增加，以此可以鉴别Cushing病（尤其是ACTH基础值低的Cushing病）同其他病因所致的库欣综合征，约5%～10%的库欣病患者可对CRH不反应，但这些病人大多对LVP反应，联合应用CRH和LVP兴奋试验，可基本排除假阴性结果。

5. 影像学检查

（1）垂体及蝶鞍摄片常无异常发现，仅少数大腺瘤可见蝶鞍扩大，高分辨率的CT约可检出50%的ACTH瘤呈近似圆形的低密度影，有时仅有间接征象如鞍隔膨隆、垂体柄偏移等。磁共振（MRI）对ACTH瘤的敏感性可达77%，T1加权上，ACTH瘤为低回声信号，用造影剂）（钆DT-PA）增强后，肿瘤显影更清晰，且对侵及两侧静脉窦的肿瘤分辨更佳。

（2）肾上腺：在CT或MRI上可见双侧肾上腺正常或轻度增大，肾上腺形态可发生变化，边缘膨隆，部分患者可有双侧大结节，有时大结节以一侧为主，致两侧肾上腺不对称，使人误以为腺瘤，这时需仔细观察对侧肾上腺是否萎缩，如是，则支持腺瘤诊断。此外，肾上腺碘化胆固醇扫描也有助于鉴别腺瘤和伴大结节的库欣病，于前者，为肿瘤侧肾上腺显影，于后者，则为双侧显影（尽管可不对称）。

（二）异位ACTH综合征

本型临床上可表现为高血压、水肿、低血钾、色素沉着、肌无力（近端肌为主），糖耐量减退。上述症状可在短时间内出现，病情进展迅速，典型的Cushing综合征征象少见，而肿瘤本身征象明显，伴全身情况改变，如厌食、消瘦、贫血等，恶性程度较低的肿瘤，如支气管、胸腺及胰腺类癌、甲状腺髓样癌等，临床表现及实验室检查与Cushing病相似，易造成误诊。异位ACTH综合征实验室检查结果特点如下：

1. 血浆ACTH浓度 通常较Cushing病患者更高，但其值与Cushing病有较大程度的重叠。此外，由于POMC成熟障碍，可致LPH/ACTH比值升高（往往>5）。

2. 皮质醇分泌 不被大剂量地塞米松抑制，但在某些胸腺类癌和支气管类癌中可被抑制，这时需行影像学检查或岩下窦静脉插管测ACTH以鉴别库欣病和异位ACTH综合征。

3. 通常异位分泌ACTH的肿瘤不会对血中皮质醇浓度降低起反应，但在某些情况下，由于肿瘤进展较快，高皮质醇血症出现的时间较短，垂体ACTH的分泌尚未被完全抑制，这时服用甲吡酮后血皮质醇浓度降低可刺激垂体ACTH分泌增加并引起17-羟排出增加。

4. CRH及其AVP兴奋试验 于大多数异位ACTH者无反应，少数可有反应，主要见于支气管类癌。

5. ACTH兴奋试验 同Cushing病患者一样，异位ACTH征患者有双侧肾上腺增生，对ACTH反应性增加，少数ACTH浓度特别高的患者，因其对肾上腺皮质的刺激已达最大限度，故再注射外源ACTH后无反应。

6. 影像学检查 于多数患者，胸部X摄片或CT扫描可发现肿瘤影，肾上腺在CT或MRI上呈双侧弥漫性增生。大结节样改变少见，可能是因为多数异位ACTH肿瘤进展迅速，未有足够时间形成结节。支气管类癌有时肿瘤甚小，即使用高分辨率的CT也较难发现。异位ACTH患者通常垂体无明显异常。

近年发现类癌及胰腺内分泌肿瘤细胞表面可异常表达生长抑素受体，因此，用同位素标记的生长抑素类似物奥曲肽（octreotide）进行扫描，对这些肿瘤的定位有一定帮助。

7. 肿瘤标志物质 某些异位ACTH患者可有癌胚抗原、降钙素、血清素、5-羟吲哚乙酸（5-HIAA）升高，这些物质的测定对原发肿瘤的诊断和治疗后随访有一定帮助。

（三）肾上腺肿瘤

于腺瘤患者，高皮质醇血症所致的临床症状多逐渐出现，多毛及雄激素过多症状少见，无色素沉着；腺癌患者病情发展较快，雄激素过多症状明显，大的癌肿甚至可扪及，患者可有腹部、腰部、背部疼痛，其实验室检查结果特点如下：

1. 血ACTH降低，甚至测不到。

2. 腺瘤患者，血、尿硫酸脱氢表雄酮

(DHEAS) 和尿 17-酮正常或略升高，腺癌患者，两者均可显著升高。

3. 皮质醇分泌不被大剂量地塞米松抑制。

4. 甲吡酮试验 在所有腺癌及大部分腺瘤患者，17-羟明显下降，这是由于垂体 ACTH 的分泌在长期高皮质醇血症的作用下被完全抑制，因此肿瘤以外的肾上腺组织萎缩，在血皮质醇浓度降低的情况下无法使皮质醇的合成代偿性增加。

5. CRH 及 AVP 兴奋试验 多数患者无反应，这是由于高皮质醇血症可抑制垂体对 CRH 和 AVP 的反应，少数早期的患者，由于皮质醇浓度升高不显著，升高时间不长，垂体的反应性尚未被完全抑制，可对 CRH 或 AVP 反应。

6. ACTH 兴奋试验 腺癌患者无反应，腺瘤患者约半数可对 ACTH 反应。

7. 影像学检查 大多数肾上腺肿瘤可被高分辨率的 CT 或 MRI 显示出来。腺瘤多呈圆形，边界清，直径多小于 3cm，质地均匀，对侧肾上腺及同侧瘤外肾上腺组织多萎缩；腺癌往往体积更大，形状不规则，质地不均匀，可见低密度影及钙化灶。造影后，有时可见坏死灶。放射性碘化胆固醇扫描敏感性不如 CT 及 MRI，腺瘤多数显影，腺癌组织往往不能有效摄取胆固醇，故常不显影。相反，某些肾上腺无功能肿瘤却可显影，需注意鉴别。

不同病因引起的皮质醇增多症的鉴别见表 16-4-3。

表 16-4-3 不同病因所致皮质醇增多症的实验室及影像学检查鉴别诊断

	垂体性 Cushing 病	肾上腺皮质腺瘤	肾上腺皮质癌	异位 ACTH 综合征
尿 17-羟（μmol/24h）	一般中度增多，约 55～83μmol	同 Cushing 病	明显增高，约 110～138μmol	较肾上腺癌更高
尿 17-酮（μmol/24h）	中度增多，69μmol 左右	可为正常或增高	明显增高，可达 173μmol 以上	明显增高，173μmol 以上
大剂量地塞米松抑制试验①	多数能被抑制 少数不能被抑制	不能被抑制	不能被抑制	不能被抑制 少数可被抑制
血浆 ACTH 测定	清晨略高于正常，晚上不像正常那样下降	降低	降低	明显增高，低度恶性者可轻度增高
CRH 兴奋试验②	正常反应或过度反应	无反应	无反应	无反应，少数有反应 有反应，少数异位
ACTH 兴奋试验③	有反应，高于正常	约半数无反应半数有反应	绝大多数无反应	ACTH 分泌量特别大者无反应
美替拉酮试验④	有反应，常高于正常	一般无反应 少数有反应	无反应	部分有反应 部分无反应
低血钾性碱中毒	严重者可有	无	常有	常有
蝶鞍 X 片	小部分病人蝶鞍扩大	不扩大	不扩大	不扩大
蝶鞍区断层摄片，CT 扫描，磁共振成像	大多示微腺瘤 少数示大腺瘤	无垂体瘤表现	无垂体瘤表现	无垂体瘤表现
放射性碘化胆固醇肾上腺扫描	两侧肾上腺显像，增大	瘤侧显像，增大	瘤侧显像，或不显影	两侧显像，增大
肾上腺超声检查，CT 扫描，磁共振成像	两侧肾上腺增大	显示肿瘤	显示肿瘤	两侧肾上腺增大

注：①每次 2mg，每 6h 口服一次，连续 2 天，第 2 天尿 17-羟降至对照值的 50% 以下，表示被抑制。
②静注 CRH 100μg 后，在数小时内测血浆 ACTH，正常人明显上升。
③ACTH 25U，溶于 5% 葡萄糖液 500ml 中，静脉滴注 8h，共 2 天，正常人滴注日的尿 17-羟及尿游离皮质醇较基础值增加 1 倍以上。
④美替拉酮每日 2～3g，分次口服，连续 2 天，第 2 天或停药后第 1 天尿 17-羟或 17-生酮类固醇较对照值增加一倍以上，表示有反应。

三、鉴别诊断

本病易与单纯性肥胖症相混淆，因部分肥胖症病人可有类似皮质醇增多症的一些表现，如高血压、糖耐量减低、月经少或闭经，腹部可有条纹（大多数为白色，有时可为淡红色，但较细），可有痤疮、多毛，尿 17-羟排量可高于正常；另一方面，早期、较轻的皮质醇增多症病人，可不呈现典型的表现。二者有时不易鉴别。但在多数肥胖症病人，尿 17-羟虽升高，一般可被小剂量地塞米松所抑制，

血皮质醇昼夜节律保持正常，可助鉴别。Ⅱ型糖尿病者亦常见高血压、肥胖、糖耐量减低、尿17-羟偏高等，但无Cushing综合征的临床表现，且血浆皮质醇的昼夜节律维持正常。酗酒兼有肝损害者可出现假性Cushing综合征，包括临床症状，血、尿皮质醇分泌增高，不能被小剂量地塞米松抑制，在戒酒一周后，生化异常即消失。抑郁症患者尿游离皮质醇、17-羟、17-酮可增高，也不能被地塞米松正常地抑制，但无Cushing综合征的临床表现。

治 疗

应根据不同的病因作相应的治疗，垂体性Cushing病的治疗可从垂体、肾上腺两方面着手，可根据患者具体情况选择适当治疗手段。

一、垂体性Cushing病

(一) 经蝶垂体手术

为治疗本病的首选疗法。尤其对术前影像学检查已找到肿瘤并明确定位者，手术成功率较高，而对肿瘤较小，术前影像学检查未能明确定位者，可行手术探查，其中约90%的患者可找到肿瘤。这些患者肿瘤摘除后即可治愈。对手术时未发现微腺瘤的患者，如无生育要求，可切除80%～90%的垂体，仅留一小部分和垂体柄相连的垂体组织，对于向鞍上扩展的肿瘤，手术亦有可能完全切除，但若累及硬膜，则完全切除较困难，经有经验的神经外科医生作手术，垂体微腺瘤的手术根治率约在80%～90%，而大腺瘤则在50%左右。经蝶手术特点为手术创伤小，并发症少。分泌ACTH的微腺瘤切除后可发生暂时性垂体肾上腺皮质功能不足，需补充糖皮质激素，直至垂体-肾上腺功能恢复正常。有时替代治疗的时间可长达12个月。对手术疗效的评估，可在激素替代治疗改成维持量时，在上一顿口服氢可的松后24小时测清晨8时血皮质醇及ACTH浓度。通常手术成功的患者血皮质醇降至140mmol/L (5μg/dl) 以下，ACTH降至2pmol/L (10pg/ml) 以下，若术后血皮质醇仍在正常水平，即使较术前明显下降，亦提示手术不完全、复发的可能性较大。

(二) 垂体放射治疗

如经蝶手术未能发现并摘除垂体微腺瘤、或因某种原由不能作垂体手术者，可行垂体放射治疗，通常青少年患者及年龄小于40岁的成年患者疗效较好。垂体放射治疗的优点是可保留垂体及肾上腺功能，缺点是起效较慢（6～18个月），在起效前，需用药物控制肾上腺皮质激素分泌过度，对病情严重者，单用垂体放疗往往不能控制病情，需行双侧肾上腺全切，术后加用垂体放疗，否则易发生Nelson综合征。垂体照射用直线加速器疗效较好，但垂体功能不足发生率亦较高。近年，随着立体定位技术的发展，伽马刀被用于垂体肿瘤的治疗。理论上讲，伽马刀可使用较大的剂量，对周围组织的损伤较小，副作用较少，但其疗效仍有待进一步临床验证。

(三) 手术治疗

对垂体大腺瘤患者，需作开颅手术治疗，尽可能切除肿瘤，但往往不能完全切除，为避免复发，可在术后辅以放射治疗。

(四) 影响神经递质的药物可作辅助治疗

对于催乳素升高者，可试用溴隐亭治疗。此外，还可用血清素拮抗剂赛庚啶，γ-氨基丁酸促效剂丙戊酸钠治疗本病以及Neslon综合征，可取得一些效果。

二、异位ACTH综合征

应尽可能手术切除肿瘤。对无法手术根治的患者可用化疗或放疗。同时尽快用药物控制高皮质醇血症。可先选用氨基导眠能、酮康唑、甲吡酮单用或合用。通常用药后短时间内可出现肾上腺皮质功能不足，故在药物治疗开始时即应合用糖皮质激素替代治疗。部分患者用药一段时间后可出现药物失效，这时增加剂量可能重新出现疗效，若仍无疗效，可加用小剂量O，P'-DDD (1～3g/d)。部分患者作出诊断时并未找到肿瘤，这时可用药物控制高皮质醇血症，并定期复查CT或MRI直至肿瘤被发现。

三、肾上腺腺瘤

经检查明确腺瘤部位后、手术切除可获根治。腺瘤大多为单侧性，术后为了促进对侧萎缩的肾上腺较快地恢复功能，应在激素替代治疗的同时，每日肌肉注射长效ACTH60～80U，两周后逐渐减量，每隔数日可减少10U。如萎缩侧肾上腺反应欠佳，需较长期使用氢可的松或可的松作替代治疗，前者每日约20～30mg，后者每日约25～37.5mg。在肾上腺功能逐渐恢复时，替代治疗的剂量也随之递减，大多数病人能于3个月至一年内逐渐停用替代治疗。

四、肾上腺腺癌

应尽可能早期作手术治疗，但即使手术时将肿瘤完全切除，术后影像学检查及激素测定均无残留征象，仍可能有微小的转移病灶（至肝、肺或其他部位）。肾上腺腺癌的平均存活期在14个月至3年，老年病人预后较差。对无法根治或术后复发的癌肿，可用O，P'-DDD，剂量为最大可耐受量（10～20g/d），用药后肿瘤可暂时缩小，但不能达到根治目的。未转移的癌术后用O，P'-DDD可延迟或预防转移的发生。其它阻滞肾上腺皮质激素合成的药物可与O，P'-DDD同时使用，以改善临床症状。

五、不依赖ACTH的双侧小结节性增生

双侧肾上腺全切治愈率几乎可达100%，术后只需给予常规剂量的肾上腺皮质激素替代治疗即可完全避免Nelson综合征的发生。此点与依赖ACTH的肾上腺结节性增生完全不同。对手术有禁忌证的患者可采用药物治疗，如甲吡酮、氨基导眠能、酮康唑、O，P'-DDD等，少数患者药物治疗后可长期缓解，大多数患者停药后复发。

阻滞肾上腺皮质激素合成的药物，有以下数种：①双氯苯三氯乙烷（O，P'-DDD）：可使肾上腺皮质束状带及网状带萎缩、出血、细胞坏死，但不影响小球带。开始每天2～6g，分3～4次口服，在治疗一个月后，大部分病人的尿17-羟、17-酮类固醇排量下降。如疗效不明显，可增至每日8～10g，继续服用4～6周，直到临床缓解或达到最大耐受量，以后再减少至无明显副作用的最大维持量。用药期间为避免肾上腺皮质功能不足，可适当补充糖皮质类固醇，因O，P'-DDD对外源性类固醇代谢也有影响，故补充量应比正常替代量稍大。此药副作用有食欲不振、恶心、嗜睡、眩晕、头痛、乏力等。②美替拉酮（Su 4885，metyrapone或metopyrone）：能抑制肾上腺皮质11β-羟化酶，从而抑制皮质醇的生物合成，每天2～6g，分3～4次口服，可降低血皮质醇含量，使症状缓解。此药副作用较少，可有食欲减退、恶心、呕吐等。用此药后，形成大量的11-脱氧皮质醇等中间产物，以致尿中17-生酮类固醇或17-羟排量显著增加，故观察疗效需以血皮质醇为指标。③氨鲁米特（amino-glutethimide）：此药能抑制胆固醇转变为孕烯醇酮，故皮质激素的合成受阻，对肾上腺癌不能根治的病例有一定疗效，每日用量0.75～1.0g，分次口服。④酮康唑（ketoconazole）：可使皮质类固醇产生量减少，开始时每日1000～1200mg，维持量每日600～800mg，此药有一定毒性，治疗过程中需观察肝功能，少数病人可出现严重肝功能损害。用此药后睾酮的合成也可减少，但另一方面也可由于减少了皮质醇的分泌，减轻了对垂体促性腺激素的抑制，睾酮的分泌也可稍增加。

皮质醇增多症病人进行肾上腺瘤或增生切除手术前后的处理：因病人原来血浆皮质醇的水平甚高，一旦切除分泌激素的瘤或增生的肾上腺，皮质醇分泌量锐减，有发生急性肾上腺皮质功能不全的危险，故手术前后需要妥善处理。于手术前12h及2h各肌注醋酸可的松100mg（每侧臀部50mg）。手术时静脉滴注氢可的松100～200mg，切除肿瘤或肾上腺前缓慢滴注，切除后加快滴速。当日共静脉滴注200～300mg，同时肌肉注射醋酸可的松每6小时50mg；醋酸可的松在第二、三日减为每8h一次，第四五日减为每12h一次，每次50mg肌肉注射，以保持血液中激素量比较稳定，必要时再加氢可的松静脉滴注。以后，糖皮质类固醇改为口服维持量。剂量和疗程应根据疾病的病因，手术后临床状况及肾上腺皮质功能检查决定。

预　　后

经有效治疗后，病情可望在数月后逐渐好转，向心性肥胖等症状减轻，尿糖消失，月经恢复，甚至可受孕，精神状态也有好转，血压下降。如病程已久，肾脏血管已有不可逆的损害，则血压不易下降到正常。癌的疗效取决于早期发现及能否完全切除。腺瘤如早期切除，预后良好，增生型病人治疗后的疗效不一，应定期观察有无复发，或有无肾上腺皮质功能不足。如病人皮肤色素沉着逐渐增深，提示有Nelson综合征的可能性。

（骆天红　许曼音）

参考文献

1. 邝安堃等，主编．临床内分泌学（上）．上海科学技术出版社，1979，387～408

2. Beker KL. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 2ed, Philadelphia: Lippincott JB. 1995, 667～681

3. Mosnier-Pudar H, Guillaume B, Billaud L. Encyclopedie Medico Chirurgicale, editions techniques. Paris, 1994,

10-015-B-10

4. Wilson JD, Foster DW. Williams Textbook of Endocrinology. 8ed, Philadelphia: Saunders WB, 1992: 537~564
5. Danese RD, Aron DC. Cushing's Syndrome and Hypertension. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 1994, 23:299
6. Findlay JC, et al. Familial Adrenocorticotropin-Independent Cushing's Syndrome with Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1993, 76:189
7. 陆召麟、郭爱丽、曹瑛，等. 经蝶窦垂体瘤切除术治疗Cushing病的疗效观察. 中华内分泌代谢杂志. 1996, 12(1):3~5
8. 崔贤德、王圣祥、施钰，等. 皮质醇增多症诊断评估—附113例临床分析. 上海医学, 1994, 17(5): 272~274

第四节 原发性醛固酮增多症

醛固酮增多症分为原发性和继发性两大类。原发性醛固酮增多症（原醛症）是由于肾上腺皮质肿瘤或增生，醛固酮分泌增多，导致水钠潴留，体液容量扩张而抑制了肾素-血管紧张素系统；继发性醛固酮增多症的病因在肾上腺外，乃因有效血容量降低，肾血流量减少等原因致肾素-血管紧张素-醛固酮系统功能亢进。过多的血管紧张素Ⅱ兴奋肾上腺皮质球状带，于是醛固酮分泌过多。本节主要叙述原发性醛固酮增多症，此病多见于成人，女性较男性多见，约占高血压病人中0.4%~2.0%。

【病因和病理】

（一）醛固酮瘤

最多见，约占原发性醛固酮增多症的60%~90%，多为一侧腺瘤，直径多在3cm以下，大多介于1~2cm，包膜完整，切面呈金黄色，由大量透明细胞组成，在电镜下，瘤细胞线粒体嵴呈小板状，显示小球带细胞的特征。极少数为双侧腺瘤。醛固酮瘤的成因不明，患者血浆醛固酮浓度与血浆ACTH的昼夜节律呈平行，而对血浆肾素的变化无明显反应。

（二）特发性醛固酮增多症（特醛症）

本症为成人原发性醛固酮增多症第二多见的类型，约占10%~40%。双侧肾上腺小球带增生，有时伴结节。病因还不明确，有以下可能因素：①血管紧张素Ⅱ的作用被加强，在静滴血管紧张素Ⅱ后，醛固酮分泌增多的反应较正常人和醛固酮瘤患者为强。于特醛症患者，血管紧张素转换酶抑制剂可使醛固酮分泌减少，高血压减轻，低血钾上升，而于醛固酮瘤患者，作用不明显。②促进醛固酮分泌的因子：ACTH前体物（POMC）N端肽的一个片段，即人赖氨酸-γ3-MSH（促黑素细胞素），为一糖化肽段（50~76位）可兴奋醛固酮分泌，作用较ACTH为强，特醛症患者可测得高浓度的免疫活性γ-MSH，而醛固酮瘤患者浓度甚低。此外，尿中曾测出可兴奋醛固酮分泌的糖蛋白，分子量介于4100~36 000，人尿、血、垂体中皆可测到，在切除垂体后降低，此物于特醛症患者明显增高，还发现特醛症患者血中β-内啡肽浓度也升高。以上研究提示特醛症中垂体释放兴奋醛固酮的因子。③血清素拮抗药噻庚啶可使特发性醛固酮增多症患者醛固酮分泌减少，提示在本型中存在着经血清介导的兴奋醛固酮分泌的因素。

（三）原发性肾上腺增生及肾素反应性腺瘤

原发性增生所致原发性醛固酮增多症较少见，其特点是病理变化为双侧性肾上腺结节样增生，并常有一较大的结节，而在病理生理上却不同于伴肾上腺增生的特发性醛固酮增多症，而类似腺瘤。对兴奋肾素-血管紧张素系统的试验（如直立体位，限钠摄入，注射利尿剂等）及抑制性试验（如高钠负荷等）均无反应，有提出此可能为腺瘤的早期阶段，极少数病人只有单侧肾上腺增生，切除后可治愈。

在产生醛固酮腺瘤中，有一种特殊类型，称为肾素反应性腺瘤，此种腺瘤在立位动态试验中，反应不同于一般醛固酮腺瘤，而同于特发性增生型原醛症，即站立位所引起的血浆肾素变化使血醛固酮明显升高。因而在原发性醛固酮增多症的病因诊断中，应结合动态试验与影像学检查一起考虑以作出正确的结论。

（四）醛固酮癌

少见，为分泌大量醛固酮的肾上腺皮质癌，往往还分泌糖皮质类固醇、雄激素。肿瘤体积大，直径多在5cm以上，切面常显示出血，坏死。肿瘤的恶性性质在细胞学上常难以确定，转移病灶的存在得以确诊。

（五）异位的分泌醛固酮的肿瘤

少见，可发生于肾内的肾上腺残余或卵巢肿瘤。

（六）糖皮质类固醇可抑制性醛固酮增多症（GRA）

多于青少年期起病，可为家族性或散发性，家族性者以常染色体显性方式遗传。肾上腺呈大、小结节性增生，其血浆醛固酮浓度与ACTH的昼夜节律平行，用生理替代性的糖皮质类固醇数周后可使醛固酮分泌量、血压、血钾恢复正常。近年证实本病的发病机制是同源染色体间遗传物质发生不等交换，产生一种11β-羟化酶-醛固酮合成酶嵌合体，11β-羟化酶5′端调节区与醛固酮合成酶的编码相融合。已知编码11β-羟化酶与醛固酮合成酶的基因皆位于第8号染色体上，二者编码区的DNA有95%相同。正常时醛固酮合成酶在肾上腺小球带表达，11β-羟化酶-在束状带表达，后者受ACTH兴奋性调控。上述嵌合型基因的形成导致醛固酮合成酶在束状带异位表达，并受ACTH的调控。

【病理生理】

本症的主要临床表现是由于大量醛固酮潴钠、排钾所引起。钠潴留导致细胞外液扩张，血容量增多，血管壁内及血循环钠离子浓度增加，醛固酮还加强血管对去甲肾上腺素的反应，引起高血压。细胞外液扩张达一定程度后，引起体内排钠系统的反应，肾近曲小管重吸收减少，心房利钠肽分泌增多，促进钠的排泄，从而代偿了大量醛固酮的潴留作用，使钠代谢达到近乎平衡的状态，不再继续潴钠，因而避免了细胞外液的进一步扩张和出现水肿、心力衰竭。此种在大量醛固酮作用下不出现显著的潴钠，称为对盐皮质激素的“脱逸”现象。大量醛固酮引起失钾，出现一系列因缺钾而引起的神经、肌肉、心脏及肾的功能障碍。细胞内大量钾离子丢失后，钠、氢离子由细胞内排出的效能降低，细胞内钠、氢离子增加，细胞内pH下降，细胞外液氢离子减少，pH上升呈碱血症。在一般常见的其他原因（如厌食、呕吐、腹泻）引起缺钾时，肾小管上皮细胞内钾减少，于是肾远曲小管处Na^+与H^+交换占优势，Na^+与K^+交换减弱，尿呈酸性。而在原发性醛固酮增多症中虽然肾小管上皮细胞内缺钾，但在醛固酮作用下，继续失钾潴钠，故Na^+与K^+交换仍被促进，于是尿不呈酸性，而呈中性，甚至碱性，但细胞内氢离子增多而呈酸性。碱中毒时细胞外液游离钙减少，加上醛固酮促进尿镁排出，故可出现肢端麻木和手足搐搦。

【临床表现】

原醛症的发展可分为以下阶段：①早期，仅有高血压期，此时无低血钾症状，醛固酮分泌增多及肾素系统受抑制，导致血浆醛固酮/肾素比值上升，利用此指标在高血压人群中进行筛查，可能发现早期原醛症病例；②高血压、轻度钾缺乏期，血钾轻度下降或呈间歇性低血钾或在某种诱因下（如用利尿剂）出现低血钾；③高血压，严重钾缺乏期，出现肌麻痹。

原发性醛固酮增多症的主要临床表现如下：

（一）高血压

为最常出现的症状，一般不呈恶性演进，少数可表现为恶性进展，随着病情进展，血压渐高，大多数在22.6/13.3kPa（170/100mmHg）左右，高时可达28/17.3kPa（210/130mmHg）。

（二）神经肌肉功能障碍

1．肌无力及周期性麻痹　甚为常见，一般说来，血钾愈低，肌肉受累愈重。常见诱因为劳累，或服用氢噻嗪、呋塞米等促进排钾的利尿药。麻痹多累及下肢，严重时累及四肢，也可发生呼吸、吞咽困难。麻痹时间短者数小时，长者数日或更久，补钾后麻痹即暂时缓解，但常复发。

2．肢端麻木，手足搐搦　在低钾严重时，由于神经肌肉应激性降低，手足搐搦可较轻或不出现，而在补钾后，手足搐搦变得明显。

（三）肾脏表现

1．因大量失钾，肾小管上皮细胞呈空泡变性，浓缩功能减退，伴多尿，尤其夜尿多，继发口渴、多饮。

2．常易并发尿路感染。

（四）心脏表现

1．心电图呈低血钾图形　Q-T间期延长，T波增宽，降低或倒置，U波明显，T、U波相连成驼峰状。

2．心律失常　较常见者为过早搏动或阵发性室上性心动过速，最严重时可发生心室颤动。

（五）其他

儿童患者有生长发育障碍，与长期缺钾等代谢紊乱有关。缺钾时胰岛素的释放减少、作用减弱，可出现糖耐量减低。

【实验室检查】

（一）血、尿生化检查

1．低血钾　大多数病人血钾低于正常，一般在2～3mmol/L，严重者更低。低血钾往往呈持续性，也可为间歇性，少数病人血钾正常。

2．高血钠　血钠一般在正常高限或略高于正常。

3．碱血症　血pH和CO_2结合力为正常高限或略高于正常。

4．尿钾高　在低血钾条件下（低于3.5mmol/

L)，每日尿钾仍在25mmol以上。

5. 尿钠排出量较摄入量为少或接近平衡。

（二）尿液检查

1. 尿pH为中性或偏碱性；

2. 尿常规检查可有少量蛋白质；

3. 尿比重较为固定而减低，往往在1.010～1.018之间，少数病人呈低渗尿。

（三）醛固酮测定

1. 尿醛固酮排出量　正常人在普食条件下，均值为21.4nmol/24h，范围9.4～35.2nmol（放免法），本症中高于正常。

2. 血浆醛固酮　正常人在普食条件（含Na^+ 160mmol，K^+ 60mmol/d）平衡7天后，上午8时卧位血浆醛固酮为413.3±180.3pmol/L，病人明显升高。

醛固酮分泌的多少与低血钾程度有关，血钾甚低时，醛固酮增高可不太严重，此因低血钾对醛固酮的分泌有抑制作用。在补钾后，血尿醛固酮增高可更为明显。

（四）肾素、血管紧张素Ⅱ测定

患者血肾素、血管紧张素Ⅱ基础值降低，有时在可测范围之下。正常参考值前者为0.55±0.09pg/（ml·h），后者为26.0±1.9pg/ml。经肌肉注射呋塞米（0.7mg/kg体重）并在取立位2h后，正常人血肾素、血管紧张素Ⅱ较基础值增加数倍，兴奋参考值分别为3.48±0.52pg/（ml·h）及45.0±6.2pg/ml。原发性醛固酮增多症患者兴奋值较基础值只有轻微增加或无反应。醛固酮瘤患者肾素、血管紧张素受抑制程度较特发性原醛症更显著。

醛固酮高而肾素、血管紧张素Ⅱ低为原发性醛固酮增多症的特点，如二者皆高，则应考虑继发性醛固酮增多症。

（五）24小时尿17-酮类固醇及17-羟皮质醇类固醇一般正常。

（六）螺内酯试验

螺内酯可拮抗醛固酮对肾小管的作用，每日320～400mg（微粒型），分3～4次口服，历时1～2周，可使本症病人的电解质紊乱得到纠正，血压往往有不同程度的下降。如低血钾和高血压是由肾脏疾患所引起者，则螺内酯往往不起作用。此试验有助于证实高血压、低血钾是由于醛固酮过多所致，但不能据之鉴别为原发性或继发性。

（七）低钠、高钠试验

1. 对疑有肾脏病变的病人，可作低钠试验（每日钠摄入限制在20mmol），本症病人在数日内尿钠下降到接近摄入量，同时低血钾、高血压减轻，而肾脏病人因不能有效的潴钠，可出现失钠、脱水。低血钾、高血压则不易纠正。

2. 对病情轻、血钾降低不明显的疑似本症病人可作高钠试验，每日摄入钠240mmol。如为轻型原发性醛固酮增多症，则低血钾变得更明显。对血钾已明显降低的本症病人，不宜行此试验。

【诊断及病因诊断】

对同时有高血压及低血钾者，要考虑本症。如具备典型的血、尿生化改变，血及/或尿醛固酮高，而血浆肾素活性、血管紧张素Ⅱ降低，螺内酯能纠正电解质代谢紊乱并降低高血压，则原醛症的诊断可成立。由于不同病因所致原醛症的治疗方法不同，故必须进一步明确病因。最多见者为分泌醛固酮的腺瘤及特发性原醛症，故病因鉴别主要是区别此二种类型。此外也需考虑少见的病因，如原发性肾上腺增生及糖皮质激素可医治性原醛症及分泌醛固酮的癌肿。

可从以下几个方面进行原醛症的病因鉴别：

1. 整体病情　肾上腺腺瘤患者病情一般较特醛症者为重，低血钾、碱中毒更为明显，血、尿醛固酮更高。

2. 动态试验。

3. 特殊类固醇测定。

4. 影像学检查。

（一）动态试验

1. 上午直立位前后血浆醛固酮浓度变化　正常人在隔夜卧床，上午8时血浆醛固酮值约为110～330pmol/L，保持卧位到中午12时，血浆醛固酮浓度下降，和血浆皮质醇浓度的下降相一致；如取立位时，则血浆醛固酮上升，说明体位的作用超过ACTH的影响。特醛症病人在上午8时至12时取立位时血浆醛固酮上升，明显超过正常人，这是因为这些患者在站立后血浆肾素有轻度升高，加上此型对血管紧张素的敏感性增强；而腺瘤患者在此条件下，血浆醛固酮不上升，反而下降，这是因为醛固酮瘤患者醛固酮分泌过度，血浆容量扩张，对肾素-血管紧张素系统起强烈的抑制作用，即使取立位4h，也不能使血浆肾素有所提高。至于血浆醛固酮反而下降的原因，则与此时血浆ACTH按昼夜节律而下降有关。少数醛固酮瘤患者站立后血浆醛固酮呈上升反应，但反应微弱，增加不到一倍。

2. 噻庚啶对血浆醛固酮影响　血清素具有兴奋醛固酮分泌的作用，可能为特发性醛固酮增多症

发病因素之一。噻庚啶为血清素拮抗剂。口服8mg噻庚啶前及服后每半小时抽血，共2小时，测血浆醛固酮。大多数特醛症患者血浆醛固酮下降110pmol/L以上，或较基值下降30%，多数病人在服后90分钟时下降最明显，平均下降约50%。醛固酮瘤患者血浆醛固酮无变化。

3. 地塞米松抑制试验 如肾上腺影像学检查未能发现肿瘤，患者在上午直立位时血浆醛固酮下降（特发性醛固酮增多症中升高），可作地塞米松抑制试验，每日总量2mg，分次服，如为糖皮质激素可抑制性原发性醛固酮增多症，在3周后血钾、血、尿醛固酮、血压皆恢复正常。

4. 螺内酯试验 如前所述，螺内酯可纠正原发性醛固酮增多症患者的电解质紊乱，并可使血压有不同程度的下降，此外，特醛症患者服用螺内酯后，随着血钾和肾素血管紧张素系统逐渐恢复正常，血醛固酮会逐渐升高，而对于呈自主分泌的腺瘤和原发性肾上腺增生患者，服用螺内酯后血醛固酮无明显变化。

5. 开搏通试验 开搏通可阻断血管紧张素Ⅱ的生成，并可抑制血管紧张素Ⅱ引起的醛固酮的分泌。腺瘤患者由于醛固酮分泌呈自主性，肾素活性完全受抑制，增生患者部分受抑制，而正常肾素型高血压患者则不受抑制，故给予开搏通后，腺瘤患者醛固酮无变化，增生患者醛固酮轻微降低，而原发性高血压者则显著降低。方法为清晨空腹及口服50mg开搏通90分钟后分别抽血测血醛固酮，正常人口服开搏通后血醛固酮较空腹时下降20%，另外，开搏通还可使特发性醛固酮增多症患者血压降低，而对腺瘤患者则无明显影响。

6. 沙拉新（saralasin）试验 沙拉新是血管紧张素Ⅱ竞争性抑制剂，静脉注射沙拉新10μg/(kg·min) 30min后取血测醛固酮，特醛症患者可有醛固酮降低，腺瘤患者则无明显变化。

（二）特殊类固醇测定

血浆去氧皮质酮、皮质酮及18-羟皮质酮测定

醛固酮瘤患者上午8时血浆去氧皮质酮、皮质酮和18-羟皮质酮的升高最为恒定和显著，常在100ng/dl以上（正常人、普食条件下，上午8时，卧位、血浆18-羟皮质酮为10.1±6.5ng/dl）；而特醛症患者上述类固醇为正常或仅轻度升高，以18-羟皮质酮的鉴别诊断价值最高。醛固酮瘤患者18-羟皮质酮明显升高的部分原因为严重缺钾、使醛固酮合成的最后步骤：18-羟皮质酮经脱氧转变为醛固酮的速度减慢；而特醛症中缺钾相对较轻，故上述影响较小。

尿18-羟皮质醇（18-OHF）及18-氧皮质醇（18-OXOF）测定

醛固酮合成酶（$CYP_{11}B_2$）可将皮质醇转变为18-OHF及18-OXOF，在腺瘤和原发性增生中，18-OHF和18-OXOF可大量生成，而在特醛症中则很少生成，这可能是由于腺瘤中皮质醇合成增加而使$CYP_{11}B_2$的底物增加，在特醛症中，皮质醇的合成基本正常。

在糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症（GRA），由于$CYP_{11}B_2$在束状带中异位表达，将束状带中大量正常合成的皮质醇转化为18-OHF和18-OXOF，故患者尿中18-OHF、18-OXOF的含量不仅远高于正常人，而且也大大高于腺瘤患者，于腺瘤患者，即使18-OHF、18-OXOF较正常人显著升高，但其与醛固酮的比值很少超过1，而在GRA患者，此比值往往超过2。

（三）影像学检查

可协助鉴别肾上腺腺瘤与增生，并可确定腺瘤的部位。肿瘤体积特大，直径达3～5cm或更大者，提示肾上腺癌。

1. 肾上腺B型超声检查 为一项无创伤性检查，对直径大于1.3cm以上的醛固酮瘤可显示出来，小腺瘤则难以和特发性增生相鉴别。

2. 放射性碘化胆固醇肾上腺扫描或照相 根据^{131}I标记的胆固醇在肾上腺转化为皮质激素的原理，用扫描法显示腺瘤及增生组织中^{131}I浓集的部位。如一侧肾上腺有放射性浓集，表示该侧有腺瘤。一般腺瘤直径在1cm以上者，大多（约80%～90%）能作出正确定位。如二侧皆有放射性浓集，提示为双侧增生。此法对双侧肾上腺增生的诊断价值不及对醛固酮瘤的定位，诊断符合率约为60%～70%。增生病例有时双侧肾上腺放射性可以不对称，一浓、一淡，可误诊为腺瘤，必要时可在地塞米松抑制后再作扫描或照相，如一侧显像表示为腺瘤，双侧显像则表示为增生。

3. 肾上腺CT和核磁共振（MRI） 肾上腺CT具有非侵入性、无组织损伤、放射性少、诊断所需时间短等优点，高分辨率的CT可检出小至直径为5mm的肿瘤，但较小的肿瘤如果完全被正常组织所包围时，则检出较为困难，因为这时肿瘤无法在CT上显示出缺损影，后腹膜的脂肪有助于正常肾上腺显影，后腹膜脂肪较少的患者不利于肿瘤的检出，有时肾上腺增生伴大结节者可被误诊为肿瘤，需注意鉴别，特发性醛固酮增多症在CT扫描

时表现为正常或双侧弥漫性增大。

MRI也可用于醛固酮瘤的定位诊断，但多数学者认为MRI对醛固酮瘤的诊断并不优于CT，部分学者认为MRI对醛固酮瘤检出的敏感性较CT高，但特异性较CT低。

附：肾上腺静脉血激素测定

如上述方法皆不能确定病因，可作肾上腺静脉导管术采双侧肾上腺静脉血测定醛固酮/皮质醇比值，此法对原发性醛固酮增多症的诊断和分型具有重要价值，有助于确定单侧或双侧肾上腺醛固酮分泌过多，取血时同时测定皮质醇可确定静脉导管是否插到肾上腺静脉，另外，静脉插管时还可同时行ACTH兴奋试验，若为醛固酮瘤，则ACTH兴奋后，腺瘤侧静脉血中醛固酮显著增加，而对侧及周围静脉血中无明显变化，该方法对于确定腺瘤还是增生准确性达到90％以上。

【鉴别诊断】

对于有高血压、低血钾的病人，鉴别诊断至为重要，误诊将导致错误的治疗，不仅病情不能好转，还会被不必要的施行肾上腺手术。

需加以鉴别的疾病有以下数类。

（一）非醛固酮所致盐皮质激素过多综合征

患者呈高血压、低血钾性碱中毒，肾素-血管紧张素系统受抑制，但血、尿醛固酮不高，反而降低。

按病因可再分为2组：

1. 真的盐皮质激素过多综合征　患者因合成肾上腺皮质激素酶系缺陷，导致大量具盐皮质激素活性的类固醇、去氧皮质酮的产生，可由以下二种酶缺陷引起：

（1）17-羟化酶缺陷：出现以下生化及临床异常　①性激素（雄激素及雌激素）的合成受阻，于女性（核型为46XX者）引起性幼稚症，于男性（核型为46XY者）引起假两性畸形，外生殖器类似女性，可作为女孩养育，但至青春期无性发育，两侧腹股沟可触及结节，如作活检则可发现为发育不良的睾丸。②糖皮质激素合成受阻，血、尿皮质醇低，血17-羟孕酮低，血ACTH升高；③盐皮质激素合成途径亢进，伴孕酮、11-去氧皮质酮（DOC）、皮质酮升高，DOC具强盐皮质激素活性，引起潴钠、排钾、高血压、高血容量，抑制肾素-血管紧张素活性，于是醛固酮合成减少。

（2）11β-羟化酶缺陷：引起以下生化及临床症状：①血、尿皮质醇低，ACTH高；②雄激素合成被兴奋，男性呈不完全性早熟，伴生殖器增大，女性出现不同程度男性化，呈假两性畸形；③11β-羟化酶阻滞部位前类固醇：DOC产生增多，造成盐皮质激素过多综合征，醛固酮的合成受阻。上述二种酶系缺陷皆伴有双侧肾上腺增大，可被误诊为增生型醛固酮增多症，甚至有误行肾上腺切除术者，故对高血压、低血钾综合征患者，性发育状况检查甚为必要。

2. 貌似的盐皮质激素过多综合征　其病因为先天性11β-羟类固醇脱氢酶（11β-HSD）缺陷。临床表现近似原发性醛固酮增多症，包括严重高血压，明显的低血钾性碱中毒，多见于儿童和青年人。可发生抗维生素D的佝偻病。此由于盐皮质激素活性所致高尿钙。此病用螺内酯治疗有效，用地塞米松部分病人可奏效。发病机制为先天性11β-羟类固醇脱氢酶缺陷。正常时，此酶促使氢皮质素转变为皮质素，从而使氢皮质素灭活，现知糖皮质激素受体（GR）与盐皮质激素受体（MR）的结构甚为相近。氢皮质素可与MR结合，并使之激活。可是正常人肾小管处的MR却不被氢皮质素激活，这是由于肾小管细胞中11β-HSD的保护作用，此酶将氢皮质素转变为不具活性的皮质素。在本病中，由于11β-HSD缺乏，氢皮质素得以与MR结合，发挥盐皮质激素活性，而引起盐皮质激素过多的临床表现。患者尿17-羟及游离皮质醇排量远较正常为低，但血浆皮质醇正常，这是由于皮质醇的灭活、清除减慢，每日分泌量减少。此外，尿中皮质素（可的松）代谢物/皮质醇（氢可的松）代谢物比值降低。

11β-羟类固醇脱氢酶在不同的组织中有双向的作用，在肝中主要作为还原酶（将皮质素转变为皮质醇），在肾中则作为脱氢酶（将皮质醇转变为皮质素），这是由于在肝及肾中分别有两种同功酶表达，于本病遗传性患者已证实编码Ⅱ型同功酶的基因发生突变。

甘草制剂和生胃酮也可抑制11β-HSD，服用此类药物可引起类似于先天性11β-HSD缺陷的临床表现，停药后症状可逐渐消失。

（二）Liddle综合征

此为一常染色体显性遗传疾病，患者呈高血压、肾素受抑制，醛固酮低，并常伴低血钾，用螺内酯无效，表明病因非盐皮质激素过多。阻止肾小管上皮细胞重吸收钠并排泄钾的药物，如阿米洛利、氨苯喋啶可纠正低血钾，降低血压。现知此症的病因为上皮细胞通道的异常，此通道由α、β、γ3个亚基组成，为肾单位远端钠重吸收的限速因

素，已发现本症患者可发生β亚基或γ亚基突变，突变使通道处于激活状态，导致钠重吸收过多及体液容量扩张。治疗可用阿米洛利10mg，日服2～3次，或氨苯喋啶100mg，日服3次，待血钾、血压恢复正常后，改用维持量，前者2.5～5mg，日服2～3次，后者50mg日服1～2次，按血压，血钾水平调整剂量。

（三）伴高血压、低血钾的继发性醛固酮增多症。

肾素活性过高所致继发性醛固酮增多症，可伴高血压、低血钾。需与原发性醛固酮增多症鉴别。肾素过多症又可分为原发性或继发性的。原发性者由分泌肾素肿瘤所引起，继发性者因肾脏缺血所致。

1. 分泌肾素的肿瘤　为内分泌性高血压的罕见病因，多见于青年人、高血压、低血钾皆甚为严重，血浆肾素活性特高，继发性醛固酮增多甚为明显，据以上特点可与原醛症相鉴别。

分泌肾素的肿瘤可分为两类：①肾小球旁细胞肿瘤；②肾外肿瘤，主要为Wilms瘤及卵巢肿瘤。肾小球旁细胞瘤可采用肾静脉插管取血测肾素活性以确定肿瘤在那一侧，但肿瘤体积常很小，难以定位，治疗可作选择性肿瘤切除或肾切除，药物治疗可用血管紧张素转换酶抑制剂。

2. 继发性肾素增高所致继发性醛固酮增多

主要包括以下疾病：①高血压病的恶性型，肾脏普遍缺血，可引起肾素增多，部分病人可呈低血钾。此类病人血压甚高，舒张压多高于130～140mmHg，进展快，常有氮质血症或尿毒症，视网膜渗出，视神经乳头水肿，视力减弱，伴头痛、发作性抽搐，一般无碱中毒，由于肾功能不良，可有酸中毒；②肾动脉狭窄所致高血压，高血压进展较快，血压较高，部分病人在上腹中部或肋脊角区可闻及血管杂音。由全身性、多发性大动脉炎所致者可在颈部、腋部听到血管杂音或一侧桡动脉搏动减弱或不能触及，同位素肾图示患者功能异常。肾动脉造影可确诊；③一侧肾萎缩、胶原疾病（如结节性多动脉炎）也可引起严重高血压及低血钾。

（四）Cushing综合征伴高血压、低血钾

Cushing综合征中高血压常见，但明显低血钾在依赖ACTH的增生型病例及腺瘤患者不多见。肾上腺癌肿患者可由于11β-羟化酶有部分性阻滞而致去氧皮质酮过多。可伴明显高血压、低血钾，有时Cushing综合征的特征性面容不明显，需加以鉴别。异位ACTH综合征中出现明显低血钾的机制如下：①大量ACTH刺激去氧皮质酮分泌，引起容量扩张及肾素-醛固酮受抑制；②肾脏：11β-羟类固醇脱氢酶缺陷（参见前文）

（五）其他疾病

1. 原发性高血压　因应用排钾利尿剂，长期服泻药等原因可发生低血钾；

2. 长期用避孕药有时也可引起高血压、低血钾。

【治疗】

醛固酮瘤的根治方法为手术切除。特发性增生以往作大部分肾上腺切除术，但手术效果差。目前采用药物治疗，有时难以确定为腺瘤或特发性增生，可先用药物治疗，继续观察，定期作影像学检查，有时原来未能发现的小腺瘤，在随访过程中可显现出来。

（一）手术治疗，切除醛固酮腺瘤

术前宜用低盐饮食，螺内酯作准备，以纠正低血钾，并减轻高血压。每日螺内酯120～240mg，分次口服，需要时适当补钾，待血钾正常，血压下降后，减至维持量时，即进行手术。手术前夕肌肉注射醋酸可的松100mg。术中静脉滴注氢可的松100～300mg，术后逐步递减，约一周后停药。腺瘤手术效果较好，术后电解质紊乱得以纠正，多尿、多饮症状消失，大部分病人血压降至正常，其余病人血压也有所下降。

对于原发性肾上腺增生的患者，可行肾上腺大部分切除术或单侧肾上腺切除术，手术效果较好，若术前无法明确鉴别特醛症和原发性肾上腺增生，则可行螺内酯试验，对该试验反应良好的患者（血钾上升，血压下降）预示手术效果较好。

对于极少数单侧肾上腺增生者，可行增生侧肾上腺切除术，手术效果良好。

（二）药物治疗

对于不能手术的肿瘤病人以及特发性增生型病人（未手术或手术后效果不满意），宜用螺内酯治疗，用法同手术前准备。长期应用螺内酯可出现男子乳腺发育、阳痿、月经不调等副作用，可改为氨苯蝶啶或阿米洛利，以助排钠潴钾。必要时加用降压药物。

钙通道阻滞剂可使一部分原醛症患者醛固酮产生量减少，血钾和血压恢复正常，因为醛固酮的合成需要钙的参与。对特发性醛固酮增多症患者，血管紧张素转换酶抑制剂也可奏效。

对GRA，可用糖皮质激素治疗，通常成人用

地塞米松每日0.5～2mg，用药后3至4周症状缓解，一般血钾上升较快而血压较难纠正，可加用其它降压治疗，如钙通道阻滞剂等。也有作者推荐更小剂量的地塞米松，如每日0.3～0.75mg，以避免类Cushing综合征及可能导致的肾上腺皮质功能不足的副作用，于儿童，地塞米松的剂量约为0.05～0.1mg/(kg·d)，也可用氢化可的松12～15mg/m^{2}体表面积，分三次服用，后者对儿童生长发育的影响较小。

醛固酮癌预后较差，发现时往往已失去手术根治机会，化疗药物如氨基鲁米特、酮康唑、米托坦等可暂时减轻醛固酮分泌过多所致的各种临床症状，但对病程演进无明显改善。

（许曼音）

参考文献

1. 许曼音、陈家伦、罗邦尧，等．原发性醛固酮增多症诊断的探讨．中华内分泌代谢杂志，1985，1(1):26～30
2. 许曼音、胡仁明、郑崇达，等．原发性醛固酮增多症中血浆心钠素变化的临床意义及其与脱逸现象的关系．中华内分泌代谢杂志，1988，4(1):1～4
3. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlussel Y, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. Ann Intern Med, 1994, 121:877～885
4. Melby JC. Diagnosis of hyperaldosteronism. Endocrinol Clin North Am, 1991, 20:247～255
5. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. Endocrinol Clin North Am, 1994, 23:285～297
6. Young WF Jr, Hogan MJ, Klee GG, et al. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc, 1990, 65:96～110

第五节　先天性肾上腺增生症

先天性肾上腺增生症（congenital adrenal hyperplasia, CAH）是一组先天性疾患，主要病变在于肾上腺皮质激素生物合成过程中某种关键酶的缺乏，致正常的皮质激素合成不足，在大多数病例由于皮质醇合成减少，致垂体ACTH分泌反馈性增加，引起肾上腺增生。在此组疾病中常有性激素分泌异常，可由于ACTH分泌过多导致雄激素过度产生，或是由于酶的缺陷同时影响到肾上腺性激素的合成。

此组疾病为常染色体隐性遗传性疾病，二条同源染色体上同时携带致病基因时（纯合子）发病，仅有一条染色体携带致病基因（杂合子）不发病，本病为少见病，发病率较低，典型的CAH发生率约为1/10000，轻症不典型CAH的发生率可能要高出10倍。

【病因及病理生理】

肾上腺皮质激素的合成见第一节。此组疾病患者由于上述激素合成途径中不同部位酶的缺乏，导致该作用酶以下部位类固醇激素合成受阻，以上部位中间产物堆积，并引起相应的临床表现。目前已知的酶缺陷类型主要有：21-羟化酶缺陷型（$P_{450}C_{21}$缺陷）、11β-羟化酶缺陷型（$P_{450}C_{11}$缺陷）、17α-羟化酶缺陷型（$P_{450}C_{17}$缺陷）、3β-羟类固醇脱氢酶缺陷型，以及类脂性肾上腺增生等。各型的病理生理及基因改变如下：

（一）21羟化酶缺陷（$P_{450}C_{21}$缺陷）

1．病理生理　本型按其酶缺陷程度轻重可分为三种亚型：

（1）单纯男性化型（或称代偿型）：此型特点为21-羟化酶障碍的程度较轻，皮质醇合成相对不足，但并不完全失去合成皮质醇的能力。血皮质醇量相对偏低，对下丘脑-垂体的反馈性抑制作用减弱，致ACTH分泌增多，从而使肾上腺皮质分泌皮质醇功能基本上获得代偿。但在代偿过程中发生了四种情况：①ACTH分泌过多，血ACTH含量往往高于正常人，如给以外源性ACTH刺激，血皮质醇甚少能进一步增高。②醛固酮产生量可正常或高于正常，在限制盐摄入后，醛固酮分泌可进一步增加。另一方面在过多的ACTH作用下，可能有大量排钠类固醇的释放，而此种失盐倾向被相应增多的醛固酮所代偿。在应用糖皮质类固醇治疗后，抑制了ACTH的过多分泌，排钠类固醇分泌减少，醛固酮分泌也可回复正常。③由于过量ACTH的刺激，肾上腺雄激素分泌大为增加，使尿中17-酮类固醇排量明显升高。④由于C_{21}羟化存在部分性障碍，在过多的ACTH刺激下，皮质醇前体化合物发生堆积，血17-羟孕酮增高，具重要诊断意义，尿中也出现大量孕激素代谢产物，包括孕三醇，17-羟孕烷醇酮，11-酮孕三醇等。

（2）男性化伴失盐型：失盐的原因大致包括二方面：①皮质醇前体物质中具有排钠作用的类固醇分泌过多，如孕酮，17-羟孕酮，以及可能还有3β,16α-二羟别孕烷20-酮（3β, 16α-dihydroxy allopregnan-20-one）的分泌增多。②醛固酮合成减少，在限制盐摄入后，醛固酮分泌也不能相应增加。

(3) 不典型21羟化酶缺陷：部分患者由于基因异常所致21-羟化酶活性受损的程度较轻，可仅有轻微的临床表现或生化异常，如有些女性患者至成年后才出现轻度的男性化，多毛、月经紊乱及受孕率下降等，称为"迟发性CAH"，还有些患者无任何临床表现，仅有轻度的生化改变，如ACTH兴奋后17-OH孕酮（17-OHP）反应性增高，以及轻度的盐皮质激素分泌不足，称为"隐匿型CAH"。不典型病例的患病率远较典型者为高。

以上3种亚型的区分主要是临床上的分型。事实上，由于引起21羟化酶缺陷的基因异常种类繁多，且不同的$P_{450}C_{21}$突变基因在正常人群中分布较多，故大多数患者均是由突变部位不同的突变基因组成的"杂合子"，其所致的酶活性受损程度各不相同，临床表现亦由轻至重各不相同。

2. 基因改变　编码人类21-羟化酶的基因有两个，均位于6号染色体短臂21.3区，分别为$P_{450}C_{21A}$、$P_{450}C_{21B}$，长度均为3.4kb，由10个外显子组成，其中21B为有功能的基因，21A则为假基因，它们与新近发现的X、Y基因共同组成多基因簇。该基因与HLA连锁较为紧密，离HLA-B约600kb，离HLA-DR约400kb，统计学显示，失盐型21羟化酶缺陷与$HLAB_6$有一定相关性，而与HLA-Bw47密切相关，部分人群中单纯男性型与HLA-Bw51相关。

21羟化酶缺陷患者$P_{450}C_{21B}$基因可发生三种类型的改变：基因缺失、基因互换和基因点突变。事实上目前发现的点突变均为小型的基因互换。引起失盐型21羟化酶缺陷最常见的基因突变为第二个内含子3′内切位点上游第13个碱基对所发生的A→G的突变，这一突变使基因第三个外显子5′端上游第19个碱基对处出现一个新的酶切位点，从而使转录的mRNA异常剪接而使阅读框架发生改变，翻译的蛋白完全失去活性，但有一小部分持有这种突变的患者其mRNA仍可正常剪接而表现为不典型21羟化酶缺陷；另一种较为常见的突变为356位Arg→Trp，这种突变亦使酶的活性完全丧失。引起单纯男性化型21羟化酶缺陷的常见突变为172位Ile→Asp，引起非典型21羟化酶缺陷的常见基因突变为281位Val→Leu，其次为30位Pro→Leu。此外，还有多种基因异常也可引起不同程度的酶活性丧失。

（二）11β-羟化酶缺陷（$P_{450}C_{11}$缺陷）

1. 病理生理　过去认为11β-羟化酶和18-羟化酶是两种不同的酶，现在知道，人体内存在着两种11β羟化酶：$P_{450}C_{11}\beta$和$P_{450}C_{11}As$（醛固酮合成酶）（分别由$CYP_{11}\beta_1$和$CYP_{11}\beta_2$基因编码），前者存在于束状带和小球带，催化11脱氧皮质醇生成皮质醇、脱氧皮质酮（DOC）生成皮质酮；后者存在于小球带，具有11位羟化、18位羟化、18位氧化的作用，是体内唯一催化DOC转变为醛固酮的酶。

本型患者$P_{450}11\beta$缺乏引起皮质醇合成减少，ACTH分泌增加，引起皮质醇前体11-脱氧皮质醇增高，雄激素产生增多；11β羟化酶缺陷还使DOC生成增加，后者为一种盐皮质激素，活性约为醛固酮的1/3，大量分泌的DOC可使血钠维持正常，还能引起高血压、低血钾。但本型新生儿患者往往有轻度的一过性失盐症状，可能是新生儿对潴钠激素有抵抗的关系。

部分患者11β羟化酶活性正常而仅有18位羟化和/或18位氧化活性缺失，这些患者又可分为两型，Ⅰ型患者18位羟化和18位氧化均受损，而Ⅱ型患者仅有18位氧化受损，而18位羟化正常。两型患者均有皮质酮分泌增加和醛固酮分泌减少，但Ⅰ型患者18羟皮质酮绝对值及其与皮质酮的比值均降低，而Ⅱ型患者两者均升高。

2. 基因改变　11β羟化酶缺乏的基因缺陷是编码$P_{450}C_{11}\beta$的$CYP_{11}B_1$基因异常，常见的有498位的Arg（His，另外，基因某些部位插入或缺失1～2个核苷酸致阅读框架移位也可引起$P_{450}C_{11}\beta$活性丧失。此外，目前还发现3种无意突变和4种错意突变均可引起本病，这些突变均位于$CYP_{11}B_1$基因第6至第8个外显子。

醛固酮合成酶缺陷Ⅱ型的基因改变在于编码$P_{450}C_{11}As$的$CYP_{11}B_2$基因异常，此型患者同时有第181位Arg→Trp，第386位Val→Ala。Ⅰ型患者基因缺陷部位尚不清楚，很可能是$CYP_{11}B_2$较大片段的基因缺失或基因突变致阅读框架移位或无意突变等引起$P_{450}C_{11}As$活性完全丧失。

（三）17α-羟化酶缺陷（$P_{450}17\alpha$缺陷）

1. 病理生理　$P_{450}C_{17\alpha}$具有17α羟化酶活性和17，20裂链酶活性，曾经认为17α羟化酶缺乏症和17，20裂链酶缺乏症是两种不同的基因异常所致的疾病，现在知道它们其实是同一基因异常所致的不同临床表现。

$P_{450}C_{17\alpha}$缺乏可使孕酮不能转化为17-羟孕酮，以致皮质醇合成不足，ACTH分泌增加，孕酮、皮质酮、DOC分泌增加，由于皮质酮亦有糖皮质激素活性，故本型患者皮质醇不足症状较轻。但DOC过多可致钠潴留、高血压、低血钾，同时肾

素、醛固酮合成受到抑制。此外，$P_{450}C_{17\alpha}$缺乏还使性激素合成受阻，女性患者可有性幼稚，基因型为男性的患者可有外生殖器发育不全（男性假两性畸形），由于血中性激素水平低下，故垂体 FSH、LH 分泌增加。

部分患者可有选择性 17，20 裂链酶活性缺乏，这些患者脱氢表雄酮及性激素水平降低，对 ACTH 及 hCG 有部分反应，尿皮质醇及 DOC 代谢产物正常，17 羟孕酮代谢产物增加，此型可能是轻型的部分代偿的 $P_{450}C_{17}$缺乏症。

2．基因改变　目前已发现的引起 $P_{450}C_{17\alpha}$缺陷症的基因异常有以下几种：①基因突变致 mRNA 翻译产物截短；②4～7 个碱基对的复制引起阅读框架的改变；③3 个或 9 个碱基对缺失致肽链上一个或 3 个氨基酸缺失；④基因中某一段序列被大片段外源 DNA 替代，致肽链中某一段氨基酸序列改变；⑤基因点突变致单个氨基酸改变。

目前尚未见仅有 17，20 裂链酶活性缺乏的患者进行基因分析，很可能是某些碱基突变致单个氨基酸改变，仅轻微影响 $P_{450}C_{17\alpha}$活性。

（四）Δ5-3 β-羟类固醇脱氢酶（3β-HSD）缺陷

1．病理生理　3β-HSD 的缺乏使患者 Δ5-类固醇无法转变为 Δ4-类固醇，由于皮质醇、醛固酮及活性强的雄激素的化学构型均属 Δ4-类固醇，故这些化合物在本病患者均缺乏。

人类至少有两个有功能的 3β-HSD 基因：Ⅰ型基因在胎盘及外周组织表达，Ⅱ型基因在肾上腺和性腺表达，而致本病的基因改变均发生于Ⅱ型基因，故尽管性腺和肾上腺 3β-HSD 活性缺失，但肝内的 3β-HSD 活性依然存在，理论上由于 3β-HSD 缺乏，血浆 17-羟孕酮浓度应降低，但由于外周组织Ⅰ型 3β-HSD 基因的表达而使本病患者 17-羟孕酮可达到 21-羟化酶缺乏患者的水平。本病患者可有 Δ5-类固醇的聚积（包括孕烯醇酮、17-羟孕烯醇酮、脱氢表雄酮），Δ5/Δ4 类固醇基础比值及 ACTH 兴奋后比值均高于正常人。

2．基因改变　在已报道的为数不多的 3β-HSD 缺陷患者中，已发现多种不同部位的基因突变，引起严重失盐型的突变有 171 位 Trp 的无意突变、253 位 Tyr→Asn、142 位 Glu→Lys 以及单个碱基的插入突变等，引起轻型非失盐型的突变有 245 位 Ala→Pro 的纯合突变。

（五）类脂质肾上腺增生症

本病由于 20、22 碳链酶（$P_{450}SCC$）缺陷，胆固醇不能转变成孕烯醇酮，由于孕烯醇酮缺乏，使皮质醇、醛固酮、DOC、雄激素、雌激素的合成均发生障碍。理论上讲，本症可由以下参与胆固醇侧链裂解的三种成分中任意一种异常所致：$P_{450}SCC$、肾上腺皮质铁氧还蛋白（adrenodoxin）、adrenodoxin 还原酶。但基因分析显示，至少在某些患者中 $P_{450}SCC$ 基因结构及表达并无异常。此外，adrenodoxin 及 adrenodoxin 还原酶似乎也不会有异常，因为这些蛋白不仅参与 $P_{450}SCC$ 的电子传递过程，还参与其他细胞色素 P_{450}的电子传递，如肝脏内催化胆汁 26 位羟化的 $P_{450}26/25$ 和催化 VitD 25 位羟化的羟化酶，以及肾脏内催化 VitD 1 位羟化的羟化酶。而本病患者并无 VitD 和胆汁代谢异常，故这种蛋白似乎不是本病的致病原因。本病的分子机制仍有待于进一步研究。

【临床表现与诊断】

本病的临床表现取决于酶缺陷的部位和缺陷的严重程度。各型之间临床表现有相同之处，但又存在着一些不同的、特殊症状。

（一）21-羟化酶缺陷型

本型占先天性肾上腺增生症患者中的大多数，在临床上可分为三个亚型。

1．单纯男性化型　本型占本病患者总数的 50％以上。女性患儿在出生时可已有阴蒂肥大，类似男性的尿道下裂。因为过量的雄激素可影响女性外生殖器始基的正常分化发育，使阴唇阴囊皱襞产生程度不同的融合。如果男性化程度轻，此种融合可不发生，尿道和阴道分别向外开口；如有部分融合，则尿生殖窦部分地被融合之阴唇阴囊皱襞遮盖，尿道与阴道均开口于尿生殖窦中；如果雄激素对胚胎期性发育影响早而严重，阴唇阴囊皱襞可前伸直达阴蒂的基底部，外观有阴囊结构形成，并很象男性尿道下裂，实际上在这种类似阴囊样结构的后面是狭长的尿生殖窦。少数病例尿道甚至可完全通过增大的阴蒂，与正常的男性阴茎结构完全相似。尽管女性外生殖器在发育上有不同程度的两性畸形，内生殖器的发育则仍为女性型，有卵巢、输卵管、子宫及阴道，中肾导管在发育过程中消失，这类患者称之为“女假两性畸形”。在胚胎的第 21 周以后，此时生殖道的分化已基本完成，过多的雄激素分泌对外生殖器的分化发育将不至于带来明显影响。本病女性患儿在出生后由于雄激素继续大量分泌，阴毛提早出现，最早者在出生后 6 个月即有阴毛出现，继之腋毛也可产生，阴蒂增大，并可有勃起。患儿生长速度比正常人快，骨骺融合也比正常儿童提前。患儿皮肤粗厚，肌肉发达，到 4～5

岁时身高已可达到正常人8岁水平，骨龄可相当于11岁。到青春期，女性性征不出现，乳房不发育，月经不来潮，音调沉而粗。由于骨骺融合发生早，故病人最后体态多显得矮小而壮实。

在男性患儿，除少数病例在出生时生殖器已有明显增大外，大多数需到1～2岁后外生殖器才表现出过度发育，阴毛出现，呈“早熟性生殖器巨大畸形”。大多数男性患儿，由于生殖器改变不显著，诊断容易忽略。这种小儿生后生殖器发育快，阴茎和前列腺很早就可达到成人大小，阴茎容易勃起，但睾丸相对较小，二者不成比例，如睾丸明显增大则要考虑睾丸肿瘤或异位肾上腺组织增生。由于病人骨发育加速，肌肉发达，所以在少年时体型多比同年龄的正常人为高大，但因骨骺融合早，到10岁时发育成长已完成，不能再长，故最终身高反不如正常人。

由于皮质醇相对不足，少数患者容易出现低血糖反应。另外，这种病人尿道异常的发生率较高，易发生尿路感染。此外，因ACTH和促黑素细胞激素分泌增多，患者常表现出色素增深。在新生儿色素增深只表现在乳晕发黑，外生殖器较黑，较大儿童有时在手指掌侧纹理处及指节的伸侧皮肤有色素增多，颊粘膜的色素沉着多不明显。患儿如果在生后不加治疗，则色素增深可迅速发展。

2. 男性化伴失盐型　约占本病患者总数的1/3左右，除上述男性化表现外，患儿生后即可有拒食、不安、呕吐、脱水等症状，有时反复发生呕吐、腹泻，体重迅速下降，出现明显脱水和高血钾、低血钠等严重电解质紊乱，二氧化碳结合力减低，出现代谢性酸中毒，如不及时治疗，可因循环衰竭而死亡。某些病例原先并无明显脱水现象或外周循环衰竭症状，突然发生死亡，这种猝死可能是由于高血钾引起的心脏停搏，应提高警惕。

3. 不典型病例　此类病例在出生后并无明显异常表现，直到儿童期或青春期后，才开始出现男性化现象。女性患者可以有多毛，痤疮，乳房小，阴蒂增大，男性型阴毛分布，月经不规则或停经，部分病例月经可正常来潮。女性性征方面的改变与雄激素产生多少有关，如增多仅限于轻度或中等，对促性腺激素的抑制可能只限于促黄体生成激素，主要影响排卵，引起不育。如果雄激素明显增多，则垂体两种促性腺激素（LH、FSH）的分泌均可被抑制，不仅卵巢无排卵功能，而且雌激素分泌能力也可受抑制，因而出现多毛，喉音变沉等改变。部分患者可有多囊卵巢综合征表现。男性患者睾丸不成熟。无精子发生，但有充分发育的阴茎。患者体型多矮小，不胖，宽肩。少数患者无任何卵巢表现，仅有生化异常，称为“隐匿型”21羟化酶缺乏症。本型生化改变的特点基本上和其他两型相同，有血17-羟孕酮、尿17-酮类固醇升高，而四氢皮质醇和四氢皮质素可低于正常。孕三醇可正常或升高，还可有11-酮孕三醇的增多，后者一般不见于正常人及其他疾病的患者。

本病的诊断主要依赖基础状态下及ACTH兴奋后17-羟孕酮的测定，静脉给予人工合成的ACTH（cosyntropin），剂量在新生儿为100μg，2岁以下儿童为150μg，2岁以上儿童及成人为250μg，给药前及给药后60分钟分别测定血浆17-羟孕酮和皮质醇。正常值见表16-4-4。本病患者17-羟孕酮基础值及兴奋后值均较正常人显著升高。基础值可达到2000μg/dl，兴奋后可达到5000～10 000μg/dl，轻型或隐匿型患者基础值可正常或轻度升高。但ACTH兴奋后明显高于正常人，可达到1500μg/dl，甚至＞10，000μg/dl。本病患者血皮质醇对ACTH反应缺乏或较微弱，在轻型或隐匿型患者反应可正常，血浆ACTH基础值在典型患者可明显升高，在轻型患者可正常。

表16-4-4　正常人不同时期肾上腺类固醇激素对ACTH的反应

	婴儿		青春期前		青春期	
	基础值	兴奋后	基础值	兴奋后	基础值	兴奋后
17-羟孕酮（μg/dl）	25	190	50	190	60	160
皮质醇（μg/dl）	10	30	13	30	10	25

另外，本病患者尿17-酮类固醇排泄增加，但该试验主要用于治疗效果的评估。血浆肾素活性测定亦是一个有用的指标，大部分单纯男性化型患者血浆基础肾素活性升高，限钠后更高，表示这些患者有部分性盐皮质激素不足，但能通过刺激小球带而使血钠维持在正常范围。这些患者用盐皮质激素治疗以后能抑制因血容量降低引起的ACTH分泌增加，故可减少糖皮质激素的用量。

鉴别诊断：单纯男性化型的男性患者应该先和真性性早熟相鉴别，后者有睾丸发育，17-酮类固醇排量可增高到青春期水平，但最多也不至于超过成年期的水平，尿孕三醇排量不增多。单纯性男性化肾上腺增生患者，前列腺睾丸都不发育，17-酮类固醇增加明显，超过成年人，并且有孕三醇增

多。特别重要的是应和男性化肾上腺癌肿相鉴别。由于二者均有男性化过度的表现，尿17-酮类固醇均升高，并都可有不同程度的孕三醇升高，其最重要的区别之点为男性化肾上腺肿瘤患者对地塞米松试验不表现抑制，而先天性肾上腺增生后者应用较小剂量地塞米松后即可显示明显的抑制，尿17-酮类固醇及孕三醇均可见下降。至于睾丸间质细胞肿瘤，临床上也可出现雄激素过多症状，不过睾丸肿瘤容易触及，鉴别诊断不致发生困难。

女假两性畸形的患者应和男假两性畸形，混合型性腺发育不良型（mixed gonadal dysgenesis），以及真性两性畸形相鉴别。男假两性畸形可呈现尿道下裂，睾丸可以在腹腔内、腹股沟或阴唇阴囊皱襞内，外形可以和先天性肾上腺增生症的女假两性畸形相同。但这种病人检查颊粘膜上皮细胞的性染色质块（Barr小体），应为阴性，染色体核型分析为46XY，尿17-酮类固醇不升高。混合型性腺发育不良的病人有阴茎，也可有尿道下裂，并有不同程度的阴唇阴囊皱襞融合发生。患者有一侧睾丸，常为隐睾，另一侧则为一未分化的原始瘢痕状性腺。其内生殖器在一侧有输卵管，子宫及阴道，开口于尿生殖窦，另一侧可见中肾管结构残留，并有条索状物与子宫角的一侧相连。这种病人尿17-酮类固醇也不高，可资区别。此外，真性两性畸形有卵巢也有睾丸，外生殖器的分化可从近于完全女性到不同程度的男性尿道下裂。有些病人本来以为是男性，到青春期时有乳房发育，半数病例还可有月经来潮，因为阴道下端开口于尿道后方，故月经来潮时可以被误认为是周期性血尿。此种病例80%颊粘膜上皮细胞性染色质块检查也可为阳性，但生化检查足以和先天性肾上腺增生症相区别。

21羟化酶缺陷的男性化伴失盐型患者，应该和其他类型的酶缺陷如18羟化酶、3β羟类固醇脱氢酶的缺陷和类脂性肾上腺增生相鉴别，还应与某些原因不同的潴钠激素缺乏疾病相区别。分子生物学检测有助于明确病因。

伴高血压、低血钾的17α羟化酶缺陷及11β-羟化酶缺乏需和其他伴高血压、低血钾的疾病相鉴别，见原发性醛固酮增多症的鉴别诊断。

（二）11β-羟化酶缺陷型

本型发病率较低，约占本组疾病患者总数中的5%左右。一些11-羟化酶缺陷较轻的患者血压可以正常，其临床表现同于21-羟化酶缺陷的单纯男性化型，不过、男性化程度相对的较轻，11β-羟化酶缺陷严重者，除男性化表现外、脱氧皮质酮产生过多，引起特征性的高血压，一些患者可有低血钾。通常血压升高为中等度，但少数病人也可升至很高，多数为持续性，有时也可为波动性。此种高血压的特点是使用糖皮质激素后可使之下降，而停用糖皮质激素后又可复升。如患者除男性化症状外，尿中有特征性的脱氧皮质酮增多，17-酮类固醇增加（程度上可能不如21-羟化酶缺陷者那样显著），尿脱氧皮质醇明显升高，而应用糖皮质激素后上述不正常的类固醇代谢产物明显减少，高血压下降，则诊断基本上可以确定。

有些患者为醛固酮合成酶活性缺乏，皮质醇合成不受影响，故病人17-羟皮质类固醇和17-酮类固醇排量均可正常，外生殖器正常，无男性化表现。由于不能合成醛固酮，因此有失盐、脱水、呕吐等症状，类似21-羟化酶缺陷的失盐患者。但本型患儿尿17-羟皮质类固醇及孕三醇排量正常，只用脱氧皮质酮治疗即可奏效；而21-羟化酶缺陷者17-羟皮质类固醇排量低，孕三醇高，需要应用氢皮质素才能得到纠正。

（三）17α-羟化酶缺陷型

本症多为女性，由于患者雌激素合成缺乏，因此有原发性闭经，多数病例无阴毛和腋毛生长，在治疗开始前乳房不发育。男性患者由于雄激素不足，出生时外生殖器可为女性型，但内生殖器仍为男性。因为性激素分泌缺乏，故患者之骨龄皆停顿于12～13岁。患者皮质酮及脱氧皮质酮分泌均增多，这些化合物都可促进排钾，引起低血钾，碱中毒，临床上可出现肌无力或周期性麻痹发作。另一方面，这些化合物又都有潴钠作用，因而可引起明显的高血压。实验室检查可见血、尿孕酮、皮质酮、脱氧皮质酮增多，尿雌激素、17-酮类固醇、17-羟皮质类固醇以及醛固酮均明显减少。

（四）Δ5-3β羟类固醇脱氢酶缺陷

此酶缺陷可导致皮质醇、醛固酮等的排量减少，活性强的雄激素不能形成，唯脱氢异雄酮有增多。不过后者的雄激素活性仅为睾酮的1/7，本症重型患者可有糖皮质激素和盐皮质激素缺乏症状，可发生失钠、循环衰竭，轻型或部分型患者可无肾上腺皮质功能不足表现，仅有女性月经初潮年龄提前或多毛、月经偏少、男性化等表现，男性患者则有男性化不完全，表现为尿道下裂、隐睾等。

（五）类脂性肾上腺增生

本病患儿出生时正常，表明母体通过胎盘的糖皮质激素可以满足胎儿发育的需要，所有患儿外表均为女性，因为男性患儿睾丸不能分泌睾酮，仍能

分泌苗勒管抑制因子 MIF，故外生殖器发育为女性型，但阴道为一盲端，无子宫、输卵管及子宫颈，女性患儿外生殖器发育正常。

典型的失盐型患者在出生后第二周可出现明显的临床症状，其表现类似于严重的失盐型 21-羟化酶缺陷患者，可有喂食困难、呕吐、腹泻、低血压、脱水、低血钠、高血钾、酸中毒等，若不及时诊治，可很快死亡。

【治疗】

先天性肾上腺增生症病人应采用糖皮质激素治疗，其目的一方面是为了替代肾上腺分泌皮质醇的不足，另一方面为了抑制过多的 ACTH 释放，从而减少雄激素的过度产生。但用量必须适当，并应经常根据情况进行调整。如剂量太小则对下丘脑-垂体-肾上腺抑制不满意，雄激素产生仍多，骨发育仍比正常快，这样，将影响最终的身高。如剂量过大，糖皮质激素本身具有分解蛋白质作用，对生长不利。同时皮质醇还可使血中生长激素含量减低，对儿童期的生长发育有不良影响。因此，正确地掌握激素应用原则和剂量，对保证取得较好疗效甚为重要。

（一）糖皮质激素的应用

以选用氢可的松或可的松口服较理想，这类化合物同时具有一定潴钠作用，故比较符合生理性。开始应用时剂量宜较大，使下丘脑-垂体-肾上腺轴能得到有效的抑制。待应用 1～2 周后，尿 17-酮类固醇排量已控制到满意水平时，即可减少剂量，以维持其抑制作用。维持量可根据正常时皮质醇分泌率给药，大多数研究认为皮质醇的分泌率为 12.5±3mg/（m^2·d），故可给予氢化可的松 10～20mg/（m^2·d），但最近有研究显示皮质醇的分泌率仅为 7±2mg/（m^2·d），故认为传统的氢可的松替代剂量偏大，推荐剂量 6～8mg/（m^2·d）。但无论使用何种剂量，用量是否适当应根据实验室检查结果和临床表现来判断。通常尿 17-酮类固醇、血 17-羟孕酮、血睾酮、雄烯二酮、血 ACTH 等是反映短时期内激素用量是否合适的指标，而生长速度、骨骺成熟状态、雄激素过多临床表现则是较长一段时间内激素用量是否合适的指标。激素的用量应根据实验室检查结果及时调整，以避免临床上出现明显的生长偏差、骨骺过早成熟及雄激素过多等症状。对 11-羟化酶缺陷型患者，可根据血压和血、尿中脱氧皮质醇排量调整激素用量。17α-羟化酶缺陷患者，持续的高血压和高血钠提示皮质激素用量不足，应予以调整。

对常规氢可的松治疗效果不明显的病例，可试用地塞米松 2～4 天，剂量 20～30μg/（kg·d）（不超过 2mg/d），以大力抑制垂体-肾上腺轴，以后用氢可的松维持，并按激素测定结果调整用量。

糖皮质激素的选择，需根据具体情况决定，对婴儿及年龄小的儿童，以选用氢可的松或可的松较好，因其不仅具有抑制肾上腺的功能，且具有一定潴钠作用，同时，对生长的抑制作用较轻，不宜选用地塞米松，因其无潴钠作用，同时对生长的抑制作用又较强。同样，对于处于生长期的儿童、少年，亦宜选用氢可的松或可的松，而对已达成年或接近 20 岁，骨骺已愈合的患者，可选用地塞米松，每日一次，0.25～0.5mg，各种类固醇制剂相当剂量的生物活性及对生长的抑制作用比较见表 16-4-5。

表 16-4-5 各种类固醇制剂生物活性比较

	抗炎	潴钠	生长抑制
氢化可的松	1.0	1.0	1.0
醋酸可的松（口服）	0.8	0.8	0.8
醋酸可的松（肌注）	0.8	0.8	1.3
强的松	3.5～4	0.8	5
甲基强的松龙	5	0.5	7.5
地塞米松	30	0	80

激素应用可肌注也可口服，对于年龄小于 2 岁的患者，宜选用醋酸可的松肌注，以保证药物吸收，不被吐出，避免吸收不稳定。开始阶段，可给予 20～25mg/d，连续 5 天，以后 15～20mg 每三天肌注一次，如有应激、发热、胃肠紊乱、手术，则改为每天肌注一次；年龄较大的患儿，可口服氢可的松或可的松，每日剂量分 2～3 次服用；对骨骺已愈合的患者，可于睡前一次口服地塞米松，以抑制次晨 ACTH 高峰。

激素治疗持续时间，应视病人具体情况而定，男性患者成年后过多的雄激素对病人的生理功能影响不大。大多数病人成年后皮质醇分泌可有一定程度的代偿，可考虑停药，但需加强观察，失盐型患者、有高血压者及女性病人，原则上应终身应用糖皮质激素治疗。

（二）盐皮质激素的补充

对失盐型患者，除应用糖皮质激素外，还需补充盐皮质激素，对非失盐型患者，补充盐皮质激素也有好处，可改善身高，减少糖皮质激素用量。因盐皮质激素不足会引起低血容量，后者既刺激肾素分泌，又刺激 ACTH 分泌，故可增加肾上腺雄激素及糖皮质激素前体产生。盐皮质激素治疗后应使肾素恢复正常，血压恢复正常，无浮肿出现，血尿

电解质正常。常用的盐皮质激素有9α-氟氢可的松，片剂，口服。由于新生儿对盐皮质激素不太敏感，需用较大剂量：0.15～0.30mg/d，并同时口服食盐1～2g/d；年龄较大儿童只需0.05～0.15mg/d即可；到成年期盐皮质激素的用量可进一步减少，以至停用，可能和成年后11β-羟类固醇脱氢酶活性减弱致机体对盐皮质激素和糖皮质激素敏感性增加有关。

急诊时，患者不能口服9α-氟氢可的松，可用较大剂量氢可的松静脉点滴（因氢可的松有潴钠活性，约20mg氢化可的松相当于0.1mg 9α-氟氢可的松），同时静脉内给予较大剂量氯化钠，待病情缓解后再改为口服。

（三）有关性腺功能失常的治疗

对类脂性肾上腺增生症、3β-羟类固醇脱氢酶及17-羟化酶缺陷者，不论男性女性（由染色体组检查得知），性激素合成均不足。对这类病人，不论其真正性别如何，如出生时外生殖器为女性型，则以后到青春发育期时，还是以继续保持其原来表现型为妥，补充性激素时，亦以应用女性激素较为适当。

其他类型的羟化酶缺陷，主要表现为雄激素分泌过多。在男性，由于过多的雄激素可抑制FSH、LH分泌，使睾丸不能正常发育，但如果治疗得当，男性患者可有生育能力。女性患者经糖皮质激素治疗后，有可能实现女性化，并可有月经及生育能力；如治疗不当，可出现多囊卵巢和不育。对轻型女性患者，用糖皮质激素治疗2～6个月后，月经可恢复规律性，但多毛往往仍存在。近年采用多种抗雄激素药物，如促性腺激素释放激素类似物、雄激素拮抗剂环丙孕酮、非甾体类抗雄激素药物氟他胺（flutamide），这些药物与糖皮质激素合用可减少后者用量，减轻其副作用，减轻其对身高生长的抑制作用。

女性假两性畸形患者应尽可能早地行生殖器矫正术，通常在一岁左右行阴蒂缩减术（注意非阴蒂切除术），部分患者还需行阴道成形术，但此手术一般延迟至儿童后期或少年期进行，以避免行第二次矫形术。术后需用阴道扩张器。最近有主张阴蒂阴道一次成形术，可避免两次手术。术后无需用阴道扩张器，且可于任何年龄进行。

如女性病人在明确诊断时已达到青春期年龄，而外生殖器基本上为男性，这种病人应考虑到其社会性别和心理性别一直为男性，故以行卵巢切除为妥，使之继续保持男性第二性征发育。

（四）治疗目标和疗效评估

本症如治疗适当、及时，预后尚好，治疗效果可从以下几方面评估：①过高的ACTH得到抑制；②过高的雄激素得到抑制；③身高接近正常；④骨骺成熟正常；⑤性发育正常进行，有生育能力；⑥在社会上能正常地工作、生活。

疗效满意与否，取决于缺陷的严重度以及开始治疗时间的早晚。开始愈早，效果愈好。早期治疗在大多数病例可望获得正常的生长和发育，并达到或接近正常成人应有的高度。如至骨骺发育已十分显著时始行治疗，则体型发育将受到一定影响。如治疗开始于骨骺融合完成后，则进一步长高已不可能。

（骆天红　陈家伦）

参考文献

1. 陈家伦、许曼音、张达青，等.17羟化酶缺陷症—附一例报告.上海第二医科大学学报，1982，2(4):109
2. 邝安堃等，主编.临床内分泌学（上）.上海科学技术出版社，1979，431～446
3. Levine LS, Dupont B, Lorenzen F, et al. Genetic and hormonal characterization of cryptic 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 1981, 53:1193～1198
4. Miller WL. Gene Conversions, deletions, and polymorphisms in congenital adrenal hyperplasia. Am J Hum Genet, 1988, 42:4～7
5. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. Clinical Review 56. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 78:810～815
6. New MI, White PC. Genetic disorders of steroid hormone synthesis and metabolism. Ballieres Clin Endocrinol Metab, 1995, 9:525～554
7. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. Curr Ther Endocrinol Metab 1994, 5:157～166

第五章 肾上腺髓质

第一节 儿茶酚胺的生化生理

儿茶酚胺包括肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺。肾上腺髓质分泌激素肾上腺素和去甲肾上腺素，以肾上腺素为主。肾上腺素能神经末梢只释放递质去甲肾上腺素，中枢神经的一些神经元能产生去甲肾上腺素或多巴胺。

一、肾上腺髓质内儿茶酚胺的合成、释放、降解代谢

（一）儿茶酚胺的合成

肾上腺髓质的嗜铬细胞利用细胞外液中的酪氨酸合成儿茶酚胺。酪氨酸被嗜铬细胞摄取后，经以下步骤合成去甲肾上腺素或肾上腺素。

1. 酪氨酸转变为二羟苯丙氨酸（多巴），需要酪氨酸羟化酶（TH）以及二甲基四氢蝶呤啶作为辅酶。

2. 多巴转变为儿茶酚乙胺（多巴胺），需要芳香族左旋氨基酸脱羧酶（AAD）和磷酸吡哆醛作为辅酶。

3. 多巴胺转变为去甲肾上腺素，需要多巴胺-β-羟化酶（DBH）和抗坏血酸作为辅酶。在一部分嗜铬细胞中，儿茶酚胺的合成到去甲肾上腺素为止，在另一部分嗜铬细胞中，继续进行下一步骤。

4. 去甲肾上腺素转变为肾上腺素，需要苯乙醇胺-N甲基转移酶（PNMT）和S-腺苷甲硫氨酸（SAM）作为辅酶。

以上四个合成步骤中，TH催化速度最慢，所以是限速因素。

（二）儿茶酚胺合成的调节

在儿茶酚胺合成的过程中，有代谢终末产物对酶活力的反馈性调节和神经内分泌调节。

酪氨酸羟化酶（TH）活力受胞浆内游离去甲肾上腺素的影响，去甲肾上腺素减少，TH活力增强，去甲肾上腺素增多，TH活力即减弱，如此形成负反馈调节。此外，肾上腺素对苯乙醇胺-N甲基转移酶（PNMT）有抑制作用，也是一种负反馈调节。

神经系统通过促进儿茶酚胺的释放，影响上述的代谢终末产物（去甲肾上腺素、肾上腺素）对酶（TH、PNMT）的活力的反馈调节。在短时间兴奋是通过上述方式调节，而长时间兴奋可促进TH、DBH和PNMT的合成，蛋白质合成抑制剂可阻碍这种调节作用，如切断节前神经纤维，调节作用即消失。

合成儿茶酚胺所需的酶还接受内分泌调节。ACTH直接影响TH、DBH活力，而肾上腺糖皮质激素增强PNMT的活力。肾上腺髓质的血液供应，在很大程度上是依靠引流肾上腺皮质的门脉血管，在这些血管中，糖皮质激素的浓度甚高，只有高浓度的糖皮质激素才能诱导产生PNMT，由此可理解在中枢神经系和交感神经末梢中只能合成多巴胺和去甲肾上腺素，而肾上腺素近于只由肾上腺髓质合成。

（三）儿茶酚胺的储存及释放

合成的儿茶酚胺（肾上腺素或去甲肾上腺素）储存在嗜铬细胞的颗粒囊泡内，当交感神经节前神经原兴奋释放乙酰胆碱，作用于嗜铬细胞表面N胆碱受体，引起细胞膜去极化和通透性改变，细胞外液中钙离子进入细胞内，在钙离子、ATP等因子的作用下，颗粒囊泡的内容物释放到细胞外液中，释出的儿茶酚胺输送至靶器官发挥生理效能或被代谢，但肾上腺髓质释放出去的儿茶酚胺甚少再被嗜铬细胞摄取，不象交感神经末梢的儿茶酚胺释放后可再被神经末梢摄取。

（四）儿茶酚胺的降解代谢

儿茶酚胺的降解代谢主要涉及到两种酶：单胺氧化酶（MAO）和儿茶酚-o-甲基转移酶（COMT）。MAO属于黄酶，含有维生素B_2，COMT的辅酶是S-腺苷甲硫氨酸。MAO和COMT广泛分布于许多器官中，MAO结合在线粒体上，而COMT存在于胞浆中。肝中COMT活力最高。

在嗜铬细胞内，未储存在颗粒囊泡中的游离儿茶酚胺可在线粒体内MAO作用下氧化脱氨，转变成3，4-二羟杏仁酸，后者由嗜铬细胞中释出，继而在COMT作用下转变为3-甲氧-4-羟杏仁酸（VMA）。

由嗜铬细胞内释出的儿茶酚胺中，极小一部分

不经代谢，由尿中排出。大部分儿茶酚胺在体内经降解代谢，然后代谢产物排出体外。体内儿茶酚胺的降解代谢途径，可先经 MAO 的作用（约 1/3）变为 3，4-二羟杏仁酸，或是先经 COMT 的作用（约 2/3）变为 3-甲氧肾上腺素或 3-甲氧去甲肾上腺素，最后转变为 3-甲氧-4 羟杏仁酸（VMA）。3-甲氧肾上腺素及 3-甲氧去甲肾上腺素也可直接由尿中排出，排出的此二代谢物可为游离的，或是与硫酸或葡萄糖醛酸相结合的。

多巴胺也可经 MAO 和 COMT 的作用进行降解代谢，其最终产物为高香草酸（HVA）。

（五）肾上腺髓质分泌的调节

肾上腺髓质的分泌活动受神经系的控制。嗜铬细胞发源于神经嵴，可将肾上腺髓质视为被肾上腺皮质包围的一个特殊交感神经节。促进肾上腺髓质分泌的神经为内脏神经，支配肾上腺的神经纤维在胸 4-胸 12 前神经根内。支配嗜铬细胞的神经纤维为胆碱能纤维。肾上腺髓质分泌的调节中枢有脊髓、延髓、下丘脑，其中以延髓的调节中枢最为重要。

影响肾上腺髓质分泌的因素很多，多种刺激可兴奋植物神经，使肾上腺髓质的分泌增加，如创伤、疼痛、精神刺激、寒冷、缺氧等。一些生理性变化也影响儿茶酚胺的释放，例如血压变化（高血压起抑制作用，低血压起兴奋作用），体位变化（直立时儿茶酚胺分泌增加）、血糖变化（低血糖兴奋儿茶酚胺释放），肌肉活动（活动增强时儿茶酚胺的释放增加）等。

总的说来，儿茶酚胺在维持机体正常生理功能方面起调节作用，在机体遭受严重刺激时，它是神经-内分泌防御功能的一个组成部分。

二、儿茶酚胺的生理、药理作用

儿茶酚胺对多种器官、组织发挥效能。目前认为儿茶酚胺在效应器官中与特异性的肾上腺素能受体相结合，然后发挥作用。肾上腺素能受体可分为两类：α受体和β受体。

α、β受体在儿茶酚胺效应器官中的分布及受体被兴奋后的反应：α受体总的说来具兴奋作用，促使血管收缩、子宫收缩、胃肠道括约肌、瞳孔扩大肌、立毛肌等收缩，不过对肠的运动和张力具抑制作用。α受体又可分为 α_1、α_2 两个亚型，α_1 受体主要分布于突触后膜，激动时对效应器多起兴奋作用，α_2 受体于突触前膜和突触后膜均有分布，激动时起抑制作用，例如突触前膜 α_2 受体被激动时，可抑制递质的释放，这是一种递质释放的自调机制。β受体总的说来具抑制作用，使血管扩张、子宫松弛、支气管平滑肌扩张，不过对心脏具兴奋作用。β受体还可分为 β_1 受体和 β_2 受体，β_1 受体引起心脏兴奋、肠管抑制、脂肪分解，β_2 受体引起支气管平滑肌扩张、血管抑制和糖原分解。

肾上腺素和去甲肾上腺素皆同时有兴奋α受体和β受体的作用，两者的效能有相仿之处，但也有区别。

（一）对心血管系的作用

1. 对血管的作用　肾上腺素对不同部位的血管有不同的作用。对皮肤、粘膜、肾脏的血管，肾上腺素兴奋其α受体，使这些血管收缩，而对骨骼肌血管，肾上腺素则兴奋其β受体使之扩张。兴奋β受体使血管扩张所需的肾上腺素剂量，较之兴奋α受体使血管收缩者为小，因而小剂量肾上腺素使血管扩张，大剂量肾上腺素使血管收缩。总的说来，肾上腺素对血管的作用是以扩张为主，在一般剂量下，周围血管阻力稍降低。

肾上腺素对脑小动脉无明显收缩作用，肾上腺素对脑血循环的影响取决于其剂量是否使全身血压升高。于人类，具有升压作用剂量的肾上腺素可使脑血流量及脑耗氧量增多，并不使脑血管阻力发生变化。

肾上腺素（静脉滴注 0.1μg/（kg·min）使肝血流量明显增加，内脏血管阻力降低。肾上腺素对冠状血管血流量的影响取决于数种不同作用的结果，总的说来使冠状血管血流量增加，使心肌收缩力增强，对冠状血管有压迫作用，但是收缩力增强时产生的代谢产物以及相对的心肌缺氧（需氧量增加和供应量的相对不足）皆使冠状动脉扩张，血流量增加。

去甲肾上腺素则使绝大多数血管收缩，阻力增加，血流量减少，包括皮肤、粘膜、肾、脑、肝、骨骼肌等血管，只有冠状动脉血流量增加，大约是冠状动脉和全身血压升高所致。在去甲肾上腺素持续作用下，循环血容量减少，因微血管后括约肌的收缩较微血管前括约肌更明显，于是引起血管内的水分外渗至细胞外液中。

2. 对心脏的作用　肾上腺素和去甲肾上腺素皆通过兴奋β受体使心脏收缩力增强，传导速度加快，使心肌激惹性增强。易于发生心律失常。对心率的作用，肾上腺素一般使心率加速，而去甲肾上腺素由于使血压升高引起了反射性迷走神经亢进，

反而使心率减慢，如用阿托品抑制迷走神经，则去甲肾上腺素也使心率加速。在儿茶酚胺作用下，心收缩力增强，而心排量是否增加，则根据对血管作用不同而有差别，肾上腺素由于总的说来是使血管扩张，故心排量增加，去甲肾上腺素由于使血管收缩，从而使心内血液排出的阻力增加，故而虽然心脏收缩力增强，工作增加，心排血量并不增加，如剂量过大，心排血量反而减少。于低血压病人，如用小剂量，使血压略有上升，则由于周围血管收缩不剧，心排血量可有增加，从而抵消血管收缩的作用，使组织的血液灌注量有所增加。

3.对血压的作用 血压的升降取决于：①周围血管阻力；②心排血量；③心率。一般说来，脉压反映心排血量，舒张压受着血管收缩或扩张的影响。肾上腺素使脉压增大，收缩压升高，由于心排血量增加，肾上腺素的扩张血管作用可使舒张压下降，或者，即使舒张压上升，其程度也不如收缩压之甚。去甲肾上腺素对脉压的影响不大，因为心排血量改变不多，在去甲肾上腺素作用下，收缩压及舒张压皆上升。

（二）对其它器官、系统的作用

1.呼吸系 肾上腺素对呼吸有兴奋作用，使呼吸频率加快，呼吸运动加深。肾上腺素使支气管平滑肌扩张。

2.胃肠道 肾上腺素使胃、肠平滑肌张力及蠕动减弱，而使胃肠道括约肌（幽门、回盲部、肛门）和胆道括约肌收缩。肾上腺素对胃肠道的作用与胃肠道平滑肌原来的活动状态有关，如原来张力高，肾上腺素使之松弛，如原来张力低，可使之收缩。

3.泌尿系 肾上腺素使膀胱平滑肌松弛，使输尿管和膀胱括约肌收缩。

4.子宫 肾上腺素对子宫的作用，因剂量大小、动物种类、性周期的不同阶段及是否妊娠等而有不同。一般说来，肾上腺素使非妊娠子宫松弛，使妊娠子宫收缩，对于人类，在妊娠最后一个月和分娩时，肾上腺素有抑制子宫张力和收缩的作用。

5.皮肤 肾上腺素使皮肤血管收缩，于是皮肤变得苍白，使立毛肌收缩，于是汗毛竖起。

6.眼 肾上腺素使扩瞳肌收缩，于是瞳孔扩大，使提睑肌收缩，于是眼显得突出、有神。

7.分泌 肾上腺素兴奋唾液、胃液、汗液和支气管分泌，而抑制胰腺分泌。

8.中枢神经 肾上腺素对中枢神经起兴奋作用，提高警觉性，使大脑皮层活动敏捷。

9.血液 肾上腺素使血液分布发生变化，使脾脏收缩，血容量增加；而在去甲肾上腺素持续作用下，血容量减少。

（三）对代谢的作用

1.对糖代谢的作用 肾上腺素促进肝糖原分解，肝向血液输出的葡萄糖增加，产生的乳酸经血循环输送至肝脏，被用来合成糖原。

2.对脂代谢作用 肾上腺素为一溶脂激素，促进脂肪细胞中甘油三酯的分解，于是由脂肪细胞向血液释放的游离脂肪酸增多。去甲肾上腺素也有促进糖原分解和溶脂作用，不过较肾上腺素为弱。

3.生热作用 注射肾上腺素使机体耗氧量增加30%以上，使基础代谢率升高。此一现象为肾上腺素多种生理作用的总和。去甲肾上腺素在这方面的作用较小，约为肾上腺素的1/5。

4.对水、电解质代谢的作用 儿茶酚胺可以通过对其它激素的调控而影响细胞外液的组成及容量。同时，细胞外液电解质的改变也会反过来影响交感神经肾上腺髓质的活性及外周组织对儿茶酚胺的敏感性。

(1) 水：去甲肾上腺素增加自由水清除率。这主要是儿茶酚胺通过非压力传递机制作用于动脉压力感受器而影响加压素分泌的结果；其次，儿茶酚胺还可影响加压素对外周组织的作用，如肾上腺素能 α 受体激动剂可以抑制加压素对肾皮质集合管及肾乳头的作用。

(2) 钠：儿茶酚胺可以通过对血管、其它激素及肾小管的直接作用而增加肾对钠的重吸收。如儿茶酚胺可以增加肾素的释放，从而激活血管紧张素-醛固酮系统，增加远曲小管对钠的重吸收。另外，儿茶酚胺还可直接作用于肾小管，增加钠的重吸收。儿茶酚胺对维持体内钠稳态也起着一定作用。如限制食盐摄入可升高血浆和尿的去甲肾上腺素水平。对交感神经系统药理或病理性损害可以影响肾对钠的回吸收。

(3) 钾：儿茶酚胺可以影响细胞内外钾的分布。肾上腺素可通过 α 受体引起肝细胞内钾的外流而导致血钾一过性升高，以后则可通过 β 受体引起钾向肝及肌肉细胞内转移，导致血钾的持续性降低。这种作用不受血浆胰岛素、肾素和醛固酮浓度的影响，而且伴有尿钾排出减少，因而是通过 β_2 受体直接刺激细胞膜Na-K-ATP酶而引起细胞外钾向细胞内转移。体内长期缺钾可兴奋骨骼肌交感神经并通过 α 受体抑制钠钾交换以维持血钾浓度。

儿茶酚胺对钾代谢的作用可解释多种临床现

象。如运动时或心脏搭桥术后β肾上腺能阻断后可引起血钾升高。β受体阻滞剂可用于甲亢伴有低钾周期性麻痹，而β受体激动剂则可用于高钾周期性麻痹等。

(4) 钙、镁、磷：儿茶酚胺可直接或通过降钙素和甲状旁腺激素而间接影响钙、镁、磷的代谢。如嗜铬细胞瘤及甲亢伴有高血钙的患者，在应用β受体阻滞剂或肿瘤摘除后血钙可降低，儿茶酚胺还可通过α受体刺激尿钙排泄。另外，肾上腺素还可通过α受体降低血磷。

(四) 对其它激素分泌的影响

儿茶酚胺对多种激素的分泌均有影响，交感神经和肾上腺髓质是连接中枢神经系统和内分泌系统的重要通路。事实上，表中所列激素均有各自的反馈调节系统，但这种反馈对激素的调节多在数分钟内发生，而儿茶酚胺对它们的调节则在数秒钟内即可发生，因而可加速激素对外界环境的改变的反应。另外，中枢神经系统的调控还可使内分泌系统对预期的活动提前作出反应，并使多种激素协调分泌，以适应机体活动的需要。一般来说，多种激素的分泌同时改变往往是肾上腺髓质受到刺激的结果，而某一特定激素分泌的变化则多为相应区域交感神经兴奋的结果。

（罗邦尧）

第二节　嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤为分泌儿茶酚胺的肿瘤，其主要临床表现为高血压，约占高血压病的 0.05%～0.1%，约90%的嗜铬细胞瘤来自肾上腺髓质，肾上腺外的肿瘤可起于自颈动脉窦到盆腔的肾上腺素能系统的嗜铬细胞。本病见于男女二性的任何年龄，约10%的病例见于儿童。

【病理生理与病理】

嗜铬细胞瘤主要通过持续性或间断性分泌去甲肾上腺素和肾上腺素，造成持续性或阵发性高血压。嗜铬细胞瘤还能分泌血管活性肠肽（VIP）、β-内啡肽、ACTH、血清素、降钙素基因相关肽、PTH样激素等多种生物活性物质，使临床表现变化多端，增加诊断的难度。

一般认为，本病中高血压是大量儿茶酚胺分泌的结果，但一些研究并未显示平均动脉压和血儿茶酚胺之间的关系，推测这可能与儿茶酚胺的灭活速度、扩散到靶细胞的程度、受体的敏感性以及血管平滑肌的反应性不同有关。研究表明，嗜铬细胞瘤患者的交感神经反射正常，服用中枢 α_2 肾上腺能受体激动剂可乐定，抑制中枢性儿茶酚胺释放后，血压可以下降，但外周高浓度的血儿茶酚胺却保持不变，这强烈提示，在诱发和维持血压方面，交感神经节后神经元轴突末梢释放的去甲肾上腺素比血循环中儿茶酚胺起着更重要的作用。可能与轴突末梢释放的去甲肾上腺素更容易到达效应细胞上的受体有关。这有助于解释一些临床现象，如某些患者出现典型的交感神经兴奋症状、体征，而血儿茶酚胺未见明显升高，而另一些患者虽有高水平的血儿茶酚胺，却无高血压。

一部分嗜铬细胞瘤患者体内的肾素-血管紧张素系统活性增强，这可能是继发于儿茶酚胺收缩血管、血容量减少的结果。虽然血管紧张素-Ⅱ能促进去甲肾上腺素的释放，但肾素-血管紧张素系统对维持嗜铬细胞瘤患者的高血压并不起主要作用，因为患者服用可乐定后，血压可降低，但肾素-血管紧张素活性却无明显下降。

有文献报道，与原发性高血压者相比，性别、年龄、体表面积、动脉血压相配对的嗜铬细胞瘤患者（均手术证实），除血儿茶酚胺高出前者10倍以上外，二者的血液动力学指标，如心脏指数（CI）、每搏输出量（SV）、总外周阻力（TPR）、射血分数（EF）等没有差异。这可能是嗜铬细胞瘤患者长期处于高儿茶酚胺环境下，心血管系统对此的敏感性降低之故，这也可在一定程度上解释为何有些嗜铬细胞瘤患者临床上可完全无症状。研究还表明原发性高血压者和嗜铬细胞瘤者的共同特点是外周阻力升高，并与血压有关。

嗜铬细胞瘤大小相差悬殊，在肾上腺内的肿瘤直径一般小于10cm，平均重量约10g，肾上腺外肿瘤直径多小于5cm，重约20～40g。肿瘤血管丰富，并有包裹。约10%的肾上腺内，30%的肾上腺外肿瘤为恶性。组织学检查不能提供可靠的良性、恶性鉴别依据，对恶性嗜铬细胞瘤的诊断应结合临床，或瘤体DNA分析。

【临床表现】

(一) 高血压

高血压是嗜铬细胞瘤患者主要临床表现。其中约50%为持续性高血压，45%为阵发性发作，5%为正常血压。

1. 阵发性高血压　为嗜铬细胞瘤特征性表现，其临床症状取决于儿茶酚胺的作用，主要为头痛、心悸、出汗，其它表现有：面色苍白、恶心、焦虑、腹痛、胸痛、体重减轻、面色潮红和视力下降

等。阵发性高血压者可自发性发作，也可因情绪激动、体位改变、大小便、扪压腹块、手术、分娩和插管等而诱发。发作频率可一日数次或数月一次，持续数分钟至数小时不等，一般可在数十分钟内缓解。随着病程演进，其发作趋频繁，持续时间延长，但发作时各症状出现顺序基本相似。如肿瘤主要分泌肾上腺素，则患者多有发作性低血压，或高血压、低血压交替，伴心动过速、心律失常等。这可能是肾上腺素的外周扩血管作用所引起。血管过度持久的收缩，可在一部分患者中造成休克。

2. 持续性高血压　是嗜铬细胞瘤最常见的表现。有些患者在持续性高血压基础上可有阵发性发作，据上海瑞金医院150例嗜铬细胞瘤患者的观察，这部分病人占持续性高血压患者的14%，国外报道为25%～40%。此型嗜铬细胞瘤患者病情相对较重，甚至呈恶性进展，可伴视网膜病变、蛋白尿等。患者用一般降压药无明显效果，甚至可引起反常性血压升高，（如肾上腺素能β-受体阻滞剂），这是因为该药阻滞了β_2受体的扩血管作用，加重了α受体的缩血管作用。

（二）心、脑血管表现

虽然高血压是嗜铬细胞瘤患者最重要的表现，但有些患者可以有心脏病的症状、体征出现。除胸痛、心绞痛外，患者可发生心肌梗塞，并有相应心肌酶谱和心电图改变。这与儿茶酚胺增加心肌耗氧量、冠状动脉痉挛有关。非心源性左心衰、颅内出血、脑梗塞等都可合并出现。

（三）代谢紊乱

患者基础代谢率升高、多汗、类似甲状腺功能亢进症，也可出现糖耐量减退或糖尿病。因肿瘤分泌VIP、血清素可致腹泻、低血钾；因分泌PTH样物质，致高钙血症；因分泌红细胞生成素，使红细胞增多；又因血容量减少，血球压积升高。另有约30%的阵发性高血压者，10%的持续性高血压者有胆石症，机制不详。患者还可伴发甲状腺髓样癌，或多发性内分泌腺瘤病。

（四）恶性嗜铬细胞瘤

肿瘤一般生长较缓慢，可表现为持续性高血压，也可无高血压，患者多有明显消耗症状，出现恶病质。只有证实肿瘤侵及在正常情况下不具嗜铬组织的部位时，才能考虑恶性病变可能。常见的扩散部位为骨、肺、淋巴结和肝脏。

【诊断】

（一）临床上遇以下情况应考虑嗜铬细胞瘤：

1. 有嗜铬细胞瘤的症状，尤其是持续性或阵发性高血压者。

2. 常用抗高血压药物无效，尤其是在应用β-受体阻滞剂后血压反常性升高者。

3. 急进性或恶性高血压，尤其是青年病人，或有渗出性视网膜病变者。

4. 血压波动大（高血压、低血压交替发作）者。

5. 在运动、排便、挤压腹部、麻醉、插管和分娩过程中出现阵发性高血压者。

6. 一些难以解释的临床征象，如不明原因的高热、休克、阵发性心律失常和剧烈腹痛等。

凡拟诊病人常作以下检测以明确诊断：

（二）生化检查

血浆儿茶酚胺、尿MN、NMN是诊断嗜铬细胞瘤敏感而特异的指标。尿VMA敏感性稍差，但具特异性，高压液相色谱分析法测得的尿儿茶酚胺有高度敏感性。

尿儿茶酚胺　正常不超过890nmol/d（150μg/d），本病患者大多超过1500nmol/d（250μg/d），尿VMA和尿MN+NMN正常上限分别为35μmol/d（7.0mg/d）和7μmol/d（1.3mg/d）。患者一般要超过正常3倍以上。检测尿儿茶酚胺及其中间和终末代谢产物应多次重复，避免假阴性。

血浆儿茶酚胺　正常值为100～500pg/ml（0.6～3nmol/L），500～1500pg/ml（3～9nmol/L）为可疑，＞2000pg/ml（12nmol/L）对嗜铬细胞瘤有诊断意义。但如前文所述，血儿茶酚胺水平与高血压程度不平行，故不能作为筛选试验。

血清嗜铬颗粒-A是一种酸性蛋白，可随儿茶酚胺一同存储、释放，且其分泌与测定均不受各种治疗嗜铬细胞瘤药物的影响，被认为是诊断嗜铬细胞瘤的有用指标。但由于嗜铬颗粒-A主要通过肾脏清除，轻度的肾功能减退就会使其血浓度升高，因而临床检测时应予注意。

在分析上述生化检查结果时，应注意患者饮食、药物的影响。香蕉、咖啡、香草类食品会干扰尿儿茶酚胺的测定；奎宁、甲基多巴、溴隐亭以及苯苄胺、酚妥拉明和β-受体阻滞剂会影响正常人或普通高血压患者的血儿茶酚胺，但对嗜铬细胞瘤患者来说，这一影响作用与患者高水平的基础血儿茶酚胺相比是很轻微的。此外骤停用氯压啶或饮酒、急性心肌梗塞、急性脑血管意外、Ⅲ级-Ⅳ级充血性心衰都会使血儿茶酚胺及尿儿茶酚胺代谢物升高到类似嗜铬细胞瘤患者的水平，临床上应予注意。

另一影响血、尿儿茶酚胺及其代谢物检测结果

的因素是肿瘤的大小。嗜铬细胞瘤瘤体的大小与儿茶酚胺的释放不成正比。巨大的肿瘤，儿茶酚胺在瘤体内转换速度较慢，降解较充分，故释放到血中的儿茶酚胺较少，而尿儿茶酚胺代谢物较多；在较小的肿瘤内，儿茶酚胺转换较快，释放到血循环中的儿茶酚胺较多，而尿儿茶酚胺的代谢物相对就少。

（三）药理学试验

对临床表现或生化检查不明确的疑诊嗜铬细胞瘤患者可行药理学检查。药理学试验有激发试验和阻滞试验二种。

1. 激发试验　对阵发性高血压患者，尤其是发作少、时间短、尿儿茶酚胺排量正常或略高于正常，血儿茶酚胺 400～1000pg/ml，血压＜170/100mmHg 者，可行本试验，以促使高血压发作。为排除激发试验药物的非特异刺激作用，可先行一冷压试验，与激发试验作比较。激发试验的药物有组织胺、胰高糖素和酪胺。胰高糖素试验特异性较高，相对常用。其作用机理为胰高糖素促进嗜铬细胞瘤瘤体中心儿茶酚胺释放，而对正常肾上腺无此作用。

（1）冷压试验：患者卧位，待血压稳定后，将患者左手浸入 4℃ 冰水中，浸至腕关节，1 分钟后取出。自左手浸入冷水后 15 秒、30 秒、60 秒、2 分、5 分和 20 分各测右臂血压一次。原发性高血压或血压不稳定者，在冰水刺激下，血压升至平时波动最高值，升高幅度超过激发试验。而嗜铬细胞瘤者，在冷压试验中的最高血压低于发作时或激发试验时的血压。

（2）胰高糖素试验：平卧，血压稳定后，迅速静推 0.5～1mg 胰高糖素，注后 30 秒测血压一次，连续 5 分钟，以后每分钟测血压一次连续 10 分钟并在试验前及静注胰高糖素后 30 分钟各采血一次，测血儿茶酚胺。嗜铬细胞瘤患者在冷压试验时的最高血压再升高 20/10mmHg。非嗜铬细胞瘤者注射胰高糖素后，血压可升高，但 1 分钟内可下降10～15mmHg，虽然有些高反应者，血压会明显升高，但这些人在冷压试验时血压升高的幅度更高。因此，从对血压的观察而言，胰高糖素与冷压试验相比较，结果更有意义。疑诊嗜铬细胞瘤者，若激发后血儿茶酚胺升高 3 倍以上，或＞2000pg/ml，可确诊。

激发试验最大的危险是血压快速而极度的升高，甚至可诱发脑血管意外、急性心肌梗塞等。故试验前应备好交感神经阻滞剂酚妥拉明，开放静脉，试验中严密观察血压，若血压＞200/120mmHg，应立即予酚妥拉明 5～10mg 静注，控制血压。现在出于安全考虑，可在注射胰高糖素前 30 分钟，口服 10mg 心痛定，这样可防止血压升高而不影响儿茶酚胺的释放。当然，在这种情况下，患者血压的变化就不能成为明确或排除嗜铬细胞瘤诊断的依据。

2. 阻滞试验　对持续性高血压，Bp＞160/90mmHg。血儿茶酚胺 1000～2000pg/ml 的患者及阵发型高血压在发作时可行阻滞试验。

（1）酚妥拉明试验：酚妥拉明为 α-肾上腺能受体阻滞剂，阻滞儿茶酚胺的 α 受体效应，使本病患者血压明显下降。方法：卧位，待血压稳定后，静注 5mg 酚妥拉明，每 30 秒测一次血压，连续 3 分钟，以后每分钟一次，再测 7 分钟，或直到血压恢复基础水平。为防止低血压，可先予本药 0.5mg～1mg 静注，若无低血压反应，再将剩余剂量缓慢注入。嗜铬细胞瘤患者在注入酚妥拉明后 2～3 分钟，血压下降，下降幅度超过基值 35/25mmHg 以上，且维持 3～5 分钟以上。非嗜铬细胞瘤的高血压患者在注射本药后，血压也可下降，但收缩压下降一般不超过 30mmHg，这多见于试验前服用过镇静剂及降压药者。故试验前应停镇静剂 24 小时，降压药 1 周，以防假阳性。

（2）氯压定试验：氯压定（可乐定）为肾上腺能 α_2-受体兴奋剂，作用于中枢，抑制神经原性因子引起的儿茶酚胺释放，故可使非嗜铬细胞瘤患者的血儿茶酚胺下降。而嗜铬细胞瘤患者的儿茶酚胺由肿瘤直接分泌到循环中，不受此机制的影响，故用药后血儿茶酚胺不下降。方法：口服氯压定 0.3mg 前及 3 小时后测血儿茶酚胺，嗜铬细胞瘤患者血儿茶酚胺浓度不下降，而绝大多数其它原因高血压者的血儿茶酚胺降至 500pg/ml 以下，或较前下降 50% 以上。口服该药后，嗜铬与非嗜铬细胞瘤患者的血压均能下降。

本试验的危险性是低血压，故试验前应开放静脉，以备急救。试验前应停用 β-受体阻滞剂，因为 β-受体阻滞剂可加强氯压定的作用，减少心搏量，减慢心率，加重血压的下降。也可干扰肝脏对儿茶酚胺的清除，减弱氯压定降低非嗜铬细胞瘤患者血儿茶酚胺的作用。

【定位诊断】

嗜铬细胞瘤的生化诊断成立后，应行定位诊断。嗜铬细胞瘤可能的分布部位较多，约 97% 存在于腹腔内，2%～3% 在胸部，1% 见于颈部。成

人中约10%为多发性，儿童以双侧多见，且比成人更多见于肾上腺外。常用的方法有：

1. 静脉肾盂造影，但其阳性率不高。

2. CT 是检测嗜铬细胞瘤的主要手段，敏感性为98%，特异性为70%，能发现大多数嗜铬细胞瘤，但对肿瘤直径<0.8cm者较难分辨。

3. B超 敏感性较CT低，据上海瑞金医院统计，准确率为66.7%，更适于CT阴性的消瘦患者。

4. MRI 敏感性100%，特异性67%，由于不需造影剂，因此适用于孕妇。其另一优于CT的特点是能区别良、恶性嗜铬细胞瘤及区别肾上腺皮质、髓质肿瘤。

5. ^{131}I-MIBG ^{131}I-MIBG是一种标有放射性碘的肾上腺能阻滞剂，分子结构与去甲肾上腺素相似，可作为一种假神经递质被肿瘤组织摄取并储存。静注^{131}I-MIBG后，正常肾上腺髓质不显像，只有具有高功能的嗜铬细胞瘤才能显影，因此对嗜铬细胞瘤能同时作出定性、定位诊断，特别对肾上腺外的多发性及恶性转移性嗜铬细胞瘤的定位比CT更准确。但由于MIBG通过膀胱排泄，故较难发现膀胱嗜铬细胞瘤。检查前应服复方碘液，以封闭甲状腺摄碘。据我院统计，该手段正确率为80.8%，但因其放射性，操作复杂而难以成为首选检查。

6. 血管造影和/或腔静脉插管在不同部位测血儿茶酚胺 仅适用于临床和生化检测强烈提示嗜铬细胞瘤而非创伤性检查不能定位者。术前术中必须作好防治儿茶酚胺危象的准备工作。

【治疗】

嗜铬细胞瘤大多为良性，是一种可治愈的继发性高血压，其症状可用药物控制，但彻底治疗需作手术切除。对有严重并发症不能手术或恶性嗜铬细胞瘤患者仍以内科治疗为主。

（一）内科治疗

控制嗜铬细胞瘤性高血压的药物有α-肾上腺能受体阻滞剂、Ca^{2+}拮抗剂、血管扩张剂、β-肾上腺能受体阻滞剂及转换酶抑制剂和儿茶酚胺合成阻滞剂。

1. α-受体阻滞剂

（1）酚妥拉明：口服作用短、很少应用。主要以静脉给药，控制高血压危象。可予5～15mg静注，或5～10mg或更大剂量加入补液中静滴，滴速根据血压调整。

（2）苯苄胺：口服常用，作用温和，药效持续时间长。开始时10mg bid口服，以后根据药效逐步加量，直至血压控制，剂量可达10～4 0mg bid或tid，一般40～80mg/d。副作用有直立性低血压、鼻塞、恶心和心动过速等。

（3）哌唑嗪：为选择性α_1-受体阻滞剂，可避免非选择性α受体阻滞剂的副作用，如心悸。以最小剂量0.5～1mg开始，若无直立性低血压可逐步加量，1～10mg bid口服。

2. β-受体阻滞剂 适用于心动过速和心率不齐者。用药前必须先用β-受体阻滞剂2～3天。因为β-受体阻滞剂消除了儿茶酚胺对β-受体的扩血管作用，使α受体的缩血管作用不再受到拮抗，单用β-受体阻滞剂反使血压升高。常用心得安5～10mg tid口服，或阿替洛尔25～50mg，qd或bid口服。哮喘、心衰者慎用。

3. 兼有α、β受体阻滞剂 柳氨苄心定，50～200mg bid口服可根据血压逐步加大加量，最大剂量800～1600mg/d，但可致反常性高血压，应予注意。

4. Ca^{2+}拮抗剂 儿茶酚胺的释放有赖于Ca^{2+}进入瘤细胞，因此Ca^{2+}拮抗剂有助于控制血压。Ca^{2+}拮抗剂对儿茶酚胺的合成没有影响。常用硝苯地平10～20mgtid或尼群地平10～20mg bid口服，也可以在此基础上加用地尔硫草30～90mg bid或tid口服，Ca^{2+}拮抗剂的优点是不易引起体位性低血压，更适于阵发性发作的正常血压患者。与α-受体阻滞剂合用可减少α-受体阻滞剂剂量。

5. 血管扩张剂 硝酸甘油5～100μg/min静滴，或硝普钠0.3～10μg/（kg·min）静滴。

6. 儿茶酚胺合成阻滞剂 α-甲基酪氨酸为羟化酶抑制剂，抑制儿茶酚胺的合成。250～1000mg qid口服，最大剂量可达到4g/d。适用于转移或不能耐受手术的嗜铬细胞瘤患者。副作用有嗜睡、结晶尿、腹泻和锥体外系症状等。

7. 血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI） 嗜铬细胞瘤患者体内的肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性往往增加，但这并不是维持患者高血压的主要因素（见病理生理节），虽然如此，少数患者应用A-CEI后血压可有一定程度下降。常用药物有卡托普利12.5～50mg tid口服，依那普利5～20mg bid或赖诺普利5～40mgqd口服，此类药物更适于嗜铬细胞瘤并发左心功能不全者。

（二）外科治疗

是治疗嗜铬细胞瘤最有效的方法。但手术操作过程中可能使儿茶酚胺由瘤体大量释放进入血循环，

而切除肿瘤后因儿茶酚胺的骤降也会发生严重的血液动力学改变。因此严格控制血压、严密监测体液平衡是确保手术安全、成功、降低死亡率的关键。

1. 术前准备　以α-受体阻滞剂或合用上述其它药物控制血压。但α-受体阻滞剂用量不宜过大、过久，以免手术中、术后出现低血压。

2. 术前用药及麻醉　术前禁用吗啡、阿托品，麻醉诱导剂宜用硫贲妥钠及琥珀酸胆碱，以甲氧氟烷和异氟烷作为麻醉剂较为安全。

3. 术中处理　术中应严密监测血压、心率、中心静脉压，控制血压。切除肿瘤后，患者血压会下降，此时应积极扩容升压，使收缩压维持在110mmHg左右。术中出现的高血压、心率失常应选用酚妥拉明、短效β-肾上腺能受体阻滞剂或利多卡因。

4. 术后处理　术后患者血压一般可降至正常。若患者仍持续高血压，提示有残存肿瘤（包括多发性肿瘤），误扎肾动脉或同时合并原发性高血压，也可能是长期严重高血压已造成肾损害的结果，此时可测血、尿儿茶酚胺，如仍高则提示有隐藏的嗜铬细胞瘤未被切除。术后应继续充分补液。低血糖可能是造成某些患者术后淡漠、乏力的原因。故术后2～3天内应随访血糖。

（三）化疗、放疗

适用于恶性嗜铬细胞瘤或已有转移的肿瘤或不能手术者。但多数患者对化疗、放疗不敏感。^{131}I-MIBG内放射、链脲菌素可选用。

【预后】

非恶性嗜铬细胞瘤5年生存率超过95%，术后复发率<10%，术后死亡率<2%～3%，恶性嗜铬细胞瘤5年生存率<50%。

75%的患者可经手术治愈高血压，25%的患者可复发，但普通降压药能有效地控制血压，这可能是这部分患者合并原发性高血压或因心血管系统遭到儿茶酚胺的损伤而引起。

（罗邦尧）

参考文献

1. Bravo EL, Torazi RC, Fouad FM, et al. Blood pressure regulation in pheochromocytoma. Hypertension, 1982, 4 (suppl Ⅱ), Ⅱ:193－Ⅱ:199
2. Brovo EL, Fouad TF, Ross G, et al. A reevaluation of the hemodynamics of pheochromocytoma. Hypertension, 1990, 15 (suppl Ⅰ), Ⅰ:128－Ⅰ:131
3. Naliv O, Granl CS, Sheps SG, et al. The clinical significance of nuclear DNA ploidy pattern in 184 patients with pheocromocytoma. Cancer, 1992, 69:2683
4. Graham PZ, Smythe GA, Edward GA, et al. Laboratory diagnosis of pheochromocytoma. Ann Clin Biochem, 1993, 30:129
5. Canada MP, Bravo EL. Diagnostic specificity of serum chromogranin-A for pheocromocytoma patients with renal dysfunction. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78:1139
6. Sjoberg RJ, Simcic KJ, Kidd GS, el al. The clonidine suppression test for pheocromocytoma. Arch Intern Med, 1992, 152:1193
7. Van Gils APG, Falke THM, Van Erkel AR, el al. MR imaging and MIBG scintigraphy of pheocromocytoma and extraadrenal functioning paragangliomas. Radiograph, 1991, 11:37
8. Bouiros AR, Bravo El, Zunelin G, el al. Perioperative management of 63 patients with pheocromocytoma. Cleve Clin J Med, 1990, 57:613
9. Gifford RW, Manger WM. Pheocromocytoma. Endocrinol and Metab Clin of North Am, 1994, 23:387
10. 罗邦尧，等. 嗜铬细胞瘤150例临床分析与诊断探讨. 中华内分泌代谢杂志，1993，1:17
11. 罗邦尧，陈家伦. 嗜铬细胞瘤. 见：邝安堃，陈家伦主编. 临床内分泌学（上）. 上海：上海科技出版社. 1979. 489
12. 吴万龄，罗邦尧. 嗜铬细胞瘤. 见：罗邦尧主编. 肾上腺疾病诊断与治疗学. 上海：上海科技教育出版社，1995，201

第六章 甲状旁腺

第一节 概 述

一、甲状旁腺的解剖结构

甲状旁腺是一种内分泌腺，通常有4个，分为上下两对，在胚胎发育期，由第Ⅳ和第Ⅲ对鳃囊与咽部分离下降，分别演变为上甲状旁腺和下甲状旁腺，贴在甲状腺的后面。其体积甚小，约5mm×3mm×1mm，每枚重约25～40mg。腺体外观呈棕红色、红色或黄色，色泽视脂肪含量的多少而定。上甲状旁腺的血液供应，一般来自甲状腺下动脉的主要分支；下甲状旁腺的血液供应则来自下甲状旁腺动脉；异位于前纵隔的甲状旁腺，血供来自内乳动脉。甲状旁腺静脉一般汇入同侧甲状腺下静脉。

甲状旁腺细胞有主细胞和嗜酸细胞两种。主细胞数量多，胞核大，又分为暗细胞和明细胞两型，前者含有丰富的内质网、戈尔吉氏体和核糖体，染色较深，这种处于活跃期的细胞是合成和分泌甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）的主要场所；后者含内质网较少，戈尔吉氏体较小，但含戈尔吉氏糖原较多，胞浆清亮，为静息的明细胞。嗜酸细胞可能是老化了的主细胞，正常情况下无分泌功能。

二、甲状旁腺激素的生物化学特性

1925年首先从甲状旁腺分离出高活性的提取物，被确认为PTH，具有调节血钙的作用。PTH由甲状旁腺的主细胞合成和分泌。血循环中的PTH至少有三种形式：①完整的PTH：具有生物活性，循环半衰期2～4分钟，大部分在肝脏清除，少部分经肾脏滤过清除。②羧基端PTH片段：无生物活性，正常人血中此片段浓度最高，循环半衰期30～40分钟，主要由肾脏清除，因此慢性肾功能衰竭时此片段浓度明显增高。③氨基端PTH片段：有生物活性，血中浓度较低，半衰期亦短。

三、影响PTH分泌的因素

血清钙离子浓度是PTH合成和分泌的主要调节因素。动物实验证明，血钙浓度与PTH分泌率的关系呈“Z”形曲线。血钙浓度对甲状旁腺细胞分泌PTH的调节作用是以腺细胞膜上腺苷酸环化酶和细胞内cAMP的中介环节而实现的。血磷浓度增高促进PTH的分泌，因为高血磷可导致低血钙而间接促进PTH的分泌。血镁浓度降低抑制PTH分泌。药理剂量的降钙素可促进PTH的分泌。儿茶酚胺、多巴胺和肾上腺素等都可促进PTH的分泌。老年人血中PTH水平较中青年者为高，约升高30%，由于老年人肾脏功能的生理性减退引起。人血PTH水平存在季节性变化，冬季高于夏季，这与血中25-羟维生素D_3浓度的季节变化有关。冬天日照少，血25-羟维生素D_3的浓度较低，肠钙吸收减少，血钙水平下降，血PTH呈生理性的代偿增多。

四、PTH的生理作用

PTH是维持血清钙在正常浓度的一个重要调节激素。PTH的主要靶器官是骨和肾，在靶器官的作用几乎都是通过cAMP实现的。①对骨的作用：骨是机体最大的钙贮存库，体内99%以上的钙存于骨和牙齿中。PTH具有加强破骨细胞活性，促进骨的吸收和溶解，使骨钙释放入血，提高血钙水平。②对肾脏的作用：PTH抑制近端肾小管对磷酸盐的回吸收，增加尿中磷酸盐的排出。与此相反，PTH增加远端肾小管对钙的回吸收。此外，PTH还抑制肾小管对钠和碳酸氢盐的回吸收，使从原中排出碳酸氢盐增多，因而PTH过多时尿常呈碱性。PTH的另一个重要作用是促进25-羟维生素D_3在肾脏经1-α羟化酶作用易转化为1，25-双羟维生素D_3，这是至今所知活性最强的维生素D代谢产物，它能增加肠道对钙和磷的吸收，因此PTH有间接促进肠钙的吸收功能。

正常情况下，机体保持和调节钙磷代谢平衡主要依赖于PTH，1，25-双羟维生素D_3和降钙素三种激素，通过三者相互协同和拮抗的作用使血钙浓度维持在正常范围。这三种激素的合成和分泌皆与血清中钙离子浓度密切相关。当血清中钙离子浓度降低时，首先甲状旁腺分泌PTH立刻增多，促进骨吸收，骨钙动员释放入血；肾小管对钙的回吸收

增加；25-羟维生素D转化为1，25-双羟维生素D增多，后一种作用的充分发挥约需20～24小时，从而使肠钙吸收增加。这样通过上述三个途径，使血钙浓度又复增高。反之，当血清钙离子浓度高于正常时，一方面甲状旁腺的功能被抑制，PTH的合成和分泌均迅速减少，从而降低骨吸收和骨钙的动员，减少肾小管对钙的回吸收和1，25-双羟维生素D_3的生成，肠对钙的吸收亦相应地降低；另一方面由于高血钙而刺激降钙素的分泌，它抑制骨的吸收和骨钙动员，抑制肾小管对钙和磷的回吸收。这样通过机体自身调节，PTH分泌减少和降钙素分泌增多而导致血钙浓度降至正常范围。

五、甲状旁腺疾病

系甲状旁腺分泌PTH过多或过少而引起的钙、磷和骨代谢紊乱及一系列临床表现。本病分为两类：甲状旁腺功能亢进（简称甲旁亢）和甲状旁腺功能减退（简称甲旁减）。甲旁亢是由于PTH分泌过多引起的钙磷代谢失常的疾病，临床表现有骨骼病变，如骨痛、骨折和骨畸形等，并可有泌尿系结石或肾钙化。主要生化改变为高钙血症和低磷血症。甲旁减是PTH产生减少或靶器官对PTH不反应而引起的代谢异常，后者命名为假性甲旁减。临床表现有手足搐搦、癫痫发作等。主要生化改变为低钙血症和高磷血症。

（孟迅吾）

第二节　原发性甲状旁腺功能亢进症

甲状旁腺功能亢进症（hyperparathyroidism）可分为原发性、继发性、三发性和假性四种。原发性甲状旁腺功能亢进症（以下简称甲旁亢）是由于甲状旁腺本身病变引起的甲状旁腺素（parathyroid hormone，PTH）合成和分泌过多。继发性甲状旁腺功能亢进症是由于各种原因所致的低钙血症，刺激甲状旁腺，使之增生肥大，分泌过多的PTH，见于肾功能不全、骨软化症和小肠吸收不良等。三发性甲状旁腺功能亢进症是在继发性甲状旁腺功能亢进症的基础上，由于腺体受到持久和强烈的刺激，部分增生组织转变为腺瘤，自主地分泌过多的PTH，见于肾脏移植后。假性甲状旁腺功能亢进症是由于某些器官，如肺、肾和卵巢等的恶性肿瘤，分泌类似甲状旁腺素多肽物质或溶骨性因子，致血钙增高。

本节主要介绍原发性甲状旁腺功能亢进症，它是甲状旁腺分泌过多的PTH引起的钙、磷和骨代谢紊乱的一种全身性疾病，表现为骨吸收增加的骨骼病变、泌尿系结石、高钙血症和低磷血症。

【发病率】

在欧美国家自采用血钙筛选检查后，发现其患病率为1%。有报告发生率为27/100000。女性多于男性，约4∶1～2∶1。近年来发现老年人中发病率高，瑞典Tibblin等1983年报道在1129例就诊的老年病人中，本症有17例（1.5%）。400例外科治疗的甲旁亢病人中，大于64岁者有158例（39.5%）。尸检材料观察到7%的老年人有甲状旁腺腺瘤。

【病因和病理】

尚不完全明了。部分病人系家族性**多发性内分泌腺瘤**（multiple endocrine neoplasia，MEN）为常染色体的显性遗传，已证实MENⅠ型的基因定位在第11号染色体着丝点附近，而MENⅡa和Ⅱb型的基因定位在第10号染色体的着丝点附近，故MENⅠ型和Ⅱ型的发病是因不同的基因缺陷所致。有作者报导头或颈部良性疾病而接受放射治疗后，约11%～15%的病人发生良性和恶性的甲状腺或甲状旁腺肿物，发生甲旁亢者比普通人群增加2～3倍，有的可在放疗后20～45年发病。本病的发生与遗传和放疗的确切关系还需进一步研究。

甲旁亢的甲状旁腺组织病理有肿瘤、增生和腺癌三种。①甲状旁腺腺瘤：多数作者报告占78%～90%，大多单个腺体受累，少数有2个或2个以上的腺瘤，瘤体一般较小，北京协和医院病理科报告53例甲状旁腺腺瘤病人，50例为单个腺瘤、3例为双腺瘤，共腺瘤56个，最大径1.2～8.2cm，平均3.2cm。重0.9～60g，平均8.9g。24例腺瘤作了电镜超微结构观察，16例由暗主细胞夹杂不等量的亮主细胞、过渡型嗜酸细胞及嗜酸细胞构成，5例为亮主细胞，3例为嗜酸性细胞腺瘤。②甲状旁腺增生：约占15%，一般四个腺体都增生肥大，也有一个增大为主，约为正常的10～1000倍，主细胞或水样清细胞增生，有间质脂肪，细胞内脂质的量增多，与正常甲状旁腺组织移行，常保存小叶结构，但至今国际上尚没有公认的区分腺瘤和增生形态的标准。③甲状旁腺腺癌：约占3%，最近报告仅占0.1%～1%，这可能与发现无症状或轻型甲旁亢病人数量的增多有关。比腺瘤大，颈部检查时可以扪及，切除后可再生长，生长速度较一般癌症缓慢。细胞排列成小梁状，为厚的纤维素所分

割，细胞核大而深染，有核分裂。有包膜和血管的浸润，局部淋巴结和远处转移，肺部最常见，其次为肝和骨骼。

约3%的病例系多发性内分泌腺瘤。MEN Ⅰ 型为甲旁亢（约90%～97%，以增生为多见）合并胰腺肿瘤（约30%～80%，腺瘤或腺癌多见，其中累及δ细胞最常见，胃泌素分泌过多，引起Zollinger-Ellison症候群；β细胞次之；α细胞最少）和垂体瘤（约15%～50%，为功能性生长激素、促肾上腺皮质激素或催乳素过多）。MEN Ⅱ 型为甲旁亢（≥50%，亦以增生为多见）合并甲状腺髓样癌（80%～92%）和嗜铬细胞瘤（70%～80%，常累及双侧，分泌肾上腺素为主）。

骨骼病理变化早期仅有骨量减少，以后骨吸收改变日渐加重，可出现骨畸形，囊性变和多发性病理骨折，易累及颅骨、四肢长骨和锁骨等部位，少数发生上下颌骨龈瘤。镜下见骨内膜和骨外膜的骨吸收部位增多，破骨细胞数量增多，骨皮质哈佛管腔变大且不规则，骨皮质明显变薄。骨形成部位也增多，矿化骨体积减少，但矿化沉积速率仅轻度下降。病程长及/或病情重者，在破坏的旧骨与膨大的新骨形成囊肿状改变，囊腔中充满纤维细胞，钙化不良的新骨及大量毛细血管，巨大多核的破骨细胞衬在囊壁，形成纤维性囊性骨炎，较大的囊肿常有陈旧性出血而呈棕黄色，故又名棕色瘤。这种纤维性囊性骨炎一般需3～5年或更久才能形成。

【病理生理】

甲旁亢的主要病理生理改变是甲状旁腺分泌PTH过多，因此骨钙溶解释放入血，同时肾小管和肠道回吸收钙的能力均加强，致使血钙升高，当血钙浓度超过肾阈时，尿钙排出，当血钙上升，高于正常水平时，从肾小球滤过的钙增多致使尿钙排量增多，但由于PTH促进远端肾小管对钙的回吸收，所以甲旁亢和非甲状旁腺疾病引起的同等水平的**高钙血症**相比较，前者的尿钙排量常低于后者，而两者均超过正常排量。PTH使近端肾小管回吸收磷降低，尿磷排出增多，随之血磷降低，因此临床上表现为高血钙、高尿钙、低血磷和高尿磷症。PTH过多刺激破骨细胞，加速骨的吸收和破坏，伴随破骨细胞的活性增加，成骨细胞活性也增加，所以血碱性磷酸酶增加。骨吸收和骨形成均增加，呈现骨转换增高。我国甲旁亢病人的骨病变不仅骨吸收为主的全身性**纤维化囊性骨炎**较国外多见且严重，而且合并有**骨软化**的发生也远比欧美国家多见。这可能与我们尚未将血钙测定列为常规查体的筛选指标，病人未能得到及时的早期诊断；同时可能与国人膳食中钙含量较低、光照少和PTH过多时维生素D代谢的改变等有关。北京协和医院报道经手术的甲旁亢病人64例（1978～1988年），合并和未合并**骨软化症**者分别为33例（51.6%）和31例（48.4%），血钙和血25羟维生素D_3浓度在两组中分别为2.7±0.2mmol/L和2.8±0.3mmol/L（$P<0.01$）、17.5±14.3nmol/L和32.0±22.8nmol/L（$P<0.05$，正常值：40±11nmol/L即16.2±4.6ng/ml）。血清钙和磷乘积<25者在两组中分别有25例和15例（$P<0.05$）。由于尿钙和尿磷排出增加，磷酸钙和草酸钙盐等沉积而形成结石、肾钙化，因此，容易有尿路感染，日久招致肾功能损害，晚期发展成为尿毒症和高血压，此时血磷值往往升高，高钙血症有所减轻。血钙过高可导致迁徙性钙化，钙在软组织沉积，如软骨、关节、滑膜、肌腱、韧带、角膜、心肌、动脉壁和胃粘膜等，可引起关节部位疼痛等症状。高浓度钙离子可刺激胃泌素分泌，胃壁细胞分泌胃酸增加，形成高胃酸性多发性胃、十二指肠溃疡；激活胰腺管内胰蛋白酶原，引起自身消化，发生急性复发性胰腺炎。PTH还可抑制肾小管重吸收碳酸氢盐，使尿呈碱性，因此不仅可以进一步促进肾结石的形成，同时还可引起高氯血症性酸中毒。后者使血游离钙增加，加重高钙血症和增加骨盐的溶解，加重骨吸收的病变。

【临床表现】

以往认为甲旁亢主要是骨骼和泌尿系病变，近20余年来随着血钙筛选的应用，在欧美国家约50%的甲旁亢病人无症状。只表现血清钙、磷生化改变和PTH浓度的升高。同时发现精神神经症状较前多见，尤以老年病例为甚。

临床症状可分为**高钙血症**、骨骼病变和泌尿系三组，可单独出现或合并存在。北京协和医院在1958～1993年间手术病理证实的134例甲旁亢病人中，以骨吸收为主者75例（56.0%），骨病变合并泌尿系结石者47例（35.0%），单纯泌尿系结石者8例（6.0%），单纯高钙血症者4例（3.0%）。一般病情进展缓慢，常数月或数年才引起病人的注意而就诊，甚至不能叙述明确的发病时间。

（一）高血钙症状

血钙增高所引起的症状可影响多个系统。中枢神经系统方面：淡漠、消沉、性格改变、智力和记忆力减退、烦躁、过敏、多疑多虑、失眠、情绪不稳定和突然衰老等。偶见有幻觉、狂躁等精神病表

现，严重者甚至昏迷。神经肌肉系统方面：易疲劳，四肢肌肉软弱，近端肌肉尤甚，重者发生肌肉萎缩，不存在感觉的异常，可伴有肌电图异常。这种肌肉软弱和萎缩在甲旁亢手术治疗后可获纠正。胃肠系方面：高血钙致神经肌肉激惹性降低，胃肠道平滑肌张力降低，胃肠蠕动缓慢，引起食欲不振、腹胀、便秘，重者有恶心和呕吐。高血钙可刺激胃泌素分泌，胃酸增多，约10%～24%病人有溃疡病，随着甲旁亢的手术治疗，高血钙症被纠正的同时，高胃酸、高胃泌素血症和溃疡病均可得到纠正。钙离子易沉着于有碱性胰液的胰管和胰腺内，激活胰蛋白酶原和胰蛋白酶，约5%～10%病人有急性或慢性胰腺炎发作。临床上慢性胰腺炎为甲旁亢的一个重要诊断线索，一般胰腺炎时血钙降低，如病人血钙正常或增高，应追查有无甲旁亢存在。

（二）骨骼病变

主要表现广泛的骨关节疼痛，伴明显压痛。多由下肢和腰部开始，逐渐发展至全身，以致活动受限，卧床不起，翻身亦困难。重者有骨畸形如胸廓塌陷变窄、椎体变形、骨盆畸形、四肢弯曲和身材变矮。北京协和医院总结的134例中121例（90.3%）有骨痛，以负重部位下肢、椎体相应部位的背部最多见，分别为115和93例次；其次为胸肋部、骨盆和上肢痛，分别为87、76和73例次。有活动障碍者共111例（82.8%），其中步行困难101例次；卧床不起和翻身困难各45例次；肌肉萎缩19例次。有骨骼畸形共71例（53.0%），以胸肋部、椎体及下肢最为显著，分别为43、35和32例次；上肢和骨盆畸形分别为14及11例次。身材缩短有记录者共64例，平均缩短8.3±5.1cm（1.8～24cm）。呈现病理性骨折共53例（39.6%），共计116处。以股骨骨折最常见，有31例次；其它依次为肱骨17例次，肋骨16例次（37处），胫骨7例次，锁骨及骨盆各5例次，尺骨及拇指各4例次，腓骨、胸骨柄及腰椎各1例次，多数为自发性病理性骨折。有纤维性囊性骨炎明显者，病变骨常呈局限性膨隆并有压痛，好发于颌骨、肋骨、锁骨外1/3端及长骨，易误诊为巨细胞瘤，该处常易发生骨折。病程长、甲状旁腺肿瘤体积大、发病后仍处生长发育的儿童或妊娠哺乳者，骨病变更为严重。骨髓被纤维结缔组织填充而出现继发性贫血和白细胞减少。目前欧美国家的甲旁亢病人的骨骼改变，仅有骨量减少或骨质疏松，而纤维性囊性骨炎已十分罕见。近四十年来骨骼改变的发生率有逐渐快速下降的趋势，如Hellstron 1962年报告138例甲旁亢，1930～1949年间，53%患者有症状和骨X线证实的纤维性囊性骨炎；1949～1960年间仅21%。另一组Aurbach 1973年报道1965～1973年间57例甲旁亢中仅9%有骨骼疼痛和纤维性囊性骨炎。美国Mayo Clinic于1975年报道3年间经外科手术证实的319例甲旁亢病人中，14例（4.4%）呈椎体广泛性骨量减少伴压缩性骨折，14例中9例以背痛为主诉，全部病例均未发现骨X线有纤维性囊性骨炎的改变。美国亨利福特（Henry Ford Hospital）报道1980～1983年间58例甲旁亢病人未发现任何骨骼病变。这种骨骼病变的减少可能与实验室检查的进步，使许多病人在早期被发现，同时与食物中有足量的钙和维生素D摄入等因素有关。

（三）泌尿系症状

长期高钙血症和高尿钙症可影响肾小管的浓缩功能，同时尿钙和磷排量增多，因此病人常有烦渴、多饮和多尿。可发生反复的肾脏或输尿管结石，表现为肾绞痛或输尿管痉挛的症状，血尿、乳白尿或尿砂石等，也可发生肾钙盐沉着症。容易并有泌尿系感染。晚期则发生肾功能不全和尿毒症。原发性甲旁亢病人泌尿系结石的发生，国外资料在1970年前报道有60%～70%，随着无症状患者发现率的增高，有泌尿系结石者仅占5%～20%。国内资料为41～49%，北京协和医院手术治疗的134例病人中有泌尿系结石55例（41.1%），单侧和双侧肾结石各25例，单纯输尿管结石3例，输尿管合并膀胱结石1例，只有肾钙化1例。其中肾盂积水5例，肾结石合并输尿管或膀胱结石8例次，合并肾钙化5例次，有肾钙化者共6例。在肾结石病例中，原发性甲旁亢为其病因者，国外报告2%～10%；国内孙氏分析的276例肾结石病人中，原发性甲旁亢占2.5%。只有肾结石而无骨病变的甲旁亢病人在国内少见。

（四）其他

软组织钙化影响肌腱、软骨等处，可引起非特异性关节痛，累及手指关节，有时主要在近端指间关节。皮肤钙盐沉积可引起皮肤瘙痒。新生儿手足抽搐要追查其有无甲旁亢的可能。

【体征】

多数病例无特殊体征，在颈部可触及肿物者约20%～30%。骨骼有压痛、畸形、局部隆起和身材缩短等。高钙血症可使钙沉积在角膜，约有25%，早期需用裂隙灯方能查出。心电图示心动过速，

Q-T 间期缩短，有时伴心律失常。肾脏受损可有继发性高血压。

【实验室检查】

（一）血清钙

正常人血总钙值为 2.2～2.7mmol/L（8.8～10.9mg/dl），**血游离钙**值为 1.18±0.05mmol/L（$\overline{X}$±Sn=173 北京协和医院内分泌科），甲旁亢时血清总钙值呈现持续性增高或波动性增高，少数病人血清钙值持续正常，因此需多测几次较为可靠。笔者经治的 134 例甲旁亢病人血总钙值≥3.75mmol/L 8 例（6.0%）；3.5～3.74mmol/L 7 例（5.2%）；2.75～3.49mmol/L 74 例（59.3%）；<2.75mmol/L 45 例（33.6%）。每例患者在多次血钙测定中血总钙值持续性增高和≥50%测定次增高者有 89 例（66.4%）。64 例病人测定了血游离钙值，其中持续性增高和≥50%测定次增高者为 61 例（95.3%）。说明游离钙的测定对本病的诊断较总钙值的测定更为敏感和正确。如多次测定血清钙值正常，要注意有否合并维生素 D 缺乏、骨软化症、肾功能不全、胰腺炎、甲状旁腺腺瘤栓塞和低蛋白血症等因素所掩盖，后者血清总钙值正常，但游离钙水平常增高。血钙正常的甲旁亢病人在服用维生素 D 后，血钙迅速增高，这有助于诊断。我们观察到血总钙值在并有骨软化的甲旁亢病人明显低于不合并骨软化的病人，分别为 2.78±0.25mmol/L 和 2.90±0.28mmol/L（$P<0.05$）。在不合并骨软化的甲旁亢病人中，发现血总钙值与甲状旁腺病变的直径和重量均显示一定的正相关。

（二）血清磷

正常成人为 0.97～1.45mmol/L（3～4.5mg/dl）、儿童为 1.29～2.10mmol/L（4.0～6.5mg/dl）。低磷血症为本病的特点之一。我院收治的 134 例中呈现低磷血症（正常人$\overline{X}$-2s）79 例（59%），其中严重低磷血症（≤0.48 mmol/L）有 9 例（7.0%）。但在肾功能不全，肾小球滤过率降低时，血清磷水平可正常或升高。患甲旁亢时，近端小管排酸能力受损，造成轻度高氯性酸中毒，有报告 96%的甲旁亢病人 Cl/P 比值>33；而其它原因引起的高钙血症病人，则 Cl/P 比值<30 者有 92%。约 24%病人血清碳酸氢盐降低。

（三）血清碱性磷酸酶

正常值为 1.5～4.0 勃氏单位（Bodansky）、<15金氏单位（King-Armstrong）和 34～86IU/L，儿童的骨骼生长活跃，其正常值较成人高 2～3 倍。有骨病变时，血碱性磷酸酶升高，它反映骨组织成骨细胞活跃程度，而成骨细胞活动常与破骨细胞活动相偶联，因此原发性甲旁亢时 PTH 增多，破骨细胞活性增加，成骨细胞活性也伴随增加，血碱性磷酸酶增高反映骨病变的存在，骨病变愈严重，血清碱性磷酸酶值愈高。

（四）血甲状旁腺素（PTH）

测定血 PTH 水平可直接了解甲状旁腺功能，有氨基端、中间段和羧基端的放射免疫分析法和 PTH^{1-84}全分子的免疫放射法。原发性甲旁亢病人中的 80%～90%血 PTH 水平增高。血 PTH 水平升高的程度与血钙浓度、肿瘤大小和病情严重程度相平行。但继发性甲旁亢时血 PTH 水平也可升高，如将血 PTH 值结合血钙值一起分析，有利于鉴别原发性和继发性甲旁亢，前者血钙浓度增高或正常高限，后者血钙浓度降低或正常低限，再结合尿钙和肾功能及骨骼的特征性改变等临床全面情况，一般对两者不难作出鉴别（见图 16-6-1 和图 16-6-2）。因肿瘤或维生素 D 过量等非甲旁亢引起的高钙血症，由于 PTH 分泌受抑制，血 PTH 值低于正常或测不到。

（五）血清抗酒石酸酸性磷酸酶（Tartrate resistant acid phosphatase STr-Acp）

此为存在于破骨细胞中的一种同功酶，当骨吸收和骨转换（bone turnover）增高时，STr-Acp 浓度增高。北京协和医院内分泌实验室测定了 19 例经手术证实的原发性甲旁亢病人的 STr-Acp，其结果为 27.6±20.6IU/L，明显高于正常（$P<0.001$、正常值为 7.2±1.9IU/L n=167），STr-Acp 浓度与血清碱性磷酸酶和尿羟脯氨酸值均呈正相关。当切除病变的甲状旁腺后，STr-Acp 明显降低，成人均降至正常范围。3 例 19 岁、17 岁和 14 岁的青年，由术前 27.7IU/L、40.0IU/L 和 34.9IU/L 分别降至 16.7IU/L、15.9IU/L 和 18.4IU/L。手术后 3 天即见明显降低，术后 1 至 2 周可降达正常。19 例病人手术后 STr-Acp 降至 11.6±3.8IU/L。

（六）24 小时尿钙排量

北京协和医院对正常成年人随意饮食时测定尿钙排量为每天 1.9～5.6mmol（75～225mg）。甲旁亢时尿钙排量增加，因血钙增高，肾小球滤过钙增多所致。由于尿钙测定很受饮食中钙量的影响，对边缘性甲旁亢病人可作低钙试验，限制钙入量日 3.75mmol（150mg）以下，3～5 日（试验时饮蒸馏水，禁用牙膏刷牙），若最后一天 24 小时尿钙排量≥5mmol（200mg），支持甲旁亢的诊断，若≥3.75mmol（150mg），则高度怀疑甲旁亢。儿童尿

钙排量增加，需24小时尿钙＞0.1mmol/kg体重（4mg/kg体重），或＞0.15mmol/kg体重（6mg/kg体重）。

（七）24小时尿磷排量

常增高，但受饮食等因素的影响，对诊断的意义不如尿钙排量增多那么重要。

（八）尿cAMP（环磷酸腺苷）测定

80%甲旁亢病人尿中cAMP增多。尿中40%～50%cAMP来自肾小管上皮细胞，尿cAMP含量受PTH调节。肾小管上皮细胞生成的cAMP应该等于尿中测定的cAMP减去来自血浆中的cAMP，但由于血浆cAMP的测定比较困难，且尿cAMP基本上可以反映肾来源的cAMP，故一般仅测定尿cAMP。

（九）尿羟脯氨酸排量

PTH促进骨的吸收，骨转换增加，甲旁亢时尿羟脯氨酸排量增多。北京协和医院内分泌实验室尿羟脯氨酸成人正常参考值为152.6±83.9μmol/24h（20±11mg/24h n=122）。而46例甲旁亢病人尿羟脯氨酸排量为1699.9±2115.8μmol/24h（222.8±277.3mg/24h），较正常志愿者明显增高（P＜0.001）。

（十）钙负荷PTH抑制试验

对血iPTH正常或稍高的可疑病例，给钙4mg/kg体重/小时，静脉滴注2小时，定时取血测钙（总钙或/和游离钙）和PTH，正常人随着血钙浓度上升，血PTH被抑制，甚至测不到，而甲旁亢病人血iPTH浓度不下降，或虽有所下降，但都高于最小可测量。

（十一）皮质醇抑制试验

轻症或不典型的病例，通过上述检查手段不能确诊者可进行此项试验。皮质醇50～100mg/日或强的松30mg/日（分次口服），连续10天。甲旁亢病人血清钙不下降，而其它原因引起的高钙血症如类癌、结节病、多发性骨髓瘤和维生素D中毒等病人可见血钙降低。

（十二）骨X线检查

示普遍性骨质脱钙，骨质稀疏，常为全身性，以胸腰椎、扁骨、掌骨和肋骨最显著，表现为密度减低，骨小梁稀少，皮质变薄呈不均匀层板状，或骨小梁粗糙呈网状结构，这是由于骨小梁被吸收后，为纤维组织代替，并有不规则新骨形成所致。头颅相显示颗粒状，少数见局限性透亮区，指趾骨有骨膜下吸收，皮质外缘呈花边样改变，以中指桡侧更为明显和常见，代表破骨细胞对骨皮质的溶解吸收，具有诊断价值。软骨下也可有类似表现，称为软骨下骨吸收，见于耻骨联合、骶髂关节和锁骨的两端。牙周膜下牙槽骨硬板消失。纤维性囊性骨炎在骨局部形成大小不等的透亮区，以长骨骨干多见，也可见于骨盆、肋骨、锁骨和掌骨等部位。囊肿部位或承重部位好发生病理性骨折，常为多发性，骨折端缺少骨膜反应。1980年北京协和医院史轶蘩首家报告47.8%甲旁亢病人有纤维性囊性骨炎的同时伴有骨X线的特征性骨软化表现。1986年天津医学院尹潍氏随后报道本病伴骨软化者25.6%。X线表现有假骨折，耻骨上支和下支最常见，也可发生于锁骨、肋骨、掌骨、股骨和腓骨等部位。骨盆变形，椎体呈双凹变形。儿童患者见尺桡骨干骺端增宽，边缘不齐呈毛刷状改变。

（十三）腹部平片

示肾、输尿管或膀胱结石、肾钙化。

（十四）骨密度测定

明显降低。北京协和医院应用单光子骨密度仪测甲旁亢病人尺桡骨骨密度31例，年龄20～79岁，男女分别为8和23例。与同性别和同年龄的正常组相比较，桡骨骨密度在男女两性分别下降36.5±14.4%和39.1±1.9%；尺骨骨密度则分别下降38.4±15.5%和38.8±1.5%。病人的尺桡骨骨密度均低于同性别正常成人峰值减去3个标准差（＜$\overline{X}$-3SD）以上。说明骨矿盐量明显下降。

【临床特殊类型】

（一）甲旁亢合并骨软化症

其临床特点是身高变矮明显，由于椎体和骨盆压缩变形所致。血钙浓度多数在正常范围、轻度增高或波动性增高，约3/4的病人钙和磷的乘积低于25，泌尿系结石的发生相对较少，尿钙排量可正常或轻度增多。骨X线相既有纤维性囊性骨炎、骨膜下吸收和颅骨颗粒状等骨溶解的征象；又有假骨折，椎体双凹和骨盆呈三角形等骨软化的典型改变。因此临床上要注意鉴别原发性甲旁亢伴骨软化症还是骨软化症并有继发性甲旁亢，前者采用手术治疗，后者应用药物治疗。应多测几次血钙和尿钙，有条件时测血游离钙水平。原发性甲旁亢病人血钙值在正常高限或波动性增高，尿钙排量正常或增多；而骨软化症并有继发性甲旁亢病人则血钙值正常低限或低于正常，尿钙排量低于正常。必要时在密切观察下试服维生素D和钙剂视其反应。我们曾对2例血钙值持续正常的病人，因两者鉴别诊断有困难，分别投给维生素D_2 4000IU/d和6000IU/d、元素钙1g/d和0.5g/d，于服药的第4

和第8天，血清钙浓度分别升达2.9mmol/L和3.8mmol/L（11.6mg/dl和15.2mg/dl），尿钙排量亦高于正常，手术证实均为单个甲状旁腺腺瘤。

（二）多发内分泌腺瘤病（MEN）

MEN中的甲旁亢以增生为多见，腺瘤也常多发。骨骼病变约半数病人不显著，仅有轻度骨质疏松。血碱性磷酸酶和PTH值呈轻度增高者居多。血PTH水平也不如一般原发性甲旁亢病人增高那么显著。

（三）甲旁亢危象

甲旁亢病人血钙值异常增高，同时有相应严重的临床危象表现。国外文献报导甲旁亢危象占原发性甲旁亢病人的1.6～6.2%，我国上海冯氏和北京邢氏报道分别为11.1%和13.1%。对危象的血钙值标准具有不同的意见，≥3.5mmol/L、≥3.75mmol/L或≥4.0mmol/L三种标准，一般当血钙浓度≥3.75mmol/L时，病人常有明显症状，主要有厌食、恶心、呕吐、多饮、多尿、表情淡漠、精神萎靡、神志恍惚、昏睡或烦躁、甚至昏迷。也可有心悸、心动过速、心电图示T波低平或倒置。

（四）儿童甲旁亢

较少见，1982年Girard等报告1例并复习了文献中16名作者报道的85例，共计86例，其中腺瘤55例、增生20例、性质不明者11例。北京协和医院收治13例儿童甲旁亢，占同期甲旁亢病人的9.7%，均为腺瘤。婴幼儿的甲旁亢其特点是血钙值甚高，多数为增生。年岁稍长的儿童骨骼病变较严重，既有骨吸收改变，也有佝偻病的体征(串珠肋、鸡胸、膝内外翻、腕部呈手镯样改变)和骨X线特征，即长骨干骺端增大，呈杯口状，边缘模糊，不规则似毛刷样，有生长障碍线。同时影响身高增长，身材矮小。常易被误诊为风湿性关节炎、类风湿性关节炎、低磷性抗维生素D性佝偻病、肾小管性酸中毒和进行性肌营养不良等。

（五）甲旁亢合并妊娠

甲旁亢不影响妇女受孕，妊娠使骨病变加重，一般宜中止妊娠。如病人坚持要继续妊娠或者确诊甲旁亢在妊娠中期或晚期，也可在妊娠中期施行甲旁亢手术治疗。若术后怀孕，母亲骨骼修复需钙磷补充，胎儿对钙磷的要求量又大，因此尽量避免在术后2年之内妊娠，最好术后3年再怀孕。一旦术后近期怀孕，应该在血钙、磷监测下积极补充钙盐和维生素D。甲旁亢母亲的新生儿应注意低钙血症的防治，常容易发生低钙性抽搐、惊厥、甚至死亡。

（六）甲状旁腺癌

较少见。发病早期，颈部即可扪及肿块。临床表现较重，有严重的骨骼病变和肾钙化，血钙水平甚高。可转移至甲状腺和附近淋巴结，也可远处转移至肺、肝和骨，手术治疗能暂时缓解病情，容易复发、病情进展较一般恶性肿瘤为慢，病程有的可长达10余年。

（七）自发缓解型

甚罕见。国内史氏1980年报告1例，女性，15岁，甲状旁腺腺瘤栓塞坏死。病人有纤维性囊性骨炎，左肱骨病理性骨折，血钙和磷浓度均正常，血碱性磷酸酶水平轻度增高，尿钙低仅0.55 mmol/24h（21.8mg/24h）。手术后8月骨X线明显好转，术后3年参加工作，8年时随查骨X线相已恢复正常。说明患儿腺瘤栓塞坏死后，致血钙磷浓度在手术前就自行恢复正常，尿钙排量减少，随后骨病变修复。

【诊断】

原发性甲旁亢的诊断分为二个步骤。第一定性诊断，第二病变甲状旁腺的定位诊断。凡具有骨骼病变、肾结石、消化系和高钙血症的临床表现，单独存在或二、三个症象复合共存时，血钙和碱性磷酸酶浓度增高，血磷值降低、尿钙排量增多则支持甲旁亢的诊断。有条件时测血PTH浓度，可直接了解甲状旁腺功能状态，有利于早期诊断。骨X线有骨吸收增加的特征性表现，因此典型的甲旁亢临床不难诊断。轻型早期病例，需测血游离钙、PTH、钙负荷甲状旁腺功能抑制试验和骨密度等。第一次颈部探查前的定位诊断，主要是颈部的仔细扪诊，符合率约30%。同时行颈部B超，方法简便快速，无创伤，采用高分辨率的B超探头，可显示甲状旁腺腺瘤呈实质性肿块，回声弥漫、强度低。北京协和医院超声诊断科张氏检测了55例原发性甲旁亢，诊断正确率81.8%。可以发现直径1cm以上的腺瘤，假阳性率低，但不能发现异位和胸骨后甲状旁腺病变。

对有经验的外科医师第一次手术探查的成功率甚高，但由于甲状旁腺体积小，位置多变，约2%～20%的异位，所以小部分病人第一次手术探查失败，在再次探查前的定位诊断十分重要。下述四项检查对定位诊断有帮助。

（一）颈部超声检查

虽然第一次颈部手术失败，但相当部分病人的病变甲状旁腺仍在颈部，因此重复颈部B超检查，仍属必要。

（二）放射性核素检查

1.^{125}I和^{75}Se蛋氨酸计算机减影技术　可发现约82%的病变。

2.^{99m}Tc和^{201}Ti双重同位素减影扫描　与手术符合率有报道达92%。可检出直径1cm以上的病变。

3.^{99m}Tc-MIBI（甲氧基异丁基异腈）双时相法　根据^{99m}Tc-MIBI在正常甲状腺组织和功能亢进的甲状旁腺组织中的代谢速率不同的机制（在正常组织中清除快，功能亢进组织中清除慢）。病人静脉注射222～296MBq^{99m}Tc-MIBI，15分钟后采集10万计数，为"初始相"，主要显示甲状腺，甲状旁腺腺瘤和增生的甲状旁腺此时亦已显影，但其浓度与甲状腺之间差别不显著。2小时后，再采集一次，为"延迟相"，此时正常甲状腺影已消褪变淡，而功能亢进的甲状旁腺（腺瘤或增生）显示清晰。北京协和医院核医学科应用此方法检测8例甲旁亢病人（腺瘤6例、增生和腺癌各1例）符合者7例，另1例为异位，因采集时视野未包括上胸部而漏诊。此方法克服了减影法需要病人较长时间不动及减影技术操作可能产生的误差，使甲状旁腺显像技术大为简化。

（三）颈部和纵隔CT扫描

对颈部的病变甲状旁腺定位意义不大。对位于前上纵膈腺瘤的诊断符合率67%，可检出直径1cm以上的病变。

（四）选择性甲状腺静脉取血测iPTH浓度

血iPTH的峰值点反映病变甲状旁腺的位置，增生和位于纵隔的病变则双侧甲状腺上、中和下静脉血的iPTH值常无明显差异。虽为创伤性检查，但特异性强，操作亦不复杂，定位诊断率达70%～90%。北京协和医院应用此方法定位正确率为83.3%（20/24）。

至于选择性甲状腺动脉造影，动脉造影肿瘤染色的定位诊断率各家报道50%～70%。动脉造影可能发生严重的合并症，主要为短暂的脊髓缺血并有脊髓损伤的危险性，有发生偏瘫、失明的报道。因此这项检查应慎用，造影剂的剂量不可过大，浓度不能过高，注射速度也不能过快。近年来因有更安全有效的定位方法，选择性动脉造影已不被采用。

【鉴别诊断】

应与下列三类疾病相鉴别：

（一）高钙血症

1.多发性骨髓瘤　局部或全身骨痛，骨质破坏、高钙血症、球蛋白和特异的免疫球蛋白增高、血沉增快、尿中本周（Bence-Jones）蛋白阳性，骨髓可见瘤细胞。血碱性磷酸酶正常或轻度增高，血PTH正常或降低。

2.恶性肿瘤　①肺、肝、甲状腺、肾上腺、前列腺、乳腺和卵巢肿瘤溶骨性转移。骨骼受损部位很少在肘和膝以下部位，血磷正常，血PTH正常或降低，临床上有原发肿瘤的特征性表现。②假性甲旁亢（包括异源性PTH综合征）：非甲状旁腺的肿瘤能分泌体液因素引起高钙血症，病情进展快、症状严重，血钙多数≥3.5mmol/L（14mg/dl）。

3.结节病（sarcoidosis）　有高钙血症、低磷血症和碱性磷酸酶增高，尿钙排量增多，生化改变与甲旁亢颇相似。但无普遍性脱钙，而球蛋白增高。鉴别可照胸相、血PTH值正常或降低。类固醇抑制试验有鉴别意义。

4.维生素甲和丁过量　有明显的病史可资鉴别，此症有轻度碱中毒，而甲旁亢有轻度酸中毒，皮质醇抑制试验可助鉴别。

5.甲状腺功能亢进症　由于过多的T_3使骨吸收增加，约20%～30%的病人有轻度高钙血症，尿钙亦增多伴骨质疏松。但甲亢临床表现容易辨认，PTH多数降低，部分正常。如血钙值持续增高，血PTH值亦升高，应注意甲亢合并甲旁亢的可能。

（二）代谢性骨病

1.骨质疏松症　血清钙、磷和碱性磷酸酶都正常，为普遍性脱钙，无骨吸收的特异性骨X线征象。

2.骨质软化症　血钙、磷正常或降低，血碱性磷酸酶和PTH均可增高，尿钙和磷排量减少，骨X线相有椎体双凹变形、假骨折等特征性表现。

3.肾性骨营养不良：骨骼病变有纤维性囊性骨炎、骨硬化、骨软化和骨质疏松四种。血钙降低或正常，血磷值增高，尿钙排量减少或正常，有明显的肾功能损害。

（三）良性家族性高钙血症　较少见，为常染色体显性遗传，无症状、高钙血症，尿钙排量降低，血PTH水平正常或降低。

【治疗】

有症状或有并发症的原发性甲旁亢一般宜手术治疗。多数为腺瘤，大多为一个，少数呈二个或二个以上。少数病人为四个甲状旁腺均增生肥大，因此在手术中无论肿瘤或增生，均应探查所有的甲状旁腺，如为腺瘤，作腺瘤摘除；如为增生，则主张

切除3½个腺体，也有采用四个腺体全部切除，然后取小部分作甲状旁腺自体移植，埋藏在肌肉中。如为腺癌，则宜作根治手术。手术要求全面彻底的探查，首先探查甲状腺后面甲状腺下动脉进入甲状腺后包膜处及喉返神经从该动脉分叉纵行穿过处，一般在3~4cm直径范围内寻找，该处为正常甲状旁腺所在部位。为寻找不在正常部位的上甲状旁腺，有时要切开一层包膜才能发现，如仍无发现，要探查后上纵隔区的咽后、食管、气管后等处。需切开颈动脉鞘内侧的筋膜直到椎体前筋膜前面，注意避免损伤喉返神经。为寻找下甲状旁腺，一般在它下降的途径中易发现，最常见的是沿胸腺舌部，位于胸腺内，也可以在胸腺外或胸腺旁。位于胸腺的病变大多数可利用牵引甲状胸骨韧带的方法将胸腺轻轻缓慢的拉到颈部，在直视下找到腺瘤。如上述部位均为阴性，应探查颈动脉鞘，将鞘充分打开，上起颈动脉分叉，下至颈动脉发出处，检查时注意鞘内及其内外侧。如颈部探查阴性，除非有确切定位的依据，一般不采用一期手术剖开胸骨探查纵隔，应结束手术。一般有经验的外科医师第一次颈部手术的成功率达90%左右。手术遗漏，病变的甲状旁腺异位、增生的甲状旁腺切除不足或复发约10%，则需考虑再次手术，应仔细复习第一次手术记录和病理所见，除外非甲状旁腺疾病引起的高钙血症可能，如认为需要再次手术，应做再次手术前的定位检查，由于在纵隔上部的机会最多，大部分可颈部低位切口手术切除之，少数需剖开胸骨，至于是否剖开胸骨柄即可，或需剖开全长，要根据定位和手术发现决定。

甲状旁腺病变切除后国内病例发生低钙血症甚常见，国外报道少。轻者手足唇和面部发麻，重则手足搐搦。一般术前骨骼病变严重和血清碱性磷酸酶升高明显者，则术后会有严重的低钙血症，可降达≤1.75mmol/L (7mg/dl)。引起低钙血症的原因有二个：①骨饥饿和骨修复，切除异常甲状旁腺组织后，血中PTH浓度骤降，大量钙和磷迅速沉积于骨骼，致血钙降低。②甲状旁腺功能减退，切除功能亢进的甲状旁腺组织后，剩留的甲状旁腺组织的功能受到长期高钙血症的抑制而有功能减退，多数为暂时性的。低钙血症的症状可开始于手术后24小时内，血钙最低值出现在术后4~20天。大部分病人在术后1~2月之内血钙可恢复至2mmol/L (8mg/dl) 以上。血磷浓度于术后近期进一步降低，尿磷排量迅速明显减少，甚至达零。一般于低钙血症症状出现时，立即口服乳酸钙或葡萄糖酸钙，相当元素钙1~2g。手足搐搦明显者可以静脉推注10%葡萄糖酸钙10~20ml，缓慢推入。难治顽固性低钙血症可以静脉点滴葡萄糖酸钙溶于5%或10%葡萄糖液内，元素钙可按0.5mg/ (kg·h) 给予，常可缓解症状和体征，钙量补充是否足够，据神经肌肉应激性和血钙值两方面加以判定。同时补充维生素D制剂，可予维生素D_2或D_3日1~2万国际单位，好转后酌情减量。有条件者可服罗钙全〔1, 25 $(OH)_2D_3$〕或1α (OH) D_3，日0.5~1μg，在48~96小时可使血钙到达或接近正常，当合并有肾功能损害时，应优先采用此类药物，奏效迅速和显著。如低钙血症难以纠正，应考虑合并低镁血症（血清镁<1.0mmol/L）的可能，镁80~120mEq静点8~12小时，或20%硫酸镁分次肌肉注射，如低钙血症部分由于低镁血症所致，当补充镁后，通常在24~48小时之内血钙恢复正常。

在不愿意或不能耐受甲状旁腺手术的绝经后妇女，可考虑服雌激素以防骨量丢失，有时还可降低血和尿钙值。如病情进展仍应手术。

甲旁亢危象病人应积极抓紧作术前准备，然后急诊手术。补充生理盐水增加细胞外液，按100~300ml/h静脉点滴，在充分扩容的基础上静脉注速尿20~100mg/次，每隔2~6小时一次。日最大量不超过1000mg。有条件可肌注降钙素，鲑鱼降钙素200单位/次，4~6小时1次，这些措施均可降低血钙，缓解危象，同时行定位诊断，多数位颈部，体重较大，颈部B超检查很有帮助。注意电解质和酸碱平衡。急诊手术，成功率高，可迅速转危为安。

甲状旁腺手术并发症约1%，永久性甲状旁腺功能减退症的发生率<0.5%，死亡率几乎为零。

无症状而仅有轻度高钙血症的甲旁亢病例需追随观察，如有以下情况则需手术治疗：①骨吸收病变的X线表现。②肾功能减退。③活动性尿路结石。④血钙水平≥3mmol/L (12mg/dl)。⑤血iPTH较正常增高2倍以上。⑥严重的精神病、溃疡病、胰腺炎和高血压等。

【预后】

手术切除病变的甲状旁腺组织后1~2周，骨痛开始减轻，6~12月后明显改善，骨组织明显修复需1~2年或更久。如手术前活动受限者，多数术后0.5~2年可以正常活动并恢复工作。手术成功切除则高钙血症纠正，不再形成新的泌尿系结石，但已形成的结石不会消失，已造成的肾功能损害和高血压也不易恢复。

（孟迅吾）

参考文献

1. Boonstra C. E. and Jackson C E. Serum calcium survey for hyperparathyroidism. Am. J Clin Pathol, 1971; 55: 523~526
2. Purnell D C. Smith L H, Scholz D A, et al. Primary hyperparathyroidism: A prospective clinical study. Am J Med, 1971; 50:670~678
3. Beard C M, Heath Ⅲ H, O'Fallon W, M, et al. Therapeutic radiation and hyperparathyroidism. A case-control study in Rochester, Minn. Arch Intern Med, 1989; 149:1887
4. Thakker R V, Bouloux P, Wooding C, et al. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type I with loss of alleles on chromosome 11. N Engl J Med, 1989, 321:218~224
5. Wang C A. The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann of Surg, 1976, 183:271~275
6. 刘彤华，李德春，张淑英. 原发性甲状旁腺增生与甲状旁腺腺瘤病理分析. 中华医学杂志，1988, 68:36~39
7. 史轶蘩，于国宁，张雪哲，原发性甲状旁腺功能亢进症23例临床分析. 中华内科杂志，1980, 19:196
8. 孟迅吾，邢小平，刘书勤，等. 原发性甲状旁腺功能亢进症的诊断（附134例分析）. 中国医学科学院学报，1994, 16(1):13~19
9. 孟迅吾，刘书勤，周学瀛等. 氨基端放射免疫法测定血甲状旁腺素的临床意义. 中华内科杂志，1986, 25:65~68
10. 解毓章等. 甲状旁腺腺瘤的放射学诊断. 中华放射学杂志，1987, 21:260
11. 张缙熙，李建初. 原发性甲状旁腺功能亢进的超声定位诊断再探讨（附55例分析）. 中国医学科学院学报，1992, 14:408~412
12. Young A E, Gaunt J I, Croft D N et al. Location of parathyroid adenomas by thallium-210 and technetium-99 subtraction scanning. Br. Med J. 1983, 286:1384~1386
13. 周前，刘世贞，李方. 甲状旁腺显像定位诊断原发性甲状旁腺功能亢进. 中华核医学杂志，1994, 14(1):5~7
14. 孟迅吾，刘书勤，杨宁. 选择性颈内静脉插管取血测iPTH对病变的甲状旁腺定位诊断的价值. 中华内分泌代谢杂志，1989, 5:11~13
15. 孟迅吾，姚央，刘书勤等. 原发性甲状旁腺功能亢进症合并骨软化症. 中华医学杂志，1990, 70(11):636~638
16. 邢小平，孟迅吾，詹志伟，等. 高钙危象的初步诊治经验（附23例临床分析）. 中国医学科学院学报，1994, 16(2):116~121
17. 朱预，张振寰，管珩. 原发性甲状旁腺功能亢进症的外科治疗. 中华外科杂志，1987, 25:142~145
18. Scholz D A and Purnell D. C. Asymptomatic primary hyperparathyroidism 10-year prospective study. Mayo Clin Proc, 1981, 56:473~478

第三节 甲状旁腺功能减退症

甲状旁腺功能减退症（hypoparathyroidism）系指甲状旁腺激素（parathyroid hormone. 亦称PTH）分泌缺少和/或PTH结构不正常、或靶器官对PTH反应缺陷而使其生物效应减低等所致的一组疾病。临床表现以神经肌肉兴奋性增高和低血钙、高血磷为主要特征。

【病因学】

本病可由多种原因引起，临床较常见的有手术后甲状旁腺功能减退症和特发性甲状旁腺功能减退症。

（一）PTH分泌缺乏或不足

1. 特发性甲状旁腺功能减退症　分为家族性和散发性两种。家族性者遗传方式不定，幼年发病，症状轻微。散发性者多为晚发型，病因尚未完全阐明。部分患者甲状旁腺萎缩，伴淋巴细胞浸润；血中可检出针对人甲状旁腺细胞表面抗原决定簇的抗体和分散在甲状旁腺细胞抑制PTH释放的结合抗体，以及抗内皮细胞抗体等，提示本病与自身免疫有关。本病可伴其它自身免疫病，如原发性甲状腺功能减退症、原发性性腺功能减低、糖尿病、恶性贫血及Addison病等。本病由于T淋巴细胞免疫缺陷而易感染粘膜皮肤念珠菌病，有称为“多发性内分泌性缺陷、自身免疫及念珠菌病综合征”者（简称MEDAC综合征），也有称“少年家族性内分泌病变—甲状旁腺功能减退、Addison病及粘膜皮肤念珠菌病综合征”（简称HAM综合征）者，但在我国罕见。MEDAC综合征也可散发，且多数患者表现为晚发型。有些病人仅表现为甲状旁腺功能减退，血中无腺体抗体，腺体破坏的原因不明。此外，本病还可有白癜风和秃发。偶可伴其它病因不明的综合征，如Kearns-Sayre综合征（眼肌麻痹、视网膜变性、肌病和共济失调），Kenny综合征（生长阻滞和其它异常）以及神经性耳聋—遗传性肾病综合征等。

2. 手术后甲状旁腺功能减退症　可发生于颈

前部各种手术后，包括甲状腺切除、异常甲状旁腺切除及颈部恶性病变切除术后，偶可因颈部放射治疗所致。由于甲状腺手术误将甲状旁腺切除或损伤导致永久性甲状旁腺功能减退的发生率约为0.2%～1%。

3. 新生儿一过性甲状旁腺功能减退症　可由于母亲患甲状旁腺功能减退症，胎儿的甲状旁腺受到母血中高PTH及高钙的抑制，出生后甲状旁腺功能未能恢复正常或尚未发育成熟所致。

4. 甲状旁腺浸润性病变　如癌转移、血色病、结节病及地中海贫血等。

5. DiGeorge综合征　系先天性胸腺及甲状旁腺发育不良，表现为自身免疫功能尤其是细胞免疫功能缺陷，易罹患霉菌、病毒及其他低毒力细菌感染，常伴先天性心脏病、主动脉弓右位及小颌畸形等。

(二) PTH基因变异

由于PTH基因发生变异而无生物活性或生物活性很低导致本病。血中iPTH水平正常或增高，且对外源性PTH疗效明显，说明非激素受体异常。

(三) 靶器官对PTH反应缺陷

本病又称假性甲状旁腺功能减退症，下节另述。

(四) PTH受其它因素影响而致生物效应减低

1. 镁缺乏　镁离子为释放PTH所必需，PTH对靶细胞的作用也需镁离子的参与，故严重的低镁血症可引起功能性甲状旁腺功能减退。补镁治疗后，血清iPTH升高，随之血钙水平恢复正常。

镁缺乏多为继发性，如慢性酒精中毒、吸收不良、使用氨基糖甙类抗生素治疗致镁在肾脏的清除率增加，以及不经肠的营养等。因胃肠道选择性镁吸收缺陷而致原发性低镁血症者罕见，可能为X染色体隐性遗传病。

2. PTH拮抗物　由其它非甲状旁腺因素所致高血钙抑制了正常PTH分泌所致，如使用降钙素、光辉霉素等均有拮抗PTH的作用。

【病理生理】

由于PTH缺乏或生物效应减低导致骨吸收降低，1,25 $(OH)_2D_3$ 生成减少而致肠道中钙吸收减少；同时，肾小管钙重吸收降低，当血清钙降至1.75mmol/L以下时，则尿钙显著降低乃至消失。由于肾排磷减少，血清磷增高。因此，当PTH分泌低于正常的50%以上时，本病可出现低血钙和高血磷的临床生化特征。由于PTH缺乏，HCO_3^- 排出量减少，可发生碱中毒。

当低血钙和碱中毒达到一定程度时，神经肌肉兴奋性增高而常发生搐搦，甚至惊厥。低血钙本身尤其是长期低血钙可引起精神紊乱，晶体白内障，基底节、豆状核和广泛的对称性脑钙化，皮肤粗糙，毛发稀少或易脱落，指甲变脆，视乳头水肿及颅内压增高，心电图Q-T及S-T间期延长。严重低血钙者偶见房室传导阻滞及心力衰竭，儿童患者可影响智力发育。

【病理】

其改变与病因有关。特发性者可见甲状旁腺纤维化及萎缩，代之以脂肪组织及淋巴细胞浸润；由手术后引起者，可能找到少许残留存活的甲状旁腺组织。病程长者可出现特征性眼球晶状体钙化及脑基底节钙化。钙化灶也可见于皮下组织、脊椎旁组织及肌腱等处，关节内可出现骨赘。骨组织中各种细胞成分均少，成骨及溶骨现象也减少。

【临床表现】

本病的临床表现与低血钙的严重程度和血清钙下降速度及病程长短、病因和临床类型不同有关。

(一) 神经肌肉表现

由于低血钙引起神经肌肉兴奋性增强，可有以下表现：

1. 手足搐搦　为低血钙症（血清钙低于2.0mmol/L时）常见的表现，见于72%～100%的本病患者。可因寒冷、情绪波动、深呼吸等而诱发。首先出现口周、指端麻木、刺痛、手足与面部肌肉痉挛，继之出现手足搐搦，典型表现为双侧拇指内收，掌指关节屈曲，指间关节伸展，腕、肘关节屈曲，形成助产士手。同时，双足也呈强直性伸展，膝关节与髋关节屈曲。

有些轻症或久病患者表现为隐性搐搦，应检查：①Chvostek征：即叩击耳垂前约2cm（颧弓下）或颧弓与口角之间的面神经，如出现口角唇肌抽动为Ⅰ级（可见于25%的正常人）；加上鼻翼抽动为Ⅱ级；再加眼轮匝肌抽动和眼睑跳动为Ⅲ级；如该侧面神经支配的所有肌肉均收缩为Ⅳ级。②Trousseau征：束血压计袖带，充气并使血压维持在收缩压以上，持续2分钟，如出现上述助产士手样搐搦等表现，且将气囊放气后5～10分钟内缓解，则判定为阳性。此时，病人能有意识地控制住搐搦发作者为Ⅰ级（可见于40%的正常人）；抽搦能被检查者用手按压制止，但能为病人主动克制者为Ⅱ级；抽搐发生在充气一分钟后且不能为被检查者制止为Ⅲ级；抽搐发生在充气一分钟之内且不能为被检查者制止为Ⅳ级。

2. 癫痫　其发生率仅次于手足搐搦，文献报

导高达60%，作者报导为37.5%，以特发性甲状旁腺功能减退者为多。可表现为典型癫痫大、小发作；也可局限性发作。少数以癫痫为首发或唯一表现而易导致误诊，其发生机制未明，可能与低血钙时脑组织发生病理性水潴留或激发了原有致痫因素有关。脑电图异常的特点是各导联基础节律出现广泛的慢波化，并有突发性高电位慢波，过度换气时慢波成分增加等。本症给予有效治疗，低血钙得到纠正后，癫痫可基本控制。否则，提示可能原有癫痫病。

3. 锥体束外系症状　表现为震颤麻痹、口吃、肌张力增高、舞蹈动作及共济失调等。其特点也是在低血钙得到控制后可缓解或消失。发生机制未明，目前认为本病的发生与基底节钙化和钙代谢障碍致生化异常有关。

4. 基底神经节和/或脑钙化　其发生原因约70%～80%为钙代谢紊乱；由甲状旁腺功能减退所致者约占2/3，依次见于特发性、假性和术后甲状旁腺功能减退症，且与病程长短有关。脑CT呈现以基底节为中心的双侧对称性、多发性、多形性脑钙化的特点，除苍白球外，可广泛分布于壳核、尾状核、小脑齿状核、丘脑、内囊及脑皮质、白质等处(图16-6-1、2、3)。作者观察33例特发性甲状旁腺功能减退症患者，21.2%出现颅内多发脑钙化，局限于基底节者仅占9%。因此，以基底节为主的多发性脑钙化应视为诊断本病的重要线索，结合生化检查，特别有助于不典型病例的诊断。如脑CT呈现线形钙化(linear calcification)影(图16-6-4)可能与钙盐沉积在血管壁及邻近的神经组织有关，更可视为诊断甲状旁腺功能减退症的特殊征象。

5. 颅内压增高及视神经乳头水肿　本病少数患者可并发颅内压增高，可能与低血钙状态导致脑组织病理性水潴留有关。临床表现为头痛、呕吐、视神经乳头水肿等。

此外，本病伴视神经炎者也有报道，但属罕见。

（二）精神异常表现

本病精神异常发生率约占25%，多见于特发性甲状旁腺功能减退症。轻者表现为易激动、烦躁、恐惧、失眠，重者出现妄想、幻觉、人格改变、谵妄或痴呆。有人将其精神异常分为智力缺陷(儿童患者常有智力发育迟缓)、脑器质性症候群、功能性精神病、假性神经官能症及未定型5型。其发生认为与钙、磷代谢异常影响神经递质释放，树突电位改变，轴性冲动传导减慢等有关。

（三）外胚层组织营养变性的表现

本病常有皮肤粗糙、脱屑、色素沉着；毛发稀少而脱落；指（趾）甲脆而萎缩、纵嵴沟纹乃至脱落；晶状体白内障；起病于儿童者，牙齿钙化不全，齿釉发育障碍，有黄点、横纹、小孔等病变。此外，指甲及口角可并发白色念珠菌感染，严重者可扩散到口腔及肠道。

（四）心脏表现

PTH分泌减少或缺如，降低其对心肌细胞的正性肌力作用，血钙降低致细胞外液的Ca^{2+}内流减少，造成兴奋—收缩偶联障碍。长期低血钙心肌收缩力严重受损，当血清钙降至1.8mmol/L时，可导致甲状旁腺功能减退性心脏病，充血性心力衰竭；低血钙还影响心肌细胞的电生理特性，心电图显示心动过速、房性或室性心律失常、Q-T间期延长、T波低平或倒置。Ca^{2+}还影响肾小管对Na^+的重吸收，使排Na^+减少，钠水潴留又可加重心脏负荷。由于Mg^{2+}为ATP转变为cAMP的激活剂，如伴血镁降低可致cAMP减少，也可导致心脏损害，心功能降低。

（五）胃肠表现

少数病程长又未经治疗的病人，可有吸收不良、脂肪痢。其原因亦与低血钙有关。但经有效治疗后可逆转。

（六）多发性内分泌功能减低的表现

本病可伴其他多内分泌腺体功能减退，最常见的多发内分泌异常除甲状旁腺功能减退外，可有特发性Addison病、桥本病、IDDM、原发性腺低功及慢性皮肤、粘膜念珠菌病、皮肤白斑、秃发，以及罕见的Di George综合征的表现等。

（七）各型甲状旁腺功能减退症的症状及体征(表16-6-1)

【实验室检查】

甲状旁腺功能减退症的主要改变有：

（一）血钙低

血清钙常在2.0mmol/L以下，可低达1.0mmol/L。按血钙水平将本病分为5级：Ⅰ级和Ⅱ级患者的血钙分别为无低血钙及间断出现低血钙；Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ级患者的低血钙水平分别低于2.12、1.88、1.63mmol/L(8.5、7.5和6.5mg/dl)。

（二）血磷高

血清磷常在2.0mmol/L以上。血磷水平与年龄有关，成人一般在1.6mmol/L，可达3.9mmol/L以上；儿童常在2.2mmol/L以上。

（三）血镁低

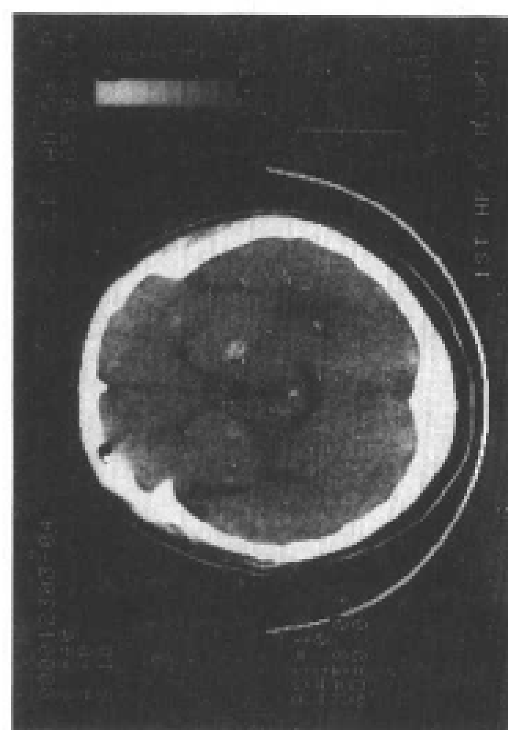


图 16-6-1 双侧苍白球对称性圆形钙化影

图 16-6-2 双侧尾状核头部、壳核、额部白质边缘区、颞叶顶多发性对称性的小块状三角形钙化影

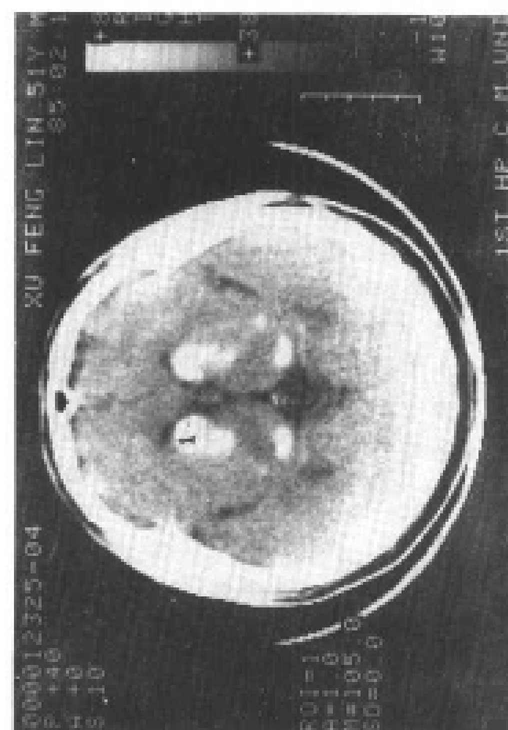


图 16-6-3 双侧尾状核头部、苍白球、壳核及前侧、视丘后部等对称性钙化影

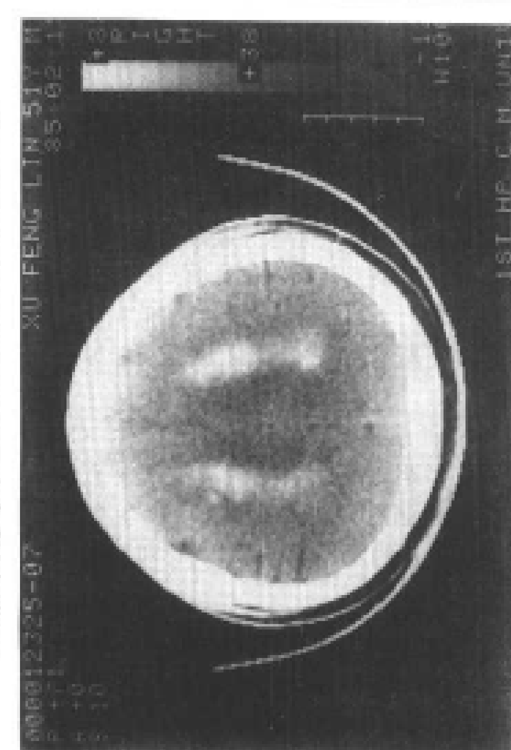


图 16-6-4 双侧脑室旁线样钙化影，边缘呈毛刷状

表 16-6-1　各型甲状旁腺功能减退症的症状和体征

症状和体征	假性（典型）	特发性	手术后
神经肌肉兴奋性增高表现	+	+	+
白内障	+	+	+*
基底节钙化	+	+	+*
心电图 Q-T 间期延长	+	+	+
视神经乳头水肿	+	+	+
牙齿缺陷	+	+	+**
秃发	−	+	−
白癜风	−	+	−
念珠菌病	−	+	−
甲状腺低功▲	+	+	+
肾上腺皮质低功	−	+	−
原发性腺低功	+▲▲	+	−
Albright 遗传性骨营养不良	+	−	−
皮下钙化	+	−	−

注：+*一般不常见（发生在病程长者）
+**不常见（因手术后所致者儿童罕见）
▲合并甲状腺功能减低较肾上腺皮质功能减低少见
▲▲原发或继发闭经常见（可能也存在对促性腺激素的抵抗）

本病患者常伴低血镁，严重者血清镁低于0.4mmol/L。作者曾采用原子吸收光谱法测定31例特发性甲状旁腺功能减退症病人的血清镁及红细胞镁均显著低于正常人，表明有总体镁的缺乏。

（四）血 iPTH

PTH 放射免疫测定（iPTH）对本病的诊断及其临床类型的识别十分重要。95%的正常人血清中可测出 iPTH，其浓度与正常血钙水平的波动成反比。如血清钙降低，而 iPTH 增高，基本可排除特发性甲状旁腺功能减退症，而应考虑为靶器官对 PTH 抵抗（假性甲状旁腺功能减退症，对注射外源性 PTH 无反应）、维生素 D 缺乏或继发性甲状旁腺功能亢进症。特发性甲状旁腺功能减退症病人血清 iPTH 很低或测不出，且对注射外源性 PTH 有反应。在某些患者血清 iPTH 可检出，但为低值，推测可能为Ⅰ级特发性甲状旁腺功能减退症，诊断必须慎重。

（五）Ellsworth-Howard 试验

静脉注射外源性 PTH（合成人 PTH-氨基端 1～34 片段，$hPTH_{1\sim34}$）后，测注射前后尿 cAMP 及尿磷，各型病人的反应不同（表 16-6-2），可资鉴别。

【器械检查】

（一）X 线检查

骨骼密度正常或增加；软组织可有钙化；基底神经节和/或脑钙化。

表 16-6-2　各类型甲状旁腺功能减退症生化特征

类型	血 iPTH	尿 cAMP	注射外源 PTH 后的反应	
			尿 cAMP	尿磷
PTH 分泌缺乏型	低	低	正常	正常
PTH 无生物活性型	高	低	正常	正常
PTH 受体抵抗(Ⅰ型) *(受体-腺苷酸环化酶缺陷)	高	低	低	低
受体抵抗(Ⅱ型) ^(受体后-腺苷酸环化酶缺陷)	高	高	正常	正常

*缺乏激素受体-腺苷酸环化酶偶联蛋白
^激素促细胞摄取钙的功能障碍

（二）其他特殊检查　如心电图、眼底、脑电图、脑 CT 等检查参见前述有关临床表现。

【诊断和鉴别诊断】　本病常有手足搐搦反复发作史；Chvostek 征与 Trousseau 征阳性；实验室检查血清钙低、血清磷增高；在排除肾功能不全后，则基本可作出临床诊断。特发性甲状旁腺功能减退症临床上查询不到明显病因，有的可有家族史；手术后甲状旁腺功能减退症常有甲状腺手术切除或甲状旁腺手术病史；假性甲状旁腺功能减退症常伴有其它发育畸形（见下节）。最后，根据血清 iPTH 或滴注外源 PTH 后，尿磷与尿 cAMP 的反应（表 16-6-2）即可鉴别和确定诊断。

严重低镁血症（血清镁低于 0.4mmol/L）患者也可出现低钙血症和手足搐搦，血清 iPTH 可降低或测不出。但缺镁纠正后，低钙血症迅即恢复，血清 iPTH 也随之增加。

低血钙一般系指血清离子钙降低，在排除低蛋白血症所致低血钙基础上，还应与代谢性或呼吸性碱中毒及其它原因所致低血钙（表 16-6-3）相鉴别。如骨软化症性低血钙症，血磷也明显下降，血 AKP 可升高，血中 25（OH）D 或 1，25 $(OH)_2D$ 均低，骨骼 X 线变化大部分病人有不同程度骨质脱钙，长骨皮质变薄，或伴病理性骨折等。长期使用抗癫痫药物，如去氧苯巴比妥、苯妥英钠和苯巴比妥等治疗的病人，约 20%～30%可发生维生素 D 缺乏，可引起低钙血症及高碱性磷酸酶血症等，均应逐一排除。

【治疗】

本病用 PTH 替代治疗较为理想，但用于临床尚有困难。目前主要采用维生素 D 及补充钙剂，使血钙接近正常，血磷下降，防止手足搐搦及异位钙化。

表 16-6-3 低血钙的病因

一、甲状旁腺功能减退症
  PTH 分泌缺乏所致
    特发性（自身免疫所致）
    PTH 基因变异
    外科手术
    浸润性病变（铁过多，Wilson 病等）
  功能性
    低镁血症
    术后暂时性
  作用抵抗
    假性甲状旁腺功能减退症（Ⅰa 和 Ⅰb 型）
二、PTH 功能正常或增强*
  肾功衰竭
  肠吸收不良
  急性胰腺炎
  骨转移瘤
  维生素 D 缺乏或抵抗

*继发性甲状旁腺功能亢进

（一）维生素 D 及其活性代谢物

由于 PTH 缺乏、血磷高，致 25-OHD_3-1α 羟化酶活性降低，25-OHD_3 转化为 1，25 $(OH)_2D_3$ 减少，因此，本病对维生素 D 治疗表现抵抗，严重者需长期服用（表 16-6-4）。

（二）补充钙剂

每日需补元素钙 1～2g。一克元素钙相当乳酸钙 7.7g（3～6g，一天三次）；葡萄糖酸钙 10.79g（4～8g，一天三次）；碳酸钙 2.5g（每片含元素钙 250mg，4～8 片/日）；氯化钙 4.0g（30%溶液，2～4g，一天三次），盖天力 1.0g（0.3～0.4g，一天三次）。

病情轻者不需加用维生素 D，经补钙及限磷治疗后，血清钙可保持正常，症状得到控制。

严重的搐搦或惊厥发作须紧急处理，此时可用 10%葡萄糖酸钙溶液 10～20ml（每 10ml 中含元素钙 90mg）缓慢（不超过 10ml/min）静脉注射，也可用元素钙 20mg/kg 体重，4～8 小时以上缓慢静脉滴注，直到症状缓解或血清钙达 1.75mmol/L 以上。

（三）限磷

血磷高，降低 25-OHD_3-1α 羟化酶活性，故需限磷饮食（限牛乳制品及肉类）。口服氢氧化铝凝胶虽可降低血磷，但长期摄入铝盐，不仅影响磷的吸收，且可干扰磷化物代谢，使掺入磷脂及核酸中的磷减少。在摄入过量铝化物时，可致血清中三磷酸腺苷降低，后者将进而影响 PTH 活性，导致本病加重或难以控制。此外，铝化物可经肠道吸收，实验证明活性维生素 D 代谢物刺激肠铝吸收，可致血铝升高。因此，二者伍用，有招致铝过多或慢性铝中毒之危险。作者曾检测一组本病患者，伴高血铝者占 50%，有的升高达正常值的 15～20 倍。因此，采用大量活性维生素 D 治疗本病的同时，为了降低血磷应慎重使用或不常规采用传统的铝化物治疗。

（四）纠正低血镁

本病继发低血镁后，进而抑制 PTH 释放，加重低血钙。严重低镁血症（低于 0.4mmol/L）患者也可出现低钙血症和手足搐搦。因此，在补充钙剂和应用维生素 D 的同时，尤其在病程长、低血钙难以纠正者，予以补镁，有助提高疗效。可给予 10%硫酸镁 10～20ml 缓慢静注，或每 4 小时肌肉注射 50%硫酸镁 2ml（1g），直到血清镁水平恢复正常范围。

（五）其他治疗

1. 术后甲状旁腺功能减退症如同时伴甲状腺低功，应补充甲状腺激素，以提高疗效。还可采用甲状旁腺自体移植治疗。

2. 伴多腺体低功者，使治疗更加复杂和困难。

表 16-6-4 各种维生素 D 制剂

制剂	效力	剂型	起始用量（日）	用量范围（常用量）（日）	毒性反应消失所需时间（周）
麦角骨化醇△ (Vit D_2)	40000U/mg	胶囊 5000～50000U 溶液 50000U/ml	20000～25000U	25000～200000U (40000～100000U)	6～18
二氢速甾醇(DT_{10})* (dihydrotachysterol)	120000U/mg	0.125，0.2 及 0.4mg/片	0.1～0.2mg	0.2～1.0mg (0.3～0.5mg)	1～3
骨化二醇 (calcifediol)	—	胶囊 20 及 50μg	20μg	20～200μg (25～100μg)	3～6
骨化三醇(罗钙全) (calcitriol)	—	胶囊 0.25 及 0.5μg	0.25μg	0.25～3.0μg (0.25～1.0μg)	1/2～2

注：U=USP 单位；
△如用量>150000U/d，改用其它活性衍生物
* DT_{10} 1mg = Vit_{D_2} 3mg

应针对具体病例给予相应的替代治疗。如伴肾上腺皮质低功应补充皮质醇，后者与维生素D有明显拮抗作用，还可增加尿钙排泄，减少肠钙吸收，故投药应符合生理需要，或采用间断治疗。

（六）治疗监测

采用维生素D及补钙治疗时，开始治疗或调量阶段应每月测血钙一次，长期维持治疗者每3个月测血钙一次，维持血钙水平在2.0～2.25mmol/L，避免维生素D的毒性反应。

由于PTH缺乏，肾小管钙回吸收减少，尿钙排出增多，长期维持治疗可能引起高血钙及高尿钙，后者可导致肾结石。因此，治疗期间不定期监测24小时尿钙，每天尿钙排出量控制在6mg/kg体重以下，最多不超过300mg/d。噻嗪类利尿剂有增加肾小管钙再吸收作用，必要时可与高钙、低磷饮食联合应用。

【预后】

暂时性甲状旁腺功能减退症预后良好。手术后及特发性甲状旁腺功能减退症经有效治疗，血钙恢复后，临床症状可获缓解。对需要广泛切除甲状腺或甲状旁腺组织的患者，自身甲状旁腺移植有助于降低永久性甲状旁腺低功的发生率。合并皮肤粘膜念珠菌病感染或有先天异常者则难以治愈或恢复。

（齐今吾）

参考文献

1. 齐今吾，丁罗兰，叶啡琳，等．甲状旁腺功能减退症与基底节钙化．中华医学杂志，1986；4（4）：240
2. 齐今吾，郝健．特发性甲状旁腺功能减退症患者血清几种微量元素的变化及临床意义．中华内分泌代谢杂志，1991，7(4):216
3. 齐今吾，丁罗兰，叶啡琳等．特发性甲状旁腺功能减退症与癫痫．中国医科大学学报，1986；15(3):194
4. Aurbach GD, Marx ST, Spiegel AM. Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols, In: Wilson JD, Foster DW (eds): Williams Textbook of Endocrinology. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1985, 1199～1207
5. Ahn TG, Antonarakis SE, Kronenberg HM, et al. Familial isolated hypoparathyroidism: a molecular genetic analysis of 8 families with 23 affected persons. Medicine, 1986, 65:73
6. Bhimani S, Sarwar M, Virapongse C, et al. Computed tomography. Journal of Computer Asisted Tomography, 1985, 9(1):121
7. Breslau NA, Pak CYC. Hypoparathyroidism Metabolism, 1979; 28:1261
8. Demontis R, et al. Indirect clinical evidence that 1 －OH Vit D_3 increases the intestinal absorption of aluminum. Clin Nephro, 1989, 81:123
9. Fattorossi A, Aurbach GD, Sakaguchi K, et al. Anti-endothelial cell antibodies: dectection and charcterization in sera from patients with antoimmune hypoparathyroidism. Proc Natl Acad Sci, 1988, 85:4015
10. Gidding SS, Minociotti AL, Langman CB, et al. Unmasking of hypoparathyroidism in familial partial DiGeorge syndrome by challenge with disodium edetate. N Engl J Med, 1988, 319:1589
11. Mallette L. Synthetic human parathyroid hormone 1～34 fragment for diagnosis testing. Ann Intern Med, 1988, 109:800
12. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglyglandular anyoimmune (PGA) syndromes. Medicine, 1981, 60:355
13. Posillico JT, Wortsman J, Srikanta S, et al. Parathyroid cell surface antoantibodies that inhibit parathyroid hormone secretion form dispersed human parathyroid cells. J Bone Miner Res, 1986, 1:457

第四节　假性甲状旁腺功能减退症

假性甲状旁腺功能减退症（Pseudo hypoparathyroidism PsHPT）是一种形式多样的综合征，与遗传缺陷关系密切。此类患者较少见。本症患者与甲状旁腺功能减退症不同之处是血循环中甲状旁腺激素（PTH）含量正常或高于正常，具有正常的生理活性，但由于体内某种缺陷，PTH的靶细胞不反应或敏感性降低，以致发生血磷高、血钙低等甲状旁腺功能低下的生化及临床特性，是激素不敏感症中较早被认识的一个类型。临床表现多样化，常伴发Albright遗传性骨病的躯体畸形，作为此病的一个特征。有些PsHPT患者没有这种先天畸形，有些患者伴发多种内分泌激素抵抗或感觉器官功能异常。

【病因】

许多激素、神经递质、生长因子和某些感觉信号与其靶细胞受体结合后，再经过细胞内第二信使得以表达。鸟苷酸结合蛋白（guaninenucleotide binding protein，GP）偶联细胞膜表面受体与膜内效应子是传达信息、调节第二信使的中介物质。GP是一组蛋白质，由α、β、γ三个亚单位与二磷

酸鸟苷（GDP）结合的三聚体。α亚单位是主要的活性成分。哺乳动物中，含34～52KD分子量α亚单位的GP超过16种，功能不同。有的GP只存在于特殊器官：例如Golf在嗅神经上皮细胞，Gt在视网膜的杆和锥细胞，Ggust在味蕾的味觉细胞。有的GP存在于全身多种细胞：刺激性GP（Gs）激活腺苷酸环化酶（AC），开放细胞膜的钙离子通道；抑制性GP（Gi）抑制AC活性，开放钾离子通道；Gq激活胞膜的磷脂酶C（PLC），此酶使跨膜的二磷酸磷脂酰肌醇（PIP_2）裂解为两个第二信使-二乙酰甘油（DAG）和三磷酸肌醇（IP_3）。DAG激活胞质内的蛋白激酶C，IP_3使胞质内钙浓度增加。

目前、对甲状旁腺激素（PTH）与Gs的关系有较多认识。静息状态时，PTH靶细胞的Gs中α亚单位与GDP结合成αGDP，β与γ结合成复合体与αGDP相连。细胞膜接受PTH后，活化的受体与αGDP偶联，αGDP得以与胞内的GTP交换而具有活性。αGTP激活AC酶，在镁离子催化下，把胞质内ATP转化为cAMP，cAMP激活蛋白激酶A，促进蛋白底物的一系列磷酸化，也使膜上钙离子通道开放，胞内钙离子浓度升高，PTH的指令得以表达。在内分泌激素方面，不只是PTH的靶细胞与Gs的α亚单位相关，TRH，TSH，LH，ADH，ACTH等几种肽类促激素，它们的内分泌靶腺细胞都有这类Gs，因此，患有PTH不敏感症的PsHPT患者，可能伴发其它原发性内分泌腺功能低下和相应的促激素过高的临床表现。

PsHPT是PTH靶器官一骨、肾的反应不良综合征。病因可分为：

（一）血循环中有抑制PTH与受体结合的物质

抑制物也可能是甲状旁腺产生的变异PTH或片段。

（二）PTH受体缺陷

不能接受PTH或把信息向内传递。

（三）受体后Gs缺陷或其他障碍

近年研究发现，假性甲旁低和其伴发的躯体畸形及多种内分泌功能低下，与刺激性G蛋白的α亚单位（Gsα）活性减低的关系密切。实验室数据证实：PsHPTⅠ型患者的红细胞膜Gsα的生物活性和放免活性测值显著减低，只等于正常对照的50%左右，静脉注入有活性的PTH不能使尿cAMP显著增加。并已从分子水平证明Gsα结构基因缺陷，Gsα的mRNA减少导致Gsα活性不足。在几个PsHPT患者中探知：编码Gsα的基因（GNASI）位于第20号染色体的长臂上。有的病例是GNASI基因外显子1的突变，合成的Gsα在氨基端缺少一些氨基酸序列，因此缺乏传导PTH信息的能力，无法促活Ac；有的病例是GNASI基因外显子13位的突变使受体不能与Gsα偶联，从而αGDP不能转化为αGTP去对效应子作用。Gsα功能低下结果是Ac不被激活，cAMP不产生。Gsα构型或功能不足除了可产生PTH抵抗，表现为PsHPT之外，也可发生前述几种含Gsα的激素不敏感症，例如TSH不敏感症的甲状腺功能低下，GnRH不敏感症的性腺发育不良，Golf传导障碍的嗅觉不敏感症等。但是，Gsα活性低不能解释全部PsHPT患者的病因。

受体后缺陷还包括Ac酶不能被活化或活化不足或钙离子通道障碍、胞内钙离子浓度不足。

（四）细胞内缺陷

胞质内镁离子缺乏，不能催化ATP转化为cAMP。或cAMP正常，但不能启动胞质内蛋白激酶A去使蛋白质底物磷酸化等代谢过程，而导致PTH的指令不得表达。

Gs内βγ异构二聚体复合物的功能尚未完全了解，已知它具有把Gs稳定在细胞膜内，保持G蛋白与受体偶联的高亲和性，还可能参与调节腺苷酸环化酶功能的作用。设想βγ复合体的异常也有可能降低G蛋白的功能。

【病理生理】

（一）低血钙高血磷等生化改变

PTH对主要靶器官骨、肾的作用是通过cAMP作为第二信使介导，保持血钙磷持续正常。PsHPT由于前述病因导致cAMP不产生（Ⅰ型）或产生cAMP之后细胞内障碍（Ⅱ型）。血循环中放免活性的PTH（iPTH）测值正常或高于正常。肾脏清除磷酸盐和活化1α羟化酶的功能减退，注射外源活性PTH不能纠正尿磷和钙的排除。高血磷、低血钙、血浆中1，25二羟维生素D（钙三醇）浓度降低。由于此综合征患者具有正常功能的甲状旁腺，因此受到靶器官不反应所产生高血磷低血钙的刺激后，合成分泌过多PTH。病程长的患者甲状旁腺会由功能代偿性增高转为腺体增生肥大。

低血钙所致症状、体征与甲状旁腺机能减退症患者相似：神经肌肉兴奋性增高的手足搐搦，缺钙弹指征及低钙束臂征阳性；病情严重者喉痉挛、喘息、腹泻、排尿困难、心绞痛、脑血管痉挛、癫痫；慢性长期患者的毛发、指甲、皮肤等营养障碍性病变。PsHPT患者较多发生骨外组织钙化或骨

化，见于关节附近软组织，颅内基底节钙化，偶见心肌钙化或非老年性的动脉钙化。晶体低血钙白内障所致失明可发生在儿童患者。PsHPT 虽然属先天性疾病，但可在40岁后才获得可诊断的改变，5岁以前不易诊断。

（二）骨、肾病变

一般 PsHPT 病例都是骨和肾对 PTH 不敏感，骨基质的骨转换率缓慢，X线下骨密度正常或稍高。部分 PsHPT Ⅰb型（见后）患者只有肾脏对 PTH 不敏感，而骨组织对 PTH 敏感或部分敏感，高血磷及低血钙刺激甲状旁腺，合成分泌过多的有活性的 PTH，敏感的骨组织的骨钙释出，骨基质溶解加快，发生类似甲状旁腺机能亢进的骨量减少，骨质疏松，以至纤维性囊性骨炎的改变，临床也称这类 PsHPT Ⅰb型患者为假性甲旁低甲旁腺机能亢进症。

（三）与G蛋白缺陷相关的病变

1. Albright 遗传性骨营养不良（Albright hereditary osteodystrophy，AHO）典型特征是身材矮胖，脸圆颈短，盾牌状胸廓，短指趾畸形最常见于第4、5指或趾，由于掌或跖骨短，大拇指末节短，其指甲宽径大于长径。常有智力低，部分患者的 Gsα 活性较正常对照降低50%左右。部分 PsHPT 患者可有其它畸形，如尺骨短、桡骨弯曲、髋或膝内翻或外翻畸形。

2. 多种促激素不敏感症发生在几种需要通过 Gsα 传导信息的促激素中。TSH 不应症的原发性甲状腺机能减低：患者血清 TSH 值高，T_3、T_4 对 TRH 试验反应过强；促性腺激素（GnRH）不反应症的性腺功能低下患者也见报道，可能只表现为不能生育，青春期晚到，第二性征发育差或无月经。

3. G蛋白α亚基缺乏的神经系统和感觉器官功能异常：神经递质的信号传导与 Gi、Go 有关，发现 PsHPT Ⅰa型患者常有轻度至中度的智力低下。嗅神经末梢的神经上皮细胞的G蛋白是 Golf 和Ⅲ型 Ac 系统，传导气味。味蕾的味觉细胞内是 Ggust 蛋白。视网膜上接受光亮和颜色的是杆细胞和锥细胞，它们通过 Gt_1、Gt_2 蛋白和 Ac 偶联。很多报道 PsHPT Ⅰ型患者中有的嗅觉或味觉迟钝，或暗适应能力差，或辨别不同颜色有困难，都发现所测验的红细胞或其它细胞的G蛋白α亚单位活性显著降低。有报道 PsHPT Ⅰ型患者伴神经性耳聋。

PsHPT 患者癫痫、锥体外系统症状与低血钙和脑基底节钙化有关系。

【诊断和临床类型】

（一）症状体征和临床特点

急慢性低血钙的临床表现与甲状旁腺机能减退相同，因受体—腺苷环化酶—磷脂酶信息传导系统障碍发生的部位不同，和靶器官敏感性的不同而出现不同类型的患者：

1. 假性甲状旁腺机能减退症Ⅰa型（PsHPT Ⅰa）：是常染色体显性遗传，伴性修饰，男与女患者数比例是1比2。从受检的细胞证实，Gsα 基因突变或缺失较正常对照组降低50%左右，多数患者有 AHO 躯体畸形或其它种畸形，少数患者可无畸形。可伴有血清 TSH 高的原发性甲状旁腺功能低下或促性腺激素 LH 高或不高的性腺不发育症。可伴嗅或味或听觉等器官功能减低症状。活性 PTH 静脉注射不引起尿 cAMP 排出增加和高血磷下降的反应。血钙测值低，少数患者血钙正常，可能 PTH 通过没有缺陷的 Gq 蛋白激活磷脂酶，升高胞质内蛋白激酶C活性和 IP3 传导升血钙信息。

2. PsHPT Ⅰb型　常染色体显性遗传，偶有散发病例，没有躯体畸形，Gsα 活性正常，病因是 PTH 受体缺陷，依据是静脉注射可自由渗透入细胞质内的丁二酰 cAMP 后，可使血磷下降至正常，尿排磷增加，血钙正常。此型患者可以肾不反应而骨反应，低血钙高血磷激发的 PTH 过多引起患者骨质改变，PsHPT 生化改变伴骨疏松或纤维性骨炎称为假性甲旁低甲旁亢的患者都属此 PsHPT Ⅰb型。此型血清碱性磷酸酶、尿羟脯氨酸值增高。

3. PsHPT Ⅰc型　常染色体显性遗传缺陷，Gsα 活性正常，有 AHO 畸形，可有多种肽激素不敏感及相应的靶腺功能低下，分子缺陷不明，可能是腺苷酸环化酶异常。

PsHPT Ⅰ型都对活性 PTH 静脉注入试验没有尿 cAMP 和磷排出增加的反应。血清钙水平绝大多数病例低于正常范围，血清磷高。

4. PsHPT Ⅱ型更少见，无明显家族遗传史，Gsα 活性正常，没有 AHO 畸形，只有 PTH 的靶细胞不反应。尿 cAMP 排量正常或稍高，PTH 静脉注入试验有显著的尿 cAMP 排量增加，但尿排出磷酸盐不增多，可能是细胞质内对 cAMP 不反应或细胞内钙离子浓度不升高。

PsHPT 病例的多种类型都是骨和肾对 PTH 不反应，少数 PsHPT Ⅰb型是肾抵抗骨反应。有无肾反应骨抵抗的类型，尚待更多观察与研究。

（二）实验室诊断

血清磷高钙低，尿排出钙磷都低，肾功能、血浆白蛋白含量都正常的患者，可初步考虑PTH缺乏或靶器官不反应。血浆iPTH测值或PTH生物活性测量高于正常，活性PTH静脉注射试验结果，没有尿cAMP和尿磷排出显著增加可诊断PsHPT的Ⅰ型，如cAMP增加而尿磷排出不改变血清磷不降低可诊断PsHPT的Ⅱ型。红细胞膜或成纤维细胞膜Gsα活性降低50%以上者符合PsHPT的Ⅰa型的分子结构异常。血清钙三醇测值低。

活性PTH静脉注射试验方法及结果判断标准如下：用人PTH1～34合成品（teriparatideacetate）或牛甲状旁腺抽提品（parathyroid injection，VSP；Lilly），前者200单位，后者200～300单位，10分钟内推入空腹受试者静脉。注射前2小时开始，每小时饮水200ml以保持足够尿量。注射前1小时开始每小时留尿，测尿cAMP、肌酐和磷浓度；于注射前和注射后第2小时试验结束时各取血标本，测血清磷和肌酐浓度。计算每小时尿cAMP排出量和肾小球滤过率（GF），结果以尿cAMPnmol/GF Liter表示，比较注射PTH前、后尿cAMPnmol/GF Liter每小时的改变，正常人和PTH缺少或无活性患者的尿cAMP升高显著，超过300nmol/GF Liter以上，而PsHPT Ⅰ的三型患者不变或升高不超过20nmol/GF Liter，Ⅱ型患者可明显升高。计算注射前1小时和注射后2小时内的肾小管磷重吸收率（TRP%），正常人和PTH缺乏者TRP%明显降低即磷清除率明显增加而PsHPT Ⅰ及Ⅱ型都没有明显改变。磷清除率影响因素多，不如测血浆钙三醇浓度变化准确，PsHPT患者肾对PTH不反应，注射PTH后，钙三醇水平不升高。

PsHPT的Ⅰb型肾不反应骨敏感患者的血清碱性磷酸酶、尿羟脯氨酸测值高，X线骨摄影呈骨量减少或纤维性骨炎影像。

（三）鉴别诊断

1．与高血磷低血钙的疾病鉴别　慢性肾功能不全、氮质血症也有血浆iPTH增高和骨病变。假性特发性甲旁低是甲状旁腺分泌入血循环的PTH是没有功能的片段或生物效应很低的前体，血iPTH正常或高值，活性PTH试验反应正常，可纠正低血钙、高血磷。

2．与AHO骨畸形而血尿钙磷正常的假性甲状旁腺机能低下区别　Turner综合征可有AHO或类似躯体畸形，性腺不发育是主要特点，血尿钙磷正常。

3．根据血尿钙磷和活性PTH注射试验与甲状旁腺机能亢进的骨疏松纤维性骨炎区别。

4．各型甲状旁腺机能低下鉴别见表16-6-5。

【治疗】

目的是纠正低钙血症。

（一）低血钙纠正方法与PTH缺乏者相同，所需钙及维生素D的剂量较小即可纠正低血钙。

（二）PsHPT的Ⅰb型的患者，成纤维细胞离体培养加入地塞米松（Dexamethasone）后，可使其对活性PTH有产生cAMP的反应。静脉注射足量二丁酰cAMP可使血钙磷转为正常。能否用于治疗尚待研究。

某些PsHPTⅡ型患者静脉注射或口服大剂量钙剂和活性维生素D，血钙上升近正常后，低尿磷高血磷低血钙得到矫正，而且以后单纯服用钙剂可长期维持血钙磷的正常和对活性PTH的正常反应。

（三）甲状旁腺细胞有钙三醇的受体，钙三醇0.25～1μg可抑制PTH的过多分泌，对PsHPT Ⅰb型的假性甲旁减而无骨病者起治疗作用。

（四）治疗后血钙磷正常的患者，血iPTH渐正常，长期治疗后，增生肥大的甲状旁腺也会缩小。

表16-6-5　甲状旁腺机能减退各型鉴别要点

甲状旁腺机能减退类型	AHO骨畸形	血清			注射PTH反应		Gsα活性	激素不反应症	靶细胞缺陷
		PTH	钙	磷	尿cAMP	尿磷			
正常人	−	N	N	↑	↓	↓	N	−	−
PTH缺少	−	↓	↓	N	−	↓	↓	−	−
Ⅰa型PsHPT	+	↑	↓，N	N	−	−	↓	多种	Gsα基因
Ⅰb型PsHPT	−	↑	↓	N	−	−	↓	PTH	PTH受体
Ⅰc型PsHPT	+	↑	↓	↑	−	−	↓	多种	Ac酶
Ⅱ型PsHPT	−	↑	↓	N	↓	↓	↑	PTH	细胞质内
假-PsHPT	+	N	N	N	↓	↓	N	−	Gsα基因

注：+：有　−：无或不反应　N：正常　↑：升高　↓：减少

第五节　假假性甲状旁腺功能减退症

【定义】

遗传性骨营养不良（Albright hereditary osteodystrophy，AHO）是躯体发育畸形的病例，但血循环中钙、磷、PTH浓度正常，尿cAMP排量正常，注射活性PTH有尿排磷和cAMP增多的正常反应。即具有假性甲状旁腺功能减退症PsHPT的躯体畸形而无生化异常。

【病因】

尚不完全清楚。用患者的体细胞做体外培养，测知大部分患者Gsα活性不足，但部分患者Gsα活性正常。患者家族中有假性甲状旁腺功能减低的患者。见前节鉴别表。

【诊断】

（一）症状体征

患者具有AHO畸形，典型表现是身材矮胖、脸圆、颈短、盾牌样胸廓、短指趾畸形（见图16-6-5、图16-6-6）。80%病例身高低于同龄人，四肢较短。三分之一病例体重超标。短指趾畸形最具诊断意义；可累及一侧手或足或两侧，大拇指末节短而宽，其指甲横径大于长径称为Murder拇指；掌或跖骨短，造成指或趾短，最常影响的是第四、五指趾。AHO还可有短尺骨，桡骨弯曲、肘或髋或膝内翻或外翻，骨龄较同龄人提早2～3岁，颅骨顶骨厚，额骨内板厚，骨畸形一般在5岁后才明显。感觉器官也可表现为眼距宽、眼球震颤、斜眼、二瞳孔不等大、小眼球、复视、视神经萎缩或黄斑变性等。异位钙化在皮下形成皮肤下骨瘤

图16-6-5　假假性甲状旁腺功能减退症
（左手环指短 左拇指呈Murder拇指）

图16-6-6　假假性甲状旁腺功能减退症
（右第四趾短）

（osteomacutis），可见于25%以上病例，早在婴儿期即可出现。牙本质或釉质形成不良，牙根短、出牙晚或缺牙也间或出现。有的AHO病例皮肤轻度外伤或多次挤压后出现蓝色坚硬的斑或结节，从针尖大到直径5cm大小，活检为类骨或软骨或软组织钙化结构。可有多种内分泌促激素不敏感症或感觉器官功能障碍。

（二）化验诊断

血浆iPTH、血清钙、磷、尿钙、磷、cAMP水平正常，PTH试验反应正常。

【鉴别诊断】

与PsHPT Ⅰa型和Ⅰc型鉴别，有的此类患者幼年时符合此症诊断，逐渐发生PsHPT Ⅰ型的生化异常，因此需长期随诊，及时诊治。与Turner病（性腺不发育病）区别，此病短指趾是全部掌跖指趾骨短的“小手”与家族性短指趾区别。

【治疗】

没有特殊有效的药物可治疗。

（尹　潍）

参考文献

1. 朱宪彝，谭郁彬，尹潍，等. 临床内分泌学. 天津：天津科技出版社. 1993；295～302，303～316
2. 巴建明. 鸟苷酸结合蛋白与内分泌疾病. 国外医学内分泌分册，1994；14（2）：59
3. Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, et al. The Parathyroids-Basic and Clinical Concepts. Raven New York. 1994；231～238，781～800
4. Delmez JA, Tindire C, Grooms P. Parathyroid Hormone Suppression by Intravenous 1, 25-Dihydroxyvitamin D——A Pole for Increased Sensitivity to Calcium. J Clin Invest, 1989；83：1345～1355

5. Seriver CR, Stanbury JB, et al. The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6th ED. New Yok: McGraw-Hill. 1989; 2013～2014

6. Slive C. The Resistance to Parathyroid Hormone of Fibroblasts from Some Patients with Type Ⅰb. Pseudohypoparathyroidism is Reversible with Dexamethasone. J Clin Endocrinol Melab. 1990; 71 (3):631～638

第七章　性　　腺

第一节　概　　述

一、性决定和性分化

性决定和性分化是一个连续的过程，可以分为**染色体（遗传）性别**、**性腺性别**和**表型性别**三个环节。受精卵性染色体的组成就是染色体性别，它决定了性腺性别分化的方向，就是性决定，性腺性别的器官发生又决定了生殖导管和尿生殖窦（表型性别）的分化。

（一）染色体性别

在正常情况下，精子和卵子都是单倍体，它们所含的常染色体是相同的，性染色体精子是 X 或 Y，而卵子都是 X。在精子和卵子结合（受精）的时候，受精卵的染色体性别（又称遗传性别）非 XX，即 XY，前者发育为女性，后者发育为男性。自人染色体分析方法问世以后，通过对 47，XXY 和 45，X 患者染色体核型和性腺表型的比较观察，明确了 Y 染色体携带着男性决定基因。经过近半个世纪的不断探索，现在正接近于揭示这一基因或基因群在 Y 染色体上的定位。1955 年 Eichwald 和 Silmser 的同株雄性小鼠皮肤移植给雌鼠产生排斥反应的实验导致后来发现组织相容性 Y（H-Y）抗原，进一步的研究表明，哺乳类的 **H-Y 抗原**只存在于 XY 个体，不存在于 XX 个体，而且雄性小鼠胚胎在着床前的 8 细胞期即可检出 H-Y 抗原阳性。在人类，47，XYY 患者的血清 H-Y 抗原含量增加，46，XX 男子、46，XX 真两性畸形和 46，XY 睾丸女性化患者的 H-Y 抗原均为阳性，上述实验结果都使人相信 H-Y 抗原是睾丸发育的决定因子，是 Y 染色体上的睾丸决定基因所产生，这一理论在 90 年代中期以前盛行一时，随着研究的深入，在小鼠和人类都发现了大量不支持 H-Y 抗原就是睾丸决定因子的事实，特别是明确了 H-Y 抗原基因是位于 Y 染色体长臂的近着丝粒区，而睾丸决定因子则是位于 Y 染色体的短臂上。1987 年从 Y 染色体短臂分离出一个 140Kb 的片段，其羧基端含有 13 个锌指蛋白的基因密码，称为 ZFY，当时曾推测 ZFY 基因是睾丸决定因子。后来发现 Xp21.2～22.1 区亦存在结构相同的 ZFY，证明 ZFY 不是睾丸决定基因。1990 年在 Y 染色体短臂假常染色体区近着丝粒端克隆了一个 2.1Kb 的基因，称为**性决定区 Y（SRY）基因**（图 16-7-1），初步的实验研究表明，在人类，46，XY 正常男子和 46，XX 男子 SRY 基因均阳性，而 46，XX 女子和其他种属哺乳动物如黑猩猩、猪、马、牛、兔和地鼠均阴性。此外，2 例 46，XY 女子已证明是 SRY 基因突变所致。有人将 SRY 基因引入小鼠卵细胞产生了 XX 雄性转基因小鼠。这些都充分证明 SRY 是睾丸决定基因。

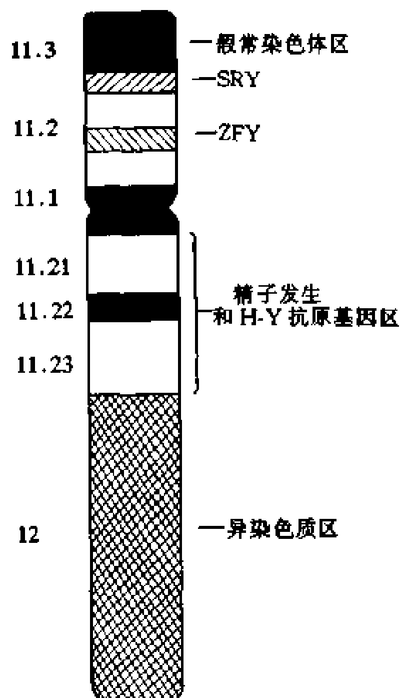


图 16-7-1　Y 染色体的 G-带模式图
SRY = 性决定区 Y，ZFY = 锌指 Y

X 染色体的功能比 Y 染色复杂得多，其短臂末端有一个和 Y 染色体同源的假常染色体区。在假常染色体区的近侧端有和 Y 染色体相同的 13 个锌指，称为 ZFX。短臂上还有影响 H-Y 抗原的基因，防止性腺发育不全身材矮小和躯体畸形的基因；长臂上有雄激素受体基因和影响卵巢功能的基因。此外，还有 130 余种与性发育无关的基因。正常女性体细胞中的两条 X 染色体中有一条在胚胎

12～18天时发生异固缩，在遗传上没有活性，异固缩过程发生于父本或母本的X染色体并无一定规律，是随机的。异固缩不是整条染色体的失活，只是节段性转录功能的丧失。但是正常女性的生殖细胞需要两条有活性的X染色体以保证未分化性腺发育为卵巢，卵细胞亦具有两条活性的X染色体，45，X个体性腺发育不全和卵细胞变性的例子说明卵巢和生殖细胞发育的控制基因分布在两条X染色体上。

（二）性腺性别

约在胚胎第6周时，靠近中肾的尿生殖嵴腹内侧面，来自尿生殖嵴的间质细胞，来自中胚层的体腔上皮和中肾成分形成未分化的性腺原基。原始生殖细胞则起源于内胚层的卵黄囊，经过肠系膜迁徙至性腺原基。如果胚胎的染色体核型是46，XY，Y染色体上的睾丸决定基因促使原始性腺分化为睾丸。这一过程约在胚胎第7周开始，睾丸索形成，体腔上皮细胞分化为塞托利（Sertoli）细胞，开始分泌副中肾管，又称苗勒（Muller）管抑制激素（MIH），苗勒管开始退化。约在第8周从中胚层间质细胞中分化形成赖迪（Leydig）细胞，约在第9周开始合成和分泌睾酮（T），约在第12周从赖迪细胞膜上可以检出绒毛膜促性腺激素-黄体生成素（hCG-LH）受体。如果胚胎没有睾丸决定基因，性腺原基的固有特性是发育为卵巢。在46，XX女性胚胎，原始性腺从第7周以后数周内保持未分化状态，但体腔上皮细胞和原始生殖细胞继续增殖长大，约在第12周卵巢中央的卵原细胞开始出现减数分裂，这与卵巢网分泌一种促减数分裂因子有关，是卵巢开始分化的标志。约在第20～25周，颗粒细胞环绕卵细胞形成原始卵泡，此时性腺即具有了卵巢的形态特征。在胚胎第7月最后一个卵原细胞进入减数分裂期，到出生时约有200万个卵泡形成。

（三）表型性别

约在胚胎第4周胸腰区的中胚层组织形成中肾，中肾管又称午非（Wolff）管连接中肾和尾侧的原始尿生殖窦。约在胚胎第6周体腔上皮在午非管外侧外折形成苗勒管，其尾侧端与午非管共同开口于尿生殖窦。尿生殖窦开口的颅侧中央有一个隆起称为生殖结节，两侧分别为生殖褶和生殖膨隆。男性胚胎在第7周内生殖器开始分化，MIH使苗勒管逐渐退化，其颅端残留成为无功能的睾丸附属体。午非管在睾酮的邻分泌作用下颅端分化为输出管和附睾，中段分化为输精管，尾端形成壶腹部、精囊和射精管。睾酮在尿生殖窦细胞内经5α-还原酶作用转化为二氢睾酮（DHT），DHT刺激生殖结节生长发育为阴茎，生殖褶融合为尿道，生殖膨隆融合形成阴囊。女性胚胎由于缺乏MIH和睾酮，午非管退化，颅侧端残留形成卵巢冠。苗勒管发育，颅侧端形成输卵管，尾侧端融合形成子宫。生殖结节退化为阴蒂，生殖褶分化为小阴唇，生殖膨隆分化为大阴唇。

二、青春期发育

青春期发育是自胚胎时期开始的性发育漫长过程的终点。通过青春期发育，个体的性器官发育成熟，具有生育能力，身体的直线生长加速到最终高度，发育为成人。

（一）青春期发动的机制

出生后由于来自胎盘的性激素水平迅速下降，婴儿的LH和卵泡刺激素（FSH）水平反馈性增高，并呈脉冲式分泌。此后在1～2年内逐渐下降到低水平直至青春期发动，这段抑制期约为10年。迄今的研究资料提示存在两种抑制机制。

1. 性激素调节机制 下丘脑-垂体-性腺轴系的负反馈调节关系在胚胎第21～22周时已建立起来，青春期前儿童此轴系的反馈调节是非常敏感的，约比成人的敏感性高10倍。到了青春期，下丘脑促性腺激素释放激素（GnRH，又称LHRH）脉冲发生器的敏感性下降，导致GnRH的脉冲式释放。分泌GnRH的神经元散在地分布于下丘脑内侧底部，相互有轴突相连，这些神经元具有天然的自节律性，能以联动方式将神经信号转化为周期振动性化学信号（脉冲发生器），即GnRH的脉冲式分泌。

2. 中枢神经系统（CNS）内抑制机制 根据性腺发育不全儿童的纵向研究结果表明，儿童在4～11岁期间LH和FSH水平有自发下降现象，这一现象不受性激素的影响。这一抑制作用的消失就是对GnRH脉冲发生器抑制作用的解除或再激活。但是CNS内抑制机理的组成成分还不清楚。

上述两种机制起相辅相成的作用，在4岁以前是性激素调节机制起主导作用，4～11岁则以CNS内抑制机制占优势。

（二）青春期的激素变化

青春期开始的标志是在夜间睡眠时出现加大的GnRH脉冲式分泌峰，以后发展为白天亦出现分泌脉冲，但脉冲的幅度比夜间小，最后这种差别消失。在成人，24小时平均有12个分泌脉冲。垂体

促性腺激素对 GnRH 兴奋的反应增强，LH 和 FSH 受 GnRH 的调节，亦呈现与 GnRH 同步的脉冲式分泌，但是 FSH 与 GnRH 同步的特性不如 LH 表现的那样完全。血浆 LH 和 FSH 水平在青春期后期达到成年水平。在 LH 分泌脉冲的作用下，睾丸赖迪细胞合成和分泌睾酮以及卵巢分泌雌二醇（E_2）亦呈脉冲方式、随着青春期的发动，性激素的合成和分泌开始增高，到了后期男孩的血浆睾酮水平增高约 100 倍，女孩的 E_2 水平增高约 20 倍。

性激素结合球蛋白（SHBG）是一种 95kD 糖蛋白，每个二聚体分子含有一个性激素结合位点。血循环中的睾酮和 E_2 和 SHBG 呈特异性结合。青春期前两性的血浆 SHBG 浓度相同，随着青春期的进展，SHBG 水平下降，男孩下降较多，女孩下降较少。抑制素（inhibin）亦是一种二聚体糖蛋白，是塞托利细胞和颗粒细胞所产生，主要作用是反馈调节垂体 FSH 的分泌。在青春期血浆抑制素水平随性成熟的发展而逐渐增高，并与 FSH 和 LH 水平的升高相平行，在青春期末，男孩的抑制素水平升高约 3 倍，女孩升高约 2 倍。推测一旦血清抑制素达到成人水平，抑制素与 FSH 的负反馈关系即建立。

生长激素（GH）和类胰岛素生长因子-1（IGF-1）的血浆水平在青春期显著高于成人，在达到最高生长速度后下降至成人水平。GH 和 IGF-1 的水平增高与性激素的作用有关。胰岛素水平在青春期达到最高生长速度时升高 2～3 倍。

（三）青春期第二性征的变化

青春期发动最初出现的性征在女孩是乳房发育，男孩是睾丸增大，对乳房（B）、阴毛（PH）、和男子生殖器（G）的青春期发育过程评价，广泛采用 Tanner 5 级分期法（图 16-7-2 和图 16-7-3）。B_2 期是乳晕下出现乳腺组织，B_3 期乳腺组织扩大到乳晕周围，B_4 期乳腺继续生长，乳晕出现第 2 个隆起，B_5 期为成人乳房。乳房开始发育后 6～12 月出现阴毛。阴毛局限于大阴唇（PH_2），扩展到阴阜（PH_3），到阴阜上腹壁中部（PH_4）和到两侧（PH_5），男孩的阴毛一般在 G_3 期出现，开始见于阴茎根部（PH_2），然后逐渐发展至耻骨联合（PH_3）、下腹壁中部（PH_4）和下腹壁两侧和股内侧面，（PH_5）。男孩生殖器睾丸开始长大（G_2），阴茎生长（G_3），龟头发育（G_4）和成人生殖器（G_5）。

（四）青春期的体格变化

1. 青春期骤长（pubertal growth spurt） 在出生后经历了 2 年的迅速生长后，每个儿童身体的直线生长速度逐渐缓慢下来，至青春期发动前夕，生

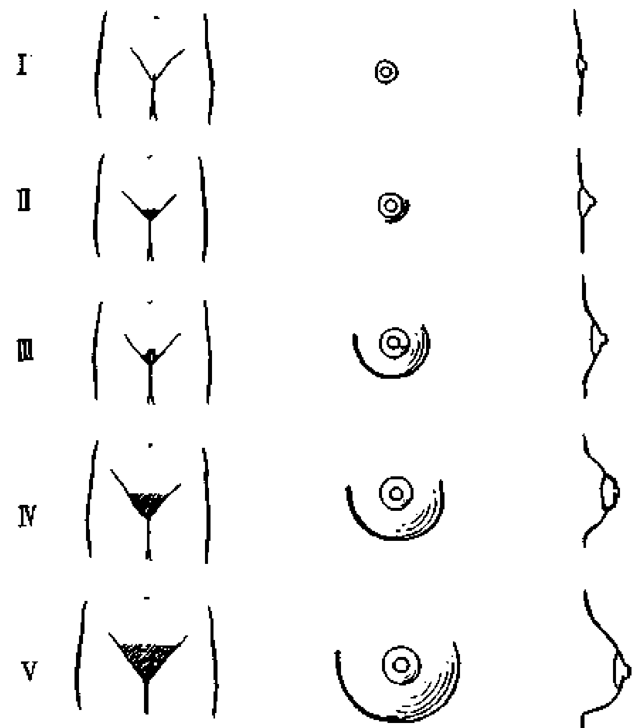


图 16-7-2 女子性征青春期发育的坦纳（Tanner）分期

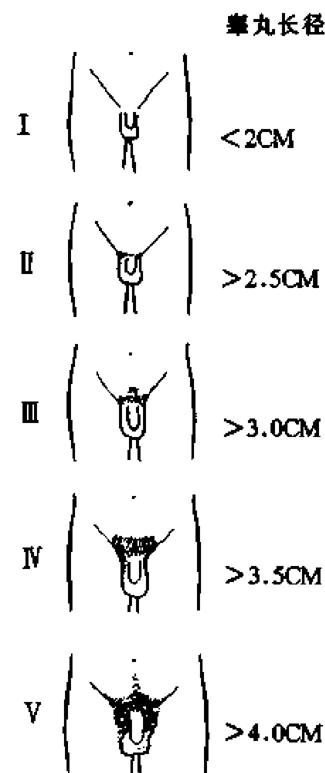


图 16-7-3 男子性征青春期发育的坦纳分期

长速度约为4～6厘米/年，然后直线生长突然加速，称为青春期骤长。女孩骤长的开始年龄早于乳房发育，并且大多数在B_3期达到峰速度（peak height velocity，PHV）。此时的平均生长速度约为8cm/年。此后生长速度开始下降，月经初潮后继续长高的潜能很有限，一般只有3～5cm。男孩骤长开始的时间比女孩晚2年，约在G_4期达到PHV，此时的平均生长速度约为10厘米/年。从骤长开始至生长停止，女孩平均身高增加约25cm，男孩增加约30cm。男孩身高超过女孩的原因是骤长开始前男孩的骤长速度较快、骤长开始较晚致使骤长前的基础身材较高以及PHV和后续的生长潜能较大等因素综合作用的结果。青春期骤长始于双足，4个月后是小腿，然后是大腿。双腿的生长达到最高生长速度后约6个月，躯干的生长才达到它的最高生长速度。在躯干达到最高生长速度之前，身高的生长已达到PHV。青春期骤长的基本动因是性激素，性激素刺激GH的分泌和IGF-1的合成增加，促进骨骺的生长和骨化。甲状腺激素对青春期骤长亦有一定作用。

2. 体型和身体组成的变化　在雌激素的作用下，女孩的骨盆软骨细胞增殖，骨盆入口增宽；而男孩则是肩带软骨细胞对睾酮的作用产生特异性增殖反应，结果经过青春期发育后，男子的肩部显著增宽，女子则臀部增大。

青春期前男孩和女孩的瘦体重、骨量和体脂量是基本相同的，青春期后，男孩在睾酮的作用下，肌肉和骨骼的细胞数目增多，体积增大，瘦体重和骨量是女孩的1.5倍，而女孩在雌激素的作用下脂肪细胞增殖，体脂量是男孩的2倍。乳房、腹部和臀部的脂肪含有较高的芳香化酶活性，可将雄激素转化为雌激素。因此，体脂有维持女性性激素平衡的重要作用。青春期后男孩的总体水分增加5%，而女孩则减少5%。

三、性激素的生物合成和生理作用

睾丸合成睾酮和卵巢合成雌二醇（E_2）的途径和肾上腺皮质激素的合成途径基本相同，所不同的是肾上腺皮质内不含17β-羟类固醇脱氢酶（17βHSD）和芳香化酶（P_{450} arom），不能合成睾酮和E_2，而睾丸和卵巢则缺乏21-羟化酶（P_{450} c_{21}）和11β-羟化酶（P_{450} c_{11}），不能合成皮质醇和醛固酮。睾酮是睾丸间质区的颗迪细胞所合成，而卵巢合成E_2的细胞主要是颗粒细胞、内膜细胞和黄体细胞，颗粒细胞主要是合成雌激素，内膜细胞主要是合成雄激素，而黄体细胞主要是合成孕酮和17-羟孕酮（17-OHP）。

（一）性激素的生物合成

性激素生物合成的底物是胆固醇，胆固醇在颗迪细胞线粒体内经裂解酶（P_{450} scc）的催化转变为孕烯醇酮，然后在滑面内质网完成其余的反应步骤（图16-7-4）。而在卵巢，可能是内膜细胞将胆固醇转变为雄烯二酮，后者进入颗粒细胞进一步转变为雌酮（E_1）和E_2。整个过程涉及5或6种酶，两次侧链裂解，使C_{27}转变为C_{19}（睾酮），再转变为C_{18}（E_2），A环氧化为△4-3-酮结构。胆固醇裂链是整个合成过程的限速步骤，17-羟化是第二次裂链的前提，17-羟化和17，20-裂链都是P_{450} C_{17}所催化，17，20-裂链又是酮基团还原的必备条件。A环的氧化和异构则不受任何先决条件的限制，主要取决于酶的量和对底物的亲和力。

（二）性激素的代谢

性腺合成的性激素弥散通过细胞膜进入循环，在血浆中与白蛋白和SHBG结合，白蛋白与性激素的亲和力低，但结合容量大；SHBG的亲和力高，但结合容量小。循环中的睾酮54%与白蛋白结合，44%与SHBG结合，2%为游离的；E_2 60%与白蛋白结合，38%与SHBG结合，2%为游离的，游离的性激素才是活性部分，现已观察到蛋白结合的性激素在毛细血管床内与内皮细胞多糖蛋白质复合物等成分相互作用，改变了性激素结合位点的构成，促使性激素游离出来，因此起生物活性作用的性激素约相当于血循环性激素总量的一半。

正常青年男子睾丸每天约产生睾酮6mg，雄烯二酮3mg，DHT15μg。睾酮和雄烯二酮每天在外周组织转化为DHT 300μg，$E_1$66μg，$E_2$39μg。卵巢性激素的分泌率和产生率见表16-7-1。

（三）性激素在靶细胞的作用

性激素是小分子，容易弥散通过细胞膜进入胞浆。进入胞浆后性激素的作用过程现在有两种理论：一是性激素首先与胞浆受体结合，改变构形，然后进入胞核与DNA结合，产生生理效应；二是性激素直接与核受体结合产生生理效应。这两种作用方式并存，可能大多数性激素分子是直接与核受体结合的。

雄激素受体（AR）、雌激素受体（ER）和孕酮受体（PR）均属于类固醇受体超家族，它们的结构有相似之处，C端有激素结合区和DNA结合区，N端区与转录激活有关。它们的分子结构已克

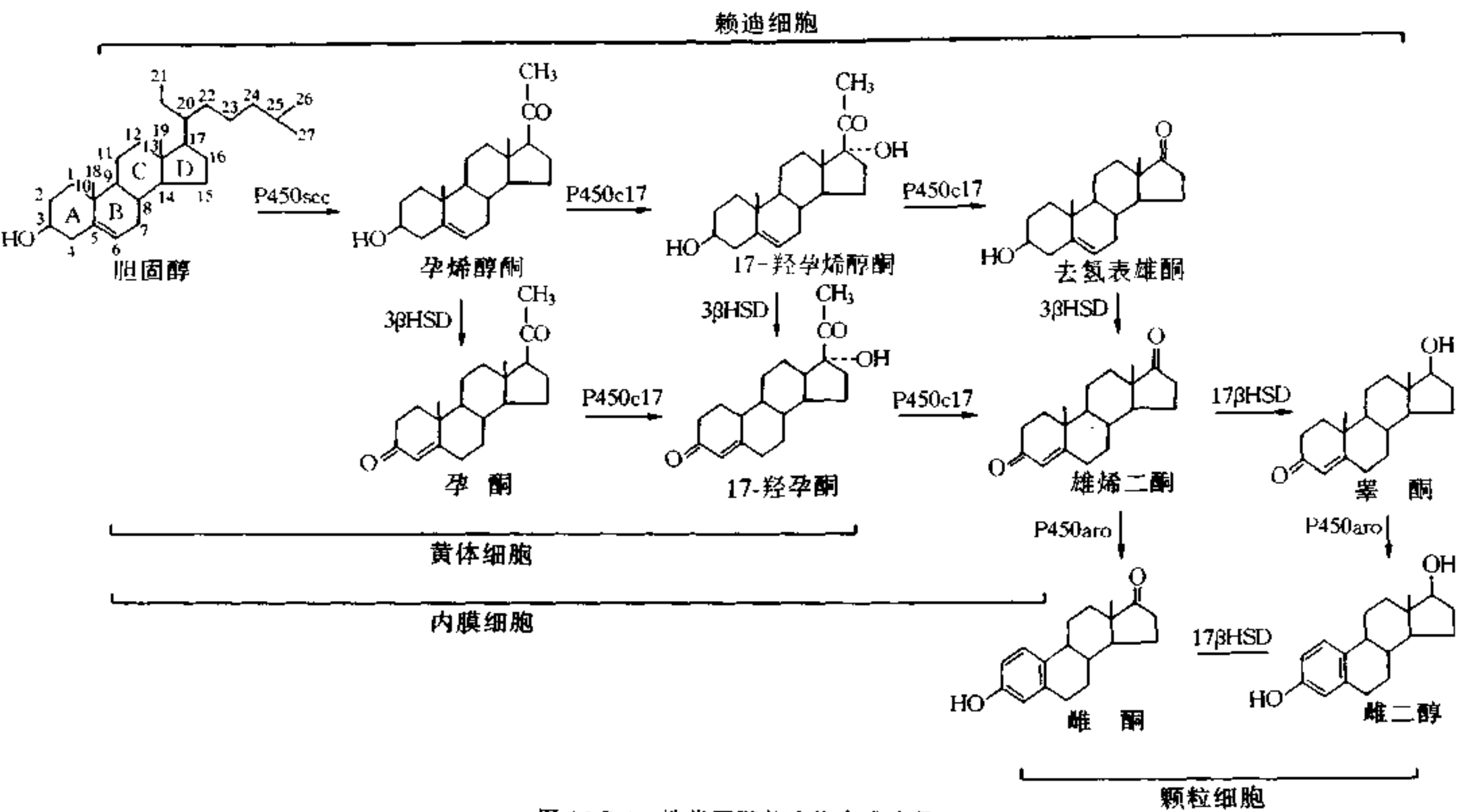


图 16-7-4 性类固醇的生物合成途径

表 16-7-1 卵巢性激素的分泌率和产生率

	分泌率（mg/d）		产生率（mg/d）	
	卵泡期	黄体期	卵泡期	黄体期
E_2	0.07～0.08	0.25	0.18～0.95	0.27
E_1	0.08～0.50	0.16	0.11～0.66	0.24
P*	1.5	24.0	2.1	25.0
$△_4A$*	0.8～1.6		3.2	
DHEA*	0.3～3.0		8.0	
T		—		0.26

*P＝孕酮，$△_4A$＝雄烯二酮，DHEA＝去氢表雄酮

隆，AR 由 918 氨基酸残基组成，ER 含有 595 个氨基酸残基，PR 含 934 个氨基酸残基。

睾酮对男性表型性别的分化、性器官和男子第二性征的发育和维持以及精子发生的启动和维持有重要作用。雌激素对乳腺、子宫、输卵管、阴道以及女子第二性征的发育有重要作用，雌激素和孕激素共同维持正常的月经周期。

四、睾丸功能检查

（一）病史采集和体检

详细了解母亲的妊娠过程、患者幼年的生长发育史、青春期发动的年龄和过程、婚姻、性功能和生育史。有无长期食用棉籽油史。是否患过腮腺炎、泌尿生殖系统炎症或外伤。患慢性全身性疾病、长期服用的药物、烟酒嗜好或吸毒、接触放射性物质或其他毒物等与性腺疾病有一定关系。家族史对遗传性疾病的诊断有重要意义。

体检应全面和仔细。测量身高、体重、臂距、上部量和下部量，结合患者的年龄可对身体发育状态作出评价。皮肤的颜色、痤疮、体毛的量和分布（特别是胡须和阴毛）是雄激素水平的重要表征。男子乳腺增生是雄激素减少或与雌激素比例失调的结果。仔细检查睾丸的大小和质地，附睾有无结节和触痛，输精管是否有缺损和有无精索静脉曲张。测量阴茎牵长（检查者拇指和示指握持阴茎冠状沟的两侧，水平牵拉阴茎至不能再伸展为止，龟头前端至耻骨联合的距离为阴茎牵长）。尿道下裂是胚胎期发育异常的表现，前列腺发育不良往往提示 DHT 水平低、隐睾、嗅觉减退或缺失、色盲和其他身体畸形常常是低促性腺激素性睾丸功能减退的伴发体征。

（二）激素水平测定

LH 和 FSH 的基础水平显著增高提示睾丸功能衰竭，LH 反映间质细胞、FSH 反映生精上皮细胞的功能变化；LH 和 FSH 水平降低或正常的睾丸功能减退患者，病变可能在下丘脑或垂体。睾酮和 E_2 可反映睾丸的内分泌状态，T/E_2 比值有时是男性化不足的更敏感的指标。疑有性分化异常的患者往往还需要测定 DHT、17-OHP 和 DHEA。

动态试验：

1. GnRH 兴奋试验　在 30 秒内快速静推 GnRH（10 肽）100μg，分别在 －15、0、30、60、和 120 分钟采外周血测定 LH。正常成年男子 LH 反应峰在 30～60 分钟出现，峰值比基础值增高 5 倍或更多，青春期前儿童呈低弱反应。

2. hCG 兴奋试验　肌注 hCG 2000IU，分别于 －15（分钟）、0、24、48 和 72 小时在前臂采血作睾酮测定。正常成年男子睾酮的反应峰大多在 48 小时出现，峰值比对照值增加 2 倍或 20nmol/L 以上。青春期前儿童对第 1 次注射的反应较低，一般采用隔日注射 1 次，连续 3 次的方案，可观察到睾酮分泌反应逐渐增高。

（三）精液分析

精液分析是判断男子生育力的基本检查方法。精液标本应在禁欲 3～5 天后用手淫或精液采集器的方法收集。首次就诊的患者应间隔 2～12 周先后两次进行精液分析，如果两次的结果相差悬殊，则应作第 3 次检查。

正常的精液外观灰白色。容量 2～6ml，射出体外后在 5 分钟内凝固，室温下在 60 分钟内自行液化。精液的 pH7.2～7.8，在光镜下精子密度＞$2×10^7$/ml，直线运动的精子占 50％或以上。正常形态精子占 50％以上。

精液的生化成分比较复杂，锌、枸橼酸和酸性磷酸酶是前列腺功能的指标，果糖和前列腺素则是精囊所分泌。对疑有免疫性不育的男子，应作精液的免疫学检查，常用的方法有混合抗球蛋白反应（mixed antiglobulin reaction，MAR）试验和免疫珠试验。

1. MAR 试验　将新鲜的精液与包被有人 IgG 的乳胶颗粒混合，再加入非特异性的抗人 IgG 抗血清。活动精子与乳胶颗粒产生凝集即证明存在精子抗体，40％或更多的精子产生凝集反应可诊断为免疫性不育，＜40％为可疑，＜10％为正常。

2. 免疫珠试验　免疫珠是以共价键和兔抗人免疫球蛋白结合的聚丙烯酰胺小珠，精子经缓冲液反复洗涤去除精浆，然后在精子的悬液中加入免疫珠悬液，用相差显微镜放大 400 倍观察凝集反应。判断标准与 MAR 试验相同。

（四）染色体检查

在含植物血凝素培养基上短期培养外周白细胞，再加入秋水仙碱等有丝分裂纺锤体毒剂，使有丝分裂中止在分裂间期，经过染色和分析若干间期细胞，就可以确定染色体数目和组织学特性。染色体分析对诊断各种性分化异常病有重要意义。

（五）睾丸活检

睾丸活检对一部分严重少精子症或无精子症患者的诊断和治疗有指导意义，尤其是精液分析无精子而 FSH 水平正常、临床疑有生殖道梗阻的患者是施行睾丸活检的指征。

五、卵巢功能的检查

（一）病史采集和体格检查

基本原则和睾丸功能检查相同。病史方面卵巢功能所特有的是月经史，应详细了解初潮年龄、月经周期、经期、经血量和末次月经日期。生育史包括孕次、产次，有无早产或流产，分娩时的失血量，有无失血性休克，哺乳期多久和孩子有无先天性异常等。

体格检查重点注意皮下脂肪分布，体毛量和分布，乳房发育状态和有无挤压泌乳。妇科检查有无阴蒂肥大等男性化表现。

（二）基础体温测定

经过 6～8 小时睡眠，卧床未活动状态下测得的口腔温度称为基础体温（BBT)。BBT 可以反映排卵功能和排卵后的黄体功能。

正常育龄女子卵泡期（月经的前半期）的 BBT<36.6℃，黄体期（月经的后半期）的 BBT 上升 0.3～0.5℃。排卵日的 BBT 最低，但是在实际测量中在中期出现最低点然后上升的曲线者只占 1/5，多数不出现最低点。有些女子在排卵前或排卵后 1～2 天体温开始上升，上升速度的快慢也不尽一致。如果 BBT 曲线为单相，表明是无排卵月经。如果黄体期体温上升不足 11 天，是黄体发育不全，如果体温上升超过 20 天则是早孕。

（三）宫颈粘液检查

宫颈粘液的量和性状随体内雌激素和孕激素水平的周期性变化而改变，因而可间接地和定性地反映卵巢的内分泌功能。宫颈粘液量多而稀薄、拉丝力长是雌激素水平增高的反映，而量小、粘稠、拉丝力短则是孕激素水平升高的表现。根据宫颈粘液的表现可以判断月经周期的分期、正常妊娠和先兆流产。测算排卵日可作为避孕或受孕的一种方法。

（四）阴道脱落细胞检查

阴道上皮细胞的发育成熟受雌激素的调节，雌激素使阴道上皮增生变厚，由底层细胞（内底层细胞和外底层细胞）分化为中层细胞，再进一步分化为表层细胞（角化前细胞和角化细胞），胞核由疏松变为致密，胞浆由蓝染变为粉红色。雌激素越高，胞核致密，胞浆粉染的角化细胞越多。

阴道脱落细胞检查一般以“雌激素影响”和“雌激素低落”来评价体内的雌激素水平。前者根据表层细胞计数分级，后者是根据底层细胞计数分级。

1．雌激素影响

（1）雌激素轻度影响：致密核表层细胞<20%。

（2）雌激素中度影响：致密核表层细胞占 21%～60%。

（3）雌激素高度影响：致密核表层细胞>60%

正常育龄女子月经前后多为轻度影响，少数为轻～中度影响，排卵期为中～高度影响。

2．雌激素低落

（1）雌激素轻度低落：底层细胞<20%。

（2）雌激素中度低落：底层细胞占 21%～60%

（3）雌激素高度低落：底层细胞>60%。

雌激素低落多见于哺乳期闭经和卵巢功能衰竭。

（五）子宫内膜检查

子宫内膜可分为基底层和功能层，月经期功能层脱落，月经后由基底层再生。子宫内膜的周期性变化与卵巢雌激素和孕激素的周期性分泌有关，卵泡期的内膜呈增殖期改变、黄体期内膜呈分泌期改变。通过子宫内膜检查可得到有无排卵和黄体功能状态的间接证据。

（六）腹腔镜检查

通过腹腔镜可以直接观察卵巢、子宫和输卵管的形态和位置，亦可作活体组织检查，对两性畸形、多囊卵巢和不孕症等疾病的诊断有重要意义。

（李江源）

第二节　性分化疾病

一、染色体性别异常疾病

（一）克莱恩费特（Klinefelter）综合征

克莱恩费特综合征（简称克氏综合征）又称先天性曲细精管变性，为克氏于 1942 年所首先报告，1959 年发现其病变基础是染色体异常，经典型的染色体核型是 47，XXY，其他多 X 或嵌合型属变

异型。本病在男性新生儿中的发病率约为0.1%，是性分化异常疾病中最多见的一种。

【病因】

卵子或精子在减数分裂时或受精卵在有丝分裂时染色体不分离均可形成XXY核型，即一个XX卵子和一个Y精子结合或一个XY精子和一个X卵子结合都会产生一个47，XXY受精卵，前者的机率约占全部病例的2/3，后者约占1/3。此外，一个46，XY受精卵在有丝分裂时可产生一个47，XXY和一个45，Y子代细胞，45，Y细胞系不能存活，47，XXY细胞系则有可能生存下来，但是这种情况较少见。高龄妊娠是迄今所知卵子减数分裂时染色体不分离的原因，年龄的影响可能是使双线期延长，卵子停留在第一次减数分裂的前期，遗传因素对染色体不分离可能亦是重要的，辐射和病毒感染有无影响尚不清楚。

【症状和体征】

1．47，XXY型 此型最多见，约占全部患者的80%～90%，患者具有男性表型，身材一般高于同龄人（图16-7-5），臂距的1/2和下部量均大于上部量（类无睾体型）。约80%的患者肌肉发育差，体毛少，胡须、腋毛和阴毛缺如或明显稀少。约60%的患者有男子乳腺增生，50%阴茎短小，100%为小睾丸，睾丸长径＜3cm或容积＜6ml，95%无精子。智能可有轻度低下，青春期后患者血浆睾酮水平低于正常，血LH和FSH反馈性增高，LH对GnRH的反应亦显著高于正常。可伴有甲状腺功能异常，T_3和T_4对促甲状腺激素（TSH）兴奋的反应和TSH对促甲状腺激素释放激素（TRH）兴奋的反应均减低，可是临床上一般无甲状腺功能减退的症状。20%的患者有糖耐量减低，8%有显性糖尿病。睾丸组织学改变随年龄增长而加重，在婴儿期所见正常或仅有精原细胞数目减少，以后精原细胞的变性丧失逐渐增多，到了青春期，曲细精管发生渐进性透明变性和纤维化，管周的弹力纤维缺如或明显减少，赖迪细胞呈假腺瘤样增生，睾丸的发育停滞，小而坚实。到了老年期，纤维化更加明显，曲细精管丧失了原有的形态。

2．46，XY/47，XXY型 此型约占克氏综合征的10%，由于存在一个正常的细胞系，患者的病情较轻，60%～70%的患者无男子乳腺增生，胡须，腋毛和阴毛发育正常或接近正常，但睾丸较小，20%阴茎短小，约半数患者有精子发生和性功能障碍，约70%的患者血浆睾酮，LH和FSH水平正常。

图16-7-5 克莱恩费特综合征患者的正面观

患者22岁，身高180cm，臂距182cm，上部量84cm，下部量96cm。童音，皮肤细腻，无胡须、腋毛和阴毛。智能低。嗅觉和听力正常。双侧睾丸长径1.5cm，质坚实，阴茎长5cm。睾丸活检示曲细精管萎缩和透明变性，赖迪细胞呈结节状增生。GnRH兴奋试验：对照LH值28.0mIU/ml，注射GnRH后15、30、60和120分钟LH值分别为70.0、101.7、116.7和113.3mIU/ml。染色体核型47，XXY

3．48，XXYY型、48，XXXY型和49，XXXXY型 这些变异型较少见。XXYY型身材较高，智力低下和男子乳腺增生等异常改变比47，XXY型更明显。XXXY和XXXXY型多有严重的智力低下和多发躯体畸形，如斜视、下颌突出、短颈、腭裂、桡尺骨融合、尿道下裂和隐睾等。

【诊断】

已过青春期年龄的患者克氏综合征的诊断依据是：①小睾丸；②睾酮水平降低，LH和FSH水平增高；③染色体核型为47，XXY或其变异型。对青春期前儿童睾丸小和智力障碍疑有克氏综合征者，可作染色体分析明确诊断。

【治疗】

对曲细精管变性所致的无精子症缺乏有效的治疗方法。男性化不足可用睾酮替代治疗。常用制剂

是十一烷酸睾酮或庚酸睾酮200～250mg肌注，每3～4周一次，长期应用。一般在治疗数月后，LH水平可下降至正常。如出现痛性勃起，水钠潴留或高血压等副作用，应减少剂量。男子乳腺增生宜施行切除腺体的乳腺成形术，增生的乳腺发生恶变的机率比正常人群高18倍，因此，乳腺成形术应尽早施行。睾酮替代治疗不能改善乳腺增生，有时反而使增生加重。

（二）XX男性综合征

本病较少见，迄今各国文献报告共约150例，在男子中的发病率约为0.5/万。

【病因】

形成女性染色体核型而具有男性表型的原因有下列可能性：①Y染色体在胚胎早期丢失；②常染色体单基因突变而具有Y染色体的功能；③X染色体抑制睾丸发育基因缺失或失活；④Y染色体转位于X染色体。迄今对本病患者所进行的分子遗传学研究发现约90%是减数分裂时Y向X转位所致。X和Y染色体短臂远端的假常染色体区是同源区，在减数分裂配对时会发生彼此交换，而SRY基因紧靠着假常染色体区，如果Y染色体短臂的交换部分包括了SRY区则会产生睾丸决定基因转位到X染色体上的后果。此外少数XX男性综合征患者未能检出SRY或ZFY等Y特异性基因，病因可能是常染色基因或X-连锁基因突变而具有睾丸决定基因功能，虽然现在还缺乏直接的证据。

【症状和体征】

患者为男性表型，身高、四肢和躯干比例正常，约10%的患者有尿道下裂，男子乳腺增生、睾丸小而坚实、无精子发生、曲细精管透明变性和赖迪细胞增生等表现和克氏综合征相似。有些患者曲细精管缺乏生精上皮细胞，像唯塞托利细胞综合征。阴茎大小和智力一般正常，阴毛稀少。血浆睾酮水平往往降低，睾酮对hCG兴奋的分泌反应亦减低。LH和FSH的基础水平增高，对GnRH兴奋的反应亦增高。

【诊断】

①男性表型伴有男性化不足的表现；②睾酮水平降低，LH和FSH水平升高；③染色体核型46，XX。

【治疗】

睾酮替代治疗（详见克氏综合征的治疗）

（三）性腺发育不全

具有性不发育、身材矮、颈蹼和肘外翻等表现的患者曾称为脱纳（Turner）综合征，是1938年脱纳所首先报告。以后证明本病的染色体核型是45，X。随着染色体分析技术的进步，发现了许多变异型的病例，因而命名为**性腺发育不全（Gonadal dysgenesis）**。

【病因】

X染色体短臂11-12区和长臂12～26区含有影响卵巢功能、防止矮身材和某些躯体畸形的基因。因此X染色体单体型或X染色体短臂或长臂的缺失可引起身材矮、性腺纤维化、性不发育、女性表型和多系统躯体畸形。

【症状和体征】

1．45，X型性腺不发育（脱纳综合征）　45，X合子约占授精卵的0.8%，但是，这种核型的胎儿能生存到足月分娩者不足3%。外生殖器为正常女性型，但无青春期发育。有输卵管和子宫，性腺位于阔韧带内，是一条索状纤维组织，无原始卵泡，因而称为索条状性腺。身材矮，最后身高平均为144cm左右。可不同程度地存在躯体畸形，如下颌过小、内眦赘皮、眼睑下垂、鱼嘴、腭弓高尖、耳位置低或畸形、短颈或颈蹼、后发际低、盾胸、乳头过小、乳距宽、心和大血管畸形、小肠毛细血管扩张症、肾畸形、肘外翻、第Ⅳ掌骨及第四跖骨短、先天性手和足淋巴水肿、指甲发育不全和多发性色素痣等（图16-7-6）。

脱纳综合征患者罹患桥本甲状腺炎、糖尿病、炎症性结肠病、类风湿性关节炎和复发性中耳炎等疾病的机率增多。

2．45，X/46，XX，45，X/47，XXX和45，X/46，XX/47，XXX嵌合型　这些嵌合型患者外生殖器为正常女性型，青春期年龄后有不同程度性发育，少数患者甚至有规则月经。双侧性腺可为增生不良或正常卵巢，或一侧条索状性腺，对侧为增生不良或正常卵巢。有正常卵巢功能的患者有生育力。躯体畸形相对少见或程度较轻，身高可以正常。

3．45，X/46，XY，45，X/47，XXY，45，X/46，XY/47，XYY嵌合型　这些嵌合型患者的特点为有一45，X细胞系，同时还有一含Y染色体的细胞系，外生殖器可为女性型、两性畸形或男性型。女性表型患者的性腺多为双侧条索状物或双侧发育不全睾丸。其他表型患者可为一侧条索状物，对侧为发育不全的或正常睾丸。睾丸往往下降不全，青春期后间质区可见大量有分泌功能的赖迪细胞，但曲细精管无各期精细胞，只有塞托利细胞。条索状性腺一侧输卵管和子宫残留，有时疝入腹股沟管。青春期后，由于睾酮大量分泌，出现男性化，约25%的

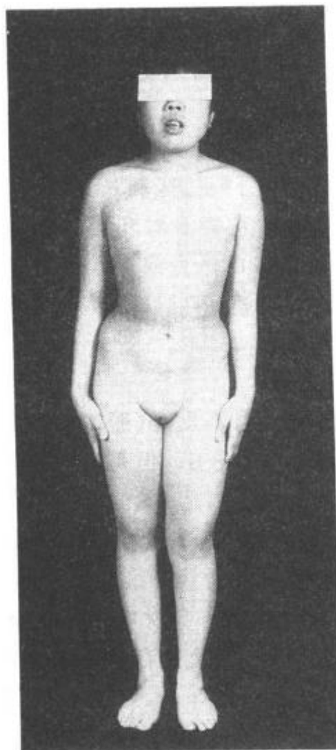


图 16-7-6 脱纳综合征
患者 19 岁，身高 125cm，智力低下、多发性色素痣，腭弓高尖，短颈，盾胸、乳头位置低，肘外翻，性幼稚，染色体核型 45, X

患者发生乳腺增生，是发育不全的性腺恶变所致，多为性腺胚细胞瘤、恶性生殖细胞瘤或性腺原位癌，肿瘤细胞分泌雌激素，引起乳腺增生。约 1/3 的患者有多发性色素痣、颈蹼、肘外翻和身材矮等脱纳综合征躯体畸形。

4．46, XXp-（一条 X 染色体短臂缺失）和 45, X/46, XXp-型　患者具有女性表型，身材矮，卵巢功能正常或减低，可有不同程度躯体畸形。46, XXp-型患者大多卵巢功能正常，而且无躯体畸形。

5．46, XXq-一条 X 染色体长臂缺失和 45, X/46, XXq-型　女性表型，身高正常，躯体畸形少见，但是可有条索状性腺，原发性闭经和无青春期发育。

【诊断】

45, X 型性腺发育不全的诊断标准如下：①女性表型；②身材矮；③有脱纳综合征的某些躯体畸形；④无青春期性成熟；⑤E_2 水平降低，LH 和 FSH 水平增高；⑥染色体核型 45, X。各种嵌合型和 X 染色体短臂或长臂缺失患者的临床表现可不典型，染色体核型是诊断的主要依据。

【治疗】

1．促进身高生长　生物合成 GH0.125mg/kg 皮下注射，每周 3 次和同化激素氧甲氢龙（Oxandrolone）0.125mg/kg/d 口服联合应用，对促进身体的直线生长有一定疗效。用药第一年生长速度可达 9.8 厘米/年，显著高于单用 GH 者（6.1cm/mg 年）、单用氧甲氢龙（7.6 厘米/年）和不予治疗者（3.8 厘米/年），第二年起生长速度逐渐下降，治疗 3 年平均可使身高增长 8～9cm。有人认为，GH 剂量 0.375mg/kg，分剂量每天注射可以取得和联合用药相似的结果。在 9 岁以前开始治疗效果较好。

2．雌激素替代治疗　一般从 13 岁开始治疗。乙炔雌二醇 5μg/d 或结合雌激素（商品名 Premarin）0.3mg/d，每月服 21 天。然后在 2～3 年内将剂量逐渐增加至 10μg/d（乙炔雌二醇）或 0.6mg/d（结合雌二醇），力求以最小剂量达到维持第二性征发育和撤药性出血的效果。每个周期从第 12 天至第 21 天加服甲孕酮 5～10mg/d。一般经过 3 个周期的治疗后乳房开始发育，6 个周期后有撤药性出血。

3．睾丸切除　45, X/46, XY 或类似核型患者，应尽早切除条索状性腺和发育不全睾丸，以防止发生恶性肿瘤。如继续作为男性抚养者，到青春期年龄给予睾酮替代治疗，维持阴茎生长和第二性征发育。

（四）真两性畸形

真两性畸形是指睾丸和卵巢在体内并存的一种染色体异常疾病。迄今文献报告已超过 400 例。

【病因】

染色体核型46, XX 占 60%，46, XX/46, XY 占 20%，46, XY 占 13%，其余为其它少见嵌合类型。原因可能是：①单合子性染色体镶嵌，是减数分裂或有丝分裂错误所致；②非单合子性染色体镶嵌，往往是两个受精卵融合或两次受精的结果；③Y 染色体移位于 X 染色体或常染色体；或④常染色体或 X-连锁基因突变。家族性患者的遗传方式是常染色体隐性遗传。

【症状和体征】

性腺的位置和类型 50% 为一侧卵睾，对侧睾丸或卵巢；30% 为一侧睾丸，对侧卵巢；20% 为双侧卵睾。卵巢一般在正常解剖位置，多在左侧，睾丸或卵睾多在右侧，可位于腹腔、腹股沟管或阴唇阴囊褶内。生殖导管的分化与性腺的功能状态有关，睾丸侧有输精管，卵巢侧 70% 有输卵管和子宫，30% 为输精管。外生殖器可基本上像男性有尿

道下裂，或像女性而有阴蒂肥大。青春期后约有75%的患者有乳房发育，50%有月经来潮（可表现为周期性血尿），25%有排卵。

【诊断】

①外生殖器两性畸形；②性腺位于阴囊阴唇褶内（特别是右侧），呈分叶状，往往是卵睾；③染色体核型可为46,XX/46,XY，或46,XX或46,XY；④组织学证明性腺存在睾丸和卵巢两种组织。

【治疗】

根据诊断时患者的年龄和内、外生殖器的功能评价进行抉择。在婴儿期诊断并作为男性抚养者，切除子宫和输卵管，46，XX核型患者同时切除性腺，14岁开始长期睾酮替代治疗。46,XX/46,XY或46XY核型患者如一侧阴囊内存在有功能的睾丸，可以保留。如作为女性抚养，则应切除全部睾丸组织和输精管。对于年龄较大的患者，一般以抚养性别为依据进行内、外生殖器整形，青春期年龄后给予相应性激素治疗。

二、性腺性别分化异常疾病

（一）单纯性性腺发育不全

患者为女性表型，性腺为条索状物，但染色体核型正常（46，XX或46，XY）。本病可为家族性或散发性，约占性腺发育不全患者的30%。

【病因】

可能不是单一病因，46，XX家族性患者是常染色体隐性遗传。46，XY家族性患者可能为X-连锁隐性或只限于男性的常染色体显性遗传。一个家族中可有46，XX和46，XY两种核型的患者。散发性病例的病因推测亦为不均一性。无论是哪一种核型患者，都是基因突变阻碍了卵巢或睾丸的正常分化所致，46，XY核型患者由于睾丸不发育，结果生殖导管和尿生殖窦分化为女性型。

【症状和体征】

1．46，XX核型患者　双侧性腺为条索状物，有子宫和输卵管。外生殖器正常女性型，但无青春期性成熟、原发性闭经，身高正常，一般无脱纳综合征的躯体畸形，性激素水平降低，LH和FSH水平增高。

2．46，XY核型患者　除了上述临床特点外，身高可高于正常，有类无睾体型，可有阴蒂肥大。青春期年龄后如出现乳房发育，提示性腺存在分泌雌激素的肿瘤（性腺胚细胞瘤）。本型患者发生性腺恶性肿瘤的机率比46，XX型显著增高。

【诊断】

①女性表型；②原发闭经，无第二性征发育；③性腺为条索状物；④促性腺激素水平增高；⑤染色体核型46，XX或46，XY。

【治疗】

①雌激素替代治疗；②46，XY型患者一旦确定诊断，尽快施行两侧性腺切除术；③有阴蒂肥大者施行阴蒂成形术。

（二）先天性无睾症

在隐睾症患者中，80%睾丸不能触及，其中有睾丸缺失者文献报告为8%～30%不等。先天性无睾症患者中约95%为单侧缺失，尤其以左侧缺失为多见，双侧缺失只占5%左右。

【病因】

病因未明，根据病理组织学的观察，睾丸缺失残留的纤维化基质含有丰富的血管，90%以上的残存输精管和附睾组织有含铁血黄素沉着和钙化，推测在白膜形成期的胎儿睾丸血管脆弱，极易发生血管梗塞和出血，继发反应是纤维化和钙化，导致睾丸萎缩和退化。遗传因素和其他先天性异常因素的致病作用尚有待证实。

【症状和体征】

单侧睾丸缺失患者由于另一侧睾丸功能健全，临床表现为正常男性，第二性征发育、性功能和生育力和正常男子无明显差别。双侧先天性无睾症患者的临床表现依睾丸退化发生的时间而有很大差别，如退化发生在胚胎八周以前，则外生殖器为女性型，有子宫和输卵管；如退化发生在胚胎8～10周之间，外生殖器两性畸形，输精管和附睾或子宫和输卵管可有部分发育；如退化发生在胚胎12周以后，则外生殖器为男性型，往往伴有小阴茎。无论表型如何，染色体核型均为46，XY。

【诊断】

双侧性先天性无睾症的诊断标准：①LH和FSH的基础水平增高（9岁以下患者可不升高）；②睾酮的基础水平停留在青春期前水平；③hCG注射试验（hCG1500IU，隔日肌注一次，连续三天），血浆睾酮水平无增高反应；④剖腹探查未能发现睾丸组织；⑤染色体核型为46，XY。

【治疗】

男性表型患者13岁开始睾酮替代治疗，庚酸睾酮100mg每6～8周肌注一次，1～2年后改为每周肌注100mg，再过1～2年增量至每4周肌注200mg，有人报告用这种方案治疗11例患者，成年平均身高177cm，避免了大剂量雄激素使骨骺过早融合，最后身高较矮的弊端。两性畸形的患者根

据外生殖器的解剖功能决定抚养性别，进行外生殖器整形，13 岁开始性激素的治疗。具有女性表型的患者给予雌激素替代治疗。

三、表型性别分化异常疾病

表型性别分化异常主要是假两性畸形。根据染色体核型和性腺性别的分化，假两性畸形可分为女性假两性畸形和男性假两性畸形。女性假两性畸形的主要原因是先天性肾上腺皮质增生，男性假两性畸形的主要原因除了先天性肾上腺皮质增生外，还有雄激素合成障碍和雄激素作用异常。

（一）先天性肾上腺皮质增生

肾上腺类固醇的生物合成途径见图 16-7-7。睾丸的赖迪细胞或卵巢的颗粒-黄体细胞内缺乏 $P_{450}c_{21}$ 和 $P_{450}c_{11}$，不能分别将孕酮和 17-羟孕酮转化为醛固酮和皮质醇。而肾上腺皮质细胞缺乏 17β-羟类固醇脱氢酶（17βHSD）和芳香化酶（P_{450} arom）不能将 DHEA 和雄烯二酮转化为睾酮和雌二醇。P_{450}scc、3βHSD、$P_{450}c_{17}$（17-羟化和 17,20-裂解）是肾上腺皮质和性腺共有的酶系，这些酶系的缺乏往往同时累及肾上腺皮质和睾丸或卵巢。先天性肾上腺皮质增生酶缺陷按发病率的多寡依次为 21-羟化酶缺乏、11β-羟化酶缺乏、3β-羟脱氢酶缺乏、17α-羟化酶缺乏和 20，22-裂解酶缺乏。本节侧重讨论与性分化有关的内容。

【病因】

常染色体隐性遗传，$P_{450}c_{21}$ 基因位于第 6 号染色体靠近 HLA-B 和 C_4 位点。$P_{450}c_{11}$ 基因位于第 8 号染色体长臂，$P_{450}c_{17}$ 基因位于染色体 10q24～25，P_{450}scc 基因位于染色体 15q23～24，3βHSD 不属于 P_{450} 酶系，基因位于染色体 1p11～13，这些酶都与 HLA 无连带关系。酶缺陷是基因突变所致。

【症状和体征】

1. 21-羟化酶缺乏　约 40% 的患者为单纯型，60% 为失盐型。女性患者表现为阴蒂肥大。阴囊阴唇褶可有部分或甚至完全融合，尿道开口于肥大的阴蒂上，类似尿道下裂。阴囊阴唇褶膨隆和出现皱褶，类似阴囊。阴毛、腋毛和体毛增生，卵巢、子宫和输卵管存在。少数患者出生时阴蒂肥大不明显，到了青春期年龄后，男性化表现逐渐加重，称

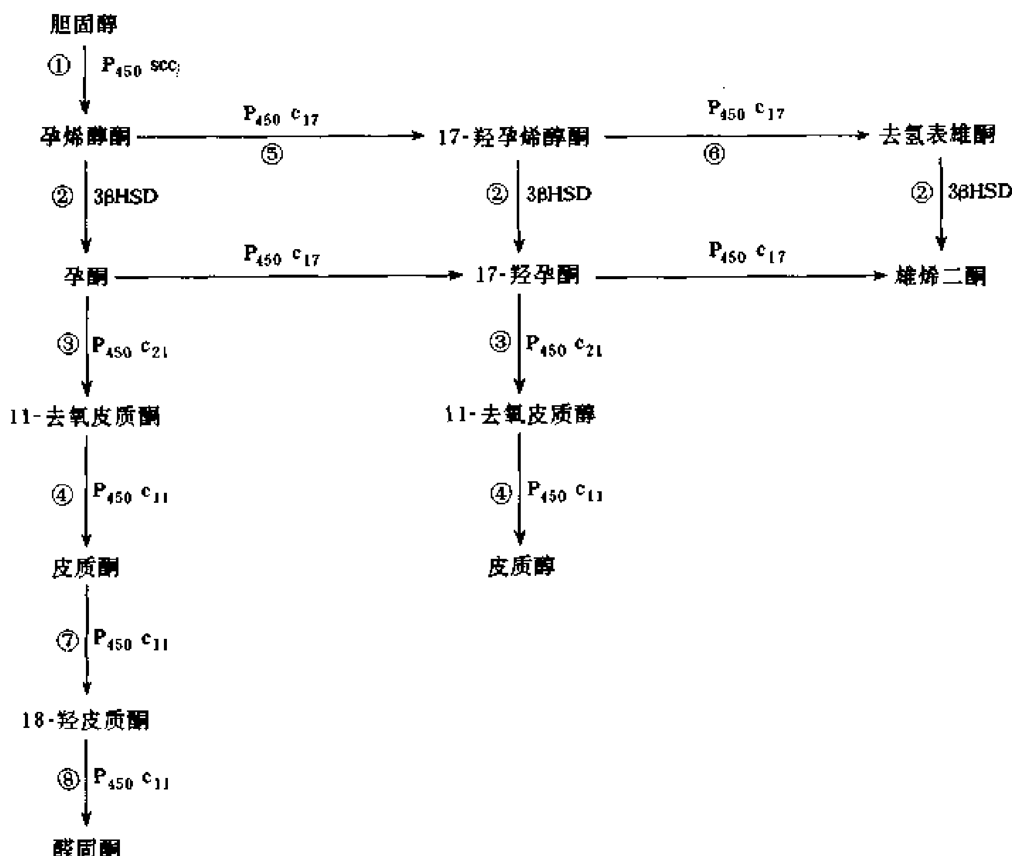


图 16-7-7　肾上腺皮质类固醇的生物合成途径

①20，22-裂解；②3β-羟类固醇脱氢和异构（△5→△4）；③21-羟化；④11-羟化；⑤17-羟化；⑥17，20-裂解；⑦18-羟化；⑧18-氧化

为成年发病型或迟发型。身体直线生长加速，骨龄超前，如不予治疗，骨骺融合过早，导致最终矮身材。到了青春期年龄无乳房发育、无月经来潮。男性患者表现为阴茎增大，阴毛生长而睾丸无相应发育，这种现象又称为巨阴畸形或假性性早熟。两性患者均有色素沉着。血浆 ACTH、17-OHP、DHEA、雄烯二酮和睾酮（外周组织转化形成）以及尿 17-酮类固醇和孕三醇（或 17-生酮类固醇）水平升高（图 16-7-8 和 16-7-9）。

图 16-7-9 图 16-7-7 患者的外生殖器
阴囊阴唇褶部分融合，无小阴唇，尿道口与阴道口分隔。B 超可探及子宫。膀胱阴道造影阴道和输卵管显影

血钾。血浆 ACTH、11-去氧皮质醇、11-去氧皮质酮、DHEA 和雄烯二酮以及尿 17-酮类固醇水平增高，血浆肾素活性（PRA）和醛固酮（ALD）水平

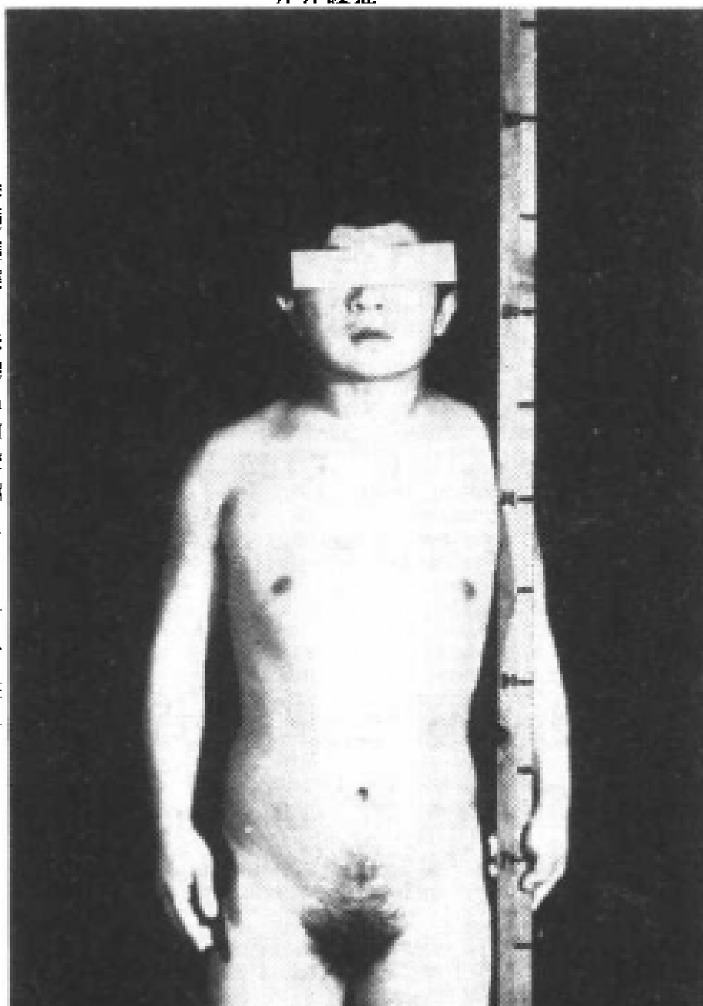


图 16-7-8 21-羟化酶（P45
型先天性肾上腺皮质
患者社会性别男性，26 岁。身
距 144cm，上部量 80cm，下部
性体型，肌肉发达，体毛重，
形分布，双侧阴囊阴唇褶内未
小时尿 17-KS 和 17-KGS 分
87.7mg/24h，服地塞米松 3m
尿 17-KS 和 17-KGS 分别为 1
24h，第 5 天分别为 4.6 和 0.
色体核型为 46，X

2. 11β-羟化酶缺乏 和 21-
女性患者在出生时表现为不同程
后由于过量肾上腺雄激素的作用
加重，阴毛过早出现和多毛，身
肌肉容量增加，骨龄超前，骨骺
者表现为假性性早熟。一部分患

SD 催化孕烯
变为 17-OHP
乏导致血浆
HEA 水平增
。女性患者
发育。男性
基本女性型
者有失盐表

上腺皮质和
青春期无性
阴道或小阴
育不良，无
睾，青春期
高血压、低
11-去氧皮
醛固酮和性

5. 20，22-裂解酶缺乏 此酶催化胆固醇20～22碳链裂解和20-羟化，形成孕烯醇酮，是类固醇生物合成的限速步骤。此反应过程在肾上腺皮质和性腺分别受ACTH和LH的调节。除了具有严重的糖皮质激素和盐皮质激素缺乏的症状外，女性患者生殖器女性型，如能长期存活，无青春期性成熟。男性患者外生殖器女性型，少数病例可有轻度阴蒂肥大，盲管阴道，无子宫和输卵管，附睾和输精管发育不良，睾丸位于大阴唇内或隐睾。血浆皮质醇、醛固酮和性激素水平极低，ACTH、LH和FSH水平增高。

【诊断】

①血浆ACTH水平增高；②缺陷酶反应步骤的前体类固醇水平增高；③糖皮质激素治疗可纠正上述异常。

【治疗】

1. 糖皮质激素 氢化可的松20～25mg/(m^2·d)或等价的其他类固醇制剂能有效地控制类固醇分泌异常和生长加速而不会引起库欣综合征样副反应。每日剂量分2次或3次应用，早晨或晚上用较大剂量或平均分配剂量，哪一种方案更好尚无定论。

2. 盐皮质激素 失盐型患者常常需要盐皮质激素，9α-氟氢考的松0.1～0.3mg/d或醋酸去氧皮质酮（DOCA）肌注，1～2mg/d，同时补充食盐。

3. 性激素 酶缺陷引起性激素缺乏的患者，届青春期年龄给予相应性激素替代治疗。

4. 外生殖器整形 外生殖器两性畸形的患者经过治疗病情稳定后，尽早施行外生殖器整形手术，性别的取向一般以遗传性别为依据。

5. 疗效的评价 在应用糖皮质激素治疗过程中，应定期随诊，观察患者的激素水平是否已回复正常范围，生长过速是否已得到遏止和有无不良反应等，并随时调整糖皮质激素的剂量。早年多以24小时尿17-酮类固醇为指标，现在可联合观察有关激素（如ACTH和17-OHP）的血中浓度，可提高评价的准确性。测定PRA有助于判断钠和水容量的情况。

6. GnRH激动剂 男性化型先天性肾上腺皮质增生在骨龄超过10岁时才给予糖皮质激素治疗，有发生真性性早熟的可能性，此时给予GnRH激动剂可有效地抑制增高的促性腺激素和性激素水平，控制性早熟。

（二）雄激素合成障碍

雄激素合成障碍引起的男性假两性畸形较少见，包括17，20-裂解酶（$P_{450}c_{17}$）和17β-羟类固醇脱氢酶（17βHSD）缺乏。前者同时累及肾上腺和性腺，后者只累及性腺。

【病因】

$P_{450}c_{17}$既催化类固醇c_{17}羟化，又催化17，20-裂解，17，20裂解的作用机制尚未阐明，初步的研究表明，电子供体黄素蛋白（P_{450}还原酶）和细胞色素B_5的比例增加，使$P_{450}c_{17}$的17，20-裂解功能增强，17，20-裂解将21碳类固醇17-羟孕烯醇酮和17-羟孕酮转化为19碳DHEA和雄烯二酮。此反应步骤的阻断将造成睾酮和E_2合成底物的缺乏，不能正常合成性激素。

17βHSD又称17β-羟类固醇氧化还原酶（17βHSO）或17-酮类固醇还原酶（17KSR），基因位于染色体17q11～12。此酶缺陷导致雄烯二酮不能转化为睾酮和雌酮（E_1）不能转化为E_2，因此睾酮和E_2的水平减低，E_1和雄烯二酮水平增高。$P_{450}c_{17}$和17βHSD缺乏都是常染色体隐性遗传。

【症状和体征】

1. 17，20-裂解酶缺乏 已报告7个家系共15例，基本上都是46，XY男性患者，根据酶缺陷的程度外生殖器可为女性型、两性畸形伴有盲管阴道或基本上男性型伴小阴茎。无子宫和输卵管，附睾和输精管发育不全，睾丸位于大阴唇内或隐睾。本病已有一例46，XX女性患者报告，表现为青春期无性成熟。血浆LH、FSH、17-羟孕烯醇酮和17-OHP水平增高，而睾酮、雄烯二酮、DHEA和E_2水平降低。肾上腺皮质功能正常。

2. 17βHSD缺乏 基本上是46，XY男性患者罹患本病，出生时外生殖器女性型、盲管阴道、无子宫和输卵管，附睾和输精管存在，睾丸多在腹股沟管内。少数患者出生时外生殖器两性畸形。青春期出现进行性男性化，阴蒂肥大，多毛，有不同程度男子乳腺增生。血浆LH、FSH、雄烯二酮和雌酮水平增高。女性患者可能仅表现为原发性闭经，但尚缺乏例证。

【诊断】

17，20-裂解酶缺乏 ①男性假两性畸形，无子宫和输卵管或女性无青春期性成熟；②17-羟孕烯醇酮/DHEA比值和17-OHP/雄烯二酮比值增高；③青春期前患者隔日肌注hCG2000IU共3次，可显示上述C_{21}-类固醇/C_{19}-类固醇比值增高；④LH和FSH水平增高；⑤肾上腺皮质功能正常。

【治疗】

①切除睾丸，46，XY核型患者睾丸在腹腔内

或作为女性抚养者应切除睾丸；②性激素替代治疗 作为女性抚养者青春期年龄给予雌激素替代治疗，作为男性抚养者给予雄激素替代治疗；③外生殖器整形：外生殖器为两性畸形者根据性别取向施行相应整形术。

（三）雄激素作用异常

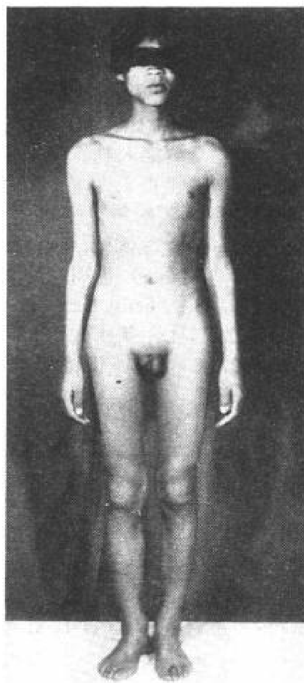
1．5α-还原酶2缺乏 5α-还原酶催化睾酮转化为DHT，DHT是胚胎期尿生殖窦向男性方向分化所必需，5α-还原酶缺乏将导致尿生殖窦分化异常。

【病因】

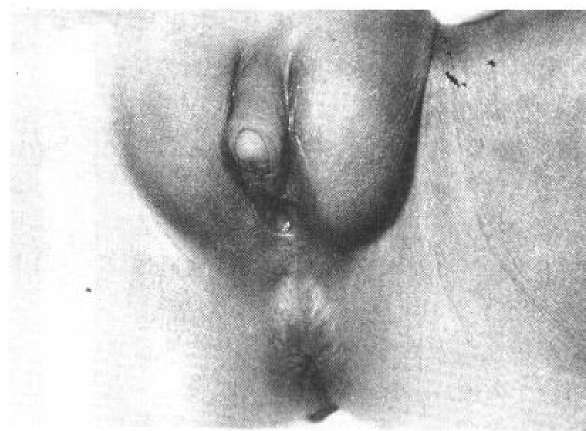
分子生物学的研究证明5α-还原酶有两种，即5α-还原酶1和5α-还原酶2，两者的分子结构约50%的氨基酸排列相同，但反应特性和分布有所不同，5α-还原酶2分布于雄激素作用的靶器官，而5α-还原酶1只在皮肤和少数组织有表达。酶1的基因定位于第5号染色体，而酶2基因位于第2号染色体。临床上以往所称5α-还原酶缺乏，患者的酶1正常，酶2基因有突变，造成酶活性丧失或降低，酶亲和力低和/或降解加速而不能正常合成DHT。迄今已有52个家系病例报告，其中38个家系作了酶基因分析，提示本病在遗传学上有不均一性。

【症状和体征】

患者出生时外生殖器基本上是女性型，轻度阴蒂肥大，双侧睾丸多位于阴囊阴唇褶内或腹股沟管内，如不注意，这些异常往往被忽略，患者被当做女孩抚养。少数患者阴囊阴唇褶可有部分融合。阴道为盲管，附睾和输精管存在，无子宫和输卵管。青春期出现男性化，男性体型，肌肉增加，皮下脂肪减少，变音，阴蒂生长，长度可达4～8cm。但是阴毛、腋毛和胡须缺如或稀少，无痤疮，前列腺小或不发育，无男子乳腺增生。99%的患者血浆T/DHT比值增高，正常男子此比值为12±3.1，而本病患者最高可超过80。青春期前患者需要做hCG注射试验才能揭示T/DHT比值增高，青春期后患者在hCG兴奋后T/DHT比值的增高更明显。约40%的患者LH增高，50%的患者FSH增高。睾丸精子发生有不同程度受损（图16-7-10）。



A



B

图16-7-10 5α-还原酶2缺乏症患者（A）和其生殖器（B）

患者16岁，社会性别女性。出生时有轻度阴蒂肥大，作为女性抚养。10岁开始变声，阴蒂生长明显。患者呈男性体型：肩宽、骨盆窄，皮下脂肪少和肌肉发达。无痤疮、胡须、腋毛、阴毛和乳腺增生。阴蒂长3.5cm，左侧睾丸在大阴唇内，约4.5×3.5cm，右侧位于腹股沟管下端，约3.5×2.2cm。会阴型尿道下裂，尿道口和阴道口分隔，阴道为一盲管，长约3cm。B超未探及子宫和附件。前列腺约2×1.5cm大小。LH 14.0IU/L，FSH10.0 IU/L，T774.0ng/dl，DHT19.9ng/dl，T/DHT比值38.9（正常男子13.2±2.4）

【诊断】

①男性假两性畸形具有上述典型临床表现；②血浆睾酮水平正常或升高；DHT 水平降低，T/DHT 比值显著升高；③有条件可做外生殖器皮肤纤维母细胞 5α-还原酶 2 活性测定。

【治疗】

作为男性抚养者外生殖器整形，阴茎尿道成形术，必要时施行睾丸固定术，届青春期年龄给予雄激素替代治疗，理想的制剂是 DHT，已合成庚酸二氢睾酮（DHT-hp），目前仍在试验阶段，初步结果表明一次肌注 200mg，血浆 DHT 浓度可维持 4 周，这无疑给 5α-还原酶 2 缺乏症患者带来福音。DHT 也可制成乳剂，涂布于皮肤，一日 2 次，每次保留 6 小时，第四天血浆 DHT 水平达峰，这种制剂适用于幼儿患者。有报道用大剂量庚酸睾酮或十一烷酸睾酮等酯化睾酮治疗本病患者，每周肌注 200～500mg，可使血浆 DHT 水平达到正常范围，但此种疗法使血浆睾酮水平高于正常，促进了阴茎和体毛的生长。这种超大剂量睾酮长期应用的安全性问题仍有待明确。

作为女性抚养者，应尽早切除双侧睾丸，以避免青春期时的男性化进程。阴蒂成形术和阴道成形术往往是必要的，青春期年龄开始雌激素/孕激素替代治疗。

2. 睾丸女性化综合征（完全性雄激素抵抗综合征）

【病因】

雄激素受体基因突变可引起受体完全不能与雄激素结合，受体与雄激素的结合减少或结合的质量异常，结合后不稳定，离解加速，结果都是雄激素在靶细胞不能发挥正常的效应，导致生殖导管和尿生殖窦的分化异常。根据 87 个睾丸女性化家系受体功能的测定，约 1/3 的患者是受体缺如。雄激素受体基因位于 Xq11～12，本病属 X-连锁隐性遗传。

【症状和体征】

患者的遗传性别为男性（46，XY），性腺为睾丸，睾丸可位于大阴唇、腹股沟管或腹腔内。外生殖器女性型，盲管阴道，无子宫和输卵管，附睾和输精管缺如或发育不全。青春期乳房发育如正常女性，女性体态，原发性闭经，阴毛和腋毛完全缺如或显著稀少。约 10% 的患者有轻度阴蒂肥大，阴唇部分融合，青春期有阴毛和腋毛生长，称为变异型。血浆睾酮和 LH 水平增高，E_2 水平高于男性正常范围，FSH 水平正常或轻度增高。甲状腺和肾上腺皮质功能正常（图 16-7-11）。

图 16-7-11 睾丸女性化

患者 23 岁，社会性别女性。10 岁时因腹股沟“疝”切除双侧疝入物，组织学检查证明为睾丸。腹腔探查未发现子宫和输卵管。14 岁时曾用乙蔗酚替代治疗，3 个月后乳房开始发育。女性体型，无腋毛和阴毛，乳房坦纳（Tanner）Ⅲ期。外阴女性型，盲管阴道，长约 6cm。LH 105.6 IU/L，FSH 265.2 IU/L，睾酮 2.5nmol/L，$E_2$68.8pmol/L。染色体核型 46，XY

【诊断】

①典型的临床表现；②染色体核型46，XY；③阳性家族史多见；④血浆 LH 和睾酮水平增高；⑤妇科检查或超声波检查无子宫和输卵管。

【治疗】

①性别取向：由于本病患者表型完全女性化和对雄激素的作用产生抵抗，因此，应以女性性别为取向；②睾丸切除：睾丸的组织学在青春期前和正常人无明显差别，青春期后曲细精管无精子发生，但有精原细胞，赖迪细胞增生。睾丸发生恶变的机率高于下降不全的睾丸。因此，无论从性别取向还是防止恶变的角度考虑，都应切除睾丸。切除的时机一般在青春期后，这样患者可有自然而充分的乳房发育。③青春期后雌激素/孕激素替代治疗。④外生殖器整形：变异型患者可能需要施行阴蒂和

大阴唇成形术。

3. 雷凡斯坦（Reifenstein）综合征（不完全性雄激素抵抗综合征）

【病因】

X-连锁隐性遗传，受体基因突变引起受体缺陷，以受体和雄激素结合的质量异常多见。由于对雄激素的抵抗是不完全的，因而表型性别的分化表现为男性化不全。

【症状和体征】

遗传性别男性，睾丸位于阴囊内或下降不全，小阴茎，有尿道下裂。无子宫和输卵管，附睾和输精管存在。青春期有阴毛、腋毛和胡须生长，常有男子乳腺增生。但睾丸仍小，无精子，组织学上生精上皮细胞停滞于初级精母细胞阶段。血浆LH和睾酮水平增高，E_2水平高于正常男性，FSH水平正常或轻度增高。

【诊断】

①染色体核型46，XY；②临床表现为小阴茎、小睾丸和尿道下裂，青春期有男子乳腺增生；③血浆LH和睾酮水平增高；④排除其他类型男性假两性畸形。

【治疗】

作为女性抚养者切除睾丸，外生殖器整形，青春期给予雌激素/孕激素替代治疗。作为男性抚养者，外生殖器整形和乳晕下乳腺切除术，青春期给予大剂量雄激素替代治疗。

（李江源）

第三节 睾丸疾病

一、特发性低促性腺激素性性腺功能减退（IHH）

【病因】

GnRH神经元在胚胎期起源于嗅板，以后经过前脑迁徙至下丘脑底部，如果这一过程异常就会发生IHH。初步的研究发现，在胚胎19周时正常人的下丘脑已存在GnRH神经元，而IHH患者则仍滞留在鼻部，下丘脑区没有GnRH神经元分布。GnRH神经元能合成GnRH 10肽，其前体是一个大分子多肽，编码此多肽的基因位于第8号染色体短臂上。GnRH神经元具有自节律性的固有特性，能以连动方式将神经信号转换为周期性的化学信号—脉冲式释放GnRH，因而又称为脉冲发生器。GnRH通过垂体门脉系统进入垂体前叶，引起LH和FSH的脉冲分泌。由于GnRH在外周血液循环中的量甚微和采集垂体门脉血的困难，通常是通过测定LH脉冲来评价GnRH的分泌规律。

根据LH脉冲分析发现，IHH患者有5种异常：①无脉冲式分泌，约占全部患者的70%～80%；②夜间睡眠时有脉冲出现，与青春期早期的情形相似，这些患者的睾丸较大；③分泌脉冲存在，但脉冲幅度低于正常，睾丸对这种小脉冲无反应；④脉冲幅度正常，频率较正常人减少（5～6脉冲/24小时），无脉冲期睾酮水平低；⑤脉冲频率和幅度正常，LH无生物学活性。男女均可罹患本病，但以男性患者多见。

【症状和体征】

本病患者青春期前和正常儿童无明显差异，往往因无青春期性成熟求医，少数患者有过青春期发动，但是性成熟过程未能延续下去，这些患者的睾丸容积可达到G_2～G_3期水平。约90%的患者喉结小，腋毛和阴毛缺如或为PH_2水平，20%的患者有男性乳腺增生，可有隐睾。80%骨龄落后，40%嗅觉缺失或减退（又称Kallmann综合征）。还可伴发某些躯体畸形，如兔唇、腭裂、腭弓高、舌系带短、神经性耳聋、红和/或绿色盲、骨质疏松、第4掌骨短、指骨过长、先天性心脏病、肾脏畸形、身材矮和肥胖等。智力一般正常（图16-7-12）。

血浆性激素水平低于正常，LH和FSH水平在正常低限。GnRH兴奋试验LH一般为低弱反应，少数完全无反应或反应正常。hCG反复刺激可使睾酮分泌逐步达到正常水平。GH水平、甲状腺功能和肾上腺皮质功能正常。

【诊断】

1. 逾青春期年龄无性成熟，身材不过矮。
2. 性激素水平低。
3. LH和FSH水平在正常低限，对GnRH兴奋试验的反应减低。
4. 骨龄落后于实际年龄。
5. 嗅觉缺失或减退。
6. 可伴有中线畸形等躯体异常。
7. 本病与体质性青春期延迟的鉴别较困难，缺乏特异的鉴别诊断试验，一般认为患者年龄超过18岁或骨龄超过14岁仍无性成熟的征象，体质性青春期延迟的可能性很小。

【治疗】

1. 促进第二性征发育　男性患者用庚酸或十一烷酸睾酮200mg，每2～4周肌注一次，或hCG1000～2000IU，每周肌注一次。女性患者给予

二、男子乳腺发育

【病因】

女子乳腺的发育和分泌乳汁受许多激素的调节，雌激素促进腺管的生长，泌乳素（PRL）和孕酮促进腺泡的发育，乳汁分泌则受 PRL 的影响。此外，肾上腺皮质激素、甲状腺激素、胰岛素和

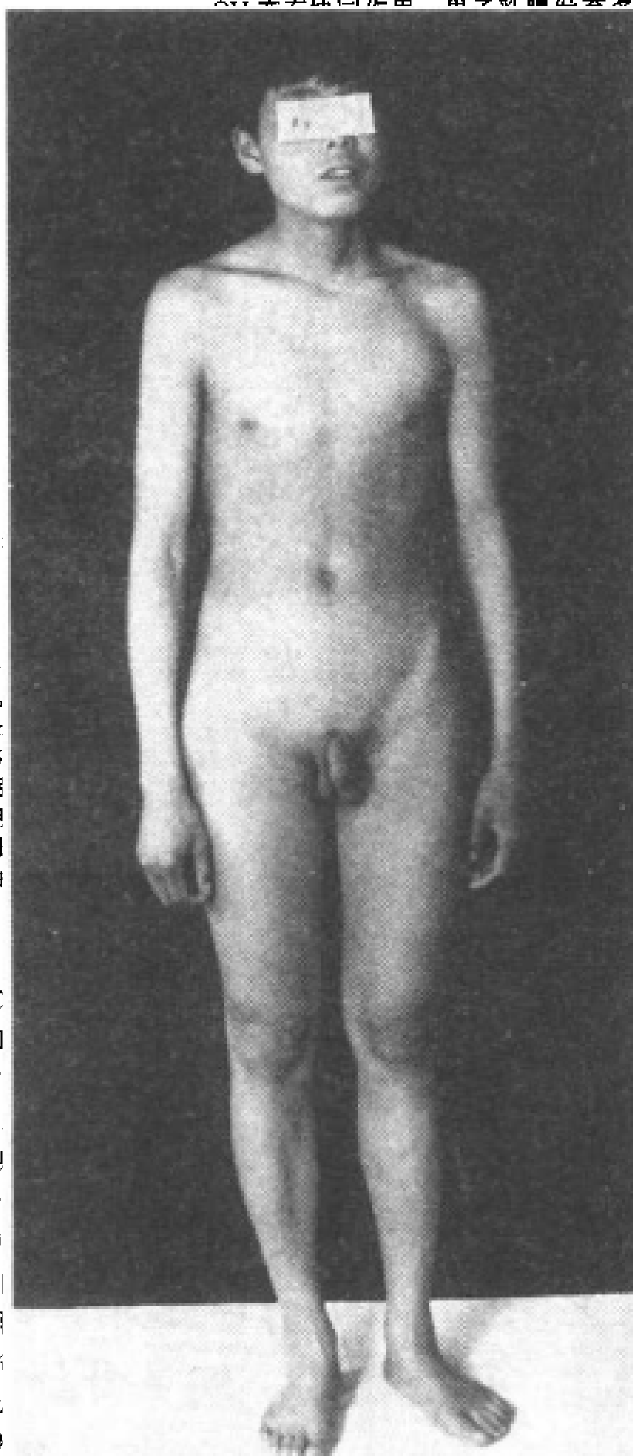


图 16-7-12 特发性低促性腺性性腺功能减退

患者男性，25 岁。身高 172cm，177cm，上部量 85cm，下部量 无胡须、腋毛和阴毛。无乳房 睾丸容积 10ml，阴茎牵长 7cm。16 岁。血清睾酮 3.6～5.0n LH 和 FSH 基础值分别为 15 5.0IU/L。GnRH 兴奋后峰值分 和 22.6IU/L。LH 脉冲分析证 间睡眠后有脉冲分泌，白天无 泌。染色体核型 46，XY。患者 和智力正常

雌激素/孕激素周期治疗。

2. 诱导排卵或精子发生 ①hC 绝经后促性腺激素）：hCG1500IU + 周肌注 3 次，一般经过一年的治疗才 适当的生育力；②GnRH 脉冲治疗： 动泵，男性患者每 2 小时皮下注 GnRH 10 肽 25mg/kg。大概经过 3 个 会出现成熟精子，治疗约一年有使卵 性患者用相同的 GnRH 剂量，模拟 的 GnRH 脉冲频率，即每 60 分钟皮 周；每 90 分钟注射一次，一周；和 射一次，5 天。亦有人主张 5～25ng 分钟注射一次，连续 20 天。约 80 卵，受孕率为 50%。

是雌激素分泌 在男子的一 春期：新生儿 体的雌激素 约 4%～70% 发病率约为 成芳香化酶的 中，约 25% 见表 16-7-2。

因分类

综合征、睾酮

创伤、占位性

雌激素的睾丸

性肾上腺皮质 肝硬变、饥

变或常染色体

地黄）

促性腺激素、

（如酮康唑、

安、异烟肼、 郁药、甲基多

腺组织，呈圆 乳头和乳晕增 患者在挤压乳 头时可见少量白色分泌物溢出。器质性疾病引起的

病理性男子乳腺发育还有原发病的临床表现。

不同病因引起的男子乳房发育在组织学上无明显区别，早期的特点是腺管系统增生，腺管变长，长出新的管芽和分枝，基质的纤维母细胞增生。晚期（数年后）上皮细胞退化、渐进性纤维化和透明变性，腺管数目减少，并有单核细胞浸润。当病情发展至广泛的纤维化和透明变性阶段，乳腺组织即不可能完全消退。(图 16-7-13)。

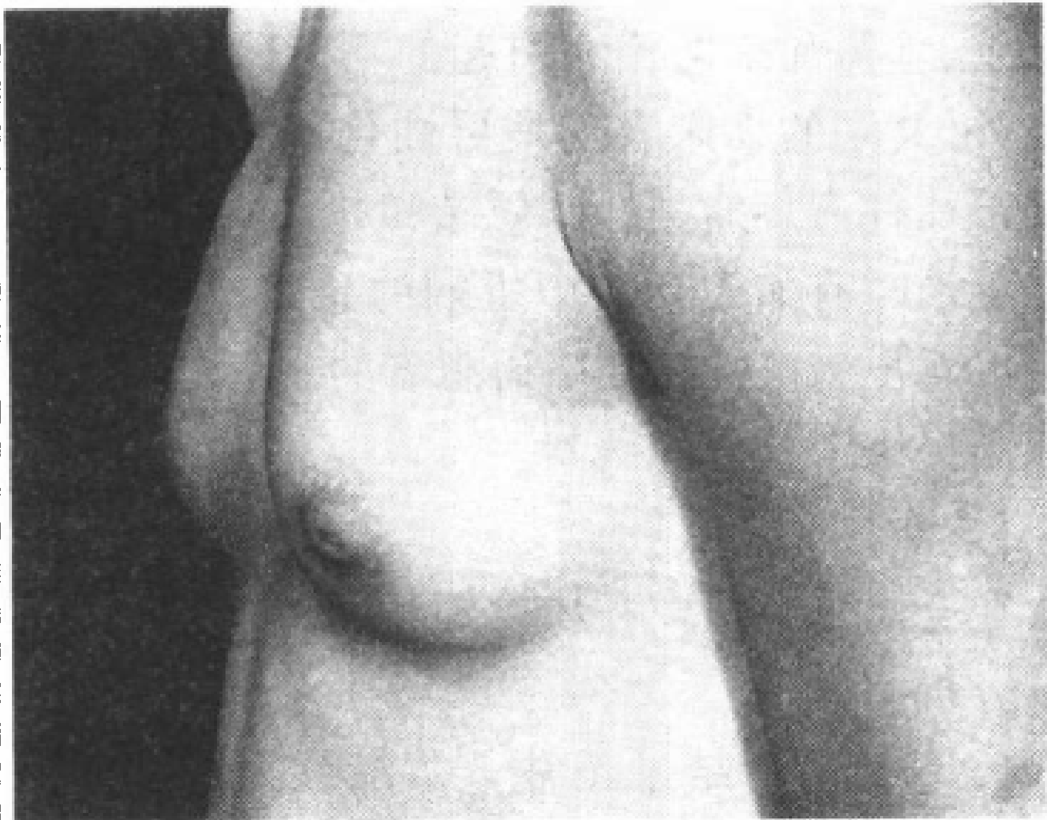


图 16-7-13　特发性男子乳腺增生

除了某些病理性男子乳腺发育外，本病患者血浆雌激素、雄激素和 PRL 水平正常。

【诊断】

首先要确定是否
方法是患者仰卧，检
向乳头方向轻轻滑动
样坚实的、可移动的
增生。脂肪乳房（li
观上很像乳腺发育，
育往往一侧比另一侧
常是双侧发育的早期
时出现疼痛或触痛，
一年内消失。许多患
时被医生发现存在乳
病史，包括服药史和
的呼吸道疾病、肝病
状。全面体检，包括
时，如系单侧乳腺发
性乳腺包块一般偏离
组织有粘连，乳头变
腋下淋巴腺肿大。乳
助于鉴别脂肪沉积或
肝、肾和甲状腺功能
PRL、E_2、睾酮和 hCG。疑有先天性肾上腺皮质增生时可测定血浆 ACTH、皮质醇、17-OHP 及尿 17-酮类固醇和 17-生酮类固醇。如果排除了其他病因，则可以诊断为特发性男子乳腺发育。

【治疗】

特发性男子乳腺发育有较高的自然退化率，尤其是青春期患者，一般不需作特殊治疗。当乳腺发育引起患者焦虑不安或有疼痛影响日常生活时，应给予内科或外科治疗。内科治疗在乳腺发育的活跃期最有效，病程一年以上者乳腺组织中上皮细胞增殖减少，腺管扩张，基质透明变性，此时进行内科治疗往往难以取得良好效果。

1. 庚酸双氢睾酮　不受芳香化酶催化转变为 E_2，因而没有加重乳腺增生的危险。有人报告每次 200mg，每 3～4 周肌注一次，治疗 3 个月，乳腺缩小约 80%，治疗期间血浆 DHT 水平升高，LH、FSH、睾酮和 E_2 水平受抑制。停药两个月后恢复正常，追随观察 15 个月，病情无反复。

2. 三苯氧胺　能与靶组织的雌激素受体结合，阻断雌激素的作用。常用剂量为 10mg，一日 2 次，治疗 1 个月乳腺即有明显缩小，疗效欠佳者可适当增加剂量。

3. 克罗米芬　克罗米芬在低剂量时能促进垂体促性腺激素的分泌，高剂量时则起抑制作用。每

1. 先天性无睾症。

2. 隐睾症　下降不全睾丸的功能受损，睾酮

合成减少，精原细胞数目减少，精子发生缺乏。

3. 原发性睾丸功能减退　如克莱恩费特综合征，曲细精管发育异常，无精子发生。

4. 精子结构异常　如纤毛不动综合征，是一种常染色体隐性遗传疾病，患者的精子尾部轴丝的达宁臂、中央鞘、周边纤丝或中央丝缺如或异常，精子不能运动而致不育。

5. 精索静脉曲张　因为静脉高压引起精索静脉丛扩张、延长和迂曲。在不育患者中的发病率为10%～40%，高于普通人群。单纯左侧受累为70%～100%，单纯右侧受累9%，双侧受累23%。精索静脉曲张可引起睾丸间质区水肿，网状和胶原纤维进行性增多，赖迪细胞和塞托利细胞发生空泡变性，早期生精上皮细胞退变和精子细胞成熟障碍。

6. IHH。

7. 继发性垂体前叶功能减退(颅脑外伤、手术和肿瘤等)。

8. 高泌乳素血症和泌乳素瘤　PRL抑制GnRH的释放引起促性腺激素和性激素水平减低。如果是泌乳素瘤还会有肿瘤对垂体的破坏和压迫作用。这些影响常常导致男子不育和阳萎。

9. 感染　①淋病：淋球菌感染可累及尿道、前列腺、精囊和附睾、炎症急性期局部充血、水肿和炎症细胞浸润，愈合后有纤维化和管腔闭塞而致不育；②梅毒：先天性或后天性梅毒睾丸炎的睾丸间质区和曲细精管有炎症细胞浸润、管周纤维化，生精上皮细胞消失。后天性梅毒还可表现为睾丸树胶样肿形成。曲细精管破坏，无精子发生；③结核：生殖系统结核多侵犯附睾、精囊和前列腺，少数患者在病程晚期可累及睾丸。结核肉芽肿可引起管腔闭塞或曲细精管破坏；④病毒感染：腮腺炎性睾丸炎是感染性不育的常见原因，发病率约占成人腮腺炎的36%，其中约15%累及双侧睾丸。85%同时累及附睾。急性炎症消退后，曲细精管萎缩和硬化，睾丸变小，附睾闭塞；⑤非特异性附睾-睾丸炎：常见病原菌有大肠杆菌、链球菌、葡萄球菌和肺炎球菌等。

10. 理化因素　①辐射：精原细胞对照射非常敏感，0.2GY的照射量即可引起精原细胞损伤。0.8GY的照射量可在约70天形成无精子症。生精上皮细胞损伤后的恢复亦与照射剂量有关，小于1GY需要9～18个月，2～3GY需要30个月，4～6GY需要5年或更长时间，更大剂量则会造成永久性不育。②药物：烷化剂如环磷酰胺等可破坏生精上皮细胞而引起无精子症；③其他：杀线虫药二溴氯丙烷、镉和其他金属、微波和超声波等都可造成生精上皮细胞损伤。

11. 免疫功能异常　精子具有抗原性，如暴露于身体的免疫系统，可以产生抗精子抗体，使精子自身凝集或精子使卵受精的能力受抑制。

12. 性功能障碍　阳萎和射精障碍由于无能力实行阴道内射精而导致不育。

【症状和体征】

男子不育的原因各异，临床表现亦不尽相同。下丘脑、垂体和睾丸疾病引起的不育除了原发病的特点外，共同的临床表现是男性化不足。生殖道感染局部往往有疼痛、触痛、硬结和肿大。精索静脉曲张在触诊时有如触到袋中蚯蚓的感觉，重度患者甚至可以看出来。性功能障碍患者的主诉本身为不育的原因提供了检查的线索。

【诊断】

在全面采集病史和体检的基础上，进行2～3次精液分析。

1. 精液分析结果正常　①继续完成女方有关检查；②精子功能试验。

2. 无精子症

(1) 果糖阴性：①附睾-输精管阻塞；②精索静脉曲张；③睾丸活检。

(2) 果糖阳性：①睾丸功能减退(LH和FSH水平升高，睾酮水平降低和染色体分析)；②下丘脑-垂体疾病(LH、FSH和睾酮水平均减低，脑脊液检查和颅脑CT扫描)。

3. 精液容量异常

(1) 精液容量过高(>6ml)：检查分段收集精液的质量。

(2) 精液容量过低(<1ml)：①逆行射精；②高泌乳素血症，雄激素减低；③精液标本收集不全；④副性器官异常。

4. 精液不液化（>60分钟）。

5. 少精子症（$<2\times10^{10}$/L）　①特发性；②精液容量过高；③内分泌异常。

6. 精子运动能力低

(1) 精子衰弱症：①感染；②附睾功能异常；③精索静脉曲张。

(2) 精子凝集：抗精子抗体试验。

【治疗】

1. 抗感染　适用于生殖道感染引起的不育。

2. 手术　附睾-输精管吻合术是使阻塞的生殖道再通的治疗措施，精索静脉结扎术可纠正精索静脉曲张引起的不育。

3. 人工授精　①丈夫精子人工授精（AIH）：适用于精液分析参数异常、交媾困难和特发性不育症；②献精者精子人工授精（AID）：适用于丈夫不能提供合乎要求精子的患者。

4. 体外受精和胚胎移植（试管婴儿）。

四、男子性功能障碍

男子性功能障碍最多见的是阳痿，其次为早泄、性欲减退、逆行射精、不射精或痛性勃起等，囿于篇幅所限，本节只讨论阳萎。阳萎的发病率缺乏精确的统计，在成年男子中约为 10%。阳萎的定义是指勃起不能或勃起不全导致交媾困难，时间已达一年者。

【病因】

神经病变、血管病变、内分泌疾病、全身性器质性疾病、滥用药物和心理障碍都可以引起阳萎（表 16-7-3）。其中心理性约占 50%～60%，器质性约占 40%～50%。

表 16-7-3　阳萎的病因

器质性
神经原性：脊柱裂、脊髓损伤、脊髓炎、脊髓痨、多发性硬化症、震颤麻痹、外周神经病变、酒精中毒
血管性：闭塞性血管病、静脉漏、主动脉闭塞综合征
内分泌性：原发或继发睾丸功能减退、糖尿病、肢端肥大症、甲状腺功能亢进、肾上腺皮质功能减退、高泌乳素血症
创伤性：骨盆骨折、尿道破裂、膀胱/前列腺切除术、双侧交感神经切除术
局部性：前列腺照射、纤维海绵体炎（Peyronie 病）、生殖器畸形
全身性疾病：肝硬化、慢性肾病、衰老
心理性
宗教观念、幼年受性骚扰、同性恋、早泄、初次性行为失败
药物性
抗精神病药、抗抑郁药、降压药、镇静药、抗雄激素药

【诊断】

详尽和全面地采集病史，了解患者的病程和起病方式，夜间是否有自发勃起，性欲有无改变，罹患何种全身性器质性疾病，烟酒嗜好以及手术史、用药史、性生活史和起病诱因等。体检注意患者的体型，第二性征、阴茎和睾丸大小，有无结节、血压和外周动脉博动是否异常，肛门括约肌张力、提睾反射和球海绵体反射亦应检查。常规测定血糖，必要时作肝和肾功能、FSH、LH、睾酮、E_2 和 PRL 测定以及染色体分析。此外，还需进行一些特殊检查，以确定阳萎的具体病因。

（一）夜间勃起监测

正常男子夜间入睡后有 2～5 次自发性勃起，每次持续 25～35 分钟。夜间勃起的机理和性刺激引起的勃起是一致的，缺乏夜间勃起提示有血管或神经病变，与患者的心理状态无关。反之，有夜间勃起往往是心理障碍引起的阳萎。

1. 夜间勃起测量带　测量带是一种特制的软质带子，睡前环绕在阴茎上，连接处由细塑料带固定，塑料带承受的张力有 10.7、13.3 和 16.0kPa（80、100 和 120mmHg）三种，次晨观察塑料带是否断开，以判断是否有过夜间勃起和勃起的大概张力。

2. 夜间勃起监测仪　自动记录勃起的次数、张力和持续时间。

（二）血管病变的检查

1. 阴茎动脉压测量　用 2.5cm 宽充气袖带缠绕于阴茎根部，用多普勒听诊器测量阴茎海绵体动脉的收缩压。阴茎动脉和肱动脉压的比值称为阴茎肱动脉指数（PBI），PBI>0.9 为正常，<0.6 为血管性阳萎，在 0.6～0.9 之间为可疑。

2. 阴茎动脉脉搏波测量　用超声波探测阴茎动脉的脉搏波，如某节段的脉搏波消失，则表明该段动脉有闭塞。

3. 选择性阴部内动脉造影　从股动脉插管至髂内动脉，注入对比剂，连续快速摄片，可清楚显示阴部内动脉及其分支。

4. 阴茎海绵体灌注造影　用高流量泵向阴茎海绵体内灌注肝素化盐水稀释的对比剂，诱发完全勃起，通过前后位和斜位摄片，显示海绵体、龟头和阴茎静脉。当海绵体内压控制在 12kPa（90mmHg）时，如看到静脉引流现象为静脉异常。

（三）骶反射潜伏时间测定

在阴茎皮肤安置刺激电极，在会阴球海绵体肌安置描记电极，记录从刺激开始至球海绵体肌收缩的时间。潜伏时间延长提示有神经病变。

【治疗】

应根据阳痿的具体病因选择适当的治疗措施。

1. 性行为治疗　适用于心理性阳萎。医生与患者夫妇晤谈，分析心理障碍的背景，从而制定出解除心理压力的具体治疗方案。基本原则是开始只进行非生殖器官的身体接触，以后逐步过渡到非交媾性生殖器官接触和正常交媾。

2. 育亨宾（Yohimbin，商品名安慰得乐）　突触前 α_2 肾上腺素能受体阻滞剂，有增加海绵体内血流和提高性欲的作用。常用剂量为 5.4mg，一日

3次口服。有效率约为20%～30%，副作用的发生率7%，常见为血压增高，焦虑和胃肠道反应等。

3. 复方罂粟碱或前列腺素E海绵体内注射 每ml含罂粟碱30mg和苄胺唑啉1mg。用1ml注射器28G针头在阴茎根部两侧交替注射，每次注射一侧，注射完毕加压3～5分钟。开始剂量0.1～0.2ml，根据勃起程度调整剂量至最佳反应（勃起坚挺，持续约1小时），常用剂量为罂粟碱10～30mg，苄胺唑啉1～3mg，前列腺素E 10～20μg，副作用有局部疼痛、瘀斑、血尿、异常勃起和海绵体结节等。

4. 负压勃起 阴茎在真空圆筒中，由于负压的作用，可将血液吸引到阴茎中而产生被动勃起，如同时用一弹性环套于阴茎根部阻止血液回流，即可维持勃起状态。常见副作用是局部皮肤瘀斑。

5. 手术 ①纠正动脉异常：常用者为腹壁下动脉与阴茎背动脉或海绵体动脉吻合，近期成功率约为60%。②纠正静脉异常：引流静脉结扎术，近期成功率20%。③阴茎假体植入：将人工制造的支撑物（假体）植入阴茎海绵体内，通过调节假体的形状而造成被动勃起。假体的种类有屈伸性假体、可充盈性假体、弹簧性假体和自控性假体等。合并症有局部感染、尿道撕裂、假体腐蚀周围组织、位置不当和机械失灵等。

五、睾丸肿瘤

睾丸肿瘤在男性肿瘤患者中占1%～2%，90%以上是恶性。睾丸肿瘤的WHO分类如下：

（一）精细胞瘤

1. 单一细胞成分肿瘤 ①精原细胞瘤；②精母细胞性精原细胞瘤；③胚性癌；④卵黄囊瘤；⑤多胚瘤；⑥绒毛膜癌；⑦畸胎瘤。

2. 一种以上细胞成分肿瘤 ①胚性癌和畸胎瘤（畸胎癌）；②绒毛膜癌和上述任何细胞成分肿瘤的组合；③其他组合类型。

（二）性腺基质细胞瘤

1. 特异性性腺基质细胞瘤 ①赖迪细胞瘤；②塞托利细胞瘤；③未分化细胞瘤；④上述细胞的组合。

2. 性腺基质和精细胞成分瘤 性腺胚细胞瘤。

【病因】

睾丸肿瘤的致病原因未明，潜在的致病因素包括隐睾、创伤、萎缩、感染、家族倾向、辐射、内分泌或遗传缺陷。

【症状和体征】

早期为睾丸肿大、变硬、表面光滑，除偶感沉重外，无疼痛或不适。随着病情的进展，睾丸表面变粗糙和出现结节，疼痛开始轻微，以后逐渐加重，精索亦可有触痛。渗出可引起阴囊积水，阴囊皮肤张力增加、发亮，阴毛脱落。睾丸触诊可以正常、变软（囊性变或坏死）、部分性肿块或全部变成一个肿块。腹股沟淋巴结、精索和附睾应仔细检查是否受累。如有精索静脉曲张，应让患者平卧后再检查，如平卧位曲张静脉不排空，提示腹膜后有转移。颈或锁骨上淋巴结转移引起局部肿块，肺转移引起咳嗽、咯血和呼吸困难，脑转移可引起癫痫发作或神经定位体征，腹膜后转移可引起腹部或背部疼痛，骨骼转移可有骨痛。

全身症状如发热、不适和体重下降是晚期的表现，约2%～5%的患者有男子乳腺发育或乳腺触痛。腹腔内隐睾恶变时常常以腹部包块和腹痛为主要表现。赖迪细胞瘤和塞托利细胞瘤可有女性化表现。

【诊断】

睾丸肿瘤一般可根据临床表现作出诊断。甲胎蛋白（α-FP）在罹患卵黄囊瘤，胚性癌和畸胎瘤时增高，β-hCG在罹患绒毛膜癌（100%）、胚性癌（60%）和精原细胞瘤（80%）时增高。睾丸肿瘤的诊断分期如下：

Ⅰ期 原位转移，可再细分为病变局限于睾丸、累及附性器官和累及阴囊壁三个亚期。

Ⅱ期 腹膜后淋巴结转移，又细分为显微镜下转移灶、淋巴结肿大、未侵犯包膜、已侵犯包膜和广泛淋巴结转移四个亚期。

Ⅲ期 腹膜后以外转移，又可分为孤立性转移和多发性转移两个亚期。

确定转移病灶要借助于淋巴管造影、静脉肾盂造影、X光平片、超声波检查、CT扫描和/或活体组织检查。

【治疗】

疑诊睾丸肿瘤时应尽快手术，腹股沟切口，在内环水平分离精索，进行睾丸活检，如冰冻切片证实为恶性肿瘤，即高位结扎输精管，切除睾丸。

1. 精原细胞瘤 切除睾丸后，进行诊断分期。Ⅰ期肿瘤同侧腹股沟和腹主动脉旁淋巴结照射25GY/3周。Ⅱ期肿瘤腹膜后转移灶加照10GY，纵隔和锁骨上区预防性照射（20～25GY）/（2～4周）。$Ⅱ_4$和Ⅲ期肿瘤加化疗（放线菌素D、长春新碱、苯丁酸氮芥和/或顺铂）。

2. 非精原细胞性精细胞瘤 根治性睾丸切除

和腹膜后淋巴结切除。Ⅰ期肿瘤一般不必用化疗。Ⅱ期和Ⅲ期肿瘤加化疗（放线菌素D、博莱霉素、长春新碱、苯丁酸氮芥和/或顺铂）。

3．赖迪细胞瘤 已有转移者放疗和联合化疗。

4．塞托利细胞瘤 放疗和化疗的效果不肯定。

【预后】

精原细胞瘤的5年存活率可达90%～100%，但Ⅲ期肿瘤难以存活5年。非精原细胞性精细胞瘤有报告称95%可治愈。总的来说，睾丸肿瘤预后不良，有人认为80%的患者在2年内死亡。一组96例各期和各种细胞类型的睾丸肿瘤治疗后平均复发时间为：Ⅰ期12个月，Ⅱ期6个月，Ⅲ期3个月。

（李江源）

参考文献

1. 李江源．正常性分化与性分化异常．中级医刊，1990；25:9～13
2. 李江源．青春期的生理变化．生理科学，1987；7:35～43
3. 李江源．Francis H，Clarke IJ．牛卵泡液对切除卵巢母羊GnRH、LH和FSH脉冲分泌的调节作用．中华内分泌代谢杂志，1991；7:150～2
4. 李江源．抑素研究进展．国外医学内分泌分册，1990；10:118～21
5. 李江源，王伟琴，罗国春等．LHRH兴奋试验对各种睾丸功能减退症的诊断意义．中华内分泌代谢杂志，1987；3:166～7
6. 李江源，田慧，郭爱岩．两种类型的特发性低促性腺激素性性腺功能减退．解放军医学杂志，1992；17:223～5
7. 窦京涛，李江源，汪寅章等．人绒毛膜促性腺激素对大鼠睾丸相关激素受体的影响．中华医学杂志，1994；74:570～1
8. Ronnekleiv OK, Resko JA. Oncogen of gonadotropin-releasing hormone containing neurons in early fetal development of rhesus macaques. Endocrinology, 1990; 126: 498～511
9. Lios S, Konkontis J, Tetsujun S, et al. Androgen receptors: structure, mutations, antibodies and cellular dynamics. J steroid Biochem, 1989; 34:41～51
10. Marshburn PB, Sloan CS, Hammond MG. Semen quality in association with coffee drinking, cigarette smoking and ethanol consumption. Fertil Steril, 1989; 52:162～7
11. Hirshkowity M, Karacan I, Rando KC, et al. Diabetes, erectile dysfunction and sleep-related erections. Sleep, 1990; 13:53～68
12. Sogani PC, Whitmore WF, Jr Herr HW, et al. Long-term experience with orchiectomy alone in treatment of clinical stage I non-seminomatous germ cell tumour of the testis. J Urol, 1988; 133:246A

第四节 卵巢疾病

卵巢是女性的一对性腺，它具备分泌性激素与产生卵子的功能。卵巢分泌的性激素包括雌激素，孕激素及少量雄激素，可影响女性机体组织的分化、生长、发育，也可调节生殖功能；卵巢释放卵子主要在发育成熟期，可以繁殖后代。卵巢疾病有发育异常，功能异常与器质性疾病三类。

一、卵巢的发育、结构与功能

（一）胚胎期的卵巢的发生与分化

孕3周时胚胎尾端卵黄囊内壁的内胚层发生原始生殖细胞，孕5～6周原始生殖细胞移行到生殖嵴，并进行有丝分裂，孕6～8周卵巢开始分化，出现许多生殖细胞，通过有丝分裂称为卵原细胞，此时已能与睾丸区分。孕8～10周的卵巢中约有60万个卵巢细胞，继续进行有丝分裂，许多卵原细胞周围由单层立方形颗粒细胞构成初级卵泡，当颗粒细胞继续增殖成复层及出现窦腔时成为次级卵泡。孕5～6个月时卵巢中的生殖细胞数达高峰，约600～700万个，胎儿6～7个月时卵母细胞数急剧减少；出生时已不足100万个，尽管在母体促性腺激素的作用下，部分卵泡可生长发育，绝大多数初级卵母细胞都停滞在第一次成熟分裂的双线期，直至青春期后才继续发育。月经初潮时卵巢中约有40万个卵泡，绝经期仅留下数千个。正常的卵巢发育需有2条X染色体。胎儿早期血浆中促性腺激素水平很低，在孕5～6个月时略有升高，孕末期胎儿的下丘脑-垂体轴渐趋成熟，对血中由胎盘产生的雌激素与孕激素的负反馈作用十分敏感，故血浆中促性腺激素的含量又减少，出生时几乎测不出，出生后由于体内雌、孕激素水平下降可出现短暂的促性腺激素反跳性上升，以后随着下丘脑-垂体轴继续成熟，对低水平类固醇激素（性激素）的负反馈作用敏感，故整个儿童期血浆中促性腺激素维持在低水平。

（二）青春期生理与激素变化

接近青春期时下丘脑-垂体轴对甾体激素负反馈的敏感性下降，下丘脑释放促性腺激素释放激素（GnRH）增加，开始时出现夜间脉冲式分泌，启

动促性腺激素分泌并作用到卵巢合成与分泌雌激素，使女性在10～11岁时乳腺发育，乳房隆起，同时肾上腺开始分泌雌激素，阴毛与腋毛逐步出现，到12岁时生长率达高峰。月经初潮的年龄受气候、环境、遗传因素和身体健康状况等影响而有差异，温热带地区，经济文化发达，身体发育健康的女孩子月经初潮比寒冷地域，贫困山区，体弱多病的女孩来得早，早的约在12岁左右，迟的可在16～17岁时，一般初潮年龄为13～15岁。最近40年初潮年龄下降可能与营养普遍改善，体重增加，体液和体内脂肪积聚使下丘脑对甾体激素的负反馈不敏感而引起促性腺激素合成与分泌高峰提前。初潮后1～2年月经周期时长时短没有排卵，随着下丘脑-垂体轴与卵巢的发育成熟，雌激素对该轴产生正反馈时周期性月经与排卵才出现。

（三）成熟期的卵巢与月经周期

1. 卵巢形态与卵泡发育　成熟期的卵巢包含髓质与皮质两部分，髓质内有血管，神经和卵巢的支持细胞。包围着髓质的为皮质层，内含发育至各阶段的卵泡，卵泡由卵子及卵泡壁的颗粒细胞与卵泡膜细胞组成。这些组成部分之间相互作用为卵子成熟与受精所必需的。每个月经周期在促性腺激素的刺激下，从前一周期末至月经第1～4天时有一组初级卵泡开始发育称卵泡的募集(recruitment)，然后从卵泡群中挑选1至2个卵泡细胞上促性腺激素受体数目与促性腺激素的浓度相匹配的卵泡，称卵泡的选择(selection)期，约在月经的第5～7天，这种卵泡在促性腺激素作用下合成雌激素与抑制素，进一步发育成优势卵泡(dominance)，其他发育在不同阶段的卵泡均闭锁，约在8～12天。优势卵泡排卵形成功能良好的黄体，约在16～24天，其他卵泡退化有待于下一次的募集。排卵发生在LH峰出现后16～23小时，卵子与卵丘从卵泡破口随卵泡液溢出。卵子受精时第二次成熟分裂开始放出第二极体，残留的卵泡壁内陷形成黄体，黄体的寿命约14天，如未受精成功，黄体自行退化，变成白体。

2. 卵巢的类固醇激素　卵巢的类固醇激素也称甾体激素，主要包括含C_{18}的雌激素、C_{21}的孕激素与少量C_{19}的雄激素。其生物合成途径都由乙酸合成的胆固醇作为合成甾体激素的直接原料。

（1）雌激素：它的合成途径的第一步都是22～27侧链断裂形成Δ^5～孕烯醇酮，然后通过两条途径：第一条Δ^5途径，第二条Δ^4途径合成雌激素，每个卵巢细胞可能含有由胆固醇形成雌二醇所需要的全套酶系，但不同类型细胞中各种酶的量和形成的主要激素皆不同。颗粒细胞特别富有芳香化酶活力，将雄激素转化成雌激素，这一步骤受FSH作用的调节。缺乏FSH时，只有LH作用将胆固醇转变为孕烯醇酮形成雄激素与孕激素，缺乏雌激素的合成。

雌激素合成后在血中与蛋白质结合，其代谢过程主要在肝脏，解离后与葡萄糖醛酸和硫酸及少量的其他酸类结合，结合形成的雌激素可溶于水，降解产物大部分经肾小球滤过或经肾小管分泌至尿中排出，1/4的代谢产物由肝脏经胆汁进入肠中，其中大部分又经肠道吸收形成肝肠循环，另有一小部分从粪便中排出，大量的雌激素还可从血中渗入脂肪组织中储存，外周组织还可将雄烯二酮与睾酮分别转化成雌酮与雌二醇。雌激素对靶组织的作用机理与其他类固醇激素相似，先与细胞浆的特异蛋白质（受体）结合，形成激素受体复合物，经过活化，移入核内与染色质的接受位点结合，促进DNA转录合成mRNA，诱导细胞浆蛋白质合成，产生生理效应，近年来认为雌激素只有进入核内才能与受体结合，生成激素-受体复合物，经过活化与染色质的接受位点结合，从而影响基因转录，产生生理效应。

雌激素的生理作用是促进和维持女性生殖器官和第二性征，如使子宫肌层增厚，肥大，子宫内膜增殖变厚；使输卵管增长，纤毛细胞增生，蠕动增加有利于卵子运送；使宫颈粘液分泌增多，透明，拉丝力大，玻片上干后呈羊齿状结晶，容易被精子穿透；使阴道粘膜上皮细胞成熟，增生，角化，糖原含量增加，经阴道杆菌分解成乳酸，故阴道分泌呈酸性，增强局部抗炎能力；使乳腺增生发育。在卵巢自身发育与卵子成熟过程中雌激素也是必需的。雌激素还能对下丘脑与垂体产生正负反馈作用，调节生殖功能。雌激素在下丘脑内代谢形成儿茶酚胺雌激素，促进下丘脑合成与释放GnRH，此外雌激素参与机体的代谢，如糖代谢、脂肪与蛋白代谢，可增强葡萄糖刺激胰岛素分泌，降低LDL，增高HDL，减少动脉硬化的发生；雌激素可影响钙、磷代谢，从而对骨质与成骨细胞有特殊的刺激作用，更年期后雌激素分泌不足，容易发生骨质疏松。雌激素能影响凝血机制，补充过多雌激素容易发生血栓。雌激素缺乏时影响皮肤代谢，使之干燥，失去弹性。

（2）孕激素：是含21个碳原子的甾体激素，是黄体主要分泌的一种性激素，从孕烯醇酮转变而成，合成步骤按Δ^4途径。孕激素在血中为孕酮，

能与血浆球蛋白和白蛋白结合。在肝脏中降解与灭活，孕二醇是孕酮的主要代谢产物，94%以上是以与葡萄糖醛酸和硫酸结合的形式从尿中排出。17α-羟孕酮的主要代谢产物是孕三醇，分泌规律与孕二醇相似，尿中孕三醇测定有助于诊断女性男性化和多毛症，当17，20裂解酶不足导致17α-羟孕酮积聚时，孕三醇排量增多。孕酮的生理作用可使雌激素作用下增殖的子宫粘膜呈分泌反应，有助于孕卵着床；可使子宫肌纤维松弛，兴奋性降低，减少子宫收缩。也使输卵管减慢收缩，宫颈粘液变稠，结晶消失，阴道粘膜上皮成熟指数降低，角化前细胞堆皱在一起；乳腺腺泡发育。孕酮与雌激素协同作用下对下丘脑，垂体产生负反馈作用。

(3) 雄激素：是含19个碳原子类固醇激素，最重要的有睾酮，去氢表雄酮，雄烯二酮，其中以睾酮作用最明显，女性的睾酮主要来自肾上腺，卵巢也分泌一部分，常是合成雌激素过程中的中间产物。睾酮80%在肝脏降解，在血循环中与特异的β球蛋白相结合，游离形式的睾酮较少，而游离睾酮才有代谢活性，睾酮也与葡萄醛酸或硫酸结合从尿中排出，其生理作用为对抗雌激素，雄激素过高时可见阴蒂肥大、多毛、音哑等男性化特征。

3. 卵巢的多肽激素　近年来加深了卵巢研究，认为卵巢功能除了受下丘脑、垂体与卵巢甾体激素的相互作用及反馈调节外，不能忽视它还分泌许多肽类的激素，后者通过旁分泌起自身调节作用，已证实卵巢颗粒细胞与卵泡液中存在一些多肽激素，可对邻近的细胞或自身细胞产生生物学效应，但其确切的生理作用尚不清除。

(1) 抑制素（Inhibin）：1985年从牛卵泡中纯化得到一种大分子复合物，有α、β两个亚基，分子量58kd，生理作用是有选择性地抑制FSH分泌，在卵泡发生、排卵、黄体形成中起局部调节作用。

(2) 激活素（Activin）：也已从卵泡中分离、纯化，牛的为单二聚体，猪的为Ba与Bb多二聚体，可使大鼠垂体释放FSH、促进窦腔期卵泡的最后成熟与防止细胞局部黄素化。

(3) 卵母细胞抑制素（OMI）：由颗粒细胞分泌，可抑制卵泡成熟，常出现在小卵泡（直径<5mm）中。

(4) 卵泡调节蛋白（FRP）：分子量16000d，由颗粒细胞分泌，可抑制卵泡对促性腺激素的反应，从而调节卵泡成熟。

(5) 苗勒抑制物质（MIS）：分子量14000d，也起源于颗粒细胞，可能与生殖器官发育有关。

(6) 松弛素（Relaxin）：分子量8000d，存在于黄体与蜕膜中，可使动物子宫变软，也可使耻骨联合韧带松弛，有利于分娩。

(7) 卵巢的生长因子：可影响卵巢的类固醇分泌，如上皮样生长因子（EGF），具有刺激颗粒细胞增生的能力，改变血中FSH、LH水平，参与卵泡的发生、成熟过程。成纤维细胞生长因子（FGF）可影响卵泡生长发育、诱导细胞黄素化及营养黄体细胞，抑制FSH分泌，调节LH受体及卵泡闭锁。胰岛素与胰岛素样因子（IGF-Ⅰ，Ⅱ）参与颗粒细胞的分化过程，增强FSH的影响，诱导孕酮、雌激素、cAMP的合成与分泌以及LH受体数量。转移生长因子β（TGF-β）具有扩大FSH依赖作用，加强FSH诱导的雌激素分泌，至于转移生长因子是否是性腺源的物质，目前尚不清楚。

4. 正常月经周期的调节与卵巢细胞的相互作用　正常月经周期从月经出血第一天开始至下次月经来潮的前一天计算，生育期的月经周期为28±3天，经期持续4±2天，经量约50ml，一般月经周期按排卵日划分两个时期，排卵前称卵泡期或增生期，排卵后称黄体期或分泌期。正常月经的周期性是由下丘脑、垂体、卵巢轴的调节所控制。当上个月经周期的黄体萎缩，雌、孕激素水平下降时，不再对下丘脑与垂体产生负反馈作用，下丘脑开始释放GnRH，垂体的FSH水平略升高，使卵泡又开始发育长大，LH与FSH分别作用于卵泡膜细胞与颗粒细胞可产生雌激素，LH可与卵泡膜细胞上的LH受体结合，使细胞内胆固醇转化成雄烯二酮与睾酮，它们通过细胞基底膜弥散入颗粒细胞，FSH与颗粒细胞上的FSH受体结合，促进芳香化酶的活力，将雄烯二酮与睾酮分别转化成雌酮与雌二醇，进入卵泡液与外周循环中，雌二醇的分泌增加可增加颗粒细胞的雌二醇受体并使其进一步增殖，当卵泡发育到卵泡后期时FSH与雌二醇一起诱发颗粒细胞上的LH受体。LH可通过这些受体在周期中期分泌少量孕酮，少量孕酮将扩大雌激素对垂体产生的正反馈作用使LH值迅速上升，LH峰后16～23小时即排卵，排卵后一瞬间雌激素水平下降，当黄体形成时颗粒细胞血管化，血浆LDL-胆固醇可被利用作为黄体合成孕酮的主要基质，黄体发育最佳时期在排卵后7～8天，雌、孕激素分泌量达到高峰，对垂体促性腺激素起负反馈，故FSH与LH处在低水平，月经来潮前，黄体萎缩，雌、孕激素分泌降低，对下丘脑、垂体的负反馈抑制减弱，FSH的分泌又开始对卵泡起刺激作用，新的周期又开始了。

总之，月经周期性出现是下丘脑、垂体接受卵巢分泌的雌激素与雌、孕激素产生的正反馈与负反馈作用而完成的，雌激素与孕激素的合成又是垂体二种促性腺激素(FSH, LH)作用于卵巢二种细胞颗粒与卵泡膜细胞而产生的，任何环节有缺陷即出现内分泌紊乱，月经失调甚至闭经。

二、卵巢功能性疾病

(一) 青春前期及青春期

1. **性早熟** 在8岁前乳腺发育与9岁前出现月经称性早熟，单有乳腺发育称 Thelarche，单有阴毛，腋毛出现称肾上腺分泌初升（Adrenarche）。前者由于瞬间雌激素增多，乳腺对雌激素反应敏感，后者由于肾上腺开始分泌雄激素而引起，凡是性征发育附合性腺性别与染色体性别者称同性性早熟，如性征发育与染色体性别不一致者即女孩男性化或男孩女性化称异性性早熟。

(1) 同性性早熟：首先须确定是否中枢性的真性性早熟。特发性性早熟占90%，常由于下丘脑-垂体轴提早成熟。另10%的真性性早熟由于某种脑部疾病包括肿瘤，大脑炎，脑膜炎，轻度脑积水，头颅外伤，神经纤维瘤所致。如果仅由于体内雌激素产生增多而出现女性化体征者称假性性早熟。因为下丘脑，垂体轴发育尚未成熟，故性早熟是由于卵巢分泌雌性激素的肿瘤，如颗粒细胞瘤，无性细胞瘤，少数的畸胎瘤，囊腺瘤和卵巢癌，罕见的肾上腺女性化肿瘤等引起的，这些肿瘤可以直接分泌雌激素，或分泌雄激素被腺外组织转化为雌激素。此外产妇在哺乳期服含雌激素的避孕药，使乳汁中含有雌激素，婴儿吸吮后可出现性早熟的假象，幼儿误食含雌激素的避孕药与经雌激素治疗的家禽的肉类也会出现乳腺长大，甚至阴道流血，其他假性性早熟的原因有：①Mc Cune-Albright 综合征（多发性骨性纤维性结构不良）。②原发性甲状腺功能减退。③Silver 综合征或先天性不对称伴身材矮小，女性化早熟。

(2) 异性性早熟：女孩中异性性早熟中最常见的是先天性肾上腺增生症或肾上腺雄激素分泌肿瘤。如果孕妇患有肾上腺或卵巢分泌过多雄激素的疾病时，或孕期曾服过含有合成的雄激素类药物，可导致胎儿男性化。胎儿肾上腺不正常分泌雄激素同样会造成生殖器男性化，以致性别模糊。

性早熟的检查：首先详细询问病史，体格检查包括乳房，外生殖器，肛门与腹部检查注意可否扪及肿块，腹部超声检查卵巢，肾上腺，血浆促性腺激素，雌激素，雄激素，甲状腺激素测定，雌激素高者应作骨龄测定，如怀疑神经系统疾病可作颅骨摄片，脑CT扫描。

性早熟的治疗：针对病因及早进行治疗，如果为误服含雌激素药物、食物引起的假性性早熟，停止服用后其症状可以自然消退。如果确诊为真性性早熟可用醋酸甲孕酮，100～200mg 肌肉注射，每2～4周一次或口服安宫黄体酮8～10mg 每日一次，抑制促性腺激素分泌、使雌激素合成减少，治疗延迟则由于雌激素的作用使骨骺提早愈合，使身高发育受到限制，即使治疗也难挽回。LHRH 类似物可抑制促性腺激素分泌，治疗性早熟，每天4～8mg/kg 体重注射。如诊断为先天性肾上腺增生症可用糖皮质激素治疗，如发现肿瘤可作手术摘除等治疗。

2. **性发育延迟** 典型的性发育延迟表现为第二性征发育欠佳或不发育，月经迟至16岁或更迟才来潮。如果第二性征发育良好，而未见月经来潮者应考虑先天性苗勒氏管发育畸形，约占0.02%，较常见的为处女膜无孔，阴道闭锁，如子宫发育尚可者，可发现有周期性腹痛或扪及盆腔肿块，由阴道积血所致，实质上为月经不能外流。苗勒氏管发育异常的特点①血促性腺激素与性激素水平正常，②有周期性腹痛，③有时盆腔内可扪及腹块。性发育延迟者只要苗勒氏管发育完善，通畅，仅由于促性腺激素反应延迟而卵巢功能低下卵泡不能发育者可用小剂量雌激素口服20～22天刺激子宫内膜增殖，提高垂体对下丘脑 GnRH 的敏感性，有可能使月经来潮，甚至仍有排卵功能。如果苗勒氏管发育不全，第二性征亦未发育，应当进行染色体核型分析。

3. **不同步的青春期发育** 常由于雄性激素不敏感而出现男性假两性畸形，为X连锁隐性疾病，尽管腹股沟内或腹腔内有睾丸，外表却无男性表现，个别人有乳房发育隆起，典型女性行为与女性外生殖器，但无子宫与卵巢，仅有较短的阴道盲端，无阴毛与腋毛。染色体为46XY，血睾酮水平相当于正常男性或较高于男性。这种性腺应当及早切除，以防以后发生癌变，切除后按其社会性别处置，女性给予雌激素治疗。

4. **异性青春期发育** 青春期发育时出现的第二性征有男性化表现，最典型的是多囊卵巢综合征，发育开始时即多毛，初潮后月经不规则或初潮延迟甚至闭经，血浆 LH 值升高者占80%，LH/FSH 之比值大于2，同时血中雄激素亦略升高。其次是先天性肾上腺增生症，常在发育前即可诊断，

如果缺陷程度较轻，外生殖器的变化较少，到发育时才表现男性化，严重多毛，乳房平坦，身材矮胖。另一种较少见的是混合性性腺发育异常，指的是不对称性性腺发育伴有生殖细胞肿瘤，或一侧为睾丸与未分化的纤维束样残留的性腺，或一侧无性腺，发育前或发育时外生殖器男性化，有些人乳房发育良好，其染色体核型分析为嵌合体，45，x/46，xy为最常见。如有Y染色体，应切除性腺，以后用雌激素替代治疗。

（二）生育期

1.**痛经** 为妇科常见的症状，在生育期妇女中占50%，可分为原发性与继发性痛经两种。原发性痛经发生在有排卵月经周期，子宫内膜组织释放前列腺素，行经时有强烈子宫平滑肌收缩，缺血，发生痉挛性疼痛，治疗可用前列腺素抑制剂，也可用口服避孕药抑制排卵。继发性痛经常由于病理性原因，为盆腔炎症，子宫内膜异位症。现发现腹部妇科手术中子宫内膜异位症占25%，在原因不明的不孕妇女作腹腔镜中发生率高达30%。可能属于自身免疫病，因血清中IgG，IgA与IgM均有不同程度升高，C_3、C_4含量降低。腹腔液中前列腺素PGF_2水平升高，与痛经程度密切相关；明显的体征为子宫骶骨韧带处有结节，卵巢有单侧或双侧巧克力囊肿。治疗方法根据疾病严重程度和对生育的要求确定。药物治疗有用炔诺酮的假孕疗法，丹那唑或内美通的假绝经疗法和GnRH-A的药物切除卵巢的治疗，停药后均有20%～30%的复发机会，妊娠率也有30%左右。中药活血、化瘀、软坚也有效果；经腹腔镜进行病灶电凝，激光气化，或行切除卵巢巧克力囊肿均可保留生育功能；只有症状严重药物治疗无效，复发多次或接近更年期，无生育要求或疑有子宫内膜异位病灶恶变时可行全子宫及双侧附件切除，恶变者术后腹腔内化疗以提高5年生存率。

2.**经前期紧张症** 这是一种身体与情绪复合的病症，出现在月经前，来潮后即消失，其症状可列出150余种，流行范围约25%～100%，其中严重者不超过10%，诊断本病须令患者每日记录症状，持续2～3个月。经前期紧张症的发病原因不清楚，多数在生育后继发于精神因素。社会压力如婚姻不和人际关系紧张等，有关发病的学说很多，如黄体期雌、孕激素比例的改变，内啡肽，单胺类神经递质与泌乳素活性改变，也可能是对内源性孕激素过敏或由于低血糖反应等因素所致。迄今尚无有效的治疗方法。轻症可每日坚持有氧操锻炼、少吃含叶黄素的饮料及盐、糖。在黄体期适当休息，减少紧张的工作。重症者可给前列腺素酶抑制物减轻头痛，或轻型镇静剂止痛药以改善失眠，焦虑症状；轻微利尿药消除水肿。也可服大剂量Vit B_6与使用孕酮阴道栓。症状严重者可考虑切除卵巢，大剂量的GnRH-A的抑制卵巢作用理论上也应有效。

3.**异常子宫出血** 生育期出现子宫异常出血首先考虑与妊娠有关的疾病如流产，异位妊娠，绒毛膜疾病，也要排除盆腔器质性病变如宫颈息肉，子宫内膜息肉，粘膜下肌瘤及盆器炎症。有些全身性疾病如特发性血小板减少症、甲状腺机能亢进或减退、Cnshing病、白血病和肾病也会出现不规则子宫出血。采用避孕措施时如放置宫内节育器，皮下埋植剂或错服，漏服避孕药都会引起不规则阴道流血；更年期妇女发生异常子宫出血应注意恶性肿瘤，如子宫内膜癌，宫颈癌与卵巢颗粒细胞瘤等。胎儿期接受过雌激素的少女有可能患阴道腺癌。功能性子宫出血（简称功血）是指非器质性疾病引起的疾病，主要由于内分泌失调造成月经周期不规则，经量过多，经期延长。一般可分有排卵与无排卵两大类，有排卵功血指黄体功能不健或萎缩不全使子宫内膜脱剥不全月经期延长达10余日。无排卵功血是由于卵泡发育障碍，不定期出现雌激素分泌波动造成子宫内膜脱落的“突破性出血”。青春期的下丘脑、垂体轴发育欠成熟，初潮后尚未建立有排卵月经，易发生无排卵功血又称青春期功血。生育期功血常发生在产后与流产，更年期功血常因卵巢功能开始衰退，不再按时排卵，由于缺乏孕激素、子宫内膜增殖不能转化成分泌期，过度增殖的内膜也会脱落不全，淋漓出血不止。

治疗功能性子宫出血按不同年龄分别采用止血，调整周期及促排卵的方法。青春期功血可用雌激素或孕激素止血，然后进行人工周期治疗。继而促进排卵功能建立正常月经周期，如须刮宫止血须先征得家长同意。生育期功血出血量多，流血时间长者宜用刮宫止血，取内膜组织行病理检查以后用雌、孕激素序贯法给药，调整周期3个月后，促排卵，使恢复正常月经周期。更年期功血刮宫是首选的方法，必须排除子宫内膜癌变，如组织切片为子宫内膜增生过长，可用炔诺酮或长效孕激素使内膜萎缩，治疗3个月后复查一次。治疗功血还应注意全身情况，贫血者可输血，流血时间长者需给抗炎治疗。

4.**闭经** 年满16岁未见月经来潮，无论有无第二性征发育均属原发性闭经，曾有月经来潮，以

后持续停经3个月以上者称继发性闭经。按疾病发生的主要部位可分四种。

（1）生殖道疾病：凡是因发育不良或疾病引起生殖管道不通，或不能出现子宫内膜组织脱落者发生的闭经。①苗勒氏管发育异常：常见的是副中肾发育不良，子宫幼稚型，子宫实体无宫腔，甚至无子宫，即使卵巢功能正常也无月经。又如生殖管道形成过程中发生障碍如处女膜无孔、阴道闭锁、横隔、斜隔与宫颈闭锁，即使卵巢功能正常，子宫内膜发生周期性脱落，经血仍不能排出。②子宫内膜组织损伤：如多次刮宫，感染形成粘连，有周期性腹痛而无月经称 Ashernman's syndrome。又如子宫内膜结核菌感染，干酪样坏死，月经由多变少，严重者即闭经。③宫颈炎经过电烙，冷冻，激光等治疗破坏子宫颈管粘膜较深形成疤痕，粘连，阻挡经血外流。

（2）卵巢疾病：常见的有性腺发育不全生殖细胞缺少及卵巢呈纤维条索，少见的有卵巢对促性腺激素不敏感。①染色体疾病，为脱纳综合征（Turners, syndrome），染色体核型为45，XO或嵌合型45，XO/46，XX、45，XO/46，XY，典型体征为矮身材、蹼颈、桶胸、肘外翻、多痣、发际低、第四趾骨短缺及第二性征发育差，还常伴心血管缺陷、血清雌激素水平低，用雌激素或雌孕激素联合治疗可以有撤药性阴道流血。部分患者染色体核型46，XX或46，XY，但缺乏合成雌激素能力，第二性征未发育，子宫小，身材修长，骨骺愈合延迟，也无月经，偶然有1～多次月经者治疗后可能怀孕。如有Y染色体应作预防性性腺切除，以免发生肿瘤。②卵巢早衰，于40岁前月经停止一年以上伴有雌激素水平低落，促性腺激素分泌亢进者称卵巢早衰，在月经稀发与继发闭经者中占10%～15%，在原发性闭经中占20%～25%，按病情可分无卵泡型与有卵泡型，前者卵泡被物理和化学疗法破坏或因腮腺炎并发卵巢炎而致。后者属自身免疫性卵巢功能衰竭，卵泡对促性腺激素不敏感及17α羟化酶缺乏所致，自身免疫病中最常见的是淋巴性甲状腺炎和Graves病青春期类风湿性关节炎，Addison's病，甲状腺功能低下等，当卵巢活组织检查时6%～15%有典型的原始及初级卵泡，周围有淋巴细胞浸润，免疫指标有抗甲状腺抗体，抗磷脂抗体和抗核抗体异常，血清中抗卵巢抗体阳性者占35%。用雌、孕激素治疗1%的患者可恢复月经甚至妊娠。另一类的卵泡对FSH有拮抗作用称"抗性卵巢综合征"（resistant ovarian synd rome），95%可找到卵巢封闭性抗体（ovarian blocking antibodies）IgGs，可能封闭FSH受体位点，如加用免疫抑制剂治疗，可能提高排卵率。

（3）垂体疾病：①低促性腺激素低性激素分泌是一种常见的垂体功能低下引起的无排卵与闭经，如席汉综合征（Sheehan's syndrome），发生在分娩时失血过多使垂体缺血、坏死，其严重程度与失血量多少，是否及时输血、补充血容量以及日后代谢功能恢复情况有关，常见的症状是产后体虚、苍白、无乳汁分泌，闭经，阴毛腋毛脱落，性器官萎缩，胃纳差，怕冷。严重者可表现为全垂体功能低下，除促性腺激素与雌激素水平低下外，ACTH、皮质醇、TSH、T_3、T_4等均呈低水平。②闭经溢乳综合征：由低促性腺激素低雌激素高泌乳素引起的闭经伴有溢乳，病因可能为产后、流产后或突发性的泌乳素升高，也有垂体肿瘤分泌大量泌乳素或垂体肿瘤压迫垂体柄阻碍了多巴胺对泌乳素的抑制作用而引起血PRL升高，FSH与LH低下，此外应激状态，胸壁疾病如带状疱疹与创伤，或刺激乳头，肾功能衰竭，异位内分泌肿瘤如支气管癌等都可发生闭经与溢乳，长期服抗忧郁药物或避孕药都有可能出现本症。停药后溢乳即消失，月经恢复正常，药物治疗可用溴隐亭-麦角类多巴胺激动剂，每日剂量5～10mg，分2～4次口服。长效制剂只需每28天注射一次。垂体肿瘤直径少于10mm者称微腺瘤，也可用药物治疗，如直径大于10mm的大腺瘤多采用手术治疗，手术加放疗或手术后加用药物治疗。如果由于甲状腺功能减退而使TRH上升，也有刺激PRL的作用，给甲状腺激素替代治疗即可见效。③高LH与高雄激素时也会造成闭经，常见的为多囊卵巢综合征（PCOS），双侧卵巢增大。内有多个2～7mm直径的卵泡，包膜厚无血管，偶然可见黄体与白体，在卵泡周围有卵泡膜细胞增生，典型的临床表现为不孕，闭经，多毛与肥胖。血浆中LH高，FSH正常或略低，有一定雌激素水平，其发病原因为原发的下丘脑垂体轴功能缺陷及卵巢、肾上腺对下丘脑、垂体的反馈失常所致。PCOS患者的雌激素来源除了由多个小卵泡分泌外，还可能来自肾上腺分泌雄激素转化而成。近年发现PCOS常伴有外周胰岛素抵抗和糖耐量异常，又高雄激素和高胰岛素不论在肥胖或不肥胖患者中均有正相关。故可发生闭经及黑棘皮症（acanthosis Nigricans）。PCOS的治疗目的在于纠正不育与多毛，对于不育可用诱导排卵的方法，如克罗米芬、hMG等，效果不佳者可先用GnRH-A抑制垂体分泌不正常的LH/FSH，然后再用促排卵方法。

卵巢楔切现已少用。治疗多毛可用复方雌、孕激素合剂抑制雄激素分泌与毛发生长，也可用糖皮质激素抑制肾上腺皮质功能，在欧洲常用抗雄激素药如醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate)，电灼可能留下疤痕，化学脱毛法很痛，剃毛反而促进毛发生长。

(4) 下丘脑疾病：当受到精神刺激、过度悲伤、环境改变、体育锻炼过度和芭蕾舞训练，可造成下丘脑分泌功能不足而使垂体功能低下，发生闭经，神经厌食症、体重明显下降，也可能造成闭经，Kallman's syndrome为低促性腺激素，性腺发育不良伴嗅觉丧失，由于下丘脑功能紊乱所致；此外如颅咽管瘤、神经胶质瘤、松果体瘤等压迫或破坏下丘脑组织，中枢神经系统外伤或照射后也会造成下丘脑性闭经。

闭经检查的程序：通过详细询问病史，体格检查，有部分患者如有遗传性疾病与发育不良或异常已能提供诊断依据，如系正常发育妇女闭经时首先应排除妊娠及与妊娠有关的疾病，然后估计雌激素水平，可用孕激素及雌激素撤药性流血试验，阴性时提示子宫对雌、孕激素不产生反应，疾病在生殖管道。如有撤药性流血表示卵巢合成分泌甾体激素有缺陷，应进一步区分是卵巢本身问题还是下丘脑、垂体功能不足，应测血FSH、LH，二者均升高时提示卵巢疾病与功能低下，再进一步考虑染色体核型分析或卵巢活检。如LH升高FSH正常或略低，LH/FSH≥2时结合临床考虑PCOS与高雄激素血症，如FSH、LH二者均低下，E_2也低下可作GnRH垂体兴奋试验，有反应者说明垂体功能尚佳，下丘脑疾病的可能性较大，如伴有溢乳者应测PRL与FSH，通过检查针对病因给予针对性治疗。

5. 不孕症　夫妇有正常性生活，未避孕二年未妊娠者称为不孕症，约占10%～15%，引起不孕的原因有男方因素，女方因素或男女双方因素，约各占1/3，女方原因中排卵障碍占30%，输卵管疾病与子宫内膜异位症占50%，宫颈因素占10%，原因不明的占10%，可能为免疫问题或黄体功能不佳；即使受精卵进入宫腔，缺乏可供着床的条件而自然消失。不孕夫妇检查步骤：男方作精液分析，女方作妇科检查，为了解卵巢是否有排卵，可嘱每日测基础体温、血激素测定，必要时作经前诊断性刮宫，为了解输卵管道是否畅通及宫腔，盆腔内情况可作子宫输卵管碘油造影，如提示宫腔内有粘连或子宫腔内有息肉、纵隔，可作腹腔镜分离粘连与宫腔镜下摘除息肉与纵隔；如夫妇检查均未发现异常，进一步作免疫指标检查与性交后试验；告之易孕期，指导性生活。如排卵功能障碍与黄体不健，可用克罗米芬。hMG-hCG或FSH-hCG或GnRH-hMG-hCG联合治疗诱导卵泡发育，也可克罗米芬与溴隐亭联合应用。上述治疗都必须在B超监督下观察卵泡的发育，当hMG-hCG联合应用时必须严密注意卵巢过度刺激综合征（OHSS）的发生，因为重复OHSS会发生电解质紊乱甚至丧命，在诱发卵泡发育过程中会发生卵泡未破裂黄素化（Luteinized unruptured follicle），则可在月经前一周或月经第3天即用GnRH-A连续注射150μg，目的是消除残留的卵泡后再用hMG。目前为了体外受精获取较多的卵子常用超促排卵法使较多卵泡成熟，经阴道在B超监护下抽取卵子，培养，再输入宫腔。如有性功能异常或宫颈免疫因素问题可行人工授精。如精子数较少可先处理后收集活动力较强的精子进行人工授精。

6. 妊娠时合并内科问题　妊娠期治疗同时存在的内科疾病应考虑胎儿，因为药物能通过胎盘影响胎儿，所以必须注意药物对胎儿的毒性问题，胎儿各脏器的发育时间不同，药物受累的程度各异，例如受精7天内受精卵尚在输卵管内运行，受药物的影响较少，受精8～15天内，孕卵已种植于宫腔内，组织在未分化阶段，毒性大的药物常使胚胎死亡而流产；受精15～55天为各系统与器官分化完成阶段，药物毒性可致畸形；神经系统最敏感期为孕15～30天，心血管系统为孕20～40天，眼为24～39天，四肢为24～26天，外生殖器为36～55天，孕3个月后，胎儿各器官已发育完善，此时药物可影响其功能，致畸可能性减少，药物作用也各有不同，如链霉素可致胎儿耳聋，四环素可妨碍钙盐进入软骨与骨骼，使牙釉质发育不全，抗癫痫药物有致畸作用，加服叶酸后可减少致畸率，抗甲状腺素药物可抑制胎儿甲状腺功能，抗血凝药如华法令在孕早期用时会产生骨、软骨发育不全，鼻、指(趾)发育不全，先天性心脏病，甚至听力障碍；肾上腺皮质激素可导致腭裂，唇裂；解热，镇痛药也会导致腭裂、唇裂与先天性心脏病，大量氯霉素会导致颗粒细胞减少，再生障碍性贫血，早孕期口服灭滴灵也有致畸报导。

7. 避孕　育龄妇女须要较长时期采用避孕措施，当前避孕方法有①工具避孕：如避孕套、避孕膜、阴道隔膜；②宫内节育器：有金属圆环，有T形，V形节育器，有含铜或含孕激素药物减少月经过多的问题；③自然避孕法：掌握排卵特点，避开易孕期或体外排精；④避孕药：口服制剂，针剂与

埋植剂多种。内含雌、孕激素或单纯孕激素，各种避孕措施都有其长处与短处，对妇女身体也有是否适应问题，故应采用综合措施，几种方法交替使用。甾体激素药物避孕已沿用数十年，对它长期应用的安全性工作已作大量研究，常用的低剂量的雌、孕激素合剂为每片口服药含乙炔雌二醇20～35μg，加炔诺酮类0.5～1mg，每日一次，对35岁以上的妇女若不吸烟，一般不会发生血压增高，发胖，出现糖尿病或隐性脂代谢紊乱等情况，从长期安全性研究中发现雌孕激素合剂可降低良性乳腺肿瘤的发生率，还有预防乳腺癌、子宫内膜癌与卵巢癌的作用，最近内科学年会报导口服避孕药对妇女健康的危险性很少，甚至不存在，研究中将150 000名护士历时12年随访后表明服药与未服药组中的死亡率并无差异。副反应也随着剂量的减少而降低，仅少数人在开始服药时有恶心，呕吐等，连续服药后胃肠道反应消失，有些人诉乳胀，腹胀，服药数月后也即好转，少数人会出现色素沉着、头晕、头痛、忧郁与性欲减退或亢进，月经量减少，痛经消失，月经周期规则的特点。

8. 围绝经期　围绝经期包括绝经前，绝经期与绝经后三个阶段，卵巢功能衰退，月经停止一年以上称绝经，现平均绝经年龄为50.1岁。绝经后的岁月几乎占妇女一生的1/3，此时由于卵巢功能衰退，卵泡不再发育，排卵，合成甾体激素的能力下降，促性腺激素分泌亢进，产生更年期综合征，表现有燥热、多汗、心悸、失眠、易激动、忧伤、易忘、骨关节酸痛以及低雄激素造成的阴道干燥与尿频等症状，长期雌激素分泌低下引起血中高密度脂蛋白（HDL）下降，低密度脂蛋白（LDL）上升而导致心血管疾病发生率骤增。骨质丢失与骨矿物质密度下降从40岁开始每年丢失1%，绝经期骨密度下降加速，造成骨质疏松症，容易发生脊柱、股骨颈与腕骨骨折。60岁以上股骨颈骨折的女性比男性高3倍。40岁前后行双侧卵巢切除者也有同样的症状与变化，50年代前已知给予雌激素可逆转更年期的症状，60～70年代已被不少人接受，开始对更年期、绝经后妇女采用激素替补疗法。国内用激素替补治疗的妇女的比例远比国外低，仅0.14%，其原因可能是我国妇女耐受性强，对缺乏雌激素的危害的认识不足，又怕服用激素药物会生癌，医护人员也很少推荐。国外有结合型雌激素（conjugated estrogen）0.625mg/d，每日一片，国内有维尼安（乙炔雌三醇环戊醚，又称尼尔雌醇）2～5mg/片，每月服一次的长效制剂均无胃肠道反应。荷兰的利维爱（Livial）每片2.5mg，内含雌、孕、雄激素，模拟正常卵巢功能，每日服一片，以及欧洲用皮贴雌激素或涂含雌激素凝胶每日一次，于第13天开始加服天然孕激素 utrogestan 100mg/片，连服12天，休息一周再重复使用。上述药物可以提高阴道粘膜上皮的成熟指数，抑制FSH与LH，调整情绪波动，增加桡骨骨矿物质含量，减轻血管硬化程度，使围绝经期妇女生活质量提高。绝经后出现雄激素水平升高的表现如阴道流血，应排除子宫内膜癌、宫颈癌。如盆腔检查或B超检查发现有肿块时，可能是卵巢肿瘤，常见的分泌雄激素肿瘤有颗粒细胞瘤，其他分泌甾体激素的卵巢肿瘤有卵泡膜细胞瘤，无性细胞瘤，畸胎瘤以及囊腺瘤。诊断明确后应手术治疗。

9. 卵巢肿瘤　卵巢肿瘤可出现卵巢功能异常，青春期与年轻妇女中发生较少，能分泌甾体激素的肿瘤又称功能性卵巢肿瘤，约占5%，但是非功能性肿瘤刺激附近间质细胞也可出现卵巢功能异常，大部分卵巢肿瘤没有症状故发现较迟。卵巢肿瘤按组织发生可分为①上皮样肿瘤；②性索间质肿瘤如颗粒细胞与卵泡膜细胞瘤，③脂肪或脂肪样肿瘤，④生殖细胞瘤，包括畸胎瘤，无性细胞瘤与绒毛膜细胞癌，⑤性母细胞瘤，⑥软组织瘤，⑦继发性肿瘤。分别可分泌雌激素、雄激素与绒毛膜促性腺激素。卵巢肿瘤必须与卵巢肿瘤样情况区别，如孕期的黄体瘤，产后可自然消失，卵巢间质细胞增生，也可有多毛症状，以及功能性卵泡或黄体囊肿，一般体积较小，直径小于5cm，若肿瘤质地比较硬，直径大于5cm，伴有闭经或阴道流血等症状，应引起注意，密切随访。年轻女孩患有甾体激素分泌肿瘤可引起隐性性早熟，绝经后妇女因肿瘤分泌雌激素而血中 E_2 上升，临床上也有雌激素偏高的体征，若肿瘤是分泌雄激素的也可能通过脂肪组织转化成雌激素。恶性肿瘤常伴有腹水，良性纤维瘤也可出现腹水。肿瘤发生扭转，出血与破裂时即有急性腹痛，处理常根据患者年龄，肿瘤性质确定，绝经后妇女扪到肿块应当切除，因为绝经后的卵巢应当已萎缩，肿块出现恶性可能性较大。

10. 实验室诊断　卵巢功能异常最突出的表现是激素的改变，包括卵巢分泌的甾体激素以及因反馈作用引起垂体促性腺激素改变；还有甲状腺、肾上腺功能改变也可影响卵巢的正常功能。实验室数据可为临床提供有价值的参考。

（1）垂体激素的测定：①促性腺激素（FSH与LH）：当FSH＞40U，雌激素低于卵泡期水平，

提示卵巢功能低下或衰退，此时LH略升高但低于FSH；若FSH与LH正常或低于正常，提示下丘脑或垂体功能不足；若LH升高，FSH正常或偏低，雌激素水平相当卵泡中期时，结合病史可考虑PCOS。若FSH、LH（尤其LH）及雌激素均升高，注意是否正值排卵前；②泌乳素（PRL）：为了避开初醒时脉冲波动与进食的影响，宜在10am与4pm采血待测，正常值低于30ng/ml，若>200ng/ml，疑有垂体肿瘤，其值在30～100ng/ml时可能由于应激刺激，药物与甲减所致。TSH疑有甲状腺功能异常时及轻度高泌乳素血症者测定。正常值2.2～8.0mU/L，若大于10mU/L诊断原发性甲状腺功能减退，低于正常为甲亢。④GnRH垂体兴奋试验：GnRH 50μg静脉推注，15′～30′后LH值比注射前LH值上升3～5倍为正常反应。

（2）性激素测定：①雌激素：正常月经周期排卵前雌激素分泌出现高峰，持续一天为第一峰，排卵时已下降，排卵后3～4天又开始缓慢上升形成第二个峰，峰值低于第一峰，持续一周左右。②孕酮：卵泡期常测不到，排卵前孕酮仅<3nmol/L，黄体形成分泌孕酮量增加，持续14天即下降，黄体萎缩，孕酮值间接反应排卵情况与黄体功能，但不能排除LuF（Luteinnized unruptured follicle 卵泡未破裂黄素化）。持续无排卵周期，孕酮极低，诊断黄体功能不健靠单次孕酮测定假阴性率很高。17α-羟孕酮由卵巢及肾上腺分泌，正常育龄妇女的滤泡期血中值为0.6～2.4nmol/L，黄体期达2.4～9.1nmol/L，先天性肾上腺增生，21羟化酶缺乏者大于9.1nmol/L，其代谢产物孕三醇从尿中排出，正常值<5.9μmol/24小时尿。③雄激素：正常睾酮为0.7～2.9nmol/L，PCOS时略有升高，若睾酮>6.9nmol/L，疑有卵巢或肾上腺男性化肿瘤，DHEAS95%来自肾上腺，仅5%来自卵巢，是反映肾上腺雄激素分泌的最佳指标，正常值1.3～11.2μmol/L，若大于18.2μmol/L提示肾上腺增生，肿瘤或卵巢的肾上腺样瘤。

（3）肾上腺皮质功能检查：血皮质醇在晨8时为91～599μmol/L，下午5时仅其1/2，库欣综合征缺乏节律性变化，24小时游离皮质醇从尿中排出量为55～221nmol/24小时或20～80μg/24小时尿。17羟类固醇（17OH）24小时尿中排出量为7.5～30μmol或2.7～13.4mg。

（4）甲状腺功能检查：甲状腺素（T_4）正常值为61～119nmol/L，小于50nmol/L提示甲状腺功能减退，大于142nmol/L为甲亢，游离T_4正常范围为4.6～9.8nmol/L，三碘甲状腺原氨酸（T_3）的正常值为1.2～3.2nmol/L，若>3.5nmol/L提示甲亢，但T_3低下不一定为甲减，可能由于营养不良，厌食等。

（5）妊娠诊断：当前有试剂与药盒供医院与家庭使用诊断妊娠，主要测血、尿中人绒毛膜促性腺激素（β-hCG），现用放射免疫法与酶标方法灵敏度高，排卵后受精10天即可测知，妊娠7～10天血浆βhCG>5.0mU/ml，妊娠30天>100mU/ml，妊娠40天>2000mU/ml，妊娠10周达高峰，βhCG值可达50～100IU/ml，妊娠14周下降至10～20IU/ml。滋养细胞层疾病的患者βhCG也可>100IU/ml，尿βhCG测定于妊娠35天即可显示阳性。

（陆湘云）

参考文献

1. Erickson GF. Follicular growth and development. In: Sciarra JJ (ed). Gyn. and Obstet. vol 4, Pheladelphia: Harper and Row. 1986, 1～21
2. Yen SSC. The human menstrual cycle, Reproductive Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Sunder company.
3. Marut E L, et al. Amenorrhea (Excluding hyperprolactinemia) Clin Obstet and Gynecol, 1993; 26:749
4. Mirjam M, et al. Evidence for existence of immunoglobulins that block ovarian granulosa cell growth in vitro. A putative role in resistant ovary syndrome? J clin Endocrinol Metab. 1991; 73:360
5. Nagamani M. et al. Specific binding site for insulin like growth factor 1 in the ovarian stroma of women with polycystic ovarian disease and stromal hyperthecosis. Am J Obstet Gynecol, 1990; 163; 1992～97
6. 吴效科、王成海、苏延华．多囊卵巢综合征的高胰岛素血症与神经肽．生殖医学杂志，1995；4（1）:16～19
7. Cohen I, et al. Premature ovarian failure: Update. Obstet Gynecol Surv, 1991; 46:156
8. Gary A Shangold, et al. The premenstrual syndrome: Theories of etiology with relevance to the therapeutic use of GnRH-agonist. Seminars in Reproductive Endocrinology, 1993, 11:172
9. Robert Lindsay, et al. The effect of sex steroid on the skeleton in premenopausal women. Am J Obstet and Gynecol, 1992, 166:1993～1996
10. Rogerio A Lobe, et al. The role of progestin in hormone replacement therapy. Am J Obstet and Gynecol, 1992, 166:1997～2004

第八章 多发性内分泌腺病

第一节 概 述

多发性内分泌腺病（multiple endocrine diseases）指在同一位病人出现两个或两个以上内分泌腺各自独立的病变和以自主性功能亢进或功能减退为表现的不同综合征。尽管病理及临床表现多样化，病因和发病机制仍然不清楚，但是它们之间确有一定的内在联系，筛选、诊断和处理方面亦有其特殊性，因此将其归纳为两大类：**多发性内分泌腺瘤病**（multiple endocrine neoplasia，MEN）和**多内分泌腺自身免疫综合征**（polyglandular autoimmune syndrome）。多发性内分泌腺病不同于下丘脑-垂体系器质性或功能性疾病因其促垂体激素（释放激素或抑制激素）或/和垂体前叶激素分泌异常而致多个靶腺和靶组织的病理生理状态改变，例如席汉综合征因垂体缺血性坏死致多个靶腺和靶组织萎缩并丧失其功能。

多发性内分泌腺病可有家族性分布，显然与遗传有关，为常染色体显性遗传。也有散发性病例，无阳性家族史，甚至有突变基因携带者终身并无临床表现，可能系常染色体隐性遗传，故而即使为散发性病者亦不能排除有疾病遗传的可能。因此，对其家族中无症状成员进行定期筛选十分重要，利用一般和包括分子遗传检测技术的特殊检查，可以早期发现高危患者并早期诊断本病，从而提高治愈率，减少病残和死亡率。

多发性内分泌腺瘤病（MEN）的病理变化可包括增生、腺瘤、乃至癌肿。临床表现根据肿瘤所在部位，瘤体大小和侵袭范围，以及肿瘤所产生的激素和生物学活性物质的性质而有各种异常表现。CT、MRI、超声等检查的应用可使本病的生前发现率明显提高。多发性内分泌腺功能减退综合征的病理学基础是自体免疫过程，致T淋巴细胞和体液免疫异常，破坏有关内分泌腺，使得激素分泌减少；自身抗体可以作为标志物，而未必参与病理发生过程，积极开展各种内分泌腺自身抗体的检测，有助于自身免疫性内分泌腺疾病的早期诊断和早期防治。虽然内分泌腺淋巴细胞浸润、腺细胞破坏、消失、腺细胞数量明显减少和纤维化等为自体免疫的基本病理变化，对诊断病因有帮助，临床上主要适用于甲状腺穿刺和活检，对深部的内分泌腺病理判断在生前未必需要。

对于MEN无论是Ⅰ型或Ⅱa型、Ⅱb型，手术切除肿瘤仍为治疗的第一选择，尽可能彻底切除原发肿瘤及其转移病灶，减少瘤体数量，减少激素和异常增多的生物活性物质，使症状缓解，提高生活质量。放射治疗和化学疗法可以辅助使用，提高治愈、好转率。多发性内分泌腺功能减退症有Ⅰ型和Ⅱ型之分，治疗原则以激素替代治疗为主。为了防止免疫过程中对腺体的进行性破坏，采用免疫调节剂、免疫抑制剂等可起一定的作用，但这些药物的严重不良反应和可能诱发医原性疾病往往阻碍其使用，因此目前仍处于研究阶段。

多发性内分泌腺病包括MEN和自身免疫性多发性内分泌腺功能减退综合征在我国虽已引起内分泌学界的注意并有零星报道，但是从分子遗传学角度进行亲一代亲二代的筛选研究尚处于初级阶段，在人口众多的我国应予一定重视。

第二节 多发性内分泌腺瘤病

多发性内分泌腺瘤病（MEN；multiple endocrine adenomatosis，MEA）是以多个内分泌腺功能亢进和肿瘤包括增生为特征的临床综合征。MEN可分为Ⅰ型（**Werner综合征**）、Ⅱa型（**Sipple综合征**）和Ⅱb型（**粘膜神经瘤综合征**）。但Ⅰ型与Ⅱ型也可交叉重叠，例如Ⅰ型的胰岛素瘤或垂体瘤（肢端肥大症）可与Ⅱ型的嗜铬细胞瘤在同一人体中出现。

一、多发性内分泌腺瘤病Ⅰ型

1954年Werner首先报道垂体前叶、甲状旁腺和胰岛发生多发性腺瘤的患者。MENⅠ型的基本缺陷为神经嵴组织的分化异常。在此基础上，尚可有肾上腺皮质肿瘤、类癌和脂肪瘤等合并存在。MENⅠ型在尸体解剖的发现率为0.25%。各年龄组均有发生，年龄40～50岁间占80%。

【病因学】

目前已明确多发性内分泌腺瘤病Ⅰ型（MEN Ⅰ型）的发病与位于11号染色体长臂（11q13）上的一个基因发生突变有关。这一基因的结构已弄清，含有10个外显子，编码一普遍表达的2.8kb的转录本，预示的含610个氨基酸的蛋白产物被命名为“多内分泌腺瘤素（menin）”，其功能尚不清楚，其性质属抑瘤基因。MENⅠ型的发生要求该位点两个等位基因均发生突变，患者通过遗传获得一发生突变的等位基因，而肿瘤部位的细胞通过体细胞突变缺失了另一个等位基因。抑瘤基因对细胞的生长、分化、死亡起重要的调控作用，两个等位基因均发生突变，遂使细胞的生长失控，导致肿瘤的发生。由上述的特点，MENⅠ型在遗传方式上属常染色体显性遗传，而在肿瘤的发生机制上却是隐性的，需两个等位基因均发生突变。

【临床表现】

MENⅠ型患者中半数以上可有2个内分泌腺腺瘤，20%患者有3个或3个以上的内分泌腺肿瘤，可伴或不伴有内分泌功能亢进。肿瘤发生率依次为甲状旁腺（90%～95%）、胰岛（30%～80%）、垂体前叶（20%～30%）。至于甲状腺功能亢进及肾上腺皮质腺瘤伴功能亢进者则更为少见。内分泌瘤与其功能增强并非同步发生，临床经过变化较大，一个腺体瘤及其功能增强与另一个腺体瘤的功能增强之间可相隔多年。

90%以上患者可有高钙血症，伴或不伴临床症状，如肾结石、纤维性囊性骨炎、溃疡病、低糖血症，多饮多尿，无力等。垂体瘤患者可因瘤细胞多源性而有前叶某一激素分泌过多及相应表现，如生长激素过多所致肢端肥大症，ACTH过多致库欣综合征，泌乳素过多而有阳萎不育、闭经溢乳综合征等；当肿瘤增大，压迫正常腺组织时可表现功能减退；压迫视神经及其交叉时可有视力减退、视野缺损。象垂体前叶一样，胰岛由多种细胞所组成，可分泌多种激素和生物胺，胰岛细胞瘤分泌过多胰岛素可致自发性低血糖症；分泌过多胰高血糖素而有高血糖、舌炎、贫血、腹泻、游走性坏死性皮肤红斑；分泌过多胃泌素而有高胃酸、严重和不典型消化性溃疡、穿孔、腹泻、甚至脂泻，构成所谓卓-艾综合征；若分泌过多血管活性肠肽（VIP）而有胰性霍乱；胰岛肿瘤还可分泌异位ACTH、生长抑素、前列腺素等等。胰多肽分泌过多并不产生临床症状。

【诊断和筛选】

MENⅠ型的最常见表现为甲状旁腺腺瘤伴功能亢进，测定血钙、磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺激素水平很重要。高血钙、低血磷、碱性磷酸酶增高和甲状旁腺激素增高均提示甲状旁腺功能亢进。对于胰岛瘤，除了一些特殊表现外，可测定血糖、血清胰岛素、胃泌素、胰高血糖素、肠血管活性肽、胰多肽等。探测功能性垂体瘤及其临床表现，可测定垂体前叶所分泌的各种激素。对于内分泌腺肿瘤的定位可采用X线摄片、CT扫描、MRI、血管造影等。

MENⅠ型的发病可从儿童时期直到老年期，对其亲一、二代家族成员应定期进行上述有关检查，做到医生与病员密切配合。便于早期明确诊断。

【治疗】

无症状性高钙血症患者一般不需要手术切除甲状旁腺，但应随访并核实有无症状及并发症，采取及时处理。一旦出现临床症状，可行甲状旁腺全切除并将一个甲状旁腺切成片块，埋藏于前臂肌内，高钙血症复发时可将埋入的甲状旁腺去除，随后长期给予双羟维生素D。功能性垂体瘤依次为泌乳素瘤、生长激素瘤、ACTH瘤，尚有无功能性垂体瘤，可根据情况给予药物（溴隐亭，奥曲肽）、手术和/或放射治疗。因胃泌素过多所致卓-艾综合征，可给予H_2受体阻滞剂如西咪替丁、雷尼替丁，胃壁细胞H^+/K^+-ATP酶抑制剂奥美拉唑（Omeprazole），或全胃切除。胃泌素瘤未转移者应予切除，但实际上诊断明确时往往已有多数胰外转移，非手术所能切除，可改用化疗如5氟脲嘧啶、链脲佐菌素、八肽生长抑素（Octreotide）、γ干扰素等。胰岛素瘤宜作手术治疗，药物二氮嗪未必有效。胰高糖素瘤常发生胰尾部，宜手术切除，已有转移者可用八肽生长抑素、链脲佐菌素；类似治疗适用于VIP瘤、类癌。

二、多发性内分泌腺瘤病$Ⅱ_a$型

MEN$Ⅱ_a$型的主要病变为甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤和甲状旁腺增生或腺瘤，其中最突出的是甲状腺髓样癌，它起源于甲状腺滤泡旁C细胞，合成和分泌降钙素。甲状腺髓样癌为多灶性多克隆增生，分泌过多降钙素并可作为此癌瘤的标志，血清降钙素水平的基础值及钙和五肽胃泌素兴奋试验后降钙素值明显增高均提示有C细胞增生。

【病因学】

MENⅡ型（A及B）和家族性甲状腺髓样癌

(FMTC) 的发病均与原癌基因 RET 的突变与激活有关。RET 原癌基因编码一种酪氨酸激酶受体，后者在多种源起于神经脊的组织中表达，如中枢和周围神经系统以及神经内分泌组织。RET 酪氨酸激酶为一穿膜蛋白，其细胞膜内侧面有一磷酸化位点，而胞外部分紧邻名为胶质细胞系来源的促神经生长因子受体 (GDNFR-α) 的蛋白，正常情况下，当 GDNF 同 GDNFR-α 相互作用时，GDNFR-α 同 RET 酪氨酸蛋白激酶形成二聚体，这一改变即可引起后者胞内部分酪氨酸残基磷酸化，并激活酪氨酸激酶途径。

目前已知 MEN Ⅱ$_a$ 的突变均位于 RET 原癌基因第 10 号和 11 号外显子编码的半胱氨酸丰富的胞外区域。这些突变使胞外的一个保守的半胱氨酸突变为其它氨基酸而引起受体的二聚化，并引起其胞内部分酪氨酸残基自身磷酸化，从而激活酪氨酸激酶途径，此外还有一些其它部分的突变在不引起受体二聚化的情况下，亦能引起受体自身磷酸化，进而激活酪氨酸激酶途径。MEN Ⅱ$_b$ 的点突变位于第 15 号外显子，使蛋氨酸变为苏氨酸。

【临床表现】

甲状腺髓样癌为圆形肿块，位于甲状腺 C 细胞最多的部位，可为双侧性和多灶性。其转移可直接或通过淋巴管而达颈和上纵隔，亦可通过血液转移到肝、骨和肺部。原发灶及转移灶可钙化而在 X 线片显示。甲状腺髓样癌可分泌一些激素和生物学活性物质，如 POMC、ACTH、TRH、泌乳素、VIP、多巴胺、组胺、5 羟色胺、前列腺素等，因而有腹泻、柯兴综合征、皮肤淀粉样病变等。嗜铬细胞瘤（高血压、头痛、心律紊乱、卒中、血尿儿茶酚胺增多等）见于半数患者，而甲状旁腺功能亢进（高钙血症、肾结石等）则见于 1/4 病人。偶见脑膜瘤、神经胶质瘤。

【实验室检查】

要确诊甲状腺髓样癌应具备血清降钙素值（基础和兴奋试验后水平）明显升高、肿瘤组织病理检查符合，尤其降钙素免疫染色和淀粉样特殊染色阳性者，可与未分化的甲状腺癌相区别。血浆甲状旁腺激素，尿儿茶酚胺测定，血管造影，CT，ECT 扫描等有助于发现肿瘤并作定位判断。用分子生物学技术可帮助明确 MEN Ⅱ 型 RET 原癌基因的突变。

【治疗】

基于甲状腺髓样癌病变的多源性、双侧性，具有恶性经过，可有甲状腺内转移，因此对血浆降钙素水平增高者，需要做甲状腺全切除手术。术后应随访并定期查降钙素，有无复发。若血浆降钙素水平仍然增高，应考虑有残余病变、局部浸润或远处转移，可进行颈和上胸部纵隔 CT 扫描、放射性核素^{99m}锝-二巯基丁二酸扫描骨和软组织以了解有无癌浸润和转移。若血浆降钙素值和癌胚抗原滴度增加，可探查纵隔并尽量切除可疑病变，颈部也可作超根治手术。手术仍为甲状腺髓样癌的第一线治疗。放射治疗适用于有局部症状或进行性病变已无法手术者，例如严重压迫气管食管可手术减压并照射治疗。化学治疗（阿霉素和顺铂）仅适用于其他治疗均失败后，对甲状腺髓样癌一般疗效较差。

即使原先甲状腺髓样癌已根治，患者仍需继续定期随访，每年检查血压、尿儿茶酚胺，必要时作^{131}碘-间碘苄胍、CT 扫描，便于较早发现嗜铬细胞瘤，并按原则进行手术和药物治疗。恶性嗜铬细胞瘤亦可采用^{131}碘-间碘苄胍进行内照射，以缓解临床症状。

【预后】

根据 10 年生存率：若甲状腺髓样癌位于甲状腺内者，其生存率为 90%；侵及淋巴结者为 70%；侵及淋巴结和软组织者为 60%；远处转移者仅 20%。若肿瘤发展迅速，应联合使用手术、放疗和化疗。若血清降钙素下降而癌胚抗原不断升高，提示肿瘤分化极差，预后也差。

三、多发性内分泌腺瘤病Ⅱ$_b$型

多发性内分泌腺瘤病（MEN Ⅱ$_b$型）具有甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤和多发性粘膜神经瘤，又称粘膜神经瘤综合征。它与 MEN Ⅱ$_a$型的不同点为①没有甲状旁腺增生或肿瘤，没有甲状旁腺功能亢进；②伴有躯体和组织发育异常，例如肌肉骨骼发育异常，呈现马凡体型、弓形足、漏斗胸、肌张力减退，近端肌软弱；③唇、颊粘膜、舌部神经瘤，肠道节神经瘤病、皮肤神经纤维瘤、角膜神经增厚；④肿瘤发生于较年轻者，平均寿限（30 岁）明显低于Ⅱ$_a$型患者（60 岁），结婚和生育率低；⑤家族中受累者少于半数，常为孤立性新突变，为散发性病例。

【临床表现】

MEN Ⅱ$_b$型患者除上述的一些面部和躯体肌肉神经病变外，患者可有生长障碍，便秘与腹泻显然与胃肠道的节神经瘤增多，神经运动功能失常有关系。MEN Ⅱ$_b$型患者具有甲状腺髓样癌和嗜铬

细胞瘤的有关临床表现。需要结合生化资料、激素测定、病变定位及病理结果才能明确诊断。在孩童中出现粘膜神经瘤时，应考虑有甲状腺髓样癌存在的可能，测定甲状腺内C细胞的功能，如五肽胃泌素兴奋试验有助于本病的诊断，但确诊主要依靠手术切除肿瘤并作出病理诊断。

【治疗】

主要针对甲状腺髓样癌和嗜铬细胞瘤，采用手术先切除嗜铬细胞瘤，然后再切除整个甲状腺及局部颈淋巴结。定位甲状腺髓样癌可用铊（thallium）扫描，静脉导管取血测降钙素水平也能发现肿瘤转移部位。至于嗜铬细胞瘤可采用CT、MRI及^{131}碘-间碘苄胍扫描等。既有利于原发病变的处理，也可帮助判断转移病灶的部位和范围，提出最佳治疗方案。

【MEN Ⅱ型的家族筛选】

MEN Ⅱ型病人最突出之点为甲状腺髓样癌，而髓样癌来自C细胞，C细胞分泌降钙素。因此，测定基础血清降钙素和五肽胃泌素刺激后血清降钙素水平，可判断有无C细胞活动过度和甲状腺髓样癌的存在。方法为每公斤体重静脉注射五肽胃泌素0.5微克，注射前、注射后2分钟、5分钟、10分钟取血标本测定降钙素水平。血清降钙素正常值为0.15～3pmol/L或0.5～10pg/ml；若基础和刺激后的血清降钙素值明显超过正常，应考虑本病。导致血清降钙素增高的原因有甲状腺髓样癌、C细胞增生、妊娠、避孕药、慢性肝病、肾功能衰竭、肺癌、肝癌、嗜铬细胞瘤、胰岛细胞瘤、白血病等。筛选对象应为患有MEN $Ⅱ_a$型病人的亲一代家族成员、家族性甲状腺髓样癌的家庭成员。筛选的理由是单独根据家族病史往往低估真正的发病率，MEN $Ⅱ_a$型患者在年龄达70岁时仅有60%出现临床症状。家族性甲状腺髓样癌与散发性甲状腺髓样癌两者有时难以区分，后者有可能为本病的家族型，筛选并鉴定RET原癌基因的突变有重要的价值。五肽胃泌素兴奋试验可使90%以上的患者在25岁以前即可明确诊断，从而提高了甲状腺C细胞增生症病例的检出率，降低甲状腺髓样癌的转移病变的发生率。MEN $Ⅱ_a$型的基因标志物预测疾病的可靠性可达90%～98%，若与五肽胃泌素兴奋试验联合应用，可以更好地确定MEN $Ⅱ_a$型基因携带状态。前瞻性筛选和早期甲状腺切除可使血清降钙素水平恢复正常，甚至不能测及，因而可被推荐。

四、多发性内分泌腺瘤病混合型

一些遗传性MEN既不符合MEN Ⅰ型，也不符合MEN Ⅱ型；在同一病人兼有Ⅰ型和Ⅱ型的成分。发病机理和分子遗传学基础不明。此类混合型病例可表现为如下综合征：类癌合并MEN Ⅰ型或Ⅱ型；垂体瘤、肾上腺髓质瘤、伴或不伴甲状旁腺功能亢进；MEN Ⅱ型伴胃泌素瘤；MEN $Ⅱ_b$型合并结肠腺瘤样息肉；MEN $Ⅱ_a$型伴泌乳素瘤。

第三节　多发性内分泌腺自身免疫综合征

1926年Schmidt报道2例患者死于肾上腺皮质功能不全，解剖发现有两个内分泌腺（肾上腺皮质和甲状腺）损毁并有淋巴细胞浸润，而肾上腺髓质正常。由此发现了同一患者中可有2个或2个以上内分泌腺发生功能减退和腺体破坏。后人称之为Schmidt综合征、多发性内分泌腺功能减退综合征、器官特异性自身免疫病等。该综合征除内分泌腺淋巴细胞浸润破坏外，尚可合并非内分泌腺的自身免疫病，如恶性贫血、重症肌无力、秃发、白斑、乳糜泻等。多发性内分泌腺综合征以功能减退为主，

表16-8-1　多内分泌腺自身免疫综合征比较

	Ⅱ型	Ⅰ型
肾上腺功能低减	常见	常见
甲状腺功能低减	常见	罕见
胰岛素依赖型糖尿病	常见	罕见
甲状旁腺功能低减	罕见	常见
性腺功能低减	较少见	较少见
垂体功能低减	罕见	罕见
内分泌组织和胃壁细胞抗体	常出现	常出现
性别	女性为多	女比男为4:1
遗传	与HLA有关	与HLA无关
	常染色体显性遗传	常染色体隐性遗传
起病时间	成年期	儿童期
	无念珠菌感染	先有皮肤粘膜念珠菌感染
其他自身免疫病	恶性贫血，甲亢，乳糜泻，秃发，白斑，重症肌无力	恶性贫血，吸收不良，秃发，白斑，高丙球蛋白血症，免疫球蛋白A缺乏慢性活动性肝炎，增生性小球性肾炎

偶也有功能亢进与功能减退合并存在，且与自身免疫有关，故称为多内分泌腺自身免疫综合征（polyglandular autoimmune syndrome），有Ⅰ型及Ⅱ型之分。Ⅰ型与Ⅱ型的比较见表（16-8-1）。

一、多内分泌腺自身免疫综合征Ⅱ型

Ⅱ型又称为Schmidt综合征，常见的有肾上腺皮质功能低减、甲状腺功能低减和胰岛素依赖型糖尿病，而性腺功能低减者较少见。至于甲状旁腺功能低减和垂体前叶功能低减者则属罕见。一腺体功能减退与另一腺体功能减退的出现并非同步，两者临床症状出现的时间可相隔长达17年之久。

【病原学】

自身免疫性内分泌腺疾病的特点之一为患者血液里存有针对内分泌腺组织和胃壁细胞的自身抗体，而且这些自身抗体可在临床症状出现之前即已呈现。自身抗体为"特异性"内分泌腺疾病和功能低减的标记，反映内分泌腺组织退变损伤而释放抗原，刺激机体促发自身免疫反应。自身免疫性疾病以女性为主，与HLA单倍型如HLA-B_8及HLA-DR_3某些等位基因频率增高有关。特发性肾上腺功能低减症患者可有HLA-DR_3/DR_4。易感基因的存在为免疫性疾病发生的基础。人的T淋巴细胞亚群可与表达HLAⅡ类或Ⅰ类分子的抗原提呈细胞和靶细胞相作用，例如CD_4（+）T细胞（辅助细胞）可与表达HLA-Ⅱ类分子的抗原提呈细胞起作用，而CD_8（+）T细胞（细胞毒性T细胞）则可与表达HLA Ⅰ类分子的靶细胞相作用。位于抗原提呈细胞表面的Ⅱ类分子可与肽类物质结合而决定其对已知抗原的免疫反应。抗原可在T淋巴细胞受体裂隙中结合，除抗原提呈对T细胞有严重影响外，于胸腺水平有Ⅱ类分子的表达而导致带有T细胞受体的整个T细胞亚群的丧失。T细胞亚群的缺失可引起自身免疫反应的发生。靶细胞膜上这种抗原的表达可使自身免疫反应持续进行。HLA区的遗传性可成为自身免疫性多发性内分泌腺功能低减的发病机制。

本病为常染色体显性遗传，以女性受累为多。

【临床表现】

同相应的非遗传性内分泌腺功能减退症，而与垂体前叶功能减退症并无关联。

【诊断】

除具有相应的内分泌腺功能减退的临床表现外，要通过激素水平测定及其对代谢的影响判断肾上腺、甲状腺、胰岛等的功能。在明确内分泌腺功能减退的基础上，进一步推测其病因和病理。

【治疗】

多内分泌腺自身免疫综合征的治疗原则是替代治疗，对于肾上腺和甲状腺功能减退宜同时给予皮质激素和甲状腺素。单给甲状腺素可促发肾上腺危象，而单给皮质激素可加重粘液性水肿。至于免疫抑制疗法尚难以在临床使用，显然与免疫抑制剂如环孢素、硫唑嘌呤、环磷酰胺等药物的毒副作用多有关，故可不用。

二、多内分泌腺自身免疫综合征Ⅰ型

Ⅰ型伴有皮肤粘膜念珠菌感染，又称为念珠菌病-内分泌病综合征（candidiasis-endocrinopathy syndrome）。起病于婴儿或童年，有广泛的皮肤粘膜念珠菌感染。常发生在同胞兄弟姐妹中，女多于男约4倍。本病内分泌系统表现以肾上腺皮质功能低减和甲状旁腺功能低减为常见，而罕见有甲状腺功能低减和胰岛素依赖型糖尿病，故不同于Ⅱ型。可有内分泌腺组织和胃壁细胞自身抗体，尤其伴有恶性贫血者，血中可查及壁细胞抗体。皮肤粘膜念珠菌感染可伴有高丙球蛋白血症，而缺乏免疫球蛋白A，患者对白色念珠菌无变应性（anergy），应用酮康唑可抑制念珠菌生长，但停药后常复发。然而患者并没有全身性弥漫性念珠菌感染，也未从内分泌腺受累组织中分离到白色念珠菌。

Ⅰ型通常为常染色体隐性遗传，与HLA无关，未见HLA-DR_3及HLA-DR_4频率增多。

Ⅰ型患者尚可有吸收不良、秃发、白斑、慢性活动性肝炎、增生性肾小球肾炎、性腺功能减低症等自身免疫性疾病。

可采用免疫调节剂或免疫抑制剂对这类自身免疫性疾病进行治疗，但效果不肯定，且有副作用。早期识别自身免疫性疾病如甲状腺功能减低、肾上腺皮质功能减低、性腺功能减低等，并采取积极的替代治疗，可减少患者的病残率和死亡率。

（陈家伟）

参考文献

1. Loeb JN. Polyglandular disorders. In: Wyngaarden JD, Smith LH, Bennett JC. Cecil's Textbook of Medicine. 19th Edition. London: WB. Saunders Comp. 1992, 1386～1389

2. Gagel RF. Multiple endocrine neoplasia. In: Wilson JD, Foster DW. Williams Textbook of Endocrinology. 8th Edition. London: WB Saunders Comp. 1992, 1537~1553

3. Eisenbarth GS, Jackson RA. The immunoendocrinopathy syndromes. In: Wilson JD, Foster DW. Williams Textbook of Endoorinology. 8th Edition. London: WB Saunders Comp. 1992, 1555~1566

4. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type I. In: Gross man A. Clinical Endocrinology. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1992, 597~607

5. Ponder BAJ. Multiple endocrine neoplasia type Ⅱ and medullary carcinoma of the thyroid. In: Grossman A. Clinical Endocrinology. Oxford: Black Scientific Publications. 1992, 608~620

6. Chandrasekharappa SC, Guni SC Manickam P. et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type Ⅰ. Science 1997, 276:404

7. Donis-Keller H, Shenshen D, Chi D, et al. Mutations in the RET protooncogen are associated with MEN 2 A and FMTC. Human Mol Genet, 1993, 2:851

第九章 异位激素综合征

第一节 异位激素综合征概论

50多年前人们已认识到某些非内分泌器官或组织的肿瘤能分泌激素或激素样物质，并构成一特定的内分泌症候群。1969年Liddle等把这种症候群命名为“异位激素综合征”（ectopic hormonal syndromes）。并首先用于分泌促肾上腺皮质激素（ACTH）肿瘤，称之异位ACTH综合征。随着医学基础理论和激素检测水平的不断提高，以及临床经验的逐步积累，现在人们已发现了绝大部分的异位激素综合征，但迄今为止尚无异位促甲状腺激素释放激素（TRH）和促性腺激素释放激素（LHRH）的报告。此外，有些肿瘤可产生一些非激素性物质如甲胎球蛋白（α-FP），癌胚抗原（CEA），β_2微球蛋白，而成为肿瘤的标志物。

一、异位激素的种类和肿瘤的类型

激素可分四类，即类固醇，氨基酸衍生物，脂肪酸衍生物，肽类和蛋白质。肿瘤异位分泌的激素除雌酮和雌二醇外，均为肽和蛋白质激素。有的肿瘤能把类固醇前体物质代谢为有活性的类固醇激素，如肝细胞瘤能把去氢异雄酮代谢为雌酮和雌二醇。来自肾上腺，睾丸，卵巢或甲状腺的恶性肿瘤常具有合成和分泌类固醇激素或甲状腺激素的能力，但至今未发现非内分泌癌瘤能合成类固醇激素或甲状腺激素。

大多数异位激素综合征分泌的物质其实不是内分泌腺分泌的天然激素，而是激素的前体物质（如POMC），激素亚单位（如hCG的α或β亚单位），或激素片断（生长激素释放激素的片断），其生物活性弱或无生物活性，不产生激素过多的临床表现，但它们与天然激素免疫学上有交叉反应，可用放射免疫等方法测出。

许多种类的肿瘤均具有分泌异位激素的潜能。临床上最常见的是小细胞肺癌，类癌和胰腺胰岛素瘤。类癌一般发生于肺或胃肠道。肺部类癌大多发生于支气管内，生长缓慢，不易被发现。支气管类癌与小细胞肺癌能产生相同的异位激素（如ACTH）。这两种类型的肿瘤可能起源于同一种细胞，电镜下观察到该细胞含有肽的颗粒，有人称之为肺的神经内分泌细胞。一种肿瘤也可产生多种激素，如甲状腺髓样癌或小细胞肺癌能产生ACTH，降钙素，生长激素释放抑制激素。

二、异位激素分泌的机制

曾提出多种机理解释异位激素的分泌。现多数认为可能是致癌基因选择性表达和激活而致异位激素产生。肿瘤患者可能由于偶然性基因突变，导致DNA序列发生改变，生成异常的基因产物。此点从异位激素绝大部分为肽和蛋白质类得到支持。在细胞代谢轻度紊乱时即可产生异位肽或蛋白质激素，例如，作为诱发或增强基因转录作用的致癌基因可能与肽激素的基因编码表达增强有关联。相反，类固醇，甲状腺激素或脂肪酸衍生物激素的合成过程中需要多种酶参与，而且还涉及到多种其它因素，因此，很少出现这些种类激素的异位分泌。

三、异位激素分泌综合征的诊断

异位激素分泌综合征好发于中老年患者，这与肿瘤的患病率相似。异位激素分泌过多的症候群可出现在肿瘤早期，即以异位激素综合征为首发症状，或出现在诊断肿瘤之后。目前，其诊断标准有8条。

1. 肿瘤患者出现激素过多的症候群，或者血浆或尿中激素及代谢产物异常增高，而这种肿瘤起源于正常情况下不产生该类激素的组织。

2. 肿瘤经手术，化疗或放疗后治愈或完全缓解后，激素过多的症候群表现消退，血尿生化异常消失。

3. 肿瘤组织中证实含有激素，其含量高于邻近组织。

4. 无其它可能引起激素分泌过多的原因。

5. 体外试验证实取自肿瘤组织的细胞经培养后能合成和/或分泌激素。

6. 肿瘤组织的供给动脉血与输出静脉血比较，后者的激素浓度显著增高。

7. 血和/或尿中异常增高的激素及代谢产物水平不能被正常激素抑制或兴奋。

8. 分子杂交证明肿瘤组织具有激素特异性mRNA。

四、异位激素分泌综合征的治疗

异位激素综合征的治疗方法有：①手术。完全切除肿瘤是最有效的治疗，术后激素过多的症状消失。②药物抑制激素释放。肿瘤无法切除或已发生远处转移，可用药物抑制激素的释放，如长效生长抑素类似物 Sandostatin 可以有效地抑制舒血管肠肽（VIP）和生长激素释放激素的分泌。③药物阻断激素的合成。如酮康唑，氨基导眠能和氯苯二氯乙烷（mitotane）阻断肾上腺皮质激素的合成。④手术切除靶组织。药物无效或一时找不到肿瘤病灶，如异位 ACTH 综合征患者切除双侧肾上腺。⑤化疗。针对肿瘤类型进行化疗，如小细胞肺癌，化疗后短期效果较好。

第二节　异位激素综合征各论

一、异位 ACTH

异位 ACTH 综合征指的是非垂体 ACTH 肿瘤分泌 ACTH 样物质，刺激肾上腺而引起的皮质醇增多症，约占全部 Cushing 综合征的 10%～15%。早在 1928 年就首次认识到 Cushing 综合征与某些肿瘤有关，现在已是发现最多，认识最深的一种异位激素综合征，在 60 年代，Liddle 等描述了 88 例与癌肿有关的 Cushing 综合征，在肿瘤的原发部位和转移灶测出大量有生物活性的 ACTH。此后已报道了数百例这样的患者。

【病因】

绝大多数异位 ACTH 综合征是由恶性肿瘤引起的，其中肺癌最为常见，约占 50%，主要细胞类型为小细胞肺癌。胸腺癌和胰腺癌也较常见，各占 10%左右，来自各种组织的类癌也为常见病因。还有其它多种肿瘤可引起异位 ACTH 综合征（见表 16-9-1）。大多数肿瘤分泌 ACTH 或源自鸦片-促黑素-促皮质素原（proopiomelanocortin，POMC）的异位多肽。POMC 是一个 31kd 糖蛋白分子前体，含有促脂素（lipotropin）、促黑素细胞激素（MSH）、内啡肽、脑啡肽和ACTH，在酶促作用下

表 16-9-1　产生异位激素的肿瘤

异位激素种类	产生异位激素的肿瘤
促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）	肺癌（小细胞，鳞癌），类癌，下丘脑神经节细胞瘤，甲状腺髓样癌，前列腺癌
ACTH（包括β促脂素，内啡肽，脑啡肽，促黑色素细胞激素）	肺癌（小细胞），支气管腺癌或类癌，胸腺癌，胰腺类癌或β细胞瘤，嗜铬细胞瘤，神经节细胞瘤，副神经节细胞瘤，甲状腺乳头状癌，甲状腺髓样癌，卵巢癌，前列腺癌，乳腺癌，肾癌，腮腺癌，睾丸癌，胃癌，结肠癌，胆囊癌，食道癌，阑尾癌等
生长激素（GH）	肺癌，卵巢癌，类癌、胰岛素瘤
生长激素释放激素（GHRH）	支气管类癌，肺癌（小细胞），胰岛素瘤，肾上腺皮质腺瘤，神经纤维瘤，子宫内膜癌，嗜铬细胞瘤，垂体神经节细胞瘤
生长抑素(SS)	肺癌，类癌，嗜铬细胞瘤
生长介素	间质肿瘤，肝癌，肾上腺皮质癌，胰腺癌，胆管癌，肺癌，卵巢癌，神经母细胞瘤，肾母细胞瘤
LH、FSH	绒癌，葡萄胎，肺癌，畸胎瘤，肝母细胞瘤，恶性黑色素细胞瘤
TSH	肺癌，绒癌，葡萄胎，睾丸畸胎瘤，胃癌，结肠癌，胰腺癌
PRL	肺癌，肾癌，生殖母细胞瘤，舌癌
hCG（包括α或β亚单位）	肺癌，胃癌，类癌，胰腺癌，肝癌，卵巢癌，睾丸癌，肾上腺皮质癌，乳腺癌，黑色素瘤
胎盘泌乳素	肺癌（小细胞），恶性淋巴瘤，嗜铬细胞瘤，肝癌
ADH	肺癌（小细胞，腺癌，鳞癌，间变癌），胸腺癌，前列腺癌，肾上腺皮质癌，霍奇金病，结肠癌，胰腺癌，十二指肠癌，松果体瘤，小脑血管母细胞瘤，纵隔网状细胞肉瘤
降钙素	类癌，肺癌（小细胞），乳腺癌，结肠癌，胰腺癌，胃癌
PTH	肺癌，肾癌，卵巢癌，乳腺癌，子宫癌，膀胱癌，胰腺癌，结肠癌，前列腺癌，阴茎癌，睾丸癌，食管癌，腮腺癌，肝母细胞瘤，血管内瘤
胃泌素	肺癌，卵巢癌
舒血管肠肽	肺癌，胰岛素瘤
胰高糖素	肺癌，类癌，肾癌
胃泌素释放肽	肺癌，类癌
胰岛素样物质	间叶细胞肿瘤（神经纤维瘤，纤维肉瘤，间皮细胞瘤，梭形细胞肉瘤，横纹肌肉瘤，平滑肌肉瘤），肺癌，类癌，胃癌，肝癌，肾上腺癌
红细胞生成因子	肾癌，小脑血管母细胞瘤，子宫纤维瘤，肾上腺皮质癌，肺癌，嗜铬细胞瘤，卵巢癌
破骨因子	肺癌，肾癌，肝癌，胰岛素瘤，胃肠道肿瘤，胸腺瘤，泌尿生殖道肿瘤，黑色素瘤，乳腺癌
1，25 $(OH)_2D_3$	恶性淋巴瘤
前列腺素	支气管肺癌，甲状腺癌

这些物质被分解释放。不具 Cushing 综合征临床表现的各种类型肺癌的提取物中普遍含有 ACTH 样物质，可用放射免疫法测出，有的肿瘤组织还含有促脂素。这些物质的分子量比 ACTH 大，进行体外试验时不能刺激类固醇激素的合成，所以临床上缺乏皮质醇增多的表现。若用胰蛋白酶温育后能转化为有生物活性的 ACTH。

从正常大鼠和人类的所有非内分泌组织（包括肝、肾、肺和心脏）中也能提取含有 MSH 和 ACTH 免疫反应的 26-kd 糖蛋白，如同从肿瘤组织提取的物质一样，也没有 ACTH 的生物活性，但同胰蛋白酶接触后能转化为 45-kd 有生物活性的 ACTH（表 16-9-2）。这种物质或许是 POMC，或许是另一种 ACTH 前体。正常组织中提取的 POMC 与从大多数癌瘤中提取的大分子量 ACTH 样物质不能区别。在大鼠的非垂体组织中存在 POMC 的 mRNA，这支持少量 POMC 和有关多肽是在外周组织中形成的，而多数癌肿组织中能提取多量的免疫反应性 MSH、促脂素和 ACTH。

表 16-9-2 正常组织中 ACTH 活性

组织	免疫分析含量（pg/mg 蛋白）	生物活性含量（pg/mg 蛋白）	
		胰蛋白酶处理前	胰蛋白酶处理后
结肠	39	<2	24
小肠	37	<2	20
肝	17	<2	12
肾	47	<2	8
大脑	278	99	30

【临床表现】

一般说异位 ACTH 综合征有两种临床表现形式，一种是恶性程度高的肿瘤引起的异位 ACTH 综合征，常缺乏典型的皮质醇增多的表现。这是因为在通常情况下，要经过数月或数年之后病人才出现典型的皮质醇过多的特征，而恶性肿瘤常常在短期内（数月）因肿瘤本身导致死亡。患者的血浆 ACTH 水平很高，出现皮肤色素沉着。因显著增高的血浆皮质醇水平，患者水电解质，糖代谢异常的表现较为突出，表现为高血压，低血钾，水肿，无力和糖耐量异常。其它伴随症状有食欲不振，体重减轻，贫血等。另一种为缓慢生长的肿瘤，约占 20%，如胸腺瘤，支气管类癌，嗜铬细胞瘤，甲状腺髓样癌等，这些患者表现为典型的 Cushing 综合征症状和体征，很难与 Cushing 病相区别。有些肿瘤生长隐匿，瘤体很小，用 CT 或 MRI 等检查也难以发现病灶，有些在出现 Cushing 综合征表现数月或数年后才发现肿瘤。未明确病因诊断的 Cushing 综合征患者出现下述之一者提示有异位 ACTH 产生的可能性。①低血钾症；②血浆皮质醇水平很高（>1000nmol/L）；③血浆 ACTH 浓度很高（>36pmol/L）；④尿 17-酮类固醇或血浆硫酸去氢表雄酮明显增高；⑤伴有不适当抗利尿激素分泌。

【实验室检查】

患者的血浆皮质醇浓度明显增高，范围为550～5500nmol/L，大量皮质醇分泌导致低钾，低钠血症，碱中毒。血浆 ACTH 明显增高，且失去正常昼夜节律变化，通常超过 44pmol/L，可达 175pmol/L 以上。但生长缓慢的肿瘤如支气管类癌的血浆 ACTH 水平可为轻度增加、与 Cushing 病有重叠。

有些患者无 ACTH 产生过多的症状，但源自 POMC 的多肽水平升高，如肺癌患者中约 3/4 血浆免疫反应 ACTH 浓度升高，约 1/3 血浆 MSH、促脂素水平增高，这些物质无 ACTH 生物活性。另外还有报道在异位 ACTH 综合征患者血液中可测出 POMC 氨基末端的 22kd 中间物，β-MSH，ACTH 样中叶多肽，γ-促脂素等物质。MSH 是 POMC 结构中的一部分，正常人垂体并不分泌 MSH，所以肺癌病人血清中存在 MSH 样物质可以反映肿瘤产生的 POMC 或促脂素。

病理学上肾上腺呈弥漫性显著增大，每个重量可达 12～30 克。皮质几乎完全是直柱状的致密细胞，几乎没有透明细胞，致密细胞常穿透进入球状带到达被膜，这种典型的病理改变与 Cushing 病引起的肾上腺病变有所区别，这反映了非常高的 ACTH 短期刺激导致的改变。肿瘤提取物检查或通过免疫细胞化学技术可检出含有 ACTH。在电镜下能发现 ACTH 分泌颗粒，在支气管类癌等肿瘤组织中数量很多。

多数肿瘤容易发现，常规胸片或 CT 检查至少能发现 50% 的病变，支气管类癌通常很小，即使用高分辨度、超薄 CT 扫描也难以确定病变部位。近来有人用生长抑素类似物铟-pentetreotide 扫描对一例异位 ACTH 综合征的支气管类癌作出正确定位。影像学检查双侧肾上腺呈弥漫性增大，垂体一般无异常发现。

【诊断】

异位 ACTH 综合征的诊断需要证实：①基础皮质醇生成增加，②皮质醇的分泌依赖 ACTH，③对糖皮质激素的负反馈调节消失，④降低血浆皮质醇水平后 ACTH 升高不明显，⑤血浆 ACTH 对

促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）、血管加压素无反应。⑥ACTH刺激后皮质醇升高。

【治疗】

异位ACTH综合征的治疗应根据病因。若为良性肿瘤手术切除就能治愈，但这种情况不到10%。而大多数恶性肿瘤（>90%），确认时已失去手术机会，此时只能作化疗或放疗，由于严重高皮质醇血症而不是肿瘤本身将很快危及病人的生命，因此应及时用药物控制高皮质醇血症。

比较有效的一类药为肾上腺皮质激素合成的酶抑制剂，由于肿瘤分泌的ACTH是自主性的，所以皮质醇合成抑制后不会导致ACTH升高，因而也不会克服药物的阻断皮质醇合成的作用。氨基导眠能，酮康唑和美替拉酮（metyrapone）可单用或联用。使用数天后通常能控制高皮质醇血症，个别会产生急性肾上腺皮质功能低下。由于很难掌握上述药物的合适剂量，可在用药同时补充替代剂量的糖皮质激素。使用上述药物过程中有可能出现突然失效，此时外周血ACTH水平不一定有变化，增加剂量仍然有效，对极少数无效的病例，可加用氯苯二氯乙烷。

在那些一时找不到肿瘤位置的患者，可以用酶阻滞剂维持治疗，定期复查CT或MRI扫描，直至肿瘤被发现，这一过程可能需要数年甚至十余年，在一些肿瘤生长缓慢，生存期很长的患者且不能手术切除时，使用氯苯二氯乙烷可以起到药物性切除肾上腺的作用。治疗的另一选择是切除双侧肾上腺。毋须垂体放疗。

糖皮质激素拮抗剂米非司酮（mifepristone）曾在一例患者使用，有效。长效生长抑素类似物奥曲肽（octreotide）能很快降低某些非垂体肿瘤分泌的ACTH，该药必须每天注射，价格昂贵，治疗价值有待确定。

二、异位促肾上腺皮质激素释放激素

迄今为止，仅报告数例异位促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）综合征病例，其临床表现与异位ACTH综合征无明显区别。

CRH主要由下丘脑的室旁核小细胞群产生，体内分布广泛，已在下丘脑外的脑组织，脊髓，睾丸和胃肠道等组织中发现。人胎盘也能分泌CRH，妊娠时升高，这可以解释某些与妊娠有关的Cushing综合征患者，尤其是那些产后自发性缓解的患者。

最初有人报告一部分ACTH依赖型Cushing综合征患者的垂体前叶为ACTH增生而不是腺瘤。进行垂体手术的Cushing病患者中ACTH细胞增生占0%～10%。1971年有人提出垂体ACTH细胞增生伴Cushing综合征者是异位CRH分泌引起的，因为发现一种CRH样物质能刺激ACTH释放，此后在Cushing综合征患者的胰腺和肺燕麦细胞肿瘤的提取物中找到了这种物质。现已证实分泌CRH的肿瘤可引起Cushing综合征。

为了评价异位CRH依赖性Cushing综合征，Samuels对文献上报告的病例提出了一种有用的分类方法。第一种为肯定的病例，肿瘤组织含有CRH，但不含ACTH，并证实垂体ACTH细胞增生分泌ACTH，符合这一标准的仅有5例，分别是前列腺小细胞癌2例，下丘脑神经节细胞瘤，甲状腺髓样癌和纵隔类癌各1例；第二种为有可能的病例，肿瘤含有CRH，但不含ACTH，也无垂体ACTH产生；第三种为有疑问的病例，肿瘤含有CRH和ACTH，但未检查垂体或未能证实垂体增生，后二种病例的病因与异位ACTH综合征相类似，分别有类癌，小细胞肺癌，嗜铬细胞瘤，肾胚细胞瘤等。

病理学上垂体分泌ACTH的细胞呈增生状，垂体CT检查正常，双侧肾上腺增大，CT或MRI有可能发现部分肿瘤。肿瘤的组织病理学检查无特征性，但作CRH或ACTH染色呈阳性，在同种或不同种细胞群中可以含有两种激素。有人报道一例鞍内非垂体分泌CRH的神经节细胞瘤含有下丘脑样神经元，垂体ACTH细胞呈增生状态。

肿瘤组织的CRH在免疫学，生物学，生理化学上与正常人的CRH完全一致。患者的血浆ACTH，皮质醇水平增高，尿类固醇排出量增多，其水平与异位ACTH综合征相类似。约有一半患者对大剂量地塞米松抑制试验呈阳性反应（不能抑制），因而推测内源性的异位CRH的作用也能被糖皮质激素阻断。甲吡酮试验时尿17-羟皮质类固醇可增加4倍，也提示ACTH的分泌与糖皮质激素之间有负反馈调节。有些产生CRH的肿瘤组织中含有ACTH，这些患者的肾上腺组织也受到异位ACTH的兴奋，这种情况下的异位ACTH分泌不能被地塞米松抑制，而且异位分泌的CRH也就不能直接刺激垂体分泌ACTH。用外源性CRH刺激前后作岩下窦采血测定血浆ACTH有助于鉴别诊断。如果是异位CRH，则中枢-外周血的ACTH浓度呈梯度改变。若在术中进行肿瘤静脉采血测

CRH，也能显示中枢-外周血的CRH梯度改变。

治疗上与异位ACTH综合征相同，预后也相似，Cushing综合征症状容易控制。其最终预后决定于肿瘤的恶性程度以及肿瘤能否被完全切除。

三、异位生长激素和生长激素释放激素

异位生长激素（GH）分泌罕见，见于肺癌，原发性或转移性卵巢癌，乳腺癌转移，皮肤癌，其肿瘤组织中的GH含量很高（>10ng/g组织），而在正常组织中GH含量很低。

异位生长激素释放激素（GHRH）分泌见于支气管类癌，胰腺肿瘤，肺癌等，可伴发肢端肥大症，切除肿瘤后肢端肥大症状消失。一例22岁女性肢端肥大症患者，伴脊柱侧弯，反复发作肺炎，蝶鞍扩大，垂体手术诊断为嗜酸细胞腺瘤。但术后血清生长激素仍增高。因反复发作肺炎，疑支气管腺瘤，切除肿瘤后血清GH水平降到正常，病理检查为支气管类癌，肿瘤的提取物中含有GHRH活性物质，对体外培养的垂体细胞有刺激作用。此后，从这种肢端肥大症患者的肿瘤中纯化获得了GHRH，其氨基酸的数目和排列顺序与下丘脑分泌的GHRH完全一样，均为41个氨基酸组成的蛋白质。

四、异位抗利尿激素

抗利尿激素（ADH）也称血管加压素（AVP），体内ADH分泌过多可以通过两种机制，一种是某些疾病如肺部炎症，药物诱发的下丘脑不适当ADH分泌。另一种为非下丘脑即异位ADH的分泌。

最初报告癌肿患者的低钠血症、肾性失钠、低血容量和不适当的高尿渗透压综合征已考虑到是ADH的持续生成，但ADH的确切来源不清楚。后来，在肺癌伴不适当抗利尿激素分泌综合征（SIADH）的肿瘤提取物中证实有ADH样物质。在另一些癌肿伴SIADH患者，肿瘤提取物中的ADH样物质与放免测定的ADH是同一物质。1972年体外试验证明肺癌组织能直接合成ADH，且从生化，放射免疫检测和凝胶滤过分析不能区分ADH样物质和ADH。

异位ADH分泌的最常见癌肿是肺癌，其中最多的是燕麦细胞癌。有一项研究中40%的燕麦细胞癌有不适当的ADH分泌。肺鳞癌和间变癌，前列腺癌，肾上腺皮质癌和何杰金病均可引起SIADH。另一项研究中，41%的肺癌（包括各种组织类型）和43%的结肠癌患者出现ADH不适当的增加。

许多ADH升高的患者无低钠血症，但是当过度水负荷时会出现低钠的临床表现。有人报告如果肺癌侵犯的范围超过一侧胸腔时大部分患者都会出现异常的水负荷表现，而病变仅限于一侧胸腔时，只有少数患者出现水负荷异常。因此，在摄入水分不过量时，增高的ADH不引起症状。

治疗上首先要限制水分摄入，每天不超过1000ml，血钠<110mmol/L可以用3%高渗盐水，必要时使用速尿或9-α氟氢考的松。根治治疗有赖于切除肿瘤。

五、异位绒毛膜促性腺激素

绒毛膜促性腺激素（CG）是由α和β二个肽链组成的糖蛋白，以非共价键形式结合在一起。CGα链的氨基酸排列顺序与其它糖蛋白激素，如TSH，LH，FSH的α链相似。CG的β链的最初117个氨基酸残基与LH的β链有80%是相同的，另外在羧基末端还有30个氨基酸片断。糖蛋白的α或β链单独无生物活性，完整激素的生物活性是β链决定的。

最初，垂体外CG的来源为灵长类胎盘，妊娠马的子宫内膜，人细胞滋养层的肿瘤，以及含有这些细胞的畸胎瘤。1949年至1972年报告了数例癌肿患者伴CG产生增加，这些肿瘤包括恶性黑素瘤，肾上腺皮质癌、未分化恶性肿瘤，乳腺癌、肾癌和肺癌。但这些报告中使用的测定方法是不能区分LH和CG的。当能用放射免疫特异性地测定β链时，再研究各种恶性肿瘤，发现6%～13%的癌肿伴血浆CG样物质增高。以后，几乎在所有正常人体组织的提取物中证实有CG样物质，同样也包括垂体。使用植物凝集素刀豆环蛋白A分析CG特性的结果显示垂体外CG样物质与刀豆环蛋白A的结合率不到10%，而来自正常胎盘和孕妇血中的CG几乎完全能与刀豆环蛋白A结合（90.1%～100%），来自癌肿的CG样物质与刀豆环蛋白A的结合能力变化范围很大（3.1%～92.5%）。这些结果揭示正常组织中CG样物质的碳水化合物成分与胚胎CG的不同，或者没有碳水化合物。缺乏碳水化合物能改变CG的生物活性，例如，去涎酸CG几乎没有生物活性，因为在血循环中迅速被清除，去涎酸CG也不与CG受体起反应。

在非妊娠者血液中已检出CG样物质，呈脉冲

式分泌，且与LH相平行。用雌激素和LHRH激动剂能抑制循环CG，但LHRH本身能增加CG。因此，推测正常人血循环中的CG样物质来自垂体。培养的人垂体细胞能分泌CG样物质。根据正常组织中的这些发现，完全可以理解肿瘤的提取物中含有CG。因为所有肿瘤均含有CG，但只有6%～13%的癌肿患者血液中可检出CG，这说明除了肿瘤产生CG的能力不同外还有其它异常。与刀豆环蛋白A的结合力不同表明了各种肿瘤产生的CG有不同的碳水化合物含量（或组成）。伴血浆CG水平升高的癌肿患者能使CG糖基化，增加在血液中的半衰期。肿瘤细胞的糖基化能力决定了血液CG水平的高低。

除了产生完整CG样物质外，有些肿瘤还能产生α或β亚单位，血液中α亚单位浓度的增加比完整CG增加更为常见。1/3男性肺癌患者，1/5男性胃癌患者和1/5女性结肠癌患者血清CGα链增加。大多数恶性胰岛细胞肿瘤患者血液中CG水平增高，但在良性胰岛细胞肿瘤不增高。

总之，几乎所有正常、非内分泌组织中能提取CG样物质。正常人血液中也存在少量CG样物质，这可能是垂体分泌的，含碳水化合物量极少或根本没有。能从所有癌肿中提取到CG样物质，并伴有血液CG含量增加（所谓的异位CG产生）。癌肿组织通过产生较大量CG或使之糖基化，结果使其代谢减慢和增加生物活性。

异位CG分泌的临床表现有男子乳房发育，伴乳腺触痛，多见于中年男性肺癌患者，其次为胃癌，肾癌。女性患者可出现闭经或月经过多。男性还可引起同性性早熟，见于肝母细胞瘤与松果体瘤，或性腺畸胎瘤，表现为第二性征发育，骨龄提前。患者尿、血中hCG增高。颅内分泌CG的肿瘤患者脑脊液中β-hCG浓度增高。治疗主要是手术切除肿瘤或放疗。

六、低血糖症

产生低血糖的肿瘤除胰岛素瘤外，常见的有间叶肿瘤，约占45%，包括纤维肉瘤，神经纤维瘤，神经纤维肉瘤，梭形细胞癌，横纹肉瘤和平滑肌肉瘤等，当出现低血糖症时这类肿瘤的体积常常已经很大，平均2400g，范围800～10000g。这些肿瘤2/3分布在腹腔内或腹膜后，另1/3在胸腔内。男女患病率相近。肝癌也是引起低血糖的常见肿瘤，占23%，可发生在诊断之前，此时肝功能基本正常，而这种低血糖不能简单地用肝癌占据了正常组织或肝糖输出减少来解释。而且，低血糖常见于原发性肝癌，在转移性肝癌并侵占了肝大部的患者罕有发生低血糖，白细胞的恶性病变也会导致低血糖，约占6%，其原因之一是含有恶性病变细胞的血浆在放置过程中葡萄糖仍被利用消耗，因而造成假性血糖降低。然而，确实也存在白血病导致的异位激素性低血糖症。引起低血糖症的其它肿瘤有肾上腺癌（占10%），胃癌，结肠癌，胰腺癌，胆管癌，类癌等。

恶性肿瘤引起血糖下降的原因仍然不很清楚。有人认为是巨大的肿瘤消耗葡萄糖过多引起的。在某些患者，用胰岛素生物活性检测方法发现血液中有胰岛素样物质。但用放射免疫测定发现不是胰岛素。临床上也只有极少数伴低血糖症的恶性肿瘤患者血浆和肿瘤组织中的胰岛素含量增高，由于肿瘤提取物中有胰岛素样生物活性的物质，但用放免方法又不能测出，因而提出可能是胰岛素样生长因子（IGFs）。有人在7例伴低血糖的肿瘤患者用放射受体分析技术检测发现5例血浆中生长介素样物质或IGF高。另有人分析19/52例、10/14例肿瘤患者血浆IGF增高。在一例女性巨大平滑肌肉瘤患者，血浆和肿瘤组织中前IGFⅡ增高，且肿瘤组织中IGFⅡ含量也增高，切除肿瘤后血清前IGFⅡ下降至不能测出，IGFⅡ降至正常。IGF可能通过双重机制降低血糖，即通过抑制生长激素和增强胰岛素样作用，使葡萄糖利用增加。但肿瘤生成IGF不是低血糖的常见原因，有两项研究用放免和放射受体检查未能证实这些患者血清IGF增高。

诊断主要依赖临床，对低血糖症但血清胰岛素浓度不高甚至明显减低者，要注意寻找可能存在的肿瘤。若能完整切除肿瘤，低血糖症可治愈。未能手术者作对症治疗。

七、高钙血症

高钙血症与实体肿瘤相关是最早描述的恶性肿瘤的激素异常表现。1924年，Zondek描述了一例高钙血症的男子，尸检发现正常甲状旁腺和胆囊癌。1936年Gutman等报告了一例表现为低血磷、高血钙的支气管肺癌患者。Albright首先提出这类患者高钙血症的可能原因，他发现一例肾细胞癌患者伴高钙血症和低磷血症，提出如果是肿瘤转移引起的，应该是高钙血症和高磷血症，因而认为肿瘤产生了一种甲状旁腺激素（PTH）样物质。这例患者尸检时发现甲状旁腺正常。以后提出肿瘤性高钙血症的原因是PTH产生过多。但在1971年，伴高

钙血症和低磷血症的一例鳞癌患者，用放射免疫方法未能检出血中PTH，以后又发现了多例，因此提出除了产生PTH之外，还能产生一种导致高钙血症的物质。在组织学上，癌肿伴高钙血症的骨病变类似于甲状旁腺机能亢进症，提示引起高钙血症的因子具有与PTH相类似的生物学效应。有人已从有些肿瘤组织中分离出PTH相关蛋白（PTH-related protein，PTHRP），能有力地促进骨吸收和增加肾小管对钙的重吸收。

至少有4种情况能产生高钙血症（见表16-9-3）。①实体肿瘤（不伴有骨转移或转移病灶很小）能分泌一些蛋白（如PTHRP），这些蛋白能与PTH受体结合。②血液系统恶性病变产生的细胞因子，前列腺素，在局部动员骨钙和骨磷，有的能促使25-OHD羟化为1，25 $(OH)_2D$，导致维生素D过多和高钙血症。③极少数实体肿瘤分泌真正的PTH。④广泛转移的恶性肿瘤（最典型的是乳腺癌）直接增加骨的吸收导致高钙血症。

表16-9-3 与高钙血症相关的肿瘤

肿瘤类型	大概的百分比（%）	肿瘤类型	大概的百分比（%）
实体肿瘤		多发性骨髓瘤	7
肺癌	35	T细胞淋巴瘤	2
肾癌	24	其他	1
卵巢癌	8	骨转移肿瘤	
其他肿瘤[a]	<2	乳腺癌	
血液系统恶性病变		其他	

a 包括各种肿瘤（如胰腺、膀胱、结肠、前列腺、阴茎、食道、腮腺、睾丸、肝、胃）

八、低磷血症

多种肿瘤可引起低磷血症伴正常血钙，已报告50余例，这些肿瘤包括多形细胞肉瘤，间叶肿瘤，骨巨细胞瘤和前列腺癌。常伴有磷尿，糖尿和氨基酸尿（即范可尼综合征）。血液PTH和血钙浓度正常。肿瘤切除后这种尿生化异常迅速得以纠正。

1977年有人描述了这一综合征的临床特点，研究了维生素D代谢，发现血清25OHD浓度正常，1,25 $(OH)_2D$水平低于正常，用生理剂量的钙三醇（calcitriol）能纠正低磷血症，停止治疗后复发，切除肿瘤后低磷血症治愈。这些研究者推测肿瘤产生的某种物质能抑制25，OHD的1位羟化。Fukumoto等也报告了类似的结果，一例良性胫骨成骨细胞瘤患者，肿瘤切除后低磷血症治愈。这种病变的缺陷在肾近曲小管，伴有氨基酸尿和糖尿。在前列腺癌患者中，约有1/5发生低磷血症。在另一份报告中，5例这样的患者有肾脏失磷，25，OHD水平正常，1,25 $(OH)_2D$水平下降。1988年Miyauchi等报告一例54岁的男性血管外皮细胞瘤患者，伴有磷尿，糖尿和氨基酸尿，血磷水平低，碱性磷酸酶升高。切除肿瘤后血磷升到正常，骨痛消失。把这一肿瘤种植到裸鼠体内，结果裸鼠发生了类似患者的低磷血症，尿磷增加，碱性磷酸酶增高。而且，肿瘤的提取物能抑制体外培养的肾脏细胞的25,OHD的1α羟化酶的活性。

总之，由间叶肿瘤，前列腺癌和内胚层恶性肿瘤引起的低磷血症伴有肾排磷增多，1，25 $(OH)_2D$浓度下降，然而其机制尚未明了。根治的办法为切除肿瘤，保守治疗可用活性维生素D制剂，如1,25 $(OH)_2D$，和补充磷溶液。

九、异位降钙素

正常情况下降钙素（calcitonin）由甲状腺滤泡旁细胞产生，来自这种细胞的甲状腺髓样癌分泌大量的降钙素，因而血清降钙素明显增高为该病的一个标志。其它肿瘤也能异位地生成降钙素，但在临床上不具有血清降钙素增高的临床表现，这主要是因为血清降钙素水平的明显增高不导致血清钙磷浓度的明显变化。Milhaud等最早于1970年描述了一例类癌异位产生降钙素，以后陆续有人报告燕麦细胞肺癌，其它种类肺癌和乳腺癌患者血清降钙素浓度增高，并且从乳腺癌的提取物中测出高浓度的免疫反应降钙素。1979年有人总结123例癌肿患者，共有43例血清降钙素增高（>150），其中包括肺癌（19/49），结肠癌（7/29），乳腺癌（8/21），胰腺癌（6/14），胃癌（3/10）。在另外的研究中发现恶性肿瘤血清降钙素增高的发生频率范围为35%～60%。在有些非甲状腺肿瘤患者，实际上降钙素的来源是正常甲状腺，而不是肿瘤本身，说明有可能是肿瘤产生某种物质，这种物质刺激甲状腺生成降钙素。另一可能是某种因素只是间接与肿瘤有关（例如应激，维生素D代谢），却能增加降钙素的产生。因降钙素对血液钙磷浓度影响不大，对血清降钙素水平增高无需特殊治疗。切除肿瘤可降低血清降钙素。

十、红细胞生成素增多

有些癌症患者伴有血红蛋白增高或红细胞增多，这在肾癌的发生率最高，约占全部病例的50%，脑血管细胞瘤占20%左右，也常见于肝细

胞癌和肾良性囊肿或腺瘤，其它肿瘤还有子宫纤维瘤，肾上腺癌，男性化卵巢肿瘤，肺癌，胸腺瘤，嗜铬细胞瘤，副神经节瘤，腮腺纤维组织细胞瘤。红细胞增多的原因与红细胞生成素增高有一定关系。癌肿伴血红蛋白增高者几乎均有红细胞生成素水平增高。肿瘤组织的提取物或肾囊肿液体中的红细胞生成素水平通常比周围组织高。在肾胚胎瘤，随肿瘤病变的增大红细胞生成素升高。实验研究显示肝癌和肾癌的一些细胞株能产生大量的红细胞生成素。有些红细胞生成素增高者不一定伴有红细胞增多，有可能是一种红细胞生成素的前体物质，无生物活性，测定时与红细胞生成素有交叉反应。胎儿期肝脏有生产红细胞生成素的功能，在成人患肝癌时，有可能重新出现胎儿期的红细胞生成素的分泌能力。

（陆菊明）

参考文献

1. 张孝骞，等．间叶瘤并发抗维生素D的低血磷软骨病1例报告．中华医学杂志，1980；60:150
2. Melmed S, Rushakoff RJ. Ectopic pituitary and hypothalamic hormone syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am, 1987; 16:805
3. Wilson. Foster. Williams Textbook of Endocrinology 8th Edition. Philadephia: WB Saunders Company, 1992, 1599-1610
4. Becker M, Aron DC. Ectopic ACTH syndrome and CRH-Mediated Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am, 1994; 23:585-599
5. Wilson JD, et al. Harrison's Principle of Internal Medicine 12th Edition. New York: McGraw-Hill Inc, 1991, 1911-1916
6. Phlipponneau M, Nocaudie M, Epelbaum J, et al. Somatostatin analogues for the localiztion and preperative treatment of an admocorticotropin-secreting brochial carcinoid tumor. J Clin Endocrinol Metab, 1994; 78:20-24
7. Stewart PM, Gibson S, Crosby SR, et al. ACTH precursors characterize the ectopic ACTH syndrome. Clin Endocrinol, 1994; 40:199-204

第十章 内分泌疾病的检查方法

第一节 内分泌疾病功能学检查

一、下丘脑-垂体功能检查

（一）生长激素分泌功能检查

1. 生长激素（hGH或GH）空腹值测定

（1）原理：正常人hGH水平易受各种因素影响，但当垂体GH细胞功能亢进时，其分泌功能呈自主性，受外界因素影响较少。垂体GH细胞功能减退时，往往虽有外界因素，其分泌功能仍低下。测定hGH空腹值可了解GH细胞分泌功能。

（2）标本采集：晨空腹不抗凝静脉血2ml。

（3）正常参考值：0～10μg/L（0～10ng/ml）

（4）临床意义：GH瘤患者增高。垂体前叶功能减退，生长激素缺乏性侏儒等降低。

2. hGH缺乏的筛选试验

（1）原理：在正常情况下许多因素促使hGH分泌增加，在此条件下取血测hGH水平，可作为hGH缺乏的初筛试验。

（2）方法：可采取以下任何一种。

1）不避免应激情况，在就诊时取血2ml。

2）使患儿运动至心率＞140次/分后取血2ml。

3）患儿入睡后90分钟取血2ml。

（3）正常参考值：血hGH≥5μg/L。

（4）临床意义：血hGH＜5μg/L，表示生长激素缺少（GHD）。

（5）注意事项：即使在上述条件下，仍有约30%正常儿童可＜5μg/L。

3. 协助诊断hGH缺乏的生长激素兴奋试验　由于空腹生长激素值于正常儿童及GH缺乏性矮小症患儿都很低，因而按传统的观点，必须有两项生长激素兴奋试验结果不正常，方能确诊此型矮小症，并用人生长激素治疗。

左旋多巴兴奋hGH试验：

（1）原理：左旋多巴是中枢神经儿茶酚胺类递质的前体，可通过血脑屏障在脑内转变为多巴胺（DA）或去甲肾上腺素，作用于中枢内多巴胺能及/或α肾上腺素能受体，促使GH释放激素（GHRH）释放，使hGH分泌增加。左旋多巴还可通过激活DA受体，使PRL分泌减少。

（2）方法：晨空腹口服左旋多巴（成人0.5g）。儿童：体重＜15kg者口服0.125g，15～35kg口服0.25g，＞35kg与成人同，于0、30、60、90、120分钟抽血测GH水平。

（3）正常参考值：hGH：服药后＞5μg/L为正常。

（4）临床意义：

1）hGH：＜5μg/L表示生长激素缺乏。

2）有相当一部分正常人亦无反应。

3）泌乳素瘤及甲减症中反应可减弱，反应减弱还见于肥胖、高血糖、失明者、增龄以及服用酚噻嗪、多巴胺拮抗药。

4）常见副作用为恶心、呕吐。

精氨酸兴奋hGH试验：

（1）原理：精氨酸可抑制生长抑素并兴奋垂体GH细胞，使GH分泌增高，通过此试验可了解下丘脑垂体轴分泌GH的储备功能。

（2）方法：于基础状态下半小时内静滴盐酸精氨酸0.5g/kg（最大剂量20g），溶于150～200ml生理盐水中，于0、30、60、90及120分钟取血2ml测hGH水平。

（3）临床意义：

1）正常小儿在30及60分钟血hGH＞7～8μg/L，hGH缺乏儿童高峰值＜5μg/L。

2）甲减症患者反应减弱。

3）正常人GH基值愈高，反应愈弱，基值＞5ng/ml者可无反应。

4）反应增强见于服用乙蔗酚、普萘洛尔（心得安）、吲哚美辛（消炎痛）、糖皮质激素。

5）反应减弱见于肥胖、高血糖、增龄以及服用甲氰咪胍。

6）女性反应较男性为强。

7）该试验不可用于肾衰患者，因可加重酸中毒；亦不可用于肝病患者，因可加重病情。

胰岛素低血糖兴奋hGH试验。

（1）原理：正常人空腹hGH水平低，静注普通胰岛素（RI）使血糖下降至低血糖水平，可通过下丘脑的糖调节中枢兴奋GHRH及抑制生长抑素，

使垂体分泌 hGH 增加。

(2) 方法：空腹过夜基础状态下，快速静注 RI 0.075～0.1u/kg，于 0、30、60、90 及 120 分钟分别抽血，测 hGH 及血糖，血糖下降至 2.8mmol/L (50mg/dl)或下降至空腹血糖的 50%以下为有效低血糖兴奋，否则应增加 RI 剂量，重复试验。

(3) 临床意义：注射 RI 后任何一次 hGH＞5μg/L，表示正常，否则表示垂体 hGH 分泌储备不足。

1) Cushing 综合征、甲减症、甲亢症亦可减弱。

2) 反应增强见于服用心得安及男性用雌激素。

3) 反应减弱尚见于肥胖、肾衰、增龄以及服用噻庚啶、酚妥拉明。

注意事项：

1) GH 上升程度并不与血糖下降程度直接相关。

2) 原发性或继发性肾上腺皮质功能减退者需先补充生理剂量的肾上腺皮质激素，以免发生严重低血糖。

3) 癫痫、心脑疾病患者禁作此试验。

4) 施行此试验时，必需有医师在旁守护，并备妥 50%葡萄糖，必要时注射。

5) 如出现明显低血糖症状，需立即处理，但仍可继续采血，毋需中断试验。

可乐定兴奋 hGH 试验。

(1) 原理：可乐定是 α_2 肾上腺素能受体激动剂，作用于下丘脑弓状核内的 α_2 肾上腺素能受体，使其释放 GHRH，致 hGH 分泌增加。

(2) 方法：晨空腹口服可乐定 0.15mg/m^2（体表面积），于 0、30、60、90、120 分钟取静脉血测 hGH。

(3) 正常参考值：hGH＞10μg/L。

(4) 临床意义：

1) hGH＜5μg/L 为 GH 完全缺乏，6～10μg/L 为部分缺乏。

2) 反应减弱见于肥胖、酗酒、应激，男性 60 岁以上，女性绝经后，服用糖皮质激素、三环类药物、抗抑郁药。

GHRH 兴奋试验

(1) 原理：GHRH 可兴奋垂体分泌 GH，正常人垂体可对外源性 GHRH 起反应，原发性垂体 GH 分泌不足者不起反应，继发于下丘脑疾病的垂体 GH 分泌不足者对 GHRH 可有反应，详见下文。

(2) 方法：GHRH 按 1μg/kg 体重，静脉内一次注射，于注射后 0、15、30 分钟后分别取血测 GH。

(3) 结果：正常人于注射后 15～30 分钟时 GH 分泌达到高峰，但变化幅度较大，从 10 到 50ng/ml 甚至更高，女性较男性反应略强，老年人反应减弱。

(4) 临床意义及注意事项

1) 于垂体性生长激素缺乏症，无反应，由下丘脑原因引起者，有反应，但延迟，或开始无反应，经 GHRH 兴奋 7～10 天后可出现反应。

2) 在甲状腺功能减退症及 Cushing 综合征中，反应可减弱。

3) 反应增强见于肾衰、服用心得安、多巴胺促效药。

4) 反应减弱见于肥胖、酗酒、高血糖、服用茶碱、糖皮质激素、男性用雌激素。

5) 不因增龄而反应减弱，男、女反应相同。

4. 协助诊断垂体 GH 瘤的生长激素抑制试验及其他试验

高血糖抑制试验。

(1) 原理：高血糖可抑制 GH 的分泌，临床上怀疑有 GH 分泌过多的患者可行此试验。

(2) 方法：患者从午夜开始禁食(可自由饮水)，试验 1 小时前臂静脉留置肝素抗凝导管，试验时可用水冲服 17g 葡萄糖，并于－30、0、30、60、90 及 120 分钟时分别采血测血浆葡萄糖及 GH。

(3) 结果：正常人 GH 应降至 2μg/L 以下。

(4) 临床意义及注意事项：

1) 于正常人，高血糖使生长激素分泌受抑制。

2) 于垂体生长激素瘤及异位生长激素释放素分泌综合征中，不出现抑制反应，可反常性升高。

3) Cushing 综合征、神经性厌食症患者亦常出现 GH 不受抑制。

4) 急性疾病、慢性肾衰等患者，GH 可反常性升高。

多巴胺抑制试验

(1) 原理：正常人多巴胺经过下丘脑作用间接对 GH 分泌起兴奋作用，下丘脑功能受损时此兴奋作用不明显，GH 瘤患者接受多巴胺后，GH 反受抑制，出现反常反应。

(2) 方法：静滴多巴胺 5μg/（kg·min）持续 120 分钟，于 0、15、30、60、90 及 120 分钟抽血测 hGH。

(3) 临床意义：静滴多巴胺后，血 hGH 逐渐下降，到 120 分钟达最低点，旋即升高恢复至超过

正常，以后再下降，最大抑制率平均达 70%，如抑制作用明显提示为 GH 瘤。

阿托品抑制试验

(1) 原理：阿托品为胆碱能阻断剂，可抑制下丘脑弓状核内乙酰胆碱的合成，使 hGH 分泌减少，GH 瘤患者 hGH 分泌不受阿托品抑制。

(2) 方法：试验前晚餐后禁食，次晨口服阿托品 0.6mg，于 0、30、60 及 90 分钟采血测 hGH。

(3) 临床意义：正常人服阿托品后 60～90 分钟 hGH 明显降低，GH 瘤患者抑制反应轻微。

TRH 对 GH 的影响

(1) 原理：见 TRH 兴奋试验。

(2) 方法：见 TRH 兴奋试验。

(3) 临床意义：GH 瘤患者注射 TRH 后 GH 超过基值 50%～100%，GH 净增值>6μg/L。

(4) 注意事项：见 TRH 兴奋试验。

5. 生长介素 C (SMC) 测定

(1) 原理：生长介素 C 即类胰岛素生长因子 1，在介导生长激素的生物学效应上起重要作用，因而测定此激素可反映生长激素的分泌状况，对 GH 缺乏症及垂体 GH 瘤有诊断意义。

(2) 标本采集：晨空腹不抗凝静脉血 2ml。

(3) 正常参考值：SMC 以 K/L (M±SD) 表示（见表 16-10-1）。

(4) 临床意义：SMC 与 hGH 平行分泌，SMC 值的变化可部分反映 hGH 缺乏的程度。GH 瘤者 SMC 值升高，与正常人无重叠，对诊断有重要价值。

(二) 泌乳素分泌功能检查

1. 血清泌乳素 (PRL) 测定

(1) 原理：PRL 由垂体前叶分泌，测定血中 PRL 水平及其动态变化，可探查垂体分泌 PRL 的储备功能。

(2) 标本采集：晨空腹不抗凝血 2ml。

(3) 正常参考值：女性：1～25μg/L，男性：1～20μg/L。

(4) 临床意义：

1) PRL>30μg/L 表示 PRL 增高，在 100μg/L 以下时，其性质尚不定，多种原因可伴 PRL 轻度升高（见下文），也可为早期、轻症泌乳素瘤。PRL>100μg/L，约 50% 为 PRL 瘤，PRL>200μg/L，高度提示 PRL 瘤。

2) PRL 增高的其他原因：原发性甲状腺功能减退，下丘脑肿瘤，颅咽管瘤，闭经泌乳综合征。某些药物如氯丙嗪、抗组织胺药、甲基多巴、利血平等引起 PRL 值增加多小于 100μg/L。此外创伤、手术、带状疱疹、吸乳、性交后亦增高。

3) 全垂体功能低下症，单一性 PRL 分泌缺乏症可使 PRL 降低。

2. 甲氧氯普胺（灭吐灵 MCP）兴奋 PRL 试验

(1) 原理：下丘脑产生的 PRL 抑制因子主要为多巴胺 (DA)，MCP 是 DA 受体的拮抗剂，作用于下丘脑和垂体的 DA 受体使 PRL 大量释放。

(2) 方法：MCP 10mg 在 1 分钟内静注，于 1、20、30、45、60 分钟分别抽血测 PRL。

(3) 临床意义：

1) 一般峰值较基值增加 5～10 倍，女性较男性高，平均反应值分别为 6.5 及 3.8 倍。峰值出现时间为 15～20 分钟，有三种类型反应：正常反应：峰值/基值>3；低钝反应：峰值/基值为 2～3；阴性反应：峰值/基值<2；

2) 单纯性或功能性泌乳多为正常反应；

3) 部分性垂体功能减退，呈低钝反应，垂体前叶功能减退呈阴性反应；

4) 泌乳素瘤患者多为反应较迟钝，兴奋值较基值增长倍数不多，但增加的绝对值常较正常人为高。兴奋试验的诊断价值不如泌乳素基础值的明显升高（100μg/L，200μg/L 以上）。

5) 反应减弱还见于酗酒、肥胖、营养不良、肾衰、严重急性病、增龄、服用多巴胺促效药。

6) 反应增强见于服用多巴胺拮抗药、二苯基海因，乙胺碘呋酮。

表 16-10-1 不同年龄组生长介素 C (SMC) 正常值

年龄	男	女	年龄	男	女
1～2	0.28±0.12	0.46±0.23	13～14	3.98±1.98	4.70±1.88
3～4	0.58±0.44	0.97±0.54	15～17	3.99±1.89	4.22±2.24
5～6	0.71±0.41	1.28±0.53	18～20	2.16±0.66	2.25±1.16
7～8	1.51±1.47	2.75±1.69	20～29	1.25±0.79	1.52±0.52
9～10	2.28±1.15	3.16±1.59	30～39	0.74±0.23	1.52±0.52
11～12	2.85±1.76	5.01±2.21	40～49	0.78±0.28	1.37±0.53

3. 氯丙嗪兴奋 PRL 试验

(1) 原理：氯丙嗪系 DA 受体拮抗剂，作用于下丘脑 DA 受体使 PRL 大量释放。

(2) 方法：空腹口服氯丙嗪 25mg（儿童 0.4mg/kg）于 0、60、90 分钟抽血测 PRL。

(3) 临床意义：

1) 高峰在 60 分钟，正常男性峰值/基值为2～3，女性峰值/基值为 2～5，垂体 PRL 腺瘤基值高，峰值/基值为 1 左右；

2) 垂体前叶功能低下者基值低，且无反应；

3) 此试验对泌乳素瘤的诊断价值同甲氧氯普胺兴奋试验相仿。

4. TRH 兴奋 PRL 试验

(1) 原理：见 TRH 兴奋试验。

(2) 方法：见 TRH 兴奋试验。

(3) 临床意义：正常人、单纯性或功能性溢乳症 TRH 兴奋试验为正常反应（TRH 注射后 PRL 上升 4～10 倍），峰值/基值>2。PRL 瘤反应较弱，注射 TRH 后 PRL 上升不足 2 倍，峰值/基值<2。

(4) 注意事项：见 TRH 兴奋试验。

5. 左旋多巴抑制 PRL 试验

(1) 原理：左旋多巴胺直接作用于垂体 PRL 细胞膜上的多巴胺能 D、C 受体，抑制 PRL 的合成和分泌。

(2) 方法：见左旋多巴兴奋 hGH 试验。

(3) 正常参考值：

PRL：正常抑制：抑制辐度，即（基础-谷值）/基础值>50%，并持续 4 小时。抑制阴性：抑制率不足 50%。

(4) 临床意义：单纯性泌乳可出现正常抑制反应。PRL 瘤大部分下降，但下降辐度不足基础值的 50%。

6. 溴隐亭抑制 PRL 试验

(1) 原理：溴隐亭为拟多巴胺能药，作用于 PRL 细胞膜上的 D_2 受体使 PRL 分泌减少。

(2) 方法：口服溴隐亭 2.5mg，于 0、30 分，1、2、3、4、5 小时分别取血测 PRL。

(3) 临床意义：抑制率≥50%为正常抑制反应，见于单纯性或功能性泌乳，如<50%为阴性抑制反应，见于 PRL 瘤，垂体前叶功能减退症。

(三) 促甲状腺激素 (TSH) 分泌功能检查

1. 高灵敏度 TSH 免疫放射测定（s-TSH-IRMA）

(1) 原理：TSH 由垂体前叶分泌，可促进甲状腺激素合成与释放，受下丘脑促甲状腺激素释放激素（TRH）的激活，受血中三碘甲腺原氨酸（T_3）及甲状腺素（T_4）浓度的负反馈调节，是判断下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的一项重要指标。

(2) 标本采集：晨空腹不抗凝静脉血 3ml。

(3) 正常参考值：0.5～6.0mIU/L。

(4) 临床意义：s-TSH-IRMA 的灵敏度优于放免法测定的 TSH-RIA。

1) 增高：原发性甲减（甲状腺本身病变所致者），亚临床甲减，异位性 TSH 综合征，垂体分泌 TSH 瘤，下丘脑性甲亢，地方性或单纯性甲状腺肿。

2) 降低：垂体病变所致继发性甲减，自身免疫性甲亢（Graves 病）、亚临床甲亢，用大量皮质醇后。

2. TRH 兴奋试验

(1) 原理：下丘脑分泌的 TRH 能促进垂体前叶合成和释放 TSH，还可刺激 PRL 细胞分泌 PRL，但对GH 细胞无明显兴奋作用。注射人工合成 TRH 可检查垂体分泌 TSH 及 PRL 储备功能，GH 瘤患者由于 GH 瘤细胞不成熟，GH 受体异常，故 TRH 可使 GH 释放。

(2) 方法：清晨静注 TRH 300μg（溶于 2ml 生理盐水中），于 0、20、30、60、90、120 分钟分别抽血测 TSH。

(3) 临床意义：

1) 注射 TRH 后 TSH 高峰在 20～30 分钟出现为正常反应，60～90 分钟为延迟反应。原发性甲减 TSH 显著升高，垂体性甲减升高不明显或无反应，下丘脑性甲减呈延迟反应，甲亢及内分泌性突眼对 TRH 可无反应。

2) 垂体前叶功能减退（如席汉综合征）对 TRH 无反应，下丘脑病变引起的垂体功能减退对 TRH 呈延迟反应。

3) 于女性反应强于男性，男性 50 岁后反应减弱。

4) 反应减弱见于急性病、禁食、慢性肾衰、酗酒。

5) 反应增强见于肥胖、服用卡马西平、多巴胺拮抗药、雌激素、茶碱、锂、抑制甲状腺激素合成的药。

6) 自高灵敏度 TSH 测定问世后，能测出 Graves 病中低于正常的 TSH，可协助诊断后，目前已很少作 TRH 兴奋试验来诊断 Graves 病。

(4) 注意事项：试验前应停用甲状腺制剂，抗甲状腺药物、雌激素、茶碱、皮质醇、左旋多巴

等。注射 TRH 后少数患者可出现恶心、面红、尿急，多在 2 分钟内消失。

（四）促肾上腺皮质激素（ACTH）分泌功能检查

1. 血浆 ACTH 测定

（1）原理：垂体前叶分泌的 ACTH 可促使肾上腺皮质产生糖皮质激素，受血中皮质醇水平的反馈抑制性调节，ACTH 分泌呈昼夜变化，一般清晨最高，午夜最低，次晨又升至高峰，分泌曲线呈 V 形或 U 形。测定血中 ACTH 值可反映垂体-肾上腺皮质轴的功能，对此系统疾病的诊断有重要意义。

（2）标本采集：静脉血 2ml，肝素抗凝。

（3）正常参考值：8am：22pmol/L。午夜通常不能测出或低于 2.2pmol/L。

（4）临床意义：

1）增高：各种应激（如灼伤、手术、低血糖等），垂体 ACTH 腺瘤、异位性 ACTH 综合征，注射垂体后叶素后，原发性肾上腺皮质机能减退，Nelson 综合征，先天性肾上腺增生症伴氢皮质素合成障碍。

2）降低：肾上腺皮质腺瘤或癌，双侧肾上腺结节增生，全垂体前叶机能减退，长期使用类固醇药物。

2. 血清促肾上腺皮质激素原氨基端肽（N-POMC）测定

（1）原理：促肾上腺皮质激素原（pro-opiomelanocortin，POMC）是 ACTH 和 β-促脂素的共同前体分子，POMC 相关肽包括 ACTH，β-促脂素，POMC 的氨基端肽（N-POMC）以及它们进一步降解产物。N-POMC、ACTH 和 β-促脂素以等分子数的比例分泌入血，三者血中水平在不同生理病理状态下呈平行变化，促肾上腺皮质激素释放因子促使三者释放，地塞米松对三者抑制，因此测定 N-POMC 的意义类同于 ACTH，可作为探查垂体-肾上腺皮质轴功能的指标。

（2）标本采取：晨空腹不抗凝血 2ml。

（3）正常参考值：15.24 ± 6.5pmol/L（182.9 ± 78.2ng/L）有昼夜节律性变化，以清晨值最高。

（4）临床意义：同 ACTH。

3. CRH 兴奋试验

（1）原理：外源性 CRH 可兴奋正常人垂体分泌 ACTH，在垂体分泌过多 ACTH 所致的 Cushing 病中（包括垂体 ACTH 瘤），注 CRH 后可见血 ACTH 升高的反应，而在异位肿瘤分泌 ACTH 综合征及肾上腺肿瘤所致的 Cushing 综合征对 CRH 无反应。

（2）方法：经过 4 小时以上的禁食后，留置静脉导管以便采血和给药，试验时，从静脉中注入羊 CRH，剂量为 1μg/kg 体重，于 -30、0、5、10、15、30、45、60、90、120 分钟时分别采血测血浆 ACTH 和皮质醇。

（3）结果：大部分 Cushing 病患者注射 CRH 后 10 至 15 分钟血浆 ACTH 浓度升高 2～4 倍，而大部分异位 ACTH 综合征和肾上腺肿瘤所致 Cushing 综合征患者对 CRH 不起反应。

（4）临床意义及注意事项：

1）Cushing 病（ACTH 依赖性 Cushing 综合征）反应亢进。

2）其他类型 Cushing 综合征中反应减弱。

3）甲减症反应增强。

4）抑郁症反应常减弱。

5）有的正常人反应减弱。

6）用糖皮质激素者反应减弱。

7）急性病中反应增强。

（五）促性腺激素分泌功能检查

1. 促卵泡激素（FSH）测定

（1）原理：FSH 由垂体前叶分泌，在女性可促进卵巢滤泡发育和成熟，于男性促进睾丸曲细精管成熟及精子生成。FSH 主要受抑制素（inhibin）的反馈调节，测定 FSH 水平可判断下丘脑-垂体-性腺轴功能。

（2）标本采集：晨空腹肝素抗凝血 2ml。

（3）正常参考值：成年女性：卵泡期：0.66～2.2μg/L，排卵期：1.38～3.80μg/L，黄体期：0.41～2.1μg/L，月经期：0.5～2.5μg/L。

（4）临床意义：

1）增高：原发性睾丸或卵巢功能衰退。

2）降低：垂体功能减退，青春期延缓，口服避孕药，下丘脑损伤等。

2. 促黄体生成激素（LH）测定

（1）原理：其来源同 FSH，在女性可促进排卵及黄体生成。男性促使睾丸间质细胞分泌睾酮，血 LH 受孕酮和睾酮反馈调节，受下丘脑促性腺激素释放素（GnRH），又称 LH 释放素（LHRH）的兴奋，故可反映垂体-性腺功能状态。

（2）标本采集：空腹肝素抗凝静脉血 2ml。

（3）正常参考值：成年男性：6～23IU/L，成年女性：滤泡期 5～30IU/L，排卵期 75～150IU/L。黄体期 3～30IU/L，绝经期 30～130IU/L。

（4）临床意义：同 FSH，增高尚见于多囊卵巢

综合征。无生殖能力综合征中降低。

3. 促黄体释放激素（LHRH）兴奋试验

（1）原理：垂体功能健全时对LHRH反应良好，血LH升高（阳性反应）、垂体病变时反应较差（阴性反应）；当下丘脑功能低下时，由于垂体长期缺乏内源性LHRH刺激处于惰性状态则呈延迟反应。

（2）方法：晨8am静注LHRH 100μg溶于生理盐水5ml中，于0、15、30、60、90分钟分别抽血2ml测LH和FSH。如上述反应差再每2日肌注或静注LHRH50～100μg连续3次，再重复第1次试验方法。

（3）反应类型：

1）正常反应：注射LHRH后15分钟出现峰值，LH增加至注射前3倍以上，绝对值升高至7.5IU/L，如较基值增加3～4倍为一般正常反应，如超过基值4～5倍为活跃反应。

2）延迟反应：峰值出现在60～90分钟，其余标准同正常反应。

3）减弱反应：基值较低，常在6～7IU/L以下，注射LHRH后LH增加未及基值的2倍，绝对值升高未及5IU/L或基本无升高。

（4）临床意义：

1）性腺功能低下者如开始反应减弱，经注射LHRH数日后再行此试验，呈正常或接近正常反应表示下丘脑病变，如反应减低或无反应为垂体功能低下，原发性性腺功能不全者呈活跃反应。

2）正常促性腺激素性精子缺乏症者，FSH反应正常而LH反应较低，血睾酮上升缓慢。原发性精子缺乏症者偶有显著的FSH反应，提示比正常人有较多的FSH贮存。

3）预测克罗米芬或LHRH诱发排卵的治疗效果，LHRH兴奋试验阳性（LH上升）的闭经患者用克罗米芬或LHRH诱导排卵效果较好。

4）性早熟者反应可同正常成人，青春期延迟者反应可正常。

①高泌乳素血症中反应减弱。②于女性，排卵时反应最强，黄体期反应较滤泡期为强。青春期前儿童反应较弱。③反应减弱还见于失明者、重度体育活动、服雌激素、服避孕药。

4. 克罗米芬试验

（1）原理：克罗米芬为一合成的非类固醇化合物，具有较弱的雌激素活性，可与各种组织，包括下丘脑雌激素受体结合。克罗米芬与下丘脑雌激素受体结合后，阻碍具强活性的雌二醇与雌激素受体结合，于是雌二醇的反馈抑制减弱，于成人可兴奋GnRH分泌，进而引起垂体LH和FSH分泌。对于无雌激素分泌的青春期前的儿童，小剂量的克罗米芬可抑制促性腺激素的分泌，到了青春期早期，则可见垂体对克罗米芬的抑制作用有抵抗，直到青春期中晚期，才可见成人型反应。

（2）方法：①女性：每日口服克罗米芬100mg，连续5天（对于有月经的妇女，可于月经周期第五天开始服药），于服药后0、5、7、10、13天分别抽血测LH、FSH。②男性：每日口服克罗米芬100mg，服药1～4周，每两周取血测LH、FSH。

（3）结果：于女性，服药后第5天可见FSH和LH达到最高值。该峰值通常超过正常值，在最后一次服药后，可见LH、FSH逐渐下降，但LH在第9～14天时，可再次升高，于男性，开始服药后1周可见LH升高一倍，且LH随时间延长而逐渐升高，FSH变化同LH，但幅度较小。

（4）临床意义及注意事项：

1）反应结果的意义与LHRH试验相仿。此试验重复性及可靠性稍差。

2）青春期前及青春期前后可出现LH反常性减低。

（六）神经垂体功能检查

1. 抗利尿激素（ADH）测定

（1）原理：ADH又称精氨酸加压素（AVP），由下丘脑视上核分泌，贮存于垂体后叶，能增强肾曲小管和集合管对水的重吸收，从而阻止水排泄，起抗利尿作用。若分泌减少则出现尿崩症。

（2）标本收集：空腹不抗凝血2ml。

（3）正常参考值：1～1.5ng/L（1～1.5pg/ml）。

（4）临床意义：垂体性尿崩症血ADH降低，异位ADH分泌综合征中增高，禁水诱发试验可使ADH分泌增加，使尿渗透压/血渗透压比值>1。当下丘脑-神经垂体功能减退时，诱发试验无反应或反应很低。

2. 禁水加压素试验

（1）原理：正常人禁水后血浆渗透压升高，循环血容量减少，二者均刺激ADH释放使尿量减少、尿比重升高，尿渗透压升高而血渗透压变化不大。

（2）方法：试验前测基础体重、血压、血渗透压、尿渗透压和尿比重，从8am～2pm共6小时每小时留尿测尿量，尿比重和尿渗透压，待连续2次

尿量变化不大，尿渗透压差＜30mOsm/kg 时，显示内源性 ADH 分泌已达最大值，此时测血渗透压并皮下注射水剂加压素 5u，再留尿测 1～2 次尿量，尿渗透压。

(3) 临床意义：

1) 正常人及精神性多饮者禁水后体重、血压、血渗透压变化不大，尿渗透压＞800mOsm/kg，注射水剂加压素后，尿渗透压不能进一步明显上升(不超过 5%)，有时甚而下降。

2) 尿崩症患者禁水后体重下降＞3%，严重者血压下降，有烦躁等精神症状。

①部分性尿崩症血渗透压平均值不高于300mOsm/kg，尿渗可稍超过血渗，注射水剂加压素后尿渗可继续上升（较前上升＞10%，或增加值＞80mOsm/kg)

②完全性尿崩症禁水后血渗透压平均值＞300mOsm/kg，尿渗透压低于血渗透压，注射水剂加压素后尿渗透压明显上升，较前＞50%，甚至成倍升高。

③肾性尿崩症禁水后尿液不能浓缩，注射水剂加压素后仍无反应。

3. 高渗盐水试验

(1) 原理：用 2.5%氯化钠快速静滴以提高血渗透压刺激内源性 ADH 的分泌。

(2) 方法：试验前夜禁水 3～8 小时，试验开始时按每公斤体重 20ml 计算饮水量，于 1 小时内饮完，饮水后 30 分钟排空膀胱，以后每 15 分钟留尿记尿量，待尿量＞5ml/min，开始滴注 2.5%氯化钠，速度为 2.5ml/（kg·min），共 45 分，每 15 分钟测尿量及比重，若滴完后尿量不减或甚至上升，则静注 0.1U 水剂加压素，继续收集尿液 2 次。

(3) 临床意义：

1) 正常人及精神性多饮者滴注高渗盐水后尿量减少，尿比重达 1.010 以上，注射水剂加压素后尿液不能进一步浓缩。

2) 垂体性尿崩症对高渗盐水反应有缺陷。注射水剂加压素后尿液浓缩。

3) 肾性尿崩症对高渗盐水和外源性 ADH 均无反应。

(4) 注意事项：

1) 短期内注入相当多高渗盐水，对有心功能不全者可引起心力衰竭，对此类病人不应作此试验。在行此试验过程中，应密切观察病人，如出现心血管系、呼吸系症状应立即停止，并采取相应措施。

2) 以观察渗透压为指标的高渗盐水试验，因高渗盐水本身对尿量和尿渗透压有明显影响，故其价值不如在试验过程观察血浆加压素变化，后者更具诊断意义。

二、甲状腺功能检查

(一) 甲状腺吸^{131}I 率试验

1. 原理　甲状腺具有高度浓集碘能力，示踪性^{131}I 进入甲状腺后，利用其能放出 γ 射线的特性，用探测器在甲状腺区测量甲状腺对^{131}I 的摄取率藉以了解无机碘化物进入甲状腺的数量与速度。从而判断甲状腺的功能状态。

2. 方法　晨空腹服 2μci^{131}I 化钠，在 3 及 24 小时用 γ 射线盖革计数管在甲状腺外颈部测定其放射性并与 2μci 标准源比较，算出甲状腺摄取^{131}I 百分率。

3. 正常参考值　甲状腺部位 3 及 24 小时摄^{131}I率分别为 5%～25%及 20%～45%。

4. 临床意义

(1) 甲状腺吸^{131}I 率增高及/或高峰前移（峰值在 3～6 小时出现）见于：甲亢（伴高峰前移），单纯性及缺碘性甲状腺肿（无高峰前移），亚急性甲状腺炎恢复期，慢性淋巴细胞性甲状腺炎初期，先天性甲减，肾病综合症，女子青春期、绝经期、妊娠 6 周以后或口服雌激素类避孕药。

(2) 甲状腺吸^{131}I 率降低：原发性及继发性甲减，急性或亚急性甲状腺炎，慢性淋巴性甲状腺炎恢复期，严重应激状态，下丘脑损害。

5. 注意事项　本试验对甲亢诊断价值较大，但不能判断疗效。对甲减诊断准确率低，因与正常交叉较大，任何含碘药物食物可影响结果。

(二) 甲状腺激素抑制甲状腺吸^{131}I 试验

1. 原理　生理状况下，甲状腺与垂体之间存在反馈调节，给予一定量的甲状腺激素，甲状腺吸^{131}I 率受抑制而明显下降，甲亢时下丘脑-垂体-甲状腺轴调节功能障碍，摄入外源性甲状激素不能抑制吸^{131}I 率。

2. 方法　先作甲状腺吸^{131}I 率测定，然后给病人口服甲状腺片 60mg 日 3 次或 $T_3$20μg 日 3 次连续 7 天，第 8 天再测甲状腺吸^{131}I 率。

3. 临床意义

(1) 正常人，单纯性甲状腺肿平均摄^{131}I 抑制率均较服药前减少 50%以上。

(2) 甲亢，内分泌突眼症不被抑制。

(3) 长期抗甲状腺药治疗后，可作为判断停药后是否复发的参考指标之一。

4. 注意事项　高龄，心血管疾患者或曾有精神失常者慎用。

(三) 过氯酸钾排泌试验

1. 原理　过氯酸钾对甲状腺碘的浓集有选择性抑制作用，促使碘离子从甲状腺内释放，如病人碘的有机化发生缺陷则进入甲状腺细胞内的高氯酸离子将置换细胞内未被有机化的碘离子，因而可发生高氯酸盐所致的碘离子的排泌。

2. 方法　吸^{131}I率试验后1或2小时，口服过氯酸钾10mg/kg，1小时后再测吸^{131}I率。

3. 临床意义　甲状腺功能正常者第2次吸^{131}I率较第一次无明显下降，碘化酪氨酸偶联缺陷时(如耳聋、甲状腺肿综合征、慢性淋巴性甲状腺炎、碘化物所致甲状腺肿)第2次吸^{131}I率比第1次均明显下降。

(四) 甲状腺显像(扫描)

1. 原理　与甲状腺吸^{131}I率相同。

2. 方法　给病人口服^{131}I化钠(或^{99m}锝)后一定时间内应用扫描机或γ-闪烁照相机使甲状腺显像可得到甲状腺闪烁图，近年应用单光子发射型电子计算机断层扫描仪可得到甲状腺断层图。

3. 临床意义

(1) 了解甲状腺大小，位置及形态，估计甲状腺重量和计算^{131}I治疗剂量。

(2) 诊断异位甲状腺及甲状腺癌转移灶。

(3) 诊断甲状腺结节的性质，根据结节吸^{131}I功能的强度可分为：①热结节：结节部位的放射性高于正常甲状腺组织，见于功能自主性甲状腺腺瘤、先天性叶缺如：局部甲状腺组织增生肥厚；②温结节：结节部位的放射性等于或接近正常甲状腺组织，多见于良性肿瘤；③凉结节：结节摄^{131}I功能低于周围正常甲状腺组织但较本底为高；④冷结节：结节无摄^{131}I功能，放射性分布接近本底水平。凉和冷结节见于甲状腺腺瘤囊性变，内出血，甲状腺癌，结节性甲状腺肿，胶样甲状腺肿，亚急性或慢性甲状腺炎。

(五) 血清总甲状腺素(TT_4)测定

1. 原理　血清中$TT_4$99.5%与甲状腺素结合球蛋白(TBG)结合，用8-苯胺-1-萘磺酸阻断T_4与TBG结合使T_4与内源TBG游离以参加竞争结合反应，以放免法测定。

2. 标本采集　不抗凝静脉血1～1.5ml。

3. 正常参考值　54～174nmol/L。

4. 临床意义　甲亢患者TT_4升高，但轻型甲亢及甲亢早期不如TT_3灵敏，甲减病人TT_4降低比TT_3灵敏，同时测TSH对诊断更有价值。

5. 注意事项　TT_4受TBG含量影响，如妊娠、口服避孕药或雌激素治疗可使TBG升高，于是TT_4测定值升高，用雄激素、水杨酸类药物及低蛋白血症时TT_4测定值下降。T_3型甲亢需同时测TT_3方能诊断。

(六) 血清总三碘甲腺原氨酸(TT_3)测定

1. 原理　同TT_4。

2. 标本采集　不抗凝静脉血1～1.5ml。

3. 正常参考值　1.2～3.4nmol/L。

4. 临床意义

(1) 增高：大多数情况下TT_3和TT_4浓度相平行即甲亢时增高，甲减时降低、T_3型甲亢TT_3明显增高而TT_4无明显增高，某些甲亢复发时TT_3增高而TT_4正常。TBG升高或服用外源性T_3时TT_3升高。

(2) 降低：寒冷刺激，原发性及继发性甲减TT_4降低比TT_3灵敏，伴低T_3综合征的非甲状腺疾病如肝硬化，糖尿病等TT_3明显下降。

5. 注意事项　65岁以上患者血TT_3浓度可随年龄增长而下降。伴有心房颤动的甲亢病人血TT_3可降至正常范围。

(七) 血清3，3′5′三碘甲腺原氨酸(rT_3)测定

1. 原理　rT_3是T_4代谢产物之一，约97%来自T_4脱碘，3%由甲状腺分泌，rT_3浓度变化大致与TT_3，TT_4平行，是研究甲状腺激素代谢和甲状腺功能的一个指标。

2. 标本采集　不抗凝静脉血2ml。

3. 正常参考值　0.54～1.46nmol/L。

4. 临床意义　甲亢、低T_3综合征如肝硬化，尿毒症、胃癌、急性心肌梗塞；服用药物如乙胺碘呋酮、心得安、碘番酸、肾上腺皮质激素、丙基硫氧嘧啶，以及营养缺乏等rT_3均可增高。原发性及继发性甲减患者可降低。

(八) 血清游离T_4(FT_4)，游离T_3(FT_3)测定

1. 原理　血清中FT_3，FT_4水平不受TBG改变的影响，而且也可避免间接法中$^{125}IT_4$杂质和脱碘的干扰，因此直接测定FT_3或FT_4对了解甲状腺功能比TT_3或TT_4更有意义。

2. 标本采集　不抗凝静脉血2ml。

3. 正常参考值　$FT_4$17.29±4.09pmol/L，范

围 9.11～25.4pmol/L，FT_3 6.17±1.49pmol/L，范围 3.19～9.15pmol/L。

4. 临床意义

(1) 甲亢患者 FT_3、FT_4 增高较 T_3，T_4 敏感，妊娠期甲亢 FT_4 不受 TBG 影响，如 TT_3、TT_4 正常但 FT_3 或 FT_3、FT_4 升高是甲亢初发或复发的早期表现，T_3 型甲亢患者 TT_4 正常而 FT_3、FT_4 升高。

(2) 各型甲减（包括亚临床型）FT_3、FT_4 均降低。

(3) 判断甲亢、甲减疗效，甲亢治疗后 FT_3，FT_4 恢复较 TT_3、TT_4 早，TT_3 和 TT_4 呈分离现象，TT_3 和 FT_3 浓度可偏高，而 TT_4 和 FT_4 浓度可偏低，TT_3 和 FT_3 对甲亢疗效判断意义较大，而 FT_4 对甲减疗效判断价值较大。

(4) NIT：低 T_3 综合征 TT_3 降低，rT_3 增高，FT_3 降低，血 TSH 不因 FT_3 减低而增高。

（九）TRH 兴奋试验（见下丘脑-垂体功能试验）

（十）抗甲状腺抗体测定

1. 抗甲状腺抗体分类

(1) TSH 受体抗体（TRAb）：TSH 受体抗体（TRAb）指由免疫活性细胞产生，针对 TSH 受体蛋白的抗体，TRAb 有不同的类型，皆可与 TSH 受体特异性结合，相互作用，但不同类型的 TRAb 生物效应有区别。测定总的 TRAb 可用放射性受体法，其原理是将测定样本血清和同位素标记的 TSH（一般用牛 TSH）一同竞争与 TSH 受体相结合，样本中 TRAb 含量以其抑制同位素标记的 TSH 与 TSH 受体结合的强度来表示，即“抑制 TSH 结合的免疫球蛋白”（Thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin TBII）。

TRAb 中最主要的，引起 Graves 病的成分为兴奋性 TRAb，能兴奋甲状腺细胞的功能，可用不同的生物法测定。此外还有阻断性 TRAb，后者可与 TSH 受体结合，但不兴奋甲状腺细胞，反而阻碍 TSH 激活其受体，对甲状腺细胞功能起抑制作用。

以 TBII 测 TRAb 的优点为方法相对比较简单，在总体上可反映与 TSH 受体相结合的抗体，在多数情况下，主要是兴奋性 TSH 受体抗体；其不足之处是不能精确地区别 TSH 受体抗体的性质，为解决这一问题，需用生物法测兴奋性 TRAb 以及必要时测阻断性 TRAb。

兴奋性 TRAb 又称甲状腺刺激抗体（TSAb）或甲状腺兴奋性免疫球蛋白（TSI），其常用的测定方法为检测血清标本与含 TSH 受体的甲状腺滤泡细胞膜制备物相作用后，cAMP 的生成量。

(2) 抗甲状腺细胞内各种组织成分的抗体：如抗微粒体抗体（TMAb），抗人甲状腺球蛋白抗体（TGAb）。近年研究表明甲状腺微粒体抗原的主要成分为甲状腺过氧化物酶（Thyroid peroxidase，TPO），以往所称的 TMAb 实质上为甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb），目前所用检测 TPOAb 的方法在特异性及灵敏度上皆优于 TMAb。

2. 标本采集　TRAb：不抗凝静脉血 2ml。TMAb 及 TGAb：不抗凝静脉血各 2ml。

3. 临床意义

(1) TRAb：①对 Graves 病诊断及疗效随访均有重要参考价值，约 80%～90% Graves 患者可查出 TRAb 及 TSI，如 TRAb 增高，即使其他化验正常仍应考虑此病。治疗后的 Graves 病如血 TRAb 升高表明复发可能，下降则表明免疫功能紊乱已缓解。②用于孕妇及新生儿甲亢的诊断，孕妇中若 TRAb 升高预示婴儿可能罹患甲亢，新生儿若 TSI 升高，患甲亢机会更多。

(2) TMAb、TGAb：①正常参考值：血凝法（TGAb≤1∶40，TMAb≤1∶40），酶联免疫吸附法（TMAb：ELISA Index≤0.15，TGAb ELISA Index ≤0.15。②正常人约 2% 血清内 TGAb 升高，10% TMAb 升高，但临床发展为甲亢者仅 1%～2%，若血清 TSH 同时处于边缘性高值者则有 3%～5% 的正常人日后可发展成临床甲减。③慢性淋巴性甲状腺炎患者 TMAb、TGAb 均明显升高，阳性率可达 98%～100%，约 2/3 慢性淋巴性甲状腺炎患者 TGAb 的效价可在 25000 倍稀释度以上，TMAb 往往＞1∶160 早期慢性淋巴性甲状腺炎者 TGAb 显著升高，而 TMAb 升高不明显，以后 TGAb 可降低而 TMAb 仍可持续阳性。④甲亢（Graves 病）与慢性淋巴性甲状腺炎之间存在着密切关系，甲状腺自身抗体阳性滴定度在这两种疾病中有一定重叠，但甲亢抗体滴定度较低，很少＞1∶5120。⑤单纯性甲状腺肿尤其质地较硬或有结节者应作甲状腺抗体测定以免漏诊慢性淋巴性甲状腺炎。⑥亚急性甲状腺炎，多内分泌腺低下综合征中均可轻度上升。⑦低 T_3 综合征如肝硬化等两种抗体也可升高，但滴定度较低。

三、甲状旁腺功能检查

（一）血浆甲状旁腺激素放射免疫（iPTH）测定

1. 原理　PTH合成或分泌不足时iPTH值低或测不出，若在血钙增高的同时iPTH值也高证明PTH分泌未受高血钙抑制，提示甲状旁腺功能亢进（甲旁亢），如仅血钙增高而iPTH不增高则应考虑癌症或其他原因所致血钙增高。

2. 标本采集　晨空腹肝素抗凝血2ml。

3. 正常参考值　冬季：2.35±0.12ng/L（2.35±0.12pg/ml），夏季19.2±7.7ng/L（19.2±7.7pg/ml）。

4. 临床意义　原发性或继发性甲旁亢ipTH增高，甲状旁腺功能减退时（甲旁减）降低。

5. 注意事项　甲旁亢与正常人的ipTH值有重叠。肾小球滤过率<50ml/分时ipTH升高。

（二）血浆1,25 $(OH)_2D_3$ 测定

1. 原理　甲旁亢患者过多的PTH可兴奋1α-羟化酶活性而使血浆1，25 $(OH)_2D_3$ 含量增高。

2. 标本采集　同iPTH。

3. 正常参考值　冬季：33±9.5nmol/L（13.2±3.8ng/ml），夏季：47.2±16.2nmol（18.9±6.5ng/ml）。

4. 临床意义　甲旁亢患者增高。甲旁减、肾性骨质病、肝硬化、老年骨质疏松、低血磷、抗VitD佝偻病等降低。

（三）血清及尿钙磷测定

1. 原理　PTH分泌过多时，钙自骨动员至血循环引起血钙过高，肾小管对无机磷再吸收减少，尿磷排出增多，血磷降低，由于甲状旁腺肿瘤的自主性，血钙过高对其不能起抑制作用，故血钙持续升高，如肾功能好，尿钙排量随之增加。

2. 正常参考值　血钙：2.1～2.55mmol/L（8.4～10.2mg/dl），血磷0.87～1.45mmol/L（2.7～4.5mg/dl），24小时尿钙2.5～7.5mmol（100～300mg），24小时尿磷22～48mmol（700～1500mg）。

3. 临床意义

（1）甲旁亢患者早期血钙大多增高，如多次>2.65mmol/L（10.6mg/dl）应视为疑似病例，>2.75mmol/L（11mg/dl）意义更大，血磷多低于0.96mmol/L（3mg/dl）但诊断意义不如血钙增高。尿钙，尿磷均增高。

（2）甲旁减患者血磷升高，血钙、尿钙、尿磷皆低。

4. 注意事项　血清总钙量受血中蛋白含量（主要是白蛋白）的影响，当血浆蛋白过低时，可按下列公式计算血清总钙校正值：

血清钙校正值（mM/L）＝血清钙实测值（mM/L）＋0.02（40－血浆白蛋白g/L）有条件时宜作血清游离钙测定，诊断价值较高。

（四）尿环磷酸腺苷（cAMP）测定

1. 原理　肾小管细胞具有PTH的特异性受体，当激素发挥作用时，常伴有CAMP的增加，CAMP直接分泌入肾小管液，尿中CAMP值反映血循环中有生物活性的PTH浓度。

2. 标本采集　晨空腹尿加0.5M EDTA二钠并测肌酐。

3. 正常参考值　5.71±1.7μmol/g，肌酐。

4. 临床意义　甲旁亢尿中cAMP值增高，甲旁减降低。

（五）肾上腺皮质激素抑制试验

1. 原理　大量糖皮质激素具有抗维生素D作用（抑制肠道吸收钙），本试验可用于高血钙症的鉴别诊断。

2. 方法　口服强的松30～60mg/d连续7～10天。

3. 临床意义　原发性甲旁亢口服强的松后血清钙常不降低，维生素D中毒，结节病和某些恶性肿瘤引起的高血钙可降至正常。

（六）快速滴注钙抑制试验

1. 原理　正常人血钙骤升时抑制甲状旁腺分泌PTH，PTH减少后尿磷排泄下降，血磷上升，甲状旁腺机能紊乱者血钙增高不引起上述正常反应。

2. 方法　试验前5天进低钙（钙<250mg/d）低磷（磷<700mg/d）饮食，第5天晚餐后禁食，第6日（对照日）晨7时饮蒸馏水250～500ml，以后每小时饮水250ml直至试验完毕止。8时排尿弃去，以后每小时收集尿1次共4次，分别测尿磷、肌酐含量，均以mg/dl计算并算出各次磷/肌酐比值。试验第7日测注钙后病人排磷情况。试验方法与对照日同。唯于晨9时在10分钟内静注钙180mg（相当于10%葡萄糖酸钙18ml溶于5%葡萄糖100ml内），比较第6、7日的磷/肌酐比值，并画出曲线，以便于比较，纵坐标为比值，横坐标为时间。

3. 临床意义　正常人由于高血钙抑制PTH分泌，比值曲线逐渐下降，甲旁亢患者注钙后PTH不受抑制，排磷不下降，曲线反逐渐升高，甲旁减者自发排磷与注钙后排磷皆与对照相近。

（七）肾小管重吸收磷（TRP）试验

1. 原理　PTH有抑制肾小管对磷重吸收和促

进磷排泄的作用，因而测定 TPR 可反映甲状旁腺功能状态。

2. 方法　病人每日饮食中含钙 300～400mg，磷 1000～1400mg，禁肉食 5 天，在第 3～4 天晚 8 时至晨 8 时或第 4～5 天晨 6～8 时空腹留 12 或 2 小时尿并取静脉血测磷及肌酐浓度以 mg/dl 表示。

$$\text{计算：TPR\%} = 1\ \frac{(\text{尿磷浓度})(\text{血浆肌酐浓度})}{(\text{血磷浓度})(\text{尿肌酐浓度})}$$

3. 临床意义　正常人平均值为 82.5±4.73%，甲旁亢时 TPR＜75%，甲旁减时 TPR＞90。

4. 注意事项　本试验仅用于肾小球滤过率＞50ml/分者，肾功能严重损害者无诊断价值。

（八）磷廓清率

1. 原理　正常人肾小管对滤过磷的重吸收达 95%，甲旁减与正常数值易重叠，采用磷廓清率计算可使正常人与甲旁减患者区别显著。

2. 方法　与肾小管重吸收磷率相同，在一定时间内求得尿磷排泄率后可由血磷浓度求得磷廓清率。其计算公式：

$$\text{尿磷排泄率 mg/分} = \frac{\text{尿磷浓度 (mg/dl)} \times \text{尿量 (ml)}}{\text{时间 120 (分钟)}}$$

$$\text{磷廓清率} = \frac{\text{尿磷排泄率 (mg/分)} \times \text{尿量 (ml)}}{\text{血磷浓度}}$$

3. 临床意义　正常人平均为 10.8±2.7ml/分，范围 6.3～15.5ml/min，甲旁亢患者可增至 16～40ml/min，甲旁减少至 1.7～7.3ml/min，平均 5ml/min。

四、肾上腺功能检查

（一）血浆皮质醇（F）测定

1. 原理　血 F 是肾上腺皮质分泌的糖皮质激素，大部分与血浆蛋白结合，少部分呈游离状态，血 F 分泌有明显昼夜节律性，正常人 6～8am 最高，以后逐渐下降，至午夜 11pm～2am 最低，3～5 小时后又逐渐上升呈 V 字形波动曲线，昼夜节律失常是皮质醇增多症的早期生化改变。

2. 标本采集　7am，4pm，11pm 各抽肝素抗凝血 2ml。

3. 正常参考值　7am：138～690nmol/L（5～25μg/dl），4pm：138～331.2nmol/L（5～12μg/dl），11pm：0～138nmol/L（0～5μg/dl），其中 4pm 值变异最大，一般是 7am 值的 50%，11pm 值最稳定＜138nmol/L（＜5μg/dl）。

4. 临床意义

（1）皮质醇增多症，7am 血 F 偏高，昼夜节律消失，11pm 血 F≥7am 值的 50%。原发性肾上腺皮质功能减退症 7am 血 F 偏低对 ACTH 兴奋无反应，继发性肾上腺皮质机能减退症 7am 血 F 偏低对 ACTH 呈延迟反应。

（2）异位 ACTH 综合征明显升高。

（3）单纯性肥胖正常或略升高。

（4）血中皮质类固醇结合球蛋白（CBG）降低时（如肝肾疾患，多发性骨髓瘤，先天性 CBG 下降）血 F 下降，反之则升高（如妊娠、口服雌激素）。

5. 注意事项　病人应在非应激状态测定，试验前禁用苯妥英钠，水杨酸钠，心得安等。

（二）尿游离皮质醇测定

1. 原理　因 90% 以上血 F 同蛋白质结合，不能从肾小球滤过，而血游离皮质醇不与蛋白质结合，可随尿排出，当血总 F 增高超过可被 CBG 结合的限度，尿游离皮质醇浓度急骤上升，可精确反映肾上腺皮质功能。

2. 方法　留 24 小时尿，每 100ml 加硼酸 1g 防腐，记总量，混匀后留 20～30ml 送检。

3. 正常参考值　正常成人 129～303.6nmol/24h，平均 207±44.16nmol/24h 或 13～60μg/g 肌酐。

4. 临床意义　原发性及继发性肾上腺皮质功能减退，先天性肾上腺皮质增生症，甲减，全身消耗性疾病等尿游离皮质醇值降低。肾上腺皮质增生、癌肿，异位 ACTH 综合征，肾上腺皮质腺瘤、单纯性肥胖，妊娠毒血症、应激状态等尿游离皮质醇值增高。

（三）尿 17-酮类固醇（17-KS）测定

1. 原理　尿 17-KS 是肾上腺皮质及睾丸所产生的 19 碳类固醇激素的代谢产物，男性约 2/3 来自肾上腺皮质，1/3 来自睾丸，女性主要来自肾上腺皮质，卵巢也产生少量。本测定有助于肾上腺及性腺疾病的诊断。

2. 标本采集　留 24 小时尿加 10ml 浓盐酸防腐，记总尿量，取混合尿 20ml 送检。

3. 正常参考值　男性：27.8～76.3μmol/24h。女性 20.8～52μmol/24h，60 岁以上男女水平均下降。

4. 临床意义　皮质醇增多症，垂体前叶功能亢进，睾丸间质细胞瘤，多毛症、单纯性肥胖，口服雄激素及肾上腺皮质激素等 17-KS 增高。原发性及继发性肾上腺皮质功能减退，甲减，睾丸功能减退及某些慢性病等 17-KS 下降。

（四）尿 17 羟皮质类固醇（17-OHCS）测定

1. 原理　尿17-OHCS包括皮质醇及其四氢代谢产物，每日尿17-OHCS排量相当于每日皮质醇分泌量的25%～40%。可直接反映肾上腺皮质功能。

2. 标本采集　同尿17-KS。

3. 正常参考值　男性8.3～27.6μmol/24h，女性5.5～22.1μmol/24h，60岁以上者其值降低。

4. 临床意义　皮质醇增多症（增生型及癌明显升高，腺瘤轻度升高）某些先天性肾上腺皮质增生，单纯性肥胖及甲亢轻度增高，胰腺炎及子痫显著升高。原发性及继发性肾上腺皮质功能减退，甲减、全身消耗性疾病等降低。

（五）ACTH兴奋试验

1. 原理　利用外源性ACTH对肾上腺皮质的兴奋作用来探查其储备功能，可用血F或尿17-OHCS,尿游离F含量的变化作为判断指标。

2. 方法　ACTH 25U加入5%葡萄糖溶液500ml中缓慢静滴8小时，连续1～3日（皮质醇增多症刺激1天，原发性肾上腺皮质功能减退刺激2天，继发性肾上腺皮质功能减退症及用皮质激素治疗一个时期的患者刺激3天，于滴注前测血F及24小时尿17-OHCS作对照，滴注结束再测血F及两次24小时尿测17-OHCS作为兴奋值。

3. 正常参考值　正常人滴注ACTH后血F增加200%以上，24小时尿17-OHCS在ACTH兴奋第1日较对照值增加100%～200%，第2日增加300%，若以尿游离F为指标滴注ACTH后可增加10倍以上。

4. 临床意义

(1) 原发性肾上腺皮质功能减退滴注ACTH后无反应或轻度增高。继发性者或轻症反应可为正常，重症无反应，病情介于二者之间者可呈延迟反应。

(2) 用糖皮质激素治疗者反应与垂体前叶功能减退相似，但停药后血F或尿17-OHCS水平比对照值增高，且在试验后数日再作ACTH试验时血F或尿17-OHCS在刺激第1日可接近正常水平。

(3) 皮质醇增多症：两侧增生型呈过高反应。癌肿和异位ACTH综合征大多无反应。

(4) 先天性肾上腺皮质增生：17-OHCS一般无反应或反应低于正常，17-KS反应高于正常。

(5) 女性单纯性多毛症：17-OHCS反应正常，17KS反应略高于正常。

5. 注意事项　本试验偶可发生严重反应，可能因ACTH促使肾上腺皮质功能衰竭或引起类过敏休克所致，因此应在每日滴注ACTH前服地塞米松0.75mg，以避免严重反应发生。

（六）地塞米松抑制试验

1. 原理　糖皮质激素对垂体前叶分泌ACTH有负反馈作用，当其水平增高时可抑制ACTH分泌，地塞米松是一种合成的类固醇激素，其效应相当于皮质醇的30～40倍，少量即能抑制ACTH释放，使正常的肾上腺皮质激素分泌减少，服地塞米松后测定血F及尿17-OHCS的改变，可反映下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能是否正常。

2. 方法

(1) 小剂量地塞米松抑制试验：主要用于鉴别正常人与皮质醇增多症。

1) 午夜1次法：①方法：试验当日8am测血F作为对照，12pm服地塞米松1mg，次晨8am再测血F作为抑制值，若无条件测血F可留试验当日及次日7am～12am的5小时尿测17-OHCS。②正常参考值：次晨血F<138nmol/L(<5μg/dl)或次日5小时尿17-OHCS<2.76μmol/克肌酐(<1mg/每克肌酐)为正常抑制。③临床意义：正常人或单纯性肥胖抑制后血F比对照值下降50%以上，皮质醇增多症抑制率<50%，尿17-OHCS较对照日抑制率<30%，甲亢患者抑制率不如正常人显著。

2) 2日分次法：①方法：试验前2日各收集24小时尿测17-OHCS或于试验日晨8am测血F作对照，试验日从8am起服地塞米松0.5mg，每6小时1次，2日共8次，试验日留24小时尿测17-OHCS或于晨8am抽血测血F作抑制值。②正常参考值：抑制后血F<138nmol/L（<5μg/dl），尿游离F<69nmol/24h（25μg/24h），尿17-OHCS<11.04μmol/24h（4mg/每g肌酐）或服药后第2日抑制值比对照值下降50%以上为正常抑制。③临床意义：皮质醇增多症抑制后血F≥276nmol/L（10μg/dl），尿17-OHCS≥27.6μmol/L（≥10mg/d），尿游离F≥110.4nmol/d（40μg/d）或抑制率<50%。

(2) 大剂量地塞米松抑制试验：主要用于鉴别皮质醇增多症的病因。

1) 午夜1次法：①方法：试验日8am测血F作对照12pm1次顿服地塞米松8mg，次晨8am再测血F作抑制值，若无条件测血F，留试验日7～12am 5小时尿测17-OHCS作对照值，服药后次晨7～12am再留5小时尿测17-OHCS作抑制值。②临床意义：无论以血F或尿17-OHCS作为判断指标，若抑制值≥50%提示肾上腺皮质增生<50%

提示肾上腺腺瘤或癌。

2）2日分次法：①方法同小剂量唯将地塞米松剂量加大为2mg每6小时1次，2日共8次，②临床意义：同午夜1次法。

（七）皮质素水试验

1.原理 正常人水负荷后体液稀释变为低渗，抑制ADH分泌，肾小管对水重吸收减少，尿量大增，此种水利尿必须有糖皮质激素参与，当体内此类激素缺少时水排出缓慢，补充糖皮质激素则排水功能增强。

2.方法 第1日晨起排尿弃去，在20分钟内饮水1000ml，以后每20分钟排尿1次测其量共8次，将最多1次尿量除以20即得每分钟最高排尿量，将8次尿量相加得总尿量，第2日在饮水量及试验时间等同条件下，重复第1日试验，但在饮水前4小时给口服强的松10～15mg，如第1日每分钟最高排尿量＞10ml则毋需作第2日试验。

3.临床意义 正常人饮水1000ml后尿量大增，每分钟最高尿量＞10ml，总尿量＞1000ml，至少超过800ml，原发性或继发性肾上腺皮质功能减退者每分钟排尿量甚少，仅3～5ml，而于第2日服皮质素后尿量大增，每分钟最高＞10ml。

4.注意事项 肾上腺皮质功能减退症患者饮大量水后短期内不能排出，可引起水中毒，严重者可出现脑水肿、昏迷。因此对有明显低血钠者不可行此试验，用其他方法已明确诊断者，不必行此试验。在施行此试验过程中，应密切观察，对尿量甚少者，应立即给口服或注射糖皮质激素，以促使水迅速排出。

（八）美替拉酮试验

1.原理 美替拉酮系皮质醇生物合成所需的11β-羟化酶抑制剂，当此酶被阻断后皮质醇生成减少，血F下降，对下丘脑-垂体的反馈减弱，血ACTH上升，肾上腺皮质释放的11-脱氧皮质醇增多，也可通过测定尿游离F，尿17-OHCS（11-脱氧皮质醇与皮质醇一样，也属于17-OHCS）来反映此试验的结果。

2.方法 给患者口服美替拉酮0.75g每4小时1次，共6次或美替拉酮1.5g加入500ml等渗盐水中静滴，4小时滴完，于试验前1日及试验日各留24小时尿测游离F，17-OHCS或取试验前及试验后8AM血测血F及ACTH。

3.临床意义 正常人试验日血F，尿游离F明显低于试验前，血ACTH及尿17-OHCS明显高于试验前。皮质醇增多症各类型反应不同：双侧肾上腺增生与正常人反应相似或高于正常人，腺瘤或腺癌及大部分异位ACTH综合征患者无明显反应。

（九）血醛固酮测定

1.原理 正常人血醛固酮受体液容量、肾素-血管紧张素调节，肾上腺疾病或任何引起肾素-血管紧张素水平改变的疾病均可导致血浆醛固酮的变化。

2.标本采集 普食或低钠饮食（钠20mmol/d），钾60mmol/d）5～7日后，晨卧床抽血3ml随即站立活动2小时后抽血3ml，肝素抗凝送检。

3.正常参考值 低钠饮食：卧位33.7～102.4pmol/L，立位38.5～175.6pmol/L。普食：卧位27.7～138pmol/L，立位138～415pmol/L。

4.临床意义

（1）增高：原发性醛固酮增多症（原醛）病变为特发性增生者立位后醛固酮水平增高较正常人明显，醛固酮腺瘤患者立位后血醛固酮下降。继发性醛固酮增多症（继醛），如妊娠、口服避孕药、雌激素、服利尿剂等引起者均可增高。

（2）降低：选择性醛固酮过少症，垂体前叶功能减退症、慢性肾上腺皮质功能减退症，先天性肾上腺增生症中的11、17、21羟化酶缺乏，口服药物如心得安、可乐宁、甲基多巴、甘草等。

（十）血浆肾素活性及/或血管紧张素Ⅱ兴奋试验

1.原理 原醛患者血容量扩张而使肾素血管紧张素受抑制，血中肾素活性及血管紧张素Ⅱ降低，且在注射利尿剂和站立体位后也不能显著升高，如为继醛则肾素-血管紧张素活性高于正常。

2.方法 先测清晨卧位血浆肾素及/或血管紧张素基础值，再予以立位2小时加肌注速尿0.7mg/kg，再抽血测肾素及/或血管紧张素Ⅱ。

3.正常参考值 血浆肾素活性（pg/(ml·h)）：正常值0.55±0.089（SE），激发值3.84±0.52（SE）。血浆血管紧张素Ⅱ（pg/ml）：正常值26±0.89（SE），激发值45±6.16（SE）。

4.临床意义 原醛腺瘤患者此系统受抑制的程度较增生病例为重，虽经立位及应用利尿剂亦不能显著升高。

（十一）低钠试验

1.原理 原醛患者在低钠条件下到达肾远曲小管的钠明显减少，钠钾交换下降，钾排泄减少，血钾随之上升。

2.方法 每日钠摄入限制在20mmol以下，钾60mmol，共7日，于最后3日采血并收集24小时

尿测钠，钾并与普食期数据相对照。

3. 临床意义　正常人限钠后血钾不升，原醛患者尿钠明显下降，同时低血钾及高血压减轻，肾脏疾病患者由于肾小管损坏，潴钠功能减退，即使限钠、钠排泄仍不减少，尿钾排泄减少也不显著，低血钾不易纠正。

（十二）安替舒通试验

1. 原理　安替舒通能拮抗醛固酮对肾小管的作用，可引起储钾排钠和降低血压作用。

2. 方法　给普食（钠160mmol/d，钾60mmol/d）1周，饮蒸馏水，每日测基础血压，于最后3天每日采血测钠、钾、pH记录24小时尿量、钠、钾、pH，然后仍在上述饮食条件下每日安替舒通400mg（微粒型）分3次口服连续1～2周，每日测血压并于每周最后3天重复上述实验室检查。

3. 临床意义　原醛患者血压下降，血钾上升，pH下降，尿钾减少，尿pH变为酸性。如为肾脏疾患引起则安替舒通不起作用。

（十三）地塞米松抑制试验

1. 原理　原醛患者中的糖皮质激素可抑制型，其血浆醛固酮浓度与ACTH一样有昼夜节律，此型患者醛固酮及另一具弱盐皮质激素活性的类固醇18-氧-皮质醇分泌增加，且受ACTH调控，用小剂量糖皮质激素抑制ACTH后患者的病情可好转。

2. 方法　每日地塞米松1～2mg分次服，疗程3周，治程中观察血压，电解质及醛固酮。

3. 临床意义　糖皮质激素可抑制型原醛患者在服地塞米松后高血压、低血钾缓解，醛固酮减少，可采用最小而可控制病情的剂量维持。

（十四）赛庚啶试验

1. 原理　赛庚啶为血清素拮抗药，对特发性醛固酮增多症患者可使醛固酮降低，而对醛固酮腺瘤无此作用。

2. 方法　清晨卧位口服赛庚啶8mg，在服前及后每半小时抽血测血醛固酮，历时2小时。

3. 临床意义　特醛症患者血浆醛固酮下降110.8pmol/L（4ng/dl）以上或较基值下降30%以上，多数病人在服后90分钟下降最明显，平均下降50%。醛固酮瘤患者血浆醛固酮则无变化。

（十五）卡托普利抑制试验

1. 原理　卡托普利抑制血管紧张素转换酶，于正常人及原发性高血压患者，可见由肾素中介的醛固酮分泌减少，原醛症则否。

2. 方法　清晨坐位口服卡托普利25mg，服药前及后2小时各测血醛固酮及血浆肾素活性。

3. 临床意义　服卡托普利后正常人血浆醛固酮降低，肾素活性升高，原醛患者均无变化。在基础状态下，如血浆醛固酮＞415.5pmol/L（15ng/dl），醛固酮(ng/dl)与血浆肾素活性(ng/(ml·hr))比值＞50，提示原醛症。

（十六）尿儿茶酚胺荧光法测定

1. 原理　尿儿茶酚胺包括肾上腺素，去甲肾上腺素和少量多巴胺，在pH6时用铁氰化钾氧化去甲肾上腺素和肾上腺素，所测结果为二者之和，即尿儿茶酚胺总量。

2. 标本采集　收集24小时尿加浓盐酸10ml。

3. 正常参考值　以去甲肾上腺素为标准：(0.642±0.4μmol/24h，以肾上腺素为标准：0.082～0.109μmol/24h)。

4. 临床意义　嗜铬细胞瘤，神经母细胞瘤，进行性肌营养不良症，胰岛素诱发低血糖等尿儿茶酚胺值增高。原发性及其他继发性高血压者正常，营养不良者降低。

（十七）尿3-甲氧-4羟基苦杏仁酸（VMA）测定

1. 原理　VMA是儿茶酚胺的最终代谢产物，当肾上腺素、去甲肾上腺素分泌增多时，尿中VMA排量增高，可反映肾上腺髓质功能。

2. 标本采集　留24小时尿加盐酸防腐。

3. 正常参考值　10.1～34.3μmol/24h（2～6.8mg/24h）。

4. 临床意义　嗜铬细胞瘤患者VMA增高3～5倍。

5. 注意事项　应在留取标本前3天停用单胺氧化酶抑制剂、降血压药、水化氯醛、水杨酸类、桔子、咖啡、巧克力、香蕉等。

（十八）磷酸组织胺试验

1. 原理　嗜铬细胞瘤患者在发作间歇期，利用组织胺促进肾上腺髓质激素的分泌，从而引起高血压发作。

2. 方法　先作冷压试验为对照。试验开始前先平卧休息至血压稳定或冷压试验后血压恢复至基础水平，然后给磷酸组织胺0.025～0.05mg（基质）加于0.5ml生理盐水内经静滴皮管快速静注。而后每30秒钟测对侧血压1次共10次，以后每2分钟测1次共10～16分钟或至血压恢复到基础值止。

3. 正常参考值　注射组织胺后，血压升高＜8.0/5.3kPa（60/40mmHg）。

4. 临床意义　嗜铬细胞瘤患者注入组织胺后

30秒钟，血压稍下降，随即上升，于2分钟达高峰，血压上升>8.0/5.3kPa（60/40mmHg）持续5分钟以上，并较冷加压试验高2.7/1.3kPa（20/10mmHg）。

5. 注意事项　试验前备好苄胺唑啉，以便高血压激发过剧时使用，使高血压迅速缓解。当血压上升至200mmHg以上，尤其出现头痛等症状时，应立即用苄胺唑啉5mg通过静脉补液管注射，如血压迅速下降有助本病诊断。本试验不宜用于血压>22.1/14.6kPa（170/110mmHg）的患者。试验前3天应停用降压剂、镇静剂及麻醉剂。

（十九）胰高糖素试验

1. 原理　胰高糖素能刺激嗜铬细胞瘤释放儿茶酚胺，注射一定剂量的胰高糖素后，观察血压上升程度以协助诊断。

2. 方法　迅速静注盐酸胰高糖素0.5～1mg，注完后每30秒钟测血压1次，连续5分钟，以后每分钟测血压1次，连续10分钟。

3. 临床意义　嗜铬细胞瘤患者在静注胰高糖素后15秒钟左右血压显著升高，与冷加压试验比较，升压反应较冷压试验最高血压高2.7kPa（20mmHg）。

4. 注意事项　本试验不宜用于血压>22.6/14.6kPa（170/110mmHg）的患者。

促使高血压发作的药理试验有一定危险性，非必要时不宜施行，对于疑似嗜铬细胞瘤发作甚少者，可嘱患者留发作期间尿液测儿茶酚胺，事先给与防腐剂并准备盛器。

（二十）苄胺唑啉（酚妥拉明）试验

1. 原理　苄胺唑啉系肾上腺素能α受体阻滞剂，可使嗜铬细胞瘤患者血压迅速下降。

2. 方法　静注苄胺唑啉5mg后，初2～3分钟内每30秒测血压1次，以后每1～2分钟测1次，共15～30分钟，直至血压恢复至基础值止。

3. 临床意义　正常人及原发性高血压患者收缩压下降一般不超过4kPa（30mmHg），如注射后2分钟内血压迅速下降>4.7/3.3kPa（35/25mmHg）且持续3～5分钟为阳性结果，如一度下降后迅速回升则为假阳性。

4. 注意事项　本试验宜用于血压持续高于22.7/14.7kPa（170/110mmHg）者。试验前8～10日停用镇静剂，麻醉剂及降压药。试验时应备好去甲肾上腺素，若血压下降过低可立即给予升压药。

对于疑似嗜铬细胞瘤的持续性高血压患者，应尽可能测尿儿茶酚胺或VMA以明确诊断。作酚妥拉明试验也有一定危险性，注药过多、过快可诱发心脑血供不足，并发血栓形成。

（二十一）可乐定试验

1. 原理　可乐定通过减少中枢神经系统神经递质儿茶酚胺的产量，可使由于神经原性刺激所致的儿茶酚胺升高下降，而对嗜铬细胞瘤所释放的儿茶酚胺增加无此作用。

2. 方法　试验日9am抽血测去甲肾上腺素同时收集9am-9pm尿测尿儿茶酚胺浓度，9pm给可乐定0.3mg，安睡后收集9pm～9am尿、血测儿茶酚胺进行比较。

3. 临床意义　大多数原发性高血压病人血去甲肾上腺素降至2.95nmol/L以下，而大多数嗜铬细胞瘤病人在2.95nmol/L以上，尿儿茶酚胺也不下降。

4. 注意事项　试验前停降压药及β受体阻滞剂。

五、性腺功能检查

（一）血清睾丸酮（T）测定

1. 原理　男性血T主要由睾丸间质细胞分泌，少量由肾上腺产生，女性则主要来自肾上腺，少部分来自卵巢，血T改变主要反映睾丸，卵巢及肾上腺皮质病变。

2. 标本采集　不抗凝静脉血3ml。

3. 正常参考值　男：9.4～37nmol/L，女：0.2～3.0nmol/L。

4. 临床意义

(1) 增高：睾丸间质细胞瘤，性早熟，先天性肾上腺增生，多囊卵巢综合征。

(2) 降低：先天性睾丸发育不全，睾丸炎症或X线照射后，先天性嗅觉缺陷类无睾综合征。

（二）血清雌激素测定

1. 原理　女性雌激素几乎全由卵巢产生，包括雌二醇（E_2），雌酮（E_1）及微量雌三醇（E_3），青春期开始分泌增高，成年发育成熟后卵巢呈周期性变化，雌激素分泌量随周期变化而改变，测定不同时期的雌激素含量，可判断卵巢功能及性发育异常疾病。男性雌激素则来自肾上腺皮质。

2. 标本采集　不抗凝静脉血3ml。

3. 正常参考值（雌二醇值）：卵泡期：74～148pmol 排卵期：555～1480pmol/L，黄体期：370～1110pmol/L。

4. 临床意义

(1) 降低：下丘脑病变，垂体前叶功能减退，

Turner综合征，绝经期、卵巢切除术后和X线照射后卵巢功能障碍。

（2）增高：卵巢肿瘤、错构瘤、性早熟。

（三）人绒毛膜促性腺激素（HCG）兴奋试验

1. 原理 HCG含有促黄体生成激素（LH）的活性（在男性，LH又称促间质细胞激素ICSH），可兴奋间质细胞分泌睾酮，因而可用以测定睾丸分泌雄激素的储备能力。

2. 方法 每日早餐前肌注HCG 4000～5000U，共3日，（小儿按HCG300IU/m^2体表面积肌注，共3日）测定注射前和注射完翌日测血中T值。

3. 临床意义

（1）正常人注射HCG后血T增高到基础值的2倍以上，正常小儿T出现明显升高反应。

（2）低促性腺激素性睾丸发育不全者可从无反应到接近正常反应。

（3）原发性睾丸疾病反应低下或无反应。

（4）隐睾症反应接近正常。

（林丽香）

参考文献

1. 戴自英，等. 实用内科学. 第9版. 北京：人民卫生出版社. 1993，1841～1993
2. 朱宪彝，等. 代谢性骨病学. 第1版. 天津：天津科学技术出版社. 1989；330～349
3. 刘新民，等. 实用内分泌学. 第1版. 北京：人民军医出版社. 1986；395～445
4. Berkow R (ed). The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 14th ed, Rahway NJ. Merck. 1982
5. Bravo EL, et al. Clonidine Suppresion test: a useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. N Engl J Med, 1986; 305:623
6. Chan JSD, et al. Measurement of N-terminal (1-76) of human proopiomelanocortin in human plasma, correlation with adrenocorticotropin J Clin Endocr Metab, 1983, 50: 791
7. Camanni F, et al. Effect of dopamine on plasma, growth hormone and prolactin levels in normal and acromegalic subjects. J Clin Endocr Metab, 1977; 44:465
8. Dillon RS: Handbook of Endocrinology 2nd ed. 1980
9. Hamburger JI. Diagnostic Methods in Clinical Thyroidology, Ist ed, New York: Springer-verlay New York Inc. 1989, 3～251
10. Kasagi K, et al. Roles of TSH-receptor antibodies in the development of hyper thyroidism due to Graves disease in Lee M et al (eds). Progress in Thyrodology 1989 Seoul Korea: Korea Medical Publishing co. 1989; 21
11. Lyons DF, et al, Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldo steronism. J Clin Endocr Metab, 1983, 57:892
12. Wilson JD, et al. Williams's Textbook of Endocrinology. 7th ed. WB Saunders Company. 1985
13. Dufour DR. Reference values in endocrinology. in: Becker KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2nd edition. Lippincott J. B. philadelphia. 1957～2005

第二节 内分泌疾病影像学检查

一、核素检查

内分泌腺体的核素影像医学是以功能性图像为特征来显示各内分泌腺体的形态学和功能异常，为各种内分泌疾病的早期诊断和研究提供重要信息的。主要有甲状腺显像、甲状旁腺显像、肾上腺皮质和髓质显像。

（一）甲状腺显像

1. 方法 根据放射性^{131}I、^{99m}Tc能被甲状腺选择性摄取的原理，口服或静注后用γ照像机或SPECT可显示甲状腺的外形、大小、位置和放射性分布异常。技术上可分成：

（1）常规甲状腺显像：静注^{99m}Tc、^{131}I或^{123}I，剂量分别为74～111MBq、1.85～3.7MBq和11.1MBq，病人仰卧于带有针孔型准直器的γ照相机或SPECT探头下，分别于注射后1、24或6h进行显像得到正面影像，必要时加摄斜位或侧位，称静态显像。

（2）动态甲状腺显像或核素甲状腺血管造影（RNA）：静注^{99m}Tc 370～555MBq/0.5ml，以弹丸式快速注射，立即采集每秒1帧共16帧，20m后静态显像，可显示颈动脉和甲状腺的血液供应。对甲状腺癌的诊断有特殊意义。

（3）亲肿瘤或阳性甲状腺显像：常规甲状腺显像见到甲状腺结节部位表示局部功能丧失的冷或凉结节时，再次静注能为肿瘤细胞摄取的^{201}Tl、^{99m}TcMIBI、^{99m}Tc（V）DMSA、^{131}I mIBG，如冷或凉结节的放射性缺损区被填充，则甲状腺癌的可能性很大，称亲肿瘤或阳性显像。

（4）甲状腺放射免疫显像：静注^{131}I标记的甲状腺球蛋白（Tg）、标记抗体导向甲状腺癌及其转移部位，在该区出现放射性浓集，称甲状腺放射免

疫显像（RII），对滤泡状或乳头状甲状腺癌的诊断阳性率达87%。

2. 临床应用　正常甲状腺位于颈部正中，气管前面，甲状软骨和胸骨切迹之间。正位呈蝴蝶状，左右二叶峡部连接，右叶比左叶宽而长，面积$20cm^2$左右，重20～30g，峡部或一叶的上方见细长的锥体叶，也可因发育不全形成正常的多种变异，甚至一叶缺如，以左叶发育不全多见。正常甲状腺内放射性分布均匀，中心较边缘浓集的放射性为多，峡部较薄可显示或不显影。（图16-10-1）

图16-10-1　正常甲状腺

临床上，甲状腺显像用于：

（1）诊断异位

下降异常引起整个

常见在舌根部、舌

性或非毒性甲状腺

腺肿，应与上纵隔

在甲状腺组织或

9%。

给予放射性[131]

位处有明显的放射

有很高特异性，故

状腺可因吸碘功能

TSH后再显像。如

如无应部分摘除或

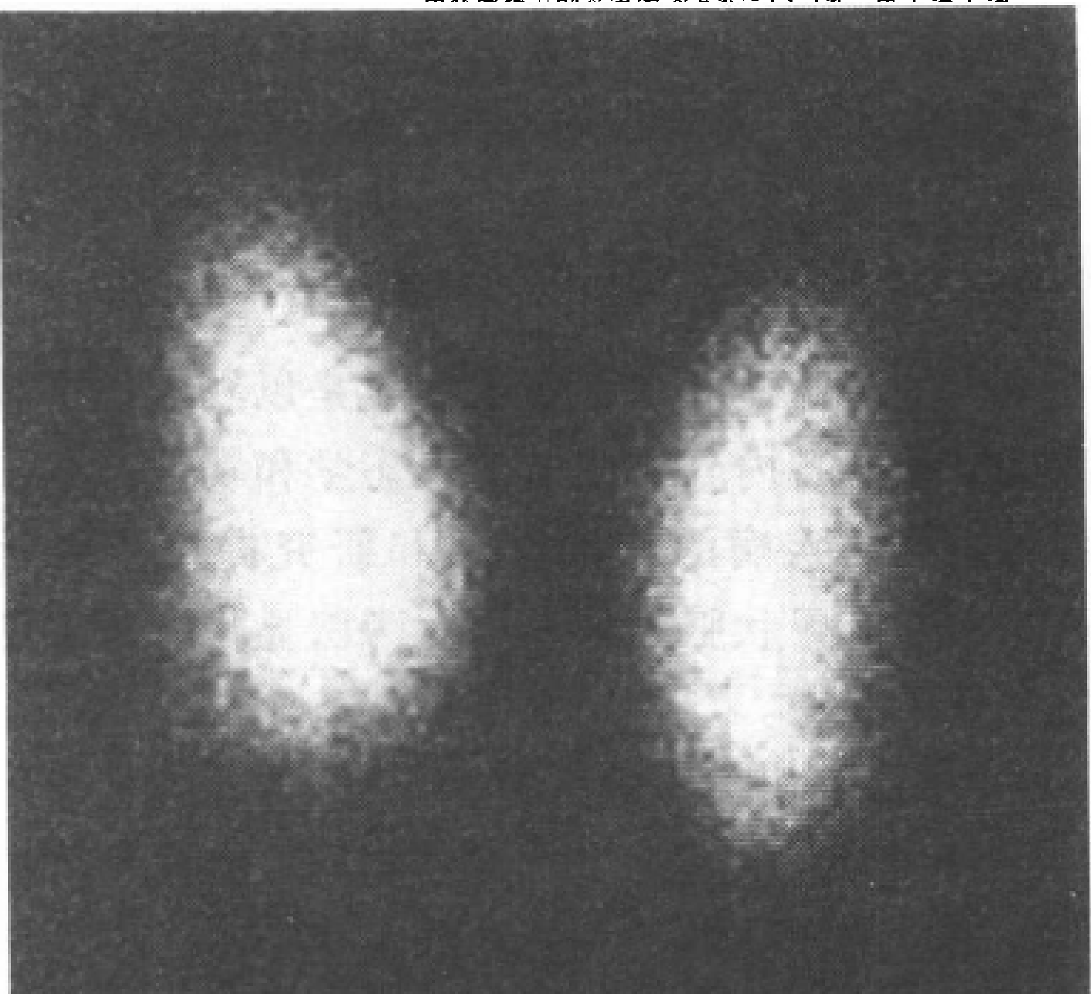
甲状腺有时无功能

给抗甲状腺药，发

（2）新生儿

TSH测定对新生儿

女婴多见，与男婴



增高可诊断新生儿甲减，应及早给予甲状腺素治疗以防止痴呆。治疗前应进行甲状腺显像鉴别甲减的病因。有4类显像解剖类型：①正常甲状腺；②异位甲状腺；③未见甲状腺有放射性摄取；④甲状腺位置正常但肿大和摄取增多。1988年Brook统计发生率分别为10%、45%、35%和10%。推测甲减的原因有异位或功能低下甲状腺、无甲状腺、激素产生不能（dyshormonogenesis）或暂时性甲减。可进一步用过氯酸盐释放试验确定甲状腺激素的合成障碍。

甲状腺显像还可判断新生儿甲减的预后，如无甲状腺属终生甲状腺替代疗法的永久性甲减；异位或无甲状腺摄取功能者属胚胎发育异常，而甲状腺合成障碍属遗传性疾病。

（3）疼痛性甲状腺肿大，甲状腺肿大伴疼痛可由亚急性甲状腺炎（De Quevain 's），慢性甲状腺炎亚急性或急性发作，甲状腺结节或囊肿出血，甲状腺癌特别是未分化型和急性化脓性甲状腺炎等引起。甲状腺炎性发作时常因甲状腺功能全面减退在甲状腺显像图上出现弥漫性放射性摄取降低。甲状腺囊肿或结节出血时出现冷结节，当结节缩小，疼痛改善又见结节处放射性增加。老年人有不典型的甲状腺炎症状伴结节硬、声音嘶哑、上呼吸道或食道阻塞、Horner综合症，而甲状腺显像为冷结节则为甲状腺癌。

（4）了解单个甲状腺结节的局部功能，人群中甲状腺结节的发生率为4%～15.5%，单个多于多

的温结节尚需进行穿刺细胞学检查，以免贻误肿瘤诊断。

3）凉和冷结节：当结节部位的放射性比正常组织为减少或结节不吸收放射性分别称凉和冷结节（图 16-10-4），凉和冷结节意味着结节局部的吸碘或锝功能减退或无功能，病理上应首先考虑恶性病

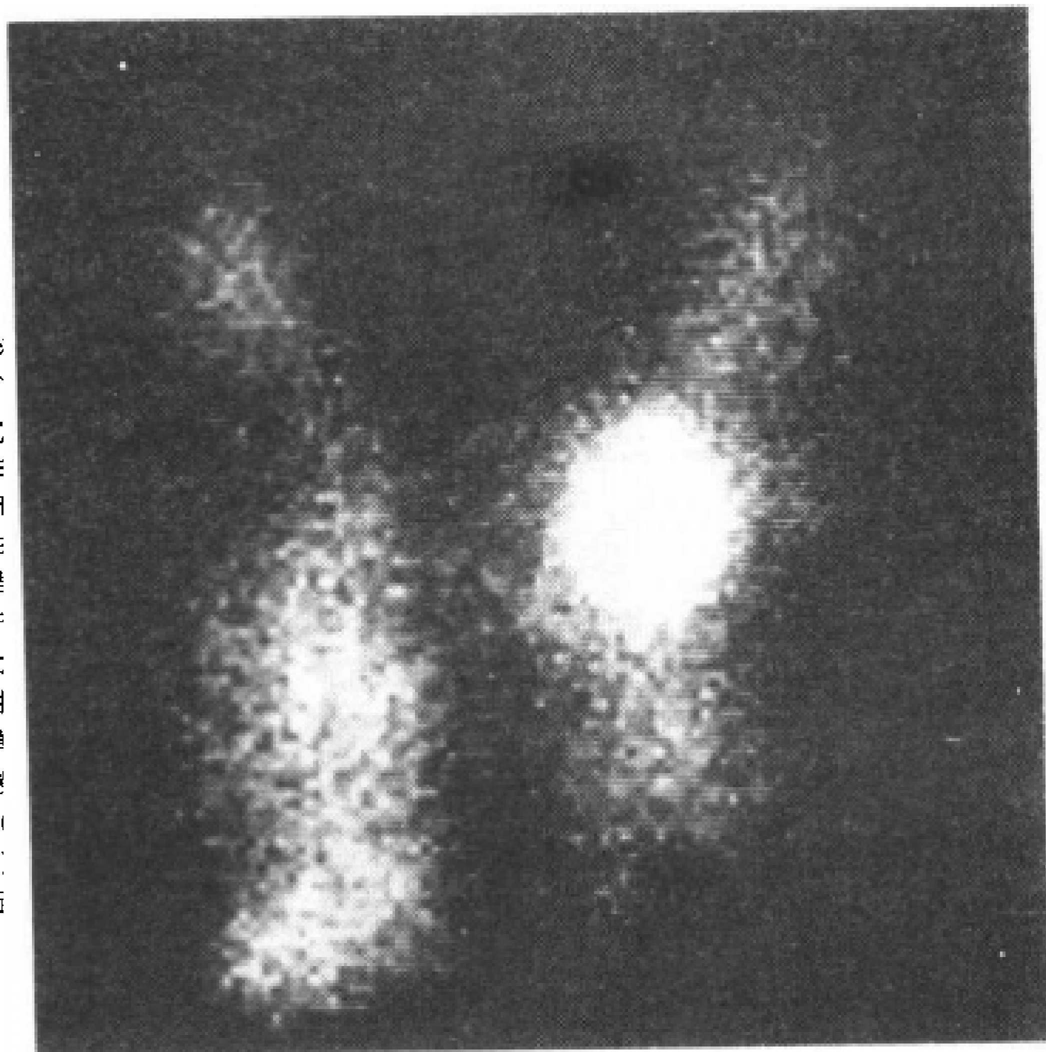


图 16-10-2　甲
常甲状腺仍有少

热结节属功能亢
数（＜1%）为恶性
16.7%），原因为①
参加合成，某些恶性
结节中，某些恶性结
瘤和恶性结节，由于
热结节，并非摄取功

2）温结节：指
甲状腺相似，因此单
位，仅见甲状腺弥
好，多属良性腺瘤（
5.3%(0%～18.5%）
深，仪器分辨力不

图 16-10-3　甲状腺温结节，右叶下部结节处吸碘功能与正常甲状腺相似

图 16-10-5　甲状腺右叶下部冷结节

应当指出，^{99m}Tc和^{131}I甲状腺显像会有不一致的结果，有些病人^{99m}Tc为温或热结节而^{131}I为凉或冷结节，这是因为^{99m}Tc能被摄取但不参与有机化，而^{131}I显示24h后的碘有机化过程，说明癌细胞的早期吸^{99m}Tc功能正常但^{131}I的有机化功能受损。目前^{99m}Tc甲状腺显像已是常规方法，对甲状腺癌而言如^{99m}Tc为温或热结节，必要时应重复^{131}I显像。

（5）甲状腺癌的诊断，前已述及，单个结节为冷或凉结节时，应首先考虑甲状腺癌，由于其非特异性，应辅以下列检查。

1）核素甲状腺血管造影（RNA）：静脉弹丸式注入^{99m}Tc淋洗液370～555MBq 0.5ml，以每2秒1帧动态采集16帧，20～30m后静态显像。如原冷结节部位在RNA动脉相的局部放射性高于颈动脉束，则甲状腺癌的可能性大。RNA对甲状腺癌诊断的灵敏度为94.1%，特异性为91.6%，但血运丰富的良性腺瘤和病灶小的甲状腺癌易导致假阴性。

2）阳性显像：注射^{75}Se硒代蛋氨酸、^{67}Ga、^{201}Tl、^{99m}Tc（V）DMSA或^{99m}TcMIBI等可在癌肿部位出现冷结节的填充。^{201}Tl阳性显像的灵敏度为94%，特异性为90%，应注意部分良性腺瘤的退行性病变也被填充。

3）放免显像：标记抗甲状腺球蛋白（Tg）抗体可浓集在癌肿部位而填充其冷结节。

4）髓样癌的诊断：髓样癌少见，为甲状腺滤泡旁细胞肿瘤，有遗传家族史，或可与嗜铬细胞瘤和甲状旁腺瘤并存，称Ⅱ型多发内分泌腺综合征或Sipple综合征。临床上为隐匿型或有腹泻、酒精样潮红和马方综合征等，血清降钙素增高或五肽胃泌素兴奋后降钙素增高。静注^{99m}Tc（V）DMSA 370MBq，2h后见到髓样癌部位有阳性显像，术后残留组织和转移灶也有很高阳性率，可作疗效评价。上海肿瘤医院报导18例甲状腺肿瘤病中，3例髓样癌均阳性，而15例其他甲状腺良恶性肿瘤均阴性。软组织肉样瘤阳性率高达92%。近年来有用^{131}I MIBG诊断髓样癌，与DMSA比较，32例的阳性率分别为42%和84%，可见DMSA为佳。

（6）探测功能性甲状腺癌的转移灶，甲状腺癌有滤泡样、乳头状、未分化型、髓样癌和其他（淋巴瘤、肉瘤和继发性等）。80%的甲状腺癌属分化好，功能仅次于正常甲状腺的滤泡和乳头状癌。滤泡样甲状腺癌和部分乳头状甲状腺癌具有吸碘功能，因此病人服37～74MBq^{131}I后全身扫描，可在骨、肺等易转移部位有放射性浓集，称功能性转移灶。

通常，分化较好的甲状腺癌虽有吸碘功能但比正常甲状腺要差，因此正常甲状腺存在时可竞争地吸收碘而抑制癌的显示，应采取手术或^{131}I切除正常甲状腺、连续服用大剂量硫氧嘧啶、增加^{131}I投入量和72h延迟显像等措施以提高阳性率。功能性转移灶出现^{131}I的浓集也提供^{131}I治疗的依据。

（7）甲状腺功能亢进的应用，甲状腺显像在甲亢病人中应用，有助于：

1）查明病因：弥漫性毒性甲状腺肿大示甲状腺弥漫性肿大，放射性均匀分布；结节性毒性甲状腺肿示热结节；甲亢病人也可发现无功能单个结节、非对称性甲状腺肿大、非自主性增生性结节和一叶肿大而另一叶缺如等。甲状腺不肿大和未摸及结节的甲亢病人，特别是老年伴房颤者，甲状腺显像示放射性摄取功能低下，有望自行缓解。

2）^{131}I治疗剂量计算：根据显像图中甲状腺总面积、二叶平均长度和K值三者乘积计算甲状腺重量，按照每克投入的^{131}I量计算总投入量。

3）治疗后随访：自主性腺瘤用^{131}I治疗后甲状腺显像复查毒性结节的消失情况。

（二）甲状旁腺显像

1．方法

（1）^{201}Tl/^{99m}Tc相减法：病人颈部伸直，颈部和上纵隔对准γ相机视野内，静注^{99m}Tc 75MBq，20m后采集99mTc峰5m，64×64，^{201}Tl峰5m（散射）。病人不移动位置，静注^{201}Tl 75MBq，立即动态采集2m 10帧或5m后采集^{201}Tl峰5m，经散射校正后显影。^{201}Tl同时为甲状腺和增生的甲状旁腺组织摄取，而^{99m}Tc仅为甲状腺摄取，二者相减可显甲状旁腺增生或腺瘤（图16-10-6）。

（2）^{99m}TcMIBI/^{99m}Tc相减法：方法同上，注射剂量各185MBq，采集100K，不改变能峰，显像时间为注射后10～15m。

（3）^{99m}TcMIBI双时相法：静注^{99m}Tc MIBI 222～296MBq，15m后采100K为起始相，同时显示甲状腺和甲状旁腺瘤和增生。2h后采100K为延迟相，仅示甲状旁腺瘤。

2．临床应用　正常甲状旁腺二对四个腺体，平均重120～140mg，6%的正常人体有4个以上腺体，为发育过程中移位和分裂引起。上对异位偶见于气管-食管间和食管后间隙内，下对异位于胸腺部位，颈动脉鞘、咽部粘膜下层和前纵隔。正常甲状旁腺不显影，甲状旁腺显像对腺瘤的术前定位诊

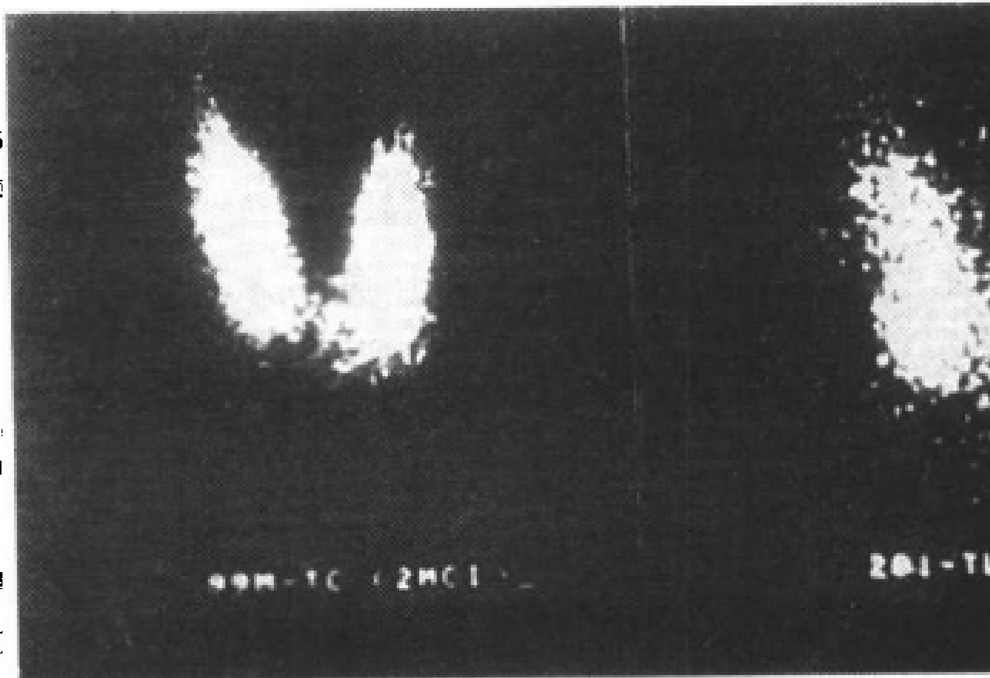


图 16-10-6

断和术后追踪以寻找未被发现的异位……床意义。

减影技术的定位准确性有很……46%～97.5%，取决于①腺体大小……1g以上者全部确诊，10个小于0.……示，Winzel bengel报道>1.5g者全……1.5g者降至79%，周前报道17例……腺体均>3g。②病灶位置，朱家瑞……诊率仅50%，异位、甲状腺边缘、……确诊率分别为82%、62%和29%，……部位有关，甲状腺重叠影响靶/非靶……出率。③检查方法，减影法可因病……校正散射导致误差。双时相法虽可……应注意甲状腺癌、肉瘤、淋巴瘤也摄取^{99m}TcMIBI和^{201}Tl引起假阳性。

各种方法比较，超声简便，朱家瑞报道核素与超声正确率分别为50%和67%，但异位较差，分别为84.6%和41%，并受医者的经验影响，CT检出率为35%～70%；MR对软组织分辨力高，但无特异性；颈静脉和上纵隔静脉血PTH测定正确率为70%～80%，但复杂不易推广。总之，上述各影像学手段，联合使用检出率有望提高。

（三）肾上腺皮质显像

1. 方法　胆固醇与多烷非类结构类似，与皮质细胞膜上低密度脂蛋白受体相结合，作为甾体激素的前体供合成肾上腺皮质激素。以放射性^{131}I标记胆固醇不同位置有19-碘甲基（NM-145），6碘甲基（NP-59）和6碘胆固醇三种^{131}I化胆固醇，前者和后二者的肾上腺/肝比值分别为40/1和270/1，可见到浓集于肾上腺腺瘤部位。肾上腺皮质显像剂以6碘胆固醇为常用。

（1）注射前二天开始，口服复方碘液5滴tid，直至结束。

（2）检查前1～2周，停服影响胆固醇吸收药

双侧、单侧显影和双侧不显影三类。又因二侧密度差异有对称和不对称双侧显影。

双侧对称显影常见于皮质增生；不对称显影：显著者见于单侧腺瘤，轻度或中度见于结节增生或小腺瘤。单侧显影见于皮质腺瘤（显影侧）或皮质癌（不显影侧）。双侧不显影见于皮质癌或正常者（图16-10-7，图16-10-8）。

临床上，肾上腺皮质显像主要用于：

（1）原发性醛固酮增多症（PA）的定位诊断，表现二种类型：①单侧显影，腺瘤侧浓集放射性而正常侧不显影；②不对称双侧显影，腺瘤侧和正常侧同时显影，但腺瘤侧高于正常侧，如左>右，诊断左侧腺瘤的可靠性大，不能确定时可进行地塞米松抑制试验。

1977年上海第二医科大学瑞金医院报导32例PA肾上腺显像，从放射性增强侧手术探查，病理证实26例为腺瘤，5例为增生，1例正常，腺瘤的正确率为81.3%。至1986年共140例PA，其中腺瘤126例，定位正确者115例，正确率91.3%，增生14例，正确率64.3%，总符合率为88.5%。一般，1cm以上者均能确诊、小于1cm者也达

见。一般增生示双侧对称性或轻度不对称显影，腺瘤为单侧或明显不对称显影，癌不显影。肾上腺皮质显像主要用于皮质腺瘤的定位，增生和腺瘤的鉴别，异位ACTH综合症的诊断和肾上腺手术切除后残留组织的评价。

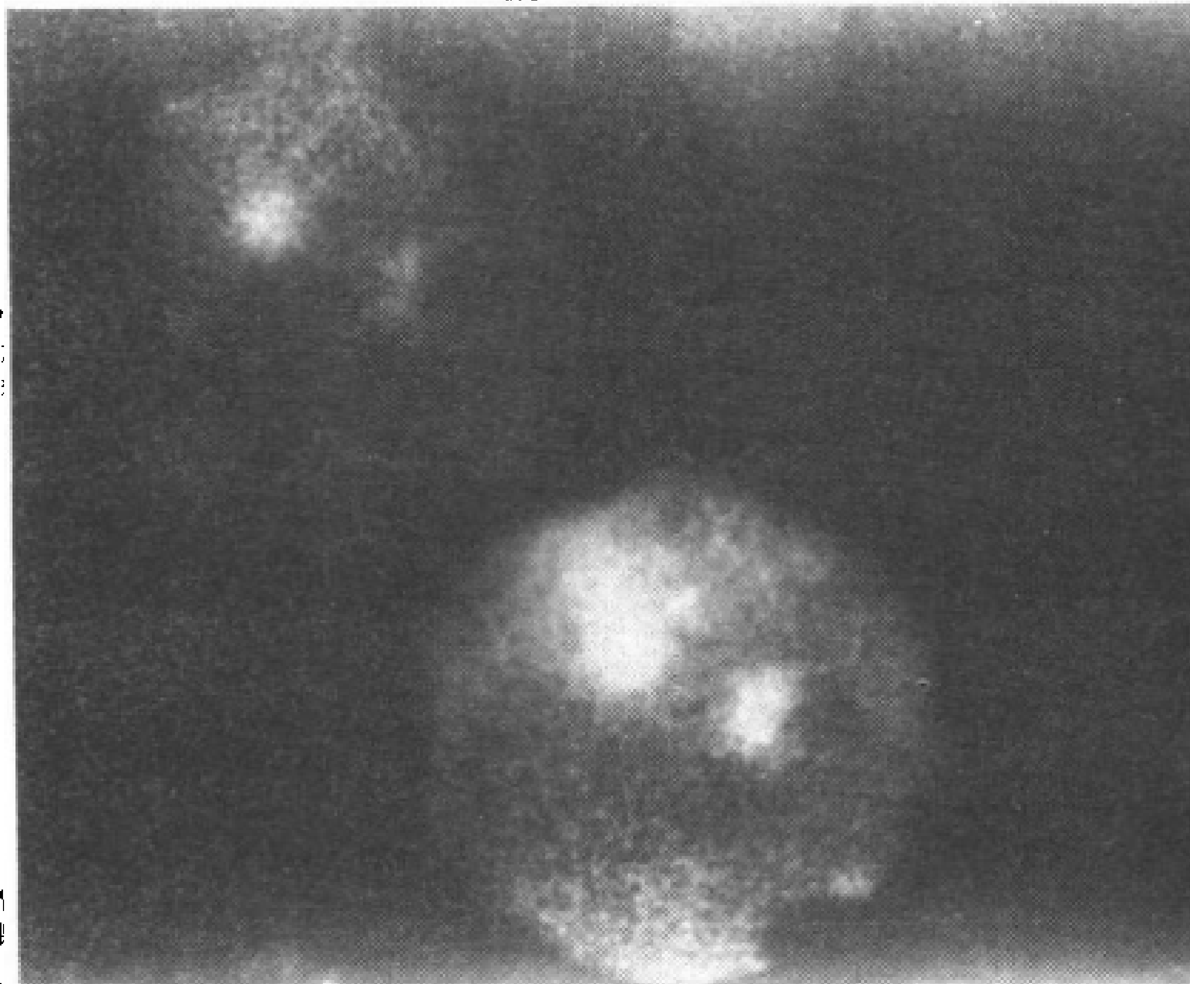


图 16-10-7
像，左侧

图 16-10-8
显影，左侧

83.3%，可见肾上

重要意义。

(2) 原发性醛固酮增生症中增生和腺瘤的鉴别诊断，醛固酮对垂体ACTH的分泌无反馈作用，但外源性地塞米松抑制ACTH的分泌使正常或增生的肾上腺减少或不吸收胆固醇而不显影或延迟显影，腺瘤则因其自主性不影响其摄取而仍显影，藉此可以鉴别。结节样增生可不被抑制仍显影，难以与腺瘤相鉴别。

显影者为早期，

(5天内）是皮

影少见，提示

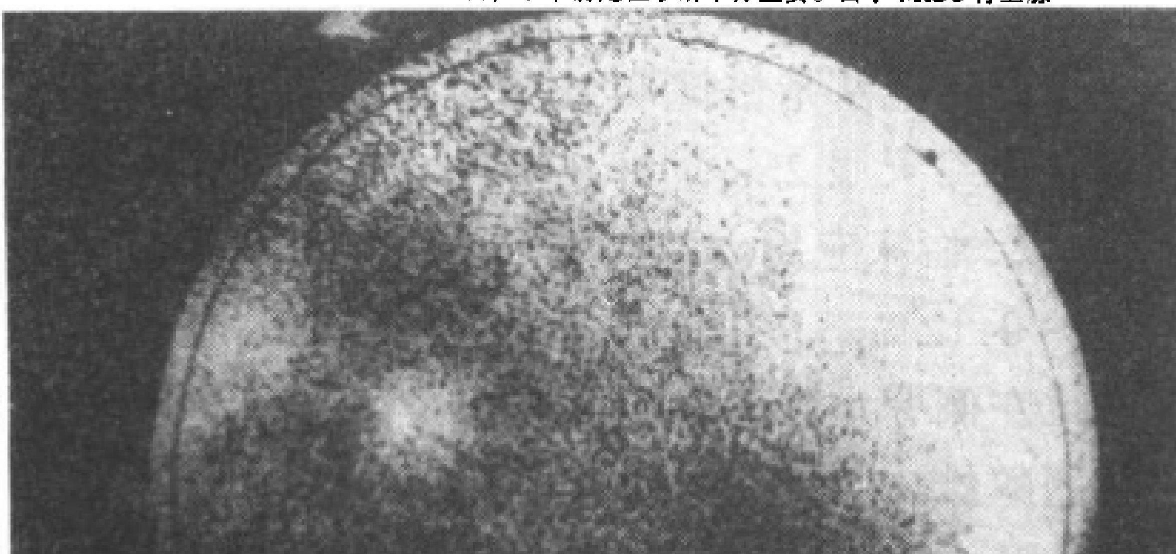
结节样增生，

(3) 皮质醇

较PA为大，增

胞瘤约占高血压病的0.1%，临床上难以与阵发性高血压鉴别。髓质显像见到24h在腺瘤侧浓集放射性或较正常侧明显为多，对定位诊断有较高诊断价值。

(2) 肾上腺和肾上腺外嗜铬细胞瘤的定位诊断，嗜铬细胞瘤体积大，90%为良性，10%为恶性，手术前定位诊断十分重要。由于MIBG肾上腺



(1) 肢端肥大症：

1) 软组织改变：软组织增厚是常见的改变，如皮肤增厚而皮下组织变薄。X线上以手指、足趾、头皮、跟垫的软组织增厚为明显。正常人跟垫（跟骨后下角至软组织表面的距离）为13～21mm，平均17.8±2.0mm，本病为17～34mm，平均

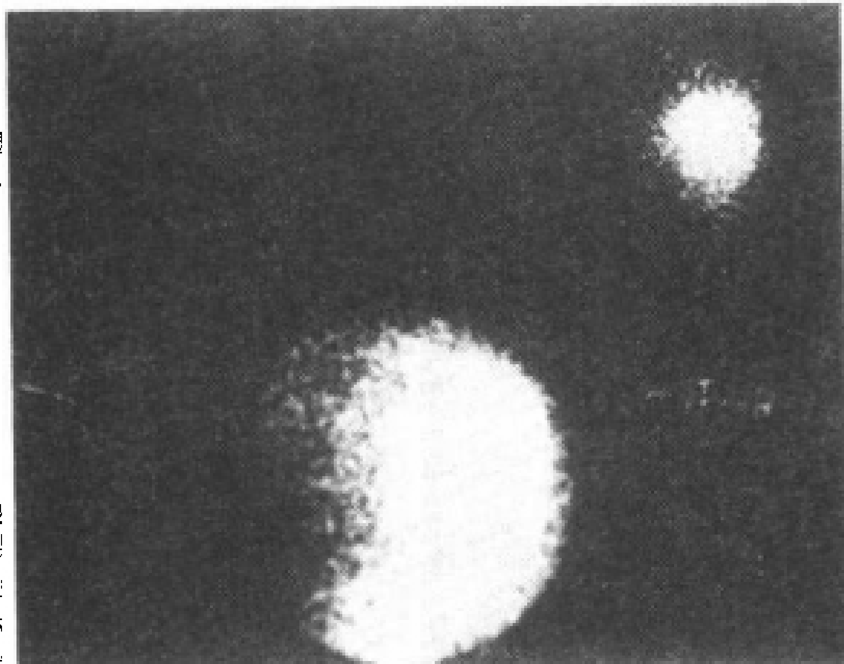


图16-10-9 肾上腺髓质显
腺部位单侧显影，右肾上

图16-10-10 肾上腺髓质显
方放射性浓集，主动脉旁
48h和72h更趋清晰。转移部
可为应用[131]I MIBG治疗提供依

(4) 非嗜铬细胞瘤疾病，……经节细胞瘤和类癌也摄取MIBG，为原发和转移病灶诊断提供帮助。这些神经内分泌肿瘤类型不同，摄取程度不一，图像表现多样。

（朱承谟）

参考文献

1. 上海第二医科大学附属瑞金医院．上海……所．临床内分泌学讲义：（22）核内……235页
2. 潘中允，朱承谟，赵惠扬．临床核医学……能出版社．1994年，373～384
3. 周前，刘师贞，李方．甲状旁腺显像定……甲状旁腺机能亢进．中华核医学杂志，
4. 李家瑞，Mahfouz T，Richard B．甲状旁……定位诊断．中国医学影像学杂志，1994
5. Maisey MN，Britton KE，Gilday DL．……Medicine．2nd Ed．London：Chapman a……1992

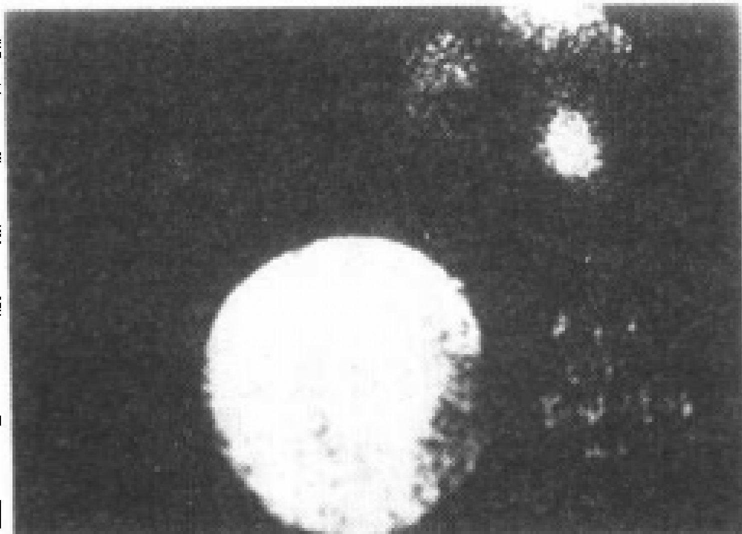
二、X线，CT，MRI

（一）常规X线检查

1．脑垂体疾病的X线检查

骨，使肋软骨联合处加宽，胸部前后径增大，形成桶状胸。

4) 其他改变：胸片可见心脏增大，腹平片或肾盂造影显示肾脏增大，其长轴多超过15cm（正常12～14cm）。消化道造影可见胃肠粘膜皱襞粗大。



常……端……症……表……与……骺……之……体……大。……齿……ri-……化

2．甲状腺疾病的X线检查

(1) X线检查方法：甲状腺的X线检查包括

平片照像、充气甲状腺造影和血管造影。平片检查的主要目的是发现胸骨后纵隔内肿大的甲状腺。一般照下颈部和上胸部正、侧位像。正常甲状腺很少能显示，但增大的甲状腺可呈肿块影像，常引起气管移位或狭窄，有时肿大的甲状腺内出现钙化。充气甲状腺造影是在甲状腺周围软组织内注入气体，以显示甲状腺肿物的轮廓，以便计算其几何面积，但随着 CT 及 MRI 的出现，此种方法在临床上已很少使用。逆行性主动脉造影和静脉性血管造影可以显示甲状腺的轮廓，有时可以使甲状腺肿瘤显影。

（2）甲状腺机能亢进：骨骼系统主要改变为骨质疏松、甲状腺肢骨病（acropathy）和生长发育失常。骨质疏松为周身性，有时很严重，可伴发脊柱压缩性骨折，但经治疗后可迅速恢复。甲状腺肢骨病很少见，发生率约为 0.5%，常发生于晚期或于治疗后数周至数年内出现。通常累及 1、2 和第 5 掌骨，但指趾骨、跖骨、尺桡骨和胫腓骨也可被累及，表现为不规则的花边状或近似针状的骨膜新骨，使骨干中段变粗呈梭形。骨生长发育失常见于儿童患者，表现为生长迅速，骨骺过早融合，特别见于掌骨和指骨，使掌指骨短小。囟门早闭，可致头颅狭小。

（3）克汀病：X 线检查目的在于协助早期诊断，确定骨骼的发育状态及对疗效进行观察。地方性克汀病与散发性克汀病的骨骼 X 线改变无明显差异。生长发育期骨骼改变最为显著，表现为骨骺化骨中心出现晚且不规则，骨骺闭合晚，骨龄落后，骨发育不良和畸形，普遍性骨质疏松和生长障碍线等。骨发育不良表现为四肢长骨短粗，骨端宽大，且边缘不整齐，骨骺破裂，颅囟与颅缝持久不闭合，颅底短小，乳突及鼻窦气化不良和脑回压迹显著。骨畸形以脊柱为明显，椎体变扁或呈楔形变。生长障碍线多见于长骨骨干之近骨端部位，偶见于椎体上下缘邻近部，呈密度增高之横线。经治疗后，骨骺化骨中心很快出现，骨生长加快。

3. 甲状旁腺疾病的 X 线检查

（1）甲状旁腺机能亢进：由于甲状旁腺素分泌过多，引起原发性纤维囊性骨病，骨病的特征性 X 线表现有助于甲旁亢的诊断。同时，X 线检查能够帮助观察疗效，确定胸骨后或颈部肿物及了解有否尿路结石。

原发性甲状旁腺机能亢进引起的骨病包括普遍性骨疏松、局限性骨吸收与囊性改变、骨皮质吸收和由于骨疏松引起的病理性骨折与畸形。此外尚有佝偻病或软骨病样改变。其中指骨之骨膜下骨吸收出现较早且最有诊断意义。限局性骨吸收或囊性改变是局部骨吸收的结果，出现较晚，囊性改变易误认为巨细胞瘤或囊肿。普遍性骨疏松表现为骨密度减低，骨皮质变薄，骨小梁稀疏而纤细或完全消失。但骨密度减低区内可同时存在正常密度区或密度增高区，这种表现在腰椎和颅骨上表现较显著。儿童患者长骨的干骺端可增宽并呈毛刷状，表明有佝偻病存在。软组织钙化可见于肾、滑膜和关节软骨，尿路结石是常见并发症。

骨病可在手术后 4～6 周内显示修复改变。最早于骨皮质吸收区之周边出现细线状新骨，与皮质平行排列，逐渐与皮质融合。限局性骨吸收区及囊肿区新生骨亦起自周边，逐渐向内扩延。颅骨在恢复期可出现圆形骨硬化，腰椎椎体之周边骨密度增高，在侧位像上形成窗框样表现，耻骨联合和骶髂关节可呈骨性融合。

X 线检查一般不能对原发性和继发性甲状旁腺机能亢进加以鉴别，但如有显著的软骨病表现，如广泛的假性骨折等则可以提示继发性甲状旁腺机能亢进，但诊断主要依据临床和生化改变。

（2）甲状旁腺机能低下：颅骨表现为颅盖内外板增厚，岩骨和面骨亦可增厚，脑基底节区、小的脑动脉及脉络丛可发生钙化。小脑亦可见对称而弥漫的钙化。牙齿发育不良，齿根短而钝，髋关节间隙变窄，股骨头和髋臼骨硬化增生，骨骺早期联合。脊柱韧带和关节周围可发生钙化。

（3）假性甲状旁腺机能低下：周身骨骼密度可减低或增高，四肢骨呈弓状变形，偶可出现外生骨疣。有时骨骺成熟加快，骨骺早期闭合，最突出的 X 线改变为第 4、5 掌骨变短。颅盖骨可增厚，板障增宽，但骨密度较低。软组织钙化见于 2/3 病例，较组织骨化通常发生在关节邻近。发育过程中，牙齿钙化不良。

（4）假假性甲状旁腺机能低下：掌骨和跖骨短小，可见外生骨疣及软组织钙化，但无脑基底节区钙化。

4. 肾上腺疾病

（1）X 线检查方法：

1）平片：主要目的是发现肾上腺区有无钙化。肾上腺区钙化最常见于肾上腺结核、肾上腺癌、神经母细胞瘤和嗜铬细胞瘤等，肾上腺钙化一般无特征改变，但肾上腺假性囊肿可发生环形钙化。

2）腹膜后充气造影：即将气体注入腹膜后间隙，使肾和肾上腺显影，由于 CT 的使用，此种检查已很少应用。

3）静脉肾盂造影：为一种辅助方法，主要观察肾脏受压移位和旋转情况。右侧肾上腺肿块主要使肾脏向下移位，而左侧者使肾上极向外侧移位。

（2）肾上腺皮质机能亢进：X线检查的目的主要是发现骨病的存在。骨骼的改变主要为骨质疏松，病理性骨折及伴发的异常骨痂形成，骨缺血性坏死和骨成熟迟缓。肋骨前端肋软骨联合处由于反复性骨折，大量的假骨痂可形成念珠样表现。椎体上下缘可显示密度增高，可能为局部骨折后形成假骨痂所致。缺血性坏死主要发生在股骨和肱骨近端，表现为骨坏死和硬化，关节面塌陷，关节腔内可有钙化。儿童患者骨骼发育较小，蝶鞍小于正常，但于肾上腺增生的组织切除后，蝶鞍可增大。骨端可呈现缺血性坏死改变。胆石、肾石及早发性血管钙化发生率高，在X线平片上均可见到。

（3）慢性肾上腺皮质机能低下：因肾上腺结核发病者，于腹部平片可见肾上腺区钙化影，但这并非结核特异改变，炎症、血肿、囊肿也可引起钙化。胸片可显示心影较小，经治疗后心影逐渐增大至正常范围，此种改变有助于疗效观察。电解质紊乱可导致间歇性麻痹性肠梗阻。儿童患者骨发育生长落后。

5. 性腺疾病的X线检查

（1）Klinefelter综合征（先天性曲细精管发育不全症）：无可靠而一致的X线表现。较重者可出现骨成熟落后，化骨中心出现和融合均晚。极重者可出现广泛的骨畸形，常见尺桡骨融合或脱位，亦可出现肢端肥大症的改变。

（2）Turner综合征（卵巢发育不全症）：患者于15岁前骨成熟的速度正常，化骨中心出现的时间正常，但骨骺闭合的时间延迟，故在15岁后才能测出骨龄的异常。多发生骨质疏松，18岁以上患者更为显著。四肢长骨可不对称性变长。由于第4掌骨常较3、5掌骨为短，可见掌骨征阳性。正常手的正位像上连接其4～5掌骨顶端的切线不与第3掌骨头相交，而在其远侧横过，如此线横贯第3掌骨头则为掌骨征阳性。由于尺桡骨远端骨骺发育障碍，使关节面倾斜，导致腕角缩小。腕角的测量是于舟骨与三角骨近侧缘划一切线，再于月骨与三角骨之近侧缘划一切线，二线相交之角即为腕角。正常腕角平均为131.5°，本病患者约半数腕角小于正常。其它骨畸形如肘外翻、胫骨内髁增大变形、扁平颅底和脊柱侧弯等均要由X线照像显示。肾盂造影可显示肾转位异常和双重输尿管，盆腔气造影可见卵巢缺如和婴儿型子宫。

6. 胰岛细胞瘤的X线血管造影检查　半数以上的胰岛细胞瘤血供丰富，动脉期可见密集、网状分布的纡曲肿瘤血管。动脉晚期和微血管期可见肿瘤染色，其密度高于正常胰腺实质，据此可判定肿瘤的部位、大小与形态。静脉期偶可显示肿瘤的引流静脉，通入脾静脉、肠系膜上静脉或门静脉。少血供的肿瘤常不能显示肿瘤血管，且肿瘤染色浅淡，常需作减影才能识别。若动脉造影诊断有困难，应行胰腺静脉造影和分段采血作内分泌放射免疫测定，以进一步明确诊断。各种功能性胰岛细胞瘤表现相仿，根据血管造影所见不能区别各类功能性胰岛细胞瘤。

（二）CT及MRI检查

1.CT检查的原理及特点　CT是X线检查与电子计算机技术相结合的一种断层成像技术，其成像原理是基于物质对X线吸收系数差的存在。X线管与探测器相联作为一个整体分别位于人体两侧对称的部位，沿着人体长轴的垂直面作相对运动，对人体进行横断扫描，此时，探测器获得透过人体的微弱信息后，经过资料收集系统的处理变为数字信息。然后计算机按预先输入的程序，将人体每一个象素的线性吸收系数计算出来，再重建成为CT图像。CT检查的主要优点是空间分辨力高、定位准确和扫描时间短。

2. MRI检查的原理及特点　磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）是近十几年来出现并逐渐成熟的另一种新型计算机断层成像技术，它的物理学基础是核磁共振（nuclear magnetic resonance）现象。原子核在静磁场内受到一个适当的射频磁场的激励而吸收、放出电磁能的现象即为核磁共振。另需强调的是，具有奇数核子的原子核才能产生核磁共振。人体内常见的奇数核子的原子核有H、C、F、P等，由于氢核（仅含一个质子）在人体组织中含量最多且产生核磁共振的能力最强，故目前临床MRI检查多是用氢核（即质子）进行成像。MRI与CT一样，是人体剖面的数字图像，所不同的是MRI为多参数成像，每一象素的数值是与T_1弛豫时间、T_2弛豫时间、质子密度及液流有关，而在CT只与组织的X线衰减系数有关。人体不同组织有它们各自的T_1、T_2及质子密度值，为了评判被检组织的各个参数，则需调节扫描参数，以得到突出某个组织参数的加权图像，如T_1加权像、T_2加权像或质子密度加权像。与CT相比，MRI的主要优点是：可以任意方向成像，组织分辨率高，没有电离辐射损伤，无骨伪影，不

需造影剂即可使心脏和血管腔显影。MRI 不及 CT 之处主要为：扫描时间较长，价格较昂贵。

3. 垂体和鞍区病变的 CT 及 MRI 检查

(1) 正常垂体的 CT 及 MRI 表现：CT 检查垂体时应行直接冠状位增强扫描，扫描层厚 1.5～2.0mm。正常垂体因不含血脑屏障而呈均匀明显强化。正常垂体高径为 3～9mm，平均 5.4～5.7mm，垂体上缘平直或凹陷，但也可向上凸起，特别在妇女月经期时，垂体腺略大且上缘凸起。正常垂体漏斗位置居中，偶可有轻度偏移。MRI 冠状位及矢状位 T_1 加权像能清晰显示垂体腺的形态、位置及大小，更重要的是 MRI 能够区别前叶腺垂体与后叶神经垂体。正常成人垂体前叶在 T_1 加权像上呈与脑白质相似的等信号，而垂体后叶呈与皮下脂肪相似的明显高信号。垂体后叶高信号代表垂体后叶胶质细胞内的脂质和含有加压素的神经内分泌颗粒。

(2) 垂体微腺瘤：微腺瘤是指大小在 10mm 以下的腺瘤。垂体微腺瘤在平扫 CT 上难以显示，在直接冠状位增强 CT 扫描上，由于垂体正常部分与微腺瘤强化程度不同而有利于病变显示。多数微腺瘤强化程度低于邻近正常腺体，而表现为限局性低密度区，少数微腺瘤呈均匀高密度强化或不均匀强化。MRI 在垂体微腺瘤的检出上较 CT 更为敏感，微腺瘤在 T_1 加权像上呈低信号，在 T_2 加权像上信号强度增高。MRI 冠状位 T_1 加权像上可清晰显示垂体柄移位和腺体上缘限局性凸起，但上述改变并非为垂体微腺瘤的特征改变，亦可见于少数正常人，使用造影剂增强 MRI 能进一步提高微腺瘤的检出率，在注射顺磁性造影剂后 1～2min 的 MRI 图像上，由于正常垂体腺迅速强化，而微腺瘤尚未完全强化，致使微腺瘤呈现低信号而得以显示。

(3) 垂体大腺瘤：垂体大腺瘤是指大于 10mm 的腺瘤。CT 上，垂体大腺瘤表现为分叶状软组织密度肿块，密度常略高于正常脑实质，而分泌 GH 腺瘤的密度要更高。发生瘤卒中时，腺瘤内出现血肿性高密度，其后由于出血液化、吸收而逐渐变为低密度。CT 骨窗可以观察蝶鞍增大、鞍背变薄和破坏。注射造影剂后，肿瘤明显强化，但坏死和陈旧性出血区不发生强化。垂体大腺瘤的 MRI 信号特性与正常腺体相似，但其出血和囊变部分的信号则各具不同表现，出血区一般在 T_1 和 T_2 加权像上均表现为高信号，而坏死囊变区在 T_1 加权像上呈低信号，T_2 加权像上呈高信号。MRI 对垂体大腺瘤的范围确定明显优于 CT，可明确显示邻近结构受累情况，如海绵窦侵犯、血管包绕、视交叉和颅底的侵犯等。在 MRI 冠状位 T_1 加权像上，早期海绵窦侵犯表现为腺体与邻近血管之间的正常间隔消失，广泛的侵犯可使海绵窦段颈内动脉受压变窄和移位。

(4) 颅咽管瘤：颅咽管瘤最常见于鞍上区，也可位于鞍内，还可发生在垂体蒂经过的任何一个部位，如蝶骨、蝶窦或咽顶。颅咽管瘤在 CT 上常表现为低密度囊性肿块，CT 值为 -40～10Hu，边界清晰，呈圆形、卵圆形或分叶状。囊内含蛋白样物质时，CT 值略高，可达 20Hu 左右。实体性颅咽管瘤呈均匀略高或等密度肿块。可见囊壁钙化或瘤内钙化。在 CT 增强扫描上，囊性颅咽管瘤可呈环状或多环状强化，实质性颅咽管瘤可呈均匀强化。颅咽管瘤的 MRI 表现因其结构和所含成分的不同亦呈多样化。实质性颅咽管瘤在 T_1 加权像上呈等信号，T_2 加权像上信号略增高。蛋白含量低的囊性颅咽管瘤或含有出血者，T_1 和 T_2 加权像上均呈明显高信号。钙化在 MRI T_1 和 T_2 加权像上均呈低信号，但不如 CT 显示灵敏。

(5) 下丘脑肿瘤：下丘脑原发肿瘤有胶质瘤、生殖细胞瘤和错构瘤等，在 CT 上均可表现为鞍上区等或稍高密度软组织肿块，注射造影剂后，生殖细胞瘤可明显强化，胶质瘤可轻度强化，而错构瘤无强化。MRI 能清晰显示下丘脑肿瘤的形态，大小及范围，尤其对小肿瘤的检出和定位更为敏感和准确。MRI 上生殖细胞瘤和胶质瘤在 T_1 加权像上常呈等信号，T_2 加权像上呈稍高信号，注射造影剂后均可强化。错构瘤在 MRI T_1 和 T_2 加权像上呈与脑皮质相似的等信号，注射造影剂后无强化。此外，MRI 对下丘脑肿瘤或其他病变引起的中枢性尿崩的诊断作用独一无二，许多研究表明，中枢性尿崩时，MRI T_1 加权像上垂体后叶正常高信号消失，而肾性尿崩者垂体后叶高信号正常存在。

4. 甲状腺疾病的 CT 及 MRI 检查

(1) 正常甲状腺 CT 和 MRI 表现：正常甲状腺由于碘含量高，平扫 CT 表现为稍高密度，位于气管和甲状软骨的前外侧，呈三角状、边缘光滑，上极达甲状软骨下角，下方近胸腔入口。正常甲状腺由于血供丰富而可明显强化。正常甲状腺在 MRI T_2 加权像上显示最好，其信号强度高于邻近肌肉，T_1 加权像上其信号强度与肌肉相似。

(2) 甲状腺炎：继发于感染、外伤及原因不明的甲状腺炎，在 CT 上表现为腺体弥漫性增大，增强检查可见不均匀强化。MRI 上可见增大的甲状

腺在 T_1 加权像上呈低信号，T_2 加权像上呈不均匀高信号。

（3）甲状腺腺瘤：CT 上甲状腺腺瘤的密度常与周围正常甲状腺组织相似或略低，边界较清，增强检查有轻度强化，但密度仍低于正常强化的甲状腺。在 MRI T_1 加权像上甲状腺腺瘤信号强度等于或略高于正常腺体，在 T_2 加权像上其信号明显高于正常腺体，故 T_2 加权像对小腺瘤的检出较为敏感。此外，甲状腺腺瘤的两种亚型即滤泡型腺瘤和乳头型腺瘤因所含组织结构不同，其 MRI 表现亦不一致。滤泡型腺瘤因其扩张的腺体内含大分子的胶体蛋白，T_1 时间缩短，在 T_1 加权像上其信号强度增高。

（4）甲状腺癌：CT 上甲状腺癌呈边界不清的低密度病变，增强检查一般不发生强化。甲状腺癌在 MRI T_1 加权像上信号强度与正常腺组织相似或稍低，在 T_2 加权像上呈高信号。但滤泡型癌有时在 T_1 和 T_2 加权像上均呈高信号。未分化癌在 T_1 加权像上呈低信号，T_2 加权像上呈高信号。MRI 并非能对甲状腺癌作出组织学诊断，但能够清晰显示病变范围、邻近结构受侵及淋巴结转移情况。

（5）胸内甲状腺肿：胸内甲状腺肿通常是颈部甲状腺肿的胸内延伸，多位于前纵隔。CT 上胸内甲状腺肿由于含碘量高而密度高于软组织或其它纵隔肿瘤，注射造影剂后病变发生明显而长时间强化。胸内甲状腺肿在 MRI T_1 加权像上多呈低信号，其内亦可见高信号区，代表胶样囊肿或出血，T_2 加权像上病变信号增高。MRI 多方位成像能够清晰显示胸内甲状腺肿的形态、大小、范围及与颈部甲状腺的连续关系，有助于胸内甲状腺肿的定位。

5．甲状旁腺的 CT 和 MRI 检查

（1）正常甲状旁腺的 CT 和 MRI 表现：甲状旁腺形如豆状，上下各一对，前者位于甲状腺后面的中部，下一对位于甲状腺两叶的后下方。腺体长约 3～5mm，宽 2～4mm，厚 0.5～2mm。约 20% 的甲状旁腺发生异位，可位于胸腺、后纵隔、甲状腺内、食管后或颈动脉鞘内。因正常甲状旁腺很小，CT 难以显示。MRI 检查宜用薄层高分辨力轴位扫描，扫描范围为自环状软骨到胸骨切迹。在 T_1 加权像上，首先找到甲状腺两叶的中下部后方的甲状腺后脂肪垫，此为甲状旁腺常在的部位，腺体因周围高信号脂肪的对比而得以显示。

（2）甲状旁腺腺瘤：大多数甲状旁腺腺瘤起于下面一对甲状旁腺上，异位性甲状旁腺腺瘤偶见于纵隔。甲状旁腺腺瘤在 CT 上表现为甲状腺后方软组织密度肿块，呈圆形或卵圆形。注射造影剂后腺瘤可强化，但密度仍低于邻近强化的甲状腺及颈部大血管。甲状旁腺腺瘤的 MRI 表现多样，T_1 加权像上多数呈略低信号，T_2 加权像上信号强度增高，但亦有少数腺瘤信号无增高。

（3）甲状旁腺增生：原发和继发性甲状旁腺增生均为多个腺体增大。CT 检查可见双侧增大的甲状旁腺后方的气管-食管旁沟消失。腺体增生在 MRI 上的信号强度表现与腺瘤相似。

6．肾上腺疾病的 CT 及 MRI 检查

（1）正常肾上腺的 CT 和 MRI 表现：肾上腺位于肾筋膜囊内肾上方，由于有脂肪衬托，无论在 CT 或 MRI 上，两侧肾上腺均能被清晰显示。右侧肾上腺位于右肾上极上方，在右膈脚外侧与肝右叶内缘之间，其前方为下腔静脉。左肾上腺位于肾上极前内侧，在胰腺后方，左膈脚和腹主动脉外侧。横轴位上，右肾上腺多呈斜线状，亦可呈倒“V”、倒“Y”形或三角形，左肾上腺通常表现为“V”、“Y”或三角形。在 MRI 冠状位上，右肾上腺呈圆锥形，左肾上腺呈半月形。正常肾上腺在 CT 上呈软组织密度，在 MRI T_1 和 T_2 加权像上呈与肝和胰腺相似的中等信号。肾上腺的大小可行径线、面积和体积测量，其中厚度和面积测量意义较大。正常肾上腺高径在 5cm 以内，横径为 3cm，前后径为 1cm，内侧或外侧枝厚度在 1cm 以内，且每侧枝面积不应超过 1.5cm^2。判断肾上腺病变，形态学改变如边缘限局性外突较单纯测量更有意义。

（2）肾上腺皮质增生：肾上腺增生在 CT 和 MRI 有两种表现，即弥漫性增生和结节性增生，前者表现为双侧肾上腺宽度和厚度一致性增加，但仍保持正常形态；后者除显示双侧肾上腺增大外，还可见肾上腺内或外缘有小的结节，结节大小一般在 5mm 以下。肾上腺增生在 MRI 上的信号强度表现无明显变化。约有 50% 的肾上腺增生 CT 和 MRI 检查均显示正常，这是因为肾上腺皮质厚度仅为 2mm，当组织学上的增生尚未引起肾上腺径线变化而已产生临床症状和生化异常。另一原因是某些病例仅为肾上腺功能亢进而无组织学上的增生。

（3）肾上腺皮质腺瘤：皮质腺瘤可分为功能性与无功能性腺瘤，前者肿瘤较小，直径多小于 3cm，后者肿瘤较大，直径可达 5cm 左右。肿瘤在 CT 上多表现为圆形不均匀稍低密度或等密度肿块，密度低是因为腺瘤内含脂质多，CT 增强检查可见

腺瘤边缘及中央呈轻度增强。MRI上，腺瘤在T_1和T_2加权像上的信号强度与肝脏相似，根据肿瘤在MRI T_2加权像上的信号强度表现及肿瘤与肝脏的T_2信号强度比值，MRI能够帮助对肾上腺肿瘤进行鉴别诊断。皮质腺瘤T_2加权像上信号强度与肝脏相似，其肿瘤-肝T_2信号强度比值多小于1.2。皮质腺癌或转移癌T_2加权像上信号强度高于肝脏，但低于脂肪，肿瘤-肝T_2信号强度比值多大于1.4。肾上腺嗜铬细胞瘤T_2加权信号强度明显高于肝脏和脂肪、其肿瘤-肝T_2信号强度比值多大于2.4。MRI尚不能对功能性与非功能性腺瘤作出准确的鉴别。

(4) 肾上腺皮质癌：皮质癌在CT上多表现为巨大实质性分叶肿块，直径往往大于8cm，密度因肿块中央坏死液化变低而不均匀，个别肿瘤边缘或中央有散在小钙化斑。皮质癌在MRI T_1加权像上呈低信号，T_2加权像上信号强度高于肝脏，但一般低于脂肪，肿瘤-肝T_2信号强度比值多大于1.4。

(5) 肾上腺嗜铬细胞瘤：肿瘤在CT上表现为圆形或卵圆形肿块，常较大，直径可超过10cm，密度不均，中央常见囊变或坏死性低密度区。肿瘤偶有钙化，位于肿瘤周边或中心。增强CT检查，肿瘤实体部分明显强化，而中央低密度区无强化。MRI上嗜铬细胞瘤具有特征性表现，肿瘤在T_1加权像上多呈低信号，但出血区可呈高信号，T_2加权像上肿瘤信号明显增高，高于肝脏和脂肪信号，肿瘤-肝T_2信号强度比值大于2.4。

(6) 肾上腺转移癌：肾上腺转移瘤常来自肺癌、乳腺癌、肾癌等，CT上转移瘤表现为双侧肾上腺肿块，但也可为单侧性。仅据CT表现，肾上腺转移瘤难与无功能腺瘤鉴别。MRI能够对转移瘤与无功能腺瘤进行鉴别，肾上腺转移瘤在T_2加权像上信号强度高于肝脏，肿瘤-肝T_2信号强度比值多大于1.4。而腺瘤在T_2加权像上信号强度多与肝脏相等，肿瘤-肝T_2信号强度比值多小于1.2。

7. 性腺疾病的CT及MRI检查

(1) 正常卵巢的CT和MRI表现：在CT上，正常卵巢为一对扁椭圆形的软组织密度结构，成年女子卵巢大小约4cm×3cm×1cm，在子宫体两侧或略靠上，位于盆腔旁髂腰肌下方的卵巢窝内，但正常卵巢难于与周围不含造影剂的肠曲和血管辨别，当它们异常增大时方可显示。正常卵巢在MRI的冠状面和横断面图像上可清晰显示，T_1加权像上卵巢表现为与肌肉相似的等信号，T_2加权像上其信号明显增高，周边有一低信号区相围绕，此低信号区为卵巢皮质的周边层和卵巢系膜的纤维组织所构成。

(2) 正常睾丸的CT和MRI表现：正常睾丸为椭圆形，分别位于阴囊内左右两侧。胚胎时期，睾丸位于腹内髂窝接近腹股沟内环处，胎儿7～8个月时开始下降，沿腹股沟进入阴囊，如果下降过程中有障碍就会导致隐睾。正常睾丸在CT上表现为均匀一致的软组织密度，在MRI T_1加权像上呈低信号，T_2加权像上信号明显增高。

(3) 卵巢囊肿：潴留性囊肿是引起卵巢肿块最常见原因，其中包括滤泡囊肿、黄体囊肿、卵泡膜黄素囊肿等。CT表现为边界清楚、壁薄、圆形低密度肿块，CT值一般在0～10Hu。MRI上囊肿呈均匀长T_1长T_2信号。卵巢巧克力囊肿通常较大，常为双侧性，CT值高低取决于血凝块成分，而MRI上其信号强度极其不均，在T_1和T_2加权像上多以高信号为主，混有不同程度的低信号区。

(4) 卵巢畸胎瘤：卵巢畸胎瘤占卵巢肿瘤的20%，多为良性。典型CT征象为密度不均的囊性肿块，囊壁厚薄不均，边缘光整，直径为12～15cm，内含脂肪密度和钙化影。卵巢畸胎瘤在MRI上表现亦多种多样。囊性薄壁的卵巢畸胎瘤在T_1加权像上呈低信号，而在T_2加权像上呈高信号，与其他含液体的囊肿具有相似表现。以脂肪成分为主的卵巢畸胎瘤在T_1和T_2加权像上均呈高信号，而肿瘤内的骨或软骨组织及钙化等表现为低信号，此时依据MRI表现可以作出定性诊断。

(5) 卵巢癌：卵巢癌病理分类较复杂，最常见为腺癌、浆液性或粘液性囊腺癌、子宫内膜样癌，其他罕见的有恶性畸胎瘤、颗粒细胞癌、内胚窦瘤、恶性泡膜细胞瘤等。卵巢癌在CT上可表现为囊性、实性或囊-实混合性肿块，增强扫描可见肿瘤实体部强化。卵巢癌的腹膜及网膜种植性播散是该肿瘤较具特征性的转移方式，CT表现为沿腹壁走行的线条状、结节状和片状软组织影，伴腹膜增厚并有增强。MRI能准确显示肿瘤的实质性和囊性部分，辨认出血、坏死及肿瘤内分隔。MRI更有助于评价肿瘤分期，在T_2加权像上可借助正常组织与肿瘤组织的组织特异性对比鉴别确定肿瘤在膀胱壁、直肠、子宫和盆腔侧壁的浸润。此外，MRI无需造影剂即可容易地探查盆腔和腹膜后淋巴结转移。

(6) 睾丸精原细胞瘤：精原细胞瘤为睾丸最常见肿瘤，异位或未降的睾丸肿瘤发生率更高，常发生盆腔及腹膜后淋巴结转移。肿瘤在CT上表现为

一侧睾丸或起自隐睾的软组织块，边界清楚。MRI T_1 加权像上肿瘤呈与正常睾丸组织相似的等信号强度，在 T_2 加权像上正常睾丸组织信号强度明显增高，而肿瘤信号相对较低。MRI 亦能容易地显示盆腔和腹膜后淋巴结转移。

（7）Kallmann 综合征的 MRI 诊断：Kallmann 综合征系一种遗传性、家族性促性腺激素分泌缺陷。临床表现为失嗅及性功能减退，病理解剖常有嗅束、嗅球及嗅沟发育不良或不发育。由于以往任何影像学检查手段（包括 X 线平片、CT、B 型超声及核医学成像）很难显示嗅球、嗅束和嗅沟等细微脑结构，故不能用于此病的诊断。由于新近发展起来的 MRI 检查技术具有良好的软组织学分辨能力和能直接任意方向成像，使脑的细微结构的显示成为可能。应用 MRI 冠状位 T_1 加权像，能够清晰显示和确定嗅束、嗅球及嗅沟的发育情况，从而有助于 Kallmann 综合征的定性诊断。

（8）胰岛细胞瘤的 CT 和 MRI 表现：胰岛细胞瘤分为功能性和非功能性，多发生在胰岛组织较多的胰体和胰尾部，通常为直径不超过 2cm 的单发结节，但有时肿瘤也可较大。CT 上，胰岛细胞瘤表现为等密度肿块，应用快速增强扫描方能检出较小肿瘤。胰岛细胞瘤在 MRI T_1 加权像上呈低信号，T_2 加权像上为高信号，即使肿瘤很小，但因其 T_2 加权像呈高信号而易于发现。

（李　涛　高元桂）

参考文献

1. 朱宪彝. 代谢性骨病 X 线诊断学. 天津科学技术出版社. 1985；152～194
2. Chakares DW, Durtain A, Ford G. Magnetic resonance imaging of pituitary and parasellar abnormalities. Radiol Clin North Am, 1989; 27:265
3. Reinig JW, Doppman JL, Dwyer AJ, et al. Adrenal masses differentiated by MR. Radiology, 1986; 15:81
4. Sandler MP, Patton JA, Gross MD, et al. Endocrine Imaging. Connecticut: Appleton & Lange. 1992; 119～223, 271～349
5. Sandler MP, Patton JA, Partain CL. Thyroid and parathyroid imaging. Connecticut: Appleton-Crofts, 1986; 309～368

第十七篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

新陈代谢疾病

邵丙扬

1917年出生于浙江余姚市。1942年毕业于前上海同济大学医学院。1942～1999年在同济大学任教兼附属医院医师，现任同济医科大学内科学教授兼主任医师。曾先后赴美国俄亥俄州立大学医学院访问及赴德国海德堡大学医学院以客座教授交流和讲学。曾发表论著60多篇、译述两部、译文60多篇。曾参加编写《高等医学院校内科学教材》(1963～1980年多版次)、《中国医学百科全书——营养性疾病》、《内科理论与实践》等。曾先后担任中华医学会全国内分泌学会委员、湖北省及武汉市内分泌学会主任委员及名誉主任委员、湖北省糖尿病学会名誉主任委员、湖北省药物审评委员会委员兼临床组组长、武汉市科技顾问委员会医药组委员、卫生部全国统考命题委员会委员兼专业组组长、民盟同济医科大学支部主任委员等。曾先后担任中华内分泌代谢杂志临床内科杂志、武汉医学杂志、国外医学内科学分册及内分泌分册等十多种杂志编委或特邀编委。1953年首创酒锑三日疗法，在全国推广治疗血吸虫病500多万例(中国内科学年鉴1983年)，为当年一项重大实用性科研成果。曾先后获国家教委、卫生部、省、市奖十多次。

第一章 总 论

第一节 绪 言

一、新陈代谢的概念

新陈代谢作为世界万物发展的普遍规律，也存在于人体内永不间断的物质交换过程之中。人体每日从外界摄食各种营养物质（包括碳水化物、脂质、蛋白质、维生素、矿物质及微量元素、水等），经过胃肠道消化、吸收、运送至各内脏组织内，或分解而释放能量，提供机体日常生理活动的需要，或生物合成为机体的组成成分。最后生成的无用或具有毒性的代谢终末产物，排泄体外。这在存活机体内持续进行、十分复杂的全部生化反应过程，总称为物质代谢或新陈代谢，亦称中间代谢，简称为代谢。人体在摄入营养物质的同时，可能摄入非营养物质甚至毒性物质，则需经机体适当处理后排泄体外。

新陈代谢可分为分解代谢和合成代谢两大部分。分解代谢，即指机体摄食的营养物质或机体组成成分的较大分子化物，分解成为较小分子化物，释放能量或热量，提供机体日常生理活动之用，其间产生不少无用的代谢产物，经机体适当处理后排出体外。另为合成代谢，即机体将摄食的营养物质，经过胃肠道消化过程生成的较小分子化物，在机体内依靠触酶生化反应，转化成为机体的较大分子的组成成分，补充、修复和更新机体在日常生理活动中的耗损。新陈代谢是在存活机体内持续进行、永不间断、十分复杂的生化反应过程，在幼年期代谢呈正平衡，合成代谢超过分解代谢，使机体不断生长、发育、成熟、壮大；在成年期代谢呈动态平衡，合成代谢与分解代谢基本相等，维持着机体的日常生理活动；在老年期代谢逐渐衰减，分解代谢可超过合成代谢，代谢呈负平衡。此外，所谓基础代谢，系指正常机体在静息状态时，用以维持机体最少量（肌肉和内脏）活动所需最小能量的物质代谢，在某些疾病状态时可以增高或减低。

二、新陈代谢疾病

原则上，一般认为凡疾病的基本发病机制、涉及人体内代谢生化反应过程者，称为新陈代谢疾病，简称代谢病。多数代谢病是遗传的，许多代谢病或代谢紊乱是继发于内脏器官（肝、肾、肺、心、胃肠、胰等）疾病时，还有不少代谢病是在遗传缺陷的基础上，加上后天因素而发病的。遗传性代谢病的遗传缺陷业已基本明确了的，约有350种以上。其中主要的遗传性代谢病将在本篇中论述，其主要发病机制为遗传性生化缺陷，其临床表现涉及多个器官系统。其中仅涉及某个系统的代谢病，则分别由该系统论述。

本篇阐述的代谢病，主要涉及碳水化物、脂质和蛋白质的代谢障碍，其次为较多见的嘌呤代谢障碍如高尿酸血症和痛风，较少见的血红素代谢障碍如原发性卟啉病，还有铁、铜、镁等金属代谢障碍等。至于水和电解质的代谢紊乱以及酸碱平衡失调，在本书第14篇（肾脏和尿路疾病篇）中阐述；钙磷代谢和骨代谢病在本书第18篇中专题阐述；遗传性结缔组织疾病，在本书第20篇（风湿性疾病，结缔组织疾病篇）中阐述。

有的代谢病常见，在临床诊疗工作中十分重要。有如糖尿病和高脂蛋白血症，均十分常见，且均为常见心血管疾病的重要危险因子，发病遍及全世界各民族不同人种中，确为基础医学家和临床医学家所重视的热点。相反，多数代谢病确较少见。此外，少数遗传性代谢病如戊糖血症和戊糖尿(pentosemia & pentosuria)，实际上可能仅为遗传的生化异常，由于机体缺乏木酮糖脱氢酶，使木酮糖不能进行代谢分解，而直接随尿排泄（戊糖尿），临床并无症状，亦无需治疗，并非代谢疾病。值得一提的，对罕见代谢病的深入研究，可能有助于对正常代谢生化过程的更好理解，也有助于对某些代谢病的早期诊断和预防，如半乳糖血症患者不吃牛奶及乳制品、苯丙酮尿患者不吃含有苯丙氨酸的蛋白质等，均可预防其发病。其次，研究而认识某一代谢病时某一特异性酶的缺陷，可能引导学者们想到研究应用酶替代疗法去治疗这种代谢病，如近年报道试用酶制剂替代疗法去治疗Gaucher病、Niemann-Pick病、Fabry病等而获得初步疗效。

三、遗传性代谢病的发病机制

遗传性代谢病或代谢缺陷的基本病因，是先天

性基因突变。由于DNA（基因）的结构改变，引起机体的许多蛋白质（如各种酶、受体、细胞膜蛋白、血红蛋白等）的结构和功能紊乱，从而影响机体细胞和器官的功能，亦即通过基因突变、蛋白质变异、器官功能紊乱等三个连锁环节，导致机体新陈代谢生化反应的障碍，引起遗传性代谢病，扼要略予说明如后。

（一）DNA（基因）结构的改变

基因突变的实质主要是遗传密码中碱基顺序的突变，引起突变蛋白质中氨基酸顺序的改变。这已广泛应用在研究各种血红蛋白和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶等的先天性变异。应用DNA限制性内切酶的分析和DNA定序技术（DNA sequencing techniques），可以分析DNA结构的改变，如点突变、核苷酸的缺失、插入、颠倒等。此外，现已应用DNA克隆技术（DNA cloning techniques）直接研究人类DNA顺序的许多突变。至于基因突变的原因尚未完全明了，可能是自发突变，或由于辐射（X线、α射线、β射线）、化学致变剂、体内代谢产物等所诱发的突变。

（二）由于DNA突变引起的多种蛋白质（如酶、受体、细胞膜蛋白、血红蛋白等）的功能改变

由于某一特异性酶蛋白的生物合成及其结构异常，即可影响该酶催化的代谢中生化反应过程，引起该生化反应的缺失、衰减、偶或可能增强，从而导致遗传代谢病。目前研究最多的是造血系统疾病中的多种溶血性贫血，如常见的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症、红细胞膜蛋白异常所致遗传性球形红细胞增多症、异常血红蛋白病（海洋性贫血、镰形细胞性贫血）等，详见本书第12篇。多种氨基酸代谢障碍、嘌呤代谢障碍、卟啉代谢障碍等引起的遗传性代谢病，均可由于基因突变所致某特异性酶的变异所导致。此外，基因突变亦可影响受体与配体的亲和力，如家族性高胆固醇血症时的LDL受体及完全性睾丸性女性化结合征（complete testicalar feminization）时的细胞浆中睾酮受体等，均因受体蛋白的变异，影响受体与其配体的亲和力，引起遗传性代谢疾病。

（三）细胞和器官的功能紊乱

大多数遗传性代谢病，均因引起细胞和器官的功能紊乱而出现临床症状时，才会引起临床医师的注意。功能紊乱常表现为下列几种形式。

1．由于某一特异性酶的缺陷，引起代谢生化过程中某些中间代谢产物异常增多或异常减少，或生成异常的毒性代谢产物，导致遗传性代谢病，这是最多见的遗传性代谢缺陷形式。例如，由于某种中间代谢产物异常增多而贮积在机体内的粘多糖贮积病（因硫酸脂酶的缺陷所致）、鞘磷脂贮积病（因鞘磷脂酶缺陷所致）等；或由于某中间代谢产物异常减少而引起的白化病（因酪氨酸酶缺陷所致黑色素生成异常减少）；或由于某中间代谢产物转化为异常毒性代谢产物的苯丙酮尿（因苯丙氨酸羟化酶缺陷所致）等。

2．由于细胞膜转运功能的障碍引起遗传性代谢病，这也是遗传性代谢缺陷的多见形式。例如，①由于细胞膜上运载蛋白的转运功能障碍，使一些较小分子化合物不能透经细胞膜转运，如影响氨基酸转运所致胱氨酸尿，影响葡萄糖转运所致肾性葡萄糖尿，影响离子转运所致肾小管酸中毒等。这些示例均为隐性遗传的代谢病。②由于细胞膜上受体介导的内摄功能（endocytosis）有缺陷，如家族性高胆固醇血症时，因机体细胞膜上LDL受体的基因突变，以致细胞不能正常摄取LDL并进行降解代谢，使LDL及其胆固醇蓄积在血中而形成顽固的高胆固醇血症。③由于基因突变引起某种细胞膜蛋白的功能障碍，如假性甲状旁腺功能减退症时，因甲状旁腺靶细胞（肾小管细胞）的某种膜蛋白（作为受体系统中的一个组成成分）功能缺陷，使甲状旁腺激素不能激活细胞膜上的腺苷环化酶，从而不能使甲状旁腺激素发挥其生理作用，导致假性甲旁减。上述②③两项均为显性遗传缺陷。

3．由于合成代谢途径中反馈调节的障碍，引起某些中间代谢产物异常增多或异常减少，导致代谢病。典型的实例就是急性间歇性卟啉病，这是由于患者体内遗传性缺乏卟吩胆色素原脱氨酶（porphobilinogen deaminase），使血红素生成过程中断而生成减少，因而血红素对卟啉合成的生理性反馈抑制作用减弱，使卟啉生成过多，导致卟啉病（参见本篇第六章卟啉病）。

4．细胞内区域化（intracellular compaitmentation）的紊乱引起遗传性代谢缺陷，这较少见，有如Ⅱ型粘脂质贮积病和α1-抗胰蛋白酶缺乏症等。

5．细胞和组织结构的变形或变异。例如遗传性球形红细胞增多症（因红细胞膜的支架蛋白异常）和镰形红细胞性贫血（因血红蛋白的肽链分子结构异常）时的红细胞变形，即为较常见的实例。另如不活动纤毛综合征（Kartagener 综合征）时，呼吸道粘膜表皮细胞纤毛的结构蛋白（dynein）有遗传性缺陷，使纤毛不能灵活波动，削弱运送和排泄痰液的功能，易致呼吸道感染。再如Ehler-Dan-

los综合征Ⅵ型，其胶原蛋白因缺乏羟赖氨酸而未能正常交联，影响胶原蛋白的功能而致病。

四、后天获得性代谢障碍

获得性代谢病，常继发于内脏器官（如肝、肾、心、肺、胰、胃肠）疾病并发功能不全时，造成代谢的紊乱。有不少代谢病可能为遗传性，亦可能为后天获得性。例如高尿酸血症和痛风，可能为遗传性原发性，亦可能为继发性，后者常继发于晚期肾脏病并发肾排泄功能不全时；或继发于慢性溶血性贫血和骨髓增生性疾病时，因核酸分解代谢过度旺盛、尿酸生成过多而未能及时排泄所致。另如卟啉病可能为遗传性，亦可能继发于某些中毒（铅中毒、六氯苯中毒）时。又如高脂蛋白血症常为遗传性，亦常继发于肾病综合征、甲状腺功能减退症、胆汁郁积、酒精中毒等。此外，很多代谢障碍可由于先天遗传因素与后天环境因素相互作用而发病，例如常见的Ⅱ型糖尿病与肥胖病、较少见的半乳糖血症与摄食牛奶乳制品等。

五、代谢病的诊断

代谢病的诊断，也是根据病史尤其家族史、临床表现和特异性检验等。由于多数代谢病的临床表现常为非特异性，且早期轻症常无症状，故易致漏诊误诊。仅临床显性代谢病具有较特殊症状，如显性糖尿病的多尿、烦渴、易饥，痛风发作时的突发性大踇趾关节剧痛红肿，白化病时的皮肤粘膜色素缺失，尿黑酸尿患者的尿色在空气中迅速转变为棕黑色，卟啉病患者的尿色在空气中转变为棕红色，枫糖浆尿患者的尿有特殊枫糖气味（类似糖燃烧时的气味）等。因此，代谢病的特殊生化检验常是确诊的关键。例如，糖尿病患者的血糖显著增高；痛风发作时血中尿酸异常增高；高脂蛋白血症患者的血脂异常（如胆固醇、甘油三酯、LDL-C、VLDL-C或ApoB等异常增高，而HDL-C、ApoA等异常降低）；尿黑酸尿患者的尿中可测得大量尿黑酸；卟啉病患者的尿中可测得大量卟啉及其前体；Wilson病患者的血浆铜蓝蛋白浓度以及运铜蛋白与铜结合率均异常降低；血色病患者的血铁浓度尤其是血中铁蛋白浓度异常增高，等等。特别是早期或亚临床型或无特异症状的许多代谢病，特殊的生化检验才是确诊的依据。

至于DNA定序技术（DNA sequencing techniques）和DNA克隆技术（DNA cloning techniques）等复杂检查技术，对进一步研究遗传性代谢病的DNA基因突变，确有重要意义，均系分子生物学家们的工作了。

关于继发性代谢紊乱或代谢病，除须进行检查代谢异常以外，还应进行原发病的有关检查及其与代谢紊乱的联系，才能达到正确诊断及合理治疗。

六、代谢病的防治原则

任何疾病的治疗，首先要求尽可能的消除病因，同时酌情给予必要的对症处理。继发性代谢障碍，首先自应治疗原发病，同时给予代谢失常的对症处理。但遗传性代谢病大多均由于基因突变所致，目前尚缺乏有效的针对基因的治疗，故尚难根治，因而根据病情的对症处理，仍属必要，可有助于改善症状，控制病情。

（一）预防性措施

从优生学观点要求认真进行婚前检查，找优生学家咨询和生育指导，绝对避免近亲结婚等，十分重要。注意饮食调整，可有助于避免诱发某些遗传性代谢病。例如，痛风患者应避免富含嘌呤的食物（动物内脏如肝、肾、脑、心等），半乳糖血症患者应禁食牛奶及乳制品，苯丙酮尿患者应禁食富含苯丙氨酸的蛋白质，高胱氨酸尿Ⅰ型患者应严格限制含蛋氨酸的蛋白质等。高脂蛋白血症并发肥胖症患者，应特别限制摄食动物脂肪及每日饮食总热量，并应增强体力活动。糖尿病（无论轻重程度）的基础治疗，就是要调整饮食中碳水化物量和总热量，亦应增加体力锻炼。

（二）特异性药物治疗

可以控制代谢病而缓解症状，但非根治，且仅限于少数病种。例如，糖尿病应用口服降血糖药和注射胰岛素，能降低血糖至正常，并消除症状；痛风应用秋水仙碱以及促尿酸排泄药和抑制尿酸生成药，能有效控制急性发作和降低血中尿酸至正常；Wilson病应用D-青霉胺或Trientive治疗，能促进铜的清除排泄而改善症状；胱氨酸病应用巯基乙胺（β-mercaptoethylamine）能促进胱氨酸排泄而减少胱氨酸在体内贮积，等等。

（三）酶制剂替代疗法

多数遗传性代谢病是由于某特异性酶的遗传性缺陷所致，使学者们尝试酶替代疗法，近年已有作者报道临床试用有一定疗效。例如，Gaucher病应用葡萄糖脑苷酶（glucocerebrosidase）治疗已略见初步疗效；Niemann-Pick病应用骨髓移植和羊膜植入、作为鞘磷脂酶的替代治疗，亦已略见疗效，治疗后可见患者该酶活性增高和病态的肝脾胖大有所

缩小；Fabry病应用半乳糖苷酶制剂（自人胎盘、脾脏及血浆中提纯制成）可能有效。曾有报道应用微粒体酶诱导剂（如苯巴比妥、苯妥英钠、导眠能等）治疗Crigler-Najjar综合征Ⅱ型有效，治疗后可见血浆中未结合胆红素明显减少。上述报道仅属少数病例的试用，尤待进一步更多病例的试用验证。

（四）其他治疗

某些对症处理，虽非根治，可短期明显改善症状，亦应考虑采用。例如，应用肾移植或血液透析，治疗晚期Gaucher病、Fabry病及胱氨酸病等并发的肾功能衰竭；应用肝移植治疗家族性非溶血性黄疸（Crigler-Najjar综合征Ⅰ型）、酪氨酸血症Ⅰ型及Wilson病并发暴发性肝炎或急性溶血性贫血等重症患者，近年报道均曾见疗效。血色病应用反复放血治疗连续1～2年，可使患者体内铁库及血铁浓度均下降至正常，且患者多能耐受。至于根治疾病的基因治疗，现已在积极探索研究中。

（邵丙扬）

第二节 物质代谢的生化基础

物质代谢是一切生命活动的基础。通过物质代谢，生物体得以获取生命活动所需的能量；糖和脂肪代谢实质上就是食物蕴藏的能量在体内的利用过程；通过物质代谢，细胞的成分得以不断更新，以至生长繁殖。蛋白质是细胞最主要的成分（包括结构蛋白与功能蛋白），因而蛋白质代谢主要就与此过程有关，此外还提供氮原子以合成重要含氮化合物。合成代谢所需碳原子则主要来自糖的中间代谢产物。因而糖、脂肪及蛋白质代谢是生物体物质代谢的基础，其他化合物的代谢都与这三大营养素的代谢有密切联系。

一、糖代谢

糖是人体细胞的主要能源。尤其是脑、红细胞不能利用脂酸，均依赖葡萄糖提供能量，所以糖代谢过程实质上围绕二个环节：一是糖的储存（合成糖原及脂肪）及利用（糖酵解及糖的有氧氧化）；一是维持血糖，保证脑等的需要（肝糖原分解、糖异生等）。

（一）糖原合成及分解

肝及肌肉内糖原合成过程概括如图17-1-1。

葡萄糖在葡萄糖激酶（肌肉为己糖激酶）催化下生成6-磷酸葡萄糖。经1-磷酸葡萄糖，UDP葡萄糖，最后在糖原合成酶作用下使糖原分子引物增加1个葡萄糖残基。糖链延长至一定程度时，由分支酶催化形成分支。在肝由于葡萄糖激酶的Km

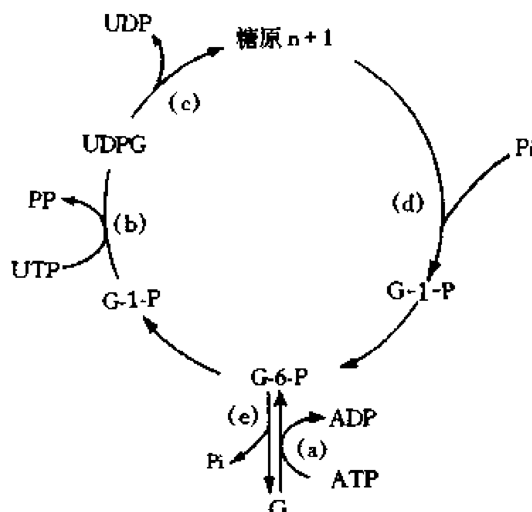


图17-1-1 糖原的合成及分解
a 葡萄糖激酶（己糖激酶） b UDPG焦磷酸化酶 c 糖原合成酶 d 磷酸化酶 e 葡萄糖-6-磷酸酶

（Michaelis常数）值远比己糖激酶高，肝磷酸化葡萄糖的能力较弱。一部分摄入的葡萄糖通过肝后在外周组织（主要为肌肉、小肠）分解为三碳化合物，后者再在肝内异生成糖原。因而肝内有两条合成糖原的途径，前者称为直接途径，后者称为间接途径或三碳途径。目前大多数的实验表明日常生活中大部分糖原是通过直接途径合成的，只有在饥饿后再进食时才有较多的葡萄糖通过间接途径合成糖原。肌肉中不存在间接途径。

肌糖原分解为肌肉提供能量（见下）。肝脏即使在糖供应充分时，主要也靠氧化脂酸得到能量，肝糖原分解是为了维持血糖水平。糖原先在磷酸化酶作用下磷酸解成1-磷酸葡萄糖。在体内由于无机磷酸盐的浓度为1-磷酸葡萄糖的100倍，所以反应是单向的，即磷酸化酶催化糖原分解。1-磷酸葡萄糖转变为6-磷酸葡萄糖后，被葡萄糖-6-磷酸酶水解成葡萄糖。只有肝、肾有葡萄糖-6-磷酸酶，所以这二个器官能提供血糖。

糖原的合成与分解受到非常精细的调节（图17-1-2）。

胰高血糖素（肌肉内由肾上腺素调节）可激活腺苷酸环化酶使cAMP合成增加。cAMP激活蛋白激酶（A激酶），后者使无活性的磷酸化酶激酶磷酸化而被激活。活性的磷酸化酶激酶催化磷酸化酶b磷酸化成为活性的磷酸化酶a，加速糖原分解。A激酶同时使糖原合成酶磷酸化而失活，抑制了糖原的合成。肝脏内有磷蛋白磷酸酶催化上述酶的去磷酸作用。磷蛋白磷酸酶抑制因子则起着调节磷蛋白

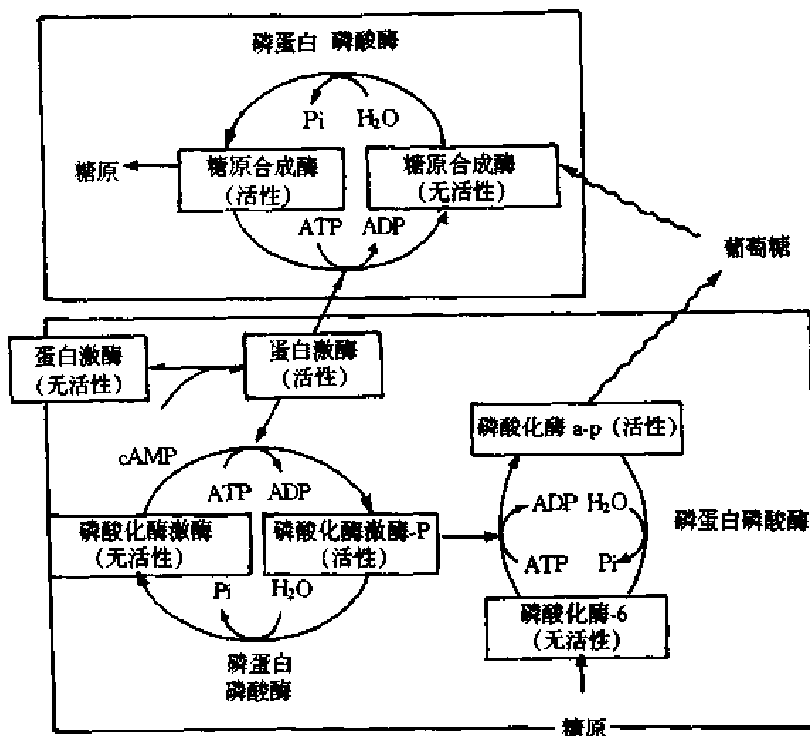


图 17-1-2 磷酸化酶、糖原合成酶的调节

磷酸酶活性的作用。A 激酶可磷酸化该抑制因子使之活化而抑制磷蛋白磷酸酶，从而保持磷酸化酶激酶、磷酸化酶 a 于活性状态，保持糖原合成酶于失活状态。

肝细胞内葡萄糖浓度升高时，葡萄糖能直接与磷酸化酶 a 结合，加速其去磷酸而转变为磷酸化酶 b。磷酸化酶 a 对糖原合成酶有抑制作用，所以葡萄糖使磷酸化酶 a 失活时，继发地激活了糖原合成酶，促进糖原的合成，抑制了糖原的分解。

（二）糖的分解代谢

糖的分解为细胞提供能量，但在肝内糖的分解主要为提供合成代谢所需的小分子化合物。极大多数细胞内进行有氧氧化，即糖彻底氧化为二氧化碳及水，释出的能量转换为 ATP 形式的化学能。代谢极为活跃的神经、白细胞、肿瘤细胞经常进行一定程度的糖酵解。剧烈运动时的肌肉由于局部缺氧，主要通过糖酵解获得其收缩时急需的能量。红细胞则由于没有线粒体，不能进行有氧氧化，只能进行糖酵解。当各种原因导致机体或器官缺氧时，细胞只能以糖酵解方式分解糖（图 17-1-3）。

自葡萄糖分解至丙酮酸的反应为有氧氧化及糖酵解共有，称为糖酵解途径。缺氧时丙酮酸还原成乳酸。乳酸是糖酵解的终产物。有氧时丙酮酸进入线粒体，在丙酮酸脱氢酶作用下转变为乙酰 CoA，

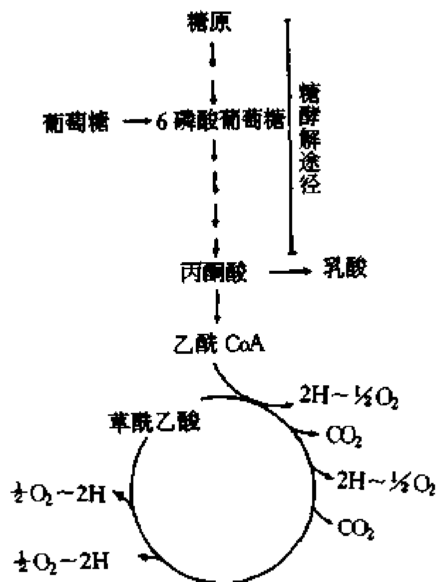


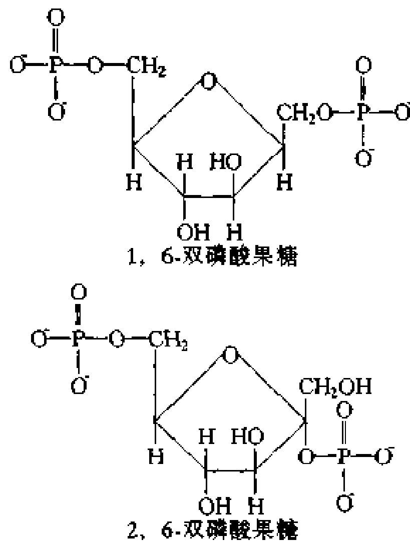
图 17-1-3 糖的有氧氧化及糖酵解

后者进入三羧酸循环氧化成 CO_2，氢原子则通过电子传递链生成水，同时将释出的大量能量储存于 ATP 中。

糖的分解受到精细的调节。对肌肉等组织，调节糖分解的速率是满足其能量需求；对肝则是根据进食情况而定。饥饿时分解被抑制，以保证血糖水平；糖供应充足时则分解加速，以提供合成脂酸所

需的乙酰 CoA 等。糖分解途径中的一些非平衡反应的酶活性是调节分解速率的关键，而这些酶的活性除受别构效应物的影响外，在高等动物更处于激素的调控之下。在糖酵解途径中主要有二个调节点：磷酸果糖激酶-1 反应及丙酮酸激酶反应。这二个反应都是单向反应。

磷酸果糖激酶-1 催化 6-磷酸果糖转变为 1，6-磷酸果糖。2，6-双磷酸果糖是其最强的变构激活剂，在微摩尔水平即有作用，因而被认为是生理情况下最重要的调节物。2，6-双磷酸果糖也是由 6-磷酸果糖磷酸化而成，但磷酸化是在果糖的第 2 位碳原子上。



1，6-双磷酸果糖

2，6-双磷酸果糖

催化合成 2，6 双磷酸果糖的酶称为磷酸果糖激酶-2。果糖双磷酸酶-2 则可将 2，6 双磷酸果糖水解成 6 磷酸果糖。在纯制过程中发现磷酸果糖激酶-2 与果糖双磷酸酶-2 的活性始终是并行的，实际上是 1 个酶有 2 个不同功能的活性中心，是一种双功能酶。胰高血糖素通过 cAMP、蛋白激酶 A 使该酶磷酸化，磷酸化后磷酸果糖激酶-2 活性被抑制而果糖双磷酸酶-2 活性则被激活，从而抑制2，6 双磷酸果糖的生成，抑制了糖酵解途径。

ATP 对磷酸果糖激酶-2 有强烈的抑制作用。由于 ATP 与酶的别构部位结合时亲和力比与活性中心结合时低，因而低浓度的 ATP 作为酶的底物；高浓度的 ATP 则成为别构抑制剂。AMP 有取消 ATP 的抑制作用，因而加速糖酵解。

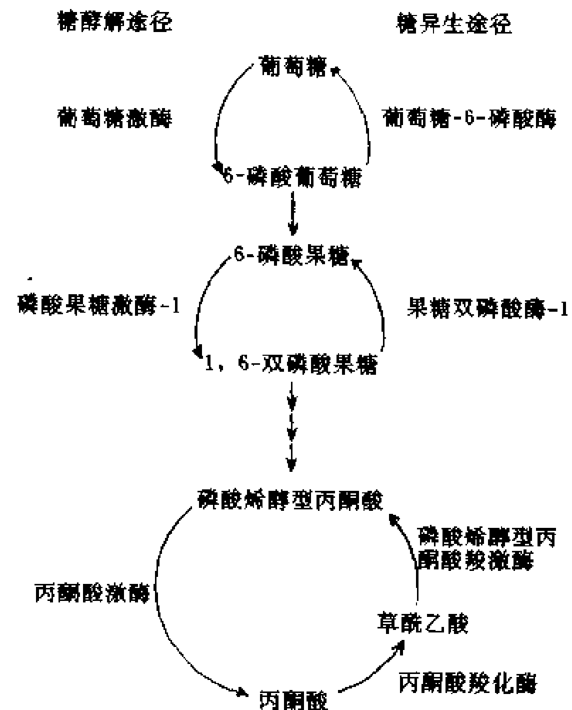
丙酮酸激酶活性被 ATP 抑制，1，6-双磷酸果糖则是别构激活剂，胰高血糖素通过蛋白激酶 A 使丙酮酸激酶磷酸化而失去活性。乙酰 CoA 及 NADH 对丙酮酸脱氢酶有抑制作用，所以当大量脂酸氧化时能抑制糖的分解。ATP 亦对其有抑制作用。决定三羧酸循环速率的有异柠檬酸脱氢酶、α酮戊二酸脱氢酶等。除了它们被 ATP 抑制、被 ADP 激活外，近来发现细胞 Ca^{2+} 浓度升高时可激活这二个酶，可能有重要调节作用。

肌肉内糖分解的速率视其需要能量情况而定，而 ATP 水平起重要作用。当肌肉收缩、ATP 分解成 ADP 时，前述关键酶的活性都被激活，加速糖的分解。肝内糖的分解主要受胰高血糖素的调控。

（三）糖异生

正常成人每小时由肝释出 210mg 葡萄糖/kg 体重，如没有补充 10 多小时即耗尽。肝糖原含量约 100g，而脑、红细胞等每天至少消耗 180g 葡萄糖。因而除在进食后补充肝糖原外，体内还进行糖异生，饥饿时血糖全部由糖异生供给。

糖异生途径与糖酵解途径中有 3 个不可逆反应，由不同的酶催化，其他反应则为可逆反应；



肝内究竟进行糖酵解（提供合成原料如乙酰 CoA）还是糖异生由胰高血糖素、胰岛素调控。饥饿时胰高血糖素分泌增加，通过 cAMP 使磷酸果糖激酶-2 磷酸化而失活，其果糖双磷酸酶-2 活性则被激活。于是抑制 2，6 双磷酸果糖的合成，促进其分解，使糖代谢转向糖异生途径。胰高血糖素还能使丙酮酸激酶磷酸化而失活，并促进磷酸烯醇型丙酮酸的合成，从而促进糖异生。胰岛素则抑制磷酸烯醇型丙酮酸羧激酶的合成。

糖异生的主要原料为氨基酸、甘油及乳酸。饥饿时乳酸产生少不重要，由于脂肪动员加强，由脂

肪组织输送至肝的甘油增加，约可合成10～15g葡萄糖。糖异生的主要原料为肌肉蛋白质分解而来的氨基酸，饥饿早期约消耗200g蛋白质，生成90至120g葡萄糖。长期饥饿时，由于酮体大量生成，提供脑50%以上的能量，每天消耗的蛋白质减少至35g左右。糖异生不仅在饥饿时维持血糖水平中起重要作用，饥饿后进食时，一部分肝糖原也通过糖异生途径合成。

（四）血糖水平及其调节

维持血糖水平主要为保证脑的功能。肝脏在维持血糖水平中起着非常重要的作用。进食后肝脏将葡萄糖合成糖原储存；吸收期后尤其是过夜时肝糖原是补充血糖的主要来源。饥饿时通过糖异生补充血糖主要也是肝脏的功能。但维持血糖水平并不仅仅限于肝脏及糖代谢，而是激素调节糖、脂肪、氨基酸三大代谢，协调肝、肌肉、脂肪组织等各器官、组织代谢的结果。激素中胰高血糖素与胰岛素的平衡起关键作用。

进食后，各组织均可从血液摄取葡萄糖。在肝脏葡萄糖可与磷酸化酶a结合，使磷酸化酶a易于被磷蛋白磷酸酶去磷酸而成磷酸化酶b，同时取消了磷酸化酶a对糖原合成酶的抑制作用，糖原合成酶被激活。进食后胰岛素分泌增加、胰高血糖素分泌减弱，通过前述的级联，糖原合成酶激活而磷酸化酶失活。于是糖原合成加强而糖原分解减弱，葡萄糖得以糖原形式储存，肝脏内肝糖原储备恢复后，由于胰高血糖素分泌减少，2，6双磷酸果糖合成增加，使肝内的葡萄糖加速经糖酵解途径分解成丙酮酸，后者脱氢氧化成乙酰CoA，用于合成脂酸，同时糖异生被抑制。胰高血糖素分泌增加、胰岛素分泌减少时，也抑制了脂肪的动员及肌肉内蛋白质的分解。

吸收后状态以及饥饿时，肠道已不再有燃料进入体内，这时消耗的血糖首先从肝糖原来补充。肝内葡萄糖水平降低以及胰高血糖素分泌增加、胰岛素分泌减少，均使糖原合成酶失活而磷酸化酶活化，于是肝糖原合成被抑制而肝糖原分解加强。这时脂肪的动员加强，使大多数外周组织利用脂酸供能，减少血糖的消耗。肝糖原储备有限，所以饥饿时血糖全部依赖糖异生提供。胰高血糖素/胰岛素比例升高，使肝内2，6双磷酸果糖的合成被抑制，肝内糖代谢转向糖异生途径。此外，胰高血糖素还抑制丙酮酸激酶，激活磷酸烯醇型丙酮酸羧激酶；大量脂酸氧化时，乙酰CoA/CoA及$NADH/NAD^+$升高可抑制丙酮酸脱氢酶活性，这些均促进丙酮酸的糖异生。

“节流”在维持血糖中亦起重要作用。胰高血糖素激活激素敏感脂肪酶，动员大量脂酸，作为外周组织的能源。胰高血糖素通过磷酸化乙酰CoA羧化酶，使之失活，从而降低丙二酰CoA水平，取消了后者对CPT（线粒体外膜上的肉碱脂酰转移酶）的抑制作用。脂酸得以加速进入线粒体内β氧化，生成酮体。酮体不仅为外周组织的燃料，而且还能通过血脑屏障，为脑提供能量，长期饥饿时可给脑提供50%以上的能量。这样，可以大大节省葡萄糖的消耗，减少对糖异生的需求而维持血糖于一定水平。

二、脂肪代谢

以单位重量计脂肪氧化时释出的热量为糖的1倍多；在体内由于脂肪疏水，1克脂肪所占空间比糖少，因而脂肪是能量良好的储存形式。不仅食入的脂肪，食入的糖也主要转变为脂肪而储存。糖转变为脂肪大部分在肝内进行，其次为脂肪组织。储存地点则在脂肪组织。

（一）脂肪合成

糖循糖酵解途径分解为丙酮酸，后者进入线粒体内脱氢、脱羧而生成乙酰CoA。乙酰CoA合成脂酸在胞液内进行，乙酰CoA不能自由通过线粒体膜，因而有个转运过程（如图17-1-4）。

乙酰CoA先合成柠檬酸后转移至胞液。柠檬酸在ATP、柠檬酸裂解酶作用下裂解成乙酰CoA。乙酰CoA缩合成脂酸是耗能过程。首先乙酰CoA利用ATP提供能量羧化成丙二酰CoA，当丙二酰CoA与乙酰CoA或不同长度碳链的脂酰CoA缩合时，同时伴有脱羧反应。脱羧加上辅酶A水解释出的能量足以推动缩合反应：

$$\underset{\text{乙酰 CoA}}{CH_3CO\sim SCoA} + ATP + CO_2 \longrightarrow \underset{\text{丙二酰 CoA}}{{}^-OOCCH_2Co\sim SCoA} + AMP + PP$$

$$CH_3CO\text{-}SCoA\text{-酶} + {}^-OOCCH_2CO\sim SCoA\text{-酶} \longrightarrow CH_3COCH_2CO\sim SCoA\text{-酶} + \text{乙酰乙酰 CoA-酶} + CO_2 + CoA$$

乙酰乙酰CoA-酶经加氢、脱水、加氢成丁酰CoA-酶后又可与另一分子丙二酰CoA缩合，加上2个碳原子，如此反复进行直至合成16碳的软脂酸。

整个合成反应由脂酸合成酶系催化，所有中间产物均与酶结合，并不生成游离的中间产物，所以在体内能高效率地合成脂酸。乙酰CoA合成脂酸的总反应式为

$$8\text{ 乙酰 CoA} + ATP + 14NADPH + 14H^+ \longrightarrow \text{软脂酸} + 8CoA + 8ADP + 8Pi + 14NADP^+$$

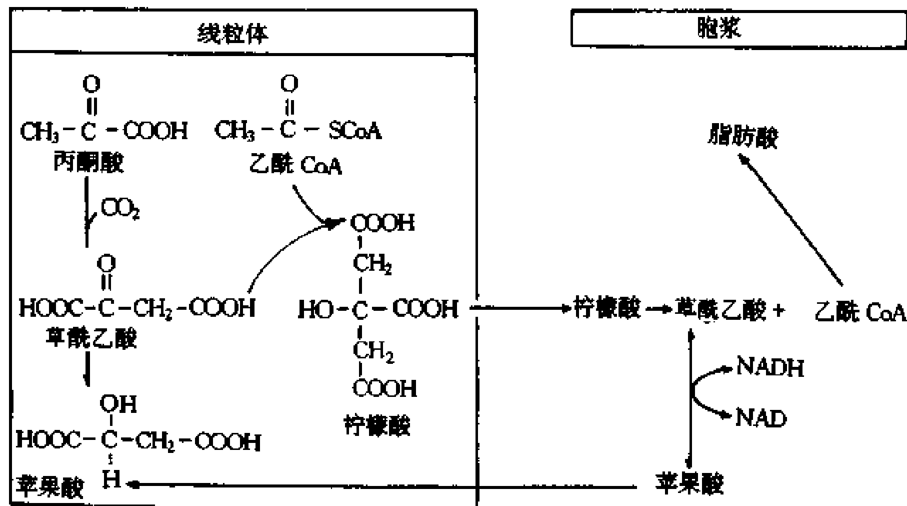


图 17-1-4 乙酰 CoA 的转运

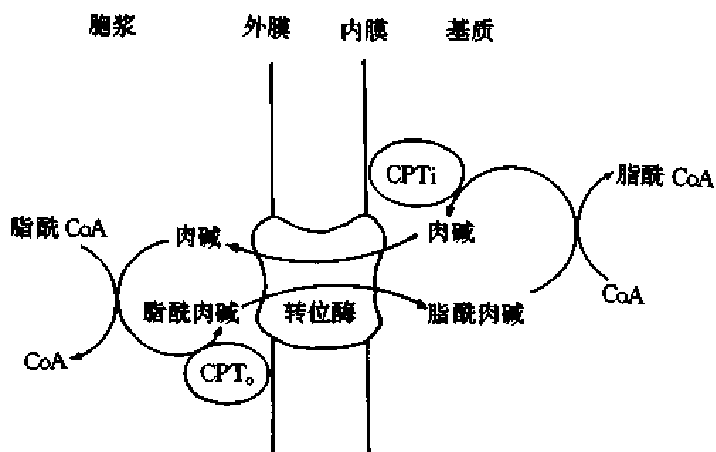


图 17-1-5 长链脂酰 CoA 的转运
CTP_o 外膜肉碱脂酰转移酶 CPTi 内膜肉碱脂酰转移酶

决定脂酸合成速率的酶是催化乙酰 CoA 羧化成丙二酰 CoA 的乙酰 CoA 羧化酶。柠檬酸是乙酰 CoA 羧化酶的别构激活剂，长链脂酰 CoA 则能反馈抑制乙酰 CoA 羧化酶。胰高血糖素通过 cAMP、蛋白激酶 A 使乙酰 CoA 羧化酶磷酸化而失活，因而能抑制脂酸合成。

在肝及脂肪组织中，脂酸先激活成脂酰 CoA。2 分子脂酰 CoA 与 3 磷酸甘油生成磷脂酸，磷脂酸脱去磷酸后再与第 3 个脂酰 CoA 合成甘油三酯。

（二）脂酸氧化

机体需要时通过胰高血糖素等激活脂肪组织内的激素敏感脂肪酶，将甘油三酯水解成脂酸及甘油。脂酸在血浆中与白蛋白结合而运输至组织。除脑外，几乎所有组织均可摄取脂酸，氧化供能，但以肝最重要。血浆中游离脂酸浓度较低，但其半寿期仅 1～2 分钟，因而正常成人每天可转换 200g 游离脂酸。肝脏摄取血浆游离脂酸的速率取决于其血浆水平。

进入细胞内的游离脂酸溶解度很低，必须与胞液内的脂酸结合蛋白相结合而输送至各细胞器。如输送至微粒体以合成甘油三酯；输送至线粒体进行氧化。

肝线粒体基质内有中链脂酰 CoA 合成酶，4 至 8 碳脂酸进入线粒体基质后再激活成脂酰 CoA 后进行 β 氧化。长链脂酸被线粒体外膜的脂酰 CoA 合成酶激活成脂酰 CoA 后，不能通过线粒体内膜，必须依赖肉碱而转运（图 17-1-5）。

整个转运速率由线粒体外膜的肉碱脂酰转移酶（CPT_o）活性决定。CPT_o 由二部分组成，一是催化亚基、一是调节亚基，后者即为丙二酰 CoA 结合蛋白。当 CPT_o 结合丙二酰 CoA 时即被抑制。这在调节脂酸氧化速率上起着重要作用。饥饿时胰高血糖素分泌增加，抑制乙酰 CoA 羧化酶，降低了丙二酰 CoA 的浓度，脂酸的转运加速，氧化增强，以提供能量。

进入线粒体基质的脂酰 CoA 经 β 氧化分解成乙酰 CoA，再进入三羧酸循环氧化。

（三）酮体代谢

合成酮体是乙酰 CoA 的重要代谢途径之一，在肝脏 3 分子乙酰 CoA 经羟甲戊二酰 CoA 循环合成乙酰乙酸（图 17-1-6）。

乙酰乙酸在 3 羟丁酸还原酶作用下还原成 3 羟丁酸，在乙酰乙酸脱羧酶作用下脱羧而成丙酮。肝

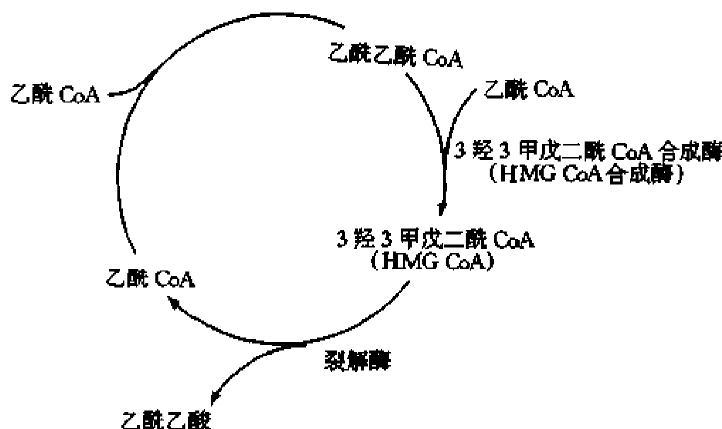


图 17-1-6
HMG-CoA 循环

脏能合成酮体但缺乏氧化酮体的酶，所以酮体被转运至其他组织利用。乙酰乙酸通过与琥珀酰 CoA 反应生成乙酰乙酰 CoA，再硫解成 2 分子乙酰 CoA，进入三羧酸循环。3 羟丁酸可转变成乙酰乙酸。丙酮的代谢相当长时期内被忽视。80 年代发现糖尿病等情况下生成的丙酮占酮体总量的一半，而且丙酮在体内可转变为丙酮酸或乳酸，然后进行糖异生。这对机体的能量供应及维持血糖水平有重要意义。

正常情况下体内酮体生成量不多，约36g/24h，血中酮体水平仅 0.18mmol/L。长期饥饿时，脂酸大量动员，酮体生成速率增加 4～5 倍，血中酮体水平可达正常的 40 倍。未控制的糖尿病患者酮体生成速率可达 430g/24h，为正常的 10 多倍，血中酮体水平可达正常的 80 倍。胰高血糖素分泌增加在长期饥饿或糖尿病时酮体生成加速中起关键作用。胰高血糖素一方面激活脂肪组织的激素敏感脂肪酶，加速脂肪动员，使进入肝的脂酸增加；一方面通过 cAMP 使乙酰 CoA 羧化酶磷酸化而失活，丙二酰 CoA 合成减少，丙二酰 CoA 对 CPT_1 的抑制作用减弱，结果脂酰 CoA 进入线粒体的速率加快，脂酸 β 氧化生成大量乙酰 CoA，脂酸 β 氧化同时生成的 NADH 及 FAD·2H 可以抑制乙酰 CoA 进入三羧酸循环的运行，使乙酰 CoA 转而生成酮体。胰高血糖素还能激活合成酮体的关键酶——HMG CoA 合成酶。

极大多数组织都能氧化酮体，由于正常状态时，血中酮体水平很低，并无实际意义。长期饥饿时血中酮体水平剧增，不仅供各组织利用，减少糖的消耗，而且脑摄取酮体加速，酮体可提供脑所需能量的 50% 以上。这样使氨基酸异生成糖减弱，节省对机体极为重要的蛋白质，具有非常重要的意义。

三、氨基酸代谢

活细胞的主要结构成分蛋白质处于不断更新之中，即不断地合成及分解。正常成人每天约更新 1%～2%，主要为肌肉蛋白质。由蛋白质分解而来的氨基酸中，75%～80% 用以重新合成蛋白质，其余部分进行分解代谢。各种蛋白质更新的速率差异很大，半寿期从 30 分钟至 150 小时。蛋白质的生物合成详见专章，组织蛋白质的分解有二条途径：细胞外、细胞膜以及细胞内一些半寿期长的蛋白质进入溶酶体内降解，整个过程不消耗 ATP；细胞内一些半寿期短的蛋白质则先与泛素结合，结合时需由 ATP 提供能量。泛素为分子量仅 8500 的蛋白质，蛋白质与泛素结合后，由泛素引导在胞浆内降解。蛋白质最终在组织蛋白酶类作用下分解成氨基酸。

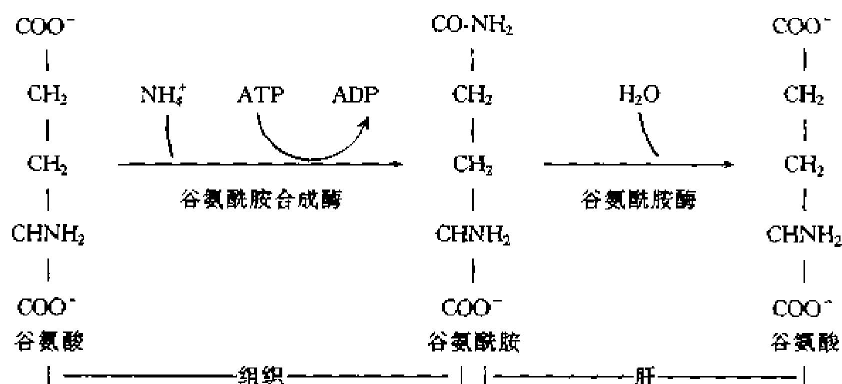
（一）氨基酸的分解代谢

1．脱氨基　20 种氨基酸都有 α 氨基，α 氨基都经历共同的代谢途径，最终氮原子在肝合成尿素，在肾以铵盐形式排出体外。碳骸则大多与三羧酸循环发生联系。

谷氨酸及谷氨酰胺在氨基的代谢中起关键作用。在肝脏氨基酸先与 α 酮戊二酸在氨基转移酶（或转氨酶）作用下生成谷氨酸及相应的 α 酮酸。谷氨酸再进入线粒体，氧化脱氨而成 α 酮戊二酸。反应由谷氨酸脱氢酶催化。这二个反应总的结果是原来的氨基酸转变成 NH_4^+ 及相应的 α 酮酸，所以称为联合脱氨作用或转氨脱氨作用：

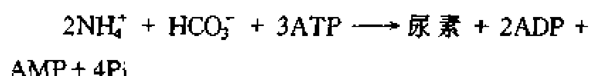
大多数组织内由于氨颇有毒性，所以先与谷氨

酸合成谷氨酰胺。后者通过血液运送至肝或肾。谷氨酰胺没有毒性而且很容易通过细胞膜，所以是氨的良好的运输形式。在肝、肾内谷氨酰胺的酰胺水解而释出 NH_4^+：



肌肉内的氨基还以丙氨酸形式运送至肝脏。肌肉剧烈收缩进行糖酵解时，伴有蛋白质分解，产生 NH_4^+；饥饿时糖异生的原料主要为肌肉蛋白质分解而成的氨基酸。NH_4^+ 及氨基酸先与 α 酮戊二酸生成谷氨酸，谷氨酸再与丙酮酸通过转氨基作用生成丙氨酸，以丙氨酸形式运至肝脏。在肝内丙氨酸的氨基经转氨脱氨作用生成 NH_4^+。

2. 尿素生成　尿素是氨基氮最主要的代谢终产物，仅在肝内生成。尿素生成的总反应为：



$2NH_4^+ + HCO_3^- + 3ATP \longrightarrow$ 尿素 $+ 2ADP + AMP + 4Pi$

尿素生成通过一循环机制称为尿素循环或鸟氨酸循环。尿素循环的反应分别在线粒体及胞浆内进行。首先由氨基酸分解或来自肠道的氨与 CO_2 生成氨甲酰磷酸，反应需 ATP 提供能量。由氨甲酰磷酸合成酶Ⅰ催化。氨甲酰磷酸在鸟氨酸转氨甲酰酶催化下，将氨甲酰基转移给鸟氨酸，生成瓜氨酸。后者从线粒体释入胞浆中。瓜氨酸的脲基与天冬氨酸的氨基缩合成精氨酸代琥珀酸。后者裂解成精氨酸及延胡索酸。催化这二反应的酶分别为精氨酸代琥珀酸合成酶及裂解酶。最后精氨酸酶将精氨酸水解为尿素及鸟氨酸，鸟氨酸重新回至线粒体内进行新一轮的循环。尿素循环可概括如图 17-1-7。

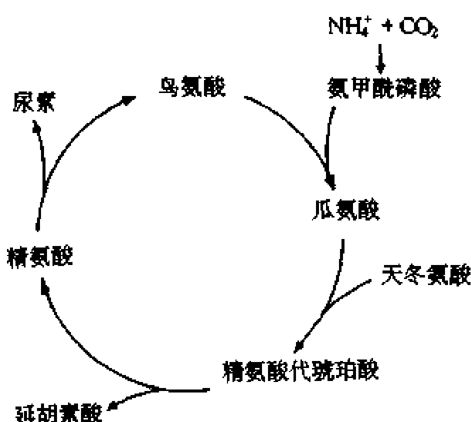


图 17-1-7　尿素循环

由图可见尿素的第一个氮原子来自 NH_4^+，第 2 个氮原子由天冬氨酸提供，而天冬氨酸可由草酰乙酸从谷氨酸获得氨基而生成。其次，尿素循环与三羧酸循环有着密切联系，参与尿素循环的延胡索酸及可氨基化成天冬氨酸的草酰乙酸都是三羧酸循环的中间成员。

尿素生成是耗能的过程，每合成 1 分子尿素损失 4 个高能磷酸键。但由于氨对机体有很大毒性，所以将氨合成无毒的尿素也是值得的。尿素最终自尿排出，占尿中含氮物质的 90%。血液中的尿素约有 25% 可经胃肠道粘膜弥散至肠腔，被细菌分解成氨后重吸收。这部分氨的生成量与肠道菌群状况有关，而其吸收受肠道 pH 影响。肠内容 pH 低于 6 时，氨与 H^+ 结合成 NH_4^+ 自粪便排出；pH 大于 6 时，氨大量被吸收。

3. 氨基酸碳骸的代谢　氨基酸脱去氨基后，20 种氨基酸有 20 条分解途径，但是它们汇集于 5 种中间代谢物后进入三羧酸循环，氧化成 CO_2 及水。视机体营养状态的不同，一部分氨基酸碳骸可异生成糖，有 5 种氨基酸可生成酮体（图 17-1-8）。

从图，精、组、脯、谷氨酸及谷氨酰胺的碳骸转变成 α 酮戊二酸；异亮、甲硫、丝、苏、缬氨酸的碳骸转变成琥珀酰 CoA；苯丙、酪氨酸的碳骸转变成延胡索酸；天冬、天冬酰胺的碳骸为草酰乙酸；丙、半胱、甘、丝、苏、色氨酸的碳骸转变成丙酮酸。此外，亮、赖、苯丙、酪、色氨酸的碳骸还可生成乙酰乙酸 CoA，然后或者转变成酮体，或者进入三羧酸循环氧化。

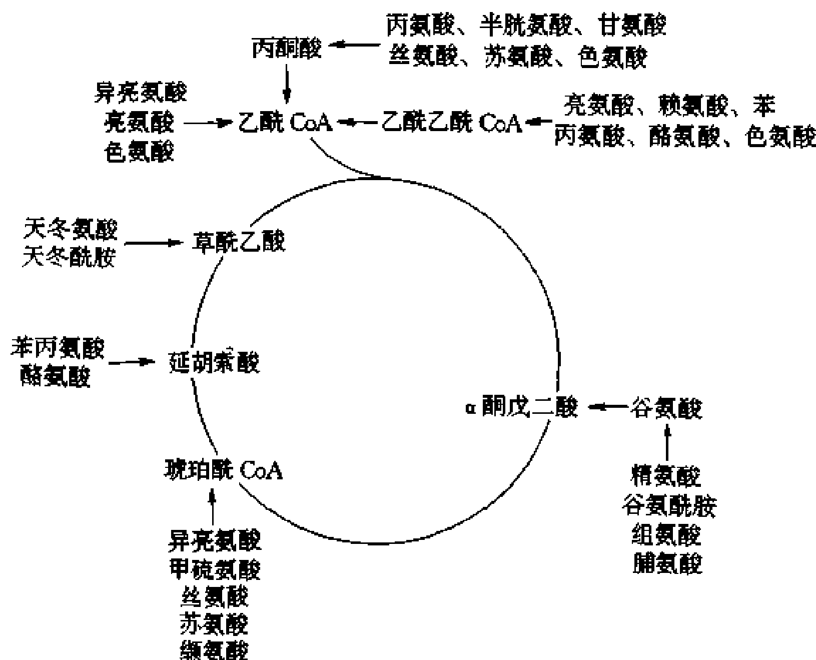


图 17-1-8 氨基酸碳骸的代谢

(二) 氨基酸的合成

氨基酸是由其相应的α酮酸氨基化而成；氨基化过程就是转氨脱氨作用的逆反应。机体能否合成某种氨基酸，就取决于能否合成其相应的α酮酸。20 种氨基酸中人类只能合成 10 种：丙、天冬、天冬酰胺、半胱、谷、谷氨酰胺、甘、脯、丝、酪氨酸。从营养学分类，这些氨基酸称为非必需氨基酸，即不必从食物输入的氨基酸。组、异亮、亮、赖、甲硫、苯丙、苏、色、缬氨酸不能在人体内合成，精氨酸合成速率慢，对生长中的幼小动物来说，不能满足需要。这 10 种氨基酸，营养学上称为必需氨基酸。对于合成蛋白质而言，20 种氨基酸都不可少。

合成非必需氨基酸时，其相应的α酮酸来自糖酵解途径、三羧酸循环的中间代谢物。例如：丙酮酸可合成丙氨酸；α酮戊二酸可合成谷氨酸、谷氨酰胺、脯氨酸及精氨酸；由草酰乙酸可合成天冬氨酸、天冬酰胺；由磷酸甘油酸可合成丝氨酸、半胱氨酸及甘氨酸。

(冯宗忱)

第二章 碳水化物代谢的障碍

第一节 糖尿病

糖尿病（diabetes mellitus）是严重危害人类健康的全球性常见内分泌-代谢疾病。它是一组异质性临床症群；以长期高血糖为其共同主要标志；其病因和发病机制不尽相同且尚未完全阐明；长期糖尿病病程常出现各种慢性合并症，成为致残或病死的主要原因。

【糖尿病分类】

美国国立卫生研究院全国糖尿病资料组（NDDG）1979年提出了糖尿病分类和诊断标准草案。1980年世界卫生组织（WHO）"糖尿病专家委员会"第二次报告，以上述草案为基础，发表了关于糖尿病分类和诊断标准的建议。1985年WHO Study Group的报告又作了一些修改，在糖尿病临床类型中增加了营养不良相关糖尿病，并建议将Ⅰ型和Ⅱ型糖尿病只作为临床类型命名，不代表病因和发病机制上的差异，即Ⅰ型糖尿病与胰岛素依赖型糖尿病、Ⅱ型糖尿病与非胰岛素依赖型糖尿病具有相同含义（表17-2-1）。本节主要叙述胰岛素依赖型和非胰岛素依赖型糖尿病。

表17-2-1 糖尿病和糖耐量减低分类

A. 临床类型
- 糖尿病（DM）
  - 胰岛素依赖型糖尿病（IDDM）
  - 非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM）
    - (a) 非肥胖
    - (b) 肥胖
  - 营养不良相关糖尿病（MRDM）
  - 其他类型包括伴有其他情况或综合征的糖尿病：(1) 胰腺疾病；(2) 内分泌疾病；(3) 药源性或化学物引起者；(4) 胰岛素或其受体异常；(5) 某些遗传综合征；(6) 其他
- 糖耐量减低（IGT）
  - (a) 非肥胖
  - (b) 肥胖
  - (c) 伴有其他情况或综合征
- 妊娠糖尿病（GDM）

B. 统计学危险性类型（目前糖耐量正常）
- 曾有糖耐量减低
- 具有糖耐量减低潜在可能

营养不良相关糖尿病（malnutrition-related diabetes mellitus，MRDM）多见于某些热带地区，我国仅有个例报道。其中一个类型称胰腺纤维钙化糖尿病（fibrocalculous pancreatic diabetes，FCPD），多见于以木薯为主食的地区。糖尿病发病年龄多数在35岁以前，患者显著消瘦营养不良，常有反复发作腹绞痛病史，多发性胰总管及胰腺管内结石，胰腺外分泌及内分泌功能减退，无酮症倾向，但对胰岛素作用有一定抵抗性。另一类型称蛋白质缺乏胰源性糖尿病（protein-deficient pancreatic diabetes，PDPD），发病多在30～35岁以前，患者有幼年严重营养不良史，尤其是蛋白质缺乏，消瘦明显，无腹绞痛病史，无胰腺管内结石，无因胰腺外分泌功能减退所致肠道吸收不良症群，无酮症倾向，对胰岛素作用也有一定程度抵抗性。

糖尿病及糖耐量减低临床类型中的其他类型亦称继发性糖尿病或继发性糖耐量减低，在诊断时应予以鉴别。慢性胰腺炎等弥漫性胰腺病变，因胰岛组织广泛破坏可导致糖尿病。内分泌疾病中皮质醇增多症、肢端肥大症、嗜铬细胞瘤、甲亢等以及胰岛细胞瘤中生长抑素瘤、胰升糖素瘤均可因拮抗胰岛素外周作用及/或抑制胰岛素分泌而导致糖耐量减低或糖尿病。长期接受糖皮质激素治疗的病人（如系统性红斑狼疮、白血病）亦有呈现糖尿病或糖耐量减低者。黑棘皮病常伴有高度胰岛素抵抗性，A型黑棘皮病因胰岛素受体数量减少或功能异常，B型因胰岛素受体抗体存在而导致糖尿病。遗传综合征伴有糖尿病者颇少见，如脂肪营养不良症（lipodystrophies）、强直性肌营养不良（myotonic dystrophy）、运动失调性毛细血管扩张症（ataxia-telangiectasia）等，胰岛素抵抗性可因胰岛素受体数量或亲和力降低、或受体后缺陷所致。

自1979年NDDG关于糖尿病分类报告发表后，普遍认为有设置糖耐量减低（IGT）临床类型的必要，其葡萄糖耐量介于糖尿病与正常之间，又并非固定不变。据国内对一组经标准OGTT确认为IGT患者的两年后随访，转为糖耐量正常者占53.0%，仍为IGT者占31.7%，发展为糖尿病占15.3%，原糖耐量减低较明显特别是空腹血糖较高者易发展为糖尿病。妊娠糖尿病（GDM）是指妊娠前并无糖尿病，而于妊娠期间出现糖尿病，可发

展至酮症酸中毒及/或影响胎儿发育和存活。分娩后须对患者的糖耐量重新评估，约70%患者分娩后糖耐量恢复正常，可列入“曾有糖耐量减低”类型，小部分患者分娩后仍有糖尿病或糖耐量减低。

“曾有糖耐量减低”是指过去曾有糖耐量减低或妊娠糖尿病或糖尿病，自然或治疗后恢复，糖耐量已正常。“具有糖耐量减低潜在可能”过去曾命名为“糖尿病倾向”，例如单卵双生中一人已出现糖尿病，另一人过去无糖耐量减低史，现糖耐量也正常，但以后有高度可能出现糖尿病。

【诊断标准】

对临床可疑或需确定诊断者，可及时取随机血液标本，如静脉全血葡萄糖浓度≥10.0mmol/L（180mg/dl）或静脉血浆葡萄糖浓度≥11.1mmol/L（200mg/dl），可诊断糖尿病。如静脉全血葡萄糖<4.4mmol/L（80mg/dl）或静脉血浆葡萄糖<5.5mmol/L（100mg/dl），可基本排除糖尿病。如血糖值在两者之间，须进行口服葡萄糖耐量试验（OGTT）以明确诊断。在进行OGTT前应确认病人没有感染、创伤等急性疾患或应激，试验前至少三天生活饮食正常，每日碳水化物进食量不少于150g，试验于隔夜禁食12小时后的早上进行，因正常人葡萄糖耐量下午略低于上午。葡萄糖负荷量成人为75g，溶于水250～300ml，5分钟内饮完。儿童1.75g/kg体重，总量不超过75g。国际儿童糖尿病研究组（ISGD）建议采用45g/m²体表面积。因葡萄糖吸收主要在小肠，较高浓度葡萄糖溶液可能延缓胃幽门排空，影响试验结果。整个试验过程不可吸烟。如血糖测定不能立即进行，应及时分离血浆，冰冻保存。表17-2-2示OGTT诊断DM和IGT暂行标准。如使用血糖计作血糖测定，因精确度较差，更须慎重作出诊断结论。

表17-2-2 口服糖耐量试验诊断糖尿病和糖耐量减低暂行标准

	血糖浓度 mmol/L（mg/dl）		
	静脉全血	静脉血浆	毛细血管全血
糖尿病			
空腹	≥6.7（≥120）	≥7.8（≥140）	≥6.7（≥120）
2小时	≥10.0（≥180）	≥11.1（≥200）	≥11.1（≥200）
糖耐量减低			
空腹	<6.7（<120）	<7.8（<140）	<6.7（<120）
2小时	6.7～10.0（120～180）	7.8～11.1（140～200）	7.8～11.1（140～200）

如果受检者无烦渴、多饮、多尿等糖尿病代谢紊乱症状，血糖值仅略高于诊断标准，应取另一次血糖值，如空腹血糖、随机血糖、OGTT 1小时血糖、或另一次OGTT。如结果仍为临界水平，亦可暂不下糖尿病诊断结论，一段时间后再复查确诊。此时可给予适当饮食指导和体力活动锻炼。

对妊娠糖尿病WHO建议采用相同诊断标准。美国NDDG（1979年）建议采用O' Sullivan标准：OGTT用100g葡萄糖负荷，空腹血糖>5.8mmol/L（105mg/dl）、1小时>10.6mmol/L（190mg/dl）、2小时>9.2mmol/L（165mg/dl）、3小时>8.1mmol/L（145mg/dl），如有两个或三个时限血糖值达到上列数值可诊断为妊娠糖尿病。

【流行病学】

糖尿病在各国各地区人群中的患病率，差别很大，且逐年均有所增加，故难断言。1978年上海市糖尿病研究协作组率先在我国进行了10万人口糖尿病患病率调查，随后全国糖尿病研究协作组制定了统一调查方案，于1979～1980年对14省市30万人口进行了糖尿病患病率调查。上海地区糖尿病患病率为10.12‰，按上海市1978年人口构成标准化患病率为9.29‰。全国14省市糖尿病患病率为6.09‰，按1964年全国人口构成标准化患病率为6.74‰。其中北京地区糖尿病患病率最高，达11.04‰，贵州省最低，仅为1.56‰。各地调查结果均显示男女性患病率无明显差异，但患病率与年龄和体重超重呈显著相关。年龄在40岁以上者患病率明显上升，达30‰～40‰，年龄在40岁以下者患病率低于2‰；超重者（体重指数≥24）标准化患病率为13.81‰，非超重者为4.83‰。在调查发现的糖尿病患者中，非胰岛素依赖型糖尿病患者占绝大多数，如以30岁以前起病作估计，上海地区30岁以前起病患者占糖尿病患者总数的4.3%，广州地区为4.6%，估计胰岛素依赖型糖尿病患者约占患者总数的5%。

当今世界上许多国家尤其是经济发展迅速的国家，伴随人民生活水平提高，人均寿命延长和体力活动减少，糖尿病患病率呈明显上升趋势。例如新加坡华人的糖尿病患病率1975年为1.6%，1985年为4.0%，1992年升至8.0%（新加坡卫生部普查，1992）。虽然三次普查的方法及标准不一致，但可看到患病率增高的明显趋势。估计在我国也存在这一趋势。为此，中华医学会糖尿病学会制订了全国糖尿病流行病学调查方案，以期了解我国糖尿病患病率增长情况。据1995年4月全国糖尿病防

治研讨会议资料，北京市糖尿病患病率为3.99%，上海市2.51%，乌鲁木齐市高达4.16%，甘肃省1.41%。与十几年前调查结果相比较，糖尿病患病率已增长2～3倍，同时还有约相同数量的糖耐量减低患者，估计我国糖尿病患者人数已超过1000万。

在以高加索人种为主的欧美国家，糖尿病患病率高于我国，达2%～3%或更高，IDDM患者的比例也高于我国，还有地区间差别，北欧的比例一般高于南欧。1994年第15届国际糖尿病学术大会上曾提出全世界糖尿病患者已有1亿人，估计到2000年可达1.6亿人。美国糖尿病患病率，根据早晨空腹高血糖者估计，约为1%～2%；根据75克葡萄糖耐量试验的检查估计，约为6.6%（Fosterl Harrison 1994）。德国糖尿病患病率，根据慕尼黑市81万人普查为3.33%（Mehnert/Hornlostel 1992）。此外，在糖尿病人群中发生冠心病（包括心肌梗死）、缺血性或出血性脑血管病、失明、肢端坏疽等严重并发症者，较之非糖尿病人群多2～3倍或更多。

【病因和发病机制】

（一）IDDM的病因和发病机制

1．遗传因素　早期对单卵双生糖尿病一致率的调查发现在40岁以前发病者多数为胰岛素依赖型糖尿病，其一致率接近50%，表明遗传因素的重要性。然而从父母到子女的垂直传递率却很低，如双亲中一人患胰岛素依赖型糖尿病，其子女患病的风险率仅约2%～5%。随后发现人组织相容性抗原（HLA）复合物是决定IDDM遗传易感性最重要的因素，尤以HLA-DR、DQ位点与之关系最为密切。IDDM患者HLA DR_3、DR_4、DR_9以及HLA DQA_1 * 0301-DQB_1 * 0302和DQA_1 * 0501-DQB_1 * 0201单倍体型发生频率显著增高，为高危险性等位基因；HLA DR_2、DR_7以及HLA DQA_1 * 0102-DQB_1 * 0602单倍体型发生频率显著降低，为低危险性等位基因，这种遗传特征存在种族差异。已发现某些等位基因的高危险性或低危险性与其HLA肽链上某些特殊位置上的氨基酸相关，HLA DQA链52位为精氨酸时，IDDM易感性增加，HLA DQB链57位为天门冬氨酸时表现为IDDM抵抗性。当细胞表面表达为HLA DQA 52精氨酸及/或DQB 57非天门冬氨酸时，所形成的异二聚体的三维构象将启动T细胞识别及T细胞在免疫反应中的功能。此外，近年还发现HLA某些其他位点的基因［如HLAⅢ类抗原位点的肿瘤坏死因子β（TNFβ）基因、热休克蛋白70（HSP 70）基因］或某些非HLA基因多态性也与IDDM易感性有关。

2．环境因素　包括感染、毒物和饮食因素等，可能以病毒感染最为重要。已发现柯萨奇病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒及肝炎病毒等与IDDM发病有关，有关证据来自病理组织学、流行病学调查、动物实验等方面研究，也有个例病毒感染造成人类糖尿病的直接证据。病毒感染可直接损伤胰岛细胞引起糖尿病，也可因损伤胰岛组织后惹发自身免疫反应进一步损伤B细胞引起糖尿病，可能以后一作用方式为主。　“分子模拟机制（molecular mimicry）”认为，当病毒与宿主蛋白质的抗原决定簇相似又不完全相同时，不仅能惹发交叉免疫反应，还能突破免疫耐受性，激发自身免疫反应，甚至产生自身免疫性疾病，如IDDM。已发现柯萨奇病毒的P_2-C蛋白与谷氨酸脱羧酶（GAD）有部分片段氨基酸序列相同，可能通过上述机制导致自身免疫反应。

此外，近年有报道早期以牛奶喂养的婴儿以后发生IDDM的风险性增高，其意义有待阐明。

3．自身免疫

体液免疫：约90%新发IDDM病人血浆中存在胰岛细胞胞浆抗体（ICCA）、胰岛细胞表面抗体（ICSA）、胰岛素自身抗体（IAA）和GAD抗体等。这些抗体均为胰岛B细胞损伤和自身免疫的标志，对IDDM的预测有一定意义，其中ICSA尚可能与IDDM的发病机制有关。

细胞免疫：细胞免疫在IDDM发病机制中的作用比体液免疫更为重要。新发病IDDM胰岛病理改变的特征是胰岛炎，在部分炎症浸润细胞及胰岛B细胞表面可观察到细胞激活标志，即HLA DR抗原的异常表达及/或白细胞介素（IL）-2受体，以及胰岛内分泌细胞表面HLAⅠ类抗原过度表达。新发病IDDM病人外周血淋巴细胞减少，以T淋巴细胞减少为主，尤其是CD_4^+和CD_8^+减少，CD_4^+/CD_8^+比例增高。免疫细胞因子是细胞免疫中的主要效能分子，目前研究提示IL-1及TNF-α具有双重作用，低浓度和短时间作用促进体外B细胞合成胰岛素，高浓度或长时间作用导致胰岛素含量减少及B细胞破坏；IL-6及干扰素（INF）-α表现为破坏作用；而IL-2及TNF-β则为保护性作用。可见免疫系统在IDDM的发病过程中具有促进和抑制双重作用，疾病的发生可能与这种双重作用之间的平衡失调有关。

关于IDDM的发病机制，在Nerup1986年假设

的基础上，Molvig 于 1991 年作了进一步补充，认为IDDM是多基因遗传性疾病，至少与HLA-DR和DQ位点基因、HLAⅢ类抗原基因及某些非HLA基因的联合作用有关，与IDDM易感性有关的每个基因均定量控制IDDM病理过程的一部分。在这一过程中，任何毒性因子（病毒及/或化学物质）如能损伤胰岛B细胞，巨噬细胞将摄取和处理B细胞损伤后释出的抗原，提交给Th淋巴细胞，启动产生细胞因子的自我持续和自我限制过程。在各种细胞因子中IL-1具有胰岛B细胞毒性，TNF-α增强其毒性，从而导致B细胞破坏，当80%～90%B细胞被破坏时，出现临床糖尿病。

（二）NIDDM的病因和发病机制

遗传因素在NIDDM的病因中较IDDM更为重要。据对单卵双生患糖尿病一致率的调查，在40岁以后起病者多数为非胰岛素依赖型糖尿病，其一致率达90%以上。然而从父母到子女的垂直传递率也很低，双亲中一人患NIDDM，其子女患病的风险率约为5%～10%，呈非孟德尔遗传方式。此外，与IDDM不同，NIDDM患者HLA系统各位点等位基因的发生频率与非糖尿病人群并无显著差异，提示人组织相容性抗原系统与NIDDM遗传易感性无关联。近年来对NIDDM遗传因素的研究已转向分子水平，胰岛B细胞功能缺陷和胰岛素作用抵抗性是NIDDM的基本特征，研究可能导致这两方面改变的基因突变或表达异常，是探讨NIDDM遗传因素的重要途径。导致B细胞功能缺陷的若干因素有：①葡萄糖转运蛋白（GLUT）。葡萄糖不能主动弥散进入有核细胞胞浆，需要特异性转运蛋白参与葡萄糖的易化转运过程。已知葡萄糖转运蛋白家族有$GLUT_{1-5}$，其中$GLUT_2$存在于肝细胞和胰岛B细胞，其数量或活性低下，可降低肝脏葡萄糖摄取（肝水平胰岛素抵抗），肝糖输出增加，同时降低B细胞胰岛素分泌。②葡萄糖激酶(glucokinase，GCK)。在B细胞内葡萄糖激酶是催化葡萄糖磷酸化的限速酶，因而是B细胞"葡萄糖感受器"的关键成分，启动胰岛素释放，酶活性低下将使胰岛素释放需要高于正常的血糖水平。③胰岛素原加工（proinsulin processing）障碍。在B细胞β颗粒内，肽链内切酶（endopeptidases）PC_2和PC_3将胰岛素原于精氨酸^{31}-精氨酸^{32}及赖氨酸^{64}-精氨酸^{65}两处裂解，释出胰岛素和C肽，PC_3起限速酶作用。胰岛素原加工障碍可致高胰岛素原血症，降低糖耐量。④胰岛素分子结构异常。称变异胰岛素（mutant insulin），患者胰腺和循环血液中存在不同比例的正常胰岛素和变异胰岛素，因后者生物活性低下，可致糖耐量减低甚至糖尿病。⑤胰岛淀粉样多肽（islet amyloid polypeptide，IAPP），亦称胰淀素（amylin）。IAPP由37个氨基酸组成，是B细胞产生的一种激素，与胰岛素共同存在于β颗粒内并共同分泌。IAPP的功能尚未肯定阐明，可能具有调节糖代谢作用，降低骨骼肌的葡萄糖处置，增加肝糖输出，抑制胰岛素分泌。此外，I-APP聚合为淀粉样纤维沉积于胰岛，可损伤B细胞，40%～90%NIDDM病人胰岛有淀粉样物质沉积。因此IAPP具有潜在致糖尿病可能。然而目前不能确认IAPP分泌过多参与了NIDDM的发病机制。⑥线粒体缺陷。曾有报道线粒体肌病伴糖耐量减低及Ⅱ型糖尿病伴神经性耳聋患者，发现线粒体基因突变或缺失，然而线粒体基因缺陷在NIDDM的重要性有待进一步研究。

胰岛素敏感组织对胰岛素作用抵抗性是Ⅱ型糖尿病的另一特征，致胰岛素抵抗性的主要因素有：①葡萄糖转运蛋白。$GLUT_4$存在于肌细胞和脂肪细胞，在胰岛素作用下，$GLUT_4$转移至细胞表面，加速葡萄糖的易化扩散过程。$GLUT_4$数量减少或活性降低将导致受体后胰岛素抵抗性。②胰岛素受体（INSR）。胰岛素受体是膜蛋白的组成部分，由两个位于膜外的α亚单位和两个跨膜β亚单位组成。胰岛素与受体α亚单位结合后，激活酪氨酸激酶，刺激β亚单位酪氨酸残基磷酸化，从而传递胰岛素的多种生物效应，因此酪氨酸激酶被认为是传递胰岛素效应的第二信使。编码α和β亚单位的基因都位于染色体19，现已知INSR基因错义或无义突变或缺失有约20种，可造成不同部位的受体或受体后缺陷，导致胰岛素抵抗性。业已发现某些遗传综合征伴高度胰岛素抵抗性［如妖精症（leprechaunism）、A型黑棘皮病等］是由于INSR基因突变，而绝大多数典型NIDDM病人的胰岛素抵抗性与INSR基因突变之间是否存在关联尚未明确。

对上述NIDDM致病候选基因的研究业已阐明NIDDM中两个亚型——青少年成人发病型糖尿病（MODY）及变异胰岛素综合征（mutant insulin syndrome）的病因和发病机制。MODY是一少见亚型，多于青少年时发生糖尿病，代谢紊乱程度一般较轻，家系分析符合常染色体显性遗传方式。有若干家系证实为葡萄糖激酶基因（位于染色体7）突变或连锁不平衡，已发现十多种类型的基因突变；一个MODY大家系证实为与腺苷脱氨酶（adenosine deaminase，ADA）基因（位于染色体20q）紧

密连锁的尚未确定的基因突变；还有若干 MODY 家系的遗传病因尚未发现，反映 MODY 病因的异质性。携带基因突变的家系成员可表现为糖耐量正常或减低或临床糖尿病，纵向观察患者的糖耐量有一个从耐量正常至减低直至临床糖尿病的进展过程。变异胰岛素综合征也是一个少见亚型，患者呈现明显高胰岛素血症，但对外源胰岛素的敏感性正常，进一步分析可发现患者血浆含有变异胰岛素和正常胰岛素，胰岛素原含量比例正常，无抗胰岛素抗体及抗胰岛素受体抗体存在。由于胰岛素基因点突变部位不同，现已发现五种变异胰岛素，即胰岛素芝加哥 B_{25} 苯丙→亮氨酸，胰岛素洛杉矶 B_{24} 苯丙→丝氨酸，胰岛素和歌山（insulin Wakayama）A_3 缬→亮氨酸，胰岛素东京、波士顿 65 精→组氨酸（使胰岛素原不能完全裂解），胰岛素罗德岛 B_{10} 组→门冬氨酸，表明这一少见亚型的遗传异质性。由于变异胰岛素生物活性显著低下，但不同患者血浆中正常与变异胰岛素含量比例不同，可表现为糖耐量正常、糖耐量减低、或临床糖尿病。

以上两个 NIDDM 亚型均很少见，对于最常见的晚发经典Ⅱ型糖尿病目前尚未能明确其遗传病因。可能由于 NIDDM 是多基因-多因子遗传性疾病，需要多个基因共同参与，同时又可能 NIDDM 具有高度异质性，即多个不同基因不同组合的复杂性，因此群体关联研究不容易得到正确的结论。家系研究虽然可以避免群体研究的某些缺陷，但大数量 NIDDM 家系却不易得到。尽管如此，分子生物学和分子遗传学研究对 NIDDM 发病的基本环节——胰岛 B 细胞缺陷、肝糖生成和输出增加、胰岛素抵抗，以及对 NIDDM 的病理生理改变，都有了较深层次的认识。

环境因素也参与了 NIDDM 发病，流行病学研究表明，在许多国家和地区，伴随人民生活水平的提高，糖尿病患病率有明显增加趋势；在经济落后国家糖尿病患病率较低，但同一种族移民，伴随生活方式、饮食结构改变等因素，糖尿病患病率显著高于本国。以上发现提示“现代化”和“城市化”是促使 NIDDM 发病的环境因素。早已发现肥胖者外周靶组织胰岛素受体数量减少，受体后缺陷可能是更主要因素，导致胰岛素抵抗性。在遗传背景的基础上，长期过度刺激有可能导致 B 细胞功能衰竭。但 B 细胞功能缺陷和胰岛素抵抗性，究竟哪一个是原发因素，尚未有一致结论。

【病理】

胰岛素依赖型和非胰岛素依赖型糖尿病胰岛病理改变的特征有所不同。前者病理改变特征为 B 细胞数量显著减少及慢性炎症细胞浸润胰岛炎，据对 IDDM 病程短于一年死亡病例胰腺标本的研究，同一患者胰岛可呈现不同病理改变，多数胰岛呈纤维化，B 细胞数量明显减少，但胰升糖素、生长抑素及胰多肽分泌细胞数量仍属正常；部分胰岛呈胰岛炎病变，主要是淋巴细胞浸润，提示 B 细胞为慢性免疫性炎症破坏；另有少数胰岛并无明显病理改变。非胰岛素依赖型糖尿病胰岛病理改变特征为淀粉样变性，B 细胞数量中度减少或无减少，其他胰岛内分泌细胞数量无改变甚至增加，约 20% 患者胰岛在光学显微镜下未见病理改变。40 岁以上患者半数以上呈现胰岛淀粉样变性，淀粉样物质沉积于毛细血管和内分泌细胞之间，其程度与代谢紊乱程度相关，大量淀粉样物质沉积可取代内分泌细胞。此外，胰岛常有不同程度纤维化。

糖尿病大血管病变（diabetic macroangiopathy）性质为动脉粥样硬化，主要累及主动脉、冠状动脉、大脑动脉等大、中动脉。

糖尿病微血管病变（diabetic microangiopathy）的基本病变是 PAS 阳性物质沉着于内皮下而引起毛细血管基底膜增厚，其中糖尿病视网膜病（diabetic retinopathy）和糖尿病肾病（diabetic nephropathy）具有重要临床意义。糖尿病视网膜病的血管病变主要为玻璃样小动脉硬化、毛细血管基底膜增厚、微血管瘤形成和小静脉迂曲。病情发展可出现视网膜毛细血管渗出、黄斑水肿等病变。视网膜和虹膜新生血管形成标志增殖性视网膜病，视网膜新生血管易出血，血凝块机化牵拉可致视网膜剥离，虹膜新生血管可致前虹膜粘连，阻碍房水引流而致青光眼。糖尿病肾病的肾小球病变（亦称肾小球硬化症）有几种类型，结节性病变具有高度特异性，可见同质性嗜伊红染色大小不等的圆形系膜结节，但肾小球病变不均一，有的无系膜结节，有的仅一个结节，也有多个系膜结节。结节性病变与蛋白尿和肾功能减退之间的相关性较差。弥漫性病变可见系膜基质增多，可伴有或不伴有毛细血管壁增厚，病变与蛋白尿程度的相关性较好。弥漫性病变与结节性病变并存并非少见。渗出性病变特异性较低，亦可见于慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎等疾病，病变为内皮下嗜伊红染色、PAS 强阳性、PTAH（磷钨酸苏木素）阳性物质沉积，不呈圆形。肾小球囊滴状病变具有特异性，可见小结节状嗜伊红物质在肾小球囊沉积，可与渗出性病变并存。此外，血管病变主要为玻璃样小动脉硬化，可累及入球和

出球小动脉。肾小管可见基底膜增厚和萎缩，病变缺乏特异性。

糖尿病神经病变（diabetic neuropathy）中外周神经和自主神经病变以轴突变性为基本病变，伴有节段性或弥漫性脱髓鞘病变。反复低血糖发作可能导致大脑皮质神经元和前角神经元坏死，但常无重要临床后果。糖尿病患者偶有后索病征，曾称“假性脊髓痨”。

【临床表现和实验室检查】

（一）糖尿病自然病程

胰岛素依赖型糖尿病多发生于30岁以前的青少年，但少数患者的起病可在30岁以后任何年龄。起病较急，烦渴、多饮、多尿、饥饿多食、疲乏、消瘦等症状明显，如不给予胰岛素治疗，有酮症倾向，以至出现酮症酸中毒。据对高危对象的纵向观察，在临床糖尿病出现之前，可有一段反映胰岛素B细胞功能逐渐减退的糖耐量减低过程。出现临床症状时B细胞功能已显著低下，葡萄糖负荷后血浆胰岛素或C肽浓度也无明显升高，病人的生存依赖外源胰岛素，且对胰岛素敏感。在患病初期经胰岛素治疗后，部分病人B细胞功能可有不同程度改善，胰岛素用量减少甚至个别病人可停止胰岛素治疗，称为蜜月期。其发生机制尚未肯定，可能与葡萄糖毒性有关。然而蜜月期通常不超过一年，随后胰岛素需要量又逐渐增加。长期10～15年以上糖尿病病程，常出现各种慢性合并症，最重要的是糖尿病视网膜病和糖尿病肾病，导致视力减退和丧失，以及肾功能失代偿至终末期肾病，后果严重。1993年发表的糖尿病控制与合并症试验研究组［Diabetes Control and Complications Trial（DCCT）Research Group］报告，通过前瞻性长期临床研究，确认强化胰岛素治疗胰岛素依赖型糖尿病患者，可降低及延缓糖尿病视网膜病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变等合并症的发生与发展。

非胰岛素依赖型糖尿病多发生在40岁以上成年和老年人，较多患者体型肥胖，起病较缓慢，病情较轻，不少病人甚至无代谢紊乱症状，有些患者通过体检或以糖尿病合并症出现为线索发现糖尿病。空腹血浆胰岛素水平正常、较低或偏高，B细胞储备功能常无明显低下，故在无应激情况下无酮症倾向，在治疗上可不依赖外源胰岛素。然而在长期病程中，有些病人胰岛B细胞功能逐渐减退，以至需要胰岛素治疗；对磺脲类口服降糖药治疗失效者，为改善血糖控制，也须改用胰岛素治疗或胰岛素磺脲类药物联合治疗，且常对外源胰岛素较不敏感。急性应激（重症感染、创伤、心肌梗死、卒中等）可诱发糖尿病高渗性昏迷或糖尿病酮症酸中毒，乳酸性酸中毒在我国颇少见。长期病程出现的慢性合并症，除糖尿病视网膜病、肾病及神经病变外，糖尿病大血管病变中，心、脑血管病变尤为重要，导致心肌梗死，缺血性或出血性脑血管病等，后果严重。

一部分病人（约20%～30%）在临床上较难确定为Ⅰ型或Ⅱ型糖尿病，这类患者往往年龄较大，非肥胖体型，起病较急，代谢紊乱症状也较明显，口服降糖药治疗后症状可能有所改善，血糖控制不理想，但长期不出现酮症。对这类患者尚须进一步研究。

（二）代谢紊乱综合征

在胰岛素依赖型糖尿病，空腹及餐后胰岛素分泌绝对不足，导致一系列代谢改变。在碳水化物代谢方面，肝脏和肌肉糖原合成酶活性降低，磷酸化酶活性增强，使糖原合成代谢减弱，分解代谢加速。又因葡萄糖异生底物的供给增多及磷酸烯醇型丙酮酸羧激酶活性增强，肝葡萄糖异生增加。以上改变使肝脏摄取和利用葡萄糖的能力降低，空腹及饭后肝糖输出均增加；同时外周组织摄取和利用葡萄糖的能力降低，因而不论空腹或餐后经常出现高血糖和糖尿。此外胰岛素缺乏使丙酮酸脱氢酶活性降低，减慢葡萄糖的有氧氧化，能量供给不足。病人有多尿、口渴、多饮、善饥、多食等症状。在蛋白质代谢方面，肝和肌肉等组织氨基酸摄取减少，蛋白质合成代谢减弱，分解代谢加速，导致负氮平衡。血浆中成糖氨基酸（主要是丙氨酸）水平降低，反映糖异生旺盛，成为肝葡萄糖输出增加的主要来源；同时成酮氨基酸水平增高，提示肌肉组织摄取亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等支链氨基酸合成蛋白质减少。病人表现有消瘦、乏力、组织修复和抵抗力降低，儿童患者可出现生长发育障碍和延迟。在脂质代谢方面，脂肪组织摄取葡萄糖及从血浆脂蛋白清除甘油三酯和脂肪酸的能力降低，脂肪合成代谢减弱，脂蛋白脂酶活性低下，血中游离脂肪酸和甘油三酯浓度增高。在胰岛素极度缺乏时，激素敏感性脂酶活性增加，储存脂肪的动员和分解加速，血游离脂肪酸浓度更增高。肝细胞摄取脂肪酸后，因再酯化代谢通路受到抑制，脂肪酸与辅酶A结合生成脂肪酰辅酶A，经β氧化生成乙酰辅酶A。因草酰乙酸生成不足，乙酰辅酶A进入三羧酸循环受阻而大量缩合为乙酰乙酸，转化为丙酮和β-羟丁酸。当酮体生成超过组织利用和排泄的速度

时，将发展至酮症以及酮症酸中毒。在另一方面，胰岛素依赖型糖尿病同时有胰升糖素分泌增加，且不为高血糖所抑制，胰升糖素具有促进肝糖原分解、葡萄糖异生、脂肪分解和酮体生成的生理作用，对产生上述代谢紊乱起促进作用。在经胰岛素治疗取得糖尿病良好控制后，血浆胰升糖素水平可降低至正常或接近正常。

在非胰岛素依赖型糖尿病，由于胰岛素分泌相对不足，快速相胰岛素分泌明显减弱，以及胰岛素受体及/或受体后缺陷所致的胰岛素敏感性降低，因而出现与胰岛素依赖型糖尿病相同的物质代谢紊乱。但一般程度较轻，症状也较轻，部分病人甚至无代谢紊乱症状。有些病人基础胰岛素分泌正常，但进食后出现高血糖。有些病人在进食后胰岛素分泌持续增加，3～5小时后可出现血浆胰岛素水平不适当地过高，引起反应性低血糖，并可能是个别病人的首发症状。在急性应激或其他诱发因素影响下，非胰岛素依赖型糖尿病人也可并发酮症酸中毒，或糖尿病高渗性昏迷，或混合型（高血浆渗透压和酮血症）急性代谢失代偿，乳酸酸中毒在我国少见。

乳酸是葡萄糖无氧酵解代谢产物，在乳酸脱氢酶和NADH作用下，丙酮酸转化为乳酸。剧烈运动、组织缺氧、饥饿等因素使乳酸生成增多。肝脏具有巨大利用乳酸的能力，将乳酸氧化为丙酮酸，少量乳酸从小便排出，使血中乳酸与丙酮酸的比值保持在10比1以下。正常血清乳酸浓度0.5～1.5mmol/L。在缺氧和休克等情况下，丙酮酸进入三羧酸循环的氧化利用受阻，血乳酸水平增高，同时乙酰乙酸转化为β-羟丁酸作用增强，即乳酸酸中毒合并β-羟丁酸酸中毒。其临床意义在于酮体试验对β-羟丁酸呈阴性反应。慢性肝病和肾病常是发生乳酸酸中毒的基础疾病，周围循环衰竭、大量饮酒、双胍类药物治疗、禁食治疗等是常见的诱发因素。双胍类药物诱发乳酸性酸血症和酮血症可能与该类药增加葡萄糖无氧酵解而不增加有氧氧化有关，原有心、肝、肾疾患者尤易发生。病人表现极度虚弱乏力、意识迟钝、酸中毒大呼吸等，病情进展快，数小时至数天发展至昏迷。检查发现代谢性酸中毒，血尿素氮、钠、氯正常或轻度升高，血pH值降低，乳酸和β-羟丁酸水平增高，乳酸与丙酮酸比值大于10比1，血糖正常或增高，也可能降低。

（三）糖尿病慢性合并症

1.心、血管合并症　动脉粥样硬化是糖尿病的重要合并症，主要累及主动脉、冠状动脉、大脑动脉、肾动脉和肢体外周动脉等，引起冠心病（心肌梗死）、缺血性或出血性脑血管病、肾动脉硬化、肢体动脉硬化等。冠心病的危险因素包括①年龄，男性≥45岁和女性≥55岁；②早发冠心病家族史；③吸烟；④高血压；⑤高胆固醇血症尤其是高低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）血症，血浆胆固醇超过6.2mmol/L（240mg/dl）、LDL-C超过4.1mmol/L（160mg/dl），冠心病危险性显著增加，高甘油三酯血症作为冠心病的独立危险因素尚有争议；⑥低高密度脂蛋白胆固醇血症［HDL-C＜0.9mmol/L（35mg/dl）］。⑦糖尿病患者较多合并高血压和异常脂蛋白血症，亦列为冠心病的重要危险因素。糖尿病合并冠心病具有发病年龄较轻，病情进展较快，无痛性急性心肌梗死较多见等表现。在西方国家糖尿病患者合并冠心病较非糖尿病者高2～3倍，且占糖尿病死亡原因的首位。在我国等东方国家，缺血性和出血性脑血管意外相对较多见，据对一组糖尿病死亡病因调查，冠心病（急性心肌梗死、心衰、心源性猝死）占11.7%，脑血管意外占10.2%。微血管病变及代谢紊乱可致心肌广泛灶性坏死，称为糖尿病心肌病，可能诱发心力衰竭、心律失常，甚至心源性休克和猝死。肢体外周动脉粥样硬化常以下肢动脉病变为主，有下肢疼痛、感觉异常、间歇性跛行等临床表现，严重供血不足可致肢端坏疽。

高血压是糖尿病的常见合并症。须注意鉴别因糖尿病肾病引起继发性高血压，尤其是胰岛素依赖型糖尿病患者。相当部分非胰岛素依赖型糖尿病患者同时伴有中央型肥胖、高血压、胰岛素抵抗、高胰岛素血症和高脂血症，亦称X综合征。高血压不仅是并发心、脑血管病变的危险因素，也是并发糖尿病微血管病变的危险因素。

2.糖尿病肾病

糖尿病肾病亦称肾小球硬化症（glomerulosclerosis），是糖尿病常见而又难治的微血管合并症。糖尿病病程达15年，IDDM患者累积有30%～40%发生肾病，而且是首位死亡原因；约20% NIDDM患者累积发生肾病，在死亡原因中列心脑血管病之后。糖尿病肾病的发生机制相当复杂且未充分阐明，大量研究结果表明有多种因素共同参与。糖蛋白过度糖基化使肾小球基底膜等处胶原蛋白生成增加；因醛糖还原酶活性增强使葡萄糖多元醇旁路代谢旺盛，细胞内山梨醇含量增加；糖尿病早期肾血流动力学出现改变，有效肾血浆流量

(ERPF) 及肾小球滤过率 (GFR) 增加约 20%～40%，滤过分数 (FF) 增加，以及肾小球毛细血管内压力增高等是主要致病因素，使肾小球基底膜增厚，系膜扩大，滤过屏障的滤孔增大及负电荷减低，出现选择性蛋白尿，从而开始糖尿病肾病的演进过程。高血压和尿路感染是加速病情进展的重要因素，肾损害又可致继发性高血压，形成恶性循环。在临床工作中可观察到少数患者虽长期血糖控制不良，并不出现慢性合并症；也有少数患者虽已出现早期肾病，但长时期病情并无明显进展，提示遗传易感性上的差别。

糖尿病肾病的演进过程可分为五期。Ⅰ期：肾脏增大和超滤状态。在 IDDM 和 NIDDM 的早期均可观察到 (X 线摄片或超声检查) 肾脏增大，同时 RPF、GFR、FF 均增加。两者的发生机制可能不同，如给予胰岛素治疗使血糖得到严格控制，GFR 下降，但增大的肾脏无缩小。在此期肾脏的结构与功能尚无改变。Ⅱ期：运动后微量白蛋白尿，即白蛋白排泄率 (AER) 20～200μg/min 或尿白蛋白排泄量 (UAE) 30～300mg/24h。超滤状态仍存在，肾小球出现结构损害。此期系可逆性。Ⅲ期：持续微量白蛋白尿，GFR 降低至正常或接近正常，血压可略升高但未达高血压水平，称为隐性糖尿病肾病。病人无有关肾病症状和体征，常规化验尿蛋白阴性，无氮质血症，因此在临床上容易出现漏诊。Ⅳ期：出现临床白蛋白尿，AER > 200μg/min 或 UAE > 300mg/24h 或尿蛋白 > 0.5g/24h，为非选择性，呈进行性增加，GFR 开始逐渐降低，属临床糖尿病肾病。在氮质血症出现前已可能出现水肿、大量蛋白尿等肾病综合征表现，血压常有升高，肾功能代偿至出现氮质血症。Ⅴ期：终末期糖尿病肾病，出现尿毒症临床表现。后期糖尿病肾病患者绝大多数伴有糖尿病视网膜病，如经详细检查并不发现后一合并症，须慎重考虑其他肾脏疾病的可能。作出糖尿病肾病临床诊断并不困难，通常不需要作肾穿刺活检。如有合并尿路梗阻或感染的高度可疑，可选用适当的创伤性诊断技术，对已有氮质血症的患者，静脉肾盂造影有可能导致急性肾功能衰竭。

3. 糖尿病视网膜病　视网膜病是糖尿病最常见的微血管病变合并症，其发病率随年龄和病程增长而增加，糖尿病控制不良加速其发生和发展，糖尿病史超过 10～15 岁，半数以上患者可出现视网膜病，是成年人失明的重要原因。早期称单纯性视网膜病，亦称背景性或非增殖性视网膜病。早期病变为毛细血管渗透性增加，荧光素血管造影可观察到荧光素渗入玻璃体。因视网膜毛细血管闭塞形成囊状或梭形微血管瘤，眼底镜检查和照相能观察到直径 35～40μm 以上的微血管瘤，荧光素血管造影可发现更小的微血管瘤。视网膜静脉迂曲和扩张，节段性扩张的静脉呈串珠样。硬性渗出呈黄白色，边界清楚，系含蛋白质和脂质的液体因毛细血管损伤而渗出，对视力影响较少，且较常见。软性棉絮样渗出反映微血栓造成的无灌注区，明显增多是病情发展的不良先兆，预示增殖性视网膜病将可能出现。视网膜深层出血呈斑点状，较易吸收。视网膜表层出血表现为火焰状，吸收较慢。视网膜前出血影响视力较大，尤其是大范围或黄斑前出血，以及吸收后形成瘢痕和玻璃体条索牵引回缩，可能导致视网膜剥离。毛细血管渗透性增加和缺血可致视网膜水肿，黄斑水肿即黄斑病变 (maculopathy) 影响视力较大，可致失明，渗出性黄斑病变较常见，水肿性及缺血性黄斑病变较少见。新生血管的出现标志增殖性视网膜病，毛细血管闭塞发生在前，成纤维细胞生长因子可能是刺激新生血管生成的主要因素。新生血管丛常发生在视网膜周边或视盘，易破裂出血，玻璃体出血和视网膜剥离可致该眼突然失明，是糖尿病人失明的主要原因。虹膜面新生血管及前房角小梁新生纤维血管膜形成可导致周边虹膜前粘连，阻塞房水引流通畅而致闭角青光眼，开角青光眼亦较常见，因巩膜静脉窦纤维化和瘢痕形成所致。此外，糖尿病还可引起白内障、屈光改变、虹膜睫状体炎等。

4. 糖尿病神经病变　糖尿病神经病变的发病机制虽未完全明确，但醛糖还原酶活性增强，致多元醇旁路代谢旺盛，细胞内山梨醇和果糖浓度增高，肌醇浓度降低，被认为是一个主要因素。脱髓鞘病变可能是原发的，继而引起雪旺细胞病变以致轴突变性。用醛糖还原酶抑制剂治疗糖尿病大鼠可改善神经结构病变，临床研究应用醛糖还原酶抑制剂 (tolrestat) 治疗糖尿病患者可改善神经病变所引起的症状及增快原已减慢的神经传导速度，间接表明醛糖还原酶活性增强是一重要致病因素。醛糖还原酶过度糖基化可能是该酶活性增强的原因。神经营养血管小动脉硬化是另一致病因素，可能是单一神经病变的主要病因。此外，遗传背景可能导致易感性的差异。

糖尿病神经病变可累及神经系统的任何一部分，以多发性周围神经病变 (polyneuropathy) 最常见，通常为对称性，下肢较上肢严重，病情进展缓

慢。在临床症状出现前，电生理检查已可能发现感觉和运动神经传导速度减慢，腓、胫、尺和正中神经是常用的检查部位。常见症状为麻木、感觉异常和感觉（触、痛、温度、震动感）迟钝，多于夜间加重。肢端感觉异常的分布如袜子或手套状，肢痛性质为隐痛、刺痛或烧灼样痛，一般不严重，可有如踏棉垫感。检查发现早期腱反射亢进，后期减弱或消失，震动感减弱或消失，触觉和温度觉也有不同程度降低。感觉迟钝容易受创伤或灼伤（如冬季用热水袋保暖）致皮肤营养性溃疡，因神经营养不良和供血不足，溃疡较难愈合，尤其是无痛性溃疡。若合并继发感染，可能引起急性或慢性骨髓炎甚至败血症。神经病变后期可有运动神经受累表现，多见于老年病人，如肌张力减弱、肌力减弱以至肌萎缩和瘫痪，常累及肢端小肌肉，出现垂足。如长期受压或创伤可致骨质吸收破坏和关节变形，称营养不良性关节炎（亦称 Charcot 关节）。因此"糖尿病足"已是糖尿病合并症防治中的一个重要课题。多发性神经病变中一个较少见的类型表现为感觉异常伴严重烧灼样痛，深腱反射和震动感减弱或消失，皮肤敏感性非常强烈，甚至不能耐受床单覆盖，睡眠时双下肢或上下肢均暴露，常伴有失眠、食欲不振、精神抑郁。糖尿病多发性神经病变的诊断一般不困难，如临床考虑中毒性肌炎或多发性肌炎的可能，肌电图常可作出鉴别，一般不需神经或肌肉活检。

单一神经病变（mononeuropathy）可累及股神经、腓神经、尺神经、正中神经以及第Ⅲ（动眼神经）、Ⅳ（滑车神经）、Ⅵ（外展神经）颅神经，以第Ⅲ、第Ⅵ颅神经受累较多见。第Ⅲ颅神经麻痹主要表现为同侧上眼睑下垂和眼球运动障碍，第Ⅵ颅神经麻痹主要表现为同侧眼球内斜视。单一神经病变常呈急性起病，属自限性，多于两个月内痊愈。

神经根病变（radiculopathy）是一少见的糖尿病合并症，可致背、胸、腹、大腿等部位疼痛和感觉障碍，须与脊椎及椎间盘疾患鉴别。老年病人偶见多发性神经根病变所致的肌萎缩（amyotrophy）。

自主神经病变（autonomic neuropathy）是常见的糖尿病合并症，可影响消化道、心血管、泌尿系统和性器官功能。临床表现有瞳孔改变（缩小且不规则，光反射消失，调节反射存在）和泌汗异常（少汗、无汗或多汗）。膀胱功能异常早期表现为尿流无力和排尿困难，后期膀胱麻痹、尿失禁和尿潴留，残尿量增加，易合并继发性尿路感染。阳痿较常见，逆向射精较少见。心血管系统方面的主要表现有因副交感神经张力低下所致的正常呼吸性心律失常消失和持续心动过速，及因交感神经张力低下所致的体位性低血压，立卧位收缩压差超过4.1kPa（30mmHg）可作为诊断标准。因交感神经兴奋性低下，肾上腺素释放减少，可致低血糖反应不觉察，较多见于老年病人。胃肠道自主神经病变可表现为食管动力减弱和括约肌张力降低，胃排空延迟、扩张、涨气，甚至恶心呕吐，腹泻与便秘交替，腹泻常发生于饭后和午夜，偶见严重水样腹泻。

5. 糖尿病皮肤病变　糖尿病脂性渐进性坏死（necrobiosis lipoidica diabeticorum）很少见，女性病人患病多于男性，甚至有报道出现在糖尿病之前。早期病变呈圆形或卵圆形橙色或紫色斑块，边界清楚，无痛，多发生在胫前部位，双侧对称，也有发生于足背或手背。后期斑块中央皮肤萎缩凹陷，周边隆起有色素沉着，因外伤易形成溃疡。病变性质可能为血管炎，导致血管闭塞，胶原变性，以及肉芽肿性炎症和脂质沉着。糖尿病大疱（bullosis diabeticorum）也很少见，系上皮内或上皮下水疱形成，大疱周边无充血，多见于足趾和手指，于数周内自限愈合，但可反复发作。糖尿病性皮肤病（diabetic dermopathy）却常见，特征性皮损多发生于胫前部位，疏散或群集分布，圆形或卵圆形的暗红色平顶小丘疹，发展缓慢，可产生鳞屑，最后发生萎缩和色素沉着。无不良后果。

6. 感染合并症　疖、痈等皮肤化脓性感染较常见，有时反复发生，也可能引起败血症或脓毒血症。化脓性汗腺炎（hidradenitis suppurativa）是大汗腺的慢性化脓性感染伴瘢痕形成，好发生于腋窝和肛周部位。足癣、甲癣、体癣常见，若继发细菌性化脓性感染也可能导致严重后果。真菌性阴道炎和巴氏腺炎是女性糖尿病患者常见合并症，多为白色念珠菌感染所致，血糖控制差的病人易反复发作，其临床症状（外阴瘙痒，白带过多）有时是病人的主要或首发症状。男性外生殖器白色念珠菌感染导致龟头包皮炎（balanoposthitis），多发生于包茎过长的患者。红癣（erythrasma）系微小棒状杆菌引起的皮肤感染，表现为境界清楚的红褐色斑片，广泛分布于躯干和四肢。鼻脑毛霉菌病（rhinocerebral mucormycosis）是糖尿病酮症酸中毒的罕见合并症，病情严重，病死率高。感染常发生于鼻甲和副鼻窦，产生严重蜂窝织炎和组织坏死，由鼻窦尤其是筛窦扩展至眼球后及中枢神经，引起单侧剧烈头痛、鼻衄、流泪、突眼等症状，可导致

脑血管及海绵窦血栓形成。鼻分泌物黑色带血，鼻甲和中隔坏死甚至穿孔。糖尿病合并肺结核的发病率高于非糖尿病人群，病灶多呈渗出干酪性，易形成空洞，扩展播散较快，下叶病灶也较多见，对这类病人的糖尿病控制以用胰岛素治疗为宜。膀胱炎和肾盂肾炎常见于女性病人及合并自主神经病变的患者，常反复急性发作，大多转为慢性感染。肾乳头坏死（papillary necrosis）颇少见。急性型的典型表现为寒战高热、肾绞痛、血尿和坏死的肾乳头组织从尿中排出，有时呈现急性肾功能衰竭伴少尿或无尿，病死率颇高。也有亚临床表现的肾乳头坏死，为放射线检查所发现。其发病机制与肾小动脉硬化、感染、及因自主神经病变引起的膀胱尿液返流等因素有关。急性气肿性胆囊炎（emphysematous cholecystitis）较多见于糖尿病患者，属非结石性胆囊炎，病情较重，致病菌以梭形芽胞杆菌最常见，大肠杆菌、链球菌等产气菌次之。

（四）主要实验检查

为估计糖代谢紊乱程度及为评价治疗效果，常用尿糖和尿酮测定、空腹及餐后血糖测定、糖化血红蛋白测定等。①尿糖测定：过去用班氏测定特异性较差，除葡萄糖外，乳糖、果糖、半乳糖均可致班氏反应阳性，服用大量维生素C可出现假阳性反应。近年使用酶学法（含己糖激酶和葡萄糖氧化酶的尿糖试纸）改进其特异性，并可作半定量测定，但仍受肾糖阈值的影响，糖尿病肾病或其他肾脏疾患肾糖阈增高，血糖虽已轻度或中度升高，尿糖仍可阴性；妊娠时肾糖阈降低，有时血糖虽在正常范围，尿糖呈阳性。24小时尿糖总量通常与代谢紊乱程度相一致，是判断治疗效果的一项指标，但常规应用颇不方便。②尿酮测定若呈阳性，表示糖尿病代谢紊乱显著，对新发患者提示为胰岛素依赖型糖尿病，对正在治疗中的糖尿病患者，提示疗效甚不满意或出现重要合并症。此外，尿酮试验对β-羟丁酸呈阴性反应，对疑有乳酸酸中毒患者，不能据此排除。③血糖测定：不仅是诊断糖尿病的主要依据，也是评价疗效的主要指标。但仅代表瞬间血糖水平，虽然空腹血糖值与全日平均血糖水平有较好相关性，也不一定能够准确反映全日总的血糖水平。近年国内已开始应用血糖计作自我血糖监测（SMBG），一日内多次测定，如三餐前、睡前及餐后血糖高峰，每周两日。如疑有夜间低血糖，加测3AM血糖。可更准确反映血糖控制水平，对于接受强化胰岛素治疗或持续皮下胰岛素输注（CSII）的患者，都应在SMBG监护下进行，力求避免低血糖反应。血糖计检测毛细血管全血葡萄糖浓度，接近动脉血而高于静脉血葡萄糖浓度。此外，使用血糖计必须十分注意操作规程正确，避免因人为误差而造成误导。④糖化血红蛋白测定：HbA_1c是糖化血红蛋白（GHb）的主要成分，正常参考值为血红蛋白总量的4%～6%。因红细胞平均寿命约120天，转换率较慢，故HbA_1c含量的升高或降低均较慢，反映近4～12周内血糖平均水平，可作为血糖测定的补充。定期（3～6个月）检测有助于正确评价治疗效果，HbA_1c测定通常采用亲和色谱或高效液相色谱法，因检测方法和技术条件不同，各实验室结果不完全相同，应建立各自的正常参考值。此外，果糖胺或糖化白蛋白测定可反映近期2～4周血糖平均水平。

各项血脂指标（血浆总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯）的检测亦应列为常规，并定期复查，为了解病情及为饮食治疗和降脂治疗措施提供依据。尿蛋白常规检验常不能发现微白蛋白尿，在有条件的单位，白蛋白排泄率或尿白蛋白排泄量也应列为常规，定期复查，为早期发现糖尿病肾病及采取治疗措施提供根据。

【治疗】

（一）目的要求

理想的治疗应达到：①临床上无代谢紊乱症状，保持良好营养状况及正常的学习和工作能力，儿童患者生长发育正常。②不出现糖尿病急性代谢失代偿。③预防或延缓慢性合并症的发生和发展。④达到或接近正常人平均寿命。为达到上述目标，不少作者及糖尿病学会提出了糖尿病控制或血糖控制的建议。表17-2-3示美国糖尿病学会（1986）提出的建议。1989年欧洲NIDDM政策组提出对NIDDM患者更广泛的代谢控制指标（表17-2-4）。

预防糖尿病合并症的发生和发展是糖尿病治疗中的关键和难点。以往不少研究结论认为糖尿病合

表17-2-3 糖尿病患者血糖控制要求的建议

	血糖值 mmol/L(mg/dl)			
	良好	可接受	尚可	不良
空腹-血清	≤6.4 (115)	≤7.8 (140)	≤11.1 (200)	>11.1 (200)
（毛细血管）	5.6 (100)	6.7 (120)	9.4 (170)	
餐后2小时-血清	≤7.8 (140)	≤9.7 (175)	≤13.1 (235)	>13.1 (235)
（毛细血管）	6.7 (120)	8.3 (150)	11.1 (200)	
糖化血红蛋白	≤6%	≤8%	≤10%	>10%

表 17-2-4 NIDDM 患者代谢控制的建议

	良 好	可 接 受
空腹血糖	4.4～6.7mmol/L (80～120mg/dl)	≤7.8mmol/L (≤140mg/dl)
餐后2小时血糖	4.4～8.9mmol/L (80～160mg/dl)	≤10mmol/L (≤180mg/dl)
尿 糖	0	≤0.5%
尿 酮	0%	0%
HbA_1	<8.5%	8.5～9.5%
体重指数 男	<25	≤27
女	<24	≤26
血 压	≤140/90mmHg	≤160/95mmHg
血浆总胆固醇	<5.2mmol/L (<200mg/dl)	<6.5mmol/L (<250mg/dl)
血浆高密度脂蛋白胆固醇	>1.1mmol/L (>40mg/dl)	≥0.9mmol/L (≥35mg/dl)
空腹甘油三酯	<1.7mmol/L (<150mg/dl)	<2.2mmol/L (<200mg/dl)

并症特别是微血管病变的发生发展与血糖控制密切相关，然而目前的治疗手段并不能使代谢状况完全恢复到正常生理水平，对于严格血糖控制是否能够有效地预防糖尿病合并症曾长期存在争论。美国"糖尿病控制和并发症试验（DCCT）研究组"为探讨这一争论，进行了近十年的研究，于 1993 年发表了总结报告。DCCT 的研究对象为 1441 例年龄 17～39 岁的 IDDM 患者，726 例开始时没有视网膜病变，尿白蛋白排泄量<40mg/24h，列入初期预防组；715 例开始时有轻微至中度非增殖性视网膜病变，尿白蛋白排泄量<200mg/24h，列入继发干预组。随机接受强化胰岛素治疗或常规胰岛素治疗，病人随访平均 6.5 年，定期评估视网膜病变及其他并发症的出现与进展。在全部试验期内，强化治疗组患者的血糖控制显著优于常规治疗组。与常规治疗相比较，在初期预防组强化治疗降低发生视网膜病风险均数较正值的 76%，在继发干预组延缓视网膜病变进展的 54%及减少发生增殖性或严重非增殖性视网膜病的 47%。两组合并统计，强化治疗降低发生微量白蛋白尿（UAE≥40mg/24h）的 39%和临床白蛋白尿（UAE≥300mg/24h）的 54%，降低临床神经病变的 60%。强化胰岛素治疗的主要副作用是严重低血糖反应增加了 2～3 倍。结论是强化胰岛素治疗 IDDM 患者可有效地延迟糖尿病并发症（视网膜病、肾病、神经病变）的发生及延缓其进展。鉴于糖尿病并发症的发病机制在 IDDM 和 NIDDM 基本相同，不少作者认为这一结论很可能也适用于对 NIDDM 患者的治疗。当然，并不能认为严格代谢控已经解决了糖尿病的治疗问题，其作用有一定限度，对大血管并发症的作用有待验证，实施严格血糖控制也有不少主观和客观上的困难。

（二）基本治疗原则

糖尿病治疗应是综合性的，以饮食治疗、体力锻炼、降糖药物（口服降糖药、胰岛素）治疗为支柱、其次，治疗措施应高度个体化，既使对同一患者，若血糖控制或其他情况出现改变，也须相应调整治疗措施。再次，须要密切和定期监测病情（体重、血压、血糖和血脂水平等）变化，以及通过心电图和眼底镜检查及尿白蛋白测定等手段早期发现各种合并症，及时调整治疗措施。为保证各项治疗措施长期实施，糖尿病教育是必不可少的关键。应对患者和家属给予充分宣传教育，使病人理解糖尿病的基础知识和治疗控制要求，学会作尿糖测定，对实施强化胰岛素治疗（包括 CSII）的患者须学会正确使用血糖计，掌握饮食治疗的具体措施、使用降糖药的注意事项，对低血糖反应的察觉和初步处理，学会胰岛素注射技术等。还应包括基层医务人员培训，建立有成效的糖尿病防治网络。

对于胰岛素依赖型糖尿病患者，一旦建立诊断即应开始包括胰岛素治疗在内的综合治疗措施，在治疗过程中注意观察"蜜月期"的可能出现及消失。对于非胰岛素依赖型糖尿病患者，如无重要急、慢性并发症，可先试用体力锻炼和饮食治疗几个月，对于肥胖病人减肥治疗尤为重要。部分患者可取得满意疗效，可能与胰岛素抵抗性有所改善，以及与血糖有所降低后消除了"葡萄糖毒性"作用，胰岛 B 细胞功能改善有关。因此也可首先用磺脲类降糖药，尽早解除"葡萄糖毒性"作用。如体力锻炼和饮食治疗效果不满意，可加用磺脲类口服降糖药或磺脲与双胍类药物联合治疗。亦有作者主张用胰岛素治疗。对磺脲类药物治疗原发或继发失效者，应改用胰岛素治疗或胰岛素与磺脲药联合治疗。

（三）饮食治疗和体力锻炼

饮食治疗是糖尿病治疗的基础措施，不论糖尿病类型、病情轻重，也不论是否应用降糖药治疗，都应严格和长期执行，以利于血糖的稳定控制。饮食治疗的基本原则：①饮食总热量以达到理想体重为导向；②营养素（包括维生素、矿物质、微量元素）摄入适应正常生理需要；③禁忌甜食；④进食应定时定量。

饮食热量估计首先按患者的性别、年龄和身高得出理想体重，然后根据理想体重和工作性质，参

照原来生活习惯等因素，计算每日所需总热量。成年人休息者每日每千克理想体重给予热量105～126kJ（25～30kcal），轻体力劳动者126～146kJ（30～35kcal），中度体力劳动者146～167kJ（35～40kcal），重体力劳动者167kJ（40kcal）以上。儿童应按儿科学规定的营养需要，青少年、孕妇、乳母、营养不良及消瘦者，伴有消耗性疾病者应酌情增加，肥胖者酌减，减肥不宜过速，逐渐达到理想体重的±5%左右。

饮食热量分配参考表17-2-5。有下列几点说明：①以复合碳水化物为主，各种制品的血糖指数（glycemic index）有所不同。②对内源性高甘油三酯血症患者应减少碳水化物摄入量。③儿童、青少年、孕妇、乳母、营养不良或伴有消耗性疾病者蛋白质摄入量应增加至每千克理想体重1.5～2g。④蛋白质摄入量至少有三分之一来自动物蛋白质，以保证必需氨基酸供给。⑤脂肪成分以含不饱和脂肪酸的植物油为主。有报道含omega 3脂肪酸的鱼油对糖尿病有益。⑥胆固醇摄入量每日不超过300mg。⑦须考虑到维生素、矿物质、微量元素的生理需要，一定量食物纤维延缓糖分吸收。

表17-2-5 饮食热量分配

	每千克体重	占总热量百分比
碳水化物	4～5g	50%～55%
蛋白质	1g	15%
脂肪	0.6～1g	30%～35%

三餐热量分配大致为1/5、2/5、2/5或1/3、1/3、1/3，也可按四餐分配1/7、2/7、2/7、2/7。对胰岛素依赖型糖尿病患者，可从午、晚餐抽出一小部分热量安排夜宵。在使用降糖药（胰岛素或磺脲）后，按血糖改变再作适当调整，但不宜因降糖药剂量过大而增加饮食总热量。

以上饮食治疗方案仅是原则估计，尚须在治疗过程中按实际效果作必要的调整。如肥胖患者体重不下降而其他治疗措施是适当的，则应进一步减少饮食总热量。又如在治疗过程中体型消瘦患者体重已恢复，饮食方案也应作适当调整以避免体重继续增加。

体力锻炼是糖尿病治疗的另一项基本措施，按年龄、性别、体力、有无并发症等不同条件，循序渐进和长期坚持。接受中效和短效胰岛素治疗的胰岛素依赖型糖尿病人，血胰岛素水平常波动于相对低下和相对过高之间。在胰岛素相对不足时，运动使肝葡萄糖输出增加，血糖浓度增高，游离脂肪酸和酮体生成增加，对代谢状况产生不利影响。在胰岛素相对过多时，运动使肌肉摄取和利用葡萄糖增加，肝葡萄糖生成降低，血糖浓度下降，并可能诱发低血糖反应或运动结束后数小时出现迟发低血糖反应。故对于胰岛素依赖型糖尿病人，体力锻炼宜在餐后进行，运动量不宜过大，持续时间不宜过长，同时，餐前胰岛素皮下注射于腹壁，使运动不过多增加胰岛素吸收速度，避免运动后低血糖反应。多食和肥胖常见于非胰岛素依赖型糖尿病人，对于接受饮食治疗和口服降糖药的患者，运动使肌肉摄取葡萄糖的增加超过肝葡萄糖输出的增加，因而血糖浓度降低，不出现运动后低血糖反应，长期体力锻炼也有利于减肥。然而运动有可能诱发心肌缺血和心律失常，对合并增殖性视网膜病的患者可能诱发玻璃体出血。

（四）口服降糖药治疗

1.磺脲类 磺脲类（sulfonylureas）药物直接刺激胰岛B细胞释放胰岛素，增强进食后的胰岛素分泌。但长期接受磺脲治疗的患者，常观察到血浆胰岛素水平与治疗前相近似，实验和临床研究均提示磺脲治疗可改善非胰岛素依赖型糖尿病患者的胰岛素受体及/或受体后缺陷，可能以改善受体后缺陷为主，从而增强靶组织对胰岛素作用的敏感性，即胰外降血糖作用。因此，对糖尿病人磺脲类降血糖作用依赖于尚存在相当数量（30%以上）有功能的胰岛B细胞组织。主要适应证是单用饮食治疗不能获得良好临床和血糖控制的非胰岛素依赖型糖尿病，如已使用胰岛素治疗，每日需要量在20～30U以下。胰岛素依赖型糖尿病，以及合并严重感染、肝肾功能不全、进行大手术的患者均不适用，并发酮症酸中毒或高渗性糖尿病昏迷及糖尿病合并妊娠时也不适用。乳母也不宜用磺脲治疗，除非停止哺乳。

在使用磺脲药治疗时应注意与其他药物的相互作用，从而增强或降低其降血糖效应。因降低磺脲与血浆蛋白结合，及减弱葡萄糖异生或降低药物在肝脏的代谢和肾脏排泄等因素，可增强磺脲降血糖效应。如吡磺环己脲与血浆蛋白结合达98%～99%，如其他药物与之竞争，将增高游离磺脲的血药浓度。水杨酸制剂、磺胺药、保泰松、氨基比林、氯霉素、胍乙定、利血平、β-肾上腺素能阻滞剂、单胺氧化酶抑制剂、芳香豆素等可增强磺脲降血糖作用。某些药物如噻嗪类利尿药、速尿、利尿酸、糖皮质激素、雌激素、钙拮抗剂等，因抑制胰

表 17-2-6 磺脲类药物剂量和作用时间

		一般剂量 mg/d	剂量范围 mg/d	服药次数 每日	生物半衰期 小时	作用时间（小时）*		
						开始	最强	持续
第一代	甲苯磺丁脲	1500	500～3000	2～3	4～8	0.5	4～6	6～12
	氯磺丙脲	250	100～500	1	36	4	10	60
	乙酰磺环己脲	500	250～1500	1～2	4～11	1～2	3	12～18
	甲磺氮䓬脲	250	100～1000	1～2	7	4～6	4～8	12～14
第二代	优降糖	5	2.5～20	1～2	10～16	0.5	2～6	16～24
	吡磺环己脲	5	2.5～30	1～2	3～6	1	1.5～2	12～24
	甲磺吡脲	80	80～240	1～2	12		5	12～24
	甲磺冰片脲	25	12.5～100	1～2	6～12			12～24
	喹磺环己脲	30	30～180	1～2				8

*作用时间仅为约数，在不同情况或不同病人可有一定差别。

岛素释放，或拮抗胰岛素作用，或加速磺脲降解等因素，可降低磺脲的降血糖作用。在使用磺脲治疗时应注意，以避免发生低血糖、增加磺脲毒性或降低治疗效果等不良反应。

磺脲药的化学结构为

第一代磺脲药有甲苯磺丁脲（tolbutamide，D_{860}）、氯磺丙脲（chlorpropamide）、乙酰磺环己脲（acetohexamide）、甲磺氮䓬脲（tolazamide）等。第二代磺脲药有优降糖（glibenclamide）、吡磺环己脲（美吡达，glipizide）、甲磺吡脲（达美康，gliclazide）、甲磺冰片脲（克糖利，glibonuride）、喹磺环己脲（糖适平，gliquidone）等。其剂量和作用时间见表17-2-6。

近年的趋势是选用第二代磺脲药，目前国内常选用优降糖、吡磺环己脲和甲磺吡脲，喹磺环己脲的代谢产物由胆汁排入肠道，约5%经肾脏排泄，因而对合并肾功能不全病人，很少发生低血糖反应，较为安全。治疗应从小剂量开始，于早餐前半小时一次口服，根据尿糖和血糖测定结果，每周增加剂量一次，或改为早晚餐前半小时两次服药，直至取得良好控制，但最大剂量不应超过剂量范围。如病例选择适当，约80%患者可获得良好或满意效果。糖尿病控制不佳称为原发治疗失效，较多见于非肥胖及/或胰岛B细胞储备功能低下患者。已得疗效但于治疗1～3年后失效者约为每年5%～10%，称为继发治疗失效。当某一种磺脲药治疗效果不佳时，改用另一种磺脲药有可能（虽可能性不大）取得较好疗效。

磺脲类的毒性副作用一般不多，包括低血糖反应以及消化系统、造血系统、皮肤和其他方面的表现。剂量过大、饮食不配合、使用长效制剂或同时应用增强磺脲降血糖作用的药物可诱发低血糖反应。多见于肝、肾功能不全和老年患者，并有可能在停药后仍反复低血糖发作，持续1～2天。消化系统的副作用包括恶心、消化不良、呕吐、胆汁郁滞性黄疸和肝功能损害。造血系统的副作用以白细胞减少较多见，其他有粒细胞缺乏、再生障碍性贫血、溶血性贫血、血小板减少等。皮肤的表现有皮肤瘙痒、皮疹和光敏性皮炎。以上表现属过敏反应性质，多出现于治疗后6～8周。这些副作用虽少见，若一旦出现应立即停药，并给予相应治疗。此外，氯磺丙脲可显著加强酒精的作用，出现皮肤潮红甚至诱发心动过速；还可致抗利尿激素不适当分泌过多及肾小管对抗利尿激素的敏感性增强，导致低钠血症以至水中毒。

2. 双胍类　双胍类（biquanides）对正常人并无降血糖作用，对糖尿病者降血糖作用原理尚未完全阐明。可能的机制是：促进肌肉等外周组织摄取葡萄糖，加速无氧糖酵解；抑制葡萄糖异生；抑制或延缓葡萄糖在消化道吸收。与磺脲类联合使用可增强各自的降血糖作用。

主要适应证是代谢紊乱症状轻、体型肥胖及胰岛B细胞储备功能较好的非胰岛素依赖型糖尿病，如疗效不够满意，可加用磺脲类。其次为磺脲类治疗有效但未达到良好控制者，可加用双胍类。胰岛素依赖型糖尿病在用胰岛素治疗过程中血糖波动大的病人，可试加用双胍类。不适于磺脲类治疗的情况也不适于用双胍类治疗。

常用药物有二甲基双胍（dimethylbiquanide，metformin），每日剂量500～1500mg，分2～3次口服。其次为苯乙双胍（phenformin，DBI），又称降糖灵，作用持续时间约6～10小时，每日剂量为

50～150mg，分2～3次口服，最好不超过100mg。

常见副作用是胃肠道反应，表现为口干苦、金属味、厌食、恶心、呕吐、腹泻等，饭后服药及从小剂量开始可减少或减轻胃肠道反应。偶有过敏反应，表现为皮肤红斑、荨麻疹等。二甲基双胍较苯乙双胍的副作用较少。因双胍类促进无氧糖酵解，产生乳酸，如存在肝、肾功能不全，低血容量休克或心力衰竭等缺氧情况，可能诱发乳酸性酸中毒，因此有些国家（美国、德国等）已禁止使用双胍类药物。

3. 葡萄糖苷酶抑制剂及其他　α-葡萄糖苷酶（α-glucosidases）抑制剂在小肠粘膜刷状缘竞争性抑制葡萄糖淀粉酶、蔗糖酶、麦芽糖酶和异麦芽糖酶，延缓蔗糖和淀粉的消化水解，因而延缓葡萄糖和果糖的吸收，降低餐后血糖高峰。对乳糖酶无抑制作用，不影响乳糖的消化吸收。如剂量不大，不导致能量丢失和体重减轻。其制剂之一阿卡波糖（拜糖平，acarbose）的临床应用已逐渐展开，另一种制剂 miglitol 开始进入临床试验。在实验性糖尿病动物模型，阿卡波糖降低餐后血糖和胰岛素水平，并呈剂量依赖性。在健康志愿者，阿卡波糖同样降低餐后血糖和胰岛素水平及餐后血清甘油三酯浓度升高的程度。对轻症非胰岛素依赖型糖尿病人，在饮食治疗基础上加用阿卡波糖，部分病人可取得血糖控制。对用磺脲治疗而血糖控制尤其是饭后高血糖控制不满意的非胰岛素依赖型糖尿病患者，对用胰岛素治疗而血糖波动大的胰岛素依赖型糖尿病患者，均可加用阿卡波糖，每次50mg，每日三次进餐时口服。以后根据餐后一小时血糖水平均逐渐增加至每次100～200mg，每日三次。可改善血糖控制，降低餐后血糖峰值，减少血糖波动和低血糖发作，并有可能减少磺脲或胰岛素用量。但如发生低血糖反应，须口服或静注葡萄糖以迅速升高血糖水平。此外，血清甘油三酯水平常有降低。主要副作用是胃肠道反应，半数以上病人出现恶心、嗳气、腹胀、腹鸣、肛门排气增多等症状，少数患者有腹痛、便秘或腹泻，症状多不严重，常自行缓解而不影响治疗。很少数病人有一过性肝转氨酶升高和贫血，后者可能与影响铁吸收有关。因阿卡波糖并不作用于糖尿病发病的基本环节，即胰岛素分泌、肝葡萄糖生成和胰岛素抵抗性，故可作为辅助用药。

CS-045 系 thiazolidine 类化合物，据体外和动物实验研究，CS-045 在受体和受体后水平增强胰岛素在外周组织和肝脏的作用，即增强胰岛素敏感性和反应性，可能是增强胰岛素受体激酶活性，但不直接影响B细胞胰岛素分泌。已有临床研究报道，对11例肥胖型非胰岛素依赖型糖尿病患者，停用所有降糖药物，在饮食治疗基础上加用 CS-045 每日400mg，比较应用此药前后多项生理指标的改变，其结论是 CS-045 可降低外周组织对胰岛素的抵抗性，降低肝葡萄糖生成率，降低胰岛素分泌。其临床应用的前景尚有待进一步研究。

（五）胰岛素治疗

1. 适应证　①所有胰岛素依赖型糖尿病患者。②非胰岛素依赖型糖尿病经饮食及口服降糖药治疗未获得良好控制者，经饮食治疗和体力锻炼效果不佳者亦可直接加用胰岛素治疗而不首先选用口服降糖药。③糖尿病急性代谢紊乱——酮症酸中毒和高渗性昏迷，乳酸性酸中毒伴有高血糖，胰岛素治疗是急救治疗中必须和关键性的。④合并重症感染或消耗性疾病，并发进行性视网膜病变、神经病变、肾小球硬化症，或并发急性心肌梗死、脑血管意外等急性疾患的糖尿病患者。对于后两种情况，在胰岛素治疗过程中尤须避免发生低血糖反应。⑤伴有外科病于施行大手术前后，尤其是使用全身麻醉的患者。⑥糖尿病包括妊娠糖尿病患者妊娠和分娩时。⑦营养不良相关糖尿病患者。

2. 胰岛素制剂　按作用快慢不同，胰岛素制剂可分为速（短）效、中效、长（慢）效三类。几种制剂的作用时间见表17-2-7。

应用凝胶过滤柱层析可发现一般胰岛素制剂出现三个峰，胰岛素纯度约为95%，其余5%含有胰升糖素、胰多肽、胰岛素聚合体、胰岛素原及其中间和降解产物，是胰岛素制剂的致敏性和抗原性的主要来源。近年已有高纯度制剂供临床使用，单峰胰岛素制剂的纯度约为98%，单组分（MC）制剂的纯度达99%。一般胰岛素制剂的来源为猪或牛胰岛素，其氨基酸序列与人胰岛素略有差别，在A链8和10及B链30位人胰岛素分别为苏氨酸、异亮氨酸、苏氨酸，牛胰岛素为丙氨酸、缬氨酸、丙氨酸，猪胰岛素于B链30位为丙氨酸。通过半人工合成或遗传工程技术，近年已有人胰岛素制剂供临床使用。此外，专用胰岛素注射器及笔式注射器的应用提高了剂量准确性并方便使用。

3. 使用原则和剂量调节　对于无急性代谢紊乱和急性并发症的胰岛素依赖型和适应胰岛素治疗的非胰岛素依赖型糖尿病人，都应在一般治疗和饮食的基础上使用胰岛素治疗。对于非胰岛素依赖型糖尿病人，可选用：①中效（NPH或Lente）胰岛素每天早餐前皮下注射一次，开始剂量为0.2～0.3单位每千克体重。如餐后血糖高峰控制不佳，

表 17-2-7 胰岛素制剂及其作用时间

作用类别		注射途径	作用时间*（小时）			注射时间
			开始	最强	持续	
速效	普通（正规）胰岛素（regular insulin）	静脉 皮下	即刻 1/2～1	1/2 2～4	2 6～8	按病情需要餐前 1/2 小时，一日 3～4 次
	锌结晶胰岛素（crystalline zinc insulin）	静脉 皮下	即刻 1/2～1	1/2 4～6	2 6～8	按病情需要餐前 1/2 小时，一日 3～4 次
	半慢胰岛素锌悬液（semilente insulin）	皮下	1～2	4～6	12～16	同上，一日 2～3 次
中效	慢胰岛素锌悬液（lente insulin）	皮下	2～3	8～12	18～24	早餐（晚餐）前 1 小时，一日 1～2 次
	中性鱼精蛋白锌胰岛素（neutral protamine hagedorn）	皮下	3～4	8～12	18～24	同上
长效	特慢胰岛素锌悬液（ultralente insulin）	皮下	5～7	16～18	30～36	早餐或晚餐前 1 小时，一日 1～2 次
	鱼精蛋白锌胰岛素（protamine zinc insulin）	皮下	3～4	14～20	24～36	同上

*作用时间仅供参考，因受胰岛素吸收、降解等因素影响而有变动

可用中效与速效胰岛素混合制剂（按 2/3 与 1/3 比例，或 70%与 30%比例）。根据尿糖和血糖测定结果，每隔数天调整胰岛素剂量，直至取得良好控制。②如早晨空腹血糖不能满意下降，可每天注射中效胰岛素两次，早餐前用全日胰岛素剂量的2/3，晚餐前胰岛素用量为 1/3。也可将中效与速效胰岛素混合使用，早餐前按 2/3 与 1/3 比例，晚餐前按 2:1 或 1:1 比例。上述胰岛素治疗方案对绝大多数非胰岛素依赖型糖尿病人可取得良好血糖控制，但对于胰岛素依赖型糖尿病人疗效未必满意，以下几种强化胰岛素方案可供选择：③早餐前注射中效与速效胰岛素，晚餐前注射速效胰岛素，夜宵前注射中效胰岛素。④早、午、晚餐前注射速效胰岛素，夜宵前注射中效胰岛素。胰岛素剂量分配可按：早餐前全日用量的25%～40%、午餐前 25%～30%、晚餐前 25%～30%、夜宵前 15%～25%。⑤早、午、晚餐前注射速效胰岛素，早餐前同时注射长效（ultralente）胰岛素。或将长效胰岛素分两次于早、晚餐前注射，全日量不变。胰岛素剂量分配可按：长效胰岛素为全日用量的 40%～60%，早、午、晚餐前均为 15%～25%。几种胰岛素方案治疗时的胰岛素作用示意见图 17-2-1。

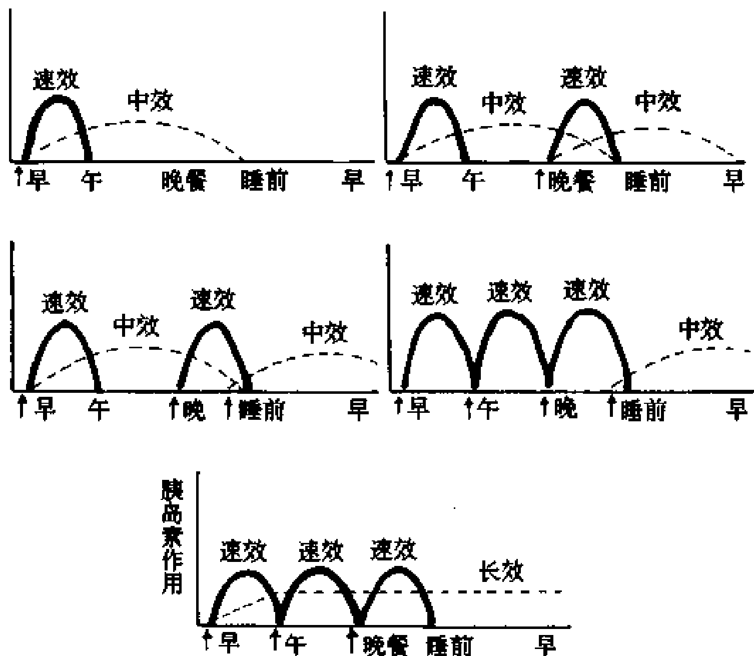


图 17-2-1 几种胰岛素方案的胰岛素作用示意图

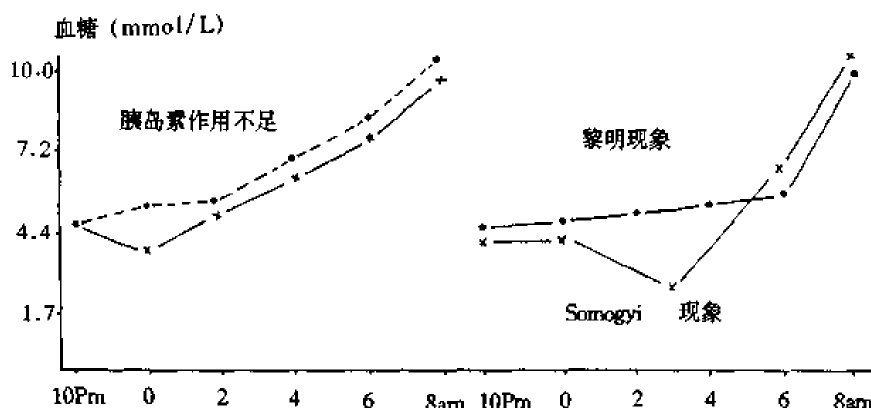


图 17-2-2　早晨高血糖原因示意图

采用强化胰岛素治疗方案，有时早晨空腹血糖仍较高，其可能的原因有：①夜间胰岛素作用不足。②"黎明现象"，即夜间血糖控制良好，也无低血糖，仅于黎明一段短时间出现高血糖，其机理可能与反调节激素（生长激素、皮质醇）分泌的昼夜节律有关。③低血糖后反应性高血糖，即 Somogyi 现象，低血糖出现于黎明前，有时症状轻微和短暂而未被发现。夜间多次（0、2、4、6、8AM）测定血糖（最好用血糖计）有助于发现早晨高血糖的原因。图 17-2-2 示意早晨高血糖的原因。采用强化胰岛素治疗须有密切的自我血糖监护，以便及时调整饮食和胰岛素剂量，避免严重低血糖反应。

糖尿病患者伴发急性合并症时，如重症感染、急性心肌梗死或急症手术等，不论哪一种类型糖尿病，也不论过去是否使用胰岛素治疗，均应使用胰岛素治疗以渡过急性期。同时要避免发生低血糖反应，尤其对于合并急性心肌梗死或脑血管意外的患者。急性合并症痊愈或缓解后按病情调整糖尿病治疗方案。糖尿病患者如需施行选择期大手术，尤其是在全身麻醉下施行手术，应在手术前即开始使用或改用胰岛素治疗，于手术日及术后早期，宜选用速效胰岛素或联合应用速效和中效制剂，中效胰岛素使用术前原剂量的 20% 至 50%，并参照血糖测定结果，补充注射普通胰岛素。若静脉滴注葡萄糖液，可每 2～4g 葡萄糖加入 1 单位速效胰岛素。允许维持稍高血糖水平。至术后恢复期再调整糖尿病治疗方案。糖尿病人发生上述情况时，因急性应激促使代谢紊乱迅速严重恶化，此时胰岛素治疗在于防止和纠正代谢紊乱恶化，维护水、电解质和酸碱度代谢平衡，并注意避免发生低血糖反应。

4. 人工胰和持续皮下胰岛素输注　人工胰系由以下部件组成——血糖感受器、微型电子计算机、胰岛素泵。葡萄糖感受器能敏感地感知血糖浓度水平和变化，将信息持续传送给电子计算机，从而指令胰岛素泵的胰岛素输注速率，模拟胰岛 B 细胞的胰岛素分泌模式。血糖水平、血糖感受器、电子计算机、胰岛素注射形成一个封闭系统，故称为闭环式人工胰（图 17-2-3）。已成功地应用于治疗糖尿病酮症酸中毒，以及糖尿病人施行大手术或分娩时的血糖控制。由于技术上的原因，现只能短期应用，尚未能推广。

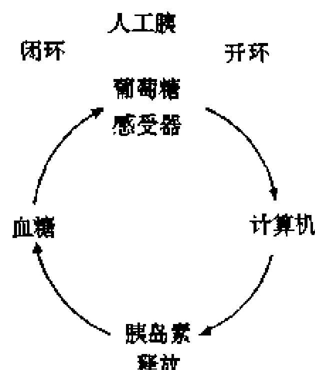


图 17-2-3　人工胰（闭环、开环）示意图

持续皮下胰岛素输注（continuous subcutaneous insulin infusion, CSII）利用可调程序微型电子计算机控制胰岛素输注，模拟持续胰岛素基础分泌和进食时脉冲式释放，胰岛素剂量和脉冲式注射时间均可通过计算机程序的调整来控制，使血糖控制更接近正常生理水平。如进食时间、量、成分有所改变，体力活动增加或减少，或出现应激情况等，都需要即时人工的调整计算机程序。严格无菌技术、密切自我血糖监护和正确与及时的程序调整是保证良好血糖控制的必备条件。CSII 装置为可携带式，没有血糖感受器，计算机程序不能自动调整，故亦称开环式人工胰（图 17-2-3）。CSII 治疗胰岛素依

赖型糖尿病已在某些国家逐渐推广，DCCT试验中接受强化胰岛素治疗的部分病人使用CSⅡ治疗。

5.胰岛素与磺脲联合治疗　胰岛素-磺脲联合治疗为治疗非胰岛素依赖型糖尿病提供另一种选择，其适应证主要是磺脲治疗继发失效的非胰岛素依赖型糖尿病患者。通常在维持原磺脲治疗(如优降糖15mg/d、吡磺环己脲15mg/d、甲磺吡脲160～240mg/d)的基础上，加用中效胰岛素每日一次(早餐前或晚餐前)或每日二次(早、晚餐前)。在联合治疗中磺脲对改善血糖控制所起的作用可能以刺激胰岛素分泌为主，磺脲的胰外作用对改善血糖控制所起的作用研究报道结果不一致，尚未能肯定。与单独胰岛素治疗相比较，在部分患者(有反应者)中观察到联合治疗可中等度改善血糖控制；为达到相同程度的血糖控制，联合治疗可减少胰岛素用量；肥胖及空腹C-肽水平较高的患者有较大机率获得较好疗效。仍有部分患者(无反应者)联合治疗并不优于单独胰岛素治疗。因此，如何选择联合治疗的适应证、其长期效果、以及磺脲在联合治疗中所起的作用机制等方面，尚需进一步研究。

6.胰岛素的抗药性和副作用　一般胰岛素制剂为生物制品（猪或牛），且纯度较低，因而有弱抗原性和免疫源性。正常人或糖尿病患者多次接受胰岛素注射约一个月后，其循环血液中均出现抗胰岛素抗体，尤以牛胰岛素制剂抗原性更强；使用高纯度或人胰岛素制剂也可出现低效价抗胰岛素抗体。此外，还因靶细胞的胰岛素受体和受体后缺陷，以及胰岛素受体抗体的产生等因素，极少数病人可表现胰岛素抗药性，即在无酮症酸中毒及拮抗胰岛素作用的条件下，每日胰岛素需要量超过100或200U（人为的定义）。对于这种情况，最好的选择是换用单组分人胰岛素速效制剂，其次为单组分速效猪胰岛素，速效猪胰岛素一般制剂更次之。如皮下注射不能降低血糖，可试用静脉注射20U并观察1/2～1小时后血糖是否肯定下降。如仍无效，应迅速加大胰岛素剂量，给予静脉滴注，有时一日剂量可达1000U以上；同时使用糖皮质激素（如强的松40～80mg/d）及口服降糖药联合治疗。必须密切监护病情变化，及早发现可能出现的酮症或低血糖症。经适当治疗若干时日后胰岛素抗药性可自行消失。

胰岛素治疗引起的免疫源性反应有局部皮肤反应和全身性反应。局部反应的表现有注射部位瘙痒、局部荨麻疹或脂肪营养不良（皮下脂肪萎缩或增生）。全身反应包括：全身性荨麻疹或神经血管性水肿，伴有或不伴有休克；胰岛素抵抗性；血清病；紫癜；Arthus现象（狼疮细胞、嗜伊红细胞增多、高球蛋白血症）；自身免疫胰岛素综合征等。停止在该部位注射后脂肪营养不良可缓慢自然恢复，每次更换注射部位是主要预防措施。出现全身反应需中断或暂时中断胰岛素治疗。使用高纯度或人胰岛素制剂有如下优点：①未见发生脂肪营养不良；②局部和全身反应均较少或很少出现；③因高效价抗胰岛素抗体导致的胰岛素抵抗性，改用高纯度或人胰岛素制剂后，可减少胰岛素需要量；④对暂时需要胰岛素治疗（如妊娠糖尿病、并发急性疾患、大手术）的患者，宜用高纯度或人胰岛素制剂，如患者以后再次需要胰岛素治疗，将降低出现过敏反应的机率。

胰岛素治疗初期可因钠潴留作用发生轻度水肿，可自行缓解，无需中断治疗。还可因血糖快速下降降低渗透压，致使晶体折光性能改变引起视力模糊，常于数周内自然恢复。

（六）胰腺移植和胰岛细胞移植

胰腺（节段或全胰腺）移植若获得成功将使糖尿病的治疗效果改观。迄今胰腺移植已超过4000例次，半数以上在1987年之后，治疗对象绝大多数是胰岛素依赖型患者。单独胰腺移植可解除患者对胰岛素的依赖，并改善生活质量。同时也存在不利因素：①长期免疫抑制治疗带来的毒性副作用，硫唑嘌呤所致骨髓抑制，环孢霉素的肾毒性，糖皮质激素可能导致消化道出血或穿孔，环孢霉素和激素所致高血压和血脂异常。②因排斥反应、糖尿病复发、血栓形成、感染等原因，移植失败率较高。③是否可降低糖尿病慢性合并症的发生尚未能肯定，在胰腺移植后第一年，可能因环孢霉素的肾毒性，肾功能减退的速率常快于移植手术前。对于合并肾病尿毒症的糖尿病患者，胰-肾联合移植技术近年有所进展，术后胰腺存活率高于单独胰腺移植。据国际胰腺移植登记处的资料，单独胰腺移植后移植胰腺一年存活率为49%；已先行肾移植，以后胰腺移植，移植胰腺一年存活率为45%；胰-肾联合移植后移植胰一年存活率为75%。联合移植较肾移植往往需要更强免疫抑制治疗，使用抗淋巴细胞球蛋白及OKT_3，导致移植后细菌和病毒(尤其是巨细胞病毒）感染和淋巴细胞增生性癌症发生率增高。糖尿病合并肾病尿毒症患者常并发动脉硬化性心脏病，是联合移植失败的一个重要因素。联合移植的死亡率仍高于肾移植，据Sutherland 1993年报道，胰-肾联合移植患者一年存活率

为85%，肾移植(尸体肾)93%、(亲属肾)96%。病人年龄大于45岁者死亡率明显增高。胰岛细胞移植亦有所进展，胰岛细胞分离、纯化、低温保存技术业已建立，生物相容性免疫保护微囊技术已取得进展，免疫保护微囊胰岛细胞腹腔内移植已开始临床应用，并观察到疗效。总之，对未合并肾功能不全的糖尿病患者是否实施单独胰腺移植需慎重考虑，对合并尿毒症的患者，胰-肾联合移植的成功率已取得进展，免疫保护微囊胰岛细胞移植已进入临床试验阶段。

（七）慢性合并症的治疗

对糖尿病各种慢性合并症均应强调早期发现和治疗。对合并高血压的治疗与非糖尿病原发性高血压的治疗原则基本相同，选择利尿剂、β受体阻滞剂、钙拮抗剂、血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂等，但须注意降压药对代谢的可能影响。利尿剂增加尿钾排泄，噻嗪类的排钾作用强于速尿，钾缺乏抑制胰岛素释放，可致非胰岛素依赖型糖尿病患者血糖水平升高，甚至可能诱发糖尿病高渗性昏迷。噻嗪类利尿剂还可增高血脂水平。β受体阻滞剂抑制β_2肾上腺素能介导的胰岛素释放，增高血糖水平；又因与磺脲竞争血浆蛋白结合，增强磺脲降血糖作用。在出现低血糖时，因患者（主要是老年患者）对焦虑、心悸、震颤等感受迟钝，可能对低血糖不察觉，同时血糖恢复也较慢。心脏选择性β_1受体阻滞剂较少这方面副作用。近年较多选用钙拮抗剂和ACE抑制剂，这两类降压药不影响糖、脂代谢。钙拮抗剂特别适用于伴有心绞痛或室上性心动过速患者，因有轻度负性肌力作用，不适用于已有心功能不全患者。较常见的副作用——轻度下肢水肿往往因血管扩张作用所致。硝苯地平控释片每日只需服药一次，方便使用。ACE抑制剂特别适用于合并糖尿病肾病的高血压患者，减少尿蛋白排泄作用可不依赖于降血压作用，可能的机制是ACE抑制剂扩张肾小球出球小动脉，因而降低肾小球毛细血管内压力。也适用于合并心功能不全的患者。ACE抑制剂偶可诱发急性肾功能衰竭，主要见于老年或合并肾动脉狭窄（如因动脉粥样硬化斑块）患者。对肾功能不全患者ACE抑制剂有一定潴钾作用，甚至导致高钾血症。恩纳普利、培跺普利等长效制剂可每日睡前服药一次，从小剂量开始，减少体位性低血压副作用。如单一降压药物疗效不理想，不能控制血压低于18.6～21.3/12～12.6kPa（140～160/90～95mmHg），可联合用药，如ACE抑制剂+利尿剂，硝苯地平+利尿剂，硝苯地平+β_1受体阻滞剂，利尿剂+β_1受体阻滞剂等不同组合。

糖尿病患者常合并高脂蛋白血症。在胰岛素依赖型糖尿病患者，因胰岛素敏感性脂蛋白脂酶活性低下，极低密度脂蛋白（VLDL）清除减慢，血清甘油三酯浓度增高；在非胰岛素依赖型糖尿病患者，则主要因VLDL生成增加。糖尿病代谢控制不佳的患者，因低密度脂蛋白（LDL）受体清除减慢，LDL水平也增高。在非胰岛素依赖型糖尿病患者，与高甘油三酯和VLDL水平相对应，血浆高密度脂蛋白（HDL）水平降低。治疗应首先改善血糖控制，改进饮食治疗，戒烟、减肥等基本措施，在此基础上选择降脂药治疗，以总胆固醇、LDL-胆固醇增高为主者，宜首选3-羟3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制剂洛伐他丁（lovastatin 20～80mg/d）、辛伐他丁（simvastatin 10～40mg/d）等。HMG-CoA还原酶抑制剂抑制胆固醇合成，继发增加LDL受体生成，可有效降低血浆总胆固醇和LDL-胆固醇水平，及中度降低甘油三酯和中度升高HDL-胆固醇水平。其次可选用胆酸隔置剂考来烯胺（消胆胺，cholestyramine）或考来替哌（colestipol）。对以高甘油三酯血症为主的患者，可选用贝丁酸盐吉非贝齐（诺衡，gemfibrozil，900～1200mg/d）或菸酸类阿西莫司（acipimox，750mg/d）。血脂控制的指标为：总胆固醇<6.2～5.2mmol/L（240～200mg/dl），LDL-胆固醇<4.1～2.6mmol/L（160～100mg/dl），甘油三酯<2.2～1.7mmol/L（200～150mg/dl），HDL-胆固醇>0.9～1.1mmol/L（35～40mg/dl）。

对临床糖尿病肾病患者应密切监测肾功能改变，估价肾病进展的快慢及治疗效果，预测进展至终末期肾病的进程。当肾小球滤过率（GFR）降低至低于50ml/min时，血清肌酐水平开始升高。核素检查可准确测定GFR，一个简易方法是计算反肌酐值（1000/血清Crμmol/L），GFR或反肌酐值的时间曲线有助于推测肾病进展至终末期的进程。应定期检测尿白蛋白（尿蛋白）排泄量以及血肌酐、尿素、电解质、血浆蛋白水平。适当限制蛋白质摄入量，严格血糖控制和高血压控制，预防和治疗尿路感染是糖尿病肾病治疗的主要措施，早期治疗有可能延缓病情的进展速度。蛋白质摄入量每日约0.8g/kg体重。当肾功能逐渐减退，血清肌酐浓度达250μmol/L，口服降糖药已不宜使用，应改用胰岛素治疗。如肾功能低下使胰岛素清除率减慢，胰岛素需要量减少。糖尿病肾病患者常合并高血压

和水、钠潴留，可选用 ACE 抑制剂加小剂量利尿剂，按肾功能减退程度适当减少药物剂量，并注意观察可能出现的副作用。终末期肾病患者的治疗原则上与非糖尿病尿毒症患者相同，选择透析治疗或肾移植或肾、胰联合器官移植。

应用醛糖还原酶抑制剂 tolrestat 治疗糖尿病神经病变开始进入临床试验。据对应用 tolrestat 治疗一组已有多发性周围神经病变症状糖尿病患者的临床研究报道，与治疗前和与安慰剂组相比较，tolrestat（200mg，每日一次）治疗组患者感觉异常症状及运动神经传导速度均有显著改善，两项均有持续改善者达 28%，对照组仅有 5%。报告结论认为糖尿病患者出现神经病变症状后，醛糖还原酶抑制剂治疗可取得一定程度的持续效果。

（八）糖尿病合并妊娠时的治疗

包括在妊娠前已患糖尿病（几乎都是胰岛素依赖型并已接受胰岛素治疗）和在妊娠期间才出现或发现的妊娠糖尿病患者。妊娠对糖尿病以及糖尿病对孕妇和胎儿均有复杂的相互影响。胎儿的能量需要主要来自葡萄糖，依赖母体不断供应，因而孕妇的空腹血糖常低于妊娠前水平，血游离脂肪酸和酮酸浓度增高。胎盘胰岛素酶增加胰岛素的降解，胎盘泌乳素（HPL）和雌激素等拮抗胰岛素的外周作用，尤其是在妊娠中、后期，病人对胰岛素的敏感性明显降低，胰岛素需要量增加；但在临产至分娩后敏感性迅速恢复，胰岛素需要量也显著减少。糖尿病孕妇较多合并尿路感染（肾盂肾炎常见）、羊水过多和妊娠高血压综合征，甚至诱发酮症酸中毒。这些因素都给孕妇和胎儿带来不利影响。妊娠前已合并背景性视网膜病的患者，约有半数妊娠期病变加重、产后可逆转，妊娠前已合并增殖性视网膜病的患者，妊娠期间可能出现视网膜出血和棉絮样渗出。随着产程和围产期监护以及治疗上的进展，糖尿病孕妇的病死率已明显降低，但胎儿和新生儿的患病率和病死率仍较高，如受孕前未曾有计划地接受强化胰岛素治疗，严格血糖控制，先天性畸形和智力发育不全均较多见，此外，小产、死产、巨大儿、新生儿低血糖症、呼吸窘迫综合征、高胆红素血症、低钙血症、红细胞增多症等也较多见。

为估计病情的严重程度，White 早在 1949 年已提出糖尿病合并妊娠分类的建议，1980 年 Hare 和 White 提出了修订意见（表 17-2-8），反映孕妇和胎儿的预后与糖尿病的微血管和大血管病变严重程度密切相关，糖尿病合并动脉硬化性心脏病或严重肾病应作为妊娠的绝对禁忌。育龄糖尿病妇女在计划妊娠前已应接受强化胰岛素治疗，严格血糖控制，在妊娠期同样需要严格控制。饮食治疗原则与非妊娠病人相同，总热量每日每千克体重约 159kJ（38kcal），蛋白质每日每千克体重 1.5～2.0g，碳水化物不少于 250g，在妊娠期应允许孕妇体重正常增长。在整个妊娠期都须对孕妇的血糖水平和可能出现的并发症，以及胎儿的生长、发育、成熟进行密切随访监护。对绝大多数病人应采用强化胰岛素治疗方案，若妊娠糖尿病即使病情轻也不应选用口服降糖药治疗。通常选用短效和中效制剂，使餐前血糖水平不超过 5.6mmol/L（100mg/dl）。在妊娠 28 周前后，胰岛素需要量常有不同程度增加，应密切监测尿糖和血糖变化，调节胰岛素用量。在任何时候如发现糖尿病控制不良，或发生合并症而加重代谢紊乱，或病人不能正确掌握治疗要求，均应住院治疗以取得良好控制。在妊娠 32～36 周时宜住院治疗直至分娩。因 36 周前早产婴存活率较低，38 周后胎儿宫内死亡率增高，如能密切监护产科情况变化，可允许足月分娩。如缺乏严格监护条件，可考虑在 37 周左右进行引产或剖宫产，有剖宫产指征者应施行剖宫产，无剖宫产指征者可先试行引产，如引产不成功或产程过长，可改行剖宫产。产后应注意对新生儿低血糖症的处理。

表 17-2-8 糖尿病合并妊娠修订 White 分类

妊娠糖尿病	糖耐量试验异常，需饮食治疗或饮食加胰岛素治疗以维持正常血糖水平
A	单独饮食治疗，任何糖尿病病程或发病年龄
B	发病年龄≥20 岁及病程＜10 年
C	发病年龄 10～19 岁或病程＜10 年
D	发病年龄＜10 岁或病程＞20 年，背景性视网膜病或高血压（非子痫前期）
R	增殖性视网膜病或玻璃体出血
F	肾病（蛋白尿＞500mg/d）
RF	同时有 R 和 F 两类病变
H	临床显性动脉硬化性心脏病
T	已作过肾移植

【预防】

糖尿病的预防目前尚处于研究探索阶段，以对胰岛素依赖型糖尿病的预防为重点。有效的预防须必备以下条件，①筛选测定能得到较高的阳性预测值；②有效的干预措施。假定胰岛素依赖型糖尿病患者一级亲属中糖尿病患病率为 3%，假定所采用的筛选测定方法特异性达 98%、灵敏度达 90%。一级亲属 10 万人中将有 3000 人患糖尿病，其中 2700 人测定结果阳性，300 人阴性；不患病的 97000 人中

也将有2%即1940人测定结果阳性。即IDDM患者一级亲属10万人中将有4640人筛选测定结果阳性，其中2700人将患糖尿病，阳性预测值为58%。筛选测定一般选用IDDM自身抗体如胰岛细胞抗体、胰岛素自身抗体检测等，发展更高特异性的筛选测定技术或联合多项筛选检测可提高阳性预测值。曾尝试应用强的松、硫唑嘌呤、烟酰胺、单克隆抗体、抗胸腺细胞γ球蛋白等干预措施，虽有一定暂时效果，但有效的预防作用尚未能肯定。

附：糖尿病分型和诊断标准简介

自NDDG（1979年）和WHO（1980年、1985年）发表糖尿病分型和诊断标准建议以来，对糖尿病病因和发病机制的研究已有很大进展，不少学者和组织表达了修正的意愿。美国糖尿病学会于1995年组织专家委员会对此进行广泛和深入的研究，并于1997年发表了关于糖尿病诊断和分型报告（Diabetes Care 1997；20（7）：1183～1197）。现作一简介。

一、关于糖尿病的分型

糖尿病病因分型

Ⅰ. 1-型糖尿病*（β细胞破坏，常导致胰岛素绝对缺乏）
  A. 免疫介导
  B. 特发性

Ⅱ. 2-型糖尿病*（从以胰岛素抵抗为主伴胰岛素相对缺乏至以胰岛素分泌缺陷为主伴胰岛素抵抗）

Ⅲ. 其他特异类型
  A. β细胞功能遗传缺陷
    1. 染色体12，HNF-1α（过去MODY3）；2. 染色体7，葡萄糖激酶（过去MODY2）；3. 染色体20，HNF-4α（过去MODY1）；4. 线粒体DNA；5. 其他
  B. 胰岛素作用的遗传缺陷
    1. A型胰岛素抵抗；2. 矮妖精貌综合征；3. Rabson-Mendenhall综合征；4. 脂肪萎缩性糖尿病；5. 其他
  C. 胰外分泌疾病
    1. 胰腺炎；2. 创伤/胰切除术；3. 肿瘤；4. 囊性纤维性变；5. 血色病；6. 胰腺纤维钙化症；7. 其他
  D. 内分泌病
    1. 肢端肥大症；2. 皮质醇增多症；3. 胰升糖素瘤；4. 嗜铬细胞瘤；5. 甲状腺功能亢进症；6. 生长抑素瘤；7. 醛固酮瘤；8. 其他
  E. 药物或化学品介导
    1. 灭鼠优；2. 戊烷脒；3. 烟酸；4. 糖皮质激素；5. 甲状腺激素；6. 氯甲苯噻嗪；7. β肾上腺素能激动剂；8. 噻嗪；9. 苯妥英；10. α-干扰素；11. 其他
  F. 感染
    1. 先天性风疹；2. 巨细胞病毒；3. 其他
  G. 不常见的免疫介导糖尿病**
    1. 僵人综合征；2. 抗胰岛素受体抗体；3. 其他
  H. 其他遗传性综合征有时伴糖尿病
    1. Down综合征；2. Klinefelter综合征；3. Turner综合征；4. Wolfram综合征；5. Friedreich型共济失调；6. 遗传性舞蹈病；7. Lawrence-Moon-Biedl综合征；8. 肌强直性营养不良；9. 卟啉病；10. Prader-Willi综合征；11. 其他

Ⅳ. 妊娠糖尿病

*任何一型糖尿病患者在某一时期都可能需要胰岛素治疗，因此是否应用胰岛素本身对病人分型是不适宜的。

**免疫介导的糖尿病有青少年发病型和成年晚发（隐匿）型自身免疫性糖尿病。以往报导多为前者，近年才见报道后者（LADA，latent autoimmune diabetes in adults）。LADA的特点有：①发病年龄多为20～40岁或更晚，临床症状较明显（多饮、多尿、多食、体重减轻），血糖较高，但发病时约1/2～1年可为非胰岛素依赖性。②血浆中空腹C-肽常≤0.4nmol/L，葡萄糖耐量试验1～2小时C-肽常≤0.8nmol/L。③谷氨酸脱羧酶抗体（GADAb）和胰岛细胞抗体（ICAb）阳性为诊断LADA的重要依据。④HLA-DQB1链第57位为非天门冬氨酸纯合子基因（易感基因）。（Tuomi Tetal，Diabetes 1993，42:359；潘孝仁等，中华内科杂志1997，36:159；周智广等，中华内分泌代谢杂志，1998，14:1）。

二、关于糖尿病和妊娠糖尿病的诊断标准

糖尿病诊断标准

1. 糖尿病症状及随机血浆葡萄糖浓度≥200mg/dl（11.1mmol/L）。随机是指任何时刻而不论与进食的时间关系。糖尿病典型症状包括多尿、多饮和不可解释的体重下降等。

或者

2. FPG≥126mg/dl（7.0mmol/L）。空腹指未有能量摄入至少8小时。

或者

3. OGTT试验2hPG≥200mg/dl。试验按WHO 1985年建议，负荷量为75g无水葡萄糖。

在无急性代谢失代偿情况下，如无明确高血糖，应在另一日重复试验以确认符合诊断标准。常规临床工作不建议重复第三次OGGT。

报告除提及糖耐量减低（IGT）外，还提出空腹血糖受损（Impaired Fasting Glucose，IFG），其界定标准为110mg/dl≤FPG＜126mg/dl。

妊娠糖尿病筛查和诊断标准

血浆葡萄糖	50g 筛查试验	100g 诊断试验
空腹	—	105mg/dl
1-h	140mg/dl	190mg/dl
2-h	—	165mg/dl
3-h	—	145mg/dl

如妊妇具备以下全部条件（年龄<25岁，正常体重，一级亲属中无糖尿病史，非拉美人、美国土著人、亚洲或非洲裔美国人），无需作筛查试验。诊断试验中任何两点血糖值达到或超过表中所列血糖值，符合GDM诊断要求。

第二节 糖尿病酮症酸中毒

糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis，DKA）虽然可以有效预防，但仍不少见。而且由于延误治疗或严重诱发疾病等原因，仍有一定死亡率。多发生在胰岛素依赖型患者，亦有见于非胰岛素依赖型和妊娠糖尿病患者。其诱因有：感染、胰岛素治疗中断或不适当减量、饮食不当、创伤、手术、妊娠和分娩等，有时无明显诱因。

【病理生理】

（一）酸中毒

胰岛素缺乏和胰升糖素水平相对或绝对增高是导致糖尿病酮症酸中毒的基本因素。胰岛素缺乏不仅导致血糖升高，而且加速脂肪的动员和分解，大量脂肪酸进入肝脏。胰升糖素升高在大量酮体生成中起“起动作用”。胰升糖素降低丙二酸单酰CoA生成，解除后者对肉碱脂酰转移酶Ⅰ的抑制，增加肝内肉碱水平，从而加速脂肪酸进入肝细胞线粒体，促进其β氧化并合成酮体。血酮升高称为酮血症，尿酮增多称为酮尿，临床上统称为酮症。酮体中乙酰乙酸和β羟丁酸系酸性产物，消耗体内碱储备。早期由于组织利用及体液缓冲系统和肺、肾对酸碱平衡的调节代偿，血pH可保持正常，属代偿性酮症酸中毒。当代谢紊乱进一步加重，血酮浓度继续升高，超过机体调节代偿能力，血pH降低，出现失代偿性酮症酸中毒。此后代谢紊乱加速恶化，主要表现为①组织分解加速，细胞内有机磷酸酯分解，钾离子从细胞内释出；②毛细血管扩张和通透性增加，微循环功能失常，体温降低；③抑制组织的氧利用，进一步抑制能量代谢；④代偿性换气过度，当血pH降低至7.2以下时，刺激呼吸中枢致呼吸增强和加快，降至7.0时可致呼吸中枢麻痹。

（二）严重失水

因血糖和血酮浓度增高，血浆渗透压升高，细胞内液向细胞外转移，伴渗透性利尿。此外，蛋白质和脂肪分解代谢加速，酸性代谢产物磷酸、硫酸、有机酸、酮酸的排泄带出水分；酮体从肺、肾排出也带出水分。酮症酸中毒失代偿时引起恶心、呕吐、水入量减少。以上因素使患者严重失水，可达3～5L。

（三）电解质平衡紊乱

因渗透性利尿丧失钠、钾、镁、氯、磷酸根等离子。酸中毒时钾离子从细胞内释出至细胞外液，经肾小管与氢离子竞争排出，同时失水使血液浓缩和肾排钾减少，在治疗前血清钾浓度可偏低、正常或偏高，掩盖了体内严重缺钾。随着治疗进程，补液和注射胰岛素后，钾离子转回细胞内，且随尿量增多而排出增加，如补钾不足，可于短时内发生严重低血钾，诱发房室交界心律、室上性心动过速等心律失常，甚至心搏骤停。血钠水平通常轻度偏低。

（四）带氧系统功能失常

酮症酸中毒时红细胞GHb含量增加，增强血红蛋白与氧的亲和力，同时2，3-二磷酸甘油酸（2，3-DPG）降低，血氧离解曲线左移，均减少氧释放，造成组织缺氧。另一方面，血pH下降使血红蛋白与氧亲和力下降（即Bohr效应），因而组织缺氧在某种程度上得到改善。如治疗时过快提高血pH，反而可能加重组织缺氧，是并发脑水肿的可能因素。

（五）循环及肾功能衰竭

酸中毒时微循环功能失常，以及严重失水、血容量减少、血压下降，可发生周围循环衰竭。随病情发展，血压下降，肾灌注量降低，当收缩压低于9.3kPa（70mmHg）时，肾滤过量减少引起少尿或尿闭，严重时发生急性肾功能衰竭。

（六）中枢神经功能障碍

因脑缺氧以及失水、血液粘稠度增加、渗透压增高、循环衰竭等因素参与，引起中枢神经功能障碍，呼吸加快加深，潮式呼吸，血压下降，意识迟钝、嗜睡以至昏迷。长期缺氧可致脑水肿。

【临床表现】

除诱发疾病引起的症状外，在酮症或酮症酸中毒代偿期，常仅有口渴、多饮、多尿、疲倦等糖尿病症状加重或首次出现。如无及时治疗，典型病例于2～4日发展至失代偿阶段。此后病情迅速恶化，食欲减退、恶心、呕吐、极度口渴、尿量显著增多，常伴有头痛、烦躁、嗜睡等症状，呼吸深快，呼气中含有丙酮，如烂苹果气味。后期患者严重失水，尿量减少，皮肤粘膜干燥，眼球下陷，声音嘶哑，脉细速，血压下降，四肢厥冷。病情发展至晚期，各种反射迟钝甚至消失，终于昏迷。少数病例可有明显腹痛，甚至误诊为急腹症。

【实验室检查】

尿糖和尿酮阳性或强阳性，可有蛋白尿和管型尿。肾功能严重损害阈值增高时，尿糖和尿酮可减少。

血糖多数为 16.7～33.3mmol/L（300～600mg/dl），有时可达 55.5mmol/L（1000mg/dl）以上。血酮体增高，重症患者超过 4.8mmol/L（50mg/dl）。CO_2 结合力降低，轻症患者 13.5～18mmol/L（30～40 容积%），重者在 9.0mmol/L（20 容积%）以下。CO_2 分压降低，酸中毒失代偿后血 pH 下降至 7.35 以下，剩余碱负值增大（>－2.3mmol/L），阴离子间隙增大，与碳酸氢盐降低大致相等。血钠血氯降低，初期血钾正常或偏低，尿量减少后可偏高，治疗后如补钾不足可降低至 3mmol/L（11.7mg/dl）以下。血尿素氮和肌酐常偏高，大多数为肾前性氮质血症。血清淀粉酶增高可见于 40%～75%病人，治疗后 2～6 天内降至正常。血浆渗透压多轻度升高。白细胞计数增高，即使无合并感染，亦可达 20.0×10^9/L 左右，以中性粒细胞增多为主。

【诊断和鉴别诊断】

对昏迷、酸中毒、失水、休克的患者，均应考虑本病单独或合并存在的可能性，特别对原因不明、呼吸有酮味或虽血压低而尿量仍较多的患者，更应提高警惕。合并存在系指有些糖尿病患者并发其它疾病（如尿毒症、脑血管意外）所致的昏迷，或因其他疾病（如脑血管意外）致昏迷后又诱发酮症酸中毒，均应注意鉴别，以保证正确治疗措施。一般通过检查尿糖、尿酮、血糖、血酮、血气分析等，诊断可以明确。最常见的误诊原因是对无糖尿病史的患者缺乏警惕性。酒精性酮症酸中毒在我国少见，患者有酗酒史，仅少数病人血糖增高。

【防治】

对胰岛素依赖型糖尿病的早期诊断和治疗，维护良好血糖控制，以及在并发急性感染或其他应激情况时正确调整糖尿病治疗方案可有效预防糖尿病酮症酸中毒。

在患病早期仅有酮症而酸中毒表现不明显时，仅需补充液体并开始胰岛素治疗，密切观察病情，根据血糖、尿糖测定结果，调整胰岛素剂量。根据血钾水平的监测决定补钾治疗。发现和治疗有关的诱发疾病。

对有酮症酸中毒临床表现者，应迅速记录神志情况、瞳孔、血压、心率、出入水量等体征及血糖、血钾、血气分析等生化指标，以便及时掌握病情变化，调整治疗措施。

（一）补液

糖尿病酮症酸中毒病人常有重度失水，可达体重 10%以上。严重失水时组织微循环灌注不良，胰岛素不能有效进入组织间液而发挥生物效应。按比例失水多于失钠，但输入低渗溶液可能因血浆渗透压下降过速，诱发脑水肿，所以通常使用等渗氯化钠液。如血钠浓度超过 155mmol/L，可输入 0.45%氯化钠液。如无心功能不全，开始时补液速度应较快，在 2 小时内输入 1000～2000ml，较快补充血容量，改善周围循环和肾功能。以后根据血压、心率、每小时尿量、末梢循环情况以及必要时根据中心静脉压，逐渐减慢补液速度，第 2 至第 6 小时约输入 1000～2000ml。第一天输液总量约 4000～5000ml，严重失水者可达 6000～8000ml。如治疗前已有低血压或休克，快速输液不能有效升高血压和增加尿量，应输入胶体溶液（血浆或全血）并采取其它抗休克措施。对年老或伴有心脏病、心功能不全的病人，应在中心静脉压监护下调节输液速度及补液量。因血糖原已显著增高，故开始治疗时不需用葡萄糖溶液。当血糖降至 13.9mmol/L（250mg/dl）左右时，开始输入 5%葡萄糖液加适量胰岛素和氯化钾，维持血糖在此水平至患者能开始进食，防止发生低血糖和低血钾，也可能对预防脑水肿有一定作用。

（二）胰岛素治疗

采用“小剂量”胰岛素治疗方案。基础研究表明每小时静脉滴注速效胰岛素 0.1 单位每千克体重，血清胰岛素浓度可恒定达到 718～861pmol/L（100～120μU/ml）。这一血清胰岛素水平已有抑制脂肪动员和分解及酮体生成的最大效应，相当强的降血糖效应，促进钾离子转运的作用则较弱。最常采用胰岛素持续静脉滴注，每小时每千克体重 0.1U；也可采用间歇静脉注射或间歇肌肉注射，剂量相同。首次负荷量静注胰岛素 20U。据国内、外大量临床经验总结，这种治疗方案的效果是可靠的，血糖稳定下降，每小时降低约 3.9～6.1mmol/L（70～110mg/dl）。如开始治疗两小时后血糖无肯定下降，提示病人对胰岛素敏感性低下，胰岛素剂量应加倍，并密切监测血糖改变。当血糖降至 13.9mmol/L（250mg/dl）时，改用 5%葡萄糖液加胰岛素（每 3～5g 葡萄糖加 1U 胰岛素）和适当钾继续静滴，使血糖维持在此水平一段时间。病人开始进食后改为皮下注射速效胰岛素。“小剂量”胰岛素治疗不仅可靠、有效、简便、安全，且较少发

生低血钾、脑水肿和后期低血糖等严重副作用，明显降低病死率。与传统“大剂量”胰岛素治疗相比较，总的治疗成功率并无明显差别。

（三）纠正电解质及酸碱平衡失调

酮症酸中毒病人体内总缺钾量通常达300～1000mmol，治疗前血钾水平不能真实反映体内缺钾程度，治疗后4～6小时血钾常明显下降，有时达严重程度。如治疗前血钾水平已低于正常，开始治疗时即应补钾，头2～4小时通过静脉输液每小时补钾约13～20mmol（约1.0～1.5g氯化钾），或用氯化钾和磷酸钾缓冲液各一半，以防止治疗过程中出现高血氯，并可加快红细胞2，3-DPG含量恢复。如治疗前血钾正常，每小时尿量在40ml以上，可在输液和胰岛素治疗的同时即开始补钾；若每小时尿量少于30ml，宜暂缓补钾，待尿量增加后才开始补钾。如治疗前血钾水平高于正常，应暂缓补钾。以后根据尿量和血钾水平，并在心电图监护下，决定或调整补钾量和速度。待病情恢复，病人神志清醒后还应继续口服钾盐数天。

补碱治疗以纠正代谢性酸中毒则不是每个病人所必需，而且问题比较复杂。严重酸中毒使外周血管扩张，降低心肌收缩力，降低胰岛素敏感性，并抑制中枢神经功能。但补充碳酸氢钠过多过快又可产生不利影响，如脑脊液pH反常降低（因二氧化碳弥散透过血脑屏障快于碳酸氢根），血pH骤升使血红蛋白氧亲和力上升，而红细胞2，3-DPG升高和GHb含量下降则较慢，因而加重组织缺氧，有诱发或加重脑水肿的危险，还有促进钾离子向细胞内转移和反跳性碱中毒等不利影响，故应慎重使用。如动脉血pH低于7.1～7.0，或血碳酸氢根低于5mmol/L（相当于CO_2结合力4.5～6.7mmol/L，即10～15容积%），给予碳酸氢钠50mmol（约5%$NaHCO_3$ 84ml），用注射用水稀释至等渗溶液（1.25%），开始快速静脉滴注，随后缓慢滴注，动脉血pH不宜超过7.2或碳酸氢根浓度的提高不宜超过15mmol/L。如血pH大于7.1或碳酸氢根浓度大于10mmol/L（相当于CO_2结合力11.2～13.5mmol/L或25～30容积%），可暂不予补碱。在纠正代谢紊乱过程中，代谢性酸中毒往往也将得到改善和纠正。

（四）处理诱发病和并发症

对诱发病及在治疗过程中出现的并发症均须及时处理。①休克。如休克严重且不易纠正，应考虑是否合并感染性休克或急性心肌梗死等，针对病情紧急处理。②感染。常为本症的诱因，亦可继发于本症，呼吸道和尿路感染较常见，应积极治疗。③肾功能衰竭。急性肾功能衰竭可由本症引起的休克和失水所致，亦可因原已有肾脏病基础。须及时对症处理。④脑水肿。是本症最严重的并发症。可能与输注碳酸氢钠过早过多、输液量过多、血糖下降过快等因素有关，尚未能肯定。常于血糖已降低、酸中毒已改善时，昏迷反而加重，并出现颅内压增高的征象。应及早采用脱水剂如甘露醇、速尿，静注地塞米松等治疗。这一合并症病死率甚高，应着重预防和早期发现与治疗。⑤心力衰竭、心律失常。年老或合并冠心病急性心肌梗死，输液过多也可导致心力衰竭和肺水肿，应着重预防，根据中心静脉压、血压、心率、尿量等临床情况调整补液量和速度，可用洋地黄类药物、利尿剂治疗。血钾过低、过高均可引起严重心律失常，宜在心电图监护下严密预防，及时纠正。⑥急性胃扩张。如来诊时已有急性胃扩张，可用5%碳酸氢钠液洗胃，清除胃残渣，不留置液体和胃管，预防吸入性肺炎，并可减轻病情和改善休克。⑦鼻脑毛霉菌病。虽罕见，但十分严重。

总之，在治疗糖尿病酮症酸中毒的全过程，应强调对病情的密切监护和细致观察，定时登记病情记录表，这样才有可能早期发现病情变化，及时调整治疗措施。

第三节 糖尿病高渗性昏迷

糖尿病高渗性昏迷（diabetic hyperosmolar coma）是糖尿病急性代谢紊乱的另一临床类型。多见于老年患者，也有儿童患者报道，好发年龄为50～70岁，男女患病率大致相同。约2/3病人于发病前无糖尿病史或未曾诊断糖尿病。

常见的诱因有：感染、急性胃肠炎、胰腺炎、脑血管意外、严重肾脏疾患、血液或腹膜透析治疗，以及某些药物如糖皮质激素、免疫抑制剂、噻嗪类利尿药等。有时在病程早期因误诊而输入葡萄糖液、使用激素治疗、或口服大量桔子糖水，诱发或促使病情发展恶化。

上述诱因促使糖尿病代谢紊乱加重，血糖升高伴渗透性利尿。与糖尿病酮症酸中毒不同的是，胰岛素缺乏与胰升糖素等反调节激素增高较轻，脂肪分解和酮体生成无明显加速，因无酸中毒的临床表现，病人来诊常较迟，因而失水往往比酮症酸中毒更严重。渗透性利尿使失水多于溶质丢失，低血容量又引起继发性醛固酮分泌增加，进一步减少排

钠，使血钠升高。因无大量酮酸盐从尿排出，钾离子丢失少于酮症酸中毒，而氯离子丢失增多。以上病理生理改变导致高血糖、高血钠、高血浆渗透压以及低血容量和细胞内脱水，部分病人血钠正常甚至偏低，不出现或仅有轻度酮症。因脑细胞脱水及老年患者大脑供血不足等因素，临床上常突出表明神经精神症状。

起病时患者先有多饮、多尿、可有发热，多食常不明显，甚至食欲减退、恶心、呕吐，失水逐渐加重。随后出现神经精神症状，表现为嗜睡、幻觉、定向障碍、偏盲、上肢拍击样粗震颤、癫痫样抽搐（多为局限性发作）等，最后陷入昏迷。来诊时常已有显著失水甚至休克。实验室检查的特征为高血糖和高血浆渗透压，多数伴有高血钠和氮质血症，不伴有或有轻度酮血症。血糖常至33.3mmol/L（600mg/dl）以上，一般为33.3～66.6mmol/L（600～1200mg/dl）；血钠可达155mmol/L；血浆渗透压显著增高达330～460mOsm/L，一般在350mOsm/L以上。血浆渗透压可直接测定或按公式计算，有效血浆渗透压＝2（血钾＋血钠mmol/L）＋血糖（mmol/L）。

糖尿病高渗性昏迷病情危重，病死率可达40%，故应特别强调早期诊断和治疗。基本治疗措施包括补液、纠正电解质平衡失常、胰岛素及治疗基础疾病和诱发疾病。因患者严重失水，可超过体重的12%，应积极补液。对于使用等渗或低渗溶液仍有不同意见，争议的焦点是如何有利于在治疗过程中防止脑水肿，关于补液量不宜过多和血浆渗透压降低不宜过快的观点基本一致。因低渗溶液（0.45%氯化钠）可致血浆渗透压下降较快，可能诱发脑水肿，并有可能出现溶血反应，故主张使用等渗氯化钠溶液。因多数患者在治疗前已有高血钠，故也有主张先使用低渗溶液。还有主张先输注等渗氯化钠液1000～2000ml后，根据血浆渗透压和血钠水平再决定使用等渗或低渗溶液。如治疗前已出现休克，宜首先输注生理盐水和胶体溶液，尽快纠正休克。如未有休克或休克已纠正，同时血浆渗透压超过350mOsm/L，或血糖、血钠分别在33.3mmol/L（600mg/dl）和155mmol/L以上，宜输注低渗溶液，如0.45%盐水，在中心静脉压监护下调整输液速度。应用小剂量胰岛素治疗方案，每小时每千克体重0.1U胰岛素，通常少于治疗糖尿病酮症酸中毒的胰岛素用量。应注意高血糖是维护患者血容量的重要因素，如血糖迅速降低而液体补充不足，将导致血容量和血压进一步下降，反而促使病情恶化。当血浆渗透压下降至330mOsm/L时，应停止输入低渗溶液，改用等渗溶液。当血糖下降至16.7mmol/L（300mg/dl）时，可开始输入5%葡萄糖液加入适当胰岛素和钾盐，维持血糖和血浆渗透压水平，不再快速下降，可能有利于细胞内、外液渗透压平衡的建立。应密切观察从细胞内脱水转为脑水肿的可能，其发生机制尚未完全阐明，可能与长时间组织缺氧和细胞内、外液渗透压下降速率不平衡等因素有关。当血浆渗透压迅速下降时，水向细胞内转移，导致脑水肿。在此过程中，患者可一直处于昏迷状态，或稍有好转后又陷入昏迷。应及时停止输入低渗溶液，采用脱水治疗和静注地塞米松。应积极治疗诱发病和各种并发症，如感染、心力衰竭、心律失常、肾功能衰竭等。应加强护理，密切观察病情变化，保持呼吸道通畅，预防尿路和肺部感染等。

（严 棠）

参考文献

1. 上海市糖尿病研究协作组．上海地区十万人口中糖尿病调查报告．中华医学杂志，1980，60（6）：323～329

2. 中华医学会糖尿病学会．全国糖尿病流行病学调查方案．中国糖尿病杂志，1993，1（1）：57～60

3. 全国糖尿病研究协作组调查研究组．全国14省市30万人口中糖尿病调查报告．中华内科杂志，1981，20（11）：678～683

4. 项坤三，吴松华，徐瑾，等．中国人非胰岛素依赖型糖尿病发病机制的分子遗传学研究．中华内分泌代谢杂志，1993，9（2）：69～73

5. 颜纯．人组织相容性抗原与胰岛素依赖性糖尿病遗传易感性研究的进展．中国糖尿病杂志，1994，2：53～57

6. Bell GI. Lilly Lecture 1990: Molecular defects in diabetes mellitus. Diabetes, 1991, 40:413～422

7. Cox NJ, Xiang KS, Fajans S, et al. Mapping diabetessusceptibility genes-Lessons learned from search for DNA marker for maturity-onset diabetes of the young. Diabetes, 1992, 41:401～407

8. Foulis AK. The pathogenesis of beta cell destruction in type 1 (insulin-dependent) diabetes. J Path, 1987, 152:141～148

9. Hare JW and White P. Gestational diabetes and the White classification. Diabetes Care, 1980, 3:394～395

10. Mogensen CE. Natural history of renal functional abnormalities in human diabetes mellitus: from normoalbuminuria to incipient and overt nephropathy. In: Brenner BM, Stein JH. The Kidney in Diabetes Mellitus. New

York: Livingstone, 1989, 19~49

11. Molvig J. A model of pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. Danish Medical Bulletin, 1992, 39 (6) :509~540
12. Muir A, Shatz DA, Maclaren NK. The pathogenesis, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am, 1992, 21 (2) :199~219
13. Remuzzi G, Ruggenenti P, Mauer SM, Pancreas and kidney/pancreas transplants: experimental medicine or real improvement? Lancet, 1994, 343 (8888) :27~31
14. Shoelson S, Haneda M, Blix P, et al. Three mutant insulins in man. Nature, 1983, 302:540~543
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitas. N Engl J Med, 1993, 329:977~986
16. WHO Study Group. Diabetes mellitus. World Health Organization Technical Report Series 727, Geneva, 1985

第四节 低血糖症

维持血糖在一个较小的范围是人体健康所必需的。低血糖不是独立的疾病，而是多种病因引起的血葡萄糖（简称血糖）浓度过低综合征。一般以血浆葡萄糖浓度低于2.5mmol/L（45mg/dl）作为低血糖症的标准。临床上以交感神经兴奋及高级神经功能失常为主要症状，但有的患者可耐受很低的血糖而无症状。

【正常血糖调节】

正常人血浆葡萄糖在空腹和餐后波动在3.3~8.9mmol/L（60~160mg/dl）这一狭窄的范围内，虽受进食，运动，饥饿，精神刺激等多种因素的影响，但血糖很少超出上述范围。维持此种血糖内环境稳定性是由于复杂的神经、体液及细胞之间相互调节，相互作用的结果。在正常的糖代谢过程中，血糖的来源与去路这两方面处于动态平衡状态，血糖主要来源于食物中碳水化合物经消化吸收后的葡萄糖。在不进食情况下（饭后3~4小时）血糖主要来源于肝糖原的分解及糖的异生作用，除一小部分（<10%）来自肾脏外，几乎全部由肝脏提供。糖原分解维持血糖时间仅8~10小时，随着禁食时间的延长，肝脏经糖异生提供的葡萄糖，在糖生成中所占的比例越来越高，禁食72小时后，葡萄糖几乎全部来自糖异生，禁食5~6周后，肾脏糖异生增多，可占50%左右。血糖的去路除在组织器官（脑，肌肉，脂肪，肝脏等）中氧化分解以供应能量外，在肝脏、肌肉、肾等组织中合成糖原而储存，还可转变为脂肪及其他糖类物质。由于肝糖原是空腹状态下血糖的主要直接来源，因此肝脏是体内调节血糖最主要的器官，但肌肉等外周组织对血糖摄取和利用的速度也对血糖浓度有一定的影响，而神经和激素通过改变组织内糖代谢来调节血糖的浓度。其中降低血糖的激素有胰岛素；升高血糖的激素有肾上腺素、胰升糖素、肾上腺皮质激素和生长激素等。这两类激素的作用相互对立，相互制约。饱餐后经消化吸收，血糖于半小时后上升，至2小时左右达高峰，于是通过高级神经，边缘系统，下丘脑腹外侧核刺激迷走神经并抑制下丘脑腹内侧核与交感神经，使胰岛素分泌释放增多；同时通过食物刺激胃肠迷走神经而兴奋胰岛β细胞释放胰岛素；刺激胃肠激素包括胃泌素、胰泌素、胃抑肽（GIP）、胰高血糖素、舒血管肠肽（VIP）等刺激B细胞释放胰岛素，但最重要的是葡萄糖直接刺激B细胞释放胰岛素，在血糖升高时还直接与间接抑制胰岛A细胞分泌胰高血糖素，抑制肾上腺素等拮抗胰岛素的激素分泌。通过上述各种调节，血糖在餐后约3小时恢复正常。当饥饿或血糖浓度偏低时，可通过高级神经，边缘系统，下丘脑腹内侧核刺激交感神经并抑制下丘脑腹外侧核与迷走神经，使儿茶酚胺分泌增多，胰岛素减少，同时低血糖刺激A细胞释放胰升糖素，肾上腺皮质释放皮质醇，于是通过肝糖原分解及肝糖异生作用而使血糖维持正常。人体血糖浓度保持相对恒定，重要的生理意义是因为中枢神经系统、红细胞等组织几乎仅靠葡萄糖维持正常的生理活动。如果血糖调节失常，胰岛素分泌过多，拮抗胰岛素的激素过少等，均可发生低血糖与低血糖症。

【病理生理】

低血糖对机体的影响以神经系统为主，尤其是脑部及交感神经。由于神经细胞和其他组织细胞不一样，它本身没有糖原贮备，又不能象其他组织那样利用循环中的游离脂肪酸作为能量来源，脑细胞所需要的能量，几乎完全直接来自血糖。虽然脑组织在缺糖时尚能利用酮体，但酮体形成需要一定的时间，因此利用酮体不是抵御急性低血糖的有效保护措施。低血糖时，中枢神经每小时仍需要葡萄糖6g左右，当葡萄糖持续得不到补充，肝糖原全部耗尽时，就出现低血糖神经症状，症状的严重程度

取决于下列几种情况：①血糖下降的程度；②低血糖持续的时间；③机体对低血糖的反应性。大多数健康人的血浆葡萄糖<2.5mmol/L（45mg/dl）时，出现交感神经及副交感神经兴奋的低血糖表现。如血糖下降速度快，2小时内血浆葡萄糖从20mmol/L（360mg/dl）降至6.7～7.2mmol/L（120～130mg/dl）、虽然此时血糖水平在正常范围，但也可出现低血糖表现。

低血糖初期表现为大脑皮层受抑制，继而皮层下中枢包括基底节，下丘脑及自主神经中枢相继累及，终于中枢及延脑活动受影响。其程序与脑部发育进化过程有关，细胞愈进化对缺氧愈敏感，当补充葡萄糖后则按上述次序逆转而恢复。当大脑皮层受抑制时可发生意识朦胧，定向力与识别力渐丧失，嗜睡，多汗，肌张力低下，震颤，精神失常等；当皮层下受抑制时出现骚动不安，痛觉过敏，兼有阵挛性及舞蹈样动作或幼稚动作（吮吸，紧抓，鬼脸等）等，瞳孔散大，甚而强直性惊厥，锥体束征阳性；当中脑累及时有阵挛性及张力性痉挛，扭转痉挛，阵发性惊厥，眼轴歪斜，巴彬斯征阳性；当延脑波及时已入严重昏迷阶段，有去大脑性强直，各种反射消失，瞳孔缩小，肌张力降低，呼吸减弱，血压下降，如历时较久，常不易逆转。

【病理解剖】

脑部氧化与糖供应有密切关系，但脑组织缺氧所能忍受的时间更短，因为缺糖时尚能利用来自其他营养物质的能量（如酮体，氨基酸），故短暂性血糖过低未必发生病理解剖改变。但反复发作且历时较久时，则易发生神经系统病理解剖学上的改变。早期脑组织充血，多发性出血性瘀点，后期脑细胞水肿及缺血性点状坏死，尤以大脑皮层，底节，海马等最明显，晚期神经细胞坏死而消失，脑组织软化，尤多见于胰岛β细胞瘤患者，其病理将随不同病因而异。

【病因分类和发病机制】

低血糖症病因复杂，分类方法也较多。根据临床症状可分为有症状的低血糖症及无症状的低血糖症。前者按发病机制及低血糖发生时间，尤其是与进食关系等可分为二大类。如发生在空腹期者称空腹低血糖症，发生在餐后者称餐后低血糖症，由于餐后释放胰岛素过多，故又称反应性低血糖症。空腹低血糖症是一较为严重的疾病，其病因主要是不适当的空腹高胰岛素血症，包括胰岛β细胞瘤及医源性胰岛素或磺脲类降血糖药的副作用。餐后低血糖症多见于功能性疾患，如自发性功能性低血糖症，由于某些刺激使迷走神经兴奋或胃肠激素及营养底物等刺激胰岛β细胞，分泌胰岛素过多所致，但也见于器质性疾病，如垂体及肾上腺皮质功能减退等。各种病理引起的低血糖症又称器质性低血糖症，病理不明显的或仅因调节血糖失常所致者称功能性低血糖症。但这些分类都属相对性的，如B细胞瘤可属空腹低血糖类，也可属餐后低血糖类。分类的目的是为了说明发病机制以及便于临床鉴别诊断而已（表17-2-9）。

表17-2-9 成人低血糖分类

1. 空腹低血糖症
   (1) 胰岛β细胞瘤（包括良性，恶性和增生）
   (2) 拮抗胰岛素的激素分泌过少（垂体前叶功能减退，肾上腺皮质功能减退，儿茶酚胺缺乏，胰升糖素不足等
   (3) 获得性肝病（肝糖输出减少）
      (1) 肝淤血 (2) 重症肝炎 (3) 肝硬化
      (4) 尿毒症 (5) 低温
   (4) 胰（岛）外恶性肿瘤
   (5) 胰岛素或胰岛素受体自身抗体的免疫性疾病
   (6) 降糖药：磺脲类等
   (7) 其他药物：disopyramide，pentamidine，普萘洛尔，水杨酸等
   (8) 底物缺陷：严重营养不良等
2. 餐后（反应性）低血糖症
   (1) 功能性低血糖症
   (2) 早期糖尿病性反应性低血糖症
   (3) 胃大部切除术后低血糖症，滋养性低血糖症
   (4) 酒精性低血糖症（大量饮酒不进食为空腹低血糖症）
   (5) 遗传性果糖不耐受症
   (6) 特发性低血糖症
3. 无症状的低血糖症
   (1) 妊娠空腹低血糖症
   (2) 糖尿病患者夜间低血糖症

一、胰岛β细胞瘤

胰岛β细胞瘤又称胰岛素瘤，Graham于1927年首先描述。临床上以反复发作的空腹期低血糖症为特征。病理上大都属良性腺瘤（约占84%），且以单个腺瘤占大多数（约83%），多个腺瘤占13%，约有4%见于Ⅰ型多发性内分泌腺瘤，少数为胰岛β细胞增生及癌（恶性肿瘤约占10%）。本病多见于40～50岁，男女相仿。

【病理】

几乎所有胰岛素瘤位于胰腺实质内，异位瘤往往靠近胰腺，但很罕见。据国外Stefanini等报告及综述世界文献中951例资料，此组肿瘤均匀分布于胰头、体及尾部。国内所见，大致与国外相似。肿

瘤直径从0.5cm至>5cm，其中87%为0.5～5cm，国内报道最小肿瘤仅0.2cm，大多患者（约65%）肿瘤直径小于1.5cm，肿瘤大多呈灰白色或紫红色，边界清楚但大多无包膜，质较正常胰组织为软，表面不平，血供丰富，瘤体小，位置隐蔽，手术时难以发现，尤其是胰头和钩突部的肿瘤。如肿瘤大并有钙化则提示恶性可能，恶性肿瘤发现时多已淋巴结转移，肝转移最多见，其次为肺和骨转移。肿瘤组织切面上呈结缔组织多寡不一，内分泌细胞组织中有小管样组织，有时呈淀粉样变，瘤细胞中含小圆胶体，与其他分泌肽类的瘤细胞不易区别。近年来发现，在胰岛β细胞瘤中，除了胰岛素外，还含有胰升糖素，胃泌素，胰多肽，生长抑素等多种肽类物质。电镜下瘤细胞大致可分为四类：典型β细胞中含典型β颗粒，分泌胰岛素最多，约占瘤细胞的半数；其次为部分典型β细胞，部分不典型β细胞，其中含A，D细胞颗粒，分泌胰岛素较少；第三类为不典型细胞，分泌胰岛素更少，但胰岛素原较多；第四类几乎无颗粒，系癌肿样细胞，但亚微结构示高功能活动，其分泌物可能主要为胰岛素原或其类似物（但有报道用荧光抗体法并未证明这一点）。总之，肿瘤细胞的形态和分泌功能与分化程度有关，分化愈成熟者分泌胰岛素愈多，愈不成熟者愈少，且同时有其他分泌可能。镜下癌细胞排列呈索状或腺样，较小，胞浆透明而核染色较深，呈方形或多角形，细胞形态不一，核分裂常见，且有软组织浸润。胰岛β细胞增生有弥漫性及结节状两种，有时伴微小腺瘤。多发性内分泌腺瘤者有甲状旁腺、垂体、肾上腺、甲状腺腺瘤的各种组合，尤以前三者为多见。

【临床表现】

本病患者血糖下降的速度很缓慢，故起病较缓，主要为反复发作性低血糖症，大多见于清晨早餐前，少数也可见于午饭、晚饭前。饥饿、劳累、精神刺激、饮酒、月经来潮、发热等可诱发低血糖症，由轻渐重，由偶发至频发，从一年仅一二次发作渐渐增加至一日数次发作。发作时间长短不一，最短暂者仅3～5分钟，历时长久者可连续数日。低血糖症的典型表现为Whipple三联症：①有低血糖的症状和体征；②血浆葡萄糖<2.5mmol/L（45mg/dl）；③服糖后症状很快减轻或消失。本病患者发作时血糖低于正常，但临床表现与血糖浓度未必成正比。初发者血糖未降至3.3mmol/L（60mg/dl）以下即出现低血糖症，久病者血糖降至1.1mmol/L（20mg/dl）仍无临床症状。一般认为，临床表现与血糖下降的速度、程度、时间等有关，与病人的年龄及机体反应性关系较密切。如血糖下降缓慢，患者对低血糖敏感性差，虽血糖已在2.5mmol/L以下，病人可以无交感神经兴奋症状，而逐渐出现精神错乱，行为异常，嗜睡，昏睡以至昏迷。本病的临床症状可归纳为①交感神经兴奋和肾上腺素增多；②意识障碍；③精神异常；④颞叶癫痫四个类型。早期轻症大多以自主神经尤其是交感神经兴奋为主；有心悸、软弱无力、饥饿感、出汗、震颤、面色苍白及恶心、呕吐等表现；较重者常呈中枢神经缺糖症群，有意识朦胧、昏睡、昏迷、抽搐、精神失常、木僵、肢体瘫痪、锥体束征阳性等。其中以意识障碍最多（占95%以上）；其次为抽搐及精神异常。因而本病易误诊为神经及精神疾患。患者为了预防发病常多食，以致多数患者偏胖，久病多发后常影响智力及记忆力，定向力等。癌肿病人低血糖症更严重，常伴以肝肿大、消瘦、腹块、腹痛、腹泻等。多发性内分泌腺瘤（Ⅰ型）患者伴有甲状旁腺功能亢进症、垂体瘤，亦可伴有肾上腺皮质腺瘤或增生，甲状腺腺瘤等。有的病例伴胰岛非β细胞瘤，如胃泌素瘤等。此外，此组病人有的有糖尿病家族史，有的患者可伴有糖尿病。

【诊断和鉴别诊断】

本病由于神经精神症状明显，常被误诊为精神病、癫痫、脑血管意外、脑瘤等。因此，诊断低血糖的关键在于对此情况提高警惕。本病患者在低血糖时，如胰岛素的分泌不减少，血浆葡萄糖在2.5mmol/L（45mg/dl）以下，而血浆胰岛素水平>10μU/ml者应考虑胰岛素瘤，但须与其他引起高胰岛素血症的因素加以鉴别。为了明确病因须深入检查，特别是鉴别β细胞瘤（或增生）与功能性原因不明性低血糖症，临床上有时有困难。胰外肿瘤有时也不易鉴别，肝源性者大多有肝病及肝功能损害等佐证，内分泌源者有相应特殊症群可助分析。鉴别诊断除详细分析病情外，须作下列检查作为诊断依据。

（一）空腹及发作时血糖

本病患者空腹及发作时血糖80～90%在低血糖标准范围内（<2.5mmol/L），但尚有少数可在3.3mmol/L（60mg/dl）以上，因此有时必须连续测定5日以上的空腹血糖（或延长饥饿时间4小时），方能肯定有否空腹期低血糖症存在。如多次血糖在2.5mmol/L（45mg/dl）以下，则对本病诊断意义较大。

（二）口服葡萄糖耐量试验（OGTT）

本病患者约有半数服糖后呈典型低平曲线。服糖后一小时呈早期低血糖症者约11.1%（上海华山医院34例患者的分析资料），但不少患者曲线属正常型或耐量减退型。患者之糖耐量曲线的多形性可能与下列因素有关：①肿瘤分泌胰岛素的量；②分泌胰岛素呈持续性还是间歇性；③肿瘤组织分泌胰岛素的自主程度；④瘤外正常胰岛β细胞功能是否受到抑制。因此，在作口服糖耐量试验同时应测定血浆胰岛素，并延长至服糖后4小时。尽管OGTT对于本病之诊断价值并不很大，但对于低血糖症的鉴别诊断具有一定的意义（表17-2-10，图17-2-4）。有些正常人在进行OGTT时，血浆胰岛素水平正常，但也可出现低平曲线。

表17-2-10　各种血糖过低症糖耐量试验曲线特点

血糖过低症	空腹血糖	高峰	曲线下降情况
功能性血糖过低症	正常	正常	服糖后2～3小时左右有低血糖反应
滋养性血糖过低症	正常	较高	服糖后2小时左右有低血糖反应
胰岛β细胞瘤	颇低	颇低	服糖后2小时仍颇低
肝源性血糖过低症	较低或颇低	高	服糖后2小时仍较高
糖尿病轻型或早期	高	高	服糖后2小时仍高，至3～5小时可出现低血糖反应

（三）血浆胰岛素及胰岛素原测定

正常空腹静脉血浆胰岛素浓度为5～15μU/ml（上海华山医院放免法），文献报告一般在5～20μU/ml，很少超过30μU/ml。患者胰岛素分泌呈自主性，血浆浓度常高于正常。但高胰岛素血症亦见于肥胖症，妊娠后期等情况而无低血糖症者，故认为计算胰岛素释放指数对本病诊断价值较高。血浆胰岛素（IRI，空腹）与同时测定的血糖（G）之比值IRI/G（mg/dl）称胰岛素释放指数。Fazans认为正常人此比值<0.3，如>0.3为异常。肥胖者，如血糖<3.3mmol/L（60mg/dl），比值>0.3亦为异常。Foster及Rubenstein认为正常人大多<0.4，胰岛素瘤者>0.4，且常在1.0以上。此外，还可计算修正指数＝血浆胰岛素×100/血浆葡萄糖－30mg/dl。如<50μU/mg为正常，>85μU/mg提示本病。功能性低血糖症多为正常。正常人胰岛素原占IRI的15%以下，本病患者血中IRI有25%～100%为胰岛素原或其裂解产物之一。

（四）C肽测定

正常人空腹血清C肽为1.0±0.23ng/ml，24小时尿C肽为36±4.0μg，本病患者高于正常。

（五）刺激试验

1．葡萄糖刺激胰岛素释放试验（行4小时OGTT同时测定胰岛素）如胰岛素高峰超过150μU/ml为阳性。

2．D860刺激试验　空腹口服2g D860（与2g $NaHCO_3$同服）后每半至1小时测定血糖及胰岛素，下列结果均为阳性：①血糖最低值为基值的35%以下（即下降>65%）；②绝对值<1.66mmol/L；③低血糖持续180分钟；④血浆胰岛素峰值>120μU/ml。本试验亦可作D8601g静

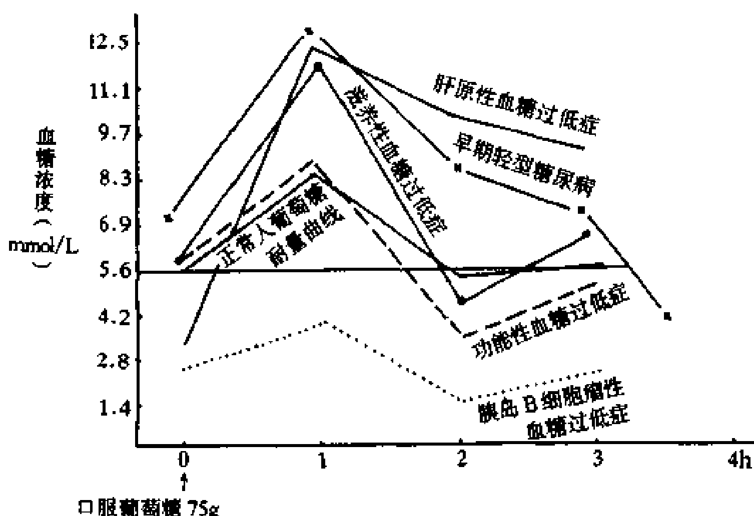


图17-2-4　各种自发性低血糖症的口服葡萄糖耐量试验曲线

脉法，将D860 1g溶于20ml蒸馏水中，于2分钟内静注完毕，每5分钟取血一次，共三次。阳性结果同上。此试验只有60%的病人呈现阳性反应，且有假阳性(肝病或肥胖症)，目前临床已少用。

3. 胰升糖素试验　静脉注射1mg胰升糖素，然后每5分钟采血一次，共3次。若有一次血浆胰岛素水平>135μU/ml，应考虑本病的诊断。但阳性率仅50%，亦有假阳性者，如有过高反应时，约在注射后60分钟可出现严重低血糖反应。各种刺激试验用以探查β细胞是否有过强反应，有助于本病的诊断。但有的患者可无过强反应，而且此试验有时可引起严重而持久的低血糖反应，有一定危险性，因此，本试验仅限于经饥饿试验未能确诊者。如在试验过程中有神经缺糖症状出现，应立即终止试验。

（六）饥饿试验（禁食试验）

胰岛β细胞瘤患者禁食12～18小时后约有2/3病例血糖降至3.3mmol/L以下（静脉血浆葡萄糖），24～36小时后绝大部分患者发生低血糖症，如血糖<2.2mmol/L（40mg/dl），伴典型症群者应终止试验。如禁食72小时而不发生低血糖症者可除外本病诊断。此为本病定性诊断中采用较多的试验。

（七）肿瘤的定性检查

经上述各种检查已证实有胰岛素分泌过多者，应进一步作定位诊断。可采用B型超声波，电子计算机断层摄影（CT）及选择性动脉造影等以助诊断。腹腔动脉及肠系膜上动脉，脾动脉造影分别定位胰头、胰体及胰尾部位的肿瘤。由于多数患者肿瘤体积很小，故B型超声及CT扫描阴性者不能除外本病。选择性腹腔动脉造影对细小肿瘤的定位有一定的价值。如有癌肿者还须作肝扫描，如有多发性内分泌肿瘤者，则须查血钙、磷、尿钙、尿磷及骨片，以便诊断有否合并甲状旁腺功能亢进症，必要时行蝶鞍摄片及垂体、肾上腺功能试验等以助诊断。

【治疗】

对本病患者的治疗，手术切除肿瘤是最理想的治疗方法。手术成功的关键是找到肿瘤，有时肿瘤位置隐蔽（文献报道隐匿性瘤多见于胰头及钩突部位）或肿瘤太小不能发现或肿瘤为多发性未能全部发现时，手术可失败。故对于难以定位或肿瘤未搜及者可考虑胰次全切除术，即切除2/3胰腺（胰尾及胰体），但成功率只有25%。反跳性高血糖是手术成功（已切除肿瘤）的佐证。术中局部探查淋巴结对确定肿瘤性质非常重要。对于少数尚无肝转移的恶性胰岛素瘤患者，手术切除受累淋巴结可望治愈。术前可试用氯苯甲噻二嗪（diazoxide）每日300～600mg，分3次口服，以抑制胰岛素分泌，其副作用为钠水潴留（可同时加用双氢克尿塞），胃刺激症状及轻度多毛症。在手术日亦应使用此药，以减少低血糖发生的危险性。其他抑制胰岛素分泌的药物，如苯妥因钠及钙通道阻滞剂等亦可试用。长效生长抑素衍生物octreotideacetate（人工合成的生长抑素或称SMS201-995）是一种具有前景的药物，但国内尚未采用。链脲霉素是治疗胰岛β细胞癌的首选药物，每周静脉滴注0.6～1.0g/体表m^2，总剂量为8～10g，约两周可初见效果。最大疗效见于5周后，但此药毒性很大，治程中几乎每例皆有恶心、呕吐、厌食、腹泻及腹痛等胃肠道反应，2/3患者可有转氨酶增高，蛋白尿，肌酐清除率降低，尿素氮增高等，故此药仅作为术后的辅助化疗，对良性胰岛β细胞腺瘤无明显治疗作用。如链脲霉素无效或有严重反应不能坚持使用时，还可用L-天门冬酰胺酶（L-asparaginase）治疗。手术疗效的可靠佐证是血糖上升。此外，发作时应予口服糖水或静注葡萄糖，最好予淀粉类食品维持，不然可再次发生更严重的低血糖症。

本病胰岛素瘤被切除后疗效良好，但长期低血糖症引起的脑细胞损害则不易完全恢复。恶性肿瘤预后较差。

二、肝源性低血糖症

肝脏为人体糖的储存、转运和调节的主要器官，在稳定血糖浓度方面起到“糖库”的作用。在饱餐或饥饿时，它能迅速地合成或分解肝糖原及调节糖异生的速度，从而使血糖维持正常水平。肝脏稳定血糖的作用有赖于：①肝糖原储备充足；②葡萄糖的来源和糖异生的底物供应充足；③糖原合成、分解及糖异生的有关酶系功能正常。由于各种原因引起肝糖输出减少，就可出现低血糖症。

【病因和发病机制】

肝源性低血糖的机制尚未十分明了，可能有以下几个方面：

（一）肝组织广泛破坏

由于肝脏的巨大储备功能，除非有80%以上破坏时才出现肝功能衰竭和糖代谢调节失常。因此在获得性肝病中，不论由于感染、中毒、免疫反应、肿瘤浸润、纤维硬化、慢性充血、营养不良等多种因素引起者，大多在该病晚期肝细胞严重破坏

表 17-2-11 功能性、器质性及肝源性低血糖症的鉴别（Conn）

低血糖类型	空腹血糖浓度		葡萄糖耐量试验	临床表现及病程	肝功
	标准膳食	限糖饮食或饥饿24小时			
功能性胰岛素分泌过多病（即功能性低血糖症）	正常	正常	①空腹血糖正常 ②口服葡萄糖后2～4小时血糖急剧下降，有剩激性血糖过低症	在情绪激动时易发作，休息后消失。发作轻，少有恶化，早餐前不发作，典型发作时间为餐后2～4小时，延迟进食或禁食一餐不发作	正常
器质性胰岛素分泌过多症（即胰岛细胞瘤）	低于正常（<2.8mmol/L）	低于正常（常<2.2mmol/L甚至<1.7mmol/L）	①空腹血糖低于正常 ②曲线低平 ③口服葡萄糖后2～5小时血糖急剧降到极低水平	发作程度及频率逐渐加重，早餐前，上午2～8时常有发作，饭后2～8时亦可发作，延迟进食、禁食一餐、运动都可诱发	正常
肝源性低血糖症	低于正常（常<2.8mmol/L）	低于正常（常<2.2mmol/L甚至<1.7mmol/L）	①空腹血糖低于正常 ②曲线呈高平波峰 ③口服葡萄糖后4～7小时渐降至过低水平	发作程度及频率常进行性加重，上午2～8时，早餐前最易发作，白天发作较少，延迟进食、禁食一餐，常可诱发	严重改变

时，由于肝糖原的储备严重不足，或糖异生能力减弱，以致在空腹时发生低血糖症。

（二）有关糖原代谢的酶系功能失常或不足

如糖原累积病中第Ⅰ、Ⅲ、Ⅵ、Ⅸ型，遗传性果糖不耐受症，半乳糖血症（详见后文），以及由于葡萄糖-6-磷酸酶缺乏或磷酸烯醇式丙酮酸盐羧激酶和丙酮酸盐羧化酶缺乏引起的肝糖异生缺陷，均可导致低血糖症。酮症性低血糖是过去文献报告儿童低血糖中最常见的。此症病因未明，典型症状出现于2～5岁，多数于8～9岁以前自然缓解。有研究发现患者糖原合成和分解酶系活性正常，糖异生途径无损，血浆胰岛素浓度低，而游离脂肪酸和酮体浓度增高。有人认为酮症性低血糖可能是机体对饥饿的正常耐受力降低的表现，主张称之为儿童期饥饿性功能性低血糖。一般在热量供应不足或在感染等应激状态时才出现症状。

（三）葡萄糖消耗过多

有报道认为肝癌组织比正常肝组织需要较多的葡萄糖，可能与肝癌组织的糖原酵解增加，消耗过多和肝糖原储备不足有关，从丙酮酸异生的糖原也减少，往往发生低血糖。

【临床表现】

由于病因不同，肝脏损害程度的差别，肝源性低血糖症起病有急有慢，病程长短不一。发作的共同特点为：①多见于空腹时；②饥饿，运动，应激或限制碳水化合摄入可诱发本症；③神经精神症状较肾上腺素增多的症状为明显；④随着肝脏疾患的进展本症发作程度及频率可增加；⑤肝病好转低血糖症可减轻或消失；⑥有肝病的症状和体征。

【诊断和鉴别诊断】

根据上述特点，肝源性低血糖症之诊断并不困难。但有时低血糖与肝功能试验结果及活检组织学所见并不相关。本症须与功能性，器质性胰岛素分泌过多所致的低血糖症作鉴别（表 17-2-11）。

【治疗和预后】

肝源性低血糖症与肝病经过相平行，肝病改善可伴随低血糖的好转，故预后决定于肝病的性质。保肝治疗十分重要，应给病人用高碳水化合物饮食，最好在睡前或半夜加餐以免发生清晨低血糖。

三、胰（岛）外肿瘤性低血糖症

除胰岛β细胞外还有不少胰外肿瘤可引起低血糖症，于30年代就有本症的报道，目前文献已有180多例的报道。能引起低血糖的胰外肿瘤的细胞组成及发生部位是多种多样的，从肿瘤起源组织及临床而论，大致可分为两类：

（一）间质组织肿瘤（mesenchymal tumours）

胸、腹部巨大的发源于间质细胞的肿瘤引起的低血糖症占半数（42%），来源于中胚层，这些肿瘤可在腹膜后，腹腔内或胸腔内，体积很大，重量可达800～1000g。这些肿瘤包括纤维肉瘤，横纹肌肉瘤，平滑肌肉瘤，梭状细胞肉瘤，神经纤维肉瘤，神经纤维瘤，间皮细胞瘤等，这些肿瘤恶性程度较低，生长慢，大小差异较大。早期症状常不是由于肿瘤而是由于低血糖引起的大脑功能迟钝。常于饥饿时发生低血糖症，有时于餐后2～3小时发作。大多见于老年人，无性别差异。约有10%患者伴内分泌疾患，如甲状腺肿大，甲状腺功能亢进症，肢端肥大症，男性乳房发育等。此组肿瘤伴低血糖症时血浆胰岛素水平一般降低。

（二）上皮组织肿瘤（epithelial tumours）

不少癌肿可发生低血糖症，特别是晚期。如肝细胞癌（约占 22%），肾上腺皮质癌（9%），胰及胆管肿瘤（10%），其他，如肺支气管癌、卵巢癌、消化道类癌、胃肠癌、神经母细胞瘤，血管外皮细胞瘤（17%）。

胰（岛）外肿瘤引起低血糖的机制尚不清楚，可能是多因素的。过去认为巨大肿瘤大量消耗葡萄糖引起低血糖，但从瘤的动脉，静脉血糖对比，未能证实这种可能。目前多数认为这种肿瘤能释放某种影响糖代谢的因子，从患者之肿瘤提取液中及血液中可提取到一种不能被胰岛素抗体抑制的胰岛素类似物（NSILA），这是一组物质。1981 年 Gorden 及 Megyesi 分别测定了血浆中 NSILA 高度提纯的部分——胰岛素生长因子（IGF-Ⅰ，Ⅱ），发现病人 IGF 明显增高，且血浆 IGFⅡ对 IGFⅠ的比值增高，故有人将此类产生低血糖的肿瘤称之 IGFⅡ分泌瘤。而同样类型肿瘤不伴低血糖者，血浆 IGF 不增高，作者认为各种胰岛素样生长因子，包括 IGF-Ⅰ，Ⅱ等均可产生低血糖，这些因子是胰外肿瘤产生低血糖的重要因素。

对于胸腔或腹腔内有肿物的患者，如伴发低血糖而血浆胰岛素不高，且对胰岛素分泌刺激不敏感者，应考虑为胰（岛）外肿瘤而非胰岛素瘤所致的低血糖。

治疗以手术切除肿瘤为首选。间质组织衍化而来的巨大良性肿瘤，经切除后可以治愈。但上皮组织肿瘤如肝癌等多不能切除，仅可对症治疗，平时应多次小量给予含丰富碳水化合物饮食来维持血糖，必要时可加用胰升糖素、苯妥英钠、糖皮质类固醇、链脲霉素治疗。近年有作者报告人生长激素对此症疗效特别好。

四、自身免疫性低血糖症

本病是由于自身免疫，自身抗体作用而引起的空腹或反应性低血糖。它并非独立的疾病，可发生在许多自身免疫性疾病中，如 Graves 病，SLE 等，患者血中往往有胰岛素或胰岛素受体的自身抗体，血浆免疫反应性胰岛素特别高，但 C 肽或胰岛素原不高。这种患者往往可引起特别难治的空腹低血糖，这是由于胰岛素抗体结合了大量胰岛素，形成了无生物活性的复合物，并使胰岛素降解减少，当大量胰岛素与抗体解离时则引起血糖急剧下降，产生症状性低血糖。抗胰岛素受体抗体引起低血糖最初是在黑棘皮病患者中发现的，这种受体抗体可以通过封闭胰岛素与受体结合，阻碍胰岛素发挥生物效应而产生胰岛素抵抗，引起典型的抗胰岛素性高血糖，但偶而也可以通过与胰岛素受体结合摹拟胰岛素样作用而引起严重的空腹低血糖。有的患者高血糖与低血糖交替发作。本病诊断可根据血胰岛素抗体及胰岛素受体抗体测定结果，特别是有抗胰岛素受体抗体出现，则本病可确诊。文献报道，糖类皮质激素可缓解和治疗自身免疫性低血糖发作。

五、酒精性低血糖症

由酒精中毒引起的低血糖综合征称为酒精性低血糖症。本病有二种情况，一种为餐后酒精性低血糖症，见于饮酒后约 3～4 小时，由于刺激胰岛素分泌所致；另一种为大量饮酒后不吃食物，可于储存的肝糖原耗竭之后出现空腹低血糖症（约在饮酒后空腹 8～12 小时）。酒精主要在肝内代谢，乙醇在肝细胞浆中经乙醇脱氢酶作用转变为乙醛，后者又经乙醛脱氢酶作用代谢为乙酸。在上述乙醇氧化为乙酸的过程中，辅酶Ⅰ还原为还原辅酶Ⅱ（NADH），NADH/NAD 比值增高，使乳酸转变为丙酮酸的过程受到抑制，从而阻碍了糖异生作用。由此，在肝糖原耗尽情况下，酒精通过抑制糖异生造成低血糖症。除上述主要发病机制外，还可能有其他因素与本症发病有关，如长期大量饮酒者可因慢性酒精中毒而引起下丘脑-垂体-肾上腺轴功能异常。低血糖刺激 ACTH 分泌的反应差；慢性酒精中毒还可使低血糖对生长激素分泌的兴奋作用减弱；另外，患者的交感神经系统活性不能很好地被低血糖兴奋。甲状腺功能亢进和肾上腺皮质功能低下的病人对酒精的低血糖作用十分敏感。这种低血糖症无血浆胰岛素水平增高，伴有高乳酸血症和代谢性酸中毒，可有血酮增高和酮尿，血浆生长激素和皮质醇水平一般高于正常。低血糖反应程度与血中酒精浓度无密切关系。多数病人有中枢神经系统葡萄糖缺乏的症状，这些症状常不易与酒醉状态相鉴别，患者呼气有酒精气味，实验室检查酒精血浓度可达 45mg/dl，而血糖浓度一般 <2.2mmol/L（<40mg/dl）。根据病史，中枢神经系统缺糖症群及实验室检查对本病不难作出诊断。

防治方面，应避免空腹或饥饿时饮酒过多过快，尤其是肝病者不宜饮酒。治疗以葡萄糖静脉输注或口服，使血糖浓度尽快恢复正常。大多数病人经治疗能迅速恢复，少数病人由于延误诊断，可迟至数小时至数天方能恢复。如予葡萄糖后不能迅速恢复，可同时予氢化可的松静脉输注，一般经治疗无后遗症。抢救不及时，成人中病死率可达 10%左右。

六、胃大部切除术后低血糖症

又称滋养性低血糖症，属早期反应性低血糖症。约见于5%～10%胃大部（或全部）切除术，胃肠吻合术等患者。这是因为进食后胃排空过快，胃内容物迅速进入吸收面积大的肠腔，葡萄糖迅速吸收入血，使血糖急剧升高，约于30～60分钟内可达高峰（约11.1～16.7mmol/L），刺激胰岛素过量释放，其高峰后于血糖，于进食后2小时左右，可出现急剧低血糖反应。因此，胃切除后低血糖是由于高胰岛素血症引起的，但与其他消化道激素如胰升糖素、胰泌素、胰多肽等激素的释放可能有关。本症不同于胃肠吻合术后由于大量渗透性负荷通过胃肠引起体液迅速移动的倾倒综合征，后者常表现为上腹不适，恶心，软弱，头晕，出汗，低血压等，常在餐后15～25分钟发生。

本症治疗方法是少吃多餐，避免高浓度甜品羹汤饮料，进食以消化较慢的碳水化合物及吸收较慢的脂肪，蛋白质食物为宜。有时抗胆碱药物如普鲁本辛（15mg，每日4次）可使迷走神经兴奋减低，一般于餐前半小时服用。

七、早期糖尿病反应性低血糖症

此组低血糖症属于反应性低血糖症，多见于非胰岛素依赖型（Ⅱ）糖尿病患者早期，由于患者的胰岛B细胞早期分泌反应迟钝，引起高血糖，高血糖又刺激B细胞，引起高胰岛素血症，在进食后4～5小时出现低血糖反应。患者多有糖尿病家族史，且多有超重或肥胖。治疗上一般只需限制热量（单饮食治疗），禁食糖类食品及进粗纤维饮食，即可消除症状。肥胖者应积极减轻体重。对这类患者应密切随访，预防发展为糖尿病。必要时可口服降糖药物（双胍类），使胰岛素释放时间提前，消除早期高血糖症及继发性低血糖症。

八、无症状的低血糖症

当血糖降至2.8mmol/L（50mg/dl）左右而未能察觉自主神经警告症状，或者在亚急性神经性低血糖症状出现前没有自主神经症状，称为未察觉的低血糖或无症状的低血糖症。这是一种值得注意的临床现象，糖尿病者和非糖尿病者均有发生。前者常见于易发生低血糖的糖尿病人，特别是IDDM患者，由于近年来强调“强化胰岛素治疗”，要求血糖控制到接近正常，故本症发生增多，患者有时在无任何低血糖症状情况下，反复发生昏迷或癫痫，严重者危及生命。造成这种低血糖的发病机制可能是多因素的，其中以中枢神经因某种适应而未能识别血糖降低起主要作用，自主神经病变起辅助作用。反复发生低血糖可引起恶性循环。此外，夜间低血糖（黎明前现象）及Somogy现象均可为未察觉低血糖，必须加强对这种低血糖发病的认识，才能提高诊断率并预防其发生。

妊娠妇女有时可发生无症状的低血糖症，发生空腹低血糖的原因：①胎儿从母体不断摄取葡萄糖；②丙氨酸的供应减少（原因尚不明）。患者血糖可降至＜1.67mmol/L（30mg/dl），但无任何症状，这可能由于酮体成为中枢神经系统的能源，而减少了脑组织对葡萄糖的需要。

（俞茂华）

参考文献

1. Daniel W. Foster, Arthun H Rubenstein. Hypoglycemia. In: Herrison′s Principles of Internal medicine. 13th. ed. NEW York: McGraw-Hill, 1994. 2000～2006
2. 戴自英主编. 实用内科学. 第9版. 北京：人民卫生出版社，1992. 654～662
3. 池芝盛编译. 内分泌学基础与临床. 北京：北京科学技术出版社，1992. 617～620
4. Polonsky KS. A Practical approach to fasting hypoglycemia. N Eng J Med, 1992, 326:1020～1021
5. 张家庆综述. 未察觉的低血糖. 国外医学·内科学分册，1995，20（2）:58～62
6. Shapiro ET, Bell GI, Polonsky KS, et al. Tumor Hypoglycemia: ralationship to high molecular weight insulin-like growth factor-Ⅱ. J Clin Invest, 1990, 85:1672～1679
7. 吉田 尚，葛谷 健，尾形悦郎. 低血糖症. 新内分泌代谢病学. 东京：医学书院，1984. 255

第五节 糖原累积病

糖原累积病（又称糖原沉着症）系一组罕见的隐性遗传性疾病，其特点为糖中间代谢紊乱，由于肝、肌肉、脑等组织中缺乏分解糖原的某些酶所致。其中一些类型并不伴有组织中糖原含量增加，除酸性麦芽糖酶，分支酶和一些特异性肌酶缺乏外，往往都伴有低血糖。糖原合成酶缺乏者有严重低血糖。脱支酶或磷酸化酶缺乏很少是完全性的，患者除肝大外无其他症状，低血糖亦不是临床主要问题，本病患者多为婴幼儿，常因此夭折，仅少数可成长为成人。本病可分为两大类，即肝-低血糖

表 17-2-12 糖原累积病分型

类型	病名	受累组织	酶缺陷	糖原结构	低血糖症(空腹期)	临床表现	血糖对肌肉注射 0.5mg 胰升血糖素反应
Ⅰ	Von Gierke 病	肝、肾	葡萄糖-6-磷酸酶	正常	+++	早年起病，肝肿大，乳酸性酸中毒，高脂血症，黄色瘤症	无反应
Ⅱ	Pompe 病	全身组织	α-1，4-葡萄糖甙酶	正常	0	肌张力低，心脏增大，婴儿期死于心脏呼吸衰竭不同程度肝大，肌力软弱，余同Ⅰ型而较轻	正常
Ⅲ	Conri 病又称 Forbe 病)	肝，肌肉，心，红细胞	淀粉 1,6-葡萄糖甙酶(脱枝酶)	异常	+→+++		进食后正常饥饿时较差
Ⅳ	Andersen 病	肝，白细胞	α-1，4glucan：1，4-glucan-6 葡萄糖基转换酶	异常	0	肌张力低，肝脾肿大，一般于婴儿期死于肝硬化	正常
Ⅴ	McArdle 病	肌肉	磷酸化酶	正常	0	运动后肌痉挛而痛，约50%呈肌红朊尿(myoglobinuria)	正常
Ⅵ	Hers 病	肝，白细胞	磷酸化酶	正常	0→+	肝大，余同Ⅰ型而较轻	空腹时或进食后都无反应
Ⅶ		肌肉，红细胞	磷酸果糖激酶	正常	0	运动后肌痉挛，痛，伴肌红朊尿	正常
磷酸酶 b 激酶缺乏(曾称为Ⅷ型或Ⅸ型)		肝，白细胞	磷酸化酶 b 激酶	正常	0→++	肝大，偶有空腹低血糖	
Ⅹ		肝，肌肉	依赖 cAMP 激活的激酶		0	肝大	无反应

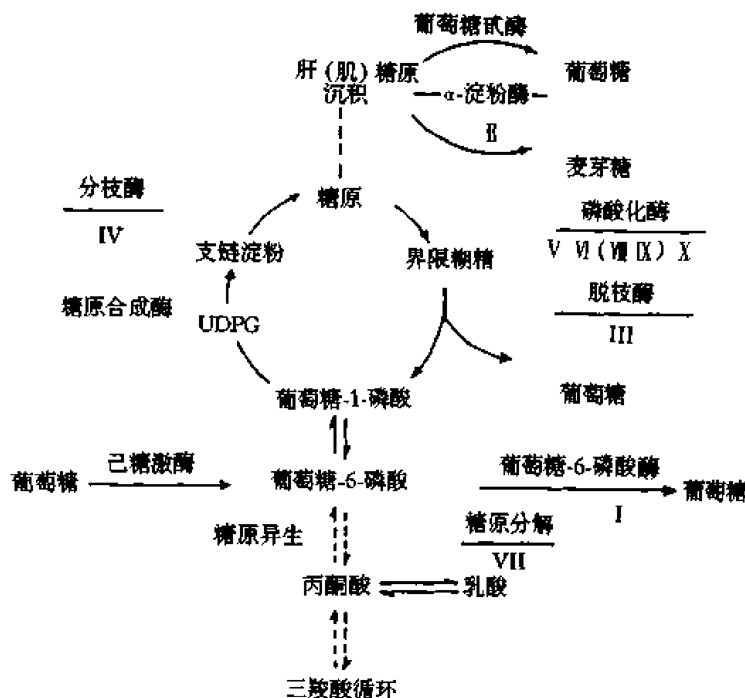


图 17-2-5 示肝(肌)糖原合成、分解及各种酶缺少引起糖原累积病

Ⅰ→Ⅹ示类型 Ⅴ、Ⅶ仅见于肌肉，Ⅰ、Ⅵ、Ⅸ不影响肌肉

UDPG 尿苷二磷酸葡萄糖

性糖原累积病及肌-能量障碍性糖原累积病。肝-低血糖性糖原累积病包括葡萄糖-6-磷酸酶缺乏(Ⅰa 型)及更罕见的Ⅰ型亚型 G-6-P 微粒体转移酶缺乏(Ⅰb 型)；脱枝酶缺乏(Ⅲ型)；肝磷酸化酶缺乏(Ⅵ型)和伴 X 染色体与常染色体隐性遗传的磷酸酶 b 激酶缺乏。肝-低血糖性疾病患者对胰升糖素和肾上腺素的升血糖反应迟钝，饮食疗法(经常进食)是治疗本组疾病的合理方法。肌-能量障碍性糖原累积病包括肌酸磷酸酶缺乏(Ⅴ型)，磷酸果糖激酶缺乏(Ⅶ型)，磷酸甘油变位酶缺乏和 LDH M 亚单位缺乏。临床表现为肌肉疼痛，肌球蛋白尿等，由糖原到乳酸的代谢途径中断伴有 NADH 氧化障碍为此组疾病的共同特征。除这两大类外，还有其他糖原累积病如 α-1，4-葡萄糖苷酶(即酸性麦芽糖酶)缺乏(Ⅱ型)及支链酶(分支酶)缺乏(Ⅳ型)及磷酸酶 b 激酶缺乏(以前称为Ⅷ或Ⅸ型)。目前多根据所缺乏的酶分类，并以罗马字分成Ⅶ型(表 17-2-12，图 17-2-5)。概述如下。

一、第一型糖原累积病

本型（Von Gierke 病）1929 年首先由 Von gierke 描述，1952 年由 CORI 发现由于肝内缺乏葡萄糖-6-磷酸酶所致。本病虽名为Ⅰ型糖原累积病，但其酶缺乏不影响糖原分解，仅是不能将 6 磷酸葡萄糖水解成葡萄糖，故列为糖异生病。

【临床表现】

临床上有下列特征：①患儿出生后即出现低血糖（因肝糖输出减少），除非每 2～3 小时进食一次，否则患儿啼哭，烦躁不安，多汗，惊厥甚至昏迷等，长期频发低血糖症后脑细胞发育受损，以致智力低下、生长迟缓，往往于 2 岁前夭折。②肝脏肿大。③高脂血症：长期低血糖促使脂肪分解增多，脂肪酸在肝脏中形成甘油三酯增多，形成高甘油三酯血症和高脂肪酸血症，沉积于臀和四肢伸面形成黄色瘤。④伴有酮症和乳酸性酸中毒：前者因脂肪酸分解加速而引起，后者由于葡萄糖-6-磷酸不能转化为葡萄糖，以致糖酵解旺盛，使乳酸生成过多。⑤大量乳酸及酮酸经肾排出而抑制了尿酸排出，以致引起高尿酸血症。⑥由于肾脏糖原积聚，肾脏也增大，约 2 倍于正常，肾近曲小管上皮细胞中糖原沉积，导致葡萄糖，磷酸盐，氨基酸再吸收减弱而排出增多，临床上称 Fanconi 综合征。

目前，本病已知有两型，Ⅰa 型系缺乏葡萄糖-6-磷酸酶活力所致，Ⅰb 型由于 G-6-P 微粒体转移酶缺乏导致 6-磷酸葡萄糖向肝微粒体内转运障碍，以致在 6-磷酸葡萄糖水解成葡萄糖的过程中，出现功能性异常，而葡萄糖-6-磷酸酶本身活力正常，故不能仅依此酶活力测定作为诊断依据。

【诊断】

根据：①参考上述临床症群。②胰升糖素试验，肌肉注射 0.5mg 后 10～20min，正常人空腹血糖可上升 3～4mmol/L（54～72mg/dl），本病患者上升＜0.1mmol/L（1.8mg/dl）。但乳酸上升 3～6mmol/L（30～60mg/dl），并加重已有的乳酸性酸中毒。③肝穿刺活检：测定肝糖原常大于正常值 6% 湿重，葡萄糖-6-磷酸酶活性缺如或很低，切片上示核内有大量糖原沉积。④输入丙氨酸或果糖，不引起血糖效应，而出现血浆乳酸盐迅速上升，提示为葡萄糖-6-磷酸酶或果糖 1，6-二磷酸酶缺乏。两者的进一步鉴别，可利用输入半乳糖后出现的效应。血乳酸浓度增高，但无血糖效应，为葡萄糖-6-磷酸酶缺乏。反之，如血浆乳酸盐浓度无改变，而出现正常的血糖效应，显示为果糖 1，6-二磷酸酶缺乏。

【治疗】

治疗目的在于预防惊厥，防止神经系统永久性后遗症，杜绝死亡。

(1) 急性发作期立即快速静脉输入 25% 葡萄糖（0.5～1.0g/kg）。症状控制后改用 10%～15% 葡萄糖液，并逐步减慢输入速度。此后根据血糖监测结果，调整给糖量，以使血糖维持在 2.22～6.66mmol/L（40～120mg/dl）为度。

(2) 维持治疗：为防治低血糖症，每 2～3 小时进食高蛋白，低脂肪饮食一次。

(3) 预防感染。

(4) 年长后可采用别嘌呤醇等治疗高尿酸血症及痛风，每日 2～3 次，每次口服 100mg，如肾功能好，可予丙磺舒以利尿酸排出，自 0.25g，每日 2 次开始，可增至每日 2g。

二、第二型糖原累积病

此型（Pompe 病）于 1963 年 Hers 发现，其病因为溶酶体中 α-1，4-葡萄糖苷酶（α-1，4-glucosidase）即酸性麦芽糖酶缺乏，以致糖原及麦芽糖不能转化为葡萄糖而被利用，全身组织均有糖原沉着，包括脑及视网膜毛细血管等。本病不伴有低血糖，酮症，高脂血症或其他中间代谢异常。

【临床表现】

本病可分为婴儿型，青少年型及成年型。婴儿型多在 3～6 个月内出现症状，有的在出生时即有表现。临床表现为骨骼肌张力低，心脏明显扩大，舌体增大及不同程度的肝肿大，脸容可似克汀病婴儿，常有呛咳，呼吸困难，ECG 可表现为 QRS 波增宽，PR 间期缩短，多数患儿在 2～3 岁时因心脏病变及呼吸肌衰竭而死亡。青少年型表现为进行性肌营养不良，病人有步态异常，但无心脏表现。成年发病者仅表现为骨骼肌无力，症状有时非常轻微可无症状。

【诊断】

根据：①上述临床表现。②肌酶如肌酸磷酸酶和醛缩酶常增高。③肌肉、皮肤或肝脏活检，缺乏 α-1，4-葡萄糖甙酶，或从血白细胞、皮肤活检后纤维母细胞培养中也找不到此酶的存在可确诊本病。④肝、肌肉组织电镜检查示糖原颗粒沉积较多，一种是单颗粒，另一种是多颗粒及包藏此种糖原的溶酶体膜。⑤早期妊娠时可从羊水中细胞直接找糖原颗粒伴溶酶体膜，或经培养 3 周后再找也可。⑥本病属常染色体隐性遗传，家属中携带此病

的健康人白细胞及皮肤纤维母细胞中亦可找到病理证据。

【治疗】

至今防治尚缺乏有效措施。有人采用黑色曲菌(Aspergillus niger)的α-糖甙酶由腹腔注入大白鼠后，发现肝，心及肌肉糖原减少，也有试用于患者的，仅能使肝糖原暂时下降，且临床上尚属研究阶段。

三、第三型糖原累积病

本型（Forbe病，又称Cori病）较常见，由于缺乏去支链酶（又称脱分支酶）所致，是一种常染色体隐性遗传性疾病，为糖原累积病较常见的类型之一。本型以许多组织的糖原及糊精为特征。由于去支链酶缺乏，以致糖原中1，6-糖苷键水解有困难，仅能经磷酸化酶分解糖原分子中，1，4-糖苷键，直至糖原分子脱落而成界限糊精（limit dextrin），故本症又称局限糊精病。由于糖原尚能进行磷酸化水解为葡萄糖，且糖异生尚能进行，故低血糖症、高脂血症等不若第一型严重。但幼儿患者，可有严重的糖、脂肪等代谢紊乱，身材矮，患者无乳酸性酸中毒、高尿酸血症、Fanconi综合征。较轻者多见于成年人，仅有肌无力或无症状、肝脏多肿大，并可发展成肝纤维化、肝硬化。由于肝糖异生正常，故空腹期低血糖症少见。

【诊断】

根据：①上述临床表现。②胰升糖素试验：可分二阶段，初阶段于清晨空腹期进行，肌肉注射0.5mg后，本病患者血糖不增高或上升很少。如于进食后2小时作第二阶段试验，仍肌肉注射0.5mg，则血糖可上升3～4mmol/L（54～72mg/dl），属正常反应。在此两次试验中，血乳酸浓度一般不变。③界限糊精试验：作肝或肌肉活检，可用碘测定有无糊精存在（呈紫色反应），还可用血红，白细胞试验，证实有界限糊精存在。④本病病人亲属中携带杂合子基因者可从血红、白细胞中测定脱支酶活性，仅为正常人的50%左右。

【治疗】

防治方法同第Ⅰ型。由于免疫学上提示酶的缺乏属不完全性，可试用苯妥因钠防治低血糖症而获效，肝大可缩，糖原沉着也减少，血乳酸恢复正常，但酶活力仍不正常。治疗机制可能抑制胰岛素分泌。饮食上需给予高蛋白饮食，使其有足够的氨基酸转化成葡萄糖，这类患者病情往往较轻，不必特殊治疗。此型亦属遗传性缺陷，病因不明，预后较第Ⅰ型为佳。

四、第四型糖原累积病

本型（Andersen病）由于支链酶缺乏所致，是一种罕见的常染色体遗传病。由于此酶缺乏引起支链淀粉累积于肝脏等组织，可刺激肝脏发生肝硬化，但肝糖原沉积不多。常见于初生后2～3个月的婴儿。临床表现为婴儿肝肿大，生长障碍，肌张力低，以后发展为进行性肝硬化，常于2岁左右夭折。如初生婴儿有肝硬化者应疑及本病。临床上又称支链淀粉病。可用碘试验此淀粉，呈淡紫色者为阳性。此型无特效疗法，预后颇差。曾有试用α-糖苷酶治疗，可使肝糖原明显减少，但患儿大多死于继发感染。

五、第五型糖原累积病

本型（McArdle病）由于肌肉中磷酸化酶缺乏所致。系常染色体隐性遗传性疾病。临床上仅有骨骼肌受累的症状。一般于青少年发病，表现为中度运动后肌肉酸痛，四肢僵硬，自称痉挛，咀嚼后亦有肌痛，肌力常减弱，不能坚持运动或劳动。肌电图示无生物电（与正常人运动后不同），多数患者有肌红朊尿，甚至发生肾功能衰竭。本病在儿童一般无症状，患者无肝、心或代谢紊乱的表现。

【诊断】

除上述临床症状外可作下列试验：①束臂运动试验（运动前后缺血性乳酸试验）：将血压袋带扎于病人上臂，打气使气袋中压力达收缩期血压以阻断血流，然后让病人伸屈手指反复运动1分钟，于运动前后测该臂血乳酸，比较运动前后血乳酸浓度，正常人运动后往往增高，而本症患者血乳酸不上升，因缺乏磷酸化酶肌糖原未能分解所致。②肌肉活检后用电镜检查肌纤维异常或用特殊染色法鉴定是否缺乏此酶。

【治疗】

①避免疲劳及剧烈运动。②运动前给葡萄糖或果糖以备利用，可防止肌肉中缺少糖分而发病。③或于运动前给异丙基肾上腺素以便动员脂肪供应能量。

六、第六型糖原累积病

本病（Her病）由于肝磷酸化酶缺乏所致。临床表现与Ⅲ型相似，但相对较轻，以肝大为特征，低血糖症较轻或可不发生。诊断依据：①空腹及餐后注射胰升糖素均不能使血糖上升，提示缺少肝磷

酸化酶。②肝活检示糖原含量增多及磷酸化酶活力减低。亦可用白细胞鉴定此酶的活力。本症病情较轻，预后较好，可不予治疗，但为了防止低血糖症，可给高蛋白少食多餐，以免饥饿。亦可用苯妥英钠防治低血糖症，肝糖原可减少，但活力不上升。本症亦属常染色体隐性遗传，病因不明。

七、第七型糖原累积病

本型由于缺少肌肉磷酸果糖激酶所致。磷酸果糖有两种不同基因形式，一是肌肉中的，另一种是红细胞中的。本病症状似第五型，临床上呈运动后肌肉酸痛，痉挛，伴肌红朊尿。由于血红细胞寿命短，并伴有网织细胞增生、又因乳酸产生受损可出现轻度非球形红细胞性溶血性贫血。诊断方法同第五型。亦可做肌肉活检与从红细胞中鉴定此酶缺乏。亦属常染色体隐性遗传，病因不明，无特效疗法。

八、磷酸酶b激酶缺乏

磷酸酶b激酶缺乏以前曾被归于Ⅳ型糖原累积病，现发现为一独立疾病。尽管以前许多学者曾把这种疾病称作Ⅵa型，Ⅷ型或Ⅸ型，但最好还是称之为磷酸酶b激酶缺乏病。其典型形式为伴性染色体隐性遗传，但因该酶由四个不同亚单位组成，也有常染色体隐性遗传形式的报道，且可能存在基因的多相性。此病相对较轻，男性患者表现为肝肿大，偶有空腹低血糖，一些患者有生长迟缓，所有病人皆可在青春期时自行缓解。女性杂合体患者表现轻度肝肿大。确诊依赖白细胞或肝细胞的特异性酶测定。一般认为该病的肌磷酸酶b激酶正常。低血糖或发育迟缓者可用与Ⅲ型相似的饮食疗法治疗。此型疾病虽相对常见，但往往被忽视，调查患者的家族史时常发现家族中有幼年腹膨隆而成人后正常者。

九、其他糖原代谢紊乱引起的疾病

曾报道少数家族有糖原合成酶缺乏。患者通常有空腹低血糖，肌肉痉挛和一定程度的智力损害。若存在一些正常肝糖原，用胰升糖素或半乳糖后有升血糖反应，以及糖原合成系统易激活，皆可疑诊是否存在这种疾病。此病与低血糖性酮症容易相混淆。

也有同一患者有一种以上的酶缺陷或同胞间有不同的酶缺陷的报道。这些报道较多的原因可能与测定人体病理组织中与糖原代谢有关的酶较困难有关。目前尚无多种主要酶特异性缺乏综合征的报道。

十、第十型糖原累积病

本型由于缺乏依赖cAMP激活的激酶所致。临床罕见。有肝，肌肉糖原沉着，肝脏肿大，胰升糖素试验阳性，活检肝或肌肉，磷酸化酶活性缺如，但不活动的磷酸化酶存在，缺乏激酶激活。

（俞茂华）

参考文献

1. Arthur L. Beaudet. The glycogen storage diseases. In Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994. 2099～2105
2. 戴自英主编. 实用内科学. 第9版. 北京：人民卫生出版社，1992. 663～667
3. 颜纯，李永昶，主编. 小儿内分泌学. 北京：人民卫生出版社，1991. 268～271
4. Mahler RF. Disorder of glycogen metabolism. Clin Endocrin Metab, 1976, 5:579

第六节 半乳糖血症

【定义】

半乳糖血症（galactosemia）为血中半乳糖水平增高的中毒性临床综合征，由于半乳糖代谢过程中三种酶的先天性缺陷所引起，故有三种临床类型：①经典型的半乳糖血症，由于半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶（Gal-1-PUT）缺陷所致，较常见，主要表现为白内障、精神发育障碍及肝硬化等。②半乳糖激酶缺乏所致半乳糖血症，由于半乳糖激酶缺陷所致，显较罕见，病情较轻，主要症状仅白内障，可有肝脾肿大及智力发育障碍。③尿苷二磷酸半乳糖-4-表异构酶（UDP-Gal-4-E）缺乏所致半乳糖血症，罕见，早年报道少数轻症病例，并无临床症状，近年已有多个重症病例的报道，症状类似经典型的半乳糖血症。本病代谢失常，半乳糖、1-磷酸半乳糖、半乳糖醇等蓄积在肝、脑、肾、眼晶体等脏器组织中，可引起不可逆性损害。半乳糖血症有多种变异型，多无临床症状，仅少数具有临床实际意义。

【发生率】

不同类型的半乳糖血症的发生率，有显著地区性差异。经典型的半乳糖血症的纯合子发生率，在欧美约为1/（3～8）万，杂合子的基因频率约为1%。但不少新生儿和幼婴儿重症患者，常急骤死

亡，而未能在死前确诊或尸检证实，未统计在内。

半乳糖激酶缺乏性半乳糖血症，显较少见。有作者报道其发生率约1/（3～10）万（Sitzmann-Hornbostel 1992），有作者报道为1/（50～100）万新生儿（Segal-Cecil，1996）。有人报道欧洲流浪民族吉卜赛人的发生率较高，但未证实。

半乳糖表异构酶缺乏性半乳糖血症，罕见，直至近年来仅有少数病例的报道。

【病因】

半乳糖血症均为常染色体隐性遗传的先天性代谢疾病。患者红细胞内或其他组织细胞内的上述三种酶活性定量检测，可见杂合子患者的酶活性约为正常人的50%，纯合子患者的酶活性常减低至无法测得。

近年已认识到控制上述三酶的基因位点。尿苷酰转移酶的基因位点在9号染色体短臂（9p23.00～p 12），半乳糖激酶的基因位点在17号染色体长臂（17q21-22或17q23-25），半乳糖-表异构酶的基因位点在1号染色体（1p35-36）。基因的突变引起酶蛋白分子的结构突变，均能应用免疫学方法或酶学法、电泳等予以证实并鉴别。

【病理生化】

半乳糖主要来源于乳糖，乳糖为乳液中的主要碳水化合物，摄食进入胃肠道以后，经乳糖酶水解成为半乳糖和葡萄糖，经肠粘膜吸收进入血液循环。因机体不能直接利用半乳糖，必须先通过Leloir代谢途径转变为葡萄糖后，才能予以利用。正常肝脏能很快将半乳糖转化为葡萄糖，其间主要需三个酶的催化：半乳糖激酶、半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶及尿苷二磷酸半乳糖-4-表异构酶。代谢转化过程参见图17-2-6。

半乳糖转化为葡萄糖的过程　首先是半乳糖通过半乳糖激酶的催化作用，在ATP和Mg^{++}的协作下，磷酸化转变成1-磷酸半乳糖。再通过半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶（Gal-1-PUT）的催化作用，有尿苷二磷酸（UDP-）葡萄糖作为辅因子提供葡萄糖，使1-磷酸半乳糖转变成1-磷酸葡萄糖。第三步，通过尿苷二磷酸半乳糖-4-表异构酶（UDP-Gal-4-E）的催化作用，使UDP-半乳糖又转变为UDP-葡萄糖（可逆性反应）。此外，图17-2-6尚显示焦磷酸化酶、醛糖还原酶和半乳糖脱氢酶在半乳糖代谢中的作用。

在尿苷酰转移酶缺乏所致典型半乳糖血症，患者体内（尤其在肝、脑、眼晶体、红细胞中）蓄积的1-磷酸半乳糖作为一种毒性物质，可引起严重的肝脏损害（胆汁郁积、胆管增生、脂肪肝、肝细胞坏死、肝硬化等）、白内障甚至视网膜病变、大脑损害和精神发育障碍等。

在半乳糖激酶缺乏所致半乳糖血症时（1967年Gitzelman首先报道），在患者体内蓄积的主要是半乳糖，特别在眼晶体内蓄积的半乳糖，经醛糖还原酶的作用，转化为半乳糖醇，改变了晶体内渗透压，吸收水分进入晶体内，并可使蛋白质沉积，导致白内障，作为临床主要表现，或为唯一经常出现的症状。另有一部分蓄积的半乳糖通过氧化进行分解代谢。

在半乳糖表异构酶缺陷所致半乳糖血症，1972年Sitzelmann首次报道后，早年仅有少数轻症病例（在瑞士和日本）的报道，并无临床症状。可能是一种不稳定性的突变的酶，若存在高浓度辅酶Ⅰ时，这酶仍可发挥催化作用。近年来已见数例重症半乳糖表异构酶缺陷的报道，症状类似经典型的半乳糖血症（Sardhawallae 1988，Henderson 1983，Holton 1981），患者的表异构酶活性显著减低，低于正常的10%。

上述三型半乳糖血症中以经典型的病情为最重。其病理组织学改变为弥漫性退行性变性，主要见于大脑皮层、海马区皮层、基底节和小脑皮层等。此外，眼晶体白内障形成尤为半乳糖激酶缺乏时的主要症状。

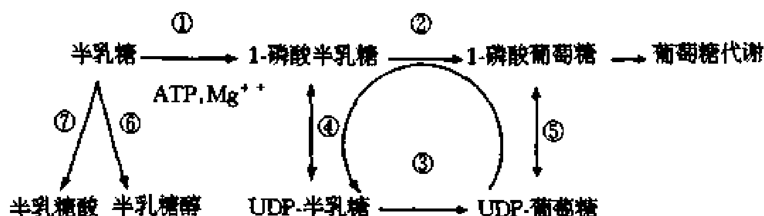


图17-2-6　半乳糖代谢

①半乳糖激酶　②半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶　③尿苷二磷酸半乳糖-4-表异构酶　④尿苷二磷酸半乳糖焦磷酸化酶　⑤尿苷二磷酸葡萄糖焦磷酸化酶　⑥醛糖还原酶　⑦半乳糖脱氢酶

【半乳糖血症的各种变异型】

1. 典型半乳糖血症的地区变异型较多，其半乳糖尿苷酰转移酶的活性均有不同程度的减低，且酶蛋白分子在电泳中显示不同的泳行速度可资鉴别，可能是酶蛋白分子中个别氨基酸替换的缺陷。病情轻，多无症状。

(1) Duarte变异型最多见，尿苷酰转移酶的活性减低，在纯合子患者减低至正常值的50%，在杂合子患者减低至正常值的75%。酶蛋白分子在电泳中的泳速，正常人的最慢，典型半乳糖血症的较快，Duarte变异型的最快，且有三个特殊蛋白区。近年尚有不少复合体杂合子病例的报道，为典型半乳糖血症与Duarte、Rennes、Chicag等变异型的复合杂合子病例的报道。Duarte变异型病例大多无临床症状，有症状者常合并患有α_1-抗胰蛋白酶缺乏症，应予治疗。

(2) 黑人变异型，首先在两例黑人兄弟中证实，但在患者的白人亲属中亦见此项病例。患者红细胞中的尿苷酰转移酶减低至测不出，但仅少数患儿有典型半乳糖血症的症状，症状大多较轻。

(3) Indiana（美国）变异型：临床表现半乳糖血症的症状，红细胞中的1-磷酸半乳糖水平增高，尿苷酰转移酶的活性减低至正常值的30%～40%。但突变了的酶蛋白分子在电泳中的泳速却明显慢于正常，可能在尿苷酰转移酶的基因位点，尚存在另一等位基因。

(4) Rennes（刚果）变异型：首先在两例刚果人姊妹中发现。临床表现半乳糖血症的症状，红细胞中的尿苷酰转移酶的活性减低显著，仅为正常的10%。但酶蛋白分子在电泳中的泳速较正常酶为慢，且显示四条蛋白区带。

(5) Bern（瑞士）变异型：尿苷酰转移酶活性仅为正常的40%～50%，但并无临床症状，酶蛋白分子在电泳中的泳速，亦较正常酶为慢。

(6) Chicago（美国）变异型：患者的尿苷酰转移酶活性明显减低，约为正常的25%，酶蛋白分子在电泳中的泳速较正常者为快，临床表现大多为慢性症状，如发育障碍、中度肝肿大、黄疸等。另有一热不稳定性Chicago变异型，即将血标本经过50℃20分钟的培育以后，酶活性约减低至培育前的50%。

(7) Los Angel（美国）变异型：在患者红细胞和白细胞中的尿苷酰转移酶活性，升高至正常值的130%～150%，酶蛋白分子在电泳中的泳速较正常为快，且显示三条蛋白区带。临床无症状。

此外，可能还存在其他变异型以及各种变异型的并存，则需测定患者尿苷酰转移酶的活性来诊断，通过酶蛋白的电泳来证实鉴别。

2. 半乳糖激酶的变异型较少。

(1) Philadelphia（美国）变异型：首次在黑人中发现，患者红细胞中的半乳糖激酶活性减低，但在白细胞中的酶活性正常。今已发现Philadelphia变异型基因与通常半乳糖激酶基因合并存在的复合杂合子病例。患者白细胞中半乳糖激酶活性约为正常的50%，在红细胞中约为正常的50%以下。

(2) Urbino变异型：这是一种不稳定性半乳糖激酶，纯合子可引起症状，在红细胞和白细胞中的半乳糖激酶活性约为正常的50%～60%。杂合子不引起症状。

(3) 部分性一过性半乳糖激酶的缺陷：见于新生儿和婴儿期，以后可恢复正常。酶蛋白分子在电泳中的泳速，较健康儿童或成人的酶蛋白分子泳速为快。

【临床表现】

半乳糖血症的临床表现和病程，波动很大，从最严重的暴发型，乃至临床无症状而偶然发现的轻型病例，均可能在一个家庭中出现。典型的半乳糖血症的临床表现，可有以下几种形式。

1. 急性病程　大多患儿在出生后数天（至数周）内，即可因新生儿摄食母乳或人工牛乳喂养中的乳糖，开始出现急性症状：患儿拒绝吃奶、呕吐、腹泻、体重不增、淡漠、迅速增加的肝肿大和黄疸、腹胀，以及低血糖症、蛋白尿等。后因凝血机制障碍，可出现皮肤出血乃至脑部出血，导致神志丧失。若因腹泻而应用不含乳糖的肠道外营养，患儿可迅速恢复。以后若再进行乳液喂养，则上述症状很快重新出现。至此，必须考虑可能存在半乳糖血症，并立即进行有关的实验室检测。否则，若患儿继续应用乳液喂养，则可引起肝功能衰竭，并易致大肠杆菌感染甚至败血症而死亡，机制未明，可能主要由于代谢紊乱所致。若能早期获得确诊和治疗，当然不会出现这样严重后果。一般在出生后1～2月，才出现白内障。1/2～1年后才逐渐出现不可逆性精神发育障碍。

经过合理治疗而存活的患儿中，至青春期以后病情可有改善，可能由于机体对半乳糖血症有所适应，即通过半乳糖代谢旁路，使半乳糖水平降至正常。

2. 轻型病程　有些病例主要仅表现为轻重不一的发育障碍，并无其他急性症状。在出生后一个

月，可迅速出现白内障。此后，在迁延多年的慢性病程中，可逐渐出现智力障碍以及肝硬化伴腹水、黄疸、脾肿大等症状。

3. 假大脑肿瘤　这是半乳糖血症（因尿苷酰转移酶缺陷和半乳糖激酶缺陷者）的另一种少见表现，由于蓄积在脑内的半乳糖还原转变成半乳糖醇、引起脑水肿及脑压增高所致。其发病机制类同白内障。临床上可见婴儿大囟门明显突起，腰穿时可见脑脊液压力增高，但无炎症标志如蛋白含量增高及细胞计数增多。

4. 无症状的半乳糖血症　此类患儿常在年龄较大时才被发现，常在患者主诉或在询问病史中，发现患者从幼厌恶摄食牛奶和奶制品，或患儿在婴幼儿期摄食牛奶制品时的身体发育较差。女孩患者大多卵巢功能减退，表现闭经。

【实验室检查】

下列检验有助于半乳糖血症的诊断。

1. 测定血中半乳糖水平增高　一般应用半乳糖氧化酶或半乳糖脱氢酶（市售试剂药盒）。正常为 110～194μmol/L（2～3.5mg/dl）。

2. 测定尿中半乳糖和半乳糖醇　半乳糖血症的患儿在摄食半乳糖时，尿中常排泄半乳糖和半乳糖醇。半乳糖的肾阈为半乳糖血浆水平 0.55～1.1mmol/L（10～20mg/dl）。须注意健康幼婴儿（特别早产儿）在出生后有生理性糖尿，在出生后5天内半乳糖可高达 3.3mmol/L 尿（60mg/dl）。若尿液的还原试验阳性而葡萄糖氧化酶试验阴性时，应即考虑尿中存在半乳糖，即须应用半乳糖氧化酶或半乳糖脱氢酶检查尿中有无乳糖或半乳糖。特别在半乳糖激酶缺陷时，尿中排泄半乳糖醇增多，最可靠的是应用气相色谱法或液相高压色谱法来测定。

3. 测定红细胞中 1-磷酸半乳糖　是诊断典型半乳糖血症的较敏感试验。尿苷酰转移酶缺陷所致典型半乳糖血症患儿，其红细胞中 1-磷酸半乳糖浓度显著升高，可超过 0.55mmol/L（10mg/dl）。但通过不含半乳糖的饮食治疗，可迅速下降至正常（0～115μmol/L＝0～3mg/dl）。测定 1-磷酸半乳糖亦可用于检查调控不含半乳糖饮食的效果。

4. 酶缺陷的证实才是确诊本病的依据　主要是检查患者红细胞中的有关酶（半乳糖尿苷酰转移酶、半乳糖激酶）。纯合子患者的酶活性显著减低甚至完全缺如，杂合子患者的酶活性常明显减低至正常的 50% 左右。一般选用微量测定法或色谱仪测定。

5. 其他非特异性的生化改变较多，有如蛋白尿、葡萄糖尿、低氯性酸中毒、转氨酶和谷氨酰转肽酶增高、血中胆红素增高、低蛋白血症、高氨基酸尿等。

【诊断和鉴别诊断】

诊断主要根据临床症状和有关酶活性的测定。半乳糖激酶缺陷时，少儿时期的白内障就是首发而主要的症状，血中半乳糖水平增高，尿中排泄大量半乳糖醇，而红细胞中半乳糖激酶活性减低可资确诊。

半乳糖尿苷酰转移酶缺陷时，可见上述急慢性症状，特别是对摄食乳液和乳制品的不良反应，还有红细胞内的 1-磷酸半乳糖水平增高，而确诊则需测定红细胞中半乳糖尿苷酰转移酶的活性明显低于正常。产前诊断则可依靠绒毛膜活检中或羊膜穿刺细胞中的半乳糖尿苷酰转移酶活性的测定。

鉴别诊断上须与下列疾病相鉴别：迁延而日益加重的新生儿黄疸，婴儿期病毒或细菌感染性肝病伴胃肠症状和黄疸等，遗传性果糖不耐受症（伴肝功能失常、肝肿大、低血糖症、肾性 Fanconi、尿液还原试验阳性等），乳糖尿（见于孕妇哺乳期和某些胃肠病）。

【治疗】

半乳糖血症迄今尚无病因治疗，主要治疗就是早期开始的严格控制饮食中不含乳糖，不吃奶和奶制品。因即使是微小的饮食失调，久则也可能引起对患儿身体的损害。患儿需要不含乳糖的营养食物，国外有成品出售，如 Nutramigen、gerber MBF、luctoprin Toepfer 等。国内尚无成品，须自行配制，如用黄豆粉、米粉、脂质、维生素、矿质、微量元素等必需营养物调配，绝对不含乳糖。值得注意的是：黄豆粉中含有低聚糖（水苏糖、蜜三糖、α-半乳糖苷），这在正常肠管内是不分解、不释出半乳糖的，但当肠炎时肠内菌丛发生改变，可分解释出半乳糖，被吸收进入血液循环后，可能引起症状。故患儿有腹泻肠炎时，应暂停食用黄豆制剂。

由于患儿不能摄食生物高价的乳蛋白，故必须给予烹制适合患儿的肉类、鱼类等动物性蛋白。检测不含半乳糖的营养是否恰当，最简便的方法就是检查患儿红细胞内的 1-磷酸半乳糖水平是否正常 0～0.12mmol/L（0～3mg/dl）。若饮食调整不好，1-磷酸半乳糖水平可增高 5～10～30 倍。

【预后和预防】

重症患儿常于出生后数天内死亡，来不及确诊

为半乳糖血症。轻症患儿大多迁延竟年才被确诊。须知患儿的身体和精神发育障碍以及智力落后的程度，白内障和肝硬化的发生和发展等，均与治疗开始时间的迟早密切相关。有些患儿虽早期诊断并给严格控制饮食，但仍见身体和智力发育的障碍，这提示患儿可能在杂合子母亲的子宫内时，身体已受损伤所致。

通过对340例典型半乳糖血症的国际性征询（通信）普查，结论认为其预后显较目前设想者为差。总结患者中，50%以上有语言发育延迟伴语言障碍，35%有白内障，15%发育矮小，30%发育延迟，85%（15岁以上）女孩卵巢功能障碍（闭经，高促性腺激素的性腺功能减退）。

为了合理调控饮食，对患儿必须定期随访检查：红细胞内1-磷酸半乳糖、血中半乳糖和尿中半乳糖醇，并用裂隙灯检查眼晶体，以便早期发现白内障，后者通过及早严格控制饮食是可以消退的。

最佳的预防本病的发生和发展，是在患儿出生后数天以内能予以早期确诊，即证实血牛半乳糖水平增高和红细胞中有关酶活性减低，并立即开始不含半乳糖的营养。若在一家庭中已出生一半乳糖血症患儿，当出生第二个孩子时，亦应预防性的立即给予不含半乳糖的营养，不应哺乳，直至红细胞中有关酶活性测定的结果，来测定诊断和今后的营养方案。

（邵丙扬）

参考文献

1. 杜传书，刘祖洞，主编．医学遗传学．第二版．北京：人民卫生出版社，1992．450～452
2. Sitzmann FC. Galaktosaemie. In: Hornbostel H. et al. Innere Medizin in Praxis und Klinik. 4. Auflage. Stuttgart-New York: George Thieme, 1992. 17. 61～68
3. Isselbacher IK. Galactosemia, Galactokinase deficiency and others. In: Harrison's Principles of internal medicine, 13th ed. New York: Mac Graw-Hill, 1994. 2131～2132
4. Segal S. Galactosemia. In: Cecil Textbook of medicine. 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1996. 1080～1082

第七节 果糖不耐受症

一、遗传性果糖不耐受症

【定义】

本病（hereditary fructose intolerance）为一常染色体隐性遗传的果糖代谢病，由于肝脏、小肠粘膜和肾小管细胞内果糖-1-磷酸醛缩酶的先天性缺陷所引起。1956年Chambers-Pratt和1957年Froesch首先报道。病变主要累及肝脏和肾小管，临床特征为进食果糖后出现下列症状：果糖血症、果糖尿、低磷酸盐血症和低葡萄糖血症甚至伴发休克。但仅需完全摈除营养中的果糖，即可十分有效的控制本病。

迄至70年代已见报道100多例，以后报道更多，目前认为这是一种较多见的先天性代谢病。

【病因与发病机制】

（一）本病的先天遗传

男女无差异，患者的父母一般是健康的，父母的肝细胞内果糖-1-磷酸醛缩酶活性正常，故无法检测得杂合子携带者。

（二）果糖的正常代谢

成人通常每日摄食果糖约50～150g（0.3～0.9mmol），大多来自各种水果（特别如苹果和梨含量丰富，约5%）和蔬菜。随着日益增加的食用蔗糖（一分子蔗糖分解即成一分子果糖和一分子葡萄糖），故果糖已成为营养中的重要组成成分。摄食的果糖大部分（50%～80%），即在肝脏、小肠粘膜和肾小管细胞内进行代谢（参见图17-2-7）。首先通过特异性果糖激酶使果糖磷酸化成为1-磷酸果糖。再通过果糖-1-磷酸醛缩酶，分解成为二羟丙酮磷酸盐和甘油醛，甘油醛通过丙糖激酶而磷酸化。从而，果糖经糖酵解而产生了两个磷酸化丙糖，后两者通过果糖-1,6-二磷酸醛缩酶而合成1,6-二磷酸果糖。二磷酸果糖通过葡糖异生而转化为葡萄糖，然后进入葡萄糖代谢；或继续氧化分解为终末代谢产物。摄食的果糖较小部分，被脂肪细胞所吸收，经过已糖激酶很快磷酸化而成为6-磷酸果糖，继续进行分解代谢。进入肾小管原尿中的果糖，被重吸收返回血液循环中。一般即使血中果糖水平很低，仍有小量果糖在尿中排泄，故无法计算果糖的肾阈值。当摄食大量果糖时，即使在代谢健康者的尿中，亦可见果糖的排泄。

静脉注入的果糖半衰期约为20分钟，比静脉注入的葡萄糖半衰期显著较短。紧接着静脉注入果糖以后，血中无机磷酸盐水平可略下降5～20分钟，然后自动上升恢复正常。此外，可见血中葡萄糖水平短暂（1～2小时）下降，并见血中乳酸和丙酮酸水平短暂略升高。

（三）果糖的病理生化

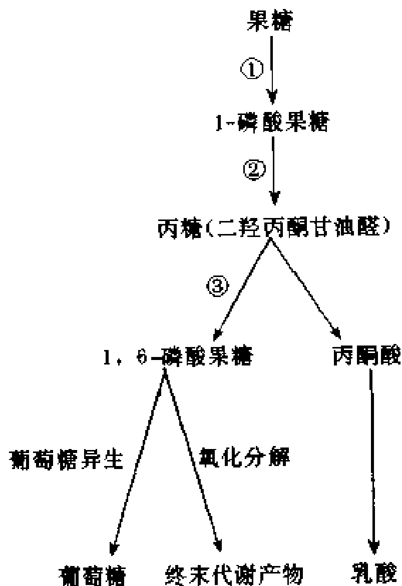


图 17-2-7 果糖代谢主要途径及其三个酶
①果糖激酶 ②果糖-1-磷酸醛缩酶
③果糖-1，6-磷酸醛缩酶

遗传性果糖不耐受症的病理生化基础，就是果糖-1-磷酸醛缩酶缺乏或活性显著减低，故摄食的果糖在体内进行代谢的第一步（即果糖通过果糖激酶磷酸化成为1-磷酸果糖）可正常进行，而第二步(即1-磷酸果糖通过果糖-1-磷酸醛缩酶分解成丙糖）受阻，使大量1-磷酸果糖蓄积体内，形成果糖血症，并引起果糖尿。由于组织中高浓度的1-磷酸果糖能抑制糖原分解和葡糖异生过程中一些酶（特别是磷酸化酶、果糖-1，6-二磷酸醛缩酶）的催化作用，因而阻断肝内葡萄糖的生成，造成肝源性低葡萄糖血症。如此，一则原发性果糖-1-磷酸醛缩酶的缺陷，二则继发性高水平1-磷酸果糖对糖原分解和葡糖异生的抑制作用，均导致果糖代谢紊乱，而出现果糖血症、果糖尿、低磷酸盐血症和低葡萄糖血症等相应症状。

恶心呕吐并不是低血糖症的症状，可能由于1-磷酸果糖蓄积在小肠粘膜中所引起，详细机制未明。肾小管受损，可丧失使尿液酸化的功能，引起可逆性肾小管酸中毒；可丧失对磷酸盐的重吸收，促成低磷酸血症；还可引起氨基酸尿和蛋白尿。

【临床表现】

患儿的生长发育一直可完全正常，直至开始摄取含果糖的营养（大多亦即停止哺乳）时，才出现症状。患儿在摄食果糖后不久（20～30分钟），即可出现恶心、呕吐以及低葡萄糖血症的症状，有如出汗、头昏、震颤甚至神志昏迷等。这些症状对胰升血糖素无反应，但静脉注射葡萄糖后可立即消退。摄食的果糖10%～20%即随尿排泄，血中果糖水平显著增高，可超过1.4mmol/L（即25mg/dl)。Froesch曾报道一典型病例，摄食果糖0.5g/kg体重后即出现上述低血糖症状，如出汗、头昏、震颤、昏迷等，血中葡萄糖水平下降（70→30mg/dl)，血中果糖水平剧增（2→36mg/dl)，血中无机磷酸盐减低（3.3→1.3mg/dl)。静脉注射胰升血糖素后血糖毫不升高，但静脉注射葡萄糖8g后，立见一切恢复正常。若患者持久食用果糖，还可引起慢性肝损害、黄疸、肝脾肿大，肝纤维化甚至肝硬化、腹水，最后肝功能衰竭死亡。但较早期肝脏病变完全是可逆性的。病情可延续至成人时期。

患儿明显厌恶或拒绝含果糖的食物，来保护自己。患儿没有龋齿，提示龋齿的发生，可能与食用含果糖的单糖或双糖类食物有关。虽在儿童期频发低血糖症，但患儿或成人患者的智力仍正常。

【实验室检查】

1.静脉注射果糖的负荷试验，用于诊断是最简便最无损伤的。所用果糖剂量，在儿童按照3g/m^2体表面积、在成人按照0.25g/kg体重计算。试验的典型阳性结果可见：①明显低葡萄糖血症（以后可缓慢自动恢复正常，注射胰升血糖素不能加速其恢复)；②血中果糖水平明显升高；③血清中无机磷酸盐水平下降；④血浆胰岛素水平下降；⑤血镁和尿酸水平上升。

2.久病的患者可出现肝功能异常（转氨酶升高)、高胆红素血症、乳酸酸中毒等。此外，并发肾小管功能异常，可引起氨基酸尿、磷酸盐尿等。

3.肝活检可见脂肪浸润、肝细胞坏死、纤维化甚至肝硬化。

4.肝（或小肠粘膜）活检组织中，测定果糖-1-磷酸醛缩酶活性明显降低，仅为正常的2%～10%，可确诊本病。同时可见果糖-1，6-二磷酸醛缩酶亦略下降至正常的30%～80%。对遗传性果糖不耐受症具有特殊诊断价值的是：果糖-1，6-二磷酸醛缩酶与果糖-1-磷酸醛缩酶的比值显著增大为5～6:1，正常为1:1。

【治疗与预后】

本病唯一而有效的治疗是完全不吃含果糖的饮食。患者禁食蔗糖以及富含果糖的许多水果（如苹果和梨等)、胡萝卜、蕃茄、甜土豆等。早期的肝、肾损害，均可经3～5周的调整营养而完全恢复，预后良好。问题是患儿的父母不能早期认识本病，故过去报道若患儿是父母的第一个孩子，则大多死亡。不少临床医师亦未注意到本病，因给患儿输注

大量果糖而致死（严重损害肝、肾和心肌）。

二、特发性果糖尿

本病（essential fructosuria）为一常染色体隐性遗传的果糖代谢障碍，由于先天性果糖激酶缺乏所引起。在摄食较大量果糖以后，可见血中果糖水平增高，并出现果糖尿，尿中排泄的果糖约为摄食果糖量的10%～20%（正常人约为1%～2%）。类似遗传性果糖不耐受症，但在摄食果糖后不出现低葡萄糖血症和低磷酸盐血症。本病罕见，有报道约为1/13万新生儿（Greene 1992）。

实际上本病亦可不作为一种特殊疾病，因临床上并无症状和体征，大多仅在常规尿检查中才被发现。因尿中还原糖试验阳性，可被误诊为糖尿病，但本病血中葡萄糖水平不增高。本病为一很少见的糖代谢障碍，几乎仅见于犹太人。患者肝、肾、小肠粘膜细胞内先天缺乏特异性果糖激酶，这是果糖进行代谢过程中催化第一个步骤的酶，缺乏此酶则果糖不能进行正常代谢。但在患者进食果糖后，尿中仅排泄摄食果糖量的10%～20%，因大部分果糖被脂肪组织吸收后，在脂肪细胞中通过非特异性己糖激酶而磷酸化、氧化，最后转变为脂肪。

本病血中果糖水平增高，出现果糖尿，并不引起症状，完全未见肝、肾、脑的慢性病变。本病诊断最好应用纸色谱法。口服果糖负荷（0.5/kg体重）后，血中果糖水平上升远超1.1mmol/L（20mg/dl）以上，约10%～20%口服的果糖出现在尿中。这种代谢异常的预后良好，完全不需要治疗。

三、果糖-1，6-二磷酸酯酶缺乏症

【病因与发病机制】

本病（fructose-1，6-diphosphatase deficiency）为一遗传性果糖代谢障碍，由于先天性肝内缺乏果糖-1，6-二磷酸酯酶所引起。1970年Baker首先报道，罕见，大多患者在婴儿期死亡。

正常肝糖原储备量可提供12～16小时释放葡萄糖，此后则需肝内通过葡萄糖异生来提供。本病患者肝内缺乏果糖-1，6-二磷酸酯酶，肝内葡糖异生被阻断（参见图17-2-7），因而引起低葡萄糖血症伴乳酸酸中毒，且注射胰升血糖素不能使血中葡萄糖水平升高。

【临床表现】

患儿常在出生后6个月以前急性发病，多因感染性疾病伴高热诱发空腹低葡糖血症和轻度乳酸水平增高，引起低血糖的相应症状，并有明显肝肿大。本病预后完全与临床医师能否立刻正确诊治密切相关。本病的临床诊断主要根据上述症状，确诊则需在肝活检组织中，证实果糖-1，6-二磷酸酯酶的缺乏。

【治疗】

本病患者应终生摄食不含果糖的饮食，多次而少量进餐。当胃肠道感染时，则应肠道外营养，输注葡萄糖。

（邵丙扬）

参考文献

1. 杜传书，刘祖洞，主编．医学遗传学．第二版．北京：人民卫生出版社，1992．452～453
2. Chisham FK, Greene HL. Inborn errors of metabolism that lead to permanent liver injury. In: Zakim D, Boyer TD. Hepatology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1990
3. Froesch ER. Fructoseintoleranz. In: Hornbostel H, et al. Innere Medizin in Praxis und Klinik. 4te auflage. Stuttgart-New York: George Thieme, 1992. 17. 55～61
4. Greene HL. Fructose intolerance. In: Cecil's Textbook of medicine. 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1996. 1083～1085

第八节 特发性戊糖尿

正常人尿中排泄小量各种戊糖（五碳糖），如阿拉伯糖、木糖、核糖等以及微量木酮糖和核酮糖。所谓特发性戊糖尿，即尿中排泄戊糖（主要是木酮糖Xylulose）增多至1～4g/d。此为一常染色体隐性遗传的代谢障碍，由于木酮糖还原酶的缺陷所致，酶活性减低至正常的50%。使木酮糖不能完全转化为木糖醇（xylitol）后进行代谢，而直接随尿排泄，形成木酮糖尿。这种良性疾病，主要仅见于犹太人。发病数约为1/（4～5）万。临床无明显症状，多为偶然发现。一般不需要治疗。确诊根据检测患者红细胞中木酮糖脱氢酶活性的减低。

（邵丙扬）

第九节 葡萄糖转运障碍-家族性肾性葡萄糖尿

【定义】

本病（familial renal glucosuria）为一先天性常

染色体（大多显性，少数隐性）遗传的疾病，由于肾小管对葡萄糖的转运（重吸收）发生障碍所引起。其特征为尿中经常排泄葡萄糖，而血中葡萄糖水平和葡萄糖耐量试验均正常；尿糖多少与进食碳水化合物量有关而略有波动；糖在机体内的储存和利用亦均正常。控制本病的突变基因位点可能在第6对染色体上。临床上应与其他肾脏疾病时、因近端肾小管受损所致肾性糖尿相鉴别。本病罕见，国内近20年来仅见报道十余例。临床每1000例糖尿中约见本病1～2例（Wambach，1992），有报道本病发病数约为2‰～6‰（Cogan 1992，Chesney 1996）。

【发病机制】

本病的发病机制可能有二：本病A型，可能由于近端肾小管细胞的葡萄糖受体或载体减少（Wambach 1992），肾小管对葡萄糖最大重吸收量（TmG）减少（Rosonberg，1994）。本病B型，可能由于近端肾小管的葡萄糖受体或载体与葡萄糖的亲和力减低（Wambach，1992），肾糖阈降低（Rosenberg 1994）。两型均促使尿中排泄葡萄糖。但本病时肾小管并无病理形态学的改变。

正常人肾小球滤过液（原尿）中的葡萄糖浓度，与血中葡萄糖浓度相同，在近端肾小管中几乎完全被重吸收（钠依赖性吸收，可被根皮苷所抑制）。正常肾糖阈约为10mmol/L（180mg/dl），略高于正常血糖水平，故正常尿中排泄葡萄糖一般低于125mg/24h（Cogan，1992）。本病患者的近端肾小管对葡萄糖重吸收减少，葡萄糖肾阈降低，故在正常血糖水平时，尿中仍可排泄不少葡萄糖，而在进食糖类较多时，则排泄尿糖可更多些。

【临床表现】

本病通常无临床症状，一般状况良好，而在尿常规检验时偶被发现。重症患者可能有多渴、多饮、多尿。偶在长期饥饿状态或妊娠期间（伴肾小球滤过率增高），本病可出现低血糖症伴酮症。纯合子患者的糖尿较杂合子患者的为重。A型和B型患者可出现在同一家庭中。

国内近20年报道的十多例中，均在20～30岁才被确诊，且多无症状，仅2例有多饮多尿，而一般情况良好。各例的血糖及葡萄糖耐量试验均正常，血液生化和肝肾功能均正常。尿中排泄葡萄糖量大多为每日20～50g（10～100g）。一般报道本病多有家族史，国内6篇报道中，竟有5篇有明显家族史，一家兄妹5人中有4人患本病，一家兄妹4人中有3人患本病，两家父子同患本病，一家父女同患本病。

曾有报道本病个别可发展为糖尿病，一组135例中有4例发展为糖尿病，一组27例中竟有17例发展为糖尿病。不过，本病与早期糖尿病有时鉴别不易，也不能排除本病患者兼患糖尿病。另者，曾有报道本病可自行好转。总之，均尚待进一步研究证实。

【诊断与鉴别诊断】

本病诊断主要根据尿中排泄葡萄糖增多（一般超过500mg/24小时，Cogan 1992），而血中葡萄糖水平及葡萄糖耐量试验均正常。在检验尿糖时须应用特异性的葡萄糖氧化法，证实尿糖为葡萄糖，并鉴别于尿还原试验阳性的其他糖类。有时尚应进行其他有关试验，用以鉴别其他肾小管受损所致多种综合征。

鉴别诊断上，尿糖阳性首应鉴别于常见的糖尿病，其次应鉴别于不少见的肝脏病、胰脏病和多个内分泌腺病（如甲亢、Cushing病、肢端肥大症等）所致糖尿，还应鉴别于继发性肾性糖尿（如继发于肾病综合征、许多药物和毒物所致肾损害等），以及其他较少见的遗传性糖尿（如五碳糖尿、果糖尿、半乳糖尿等）。

【治疗】

本病预后良好，一般不需特殊治疗。应避免较长期饥饿状态，以免诱发低血糖伴酮症。继发于肾小管受损所致继发性肾性葡萄糖尿，则须酌情处理原发病。

附注：葡萄糖-半乳糖吸收不良综合征（glucose-galactose malabsorption），亦为一常染色体隐性遗传的葡萄糖转运障碍的疾病，由于小肠粘膜和肾小管细胞刷缘膜上的己糖转运蛋白的缺陷所致，详见本书第13篇消化系统疾病肠吸收不良综合征。

（邵丙扬）

参考文献

1. 丁小强，廖履坦．肾性糖尿．中国实用内科杂志．1995，15（6）：326
2. 林启雄，牛祺衡．家族性肾性糖尿四例报告．中华内科杂志．1983，22（7）：448
3. Wambach G. Familiaere renale Glukosurie. In: Hornbostel H, et al. Innere Medizin in Praxis und Klinik. 4. Auflage. Stuttgart-New York: George Thieme, 1992. Bd Ⅱ 5. 203
4. Chesney RW. Specific renal tubular disordors. In: Cecil Textbook of medicine, 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1996. 594

第十节　溶酶体糖类贮积病

一、溶酶体贮积病概述

（一）溶酶体

溶酶体（lysosome）是1956年才定名的细胞浆中的一种细胞器。它大小不一，圆形或卵圆形。其内部的酸性环境中含有能水解许多大分子物质的各种酸性水解酶。这些酶都是在内质网合成的糖蛋白。蛋白合成的原始产物经过广泛的修饰过程而成为各种酶。修饰过程包括蛋白水解裂开、掺入复杂的寡糖和合成的识别标记（如6-磷酸甘露糖），然后定位于初级溶酶体中，这些过程发生于内质网、高尔基体，也可能在初级溶酶体内。初级溶酶体能与细胞内膜包裹的囊泡融合形成次级溶酶体。所以后者内部含有由胞吞细胞外的和由自吞细胞内的各种物质。溶酶体的主要功能是对常用的大分子物质的降解作为正常的代谢转换及细胞再更新的一部分材料，所以是细胞内消化的主要场所；其次是通过吸附胞吞摄取某些物质，如维生素 B_{12}、脂蛋白、肽类激素及生长因子等。次级溶酶体到达末期体内可能残留一些未被分解的物质，称为残余体，可经胞吐排出细胞外。当外源有害物质进入细胞，可引起溶酶体受损害，膜破裂则内含酸性酶逸出而造成细胞死亡。这也是与溶酶体功能有关的疾病，但非本节应包括的内容。

溶酶体酶的种类繁多，约有40多种：如酸性RNA酶、酸性DNA酶、酸性磷酸酯酶、蛋白磷酸酯酶、氨基肽酶、胶原酶、α-葡糖苷酶、β-葡糖醛酸苷酶、β-半乳糖苷酶、葡聚糖酶、酸性脂肪酶、磷脂酸磷酸酶、芳香基硫酸酯酶、透明质酸酶、溶菌酶等。各种细胞的溶酶体内所含水解酶的种类和数量各不相同。如果由于先天原因引起某种细胞中的某种溶酶体酶缺乏，则与此酶相关的底物水解发生障碍，底物堆积就形成溶酶体贮积病（lysosomal storage disease）。

（二）溶酶体贮积病的定义及病因学

溶酶体贮积病的概念起源于Ⅱ型糖原贮积病的研究，根据α-葡糖苷酶缺乏引起溶酶体内糖原贮积和其他疾病的资料，Hers首先将先天性溶酶体病定义为：①单个溶酶体酶缺乏；②与溶酶体相关的空泡中出现不正常的底物存积。这个定义近来修改为：单一基因缺陷影响一种或多种溶酶体酶缺陷，从而引起与该酶相关的底物贮积所致的疾病，如粘脂贮积病和多种硫酸酯酶缺陷病。此概念进一步扩充以至包括与溶酶体功能必需的某些蛋白质缺乏所致的疾病，如鞘脂水解酶的激活蛋白，这种激活蛋白对某些底物水解是必备的。所以目前认为溶酶体贮积病的发病，除了酶本身的缺陷外，可能还有下列因素：①酶的活化物质缺陷；②能运输酶到溶酶体内的因子失调；③保护酶不被迅速破坏的因子不足；④由溶酶体内排出分解代谢产物的机制缺陷。

（三）溶酶体贮积病的临床类型及表现

溶酶体贮积病分为糖类贮积病及脂质贮积病两大类。前者包括粘多糖、粘脂、甘露糖、岩藻糖、天冬氨酰葡糖胺尿、唾液酸等贮积病，将在本节介绍。后者即脂质贮积病包括葡糖脑苷脂（戈谢病）、鞘磷脂脂质（尼曼-皮克病）、酰基鞘氨醇三己糖苷（Fabry病）贮积病等，将在本篇第三章第三节介绍。

这些病的溶酶体酶缺乏都有一个常染色体隐性遗传的基础，唯独Hunter Ⅱ型粘多糖贮积病（MPSⅡ）及酰基鞘氨醇三己糖苷贮积病（Fabry病）为例外，前者为X-连锁隐性遗传，后者为常发于女性的X-连锁显性遗传。溶酶体贮积病的受累器官决定于该酶有关的大分子物质所经常存在并降解的部位。例如髓磷脂降解障碍，则大脑白质受累；红细胞基质中的糖脂降解缺陷则发生肝脾肿大；周身无处不有的粘多糖降解障碍则导致全身组织受累。各种溶酶体贮积病在体内各处贮积的物质（底物）常造成脏器肿大或头大，但也能出现继发性萎缩，尤其常见于大脑及肌肉。所以溶酶体贮积病的症状是由于贮积物质所致损伤的表现。所有溶酶体贮积病都是进行性的，很多患者死于儿童期或青少年期。值得注意的是这些疾病在婴儿型、青少年型及成年型，各具有显著的表型变异。另外，单一基因的不同突变可以引起内脏、骨骼及神经各部受累的不同结合型表现。成年人的各种溶酶体贮积病可在儿童时期即有表现，到青少年及成年早期临床表现已很明显，但是对寿命影响常不严重，另外，也有到成年时期才出现临床表现的。成年人常见的溶酶体贮积病有：粘多糖贮积病Ⅰ型Scheie病、粘多糖贮积病Ⅶ型、天冬氨酸葡糖胺尿症、Ⅱ型糖原贮积病、戈谢病、异染性脑白质营养不良、GM_1神经节苷脂贮积病、GM_2神经节苷脂贮积病（Tay-Sachs病）、神经原蜡样脂褐质贮积病等。

（四）诊断

病人发生进行性神经功能异常、内脏肿大、骨

骼发育不全及其他一些特异性异常常是引起考虑这类疾病的基础。进行性病程和退行性病变是这类疾病的特征。

1. 询问病史　应当集中在儿童的发育过程。在儿童发育期发生退行性病变，则先出现发育减慢，继而丧失原先已有的能力。常见的症状有：癫痫发作、视力及听力减退，成长过程中出现面容粗糙、角膜混浊、警觉反应过强、腹胀、关节痛及强直、疝气，以及反复发生感染等。在常染色体隐性遗传病人，其家族可能在兄弟姊妹或其它有血缘关系的人中显现相似的病人；在X-连锁遗传病人，可能在家庭中的男性也有受累者。由于中欧（指德国及波兰）中犹太人更常罹患几种脂质贮积病；斯堪地那维亚人发生甘露糖贮积病及天冬氨酰葡糖胺尿症者较多；日本人患唾液酸贮积病的青少年型者较多，所以种族背景的探索可能有助于诊断。

2. 体格检查　体检时应注意：头围增大、内脏巨大畸形，常见于一些粘多糖贮积病及糖蛋白贮积病的早期。可能有舌增大、面容粗糙及肝脾肿大。而身躯短矮则是许多疾病的后期所见。骨骼检查可见驼背、长骨增宽和关节僵直。皮肤体征很少出现，但岩藻糖苷贮积病、唾液酸贮积病、Fabry病和Hunter病（MPSⅡ）为例外。仔细的神经系统检查，试图区分灰质、白质及周围神经的受累程度很为必要。眼科检查必须包括裂隙灯及仔细的检眼镜检查。

3. 实验室检查　首先应作外周血涂片查找白细胞中有无空泡及颗粒，尿中有无粘多糖及X-线骨骼片观察有无发育不全。在此基础上选择采用血清、白细胞或培养过的皮肤纤维母细胞来作某种特异酶的分析。假如上述粘多糖筛选试验是阳性的或者临床表现是有MPS可能性的，则应进一步作粘多糖定量分析。

假如特异性诊断不能明确建立，则作皮肤、骨髓、直肠粘膜、肝、周围神经或眼结膜等活体组织进行显微镜或电镜检查，可助确立诊断。电子显微镜观察有无肿胀的溶酶体能指明是否为溶酶体贮积病这一总的方向。酶活性测定则是诊断典型疾病的确切方法。假如有相当明显证据支持溶酶体贮积病，但无酶缺乏证明，则进行肝或脑活组织的化学分析，可能是适当的研究起点。

虽然对戈谢（Gaucher）病进行骨髓穿刺检查和对法布瑞（Fabry）病进行肾活体组织检查有诊断特异性，但是总的说来成年人溶酶体贮积病的诊断常是困难的。例如，芳香基硫酸酯酶A、β-己糖胺酶A或β-半乳糖苷酶缺乏时，神经精神症状的出现是隐匿的、缓慢进行性的。对这些疾病的误诊是常见的，必须有高度的警惕。溶酶体α-葡糖苷酶缺乏症（Pompes病）会出现类似肌营养不良症状。

（五）异质性

溶酶体贮积病具有广泛的临床、生化和分子的异质性。一般来说，溶酶体酶的结构基因产生原多肽，经过翻译后修饰形成的蛋白常是一系列的电泳变异体或同工酶，这些同工酶可以水解一个或多种底物，而且某些同工酶的底物特异性也可能有变化。底物特异性的不同也可由催化作用相近但遗传学上完全不同的酶引起。例如，各种β-半乳糖苷酶基因的突变，能使该酶的活性完全消失或减弱，或改变其翻译后的修饰或改变其对特异性底物的活性。

在大多数情况下，各种溶酶体酶结构基因不同的突变，既可说明不同病人之间病情严重程度不同，也可以解释内脏、骨骼、神经、眼及其它临床表现有不同结合出现的原因。隐性遗传对大多数病种来说会使其异质性更为突出。很多受累病人是遗传的复合杂合子。在这种情况下，一个或两个基因都可编码出某种形式的酶，此酶对一种或多种底物有些酶的活性。有中间临床表型的Ⅰ型粘多糖贮积病（MPSⅠ）患者中，容易出现复合杂合子的例子。在分子水平上大多数溶酶体贮积病病人可能被证明为复合杂合子，虽然把临床表型分为婴儿型、青少年型、成人型、有神经病变的或无神经病变的分法是有用的。应当知道不同突变的等位基因及复合杂合子的存在，能为某些偶见的表现失常或中间型的病人提供解释。另一个异质性的例子是MPSⅢ的A、B、C、D亚型，这是由不同基因缺陷所引起的很相似的疾病。所以，在临床上显现的同质性背后，可能有生化学的异质性存在。

更为复杂的是一种酶的活性可由不同的亚单位所组成的复合物所赋予。因此，任何一个亚单位基因的突变，均可造成同一个酶的缺陷。例如，β-己糖胺酶A是由α和β两个亚单位组成的复合酶，在Tay-Sachs病仅有α亚单位基因突变，而在Sandhoff病则是α和β两个亚单位基因突变，而生化检查两病均呈现β-己糖胺酶缺乏。遗传缺陷涉及溶酶体酶翻译后修饰以及溶酶体本身缺陷均能导致溶酶体贮积病。Ⅱ型及Ⅲ型粘多糖贮积病的情况是单个基因缺陷改变了许多溶酶体酶进入溶酶体的能力（因为酶的前体必须磷酸化后才能进入溶酶体），所以酶的结构基因以外的突变能够解释更多的异质性。因

此为了洞悉疾病的表型及基因型的异质性，必须更深入地理解溶酶体酶的本身、其亚单位的结构、翻译后的修饰过程以及酶底物的某种特异性。

为了测定溶酶体酶的活性，目前采用人工合成的底物，虽然方便了临床诊断，但却使问题更复杂化了。这种底物常是能测定不同酶的一组相关的多种活性。例如，用人工底物来测定β-半乳糖苷酶活性，可能代表由许多不同结构基因编码具有不同底物特异性的各种β-半乳糖苷酶活性的总和。可靠的临床诊断的获得一般是在体外条件下测定能反映病人的临床特点的那个酶的活性。遗传异质性能使病人产生突变的酶，这种酶或是只能水解天然底物不能水解人工底物，或是完全相反。这可以由以下情况来说明：用人工合成底物为正常人测定β-己糖胺酶A，结果出现该酶缺乏，而在Tay-Sachs病人却得到该酶活性水平相当高的结果。实际上，有无水解天然GM_2神经节苷脂底物的能力，才是确诊有无该病的指标。这些现象对认定受累病人、对杂合子的筛选及产前诊断均具有相当重要的意义。这些现象指明在明显临床表现、电镜-显微镜或化学的证据支持有溶酶体贮积病的情况下，即使用人工合成底物测定酶的活性得到正常的结果，也不能否定诊断。许多溶酶体贮积病，如Tay-Sachs病及戈谢病，存在着广泛的分子异质性，很多病人是复合杂合子。分子诊断一般来说只能补充而不能代替酶学诊断。当少数的基因突变能解释大多数缺陷基因的复制时，如中欧犹太人中的Tay-Sachs病及戈谢病那样，突变分析是极为重要的。突变的检测和连锁分析对产前诊断也有帮助。

（六）治疗

对溶酶体贮积病目前尚无特异性有效的治疗方法（戈谢病有些例外）。治疗主要是对症的。残忍而进行性的病程在很多病例都指明是个悲剧性结局。在过去对Ⅰ型戈谢病曾用脾切除治疗大脾及脾功过高；对Fabry病用肾移植来缓解肾功衰竭。近些年来，在寻找特异性治疗方面，正集中在酶的替代疗法、纤维母细胞移植、骨髓移植及基因替代疗法上。最大的成功体现在对戈谢病的治疗上。

1. 酶的替代疗法　含有复合寡糖链的葡糖脑苷脂酶经纯化而修改后，其甘露糖残基能暴露出来，从而可使此酶能与网状内皮细胞表面上的甘露糖受体相结合。这些细胞正是Ⅰ型戈谢病所累及的细胞。使用相当大剂量修改后的此酶连续两年后，见到病情得到改善。提出酶替代疗法在考虑到受体结合导致靶细胞内吞作用，方可能将酶引入细胞发挥其水解底物而收到治疗效果。这就为酶替代疗法的实施提供可利用的途径。如能通过基因重组获得人工合成各种酶，应用于酶的替代疗法，将有可能显现出更好的前景。

2. 骨髓移植　也是处于研究阶段的疗法。骨髓供者最合适的候选人是组织相容性抗原与患者一致的且未患本病的亲兄妹。骨髓移植的理论基础是供体骨髓中的造血组织原始细胞所演生出来的血液白细胞及组织大吞噬细胞能为病人各种组织中的缺酶细胞提供相应的溶酶体酶。提供的方式可以是由植入细胞直接分泌或通过细胞之间相互作用来完成。这些已由某些MPSD IH（Hurler病）及MPSD VI（Maroteaux-Lamy症群）病人于移植后观察到生化及临床病情改善所证实。这种现象在动物实验较为明显。但是在权衡其疗效、耗费及危险性时，限制了其推广的可行性。大多数溶酶体贮积病人最痛苦的症状是累及中枢神经系统，也是对酶替代疗法或骨髓移植很少显疗效的部位，因为血脑屏障对有效的酶有阻碍作用。

3. 基因替代疗法　多年来骨髓移植疗效不够满意，推动了基因替代疗法的发展，目前大多数编码溶酶体酶基因都已克隆了而且排好氨基酸顺序。许多特异性突变已被认定。有些还可能找到基因型与表现型的重度相关情况。基因替代疗法首先采用人的葡糖脑苷脂酶的cDNA插入逆病毒载体（retroviral vectors），再转染到戈谢病人的造血细胞或培养中的纤维母细胞，能在培养液中或小鼠体内编码出葡糖脑苷脂酶获得成功。后来将人的β-葡糖醛酸酶基因插入有该酶缺陷的小鼠动物模型的生殖细胞中获得满意的治疗效果，这类实验正在逐步发展之中。

（七）预防

遗传咨询在处理这些疾病上是重要的。已知所有溶酶体贮积病的特异性酶缺乏，均已能够或认为可能在子宫内诊断出来，因为溶酶体酶的活性可在培养的羊水细胞及培养的皮肤纤维母细胞表达出来。产前诊断也能用绒毛活组织检查作出。早期诊断对高危险发病的家庭是有吸引力的。采用生化方法对近亲杂合子的查明也有可能，虽然尚难以获得确切的有统计学可信性的资料。采用突变测查或连锁分析等分子生物学方法是更可靠的。杂合子的测查更为复杂是由于X-连锁疾病的女性基因携带者两条X-染色体无规律的失活。此时应对危险家族的妇女进行咨询，如有可能应采用分子生物学的资料。对遗传病预防更广泛采用的办法是在后代出生

之前检出杂合子夫妇，以免病孩出生。这种方法的可行性已经由 Tay-Sachs 病用杂合子筛选试验规划所证明。这种规划通过广泛试验和对少数高危险夫妇进行恰当的生育指导，已经降低了这些病的发病率。另外，在中欧的犹太人中有高发病率的杂合子状态，以可靠的方法检测 Tay-Sachs 病的携带者，促进了这种规划的实施。突变基因的分子分析对 Tay-Sachs 病的检测补充了生化方法的不足，而且对中欧犹太人 Gaucher 病携带者的检测变为可能。需要高效而精确的杂合子检测方法，用以检测其他疾病以及检测杂合子低发生率的人群。即使在最适条件下，遗传的变异也能在任何筛选过程造成假阳性或假阴性结果，不应忽视。对于大多数溶酶体贮积病来说，全民的杂合子携带者的筛选工作都不是可实行的。

（富朴云 滕卫平）

二、溶酶体糖类贮积病

（一）粘多糖贮积病

有一组酶能降解硫酸类肝素，硫酸皮肤素和硫酸角质素三种粘多糖。此组酶中的任何一种缺陷，都可导致体内粘多糖贮积，称为粘多糖贮积病（mucopolysaccharidosis MPS）。临床共同的特征是面容粗糙，角膜混浊，肝脾肿大，关节僵硬，腹股沟疝，多发性骨发育不全，粘多糖尿，外周血白细胞和骨髓细胞的染色异常。病变呈进行性。

1. 粘多糖贮积病Ⅰ型　此型分为婴儿型即 Hurler 病（MPSIH）中间型和成年型 Scheie 病（MPSIS）。它们均是由 α-艾杜糖苷酶（α-L-Iduronidase）先天缺陷，导致硫酸类肝素和硫酸皮肤素贮积。二者皆为常染色体隐性遗传。

MPSIH 是 MPS 的原型，病变严重。一岁以后生长迟缓，脊柱前凸，关节僵硬，肝脾肿大和鼻溢。三岁后出现明显的身材矮小。患儿还有角膜混浊，脐疝，巨头畸型，手爪状畸型，神经性和传导性耳聋。X 线检查有蝶鞍增大，J 或 W，Ω 型蝶鞍，椎骨发育不良和严重驼背畸型。末梢血和骨髓检查可见网状内皮系统细胞明显的空泡变性。病人常于 10 岁之内由于呼吸道感染或心力衰竭而死亡。

MPSIS 病情轻于 MPSIH。儿童期发病，可以存活到成年。临床表现与 MPSIH 相似，但未见累及脑皮质神经元者。智力多是正常的。另外常有关节僵直，主动脉瓣闭锁不全及角膜混浊。

中间型的临床表现位于 IH 和 IS 之间，也称 MPSIH/IS。遗传缺陷是酶等位基因的杂合子。

2. 粘多糖贮积病Ⅱ型（MPS Ⅱ，Hunter 病）MPS Ⅱ也分为三个亚型：严重的婴儿型（6～12月），中等严重型，轻度的青少年型。均为 X-连锁隐性遗传病，因缺乏硫酸艾杜糖醛硫酸酯酶（Iduronosulfate sulfatase）而引起硫酸类肝素及硫酸皮肤素的沉积。此酶定位于 Xq27.3-q28。

MPS Ⅱ无严重角膜混浊，借此点及遗传方式的不同可与 Hurler 病区别。婴儿型的症状虽然与 Hurler 病相似，但病情较轻，精神发育延迟的速度较慢，可存活至成年期。青少年型较婴儿型为轻。

3. 粘多糖贮积病Ⅲ型（MPSⅢA、ⅢB、ⅢC和ⅢD）　MPSⅢ又叫 Sanfilippo 粘多糖贮积病。该病可以分为四型：MPSⅢA、ⅢB、ⅢC和ⅢD是由于分别缺乏三种不同的酶引起相同底物堆积而导致的疾病，故临床表型不易区分，但可通过酶活性检测进行诊断和鉴别。在英国 MPSⅢ是最常见粘多糖贮积病，其确切的发病率还没有报告，但其总患病率在 1:20000～25000，A、B、C三型比例为 36/73，23/73，14/73。D型仅有过几例报告，A 型较重。Sanfilippo A 为缺乏类肝素 N-硫酸酯酶（heparan N-sulfatase）（硫酸胺酶）；Sanfilippo B 为缺乏 N-乙酰-α-葡萄糖胺酶（N-acetyl-α-glucosaminidase）；Sanfilippo C 为缺乏乙酰 CoA-α-葡萄糖胺-N-乙酰转移酶（acetyl-CoA-α-glucosaminide N-acetyltransferase）；Sanfilippo D 为缺乏 N-乙酰-α-D-葡萄糖胺-6-硫酸-硫酸酯酶（N-Acetylglcosamine-6-sulfate sulfatase）。每种酶都是由一个不同的常染色体位点编码。

该病为常染色体隐性遗传病。其特征是硫酸类肝素贮积，没有硫酸皮肤素和硫酸角质素贮积。通常的表现为 2 岁后出现严重的中枢神经系统受损症状，如语言丧失、行为障碍。躯体症状如肝脾肿大等比较轻。诊断通常是以儿童期便有智力障碍为线索。其轻度的躯体症状常被明显的中枢神经系统症状掩盖而被忽视。骨骼 X 线显示轻度多发性骨发育不良和颅盖增厚。许多组织细胞中存在空泡变性，硫酸类肝素排泄增多。患者常因肺炎死于10～20 岁之间。

4. 粘多糖贮积病Ⅳ（MPS Ⅳ，Morquio 病）MPSⅣ为常染色体隐性遗传病，是由于 N-乙酰氨基半乳糖-6-硫酸-硫酸酯酶（N-acetylga lactosamine-6-sulfate sulfatase）缺陷所致的硫酸角质素贮积病。

其临床特征是智力正常，但有明显的脊椎骺部发育不全以及颈椎异位和脊髓束受压症状。在 2 岁时生长迟滞表现非常明显，角膜混浊也较严重。主

动脉返流亦较常见，可以出现心脏杂音；骨质受损常提示本病，但亦发生于因β-半乳糖苷酶缺陷和其他形式的脊椎骺部发育不全病。在肝脏枯否细胞，白细胞，角膜细胞，结膜细胞中可以见到溶酶体包涵体，通过皮肤排泄的硫酸盐增多。

5. 粘多糖贮积病Ⅵ（MPS Ⅵ，Maroteaux-Lamy病）　MPS Ⅵ虽有严重程度不同的各种类型，但都是因缺乏芳香基硫酸酯酶B（arylsulfatase B）引起的疾病。主要是硫酸皮肤素的贮积，均为常染色体隐性遗传病。

本病的特征是显著的骨部受损，角膜混浊，但智力正常。可以有严重畸形如手爪状畸形，主动脉返流。

6. 粘多糖贮积病Ⅶ型（MPS Ⅶ型，SLY综合征）　本病又称β-葡糖苷酸酶缺乏症（β-glucuronidase deficiency）。为常染色体隐性遗传病，是由于溶酶体β-葡糖苷酸酶缺乏所致。硫酸皮肤素和硫酸类肝素不能降解，而在脏器和组织内贮积，并由尿大量排出，基因定位于7q21.23-q22，但认为β-葡糖苷酸酶结构基因有复等位基因存在，并可能有结构基因之外的基因突变（动物实验发现调控基因突变）。

其临床表现为身体矮小，皮肤水肿，驼背，面容粗陋（或正常），眼距宽，鼻梁塌，角膜混浊（或无），颈短，鸡胸，肝脾肿大（或无），脐疝，脊椎体扁而小，髂骨小。有的病例因主动脉异常而产生狭窄；有的仅有极轻度的多发性骨发育不良。智能发育正常、中度障碍或严重低下。易患呼吸道感染。外周血白细胞和培养的皮肤成纤维细胞有异染性颗粒。

诊断：主要是根据临床表现，遗传家族史，而考虑溶酶体糖类贮积病，其确诊需要进行酶的活性检查，一般检测白细胞或培养的皮肤成纤维细胞的特定酶的活性。关于杂合子与纯合子的鉴别，则因病不同而不同。如MPS Ⅰ型，则易于鉴别，杂合子白细胞（或皮肤成纤维细胞）α-L-艾杜糖醛酸酶活性为正常人的半量，但有时与正常值重叠。此外培养细胞3号掺入试验，杂合子正常，而纯合子测示^{35}S贮积。产前诊断对于此类遗传病意义很大。可通过：①羊水粘多糖电泳分析（定型），粘多糖总量测定，糖醛酸和己糖胺定量测定（同孕周正常妊娠作对照）；②测定培养的羊水细胞特异性酶活性；③^{35}S掺入试验。通过以上方法可以在围生期最初三个月做出诊断。

治疗：目前尚无特异性疗法，静脉输血浆有时可获得好转，及早诊断后可进行骨髓移植，移植后生化异常易于得到纠正，但是智力发育方面，没有得到明显改善。关于这种方法尚需进一步的临床探索和研究。现已成功地获得了MPS Ⅰ型、MPS Ⅵ型和MPS Ⅶ型的动物模型，为开展治疗研究提供了实验材料。

预防：以本病为代表的溶酶体糖类贮积病是以单基因缺陷遗传的。目前均无有效疗法。故预防发病，降低发病率特别重要。主要包括①通过在高危人群或家系用酶活性测定的方法筛选携带者（即杂合子）；②通过羊膜细胞培养或绒膜绒毛活检测定酶活性进行产前诊断。

（二）甘露糖贮积病

本病（mannosidosis）可分为二型：婴儿型（6～8月）又叫α甘露糖贮积病；轻型又叫β甘露糖贮积病。α型基因异常的频率和发病率在斯堪的那维亚（包括丹麦、挪威、瑞典、冰岛）比较高。

1. α-甘露糖贮积病　本病是在溶酶体中的α-甘露醇糖苷酶（α-mannosidase）明显缺陷导致寡糖贮积，大量含甘露糖的糖蛋白在脏器和组织内贮积。含有甘露糖的寡糖出现在尿中。酶基因定位于19p13.2-q13.2。临床表现轻重不等。病情比较重的病人在2～4岁时便表现出进行性的精神运动退化，晶体混浊，可出现车轮状白内障，中等程度肝脾肿大，脊柱后凸（驼背）和身材矮小。通常都是在16岁之前发生全身痉挛，反射亢进，去脑强直，最后死亡。面容粗糙和轻度的脂肪软骨营养不良也可以出现。病情比较轻的患者则表现一种缓慢进展形式，轻中度的学习困难，婴儿时期无严重发育迟滞，智力轻度受损，但耳聋常见。在实验室或病理检查时，可以见到空泡变性的淋巴细胞和/或组织细胞。特别是在神经元、白细胞和脏器实质细胞中可以见到明显的空泡。

2. β甘露糖贮积病　本病极为罕见，不仅可以发生在人类，也可以发生在动物（主要是山羊）。本病是由于缺乏β-甘露醇糖苷酶（β-mannosidase）所致的寡糖贮积，尿中寡糖尤其是甘露糖-乙酰葡萄糖胺增多。酶基因定位于15q11-q13。

本病患者在1～4岁出现症状，至少年期症状明显，病情轻者可活至成年。主要表现为婴儿发育后期生长发育受阻，共济失调，语言接受力极差。可以有轻度的面容粗糙，但没有肝脾肿大。

测定白细胞或皮肤成纤维细胞酶活性可以确定诊断，并可以检出杂合子。测定羊水细胞酶活性等方法可以获得产前诊断。

治疗：本病为基因异常所致酶原发性缺陷病，目前尚无特异的治疗方法。有人曾试过酶的替代治疗，但效果不好。骨髓移植及基因治疗，对本类疾病来说是有希望的治疗方法。

（三）岩藻糖贮积病

本病（fucosidosis）可以分为二型：婴儿型（3～12月）和青少年型。

（1）婴儿型：又称Ⅰ型。本病是以常染色体隐性遗传的方式进行遗传，为α-岩藻糖苷酶（α-fucosidase）缺陷所致的糖肽、糖脂、寡糖贮积病。酶的基因定位于1p34。Ⅰ型患儿此酶几乎无活性，病理检查可见脑、肝、心脏和皮肤细胞空泡变性。神经元的脂质沉积可以非常突出和明显。

临床表现为在生后6个月内出现严重的神经系统受损，导致肌张力减退，去脑强直，痴呆。常在10岁之内死亡。并表现出骨发育不全，肝脾肿大，汗液分泌增多，汗液电解质含量异常，氯离子含量增高（为正常人的3～6倍）。

（2）青少年型：岩藻糖贮积病Ⅱ型为常染色体隐性遗传，是α岩藻糖苷酶缺陷所致的贮积病。岩藻糖脂和含岩藻糖的寡糖在组织贮积和尿中排泄增多。病理表现与岩藻糖贮积病婴儿型相似。

本病在1岁后表现为缓慢进展地精神和运动退化。在青少年型中可以见到皮肤血管角质瘤样皮疹，中等程度的精神运动（Psychomotor）发育迟滞，X线示多发性骨发育不良，汗液氯化钠含量正常，但存活至成年或青春期者比较常见。

诊断：测定白细胞或皮肤成纤维细胞相应的酶活性可以确定诊断及检出杂合子，由于杂合子的白细胞酶活性与正常人有重叠，测定皮肤成纤维细胞酶活性较好。测定羊水细胞酶活性可以获得产前诊断。

治疗：目前尚无有效疗法，一般对症治疗。

（四）天冬氨酰葡糖胺尿症

本病（aspartylglucosaminuria AGU）为常染色体隐性遗传病，是由天冬酰氨基葡萄糖酰胺酶（Aspartylglucosamine amidase AGA）缺陷所致天冬酰氨葡萄糖及糖肽贮积。其特征是尿液氨基酸分析呈现天冬酰氨基葡萄糖含量增高。

病因：AGU为一种迟发的溶酶体病，常为中年发病，在芬兰发现有167个家庭200多人患有此病，而在世界其余地区仅有不到50个散发病人。分子遗传学研究发现在芬兰人群中AGA的基因突变增多，几乎所有的芬兰病人都在cDNA488位发生点突变（point mutation），从而导致163位半胱氨酸被丝氨酸替换，结果在AGA多肽链上缺少二硫键，被称做AGU_{Fin}等位基因型。在散发的斯堪的那维亚病人也具有与芬兰人相同的突变，但是来自世界其他地方的病人表现出各种不同的突变基因。

临床表现：在学龄前，婴儿时期便出现反复感染、腹泻及疝气。行为笨拙，肌张力低下也是常见非特异症状。一些病人在10岁前便出现精神发育迟滞，但比较轻微，精神运动发育的速度较慢，神经系统严重受累的症状在10岁左右逐渐出现，表现为面容粗糙，智力发育迟滞，骨发育不良，包括颅骨增厚，脊柱骨软骨性改变，广泛骨质疏松。病人智力最好的时期是在13～16岁之间，但这时的智力水平和适应能力也只相当于5～6岁的健康儿童。在30岁之前病人的病情基本上稳定，然后出现一个快速的精神和身体状态衰退恶化的过程，通常在45岁左右死亡（见表17-2-13）。

表17-2-13 AGU病程发展的几个阶段

阶段	特点
0～2岁	发育正常
2～12岁	继续发育，但精神运动发育减慢
13～16岁	智力水平最好的时期，IQ约达51
17～25岁	病情比较稳定，智力水平（智商系数）下降
25岁以上	迅速的躯体和精神状态恶化，导致在40～60岁左右死亡

诊断：生化检查尿液氨基酸色层分析呈现天冬酰氨基葡萄糖胺含量增高是本病的特征。也可以测定淋巴细胞或成纤维细胞中天冬酰氨基葡萄糖酰胺酶（AGA）活性，证实活性缺乏。产前诊断可以通过测定羊水细胞中AGA的活性而作出。

治疗：无特效疗法，加强支持及对症治疗。

（五）唾液酸贮积病

唾液酸贮积病（sialidosis）是一组与唾液酸苷酶（sialidase）缺乏有关的疾病，包括二型：Ⅰ型为成年人表现的樱红斑肌阵挛症候群，Ⅱ型为婴儿和青少年表现的粘多糖贮积病样的症状，并有先天性胎儿水肿。

病因学：二型均为常染色体隐性遗传病，由于溶酶体唾液酸苷酶缺乏导致含唾液酸的寡糖贮积于大脑和内脏器官（如心、肺、肝、肠）。有些唾液酸贮积病的病人除有唾液酸苷酶缺乏外，尚缺乏β-半乳糖苷酶。现已证明这种β-半乳糖苷酶和唾液酸苷酶的联合缺乏是由于一种“保护性蛋白”缺陷所致。

临床表现：Ⅰ型唾液酸贮积病：本型表现为在童年时期有进行性的视力丧失和肌阵挛性强直。但生长和智力发育正常，无肝脾肿大的报告，存活到成年比较常见，一些病人寿命超过30岁。个别病人可出现进行性的肾功能衰竭。双侧樱桃红色斑是诊断本病的重要线索。脂褐素样物质贮积在神经元，尤其是脑内神经元。而脑内神经节苷脂是正常的，区别于神经节苷脂贮积病。外周血淋巴细胞和骨髓细胞有包涵体，为中性多糖和糖脂。

Ⅱ型唾液酸贮积病：本型的临床表现比Ⅰ型病人变异大。最严重的形式是在胚胎的最初几个月发病，表现为胎儿水肿，死于宫内。出生后婴儿表现为严重畸形伴水肿，骨发育障碍，肝脾肿大。在婴幼儿时期还可以表现为面容粗糙，身材矮小，樱红斑，肌阵挛和进行性精神运动退化，角膜混浊，晶体透明度降低。大多数病人表现出中度发育障碍。

病理：在病理检查中可以发现鲜红色空泡变性的实质细胞。

治疗：仅能对症治疗，无特效治疗。

（六）粘脂贮积病

粘脂贮积病（mucolipidosis）是一种包括粘多糖、糖蛋白、低聚糖和糖脂均贮积的溶酶体病的总称。因此，原被定名为Ⅰ型粘脂贮积病的名称可能不再沿用，因为几乎所有这种病人事实上都是一种特殊的糖蛋白贮积病。

（1）粘脂贮积病Ⅱ型：此病又叫Ⅰ-细胞病（Ⅰ-cell disease），也称做包涵体细胞病，是一种早期发病的溶酶体病，属常染色体隐性遗传。主要由于缺少UDP-N-乙酰葡萄糖胺磷酸转移酶而致，溶酶体酶翻译后加工修饰过程缺陷，引起糖蛋白，糖脂在体内堆积。在成纤维细胞中磷酸转移酶的活性极低，甚至测不到。其典型特征是在皮肤成纤维细胞的培养液中含有引人注目的包涵体以及血清中溶酶体酶活性显著升高，尤其是芳基硫酸酯酶A，氨基己糖苷酯酶A，β-葡萄糖醛酸酶，这种现象说明酸性水解酶不在溶酶体内，而在细胞外液中，位置失常。

本病多于生后3个月内发病，最初几年表现为精神运动发育迟滞。面容粗糙，眉毛突出，鼻孔朝前，巨舌，但角膜不混浊，双侧腹疝常见，有脊柱后突或关节挛缩，皮肤硬，有蜡样光泽，有明显的生长障碍，精神运动阻滞重度表现不同。X线显示骨小梁粗糙、稀疏，掌骨加宽及腰椎前缘损坏。

（2）粘脂贮积病Ⅲ型：本病为常染色体隐性遗传病。与Ⅱ型相比，发病比较晚，一般在婴儿后期（>2岁）时发病，又叫假性Hurler病，多发性发育不良。其缺陷酶为UDP-N-乙酰葡萄糖胺：糖蛋白乙酰葡萄糖胺-1-磷酸转移酶，其特征是成纤维细胞中磷酸转移酶的活性极低，但是比Ⅱ型病人高。其血清中溶酶体酶活性的增高也是很显著的。

本病是一种较温和的溶酶体贮积病，有许多症状，尤其是多发性骨发育不全与MPS相似。本病通常是在2～4岁时出现临床症状，表现为双手和双肩僵硬，常误诊为风湿性关节炎。其主要症状是进行性加重，特别是6～8岁时出现爪形手畸形和臀部发育不全，其身高较同龄人低30%。轻度的面容粗糙，轻度的智力障碍及主动脉和/或二尖瓣受损是常见表现。这种病人常存活至成年期，以后病情稳定。男性的功能障碍较女性明显。X线上显示近端股骨骺形态不规则，呈锯齿样再生不良，半脱位，髋外翻，髂骨翼低，髂骨体及椎体后缘发育不良是多发性骨发育不全的特点。此外皮肤成纤维细胞亦含有包涵体和血清中溶酶体酶活性升高。

（3）粘脂贮积病Ⅳ型：本型是由于神经节苷脂唾液酸酶缺陷，即神经节苷脂神经胺酸酶缺陷，主要特征为脑内神经节苷脂增加，尤其是神经节苷脂GM_3。迄今报告17例，半数为土耳其南部犹太人。

临床表现：在一岁后便出现明显的精神运动阻滞，视力受损常继发于弥漫性致密的角膜混浊。肌张力下降，反射亢进，肌阵挛。病人一般寿命为十几岁。大脑皮质神经元里含有大量的嗜酸的板层包涵体，结膜上皮细胞、皮肤成纤维细胞、肝细胞等内也见类似的包涵体。

诊断：目前尚无检测杂合子的可靠方法。产前诊断可测定羊水细胞中上述几种酸性水解酶的活性，如果缺如，则可确定，此外检测培养的羊水细胞包涵体也有助于产前诊断。

治疗：目前尚无有效方法。一般给予支持及对症治疗。

（滕卫平　富朴云）

第三章 脂质代谢的障碍

第一节 高脂蛋白血症

冠状动脉粥样硬化性心脏病（CHD）是危害人类（特别是中、老年人）健康和生命的严重疾病。CHD病程较长，但潜伏着突然发作和死亡的危险性。CHD特别在经济发达国家中流行，欧、美国家心血管疾病的死亡数占总死亡数的一半以上，其中主要是CHD。自20世纪初期至90年代，研究动脉粥样硬化（AS）一直居重要地位，并有多学科的参与，已得到了广泛而深入的研究。80年代以来，脂代谢的研究和用降血脂药物防治CHD的研究发展特别迅速和有成效，给予进一步解释AS的成因和防治及消退AS新的见解，展现了逐步克服这种严重疾病危险性的可喜前景。

已经认识到AS、CHD的发生、发展是多因素的，确切的发病机制尚未阐明。目前，被确认的CHD危险因素有下列几种：高胆固醇血症，抽烟，高血压（血压在不同条件下测量≥19/12kPa，或服用抗高血压药物），糖尿病，年龄（男≥45岁，女≥55岁，或早发绝经而无雌激素替代治疗），早发CHD的家族史（父亲和其他男性直系亲属55岁以前，母亲和其他女性直系亲属65岁以前确诊为心肌梗死或猝死者）；确认度较小的有：高甘油三酯血症，低高密度脂蛋白血症，葡萄糖耐量，胰岛素水平，肥胖，不进行体育活动，个性类型，服避孕药，凝血因子高水平（Ⅶ因子，纤维蛋白原），脂蛋白(a)〔Lp(a)〕，酒精，咖啡高消耗等；负向危险因素：高密度脂蛋白-胆固醇（HDL-C）高水平（≥1.6mmol/L）。

脂代谢失常与AS关系的研究，各学科已积累了相当丰富和可以信服的资料，一致的结论是：血清总胆固醇（TC）和低密度脂蛋白-胆固醇（LDL-C）过高有强致AS作用，Lp（a）含量过高和低高密度脂蛋白血症有独立的致AS危险性，高密度脂蛋白（HDL）水平增高有抗AS作用。本章将讨论血浆或血清脂质和脂蛋白及其代谢，高脂蛋白血症的防治和AS的预防和消退等问题。

一、血浆脂质和脂蛋白

（一）血浆脂质

与动脉粥样硬化有关系的血浆脂质有如下几种：

1. 脂肪酸　脂肪酸以甘油三酯的形式贮存在脂肪组织中，磷脂和胆固醇酯中含有长碳链脂肪酸，主要包括棕榈酸（C16:0）、油酸（C18:1 n9）和亚油酸（C18:2 n6）。亚油酸在动物体内不能合成，所以是必需脂肪酸。脂肪动员时，脂肪酸从组织中分解释放到血流，被心脏和肌肉组织吸收氧化供能。应激状态或长期饥饿时或胰岛素缺乏时，脂解作用亢进。肝脏有吸收脂肪酸、再酯化合成甘油三酯和磷脂的功能。正常情况下血浆中的脂肪酸含量为0.4～0.8mmol/L，多数与血浆白蛋白结合存在，代谢迅速。

2. 甘油三酯　甘油三酯由一分子甘油和三分子脂肪酸组成（一般为棕榈酸、油酸和亚油酸），主要在肝脏、脂肪组织和小肠中合成，并以乳糜微粒（Chy）和极低密度脂蛋白（VLDL）形式分泌进入血流，脂肪组织则以中性脂肪形式贮存。成年人血浆甘油三酯（TG）水平0.5～2mmol/L，绝经前妇女约1.5mmol/L左右。

3. 磷脂　血浆中有两种主要的磷脂，磷脂酰胆碱（卵磷脂）和神经鞘磷脂。磷脂在许多组织中合成，血浆中磷脂主要由肝脏合成，小肠合成乳糜微粒中的磷脂。

磷脂是所有细胞膜结构的主要成分，也是各种脂蛋白的主要组成成分，对维持非极性脂质（主要是甘油三酯和胆固醇）在血浆中的稳定状态起主要作用。磷脂中的脂肪酸成分受食物脂肪酸类型的影响，卵磷脂中脂肪酸成分的变化将决定相应的胆固醇酯成分的变化。健康人血浆磷脂水平为2.3～3.0mmol/L，女性＞男性，在胆汁郁积症病人显著升高。

4. 胆固醇　游离或未酯化胆固醇（UC）与磷脂一样是所有细胞膜结构的主要成分，是组织胆固醇的存在形式，许多组织都能合成胆固醇，但主要由肝脏和远侧小肠合成，血浆总胆固醇（TC）的60%～80%来自肝脏，胆固醇的主要代谢产物是胆汁酸。胆固醇是类固醇激素和维生素D_3的原料。健康人血浆TC水平为4～6mmol/L左右。

（二）血浆脂蛋白

表 17-3-1 血浆脂蛋白的物理化学性质

脂蛋白分类	电泳迁移	密度(g/ml)	漂浮率		平均直径	分子量
			sf* (1.063g/ml)	sf (1.21g/ml)	(nm)	
Chy	原点	<0.95	>400		100~1000	$>0.4\times10^9$
VLDL	前β	<1.006	20~400		25~80	$5\sim10\times10^6$
IDL	前β	1.006~1.019	12~20		22~25	$4\sim4.8\times10^6$
LDL	β	1.019~1.063	0~12		18~22	2.8×10^6
HDL_2	α	1.063~1.125		3.6~9.0	7~10	3.6×10^5
HDL_3	α	1.125~1.21		0~3.5	4~7	1.8×10^5
Lp(a)	前β_1	1.051~1.082		≃24	26	

注:*sf:沉降系数单位,1×10^{-13}秒的沉降系数为一个sf括号中数字指溶剂密度

缩写字:Chy=乳糜微粒,VLDL=极低密度脂蛋白,IDL=中间密度脂蛋白,LDL=低密度脂蛋白,HDL_2=高密度脂蛋白亚组2,HDL_3=高密度亚组3,Lp(a)=脂蛋白(a)

脂质与蛋白质结合成为脂蛋白在血循环中运行。随着分离和鉴别血浆脂蛋白方法的进展,目前,采用密度梯度超速离心和各种电泳技术,可将血浆脂蛋白分成主要的几种,其理化性质见表17-3-1。

脂蛋白分子的结构特点是亲水性分子部分组成外壳,将不溶性的脂质部分紧裹在里面,形成一个球状水溶性分子。电子显微镜下观察脂蛋白分子呈大小不一的圆球状。其外壳由蛋白质(载脂蛋白)、磷脂和游离胆固醇组成,它们的极性部分朝外,非极性部分朝内、非极性的脂质包括甘油三酯、胆固醇酯组成圆球的核心。血浆脂蛋白的化学组成和生理功能见表17-3-2。

表 17-3-2 血浆脂蛋白的化学组成*和生理功能

	TG	CE	UC	PL	蛋白	运输功能
Chy	86	3	2	7	2	食物TG、CH
VLDL	55	12	7	18	8	内源TG
IDL	23	29	9	19	29	内源TG和CE
LDL	6	42	8	22	22	内源CE
HDL_2	5	17	5	33	40	周围组织CE
HDL_3	3	13	4	25	55	周围组织CE
Lp(a)	3	33	9	22	33	未知

*注:表中数字为(% W/W)

缩写字,脂蛋白缩写同表17-3-1

TG=甘油三酯,CE=胆固醇酯,UC=未酯化胆固醇,PL=磷脂,Ch=胆固醇

二、脂蛋白代谢

脂蛋白代谢是一个动态的复杂反应过程,除了酶催化的脂蛋白分解反应之外,还包括大量的脂质和载脂蛋白在不同类型脂蛋白中间互相转换的过程,这种相互反应的最终结果是,在受体介导下胆固醇从血浆转移到细胞和从细胞转移出细胞,从一种脂蛋白转移到另一种脂蛋白。因此,脂蛋白代谢过程中有载脂蛋白,脂蛋白受体,脂代谢酶和胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transter protein, CETP)参与。脂蛋白代谢图解见图17-3-1。

(一) 载脂蛋白

载脂蛋白(apolipoproteins 或 apoprotein, Apo)是组成脂蛋白的蛋白质部分。载脂蛋白种类很多,目前采用Alaupovic的ABC系统分类法命名各种载脂蛋白。一些主要Apo的结构、功能和在染色体上的基因定位,基因缺陷等已经研究清楚或正在进展之中。载脂蛋白的分类和生理功能列于表17-3-3。

不同的脂蛋白行使不同的生理功能,其分子结构组成中的载脂蛋白种类和含量不尽相同。见表17-3-4。

(二) 脂蛋白受体

1. LDL受体 1975年美国Brown和Goldstein博士在大量科学实验的基础上发现了LDL受体,因而解释了家族性高胆固醇血症(FH)的病因在于细胞膜上LDL受体的缺乏,1985年他们两人荣获诺贝尔生理学奖和医学奖。

LDL受体广泛存在于肝细胞和其他各种组织细胞的细胞膜表面。其本质是一种酸性糖蛋白,由细胞自身合成,并受细胞内胆固醇含量的反馈调节。电镜观察下,约70%的受体集中在细胞膜短小的节段上,呈被覆凹陷状聚集成簇,占整个细胞表面积的2%左右。正常情况下细胞受体数目约有1万左右,不同生理状态下有变动,最高时可达到2万~4万。LDL受体是由839个氨基酸组成的一条多肽,可分五种功能结构域:①NH_2端292个氨基酸,位于细胞膜外侧,由7个富含半胱氨酸带负电荷的重复序律组成,它们能与LDL分子中的$apoB_{100}$

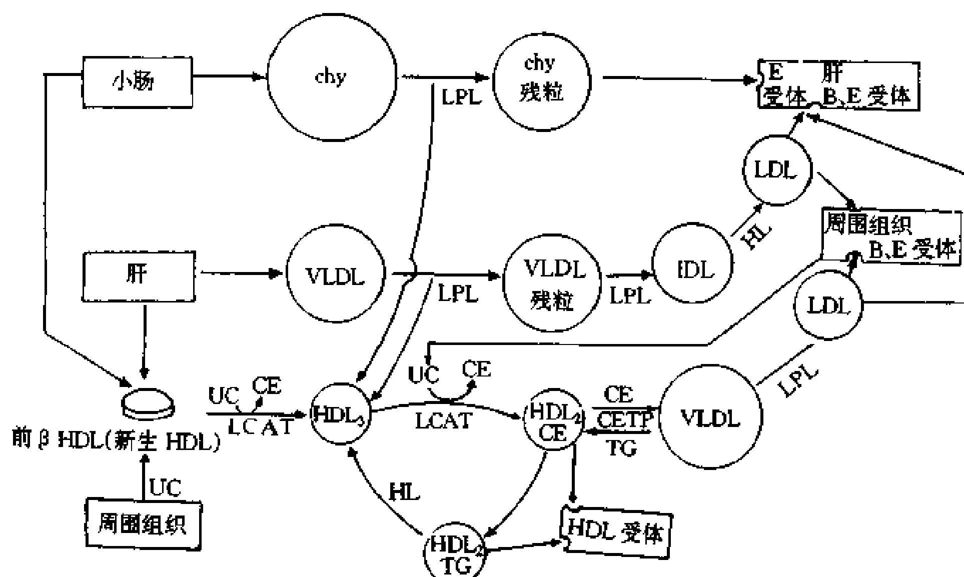


图 17-3-1 脂蛋白代谢示意图

表 17-3-3 血浆载脂蛋白的种类和生理功能

载脂蛋白名称	分子量 (×10⁻³)	血浓度 (mg/dl)	所在脂蛋白	来源	主要生理功能
A-Ⅰ	28	80~120	HDL, Chy	肝、小肠	LCAT 辅因子, HDL 结构
A-Ⅱ	17	30~150	HDL, Chy	肝、小肠	HDL 结构, LCAT 总抑制剂, 调节 HTGL
A-Ⅲ	21				
A-Ⅳ	46	10~18	HDL, Chy, VHDL	小肠	LCAT 辅因子
B-100	512	70~90	IDL, LDL, VLDL, Chy	肝	VLDL 合成和分泌, 识别 LDL 受体
B-48	264		Chy	小肠	Chy 代谢
C-Ⅰ	7	3~7	VLDL, Chy, HDL	肝	LCAT 辅因子?
C-Ⅱ	8.5	3~5	VLDL, Chy, HDL	肝	LPL 辅因子
C-Ⅲ	8.5	8~12	VLDL, Chy, HDL	肝	调节 Chy, VLDL 残粒清除
D	21	2~4	HDL	肝	LCAT 辅因子, 运送 CE
E	39	3~6	Chy, LDL, IDL, HDL	肝	识别受体

表 17-3-4 各种脂蛋白中的主要载脂蛋白及其相对含量 (%)

	Chy	VLDL	LDL	HDL_2	HDL_3
A-Ⅰ	7.4	微	-	70	55
A-Ⅱ	4.2	微	-	10	25
B	22.5	36.9	98	-	-
C-Ⅰ	15	3.3	微	1~3	1~3
C-Ⅱ	15	6.7	微	1~3	1~3
C-Ⅲ	36	39.9	微	3~5	3~5
D	-	-	-	10	10
E	微	13.0	微	微	微

中富含精氨酸和赖氨酸的部分、以静电相互作用结合，故亦称为配位-结合域；②与表皮生长因子结构相似，与 LDL 受体的再循环有密切关系；③连接多糖链区域，成簇的糖链对 LDL 受体可能起支撑作用；④跨膜域，由 22 个疏水氨基酸组成，与膜脂双层的疏水部分连结起抛锚作用；⑤由羧基端 50 个氨基酸组成，伸入胞浆中与特殊蛋白质连接。血浆中约 70% 的 LDL 经此途径代谢。LDL 经 LDL 受体途径代谢与调节示意图见图 17-3-2。

LDL 与 LDL 受体通过高亲和力结合，形成受体-LDL 复合物迁移进入细胞内并与溶酶体融合，LDL 分子受溶酶体酸性脂酶水解，其蛋白质部分分解成氨基酸，磷脂和甘油三酯被水解成游离脂肪酸（FFA）和其他小分子物质，胆固醇酯（CE）被酸性脂酶（pH4.5）水解为游离胆固醇（UC）和 FFA，ch 透出溶酶体到达细胞其他部位，供建造自身结构或合成生物活性物质之用，当过剩的 UC 在细胞内积聚时，将促发细胞自身调节胆固醇平衡的

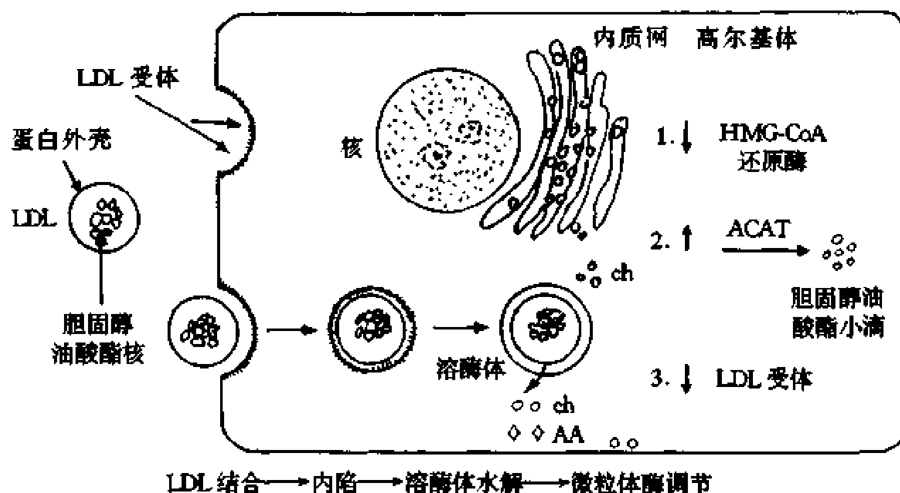


图 17-3-2　LDL经LDL受体途径代谢模式图

机制，保持胆固醇含量的稳定状态。这些调节机制包括：①UC含量过高对细胞内自身合成UC的早期阶段限速酶3羟-3甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶起抑制作用；②增强细胞内酰基辅酶A-胆固醇移换酶（ACAT）活力，利用油酸或亚油酸合成CE贮存；③抑制细胞合成太多LDL受体。这三种反应均为可逆性，取决于细胞内UC含量。LDL受体功能的正常运转对保持体内胆固醇代谢平衡起重要作用。

LDL受体只识别$apoB_{100}$，而不能与肠道分泌的$apoB_{48}$结合，但也能识别含apoE丰富的脂蛋白(主要包括Chy、VLDL残粒和HDLc)，因此被称为apoB、E受体。LDL受体对apoE的亲和力大于$apoB_{100}$。

2. 载脂蛋白E受体或乳糜残粒受体　十多年前发现肝细胞膜上存在一种受体，能识别含apoE丰富的脂蛋白〔包括Chy残粒、VLDL残粒（β-VLDL）和HDLc（一种含胆固醇酯丰富的HDL)〕，是肝脏清除脂蛋白代谢产物和HDLc的主要通路。并认为是apoE受体。这种受体不受细胞内胆固醇含量的调节。ApoE基因缺陷，例如E_2纯合子是造成Ⅲ型高脂蛋白血症的主要原因，患者Chy残粒和β-VLDL不能与肝脏apoE受体结合代谢而滞留堆积于循环之中，有致AS的危险。但是至今apoE受体尚未能分离和纯化。1988年Herz等发现了LDL受体相关蛋白（LDL receptor-related protein, LRP)，LRP分子量很大，分布很广，存在于大多数细胞或组织中，包括肝脏在内。LRP能结合含apoE丰富的脂蛋白残粒和α_2-巨球蛋白，能识别apoE但不能识别$apoB_{48}$，不结合循环中的Chy残粒或β-VLDL。纯合于FH患者的Chy残粒经此途径代谢，不受进食胆固醇量的调节。LRP的氨基酸序列与LDL受体相近，许多实验已表明LRP是富含apoE脂蛋白的受体。因此，最近的研究认为apoE受体并不存在，可能就是目前提及的LRP。实验证明大约一半Chy残粒通过LDL受体，一半通过LRP进入肝脏代谢。

3. 清道夫受体（scavenger receptor）　清道夫受体是研究巨噬细胞转变成泡沫细胞的机制时发现的。目前对清道夫受体的氨基酸序律，构象与配体的结合部位，受体域功能的研究已经清楚。清道夫受体存在于内皮细胞、单核-巨噬细胞、平滑肌细胞和肝细胞膜上，结合和降解化学修饰的LDL，包括丙二醛LDL和氧化LDL。这种受体无反馈调节机制，过度负载上述脂蛋白的后果是细胞结构遭到破坏，成为充满胆固醇和胆固醇酯的泡沫细胞，形成AS斑块。清道夫受体的配体谱很广，所以清道夫受体是多功能的，目前尚未完全研究清楚。

4. HDL受体　70～80年代以来许多学者对HDL受体进行了研究，有些学者认为HDL受体广泛存在于许多组织细胞，包括肝细胞、成纤维细胞、胎盘细胞和血小板等，是HDL代谢的主要途径，受细胞胆固醇含量的调节，HDL_3的结合率比HDL_2高，这一过程伴随未酯化胆固醇从细胞流出。肝细胞HDL受体识别apoAI，选择性摄取HDL颗粒中的胆固醇酯，促使HDL_2转变成HDL_3。有些实验证明HDL受体参与细胞内胆固醇的外流；HDL促进外周细胞胆固醇外流，但不是通过HDL与HDL受体的结合，而是细胞膜胆固醇通过水相扩散作用进入接受体（不一定是HDL)。

至今HDL受体的本质，HDL受体与胆固醇代谢之间的关系尚待进一步研究阐明。

（三）参与脂蛋白代谢的主要酶

1. 脂蛋白脂酶（lipoprotein lipases, LPL） 静脉注射肝素之后，很快在血浆中出现脂解酶活力，称为肝素后脂解活力（post-heparin lipolytic, PHLA）这种活力包括两种酶的复合，即甘油三酯脂酶和肝性脂酶两种。肝素的作用是取代了贴附在血管内皮位置上的脂解酶〔1mg（100IU）肝素/kg体重达到最大PHLA活力〕。LPL贴附在毛细血管内皮细胞腔表面，定位于氨基葡聚糖链，注射肝素后释放入血流，apoC-Ⅱ是其激活剂。Chy和VLDL是LPL的最适底物，LPL主要水解脂肪组织、骨骼肌和心肌中的甘油三酯。LPL在脂肪组织中的量相对地较肌肉组织高，女性高于男性，饮酒者脂肪组织中LPL含量增加，锻炼可使骨骼肌中LPL含量增加，LPL活力的增高可导致HDL-C水平提高。

2. 肝性脂酶（hepatic lipase, HL） HL定位于肝脏内皮细胞表面，注射肝素后释放入血流，HL同时具有甘油三酯脂酶，甘油-酯脂酶和磷脂脂酶的性质，主要水解Chy和VLDL中间代谢产物中剩余的甘油三酯和磷脂，使IDL转变到LDL，HL也水解HDL分子中的TG和PL。在肝细胞膜HL作用下，由肝细胞摄取的HDL_2经水解转变为HDL_3释放入循环，是胆固醇逆运转过程中的重要环节。

3. 卵磷脂胆固醇酰基移换酶（Acyl：cholesterol acyltransferase, LCAT） LCAT由肝脏产生，在血浆内发挥作用。LCAT由肝脏合成，分泌入血流后，附着于HDL。apoAⅠ，apoAⅣ和apoCⅠ是其激活剂，apoD有稳定此酶的作用，apoCⅡ是其抑制剂。LCAT的作用是使血浆中的游离胆固醇酯化变成胆固醇酯。新生的HDL和HDL_3是LCAT的最适底物。新生HDL和HDL_3是细胞膜游离胆固醇的有效接受器，在LCAT的作用下，新生HDL转变成HDL_3，HDL_3转变成成熟的HDL_2，在此反应过程中有胆固醇酯转移蛋白（cholesterol ester transferase protein, CETP）参与。在CETP作用下，大部分HDL-CE转移到含apoB脂蛋白中，最后通过LDL受体代谢，完成了胆固醇的逆向运转。

（四）胆固醇酯转运蛋白（CETP）

CETP是一种疏水性酸性糖蛋白，是一条多肽的形式，超离心处于水合密度>1.25g/ml部分。人血浆中的大多数CETP与HDL相联，与LCAT一起参与胆固醇的逆运转过程。CETP介导HDL中的CE与VLDL中的TG转换，促进CE的净转移到VLDL和VLDL中的TG转换到HDL。LPL催化VLDL分解代谢时，促进这一过程的进行，故可以提高HDL水平。脂解过程增强CETP与HDL的结合。

（五）正常脂蛋白代谢

1. 乳糜微粒的代谢 小肠粘膜细胞吸收在小肠中初步消化了的食物脂肪、磷脂和胆固醇，进行再酯化，形成非极性的甘油三酯和胆固醇酯，这些脂质与小肠自身合成的apoB-48、apoA、磷脂和胆固醇在高尔基体内组装成Chy分泌入肠淋巴管，经胸导管入血流。在淋巴管和血流中原始的乳糜微粒吸收来自HDL颗粒表面的apoC和apoE变为成熟Chy。Chy在全身毛细血管运行的过程中，接触到定位于毛细血管内皮腔表面上的LPL，在Chy表面存在的apoCⅡ催化作用下，进行TG的分解代谢，释放出FFA，甘油和溶血磷脂，这些脂解产物可供组织吸收作为能量来源或作为细胞膜新陈代谢的物质需要。随着TG不断水解，颗粒体积逐渐变小，部分表面成分（主要是磷脂和蛋白的复合物）脱落，成为HDL的前身。部分apoC和几乎全部apoA又转移到HDL颗粒，apoB-48和apoE仍保留在颗粒中，结果形成了Chy残粒。Chy残粒分子量比Chy小，胆固醇酯含量相对增加，所含apo主要是$apoB_{48}$和apoE，这种残粒在电泳时迁移在β位置，而超离心时又与VLDL-漂浮，故而被称为β-VLDL，有些残粒其中TG水解得更多一些，分子量更小些，因此漂浮在VLDL和LDL之间，被称为中间密度脂蛋白（IDL）。残粒和IDL中含有apoE可被肝脏Chy残粒受体吸收，Chy颗粒最大，主要携带外源性TG，脂肪餐后3～6小时是Chy血浓度高峰，Chy血浆清除率很快，半衰期<1小时，正常人禁食12小时后已检测不到Chy。Chy的代谢过程是完成将食物胆固醇运送到肝脏的过程。

2. 极低密度脂蛋白的代谢 VLDL主要由肝脏合成，约占血浆VLDL总量的80%。肝脏利用消化吸收来的糖、脂肪和碳水化物在肝脏的代谢产物如甘油，小分子二碳化物和从外周组织（主要是脂肪组织）运送来的FFA，以及吸收来的其他脂蛋白代谢物和肝脏自身合成的$apoB_{100}$、apoE和apoC作为合成TG和VLDL的原料，组装成VLDL分泌入血流。所以高糖特别是蔗糖、高碳水化物和高脂肪饮食时容易诱发肝脏合成VLDL增多。小肠合成20%的血浆VLDL，小肠主要吸收来自胆汁中的内源性胆固醇和脂肪酸作为原料。VLDL在体内的代谢方式与Chy代谢基本上相同。先接受来自HDL的apoC和胆固醇酯，激活LPL，水解TG，释放FFA和甘油，脱落下部分表面成分，为含有

磷脂和 apoE 的扁盘状物，此物质即 HDL_3VLDL 分解代谢过程中，apoB 仍保留在颗粒中，TG 则逐渐水解减少，颗粒逐渐变小，胆固醇含量相对增多，apoC 又转移到 HDL 颗粒。VLDL 的中间代谢物称为 VLDL 残粒或 IDL，这些中间代谢物少量被肝脏残粒受体或 apoE 受体吸收，大部分继续代谢变成 LDL 颗粒，IDL 代谢很快，所以血浆中浓度很低，VLDL 半衰期 2～4 小时，比 Chy 慢些。研究证实 LDL 由 VLDL 衍变而来，一分子 VLDL 变成一分子 LDL。

3.HDL 的代谢　HDL 颗粒与其他脂蛋白颗粒一样是一组分子大小、组成成分和功能不一的杂合体。用密度梯度超速离心的方法分离正常人血浆，主要得到 HDL_3 和 HDL_2 两种亚组，HDL_1 含量极少，HDL_3 和 HDL_2 的含量约为总 HDL 含量的 2/3 和 1/3；用琼脂糖电泳，HDL 大部分呈 α-迁移，仅 5%呈前-β 迁移；用非变性聚丙烯酰胺电泳可将 HDL 分成 5 种亚组，二种低密度的（HDL_{2b}和 HDL_{2a}）相当于 HDL_2，三种高密度的（HDL_{3a}，HDL_{3b}，HDL_{3c}）相当于 HDL_3；用等速电泳可将 HDL 分为三种亚组：①快速移动 HDL，这种 HDL 富含 apoAⅠ和磷脂（称为 apoAⅠ-前 $β_1$HDL）不含 apoAⅡ，这部分 HDL 颗粒对巨噬细胞表面的 HDL 受体有高亲和力；②中间速度移动 HDL，这些 HDL 含有 apoE，apoA-Ⅱ和 apoC，胆固醇酯和鞘磷脂，这种颗粒对 HDL 受体亲和力低；③慢迁移 HDL，这些 HDL 含有 apoAⅠ，apoAⅣ和 LCAT，对细胞有非特异性结合。实验表明细胞胆固醇被慢迁移 HDL 颗粒吸收，依赖 LCAT 的作用转变为快迁移 HDL，与细胞膜不发生特异相互作用，这一过程干扰 HDL 与细胞膜 HDL 受体的特异性结合，可能促进胆固醇从细胞流出。

血浆 HDL 有三种来源：①小肠粘膜产生新生 HDL，含有 apoAⅠ，apoAⅣ；②肝脏产生的新生 HDL 含有 apoAⅠ，apoAⅡ或 apoE，以上两种来源的新生 HDL 呈小扁盘状，脂质含量少，仅含有少量磷脂是细胞胆固醇的最好接受器，也称为 apoAⅠ-前 $β_1$HDL 或快迁移 HDL；③VLDL 和 CM 代谢过程中的表面残骸形成的 HDL，相当于前 $β_3$-HDL 或 HDL_3，含有 apoAⅠ，apoC 和磷脂，apoD，LCAT 和 CETP。在 LCAT 作用下前 $β_3$-HDL 转变成 α-HDL。细胞膜胆固醇的流出借助于两种不同机制，一种是未酯化的胆固醇（UC）从血浆膜与前 $β_1$-HDL 或快迁移 HDL，通过非特异性的脂质-脂质相互作用，主要是扩散作用；另一种是通过细胞膜特异性受体与 HDL_3 或 LPAⅠ没有 A-Ⅱ，LPAⅠ有 AⅣ，和 LPAⅣ无 AⅠ的 HDL 亚组结合转移细胞内胆固醇。实验证明只有含 apoAⅠ或 apoAⅣ的脂蛋白而不含有 apoAⅡ或 apoC 的脂蛋白才能刺激胆固醇从细胞的流出。Oikawa 等的最近研究证明 Lp（AⅠ）和 Lp（AⅠ-A-Ⅱ）颗粒对促进胆固醇从人纤维细胞和牛主动脉内皮细胞流出有相等的效果。Pieters 等证明了 Lp（AⅠ）和 Lp（AⅠ-Ⅱ）选择性地介导 CE 转移到肝脏，但 Lp（AⅠ）更有效。HDL 的主要功能是参与体内胆固醇的逆转运即将周围组织细胞中多余的 UC 转运到肝脏代谢，经胆汁酸途径清除，从而起到保护心脏血管免遭动脉粥样硬化的变化。胆固醇的逆向转运过程是在 HDL、LCAT、CETP 和 HTGL 的参与下进行的，任何以上因素的缺陷，都将增加（CHD）的危险。胆固醇逆转运的早期阶段是由肝和小肠产生的，新生 HDL 颗粒与细胞表面结合位点高亲和性地结合，刺激细胞内 UC 向血浆膜移动，被具有胆固醇接受器功能的新生 HDL 摄取，在 LCAT 的作用下，按次序发生变化：前 $β_1$HDL→前 $β_2$HDL→前 $β_3$HDL→αHDL_3 和由 Chy 及 VLDL 脂解过程中产生的表面物质即为 HDL_3，在 LCAT 的作用下吸收和酯化来自细胞和其他脂蛋白表面的 UC，使 HDL_3 转变成 HDL_2。在这一过程中新生的含 CE 少的、小而呈扁盘状的 HDL 逐渐变成 CE，含量高的圆球状成熟的 HDL，继续的反应是在 CETP 的作用下 VLDL-TG 与 HDL-CE 进行交换，含胆固醇丰富的 HDL 由 CETP 将 HDL-CE 转移到 Chy 和 VLDL 的代谢残粒或 LDL，后者经 apoB、E 受体进一步代谢，HTGL 水解 HDL_2 中的 TG 和磷脂，使 HDL_2 又转变为 HDL_3，后者继续参加 HDL_3→HDL_2 的循环。如此完成了胆固醇的逆转运。

HDL 的其他抗动脉粥样硬化作用是 HDL 降低 LDL 的氧化作用和自身聚集作用，HDL 活化血纤维蛋白的溶解作用和通过稳定前列腺素的作用干扰血小板聚集。

HDL 也转运胆固醇到非肝细胞，如产生类固醇激素的细胞。可能胆固醇从细胞的流进或流出受 apoAⅡ存在与否控制。

三、高脂蛋白血症与动脉粥样硬化

（一）致动脉粥样硬化脂蛋白

1.含 TG 丰富的脂蛋白　含 TG 丰富的脂蛋白主要包括 CM、VLDL 和 IDL。这些脂蛋白含量过

高，必然反映血清 TG 水平增高。目前，血清 TC 水平或 LDL-C 水平增高是 AS 的危险因素，这一概念已为大家接受，不再怀疑。然而，血清 TG 水平增高是否增加 CHD 危险性，至今尚存在着争论。近 40 多年来进行的广泛流行病学研究，结论是不统一的。其中大多数临床研究发现血清 TG 水平与 CHD 之间存在单变量相关性，但是在考虑了血清 TC、LDL-C 或 HDL-C 水平之后进行的多变量分析则显示相关性非常分散，多数试验不再看到与 TG 水平的相关性。因此，常常被认为血清 TG 水平增高不是 CHD 的独立危险因素。可是新近的分组研究和 meta 分析支持 TG 增高与 CHD 之间存在独立相关性。从脂代谢角度分析，高 TG 血症常常反映血浆中存在过多的含 TG 丰富的脂蛋白残粒（包括 Chy 残粒、VLDL 残粒或 IDL）增多，以及考虑与 TG 丰富脂蛋白代谢有关的 apoC-Ⅲ和一些颗粒大小和组分异常的脂蛋白存在，这些因素的致 CHD 作用可能比考虑血清 TG 水平更重要。事实上在一些临床研究如 NHLBI TypeⅡ发现 2 年的受试期间 IDL 含量的变化明显预示 5 年中 CHD 进展，而 LDL，VLDL，HDL 则无相关，CLAS 和 MARS 试验中发现当 LDL-C 水平分别降低到＜2.2mmol/L (85mg/dl) 和＜2.6mmol/L（100mg/dl）之后，低水平的 apoC-Ⅲ-HS（存在于 HDL 中的 apoC-Ⅲ)，或高水平 apoC-Ⅲ-HP（存在于 VLDL 中的 apoC-Ⅲ）成为对损伤进展的更有意义的危险因子。并发现 TG 丰富的脂蛋白（含 apoC-Ⅲ-HP）和胆固醇含量丰富的脂蛋白（LDL-C∶HDL-C 比率增高）对轻中度和严重损伤的进展有不同影响，表明 TG 丰富脂蛋白可能对轻中度损伤进展或 AS 早期阶段起不利作用，而胆固醇含量丰富的脂蛋白对重度损伤进展或 AS 过程的后期起不利作用。

近年来的研究发现高 TG 血症对 LDL 分子的杂化有影响。血浆 LDL 是分子大小，密度和脂质含量不均一的集合体。用密度梯度超速离心法可将正常人血清 LDL 分为 3 个亚组份，分别为 LDL_1，LDL_2 和 LDL_3，用梯度凝胶电泳的方法可将 LDL 分为 A 型和 B 型两种。许多研究认为健康人以 LDL_2 为主或 A 型，LDL_3 或 B 型为主的个人更易患 CAD，LDL 亚组份类型主要由遗传性决定。某些疾病和外界因素起影响作用。

近年来的研究已经发现，LDL 亚组份的分布决定于脂蛋白代谢的动态变化，关键在于血浆 TG 的代谢，在高 TG 血症患者，血浆中 Chy 和 VLDL 含量升高，在 CETP 作用下这些分子中的 TG 转移到 LDL 和 HDL 中去，同时 LDL 和 HDL 分子中的胆固醇酯转到残粒或 IDL 中增多，LDL 核的脂质组分出现变化，继而对 LPL 和 HTGL 酶敏感性改变，LDL 和 HDL 颗粒缩小和变得致密，最终导致小而密 LDL 产生。事实也证明 TG 水平和 LDL 颗粒大小和漂浮率呈反相关性。小而密的 LDL 与 LDL 受体的亲和性较小和对氧化的敏感性较高，因而比一般 LDL 更易透进动脉壁和致 AS。小而密的 HDL 颗粒中含 TG 较高，从循环中清除更快，很少能够将周围的胆固醇转运到肝脏，因而较少有保护心血管的作用。

另外，高 TG 血症影响凝血和纤溶系统，TG 丰富的脂蛋白刺激血管内膜合成血栓形成的介质 PAⅠ-Ⅰ，PAⅠ-Ⅰ是 t-PA 快速抑制剂，PAⅠ-Ⅰ的过多产生将可能抑制局部纤溶酶的合成和促进动脉内纤维蛋白沉积。

2. 氧化型 LDL　正常血浆 LDL 主要经过 LDL 受体途径进行代谢，并无致动脉粥样硬化作用，LDL 的致动脉粥样硬化性质可能与其分子大小，结构成分的改变有关。例如，高脂蛋白血症和糖尿病患者血浆中出现小而致密的 LDL（LDL_3）颗粒增多，这些颗粒中的胆固醇含量相对较高，颗粒较小，容易透过动脉壁进入内皮下层，血浆 LDL 水平长期过高，进入动脉壁的数量相应增高。另外，LDL 含量过高亦是引起动脉内皮损伤的因素之一，LDL 更容易经过损伤区进入内皮下。LDL 进入动脉壁后容易发生氧化反应。动脉壁细胞包括内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞含有多种酶，例如 LPL、胆固醇酯酶、各种磷脂酶（$PLaseA_2$、PLaseC、PLaseD）和脂肪氧化酶，在这些酶的作用下，LDL 分子发生脂质过氧化作用，产生氧化型 LDL（OX-LDL）。此外，LDL 分子中磷脂部分的多不饱和脂肪酸在小量铜、铁离子的催化作用下可能发生自身氧化作用。这种自身氧化作用在血浆中并不发生，因为血浆中存在大量抗氧化剂（包括维生素 E、生育酚、β-胡萝卜素等）。LDL 在血浆中受到非酶的修饰，例如与免疫复合物、糖蛋白和碳水化合物的结合和受到某些化学的修饰，修饰过的 LDL 理化性质、脂质组成和构型发生改变，颗粒的聚集性发生改变，一般显示负性改变，或者 $apoB_{100}$ 出现断裂，多不饱和脂肪酸减少等改变。目前认为 OX-LDL 有 4 种可能导致动脉粥样硬化形成的不良反应：①OX-LDL 作为一种化学趋化性因子，对循环中的单核细胞、巨噬细胞有化学趋向性，其趋向性成分可能是氧化和脂解时产生的溶血

卵磷脂，这种趋向性能吸引循环中更多的单核细胞进入内皮；②OX-LDL抑制滞留在内皮下的巨噬细胞迁移出内皮；③巨噬细胞通过清道夫受体贪婪地摄取OX-LDL，没有调节机制存在，直到形成泡沫细胞；④OX-LDL有细胞毒作用，使内皮失去完整性，OX-LDL还影响动脉壁的收缩功能，促使内皮细胞分泌和释放生长因子和影响血小板活动性的增强。OX-LDL也干扰血液凝固和纤溶系统。在病理情况下如动脉硬化、高胆固醇血症、肥胖、糖尿病和高血压存在时，LDL脂质过氧化作用的敏感性增强。当动脉壁受损时损伤区的抗氧化保护作用减弱，容易发生LDL脂质过氧化作用。所以OX-LDL可能促进动脉粥样硬化的形成。用各种形式的OX-LDL自身抗体的免疫化学实验已表明在动脉粥样斑块内确有OX-LDL的存在。

3. Lp（a） 1963年Berg首先发现Lp（a）。Lp（a）的分子结构类似LDL，是由一分子LDL和一分子apo（a）组成，apo（a）通过二硫键与LDL分子中的$apoB_{100}$连结。Lp（a）分子比LDL大和致密，蛋白含量高，电泳时慢于前β-脂蛋白，在d=1.006g/ml超速离心时不随VLDL上浮而下沉，故曾称为“下沉前-β脂蛋白”。Apo（a）分子大小呈显著多态性。Apo（a）基因型决定Lp（a）血浆水平。所以，血浆中Lp（a）含量由基因遗传性决定，个人Lp（a）血浆水平范围从0～>200mg/dl，呈常染色体等显性遗传，存在人种差别。Lp（a）由肝脏合成，其生理功能尚不清楚。Lp（a）分子中虽含有LDL成分，但不经过LDL受体途径代谢。

1960年Berg已发现Lp（a）水平与CHD有关，之后的流行病学调查研究和其他许多观察研究发现典型或可疑的心绞痛男性患者，冠状动脉造影证实有冠状动脉狭窄和间歇性跛行者，血清Lp（a）水平比对照组高，并与损伤程度有关。有周围动脉硬化、高血压病特别是年龄<65岁者Lp（a）水平比正常血压者高。文献报道Lp（a）与所有类型的动脉硬化有密切关系，糖尿病人Lp（a）比对照组高4倍多，伴有慢性肾衰者更高。很多事实似乎表明测定Lp（a）过高者的家族，可作为估价发生心血管疾病危险性的重要因素。Lp（a）也是心肌梗死后或冠心病死亡的独立危险因素，是心血管疾病真正的基因危险因子，是早期动脉粥样硬化和预后的标志。

已经观察到有粥样硬化病变的冠状动脉壁内有大量Lp（a）的沉积并与纤维蛋白连结在一起，而不存在于正常的冠状动脉壁中。

Lp（a）基因位于第6对染色体（$6q^{26-27}$）与纤溶酶原紧靠在一起。Apo（a）分子中有许多类似于纤溶酶原分子结构中的kringle-4的同源重复结构，因而Lp（a）有与纤溶酶原同等的亲和力竞争纤溶酶原与纤维蛋白和内皮细胞、血小板及巨噬细胞的结合位点，又因为Lp（a）没有活化纤溶酶原的作用而干扰了纤溶酶原激活剂（t-PA），链激酶介导的纤溶酶原活化成纤溶酶的作用，阻碍了血管内栓溶作用。

在动脉内膜损伤处，Lp（a）容易进入内皮下，在二价阳离子的存在下，Lp（a）与氨基葡萄糖聚糖和纤维蛋白和其他动脉壁的成分结合，沉着于动脉内膜下，并被巨噬细胞摄取形成聚集，从而在管壁局部影响凝血系统。另外，Lp（a）在组织局部生长因子的作用下刺激平滑肌增生。Lp（a）的这些特性（抗溶栓和促进血栓形成的作用）也许可以解释Lp（a）最大的致动脉粥样硬化性质。

（二）动脉粥样硬化机制的研究

1. 内皮损伤与脂质浸润学说　多年来对动脉粥样硬化机制的研究已确认动脉粥样硬化的形成是多因素的，但近年来研究的焦点仍集中在内皮损伤和高脂蛋白血症的相互关系上，特别是对OX-LDL的致动脉粥样硬化性质的研究，加深了对损伤反应-脂质浸润学说的理解。Steinberg等人创立了以OX-LDL为中心的损伤反应理论如图解（图17-3-3）。

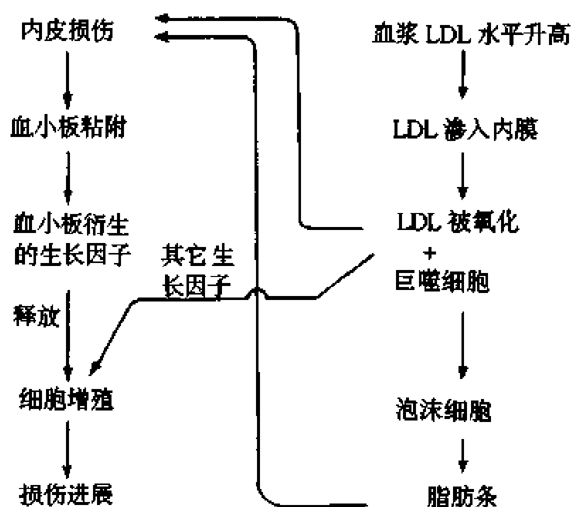


图17-3-3 动脉粥样硬化形成的内膜损伤和脂质浸润学说

OX-LDL的致动脉粥样硬化性质已如前述。OX-LDL的对循环单核细胞和巨噬细胞的趋向性和OX-LDL滞留于动脉壁被动脉壁细胞的清道夫受体

无限制地摄取，最终成为泡沫细胞，在动脉内膜形成脂肪条。此外，OX-LDL有细胞毒作用能直接损伤血管内膜，使内皮失去完整性，脂蛋白渗入内皮下增多和之后出现一系列内皮损伤后的反应，最后内皮的正常功能丧失，内膜下胆固醇酯堆积，内膜细胞成分和间质成分增加形成含脂质丰富的纤维斑块或复杂性动脉粥样斑块，如此加重了动脉粥样硬化的发展。除OX-LDL之外还有多种因素有损伤血管内皮和促进动脉粥样硬化加剧的作用，例如，糖尿病，抽烟，高血压，某些化学因子，感染，免疫复合物等等。

2. 甘油三酯致AS的新概念　在AS形成的过程中胆固醇的作用是被动的，胆固醇如何进入斑块是重要的。因此，甘油三酯转运，脂质在脂蛋白分子中的交换动态性起决定性作用，可以帮助解释高TG的致AS性。以往认为AS和血栓形成是两种独立的事件，新的概念则认为是一种统一的事件。TG丰富的脂蛋白撞击动脉壁引起内皮细胞功能不良，刺激募集巨噬细胞进入内皮，这些巨噬细胞将TG丰富的脂蛋白中堆积的胆固醇沉积于动脉壁，促使早期斑块形成并沿着动脉壁扩展和带来斑块的不稳定性。TG丰富的脂蛋白刺激内皮细胞分泌PAI-1，降低纤溶增加血栓形成。

3. 脂斑性质与冠心病事件的发生　近年来的研究发现已形成的动脉粥样斑块有两种类型，一种是软斑块，体积较小，脂质含量丰富，质地较软，其组成包括，富含脂质的核主要由过度负载UC和CE的巨噬细胞演变而成的泡沫细胞组成，被一层结缔组织包绕，外层由平滑肌细胞，淋巴细胞，巨噬细胞，纤维蛋白原，弹性蛋白和复杂的多糖组成的纤维帽覆盖，斑块突入动脉管腔。这种斑块有代谢的动态变化，胆固醇和单核细胞可以出入斑块。较少影响血流；另一种是硬斑块或复杂斑块，可能是从原先斑块出现裂缝，出血和血栓形成或从较小的损伤进展而成。这种斑块含脂质相对少，大部分为结缔组织和纤维组织，质地较坚硬，代谢不活跃，通常引起典型的动脉狭窄。临床发现这种长期耐受的严重狭窄常常导致完全性血管闭塞，引起小的或无症状的心肌梗死，而较小的脂质含量丰富的斑块，原先并无严重性，但是且常常与严重心血管事件的发生有关。经动脉造影术分析病例，发现>50%的新近心肌梗死发生与狭窄≤50%的节段有关。探究其机制认为脂质丰富的斑块（脂斑）缺少从下面来支持帽状结构的坚实纤维结缔组织，在血流切应力的作用下，特别在脂斑的肩部容易产生裂隙，引起脂斑腔内或腔外血栓形成，造成迅速的大斑块形成，出现心绞痛发作不稳定性心绞痛或急性心肌梗死，甚至猝死。

近年来动物试验和临床研究已有充分的证据显示，通过饮食加药物的降胆固醇作用，可以稳定或消退脂斑，改善内皮功能，使冠状动脉事件的发生率和死亡率降低。

4. 动脉粥样硬化消退的临床试验　以往的动物试验已证明给予高胆固醇致AS饲料，可以造成动物包括灵长类动物的AS，改变成普通饲料之后，可以使已形成的粥样斑块消退。对人类确切的消斑块研究则是近年来大力开展的工作。如1984年国际心、肺、血研究所进行的Ⅱ型冠状动脉干预研究（The National Heart, Lung, and Blood Institute, Coronary Intervention Study, NHLBI TypeⅡ）是第一个设计有对照组的临床研究，计划用饮食控制或加用考来烯胺药物治疗降低血浆TC和LDL-C，用肉眼观察结合冠脉造影的方法评价结果。家族性动脉粥样硬化治疗研究（familial atherosclerosis treatment study, FATS）是第一个用冠状动脉造影定量（quantitative coronary anziography, QCA）法代替肉眼观察评价结果。至今，消退动脉粥样硬化的临床试验已有很多文献报道。其中包括药物的和非药物的消退试验。非药物消退试验如生活习惯心脏试验（Lifestyle Heart Trial）是第一次采用随机对照的方法，对确诊CAD的门诊病人劝导他们进行综合的改变生活方式，最后用QCA方法评估是否能产生确有证据的消退试验。结果在28例试验组和20例对照组经过一年低脂素食，戒烟和适度锻炼，动脉狭窄的平均%数变化，治疗组显示消退从40%→37.8%，而对照组则表现进展从42.7%→46.1%（P=0.001），>50%的严重狭窄，试验组显示消退从61.1%→55.8%（P=0.001），对照组显示进展从61.7%→64.4%（P=0.03）。

低脂饮食加药物治疗的临床消退试验包括用考来烯胺和烟酸联合治疗的有NHLBI TypeⅡ，CLAS，STARS等，用洛伐他汀和考来替泊，烟酸联合治疗的有FATS，SCOR，CCAIT试验，用辛伐他汀的有MAAS试验，用普伐他汀的有普伐他汀限制冠状动脉的粥样硬化试验（Pravastatin of Atherosclerosis in the Coronary Heart Disease, PLAC Ⅰ和Ⅱ），Regress试验和KAPS试验。

从以上这些临床试验的结果得到下面一些一致性的结论和观点：

（1）用各种干预方法降低CHD患者血脂（主

要是 TC、LDL-C）的临床试验可以对冠状动脉和临床得到利益，即降低动脉损伤的进展，减少新损伤的出现和增加斑块的消退，减少严重心血管事件的发生（心脏死亡和心肌梗死）。尽管测定到的平均动脉损伤大小的改善是轻度的，但心血管事件的减少是十分明显的。因此，饮食控制加药物治疗可以在较短时期内降低临床事件，改善动脉造影变化。有作者提出对每一例确诊 CHD 的病人，不管血浆胆固醇水平，采用降脂饮食和必要时加用降脂药物治疗是必要的。

（2）每个试验的对照组平均冠状动脉损伤加重的这些组，LDL-C 水平或是没有改变或是降低＜10%。

（3）每个试验的治疗组有平均冠脉造影变化倾向消退的，均显示实质性的血浆 LDL-C 水平降低。血脂的变化与进展的变化呈反相关，但有些试验证明冠状动脉段的绝对平均宽度变化和治疗的好处独立于基础血脂水平。作者强调动脉粥样硬化的消退不是必定是进展的回复，动脉粥样硬化进展的预防和消退不可能是相同的机制。治疗过程中动脉壁的功能得到改善。

（4）药物降脂治疗中也看到其限制性。例如，在 FATS 试验中看到尽管用考来替泊和烟酸治疗组平均 LDL-C 水平降低了 32%，HDL-C 升高了 43%，但仍有 1/4 的病人在 2.5 年的治疗过程中发生进展，虽然比对照组进展少，31 人在继续治疗 2.5 年后 LDL-C 水平有进一步轻度降低，但是冠脉造影没有看到进一步改善，说明人冠状动脉硬化一旦形成，预防进展比消退它的目的更为实际。

（5）对小的损伤（软斑块）虽然常常被认为无血流动力学的意义，但可能引起许多突发的冠心病事件，因此具有实质性的危险性。

（6）降低血浆 LDL-C 和升高 HDL-C 对冠状动脉有好处，因此，应重视共同的干预疗法特别是饮食结构的干预。

5. 降血脂预防 CHD 的新见解

近 5-6 年中又陆续发表了几项大规模临床降血脂药物的 CHDⅠ级和Ⅱ级预防试验，如：4S 试验（北欧辛伐他汀生存研究），WOSCOP 试验（西格兰冠心病预防研究），LIPID 试验（普伐他汀在缺血性疾病中的长期干预研究），CARE 试验（胆固醇及事件复发研究）以及第一个设计用贝特类药物一苯扎贝特的 CHDⅡ级预防试验。从分析这些试验结果中发现，所用降脂药物除了其调血脂作用以外，还存在非降脂作用所起的有利机制，包括：斑块稳定作用、内皮功能的恢复和血小板血栓形成的减少。因此 CHD 患者使用调血脂药物的目的不仅限于调节血清中异常的血脂水平，更有意义的还在于减少心血管病事件的发生，提高患者生存率和生活质量。

四、高脂血症和高脂蛋白血症的诊断和分型

（一）高脂血症或高脂蛋白血症的诊断

1. 影响血脂和血浆脂蛋白的因素　人血浆或血清脂质和脂蛋白含量受诸多因素的影响，有些因素是无法改变的，例如，遗传、性别和年龄，有些因素是可以改变的，例如，体重、生理病理情况，许多环境因素（主要包括饮食和生活习惯）、情绪和社会条件等。

年龄：国内外已有很多血脂水平与年龄关系的研究[13]，一般的规律，出生时脐带血 TC、LDL-C、VLDL-C 和 HDL-C 均较低，6 个月后上升较快，青春期前上升较缓慢，成年期男、女两性血脂水平随年龄增高而继续增高，直到 50～55 岁，TC、TG、LDL-C 水平均男性高于女性，但以后女性增高超过男性，年老期略有下降，两性水平接近，HDL-C 在成年后上升缓慢并趋平稳状态。在青春期后各年龄时期女性含量均显著高于男性，直至 60 岁以后相互接近。

TC 的增高主要反映 LDL-C 的增高，随着年龄的增高 LDL 分解代谢进行性降低，特别在女性较明显，可能与性激素水平的变化有关。

性别：在女子行经期血浆 TG、TC、LDL-C 水平低于同年龄男性，而 HDL-C 则高于男性，女性 HDL-C 的增高反映在 HDL_2-C 的增高，HDL_3-C 水平两性相等。造成这种差别的因素在于雌激素的作用，雌激素有使 LDL-C 较低和 HDL-C 在较高水平的作用，而雄性激素则相反。

种族：一般资料认为血脂水平的差别与人种关系不大，不同国家婴儿脐带血血脂水平相似，出生后至成年因为饮食习惯，环境条件的不同而造成各国人群平均血脂水平高低的差别，但脂质临床流行病学研究指出，美国黑人男性 HDL-C/TC 比率高于白种人，非洲和欧洲国家之间比较也有同样的倾向，认为这可能代表真正的人种血统特色。

体重：一些研究表明肥胖和空腹血浆 TG 水平呈强阳性关系，可能反映体重的增加和 VLDL 合成增加有关，体重指数（BMI，体重 kg/身高 m^2）与 TC 的阳性关系比与 TG 的关系低些，可能是因

为主要是 VLDL-C 的增加而不是 LDL-C 的增加。体重指数与 HDL-C 水平呈负相关，因此，认为超重是低 α-脂蛋白血症的继发原因。

锻炼：需氧的体育锻炼足够和持久将增加肌肉和脂肪组织中 LPL 活力，促进 TG 代谢，增加 HDL_2-C 含量，降低 HTGL 活力，TC 及 LDL-C 水平降低。

吸烟：每日吸烟量与血清 TC、LDL-C、TG 及 TC/HDL-C 比率呈正相关，与 HDL-C 呈负相关。此种作用独立于饮酒、体重指数、劳动强度等其他因素。

饮酒：饮酒量与 TC、HDL-C 呈正相关，与 TG 及 TC/HDL-C 比率呈负相关，一些前瞻性研究表明，适当饮酒者 CHD 发病率较低与其对血脂的这种作用相一致。

茶和咖啡：饮茶使血清 TC 水平降低，喝咖啡使血清 TC 水平升高。

饮食因素：影响血脂水平的饮食因素主要是食物胆固醇、脂肪、碳水化合物和总热量，其中还涉及到以上营养素的质和量，饮食搭配的合理性。其他营养素如蛋白质、矿物质、维生素对脂类代谢的影响较少或没有影响。此外，食物纤维素成分是重要影响因素之一。

影响血脂水平变动的因素还有季节的因素，生理、病理情况和药物作用等等。因此，必须考虑上述种种可能影响血脂的因素之后，空腹 12 小时以上，在平衡饮食的情况下，数次测定的血脂含量才能代表真正的基础血脂水平。

2. 血脂和血清脂蛋白过高的界限　已经十分清楚日常的饮食习惯对血浆脂蛋白水平的影响很大，西方人的饮食以肉类、奶制品、甜食为主，每天摄入的胆固醇和饱和脂肪量较高，所以人群的平均血浆胆固醇水平较高，冠心病发病率也较高。所以，他们的人群 95% 位数血脂水平显然已经不可作为正常值标准。目前欧美国家采用血脂水平对 CHD 产生危险性来划分高脂血症或高脂蛋白血症的界限，并以控制血脂水平来达到防治 CHD 的目的，也已经统一了下列三个主要问题的看法：①什么人应该治疗；②治疗的目标是什么；③应当如何治疗。近年来，美国和欧洲国家分别制定了治疗高脂蛋白血症的完整计划并供临床实施。1997 年我国专家组根据我国具体情况也公布了第一个“血脂异常防治建议”，对血清 TC、LDL-C、HDC-C 和 TG 的水平作了意义判断，见表 17-3-5。

表 17-3-5　血脂水平意义判断

血清 TC:	
5.20mmol/L（200mg/dl）以下	合适范围
5.23～5.69mmol/L（201～219mg/dl）	边缘升高
5.72mmol/L（200mg/dl）以上	升高
血清 LDL-C	
3.12mmol/L（120mg/dl）以下	合适范围
3.15～3.61mmol/L（121～139mg/dl）	边缘升高
3.64mmol/L（140mg/dl）以上	升高
血清 HDL-C	
1.04mmol/L（40mg/dl）以上	合适范围
0.91mmol/L（35mg/dl）以上	减低
血清 TG	
1.70mmol/L（150mg/dl）以下	合适范围
1.70mmol/L（150mg/dl）以上	升高

1986 年和 1987 年，20 个欧洲国家的学者举行了冠心病Ⅰ级预防和成人高脂血症治疗会议，会议确定的基本原则与美国 NIHCDC 确认的基本原则相似，对总胆固醇的基本分级与美国 ATPⅡ相同，对 LDL 胆固醇水平的分级见表 17-3-6。欧洲学者更注重血浆 HDL-C 和 TG 的作用，TG 水平 2.2～5.5mmol/L（200～500mg/dl）被看作血浆 TG 水平过高。鉴于近年来对血清 TG 水平过高对 CHD 危害性的认识，此标准已受到挑战。

表 17-3-6　LDL 胆固醇水平的分级

＜130mg/dl（3.4mmol/L）	正常水平
130～159mg/dl（3.4～4.1mmol/L）	临界高危水平
≥160mg/dl（4.1mmol/L）	高危水平

（二）高脂蛋白血症分型

对高脂蛋白血症的分型最早起源于 1967 年 Fredrickson 等人的工作，1970 年经 WHO“专题讨论会”修正以后，公布了一个国际上暂时通用的分类系统[15]。这个分类系统主要根据血浆或血清中实际测定的血 TC、TG 以及 TC/TG 比率水平，4℃冰箱过夜的血清外观，脂蛋白电泳和血清脂蛋白的超速离心方法，将高脂蛋白血症分为六种表型。这种分类方法虽然不含有病因学和血清 HDL 水平等更多的信息，但一直延用至今，成为最简便的，能对脂代谢紊乱初步作出判断和可供临床广泛用来作为诊断和治疗的依据。高脂蛋白血症的 WHO 分型主要内容见表 17-3-7。随着脂代谢研究的深入进展，各种脂蛋白受体的发现，有关分子遗传学理论的进展和分子生物学技术的发展，正在逐步深入了解多种原因引起的脂代谢紊乱和与 CHD 发生发展的关系。各种类型高脂蛋白血症的分子病理学基础和主要临床表现见表 17-3-8。

表 17-3-7 WHO 高脂蛋白血症分型

表型	名称	血浆中过多存在的脂蛋白	4℃过夜血清外观	血清中脂质相对含量的增高		
				TC	TG	TC/TG
Ⅰ	高乳糜微粒血症	Chy	奶油盖，下层混	↑	↑↑↑	<0.2
$Ⅱ_a$	高β-脂蛋白血症家族性高胆固醇血症	LDL	清	↑↑~↑↑↑	正常~↑	>1.5
$Ⅱ_b$	高β-高前β-脂蛋白血症	LDL+VLDL	混	↑↑	↑↑	可变
Ⅲ	异常β-或阔β-脂蛋白血症	Chy 残骸和 IDL	上层模糊奶油层，下层混	↑~↑↑↑	↑~↑↑↑	大约 1.0
Ⅳ	高前β-脂蛋白血症	VLDL	清~混	正常~↑	↑~↑↑↑	可变
Ⅴ	高前β，高乳糜微粒血症	Chy+VLDL	混或奶油状	↑	↑↑↑	0.15~0.60

表 17-3-8 各型高脂蛋白血症的分子病理学基础和主要临床表现

WHO 分类	已建立的原发性分子缺陷	推想的发病原因	流行情况	主要临床表现
Ⅰ型	先天性 LPL 或 Apo CⅡ缺陷导致 CM 中的 TG 不能分解代谢堆积于循环中，呈单基因常染色体退行性变	血浆中存在一种非透析的，热稳定 LPL 抑制剂，呈常染色体显性遗传	罕见	乳糜样血浆，脂性视网膜，反复腹痛，肝脾肿大，皮疹样黄色瘤，患者并发胰腺炎，不引起动脉粥样硬化
$Ⅱ_a$	FH、LDL 受体缺乏（纯合子Ⅱa型），LDL 受体数目减少一半（杂合子型）致使血浆 LDL 不能通过正常 LDL 受体进行代谢，呈常染色体显性遗传	多基因性，特发性，家族性混合性高脂蛋白血症，可能 $apoB_{100}$ 基因突变，致使与 LDL 受体结合不良	常见	眼睑、肌腱出现黄色瘤，皮下结节性黄色瘤，早发动脉粥样硬化，$Ⅱ_b$ 型可伴有糖耐量异常，肥胖
$Ⅱ_b$	FH（较少像 $Ⅱ_a$ 型）	同上	常见	症状比 $Ⅱ_a$ 型轻
Ⅲ型	$ApoE_2$ 纯合子，其它 apoE 基因突变，apoE 缺陷，肝脂酶缺乏或缺陷使 CM，VLDL 代谢残粒不能正常识别肝脏 apoE 受体进行代谢	基因缺陷的基础上加上外界因素如糖尿病，肥胖等因素促进高脂蛋白血症的表达	不常见	血浆混浊，有时见轻度乳糜微粒上层，手掌和皮下结节性黄色瘤，糖耐量异常，高尿素血症，早发动脉粥样硬化
Ⅳ型	不详	多基因，特发性，家族性混合性高脂蛋白血症，家族性高 TG 血症，可能 VLDL，VLDL-TG 过多合成或清除缺陷，LPL 活力降低	常见	血浆混浊，糖耐量减低，结节性和肌腱性黄瘤，有促进动脉粥样硬化发生的可能
Ⅴ型	家族性 LPL 或 Apo CⅡ缺陷	家族性混合性高脂蛋白血症家族性高 TG 血症，apoCⅢ异常↑肝脏 VLDL-TG，LDL 合成↑，清除缺陷	不常见	兼有Ⅰ和Ⅳ型特点或以其中一型的表现为主

临床高脂蛋白血症有原发性和继发性之分。两种类型的高脂蛋白血症生化和临床表现相似都可有以上六种表型的特征。

（三）原发性高脂蛋白血症

Ⅰ型高脂蛋白血症（原发性高乳糜微粒血症）：这是一种罕见的脂质代谢紊乱，先天性 LPL 缺乏属于常染色体隐性遗传病，常在儿童期表现症状，发病率约百万分之 4（4/百万）。其特征是空腹血浆呈牛奶样，乳糜微粒含量显著增高，VLDL 水平正常或偏高，LDL-C 和 HDL-C 水平低下，4℃冰箱过夜血浆或血清上层见奶油状盖，血清 TG 水平可高达 2000～3000mg/dl（22.58～33.87mmol/L），目前认为其病因是 LPL 酶或 apoC-Ⅱ先天性缺陷所致，患者常见阵发性腹痛，容易发生急性胰腺炎，其病理机制尚不明白，可能与 CM 阻塞毛细血管导致胰腺腺泡细胞死亡，释放胰酶，自身消化所致。病人出现脂性视网膜，皮肤出现发疹性黄瘤，肝、脾、扁桃体肿大，堆积了充满 TG 和 CE 的巨噬细胞。

对Ⅰ型高脂蛋白血症没有特殊的治疗方法，主要是限制脂肪的摄入量，不超过总热量的 10%，可给予短、中链脂肪，如奶油、牛奶等经门静脉吸收，避免经小肠以 Chy 形式吸收，相对增加碳水化合物补充热量，药物治疗无效。

ApoA-Ⅱ缺陷的临床表现类似 LPL 缺陷，但 Chy 血症较轻，VLDL 水平可能增高，杂合子病人，血脂水平可能在正常水平，说明 apoC-Ⅱ缺陷在影响 Chy 的代谢上比 LPL 缺陷相对轻。该型的

明确诊断主要基于静脉注射肝素后血清 LPL 的活力测定和 apoC-Ⅱ在 Chy 中的含量和功能的鉴定。治疗方法与前者类似。

Ⅱa 型高脂蛋白血症：美国学者 Brown 和 Goldstein 发现细胞膜上存在 LDL 受体的同时，家族性高胆固醇血症（FH）的发病机制也得以阐明，这种类型的患者，血浆 TC 和 LDL-C 水平持久增高，常常不受饮食影响，其家族成员中有高胆固醇血症史，个人或家族中有早发 CHD 史。纯合子 FH 患者细胞膜上不存在 LDL 受体，因此，LDL-C 不能正常代谢，血清 TC 水平高达 400～1000mg/dl (10.34～25.86mmol/L)，发病率在 1/百万。病人皮肤出现结节状黄瘤，多发于肘、膝、踝和手关节肌腱处，特别多见扁平状黄瘤，补钉状遍及躯干和肢体末端部位，出现睑黄瘤和角膜弓。可能在 10 岁时即出现严重 CHD 并发症，20 岁之前死于心血管疾病，杂合子 FH 细胞膜上有正常人一半的 LDL 受体，杂合子儿童血清 TC 约 200～250mg/dl(5.17～6.47mmol/L)，成人 400mg/dl(10.34mmol/L)左右，发病率 1/500 人，杂合子 FH 约 40 岁左右出现腱黄瘤，脂性角膜弓，30～40 岁开始出现 CHD 症状。这种病人需要饮食和药物治疗，树脂、烟酸、普罗布考和 HMG-CoA 还原酶抑制剂类药物可被选用。

多基因高胆固醇血症的遗传性基础尚未阐明，患者血浆 TC、LDL-C 含量增高，TG 水平不增高表型为 $Ⅱ_a$ 型，发病年龄可变，常不表现皮肤黄瘤，与 CHD 关系也不像 FH 明显，饮食和药物治疗有效。

家族性混合型高脂蛋白血症（familial combined hyperlipidemia, FCH)：这种类型高脂蛋白血症病人血浆 VLDL 或 LDL 增高或两者同时增高，在同一家族或同一病人不同时期表现为多种表型高脂血症（$Ⅱ_a$、$Ⅱ_b$ 或Ⅳ型)，其基因基础很少了解，可能存在杂化基因紊乱，可能存在 $VLDLB_{100}$ 的生成和分泌增多，导致 $apoB_{100}$ 水平增高。这类紊乱儿童少见，主要在中、老年人中出现，对 CHD 有高危性。

Ⅲ型高脂蛋白血症，又称家族性异常 β-脂蛋白血症（dysbetalipoproteinemia)，患者血浆中以富含胆固醇的 β-VLDL 和 IDL 颗粒以及 apoE 水平升高为特征，血浆 TC 和 TG 水平均有增高。琼脂糖凝胶电泳时 VLDL 迁移到 β 位置与正常的 β 位脂蛋白分离不开，形成阔 β 带，故又名阔 β-脂蛋白或漂浮 β-脂蛋白血症。这类病人的主要代谢缺陷是 chy 和 VLDL 的代谢残粒或 IDL 不能进一步分解代谢，其原因是 apoE 基因的缺陷所致。正常人 apoE 具有遗传多态性，有三种常见的 apoE 异构体即 E_2、E_3 和 E_4，分别受 E_2、E_3 和 E_4 三对等位基因控制，因此，在血浆等电聚焦电泳时有六种表型出现，三种纯合子型（E_2E_2、E_3E_3 和 E_4E_4）和三种杂合子型 (E_3E_2、E_4E_2 和 E_4E_3)。E_3 频率最高。E_2 与 E_3 分子构型的不同，在于第 158 位的氨基酸不同，E_2 为半胱氨酸，E_3 为精氨酸，这种单一氨基酸的不同，导致 apoE 与 LDL 受体结合活性的明显降低，E_2 与受体的结合能力只有 E_3 的 1%左右。从Ⅲ型高脂蛋白血症患者血浆中分离得到的 β-VLDL 中主要是 $apoE_1$、E_2 而无 E_3 和 E_4，造成 Chy 残粒和 IDL 经肝脏 E 受体清除障碍而积蓄在血浆中，血浆 TG 水平明显增高，未被摄取的 IDL 最终演变成 LDL。因此，Ⅲ型高脂蛋白血症的生化缺陷在于配基即 $apoE_2$ 的结构和功能缺陷，而不在于受体。早期的报道Ⅲ型高脂蛋白血症几乎均是 E_2 纯合子。但是单纯 E_2 纯合子的个体并不都发展为Ⅲ型高脂蛋白血症，而只有大约 2%的人发病。因此，考虑Ⅲ型高脂蛋白血症的发生可能受多种因素的诱发如年龄、饮食情况、某种疾病和其他基因因素。另外，个别Ⅲ型高脂蛋白血症患者不具备 E_2E_2 表型，但 apoE 的结构中存在其他的变异，同样产生了与 E_2 相似的受体结合功能缺陷。目前已报告Ⅲ型高脂蛋白血症至少发生于 10 种不同的 apoE 异构形，E_2 纯合子是人群中具有受体结合活性缺陷的最常见的异构型，该病的发生频率估计为 0.01%～0.1%。这些资料证明受体结合活性缺陷的确是Ⅲ型高脂蛋白血症的生化基础。Ⅲ型高脂蛋白血症患者约 50%有手掌折皱处扁平黄瘤和在肘、膝、臀部皮肤出现黄瘤。早发动脉粥样硬化。对Ⅲ型高脂蛋白血症的治疗原则是调整饮食、控制体重、增加需氧锻炼增加 PUFA 的摄入，药物的联合治疗可得到一定效果。

Ⅳ型高脂蛋白血症，家族性高甘油三酯血症，这类病人空腹血清 TG 水平增高，基因缺陷的性质尚不清楚，有家族性，常在 20 岁以后发病，家族中早发 CHD 者增多，发病机制尚不清楚可能是 TG 的过度产生或清除缺陷，但经检查没有 LPL 的缺乏。治疗主要是饮食调整，控制糖类特别是单糖和高热量的摄入，药物可选用苯氧芳酸类。

Ⅴ型高脂蛋白血症 Ⅴ型高脂蛋白血症患者血浆 Chy 和 VLDL 两者均增高，禁食时血浆 TG 可高达 3000～6000mg/dl（33.87～67.74mmol/L)，具

有Ⅰ型和Ⅳ型高脂蛋白血症的特征，常在30岁以后发病，发生率约2‰，发病机制不清楚，没有明显的LPL、apoCⅡ或HL的缺陷，与CHD的关系尚难确立。Ⅴ型高脂蛋白血症的基因基础尚不知道，可能是多基因的或单基因的，它的表达可能受多种外在因素的影响。

（四）继发性高脂蛋白血症

主要的继发性高脂蛋白血症类型和发病机制见表17-3-9。

表17-3-9 主要的继发性高脂血症

诊　断	主要高脂血症类型	发病机制
糖尿病	VLDL↑，HDL↓	VLDL生产↑，分解代谢↓，LPL活力↓
肾病综合征	VLDL↑，LDL↑	VLDL 生产↑，VLDL和LDL分解代谢↓
尿毒症	VLDL↑	VLDL分解代谢↓
甲状腺功能过低	LDL↑	LDL分解代谢↓，LDL受体功能↓
原发性胆汁性肝硬化	出现LPX（主要有未酯化胆固醇和磷脂组成）	胆汁转向循环
酒精性高脂血症	VLDL↑	VLDL生产↑
口服避孕药	VLDL↑	VLDL生产↑
胰腺炎	chy↑，VLDL↑，HDL↓	TG丰富脂蛋白分解代谢↓
自身免疫性疾病	TG丰富的脂蛋白↑	TG丰富的脂蛋白与免疫球蛋白结合成复合物
可的松治疗	LDL↑	LDL受体功能↓，LDL分解代谢↓
抗高血压治疗（利尿剂，β-肾上腺素受体阻滞剂和钙拮抗剂）	VLDL↑	VLDL分解代谢↓

糖尿病容易并发高TG血症，患者血浆VLDL水平增高，HDL-C水平降低，IDL水平增高，LDL-C常在正常水平，有时在高限。当VLDL、IDL和LDL水平增高时$apoB_{100}$水平增高，当HDL水平降低时apoAI水平降低，任何降糖治疗可改善VLDL水平，当适当控制了糖尿病之后，血脂水平未能正常化者要考虑原发性高脂蛋白血症或其他因素存在。

糖尿病患者脂代谢紊乱与动脉粥样硬化的关系可能与非糖尿病人一样，糖尿病合并有高TG和低HDL血症时有增加心血管疾病的危险性，当LDL或IDL增高时一样有增加CHD发病的危险。并发CHD常常是糖尿病患者死亡的主要原因，严重的未控制好的糖尿病人可出现Chy血症综合征，出现黄色瘤或发疹性黄瘤，有发生急性胰腺炎的危险。

糖尿病高TG血症的机制已得到广泛研究，未得到治疗的糖尿病患者LPL活性降低，导致含TG丰富的脂蛋白清除障碍，存在高胰岛素血症或胰岛素抵抗现象时，往往出现VLDL生产过多，当同时存在几种高TG血症的原因时（如家族性高TG血症和糖尿病VLDL生产过多和TG清除障碍时）可出现禁食时Chy血症。

糖尿病影响LDL和HDL水平的机制很少了解，已知胰岛素促进LDL经LDL受体代谢，因此加强胰岛素治疗可增加LDL经正常受体途径代谢。当TG增高时往往有HDL水平的降低，这与TG代谢和HDL代谢存在着某些内在联系有关。

甲状腺功能过低：甲状腺功能过低时，脂代谢紊乱的特征首先表现在血浆TC水平的增高，也可出现TG，IDL水平的同时升高，补充甲状腺素治疗后，血浆脂蛋白水平可转为正常。甲状腺功能过低作用在脂代谢的多个环节，如LPL活力降低，IDL代谢障碍，LDL受体功能低下，血浆LDL清除减慢所以常见到VLDL和LDL同时增高。甲状腺功能过低症长期得不到纠正时，容易并发CHD。

肾功能衰竭：肾功能衰竭、氮质血症，肌酐清除率减少，需要经常腹膜透析的病人，常见到伴随高TG血症，IDL在血浆中堆积，HDL降低、LDL水平正常或偏低。肾衰竭引起高TG血症是由于LPL活力降低，可能是由于血浆中存在抑制LPL合成和释放的物质，它们不能被透析清除，IDL堆积的机制尚不清楚。

肾病综合征：高胆固醇血症是诊断早期肾病综合征的指标，同时也伴随VLDL升高和HDL水平降低，若用激素治疗则可加剧高脂血症。肾病综合征患者长期伴随高脂血症有可能促发动脉粥样硬化形成。肾病综合征并发高脂蛋白血症主要是因为含$apoB_{100}$脂蛋白生产过多，LDL生产过多与蛋白尿的程度和血浆白蛋白水平有关。蛋白尿中可能包含大量分子量较小的载脂蛋白，apo C-Ⅱ缺乏或其他与LPL相互作用的apo的缺乏损害了LPL活力，抑制TG的清除加重了高TG血症。

肾移植后用免疫抑制剂，糖皮质激素导致VLDL和LDL增高机制尚不清楚，环孢霉素有增高TC和LDL水平的作用。

肝脏疾病时肝脏产生的各种载脂蛋白、酶和蛋白质包括与脂蛋白代谢有关的蛋白质损害如LCAT

可能降低和影响正常脂蛋白颗粒的组分变化。由于脂蛋白核心胆固醇酯的不充分形成，产生了一个不正常的脂蛋白称脂蛋白X，出现在阻塞性黄疸的病人。

酒精可能增加血浆TG含量，特别对一些易患者。例如，在已有家族性或继发性高TG血症的患者少量饮酒亦可诱发显著高TG血症。适量酒精有升高HDL的作用。没有TG清除障碍的人少量饮酒代替其他热量并不增高血浆TG水平。酒精引起肝脏产生TG增多，是由于在肝脏脂肪酸与乙醇竞争氧化代谢反应，乙醇易于氧化FA渗入肝脏作为合成TG的底物，形成的TG被组装成VLDL由肝脏分泌入循环。假如VLDL分泌受损则形成的TG堆积将造成脂肪肝。

药物因素：已发现加重高TG血症的药物包括利尿剂，β-肾上腺受体阻滞剂、糖皮质激素和雌激素。利尿剂也倾向于增高LDL水平，糖皮质激素增加VLDL和LDL水平，雌激素倾向于增加VLDL和HDL，孕激素降低HDL。

五、高脂蛋白血症的治疗

（一）高脂蛋白血症的饮食治疗

早已发现饮食因素与高脂蛋白血症存在密切关系。例如，从早期的研究至今都采用高脂、高胆固醇饲料制造高脂血症和动脉粥样硬化模型；很多流行病学的调查研究资料有力显示饮食营养素与高脂蛋白血症和CHD之间存在着内在联系。例如，比较世界各地人群，经济发达国家，动物性食物和奶制品，糖类的消耗量高于经济不发达的国家，前者人群的平均血胆固醇水平和CHD发病率比后者明显增高，呈正相关；从研究各国移民的CHD发病情况发现，高脂血症和CHD发病率与人种族无关而主要是饮食习惯和生活方式的改变，使这部分移民获得了类似移居国当地人的血脂水平和CHD发病情况；多种临床干预试验证明改变饮食成分可以降低血脂水平和降低CHD发生。

目前确认饮食控制是治疗高脂血症的基石。对初发高脂血症的患者应分二个阶段处理。第一阶段进行饮食控制，在医生和营养学家的指导下进行饮食成分的调整，至少在3～6个月时期内，每间隔4～6周检查血脂一次，只有在饮食控制不能达到预期目的时才外加药物治疗，即第二阶段的饮食控制加药物治疗。

欧洲动脉粥样硬化学会提议的饮食控制原则为：①减少总脂肪量；②减少饱和脂肪量；③减少胆固醇摄入；④多用复杂碳水化合物和可溶性纤维素如水果、蔬菜和谷类；⑤多用富含蛋白少饱和脂肪的食物；⑥适当增加单不饱和和多不饱和脂肪酸食物；⑦适当减少钠的摄入。使饮食中各成分占总热量的百分比为总脂肪≤30%，饱和脂肪≤10%，单不饱和脂肪≤10%，多不饱和脂肪≤10%，碳水化合物50%～60%，蛋白质10%～20%，纤维素约35g/天，胆固醇＜300mg/天。美国心脏病协会主张两步法饮食控制，第一步使脂肪总量占总热量的百分数＜30%，其中饱和脂肪＜10%，胆固醇＜300mg/d；第二步总脂肪＜7%，胆固醇＜200mg/d，增加复杂碳水化合物，中度增加多不饱和脂肪和n-6多不饱和脂肪，增加鱼油n-3脂肪酸＞5g/d，可以帮助降低血浆TG水平。对超体重者必须降低总热量，特别是由酒精转化而来，增加需氧体育锻炼，达到和保持理想体重。患者应该得到医疗和营养咨询，根据高脂蛋白血症的类型选择食物，制定食谱。因此，有必要了解各种营养素对血浆脂质和脂蛋白水平的影响。食物基本营养素对血脂水平的影响有如下基本内容。

胆固醇：对脂代谢有影响的食物成分中，了解得最清楚的是胆固醇，早在1912年已知道胆固醇是动物性食物的基本成分，摄入过量会引起高胆固醇血症，在以后的研究中利用喂饲胆固醇造成不同种动物包括灵长类动物实验性动脉粥样硬化。

食物胆固醇从小肠粘膜吸收，以Chy形式进入循环，在代谢过程中过多的胆固醇保留在Chy残粒和β-VLDL中，继经肝脏LDLB、E受体或E受体吸收代谢，食物胆固醇摄入过量，将引发代谢的反馈调节机制，降低肝细胞表达LDL受体，LDL受体数目减少，将影响血浆LDL的清除，而积聚在循环中造成血浆LDL-C水平的增高。

肠道吸收胆固醇不完全，已经证明进入肠道的胆固醇仅40%～60%被吸收，这种吸收的限制保护了机体在一次大量摄入胆固醇时不至引起血浆胆固醇水平太大的变化，但这种现象存在个体差异。另外，食物胆固醇的吸收受同时摄取的脂肪酸类型影响颇大，食物饱和脂肪增加胆固醇的吸收，不饱和脂肪则起相反作用。

食物胆固醇主要来自动物性食物如家畜、禽肉、内脏、脑、脊髓、蛋黄、鱼子、贝壳类和某些软体动物。所以，欧、美等国进行饮食改革时认为要使食物中饱和脂肪降低，关键在于减少食谱中的全脂奶、奶油、黄油、奶酪、动物脂肪、动物内脏、饱和植物油如棕榈油和椰子油等，减少胆固醇

的摄入量最好的办法是少食或不食蛋黄和动物性食物，所以，高胆固醇血症者应该参考食物营养成分表，选食含胆固醇和饱和脂肪量较少的食物。

食物脂肪：食物脂肪按所含脂肪酸种类的不同可分为三种主要类型①长碳链饱和脂肪酸：这类脂肪酸在动物性食物如家畜肥肉、乳酪、蛋黄中含量较丰富，摄入过量有明显增高血浆 TC、LDL-C 水平和降低 LDL 受体功能的作用；②单不饱和脂肪酸，存在于所有动物和植物脂肪如橄榄油、菜子油等食物中，以油酸为主（C18∶1）。单不饱和脂肪酸不影响血脂水平，在摄入量增加（占脂肪总热量 40%）时有同等量不饱和脂肪酸相同的降低血浆 LDL-C 水平的作用，且不降低 HDL-C 水平，故目前主张增加这类脂肪酸替代饱和脂肪酸。地中海区居民血脂水平普遍相当低，可能与他们以食用橄榄油为主有关；③多不饱和脂肪酸，这种类型的脂肪酸有些不能由人体合成，又有重要生理功能，所以称为必需脂肪酸，如亚油酸和亚麻酸。在 50 年代已知多不饱和脂肪酸有降低血浆胆固醇的作用，有利于防治动脉粥样硬化。多不饱和脂肪酸根据其第一个不饱和双键的位置距甲烷基端碳原子数，分成主要两类，一类为亚油酸类（ω-6 或 n-6 类型），即从脂肪酸的甲烷基开始的第 6 个碳原子上开始出现双键，这类脂肪酸主要有亚油酸（C18∶2）和花生四烯酸（C20∶4），在植物油如玉米油、麻油、葵花子油和红花油中含量丰富；另一类是亚麻酸类（ω-3 或 n-3 类型），即从甲烷基端开始的第三个碳原子上开始出现双键，这类脂肪酸主要有亚麻酸（C18∶3），在豆油和亚麻子油和鱼油中含量丰富，二十碳五烯酸（EPA，C20∶5）和二十二碳六烯酸（DHA，C22∶6），主要从一些植物油特别是从含量丰富的海生鱼油和贝壳类食物中得到。

以往的多种研究和临床效果表明，亚油酸类不饱和脂肪酸有降低血清胆固醇的作用，但降低甘油三酯的作用不明显，降脂机制尚不清楚，而 n-3（ω-3）类不饱和脂肪酸降低血清胆固醇和 LDL-C 的作用比 n-6（ω-6）类型的强 2～5 倍，另外 n-3（ω-3）类型的不饱和脂肪酸尚能明显降低血清甘油三酯水平和 VLDL，并有升高 HDL-C 水平的作用。鱼油中含有丰富的 n-3（ω-3）类型不饱和脂肪酸，自 50 年代至今对鱼油的研究特别感兴趣，很有信服力和广为人们知道的是对格陵兰爱斯基摩人的研究，他们以渔猎为生，鱼为他们的主食，那里的冠心病死亡率很低，没有糖尿病发生；日本人食鱼量也较多，日本是世界上冠心病发病率和死亡率最低的国家之一。荷兰 1960 年鱼的消耗量及其与以后 20 年后 CHD 死亡率呈反相关，为此，世界各国提倡每周食鱼 2～3 次有利于减少心血管疾病的发生。

多不饱和脂肪酸除有降血脂作用外，它还是前列腺素的前体，多食鱼能影响前列腺环素（PGI_2）与血栓素 A_2（TXA_2）的生理平衡，有利于抗血小板聚集；对血小板和内皮细胞功能的研究发现有利于使血小板聚集性和粘附性减少，血小板的数目减少，血粘度降低，红细胞变形能力增强，因此具有一定的抗血栓形成和有利于预防血栓性疾病和动脉粥样硬化的作用。

食物脂肪酸的组成常用 P∶S 来表示，P 代表多不饱和脂肪酸，S 代表饱和脂肪酸。一般肉类和奶酪的 P∶S 很低，而鱼和蔬菜来源的脂肪 P∶S 较高，椰子油例外（P∶S 为 0.02），甚至低于白棉，麦琪琳的 P∶S 比率变化较大，从硬麦琪琳的 0.13 到软麦琪琳的 2.00，烹调油从猪油 0.32 到谷油 4.82。

改变食物脂肪降低血浆 TC 水平，Keys 等认为有按公式“2.7S－1.3P”计算的关系存在，即降低血浆 TC 所需减少的饱和脂肪总量，大约相当于增补 2 倍不饱和脂肪的总量，S 表示从饱和脂肪衍化来的热量%，P 表示从不饱和脂肪衍化来的热量%。

碳水化合物：食物碳水化合物有简单碳水化合物和复杂碳水化合物之分。简单碳水化合物主要包括一些糖类，例如，葡萄糖、果糖、蔗糖、麦芽糖、乳糖等；复杂碳水化合物包括多糖、淀粉、糊精、糖原和纤维素等。一般对高脂蛋白血症和肥胖者都提倡多用复杂碳水化合物，少用或不用精炼糖和精制甜食，因为哺乳动物和人很容易将过量的糖转化为脂肪，特别是单糖如葡萄糖、果糖和蔗糖，尤其是蔗糖比等热量的其他碳水化合物更容易引起血浆 TG 水平升高，可能是因为蔗糖比淀粉更能刺激胰岛素的释放，促进糖合成脂肪在体内储存，造成肥胖，有些Ⅲ型、Ⅳ型高脂蛋白血症者对糖特别敏感，故对这类患者应该忌甜食。复杂碳水化合物主要存在于植物中，如谷类、根茎类、豆类和一般坚果食物中，甜度较低，很少引起血脂水平升高。

食物纤维：食物纤维包括纤维素、半纤维素、木质素、果胶和植物贮存的多糖等，食物纤维仅来自植物，未处理的谷类，荚豆、蔬菜和水果中含量丰富。食物纤维不能被人体消化吸收，不提供热量或极少。食物中的可溶性纤维包括葡甘露聚糖、果胶、愈创胶等粘度大，可使食物体积增加，自胃排空的时间延长，抑制餐后血糖增高，在肠道内能吸

附胆汁酸，增加其从粪便的排出量，故有降低血糖，降低血清胆固醇的作用。不溶性食物纤维能缩短食物在消化道内通过的时间，影响消化吸收和消除便秘。所以，建议高血脂、糖尿病、肥胖症和CHD患者增加纤维素摄入量特别是增加可溶性纤维素的摄入量。一般35g/d左右。

其他营养素如蛋白质，维生素、矿物质、水等对血脂的影响不大，摄入量应该在要求范围之内。

中国膳食的特点：据食物营养成分的统计分析，我国的传统饮食是世界上最合理的饮食正好符合西方国家饮食改革想要达到的标准。国外专家赞叹"中国人的饮食是预防动脉粥样硬化最好的饮食"。我国农副产品丰富多样，大多数地区人民以谷物为主粮，每餐有主、副食品相配，副食品中以素菜为主，荤素搭配，常用的素食为有降血脂价值的大蒜、大葱、洋葱、菇菌类、木耳、昆布、苜宿、绿叶蔬菜、萝卜、豆类及其制品，价廉物美，常年容易得到，国人喜欢食用，烹调用油多以素油为主，如食用最普遍的是豆油、菜油和麻油，也有食用玉米油、橡胶种子油，红花油等，均属于多不饱和脂肪酸丰富的油类。我国人民多数用茶作饮料。很少食用奶油、黄油、巧克力等西方式甜点。此外民间还常食用丰富多彩的药膳，有30多种中草药是药食同用的。例如，灵芝、何首乌、山药、扁豆、黄芪、黄精、山楂、玉竹、红花、桃仁、大枣、米仁、蚕蛹、桑椹子、荷叶、葱白、薤白、冬虫夏草、菊花、人参、决明子、枸杞子、夜交藤等等可制作糕点，燉鸡鸭，做菜肴、饮料、滋补品等等，对治疗高血压、高血脂、糖尿病、冠心病等有益。所以，随着我国人民生活水平的日益提高，必须加强健康教育，防止饮食的过份西方化，应该发扬祖国的传统饮食习惯的优点，补充不足之处，还必须针对各种不同年龄和青少年生长发育的要求研究和设计出合理、科学的食谱，加以宣传教育，以提高我国人民的健康素质，减少由于饮食结构不合理造成的疾患。

（二）高脂蛋白血症的药物治疗

当坚持一段时期的饮食治疗，血清脂质和脂蛋白水平仍达不到要求目标，或者有家族性和遗传性因素存在时必须考虑药物治疗，在药物治疗期间同样必须遵循饮食控制原则。我国血脂异常防治建议中已提出了根据血脂水平决定饮食治疗或药物治疗的标准见表17-3-10。

常用降脂药物的种类、用法及性质见表17-3-11。各类药物有部分共同的降脂作用机制和出现的某些不良反应。

1. 苯氧芳酸类（纤维酸，fibric acid类） 这是一类以氯贝特为母体结构的一系列衍生物，主要包括非诺贝特（立平脂，fenofibrate），吉非贝齐（诺衡，gemfibrozil），苯扎贝特（必降脂，bezafibrate），益多酯（特调脂，etofylline）等等。这类药物主要降低以VLDL增高为主的高脂蛋白血症，例如，$Ⅱ_b$、Ⅲ、Ⅳ和Ⅴ型高脂蛋白血症。这类药物在治疗剂量时有强力降低血浆TG水平的作用和轻度升高血浆HDL-C水平，降低血浆TC水平的程度不一致，主要与治疗前高脂血症的类型有关，例如，能降低$Ⅱ_a$和$Ⅱ_b$型高脂蛋白血症患者的血浆TC水平，而对Ⅵ型高脂蛋白血症患者，若原来LDL-C水平不高，则用药后反见增高，这种现象也许与药物促使LDL亚组重分配有关。这类药物的降血脂作用机制尚未完全阐明，已知其降低血浆TG的作用是因为药物增强了脂蛋白脂酶的活力，促进VLDL的分解代谢，降低了VLDL残粒的形成，另外，也抑制了肝脏合成和分泌VLDL，故而明显降低了血浆TG、VLDL、IDL水平和同时有增高HDL-C水平的作用。降低LDL-C的作用机制尚不清楚，可能有抑制肝脏合成和降低LDL分泌的作用。

苯氧芳酸类药物的不良反应主要有胃肠道不适，一般症状较轻可以耐受，个别严重者出现恶心、呕吐、食欲不振，腹痛、便秘、腹泻胀气等，少数病例出现过敏反应，皮疹，实验室指标不正常

表17-3-10 高脂血症患者的开始治疗标准值及治疗目标值

		饮食疗法开始标准	药物疗法开始标准	治疗目标值
动脉粥样硬化病(－) 其它危险因子(－)	TC LDLC	>5.72mmol/L(220mg/dl) >3.64mmol/L(140mg/dl)	>6.64mmol/L(240mg/dl) >4.16mmol/L(160mg/dl)	<5.72mmol/L(220mg/dl) <3.64mmol/L(140mg/dl)
动脉粥样硬化病 其它危险因子(＋)	TC LDLC	>5.20mmol/L(200mg/dl) >3.12mmol/L(120mg/dl)	>5.72mmol/L(220mg/dl) >3.64mmol/L(140mg/dl)	<5.20mmol/L(200mg/dl) <3.12mmol/L(120mg/dl)
动脉粥样硬化病(＋)	TC LDLC	>4.68mmol/L(180mg/dl) >2.60mmol/L(220mg/dl)	>5.20mmol/L(200mg/dl) >3.12mmol/L(120mg/dl)	<4.68mmol/L(180mg/dl) <2.60mmol/L(100mg/dl)

表 17-3-11 主要降血脂药物特征

药物品名	常用剂量	适应证	降血脂效力			不良反应	反指征
			TG	TC	HDL-C		
苯氧芳酸类:							
非诺贝特	100mg，3 次/d	以 TG、VLDL 升高为主的高脂蛋白血症（Ⅱ$_b$、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型）	↓↓↓	↓	↑	肠胃道不适肝脏转氨酶升高，肌炎，CPK 升高，胆石症发病增多	严重肝、肾功能不全
吉非贝齐	600mg，2 次/d						
苯扎贝特	200mg，3 次/d						
益多脂	250mg 3 次/d						
环丙贝特	100～200mg/d						
HMG-CoA 还原酶抑制剂:							
辛伐他汀	5～40mg/d	杂合子 FH 及原发性高 TC 血症（Ⅱ$_a$ 和Ⅱ$_b$型）	↓	↓↓↓	↑	肠胃道不适肝脏转氨酶升高。肌炎，CPK 升高	严重肝、肾功能不全
洛伐他汀	10～40mg/d						
普伐他汀	10～40mg/d						
氟伐他汀	20～40mg/d						
烟酸类:							
烟酸	0.5～1g,3 次/d	Ⅱ$_b$、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型高脂蛋白血症	↓↓↓	↓↓	↑↑	脸发红、发烧全身皮肤瘙痒、刺激胃酸分泌加重溃疡，肝转氨酶升高，血尿酸升高、头昏，心悸	肝病，消化性溃疡，痛风，Ⅱ型糖尿病
乐脂平	250mg，3 次/d	同上	↓↓	↓	↑	上述症状减轻，不影响糖耐量	严重肝病，痛风
普罗布考	0.5，2 次/d	纯合子，杂合子 FH	—	↓↓	↓↓	肠胃不适，腹泻或便稀，ECG Q-T 间期延长	室性心律失常，Q-T 间期延常可能者
树脂类:							
考来烯胺	8g，2 次/d	高胆固醇血症（Ⅱ$_a$型）	—	↓↓↓	—	肠胃不适，便秘，大剂量时干扰脂肪和脂溶性维生素吸收	高 TG 血症，消化性溃疡，痔疮
考来替泊	5～10g 2 次/d						
潘特生	200mg，3 次/d	Ⅱ→Ⅳ型	↓	↓	↑	无明显副反应	—
鱼油（PUFA）	5～15g/d	高 TG 血症（Ⅳ、Ⅴ型）	↓↓	—	↑	肠胃道不适，LDL↑	—

主要见肝脏转氨酶暂时性增高，特别是 ALP，但多数不伴有临床症状，药物减量或停止后短时期内即可恢复正常，少数严重者可伴有肝区不适，出现黄疸，ALP 上升较高，另外，肌酸磷酸激酶（CPK）轻度增高也较多见，大多数不伴有肌痛症状，少数病例出现肾功能肌酐、尿素氮增高，但尚未见有肾功能损害的作用。因此，在治疗期间应该定期对这些实验室指标进行监测、调整用药剂量，另外要注意与其他药物的配伍，例如，苯氧芳酸类药物与 HMG-CoA 还原酶抑制剂同用或与免疫抑制剂特别是环孢霉素同用时有可能引起肌病的发生率增加，已有报道少数严重者出现横纹肌溶解，急性肾功能衰竭现象，所以，最好避免与上述药物同时应用。苯氧芳酸类药物有增强抗凝血药物华法令的作用，如果两类药物同时应用，在用药期间应定期监测凝血酶原时间，调整华法令剂量。

苯氧芳酸类药物与胆汁酸螯合剂或烟酸类药物联合应用有协同降血脂作用，特别是增强降低血浆 TC 和 LDL-C 的作用。这类药物降血脂作用强，起效快，一般用治疗剂量后 4～8 周内出现疗效，持续用药疗效稳定，需要长期用药者可采取维持量，但停药后容易恢复到原有血脂水平。

2.HMG-CoA（羟甲基戊二酰辅酶 A）还原酶抑制剂　HMG-CoA 还原酶抑制剂是 70 年代以后发展起来的一系列降胆固醇新药，包括洛伐他汀（美降脂，lovastatin），辛伐他汀（舒降之，simvastatin），普伐他汀（普拉固，pravastatin），fluvastatin，atorvastatin 等。这类药物降胆固醇作用确切，不良反应较少，目前认为是降胆固醇血症的最好制剂，近年来已很快在世界各国临床广泛使用。这类被称为他汀类的降胆固醇药有共同的作用机制，在于这类药物的化学结构中有一个开环羟酸的部分，十分类似 HMG-CoA 的化学结构，因此，药物能对 HMG-CoA 还原酶（胆固醇生物合成早期阶段的限

速酶）起竞争性抑制作用，阻断胆固醇的生物合成，从而降低细胞内胆固醇含量，细胞内胆固醇含量对细胞自身合成胆固醇有反馈调节作用，当细胞内胆固醇含量降低时，刺激细胞合成LDL受体数目增加，从而吸引更多的血浆LDL分子，通过LDL受体进入细胞内代谢，结果使血浆LDL水平降低。他汀类药物口服吸收快，首关效应经过肝脏，对肝脏有高度选择性，是药物作用的主要场所，肝脏是人体胆固醇合成量最大的器官，所以，服药后能有效降低血浆TC和LDL-C水平，起效快，用药后4～8周可达最高降脂效果，继续用药，疗效稳定。他汀类药物主要用于治疗杂合子家族性高胆固醇血症（HF）和原发性高胆固醇血症，纯合子FH患者细胞膜上缺乏LDL受体，故对这类药物不起反应，不能起效。治疗$Ⅱ_b$和Ⅲ型高脂蛋白血症时同样有明显降低胆固醇和LDL-C的疗效和能使血浆TG，VLDL-C水平得到轻、中度降低，HDL-C水平轻、中度升高。

他汀类药物一般耐受良好，有较明显的量效关系，治疗剂量时常见的不良反应主要有轻度胃肠道不适，少数病例出现恶心、胃肠胀气、腹痛、消化不良、腹泻、便秘、头晕、头痛、视力模糊、肌痛、肌无力、皮疹等症状，个别报道因与苯氧芳酸类或免疫抑制剂环孢霉素同用发生横纹肌溶解和急性肾功能衰竭。常见的实验室不良反应有血清肝脏转氨酶和CPK增高，但多数不伴有相应临床症状，减少用药剂量或停止用药后不久可恢复正常，少数因症状较严重而终止用药。因此，用药期间最好不与苯氧芳酸类、烟酸类、红霉素和环孢霉素同用，以免发生严重肌病的可能，与香豆素类抗凝药物同用时，部分病人可能出现出血和凝血酶原时间延长，需要定期监测和及时调整抗凝血药物剂量，因为人体胆固醇主要在夜间合成活跃，故而以晚餐时或临睡前一次顿服效果为佳。

3. 烟酸类降血脂药 烟酸是较早使用的降血脂药，在治疗剂量时有明显降低血浆TC、TG和升高HDL-C的作用。其降血脂机制主要是它具有抗脂解的作用，烟酸抑制脂肪组织释放FFA，用药后血浆FFA水平大幅度降低，又因为FFA是肝脏合成TG的原料，故而影响肝脏合成VLDL减少，烟酸不增加VLDL向LDL的转化，所以可使LDL相应降低。烟酸降低TC的作用机制尚不清楚，有可能是促进中性固醇经胆汁系统排泄增加，或对肝脏HMG-CoA还原酶有抑制作用。烟酸有增加血清HDL-C水平的作用，使HDL_2/HDL_3比率增高，也有使LDL亚组比例重分配的作用，可使LDL_1部分相对增高，LDL_3部分相对降低，有利于抑制动脉粥样硬化的进展。烟酸治疗几乎能降低所有致动脉粥样硬化的脂蛋白，包括Chy、VLDL、IDL、LDL和LP（a）而升高HDL。其降低血清TG的效力大于降低TC，长期应用治疗剂量的烟酸或烟酸与胆汁酸螯合剂联合应用，有稳定和消退动脉粥样斑块的作用和降低CHD发病率和死亡率的作用。有报道治疗期间可见皮肤黄瘤消退。烟酸的降血脂血作用有量-效关系因烟酸的不良反应较大，故治疗应从小剂量开始。从0.25g/次开始逐渐增加到0.5g/次和1g/次，3～4次/d饭后服。治疗剂量2.5～3g/d可使血浆TG降低20%～60%，LDL-C降低20%～40%，HDL-C升高25%～40%。烟酸对不同类型的高脂血症反应不一，例如，Ⅳ型高脂蛋白血症，治疗后血浆TG水平有大幅度降低，而对$Ⅱ_a$和Ⅴ型则需要增加剂量到6～12g/d才能达到降低血浆TC的目的。烟酸虽是降脂药物中最为廉价和对各型高脂蛋白血症均有疗效的药物，但因其不良反应较大而限制了其临床应用。烟酸最常见的不良反应是脸发红，发烫，皮肤瘙痒，胃肠道不适如恶心、腹泻、胃肠道胀气，刺激胃酸分泌增多，加重溃疡病，实验室指标的不正常常见肝脏转氨酶增高，血尿酸增高，严重者引起痛风发作，糖耐量恶化，因此，痛风和Ⅱ型糖尿病、溃疡病者忌用。烟酸若与树脂类药或HMG-CoA还原酶抑制剂或苯氧芳酸类药联合应用则可增强降低血浆TC、LDL-C水平的效力。

从烟酸衍生出来的降脂药主要有阿西莫司（乐脂平，Acipimox），阿西莫司保留和增强了烟酸的降脂效力，减少了烟酸的不良反应，其降脂机制与烟酸相同。治疗剂量为250～500mg/次，3次/d，服药后可使血清TG和VLDL-TG降低30%～45%，TC降低10%～15%，HDL-C升高10%左右，阿西莫司不影响糖耐量而且有降低空腹血糖和糖化血红蛋白的作用和降低血浆纤维蛋白和降低血粘度的作用。

4. 阴离子交换树脂或胆汁酸螯合剂 阴离子交换树脂很早就作为一种有效的降胆固醇药物，这类药物常用的有考来烯胺（cholesteyramine）和考来替泊（colestipol）两种，均为阴离子交换树脂，不溶于水，不被肠道吸收，其降胆固醇的作用机制在于，口服后在肠道内以其氯离子与胆汁酸进行交换，使胆汁酸螯合在树脂上，随粪便排出体外，如此阻断了正常的胆汁酸的肠肝循环，胆汁酸的再吸

收减少，促使肝脏发挥合成胆固醇的调节机制，最终降低了血浆 TC 和 LDL-C 水平。树脂类药物呈细颗粒状，服用不方便和口感不适，在肠道内不容易排泄时，常造成便秘的不良反应，长期大量服用有可能影响脂肪和脂溶性维生素吸收。由于以上这些不良反应，本类药物不宜推广应用。树脂类药物若与他汀类药物联合应用可增强降胆固醇作用，常用来治疗严重的高胆固醇血症。

5. 普罗布考（丙丁酚 probucol）　普罗布考是一种中度有效的降胆固醇药，也是一种抗氧化剂。服药后主要降低血浆 TC、LDL-C 和 HDL-C，对血浆 TG 和 VLDL-C 的作用很小。$Ⅱ_a$ 型高脂蛋白血症者，给予 500mg/次，2 次/日，早餐和晚餐时服用，可降低血浆 LDL-C 10%～20%，降低 HDL-C 30%左右。虽然 HDL-C 水平的降低对 CHD 有危险性，但在临床并未看出其不利作用，反而有报道杂合子 FH 患者用药后可见跟腱黄瘤变薄和在动物试验看到粥样斑块变薄的表现。研究普罗布考的药理作用认为，普罗布考在血浆中＞80%存在于含 apo B_{100} 的脂蛋白中，在这些脂蛋白颗粒中起抗氧化作用，抑制 LDL 的氧化从而抑制了泡沫细胞的形成和动脉内膜脂肪条的发生，药物在脂蛋白和细胞间转运，最后经胆汁从粪便中排出。普罗布考主要用于治疗纯合子和杂合子 FH 和非家族性高胆固醇血症。普罗布考口服后 3～4 个月才达到血浓度高峰，停药后血浓度可维持 3～5 个月。主要不良反应有胃肠道不适、腹泻、胃肠胀气、上腹痛、恶心、呕吐消化不良等，心电图 QT 间期延长。因此，原有室性心律失常或有 QT 延长倾向的情况最好不用。

普罗布考与胆汁酸螯合剂联合应用可增强降低血浆 TC 的作用和减轻普罗布考降低 HDL-C 的作用。

6. 泛硫乙胺（潘特生，Pantethine）　泛硫乙胺是辅酶 A 的衍生物。治疗高脂蛋白血症，作用温和，有降低血清 TC、TG 和升高 HDL-C 的作用。药理作用主要为加速脂肪酸在肝脏和动脉壁内脂肪代谢酶活力，预防胆固醇在动脉壁内沉积，无明显毒性和不良反应，可较长时期服用。一般剂量 0.6～1.2g/d 分次服用。

7. 多不饱和脂肪酸（PUFA）　用作降血脂的 PUFA 类药物主要有亚油酸、亚麻酸（主要从植物油中得到）和长碳链 PUFA 如 EPA 和 DHA，（主要从海洋鱼油中得到）研究证明 ω-3 类 PUFA 比 ω-6 类 PUFA 有更明显的降血脂作用，EPA 和 DHA 在治疗剂量时有明显的降低血浆 TG 水平的作用。PUFA 的降血脂机制尚未十分明瞭。虽然各种类型的 PUFA 制品已广泛用于临床，但至今还没有大规模和长期的研究在人长期服用的安全性和确立对 CHD 的保护作用。另外，治疗剂量的鱼油是多余的热量来源。PUFA 易与脂质发生过氧作用，产生有毒物质。

第二节　低脂蛋白血症

低脂蛋白血症相对少见，严重者仅罕见于某些有基因缺陷的和家属性遗传病的家族中的纯合子患者，少数为各种因素所继发。已有文献记载的低脂蛋白血症分述如下：

一、低胆固醇血症

低胆固醇血症相对少见，原发性者与许多基因紊乱有关，继发性者常见于消化不良或吸收不良和恶性肿瘤。在以上情况下肝脏分泌 VLDL 显著降低，结果血浆 LDL 水平低下，可能是由于肝脏缺乏合成 TC 的底物，或者是因为 apo 合成障碍。各种贫血情况血浆 TC 水平低下，当贫血症经治疗得到纠正后，血浆 TC 水平上升，其原因不明。多发性骨髓瘤和血（内）球蛋白异常（dysgloulinaemia）时，可能 LDL 与免疫球蛋白复合物降解增快而使血浆 LDL 水平降低。严重实质性肝脏疾病时 LDL 颗粒核心中 CE 比例降低，相对（TG）比例增高，UC 含量正常或增高。

二、低甘油三酯血症

低甘油三酯血症常与低胆固醇血症同时存在，原因亦如低胆固醇血症。

三、低 β-脂蛋白血症

（一）无 β-脂蛋白血症

无 β-脂蛋白血症（Abeta lipoproteinamia，又称 Basen kornzweig 综合征），是遗传性常染色体退行性变。患者血浆中缺乏任何形式的 apoB 脂蛋白（VLDL 和 LDL 缺乏），所有血浆脂质，特别是 TG 至少降低 50%，血浆胆固醇仅来自 HDL，其浓度也有变动，HDL_2 实际上在正常水平，而 HDL_3 水平降低，HDL 含有较多鞘磷脂和较少卵磷脂，红细胞和其他组织细胞的磷脂组成也可能有类似变化。血浆 apo B_{100} 缺乏而 apo B_{48} 含量正常，apo AⅠ，AⅡ 水平正常，但 apoAⅠ比 apoAⅡ减少，apoCⅡ比正常含量多，apoCⅢ减少，LCAT 水平为

正常人的10%。

由于VLDL和LDL代谢异常造成一系列有关的临床症状与体征。无β-脂蛋白血症患者出生时就存在吸收不良，婴儿时期缺少食欲、呕吐、腹泻。生长发育不良，发生进行性的严重神经病学症状，如共济失调、腱反射消失，周围神经、脊椎小脑束和后柱神经轴突变性。眼睛的变化通常出现色素性视网膜炎伴随进行性视力障碍、夜盲、眼球震颤、眼肌麻痹，原因在于吸收不良和脂蛋白不正常影响维生素的正常运输，致使维生素A、E缺乏及神经细胞内未酯化胆固醇及神经鞘磷脂等生成障碍，从而损害了细胞膜功能。由于维生素的运输不良，儿童出现严重胆汁郁积性肝病。红细胞磷脂的组成成分发生改变特别是卵磷脂与神经鞘磷脂之比降低，致使红细胞呈现显著的不正常，在周围血中见到棘红细胞，钝锯齿状红细胞，红细胞的寿命缩短一半，网状红细胞增多，高胆红素血症和骨髓增生。由于维生素K缺乏导致凝血酶原时间延长。

杂合子患者血浆脂质和脂蛋白组成正常。本病发病机制尚不清楚，没有显示apo B基因结构的缺陷，似乎可能是转录后的加工过程缺陷，导致装配缺陷或apo B脂蛋白颗粒的分泌障碍。

（二）家族性低β-脂蛋白血症

纯合子患者显示的临床和生化表现实际上难以与无β-脂蛋白血症区别，但有基因独特性。杂合子患者β-脂蛋白水平低下和轻度血脂水平降低，较少临床症状，虽然缺乏腱反射和在生命后期出现共济失调和本体感觉缺乏。血浆VLDL，IDL水平低下，而HDL浓度可变，对冠状血管有保护作用。

家族性低β-脂蛋白血症显示apo B基因缺陷，Young等于1988年已描述了很多变种，如apo B_{37} 分子量203,000可能与血浆低水平LDL有关。

四、低α-脂蛋白血症

低HDL-C血症为家族性HDL缺乏，是由一系列基因表型的不同组成的综合征。有一些分子缺陷的原因已经清楚，有些则尚未清楚。据研究，基因的影响占35%～50%，其余是外在因素的影响引起，包括生活方式，饮食习惯，环境因素，其他疾病和药物等影响。已作解释的基因缺陷类型包括以下几种情况：

（一）家族性低α-脂蛋白血症

为常染色体显性遗传病，男性居多，患者血浆HDL-C水平低下，一般低于经年龄、性别校正后的第10%位数，没有其他可解释的原因，其他脂质和脂蛋白水平正常，apo AⅠ和apo AⅡ水平是正常人的80%，没有apo AⅠ和apo AⅡ氨基酸序律的改变，约2/3的病人在apo AⅠ/apo CⅢ基因区内有变化，已发现有Pst Ⅰ的RFLP（内切酶片段长度多态性），但导致HDL-C低下的机制尚不清楚，与早发CHD和缺血性脑血管疾病有关。

（二）apo AⅠ缺陷

已发现有三种变异体，其纯合子与早发CHD有关，杂合子则无早发CHD。变异体Ⅰ（家族性apo AⅠ和apo CⅢ缺陷），纯合子患者血浆HDL缺乏，apo AⅠ水平仅痕跡量存在，apo CⅢ检测不到，apo AⅡ约为正常人的50%，血浆TG、VLDL降低，LDL中富含TG，血浆UC/CE比率正常，但HDL中UC比例升高，杂合子血浆HDL-C、apo AⅠ、apo CⅢ约为正常的50%，基因缺陷的解释为这两种基因的不正常重排，即apo C-Ⅲ的部分基因插入apo AⅠ基因。临床表现包括早发CHD、角膜混浊和眼睑、颈、臂和躯干部位出现桔黄色瘤；变异体Ⅱ，血浆脂质和脂蛋白变化类似变异体Ⅰ，但apo AⅡ水平较低，apo AⅠ/CⅢ基因的染色体结构未见异常，临床表现有早发CHD和角膜混浊，但没有皮肤黄瘤；变异体Ⅲ，血浆TG和VLDL水平增高，LDL-C正常，HDL-C仅为正常人的6%，apo AⅠ1%和apo AⅡ约20%，一些男性亲属HDL-C低下，这种情况的基因缺陷不明确，临床表现有早发CHD，受累组织中细胞有UC和CE浸润，出现皮肤广泛性平面黄瘤，肝脾肿大和角膜混浊。

杂合子apo AⅠ/CⅢ基因缺陷者有一半水平的HDL-C和apo AⅠ，没有报道CHD有增加的倾向。

（三）Apo AⅠ/CⅢ/AⅣ完整的基因删除缺陷

这种情况血浆HDL-C，apo AⅠ、CⅢ、AⅣ浓度测不到，LCAT活力降低60%，TG水平低下。纯合子患者有心肌梗死发病增加的危险，杂合子患者有一半量的HDL-C和apo AⅠ。

（四）Tanger病（丹吉尔病）

因第一个病例在美国大西洋丹吉尔岛发现而得名。1961年首次描述此病，至今已发现有约40例病人。纯合子患者临床表现咽部粘膜黄色斑块，橙黄色扁桃体肿大和淋巴滤泡，复发性多周围神经病或脊髓空洞症样综合征，肝、脾肿大，用裂隙灯检查有低度角膜混浊，直肠镜检查直肠粘膜有黄色浸润，主要是受累组织中巨噬细胞含有大量CE和弥散的角膜浸润。患者一般在40岁以后发生CHD和脑卒中。实验室检查，血浆HDL-C缺乏，apo AⅠ水平约为正常人的1%，apo AⅡ约为正常人的

5%～8%和LDL-C比正常低2/3，LDL中TG丰富，TG和VLDL水平正常或中度升高。血浆apo AⅠ有正常的氨基酸组成（和cDNA），但比正常人有相对大比例的前apo AⅠ。这种疾病的分子缺陷尚不清楚，可能是HDL从循环中消除加快。实验观察到患者巨噬细胞结合和内部化HDL_3增加，HDL错误地被溶酶体降解，很少再分泌出来，可能是细胞内脂质转运紊乱。

临床诊断主要依靠体征和实验室检查，脂蛋白电泳缺乏α带，HDL-C缺乏，低TC血症。除对症治疗之外，目前尚无特殊治疗

（五）家族性LCAT缺乏

本病由LCAT基因突变所引起，迄今已阐明多种LCAT基因突变。体内LCAT活力的缺乏导致所有脂蛋白的组成和生理功能变化，例如①血浆TG、VLDL水平增高，VLDL颗粒中UC丰富，蛋白质含量减少，电泳迁移不正常；②血浆TC中UC比例显著增高，LDL颗粒不均一，出现一种UC、apo C和磷脂含量增加的圆盘状颗粒，类似胆汁郁积症时出现的脂蛋白X；③HDL缺乏，apo AⅠ含量降低，HDL颗粒异常地小和富含UC和磷脂，类似肝脏新生HDL颗粒。用免疫学方法检测不到LCAT；另一些人可以测到但无活力。本病在20多年前由Norum和Gjone首先发现，迄今已发现大概30个家庭50多例病人。临床表现有角膜浑浊、肾衰竭，蛋白尿，血尿，溶血性贫血，踝腱皮肤黄瘤，是否与动脉粥样硬化有联系尚存争论。有些病人有主动脉、冠状动脉、肾动脉和脉络膜动脉粥样硬化，是否动脉粥样硬化原发于脂代谢紊乱或继发于肾病尚不清楚。杂合子患者没有临床症状，他们的HDL-C和apo AⅠ比正常人低，但不足以下诊断，必须测定α-LCAT活力是否低下才能定论。

（六）鱼眼病

此病是LCAT缺乏的表型变种。1979年Carlson和Holmguist首先描述此病。纯合子病人出现大块角膜混浊而得名。与家族性LCAT缺乏相反，没有肾病或溶血性贫血，是否联系动脉粥样硬化有争论。没有发现过青年鱼眼病患者患CHD，在生化方面有类似LCAT缺乏的变化，血浆中HDL-C缺乏，出现非常小的HDL颗粒，apo AⅠ水平低下，轻度高TG血症，与家族性LCAT缺乏一样，其基本原因是胆固醇酯化作用的紊乱。可是仅仅是HDL或带有apo AⅠ（α-LCAT）的脂蛋白中胆固醇酯化受阻，而带有apo B（β-LCAT）的脂蛋白中的胆固醇酯化仍能进行。因此血浆TC中UC比例接近正常。LCAT缺乏和鱼眼病实质上是同一基因段上的突变引起的，但临床和生化表现不同，提示LCAT有不同的功能区域，表现出在结合不同的脂蛋白（如前β-HDL，αHDL和LDL）或催化胆固醇酯化时脂肪酸的转移作用功能不同。因此，鱼眼病仅在HDL的结构上有变化而含有apo B的脂蛋白结构无改变。明显的角膜混浊显然是因为HDL结构的改变导致胆固醇的逆转运机制异常。

（七）LPL和apo C-Ⅱ缺乏

LPL和apo C-Ⅱ常染色体显性缺陷导致Ⅰ型高脂蛋白血症。患者在禁食情况下出现乳糜样血浆，脾肿大和发疹性黄瘤，血浆HDL-C水平低至0～10mg/dl。目前LPL和apo C-Ⅱ基因的多种分子缺陷已经阐明，其纯合子是引起Chy血症综合征的原因，杂合子患者血浆HDL-C水平显著降低，TG水平比未受累的家庭成员为高，但未见有增加CHD危险。

引起低HDL-C血症的继发性的因素颇多，包括下列诸因素：①食物性低HDL-C血症，包括经静脉营养，高碳水化合物，高不饱和脂肪酸类食物摄入过多；②使用激素类药物，包括黄体类雄性激素，考的松，β-受体阻滞剂，利尿剂；③用降胆固醇药丙丁酚；④某些疾病时，例如，急性肝炎，肝硬化，阻塞性黄疸，慢性溃疡病，结肠炎，恶性肿瘤；肾脏疾病，如慢性肾功能不全，肾病综合征；代谢性疾病，例如，糖尿病，痛风，肥胖症，高血压病；内分泌疾病，例如甲状腺功能过低或过高，脑垂体机能降低；消化道疾病吸收不良；其他，如抽烟，心肌梗死，脑卒中，体育活动不足等。

（韩琴琴）

参考文献

1. 李一石，陶萍，诸骏仁，等．塞瓦停治疗高脂血症的临床经验．中国临床药理学杂志，1993，9（1）：18～24
2. 诸骏仁，韩琴琴，陈斌．泛硫乙胺治疗高脂血症40例．新药与临床，1991，10（2）：95～99
3. 陈斌，韩琴琴，陈曙霞，等．吉非贝齐与非诺贝特降脂疗效比较．新药与临床，1995，14（2）：77～99
4. 普伐他汀临床研究协作组．普伐他汀与吉非贝齐治疗原发性高胆固醇血症的临床比较研究．中华心血管病杂志，1995，23（6）：429～433
5. 陆宗良．HMG-CoA还原酶抑制剂治疗高胆固醇血症．中国临床药理学杂志，1990，6（3）：151～157
6. 李健斋，王嘉璀，张志若，等．北京人群血脂与脂蛋

白水平调查研究. 中华医学杂志, 1988, 68 (6): 327~331
7. 张向阳. 载脂蛋白E研究的新进展. 国外医学分子生物学分册, 1991, 13 (1):41-45
8. 王克勤主编. 脂蛋白与动脉粥样硬化. 人民卫生出版社, 1995
9. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science, 1986, 232:34
10. Brown MS, Herz J, Kowal RC, et al. The low-density lipoprotein receptor-related protein: double agent or decoy? Curr Opin lipidol, 1991, 2:65
11. Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein (review). J Lipid Res, 1993, 34 (8):1225
12. Assmann G, Eckardstein AV, Funke H. Disorders of the high-density lipoprotein metabolism. In: Assmann G. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease. Munich: Medizin Verlag, 1993, 198~202
13. Skinner ER. High-density lipoprotein subclasses. Curr Opin Lipidol, 1994, 5:241
14. Aviran M. Modified forms of low-density lipoprotein and atherosclerosis (review article and viewpoint). Atherosclerosis, 1993, 98:1
15. MBewu AD and Durrington. Lipoprotein (a): Structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis (review). Atherosclerosis, 1990, 85:1
16. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, et al. Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. Circulation, 1993, 87 (6):1781
17. Scandinavian Simivastatin Survial Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survial Study (4S). Lancet, 1994, 344:1383
18. Chait A, Brunzell JD. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 1990, 19 (2): 259
19. Prihoda JS, Illingworth DR. Drug treatment of hyperlipidemia. Curr Probl Cardiol, 1992, 17 (9):562, 566
20. Davignon J, Cohn JS. Triglycerides: A risk factor for coronary heart disease. Atherosclerosis, 1996, 124 (suppl): 57~64
21. Hodis HN, Mack WJ. Triglyceride-rich lipoproteins and the progression of coronary artery disease. current opinion in Lipidology, 1995, 6:209~214
22. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: Basic mechanisms oxidation, inflammation and genetics. Circulation, 1995, 91:2488-2496
23. Steinberg A. A critical look at the evidence for the oxidation of LDL in atherogenesis. Atherosclerosis, 1997, 131 (Suppl.) :S5-S7
24. Superko HR. The new thinking on lipids and coronary artery disease. Current Opinion in Cardiology, 1997, 12 :180-187
25. Pachard CJ, Shepherd J, Cobbe SM, et al. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). Circulation, 1998, 97 (15):1440-1445
26. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: pooled analysis of clinical events of the pravastatin atherosclerosis intervention program. Circulation, 1995, 92 (9):2419-2425
27. Auwerx J, Schoonjans K, Fruchart JC, et al. Transcriptional control of triglyceride metabolism: fibrates and fatty acids change the expression of the LPL and apoC Ⅲ genes by activating the nuclear receptor PPAR. Atherosclerosis, 1996, 124 (Suppl):S29-S37
28. Adkins JC and Faulds D. Micronised fenofibrate: a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. Drugs, 1997, 54 (4):615-633
29. 诸骏仁, 陶寿淇。血脂异常防治建议. 中华心血管病杂志, 1997, 25 (3):169-172

第三节 溶酶体脂质贮积病

一、GM_1 神经节苷脂贮积病

本病（GM_1 gangliosidosis）是一种由于先天性 GM_1β-半乳糖苷酶（GM_1β-galactosidase）遗传缺陷所致脑部 GM_1 神经节苷脂沉积，腹腔内脏粘多糖和糖蛋白沉积的常染色体隐性遗传疾病。病变主要累及脑基底节，壳状核和苍白球明显萎缩。

【病因】

GM_1β-半乳糖苷酶基因已被克隆，几种类型的突变基因也已证实。成年病人尽管有基因点突变存在，但是β-半乳糖苷酶却较婴儿、青少年病人保留了一定的活性。

【临床表现】

临床上可分为三个类型：婴儿型，青少年型和成年型。婴儿型最常见，发病年龄为6个月前，病人表现精神运动恶化，骨骼变化和樱红斑，内脏肿大，通常在2周岁之内死亡。青少年型也有上述表现，但症状较轻，也可有癫痫及失明，多在20岁

以前死亡。成年型发病时间不等，常在30～40岁诊断。成年型有两种亚型。一种表现为Morquio B，其特征为角膜混浊，智力正常和类似粘多糖贮积病Ⅳ型脊椎发育不良，X线显示椎体平坦。另一亚型表现为肌肉强直，共济失调或肌阵挛，有明显张力障碍的慢性进行性锥体外路损伤，豆状核和尾状核萎缩。有轻度骨骼异常，没有内脏症状。磁共振发现大脑豆状核有选择性改变，可以解释肌张力障碍。成年型的两种不同表型也是由于相同结构基因发生不同的突变所致。

二、GM_2神经节苷脂贮积病

【病因】

本病（GM_2 gangliosidosis）是由于N-乙酰β-己糖胺酶（N-acetyl β-hexosaminidase）先天缺乏导致GM_2神经苷脂降解障碍。N-乙酰β-己糖胺酶有两个同工酶（己糖胺酶A.B）。己糖胺酶A由α亚单位（结构基因位于15号染色体）和β亚单位（结构基因位于5号染色体）组成；己糖胺酶B则由两个β亚单位组成。根据酶缺陷的亚单位不同，又进一步区分为三个亚型。α亚单位缺陷引起本病的己糖胺酶A缺乏，也称Tay-Sachs病；β亚单位缺陷则引起己糖胺酶B缺乏，也称Sandhoff病；还有一种变异型β-己糖胺酶A、B活性均正常，这种病人缺乏的是酶催化天然底物时所必需的一种蛋白因子（激活因子），称为AB变异型。

本病属常染色体隐性遗传，其分子遗传学异常颇为复杂，现已发现，仅在编码α单位基因，即有50余种的突变，包括点突变、框架移动，缺失等。其中成年型病人主要遗传异常是269位的甘氨酸突变为丝氨酸。本病病变为神经苷脂在细胞内堆积，但成年型这种堆积不如婴幼儿型范围广泛。神经系统以基底节受累为先，大脑及皮层深部的神经细胞病变显著。下丘脑、脑干、脊髓前角细胞都易累及。大脑和小脑都有萎缩。

表17-3-12 成人GM_1及GM_2神经节苷脂贮积病神经元内存积物量

	GM_1	GM_2		GM_1	GM_2
大脑皮质	±	+	下丘脑	-	+
尾状核	+++	±	小脑	±	++
豆状核	+++	±	脑干	-	++
苍白球	++	±	黑质	-	+++
丘脑	-	+	脊髓	-	++

【临床表现】

Tay-Sachs病（己糖胺酶A缺乏）是最常见的己糖胺酶缺陷病，中欧的犹太人的发病率比其他种族高100倍。成年型的β己糖胺酶A缺陷表现不一，发病年龄10～30岁不等。儿童时期可有部分症状，但神经系统症状多在10岁以后表现出来。临床表现可分为两组：神经、精神方面。常见的为共济失调，发音障碍，低位运动神经元病，锥体外路症状和反复发作精神病等。这些症状是慢性进行性的，通过血清酶诊断可确诊。应注意与下列疾病相鉴别：脊髓肌萎缩、侧索硬化症、小脑共济失调、肌营养不良、痴呆、精神分裂症等。

【预防】

本病目前没有特异性治疗方法。主要从预防角度，检测杂合子。1985年美国、加拿大检查了易感人群530，000人，其中21，000人为杂合子，527对夫妇被认为有出生Tay-Saches病患儿风险。同时对孕妇做产前检查，这样使美国和加拿大犹太人的Tay-Sachs发病降低80%～90%。

三、戈谢病

戈谢病（Gaucher disease），曾称高雪氏病，是最常见的脂质贮积病。由于β-葡萄糖脑苷酶（glucosylceramidase）先天缺乏所致的葡萄糖脑苷脂（glucocerebroside）在体内储积。病变主要累及网状内皮系统，临床特征为肝脾肿大，脾功能亢进，骨病变和神经系统损害。

【病因】 本病属常染色体隐性遗传。编码葡萄糖脑苷酶的基因位于1号染色体的q21-q31区域，长度为7000个碱基。点突变是本病最常见的原因，也有插入，缺失，拼接形式的突变。常见的碱基突变有1226G，84GG，1448C，IVS2，1297T等。

表17-3-13 戈谢病的结构基因突变（%）

人种	双点突变	单点突变	无点突变
犹太人种	93.5	6.4	0.1
非犹太人种	45.9	43.7	10.4

突变的碱基的位置与临床表现（表现型）相关。例如1226G单碱基突变时，临床以单核巨噬细胞系统受累为主，成年发病，一般不累及神经系统。而1448C单碱基突变，则发生神经系统病变。

【病理】

上述的基因突变导致葡萄糖脑苷酶的活性低下，引起葡萄糖脑苷脂在全身的网状内皮系统堆积。血浆的葡萄糖脑苷脂浓度较正常升高2～3倍。

在肝脏和脾脏则高达200倍。戈谢细胞存在于所有器官的小血管周围和脏器实质。脾为巨脾，并发生多发性梗塞和纤维化。大多数病人肝脏肿大，Kupffer细胞转变为戈谢细胞。肝有纤维化，但胆管没有增生，肝功衰竭罕见。某些病例有门脉高压出现。戈谢细胞可完全充满骨髓腔，引起骨皮质变薄，正常骨小梁缺乏，骨梗死，骨硬化。随疾病进展，可有肺浸润，肺泡、胸膜和间质直接受累，导致紫绀和肺气肿。

中枢神经系统病变见于三个临床类型。戈谢细胞在血管周围堆积、神经细胞缺失，小神经胶质细胞浸润。Ⅱ型病人病变累及额叶的深层、基底节、中脑、脑干。

【临床表现】

因其基因突变的形式不同。临床可分为三个类型（见表17-3-14）。

表17-3-14 戈谢病的临床表现

	成年型（Ⅰ型）	婴幼儿型（Ⅱ型）	青少年型（Ⅲ型）
发病年龄（<1岁）		+	
早年死亡（0~2岁）		+	
角弓反张		+	
高张力		+	
颅神经瘫痪		+	+
斜视		+	+
眼球运动障碍		+	+
脾　大	+	+	+
肝、脾大	+	+	+
骨　病	+	（+）	+
血小板减少	+		（+）
贫血	+		
无症状	+		

Ⅰ型，又称慢性非神经病变型。最常见，约占本病的90%以上。发病在任何年龄，临床以脾功能亢进和骨病变为主要表现。中欧犹太人占50%，1/13的人口是携带者。临床表现为：巨脾，生长缓慢，智力障碍，低色素性贫血，长期的出血倾向。骨疼痛，病理性骨折，骨质疏松，可出现股骨头坏死，在长骨，脊椎，肋骨和骨盆出现溶骨性病灶。骨疼伴发热称假骨髓炎。病程变化不定。重者年轻时即需轮椅，轻者年达90而无症状。多数病人寿命不大受影响。

Ⅱ型，又称急性神经元病变型，主要发生在婴幼儿，有明显肝脾肿大及进行性神经受累，伴多种脑干症状。多死于2岁前。

Ⅲ型，又称亚急性神经元病变型，发病在青少年，又称青少年型。临床主要表现为癫痫，共济失调和精神损害。

【实验室检查】

（1）戈谢细胞（Gaucher's cell）：传统的诊断本病的方法是发现骨髓、肝脏和脾脏内的戈谢细胞。缺点是在光学显微镜下，戈谢细胞难以与假性戈谢细胞区别。后者见于慢性粒细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等多种血液系统疾病。另外，也有的病例由于骨髓内的戈谢细胞稀少而未能发现。

（2）酶学检查：检查末梢血白细胞内的葡萄糖脑苷酶的活性是诊断本病的重要手段。早在1970年就发现测定此酶的可靠底物。测定酶活性的优点是：无论病人的基因突变形式如何，都不影响建立诊断。缺点是此酶活性不稳定、标本应冷冻并迅速转送。

（3）检测突变基因：目前的探针检测五种常见突变，即1226G，84GG，1448C，IVS2和1297T。这五种突变占犹太人种病人的96.7%和非犹太人种病人的67.7%。有10.4%非犹太人种的本病病人检测不到基因异常。

DNA分析的另一个重要作用是筛选本病携带者。另外也有许多纯合子基因突变的病人在晚年发病。

【治疗】

（1）脾切除：针对脾机能亢进做脾脏全切除或脾脏部分切除。经十五年的随访，未能估价出确切的疗效。

（2）酶替代治疗：近年来发现通过甘露糖受体的介导作用，巨噬细胞摄取溶酶体酶。用人工合成的方法，增加葡萄糖脑苷酶内的甘露糖含量，可有效地把此酶引进巨噬细胞。

目前已有商品化的从人胎盘中提取的葡萄糖脑苷酶（商品名alglucerase），被称之世界上最昂贵的药物。此酶的血浆半衰期为11分钟，细胞内的半衰期为8小时。酶替代治疗有确切的疗效，因其药物昂贵不能推广（每年每患耗资70万美元）。

（3）骨髓移植：有应用异体骨髓移植治疗本病的成功报告。

【预防】

在易感人群筛选携带者，发现具有突变基因的产前胎儿加以处理是预防遗传病的常规方法。但是，由于本病基因型与表型的不一致性，给我们预测疾病带来很大的困难。专家们正在寻找基因型与表现型不一致的原因。

四、法布律病

Fabry病（Fabry Disease）又称α-半乳糖苷酶A（α-galactosidase A）缺乏症或弥漫性体血管角质瘤。Fabry和Anderson于一八九八年首次报告。本病是一种性染色体显性遗传的先天性脂类代谢异常疾病，是由于先天性α-半乳糖苷酶A缺乏所致的酰基鞘氨醇己三糖苷（Ceramide trihexoside CTH）在组织堆积。其临床特征是四肢疼痛，少汗或无汗，皮肤血管角质瘤，角膜和晶体混浊以及肾脏、心脏、脑等脏器的血管病变。

本病在男性人群的发生率为1/40000。

【病因】

本病是性染色体显性遗传疾病，男性发病，病情重。杂合子女性通常无临床症状或仅有轻度症状。

编码α-半乳糖苷酶A的基因位于X染色体上（Xq21.33-Xq22），其碱基序列已经清楚，互补DNA（cDNA）合成成功。实验证据显示：α-半乳糖苷酶A基因突变方式在于基因重组和信息RNA（mRNA）拼接的障碍。

α-半乳糖苷酶A活性缺乏导致酰基鞘氨醇三己糖苷（CTH）在体内各种组织中堆积，尤其是内皮细胞，引起脏器的缺血和梗死。

【临床表现】

四肢远端发作性剧烈疼痛见于80%病人。疼痛呈烧灼样持续数分钟至数天不等。发作时伴疲劳和发热。70%病人少汗或无汗，容易导致中暑。皮肤的主要表现是血管角质瘤，特征性分布区域是脐与膝盖之间的皮肤，双侧对称性发生。瘤体数厘米大小，颜色深红或蓝黑，轻度凸起于皮肤，压之不苍白，大的病灶有角化过度。40%病人有角膜和晶体混浊，巩膜和网膜也可见多扭曲的血管病灶。

在病程晚期，血管病变表现突出。临床上可见蛋白尿，肾功能恶化，氮质血症；心肌内脂质沉积引起左室肥大，心律不齐和心肌梗死；甚而充血性心力衰竭；脑血管表现是继发于小血管受累，为多灶性。

其他表现有：呼吸困难，发作性腹泻，骨质疏松与生长迟缓等。

【实验室检查】

（1）α-半乳糖苷酶A活性测定：白细胞和皮肤成纤维细胞内此酶显著减少。妊娠三个月检查胚胎的绒毛细胞的此酶，可在产前诊断本病，防止病孩的出生。

（2）电子显微镜：皮肤活检标本，应用电子显微镜可发现细胞浆内特征性的板层排列的颗粒。

（3）病变基因的检测：应用限制性片段长度多态性分析（RFLP's）技术，可直接检测该基因的突变情况。

【治疗】

初步研究酶替代治疗有一定效果。但是，目前缺乏远期疗效的研究，酶的供应也有困难。近期开始试用编码此酶的互补DNA制造此酶，为酶替代治疗开辟了一条新途径。

卡马西平和苯妥英钠可以减少四肢发作性疼痛的频度和程度。

五、异染性脑白质营养不良

异染性脑白质营养不良（metachromatic leucodystrophy MLD）是由于芳香基硫酸脂酶A（arylsulfatase A，ASA）先天缺乏而导致半乳糖脑硫脂类在少突神经胶质细胞和Schwann细胞堆积。脑白质有广泛的脱髓鞘改变，用甲苯胺蓝，甲苯基紫可以染成金褐色，因此而命名。

【病因】

ASA基因位于22q13，已经成功克隆。白种人中，本病的发生率为1/40000，病变基因频度为0.5%。两种主要的突变等位基因Ⅰ和基因A已经被发现，分析突变基因与临床表现的关系发现：幼儿病人的致病基因为基因Ⅰ纯合子，成年病人的致病基因为基因A纯合子，青少年病人则是基因Ⅰ/A的杂合子。应当指出存在ASA假性缺乏等位基因。具有这种基因的纯合子临床上无MLD表现，ASA活性也与正常人相似。这种假性缺乏等位基因的频度高达7.3%～15%。具有MLD致病基因和ASA假性缺乏基因的杂合子患者，其ASA活性下降，但临床上可无MLD表现。另外，少数病人是由于缺乏一种脑硫脂激活蛋白。

【临床表现】

临床上本病分三个类型：幼儿型、青少年型和成年人型。临床表现见表17-3-15。成年型较为少见，通常在20～50岁发病。开始仅有智力发育迟缓和行为异常，表情困难，运动障碍，言语不清。虽然周围神经传导速度减慢，但深部反射增强。易误诊为多发性硬化和精神分裂症，以后发生共济失调和抽搐。晚期有痉挛性四肢瘫痪，有如去脑僵直，也能出现痴呆，发展至此期约需5～20年。

【诊断】

依靠临床表现诊断本病较为困难。诊断主要依

表 17-3-15 幼儿、青少年、成人型 MLD 的临床表现

临床表现	幼儿型	青少年型	成人型
发病年龄（岁）	0～1	4～10	>16
死亡年龄（岁）	2～6	>20	不定
进展性四肢瘫痪	迅速	缓慢	十分缓慢
锥体束和锥体外束症状	+	+	+
痴呆	+	+	+
精神病	−	−	++
神经传导速度减慢	++	++	+

赖神经系统表现与白细胞和培养的成纤维细胞内的 ASA 活性。但是由于该酶用人工底物测定时在正常人活性低，而在病人却保留残余活性，给诊断带来困难。辅助检查包括尿硫酸脑苷脂测定和活检神经组织内的噬异染物质。断层摄影可见脑室周围白质浓度减低。脑磁共振检查显示脑室周围白质异常。突变基因检查有助于明确诊断。

六、尼曼-皮克病

尼曼-皮克病（Niemann-Pick Disease）是由于神经鞘磷脂酶（Sphingomyelinase）先天缺陷，而导致神经鞘磷脂在体内广泛沉积。本病为常染色体隐性遗传，临床上有 A、B、C 三个类型。本病好发于中欧犹太人种。

【病理】

本病的组织学特征之一是泡沫细胞。它是一种大的组织细胞，胞浆内有大量均匀一致的脂滴，形成蜂窝状或草莓状的外观。

A、B 型神经鞘磷脂酶完全缺陷的病人，肝脏、脾脏中的神经鞘磷脂含量分别高于正常的 15～45 倍和 7～22 倍。C 型的此酶活性正常或部分缺失，神经鞘磷脂含量仅是正常人的 3～6 倍。此外，A 型病人的脑组织内有神经鞘磷脂的贮积，B 型和 C 型则无。C 型的基本病变是酯化障碍，非脂蛋白胆固醇在溶酶体内大量堆积，以至外流。

【临床表现】

A 型：出生后 1～2 个月出现明显的肝脾肿大，弥漫性肺浸润和发育延缓。可有角弓反张和癫痫发作，但少见。可见眶周水肿，角膜混浊，视网膜黄斑区呈樱红色。间歇性黄疸，贫血，腹部膨隆，腹水，消瘦，通常在 4 岁之前死亡。

B 型：肝、脾肿大，时有肺脏浸润，但无神经系统受累和智力发育正常是 B 型的特征。脾功能亢进的表现突出，如轻度贫血，白细胞和血小板减少。骨髓检查可见海蓝色的组织细胞，做 Giemsa 染色含有蜡样脂（一种不溶性脂褐素）。

C 型：起病年龄不同，临床表现各异。有些病人在新生儿期出现黄疸，精神运动迟滞，核上性凝视麻痹，肌肉强直，痴呆。病情在 2 年内迅速恶化，多在 5～6 岁死亡。另一些病人仅表现为智力低下，吞咽困难，共济失调，癫痫大发作和不自主运动，可以存活至成人。

【诊断】

A 型、B 型确定诊断依靠神经鞘磷脂酶活性测定，标本来自白细胞或培养的成纤维细胞。杂合子的酶活性为纯合子的一半。C 型纯合子的酶功能有部分缺陷，但杂合子的酶活性正常。C 型病人细胞有胆固醇转运障碍及外流，电子显微镜下皮肤活检组织，可见溶酶体结构松散，染色黑，层状分布，基质清楚。

产前诊断：可通过羊水细胞的酶活性测定对 A 型、B 型做出产前诊断。C 型则可通过观察培养绒毛膜细胞中低密度脂蛋白的细胞内加工过程得到诊断。

【鉴别诊断】

泡沫细胞是一种充满脂质的组织细胞，易与戈谢细胞混淆。后者虽也含有脂质，但形态不同。另外泡沫细胞也可见于高甘油三酯血症和其他一些溶酶体贮积病，如岩藻糖贮积病，甘露糖贮积病，GM_1 神经节苷脂贮积病等。

【治疗】

本病尚无有效治疗方法，仅有骨髓移植治疗的个例报告。对 C 型病人可以通过控制饮食、降脂药物减少细胞内胆固醇含量而减轻病情。B 型病人脾脏过大或发生血小板减少症时，可考虑行脾切除术。

由于治疗方法有限，加强产前诊断和筛选杂合子的工作尤为重要。

（滕卫平 富朴云）

参考文献

1. K Ullrich. Screening for lysosomal disorders. Eur J Pediatr, 1994, 153 (Suppl 1):38～43
2. Haruka Kato, Kenichi Sato, Susumu Hattori, et al. Fabry's disease. Internal Medicine, 1992, 31 (5):682
3. E Beutler. Modern diagnosis and treatment of Gaucher's disease. American Journal of disease of children, 1993, 147 (11):1175
4. J Rapola. Lysosomal storage disease in Adults. Path. Res. pract, 1994, 190:759

5. Morgenstern L, Verham R, Weistein I, et al. subtotal splenectomy for Gaucher's Disease: A follow-up study. American surgeon, 1993, 59:862
6. Barth ML, Fensom A, Harris A, et al. The arylsulphatase A gene and molecular genetics of metachromatic leucodystropy. Journal of Medical Genetics, 1994, 31(9):663
7. 杜敏联，曾畿生. 粘多糖病137例综合报告. 中华儿科杂志, 1980, 18:214
8. R M Winter. storage disorders. In: R L Souhami, J Moxham. Textbook of Medicine. Beijing: World Publishing Corporation, 1990. 93
9. William S Sly. The mucopolysaccharidosis. In: Cecil Textbook of Medicine. 20th Ed. Philadelphia: Saunders, 1996. 1118～1119
10. Arthur L. Beaudet: Lysosomal storage diseases. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 1994, 2090～2099
11. Eligafeth F. Neufeld: Lysosomal storage diseases. Ann Res. Biochem, 1991, 60:257

第四章 蛋白质和氨基酸代谢的障碍

第一节 蛋白质的多态性

一、白蛋白多态性

白蛋白多态性（albuminpolymorphism）即遗传性白蛋白变异的多型性，包括缺白蛋白血症（analbuminemia）、双白蛋白血症（bisalbuminemia）和变异白蛋白性高甲状腺素血症（dysalbuminemic hyperthyroxinemia）等。

缺白蛋白血症患者的血浆蛋白中，几乎完全没有白蛋白，或替代正常白蛋白而出现微量类似白蛋白的蛋白质。

双白蛋白血症患者的血浆蛋白中，有两个大多等量而不同电泳速度的白蛋白部分，两部分合计可相当于正常血浆白蛋白的浓度。这须与两种情况相鉴别，一是由二聚体白蛋白（albumindimer）所形成的双白蛋白血症，二是一过性获得性双白蛋白血症（详见后述）。在血浆蛋白电泳图中可明确显示出来：在缺白蛋白血症时完全不见白蛋白带；在双白蛋白血症时可见分离的两条白蛋白带或两条紧密相依而合并成一条略微增宽的白蛋白带（附图 17-4-1）。在白蛋白二聚体或获得性双白蛋白血症时，血浆蛋白电泳图显示一个附加的较小的白蛋白带。

缺白蛋白血症由于血浆蛋白中缺乏白蛋白及总蛋白量减少，可能影响血液循环、新陈代谢和药效学等，故具有许多生理学的和临床的意义，并介导许多新知识和新问题。遗传性双白蛋白血症在临床上并无特异性症状，无需特殊治疗，可能并无重要临床意义。

（一）缺白蛋白血症（无白蛋白血症）

【发病数】

这种遗传性代谢病十分罕见，溯自 1954 年 Bennhold 首先报道姊弟两例以后，迄至 1994 年全世界约仅再报道 29 例，包括 21 例欧洲和北美洲人，1 例土耳其人，4 例阿尔及利亚人（其中三人为姊妹），以及非洲黑人、印第安人和日本人各一例。国内迄今尚未见报道。Watkins 报道发病数约为<1/100 万（1994）。

【遗传缺陷】

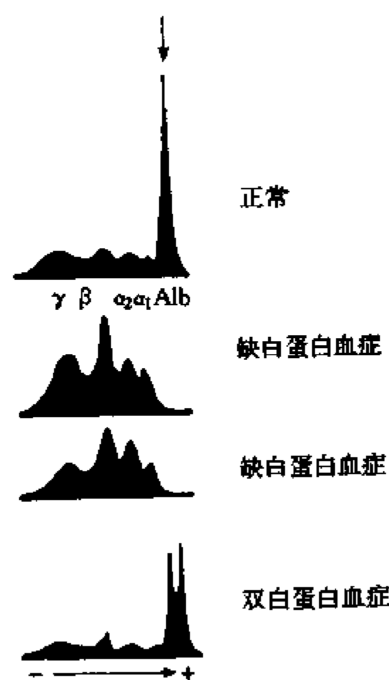


图 17-4-1 血浆蛋白电泳图

本病为常染色体隐性遗传（Bennhold 1959）。Nagase 发现一种缺白蛋白血症性大鼠亦为常染色体隐性遗传。Weitkamp1970 年发现白蛋白基因位于种族特异性 GC-球蛋白的邻近。根据 Avey-Ruffner-Dugaiczyk 1983～1988 年先后分析一例本病患者白蛋白基因的 DNA 核苷酸顺序，发现基因突变在缺陷基因的第 6 内涵子，并认为本病患者是由于本病基因组（genom）中的一个或多个遗传缺陷所致。

【临床表现】

本病患者约半数毫无症状，大多在成年期偶然被发现，由于验血发现低蛋白血症和血浆蛋白电泳图的特异性改变，才肯定诊断。另半数患者常主诉体位性虚脱倾向，和慢性疲惫、衰弱感等（1983 年 Russi-Weigand 综述）。Bennhold 1954 年报道本病第一例女性患者 31 岁，她的家庭医生由于她踝部浮肿、全身关节痛和血沉增快送往医院诊治。当时初步诊断为顽固性多发性类风湿性关节炎伴轻度脂肪营养不良（lipodystrophy）、低血压 12.0/9.3kPa（90/70mmHg）、慢性倦怠乏力等，月经前病痛加重，当时用药治疗无效，经血浆蛋白电泳图

检查才明确诊断。作者随访此例38年。

其他常见症状有脂肪营养不良(多见于女性患者,大量脂肪沉积在臀部)、角膜脂质弧,有时视网膜上胆固醇沉积。有时可见癫痫发作,可能与低蛋白血症、水代谢不稳定和脑海马角的钙代谢紊乱有关,但尚难肯定。曾有报道一例女性患者因翼状胬肉而需重复进行角膜成形(移植)术(Kallee-Ott);患者之弟有双眼角膜血管翳形成伴表浅角膜混浊。

【实验室检查】

本病血液生化检验（特别是各种蛋白质、血脂、凝血因子等）的变化较多，扼要分述如后。

1.特征性检验是患者血浆蛋白电泳图中完全没有白蛋白带(见图17-4-1)。在习惯应用的醋酸纤维素薄膜电泳和其他凝胶(琼脂凝胶或聚丙烯酰胺凝胶)电泳图显示缺乏白蛋白带,在该区有时代之而出现α_1-脂蛋白,可被误诊为少量白蛋白,故须用免疫学方法来鉴定。有作者报道应用免疫学方法测定一例缺白蛋白血症的“白蛋白”浓度约为20mg/L(20μg/ml),约为正常值的1/1000～1/2000(Lohss-Ott 1960)。这种“白蛋白”可能是一种异常白蛋白或前白蛋白(Alloalbumin, Prealbumin)。

白蛋白作为水代谢的调节物或作为运送某些物质(如游离脂肪酸、胆红素、维生素C、药物等)的媒介物,其缺失通过球蛋白增生而得到部分代偿。

2.下列各项检验指标均有所降低：

(1) 血清总蛋白	46～50g/L（正常60～70g/L）
(2) 血清钙	2.0～2.1mmol/L（正常2.4～2.75mmol/L）
(3) 血清渗透压	1.3～1.9kPa（9.9～14.4mmHg)〔正常3.3～4.0kPa(25～30mmHg)〕
(4) 毛细血管压力	4.12～4.70/2.16～2.65kPa（42～48/22～27cmH_2O）〔正常6.28/3.63kPa（64/37cmH_2O），静脉端/动脉端〕
(5) 血压	12.0～14.0/8.6kPa（90～105/65mmHg)〔正常16.0/10.6kPa(120/80mmHg)〕

3.下列各项检验均见明显增高：

(1) α_1-球蛋白	6.4%～12.5%（正常3%）
(2) α_2-球蛋白	20%～27%(正常9%)
(3) β-球蛋白	32%～39%(正常16%)
(4) γ-球蛋白	22%～41%(正常16%)
(5) 尿中酚红排泄率	91%～88%/2h（正常60%～75%/2h)
(6) 总胆固醇	10.6～11.6mmol/L(正常3.1～5.2mmol/L)(LDL-C↑,HDL-C↓)
(7) 血清铜	25.5～29.1μmol/L（正常12.6～29.1μmol/L)
(8) 血清铁	24～34μmol/L（正常9～27μmol/L)

(9) 口服280mg铁负荷后，最高血清铁149～59μmol/L（正常39μmol/L)

4.免疫学测定下列血清蛋白亦均明显增高：

(1) α_2M-球蛋白	10%～18%(正常1.5%～5%)
(2) α_2-脂蛋白	15%～20%（正常4%～14%)
(3) 转铁蛋白	11%～14%（正常3%～6.5%)
(4) 前白蛋白	0.9%(正常0.1%～0.5%)

5.凝血和抗凝系统的改变：

(1) Quick时间延长	133%
(2) 部分凝血活酶时间(PTT)缩短	70%
(3) 高分子激肽原增高	188%（正常88%)
(4) 纤维蛋白原增高	3倍于正常
(5) 凝血因子Ⅱ～ⅩⅡ增高	1.5～2倍于正常
(6) v. Willebrand因子增高	4倍于正常
(7) 纤溶酶原增高	
(8) 抗凝血酶Ⅲ增高	
(9) C-蛋白　增高	
(10) α_2-抗纤溶酶增高	
(11) C_1-灭活物增高	

在一患者给予输注白蛋白120g一周以后,部分凝血因子(Ⅱ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ)可恢复正常持续数周。

6.血浆蛋白的变化　放射性碘标记白蛋白的半衰期约为50～60天，可长达115天，较正常延长4～5倍以上。

Kallee-OTT 1992年报道观察姊弟两例缺乏白蛋白血症，随访30多年，直至死亡。患姊于1992年69岁时死于卵巢滤泡瘤，患弟于1991年59岁时死于结肠癌，姊弟俩均于老年死于恶性肿瘤，并非直接死于白蛋白缺乏或其他血液生化异常。患弟未给特殊治疗，血液生化异常保持终生。患姊在

30多年中每2～3月给予输注一次大量白蛋白120g。其各项生化指标在输注白蛋白前均类同患弟，但每次输注白蛋白后各项指标大多明显好转，仅能维持短暂数周后均恢复原来水平，列举一些输注前后数字如后：血浆总蛋白59→64g/L，白蛋白10%→38.1%（电泳，包括上次输入的残留白蛋白在内），球蛋白90%→61.9%（电泳），血胆固醇12.7→7.3mmol/L，甘油三酯2.5→2.0mmol/L。

此外，与白蛋白相结合而转运的多种物质如刚果红、酚红、Evans蓝、四溴酚肽磺酸钠等，在本病患者排泄消失，远较正常人迅速。

本病患者的血浆胶体渗透压降低，同时血压和毛细血管压亦降低。而肾小球滤过率明显增高使钠、钙排泄较快，故患者未出现明显浮肿，而血钙略减低。

7. 其他　由于血钙减低，促使甲状旁腺激素分泌增加，类似甲状旁腺功能亢进，正如上述的男性患者（患弟）出现骨质疏松和驼背形成，而上述的女性患者（患姊）因接受30多年白蛋白治疗，则未见明显骨质疏松。本病患者的血浆球蛋白显著增高，同时可见血中甲状腺激素结合球蛋白（TBG）亦显著增高，引起血中甲状腺激素（T_4和T_3）均增高，但游离（T_4和T_3）仍正常，故临床无甲亢症状，一般不必给予处理。

综上所述，缺白蛋白血症虽无特殊临床症状，但仍应视为一种有损健康的遗传性身体异常或疾病。正如Kallee-OTT随访30多年的姊弟两患者，这么多血液生化异常，患弟的明显骨质疏松和驼背形成，患姊晚年的畸形脂肪营养不良等，提示值得今后进一步的研究。虽然，本病目前尚无特殊治疗。

（二）双白蛋白血症

双白蛋白血症（bisalbuminemia）远较缺白蛋白血症为多见，为一白蛋白-同质异晶现象（Allomorphism），血浆蛋白中的白蛋白总含量正常。在人类迄今已发现约30种不同的遗传性双白蛋白血症和十多种获得性（症状性）双白蛋白血症。后者即指继发于其他疾病时的一过性本病。在两栖类动物血浆中，正常就有双白蛋白（Hirate, 1989）。在人类报道的第一例双白蛋白血症，即为继发于糖尿病昏迷前期的获得性本病，昏迷恢复后本病即消失(Scheurlen, 1955)。首例遗传性双白蛋白血症由Knedel在1955年报道。

临床表现上，遗传性和获得性双白蛋白血症不同，但两者的共同血液生化特征是：醋酸纤维素薄膜电泳图上显示特异性双白蛋白带（见附图17-4-1）。但双白蛋白血症的精确分类，还必须通过不同pH的血浆蛋白电泳（Weitkamp, 1982），通过测定变异白蛋白氨基酸的顺序（Arai 1989），以及测定白蛋白与有机物阴离子（如色素、甲状腺激素）和金属阳离子（如铜、镍）的结合力，热稳定性等特性来鉴别。一般根据变异白蛋白的电泳速度，可分为快泳型（A^f）、慢泳型（A^s）和正常泳速型（A^n）双白蛋白血症。遗传性双白蛋白血症大多为慢泳型，获得性双白蛋白血症大多为快泳型。

Stein 1990年报道遗传性和获得性双白蛋白血症合计的发病率，在德国约为1/1000～1/2000，在美国约为1/3000，指出各地区的发病率是不一样的。国内尚无双白蛋白血症普查的报道。

[遗传性双白蛋白血症]

本病（hereditary bisalbuminemia）在国内不太罕见，1980年以来曾见十多次个别病例报道，并结合12例先证者，进行家系调查129人中又发现44例，合计共有56例。且在每家系中均可发现多例，故认为这些病例可能均为遗传性双白蛋白血症。在日本和印度亦均少见，仅各见报道Niigatra变异白蛋白型。在欧洲报道较多，已有11种类型，其中最多见的是双白蛋白血症B型，其次是Gent型。在德国司徒加（Stuttgart）市周围已发现34个本病家族，全球第一例的纯合子B型双白蛋白血症就是这地区的（Frohring, -Moutoux 1985年）。在美国的印第安人家谱中已发现6种以上的本病变异白蛋白，其中最常见的是Naskapi型和Mexico型，见于美国南部。在非洲黑人中本病十分少见，仅见北非突尼斯（Tunis）城曾报道一个本病家族。在南美曾见报道许多Yanomama-2型纯合子。

临床上，本病无特异性症状和体征。患者因其他疾病就医诊治时，在血浆蛋白电泳检查时才被发现。一般无需治疗，目前亦无特殊疗法，本病有待进一步探索。但目前在临床鉴别诊断上，应注意与获得性（症状性）双白蛋白血症相区别。国内报道的上述56例，大多均无症状，系在先证者的家系调查中才被发现，先证者因伴发其他疾病而来就医，为肝炎、关节痛、肾盂肾炎、骨髓瘤、急性单核细胞性白血病、亚急性甲状腺炎、白塞病等。

[获得性双白蛋白血症]

本病（acquired bisalbuminemia）为一过性，可见于多种疾病或服用某些药物时，血浆蛋白电泳图上显示白蛋白带分裂成两条，形成双白蛋白血症，待原发病控制或痊愈后即消失。1955年Scheurlen报道

的第一例双白蛋白血症女性患者，即为Ⅰ型(胰岛素依赖性)糖尿病患者失代偿期并发膀胱肾盂肾炎时的获得性双白蛋白血症。后者持续存在，直至糖尿病获得控制及炎症消退后才消失。其间机制尚待研究，可能是糖尿病的严重代谢紊乱，影响白蛋白的生物合成产生了变异白蛋白。迄今已有报道本病可见于下列疾病：①糖尿病；②儿童胰腺坏死伴血性腹水和血清淀粉酶增高；③胰腺炎和胰腺坏死；④儿童脑膜炎和脑膜脑炎；⑤骨髓瘤；⑥肾病综合征；⑦注射大剂量青霉素。上述各型获得性双白蛋白血症的变异白蛋白，电泳中的泳速均较正常白蛋白为快。随着这些疾病的消退而双白蛋白症亦消失。

获得性双白蛋白血症的临床表现，主要是原发病的症状和实验室检查所见。双白蛋白血症的血液生化特征只是一过性电泳图上的双白蛋白带。其间值得临床注意的是，获得性双白蛋白血症常伴发于胰腺疾病和骨髓瘤，但其间确切关系和机制尚待研究。获得性双白蛋白血症的治疗，主要是针对原发病的处理。

【白蛋白二聚体病】

本病（albumindimeria）时的变异白蛋白是白蛋白二聚体（albumindimer），应归属于遗传性变异白蛋白，可能是由于白蛋白单体的四级结构发生变异，导致形成二聚体的倾向所致，十分罕见。患者的血浆白蛋白中，65%为正常白蛋白A，25%为白蛋白单体，10%为白蛋白二聚体。这种白蛋白二聚体可通过巯乙醇而转变为白蛋白单体。Frazer 1959年报道本病第一例（在英国），以后瑞典报道一例并发于系统性红斑狼疮，南美委内瑞拉又报道一例。Beilby 1985年报道一例肝硬化病人尿中发现白蛋白二聚体，而在血清中却未见白蛋白二聚体。临床上，本病十分罕见，无特殊症状。实验室检查可见血浆蛋白电泳时，显示正常白蛋白带以外的一条附加而较小的泳动较慢的白蛋白带，须与双白蛋白血症相鉴别。本病一般无需治疗。

（三）家族性变异白蛋白血症性高甲状腺素血症

本病（familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia，FDH）如同缺白蛋白血症和双白蛋白血症一样，应归属于遗传性变异白蛋白血症，迄今所知尚较少，已知为常染色体显性遗传，估计发病率约为1/10000（Stockigt 1989，澳大利亚）。Lee在1978年报道第一例本病。

在等电聚焦电泳中，可出现四种与甲状腺素相结合的白蛋白（B_1、B_2、B_3、B_4），其中B_1和B_2在正常人体内与甲状腺素的主要部分相结合；而B_3和B_4乃本病时主要与甲状腺素相结合。这种变异白蛋白对热和对酸均稳定，与甲状腺素结合球蛋白（TBG）相反。

临床上，本病十分罕见，无特殊症状或主诉，主要依靠等电聚焦电泳来确诊，一般不易被发现。但本病由于血清甲状腺素（T_4）水平增高，易被误诊为甲亢而误治，这须检查血清游离T_4（FT_4）、TSH和TRH试验（本病均正常）来鉴别。本病无需特殊治疗。

二、甲状腺素结合球蛋白的多态性

【概述】

甲状腺素结合球蛋白（thyroxin binding globulin，TBG）于1952年首先由Gordon提出报道，它在正常情况下结合血清中的75% T_4和70% T_3。15～25%的甲状腺激素是与甲状腺素结合前白蛋白（*thyroxin* binding prealbumin，transthyretin）相结合，5%甲状腺激素是与白蛋白和脂蛋白相结合。

遗传性TBG多态性（TBG-polymorphism）包括缺TBG血症（血中TBG完全缺如）、低TBG血症（血中TBG减低至正常的30～60%）和高TBG血症（血中TBG增多至正常的2～3倍）。多为近十年的报道，主要仅见血液生化（TBG）的改变，大多无特异性临床症状，无需特殊治疗。

【临床表现】

1. 缺TBG血症　患者血清中TBG完全缺如，但并无特殊临床表现。这种遗传性缺陷仅见于半合子男性，这是X-染色体遗传的疾病（Locher 1985，Jenkins-Steffes 1987，Refetoff 1989）。所谓遗传性缺陷的半合子（hemizygote），系指一个机体内只有决定某遗传特征的一对基因中的一个。本病的传递者为女性，其血中TBG水平也减低一半，实际上应是一个低TBG血症患者。

缺TBG血症或低TBG血症的发病数在各局部地区很不相同，在欧美国家约为1/10000～1/1000。常可并发其他遗传性疾病，如Turner综合征、肥厚性阻塞性心肌病等。Kallee-Otto 1992年报道所见7例缺TBG血症，均因为并发各种心脏病而来就诊。Copping-Byfield 1988年曾报道6个家族的缺TBG血症，并鉴定TBG的基因，认为缺TBG血症的大多数患者尚有微量TBG存在，并非完全缺如，须用十分灵敏的方法才能测得。

变异性TBG：Mohr 1987年报道在澳大利亚的

原始土著居民中，约40%的血中TBG水平均较低，可能是一种遗传性变异性TBG，其与甲状腺素的亲和力降低。这种变异TBG还见于非洲黑人、太平洋的许多群岛、美国加利福尼亚州（TBG-San Diego/USA）、加拿大的蒙特利尔和魁北克（TBG-Montreal，TBG-Quebec）等省的报道，但未见中国、东亚和印度的报告。

2.家族性高TBG血症，远较遗传性缺TBG血症和低TBG血症为罕见，其发生率为1/6000～1/40000。半合子本病患者血中TBG水平增高，可比正常高2.5～3倍，杂合子本病患者血中TBG水平可比正常高2～2.5倍。本病的临床意义在于：特别当本病的儿童患者若患甲状腺功能减退症时，由于被高TBG血症（伴血中甲状腺激素增高）所掩盖，可能给服甲状腺激素剂量不足。

3.在临床上，获得性高TBG血症和低TBG血症十分常见。血中TBG水平受雌激素的影响，在生理状态下，女性TBG水平已较男性略高10～20%，特别在妊娠期间，TBG较正常增高2～3倍。若妊娠期间未见TBG增高，即提示妊娠的障碍，甚至胎儿的死亡。此外，高TBG血症尚可见于缺白蛋白血症、服用雌激素或tamoxifen（三苯氧胺，抗癌药，结构类似雌激素）治疗时、迅速发展的肝炎等。肝炎痊愈后则TBG恢复正常。获得性低TBG血症可见于肝硬化，亦可见于服用皮质激素或睾酮时，后两者因患者甲状腺素结合前白蛋白（transthyretin）的增高，从而使血中甲状腺激素水平不致过多下降，如同其他获得性低TBG血症时一样。相反，遗传性低TBG血症和缺TBG血症时未见甲状腺素结合前白蛋白的代偿性增高，因而可能使血中甲状腺素水平有所下降。但由于游离甲状腺激素水平系受下丘脑-脑垂体的调节环所控制，故游离T_4和T_3水平尚正常，不论TBG水平过低或过高，仍可维持甲状腺功能正常，一般无需治疗。

（邵丙扬）

参考文献

1. 曾溢滔主编. 蛋白质和核酸遗传病.（先天性无白蛋白血症，双白蛋白血症）. 上海：上海科学技术出版社，1981. 123～124
2. 奚为平，谈琪云，胡水娟，等. 双白蛋白血症四例及家系调查研究. 中华医学检验杂志，1980，3(4):193
3. Kallee E, OTT H. Albuminpolymorphien. In: Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W. Innere Medizin in Praxis und Klinik, 4. Auflage. Stuttgart. New York: George Thieme, 1992. 17、108～119
4. Kallee E. Bennhold's Analbuminemia, a followup study of the first two cases (1953～1992). J lab clin med, 1996, 127:470
5. Watkins S, Madison J, Galliano M, et al. Analbuminemia: Three cases resulting from different point mutation in the albumin gene. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91:947

第二节 氨基酸代谢障碍概述

【氨基酸的生理作用】

大多数氨基酸是组成机体组织蛋白质的成分，提供给机体合成蛋白质，以满足机体生长发育和组织修复更新的需要。有些氨基酸（如甘氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、γ-氨基丁酸）就是神经介质。有些氨基酸（如苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、甘氨酸）是某些激素、辅酶、色素、嘌呤、嘧啶）的前身。一小部分氨基酸氧化后可给机体提供热能，亦可能转化为糖类和脂质。少量细胞内的氨基酸与细胞外的、肠腔内的氨基酸等保持着动态平衡。

合成机体组织蛋白质的20种氨基酸中，有8种称为必需氨基酸（即异亮、亮、赖、蛋、苯丙、苏、色、缬氨酸），因机体不能自身合成而必需从摄入的食物中获取；另12种氨基酸则可由机体自行合成。体内的氨基酸库主要来源于摄入的蛋白质食物，一小部分在体内（主要在肝脏内）合成，一小部分则来源于机体组织蛋白质的分解。这种组织蛋白质的分解和合成，保持着动态平衡。

【氨基酸代谢障碍的病因】

氨基酸代谢障碍，极大多数是常染色体隐性遗传的疾病。近半个世纪才有较多的病种被发现，迄今所认识的70多个代谢疾病中，大多由于某个氨基酸代谢有关的基因发生突变，引起某环节代谢酶的活性发生缺陷或完全丧失，阻断代谢过程所致。另一小部分则由于某氨基酸代谢过程中的某转运环节发生障碍所致。这些代谢病的命名大多根据因代谢障碍而蓄积在患者体内的中间代谢产物来称呼，如某氨基酸血症或某氨基酸尿（症）等。

氨基酸代谢障碍疾病，大多均较罕见。仅一小部分病种曾在新生儿中普查过。如较多见的苯丙酮尿（症）的发病率为1/10000～1/17000，高胱氨酸尿（症）的发病率为1/200000～1/300000等。国内仅少数病种有发病率报道。

【临床表现】

氨基酸代谢病的临床表现不一。患儿多见喂食困难、拒食、呕吐、嗜睡或昏迷、抽搐或惊厥等非特异性症状、以后则在半数以上患者常出现大脑发育障碍、智力减退、甚至痴呆等中枢神经系统症状。不过，少数轻症患者可毫无症状，少数重症患儿出生后可迅速死亡。有些代谢障碍可表现特殊症状，如枫糖浆尿（症）的尿液有典型焦糖样气味；尿黑酸尿（症）的尿液在空气中放置后即转变成棕黑色；白化病患者的头发皮肤因黑色素生成障碍而呈白色等。由于某氨基酸代谢过程因酶的缺陷而被阻断，引起阻断前一环节的中间代谢产物在体内蓄积起来，使该产物在血浆中浓度显著增高，或在尿中排泄显著增多，实验室检查即可证实诊断。例如较常见的苯丙酮尿（症），即由于苯丙氨酸羟化酶活性的遗传性缺陷（减低）阻断苯丙氨酸的分解代谢，引起血中苯丙氨酸水平显著增高（称为苯丙氨酸血症），尿中排泄苯丙酮显著增多（称为苯丙酮尿）。另由于某氨基酸代谢过程中的转运障碍，引起该氨基酸在体内蓄积异常增多者，即称为某氨基酸病，如胱氨酸病。

【诊断】

有些氨基酸代谢障碍病，若能在患儿出生后立即通过筛查而获得早期诊断，及时开始合理治疗，则可防止其发展，至少可减轻其症状，故早期诊断十分重要。

氨基酸代谢病的诊断，首先根据临床症状而作出初步疑诊，再应用实验室化学的或微生物学的检验方法，可获得初步诊断。进一步应用液相或气相高压色谱仪，检测血中或尿中的有关氨基酸或其特有的中间代谢产物、即可确诊。最后，依靠检测组织细胞（主要是肝细胞，周围血中红、白细胞，或培养的成纤维细胞）内的有关代谢酶的活性减低或丧失，可明确病因诊断。少数氨基酸代谢病可应用基因克隆技术，分析有关代谢病的基因突变（如替代、插入、缺失等），协助病因诊断，有如苯丙酮尿、鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症、高瓜氨酸血症、丙氨酸血症、甲基丙二酸血症等。

有些氨基酸代谢病可在患儿出生前获得诊断，主要应用化学的、酶学的或DNA的分析等方法，检测羊水或羊水细胞来诊断，有如支链酮酸尿、异戊酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、高胱氨酸尿、胱氨酸病、苯丙酮尿、鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症，瓜氨酸血症、精氨基琥珀酸尿等。

【治疗】

遗传性氨基酸代谢病目前尚无特效治疗。临床治疗大多仅能通过调整蛋白质饮食、限制摄食有关的氨基酸，以及各种对症处理，如治疗常见并发的酮症酸中毒、血糖过低，辅酶缺乏（维生素 B_6、B_{12}、生物素）等。曾有报道个别代谢病可应用特殊的促进代谢药物，如甜菜碱（betaine）试治高胱氨酸尿。

下列各节分述各类氨基酸代谢障碍疾病。

第三节　芳香族氨基酸的代谢障碍

一、苯丙氨酸的代谢障碍——苯丙酮尿

【定义】

苯丙氨酸的代谢障碍表现为一组高苯丙氨酸血症（hyperphenylalaninemia，HPA），一般临床可见下列七种类型。一是经典的苯丙酮尿（classic phenylketonuria，PKU），或称高苯丙氨酸血症Ⅰ型，最常见，约占这组疾病中的70%～90%，亦最严重。是由于常染色体隐性遗传的苯丙氨酸羟化酶（PAH）的缺陷所致，引起血中和组织中苯丙氨酸水平异常增高，尿中排泄大量苯丙酮。但若能获得极早期确诊和治疗，则可控制本病的发病和发展。二是良性或轻型HPA，亦称HPAⅡ型，血中苯丙氨酸水平持续的轻度增高，尿中一过性排泄苯丙酮，一般不引起症状，可不需治疗。三是一过性HPA，见于新生儿，由于苯丙氨酸羟化酶的发育成熟延迟所致，以后可自行恢复正常。此外，还有所谓不典型苯丙酮尿，患者血中PAH活性降低，不是由于PAH酶蛋白的缺陷，而是由于PAH的活性辅助因子四氢生物蝶呤（BH_4）的合成障碍（合成不足）所致。包括：四是HPAⅣ型，由于二氢蝶啶还原酶（DHPR）的遗传性缺陷引起 BH_4 合成不足所致。五是HPAⅤ型，由于鸟苷三磷酸环水解酶（GTP-CH）的遗传性缺陷引起 BH_4 合成不足所致。六是HPAⅥ型，由于6-丙酮酰四氢生物蝶呤合成酶（6-PTS）的遗传性缺陷引起 BH_4 合成不足所致。（参阅图17-4-2）。七是母源性苯丙酮尿，实即胎儿苯丙酮尿，由于母亲患HPA而怀孕，损伤在子宫内的胎儿生长发育，引起胎儿苯丙酮尿，病情严重。

【发病率】

PKU较罕见，却是氨基酸代谢中最常见的遗传

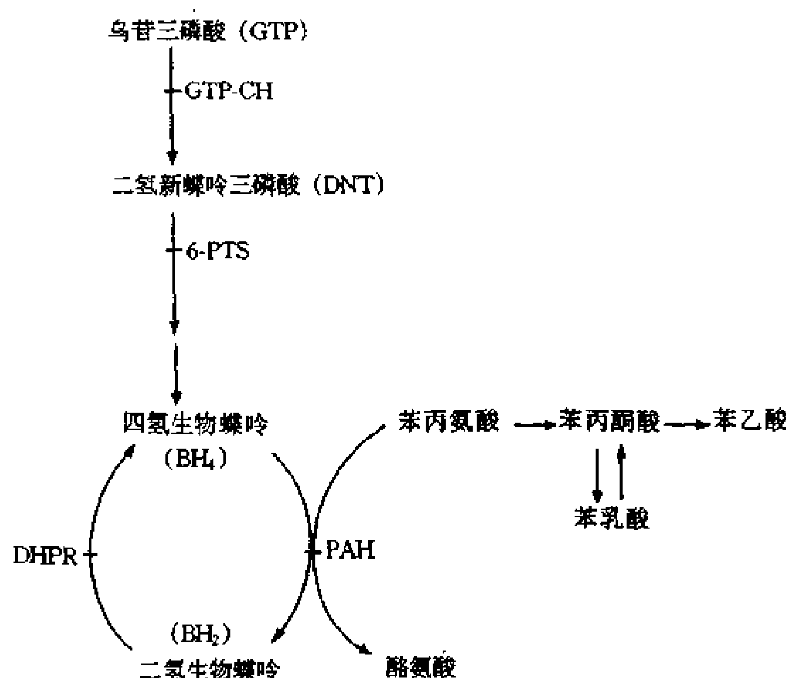


图 17-4-2 苯丙氨酸的代谢及其相关酶
PAH 苯丙氨酸羟化酶 GTP-CH 乌苷三磷酸环水解酶 6-PTS 6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶 DHPR 二氢蝶啶还原酶

性代谢病，见于世界各地区各种族，我国不太少见。1985年我国北方和华东地区新生儿PKU筛查19万多例的发病率为1/16500，其中80%为PKU，余为酪氨酸血症。1981～1988年上海市筛查新生儿35万多PKU的发病率为1/17000。日本较少见（1/61000），美国约为1/10000。德国和一些欧洲国家约为1/7400，其中85%～90%为PKU，约10%～15%为良性高苯丙氨酸血症，仅1%～2%为不典型苯丙酮尿。特别多见于土耳其民族，其发病率高达1/2000，可能与当地特多血缘婚配有关。

【病因学】

各型高苯丙氨酸血症均为常染色体隐性遗传，其原发性生化缺陷均为苯丙氨酸羟化酶（PAH）的先天性活性完全丧失或高度减低。PAH仅存在于肝脏内，可能为蛋白质二聚体或三聚体。PAH基因已能克隆检得，为一由451个氨基酸组成的蛋白质，定位在第12对染色体上（12q22～q24.1），且发现PAH基因已多次发生点突变，不同的基因型显示疾病的不同严重程度。

【病理解剖与发病机制】

在未经治疗的本病患者尸检资料，可见脑重量减轻，大脑皮层广泛萎缩，髓鞘质形成缺陷，以及继发性神经胶质增生等。

肝穿刺组织活检，测定PAH的活性，在经典型PKU患者的PAH活性高度减低，低于正常人的1%以下；在轻型高苯丙氨酸血症患者的PAH活性约为正常人的1%～5%以上。

苯丙氨酸为一人体必需氨基酸，其血浆中正常浓度为0.1mmol/L（1.6mg/dl）。但是，高苯丙氨酸血症能引起大脑损害，导致严重神经精神发育障碍，其机制尚未完全阐明，目前认为可能由于下列多个因素所致。高苯丙氨酸竞争性抑制其他氨基酸（如色氨酸、酪氨酸等）进入神经细胞，因而影响神经细胞合成蛋白质、髓鞘质和神经介质（去甲肾上腺素、肾上腺素等）等，导致神经精神的生长发育及其功能障碍。另因高苯丙氨酸血症（>1200μmol/L即20mg%）能激活苯丙氨酸代谢旁路，产生多种异常代谢产物，如苯丙酮酸、苯乙酸、苯乳酸、苯乙基胺等，可能损伤脑部而与发病有关，但尚未能证实。

另者，因PAH的缺陷，使苯丙氨酸转化为酪氨酸减少，再因苯丙氨酸能抑制酪氨酸酶而使酪氨酸转变为黑色素减少，因而使患者头发和皮肤的颜色变淡变白。

在各型高苯丙氨酸血症中，Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型均由于PAH的遗传性活性减低，使苯丙氨酸不能被羟化而进行代谢，引起大量苯丙氨酸蓄积体内，使血中苯丙氨酸水平异常增高，特别损伤脑部而产

生症状。其中Ⅰ型（PKU）PAH缺陷最严重，症状亦最严重。Ⅱ型PAH缺陷轻，可无临床症状。Ⅲ型的PAH缺陷是成熟延迟，数周至数月以后可逐渐恢复正常。至于Ⅳ型、Ⅴ型和Ⅵ型的PAH活性减低，均由于PAH的活性辅助因子四氢生物蝶呤（BH_4）的合成障碍（不足）所致，因PAH使苯丙氨酸羟化转变为酪氨酸时，须由辅助因子BH_4提供2个氢原子，此时BH_4即转变为BH_2（二氢蝶啶）。（参阅图17-4-2）。但BH_2必须再经二氢蝶啶还原酶（DHPR）催化还原而转变为BH_4。若先天缺乏DHPR，则BH_4合成不足，可导致PAH活性减低，这就是高苯丙氨酸血症Ⅳ型的发病机制。DHPR的编码基因定位在第4对染色体4p15.3。图17-4-2还显示BH_4可自鸟苷三磷酸（GTP）经过两个酶的催化作用转化而来，一是GTP-环水解酶（GTP-ch），缺乏此酶可引起BH_4合成不足，这是高苯丙氨酸血症Ⅴ型的发病机制。二是6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶（6-PTS），缺乏此酶可引起BH_4合成不足，这是高苯丙氨酸血症Ⅵ型的发病机制。GTP-CH和6-PTS的编码基因迄今尚未能定位。

此外，国内宋力等1994年曾报道，色谱仪分析24例PKU的血浆氨基酸，除苯丙氨酸水平显著增高〔平均>1210μmol/L（20mg/dl）〕外，同时谷氨酸、丝氨酸、鸟氨酸显著下降（$P<0.01$），天冬酰胺、氨基丁酸、缬氨酸、酪氨酸亦明显下降（$P<0.05$）。经过治疗后，随着苯丙氨酸下降趋向正常，其他各氨基酸均升高趋向正常（天津医药1994，22:236）。这一现象的机制尚待研究。

【临床表现】

各型高苯丙氨酸血症的患儿出生时均表现正常，多在数周后逐渐出现症状，重症者最后主要表现为精神发育异常（愚钝和白痴）。若能在出生后1～2个月以内获得确诊并开始合理治疗，则可控制本病的发病和发展而维持智力于正常。故本病的新生儿筛查及征询阳性家族史，对早期诊治十分重要。分述如后。

1.经典型苯丙酮尿（PKU） 即高苯丙氨酸血症Ⅰ型。早在一岁下半年，大多在1～6岁时才被发现而就医。1934年Foelling报道第一例。首先表现为智力落后，烦躁不安，容易激动，发作性叫喊，活动过多，行为怪异，言语开始延迟，肌张力和腱反射亢进，共济失调，约1/3～1/4患儿有痉挛发作，有时可出现椎体系统和椎体外系统功能障碍的症状。此外，皮肤和头发的色素减少较常见，皮肤变白，头发变黄变白。湿疹不少见。多数患儿尿液发出特异性霉臭气味（因尿中排泄苯乙酸）。神经系统损害程度与智力减退的程度相当，约80%患儿可见脑电图异常。血中苯丙氨酸水平一般>1200μmol/L（20mg/dl），血中酪氨酸水平低下或正常。

国内周安强报道（1983），从350例原发性智能落后患儿中，筛查出苯丙酮尿34例，约占10%，年龄为2个月～13岁，足见苯丙酮尿为智力落后的一个重要原因。其中3例的父母为近亲婚配，5例的同胞亲族患有本病。总结34例的临床表现，主要均为智力落后（重度20例，中度9例，轻度5例），另见皮肤头发的色素减少（34例），尿液特殊霉气味（23例），小头（14例），湿疹（11例），痉挛发作11例，多动6例，癫痫小发作2例。血中苯丙氨酸羟化酶活性显著减低，低于正常人的1%以下。

2.良性（轻型）高苯丙氨酸血症（benign or mild hyperphenylalaninemia），显较罕见，大多无临床症状而不需治疗，少数重症表现类似经典型苯丙酮尿，表现为智力落后和一些神经症状。血中苯丙氨酸水平仅轻度增高，一般为240～600μmol/L（4～10mg/dl），血中酪氨酸水平正常或偏低。肝组织中检测苯丙氨酸羟化酶活性明显减低，约为正常人的1.5%～34.5%。

3.一过性高苯丙氨酸血症（transient hyperphenylalaninemia），或称高苯丙氨酸血症Ⅲ型，由于苯丙氨酸羟化酶成熟延迟所致。见于新生儿。早期可能出现较轻的神经精神症状，以后PAH发育成熟而血中苯丙氨酸水平下降至正常，症状消退。血中酪氨酸水平正常或略低。

4.不典型苯丙酮尿（包括高苯丙氨酸血症Ⅳ型、Ⅴ型和Ⅵ型），主要临床表现亦为神经精神症状，在新生儿筛查时常被发现而诊断为经典型苯丙酮尿，但经特异性低苯丙氨酸饮食治疗而毫无疗效，仍见神经症状继续发展。血中苯丙氨酸水平明显增高，特征性的是血中四氢生物蝶呤（BH_4）水平明显减低，而应用BH_4耐量试验后即见血中苯丙氨酸水平显著下降而趋向正常，可助确诊。国内陈瑞冠等曾报告恶性高苯丙氨酸血症（Ⅳ型）三例（中华医学杂志1989，69:179）。年龄3～5岁，2女1男，主诉均为智能落后，体软无力，不能抬头，肌张力低下，四肢活动少，偶发作痉挛。血中苯丙氨酸均显著增高，>1200μmol/L，尿中新蝶呤/生物蝶呤比值均显著增高，分别为56.3、167.2、81（正常0.81～2.25）。经过应用低苯丙

氨酸饮食和多巴类药物的治疗，症状未见明显改善。

5. 母源性苯丙酮尿（maternal phenylketonuria），实即胎儿苯丙酮尿，由于患高苯丙氨酸血症的孕妇，其血中苯丙氨酸透过胎盘进入胎儿血液循环，从妊娠开始即已损伤胎儿脑、心等发育，受损严重。常见的特征有精神和身体发育延迟，小头，畸形，尤其常并发先天性心脏病。值得注意的是：当孕妇患较轻高苯丙氨酸血症似乎不需治疗，但已能损伤子宫内胎儿的生长发育，尤其胎儿的大脑和心脏在生长发育中的易损伤期，就是在妊娠早期。故患高苯丙氨酸血症的妇女，在怀孕前就需严格低苯丙氨酸饮食治疗，使血中苯丙氨酸水平正常，才不会损伤宫内胎儿发育。这是一个涉及妇产科、儿科和内科医师的任务，确有待协作和努力。

【实验室检查】

1. Gutherie 枯草杆菌抑制法　这是国际广泛应用的半定量筛查方法，用以检查苯丙氨酸灵敏、简便而价廉。国内有作者认为，血中苯丙氨酸浓度＞240μmol/L（4mg/dl）是较合适的筛查阳性标准。国外有作者认为＞125μmol/L 为阳性标准。本方法可有少数为假阴性，有的作者认为这可能由于筛查取血过早，因患儿刚出生后血中苯丙氨酸浓度尚正常，故宜在出生后 5 天筛查取血较好。但也有作者认为出生后 24 小时内取血筛查的假阴性很少，一组 81，000 例美国加州新生儿 PKU 取血筛查，无 1 例漏诊。

2. 色谱法　应用 Gutherie 法半定量检测苯丙氨酸阳性后，进一步应用自动色谱仪精确定量。血中苯丙氨酸浓度，在 PKU 大多为 1200μmol/L（20mg/dl），在良性或一过性高苯丙氨酸血症显然较低，约为 60μmol/L（1mg/dl）以上。

3. Foelling 试验　尿中苯丙酮与氯化高铁（$FeCl_3$）相遇能显示绿色反应。这是一个简易初筛试验，有假阳性或假阴性，无助于确诊。

4. 苯丙氨酸负荷试验　每日给服苯丙氨酸 180mg/kg 体重，连续 3 天，然后测定血中苯丙氨酸浓度的增高情况、用以判断患者是否必须继续治疗的苯丙酮尿或不需治疗的高苯丙氨酸血症。一般血中苯丙氨酸浓度＞600μmol/L（10mg/dl），则必须给予治疗。

5. 尿中新蝶呤和生物蝶呤（neopterin, biopterin）的测定，用于诊断不典型苯丙酮尿（即高苯丙氨酸血症Ⅳ型、Ⅴ型和Ⅵ型），但太费时。实际上习惯应用的是四氢生物蝶呤（BH_4）负荷试验：给患者口服 BH_4 2.5～10mg/kg 体重，服前和服后各测定血中苯丙氨酸浓度，若服后血中浓度迅速明显下降，证明患者是 BH_4 合成不足所致高苯丙氨酸血症，需要继续长期服用 BH_4。

6. 酶学测定（包括 PAH、DHPR、GTP-CH、6-PTS，参阅图 17-4-2）。较复杂而困难，四种酶均可在肝组织活检中测得，DHPR 还可在周围血的白细胞和红细胞、培养的皮肤成纤维细胞和培养的羊膜细胞中测得，后者可用于产前诊断。

7. 其他检查　智力测验有助于在治疗过程中监护病情的发展，值得推荐。另如脑电图的改变、磁共振观察小脑髓体（corpus medullare cerebelli）的改变，均可有助于估计病情的发展。此外，应用分子生物学基因克隆技术，探索 PAH 基因的特性及其突变，系属深入一步的专业研究。

【诊断和鉴别诊断】

本病诊断首先根据新生儿筛查、阳性家族史和临床主要表现（如智能落后、体表色素减少），再参照实验室检验（如 Gutherie 试验、色谱仪测定血中苯丙氨酸浓度、BH_4 负荷试验等），可获得确诊。

鉴别诊断上应考虑鉴别于各种原因引起的精神发育障碍（愚钝和白痴），有如胚胎胎儿病（embryofetopathia）、围产期胎儿窒息后果、遗传的各种愚型、其他代谢紊乱病等。

【治疗】

1. 调整饮食　即严格保证低苯丙氨酸饮食，用以维持血中苯丙氨酸浓度趋向正常，是本病的主要治疗。苯丙氨酸是一种人体的必需氨基酸，每日必须由食物中提供，每日需要量特别与年龄有关，新生儿平均为 50mg/kg 体重/d，至成年期逐步下降至 15～20mg/kg 体重/d。

调整饮食的原则，必须长期恒定地采取限制摄取蛋白质的低苯丙氨酸饮食，以能满足机体对苯丙氨酸的每日需要量为度。故食物应以碳水化物为主，提供能量而尽可能少含蛋白质，如低蛋白质的麦粉食物，另给吃不含苯丙氨酸的氨基酸混合液（含足够矿物质、维生素、微量元素等）。

饮食的配制，在治疗过程中必须不断适应机体生长发育对苯丙氨酸需要量的改变。这种复杂的调整饮食，开始时应在特殊医疗中心监护下进行，定期应用自动色谱仪检测血中苯丙氨酸浓度，保证维持其浓度在较低水平（180～700μmol/L 或 3～12mg/dl），即在婴儿期治疗开始时维持在 120～240μmol/L（2～4mg/dl），在 10 岁以下维持在 360μmol/L（6mg/dl），在 15 岁以下维持在

600μmol/L（10mg/dl）。但每日苯丙氨酸需要量应予保证，否则，可能导致严重生长发育停滞和骨骼病变等。

国内陈瑞冠报道，应用其监制的低苯丙氨酸奶粉（苯酮安）治疗筛查所得28例为期4～11个月，临床体检发育及智力随访，疗效满意。严格控制低苯丙氨酸饮食，究竟应坚持多久，尚难定论。鉴于高苯丙氨酸血症犹能损伤精神神经功能的观点，一般认为应坚持到成年以后，尽可能延续些时间，不得已则改吃低蛋白质饮食，以便尽量维持血中苯丙氨酸浓度于较低水平＜600～720μmol/L（10～12mg/dl）。

患儿在出生后1～2个月以内，能获得筛查确诊，并开始坚持合理治疗，则智力发育可能达到正常。国外每年从新生儿中筛查出不少经典型苯丙酮尿，例如美国每年查出约400例，德国每年查出约50例，均能早期确诊并开始治疗，且疗效良好。一旦本病已发展至愚钝和白痴阶段，则治疗已无法改善其智力功能。不过，曾有作者认为：此时给予患者不甚严格调控的低蛋白饮食，仍有实用价值，因有时尚可能明显改善一些神经精神症状。

2. 药物治疗　特别对不典型苯丙酮尿患者（由于四氢生物蝶呤 BH_4 的缺陷），具有十分重要治疗作用。除调整饮食以外，给服 BH_4 2～4mg/(kg·d)，以补充机体 BH_4 的不足。又因 BH_4 不能透过血脑屏障进入脑内，故同时宜给服一些能透过血脑屏障的神经介质前体，如甲基多巴肼1mg/(kg·d)，或左旋多巴12mg/(kg·d)，或5-羟色氨酸10mg/(kg·d)。另给补充口服叶酸每日12mg有益。这种对不典型苯丙酮尿患者的治疗，应终生进行。

【预防】

为了预防本病患儿在出生后的发病和发展，关键在于出生后1～2个月以内，必须获得筛查确诊，并开始合理治疗，长期坚持低苯丙氨酸饮食，保证患儿血中苯丙氨酸水平趋向正常（如上述治疗所提），则可使患儿正常生长发育，智能正常。

对有阳性家族史的妇女，应进行有关本病的必要检查。若发现为高苯丙氨酸血症患者，即使是轻型并无症状、一般不需要治疗，但基于预防可能引起母源性苯丙酮尿的考虑，应予积极治疗一直到更年期才是。故女性患儿自出生时筛查确诊后，直至更年期均应接受治疗，坚持到底确是十分不容易的。

二、酪氨酸的代谢障碍

（一）酪氨酸血症Ⅰ型

【定义】

本病（tyrosinemia type Ⅰ）或称遗传性酪氨酸血症，与酪氨酸血症Ⅱ型、尿黑酸尿和白化病等组成酪氨酸代谢障碍的四种临床类型。本病为一常染色体隐性遗传的代谢病，由于遗传性延胡索酰乙酰乙酸酶的缺陷所致（附图17-4-3⑤）。临床特征为早年肝功能受损，早在儿童时期已出现明显肝硬化，以后肾脏受损而出现肾小管综合征，故亦称肝肾性酪氨酸血症。本病须鉴别于新生儿一过性酪氨酸血症，这是由于患儿的对羟苯丙酮酸氧化酶发育成熟延迟所致，一般不引起明显症状。

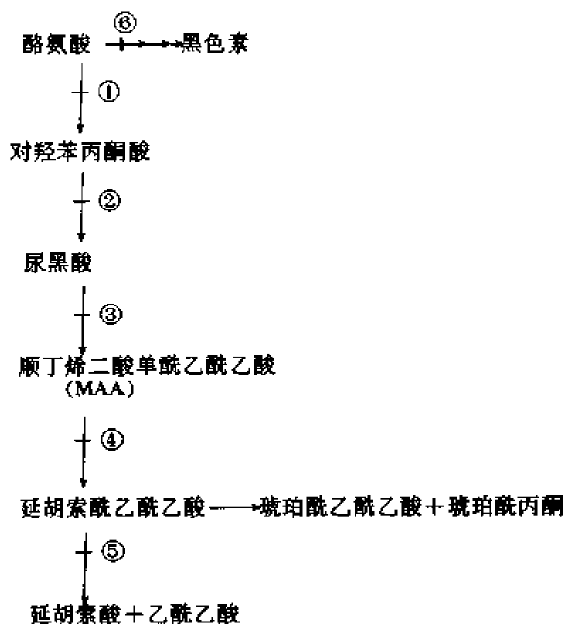


图17-4-3　酪氨酸的分解代谢及其相关酶
①酪氨酸转氨酶　②对羟苯丙酮酸氧化酶
③尿黑酸氧化酶　④MAA异构酶　⑤延胡索酰乙酰乙酸酶　⑥酪氨酸酶

【发病率】

本病在国内罕见报道。在欧洲较多见于挪威和瑞典（1/100000～120000），在美洲较多见于加拿大（1/12，500），特别在魁北克省某地区竟高达1/685。男女同样发病。

【病因和发病机制】

这个遗传性代谢病的病因，是酪氨酸分解代谢过程中的延胡索酰乙酰乙酸酶活性的先天性显著减低或完全缺如，引起延胡索酰乙酰乙酸及其毒性代谢产物（琥珀酰乙酰乙酸、琥珀酰丙酮）蓄积体内，损伤肝肾所致。此外，琥珀酰丙酮能强烈抑制血红素合成过程中的卟吩胆色素原合成酶，引起δ-氨基-γ-酮戊酸血中水平增高，可产生急性间歇性卟啉病的症状。本病血中酪氨酸水平增高。延胡索酰乙酰乙酸酶由肝、肾等器官所分泌，其调控基因

的突变尚未鉴定和定位。

【临床表现】

急性症状早在婴儿期，表现为呕吐、腹胀、腹泻、嗜睡、黄疸、肝功能不良等，可因血小板减少而广泛出血，常在新生儿期死于肝功能衰竭。慢性症状多出现在幼儿期，主要为进行性肝硬化和肾小管受损症状，如蛋白尿、肾性糖尿、氨基酸尿等，以及对维生素D抵抗性低磷酸血症性佝偻病。因而出现显著的骨骼病变。临床表现的个体差异很大，患儿多在10岁以下死亡。存活至十几岁时还可并发肝细胞癌。

【实验室检查】

1. 血中酪氨酸水平增高，蛋氨酸水平亦常增高（继发性肝功能障碍）。血中酪氨酸水平增高大多<10mg/dl，远较酪氨酸血症Ⅱ型时为低。应用色谱仪检测，证实患者尿中琥珀酰丙酮排泄增多，确诊本病。病情发展至出现肾小管综合征时，尿中可出现多种氨基酸（如酪氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、组氨酸等）、肾性葡萄糖尿（血糖正常）、磷酸盐尿等。

2. 血象　正细胞性贫血、白细胞减少、血小板减少。血清转氨酶（GPT，GOT）增高，血胆红素增高，肝源性凝血因子减少，甲胎蛋白增高，均提示肝功能严重受损。

3. 出生前诊断，可通过绒毛膜细胞中或培养的羊膜细胞中检测延胡索酰乙酰乙酸酶活性的显著减低，大多可通过羊水中琥珀酰丙酮浓度的增高，获得证实。

【诊断和鉴别诊断】

诊断　在婴儿期或儿童期原因未明的肝炎或肝功能不良，均应考虑到有本病的可能。一般通过下列两项特殊检查确诊为本病，一是证实尿中排泄琥珀酰丙酮增多，二是证实肝活检组织中延胡索酰乙酰乙酸酶活性显著减低。

鉴别诊断　①新生儿一过性酪氨酸血症，由于患者的对羟苯丙酮酸酶尚未发育成熟所致。见于30%的早产儿和0.2%～10%的足月儿，并不引起明显临床症状，有时可见嗜睡和出生后黄疸延长等。给服维生素C数周后可自行消退。国内曾见二例（周安强等1983，刘慎如1985）。②幼儿各种并发肝功能障碍的遗传性代谢病，如半乳糖血症、果糖不耐受症等。③各种肝炎。在上述各种疾病①②③时，均可能出现继发性血浆酪氨酸水平的增高，应予鉴别。

【治疗】

主要是饮食治疗和对症处理。应用低苯丙氨酸和低酪氨酸（<25mg/kg体重/d）的饮食，增加碳水化物的摄入，而疗效并不满意，但北欧报道部分患者的治疗反应良好。对症处理首先须补充电解质和磷酸盐；治疗顽固的肾性佝偻病须用大剂量维生素D_3，更好则用$1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$。本病到最后肝功能衰竭或并发肝癌时，可进行肝移植作为最后的治疗手段，曾有数例报道疗效良好，可使酪氨酸代谢恢复正常，但肾小管功能障碍较难恢复（Harms 1992）。

（二）酪氨酸血症Ⅱ型

【定义】

本病（tyrosinemia typeⅡ）为一常染色体隐性遗传的代谢疾病，男女同样发病，由于遗传性肝内缺乏酪氨酸转氨酶、引起高酪氨酸血症所致（图17-4-3①）。首先报道者描述了眼病和皮肤病的症状，称为Richner-Hanhart综合征，1973年才认识到由于酪氨酸血症所致。迄今尚无确切发病率，可见于不同人种，似较多见于意大利民族。

【病因和发病机制】

本病由于遗传性肝细胞内酪氨酸转氨酶完全缺如或活性显著减低，使酪氨酸不能进行代谢而大量蓄积体内，造成高酪氨酸血症而导致临床症状。人类的酪氨酸转氨酶基因已可克隆检出，并已定位在第16对染色体上（16q22～q24），但基因突变过程尚待研究。电子显微镜检查，可见患者成纤维细胞内有酪氨酸针形结晶，在实验性大鼠的角膜病变中亦可见酪氨酸晶体，故酪氨酸的沉积是引起病变的基础。体内可溶性酪氨酸随血液循环运行到较凉的人体表面组织（角膜、肢端）时，即易生成结晶而析出。与这一现象相应的，可见患者主要在寒冷冬季出现症状。由此可以设想，酪氨酸结晶显示非特异性炎症刺激。酪氨酸血清水平并不对肝脏产生毒性作用，故肝功能正常；亦不引起脑内神经介质合成障碍，故无神经症状。

【临床表现】

本病的特征就是两眼反复出现的角膜炎伴怕光和流泪，多见于寒冷的冬季。在眼科裂隙灯下检查时，可见树枝状的角膜病变，非常类似单纯性带状疱疹。早期症状多出现在婴儿期，较晚的症状出现在十多岁（少年期）。此外，常见掌跖部皮肤角化。智力缺损少见，肝、肾功能一般不受影响。若患者不予治疗，则角膜炎反复发作后可能发展成为角膜溃疡、血管增生甚至失明。少数病例的皮肤损伤，甚至引起肢端残缺。

【诊断和鉴别诊断】

临床诊断根据反复结膜炎和眼裂隙灯检查，确诊则根据检测血浆中酪氨酸水平显著增高（超过10～30mg/dl或更高），尿中酪氨酸排泄明显增多，尿中酪氨酸的代谢产物排泄亦增多，如对羟苯丙酮酸、对羟苯乳酸等。

【治疗】

应用低苯丙氨酸和低酪氨酸的饮食治疗（按照前述苯丙酮尿的治疗饮食方式），疗效良好。可使大多数患者血中酪氨酸水平下降至10mg/dl以下，症状消退，角膜炎痊愈。轻症患者仅需应用低蛋白饮食，已可使血中酪氨酸水平下降至10mg/dl以下。

（三）尿黑酸尿

【定义】

本病（alkaptonuria，alcaptonuria）为一罕见常染色体隐性遗传的代谢病，由于机体缺乏尿黑酸氧化酶所致，引起尿黑酸在患者体内沉积，在尿中大量排泄，使尿能呈特殊棕黑色为本病特征。尿黑酸沉积在软骨和结缔组织中，引起退行性关节炎和结缔组织病变。本病为一最早被人们所熟悉的遗传性代谢病，首例报道约在130多年以前。Garrod A在研究本病家谱的基础上，提出了先天性遗传性缺陷病的观点。

【发病率】

本病罕见，其发病率介于1/100000～1/1000000之间，纯合子患者的发病率约为1/200 000。全世界迄今报道约600例以上。见于不同的种族，曾有报道较多见于斯洛伐克人，其发病率在某地区竟高达1/160。国内曾有10多次单个病例的报道，最早的有徐昭仁（中华内科杂志1959年）及苏祖佑（中华医学杂志1963年）等。文献报道男女患病比例为2∶1，但国内报道除一例为女孩外，其余均为男性成人，年龄为39（18～77）岁。

【病因和发病机制】

本病由于遗传性缺乏尿黑酸氧化酶所引起。这酶存在于肝、肾中，是一种含铁和硫氢基的触酶。缺乏此酶使酪氨酸代谢中的尿黑酸不能进行氧化和继续代谢（图17-4-3-③），而沉积在细胞内外，使血中尿黑酸浓度略微增高约为3mg/dl（因大量生成的尿黑酸迅速随尿排泄，每日3～7g），部分尿黑酸特别沉积在软骨和全身结缔组织中，引起褐黄病（ochronosis）导致退行性骨关节炎和结缔组织病变，尤其可见中年人的腰椎椎间盘钙化、椎体融合和椎间韧带钙化等，这可能由于尿黑酸对软骨细胞的毒性作用和对赖氨酸羟化酶的抑制作用。

【临床表现】

本病的特征是患者正常色泽的新鲜尿液，在放置后才转变成特异性棕黑色。幼年时大多无症状，故这一先天性疾病很少在儿童时期被发现。其次，身体表面的色素沉着至20～30岁以后才显示出来，兰黑色素斑常见于巩膜、角膜、鼻尖、面颊、耳廓、腋窝、外阴部等处，其余皮肤色泽正常。Virchow称本病为褐黄病，即因显微镜检时可见棕褐色素沉积在关节软骨和结缔组织中。外科医师切开患者的关节时，可直接看到棕褐色乃至灰黑色的色素沉着。临床上常见患者一直到中年时主诉腰背痛、关节痛、运动障碍等来就医。开始时主要累及大关节（如肩、膝、髋），逐渐可引起严重退行性脊柱关节病伴椎间隙狭窄和椎间盘环状钙化，甚至脊椎和腰骶关节强硬等。本病病情在男性常较女性为重，各个患者的病情波动较大，一般不影响寿命。

【实验室检查】

患者尿液放置后可转变为棕黑色，若在尿液中加入碱剂，则可加速其转变。此外，硝酸银、$FeCl_3$和Benedict试剂均能使尿迅速变为棕黑色或紫黑色，均非特异性反应。24小时尿中尿黑酸总量约为1.5～3.5g，可高达4～8g。

特异性检测尿黑酸须用纸色谱法，更好的定量可用酶学法或光电比色计法。杂合子患者无临床症状，尿中排泄尿黑酸不增多。

X线腰椎拍片，有时可见特异性退行性改变，如椎间盘环状钙化、椎间隙狭窄、椎体增生等。

【治疗】

本病尚无特殊有效治疗，大剂量维生素C可能有益，但未确证。对成年人主要是关节炎的治疗，如同对其他非特异性关节炎一样，可酌情给服抗炎止痛药物以及理疗等。

（四）白化病

【定义】

本病（albinism）为一常染色体隐性遗传的酪氨酸代谢病，由于多种遗传性酪氨酸酶的缺陷所致，引起全身皮肤和眼睛的黑色素生物合成减少，但黑素细胞的数量和分布仍属正常。临床表现为体表黑色素减少（如头发和皮肤变白）以及对光过敏、视力障碍等。

【发病率】

在迄今已知约10个类型的白化病中，仅眼皮肤型白化病的发病率曾有报道，在欧美白人中约为1/10000～1/40000，在美国黑人中约为1/15000～1/28000，在非洲黑人中较多见，约为1/3000～1/4000，在少数南美洲地区竟高达约1/140。国内

已多次报道本病的发病率总的估计约为1/20000。各地区的差距很大，如山东省普查100多万人的发病率为1/18000，黑龙江省伊春市普查31万多人的发病率为1/25000，辽宁省锦州市普查31万多人的发病率为1/28000，甘肃省甘谷县普查8万多人的发病率为1/9000。

【病因与发病机制】

黑素细胞来源于胚胎神经管，在生长发育过程中向周围组织迁移。黑色素在黑素细胞的细胞器（黑色素体）内生成，其原始物质为酪氨酸，通过含铜酪氨酸酶的作用，经两个步骤而转变为多巴醌，再继续进行代谢，一与半胱氨酸结合而转化为红黄色的嗜黑色素（pheomelanin），一是转化为棕黑色的正常黑色素（eumelanin）。其间详细过程尚未阐明。黑色素的主要功能是对光线的保护作用，特别是对紫外线的保护。曾有报道，突变的酪氨酸酶基因定位在第11对染色体（11q14-q21），犹待进一步的研究。

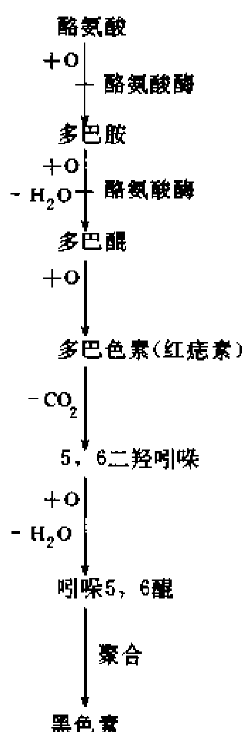


图 17-4-4 黑色素的合成

【临床表现和分类】

白化病可根据临床特征（眼或皮肤颜色）、遗传模式或酪氨酸酶阳性或阴性反应等进行分型。分述如后。

1. 酪氨酸酶反应阴性白化病 常染色体隐性遗传，机体完全缺乏黑色素合成。临床表现大多为银白色、少数为淡黄色的头发和眉毛，白中透红的皮肤，大多为红色，少数为淡灰色的虹膜，闪红光的眼睛（无黑色素的视网膜），近视，怕光流泪，视力减退或丧失常是患者的主诉。有的患者皮肤曝晒日光后，可发红发热，甚至红斑水泡。

从这型白化病中可分出三种变异型。①黄色变异型的白化病：皮肤呈淡黄色或淡红黄色，显微镜检在皮肤中可见少量嗜黑色素，而无正常黑色素，酪氨酸酶反应阴性。②铂金色变异型白化病，酪氨酸酶反应阴性。③微量黑色素型白化病，酪氨酸酶反应阴性，但在若干年生命过程中虹膜可有少量黑色素生成。

2. 酪氨酸酶反应阳性白化病 患者体内常有少量黑色素合成。其特殊变异型有棕色眼皮肤型白化病（见于非洲黑人）及红色眼皮肤型白化病（见于非洲和新几内亚人）。

3. 此外，尚有下列三种特殊型白化病

①单纯眼型白化病 可分为x-性联眼型白化病（Nettleship）、x-性联眼型白化病伴神经性耳聋和常染色体隐性遗传的单纯眼型白化病等。

②Hermansky-Pudlack 综合征 即眼皮肤型白化病伴出血性素质，为常染色体隐性遗传，酪氨酸酶反应阳性，常伴发肺纤维化、心肌病变、肾功能衰竭、结肠炎、牙龈炎等，血小板形态和功能异常。可见于世界各地，是白化病中第三位常见的类型。

③Chédiak-Higashi 综合征 常染色体隐性遗传，因伴有细胞免疫缺陷，故易并发危及生命的感染，大多在儿童期死亡。典型的临床表现为头发、皮肤和眼睛的黑色素减少。显微镜检查，在皮肤黑素细胞和角质细胞中可见巨大黑素粒，在白细胞中可见巨大的过氧化酶阳性的次级溶酶体。

各型白化病中，除 Hermansky-Pudlack 和 Chédiak-Higashi 综合征外，大多不影响寿命。阳光照射特多地区发生皮肤癌的可较多。

【实验室检查】

主要是酪氨酸酶试验阴性或阳性，阴性者酪氨酸酶完全缺如，阳性者酪氨酸酶活性显著减低，可能还有少量黑色素合成。酪氨酸酶试验，系将患者的新生头发根部，置于含酪氨酸溶液中孵育后，观察有无黑色素的生成，以判断酪氨酸酶反应阴性或阳性。

在 Hermansky-Pudlack 白化病伴出血素质患者，尚见出血时间延长、血小板形态和功能的异常、心肾功能异常等。在 Chediak-Higashi 白化病伴感染患者，尚见血像改变和病菌培养阳性等。

【诊断】

本病诊断主要根据临床表现，特别是皮肤和双眼的黑色素显著减少，颜色变白变淡。进一步检验可作探索性研究。

【治疗】

主要是对阳光照射的保护，如戴大框阳光防护眼镜，皮肤涂敷阳光防护外用药，减少接受阳光的照射等。

（邵丙扬）

参考文献

1. 刘慎如，左启华（协作组）. 我国11省市苯丙酮尿症新生儿筛查. 中华儿科杂志，1985，23(6):321
2. 陈瑞冠，钱大龙，郭华，等. 国产低苯丙氨酸奶方（苯酮安）治疗苯丙酮尿症（28例）. 中华儿科杂志，1990，28(5):258
3. 周安强，袁丽芳，张为民，等. 36例苯丙酮尿症的临床和实验室研究. 中华医学杂志，1983，63(3):150
4. 杜传书，刘祖洞主编. 医学遗传学. 第二版. 北京：人民卫生出版社，1992. 455～462
5. 龚瑶琴，邵常顺，郑红，等. 白化病的遗传流行病研究. 遗传学报，1994，21(3):169
6. 王涛，袁丽芳，方炳南，等. 聚合酶链反应结合寡核苷酸探针产前诊断苯丙酮尿症. 中华儿科杂志，1992，30(1):30
7. Endres W. Die Phenylketonurie und ihre Behandlung über Adoleszenz hinaus. Internist, 1994, (3):250
8. Harms E. Stoerungen im Stoffwechsel der aromatischen Aminosaeuren. In: Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W: Innere Medizin in Praxis und Klinik, 4. Auflage. Stuttgart. New York: George Thieme. 1992, 17. 119～129
9. Rosenberg LE: Hyperphenylalaninemias. In: Harrison's Principles of internal medicine. 13thed. New York: McGraw-Hill, 1994, 2118～2122
10. Platt LE. Maternal Phenylketonuria Collborative study. obstetric aspects and outcome. Am J Obst Gynecol, 1992, 166
11. Kvittingen EA, et al. Prenatal diagnosis of hereditary tyrosinemia type I by determination of fumarylacetoacetase in chorionic villus material. Europ J Pediat, 1986, 144:597

第四节 支链氨基酸的代谢障碍

一、枫糖浆尿病

【定义】

本病（maple syrup urine disease, Hartnup disease）为一常染色体隐性遗传的支链氨基酸（包括缬氨酸、异亮氨酸和亮氨酸）的代谢病，由于三个支链氨基酸分解代谢中生成的支链酮酸，其氧化脱羧过程发生障碍所致，引起大量支链酮酸和支链氨基酸蓄积在血中并大量随尿排泄，使尿液产生枫糖浆（焦糖）样气味，故名。临床表现为神经精神症状、氨基酸尿和糙皮病样皮疹。本病较罕见，发病率约为 1/68000 ～ 1/290000）新生儿（Smith 1992)。曾有报道在某些少数民族中，与外界隔离并多近亲婚配的发病率可高达 1/760（Harmes 1992)。纯合子患儿的发病率约为 1/24000 新生儿(Rosenberg 1994)。

【病因和发病机制】

本病的遗传性缺陷是在支链酮酸脱氢酶多酶复合体（branched chain ketoacid dehydrogenase multienzyme complex）发生障碍，活性减低（图 17-4-5 ②)。三个支链氨基酸的氧化脱羧作用，是在腺粒体内进行多个触酶反应的复杂过程，包括脱羧酶及其辅因子维生素 B_1、转酰酶及其辅因子硫辛酸、硫辛酰胺脱氢酶及其辅因子 FAD（黄素-腺嘌呤-二核苷酸)。

尸检可见患者脑髓鞘质显著减少及星状胶质细胞显著增多。其详细发病机制尚未完全阐明，病变可能还在于肾脏和小肠细胞对支链氨基酸及支链酮酸的转运障碍。

本病特征为肾性氨基酸尿，排泄 12 种氨基酸，其中有必需氨基酸(色、缬、亮、异亮、苯丙、苏、组)及其他氨基酸(丙、酪、丝、谷氨酰胺、天冬酰胺)。尿中排泄氨基酸量约 5～10 倍于正常。患者小肠吸收这些氨基酸减少，肾脏排泄这些氨基酸增多，因而可引起机体必需氨基酸的缺乏，尤其如色氨酸(生成烟酸的前体)的缺乏引起糙皮病样皮疹。

【临床表现】

本病症状由于支链酮酸和支链氨基酸血中水平增高所引起，可表现为轻重不同的几种类型。

1. 经典型的枫糖浆尿病 这是较常见而较重的临床类型。患儿出生时尚属正常，大多在新生儿期开始出现症状，拒乳嗜睡，喂养困难，哭声低哑，有时呼吸暂停，肌张力增高，以后频繁发作惊厥和昏迷等。可见低血糖症及显著酮症酸中毒。有时在新生儿期已可闻到典型枫糖浆样气味。若不治疗，则患儿大多在出生后数周内死亡，少数能继续存活的患儿，表现显著大脑功能障碍。部分患儿表现糙皮病样皮疹，可能与机体缺乏色氨酸（生成烟

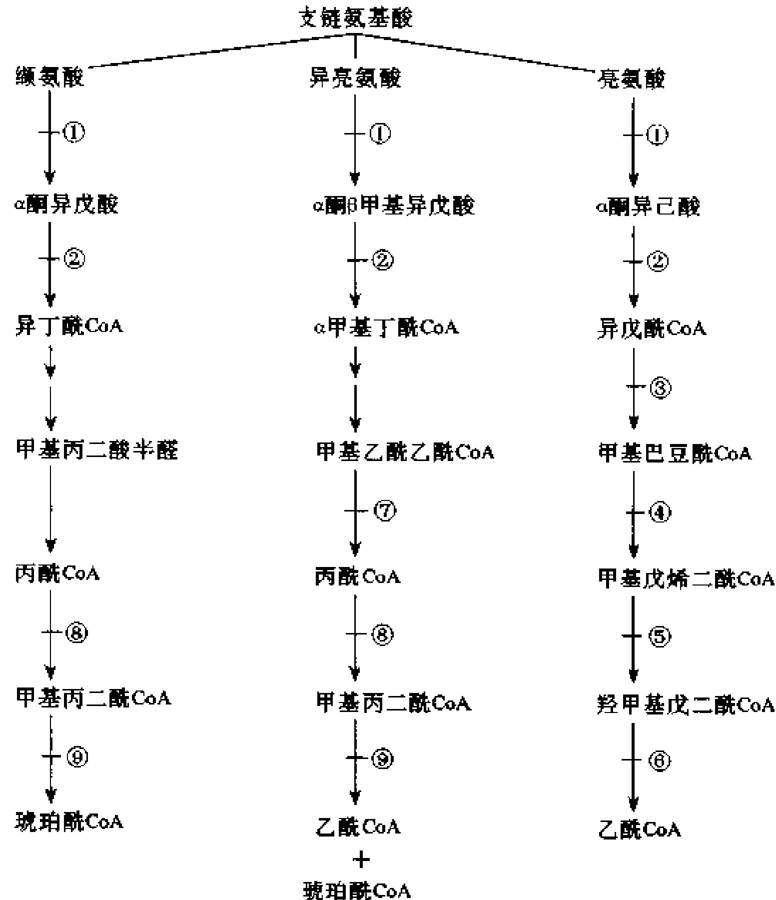


图 17-4-5 支链氨基酸的分解代谢示意图及其有关酶缺陷时所致疾病
①转氨酶（高缬氨酸血症，高异亮氨酸血症，高亮氨酸血症） ②α 酮酸脱氢酶复合体(枫糖浆尿病) ③异戊酰 CoA 脱氢酶(异戊酸血症) ④甲基巴豆酰 CoA 羧化酶（甲基巴豆酰甘氨酸尿） ⑤甲基戊烯二酰 CoA 水化酶 ⑥羟甲基戊二酰 CoA 裂解酶（羟甲基戊二酸尿） ⑦酮硫解酶（α-甲基乙酰乙酸尿） ⑧丙酰 CoA 羧化酶（丙酸血症） ⑨甲基丙二酰 CoA 变位酶，钴胺还原酶及钴胺腺苷基转移酶，高半胱氨酸甲基四氢叶酸甲基转移酶（甲基丙二酸血症）

酸不足）有关。国内仅见数例报道（潘素英 1987，袁丽芳 1988，孙桂香 1996）。

2. 中间型或轻型 临床表现较轻，主要是智能落后和生长发育障碍。血中支链氨基酸和支链酮酸水平持续增高，但较经典型为低。

3. 间歇型 常在新生儿期以后开始出现症状，特征性表现为反复发作共济失调和神志不清甚至昏迷。有的到成年期才开始出现症状。血中支链氨基酸和支链酮酸水平，在发作期增高，在间歇期虽未治疗而仍属正常。本病的发作，可由于感染高热或过多摄食蛋白质等因素所诱发，有时也可引起死亡。

4. 硫胺相关型 临床较轻，表现为较轻的身心发育延迟，其间可有痉挛发作甚至昏迷。给予口服较大剂量维生素 B_1（作为多酶复合体中的一个辅因子）5～20mg/kg 体重，可纠正生化指标至正常。此型患者虽不多，但提示临床上在各型枫糖浆病开始出现症状时，均可先试用一下这个简易维生素 B_1 治疗。

本病的病程与预后，主要与确诊的迟早以及患者对饮食调整能否适应有关。曾有报道一组患者治疗后的多年随访，显示或多或少神经精神症状。

[实验室检查]

1. 低血糖症及酮症酸中毒主要见于经典型枫糖浆尿病。尿中三氯化铁试验阳性呈黑绿色。

2. 二硝基苯肼试验 用于检测尿中支链酮酸的简易定性比色试验，即等量尿液与饱和 2，4-二硝基苯肼液（在 2N 盐酸溶液中）混合后，显示黄色反应。

3. 应用色谱仪测检血中和尿中支链氨基酸和支链酮酸水平的显著增高，定性又定量，更是确诊枫糖浆尿病的依据。检测血中 L-别异亮氨酸（L-

alloisoleucin，不见于健康人）阳性，具有对本病特征性意义。

4. 检测有关各酶的活性减低，可在白细胞中和培养的成纤维细胞中测得，还可用于鉴别各种类型的枫糖浆尿病。另在培养的羊膜细胞中和绒毛膜细胞中检测有关酶的活性，可用作出生前诊断。检测支链酮酸脱氢酶的活性，在经典型枫糖浆尿病时仅为正常人的0～2%，在中间型、间歇型和维生素 B_1 相关型时约为正常人的2%～40%。

【治疗】

1. 对经典型枫糖浆尿病急性期的治疗，纠正酮症酸中毒，输注葡萄糖液+胰岛素+钾盐用以促进合成代谢，纠正低血糖症。必要时血液透析或换血，值得推荐的是简易可行的腹膜透析。控制饮食，摄取不含支链氨基酸的氨基酸混合液。

2. 在长期治疗中，主要是终生控制饮食，即低支链氨基酸饮食，必需的支链氨基酸可用天然蛋白质来满足，余则应用不含支链氨基酸的氨基酸混合液来替代蛋白质。定期用色谱仪分析血中支链氨基酸及其相关酮酸的水平，特别是检测特征性血中L-别异亮氨酸，用以观察合理饮食的效应。对轻型或间歇型枫糖浆尿病伴相关酶活性＞15%正常值者，则限制每日摄取蛋白质＜1.5g/kg体重，已可控制病情。

3. 烟酸补充亦属必要，可给口服烟酰胺50～250mg/日，用以控制糙皮病样皮疹。怀疑为枫糖浆尿病患者，在治疗开始时可尝试服用维生素 B_1 ＞150mg/d或5～20mg/kg体重/d，对那些较少见的维生素 B_1 相关型患者是有疗效的。

二、异戊酸血症

【定义】

本病（isovaleric acidemia）由于亮氨酸分解代谢中的遗传性酶缺陷所引起，使亮氨酸代谢的中间产物（异戊酸）不能继续进行代谢，而大量蓄积在血中并随尿排泄，发出典型的汗脚样臭气。本病为常染色体隐性遗传，罕见，迄至90年代全世界报道仅60多例。

【病因和发病机制】

本病的原发性生化缺陷为异戊酰CoA脱氢酶缺乏（活性减低），使亮氨酸脱氨后生成的异戊酸不能进行分解代谢，而大量蓄积在血中，形成异戊酸血症（附图17-4-5③），导致酮症酸中毒，产生一系列症状，并有大量异戊酸随尿排泄。其详细机制尚未完全阐明。有作者认为异戊酸可能抑制三羧酸循环和骨髓造血功能。

【临床表现】

本病表现为急性和慢性两种不同病程，其发生率相等。

1. 急性型　发病多在新生儿期第1～2周，表现为吸吮无力、呕吐、震颤、痉挛发作、嗜睡、甚至昏迷。有的患儿发出特殊的汗脚样臭气。若患儿未能及时获得确诊并合理治疗，则大多在新生儿期死亡。若患儿能及时获得确诊并治疗，则可继续存活，表现为慢性病程。

2. 慢性间歇型　大多在1岁内发病，多在感染高热或分解代谢增高状态时，反复发作酮症酸中毒伴呕吐、嗜睡、昏迷等。在合理治疗的病程中，渐见大多患儿出现智力落后，但寿命无明显影响。

【实验室检查】

1. 急性型可见酮症酸中毒、高氨血症、贫血、白细胞减少和血小板减少。

2. 特殊检验是依赖色谱仪检测血中异戊酸水平增高，以及尿中排泄异戊酸及其代谢产物，如异戊酰甘氨酸、羟异戊酸、异戊酰肉碱等。

3. 应用放射免疫法测定异戊酰CoA脱氢酶的活性减低，更具有特异性，可在培养的成纤维细胞中进行检测。此一试验也可用于出生前的本病诊断。此外，羊水中检测异戊酰甘氨酸亦为较敏感的出生前诊断方法。

【治疗】

主要是饮食治疗，限制摄取食物中的蛋白质，另给服不含亮氨酸的氨基酸混合液，尽量减少产生异戊酸的前体（亮氨酸）。近年来有报道，在长期治疗中可试用肉碱和甘氨酸，促使异戊酸与之结合成异戊酰肉碱和异戊酰甘氨酸，解毒并排泄体外，显示有效。

三、丙酸血症

【定义】

本病（propionic acidemia）为支链氨基酸（缬氨酸和异亮氨酸）代谢的中间产物丙酸的分解代谢发生障碍的一种遗传性代谢病，由于丙酰-CoA羧化酶的先天性缺陷（活性减低）所致。临床表现为持续性或反复发作性酮症酸中毒。为一略较多见的有机酸尿，常染色体隐性遗传，发病率约为1/20000～1/50000。

【病因与发病机制】

本病的病因是支链氨基酸（缬氨酸和异亮氨酸）代谢中的丙酰-CoA-羧化酶的先天性缺陷，使

丙酸不能进行分解代谢而大量蓄积在血液中，并随尿排泄。（附图 17-4-5⑧）。丙酰-CoA-羧化酶由两部分组成，即α肽链和β肽链。α肽链的突变基因定位在第 13 号染色体（13q 22-q34），β肽链的突变基因定位在第 3 号染色体（3q13.2-q22）。

丙酸的分解代谢被阻断，使丙酸及其酸性代谢产物蓄积在血中，引起明显酮症酸中毒，特别是生成甲基枸橼酸（来源于丙酰-CoA），更具有特征性。这些酸随尿排泄，形成有机酸尿。酸中毒造成乙酰-CoA 的缺乏，并抑制乙酰谷氨酸（此酸能启动氨解毒过程）的生物合成，因而引起高氨血症。

【临床表现】

临床表现十分类似其他有机酸尿。出生后几天即见吸吮无力、呕吐、失水、反射消失、低血压、嗜睡、痉挛发作、昏迷等，甚至死亡。若患儿能耐受第一次发作而存活，以后可因感染发热或因摄食蛋白质过多，导致酮症酸中毒的反复发作。神经和精神的病损，常伴生长发育的延迟、智力落后、局灶性或全身性痉挛等，均较常见。

【实验室检查】

1. 显著的酮症酸中毒，常见白细胞减少和血小板减少。

2. 色谱仪测定血中丙酸及其代谢产物的水平增高，特别是出现特征性甲基柠檬酸，是确诊丙酸血症的依据。

3. 丙酰-CoA-羧化酶的活性减低，可在白细胞中或成纤维细胞中测得，这个病因诊断可用于出生前诊断。同样，羊水中证实甲基柠檬酸，也可用于出生前诊断。

【治疗】

新生儿期的急性发病，必须通过积极治疗才可能存活。首先是饮食中严格限制蛋白质，另给不含支链氨基酸的氨基酸混合液；纠正酸中毒；给予促进合成代谢的治疗措施；进行腹膜透析是最简易的解毒治疗。

在长期治疗中，主要是饮食调控如急性发作期，限制饮食中蛋白质＜1g/kg 体重/d，另给服氨基酸混合液而不含缬氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸和苏氨酸。此外，长期替代治疗需要服用肉碱 200mg/kg 体重/日及生物素 10mg/d。严禁应用丙戊酸钠（抗癫痫药）于抗痉挛治疗，因可能诱发急性代谢危象。

四、甲基丙二酸血症

【定义】

本病（methylmalonic acidemia）为一组不同病因引起的先天性代谢病，主要是甲基丙二酰-CoA 的分解代谢发生障碍，涉及缬氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸和苏氨酸分解代谢的终末阶段（附图 17-4-5⑨），引起大量甲基丙二酸蓄积在血中，并随尿排泄，为一略较常见的有机酸尿。临床表现类似丙酸血症。发病率约为 1/20000。为常染色体隐性遗传的代谢病。

【病因和发病机制】

本病病因为三种酶的先天性缺陷。

1. 甲基丙二酰-CoA-变位酶（methylmalonyl CoA mutase）酶蛋白的缺陷，可分两型，一为变位酶完全缺如（mut^{o}），另一为变位酶的功能和结构异常（mut^{-}）。变位酶的突变基因现已定位在第 6 号染色体（6p12-p21.2）。

2. 腺苷钴胺（adenosylcobalamine）合成缺陷。腺苷钴胺为甲基丙二酸-CoA-变位酶的活性辅因子，其合成缺陷涉及两个酶的缺陷，一为线粒体内的钴胺还原酶（导致 cblA 变异型甲基丙二酸血症），另一为钴胺腺苷基转移酶（导致 cblB 变异型甲基丙二酸血症）。

3. 联合缺乏两种酶，即甲基丙二酰-CoA-变位酶和高半胱氨酸-甲基四氢叶酸-甲基转移酶同时有缺陷。此型现已发现 3 种变异型 cblC、cblD 和 cblF。

本病的发病机制（参阅图 17-4-5⑨），由于甲基丙二酸的分解代谢被阻断而大量蓄积在血中，引起显著代谢性酮症酸中毒，大多伴发高氨血症，其发病机制类同丙酸血症。

【临床表现】

本病三种类型酶缺陷的临床表现类同，但轻重程度不一。临床症状在变位酶完全缺如患者（mut^{o} 型）出现较早，且较重。如反复呕吐、失水、嗜睡、喂养困难、呼吸窘迫、生长发育障碍等。发病较晚的患儿，主要表现为生长发育延迟、肌张力低下、肝肿大等。此型（mut^{o}型）患儿的预后最差，大多在幼儿期死于酮症酸中毒。少数患儿能经历急性发作而继续存活，但身体大多已严重受损，主要表现为身心发育的显著延迟。以后遇到分解代谢增加（如感染高热等）情况时，则可反复引起严重酮症酸中毒、甚至昏迷死亡。至于其他各型酶缺陷患儿，症状较轻，若能及时确诊并获得合理治疗，多能存活至成年。国内曾报道 2 例，一例 5 天死亡，一例存活 2 岁（袁丽芳等，1988 年）。

【实验室检查】

1. 血常规检验可见白细胞减少、贫血、血小

板减少。血液生化检验显示酮症酸中毒，特别见于变位酶 mut°型患者。此外，可见低血糖症和高氨血症。

2. 色谱仪检查尿中和血中甲基丙二酸水平增高，是确诊本病的根据。此外，可测得高甘氨酸血症。尿中比色试验测检甲基丙二酸，是一项简易的定性试验。

3. 有关各酶活性减低的检测，可在培养的成纤维细胞中测得。

4. 出生前诊断，可通过证实羊水中有甲基丙二酸，或通过证实培养的羊膜细胞中有关酶的活性减低。

【治疗】

本病治疗与丙酸血症的治疗相同。在新生儿期出现临床症状时，应立即进行促进合成代谢和解毒措施的治疗。因部分患者尚有残余酶活性而对钴胺能有疗效，故应给予药理大剂量羟钴胺进行治疗。曾有作者报道一例维生素 B_{12}依赖型甲基丙二酸血症，在出生前进行治疗有效，即患儿的母亲在妊娠期间服用大剂量维生素 B_{12}，因而纠正了胎儿的代谢缺陷。

对维生素 B_{12}无效的患儿，则长期治疗主要是饮食调节，即限制食用含甲基丙二酸的前体（如缬氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苏氨酸）的蛋白质。另须常给服肉碱，防止继发性肉碱缺乏，影响脂肪酸的氧化作用。

五、多羧化酶缺乏症

【定义】

本病（multiple carboxylase deficiency）为一常染色体隐性遗传的支链氨基酸代谢病，由于生物素（作为羧化酶的辅酶）的缺乏或由于生物素不能与羧化酶酶蛋白相结合，引起四个羧化酶功能的缺陷所致（线粒体内的丙酮酸羧化酶、丙酰 CoA 羧化酶、甲基巴豆酰 CoA 羧化酶以及胞浆中的乙酰 CoA 羧化酶），其间首先累及线粒体内的羧化酶。这些酶缺陷可分为两种类型：一因生物素酰胺水解酶（biotinidase）的缺陷，影响生物素从羧化酶降解中释放分离出来：活性羧化酶（羧化酶-赖氨酸-生物素）$\xrightarrow{\text{降解}}$羧化酶 + 赖氨酸-生物素 $\xrightarrow{\text{生物素酰胺水解酶}}$羧化酶 + 赖氨酸 + 生物素；二因全羧化酶-合成酶（holocarboxylase-synthetase）的缺陷，影响生物素转移到羧化酶酶蛋白的赖氨酸基上结合的过程。本病罕见，全羧化酶-合成酶的缺陷，迄今仅见报道十多例。生物素酰胺水解酶的缺陷略较多见，国外报道其发病率约为 1/70000。

【病因和发病机制】

由于全羧化酶合成酶或生物素酰胺水解酶的缺陷，可导致多羧化酶缺乏症，其发病机制在于：羧化酶的酶蛋白依赖羧化酶合成酶的作用，与生物素（辅酶）结合后才被激活，成为活性羧化酶，在支链氨基酸代谢中发挥其作用。因此，若机体缺乏羧化酶合成酶或缺乏生物素时，均可导致羧化酶活性减低。若给患者服用药理剂量的生物素，提高体内生物素水平，则可使羧化酶活性达到正常。此外，若机体缺乏生物素酰胺水解酶，则羧化酶降解中生成的赖氨酸-生物素结合物（或称生物胞素 biocytin，biotinyllysine），不能分解成赖氨酸和生物素，而随尿排泄，使机体丢失了生物素，未能再利用作为辅酶，而机体从食物中获得的生物素常不够生理需要，久则亦可引起羧化酶活性减低。生物素亦称维生素 H，或称辅酶 R，在人体内不能生物合成，必须从食物中获取。每日需要量在婴儿为 35μg，在成人为 150～300μg。

【临床表现】

在全羧化酶合成酶缺乏的患者，于新生儿期或婴儿早期已可出现症状。常见吸吮困难、呼吸急促、甚至呼吸暂停、嗜睡、昏迷、肌张力低下、痉挛发作、生长发育延迟、皮疹等。

在生物素酰胺水解酶缺乏患者，发病多较晚，大多在婴儿期第 4～6 个月，也有迟至 2 岁以后。典型症状有：肌张力低下、痉挛发作、共济失调、换气过度、生长发育延迟、听力减退、视神经萎缩、皮疹、脱发等。特别值得提出的是三联症（肌张力低下、脱发、共济失调），这提示可能就是生物素酰胺水解酶缺乏症。经过合理治疗可使多数症状完全消退，但听力丧失则难恢复。因酸中毒能降低细胞免疫功能，故易并发念珠菌病及反复上呼吸道感染。

【实验室检查】

1. 首先常见代谢性酸中毒，血中乳酸水平增高，轻度高氨血症。

2. 色谱仪检查尿中排泄的特殊代谢产物，如 3-羟异戊酸和 3-甲基巴豆酰甘氨酸，以及 3-羟丙酸和甲基柠檬酸等，具有重要的诊断和鉴别其他氨基酸尿的意义。

3. 羧化酶活性减低（如 3-甲基巴豆酰-CoA-羧化酶和丙酰-CoA-羧化酶），可在试管中的淋巴细胞内测得。若这些羧化酶先同生物素进行孵育后再予

检测，则酶的活性可已恢复正常。

4. 生物素酰胺水解酶的检测，可在一干燥血滴标本中应用简易比色试验来证实。

【治疗】

全羧化酶合成酶缺乏症和生物素酰胺水解酶缺乏症，均须口服生物素每日 10mg 的治疗，疗效良好。服药后数小时，血液生化改变即可恢复正常。但治疗必须坚持终生进行。

（邵丙扬）

参考文献

1. 潘素英等. 枫糖尿症. 中华儿科杂志, 1987, 61 (3): 171
2. 袁丽芳, 罗会元, 叶王玉, 等. 有机酸血症五例报告. 遗传与疾病, 1988, 5 (4): 215
3. 董贵章. 维生素 B_{12}缺乏引起的巨幼细胞性贫血伴同型胱氨酸尿症、甲基丙二酸尿症三例. 中国医科大学学报, 1989, 18 (1): 58
4. 杜传书, 刘祖洞, 主编. 医学遗传学, 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1992. 463～473
5. Harms E. Störungen im Stoffwechsel der verzweigtkettigen Aminosäuren. In: Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W. Innere Medizin in Praxis und Klinik. 4. Auflage. Stuttgart. New York: George Thieme, 1992. 17. 130～138
6. Rosenberg LE. Hartnup disease. In: Harrison's Principles of internal medicine. 13th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1994. 2129
7. Elsas LJ. Branched chain aminoaciduria. In: Cecil Textbook of medicine. 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1996. 1111～1112

第五节 尿素循环的障碍

【定义】

在机体新陈代谢中生成的氨，以及在肠腔内由肠菌生成的氨，其毒性作用须通过体内尿素循环进行解毒，使有毒性的氨转变成为无毒性的尿素而随尿排泄。参与这尿素循环的有四种氨基酸（鸟氨酸、瓜氨酸、精氨基琥珀酸、精氨酸），另有五种酶在其间起着主要催化作用，促成循环中的生化反应（图 17-4-6）。尿素循环作为机体主要的氨解毒作用，仅能在肝内进行，因仅肝细胞内含有足够的上述五种酶。本节重点阐述这些酶的先天性缺陷（活性减低）所致原发性尿素循环障碍。

至于机体的第二个氨解毒途径，即在谷氨酰胺合成酶的催化作用下，谷氨酸吸收氨而合成无毒性的谷氨酰胺的过程，但这非肝脏所特有。在肝脏疾病肝功能失常时，肝内尿素循环和谷氨酰胺合成的两个氨解毒过程，均可能发生障碍，这将在消化系统的肝病章节中加以阐述。

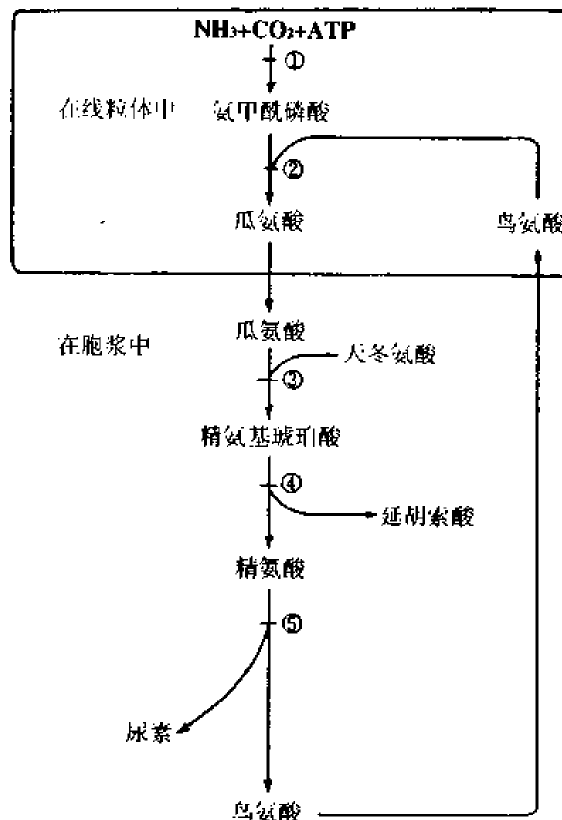


图 17-4-6 尿素循环中五个酶的先天性缺陷及其所致疾病

①氨甲酰磷酸合成酶缺陷：高氨血症Ⅰ型
②鸟氨酸氨甲酰转移酶缺陷：高氨血症Ⅱ型
③精氨基琥珀酸合成酶缺陷：瓜氨酸血症
④精氨基琥珀酸裂解酶缺陷：精氨基琥珀酸尿
⑤精氨酸酶缺陷：高精氨酸血症或精氨酸尿

上述五种酶的先天遗传性缺陷，均较罕见，近年报道已略增多，迄至 90 年代仅见 150 多例，但尚无筛查的发病率。其中较多见的是氨甲酰磷酸合成酶的缺陷，其次为精氨基琥珀酸合成酶和精氨基琥珀酸裂解酶的缺陷。

【病因和发病机制】

原发性尿素循环障碍的病因　均为参与循环五种酶的先天性缺陷，任何一种酶的缺陷均可阻断尿素循环的氨解毒过程，引起高氨血症（附图 17-4-6）。其中鸟氨酸氨甲酰转移酶缺陷（附图 17-4-6 ②）为 x-联染色体显性遗传，另四种酶缺陷均为常染色体隐性遗传，简述其发病机制如后。

1. 氨甲酰磷酸合成酶缺陷〔carbamylphosphate

synthetase (CPS) deficiency，高氨血症Ⅰ型）（附图 17-4-6①）。缺乏此酶使氨不能与碳酸氢盐结合成为氨甲酰磷酸而进入尿素循环，阻断了尿素循环的第一步。确诊依靠在肝和直肠、十二指肠活检组织中检测此酶活性，常显著减低至正常的 0～50%。Tatibana 曾提出 CPS 有两种，CPSⅠ及 CPSⅡ。CPSⅠ存在于线粒体内，需要一种辅酶（乙酰谷氨酸）才能发挥作用。若这辅酶合成障碍，亦能影响 CPSⅠ。CPSⅡ存在细胞浆中，不需辅酶即能发挥作用。

2. 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺陷（ornithin carbamyltransferase 或 ornithin transcarbamylase deficiency，高氨血症Ⅱ型（附图 17-4-6②）。缺乏此酶使在线粒体内生成的氨甲酰磷酸不能与鸟氨酸结合成为瓜氨酸，阻断了尿素循环的第二步。此时线粒体内的氨甲酰磷酸可溢出而进入胞浆中，与天冬氨酸结合成为氨甲酰天冬氨酸，再经脱水和脱氢后生成乳清酸而随尿排泄，形成乳清酸尿。此酶活性减低，可在肝或直肠、十二指肠粘膜的活检组织中，以及在周围血的白细胞中测得。

3. 精氨基琥珀酸合成酶缺陷（argininosuccinate synthetase deficiency，瓜氨酸血症）（附图 17-4-6③）。在正常情况下，线粒体内生成的瓜氨酸须先渗入胞浆中，通过此酶的催化作用，与天冬氨酸结合成为精氨基琥珀酸。缺乏此酶，使大量瓜氨酸蓄积在血中，随即大量在尿中排泄，血中浓度可高达正常的 100 倍，形成瓜氨酸血症。瓜氨酸本身并无明显毒性，常伴发乳清酸尿。临床表现多呈较晚发病型。此酶活性减低，可在肝活检组织中测得。此酶基因定位在第 9 号染色体（9q34～qter）。

4. 精氨基琥珀酸（裂解）酶缺陷（argininosuccinase deficiency 或 argininosuccinate lyase deficiency，精氨基琥珀酸尿）（附图 17-4-6④）。缺乏此酶，使精氨基琥珀酸不能裂解成为精氨酸和延胡索酸，而大量随尿排泄，形成精氨基琥珀酸尿，每 24 小时可排泄 3.4～10.2mmol/（1～3g）。此酸不见于正常人尿中。此酶活性减低可在肝活检组织中测得。此酶基因定位在第 7 号染色体（7pter～q22）。

5. 精氨酸酶缺陷（arginase deficiency，精氨酸尿）（附图 17-4-6⑤）。正常情况下，精氨酸通过精氨酸酶的催化作用，水解成为尿素和鸟氨酸，作为尿素循环的最后一步，使有毒性的氨最后成为无毒性的尿素而随尿排泄，鸟氨酸又返回进入线粒体内，重新参与尿素循环。缺乏精氨酸酶，阻断尿素循环的最后一步，使大量精氨酸蓄积在血中，并大量随尿排泄，引起高精氨酸血症和精氨酸尿。且因而竞争性抑制胱氨酸、赖氨酸和鸟氨酸在肾小管中的重吸收，并促使这些氨基酸随尿排泄增多，形成多氨基酸尿。精氨酸酶活性减低可在肝活检组织中和周围血的红细胞、白细胞中测得。此酶基因定位在第 6 号染色体（6q23）。

上述五种酶缺陷的共同特点是高氨血症，但轻重程度不一。同时常伴有谷氨酰胺血中浓度增高，似乎是一种代偿性机制。此外，均常见碱中毒。在动物实验中已证实，氨的神经毒性作用与尿素循环障碍的症状类似，但具体毒性机制尚未阐明。尸检无特异性发现，急性死亡患儿可见脑水肿，慢性死亡患儿可见脑萎缩及星形胶质细胞肿胀增生。

【临床表现】

五种酶缺陷的临床症状基本上类似，但病情轻重不同，可早在新生儿期或晚些时间发病，症状不一样。可分为急性新生儿型、亚急性婴儿型和迟发型，自难截然分开。

新生儿期发病的患儿，出生后 2～3 天内表现尚属正常，渐见嗜睡加重，拒食，呕吐，呼吸急促，惊厥，若不及时治疗，则数天内可陷入深度昏迷，甚至两周内死亡。血氨水平显著增高。

在婴儿期或至儿童期才发病的患儿，症状较新生儿期发病者为缓和。病情轻重程度与发病年龄和酶缺陷程度相关。表现为反复发作性高氨血症，常因感染等应激反应或摄食蛋白质过多所诱发。症状有呕吐、淡漠、定向能力丧失、共济失调、惊厥等，嗜睡日渐加重，终至昏迷。富含蛋白质饮食使症状加重，低蛋白质饮食使症状减轻。若患儿能生存至少儿期，则显见智力落后。值得提出的是，在精氨酸尿时的临床表现，主要是神经症状，有如活动过度、手足徐动症，以后可出现轻瘫，甚至四肢瘫痪等。一般不出现急性型症状。

【实验室检查】

1. 首先是高氨血症，见于各型酶缺陷，但轻重不一，在食用蛋白质或氨基酸后则更明显增高。

2. 血中或尿中氨基酸应用色谱仪的定量检测，可助确诊和鉴别诊断。如图 17-4-6 所显示，在②鸟氨酸氨甲酰转移酶缺陷时，血中瓜氨酸水平减低，结合高氨血症和乳清酸尿，即可获得临床诊断。在③精氨基琥珀酸酶缺陷时，可见血中瓜氨酸和天冬氨酸水平增高。在④精氨基琥珀酸裂解酶缺陷时，血中增多的精氨基琥珀酸很快随尿排泄，形成精氨基琥珀酸尿，常伴有瓜氨酸血症。在⑤精氨

酸酶缺陷时，血中增多的精氨酸大量随尿排泄，形成高精氨酸血症和精氨酸尿。

3. 五种酶活性减低的检测，均可在肝活检组织中测得。有的酶活性减低，可在直肠、十二指肠粘膜活检组织中测得，如①②氨甲酰磷酸合成酶和鸟氨酸氨甲酰转移酶。有的酶活性减低，可在周围血的红细胞和白细胞中测得，如②⑤鸟氨酸氨甲酰转移酶和精氨酸酶等。

【治疗】

积极治疗的疗效与酶缺陷的轻重程度有关。

1. 低蛋白质饮食〔<1.0～1.5g/（kg·d)〕，可减少摄入合成氨的氮素，是治疗的重要一环，多吃些碳水化合物和脂肪来提供机体足够的总能量。同时，宜补充相应的必需氨基酸，如①②氨甲酰磷酸合成酶缺陷和鸟氨酸氨甲酰转移酶缺陷时，宜补充瓜氨酸0.1～0.2g/kg体重/d；如③④精氨基琥珀酸合成酶缺陷和精氨基琥珀酸裂解酶缺陷时，宜补充精氨酸0.4～0.7g/（kg·d)。

2. 高氨血症亦须处理，可通过激活其他代谢途径来促进含氮代谢产物的排泄。因鉴于精氨基琥珀酸的经肾清除率很高，故在精氨基琥珀酸裂解酶缺陷时，可给服精氨酸用于促进精氨基琥珀酸的合成和排泄，从而可减轻肾在尿素循环中排泄氮素的负荷。另如其他酶缺陷时可给服用苯甲酸或苯乙酸，因能与某些氨基酸结合而大量随尿排泄，促进氮的清除。

3. 血液透析，通过肾外途径直接清除体内大量含氮代谢产物，常适用于强度高氨血症（即血氨浓度超过正常5～10倍），疗效远胜于腹膜透析，但腹膜透析毕竟还是一项简易可行的疗法。

（邵丙扬）

参考文献

1. 吴文彦．瓜氨酸血症．精氨基琥珀酸尿症．精氨酸血症．见杜传书，刘祖洞，主编．医学遗传学．第二版．北京：人民卫生出版社，1992．468～470
2. Shih VE，白宏伟．尿素循环疾病．国外医学．遗传学分册，1987，10(2):57
3. Gerok W. Störungen des Harnstoffzyklus. In: Hornbostel H, et al. Innere Medizin in Praxis und Klinik, 4. Auflage. Stuttgart. New York: Georeg Thieme, 1992. 17. 138～141
4. Cederbaum SD. Disease of urea cycle. In: Cecil Textbook of medicine. 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1996. 1109～1111

第六节 含硫氨基酸的代谢障碍

蛋氨酸和胱氨酸（其还原产物为半胱氨酸）是蛋白质的两个重要含硫氨基酸，蛋氨酸在新陈代谢过程中通过不同的中间产物，转变成为半胱氨酸。后者在继续分解代谢中，其所含的90%硫转变成为硫酸盐随尿排泄，10%硫转变成为牛磺酸而参与胆酸的合成。在蛋氨酸转变到半胱氨酸的代谢过程中，可出现下列五种代谢障碍。此外，还有一种含硫氨基酸的代谢病胱氨酸病。其中较多见的是高胱氨酸尿Ⅰ型。

（1）高胱氨酸尿Ⅰ型（胱硫醚合成酶缺乏症）。

（2）高胱氨酸尿Ⅱ型（甲烯四氢叶酸还原酶缺乏症）。

（3）钴胺辅酶合成的缺陷。

（4）胱硫醚尿。

（5）蛋氨酸-腺苷基转移酶缺乏症。

（6）胱氨酸病。

一、胱硫醚合成酶缺乏症

【定义】

本病（Cystathionine-β-Synthetase deficiency）或称高胱氨酸尿Ⅰ型或同型胱氨酸尿Ⅰ型（homocystinuria typeⅠ），为一常染色体隐性遗传的蛋氨酸代谢病，由于其代谢过程中的胱硫醚合成酶先天性缺陷所引起。特征性表现为高胱氨酸和蛋氨酸在尿中排泄增多和在血浆中水平增高，而胱氨酸和半胱氨酸在血浆中水平减低。临床症状最常见的是眼晶状体脱位、骨质疏松、骨骼畸形以及动静脉容易血栓形成，半数患者精神发育障碍。1962年Carson首次报道本病。

本病迄今已见600多例报道，仅次于苯丙酮尿而是氨基酸中第二位最常见的遗传性代谢病。新生儿筛查的发病率为1/200 000～1/300 000，较多见于爱尔兰，约为1/40000。国内曾见约30篇本病报道，均为个别病例，男女相等，年龄大多在10岁前后（4～37岁），症状均较典型。

【病因和发病机制】

本病由于胱硫醚合成酶的先天性缺陷（活性减低）所引起，业经患者肝活检组织中合成酶的测定得到证实。此酶基因定位在第21号染色体(21q21)。此酶依赖维生素B_6作为辅因子，能催化高半胱氨酸与丝氨酸结合成为胱硫醚（附图17-4-7

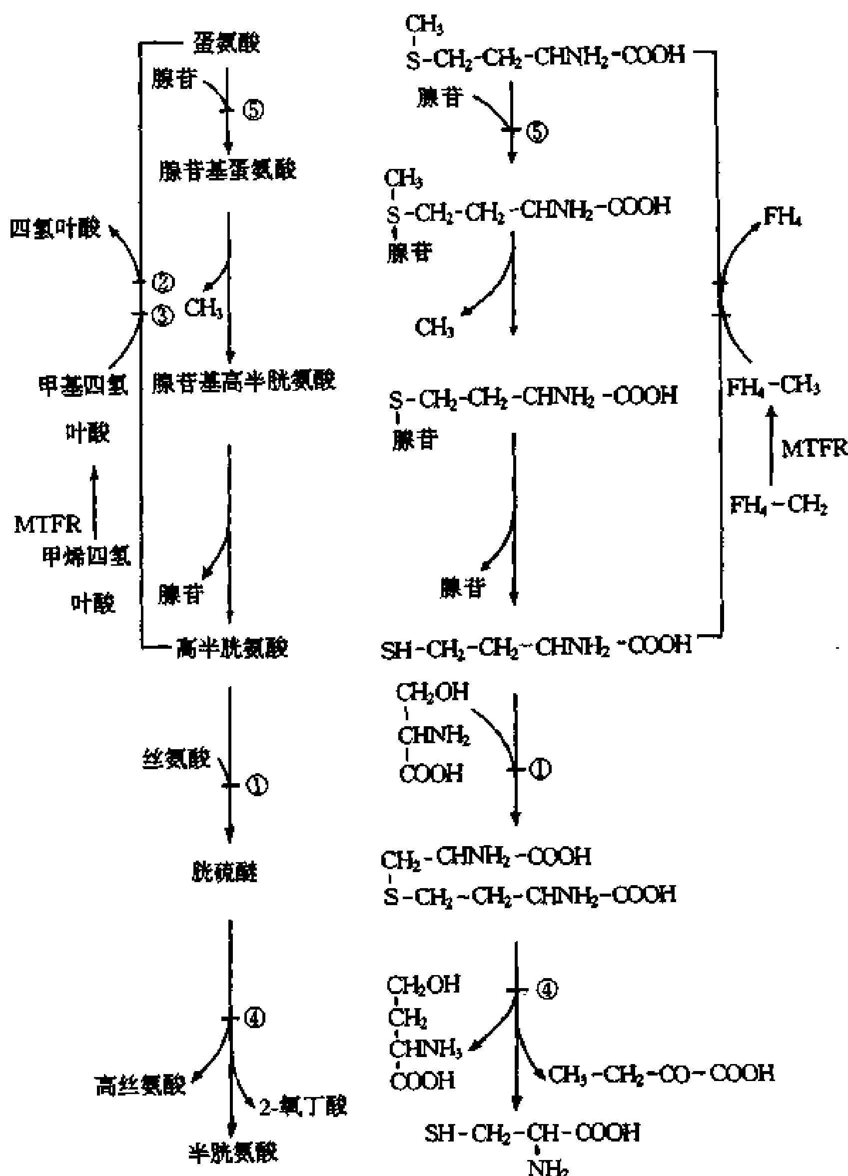


图 17-4-7　含硫氨基酸的代谢途径及其缺陷病
①胱硫醚合成酶缺乏症：高胱氨酸尿Ⅰ型　②甲烯四氢叶酸还原酶（MTFR）缺乏症：高胱氨酸尿Ⅱ型　③钴胺辅酶合成的缺陷　④胱硫醚酶缺乏症：胱硫醚尿　⑤蛋氨酸腺苷基转移酶缺乏症

①)。缺乏此酶（活性减低或完全丧失）则阻断这一结合，使胱硫醚和胱氨酸血清水平减低，使高胱氨酸和蛋氨酸血清水平增高，并随尿排泄增多，形成高胱氨酸尿。

胱硫醚合成酶的辅酶为维生素 B_6（磷酸吡哆醛），给患者口服维生素 B_6 后的反应有两种结果：一是对维生素 B_6 可起疗效反应（B_6 反应者），服后血浆中蛋氨酸水平下降，血浆中和尿中高半胱氨酸明显减少至消失；另一是对维生素 B_6 完全无反应（B_6 无反应者）。国外曾有报道一组记录完整的 272 例本病中，B_6 反应者占 40.5%，B_6 无反应者占 47.4%，反应不明确的占 12.1%。给 B_6 反应者进行蛋氨酸负荷试验，同时给服维生素 B_6，可见蛋氨酸分解代谢延缓，血浆中和尿中高胱氨酸浓度却仍明显增高。患者对维生素 B_6 的反应或良好或缺如，机制未明。曾有一种尚未证实的假设认为：B_6 无反应者胱硫醚合成酶的脱辅基酶蛋白活性缺失；B_6 反应者的酶蛋白与辅酶的亲和力减低，因而使合成酶的活性减低。

至于血液生化改变与临床症状的关系，推测可能由于蛋氨酸和高胱氨酸血清水平增高，影响胶原结构，引起眼晶状体悬韧带纤维裂断而导致脱位；

另可能由于血管壁上的胶原改变，促使动静脉容易血栓形成。还有高胱氨酸的不正常分解代谢产物，可能是引起中枢神经系统病变的病因。

本病尸检所见，主要是多发性血栓形成，中枢神经系统的髓磷脂合成减少，脑组织的胱硫醚含量减少。

【临床表现】

1. 最常见的症状是双侧或单侧眼晶状体脱位引起视力减退（甚至失明），可见于80%～90%患者，故大多数患者首先就诊于眼科。一般到3～4岁时逐渐出现症状。到10岁左右时，眼晶状体脱位见于B_6反应者中约55%，见于B_6无反应者中约82%。此外，可见高度近视、青光眼、视网膜变性和剥离、视神经萎缩、白内障等。

2. 骨骼系统　多见显著骨质疏松，可见于2/3少年患者。较常见的还有显著的脊柱后凸和侧凸、X形腿、扁平足、扇形足和弓形足、骨髁肿大、骨骺端增生（骨刺）等。鸡胸常见。有时可见Marfan综合征样细长指趾。

3. 血管　动静脉血栓形成早在2～3岁时已可反复发作，这常决定着病情的发展。可在10岁以前发生冠状动脉、肾动脉、脑动脉等的梗塞，约1/4患者可在40岁以前死于血管病。静脉血栓形成多见于下肢静脉、肾静脉和门静脉等。故临床上儿童、青少年期的多发性血栓栓塞性疾病伴眼晶状体脱位者，常提示高胱氨酸尿Ⅰ型的可能。

4. 中枢神经系统　约半数患者可见智力落后，大多开始见于幼儿期，常伴病态行为。个别可见痉挛发作、病灶性症状和一些精神症状。值得提出的是，在B_6反应者各种症状大多较轻些。

5. 其他　不少病例可见皮肤菲薄，毛发稀少、色淡黄、易断，牙齿畸形等。

【实验室检查】

1. 尿　硝普钠（亚硝基铁氰化钠）试验是筛查并诊断高胱氨酸尿的一项简易方法。在患者尿中加入氰化钠和氢氧化铵，可使高胱氨酸转化成高半胱氨酸，再加入硝普钠则显示深红色。但这试验遇胱氨酸亦显示同样反应，并非高胱氨酸所特有。国内有作者报道应用Guthrie法筛查高胱氨酸尿亦较方便（董贵章，中国医科大学学报1986）。

2. 色谱仪定量检测血浆中和尿中高胱氨酸，可确诊高胱氨酸尿。高胱氨酸不存在于正常人血浆中，而在高胱氨酸尿患者，空腹血浆浓度可增高至0.2mmol/L（5.4mg/dl）。蛋氨酸血浆浓度，在正常人为0.02～0.03mmol/L（0.3～0.45mg/dl），而在高胱氨酸尿患者常高达1～3mmol/L（1.5～4.5mg/dl）。尿中高胱氨酸，在正常人仅见微量，而在高胱氨酸尿患者可增高达1mmol/24h（270mg/24h）。同时，患者尿中排泄蛋氨酸及其氧化物增多（特别如蛋氨酸硫氧化物和蛋氨酸砜），还有来自高半胱氨酸和半胱氨酸的二硫化物。蛋氨酸负荷试验时，患者口服蛋氨酸后，即见尿中排泄高胱氨酸显著增多。

3. 肝活检组织中检测胱硫醚合成酶的活性减低，最后确诊本病，并可证实无症状杂合子患者的合成酶活性较正常人减低，但较显症患者减低为轻。测定羊水细胞中胱硫醚合成酶活性减低，可在产前诊断本病。本病主要须鉴别于体型类似的Marfan综合征（瘦高体型，细长指趾，晶状体脱位；但智力、头发、皮肤等均正常，特别是尿硝普钠试验阴性及尿中高胱氨酸阴性）。

【治疗】

主要是调整饮食，应摄取低蛋白、尤其低蛋氨酸的饮食，另酌给胱氨酸。限制蛋氨酸的摄食，要使血浆中蛋氨酸浓度下降达到正常，或至少低于0.04mmol/L(0.6mg/dl)。若患儿在出生后不久业已确诊，并开始应用上述调整饮食的治疗，则可能获得良好的疗效，使身心发育正常，不发生眼晶状体脱位。有作者建议，在儿童期暂缓全身麻醉下进行晶状体摘除手术，待至成年时在局麻下手术较安全。

此外，曾有报道约半数患者给予口服大剂量维生素B_6（250～500mg/d）后，可能使生化改变，恢复正常，以后长期服维持量25～50mg/d。但另有作者报道未能证实如此良好疗效。不过，鉴于维生素B_6是完全无害的，对每例患者试用大剂量B_6的治疗，是值得推荐的。另有报道甜菜碱（betaine）能促进高胱氨酸甲基化，从而降低高胱氨酸血浆水平，似有一些疗效，尚待继续观察。其他各项对症处理，如抗凝治疗、冠心病治疗、骨质疏松治疗等，参阅本书有关章节。

二、甲烯四氢叶酸还原酶缺乏症

【定义】

本病（5，10-methylene tetrahydrofolate reductase deficiency）或称高胱氨酸（或同型胱氨酸）尿Ⅱ型（homocystinuria typeⅡ），为一常染色体隐性遗传的蛋氨酸代谢病，由于代谢过程中的5，10-甲烯四氢叶酸还原酶的先天性缺陷所致。临床表现为生长发育延迟和病态行为等，蛋氨酸血清浓度减低。

【病因和发病机制】

本病由于5, 10-甲烯四氢叶酸还原酶(MTFR)的先天性缺陷、不能使甲烯四氢叶酸还原成为甲基四氢叶酸，再由于缺乏甲基四氢叶酸提供甲基（依赖甲基转移酶和甲基钴胺）将甲基转移给高半胱氨酸而合成蛋氨酸（附图17-4-5②），使蛋氨酸血清水平减低（或可正常）。其间，MTFR调控着甲烯四氢叶酸的还原过程和甲基四氢叶酸的转移甲基过程。从而使蛋氨酸血清水平减低，这可能是损伤中枢神经系统和引起临床症状的一个原因。

【临床表现】

本病罕见，迄今所见报道尚不足30例。主要表现为生长发育障碍、早期出现的脑萎缩、病态行为、紧张症等。临床症状的轻重，可反映甲烯四氢叶酸还原酶缺陷的程度。

实验室检查显示血清中高半胱氨酸水平增高和蛋氨酸水平减低（或可正常），部分患者血清中叶酸水平减低。最后确诊为本病，则须在肝、脑或培养的成纤维细胞中，检测证实甲烯四氢叶酸还原酶活性减低。

【治疗】

虽甲烯四氢叶酸还原酶缺陷目前尚无法纠正，但曾有报道一例少女患者表现紧张症精神异常，服用叶酸（5～10mg/日）治疗有效，使临床症状和生化指标均明显改善。因此，早期诊断和叶酸治疗是有临床价值的。

三、钴胺辅酶合成的缺陷

【定义】

本病（deficiency of cobalamin coenzyme synthesis）为一常染色体隐性遗传的蛋氨酸代谢病，由于钴胺辅酶（cobalamin coenzyme）合成的先天性缺陷所致，引起高半胱氨酸的再甲基化过程发生障碍（附图17-4-5③）。临床症状不多。迄今报道不足二三十例，大多为儿童患者。

【病因和发病机制】

本病由于高半胱氨酸再甲基化过程中的钴胺辅酶（甲基钴胺，methylcobalamin）合成的先天性缺陷，使甲基转移酶（将甲基从甲基四氢叶酸转移到高半胱氨酸）活性减低，使蛋氨酸合成减少，引起低蛋氨酸血症及高胱氨酸尿（附图17-4-5③）。

【临床表现】

本病症状多变，如发育延迟、痴呆、强直状态、贫血、全血细胞减少等，并无特异性表现。

实验室检查可测得高胱氨酸尿、高胱氨酸血症、低蛋氨酸血症，但钴胺血清水平正常，这不同于恶性贫血时钴胺血清水平降低。钴胺辅酶合成的缺陷（减少），可在培养的细胞中测得，藉以最后确诊本病。

【治疗】

儿童患者应用钴胺治疗（1～2mg/d）有效，可促进高胱氨酸排泄，使高胱氨酸血清水平下降至接近正常，使生化指标和精神症状不同程度好转。早期诊断和坚持长期治疗，预后良好。

四、胱硫醚尿

【定义】

本病（cystathioninuria）为一常染色体隐性遗传的含硫氨基酸（硫硫醚）代谢病，由于胱硫醚酶的先天性缺陷所引起，使胱硫醚不能进行分解而大量随尿排泄，形成胱硫醚尿（附图17-4-5④）。胱硫醚酶的辅酶为维生素B_6，能使一部分胱硫醚尿患者的胱硫醚酶活性恢复至接近正常，并能使胱硫醚排泄减少至正常。临床表现不一，有些患者可全无症状。本病罕见，迄至90年代仅见不足50例的报道。国内未见报道。

【病因和发病机制】

本病由于含硫氨基酸代谢过程中的胱硫醚酶先天性缺陷（活性减低）所致（附图17-4-5④），在患者肝活检组织中测得其活性，仅为同龄健康人的10%以下。因而使胱硫醚不能分解成为半胱氨酸和丝氨酸，使大量胱硫醚随尿排泄，形成胱硫醚尿。因胱硫醚的经肾清除率很高，故大量随尿排泄，而血中浓度仅略有增高。此外，胱硫醚在脑脊液中的浓度亦增高。服蛋氨酸（负荷试验）后尿中排泄胱硫醚更增多。

给患者服用大剂量维生素B_6后的反应，根据检查患者胱硫醚尿的改变和肝活检组织中胱硫醚酶活性的改变，可分为两种类型：第一型患者，对服用大剂量维生素B_6反应有疗效，即胱硫醚尿消失和胱硫醚酶活性恢复正常。但若给这型患者口服大剂量维生素B_6加蛋氨酸，则仍见大量胱硫醚尿，提示患者并非单纯的维生素B_6缺乏。这型酶缺陷可能就在于胱硫醚酶的辅酶（维生素B_6）与胱硫醚酶的酶蛋白结合发生障碍，大剂量维生素B_6就能促成这一结合过程。第二型患者，对服用大剂量维生素B_6完全无反应，服后胱硫醚尿不消退，肝活检组织中胱硫醚酶活性未见提高。这型酶缺陷可能就在于酶蛋白本身的先天性缺陷。

【临床表现】

本病可见于各年龄组，从新生儿到60岁老年人，但未见一致的特征性表现。1/3患者显示智力落后，个别病例可见贫血和血小板减少，肾性尿崩症、内耳和外耳畸形伴耳聋、眼睛畸形等。儿童患者还可见痉挛发作。曾见报道两例具有典型生化改变的缺陷，但无任何症状。代谢生化的改变与临床症状的关系，尚待阐明。

【实验室检查】

1. 色谱仪检测胱硫醚　在健康人的尿中胱硫醚仅见微量或缺如，本病患者尿中每日排泄数mg至1g以上（>4.5mmol/d）。血浆中胱硫醚浓度，在健康人测不到，在本病患者增高至0.01～0.03mmol/L（0.22～0.66mg/dl）。因胱硫醚经肾清除率很高，故患者血浆中胱硫醚水平仅轻度增高，而尿中胱硫醚却大量排泄。

2. 口服蛋氨酸负荷试验和大剂量维生素B_6试验　给患者口服蛋氨酸10g（在24小时内分散服下）后，即见尿中胱硫醚排泄增多。相反，给服大剂量维生素B_6（100～200mg/d），即见一部分患者尿中胱硫醚消失，而硫酸盐排泄增多。这提示维生素B_6作为辅酶确在一部分患者的发病机理中，起着重要作用。

3. 胱硫醚酶活性的检测　在试管中将肝活检组织与同位素标记的胱硫醚放在一起孵育后，可见生成的胱硫醚分解产物（半胱氨酸和高丝氨酸）明显较少或缺如，提示肝中胱硫醚酶活性减低。

【治疗】

大剂量维生素B_6的治疗值得推荐，每日口服200～500mg，确见对一部分患者有效，这是简易而无损的疗法，机制已见上述。

另有一些病例具有典型生化缺陷而无临床症状者，其生化缺陷与临床表现的关系尚未阐明，但维生素B_6治疗仍值得试用，预防今后可能出现症状。

五、蛋氨酸-腺苷基转移酶缺乏症

本病（methionin-adenosyltranferase deficiency）非常罕见，迄至90年代仅见5例报道。病因是由于蛋氨酸代谢过程中第一步的催化酶（蛋氨酸-腺苷基转移酶）的先天性缺陷（部分缺乏症）所致，阻断蛋氨酸代谢第一步，引起轻度高蛋氨酸血症。报道的5个患儿迄今无症状地存活着，无需治疗（附图17-4-5⑤）。

六、胱氨酸病

【定义】

本病（cystinosis）为一常染色体隐性遗传的蛋氨酸代谢病，由于细胞溶酶体的膜转运系统发生障碍所引起，导致溶酶体内的胱氨酸不能转运至胞浆中而蓄积在溶酶体内。组织内胱氨酸含量，在本病幼儿型约100倍于正常，在本病成年型约30倍于正常。胱氨酸来源于溶酶体内蛋白质的分解而大量蓄积在溶酶体内，而胱氨酸和其他含硫氨基酸的血浆浓度和尿中排泄量均尚正常。临床表现有三种类型：一为幼儿肾病型（Fanconi综合征），二为少儿（中间）肾病型，三为成年（良性）型。本病较罕见，已见报道的幼儿型约100多例，而少儿型和成年型仅10例左右。

【病因和发病机制】

本病是由于肾脏和眼睛某些细胞溶酶体的膜转运系统的先天性障碍、导致胱氨酸大量蓄积在溶酶体内的代谢病，病变主要累及近端肾小管，从而引起肾功能不全，这仅见于本病幼儿型和少儿型。尸检时可见肾脏苍白皱缩，包膜粘连，显微镜检下可见肾单位破坏，肾小球透明变性，结缔组织增生，肾小管上皮细胞被骰状细胞所替代。近端肾小管狭窄而缩短，形成鹅颈样变形。此外，本病幼儿型和少儿型患者，视网膜周边区可出现变性和色素脱失，在眼角膜、结膜或色素层可见胱氨酸沉积。本病成年型患者胱氨酸只沉积在眼角膜和结膜，而肾脏和视网膜则尚正常。

【临床表现】

幼儿肾病型胱氨酸病，在临床三型中最多见，亦最严重。早在半岁前后开始出现症状，如发热、呕吐、多尿、失水、代谢性酸中毒、生长发育延迟。近端肾小管病损表现为Fanconi综合征，有高磷酸盐尿、低磷酸血症、肾性葡萄糖尿、多氨基酸尿、低尿酸血症、低钾血症等。有时出现肾性尿崩症。由于磷酸盐丢失过多，可引起维生素D抵抗性佝偻病。可能肾盂肾炎伴间质性纤维化，常在10岁以前死于肾功能不全、尿毒症或并发感染。数周岁时已显见眼睛症状如怕光（由于胱氨酸沉积在角膜和结膜）以及视网膜退行性改变。

成年型胱氨酸病主要仅见眼症状，如怕光、眼球烧灼感和痒感、头痛等。胱氨酸沉积在眼角膜、结膜，在裂隙灯下容易查见，大多是偶见的体征。肾脏和视网膜均尚正常，预后良好。

少年型（中间型）胱氨酸病，介乎上述两型之间，直至十多岁时才出现肾脏和眼睛症状，均多不显著。此外，可有轻度生长发育延迟、皮肤和视网膜色素丢失等。但肾病变虽轻，若不给予积极治

疗，最后仍可能导致肾功能不全。

【实验室检查】

1. 胱氨酸蓄积在肾脏和眼睛等器官而致病，但胱氨酸和其他含硫氨基酸（蛋氨酸、高半胱氨酸、半胱氨酸、胱硫醚）的血浆浓度和尿中排泄量均尚正常。

2. 确诊本病依靠组织细胞中发现特殊的六角形胱氨酸结晶，如见于眼角膜和结膜（裂隙灯下检查）以及肝、肾、骨髓、淋巴结等活检组织中，或依靠测定周围白细胞中和成纤维细胞中的胱氨酸含量明显增高。

3. 病情发展至肾小管明显受损时，尿检查可见肾性葡萄糖尿和肾性多氨基酸尿，但血浆中葡萄糖和氨基酸浓度均正常。此外，由于磷酸盐在肾小管中重吸收的障碍，可引起高磷酸盐尿和低磷酸盐血症。至于钙的血浆浓度和尿中排泄均正常。

4. 幼儿型胱氨酸病在出生前的诊断，依靠检测培养的羊水细胞内胱氨酸含量增高。

5. 杂合子患者的诊断，亦可依靠检测周围血粒细胞中的胱氨酸含量增高。或通过检测白细胞溶酶体的胱氨酸转运障碍来确诊，方法可信，但太昂贵。

【鉴别诊断】

胱氨酸病重点须鉴别于遗传性肾小管转运障碍的 Fanconi 综合征以及多个继发性 Fanconi 综合征（如继发于酪氨酸血症、半乳酸血症、果糖不耐受症、糖原贮积症 I 型、Wilson 病、淀粉样蛋白病等）。但各病均有其特征，鉴别不很困难。

其次，胱氨酸病不难鉴别于胱氨酸尿和高胱氨酸尿，因后者无胱氨酸结晶的沉积、无 Fanconi 综合征、尿中氰化物硝普盐试验阳性。

【治疗】

主要治疗的是幼儿肾病型胱氨酸病，其并发肾功能不全者，须参照肾脏病篇的一般治疗原则。治疗并发的维生素 D 抵抗性佝偻病，须应用磷酸盐和大剂量维生素 D，同时注意控制血钙水平。

特异性治疗是应用半胱胺（cysteamine）。作用在于促进组织中沉积的胱氨酸排泄，因半胱胺（即β-巯基乙胺，β-mercaptoethylamine）能与胱氨酸结合成为二硫化物，并能使胱氨酸还原成为半胱氨酸，因二硫化物和半胱氨酸均能从溶酶体内转运出去，从而消除在溶酶体内蓄积的胱氨酸。半胱胺的剂量为 50mg 游离碱基/kg 体重/日。疗效的长期观察：周围血粒细胞内的胱氨酸蓄积，服药后较服药前减少 80%，肾功能（肌酐扩清试验）明显好转，其他症状亦有改善，至少应可延缓肾病变的发展。

肾移植可避免胱氨酸在肾小管的沉积，是对肾病型胱氨酸病并发肾功能不全患者最有效的治疗。已有数以百计的这型儿童患者并发终末期肾功能不全者，进行肾移植后肾功能恢复正常。移植肾的通常寿命为 15～20 年，有些患者已接受 2 次肾移植。

角膜移植亦可发挥良好的相应作用，不再被胱氨酸所沉积。

（邵丙扬）

参考文献

1. 裴琼华，等. 同型胱氨酸尿症伴晶状体脱位三例报告. 中华眼科杂志，1981，17(1):54
2. 王国民，周孝珍，江永明. 11 例被误诊的同型胱氨酸尿症. 上海医学，1983，6(8):492
3. 李志辉，苏晓锋. 高胱氨酸尿症. 中华眼科杂志，1984，20(4):238
4. Gerok W. Homocystinuria. In: Hornbostel H, Kaufmann W, SiegenthalerW. Innere Medizin in Praxis und Klinik, 4. Auflage. Stuttgart. New York: George Thieme, 1992. 17. 150～152
5. Rosenberg LE. Homocystinuria. In: Harrison's Principles of internal medicine, 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994. 2122～2123
6. Barshop BA. Homocystinuria. In: Cecil Text book of medicine, 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1996. 1112～1114

第七节 甘氨酸的代谢障碍——原发性高草酸尿和草酸盐沉积病

【定义】

原发性高草酸尿（primary hyperoxaluria）为甘氨酸代谢障碍的主要疾病，由于草酸代谢过程中两个酶（丙氨酸乙醛酸转氨酶和甘油酸脱氢酶）的先天性缺陷所致，为常染色体隐性遗传。临床表现为大量草酸钙在尿中排泄，引起肾盂和尿路中的多发性结石，以及草酸钙在肾实质中沉积（肾钙质沉着症），最后导致肾盂肾炎、肾功能不全乃至尿毒症。尸检时可见草酸钙也沉积在肾外的其他组织中，称为草酸盐沉积病（oxalosis）。本病罕见，迄今仅见 100 多例的报道，未见大组筛查的发病率。本病 I 型显著多于 II 型。国内仅见个别病例报道（王艳林，中华儿科杂志，1994）。

【病因和发病机制】

草酸盐作为人体代谢的终末产物随尿排泄。草酸盐由两种前体转化生成，来自乙醛酸的约占＞90%，来自抗坏血酸的约＜10%，高草酸尿主要由于乙醛酸代谢异常导致草酸盐生成异常增多。本病代谢缺陷涉及两条代谢途径，临床可分为两种类型。

原发性高草酸尿Ⅰ型 正常在肝细胞的过氧化物酶体（peroxisome）内羟乙酸氧化成乙醛酸，再经丙氨酸-乙醛酸转氨酶的作用，转化为甘氨酸后继续进行代谢。在本病Ⅰ型时，由于丙氨酸-乙醛酸转氨酶的先天性缺陷（活性减低或完全丧失），使乙醛酸的代谢被阻断后，乃另经乳酸脱氢酶的催化而氧化成草酸，或还原成羟乙酸，造成大量草酸、乙醛酸和羟乙酸随尿排泄（附图 17-4-8）。

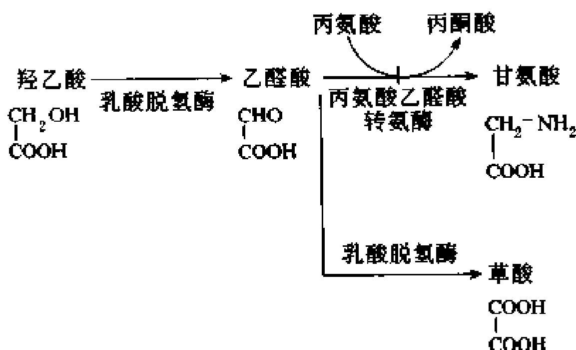


图 17-4-8 高草酸尿Ⅰ型与羟乙酸途径

原发性高草酸尿Ⅱ型 正常在肝细胞的过氧化物酶体内，β-羟丙酮酸依靠 D-甘油酸脱氢酶的作用，与 D-甘油酸处于可逆性平衡之中。在高草酸尿Ⅱ型时，酶的先天性缺陷（活性减低或完全丧失）阻断了β-羟丙酮酸转化为 D-甘油酸，而通过乳酸脱氢酶（LDH）的作用还原为 L-甘油酸，随尿排泄。与此同时并见乙醛酸被氧化生成草酸增多，而随尿排泄。故本病患者尿中排泄草酸和 L-甘油酸均显著增多（附图 17-4-9）。

【临床表现】

本病首发症状通常为尿路结石的表现，如肾绞痛、肾区叩击痛、血尿等。最早可见于婴儿期，大多发病在 2～10 岁之间，最后因肾盂肾炎、肾盂膀胱炎、乃至肾功能衰竭，多在 20 岁以前死于尿毒症。但曾见少数报道，患者虽经反复肾结石发作而存活至 50～60 岁。草酸钙的沉积若发生在肾实质内，则将加速病程的发展。若草酸钙沉积在心肌内，则可引起心脏传导系统的阻滞和心律紊乱。若草酸钙沉积在关节的软组织内，则可引起关节疼痛

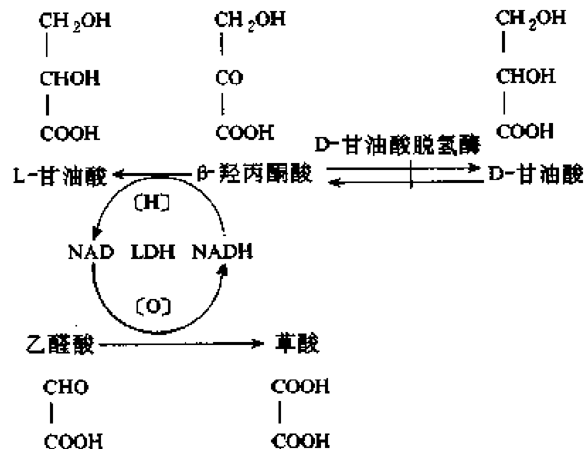


图 17-4-9 高草酸尿Ⅱ型与甘油酸途径

和局部炎症反应，但属罕见。

【实验室检查】

1. 尿液检查对诊断很重要。常规检验可见血尿、脓尿、蛋白尿和草酸钙结晶。特征性的是Ⅰ型和Ⅱ型的尿中排泄大量草酸盐。健康人尿中排泄草酸盐每日 0.07～0.5mmol（6～45mg），而本病患者可高达每日 1.65mmol（150mg）。健康人尿中排泄乙醛酸每日 27～81μmol（2～6mg），而本病Ⅰ型患者排泄至少增多一倍以上。故本病Ⅰ型尿中排泄乙醛酸和羟乙酸增多，而Ⅱ型尿中排泄 L-甘油酸增多，可助鉴别。

2. 血清中草酸盐正常浓度为 2.2～11mmol/L（2～10mg/dl），而本病患者明显增高，但检测困难而昂贵。

3. 同位素检测 ①本病Ⅰ型杂合子患者，给服 ^{14}C-乙醛酸后，因降解转变为 $^{14}CO_2$ 者减少，故呼气中 $^{14}CO_2$ 含量较健康人减少。尿中排泄 ^{14}C-草酸盐亦较健康人减少。纯合子较杂合子患者排泄 $^{14}CO_2$ 和 ^{14}C-草酸盐更少。②本病Ⅱ型患者的白细胞中甘油酸脱氢酶活性减低。

4. X 线检查 常见肾盂和尿路草酸钙结石和肾实质内的钙沉积。在草酸盐沉积病时可见肾外的草酸钙沉积在骨髓、心肌、动静脉管壁、睾丸等，大多是意外的偶然发现。

【鉴别诊断】

在儿童和少年期的肾盂和尿路结石，常应考虑原发性高草酸尿的可能。

鉴别诊断上须排除其他病因引起反复发作的肾盂和尿路结石，如痛风性关节炎、肾小管酸中毒、原发性甲状旁腺功能亢进症等，但这些疾病各有其特殊的临床表现和血清生化的改变，鉴别不难。

少数外源性继发性高草酸尿亦应注意鉴别，如维生素 B_6（丙氨酸乙醛酸转氨酶的辅因子）缺乏症、乙二醇（防冻药 ethyleneglycol）中毒、甲氧氟烷（麻醉药 methoxyfluran）中毒、一些慢性炎性肠病（如 Crohn 病、回肠切除术后）等，尿中均可排泄较多草酸盐。

【治疗】

对症治疗是本病的主要治疗，特别是每日摄取大量水分（4～5 升/日和碱化体液，使大量草酸钙能保持在溶液中而不形成结晶析出。服用大剂量维生素 B_6（100～400mg/d），有助于减少体内草酸盐的生成。曾有个别报道，服用磷酸盐可能有助于溶化体内草酸盐。有人试用有关酶（醛脱氢酶、黄嘌呤氧化酶、羟乙酸氧化酶）的抑制剂，用以抑制草酸生成，但未见明显疗效。

血液透析或腹膜透析可有助于改善晚期肾功能不全和促进草酸盐的清除。但肾移植对晚期尿毒症并无长期疗效，因肾移植后不久，移植肾仍可被草酸盐沉积而逐渐丧失其功能。最近报道一例本病患者应用肝肾联合移植，可见较长期的疗效，因解决了肝内酶缺陷的病因，尚待继续观察研究。

（邵丙扬）

第八节　鸟氨酸的代谢障碍

一、高鸟氨酸血症

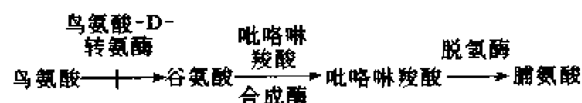
【定义】

本病（hyperornithinemia）为鸟氨酸分解代谢的一种先天性障碍，由于鸟氨酸-D-转氨酶的遗传性缺陷所致，为常染色体隐性遗传。临床表现主要为眼睛症状。本病罕见，迄至 90 年代仅见 100 例的报道，半数见于芬兰。

【病因和发病机制】

本病由于鸟氨酸分解代谢中鸟氨酸-D-转氨酶的先天性缺陷所引起，使鸟氨酸不能进行分解代谢而蓄积体内，在血浆中和组织中的鸟氨酸浓度显著增高，在细胞内浓度增高远超过血浆中浓度，在脑脊液中的浓度亦增高。同时，鸟氨酸随尿排泄也增多。并由于高鸟氨酸血症竞争性抑制精氨酸和赖氨酸在肾小管中的重吸收，使这两种氨基酸在尿中排泄也增多。鸟氨酸-D-转氨酶基因定位在第 10 号染色体上（10q26，Ramesh 1987）。

至于代谢的缺陷如何引起临床症状的机制，至今尚未完全阐明。有两种假说认为可能由于高鸟氨酸血症抑制肌酸和脯氨酸的生物合成所致。



此外，骨骼肌上亦有结构改变，可见肌纤维直径缩小和肉膜下包涵体，这在电子显微镜下显示为小管结构的聚集物，并有组织化学的改变。

【临床表现】

主要是眼睛症状，略见骨骼肌的病变。

由于脉络膜和视网膜不断退化变性，乃至最后萎缩，近 10 岁左右时出现视野缩小、夜盲和近视，才引起患者自觉有眼病。以后出现白内障，视力继续下降，通常近 30 岁至 40 岁左右时完全失明。眼科检查，首先在眼底可见浅黄色斑点，逐渐发展形成圆形界限清楚的退行性病灶。病灶逐渐扩大和融合，由周围地区逐渐发展至环绕乳头四周。视网膜电流图出现异常。此外，骨骼肌除上述组织改变外，肌电图亦见异常，但通常不影响肌力，血清中磷酸肌酸激酶活性尚正常。

【实验室检查】

主要可见血浆中鸟氨酸浓度明显增高，达正常的 10～20 倍，并随尿大量排泄。在肾脏中可从鸟氨酸生成环化-D-丙酰胺（Lactam），亦随尿排泄。鸟氨酸在脑脊液中的浓度亦增高。

鸟氨酸转氨酶的活性减低，可在肝活检组织中以及肌细胞、淋巴细胞和成纤维细胞中测得。在培养的杂合子成纤维细胞中酶活性减低至正常人的 31%～62%。

此外，常见血清中赖氨酸、谷氨酸和谷氨酰胺的浓度中度减低，尿中精氨酸和赖氨酸排泄增多。

【治疗】

1. 降低鸟氨酸在血清中和组织中的水平　首先是限制饮食中的蛋白质含量（0.2g/kg 体重/日），减少摄取精氨酸（精氨酸分解即成鸟氨酸和尿素）。同时必须给予必需氨基酸的替代治疗，但应注意过度限制精氨酸可能引起高氨血症及相应症状。至于给服赖氨酸可促进鸟氨酸的排泄，疗效短暂。

2. 应用吡哆醇（维生素 B_6），诱导增强鸟氨酸转氨酶的活性，曾有报道少数患者试用有效，在生化指标（血中鸟氨酸水平下降 50%）和临床症状有所改善，而在另一些患者无效。

3. 补充肌酸的缺乏，可给服肌酸 1.5g/d，但仅可改善肌肉病变，不能改善眼症状。

二、高鸟氨酸血症-高氨血症-高同型瓜氨酸尿-综合征

本综合征（hyperornithinemia-hyperammonemia-hyperhomocitrullinuria-syndrome, HHH-syndrome）迄至90年代仅见30多例报道。病因尚未肯定，可能是由于鸟氨酸代谢过程中，从胞浆进入线粒体内转运的先天性缺陷所致，其特异性运载蛋白或缺如或转运能力减低，使鸟氨酸血中浓度增高，形成高鸟氨酸血症。另见线粒体中鸟氨酸浓度减低，鸟氨酸氨甲酰磷酸转移酶未能将氨甲酰磷酸转移给鸟氨酸，而转移给赖氨酸结合成为同型瓜氨酸，形成高同型瓜氨酸尿。至于高氨血症，则由于鸟氨酸不能进入线粒体内而阻断尿素循环所引起（参阅尿素循环的代谢障碍节）。本综合征为常染色体隐性遗传。

临床表现主要是高氨血症的症状，类同尿素循环障碍。本综合征毫无眼睛症状，血清鸟氨酸水平仅轻度增高，显然不同于高鸟氨酸血症。

治疗试用鸟氨酸或精氨酸，用以降低血氨水平，短暂的观察难说疗效。

（邵丙扬）

第九节 赖氨酸的代谢障碍—家族性高赖氨酸血症

【定义】

本病（familial hyperlysinemia）为一遗传性赖氨酸代谢病，由于α-氨基-己二酸-半醛合成酶的先天性缺陷、引起赖氨酸分解代谢发生障碍所致。临床以高赖氨酸血症为特征，并不一定引起临床症状。为常染色体隐性遗传。尚无大组新生儿筛查的发病率。

【病因和发病机制】

本病由于α-氨基-己二酸-半醛合成酶（α-amino-adipicacid-semialdehyd-synthetase）的先天性缺陷所致。这是一种双功能酶，其一功能族为赖氨酸-酮戊二酸-还原酶，使赖氨酸与酮戊二酸结合成为酵母氨酸（附图17-4-10①）；另一功能族为酵母氨酸脱氢酶，使酵母氨酸脱氢水解转化为α-氨基-己二酸-半醛（附图17-4-10②）；继续分解则成为乙酰CoA。若先天性缺陷主要在酵母氨酸脱氢酶，则除引起高赖氨酸血症和赖氨酸尿以外，尚可见酵母氨酸尿。当上述赖氨酸分解代谢的主要途径发生障碍时，可诱发其分解代谢旁路的增强，通过氨基酸氧化酶的催化作用（氧化、脱氨、环化）而生成六氢吡啶羧酸（pipecolic acid），造成此酸的血浆水平增高及尿中排泄增多（称为Zellweger综合征）（图17-4-10③）。

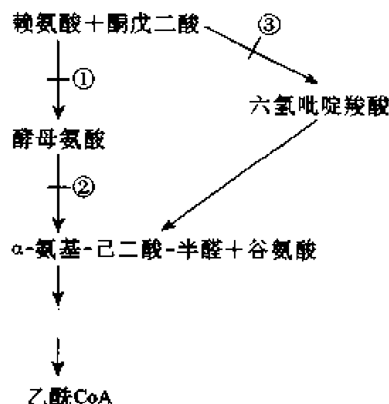


图17-4-10 高赖氨酸血症时赖氨酸的分解代谢 ①赖氨酸酮戊二酸还原酶 ②酵母氨酸脱氢酶 ③氨基酸氧化酶

【临床表现】

本病大多无明显症状。曾有报道患儿智力落后，但另有报道显著高赖氨酸血症或高赖氨酸血伴酵母氨酸尿，并无明显症状。

实验室检查是本病诊断的主要根据，即赖氨酸浓度在血浆、脑脊液和尿中均增高，有时可伴有酵母氨酸尿和六氢吡啶羧酸尿。偶见高氨血症，可能因赖氨酸抑制精氨酸代谢而阻断尿素循环所致。

【治疗】

本病多无症状，预后良好，治疗并非必要。偶见严重代谢紊乱时，应酌情减少每日摄取蛋白质量。

（邵丙扬）

第十节 组氨酸的代谢障碍

【定义】

组氨酸的代谢障碍，主要包括三个病症：组氨酸血症（histidinemia）、尿刊酸尿（urocanic aciduria）和亚氨甲基谷氨酸尿（formiminoglutamic aciduria）。为常染色体隐性遗传的代谢病。组氨酸血症由于组氨酸酶（即组氨酸解氨酶 histidin ammonia lyase）的先天性缺陷所致，阻断组氨酸代谢的第一步，形成组氨酸血症（附图17-4-11①）。尿刊酸尿由于尿刊酸酶的先天性缺陷所致，阻断组氨酸代谢的第二步，使尿刊酸（即咪唑丙烯酸）不能降解而大量随尿排泄，形成尿刊酸尿（附图17-4-11②）。最后由于亚氨甲基转移酶的先天性缺陷，阻断组氨酸代谢于亚氨甲基谷氨酸阶段，使后者不能降解而大量随

尿排泄，形成亚氨甲基谷氨酸尿（附图 17-4-11③）。临床表现大多为轻度智力障碍、一些神经精神症状、语言障碍等。近年报道很多病例无症状。这些病症均罕见，如组氨酸血症首先由 Ghadini 于 1961 年报道，迄今仅见报道 30 多例。国外报道其发病率约为 1/23 ,000（Gal jaad 1980)，国内报道类似，约 1/24 ,000（张美华 1989）。

图 17-4-11　组氨酸的代谢途径及其障碍
①组氨酸酶的缺陷：组氨酸血症　②尿刊酸酶的缺陷：尿刊酸尿　③亚氨甲基转移酶的缺陷：亚氨甲基谷氨酸尿

【病因和发病机制】

组氨酸的正常主要代谢途径（附图 17-4-11），首先是依靠组氨酸酶（histidase）或组氨酸解氨酶（histidin ammonia lyase）的氧化脱氨作用，转化为尿刊酸。其次依靠尿刊酸酶的催化作用，转化为咪唑丙酸，然后咪唑环裂开而生成亚氨甲基谷氨酸，再依靠亚氨甲基转移酶而转化为谷氨酸。这些酶主要在肝脏内进行催化代谢过程。

若组氨酸酶基因突变而出现先天性缺陷（活性减低），则阻断组氨酸降解代谢的第一步，引起血中组氨酸浓度显著增高，形成组氨酸血症，大量组氨酸随尿排出（附图 17-4-11①）。同时，可见组氨酸代谢旁路活跃，使组氨酸脱氨后转化为咪唑丙酮酸，继而转化为咪唑乙酸和咪唑乳酸，随尿排泄增多（这三种酸在正常人尿中仅见微量，（附图 17-4-11 左侧）。另见组氨酸脱羧转化为组胺。

若尿刊酸酶出现先天性缺陷，则阻断组氨酸代谢的第二步，使尿刊酸不能正常降解而随尿排出，形成尿刊酸尿（附图 17-4-11②）。

若亚氨甲基转移酶出现先天性缺陷，则阻断组氨酸代谢于亚氨甲基谷氨酸阶段，使后者不能正常降解转化为谷氨酸及亚氨甲基四氢叶酸，而大量随尿排出，形成亚氨甲基谷氨酸尿（附图 17-4-11③）。

【临床表现】

大多儿童患者主要表现为智力减退（40%～75%）和语言障碍（50%～75%），但近年报道许多病例并无症状。故这些症状与生化异常的关系，尚未完全阐明。虽组氨酸及其代谢产物（亚氨甲基谷氨酸和谷氨酸）对身体（骨骼）的发育有重要作用，但组氨酸代谢障碍似未见对身体发育的明显影响。

【实验室检查】

1. 组氨酸血症的生化特征为组氨酸血清浓度显著增高，可高达正常的 4～10 倍以上，通常空腹血清浓度超过 0.16mmol/L（2.5mg/dl），可作为诊断的主要根据。组氨酸负荷试验时（口服组氨酸 0.1g/kg 体重后），血中组氨酸浓度可高达 1.9mmol/L 即 30mg/dl 以上。此外，尿中排泄组氨酸可增多。但组氨酸尿亦可见于妊娠、肝病、叶酸缺乏（伴组氨酸代谢受到抑制）时，鉴别不难。

2. 组氨酸血症时由于组氨酸代谢旁路的活跃，尿中排泄咪唑丙酮酸、咪唑乙酸和咪唑乳酸均增多。

3. 尿中排泄尿刊酸及亚氨甲基谷氨酸的明显增多，分别是诊断尿刊酸尿和亚氨甲基谷氨酸尿的主要依据。

4. 检测肝活检组织中的组氨酸酶、尿刊酸酶和亚氨甲基转移酶的酶活性减低，是最后确诊的根据。

【治疗】

主要是调整饮食，限制摄取含组氨酸的蛋白质，从儿童时期确诊后即开始，限制组氨酸的每日摄食量为 25mg/kg 体重。曾有多次报道，确诊后即开始限制饮食的治疗，可防止临床症状的出现。须注意的是因组氨酸为婴儿必需氨基酸，摄取不足可能引起身体生长发育的障碍，故不宜过分严格限制。

（邵丙扬）

第十一节 亚氨酸的代谢障碍

一、高脯氨酸血症

【定义】

本病（hyperprolinemia）为一常染色体隐性遗传的亚氨酸（脯氨酸）代谢病，由于脯氨酸代谢途径中两种酶的先天性缺陷所致，即脯氨酸氧化酶的缺陷引起本病Ⅰ型，吡咯啉-5-羧酸脱氢酶的缺陷引起本病Ⅱ型（图17-4-12）。两型的生化特征均为血浆中脯氨酸浓度增高，尿中脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸排泄增多。临床表现主要为智力障碍和一些神经症状，但临床症状和生化异常之间的关系，尚未完全阐明。本病十分罕见，迄至90年代仅见报道本病Ⅰ型11例（3个家族）和Ⅱ型5例（4个家族）。

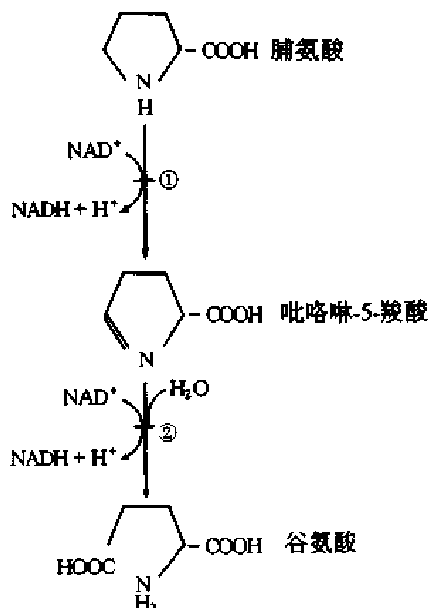


图17-4-12 脯氨酸的代谢及其障碍
①脯氨酸氧化酶的缺陷：高脯氨酸血症Ⅰ型 ②吡咯啉-5-羧酸脱氢酶的缺陷：高脯氨酸血症Ⅱ型

【病因和发病机制】

脯氨酸为非必需氨基酸，在人体内可从谷氨酸和鸟氨酸转化合成。本病Ⅰ型由于脯氨酸氧化酶的先天性缺陷所引起（在肝活检组织中证实酶活性减低），阻断脯氨酸代谢过程第一步，使脯氨酸不能降解代谢，引起脯氨酸血浆浓度显著增高，形成高脯氨酸血症（附图17-4-12①）。本病Ⅱ型由于吡咯啉-5-羧酸脱氢酶的先天性缺陷（活性减低）所引起，阻断脯氨酸代谢过程第二步，使吡咯啉-5-羧酸不能降解转化为谷氨酸，亦引起脯氨酸血浆浓度显著增高及吡咯啉-5-羧酸在尿中排泄增多（附图17-4-12②）。本病两型均引起脯氨酸血浆浓度增高及脯氨酸尿中排泄增多，同时亦引起羟脯氨酸和甘氨酸在尿中排泄增多。因这三种酸在肾小管内重吸收时，均依靠肾小管上皮细胞的同一转运系统，当脯氨酸血浆浓度显著增高、大量脯氨酸经肾排泄时占用了这一转运系统时，竞争性地抑制了羟脯氨酸和甘氨酸的重吸收而使之随尿排泄。

【临床表现】

本病无特殊症状。本病Ⅰ型可表现智力障碍、痉挛发作、脑电图异常等。特殊的是在本病Ⅰ型家庭中和Ⅰ型患者多伴发常染色体显性遗传的肾脏病（即Alport综合征），表现为血尿、肾盂肾炎乃至肾功能不全，重听甚至耳聋，X线检查可见肾和尿路畸形。本病Ⅰ型和Alport综合征两者可能就是同一疾病，或遗传巧合，尚待阐明。

本病Ⅱ型的临床表现，为身心发育延迟、短暂出现的麻痹、痉挛发作、一过性红斑等。肾功能正常。

【实验室检查】

脯氨酸血浆浓度显著增高是本病Ⅰ型和Ⅱ型的生化特征，在Ⅱ型更高于Ⅰ型。其他氨基酸的血浆浓度均正常。

特征性尿中排泄脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸三者均增多，而其他氨基酸排泄正常。此外，在本病Ⅱ型尿中还排泄一种脯氨酸的中间代谢产物（吡咯啉-5-羧酸）。

上述血和尿的检查已可确诊本病，不必依靠肝组织中酶活性的测定，且亦可鉴别于其他氨基酸的代谢病。例如Joseph综合征（先天性肾小管转运系统缺陷）时，尿中脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸的排泄亦均增多，但血浆中脯氨酸浓度正常。

【治疗】

本病无特殊治疗，可酌情给予对症处理。因脯氨酸为一非必需氨基酸，机体内能自行合成，故限制脯氨酸摄取的饮食疗法，并不能降低高脯氨酸血症。

二、羟脯氨酸血症

【定义】

本病（hydroxyprolinemia）为一常染色体隐性遗传的亚氨酸（羟脯氨酸）代谢病，可能由于羟脯氨酸氧化酶的先天性缺陷所致，引起羟脯氨酸的降解代谢发生障碍，使羟脯氨酸血浆浓度显著增高及

尿中排泄显著增多（附图 17-4-13）。临床表现可有精神发育障碍，并无特殊症状。本病极为罕见，迄至 90 年代仅见数例报道。

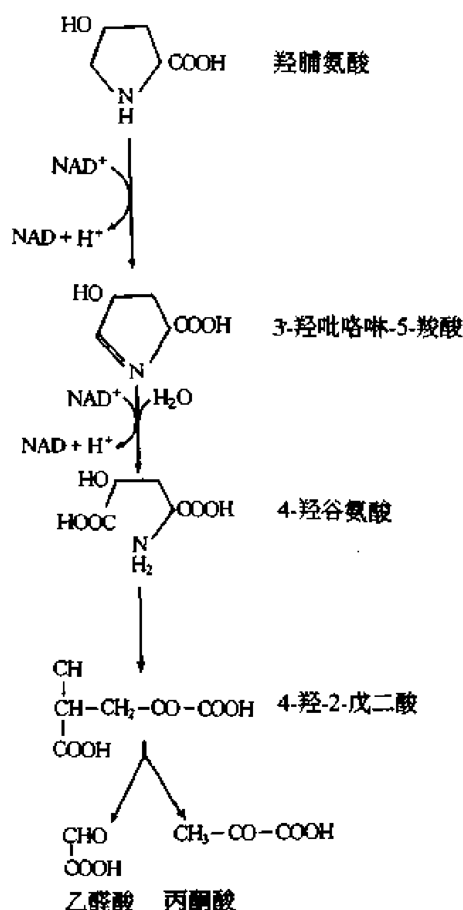


图 17-4-13　羟脯氨酸的代谢途径及其障碍

【病因和病理生理】

本病由于羟脯氨酸氧化酶的先天性缺陷所致，阻断了羟脯氨酸降解代谢的第一步，使羟脯氨酸血浆浓度显著增高，形成羟脯氨酸血症，并使羟脯氨酸在尿中大量排泄（正常人尿中无羟脯氨酸）。正常羟脯氨酸代谢过程是通过三个中间代谢产物最后转化成为丙酮酸和乙醛酸。这三个中间产物是 3-羟吡咯啉-5-羧酸、4-羟谷氨酸和 4-羟-2-戊二酸（附图 17-4-13）。

【临床表现】

本病无特殊症状。已见报道的两例均有精神发育障碍，表现为活动增强的攻击性人格改变。其中一例有体格矮小、斜视和血尿，余未见异常。

检测脯氨酸血浆浓度，明显增高超过 0.2mmol/L（2.6mg/dl），而正常人为 0.01mmol/L（0.13mg/dl）以下。尿中脯氨酸排泄明显增多超过 2μmol/L/日（260μg/日），而正常人尿中测不到。其他氨基酸的血浆浓度和尿中排泄量均正常。

【治疗】

本病无特殊治疗。因羟脯氨酸为非必需氨基酸，故限制饮食中摄取的羟脯氨酸，并不能降低血浆中羟脯氨酸水平。近见报道，给患者服甘氨酸后可降低羟脯氨酸血浆水平，但未能改善临床症状。

三、脯氨酸肽酶的缺陷——亚氨基肽尿

本病（prolidase deficiency 或 iminopeptiduria）为一常染色体隐性遗传的亚氨酸代谢病，由于亚氨酸代谢途径中的脯氨酸肽酶（或称脯肽酶）的先天性缺陷所致，引起尿中排泄含脯氨酸和羟脯氨酸的二肽增多为其生化特征。因脯肽酶为一肽链端解酶，能降解含有脯氨酸和羟脯氨酸的肽类，从而可能保存这两种亚氨酸。

临床表现。可有智能障碍、慢性皮炎、容易感染等。无特殊治疗。

（邵丙扬）

第十二节　β-氨基酸和β-氨基酸肽的代谢障碍

β-氨基酸和 β-氨基酸肽主要包括四种化合物，其代谢障碍为：①β-丙氨酸的高 β-丙氨酸血症，②β-氨基异丁酸的高 β-氨基异丁酸尿，③β-丙氨酰组氨酸（即肌肽）的肌肽血症，④磷酸乙醇胺的低磷酸脂酶症和假低磷酸脂酶症。

β-氨基酸并非人体正常蛋白的成分，但 β-丙氨酸与组氨酸结合而成二肽（即肌肽），是肌肉和脑的组成成分。且 β-丙氨酸亦为泛酸和辅酶 A（CoA）的成分。β-丙氨酸和 β-氨基异丁酸来源于尿嘧啶和胸腺嘧啶，后两者降解而分别转化为 β-丙氨酸和 β-氨基异丁酸（附图 17-4-14）。

一、高β-丙氨酸血症

本病（hyper-β-alaninemia）可能由于 β-丙氨酸转氨酶的先天性缺陷（酶活性减低）所致，阻断 β-丙氨酸降解转化为丙醛酸（附图 17-4-14①），使 β-丙氨酸蓄积而血浆浓度显著增高，形成高 β-丙氨酸血症。生化特征为 β-丙氨酸血浆浓度显著增高超过 20μmol/L（180μg/dl），在尿中排泄增多，在脑和肌肉中肌肽含量显著增高。

本病极为罕见，至 90 年代仅见报道一例确诊

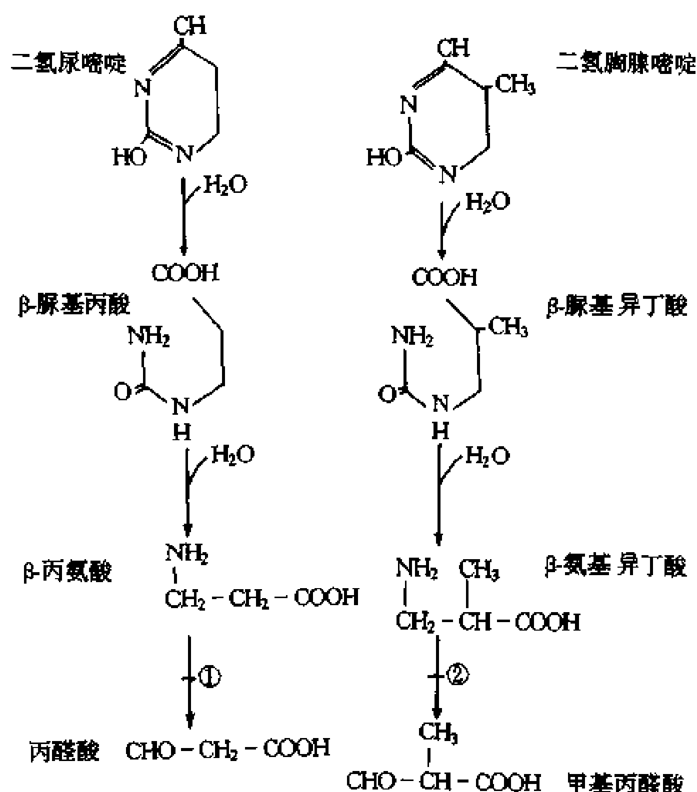


图 17-4-14 β-氨基酸的代谢途径及其障碍
①β-丙氨酸转氨酶的缺陷：高β-丙氨酸血症 ②β-氨基异丁酸转氨酶的缺陷：高β-氨基异丁酸血症

的高β-丙氨酸血症。临床表现类似癫痫大发作，在发作间歇期可见智力障碍、肌肉低张无力、疼痛刺激反应迟缓。患儿出生后2个月获得确诊，约5个月即已死亡。治疗试用维生素 B_6（作为转氨酶的辅酶），可改善生化异常，不能改善症状。

二、高β-氨基异丁酸尿

本病（hyper-β-aminoisobutyricaciduria）可能为一常染色体隐性遗传的β-氨基异丁酸的代谢异常，由于β-氨基异丁酸转氨酶的先天性缺陷所致，阻断β-氨基异丁酸降解转化为甲基丙醛酸（附图17-4-14②），使β-氨基异丁酸血浆浓度增高，并大量随尿排泄，形成高β-氨基异丁酸尿。这是一种最常见的先天性良性代谢变异，临床无特异症状，在世界各人种中的发病率显然不同，例如在高加索居民中约为5%～10%，在亚洲人种中高达95%（Gerok，1992）。

具有临床意义的是，本病须鉴别于并发在多种疾病时的继发性高β-氨基异丁酸尿，如恶性肿瘤转移、感染、重症烧伤、饥饿状态等。这提示机体组织的分解代谢增强，释放较多胸腺嘧啶，再降解转化而成β-氨基异丁酸。

三、β-丙氨酰组氨酸血症（肌肽血症，肌肽酶缺乏症）

本病（carnosinemia）为一常染色体隐性遗传的β-丙氨酰组氨酸（即肌肽）代谢病，由于肌肽酶的先天性缺陷所致，使肌肽不能降解转化为丙氨酸和组氨酸，使肌肽血浆浓度增高，形成肌肽血症。生化特征为肌肽在血浆中和在脑脊液中的浓度显著增高，高肌肽（即γ-氨基丁酰组氨酸）在血浆中浓度亦增高。本病极为罕见，迄至90年代仅见2例报道（Gerok W 1992）。临床表现为严重精神发育障碍、痉挛发作、脑电图非特异性改变等。尚无特殊治疗。

四、低磷酸脂酶症和假低磷酸脂酶症

低磷酸脂酶症（hypophosphatasia）为一常染色体隐性遗传的代谢病，由于磷酰基乙醇胺磷酸裂解酶（phosphorylethanolamine phospholyase）的先天性缺陷（活性显著减低）所致，使磷酰基乙醇胺不能降解而在血浆中浓度增高，在尿中排泄显著增多。临床表现在儿童时期为抗维生素D佝偻病，在成年期为骨软化症。特别是长管状骨大多显著弯曲变形，颅盖骨主要由骨样组织所构成，其间仅见个别"骨岛"组织。

假低磷酸脂酶症（pseudohypophosphatasia）的临床表现类同低磷酸脂酶症，其磷酰基乙醇胺磷酸裂解酶通过一般检验基本正常，但磷酰基乙醇胺降解延滞，可能这裂解酶的活性已变异降低。

临床上值得注意的是，尿中排泄磷酰基乙醇胺增多，亦可见于肝脏病和甲状腺功能减退症，应予鉴别。

（邵丙扬）

第7～12节参考文献

1. 王艳林，伍汉文. 原发性草酸尿症一例. 中华儿科杂志，1994，32(2):88
2. 周安强. 组氨酸血症一例报告及文献复习. 中国医学科学院学报，1983，5(4):246
3. 吴文彦. 氨基酸代谢异常. 见：杜传书，刘祖洞主

编．医学遗传学，第二版．北京：人民卫生出版社，1992．455－473

4．刘道生，等．实用遗传性代谢病学．武汉：中华医学会湖北分会，1984．228～307

5．Gerok W．Störungen im Stoffwechsel der Aminosauren．In：Hornbostel H，Kaufmann W，Siegenthaler W．Innere Medizin in Praxis und Klinik，4．Auflage．Stuttgart．New York：George Thieme，1992．17，142－164

6．Rosenberg LE．Inherited disorders of aminoacid metabolism and storage．In：Harrison's Principles of internal medicine，13th ed．New York：McGraw-Hill，1994．2117－2025

7．Scriver CR．Hyperprolinemia and Hydroxyprolinemia．In：Cecil Textbook of medicine，20th ed．Philalphia：Saunders，1996．1102

第十三节 淀粉样蛋白病

淀粉样蛋白病（amyloid disease）或称为淀粉样变性（amyloidosis），是由一组因蛋白代谢紊乱产生的特殊淀粉样蛋白所引起的疾病。其共同特征是淀粉样蛋白在各器官组织细胞间沉积，可局限于一处或分布在多处，压迫细胞组织甚至影响器官功能。有时淀粉样蛋白的沉积是某种疾病的表现之一，如同贫血是多种疾病的临床表现一样。各种类型淀粉样蛋白（AL、AA、AF 型）由各种不同的病因所引起，有不同的生化组成，各由其特异性前体转化而来。本病临床早期常无症状，晚期则可引起心、肾、肝等器官功能衰竭，乃至全身衰竭。其症状决定于淀粉样蛋白沉积的部位和沉积量或原有疾病的临床表现。

早在十七世纪 Bonet 首先在尸检时于脾脏中发现淀粉样物质的沉积，1854 年 Virchow 根据碘一硫酸染色，认为这是一种植物性淀粉，直至 1966 年 Cohen 和 1968 年 Pras 才证实这是一种特殊的蛋白质即淀粉样蛋白。

各种淀粉样蛋白病的发病率尚无可靠资料，一般认为局限性淀粉样蛋白病较常见。我国早在1939年就有报道（陈国基：结膜淀粉样变性，中华医学杂志，25:297，1939 年）。淀粉样蛋白病老年人发病率较高，有统计资料说明 70～90 岁的人群中发病率为 36%。从地区分布来看，欧美各国的发病率超过亚洲各国。1963 年世界病理学会的统计：西班牙 19.2‰，葡萄牙 14.36‰，荷兰 7.03‰，以色列 5.48‰，德国 2.72‰，意大利 1.74‰、奥地利 0.91‰，日本 1.23‰。在我国尚无区域性和全国性统计资料。由结核、梅毒、麻风等引起的继发性系统性淀粉样蛋白病报道，主要见于六十年代以前，而原发性系统性淀粉样蛋白病近年来较多见。1984 年邹万忠等首次报道了我国 8 例原发性系统性淀粉样蛋白病，以后陆续见有一些病例报道，邹万忠在 5000 例尸检中发现 4 例，同期接受活检 4 例亦均为原发性，其发病率为 0.8‰。

【分类】

淀粉样蛋白病有多种临床表现，可有多种致病因素并可伴随某些疾病，各种淀粉样蛋白的理化特性不同，各位学者的分类也不完全相同，但主要的分类如下：

1．原发性淀粉样蛋白病（primary amyloidosis，AL type），无其他任何疾病存在可作为致病因素的证据。

2．淀粉样蛋白病伴多发性骨髓瘤（amyloidosis associated with multiple myeloma also AL type）。

3．继发性或反应性淀粉样蛋白病（secondary or reactive amyloidosis，AA type），并发于慢性感染性疾病（如骨髓炎、结核病、麻风等）或慢性非感染性炎性疾病（如类风湿性关节炎等）。

4．遗传性或家族性淀粉样蛋白病（hereditary or familial amyloidosis，AF type or ATTR type），伴多发性神经病变、肾脏病变、心脏病变或另一些综合征，以及淀粉样蛋白病伴家族性地中海热（amyloidosis associated with familial mediterranean fever，AA type）。

5．局限型淀粉样蛋白病（local amyloidosis），常呈局灶性沉积于孤立的某一器官（如肺、气管、心、脑、肝、脾等）或某一内分泌腺（如甲状腺、胰岛等），没有多器官受累。

6．老年性淀粉样蛋白病（amyloidosis associated with aging），多发生在心脏、脑和胰腺等。

7．长期血液透析并发淀粉样蛋白病（amyloiosis associated with long-term hemodialysis）。

【发病机制】

淀粉样蛋白病的病因和发病机制尚未完全清楚。根据临床和实验研究，认为本病可能由多种致病因素所引起，其发病机制尚有不同的学说，其中以机体免疫功能异常学说现为多数学者所重视。

本世纪早年的实验研究中，给大鼠和家兔长期注射酪蛋白（casein）可诱发系统性淀粉样蛋白病，其肝脾中可见大量巨噬细胞增生（Teilum G 1956），其淀粉样蛋白与人类 AA 型淀粉样蛋白的

化学性质十分类似，这一实验研究提示蛋白质代谢紊乱可能是淀粉样蛋白病的致病因素之一。有作者（内野文弥和中川定明 1975年）应用电子显微镜观察实验性淀粉样蛋白病大鼠肝内 Kupffer 细胞，其粗面内质网、高尔基体、溶酶体及分泌颗粒均显著增多，并在分泌颗粒中发现了淀粉样蛋白的纤维状结构，提示巨噬细胞和网状细胞均与淀粉样蛋白的生成密切相关。另鉴于实验性淀粉样蛋白病可用免疫学方法在动物中进行间接传递，且近年对淀粉样蛋白的生化分析，又证实原发性淀粉样蛋白病的轻链与免疫球蛋白中的轻链相类似等，均有力地提示淀粉样蛋白的生成与机体免疫功能异常密切相关。

根据临床观察，慢性感染性（如结核、骨髓炎等）及慢性非感染性炎症（如类风湿性关节炎、牛皮癣等）均能诱发继发性（AA 型）淀粉样蛋白病。可能在上述炎症时，受刺激的巨噬细胞增多释放白细胞介素 1（IL-1），再通过白细胞介素 6（IL-6）刺激肝细胞生成血清淀粉样蛋白 A（即 SAA）作为淀粉样蛋白 AA 的前体，经过巨噬细胞作用，而转化为淀粉样蛋白 A（即 AA）。但确切的转化调节机制未明。总之，不同类型的淀粉样蛋白，由不同的淀粉样蛋白前体转化而来。一些所谓淀粉样蛋白前体合成细胞（如炎症细胞、结缔组织细胞、某些肿瘤细胞等），能产生非免疫性球蛋白性淀粉样蛋白前体，可转化为 AA 型等淀粉样蛋白。另外，某些抗原如肿瘤细胞或未明因素等能刺激免疫系统，产生免疫球蛋白性淀粉样蛋白前体，可转化为 AL 型淀粉样蛋白。一般认为巨噬细胞能吞噬各型淀粉样蛋白的前体物质，经过降解，结合多糖等生化过程而转化生成各型淀粉样蛋白（如 AL、AA、ATTR、AB、AANF、Acal、AIAPP 等）。后者随巨噬细胞分泌的颗粒而转运至细胞外沉积下来，或由于巨噬细胞崩解而就地沉积下来，形成淀粉样蛋白沉积斑块。由于沉积物的不断增多，晚期可挤压所在器官组织，或使血管变得狭窄而影响血液循环，最终导致所在器官的萎缩和功能衰竭，特别是心、肾功能衰竭而危及生命。

【病理形态学】

淀粉样蛋白由两部分组成，主要是原纤维蛋白，小部分是 P 成分蛋白。该两种淀粉样蛋白主要沉积在全身的血管壁及其实质细胞周围，尤其以心、肝、脾、肾、消化道为最常见的受累部位，也可局限沉积于某一器官或组织，如脑、胰腺、骨骼、皮肤或舌等处。使受累器官肿大、呈橡胶状坚实。肉眼观察，病灶为淡红色或灰白色石蜡状，以血管为中心形成结节状或融合为斑片状。淀粉样蛋白的染色有多种，通常经苏木精伊红（HE，hematoxyli-eosin）染色后在光学显微镜下检查呈均质性粉红色，高倍镜下可呈细颗粒状。淀粉样蛋白的特殊染色方法有①应用碘可染成黄色，但遇酸后则变为蓝色；②应用甲基紫（methyl violet）或结晶紫（crystal violet）染色，呈现红色；③Van Gieson 染色呈黄色；④Masson 染色呈蓝色；⑤过碘酸雪夫反应（PAS）呈红色；⑥刚果红染色（congo red）呈砖红色。刚果红染色后在偏光显微镜下可发出绿色偏振光，这是淀粉样蛋白的一种较特异的形态学表现，是鉴别淀粉样蛋白的一个很有实用价值的方法；⑦先经高锰酸钾氧化处理后刚果红染色，则淀粉样蛋白 AL 染成砖红色，而淀粉样蛋白 AA 失色，这是鉴别两者的较好方法。通过 X 线衍射分析，淀粉样蛋白具有 β-片层结构（β-pleated sheet structure）呈纤维状，与刚果红结合后在偏光显微镜下具有双折光性。在光学显微镜下的均质性淀粉样蛋白，在电子显微镜下则呈无分枝有横纹的纤维结构，即淀粉样蛋白原纤维（amyloid fibril），其直径约为 $7\sim10\times10^{-9}$m（A°）。

淀粉样蛋白的第二种成分称为 P 成分（component P，AP）。其氨基酸顺序与淀粉样蛋白原纤维不同，其理化特性在各型淀粉样蛋白中均相同，其抗原性与正常血浆中的血清淀粉样蛋白（serum amyloid protein，SAP）相同，在免疫电泳中移行如同 α-球蛋白，在电子显微镜下呈五角形中空的棒状，外径约为 90×10^{-9}m（A°），内径约 40×10^{-9}m（A°）。

【淀粉样蛋白的生物化学】

淀粉样蛋白由原纤维和 P 成分所构成，自原纤维分离纯化出的淀粉样物质实际上是一种特殊蛋白，不同临床类型淀粉样蛋白原纤维的化学组成不同，根据化学组成可进一步分为很多种，但其中较多见的是 AL 型、AA 型、老年型（SSA）淀粉样蛋白病，分别阐述如下：

1．AL 型淀粉样蛋白病 亦称淀粉样轻链蛋白病，因 AL 蛋白的氨基酸顺序与免疫球蛋白的多个轻链（immunoglobulin light chain）相类同，今称 AL_λ 及 AL_κ，这种轻链蛋白的分子量约为 5000～25000。AL 型是临床上最常见类型的淀粉样蛋白，其中一部分为骨髓瘤淀粉样蛋白，而较多的是原发性淀粉样蛋白。但临床上鉴别两者是有困难的，因为这两者骨髓中浆细胞均增多，而且两者的临床经

过最后均是恶性的。不过，当骨骼系统出现特异性囊状破坏及骨髓中浆细胞超过15%时，一般可诊断为骨髓瘤。骨髓瘤患者由于瘤细胞增生的结果，当后期发生淀粉样蛋白沉积时，则其预后不良。在原发性淀粉样蛋白病，虽然浆细胞增生较轻，但淀粉样蛋白沉积最终同样导致器官功能的致命性损害。最常见严重损害的器官是肾脏和心脏。AL型与AA型相比较，前者的淀粉样蛋白沉积较多发生在肾脏、心脏、舌、淋巴结、脾、腕韧带、关节、周围神经和皮肤。在AL型淀粉样蛋白病时可能有一种单克隆骨髓浆细胞群持续地生成轻链AL_λ及AL_κ片段，或有免疫球蛋白被巨噬细胞的酶以不正常方式裂解成为AL的轻链片段而沉积在组织内。另近年来已有淀粉样重链蛋白的报道。

2.AA型淀粉样蛋白病　主要为继发性淀粉样蛋白病，在其淀粉样沉积物中发现的是一种与免疫球蛋白无关的蛋白质。这种AA型淀粉样蛋白病大多并发于慢性感染性炎症（如结核、骨髓炎等）以及慢性非感染性炎症（如类风湿性关节炎、脊椎关节炎、痛风、牛皮癣、炎性肠病等），也可并发于家族性地中海热（familial mediterranean），此外还可见于某些肿瘤如心房粘液瘤、淋巴瘤、霍奇金病、肾癌、胃癌等，此种独特的AA蛋白的分子量约为8400Da，是由76个氨基酸组成的单链。此外，已证实另有一组异质性AA蛋白（AAs），其分子量不同。

实验研究认为血清中的血清淀粉样蛋白A（serum amyloid A, SAA）及载脂蛋白-SAA（Apo-SAA）均为AA的前体物质。实验研究诱导所致AA型淀粉样蛋白病，已证实为一多因素过程，而与炎症刺激形成SAA和宿主的遗传背景有关。在炎症时，被刺激的巨噬细胞释放白细胞介素1（IL_1），后者通过白细胞介素6（IL_6）刺激肝细胞生成SAA（作炎症的反应物），而SAA通过单核细胞或白细胞表面的酶降解成AA。巨噬细胞似在SAA降解中起着重要作用，故SAA实为AA的前体。推测还可能存在着与之有关的一些因素如结缔组织的氨基葡聚糖（glycosaminoglycan）的改变，巨噬细胞酶或酶抑制物的改变等。

3.SSA型淀粉样蛋白病（senile systemic amyloidosis）　为一组老年系统性淀粉样蛋白病，淀粉样物质常沉积于老年人的心脏、胰腺、前列腺和脑组织。从阿尔茨海默病（Alzheimer disease）老年患者脑组织淀粉样斑块中分离出的淀粉样蛋白是一种β-蛋白多肽链，称淀粉样蛋白β（AB），分子量4200。此外从老年人心室和胰腺的淀粉样蛋白中分别分离出甲状腺结合前白蛋白（TTR）、心房利钠因子（ANF）及胰岛相关多肽（IAPP）等相结合的各种淀粉样蛋白。

AL型、AA型和SSA型三者占临床上所见淀粉样蛋白病的大部分。此外，约从40%甲状腺髓样癌中发现一种局限型的淀粉样蛋白，从中可分离出降钙素原（procalcitonin）和降钙素。从老年糖尿病和胰岛瘤病人的胰腺中可分离出一种局限性胰岛淀粉样蛋白多肽（islet amyloid polypeptide, IAPP）。

4.透析相关性淀粉样蛋白病（hemodialysis related amyloidosis）出现在长期血液透析的病人中，这种淀粉样蛋白病常有腕管综合征及关节病变。腕管综合征（carpal tunnel syndrome）是由于正中神经被淀粉样蛋白沉积增粗而引起腕韧带受压所致。这种淀粉样蛋白的原纤维经生物化学分析，鉴定为β_2-微球蛋白（β_2M）的单体或二聚体。

近年还发现和证实了一种淀粉样蛋白促进因子（amyloid enhancing factor, AEF），可能是一种细胞因子，能加速形成继发性及其它类型淀粉样蛋白。

5.家族性淀粉样蛋白病（familial or hereditary amyloidosis）　该型通过遗传传递，临床表现已知约有20多种综合征，其淀粉样蛋白原纤维的生化组成，主要是甲状腺结合前白蛋白（TTR）由127个氨基酸组成单体，以分子量为55000的四聚体形式存在于血液中。另有一部分是淀粉样蛋白A（AA型）。临床特征是大多有原发性神经病变，还有心脏病变、肾脏病变、皮肤病变等，为常染色体显性遗传。但家族性地中海热淀粉样蛋白病，则是常染色体隐性遗传，其淀粉样蛋白原纤维为AA型。

各型淀粉样蛋白病临床分类及其淀粉样蛋白原纤维的生物化学见表（17-4-1）。

【临床表现】

淀粉样蛋白病的临床表现多样化，主要决定于淀粉样蛋白沉积的器官组织部位、沉积量及其引起功能受损的程度。但各型淀粉样蛋白病所致各器官损害的临床表现是相同的。

1.肾脏　肾脏受累可表现为轻度蛋白尿或显性肾病。在一些病例中，尿沉渣检查仅见少许红细胞。肾脏受损通常是不可逆的，最后发展为氮质血症而致死。有一组报道经肾活检诊断为肾脏淀粉样蛋白病，平均生存期为29个月。如能进行血透治疗或肾移植，可改善其预后。少数病例伴发高血压、肾小管酸中毒和肾静脉血栓。局限性淀粉样蛋

表 17-4-1 淀粉样蛋白病临床及生化分类

临床分类	原纤维前体	原纤维	淀粉样蛋白通用缩写
系统性			
·原发性或骨髓瘤伴淀粉样蛋白病	Ig 轻链或轻链片段	轻链片段	AL
·继发性淀粉样蛋白病	血清淀粉样蛋白 A (SAA)	淀粉样蛋白 A	AA
·透析相关性淀粉样蛋白病	$β_2$ 微球蛋白 ($β_2$M)	$β_2$M 单体或二聚体	AB
·家族性淀粉样蛋白病			
1. 神经病变的	Transthyretin (TTR)①	TTR 变异	ATTR
	载脂蛋白 A1 (Apo-A1)②	载脂蛋白 A1	AApoA1
	Gelsolin③	Gelsolin 肽	AGel
2. 心肌病变的	Transthyretin (TTR)①	TTR 变异	ATTR
3. 肾病变的	血清淀粉样蛋白 A (SAA)	AA	AA
4. 血管的			
HCHWA④ (冰岛)	Cystatin C⑤	Cystatin 变异	ACys
HCHWA (丹麦)	β-蛋白前体	β 蛋白	AB
局部性			
·老年性淀粉样蛋白病			
1. 心脏的			
心房	心房利钠因子或心钠素 (ANF)⑥	ANF	AANF
心室	Transthyretin (TTR)①	TTR 正常或变异	ATTR
2. 脑 (Alzheimer disease)	β-蛋白前体	β-蛋白	AB
3. 胰腺	胰岛相关多肽 (IAPP)⑦	胰岛相关多肽	AIAPP
·内分泌性淀粉样蛋白病			
1. 甲状腺髓样癌	降钙素原 (Procalcitonin)	降钙素原、降钙素	ACal
2. 胰岛细胞瘤/胰岛素瘤	胰岛相关多肽 (IAPP)	胰岛相关多肽	AIAPP

注：(引自 Buxbaum JN 1992)
①Transthyretin (TTR)：是一种甲状腺激素结合蛋白，以前称为甲状腺素结合前白蛋白，亦即维生素 A_1 结合蛋白
②ApoA1：载脂蛋白 A1 由 243 个氨基酸组成，是高密度脂蛋白主要成分
③Gelsoin：与肌动蛋白结合的细胞支架蛋白
④HCHWA：hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis，遗传性脑出血伴淀粉样蛋白病
⑤Cystatin C：胱蛋白 C，溶酶体的一种蛋白酶抑制物，也称 r 示踪物
⑥ANF：atrial natriuretic factor 心房利钠因子或心钠素
⑦IAPP：Islet-associated polypeptide 胰岛相关多肽

白沉积可发生在输尿管、膀胱或其他泌尿生殖道。AL 型、AA 型和家族型 (AF 型) 淀粉样蛋白中的肾脏病变，在病理学上是无法区分的。

2. 肝脏和脾脏 约有 50% 系统性淀粉样蛋白病患者有肝肿大，质地变硬。虽然肝脏受累较常见，但功能异常甚轻微，且仅见于疾病后期。磺溴酞钠 (BSP) 滞留试验阳性和血清碱性磷酸酶活性增高，为最有价值的提示肝脏淀粉样变的两项检查。对肝脏淀粉样蛋白病尚无特异性或敏感的肝功能试验。门脉高压征不常见。约有 5% AL 型淀粉样变性有肝内胆汁瘀积征。在一组 38 例淀粉样蛋白病肝组织学检查中，不论原发性或继发性淀粉样变性均可见较广泛的实质性肝淀粉样病变。AL 型肝淀粉样变性常并发肾病综合征和充血性心力衰竭，其预后不良。一组 80 例证实为 AL 型肝脏淀粉样蛋白病，平均存活期 9 个月。脾脏也是常见被侵犯的器官，肿大、变硬，但不伴有白细胞减少为其特点。系统性淀粉样蛋白病患者 10% ~20% 可并发巨脾症。

3. 心脏 心脏受累主要表现为充血性心力衰竭、心房轻度扩大伴有或不伴有心脏杂音和各种心律失常，常见于原发性 (AL 型) 和遗传家族性 (AF 型) 淀粉样蛋白病，而罕见于继发性 (AA 型) 淀粉样蛋白病。心脏受累主要是心肌弥漫性淀粉样变性，但心内膜、心瓣和心包膜同样可受侵犯。渗出性心包炎罕见。限制性淀粉样变心肌病常需与缩窄性心包炎相鉴别。二维超声心动图显示特征性表现为左、右心室及室间膈肥厚、左室腔正常及收缩功能减弱。心肌的弥散性强回声的“颗粒状闪耀强回声光点 (granular sparkling)”，具有重要

诊断意义。X线透视检查常显示心室的运动减弱，可无心脏扩大。心电图检查可见QRS波群低电位、各型心律失常包括各型房室传导阻滞、室内传导阻滞。心脏淀粉样变性可表现为顽固性心衰。病人对洋地黄类强心甙特别敏感，故应用这类药物须特别谨慎，通常不用。严重室性心律失常则可导致猝死。

4. 呼吸系统 鼻窦、咽喉和气管均可被AL型淀粉样蛋白沉积所累及，可形成局限性斑块，并可使鼻窦和气管的管腔阻塞。还可弥漫地累及支气管和肺泡间隔。在原发性淀粉样蛋白病（AL型）伴有异常蛋白血症者，常累及下呼吸道，仅30%患者有肺部症状，少数有严重症状。在继发性淀粉样蛋白病（AA型）中，可伴发肺部病变，可局限于支气管或肺实质，类似肿瘤，若局部切除能获成功，可长期获得缓解。

5. 消化系统 胃肠道症状常见于各型系统性淀粉样蛋白病，由于胃肠道任何部位及植物神经系统被淀粉样蛋白浸润所致。症状有梗阻、溃疡、吸收不良、腹泻、蛋白丢失以及胃肠道出血等。舌部浸润偶尔可形成巨舌征（macroglossia），舌质僵硬，接触较硬食物易引起出血、溃疡，这是原发性和多发性骨髓瘤伴发的淀粉样蛋白病（AL型）的特殊表现，偶尔也见于继发性淀粉样蛋白病（AA型）。

胃肠道出血可发生于食管、胃或大肠各部位，有时较严重。食管淀粉样浸润可引起食道下端括约肌和食管体部的运动障碍。小肠病变可导致临床的或X线的梗阻表现，并引起吸收不良综合征。原发性淀粉样病变可伴发其他胃肠疾病，如结核、肉芽肿性肠炎、淋巴瘤和Whipple病等，后者与原发性小肠淀粉样病变的鉴别可能是困难的。胃部淀粉样蛋白沉积斑块和胃癌非常相似，这需胃镜活检才能鉴别。

6. 皮肤 皮肤受累是原发性淀粉样蛋白病（AL型）的特征性表现之一。病变呈轻度高出皮面的蜡样丘疹或斑块，皮肤僵厚，主要聚集在颜面、颈、耳及腋窝、肛周、鼠蹊部。有报道眼眶周围瘀斑形成“黑眼圈综合征”（black eye syndrome）。病变区很少有痒感。有时皮肤和粘膜的病变肉眼外观不明显，但活检可得到证实。有时轻擦皮肤可引起皮下出血性紫癜。皮肤受累也可见于继发性淀粉样蛋白病42%的患者。有一组11例家族性淀粉样蛋白病中均有皮肤病损报道。

7. 关节 淀粉样病变可直接侵犯关节，累及滑膜、滑液或关节软骨。淀粉样变性关节炎与类风湿性关节炎相似，表现为对称性小关节炎伴有结节、晨僵、畸形等。多数淀粉样变性关节病患者常有多发性骨髓瘤。关节滑液中常含少量白细胞、粘蛋白凝块及多数的单核细胞。活检标本研究认为淀粉样蛋白主要沉积在软骨、关节囊及滑膜。肌肉的淀粉样蛋白浸润可引起假性肌病（pseudomyopathy）。

8. 造血系统 淀粉样蛋白病的血液学改变有纤维蛋白原减少，纤溶增强及凝血X因子缺乏等，而引起出血倾向。这可能因为大量X因子非特异性依赖钙离子结合于脾脏内的淀粉样蛋白所致，脾切除可予纠正。

9. 内分泌系统 甲状腺、胰腺或其他内分泌腺可能有淀粉样蛋白浸润，但很少引起内分泌功能失调。甲状腺髓样癌常伴发甲状腺局部淀粉样蛋白沉积。淀粉样病变也常见于垂体、肾上腺和胰腺。除非内分泌腺大部被淀粉样蛋白所浸润，很少出现临床上内分泌功能失调症状。

10. 神经系统 神经系统表现可有周围神经病变、体位性低血压、不出汗、Adie瞳孔、声音嘶哑及括约肌失禁等。这些表现在家族性淀粉样蛋白病中尤为突出。除瞳孔反射受累外，通常颅神经不受累。多种类型淀粉样蛋白病，特别是原发性（AL型）和长期血液透析所致（β_2M型）淀粉样蛋白病可引起腕管综合征。中枢神经系统的淀粉样蛋白病主要为大脑皮质及软脑膜的血管壁内淀粉样蛋白沉积，嗜刚果红血管病变易引起自发性脑出血、老年斑沉积、神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles）等。

【家族性淀粉样蛋白病】

家族性淀粉样蛋白病，或称家族遗传性淀粉样蛋白病（familial hereditary amyloidosis），通常伴有多发性神经病变，根据临床主要受累器官分为神经病变的、肾脏病变的、心脏病变的家族性淀粉样蛋白病（FAP、FAN、FAC）。均为常染色体显性遗传，例外的仅家族性地中海热淀粉样蛋白病（FMF，AA型），为常染色体隐性遗传。附表（17-4-2，引自Cohen 1991），是根据临床表现分类，并列出相关地区、种族和淀粉样蛋白类型及其基因突变某一氨基酸表达的变异等。中国人血统的家族尚未见到家族性淀粉样蛋白病普查报道。

【诊断与鉴别诊断】

淀粉样蛋白病的确诊，主要根据病变组织的活检病理学检查，亦应参考病史中有无可诱发淀粉样

表 17-4-2 家族性淀粉蛋白病综合征

临床表现	相关的地理区域或种族	淀粉蛋白及氨基酸表达变异
·FAP*：肢体周围神经病（感觉/运动）；自主神经病变伴便秘与腹泻交替；肾脏病变；心脏病伴充血性心衰，心律不齐；在疾病晚期瞳孔畸形，偶尔见玻璃体混浊	葡萄牙人，日本人，瑞典人，希腊人，意大利人，土耳其人	Transthyretin（ATTR Met 30）
·FAP：周围神经病变，自主神经病，心脏病变而没有肾脏病变	美国/德国人	ATTR Ala 30
·FAP：相类似的，详细情况知道尚少，有神经病变，腹泻，玻璃体混浊	以色列（波兰血统）	ATTR Ile 33
·FAP：心肌病变，玻璃体混浊，轻度神经病变，肾脏病变	美国/希腊人	ATTR Pro 36
·FAP：周围神经病变，胃肠道病变	日本人（大阪）	ATTR Gly 42
·FAP：周围神经病变，肝脏病变	日本人	ATTR Arg 50
·FAP：心脏病变，玻璃体混浊	美国/马利里兰州/德国血统	ATTR His 58
·FAP：严重的心脏病变（常在生命晚期），较少周围神经病变，偶见腕管综合征	美国/西弗吉尼亚州/阿巴拉契亚山（英格兰爱尔兰，德国血统）	ATTR Ala 60
·FAP：神经病变，腹泻，肾脏病变，心肌病变	美国/伊利诺斯州/德克萨斯州（德国血统）	ATTR Tyr 77
·FAP：显著的腕管综合征，显著的玻璃体混浊，胃肠道症状	美国/印第安纳州（瑞士血统）	ATTR Ser 84
·FAC*：晚发性心脏病变，玻璃体混浊而没有神经病变	美国/意大利人	ATTR Asn 84
·FAP：严重的心脏病变，轻度感觉神经病变，玻璃体混浊	美国/意大利人	ATTR Asn 90
·FAC：原发性心脏病伴充血性心衰和心律不齐	丹麦人	ATTR Met 111
·FAP：周围神经病变，玻璃体混浊，胃肠道病变，肾脏病变（心脏病变早期有报道）	日本人（大阪）	ATTR Cys 114
·FAP：下肢神经病变，肾脏病变	美国/衣阿华州（英格兰-爱尔兰-苏格兰）	Apolipoprotein AI Arg 26（AApoAI Arg 26）
·FAP：颅神经病变，皮肤变化，网格状角膜营养不良，肾脏病变	芬兰人	Gelsolin Asn 187（15）（AGel Asn 187（15））
·HCHA*：遗传性大脑出血伴淀粉样蛋白病，大脑血管病变，伴自发性出血	冰岛人	Cystatin C Gln 68（ACys Gln 68）
·F（?）AC*：可能为家庭性淀粉样（老年性，系统性）心脏病，在老年发生的心脏病，在尸检时获得诊断	荷兰人 黑人	Beta protein ATTR Ile 122
·FMF*：家族性地中海热，发热关节痛，多发性浆膜炎，皮疹，大多为常染色体隐性遗传	西班牙，葡萄牙的犹太人及其后裔，亚美尼亚人，土耳其人	AA
·FAN：（Muckl Wells Syndrome）家族性肾脏病变伴有荨麻疹，耳聋		AA

注：FAP（familial amyloid polyneuropathy）家族性淀粉样变多神经病变
FAC（familial amyloid cardiomyopathy）家族性淀粉样变心肌病变
FMF（familial Mediterranean fever）家族性地中海热
HCHA（hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis）遗传性大脑出血伴淀粉样蛋白病
F（?）AC（familial（?）amyloid cardiopathy）家族性（?）淀粉样心脏病变

蛋白病的各种疾病以及各种临床表现等。其次，影像学检查，特别是超声波检查，如超声心动图对特殊心脏病变的显示，特异性超声波强回声的颗粒状闪耀（强光点）对内脏淀粉样蛋白病的诊断具有重要诊断价值。有时同位素和 ECT 检查可用作辅助诊断的手段。

病变组织的活检病理检查是确诊的主要依据。通常首先取材于腹壁皮下脂肪组织的穿刺吸取活检，刚果红染色，对 AL 型淀粉样蛋白病的诊断阳性率可高达 85%，对 AA 型病例的阳性率为 67%。其次，直肠（粘膜或粘膜下）活检的阳性率也较高，达 70%～80%。有时腹壁和直肠活检可相互补充。此外骨髓活检对 AL 型病例的诊断阳性率约为 40%～50%，牙龈活检的阳性率约 25%。腕管处活检对 AL 型和 FAP 型病例诊断的阳性率可高达 95%。肾活检对有蛋白尿患者诊断的阳性率也很高，可达 90% 以上。心内膜活检对淀粉样蛋白心脏病变的诊断极为有用，但心、肝、肾活检可并

发严重出血、甚至死亡，故应谨慎，活检前的凝血象检查必须正常。

活检组织的特殊染色，对鉴别各种类型的淀粉样蛋白病具有价值。如高锰酸钾氧化后刚果红染色，可见 AL 型和遗传型淀粉样蛋白仍呈砖红色（对高锰酸钾有抵抗性），而 AA 型和 β_2M 型淀粉蛋白则失色（对高锰酸钾敏感），可用以鉴别这些常见类型的病例。此外，近年来应用各种抗体血清，可进一步鉴别各型轻链、AA、β_2M、ATTR、AGel 等淀粉样蛋白。

【治疗】

对各种类型淀粉样蛋白病迄今均无特异性有效治疗。多种药物（如烷化剂苯丙氨酸氮芥、秋水仙碱、强的松、二甲亚砜、生长抑素等）曾试用于临床，或可略见疗效，除秋水仙碱治疗家族性淀粉样蛋白病（FMF）可见较明显疗效外，大多均尚未证实确切疗效。

有作者提出(Cohen 1994 年)合理治疗应能：①消除可致淀粉样病变的慢性抗原性刺激，②抑制淀粉样蛋白的生成及其在组织内的沉积，③促进已生长的淀粉样蛋白的分解和动员排泄。值得临床参考。

不少作者报导试用烷化剂的治疗，并提出下列的一些经验：①曾观察到淀粉样蛋白病伴骨髓瘤患者，以及少数淀粉样蛋白病而无明显骨髓瘤的患者，应用烷化剂加强的松的治疗，可延长生命。②观察到免疫球蛋白的轻链部分，可被组合入原发性淀粉样蛋白病患者的淀粉样轻链蛋白。③推想淀粉样蛋白可能是由浆细胞产生的。虽然烷化剂如苯丙氨酸氮芥是治疗骨髓瘤、淋巴瘤、白血病、某些癌肿等的药物，曾有报道它能抑制骨髓，并在治疗淀粉样蛋白病时发生急性白血病。但鉴于近年试用强的松加苯丙氨酸氮芥或强的松加苯丙氨酸氮芥加秋水仙碱等，治疗淀粉样蛋白病，可延长患者生命，故已有多个医疗中心正在组织大组病例临床试用这些治疗方案。

另有作者报道应用秋水仙碱治疗家族性淀粉样蛋白病（FMF）有效（Wright 1992 年），可预防或减少 FMF 的急性发作，但有些患者不能耐受药物反应。另鉴于在酪蛋白诱发的大鼠 AA 型淀粉样蛋白病时，秋水仙碱可预防淀粉样蛋白的沉积，故也有多个研究组已在组织大组病例试用秋水仙碱治疗 AA 型和 AL 型淀粉样蛋白病。

偶见报道二甲亚砜（dimethyl sulfoxide）治疗淀粉样蛋白病（AL 型），但疗效尚未肯定。

手术治疗　①曾有报道严重肾性淀粉样蛋白病伴氮质血症患者，应用血液透析或肾移植的治疗有效，显著改善以肾脏病为主要表现的淀粉样蛋白病患者的预后。②另有报道少数以心脏病为主要表现的淀粉样蛋白病患者，进行心脏移植成功。③脾切除可纠正淀粉样蛋白病时凝血 X 因子缺乏所致的出血倾向。④局限性淀粉样蛋白沉积肿块（如呼吸道的和胃肠道的），可用手术摘除，可解除呼吸阻塞和胃肠症状。

【预后】

由于淀粉样蛋白病的确切发病日期不易肯定，故病程实难计算。一般系统性淀粉样蛋白病（AL 型和 AA 型）发展缓慢，病程大多为数年，大组病例统计平均为 1～4 年，少数病例可达 5～10 年以上。骨髓瘤伴淀粉样蛋白病患者，常以淀粉样蛋白病为主诉而住院，确切发病日期，实难肯定，此类患者通常仅能存活半年左右。患者主要死亡原因为心力衰竭和肾功能衰竭。猝死较常见，可能由于严重心律失常。偶见死于胃肠道出血，呼吸衰竭，并发感染等。

（张　澂）

参考文献

1. Buxbaum JN. The Amyloid Diseases. In: Cecil's Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 1992. 1141～1145
2. Cohen A S. Amyloidosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1994. 1625～1630
3. Cathcart E S. Amyloidosis In: William N. Textbook of rheumatology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1989. 1523～1540
4. 武忠弼主译. Riede UN. Wehner H 病理学总论与各论：淀粉样物质沉积症. 北京：人民卫生出版社，1989. 75～79
5. 邹万忠. 淀粉样变性和淀粉样变性病. 见：陈领材，杨光华主编. 病理学进展. 北京：人民卫生出版社，1987. 182～191
6. Missmahl HP. Amyloidosen In: Hornbostel H, et al. Innere Medizin in Praxis und Klinik. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1992. 17. 165～170

第五章 嘌呤与嘧啶代谢障碍

核酸在生命现象中起重要作用，其基本结构为单核苷酸。人体内两类主要的核苷酸分别为嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸，可循两条途径合成。一为主要合成途径，由其前体物质（氨基酸、CO_2 和氨）进行合成，如从非嘌呤基前体经一系列反应步骤合成次黄嘌呤核苷酸，随后转化为鸟嘌呤核苷酸或腺嘌呤核苷酸。二为补救合成途径（salvage pathway），从机体内业已存在的嘌呤碱、嘧啶碱及其相应的核苷酸，分别直接合成嘌呤核苷酸、嘧啶核苷酸，如从鸟嘌呤合成鸟嘌呤核苷酸，次黄嘌呤合成次黄嘌呤核苷酸，腺嘌呤合成腺嘌呤核苷酸。嘌呤的最终产物为尿酸，而嘧啶的最终产物为氨、β氨基酸和 CO_2，嘌呤和嘧啶代谢障碍可引起相应的疾病。

第一节 高尿酸血症和痛风

高尿酸血症，其血尿酸浓度可分为相对增高和绝对增高两大类。相对增高系指血尿酸浓度超过正常人群的上限（平均值加 2 个标准差）；绝对增高系指血尿酸浓度超过尿酸的可溶性。我国正常人的血尿酸浓度（血清，尿酸酶法），根据广州、上海、北京、杭州 4 城市健康成人的调查，男性上限为 380μmol/L（6.4mg/dl），女性上限在更年期以前为 309μmol/L（5.2mg/dl），更年期后则其值与男性接近。血尿酸的饱和浓度在 37℃ 时为 416μmol/L（7.0mg/dl），超过此值即达超饱和，尿酸可呈针状晶体析出。

痛风为嘌呤代谢紊乱和（或）尿酸排泄减少，血尿酸增高引起组织损伤的一组异质性疾病。其临床特点为高尿酸血症，特征性急性关节炎反复发作，在关节滑液的白细胞内可找到尿酸钠结晶，痛风石形成，痛风石性慢性关节炎，尿酸性肾结石和（或）痛风性肾病。上述临床表现可呈不同的组合，但仅有高尿酸血症，即使合并有尿酸性肾结石，亦不称为痛风；痛风是指高尿酸血症同时合并有炎症性关节炎或痛风石等病变的存在。过去常认为，高尿酸血症和痛风是“富贵病”，以西方为多见，东方则较少。但自第二次世界大战后，日本由于经济的发展，食物构成的改变，饮食中蛋白质成倍增加，痛风已成为常见病；我国近十多年来亦由于经济的发展，人民生活的提高，加以对本病认识的加深，痛风的患病率亦日渐增高。

【病因和发病机制】

尿酸为嘌呤代谢的最终产物，主要由细胞代谢分解的核酸和其他嘌呤类化合物，以及食物中的嘌呤，经酶的作用分解而来。次黄嘌呤和黄嘌呤是尿酸的直接前体，在黄嘌呤氧化酶的作用下，次黄嘌呤氧化为黄嘌呤，黄嘌呤氧化为尿酸。在人体，尿酸的来源主要为内源性，大约占总尿酸 80%，而从外源性——富含嘌呤或核酸蛋白食物而来的仅占 20%。故高尿酸血症的发生，内源性（嘌呤代谢紊乱）较外源性更为重要。

嘌呤的代谢和调节机制见图 17-5-1。嘌呤的代谢速度受 1-焦磷酸-5-磷酸核糖（PRPP）和谷氨酰胺的量，以及鸟嘌呤核苷酸、腺嘌呤核苷酸和次黄嘌呤核苷酸对酶的负反馈控制来调节。5-磷酸核糖和三磷酸腺苷在 PRPP 合成酶催化下，生成 PRPP。后者和谷氨酰胺在磷酸核糖焦磷酸酰胺移换酶的催化下，生成 1-氨基-5-磷酸核糖，是嘌呤代谢的首步反应。腺嘌呤核苷酸、鸟嘌呤核苷酸、次黄嘌呤核苷酸对磷酸核糖焦磷酸酰胺移换酶有抑制作用，是负反馈调节之一。次黄嘌呤核苷酸在次黄嘌呤核苷-5′-磷酸脱氢酶催化下生成黄嘌呤核苷酸；在腺苷酸代琥珀酸合成酶催化下生成腺嘌呤核苷酸。两者分别受鸟嘌呤核苷酸、腺嘌呤核苷酸负反馈调节。故如 PRPP 和（或）谷氨酰胺的量增加；鸟嘌呤核苷酸、腺嘌呤核苷酸和/或次黄嘌呤核苷酸不足，不能对嘌呤代谢起负反馈调节；遗传缺陷致使酶缺乏或活性改变，例如：①磷酸核糖焦磷酸酰胺移换酶活性增加或对正常嘌呤核苷酸负反馈抑制的敏感性降低；②次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺乏，致使鸟嘌呤不能转变为鸟嘌呤核苷酸，次黄嘌呤不能转变为次黄嘌呤核苷酸；③PRPP 合成酶变异，活性增高，致使 PRPP 增加；④黄嘌呤氧化酶活性增高，使次黄嘌呤转为黄嘌呤，黄嘌呤转为尿酸加速等。均可使嘌呤生成加速，尿酸生成增多。机体摄入果糖过多，亦可引发高尿酸血症。其发病机制为，果糖在果糖激酶催化下与磷酸作用生成果糖-1-磷酸，以致磷酸根不足，三磷酸腺苷只

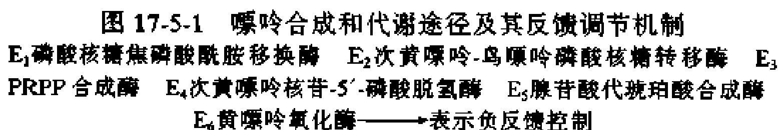


图 17-5-1 嘌呤合成和代谢途径及其反馈调节机制
E_1磷酸核糖焦磷酸酰胺移换酶 E_2次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶 E_3 PRPP合成酶 E_4次黄嘌呤核苷-5′-磷酸脱氢酶 E_5腺苷酸代琥珀酸合成酶 E_6黄嘌呤氧化酶——→表示负反馈控制

得通过另一途径，在腺苷激酶的催化下由2个二磷酸腺苷合成。在此反应过程中，必将产生大量的腺嘌呤核苷酸，后者可因此而加速代谢致使次黄嘌呤核苷、次黄嘌呤、黄嘌呤及尿酸生成增多。正常人体的尿酸池平均为7.14mmol（1200mg），其每日所产生的尿酸，大部分从肾脏排出。肾脏排泄尿酸，主要是通过肾小球滤过，近端肾小管再吸收、分泌和分泌后再吸收，Henle袢升支和集合管亦可再吸收一小部分，最终尿酸从肾脏排泄大约为肾小球滤过量6%～12%。尿酸在细胞外液的浓度，取决于尿酸生成速度和经肾排泄之间的平衡关系。故任何原因使尿酸生成增多，或排泄减少，或排泄虽不减少但生成超过排泄，或生成增多与排泄减少同时存在，均可导致高尿酸血症。血尿酸增高超过超饱和浓度，尿酸盐即可在组织内沉积而造成组织学改变。高尿酸血症和痛风根据发病原因，可分为原发性和继发性。

（一）原发性高尿酸血症和痛风

发病有关因素主要有以下两方面。

1. 尿酸排泄减少 在原发性高尿酸血症和痛风病人中占大多数，约90%左右。病人尿酸生成一般正常，尿酸排泄减少，即使有些病人的尿酸生成增多，但与增多的尿酸相比，其尿酸排泄亦相对减低。病人的肾功能正常，而尿酸排泄减少主要是由于肾小管分泌尿酸减少所致，肾小球滤过减少，肾小管重吸收增加亦可能参予。此组疾病属多基因遗传缺陷，但确切的发病机制未明。

2. 尿酸生成增多 限制嘌呤饮食5天后，如每日尿酸排泄超过3.57mmol（600mg），可认为尿酸生成增多。在原发性高尿酸血症和痛风病人中，由尿酸生成增多所致者仅占少数，一般不超过10%。酶的缺陷为导致尿酸生成增多的原因，其缺陷的部位可能有：①PRPP合成酶活性增高；②磷酸核糖焦磷酸酰胺移换酶的浓度或活性增高，对PRPP的亲和力增强，降低对嘌呤核苷酸负反馈作用的敏感性；③次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶部分缺乏，使鸟嘌呤转变为鸟嘌呤核苷酸、次黄嘌呤转变为次黄嘌呤核苷酸减少，以致对嘌呤代谢的负反馈作用减弱；④黄嘌呤氧化酶活性增高，加速次黄嘌呤转为黄嘌呤、黄嘌呤转为尿酸。上述酶缺陷中的前三项，已证实可引起临床痛风，经家系调查表明为性连锁遗传。但原发性痛风由酶缺陷所致

者不到1%，而在大多数病人中其分子缺陷部位未能确定，代谢紊乱情况亦不清楚，家系调查为多基因遗传。

原发性痛风常与肥胖、非胰岛素依赖型糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化性心脏病、原发性高血压等并存，以往在发病机制上未证明其彼此间的关系，近日研究认为他们可能有共同的发病基础，称为代谢综合征（X综合征）。限制嘌呤饮食可使正常人和原发性痛风病人血尿酸水平降低35.7～107μmol/L，故外源性嘌呤对体内尿酸贮存亦起相当作用，但高嘌呤饮食仅对具有痛风素质的人才可成为发病的促发因素。

（二）继发性高尿酸血症和痛风

发病机制亦可概括为以下两方面。

1. 尿酸排泄减少　慢性肾小球肾炎、肾盂肾炎、多囊肾、铅中毒性肾病等，可因肾功能减退致尿酸排泄减少。一些药物如噻嗪类利尿药、呋塞米、小剂量乙酰水杨酸、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、烟酸、乙醇，以及在饥饿、糖尿病酮症酸中毒、酒精性酮症、乳酸性酸中毒时，一些过多的有机酸如β-羟丁酸、自由脂肪酸、乳酸等，均可对肾小管分泌尿酸起竞争性抑制作用而使尿酸排出减少。近有报道，肾移植术后病人其痛风和高尿酸血症的发病分别为4%～10%与30%～40%，可能与使用抗移植排斥药环孢菌素抑制肾小管分泌尿酸有关。

2. 尿酸生成增多　主要见于骨髓增生性疾病和淋巴增生性疾病，如白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、慢性溶血性贫血、癌，以及肿瘤化学治疗和放射治疗后，系由于核酸转换加速以致尿酸生成增多。一些先天性代谢紊乱疾病，如糖原累积病Ⅰ型，由于葡萄糖-6-磷酸酶缺乏，磷酸戊糖途径加强，PRPP增加，尿酸生成增多。Lesch-Nyhan综合征，则由于次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺乏，不能催化次黄嘌呤、鸟嘌呤分别转化成次黄嘌呤核苷酸与鸟嘌呤核苷酸，PRPP蓄积，嘌呤合成加速，其最终产物尿酸生成亦从而增多。糖原累积病Ⅰ型除尿酸生成增多外，可同时伴有肾清除尿酸减少。我国入藏内地居民痛风发病率增加，可能与高原缺氧致红细胞增多，红细胞内腺苷酸磷酸核苷酸转移酶功能紊乱和/或饮食构成改变，摄入富含嘌呤食物等有关。

【临床表现】

原发性痛风大部分发病年龄在40岁以上，以中、老年为多见，多有家族遗传史。根据我们1983～1993年十年间216例分析，在50岁以上发病的占60.6%，30～39岁发病占37.0%，女性则往往在更年期之后，男与女之比为15.7:1。

（一）无症状期

仅有血尿酸持续或波动性增高。从血尿酸增高至症状出现时间可长达数年至数十年，其转变的确切机制未明，有些可以终生不出现症状。因此，高尿酸血症和临床痛风二者之间的界限，往往不易划分。但可以认为，高尿酸血症发展为痛风，直接与血尿酸水平、高尿酸血症的持续时间、患病的年龄等有关。

（二）急性关节炎期

尿酸盐在体液中的溶解度，受H^+浓度和温度影响。在体液钠浓度为140mmol/L，H^+浓度为39.81nmol/L（相当于pH7.4），温度为37℃时，尿酸盐的最高溶解度为381～405μmol/L（6.4～6.8mg/dl）。血尿酸长期维持在超饱和浓度以上，在尿酸盐与血浆白蛋白及α_1、α_2球蛋白结合减少，局部H^+浓度增高（pH降低）和温度降低等条件下，可沉淀成为无定形尿酸盐以至微小结晶。关节组织中血管较少，组织液H^+浓度较血高，基质中含粘多糖酸又较丰富；且外周关节的温度较低，尿酸盐的溶解度下降，故尿酸盐较易沉积。在关节滑囊内沉积的尿酸盐为多形核白细胞吞噬，在短时间内释放C_{5a}、白三烯B_4（LTB_4）和糖蛋白等趋化因子，这些均可能是引起痛风炎症的重要介质，能使尿酸盐沉积部位吸引较多的多形核白细胞。为多形核白细胞吞噬的尿酸盐在细胞内所引起一系列反应使细胞受损时，细胞质的尿酸盐和溶酶体酶类溢出关节滑液，引起炎症反应。尿酸盐刺激巨噬细胞、单核细胞和滑膜成纤维细胞产生前列腺素、白细胞介素1和胶原酶等，在关节炎反应中也起一定作用。急性痛风病人，其关节滑囊液内的尿酸盐结晶表面覆盖着IgG和少量IgM、IgA，以及纤维蛋白原等。这些在结晶表面披复的IgG，能使多形核白细胞对尿酸盐的反应加强，但亦可被一些特定的蛋白所抑制，从而解释痛风病人为什么对尿酸盐炎症反应的不一致性。

一些病人在首次发病时，往往仅认为是“足部扭伤”而出现跟部或跗趾刺痛，由于程度较轻而不被注意。但较为常见的是病人在良好的健康状态下突然发病，多在午夜发作，每因疼痛而惊醒。初起为单关节炎，偶有单侧或双侧多关节同时或先后发作。受累关节以跗趾及第一跖趾关节为多见，其余部位的发生频率依次为足弓、踝关节、跟关节、指关节、腕关节、膝关节和肘关节等。病情反复，可

发展为多个关节发病，肩关节、髋关节、骶髂关节、胸锁关节、下颌关节，或甚至脊椎关节亦可受累。关节暗红、发热，局部肿胀，疼痛剧烈，活动受限，可有淋巴管炎。病人体温升高，血白细胞增多，红细胞沉降增快。初次发作可呈自限性，可自然缓解。轻度发作可在数小时至数天恢复，病情较重则可持续1~2周。发作缓解后，关节功能恢复，受累关节的局部皮肤可出现脱屑和瘙痒，为本病特有的征候，但非经常出现。急性关节炎症状缓解后，病人可全无症状，称为间歇期。此期可持续数月或数年，少数病人可仅有一次单关节炎，以后不再发作，但多数病人在一年内复发。有些病人可因急性关节炎症状轻微而未被注意，待出现关节畸形后始被发现。受寒、劳累、饮酒、饥饿、暴食、食物过敏或进富含嘌呤的食物、感染、创伤和手术等为急性关节炎发病的常见诱因。长时间步行、运动、打猎等亦可诱发。

（三）痛风石

为痛风的特征性病变，大小不一。发生机制是血尿酸增高超过饱和浓度水平，细针状尿酸盐结晶在组织沉积，引起慢性异物样反应，其周围被单核细胞、上皮肉芽肿和巨大细胞所围绕。关节骨、软骨、滑膜和关节周围组织，腱鞘，皮下结缔组织，以及肾间质等处，均为尿酸盐最常见的沉积部位。尿酸盐在皮下结缔组织沉积所形成的痛风石，外形如黄白色赘生物，一般以外耳的耳轮、对耳轮，跖趾、指间、掌指等关节为易见（图 17-5-2，17-5-3）。鼻软骨、舌、会厌、声带、杓状软骨、主动脉、主动脉瓣、二尖瓣和心肌亦可有痛风石，但较少见。如累及心脏传导系统，可引起心律失常。痛风石的形成与高尿酸血症的持续时间有关，由第一次痛风发作至出现痛风石的时间平均大约10年左右。以往在未有药物能使高尿酸血症降低取得良好疗效之前，大约有半数病人出现痛风石，目前其发生率已大为下降，但对治疗依从性差的病人，痛风石发生率仍超过50%。

图 17-5-2 耳轮的痛风石

图 17-5-3 痛风石及第一跖趾关节肿胀畸形

（四）慢性关节炎期

多由急性关节炎反复发作发展而来，每见于未经治疗或虽经治疗而达不到治疗目的的病人。其病理基础是痛风石在骨关节周围组织引起损害所致，故又称为痛风石性慢性关节炎，此期亦可有急性发作。尿酸盐在关节间及关节周围沉积，引起炎症反应，破坏骨和软骨关节使周围组织纤维变性；痛风石逐渐增大向外突出，该处皮肤发亮、菲薄，容易溃破形成瘘管，排出白色粉笔灰样或糊状物。痛风石所引起的组织炎症反应虽不如急性痛风发作那样剧烈，但尿酸盐结晶刺激关节间质细胞所产生的胶原酶和前列腺素E，在关节结构和软组织破坏中起一定作用。受累关节肿胀、僵硬，以骨质病损为中心，形成各种畸形（图 17-5-3），关节活动受限甚至不能活动。病变可累及多个关节，间歇期缩短，且疼痛日渐加剧，甚至发作后亦不完全缓解。有些病例，可累及肩、髋、脊椎、骶髂、胸锁、下颌等关节，表现肩背痛、胸痛、肋间神经痛及坐骨神经痛。胸部的疼痛有时酷似心绞痛。

（五）肾脏病变

虽然尿酸和肾脏病变的因果关系一直为临床学家和病理学家所争议，但事实上痛风常可导致肾脏病变，血尿酸增高是发病的重要关键。尿酸盐在pH<5.5时不易溶解而形成结晶，正常人晨尿pH值一般大于5.0，原发性痛风病人由于肾小管中和H^+的功能障碍，其晨尿pH常较正常人为低。血尿酸增高，肾脏滤出尿酸增多，如肾小管对水重吸收增加，可使尿酸在远端肾小管和集合管内的浓度增高，更易形成尿酸结晶，刺激局部引起肾小管-间质化学炎症反应，病情发展可引起肾间质纤维化、肾萎缩，以及肾缺血所致的肾小动脉硬化和肾小球硬化。在我们216例原发性痛风病人中，合并有尿酸结石者占21.5%；在除外高血压肾病和/或糖尿病肾病变所致肾功能不全外，发生肾功能不全者28例（占12.9%），其中氮质血症期26例（占12.0%），尿毒症期2例（占0.9%）。尿酸盐在肾脏沉积引起的肾脏病变，主要有以下3种表现。如能早期诊断恰当治疗，可使肾脏病变减轻或终止发展；如延误治疗或处理不当，可发展为肾功能衰竭以致死亡。值得注意。

1. 痛风性肾病　亦称为尿酸性肾病变。尿酸盐在肾髓质和/或乳头处沉积，其周围有圆形细胞浸润和巨大细胞反应，为痛风性肾病组织学的特征性改变。早期病变为间质反应和肾小管损害，病程发展缓慢。病人可有单侧或双侧腰痛，程度较轻。肾小管浓缩稀释功能下降，等渗尿，为痛风性肾病的早期表现。蛋白尿轻度或中度，间歇或持续出现。30%～50%病人有高血压，一般呈良性经过，血压多在20～40/12～16kPa之间，少数病人舒张压可>17.3kPa。随着病程进展，如得不到恰当治疗，病情加重，肾小球滤过率逐渐下降，血尿素氮上升，晚期发展为肾功能不全，病人可因尿毒症而死亡。值得注意的是，部分原发性痛风病人可以痛风性肾病为最先表现，但在无关节炎、痛风石或肾结石时，由其引起肾功能衰竭者极为少见。

2. 尿酸性肾结石　发病率与血尿酸浓度和尿尿酸排泄量有关，后者为形成尿酸结石的主要因素。在痛风病人中，尿尿酸排出正常者约20%发生肾结石，尿尿酸排出增高者约40%发生肾结石；如血尿酸浓度在720μmol/L（12mg/dl）以上和（或）24小时尿中尿酸排泄量超过6.54mmol（1100mg），尿酸结石的发病率可达50%。结石的成份单纯为尿酸者占84%，其余尚可并有碳酸钙、磷酸钙和草酸钙等成份，形成混合性结石。体积大小不一，小者如细砂粒状，大者如黄豆或比黄豆更大，呈鹿角形的巨大结石亦有报告。细砂粒状结石常无症状，常随尿排出而不为病人觉察。较大的结石梗阻输尿管时，可引起肾绞痛和血尿。巨大结石则可导致肾盂肾盏变形、肾盂积水。尿路梗阻，尿液引流不畅，可致尿路感染。单纯尿酸结石因透过X线，故一般腹部平片不能看到，需藉肾盂造影始能证实。因钙不能透过X线，故混合性结石在腹部平片可见到结石阴影。部分痛风病人，尿酸性肾结石可先于痛风性关节炎症状出现。

3. 急性尿酸性肾病　系由于血尿酸急剧增高，大量尿酸从尿排出，尿酸结晶在肾小管广泛沉积所致。多见于骨髓增生性疾病、淋巴增生性疾病、癌瘤、癌瘤化学治疗或放射治疗阶段的病人。起病突然，出现少尿以至无尿，迅速发展为氮质血症，尿中可见红细胞和尿酸结晶。如不及时处理，病人可因肾功能衰竭而致死。

继发性的临床特征除原发性疾病的临床表现外，主要表现为高尿酸血症，发展为痛风者则少见。但继发于糖原累积病Ⅰ型和Lesch-Nyhan综合征的病人，久后可发展为痛风。糖原累积病Ⅰ型的病人，其痛风性关节炎症状可在10岁左右出现，成年后则以痛风石、慢性关节炎和痛风性肾病为其主要表现；如给予高碳水化合物饮食或胃内持续喂养防止出现低血糖症，可使血尿酸降低至正常，痛风症状亦可得到改善。Lesch-Nyhan综合征在幼儿期发病，病人常有自残、舞蹈症、智力发育不全等精神神经症状；由于尿尿酸排出明显增多而引致尿酸结晶尿，在尿中可出现鱼子样或砂粒状结晶，当伴有输尿管结石时则有肾绞痛和血尿，有时可出现尿酸性肾症；少数病人可有典型的痛风性关节炎；常因感染和/或肾功能衰竭而早逝。

【诊断和鉴别诊断】

根据典型的关节炎发作表现，发病年龄，诱发因素，家族病史，以及泌尿道尿酸性结石等，可考虑为痛风。如有以下检查证据，可确定诊断。

（一）血尿酸增高

病人血尿酸增高，特别是未经治疗的痛风病人，继发性者其血尿酸增高较原发性者为显著。发作前的高尿酸血症，对痛风有预测和诊断价值。但急性期血尿酸增高的程度与临床症状的轻重程度不一定平行，甚至少数病人在急性发作期其血尿酸水平可以正常。其原因是急性发作时，尿酸盐与炎症反应共同发生利尿作用，从尿排出尿酸盐增多，加以急性发作期肾上腺皮质激素分泌增多促进尿酸排

泄，从而使血尿酸浓度偏低。急性期过后，再作血尿酸测定，则可发现血尿酸增高。

（二）关节滑囊液检查

关节腔穿刺取滑囊液进行旋光显微镜检查，可在滑囊液的白细胞中找到负性双折光针状尿酸盐结晶，急性发作期检出率在95%以上。如在第一次穿刺吸出的滑囊液未检出尿酸结晶，数小时后再作穿刺一般可有阳性结果。

（三）痛风石检查

取痛风结节活组织检查或痛风石穿刺取内容物检查，证实为尿酸盐结晶。后者除用光学和/或旋光显微镜进行形态学鉴定外，还可通过紫尿酸氨（murexide）试验、尿酸酶降解、紫外分光光度计等分析方法鉴定其化学成分。

（四）X线检查

受累关节X线照片，早期仅有软组织肿胀而无特征性改变，部分病例可在软组织相应部位的骨皮质出现浅弧形或小波浪状的压迹，有些病人可见到大小约2～5mm的骨质缺损。随着病程进展，病情加重，可见到X线特征性改变，在痛风结节邻近骨质出现不规则或分叶状凹缺，边缘翘起突出呈“悬挂边缘”；及至慢性关节炎期，关节间隙变窄，因尿酸盐沉积破坏骨质，在骨软骨缘邻近关节的骨质可见圆形或不整齐的凿孔样透亮缺损（图17-5-4）。近年报道，用X线双能骨密度仪测量痛风受累的第一跖趾骨，发现在X线照片尚无变化时，其骨密度即有改变，且与病情相关。因而认为骨密度测定结合临床表现，可作为痛风性关节炎辅助诊断和观察病情的一项指标。

图17-5-4　痛风的X线改变
左侧第1、5跖趾关节内侧软组织肿胀，密度增高，邻近骨质呈穿凿状和外压性弧形的破坏，边缘清楚，远端关节面破坏塌陷形成倒杯口状，关节间隙变窄或消失

（五）肾结石检查

从尿道排出的结石，经分析其成分证实为尿酸盐。

（六）治疗诊断

急性关节炎期诊断有困难的病人，可给予秋水仙碱作诊断性治疗。如为痛风，关节疼痛等症状可迅速缓解。

在上述检查证据中，以前三项最为重要。

本病急性关节炎期需与风湿性关节炎、化脓性关节炎、创伤性关节炎、类风湿性关节炎急性发作、蜂窝织炎、滑膜炎等鉴别。慢性关节炎期需与类风湿性关节炎、假性痛风、银屑病关节炎等鉴别。

（一）类风湿性关节炎

以年轻女性为多见。好发于四肢近端小关节，多关节受累，关节肿胀呈梭形、对称，有明显晨僵现象。血尿酸不高，类风湿因子阳性。受累关节X线照片，早期仅有软组织肿胀和骨质疏松而关节改变不明显；久后关节面狭窄不平、出现边缘的凿孔样缺损则较痛风为小。

（二）假性痛风

发病年龄较大，以膝关节受累为多见。关节滑囊液含焦磷酸钙结晶或磷灰石。旋光显微镜检查其与尿酸盐结晶不同点是，焦磷酸钙结晶在旋光下为弱阳性（弱旋光）双折光，长方形、两端较钝。血尿酸不高。X线照片可见关节软骨线状钙化或关节旁钙化。然而在部分病人，假性痛风与痛风可并存，此时血尿酸可以增高，关节腔穿刺滑囊液检查可发现尿酸盐和焦磷酸钙两种结晶。

（三）银屑病关节炎

主要累及远端指间关节，趾间关节、掌指关节、跖趾关节亦可累及，少数病例可侵犯脊柱和骶髂关节，不对称。类风湿因子阴性。因表皮细胞增生过度，嘌呤代谢加速，约10%～50%病人的血尿酸增高，较难与痛风鉴别。但银屑病关节炎病人，其关节炎症状与皮肤病损的活动性一致，有晨僵现象；X线特征为关节间隙变宽，骨质增生与骨质破坏同时存在，指（趾）骨末节远端呈铅笔尖或铅笔帽样。

原发性痛风需与继发性痛风鉴别。后者有导致高尿酸血症的病因及原发病的临床表现，鉴别一般

不难。骨髓增生性疾病和淋巴增生性疾病病人，突然出现少尿或无尿，X线腹部平片虽无结石，应考虑有急性尿酸性肾病的可能，血尿酸浓度可高达750μmol/L（12.6mg/L）。原发性高血压、心肌梗死、外伤等亦可使血尿酸急剧升高而导致急性尿酸性肾病，根据病史及临床表现可资鉴别。急性尿酸性肾病引起的少尿、氮质血症，其24小时尿尿酸排出量与肌酐比值＞1.0，而其他原因引起的急性肾功能衰竭则其比值＜1.0。痛风性肾病变，如尿改变、肾功能衰竭为主而关节病变较轻，则需注意与肾小球肾炎慢性肾功能衰竭所引起的高尿酸血症鉴别。前者病变主要在肾髓间质，以肾小管功能障碍为主，24小时尿排出尿酸增加，常伴有肾结石、关节病变和痛风石。后者以肾小球病变为主，肾小球滤过障碍，尿素氮升高明显，24小时尿排出尿酸减少，较少出现关节炎和肾石症状；但当病变累及肾小管时，由于肾小管重吸收尿酸功能障碍，24小时尿排出尿酸并不减少，故此时则不能单凭24小时尿尿酸排出量作为与痛风性肾病鉴别诊断的依据。

原发性痛风病人，特别是在急性期，限制嘌呤饮食5天后，测定24小时尿尿酸排出量，可确定其是否为尿酸生成过多。红细胞PRPP合成酶、次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶等的活性测定，有助于确定酶缺陷部位。

【防治】

原发性痛风目前尚无根治方法，但控制高尿酸血症，可使病情逆转；继发性痛风和高尿酸血症主要是治疗原发病，去除病因。防治要求达到以下目的：①迅速终止急性发作，防止复发；②纠正高尿酸血症，使血尿酸浓度经常保持在正常范围；③防止或逆转尿酸盐在关节和肾脏沉积及其所引起的并发症；④防止尿酸性肾结石形成。根据疾病阶段和并发症的不同采用不同的治疗措施。

（一）一般处理

调节饮食，每日摄入总热量以维持理想体重及日常生活、工作需要，防止超重或肥胖，但需避免体重突然下降。脂肪占总热量30%。糖类占总热量50%～60%，果糖宜少摄取，以免腺嘌呤核苷酸产生过多，代谢加速致尿酸生成增加。蛋白质限制在每日每千克理想体重1g左右，避免进食高嘌呤食物（动物的心、肝、肾、脑，蚝、蛤、蟹、沙丁鱼、酵母等）。严格戒酒，即使啤酒、淡色啤酒或果酒均可诱致急性发作。找寻诱发因素并予避免。鼓励病人每日摄入足够的水份，使每日尿量保持在2000ml以上。尿H^+浓度在1000nmol/L（pH6.0以下）时，宜给予碱化尿液药物，如碳酸氢钠1～2g，每日3次，或碱性合剂（枸橼酸140g，枸橼酸钠98g，加水至1000ml）20～30ml，使尿H^+浓度调整至630.9～316.3nmol/L（pH 6.2～6.5）为宜。过碱则可使钙盐容易沉淀，有形成磷酸钙和/或草酸钙结石的危险。晨尿酸性时，晚上睡前给予乙酰唑胺（acetazolamide）250～500mg，可使尿液碱化以增加尿酸溶解，避免尿酸盐肾结石形成。不宜使用抑制尿酸排泄的药物。应对痛风病人家属进行检查，以发现早期病例。

（二）无症状期高尿酸血症的处理

进行医学监护。如血尿酸经常超出正常范围，经调节饮食未能回复正常，特别是有明显家族史和/或每日尿排出尿酸超过6.54mmol，即使未出现关节炎、肾结石或肾功能不全等表现，亦需用降尿酸药物，使血尿酸维持在正常水平。

（三）急性期处理

绝对卧床休息，抬高患肢，避免受累关节负重。休息应至关节疼痛缓解72小时后始恢复活动。迅速给予秋水仙碱或非甾体抗炎药、糖皮质激素或促肾上腺皮质激素（ACTH）等，越早用药疗效越好，如延迟用药，疗效可随时间的推移而下降。此期使用降尿酸的药物并无意义。

1．秋水仙碱　为治疗痛风急性发作的特效药物，能奇迹般缓解症状。发作时迅速用药，一般于服药后6～12小时症状减轻，24～48小时内约90%以上病例能得到缓解。其作用机制，多认为与秋水仙碱和微管蛋白结合，阻止微蛋白的构成，从而抑制多形核白细胞的趋化运动有关；但目前研究认为，秋水仙碱迅速缓解急性发作的机制主要是通过抑制C_{5a}和白三烯B_4，从而抑制多形核白细胞的趋化运动来发挥作用。常用剂量为每小时0.5mg或每2小时1mg口服，直至症状缓解或出现恶心、呕吐、腹痛或腹泻等胃肠道副作用，或虽用至最大剂量6mg而病情无改善时停用。近有报告，与非甾体抗炎药同用，能增强疗效并减少秋水仙碱的剂量，从而减少副作用的发生。静脉注射秋水仙碱能迅速缓解症状减少胃肠道副作用，且其在白细胞的浓度较高并保持24小时恒定；一次静脉注射秋水仙碱后，经10天仍能检出，因此在口服秋水仙碱不能耐受时，可静脉缓慢注射给药。剂量为1～2mg，以生理盐水10～20ml稀释，注射时间不少于5分钟。如病情需要，每隔6小时后可再给予1mg，总剂量不超过4mg。大多数病人使用单一剂

量后，均能使症状缓解。静脉注射时需小心，不要漏出渗透皮下，以免引起组织坏死。副作用除胃肠道症状外，还可导致骨髓抑制、肝细胞损害、秃发、精神抑郁、上行性麻痹、呼吸抑制等，在有骨髓抑制、肝肾损害的病人更易发生，故对这些病人使用秋水仙碱时需减少剂量并密切观察。血白细胞减少的病人不能使用。由于秋水仙碱浓缩在细胞内，半衰期长达 30 小时，重复用药所带来毒副作用的危险性较高，需予注意。

2．非甾体抗炎药　此类药物对痛风急性发作的治疗效果几与秋水仙碱同，但较秋水仙碱为温和。包括：吲哚美辛（indomethacin，消炎痛）、萘普生、布洛芬、保泰松和羟保泰松等，其中以吲哚美辛最为常用。此类药物一般在开始治疗给予接近最大的剂量，而在症状缓解时逐渐减少剂量。这种在短时间给予大剂量的脉冲式治疗方案，疗效较好，已为大多数临床学者所接纳。如吲哚美辛于开始治疗时，剂量为 25～50mg，每 6 小时 1 次；症状缓解后，按此剂量继续 24～72 小时，以后减量至每次 25mg，每日 2～3 次。保泰松和羟保泰松为最先用于治疗痛风的非甾体抗炎药，对急性发作数天的病人仍然有效，且能促进尿酸排出为其优点。两者中尤以羟保泰松为佳。但由于两者均可产生骨髓抑制、水钠潴留、胃炎等副作用，而使其应用受限。保泰松和羟保泰松的首次剂量为 200mg，以后每 4～8 小时 100mg，直至症状缓解，服药时间一般不超过 3 天。

3．糖皮质激素或促肾上腺皮质激素（ACTH）能迅速缓解痛风急性发作，但停药后往往出现“反跳”现象（复发），因此只在秋水仙碱、非甾体抗炎药治疗无效或有禁忌证时采用。强的松剂量为 10mg，每日 3～4 次。如用 ACTH 静脉点滴，剂量为每日 40mg；ACTH 凝胶肌肉注射的剂量为每日 40～80mg。痛风发作局限于单一关节或关节囊的病人，可予己曲安奈德（triamcinolone hexiacetonide）5～20mg 于受累关节内注射，能使疼痛于 2 天内缓解。

（四）发作间歇期和慢性期的处理

主要是使用排尿酸或抑制尿酸合成的药物，以控制高尿酸血症，使血尿酸维持在 360μmol/L（6mg/dl）或以下。使用降低血尿酸药的最初几个月，甚至可能会引起急性痛风发作，每日给予秋水仙碱 0.5～1.5mg，能使症状缓解。此时如给予吲哚美辛每日 25～50mg，虽亦能使急性发作缓解，但由于其对肾和胃肠道的毒副作用，不宜长期用于慢性期的常规治疗来预防急性发作。

1．排尿酸药　适用于血尿酸增高，肾功能尚好，每日尿排出尿酸不多的病人。如肌酐清除率低于 80ml/分时疗效开始降低，达 30ml/分时无效。已有尿酸性肾结石形成和/或每日尿排出尿酸 3.75mmol（600mg）以上时，不宜使用。其作用机理是抑制肾小管对尿酸重吸收，增加尿酸排泄，从而降低血尿酸水平。一般从小剂量开始，逐渐增加剂量，直至血尿酸降至理想水平，以避免尿酸盐突然从肾大量排出。服药期间尤需注意鼓励病人大量饮水并碱化尿液，特别是防止晚上尿液浓缩和酸化。常用药物有丙磺舒（probenecid）、磺吡酮（sulfinpyrazone）、苯溴马龙（benzbromarone）等。后者由于对胃肠道刺激、皮疹、过敏、骨髓毒性等副作用较前二者低，而对有肾功能不全的病人其疗效又优于前二者，近年较为常用。丙磺舒的开始剂量为 250mg，每日 2 次；以后逐渐增至 500mg，每日 3 次，最大剂量每日不宜超过 2000mg。磺吡酮为保泰松的衍生物，排尿酸作用较丙磺舒强，副作用则较丙磺舒少，病人较易耐受。开始剂量为 50mg，每日 2 次；以后逐渐增至 100mg，每日 3 次，最大剂量每日不宜超过 600mg。与丙磺舒有协同作用，同时使用能增加疗效。苯溴马龙开始剂量为 25mg，每日 1 次；以后可根据病情需要逐渐增加剂量，每日可增至 100mg。在使用排尿酸药时，不宜与水杨酸、乙酰吡嗪、噻嗪类利尿药、呋塞米等抑制尿酸排泄的药物同用。

2．抑制尿酸合成药　目前仅有别嘌醇（allopurinol），其作用机制是通过抑制黄嘌呤氧化酶而使尿酸生成减少。适用于尿酸合成过多，对排尿酸药过敏或无效，以及不适宜使用排尿酸药的病人，剂量为每次 100mg，每日 2～4 次，最大剂量每日可用至 600mg。待血尿酸降至 360μmol/L 或以下，则逐渐减至能使血尿酸维持至此水平的最适宜剂量。别嘌醇在体内的半衰期为 2～3 小时，而其主要代谢产物一氧嘌呤醇的半衰期则长达 18～30 小时，且对黄嘌呤氧化酶能起抑制作用，因此认为别嘌醇可以每日一次用药，其疗效与分次用药相同。别嘌醇与排尿酸药同用可加强疗效，能促进尿酸盐沉积物动员出来，使组织中的痛风石溶解，特别适用于痛风石严重而肾功能良好的病人。因排尿酸药能增加氧嘌呤醇排泄，故别嘌醇与排尿酸药同用时，需增加别嘌醇的剂量。副作用有胃肠道不适、皮疹、发热，偶尔可出现中毒性肝炎、毒性表皮坏死松解、血管炎和骨髓抑制等，多见于有肾功能不全的

病人。因此如病人有肾功能不全、中度氮质血症者，别嘌醇剂量宜减半或一半以上。

3.其他 关节活动障碍可进行理疗和体疗。痛风石较大或经皮损破，可用手术将痛风石剔除。

（五）急性肾功能衰竭的处理

急性尿酸性肾病所致者，先予乙酰唑胺500mg，继而每日3次，每次250mg。在静脉滴注1.25%碳酸氢钠及补充足够水分的同时，静脉注射呋塞米40～100mg，使体内水分迅即从肾排出，增加尿流量。立即使用别嘌醇，剂量于开始时为每日每千克体重8mg，3～4日后减至每日100～300mg。血尿素氮、肌酐增高显著，可予血液透析。如为肾盂和/或输尿管尿酸结石引起者，除碱化尿液及使用别嘌醇外，可先行经皮肾造口术，以缓解肾外梗阻，再进一步处理肾结石。有报道，用膀胱镜输尿管导管向肾盂内注射1.5%碳酸氢钠冲洗肾盂，可使尿酸结石溶解，从而解除尿路梗阻。

第二节 低尿酸血症

低尿酸血症系指血尿酸低于120μmol/L（2.0mg/dl）以下。我国正常人尿酸的下限，男性为150μmol/L（2.4mg/dl），女性在更年期以前为100μmol/L（1.6mg/dl）。因此在正常人群中的血尿酸水平，可能有0.2%以下的人低于120μmol/L这个数值。低尿酸血症一般不引起明显的病理改变，然而必需对其可能引起潜在的病理变化和症状有清楚的了解。

【病因和发病机制】

血尿酸浓度水平取决于机体尿酸生成和经肾排泄之间的平衡。尿酸生成减少，或尿酸排出增多，或两者兼有，均可导致低尿酸血症。其中以尿酸排出增多者占病例的大多数。

（一）尿酸排出增多

正常尿酸从肾小球滤过，经近端肾小管再吸收，再由肾小管再分泌和分泌后再吸收，其未被肾小管再吸收者从尿排出，大约占肾小球滤过量6%～12%左右。尿酸排出增多的低尿酸血症可见于使用有排尿酸作用的药物，除丙磺舒、磺吡酮、苯溴马龙外，还可见于使用大剂量的阿司匹林（每日剂量超过2g）、X线造影剂等。孤立性低尿酸血症（isolated hypouricemia）是由于先天性尿酸转运蛋白变异，肾小管转运缺陷，肾小管对尿酸重吸收障碍，尿酸排出增多所致。原发性Fanconi综合征，亦可因肾小管转运障碍而致尿酸排出增多；其他如Wilson病、胱氨酸病、多发性骨髓瘤和重金属中毒等所致的Fanconi综合征，亦可使尿酸排出增加。此外，其他引起尿酸清除增加的病因，还可见于癌瘤、肝硬化、抗利尿激素不正常分泌等。

（二）尿酸生成过少

黄嘌呤氧化酶使次黄嘌呤转化为黄嘌呤，并使黄嘌呤转为尿酸。黄嘌呤氧化酶缺乏或活性降低，遂使尿酸生成减少。病因有先天性与获得性。获得性常见于使用别嘌醇剂量过大，黄嘌呤氧化酶活性大部分或全部受到抑制。先天性者可有单一黄嘌呤氧化酶缺乏、黄嘌呤氧化酶与亚硫酸氧化酶联合缺乏，两者均可导致低尿酸血症。获得性拟表型黄嘌呤氧化酶与亚硫酸氧化酶联合缺乏亦有报告，系由于胃肠外营养，输注商品氨基酸所致。此外，嘌呤核苷酸磷酸化酶缺乏，为一先天性代谢缺陷，亦可导致低尿酸血症。

【临床表现】

一般无特殊症状。孤立性低尿酸血症为常染色体隐性遗传，主要是转运尿酸的近侧肾小管膜蛋白变异，致肾小管选择性尿酸重吸收障碍，尿酸的清除率为肾小球滤过率33%～85%，有些甚至超过肾小球滤过率。病人血尿酸水平可低至12～107μmol/L（0.2～1.8mg/dl），尿尿酸排出增多，约25%的病人有尿酸性肾结石；有些病人由于小肠对钙吸收的加强，可有不同程度的高尿钙症、骨密度减少亦有报告。单一黄嘌呤氧化酶缺乏所致的黄嘌呤尿，为常染色体隐性遗传，其尿酸生成减少，尿酸前体黄嘌呤、次黄嘌呤（两者合称为氧嘌呤）增加。故血尿酸浓度可低至0～83μmol/L（0～1.4mg/dl），尿尿酸排泄减少，每日排出范围在0～0.05mmol之间；血氧嘌呤浓度增高，尿排出氧嘌呤亦从而增多。由于肌肉中可有黄嘌呤、次黄嘌呤沉积，病人在运动后可出现肌痉挛；少数病人可有复发性关节炎，估计是由黄嘌呤、次黄嘌呤结晶诱发的滑膜炎所致。约三分之一病人可有黄嘌呤肾结石。黄嘌呤氧化酶与亚硫酸氧化酶联合缺乏为黄嘌呤尿的亚型，除有黄嘌呤氧化酶缺乏的特征性生化改变外，还有尿排出硫酸盐减少，但排出亚硫酸盐、硫代硫酸盐、S-磺基半胱氨酸和氨基乙磺酸则增加。病人多于出生后第一周出现喂养困难、发作性强直性肌痉挛、眼球震颤等神经症状。并有眼球下陷，晶体脱位和Brushfield斑等。嘌呤核苷酸磷酸化酶缺乏可导致T细胞缺乏免疫功能障碍而出现相应的症状。

【诊断和鉴别诊断】

低尿酸血症一般多无症状，多在分析其他疾病进行有关生化检查时始被疑及并发现。根据病史、血及尿有关生化检查，可作出诊断并了解其病因。血尿酸水平降低，尿尿酸排出增多，为尿酸排出增多引起。如无使用增加尿酸排泄的药物、Fanconi综合征，以及可使尿酸清除增加的病因，可考虑孤立性低尿酸血症。尿酸生成减少的低尿酸血症，其尿尿酸排泄减少，并根据酶缺陷的不同，而有相应的嘌呤核苷酸和碱基累积，从而使血浓度增高，尿排出增多。如黄嘌呤氧化酶缺乏，则血氧嘌呤浓度增高，尿氧嘌呤水平高于正常；亚硫酸氧化酶缺乏则尿亚硫酸盐和硫代硫酸盐排泄增多；嘌呤核苷酸磷酸化酶缺乏，则鸟嘌呤核苷、脱氧鸟嘌呤核苷、次黄嘌呤核苷、脱氧次黄嘌呤核苷等从尿排出增多。黄嘌呤氧化酶缺乏的确诊，可测定肝和小肠粘膜黄嘌呤氧化酶活性予以证实。

【治疗】

鼓励病人摄入充足水分，防止尿酸性肾结石、黄嘌呤肾结石的形成。由于次黄嘌呤较黄嘌呤易于溶解，因此对黄嘌呤氧化酶缺乏仍有残存活性的病人，可给予别嘌呤醇以阻断次黄嘌呤转为黄嘌呤，增加次黄嘌呤排出。钼为黄嘌呤氧化酶、亚硫酸氧化酶催化活性的辅因子。在获得性黄嘌呤氧化酶与亚硫酸氧化酶联合缺乏的病人，给予钼酸铵后，其生化异常可以逆转，神经症状亦得到改善；但对先天性者则很难取得治疗效果。

第三节　乳清酸尿症

嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸在细胞内传递遗传信息中，不但所起化学作用相同，而且对脂类的中间代谢亦有作用。嘧啶代谢疾病为一罕见病，目前已经发现的为数不多，遗传性乳清酸尿症是其中的一种。

【病因和发病机制】

在嘧啶核糖核苷酸的生物合成中，谷氨酰胺与三磷酸腺苷和CO_2，在氨甲酰磷酸合成酶作用下，生成氨甲酰磷酸。而氨甲酰磷酸的氨甲酰基，在天冬氨酸氨甲酰基转移酶的催化下转移到天冬氨酸，生成N-氨甲酰天冬氨酸，是嘧啶生成的关键步骤。N-氨甲酰天冬氨酸在二氢乳清酸酶、乳清酸还原酶的催化下，生成乳清酸。后者在乳清酸磷酸核糖基转移酶（O-PRT）催化下生成乳清酸核苷酸，再经乳清酸苷-5′-磷酸脱羧酶（ODC）的催化，脱羧生成尿苷酸。如O-PRT和（或）ODC缺陷，尿苷酸及由尿苷酸转变生成的三磷酸胞苷（CTP）和胞苷酸减少，从而对氨甲酰磷酸合成酶和天冬氨酸氨甲酰基转移酶的负反馈抑制减弱，乳清酸生成增多，遂导致乳清酸尿症。遗传性乳清酸尿症属常染色体隐性遗传，其发病机制系因O-PRT和（或）ODC活性降低而致。鸟氨酸转氨甲酰酶缺乏为一X连锁隐性遗传病。由于该酶缺乏，氨甲酰磷酸在线粒体大量堆积并扩散至胞液，合成嘧啶核苷酸的底物因而增加，从而导致乳清酸增多并在尿中大量排出。

【临床表现】

由于酶缺陷的不同，遗传性乳清酸尿症的临床表现有所差异。遗传性乳清酸尿症Ⅰ型系由于O-PRT和ODC缺乏所致，红细胞内天冬氨酸氨甲酰基转移酶和二氢乳清酸酶活性增强，乳清酸合成及从尿排出增多。由于乳清酸极难溶解，尿中有持续大量乳清酸排出时，常形成大量沉渣，可导致输尿管或尿道梗阻而出现相应的症状。病人体液免疫完好而细胞免疫缺陷，容易引起感染。病人正常生长发育迟缓。血液系统方面表现为一般补血剂无效的巨幼细胞性贫血，白细胞减少。遗传性乳清酸尿症Ⅱ型则系由于单独ODC缺乏所致，亦表现为巨幼细胞性贫血，尿除排出乳清酸外，并排出乳清酸核苷，且较乳清酸为主要。鸟氨酸转氨甲酰酶缺乏所致的乳清酸尿症，一般是尿排出乳清酸较少，未见有结晶形成，而尿嘧啶和尿苷则排出增多，可出现肝性脑病，进食肉类食品后常使病情加重，无典型血液学异常。

【诊断和鉴别诊断】

根据家族史、临床表现和尿液有关乳清酸和乳清酸核苷、尿嘧啶、尿苷等各项检查，基本可作出本症及分型诊断。进行红细胞、白细胞及培养的成纤维细胞进行有关酶的活性检查更可确定。长期服用别嘌醇或6-氮尿苷治疗，因其代谢产物可抑制乳清酸-5′-脱羧酶活性，而致尿排出大量乳清酸和乳清酸核苷；嘌呤核苷磷酸化酶缺乏和磷酸核糖焦磷酸合成酶缺乏也可引起乳清酸尿。通过详细询问病史及有关酶学检查，鉴别诊断一般不难。此外，本症还需注意与维生素B_6和维生素B_{12}治疗有反应的巨幼细胞性贫血鉴别。

【治疗】

遗传性乳清酸尿症需终生替代治疗，给予尿苷每日2～4g，可使病人恢复正常生长，智力发育改善，血红蛋白升高，红细胞亦逐渐恢复正常，尿中乳清酸排出量降低。虽长期给予尿苷治疗，尚未发

现有副作用。给予胞苷治疗，也可得到同样效果。曾有报告，病人服用从酵母提取的尿苷酸和胞苷酸后，可使尿排出乳清酸减少，如同时辅以嘧啶核苷酸治疗，可使血液系统症状改善。鸟氨酸转氨甲酰酶所致者，则需限制肉类的摄入。

（余斌杰）

参考文献

1. 梁之彦主编．生理化学．上海：上海科学技术出版社，1985.698～724
2. 蒋明，朱立平，林孝义主编．风湿病学．北京：北京科学出版社，1995.1468～1489
3. 方圻，陈灏珠，郁知非，等．中国正常人血尿酸调查及其与血脂的关系．中华内科杂志，1983，22(7):434
4. 翁建平，廖志红，方燕珊，等．原发性痛风216例与原发性高尿酸血症108例临床分析．新医学，1996，27(4):187
5. 孟昭亨，况允．拉萨地区急性继发性痛风性关节炎44例报告．中华内科杂志，1981，20(1):25
6. 黄兆民，肖官惠，孟俊非，等．痛风性关节炎90例X线分析．中华放射学杂志，1992，26(11):730
7. 张汉波，肖豪，谭宁，等．苯溴马龙治疗老年人高尿酸血症的观察．中华老年医学杂志，1993，12(4):224
8. 施桂英．痛风及其药物治疗的策略．中华内科杂志，1995，34(2):77
9. Wortmann RL. Gout and other disorders of purine metabolism. In: Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994. 2079～2086, 2130
10. Scriver CR, Beaudet A, Sly W, et al. The metabolic basis of inherited disease. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1989. 1095～1126

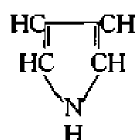
第六章　血红素合成代谢的障碍——卟啉病

第一节　卟啉病概论

卟啉病（porphyria）又称紫质病，是因参与血红素生物合成过程中酶的先天性或获得性缺陷所致一组代谢疾病。在人体新陈代谢中合成的血红素，其在骨髓内合成的主要用于组成红细胞的血红蛋白，其在肝脏内合成的主要用于组成细胞色素P450及氧化酶等酶蛋白。此外，少量血红素用于组成肌红蛋白和细胞色素C等。本章重点阐述先天性卟啉病，其主要病理生理乃因参与合成过程中各种酶的缺陷，导致合成代谢的中间产物的各种卟啉或其前体的生成的异常增多，在体内蓄积，在组织内或血浆中浓度增高，并在尿、粪、胆汁中排泄增多，引起临床症状。根据卟啉生成的部位，可分为红细胞生成性（骨髓内）和肝性（肝脏内）卟啉病两类，主要为皮肤对光敏感症状（见于红细胞生成性卟啉病）以及腹痛和神经精神症状（多见于肝性卟啉病）。临床表现常受后天因素如营养、药物、各种激素的影响。为了阐明其发病机制，先扼要叙述血红素的正常生物合成。

【血红素生物合成的过程及其调节】

卟啉病的基本结构是卟吩环，卟吩本身是一个环状结构，由4个吡咯环



通过4个甲烯键（-CH=）相互连接而成。卟啉由卟啉原氧化而来，由于卟啉的侧链不同（甲基、乙酸基、乙烯基、丙酸基）而生成各种卟啉（尿卟啉原Ⅰ及Ⅲ、粪卟啉原Ⅰ及Ⅲ、尿卟啉Ⅰ及Ⅲ、粪卟啉Ⅰ及Ⅲ），如图17-6-1所示，简要说明见后。在血红素合成过程中，每一步反应均由一特异性酶催化，共有八种酶参与这一过程，其中四种酶在线粒体中，四种酶在细胞浆中进行催化作用。约85%血红素在红细胞中合成，其余主要在肝脏中合成。第一个酶是δ-氨基-γ酮戊酸合成酶（ALA-S），介导甘氨酸与琥珀酰辅酶A缩合成δ-氨基-酮戊酸（ALA）。第二个酶是ALA脱水酶（ALA-DH，或称卟胆原合成酶PBG-S），能很快使ALA转变（2分子ALA脱去1分子H_2O）成为卟吩胆色素原（卟胆原，PBG），这一步反应的缺陷罕见。第三个酶是羟甲胆色烷合成酶（即PBG脱氨酶或尿卟啉原Ⅰ合成酶），使4个PBG脱去氨基而连接生成羟甲胆色烷（即线形四吡咯）。后者经第4个酶（尿卟啉原Ⅲ合成酶）的催化，脱去一分子H_2O而生成大环形结构的尿卟啉原Ⅲ。后者又经第5个酶（尿卟啉原脱羧酶）的催化。脱去侧链上的4个羧基而生成粪卟啉原Ⅲ。同时，一小部分羟甲胆色烷转化为尿卟啉原Ⅰ（无酶催化），再转化为粪卟啉原Ⅰ，各自分别转化为尿卟啉Ⅰ及粪卟啉Ⅰ而排出体外。作为血红素合成的主要途径，粪卟啉原Ⅲ通过第6个酶（粪卟啉原氧化酶）的催化，再脱去侧链上的2个羧基而生成原卟啉Ⅸ。后者经第7个酶（原卟啉原氧化酶）的催化，脱去6H而生成原卟啉Ⅸ。最后，经第8个酶（铁螯合酶或血红素合成酶）的催化，使大环的原卟啉Ⅸ与2价铁结合而脱去2H，而成亚铁血红素，终于完成了复杂的血红素合成过程。

参与血红素合成的各个酶分别由不同的基因所控制，基因定位于不同染色体上，如表17-6-1。

表17-6-1　参与血红素生物合成的各个酶的基因定位

酶的基因	染色体上的基因定位
ALA合成酶(ALA-S)	
看家的(Housekeeping)	3p21
红细胞的	χ_p11.12
ALA脱水酶(ALA-DH)	9q34
羟甲胆色烷合成酶(HMB-S)	11q23→q^{ter}
尿卟啉原Ⅲ合成酶(URO-S)	10q25.3→26.3
尿卟啉原脱羧酶(URO-DC)	1p34
粪卟啉原氧化酶(CO)	9
原卟啉原氧化酶(PO)	14q31→q32
铁螯合酶(FeC, HS)	18q21.3

【卟啉病的分类】

根据血红素合成代谢障碍发生的部位，通常将先天性酶缺陷所致卟啉病分为红细胞生成性和肝性两大类。此外，还有继发于其他疾病所致后天性症

表 17-6-2 卟啉病的分类

卟啉病的类型	生化（酶）缺陷	遗传方式（染色体，隐，显）	光敏感性皮肤病损	腹部，神经及心血管症状
原发性卟啉病				
1. 红细胞生成性卟啉病				
(1) 先天性红细胞生成性卟啉病（CEP）	④尿卟啉原Ⅲ辅合成酶	常 隐	+ + +	−
(2) 红细胞生成性原卟啉病（EPP）	⑧铁螯合酶	常 显	+ +	−
(3) χ-性联铁失利用性贫血（χLSA）	①ALA 合成酶	性联隐	−	−
2. 肝性卟啉病				
(1) 急性间歇性卟啉病（AIP）	③羟甲胆色烷合成酶	常 显	−	+ + +
(2) ALA 脱水酶缺乏性卟啉病（ALA-DP）	②ALA 脱水酶	常 隐	−	+
(3) 混合性卟啉病（VP）	⑦原卟啉原氧化酶	常 显	+ +	+ +
(4) 遗传性粪卟啉病（HCP）	⑥粪卟啉原氧化酶	常 显	−	(+)
(5) 迟发性皮肤型卟啉病（PCT）	⑤尿卟啉原脱羧酶	常 显	+	−
继发性卟啉病				
1. 肝病：肝硬化，急慢性肝炎，肝癌等				
2. 血液病：溶贫，再障贫血，铁失利用性贫血，恶性贫血，海洋性贫血等				
3. 中毒：铅，砷，苯，六氯苯，酒精等	紛胆原合成酶，铁螯合酶，尿卟啉原脱羧酶等			
4. 多种药物如巴比妥，苯妥英，磺胺，氯丙嗪，氯霉素，灰黄霉素等				
5. 其他				

状性卟啉病。表 17-6-2。

1. 红细胞生成性卟啉病　是由于骨髓内卟啉合成代谢障碍所致，也称骨髓性卟啉病。骨髓内幼红细胞中有大量不正常卟啉生成。本类可分为下列三种类型：①先天性红细胞生成性卟啉病；②红细胞生成性原卟啉病；③χ-性联铁失利用性贫血（χLSA，χ-性联铁粒幼红细胞性贫血，此系血红素合成过程中第一个酶的缺陷所引起的疾病，是一种贫血，实质上不是一种卟啉病）。

2. 肝性卟啉病　是由肝内卟啉合成代谢障碍所致，肝内有大量不正常卟啉及其前体生成，主要为卟啉前体，即 ALA 和 PBG。本类可分为下列五种类型：①急性间歇性卟啉病（AIP）；②ALA 脱水酶缺乏性卟啉病（ALAD-P）；③混合型卟啉病（VP）；④遗传性粪卟啉病（HCP）；⑤迟发性皮肤卟啉病（PCT）。其中以 AIP 最为多见。

【发病率】

卟啉病的发病率尚无准确的普查统计，随地域或人种而有所不同。在西方尤其北欧国家中，常见的是迟发性皮肤型卟啉病（发病率超过 10/10 万），急性间歇性卟啉病（约为 5/10 万）及红细胞生成性原卟啉病（约为 1/10 万），最少见的是先天性红细胞生成性卟啉病。此外，还有较多见的所谓南非卟啉病（即当地多见的混合性卟啉病），土耳其卟啉病（即当地多见的六氯苯（666）中毒性卟啉病）及瑞典卟啉病（即当地多见的急性间歇性卟啉病）等。在美国一组慢性精神病人群中发病率高达 210/10 万。国内尚无大组卟啉病的报道，仅见近年少数病例报告（廖康煌 EPP38 例及 PCT16 例，1990；李光中 EPP41 例，1989）。

【发病机制】

在血红素生物合成的过程中，上述各种酶起着重要的催化作用，推动生物合成过程。首要的是终末产物血红素在细胞内的含量多少，对合成过程、特别对 ALA-合成酶起着生理性负反馈调节促进作用。若因参与生物合成的任何一种酶的缺陷导致血红素合成减少时，即可反馈性刺激 ALA-合成酶活性增高，引起一系列中间代谢产物的异常增多、主要是各种卟啉及其前体的异常增多，蓄积体内组织中（皮肤、胃肠、神经系统中），导致各种症状，形成各种酶缺陷性卟啉病（表 17-6-2）。这种酶的缺陷是部分性不足，并非完全缺如，因而可见各种自身调节机制的表现。

先天性卟啉病的酶缺陷，其病因主要是控制各种酶的基因突变，现已测得 8 种酶的基因在染色体上的定位（表 17-6-1）。大多是常染色体显性遗传，少数是隐性遗传。不少因素可影响血红素的生物合成，如某些类固醇激素、多种药物、营养因素、多种毒物等，均可能加重卟啉病或诱发原无症状的先天性卟啉病的发病，甚至可将后者误认为后天性卟啉病。

后天(获得)性卟啉病，主要由于多种毒性物质、肝脏疾病、血液病、内分泌代谢等原因，对血红素合成过程中各种酶的抑制所引起，远较先天性卟啉病为常

见，常因无特异性症状易被漏诊或误诊。

在血红素生物合成过程中产生异常增多卟啉的致病作用，主要的是尿或粪卟啉原及其异构体（具有不同的侧链），经紫外线的作用氧化成棕红色或紫红色尿卟啉或粪卟啉，能显示荧光。卟啉在皮肤组织中可引起特异性皮肤对光敏感反应，卟啉在尿中可使尿呈特异性棕红色或紫红色，其检测有助于临床诊断。至于卟啉引起皮肤对光敏感性的生化机制，是由于光敏反应在局部组织中生成自由基和反应性氧（如激发态氧或称单重态氧 Singletoxygen、超氧化物、过氧化氢等），从而引起细胞膜特别是细胞溶酶体膜上的脂质发生变化，溶酶外渗，导致一系列光敏感性皮肤病变，至于光敏感性的强度则与侧链羧基的多少有关，尿卟啉有 8 个羧基侧链，光敏感性最强，粪卟啉及原卟啉仅有 4 个羧基侧链，光敏感性较弱。

【卟啉病的生化诊断】

定性检测尿、血浆、红细胞、粪中的各种卟啉及血红素前体，可有助于鉴别诊断各型卟啉病，见表 17-6-3。

表 17-6-3 各型卟啉病时尿、血浆、红细胞及粪中各种血红素前体的定性检测

卟啉病	尿				血浆			红细胞			粪		
	ALA	卟胆原	尿卟啉	粪卟啉	尿卟啉	粪卟啉	原卟啉	尿卟啉	粪卟啉	原卟啉	尿卟啉	粪卟啉	原卟啉
原发性卟啉病													
1. 红细胞生成性卟啉病													
(1)先天性红细胞生成性卟啉病			↑↑	↑↑	↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑	↑	↑	↑
(2)红细胞生成性原卟啉病			(↑)	(↑)			↑			↑↑	(↑)	(↑)	(↑)
(3)χ-联铁失利用性贫血(χLSA)													
2. 肝性卟啉病													
(1)急性间歇性卟啉病	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑									↑
(2)ALA 脱水酶缺乏所致卟啉病	↑↑			↑						↑			
(3)混合性卟啉病	↑	↑	↑↑	↑↑								↑	↑↑
(4)遗传性粪卟啉病	↑	↑	↑	↑↑								↑↑	↑
(5)迟发性皮肤型卟啉病			↑↑	↑	(↑)								
继发性卟啉病											↑		
1. 铅中毒	↑↑		↑	↑↑						↑			
2. 六氯苯(666)中毒			↑↑	↑↑									
3. 并发于肝病和血液病的卟啉病				↑									

附注：↑↑显著增多，↑增多，(↑)可增多或正常。（引自 Gerok-Hornhostel 1992）

第二节 卟啉病各论

一、先天性红细胞生成性卟啉病

【病因与发病机制】

本病（congenital erythropoietic porphyria, CEP）又称 Günther，1911 年首次报告，为常染色体隐性遗传性酶缺陷所致，主要由于尿卟啉原Ⅲ辅合成酶（UⅢCOS）的先天性缺陷，引起反复发作的慢性光敏感性皮肤损害伴溶血性贫血。在 CEP 患者的红细胞和骨髓等组织中 UⅢCOS 显著减少至正常的 1/3～1/10，而 ALA 合成酶和 PBG 脱氨酶活性代偿性增高，可达 1.5～2 倍，因而使卟胆原及羟甲胆色烷增多，而后者不能转化为尿卟啉原Ⅲ，大量转化为尿卟啉原Ⅰ，继续转化成尿卟啉Ⅰ以及粪卟啉原Ⅰ和粪卟啉Ⅰ，随尿排泄（参见图 17-6-1）。正常人每日合成尿卟啉原Ⅰ仅数百微克，CEP 患者可高达 100mg 以上，故生成大量尿卟啉和粪卟啉，并随尿和粪排泄。阳光照射及皮肤创伤，均可影响皮肤病变的表现。血循环中和骨髓中红细胞内因含卟啉过多，可发生溶血，而溶血程度则可明显影响疾病的严重程度。脾脏可因摄取异常红细胞过多及卟啉沉积，发生脾肿大，而脾肿大则常引起贫血、白细胞和血小板减少。

本病罕见，迄今仅见报告约 100 多例。

【临床表现】

一般于出生后不久即出现严重的对光敏感性皮炎。皮肤的阳光暴露部位如面、颈、手等，发生红斑、大小水疱，易破而成溃疡，继发感染，最后形成疤痕，重症可致鼻、耳、指、趾畸形，常见局部多毛以及色素沉着或色素减退。可同时存在口腔粘膜红色斑点以及眼结膜炎、角膜炎等。牙齿和骨髓内因大量的卟啉沉着而呈棕红色（特殊的红牙 erythrodentia）。患者常有溶血性贫血和脾肿大。

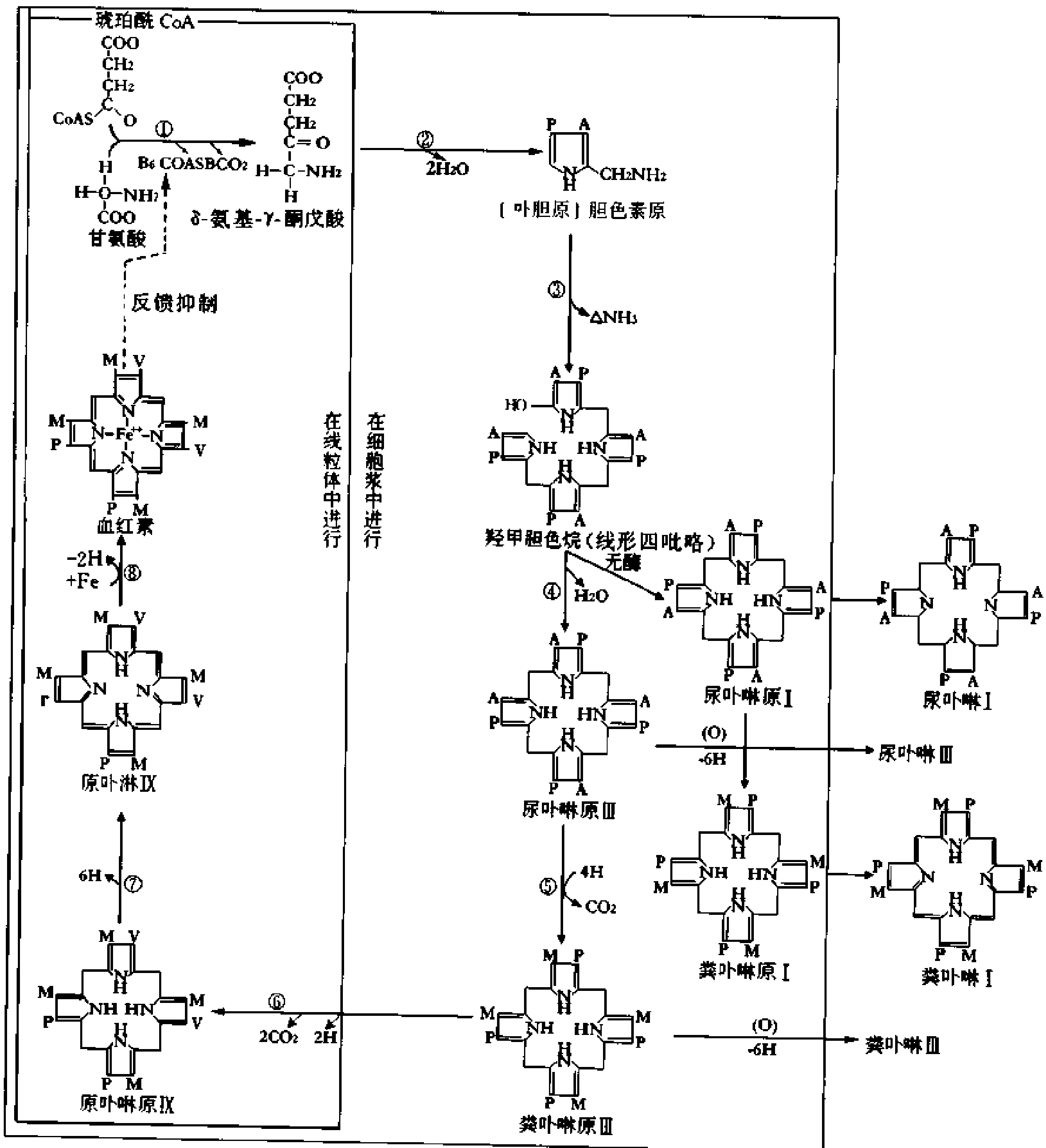


图 17-6-1 血红素生物合成的途径及其各种酶

1．ALA-S 氨基酮戊酸合成酶 P：丙酸基 $-CH_2-CH_2-COOH$ 2．ALA-DH 氨基酮戊酸脱水酶（即卟胆原合成酶） A：乙酸基 $-CH_2-COOH$ 3．HMB-S 羟甲胆色烷合成酶（即卟胆原脱氨酶） V：乙烯基 $-CH=CH_2$ 4．UⅢCo-S 尿卟啉原Ⅲ辅合成酶 M：甲基 $-CH_3$ 5．UD 尿卟啉原脱羧酶 6．Co 粪卟啉原氧化酶 7．PO 原卟啉原氧化酶 8．HS 铁螯合酶（即血红素合成酶）

本病进展较缓慢，无神经系统症状，大多因严重溶血性贫血或继发性感染而在童年死亡。曾见报道多例本病轻型在成人期才发病。

[诊断]

主要根据临床表现，特别是光感性皮炎及特殊棕红色，而UⅢCOS酶活性测定显著减低则有助于本病的确诊。在患者尿中和红细胞内含有大量尿卟啉原Ⅰ和粪卟啉原Ⅰ（参见表 17-6-3）。由于尿卟啉原Ⅰ在空气中氧化成尿卟啉Ⅰ，使尿呈特殊的棕红色可助诊断。正常人尿中尿卟啉排泄量＜

60nmol/d（<50ug/d），粪卟啉<351～460nmol/d（<234～300ug/d），应用一般方法检测不出。在卟啉病时尿卟啉排泄增加多倍，才可能检出。当尿卟啉含量高达约10mg/d时，尿呈特殊的棕红色或葡萄酒色。患者粪中亦见尿卟啉排泄增多，尿中排泄的氨基酮戊酸和卟胆原则正常。

【治疗】

本病无特效治疗，但对症处理仍属重要，可避免并发症或可缓解症状。应尽可能避免阳光照射和皮肤损伤，面部及暴露部位皮肤涂敷护肤软膏或霜剂加以保护。预防和及时治疗皮肤的继发性感染，减少疤痕形成或致残。输血似为一最有效的治疗，可抑制红细胞的生成。伴有严重溶血患者施行脾切除术可能有良好的效果，改善症状，减少因溶血刺激红细胞生成而增加卟啉的生成。此外，可口服β-胡萝卜素可降低皮肤对光敏感性，有一定疗效。皮肤并发细菌感染应积极治疗。

二、先天性红细胞生成性原卟啉病

【病因与发病机制】

本病（erythropoietic protoporphyria，EPP）为常染色体显性遗传，由于血红素合成酶（亚铁螯合酶）缺乏所致。原卟啉代谢主要在骨髓内，而患者红细胞系细胞、血浆、胆汁和粪便中均出现过多原卟啉。一般认为骨髓中的网织红细胞是原卟啉生成的主要场所，循环中的红细胞和肝脏也生成少量原卟啉。主要是通过血液循环进入皮肤组织中的原卟啉，经日光照射（尤其是405nm波长的光波），激发而引起皮肤光敏反应。

本病是卟啉病中最常见的一种。在国外，其发病仅次于PCT而是第二最常见的卟啉病，在国内曾有报告本病似较PCT多见（廖康煌，中华皮肤科杂志1990，23（1）:9）。

【临床表现】

本病男略多于女。大多在儿童期开始发病，国外报道发病多在6岁以前（Mathews-Roth），或平均发病年龄仅4.3岁（Decbo），国内报道发病较晚，平均发病年龄为6.8（1～19）岁（廖康煌1990），或8.8（1～40）岁（李光中1989）。

本病主要表现为对日光过敏，在日晒后数分钟至1～3小时内，或在强烈风吹以后，即可引起急性发作，表现为皮肤灼热、红斑、水肿、痒或刺痛，类似血管神经性水肿。有时疼痛剧烈，主要发生于面和手背等暴露部位皮肤，有时前臂、小腿、足背亦可被累及。如不再继续暴露于日光，大多于2～5天内消退，很少达一周。少数病例同时可伴有皮肤水疱、皮下出血，甲周和指尖淤斑等，发作时有水疱、丘疹者，糜烂结痂较明显。溃疡愈合后罕见遗留严重疤痕，大多为细小表浅的凹陷性疤痕。反复发作后，可引起慢性特殊的皮肤病变，有如苔藓化、卵石样增厚，桔皮样鼻，口周放射状裂纹，色素沉着，局部多毛等。

本病一般呈良性发展，偶见有轻度低色素性小细胞性贫血及溶血性黄疸，胆石症少见。原卟啉为不溶性，在肝细胞中可形成结晶，而促使胆结石的形成。肝功能一般正常，但由于原卟啉累积可引起慢性肝细胞损害，少数病例可发展成肝功能衰竭而死亡。但患者大多不受影响。

有些杂合子病例无症状，患者红细胞内原卟啉极少或不增多，提示本病表现类型的不同，存在外显率的变异。

【诊断】

患者红细胞内和血浆中原卟啉浓度增高是诊断本病的主要依据，荧光显微镜检查红细胞卟啉是本病诊断的简便而可靠的方法。在骨髓、胆汁和粪便中原卟啉浓度亦均增高。红细胞内游离原卟啉>50μg/d，可高达2000μg/dl。本病与先天性红细胞生成性卟啉病不同，患者尿中尿卟啉不增多，借助淋巴细胞和纤维母细胞的培养，可证实血红素合成酶活性降低，特异性酶学诊断可资确诊。

【治疗】

本病无特效治疗。对症处理首先须注意皮肤的防护，避免日光直接照射。临床有疗效的是口服β-胡萝卜素120～180mg/d，作为自由基的清除剂，可能降低皮肤对日光的敏感性，已在大组病例证实须维持血清β-胡萝卜素水平在10～15μmol/L（600～800μg/d），但在其他类型卟啉病对光敏反应的疗效较差。当出现肝脏合并症时，消胆胺和其他的卟啉吸附剂如活性炭，可能阻断原卟啉的肠肝循环，促进原卟啉随粪便排泄。伴有溶血和脾肿大的患者可行脾切除术。尽可能避免促进肝内血红素生成的以及影响肝脏排泄功能的药物。静脉输注血红素或输血，可抑制红细胞系和肝脏生成原卟啉。

三、χ-联铁失利用性贫血

【病因与发病机制】

本病（χ-linked sideroblastic anemia，χ-LSA）为一罕见χ-性联遗传性疾病，由于先天性氨基酮戊酸合成酶活性降低，造成血红素合成障碍所致。

【临床表现】

大多见于男性，可在婴儿期已发展成难治性溶血性贫血，表现面色苍白、虚弱及继发性脾功能亢进，伴含铁血黄素沉积症。症状的严重程度取决于红细胞内残余的 ALA 合成酶活性以及患者对吡哆醛 5-磷酸盐治疗后的疗效反应。

大多患者贫血较轻，周围血象呈低色素、小细胞性贫血，伴有显著红细胞大小不均、异形红细胞症和多染色性。白细胞和血小板大多正常，血红蛋白含量下降。

【诊断】

骨髓象呈细胞增生状态，伴左移及巨幼红细胞生成，红细胞成熟异常，可见普鲁士蓝染色的铁粒幼红细胞。尿卟啉前体和尿卟啉、粪卟啉均正常。在骨髓红细胞内的 ALA 合成酶活性降低，但这种酶的测定比较困难。

【治疗】

本病的严重贫血有时用吡哆醛（vitB_6）治疗（100～300mg/d）有效，可能吡哆醛作为辅因子对 ALA 合成酶活性是必要的，经吡哆醛治疗可减少输血。另有对吡哆醛治疗无效的患者则需输血和螯合剂治疗，如铁螯合剂（去铁敏）等，不过，大多患者贫血较轻，不必输血。

四、急性间歇性卟啉病

【病因、发病机制与发病率】

本病（acute intermittent porphyria，AIP）为一较多见的常染色体显性遗传的卟啉病，主要由于羟甲胆色烷合成酶（HMB-S 即卟胆原脱氨酶）部分缺乏所致（患者此酶的活性仅为正常人的 50%），引起氨基酮戊酸（ALA）及卟胆原（PBG）生成增多，并在尿中排泄增多，导致一系列神经精神症状，详细机制未明。有作者认为可能由于 ALA、PBG 等代谢产物抑制神经细胞膜转运所致（Gerok1992）。

大多数的 AIP 患者并不表现症状，常由于某些获得性因素促使肝内 ALA-S 活性增加，或抑制 HMB-S 酶活性，从而使 ALA 和 PBG 生成增多（参见图 17-6-1），并蓄积在组织中，这可能引起中枢、周围、自主神经系统损伤，而导致临床一系列症状。消除这些诱发因素，则可防止疾病的发作。这些因素有多种药物、类固醇激素、饮食等。多种药物尤其如巴比妥和磺胺，以及眠尔通、导眠能等，可能抑制 HMB-S 酶活性的很多药物如类固醇激素（性激素）尤其孕酮等可促进 ALA-S 酶活性，均可导致发病。详见附表 17-6-4，但非绝对的安全或不安全。另如饮食减少摄入能量和碳水化合物，可促进 ALA-S 酶活性，使 ALA 及 PBG 生成增多，诱发症状。此外，感染和大手术等有时亦可激发本病发作。

表 17-6-4 对 AIP 可能诱发和不诱发急性发病的药物

不诱发急性发病的药物		可能诱发急性发病的药物	
麻醉止痛药	糖皮质激素	巴比妥	酰胺咪嗪（卡马西平）
哌替啶	普萘洛尔		
青霉素及其衍生物	溴化物	磺胺、抗生素	苯妥英
		甲丙氨酯	琥珀酰亚胺
阿司匹林	胰岛素	氨鲁米特	吡唑酮
对乙酰氨基酚	阿托品	乙氯戊烯炔醇	灰黄霉素
		丙戊酸	麦角制剂
链霉素	地西泮	雌激素	达那唑（炔睾醇）
乙醚	肝素		
		孕激素	氯霉素
新斯的明	双香豆素	甲普龙（甲乙哌啶酮）	磺脲
地戈辛	胍乙啶		
噻嗪类	琥珀胆碱	酒精	

AIP 的流行病学尚无精确的统计，可见于各色人种，较多见于北欧及英国，发病率约为 5/10 万，曾有报告在瑞典的发病数为 1/13000，在瑞典北部的拉普生地区高达 1/1000（Gerok 1992）。在美国慢性精神病人群中更多见，高达 210/10 万。

【临床表现】

AIP 是卟啉病中多见的一型，发病常在 20～40 岁，女性多于男性，约为 3∶2。15 岁以前和 60 岁以后罕见，女性发病多见于青春期后和妊娠期，绝经期后极少发病。本病临床表现多种多样，因无特异性症状和体征，故临床常易误诊。其主要表现为反复发作性腹痛和神经精神症状，并无前述红细胞生成性卟啉病的皮肤光敏反应。

本病急性发作首先最常表现为腹痛，多为反复发作的间歇性腹绞痛，中度或重度，局部或全腹，位于上腹及脐周或左右侧腹。疼痛持续时间短则数小时，一般为数日或较长些。腹痛是由于内脏自主神经病变引起胃肠痉挛所致。腹部检查常无明显腹肌强直和压痛。腹痛常伴有恶心、呕吐和轻度发热，一般白细胞不增多或仅轻度增多。不少见的顽固性便秘，可伴腹胀甚至梗阻，少数有腹泻。有时有高血压、心动过速、多汗等，可能由于交感神经受累。若伴有肾损害的高血压则往往持久。急性发作大多完全恢复。

本病周围神经病变是轴突退行性变，主要累及

运动功能，表现为肌无力，最初累及近端肌群，尤以肩和上肢更为明显，上肢累及多于下肢。肌无力呈非对称性或局限性。腱反射通常减弱或消失，但早期可不受影响或亢进。感觉障碍和四肢末稍神经痛少见。肌无力发展可引起呼吸肌和延髓麻痹，若未能及时诊断和适当治疗，则可引起死亡。少数患者因心律失常亦可导致猝死，则属罕见。

中枢神经受累引起一系列精神神经症状者不少见，如焦虑、抑郁、失眠、烦躁、定向力障碍、幻觉、妄想等，以及神经过敏、癔病癫痫样发作，均可见于急性发作期，易被误诊为原发性精神神经病。癫痫可能由于神经系统直接受累或低钠血症所致，而低钠血症则可能因下丘脑受累时不适当分泌抗利尿激素，或因呕吐、腹泻、摄入减少、肾脏排钠过多所引起。值得注意的是，抗癫痫药物（除外溴剂）均可加重 AIP 急性发作。颅神经受损可出现面神经麻痹、眼肌麻痹。

国内吴同朝等总结 83 例 AIP 的临床表现为：急腹痛 100%，恶心、呕吐 59%，便秘 38.6%，腹泻 6%，抽搐 8.4%，昏迷 4.8%，抑郁 37.3%，慢性肌痛 12.0%，躁狂 6.0%，心动过速 4.8%，高血压 13.2%，发热 10.8%，黄疸 10.8%，葡萄酒色尿 24.1%。作者指出，临床上考虑为 AIP 而检测尿中卟胆原阳性，可以建立诊断。

【诊断】

在急性发作期血浆和尿中 ALA 和 PBG 均明显增高，尿中 PBG 排泄常达 220～800μmol/d（50～200mg/d）[正常为 0～18μmol/d（0～4mg/d）]，尿中 ALA 达 150～760μmol/d（20～100mg/d）[正常 8～53μmol/d（1～7mg/d）]。ALA 和 PBG 本系无色化物，但在体外或阳光照射后可转变成尿卟啉或粪卟啉而使尿呈棕红色，或将尿酸化煮沸 30 分钟后亦显棕红色。表现急性发作症状而尿中 PBG 水平正常，即可排除 AIP。当急性发作期缓解后，ALA 和 PBG 下降到正常水平。AIP 时粪卟啉一般正常或轻微增高，肝功能大多正常。少数患者有黄疸可误诊为肝炎，但尿中尿卟啉和粪卟啉增多。对于 ALA 和 PBG 排泄正常的隐性 AIP 患者（杂合子），须测得红细胞内羟甲胆色烷合成酶（即 PBG 脱氨酶）的活性明显减低（应用 mauzerall-granick 定量法），即可肯定诊断。若急性发作时而测定羟甲胆色烷合成酶为正常，则可排除 AIP。

附注：Watson-Schwarz 试验，即二甲氨基苯甲醛试验，为一简易而被广泛沿用于测定 PBG 的定性试验。系用 Ehrlich 试剂（2%二甲氨基苯甲醛的酸性溶液），与患者尿混合后即呈紫红色；再加入氯仿摇荡，不能将红色化物 PBG 抽提入氯仿中者为 PBG 阳性。阳性反应可见于 AIP、混合性卟啉病及遗传性粪卟啉病。此外，此试剂亦可与尿胆素原或吲哚结合而呈紫红色，但加入氯仿摇荡后，此红色化物即被抽提入氯仿中，可资鉴别。

【治疗】

1. 避免诱发因素　本病尚无特效方法，首先应消除前述诱发因素，特别是某些常用的药物如巴比妥、磺胺、抗生素、止痛剂、麻醉药等必须避免应用（表 17-6-4）。避免剧烈活动，过度劳累、饥饿、精神刺激及感染等。发作与妊娠有关者，则不宜再次妊娠。

2. 输注葡萄糖和调整饮食　饥饿能激发本病发作，葡萄糖则能抑制肝脏中的 ALA 合成酶的活性而缓解发作，故高糖摄入可防急性发作。若患者口服不能耐受，则可静脉滴注葡萄糖液，每日摄入糖量应不少于 300g。急性发作时，每小时静脉滴注 10%葡萄糖 100～150ml，连续 24 小时。糖耐量减退者可酌用胰岛素有利于葡萄糖的利用和控制血糖过高。若应用肠胃外营养，则更能持久维持治疗和营养，并避免静脉输液过量。必须禁酒。

3. 腹痛常是患者首先要求解除的主诉。急性发作期常需强效麻醉止痛药缓解腹胶痛，如度冷丁（dolantin，哌替啶）用于剧烈腹绞痛甚效。口服或肌注 50～100mg，但久用则应慎防成瘾。氯丙嗪能缓解腹痛、恶心、呕吐及神经精神症状，口服 12.5～25mg，每日 3～4 次。甲哌氯丙嗪（prochloroperazine），地西泮作用较氯丙嗪强，口服 5～10mg，每日 3 次，也可肌肉注射。水合氯醛可安全用于失眠，口服 1%水合氯醛 10ml。

4. 血红素（heme）　血红素能反馈抑制 ALA 和 PBG 的生成，能较葡萄糖更快缓解发作的症状，用药愈早效果愈好，延迟使用则疗效下降，是抢救危重急性卟啉病伴 ALA 和 PBG 异常增多的有效手段。血红素剂量为 3～4mg/（kg·d），连续 3～5 天。有作者认为血红素 1～1.5mg/（kg·d）可获得相等疗效。用药后 48 小时内症状可改善。对血红素治疗的反应取决于神经损害的程度，严重的神经损害、亚急性或慢性症状则疗效差。血红素的副反应少见，可有血栓性静脉炎和抗凝作用，剂量过大则可引起急性肾小管损害。血红素有三种制剂，正铁血红素可有上述副反应，血红素精氨酸盐及血红素-白蛋白两制剂较稳定，较少副反应。

5. 其他对症处理可能有些疗效。①心动过速

和高血压可用心得安10～20mg每6小时一次，或利血平0.25mg一日2次。②腹胀而有肠梗阻症状可用新斯的明0.25～1.0mg肌注，③与月经周期相关的急性发作，有报道可用雌激素和避孕药口服来防止。另报道可试用黄体化激素释放激素(LHRH)，均未能证实。但也有报道应用雌激素和孕激素可激发AIP急性发作。④在严重周围神经和中枢神经损害时，可试用较大剂量强的松100mg/d，但有对照组的试用结果，未能证实其疗效。⑤癫痫样发作常伴低钠血症应予纠正。⑥下丘脑受累伴抗利尿激素分泌过多时，应小心维持体液平衡，有时可用氯化钠和皮质类固醇。⑦多种药物曾被应用于临床，但尚待观察以证实其疗效，如口服铬合剂依地酸钙钠、氯喹、普鲁卡因静脉注射等。⑧延髓受累引起呼吸麻痹时应用人工呼吸机。最后，每一患者应发给一病情证明书，并记录注意事项，那些药物禁用等。

早年认为本病预后较差，但近十余年由于对本病诊治认识的提高，很少因本病死亡，大多预后良好，隐匿型患者预后很好，通过避免激发因素使预后得到进一步改善，反复发作患者预后较差，完全康复不易。

五、ALA脱水酶缺乏性卟啉病

【病因与发病机制】

本病（ALA dehydratase deficiency porphyria，ALA-DP）十分罕见，为常染色体隐性遗传，由于先天性ALA脱水酶缺乏所致酶活性可能仅为正常的1%～2%。但ALA脱水酶活性减低亦可见于后天性铅或重金属中毒症抑制ALA脱水酶及亚铁螯合酶；还可见于遗传性高酪氨酸血症，此病因延胡索酰乙酰乙酸酶缺乏，导致琥珀酰丙酮在体内的堆积，因后者化学结构与ALA类似，能抑制ALA脱水酶活性。

【临床表现】

本型极少见，迄今仅见欧洲报道4例男性患者，症状不同，临床特征与AIP十分相似，表现为腹痛和神经病变，尿中排泄ALA及粪卟啉增多，但发病年龄较早（分别为2，16，16，63岁）。

【诊断】

诊断根据临床表现和尿中ALA及粪卟啉原Ⅲ排泄增多，确诊根据红细胞内ALA脱水酶活性测定降低，不到正常的5%，DNA分析显示ALA脱水酶基因发生由于氨基酸置换引起的突变。

鉴别诊断上，根据病史、临床表现及红细胞内ALA脱水酶的测定，须与AIP、铅和其他重金属所致卟啉病、遗传性酪氨酸血症等相鉴别。

杂合子患者临床无症状，亦无ALA排泄增多，须通过直接测定红细胞内ALA脱水酶活性或ALA脱水酶基因的突变才能证实。

【治疗】

本病的治疗与AIP相同。重症婴儿患者须给予高营养支持治疗和定期输血。

六、混合性卟啉病

【病因与发病机制】

本病（variegate porphyria，vp）为常染色体显性遗传，由于原卟啉原氧化酶部分缺乏所致。诱发因素和临床表现与AIP相同。在大多数国家VP少见，但在南非白种人300多年前来自欧洲荷兰人移民后裔中十分常见，约每1000人中有3人患本病(Desnick 1994)，亦有报道南非白人和黑人同样高达3%。(Randolph，1992)。

【临床表现】

VP多在青春后期发病（20～30岁），常由于某些药物、类固醇激素或饮食因素等诱发急性发作，临床表现为腹部和神经精神征群，或对光敏感性皮肤损伤，或两者兼有，类同遗传性粪卟啉病(HCP)，但皮肤损伤较HCP为常见，且常单独出现。少数纯合子儿童患者常表现内脏神经症，对光敏感症状以及生长发育障碍等。女性多见神经症状，男性多见皮肤症状。一般皮肤症状较红细胞生成性卟啉病的皮肤症状为轻。有些患者（尤其是儿童）可长期处于隐匿期，直到肝脏有胆汁排出卟啉能力受损时，才出现黄疸和皮肤征群，继续发展则出现急性发作期症状。

【诊断】

本病的生化特征是粪便和尿液中持续排泄原卟啉和粪卟啉明显增多，在急性发作期尿中排泄ALA和PBG亦增多。鉴别诊断重点依靠粪便中卟啉的分析，测定原卟啉氧化酶活性不常用。在中性pH的血浆中检测分析卟啉的荧光谱，可迅速鉴别VP与其他卟啉病，尤其与迟发性皮肤卟啉病(PCT)。

【治疗】

VP急性发作的治疗与AIP相同，如应用血红素治疗，避免应用有害的药物，避免日晒，可用护肤软膏治疗皮肤损伤。β-胡萝卜素、静脉放血和氯喹等治疗并无明显疗效。南非因能及早发现隐匿性

病例、避免诱发因素、妥善治疗急性发作，使本病发作及死亡大为减少。

七、遗传性粪卟啉病

【病因与发病机制】

本病（hereditary coproporphyria，HCP）为常染色体显性遗传，遗传缺陷为粪卟啉原氧化酶缺乏。诱导发病因素同AIP。本病罕见，迄今仅见30多例报道。

【临床表现】

本病多在青春期后才发病，多见于女性。临床内脏神经症状实际上与AIP相同，而光敏感反应的皮肤表现则与PCT和VP类似。纯合子患者的皮肤症状可能开始出现于儿童时期。

【诊断】

生化特点为在症状期的粪和尿液中粪卟啉显著增加，有时无症状期也可增加。急性发作时尿液中ALA和PBG的排泄增加，症状缓解后可恢复正常。粪卟啉原氧化酶活性的测定有助确诊，但操作复杂，不易广泛使用。

【治疗】

本病的预防和治疗与AIP相同。

八、迟发性皮肤型卟啉病

【病因与发病机制】

本病（porphyria cutanea tarda，PCT）为卟啉病中最常见的一型，是由于尿卟啉原脱羧酶（UD）缺乏所致，可分为遗传性和获得性。两者有时难以截然分开，因为可能原为轻度遗传缺陷而未有临床表现的患者，由于外源性诱发因素而导致发病，被诊断为获得性PCT。本节重点阐述的遗传性PCT又分为散发性（Ⅰ型）和家族性（Ⅱ型及Ⅲ型）。Ⅰ型肝内UD活性减低而红细胞内UD活性正常。Ⅱ型肝内、红细胞内及其他组织内UD活性均减低，可低至正常的50%，为常染色体显性遗传。Ⅲ型仅肝内UD活性减低。其中散发性Ⅰ型与家族性Ⅲ型在临床上甚难鉴别。肝内卟啉和铁含量增高，肝内ALA合成酶活性正常或仅轻度增高。另者，获得性PCT有如卤素烃所致肝内UD活性减低而发生的PCT，六氯苯所致中毒性卟啉病类似PCT（1955～1958年在东土耳其因六氯苯用作小麦种子灭真菌药物所引起大流行的卟啉病），二-氯酚或三-氯酚所致PCT，并发于重症肾脏病、系统性红斑狼疮和艾滋病等的PCT。至于所谓肝红细胞生成性卟啉病（hepato-erythropoietic porphyria，HEP）实即纯合子家族性PCT，常染色体隐性遗传，UD活性可减低至正常的3～28%，临床上类同先天性红细胞生成性卟啉病（CEP）。

PCT的诱发因素有：肝病（反复肝功能异常）、饮酒过度、服用雌激素、铁剂等。临床可见绝经期PCT病情好转，静脉放血治疗可减少肝内铁贮备而能使肝内UD活性逐渐恢复，均提示其间关系。

PCT在西方国家是最常见的一型卟啉病（Grossman，1979），1975年全世界统计已有5000余例；1982年西班牙342例，日本188例，分别占该国卟啉病总数的88.9%和45.6%。德国的发病数高达全民中的1‰～10‰，临床隐匿者占70%，生化才能测得（Gerok，1992）。

【临床表现】

PCT多见于成年（40～60岁）男性，女性患病有增多倾向，与饮酒或雌激素的使用有关。皮肤对光敏感性病损是主要临床表现，见于面部、手背、足背、前臂和眼部皮肤容易发生光敏和机械性损伤的暴露部位，如红斑、小水疱、大疱、糜烂及溃疡等。受损皮肤可增厚、变硬及形成隐形疤痕。面部可出现色素沉着和多毛，毳毛粗黑。在急性发作时尿液中ALA可增多或正常，而PBG正常，故PCT不产生腹部和神经精神症状。老年患者常合并肝硬化及肝细胞癌。

【诊断】

诊断根据临床皮肤光敏感反应的表现和实验室卟啉的检查，后者主要是尿中和血浆中尿卟啉和7-羧基卟啉增多，以及粪卟啉增多，是PCT诊断的重要依据。有时血浆中、尿中、粪中异卟啉也增多。尿中ALA轻度增加，PBG正常。

此外，血清铁及铜水平常增高，血象中血红蛋白和红细胞计数常增高，骨髓象中红细胞造血增强。肝功能转氨酶正常，α-GT（谷胺酰转移酶）及BSP（四溴酚肽磺酸钠）试验异常（Gerok 1992）。

【治疗】

PCT是卟啉病中治疗效果较满意，虽非根治，预后良好。

1. 避免诱发因素　如禁止服用雌激素、避孕药和铁剂，避免太阳照射等。

2. 静脉放血　可获良好的疗效，目的是清除肝内贮铁，从而减少对UD的抑制。一般每1～2周放血一次，每次400～500ml，约5～6次即可使症状缓解。复发时可再给每月一次静脉放血。治疗

过程中应定期检测血红蛋白含量和血清铁，以避免引起贫血和铁缺乏。当尿卟啉排出显著减少或血红蛋白降至11g%时，则停止静脉放血。

3.药物治疗　用于不能施用静脉放血疗法的患者，可口服氯喹和羟氯喹，因其在肝内能与卟啉结合从尿中排泄。口服从小剂量开始，氯喹每次口服125（～250）mg，羟氯喹每次口服200（～300）mg，每周2次，连续数月（6～12月）。氯喹有时可引起短暂的加强光敏反应及肝损害，以后自行缓解，应予注意。久用氯喹尚应注意对肝功能及视网膜的损害。此外，去铁（氧）胺（deferoxamine）有清除肝内贮铁的作用，疗效较差。口服碳酸氢钠可与卟啉结合成卟啉钠盐而随尿排泄。新近研究认为在肾脏病并发PCT患者应用红细胞生成素，可能动员排泄过多的铁，这有待研究，但对肾性贫血有些疗效。皮肤损伤的防治同前，如用皮肤防护软膏和霜剂等。

九、继发性卟啉病

继发性或症状性卟啉病，继发于肝脏病、血液病、重金属或化学毒物、或某些药物的中毒，其发病机制现虽有不少研究，大多均尚未阐明。继发性卟啉病只作为原发病的一个症状。一般认为可能由于原发病影响血红素代谢途径中某些酶活性减低，导致血红素生成减少，从而反馈性激发另一些肝性卟啉合成酶的代偿性增高，大多生成过多粪卟啉随尿排泄；有时亦可生成尿卟啉或卟啉前体过多随尿排泄。简要概述如后。

1.肝脏病可引起卟啉病　曾有报道应用薄层色层分析，可见约70%肝病患者尿中排泄粪卟啉增多，主要见于急慢性肝炎、肝硬化、阻塞性黄疸、酒精中毒（肝损害）等。有时肝癌和其他良性肝肿瘤患者尿中可见尿卟啉和卟啉前体增多。发病机制尚未阐明，可能由于肝细胞膜上的卟啉载体转运功能的障碍，或由于血红素合成过程中某些酶受抑制，如胆红素对尿卟啉原辅合成酶的抑制所致。

2.造血系统疾病　可引起卟啉病的有：溶血性贫血、恶性贫血、再生障碍性贫血、白血病、霍奇金病、红细胞增多症、传染性单核细胞增多症等。详细发病机制尚待研究。

3.重金属和有机化物的中毒　如铅、砷、金、硒以及六氯苯、四氯化碳、苯等，均可能引起卟啉病，发病机制大多未明。唯铅中毒引起卟啉病最多见，已知可能由于铅能抑制血红素生成过程中的卟胆原合成酶（PBG-S）和血红素合成酶（亚铁络合酶HS）所致，因抑制PBG-S而代偿性引起ALA-S活性增高，导致尿中排泄ALA、尿卟啉和粪卟啉增多；六氯苯引起东土耳其中毒性迟发性皮肤卟啉病（PCT）大流行，已知可能由于六氯苯抑制尿卟啉原脱羧酶而引起大量尿卟啉和7-羧基卟啉随尿排泄。

4.很多药物可能诱发卟啉病，机制尚待探索。如镇静安眠剂（巴比妥盐、甲丙氨酯、氯氮草、格鲁米特）、磺脲（甲磺丁脲、氯磺丙脲）、苯妥英钠、丙脒嗪、苯甲琥胺、麦角制剂、氯霉素、灰黄霉素等。其间，可能由于血红素合成过程中的某一环节发生障碍，或可能由于原有隐匿性先天性卟啉病通过某些药物诱致发病。

症状性卟啉病的治疗，原则上一方面应积极治疗原发病，如肝病、血液病、中毒、药物诱发等，避免诱发因素；另一方面应积极处理卟啉病（参阅AIP和PCT等章节）。

（张木勋）

参考文献

1. Desnick RJ. Porphyrias. In Harrison's Principles and practice of Internal Medicine. 13th ed. New Yourk: McGraw-Hill, 1994. 2073～2079
2. Anderson KE. Porphyrias. In: Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1996. 1124～1131
3. Gerok W. Porphyrien. In: Hornbostel H, et al. Innere Medizin in Praxis und Klinik. 4te Auflage. Stuttgart-New York: George Thieme, 1992. 17. 186～201
4. 戴自英主编. 实用内科学. 第10版. 北京：人民卫生出版社，1997. 699～904
5. 廖康煌，郑沛枢，王侯生，等. 38例红细胞生成性原卟啉病的临床和卟啉分析. 中华皮肤科杂志，1990，23(1):9
6. 李光中，顾恒. 红细胞生成性原卟啉病41例临床分析. 中华皮肤科杂志，1989，22(1):16
7. 陈维雄. 卟啉代谢与消化系统疾病的关系. 国外医学. 消化系统疾病分册，1990，10(2):66
8. 廖康煌，王侯生，候兰娣. 16例迟发性皮肤型卟啉病的临床和卟啉分析. 中华皮肤科杂志，1990，23(5):294
9. 吴同朝，徐克成，葛政举，等. 急性间歇型卟啉病的临床分型（附15例报告及国内文献复习）. 临床内科杂志，1984，1(2):40
10. 徐世正，Haberman HF，Menon IA. 卟啉引起卟啉病及光敏感的机理. 中华皮肤科杂志，1994，27(2):120

第七章　金属代谢的障碍

第一节　血　色　病

本病（hemochromatosis）为一常染色体隐性遗传的铁代谢异常疾病，系较常见遗传性代谢病之一。其特征为铁在小肠内过度吸收和在多个实质器官，细胞内的大量沉积，使受累器官最终出现组织破坏和功能损害，尤其是在肝、胰、心和脑垂体，亦常在皮肤和关节组织内沉积。1865 年 Trousseau 首次报告称为青铜色糖尿病（diabète bronzé）。1889 年 von Recklinghausen 首次应用血色病（Hämochromatose）命名，因他设想本病三联症（皮肤色素沉着过度、色素性肝硬化、糖尿病）中的色素来源于血液故名。一般称为遗传性血色病或原发性血色病。通过在不同病期肝脏组织活检所见结果，早期病变为含铁血黄素沉着症，后期有纤维组织增生、肝硬化和脏器功能受损者才诊断为血色病。遗传性（原发性）血色病必须鉴别于由其他疾病引起的继发性血色病，如重症海洋性贫血、铁粒幼细胞性贫血、输血过多、长期摄入铁质过多所引起者，亦可有大量铁沉积于实质脏器中，引起与遗传性血色病类同而大多较轻的临床表现和病理改变。本节重点阐述遗传性（原发性）血色病。

【流行病学和遗传方式】

在一百多年前，血色病在西欧人群中最先被认识。1975 年 Simon 首次报告遗传性血色病与组织相容性抗原有密切关系，特别多见的是 HLA-A_3、-B_7-B_{14}。1980 年 Simon 通过大组患者家族普查，证实本病为常染色体隐性遗传的疾病。目前认为血色病基因位于第 6 号染色体短臂，在 HLA-A 位点的邻近。在欧洲人群中，血色病的基因频率约为 5%，纯合子约为 0.2%～0.3%，但临床显性发病者则远低于此数；杂合子约占 10%，患者大多仅见个别症状，极少引起脏器损害。

本病发病年龄，国外报道大多在 40～60 岁之间，国内少数病例的报道多在 30～40 岁之间。男女发病数，国外男性约 5～10 倍于女性，且女性患者多在绝经以后。国内报道的 19 例均为男性，此外，本病多见于南非酿酒地区及南非班图族黑人，饮酒量大，且酒中含铁量高，虽饮酒多年，仍难排除遗传因素。

【发病机制】

健康成人体内含铁约 3～4g（男 46mg/kg，女 35mg/kg），其中 65%～70% 组成血红蛋白；约 20%～30% 为贮存铁，以铁蛋白和含铁血黄素的形式储存于肝、脾、骨髓等网状内皮系统中，随时提供组成血红蛋白和多种酶等之用。正常人小肠粘膜吸收的铁和机体在粪、尿、汗液中丢失的铁是相等的，保持着铁的动态平衡。男性每天从小肠粘膜吸收的铁约 1mg，月经期妇女在小肠吸收约 1.5mg。而血色病患者小肠粘膜吸收的铁显著增多，每日可达 4mg 或更多，一年内可引起体内贮积铁增加约 500～1000mg。若患病20～30 年，则体内铁贮存可达20～30g 之多，可损害多个脏器。

血色病铁代谢的根本缺陷引起小肠粘膜对铁吸收异常增多，其发病机理迄今尚未明了。此时，小肠对铁的吸收已失去了正常的调控，即根据机体铁的丢失和铁的需要来决定铁的吸收量，这一调节机制失控。患者的血浆铁、铁蛋白和转铁蛋白饱和度在疾病早期均已增高，在疾病晚期患者体内贮存铁量可达 20g 以上。贮存的铁主要沉积在肝脏、胰腺、心脏等脏器的实质细胞中，在肝脏和胰腺内铁的含量比正常人高 50～100 倍，在心脏内可增高 5～25 倍，在脾脏、肾脏及皮肤中约增高 5 倍。

小肠铁吸收异常的机制尚有争论。有作者（Crosby 1987）认为可能由于小肠上皮细胞的缺陷，破坏了小肠粘膜不吸收过多铁的“粘膜封闭”（Mucosa block）机制所致。另有作者（Cox-Peter 1978）认为可能因粘膜细胞的铁载体与铁的亲和力增高导致铁吸收异常增多。曾有作者认为可能因小肠粘膜细胞形成铁蛋白或转铁蛋白的结构缺陷，使铁吸收增多，等等设想，但均未能证实。本病患者组织内沉积铁的浓度与其所引起纤维化或功能损害的程度成正比，而经放血治疗促使体内沉积的铁部分排泄后，临床及脏器病理改变均可获得改善。上列事实可以证明，小肠对铁吸收过多可引起脏器内铁沉积增加，确可造成脏器的损害。动物实验也获得证实。细胞内铁沉积过多，可使贮铁过多的溶酶体崩解，而释放出各种溶酶，引起细胞器发生脂质过氧化作用，从而导致细胞的损伤。此外，过多的

铁可刺激胶原合成，促进纤维化。电子显微镜观察亦见胶原合成先于组织损伤的形态学证据。有作者（TraceyA. Rouault, 1993）发现白种人所患遗传性血色病，网状内皮系统细胞内较少铁沉积，而在非洲血色病，网状内皮细胞中却有丰富的铁质沉积。至于本病是否与种族有关，尚待今后进一步研究。也有作者（Lonrad ME, 1994）报告，推测肿瘤坏死因子可能与该病的发生有关，因其基因也在第6号染色体上，并且对铁转运同样有影响。

【病理】

血色病组织学检查发现，许多器官尤其在肝脏和胰腺中铁含量增加最多。肝内铁含量超过400μmol/g（22.2mg/g，干重），故较易引起肝纤维化及肝硬化。疾病早期阶段，铁以铁蛋白和含铁血黄素形式沉积于门静脉周围的实质细胞中，特别沉积在肝细胞的溶酶体内。病情继续发展，则可出现肝小叶周围纤维化。最后铁可沉积在胆管上皮细胞、Kupffer细胞和纤维膈内，呈特征性肝纤维化。在疾病晚期，可发生大结节型或大、小结节混合型肝硬化。尸检可见肝脏和胰腺呈黄褐色结节状的病理改变。在内分泌腺和心脏的铁沉积较少，胰、胃、肾细胞内也有含铁血黄素沉积。尽管性欲减退为血色病的早期表现之一，睾丸可发生萎缩，但睾丸内铁沉积较少；这可能是因脑垂体受累，促性腺激素分泌减少，所引起的继发性睾丸功能减退症。皮肤的表皮层变薄，基底层细胞中黑色素增加。关节滑膜细胞周围可见铁沉着，同时有钙沉积在滑膜组织内，其中可见钙焦磷酸盐结晶。

【临床表现】

本病由于过多的铁沉积在肝、胰、心、肾、脾及皮肤等脏器组织，导致不同程度的受累脏器细胞的破坏、纤维组织增生及脏器功能损害，引起相应的下列临床症状，如皮肤色素沉着、肝脏肿大和肝硬化、糖尿病、心脏扩大伴心律失常和心力衰竭、关节病变以及性功能减退等。最常见的早期症状是无力、倦怠、体重减轻、皮肤颜色改变、腹痛、性欲减退以及糖尿病的症状。病情发展时，则可出现下列主要体征，如黄疸、蜘蛛痣、肝肿大、脾肿大、腹水、心律失常、心力衰竭、皮肤色素沉着、关节病变、毛发脱落、睾丸萎缩、男子女性型乳房等。现将主要临床表现分下列几方面加以阐明。

1．肝脏损害是血色病最常见的临床表现。由于铁在肝内沉积逐渐增多，缓慢的发展，由含铁血黄素沉着症发展为肝纤维化，最后成为肝硬化。肝肿大可见于95％以上患者。半数以上有症状的患者，虽有肝肿大和肝硬化，但食道静脉曲张的表现较Laennec肝硬化时少见。约1/3肝硬化患者可发生肝细胞癌，且其发生率随年龄的增长而递增，并成为本病死亡的最常见原因。此外，早期肝病症状用放血治疗的疗效较好，故早期诊断和早期治疗是十分重要的。

2．皮肤色素沉着过度见于90％以上患者，由于皮肤内沉积黑色素增多，使皮肤呈棕褐色；由于皮肤内沉积黑色素和铁两者都增加，可使皮肤呈特征性金属青灰色。色素沉着一般呈弥漫性全身性分布，尤以面部、颈项部、前臂伸侧、手背、外阴部、大腿和瘢痕等处，色素更加深。但口腔粘膜色素沉着较少，国外报道仅占10％～15％，国内报道19例中有9例，占47％。

3．糖尿病见于65％以上患者，由于胰腺内沉积铁引起的损害所致，亦可能与糖尿病的遗传素质有关。约10％患者表现为葡萄糖耐量减低。除胰岛素抵抗性糖尿病发病较多外，其他各种症状、并发症及其治疗均与原发性糖尿病相同。晚期患者用放血治疗的疗效较差。

4．骨关节病变见于25％～50％患者，多发生在50岁以后。常侵犯小关节，也可侵犯大关节，尤以第2、3掌指关节受累最早且最多见，可助于早期诊断。较少累及腕、髋、膝、踝等关节。关节病变可发生在疾病全过程中的任何时期，有时可以骨关节病为首发症状，或可出现在治疗后的晚期。主要在膝关节可见急性滑囊炎的短暂发作伴有焦磷酸钙的沉积（软骨内钙质沉着或假痛风改变）。

5．铁沉积引起的心肌病变，约见于15％患者，主要表现为充血性心力衰竭与心律失常。心脏症状的出现常是预后不良的征兆。尤其年轻人心衰因未能及时治疗，可迅速发展甚至死亡。常见的心律失常有室上性早搏、房扑、房颤、房室传导阻滞、心动过速等。心脏呈普遍扩大，若无其他血色病的症状易误诊为特发性心肌病。芬兰学者最近的研究反映人体总体铁贮存的血清铁蛋白水平与心肌梗塞危险性增加有关（TraceyA, Rouault 1994）。

6．内分泌腺受累的表现。铁沉积于下丘脑和脑垂体引起内分泌系统的异常，首先是促性腺激素分泌减少，可引起性功能减退、闭经、睾丸萎缩、体毛减少等，这多见于疾病晚期，应用放血治疗的疗效不佳。此外，曾有报道，肾上腺皮质、甲状腺和甲状旁腺也可能发生功能减退。

【实验室检查】

1．血清铁（serum iron, SI），在血色病常明显

升高达 32～54μmol/L（180～300μg/dl），明显超过正常 9～29μmol/L（50～160μg/dl）。但它并不能准确反映体内铁贮存情况，且影响测定结果的因素较多，如酒精性肝硬化时此值亦常升高。

2. 血清铁蛋白（serum ferritin, SF），在血色病时明显增高至 200～500μg/L，可高达 900～6000μg/L，远超过正常人（10～200μg/L），是决定诊断的重要依据。SF 水平升高 1μg/L 常可提示体内铁贮存量增加 65mg。SF 升高与铁过度吸收明显有关，但其水平尚可因下列因素有所升高：铁剂治疗、发热或炎症、肝功能异常、恶性肿瘤、溶血或使用肾上腺皮质激素等，故作临床分析时应予考虑排除。

3. 总铁结合力（TIBC）在血色病时略有降低至 36～54μmol/L（200～300μg/dl），正常为 45～66μmol/L（250～370μg/dl）。这代表体内转铁蛋白的总量，与 SF 水平成反比。

4. 转铁蛋白饱和度，是诊断血色病必测项目，常明显增高至 50%～100%，正常为 22%～46%。故凡出现转铁蛋白饱和度或血清铁蛋白任何一项增高时，均应进一步进行肝活检，测定肝铁含量，作为最后肯定血色病的诊断。

5. 骨髓细胞内外的铁染色，可显示血色病时骨髓内含铁血黄素的量明显增多。

6. 肝脏活检是最后明确血色病诊断的依据。①测定肝铁含量明显增高至 2～4mg/g，甚至 6～18mg/g 肝干重，正常为 0.3～1.4mg/g，酒精性肝病可增高至 0.3～2mg/g。应用原子吸收光谱仪检测最准确。②组织化学检验可见肝铁含量为 + + + ～ + + + +，而正常为 0～+。③组织切片镜检可观察肝组织的病理改变。④测定肝铁指数 = 肝铁含量（μg/g 肝干重）/56×年龄（岁），血色病时增高 > 2，而正常 < 1。⑤肝活检涂片作普鲁士蓝染色，在血色病患者肝细胞和胆管上皮细胞内可见大量小晶体状的含铁血黄素颗粒，而在继发性血色病和一切其他铁过度负荷的疾病时，在网状内皮细胞内可见较大而不规则的非晶体状含铁血黄素颗粒，两者有明显差别。

【特殊检查】

1. X 线检查 ①据 Marble 报道 10 例血色病肝脏 X 线拍片检查，9 例均见“肝脏双边缘阴影”，即以膈肌为中心进行肝脏拍片，可见膈肌边缘线上层为密度较低的膈肌，下层为因铁沉积所致密度增高的肝脏，两者形成“肝脏双边缘阴影”。②骨关节 X 线拍片呈弥漫性骨矿质丢失或骨增生、关节腔狭窄、骨硬化及囊性变等，尤常侵犯第 2、3 掌指关节等小关节，另见双膝等大关节的软骨内钙质沉着和滑膜钙化等改变。

2. 计算机体层摄影术（CT）和磁共振成像（MRI）对肝脏的检查 CT 及 MRI 均可能显示肝密度增高，由于肝内贮铁量增多，MRI 可能较为明确些，但尚难以最后评价。

3. 组织相容抗原（HLA）的检查 血色病特别多见于 HLA-A_3、-B_7 及-B_{14}，对于疾病遗传模式以及鉴别纯合子和杂合子等研究是重要的，但对临床诊断和治疗并非必要。

【诊断和鉴别诊断】

1. 诊断 典型的血色病诊断不难，但早期病例在肝硬化形成以前，临床可无任何症状，或仅以某一系统为首发症状时，则易误诊和漏诊。诊断依据：

（1）首先是临床特点如肝肿大、皮肤色素沉着、糖尿病、心肌病变、关节炎等。特别前三者最常见，称为血色病三联症。

（2）实验室检查：测定血清铁蛋白显著增高（>200μg/L）和转铁蛋白饱和度增高（>50%～60%）是临床最简便又具有重要诊断价值的检验。至于肝脏活检测定肝内贮铁含量，则是最后确诊的依据。

2. 鉴别诊断 主要须鉴别于继发性血色病，如继发于长期大量饮酒（酒精性肝病）、反复大量输血、铁粒幼细胞性贫血、重型海洋性贫血等。各病肝内铁贮积增多，但均有其特殊病史及其相应的临床表现，且血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度及肝铁含量等增高程度，均远较遗传性血色病为轻，可资鉴别。

【治疗】

1. 放血疗法 是治疗遗传性血色病，排除体内贮积铁的最有效方法。诊断一旦成立，故应首选应用放血疗法，方便、安全而又花费较少。一般每周放血 1 次，每次 400～500ml。开始对红细胞压积体积略有下降，可降至 35ml/dl 或更低，但数周以后便可稳定在该水平上下。当血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度逐渐下降，即反映体内贮积铁不断在减少。估计每 500ml 血约含铁 200～250mg，按每周放血 500ml，一般需持续 2～3 年才能排除 25g 体内贮积的铁。但血色病患者一旦出现症状时，其体内铁过剩已达 15～30g，由此估计本病放血治疗需更长时间才能使血清铁蛋白和转铁饱和度下降至正常。此后，为了维持这两项指标在正常范围，约需

每3个月放血一次，终生不能间断。通过家族调查发现的无症状患者，若体内贮积的铁逐渐升高时，首先表现在血清铁蛋白和转铁饱和度逐渐增高，则亦应进行间断放血治疗及定期追踪筛检，可使大多数患者长期保持无症状。

2. 螯合剂治疗　螯合剂（chelating agents）能与铁结合后随粪、尿排泄，消除患者体内贮积的铁，但疗效远不如放血治疗，且有神经毒性副作用，如耳聋、色盲、局部刺激等，价格又较贵，通常已不应用于临床作为常规的长期治疗，一般仅适用于严重贫血和低蛋白血症、过度铁负荷而又不能适用放血治疗的患者，才考虑试用此疗法。大多采用去铁胺肌注或静脉滴注1.5～2.5g/d，每天可除去体内贮积的铁10～20mg，治疗7天所排除的铁量，还达不到每周放血一次所排除铁量的一半。

3. 并发症的积极治疗亦属必要　如对肝功能衰竭、心力衰竭和糖尿病等的治疗，方法与相应疾病的常规处理相同。对性功能减退可采用睾酮或促性腺激素治疗，可能改善症状。

4. 低铁饮食　尽量避免食用促进铁吸收的药物（如维生素C等）和高铁食物（如肝、心、肾、各种瘦肉、蛋黄、黄豆等）。含铁很少的食物是牛奶、奶酪、苹果、梨、杏、浆果类、花菜、卷心菜等。此外，勿用铁制烹饪用具。总的说来，低铁饮食对消除体内沉积的铁作用不大。

【预后】

在确诊后不予治疗的患者，大多于数年内死亡，其死亡原因是心力衰竭（约30%）、肝功能衰竭或门静脉高压症（约25%）、肝细胞癌（约30%）等。肝癌通常是在肝硬化的基础上发生的，并随年龄的增长而递增。经放血治疗后肝纤维化可能减轻，但已形成的肝硬化最后仍可能发生肝细胞癌。有症状的患者中，通过治疗消除体内过多贮积的铁，并维持生化指标（主要是血清铁蛋白浓度和转铁蛋白饱和度）接近正常，可使寿命适当延长。近年由于早期诊断和积极治疗，血色病预后已明显改善，5年的存活率可由33%提高至90%左右（89% Powell 1994，92% Strohmeyer 1992），10年的存活率达76%，（Strohmeyer 1992）。反复放血治疗后肝、脾肿大可以缩小，肝功能和心力衰竭有所恢复，皮肤色素沉着有所减轻，糖耐量略有改善。但消除体内沉积过多的铁对性功能减退与关节病变并无明显疗效。为了避免严重并发症的发生和减少肝癌的发生率，要争取在肝硬化和糖尿病形成以前，对纯合子患者作出早期诊断，并及时治疗，可能达到与正常人一样的预期寿命，这进一步说明家族筛检调查及早期治疗的重要性。

第二节　肝豆状核变性

肝豆状核变性（hepatolenticular degeneration，HLD），又称威尔逊病（Wilson disease，WD），是Wilson等于1921年首次报道的。本病是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病，见于全世界各色人种。临床以肝硬化、锥体系统神经症状及角膜色素环三联征为突出表现。主要由于肝脏排泄铜的障碍而导致肝脏、脑基底神经节、角膜和肾脏等多个器官内铜的沉积和功能损害。生化改变血清铜蓝蛋白（ceruloplasmin）浓度显著降低及尿酮增高为特点。

【流行病学】

本病在世界范围研究已逾70年，虽然总的发病率不高，但仍属罕见代谢病中略较多见的一个病。以青少年发病较多见，是儿童慢性肝病的较多见病因之一，国内报道已约500例。根据某些国外统计的本病基因频率约为1:200，杂合子的频率约为1:100，发病率约为1/3万（2～20万）。意大利Sardinia人群中发病率为1/万～3/万，而在其他白种人或非白种人群为1/10万（Annalena 1989）。日本和美国的本病基因频率亦约为1:200，发病率亦约为1/3万（Tomohiro 1981）。我国虽无本病发病率的全国统计资料，但在华东地区的本病基因频率约为1:400，杂合子频率为1:200，发病率不低于1/20万（安平等1993）。

【发病机制】

本病基因定位在第13号染色体长臂（$13q^{14}$～q^{21}），在酯酶D位点的邻近。基因突变与代谢缺陷之间的关系迄今尚未明确。本病属于遗传性铜代谢异常的疾病，近亲结婚发病率高，患者亲属同胞常可罹患本病。值得一提的是，正常新生儿的血清铜和铜蓝蛋白的水平低，而肝脏含铜量高，类同本病患者。但在出生后1岁以内，血清铜蓝蛋白水平升高，而肝内含铜量降低，逐渐达到正常成年人的水平，这一铜代谢的转变是由一调节基因所控制的。正常人胆汁是排铜的主要途径，患本病时肠道吸收铜并不增加。但其发病机制，迄今尚未完全明了。综合文献报道有下列5种学说或设想，尚待证实。①主要可能是肝细胞溶酶体的缺陷，不能将铜排出转运至胆汁中排泄。②有作者认为由于新生儿期铜代谢转变为成人期铜代谢形式（如上所述）的调节

基因发生突变。③有作者设想可能肝内合成一种特异性金属硫因（即金属组氨酸三甲基内盐，metallothionein），一种能与铜有高度亲和力相结合的含硫蛋白质，能结合大量铜而蓄积在肝细胞内（佐藤充他，1986）。④早年因见血浆铜蓝蛋白浓度显著降低，认为可能是铜蓝蛋白合成的障碍，但根据下列三点已予否定：a）有些患者血浆铜蓝蛋白浓度正常而并不降低；b）铜蓝蛋白-基因位于第3号染色体而本病基因位于第13号染色体，基因位点完全不同；c）血浆铜蓝蛋白浓度与本病轻重程度无关。⑤曾有作者推测胆汁中能与铜结合的蛋白质含量太少。

【病理】

本病肝脏，早期在光学显微镜检下可见脂肪变性和糖原异常蓄积；电子显微镜检查，可见线粒体异常，内含空泡和颗粒，在后期可出现肝纤维化、肝硬化、坏死、炎症和胆管增生等，最后可致死亡。

脑组织中可见广泛的大量铜贮积，在局部脑组织坏死、软化、囊性变及空泡形成。脑基底节萎缩呈棕色，可有孔洞形成。偶见大脑皮层萎缩等变化，病变尤以豆状核为最显著。肾脏内铜的贮积引起组织损害少，不影响肾功能，但可见血尿、蛋白尿、Fanconi征、肾小管酸中毒等，通常不引起临床肾病的表现。眼角膜后弹力层的铜沉积，形成特异的所谓Kayser-Fleischer环。

【临床表现】

本病发病年龄在6～60岁，大多在6～25岁，在6岁以前或30岁以后出现临床症状者罕见。临床上以肝病为首发症状者平均为11.4岁，以脑症状首发者平均为18.9岁，以精神症状首发者平均为20～25岁，极少数在40－60岁发病。现将临床特点分下列几方面加以阐明。

1．肝病症状　本病的根本缺陷在肝脏，但表现为肝脏受累症状者约半数患者，主要有肝肿大、脾肿大、肝纤维化、肝硬化及肝功能异常。临床表现多样化，易误诊为病毒性肝炎，可呈四种类型：急性肝炎、暴发性肝炎、慢性活动性肝炎和肝硬化。暴发性肝炎通常迅速致死（除非能及时肝移植）。其中以逐渐发展的肝硬化型较多见，早期常无明显症状，无症状期的肝功能多正常。晚期可有腹水、食管静脉曲张等门静脉高压症状。

2．神经症状　早期不明显，以后可成为临床主要表现。神经症状主要表现为运动障碍，如静息震颤和意向震颤、书写障碍、共济失调、步态不稳等，肌张力异常如痉挛强直、舞蹈病等，凝视、流涎、吞咽困难、面容呆板、构音困难、言语不清，甚至口吃或失语。可有头痛，除无感觉障碍症状。

3．精神症状　性格改变，行为异常，偶有攻击性行为，智力下降，有时类似精神分裂症或躁狂抑郁性精神病，有时表现为器质性痴呆。这些精神症状由于铜对脑部的毒性作用所致，早期可见于20％～40％患者，在疾病全过程中出现精神症状者约占80％。国外报道以精神症状为首发表现者占25％（曾昭祥，等，1993）。

4．眼角膜色素环　Kayser－Fleischer环。环宽1～3mm；淡黄褐或淡黄绿色，为铜沉积于后弹性层边缘部分所致。色素环不见于本病早期或幼儿患者，一旦出现，可作为肯定诊断本病的特征。但在原发性胆汁性肝硬化等肝病伴有肝内铜含量增高患者，偶见角膜色素环。

5．血液学症状　在少数暴发型患者释放大量铜进入血液时，可引起溶血性贫血发作，但能自行缓解。后期可见血小板减少和白细胞减少，与脾肿大有关。

6．肾病症状　由于肾小管重吸收障碍可引起蛋白尿、葡萄糖尿、高钙尿、氨基酸尿、高磷酸盐尿或肾小管性酸中毒并发肾结石，但较少见。

7．骨骼症状　患者有主诉关节痛及运动受限制者。X线检查可见骨软化、骨质疏松、自发性骨折、软骨内钙质沉着、关节囊钙化等。

8．其他　少见症状如心肌病变及心律失常亦见报道，由于铜沉积在心肌内所致。内分泌系统可见闭经、性功能减退、男子女性型乳房等，这可能与铜沉积于性腺或与肝病有关。

【实验室检查】

1．血清铜蓝蛋白浓度常明显降低，＜200mg/L，为诊断本病的重要依据之一。正常为270～350mg/L（Sternlich-Scheinberg）。

2．血清铜浓度降低＜0.7mg/L，正常为0.9～1.3mg/L。

3．尿铜排泄明显增多，＞200μg/d。正常为＜70μg/d。

4．血清铜蓝蛋白与^{64}铜掺合率的检测　本病患者有时（约5％患者）即使血清铜蓝蛋白浓度正常，但与同位素^{64}铜的掺合率却很低或完全缺如；而非本病的各种肝病患者，其血清铜蓝蛋白与同位素^{64}铜的掺合率则是正常的，这也可用于鉴别诊断。

5．肝活检测肝铜含量　本病患者肝含铜量超

过250$\mu g/g$（肝干重），可高达500～1000$\mu g/g$以上，为本病的主要生化特征。正常人<50～100$\mu g/g$。有时肝炎或其他肝病的肝铜含量也常增高，但增高不超过250$\mu g/g$，且血清铜蓝蛋白不减低，铜蓝蛋白与^{64}铜的掺合率正常，可资鉴别。

【特殊检查】

1. 计算机体层摄影的检查（CT） 头颅CT检查阳性率达85.7%，特征性改变为双侧对称性豆状核的大小不一的低密度病灶，其他可见大脑、脑干及小脑的萎缩、脑室扩大等。近年来尚有脑和脊髓同时受累的报道。肝脾CT检查阳性率较高，有报道症状前期病人已见肝脾增大。肝硬化多属小结节型，由于铜的沉积使CT值>50HU，这特点可有助于鉴别其他原因所致肝硬化（吴新彦等1994）。

2. 头颅磁共振成像（MRI）的检查 本病患者可显示基底节的对称性病灶，在T_2加权像最明显，有人认为比CT检查更有诊断价值（梁秀玲，1995）。

3. 基因诊断 新近国内外已开始研究基因诊断，来确定本病在出现症状前的早期诊断。1993年Bull和Stewart分别采用微型卫星DNA（microsatellites）的检测对本病家系进行单倍体分析，这些研究将为建立本病早期诊断新方法提供依据。

【诊断】

本病诊断主要依据上述四个临床特征（肝病、神经、精神症状和特殊的角膜色素环）、阳性家族病史（约30%～40%），以及生化检验结果（特别是血清铜浓度减低<0.7$\mu g/L$，血清铜蓝蛋白显著降低<200$\mu g/L$，尿铜排泄增多>200$\mu g/d$，肝活检测定肝铜含量显著增高>250$\mu g/g$），诊断典型病例大多不甚困难。

鉴别诊断：首先须注意鉴别于肝胆疾病，如急慢性病毒性肝炎、肝硬化、胆囊炎、肝肾综合征等。神经系统疾病方面须鉴别于神经症、脑炎后遗症、锥体外系统病或精神分裂症等常见病。此外，较少见的溶血性贫血、肾脏病、关节病、心肌病等，若与肝病合并存在时，亦应考虑本病的可能。国外报道有3/4的病例不能早期作出诊断，国内（1986～1993年）报道本病误诊率可高达89.6%，早期诊断确较困难。

【治疗】

（一）驱铜治疗

本病一旦确诊，不论有无症状，均应立即进行治疗，应尽快消除体内蓄积的铜所致毒性作用，且须终生持续服药治疗。驱铜治疗，能促进体内蓄积铜的排泄，减少肠道对铜的吸收，建立体内铜代谢的负平衡，这是迄今治疗本病最有效的疗法。

1. D-青霉胺（D-Penicillamine）为驱铜治疗的首选药物，疗效确切，比较安全，虽有不少副作用，但临床应用的经验已较丰富。

作用机制：一般均认为青霉胺为铜等重金属的螯合剂，能与体内沉积的铜络合后而经肾随尿排泄，从而消除体内沉积而致病的铜。治疗开始时，尿铜排泄每日可达1～5mg。曾有作者（Scheinberg 1987）提出青霉胺可能还有解除铜毒性的作用，因青霉胺能诱导肝内合成金属硫因，后者能与铜结合，使铜无毒性。

剂量：开始剂量为0.25g/d，以后增加至1.0g/d，以三餐前1/2～1小时及睡前服下为宜。有作者建议重症患者才可增加剂量至1.5～1.8g/d，其用量须根据疗效反应和个体耐受性而定。约经治疗一年以上，临床无症状，病情稳定、实验室生化指标正常或接近正常时，可酌情减量至0.75g/d，但须终生服药。有作者认为妊娠期间亦应服药，对胎儿无害，但不应哺乳（Stremmel 1992）。动物实验证明D-青霉胺有抗维生素B_6作用，故应同时口服维生素$B_6$30～60mg/d。

疗效：随着体内沉积的铜与青霉胺络合而不断从尿中排泄后，可见临床各种症状和各项生化指标如血清铜、特别血清游离铜（即血清铜减去铜蓝蛋白的铜）、血清铜蓝蛋白、尿铜等，逐渐好转，最大疗效有时需经一年以上的治疗才会显示。角膜色素环可逐渐变淡，最后约60%患者的色素环可见消退。不过在开始治疗1～2个月中，约10%患者的神经症状反而加重些，这是因为治疗开始时铜的代谢活跃，大量铜从肝内释放进入血液循环乃至进入脑部所致。治疗过程中观察生化指标，在治疗第一年每1～2月测定1次，以后每半年测定1次。

副作用：服用前宜作青霉素皮试，皮试阴性才予服用。有作者报道副作用约可见于10%～20%患者，有如皮疹、发热、白细胞减少、血小板减少、厌食、恶心、呕吐、腹泻等，大多见于开始服药的半个月内。若过敏反应严重，必须停药，酌情给用泼尼松20～40mg/d，2～3周后逐渐停用，反应多见迅速消退。重新安排服用青霉胺，从小剂量0.25mg/d开始，2～3周逐渐增加至全量服用。停用青霉胺的时间不应过长，不宜超过数个月，否则疾病复发，较前更重。过敏反应可能再次发生而需再度停药处理。有时晚期出现的副作用常较严重，

如白细胞减少症甚至粒细胞缺乏症、肾病综合征、Goodpasture综合征、系统性红斑狼疮、多发性神经病变、重症肌无力、严重关节痛等，须停用青霉胺而改用其他药物。

2. 三乙撑四胺双盐酸盐（Trientine, Trien）

作用机制：亦为强力的铜络合剂，与青霉胺作用相同，可与体内的铜络合后而随尿排泄。

剂量：1000～2400mg/d，分四次口服，即三餐饭前和睡前各1次，衡量个体合适剂量和观察疗效，须看血清游离铜水平能降低达到＜10μg/dl为生化指标。

副作用：迄今未见严重副作用，但临床应用此药的经验尚较少。

3. 锌制剂

作用机制：确切机制尚未完全明了。根据临床观察可见口服锌剂能明显抑制肠道对铜的吸收，发挥促铜排泄作用（Stremmler 1992）。另有作者认为口服锌能诱导肠粘膜细胞合成金属硫因，后者能与铜结合，使铜失去毒性，随粪排出（朱保恭等1991）。

剂量：硫酸锌150～600mg/d，分三次口服，在三餐饭前一小时服用，亦可应用醋酸锌。

疗效：一般认为锌剂能促铜排泄，但对疗效评价，尚未完全一致，有说疗效良好，有说疗效尚待继续观察。

副作用：较少，可有恶心、呕吐等胃肠反应及皮肤麻木感等。

（二）其他治疗

首先是积极的护肝治疗和改善神经症状的对症处理，确属必要。白细胞减少亦应酌情给药。严重脾功能亢进者应行脾切除术，术后血小板及白细胞计数可以迅速恢复正常。

肝移植：新近研究本病发病可能与患者肝细胞内缺乏排泄铜所需的P型ATP酶而致病，值得一提，对本病暴发性肝炎型和Coombs试验阴性的溶血性贫血重症患者，虽属少见，但常致死亡，必须及时肝移植可望获得良效。曾有报道24例这类患者在肝移植后22例存活一年以上（Schrinberg 1992）。

避免摄食含铜量高的食物，不用铜制烹饪食具，可能有利于本病的治疗。

【预后】

本病若能早期诊断，并合理治疗，且能坚持终生持续用药，则症状可以完全消失，身体能保持健康状态，可望达到正常寿命。本病若不予治疗，则可逐渐发展终于形成代偿障碍的肝硬化，并发肝功能衰竭、腹水、食管静脉曲张出血，以及肝肿大和脾功能亢进等，预后恶劣。少数暴发型者可引起急性肝功能衰竭和急性溶血性贫血，除非急性肝移植，90%以上患者迅速死亡。

第三节　镁代谢的障碍

镁在人体内是仅次于钠、钾、钙而居第四位最多的阳离子，镁在人体细胞内仅次于钾而居第二位最多的阳离子。健康成年人体内含镁总量为12.4mmol（0.3g）/kg体重，总量约为1000mmol（25g）。镁在体内的分布主要在骨骼内，占总量的50%～67%。其次在横纹肌和肝脏中含量较多，约7.5～10mmol（180～250mg/kg）。镁在细胞内占其总量的31%，在细胞外液中仅占总量的1%。

镁除构成骨骼系统等的重要成分外，又是约300种特异性酶的激活剂，特别重要的是镁在细胞内大多与三磷酸腺苷（ATP）相螯合，而ATP参与新陈代谢中所有磷酸化过程，密切联系着能量代谢和大分子化合物（蛋白质、核酸、核苷酸、脂类、糖类）的生物合成，镁则作为一个辅因子，在这许多化学反应过程中起着重要作用。此外，镁与钾、钙、钠等共同维持着正常神经肌肉和心肌的兴奋性及其功能，在临床上确实十分重要。

镁在人体内的代谢：成人饮食中，理想的镁摄入量为每天15～20mmol（380～500mg），其中30%～40%主要在空肠和回肠中吸收，1.25 $(OH)_2D_3$ 可促进其吸收。当摄入低镁饮食或镁缺乏时，镁在肠内的吸收率可增高至70%，而尿镁排泄量可明显下降至每天仅0.1～1.0mmol（12.5～25mg）。高镁饮食时则相反，为此，镁在小肠中的吸收与经肾在尿中排泄之间，根据机体的生理需要保持着镁的动态平衡。肾脏具有很强的保留镁的作用。镁的排泄首先是血液循环中非结合的镁经肾小球滤出进入原尿中，其中25%在近端肾小管重吸收，50%～60%在Henle袢重吸收而返回血循环中。许多因素可影响镁的排泄，例如，饮水摄入食盐使细胞外液容量扩张，可增加镁的排泄；甲状腺激素和甲状旁腺激素均可促进镁经肾排泄；醛固酮可减少镁在肾小管的重吸收而促进镁排泄增加等。此外，轻度的低镁血症可见于多种健康情况，如大运动量的训练，高代谢状态如妊娠、寒冷适应，实验性服用甲状腺激素等。

关于镁的代谢障碍，将重点阐述低镁血症，扼

要叙述高镁血症。

一、镁缺乏症和低镁血症

【病因学】

镁缺乏症（magnesium deficiency）是指机体内总镁含量减少，低镁血症（hypomagnes-emia）是指血清镁浓度低于正常（<0.8～1.2mmol/L 即 2～3mg/dl）的一种临床综合征，一般不单独存在，而常为多种矿质（如钾、钙、磷等）缺乏综合征组成之一，病因颇多。

（一）摄入不足

食物如大麦、小麦、豆类、肉类、海产品、含叶绿素多的蔬菜等都是镁的丰富来源，故一般不会单独发生因膳食缺镁而引起机体镁的缺乏。但当患者久病不能进食或在长期肠道外营养而未补充镁时，则可引起镁缺乏。

（二）消化系统疾病失镁

1. 胃肠病丢失镁 长期大量呕吐、持久胃肠减压、长期腹泻（如非热带性口炎性腹泻）、小肠瘘管、小肠广泛性切除（短肠综合征 short bowel syndrome）长期服用泻剂等，均常可引起镁的丢失。此外，一种遗传性特异性小肠镁吸收缺陷症可引起家族性低镁血症，在童年发病则较少见。另如脂肪痢可伴有多种脂溶性维生素 K、A、D 的吸收不良，特别当低镁血症与维生素 D 缺乏症同时存在时，可引起严重无力，伴有腰、髋部疼痛等，这可能由于骨软化所致。

2. 胰腺病丢失镁 急性胰腺炎（约 27%）可引起低镁血症，常并发低钙血症，是由于血清镁和钙与脂肪酸形成脂肪酸皂，沉积在胰腺及其周围的炎性坏死灶中所致。慢性胰腺功能不全，亦可引起低镁血症。

（三）肾脏病丢失镁

肾丢失镁过多主要由于肾小管重吸收受损所致，常伴低钾血症。其中特发性遗传性肾小管镁重吸收缺陷则较罕见。长期应用利尿剂是引起低镁血症常见原因之一，尤以袢利尿剂（如利尿酸和速尿）的排泄镁作用，更比作用于远端肾小管的利尿剂（如噻嗪类）的作用强；若同时应用这些不同作用部位的利尿剂，则更易引起低镁血症。低镁血症可见于不少慢性肾脏疾病，如肾小管性酸中毒、肾盂积水、肾盂肾炎等，亦常见于急性肾小管坏死、肾功能衰竭的多尿期，且多伴有肾钾丢失和低钾血症。此外，氨基糖甙类抗生素（如卡那霉素、庆大霉素）、顺铂、环孢霉素、卷曲霉素、紫霉素等，亦能造成尿镁的丢失，尤其如长期大量使用二性霉素 B、庆大霉素能损伤肾小管功能而引起低镁血症和低钾血症，但及早停药，则可完全恢复。顺铂治疗停药以后，肾小管损伤可持续数月乃至数年以上，恢复很慢。应用茶硷或戊烷脒（抗黑热病药）的治疗，亦可能引起低镁血症。

（四）内分泌病丢失镁

糖尿病酮症酸中毒在胰岛素治疗和补液以后（可能因大量利尿而排泄镁），以及各种原因引起抗利尿激素分泌异常增多综合征伴有低钾血症和低钠血症（可能因醛固酮生成增加及细胞外液扩容促进镁的排泄）患者，均可导致尿镁排泄增多和低镁血症。甲状旁腺影响镁的代谢比较复杂，因甲状旁腺激素能促进镁随尿排泄，故在甲状旁腺机能亢进时可引起低镁血症；而在甲旁亢（腺瘤）经手术切除腺瘤纠正甲旁亢以后，原腺瘤所致弥漫性囊性纤维性骨炎（伴有大量骨质丢失），术后要吸收大量血钙和血镁来修复骨骼构成（骨饥饿综合征、hungry bone syndrome），又可引起明显低镁血症，但属罕见。原发性和继发性醛固酮增多症时，均可引起低镁血症，因醛固酮既能直接促进镁的排泄，又能通过扩容引起镁的丢失。甲状腺功能亢进症患者常伴有低镁血症，这是由于甲状腺激素能促进镁经肾排泄，并能促进镁进入细胞内所致。

（五）慢性酒精中毒

常可引起较轻低镁血症，主要机制可能由于乙醇对肾小管的作用，促进镁的排泄所致。这种作用即使在戒断饮酒以后，并不能立刻恢复正常。此外，慢性酒精中毒患者有时长期摄食镁不足，或因反复呕吐、腹泻和小肠吸收不良而丢失镁较多，亦可能促成低镁血症。当患者并发震颤性谵妄时，大多存在严重镁缺乏，输注镁常有良好的疗效。这不仅是由于纠正镁缺乏，且镁本身还具有镇静作用。此外，当戒酒时出现低镁血症，常伴发低钾血症和低磷酸盐血症。动物实验性乙醇中毒时，亦可见血中镁、钾、磷的低下。

（六）其他原因

主要是缺镁与心血管疾病的联系，如心肌梗死或心肌缺血时，心肌含镁量减低，并可能伴发各型心律失常甚至心脏猝死，给予镁输注，可降低急性心肌梗死的死亡率。缺镁在冠心病和心肌梗死的发病机制中可能有一定作用。其机制可能主要是，镁能激活心肌细胞膜上 Na^+-K^+-ATP 酶、Ca^{2+}-ATP 酶和腺苷环化酶等，保证细胞内外 Na^+、K^+、Ca^{2+} 离子的正常平衡，对维持心肌线粒体的完整

性和促进氧化磷酸化过程，起着重要作用。心肌缺镁时，可使心肌收缩力减弱，心排血量降低，促进和加重心衰，而心衰时利尿剂的应用又可加重缺镁。此外，哺乳可引起低镁血症，曾有报道，极为罕见。

【临床表现】

低镁血症罕见单独出现，而常并发低钙血症、低钾血症或低磷酸盐血症。国外曾在志愿者身上观察实验性低镁血症的症状，尿镁排泄低于0.5mmol(12mg)/d，数周内即可出现厌食、恶心、呕吐、嗜睡、衰弱等，特异性症状尚有感觉异常、肌肉痉挛、易兴奋、注意力减退、精神错乱等。

临床低镁血症通常可见下列五类表现，但有时仍难肯定临床所见症状，究竟是由于低镁血症还是由于并发的其他电解质紊乱所引起。

1. 神经肌肉兴奋性增高　主要表现为肌肉抽搐、肌腱反射亢进、震颤、手足徐动等。可呈个别肌群的抽搐，或为全身性强直性阵发性痉挛。体检时，上臂压迫试验（Chvostek征）及面神经叩击试验（Trousslau征）均阳性，这可能与并发的低钙血症有关。病理组织切片可见肌纤维透明空泡变性、白细胞浸润、节段性坏死、钙化等。

2. 神经精神症状　嗜睡、衰弱、疲劳、表情淡漠、精神活动减退，麻木感或感觉异常，记忆力减退，注意力不集中，神经过敏，幻觉、定向障碍，重症低镁血症时甚至可出现精神错乱、谵妄、昏迷等。

3. 心血管症状　常见各型心动过速和心律失常，严重者可发生心脏骤停。心衰者常伴有低镁血症，对洋地黄敏感性增高，易引起洋地黄中毒。心电图可见各型期前收缩、传导阻滞及心动过速（窦性、室上性、室性，甚至室颤等）。中度缺镁心电图可见QT延长、T波尖高，重度缺镁时则见ST段降低及T波倒置。抗心律失常药物必须联合补充镁的治疗才能见效。

4. 胃肠道症状　主要表现为食欲减退、恶心、呕吐等，或有吞咽困难、腹痛、腹泻或便秘，有时肠麻痹等。

5. 其他电解质紊乱的症状　低镁血症常同时伴有低钙血症、低钾血症或低磷酸盐血症等，因而可见伴发相应的症状与体征。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

虽镁缺乏患者的血清镁浓度有时可以正常，但测定血镁浓度低于正常（正常为0.8～1.2mmol/L，有时甚至可低于0.2mmol/L），仍然是诊断低镁血症的主要依据。当然，须结合病史和临床特点进行综合分析，要注意询问有无导致镁缺乏的各种因素。此外，测定红细胞内镁含量减低（<2～3mmol/L）亦可有助于诊断，但这可能仅见于较重的低镁血症患者。

当细胞内三种重要元素（镁、钾、磷）任何一种丢失时，一般接着可出现其它元素的丢失，单独一种元素的缺乏症几乎是不存在的。故在临床诊断低镁血症时，要特别注意可能并发低钾血症。同样，在诊断低钾血症时，亦不应忽视可并发低镁血症。

诊断低镁血症也可参考尿镁测定值。后者常取决于饮食，如饮食正常，每天从尿中排泄镁约3～5mmol，因此，若肾小管功能正常而每天尿镁<1.5mmol时，提示很可能存在镁缺乏症。临床上进行镁负荷试验，有助于镁缺乏症的诊断。试验阳性判断标准为：给正常人输入镁总量的75%～80%以上，应在24小时内随尿排出，如肾功能正常而排出量明显低于摄入量的75%，要考虑镁缺乏症的诊断。反之，若镁的储留量低于20%，则可排除镁的缺乏症。

（二）鉴别诊断

由于低镁血症无特异性症状，且常并发低钙血症或低钾血症，故当临床诊断为常见的低钙血症或低钾血症时，应考虑可能合并存在低镁血症。此外，首先应予鉴别：各型手足搐搦（低钙血症、砼中毒等），甚至全身性痉挛或癫痫；自主神经性肌张力障碍（vegetativedystonia）；某些甲状腺功能减退症；某些精神症状群；另对心衰和心肌梗死后常并发的低镁血症，应及时检验血镁，并补充镁制剂，颇有利于治疗。

【治疗】

（一）主要是镁的补充治疗

可以口服、肌注或静脉滴注，其前提必须是良好肾功能和不断的血镁水平监测。无尿是补镁的禁忌证。欲取得良好疗效，则同时须消除缺镁的病因。

1. 较轻度镁缺乏时，临床症状常不明显，口服镁制剂已足够，每日补充镁10mmol（=250mg），分3～4次口服。如醋酸镁、抗坏血酸镁、枸橼酸镁、氢氧化镁等，常用的镁盐是硫酸镁，1g硫酸镁（$MgSO_4 \cdot 7H_2O$）能提供100mg（=4mmol）镁。在继续治疗过程中，应检测血镁和尿镁，若血镁正常或输入镁的80%以上能在24小时内从尿中排出，

均提示镁缺乏症已得到纠正。

2. 重症镁缺乏症 当出现危急的镁缺乏症临床症状时，如神经肌肉兴奋性显著增高、甚至惊厥、谵妄或昏迷，以及严重心律失常等，需要立即静脉输入大剂量的镁来控制危及生命的发作。根据缺镁严重程度，酌情补镁。Smith（1992）建议静脉输滴首剂量镁 8mmol（$=2gMgSO_4\cdot 7H_2O$），约15分钟滴完。接着继续输滴镁 0.5mmol/kg/24h，第一天共输给硫酸镁约 8～10g，以后每天输给 4g，约 2～5 天，直至血镁恢复正常为止。应注意静脉输滴补镁时，其输入速度不应超过 0.5～1.0mmol/分钟，避免发生高镁血症的毒性反应。

Cohen（1994）建议第一天静脉输滴镁 4mmol（$1gMgSO_4$）q6h，共给 4g，以后每天输给 2g，约 3～4 天，血镁可恢复正常。高浓度硫酸镁（25～50%）静脉注射能使心脏骤停，切忌应用。输镁过程中要持续心电图监护，并随时根据检测的血镁浓度及患者对治疗的反应，来调节其剂量。

（二）其他电解质紊乱的治疗

如前所述，镁缺乏患者可常并发低钾血症、低钙血症或低磷酸盐血症等。重点是低镁血症常并发低钾血症，此时单独补充钾盐，不能纠正缺钾；若补充镁盐纠正低镁血症以后，迅速见钾盐经肾排泄减少，即可纠正低钾血症。故临床遇见顽固性低钾血症而补充钾盐疗效不明显时，应考虑可能常由于并发低镁血症所致。此外，在常见的心脏病如急性心肌梗死、心衰、洋地黄中毒、心律失常时，常可并发低镁血症，应根据病史中所发现各种可引起镁缺乏的病因，酌情补充镁盐，确属必要，颇有利于其防治。但当防治镁缺乏而补镁时，特别在静脉输注大剂量镁时，应警惕高镁血症的发生。

二、高镁血症

【病因】

高镁血症系指血清镁浓度超过正常 0.8～1.2mmol/L（=20～30mg/dl）的临床综合征，由多种病因所引起，临床并不多见。通常较多见于急慢性肾功能不全的晚期，由于镁经肾排泄减少所致，可因服用镁制剂而加重。高镁血症时常见骨骼系统、红细胞内以及全身镁含量增高。临床所见多为较轻度高镁血症，血清镁浓度一般不超过 2mmol/L。机体有一自我保护机制，即在肾功能不全而镁排泄减少时，小肠对镁的吸收减少，以维持体内镁的平衡。

其次，轻度高镁血症亦可见于慢性原发性肾上腺皮质功能不全症（Addison 病），由于肾上腺皮质分泌醛固酮（能促进镁经肾排泄）减少所致。在甲状腺功能减退症时，亦可见轻度高镁血症，也是由于镁经肾排泄减少。在肌肉创伤引起横纹肌溶解（释放肌镁）时，亦可导致高镁血症。此外，在良性家族性低尿钙性高钙血症时，半数患者可并发轻度高镁血症。

在肾功能不全患者，有时在治疗性给用较大剂量镁制剂时，例如，应用硫酸镁治疗急性高血压发作或癫痫发作时，或血液透析应用富含镁的硬水时，均可能引起镁中毒。曾有报道显著高镁血症（>6.5mmol/L），见于约旦国死海和英属哥伦比亚 Basque 湖中淹溺的患者，这海水和湖水中含镁量极高，高达 164～174mmol/L。

【临床表现】

临床症状与血清镁增高程度相关，主要表现为抑制中枢神经系统和心血管系统的症状，且心脏症状大多出现在血清镁超过 5mmol/L，心脏停搏出现在血清镁>12mmol/L 时。低钾血症、低钙血症、酸中毒等，均可加重镁对心脏的毒性作用。下列数据可供参考（Knochelin Harrison 1994）。

血清镁 2.5～4.5mmol/L（6.25～11.25mg/dl）：恶心、呕吐、嗜睡、心脏传导障碍，心电图 PR 及 QT 延长。

血清镁 5～10mmol/L（12.5～25mg/dl）：换气不足，呼吸性酸中毒，深腱反射减弱，肌无力。

血清镁 10～20mmol/L（25～50mg/dl）：血压下降，心动过缓，心搏停止在舒张期。

血清镁 20～30mmol/L（50～75mg/dl）：反射消失，昏迷，呼吸麻痹。

【诊断和鉴别诊断】

诊断根据临床表现，主要是血镁浓度的测定。

鉴别诊断须鉴别于低钾血症伴呼吸肌麻痹，镇静药、安眠药和麻醉药中毒，各种病因引起的昏迷状态等。

【治疗】

立刻停用镁制剂。及时静脉输注钙剂，许多症状可能迅速消退，这是由于钙和镁在中枢神经系统的拮抗作用。若呼吸肌麻痹对钙剂无效，则可应用毒扁豆碱（physostigmin）。静脉输注盐水或葡萄糖液并加速尿，可促进镁的排泄。重症高镁血症进行血液透析或腹膜透析可有效。

（甘佩珍）

参考文献

1. 单渊东，朱文玲，张之南．我国22例血色病综合分析．中华内科杂志，1990，29(3):155
2. Crosby WH. Hemochromatosis: Current Concepts and management. Hospital practice, 1987, 20:173
3. Olynyk JK. Hereditary hemochromatosis: detecting and correcting iron overload. Postgrad. Med. 1994, 96(5):151
4. Power Lw, et al. Hemochromatosis. In: Harrison's principles of internal medicine. 13 ed. New York: Mc Graw-Hill, 1994. 2069～2073
5. 安平，沈福民．肝豆状核变性遗传流行病学研究进展．上海医学，1993，16(3):178
6. 朱保恭，王继征．肝豆状核变性的青霉胺治疗进展．国外医学．医学地理分册，1990，11(2):55
7. 梁秀龄．肝豆状核变性的诊断和治疗．中国实用内科杂志，1995，15(5):262
8. 鞠浩等．肝豆状核变性误诊与治疗．中风与神经科疾病杂志，1994，11(4):240
9. Annalena F, et al. Carrier detection and early diagnosis of Wilson's disease by restriction fragment length polymorphism analysis. J Med Genet, 1989, 26:78
10. 刘汉名．镁离子与临床．现代诊断与治疗，1990，(2):146
11. 陈德昌．低镁血症与镁缺乏症的诊断与防治．实用外科杂志，1990，10(2):68
12. 周汉搂．外科病人与低镁血症．国外医学．外科学分册，1990，(3):151

第十八篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

矿盐和骨代谢疾病

第十八篇主编简介

孟迅吾

内分泌科教授，博士生导师，1935年生，1957年毕业于上海第二医学院（今上海第二医科大学）医疗系，毕业后一直在北京协和医院从事医疗、教学和科研工作。1981年赴美国哈佛医科大学附属麻省总医院进修学习代谢性骨病的临床研究2年，1990年后又在美国哥伦比亚大学参加骨质疏松的实验研究1年。在国内外发表医学论文80余篇，参与撰写和编辑大型医学参考书11本。主持的研究工作获国家卫生部科学技术进步奖共4项，中国医学科学院科研成果奖1项。现担任国家九五攻关重点课题和国际项目骨质疏松症防治科研题的负责人。多次应邀出席国际专业学术会议，进行学术交流。为中华内分泌代谢杂志和国外医学内分泌分册的编委，中华儿科杂志编辑委员会审稿专家。培养博、硕士生14名。获国务院颁发的政府特殊津贴。

第一章　钙、磷代谢和钙调节激素

钙和磷为构成人体骨骼与牙齿的主要成分，其在体液和软组织中的含量虽甚少，但却有重要的生理功能，为多种酶的激活剂和抑制剂，钙参与血液的凝固过程和骨骼肌、心肌与胃肠道平滑肌的收缩，腺体细胞的分泌功能，维持细胞膜及线粒体的通透性及神经递质的释放等都有密切关系。糖、脂肪和蛋白质代谢都需有磷酸盐离子存在，以高能磷酸盐形式提供代谢所需能量，影响血浆和细胞内的酸碱平衡，对肾排出氢离子，发挥B族维生素的生理效能和维持红细胞膜的完整性与通透性等方面均有重要作用。人体内钙磷代谢的平衡和钙磷在细胞内外液中浓度的稳定性，是维持全身脏器和组织正常生理功能的重要因素之一。近二十余年对甲状旁腺素、降钙素和维生素D在调节钙磷代谢方面的认识已取得了长足的进步，并已广泛用于临床实践。

一、钙的代谢

成人体内约有钙 700～1500g，占体重的1.5%～2.2%，99%的钙存在于骨骼和牙齿。

（一）钙的需要

钙的推荐量在美国订为日 800mg，日本为日600mg。中国营养学会于 1988 年考虑钙对人体健康的重要性，修订了我国成年人的钙供给量，由原来的每日 600mg 改为 800mg，因我国传统膳食构成以谷类为主，蔬菜量较大，植酸、草酸及植物纤维等摄入量较多，影响了钙在肠道内的吸收。实际上我国人民钙摄入量处于较低水平。1982 年中国预防医学中心卫生研究所组织全国 27 个省市的营养调查，人均钙入量为 540mg/d。儿童生长发育期需 800～1000mg。妊娠和哺乳期妇女分别需1000mg 和 1500mg。绝经期妇女除饮食钙外，需补充元素钙 1000mg/d。牛奶和奶制品含钙量丰富，豆制品、紫菜、海带、荠菜、雪里红和芝麻酱等含钙量较多，鸡蛋和鱼次之，肉类和大多数蔬菜含钙量较少。药用钙剂有碳酸钙、氯化钙、乳酸钙和葡萄糖酸钙等，其中元素钙量分别占 40%、27%、13%和 9%。

（二）钙的吸收

钙离子主要经两种途径吸收：①主动（饱和）吸收，这是载体介导耗能的肠钙吸收形式。②被动扩散（非饱和）吸收。钙离子的主动吸收是小肠上皮细胞的转运过程，而其被动扩散则是经细胞旁途径的。①Ca^{2+} 的主动转运在钙的吸收中占重要地位，主要存在于十二指肠和空肠近端，它是由1,25 $(OH)_2D_3$ 诱导的主动耗能过程，1,25 $(OH)_2D_3$ 和肠细胞内特异的维生素 D 受体结合后进入细胞核内，诱导钙结合蛋白（CaBP）合成而产生促进 Ca^{2+} 转运的效应。已证实 CaBP 是 1,25 $(OH)_2D_3$ 诱导合成的能够促进 Ca^{2+} 吸收的一种蛋白质。成年动物十二指肠 CaBP 含量是反映体内维生素 D 状态的指标。通过其激素作用诱导 CaBP 的合成及对细胞器膜的作用调节了 Ca^{2+} 的跨细胞主动转运。②Ca^{2+} 的被动吸收与腔内 Ca^{2+} 浓度呈线性相关。Ca^{2+} 跨膜转运的动力学研究已经证实了这种非饱和转运过程的存在。

（三）钙的排泄

1.粪　正常人从粪排出的钙约占摄入钙量的80%。粪钙包括未被肠吸收的摄入钙和由肠分泌的钙（又称内生钙，约 60～130mg/d）两部分，患肠功能紊乱、维生素 D 缺乏或摄入高钙饮食时，粪钙排量增加。

2.尿　一般尿钙约占摄入量的 20%左右。游离钙和复合钙可以通过肾小球滤过，正常人每天约有 10g 钙从肾小球滤过，99%可被肾小管再吸收，主要是近端肾小管，其次为享利氏襻，远端肾小管和集合管，其再吸收率分别约为 55%、20%～30%、10%～15%和 2%～8%（维生素 D 和甲状旁腺素主要影响远端肾小管的再吸收）。中国成人的尿钙一般＜7.0mmol/d（280mg/d）；儿童正常尿钙＜0.1mmol/（kg·d）〔＜4mg/（kg·d)〕，也有人认为＜0.15mmol/（kg·d）〔＜6mg/(kg·d)〕。如血浆蛋白浓度正常，当血钙低于 1.88mmol/L(7.5mg/dl)时，尿钙排出明显减少或等于零。低磷饮食、快速滴注生理盐水、速尿、利尿酸钠和药理量的糖皮质激素均可增加尿钙量的排出。长期卧床休息，缺乏对骨纵向的压力，骨吸收增加，尿钙排量增多。噻嗪类利尿药可以促进肾小管对钙的回吸收；运动使肾血流量减少，肾小球滤过率减少，因此都可以使尿钙排量降低。

3. 汗　通常汗中丢失的钙可以忽略不计。但甲状腺功能亢进时，汗量多，汗液中排钙量多，钙丢失可达 0.5～8.8mmol/d（20～350mg/d）。高温作业者，每日由汗排出的钙可达 1g。

二、磷的代谢

成人体内约有磷 400～800g，占体重的0.8%～1.2%，85%的磷存在于骨骼和牙齿中，其余分布在横纹肌膜、肌组织、皮肤、神经组织以及其他脏器。

（一）磷的需要

磷的需要量约为钙的 1.5 倍，成人约需 0.8～1.5g/d。磷以磷蛋白、磷脂或无机磷形式广泛分布于食物内，牛奶、乳制品、肉鱼类、小麦和谷类均含有丰富的磷。

（二）磷的吸收

磷很易被肠道吸收，肠磷吸收率约 70%，如摄入量少，吸收率可达 90%左右。磷的缺乏在临床上罕见。磷在小肠吸收，以空肠吸收最快。Stanbury（1971）等观察 130 例健康人（17～77 岁）275 个代谢平衡期，得到磷的纯吸收 = 0.64 摄入磷量 ± 3.45mg/（kg·d）（95%可信限）。志愿者口服同位素 ^{32}P，10 分钟后血中可被测到，1 小时后达到高峰。长期服氢氧化铝胶和肠腔中磷酸盐结合，继之影响磷吸收而导致低磷血症。在碱性溶液中有形成非溶性磷酸盐，如磷酸钙而发生沉淀的趋向。膳食中过量钙形成不溶性磷酸盐。镁离子摄入过多也可使磷的吸收减少。脂肪痢、维生素 D 缺乏、长期应用糖类皮质激素和 Cushing 综合征，均可减低磷的吸收。酸有利于无机磷酸盐的吸收，低钙膳食时可促进磷酸盐的吸收。肠磷吸收过多，见于维生素 D 过量，甲状腺功能亢进和特发性尿钙增多症等。

（三）磷的排泄

1. 粪　摄入磷量的 20%～30%从粪排出，由肠道分泌的内源性磷酸盐平均为 3mg/（kg·d）。

2. 尿　摄入磷量的 60%～80%从尿排出。经肾小球滤过的磷大部分被肾小管（主要在近端肾小管）再吸收。当血磷降低时，肾小管对磷再吸收的能力增加，尿磷排量减少，正常肾磷阈约 0.65mmol/L（2mg/dl），当血磷 ≤ 0.65mmol/L（2mg/dl）时，尿磷等于或接近零。

三、血钙、磷和碱性磷酸酶

正常人空腹血清钙为（2.2～2.7mmol/L）（8.8～10.8mg/dl、4.4～5.4mEq/L），恒定在一窄的范围内，24 小时血钙的波动 ± 3%。妊娠期血清总钙量平均减低 5%～10%，于妊娠 2～3 月开始下降，7～8 月最为明显，末期有回升，认为与妊娠期白蛋白降低，女性素和糖类皮质激素增加、血容量增加以及胎儿利用等有关。

血清钙由游离钙、蛋白结合钙和复合钙（与有机酸如枸橼酸或无机酸如硫酸、磷酸或碳酸氢盐相结合）三部分组成，分别占 48%、46%和 3%，其余3%尚未阐明。正常血清游离钙浓度 1.18 ± 0.05mmol/L（$\bar{x}$ ± SD n = 173，北京协和医院内分泌科）主司钙的生理功能，当血游离钙减低时，神经肌肉的应激性增高。游离钙和复合钙均能通过肾小球滤过。肾功能衰竭时，磷酸盐和硫酸盐堆积，复合钙见增高。蛋白结合钙主要与血浆蛋白相结合，80%与白蛋白相结合，20%与球蛋白相结合。如白蛋白正常为 4.0g/dl，当白蛋白降低为 2g/dl 时，相应的血钙正常值应为 1.80～2.30mmol/L（7.2～9.2mg/dl），因此对低钙血症患者，必需测血白球蛋白。肝硬化、肾病综合征等病人的血浆白蛋白降低，血总钙量亦趋减低，但游离钙正常，因此，临床上无手足搐搦症发生。反之，血浆蛋白增高时血总钙量亦增高，如多发性骨髓瘤，结节病等球蛋白增高，结合钙增高而致血钙总量上升。这种结合钙不能通过肾滤过。血清钙的游离度与血 pH 有关，当代谢性碱中毒时，血 pH 升高，抑制钙游离，离子钙减少，虽然血总钙量正常，但病人可出现手足搐搦，如原发性醛固酮增多症等。大量输库存血，血钙总量正常，但游离钙受保存血中抗凝剂枸橼酸的抑制，亦可有手足搐搦的发生。癔症等过度呼吸所造成的呼吸性碱中毒，也能抑制血清钙游离，诱发手足搐搦。当代谢性酸中毒时，游离钙增多，故尿毒症时一般无低钙症状，而一旦纠正了酸中毒，血游离钙降低，出现手足搐搦等低钙血症。蛋白含量低的体液，如脑脊液和细胞外液，钙的浓度也低，约 1.25mmol/L（5mg/dl）。

正常成人空腹血清磷 0.83～1.44mmol/L（2.6～4.5mg/dl），儿童较高 1.28～2.24mmol/L（4～7mg/dl），更年期后妇女也较高。血清磷由游离、与蛋白结合及复合磷三部分组成，分别占 43%，12%和 45%。碱中毒时血中磷酸盐减低，由于磷酸盐从细胞外液转移所致。因此遇到低血磷时，应同时测血 pH 或 CO_2 结合力。

正常血中钙和磷维持一恒定的溶解乘积常数 36～40，此时钙和无机磷酸盐等矿物质沉积到骨基

质使类骨质钙化。当此乘积常数<20 时常反映骨矿化缺陷，类骨质不能钙化，导致佝偻病或软骨病。而当>70 时易发生软组织异位钙化或骨化。

血碱性磷酸酶主要来自骨骼和肝等，如能排除肝胆疾病，血碱性磷酸酶的增高（不同于肝型或胎盘碱性磷酸酶的主要特点是不耐热），常提示成骨细胞的数量和活性增加。有三种常用的测定方法，其成人和儿童的正常值分别 1.5～4 及 5～15 勃氏单位。<13 及 15～40 金氏单位，34～104 及 50～300 国际单位/L。

四、调节钙代谢的主要激素

调节钙磷代谢和维持血钙磷浓度稳定的主要激素是甲状旁腺素（parathyroid hormone 简称 PTH）、1,25 双羟维生素 D（1,25 双羟胆骨化醇、1,25-dihydroxyvitamin D1,25 $(OH)_2D_3$）和降钙素（calcitonin）三者相互密切配合而起调节作用。

（一）甲状旁腺素（PTH）

PTH 是由甲状旁腺主细胞分泌的 84 个氨基酸组成的多肽激素，分子量为 9.5kD。在血中有完整的 PTH、氨基端和羧基端片段三种。PTH 的分泌主要受血清钙离子浓度的调节，当血钙在 1.88～2.63mmol/L（7.5～10.5mg/dl）之间时，低血钙刺激甲状旁腺分泌 PTH，高血钙则抑制 PTH 的分泌。当血钙超过或低于此范围时，PTH 的分泌仅有轻度的改变，血 PTH 和钙浓度的关系呈 Sigmoid 形，两者呈现负反馈调节机制。

人或动物切除甲状旁腺后：血磷浓度增加，尿磷排除减少，血清离子钙降低及尿钙排出减少。注射 PTH 后引起：尿磷排出增多，血磷降低，血钙增高和尿钙排出增多。

PTH 的生理作用：PTH 的主要作用是维持细胞外液钙浓度的稳定。它直接作用于靶组织骨和肾，间接作用于小肠。PTH 激活细胞膜上的腺苷酸环化酶系统，催化细胞质内 ATP 转化为 3′5′-环-磷酸腺苷（cAMP），PTH 还提高细胞质内焦磷酸盐浓度，前者促使线粒体内贮存的 Ca^{2+} 释出到细胞中，后者改变细胞膜的通透性，促使细胞外 Ca^{2+} 进入细胞内，两者共同提高胞质 Ca^{2+} 浓度，促发细胞发生生理效应。PTH 作用于各种不同类型的骨细胞，发生不同的生理效应。证实成骨细胞上有 PTH 的受体，PTH 促使细胞内糖原的无氧酵解，产生大量乳酸，PTH 抑制异枸橼酸的氧化及脱羧，因此，枸橼酸聚集。乳酸及枸橼酸扩散出细胞，使其周围 pH 降低、加上枸橼酸与骨钙螯合成可溶性的复合物，以利骨矿物质溶解释出。PTH 刺激破骨细胞的溶酶体，释放出各种水解酶，以分解骨的有机基质，及释放钙和磷酸盐，这样提高了血循环钙磷水平。超生理量的 PTH 对成骨细胞的作用，能抑制 RNA 合成胶原和基质，所形成的骨基质有缺陷，不适合矿物质的沉积矿化。PTH 使骨细胞及其陷窝增大，恢复其功能活跃，通过"酶促"反应，改变细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性，从而使骨陷窝及周围间隙液中的钙被摄入骨细胞，使胞质内线粒体内贮存的钙释放入胞质，再通过骨细胞的许多突出分枝，把 Ca^{2+} 送入血循环。骨组织对 PTH 的反应速度有快速效应和延缓效应两个时相。快速效应是促使骨细胞的钙转移，注射 PTH 后，可在 1 小时内测出血清 Ca^{2+} 浓度升高，延缓效应是 PTH 增加破骨细胞的活性和数量，促进骨吸收，骨钙释放增多。这种慢效应可被蛋白合成抑制剂阻滞，诸如放线菌素 D、光辉霉素等都抑止 PTH 的溶骨和血钙水平升高。甲状旁腺功能亢进的病人可有广泛的骨组织吸收，骨组织被纤维组织所替代而成为纤维性囊性骨炎。

PTH 抑制近端肾小管对磷酸盐的再吸收，促进尿中磷酸盐的排出。PTH 使肾小管对钙的再吸收增加，还可抑制近端肾小管对碳酸氢钠的再吸收，而促进 Mg^{2+} 和 H^+ 的再吸收。PTH 影响肾小管重吸收的效应几分钟立即出现。肾细胞具有 PTH 特异的受体，PTH 在肾脏靶器官的作用也是通过激活细胞膜上的腺苷酸环化酶使 cAMP 的产生增多实现的，故甲状旁腺功能亢进时尿中 cAMP 的排出增高。已证实 PTH 对肾脏的另一个作用是激活肾的 1α 羟化酶，促进 25 羟维生素 D_3 转化为生物活性最强的维生素 D 代谢产物——1,25 双羟维生素 D_3，因此 PTH 促使肠钙吸收的作用是间接的。

（二）1,25 双羟维生素 D

人体内维生素 D 来自外源性和内源性两个途径，蔬菜、蕈类食物含有维生素 D_2（麦角钙化醇 ergocalciferol），鱼肝、蛋黄和乳类含有有限量的维生素 D_3（胆钙化醇 cholecalciferol），均在小肠上端被吸收。人体主要靠内源性的维生素 D_3，皮肤的 7 脱氢胆固醇接受阳光照射，通过紫外线 280～310nm 生成前维生素 D_3，依靠皮肤温度转为维生素 D_3，由淋巴转运吸收入血液，再经肝内线粒体的 25 羟化酶作用，在还原型辅酶 I 和氧参与下转成为 25 羟维生素 D_3，其生物活性为维生素 D_3 的 2～5 倍，是体内含量最高的维生素 D 代谢物。它与血液中一种特异的 α 球蛋白相结合转运至肾，在

肾近端小管上皮细胞的线粒体内，经25（OH）D_3-1α羟化酶作用而形成活性最强的1,25（$OH)_2D_3$，它对促进肠钙吸收的作用较25（OH）D强100～200倍，对骨吸收的作用较25（OH）D强50～100倍，对1α羟化酶有负反馈抑制作用，这对防止维生素D中毒有重要意义。在肾脏还可生成24，25（$OH)_2D$和1，24，25（$OH)_3D$，唯其生物活性皆比1,25（$OH)_2D$为弱。

饮食中的钙量影响1,25（$OH)_2D$的生成，低钙饮食时1,25（$OH)_2D$生成增多。生长期、妊娠哺乳妇女，其1,25（$OH)_2D$生成亦增多。PTH为1,25（$OH)_2D$生成的促激素，1,25（$OH)_2D$增多又抑制内生的PTH的分泌。一些药物可以影响维生素D的合成代谢，如苯妥英钠和巴比妥类药物均为强有力的肝微粒体酶诱导物，促进肝微粒酶活性，加速维生素D和25（OH）D在肝内代谢，因此血25（OH）D浓度降低。锶和镉可抑制肾1α羟化酶的活性。二磷酸盐也可抑制肾1,25（$OH)_2D_3$的合成。

由于1α25（$OH)_2D$的生成与1α羟化酶有负反馈自身调节的作用机制，当它生成后进入血液循环，作用于远处的靶组织，因此它不仅是一种维生素，现已被列为一种内分泌激素一甾体激素。

1,25（$OH)_2D$的生理作用：

对小肠的作用：促进肠钙吸收，已发现肠粘膜细胞中有1,25（$OH)_2D$的受体蛋白，1,25（$OH)_2D$进入肠粘膜细胞与受体蛋白结合，部分进入细胞核内，影响DNA的转录过程，促进钙结合蛋白的合成并促进刷状缘中的ATP酶合成，使ATP分解供给能量，促进钙的主动吸收。1,25（$OH)_2D_3$也可促进肠磷的吸收，可能随肠钙吸收时伴肠磷的吸收，或直接促进肠磷的吸收，从而血磷升高。

对骨的作用：维生素D促进骨吸收的机制尚未阐明，已发现成骨细胞存在1,25（$OH)_2D$的受体。至于破骨细胞是否存在1,25（$OH)_2D_3$的受体尚无定论，维生素D促进骨吸收可能是一种间接的作用，但也有证据在组织培养中，维生素D对骨组织吸收有直接的促进作用，使破骨细胞数量增加，骨钙和磷释放入血，但需要PTH一起的协同作用。

对肾作用：1,25（$OH)_2D$在肾内生成，它对肾脏的作用尚不十分清楚。有认为25（OH）D、1,25（$OH)_2D$可促进近端小管对钙和磷的再吸收。

1,25（$OH)_2D$受体存在于肠、骨、肾以及目前一些未被作为该激素靶器官的组织和细胞，包括皮肤、乳腺、垂体、甲状旁腺、胰岛的β细胞、性腺、脑、骨骼肌、循环中的单核细胞以及激活的B和T细胞。1,25（$OH)_2D$在这些细胞中的生理作用尚不清楚，已知道它在体外能抑制人的角化细胞和纤维母细胞的增殖，刺激人的角化细胞的终期分化，诱导单核细胞的终期分化，诱导单核细胞产生的白细胞介素I，并能转化成熟为巨噬细胞及破骨样细胞、还能通过激活的T和B细胞抑制白细胞介素2和免疫球蛋白的产生。此外，各种肿瘤细胞系的细胞，包括乳腺癌细胞、黑色素瘤细胞和前原粒细胞均有1,25（$OH)_2D$的受体。1,25（$OH)_2D$能抑制细胞的增殖已用于治疗牛皮癣。

（三）降钙素

哺乳动物的甲状腺滤泡旁细胞（或称C细胞）可分泌降钙素，人的甲状旁腺和胸腺也可分泌降钙素。降钙素为32个氨基酸组成的单链多肽激素，分子量为3419。它有降血钙和血磷的作用。是PTH的拮抗物，保护机体避免发生高钙血症。骨和肾都是它的靶组织，能在靶细胞上激活腺苷酸环化酶，使胞质的cAMP水平增高。降钙素的生理作用有：

对骨的作用：降钙素可直接作用于破骨细胞上的受体，抑制破骨细胞的活性，抑制骨的吸收。在注射降钙素后15分钟即可观察到破骨细胞的活动受抑制，随后数量减少，使骨骼中钙的释出减少，而血液中钙进入骨骼的过程仍继续，从而血钙降低。注射降钙素时，可见碱性磷酸酶、焦磷酸盐和羟脯氨酸都有降低。

对肾的作用：降钙素对成年人或成年动物可抑制肾近端小管对钙、磷的再吸收，尿钙磷排出增加，血钙和磷下降。但对幼年动物的尿钙排出反而减少，这可能与幼年动物骨更新率迅速有关。降钙素还可增加钠、镁和氯的排泄。

对小肠的作用：小剂量降钙素可抑制肠钙的吸收，大剂量降钙素可促进肠钙的吸收，前者可能与减低肾1α羟化酶的活性有关。

降钙素的生理调节：降钙素的分泌主要由血钙浓度调节，血钙增高时降钙素分泌增多，而血钙降低时则分泌减少。饮食中钙量增加，降钙素分泌增加，以维持机体血钙浓度的稳定。但降钙素对血钙的调节作用不如PTH那么重要。

（四）调节钙磷代谢的其他激素

1．甲状腺素　使骨吸收和骨形成同时加快，骨吸收加快更占优势，血钙和血磷均升高，尿钙增

多，尿磷减少，肠钙吸收减少。当 T_3 和 T_4 缺乏时，骨的转换降低，生长则缓慢。

2.性激素　加速骨骺的愈合，使青春期骨生长停止。雌激素刺激成骨细胞，生成骨基质，雌激素有拮抗 PTH 的骨吸收作用。当雌激素减少时，成骨细胞活性降低，骨形成减少，同时对 PTH 的敏感性提高，骨吸收增加，绝经后妇女易患骨质疏松与雌激素减少密切有关。绝经后近期补充雌激素，可延缓和防止骨量丢失及减少骨折发生，改善负钙平衡，其机制尚不明。成骨细胞上有雌激素受体，认为对骨有直接作用。有提出雌激素阻断白细胞介素（IL_1 可促进骨吸收）释放的增加。

3.肾上腺皮质激素　皮质醇过多时，使肠钙吸收减少，肾小管再吸收钙也减少，尿钙排出增多，血钙下降，PTH 分泌增加。皮质醇增多，对成骨细胞有抑制作用，血 BGP 水平常降低。同时皮质醇过多，蛋白质分解代谢旺盛，影响骨基质的形成。因此，骨量减少，容易发生骨质疏松。大量皮质醇将促进肝细胞微粒体混合氧化酶合成，25 羟维生素 D 代谢加快，血中 25 羟维生素 D 水平降低。

4.生长激素　当生长激素过多时，促进肠钙吸收，肾小管再吸收钙和磷亦增加，尿磷排量减少，血磷升高，骨吸收和骨形成同时增加。

5.催乳素　在儿童生长期和妊娠哺乳期妇女的钙吸收增加，可能与催乳素分泌有关。已证实催乳素可作用于小鸡的肾脏使 1,25 $(OH)_2D_3$ 的合成增加，血中 1,25 $(OH)_2D$ 浓度增高。

6.胰岛素　胰岛素缺乏时，肠钙吸收减少，尿钙排出增加。

（五）血钙、PTH、1,25 $(OH)_2D$ 与降钙素的相互关系

正常情况下，机体调节和保持钙、磷平衡主要依赖 PTH、1,25 $(OH)_2D$ 和降钙素三个主要的钙调节激素，通过相互协同和拮抗的关系使血钙浓度维持正常范围，上述激素的合成和分泌皆与血中钙离子浓度有关。当血中钙离子浓度增高时，刺激降钙素分泌，钙进入骨增加，抑制骨的吸收和钙的动员，同时甲状旁腺分泌 PTH 减少，骨吸收减少，肾脏对钙的再吸收和 1,25 $(OH)_2D$ 的生成均减少，这样使血钙浓度降低。反之，当血清钙离子浓度降低时，甲状旁腺立刻生成和分泌 PTH 增多，促进骨吸收、骨钙动员、释放入细胞外液。PTH 促进肾小管对钙的回吸收增加，同时促进 25 (OH) D 转化为 1,25 $(OH)_2D$，间接的增加肠钙的吸收，这样血钙浓度增高，恢复至正常水平。

（孟迅吾）

参考文献

1. 孟迅吾，刘书勤，周学瀛，等．氨基端放射免疫法测血甲状旁腺素的临床意义．中华内科杂志，1986，25 (2):65～68
2. 孟迅吾，刘书勤，姚央，等．蛋白竞争结合法测血 25-羟维生素 D 浓度的临床意义．中华内科杂志，1989，28 (2):95～98
3. 周学瀛，刘怀成，孟迅吾，等．不需 HPLC 的 1，25-双羟维生素 D 的放射受体测定法．中华内分泌代谢杂志，1989，5 (2):103～106
4. 孟迅吾，邢小平，覃舒文，等．血游离钙浓度测定的初步临床应用．中华内科杂志，1993，32 (10):664～667
5. Dempster D W, Cosman F, Parisien M, et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. Endocri Rev, 1993, 14:690～709
6. Holick M F, Krane S, Potts J R Jr. Calcium, phosphorus and bone metabolism: calcium-regulating hormones. In: Harrison's Principles and practice of Internal Medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994. 2137～2151
7. Becker K L, Nylen ES, Cohen R, et al. Calcitonin: Structure, Molecular Biology and Actions. In: Bilezikian J P, Raisz K G, Rodan GA. Principles of Bone Biology. California: Academic Press, 1996. 471～494

第二章 骨结构和骨代谢及骨计量学

第一节 骨 结 构

人类对正常和病态骨组织的研究在60至70年代期间取得了突飞猛进的发展。60年代以前，病理学家很少检查骨组织。原因很简单，即因为骨组织太坚硬了，难于制作切片，除非去掉骨中的矿物盐。然而，骨组织对人体代谢又至关重要，推动骨代谢的研究无疑是摆在我们面前的一项富有挑战性的任务。HM Frost是骨形态计量学的奠基人，他开拓性的工作使我们对骨组织的了解达到了一个新水平。四环素双标记方法的引入使我们能动态地研究和分析正常和病理条件下骨组织的变化规律。骨组织的主要生理功能主要有下述两方面：

①调节骨组织无机成分的分布和含量，并将血钙维持在很窄的范围内，使神经肌肉兴奋性保持正常；②不断地调节骨基质的吸收和形成，从而使骨骼系统对机体承受的重力做出反应。

一、骨组织学

骨是由骨皮质和骨小梁组成的。骨小梁周围有丰富的骨髓，而骨皮质内有许多哈佛系统，其中的哈佛管与骨髓腔中的骨髓相通。骨有三种细胞，它们是成骨细胞、骨细胞和破骨细胞。成骨细胞分布在骨形成表面，能够生成细胞外基质的有机成分。未矿化的基质构成类骨质缝或带。在正常情况下，类骨质形成后10天即开始矿化。在这段间隔期内，骨基质逐渐成熟，随后被矿化。矿化骨和未矿化的类骨质间的交界处称为矿化前沿，该部位可选择性地结合四环素，从而可以计算出矿化沉积速率（mineralization appositional rate）。成骨细胞在形成有机质后被骨基质包围，成为一种新细胞称作骨细胞（osteocyte）。年幼的骨细胞仍保留成骨细胞的许多性质。破骨细胞与成骨细胞一样存在于骨表面。破骨细胞分布在骨吸收陷窝内，即Howship陷窝，是骨吸收活跃的地方，而成骨细胞则整齐地排列在类骨质表面。

二、骨细胞的来源

用^{3}H标记的胸苷二磷酸（thymidine）可以研究骨表面前体细胞的分化过程。这些细胞在光镜下难于与成纤维细胞分辨开来。前成骨细胞来自于原始间质细胞，大鼠前成骨细胞可转化为成骨细胞，最后变为骨细胞。这大约需要5天时间。破骨细胞不是来自内源性骨细胞，而是来自于循环中的单核前体细胞，即可能来自血液中的干细胞（stem cell）。例如，骨硬化（osteopetrosis）是由于破骨细胞功能异常所致的一种疾病，病人骨量增加。输入正常人的骨髓可治愈此病。这是因为正常人功能正常的破骨细胞含有大量的溶酶体，可使骨再建恢复正常，从而骨硬化可以得到治疗。

（一）成骨细胞

活跃的成骨细胞呈立方体，直径大约20μm，胞浆呈嗜碱性，表面有广泛的粗面内质网存在，这是细胞主动参与蛋白合成的特征之一。高尔基体对胶原的合成具有重要作用，其碱性磷酸酶活性很强。成骨细胞的突起可延伸到类骨质缝的内部与骨细胞的微管系统相通。不活跃的成骨细胞呈扁平状，具有成纤维细胞的外观。覆盖在骨表面的这些不活跃成骨细胞可能起到屏障的作用，以控制离子流穿骨表面。

（二）骨细胞

成骨细胞一旦被类骨质包埋即变成骨细胞。每个细胞又被其自身周围的陷窝包围。广泛的微管系统将骨细胞和骨表面的成骨细胞连接起来成为一种离子通道和营养通道。骨细胞的超微结构呈多样性，若细胞内器发育不好，表明细胞代谢不活跃；若高尔基器和内浆网发育良好，则表明骨细胞合成功能旺盛。某些骨细胞含有许多微粒体和胞浆空泡，表明骨细胞具有吸收功能。当甲状旁腺激素（PTH）分泌过多时，骨细胞周围的间隙增大。有人认为，这可能是PTH兴奋骨细胞溶解作用的结果。这种作用对于钙由骨移动到细胞外液具有重要意义，以维持血钙在正常范围内。骨衰老时，生存的骨细胞减少，同时伴有骨细胞微管的过度矿化，骨细胞参与调节钙磷的作用减弱。

（三）破骨细胞

破骨细胞是一种多核细胞，细胞核数较多，大约为1～100。这些多核细胞的直径可达100μm，沿骨表面移动，主动吸收陈旧的骨组织，在其尾部

留下吸收间隙。其胞浆含有丰富的线粒体，空泡，颗粒和含有酸性水解酶的溶酶体。这种酶对于骨吸收过程十分重要。水解酶可溶解骨基质，矿物盐从骨架上脱落下来。抗酒石酸盐酸性磷酸酶（TRACP）是存在于破骨细胞内的一种溶酶体酶。骨表面的破骨细胞浆膜有丰富的膜结构和带折皱的边界。其边界下有一小透明带将骨与破骨细胞分隔开。这个透明带表明骨吸收正在进行，酸与酸性水解酶以及磷酸酶一起被释放到这一区域，以起到骨吸收的作用。折皱的边缘有质子泵，能使酸进入透明带。破骨细胞中的碳酸酐酶对酸的合成与释放也有作用。骨硬化的发病机制与破骨细胞的碳酸酐酶缺乏有关。在正常条件下，破骨细胞不吸收未矿化的类骨质，但在严重的软骨病合并继发性甲状旁腺功能亢进时则可以吸收类骨质。作者曾于1983年首次报告了这一发现。其意义在于骨再建的一般规律在特殊条件下可发生改变，特别是严重软骨病病人。为了维持血钙水平在正常范围内，破骨细胞吸收类骨质以达到类骨质覆盖的矿化骨，释放钙盐入血，以维持血钙正常。当然，这是一种特殊情况。其它细胞，包括内皮细胞，成纤维细胞，前成骨细胞和前破骨细胞，在骨再建过程中的作用就远不如前三种细胞那样重要了。

（四）皮质骨和小梁骨

80%的骨骼是由皮质骨构成的，20%则由小梁骨构成。前者主要分布在长骨，后者则主要在椎体、扁骨和长骨端。皮质骨主要由紧密排列的骨单位构成（又称为哈佛系统）。它由向心的板层骨构成，中间是一个通道。哈佛系统间的间质板层是由再建后骨单位的残余部分组成的。此外骨外膜和骨内膜的环形板层的福克曼管将中心管与邻近的骨单位连接起来，形成一个彼此相通的网。血管和淋巴管通过这个网将骨皮质和骨外膜连在一起，排列的方向受机械压力作用的影响。皮质骨占骨的大部分，但其骨表面却小于小梁骨。这反映出皮质骨和骨小梁在骨代谢中所起作用的不同。

（五）网织骨和板层骨

骨基质可以两种方式排列，即网织骨（woven bone）和板层骨（lamella bone）。在普通光镜下难于分辨，但在偏光显微镜和荧光显微镜下则易于分辨。网织骨的特点是胶原囊粗且分布不规则，骨细胞分布也随意。板层骨的胶原囊则十分规则。在偏光显微镜下可见到方向相同的胶原囊。骨细胞均匀排列，其长轴与板层平行，胚胎骨中可见网织骨，但正常情况下2岁以后就不应再看到网织骨。网织骨似乎与骨的迅速生成和骨的再建状态有关。所以，骨折的骨痂，Paget骨病和纤维性骨炎的骨组织中可以看到网织骨。

三、骨形成和骨吸收的调控

骨骼是一个有生命力的器官，不断地生长和再建（remodeling）。骨再建过程贯穿人的一生。骨吸收和骨形成使骨处于动态平衡状态，其间有一个偶联过程，但机制不清。骨组织是人体的钙库，对于调节细胞外液钙具有重要意义。骨细胞将溶骨过程释放的钙经微管系统转运出去，进入骨髓，而骨基质不发生降解。有时骨吸收和骨形成速率加快，血清钙无明显变化；但在骨吸收和骨形成两个过程拆离对（如恶性肿瘤）可产生高钙血症。所以，促进骨形成和抑制骨吸收对于治疗多种代谢性骨病均有重要意义。

（一）骨吸收

破骨细胞完成骨吸收过程。多核巨大的破骨细胞来自循环或骨髓中的单核细胞前体细胞。骨基质或成骨细胞释放一种物质可将早期破骨细胞或破骨细胞前体细胞诱导到骨表面。这些骨细胞到达骨表面后，彼此附着，融合变成多核的破骨细胞。这些过程受1，25（OH)$_2$D$_3$、PTH和其他多种因子调节。骨吸收物质促进破骨细胞数目增多，活性增强，但只有在成骨细胞存在时，破骨细胞才会对PTH、前列腺素（PG）、IL-1和1，25（OH)$_2$D$_3$以及其他因子产生反应。实验证实，成骨细胞有PTH和1，25（OH)$_2$D$_3$受体，而破骨细胞却无这些受体。成骨细胞对1，25（OH)$_2$D$_3$的反应是释放PG、TGFβ和IL1，这些细胞因子可以刺激破骨细胞活性。PTH使成骨细胞的形态发生变化，促进骨基质的形成。所以，甲状旁腺功能亢进病人的骨组织既可见到增多的吸收陷窝，又可见到增多的类骨质表面。PTH和1，25（OH)$_2$D$_3$可以使不成熟的破骨细胞前体分化，将TRACP阴性细胞变为TRACP阳性细胞。这些细胞最终融合形成多核的成熟破骨细胞。破骨细胞表面有降钙素（CT）受体。降钙素抑制破骨细胞融合和成熟，还抑制破骨细胞的功能并加速多核破骨细胞的破坏。破骨细胞含有丰富的溶酶体和酸性水解酶，如半胱氨酸水解酶和TRACP。在PTH、1，25（OH)$_2$D$_3$、IL1和PG的作用下，这些酶得以释放出来。

在长时间的骨培养过程中，甲状腺激素直接增加骨吸收。一些生长因素，如上皮生长因子（ECF）和来自血小板的生长因子促进骨吸收，这

一过程可能是因为PG释放增多所致。此外，其他物质如维生素A和脂多聚糖也可促进骨吸收。

在离体或在体条件下，药理剂量的降钙素能有效地抑制骨吸收。二磷酸盐（diphosphonate）抑制骨吸收，但在体条件下使用可造成异位钙化。二磷酸盐是磷酸盐同系物，能对抗磷酸盐酶的裂解作用。某些二磷酸盐抑制类骨质矿化和骨吸收，其抑制骨吸收的作用甚至比抑制矿化作用更明显，而有些药物则有选择地抑制骨吸收。这种抑制作用的机制似乎与抑制破骨细胞的作用有关。用一种二磷酸盐治疗新生大鼠能产生骨硬化和胸腺功能异常，表明这种药物可以损害T淋巴细胞功能。这就是说，它通过抑制破骨细胞激活因子的释放而起作用。糖皮质激素能间接增加骨吸收，而在某些疾病中则直接抑制骨吸收，如多发性骨髓瘤。这种作用可能是由于糖皮质激素抑制破骨细胞激活因子介导的骨吸收，在某些条件下PG合成抑制剂，如阿司匹林和消炎痛也减弱骨吸收。

（二）骨形成

成骨细胞是完成骨形成的细胞。骨形成过程复杂，它包括原始间质细胞的迁徙、增殖、分化为成骨细胞的前体细胞，成骨细胞的成熟，基质的形成和最后矿化等一系列过程；也包括软骨细胞的分化、生长，软骨的形成和矿化几部分。血管的侵入和软骨的吸收是软骨内骨形成的中间步骤，骨形成在多环节上受激素控制，如成骨细胞分化、增殖和基质的形成。

骨含有几种生长因子和淋巴激活因子（Lymphokines）。这些因子影响离体骨细胞的功能，对在体骨细胞的功能也有影响。成骨细胞生成的转换生长因子（TGFβ）能促进有丝分裂和胶原合成。在促进骨吸收因子的刺激下，细胞也能分泌TGF β。TGF β因浓度不同，表现的作用也不相同。它既可促进又可抑制骨细胞生长。IGF_1和IGF_2也能促进胶原生长。现已证明，过去称为骨生长因子的物质为TGF_2，另一种骨调节因子称为骨形态生发蛋白。它包括三种相关的蛋白质，其中两种与TGF β同源。皮下注射这种蛋白可使骨细胞渗透进注射部位，形成软骨和钙化。骨细胞的其他蛋白因子包括来自血小板的生长因子，碱性和酸性成纤维细胞生活因子和α_2-微球蛋白。两种或两种以上的生长因子可能起偶联骨吸收和骨形成两个过程的作用。除IGF_1和IGF_2这些因子外，一些全身激素对骨代谢也有影响，如PTH、CT、1，25（OH)$_2$D$_3$、类固醇激素、胰岛素、甲状腺素、生长激素（GH）和性激素。生理浓度的1，25（OH)$_2$D$_3$和甲状腺激素可促进骨形成。PTH不仅促进骨吸收，也促进骨形成。降钙素不影响成骨细胞，但可抑制破骨细胞而使骨形成增强。类固醇激素开始时可增加胶原合成，随后则抑制其形成。低浓度胰岛素促进成骨细胞胶原合成，较高浓度时，促进有丝分裂。生长激素对骨的作用能通过IGF_1介导。性激素对骨的作用是间接的。成骨细胞和成骨样细胞，肿瘤细胞均有雌激素受体。这些细胞对雌激素的反应伴有生长因子的生成。

（三）骨基质矿化

骨基质矿化的机制还不完全清楚。细胞外液的钙和磷处于动态平衡状态。有些钙化抑制剂，如无机磷酸盐可使钙磷不能形成固态。人工合成的焦磷酸盐的同系物，如二磷酸盐，与骨基质结合后可以阻止矿化。成骨细胞含有丰富的碱性磷酸酶，骨形成旺盛时血清中的碱性磷酸酶升高，加速矿化。其途径有三：①将磷酸盐基裂解下来；②减弱钙化抑制剂的作用；③增加矿化部位局部的磷酸盐浓度。尽管目前尚无明确的证据，但磷酸酶缺乏的病人的矿化障碍支持这些假说。矿化部位的钙磷浓度受骨形成表面的成骨细胞层调节。细胞内的细胞器，如线粒体，可摄取钙，富含钙磷的膜颗粒可以延伸到细胞外基质中。随后，这些充满钙磷的基质颗粒诱导矿化，但这一现象只有在基质迅速形成和矿化时才能看到。此外，有机基质对钙化也起一定作用。在骨基质形成的部位糖蛋白浓度迅速下降。在钙化前，糖蛋白必需先行降解，随后钙化才能进行。所以，骨钙素（osteocalcin又称BGP）和骨连蛋白(osteonectin）是特异的非胶原基质蛋白，它们对诱导矿化十分重要。有几种激素也影响矿化，但似乎是通过调节钙磷浓度而间接起作用的。1，25(OH)$_2$D$_3$对正常的骨矿化过程必不可少，它增加肠钙吸收，而不是对矿化有直接作用。此外胶原纤维本身可能也是一种成核的催化剂。钙磷结合到胶原氨基酸残基的侧链上，诱导矿化。矿化一旦开始，6～12小时内可完成全部矿化的60%～70%。

（四）激素对骨细胞的作用

1. PTH　PTH有促进骨吸收的作用，但人们对其了解更多的是其在细胞水平和分子水平对成骨细胞的作用。用细胞培养的方法可以观察到PTH对游离骨细胞或克隆骨肉瘤细胞的作用。PTH对成骨细胞样细胞的作用是激活腺苷酸环化酶和依赖c-AMP的蛋白激酶。证据表明，PTH可使钙进入骨细胞增加，并加速磷脂酰基肌醇（phos-

phatidylinositol）的转换；PTH 还能使成骨细胞的形态迅速变化，胶原减少，细胞内的胶原 mRNA 减弱。成骨细胞对 PTH 的另一个反应是胶原酶释放增加。PTH 还减少 BGP 合成，增加 PG 合成。PTH 的上述作用可以看作是一种分解作用，但若长期间断给予低剂量的 PTH 则表现为一种合成作用，从而增加骨体积。这是用 PTH 治疗骨质疏松的理论基础。这种合成作用是由于 PTH 刺激前体细胞复制，或在刺激骨吸收后由骨细胞和骨基质释放骨生长因子。尽管人们知道 PTH 促进骨吸收已有多年，但机制了解甚少，用骨计量学的方法可以测得皱折边缘的范围来判断破骨细胞的活性，也可计数破骨细胞的数目来判断。研究骨钙和基质成分的释放机制与经典的类固醇的作用方式相似，即骨细胞内有受体，受体结合在核染色质上，在游离的成骨细胞和骨肉瘤细胞内已证实了这种受体的存在。它介导转录作用，如 BGPmRNA 的增加和胶原 mRNA 的减少等。另一方面，虽然 1，25 $(OH)_2D_3$ 可促进骨吸收，但尚未在破骨细胞中证明其受体的存在。所以，这种作用可能是连续的。在器官培养液中用很低浓度的 1，25 $(OH)_2D_3$ 即可诱发骨吸收。所以，这种作用可以用来作生物测定。首先需要提取血清，然后测定正常情况下与 VD 结合蛋白结合的 1，25 $(OH)_2D_3$。在器官培养中促进骨吸收 1，25 $(OH)_2D_3$ 的浓度相当于血液和细胞外液正常游离激素浓度的 10 倍。除了 1，25 $(OH)_2D_3$ 以外，具有生物活性的物质还包括 VD 的一些其他代谢物。25（OH）D 可以刺激骨吸收，但在高浓度下抑制骨形成。24，25 $(OH)_2D_3$ 可能是一种 VD 的失活形式，但 24，25 $(OH)_2D_3$ 可能也有促进合成的作用，特别是软骨。

1，25 $(OH)_2D_3$ 不仅对骨细胞有重要的直接作用，而且作为免疫调节剂对骨有间接作用。1，25 $(OH)_2D_3$ 可以刺激巨噬细胞分化和 IL1 生成，还抑制 T-淋巴细胞分化，减少 IL2 生成。但观察这一过程需时较长（几小时），而测定透明质酸酶合成和溶酶体酶释放的增加只需几分钟。PTH 促进破骨细胞前体细胞的融合和激活。PTH 促进骨吸收的作用通过受体而介导，然而 c-AMP 在调节这一效应中的作用又似有矛盾。c-AMP 的兴奋和磷酸二酯酶的抑制可增强骨吸收，但作用弱于 PTH。另一方面，在某些条件下，这些物质抑制骨吸收，作用有点象 CT。因而，促进骨吸收的作用通过增加细胞钙而介导。有些物质，如 PTH 同系物（牛的 PTH）不促进 cAMP 的生成，但能使骨吸收加强，并增加细胞内的钙浓度。

2. 1，25 $(OH)_2D_3$　1，25 $(OH)_2D_3$ 的主要生理作用是促进肠钙磷吸收，同时也是一种作用于骨的最强激素。尽管 1，25 $(OH)_2D_3$ 对肠的作用能间接促进骨生长和钙化，但对骨的直接作用似乎是促进骨分解，即促进骨吸收而抑制骨形成。成骨细胞表面既有 PTH 受体，又有 1，25 $(OH)_2D_3$ 受体。在抑制胶原合成方面，1，25 $(OH)_2D_3$ 与 PTH 相似，但在增加 BGP 生成的能力方面不同，大剂量或中等剂量的 1，25 $(OH)_2D_3$ 减少矿化，这种作用可能与其抑制 BGP 生成的作用有关。

3. 降钙素（CT）　降钙素是破骨细胞的强有力抑制剂。不同于 PTH 和 1，25 $(OH)_2D_3$，人们已证实破骨细胞表面有降钙素受体。当用降钙素处理时，破骨细胞的活动性和吸收活性均下降，用器官培养的方法可以证实，降钙素迅速减少破骨细胞活跃皱折的数量，但同时破骨细胞仍旧贴附在骨吸收表面，中间隔着一条清楚的透亮区。降钙素可增加破骨细胞内 cAMP 的含量，尽管目前尚不知 cAMP 是否是一种抑制骨吸收的调节剂，但是在器官培养和游离的破骨细胞中可见到 cAMP 浓度增加，具有模拟 CT 的作用。至今尚未证实 CT 对成骨细胞有任何直接作用。但若用 CT 处理，移植的去矿化骨粉会沉积更多的钙。CT 可间接地通过其对骨吸收的抑制作用而损害成人的骨形成。吸收部位的减少使骨形成也减少，因为这两个过程是紧密联系在一起的。

第二节　骨活检和骨计量学

骨活检是临床上行之有效的诊断代谢性骨病的手段。但开展尚不普及。一般而言，成人的代谢性骨病是骨再建系统异常所致。骨活检技术可以直观地观察和分析骨形态和骨动力学改变。为此，骨活检必需给病人以四环素双标记。但是，开展这项工作的前提条件是制备不脱钙骨切片。骨活检的器械是内径为 7～8mm 的钻骨器，取骨的部位为髂嵴下 2cm 处，横穿髂骨。这是一种带有创伤性的检查，但一般无危险，安全性较大。四环素双标记的方法为四环素 0.5g，每日 4 次，连续 3 天，随后间隔 11 天；第二次标记方法同第一次。第二次标记后再隔 5～10 天行骨活检术。标本取下后置于 70% 乙醇中固定，用 Villanueva 染色剂预染 3 天，用甲基丙烯酸甲酯包埋，制成 5～20μm 厚的不脱钙骨切片。随后在荧光显微镜和普通光镜下观察，用图

象分析系统测量多种形态和动力学参数。

一、我国正常人髂骨骨形态计量参数

作者收集并测量了178个正常人髂骨标本的骨形态参数和骨动力学参数。其中有97人患有轻度骨科疾患（男53，女44），为A组。B组为意外死亡的健康人，计81人（男52人，女29人）所测参数包括①全部骨组织体积（total tissue volume，TTV）；②骨皮质体积（cortical volume，CV）；③海绵骨体积（sponge bone volume，SBV）；④哈佛管体积（Haver siancanal volume，HCV）；⑤皮质骨体积（cortical bone volume，CBV）；⑥骨小梁体积（trabecular bone volume，TBV）；⑦皮质骨类骨质体积（cortical osteoid volumequicent surface，TQS）；⑧哈佛管数目（Haversian canal number，HCN）；⑨全部骨体积（bone volume，BV）；⑩骨小梁表面与体积之比（S/V）；⑪平均类骨质宽度（mean osteoid seam width，MOSW）；⑫平均骨壁厚度（mean wall thickness，MWT）

（一）、A、B两组间的比较。

结果表明，无论男性组、女性组，还是男女混合组，AB两组间均有多项参数显示出显著性差异（表18-2-1）。女性和男女混合组显示AB两组间CV/TTV和HCV/CV有显著差异（表18-2-1，P<0.01或<0.05）。CBV/CV则仅男女混合组有显著差异（表18-2-1，P<0.05）。TBV/SBV各组均有显著性差异（表18-2-1，P<0.01或<0.05）。BV/TTV和MWT亦然（P<0.05或<0.01）；S/V仅男性和混合组有显著差异（P<0.05），而TOS/TBS和MOSW仅女性组有显著差异。这些结果显示虽然A组均为患有轻度骨科疾患的病人，其血尿生化结果均正常，但骨形态学参数已显示出与正常人的差异。

（二）男女各年龄组间各项参数的比较

骨科病人各项参数既受骨科疾患的影响，也受年龄的影响。男性HCN和MWT受年龄影响较大（表18-2-2，P<0.05和0.01）。

（三）女性各年龄组间参数的比较

女性组有多项参数随年龄变化而变化（表18-2-3），且较男性明显，如HCV/CV、CBV/CV、HCV、OV/BV、MOSW和MWT（P<0.01或<0.001）。

（四）骨科病人各年龄组间参数的比较

该组病人病情多样，如骨折、颈椎病、局部良性肿瘤和强直性脊柱炎等。CV/TTV、HCV、TOS/TBS、MOSW和MWT几项参数随年龄增加而发生变化（表18-2-4，P<0.05或<0.01）。

表18-2-1 AB两组髂骨形态计量参数（x±s）

组 别	CV/TTV (%)	HCV/CV (%)	CBV/CV (%)	COV/CBV (%)	TBV/SBV (%)	HCN (/mm)	TOV/TBV (%)	S/V μm/μm
男性								
A组	15±8	7±6	93±6	0.9±1.0	19±7	4±3	0.9±1.0	15±4
B组	23±8	5±1	95±5	0.6±0.7	26±0.8**	5±3	1.4±1.9	13±3*
女性								
A组	18±10	7±6	93±6	0.9±0.9	19±7	5±4	1.7±2.1	15±5
B组	27±10**	4±3*	96±3	0.8±1.7	23±7*	6±3	1.7±4.0	14±3
合计								
A组	16±9	7±6	93±6	0.9±1.0	19±7	5±3	1.2±1.6	15±4
B组	25±9**	5±4**	95±4*	0.7±1.2	25±8**	5±3	1.5±2.8	13±3*

组 别	BV/TTV (%)	TOS/TBS (%)	TRS/TBS (%)	TQS/TBS (%)	OV/BV (%)	MBV/BV (%)	MOSW (μm)	MWT μm
男性								
A组	29±9	6±5	1.5±1.4	93±5	0.9±0.8	99.0±0.8	9±3	41±8
B组	42±9**	7±7	1.9±1.6	91±8	1.0±1.2	99.0±1.2	9±3	47±12**
女性								
A组	32±11	9±9	1.8±2.0	90±9	1.4±1.3	99.0±1.3	8±4	40±8
B组	44±12**	5±4*	2.5±2.0	93±5	1.3±1.8	99.0±1.8	11±4**	43±9*
合计								
A组	30±10	7±7	1.6±1.6	92±7	1.1±1.1	99.0±1.1	8±4	40±8
B组	43±10**	6±7	2.1±1.8	92±7	1.1±1.4	99.0±1.4	9±4	45±11**

AB两组间比较，*P<0.05，**P<0.01

表 18-2-2 男性各年龄组髂骨骨形态计量学参数（x±s）

年龄(岁)	CV/TTV (%)	HCV/CV (%)	CBV/CV (%)	COV/CBV (%)	TBV/SBV (%)	HCN (/mm)	TOV/TBV (%)	S/V (μm/μm)
<11(n=4)	20±5	4.3±2.7	95.0±2.7	1.1±1.1	16±6	3.3±1.0	0.7±1.1	15.8±1.0
11~(n=16)	18±8	6.5±3.3	94.0±3.3	1.3±1.2	23±7	4.4±8.4	1.2±1.3	14.1±3.8
21~(n=27)	20±11	6.6±6.3	93.0±6.3	0.6±0.7	24±7	3.2±1.7	1.4±2.0	12.5±3.5
31~(n=22)	20±10	5.0±4.2	95.0±4.2	0.7±0.6	22±10	5.7±3.4	1.6±2.0	15.4±3.7
41~(n=12)	21±10	4.2±2.3	96.0±2.3	0.5±0.5	20±10	5.1±3.3	0.8±0.6	14.4±4.2
51~(n=17)	18±7	7.9±7.3	93.0±7.3	0.7±1.0	23±10	4.7±3.5	0.6±0.6	14.2±3.9
61~(n=9)	20±6	7.4±5.0	92.0±5.0	1.1±1.2	20±9	6.4±3.9	1.2±1.6	14.2±3.7
F 值	0.269	1.059	0.899	1.548	0.826	2.360	0.865	1.539
P 值	>0.05	>0.01	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

年龄(岁)	BV/TTV (%)	TOS/TBS (%)	TRS/TBS (%)	TQS/TBS (%)	OV/BV (%)	MBV/BV (%)	MOSW (μm)	MWT (μm)
<11(n=4)	33±6	2.2±0.7	2.4±2.2	95.0±2.9	0.9±1.1	99.0±1.1	5.0±0.6	32±8
11~(n=16)	35±10	6.3±5.1	2.1±1.6	92.0±6.4	1.2±0.9	99.0±0.9	9.2±3.4	37±7
21~(n=27)	37±11	8.6±8.0	1.5±1.2	91.0±7.9	1.1±1.0	99.0±1.1	9.1±3.2	50±14
31~(n=22)	36±11	6.7±7.2	2.4±2.3	91.0±8.0	1.2±1.4	99.0±1.4	9.6±2.7	44±7
41~(n=12)	36±13	4.3±2.6	0.9±0.8	95.0±2.6	0.7±0.4	99.0±0.4	8.0±4.4	46±8
51~(n=17)	35±11	3.8±3.0	1.5±0.8	95.0±3.4	0.6±0.6	99.0±0.6	7.9±3.4	41±10
61~(n=9)	34±10	5.8±7.5	1.4±1.4	94.0±8.3	1.2±1.1	99.0±1.1	10.1±2.2	40±8
F 值	0.195	1.552	1.685	1.193	0.903	0.837	1.798	3.919
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

表 18-2-3 女性各年龄组髂骨骨形态计量学参数(x±s)

年龄(岁)	CV/TTV (%)	HCV/CV (%)	CBV/CV (%)	COV/CBV (%)	TBV/SBV (%)	HCN (/mm)	TOV/TBV (%)	S/V (μm/μm)
<11(n=9)	24±8	12.0±5.5	88.0±5.5	0.6±0.5	15±4	3.5±1.8	0.5±0.4	16.0±3.5
11~(n=12)	26±9	6.8±4.4	93.0±4.4	1.1±1.2	21±6	3.5±2.3	2.3±2.5	14.0±4.5
21~(n=15)	25±15	3.5±2.4	97.0±2.4	0.7±0.8	22±8	5.0±3.2	2.2±5.7	14.0±3.5
31~(n=9)	20±7	4.1±2.9	96.0±2.9	1.7±2.9	22±8	6.0±2.5	1.0±0.8	13.0±6.1
41~(n=13)	19±10	8.7±8.9	91.0±8.9	0.7±0.6	23±8	7.8±5.0	1.7±2.2	14.0±2.1
51~(n=13)	18±9	5.0±2.7	95.0±2.7	0.5±0.5	18±7	4.6±3.0	0.9±0.5	16.0±4.4
F 值	1.407	4.390	4.490	1.243	1.911	2.899	0.747	1.241
P 值	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05

年龄(岁)	BV/TTV (%)	TOS/TBS (%)	TRS/TBS (%)	TQS/TBS (%)	OV/BV (%)	MBV/BV (%)	MOSW (μm)	MWT (μm)
<11(n=9)	33±6	2.6±0.9	2.6±1.2	95.0±1.4	0.6±0.3	99.0±0.3	4.7±2.0	42±8
11~(n=12)	44±10	9.3±7.6	3.5±3.7	87.0±7.3	1.5±1.4	98.0±1.4	6.7±3.9	37±7
21~(n=15)	40±17	5.6±6.0	2.2±1.8	93.0±4.5	1.4±1.6	99.0±1.6	9.0±4.6	47±7
31~(n=9)	37±12	7.7±6.1	1.9±0.7	90.0±6.6	1.3±1.2	99.0±1.2	9.0±3.3	46±7
41~(n=13)	36±11	7.4±1.1	1.9±1.2	91.0±11.0	1.9±2.3	98.0±2.3	10.0±4.9	43±6
51~(n=13)	30±11	4.2±2.5	1.1±1.0	95.0±3.0	0.7±0.4	99.0±0.4	9.5±4.3	34±7
F 值	2.122	1.452	2.070	2.070	3.439	1.367	2.683	6.777
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	<0.001

表 18-2-4 骨科病人(A组)各年龄组髂骨骨形态计量学参数(x±s)

年龄(岁)	CV/TTV (%)	HCV/CV (%)	CBV/CV (%)	COV/CBV (%)	TBV/SBV (%)	HCN (/mm)	TOV/TBV (%)	S/V (μm/μm)
<11(n=13)	23±8	10±6	90±6	0.7±0.7	16±5	3.5±1.6	0.6±0.6	16.0±2.9
11~(n=15)	19±12	6±5	94±5	1.3±1.4	19±4	3.3±1.9	1.8±2.3	15.0±4.5
21~(n=16)	12±7	7±7	93±7	0.8±0.7	19±7	3.9±2.0	0.9±1.2	14.0±4.3
31~(n=17)	19±11	6±5	94±5	0.8±0.6	20±11	5.0±3.2	1.1±1.5	15.0±5.5
41~(n=16)	15±6	9±8	91±8	0.8±0.6	19±8	7.0±5.2	1.7±2.0	15.0±3.2
51~(n=17)	16±8	8±7	93±7	0.9±1.0	17±4	3.8±3.3	0.8±0.5	15.0±4.4
61~(n=3)	18±3	9±4	92±4	1.7±1.8	16±3	3.0±0.8	0.5±0.3	14.0±1.2
F值	2.444	0.701	0.768	1.035	0.814	2.662	1.503	0.390
P值	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

年龄(岁)	BV/TTV (%)	TOS/TBV (%)	TRS/TBV (%)	TQS/TBV (%)	OV/BV (%)	MBV/BV (%)	MOSW (μm)	MWT (μm)
<11(n=13)	33±6	2.5±0.8	2.5±1.5	95.0±1.8	0.7±0.6	99.0±0.6	4.8±1.7	38±9
11~(n=15)	34±10	8.4±6.9	2.3±2.6	89.0±7.0	1.4±1.3	99.0±1.3	5.9±2.7	34±7
21~(n=16)	27±9	9.7±7.6	1.8±1.4	90.0±7.9	1.0±0.8	99.0±0.8	9.7±3.8	44±7
31~(n=17)	32±13	6.1±4.4	1.9±1.8	92.0±4.6	1.1±1.1	99.0±1.1	9.0±2.7	43±7
41~(n=16)	30±8	7.1±10.0	1.1±0.8	92.0±10.0	1.4±1.5	99.0±1.5	8.9±4.9	44±7
51~(n=17)	29±9	4.3±2.9	1.1±0.9	95.0±3.4	0.8±0.6	99.0±0.6	8.1±3.3	38±9
61~(n=3)	30±4	2.7±1.2	0.4±0.1	97.0±1.2	1.3±1.4	99.0±1.4	9.9±1.6	35±6
F值	1.116	2.251	2.145	1.897	0.938	0.918	4.277	3.313
P值	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

表 18-2-5 意外死亡健康人(B组)各年龄组髂骨骨形态计量学参数(x±s)

年龄(岁)	CV/TTV (%)	HCV/CV (%)	CBV/CV (%)	COV/CBV (%)	TBV/SBV (%)	HCN (/mm)	TOV/TBV (%)	S/V (μm/μm)
11~(n=12)	24±5	7.6±2.2	92.0±2.2	1.1±1.0	26±4	4.8±2.7	1.5±1.5	13.0±3.2
21~(n=27)	28±11	4.6±4.5	95.0±4.3	0.6±0.7	26±6	3.8±2.8	2.2±4.6	12.0±2.8
31~(n=13)	21±6	2.9±1.7	97.0±1.7	1.1±2.4	23±6	6.7±2.8	1.7±2.1	14.0±3.1
41~(n=10)	29±9	3.4±2.1	97.0±2.1	0.4±0.3	24±10	5.7±2.9	0.7±0.7	14.0±3.3
51~(n=13)	20±7	5.2±3.0	95.0±3.0	0.3±0.3	25±12	6.1±2.7	0.7±0.6	15.0±4.0
61~(n=6)	21±7	7.6±5.8	92.0±5.8	0.8±0.9	22±11	8.2±3.7	1.5±1.2	14.0±4.6
F值	2.733	3.283	3.787	1.206	0.438	5.532	0.668	1.346
P值	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05

年龄(岁)	BV/TTV (%)	TOS/TBS (%)	TRS/TBS (%)	TQS/TBS (%)	OV/BV (%)	MBV/BV (%)	MOSW (μm)	MWT (μm)
11~(n=12)	45±9	6.6±5.8	3.0±2.5	90.0±7.3	1.3±1.1	99.0±1.1	11.0±3.2	39±7
21~(n=27)	45±11	6.4±7.3	1.7±1.5	92.0±7.2	1.2±1.6	99.0±1.6	8.7±3.6	52±13
31~(n=13)	41±7	6.1±9.0	2.7±2.1	89.0±10	1.4±1.6	99.0±1.6	9.9±3.0	47±7
41~(n=10)	45±11	4.2±2.2	1.9±1.4	94.0±2.5	1.3±2.2	99.0±2.2	9.5±4.5	46±8
51~(n=13)	39±12	3.6±2.6	1.6±0.9	95.0±3.0	0.5±0.3	99.0±0.3	9.2±4.6	38±10
61~(n=6)	36±12	7.4±8.9	2.0±1.5	90.0±9.7	1.1±1.0	99.0±1.0	10.0±2.7	42±7
F值	1.505	0.878	1.604	1.177	0.685	0.673	0.673	4.263
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

(五)意外死亡健康人各年龄组间参数的比较

多项参数显示各年龄组间有显著差异，如CV/TTV、HCV/CV、CBV/CV、HCN 和 MWT (表 18-2-5, $P<0.01$)。

(六) 各项参数与年龄的直线相关分析

男女合计显示 TOS/TBS 和 TRS/TBS 与年龄呈负相关，而 TQS/TBS 为正相关。

此外，作者还测量了成人髂骨骨小梁三维结构的年龄相关性变化。测量参数包括：①骨小梁体积百分比（trabecular bone volume, TBV）：TBV = TBA/TA（%）；②骨小梁厚度（trabecular thickness, Tb.Th）：Tb.Th = 2TBA/TBP（μm）；③骨小梁数目（trabecular number, Tb.N）Tb.N = TBV（%）×10/Tb.Th（mm-1）；④骨小梁间距（trabecular separation, Tb.Sp）：Tb.Sp = 1000/Tb.N-Tb.Th（μm），Tb.Sp 代表骨小梁之间的最短距离。

将研究对象按性别和年龄分组（表 18-2-1, 18-2-2）对测量和计算结果进行统计学处理。同性别不同年龄组间进行 t 检验，将各参数随年龄的变化进行直线相关分析。

男性和女性的 TBV 与年龄分别呈显著和非常显著的负相关，相关系数分别为 $r=-0.4724$ ($P<0.05$) 和 $r=-0.6048$ ($P<0.005$)。女性两个年龄组比较，TBV 有显著性差异 ($P<0.05$)。男性三个年龄组中，仅 60－66 岁组 TBV 显著低于 21～44 岁组 ($P<0.05$)（表 18-2-6、18-2-7）。女性 Tb.Th, Tb.N 与年龄呈显著负相关，相关系数分别为 $r=-0.5087$ ($P<0.05$) 和 $r=-0.5649$ ($P<0.01$)，Tb.Sp 与年龄呈正相关（$r=0.5875P<0.01$）。男性 Tb.Th 和年龄相关不明显，而 Tb.N 和 Tb.Sp 也分别与年龄呈负相关（$r=-0.5004, P<0.050$）和正相关（$r=0.4041$, $P<0.05$）。女性两个年龄组之间，Tb.Th、Tb.N 和 Tb.Sp 均有显著差异（表 18-2-6）。男性 Tb.Th、Tb.N 三个年龄组之间无显著差异，但是，45～49 岁组和 60～66 岁组的 Tb.Sp 均显著大于 21～44 岁组（均 $P<0.05$）（表 18-2-7）。女性 45～59 岁组的 Tb.Th 显著低于男性同年龄组 ($P<0.05$)。

表 18-2-6　女性各年龄组小梁骨结构参数比较（x±s）

	21～44 岁 (n=9)	45～59 岁 (n=9)	P
TBV(%)	27.20±7.48	17.24±4.15	<0.005
Tb.Th(μm)	151.08±38.20	111.40±16.16	<0.01
Tb.N(/mm)	1.79±0.20	1.54±0.20	<0.05
Tb.Sp(μm)	414.48±88.60	548.82±92.56	<0.01

表 18-2-7　男性各年龄组小梁骨结构参数比较(x±s)

	21～44 岁 (n=7)	45～59 岁 (n=6)	60～66 岁 (n=5)
TBV (%)	25.14±6.02	20.58±3.35	17.30±4.28
Tb.Th (μm)	145.35±35.69	140.61±27.72	122.41±29.54
Tb.N (/mm)	1.75±0.25	1.48±0.20	1.44±0.29
Tb.Sp (μm)	437.56±83.21	547.02±91.87	600.39±144.7

二、动力学参数

作者对上述标本中的 41 人进行了四环素双标记，并进行了骨动力学研究。测量和计算的动力学参数包括：①骨小梁表面（TBS）：一定范围骨切片内骨小梁表面长度，单位 μm。②平均类骨质缝宽度（MOSW, μm）：以几乎相等的间隔测量每个类骨质缝的宽度，求均值。每条类骨质缝测量15～25 次，每个骨标本记录 150～250 个数据。将所得均数乘以校正系数 π/4。③矿化沉积速率（MiAR, μm/天）：测量四环素双标记线中点间的平均距离，每个标本测量 3～5 张切片，记录 100～150 个数据，再乘以 π/4，分别除以两次标记间隔的时间：即：MiAR = [(双标记间的平均距离) π/4] /间隔天数。④平均骨壁厚度（MWT.μm）：MWT 是完成一个骨再建周期新形成的骨量。即从粘合线到骨表面的平均距离。测量时必须注意骨表面是否还有残存的类骨质，以确信该部位的骨再建是否已经完成。每处测量 15～25 次，每个骨标本测量 150～250 次，求均值。⑤骨小梁骨体积（TBV, mm^3）：测量一定范围切片内骨小梁的骨体积。它既包括矿化骨，也包括尚未矿化的类骨质。用 MOP-Videoplan 测量可同时显示骨体积和骨小梁表面两项参数。⑥S/V（mm^2/mm^3）：即 TBS/TBV 之间的比值。表明单位骨小梁体积所占有骨表面的多少。⑦矿化延迟时间（MLT, 天）：指从类骨质形成到矿化开始之间相隔的时间，即：MLT = MOSW/MiAR。⑧四环素双标记和单标记长度之和占全部骨小梁表面的比值 [S fract (d + s Lab), $\mu m^2/\mu m^2$]：在 10 倍物镜下测量 3～5 张 Villanueva 染色切片。⑨四环素双标记占全部骨小梁表面的比值 [S fract (d Lab), $\mu m^2/\mu m^2$]；测量方法同 8。⑩四环素单标记占全部骨小梁表面的比值 [S fract (s Lab), $\mu m^2/\mu m^2$]；测量方法同 8。⑪四环素双标记

加上1/2单标记占全部骨小梁表面的比值［S fract (d+1/2s Lab)，$\mu m^2/\mu m^2$］：在四环素双标记的标记两端标记线融合成一条标记带，故乘以1/2。⑫骨形成表面占全部类骨质表面的比值［S fract (f)，$\mu m^2/\mu m^2$］：处在骨形成阶段的骨表面有类骨质覆盖。测量该项参数有助于了解骨再建的活跃程度。⑬组织水平的骨形成速率［Svf，$\mu m^3/\mu m^2$/天］：即单位面积骨小梁表面（μm^2）每天新生成的矿化骨的多少（μm^3）。用MiAR分别乘以（Ⅰ）S fract (d+s Lab)，（Ⅱ）S fract (d+1/2s Lab) 和（Ⅲ）S fract (d Lab)。Svf = S fract (Lab) × MiAR。⑭BMU水平的骨形成速率［svf (BMU)，$\mu m^3/\mu m^2$/天］BMU即骨的基本多细胞单位（basic Multicelular Unit。Svf (BMU) 表明类骨质覆盖的部位每天新生成的矿化骨体积。BMU包括一组具有特殊功能并具有一有寿命的细胞群，即破骨细胞和成骨细胞。Svf = S fract (Lab)，MiAR/［S fract (f)］。⑮Sigma (f)：Sigma是完成一个骨再建周期所需的时间。它包括骨吸收相的时间（δr）和骨形成相的时间（δf）。Sigma (f) 是以一个骨再建周期中新形成的矿化骨体积与BMU水平的骨形成速率Svf (BMU) 相比求出来的。后者分别为Svf (BMU) Ⅰ，Svf (BMU) Ⅱ和Svf (BMU) Ⅲ。公式为：δ_f = (MWT) / ［Svf (BMU)］。⑯类骨质成熟时间（OMP，天）：OMP的含义与MLT基本相同，但二者计算的方法不同，反映的水平亦不同。后者为器官水平，而前者为BMU水平。OMP = (MOSW) / ［Svf (BMU)］。Svf (BMU) 分别为Svf (BMU) Ⅰ，Svf (BMU) Ⅱ和Svf (BMU) Ⅲ。相关分析表明，MWT与年龄之间存在有显著相关（r = −0.434，P<0.001）男女之间无显著性差异。男性MOSW的均值略高于女性，但两组间无显著性差异。组织水平的骨生长速度（Svf）呈现了十分明显的随年龄增加而降低的趋势，但女性50岁例外。女性Sigma (f) 值以30岁组最高，随年龄变化明显；男性Sigma (f) 值20岁组最高，随年龄增加呈进行性下降。男女两组的类骨质成熟时间无显著差异。亦未见明显随年龄变化的趋势，其他各项参数亦然［表18-2-8 (1)、(2) 和表18-2-9 (1)、(2)］。

表18-2-8 正常成年女性髂骨动力学参数的测量和计算数据 (1)

参数	年龄分组				总计
	20 N=4	30 N=3	40 N=4	50N=7	(N=18)
MOSW	8.104±3.475	6.104±1.002	7.989±3.238	8.290±2.064	7.817±2.498
MiAR	0.603±0.226	0.498±0.087	0.555±0.178	0.675±0.179	0.603±0.226
MWT	44.445±5.993	59.948±14.142	39.735±5.354	36.213±6.991	42.781±11.170
S/V	15.076±4.360	11.601±8.078	12.035±2.808	14.063±1.542	13.427±3.888
MLT	13.193±1.441	12.413±2.121	15.361±8.339	12.604±2.834	13.316±4.164
S fract (d+s Lab)	0.143±0.113	0.139±0.120	0.053±0.039	0.095±0.089	0.113±0.096
S fract (d Lab)	0.114±0.114	0.109±0.122	0.037±0.037	0.062±0.074	0.076±0.084
S fract (s lab)	0.029±0.017	0.027±0.016	0.016±0.006	0.033±0.021	0.028±0.017
S fract(d+1/2s Lab)	0.128±0.113	0.124±0.120	0.167±0.251	0.079±0.081	0.142±0.162
S fract (f)	0.155±0.106	0.158±0.123	0.065±0.034	0.123±0.124	0.123±0.103

表18-2-8 正常成年女性髂骨动力学参数的测量和计算数据 (2)

参数	年龄分组				总计
	20 N=4	30 N=3	40 N=4	50 N=7	(N=18)
SVfⅠ	0.088±0.080	0.075±0.073	0.033±0.028	0.074±0.086	0.062±0.070
SVfⅡ	0.079±0.078	0.067±0.073	0.029±0.026	0.615±0.077	0.058±0.060
SVfⅢ	0.071±0.077	0.059±0.073	0.024±0.025	0.050±0.069	0.057±0.065
SV Ⅰ	0.543±0.219	0.425±0.101	0.433±0.185	0.559±0.143	0.505±0.164
SV Ⅱ	0.474±0.207	0.361±0.126	0.358±0.206	0.448±0.156	0.406±0.167
SV Ⅲ	0.407±0.204	0.297±0.162	0.284±0.229	0.336±0.154	0.334±0.174
Sigma (f) Ⅰ	98.952±57.09	150.254±68.080	101.672±32.508	73.614±41.751	71.168±39.517
Sigma (f) Ⅱ	118.681±76.104	185.964±86.096	138.928±66.801	92.888±49.217	100.042±53.180
Sigma (f) Ⅲ	149.566±109.765	259.114±160.503	251.471±186.107	139.458±95.666	148.235±105.011
OMP	14.948±1.959	14.802±3.510	21.374±14.388	15.883±6.516	16.715±7.773
OPM	17.554±3.136	18.274±6.691	29.636±23.791	20.743±6.778	21.599±12.017
OPM	21.459±5.484	25,502±15.332	54.498±54.308	28.662±11.567	32.276±27.529

表 18-2-9　正常成年男性髂骨动力学参数的测量和计算数据（1）

参　数	年龄分组				总　计
	20 N=9	30 N=5	40 N=5	50 N=4	(N=23)
MOSW	10.058±4.117	11.209±2.536	8.021±2.521	8.040±4.408	9.513±3.581
MiAR	0.791±0.356	0.751±0.135	0.651±0.081	0.747±0.345	0.744±0.283
MWT	43.489±6.749	44.898±5.162	41.150±7.022	37.072±0.914	42.171±6.156
S/V	13.200±4.417	13.947±3.535	14.565±1.353	13.031±3.541	13.756±3.493
MLT	13.748±3.900	15.618±6.055	12.523±4.463	11.146±2.058	13.565±4.399
S fract (d+s Lab)	0.076±0.051	0.102±0.070	0.045±0.027	0.044±0.019	0.070±0.050
S fract (d Lab)	0.053±0.038	0.060±0.027	0.027±0.012	0.024±0.012	0.044±0.032
S fract (s Lab)	0.024±0.015	0.042±0.042	0.016±0.011	0.020±0.008	0.027±0.027
S fract (d+1/2s Lab)	0.064±0.044	0.081±0.052	0.037±0.021	0.034±0.015	0.052±0.038
S fract (f)	0.099±0.076	0.129±0.084	0.044±0.020	0.052±0.025	0.085±0.068

表 18-2-9　正常成年男性髂骨动力学参数的测量和计算数据（2）

参　数	年龄分组				总　计
	20 N=9	30 N=5	40 N=5	50 N=4	(N=23)
SVf Ⅰ	0.068±0.061	0.069±0.038	0.029±0.015	0.022±0.178	0.053±0.046
SVf Ⅱ	0.057±0.052	0.056±0.028	0.024±0.012	0.022±0.012	0.044±0.038
SVf Ⅲ	0.047±0.042	0.042±0.021	0.018±0.007	0.015±0.007	0.033±0.029
SV Ⅰ	0.672±0.336	0.589±0.113	0.646±0.186	0.677±0.372	0.670±0.250
SV Ⅱ	0.563±0.275	0.483±0.110	0.538±0.149	0.516±0.263	0.532±0.210
SV Ⅲ	0.454±0.222	0.376±0.138	0.407±0.142	0.356±0.162	0.412±0.171
Sigma(f) Ⅰ	90.307±65.400	78.016±14.892	68.833±26.514	69.907±37.359	79.404±44.787
Sigma(f) Ⅱ	108.062±82.890	97.202±24.519	81.575±28.712	89.059±45.792	95.939±57.426
Sigma(f) Ⅲ	136.123±114.104	135.204±53.558	105.541±32.119	123.602±58.242	127.097±77.860
OMP	17.074±6.550	19.535±5.860	12.451±5.047	12.882±4.099	15.875±6.057
OPM	20.385±8.273	24.486±8.694	14.804±6.129	16.662±5.330	19.285±7.793
OPM	25.612±11.607	34.250±15.708	19.527±7.880	23.909±8.457	25.871±11.863

三、原发性甲状旁腺功能亢进病人髂骨的骨计量学改变

原发性甲状旁腺功能亢进症（PHPT）是一种较为常见的内分泌疾病，是由于病变的甲状旁腺分泌过多 PTH 所致。它可以单独发生。也可是多发性内分泌腺瘤（MEN）的一部分。我国病人多伴有骨组织病变，严重者可发生多处骨折，这与西方病人的临床表现略有不同。作者研究了 10 例血钙正常的 PHPT 病人的髂骨活检标本，其中男 4 例，女 6 例，年龄 14～42 岁，平均 31.4 岁。所有患者均经手术证实。病理报告 1 例为甲状旁腺癌，其余均为甲状旁腺腺瘤。骨计量学结果表明，PHPT 患者的平均骨小梁宽度（MTW）较正常略宽，但两组之间无显著性差异（表 18-2-10）。骨小梁骨体积（TBV）与骨髓腔体积（BMV）之比的结果表明，PHPT 组也略高于对照组，但两组之间无显著性差异（表 18-2-10）。TOS/TBS 较对照组显著增多（$P<0.001$）（表 18-2-10）。TRS/TBS 显著增多（$P<0.01$，表 18-2-10），而 TQS/TBS 显著减少（$P<0.001$，表 18-2-10）。骨小梁的动力学参数如前叙述。骨小梁表面有四环素双标记和单标记之和占 TBS 的百分比 [S fract (d+s Lab)] PHPT 患者比对照组明显升高（$P<0.001$，表 18-2-11）；单标记所占比例 [S fract (d+s Lab)] 标记增加显著。骨矿化沉积速率（MiAR）的结果表明，PHPT 组较对照组明显增加（$P<0.001$，表 18-2-11），矿化延迟时间（MLT）也较对照组延长（$P<0.01$，表 18-2-11）。

此外，作者还研究了这些病人的骨小梁连接性。其二维骨小梁结构的测量和计算方法如下：骨小梁的二维结构的测量方法按文献 [13]。每份骨

标本均取 4 张切片在光镜下用图像分析仪测量。首先限定测量部位的大小，找到骨小梁结节和终端，然后计数[13]。骨小梁结节数和终端数表示为 N.Nd 和 N. Tm。然后测量结节到结节之间的长度（Nd.Nd），结节到终端的长度（Nd.Tm）和终端到终端的长度（Tm.Tm）。突起的长度以单位平方毫米骨髓腔面积内的突起总长度（TSL）表示。结节数与终端数的比值（N.Nd/N.Tm）可以计算出来。骨小梁体积（TBV），骨小梁分离（Tb.Sp）和骨小梁厚度（Tb.Th）的测量与计算按文献（4）所测和计算出的各项参数进行统计，求出均值和标准差，PHPT 组与对照组进行比较。此外，将骨形态参数和骨小梁结构参数作了相关分析。结果：①二维骨结构测量结果：从表 18-2-12 可见 PHPT 组病人的 N.Nd、N.Tm、TSL、N.Nd 和 Nd.Tm 均显著高于对照组（P<0.01）。骨形态计量学参数 TBV 和 N.Nd/N.Tm、Tm.Tm 两组间无显著性差异。Tb.Sp 和 Tb.Th 也均显著高于对照组（P<0.05）。②两组二维结构各项参数相关分析（表 18-2-13）：相关分析表明，正常对照组的 TBV、Tb.Sp 和 Tb.Th 与骨小梁的二维结构各项参数均无显著相关。而 PHPT 组的 TBV 与 N.Tm 和 Tm.Tm 呈显著的负相关（P<0.05）；与 N.Nd/N.Tm 呈显著的正相关（P<0.01）；PHPT 组的 Tb.Sp 与 N.Nd/N.Tm 呈显著性负相关（P<0.01）；PHPT 组的 Tb.Th 与 N.Tm 和 Tm.Tm 呈显著负相关（P<0.01），与 N.Nd/N.Tm 呈显著正相关（P<0.01）。

在 PHPT 的骨组织水平，患者的骨转换加快，即骨再建活跃，其表现为骨吸收和骨形成较正常人活跃，骨小梁的吸收表面所占比例增加，骨小梁的形成表面也增加。骨皮质变薄，皮质内哈佛氏管数目增多、体积增大，形态也不规则。骨外膜下也可见到骨吸收。骨再建活跃的另一个指标是四环素荧光占骨小梁表面的比值明显高于正常。本组结果显示，全部骨小梁表面有高达 56.1% 被四环素标记，且单标记所占比例相当于双标记的两倍。与此相反，对照组的双标记所占比例相当于单标记的 2.5 倍。且单标记加上双标记占全部骨小梁表面的百分比仅为 11.3%。这说明 PHPT 患者在过多的 PTH 作用下骨再建活跃，是 PHPT 骨病理改变的一个重要特征。MiAR 是测量四环素双标记线之间的平均距离除以间隔的时间（14 天）求得的。它不仅取决于新形成的类骨质被矿化的速度，而且还取决于骨基质的形成速度。骨基质的形成速度又依赖于成骨细胞的数目和大小。活跃的成骨细胞呈立方状，胞体大，充满了胞浆。PHPT 患者的骨基质形成速度高于对照组。结果是骨小梁的骨体积与对照组相比无显著减少，可能还略多于正常，骨小梁的数目略有增加，骨小梁的连接性得到了保留。MLT 的延长与平均类骨质缝的宽度的增宽，表明这些患者有一定程度的维生素 D 缺乏，存在程度不同的软骨病。这可能是多数患者未出现高血钙的原因。

表 18-2-10 甲旁亢患者髂骨骨计量学参数的变化（x ± s）

组 别	PHPT 组	对照组	t	P
MTW (μm)	228.6 ± 82.2	189.9 ± 73.9	1.1072	>0.2
MOSW (μm)	31.4 ± 19.7	9.6 ± 5.2	3.3835	<0.01
TBV (%)	31.9 ± 19.8	24.9 ± 6.4	1.0638	>0.3
TOS/TBS (%)	67.0 ± 21.6	3.4 ± 2.5	9.2495	<0.001
TRS/TBS (%)	10.6 ± 8.4	2.3 ± 2.1	3.0313	<0.01
TQS/TBS (%)	22.4 ± 4.2	95.2 ± 2.4	47.5908	<0.001

n = 10

表 18-2-11 甲旁亢患者髂骨骨计量学参数的变化（x ± s）

组 别	PHPT 组	对照组	t	P
S fract (d + s Lab)	56.1 ± 42.8	11.3 ± 9.6	3.2298	<0.001
S fract (s Lab)	37.8 ± 41.1	2.8 ± 1.7	2.6905	<0.01
S fract (d Lab)	18.3 ± 14.8	7.6 ± 8.4	1.9883	>0.05
MiAR (μm/d)	1.3 ± 0.4	0.6 ± 0.3	4.4272	<0.001
MLT (天)	23.5 ± 10.4	13.3 ± 4.2	2.8758	<0.01

表 18-2-12 PHPT 病人与对照组二维骨结构参数（x±s）的比较

组别	例数	N·Nd(/mm)	N·Tm(/mm)	TSL(mm/mm)	N·Nd/N·Tm	Nd·Nd (mm/mm)
PHPT	10	4.86±2.46**	4.98±3.32**	2.22±0.82**	1.23±0.80	1.29±0.56**
对照组	10	1.02±0.21	0.95±0.32	0.89±0.28	1.23±0.63	0.52±0.16
组别	例数	Nd·Tm(mm/mm)	Tm·Tm(mm/mm)	TBV(%)	Tb·Sp(mm)	Tb·Th(mm)
PHPT	10	0.70±0.31**	0.05±0.03	28.09±16.73	0.62±0.20*	0.27±0.17*
对照组	10	0.38±0.08	0.08±0.06	25.29±5.77	0.43±0.11	0.14±0.04

*P<0.05, **P<0.01

表 18-2-13 PHPT 和对照组的骨小梁体积，骨小梁分离和厚度与骨小梁连接性的二维结构的相关（r 值）性分析

组别的	TSL	N·Nd	N·Tm	N·Nd/N·Tm	Nd·Nd	Nd·Tm	Tm·Tm
PHPT 组							
TBV(%)	0.066	-0.398	-0.711*	0.939**	0.541	0.422	-0.762*
Tb·Sp	-0.043	0.393	0.621	0.885**	-0.481	0.400	0.660
Tb·Th	-0.014	-0.317	-0.802**	0.801**	0.460	-0.471	-0.811**
对照组							
TBV(%)	0.036	0.288	0.306	-0.028	0.181	-0.587	0.351
Tb·Sp	0.001	-0.199	0.074	-0.100	-0.129	0.544	-0.358
Tb·Th	0.010	0.133	0.571	-0.184	0.008	0.081	0.101

*P<0.05, **P<0.01

四、肾性骨病

肾性骨病的骨改变可以分为高转换（纤维性骨炎，OF）和低转换（骨软化和不成形的骨疾患、aplastic bone disease）。肾脏在骨代谢过程中起重要作用：①维持钙、磷和镁的平衡；②合成 1,25 $(OH)_2D_3$；③降解并清除血循环中的 PTH；④是 PTH 作用的主要的靶器官。所以，当肾功能受损时，某些元素如磷、镁和铝滞留在体内，从而出现矿物盐代谢紊乱和骨代谢异常。常见的血液生化异常包括高血磷、高血镁、1,25 $(OH)_2D_3$ 降低、低血钙、高 PTH 和血铝增高。

长期透析的病人可出现骨囊肿，骨折和关节疼。这些病人常伴有由 $β_2$ 微球蛋白（β-2-M）组成的淀粉样蛋白，其分子量为 11800 道尔顿，组成了一组 HLA 分子的 β 链。正常情况下 β-2-M 经肾脏滤过，然后由肾小管降解。当肾功能衰竭晚期时，血 β-2-M 水平明显升高。这种物质形成的淀粉样变性常使骨骼肌肉系统受累。肾性骨病（ROD）根据骨组织计量学还可分为①纤维性骨炎；②轻度甲旁亢；③OF 和软骨病的混合型损害；④软骨病（OM）；⑤成形不全的骨病；⑥正常组织学。故肾性骨病分组的骨形态学特征可见下表 18-2-14。

（一）高转换的骨病

表 18-2-14 肾性骨病的形态学分类

类型	OF	轻度	混合	正常	不成形	软骨病
骨小梁周围的纤维化	有	无	有	无	无	无
骨形成速率（BFR）	高	高	低或正常	正常	低	低
类骨质体积	正常	正常	高	正常	正常	高
铝沉积染色	无	无	少有	少有	常见	有

病人可因继发甲旁亢所致的纤维性骨炎，PTH 水平升高引起骨的轻度损害，伴有 BFR 升高，导致病人高转换的原因如下：

(1) 低血钙（高血磷和低 1,25 $(OH)_2D_3$）。

(2) 低 1,25 $(OH)_2D_3$（磷滞留和肾单位破坏）。

(3) PTH分泌过多。

(4) 甲状旁腺增生。

(5) 骨组织对抗PTH。

(6) PTH降解减慢。

甲状旁腺机能亢进是高转换和纤维性骨炎的主要原因，但PTH是否是唯一的原因尚不清楚。用1α OH D_3治疗后，或透析病人甲状旁腺切除后，PTH下降，BFR也下降。OF的其他组织学特征得到改善。透析病人的OF诊断十分重要，因为这些病人需要特殊的治疗，如限制磷的摄入，维生素D、1α OH D_3，部分病人可能还需做甲状旁腺次全切除术。为了鉴别病人的骨损害轻重与否，应为病人做骨活检。

（二）低转换骨病和软骨病

人们最初以为肾衰合并的软骨病是由于1,25 $(OH)_2D_3$生成减少所致。但维生素D治疗有效的肾衰病人的软骨病少见。因而，这些软骨病仅出现于同时患有营养性VD缺乏的病人。肾性骨病出现软骨病的常见原因为铝的蓄积，这可能因透析液中过多的铝所致，也可能与口服大量的含铝抗酸药有关。铝的毒性作用可降低骨转换和骨形成：①减少成骨细胞的数目和活性；②减少类骨质的矿化（可能影响钙磷的沉积或影响其转化为羟磷灰石）；③铝可以直接作用于甲状旁腺，减少PTH分泌；因铝中毒所致的骨病在甲状旁腺切除术后症状无明显改善，甚至出现恶化。沿着骨表面有铝染色，成骨和破骨细胞数目减少，骨形成表面四环素摄取减少，双标记减少，甚至缺如。铝所致的症状有骨疼、骨折和肌病。生化改变包括高钙血症、血清碱磷酶升高，一般情况下PTH低于其它透析病人，但PTH值也可以有一定重叠。

（三）透析性淀粉样变性（β-2微球蛋白）

淀粉样变性对于长期透析的病人可以引起骨骼肌肉的病变。这种淀粉样物质完全由β-2微球蛋白构成，也是其特有的生物化学成分。尽管所有透析病人的血β-2-M明显升高，但在血透前4～5年却很少发生。病人可有腕管综合征、肩疼、手疼、髋疼和膝疼。X线可见骨量减少，长骨端可见薄壁的囊肿。髂骨活检可示皮质骨外膜有淀粉样物质沉积，亦可见到纤维性骨炎。

（四）骨质疏松和免疫

骨组织和骨细胞处于骨髓的微环境之中。血细胞和免疫细胞由成血的干细胞分化而来。此外，骨再建是细胞活动的结果，发生在每个骨再建部位。衰老所致的骨丢失与年龄相关的免疫功能紊乱有关。例如老年人常有细胞调节的免疫受损。骨质疏松是一种多因素的疾病，多发于女性，与一些自家免疫疾病相似，如类风湿、风湿、全身性红斑狼疮和桥本氏甲状腺炎。

细胞因子对骨细胞有影响，白介素1（IL_1）是单核细胞的一种产物，可刺激骨吸收。这种物质过去称为破骨细胞激活因子（OAF）。IL_1还可抑制骨形成。小鼠的成骨细胞和大鼠骨肉瘤细胞中已证实有IL_1受体存在，从而证明了IL_1对成骨细胞的直接作用。肿瘤坏死因子α（TNFα）和β（TNFβ）是淋巴细胞因子，也有刺激骨吸收、抑制骨形成的作用。此外，一种T细胞产物，干扰素γ，也抑制骨吸收，这种作用显然与IL_1相反。T助细胞促进巨噬细胞产生OAF。

钙调节激素与免疫细胞之间可相互作用。血单核细胞和激活的T细胞有1,25 $(OH)_2D_3$受体，1,25 $(OH)_2D_3$抑制人淋巴细胞的分化且伴有细胞表面抗原表达的改变。1,25 $(OH)_2D_3$对T细胞分化的抑制作用似乎与这些细胞产生的淋巴素受抑制有关。人的单核淋巴细胞和牛的淋巴细胞有PTH受体。PTH可增加c-AMP的蓄积，还可促进胸腺淋巴细胞的分化。因此，钙调节激素可改变免疫细胞功能间接作用于骨或直接作用于骨细胞。软骨细胞的起源也支持这种理论。其前体细胞受控于血细胞分化。这些是骨和免疫系统在局部相互作用的细胞学基础。

骨计量学与T细胞亚群相互关系的分析也有助于理解骨与免疫系统之间的关系。Imai等研究了20名绝经后骨质疏松的妇女（平均年龄67.8岁）。结果表明，T助细胞和抑制T细胞之间的比值与病人的年龄无相关。根据病人骨形成和骨吸收之间的平衡将病人分为高转换和低转换两组时，其比值高于正常范围的4个病人均为低转换。因为不活动性骨质疏松病人的T助细胞阳性细胞数明显高于活动性骨质疏松病人，但两组的抑制T细胞数无明显区别。经回归分析证实，未经治疗的骨质疏松病人的T细胞亚群与骨计量学参数之间的相关系数达到0.87，从而表明这两组参数之间存在一定程度的相关。因此，骨计量学证实T细胞亚群的差异与绝经后骨质疏松的骨量变化密切相关。

（邱明才）

参考文献

1. 邱明才，杨宝恩，王觉英，等．国人正常髂骨形态计量学参数的建立．中华医学杂志，1990，10(5):344

2. 邱明才，李玉坤，刘文彪，等．甲状旁腺机能亢进患者骨小梁结构的改变．中华外科杂志，1994，32(10)：626～628
3. 邱明才，李玉坤，刘文彪，等．原发性甲旁亢骨小梁连接性的研究．中华医学杂志，1994，74(9)：527～529
4. 邱明才，王觉英，杨宝恩，等．衰老对人髂骨形态计量学参数的影响．中华骨科杂志，1990，10(5)：344—346
5. 刘文彪，邱明才．中老年人髂骨骨形态计量学参数的比较．中华老年医学杂志，1994，13(6)：290～297
6. 邱明才，王觉英，李文生，等．正常成人髂骨骨小梁骨动力学参数的测量．中华骨科杂志，1992，12(5)：372～376
7. Centrella M, McCarthy TL and Canalis E. Growth Factors and Cytokins, in Bone Metabolism and Mineralization. Hall BK ed CRC press, Boca Raton, Ann Arber, London, 1992, 14(3)：47～72
8. Compston JE, Garrahan NJ, Croncher Pl, et al. Quantitative Analysis of Trabecular Bone structure. Bone, 1993, 14(3)：187～192
9. Frost HM：Bone Histomorphometry. Analysis of Trabecular Bone Dynamics, in Recker RR Bone Histomorphometry CRC Press Boca Raton, Florida, 1983：109～132
10. Jaworski ZFG. Methods of Skeleton Study in Vivo and the Processes Which the Skeleton Undergoes, in Takahashi HE, Ed Bone Histomorphometry Nishimura Smith-Gordon, 1990, 42～54
11. Jee WSS. The Age Rat Model for Bone Biology Studies. Cell And Material 1991 (suppl. 1), 1991, 3～10
12. Parfitt AM. Sterologic Basis of Bone Histomorphometry：Theory of Quantitatiive Microscopy and Reconstruction of the Third Dimension in Recker RR ed：Bone Histomorphometry CRC Press Boca Raton, Fluorida, 1983, 53～88
13. Parisien M, mellisk RWE, Silverberg SJ et al. Maintenance of Cancellous Bone Connectivity in Premary Hyperparathyroidism：Trabecular Strut Analysis J Bone Miner Res, 1992, 7：913
14. Qiu MC, Mathews C, Parfitt AM. Osteoclast Resorption of Osteoid in Secondary Hyperparathyroidism, in Frame and Potts Jr. eds：Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism, Excerpta Medica, 1983, 209～212
15. Recker RR. Bone Biopsy and Histomorphometry in Clinical Pratice, in Favus MJ ed：Primer on the Metabolism Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism, American Society for Bone and Mineral Research lst Ed：Kelseyville, Calofornia 1990, 101 ～ 104；2nd Ed, 1993, 3～9

第三章 骨转换标志物和骨矿含量测定的进展

第一节 骨转换的生化标志物及其临床意义

近十余年来，由于骨密度、骨活检和骨生化指标测定，这三种检测技术的发展，对骨质疏松症和其它代谢性骨病的认识有了很大的提高。每种检测各有其优缺点，骨密度测量为非创伤性检查，有特定的部位，敏感性高，可以通过监测骨密度了解骨骼疾病矿盐含量的自然演变过程或药物干预后的反应，但价格较昂贵，不能在广泛的地区拥有这种仪器，不能查明治疗后的早期改变，至少6月或1年才能观察到其变化。骨活检取得组织后，行骨计量学分析，可以直接测定骨小梁的数量、厚度及其连接，观察成骨细胞和破骨细胞的数量、活性以及骨矿化的情况等，但为一种创伤性检查，不易被接受，重复多次检查动态观察更为困难。不能作为判断治疗有效性的常规监测手段，而且耗时，需骨计量的仪器设备，难以推广应用。骨转换（bone turnover）生化指标可以提供骨形成和骨吸收的动态信息，能查明骨代谢的快速改变，其变化远远早于骨密度的改变，无创性并便于广泛应用。

骨转换过程是破骨细胞吸收旧骨和成骨细胞形成新骨的过程，这两个过程在时间和空间上紧密偶联并发生在同一骨再建单位中。骨量的多少取决于在同一骨再建单位中骨形成和骨吸收的平衡。

骨形成标志物（详见表18-3-1）：有总碱性磷酸酶、骨源性碱性磷酸酶、骨钙素和Ⅰ型前胶原羧基端前肽。迄今，监测骨形成的指标，都是成骨细胞的产物。

碱性磷酸酶（Alkaline phosphatase），它位于成骨细胞的浆膜上，肝、肾、小肠和胎盘也有此种酶存在。正常成人血中碱性磷酸酶浓度主要来自骨和肝，有多种方法可以区分来自骨和肝的同工酶，加热、电泳分离、植物凝血素和免疫测定法等。目前最好的方法是用免疫放射法（IRMA）测定骨源性碱性磷酸酶。Garnero等检测353例年龄20～88岁的正常人，男女两性无差别，分别为11.0±4.0ng/ml和11.3±4.8ng/ml，其水平随年龄增长而上升。绝经后妇女骨源性碱性磷酸酶值的增加较总碱性磷酸酶明显，前者增加77%，后者增加24%（P<0.001）。畸形性骨炎、甲状旁腺功能亢进症病人分别增高达171.8±135.6ng/ml和17.2±5.9ng/ml。骨源性碱性磷酸酶水平的增高还见于佝偻病、软骨病、甲状腺功能亢进，骨转移癌，骨折和高骨转换型的骨质疏松病人。骨形成活跃，血骨源性碱性磷酸酶值升高；骨形成降低，则其水平也下降。但下述情况属例外，需加以注意，1，25双羟维生素D作用于基因水平，使骨源性碱性磷酸酶水平增加，因此，服1,25双羟维生素D治疗的病人，其血中碱性磷酸酶浓度的增高与骨形成状态不相一致；血1,25双羟维生素D水平不正常者，也会影响血碱性磷酸酶值，而与骨形成的程度不一致。血骨源性碱性磷酸酶水平无明显的节律改变，因它在血清中的半衰期为1～2天，相对较长。它不经肾脏清除，因此肾功能衰竭者，血碱性磷酸酶水平不受影响。

表18-3-1 骨转换的生化标志物

骨形成	骨吸收
血总碱性磷酸酶	血抗酒石酸酸性磷酸酶
血骨源性碱性磷酸酶	血Ⅰ型胶原交联羧基末端肽
血骨钙素	尿羟脯氨酸
血Ⅰ型前胶原羧基端前肽	尿半乳糖羟赖氨酸
	胶原吡啶啉交联和脱氧胶原吡啶啉交联
	Ⅰ型胶原交联氨基末端肽
	尿钙/肌酐比值

骨钙素（Osteocalcin或Bone gla-protein BGP）：BGP是骨中含量十分丰富的非胶原蛋白，是单链多肽，分子量为5，800道尔顿，49个氨基酸，含有三个（17、21和24位）依赖于维生素K的δ-羧基谷氨酸，其高分子形式分子量为9.0KD，占80%，低分子形式分子量为5.8KD，占20%。人的完整BGP可以用胰蛋白酶水解成三个片段，即N末端（1～19氨基酸）、中段（20～43氨基酸）和C末端（44～49氨基酸）。它系成骨细胞合成和

分泌，与羟磷灰石有强的亲和力，约50%沉着于骨基质，其余50%进入血循环。牛的BGP与人有交叉反应，因此可将牛的BGP作为免疫原、标准和标记物，测定人血中BGP水平，目前有放射免疫法和免疫放射法（IRMD）两种测定方法。人血中BGP迅速在肾小球滤过，大量BGP片段可在尿中被测到。血BGP水平在儿童明显高于成人，有报告女性高于男性，绝经后妇女高于绝经前，采用雌激素治疗后又可纠正这种升高，恢复至绝经前的水平。代谢性骨病骨转换增快者，BGP水平升高，见于肾性骨营养不良、畸形性骨炎、甲状旁腺功能亢进和甲状腺功能亢进症。北京协和医院内分泌科测定正常成人81例（年龄33.9±11.5岁，血BGP值5.3±1.5ng/ml，绝经后骨质疏松妇女为6.2±1.9ng/ml（n=42，P<0.05），上述四种代谢性骨病分别为8.5±2.5ng/ml（n=18，P<0.001），6.6±2.2ng/ml（n=12，P<0.05）、12.7±7.0ng/ml（n=21，P<0.001）和15.2±8.9（n=38，P<0.001）。当骨转换降低时，血BGP水平亦降低，如甲状旁腺功能减退；当皮质醇增多致成骨细胞功能被抑制时，血BGP水平也降低。我们实验室对此两种疾病病人的测定结果分别为3.3±1.1ng/ml（n=42，P<0.001）和2.8±0.9ng/ml（n=16，P<0.001为库欣综合征——内源性皮质醇增多症）。当骨吸收和骨形成相偶联时，血BGP水平为骨转换的标志；当骨吸收和骨形成失偶联时，BGP为骨形成的一项特异指标。在骨软化症时，血BGP水平可降低，与血碱性磷酸酶浓度的升高很不一致，其机制尚不明。

当有以下情况时，血BGP水平不反映骨形成的状态，BGP和碱性磷酸酶相似，也在基因水平受1,25双羟维生素D的调控，当应用1，25双羟维生素D时，血BGP值可有升高，而不伴有骨形成的增加。由于BGP在肾脏排泄，当病人有肾功能衰竭时，可出现血BGP值的增高，而并不伴骨形成的增加。当卧床日久，血BGP值也会有增高，而并不伴骨形成的增加，其原因尚不明。血BGP水平有明显的节律改变，夜间高，在午前和午后可下降50%，因此取血时间要固定。畸形性骨炎病人的BGP增高幅度不如血碱性磷酸酶那么明显，可能有两个原因，一是大部分BGP在血中为片段，不能为目前检测方法有效测出，二是血清中BGP为小分子，能通过肾脏迅速清除。

血BGP的半衰期约5分钟左右，因此监测其血中浓度，不仅反映成骨细胞活性，而且可以帮助观察药物治疗后的动态改变。

Ⅰ型前胶原羧基端前肽（Carboxyterminal propeptide of type 1 procollagen PICP）

Ⅰ型胶原是骨中最丰富的胶原，是骨和腱中唯一的胶原形式，占骨基质的90%以上。此外在松弛的结缔组织中有Ⅰ型、Ⅲ型、Ⅴ型和Ⅵ型胶原，以Ⅰ型为最多。Ⅰ型胶原来自较大的蛋白质Ⅰ型前胶原，在分子的两端伸延为前多肽，胶原分子汇集成为纤维之前，这种前多肽被特异蛋白酶切下羧基末端，称为Ⅰ型前胶原羧基端前肽。

血清中PICP的水平是反映成骨细胞活动和骨形成以及反映Ⅰ型胶原合成速率的特异指标。它受肝功能改变的影响，可通过上皮细胞甘露糖受体结合而被清除。成人血清的正常参考范围为50～200μg/L，婴儿可高达2900μg/L，4岁左右迅速下降，至青春期保持在2倍于成人的水平，该时期PICP浓度与生长速率密切相关，血清PICP有昼夜差别。前半夜比清晨高20%左右。

血清PICP水平增高见于儿童生长期，妊娠第三期，骨肿瘤，前列腺癌骨转移，畸形性骨炎，酒精性肝病，肺纤维化。绝经后骨质疏松病人与年龄相匹配的对照组之间无显著差异，但经雌激素治疗6个月后，可降低30%。

骨吸收标志物(详见表18-3-1)：血抗酒石酸酸性磷酸酶和I型胶原交联羧基末端肽，尿羟脯氨酸，半乳糖羟赖氨酸，胶原吡啶诺啉交联和脱氧胶原吡啶诺啉交联，I型胶原交联氨基末端肽及尿钙等。

血浆抗酒石酸酸性磷酸酶（Tartrate resistant acid phosphatase TRAP）：酸性磷酸酶主要存在于骨、前列腺、溶酶体、红细胞、血小板和脾脏中。TRAP主要存在于破骨细胞，而成骨细胞和骨细胞中量甚少。当骨吸收时由破骨细胞释放，血中TRAP浓度被认为是骨吸收的一项生化标志。为了保证测定结果的正确性，采血样必须避免溶血，因红细胞中也有此酶存在，同时注意保存温度，-80℃保存，至少6个月内测定结果稳定，否则应在取血当天检查。北京协和医院内分泌科测定167例正常志愿者，年龄48±18岁，血TRAP7.2±1.9IU/L。骨吸收增加的疾病均有增高，如甲状旁腺功能亢进症为27.6±20.6IU/L（n=19，P<0.001），畸形性骨炎为19.6±12.9IU/L（n=8，P<0.001），肾小管性酸中毒为14.6±4.5IU/L（n=18，P<0.001），肿瘤骨转移为13.9±4.5IU/L（n=6，P<0.001），库欣综合征为11.9±3.8IU/L（皮质醇增多症，n=17，P<0.001）。原发性骨质

疏松症为 9.3±3.1IU/L（n=107，$P<0.001$），其中23例（21.5%）的TRAP值高于健康正常组的平均值+2标准差。而骨吸收降低的疾病，则有减低，如甲状旁腺功能减退症为 6.2±1.5IU/L（n=38，$P<0.01$）。

血Ⅰ型胶原交联羧基末端肽（Carboxyterminal telopeptid of type Ⅰ collagen ICTP）：ICTP是Ⅰ型胶原降解期间通过吡啶诺啉交联和释放的Ⅰ型胶原羧基末端肽，在血中为免疫化学的完整形式。在代谢性骨病时有改变，其改变与骨形态计量学和钙动力学研究结果有相关，与尿脱氧吡啶诺啉交联排量也有相关。血ICTP浓度在骨溶解增加，如多发性骨髓瘤，溶骨性骨转移，类风湿性关节炎和制动时，可见有增高。在绝经后妇女如有增高，补充雌激素后有降低。

尿羟脯氨酸（hydroxyproline HOP）：HOP是人体胶原蛋白的主要成分，约占10%～13%，尿中HOP，50%来自骨，亦有来自皮肤和补体等，尿HOP排量可以反映骨吸收和骨转换程度，但不特异。饮食中胶原含量高的食品，会影响测定结果。北京协和医院内分泌科测122名健康正常成人24小时尿HOP排量为19.9±10.7mg，儿童为成人的3～4倍。骨吸收增加的疾病见24小时尿HOP排量增多，如甲状旁腺功能亢进症为 171.4±160.0mg（n=19，$P<0.001$），畸形性骨炎为132.5±124.1mg（n=8，$P<0.001$），肾小管性酸中毒为67.5±59.7mg（n=16，$P<0.001$），甲状腺功能亢进症为61.0±27.2mg（n=38，$P<0.001$），肿瘤骨转移者34.8±30.1（n=4，$P<0.05$），原发性骨质疏松病人为24.6±13.9mg（n=107，$P<0.01$）。

尿半乳糖羟赖氨酸（Galactosyl hydroxylysine GHYL）：它是在胶原经过赖氨酸残基改变而转译以后合成的。在骨与软组织中，半乳糖羟赖氨酸以及葡萄糖-半乳糖羟赖氨酸的相对比例及总量不同，因此其尿排量可能是一个比尿羟脯氨酸更为敏感的骨吸收标志。尿中GHYL随年龄增长而增加。在骨质疏松症，原发性卵巢发育不全和肿瘤骨转移时均有增高。有报告在绝经后早期尿GHYL排量与骨密度间有相关性。

胶原吡啶诺啉交联和脱氧吡啶诺啉交联（Pyridinoline/Deoxypyridinoline 简称 pyr、pyd 或 Hp/D-pyr、DpD或Lp）：骨基质成熟胶原纤维中，α肽链末端的三个赖氨酸交联形成吡啶交联蛋白，包括pyr和D-pyr，两者结构稳定，不被酸或加热所分解。破骨细胞降解期间从骨基质释放，不被代谢而由尿排出，测定结果也不受食物和运动的影响。尿中pyr和D-pyr反映骨吸收的情况，pyr在骨和软骨，D-pyr只在骨和牙齿的细胞外基质中存在，而牙基质转换速度慢，数量微，故尿中D-pyr几乎全来自矿化骨的骨吸收。pyr和D-pyr在尿中40%为游离的，60%为和肽结合的。可采用高压液相法或酶联免疫分析法定量检测。呈现昼夜节律改变，夜间升高，日间较低。在骨吸收增加的疾病均有增高，如甲状旁腺功能亢进症、甲状腺功能亢进；畸形性骨炎和肿瘤骨转移等。绝经后早期妇女及骨质疏松症也有增高，经雌激素和双膦酸盐抑制骨吸收的药物治疗后，可见下降或恢复至绝经前。现公认为新的、敏感性高的骨吸收指标。

Ⅰ型胶原交联氨基末端肽（Cross-linked N-telopeptide of type Ⅰ collagen NTX）：Ⅰ型骨胶原分子中有两种吡啶形成位点（氨基端即N-末端螺旋型和羧基端即C-末端螺旋型），N-末端螺旋型的片段是最佳候选者，首先它是最丰富的多肽排泄片段，含有羟赖氨酰吡啶诺啉（hydroxylysylpyridinoline）和赖氨酰吡啶诺啉（lysylpyridinoline），在尿中持续出现；其次，已证明这种分子末端60%来自赖氨酰吡啶（即脱氧吡啶诺啉交联deoxypyridinoline），仅40%由C末端螺旋位点构成；第三，在此分子位点形成吡啶诺啉的N-末端的相互作用已被证实主要为 α_1（Ⅰ）到 α_2（Ⅰ）和 α_2（Ⅰ）到 α_2（Ⅰ），这是区分骨Ⅰ型胶原和其他组织Ⅰ型胶原的一项特征。由于NTx分子有唯一的氨基酸序列，并定位在交联的 α_2（Ⅰ）氨基末端，因此对骨有特异性。采用单克隆抗体酶联免疫测定，简便、快速、是骨吸收最新和最敏感的标志。青少年较成人为高，男性高于女性，绝经后随年龄增加而增高。有报告较尿羟脯氨酸和尿钙和肌酐比值更为敏感和特异。

空腹尿钙/肌酐比值：进晚餐后，小肠对钙的吸收，一般在5小时之内完成，后半夜和清晨的血钙趋于下降，此时甲状旁腺素分泌增多，促使骨钙动员释放入血，因此，清晨空腹尿钙的升高，主要来自骨组织，说明骨吸收增加。

（孟迅吾）

参考文献

1. 孔彦平，孟迅吾，周学瀛，等．骨钙素放射免疫分析法的建立及初步临床应用．中国医学科学院学报，1997
2. 孟迅吾，邢小平，陈莉，等．血清抗酒石酸酸性磷酸

酶浓度测定的初步临床应用．中华内分泌代谢杂志，1995，11(2):9～11

3. Garnero P, Delmas P D. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. J Clin endocrinol Metab, 1993, 77:1046～1053
4. Hanson D A, Weis M A, Bollen A M, et al. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantition of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. J Bone Miner Res, 1992, 7(11):1251～1258
5. Robins S P, Woitye H, Hesley R, et al. Direct Enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. J Bone Miner Res, 1994, 9(10):1643
6. Rosen H N, Dresner-Pollak R, Moses A C, et al. Specificity of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover. Calcif Tissue Int, 1994, 54:26～29

第二节　骨矿含量的测定及其应用

骨质疏松症（osteoporosis）的诊断标准一直为学者们所关注，鉴于目前生化检查尚不能作为诊断指标，故骨矿含量（bone mineral content, BMC）测定或骨密度（bone mineral density, BMD）测定成为目前诊断骨质疏松的重要手段。据此1994世界卫生组织制定了白人女性骨质疏松症骨密度测量的诊断标准即：BMD或BMC在青年成人平均值的1个标准差（standard deviation, SD）之内者为正常；若在平均值的－1SD和－2.5SD之间者为骨量减少（osteopenia）；若低于－2.5SD者为骨质疏松；若低于－2.5SD、且伴有1个部位以上的骨折者为严重骨质疏松。虽男性骨质疏松症的骨密度测量的诊断标准尚未确立，但在目前的临床研究工作中男性骨矿含量的测量在骨质疏松症诊断中也占有重要地位。现已有许多非创伤性测量方法可直接或间接地评估体内骨矿含量，但不同的方法所反映的测量部位、临床应用价值及对正常人群同骨质疏松症的鉴别能力有所不同。本文仅就目前国内、外普遍应用的测量方法及研究进展作一简述。

一、X线片测量

常用评估的摄片部位是脊椎侧位片和手正位片。肉眼X线片评估骨质疏松症时，多选用脊椎X线片检查。虽在骨质疏松症时可见椎体的透过度增加、椎体内水平横向的骨小梁消失、垂直纵向的骨小梁代偿增粗及椎体的骨皮质变薄等征象，但这些征象的评估常受X线投照条件的不同和观察者判定的主观因素影响，以致评估的差异较大。另外，即使出现上述阳性骨质疏松的X线征象时，其骨矿含量的丢失也已达30%以上，因此不适于早期骨质疏松症的评估，且也不宜于随访骨质疏松过程中骨矿含量的变化。

因脊柱的压缩骨折是骨质疏松症诊断的重要参照指标，且不同于周围四肢骨骨折的是：四肢骨骨折可通过简单的询问病史或体检加以认定，而脊椎压缩骨折常不自觉地发生，如仅靠询问病史或体检而不行X线检查常难以确认。因此，脊椎侧位X线片（胸4-腰4）（虽其诊断早期骨质疏松的作用有限），便成为检测脊椎压缩骨折的重要手段，据此可将压缩骨折分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ度或称轻、中、重度。三种压缩程度（即椎体减少最明显之处的上下高度与同一椎体后高之比，若全椎体压缩时，则压缩最明显之处的上下高度与其邻近的上一椎体后高之比）分别为20%～25%、25%～40%及40%以上。这种基于椎体直接测量或肉眼大致评估（后者即半定量测定法）的分度与腰椎骨密度测定的结果显著相关。另外，也可通过椎体的直接测量如椎体上下缘的前、中、后“6点数字”（6-point digitization）测量等，再由计算机辅助分析，将椎体高度减少超于正常椎体高度的2.5个或3个标准差视为压缩骨折。上述脊椎压缩骨折的判定方法目前已用于流行病学的普查研究和临床上药物治疗等随访性研究。诚然这些骨折判定的标准不同，也是导致骨折检出的敏感性和特异性不同的主要原因。因这种方法是基于X线片上的测量，故有时因投照因素如投照中心的差异、患者随访前后投照体位的差异等因素，及患者本身因素的影响如脊柱侧弯等，都会造成测量结果误差较大或测量上的困难。

手部X线片测量主要是用圆规或计算机辅助测量掌骨的皮质厚度，后者测量结果的精确性明显高于前者，分别为0.4%～2.4%和3%～11%。此法测量结果指数较多，有双侧皮质厚度、掌骨指数、皮质断面面积指数、皮质断面面积与总断面面积比较、皮质断面面积与掌骨表面面积比值等，这些测量结果所示的骨丢失情况均与年龄增长呈负相关，国内廉氏认为各种指数的结果比较相似，不能完全消除个体差异的影响，且认为最简易可行的方法是测第二掌骨双侧皮质厚度。Meema等认为掌骨的X线片测量在区分绝经后妇女的脊椎骨折能

力方面优于腰椎双光子吸收测量。

股骨指数和跟骨指数都是根据应力性骨小梁和压力性骨小梁的分布和存在进行分度的。因其诊断价值有限，故目前已少应用。

二、X线片光吸收法

X线片光吸收法（photon densitometry）是将手与一校正的铝梯同时摄在X线片上，再通过光密度仪对X线片掌或指骨进行分析测量。计算机辅助测量结果的精确度介于0.3%～2.4%之间。此法亦可反映年龄性骨质丢失情况，但许多影响X线片投照的因素，同样影响其光密度吸收的结果。且这种测量主要是反映骨皮质和骨小梁的共同变化。

三、单光子和单能X线吸收测量法

1963年Cameron和Sorensen首先使用单光子吸收测量法（single photon absorptiometry，简称SPA）测量骨密度，因其测量方法简单，精确性好，目前一直是国内、外最为常用的骨矿测量方法之一。其测定方法是通过放射性同位素^{125}I放出的光子对前臂骨进行扫描，为避免个体软组织差异造成的影响，测量时前臂通常置于一水袋或水槽中，光子经过被测骨衰减后，再经已知参照模的衰减率换算成相应的骨密度值，以g/cm表示，即通常所说的线密度。此法虽可同时测量前臂远端的尺桡骨，但主要是测量桡骨远端1/3的骨密度。此处骨组织95%是由皮质骨构成的，且结构均匀，故测量的精确性好。但因测量的结果是反映皮质和骨小梁的总和，故不能反映代谢较快的小梁骨的变化，因此对骨代谢改变早期的监测尚有局限性。虽桡骨超远端含骨小梁的比例（达40%）与腰椎椎体所含的骨小梁比例相似，但此部位骨结构不均，以致测量时定位不准确，从而导致测量的精确性明显减低。近年来生产的单能X线吸收测量仪（single X-ray absorptiometry，SXA），是以X线为放射源取代了SPA的同位素光子放射源，使测量结果的精确性明显地得到改善。

四、双能光子和双能X线吸收测量法

因上述单能放射源的测量方法受被测物周围软组织影响，故其测量部位主要限于前臂等周围骨。四肢骨周围的软组织仅为肌肉等与水吸收值相似的软组织，而中轴骨周围的软组织含大量的脂肪和气体，因此，若测量中轴骨的骨密度，不可能简单地象SPA那样，将人躯体置于水槽中以解决上述软组织的影响。70年代出现的双能光子测量仪（dual photon absorptiometry，DPA）则通过高低两种不同能量的放射性核素同时扫描被测部位以校正软组织因素的影响。因骨和软组织对低能量的射线吸收均高于高能量的吸收，且这种能量在骨内的吸收明显多于软组织，因此，骨和软组织对低能量吸收的差异明显地高于对高能量吸收的差异。通过计算减出受测部位的软组织，得出相应的骨矿含量值。测量的结果是皮质骨和小梁骨的骨密度总和，单位以g/cm^{2}来表示，即通常所说的面密度。但DPA依赖于同位素，其结果受放射性同位素衰变等因素的影响，且扫描时间长，故目前已被1987年后出现的双能X线测量仪（dual X-ray absorptiometry，DXA）所取代。主要不同于DPA之处在于DXA是通过X线源放射两种不同能量的射线。因X线管球的辐射量明显多于同位素的辐射量，且X线的散射量也较少，因此DXA可明显地缩短扫描时间和改善测量的精确性和准确性。现已成为目前国内、外骨密度测定的常用方法之一，并广泛地应用在临床药物研究和流行病学的调研中。常见的测量部位是腰椎和髋关节。正位腰椎测量感兴趣区包括椎体及其后方的附件结构。但其测量结果受腰椎的退行性改变（如椎体和椎小关节的骨质增生硬化等）和腹主动脉钙化影响。侧位腰椎测量感兴趣区仅限于椎体，故一定程度上消除了上述影响因素。但因侧位全椎体测量感兴趣区仍不可避免地包括椎体周围的骨质增生及硬化，故受其影响。而椎体中部的测量使其感兴趣区仅限于椎体的中部，这样可避免因发生在椎体上下缘的骨质增生和硬化等退行性改变的影响；又因其测量结构主要是椎体的松质骨，故其结果与定量CT结果显著相关。但无论是侧位全椎体测量和椎体中部测量，其精确性均不如正位椎体测量，这主要是由于受测者侧卧位时，测量定位的准确性较差所致。近年来生产的C形臂DXA通过转动X线管球进行侧位扫描，这样受测者在仰卧位时即可测量腰椎侧位椎体的骨密度，因此测量的精确性明显地得到改善（达2%）；且这种C形臂的DXA也可同时摄取全脊柱侧位图像，图像的分辨率较高，可用于各椎体前、中、后的高度测量，这不仅有助于脊椎骨折的判定，而且大大减低被测者因摄X线片所接受的放射剂量。DXA

的髋关节测量可分别测出股骨颈、大粗隆和 Ward's 三角区的骨密度。除 Ward's 三角区外，其测量的结果均为小梁骨和皮质骨的总和。尽管 Ward's 三角区的感兴趣区包括骨表面的骨皮质，但感兴趣区内的大部分是小梁骨，故测量结果主要反映的是小梁骨的情况。目前的研究结果表明股骨颈测量的精确性较高，而 Ward's 三角区的测量对骨折的鉴别的敏感性较强，但测量的精确性较股骨颈差。

五、定量 CT

上面介绍方法测量的结果几乎均为松质骨和皮质骨的总和，且不是真正的体积密度。定量 CT (quantitative computed tomography，简称 QCT) 可分别测量椎体的松质骨和皮质骨，也可测量二者总和的骨密度，但常见的是松质骨测量。此测量方法通过对腰椎（通常为 $L_{1\sim4}$ 或 $L_{2\sim4}$）和其下方的参照体模（phantom）同时扫描，然后在 CT 图像上将感兴趣区定在每个椎体中部层面的松质骨区小梁骨，经计算机处理分析可得出每个椎体松质骨的骨密度值，然后再进一步算出被测腰椎骨密度的平均值，单位以 mg/cm^3 表示。此结果反映的是真实的体积骨密度。因松质骨的表面和体积比值（surface-to-volume ratio）高，故其代谢转化率比皮质骨高 8 倍。因而选择性地测量松质骨的骨密度不仅可较早地反映体内骨矿含量变化，并可提高其鉴别脊椎骨折的敏感性。QCT 测量又可分为单能 QCT 和双能 QCT，单能 QCT 测量的准确性受椎体内脂肪含量等因素的影响，其测量结果常低于实际体内的骨矿含量。双能 QCT 虽可减少椎体内脂肪含量所带来的测量误差，但精确性不如单能 QCT，且增加被测者的放射剂量，故目前仍处于研究试用阶段。近来也有作者用体内椎旁的肌肉和皮下脂肪作为参照物来测量椎体骨密度，此法取代了目前 QCT 所用的参照体模（phantom），但其临床的实用性仍有待于进一步的研究。总之，虽腰椎 QCT 目前也已被国内、外广泛地采用，且其松质骨的测量可较早地反映体内骨矿含量的变化，但因其设备庞大，费用高昂及被测者放射剂量较大，使其测量上的应用受到一定程度的限制。

周围骨 QCT（peripheral quantitative computed tomography，简称 pQCT）是近来发展出的又一骨密度测量仪，可分别测量桡骨远端皮质骨和松质骨及皮质骨和松质骨的总密度。且其精确性分别可达 0.9%、1.7%、和 0.8%。pQCT 测量的 BMD 与灰重高度相关（r=0.82）。Rico 等研究表明桡骨皮质骨的 BMD 与总 BMD（即皮质骨和松质骨）的相关性（r=0.95）明显高于小梁骨和总 BMD 的相关性（r=0.62）；也有研究表明：pQCT 所示的年龄性骨量丢失以桡骨皮质的丢失最为显著，这可能提示该部位的骨皮质 BMD 比小梁骨 BMD 更具有代表意义。因 pQCT 为较新产品，目前仍处于研究试用阶段，其鉴别骨折能力的敏感性方面还有争议。另外，在二维显示骨小梁 QCT 的应用基础上，又出现了三维空间显示或体积 QCT（volumetric，简称 vQCT）、以及微 CT（micro-CT）和高分辨 CT（high resolution CT，简称 HRCT）等新的研究，这不仅更完善了 QCT 的测量结果，又使股骨近端的 QCT 测量研究更进一步，而且特别是微 CT 技术和 HRCT 可对感兴趣区的骨小梁形态、厚度和构架等因素分析，使骨密度测定的研究更具形态化，有助于骨结构的进一步研究。

六、定量超声

Gilsanz 等强调：骨折的危险因素取决于两个方面：即骨的强度（strengh）和骨的应力（stress），但主要的是取决于骨的强度。骨的强度取决于骨的质和量（包括骨组织的密度、分布和大小），而骨的应力则取决于骨结构的几何分布和承重因素。上述介绍的各种骨矿含量测定方法都是通过骨组织对不同射线吸收或衰减后所换算的骨矿含量值。近年来又出现定量超声（quantitative ultrasound，QUS）测量，其测量结果不仅与骨密度有不同程度的相关，更主要的是提供了可反映骨应力方面的信息。此法测量是通过被测物体对超声波的吸收（或衰减），以及超声波的反射来反映被测物体的几何结构。

超声速度（ultrasound transmission velocity，UTV；或 speed of sound，SOS）是指超声波通过被测骨的直径或长度所经过的时间，单位是米/秒。SOS 可反映骨的密度和骨的弹性因素，且与骨密度和骨弹性因素显著相关。Antich 等提出超声反射速度（ultra-sound reflection velocity），是指在某种角度上测量其从骨表面反射回的最大振幅（amplitude）。尸体测量结果证明超声反射速度与 SOS 之间的相关性较高。活体测量也可显示绝经前妇女尺骨头和尺骨干反射速度显著高于正常的绝经后妇女。超声波的衰减明显地取决于所选择的超声波频率，一般用于定量超声测量的为低频率，范围在 200～600KH，其波宽衰减（broadband ultrasound attenuation，简称 BUA）的单位为 dB/MH。BUA

是由骨密度及骨小梁的数目和其排列决定的。临床上常见的定量超声测量部位是跟骨，也有测量胫骨和髌骨等其它部位的。目前国外有许多家公司生产定量超声仪，其不同公司仪器产品的SOS和BUA精确性也明显不同，多数仪器跟骨测量的精确性SOS为0.3%～1.5%，BUA为0.9%～6.3%。虽超声测量无辐射线、仪器价格较低、而且可获得除骨密度外影响骨折危险因素的信息，颇具研究潜力，但目前定量超声测量还不能取代已有的骨密度测量方法。

七、定量磁共振

目前国外也有人应用定量磁共振（quantitativemagnetic resonance，QMR）进行骨质疏松方面的研究。因椎体是由骨组织和红、黄骨髓共同构成的。随年龄增长，不仅是椎体内骨矿含量减少，而且红骨髓也相应的减少，但相应的黄骨髓增加，以充填因骨小梁减少后所剩下的空间。黄骨髓的T_1弛豫时间与脂肪的T_1弛豫时间非常接近，也具短T_1和短T_2弛豫时间的特征。正是由于骨密度和骨小梁的变化均与黄骨髓的变化呈反比，故QMR可通过其弛豫的参数来评估骨密度，且T_2的衰减在梯度回波序列上较自旋回波序列更为敏感。初步研究结果表明：T_2的倒数与骨密度和年龄相关。另外，还可通过高分辨MR影像进行结构上的定量分析。但无论如何，MR在骨质疏松方面的研究仍处于初始阶段，其实用性还有待于进一步地评估。

有关骨密度测量的应用目前认为主要是以下几个方面：①高危因素者的骨质疏松症的诊断及其程度的评估；②绝经前、后妇女的骨矿含量监测以及治疗后的评估；③代谢性骨病，如皮质醇增多症和甲状旁腺功能亢进等；④各种疗效及病程的评估。值得指出的是目前骨密度测量方法较多，所反映的骨内组织也不尽相同，而且受各种仪器本身测量的参数影响（如表18-3-2）。尽管各种测量存在着相关性，但目前仍不能互相取代。如不能用腰椎正位DXA的测量值去预估QCT值，或用QCT值去预估腰椎正位的DXA值。虽目前对哪种方法最好尚无一致定论，但适当的方法选择和相应的解剖部位测量及评估仍很重要，如绝经后妇女因其骨质疏松是以代谢敏感的松质骨为主，腰椎QCT测量可更早地反映其骨丢失的变化；肾性骨病主要是以四肢皮质骨丢失为主，其腰椎骨密度值可为低、正常甚

表18-3-2 常用不同骨密度测量方法几种参数的比较

方法	反映的部位	精确度（%）	测量误差（%）	放射剂量*等效值（μSv）
常规X线平片				
腰椎前后位				～450
腰椎侧位				～550
SPA/SXA	桡骨（主要为皮质骨）	1～2	4～6	<1
DXA				
腰椎前后位	腰椎椎体及其附件（皮质骨和小梁骨）	1	1～10	1
腰椎侧位	仅为腰椎椎体（皮质骨和小梁骨）			
侧卧位		2～6		3
仰卧位		1～2		3
股骨近端	（皮质骨和小梁骨）	1～2		2
前臂	（皮质骨和小梁骨）	1		<1
全身骨骼	（皮质骨和小梁骨）	1		3
定量CT				
单能定量CT	（小梁骨）	2～4	5～15	50
双能定量CT	（小梁骨）	4～6	3～6	100
周围骨定量CT	（皮质骨或小梁骨）	0.5～1	2～8	<1
定量超声	跟骨**			
SOS		0.3～1.2		无
BUA		1.3～3.8		无

* 放射剂量等效值采用1977年国际放射防护委员会所制定的方法计算，常规胸片放射剂量等效值为50μSv。

** 受骨密度和骨结构影响。

至增高，这样选择前臂皮质骨的测量方法可能更有助于肾性骨病的骨量丢失的分析。另外，虽然测量骨密度值评估骨折的意义和测量血压评估脑卒中的意义及测量血脂评估心肌梗死的意义相似，但目前研究表明影响骨密度值的因素多而复杂，且正常骨密度值的范围不如血压和血脂的正常范围明确，因此就某组群体来说骨密度值的测量意义较大，仅就个体来说，其骨密度值的测量意义仍有一定限度。

考虑到年龄、性别、种族等因素，除直接分析所测骨密度值外，还可通过 Z 分数和 T 分数进一步评估骨折的危险性。Z 分数是所测骨密度值减去同年龄正常对照组的骨密度均值再除以其标准差。T 分数是所测骨密度值减去正常峰值再除以其标准差。总之，无论是从测量方法和测量部位的选择还是从测量结果的分析等方面，都应考虑到每一步骤的特点及局限性，结合具体情况做出相应的判断。

（余　卫　秦明伟　孟迅吾）

参 考 文 献

1. Alhava E. Bone density measurements. Calcif Tissue Int, 1991, Suppl 49:S21～S23
2. Kanis J, Melton I, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res, 1994, 9:1137～1141
3. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Min Res, 1993, 8:1137～1148
4. Li J, Wu CY, Jergas M, et al. Comparison of semiquantitative and quantitative methods for assessment of vertebral fractures. 4th International Symposium on Osteoporosis & Consensus Development Conference, 1993, 49
5. 康宗微，吴恩惠，叶宁，等．正常人骨量同性别和年龄的关系．中华放射学杂志，1985，19(6):342～345
6. Meema HE, Meondok H. Advantages of peripheral radiogrametry over dualphoton absorptiometry of the spine in the assessment of prevalence of osteoporotic vertebral fravture in women. J Bone Miner Res, 1992, 7:897～903
7. Singh YM, Nagrath AR, Maini PS. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. J Bone Joint Surg, 1970, 52-A:457～467
8. Jhamaria NL, Lal KB, Udawat M, et al. The trabecular pattern of the calcaneum as an index of osteoporosis. J Bone Joint Surg, 1983, 65-B:195～8
9. Genant HK, Wu CY, Li J, et al. Non-invasive measurements of bone mineral content and bone structure. Chinese Jounal of osteoporosis, 1995, 1:24～32
10. Lang P, Steiger P, Faulkner KG, et al. Osteoporosis: current techniques and recent developments in quantitative bone densitometry. Radiol Clin North Am, 1991, 29:49～76
11. Jergas M, Genant HK. Current methods and recent advances in the diagnosis of osteoporosis. Arthritis & Rheumatism, 1993, 36:1649～1662
12. 余卫，秦明伟，徐苓，等．正常人腰椎骨密度变化（附 445 例双能 X 线骨密度仪测量分析）．中华放射学杂志，1996，30:625
13. Boden SD, Goodenough DJ, Stockham CD, et al. Precise Measurement of vertebra bone density using computed tomography without the use of an external reference phantom. J Digital Imaging, 1989, 2:31～38
14. 秦明伟，余卫，孟迅吾，等．正常人腰椎骨密度变化（附 445 例 QCT 测量分析）．中国医学科学院学报，1996，18:439
15. Gilsanz V, Boechat MI, Roe TF, et al. Gender differences in vertebral body sizes in children and adolescents. Radiology, 1993, 190:673～677
16. Trempe J, Genske T, Wiener S, et al. Ultrasound measurement of the os calcis. Current research in osteoporosis and bone mineral measurement Ⅱ: 1992, 1992.43～44
17. McKelvie ML, Fordham J, Clifford C, et al. In vitro comparison of quantitative computed tomography and broadband ultrasonic attenuation of trabecular bone. Bone, 1989, 10:101～104
18. Ford JC, Wehrli FW. In vivo quantitative characterization of trabecular bone by NMR interferometry and localized proton spectroscopy. Magn Res Med, 1991, 17: 543～551
19. Majumdar S, Genant HK. In vivo relationship between marrow T_2^* and trabecular bone density determined with a chemical shift-selective asymmetric spin-echo sequence. J Magn Res Imaging, 1992, 2:209～219
20. Wehrli FW, Ford JC, Attie M, et al. Trabecular structure: preliminary application of MR interferometry. Radiology, 1991, 179:615～621

第四章 高血钙危象

本病发病并不少见，一般成人血清钙超过2.75mmol/L（11mg/dl）为高血钙，临床上症状较轻，如血钙超过3.75mmol/L（15mg/dl），可发生严重的高血钙危象表现，如脱水、酸中毒、氮质血症、意识障碍、心力衰竭，甚至昏迷等，引起本症的病因多种多样，主要为高血钙甲状旁腺危象，死亡率颇高，因此应视本症为内科急症并及时恰当抢救。

【病因与发病机制】

引起高血钙危象最常见的病因为原发性甲状旁腺功能亢进症（甲旁亢）及恶性肿瘤，详见表18-4-1。

表18-4-1 高血钙危象病因分类

多见病因	少见病因
原发甲旁亢（甲状旁腺癌，腺瘤，增生）	甲亢与甲低
三发甲旁亢致甲状旁腺增生+腺瘤	白血病
假性甲旁亢（全身各部位恶性肿瘤）	废用性骨萎缩
维生素D中毒	低磷酸盐血症
Paget病	肢端肥大症
结节病	Addison病
乳碱综合征等	特发性高血钙
	胰腺疾病
	噻嗪类利尿药治疗
	遗传性家族性因素等

（一）原发性甲旁亢与三发性甲旁亢

引起甲旁亢的主要病因为甲状旁腺腺瘤约占80%，其次为甲状旁腺增生约占15%，再次为甲状旁腺腺癌约占5%，分泌甲状旁腺激素（PTH）过多所致。由于PTH的作用，抑制肾小管磷的重吸收，大量磷酸盐由肾排出，血磷下降。骨质受到PTH的作用，大量骨钙释放入血，形成高血钙。再由于内源性钙磷转换率增高，尿中亦可排出钙磷增多。在高血钙作用下，水的重吸收减少，因而多尿，口渴与多饮。PTH可促使肠吸收钙加速与增加，因而促使高血钙加重。三发性甲旁亢系由继发性甲旁亢发展而来，当发展至自主性的甲状旁腺腺瘤时，其发展如同原发性甲旁亢，难以区别。

（二）假性甲旁亢为由恶性肿瘤引起

所有恶性肿瘤如骨肿瘤、肺癌、乳腺癌、肾癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、消化道肿瘤、白血病与前列腺癌等均可并发高血钙，约占30%～40%。肿瘤引起高血钙的机制有：①肿瘤直接侵犯骨质，有溶骨作用，加速骨质破坏与骨质吸收，释放钙入血，AKP升高，血钙升高；②肿瘤细胞分泌甲状旁腺素样多肽物质（PTH-like），有升高血钙作用；③肿瘤细胞分泌破骨细胞激活因子（OAF），使得骨吸收增强，提高血钙；④肿瘤细胞分泌前列腺素E，加速骨吸收，升高血钙；⑤肿瘤细胞分泌维生素D样物质，增加肠钙吸收；⑥Baylin提出CT活性降低，有增加高血钙倾向；⑦原发性肝癌患者降钙素基因相关肽活性与水平明显降低，提示与疾病进展等因素有关。

（三）维生素D中毒

应用维生素D过量，可促进肠钙吸收，骨质吸收并促使肾小管重吸收钙过多，引起高血钙，故应慎用大剂量维生素D治疗疾病。

（四）其他疾病

结节病发生高血钙约占12%，主要与肠钙吸收增加，骨质吸收，对维生素D敏感，及蛋白结合钙增加有关，促使高血钙发生，有时血钙高达4.5～5.0mmol/L（18～20mg%），导致肾钙沉着与尿毒症。甲状腺功能亢进症（甲亢）并有甲旁亢。Bergdahl总结295例甲旁亢中，高血钙占2%，血钙水平为2.8～4.75mmol/L（11.2～19.0mg%），手术和病理证实为甲状旁腺增生或腺瘤。甲亢高血钙是由于T_3与T_4分泌增多，致骨钙盐更新率加速，肾钙清除迟钝，肠吸收钙减少或入钙不足，骨吸收多于骨形成，骨组织脱钙，负钙平衡，破骨细胞活性增强，因而引起骨质疏松或纤维性骨炎，如PTH分泌与释放增多，对骨的作用更加明显，产生高血钙，同时镁代谢异常等。

【临床表现】

高血钙症状在临床上各异，少数病人血钙在3.25mmol/L（13mg/dl）以下，可无明显症状，如血钙多于3.25mmol/L时，可发生高血钙危象，表现恶心，呕吐，纳差，便秘，腹痛；烦渴，多饮，多尿，脱水时则少尿，酸中毒，氮质血症；虚弱，倦睡，体重减轻，表情淡漠，精神错乱，定向力障碍，谵妄，木僵，最后昏迷；循环系统易出现心动过速，脱水，低血压，休克，循环衰竭，肺水肿，心脏传导阻滞与心力衰竭等；水盐代谢紊乱可致低血钾，低血镁，代谢性酸中毒或碱中毒均可发生；

骨病变时骨痛明显，有触痛与压痛，关节痛、骨病变可有多样表现，骨质疏松，纤维性囊性骨炎，骨畸形与病理性骨折等；肌肉软弱与肌萎缩，乏力明显，活动受限，反射减弱；经常发生贫血，网织红细胞减少。高血钙危象临床表现凶险，多呈恶液质状态，经常有多种临床类型，如骨病型，骨肾混合型，肾结石型，溃疡病型，高血压型，心律失常型，胰腺炎型，家族甲旁亢型，多发性内分泌腺瘤型，癌肿型，甲状腺肿型，下颌骨骨化纤维瘤型，结节性硬化型及糖尿病型等，多为混合型，既有肾盂肾炎、肾结石、肾功衰竭、循环衰竭、肺水肿、心律失常与心力衰竭，又有水盐代谢紊乱、骨病卧床、并发急性胰腺炎、消化道出血、神智障碍与昏迷等症，必须及时抢救，常凶多吉少。

【实验室检查】

（一）血液生化

①血清 Ca 升高，常＞2.75mmol/L，甚至 5.0mmol/L；②血清 P 降低，常＜0.97mmol/L；③血清 Mg 降低，可＜0.8mmol/L；④血清碱性磷酸酶、酸性磷酸酶及抗酒石酸酸性磷酸酶（AKP、ACP 及 TrACP）升高，见于骨病患者；⑤血清 BUN 及 Cr 升高；⑥血清 CO_2CP 及 pH 降低；⑦血清骨钙素（BGP）升高；⑧血清 Cl/P 升高；⑨血清 PTH 升高，见于甲旁亢危象；10 TRP% 降低，见于高血钙甲旁亢危象；⑪血清离子 Ca 升高，正常值为 1.12～1.3mmol/L（4.5～5.2mg/dl），高血钙甲旁亢患者可达 1.5～2.3mmol/L（6～9mg/dl）以上；⑫血清尿酸常升高；⑬24 小时尿 Ca、P 与 Mg 值增多；⑭尿羟脯氨酸（HOP）升高；⑮尿 cAMP 升高；⑯强的松抑制试验可反映高血钙原因，每日口服强的松 40～60mg，7～10 天，了解服药前后血钙值变化，如血钙值仍为高水平，多为甲旁亢，而其他原因者，则血钙值降低；⑰由于骨吸收，尿前胶原肽及胶原交叉环升高，常用于协助诊断原发性甲旁亢骨质疏松等症。

（二）心电图检查

高血钙的心电图主要表现为 ST 段缩短；Q-T 间期延长和/或 P-Q 间期延长；U 波增高。单独高血钙不影响 T 波，如有贫血，心肌受损，心脏扩大时则有 T 波异常。高血钙危象时，心电图可有心律失常及电解质紊乱表现，如心动过速，室性早搏，低血钾或高血钾，心肌肥厚与劳损等表现。

（三）X 线检查及骨密度测量

高血钙甲旁亢危象患者 X 线检查可有不同程度骨质脱钙，疏松，骨膜下骨吸收，纤维囊性骨炎，骨畸形及病理性骨折，骨摄片显示颅骨、胸廓、下颌齿槽硬板骨、双手、长骨、腰椎及骨盆骨等多部位均有骨质吸收表现，少数患者可有骨硬化表现。肾区平片及胃肠造影也可发现肾钙化，肾结石或溃疡病表现。骨密度检查可发现骨密度普遍减低，少数病人可无变化或骨密度增加。

（四）CT 扫描及磁共振检查

多用来作定位检查，颈部扪诊阳性率不高，B 超阳性率约为 1/2，可发现甲状旁腺瘤部位回声弥漫，细微而强度低。CT 扫描颈部阳性率在 90% 以上，可发现气管前的甲状旁腺腺瘤或癌肿与增生。核素显像阳性率 85%，核素定量分析阳性率 100%。如放射性同位素 ^{125}I 和 ^{75}Se 蛋氨酸计算机检影技术，锝与铊双重同位素检影扫描的阳性率约为 95%，可检出直径 1cm 以上的周身病变部位，从而发现恶性肿瘤高血钙等病因。

（五）骨活检

髂前上嵴部位骨活检，了解骨组织形态学与骨计量学变化，多用四环素双标记法，得到骨吸收与骨形成的多种参数变化，可见破骨细胞，成骨细胞及纤维细胞与脂肪细胞数量变化等，进而明确疾病性质与高血钙关系。

【诊断与鉴别诊断】

凡血清钙或离子钙水平高于正常值者，即为高钙血症，高血钙危象的血钙值应＞3.75mmol/L（15mg/dl），离子钙值应＞1.75mmol/L（7mg/dl），高血钙危象与血钙值呈正相关。具有上述高血钙症状、体征及实验室检查阳性者均可协助诊断，但确定高血钙原因相当重要，需作鉴别诊断。常需与原发性甲旁亢、恶性肿瘤，甲亢，维生素 D 中毒，结节病，骨髓瘤，乳碱综合征，变形性骨炎，肾上腺皮质功能减退，以及特发性高血钙及继发性甲旁亢发展为三发性甲旁亢等症鉴别。家族性高血钙症，有低尿钙，属常染色体显性遗传，iPTH 正常或低值。肾上腺皮质功能低下偶有高血钙，用皮质激素治疗有效，色素沉着减轻。甲亢高血钙时 T_3、T_4、FT_3 及 FT_4 升高，为甲状腺肿大或腺瘤引起，用抗甲状腺药物及心得安等治疗有效。结节病高血钙，可伴低血磷及高尿钙，但 iPTH 为正常水平。恶性肿瘤高血钙，又称假性甲旁亢或异位甲状旁腺素综合征，其肿瘤坏死因子（TNF-α）及肿瘤体液因子属蛋白性质，其淋巴毒，白细胞介素 I 及前列腺素 E 均可直接破坏骨质，使破骨细胞的骨吸收活性作用增强，致使尿钙磷增多及 cAMP 增多，其溶骨作用是与肿瘤生长因子和 PTH 相关肽

(PTHrP) 有关，有 PTH 样作用。三发甲旁亢与慢性肾病史有关，多有酸中毒，氮质血症或高血磷与正常血磷等生化改变。

【预防和治疗】

(一) 急性高血钙危象的治疗

①大量输注葡萄糖液及等渗氯化钠液，增加尿钙排泄，并纠正脱水；②静脉缓注速尿，每2～4小时40～100mg，观察血钙及尿量变化；③纠正水盐电解质平衡，及时补钾与镁，纠正酸中毒等；④静脉点滴 EDTA-Na，4～6小时给予每 kg 体重 50mg，增加尿钙排泄；⑤静脉滴注甲氰咪胍，日剂量3g，有抑制 PTH 分泌作用；⑥光辉霉素可抑制骨细胞 DNA 与 RNA 合成，静脉点滴，15～25μg/kg,疗程3～5天，有出血疾病者禁用；⑦降钙素抑制骨吸收并改善骨疼降低血钙，合成降钙素衍生物制剂有 Elcitonin 或 Elcatonin，用量40单位，肌肉注射，每周2次。人工合成鲑鱼降钙素具有相同作用，可皮下及肌注，每次50～200单位，每天1次或多次，酌情而定，以后每周50～100单位，观察6～8周；⑧二磷酸盐抑制骨吸收形成不溶性钙盐，改善高血钙，与降钙素合用可增加疗效；⑨口服中性磷酸盐溶液，用无水磷酸氢二钠 3.66g，含水磷酸二氢钠 1.0g，橘水 16.0ml 加蒸馏水 60ml，每 60ml 含 1g 磷，常口服 20ml，6～8h 一次，2～3天后血钙水平可降低，肾功衰竭禁用，有报告应用中性磷酸盐发生组织器官严重钙化，应慎用；⑩强的松，每天40～60mg口服，7～10天；⑪硫代硫酸钠静脉点滴，0.5～1.0g 硫代硫酸钠用生理盐水溶解后加入5%～10%葡萄糖液中点滴，每日1次，增加尿钙，降低血钙；⑫血液透析或腹膜透析；⑬快速摘除甲状旁腺瘤，次全手术切除癌肿有助降低血钙；⑭加强治疗并发症，如心力衰竭，肺水肿等。

(二) 慢性高血钙的治疗

①针对病因治疗，如原发甲旁亢的手术治疗，维生素D中毒病人，及时撤除维生素D，Addison 病应用糖、盐皮质激素治疗均可改善高血钙，甲亢用抗甲状腺药治疗，疗效明显；②速尿可以增加尿钙排泄，降低高血钙水平，但噻嗪类利尿剂可促进肾小管对钙的再吸收治疗高尿钙，而对于纠正高血钙无效，有时反加重，应忌用；③饮食限钙；④心得安与甲氰咪呱可抑制 PTH 分泌，降低血钙；⑤口服磷酸盐增加血磷水平，钙盐沉积，并减少钙吸收而使血钙下降；⑥雌激素抑制骨钙释放，降低血钙；⑦可用降钙素、强的松、光辉霉素及输液治疗等方法降低血钙水平；⑧外科手术治疗，如甲旁亢高血钙应手术切除癌瘤、腺瘤及 $3\frac{1}{2}$ 增生腺体，恶性肿瘤高血钙必须手术切除肿瘤加根治，术后放疗，化疗及免疫治疗等；⑨骨病矫形治疗，肾结石手术或用药治疗，防止尿路梗阻与肾功能减退；⑩其他并发症治疗，如溃疡病与胰腺炎治疗等。

(三) 预防

高血钙甲状旁腺危象过去死亡率达60%，近年来大大减少，可达6%～10%。但恶性肿瘤引起者死亡率仍高，多死于心肾功能衰竭、昏迷、肺水肿与休克，有转移者预后恶劣。为预防高血钙危象的发生应：①定期普查人群；②对中老年人更应提高警惕性；③早期诊断早期治疗有关疾病；④定期心电图监护；⑤消除诱因如按摩颈部，经常卧床限制活动，预防肾炎及多种病因等。

(王维力)

参考文献

1. 王维力，等. 高血钙甲状旁腺危象. 天津医药杂志，1978，6(7):292
2. 池肇春主编. 钙磷代谢与临床. 上海：上海科技出版社，1986. 69～76
3. 朱宪彝主编. 代谢性骨病学. 天津：天津科技出版社，1989. 333～342，447～452
4. Sarfati E, et al. Acute Hyperparathyroidism: Experience of 59 cases. British J of Surg, 1989, 76:979
5. Lind C, et al. Serum Urate and Renal funetion in Different forms of Hypercalcemia. Exp clin Endocrinol, 1992, 9:87
6. Arnold A, et al. Monoclonality and Abnormal parathyroid Hormone genes in Parathyroid Adenomas. N Engl J Med, 1988, 318:658
7. Wynne AG, et al. Parathyroid Carcinoma: Clinical and Pathologic features in 43 Patients. Medicine, 1992, 71:197
8. Blind E, et al. cAMP formation in Rat Bone and Kidney cells is Stimulated Equally by parathyroid Hormone-Related protein (PTHrP) 1～34 and PTH 1～34. Exp Clin Endocrinol, 1993, 101:150
9. Jüppner H, et al. G-protein-linked receptor for Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-related peptide. Science, 1991, 254:1024
10. Vasikaran SD, et al. Secondary Hypoadrenalism presenting With Hypercalcemia. Clin Endocrinol, 1994, 41:261
11. Montoli A, et al. Hypercalcemia in Addison's Disease:

Calcitropic Hormone Profile and Bone Histology. J of Internal Med, 1992, 232:535

12. Kumar S, et al. Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol, 1994, 10:47
13. Shinozaki K, et al. A case of pulmonary sarcoidosis associated with severe hypercalcemia. Folia Endocrinol, 1994, 70:503
14. Seibel MJ, et al. Urinary hydroxypyridinium cross-Links of collagen in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 74 (3):481

第五章 低血钙症

钙是人体内较多的一种元素，低血钙导致多种生理功能紊乱，其急性特征是手足搐搦，肌肉痉挛，严重的患者惊厥、昏迷、窒息致死。慢性低钙血症（Hypocalcemia）引发佝偻病或成人骨软化症。

【流行情况】

在膳食含钙量不足的人群中，低血钙的检出率应相当高，但因轻度低血钙没有特殊症状，还被骨储存钙不断释出而缓解，因此多数人只在偶然化验或症状严重时才发现血清总钙（sCa）或钙离子（sCa^{2+}）低。急性危重病或晚期癌症患者常有低 sCa^{2+}，低 sCa^{2+} 组死亡率高，其临床症状体征常被原发病掩蔽而遗漏及时治疗。欧美作者观察了几组病例，在败血症、心原性休克、急性肺水肿、消化道出血、急性胰腺炎、腹腔内手术后或癌症患者中，低 sCa 或 sCa^{2+} 的检出率是 13%～81.6%。近年天津市某疗养院测验 200 例患高血压、心脑血管病、糖尿病、关节炎或癌症手术后等慢性病的疗养员，sCa 低于 2.25mmol/L 的共有 187 例，占 93.5%（该实验室正常范围 sCa 为 2.25～2.75mmol/L）。

【病因和发病机制】

钙磷代谢与调钙激素及其相互联系已见本篇第一章。低钙血症的主因是食入钙、维生素 D（Vit D）或甲状旁腺激素（PTH）缺乏或生理效应不能发挥。

1. 食入缺乏 食入钙的 15%～70% 由肠吸收入血，在体内发挥生理作用、新旧交换和储存后，大部分由肾小球滤过，滤过钙的 3% 左右由肾脏排出，少部分再随肠液排入肠腔经粪排出。成人每日钙摄入与尿和粪排出钙大致相等，血 sCa 保持正常水平。WHO 推荐每日食入钙量为 600～800mg 元素钙，少于 3mg/kg 体重将是负钙平衡，会发生低钙血症。国内研究，每日 450mg 元素钙的入量可维持我国居民的钙平衡。生长期青少年、孕妇和哺乳期妇女日需钙 1000～1500mg 才能满足骨骼生长和乳汁输出所需钙。一般没有奶或豆制品的饮食仅能提供 300～400mg 钙元素。肉类、蛋的蛋白质含钙不多，而且它们在体内产生较多酸性物，使尿钙丢失增加。

肠吸收钙需要 Vit D，成人每日基本需要量 400 单位。Vit D 主要来自肉、蛋、肝、脂肪等动物性食物。日光或紫外线照射皮下的 7 脱氢胆固醇转化成 Vit D_3 以补充需要。食入不足导致低血钙。

2. 肠吸收障碍 小肠上段和十二指肠是吸收钙的主要肠腔，Ca^{2+} 的渗透性吸收（被动吸收）需要肠液 pH 在 6 以下，才适于食物中钙析出及保持钙离子状态。因此，胃切除、胃炎的胃酸缺乏、肠蠕动快，腹泻、小肠广泛病变的吸收不良、短肠分流通路术后等都有钙吸收减少。Ca^{2+} 的主动吸收需活性 Vit D——1，25 二羟 D_3（钙三醇）。Vit D 属脂溶性，在胆汁协助下被肠吸收入血。胆汁瘀滞、胆瘘、脂肪泻等造成 Vit D 吸收障碍，导致 Ca^{2+} 的主动吸收减少。

过量氟或磷酸盐食入，与肠腔钙结合后不易溶解吸收。

3. Vit D 作用障碍 Vit D 没有生物活性，需经肝内 25 羟化酶羟化，再经肾脏的 1α 羟化酶羟化，才成为有完全活性的钙三醇与肠粘膜细胞受体结合，调节肠的主动吸收钙。PTH 缺少或 PTH 受体不敏感会使 1α 羟化酶不能活化。肝硬化、大面积肝损伤或癌瘤患者 25 羟化酶产生少、苯巴比妥、苯妥因钠类抗癫痫药加强肝细胞的混合功能氧化酶活性，使 Vit D 及其代谢物加快清除，血中 25 羟 D 和钙三醇都减少。肾小球或肾小管的实质病变造成近端肾曲管生成 1α 羟化酶缺少。维生素 D 依赖性佝偻病是遗传性疾病，Ⅰ型因 1α 羟化酶合成缺陷，Ⅱ型是钙三醇的受体不反应，Ⅰ型血中钙三醇测值低，Ⅱ型测值高。各型 Vit D 缺陷都有低血钙，血磷低或正常，尿钙排出少。

4. 甲状旁腺-PTH 系统疾病 PTH 是体内最主要的调钙激素，认为各种原因的低钙血症都与 PTH 调节作用不良有关。PTH 缺少的甲状旁腺功能低下和靶器官不反应症见 16 篇第 5、6 章。甲状旁腺瘤或增生伴骨质疏松患者，手术后“钙饥饿”的骨基质可能摄入大量钙盐而发生持续较长期的低钙血症。

5. 其他病因 石骨症或氟骨症患者，骨中矿物盐不能溶解释出维持血钙水平正常。

呼吸性碱中毒因过度换气呼出过量 CO_2，使血 pH 升高，钙离子降低，见于癔症的发作、颅脑严

重损伤或药物例如水杨酸中毒的呼吸中枢受刺激。输入大量枸橼酸抗凝的全血或碳酸盐或磷酸盐都可络合血中钙，引起急性可恢复的低血钙。急性危重病及慢性病终末期由于低蛋白血症，酸中毒的尿钙排出或组织溶解释出细胞内磷的高血磷都会引起低血钙。低钾碱中毒也是低钙血症的原因。坏死性急性胰腺炎的脂肪溶解，可与钙在腹腔内形成大面积的钙皂。氨基糖苷类抗生素会引起血钙、镁、钾、磷的降低，机制复杂。低 sCa^{2+} 比低 sCa 早出现，更能帮助了解血钙水平，因此主张对急重病人监护应包括测 sCa 及 sCa^{2+}。

低镁血症使 PTH 对靶器官的作用不能发挥，从而骨钙释出和肠钙吸收都减少。

【临床表现】

低血钙的症状体征因 sCa^{2+} 低而发生。sCa^{2+} 低于 1.0mmol/L（4mg/dl）可诊断为低血钙。但 sCa^{2+} 减低的程度不完全决定症状和体征，而与降低的速度和个体的适应能力更有关系，可见到 sCa^{2+} 测值明显降低而症状没有或轻微，反之亦然。

1. 神经肌肉兴奋性增加　轻型或缓解期患者常感手足末端麻木、蚁爬感或不定位的刺痛、肌肉酸痛紧缩感、膝腱反射亢进。较重型有时心悸，有时口角或不定位的肌肉抽动，睡眠中或受寒凉时腓肠肌痉挛。典型的低钙血症体征是手足搐搦（Tetany），因寒冷、劳累或深呼吸等微弱刺激可诱发，发作时肌肉痉挛呈对称性。指间关节伸直、掌指关节屈曲、拇指内收，所谓助产士手式；病情加剧者由肢体远端向近心端发展，呈腕、肘关节屈曲，上臂内收，左右对称。下肢发作较少，呈足内翻、膝关节伸直。体内平滑肌痉挛引起喉鸣、哮喘、腹痛、排便或排尿感、胆绞痛、心绞痛、血管痉挛引起偏头痛或四肢末端的雷诺现象等，这些见于病情严重的患者。发作持续几分钟自行缓解或持续发作需注射钙剂才获症状缓解。严重者可持续数小时，死于喉痉挛窒息或心脑供血缺乏。手足搐搦发作期间的患者神志清楚。低血钙可诱发癫痫，呈局灶型、小发作或大发作型，纠正低血钙后，可能不再发作。单纯用抗癫痫药不能纠正低血钙，相反会使低血钙加重。

2. 神经精神症状　小儿可没有 Tetany，而是躁动、抽搐、神志不清。急性低血钙患者可以呈躁狂、幻觉幻听等急性精神病表现。长期轻度低血钙症导致智力减弱、记忆力下降，甚至抑郁型精神病。低 sCa^{2+} 时血管渗透性增加，会发生脑水肿颅压高和视神经乳头水肿，低 sCa^{2+} 矫正后几周或更长时期会有乳头水肿消失，是假性脑瘤的一种病因。甲状旁腺功能低下或靶器官不反应患者的高血磷低血钙，易发生脑基底节、小脑、大脑皮质的异位钙化，临床表现言语不利、震颤麻痹、舞蹈病、小脑性共济失调等不可逆改变。

3. 心肌收缩力减弱、心输出量少、心动过速、心律不齐、胃酸缺少、食欲差、腹泻。

4. 慢性低钙血症患者的骨样组织（类骨）钙化不良，发生佝偻病或成人骨软化症。50%患者可发生低钙性白内障。末梢血管痉挛供血不足使皮肤、毛发、爪甲营养障碍；皮肤粗糙脱皮屑、色素沉着、湿疹或牛皮癣样病变；毛发干燥脱落、指甲薄脆断裂；幼儿出牙晚、牙釉质易剥脱、成人过早脱牙。

【实验室检验】

实验数据是确立低血钙和原发病因的必需指标。sCa 测值低于 2mmol/L（8mg/dl）或 sCa^{2+} 低于 1mmol/L（4mg/dl）可确定低血清钙。血清 Ca 的参考值评定基于患者血清白蛋白水平在 3.5g/dl 的基础上，低于此值应进行纠正后评价。纠正 sCa mmol/L = 实测患者 sCa mmol/L −（s 白蛋白 g/dl − 3.5）×0.18。

诊断低钙血症的原发病需测验血清钙、磷、碱性磷酸酶、镁、血清白蛋白、球蛋白、肝、肾功能。可疑肾病变者加测内生肌酐清除率、血 pH 或血气分析、肾的尿酸化试验、血清 Na^+、K^+、Cl^-、尿钙磷每日排出量。可疑甲状旁腺激素作用障碍应加测血浆 PTH、尿 cAMP、必要时 PTH 静脉注射试验，见 16 篇第 6 章的第 4、5 节。可疑 Vit D 缺乏需测血浆 Vit D，25 羟 D 及钙三醇。X 线骨片摄影、骨组织学检查和骨计量学可鉴别肾性骨病、骨软化症、氟骨症。心电图呈现 QT 间期延长、T 波小、可有传导阻滞。

【诊断】

从病史调查食物含钙情况、肠吸收、药物、肾病有无，可粗略了解到低血钙的可能原因。

在手足搐搦发作间期，潜在的低血钙患者表现缺钙弹指征（Chvostek 征）（叩击患者耳垂前下方 2cm，为面神经出处，引起口轮匝肌、鼻翼肌、眼轮匝肌三处有二处以上抽动）阳性；缺钙束臂征（Trousseau 征）（血压表带束臂，加压到收缩压与舒张压之间，3 分钟内受试侧手抽搐）阳性。

sCa 或 sCa^{2+} 低于正常范围，血浆蛋白正常。

【治疗】

低血钙危象治疗：患者持续性手足搐搦，或者

有喉痉挛、哮喘，sCa 测值多在 1.5mmol/L 以下。急救措施用 10%氯化钙或葡萄糖酸钙 10～20ml，5～10 分钟推入静脉。必要时每 2 小时可重复，至手足搐搦停止，或一次注射后持续静脉滴注钙剂，用 5%葡萄糖稀释，输入钙元素速度不超过 4mg/kg 体重/小时，用 sCa^{2+} 测验仪或心电图监护，sCa^{2+} 升到 0.9mmol/L（sCa1.8mmol/L）后改口服钙溶液，每 4～6 小时 1 克氯化钙，吸收快，但对胃刺激。

过度换气的呼吸性碱中毒，治疗用加大气道死腔方法：300ml 容积的塑料袋或纸袋罩住口和鼻，使患者重复吸入呼出的二氧化碳。中枢神经疾病者有时需用吗啡类抑制呼吸中枢的药物。

代谢性碱中毒者，血 sCa^{2+} 低，输注生理盐水，sCl^- 提高后血 pH 下降，sCa^{2+} 升高，严重代谢性碱中毒有时需输注氯化铵才能升高 sCl^- 到 85mmol/L 以上，需氯化铵 mmol =（85 - 患者 sCl^- mmol/L）×kg 体重×2。低钾碱中毒的手足搐搦补充氯化钾可矫正。

慢性低钙血症治疗目的是提高血清钙值到正常或接近正常，手足搐搦不再发作，和治疗低钙血症的原发病。同时注意适量补充 Vit D 和钙剂，因为 Vit D 过量中毒导致高钙血症，尿排出钙超过 30mg/dl 水平或 400mg/d 是发生尿路结石的危险因素；氯化钙容易引起高氯性酸中毒，静脉注射漏出血管外使局部组织坏死，但作用快。

慢性低钙血症患者细胞内和骨组织 Ca^{2+} 严重缺乏，需长期治疗补充。药物钙选择原则是含钙元素多、对肠胃刺激小、使用方便和价格适中的制剂。以下举例说明几种钙剂的含钙元素量和 1 克钙元素所需的药物剂量：葡萄糖酸钙含元素钙 9%，供 1 克元素钙需此药（11 克）。乳酸钙 13%（8 克），枸橼酸钙 23%（5 克），磷酸钙 23%（4.5 克），氯化钙 36%（3 克），蛋壳粉主要含磷酸钙和碳酸钙 40%（2.5 克），市售贝蚌壳类的制剂含钙元素 50%左右，主要为碳酸钙，但溶液碱性大，是否适合老年或胃酸少的患者服用还需要观察。低钙血症患者需每日补充药物元素钙含量 500～1500mg，可与枸橼酸合剂或稀盐酸合剂同服以利肠吸收。肠吸收钙需要 Vit D，成人每日所需基本量是 400U。Vit D 缺乏患者每日补充 Vit D_2 或 $D_3$3000U，或肌肉注射一次 Vit D 30～40 万 U，每月 1 次，注射后 7 至 10 天开始有效：尿钙增加，血钙上升。至 sCa 正常后每日 1000～3000U 较长期维持。要警惕长期大剂量 Vit D 致高血钙和骨质脱钙。早在 30 年代初期，朱宪彝和刘士豪教授已通过严格的人体内钙磷平衡研究证明：每日 1 万单位 Vit D 肌肉注射，14 天后结束治疗，可使 Vit D 缺乏的患者钙吸收良好，维持正钙平衡达一年以上。

Vit D 在体内活化或作用障碍的低钙血症患者所需 Vit D 剂量大，每日 5 万～40 万 U，14 天左右生效后维持量 0.3 万～1 万 U/天，或用活性 Vit D：钙三醇（Calcitriol，1，25 二羟 D_3，罗钙全）0.25μg～3μg/天，生理剂量为每日 0.25μg，于 1α 羟化酶不足的肾病变患者或老年性低钙血症患者，甲状旁腺功能障碍患者需要 1～3μg/天的药理剂量。罗钙全口服后 1～3 天起效，持续有效 2～7 天。双氢速变固醇（Dihydrotachysterol，AT_{10}）0.125～1.0mg/天，骨化二醇（Calcifediol，25 OHD_3）20～240μg/天，1α 羟 $D_3$1～6μg/天都有活性，起效较慢，需 3～7 天，持续有效 7～14 天。骨化二醇可持续有效 7～30 天，用于肝内 25 羟化缺乏或抗癫痫治疗的患者，但目前应用甚少。

低镁血症常与低钙血症并存，低血镁时 PTH 分泌和生理效应都减低，使低钙血症不易矫正。口服氯化镁 3 克/天或静脉滴注 10～14mmol/天，肾排泄镁功能正常的患者尿镁可作为体内镁补充适量的指标。血清 Mg0.8～1.2mmol/L 为正常。

噻嗪类利尿剂使肾小管回吸收钙增加，同时限钠食入量，不只升高 sCa，尚可预防高尿钙形成尿路结石。

肾功能衰竭患者透析治疗期间，可调整透析液中钙浓度来矫正低血钙。

（尹　潍）

参考文献

1. 朱宪彝，郭士级主编. 代谢性骨症学. 天津：天津科技出版社，1989. 324～467
2. 伍汉文. 钙磷代谢研究进展的几个方面. 中华医学杂志，1989，66(10):596
3. 尹潍. 低钙血症的诊断治疗. 危重急救医学，1990，2(3):147
4. 安原，赵彦甄. 低血钙与钙的补充. 天津医药，1994，增刊:172
5. Fitzgerald，PA. Handbook of Clinical Endocrinology. 2nd ED. California：Appleton and Lange，1992. 314～316
6. Potts，JT. Hypocalcemia. In：Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. New York：McGraw-Hill，1994. 2165～2171

第六章　原发性骨质疏松症

原发性骨质疏松症是老年人的一种常见病，一种全身性骨病。主要是骨量低（low bone mass）和骨的微细结构有破坏，导致骨的脆性增加和容易发生骨折。骨组织的矿物质和骨基质均有减少，但两者的比例正常，女性较男性多见，常见于绝经后妇女和老年人，在轻微外伤或无外伤的情况下都容易发生骨折，尤其是75岁以上的妇女骨折发生率高达80%以上。

【发生率】

骨质疏松骨折最常见部位为椎体、髋部和腕部，几乎全身各处骨骼均可发生。髋部骨折是骨质疏松症的一种毁坏性病变，5%～20%的患者在病后一年之内由于各种并发症而死亡，50%的存活者造成永久性残废。在美国、欧洲和日本共有7500万骨质疏松病人。仅以美国而言，骨质疏松病人有2000余万，绝经后妇女约1/3～1/2罹患此病，每年有130万人发生骨折，其中位于椎体、髋部和腕部骨折分别为50万、25万和24万。每年耗费资金150亿美元。骨质疏松症为一全球性疾病。据统计（1993年）全世界有髋部骨折病人160万，预计2050年将增加至450万以上。我国根据1985年人口统计，平均预期寿命已增达69岁（男性67岁、女性71岁），60岁以上的老年人占总人口的8.8%。据人口预测至2000年和2050年，60岁以上老人将分别占11%和20%，势必出现明显的社会人口老化现象。虽然我国目前尚缺乏骨质疏松并有骨折的确切发生率统计，但由于我国人口众多，患病人数必然相当可观。徐氏等在北京四个城区随机抽样选出402名50岁以上妇女进行了椎体侧位相检查，椎体压缩性骨折的患病率为15%（通过测量椎体高度来定义椎体骨折，椎体前缘和后缘的高度、或椎体前缘和后缘高度的比值均低于正常均值的3个标准差，诊断该椎体有骨折）。同时对北京103所医院城区居民髋部骨折发生的调查，基于1990年人口普查资料，计算出北京市年龄标化的髋部骨折发生率，女性为88/10万，男性为97/10万。上海朱氏等对2041名40～90岁人群，采用Jhamania跟骨骨小梁五级评定法，40岁以上每10岁为一个年龄组，即40～、50～、60～、70～、80～90岁，其骨质疏松的患病率分别为18.2%、25.9%、54.8%、67.5%和90%。可见骨质疏松症在中国同样的不仅是一个医疗问题，也是一个严重的公共卫生保健问题。

【病因和危险因素】

本病的病因尚不明了。在骨骼的生长和发育过程中，由于骨转换（bone turnover）的速度不同，不同年龄的骨量也不相同。儿童时期骨形成超过骨吸收，骨量不断增加，一直持续至35岁左右，该时骨量达到最高值，称为骨峰值（90%在20岁前积聚，10%在21～30岁积聚）。一般女性自40岁开始，男性从50岁以后，骨吸收大于骨形成，骨的矿盐和基质均有减少，骨量趋于下降。骨质疏松症的发病率随年龄的增长而增高。女性的骨质疏松比男性多见，发生年龄出现的早，而且骨量丢失的速度也快。皮质骨和松质骨都有减少，松质骨的减少较皮质骨减少的发生年龄更为提前，而且减少速度也快。本病的发生，一般认为与下列诸因素有关：

（一）内分泌因素

1. 雌激素的缺乏　骨质疏松症的发生在绝经后妇女特别多见，卵巢早衰则骨质疏松提前出现，这说明雌激素的减少是一个重要的发病因素。有作者用双光子骨密度仪测妇女腰椎椎体骨密度，其结果与年龄呈直线负相关。绝经后5年中有一突然显著的骨量丢失加速，每年骨量丢失2%～5%是常见的，约20%～30%的绝经早期妇女，骨量丢失>3%/年，称为快速骨量丢失者；而70%～80%妇女骨量丢失≤3%/年，称为正常骨量丢失者。雌激素的减少与骨折的发生率有相关。瘦型妇女较易患骨质疏松并有骨折，而肥胖型妇女血浆游离雌激素水平较高，这是脂肪组织中肾上腺雄激素转为雌激素增多的结果。但骨质疏松组与年龄相仿的正常妇女相比较，血雌激素水平未见有明显的差别，说明雌激素减少并非引起本病的唯一因素。雌激素的缺乏容易有骨丢失的机制尚不明，可能是由于雌激素缺乏，骨组织对甲状旁腺素的敏感性增加；也可能是雌激素直接作用于骨组织（因已证实成骨细胞上有雌激素的受体）。

2. 甲状旁腺素　多数学者报道血甲状旁腺素浓度随年龄增加而增高，增高幅度约30%或更多，

因老年人肾功能生理性减退，1,25 $(OH)_2D_3$ 生成减少，血钙值降低，从而刺激甲状旁腺素分泌。对绝经后骨质疏松妇女的甲状旁腺功能研究结果，呈功能低下，正常和亢进三者均有。多数学者认为老年性骨质疏松病人的甲状旁腺功能有亢进。

3. 降钙素 有研究显示各年龄组女性的血降钙素水平较男性为低，绝经组妇女的血降钙素值比绝经前妇女为低，因此认为血降钙素值的降低可能是女性易罹患骨质疏松的原因之一。静脉滴注钙剂后血降钙素的增高值，女性明显低于男性，血降钙素的基础值和增高值均与年龄呈负相关。北京协和医院内分泌科报告，静脉滴钙的降钙素兴奋试验，在绝经前和绝经后的健康志愿者，未见有降钙素储备功能的显著差别。而骨量减少和骨质疏松症病人的降钙素储备功能都有降低，后者则更为明显，这提示与骨质疏松本身似有内在的联系，降钙素储备功能的降低可能参与了骨质疏松症的发生。雌激素治疗骨质疏松症，致骨量丢失率降低，同时观察到血降钙素水平的上升。绝经后骨质疏松妇女的血降钙素水平多数报告为降低，但也有正常和轻度升高的报道。

4. 1,25 $(OH)_2D_3$ 多数学者报道老年人血 1,25 $(OH)_2D_3$ 浓度有降低，与老人光照少、肾功能减退、肾脏 1α 羟化酶活性降低有关，并观察到老年人小肠钙吸收值降低，血钙值下降，继发性甲状旁腺功能亢进，骨吸收增加而致骨量减少。绝经后和老年性骨质疏松病人的血 1,25 $(OH)_2D_3$ 水平均较同年龄和同性别的对照组为低，约降低 18%～80%，小肠钙吸收也较正常对照组降低 20%～30%，服罗钙全〔1,25 $(OH)_2D_3$〕6～12 月，日剂量 0.5μg～0.75μg，小肠钙吸收明显增加。服雌激素 6 个月，血甲状旁腺素、1,25 $(OH)_2D_3$ 和肠钙吸收皆有增加。因此不少学者认为随着年龄增长，进入老年时期，维生素 D 代谢障碍在骨质疏松症发生中的作用和地位应予重视。与骨质疏松症发生的有关激素，还有糖类皮质激素、甲状腺素、催乳素和生长激素等。

（二）遗传因素

骨质疏松症多见于白种人，其次黄种人，而黑人最少。可见于一个家族的多名成员。骨密度为诊断骨质疏松的主要指标，骨密度值主要决定于遗传因素，其次是受环境因素的影响。有研究报告青年双合子孪生子之间的骨密度差异是单合子之间差异的 4 倍；而在成年双合子之间骨密度差异是单合子孪生子之间差异的 19 倍。近期研究指出骨密度与维生素 D 受体基因型的多态性密切有关，1994 年 Morrison 等报告维生素 D 受体基因型可以预测骨密度的不同，可占整个遗传影响的 75%。bb 基因型的人比 BB 基因型者，经过对各种环境因素调整后，骨密度高出 15% 左右，在椎体骨折的发生年龄上 bb 型的人可比 BB 型的人晚 10 年左右，而在髋部骨折的发病率方面，bb 型的人仅为 BB 型的 1/4 左右，此项研究结果在骨质疏松病因学领域已引起广泛关注，初步研究结果显示在各人种和各国家间存在很大差异，需继续深入。其他如胶原基因和雌激素受体基因等与骨质疏松关系的研究也有报道，但尚无肯定结论。

（三）营养因素

1. 钙的缺乏 已发现青幼年时钙的摄入量与成年时的骨量峰值直接有关。有作者报道低钙饮食（每日＜10mg/kg 体重）者 3/4 患有骨质疏松，而高钙饮食（每日＞10mg/kg 体重）者仅 1/4 患有骨质疏松。

2. 长期蛋白质营养缺乏 长期营养缺乏，造成血浆蛋白降低，骨基质蛋白合成不足，新骨生成落后，如同时有钙缺乏，骨质疏松即会加快出现。但高蛋白饮食和糖耐量减低者常有尿钙排量增多。

3. 维生素 C 缺乏 维生素 C 是骨基质羟脯氨酸合成不可缺少的，如缺乏则可使骨基质合成减少。

（四）废用因素

肌肉对骨组织是一种机械力的影响，肌肉发达则骨骼粗壮，骨密度值高。老年人活动少，肌肉强度减弱，机械刺激少，骨量减少。同时肌肉强度的减弱和协调障碍使老人较易摔倒，伴有骨量减少时，则容易发生骨折。宇航员航天飞行的失重状态产生负钙平衡，骨密度有降低。绝对卧床 11～61 天即可见骨量减少，但恢复活动可使丢失的骨量得以复原，然而需比这更长的时间才能修复。体力劳动者的骨量大于坐位职业者。这些均说明运动是预防骨量丢失的一个重要措施。

（五）其他因素

酗酒、嗜烟、过多咖啡和咖啡因摄入均是本病发生的危险因素。酒精中毒易并发肝硬化，影响 25 (OH) D 在肝脏的生成，从而影响钙的吸收，酒精也直接作用于成骨细胞，抑制骨的形成。咖啡因摄入过多使尿钙和内源性粪钙丢失。吸烟也可使骨量丢失，机制尚不明。

【分型】

有两型，Ⅰ型又称绝经后骨质疏松症，Ⅱ型又

称老年性骨质疏松症，其特点详见表 18-6-1。

表 18-6-1　Ⅰ型和Ⅱ型骨质疏松症的特点

	Ⅰ型	Ⅱ型
年龄	55～70 岁	>70 岁
女/男比例	6∶1	2∶1
骨量丢失	松质骨>皮质骨	松质骨=皮质骨
易骨折部位	椎体、远端桡骨	股骨、椎体、尺桡骨
饮食钙摄入	重要	十分重要
小肠钙吸收	降低	降低
甲状旁腺功能	降低或正常	增高
1，25（OH）$_2$D 生成	继发降低	原发降低
主要发病因素	雌激素缺乏	年龄老化

【临床表现】

骨质疏松较轻时常无症状，往往偶由摄骨 X 线片而被发现椎体压缩性骨折。有的在椎体压缩性骨折发生后，立即出现该部位的急剧锐痛。常无明显外伤史，骨折可发生在咳嗽或打喷嚏后，不给特殊治疗，约 3～4 周后症状可逐渐缓解。另一种是背部慢性深部广泛性钝痛，伴全身乏力等。疼痛常因脊柱弯曲、椎体压缩性骨折和椎体后突引起。椎体压缩性骨折引起身高缩短和导致脊柱后突，后者又引起胸廓畸形，影响肺功能。骨折的部位以椎体、髋骨和桡骨远端为多见。

【实验室检查】

1. 血钙、磷和碱性磷酸酶水平常在正常范围，当发生骨折时，血碱性磷酸酶可有轻度增高。

2. 骨钙素（osteocalcin 或 BGP）　为一种非胶原蛋白，由成骨细胞合成和分泌，骨和血中骨钙素的浓度代表成骨细胞的活性。血 BGP 浓度的半衰期约 5 分钟，所以监测血骨钙素水平，不仅反映成骨细胞的活性，而且可以帮助观察药物治疗对成骨细胞的影响。

3. 血甲状旁腺素水平可正常或增高。

4. 血 25（OH）D 和 1，25（OH）$_2$D　正常或降低。

5. 血抗酒石酸酸性磷酸酶（tartrat resistant acid phosphatase TRAP）　来源于骨，主要存在于破骨细胞的同工酶，是一种反映骨吸收的指标。北京协和医院内分泌科检测 107 例骨质疏松症病人，其中 23 例（21.5%）的血 TRAP 值高于正常（≥11.1IU/L，正常平均值+2SD、正常参考值为 7.2±1.9IU/L $\overline{X}$±SD n=167），并发现 25 例椎体压缩性骨折者，血 TRAP 值与 QCT（定量计算机断层扫描）椎体骨密度值呈负相关（r=－0.476 P<0.05），同时 28 例有椎体压缩性骨折者其血 TRAP 值与前臂骨密度之间亦呈负相关（r=－0.400、P<0.05）。

6. 晨尿钙/肌酐比值　正常为 0.13±0.01，如尿钙排量过多，可能由于骨吸收率增加所致，因进餐后，肠腔钙的吸收，一般在 5 小时之内完成，后半夜和清晨血钙趋于下降，此时甲状旁腺素分泌增加，促使骨钙动员释放入血，故清晨空腹尿钙的升高，主要来自骨组织，说明骨吸收增加。

7. 空腹尿羟脯氨酸/肌酐比值　比值增高说明骨吸收率增加，因胶原分解代谢旺盛，尿羟脯氨酸排量增加，其排量与骨吸收率呈正相关。

8. 尿胶原吡啶诺啉交联（pyridinoline pyd）和脱氧吡啶诺啉交联（deoxypyridinoline dpyd）　是胶原联接键的衍生物，是骨和软骨胶原的特异指标，在高骨转换型骨病时升高，绝经后妇女其水平也有增高，与骨计量学反映骨吸收指标间有相关，被认为是两项较敏感的骨吸收指标，优于尿羟脯氨酸的测定。因 pyd 和 dpyd 与骨胶原关系比之羟脯氨酸更具有特异性；pyd 和 dpyd 主要在尿中排出，而尿中羟脯氨酸排量只占总量的 10%；加之 pyd 和 dpyd 的测定结果不受饮食的影响。以往用高压液相色谱法测定，现多数采用酶联免疫分析法测定。

9. Ⅰ型胶原交联氨基末端肽（Cross-linked N-telopeptide of type Ⅰ collagen NTx）　是骨吸收的指标，其敏感性强，特异性好。绝经后随年龄增长而升高，骨质疏松妇女也见增高，用氨基双膦酸盐后有明显和快速的降低。

【骨密度和骨 X 线检查】

妇女绝经后 5 至 8 年内骨量以每年 3%左右的速度丢失，部分妇女每年骨量丢失>3%者为快速骨量丢失，70 岁后骨量丢失再次增加。一生中女性松质骨骨量约丢失 50%，皮质骨骨量约丢失 35%。男性骨量达峰值后其丢失率为每年 0.2%至 0.5%，骨量丢失量约为女性的 1/3～2/3。

近 30 年来对骨量的测定技术有很大进展，常用的骨密度（bone mineral density BMD 为骨矿盐量/骨面积）测量方法有：单光子吸收法（single photon absorptiometry SPA）、双光子吸收法（dual photon absorptiometry DPA）、双能 X 线吸收法（dual energy X-ray absorptiometry DEXA）和定量计算机控制断层 X 线扫描法（quantitative computed tomography QCT）等，各种方法测定的精确性、准确性和接受射线的剂量详见表 18-6-2。骨密度测量有利于了解早期骨量减少，预测骨折发生的可能性

和监测给予防治药物或措施后的骨量改变。前瞻性研究资料证实骨量测定是准确性最高的骨折危险性的预测指标，测量任何部位的骨密度，对身体各部位骨折都是一项有效的预测指标。Cummings 指出 DEXA测近端股骨骨密度对预测髋部骨折危险性优于其他部位的测量。

不同骨量测定方法的比较

测定方法	部位	精确性（%）	青年-老年下降率（%）	放射剂量等效值（Usv）
X 线平片相	腰椎后前位			~450
	腰椎侧位			~550
SPA/SXA	尺、桡、跟骨	1~2	~25	<1
DXA	腰椎（正位）	1~1.5	~25	~1
	腰椎（侧位）	2~3	~25	~3
	股骨上端	1.5~3	~25	~1
	全身	2~4	~25	~3
QCT	椎体	2~4	~60	~50
PQCT	桡骨松质骨	1~2	~20	~1
	桡骨骨量总值	1~2	~25	~1
QUS				
SOS	跟骨、胫骨	0.3~1.2	~5	0
BUA	跟骨	1.3~3.8	~25	0

近年已研制出多种测量骨的超声速率（speed of sound SOS）和测量宽频段超声衰减（broad ultrasound attenuation BUA）的仪器，测量穿越骨组织时的超声速率或超声衰减。研究表明它们能反映骨密度、骨弹性和骨的微结构，能预测椎体骨折的危险性。同时具有无放射线，价较廉和能移动等优点。北京协和医院观察 256 名妇女，平均年龄 58.4 岁（22～83 岁），胫骨 SOS 值与年龄和绝经年限均呈显著负相关，$r=-0.656\sim0.408$（$P<0.001$）。胫骨 SOS 值与 DEXA 测定的四个部位的 BMD 值均有非常显著的正相关，与腰椎 $L_{2\sim4}$、股骨颈、Wards 三角和股骨大转子 BMD 值的相关性，r 分别为 0.669、0.607、0.669 和 0.526（P 值皆<0.001）。56 例骨质疏松骨折妇女的胫骨 SOS 值与年龄、绝经年限和体重指数均相匹配的非骨折组相比较，有非常显著的降低（$P<0.01$）。

骨 X 线摄片在骨量减少≥30%时才显示，有骨密度减低，骨小梁减少，骨小梁的间隙增宽，横形骨小梁消失，骨结构模糊，椎体双凹变形（由于椎间盘膨胀所致），椎体前缘塌陷呈楔形变，常分为Ⅲ级，Ⅰ级即轻度变形，指椎体前缘较后缘的高度矮 20%～25%，Ⅱ级即中度变形，指椎体前缘较后缘的高度矮 26%～39%，Ⅲ级为严重变形、椎体前缘变矮塌陷≥40%。压缩性骨折常见于第 11、12 胸椎和第 1、2 腰椎。股骨和肱骨上端及桡骨远端也易见骨密度减低，皮质变薄，髓腔增宽和骨小梁减少等改变。

【诊断和鉴别诊断】

绝经后和老年性骨质疏松症的诊断，首先需排除其他各种原因所致的继发性骨质疏松如肝脏疾病、肾脏疾病、多发性骨髓瘤、骨转移癌、急性白血病、吸收不良综合征、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、骨软化症、库欣综合征、酒精中毒以及药物（如类固醇激素、苯巴比妥、甲状腺片和肝素等）引起的疾患。

世界卫生组织制定了白人妇女骨质疏松症的诊断标准：正常为骨密度（BMD）或骨矿含量（BMC）在正常青年人平均值的 1 个标准差（1SD）之内；低骨量为 BMD 或 BMC 低于正常青年人平均值 1～2.5SD 之间；骨质疏松症为 BMD 或 BMC 低于正常青年人平均值的 2.5SD；严重骨质疏松症为 BMD 或 BMC 低于正常青年人平均值的 2.5SD，伴有 1 个或 1 个以上的骨折。

【预防和治疗】

迄今，可使变细的骨小梁增粗，穿孔得以修补，但尚不能使已断裂的骨小梁再连接，也就是不能使已破坏的骨组织微结构完全修复。因此，对本病的预防比治疗更为现实和重要。预防包括获得最佳峰值骨量和干预发生骨质疏松的危险因素，减少骨量的丢失。一生中的最高骨量称骨峰值，它决定于遗传因素和环境因素两方面。遗传因素是主要的，约占 75%，但至今尚不能改变它；环境因素是可以调整和控制的，如儿童期足量钙的摄入，生长期、尤其青春期前的锻炼，最好是负重锻炼，均

可使骨峰值增加。消除危险因素也是预防骨质疏松症的一种有效手段，如戒烟（20支/日，持续25～30年，骨量降低8%～10%）、避免酗酒、过多咖啡因、低体重、制动或过度运动。青春发育延缓、过早绝经都应抓紧治疗。摔跤跌倒、过久应用类固醇激素、抗癫痫药、甲状腺素和肝素均是危险因素，应予重视。

防治措施：

（1）运动：青少年时期如有规则运动，其骨量比不进行规则锻炼者为高，负重运动更佳。在成年多种类型的运动有助于骨量的维持。围绝经期妇女每周坚持3小时运动可使总体钙增加。运动包括较快速度的走步、慢跑和站立的锻炼，踢腿和弯腰动作等。应坚持经常性的锻炼，一旦停止运动，这种对骨量的有利作用即消失，同时需进足量的钙，才能取得理想的效果。运动宜适量，妇女过度运动伴闭经者，则骨量丢失快速。

（2）营养：良好的一般营养是重要的。应有足量钙的摄入，从儿童时期就要重视，它影响骨峰值的获得。因此，北美和欧洲学者们主张青少年时，日进钙量（元素钙）1000～1200mg，成人每日800～1000mg，绝经后妇女日1000～1500mg。个体小和蛋白质进量较低的人群，钙的摄入量可略低于上述量。多个研究结果提示：①妇女、特别在绝经前时期钙的进量和骨量呈正相关。②在绝经后早期，日补充钙1000mg，可以预防每年约1%的骨量丢失，对除了椎体外的全身诸骨骼，这种数量的骨丢失减低，可能降低骨折的发生率，法国Chapuy等一组报告，3270名平均年龄84±6岁(69～106岁）妇女，1765名老年妇女服元素钙日1200mg和维生素D_3 800IU，疗程1½年，余为对照组，结果显示治疗组的髋部和非椎体骨折发生率均明显低于对照组（$p=0.04$和0.015)。碳酸钙、氯化钙、乳酸钙和葡萄糖酸钙分别含元素钙40%、27%、13%和9%。如果钙剂在进餐后服，同时喝200ml液体，则吸收较好。分次服比一次服好。胃酸缺乏者应服枸橼酸钙。各种食品中钙的吸收是不同的，如菠菜很差，而牛奶中的钙易被吸收，牛奶225ml中含钙量约300mg。蛋白质摄取应适量。高钠食品，某些维生素缺少状态，如维生素D、维生素B_6、维生素B_{12}和维生素K的缺少，都可能增加骨质疏松的危险性，应加以重视。

（3）预防跌跤：应尽力设法减少跌跤的可能性。老年人跌跤的发生随着增龄而呈指数的增多。容易引起跌倒的疾病和损伤应加以有效治疗。避免应用影响平衡的药物。应对老年人加强教育，告知摔倒易发生在饭后站立或夜间起床时，家中地面的障碍物应减少或消除，因大多数跌跤致髋部骨折发生在室内。宜穿舒适且底有摩擦力的鞋。对具有高危因素的老年人应用髋部保护物是一种有帮助的新尝试，有报告髋部骨折的发生率可以降低50%。

防治药物：有两大类：抑制骨吸收药物，有钙剂、雌激素、降钙素、二膦酸盐和异黄酮。促进骨形成药物，有氟化物、合成类固醇、甲状旁腺素和异黄酮。维生素D制剂，其衍生物活性维生素D，以往认为促进小肠钙的吸收和骨的矿化，近代研究提出可以促进骨形成和抑制骨的再塑造。

雌激素：主要是抑制骨的吸收，从而降低骨的再塑造率。一般最好在绝经后即开始应用，主张长期应用，可以预防骨量的丢失和降低骨折发生率50%。雌激素同时加服钙剂比单一药物治疗效果为佳。雌激素治疗增加子宫内膜癌发生的危险性，已被加服孕激素而防止。不少学者指出，雌激素治疗减少了绝经后妇女心血管疾病危险性的增加，可能是由于改善血浆脂质浓度（高密度脂蛋白增高，胆固醇和低密度脂蛋白降低）和直接作用于动脉。尚不知加用孕激素是否会改变雌激素对心血管的有利作用。如果停用雌激素，那么将在一两年内迅速地再度发生骨量丢失，同时丧失雌激素带来的对心血管的保护作用。接受雌激素治疗妇女乳腺癌发生的危险性已被关注，自1970年以来，至少有24组雌激素治疗和乳腺癌危险性的对照研究报告，许多研究未能显示乳腺癌发生率有增加，1991年Steinberg等报道雌激素治疗15年可能使乳腺癌的危险性增加30%。流行病学研究显示用雌激素治疗的妇女中乳腺癌的死亡率未见增多。雌激素治疗的妇女在用药前和用药期间应定期接受妇科和乳腺的检查，包括乳腺X线照片。每日服雌二醇1～2mg，戊酸雌二醇1mg或孕马雌酮（Premarin）0.3～0.625mg。长效雌激素国产尼尔雌醇1～2mg/次，每2周服一次。也可采用贴膏药或敷涂霜脂通过皮肤吸收和皮下注入都有效。虽然有些孕激素可以减少骨丢失，但与雌激素合用时，它们似乎并不能增强最大有效量雌激素的效果，因此对已切除子宫者不需加服孕激素。应用雌激素的绝对禁忌证有：活动的子宫内膜癌和乳腺癌，严重的肝脏疾病，原因不明的阴道出血和黑素瘤。相对禁忌证有：未控制的高血压，偏头痛，有深静脉血栓形成和肺栓塞的病史，胆结石史，乳腺癌和子宫内膜癌史，轻度肝脏疾病，子宫内膜异位症和纤维瘤。

降钙素：它的快速作用可以抑制破骨细胞活性，缓慢作用可以减少破骨细胞的数量，有止痛，增加活动功能和改善钙平衡的作用。北京协和医院内分泌科应用益钙宁每次10单位，每周2次、肌肉注射，治疗原发性骨质疏松症45例，骨痛改善率91%，停药后止痛作用还可持续1～6月不等。同时观察到骨吸收指标血抗酒石酸酸性磷酸酶和尿羟脯氨酸排量都有显著的降低。在高骨转换的骨质疏松患者，鲑鱼降钙素鼻喷给药2年，可使骨量增加2%，但是否能降低骨折的危险性尚未被证实。目前市场供应有两种降钙素，鲑鱼降钙素（密钙息miacalcic），瑞士诺华药厂生产，50U隔日或每日肌肉注射一次；日200～400U喷入鼻粘膜。鳗鱼降钙素（益钙宁、elcatonin），日本旭化成株式会社生产，10U/次，每周2次；或20U/次，每周1次，肌肉注射。不良反应有恶心、面部和双手潮红发热感。适用于不适合或不愿应用雌激素的病人。

二膦酸盐：是焦磷酸盐的稳定和有活性的衍生物，有抑制骨吸收的作用。第一代命名为羟乙酰二膦酸二钠，治疗剂量有抑制骨矿化的不良反应，因此主张间歇性、周期性治疗，每三月为一个周期，每周期开始时连续服羟乙酰二膦酸二钠14天，每天400mg，然后停药2½月，直至下一个周期开始，同时服钙剂，如是连续4年后，可使骨质疏松病人的椎骨骨量增加5%，股骨颈骨量的增加相对小些，骨活检结果表明，这种疗法不影响矿化。近年来不断有新一代的二膦酸盐被开发，应用于临床，如阿伦膦酸盐（alendronate）、氯甲二膦酸盐（clodronate 又称骨膦）和帕米二膦酸盐（pamidronate）等，抑制骨吸收的作用甚强，应用治疗剂量并不影响骨的矿化。Liberman等报告多中心、双盲、安慰剂对照研究，氨基二膦酸盐10mg，晨空腹服，持续3年，可使绝经后骨质疏松病人的椎体骨密度增加8.8%，股骨颈、大转子和全身骨密度分别增加5.9%、7.8%和2.5%，骨折发生率降低50%，少数病人有上消化道不适症状，但出现食管炎的报道尚属罕见。Filipponi等报道周期性静脉滴注骨膦200mg溶于生理盐水250ml，每月一次，疗程2年和雌激素替代疗法相比较，两者均可预防绝经后妇女椎体骨密度的降低。口服剂量日400mg或800mg。不良反应甚少。

依普拉封（Ipriflavone）：为异黄酮，是一种新的非激素药，7-异丙氧-3苯基-4氢-1-苯并吡喃-4酮，普遍存在于植物界，有雌激素样的作用，但不具有雌激素固有的特性。它既能抑制骨吸收，又能促进骨形成。对照研究表明口服此药可使绝经后第一年、卵巢切除妇女及骨质疏松的老年病人的骨量增加。

氟化物：已被证实是骨形成的有效刺激剂，可增加椎体和髋部骨密度，有报告分别每年增加4%～7%和2%，也有降低椎体骨折发生的报道。小剂量氟，日15～20mg，有效且副作用小。单氟磷酸盐（monofluorophospate，MFP）通过水解酶的作用在小肠缓慢释放，可持续维持12小时。特乐定（tridin）成分有单氟磷酸谷氨酰胺和葡萄糖酸钙及枸橼酸钙，每片含氟5mg和元素钙150mg，日3次，每次1片，嚼碎后吞服，可与饭同服。

甲状旁腺素：大量动物实验已证实间歇性应用甲状旁腺素有促进成骨的作用。作者对7.5月龄大鼠，切卵巢后6周，皮下注射 $rPTH^{1-34}$ 20μg/kg/日，6天/周，共8周，观察到甲状旁腺素可快速地刺激骨形成，而不伴骨吸收的增加。8周治疗期间松质骨体积逐渐增加，在伴有骨小梁增厚，而不伴骨小梁数量的增加时，见到骨强度的增进。甲状旁腺素应用于临床还待今后研究。

维生素D：维生素D及其代谢产物可以促进小肠钙的吸收和骨的矿化，活性维生素D可以促进骨形成，增加骨钙素的生成和碱性磷酸酶的活性。新西兰Tilyard等进行为期3年的多中心研究，观察到钙三醇（罗钙全0.25μg，日2次）与单纯服元素钙日1g的对照组比较，可以降低骨质疏松病人椎体和椎体外的骨折发生率。

在急性椎体骨折时需卧床休息，服适当止痛药，注射降钙素对镇痛甚有效，穿特制的背心支架以限制脊柱的活动。桡骨骨折和髋部骨折均应有骨科医师酌情处理，后者以老年人为多见，应注意防止发生肺炎和褥疮。

（孟迅吾）

参考文献

1. 孟迅吾，周学瀛，王立素，等. 密钙息治疗骨质疏松症22例临床疗效观察. 中华医学杂志，1992，72(10)：624～625
2. 孟迅吾，邢小平，陈莉，等. 益钙宁治疗骨质疏松症45例疗效观察. 中华内分泌代谢杂志，1993，9(3)：155～157
3. 詹志伟，孟迅吾，周学瀛，等. 原发性骨质疏松病人降钙素储备功能的改变. 中华内科杂志，1997，36(1)：11～14
4. 徐苓，Cummings SR，秦明伟，等. 北京老年妇女脊椎骨折的流行病学研究. 中国骨质疏松杂志，1995，1

(1):81~84

5. 朱汉民，王赞舜，陈淑英，等. 老年骨质疏松的发生率及有关因素调查. 中华医学杂志，1990，70(5)：248~251
6. Anon Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med, 1993, 94:646~650
7. Chapuy MC, Arlot ME, DuboeofF, et al. Vitamin D_3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. New Engl J Med, 1992, 327:1637~1642
8. Cummings SR, Black CM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. Lancet, 1993, 341:72~75
9. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. Bone, 1996, 18(2):141~150
10. Filipponi P, Pedette M, Fedeli L, et al. J Bone Mineral Research, 1995, 10(5):697
11. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. Four-year study of Intermitent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: Three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. Am J Med, 1993, 95:556~567
12. Meng XW, Liang XG, Birchman R, et al. Temporal expression of the anabolic action of parathyroid hormone in the cancellous bone of ovariectomized rats. J Bone Miner Res, 1996, 11(4):421~429
13. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y et al. Effects of 1 α hydroxyvitamin D_3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int, 1994, 54:370~376
14. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten year follow-up from the Nurses' Health study. N Engl J Med, 1991, 325:756~762
15. Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. New Engl J Med, 1992, 326(6):357~362
16. Xu L, Lu AM, Zhao XH, et al. Very low rates of hip fracture in Beijing, People's Republic of China. Am J Epidemiol, 1996, 144:901~907

第七章 继发性骨质疏松症

骨质疏松是单位体积内骨质减少，在病理检查时见单位体积（面积）内骨小梁减少，但骨基质与矿化骨的比例仍正常。发生于老年人及绝经后妇女的骨质疏松称原发性骨质疏松，继发于其他疾病者称继发性骨质疏松。引起继发性骨质疏松的原因很多，其主要者见表18-7-1。

表18-7-1 继发性骨质疏松的原因

1. 内分泌异常	4. 药物
(1)糖皮质类固醇激素过多	(1)乙醇
(2)糖尿病	(2)肝素
(3)甲状腺功能亢进症	5. 不活动
(4)性腺功能减退症	6. 遗传性结缔组织病
(5)甲状旁腺功能亢进症	(1)骨发生不全症
(6)甲状旁腺功能减退症	(2)Ehlers-Danlos综合征
2. 营养不良	(3)高胱氨酸尿症
(1)蛋白质缺乏	(4)Marfen综合征
(2)维生素C缺乏	(5)Menkes综合征
3. 恶性肿瘤	7. 慢性肝病
(1)多发性骨髓瘤	8. 高风湿性关节炎
(2)白血病	9. 原因不明
(3)淋巴瘤	(1)青幼年骨质疏松
(4)肥大细胞增多症	(2)特发性骨质疏松

第一节 糖皮质类固醇增多

【病因学】

糖皮质类固醇增多可由于内源性，即肾上腺皮质分泌皮质醇过多，或由于外源性，即长期使用糖皮质激素。在库欣综合征病人中约有75%病人有骨质疏松。接受超生理量的糖皮质激素剂量越大，时间越长，越易发生骨质疏松。

【病理生理】

长期糖皮质类固醇增多引致骨质减少，尤其是骨小梁减少。此作用由于：①该激素抑制成骨细胞功能，减少骨形成。②促进破骨细胞贴近骨面。有可能导致骨吸收，但对此尚有争论。③降低肠粘膜对1,25（OH)$_2$D的敏感性，从而减少肠对钙吸收。④血清PTH水平提高，既由于该激素直接刺激甲状旁腺分泌，亦由于低钙血症间接促进PTH分泌。⑤糖皮质激素减少肾对钙重吸收，增加尿钙排出。

【临床表现】

当骨质疏松达到一定程度，有自发性骨痛，放射性疼痛及局部压痛。最常见的是腰、背痛，可表现为急性激烈性疼痛及慢性轻度疼痛。可出现自发性骨折或轻度创伤即骨折。胸椎、腰椎压缩性骨折常见。口服糖皮质激素4年或更久可出现骨的无菌性坏死。在儿童，影响骨生长。骨矿物质密度测定见密度降低，有助于提早诊断。X射线片见骨密度减低、椎体上下缘凹陷，椎间呈鱼口状。血清碱性磷酸酶常升高。

【治疗】

内源性皮质醇增多症经纠正后，骨质疏松可以恢复正常。外源性糖皮质激素过多撤除后骨质疏松亦有很大程度的好转。若必须给予糖皮质激素，应采取隔日疗法及将剂量减至最小量。口服维生素D1000U，每日2次，及钙500mg/d可降低血清PTH及增加肠钙吸收。若用维生素D衍生物，每日可给予25羟维生素D 50μg，或1α羟维生素D 2μg，或1,25（OH)$_2$D 1μg。定期检查血钙，勿使发生高钙血症。若尿钙过多，可用双氢克尿塞。

第二节 糖尿病

糖尿病是全身性代谢病。早在1948年Albright就提出代谢性骨病的涵义，理应注意糖尿病对骨代谢的影响。但此问题鲜有人注意。权威著作如Joslin糖尿病学（1985）亦未述及。自1981年起我们对糖尿病骨质疏松进行了系统的研究。

【流行病学】

无论是IDDM或NIDDM均引致钙、磷、镁、氮的丢失，都可引起骨质疏松。糖尿病是慢性病，随着医疗水平的提高糖尿病人寿命延长进入老年，故老年人糖尿病骨质疏松包涵老年性骨质疏松与糖尿病骨质疏松两种因素。在长沙（华中地区）测定76名（年龄混合）糖尿病人BMC，发现BMC降低者为60.3%（男49.3%，女71.4%）。又比较51～60岁两组病人的BMC，糖尿病组BMC降低者为63.3%（男54.5%，女74.1%），对照组BMC降低者36.4%（男15.8%，女52.0%）。以上说明糖尿病的确引起骨质疏松，女病者比男病者更严重。

【病理生理】

1. 钙、磷、镁、锌、氮呈负平衡 糖尿病未控制好，呈高血糖症时，钙、磷、镁、锌、氮均呈负平衡。尿糖与上述物质负平衡呈负相关，即糖尿病越严重，上述物质丢失越多。钙、磷丢失数量不小。有一组病人（N = 14），平均每日钙负平衡500mg，磷负平衡900mg。按此数值计算，一年丢失身体钙、磷25%，即可有骨质疏松，3年可危及生命。钙、磷、镁主要存于骨骼，其丢失影响骨骼至巨。锌参与许多酶的作用，其丢失影响全身代谢。氮丢失表示蛋白质代谢负平衡，同时伴有尿羟脯氨酸/肌酐比值增高与血清骨源性碱性磷酸酶增高，均说明骨吸收增多。若有糖尿病肾病，1,25$(OH)_2D$生成欠佳。

2. 糖尿病人限制饮食 其膳食的钙、镁、锌未达到RDA，亦是一不利因素。

3. 肠钙的净吸收率降低 因胰岛素参与维生素D代谢，故糖尿病者血清1,25$(OH)_2D$及24,25$(OH)_2D$均降低。肠钙吸收降低。以上影响骨矿化。

4. 微血管病变 合并微血管病变者骨量减少症发病率亦高。磷缺乏导致红细胞2，3-DPG生成减少，从而组织缺氧，骨代谢亦受影响。

【临床表现】

除了糖尿病引起的症状外，尚有骨质疏松的表现。腰背痛常是骨质疏松最早的症状。虽然糖尿病伴骨量减少患者的骨折发生率与同龄组比较，并无显著增高，但仍然是很不利的因素。各种无机盐的丢失除加剧老年性骨质疏松外，尚影响新陈代谢和各种功能。老人更易发生肌痉挛，组织缺氧及其他并发症。

【治疗】

控制好糖尿病是最重要的治疗措施。血糖恢复正常或接近正常可使糖尿病者钙、磷、镁、锌、氮代谢负平衡转为正平衡。

给服维生素D每日1000单位，或1α羟维生素D每日1μg，或1,25羟维生素D每日1μg，钙元素每日500mg。

若是老年人，除控制好糖尿病外，按老年性骨质疏松治疗，如给以性激素、降钙素。

有一定的身体活动量、日照。服多种维生素、微量元素。因糖尿病人各种营养素均易丢失，故应补充各种营养素，确保需要。

第三节 性腺功能减退症

【病因学】

各种性腺功能减退症均可引起骨质疏松。引起性腺功能减退症的情况见表18-7-2。

表 18-7-2 性腺功能减退症

原发性性腺功能减退症
Klinefelter 综合征（睾丸曲精小管发育不良症）
XX 男性（性反转综合征）
先天性无性腺症
先天性无睾症
Steinert 病（肌张性营养不良症）
Turner 综合征（性腺发育不良症）
Noonan 综合征（46XY 及 46XX Turner 综合征）
性腺切除
Werner 综合征（早老症）
继发性性腺功能减退症
下丘脑 LRH 不足
Kallmann 综合征（促性腺素不足、性腺功能低下嗅觉低下症）
Laurence-Moon 综合征
Prader-Willi 综合征
垂体功能减退症
Sheehan 病（产后垂体坏死）
先天性垂体促性腺激素分泌不足
家族性或散发性，LH、FSH 均不足或一种不足
垂体肿瘤
垂体切除，感染，创伤，出血或其他原因致功能减退
继发于其他疾病
血色病：铁沉积于垂体或性腺
营养不良：下丘脑-垂体-性腺轴功能低下
糖尿病：常有性腺功能低下
许多种复杂的遗传病、综合征有原发或继发性性腺功能低下。如 Alstrom 综合征，微血管扩张症共济失调，Biemond 综合征，Carpenter 综合征

各种性腺功能减退症的共同特点是性激素不足。

【病理生理】

无论是原发性的或继发性的性腺功能减退，无论是女或男性性腺功能减退均有骨质疏松。性激素对于保持骨的正常代谢极为重要。①雌激素增加甲状腺C-细胞对钙离子的敏感性从而促进降钙素的分泌。雌激素不足则降钙素分泌减少。降钙素有抑制破骨细胞的作用。因此雌激素不足时骨吸收增加。②雌激素促进1，25$(OH)_2D$之合成，间接促进肠钙吸收。③直接作用于小肠增加钙的吸收。④雌激素不足时，骨对PTH的敏感性增加。PTH有促进破骨细胞的作用，从而促进骨吸收。⑤成骨细胞有雌激素受体，说明雌激素对成骨细胞有直接的作用。成骨细胞合成骨胶原，转变为骨细胞及促进骨的矿化作用均很重要。综上所述，雌激素增加骨重建，减少骨吸收。其不足则发生骨质疏松。黄体酮有类似雌激素的作用。雄激素对骨代谢的作用

研究较少。我们将SD大鼠睾丸切除后三个月，观察到大鼠发生明显的骨质疏松，但用达那唑(danazol)喂切睾的大鼠，可不发生骨质疏松。达那唑是一种睾酮类似物质，具有较强的促氮合成作用。此实验证明缺雄激素可导致骨质疏松。

【临床表现】

病人原发性疾病的症状，性腺功能减退的症状和骨质疏松的症状。若疾病发生于婴幼儿，则骨质疏松在幼年即有表现，老年时其骨质疏松更为显著。

【治疗】

治疗包括针对病因及原发性疾病及纠正性功能减退及治疗骨质疏松。下丘脑疾病者，给以下丘脑促性腺激素释放激素（LRH）注射。垂体疾病者可肌注绒毛膜促性腺激素，每次1000单位，每周3次。年轻女病人用雌激素及黄体酮作人工月经周期治疗。年轻男病人用雄激素。老年患者治疗方法与老年性骨质疏松之治法相同。除补充所缺乏激素外，采取综合性治疗，包括钙剂，维生素D或其生理衍生物，营养及适当运动。女长跑运动员由于过剧运动所致卵巢功能减退，闭经及骨质疏松则应停止过剧之运动。

第四节 甲状腺功能亢进症

甲状腺功能亢进症发生骨质疏松的机制是多方面的：①代谢亢进使各种物质都增加消耗，其中也包括钙和磷从尿及粪中排出增加。②有些病人有严重的负钙平衡。③尿排出羟脯氨酸是增多的，说明骨吸收是增加的。④血清热灭活碱性磷酸酶及骨钙素均增多，说明成骨细胞有代偿性活跃。⑤⅙的病人有高钙血症。⑥部分病人同时有甲状腺功能亢进症及甲状旁腺功能亢进症。⑦血清25羟维生素D减少。⑧骨病理学有不同的改变，包括骨质疏松，骨软化症和纤维性骨炎。

临床表现除甲状腺功能亢进症的症状体征外有骨质疏松的症状和X线影像学表现。亦有骨折的发生，老人更常见。

治疗甲状腺功能亢进症是最基本的措施，同时采取综合性治疗，包括维生素D和钙剂。骨质疏松是可以恢复的。

（伍汉文）

参考文献

1. 伍汉文，佘爱琴，黄海萍．糖尿病人钙磷代谢平衡试验的研究．天津医药，1981，9(8):455～458
2. 伍汉文，廖二元，超楚生．糖尿病患者钙磷氮镁代谢失衡的研究．中华内科杂志，1984，23(5):287～290
3. 贺杏清，伍汉文．糖尿病尿离子钙测定的临床意义．中华内科杂志，1984，23(8):477～479
4. 伍汉文，廖二元，超楚生．51例糖尿病患者治疗前后钙磷代谢结果分析．中华内分泌代谢杂志，1986，2(2):95～97
5. 廖二元，许樟荣，伍汉文．糖尿病患者镁负平衡与低镁血症．中华医学杂志，1986，66(12):749～750
6. 伍汉文，王湘兵，超楚生．甲状腺机能亢进患者钙磷镁代谢的研究．湖南医学院学报，1987，12(2):183～185
7. 王湘兵，伍汉文，超楚生．心得安对甲亢患者钙、磷、镁平衡的影响．中华内分泌代谢杂志，1987，3(4):196～198
8. 王湘兵，伍汉文，超楚生．甲亢患者骨吸收水平及心得安的影响．临床内科杂志，1987，4(4):36
9. 伍汉文，周智广，超楚生．糖尿病患者红细胞2，3二磷酸甘油酸的变化及补磷的影响．中华内科杂志，1988，27(3):147～149
10. 文格波，伍汉文，超楚生．糖尿病患者治疗前后血清、头发和尿锌铜铁钙镁值及临床意义．中华内分泌代谢杂志，1990，6(1):54～55
11. 伍汉文，文格波，超楚生．糖尿病人血清锌、铜、钙、镁值及其在糖尿病饮食中含量的营养评价．湖南医学，1990，7:324～325
12. 伍汉文，谢忠建，超楚生．钙剂加维生素D治疗糖尿病患者钙代谢的影响．中华内分泌代谢杂志，1992，8:8～10
13. 刘忠厚主编．骨质疏松症．北京：化学工业出版社，1992．322～331
14. Wilson JD, Foster DW. In: Williams Textbook of Endocrinology. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1992. 1507～1508

第八章　佝偻病和骨软化症

佝偻病是一种婴儿和儿童的疾病，其特点是骨钙化不足，因而骨骼软且变形。骨软化症发生于骨骺融合以后，其特点是骨基质矿化不足，骨骼的类骨质堆积而未钙化，因而骨软化。由于佝偻病和骨软化症的基本病理是相同的，在本章一并讨论。根据病因和发病机制的不同于各节中分述。

第一节　维生素D营养不足

佝偻病和骨软化症均是由于钙、磷沉积于骨不足，即骨的钙化不足。身体钙不足的一个重要原因是由于维生素D不足。

【流行病学】

在本世纪初营养性佝偻病和骨软化症在全世界都是普遍的。二十年代之后知道日晒和鱼肝油有预防和治疗本病的作用是医学上一重要进展。牛乳和人乳含维生素D不丰富。婴幼儿在生长迅速的阶段且生活于日晒不足的环境就容易发生佝偻病。本病常见于温带及其以北的城市儿童，特别是营养欠佳的儿童。在欧、美洲发达的国家由于婴幼儿饮用有维生素D强化的牛奶，佝偻病已少见。在发展中的国家此项措施尚不普遍，佝偻病仍较常见。1973年报道，从亚洲移民至英国Bradford的儿童中有维生素D缺乏者占45%。湖南医科大学第二附属医院1983年至1994年12年间儿科佝偻病住院人数914名，占同期儿科住院人数10002人之9.14%。若将此期间分段比较，则佝偻病于83～86年占同期儿科住院者4.4%，87～90年为11.9%，91～94年为9.8%。说明此病的预防与治疗仍须密切注意。

【病因学】

维生素D不足是主要原因，从而影响钙、磷的吸收和利用。钙、磷不足亦使骨矿化不足。

（一）维生素D缺乏

动物食品中如肝、鱼肝油、牛奶、蛋黄等含维生素D_3（胆骨化醇）。植物食品中如蕈含有维生素D_2（骨化醇）。日光的紫外线照射皮下的7-脱氢胆固醇及麦角固醇使之分别形成维生素D_3与D_2。维生素D属于脂溶性维生素。儿童和成人每日需供给维生素D 400IU（10μg）才能保证需要，一般天然食品含维生素D很少。以每100克动物性食品所含维生素D IU（国际单位）表示，牛奶为0.3～4，人奶0～10，蛋黄每个25、猪肝（生）40、小虾150。海鱼含量较高：鲑鱼（罐头）220～440、沙丁鱼1500。植物食品含维生素D更少。若喂养不当，或胃肠功能欠佳，很易发生维生素D缺乏。

（二）日照不足

各地区随着纬度北移，日照更不足。日照与季节亦有关系，深秋至初春期间佝偻病患者增多，病情加重。据英国资料，在纬度大的偏北方城市，居民血浆中25-(OH) D的含量夏季较高，冬季较低。户外活动少，特别是在冬季不能坚持户外活动的儿童，佝偻病发病率要比能坚持活动者高7～8倍。每日户外活动不足2小时的婴幼儿佝偻病的发病率明显地高于在户外活动多的儿童。这种对比在越是靠北的城市越明显。影响日照还有其他因素：玻璃，尤其是有色玻璃将日光的紫外线吸收。城市高楼林立遮蔽日光，人口密度高，居民拥挤地居于狭小暗室。重雾、烟尘弥漫掩盖天空等都是减少日照的因素。

（三）钙、磷不足或比例不当

母乳喂养的婴幼儿佝偻病较少也较轻。人乳中钙、磷比例为2:1，有利吸收。牛乳中的钙、磷比较多，但比例为1.2:1，吸收较差，故用牛乳喂养的婴幼儿佝偻病较多。母乳中的脂溶性维生素D含量虽小，仅有0.1～1.5μg/L，但尚含水溶性的维生素D硫酸盐10～22μg/L，这也是胜于牛乳之处。中国营养学会1988年推荐的每日营养素供给量（RDA）拟定钙的RDA（mg/d）在成人（不分性别）为800，孕妇（4～6个月）为1000，孕妇（7～9个月）为1500，乳母为1500，婴儿初生～6个月为400，婴儿7～12个月为600，儿童1～2岁为600，3岁及以后为800。国内许多膳食调查的资料表明目前我国人民钙摄入量偏低。1.5～6岁儿童的钙摄入量为0.16～0.30g，只达RDA的30%～50%。农民多数摄入0.4g，少数达到标准。老人（69～80岁）钙摄入较少（230～260mg/d）。青少年（12～22岁）为0.40～0.85g。我们对长沙市一组医护人员（N＝20），相当于中上生活水平的膳食予以生化测定的结果：钙含量约500mg/d，

与前述全国许多省市膳食调查的结果相一致；中国人的钙摄入量偏低。综合国内外文献的意见，对于成人每日供给钙400～1000mg均算作正常范围，400mg/d是正常低水平，1000mg/d是正常高水平。由于消化道有一定的代偿功能，当供钙在低水平时可能通过对维生素D和钙更有效的吸收和利用，可以不出现钙缺乏的症状。但当有不利的情况存在，如维生素D缺乏、日照不足、生长迅速、利用增多、肠、肝、肾有疾患等情况，就会发生钙缺乏。如前所述，孕妇本应供给较多的钙，若膳食钙不足，就可能产出患先天性佝偻病的婴儿。乳母本应供给较多的钙，若膳食钙不足，则母乳含钙亦低，致婴儿摄钙不足。乳母若哺乳的时间很长，例如8个月以上，有可能发生肌肉痉挛等钙缺乏的症状，此时乳汁含钙不足的可能性更增高，婴儿更易发生佝偻病。

食物含磷较丰富，食物中鱼、蛋、肉、牛乳、乳酪、豆类、硬壳果、高粱米、黑豆、白菜、白薯、各种瓜子含磷较多。一般不发生磷缺乏，但若长期进食少，服氢氧化铝，肠外营养、可能引起磷缺乏。

（四）生长迅速

婴儿出生后至3岁生长发育很快。此时若有维生素D缺乏、日晒不足、钙缺乏等因素，就易发生佝偻病。

（五）其他因素

谷类食物含有植酸，与钙、磷结合成不溶性的植酸盐，使钙不能吸收。常用米粉喂养婴儿，除了米粉各种营养素不足致营养不良之外，尚有妨碍钙吸收之弊。胃肠道疾病影响维生素D和钙、磷的吸收。呼吸道及其它感染影响进食及增加分解代谢，以及肝、肾疾病等均可影响维生素D和钙、磷的利用。

【病理生理】

维生素D_2或D_3尚无生理作用，在肝细胞的25-羟化酶作用下生成25-(OH) D，已具有中等程度的生物活性。25-(OH) D的半衰期为3周，在血液中保持一定的水平，有利于随时按身体的需要，在肾细胞1，α羟化酶作用下转变为活性更强的1,25 $(OH)_2D$。1羟化过程由甲状旁腺素促进。每日给予0.5～1μg的1,25 $(OH)_2D$即可有明显的生物作用，其生物半衰期很短，故剂量分为每日2次时效果更好。

（一）维生素D缺乏使肠对钙、磷吸收减少

实验证明1,25 $(OH)_2D$进入肠粘膜上皮细胞后促进这些细胞产生钙结合蛋白（CaBP）。CaBP将到达肠粘膜的钙离子结合运转到细胞内，然后钙离子方得进入血循环。1,25-$(OH)_2D$亦有促进肠粘膜上皮细胞的细胞膜富含必需脂肪酸从而增进细胞膜的功能，有利于钙离子进入细胞内。此外，1,25 $(OH)_2D$亦促进肠上皮细胞碱性磷酸酶、Ca-ATP酶、植酸酶的生成，均有利于钙的吸收。碱性磷酸酶与肠道吸收无机磷有密切关系。所以维生素D缺乏使肠对钙、磷吸收减少，间接影响骨的钙化。

（二）维生素D缺乏时对甲状旁腺和肾脏的影响

维生素D缺乏时血钙降低，促使PTH分泌。PTH分泌增多及血磷降低均有促进肾脏1,25 $(OH)_2D$生成的作用，这是肠道代偿性吸收钙的原因。PTH使肾小管对钙重吸收增加使尿钙排出减少。PTH抑制肾小管对磷的重吸收，使尿磷增加，这是维生素D缺乏时发生低磷血症的原因之一。

（三）维生素D缺乏对骨的影响

维生素D参与骨形成的全过程。维生素D缺乏时骨细胞的增生与分化欠佳。骨基质有机成分减少，水分增多，胶原不成熟。最重要的是骨基质不能钙化。

（四）低钙血症与低磷血症

低钙血症时神经肌肉兴奋性增加，例如有发麻或其他感觉异常、肌肉痉挛、搐搦、癫痫发作等。低磷血症亦影响中枢神经系统调节功能，组织的氧化过程受抑和慢性酸中毒。

【病理解剖】

在佝偻病活跃期，骨基质不能钙化，骨骺端软骨细胞无秩序地增生。类骨质较正常增加10～20倍，骺板厚而宽，向四周不规则膨胀。骨小梁亦为未钙化的类骨质包围，增粗大和排列杂乱。靠近骺板处骨膜下常有一层类骨质。扁骨和肋骨均有类似表现。肋骨的骨与软骨交接处有球形胀大。在佝偻病愈合期微血管长入软骨细胞柱处，于钙化的软骨附近形成骨前质，后者随后钙化成骨。增厚的骺板缩小。骨小梁的类骨质转变为骨，结构恢复正常。

旧骨被除去，新骨又重建这样的骨重建循环不断地进行。在这过程中若有维生素D、钙或磷不足则新形成的类骨质矿化不足。此种病理若发生在骨生长发育已完成的病人就是骨软化症，多见于妊娠、多产妇女及体弱多病的老人。基本病理变化是在狭窄的骨小梁周围，围绕着过多的、未钙化的类骨质。致密骨多处转变为松质骨。在受载重压力最

显著处类骨质形成也最显著。常有多处骨折。愈合过程中所形成的骨骼主要是类骨质，因此痊愈延迟。骨扭弯形成各种畸形。

【临床表现】

（一）佝偻病

可有营养缺乏的病史。婴儿晚上睡眠不安，经常啼哭，多汗，苍白，不喜玩耍。易于感冒、腹泻及呼吸器官感染。有时因低钙血症而表现激惹、痉挛、抽搐。低钙击面征阳性。头部：囟门关闭延迟。颅骨薄而软。病重者呈鞍形颅、臀形颅。额部突出。胸部：肋软骨处肿大呈串珠肋。有哈里森沟、鸡胸、漏斗胸。腹胀大。脊柱弯曲。骨盆前后径缩短。长骨骺部胀大。下肢可呈“O”型腿，“X”型腿。受微伤即易发生骨折，可有多发性骨折。出牙延迟。

病儿若有轻度的骨骼改变，尚不影响步态者为轻度佝偻病。对生理和运动功能有严重影响者为重度佝偻病。从病期划分：初期表现为神经精神症状、骨骼变化、血液生化改变均较轻。激期则临床表现明显且血钙、磷明显下降、碱性磷酸酶明显上升。恢复期症状体征好转，血液生化有所好转。非活动期时症状体征有所恢复，血生化正常。后遗症则遗留不同程度的骨骼畸形变化。

（二）骨软化症

主要是载重的骨骼变形。足、腿骨变弯，脊椎侧弯或后凸，髋内翻，髋臼呈锯齿状。全身骨有压痛，但以下腰部及下肢骨最明显。容易发生骨折，或发现病理性骨折。

【实验室检查】

血钙低或正常低值。血磷低。碱性磷酸酶中度升高。尿钙低于正常。血 25（OH）D 较低、PTH 较高。

【特殊检查】

X 线检查：佝偻病在急性期，骨骺的钙化中心模糊及较小。骺缘呈杯形，不规则。干骺端呈喇叭口形。骺干交接处增宽。横向骨小梁消失，纵向者较细。骨皮质变薄。载重的骨骼变弯，凸侧的骨皮质变厚。在愈合时骺出现致密线，表示软骨发生新的钙化。增厚之骺变薄，清晰。骨骺骨化中心变得更致密、变大、清楚。横向骨小梁重现。骨皮质密度增加。弯的肢体在生长过程中有一定程度的恢复。

骨软化症引致全面的矿化不足，横向骨小梁消失，骨皮质变薄。可有病理性骨折。脊椎骨可有压缩性骨折。椎间呈鱼嘴状。

骨密度计测量显示骨密度降低，此项检查本身无特异性。但如病史、体征符合本征，由于骨密度计比较灵敏，此项检查有助于提早诊断。

【诊断和鉴别诊断】

有营养缺乏的病史及典型的骨改变，加上血钙、磷较低，碱性磷酸酶较高，临床诊断即可成立。骨密度降低虽无特异性，但结合上述改变可提早诊断。典型的 X 射线影像对诊断很有帮助。血 25（OH）D 总量测定偏低反映 D_2 及 D_3 的衍生物偏低，包括 25-OHD、24，25（OH）$_2$D、25，26（OH）$_2$D，1，25（OH）$_2$D 等减少，对诊断很有帮助。血 25（OH）D 总量偏低除见于维生素 D 摄入不足外，亦见于肝疾病或 25（OH）D 清除增高的情况，应予鉴别。本病的诊断一般不须进行骨组织形态学的检查。维生素 D 缺乏性骨软化症的组织学改变包括：骨细胞溶骨增加、骨重吸收面增加、钙化带减少、类骨质面增加、类骨质量增加、海绵状骨组织量增加。

鉴别诊断：

1. 慢性腹泻　特别是脂性腹泻，这些情况使维生素 D 及钙、磷减少吸收。腹泻病史及粪含脂肪增多有助于鉴别。

2. 慢性肝病　25（OH）D 生成减少。肝病史及体征、肝功能欠佳可予鉴别。

3. 抗癫痫药物　长期服用影响 25（OH）D 的利用。用药史可供鉴别。

4. 慢性肾病　引致 1，25（OH）$_2$D 生成不足。肾病史及肾功能欠佳有助于诊断。

5. 骨质疏松　此病是骨组织代谢的障碍而不是钙代谢的障碍，骨基质减少、骨小梁减少。类骨质并不增多，其钙化亦正常。原发性骨质疏松发生于老人，继发性骨质疏松有其病因可助鉴别。

6. 维生素 D 依赖性佝偻病，维生素 D 抵抗性佝偻病及 X-连锁低磷血症。这些疾病均引起骨软化症，将于下文述及。

【治疗】

对于营养不良所致佝偻病及骨软化症，无论是婴儿还是成人，均可每日服维生素 D125μg（5000IU），同时每日服相当于 1～2g 钙元素的钙剂（例如乳酸钙每片 0.5g。每次服 4 片，每日服 4 次，可供给钙元素 1.04g）。治疗过程中应观察下述事项：①尿钙试验（Sulkowitch 试验）保持在 1+ 至 2+。因血清钙在 1.875mmol/L（7.5mg/dl）以下尿钙试验阴性。正常人应是 1+。若血清钙超过 3mmol/L（12mg/dl）则尿钙试验呈 3+，不透明混

浊。②维生素D剂量可增至使血清磷达到1.25mmol/L（5mg/dl），血清钙不超过3mmol/L（12mg/dl）。③维生素D中毒症状如食欲不振，恶心，呕吐，体重减轻，偶有血尿。重者发生尿少、无尿、肾钙化。均应避免。④血、尿改变在1周内已可观察到，X射线影像于3～4周见到改善。⑤经过数周治疗，佝偻病愈后，儿童在生长期间每日应供给维生素D 400IU。生长停止后若血、尿仍显示钙不足，说明骨软化症存在，仍应继续治疗。⑥若病人每日服药有困难，可肌注维生素D_3每次30～60万U，必要时2～4周后可重复一次。亦应观察血、尿钙，原则同前。⑦若有低钙血症搐搦，应视为急症，可静脉滴注钙。婴幼儿每千克体重给钙元素15mg（葡萄糖酸钙约161.3mg），于6～24h滴完。⑧若骨畸形需手术治疗，应在代谢缺陷恢复后进行，否则骨不能良好愈合。

【预防】

鼓励户外活动，使接受足够的日照，是预防佝偻病的经济而有效的方法。由于一般食物含维生素D不足，若日照又不充分，则要补充维生素D。下述方法可以选用：①使用维生素D强化牛奶（每升含维生素D 400～500IU）。②若购不到上述牛奶，可于食用牛奶中每日滴入维生素D 400～1000IU，或维生素AD丸每日服1粒。③亦可在医师指导下，每次口服或肌注15～30万U/次，每年2～3次。

饮食中宜选择富含钙的食物。需要时补充以钙剂。

孕妇、乳母每日服维生素D 1000IU，钙1～2g，可预防母亲发生骨软化症及婴儿先天性佝偻病。

【预后】

婴幼儿严重维生素D缺乏致低钙血症可发生手足搐搦，称为维生素D缺乏性手足搐搦症。因多发生于婴儿，又称婴儿性手足搐搦症。惊厥及喉痉挛可致猝死。严重的佝偻病引致畸形，残废，虽经治疗仍有后遗缺陷。较轻的佝偻病与骨质疏松症于治疗后可以痊愈。及早采取预防和治疗措施，预后良好。

第二节 肾性骨病

慢性肾衰竭并发的骨病称为肾性骨病。早在30年代，刘士豪与朱宪彝对肾性骨病作了研究，是对此病研究的先驱。

慢性肾衰竭的时间越长，越易发生骨病。用血液透析2年以上的患者，90%病人可用X射线检查出骨病的证据。本病的基本原因是肾实质减少，因而在PTH作用下没有足够的1-α羟化酶使25(OH)D转变成1,25(OH)$_2$D。任何疾病引起的慢性肾衰竭，如肾小球性肾炎、先天性肾囊肿、重金属中毒性肾病等均可使1,25(OH)$_2$D生成减少。肾性骨病在北方较多，南方较少，说明日照不足，维生素D缺乏也是致病因素之一。维生素D与1,25(OH)$_2$D不足致肠吸收钙不足。肠吸收钙不足再加上肾衰竭导致的高磷血症均引致低钙血症，从而发生佝偻病和骨软化症。低钙血症又引起PTH分泌增多，于是发生继发性甲状旁腺功能亢进症。因此骨病理包括不同程度的骨软化病、纤维囊性骨炎和骨硬化症。

先天性肾病或幼年即有肾衰竭可影响骺板发育，病者矮小呈侏儒。成人方有此病者有骨软化病、骨质疏松、纤维囊性骨炎及骨硬化。骨软化症的严重性一般较轻，佝偻病体征亦轻。其他症状包括骨痛、软弱、骨折、软组织钙化和肾功能衰竭的症状。血钙可低、正常或高。血磷多数增高，亦有正常。碱性磷酸酶增高。血清1,25(OH)$_2$D和24,25(OH)$_2$D降低。若日照及供给维生素D是足够的则25(OH)D正常。此外，有肾衰竭的生化表现。

维生素D、双氢迅固醇、25羟维生素D_3、1α,25-双羟维生素D_3、1α-羟维生素D_3都可用于治疗本病。每日给以2μg的1α-维生素D衍生物可使血钙正常、PTH正常及碱性磷酸酶下降，并且改善骨痛、肌肉软弱及继发性甲状旁腺功能亢进症的组织学改变，儿童生长速度加快。但骨软化症的愈合则以25-羟维生素D治疗较好。

当发生高钙血症，表示第三性甲状旁腺功能亢进症的存在，可作甲状旁腺切除术。肾移植若成功对本症治疗有效。

预防肾性骨病的方法：①将血清磷维持于正常水平；②每日供给钙1000～1500mg；③保持酸碱平衡；④维生素D或其衍生物作预防性使用；⑤铝影响类骨质钙化而致骨软化症。透析液中应不含铝离子，药物中不用氢氧化铝。去铁氧胺（deferoxamine）治疗铝骨病有一定疗效。

第三节 维生素D依赖性佝偻病

维生素D依赖性佝偻病又称为Ⅰ型遗传性维

生素D假性缺乏病。此病属于常染色体隐性遗传病。患者父母为近亲婚配较多见，基因定位于12q14。是一种罕见的佝偻病。其病机不是由于缺乏维生素D而是由于肾1α羟化酶缺陷，因而25-(OH) D_3 合成1,25-$(OH)_2D_3$ 有缺陷。1α羟化酶的缺乏可有不同的程度。在治疗前，血1,25-$(OH)_2D$的水平低。用大剂量25 (OH) D_3 治疗，有些病例血浆1,25-$(OH)_2$ D_3 可增高至正常水平，说明酶尚未完全缺乏。有些病例用大剂量维生素D_2治疗，临床症状有好转，病人血浆1,25-$(OH)_2D$仍低，说明1α-羟化酶缺乏较著而疗效是25-(OH) D的作用。生理量的1,25-$(OH)_2D$对治疗有效亦说明其缺陷在1α，羟化酶。低血钙使PTH分泌增多，引致高尿磷症和低磷血症。佝偻病出现早，年龄为4至12个月即有典型的症状。生长迟缓、肌软弱无力。部分病人智力低下。症状、体征及X射线为典型的佝偻病（见前）。可有手足搐搦及惊厥。低钙束臂征及低钙击面征阳性。血钙低，血磷低或正常低水平。碱性磷酸酶升高。见于成人者表现为骨软化症，伴有同上的生化检查结果。本病应与性连锁家族性低磷血症相鉴别。性连锁家族性低磷血症病者血钙正常、血磷很低且难于纠正，用大剂量维生素D治疗的效果亦欠佳。维生素D依赖性佝偻病Ⅰ型患者血浆钙、磷均低。用大剂量维生素D治疗有效，改为生理剂量则症状复发，因此依赖大剂量维生素D而维持疾病于缓解状态，故有此病名。

每日给予1μg的钙化三醇（罗钙全）可使病缓解。若用大量维生素D治疗，可先试用每日60000IU，但应经常检查血钙以调整维生素D的剂量，以保持血钙于正常范围为适合，勿使发生高钙血症。供给足够的钙是必要的。若肝脏情况良好，1α羟维生素D_3亦可使用。

第四节　遗传性1,25-$(OH)_2D$抵抗症

本症又称为维生素D假性缺乏症Ⅱ型。在用维生素D治疗前或治疗中，病者血浆1,25-$(OH)_2D$是高的，说明病因非由于缺乏维生素D，亦非1,25-$(OH)_2D$不能生成。此型佝偻病用大量维生素D治疗效果不佳，亦不易中毒，故又称维生素D抵抗性佝偻病。病人能合成1,25-$(OH)_2D$，后者亦能与其受体结合。但病人的1,25-$(OH)_2D$受体与DNA结合的亲和力不如正常人的受体。此病属于常染色体隐性遗传性疾病。Hughes (1988) 对病孩父、母亲的皮肤细胞的DNA序列进行分析，发现有点突变。证明病孩双亲的1,25 $(OH)_2D$受体的氨基酸有变异。此种受体与DNA结合是依靠受体氨基酸的锌指区域。锌指区域若有一个氨基酸异常即可减弱其与相应的DNA结合亲和力。已发现此种受体有两个锌指区的氨基酸发生了变异。即指导受体多肽氨基酸合成的基因在第二个外显子的DNA序列由于GGC突变为GAC，致使氨基酸序列中一个甘氨酸改为天冬氨酸，在第三个外显子有CGA突变为CAA，使精氨酸为谷氨酰胺所取代。这样就发生了1,25-$(OH)_2D$抵抗性和低钙血症。此型临床表现、生化改变及X射线象与Ⅰ型相似，但病人可有秃发，血1,25-$(OH)_2D$增高。有秃发者说明受体缺陷更严重。

受体的缺陷轻重程度不一。治疗分为三种情况。①受体功能中等度缺乏者用大剂量D_2或D_3治疗，使血清有高浓度的1,25-$(OH)_2D$，使低钙血症改善。②更严重的缺陷者需要更高浓度的血清1,25-$(OH)_2D$水平，只能用大剂量的1α双羟维生素D或1α羟维生素D。③如任何维生素D或其生理衍生物均不能缓解低钙血症则只能口服或静脉注射钙剂。

在治疗过程中应同时用维生素D或其衍生物及钙剂。经常检查血钙，以不发生高钙血症为原则。应长期治疗。

第五节　性连锁家族性低磷血症

本症是维生素D抵抗性佝偻病中的一种，具有遗传性。最常见的家族性低磷血症属于性染色体显性遗传，较少见的是常染色体显性遗传或隐性遗传。亦有散发性的病例。其共同的特点是低磷血症。低磷血症的机制：①肾脏的磷酸根阈值很低，磷从肾脏漏失，这是主要的原因。②肠吸收磷也可能减少。X连锁低磷血症佝偻病小鼠的肾与肠对磷的转运都是异常的。Condon (1970) 以口服磷酸盐耐受试验证明病人肠对磷的吸收是低下的。③病人血PTH均提高，Reitz (1973) 认为PTH促进肾排磷是重要原因。本症有遗传异质性。多数属性连显性遗传。罹病家族男性病情较重，女性病情较轻。自新生婴儿起就有低磷血症和碱性磷酸酶升高，儿童就有明显的佝偻病。亦有发生神经性耳聋者。常染色体隐性遗传患者于幼年有骨矿物质含量增加，

颅骨缝过早融合和神经性耳聋。常染色体显性遗传病人可有糖耐量欠佳。

幼年即有明显佝偻病的临床表现，骨龄落后，身材较矮。足特别短。易发生龋齿。肌肉软弱很轻，此点与维生素D缺乏性佝偻病不同。放射影像学所见基本上与佝偻病及骨软化症相同。血生化改变有低磷血症、碱性磷酸酶增高，血钙是正常的。成人的表现是轻、重不同的骨软化症。轻者只有骨软化症的病理变化和低磷血症，重者则为典型的骨软化症。成人放射影像学主要是骨软化症的表现，但某些部位可有大块的钙化，甚至易与骨硬化症混淆。骨赘形成则影响肘、肩、髋、脊椎的活动。

治疗上最重要的是每日给以1～4克磷元素的无机磷酸盐，应每4小时服一次，以维持血磷于正常水平。由于病人的25-OHD 1α-羟化酶亦缺乏，故给以生理量的钙化三醇或1α羟维生素D是合理的。若食物有缺钙之虞，应补钙剂达到RDA的要求。在治疗过程中应复查血磷、钙，以血磷恢复正常而不发生高钙血症为准绳。

有认为自出生后就开始治疗可预防佝偻病的发生。这有待更多的临床验证。治疗是终生的。

第六节 肾小管损害

肾小管损害致佝偻病及骨软化症的病人并无血清肌酸及尿素氮升高，即无肾衰竭。佝偻病及骨软化症是由于肾小管损害所致。有一组疾病称为Fanconi综合征，主要是肾小管近端的多种功能损害，引致肾丢失磷酸根、葡萄糖、碳酸氢根和氨基酸。其病因包括遗传性代谢病（胱氨酸累积病、糖原累积病、半乳糖血症、遗传性果糖不耐受症、肝豆状核变性、眼脑肾综合征），中毒（铅、汞、锂、过期的四环素、煤酚皂液），免疫性病变（淀粉样变性、本周（Bence Jones）蛋白尿、干燥综合征（Sjögren syndrome）。另一组疾病是肾小管酸中毒，有Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型。此两组肾小管损害由于磷的丢失、25羟维生素D 1α-羟化酶的减少、酸中毒对1α-羟化酶的抑制及酸中毒对骨矿化的抑制而致佝偻病和骨软化症。佝偻病和骨软化症的轻重程度不一。其治疗是针对致病原因，纠正低血磷症，纠正酸中毒，给予钙化三醇或1α-羟维生素D及钙剂。

第七节 肿瘤骨软化症

肿瘤可以引起肾失磷，从而发生骨软化症。临床表现是在原来健康的成人出现逐渐发展的低血磷性骨软化症，血清钙是正常的。肿瘤一般是良性，体积不大，切除后代谢好转。肿瘤包括硬化性或海绵性血管瘤，骨间质细胞瘤、前列腺癌、基细胞痣、神经纤维瘤。亦见于骨纤维发育异常症。有些病例被证实其血清1,25（OH)$_2$D是低的，故肿瘤可能释放出抑制肾25-OHD 1α-羟化酶物质，亦可能肿瘤分泌引致肾排磷的称为排磷素的物质。临床表现是骨软化症，尿排磷增多、低磷血症、血钙正常或稍低。肿瘤的位置往往不易寻找。治疗主要是切除肿瘤。

（伍汉文）

参考文献

1. 伍汉文，超楚生，屈国云．成人低血磷性抗维生素D骨软化3例报告．新医学，1991，22(12):636～637
2. 伍汉文，毛季萍，超楚生．成人骨软化症13例临床分析．中华内科杂志，1992，31:671～673
3. 顾景范，邵继智，主编．临床营养学．上海：上海科学技术出版社，1990．285～308
4. Felig P, et al. Endocrinology and Metabolism. New York: McGraw-Hill, 1981. 1081～1118
5. Kreutter D, Rasmussen H, Wu Hanwen（伍汉文）. The effect of essential fatty acid deficiency on the stimulation of intestinal calcium transport by 1, 25-dihydroxyvitamin D$_3$. J Biol Chem, 1983, 258:4977～4981
6. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man. 5th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1979. 768～769
7. Turek SL. Orthopaedics. Principles and Their Application. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1984. 233～244
8. Wilson JD, Foster DW. Williams Textbook of Endocrinology. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1992. 1487～1496

第九章 肾性骨营养不良

肾性骨营养不良系指慢性肾功能衰竭性骨矿物代谢障碍性疾病，简称肾性骨病，又称尿毒症性骨病或肾性佝偻病与肾性骨软化等。本病常发生钙磷镁等矿物代谢紊乱，酸碱平衡失调，活性维生素D代谢异常与抵抗，以及继发性甲状旁腺功能亢进（继发甲旁亢）等，骨病主要可有骨质疏松，骨软化，纤维性骨炎，骨硬化及转移性钙化等变化。近年来由于血液透析，腹膜透析及肾脏移植手术等治疗慢性肾功能衰竭方法的进展，延长了尿毒症病人的生命，因而本病也日渐增多。

【病因与发病机制】

凡可导致慢性肾功能减退与衰竭的肾小球、肾小管病变及其他原因的一切肾病变，在疾病进展的各个阶段，皆可发生肾性骨病。最常见的有慢性肾小球肾炎，慢性肾盂肾炎，肾动脉硬化，肾结核，多囊肾，肾肿瘤，肾结石，尿路梗阻，肾盂积水，肾萎缩及其他肾实质病变等，致肾小球与肾实质量减少，肾小球滤过率下降，代谢性酸中毒，尿磷排出减少，血磷增高，发生磷潴留。同时由于肠钙吸收减少，血钙下降，可刺激PTH代偿性分泌增多，发生继发甲旁亢。肾病变时1α羟化受阻，维生素D代谢异常，对骨的作用减少而发生肾性骨病。肾小管病变原因很多，多数为先天性肾小管功能缺陷，少数为后天获得性，如抗维生素D型，维生素D依赖型骨软化，范可尼综合征及肾小管酸中毒等。肾小管常有重吸收磷障碍，尿磷增多，血磷下降，钙磷乘积减少，维生素D代谢异常，水盐电解质代谢紊乱，而致低血钾、低钠与低钙等，可引起骨病、转移性钙化与继发性甲旁亢等。

肾性骨病发生于儿童期时称为肾性佝偻病，成人期称为肾性软骨病。此时主要是骨矿化障碍，较早发生，而纤维性骨炎发生则较晚。作者观察80例肾性骨病中，有39例为肾小球肾炎，26例肾盂肾炎，高血压5例，多囊肾3例，双肾结石2例，慢性氟中毒2例，海绵肾伴肾盂肾炎1例，范可尼综合征1例及家族遗传性肾炎1例。在肾盂肾炎26例中有9例伴肾小管酸中毒。血液透析占30/80例（37.5%）。

（一）磷潴留与低钙血症

一般饮食条件下，正常人70%磷由肾排出，慢性肾衰病人的肾单位减少，肾小球滤过减少，因而肾排磷亦少，致磷潴留，血磷升高。尿毒症早期，血磷可正常水平，晚期时肾小球滤过率<20%～30%时，即<25ml/min，正常肾单位的代偿性排磷受到影响时，致排出磷酸盐障碍而高血磷。在高血磷影响下，可使离子钙浓度下降，进而刺激PTH分泌增加，导致继发甲旁亢。PTH可动员骨矿物盐类释放，进一步影响钙磷镁等变化，钙磷离子乘积可高达70～80。磷潴留往往可使小肠吸收钙减少，粪钙增加。再加上晚期尿毒症病人的食欲不佳、恶心、呕吐及尿毒症肠炎等，致使钙入量不足，加重负钙平衡，引起钙磷代谢紊乱。低钙血症常常伴有低镁血症，兴奋PTH分泌增多，也可导致继发甲旁亢，血镁降低，骨组织对PTH效应可减少。

Morgan用肾小管最大磷重吸收率（TMP）和肾小球滤过率（GFR）之比值TMP/GFR来观察肾功能减退病人的血磷变化，而不用TRP，他发现当GFR<50ml/min时，血磷及TRP无变化，如GFR进一步下降，血磷则明显升高，TRP减少，说明血磷的升高，TRP减少是由于GFR减少而来，与PTH无关。因此肾衰早期时，TMP/GFR下降不明显，而肾衰晚期则下降显著。尽管肾性骨病有磷潴留，$1,25\text{-}(OH)_2D_3$减少，肠钙吸收少，钙磷镁等骨矿物代谢紊乱等，如果只靠限磷，而不纠正钙镁等恢复正平衡，对于肾性骨病的认识是不够全面的。

（二）酸中毒

酸中毒是肾性骨病发病因素之一，实验性氯化铵酸中毒可促进肾脏排钙磷增加，当钙摄入量不足时，可引起负钙平衡，骨吸收加强，骨脱钙明显，骨形成减少。酸中毒时亦可发生高尿钙且兴奋PTH分泌增多，至骨吸收作用加重。肾性尿毒症时，可有不同程度的酸中毒：①H^+滞留体内，发生酸中毒，骨组织吸收增强，这是骨组织为了缓冲体内蓄积的酸性物质，自我保护机制的一种表现；②骨组织中的碳酸盐与磷或其他负离子的交换由骨释放至细胞外液中；③骨盐中的碳酸盐溶解，负离子直接参与缓冲；④骨组织的钙与镁离子与细胞外液氢离子或钠离子交换；⑤由于骨组织中的钠、氢

离子、碳酸盐及枸橼酸增多，钙与磷离子减少，因此骨组织加速溶解吸收，故而酸中毒对于新骨钙化和旧骨脱钙吸收都是有害因素。

肾性骨病时，血钙降低，离子钙减少，酸中毒在一定程度上可维持钙离子浓度接近正常，不致降低过多，因而使病人减少抽搐，当给以碱性药物纠正酸中毒后，反而病人会发生手足搐搦，这是因为血清钙盐游离受到抑制的结果。

（三）维生素D代谢障碍

慢性肾衰时维生素D代谢异常，1α羟化受阻，1,25-$(OH)_2D_3$生成减少，致使肠吸收钙水平下降，血钙降低，骨细胞对PTH敏感性降低，骨组织钙化减少，这对肾性骨病的发病起重要作用。正常情况下，皮肤7脱氢胆固醇在紫外线照射下，转变为维生素D_3，经肝脏25羟化酶作用，生成25-(OH) D_3，再经肾脏1α羟化酶作用，形成1α，25-$(OH)_2D_3$，对靶细胞产生生理效应（见图18-9-1及图18-9-2）。在低血钙、低血磷与PTH作用下，在肾脏生成1,25-$(OH)_2D_3$，如血钙与血磷正常，则生成24，25-$(OH)_2D_3$，它是一种钙化物质。1,25-$(OH)_2D_3$是24羟化酶生成的诱导剂。此外在肾脏还可形成1，24，25-$(OH)_3D_3$，其活性比1,25-$(OH)_2D_3$要小，作用时间短，也可作用于骨和肠。正常情况下，低钙血兴奋PTH分泌，PTH再促进肾脏形成1,25-$(OH)_2D_3$，进而增加小肠吸收钙。1,25-$(OH)_2D_3$与PTH共同作用于骨细胞，促进骨钙动员与肾小管重吸收钙，保持协调与平衡关系。肾功能衰竭时，这种关系受到破坏，GFR减少，负钙平衡。出现抗维生素D现象。1,25-$(OH)_2D_3$生成减少与失活加速。高血磷抑制1,25-$(OH)_2D_3$生成，同时肾衰病人的25-(OH) D_3水平下降，静脉注射25-(OH) D_3后，血中1,25-$(OH)_2D_3$水平对肾性骨病有所改善，因此说明肾性骨病时，既缺乏25-(OH) D_3，又缺乏1,25-$(OH)_2D_3$两种活性物质。慢性肾衰时还发现对维生素D有抵抗性，Deluka指出，尿毒症骨病时25 (OH) D_3减少，而单用25 (OH) D_3治疗不满意。Stanburg指出，尿毒症时25 (OH) D_3转变成1,25- $(OH)_2D_3$有困难，以后Brickman用1,25-$(OH)_2D_3$治疗病人收效较好，有效剂量为100U/d。Avioli发现本病维生素D转变为无活性D代谢物的速率增大，因此维生素D代谢障碍，活性维生素D缺乏是肾性骨病发生骨矿化减少的主要原因之一。引起维生素D抵抗的因素系指靶器官反应性降低，

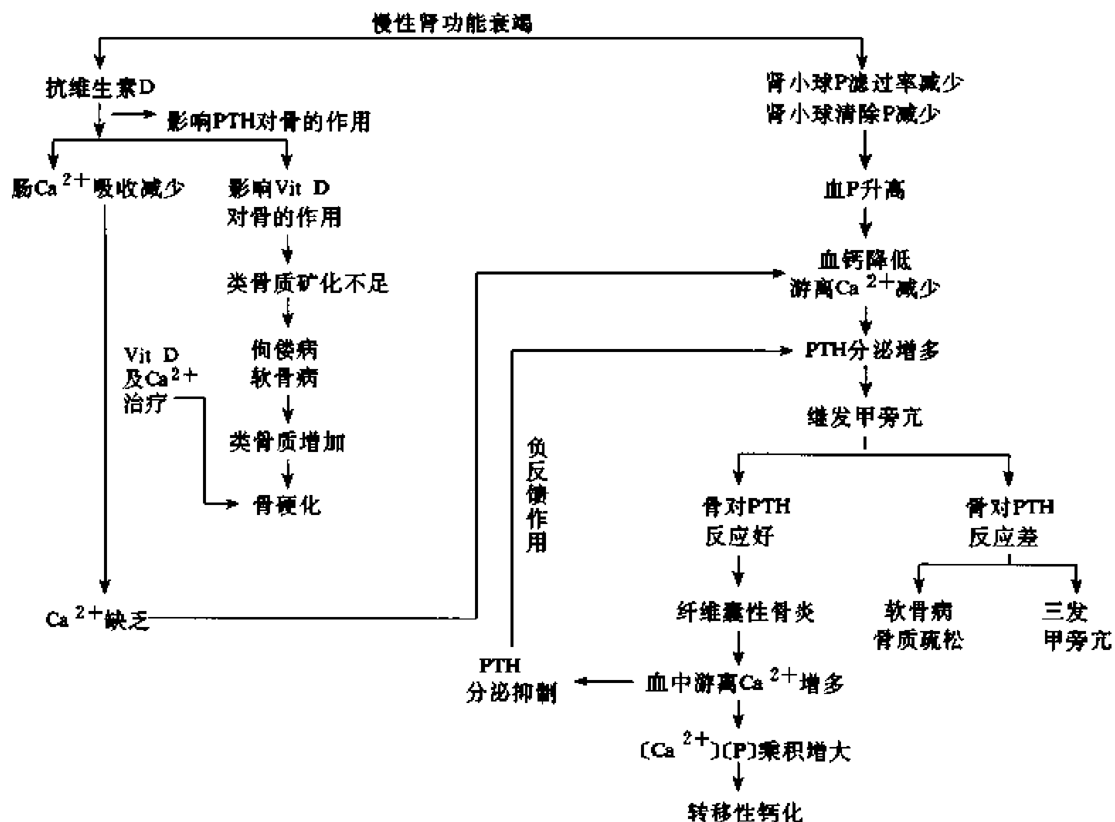


图18-9-1 肾性骨病发病机制

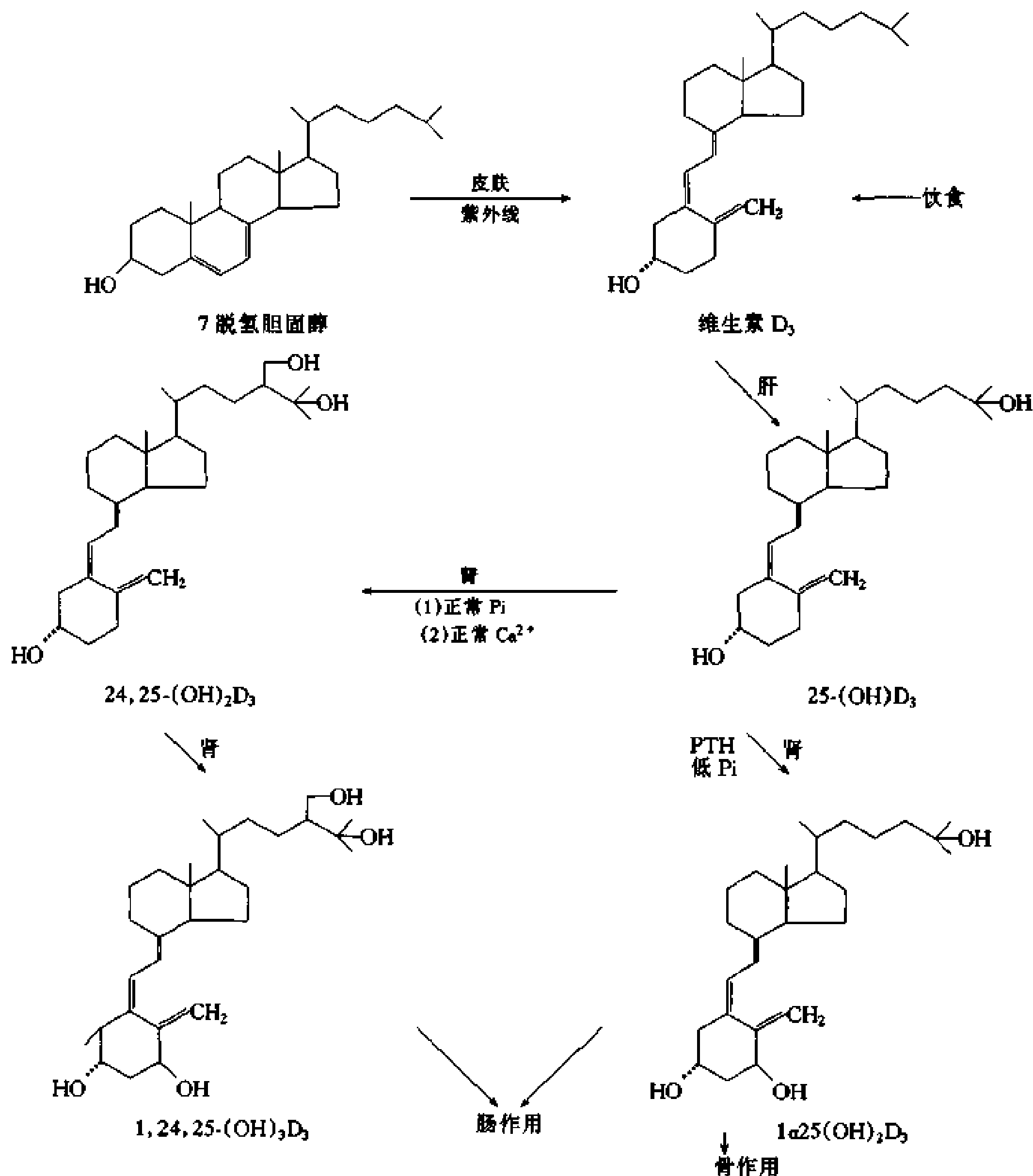


图 18-9-2 维生素 D 代谢简图

活性维生素 D 减少，GFR 减少至 20～30ml/min，以及其他阻碍维生素 D 作用的体液性因素等。

（四）继发性甲状旁腺功能亢进

多年来观察到慢性肾衰病人早期即可发生继发甲旁亢，其甲状旁腺增生肥大，同时有纤维性骨炎。甲旁亢程度与肾衰平行，PTH 升高比原发甲旁亢明显，少数病人还可发生三发性甲旁亢，发生自主性甲状旁腺腺瘤，此时 PTH 分泌可不受血钙控制与反馈。肾衰早期即可发生维生素 D 代谢障碍，肠吸收钙减少，摄钙不足，骨对 PTH 反应降低，维生素 D 抵抗，降钙素（CT）分泌增加等而引起低钙血症，发生继发甲旁亢。PTH 分泌增多作用于骨组织，再促进骨组织吸收，骨钙外移，增加流失，此时血钙水平回升。PTH 作用于肾小管时，可使 TRP 减少，增加尿磷排出，使血磷水平有所下降。由于肾衰病情程度不同，因而继发甲旁亢程度各异，骨矿物质代谢紊乱表现亦有所区别。当发展至严重的继发甲旁亢时，其骨病变和原发甲旁亢难于区别，因此时 PTH 常为自主性分泌，称为三发甲旁亢（Tertiary hyperparathyroidism）。当肾衰加剧时，PTH 分解能力下降，PTH 半寿期延长，PTH 碎片蓄积，更加剧了其对骨组织的吸收作用。

总之，慢性肾衰时，维生素 D 代谢障碍，1,25-(OH)$_2$D$_3$ 缺乏，肠吸收钙减少，摄钙不足，负钙平衡，尿磷减少，血磷增高，骨对 PTH 反应

性减低，高血磷更引起血钙下降，进而PTH增多，继发甲旁亢。且因酸中毒，镁代谢、氟代谢、微量元素变化、降钙素（CT）分泌异常，碱性磷酸酶、酸性磷酸酶、骨钙素（BGP）分泌异常，更加上年龄、营养、居住条件等多因素影响，加剧肾性骨病。低血钙，高血磷，维生素D代谢障碍，酸中毒及继发甲旁亢是构成肾性骨病发病的重要机制，相互有关。根据病情程度决定肾性骨病的临床表现与类型。

【病理变化】

肾性骨病与病情及病程有关。近年来透析人数增加，文献资料表明透析1年以上发病占70%～80%，2年以上占92%。大野丞二由2234例慢性肾衰中检出肾性骨病314例（14.1%），李景学由90例慢性肾衰中检出18例（20%）。本院80例肾性骨病的骨质变化主要为骨质疏松38例，骨软化或佝偻病12例，纤维囊性骨炎10例，骨硬化10例及骨折10例。同一病人可有两种以上骨质病理变化。

（一）骨质疏松

骨矿化减少，骨矿盐含量（BMC）下降，较早发生，多在周身负重部位明显，如腰椎及骨盆部位。骨小梁减少，变细，骨皮质变薄，骨密度降低，X线透明度加大，骨小梁呈垂直栅状排列，甚至骨皮质如铅笔线样，Meema测量桡骨近端骨干皮质厚度男性＜5mm，女性＜4mm者为骨质疏松，如＜2～3mm，为明显骨质疏松。骨质疏松时破骨细胞活性增强，骨小梁减少可达30%～50%，骨髓腔明显增大，为脂肪组织及造血组织所填充。骨基质减少明显，严重时常有骨畸形及病理性骨折，椎间盘压缩，椎体变形，椎体压缩性骨折，股骨颈骨折及肋骨骨折等。

（二）骨软化与儿童佝偻病

成人为骨软化，骨小梁稀疏变形，有假骨折线，易出现在脊柱骨，骨盆骨及长骨，多呈对称性，又称Looser带或Milkman代裂隙，其周围可有少量钙化骨痂。儿童佝偻病表现为骨骺板增宽，干骺端模糊，散开呈杯口状。骨钙化不良，类骨质大量取代正常骨组织，骨松质骨取代致密骨，类骨质面骨形成细胞减少，无钙化的类骨质量增加，骨缝加宽，钙化减少。重者可形成较大的骨质缺损，无骨痂形成。外力作用下常发生骨畸形，如椎体双凹变形，骨盆缩窄，胸廓畸形，儿童生长发育不良呈矮小身材等。

（三）纤维囊性骨炎

主要特点为骨膜下骨吸收，骨皮质变薄，骨内膜吸收，软骨下骨吸收，骨小梁吸收及棕色瘤。骨膜下骨吸收多发生在指骨，尤以中指骨的骨膜下骨吸收最早出现，其次可发生在掌骨、肋骨及四肢骨等部位。牙硬板骨吸收亦较常见。骨吸收早期表现指骨骨皮质呈波形或锯齿形，哈弗氏管扩大，内膜边缘不清，长骨可见囊状圆形骨吸收及伴有纤维组织增生。破骨细胞增加，同时成骨细胞促进类骨质增加，胶原纤维呈不规则紊乱变化。棕色瘤为囊状骨缺损，局限性骨吸收，出现较晚，多发生于海绵骨部位，亦见于皮质骨，如颅骨的棕色瘤，可被误诊为巨细胞瘤。儿童也可有股骨颈干骺端的骨吸收，股骨头骨骺可滑脱移位等变化。

（四）骨硬化

病程长且病情重的病人可发生骨硬化，约占20%，骨小梁粗糙，互相融合，进而呈弥漫性骨密度增高，如粉笔样。骨皮质增厚，常伴发椎旁韧带钙化，如竹节状，还可有骨刺形成。Dent及Hodsen把椎体骨硬化形容为橄榄球衫征。多见于椎体、骨盆和颅骨发生骨硬化，在纤维性骨炎的基础上若过度纤维化，成骨细胞促进类骨质增加与钙化，骨形成亢进，则可发生骨硬化，还可因PTH作用于成骨及破骨细胞，骨质疏松与骨硬化同时发生，类骨质增多，骨中无活性钙增加，骨密度增高，降钙素（CT）作用增强，抑制骨吸收所致。

（五）软组织钙化

比较多见，这与高血磷及钙离子乘积增高有关，并与软组织损伤，PTH及CT增高有关，多发生在关节周围、皮下组织，血管壁及内脏部位。软组织钙化处密度增高，边缘清晰，结构不规则，形状各异。软组织钙化可有点状及片状粥样硬化，管状密度增高为血管内膜钙化，主要是钙盐沉着增加。

（六）骨骺滑脱

肾性骨病时可发生骨骺滑脱，系由于骨骺区骨质吸收，致使骨骺软骨板骨折，发生移位，多发生于双侧股骨近端。

因此肾性骨病的主要病理表现为：①破骨细胞性骨吸收增强；②骨陷窝扩大；③交织骨形成；④类骨质肥厚与增加；⑤骨内部矿化与钙化减低；⑥骨生成率减少，属低运转性骨病。

【临床表现】

肾性骨病的发病较慢，男女发病近乎相等，发病年龄由幼至老，大多数为青中年。开始时常无自觉症状，逐渐发生尿毒症症状与骨病症状，继发甲

旁亢及转移性钙化等症状。根据发病年龄和原发肾脏疾病不同程度，临床表现各异。儿童期慢性肾炎，肾盂肾炎，尿路梗阻，先天肾萎缩，发育不良，多囊肾，肾结石，肾积水，肾外伤，肾小管酸中毒及范可尼综合征等，肾功能受损，可致生长发育受阻，身材矮小，发育落后，颅骨软化，腕踝肿大，串珠肋，鸡胸，驼背，膝内翻或膝外翻，行走困难，骨痛，逐渐波及全身，甚至卧床不起。骨痛多为腰腿痛，四肢痛，或全身骨痛，病情加剧时可有骨畸形与病理性骨折。

原发肾病症状可有水肿、蛋白尿、尿频、尿急、发热、尿少、尿血、低蛋白血症、高血压症状、虚弱、乏力、营养不良、消瘦、手足搐搦、贫血、恶心与呕吐等肾病与肾功能不良和衰竭症状与体征。

【实验室检查】

1. 血、尿生化检查

一般实验室及特殊实验室检查均有多项异常发现。血红蛋白多数病人低于正常。尿常规可有不同程度的异常，如低比重尿，尿蛋白增多，尿中红白细胞及管型数目增多，甚或有葡萄糖及胱氨酸尿。肾功能试验减退，可有血中尿素氮值升高，血肌酐升高，尿中2小时酚红排泄量<60%，毛森氏试验异常，夜尿量多，比重差值减少。尿渗透压值低于正常。血pH值降低<7.35，CO_2结合力降低，有酸中毒或其倾向。血钾升高或降低，血氯升高，血钙常常降低，血磷升高或正常，血镁升高或降低与正常，血AKP值升高，酸性磷酸酶（ACP）及抗酒石酸酸性磷酸酶（TrACP）升高，PTH常升高，降钙素（CT）值升高及BGP升高等。尿钙值可升高，也可正常或降低，尿磷常减少，尿镁可正常或降低与正常。尿羟脯氨酸（HOP）多升高。肾小管磷回吸收试验（TRP%）可低于正常（<80%）或正常。慢性肾功能衰竭肾性骨病的血尿生化变化见表18-9-1。且在肾性骨病时维生素D代谢异常，可发现血中25-$(OH)_2D_3$及1,25-$(OH)_2D_3$均降低。血浆的降钙素基因相关肽放射免疫分析发现尿毒症病人的水平明显降低，血液透析后则明显升高。尿中C-端PTH由肾脏灭活，故尿中C-PTH变化可反映肾脏功能，C-PTH检测对肾性骨病可发现异常。

慢性肾衰时骨的其他微量元素，如Mg、Fe、Mn、Se、Zn、Cr、Al、Cu等均有显著性变化，Mg、Fe、Se与Zn降低，其他升高。

近年来骨代谢生化新指标如前胶原肽（procollagen peptide）及胶原交叉环（collagen Cross-Links），吡啶诺啉（pyridinoline，PYD）等用于协助诊断骨代谢疾病。

2. 慢性肾性骨病时其心电图检查常有异常发现，如低血钾、高血钾及低血钙表现，心律失常，室性早搏，窦性心动过速，心动过缓或心律不齐以及房室传导阻滞等，左室高电压，心肌缺血及冠状动脉供血不足等异常。动态心电图检查及超声心动图检查可进一步发现心脏变化，如多在晚上及夜间发生心律失常变化，左心和/或右心增大，心包积液，二尖瓣和/或三尖瓣返流等异常。

3. 可通过单光子骨密度仪，双光子骨密度仪或显微测密法来测定骨矿物含量（BMC）和骨密度（BMD），通常测定桡尺骨、脊柱骨或其他部位等全身骨的各个部位，可发现骨矿密度降低，透析的病人则更加明显降低。

4. 骨闪烁扫描术检查用^{99m}Tc焦磷酸盐或双磷

表18-9-1　肾性骨病患者的血尿生化参数变化

	血Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	AKP(iu/L)	PTH(pmol/L)	CT(ng/L)	BGP(μg/L)
正常值	2.28±0.15 (n=100)	1.37±0.12 (n=100)	12.5±6.26 (n=241)	11.80±4.50 (n=100)	80.35±52.37 (n=226)	5.63±0.72 (n=241)
患者	1.54±0.34 (n=80)	1.79±0.66 (n=80)	28.14±22.12 (n=47)	68.13±57.06 (n=39)	177.07±76.39 (n=39)	23.74±31.42 (n=24)
p	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01

	血ACP(u/L)	TrACP(u/L)	尿Ca(mmol/24h)	尿P(mmol/24h)	尿HOP(μmol/24h)
正常值	10.36±3.78 (n=127)	6.7±1.65 (n=127)	4.0±2.23 (n=70)	19.43±2.51 (n=70)	155.04±65.36 (n=70)
患者	32.73±22.17 (n=24)	19.87±9.17 (n=24)	3.09±2.54 (n=53)	12.28±3.96 (n=53)	255.84±244.50 (n=25)
p	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05

酸盐的骨闪烁扫描检查可发现纤维性骨炎，骨软化及骨折部焦磷酸盐聚集，长期透析的病人股骨远端与颅骨^{99m}Tc聚集，骨转换增加部位^{99m}Tc聚集。并容易发现转移性钙化部位。

[X线检查及CT检查]

肾性骨病的X线放射学检查可发现骨质疏松，佝偻病，骨软化，纤维性骨炎，骨硬化及软组织钙盐沉积等骨质异常变化。①骨质疏松多在脊柱骨、骨盆骨及长骨部位较明显，表现透光度增加，骨小梁稀少呈栅状排列，骨皮质变薄，椎体变形呈鱼椎样或楔状，椎间盘压缩常有压缩性骨折。②儿童期为肾性佝偻病，患者生长迟滞，骨的干骺端易发生骨折，骨钙不足常有矿化障碍，长骨干骺端增宽不规则呈杯状凹陷，且易发生骨畸形如串珠肋，鸡胸，膝外翻或膝内翻及骨盆变形等。③成人软骨病主要表现假骨折，骨盆变形及椎体双凹变形等，严重者可发生病理性骨折及骨畸形，并可伴发纤维性骨炎的骨吸收表现。④纤维性骨炎破骨细胞活动增强，引起局部骨吸收，代之以纤维组织和巨细胞增生，称纤维性骨炎，为继发甲旁亢的特征性骨变化，骨吸收部位可在骨膜下，皮质内及骨内性骨吸收，指骨骨皮质呈波形或锯齿形，或花边状与栅状等不规则骨皮质外缘，皮质内骨吸收表现为致密皮质发生条纹状透亮区及皮质不连续影像，骨内性骨吸收表现骨皮质变薄及膨胀而呈纤维囊性骨炎，单发多发均可，部位可在下颌骨，上肢及下肢骨等部位。骨膜下骨吸收，骨皮质内骨吸收与骨内性骨吸收均可同时发生。⑤骨硬化较少见，表现骨密度增高，骨小梁变粗，骨透亮度降低，骨皮质与髓质分界不清，严重时呈大理石样骨病；还可呈分层状骨密度增高，多见于腰椎骨；颗粒状结构在普遍性骨密度增高基础上，散布大小不同的颗粒及斑点状骨密度减低区，骨正常结构消失，以上变化可混合存在。⑥软组织钙沉积或转移性钙化可因钙磷乘积>70时和/或降钙素增多时出现异位钙化，如动脉周围，关节周围，结膜，皮下，心肺肾等处钙化，心肌钙化后果较严重。

CT成像实质上是光子吸收测量法的伸延，CT值与骨钙含量密切相关，QCT的测量值反映实际松质骨骨矿物含量的变化，目前已用于研究骨代谢疾病，包括肾性骨病的骨矿物变化，可发现肾性骨病的骨质疏松程度等变化，并可确定骨折阈及其危险性，椎体QCT的无创性骨矿物测定准确性及对松质骨测量的灵敏度均很高，这是最大优点。

核素骨显像法，可得到有关骨形成及成骨细胞活性与骨血流量等资料，反映骨代谢情况，其摄取部位依次为骶髂关节、腰胸椎、肾脏、颅骨、股骨及胫骨等。本法比X线检出阳性率高，X线检出率可为46%，核素显像为85%，核素定量则为100%。

[诊断与鉴别诊断]

(一) 诊断

肾性骨病的诊断主要依据慢性肾功能衰竭病史、骨病症状体征及生化检查与特殊检查。发病较慢，开始无明显自觉症状，逐渐发展为尿毒症与骨病，继发甲旁亢及转移性钙化等症状。根据发病年龄和原发肾脏疾病不同，临床表现各异。儿童期肾功能受损，其生长发育多受阻碍，身材短小，发育落后，颅骨软化，串珠肋与鸡胸等，进一步则可行动困难，骨痛加剧，骨畸形与病理性骨折，甚至卧床不起。成年人多有腰腿痛，全身痛，发育正常，也可发生骨畸形与病理性骨折。骨X线、BMC及CT扫描等检查均可发现骨脱钙，儿童佝偻病，成人软骨病，纤维性骨炎，骨硬化及软组织钙化等异常，均可协助诊断。

血与尿常规及生化异常、肾病早期尿中β_2微球蛋白及白蛋白升高，可早期诊断。血钙降低，血磷升高，BUN及Cr升高，血pH降低、CO_2CP降低，PSP排泌减少，AKP及ACP、TrACP升高，血Cl升高，A/G下降，PTH及相关肽升高，而1,25-$(OH)_2D_3$减少等可发现肾功能衰竭，酸中毒，氮质血症及维生素D代谢障碍，可协助诊断肾性骨病。

髂骨活检，根据各骨代谢参数不同，对诊断肾性骨病有益，且能协助诊断骨病的临床类型。因各地饮食习惯不同，钙、磷、镁等矿物及微量元素摄入不同以及维生素D入量区别，因此肾性骨病表现不同。

(二) 鉴别诊断

肾性骨病主要应与原发性骨质疏松，成人软骨病，原发性甲旁亢，变形性骨炎以及其他原因引起的继发性甲旁亢等疾病进行鉴别，见表18-9-2。

引起继发性甲旁亢的原因就目前所知，原因很多，不只是低血钙、低血镁、低血磷、维生素D缺乏及高血磷，还有高尿钙、药物因素、降钙素增多、降钙素基因相关肽减少、多种激素引起的骨质疏松、甚至癌瘤等因素，如多发性骨髓瘤、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、卵巢癌及消化道肿瘤等都可发生骨病，少见病种如糖原累积病，氟骨病，特发性高尿钙及甲亢、糖尿病等皆可发生骨病。药物因

表 18-9-2 肾性骨病的鉴别诊断

疾病	Ca	P	AKP	Cl	CO_2CP	BUN	尿蛋白	尿 Ca	骨病变	其他
低血钙										
肾性骨病	↓→	↑→	↑	↑	↓	↑	→↑	→↓	+	肾病史
肾小管酸中毒	↓→	↓	↑	→↑	↓	→↑	→	↑	+	血 K↓
范可尼综合征	↓→	↓	↑	→↑	↓	→	↑	↑	+	血 K↓
钙吸收不良综合征	↓→	→↓	↑	→	→	→	→	↑→	+	脂肪痢
继发甲旁亢	↓	↑	↑→	→	→	→	→	↑	+ -	手足搐搦
正常血钙										
骨质疏松	→	→	→	→	→	→	→	→	+	
Paget 病	→	→	↑	→	→	→	→	→↑	+	
软骨病	↓→	↓→	↑	→	→	→	→	↓	+	
成骨不全	→	→	→	→	→	→	→	→	+	蓝色巩膜
特发性高尿 Ca	→	↓	→	→	→	→	→	↑	+ -	
高血钙										
原发甲旁亢	↑	↓	↑	↑→	→↓	→	→	↑	+	肾结石
结节病	→↑	→	→	→	→	→↓	↑	↑	+ -	
肿瘤	↑→	→↓	→↑	→	→	→	→	↑	+ -	原发肿瘤
Vit D 中毒	↑	→	→↑	→	→	→↓	→	↑	-	D 中毒史
甲亢	→↑	→↓	→↑	→	→	→	→	→↑	+ -	甲肿
多发性骨髓瘤	↑→	→	→	→	→	→↓	↑	↑	+	瘤细胞本周蛋白(+)

↑升高 ↓降低 →正常 +有 -无

素如大仑丁、苯巴比妥等抗痉挛性药物，缓泻剂及 Choletyramine 等皆可引起骨质变化，均应与肾性骨病鉴别。

【治疗】

近年来研究骨代谢进展很快，因此开发新药亦较多。治疗目的是缓解症状，防止发生骨畸形与骨折，纠正低血钙，高血磷，酸中毒，维生素 D 缺乏，及缓解继发甲旁亢，软组织钙化等，并加强骨质矿化抑制骨吸收，进而增加骨量。

（一）饮食及其他一般治疗

饮食对于肾性骨病病人很重要。应多吃富含钙质的食物，如乳制品，豆类及海藻类食物，多食绿叶蔬菜及花菜等。每日蛋白入量应适当限制，但不低于 40g，含钙量每日约为 600～1200mg，磷入量约 800～1200mg，根据年龄及性别等有所区别，不限制糖与脂肪饮食。补充多种维生素，特别是维生素 B_6 及维生素 C、D 等。不限水，应保证病人尿量在 1000ml 以上，根据浮肿轻重，适当限盐。巴比妥类药物及抗惊厥药物等尽量少用，因其对维生素 D 代谢不利，影响骨质变化。

随着现代康复医学的发展，物理疗法、日光浴疗法，高频电疗、水疗及运动疗法等都是辅助治疗方法之一。临床上应用方法如光、电、声、磁及热疗等。人工紫外线疗法可促进维生素 D 生成，调节钙磷代谢，有利骨形成。日光浴疗法也可增强体质有利治疗骨质软化与骨质疏松等。脉冲磁疗可促进血循环，止痛及消炎等，加速骨折愈合。运动疗法对于轻症适应，可增强心血管功能，改善机体骨矿物含量，因此运动疗法尤其适用于未住院病人。

（二）降低血磷及纠正低血钙治疗

肾性骨病病人如血磷增高，高于 1.45mmol/L (4.5mg/dl) 时，应于纠正，一般方法为限磷入量，口服氢氧化铝凝胶，氢氧化镁或枸橼酸铁铵，有助于排出磷酸盐，减少磷的吸收，减轻肾脏负担，降低高血磷。

肾性骨病低钙血症时应补充钙类制剂，钙类制剂有无机钙类如氯化钙，磷酸钙及碳酸钙，含钙量较高，吸收快，但氯化钙对胃的刺激性较大，不宜长期服用。有机钙类如葡萄糖酸钙，乳酸钙及门冬氨酸钙等，对胃的刺激性小，吸收较好，可长期服用，但其含钙量较低，故一般用量较大。常用的有碳酸钙（健骨片），其含量为 40.04%，每克中含钙量为 0.39 克。葡萄糖酸钙及门冬氨酸钙可静脉注射治疗，目前高钙素含钙量较高，均可口服，急性缺钙时，常用葡萄糖酸钙静脉注射或点滴治疗，每 ml 含钙量为 1.3mg。10% 氯化钙含钙量为 3.6mg/ml，亦可于急性缺钙时口服，提高血钙较快。当血清钙升高，尿中钙排泄多于 250mg 时，应注意减量或停用钙剂，有肾结石，高血钙，甲旁亢及严重的肾功衰竭等病情时，应停止用钙剂。

少数病人经治疗后血钙虽已提高至正常水平（2.1～2.5mmol/L），但手足搐搦仍存在时，应考虑低镁血症，可加用镁制剂，如用50%硫酸镁肌肉注射或加于葡萄糖液中静脉点滴治疗。

（三）降钙素（Calcitonin，CT）

由甲状腺C细胞分泌，为32肽氨基酸，调节矿物质及骨代谢，抑制骨钙流失，抑制破骨细胞活性，可刺激成骨细胞活性，减少骨质吸收，同时还作用于肾，抑制PTH对骨的作用，对肾小管磷回吸收起抑制作用，可使尿钙与尿磷增加。正常血钙时降钙素值为0.02～0.4ng/ml，血钙增高，降钙素分泌亦增加，呈正比关系。降钙素还可活化1α-羟化酶，促进1,25-$(OH)_2D_3$的合成，因而间接促进肠钙吸收。降钙素可改善骨痛症状，这与改善钙平衡与骨质吸收有关，甚或与中枢性镇痛作用有关。

临床上降钙素制剂目前有：①猪降钙素，白色粉末，溶解后肌肉注射，40u/次，每周2～3次，一般疗程3月～半年；②合成鲑鱼降钙素，又称密钙息，其活性较猪或人类降钙素高20～40倍，作用持久，用量为50～100IU，每日或隔日注射1次，疗程2周～4周，视病人病情增减，同时鲑降钙素鼻吸剂，一般用量为200～400IU/日，分多次吸入；③合成鳗鱼降钙素（Elcitonin），每次肌肉注射10U，每周二次，或每次20U，每周注射一次。又称益钙宁，国内外应用此药治疗各种骨质变化的疗效明显，最好合用元素钙疗效更佳。本药副作用低，有时可有面部潮红，消化道及神经系统症状如头晕与耳鸣等副反应。

（四）维生素D及其代谢物与类似物

1. 维生素D　维生素D_2来源于植物称为麦角骨化醇（Ergocalciferol），维生素D_3来源于动物称为胆骨化醇（Cholecalciferol），均能促进钙磷吸收与骨质钙化。儿童用量每日1万～3万IU，成人3万～10万IU可收效，如治疗数月无效，则为抗维生素D现象，可增加剂量至每日10万～30万IU，加速骨病好转，维持血钙1.75～2.50mmol/L（7～10mg/dl），减少PTH分泌。Stanburg认为每日可给1万～30万IU，由小剂量开始，注意血钙变化，防止发生维生素D中毒。

2. 维生素D代谢物　维生素D代谢物包括1α$(OH)D_3$，1,25-$(OH)_2D_3$，1,24,25-$(OH)_3D_3$，25$(OH)D_3$及24，25$(OH)_2D_3$，见图18-9-3。这些活性维生素D具有促进肠钙吸收作用，在肾亦有重吸收钙的作用，肾脏是维生素D的靶器官。远曲小管有1,25-$(OH)_2D_3$受体及维生素D依赖性钙结合蛋白，可促进肾钙重吸收与增加PTH再吸收钙的作用，因此肾性骨病时肠钙吸收及肾钙吸收均减少，钙负平衡及骨质脱钙。活性维生素D对骨组织有直接作用，1,25-$(OH)_2D_3$对骨组织有骨形成，成骨及骨盐动员作用等，当缺乏时可影响骨石灰化，骨形成与成骨作用，可致骨吸收增加，骨质疏松与软化等。

(1) 1α-$(OH)D_3$为人工合成（Alfacalcidol），通常成人1日1次，口服0.5～1.0μg，小儿用量1日1次，口服0.01～0.03μg/kg体重，目前有活性1α$(OH)D_3$胶囊和片剂，单位剂量有0.25和0.5μg两种，价格比较低廉，当血钙接近正常水平，AKP下降时，用量可减半或停用。

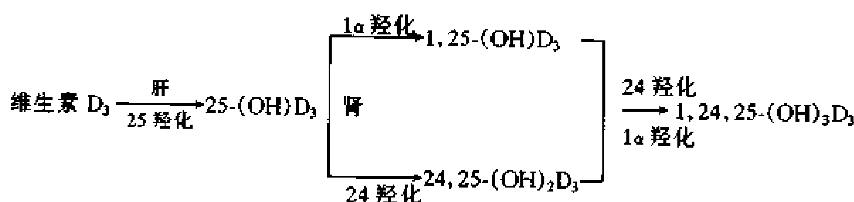


图18-9-3　1，24，25-$(OH)_3D_3$的生成简图

(2) 1,25-$(OH)_2D_3$（Calcitriol，Rocaltrol，钙三醇）：通常用量为每日0.5～1.0μg，可增加肠钙吸收，用药1月～半年不等，AKP下降，骨病与继发甲旁亢好转，适用于纤维囊性骨炎病人，疗效比25$(OH)D_3$强。开始时可每日0.25μg，2～4周后疗效不明显可增加至0.5～1.0μg或更大些，直至血钙正常水平。

(3) 25-$(OH)D_3$：每日用量100μg，6～12个月可收效。

(4) 1，24，25-$(OH)_3D_3$：疗效低于钙三醇，临床上少用。24，25-$(OH)_2D_3$对肾性骨病亦有效，亦少用。

肾性骨病时25$(OH)D_3$、24，25-$(OH)_2D_3$及1,25-$(OH)_2D_3$均减少，尿毒症早期24，25-$(OH)_2D_3$即减少，骨软化程度与25-$(OH)D_3$及24，25-$(OH)_2D_3$值呈负相关，纤维性骨炎程度与1,25-$(OH)_2D_3$水平呈负相关。

3. 合成维生素D类似物

(1) 双氢速变固醇及25羟双氢速变固醇：双氢速变固醇（Dihydrotachsterol）简称 AT_{10}，它是合成维生素 D_2 的同质异构体，在肝内羟化为25羟双氢速变固醇。具有肾排磷，升高血钙，对于抗维生素D肾性骨病有效。临床上常用于肾性骨病低血钙病人，AT_{10} 每日用量为0.5～2.0mg，为水溶性，每日0.5～1ml通常即有效。

(2) 5，6-反-维生素 D_3（5，6-trans-Vitamin D_3）及5，6-反-25羟维生素 D_3（5，6-trans-25-OHD_3）：可增加肠钙吸收，具有骨吸收作用，因而不适于长期治疗，每日用量为1～5mg，后者无骨吸收作用。

(3) 1α羟维生素 D_3（1α-OHD_3）及1α羟维生素 D_2：均较维生素 D_2、D_3 作用强。1α-OHD_3 经静脉及口服均有效，每日用量为2～5μg，1～2周即可收效，使血钙增高，血磷降低与骨矿化加强。

（五）甲状旁腺切除术

甲状旁腺手术适用于治疗肾性骨病的继发甲旁亢进行性纤维性骨炎，转移性钙化与内科治疗效果不佳，应切除3或 $3\frac{1}{2}$ 个增生的甲状旁腺或三发性甲旁亢的腺瘤，可减轻骨病加剧。慢性肾衰进行透析及肾移植疗法不能控制继发甲旁亢时，必须手术切除腺瘤或作甲状旁腺次全切除手术治疗甲状旁腺增生。

（六）透析疗法

透析疗法有三种，即血液间歇透析，结肠透析与腹膜透析，常用血液透析治疗慢性肾衰与尿毒症，每周透析2～3次，每次1～2小时，可长期透析延长生命，5年存活率70%。由于透析液钙含量等不同，发生肾性骨病亦有所区别，一般要求透析液钙浓度为1.5～1.75mmol/L，镁浓度＜0.25mmol/L，Al浓度＜20ppm即20μg/L为益，如钙浓度＜1.25mmol/L，长期透析会加重骨病，甚至骨折。

（七）肾移植

肾移植可恢复肾功能与钙磷等矿物水平，但肾移植需适当选择病人，仔细配型和免疫抑制治疗，亲属肾移植存活率高，否则其排异反应可降低成功率。少数病人在肾移植术后可发生高钙血症，低磷血症，AKP升高，继发甲旁亢不愈，需进一步治疗。由于大量激素的应用与免疫抑制，可发生骨膜炎，骨髓炎及无菌性骨坏死等症，随着肾移植技术改善与例数及经验的增多，目前肾移植成功率逐年增加。

（八）其他治疗

慢性肾衰肾性骨病时应及时纠正酸中毒，常用碳酸氢钠每次1.0～1.5g，每日3～4次，或酸中毒严重时静脉输注5%碳酸氢钠，予以纠正。治疗肾性骨病还可应用氟化钠，常用量为每日0.15mg氟/kg。其他药物如女性激素，蛋白同化激素以及异丙氧黄酮等皆有益于肾性骨病。

综上所述，治疗慢性肾性骨病以采用综合治疗为宜，单独应用某一药物或措施，均疗效欠佳。治疗方法虽多，除肾移植外，都不能完全改善慢性肾衰与尿毒症，故目前肾移植进展较快，仍应不断改进技术与增多经验，期望延长肾性骨病患者的生命，甚至治愈。

（王维力）

参考文献

1. 李景学，等．肾性骨营养不良的X线诊断．天津医药，1982，10:140
2. 大野丞二，等．Renal Osteodystrophyの本邦集計．骨代谢（日），1978，11:7
3. 串田一博．肾性骨营养不良の病理组织学の检讨．骨代谢（日），1978，11:20
4. 朱宪彝主编．代谢性骨病学．天津：天津科技出版社，1989．370～391
5. 池肇春主编．钙磷代谢与临床．上海：上海科技出版社，1986．148～154
6. 朱淑兰，等．肾性骨病80例临床分析．天津医药杂志．1994，22:726
7. Murihead N, et al. Long term effects of 1, 25-$(OH)_2D_3$ and 24, 25-$(OH)_2D_3$ in Renal Osteodystrophy. Quart J Med. 1982, 51:427
8. Johnson JW, et al. Secondary Hyperparathy roidism in chronic renal Failure. JAMA, 1971, 215:478
9. Cunningham J, et al. Chronic Acidosis with Metabolic Bone Disease. Amer J Med, 1982, 73:199
10. Sherwood, LM. Vitamin D, Parathyroid Hormone and renal failure. N Engl J Med, 1987, 316:1601
11. Lemann J, et al. Hypercalcemia and stones. Amer J Kidney Disease, 1991, 17:386
12. Yoneda M, et al. Effect of Parathyroid function on serum Bone Gla protein (BGP). Endocrinol Japan, 1988, 35(1):39
13. Duda RJ, et al. Concurrent assays of Circulating Bone Gla protein and Bone AKP; Effects of sex, age, and Metabolic Bone Disease. J Clin Endocrinol Metab, 1988, 66:951

14. Lai KC, et al. A comparison of two dual-energy X-ray absorptiometry systems for spinal bone mineral measurement. Calcif Tissue Int, 1992, 50:203
15. Marius EK, et al. Development of an immunoassay for Human serum Osteoclastic Tartrate-resistant Acid phosphatase. J Clin Endocrinol and Metab, 1990, 71:442
16. Tsukamoto Y, et al. The Oral 1,25-dihydroxyvitmin D_3 puls therapy in hemodialysis patients with severe Secondary hyperparathyroidism. Nephron, 1991, 57:23
17. Malluche HH, et al. Effects of 1,25-$(OH)_2D_3$ administration on bone in patient with renal failure. Kidney Int, 1990, 38 (Suppl 29):48
18. Seibel MJ, et al. Urinary hydroxypyridinium cross-links of Collagen in primary hyperparathyroidism. J clin Endocrinol Metab, 1992, 74 (3):481
19. Robins SP, et al. Evaluation of Urinary hydroxy-pyridirium Crosslink measuremeats as resorption markers in metabolic bone diseases. Eur J clin Invest, 1991, 21:310
20. Heath DA. Parathyroid hormone related protein. Clin Endocrinol, 1993, 38 (2):135

第十章　氟　骨　症

氟是人类生命活动必需元素的一种，人体每日需摄入1.0mg左右。适量氟促进生长发育、保持骨和牙的坚固性。氟是细胞毒物质，过量的氟造成氟中毒病。慢性氟中毒主要累及的器官是骨骼和牙齿，临床表现为氟骨症和氟斑牙。氟骨症是一种慢性侵袭的、全身性的、导致残废的骨病，预防有效，治愈困难。

氟中毒是一种古已有之的疾病，但认识此病是本世纪才开始的。1901年Eager首先报道氟斑牙的病例，1931年Lanty等证实饮用高氟水发生氟斑牙，1932年Moller用氟中毒（Fluorosis）一词描述工业氟中毒，认为骨X线片显示的骨硬化影象有诊断意义，命名为氟骨症。以后发现水氟及燃煤氟含量高的地区流行氟骨症，称为地方性氟骨症。我国1930年在北京和天津地区发现地方性氟中毒。1960年以后全国进行了大量调查工作，发现高氟地区在国内分布广泛。1979年地方性氟中毒正式列为国家重点防治的地方病，在29个省的病区内，受威胁的居民达三亿人，据1990年资料报道，氟斑牙已有四千万人，氟骨症三百万人。70年代以后，国内外各学科协作和相互渗透，对氟中毒的发病机制、骨相和非骨相损害进行研究。我国对国内地氟病的病因、流行特点、环境影响的因素、发病机制和防治措施等方面，已进行了大量的较深入的工作，取得了可喜成果。

【氟骨症的病因的流行情况】

氟是卤族元素中最轻、化学性质最活泼的一种，带负电荷最强、能与很多元素化合，以化合物或络合物形式广泛存在于各种岩石和多种矿石中。许多种氟化物在水中有很大的溶解度，氟的化学地理迁移能力很强。因此认为地方性氟中毒属于一种地球化学性疾病，具有明显的地区性。氟中毒的主要来源是：

1. 饮用高氟水　浅层地下水或表层水，流经富氟、风化的岩石或土壤后，含氟量高。在干旱或半干旱地区，降雨量少，地面水蒸发量大，再次浓缩水中氟含量。我国长白山以西长江以北，从东北走向西北的广大地区属于浅层水高氟病因。海水和海生动植物和海水浸渍的土地含氟量高，因此天津等沿海地区的深层地下水含氟量高。地壳中含氟的矿物已知近百种，其中最重要并作为工业或制肥料原料的有萤石、冰晶石、氟铝石、云母、磷灰石、氟盐（氟化钠）等。深层地下水流经这些矿区，氟化合物溶解释出随水流迁移。温泉水和地下水，火山周围的水和土壤含氟量都很高。

2. 燃煤污染　劣质煤含氟量高。石煤最高。西南几个省区农村，常年明火烧这类煤，冬季用之取暖，收获季节燃煤烘干玉米、辣椒等食物。燃煤释放出大量氟，污染居室空气和食物，氟中毒来自呼吸道吸入、食物摄入、皮肤渗透。

3. 茶叶　含氟量可高达37.5～1757mg/kg，西藏、新疆和内蒙古所饮砖茶水含氟2mg/L以上，饮水和食物含氟都不高，但是儿童氟斑牙发病率高于40%，成人氟骨症高于20%。饮茶型地方性氟中毒是国内近年发现的病因。

4. 工业三废污染　电解铝、磷肥、玻璃、水泥、砖瓦、制冷剂、消毒剂、灭火剂、电子工业、石油化工、黑色冶金等制作过程中，其废水、废气、废渣中含大量氟化物，如处理不恰当，会污染空气、河流及其附近土地和植物。

5. 含钠多、碱性大的软水含氟量也高。钙或镁可与氟结合成不易溶解的物质，使"硬水"中可吸收的氟降低。镁、铜、锰等微量元素不足导致骨胶原形成障碍，利于氟骨症发生。

6. 营养缺乏是氟骨症发生的重要诱因　蛋白质代谢产物增加肾小球滤过速度，导致尿排出氟量增加。高钙的膳食在肠腔中与氟形成不易溶解吸收的氟化钙。在蛋白质和钙质摄入量充足的高氟水地区，氟斑牙和氟骨症的发生率和严重程度显著低于高氟水相同而营养差的地区，这从流行病学调查和动物实验都已证实。蛋白质、钙、维生素C都是骨基质形成和钙化的重要原料，其不足使氟骨病发生率高。

【病理生理】

氟离子（F^-）是一种酶素毒、细胞毒物质。过量氟妨碍许多酶合成并抑制其活性，抑制糖、脂肪和蛋白质的代谢及ATP的产生。无机F^-易通过各种组织的细胞膜进入细胞质，破坏细胞结构和功能，DNA、蛋白合成受阻。F^-对神经细胞、肌肉、肾脏等组织的胶原蛋白、骨细胞系统都有不同的损

害。

固体氟化物通过消化道吸收，含 F^- 气体、粉尘或溶液通过呼吸道或皮肤直接吸收进入血循环。饮水中溶解的氟化物几乎全部被肠胃道吸收，钙、镁、铝同时食入可减少肠吸收的氟。酸性食物、脂肪促进肠吸收氟。正常人每日摄入氟的总量不宜超过 0.16mmol（3mg）。血循环中的 F^- 由尿排出或蓄存到牙和骨组织中。10 岁以后摄入氟的 95% 蓄存在骨质内。血清氟正常范围是 26.3～52.6μmol/L（0.05～0.10mg/dl），24 小时尿氟不超过 0.16mmol（3mg）。F^- 可通过胎盘进入胎儿体内，影响胎儿的骨发育。适量的氟参与骨和牙的形成，完善、稳定所含矿物质的结构，提高骨和牙的坚固性和牙的耐酸抗龋能力，协助体内钙磷代谢平衡。微量氟促进动物和儿童的生长发育。

（一）人类急性氟中毒

少见。火山爆发喷出物，工业三废或操作车间空气污染，氟氢酸气体，高氟含量的粉尘或雾滴，对皮肤损害形成棕色或褐紫色皮炎、坏死。呼吸道吸入致急性气管炎、肺水肿以至肺出血。引起急性胃炎、中毒性肾炎、心肌或神经系统损伤、神经功能紊乱。中毒者恶心、呕吐、腹泻、虚脱、多汗口干、体温升高、言语困难、肢体感觉异常、麻痹、痉挛、瘫痪以至死亡。

（二）慢性氟中毒主要累及牙和骨

1. 氟斑牙　饮水中少量氟，对龋齿有良好的预防作用。饮水氟含量 0.05mmol/L 以下地区儿童可用氟化钠牙膏防龋。我国曾在某海边城市自来水加氟达 0.05mmol/L 以后，发现儿童龋齿发生率减少但氟斑牙因之发生率明显增加。过量氟的不良作用是对发育中的造釉母细胞损害，阻碍牙釉质发育和牙齿的正常钙化，形成的牙釉质失去特有的光泽，齿面粗糙，有白垩样斑点或斑块，日久呈黄色或黄黑色色素沉积的斑纹。逐渐地牙齿表面凸凹不平，质地脆、点片状剥脱缺损所谓雀啄样陷窝。容易断裂和脱牙。由于 F^- 可通过胎盘，乳牙也可发生氟斑牙，只是病变较轻，多呈白垩状斑片。12 岁以后迁入高氟地区或接触高氟粉尘的人，常常不出现氟斑牙，但在氟入量特别高的地区，氟也损害牙本质，使牙本质不能与釉面有机结合，逐渐地呈现牙易磨损、易碎裂、与四环素牙相似的改变。

2. 氟骨症病理生理　人和动物在慢性氟中毒时骨质发生几种不同的病理改变，单独或混合出现，即：骨质硬化、骨质疏松、骨软化。

早在 1937 年，Roholm 观察到小剂量氟化物中毒使大鼠骨质硬化，大剂量致骨疏松或骨软化，后者在动物生长期需钙量高时更显著，国外动物实验数据认为高氟富钙引起动物骨硬化，高氟低钙引起骨软化或骨疏松，国内在地方性氟骨症流行区调查结果也看到，营养良好、蛋白质、钙质食入丰富地区，氟骨症以轻型、硬化型为主，营养差地区以骨疏松与硬化混合型为主。氟对骨的主要作用有三方面（见图 18-10-1）。

（1）骨矿物质：氟离子（F^-）与钙离子的亲和性强，F^- 与肠腔内食入钙结合成为不易溶解吸收的氟化钙使肠吸收入血的钙减少。氟与骨组织的亲和力很高，正常骨组织需要适量氟磷灰石和氟化钙以加强骨的坚硬度。但过多的 F^- 对骨组织有损害。因为 F^- 化学性质很活泼，F^- 容易置换正常骨质中羟磷灰石的羟基，形成的氟磷灰石体积较大，与体液可交换钙离子的面积缩小，溶解度只有羟磷灰石的 1/6，因此阻抗 PTH 调节钙磷平衡的作用，骨钙不能按需移出骨质。氟磷灰石随年岁增长而聚集增多，骨重量增加可达正常骨的几倍。皮质骨中哈氏管缩小，小梁骨变粗，骨髓腔变狭窄，骨 X 线可由粗麻布状骨纹粗大的早期改变转成晚期的类象牙质样影相，称为骨硬化。生物活性高的区域摄取的氟多，因而氟磷灰石的沉积在松质骨多于皮质骨，中轴骨的骨盆，脊椎椎体骨硬化较四肢骨早出现。虽有骨硬化，但骨的扭力强度降低。

由于氟磷灰石释出钙盐延迟，血钙水平低，在膳食钙摄入不足时，低血钙更显著。低血钙刺激甲状旁腺，继发甲状旁腺功能亢进促破骨细胞的骨吸收作用，引起骨质疏松或中轴骨硬化而尚未有大量氟磷灰石沉积的四肢骨疏松。

（2）氟对骨胶原纤维的影响：骨胶原蛋白是骨基质中主要的有机成分，成熟的胶原纤维保持骨骼的韧性。成骨细胞、软骨细胞和成纤维细胞在细胞内质网先合成前 α 肽链，然后脯氨酸和赖氨酸羟化酶在二价铁离子辅助下转化为胶原所特有的羟脯氨酸和羟赖氨酸，再经锰离子辅助进行前 α 肽链的糖化，以后三链结合，形成三联螺旋构型的前胶原，释出到细胞外，经水解转变为原胶原，再经细胞外液中依赖铜的赖氨酰氧化酶催化，进行分子间的共价交联，才形成稳定的、溶解度低的、张力强、韧性大的成熟的胶原纤维。

氟中毒破坏骨基质形成，认为骨和肌腱中的Ⅰ型胶原纤维是氟的主要靶子。F^- 兴奋胶原酶活性加快分解旧的胶原。另一方面，F^- 破坏铁离子辅

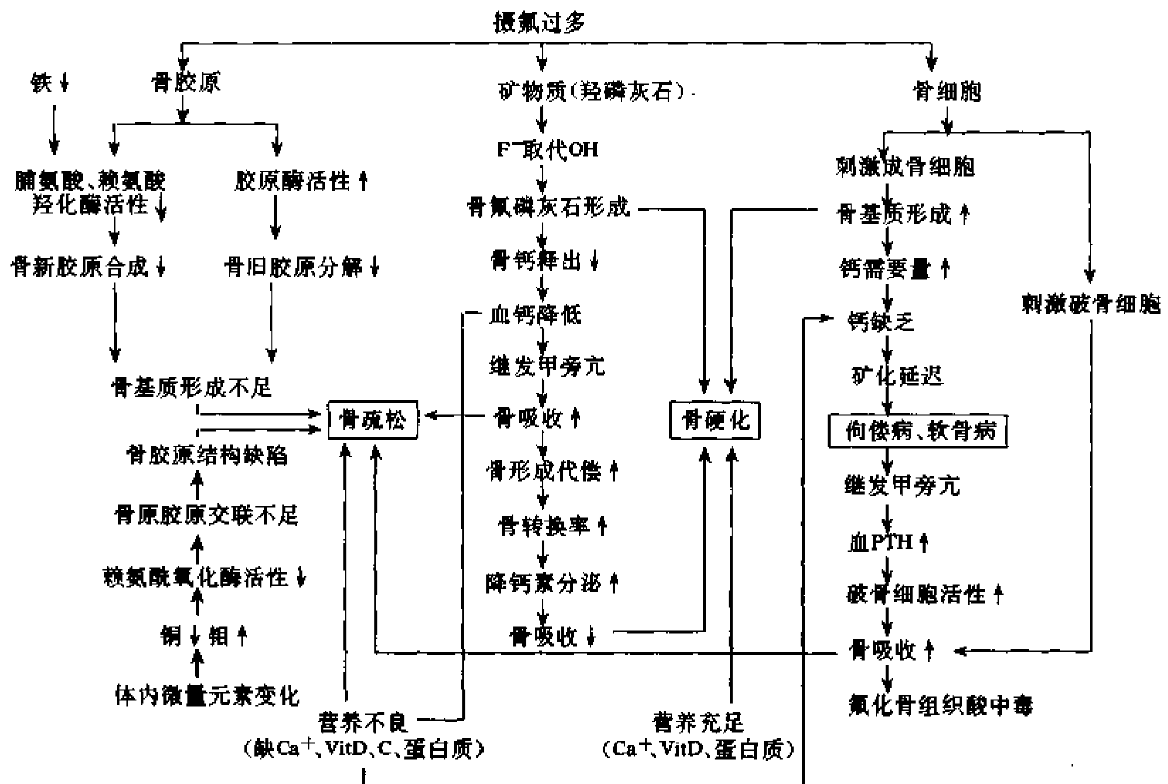


图 18-10-1 氟中毒对骨代谢的影响

助羟化酶活性的作用，干扰铜离子对赖氨酸氧化酶激活的作用，使胶原纤维间的共价交联障碍。因此新形成的胶原纤维量不足、结构松散、韧性差、容易分裂溶解。骨基质形成少，骨质疏松。在地方性氟骨症地区，还发现摄入钼高或锰不足见于氟骨症患者。这两个微量元素都导致胶原纤维和骨基质形成减少。

骨样组织矿化必需首先具备胶原蛋白磷酸化，才会进一步合成羟磷灰石。中毒量的氟抑制骨磷酸化酶的活性，从而使骨样组织矿化延迟，积存增加，呈骨软化的病理改变。

(3) 骨细胞系统：氟对成骨细胞和破骨细胞都有刺激作用，但成骨细胞对氟有特殊的敏感性。用鸡胚骨组织和骨细胞培养证明：2～50μmol/L 浓度的氟化钠培养液，使骨细胞数增多，碱性磷酸酶活性升高，骨的生长和钙化加强。F^- 浓度在 10μmol/L 时可获最佳效果。研究给氟化物的实验兔也见到相似效果。但是氟离子浓度大于 100μmol/L（含 F^- 1.9mg/L）的培养液中，这种激活成骨细胞的作用消失，转而表现抑制作用。人在低剂量氟中毒时，骨形成增加，血中碱性磷酸酶活性高于正常，X 线呈骨硬化的影像。新形成的大量骨样组织矿化需要钙，摄入钙充足者利于骨矿化，如果供给钙不足，则矿化延迟，骨样组织体积增加，致儿童呈现佝偻病样、成人呈现骨软化样病理和临床特征。摄入钙不足加上矿化的消耗使血钙降低，低血钙导致继发性甲旁亢。氟离子本身和成骨细胞释出的物质都会刺激甲状旁腺分泌 PTH，这样溶骨和成骨双向进行的骨转换加快结果，可促使降钙素分泌，降钙素抑制骨吸收。如果成骨过程相对大于溶骨过程，骨量会逐渐增多形成骨硬化，如果骨吸收大于骨形成，则出现骨疏松病理改变。临床上可见到低剂量氟中毒，钙入量充足时呈硬化型氟骨症表现，大剂量氟中毒或钙缺乏者出现骨疏松或骨软化，或硬化、疏松的骨病变在同一患者的不同骨骼或同一骨的不同部分出现，称混合型氟骨症。

成骨细胞合成碱性磷酸酶、骨钙素。破骨细胞合成抗酒石酸酸性磷酸酶。骨基质被溶解吸收释出羟脯氨酸和Ⅰ型胶原的片段肽链。血尿中测值与成骨和破骨细胞活性程度相平行。

(4) 氟骨症时的异位钙化或骨化：氟骨症患者的各个骨骼都有体积增大的改变。此外，椎间盘、椎弓间、棘突间韧带常有钙化或骨化，相邻椎骨呈骨形融合的竹节样病变。在胫腓骨之间、尺桡骨间的骨间膜骨化，骨周围肌腱附着处骨增生。骨膜外生成的骨赘向椎管内突出或脊椎椎板加厚，都可使椎管狭窄，脊髓受压或神经根受挤压，产生神经根性疼痛、运动障碍、截瘫等致残性病变。

【临床表现】

氟对骨和牙有高度亲合性。氟骨症的慢性氟中毒的表现常伴有氟斑牙。

（一）氟斑牙

牙的造釉母细胞对氟离子有特殊的敏感性和亲合力。氟损伤釉母细胞后，釉柱发育不良、排列紊乱、钙化差、所形成牙的表面没有釉质所特有的光泽，牙面粗糙不平，遍布或散布粉笔样斑纹，称为白垩型氟斑牙。继之，由于食物或血源性的色素沉着在釉柱间隙，牙面着色呈浅黄、黄褐或黄黑色斑点或条纹，称着色型氟斑牙。釉质损害愈大愈重，牙质地愈脆，牙面凸凹不平，有"雀喙样陷窝"，片块状脱落缺损，容易折断，称为缺损型氟斑牙。氟斑牙也是氟已对骨质损伤的一种标志。乳牙较少发生氟斑牙，因为人乳含氟量低，胎盘对较低浓度的高氟水有一定的屏障作用，乳牙的氟病只见到白垩型。在恒牙发育期间，认为持续饮高氟水2年以上才能出现氟斑牙，因此12岁后儿童或成人迁入高氟地区居住，可以发生氟骨症而不出现氟斑牙。但如果摄入氟量很大，由于牙的新陈代谢过程中氟对牙本质的损伤，长时期后也会出现氟斑牙，其特征与四环素牙相似，保持部分釉质的光泽，牙黄或灰黄，质脆易折断或脱落。

氟斑牙的发生与饮水、食物和空气中的氟含量成正相关。据调查：饮水含氟量为0.03～0.05mmol/L（0.5～1.0mg/L）时，某些地区即可出现氟斑牙，其发生率可高达10%～20%。水氟浓度为1.5mg/L时，氟斑牙可上升到40%～80%，水氟浓度2.0mg/L以上时，其发生率几乎是100%，而且牙齿损害程度随水氟浓度增高而并行加重。天然食物和饮水中，由于地壳的普遍含氟，都含有不同程度的氟化物，针对人体健康不需要再特别增加氟的供应，如果为了防龋，在低氟地区的儿童可以采用局部牙用氟。

（二）氟骨症

主要的临床表现是腰腿骨关节疼痛，关节僵直，骨骼变形，以及神经根和脊髓受压迫的症状和体征。

患者常见的自觉症状是脊柱、四肢关节持续性疼痛，静止时加重，活动后可稍缓解，关节无红、肿、热等炎症现象。神经根受压者疼痛加剧，如刀割或闪电样剧痛，拒触碰或扶持。病情严重者，关节、脊柱固定，脊柱侧弯，佝偻驼背或四肢僵直，以至生活难以自理。脊髓或神经根受压迫的患者，四肢或双下肢感觉麻木，躯干束带感、疼痛、不同程度的肢体截瘫以致蜷曲床上，咳嗽翻身都引起剧烈疼痛。在国内几种地方病中，氟骨症可能是病程最长，痛苦最大的一种。病程可长达数十年，多死于慢性营养障碍或合并症。

由于氟对全身的毒素作用，患者常有全身肌肉痛、头晕、头痛、心悸、无力、困倦等神经衰弱症状及食欲减退、恶心、呕吐、腹胀、腹泻或便秘等一般症状，并有肌肉萎缩、肌电图改变。

一般地方性氟骨症患者中，女性病人较男性为重。饮水氟在10mg/L的地区，脊柱僵直的女患者可达50%，而男性仅为7%，可能与妊娠生育、授乳、接触燃煤污染居室空气较多有关。

【氟骨症的骨X线检查】

基本表现是骨硬化、骨疏松和骨软化。此外尚可见骨周骨增生，软组织钙化或骨化，关节退行性改变，发育障碍，骨畸形。见图18-10-2～6。

图18-10-2 氟骨症骨硬化型：骨盆骨纹融合，骨密度高，左闭孔骨间膜钙化

骨疏松型：骨纹增粗而稀疏，可以是早期氟骨症，或较轻氟中毒的唯一表现。

骨硬化型：骨纹理呈砂砾状或粗麻袋布样骨纹，严重者骨纹融合，结构模糊，透光度很低，类似象牙样致密。骨硬化通常发生在脊柱、骨盆、肋骨和颅骨，四肢骨较少见。在钙入量不足的氟骨症患者，骨硬化常伴四肢骨端骨疏松的表现，在四肢骨骨端骨纹理粗疏或模糊。如果有继发性甲旁亢，其纤维性囊性骨炎也可见于四肢骨，与中轴骨的骨硬化并见。

骨软化型：以脊柱和骨盆明显，表现为骨密度减低，骨纹模糊，椎体双凹变形，骨盆缩窄畸形和假骨折线。骨软化可与软组织钙化和骨硬化并存，判断依据假骨折和畸形改变。

骨周骨增生：为骨旁局限性新骨生成，呈梭形

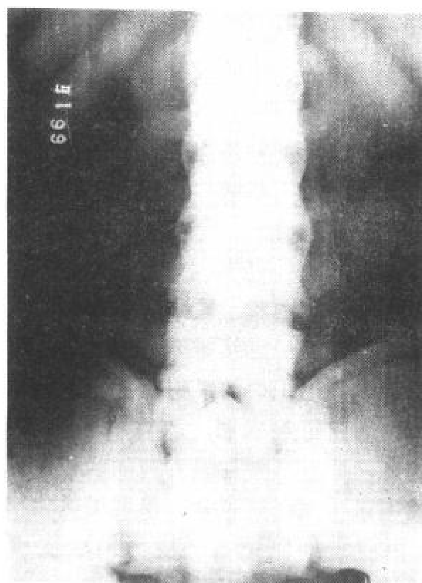


图 18-10-3
氟骨症骨硬化型：腰椎、髂骨、及韧带硬化，横突肥大

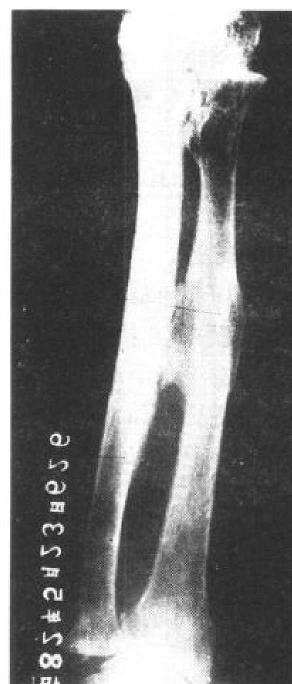


图 18-10-5　氟骨症：尺桡骨骨间膜钙化

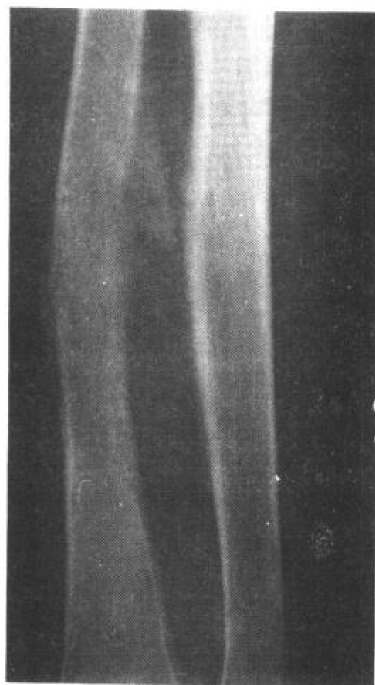


图 18-10-4
氟骨症骨疏松型：胫腓骨皮质薄，骨间膜钙化似玫瑰刺状

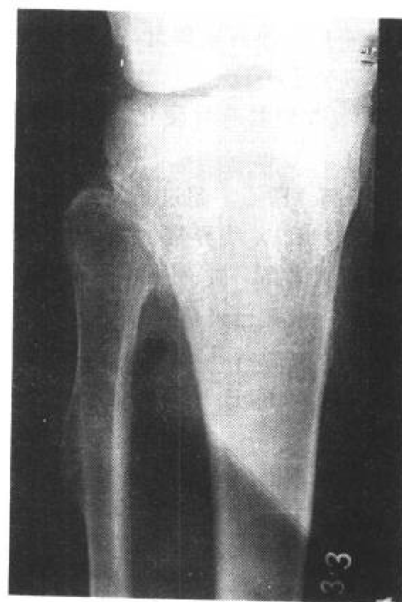


图 18-10-6　氟骨症：胫腓骨外侧骨周骨增生，腓胫骨间膜钙化

或花边形，见于四肢骨肌腱附着处。胫腓骨上端常见。

软组织钙化或骨化：见于骨间膜、韧带和肌腱。肋骨下缘骨间膜钙化的密度较肋骨皮质低，使肋骨增宽。闭孔膜钙化呈花边或毛刷状。骨间膜钙化多见于尺桡骨或胫腓骨间，早期呈幼芽破土状凸起，继而呈玫瑰刺状，最后相互融合呈花边状。椎旁韧带钙化可使脊柱呈竹节状。关节退行性改变在氟骨症患者的发生率较非氟中毒病者高，表现为脊柱和四肢关节的骨刺形成，关节腔变窄，关节面及关节囊钙化。脊柱横突棘突体积增大。

骨发育障碍表现为儿童骨龄迟缓、骨干骺段有横贯骨横径的密度增高的生长障碍线。骨畸形见于

脊柱、骨盆等处。

氟骨症的病变除骨疏松型可单独呈现外，其它各种病变可相伴在骨X线片上见到，目前把地方性氟骨症分为硬化型、疏松软化型、疏松型和混合型。按照X线表现和临床症状、体征和严重程度，又分为早期无症状型、有症状体征的轻、中、重型。

【诊断和鉴别诊断】

氟骨症没有特异性的临床表现，要结合生活环境、流行病学及骨关节X线影像综合评定。首先要划分病区和估计有无氟中毒可能性，我国关于氟化物允许浓度的卫生标准如下：饮水氟离子（F^-）含量不超过0.05mmol/L，工业废气或燃煤污染空气的平均氟浓度不大于0.4μmol/m³，每日摄入不应超过0.16mmol/L，24小时尿F^-大于0.16mmol/L提示体内氟过多，血清F^-水平超过52.6μmol/L提示氟中毒的可能。氟骨症的论断依据是：

1. 长期生活在高氟区。饮用高氟水、食用被氟污染粮食或处于氟污染的空气环境。

2. 临床表现氟骨症所具有的骨关节痛、肢体运动障碍或畸形，伴有氟斑牙。12岁以后迁入患区者可没有氟斑牙。

3. 骨X线改变具有骨硬化、骨周软组织钙化的特征性改变。

4. 血F^-高，尿氟多超过正常范围。早期氟骨症可能没有症状和X线异常的特征，此时期的血清碱性磷酸酶测值高，血、尿钙低，尿羟脯氨酸排出高于正常，提示氟已兴奋成骨细胞活性，损伤骨胶原蛋白。氟骨症患者骨疏松骨软化继发甲状旁腺功能亢进时，血浆PTH升高，血中抗酒石酸酸性磷酸酶高值。

结合上述几方面的改变，典型的地方性氟骨症的诊断不困难。工业性氟骨症患者常属于骨硬化型，生活和职业环境的特殊种类可帮助诊断。

与下述骨病鉴别：

1. 风湿性、类风湿性关节炎都有全身症状，急性发作期体温高，关节红热肿痛的炎症改变，一般没有X线骨硬化病变。强直性脊椎炎见于青年男性，病变从骶髂关节开始，逐渐向上蔓延，造成脊柱的骨性强直，但很少波及四肢关节。

2. 肾性骨病可以有骨疏松，继发甲旁亢，可以有骨硬化与疏松区混杂存在，可以有软组织钙化和骨周骨增生。氟中毒损伤肾脏也可以合并肾功能不全，肾性骨病。因此，在氟中毒流行区二者不易鉴别。非流行区借助病史，血F^-含量区别诊断。

3. 成骨性骨转移瘤：可见于一个椎体或多处骨，呈边缘模糊的棉团状致密硬化灶，不象氟骨症分布较均匀的普遍硬化。石骨症是少见的先天性全身性骨硬化病，全身骨骼均匀致密似大理石，不象氟骨症的骨纹呈粗网状或片状融合，分布不均匀的影像。

【防治】

氟骨症治疗较困难，预防效果好。实践证明摄入氟减少后，肾脏仍继续排氟，使血氟水平逐渐下降，沉积于骨等组织中的氟得以释出返回血液，再由尿排出。国内资料表明，改饮用低氟水10年后的一些病区，原有氟骨症患者的症状和体征获得改善，居民中未再发现新患者。治理用氟化物化工厂的三废，并且定期监测其环境污染程度和工人尿氟，必须达到职业劳动保健标准，使工人和周围环境免受氟化氢及其他氟化物的损害。根据我国地方性氟中毒病因是“北水南煤”的特点，主要预防措施是北方改水、南方改灶。只有预防氟中毒收效，才能维持或巩固氟骨症患者的疗效。

（一）改水除氟法

是饮水型氟中毒最有效的预防措施，寻找低氟水源，加强水质勘测工作，健全用水管理，执行定期水质监测制度，使饮水保持在F^-含量不高于0.05mmol/L。在没有条件改水地区，鼓励收集雨水或雪水供饮食使用。

（二）药物除氟法

多年来用铝盐除氟法。硫酸铝适用于氟浓度在0.42mmol/L的水。活性铝可使0.42～0.47mmol/L（8～9ppm）水氟降到0.05～0.08mmol/L，此药物成本高。碱性氯化铝除氟法经济、简单易行，但含氟量过高的水不能达到0.05mmol/L水平。近年已知铝吸收入人体过多，不能完全清除，会引起骨质矿化障碍，会损伤中枢神经系统，与老年性痴呆的发病有关系。目前药物除氟，电解除氟等多种方法都在研究和探索使用中。

（三）改灶去氟

改变南方收获季节烘干粮食的方法或改变耕种季节，避开梅雨季节收获的措施，使燃煤产生的氟不污染居室空气，不污染粮食、果菜。

（四）氟骨症的治疗

原则是减少氟的吸收，促进氟排泄，增强体质，解除症状。

1. 补充钙剂，肠腔内氟钙结合难溶解，可从粪便排出减少吸收。同时补充生理剂量的维生素D

促肠吸收钙，每日3000单位，乳酸钙每日3克分次服用。维生素C每日300mg，或枸橼酸每日6克分次服用，可帮助钙吸收。

2. 镁剂治疗 Mg^{2+}与F^-结合后不易溶解吸收，临床观察到患者用镁剂治疗后疼痛减轻，关节活动改善，血清钙水平升高，尿氟排出量增加。蛇纹石是一种含氧化镁、铝、铁、硅的天然矿石，口服50mg，每日2次。也可用溃疡病治疗药物的三硅酸镁。

3. 氢氧化铝凝胶 口服，10ml每日3次，可与肠腔中氟结合成不溶解的氟化铝。

4. 硼砂 口服吸收后与体内F^-形成四氟酸盐(BF_4^-)从尿排泄。可阻碍F^-渗透细胞膜进入胞内，从而降低了体内氟的细胞毒作用，硼砂0.25g每日2次。临床尚缺少大系列病例的临床药理学验证，小范围的病例治疗已见疗效，可用于各种类型的氟骨症。

5. 骨科矫形手术 出现脊髓受压或截瘫时应尽早施行骨科手术，解除神经根或脊髓被压，术后有良好效果。

（尹 潍）

参考文献

1. 刘昌汉，刘永笑编．地方性氟中毒防治指南．北京：人民卫生出版社，1988，23～28
2. 尹潍，等．地方性氟中毒流行区骨病变早期诊断的生化指标．天津医药，1985，(11) 652
3. 樊继援，等．地方性氟骨症硼砂制剂治疗前后骨矿密度和血尿氟变化．中国地方病学杂志，1995，14(1)：28
4. 李健学，曹守仁．Recent study on endemic fluorosis in China. Flouride，1994，27(13)：125
5. Roholm K. Fluorine intoxication，A Clinical hygienic study. London：Lewis，1937．30

第十一章 畸形性骨炎

畸形性骨炎（Osteitis Deformans）是1976年James Paget首次描述的，因此也称Paget骨病。主要病因是局部性骨转换（bone turnover）过快，骨吸收加速和继发的骨重建加速，形成新骨的结构异常，导致骨痛、骨畸形的一种骨病。病因和发病机制尚未阐明。

【病因和发病机制】

在不同地区、种族和年龄的人群中，Paget病的患病率不相同。起病多在40岁以后，随年龄增长而患病率递增。男性患者较女性多。据报道，英国和澳洲居民患病率3.6%～4.5%，高于世界上其他地区；北欧、中国、日本、中东、印度和南非的患病率最低。

病因和发病机制尚不清楚，较常见的学说有：

1. 慢性的病毒感染　根据是：①病变只侵犯1或几个骨骼，不向邻近骨骼转移。有较长潜伏期，病变是骨破坏和新骨形成的炎症反应。②在受累骨的破骨细胞胞核和胞浆中可找到微细管状结构外包双层膜的内涵体（inclusions），其形态结构像呼吸性合胞体病毒（respiratory syncytial virus）的核壳体（nucleocapids）；用麻疹病毒抗体研究，这些内涵体具有麻疹病毒产物的特性，还在某些患者病变骨的骨细胞中探查到麻疹病毒核壳体的mRNA；在英国某一地区，养狗人家的近亲中Paget病患者是不养狗人家的10倍，设想狗所染的病毒可能是患者的致病原。认为Paget骨病患者的不同临床表现，可能来自不同类型的病毒感染。

2. 先天性结缔组织代谢缺陷

3. Paget病患者家族成员中发病率明显高于一般人群，是否系遗传或生活环境相同所致，需作更多调查。

4. Paget骨病的新骨形成消耗钙，刺激甲状旁腺激素分泌，继发甲状旁腺功能亢进。还发现此病患者伴甲状旁腺腺瘤较一般人多见。所以，PTH在此病发展过程中可能有加重骨吸收的作用。

【病理生理、临床特征】

骨病变早期以骨吸收破坏为主，在骨内、外膜和小梁骨周围的破骨细胞数增多，胞体大，含多个细胞核，胞膜的皱褶状伪足侵蚀骨基质，此阶段称骨疏松期。继之，成骨细胞数增多，形成胶原纤维排列紊乱的小梁骨和拼接无规律的板层骨，不再有完整的骨单位；骨髓腔内正常骨髓被血管和结缔组织代替，其中静脉扩张毛细血管增殖，血流量加大可达正常的20倍，此种骨吸收与骨形成并行加速的时期称混合期。以后破骨细胞减少，成骨速度大于破骨速度，骨体向外扩大，钙化带加多，但由于吸收期中骨矿物盐丢失多和新骨形成的杂乱无章，所形成的新骨是矿化不良和以粘合线杂乱连接的板层，质地脆弱，容易折断，此阶段称硬化期。疏松期、硬化期和混合期的骨病变可在同一病人同一骨区域重叠存在。

【临床表现】

（一）骨骼改变

许多Paget骨病患者一生很少有症状，偶而做X线骨摄片检查或发现血清碱性磷酸酶测值很高才被诊断。部分患者症状和畸形严重、发展快，主要是骨痛和骨畸形。骨痛为钝痛或刀割样痛，骨畸形的外形特殊，因不同部位而异。行动困难。神经系统受压迫产生症状。Paget骨病一般是多骨性而非全身性，单一骨受累的较少见，好发部位顺序如下：骨盆最多受累及，以下依次为股骨、颅骨、胫骨、腰骶椎、胸椎、锁骨、肋骨。小短骨例如指骨很少受累及。典型的特征性病变在颅骨和四肢骨。

颅骨：头周径变大，重量增加以致抬头困难。头晕头疼，头皮温度高。颅骨X线片呈颅壁增厚，内外板障边界不清，有局灶性边缘清楚的骨透明区，伴有多发性棉絮状硬化斑的混合改变。颅底孔变小，30%～50%病例的第八神经受压迫，耳鸣耳聋或体位平衡失调。因骨质疏松可发生颅底内陷引起脑干或脊髓压迫综合征（图18-11-1）。

脊椎：椎体增大，椎体中心骨小梁粗大、稀疏、边缘硬化似窗框。硬化期间，椎体骨质一致性密度增高，纹理消失，似象牙状，但椎体呈方形增大，此点可与成骨性转移瘤鉴别。晚期病变常发生椎体压缩性骨折。压迫神经根发生剧烈疼痛，压迫脊髓导致截瘫。

骨盆病变：早期无症状，髋臼内陷后髋关节活动障碍，下肢畸形。

长骨：病变多呈混合型，骨干局部或全骨干膨大，弓形弯曲，行走困难，骨X线典型表现是骨

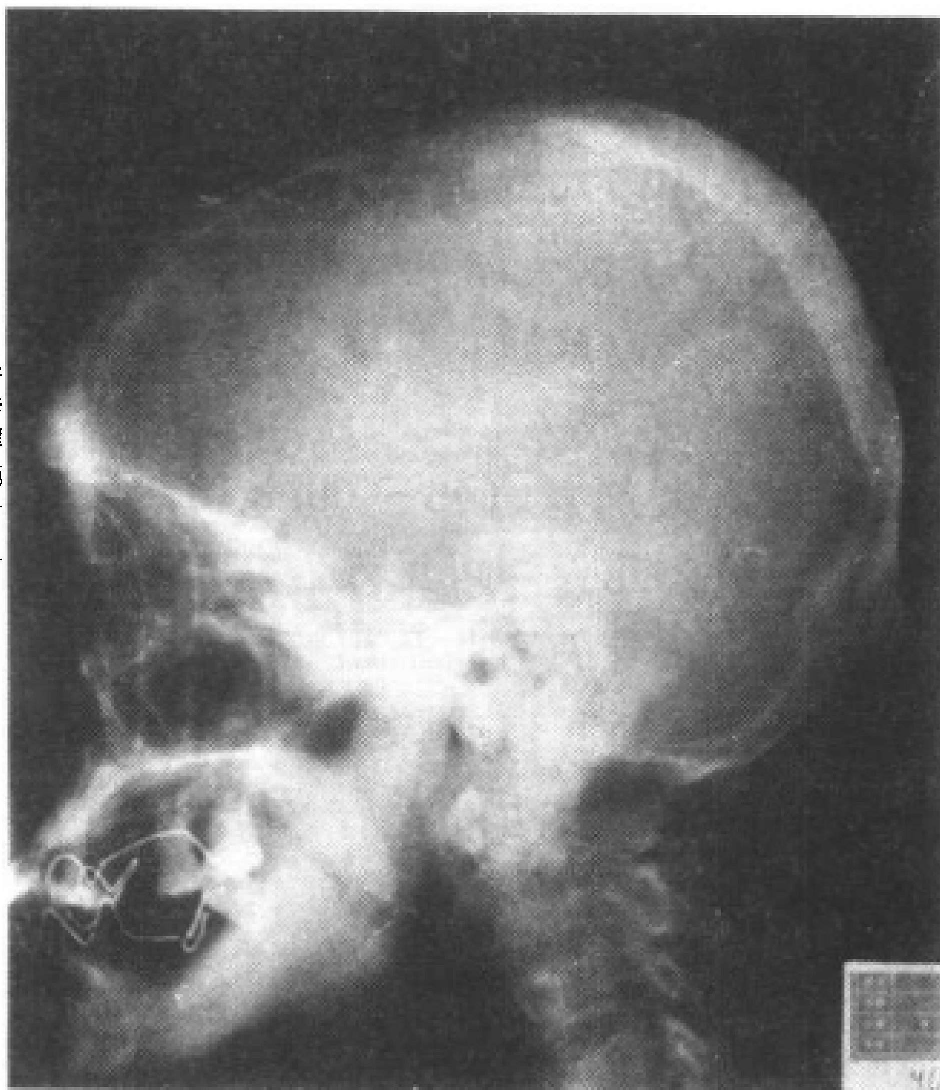


图 18-11-1　畸
张某，男 65 岁，颅骨板
顶后部分
被吸收区出现 V 字形的吸
向另一端发展，并且扩张
小梁粗大如网，病变前沿
骨弯曲变形的凸面可有横
2，图 18-11-3)。

图 18-11-2　同上患者，股骨下段
骨皮质增厚及片状透光度增加及骨质疏松
改变

（二）生化改变

破骨细胞产生抗酒石酸酸性磷酸酶，成骨细胞产生碱性磷酸酶和骨钙素，骨吸收释放出羟脯氨

心功能衰竭。颅骨血流量负荷加大使颞浅动脉或颈动脉扩张。

诊断根据症状、体征、X 线骨摄片特点，血清碱性和抗酒石酸酸性磷酸酶，尿羟脯氨酸和骨钙素高以确立诊断。

【治疗】

病变限于局部无症状的患者不需特殊治疗。需特殊治疗的适应证是：①严重的骨痛。②神经或脊髓受压迫。③骨畸形发展快或多次骨折。④高排出性心衰。⑤高血、尿钙，伴或不伴肾结石。⑥骨矫形手术前准备。

（一）抑制骨吸收减低骨转换的药物

1. 鲑鱼降钙素商品名密钙息(Miacalcic) 50～100U或鳗鱼降钙素商品名益钙宁（EL catonim）10U，皮下或肌肉注射，每周2～6次，1周内疼痛减轻，2～3个月疼痛基本消失，神经根或脊髓受压症状改善，逐渐可有血尿生化改变好转，停药几周或几月后又可复发。副作用是注射后全身温热感，少数人恶心、呕吐。鼻吸剂的副作用较轻，价钱更贵。

2. 二磷酸酯类（Bisphosphonates） 可能作用于成骨细胞，使之不发出使破骨细胞活性加强的信号，从而骨吸收减少，继之成骨也减慢。此类药效力强、价较廉，治疗缓解后停药仍保持疗效较长时间。

(1) 羟乙磷酸钠（Etidronate disodium）：口服每日每千克体重5～10mg，连服2～42个月。骨痛症状和生化不正常的指标可消失或好转，骨X片见病变好转。副作用是胃肠道刺激，长期服用可能抑制骨矿化而发生骨软化改变。

(2) 帕美磷酸钠（Pamidronate）：第二代产品，每日15～30mg，2～6小时内缓慢滴入静脉，每周2～3次，一疗程4～10次，缓解可持续1～5年。优点是不抑制骨矿化。

(3) 阿伦倔磷酸钠（Alendronate）：是第三代产品，每日服10～40mg，饭前口服，42天为一疗程，小剂量可减少骨量丢失，大剂量可观察到骨密度增加。

3. 降钙素和二磷酸酯类都有可能降低血钙的作用，阻碍新骨矿化。因此，补充钙剂和Vit D是有益无损而且费用不高的辅助治疗药物，还可以预防或治疗此病有时合并的继发性甲状旁腺功能亢进，剂量是每日含钙元素0.5～1.5g的钙剂。

（二）其他治疗

减轻疼痛可用消炎痛、布洛芬等非甾体抗炎止痛药。

糖皮质激素大剂量（40～60mg/d）治疗此病的心脏高排出量，几天即可见效。

切骨术矫正长骨的弯曲凸出畸形。

全关节置换术矫正髋或膝关节畸形。

多饮水多排尿。骨折好转后及早下地活动，以防高钙血症和骨畸形发展。

（尹　潍）

参考文献

1. 朱宪彝主编．代谢性骨病．天津：天津科技出版社，1989，485～505

2. 孟迅吾．畸形性骨炎的诊断和治疗．中华内分泌代谢杂志，1993，9（1）:27

3. Krane JM. Paget's Disease of Bone. In: Harrison's Princriples and practice of Internal Medicine. 13th Ed. New York: McGraw-Hill, 1994, 2190～2193

4. Nagant de Deuxchaisnes C. Paget's Disease of bone. In: Kippel JH. Rheumatology. Calchester: Hilo-offset, 1994. 1～6. 7～39

5. Siris ES, Can field RE. Parathyroid Function in Paget's Diease of Bone. In: Bilezikian, et al. The Parathyroid. New York: Raven Press, 1994. 823～828

第十二章 其他骨和软骨疾病

新陈代谢是生命现象最普遍的活动。广泛性的骨骼失调必然有骨代谢紊乱作为基础，也就是代谢性骨病。本章讨论几种罹及骨和软骨而又难于归类于某种特殊代谢的代谢性骨病。

第一节 低磷酸酶症

【病理生理】

低磷酸酶症（hypophosphatasia）是一种少见的，以佝偻病和骨软化症为主要表现的遗传性疾病，又称家族性低磷酸酶症。常染色体隐性遗传型较重，常染色体显性遗传型较轻。病理生理有下述特点：①病者骨的成骨细胞缺乏碱性磷酸酶。这是由于碱性磷酸酶基因发生了点突变的结果。②血清的碱性磷酸酶，特别是骨源性磷酸酶降低。③血清磷氧基乙醇胺（phosphorylethanolamine）显著升高，焦磷酸亦升高，尿中排出增多。这两种物质是碱性磷酸酶作用时的基质。因此这两种物质增多可能反映成骨细胞及其他组织的碱性磷酸酶作用减少。④尿的羟脯氨酸排出率是低的，即骨代谢的骨重建循环是慢的。⑤有些病人有高钙血症，可能是由于PTH分泌增多。⑥开始时是成骨细胞引起钙化作用的功能缺陷，长时间之后，成骨细胞数目亦减少。

【临床表现】

低磷酸酶症严重者在婴儿期即病情凶险。体重不增、周期性呕吐，走路延迟，出牙延迟。生长缓慢。长骨较短。典型的佝偻病骨骼改变。容易骨折。颅缝过早融合，可影响视觉。颅骨软，畸形。高钙血症引致肾钙化与肾衰竭。常于1～2岁死亡。中等严重者存活超过2岁，病程可不再发展或有所恢复。轻者骨改变不著。

对于低磷酸酶症无特效治疗。若发生高钙血症，按高钙血症治疗。

第二节 骨硬化病（石骨病）

石骨病（osteopetrosis）又称Albers-Schönberg病。因骨硬如石，又称大理石骨病（marble bone disease）。又称广泛脆性骨硬化病（osteosclerosis fragilis generalisata），是一组由于不同原因所致的骨矿化物质增多的疾病。

【病因学】

可分为三种类型。①常染色体隐性遗传，病情较重。②常染色体显性遗传，病情较轻。③发生于其他遗传性的或获得性的疾病而表现有骨硬化，其中包括重金属中毒，慢性氟中毒，转移癌，骨髓纤维化病，肥大细胞增多症，畸形性骨炎，结节病，结节性硬化病，尿毒症，遗传性碳酸酐酶缺乏症。

【病理生理】

石骨病是由于骨重建循环发生障碍，破骨过程缺陷。骨骼的成骨远胜于破骨，导致骨硬化，骨髓腔变窄。破骨过程缺陷是由于破骨细胞失去功能。本病的动物模型是一种致命灰小鼠（gray-lethal mice）。若将正常小鼠的干细胞输入罹病小鼠，此病可以痊愈。另一方面，若将正常小鼠先予以放射线照射以消灭其干细胞，然后输入以患本病的灰小鼠骨髓，则产生石骨病。此实验既证明了破骨细胞来源于造血干细胞，而不是来源于间质细胞，且将本病动物模型的病因定位于破骨细胞。患本病的病孩用骨髓移植治疗，亦见到临床症状、放射学和组织学显著好转。一位5个月的女孩患本症，接受来自孪生兄弟的骨髓移植后12周，临床、骨髓检查显著好转，骨活检见到破骨细胞有活跃的破骨作用。将破骨细胞作荧光检查见22%～67%的破骨细胞有Y小体，而骨髓移植前是0%，证明接受兄弟的骨髓移植后获得了正常的破骨细胞使疾病好转。

【临床表现】

常染色体隐性遗传型发生于婴儿，病情凶险，故称恶性石骨病。病儿生长迟缓，颅骨增大，眼球突出，失明，聋，水脑症，均因骨压迫各种颅孔内的组织。骨质脆硬，故易骨折。骨髓炎亦常见。骨髓腔缩小，引致髓外造血。肝脾肿大，脾功能亢进，贫血、血小板减少、周围血出现未成熟红细胞和白细胞。血中尿酸、碱磷酸酶增高，放射学见骨密度增高，骨髓腔缩小、消失。常染色体显性遗传型较轻，故称良性石骨病，常因骨折或骨髓炎检查时放射学偶然发现。有程度不等的贫血，酸性磷酸酶可增高。

【治疗】

用兄弟间 HLA 同型的骨髓移植。

第三节 骨纤维发育异常症

骨纤维发育异常症（fibrous dysplasia of bone）又称 Albright 综合征，McCune-Albright 综合征，是一种少见的病，病因不明。

【病理】

围绕着骨小梁有致密的纤维结缔组织。骨的散乱的胶原纤维延伸入周围的结缔组织，形似纺织。有些区域有新骨形成，伴有活跃的，数目甚多的成骨细胞。骨受伤后骨痂形成欠佳，可发生囊肿。可伴有各种内分泌腺的增生或腺瘤。病因不明。

【临床表现】

常于 3～10 岁出现症状，包括三联征。①骨病变可以累及多骨，也可只累及单骨。最常发生于股骨、胫骨、骨盆、手、肋、肱及颅骨。若多个骨受累，常发生于同一侧。主要表现是疼痛及病理性骨折。有时发生肉瘤。②女孩可发生性早熟。③皮肤出现咖啡色斑，其边缘呈锯齿状。常见于骶骨、臀部及颈椎处。④内分泌病包括肢端肥大症，巨人症，甲状腺功能亢进症，甲状旁腺功能亢进症，库欣病，下丘脑性性腺功能减退症。放射学见骨呈磨玻璃样，骨皮质局部变薄，骨干扩大呈多囊状，骨可变形，血清碱性磷酸酶及尿羟脯氨酸可增加，若有内分泌病变则有相应的激素和生化改变。

【治疗】

对骨病变无特殊治疗。若有内分泌病，可予以相应治疗。

第四节 遗传性多发性外生骨疣

遗传性外生骨疣（hereditary multiple exostoses）又称多发性软骨外生骨疣（multiple cartilaginous exostoses）是一种多发性的骨瘤，与骨代谢异常有关。在人群中约 1/50000，其中 10％无家族史。外显率 96％。男病人病情较重，但女病人的外显率并不减低。

【病理生理】

本病属于常染色体显性遗传，突变基因可能位于 8q24.1。外生骨疣发生于长骨端生长最活跃部分。其病机有下述看法：①骨膜发育障碍，因而不能限制骨往外生长。②破骨细胞活动衰竭，骨的重建与保持形态的功能有缺陷，因而骨干继续生长。故此病又称骨干性续连症（diaphyseal aclasis）。③软骨膜缺陷，故软骨生长过常。软骨可转变为骨，亦可恶性变。单个外生骨疣的恶变率是 1％～2％，多发性外生骨疣的恶变率为 6％。

【临床表现】

在长骨末端有大小不等的骨突起结节，可见到或触到，可有压痛。覆盖的皮肤因压迫及磨擦而红、肿、压痛。骨疣压迫神经可致麻木、肌肉无力，压迫肌腱则限制了活动。骨疣可骨折及愈合。若骨疣突然生长迅速及疼痛，应考虑恶性变。骨疣严重者身材矮，骨及关节变形。放射学见干骺端呈喇叭样膨大，与骨疣相连续，骨皮质较少，骨小梁少。

【治疗】

若骨疣致畸形、压迫重要组织，或有恶变可能则作手术切除。

（伍汉文）

参考文献

1. Felig P, et al. Endocrinology and Metabolism. New York: McGraw-Hill Book Co. 1981, 1099～1100
2. Schmale G A, et al. The natural history of hereditary multiple exostoses. J Bone and Joint Surgery, 1994, 76-A:986
3. Turek SL. Orthopaedics. Principles and Their Application. 4th ed. Philadelphia: Lippincott JB, 1984. 373～375
4. Wilson JD, Foster DW. Williams Textbook of Endocrinology. 8th ed. Philadelphia: Saunders WB, 1992. 1510～1512
5. Wyngaarden JB and Smith LH. Cecil Textbook of Medicine. 17th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1985. 1428

第十九篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

营养性疾病

严 棠

1938至1941年就读于北平燕京大学和协和医学院，1947年毕业于成都华西联合大学医学院，获医学博士学位。1948年开始在广州岭南大学医学院任内科住院医师、住院总医师、讲师和主治医师。1953年合并为中山医学院、中山医科大学后，任内科讲师、副教授、教授及博士研究生导师。五十年代后期在已故周寿恺教授指导下，开始建立临床内分泌专业。曾任中华医学会内分泌学会委员及广东省分会内分泌学会主委。曾为《内科学》教科书第1、2、3版编写糖尿病和营养缺乏病两章，及《中国医学百科全书·内分泌代谢病学》编写蛋白质氨基酸代谢紊乱各条目。现任《中华内分泌代谢杂志》编委及《中国糖尿病杂志》副总编辑。

第一章　营养与营养素需要

“营养”（nutrition）一词的概念，包含着两方面的动态过程，即人体摄入、消化、吸收和利用食物中营养成分的过程；以及人体利用所吸收的营养成分维持生长发育、组织更新和健康状态的过程。“营养素”（nutrient）是指食物中含有的能维持生命、促进机体生长发育和健康的化学物质。

人体对营养素的需要量则是指机体为维持正常的生理功能和良好的健康状态，必需摄入的营养素的最低量，通常称为生理需要量。人体所需要的营养素，是通过摄入各种食物而获得的。每日由膳食中提供的营养素，称为膳食营养素供给量，必须能满足机体对营养素的生理需要并略有贮备。因此，各国所制订的“推荐的每日膳食中营养素供给量”（recommended dietary allowance，RDA），均是在生理需要量的基础上，考虑到人群对需要量的个体差异，食物生产情况及居民饮食习惯等多种因素而制订的适宜的膳食中营养素的供给数量。在实际膳食调查工作中，RDA 成为评价膳食质量和营养素摄入水平的依据。

人体所需要的营养素很多，约有 40 余种，可分为蛋白质、脂类、碳水化物，矿物质（无机盐和微量元素）、维生素等五大类。下面按各类营养素分别简述。

第一节　蛋　白　质

蛋白质（protein）是最早被人们认识的必需营养素，其重要性在于它是生命的基础。

一、生理功能

（一）促进机体组织的生长、更新和修复

蛋白质是人体一切细胞的组成部分。食物蛋白质进入人体消化道中由于酶的作用分解为氨基酸，被肠粘膜细胞吸收后再在体内合成组织蛋白质。因此蛋白质是机体生长发育和组织更新修复的物质基础。

（二）构成体内具有重要生理活性的物质

吸收入体内的氨基酸可合成具有重要生理作用的各种活性物质，如代谢过程中具有催化作用的酶，具有生理调节作用的肽类激素，具有免疫作用的抗体，输送氧的血红蛋白，调节肌肉收缩功能的肌浆蛋白，运送营养素的运载蛋白以及构成机体支架的胶原蛋白等，均由蛋白质所构成。

（三）供给热能

蛋白质在体内代谢过程中，可释放出能量，每克蛋白质可供给热能 16.7kj（4kcal）。当膳食中碳水化物和脂肪供给不足，或是蛋白质摄入量超过机体需要时，则氨基酸可通过转化为生糖氨基酸（glucogenic amino acid）或生酮氨基酸（ketogenic amino acid），进而转化为葡萄糖或脂肪酸而被利用于提供热能，或以糖原和甘油三酯的形式贮存体内备用。

二、消化、吸收、代谢

食物蛋白质进入人体后，一部分首先在胃内经胃蛋白酶的作用分解为多肽，大部分则在小肠经胰蛋白酶、氨基肽酶等多种蛋白分解酶的作用分解成游离氨基酸和短肽，并迅速被肠粘膜细胞吸收。吸收入血循环的氨基酸则可被各种组织细胞所利用，构成组织，用于组织的生长和更新。成年人体重的 16%～20%为蛋白质，其中每日约有 3%进行代谢更新。不同组织蛋白质更新的速度差异很大，如小肠粘膜蛋白更新只需 1～3 天，血红蛋白则需 120 天。未被用于合成或更新组织蛋白质的游离氨基酸，则经脱氨基作用后转化为生糖氨基酸或生酮氨基酸，进一步氧化放出热能，一部分经脱氨基作用形成尿素排出体外。

三、必需氨基酸

人体蛋白质由 20 种氨基酸组成，其中不能在体内合成或合成量极少不能满足人体需要，必须由食物蛋白质供给的氨基酸，称为必需氨基酸（essential amino acid），目前已知的有 9 种，包括缬氨酸（valine），亮氨酸（leucine），异亮氨酸（isoleucine），苏氨酸（threonine），蛋氨酸（methionine），色氨酸（tryptophan），苯丙氨酸（phenylalanine），赖氨酸（lysine），以及过去认为只是婴幼儿时期为必需，目前认为也是成人所需的必需氨基酸组氨酸（histidine）。其他氨基酸可在体内合成或由食物蛋白质供给，称为非必需氨基酸。非必需氨基酸中胱氨酸（cystine）在体

内可由蛋氨酸转变而成，酪氨酸（tyrosine）在体内可由苯丙氨酸转变而成，故当膳食中胱氨酸和酪氨酸供给充足时，可替代或节省部分蛋氨酸和苯丙氨酸。

膳食蛋白质在体内分解为氨基酸后方被吸收利用，因此人体对蛋白质的需要实质上是对氨基酸的需要，不仅要满足必需氨基酸在数量上的要求，同时必需氨基酸之间的比例亦应与人体必需氨基酸的要求模式尽量接近。凡某种食物蛋白质的必需氨基酸含量及比例愈接近模式要求，则这种蛋白质的所有氨基酸将愈能被充分利用，其营养价值亦愈高。鸡蛋、牛奶及牛肉的氨基酸构成很接近人体需要的模式，故通常以鸡蛋蛋白质作为参考蛋白质（reference protein），食物中有一种或几种必需氨基酸缺乏或不足，达不到参考蛋白质中该氨基酸的数量时，影响了其他必需氨基酸的充分利用和体内蛋白质的合成，则被称为**限制氨基酸（limiting amino acid）**，依据限制氨基酸缺乏的程度可列出第一、第二和第三限制氨基酸等。我国膳食中限制氨基酸主要是赖氨酸、蛋氨酸。但必须指出，某种氨基酸过量同样会干扰其他氨基酸的利用而使蛋白质的营养价值降低，这类情况多由于不适当地在食品中强化某种氨基酸所致。

四、蛋白质缺乏症

膳食蛋白质长期供给不足时，体内首先出现负氮平衡，排出氮多于摄入氮，组织蛋白质消耗而得不到补充，造成体内蛋白质缺乏而导致机体的组成和功能发生改变。成人表现为体重下降、消瘦、易于疲劳、血浆白蛋白含量降低、贫血，严重时可出现营养性水肿，免疫功能下降。

儿童蛋白质缺乏表现为生长发育迟缓，往往与热能缺乏同时发生，称为蛋白质-热能营养不良（protein-energy malnutrition, PEM），是几组不同症状的综合征的总称。（详见本篇第三章）

五、膳食供给量和食物来源

FAO/WHO/UNU专家委员会（1985）依据氮平衡法试验数据，确定人体蛋白质的需要量为每日每千克体重0.75g。而膳食蛋白质的供给量，各国推荐的数值不同，我国膳食构成以植物性食物为主，蛋白质大部分来源于粮谷及薯类食品，质量较差，所订膳食蛋白质供给量为每日每千克体重1.0～1.2g，婴儿为2～4g。我国营养学会1988年修订的成人蛋白质的RDA为男性70g，女性65g。

蛋白质的食物来源包括植物性和动物性两大类，植物性蛋白质中粮谷类含蛋白质10%左右，豆类含量达20%～40%，动物性食物含蛋白质高，肉、鱼、禽含量为15%～20%，蛋类12%～14%。动物性食品及豆类供给的优质蛋白质以占到膳食蛋白质总量的1/3以上为宜。

第二节 脂　类

一、分类

脂类（lipids）包括中性脂肪（neutral fats）和类脂（lipoids）两大类。

（一）中性脂肪

系由甘油和脂肪酸组成的甘油三酯（triglycerides），水解后产生一分子甘油和三分子脂肪酸。构成甘油三酯的脂肪酸种类很多，但只有含偶数碳原子的脂肪酸与甘油结合在一起，才可被人体利用。具有偶数碳原子的脂肪酸又据其是否含有不饱和的双键及双键数量而分为饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸。不含不饱和双键的为饱和脂肪酸（saturated fatty acid），具有一个双键的为单不饱和脂肪酸（monounsaturated fatty acid），具有两个或两个以上不饱和双键的称为多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acid, PUFA）。其表示方法例如亚油酸为C 18:2 w6，亦可写作C 18:2 n-6，其中18为碳原子数，2为不饱和双键数，w6或n-6表示距脂肪酸甲基端最近的双键位于自甲基数起的第6个碳原子。按照距甲基端最近的不饱和双键自甲基数起所在碳原子数的不同，可分为w3、w6、w7、w9系列，或称为n-3、n-6、n-7、n-9系列不饱和脂肪酸。

（二）类脂

是构成组织细胞及生物膜的基本成分，包括磷脂、鞘脂类、糖脂、类固醇及固醇、脂蛋白类。例如细胞膜即是由磷脂、糖脂及胆固醇组成的类脂层。

二、脂肪的生理功能

1. 供给热能　脂肪是热能的浓缩来源，每克脂肪在体内氧化可供热能37.7kJ（9kcal），当饥饿或患病时首先消耗体内脂肪供给热能。

2. 贮存热能　当热量摄入过多时，又可以脂肪的形式予以贮存，成为机体的燃料仓库。而贮存于皮下组织、大网膜、肠系膜及心、肾等脏器周围

的脂肪还起着保护和支持脏器及防止体内热能散失的隔热保温作用。

3. 膳食脂肪可提供机体所需的必需脂肪酸以及脂溶性维生素，并可延迟胃的排空增加饱腹感，尚可改善食物感官性状增进食欲。

三、必需脂肪酸及其生理作用

必需脂肪酸（essential fatty acid）是指人体不能自身合成，必须由膳食供给的不饱和脂肪酸。过去认为包括亚油酸（linoleic acid）、亚麻酸（linolenic acid）和花生四烯酸（arachidonic acid），目前认为只有n-6系列中的亚油酸（C18:2 n-6）是人体所需的必需脂肪酸。花生四烯酸（C20:4 n-6）可由亚油酸不饱和键加多和碳链加长而在体内合成，不属于必需脂肪酸。亚麻酸（C18:3 n-3）因不是n-6系列亦不属于必需脂肪酸，但由于其在体内可形成廿碳五烯酸（C20:5 n-3, EPA）和廿二碳六烯酸（C22:6 n-3, DHA）而具有重要生物作用，脑组织和视网膜中含大量廿二碳六烯酸（docosahexaenoic acid）。

必需脂肪酸的生理作用主要有：

1. 对体内脂类代谢，特别是胆固醇的代谢十分重要，具有加速胆固醇分解为胆酸，防止血脂升高的作用。膳食胆固醇经吸收后，需与不饱和脂肪酸结合方能在体内运转进行正常代谢。

2. 必需脂肪酸是合成前列腺素所需的前体，而前列腺素可抑制血小板聚集，减少血栓形成。

3. 参与线粒体及细胞膜磷脂的合成，必需脂肪酸缺乏时线粒体肿胀，磷脂中脂肪酸结构改变而影响细胞膜功能。皮肤细胞膜对水的通透性增加，临床表现为鳞屑样及湿疹样皮炎，婴幼儿特别敏感。单纯喂养牛乳的婴儿常因奶中亚油酸含量低而易患湿疹，牛乳中亚油酸占总脂肪酸量为2.0%，而人奶为7.0%。

四、膳食脂肪的供给量及食物来源

每日膳食中脂肪的供给量，以其所提供的热能占总热能的20%～25%为宜，生长期儿童为25%～30%，其中亚油酸供给的热能成人应占总热能的2%，婴儿应达到3%。

脂肪的食物来源包括动物脂肪和植物油，前者含饱和脂肪酸多，但鱼油例外，后者含不饱和脂肪酸多，但椰子油例外。为预防冠心病的发生，单不饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸及饱和脂肪酸摄入量之比（M:P:S）以1:1:1较合适。

第三节 碳水化物

碳水化物（carbohydrate）是一大类含碳、氢、氧的化合物，又称糖类。

一、分类

（一）单糖类（monosaccharides）

结构上有3～7个碳原子，其中以6个碳原子的已糖（hexose, $C_6H_{12}O_6$）为主。食物中常见的有葡萄糖（glucose），果糖（frucotose），半乳糖（galactose）及甘露糖（mannose）。已糖的衍生物尚有山梨醇（sorbitol），甘露醇（mannitol），卫矛醇（dulcitol）及肌醇（inositol）等。

（二）双糖类（disaccharides）

双糖系由两个单糖聚合而成。常见的有蔗糖（sucrose），乳糖（lactose）及麦芽糖（maltose）。

（三）多糖（polysaccharides）

多糖系由多个葡萄糖分子组成，又分为：

1. 可被吸收利用的多糖　包括淀粉（starch）、糊精（dextrins）和糖原（glycogen）。

食物中碳水化物多以淀粉形式存在，在体内分解为葡萄糖，根据葡萄糖聚合方式不同分为直链淀粉（amylose）和支链淀粉（amylopectin）。粮谷和豆类所含淀粉大部分为支链淀粉，需经加热在水中糊化后方能被机体消化。糊精为淀粉水解后的产物，由5个以上葡萄糖分子所组成。糖原为贮存于体内的多糖，由3000～60000个葡萄糖分子组成，在酶的作用下分解成葡萄糖。

2. 不被吸收利用的多糖　主要包括①纤维素（cellulose），存在于植物的细胞壁。②半纤维素（hemicellulose），常与纤维素共存。③木质素（lignin），主要存在于木质组织中。④果胶（pectin），存在于植物的软组织细胞之间。⑤树胶（gums）。以上统称为膳食纤维（dietary fiber）。

二、生理功能

1. 供给热能　碳水化物是供给热能最主要和最经济的来源，每克可在体内产生热能16.7kJ（4kcal），一般而言碳水化物供给的热能可占膳食总热能的60%～70%。

2. 构成体内组织成分　所有细胞与体液中均含有碳水化物，例如糖脂是神经组织的重要成分，糖蛋白是细胞膜成分，核糖及脱氧核糖参与构成核

酸等。

3. 维持神经系统功能 吸收入血液的各种单糖，首先在肝脏中转变成葡萄糖，然后释放至大循环供各器官使用，并维持神经系统及大脑的活动。人类的大脑完全依靠葡萄糖分解所产生的能量。

4. 抗生酮作用和节约蛋白质作用 脂肪在体内的代谢氧化过程所产生的乙酰乙酸、丙酮等酮体，需与葡萄糖代谢产生的草酰乙酸结合才能彻底氧化，当碳水化物摄入不足时，体内脂肪被动用提供热能，在代谢过程中产生大量酮体不能及时氧化而聚集，导致酮症。充足的碳水化物则具有抗生酮作用（antiketogenesis)。

碳水化物摄入不足时，为满足热能需要则部分氨基酸被用于提供热能，而充足的碳水化物则可节省此部分消耗，称为节约蛋白质作用（protein sparing action)。

碳水化物在人体内贮存量很少，因此必须经常保持供应。

5. 膳食纤维的功用 ①增加肠道内容物体积并刺激肠蠕动，防止便秘。②降低血胆固醇有助于预防高脂血症。③减少粪便中有害物质与肠壁接触的时间，有助于防止肠癌和肠道憩室的发生。但膳食纤维可结合阳离子，过多摄入可影响钙、铁、镁、锌的吸收利用。

三、食物来源及供给量

膳食中碳水化物主要来源于含有大量淀粉的谷类、薯类及豆类，它们分别含碳水化物 60%～80%、20%～25%和 40%～60%。除淀粉外，单糖和双糖主要来自蔗糖、糖果、蜂蜜及甜味水果。膳食纤维除来自粮谷、薯类外，主要来自蔬菜、水果。每日膳食中碳水化物的供给量以其供热占总热能的 60%～70%为宜。

第四节 热 能

热能（energy）并非一种营养素，但却是人体不可缺少的重要营养因素，人体为维持生命，从事劳动，必须每日从食物中获得一定的热能。膳食中的热能由碳水化物、脂肪及蛋白质提供，称为食物中的“热源质”，或供热营养素，因此热能的摄入状况可以反映膳食中三种供热营养素总的摄入状况和人体总的营养状况。

营养学中热能表示单位为“焦耳”(joule)、“千焦耳”(kilojoule, kJ)及“兆焦耳”(megajoule, MJ)。1 焦耳相当于 1 牛顿力将 1 千克物体移动 1 米所需能量。与过去营养学惯用的热能单位“千卡”(kilocalorie, kcal)的关系为：1kJ = 0.239kcal, 1MJ = 239kcal, 1kcal = 4.18kJ。

一、人体热能需要的主要因素

人体所需要的热能，或者说人体所消耗的热能，主要包括三大部分：即基础代谢、体力活动和食物特殊动力作用所消耗的能量。

（一）基础代谢（basal metabolism)

是指机体处于清醒、静卧、饭后 12 小时空腹、室温 20℃左右，为维持体温和呼吸、心跳、肝肾代谢等必要的生理机能所需要的最低热能。以基础代谢率（basal metabolic rate, BMR）表示，其表示单位为 kcal/（m^2·h），即每小时每平方米体表面积所发散的热能。

基础代谢率受年龄、性别、身体成分及体型等影响。生长期儿童 BMR 最高，男性 BMR 较女性高 5%左右。

（二）体力活动

体力活动消耗的热能根据活动的种类、时间而有不同。体力劳动的强度一般可分为极轻、轻、中等、强、极强五个等级，各个等级劳动强度所需热能有很大差异，即使同一强度的体力劳动，所消耗的热能个体之间亦因种种因素而存在差异。因此，体力活动所消耗之热能变异最大。

（三）食物特殊动力作用

食物特殊动力作用（specific dynamic action, SDA）是指人体由于摄入食物而造成热能消耗额外增加的现象，也称之为食物的热效应（thermic effect of food, TEF)。

各种食物的特殊动力作用不同，摄入蛋白质时消耗的热能相当于蛋白质所产生热能的 30%，摄入碳水化物时消耗其所产热能的 5%～6%，摄入脂肪时消耗其产热的 4%～5%。成人摄入一般混合膳食时，由于食物特殊动力作用额外消耗的热能，约相当于基础代谢所消耗热能的 10%。

因此，人体热能需要量，可通过实际测定和计算的方法，根据基础代谢，体力活动和食物特殊动力作用三方面热能消耗的总和而获得。

二、热能的食物来源和供给量

人体所需热能来源于食物中的产热营养素碳水化物、脂肪和蛋白质。热能供给量应与热能消耗量之间保持平衡，三大产热营养素供给热能的合适比

例，以碳水化物供热占膳食总热能的60%～70%；脂肪供热占20%～25%；蛋白质供热占10%～15%为宜。

第五节 矿 物 质

矿物质（minerals）是体内除碳、氢、氧、氮以外其它元素的总称，包括无机盐和微量元素，人体内已发现60余种，其中有21种为人体所必需。凡每日人体需要量超过100mg的称为宏量元素（macroelements），包括钙、镁、钾、钠、硫、磷、氯等7种。人体内含量极少，每日需要量低于100mg的共14种，即铁、锌、硒、碘、铜、氟、钼、锰、铬、镍、钒、锡、硅、钴，称为微量元素（microelements或trace elements）。

上述无机盐和微量元素各有其不同的生理功能，其共同的生理作用包括构成机体的组织，如钙、磷、镁是骨、牙的重要成分；维持体内的渗透压、酸碱平衡；构成酶系统的活化剂；维持神经和肌肉的兴奋性等。

矿物质广泛存在于食物中，一般膳食较易缺乏的矿物质为钙和铁，有些地区和某些特殊条件下也可出现锌、碘、硒的缺乏。

一、钙

（一）生理功能

1. 构成骨骼和牙齿 成人体内钙（calcium）的总量占体重的1.5%～2%，约为1200g，其中99%存在于骨骼和牙齿中，主要以羟磷灰石（hydroxyapatite）结晶的形式存在。其余1%存在于软组织、细胞外液及血液中，以游离的离子钙形式或与柠檬酸螯合及与蛋白质结合的形式存在，这部分称为混溶钙池（micible calcium pool），与骨骼钙维持着动态平衡。混溶钙池中的钙不断沉积于成骨细胞，而骨组织中的钙在破骨细胞作用下又不断释出进入混溶钙池，即骨盐再吸收作用（resorption）。这种骨骼的不断更新随年龄的增长速度减慢，幼儿约每1～2年更新一次，成人则需10～12年更新一次。40～50岁以后骨盐再吸收大于沉积，致使骨中钙含量下降，停经后的妇女骨盐丢失尤为明显。

2. 维持正常的细胞生理状态和神经肌肉的兴奋性 钙是维持细胞内胶质（intracellular cement）完整性所必需，并可降低神经肌肉的兴奋性。当细胞外液钙离子浓度降低时，对神经肌肉兴奋性的抑制作用降低，可导致肌肉痉挛，手足搐搦。钙离子对心肌有加强收缩的作用，维持心脏正常节律。

3. 参与血凝过程并作为多种酶的激活剂 血浆中的钙是血凝过程中酶的激活物。体内一些酶如三磷酸腺苷酶、琥珀酸脱氢酶、脂肪酶等均需要钙来激活。

（二）影响钙吸收的因素

钙主要在酸性较高的小肠上段吸收，吸收率与年龄有关，儿童期吸收率高，成年人只能吸收20%左右。

1. 不利于肠内钙吸收的因素 谷类、糠皮及豆类外皮含较多的植酸（phytic acid），可与钙结合成不溶性的植酸盐；菠菜、苋菜、冬笋、茭白等蔬菜中含草酸多，可与钙形成不溶性草酸钙，均不利于钙的吸收。膳食纤维及脂肪过多，也影响钙的吸收。

2. 有利于肠内钙吸收的因素 维生素D可促进钙的吸收，并可通过甲状旁腺激素（parathyroid hormone, PTH）和降钙素（calcitonin）的调节作用，维持血钙的正常水平；乳糖可与钙螯合成低分子可溶性络合物，促进钙吸收；膳食蛋白质中一些氨基酸可与钙形成可溶性钙盐而利于钙的吸收；机体对钙的需要量增高时可增加钙吸收率。

（三）食物来源和供给量

含钙最丰富的食物首选牛乳及乳制品，且易被吸收利用；黄豆、黑豆及豆制品含钙也较多；虾皮、海带、紫菜、芝麻酱等含钙均很丰富；绿叶蔬菜是我国膳食中钙的主要来源。

成人每日膳食钙的推荐供给量为800mg，孕妇、乳母及发育期少年则增加至1000～1500mg。

二、铁

成人体内含铁（iron）总量约为3～5g，但铁在营养生理上是极其重要的微量元素之一。

（一）生理功能及体内分布

铁作为血红蛋白的重要原料，参与体内氧的运输和利用。铁也是肌红蛋白和一些酶如细胞色素酶、过氧化氢酶的组成成分，在组织呼吸和生物氧化过程中起着极为重要的作用。

体内的铁按其功能不同可分为两类，一类具有特定的生理功能称为功能铁，包括血红蛋白（hemoglobin）、肌红蛋白（myoglobin）、含铁酶类（heme enzyme）及转铁蛋白（transferrin），总计约占总铁量的75%；另一类称为贮存铁，约占总铁量的25%，以铁蛋白（ferritin）和含铁血黄素

(hemosiderin) 的形式贮存于肝、脾及骨髓中。

(二) 铁的吸收及其影响因素

铁的吸收与铁的存在状态关系密切，呈溶解状态的铁才被吸收，亚铁离子 (Fe^{2+}) 的溶解度大，易于吸收，但食物中的铁大多以三价的氢氧化铁形式存在，这种铁需在酸性介质中如胃酸及食物有机酸存在下被还原成亚铁离子而被吸收。铁的吸收部位主要在小肠上部，且受小肠粘膜细胞调节。

食物中的铁因存在形式不同吸收也有差别，动物食品中的铁主要是血红素铁 (heme iron)，其吸收不受膳食中植酸、磷酸等的影响，可直接被肠粘膜上皮细胞吸收，吸收率较高，可达 20% 左右。而植物性食物中所含铁为非血红素铁 (non-heme iron)，必须先还原成亚铁离子后方可被吸收，且吸收过程受膳食中其它因素的影响。粮谷、蔬菜中的植酸盐、草酸盐，茶叶中的鞣酸以及咖啡中的多酚类物质均不利于铁的吸收。而维生素 C、半胱氨酸、充足的钙以及动物性食物所含的肉类因子 (meat factor)，均有利于铁的吸收。此外，体内铁贮存量低时，可使血红素铁和非血红素铁的吸收率均增高，若体内铁贮存量多，则吸收率降低。

(三) 食物来源及供给量

膳食中铁的良好来源为动物肝脏、动物全血、畜禽肉类及鱼类。蛋黄含铁亦较多，但由于含有卵黄高磷蛋白 (phosvitin) 而干扰铁的吸收，吸收率仅为 3%。植物性食物中以海带、黄豆、黑木耳含量稍高，一般蔬菜含铁量不高。

我国建议膳食中铁的供给量为成年男子每日 12mg，女子 18mg，孕妇、乳母 28mg。

三、锌

成人体内锌 (zinc) 含量为 2～2.5g，主要存在于肌肉及骨骼中，皮肤、眼球色素层、肝脏及血液含量也较多。血液中的锌大多数以碳酸酐酶和其他含锌金属酶的形式存在于红细胞中，血浆中的锌则主要与蛋白质相结合，少量为游离锌。

(一) 生理功能

1. 参与多种含锌金属酶的构成　已知锌与 60 种以上的酶有关，如碳酸酐酶、碱性磷酸酶、羧肽酶、胸腺嘧啶核苷酸酶、DNA 及 RNA 聚合酶等，故锌对维持机体正常代谢十分重要。

2. 参与细胞内核酸的合成，促进生长发育　核酸合成需要含锌的 RNA 聚合酶和胸腺嘧啶核苷酸酶，缺锌则核酸及蛋白质的合成减少，因此锌对蛋白质的正常代谢，促进生长发育和性器官的发育起着重要作用。

3. 维持维生素 A 的正常代谢和皮肤的正常功能　眼球色素层所含锌可改善夜间视力，提高晚光觉，因为锌与视黄醇脱氢酶的构成与活性有关。锌为胶原和角蛋白合成所必需，故对维护皮肤的健康也有作用。

(二) 锌的吸收及影响因素

锌的吸收主要在十二指肠及小肠上端，受肠粘膜含锌量的调节；肠粘膜细胞含锌量高则吸收慢，反之则吸收快。平均吸收率为 30%。

锌的吸收受膳食因素的影响，植酸、膳食纤维可降低锌吸收；铜、钙、铁亦可妨碍锌吸收，Fe/Zn 比值大于 2 则降低锌吸收率。利于锌吸收的因素有蛋白质、维生素 D_3、乳糖等。

(三) 食物来源及供给量

锌的主要食物来源为动物性食物，瘦肉、鱼、海产品、蛋、牛奶等，其中以牡蛎含量最高。豆类及谷类亦含有一定量的锌。蔬菜及水果锌含量很少。

成人膳食中锌的每日推荐供给量为 15mg。

四、硒

(一) 生理功能

硒 (selenium) 是谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-PX) 的重要组成成分。硒在体内作为重要的抗氧化剂即通过 GSH-PX 起作用，可将不饱和脂肪酸氧化产生的过氧化物迅速分解成醇和水，从而保护细胞生物膜免受脂质过氧化损伤。硒还参与辅酶 Q 的合成，同时是细胞色素酶的成分。动物试验结果表明硒具有抗癌作用。

(二) 食物来源及供给量

硒的良好食物来源为动物肝、肾及肉类，海产品含量亦较高，谷类硒含量随地区土壤的硒含量不同而异，蔬菜和水果含量较低。

成人每日膳食中硒的推荐供给量为 50μg。

五、碘

成人体内含碘 (iodine) 20～50mg，其中 20% 存在于甲状腺中，为构成甲状腺素的原料。

(一) 生理作用

碘的生理作用通过甲状腺素实现，甲状腺素在体内可促进生物氧化和调节细胞的正常代谢；对蛋白质、脂肪、糖类及水盐代谢均有促进和调节作用，因而对机体的生长发育起着重要作用。碘缺乏可引起甲状腺肿大及克汀病。

（二）食物来源和供给量

海带、紫菜、淡菜及海参等海产品含碘丰富，海盐中含碘量亦较高。

成人每日膳食中碘的推荐供给量为150μg，孕妇为175μg，乳母为200μg。

第六节 维 生 素

维生素（vitamins）是维持身体健康，促进生长发育和调节生理机能所必需的一大类有机化合物，人体对其生理需要量很少，但大多数维生素在体内不能合成或不能大量贮存于组织中，因此必须经常由食物供给。

维生素种类很多，通常按其溶解性分为脂溶性维生素和水溶性维生素两大类。脂溶性维生素包括维生素A、D、E、K，这类维生素可溶于脂肪或脂溶剂而不溶于水，吸收后可在体内贮存，因而过量摄入在体内积累可引起中毒。水溶性维生素包括维生素C和维生素B族，属于B族维生素的有B_1、B_2、B_6、B_{12}、烟酸、叶酸、泛酸及生物素等。水溶性维生素均溶于水，在体内不能大量贮存，当组织内达到饱和时多余部分即从尿排出，当供给不足时易出现缺乏症。此外还有一些“类维生素”物质，其活性与维生素极相似，如生物类黄酮、胆碱、肌醇、对氨基苯甲酸、硫辛酸、乳清酸和牛磺酸等。

一、维生素A

维生素A（Vit A）是脂溶性长链醇，称为视黄醇（retinol），只存在于动物食品中，多以视黄醇棕榈酸酯的形式存在，对碱较稳定，在酸性环境下不稳定，易被紫外光所破坏而氧化为视黄醛（retinal）及视黄酸（retinoic acid）。植物中不含Vit A，但黄绿色植物中含有类胡萝卜素（carotenoids）可在体内形成Vit A，称为Vit A原（provitamin A），包括β、α、γ胡萝卜素（carotene）及玉米黄素（cryptoxanthin），其中最重要的为β胡萝卜素，进入人体后在小肠粘膜和肝脏可转变为Vit A，其生理活性为6μg β胡萝卜素相当于1μg Vit A，故1μg β胡萝卜素仅相当于0.167μg Vit A。

膳食中的Vit A包括来自动物性食物中的视黄醇和来自植物中类胡萝卜素转变的视黄醇，因而提出了视黄醇当量（retinol equivalent）的概念。计算膳食中视黄醇当量的公式为：视黄醇当量μg（RE）=视黄醇（μg）+0.167×β胡萝卜素（μg）。除β胡萝卜素外，其他类胡萝卜素也可转化为少量视黄醇，但1μg仅相当于0.084μg视黄醇，因此在实际计算膳食时多忽略不计。与过去惯用的旧制单位比较，其相互关系为：1IU Vit A=0.3μgRE，1μg视黄醇=1.0μgRE，1μg β胡萝卜素=0.167μgRE，1μg其它类胡萝卜素=0.084μgRE。

（一）生理功能

1. 维持正常视力 Vit A是视色素的组成成分，参与视网膜中杆状细胞所含的视色素即视紫红质（rhodopsin）的合成。视紫红质是由视蛋白和11-顺式视黄醛组成的复合蛋白质，对弱光敏感。当视网膜受到亮光刺激时，视紫红质在“光适应”过程中被消耗而分解为视蛋白和全反式视黄醛，后者在异构酶作用下又可形成11-顺式视黄醛，并可在暗光下与视蛋白再结合成视紫红质，恢复对光的敏感性，称为“暗适应”过程。如体内Vit A不足则视紫红质的合成量少，再生速度慢，暗光下恢复视觉的暗适应时间延长，严重时可出现夜盲症。

2. 维持上皮组织的正常分化 Vit A缺乏时上皮组织细胞分化异常，形成鳞状、角化细胞且对感染的敏感性增高，尤以呼吸道明显，且出现皮肤粗糙、毛囊角化。严重时眼部损伤出现角膜干燥退化导致“干眼病”（xerophthalmia）。

3. 促进生长及骨骼、牙齿的正常发育 Vit A不足可影响儿童的生长和骨、牙的发育，因为蛋白质的合成、细胞的正常复制、分化以及胶原组织的形成均需要Vit A。

4. 增进免疫功能并具有防癌作用

（二）食物来源及供给量

膳食中Vit A的来源包括动物性食品所含的Vit A，以动物肝脏、奶及奶制品及禽蛋中含量较丰富；以及植物性食物所含的β胡萝卜素，含量较多的为黄绿色蔬菜如胡萝卜、菠菜、油菜、红薯等。

成人每日膳食中Vit A的推荐供给量为800μg视黄醇当量，其中来自动物性食物的视黄醇应占到三分之一较为理想。

二、维生素D

维生素D（Vit D）是类固醇的衍生物，具有抗佝偻病的作用，其中以Vit D_3和Vit D_2为最重要。人体皮下的7-脱氢胆固醇，经日光紫外线照射转化为Vit D_3，而Vit D_2则由麦角固醇转化而成，二者结构近似且效用相同。

（一）生理功用

Vit D的生理功用主要为促进钙、磷在肠道的吸收；促进钙、磷在骨、牙中的沉积，有利于骨骼矿质化；并可通过甲状旁腺激素和降钙素的调节作用维持血钙的正常水平。

（二）来源及供给量

食物中 Vit D含量很少，仅以动物肝脏、鱼肝油、禽蛋等含量稍多。奶类含量不高，因此婴幼儿适当补充鱼肝油有利于生长和预防佝偻病。经常接受日光照射是 Vit D的好来源。

婴幼儿、青少年及孕妇、乳母每日膳食中Vit D的推荐供给量为 10μg（400IU），成年人为 5μg（200IU）。

三、维生素 E

维生素 E（Vit E）又名生育酚（tocopherol），已知有 8 种具有活性的化合物，即 α、β、γ、δ 生育酚及 α、β、γ、δ 生育三烯醇，其中以 α-生育酚效力最高。Vit E 易于被氧化破坏，在酸性环境中较稳定。

（一）生理功用

Vit E 作为体内的强抗氧化剂，具有抗脂质过氧化作用，可阻止细胞膜上多不饱和脂肪酸的氧化，从而保护细胞免受脂质过氧化物的损害，因此其抗氧化作用是阻止过氧化物的产生，而硒的抗氧化作用则是使已产生的过氧化物分解，故 Vit E 和硒相辅相成共同完成抗氧化作用。Vit E 对于保持红细胞的完整性，防止溶血性贫血具有重要作用。

（二）食物来源及供给量

Vit E的丰富来源为种子油，尤以麦胚油、棉籽油、玉米油、花生油及芝麻油等含量丰富，谷类胚芽及绿色菜中也含有 Vit E，奶及奶制品和蛋黄中亦含少量 Vit E。

每日膳食中 Vit E 的推荐供给量一般成人为 10mg，孕妇、乳母及老年人为 12mg。当食物中含大量多不饱和脂肪酸时，应增加 Vit E 的摄入，一般认为每克多不饱和脂肪酸，应摄入 0.5～0.6mg Vit E 方能满足需要。

四、硫胺素

硫胺素（thiamine）又名维生素 B_1，是一种抗脚气病（beriberi）的水溶性维生素，在酸性溶液中较稳定，中性和碱性环境下被氧化失去活性。

（一）生理作用

硫胺素在小肠吸收后被磷酸化为焦磷酸硫胺素（thiamine pyrophosphate，TPP），约占体内硫胺素总量的 80%；三磷酸硫胺素（TTP）及单磷酸硫胺素（TMP），分别占体内硫胺素总量的 10%。具有生理作用的主要是 TPP。

硫胺素在体内作为羧化酶（carboxylase）的辅酶，参与碳水化物的代谢，并作为转酮酶或称转羟乙醛酶（transketolase）的辅酶，是合成核糖所必需。转酮酶存在于红细胞、肝、肾及其他组织中，当硫胺素缺乏时，红细胞中转酮酶活性下降，可作为鉴定硫胺素营养状况的特异性指标。

（二）食物来源及供给量

谷类、豆类及肉类食品含硫胺素最丰富，其中谷胚及酵母为最好的来源。硫胺素在粮食加工和烹调中易遭损失或破坏，如粮食碾磨过细、淘米次数过多以及煮粥时加碱等均可造成硫胺素的丢失。

硫胺素参与糖类代谢，故其需要量与热量消耗有关，一般每 4180kJ（1000kcal）热能需要 0.5mg 硫胺素。我国营养学会建议成人每日膳食硫胺素的供给量为男子 1.2mg，女子 1.1mg，孕妇 1.8mg，乳母 2.1mg。

五、核黄素

（一）生理功用

核黄素（riboflavin）又称维生素 B_2，是体内辅酶结构的一部分，由核黄素形成的重要辅酶包括黄素单核苷酸（flavin mononucleotide，FMN）和黄素腺嘌呤二核苷酸（flavin adenine dinucleotide，FAD），这些辅酶与蛋白质结合形成黄素蛋白（flavoprotein），是细胞生物氧化过程中不可缺少的重要物质，并能促进碳水化物的中间代谢。含有 FMN 及 FAD 的酶种类很多，例如细胞色素还原酶、氨基酸氧化酶、谷胱甘肽还原酶以及某些脱氢酶等等，核黄素的功用与这些酶所具有的作用有关，当核黄素缺乏时，与这些酶有关的生物氧化过程发生障碍，其临床表现多种多样。

（二）食物来源和供给量

核黄素的食物来源以动物性食品含量较高，特别是动物内脏、蛋、奶等，植物性食物以豆类及绿叶蔬菜含量稍多。谷类及一般蔬菜含量少。

每日膳食中核黄素的推荐供给量与硫胺素相同。成年男子为 1.2mg，女子 1.1mg，孕妇 1.8mg，乳母 2.1mg。

六、尼克酸

尼克酸（niacin）又名烟酸，性质稳定，不易

被酸、碱、光所破坏，一般烹调加工损失小。

（一）生理功用

尼克酸以尼克酰胺的形式在体内构成脱氢酶的辅酶Ⅰ（NAD）和辅酶Ⅱ（NADP），参与体内生物氧化过程，是组织中极其重要的递氢体，缺乏时细胞正常的呼吸和代谢将受影响。尼克酸在维持皮肤健康及神经系统的功能中起重要作用。严重缺乏尼克酸将引起糙皮病（pellagra）。

（二）食物来源及供给量

尼克酸在自然界分布较广，猪肝、瘦肉、花生、酵母及谷类含量均较丰富。奶、蛋中含色氨酸较多，在体内可转化为尼克酸。

每日膳食中尼克酸的推荐供给量为男子 12mg，女子 11mg，孕妇 18mg，乳母 21mg。

七、叶酸

叶酸（folic acid）是由一个喋啶连接一个对氨基苯甲酸，再与谷氨酸相结合，故叶酸也称为喋酰谷氨酸（Pte Glu），天然存在的叶酸大都是多谷氨酸形式。

（一）生理功用

叶酸在体内经酶的作用还原成具有生理活性的四氢叶酸，四氢叶酸作为一碳单位转移酶系的辅酶，起着一碳单位传递体的作用。凡涉及一碳单位（如 CH_3、CH_2）从一种物质转移到另一种物质的生化反应，均需要叶酸起作用，因此叶酸是体内氨基酸代谢及核苷酸代谢中不可缺少的重要物质，对于细胞增殖、组织生长和机体发育有着十分重要的作用。叶酸缺乏时可造成红细胞成熟受阻而导致巨幼红细胞贫血，孕早期妇女严重缺乏叶酸是引起胎儿神经管畸形（neural tube defects, NTD）的主要原因。

（二）食物来源及供给量

富含叶酸的食物主要为各种蔬菜、动物肝脏、蛋黄、酵母、麦芽等，各种豆类含量也较多。但叶酸在烹调过程中损失率较高，一般为 50%～70%，因此膳食中的叶酸往往不能满足对叶酸需要量大大增加的孕妇的需要。我国目前尚未制定叶酸的 RDA，美国 1989 年建议成年未孕妇女每日叶酸摄入量为 180μg，孕妇每日 400μg。FAO/WHO 提出孕妇每日应补充叶酸 200～300μg，叶酸总摄入量每日应不少于 350μg，或每千克体重 7μg。

八、抗坏血酸

抗坏血酸（ascorbic acid）又称维生素 C，人体内缺少葡萄糖醛酸内酯氧化酶，因而在体内不能合成维生素 C，必须从膳食中获得。

（一）生理功用

抗坏血酸在体内可促进组织胶原蛋白的合成，有利于骨骼、牙齿的生长发育和保持毛细血管的韧性，预防坏血病的发生。抗坏血酸具有很强的还原性，能促使三价铁还原为二价铁而有利于铁的吸收；并可促进二氢叶酸还原为具有活性的四氢叶酸。抗坏血酸还具有增强机体免疫功能、抗感染、降低血浆胆固醇和抗肿瘤等重要作用。

（二）食物来源及供给量

各种新鲜蔬菜、水果含有丰富的维生素 C，尤以青椒、鲜枣、山楂、柑桔类含量最高，一些野果如弥猴桃、刺梨、沙棘等含有大量的维生素 C。

成人每日膳食中维生素 C 的推荐供给量为 60mg，孕妇为 80mg，乳母为 100mg。

（唐　仪）

参考文献

1. 陈炳卿主编. 营养与食品卫生学（三版）. 北京：人民卫生出版社，1995
2. 中国营养学会. 推荐的每日膳食营养素供给量. 营养学报，1989，11:93
3. 中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所编. 食物成分表. 北京：人民卫生出版社，1991
4. FAO/WHO 联合专家会议报告（葛可佑等译）. 人体维生素 A，铁，叶酸和维生素 B_{12}的需要量. 北京：中国农业科技出版社，1993
5. Brown ML (ed). Present knowledge in nutrition. 6th ed. ILSI Nutrition Foundation, Washington D.C. 1990
6. Linder MC (ed). Nutrition biochemistry and metabolism with clinical applications. 2th ed. Elsevier Science Publishing Company, INC. 1991
7. National Research Couneil. Recommended Dietary Allowances. 10th ed. National Academy Press. Washington D.C. 1989
8. Passmore R, Eastwood MA. Human nutrition and dietetics. 8th ed. Longman Group Limited. 1986
9. Shils ME, Olson JA, Shike M. (eds) Modern nutrition in health and disease. Lea & Febiger, U. S. A. 1994

第二章 营养状况评定

对于个人或集体单位的营养状况评定，需通过全面调查，并按照统一的客观标准进行对比和评定。

下述几种类型的资料可被用于评价营养状况：①膳食调查。②体格检查，包括人体测量及临床体征和症状。③实验室检查，包括生化检验与生理功能检查。

第一节 膳食调查

膳食调查（dietary survey）是营养状况评价的一部分，通过调查可了解不同地区不同生活条件下人群的饮食习惯、食物种类和数量；由食入的食物计算出每人每日热能和营养素的摄入量，并与营养素的每日推荐供给量（RDA）相比较，以发现被调查者存在的营养问题；以膳食调查结果与体格检查结果相结合，可作为制订推荐膳食营养素供给量的依据。

（一）膳食调查常用方法

各种膳食调查方法均需取得两项资料，即在一定时期内食物的消耗量以及食用这些食物的人数。据此两项资料可计算出平均每人每日的食物消耗量和营养素的摄入情况。

1. 称重法　可应用于团体、家庭及个人的膳食调查。

此方法需将被调查单位每日每餐消耗的各种食物称量其烹调前生重（可食部）、烹调后熟重、餐后剩余熟食物重，然后计算出生熟比值及实际消耗的生食物总量。

统计每餐用餐人数，计算每餐平均每人消耗的生食物重量，总计一日三餐的结果，得到一日的进食量。

此法结果准确，细致，并可了解到每日各餐食物分配情况，但此法工作量大，不适于大规模调查。

2. 记账法　是大规模膳食调查常用的方法，适用于有详细账目的集体单位如托幼机构的膳食调查。

根据被调查单位每日购进食物的账目，用餐人数的记录，可得到一定时期内各种食物消耗总量和用餐的总人日数，再计算出平均每人每日的食物消耗量。

此法如果账目精确，每餐用膳人数统计确实，则可达到相当准确。优点为可调查较长时间，手续简便，省人力，适合于全年四个季度的调查。

3. 询问法　此方法最简便，多用于个人或家庭膳食调查，询问24小时或最近3天内每日所吃食物的种类及数量。并可询问膳食历史以及忌食、偏食的情况。对于门诊病人亦常采用此种24小时回顾法进行膳食调查。在不可能进行记账和称重时，此法亦可得到大致的结果。

上述方法各有优缺点，在进行膳食调查时常可结合使用，如称重和记账法经常结合应用于人群的膳食调查。

（二）膳食调查的注意点

1. 调查对象　在一个地区进行人群的膳食调查时，应注意调查对象要有足够的代表性。例如选择城市和农村，山区和平原，集体单位和散居居民等不同类型，总之要根据地理条件、经济状况、饮食习惯等各方面因素，选择调查对象。

2. 调查时间　一般调查5～7天，最少不少于3天。我国居民每日膳食差别很大，调查时间过短往往不能代表总的情况，特别是调查对象人数少时更是如此。每日膳食情况变化不大的农村地区，调查时间亦不得少于3天。

3. 调查季节　最好全年内作四个季度的调查，如果食物供应季节性变化不大，一般可在冬春季和夏秋季各作一次，全年共两次调查。

（三）膳食调查结果的评价

1. 根据调查结果中平均每人每日各种食物的消耗量，评价各类食物如粮谷类、豆类、动物性食物、蔬菜、水果等种类、数量及比例是否合理。

2. 根据各类食物的实际消耗量，按照我国的“食物成分表”计算出平均每人每日热能和各种营养素的摄入量，再以我国营养学会推荐的膳食营养素供给量（RDA）进行比较，评价所调查膳食的营养质量。

3. 根据调查目的需要，可进一步评价：

（1）热能来源的分布　计算蛋白质、脂肪、碳水化物三大产热营养素所提供的热能占膳食总热能的百分比并评价其是否合理。

（2）蛋白质的来源及其质量　计算动物性食品

及豆类食品等优质蛋白质占总蛋白质摄入量的百分比。

(3) 动、植物脂肪来源及其比例情况。

(4) 铁的食物来源分布，动物性食品所含血红素铁占总铁摄入量的比例等。

第二节 体格检查

体格检查是营养状况鉴定的重要组成部分，一般包括体格测量和临床体征检查。

一、体格测量

体格测量（anthropometry）常用的指标为体重、身长、皮褶厚度、上臂围等。

(一) 体重、身高

体重、身高为最常用的体格测量指标，能较好地反映人体的一般营养状况，而且简便、易行。

1. 理想体重（ideal body weight） 多用于成人的衡量指标，目前仍采用以下计算方法：理想体重 kg = 身高 cm − 105（改良 Braca 公式），或者理想体重 kg =（身高 cm − 100）×0.9（平田公式）。评价方法为在理想体重的 ±10% 范围内为正常；±10%～20%为超重或消瘦；±20%以上则为肥胖或严重消瘦。

2. 体重指数（body mass index, BMI） 由于体重受身长的影响较大，因此目前常使用带有身长的指数来衡量体重是否正常。BMI 值正常范围的简易评价方法为成年男子 20～25 为正常，＞25 或＜20 为肥胖或消瘦；成年女子 19～24 为正常，＞24 或＜19 为肥胖或消瘦。

国外应用 BMI 作为诊断慢性蛋白质-热能营养不良和肥胖的分级标准如下：

肥胖	BMI	蛋白质-热能营养不良	BMI
Ⅲ级	＞40	Ⅰ级	17.0～18.4
Ⅱ级	30～40	Ⅱ级	16.0～16.9
Ⅰ级	25～29.9	Ⅲ级	＜16
正常	≥18.5～＜25		

学龄前儿童亦可应用此指标，一般以 BMI 值 15～22 为正常，＞22 为肥胖，＜15 为消瘦，13 以下则为营养不良。

3. 体重/年龄（weight for age） 儿童体重是反映营养状态的良好指标，尤其是 5 岁以下的儿童，其体重的差别主要是由于健康和营养状态的不同所造成，因此通常可根据实测的体重与相同年龄的标准体重进行比较，营养不良的儿童往往体重达不到其年龄之标准体重的 80%。

“体重图”（weight chart）常被用于婴幼儿，每月或定期测量婴幼儿的体重并标记在体重图上，将各次测量结果连结画出体重增长曲线，并与图上已有的标准体重曲线进行比较。若实测体重曲线呈持平或下降趋势，反映儿童体重未增长或体重下降，表明该儿童需给予特殊照顾。一份记录准确的体重图可以成为婴幼儿健康和营养状况极敏感的指标，有助于早期发现营养不良并及早开始治疗。

4. 体重/身高（weight for height） 是根据不同的身高的标准体重进行评价的方法。以实际测量的儿童体重，与其相同身高的标准体重进行比较，营养不良的儿童体重常达不到其身高应有的标准体重范围。此项指标可以反映由于近期或急性营养不良所引起的体重降低，表现为消瘦。

5. 身高/年龄（height for age） 根据不同年龄的标准身高进行衡量，确定所测儿童的身高能否达到其同年龄儿童的标准身高范围。由于长期、慢性营养不良可导致儿童矮小，因此该项指标可反映较长期的营养状况。

(二) 上臂围（arm circumference）

出生后第一年，由于肌肉和脂肪组织的增长，健康婴儿上臂围的增长十分迅速，随后维持在 16cm 左右直至 5 岁。如果营养不良则肌肉消瘦、脂肪消失，导致上臂围减少。因此测量上臂围可作为 1～5 岁儿童营养不良的快速筛选方法，尤其是在不知准确年龄（1～5 岁间）或没有条件测量身高、体重时。当上臂围＞13.5cm 为营养状况基本正常，上臂围为 12.5～13.5cm 可考虑中度营养不良，＜12.5cm 则表明重度营养不良。

(三) 皮褶厚度（skinfold thickness）

常用的测量部位包括三头肌、二头肌、肩胛下、脐旁及髂骨上部等。

皮褶厚度的测量值常可用于计算人体脂肪含量。比较常用的为 Siri 公式：体脂% =（4.95/D − 450）×100。式中 D 代表身体密度。身体密度可利用二头肌、三头肌、肩胛下、髂骨上四个部位的皮褶厚度之和进行计算，公式为：D = c − m × log 四部位皮褶之和。式中 c 及 m 为不同性别、不同年龄组所用的系数。据 Durnin 与 Womersley 按上述方法的研究结果，男性 17 岁以上、女性 16 岁以上各年龄组的 D 值随年龄增长而下降，其平均值范围为男性 1.066～1.036；女性 1.040～1.013。据此进一步计算人体脂肪含量男性为体重的15%～

28%；女性为体重的26%～39%。

人体脂肪含量的测定尚可利用水下称重法，但由于需要特定的仪器设备和测定技术，因此一般营养调查工作难以应用。

二、临床体征检查

临床体征检查的目的是了解有无营养缺乏病的表现。营养缺乏病的发生是一个渐进的连续过程，首先由于膳食营养素摄入不足或人体对营养素需要量的增加，或是吸收、利用障碍等各种原因引起组织中营养成分的耗损，含量降低以致缺乏，继而引起生化和功能方面的改变，最后出现临床体征和自觉症状，因此临床体征往往是在营养缺乏已很明显时才出现。为了及早作出诊断，目前更受重视的是检查一些亚临床的表现，例如疲劳指标、免疫功能改变，暗适应能力降低等。

不同的营养素缺乏表现出不同的症状和体征，而同一种症状和体征亦可能由于数种营养素缺乏所引起。在对人群的营养状况鉴定进行体格检查时，根据不同的临床表现可以初步判断可能与某种或几种营养素缺乏有关。再结合生化检验结果和膳食营养素摄入状况综合分析，即可作出正确的评价。

体格检查中比较有诊断价值的体征和自觉症状列于表19-2-1。

表19-2-1 营养缺乏病症状及体征一览表

症状及体征	营养素缺乏
全身	
肌肉萎缩，消瘦	热能
食欲减退	蛋白质，热能，硫胺素，锌
疲乏，无力	硫胺素，蛋白质
贫血	蛋白质、叶酸，维生素 B_{12}，维生素 B_6，维生素C，铁
皮肤	
苍白	叶酸，铁，维生素 B_{12}
毛囊角化过度	维生素A
皮肤粗糙，干燥	维生素A，必需脂肪酸
皮下出血	维生素C，维生素K
脱屑	蛋白质，热能，尼克酸，核黄素，锌，必需脂肪酸
伤口愈合不良	维生素C，维生素K，必需脂肪酸，核黄素，锌
色素沉着	尼克酸，蛋白质-热能，维生素A
鼻尖部皮肤损害	维生素 B_6
阴囊两侧对称性红斑	核黄素
头部	
两侧颞肌萎缩	蛋白质-热能
头发	
稀疏，易脱落	蛋白质，锌
眼睛	
夜盲，暗适应能力下降	维生素A
畏光，视线模糊，眼结膜感染	核黄素，维生素A
角膜边缘充血	核黄素
口腔	
舌炎，舌腥红	核黄素，尼克酸，叶酸，维生素 B_{12}
舌肉红，地图舌	核黄素，尼克酸
舌裂伤	尼克酸
舌上皮萎缩	核黄素，尼克酸，铁
味觉减退	锌
牙龈肿胀，出血	维生素C
龋齿	氟，钙
口腔粘膜溃疡	锌
唇开裂	核黄素
口角炎	核黄素
颈部	
甲状腺肿大	碘
腹部	
腹胀，肝功能变化（GPT增高）	蛋白质-热能
四肢	
水肿	蛋白质，硫胺素
骨骼变软，弯曲变形（佝偻病）	维生素D
骨软化	维生素D，钙，磷
骨质疏松	钙，维生素D
骨痛，关节痛	维生素C
肌肉萎缩，无力	蛋白质，热能
肌肉软化，疼痛	硫胺素
指甲	
反甲，指甲脆薄	铁
白色横纹	蛋白质
神经系统	
痉挛，抽搐，惊厥	钙，镁
感觉异常，指、趾麻木	硫胺素
反射消失，垂腕，垂足	硫胺素
痴呆，定向力障碍	尼克酸
位置感及振动感丧失	维生素 B_{12}
中枢神经系统失调	维生素 B_{12}，维生素 B_6
精神失常	尼克酸，硫胺素
循环系统	
急慢性心功能不全，心律失常	硒
右心肥大，心动过速	硫胺素

第三节 实验室检查

当人体由于膳食营养素摄入量不足，导致组织中营养素缺乏时，没有直接的方法可以测定组织中的含量，只有采用间接的方法，通过测定血中含量或尿中排出量，以了解组织营养缺乏的程度，而酶学分析常常具有特异性，不同的营养素可以选择不同的酶来反映其营养状况。生化的改变一般在营养缺乏病和营养性疾病的症状、体征出现之前发生，因此实验室检查在营养状况鉴定中具有十分重要的意义。

常用于营养状况鉴定的生化检验如下：

（一）蛋白质

1. 血清运输蛋白　血清中蛋白质起载体作用，运输营养成分，反映体内组织蛋白质水平。具体指标包括①白蛋白；②转铁蛋白；③甲状腺素结合前白蛋白；④视黄醇结合蛋白。以上四项指标以后两项较敏感，因其在体内贮存量少，且存留时间短，周转率快，故蛋白质缺乏时易于反映出来，可用于观察营养治疗的早期效果。目前国内普遍应用的指标为前两项，尤以白蛋白应用较多。

2. 尿液蛋白质代谢产物

（1）尿肌酐：肌酐为肌酸脱水而成，肌酸绝大多数存在于肌肉组织中，蛋白质营养不良肌肉组织消瘦时，体内肌酐生成量减少，尿中排出量降低。正常人肌酐排出量与肌肉、体表面积和体重均呈相关。

（2）尿羟脯氨酸：羟脯氨酸为胶原蛋白的分解产物，当蛋白质营养不良时，胶原蛋白合成减少，其分解产物羟脯氨酸的排出量降低。此项指标可用于儿童蛋白质营养状况的鉴定，一般常用尿羟脯氨酸指数（HI），其公式为：

尿羟脯氨酸指数（HI）＝

$$\frac{\text{尿中羟脯氨酸量（mM/L）}}{\text{尿肌酐（mM/L）}} \times \text{体重（kg）}$$

10岁以下儿童该指数>2.0为正常。

（二）无机盐与微量元素

1. 血清中的含量　测定血清中钙、镁、铁、锌、铜、硒等营养素的含量，在营养状况鉴定中应用很普遍。

2. 发中含量　如发锌、发硒的测定，对锌、硒等微量元素缺乏的诊断有一定参考价值。

3. 尿中排出量　尿中钾、钠、钙、镁、锌、铜、硒等排出量的测定，必要时可选用。

4. 特异性指标测定　针对不同的元素采用相应的特异性指标。例如铁营养状况的鉴定可测定血红蛋白、血清铁蛋白、红细胞游离原卟啉、转铁蛋白饱和度等；铜的鉴定可测血清铜蓝蛋白；碘的鉴定可测甲状腺素（T_4）、三碘甲状腺原氨酸（T_3）；硒的鉴定可测谷胱甘肽过氧化物酶等。

（三）维生素

各种维生素的生化鉴定指标包括血清或血浆中含量，尿中排出量以及酶活力的测定。

1. 血清或血浆中含量　多数维生素如维生素A、D、E、β-胡萝卜素、维生素B_6、B_{12}、C、叶酸等。其中叶酸尚可测定红细胞中含量，以反映体内叶酸的贮存情况。

2. 尿中排出量　多用于维生素B_1、B_2、C、烟酸等水溶性维生素。根据需要和条件，又可测定以下几种：

（1）24小时尿中排出量。

（2）以尿肌酐量为单位，计算每克肌酐维生素的排出量。由于尿中肌酐排出量较恒定，因此可用某营养素的克肌酐排出量作为评价营养状况的指标之一。例如维生素B_1、B_2、烟酸。

（3）负荷试验：适用于水溶性维生素如维生素B_1、B_2、C、烟酸等。于清晨排空尿后一次口服大剂量维生素，随后收集4小时尿液，测定尿中维生素含量，以观察组织中饱和程度。当机体维生素缺乏时，服试验剂量后尿中无维生素排出或排出量少。若体内组织有贮存则尿中维生素排出量多。负荷试验剂量一般为维生素B_1、B_2各5mg，烟酸50mg，维生素C 500mg。若负荷4小时尿维生素B_1排出量<100μg，B_2<400μg，烟酸<2mg，维生素C<3mg则表明体内缺乏。

此外，当叶酸缺乏时，口服大剂量组氨酸负荷，24小时尿中亚胺甲基谷氨酸排出量增高。维生素B_6缺乏时，口服色氨酸负荷后，24小时尿中黄尿酸排出量增加，黄尿酸指数增高。

3. 酶活力测定　一些维生素主要以辅酶的形式参与体内代谢，当维生素缺乏时，则相应的酶活力降低。

（1）红细胞转酮酶活性：维生素B_1为转酮酶的辅酶，当体内维生素B_1缺乏时，转酮酶的活性降低。若在测定血中转酮酶过程中加入焦磷酸硫胺素（TPP），则可使转酮酶的活性升高，由于加入TPP而引起的酶活性增加的百分数则称为TPP效应，因此机体缺乏硫胺素时TPP效应增加，>25%表示维生素B_1缺乏。

(2) 红细胞谷胱甘肽还原酶活性系数 由核黄素形成的重要辅酶黄素腺嘌呤二核苷酸（FAD），在体内可作为许多酶的辅酶，其中之一为谷胱甘肽还原酶。当核黄素缺乏时，红细胞内 FAD 相应减少而使谷胱甘肽还原酶的活力降低。在进行此项酶活力测定时，若在血样中加入 FAD，则可使酶的活性增强。加入 FAD 后的酶活性与未加 FAD 的酶活性之比值，称为活性系数（AC），一般以 AC 值 >1.5 表示核黄素缺乏。

表 19-2-2 示常用生化指标的正常值。

表 19-2-2 常用营养生化指标正常值一览表

营养素	生化指标	正常值范围	标本
蛋白质			血液
	白蛋白	35~50g/L	
	球蛋白	20~29g/L	
	白蛋白/球蛋白	1.5~2.5∶1	
	转铁蛋白	2.60~4.30g/L	
	甲状腺素结合前白蛋白	280~350mg/L	
	视黄醇结合蛋白	26~76mg/L	
	氨基酸		
	丙氨酸	245~500μmol/L	
	精氨酸	30~145μmol/L	
	门冬酰氨	35~45μmol/L	
	瓜氨酸	15~55μmol/L	
	胱氨酸	10~90μmol/L	
	谷氨酸	15~190μmol/L	
	谷氨酰胺	420~700μmol/L	
	甘氨酸	120~560μmol/L	
	组氨酸	30~110μmol/L	
	羟脯氨酸	0~极微量 μmol/L	
	异亮氨酸	40~100μmol/L	
	亮氨酸	75~175μmol/L	
	赖氨酸	80~240μmol/L	
	蛋氨酸	7~40μmol/L	
	鸟氨酸	30~106μmol/L	
	苯丙氨酸	35~90μmol/L	
	脯氨酸	105~340μmol/L	
	丝氨酸	75~170μmol/L	
	牛磺酸	25~170μmol/L	
	苏氨酸	75~210μmol/L	
	色氨酸	25~125μmol/L	
	酪氨酸	20~90μmol/L	
	缬氨酸	145~315μmol/L	
	肌酐	儿童 27~62μmol/L	
		成人 男 55~106μmol/L	
		女 44~97μmol/L	
	尿素氮	3.2~7.0μmol/L	
	尿酸	男 148~416μmol/L	
		女 89.2~356.9μmol/L	
	肌酸	230~530μmol/L	
	尿肌酐	6.2~13.2μmol/L	24 小时尿液
脂肪			
	血清总脂	4.7~7.0g/L	
	胆固醇	2.8~6.0mmol/L	
	<29 岁	<5.2mmol/L	
	甘油三酯	0.23~1.24mmol/L	
	高密度脂蛋白（α-脂蛋白）	0.20~0.36	
	低密度脂蛋白（β-脂蛋白）	0.40~0.60	

续表

营养素	生化指标	正常值范围	标本
	游离脂肪酸	80～200mg/L	
	血清磷脂（以脂计）	1.5～2.75g/L	
	血清胆固醇/磷脂	0.94	
	血酮	＜20mg/L	
维生素 A			
	血清维生素 A	0.5～2.1μmol/L	
	β-胡萝卜素	0.9～4.6μmol/L	
维生素 D			
	血浆 25-（OH）D_3	35～200nmol/L	
		夏季 37～200nmol/L	
		冬季 35～105nmol/L	
	血清 1，25-（OH)$_2$$D_3$	62～156 pmol/L	
维生素 E			
	血浆维生素 E	11.6～46.4μmol/L	
维生素 B_1			
	红细胞转酮醇酶活性 TPP 效应%	0～15%	
	尿中硫胺素排出量	＞100μg	24 小时尿液
		65～130μg/g 肌酐	任一次尿液
	硫胺素（5mg）负荷试验	＞200μg	服药后 4 小时内尿液
维生素 B_2			
	红细胞谷胱甘肽还原酶活性系数	0.9～1.2	
	尿中核黄素排出量	＞200μg	24 小时尿液
		80～270μg/g 肌酐	任一次尿液
	核黄素（5mg）负荷试验	＞400μg	服药后 4 小时内尿液
维生素 B_6			
	血浆磷酸吡哆醛	14.6～72.9nmol/L	
	色氨酸负荷试验后黄尿酸指数	0～1.5	24 小时尿液
尼克酸			
	尿中尼克酸排出量	＞1.5mg	24 小时尿液
		＞1.6mg/g 肌酐	任一次尿液
	尼克酸（5mg）负荷试验	＞2.5mg	服药后 4 小时内尿液
叶酸			
	血清叶酸	＞6.8nmol/L	
	红细胞叶酸	＞318nmol/L	
	亚氨甲基谷氨酸排出量	＜5mg	组氨酸负荷试验后 24 小时尿中排出量
维生素 B_{12}			
	血清钴胺素	103～517pmol/L	
	血清同型半胱氨酸	7～22μmol/L	
	血清甲基丙二酸	＜900nmol/L	
维生素 C			
	血浆抗坏血酸	23～85μmol/L	
	尿中抗坏血酸排出量	＞10mg	24 小时尿液
		＞10mg/g 肌酐	任一次尿液
	维生素 C（500mg）负荷试验	＞3mg	服药后 4 小时内尿液
维生素 K			
	维生素 K_1	0.30～2.64nmol/L	
	凝血酶原时间	11～15 秒	
必需宏量元素			
钾	血清钾	4.1～5.6mmol/L	
	尿钾	51～102mmol	24 小时尿液
钠	血清钠	136～146mmol/L	
	尿钠	130～261mmol	24 小时尿液

续表

营养素	生化指标	正常值范围	标本
钙	血清钙	2.25～2.74mmol/L	
	尿钙（普食时）	2.5～7.5mmol	24小时尿液
必需宏量元素			
磷	血清磷	成人 0.87～1.45mmol/L	
		儿童 1.45～1.78mmol/L	
	血清钙/磷	2:1	
镁	血清镁	0.7～1.0mmol/L	
	尿镁	2.1～8.2mmol	24小时尿液
必需微量元素			
铁	血清铁	男 14～26.9μmol/L	
		女 9～23.3μmol/L	
	血红蛋白	男 120～160g/L	
		女 110～150g/L	
	红细胞压积	0.37～0.50	
	红细胞游离原卟啉	0.54μmol/L（RBC）	
	血清铁蛋白	12～300μg/L	
	转铁蛋白饱和度	>0.35	
锌	血清锌	7.65～22.95μmol/L	
	发锌	125～250ppm	
	尿锌排出量	2.3～18.4μmol/L	24小时尿液
铜	血清总铜量	13.4～18.1μmol/L	
	血清铜蓝蛋白	200～350mg/L	
	尿铜排出量	0.24～0.48μmol	24小时尿液
碘	甲状腺素（T_4）	65～156nmol/L	
	三碘甲状腺原氨酸（T_3）	1.8～2.9nmol/L	
硒	血硒	1.27～4.32μmol/L	
	发硒	0.39～0.78ppm	
	尿硒	0.13～1.27μmol/L	
	谷胱甘肽过氧化物酶	455～800U/L	

（唐 仪）

参考文献

1. 中华医学会编辑出版部编. 法定计量单位在医学上的应用. 北京：人民军医出版社，1987年，24～60
2. 济南医学会、济南计量测试学会. 临床医学法定计量单位数据手册. 济南：济南出版社，1990年. 60～87
3. 王喜生、殷太安、刘继鹏，等. 人体营养状况的评价方法. 天津：天津科学技术出版社，1987年. 252～267
4. 陈炳卿主编. 营养与食品卫生学（第三版）. 北京：人民卫生出版社，1994
5. Durnin JAGA and Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness. Br. J. Nutr. 1974, 32:77
6. Morrow FD et al. Clinical assessment of the nutritional status of adults. in: Linder MC (ed), Nutritional biochemistry and metabolism with clinical applications (2nd ed) INC, 1991, P391～423
7. Shils ME, Olson JA, Shike M (eds), Modern nutrition in health and disease (8th ed). Lea & Febiger, 1994. P 805～926

第三章　蛋白质-能量营养不良症

蛋白质和/或热量的供给不能满足机体维持正常生理功能的需要时，就会发生蛋白质-能量营养不良症（protein-energy malnutrition，PEM）。根据营养不良的原因可分为原发性和继发性。原发性由食物不足引起，主要见于经济落后的国家和地区，以婴儿和儿童发病为主，是发展中国家最重要的健康问题之一。80年代中期，联合国粮农组织（FAO）对98个发展中国家进行调查，估计全世界有5.12亿人患营养不良症。90年代的研究表明，若以低于理想体重两个标准差为指标，发展中国家约有1.77亿5岁以下儿童存在或曾患营养不良。我国自新中国成立以来，人民生活不断改善和提高，原发性营养不良症已显著减少。继发性由各种疾病引起，儿童和成人均可发生。重度营养不良可分三型：①消瘦症（marasmus），主要因能量供应不足引起，表现为皮下脂肪、骨骼肌显著消耗和内脏器官萎缩；②蛋白质营养不良综合征（kwashiorkor），主要是蛋白质缺乏，而能量供应尚能适应机体需要，以全身水肿为特征；③混合型（kwashiorkormarasmus），能量和蛋白质二者均有不同程度缺乏。本症常同时伴有维生素和其他营养素缺乏。我国以轻症混合型为常见，多属继发性营养不良。

【病因】

社会、经济、生物学和环境因素均可引起食物来源不足，食物质量差或吸收障碍而导致PEM。

（一）原发性

经济落后的国家和地区，尤其是战争和灾荒年代，常存在食物不足，营养质量差，居住拥挤，环境不卫生，婴幼儿抚育不当，喂养缺乏指导，断乳后未能补充含足够热量和蛋白质的食物等问题。传染病流行或并发感染（如麻疹、腹泻、呼吸道感染）可加速或加重PEM的发生。其他因素有酗酒、吸毒、遗弃等。

（二）继发性

由各种慢性或亚急性疾病使营养物质损耗增加，能量和蛋白质摄入减少，或营养素需要量增加而引起。下列各种疾病可引起营养不良。

1. 消化吸收障碍　见于各种胃肠道疾病，如各种慢性腹泻疾病、小肠吸收不良综合征、胃肠道手术后、慢性胰腺炎等。

2. 分解代谢加速　发热、感染、创伤、恶性肿瘤、白血病、艾滋病、重度甲状腺机能亢进症、糖尿病等。

3. 蛋白质合成障碍　主要见于弥漫性肝病如肝硬化。

4. 蛋白质丢失过多　肾病综合征、大面积烧伤、蛋白质损耗性胃肠病（包括粘膜肥厚性胃炎、特发性肠淋巴管扩张症）、大出血、长期血液或腹膜透析、胃肠道抽吸减压、多次大量抽腹水或胸水等，均可丢失大量蛋白质。

5. 进食障碍或不足　口腔或食管疾病可引起进食、吞咽困难，神经性厌食或精神障碍可致进食不足。

此外，蛋白质能量不足还受多种生理因素影响，如生长发育、妊娠、哺乳，对营养素需要量增加，易患本病。

老年人虽然能量需要量减少，但因适应能力低，或自我进食能力低，也容易患病，且一旦发生，病情也较为严重。

【病理生理和病理】

通常PEM起病缓慢，可持续数周或数月，消瘦症较蛋白质营养不良综合征发展为慢，如有合并症（例如感染）或不适当治疗（如突然给予大量食物）可加速疾病发展和加重病情。

消瘦症主要是能量摄入不足引起。疾病初期机体在代谢方面和行为上降低对营养物质的需求（例如活动减少），使营养物质的利用率在较低水平取得平衡。完全禁食下，贮存的糖原仅能维持12～24小时，如能量缺乏持续存在，便动员体内脂肪组织的甘油三酯，产生游离脂肪酸，成为供给能量的主要来源。并通过蛋白质分解代谢提供氨基酸（尤其丙氨酸）参与供能。一些激素变化参与了这些适应性反应，表现为T_3生成减少，无活性的rT_3生成增加，甲状腺摄碘功能降低，T_4也降低，氧消耗减少；胰岛素分泌减少；胰升糖素、生长激素、肾上腺素和皮质醇分泌增加。病人主要表现为显著的皮下脂肪减少，骨骼肌消耗，内脏器官萎缩，体重减轻，但无明显脂肪肝和水肿。

蛋白质营养不良综合征则由于蛋白质严重缺

乏，热量主要由碳水化物供应而引起。大量碳水化物摄入刺激胰岛素释放，肾上腺素和皮质醇分泌减少，脂肪合成作用加强，分解作用减弱。肝内脂肪浸润形成脂肪肝。骨骼肌氨基酸动员和重新分布受抑制，血浆中必需氨基酸（尤其是支链氨基酸）水平降低，蛋白质合成减弱，血浆蛋白尤其是白蛋白浓度逐渐降低，血浆渗透压下降至一定程度便出现水肿。水肿的发生还与其他因素有关，例如钾缺乏，促进水、钠潴留；感染使毛细血管通透性增加，水分潴留于间质；低蛋白血症使血容量降低，心排出量减少，使肾血流量、肾小球滤过率降低，肾素、醛固酮分泌增加，肾小管对水、钠重吸收增加。蛋白质严重缺乏时可发生全身水肿，包括浆膜腔积液。

在多数情况下，蛋白质和能量都有不同程度缺乏，呈负氮平衡，病情呈慢性消耗性过程。除皮下脂肪和骨骼肌逐渐消耗外，心、肾、胃肠道等器官也有不同程度的萎缩，心脏缩小，排出量减少，血压降低。肾脏缩小，肾血流量和肾小球滤过率降低。上述改变与身体去脂肪体重减轻和代谢率降低的程度平行。除非合并急性感染或其他合并症，或在开始治疗时补充营养过快，一般不发生心、肾功能不全。胃肠道粘膜萎缩，胃酸分泌减少，肠壁变薄，小肠绒毛变短；二糖酶和二肽酶含量减少；胰外分泌腺萎缩，脂酶、胰蛋白酶和淀粉酶分泌显著减少，肠腔内细菌过度生长。上述因素常导致小肠吸收不良，尤其是脂肪吸收不良。垂体、甲状腺、肾上腺、性腺等内分泌腺亦有不同程度萎缩和功能低下。皮肤表皮萎缩，呈角化过度和角化不全，有时出现烟酸缺乏病样的皮肤病变。血容量、红细胞比积、血浆白蛋白和转铁蛋白降低反映全身组织的消耗。贫血多为正常细胞和正常色素型；合并存在的铁、叶酸、维生素 E、维生素 B_6 缺乏也与贫血的发生有关。淋巴细胞萎缩，生发中心消失。体液免疫和细胞免疫功能低下，抗体合成减少，细胞因子（主要是白细胞介素，IL-1）活性降低，补体系统受损，常使病人容易并发感染，甚至是条件致病菌的感染，但炎症反应轻，可不发热甚至出现低体温。钠、钾、氯、钙、磷、镁等电解质和矿物质代谢呈负平衡。呕吐、腹泻、多尿增加电解质的丢失，缺钾尤为显著。镁缺乏引起肌肉搐搦。长期腹泻可致失水。多种维生素缺乏常同时存在，血清维生素 A 和维生素 E 水平常有明显降低，维生素 A 缺乏可致严重的眼合并症。B 族维生素缺乏尤其是核黄素缺乏亦常见。伤口愈合包括新生血管形成、纤维母细胞增殖、胶原合成等均有不同程度延迟。

【临床表现】

营养不良症的临床表现呈多样化，并随蛋白质和能量缺乏的比例、程度、原因、时间，其他营养素缺乏的性质和程度，病人年龄，合并症和伴发病的存在等因素而异。

（一）蛋白质营养不良综合征

Kwashiorkor 症主要发生于经济落后国家和地区的儿童，有蛋白质缺乏病史，断奶后以木薯等食物为主食。主要表现为淡漠、嗜睡、厌食、动作缓慢。面部、四肢、会阴皮肤干燥，伴色素沉着，角化过度，呈鱼鳞状。头发稀疏、干燥无光泽，质脆易折断。低体温、低血压、低体重，因有全身水肿，有时体重可正常。心动过缓，肝肿大，可有胸水，因大量腹水而呈蛙腹，四肢消瘦、水肿、轻度贫血，可同时伴有维生素缺乏的表现。

（二）消瘦症

Marasmus 症特征性表现不多。患者淡漠、嗜睡、低体温、低血压、缓脉的程度均较蛋白质营养不良综合征为轻。胃纳差，生长缓慢，低体重，显著肌肉消耗，消瘦，但无浮肿。皮肤干燥，弹性差，无皮炎。毛发纤细、干燥、无光泽，腹壁薄，无肝脾肿大。可有轻度贫血。

（三）继发性营养不良症

临床上以此型为多见，临床表现不一，很大程度与原发病有关。轻症者可仅表现为儿童生长发育障碍，成人表现为体重减轻。病情较重者表现为面部和四肢皮下脂肪减少。骨骼肌显著消耗，尤其以骨间肌和颞部肌肉消瘦引人注目。皮肤干燥、松弛，毛发纤细、易折。如血浆蛋白浓度很低，可引起水肿。此外，有原发病本身的临床表现。

【实验室检查】

（一）血、尿常规检查

红细胞比积减少，轻至中度贫血，多为正常细胞正常色素型。白细胞计数减少，淋巴细胞绝对数常低于 1.2×10^9/L，反映 T 淋巴细胞功能低下。尿比重偏低，浓缩能力降低。有饥饿性酮症时尿酮试验阳性。

（二）生化检验

血清必需氨基酸和非必需氨基酸浓度常降低，以色氨酸、胱氨酸等浓度降低为著。血浆总蛋白和白蛋白水平降低，总蛋白 < 50g/L、白蛋白 < 25g/L 时常发生水肿。血清淀粉酶和碱性磷酸酶水平降低。血清转铁蛋白降低，如同时有缺铁，则血清转

铁蛋白可正常或轻度升高。其他血清运转蛋白包括前白蛋白、维生素A结合蛋白降低。血糖和血脂偏低。常规肝功能试验多属正常。血尿素氮和尿尿素氮降低。24小时尿肌酐（mg）/身高（cm）比值降低，这在不发热的病人是衡量蛋白质缺乏的一项较敏感的指标，成人男、女性正常值分别为10.5和5.8mg/cm。常有水、电解质平衡失调，尤其低钾血症、低磷酸盐血症、高氯血症代谢性酸中毒。消瘦症的实验室异常较蛋白质营养不良综合征为少。

（三）其他检查

心电图显示窦性心动过缓、低电压等改变。超声心动图显示心脏缩小和低输出量。脑电图显示低电压和慢活动等改变。X线检查可见心脏缩小、骨质疏松等改变。

【诊断和鉴别诊断】

营养不良症的诊断主要根据饮食习惯史、营养不良史和临床表现。皮下脂肪消耗、体重减轻、水肿、血浆总蛋白和白蛋白降低，24小时尿肌酐/身高比值降低的程度和动态观察，对本病的诊断和严重程度提供客观的基本估计。虽然慢性PEM最明显的改变是体重减轻，但应注意影响体重的因素。明显水肿者体重可无明显下降。原来肥胖的病人，发生继发性PEM时，因有脂肪贮存和足够的皮下脂肪，其PEM表现较少。应注意可能同时存在维生素和其他营养素缺乏，水、电解质平衡失常，以及引起继发性PEM的原发病，或合并感染等。还应注意与心、肾、肝、胃肠道疾病等鉴别。蛋白质营养不良的皮肤改变应与糙皮病鉴别，糙皮病的皮肤改变呈对称性，且主要在暴露部位。

【治疗和预防】

营养不良症的治疗包括营养治疗、治疗合并症和原发病。无合并症的PEM应尽可能在院外治疗以减少交叉感染机会。下列情况示病情严重、预后不良，应考虑住院治疗：①年龄在6个月以下；②有意识改变如僵呆或昏迷；③感染，尤其支气管肺炎或麻疹；④皮肤瘀斑或出血倾向；⑤失水、低血钾、严重酸中毒；⑥持续有心动过速、心力衰竭、呼吸困难；⑦血清总蛋白在30g/L以下；⑧黄疸；⑨渗出性或剥脱性皮肤损害、褥疮、溃疡。治疗上注意纠正或去除威胁生命的危重症，补充营养而不引起内环境紊乱，并持续至营养状态的恢复。

（一）纠正或去除威胁生命的危重症

1.纠正水、电解质平衡紊乱　如有水、电解质紊乱存在，应首先纠正。临床上一些病人并非死于饥饿而是死于治疗时的合并症和电解质紊乱。对严重PEM病人，用常规的方法去判断有无失水常很困难，可根据口渴，唇、舌干燥，尿少，软弱，脉快，低血压，肢冷，意识改变来判断。严重PEM伴水电解质平衡紊乱常有如下特点：①低血浆渗透压伴低钠血症；②轻至中度代谢性酸中毒，可在病人接受饮食治疗、胃肠道外营养治疗或重建电解质平衡后减轻或消失；③由于酸中毒使离子钙相对增多，且低蛋白血症使钙离子结合减少，患者对低钙血症耐受性高而症状不明显；④体内总钾减少但无低钾血症；⑤体内可能缺镁，但可无低镁血症表现。

液体的补充应保证有足够尿量，至少每24小时儿童200ml，成人500ml，或每2～3小时排尿一次。补充液体可口服或胃管输入。世界卫生组织（WHO）推荐的口服补盐液（oral rehydration salt, ORS）组成如下：每1升溶液含有氯化钠3.5g，枸橼酸钠2.9g（或碳酸氢钠2.5g），氯化钾1.5g，葡萄糖20g（或蔗糖40g），其渗透压为310mOsm/L，含钠90mmol/L，钾20mmol/L，葡萄糖111mmol/L。有人认为严重营养不良患者液体补充应提供多一些钾，有水肿的病人应少一些钠，但临床实践证明ORS安全，且目前无资料明确表明多一些钾和少一些钠的好处。通常在失水纠正后，应在饮食中补充钾，以保证钾的摄入总量每日每千克体重约6～10mmol。ORS液应分小量多次喂服。对轻至中度失水患儿，在12小时内每千克体重约补充70～100ml，其速度慢于治疗一般失水患儿。在失水期间，对患儿可继续哺乳，约每半小时一次。应每小时检查患者一次，如有呕吐、腹泻，应补充额外丢失的液体。如开始出现眼睑浮肿，应停用ORS液，改为定时哺乳。持续呕吐的病人应插胃管鼻饲，儿童可按每小时每千克体重滴入3～4ml ORS液，并严密观察。如仍反复呕吐、腹胀加剧，应减喂服量及次数，若4小时后无好转、应改静脉输液。对腹胀明显、严重失水伴低血容量、有休克倾向者，也应给予输液，病情好转后改口服。应严密监测病情，如脉率和呼吸次数随体重增加而加快，出现肺部啰音、浮肿，提示输液过多。若脉率和呼吸加快伴随着体重减轻，尿少，持续腹泻、呕吐，示水分不足。根据病情变化调整治疗措施。

2.抗感染　营养不良病人特别容易感染，并常常是严重PEM死亡的原因。感染的临床表现可不明显，发热、脉率快、血白细胞数升高等均可缺如，一些免疫学皮肤试验如结核菌素试验可呈假阴

性。怀疑有感染时，应立即选用合适的抗生素，而不必等待细菌学培养的结果。可根据多种因素例如可能的致病原、病情严重度和该地区的细菌耐药情况而选择抗生素。通常认为不宜预防性使用抗生素。对发展中国家的农村地区，选用抗生素时应考虑对革兰阳性和革兰阴性细菌均有效，而革兰阴性菌在 PEM 尤为常见。对疑有败血症者，应使用广谱抗生素，或联合应用氨苄青霉素和庆大霉素。应考虑 PEM 病人药物动力学改变，如吸收延缓、蛋白结合率降低、容量分布发生变化、肝脏结合减少、肾廓清降低。

3. 纠正低体温和低血糖　低体温病人通过多次少量喂服含葡萄糖或蔗糖的饮食或溶液后体温逐渐回复，并防止低血糖发生。严重低血糖应静脉注射 50% 葡萄糖 10～20ml，随后每 2 小时喂服 5% 葡萄糖 25～50ml，维持 24～48 小时。

4. 防治严重维生素 A 缺乏　严重 PEM 常伴有维生素 A 缺乏。由于在蛋白质和能量供给治疗开始后，机体对胡萝卜素的需求量增加，可引起眼损害，故在入院时应给予大剂量维生素 A。第 1 天用水溶性维生素 A，例如胡萝卜素，婴儿及学龄前儿童给 52～105μmol（15000～30000μg 或 50000～100000IU），学龄儿童和成人给 105～210μmol（30000～60000μg 或 100000～200000IU），口服或肌注，随后每日口服 5.2μmol（1500μg 或 5000IU），持续整个治疗期间。如已有维生素 A 缺乏症状，首剂量应再持续 2 天。如有角膜溃疡，应扩瞳，并使用抗生素眼膏和眼水，至溃疡愈合为止。

（二）营养治疗

由于病人已适应营养不良状态，故营养治疗应缓慢进行。开始总热量宜给予每日每千克实际体重 125.5kJ（30kcal），蛋白质摄入量每日每千克实际体重 0.8g。病情稳定后总热量逐步增至每日每千克实际体重 167.4～209.2kJ（40～50kcal），如合并感染、发热，可酌情增加；蛋白质可增至每日每千克实际体重 1.5～2.0g，其中至少 1/3 为动物蛋白。随着体力恢复，应逐渐增加活动量。注意避免发生或加重腹胀、腹泻、甚至肠穿孔或诱发心力衰竭。应同时给予各种维生素。电解质和微量元素（如铁、锌等）也应有适当的均衡补充，避免发生低钾血症、低镁血症、低磷酸盐血症。

1. 口服营养治疗　多数病人可接受口服营养治疗。食物应易于消化吸收。开始进食量和钠盐均不宜过多，少食多餐（例如可安排每日 6～12 餐）。重症患者可先用流质或半流质饮食。如无不良反应，逐渐增加进食量，直至恢复普通饮食。

2. 经胃管营养治疗　对食欲极度减退，进食困难或神志不清的病人，可经胃管给予营养治疗。选用直径 2～3mm 硅胶管可减少粘膜刺激性和合并吸入性肺炎的危险性。可选用适当配方流质饮食，经胃管间歇定时注入或持续滴注。如有小肠吸收不良和腹泻，以持续滴注方式较好，开始时每小时滴注 20～30ml，4 小时后测定胃残留量，如超过 50ml，宜暂停后减慢滴注速度；如胃残留量少于 50ml，可逐渐加快滴注速度至每小时 100～125ml。在治疗过程中应注意监测血糖、尿素氮、钾、钠、钙、磷水平的变化。

3. 静脉营养治疗　当病人食欲极差、小肠吸收不良严重、肠梗阻或不适宜长期留置胃管等情况时，静脉营养治疗可作为营养疗法的补充或唯一方式，后者称全静脉营养疗法（TPN）。静脉营养液为 2%～6% 氨基酸溶液、葡萄糖溶液和乳化脂肪混悬液（甘油三酯、磷脂、甘油混合液），并含适量维生素、矿物质和微量元素。对于无重症感染和其他重要合并症的病人，每天总热量约为每千克体重 167.4～188.3kJ（40～45kcal）。每天液体量约每 16.7kJ（4kcal）热量用 1ml。氨基酸需要量为每千克体重 0.5～1.0g，其余热量由葡萄糖和脂肪供应，但葡萄糖与脂肪供给热量的比例不应少于 1。如由外周静脉输注，不宜滴注高渗溶液，因能导致静脉血栓形成，引起栓塞合并症，且不能长期放置，须经常更换穿刺部位。如经上腔静脉输注，可采用 25% 葡萄糖液，并可放置较长时间，但需严格遵守无菌技术，防止感染及避免败血症。考虑到病人年龄、病情、病程以及心、肾功能等不同情况，治疗开始时先用 1/2～1/3 量，如无不良反应，数日后逐渐增加营养热量和液体量，并密切观察病情变化的进程。

4. 其他　严重贫血者（血红蛋白 < 40g/L）或严重缺氧可考虑多次少量输血，但在艾滋病和病毒性肝炎高发地区，需慎重考虑。重度低蛋白血症者（血浆总蛋白 < 30g/L）可输血浆或人血浆白蛋白，输入速度宜缓慢。蛋白质同化剂（如苯丙酸诺龙，每周肌注 1～2 次，每次 25mg）有助于促进蛋白质合成代谢，但有轻度潴钠作用，不宜过早使用，以防止发生心力衰竭。此外，良好护理同样是非常必要和重要的，尤其是对于重症和老年病人。

（三）防治合并症，治疗原发病

长期营养不良病人容易合并感染或其他合并

症，应及早发现并治疗。重症病人在输液期间、输液后或高蛋白、高能量喂食后不久可能发生心力衰竭，应严密观察病情，给予相应处理，对继发性PEM应寻找原发病，积极治疗。

（四）预防

除发展经济不断提高人民生活水平外，应加强卫生营养的普及教育，尤其注意孕妇、乳母、婴儿、儿童的合理营养问题，消除迷信、愚昧，改变不良生活方式和饮食习惯。

（傅祖植）

参考文献

1. Baron RB: In Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 19th ed. 1992, 1155～1158
2. Mason JB, Rosenberg IH: In Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, New York: McGraw Hill, Inc. 20th ed. 1991, 406～411
3. Torun B, Chew F: In Shils ME ed. Modern Nutrition in Health and Disease. 8th ed, 1994, 950～975

第四章 肥 胖 症

肥胖症（obesity）是指体内脂肪堆积过多，体重增加，是经济发达国家和地区常见的代谢性疾病之一，其患病率有上升趋势。据报道英国1980年调查成年男、女性超重者（BMI25～30）患病率分别为33%和24%；肥胖症（BMI＞30）为6%和8%；至1991年，男、女性超重者占40%和28%，肥胖者为13%和16%。由于检测方法不同，各国肥胖症患病率难于比较。我国肥胖症的患病率尚无精确统计，总的来说较欧美等国家低，程度也较轻，但在儿童中有增加倾向。肥胖症常与多种疾病如Ⅱ型糖尿病、高血压、高脂血症、冠心病、某些肿瘤（如乳腺癌、结肠癌）呈集结出现，是一个重要的健康问题，应引起注意。

人群中体重呈正态分布，并无明确区分正常与异常的分界点，故肥胖症的定义是人为的。目前多以标准体重和体重指数（body mass index，BMI）为依据。标准体重可按下列简易公式计算：标准体重（kg）＝身高（cm）－105；或身高（cm）减100后再乘以0.9（男性）或0.85（女性）。体重超过标准体重的20%，或BMI≥26可定为肥胖症。体重超过标准体重10%又不到20%者或BMI＞24～＜26者称为超重。有一些方法例如通过测量体内水含量、总钾量、对惰性气体吸收率等以估计体内脂肪含量；也有用皮肤皱褶测径器测量二头肌、三头肌、肩胛下等部位的皮褶厚度以了解皮下脂肪厚度。前一类方法在临床工作中并不实用，仅用于流行病学调查或作为研究手段。而皮褶厚度测定在临床上常用以作为判断脂肪堆积的依据。

肥胖症可分原发性（无明显病因发现）和继发性两类。引起继发性肥胖的疾病主要有下丘脑-垂体的炎症、肿瘤、创伤及皮质醇增多症、甲状腺功能减退症、性腺功能减退症、糖尿病、胰岛素瘤等。

【病因和发病机制】

肥胖症的病因未完全明了。有各种不同的病因，同一病人可有几种因素同时存在。总的来说，若能量的摄入超过人体的消耗，即无论多食、消耗减少或两者兼有，均可引起肥胖。临床和实验研究发现肥胖与下列一些因素有关。

（一）遗传

人类流行病学研究资料表明肥胖症可呈一定的家族倾向。肥胖的父母常有肥胖的子女。有报告表明，父母体重正常者，其子女肥胖的机率约10%，而父母中1人或2人均肥胖者，其子女肥胖的机率分别增至50%和80%，但未能确定其遗传方式。对肥胖者收养子女患病情况研究发现有类似的家庭聚集情况。此外，单卵双胎出生后分开抚养，成年后其体重差别可达4.5kg或更多。因此，肥胖症在某些家庭的聚集倾向并非遗传易感性，而与行为因素，即有共同的生活方式如对食物的偏好和不喜欢体力活动等有关。过去，临床上疑与染色体异常有关的肥胖症仅限于几个罕见的遗传性疾病，如Laurence-Moon-Biedl综合征和Prader-Willi综合征等。

动物实验表明遗传性肥胖可由单基因引起，有5种单基因突变可引起肥胖症。db/db肥胖小鼠的病变是饱觉中枢缺陷。ob/ob肥胖小鼠也因缺乏足够有效的饱觉因素而持续多食，发生肥胖。新西兰肥胖小鼠是多基因缺陷引起脂肪细胞异常增殖。1994年Zhang等对小鼠肥胖基因（ob）以及在人类的同源序列进行了分子克隆与序列测定。发现ob可转录一种4.5kb的脂肪组织mRNA，可翻译一个167个氨基酸的分泌蛋白，后者的序列在小鼠和人之间有84%相同。研究表明，ob基因产物可能在脂肪代谢的信号调节通路中起作用，并因此调节身体脂肪库的大小。近年还发现肿瘤坏死因子α（TNF-α）基因编码可能与肥胖的发生有关。在啮齿动物肥胖症模型的研究发现TNF-α表达增强；falfa大鼠当TNF-α受抑制后可提高组织葡萄糖摄取率，而TNF-α的过度表达可抑制小鼠脂肪细胞某些基因的表达；在人类和啮齿动物的研究均发现高水平TNF-α与血清甘油三酯和VLDL升高有关；在人类，肥胖者脂肪细胞产生的TNF-α高于瘦者。此外，还发现肥胖与线粒体DNA有关，线粒体基因可编码一种蛋白质以影响能量消耗的效能，并因此而调节休息状态代谢率。

（二）中枢神经系统

大量临床和实验研究表明，中枢神经系统可调节食欲和营养物的消化、吸收。电刺激实验动物下丘脑腹内侧核（VMH）可引起拒食，而破坏该区

则引起多食、高胰岛素血症和肥胖。临床上也可见到下丘脑或边缘系统的炎症、肿瘤、外伤、手术引起肥胖。进食的调节有短期和长期两种作用。短期的影响包括进餐时和进餐之间的饱感信号的作用，在胃肠道、肌伸张受体、化学感受器和渗透压感受器发出信号，经神经、体液途径送至中枢神经系统，以调节食欲。而长期影响则与稳定状态的体重有关。但在临床上单纯性肥胖患者不一定有下丘脑病变。在实验条件下所观察到的各种因素影响未能满意解释人类肥胖症的发病。此外，食欲也受精神因素的影响。

（三）内分泌系统

肥胖病人有内分泌功能的改变，但常常是肥胖的后果而并非其原因。甲状腺机能减退症引起的继发性肥胖一般程度较轻，且于甲状腺激素制剂替代治疗后恢复正常。皮质醇增多症可引起特征性的向心性肥胖，在纠正皮质醇增多症后，肥胖可逆转。肥胖症病人、肥胖啮齿动物（不论遗传或损伤下丘脑）均可见血中胰岛素升高，提示高胰岛素血症可引起多食，形成肥胖。研究发现一些神经肽和激素（包括缩胆囊素、蛙皮素、胃动素、生长抑素、胰岛素、内啡呔、神经肽 Y、甘丙肽、血清素、儿茶酚胺、γ氨基丁酸等）参与了对进食的影响。缩胆囊素可引起饱感，阻断其受体可引起多食。遗传性肥胖 ob/ob 小鼠脑内缩胆囊素水平降低，垂体和血浆内啡呔浓度升高，给予阿片类拮抗剂纳络酮可使多食现象消失。究竟β内啡呔和/或缩胆囊素是否为食欲的生理调节物，以及其在实验性肥胖动物所见的浓度变化是肥胖的原因或后果，尚未完全明了。肥胖症以女性为多，尤其是经产妇、绝经期后或长期口服避孕药者，提示与雌激素有一定关系。

（四）代谢因素

推测在肥胖和非肥胖者之间存在着代谢的差异，例如营养物可能较易进入脂肪生成途径；脂肪组织从营养物中摄取能量的效应加强使甘油三酯合成和贮存增加；贮存的甘油三酯动员受阻。但肥胖与非肥胖者的基础代谢率和饮食引起的生热作用无明显差异。目前还缺乏证据表明肥胖者确实有基本的代谢缺陷引起能量的利用和贮存效能增加。

（五）其他因素

有人认为肥胖与营养因素有关，随着摄入过高热量，脂肪合成加强，过剩的热量以甘油三酯形式贮存于脂肪组织，形成肥胖。多食可发生在任何年龄，但在年幼开始多食对肥胖的发生有重要意义。亦有研究指出肥胖者每日摄入热量少于非肥胖者，因而认为某些肥胖是由于体力活动减少所致，但体力活动不足可能是肥胖的后果或仅参与了肥胖的持续状态和发展而并非特异的原因。

肥胖症还与褐色脂肪组织机能异常有关。白色脂肪分布于皮下和内脏周围，相对静止。褐色脂肪因其血管分布和富含细胞色素而呈浅褐色，主要分布于肩胛间区，心包、窦房结、主动脉和交感神经链周围，代谢活跃。褐色脂肪与产热有关，可能与其线粒体内调节代谢的产热素（thermogenin）含量有关。有些肥胖病人虽然限制食量、增加体力活动，而体重仍难于下降，常与褐色脂肪产热功能障碍，能源脂肪消耗降低所致。

肥胖症也与生长因素有关。脂肪组织块的肥大可由于脂肪细胞数量增多（增生型）；脂肪细胞体积增大（肥大型）；或脂肪细胞同时增多、增大（增生肥大型）而引起。成年起病者多为肥大型。幼年起病者多为增生型或增生肥大型，肥胖程度较重，且不易控制。预防肥胖症应从儿童期开始。

目前，“调节点”（set point）的观点较为流行，认为每个人的脂肪含量、体重受一定的固有控制系统所控制和调节，这种调节水平称为调节点，肥胖者的调节点较高。这一理论可解释肥胖者难于减轻体重或即使减轻后亦难于保持。调节点起作用的具体环节仍未明了。

【临床表现】

不同病因引起的肥胖症，其临床表现不同。继发性肥胖的病人有其原发病的临床表现。单纯性肥胖其脂肪分布均匀。肥胖症病人可因体型而有自卑感，并有焦虑、抑郁等表现，并可因气急、关节痛、浮肿、肌肉酸痛而使体力活动减少。

脂肪组织块的分布有性别差别。男性型脂肪分布主要在腰部以上，女性型脂肪分布主要于腰以下，如下腹部、臀、大腿。脂肪分布比例的测定有多种方法，最常用的测量方法是计算腰围与臀围之比，正常腰臀比率（W/H 或 WHR）女性小于 0.85，男性小于 1.0。男性型脂肪分布发生高血压病、心血管病、高胰岛素血症和糖尿病的危险性升高。

（一）心血管疾病

体重超重者高血压患病率比非超重者高 3 倍，明显肥胖者高血压患病率比正常体重者高 10 倍。肥胖者血容量、心搏出量、左室舒张末容量、充盈压均增加，使心输出量增加，引起左心室肥厚、扩大，易发生充血性心力衰竭。又由于静脉循环障碍，易发生下肢静脉曲张、栓塞性静脉炎和静脉血

栓形成。肺栓塞发生率也较非肥胖者为高。

（二）内分泌、代谢紊乱

肥胖者常有高胰岛素血症，脂肪细胞、肝细胞的胰岛素受体数目和亲和力降低，导致胰岛素抵抗，葡萄糖利用障碍，糖尿病发生率明显高于非肥胖者。此外，肥胖者血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白常升高，高密度脂蛋白降低，是促发动脉粥样硬化、冠心病的基础。

（三）消化系统疾病

肥胖者胆石症、胆囊炎发病率高，慢性消化不良、脂肪肝、轻至中度肝功能异常也较常见。

（四）呼吸系统疾病

肥胖症病人因胸壁增厚、横膈升高而降低肺活量，引起活动呼吸困难，严重者可导致缺氧、紫绀和高碳酸血症。终末期呈肥胖性心肺功能不全综合征（Pickwikian syndrome），病人嗜睡，可发生肺动脉高压和心力衰竭。此外，肥胖者睡眠性呼吸暂停也较多见。

（五）其他

肥胖者癌症发生率较高，肥胖妇女子宫内膜癌比正常妇女高2～3倍，绝经后乳癌发生率随体重增加而升高，胆囊和胆道癌肿也较常见。肥胖男性结肠癌、直肠癌和前列腺癌发生率较非肥胖者高。肥胖者因长期负重易患腰背痛、关节痛。皮肤皱褶易发生皮炎、擦烂，并容易合并化脓性或真菌感染。

【诊断和鉴别诊断】

根据体征和体重（或体重指数），除外肌肉发达、水潴留所致的体重增加，并有脂肪堆积的证据，可作出诊断。在确定肥胖后应鉴别单纯性肥胖或继发性肥胖。甲状腺功能减退症病人有特殊外貌。皮质醇增多症病人其肥胖呈向心性，并同时有高血压、满月面、多血质外貌、痤疮、皮肤紫纹等表现。多囊卵巢综合征有多毛和男性化。进行相关内分泌腺体激素测定和功能试验有助于鉴别诊断。立卧位水试验有助于判别是否为特发性水肿。此外，应注意单纯性肥胖常伴有糖尿病、冠心病、痛风和胆石症。

【防治】

加强普及教育，宣讲肥胖症的危害性。肥胖症的预防应从幼年开始，正确理解现代健康概念应包括身、心、社会适应上的完好状态，坚持体力劳动和运动锻炼，合理安排饮食。治疗上强调以行为、饮食治疗为主的综合治疗，使病人自觉地长期坚持，且不应依赖药物，以避免副作用。

（一）行为疗法

应推广行为治疗。除由内科医师、心理学家、营养医师和护士组成指导小组外，还应取得家庭配合，指导病人制订计划，改变进食行为，并定期检查执行计划的效果。除计划吃什么、吃多少外，还应注意进食方式和环境，例如增加咀嚼次数，减慢进食速度，避免进食时边看电视或边听广播，在疲乏、厌烦、抑郁期间，进食时应克服冲动。

（二）饮食治疗

应限制能量的摄入量。根据病情制订饮食计划。通常，低热量饮食（low calorie diet，LCD）指每千克理想体重给予热量42～84kJ（10～20kCal），极低热量饮食（very low calorie diet，VLCD）指每千克理想体重给予热量42kJ（10kCal）或更低。轻度肥胖者通过限制脂肪和含糖食品，加强体力劳动和锻炼，使摄入总热量低于消耗量，每月体重下降0.5～1.0kg，逐渐接近标准体重。应注意减肥并非简单地减轻体重，而是去除体内过多的脂肪，并防止其再积聚。中度肥胖者可按LCD计算热量，或限制总热量在5021kJ（1200kCal）以下，使每月体重减轻1～2kg，蛋白质含量不低于每日每千克标准体重1g，或占总热量的20%。可适当增加蔬菜量以满足饱腹感。应避免或少吃甜食、油煎食物、巧克力等食物。饮食中应含有足够维生素和其他营养素。饮食治疗数周后应根据体重下降情况调整计划。更为严格者采用VLCD计算热量，或每日总热量限制至3347kJ（800kCal）。但热量过低可引起衰弱、脱发、抑郁，甚至心律失常。故这种极低热量饮食只适用于部分重度肥胖病人，而且不应超过12周，否则会给病人带来危险。

（三）体力锻炼

体力锻炼应与饮食治疗同时配合，并长期坚持，否则体重不易下降，或下降后又复上升。应进行有氧运动，循序渐进。运动方式应个别化，适合病人具体情况。

（四）药物治疗

药物治疗只限于上述治疗措施未能奏效时，选作短期辅助治疗。主要有下列两类。

1. 食欲抑制剂　过去曾用苯丙胺（amphetamine），因中枢神经兴奋作用明显已很少应用。目前多用芬氟拉明（fenfluramine），可减少脂肪吸收，促进脂肪分解，因而减少脂肪积聚。通常第1周每次口服10～20mg（每片20mg），早、晚餐前15分钟服，第2周每次口服20mg，每日3次餐前服，8～12周为一疗程。主要副作用有嗜睡、口

干、恶心、腹部不适。抑郁症、癫痫、孕妇、高空作业、驾驶员忌用。治疗期间不宜突然停药，应在4周内逐渐减量以至停药。连续服药不宜超过6个月。此药不应与单胺氧化酶抑制剂合用。同类其他制剂有：苯丁胺（phentermine），开始治疗时早餐前30分钟服15mg，每日1次，3～5天后增至每日2次，早、晚餐前服；二乙胺苯丙酮（diethylpropion），每次口服75mg，每日1次；氯苯咪吲哚（mazindol）开始治疗每日早上口服1mg，1周后增至每次口服1mg，每日2次。近年来，一种新的血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor，SNRI）斯丁垂明（sibutramine）问世，该药通过增强饱腹感，减少食量，提高食物的生热效应而降低体重。每日口服一次，10～15mg。副作用不常见，少数病人有口干、头痛、便秘。

2. 代谢增强剂　常用甲状腺激素制剂，如甲状腺干片（desiccated thyroid），剂量为每次40～60mg，每日2～3次；或三碘甲腺原氨酸（T_3）20μg，每日2～3次。开始用药时宜用小剂量，视病人耐受情况渐增至需要量，体重减轻后可改维持量。用量过大可引起心悸、失眠、心动过速、心律失常、心绞痛等，应慎用。

（五）手术治疗

手术疗法只限于反复使用保守疗法而不奏效的严重肥胖病人。手术方式有空肠回流分流术、小胃手术或垂直结扎胃成形术等。

（傅祖植）

参 考 文 献

1. Office of Population Censuses and Surveys (1991). Health Survey for England. London: HMSO, 1991
2. Pi-Sunyer FX: In Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds): Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 19th ed. 1992. 1162～1169
3. Olefsky JM: In Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, New York: McGraw-Hill, Inc, 20th ed. 1991, 411～417
4. Zhang Y, Proenca R, Maffel M. et al: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 1994, 372:425～432
5. Bouchard C (ed). The Genetics of Obesity. Boca Raton: FL, CRS Press, 1994. 245
6. Foster DW: In Wilson JD, Foster DW, (eds), Williams Textbook of Endocriuology, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 8th ed, 1992, 1335～1352

【附】 神经性厌食

神经性厌食是一种神经内分泌疾患，以顽固的特殊心理变态、因恐惧肥胖而过分限制饮食、极度消瘦、营养不良和闭经为特征。

1689年Richard Morton以“神经性消耗症”首先描述本病。1873年William Gull将其命名为神经性厌食（anorexia nervosa）。多见于女青少年，年龄14～19岁，男性仅占4%～6%。

【病因与发病机制】

本病确切的病因和发病机制未明，可能并非单一病因。目前已知与下列一些因素有关。

（一）家庭因素

不少病人发病前已存在潜在的精神异常基础。病人大多来自社会经济较好的家庭，家长的期望过高，管束过严，易形成对家庭、父母的依赖，控制感情能力差，难于承受挫折和精神打击。虽然部分病人有家族发病倾向，目前未能确定遗传因素在本病发病中的地位。

（二）社会因素

本病发生率在西方国家不断上升，与追求苗条身材、厌恶肥胖的时尚不无关系，处在青春期，青少年身心发育易受影响。

（三）下丘脑功能紊乱

下丘脑有摄食中枢和饱觉中枢控制进食行为，并不断保持动态平衡，以维持正常的饮食习惯。有证据表明，神经性厌食病人存在下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱（见后）。

【临床表现】

（一）症状

本病突出的表现在行为方面，病人急躁、易激动、或忧郁寡欢，不合群。事实上并非真正厌食，而是对肥胖的强烈厌恶（或忧虑、恐惧）感，病人对食品关心，研究饮食和热量，刻板地计算营养成分和食量，即使体重正在下降，仍对体重抱偏见和忧虑，讳疾忌医。即使恶液质仍然坚持剧烈的锻炼。有的病人食后催吐，或服用轻泻剂和利尿剂，并有意识隐瞒这些行为。通常在就诊时病人诉说腹部不适、饱胀感，睡眠障碍，随着进食减少体重明显下降。病人常否认饥饿感和体重下降。半数病例在起病时有闭经，约1/5病例闭经先于体重下降，其余病例随着体重下降出现月经稀少以至闭经。男女病人均有性欲减退。

（二）体征

体温、血压偏低，脉搏偏慢，皮下脂肪明显减

少，皮肤干燥，带黄色，与血中胡萝卜素升高有关，有别于其他类型营养不良。手足冷，甚而青紫，毳毛增多，乳房萎缩，子宫缩小，腋毛、阴毛分布正常。可有周围水肿，但并非低蛋白血症引起，而是细胞外液移动障碍所致。

（三）实验室检查

一般实验室检查无特异性改变，可有贫血但不常见，可有白细胞数减少，淋巴细胞相对增多。血糖可正常、降低或升高。葡萄糖耐量曲线低平或呈糖尿病样。部分病人可有低血钾、低血钠或酮症。多数病人血浆蛋白、必需氨基酸水平正常，可能与患者饮食中蛋白质含量相对多有关。血浆β-胡萝卜素、维生素A及其衍生物水平升高，机制不明，可能与饮食有关。

内分泌方面主要为下丘脑-垂体-性腺轴功能改变，病人基础血浆卵泡刺激素（FSH）、促黄体激素（LH）水平均明显降低，女性雌二醇、男性睾酮水平也明显降低。经促性腺激素释放激素（GnRH）刺激后，血浆FSH和LH呈延迟反应，而在克罗米芬兴奋后无升高，表明垂体分泌促性腺激素减少和性腺功能低下，是下丘脑分泌GnRH减少所致。甲状腺功能检查方面，可见血清T_4、TSH正常，T_3降低，rT_3升高，TRH兴奋试验示TSH峰值延迟。基础血浆皮质醇浓度可为正常高值或高于正常，半数病人昼夜节律消失，但对胰岛素低血糖刺激仍有反应。基础血浆生长激素（GH）水平正常，有时可升高，对各种兴奋试验呈反常反应。胰岛素样生长因子（IGF-1）水平降低，血浆泌乳素（PRL）正常，对TRH刺激反应迟钝。半数病人尿浓缩功能降低，呈不完全性尿崩症，给予加压素可予纠正，进一步表明神经性厌食病人有下丘脑功能紊乱。

【诊断和鉴别诊断】

神经性厌食的诊断通常并不困难，1972年以来广泛应用Feighner提出的诊断标准，即：①25岁以前发病；②厌食，并且其体重较发病前降低25%以上；③在行为上对体重、营养和进食持顽固的偏见；④无其他可引起极度消瘦的疾病存在；⑤无明显的精神病存在；⑥下列症状和体征中至少有2个：闭经、毳毛过多、心动过缓、与极度消瘦不相称的活动能力、发作性贪食和自我催吐。鉴于在一些儿童其体重减轻虽未达到25%，但其病情已达严重，1987年美国精神病学协会出版的《诊断与统计学手册》修订第三版（DSM-Ⅲ-R）将体重下降25%的标准改为15%，并强调病人对肥胖的恐惧感、自认仍然是肥胖，闭经（无论原发性或继发性）至少3个月对诊断本病的重要性。

本病应注意与垂体前叶功能减退症鉴别，后者消瘦程度较神经性厌食为轻。隐匿存在的恶性肿瘤、糖尿病、肾功能衰竭、炎症性肠病等消耗性疾病可引起显著体重减轻，应注意鉴别。有时，神经性厌食可与糖尿病共存。

【治疗】

对神经性厌食尚乏特殊的治疗方法，强调综合治疗。主要是在心理治疗基础上进行饮食治疗。这是一项长期、艰辛的工作，需耐心、细致进行。可分短期治疗和长期治疗两个阶段。

（一）短期治疗

短期治疗的目标是挽救生命，纠正病人的异常进食行为，恢复正常体重和营养状况。通常宜住院治疗，以脱离原来的环境，病情轻者也可门诊治疗。主要有以下措施。

1. 心理治疗　由内科医师（或家庭医师）、心理医师、护理人员、家庭成员组成医疗小组，开展强有力的心理治疗，要取得病人的信任和合作，尽可能深入洞悉病人的内心世界，与病人建立友好关系。诚恳、坦率地向病人分析其所患疾病及病情，指出盲目追求苗条而节食对健康的危害性以及病情发展下去的严重性，帮助病人建立正确的审美观，有说服力地让病人明白所处现实并非肥胖，反复向病人保证所采取的饮食治疗和其他措施决不会致肥胖，以及适当地恢复理想体重的必要性和安全性，深入了解可能引起病人发病的环境因素（包括家庭、工作单位），并设法调整好关系。逐步纠正病人对体重和进食上的错误认识，建立正确的饮食习惯，治疗过程中不可忽视家庭成员及其友人的作用。密切注意病人情绪和行为的变化，警惕有无自杀倾向，并切实加以防范。

2. 饮食治疗　在良好心理治疗基础上，精心制订均衡饮食计划。饮食治疗强调个别化，食谱因人而异。应了解病人过去体重、近来体重变化、标准体重、过去及近来膳食情况、有无应用利尿剂或缓泻剂等。膳食从低热量开始，通常每日总热量约5020.8～6276kJ（1200～1500kCal），以后视病情缓慢增加总热量和蛋白质供给。体重增加速率以每周上升1～1.5kg为宜，操之过急可引起严重后果如水肿、心力衰竭、急性胃扩张以至胃肠穿孔。注意烹调方式，力求可口、易消化。按病情需要先安排流质或半流质饮食，非不得已才考虑采用鼻饲或胃肠道外营养。慎用含纤维的食物。治疗过程应监

测病人体重、血压、血红蛋白、红细胞比积、血浆白蛋白、血糖、胆固醇、血清电解质变化，以指导调整治疗方案。

3. 药物治疗 本病无特效药物，通常视病情需要选用或合用食欲促进剂、镇静剂及抗抑郁药。有报告应用灭吐灵（metoclopramide、胃复安），赛庚啶（cyproheptadine），氯丙嗪（chlorpromazin），但疗效尚难确定。

4. 纠正水电解质紊乱，防治合并症，包括纠正低血钾、低血钠，补充维生素D和钙盐以治疗骨质疏松。室性心律紊乱可致死，应密切观察，必要时心电监护，以便及早发现问题及时处理。

（二）长期治疗

长期治疗的目标是巩固、维持疗效，防止复发，改善人格和家庭的存在问题。通常是在出院后继续随访，定期咨询，坚持治疗。当体重、营养状况改善后，如仍闭经，可行人工周期。如无排卵，可试用克罗米芬（clomiphene）50mg，每日1次，共5天，20日后如仍无月经，可增至100mg，每日1次，共5天，有月经后再继续黄体酮治疗。

【预后】

本症病情轻重不一，重者可危及生命，病死率约2%～5%。多数病人经短期治疗疗效满意，体重增加，营养状况改善，但需注意复发。

（傅祖植）

参考文献

1. 叶祖承，蔡益鹏. 棕色脂肪的产热及其调控机制. 生物化学与生物物理进展，1994，21(2)：135
2. 况少青，魏峰. 中心型肥胖与脂蛋白代谢异常. 中华内分泌代谢杂志，1994，10(3)：178
3. Drossman DA: In Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds), Cecil Textbook of Medicine, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 19th ed. 1992. 1158～1160
4. Foster DW: In Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, New York: McGraw Hill. Inc. 20th ed. 1991. 417～420
5. Foster DW: In Wilson JD, Foster DW, (eds), Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia: W. B. Saunders Company. 8th ed, 1992. 1352～1359

第五章 维生素缺乏与过多

维生素为维持人体生命活动与健康所必需，除极少量的烟酸能在体内合成外，绝大部分需由外源供应。在正常情况下，食物是供应人体维生素的主要来源。目前已知的维生素可分为脂溶性和水溶性两类，前者有维生素 A、D、E、K 等，后者有维生素 B 族（包括维生素 B_1、B_2、B_6、B_{12}、烟酸等）和维生素 C（抗坏血酸）等。缺乏任何一种维生素均可致病。我国在 5 世纪已有梁代医家关于“夜盲”及 7 世纪隋唐代医家“久食白米发生脚气病”等记载。1753 年 Lind 发表有名的论文“坏血病”，1887 年 Takaki 报告在日本海员中的脚气病可用饮食来预防。随着医学的进步，对维生素缺乏的致病性及其发病机制、诊断、治疗等方面的认识逐渐加深。认为维生素缺乏所产生的临床症状，是维生素贮存耗尽、细胞代谢异常等一系列变化的最终结果。从生化异常至出现症状常需经历一段较长的时间，且病情往往随病程的进展而逐渐加重，至组织器官已形成病理改变时虽给予足够的维生素治疗有时亦不能使其逆转。因此，对维生素缺乏的病人，在细胞代谢异常时即据生化指标进行早期诊断相当重要，此时给予足够的维生素治疗，其疗效远较出现症状时才给予为优。

近数十年来由于食物供应充足，单独以维生素缺乏为致病的原因已发生变化，即使在不发达的地区亦极少发生至成为地方性疾病。目前维生素缺乏多为各种病因所致营养不良的一部分，各种原因所致的吸收不良、血液透析或全胃肠道营养没有注意补充足够的维生素、偏食、先天性代谢缺陷、药物治疗对维生素的影响以及食物加工不当等亦为常见的原因。

最近二三十年来由于对维生素药理作用认识的加深，应用一些维生素来治疗疾病；人们把维生素作为补药而大量使用，遂使维生素过多较之维生素缺乏更为多见，研究维生素过多对机体产生的作用因而显得重要。脂溶性维生素能在体内蓄积，其浓度超越一定水平可产生毒性作用而致病已为众所共识。但水溶性维生素超越肾阈即排出体外不易蓄积，机体能否把过多的维生素转为辅酶，使细胞代谢发生改变而致病，由于缺乏明确的特征，目前对其认识还不清楚。

第一节 维生素 A 缺乏病与过多

1915 年 McCollum 和 Davis 从蛋黄和奶油中提取一种能促进动物生长的物质并命名为维生素 A，1931 年 Karrer 确定其化学结构；40 年代后期，由 Isler 人工合成，随后使用于临床。维生素 A 为脂溶性长链醇，有多种异构体，其中以视黄醇为主要。全-反-视黄醇是天然维生素 A 的最基本结构，仅分布于动物的肝、肾、肺和脂肪组织，以及奶油、蛋黄等。胡萝卜素能在体内转变为维生素 A，故可作为维生素 A 原，广泛存在于胡萝卜、青豆、绿叶蔬菜等植物性食物，奶油、蛋黄等动物性食物亦含少量。胡萝卜素有 α、β、γ 等 3 种，其中 β-胡萝卜素生物功效最强，α-、γ-胡萝卜素的生物效应分别为其 1/2 和 1/3。类胡萝卜素有隐黄素、叶黄素等，其结构均为带羟基的胡萝卜素。但因隐黄素具有 β-白芷酮环而叶黄素则完全缺如，故隐黄素能生成维生素 A，生物功效则为 β-胡萝卜素的一半，叶黄素则无此生物活性。

人从动物性食物摄取的维生素 A 是与长链脂肪酸结合的视黄醇脂酸酯，进入肠腔后经相应的脂酶水解为脂酸与视黄醇。游离的视黄醇被小肠粘膜绒毛摄取，在细胞内再酯化主要形成视黄醇棕榈酸酯，以乳糜微粒形式进入淋巴，继而进入血循环至肝。在肝细胞内经水解再酯化，仍以视黄醇酯形式在肝内储存。从植物性食物和/或动物性食物摄取的 β-胡萝卜素及类胡萝卜素进入肠腔，被小肠粘膜吸收，在 β-胡萝卜素双加氧酶的催化和视黄醛还原酶的作用下生成视黄醇，酯化后经淋巴入血至肝，水解再酯化后亦以视黄醇酯形式在肝内贮存。小量 β-胡萝卜素可直接吸收，在肝脏经上述步骤生成视黄醇，酯化后在肝贮存。正常情况下，机体视黄醇酯池的含量为 300～900mg，肝内贮存的视黄醇酯占体内总贮存量 95%。

当机体需要维生素 A 时，肝贮存的视黄醇酯即在视黄醇脂酸酯水解酶的作用下水解为脂酸与视黄醇。后者与特异蛋白——视黄醇结合蛋白（retinol-binding-protein，RBP）结合成复合物释放

入血，运送至靶组织并与RBP受体结合而起作用。胆汁酸盐能增加视黄醇酯酸水解酶活性，RBP由肝细胞合成和分泌，肝内贮存的视黄醇酯能促进其合成，但肝内缺乏视黄醇时则其分泌被封闭。视黄醇在体内氧化为视黄醛，进一步氧化为视黄酸，后者为代谢产物由胆汁及肾大约以等量排出。视黄醇与视黄醛可通过氧化、还原相互转变，但当视黄醛氧化为视黄酸后则为不可逆。

人的食物为混合性，一方面可从动物性食物摄取维生素A，另一方面又可从植物性食物及奶油、蛋黄等少量动物性食物获得维生素A原，从而保证人对维生素A的需要量。人每日维生素A的推荐供给量，成人为800μg视黄醇当量，可根据不同的生理和病理情况而增减。如孕妇（第4～9个月）的每日推荐供给量为1000μg视黄醇当量，乳母为1200μg视黄醇当量。1μg视黄醇当量等于1μg视黄醇或3.3IU（国际单位）维生素A。胡萝卜素则用它在体内转变成视黄醇的量来表示，所以1μg视黄醇等于6μg β-胡萝卜素。

一、维生素A缺乏病

【病因和发病机制】

机体因维生素A不足而致病，常见原因有以下几方面：

1．食物中维生素A和维生素A原供应不足，致机体维生素A缺乏不能满足生理需要。

2．吸收障碍　可见于以下情况：①膳食中脂肪含量不足，影响维生素A原的吸收，特别在素食的人尤为重要。因素食者其维生素A主要来自植物性食物中的维生素A原，其吸收取决于膳食中所含脂肪量。②腹泻时，脂肪吸收紊乱，影响维生素A及维生素A原吸收，但对前者影响较少。③肝胆道阻塞性疾病，胆汁酸盐分泌入肠道减少甚至缺如，影响脂类乳化，视黄醇脂酸酯被酯酶水解为脂酸与视黄醇受阻，从而影响小肠粘膜绒毛对游离视黄醇的摄取；胆汁酸盐不足时，可降低胡萝卜素双加氧酶的活性，影响胡萝卜素裂解，使维生素A原不能转变为维生素A。

3．运送障碍　在肝内贮存的视黄醇酯水解为视黄醇与脂酸后，视黄醇与RBP结合成复合物才能进入血流运送至靶组织。肝脏合成的前白蛋白在视黄醇运送至靶组织期间，起保护和稳定作用。肝脏病（如肝硬化、病毒性肝炎）病人，RBP、前白蛋白合成减少，影响视黄醇运送，以致维生素A不足。甲状腺功能亢进时，视黄醇-RBP复合物含量减少，亦可导致维生素A缺乏，但其机制未明。

4．贮存障碍　肝脏利用和贮存维生素A功能的先天性缺陷。肝寄生虫病、肝炎、肝硬化等亦均可使肝贮存维生素A减少。

5．消耗过多　重体力劳动，需要量增加，但供给量不能满足机体的需要，以致维生素A不足。患病时，特别是慢性消耗性疾病及各种原因引起的腹泻，可引起维生素A消耗过多；肾炎时，大量蛋白从尿排出，维生素A亦随之丢失。

6．营养因素的影响　维生素E可增加维生素A的吸收并有抗氧化作用，可使维生素A在肠道内避免氧化破坏。如维生素E不足，可使维生素A的吸收降低。蛋白质不足，可影响酶和RBP合成，维生素A吸收、贮存、运送发生障碍，导致维生素A缺乏；蛋白质摄入过多可增加维生素A的利用，从而引起更大的消耗，如不适当补充，可致维生素A不足。

7．其他　酗酒和长期使用一些药物如考来烯胺、新霉素、秋水仙碱、石蜡油等均可致维生素A缺乏。

【临床表现】

维生素A缺乏，其病变可累及视网膜、上皮、骨骼等组织和免疫、生殖功能。早期表现为暗适应障碍、夜盲，干眼症，皮肤干燥、脱屑、粗糙呈鱼鳞样。

1．眼部症状　在一些发展中国家，维生素A缺乏仍为致盲的重要原因。70年代调查资料表明，一些国家和地区的学龄前儿童，其致盲的原因大约有50%系由维生素A缺乏引起。

人视网膜有锥细胞和杆细胞。前者为亮视觉细胞和色视觉细胞，后者为暗视觉细胞，他们的感光物质，均由视黄醇氧化为视黄醛后与不同的视蛋白结合而成。锥细胞的视紫蓝质或视青紫质感受强光及红黄蓝3种颜色，为视网膜形成色觉的基础。杆细胞中的视紫红质，由11-顺视黄醛与视蛋白结合而成，感觉弱光或暗光，当其吸收光子受到刺激后，引起构形及电位变化，导致神经冲动，从视神经传至大脑形成视觉。当视紫红质感光引起构形改变时，11-顺视黄醛转变为全反-视黄醛便与视蛋白解离，丧失感光能力。而感光能力的恢复，则有赖于视紫红质的再生。在视紫红质再生的过程中，全反-视黄醛转变为11-顺视黄醛再与视蛋白结合，又需新的视黄醇氧化为视黄醛来补充。所以维生素A缺乏，视紫红质循环受损并使其水平降低，从而影响视网膜对光的敏感度，导致暗适应障碍以至夜

盲。暗适应障碍为维生素A缺乏的最早表现，病人多在黎明及黄昏时看物不清，病情较重则发展为夜盲。但经常在良好光线条件下工作和生活的病人，暗适应障碍往往难以表现，及至病情加重出现夜盲时才予注意。

干眼病为维生素A缺乏病人常见的临床表现。泪腺上皮受累，泪液分泌减少。结膜干燥，表皮角化、脱屑，失去正常光泽，透亮度减低并呈混浊污秽的颜色。如泪管为上皮细胞脱屑堵塞，可使结膜干燥加重。病人感眼部不适，发干，有烧灼感，常眨眼，甚而畏光、流泪，继发感染时则有粘液排出。由于结膜弹性减低，当眼体向两侧转动时可出现皱褶，其方向与角膜缘平行呈同心圆状。维生素A缺乏时间较久，在睑裂部球结膜靠近角膜缘处，有灰白色微小泡沫状小点散在于表面，随后集成椭圆形再变为三角形，表面微隆起、干燥，不为泪液所湿润，其基底向角膜缘，尖端向眦部，称Bitot斑。初时在颞侧出现，以后在鼻侧亦可见到。Botot斑具特征性，对维生素A缺乏的诊断有参考意义。角膜病变为干眼病的进一步发展，多见于较后期。初时角膜干燥、角化，失去光泽，其混浊程度由轻而重，感觉逐渐减退以至完全消失。角膜软化，易形成溃疡及合并感染，严重时溃疡扩大以至穿孔。虹膜及眼球内容物可向眼外脱出，以后角膜可出现粘连性白斑，并可引起继发性青光眼、角膜葡萄肿、眼球萎缩等，从而导致失明。

2. 皮肤症状　维生素A能促进上皮细胞分化，维持上皮细胞结构与功能的完整，其作用机制未明，可能与维生素A激活硫酸的ATP-硫酸化酶与硫酸移换酶活性有关。由于这两种酶参与酸性粘多糖合成，而后者在上皮细胞的成分中含量丰富，具有多种不同的生物活性，故维生素A缺乏必然对皮肤组织结构与功能产生影响。其症状主要表现为皮肤干燥、脱屑、粗糙，毛囊出现角化性丘疹，在四肢伸侧明显，背部、腹部、臀部，以至面部及颈部亦可出现。丘疹为皮脂腺和毛囊角化物形成，突出如刺，呈圆形或椭圆形针头大小、暗棕色。皮脂腺萎缩，且其排泄管为角化物堵塞，皮脂腺分泌减少，皮肤干燥并有皱纹，如蟾蜍皮样，严重时皱纹明显有如鱼鳞。但病人有时可单有皮肤症状而无眼部症状，此时则需与牛皮癣、维生素C缺乏引起的丘疹鉴别。后两者虽给予足量的维生素A治疗而病情无改善，维生素C缺乏所引起的丘疹较易擦去，且在其周围有出血点。

3. 骨骼系统　维生素A缺乏时，特别是在生长期，可导致细胞数量减少，并有软骨内骨形成迟缓，骨母细胞活性减弱，因而骨骼硬组织及软组织均受影响。在儿童可见骨组织停止生长，发育迟缓、齿龈增生角化，牙齿生长延缓并可在表面出现裂纹，容易发生龋齿。

4. 免疫功能　呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道粘膜上皮增生、角化、脱屑，防御功能减弱，容易引起感染。一些研究的资料表明，人免疫缺陷病毒(HIV)阳性母亲分娩的婴儿，其受HIV感染与母亲维生素A是否缺乏有关。母亲血清维生素A水平下降者，围生胎儿受HIV传播的发生率增加。理论上认为，维生素A缺乏可使免疫力降低和粘膜受损，影响母亲与胎儿间胎盘血流屏障的完整性，从而使胎儿易受HIV传播，但未证实。

5. 生殖功能　维生素A缺乏，可使女性性器官上皮细胞角化延长，占据整个动情期，影响受孕；男性附睾、精囊、前列腺上皮细胞发生退行性变，睾丸受损，精原细胞和精子减少，加以3β-羟脱氢酶活性下降，性激素合成障碍，从而影响生殖功能。

6. 其他　婴儿缺乏维生素A出现面神经麻痹，曾有报告。认为可能因颅骨停止生长发育引起神经受压所致。

【诊断和鉴别诊断】

根据临床表现，特别是眼部和皮肤症状，病史上有维生素A缺乏的病因，诊断一般不难。早期诊断早期治疗关系到病人的预后，至关重要。以下检查对早期诊断有助。

1. 血清视黄醇水平测定　血清视黄醇含量可用免疫测定法或高效液相色谱法直接检测，正常人血清视黄醇水平为300～650μg/L。如血清视黄醇浓度在100～200μg/L时，表示机体维生素A含量偏低，肝视黄醇贮存量不足；血清视黄醇浓度<100μg/L时，表示机体维生素A含量高度不足。需注意的是，当机体维生素A缺乏致使血清视黄醇含量开始下降时，其肝的贮存已接近损耗。故血清视黄醇水平不能准确反映机体的肝视黄醇贮存情况，需作维生素A耐量试验才能确定。而且甲状腺功能低下、肾病综合征、口服避孕药和脂代谢紊乱等也可使血清视黄醇浓度增加。

2. 眼科检查　暗适应降低为维生素A缺乏的早期表现，可作为早期诊断维生素A缺乏的依据。生理盲点测定亦为判断机体维生素A营养状态的一个较灵敏指标，正常人生理盲点面积约为1.8cm^2，维生素A不足，生理盲点扩大。近年有

用视杆暗点测量法（rod scotometry）、视网膜电流图（electroretinography）等检查对维生素A缺乏进行早期诊断，但需特殊设备和训练有素的技术人员。结膜印模细胞学（conjunctival impression cytology）检查为一新发展的技术，对早期发现角膜组织异常有一定帮助。本病皮肤表现需注意与牛皮癣、维生素C缺乏等引起的皮疹相鉴别。

【防治】

每日摄取富含维生素A及维生素A原的食物如动物性食品（肝、鱼、猪牛肉、家禽、蛋、奶类及其制品）、深色绿叶蔬菜、胡萝卜、番茄、红薯、南瓜、辣椒等，以满足机体需要，并根据生理或疾病等特殊情况，增加补给量。寻找导致维生素A缺乏的原发病因，予以治疗或去除。如伴有蛋白质-能量营养不良症，则除给予足够维生素A外，必须补充足够蛋白质和能量才能治愈。

单纯因摄取量不足而致维生素A缺乏者，较易治疗，且愈后较好。如缺乏程度较轻，仅表现为暗适应差、夜盲、轻度干眼症等，每日给予维生素A 2.5万～5万IU，口服，1周后能迅速改善症状。角膜损害时需按急症处理，配合眼科医师共同进行，每日给予维生素A 10万IU，肌肉注射。给予维生素A治疗时，如同时补充维生素E，可提高疗效。患麻疹、肺炎、腹泻的病儿，具有维生素A缺乏的危险，可每日给予维生素A 20万IU口服，连续2天，可起预防的作用并能使原发病减轻。研究表明，每半年给予维生素A 20万IU，或每4～6个月5万～10万IU，1次口服，能收预防维生素A缺乏的效果，特别是对维生素A缺乏地区的人群。但有学者认为分次给予亦可起预防作用，而不需要一次给予如此较大的剂量。水溶性维生素A新型制剂——视黄醇棕榈酸酯（retinyl palmitate），无论口服或肌肉注射，对病人的治疗效果均较油剂为优。

二、维生素A过多

机体摄取维生素A过多可引起中毒症。其发病机制主要为，维生素A过多可降低细胞膜和溶酶体膜的稳定性，细胞膜受损，使酶释放，从而引起皮肤、骨骼、脑、肝等器官病变，一般认为如摄取量大于每日需要量的100倍时即可导致。血清视黄醇浓度≥1000μg/L，应考虑有维生素A中毒的可能。由于β-胡萝卜素转变为维生素A是根据机体的需要进行自我调控，因此摄入过多的维生素A原不会产生过多的维生素A而致中毒，仅表现为胡萝卜素血症。其临床表现主要为皮肤颜色变黄，以手掌、足底部等处为甚，但巩膜仍呈白色，因而可与黄疸鉴别。维生素A过多可分为急性中毒、慢性中毒和致畸作用等。

1．急性中毒　可见于探险者、猎者进食大量的熊肝，以及鲨鱼、比目鱼、鳕鱼等的肝引起，亦可见于不恰当服用大量维生素A制剂。据报告，成人一次服食维生素A剂量30万～100万IU或以上，小儿一次服食剂量超过30万IU，可引起中毒。儿童对维生素A的毒性较敏感。早期临床表现有恶心、呕吐、头痛、眩晕、视力模糊、视乳头水肿、运动失调，婴儿可见囟门隆起。这些表现一般为时短暂，几日内可消失。但如剂量过大，在出现上述症状几天后，可有嗜睡、食欲不振、不能活动、反复呕吐，皮肤瘙痒、鳞状脱屑等表现。给猴子注射致死剂量的维生素A时，则出现昏迷、抽搐、呼吸衰竭以至死亡。曾报告一体重2.25kg的一个月大男婴摄入维生素A 100万IU后，于11天内死亡。

2．慢性中毒　较急性中毒常见。如多次反复每日摄入过量的维生素A，持续一段时间后多可引起，其每日摄入量往往超过推荐量10倍以上。个别有遗传基础耐受性较差的成人或儿童，即使每日摄入6000IU较小剂量的维生素A亦可引起。毒性表现主要有头痛，良性颅内压增高，头发干枯、脱落，唇干有裂纹，皮肤干燥瘙痒、脱屑，可出现皮疹，骨、关节疼痛，低热，厌食，体重减轻，肝脾肿大等。但每个病人的临床症状不尽相同，可以出现一二种症状，也可出现多种症状，因此而引致诊断上的困难，特别是病情较轻的慢性中毒病者。详细询问病史，血清视黄醇含量测定等，对诊断有助。

3．致畸作用　人类对维生素A的致畸作用较为敏感，在妊娠早期，孕妇进食10万～50万IU一次或多次后其胎儿即可有生长发育缺陷，与过量维生素A引致者几相同。一般认为，胎儿发育的危险性与母亲血清视黄醇含量密切相关。致畸作用可引起流产、胎儿生长发育缺陷，出生后学习能力低下等。生长发育缺陷可有颅面骨、泌尿生殖系、心血管畸形，软腭缺陷。

防治：维生素A中毒在停止服用维生素A制剂及含维生素A食物后，经一段时间其临床表现即可消失，但骨骼改变一般恢复较慢。反复呕吐者，应对症处理，纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱。

预防维生素A中毒主要是医务人员掌握维生素A剂量，把使用维生素A的知识交给群众，不要滥用。孕妇特别是妊娠的前6个月，为胎儿发育形成的关键期，更应小心，其每日推荐维生素A供给量应与非妊娠妇女相同。确因需要增加维生素A供给量时，以补充β-胡萝卜素等维生素A原较为安全。国际维生素A顾问组（International Vitamin A Consultative Group, IVACG）推荐孕妇每日摄取维生素A量为650μg视黄醇当量。治疗维生素D缺乏佝偻病应使用单纯维生素D制剂，不使用维生素A、D复合制剂。

第二节 维生素B_1（硫胺素）缺乏病

维生素B_1为B族维生素中第一个被分离纯化的维生素，并因而命名。人体如缺乏维生素B_1可产生脚气病（beriberi），临床表现以周围神经炎、膝反射减弱或消失、难以解释的高输出量心力衰竭、浮肿或严重的肌肉消耗为特征。维生素B_1的发现与防治脚气病的过程有密切联系。

脚气病为一古老的疾病。早在公元前二千多年，我国最古老的医籍《黄帝·内经》已有关于脚气病的记载。公元3～4世纪晋葛洪提出脚气病的治疗方法；公元7世纪唐孙思邈认为本病发生在食米区。1897年Eijkman和1901年Grijins确定本病与食精米有关；1917年Funk从米糠和酵母中分离出治疗本病的有效物，1936年Williams弄清其化学结构，加以提纯，并进行人工合成与命名。

维生素B_1为一嘧啶衍生物（2-甲基-4氨基-嘧啶）与噻唑衍生物（4-甲基-β-羟乙基噻唑），中间通过一个亚甲基联结而成。如把噻唑及嘧啶分开，即失去活性。由于嘧啶环上具有氨基，噻唑环上含有硫，故又名硫氨素（thiamine）。目前药用的维生素B_1为人工合成的盐酸硫氨素（thiamine HCl）。维生素B_1溶于水，微溶于乙醇，不溶于脂肪，在中性或碱性溶液中不稳定，加热至沸点即破坏。动植物食品为人体维生素B_1的主要来源，其中以酵母、向日葵籽、米糠、大豆粉、花生、牛肉、瘦猪肉等含量较丰富，次为小麦麸、肾脏、坚果、全麦粉和大豆芽等。食物中的硫胺素大部分为焦磷酸硫胺素，小部分为游离硫胺素。前者进入人体需经肠道硫胺素焦磷酸酶作用，把焦磷酸分离后才能被小肠吸收。小肠对硫胺素的吸收主要有两种形式，在低浓度（<1.0μmol）时通过主动转运，在高浓度（>1.0μmol）时则通过被动扩散。硫胺素由小肠吸收后，为肝、心、肾、脑和肌肉等摄取，以焦磷酸化的形式储存，在血液内也是以焦磷酸硫胺素的形式贮存于红细胞内。焦磷酸硫胺素参与糖代谢，为细胞生命活动中所需能量的来源，在中间代谢过程中起辅酶的作用；焦磷酸硫胺素能抑制胆碱酯酶活性，使乙酰胆碱不易水解，在神经兴奋传导中发挥作用。

人体硫胺素的总含量约30mg，每日需要供给量视每日摄入的热量而有不同。一般认为，每日摄入4180kJ（1000kCal）热量，以供给0.5mg硫胺素为安全。重体力劳动、运动员、孕妇、乳母其需要硫胺素增加，膳食中含糖量愈多，硫胺素的需要量也愈多。我国生理学会营养学会提出每日硫胺素的需要量为，婴儿每天0.4mg，儿童1～12岁每天0.6～1.3mg，少年1.5～1.8mg，成年极轻劳动至中劳动1.1～1.5mg，重劳动至极重劳动1.6～2.0mg，孕妇和乳母1.8～2.1mg。老年人的供给量与成年人基本一致，但即使每日摄入总热量少于8360kJ，其每日硫胺素供给量亦不宜少于1mg。

【病因和发病机制】

硫胺素每日供给量不足，或虽每日供给量达到或高于机体的需要量，但机体消耗过多，或吸收障碍，或食物中的硫胺素丢失或遭受破坏，均可致维生素B_1缺乏。常见的因素有以下几方面。

（一）摄入不足

人体内的维生素B_1主要由外源供应，机体自身仅能合成极小部分，由于维生素B_1在体内贮存有限且为水溶性，容易从肾脏、汗液排出，需每日补充始能满足机体的需要。谷类食物为我国大多数地区居民所需维生素B_1的主要来源。在谷类食物中，面粉、玉米、小米含维生素B_1量较多，稻米含量较少，且后者所含维生素B_1主要存在于外衣和胚芽。我国南方居民以稻米为主食，如在加工过程中过度辗磨、洗米次数过多或食把米汤弃去的捞米等，均可使维生素B_1丢失过多而致摄入量不足。南方气候炎热，生活于当地的居民出汗较多且好甜食，需要维生素B_1的量因而增多，亦为摄入量不足的原因。长期偏食，副食单调，营养不平衡，烹调方法不合理，均可使维生素B_1摄入量减少。据报道，当摄入4180kJ热量而维生素B_1供应量不足0.3mg时，即可出现维生素B_1缺乏所致的代谢失调和生化改变；如维生素B_1供应量低于0.2mg时，即可发生脚气病。

（二）吸收不良和（或）利用障碍

食物中的焦磷酸硫胺素需在焦磷酸激酶的作用下转为硫胺素，始能被小肠吸收。进入人体后，在骨骼肌、肾、脑等组织又以焦磷酸硫胺素形式而发挥生理作用。胃肠道及肝胆疾病如胃酸缺乏、吸收不良综合征、慢性腹泻、肠梗阻、慢性肝炎和肝硬化等，可使维生素 B_1 吸收和/或利用障碍以致缺乏。

（三）消耗过多需要量增加

长期发热，消耗性疾病，甲状腺功能亢进，以及高温作业、重体力劳动、妊娠、哺乳等，均可使维生素 B_1 消耗过多；糖尿病、尿崩症，以及使用利尿剂等，可使维生素 B_1 从尿排出增多而增加其需要量。故如摄入量不相应增加，可致维生素 B_1 缺乏。

（四）抗硫胺素因子

有些食物含有抗硫胺素因子（antithiamine factor，ATF），可使硫胺素变构而降低其生物活性。ATF有耐热和不耐热两种。不耐热 ATF 加热能使其破坏，存在于贝类、虾、淡水鱼（如青鱼、鲤鱼）的内脏、蕨类植物和一些海鱼等，如未经煮熟或生吃，可使人体内的硫胺素降低或失去其活性。耐热的 ATF 已证明存在于蕨类植物、茶、槟榔、一些蔬菜和植物，甚至一些动物。在动物组织的耐热 ATF，可能在肌红蛋白、血红蛋白和氯化高铁血红素中含有；而在植物或蔬菜中的耐热 ATF，则与咖啡酸、绿原酸（chlorogenic acid）、鞣酸等有关。故进食含有耐热 ATF 的动物组织或蔬菜、植物等作菜肴，或嚼嚼槟榔、茶叶，或喝浓茶、咖啡等，虽摄入的维生素 B_1 达到每日供给量的要求，亦可导致缺乏。

（五）慢性酒精中毒

在现代生活中，酗酒为引起维生素 B_1 缺乏常见的原因，尤其是在西方国家。慢性酒精中毒所致的维生素 B_1 缺乏，可因多种因素引起。一方面，乙醇可使硫胺素摄入减少，妨碍小肠对其吸收，尤其酗酒者常存在一定程度的吸收不良与营养不良。另方面，乙醇能使硫胺素向焦磷酸硫胺素的转化减少，尤其是继发于酗酒的慢性肝病病人；乙醇能使脱辅基转酮醇酶缺乏，亦为其中的一个因素。此外，乙醇对神经系统有直接的毒性作用，可使其对维生素 B_1 的利用降低。

维生素 B_1 缺乏的致病作用，其发病机制还不十分明了。机体内的焦磷酸硫胺素参与 α-酮酸的氧化脱羧反应，为丙酮酸进入三羧酸循环氧化放能的重要辅酶；而在戊糖支路代谢中，焦磷酸硫胺素又是转酮醇的辅酶。维生素 B_1 缺乏，辅酶形成减少、活性降低，丙酮酸不能进入三羧酸循环，糖代谢障碍，结果使神经组织、骨骼肌和心肌缺乏主要的能量来源，血和组织中丙酮酸及乳酸堆积，产生相应的临床表现。维生素 B_1 缺乏，由于转酮醇活性减弱和神经递质水平的降低，影响膜功能和神经传导，亦为产生神经组织形态和功能改变的原因。

【临床表现】

维生素 B_1 缺乏的临床表现可因发病年龄及受累系统不同而异。婴幼儿起病较急，成年起病则较慢。一般可分为亚临床型，神经型（干型和脑型脚气），心血管型（湿型脚气）。典型病人大多数同时出现神经系统、心血管系统两组症状，但亦可以单一的症状出现。而神经系统或心血管系统症状表现所占的优势，可能与病人缺乏维生素 B_1 的严重程度，持续时间，体力活动情况，摄入的热量等有关。如一中等程度维生素 B_1 缺乏的病人，为一较重的体力劳动者，其所摄入的热量主要来自碳水化物饮食，则其临床表现倾向于心血管症状（湿型脚气），极少或几乎没有神经系统症状发生。但在维生素 B_1 缺乏同样程度的病人，如体力活动相对较少，热量摄入也较低，则主要出现神经系统症状（干型脚气）。

（一）亚临床型

可见于维生素 B_1 量不能满足机体的需要，持续3个月以上的病人。感疲乏、无力，烦躁不安、易激动，头痛，食欲不振，下肢倦怠、酸痛。随病情发展出现以下一型或两型症状。

（二）神经型

周围神经受累其病理改变主要为神经纤维呈节段性髓鞘变性或脱失，最早发生于远端，程度亦较重。因而可引起感觉减退、麻痹、疼痛、膝腱反射消失等症状。中枢神经系统先累及神经元，如病程较长亦可累及神经胶质细胞。

周围神经系统主要累及肢体远侧端，下肢发病较上肢为早且感觉异常先于运动障碍，先远端后近端，为对称性。初时病人感下肢软倦、无力，有针刺或烧灼样感觉异常或过敏表现，肌肉酸痛，走路时为甚，尤以腓肠肌为明显，有时可有腓肠肌抽搐、痉挛，甚至不能行走，腓肠肌常有按痛，病人蹲下时可因腓肠肌痛而不能起立（蹲踞试验阳性）。随着病情发展，病人常诉肢体麻痹，感觉障碍呈袜套样或手套样，触觉和/或痛觉减弱以至消失。病情加重，肢体肌肉萎缩，如伸肌受累，可发生足下垂和/或腕下垂。如累及喉返神经，病人可出现声

音嘶哑。

Wernicke脑病（脑型脚气病）为维生素 B_1 缺乏累及中枢神经系统的表现，较为罕见，多见于酗酒的病人。临床表现一般按以下顺序发展：呕吐，水平性或垂直性眼球震颤，但以水平性为多见，由眼直肌无力引起的眼肌麻痹，跨阈步态，共济失调，进行性精神衰退以至精神异常，最后可发展至昏迷及死亡。眼肌麻痹导致眼肌瘫痪时，眼球震颤可减轻。颅神经受累以迷走神经为明显，视神经、听神经亦可受累。当累及间脑时，可有发热。病人还可出现典型的Korsakoff综合征，其主要表现有记忆力丧失，幻觉等。

（三）心血管型

维生素 B_1 缺乏引起循环系统症状的病理生理基础主要为，血丙酮酸和乳酸堆积，周围血管扩张，动静脉短路增加，外周阻力降低，血流加快，回心血流量增加，心动过速，心输出量增高。因此尽管周围血管阻力降低，但心室工作、动脉血压及肺动脉楔状压均倾向于升高，且由于回心血量增加，导致右心肥大与扩张，右心室舒张末期压力亦升高。故维生素 B_1 缺乏引起的心功能不全是高输出量、以右心为主的左右心室衰竭，而心脏能量不足，心肌受损，亦为心功能不全的原因。病程可呈慢性经过，病人感心悸，气促，心前区胀闷，心尖区可闻收缩期杂音及第三心音，舒张压降低，脉压差增大，可有水冲脉及毛细血管搏动。X线检查：心脏扩大，肺动脉弓突出明显，右心扩大为本病特征。心电图表现为，低电压，P-R间期缩短，Q-T时间延长，T波平坦、双相或倒置。病情发展，病人可因循环衰竭而死亡。心血管症状亦可呈急性暴发经过，以心肌病变为主要表现，称脚气冲心。起病急骤，病人感呼吸困难，焦虑，烦躁不安，心率增快，心脏扩大，颈静脉充盈，静脉压增高，肝大，循环时间加快，肢端发绀呈袜套、手套样，可因心功能衰竭于几小时或几天内死亡，尤多见于婴幼儿。

水肿为病人较常见的症状，有时即使心功能正常亦可有水肿出现。初时见于足踝部，皮肤略红，继而发展至小腿、膝、整个下肢甚至全身。严重者可有胸腔、心包腔、腹腔等处积液，并可迅速发展至循环衰竭以致死亡。水肿消退时，尿量增多而尿不含蛋白，此为湿型脚气的特征。水肿的发病机制除心功能不全外，与周围血管扩张、血管壁通透性增加有关，亦有认为维生素 B_1 缺乏可使水、钠在体内潴留。

【诊断和鉴别诊断】

详细询问病史，如有营养不足和/或维生素 B_1 吸收不良、消耗过多等因素达3个月以上，需考虑有本病的可能。结合临床表现，对维生素 B_1 治疗的迅速反应，以及实验检查等，可确定诊断。实验室检查，可了解机体缺乏维生素 B_1 的程度，对确诊很有帮助，特别是亚临床期。硫胺素在机体内的状况，可用生物测定、化学分析、酶活性测定等进行估计。目前临床应用较多的是尿中维生素 B_1 排出量测定和转酮酶活性系数分析。

（一）尿中维生素 B_1 排出量测定

正常人24小时尿维生素 B_1 的排出量与摄入量呈正相关。维生素 B_1 缺乏亚临床期病人，其24小时维生素 B_1 排出量甚低，临床期则几乎测不到。如成人24小时尿维生素 B_1 排出量少于90μg，或每小时夜尿排出量少于1μg，或空腹2小时尿少于2μg，可认为机体缺乏维生素 B_1。但测定时需注意24小时或每小时尿量的准确性，病人近期内是否使用过维生素 B_1 或使用促进维生素 B_1 排泄的药物，以免导致错误的判断。近有以尿液中每克肌酐的维生素 B_1 量来表示，可避免尿量不准确给维生素 B_1 含量测定所带来的影响，使对机体是否有维生素 B_1 缺乏作出较准确的估计。

（二）转酮酶活性系数分析

焦磷酸硫胺素为转酮酶的辅酶。维生素 B_1 缺乏时，机体内焦磷酸硫胺素减少，红细胞转酮酶活性降低。因此酶活性系数（红细胞加入焦磷酸硫胺素孵育后的酶活性与未加入焦磷酸硫胺素孵育的酶活性之间的比值，以百分数表示）升高，可反映机体储存硫胺素的耗竭程度。一般认为，如转酮酶活性系数等于或大于16%，即提示硫胺素缺乏；大于25%即提示硫胺素严重缺乏。

如无上述两项检查，可进行维生素 B_1 治疗试验。病人于注射维生素 B_1 后，如心血管及眼肌麻痹等表现能在12小时或更短时间改善，可作为诊断维生素 B_1 缺乏的有力佐证。

有神经症状的病人，需注意与铅、砷中毒引起的神经炎，以及白喉、细菌性痢疾与麻风等所引起的神经病变鉴别。水肿的病人需注意与肾炎、肝病、营养不良所致者鉴别。详细询问病史，进行尿液、血浆蛋白及有关实验室检查对鉴别诊断有助。需注意的是，肝病和营养不良的病人，特别是酗酒者，常伴有维生素 B_1 缺乏，不易区分，宜仔细观察并作有关检查确定。本病引起的心功能不全为高输出量、双心室性心力衰竭，需注意与甲状腺功能

亢进性心脏病、贫血性心脏病，以及中毒性、病毒性心肌炎等鉴别。

【防治】

应尽快给予大剂量维生素 B_1 治疗，在最初7～14天内可每天肌肉或静脉注射50～100mg，以后可减少剂量，给予口服10mg，每天2～3次，直至病人完全康复。心血管临床表现，可在使用维生素 B_1 6～12小时后得到明显改善。病人周围血管阻力迅速恢复，心输出量降低，肺充血缓解，呼吸率、心率减慢，心脏体积缩少，紫绀消失，烦躁不安改善。虽然如此，但由于心肌病变恢复较慢，故在治疗期间可因此而引致低输出量心功能不全的发生。所以在给予维生素治疗后，为避免左心室不能分担血管张力回复后所增加的负荷，使用洋地黄及利尿剂治疗相当重要。神经系统症状的改善需较长时间。Wernicke脑病所表现的眼肌麻痹和凝视常在治疗第一天后缓解，眼球震颤、共济失调和精神异常则需几天至几周才可改善。Korsakoff综合征的精神症状则需治疗1～3个月后才能得到较明显的改善。脑病病人急性期多有胃肠道吸收障碍，故有主张用大剂量多种维生素静脉注射，包括维生素 B_1 1000mg，B_2 10mg，B_6 400mg，C 1500mg，尼克酸200mg。亦有认为大剂量维生素虽对病人恢复记忆有效，但不能缩短病程，故主张先给予静脉注射维生素 B_1 100mg，以后改为肌肉注射。

丙二硫硫胺素（thiamine propyl disulfide, TPD）和四氢糠醛二硫硫胺素（thiamine tetrahydrofurfural disulfide, TTFD）等硫胺素衍生物，全溶于水，且不为硫胺酶所分解，在小肠吸收及转运并无速率限制。口服后其在血、组织和脑脊液所产生的硫胺素水平，较口服盐酸硫胺素为高。对口服盐酸硫胺素无效的难治性维生素 B_1 缺乏病人，口服TPD有效。

硫胺素服用过量即从肾迅速排泄，口服大剂量硫胺素并无任何毒性作用。但大剂量硫胺素静脉注射，偶尔亦可出现过敏反应，其发病机制未明，由于极少发生故重症病人仍有采用。

维生素 B_1 缺乏病的预防，主要是改良粮食加工方法，粮食不要精碾过细以避免维生素 B_1 丢失过多。调整饮食结构，纠正不合理的烹调方法和不良的饮食习惯。如选用含维生素 B_1 丰富的食物，在无污染的情况下淘米次数不宜过多，煮饭不要把米汤弃去，烹调食物不要加碱，不生吃有抗硫胺素因子的鱼类、贝类等，饮茶及咖啡要适量，不嚼或少嚼槟榔、茶叶。在重体力劳动、高温环境下生活及工作等情况下，需注意补充。疾病引起者，除治疗原发病外，还需补充足够的硫胺素。有酗酒嗜好者，需戒酒。近年来许多国家采用维生素强化食品措施，把维生素加到米面、面包、麦乳精、啤酒等食物以增加其维生素 B_1 含量，满足人体每日的需要。

第三节 维生素 B_2（核黄素）缺乏病

维生素 B_2 又名核黄素，其结构是由一个异咯嗪环与一个核糖衍生的醇连接而成。由Kuhn于1933年从牛奶中分离及提纯，1935年确定其结构并人工合成，核黄素一名于1952年为生物化学命名委员会正式采纳。

核黄素为橙黄色晶体，微溶于水，在中性和酸性溶液中对热稳定，但在碱性溶液中加热则被破坏，且易被光尤其是紫外线所分解，故人工合成的核黄素需在棕瓶中贮存。核黄素广泛分布于许多食物中，以酵母、肝、肾、心等脏器，牛奶和奶类制品，瘦肉，鸡蛋等含量较丰，青菜中所含的核黄素差异较大，块根和块茎则含量极微。食物中所含的游离核黄素和磷酸核黄素进入小肠后，前者需经磷酸化与磷酸核黄素一起在小肠上部通过被动扩散吸收，随血循环进入体组织细胞内，以磷酸化核黄素的形式贮存，在肝和肾含量最高。

食物中的核黄素进入机体后，需与ATP反应，在黄素激酶、黄素腺嘌呤二核苷酸焦磷酸化酶的作用下，转化为黄素单核苷酸（flavin mononucleotide, FMN）与黄素腺嘌呤二核苷酸（flavin adenine dinucleotide, FAD），方具有代谢活性。所以核黄素是FMN与FAD的前体。因核黄素内的核糖醇与异咯嗪并不是以苷键连结，故FMN实为核黄素5′-磷酸（riboflavin 5′-phosphate）。核黄素作为辅酶的形式，在许多代谢途径中参与氧化-还原反应，并通过呼吸链产生能量。核黄素缺乏的临床表现是以粘膜、皮肤、眼等组织器官为特征。

核黄素主要由尿液排出，亦可从粪便、汗液排出一部分。尿液中排出的核黄素随摄入的多少而增减，如摄入大量核黄素则从尿液中排出的核黄素可达摄入量50%以上。尿中的核黄素排泄量与蛋白质代谢关系密切。体内蛋白质分解增加，呈负氮平衡时，核黄素从尿中的排泄量亦增加。如蛋白质的摄入量增加，则汗液排出核黄素的量减少。粪便排出的核黄素部分来自食物中未被吸收的核黄素，部

分则来自肠道细菌所合成。食物中的核黄素进入肠道后，被细菌分解的量较少，因此影响人体对核黄素需要量的因素主要是排泄量。

人体对核黄素的每日需要量，我国订出的标准是每4200kJ热量给予0.5mg。此值与世界卫生组织提出的标准接近。但核黄素的每日供给量应视生长发育、生理状态、劳动强度等不同而有所调整，如婴儿0.4mg，儿童1～12岁0.6～1.3mg，少年13～16岁1.5～1.8mg；成年轻劳动1.1～1.3mg，中劳动1.4～1.5mg，重劳动1.6～1.7mg；老年人1.0～1.2mg，孕妇及乳母为1.8～2mg。

【病因和发病机制】

虽然核黄素广泛存在于食物，但如较长时间处于低摄入量，即可出现核黄素缺乏的体征，常见于许多国家和地区。核黄素缺乏发生的原因，可由膳食中所含的核黄素不足，摄入障碍，机体需要增加等引起。

（一）膳食中核黄素供给量不足

核黄素在我国的每日推荐量为每4200kJ 0.5mg，每日需要量与能量的供应关系密切，其在体内贮备耗竭的时间为60～180天。据我国以往的膳食营养调查，核黄素每日摄取量多在1mg以下，低于需要量，因而机体常处于贮备不足的状态。故机体由于生理、病理等情况致需要量增加，或影响吸收和利用，均可引起维生素B_2缺乏。

（二）摄入障碍

如上所述，核黄素需磷酸化后在小肠上部吸收。故如热带性斯泼卢、腹腔疾病、小肠恶性肿瘤和小肠切除、胃肠道和胆道阻塞等，均可致吸收不良。痢疾、感染性肠炎、肠激惹综合征等增加肠蠕动的疾病，亦可影响核黄素吸收。

（三）利用受阻

核黄素需转变为FMN和FAD才具有生物活性，为机体所利用。氯丙嗪、丙米嗪、阿米替林，以及一些抗肿瘤药和抗疟疾药物，可使核黄素向FMN、FAD转变减少。甲状腺激素能增加黄素激酶、FAD焦磷酸化酶和FMN磷酸酶的活力。黄素激酶能使核黄素转变为FMN，后者在FAD焦磷酸化酶催化下转变为FAD，而FMN磷酸酶则使FAD降解为核黄素。故甲状腺功能减退病人，由于黄素激酶、FAD焦磷酸化酶活性降低，机体FMN、FAD减少，容易引起核黄素缺乏。一些物质如铜、锌、铁、糖精、色氨酸、抗坏血酸和膳食纤维可与食物中的核黄素形成复合物或螯合物，以致影响其生物利用度，从而导致核黄素缺乏。

（四）需要量增加

过度脑力劳动，重体力劳动，剧烈运动，气候骤变等应激状态，以及严重外伤、烧伤、手术等，其所需核黄素增加，如食物中的核黄素不足，可发生核黄素缺乏。

【临床表现】

单一的核黄素缺乏，临床少见，多与维生素B族缺乏同时存在。早期表现主要为口腔溃疡、眼部不适发痒或烧灼感。病情发展，则有舌炎、唇炎、口角炎、阴囊炎、脂溢性皮炎等症状，眼部症状进一步加重。以往认为唇炎、口角炎为维生素B_2缺乏的特征性表现，但目前认为其他营养素特别是维生素B_6缺乏也可引起。

（一）眼部症状

主要表现为视物模糊，羞明、流泪，视物感到容易疲劳，角膜周围充血并有新生血管形成，充血严重时用肉眼即可在角膜周围发现暗桃红色的血管。

（二）口角炎

为核黄素缺乏的特征性表现。口角粘膜发白、变厚或有浸润，邻近皮肤可有小泡，大小约1mm。口角裂痕从口角向外展开，当病损累及真皮下层组织，愈后常遗留瘢痕。

（三）唇炎

唇粘膜水肿、脱屑、色素沉着并有皲裂，唇粘膜的直纹可伸展至皮部。水肿及脱屑一般较轻。发展至慢性时，唇粘膜萎缩变薄，如羊皮纸样。

（四）舌炎

舌色紫红或洋红，开始时菌状乳头肥大，呈蘑菇形，舌面有如鹅卵石状，继而丝状乳头亦受累，形成厚舌。病情发展，乳头尖扁平，乳头融合、萎缩，后者为最末期特征。由于乳头尖扁平、融合，舌面发亮并形成裂隙，及至乳头萎缩，所形成的裂隙变浅，最后消失。舌病变部位的顺序大多依次为，前三分一部，舌边缘，中三分一部，后三分一。舌前三分一的菌状乳头不但受累最早，而且也是乳头尖扁平、融合等中期病变出现最早的部位。乳头萎缩，先在舌尖及舌边缘，然后在其他乳头肥大的部位。于是整个舌部在乳头肥大至乳头萎缩之间，可有各种不同的联合现象，如“地图”样。病变后期，病人进食可有痛感及烧灼样感。

（五）阴囊炎

为湿疹样皮炎，病损多在阴囊缝两侧0.5cm以外的部位分布，一般对称。阴囊皱纹加深，皮肤增厚，皮损可有脱屑、痂皮形成、丘疹、糜烂、渗

液等。亦有无糜烂及渗液，病变如牛皮癣丘疹样。

（六）脂溢性皮炎

多见于鼻翼两侧及鼻唇部，以及面颊、眉间等处，眼外眦亦可发生。早期症状，皮肤呈红斑样，皮脂分泌多，上有黄色鳞片覆盖，以后成丝状赘疣，皮脂向外突出，堵塞皮脂腺口，状如鲨鱼皮。

此外还有网状细胞减少，贫血和智力发育迟缓，至于先天畸形是否由母体核黄素缺乏引起，尚不清楚。

【诊断和鉴别诊断】

根据临床表现，病史上有无核黄素供给不足，摄入或利用障碍，需要增加等进行考虑。但由于核黄素缺乏常与其他营养素缺乏同时存在，且唇炎、口角炎、舌炎等症状并非核黄素缺乏所特有，故诊断常感困难。以下两个实验室检查对核黄素缺乏诊断有助，如限于条件不能进行实验室检查，则可进行治疗试验确定诊断。

（一）核黄素排泄量测定

尿中核黄素的排泄量，视机体对核黄素的摄入量和饱和程度而增减。当机体摄入充足的核黄素时，24小时尿核黄素排泄量＞120μg，如以尿肌酐计算其比值，则每克肌酐不少于80μg。如24小时尿核黄素排泄量≤100μg，或每克肌酐核黄素比值≤27μg，可认为核黄素缺乏。需注意的是，如在近期使用核黄素，可导致错误的结果；导致氮负平衡的情况，一些抗生素和精神类药物，可使尿排泄核黄素增加。

（二）红细胞谷胱甘肽还原酶活性系数

谷胱甘肽是以FAD为辅基的黄素蛋白酶，核黄素缺乏时其活性降低，但补充核黄素后则其活性升高。故计算病人红细胞溶血液加入FAD后与未加入时谷胱甘肽还原酶活性的比值，即活性系数，可反映机体核黄素的贮备情况。活性系数如为1.5～1.8，表示核黄素贮备不足；＞1.8，表示核黄素缺乏。

烟酸缺乏亦可引起舌炎症状，需与本病鉴别。但烟酸引起的舌痛，于起病时即开始，与本病在后期才表现不同，且舌乳头萎缩而干燥，舌色猩红。慢性舌炎亦可由叶酸、维生素B_6、B_{12}等缺乏引起，需予注意，特别是使用核黄素治疗效果不佳时。本病所引起的舌炎并需与霉菌性舌炎、舌白斑等鉴别。

阴囊炎需注意与真菌感染所致者鉴别。后者取病损皮肤脱屑作真菌显微镜和/或培养检查，可确定诊断。

角膜血管新生需注意与沙眼所致者鉴别。后者新生血管自角膜上缘开始逐渐向下，其前端多停留在同一水平线上，且结膜有滤泡、乳头增殖和瘢痕形成，以及炎症变性等砂眼特征性改变。核黄素缺乏所致的角膜新生血管无部位限制，自角膜边缘进入角膜，结膜无滤泡、乳头增殖等。

【防治】

核黄素缺乏者，可予口服核黄素5～10mg，每日2～3次，直至症状消失，并同时给予酵母片或B族维生素口服，以免引致其他B族维生素不足。随后可给予核黄素每日5～10mg，并调整饮食结构，进富含核黄素的食物，以巩固疗效防止复发。治疗原发病因，如因药物或一些物质使核黄素利用受阻或影响其生物利用度者，需尽量予以避免。需要量增加者，提高每日供给量。

摄入过量核黄素，由于其胃肠道的吸收能力有一定限度，且从尿排出，对人体无害。但曾报告两例长时间使用核黄素及烟酸治疗的病人，其脑电图有异常表现。

第四节　尼克酸缺乏病

尼克酸（niacin）一词于1971年为美国营养学会和国际机构所采用，以代表这类维生素的所有形式，主要是指烟酸（nicotinic acid）和烟酰胺（nicotinamide）及其他具有生物活性的吡啶衍生物，但有时亦仅指烟酸，系属于B族维生素。其缺乏所引起的临床表现以腹泻、皮炎和痴呆为特征，简称3D症。由于其皮肤病损的特殊表现，尼克酸缺乏病亦称糙皮病或癞皮病。本病主要见于以玉米为主食而肉类、奶类等副食品供应又不够充足的地区。1735年Casals第一个认识本病并予描述；20世纪早期糙皮病于美国东南部流行，Goldberger对其病因进行研究，认为本病与膳食的质量有关，是由于膳食中缺乏某种物质所致，而非感染或毒素引起。1937年Elvehjem分离出烟酸，并成功地用以治疗糙皮病动物模型——狗黑舌病，随后用以治疗糙皮病病人取得疗效。

烟酸和烟酰胺均属于吡啶衍生物，前者为吡啶-3-羧酸，后者为吡啶-3-酰胺，经强酸或强碱水解成为烟酸，两者均溶于水及乙醇，但烟酰胺的溶解度较烟酸为高。烟酸相对稳定，不易被光、氧、热所破坏，能耐受强酸和强碱。食物中以肝、肾、瘦肉、鱼、花生、黄豆、蚕豆等含量丰富，奶、干酪和蛋虽含烟酸不高，但含大量的烟酸前体色氨

酸，后者可转变为烟酸，为烟酸良好的来源。酵母、咖啡含烟酸亦甚丰富。玉米、小麦、燕麦、黑麦、大米等谷类含烟酸量较低，大部分存在于种子皮中，且为结合型，不能被利用。尼克酸在食物中的主要存在形式为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）和烟酰胺腺嘌呤二核苷磷酸（NADP），在小肠粘膜经酶水解生成烟酰胺，后者在肠道细菌的作用下转为烟酸。烟酰胺和烟酸两者在低浓度下通过易化扩散，而在高浓度通过被动扩散由小肠吸收，迅速移至肝、红细胞及其他组织细胞，并以 NAD、NADP 的形式贮存。食物中的色氨酸进入人体吸收后，在肝内形成 NAD。烟酸和烟酰胺在体内只有少量贮存，过量的烟酸和烟酰胺大部分经甲基化以 N-甲基烟酰胺和 2-甲基吡啶酮从尿排出。

尼克酸为 NAD 和 NADP 的前体，后二者分别为辅酶Ⅰ（NAD^+，CoⅠ）与辅酶Ⅱ（$NADP^+$，CoⅡ）。NAD 的合成途径是，烟酸与 5′-磷酸核糖焦磷酸在烟酸单核苷酸焦磷酸化酶催化下合成烟酸单核苷酸，再经焦磷酸化酶、NAD 合成酶与 ATP 等一系列催化，从谷氨酰胺取得酰胺后合成 NAD；NADP 是 NAD 再被磷酸化而成。烟酰胺则须脱酰胺转变为烟酸后才能被利用。以 CoⅠ和 CoⅡ形成的脱氢酶最少有 200 多种，其催化作用主要依赖 CoⅠ和 CoⅡ的烟酰胺部分作氢递体进行氢转移，参与糖酵解、丙酮酸代谢、戊糖生成，以及脂肪、氨基酸、蛋白质和嘌呤等代谢。故尼克酸缺乏，CoⅠ、CoⅡ合成减少，影响中间代谢和能代谢。

人体中的烟酸可以从食物中直接获得，也可从食物的蛋白质中所含的色氨酸转变而来。根据 60mg 色氨酸可转变为 1mg 烟酸来折算，人体烟酸的需要量是以烟酸当量来表示。基于 CoⅠ和 CoⅡ在呼吸酶的作用，烟酸的每日供给量可按每日所需的热量来考虑。我国成人每日供给量为每 4200kJ（1000kCal）热量给予 5mg 烟酸当量，幼儿的供给量则较成人稍高。如成人每日摄入 11～14mg 烟酸当量，重体力劳动增加 5～6mg，孕妇 18mg，乳母 21mg，少年男子 16～18mg，少年女子 15～16mg，1～2 岁 7mg，3 岁 8mg，5 岁 10mg，7～10 岁 12～14mg，可不致机体贮量改变。

【病因和发病机制】

导致尼克酸缺乏的原因有以下几方面：

1. 以玉米、高粱、小麦等为主食，而优质蛋白质供应不足时，可导致尼克酸缺乏。玉米和小麦所含的烟酸为结合型，不易利用，且所含的色氨酸较低，特别是玉米，由于植物蛋白质所含色氨酸较动物蛋白质为低，且差异较大，故以其他谷物为主食时，亦应注意有尼克酸缺乏的可能。高粱含亮氨酸较多，干扰了体内色氨酸和烟酸代谢，导致尼克酸缺乏。印度曾有以高粱为主食的地区，糙皮病流行。

2. 慢性腹泻、慢性肝炎、肝硬化、结核病、癌肿等慢性病及亚急性疾病，由于机体消耗、需要量增加，食欲减退，胃肠道吸收障碍，营养不良等因素，以致烟酸缺乏。长期酗酒，往往膳食摄入不足，营养不良，烟酸的吸收和代谢受影响，亦为导致烟酸缺乏的原因。

3. 维生素 B_6（吡哆醇）不足可影响机体色氨酸转变为烟酸。抗结核药异烟肼一方面是维生素 B_6 的拮抗剂，另方面其机构与尼克酸的结构相似，对尼克酸有拮抗作用，长期服用异烟肼，如不注意补充烟酸，可能引起烟酸缺乏。一些抗癌药物如 6-巯基嘌呤亦可导致。Hartnup 病，为罕见的先天性疾病，由于小肠和肾存在对色氨酸转运缺陷，可发生糙皮病。类癌由于把 60% 色氨酸转变为 5-羟色胺，偶尔可引起糙皮病。

日光曝晒，局部摩擦，重体力劳动为常见的诱发因素。

【临床表现】

烟酸缺乏早期症状不明显，且无特异性。病人常诉疲倦乏力，注意力不集中，容易兴奋，晕眩，失眠，食欲下降，体重减轻，腹部不适等。随着病程的进展，缺乏程度加重，出现皮炎、腹泻、痴呆等症状。

1. 皮炎　主要为上皮病变，除皮肤症状外，还有口腔炎、舌炎等表现。皮肤病变为对称性，多见于暴露阳光的部位，如手背、颜面、颈、肘、膝、足背等处，亦可侵犯如阴囊、阴唇及肛门周围等衣服紧窄或摩擦受压部位。皮损开始时如日晒所引起的红斑，有烧灼和瘙痒感，随后皮肤变粗、脱屑如鳞癣状，颜色加深呈红棕色并有色素沉着，形成本病特征性皮肤改变。常与非暴露部位皮肤形成明显的界限，但非暴露皮肤亦可受累，其程度则较轻。

口腔粘膜和舌面可有溃疡，唇干裂，口角可有炎症溃疡，后二者可能伴有核黄素缺乏存在。舌炎的表现主要为，开始时舌尖及舌边充血，可波及全舌面，舌色洋红，乳头上皮脱落，致使舌头有如杨梅样并有刺痛。随着病情发展，乳头上皮萎缩，舌面裂纹增加，舌部水肿两侧有牙痕。有认为尼克酸缺乏时，舌炎的表现较之皮炎更为敏感且出现

较早。

2. 腹泻 开始时，消化道症状较轻，主要为食欲不振，上腹部不适。病情重者，则有腹泻，为消化道炎症，肠绒毛膜萎缩所致。腹泻常较严重，且难治疗，大便次数增多，粪呈水样或糊状，可有血便，如病变接近肛门则有里急后重。病人可伴吸收不良。X线胃肠道钡餐检查，可发现小肠功能紊乱，肠粘膜形态改变，与小肠营养不良的小肠病变相似。

3. 痴呆 初期神经精神症状较轻，仅有焦虑、抑郁、健忘、烦躁、失眠和感觉异常等表现。病情严重，可发展为精神错乱，癫痫样发作，定向障碍，幻觉，嗜睡或昏睡，痴呆等。病人可因精神错乱而致死。

尼克酸缺乏常伴有维生素 B_1、核黄素及其他营养素缺乏同时存在，因此常伴有维生素 B_1 等营养素不足的临床表现。病人可有不同程度的贫血，可以为低色素小细胞型、正色素正细胞型或高色素大细胞型。

【诊断和鉴别诊断】

根据病人摄入食物的种类和组成，典型的临床表现，诊断不难。目前引起尼克酸缺乏的原因，多为胃肠道疾病、药物等引起，故在诊断时应找出其发病原因。尼克酸缺乏早期，缺乏典型临床表现者，诊断较难，应进行有关检查确定。尿N-甲基烟酰胺及2-甲基吡啶酮测定，特别是两者在尿中排泄的比值，能反映机体尼克酸的营养状况，可作为诊断尼克酸缺乏的指标。成人24小时尿N-甲基烟酰胺排泄量为2.77～7.49mg；若以每克肌酐计算，高于1.6mg为正常，0.5～1.59mg为不足，低于0.5mg为缺乏。如以2-甲基吡啶酮/N-甲基烟酰胺比值估计，正常比值应高于1.3，低于1则表示有潜在性烟酸缺乏。成年人尿排出烟酸代谢产物在正常情况下，20%～30%为N-甲基烟酰胺，40%～60%为2-甲吡啶酮。故在摄入大量烟酸和/或色氨酸时，测定2-甲基吡啶酮较为可靠，但当摄入烟酸和/或色氨酸过低或在临界量时则测定2-甲基吡啶酮较为困难，此时如测定N-甲基烟酰胺则较为适宜，因烟酸缺乏时在临床症状出现前2-甲基吡啶酮已消失。

烟酸缺乏所致舌炎需与核黄素所致者鉴别，但两者常同时存在不易区分。核黄素缺乏所致舌炎，其疼痛症状往往后期出现。Hartnup病和类癌所致的烟酸缺乏，除皮炎症状外，有其原发病的特征。如Hartnup病还有间歇性共济失调，氨基酸尿，尿排出吲哚-3-乙酸及尿蓝母增多。

【防治】

给予烟酰胺50～150mg，每日3次，能收到较好的疗效。疗效反应迅速，常在治疗后数天即可使症状得到明显改善。以后可给予维持剂量，并摄入富含蛋白质饮食，同时补充足够的维生素 B_1、B_2、B_6 等。不能口服者，可给予肌肉注射。烟酰胺无血管扩张作用，病人一般能耐受；烟酸亦可使用，但可使血管扩张。腹泻严重者，需注意水、电解质平衡。

烟酰胺在上述治疗剂量一般无毒性作用，即使有亦很轻微。烟酸往往有面部潮红，特别是每日用量达3g或以上时，更易发生，并可有尿酸增高、糖耐量降低、肝功能异常，以及皮肤干燥、瘙痒、皮肤色素沉着和腹痛，减量或停药即可消失。

尼克酸缺乏病的预防，主要是改善膳食结构与提高膳食质量，以提高尼克酸与色氨酸的供给量。有原发病因者，须予治疗。如由药物所致者，需注意补充。以玉米为主食的地区，可将玉米加0.6%碳酸氢钠处理，使结合型烟酸水解为游离型以便机体吸收。在膳食中增加富含色氨酸、赖氨酸和异亮氨酸的食物，亦可纠正玉米的缺点。

第五节 维生素 B_6（吡哆醇）缺乏病

1934年Gyorgy从酵母提取一种有异于硫胺素、核黄素、烟酸的物质，能治愈大鼠一种与玉蜀黍红斑相似的特殊性皮炎，称之为维生素 B_6。1938年Lepkovsky等5个不同实验室在差不多相同的时间分别分离出这种维生素的结晶。1939年Stille确定其结构，随后由Harri、Folkers和Kuhn等一起予以人工合成。1942年Snelle在自然产物中，发现吡哆醛（pyridoxal）、吡哆胺（pyridoxamine）等两种具有维生素 B_6 活性的物质。故维生素 B_6 实际上包括吡哆醇（pyridoxine）、吡哆醛和吡哆胺三种衍生物，他们具有相同生物活性，可以互相转化。以往在吡哆胺和吡哆醛还未发现前，曾以吡哆醇作为维生素 B_6 的代表。现在人工合成的维生素 B_6，一般为盐酸吡哆醇。

维生素 B_6 为吡啶衍生物，其 C_4 的侧键分别被-CH_2OH、-CHO、-CH_2NH_2 基团取代而成吡哆醇、吡哆醛、吡哆胺。三者皆为有机碱，溶于水及酒精，在酸性溶液中稳定，能耐热；但在中性或碱性溶液中，则易被光所破坏。维生素 B_6 进入小肠，

通过被动扩散吸收，经门静脉入血循环，再通过被动扩散为各组织器官所摄取和利用。维生素 B_6 的生理功能主要是以辅酶的形式参与转氨、脱羧、氨基内消旋、色氨酸代谢和不饱和脂肪酸代谢等，由于磷酸吡哆醛是 δ-氨基-γ-酮戊酸（ALA）合成酶的辅酶，故其在血红素的合成过程中起重要作用。从尿中排出的主要为吡哆醇的代谢产物吡哆酸，每日约排出 3mg 左右，而吡哆醛和吡哆胺每日从尿中排出约 0.5～0.7mg；从粪便排出的维生素 B_6，部分为机体肠道内细菌合成，而非外源性。

大凡含 B 族维生素的食物几乎均含维生素 B_6，但吡哆醇则多见于植物性食物，而吡哆醛和吡哆胺则多见于动物性食物。米糠、麦麸、向日葵籽等为维生素 B_6 的丰富来源，次为鳄梨、香蕉、玉米、鱼、肾、瘦肉、肝、坚果、家禽、糙米、大豆等。维生素 B_6 的每日推荐供给量，成人为 2mg，孕妇和哺乳期妇女为 2.5mg。幼儿、儿童和青春期的需要量，目前还未有充分的材料，估计婴儿每日需要量为 0.3～0.4mg，人工喂养应适当增加，每日 0.4mg，7～9 岁儿童每日约需 1.25mg。维生素 B_6 的需要量与蛋白质的摄入量有一定关系，蛋白质摄入增加时，维生素 B_6 的需要量亦随之增加，大概每摄入 100g 蛋白质需要维生素 B_6 1.75～2mg。

【病因和发病机制】

维生素 B_6 缺乏主要因供给量不能满足人体的需要，由于肠道疾患影响维生素 B_6 的吸收亦可引起。虽然维生素 B_6 广泛存在于各种动植物食物，但在许多食物中其所含维生素 B_6 的量却很少，更因加工过程的丢失，因而正常一般饮食可能只供给每日最低的需要量。如身体由于生理或疾病等原因致需要量增加时，而又不注意补充，可引起缺乏。一些药物长期应用可导致维生素 B_6 不足。这些药物有异烟肼、环丝氨酸，前者与磷酸吡哆醛形成复合物，特别对具有异烟肼缓慢灭活遗传特征的个体，在使用异烟肼时尤易引起；后者为一种维生素 B_6 的拮抗剂。青霉胺与左旋多巴为维生素 B_6 的拮抗剂，长期应用引起维生素 B_6 缺乏已日益引起注意。

【临床表现】

病人可感疲倦，乏力，表情呆滞，易激惹，失眠或嗜睡，体重下降，肌肉痉挛，甚至抽搐，特别在小儿尤易发生。皮肤红斑和脂溢性皮炎则以鼻唇部为多见，并可发展至面部、前额、耳后等处，阴囊、会阴、乳房等处亦可出现。舌炎、口角炎、唇裂等症状与核黄素、烟酸缺乏所致的相似。可有低色素小细胞性贫血，少数病人可出现周围神经病变，感觉及运动功能均可受损。由于尿中尿素、草酸盐排出增加，容易引起肾结石。维生素 B_6 是以辅酶的形式参与氨基酸等代谢过程，一些疾病虽无维生素 B_6 缺乏的表现，但需要供给大量维生素 B_6 才能治疗，称为依赖维生素 B_6 综合征。此综合征包括的疾病有：吡哆醇治疗有效的贫血、吡哆醇依赖性惊厥，由胱硫醚合成酶缺乏所致的高胱氨酸尿、胱硫醚尿、黄尿酸尿和一些原发性高草酸尿等，其临床表现可参阅有关章节。

【诊断和鉴别诊断】

根据临床表现，饮食和摄取药物的病史，可作出初步诊断。但由于维生素 B_6 缺乏的临床表现并无特征性，且常与其他 B 族维生素缺乏并存，其所表现的口角炎、唇裂、舌炎等与核黄素、烟酸缺乏所致者很难鉴别，故当给予核黄素、烟酸等治疗无效时，应考虑维生素 B_6 缺乏的可能，治疗试验可作为诊断依据之一。直接测定血维生素 B_6 水平和/或 24 小时尿中吡哆酸含量，可对维生素 B_6 缺乏作出诊断。正常血维生素 B_6 含量一般大于 500mg/L，24 小时尿吡哆酸排出量不少于 1mg，如低于此值可认为体内维生素 B_6 缺乏。色氨酸负荷试验为了解机体有无维生素 B_6 缺乏较常用的方法，通常输入 dL-色氨酸 10g 后，正常人 24 小时尿黄尿酸含量约 30mg，维生素 B_6 缺乏时尿黄尿酸排出量可增加数倍以至 10 倍以上，且其出现较其他症状为早，故可作为维生素 B_6 缺乏早期诊断的指标。维生素 B_6 缺乏时，血门冬氨酸氨基转移酶（AST，GOT）和丙氨酸氨基转移酶（ALT，GPT）活性下降，故体外试验在有无添加磷酸吡哆醛条件下，测定红细胞 ALT 和（或）AST 活性的比值，可反映机体维生素 B_6 营养状态，且较色氨酸负荷试验为优。ALT 和 AST 活性比值分别大于 1.5、2.2 时，提示维生素 B_6 缺乏。判断机体维生素 B_6 营养状态，直接测定血中磷酸吡哆醛含量，已被广泛接受使用。

依赖吡哆醇治疗有效的贫血，其重要点是需与缺铁性贫血鉴别。因两者均为低色素性贫血，而吡哆醇治疗有效的贫血为成高铁红细胞性贫血（sideroblastic anemia），其血清铁常升高，伴转铁蛋白饱和度增高和肠道对铁的吸收增加，病人有铁负荷过多的证据，骨髓、肝脏和其他器官有含铁血黄素沉积，如误给铁剂则可使病情加重。

【防治】

供给富含维生素 B_6 的食物，在食品加工过程

中避免高压加热使维生素 B_6 破坏。由食物摄入量不足所致者，每日给予维生素 B_6 10mg 即可，妊娠及哺乳期可给予 10～20mg。对于使用异烟肼、环丝氨酸、青霉胺等对维生素 B_6 有拮抗的药物，为防止维生素 B_6 缺乏的发生，现已常规合用维生素 B_6 以作预防，特别是长期使用这类药物的病人。至于上述药物已引起维生素 B_6 缺乏者，则需要大剂量维生素 B_6 治疗，可能每日高达 100mg。至于左旋多巴引起者，则不主张使用大剂量维生素 B_6，因可影响左旋多巴的疗效。依赖维生素 B_6 综合征的治疗，需较大剂量的维生素 B_6，每日可用 300～500mg。维生素 B_6 对腕管综合征和月经前紧张状态的疗效，尚有争议；对使用类固醇类避孕药后而有抑郁症状者，可使症状减轻。

虽然维生素 B_6 相对无毒，但也有副作用。注射大剂量后可引起嗜睡，如持续一段较长时间则可能成瘾，甚至对维生素 B_6 产生依赖。有报道，小部分病人接受维生素 B_6 2g 治疗，可发生感觉神经病变，而一些病人每天接受维生素 B_6 500mg 治疗，亦可出现类似症状。但需强调，临床上需要这样大剂量维生素 B_6 治疗的病人极少，如需纠正维生素 B_6 缺乏或治疗维生素 B_6 依赖状态而给予适当毫克量的维生素 B_6 治疗，仍然相当安全。

第六节　维生素C（抗坏血酸）缺乏病

维生素C又名抗坏血酸（ascorbic acid），人体缺乏时其典型的临床表现以牙龈肿胀、出血，皮肤瘀点、瘀斑，以及全身广泛出血为特征，故又称为坏血病。

本病为一古老的疾病，早在公元前 1500 年，埃及的医学莎草纸卷中已有坏血病的记载，公元前 450 年 Hippocrates 描述本病的症状。虽然坏血病在 15、16 世纪曾波及整个欧洲，但至 1747 年才由 Lind 发现柑桔和柠檬对此病治疗有效。1928 年 Szent-Gyorgyi 首先从牛肾上腺、柑桔和甘蓝叶中分离出一种物质，命名为己糖醛酸。1932 年 Waugh 和 King 从柠檬汁中分离出一种结晶物质，并证实其在豚鼠体内具有抗坏血酸活性，随后证明这种结晶与己糖醛酸是相同的物质，标志维生素C的发现。1933 年由 Reichstem 人工合成。

维生素C为一个六碳糖酸的烯二醇内酯，其构型与 L-葡萄糖类似，晶体呈针状或片状，无色无臭，易溶于水，亦溶于乙醇和甘油。在干燥、低温、避光及酸性环境下较为稳定，在中性或碱性水溶液则容易破坏，特别在有氧和铜、铬、锰、锌、铁等金属离子存在时更易被氧化。自然界中存在抗坏血酸（还原型）和脱氢抗坏血酸（氧化型）两种形式的维生素C。抗坏血酸可氧化为脱氢抗坏血酸，脱氢抗坏血酸又可还原为抗坏血酸，两者是可逆的，因而均具生物活性。但当脱氢抗坏血酸氧化即为不可逆，其所生成的二酮古洛糖酸即无抗坏血酸活性。

食物中的维生素C进入胃肠道后，在小肠通过限量的机制进行吸收，其吸收的比例随摄入维生素C量的增加而下降。但当每天摄入的维生素C在 100mg 左右，则几乎全部被吸收，此时血浆的维生素C水平与摄入量成正比。维生素C入血循环后，即分布至全身组织和体液，为组织所吸收和利用，其中以肾上腺、视网膜含量最高，其次为肝、脾、胰、脑垂体、肾等处，各组织内的维生素C浓度大致与其在组织内的代谢活性相平行。在组织中虽然可以有少量维生素C贮存，但贮存的能力有限。从尿排出的维生素C，其主要形式有抗坏血酸、脱氢抗坏血酸，以及 2-硫酸抗坏血酸、草酸等代谢产物，肾小管对其排泄量起调节作用。虽然如此，但当组织严重缺乏维生素C时，仍有少量从尿排出。

维生素C是一强还原剂或抗氧化剂，在机体代谢过程中参与氧化还原反应和氢的转运。胶原、神经递质、激素、肉碱等的合成，酪氨酸、胆固醇代谢，以及药物和毒物在肝内的生物转化，均需维生素C参与。肠道内的维生素C能使 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} 而利于吸收，而叶酸又需维生素C参与依次还原为二氢叶酸、四氢叶酸，发挥其载体作用，并防止四氢叶酸氧化为不可逆的氧化产物。此外，维生素C还参与机体的伤口愈合和免疫功能。

人体自身不能合成维生素C，必须从食物摄取。我国很多水果和蔬菜均含较丰富的维生素C，枣（特别是酸枣）、柚、橙、柠檬、蜜梨、山渣、番石榴、无花果、西红柿、甘蓝、蒜苗、花椰菜、苦瓜、辣椒、酸芥菜、雪里红、苋菜，以及马铃薯、甜薯等均为良好的来源。维生素C每日推荐供给量，各国标准不一，由每日 20mg 至 200mg。我国推荐的每日供给量，成人及少年均为 60mg，孕妇可在原有基础上增加 20mg，乳母增加 40mg，初生婴儿 1 岁为 30mg，2 岁及 3 岁分别为 35mg、40mg，5～7 岁为 45mg，10 岁为 40mg。吸烟者需增加每日供给量的 50%，寒冷、高温、应激等情

况亦需酌情增加。

【病因和发病机制】

主要由于食物中缺乏新鲜蔬菜、水果，或在食物加工过程中处理失当导致维生素C破坏，或因长期感染等慢性消耗疾病，维生素C需要量增加，而食物所供应的维生素C又不能满足机体的需求等，均可导致维生素C缺乏。酗酒、偏食、人工哺养的婴儿容易罹病。人体虽不能合成维生素C，但摄取外源性维生素C后，其在体内能保持一定量的贮存，故即使完全缺乏维生素C供应，亦需经历一段时间才出现维生素C缺乏的症状。

药物对维生素C的需要量有一定的影响，如含雌激素的避孕药、肾上腺皮质激素、四环素、降钙素、阿司匹林等可影响机体维生素C的代谢，从而导致维生素C缺乏。

【临床表现】

早期无特征性症状，病人面色苍白，感疲倦、乏力，食欲减退，抑郁。皮肤受碰撞和受压后容易出现紫癜和瘀斑；皮肤瘀点为其较突出的表现，病人在使用血压计后可在上肢皮肤出现出血点。随着病情进展，病人可有毛囊周围角化和出血，毛发根部卷曲、变脆；齿龈肿胀、出血亦为常见的症状，特别多见于口腔卫生不佳的病人，容易引起继发感染，牙齿可因齿槽坏死而松动、脱落。除皮下出血、出现瘀点、瘀斑外，关节、肌肉和内脏亦可出血，病人可有关节和/或肌肉肿胀、疼痛，内脏出血严重者，尤其是颅内出血，病人可因此而突然发生抽搐、休克，以至死亡。病人可因水贮留而出现水肿，亦可有黄疸、发热等表现。有些病人泪腺、唾液腺、汗腺等分泌功能减退甚至丧失，而出现与干燥综合征相似的症状。由于胶原合成障碍，伤口愈合不良，新近愈合的伤口亦可再度裂开；免疫功能受影响，容易引起感染。

面色苍白与贫血有关，维生素C不足可影响铁的吸收，而长期出血和/或伴有叶酸缺乏亦为引起贫血的原因。贫血常为中度，但亦可严重，一般为正细胞正色素性，在一系列病例中亦可有1/5病人为大细胞性和/或巨幼红细胞性。原因是许多含维生素C的食物亦含叶酸，导致坏血病的饮食必然亦可引致叶酸缺乏，同时维生素C缺乏时不能防止四氢叶酸氧化为无活性的叶酸代谢产物，因而使有活性的叶酸也减少。

儿童的维生素C缺乏其临床表现可与成人不同。除皮肤出血，已有牙齿萌出的齿龈肿胀出血外，病儿生长发育障碍，齿龈、骨骼、血管和其他富含胶原的组织其结构也可发生异常。关节、骨膜下出血及骨骺脱位等引起的四肢疼痛，以下肢常见。膝关节屈曲，大腿外展，如蛙状，局部肿胀，压痛明显，但无发红。X线检查可见：骨膜下血肿，骨皮质变薄，普遍性骨质疏松；骨骺周围密度增高，中央骨质萎缩，密度减低呈毛玻璃状；干骺端临时钙化带致密增厚，其下有一带状骨质疏松区；可以有骨折和脱位的改变。

【诊断和鉴别诊断】

根据病人的饮食营养史，典型的临床表现，特别是具有特征性的皮肤病变，一般可作出诊断。皮肤及齿龈出血需注意与血小板减少性紫癜鉴别。后者除有其原发病的临床特点外，血小板减少，发生出血时血小板大多低于$50 \times 10^9/L$，血清维生素C水平正常。维生素C缺乏所致的关节肿痛，主要为血性渗出，纤维细胞增生与关节软骨改变，但无炎症细胞，此可与其他病因所致的关节炎鉴别。维生素C缺乏需达严重程度时才出现典型临床症状，临床上一般较为少见，因此实验室检查对了解机体维生素C贮备状态及其缺乏的早期诊断有参考价值。血浆和白细胞维生素C浓度测定为目前评估机体维生素C营养状态最实用和可靠的指标，如血浆维生素C水平＜2mg/L，白细胞维生素含量＜$10\mu g/10^8$个细胞，表示机体维生素C缺乏。近日亦有用血小板维生素C含量测定，以了解机体维生素C营养状况。口服维生素C负荷试验可间接反映机体维生素C代谢池的状态，能用于评估组织维生素C缺乏。口服维生素C 500mg，收集服后4小时尿作维生素C测定，如排出量大于10mg，可认为正常，如小于3mg，表示不足。吸烟，结核、风湿热等慢性病和服用避孕药等药物者，其血浆抗坏血酸含量可以降低，故分析血浆维生素C水平时应注意这些因素。

【防治】

注意饮食均衡，进食富含维生素C的新鲜水果和蔬菜；注意食物加工，防止维生素C破坏。对生理需要、慢性病及使用影响维生素C代谢的药物等情况时，需增加每日供给量。一般认为，每天给予10mg维生素C，即可防止坏血病临床表现的发生。维生素C缺乏严重者有导致死亡的危险，一旦考虑到有维生素C缺乏的可能时，应迅速给予治疗。取血作维生素C含量等有关测定后，即予维生素C 100mg，每日3～4次，至总剂量达到4g后，可予每日100mg维持，同时进富含维生素C的饮食。皮肤出血可于24小时内停止，较大的

瘀斑和血肿可于10～12天内消退，然而较大出血范围所引起的色素改变可持续数月，贫血一般可于2～4周获得纠正。肌肉和关节疼痛一般能迅速缓解。

大剂量的维生素C对人体有一定的副作用，如每天使用剂量1～2g即可发生。每天摄入维生素C 2g可导致胃肠不适、腹痛和渗透性腹泻。应用大剂量维生素C，可使发生肾草酸结石和/或尿酸结石的危险性增加，亦可使慢性肾脏疾病和肾小管酸中毒的病人酸中毒的病情加重。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性降低的病人，服用大剂量维生素C后可发生溶血，而血色素沉着症、β地中海贫血以及需长期输血的病人，不适当使用维生素C则有铁吸收过量、铁超负荷的危险。此外，大剂量维生素C还可干扰肝素、双香豆素类药物的抗凝治疗，服用大剂量维生素C后导致病人产生维生素C依赖症，亦有报告。

第七节 维生素D缺乏病与过多

对维生素D的认识，需从佝偻病谈起。佝偻病虽然在公元前已有记载，但在北欧工业化之前仍未认识这病是严重影响健康的问题。17世纪工业化期间，北欧和北美生活在贫困、拥挤、缺乏阳光的儿童，佝偻病的发病率增加。后经多方面的研究，认为这是一种缺乏阳光和营养的疾病。17、18世纪民间普遍应用鱼肝油来预防和治疗佝偻病。1918年Mellanby报告用燕麦片饲养狗产生佝偻病后，加鱼肝油于食物中能予治愈。1922年McCollum等发现，把鱼肝油中的维生素A破坏后仍具有抗佝偻病的效能，证明鱼肝油中存在另一种脂溶性维生素，称为维生素D。

具有维生素D活性的甾醇化物约10种，其中对人体起主要作用的为维生素D_2和D_3。维生素D_2的前体为麦角固醇，广泛存在于植物界和微生物中；维生素D_3的前体为7-脱氢胆固醇，系通过体内胆固醇生物合成产生，存在于皮下。两者均需经紫外线照射，通过光解作用（photolysis）分别形成维生素D_2、D_3，在体内再通过一系列的生物化学反应转变为具有活性的维生素D_2、D_3，始能发挥生物效应。人体中的维生素D，其独特之处是可从皮肤内和/或胃肠道摄入获得。从胃肠道摄入的维生素D在胆汁协助下，与脂肪一起从空肠吸收，进入血循环；从皮肤经紫外线辐射形成的维生素D，亦通过缓慢渗透进入血流。维生素D入血流后与特殊的维生素D结合蛋白结合输送至肝脏，在第25碳处被羟化形成25-羟-维生素D〔25（OH）D〕。后者被α-球蛋白运载至肾脏，在25（OH）-1α-羟化酶的催化下，又在第1碳处被羟化，形成具有活性的1，25双羟维生素D〔1，25 $(OH)_2D$〕，对肠道及骨骼发生生物效应。故1，25 $(OH)_2D$又称活性维生素D。

维生素D主要在脂肪和骨骼肌贮存，但在体内的贮存量则较维生素A为少。人体的维生素D从粪便排出占大部分，从尿排出仅2%～4%。由于1，25 $(OH)_2D$为活性维生素，在肾脏合成，而肾细胞线粒体的25（OH）D-1α-羟化酶受机体血浆钙、磷水平的反馈调节，因而有认为活性维生素D是一种机体调节钙的激素，与甲状旁腺相互作用，维持体内钙环境的相对稳定。活性维生素D对肠道及骨骼的生物效应是促进小肠粘膜对钙、磷的吸收，作用于骨组织使沉积在骨骼组织中的钙、磷动员出来。此外，活性维生素D还作用于肾脏，增加对钙的重吸收，而对磷的重吸收则影响较小。由此血钙、磷便维持在超饱和的水平，有利于新生骨组织的正常矿化，而且亦是维持神经和肌肉组织正常功能不可缺少的因素。

食物中维生素D含量比其他任何维生素都少。沙丁鱼、鲐鱼、鲑鱼、鲱鱼、大马哈鱼、金枪鱼等含脂肪多的鱼，以及鳕鱼、大比目鱼等的肝油为维生素D的丰富来源，而蛋黄、奶油和干酪则含量一般。在正常气候和阳光照射下，人体从皮下脂肪合成的维生素D_3已能满足机体需要。但阳光照射受户外活动时间、房屋照明、衣着、季节气候和大气污染等因素影响，故如在恶劣气候、烟雾过多、阳光照射不足等长期生活、工作的人，则需从胃肠道补充。由于没有材料说明紫外线照射皮肤后所合成维生素D_3的量，因此未能确知人体对维生素D的最低需要量。我国营养学会推荐的每日供给量为，婴儿、儿童和16岁以前的少年为10μg（以维生素D_3计，10μg=400国际单位维生素D），16岁至60岁以前为5μg，60岁以后为10μg，孕妇、乳母为10μg。

一、维生素D缺乏病

维生素D缺乏可致小肠粘膜对钙磷吸收减少，并影响骨组织动员钙的释放，血钙磷不能维持在较高的浓度水平，使新形成骨矿化受阻，骨吸收超过骨形成，从而引起骨质脱钙和畸形，在成人发生软

骨病，在婴幼儿则发生佝偻病。后者常伴有软骨钙化不良，骨骺板增厚，生长可因而停止。如血清钙降低明显，可有手足搐搦症状。

【病因和发病机制】

长期在大气污染、阴蔽或少见阳光的地方生活或工作，如不注意户外活动接受阳光照射，或照射紫外线，可使皮肤合成维生素 D 不足。现今常用的防晒霜，可减少或妨碍维生素 D 在皮肤的合成。老年人其皮肤合成维生素 D 的能力降低，70 岁以上的人其皮肤合成维生素 D 大约减少 3/4 以上。影响皮肤合成维生素 D 的因素有纬度、地理位置、日照时间、身体暴露的面积等，其中以纬度影响最大。寒冷地区，冬季长、日照短，特别是人口密集的工业化城市，大气污染，常关闭门窗，居民缺乏户外活动，阳光照射往往不足。热带地区虽然阳光充沛，但一些地区的妇女由于宗教和生活习惯，外出时戴面纱、穿长袖衣服，身体暴露于阳光的部位减少，黑人由于皮肤色素可影响紫外线的吸收。故维生素 D 缺乏，可由于皮肤合成内源性维生素 D 不足，而饮食又未能予以补充和/或小肠不能从食物中吸收足量的维生素 D 等所致。后者多见于总胆管梗阻、胆管瘘引流、慢性胰腺炎、脂肪痢、肠结核等，由于维生素 D 为脂溶性，故影响其吸收。抗维生素 D 作用的因素，例如：①使用拮抗维生素 D 作用的药物；②维生素 D 代谢的改变；③1，25 $(OH)_2D$ 受体缺陷或缺乏，亦可使维生素 D 缺乏。长期服用苯妥英钠、苯巴比妥的病人，因这两种药物可使肝对维生素 D 破坏，或干扰第 25 碳羟化致不能合成 25 (OH) D，从而活性维生素 D 不足；长期使用糖皮质激素治疗的病人引起骨质疏松，部分原因是由于肝、肾疾病，以致不能把第 25 碳羟化和/或第 1 碳羟化，活性维生素 D 生成减少，而后者亦可由 25 (OH) D-1α-羟化酶先天性缺陷所致。甲状旁腺功能低下的病人，其生成 1，25 $(OH)_2$ D 的能力降低，机制未明。抗维生素 D 佝偻病，可能也是维生素 D 代谢缺陷引起的。

【临床表现】

维生素 D 缺乏所引起的临床表现主要为骨的改变，在婴幼儿为佝偻病，在成人为软骨病。前者多见于 6 个月～2 岁的婴幼儿，5 岁以后由于户外活动增加其发病率降低，少年发病者称迟发佝偻病，主要改变为下肢畸形。软骨病多见于生育年龄妇女，尤其在北方寒冷地区，冬春两季容易发病，夏秋两季可缓解。佝偻病和软骨病的详细临床表现可参阅有关章节及专著。维生素 D 缺乏除骨骼改变外，神经、肌肉症状亦为其主要临床表现。由于血钙降低，特别是离子钙低于正常，神经肌肉兴奋性增高，婴幼儿可出现全身惊厥，喉头痉挛，呼吸困难，严重者窒息以至死亡；少年及成年则可表现为手足搐搦，Chvostek 及 Trousseau 征阳性。肺源性心脏病可为佝偻病、软骨病的并发症，系由于胸廓畸形，肺功能受损，静脉回流受影响所致，病人可因心力衰竭而死亡。

【诊断和鉴别诊断】

维生素 D 缺乏可依靠病史、临床症状和体征、骨骼的 X 线征、血液生化检查等作出诊断。详细询问病人生活和工作环境、日光或紫外线照射时间、生育和哺乳情况，摄入食物种类，有无胃肠、肝胆和肾脏疾病，有助于了解病人是否有维生素 D 摄入、合成不足和/或代谢障碍。骨骼畸形、骨痛和手足搐搦为临床表现的重点，但早期症状常不明显。佝偻病的 X 线特点主要为，长骨干骺端暂时钙化带模糊，可发展为毛刷样并有杯口状改变，骨骺软骨增宽，骨骺与干骺端距离加大，骨密度减低，皮质变薄，骨小梁粗糙；软骨病的骨密度普遍性减低，假性骨折好发于肋骨、尺骨及胫骨近端，骨折线与骨干呈直角，为 X 线特有的征象，但并非所有软骨病均具有，因此虽无假性骨折亦不能否定软骨病的诊断。因维生素 D 缺乏引起的佝偻病、软骨病，其致病的生化基础为钙磷代谢紊乱，故病人的生化改变可以为血钙、磷降低，血碱性磷酸酶升高，免疫活性甲状旁腺激素正常或升高，尿钙排出减少。血 25 (OH) D 和 1，25 $(OH)_2D$ 含量测定，有助于早期确定诊断和了解维生素 D 代谢改变的部位。虽然肝脏疾病可致 25 (OH) D 减少，肾脏疾病可致 1，25 $(OH)_2D$ 降低，但当肾病综合征病人每日尿蛋白排出超过 4g 时，由于维生素 D 结合蛋白与 25 (OH) D 结合非常紧，可随其从尿排出，故血 25 (OH) D 水平下降；甲状旁腺功能减退和假性甲状旁腺功能减退的病人，以及肿瘤引起的骨软化症，其血清 1，25 $(OH)_2D$ 亦可降低，鉴别时需予注意。由于骨骼改变为维生素 D 缺乏的临床表现，亦为维生素 D 缺乏所致钙、磷代谢紊乱的结果，其与一些代谢性骨病如原发性甲状旁腺功能亢进症、老年性及绝经后骨质疏松、肾性佝偻病、肾性骨营养不良、肾小管性佝偻病等，表面上有某些相似之处，但病因及发病机制不同，治疗有异，可根据临床表现、钙磷代谢特点予以鉴别。

【防治】

阳光照射是维生素 D 较好的来源。大多数人

只要在阳光下随意照射即可获得所需的维生素D量，因此要提倡适当的户外活动，多见阳光，尤其是在冬末春初季节。中老年人在阳光下照射手、上肢和面部至次红斑量，每周2～3次，一般即可足够。夜班作业和采矿工人应行日光浴。孕妇、哺乳期妇女、早产儿、人工喂养婴儿和生长过速婴幼儿，除晒太阳或进行人工日光浴外，应进富含维生素D的食物和/或补充适量的维生素D以满足机体的需要，并同时适当补充钙盐。有肝胆、胃肠道疾病应积极治疗，以免因此而影响维生素D及钙盐的吸收。

维生素D的制剂有D_2和D_3，其疗效基本相同。一般制剂其维生素D_2或D_3的含量为400国际单位（IU）。较强效的制剂有胶囊、片剂和油剂，前二者含量一般为50000IU，后者含量为每毫升100000IU或500000IU。维生素D缺乏，给予维生素D每周2次，每次50000IU，数周后可使血25（OH）D升至正常水平。当血25（OH）D水平达到正常中间值时，则给予每日推荐供给量维持。

25（OH）D_3制剂对肝病以致不能使维生素D第25碳羟化，从而引起维生素D缺乏的病人有用。1，25（OH）$_2$D为具有活性的维生素D，其制剂进入人体后，不需经第1，25碳羟化而发挥作用，除用于肝病致第25碳不能羟化所引起的维生素D缺乏外，对肾性佝偻病、肾性骨营养不良、肾小管性佝偻病等有效。1α（OH）D_3制剂在日本及欧洲较为常用，其与1，25（OH）$_2D_3$不同之处是第25碳未经羟化，进入人体通过肝脏羟化为1，25（OH）$_2$D而发挥活性作用。1，25（OH）$_2D_3$的剂量为每日0.125～1μg，1α（OH）D_3的剂量为0.25～2μg，使用时宜从小剂量开始，及时调整剂量以免不足或过多，影响疗效或导致中毒。

在补充维生素D的同时，应给予钙剂如乳酸钙、葡萄糖酸钙，每日6g左右，分次服，并进富含钙的食物如牛奶等，使每日能补充元素钙800～1000mg，以利骨质疏松、脱钙或缺钙等病理改变的恢复。轻症病人如畸形较轻，经治疗后可完全恢复；畸形严重者则恢复多较难，但不会进行性加重，必要时可行手术矫治。

二、维生素D过多

维生素D进入人体，如剂量过大，疗程过长，可引起中毒。但维生素D中毒的剂量，个体差异较大。临床实践经验认为，每日服用维生素D剂量超过20000IU，持续1个月以上，可发生中毒；长期每日摄取5000IU，无疑可发生中毒，但对维生素D敏感的人，虽每日摄取2000IU或低于此剂量亦可发生中毒。一般认为，每日摄取维生素D不宜超过400IU，如超过2000IU，即可发生高钙血症。由于各学者观察的结果不同，较难准确定维生素D的中毒剂量，因此在使用维生素D治疗时需予注意。

维生素D中毒多见于婴幼儿，成人亦有报告。原因可由于使用含大量维生素D的食物补充维生素，或长期服用较大剂量维生素D所致。但有认为，一般从食物来源中摄入维生素D很少引起中毒，而引起中毒的原因主要为服用维生素D过多。过量的维生素D可使小肠对钙的吸收增加，骨钙的吸收亦增加，从而导致高钙血症。中毒程度轻者，表现为食欲减退，口渴，恶心呕吐，烦躁不安，婴幼儿生长缓慢，成人体重下降，多尿，尿钙排出增多。如高血钙持续时间长，则可导致钙在心脏、血管、肺、肾小管等处沉积，病人可因肾功能衰竭而致死。因心脏及大动脉钙化而致死者，亦有报告。

根据病人服用维生素D的剂量，持续时间，临床表现，高血钙，尿钙排出增多，可作出诊断。如实验室能测出25（OH）D和/或1，25（OH）$_2$D水平，发现其水平增高，则诊断更进一步确定。

防治方法，在使用维生素D制剂，特别是调整剂量时，应每1～2天作尿钙测定，作为调整剂量的依据，并每2～4周定期检查血钙、磷水平。因血钙在正常范围时，很少有维生素D中毒，如血钙＞2.6mmol/L，则为早期维生素D过量的征象。故虽已确定维生素D用量而需长期服用的病人，亦需每1～3个月定期复查血钙，使能尽早避免维生素D服用过量。维生素D中毒的治疗，主要为针对高钙血症。一般病例，经停止服用维生素D，限制钙的摄入，注意补充水分和增加尿的排出，可取得满意疗效。贮存在脂肪组织的维生素D可能有一定数量，致使其毒性作用在停止使用维生素D后可能持续数周，需予注意。维生素D中毒所引起的高钙血症，用糖皮质激素治疗有效。每日给予氢化可的松100mg，能使血钙于数日内降至正常水平。

第八节　维生素E缺乏病

维生素E又名生育酚，其基本结构系由一个嗒咯环（苯骈吡喃）及其C_2位置上带有一条植醇

基组成，有α-、β-、γ-、δ-4种。另一种维生素E，在其侧链上比生育酚多3个双键，称为生育三烯酚，根据甲基在苯环上的数目又再分为α-、β-、γ-、δ-等4种。故维生素E实为4种生育酚和4种生育三烯酚的总称。

早在1922年Evans等发现莴苣及麦胚中有一种脂溶性因子，为大白鼠正常繁殖所必需。1924年Sure将其命名为维生素E，1936年Evans等又从麦胚油中将其分离。1938年Fernholz、Karrer等确定其化学结构并予人工合成。维生素E为淡黄色油状物，溶于脂溶剂而不溶于水，对酸、热稳定，在正常烹调温度下不易破坏，但长时间在高温的油中加热则可使其活性消失，易为氧、紫外线、碱所破坏而失去活性。油料种子作物如麦胚、向日葵、杏仁、花生等含维生素E的量丰，芦笋、鳄梨、人造黄油、黑莓、蛋类、青菜、燕麦、黑麦、马铃薯片、龙虾、虾、金枪鱼、番茄等亦为良好的来源。

食物中的维生素E与脂肪一起进入小肠，在胆汁及胰液作用下于小肠上部被吸收，参与乳糜微粒的形成，经淋巴系统进入血循环，由β-脂蛋白携带运送至组织，前β-脂蛋白亦有运送作用。维生素E在各组织中贮存，其中以肾上腺、脑垂体、脂肪组织、睾丸和心肌含量较高。组织对维生素E的摄取与食入量的对数成比例，此为与其他维生素相异之处，而且除肝脏的浓度不受阈值限制外，其他各组织均有一定的阈浓度。在人体内，维生素E的主要生理作用除涉及生殖系统外，还涉及血液、循环、神经、骨骼肌等各个系统。其作用机制是抗氧化，保持磷脂类、生物膜和/或亚细胞膜结构和功能的完整，从而使细胞的生命活动得以正常进行。在机体抗氧化过程中，硒与其关系密切，有互相配合作用。

人体对维生素E每日的需要量多少，没有精确的估计。一般认为，成人每日需要量约为10～30mg，妊娠、哺乳和体力劳动酌量增加，婴儿需要量大约为3～4mg，儿童和少年约为4～10mg。影响维生素E需要量的因素较多，特别是多不饱和脂肪酸。当摄取多不饱和脂肪酸增多时，维生素E的需要量亦随而增多，故膳食中维生素E与不饱和脂肪酸的最适宜比例是0.6mg:1g。我国人群多从玉米油、花生油等获取多不饱和脂肪酸，而这些油类也是维生素E丰富的来源，故随着这些食物摄取的增加，维生素E的供给量亦增加。硒有配合维生素E的抗氧化作用，但对其需要量的影响有待研究。饮酒、口服避孕药、使用阿司匹林等对维生素E的需要量增加。维生素E的计算单位亦有用国际单位（IU）表示其活性。但根据国际委员会协议，现多用α-生育酚当量毫克数作为所有维生素E活性的总计量单位，两者的关系为1mg α-生育酚相当于1、49IU。

【病因和发病机制】

由于许多食物都含有维生素E，所以在正常饮食情况下，一般不会缺乏。但在新生儿，特别是早产儿，由于母体通过胎盘输送给胎儿的维生素E有限，而婴儿本身的贮存量较少，如母乳或哺育配方中维生素E的供给量不能适应机体的需求，容易出现维生素E缺乏，尤其是在出生后的头几周。肝、胆、胰等疾病，以及腹腔疾病、克隆病等，可使机体对维生素E摄取不足。进富含不饱和脂肪酸的膳食，而维生素E的供给量又未能按不饱和脂肪酸的比例增加时，可出现维生素E缺乏，多见于胃肠道外营养的病人。运送维生素E的载体缺乏，以致不能供给组织的需要，如遗传性无β脂蛋白血症的病人，由于维生素E不能较好地运送至组织利用而出现严重缺乏。家族性单纯维生素E缺乏病，为维生素E代谢异常所致。其发病机制是，食物中的维生素E从小肠吸收进入血循环后，由于不能与极低密度脂蛋白结合，使在血浆中的维生素E迅速清除，从而引起机体维生素E不足。

【临床表现】

轻度维生素E缺乏，可无临床症状，但即使缺乏程度较为严重且持续时间较长，由于目前对维生素E缺乏所引起的综合征尚未有明确的界定，因而较难认识其特有的表现。维生素E缺乏可致睾丸上皮变性，影响生育的能力，已为大多数动物实验所证实。对人类的影响，主要的还有以下两方面：

1. 血液系统　可有红细胞半衰期缩短，血小板增多。但无其他原因存在时，贫血并不常见；早产儿则常有溶血性贫血和高血小板血症，红细胞脆性增加。

2. 神经肌肉系统　由于延脑的楔束核和薄束核呈球状改变，脊髓后突退行性变，较大的周围神经有髓轴突选择性消失，病人可有感觉和震动感觉减退，反射消失，步态不稳，轻度凝视。肌肉受损，尿肌酸排出增加。

【诊断和鉴别诊断】

维生素E缺乏没有特有的症状，很难从临床表现作出拟诊。但根据病人的营养史，可能导致维生素E缺乏的原发病因，有血液、神经肌肉系统

等表现，则应予考虑。一般认为，血浆维生素E水平测定对确定维生素E缺乏的诊断有助。正常血浆维生素E水平一般在5～7mg/L，如低于5mg/L,可认为是维生素E缺乏。因血浆维生素E水平的高低与血脂浓度关系密切，在低脂血症时血浆维生素E水平可以降低，但不一定是维生素E缺乏，而高脂血症时血浆维生素E水平可呈假性升高，判断时需予注意。镰状细胞性贫血、6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏等几种溶血性贫血，其血浆维生素E水平也可偏低，根据其各自的病史和临床表现特点可资鉴别。

【防治】

进富含维生素E的食物，在肝、胆、胰、肠道等疾病的病人，可能由于吸收不良而致维生素E缺乏，需给予水溶性α-生育酚乙酸盐制剂，特别是有囊性纤维化的病人，剂量宜加大，每日可给予25～200mg，视年龄不同而作适当调整。胃肠外营养或进含不饱和脂肪酸过多的食物时，宜增加维生素E的补给量。口服不能吸收者，可用肌肉注射。早产儿维生素E缺乏，可静脉给予含有α-生育酚乙酸盐的多种维生素制剂。几天后，当婴儿能从胃肠道哺养时，可改为口服。早产儿溶血性贫血，使用维生素E治疗，能取得满意效果，而且大剂量维生素E能降低高浓度氧所致的晶体纤维增生和肺支气管发育不良等。有神经肌肉症状者，宜尽早给予维生素E治疗，剂量为每日50～100mg。

目前有认为大剂量维生素E，每日200～800mg，可延缓癌症、心血管疾病的发生，是否如此有待进一步研究。维生素E的毒性远较维生素A、D为少，但当用至每日1000mg或以上时，可有恶心、腹泻、胃肠道不适等症状。大剂量维生素E能延缓维生素A和K的吸收，使维生素K的需要量增加，并能抑制血小板凝集，与抗凝药同用，有导致出血的危险。

第九节 维生素K缺乏病

1929年Dam观察鸡饲以抽去脂肪的食物时，可产生致死性出血，如加入苜蓿和鱼粉则能防止。1935年经Dam研究此能防止鸡出血的物质为一脂溶性活性因子，命名为凝固〔Koagulation（丹麦语）〕维生素，取其第一字母简称为维生素K。随后由Dam和Karrer于1939年从苜蓿中分离纯化；同年，由Almquist和Klose人工合成。

维生素K包括K_1、K_2和K_3、K_4，其基本结构为2-甲基-1，4-萘醌。前二者为天然维生素，属脂溶性；后二者由人工合成，因缺乏长氢碳链侧链，能溶于水。维生素K_1学名为叶绿醌（phylloquinone），来自绿色植物，绿茶、萝卜缨、花茎甘蓝、莴苣、甘蓝等含量较丰，菠菜、芦笋、水芹亦为良好的来源。维生素K_2学名为甲基萘醌，由食物与肠道正常菌群合成，一些动物组织如肝、蛋黄、瘦肉，以及乳酪、奶油等为良好的来源。维生素K_3为2-甲基萘醌，具有较强的活性，能在肝脏转变为维生素K_2；维生素K_4的化学结构为乙酰甲萘醌。维生素K易为紫外线和碱所破坏，人工合成的维生素因能溶于水，在烹调中易受损失。

食物中的维生素K进入胃肠道，在胆汁和胰液的作用下，于小肠、结肠吸收进入淋巴系统经胸导管进入血流，与β-脂蛋白结合运送至肝脏发挥其生理功能。维生素K_1主要在小肠近端，通过可饱和的耗能过程吸收；维生素K_2则在小肠和结肠，通过非耗能无载体的过程吸收。维生素K依赖性凝血因子有：凝血酶原（因子Ⅱ）、稳定因子（因子Ⅶ）、Christmas因子（因子Ⅸ）和Stuart-Prower因子（因子Ⅹ），均需维生素K参与才能在肝细胞微粒体内合成。维生素K缺乏使这4种凝血因子合成受影响，含量减少，凝血过程障碍，从而引起出血。

人每日所需的维生素K是来自食物和肠道细菌合成，大约40%～50%来自食物，其余则由肠道细菌合成提供。由于检测不易，故成人每日维生素K的需要量较难确定。1989年美国科学院首先提出维生素K每日推荐供给量的标准。成年男性为70～80μg，女性为60～65μg，妊娠和哺乳期不需增加。食物和组织中维生素K的计算单位是以单位重量中维生素K_1的含量来表达。

【病因和发病机制】

食物中特别是植物性食物含有丰富的维生素K_1，动物性食物则含有维生素K_1和各种甲基萘醌，亦为维生素K的丰富来源。人体每日需要维生素K的量较少，故成人在一般情况下很少发生维生素K缺乏，但在新生儿则较为多见。原因是维生素K很少通过胎盘，故贮存量低，同时由于肠道缺乏细菌致未能合成，从而引起维生素K缺乏。但随着婴儿渐长，肠道菌群增加，故除非由于胃肠道、肝胆疾患以及使用抗生素等影响维生素K的吸收与合成，一般不会引起维生素K缺乏。

成人引起维生素K缺乏的原因，一般有吸收不良、合成障碍和使用抗凝血药等。影响维生素K

吸收的常见因素有：①胆石症、胆道肿瘤或炎症致胆道阻塞，或因胆道手术后引流等，均可使胆汁分泌受阻，胆盐缺乏，以致吸收障碍；②口炎性腹泻、局限性肠炎、广泛小肠切除等影响脂肪吸收的疾病；③长期口服石蜡油等轻泻剂，可使维生素K随油剂排出体外、吸收减少。长期口服抗生素，影响肠道菌群，使维生素 K_2 合成减少，若同时伴有饮食失调，供给维生素 K_1 的来源不足或吸收不良，即可致维生素K缺乏。抗凝血药如华法林、双香豆素等，主要是使环氧叶绿醌积聚，不能还原为维生素K，从而使维生素K依赖性凝血因子合成受阻，影响凝血过程。

【临床表现】

主要是出血倾向，一般程度较轻。出血部位多在粘膜和皮肤，可见粘膜出血，皮肤紫癜或瘀斑，外伤或手术后伤口渗血。血尿、胃肠道出血、月经过多等表现亦有报告，但深部出血或关节血肿则极为少见。新生儿的出血倾向多发生于出生后第二天，主要表现为脐带残端出血，亦可有血尿和/或胃肠道出血，严重者颅内和/或内脏出血亦可发生，并可因此而死亡。

【诊断和鉴别诊断】

根据病史，有导致维生素K缺乏的病因，出血倾向的临床表现，应考虑有维生素K缺乏的可能。维生素K依赖性凝血因子4种中的一种或多种直接测定，是确诊维生素K缺乏的依据。虽然甲状腺功能减退时，这4种凝血因子的合成和降解可受到抑制，但根据甲状腺功能减退的临床特征与甲状腺功能检查，可资鉴别。凝血酶原时间和部分凝血活酶时间延长，而凝血酶凝固时间正常，为维生素K缺乏实验室检查的特点。肝病时也可引起维生素K依赖性凝血因子缺乏，部分凝血活酶时间和凝血酶原时间延长，但根据原发病的病史和临床表现，以及维生素K试验（Koller试验），可帮助鉴别。

【防治】

对有胆道阻塞、胃肠道疾病及其他导致维生素K吸收不良因素的病人，需适当补充维生素K；对使用抗凝血药的病人，需监测凝血酶原时间，超过允许范围时，除停用抗凝血药外，可给予维生素K纠正。新生儿出生后12小时内，给予维生素 K_1（剂量不超过1mg）肌肉注射，可收预防出血之效。有吸收不良的病人，当口服维生素K时，需同时口服胆盐，才能获得满意疗效。

天然维生素 K_1、K_2 无毒性，虽进食大量富含维生素K的食物，一般亦无毒性临床表现。但人工合成的维生素 K_3、K_4 及其衍生物则具有毒性，较大剂量可引起溶血性贫血和黄疸，对胆红素增高的病儿使用时，尤需注意，因有引起核黄疸的可能。

（余斌杰）

参 考 文 献

1. 中国营养学会. 推荐的每日膳食中营养素供给量. 营养学报, 1989, 11(1):93
2. 朱宪彝, 等. 佝偻病和软骨病. 见: 钟惠澜主编. 热带医学. 北京: 人民卫生出版社, 1986. 1070～1080
3. 何志谦编. 人类营养学. 北京: 人民卫生出版社, 1988. 125～231
4. 陈学存, 等. 营养性阴囊皮炎的治疗研究. 中华医学杂志, 1958, (8):778
5. 顾景范, 等. 全血谷胱甘肽还原酶活性系数评定核黄素营养状况的研究. 营养学报, 1981, 3(4):251
6. Amedee-Manesme O, et al. Impression cytology detects subclinical vitamin A deficiency. Am J Clin Nutr, 1988, 47:875
7. Bassier KH. Megavitamin therapy with pyridoxine. Int J Vitam Nutr Res, 1988, 58:105
8. Isselbacher KJ, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13rd ed. New York. McGraw-Hill, Inc., 1994. 472～479
9. Lindenbaum J. Nutrition in Hematology. Vol. 5. New York. Churchill Livingstone, 1983. 257～270
10. Pike RL, et al. Nutrition, an integrated approach. 3rd ed. New York. John Wiley & Sons, 1984. 84～161
11. Semba RD, et al. Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1. Lancet, 1994, 343:1593
12. Traber MG, et al. Impaired ability of patients with familial isolated vitamin E deficiency to incorproate α-tocopherol into lipoproteins secreted by the liver. J Clin Invest, 1990, 85:397

第六章 微量元素代谢障碍

有关微量元素代谢障碍，碘缺乏病（iodine-deficiency disease, IDD）、铜代谢障碍与肝豆状核变性、硒与克山病已于有关章节中阐述，本章着重阐述铁缺乏与缺铁性贫血及锌缺乏症。

第一节 铁缺乏及缺铁性贫血

铁缺乏(iron deficiency)为世界上最常见的营养素缺乏症，据估计全球至少有近10亿人患有不同程度的铁缺乏。1992年罗马国际营养会议宣称要在2000年将铁缺乏减少1/3，为达此目的须采取的措施包括铁强化食品、铁补充制剂以及营养教育。

铁缺乏的高发人群为婴儿、儿童和妇女，严重铁缺乏则表现为贫血。全世界贫血患病率因地区差异很大，以发展中国家患病率最高，例如儿童的贫血患病率在孟加拉国高达74%～82%；印度为34%～69%；我国3～6岁儿童贫血患病率为17%～53%。缺铁性贫血在发达国家亦很普遍，但近20年来儿童贫血患病率明显下降，如英国儿童贫血患病率为6%～28%，美国儿童贫血患病率亦下降，很大程度上是由于改进了婴儿喂养以及大量使用铁强化食品。孕妇缺铁性贫血亦较严重，据我国各地的研究资料报道，孕妇贫血患病率城、乡平均为30%左右；农村孕妇贫血患病率较高约为50%，城市约为20%。

一、铁在体内的分布及功用

体内含铁化合物按其功能的不同基本可分为两大类：具有特定生理功能的铁和贮存铁。

（一）具有特定生理功能的铁

1. 血红蛋白铁（hemoglobin iron） 铁作为血红蛋白的重要原料存在于红细胞中，参与体内氧的运输和利用。血红蛋白由亚铁血红素与珠蛋白合成，而亚铁血红素的合成需要铁。血红蛋白铁占体内总铁量的60%～70%，约2.0～3.0g，其含量随体重、性别和血液中血红蛋白的浓度而变化。

2. 组织铁池（tissue iron pool） 包括肌红蛋白和数量小但为人体所必需的含铁酶。肌红蛋白铁(myoglobin iron)约占体内总铁量的3%～5%，而细胞色素酶、过氧化氢酶等含铁酶中的铁（enzyme iron）占体内总铁量的0.2%～1.0%。

3. 运输铁（transport iron） 为铁在体内的转运部分，以转铁蛋白（transferrin）的形式存在，仅占体内总铁量的0.08%～0.1%，数量虽少但极其活跃，通常每日体内约有20～30mg铁进行转运。

（二）贮存铁（storage iron） 以两种形式贮存于肝、脾、骨髓等网状内皮细胞中，总量约1000mg，占体内总铁量的20%～30%。

1. 铁蛋白（ferritin） 以铁元素为核心与蛋白质结合而成，是体内铁的主要贮存形式，当铁不足时可被动用。约占体内总铁的10%～20%。

2. 含铁血黄素（hemosiderin） 亦为贮存铁的一种形式，一般认为是体内铁过量时有一部分所集聚形成的不溶性复合物。这部分贮存铁比较难动用，占体内总铁量的10%以下，约为3%～8%。

贮存铁的含量亦受年龄、性别、体重以及是否因失血过量而丢失铁、怀孕或铁过量等因素的影响。体内铁的贮存状况可以用放射免疫法测定血清铁蛋白的含量予以估计，因为血循环中的铁蛋白与贮存铁保持着动态平衡的关系，即血浆中1μg铁蛋白/L相当于约10mg贮存铁。

体内铁的分布以成年男子身高177cm，体重70kg为例如下表（表19-6-1)。

表19-6-1 正常成年男子体内铁分布

	铁含量(mg)	占体内总铁(%)
血红蛋白铁	2000	67
贮存铁	1000	27
组织铁		
肌红蛋白铁	130	3.5
酶铁	8	0.2
不稳定铁*	80	2.2
运输铁	3	0.08

* 据铁的动力学研究确定的迅速再循环的成分，但无确定的解剖或细胞部位。1mg = 17.9μmol

（本表引自：Shils ME, Olson JA, Shike M (eds). Modern nutrition in health and disease 8th ed, 1994)

二、铁的吸收及影响因素

铁的吸收与铁存在的状态密切相关，呈溶解状

态的铁才被吸收，亚铁离子（Fe^{2+}）的溶解度大，易于吸收，但食物中的铁大多是以高铁状态的氢氧化铁[$Fe^{3+}(OH)_3$]和铁盐形式存在，这种形式的铁在酸性介质如胃酸及食物有机酸的存在下，被还原成亚铁离子方可吸收。

铁的吸收部位主要在小肠上部，食品中铁的存在形式不同，其吸收过程亦有差别。动物性食品主要含血红素铁（heme iron），是与血红蛋白和肌红蛋白中的卟啉结合的铁，这种卟啉铁可直接被小肠粘膜上皮细胞吸收而不受膳食中其他因素的影响。而植物性食品主要含非血红素铁（non-heme iron），且主要以三价铁形式存在，需首先还原为亚铁离子后被吸收，其吸收受膳食中其它因素影响较大。

卟啉铁与亚铁离子被吸收入小肠粘膜细胞后，与一种称为脱铁铁蛋白（apoferritin）的粘膜受体结合，形成铁蛋白（ferritin），暂存于小肠粘膜细胞中，当机体需要铁时，铁又可从铁蛋白中释放，与转铁蛋白（transferrin）的β球蛋白结合后进入血循环，运往需要铁的组织。而脱掉铁的铁蛋白又成为脱铁铁蛋白，重新与肠道吸收的铁结合，恢复铁蛋白的形式存留于肠粘膜细胞中。当肠粘膜细胞中的铁蛋白量增高达饱和时，则铁吸收减少，反之吸收增多，因此铁的吸收受小肠粘膜细胞的调节。

存在于动物性食品的铁主要是血红素铁，其吸收率较高，如猪肝铁的吸收率为22%，牛肉为20%，鱼为11%，平均可达20%左右，但蛋类铁的吸收由于受到卵黄高磷蛋白的干扰，吸收率仅为3%左右。植物性食物中非血红素铁的吸收率较低，多在10%以下，如大豆铁吸收率为7%，小麦为5%，菠菜为2.6%，因为非血红素铁的吸收受膳食因素的影响，膳食中谷类、蔬菜等所含的植酸、草酸、磷酸均可与铁形成难溶的铁盐而抑制铁的吸收。另外茶叶中的鞣酸和咖啡中的多酚类物质对铁的吸收亦有抑制作用。而膳食中也存在促进铁吸收的因素，如蔬菜水果富含的维生素C，在肠道中可将三价铁还原成二价铁并与之结合成可溶性化合物而促进铁的吸收；肉、鱼、禽类食物中存在着一种被称为肉类因子（meat factor）或肉鱼禽因子（MFP factor）的物质，可明显地促进铁的吸收，有人曾试验以硫酸亚铁加入面包，食用者铁吸收率仅2%～3%，若加铁面包与肉类同时食用，则铁吸收率提高到6%。

除膳食因素外，食物铁的吸收率尚受体内铁营养状况的影响，体内铁缺乏时吸收率高，有报道健康成人膳食铁吸收率约为5%～10%，而铁缺乏者则为10%～20%。

三、铁缺乏及常用生化鉴定指标

膳食铁不足引起机体铁的缺乏可分为三个阶段：

（一）铁减少期（iron depletion，ID）

此期主要特点为体内贮存铁减少，代表体内铁贮存的生化指标铁蛋白含量降低，当血清中铁蛋白低于10～12μg/L表明体内铁贮存实质上已耗竭。

（二）红细胞生成缺铁期（iron deficiency erythropoiesis，IDE）

由于铁贮存量减少，供给生成红细胞的铁不足，致使与铁相结合的原卟啉游离出来，不能形成红细胞。此期除血清铁蛋白下降外，游离红细胞原卟啉（free erythrocyte protoporphyrin，FEP）上升〔>1.44μmol/L（80μg/dl）〕。由于血清铁（SI）下降和总铁结合力（TIBC）上升而使转铁蛋白饱和度（transferrin saturation，Tsat）降低（<12%），$Tsat=\frac{SI}{TIBC}\times100$。

（三）缺铁性贫血期（iron deficiency anemia，IDA）

此期主要特点为血红蛋白下降，红细胞容积（hematocrit）减少，出现低色素、小细胞性贫血。成年男子血红蛋白<130g/L，女子<120g/L可诊断为贫血。

铁缺乏所用其他生化指标尚有红细胞平均体积（MCV），红细胞平均血红蛋白含量（MCH）及红细胞平均血红蛋白浓度（MCHC）等。

婴幼儿铁缺乏的筛查多数应用血红蛋白，因其简单，易在现场应用，仅针刺手指或足跟取血即足够，但仅根据此项贫血指标评定铁状况易导致错误判断，一方面由于儿童贫血不一定均为缺铁，有可能缺乏其他营养素如叶酸、维生素B_{12}等所引起，另一方面铁缺乏未达到贫血的严重程度易被仅用血红蛋白或红细胞容积筛查而漏掉。因此，在进行人群铁缺乏状况的鉴定时，一般主张测定铁蛋白，游离红细胞原卟啉和转铁蛋白饱和度。值得注意的是上述三项指标在体内有感染存在时可能导致错误结果，因为铁蛋白虽然只在铁缺乏时降低，但感染和炎症时可使其浓度升高。红细胞原卟啉不仅在铁缺乏时升高，感染或铅中毒时亦可升高。转铁蛋白饱和度在铁缺乏及近期合并感染时均可降低。

评价铁状况的一项有希望的新指标为测定血清

转铁蛋白受体（serum transferrin receptor），体内铁缺乏时转铁蛋白受体升高。据目前有限的实验数据报道，认为可采用低血红蛋白，低铁蛋白和升高的血清转铁蛋白受体三者相结合用以诊断缺铁性贫血，而后两项的异常可用于判断尚未出现贫血的铁缺乏。

至于缺铁性贫血的临床表现，多为非特异性症状如食欲减退、烦躁、乏力、心悸、头晕等，体检可见面色苍白、口唇及眼结膜苍白、舟状甲等。近年来对铁缺乏与免疫功能以及行为的关系研究较多，有报道贫血可引起细胞免疫功能下降，表现为淋巴细胞转化率降低，中性粒细胞杀菌能力下降，以致易发生感染且持续时间长。缺铁性贫血的儿童可出现烦躁，易激动，对周围环境不感兴趣，注意力不集中以及学习能力降低等行为和智力方面的影响。

四、铁的需要量

正常成人每日约需 20～25mg 铁用于合成血红蛋白。例如血量为 5000ml，血红蛋白为 150g/L 的成年男子，则总计有 750g 的血红蛋白，相当于 2.55g 循环的血红蛋白铁（750×0.34%），而红细胞的生存期为 120 天，故每日需要更新分解代谢血红素的铁为 21mg（2.55÷120）。

铁在体内的代谢中可反复使用，每日参与周转运输的铁中，绝大部分来自血红蛋白分解代谢后被重新利用的铁，而来自食物被肠道吸收的铁仅为 1.5mg 左右。

体内铁的排出量很少，正常情况下与铁的吸收保持着平衡。成人每日从消化道、尿液及皮肤排出的铁总计为 0.9～1.05mg，妇女于月经期每日多损失 0.5～1.4mg。因此每日如能从肠道吸收到所排出的铁量，则可维持平衡，满足需要。但由于来自食物的铁平均吸收率仅 10% 左右，因此每日从食物供给的铁应在 10mg 以上。我国营养学会推荐每日膳食铁的供给量为成年男子 12mg，女子 18mg，孕妇及乳母 28mg。

五、防治措施

1. 加强营养教育，通过各种方式广泛宣传防治铁缺乏症的重要性。

2. 改进膳食，增加含铁丰富且吸收率高的食品以及富含维生素 C 的食品。

3. 补充铁制剂，临床用于治疗缺铁性贫血常用硫酸亚铁及富马酸铁，其所含铁元素分别为 20% 和 33%，口服铁剂一般按元素铁每日每千克体重 3～6mg 计算，分次餐后服用，同时应补充维生素 C 以促进铁的吸收。

4. 铁强化食品，目前市场上已出现多种强化铁的食品和保健品，根据我国政府关于食品营养强化剂使用卫生标准中规定，可用于强化食品的铁剂包括硫酸亚铁、乳酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、柠檬酸铁、富马酸铁铵及柠檬酸铁铵，所使用的食品范围包括谷类及其制品、饮料、乳制品、婴幼儿食品、食盐及夹心糖。对上述各类食品强化铁的具体剂量亦分别作出明确的规定。

在使用铁强化食品和铁制剂时，应注意适量，防止过量中毒。

第二节　锌缺乏症

锌是人体必需的微量元素之一，虽然体内含量很少，男子约为 3.8mmol（2.5g），女子为 2.3mmol（1.5g），但锌存在于人体所有的器官、组织、体液及分泌液中，因此具有十分重要的生理功能。锌缺乏（zinc deficiency）可导致儿童生长发育障碍，孕妇早期缺锌尚有可能引起胎儿畸形，故近年来对儿童及孕妇缺锌的研究报道较多。

一、锌缺乏症的主要表现

1. 生长发育障碍　缺锌对生长发育影响明显，锌缺乏可降低胸腺嘧啶核苷酸酶、核苷酸合成酶及 RNA 聚合酶等的活性，引起核酸和蛋白质的合成障碍，导致生长发育受阻。动物实验已证实，孕鼠缺锌可使胎仔生长停滞和畸形，出生仔鼠体重低于对照组 50% 以上。人群的观察亦发现，新生儿出生体重与母亲锌摄入量和母血锌浓度呈明显正相关，孕早期血锌低者，其新生儿体重低于 2500g 的发生率较血锌正常者高 8 倍。营养不良、生长障碍的儿童中，2/3 血锌明显低。而对生长迟缓的儿童给予补锌治疗，则可促进生长、加快生长速度。

2. 味觉及食欲减退　锌参与唾液蛋白的构成，由于含锌唾液蛋白味觉素（gustin）对口腔粘膜生长及功能起重要作用，缺锌时口腔粘膜增生及角化不全，易于脱落，脱落的上皮细胞堵塞了味蕾小口而影响味觉和食欲。由于味觉的改变还可出现异食癖，特别是食土癖，以及喜食煤渣、墙皮及纸张等。

3. 性发育迟缓　缺锌可使性成熟受到抑制，以至少年期性不发育，第二性征发育不良，女性月

经初潮推迟或月经闭止。性功能低下。

4. 创伤愈合减慢 缺锌时纤维细胞的增生及胶原蛋白合成不良，以至伤口难以愈合。

5. 孕早期缺锌可导致胎儿畸形 缺锌严重的地区如埃及、伊朗等国，脊柱裂和无脑畸形发生率高。早产、过期生产及生产畸形儿的孕妇，其血锌含量低于正常产孕妇。妊娠早期服药引起的药物性锌缺乏，亦可造成胎儿畸形。

此外，锌缺乏尚可引起复发性口腔溃疡，免疫功能低下。小儿缺锌还可发生与遗传因素有关的肠原性肢体皮炎（acrodermatitis enteropathica），患儿出现手足及口腔周围皮炎、腹泻、脱发、生长停滞等症状。严重缺锌还常伴有缺铁性贫血及肝脾肿大。

根据我国对儿童、孕妇及一般人群的营养调查资料，严重锌缺乏引起的侏儒症等未见报道，但轻度锌缺乏较多见，尤其是2～6岁的儿童，主要临床表现为：

1. 生长发育不良，身长、体重低，多在10百分位以下。

2. 食欲不振、味觉改变，厌食，或有异食癖。

3. 免疫功能低下，易出现反复感染如经常感冒及患肺炎等。

4. 血锌及发锌水平降低，一般以血清锌低于10.7μmol/L（70μg/dl），发锌＜110μg/g作为判断缺锌的标准。正常人血清锌为13.8～19.9μmol/L（90～130μg/dl），发锌为110～150μg/g。发锌可反映膳食中锌的长期供应情况，且取样方便，含锌量高，锌在头发中的转换率较慢，是有助于检出边缘性锌缺乏的指标。

据调查北京儿童发锌＜110μg/g者约占1/3，而且发锌的含量与体格生长呈正相关。上海测定营养不良的儿童血清锌水平明显低，给予硫酸锌口服治疗一个月后，多数儿童获得食欲增进，身长和体重增加的明显效果。

二、锌缺乏的原因

1. 膳食锌摄入不足 锌的良好来源为动物性食品，尤以海产品含量丰富，如牡蛎每100g含锌70mg，瘦肉则含2～6mg，鱼含2mg。植物性食品如谷类及豆类每100g含锌1.5～2.0mg，但由于受植酸及纤维素等抑制锌吸收因素的影响，生物利用率低。我国膳食以植物性食物为主，动物性食物食入量少时易造成锌缺乏。

2. 生物利用率差 锌的生物利用受膳食因素的影响，食物成分中的植酸、纤维素以及铁、铜、钙等离子均可干扰锌的吸收，降低锌的生物利用率。有报道埃及贫穷妇女平均每日摄入锌为8mg，其中70%来自谷物，锌的生物利用率＜10%；美国及加拿大妇女每日摄入锌10～14mg，70%来源于肉类，则生物利用率为20%～30%。

3. 其他原因 某些因素造成体内锌的严重丢失或影响锌吸收，亦可成为缺锌的原因。如①钩虫或血吸虫病导致肠道锌排出量增加；②肾病综合征大量蛋白尿而丢失锌；③长期使用利尿药致使体内锌减少；④大量出汗造成锌丢失；⑤酒中乙醇有抑制锌吸收的作用等。此外，儿童、孕妇由于生理需要量的增加易出现缺锌。

三、锌的吸收、排泄

锌的吸收主要在小肠上部，且受小肠粘膜细胞的调节和控制，当粘膜细胞含锌量少机体缺锌时，则吸收加快，反之则吸收减慢。锌的吸收率平均约为40%。

能促进锌吸收的因素为蛋白质的分解产物如组氨酸，胱氨酸，半胱氨酸等。柠檬酸及吡啶羧酸亦可促进吸收。

植酸、纤维素及铁、钙、铜等可抑制锌的吸收。国外报道以植酸与锌克分子比和（植酸×钙）：锌用来预测锌缺乏的危险性，认为植酸与锌克分子比＞20或者（植酸×钙）：锌为22即可预测锌缺乏。植酸以磷的形式存在于植物中，在肠道中与锌形成难溶的复合物。植物性食物中以麦麸中含量最高，每100g中含3～4g，干豆类每100g含0.5～1.0g，其他谷类如大米，大麦每100g含0.95g，这些食物的植酸与锌的克分子比均＞20，锌的利用率很低。植酸造成锌缺乏的两个途径为：①减少膳食锌吸收的50%；②与分泌在肠道的内源锌结合，阻止锌的重吸收。钙可以增加植酸与锌复合物的不溶解性，抑制锌吸收。牛奶中的钙能促使锌与磷酸酪蛋白发生沉淀而难以吸收，而人奶含酪蛋白少，所含锌易于吸收，因此以牛奶人工喂养的婴儿易缺锌。

锌主要从肠道排出，尿液和皮肤亦可排出一定量。

四、锌的需要

成人每日锌的需要量约为2.2mg〔0.3mg/(kg·d)〕，若以膳食中锌的平均吸收率为20%计，则成人每日需从膳食中供给11mg方可维持平衡。

我国居民锌的平均摄入量约8～9mg/天，但由于大部分来自谷类及其他植物性食品，锌的吸收率估计只有10%～15%。据美国调查全美妇女锌平均摄入量约9.5mg/天，约占RDA的80%，但锌缺乏症状少见，因为其膳食供给的锌有2/3来源于利用率高的动物性食品如肉、禽、鱼、奶等。

我国营养学会1988年推荐的膳食锌供给量为成人每日15mg，孕妇和乳母每日20mg。

由于铁缺乏时常伴有锌缺乏，而补铁又可能干扰锌吸收，因此美国医学研究所建议孕妇每日补充30mg以上铁时，应同时补充15mg锌。

（唐　仪）

参考文献

1. 顾景范，邵继智，主编．临床营养学．上海：上海科学技术出版社．1990
2. 陈学存．某些锌营养研究的新进展．中国营养学会第三届妇幼营养学术会议论文摘要汇编．1994
3. Dallman PR. Laboratory diagnosis of iron deficiency in infancy and early Childhood. Annales Nestle. 1995; 53:18
4. Lonnerdal B and Dewey KG, Epidemiology of iron deficiency in infants and children. Annales Nestle' 1995; 53:11
5. Shils ME, Olson JA. Shike M (eds). Modern nutrition in health and disease (8th ed), Lea & Febiger, 1994
6. Scrimshaw NS. Iron deficiency. Scientific American. Oct. 1991
7. King JC, Dietary zinc requirement during prenancy, lactation and infancy. Symposium proceedings of 9th international symposium on maternal and infant nutrition. Guangzhou China. 1994
8. Sandstead HH, The role of zinc in human pregnancy. Symposium proceedings of 9th international symposium on maternal and infant nutrition. Guangzhou. China. 1994

第七章 临床营养（肠外与肠内营养）支持

临床营养概论

临床营养支持（clinical nutrition support）是近年来在国际上常用的较新名词。临床营养包括肠道外营养（parenteral nutrition, PN）与肠道内营养支持（enteral nutrition, EN）。这二种营养支持的内容，均系由中小分子营养素组成，与普通的食物有根本的区别。这二种营养支持均包括平衡的多种氨基酸成分、长链及中链脂肪、糖类、平衡的多种维生素、平衡的多种微量元素等成分。但在1995以前的实用肠外营养液中均缺重要的氨基酸——谷氨酰胺，所以目前的肠外营养并不完全。历史上临床营养支持有较多外科医师参与，故有人称之为外科营养。

1959年美国哈佛医学院、布里根医院Francis Moore首先提出热量与氮的合适比值为628kJ（150kcal）:1g的理论。到1967年，美国费城医学院附属医院Dudrick, Wilmore, Vars与Roads等从动物研究到临床应用研究，均证实了肠外营养的有效性，引起全世界的重视。但Dudrick与Wilmore应用的肠外营养液不包括十分重要的静脉脂肪乳剂，并引入了错误名称"静脉内高营养"。1972年瑞典Karolinska医学院附属医院Arvid Wretlind报告包括静脉脂肪乳剂的肠外营养。1970～1974年，美国Scribner及法国Solassol提出了"人工胃肠"（artificial gut）概念。1970年后由美国向欧洲、日本、中国及大洋洲等地区发展。

在胃肠内营养方面，1957～1984年，美国的Greentein, Winitz及Randall等发展了由结晶氨基酸等组成的肠内营养剂，不需经消化便可吸收。以水解蛋白等成分组成的肠内营养剂，也可方便地吸收。以完全蛋白等组成的肠内营养剂，需经消化过程后吸收。

1980年以后国外的临床营养研究，主要是改进其效果及机制探索。如补充谷氨酰胺或谷氨酰胺双肽，加用基因工程重组（recombinant）技术所生产的生长激素（GH）或介素（IGF-1等）。

我国临床营养的基础可追朔到六十年代。当时在曾宪九指导下的北京协和医院和上海吴肇光均已先后经应用上腔、下腔静脉插管，输入水解蛋白及高渗葡萄糖治疗外科危重病人，当时称之为代谢治疗（metabolic care）或静脉营养。起源于Moore的巨著Metabolic care of surgical patient（1959出版）。

1971年北京协和医院外科学习了Dudrick, Wilmore等人发表的静脉营养论文，引入肠外营养于临床实践，治愈了重症肠功能衰竭病人，证实了静脉营养的有效性。1974年北京协和医院外科在《水与电解质平衡》一书中介绍了静脉营养的临床应用经验，也引入了错误名词"静脉内高营养"。1978年中国才有正式的肠外营养的报告（蒋朱明等：第九届全国外科学术会议论文集）。到1979年才有国际登记的中国的有关肠外、肠内营养论文（蒋朱明、朱预等、张思源、曾宪九：中华外科杂志）。1979年，上海也报告了肠外营养的应用经验（吴肇汉、吴肇光：上海医学）。

虽然北京和上海在七十年代已报告了肠外营养与肠内营养，但在七十年代，复方氨基酸注射液、脂肪乳剂、肠外用维生素等均要依赖进口。

八十年代初天津生产了不平衡型的复方氨基酸注射液（T-11）。到1990年前后，符合GMP要求的、标准肠外营养支持所需要的绝大部分药物，国家医药总局所属单位已经能够制造。近7年来肠外营养支持已在我国得到大范围的普及应用。临床营养从少数医学院校的应用及研究，发展到很多医学院校与城市大、中、小医院的应用。临床营养已挽救了无数重症肠功能衰竭的伤病员，已经取得了良好的社会效益。

我国的临床营养的普及与我国研究工作的开展有密切关系。70年代末，北京已从所谓的"静脉高营养"概念转变为"胃肠外营养"的概念。80年代中期北京协和医院研究了习惯于低脂肪饮食中国病人在利用静脉脂肪乳剂方面的耐受能力。结果表明中国人对静脉脂肪乳剂耐受良好，为国内推广应用脂肪乳剂打下重要的基础。北京于1985年起用EVA三升输液袋配含脂肪乳剂的营养液。其后，

上海中山医院与工厂合作制出国产PCV的三升输液袋。PCV有一定局限性，但能大量供应，也推动了国内含脂肪乳剂的静脉营养液的应用。

90年代肠外营养的输液方式已发展到常用外周静脉，这和优质静脉脂肪乳剂的广泛应用，“过高营养”输入的否定、输液袋中营养液的渗透压降低有密切关系。

长期胃肠外营养支持还存在一些问题有待改进。例如脂肪和水分的增加偏多，无脂肉质（lean body mass，LBM）的增加不够；肠粘膜可能萎缩；肠道内细菌可能移位。肠内营养又受到重视。改进趋势中，还包括谷氨酰胺和重组激素与营养支持的应用。

第一节 营养基质代谢、创伤/感染后的代谢反应与营养支持

一、营养基质的代谢

营养基质（nutritional substrate）可分为三大类：①供应能量的物质，主要为碳水化物和脂肪；②蛋白质，它是构成身体的主要成分，是生命的物质基础；③身体各部分的各种元素，如各种电解质，微量元素以及各种维生素。以下略述碳水化物，脂肪和蛋白质（氨基酸）的代谢。

（一）碳水化物的代谢

碳水化物是我国人膳食的主要成分，为热量的主要来源。各地区的人们所摄碳水化物在膳食中的比例差别很大。碳水化物经口入胃肠道后，经淀粉酶和双糖酶水解后，以单糖形式被小肠吸收，一半以上为葡萄糖，其余主要是果糖和乳糖。葡萄糖吸收后大部分以血糖形式随血循环分布全身，为身体细胞摄取和利用，小部分经胰岛素的调节转化为糖原。乳糖、果糖也转化为糖原贮存在肝脏和肌肉内。糖原贮存是相当有限的，总重约500g，其中200g是肝糖原，可以转化成葡萄糖为身体利用，其余300g是肌糖原，不能直接变成葡萄糖被身体利用，因此24小时的饥饿状态就可把肝糖原耗尽。以后如仍无外源碳水化物补充，则骨骼肌的蛋白质分解为氨基酸，经糖异生途径转化成葡萄糖供给能量。

葡萄糖的氧化首先经磷酸化后氧化成丙酮酸，然后丙酮酸进入线粒体氧化脱羧转变为乙酰辅酶A，再经三羧酸循环彻底氧化成二氧化碳和水并释放能量。丙酮酸在缺氧条件下可还原成乳酸，以后仍可氧化再生被彻底氧化利用。葡萄糖过多时，大量丙酮酸可经转氨作用生成丙氨酸，也可生成过量乙酰辅酶A。过多的乙酰辅酶A超过了三羧酸循环可能氧化的量时可合成为脂肪酸。

胰岛素的作用是使糖原分解停止，促进糖原生成，刺激机体组织利用葡萄糖，并使一些葡萄糖经脂质生成作用转化为脂肪；通过上述作用降低血糖，把血糖调节在正常范围内。应激状态下如感染初期胰岛素释出增加，但由于糖皮质激素、儿茶酚胺、胰高糖素以及生长激素等亦增加以及周围组织对胰岛素作用有抵抗，降低了血糖的利用。高血糖的结果常使葡萄糖由肾排出。

正常时，血中葡萄糖可被脑、肾髓质和一些血细胞直接利用，而肌肉和其他许多组织则可以从脂肪酸代谢获得能量。

脂质生成作用是糖原贮存已饱和时，从丙酮酸生成的乙酰辅酶A转化为脂肪酸，再与硝酸甘油作用合成甘油三酯，贮存在脂肪组织中。

（二）脂质代谢

脂肪是人体能量的主要贮存形式。脂肪组织中90%是甘油三酯。某些不饱和脂肪酸如亚油酸不能由体内合成，必须摄入。肠外输入的长、中链脂肪乳直接进入静脉血流。三酸甘油酯分解成甘油和脂肪酸。部分甘油经葡糖异生作用转化为葡萄糖；游离脂肪酸则氧化产生乙酰辅酶A，经三羧酸循环释出能量。如产生的乙酰辅酶A多于三羧酸循环可能氧化的量时，则可转化为酮体。酮体生成和糖异生作用均在肝细胞内进行。

（三）蛋白质（氨基酸）代谢

人体体重的15%是蛋白质，无脂肉质总体（lean body mass）的20%为蛋白质所组成。蛋白质是生命的存在方式。平均成人每天需要蛋白质每kg体重1g，用以补充身体蛋白质不可避免的消耗，如脱落细胞，肌肉伸缩时消耗的肌动蛋白和肌凝蛋白，以及用于身体的生长，组织的修复，维持循环中蛋白质含量及制造酶等。摄入的蛋白质经肠道中的蛋白酶水解成肽，最终水解为氨基酸，吸收后经门静脉进入肝脏。过去认为，有8种氨基酸人体不能合成，必须从外界补充，这8种为异亮、亮、缬、色、苯丙、蛋、赖、苏氨酸，称必需氨基酸。现在知道所谓非必需氨基酸也是相对的，如组氨酸，脯氨酸等。谷氨酰胺是条件必需氨基酸，在创伤/感染后，谷氨酰胺的补充是必需的。

在人体处于分解代谢占优势的情况时（如大剂

量化疗/放疗，饥饿状态，感染等)，能量摄入不足，肌肉蛋白质首先分解为氨基酸，经转氨或脱氨作用进行代谢。谷氨酰胺流出肌肉。氨基酸脱氨后经乙酰辅酶A转化成酮体，或经草酰乙酸盐途径及糖异生作用变成葡萄糖；转氨后的丙氨酸可形成丙酮酸。

近年来对支链氨基酸（BCAA）的研究证明，亮、异亮和缬氨酸主要在肌肉内代谢。

改变BCAA输入的百分率（12%，21%及42.4%）可影响氮平衡及下肢肌肉的氨基酸流动(flux)（见表19-7-1)。

表19-7-1 改变BCAA浓度对氮平衡及氮流动的影响

BCAA浓度	氮入量 g/(kg·d)	氮平衡 g/(kg·d)	氮流动 μmol/(kg·min)
0(Saline)	0	−0.492±0.02	−19.05±4.1
12%	0.635±0.004	−0.142±0.02	−6.52±1.81
21%	0.63±30.001	−0.074±0.05	−3.04±5.54
42.4%	0.621±0.003	−0.143±0.11	+1.15±2.90

结果可见BCAA含量在21%时，氮平衡是较好的水平（−0.074±0.05)，目前常用的氨基酸输液的BCAA含量在21%~25%。

在创伤或感染后，长期肠外营养时不补充谷氨酰胺，可导致谷氨酰胺缺乏。谷氨酰胺缺乏可引起肠粘膜萎缩，导致细菌移位和肠道毒素入血（图19-7-1)。

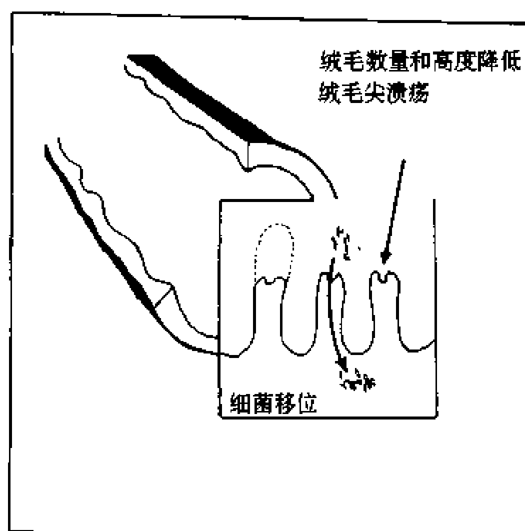


图19-7-1 肠内细菌移位示意

二、感染后的代谢反应

1. 感染后细胞外液有钠和水潴留，而钾和磷排出增加。在蛋白质分解的同时，脂肪氧化增加，静脉输入脂肪可发现脂肪扩清率加快，机体加速利用脂肪。

2. 糖代谢紊乱 感染或大剂量化疗后的糖代谢紊乱与内分泌变化有明显关系，常可观察到血液中一系列激素水平的增高。有报告给志愿者注射皮质激素、肾上腺素和垂体后叶素，模拟创伤或感染或大剂量化疗或放疗后的代谢反应。发现这些激素均导致类似创伤后血糖增高，即胰岛素抵抗。所以在应用肠外营养支持时，要充分考虑到这样的病人对糖的利用比一般病人要差一些。

3. 体重下降 感染后，大剂量化疗或放疗后病人由于肌肉组织和脂肪组织的消耗增加，所以体重下降很明显。

第二节 肠外营养支持与肠内营养支持的适应证

一、肠外营养支持的适应证与禁忌证

(一) 适应证

1. 急性肠道炎症性疾病 如克罗恩病，广泛溃疡性结肠炎等炎症性肠病。在急性发作或术前准备时，均适用肠外营养。口服普通食物在这种情况下往往导致腹泻加剧，肠道更多丢失水、电解质和蛋白质。采用肠外营养还可使肠道休息，有利于减轻炎症和控制症状。

2. 胃肠道皮肤瘘 高位胃肠道皮肤瘘，食物只经过一段肠道从瘘口逸出，营养物质不能为小肠吸收。北京协和医院自70年代采用肠外营养以来，胃肠道皮肤瘘的死亡率大为降低，有的瘘可以自愈。高位胃肠道皮肤瘘的死亡率已从应用肠外营养前的60%~80%下降到8%左右。

3. 短肠综合征 可在家庭内长期应用肠外营养。

4. 胃肠道梗阻 慢性幽门梗阻，慢性肠梗阻等。

5. 肿瘤病人接受大面积放疗和大剂量化疗放疗、尤其在大剂量化疗时，由于药物的毒性及胃肠道粘膜上皮细胞对化疗药物的易感性，病人常有厌食、恶心及腹泻等反应。这种情况下如无营养支持，往往不能完成化疗的全部过程，又易使体力下降，全身抵抗力降低而更促使肿瘤发展。肠外营养有利于支持病人完成化疗，并减少并发症。适当的

病例也可应用肠内营养。

6. 部分肝、肾功能衰竭病人　轻度肾功能衰竭病人、肝功能衰竭病人，蛋白合成功能低下，可试用肠外营养支持。但不能阻止其营养状况及功能衰竭的恶化。

（二）禁忌证

休克、重度败血症、重度肺功能衰竭、重度肝功能衰竭、重度肾功能衰竭等病人不宜应用或慎用。

二、肠内营养的适应证及禁忌证

肠内营养的可行性主要决定于小肠是否具有能吸收各种营养素的功能。当病人因原发疾病、治疗与诊断的需要而不能经口摄食，或摄食量不足以满足需要时，如胃肠道功能允许，应首先考虑采用肠内营养。

（一）肠内营养的适应证

1. 不能经口摄食，经口摄食不足或禁忌。

（1）经口摄食不能：因口腔，咽喉或食管手术、肿瘤、炎症时。

（2）经口摄食不足：营养素需要量增加而摄食不足，如重度败血症、重度甲亢、癌症、重度烧伤或创伤及化疗或放疗时。此外，又如厌食引起的蛋白质-能量营养不良（protein-energy malnutrition, PEM）及抑郁症病人。

（3）经口摄食禁忌：中枢神经系统紊乱，知觉丧失，脑血管意外以及咽反射丧失而不能吞咽者。

2. 胃肠道疾病　肠内营养时的营养素较全，要素肠内营养不需消化及非要素肠内营养亦易消化，通过较短的或粘膜面积较小的肠道即可吸收，也能改变肠道菌丛。要素肠内营养无渣及无乳糖，对肠道与胰外分泌刺激较轻。这些疾病主要有以下几种：

（1）短肠综合征：由于克罗恩病，肠系膜动脉或静脉栓塞，肠扭转而需要大量小肠切除的病人，术后应以 PN 作为营养支持，有的甚至需要长期 PN。但有的在适当阶段采用或兼用肠内营养，更有利于肠道发生代偿性增生与适应。

（2）胃肠道瘘：肠内营养适用于提供的营养素不致从瘘孔流出的病人。要素肠内营养较非要素肠内营养更能降低瘘液的排出量，适用于低位小肠瘘、结肠瘘及远端喂养的胃十二指肠瘘。高位胃、十二指肠瘘应由空肠造口给以要素肠内营养。近端有 100cm 功能良好的小肠的小肠瘘，可以由胃内喂养。Randall（1984）建议采用 PN 治疗高位胃肠道瘘，而以要素肠内营养用于远端空肠、回肠与结肠瘘。

（3）炎症性肠道疾病：溃疡性结肠炎与克罗恩病在病情严重时，应采用 PN 以使肠道得到休息。待病情缓解，小肠功能适当恢复而可耐受要素肠内营养时，通过审慎的连续管饲，亦可提供充分的热量与蛋白质。

（4）胰腺炎病人：肠内营养是否有助于胰腺炎的治疗？多数人主张在处理胰腺炎的并发症而需开腹时，或病情不严重的胰腺炎病人在麻痹性肠梗阻消退后，用空肠要素肠内营养喂养是恰当的。

（5）结肠手术与诊断准备：要素肠内营养无渣，适用于结肠手术准备或结肠镜检查与放射照相的准备。可使肠道干净，菌丛改变及可能降低感染。

（6）憩室炎，胆盐腹泻，吸收不良综合征及顽固性腹泻。

3. 其他

（1）术前或术后营养补充：需要择期手术的营养不良病人，于术前用两周肠内营养，可使代谢状况得到改善。在腹部手术后 24 小时，小肠蠕动及吸收功能逐渐恢复正常，放置空肠喂养管，术后可及时喂养。

（2）心血管疾病：心脏病所致恶液质时，如经口摄入的热量每日不足 1000kcal，则应用肠内营养补充。应每日提供 2000～2500kcal 以维持其代谢需要。

（3）肝功能与肾功能衰竭：分别采用特殊用途的肠内营养，如 Hepatic-Aid 与 Amin-Aid 等。

（4）先天性氨基酸代谢缺陷病。

（二）肠内营养的禁忌证

肠内营养不宜应用或慎用于下列情况：

1. 年龄小于 3 个月的婴儿，不能耐受高张肠内营养液的喂养。应采用等张的婴儿肠内营养液体。使用时要注意可能产生的电解质紊乱，并补充足够的水分。

2. 空肠瘘的病人，不论在瘘的上端或下端喂养，均有困难。

3. 严重麻痹性肠梗阻，上消化道出血，顽固性呕吐，腹膜炎或急性腹泻。

4. 严重吸收不良综合征及严重营养不良病人，在肠内营养以前，应给予一段时间的 PN，以改善其小肠酶的活力及粘膜细胞的状态。

5. 重度糖尿病，接受高剂量类固醇治疗病人，

都不耐受肠内营养的糖负荷。

6. 先天性氨基酸代谢缺陷病的儿童，不能采用一般的肠内营养。

第三节 胃肠外营养和胃肠内营养的应用

一、胃肠外营养（PN）

（一）支持方式

临床上肠外营养支持方式可分为两种类型，即应用“氨基酸-高浓度葡萄糖”系统及应用“氨基酸-中浓度葡萄糖-脂肪”系统。采用高浓度葡萄糖作为主要能源的肠外营养必须经过中心静脉导管输入，且并发症多。应用“氨基酸-高浓度葡萄糖”系统不免引起脂肪代谢紊乱。近年应用中心静脉导管输入的比例已减少。

应用“氨基酸-中浓度葡萄糖-脂肪”系统可由中心静脉输入，也可由周围静脉输入，近年应用周围静脉输入导管输入的比例增多。应用 PICC 可从周围静脉放入中心静脉导管。

目前，作中心静脉插管常用经锁骨下静脉途径或颈内静脉途径，一般情况下每根导管（如 BD SafeDwel，Arrow 等）都可保留 3 个月以上，如管理得当可保留一年以上。如从周围静脉作中心静脉插管（如 Becton Dickinson 的 PICC），将更加安全。

（二）基质（substances）的需要量

1. 氨基酸的需要　肠外营养支持中早已不使用水解蛋白作为氨基酸的来源。国内现在广泛使用复合氨基酸注射液，此种氨基酸注射液需含有 8 种必需氨基酸及 6～12 种非必需氨基酸。中国预防医学科学院卫生研究所建议的中国人必需氨基酸需要量较低，目前的临床应用量已远远超过此基础需要量。

关于氨基酸注射液的成分，有大量的研究报道，但仍有许多问题有待进一步研究。目前国产复合氨基酸注射液已有许多品种，常用的国产商品氨基酸注射液以华瑞公司产的 Vamin、Novamin 及天津氨基酸公司产的 18F 为较好，氯离子含量低，支链氨基酸比例较适宜，为基本的通用型氨基酸注射液。一般每日每千克体重给予 1～1.5g。

2. 能量的需要　提供足够的能量是肠外营养支持中一个重要的问题。如果没有足够的热量，正氮平衡是不可能的。

对保持正氮平衡的能量需要的研究表明，热量从 0 增加到 167kJ（40kcal）/kg，氮的平衡有显著的增加；热量增加到 167kJ（40kcal）/kg 以上时，氮平衡不再增加。所以，167kJ/kg 的热量对多数病人是过高的，一般 84～126kJ（20～24～30kcal）/kg 都是有效的。

能量的来源：糖和脂肪。Dudrick，Wilmore 在早期开展肠外营养时，主要以葡萄糖为能量来源；80 年以后，能量的 1/2 已可由脂肪乳剂提供。长期的肠外营养支持中使用脂肪乳剂可预防必需脂肪酸缺乏。Jeejeebhoy 研究了肠外营养治疗中，补充糖与补充糖加脂肪时的不同。如单用葡萄糖作为热量的来源，主要的代谢产物是丙酮酸和乳酸，而且血清胰岛素的水平 4 倍于正常人饭后的水平，游离脂肪酸和酮体则减少。如用脂肪加糖作为热量的来源，则丙酮酸和乳酸减少，胰岛素水平下降到接近正常。

近年来有较多报告说明，如单独使用葡萄糖作为非蛋白的热量来源时，可发生脂肪肝（多余的葡萄糖在肝脏转化为脂肪），但在使用葡萄糖加脂肪乳剂时就不会发生脂肪肝并发症。

脂肪乳剂除了提供热卡外，尚能预防必需脂肪酸缺乏。

亚油酸含有 18 个碳原子和两个不饱和键的脂肪酸。这些脂肪酸只能从食物得到，所以称为必需脂肪酸。亚油酸是细胞膜的重要成分。亚油酸可以延长到 20 个碳原子和 4 个双键，为花生四烯酸，即前列腺素的前体。有人认为每周给 500ml 脂肪乳剂一次，可以预防必需脂肪酸缺乏。这个剂量可以抑制异常脂肪酸生成。

但近年研究说明，长期肠外营养支持的病人（70kg）每日用 10%脂肪乳剂 500ml 时，仍不能使红细胞磷脂中的必需脂肪酸完全正常。所以，每日 500ml 脂肪乳剂可能是最低的需要量。北京协和医院的临床肠外营养支持中，每日补充 50～100g 脂肪（20%脂肪乳剂 250～500ml）作为能量及必需脂肪酸的来源。

脂肪乳剂属基本药。常用的脂肪乳剂为 20%英脱利匹特（Intralipid）、20% MCT/LCT（Lipofundin）、20% Liposyn-2 和 10% 力能（Lipovenous）等。脂肪乳剂英脱利匹特（Intralipid）为我国华瑞生产的产品。20% MCT/LCT（Lipofundin）（B. Braun，Germany）、20% Liposyn-2（Abbott，USA）、10% 力能（Fresenius，Germany）等为进口产品。它们的质量都合乎 GMP 标准。

3. 维生素　在肠外营养治疗中维生素是很重

要的组成部分。每日维生素的供给量如下：维生素 A 25 000IU，维生素 B_1 15mg，维生素 B_2 5～10mg，维生素 B_6 6mg，泛酸 20mg，菸酰胺 150mg，维生素 B_{12} 10～15μg，叶酸 2.5mg，维生素 C 500mg，维生素 D 100IU，维生素 E 5mg，维生素 K_3 10mg。北京协和医院最常用的是华瑞的多种静脉维生素制剂（SoluVita，VitaLipid），含有 9～13 种维生素，比较方便。

4. 水和电解质　水的入量每天以 2 000ml 为基础，尿量过多要想到高糖性和尿素性利尿的可能。尿量以每天 1000～1500ml 为基础，亦有按每日每 4.18kJ（1kcal）热量给水 1～1.5ml 计算。

成人主要电解质的每日需要量如下：钠 100～126mmol，钾 60～80mmol，镁 7.5～12.5mmol，钙 5～10mmol，磷酸盐 10mmol。

5. 微量元素　对于长时间肠外营养支持的病人，维持微量元素的平衡也是个重要的问题。微量元素的每日需要量如下：铜 0.3mg，碘 0.12mg，锌 2.9mg，锰 0.7mg，铬 0.02mg，硒 0.118mg，铁 1.0mg。临床上已研究了肠外营养病人锌的需要量，此种元素是若干酶的必要成分，如果缺乏，可以发生皮炎。如有体液丢失时，需要增加锌的供给量。

近年的研究观察到肠外营养支持中发生缺铬时，可引起糖尿病及神经病变，补充后可纠正。缺铬时也易发生感染。肠外营养时铬及硒的代谢研究在国内正在开始过程中。

北京协和医院最常用的是华瑞的含有硒的微量元素制剂 Addemol-N。

（三）营养液的输入技术

肠外营养治疗中，脂肪乳剂已经可以与氨基酸等制剂混合后（all-in-one）输入。

有脂肪代谢紊乱的病人，不宜使用脂肪乳剂。血中甘油三酯浓度超过 2.26mmol/L（200mg/dl）的病人要慎用，若病人需使用脂肪乳剂，应作"脂肪廓清"检查，以了解病人对外源性脂肪的利用情况。

脂肪乳剂产品可在 25～30℃ 室温保存。

各种营养要素都应在无菌条件下混合在 EVA 三升静脉输液袋中。

如果病人特别衰弱，或免疫功能高度抑制，也可应用"终端过滤器"（0.22μ，1.2μ）。三升静脉输液袋可用 1.2μ 孔径的终端过滤器（PULL 's terminal filter，USA），以防止霉菌输入人体。1.2μ 孔径的终端过滤器在北京已能买到。

为了防止病人咳嗽等动作导致中心静脉插管回血堵塞，也为使用 PN 的病人可以下地活动，我们主张使用输液泵，以 BD、IMED、IVAC、Life-Care 输液泵的质量较好。由微电脑控制的输液泵均有气泡或走空报警器，对输液泵的流速要定期进行校正，若加用 0.22μ、1.2μ 滤器更增加防止输入空气的功能。常用的 BD、IMED、IVAC 及 Life-Care 等泵均有许多安全、报警功能，由微电脑控制的输液泵对肠外营养治疗有较大帮助。

（四）肠外营养的供应量

成年人每天一般基质的供应量如表 19-7-2。

表 19-7-2　成人每天一般基质的供应量

（1）氮入量（Nitrogen）	0.15～0.20gm/kg
（2）热量	96～134kJ（24～32kcal）/kg
（3）热量比	脂肪∶糖∶蛋白质＝1∶1～0.4∶0.6
（4）氮（N）∶钾（K）	1gm∶5～10mmol
（5）钠（Na）	50～100mmol
（6）适当骨骼肌活动	

二、胃肠内营养（EN）

胃肠内营养（EN）指经鼻胃/鼻肠管或经胃肠造瘘管滴入要素饮食，也有的病人愿意分次经口摄入。

胃肠内营养可以提供各种必需的营养素以满足病人的代谢需要。导管应放在空肠内。胃肠内营养在消化道尚有部分功能时可取得与肠外营养相同的效果，且较符合生理状态。

此法费用较省，使用较安全，监护较易。由于膳食的机械刺激与刺激消化道激素的分泌，加速胃肠道功能与形态的恢复。所以基本原则是"只要胃肠功能允许，应尽量采用经胃肠营养"。

由于临床营养研究的进展，渗透压不高的，低粘度的要素营养已有多种商品供应，基本上分为以氨基酸为氮源、以水解蛋白为氮源、以酪蛋白为氮源的三大类。北京协和医院常用的 EN 制剂如下：Elental（爱伦多）（Ajinomoto，Japan）480g/d（氨基酸为氮源），Vivonex Plus（Sandoz，U. S. A.）480g/d（氨基酸为氮源），Vital（Abbott，U. S. A.）500g/d（水解蛋白为氮源），Pepti-2000（Nutricia，Holland）2L. /d（水解蛋白为氮源），Enterud（Terumo，Japan）2L. /d（水解蛋白为氮源），要素膳（青岛，广东等）500g/d（水解蛋白为氮源），Ensure（Abbott，U. S. A.）420g/d

（酪蛋白为氮源），Nutrison（Nutricia, Holland）439g/d（酪蛋白为氮源）。

各种商品经肠营养的维生素与矿物质含量，尤其是电解质的含量相差较大，通常配成热量密度为4.18kJ（1kcal）/ml的溶液。肠内营养常有Glutamine，MCT，Fiber等成分，以利于肠功能。

配套的管道已有供应（Nutricia，Ajinomoto，Terumo等公司经办）。

第四节　肠外营养与肠内营养的管理与监测

一、肠外营养的管理

拟定的管理要求每人都需遵循。例如完整的平衡表格（可参考协和的平衡表格）有助于胃肠外营养支持的安全进行。病人的肠外营养内容取决于科学的调查研究，而不依赖于医院内不同医生的各自意见。肠外营养输液管道必须保持高度无菌，单腔导管不作其他用途。如采用多腔导管（如BD Triple Lumen导管），按一定的程度可作其他用途。医生在手术室做中心插管以及每天开医嘱。护士则完成从观察病人生命体征到运转输液系统的多方面工作，如检查输液速度，与病人及其家属接触，解除他们对胃肠外营养支持上的心理顾虑等。

药剂师在肠外营养管理中的作用也很重要，可以为各单位的医师提供有关药物配伍禁忌，溶解度情况，混合各种制剂的指导，以便通过胃肠外营养支持纠正各种代谢紊乱，又可减少不必要的同时周围静脉输液。

（一）肠外营养支持时临床监测

1．中心静脉插管后监测　中心静脉插管可通过上、下腔静脉分支的多种进路插入，但原则是一致的，即导管尖端应在上下腔静脉的根部。

1964～1978年间的1，400次中心静脉插管中，插管所致气胸、动脉穿刺意外、导管异位等异常情况约为5.5%。1978～1992年间的850次中心静脉插管中，导管异位及气胸等异常情况约3.2%，动脉穿刺意外0%。发生异常情况的可能性与术者的经验有密切关系。

插管后均应摄胸片。应采用不透X线的导管，摄平片就能了解导管的位置；如是普通硅胶管，须注入对比剂3ml后摄片。

2．对导管有关的感染的监测　除了进皮点要用PVP-碘每天2次灭菌外，还要严格避免微生物进入导管。可以应用0.22μ滤器，有条件时可定期进行滤膜的微生物培养。营养液应用前、后也可定期作微生物培养检查。

3．输液系统的监护　包括进空气的除尘滤器，泵的选择，滤器的使用及各个联接点的可靠性检查，以免各种事故的发生。

4．体液平衡等监测　主要是水，电解质，氮平衡的监测。每例应用平衡记录表，平衡表格是了解肠外营养支持时的重要依据。

临床监测的基本项目如下：①中心静脉插管后检查有无并发症，应摄X-线片。②插入导管部位的皮肤应每天更换敷料，并用碘制剂作局部处理。③准确的输液速度，最好用输液泵。④每3～7天测体重一次。⑤测上臂中点周径及皮褶厚度，每二周一次，作血常规检查一周一次。⑥体温脉搏一日四次，血压每天一次。⑦留24小时尿，记尿量。记总出入液量。⑧病房主治医师、住院医师及护士至少每天讨论病情一次。⑨使用临床观察表格，逐日填写。

（二）实验室监测

实验室监测一般可有氮平衡，血浆蛋白，血糖及电解质等项目，每天分析尿K、Na、BUN的排出量。

二、肠内营养的管理与监测

肠内营养支持可分散在各病房进行，一般医师和护士大多能够胜任肠内营养支持的管理，在特殊情况下，可以要求专业护士或经验较多的外科医生、内科医生协助安置经内窥镜插入胃内、空肠内导管（Abbott及Fresenius产品）。

肠内营养的监测基本与肠外营养支持时相似，一般比肠外营养支持时较简单。

第五节　肠外与肠内营养支持的并发症及其预防

一、肠外营养支持的并发症及其预防

肠外营养所能引起的并发症一般是可以预防的。

（一）中心静脉置管、输液等技术问题所致的并发症

1．穿刺置管的异常情况　锁骨下静脉穿刺中心静脉置管术，可能发生气胸等异常情况。也可能

发生血胸，液体输入胸腔或纵隔；穿刺针还可能误入锁骨下动脉，误伤臂丛神经、胸导管等，甚至误伤膈神经、气管等。插管时或以后可能发生空气栓塞、静脉栓塞、小的肺栓塞等。导管质量不好者可能穿破上腔静脉引起大出血，还可由于导管插入过深进入右心室，引起心肌激惹、心律不齐以及损伤瓣膜，幸而很少发生。

术者熟练掌握技术，严格按照操作规程和解剖标志，绝大多数并发症是可以避免的；即使发生一些小的问题，处理得当也不致引起严重后果。

PICC 中心静脉置管方法可避免上述并发症。

下述情况应避免作锁骨下/上静脉穿刺：①全身肝素化或凝血机制有严重障碍者；②严重肺气肿病人，肺尖部位过高易发生气胸者；③胸廓畸形致解剖标志不清楚者；④作过颈或胸部手术，改变了解剖关系者。

2. 感染　感染的发生率在早年应用肠外支持时相当高，如北京协和医院自 1971～1974 年与感染有关的总的并发症率高达 5%。感染的原因是由于导管系统以及营养液的污染。导管系统可以是：置管当时无菌操作不够严格，也可以是在疗程中护理不周所致。经常经导管加入药物或经导管取血增加了污染的机会，故应视为禁忌。病人体弱，应用过多种抗生素以及激素治疗，在肠外营养病人容易招致霉菌感染，故尤需警惕。自从采用完全封闭输液装置，输液线上安置微孔滤器以及禁止经插管零星加药、抽血等后，北京协和医院的经导管的败血症发生率已显著降低（1984 年后为 0%）。

在治疗过程中出现感染迹象和不明原因的发烧，应时刻想到与导管和输入物有关的可能性，应检测输液瓶内残液，作细菌培养和血培养，拔出导管时管尖作细菌培养。感染往往可以得到及时诊断和控制。肠道的细菌移位（bacterial translocation）也可导致败血症。

（二）与代谢有关的并发症

1. 与输入高渗葡萄糖有关的合并症

（1）高血糖和低血糖：应用由脂肪供应40%～50%热量后，此并发症已很罕见。1971～1979 年我国应用肠外营养初期，易发生的并发症为高浓度葡萄糖输入时及输入后带来的问题。据 Ryan 统计，1980 年前肠外营养治疗的 15% 的病人发生过超过 22.4mmol/L（400mg/dl）的高血糖；9.5% 的病人于停输葡萄糖后发生过低于 2.8mmol/L（50mg/dl）的低血糖。高血糖所致的高渗性利尿脱水并非少见，尤其在严重感染，外科创伤以及水和电解质原来失衡的基础上或应用某些药物，使渗透压进一步升高，或药物影响机体对糖的耐受时。凡此种种影响糖代谢的内环境下，肠外营养输入高糖，如不掌握好单位时间内输入量，机体不能适应，就可出现高渗利尿，脱水以致达到相当严重程度。重要在于预防，只要调节好单位时间入量，并观察临床反应如有无利尿，出入量平衡等并辅以实验室检查测血、尿糖等，是可以发现高血糖的。治疗上在某些病人需加用外源胰岛素，在应激状态下，有时是必需的。

（2）非酮性高渗性昏迷：应用由脂肪供应 40%～50% 热量后，此并发症已很罕见。在血糖高达 33.6～39.2mmol/L（600～700mg/dl）时可产生非酮性高渗性昏迷。

（3）肝脂肪变性：在较长期输入过量葡萄糖又缺乏必需脂肪酸情况下可发生，也和营养不良本身有关，故近来学者多不主张长期由葡萄糖供给太高的热量。适当输脂肪乳可预防发生肝脂肪变性。应用由脂肪供应 40%～50% 热量后，此并发症已很罕见。

2. 与输氨基酸有关的并发症

（1）高氯性代谢性酸中毒和高血氨症：20 年前较多见，主要为过多地输入了含氯离子高的氨基酸盐酸盐和游离氨高的氨基酸溶液所致。肝肾功能不全者更易发生，小儿也容易发生。纠正的方法为改用氨基酸的醋酸盐，并用含游离氨低的氨基酸溶液。近 10 年已很少发生。

（2）肝脏毒性反应：临床上常可发现肠外营养疗程中转氨酶，碱性磷酸酶以及血清胆红素升高等，一般认为是由于病人对氨基酸的耐受性不良所致，但长期应用高糖，小儿较长期应用脂肪乳剂亦可发生，尤其缺乏必需氨基酸时。然而肝毒性反应是可逆的。

由于国内目前的氨基酸溶液中用二硫化钠作为色氨酸的稳定剂，其分解产物有毒性，可致肝损害。近已注意不用/少用稳定剂，这种合并症已较少发生。Pharmacia 等生产的氨基酸溶液早已不用稳定剂。

（3）脑病：肝功能不正常病人，输入含色氨酸，苯丙氨酸量高的溶液，由于苯核族氨基酸量大，可以改变血浆氨基酸谱，引起脑病。在这种情况下可输含支链氨基酸（亮氨酸，异亮氨酸和缬氨酸）高的溶液。各种商品氨基酸溶液成分不同，应用前要细读说明书。

3. 重要的营养基质缺乏　实质是营养不良本

身的问题，而不是肠外营养的并发症，但其发生与肠外营养基质供给不足有关，包括维生素、微量元素、氨基酸等。此处仅择四种，提请注意。

(1)低磷血症：70年代对之认识不足，其实低磷血症是可发现的。严重的低磷血症可表现为昏睡，肌肉软弱，口周或肢端刺痛感，呼吸困难，甚至发生昏迷抽搐，红细胞2，3-二磷酸甘油酸(2，3-DPG)降低等。但只要每日按需要量补充就可完全预防。华瑞已有优质静脉磷制剂(Glycophos)供应。

(2)锌缺乏症：可产生口周肛周红疹，出血性皮疹，皮肤色素沉着，脱发，腹痛，腹泻或伤口愈合不良等。由于锌是许多重要酶所必需的元素，并和免疫功能有关，故严重锌缺乏的病人往往显得很危重。对肠外营养治疗的病人补充足够的锌，就可预防这种并发症。华瑞有优质静脉微量元素制剂(Addamel N)供应。

(3)谷氨酰胺(Glutamine)缺乏：目前商业氨基酸混合液均不含谷氨酰胺。研究证明谷氨酰胺能促进氮平衡，保护肠粘膜，减少细菌移位和肠道毒素入血。

4. 其他并发症　长时间肠外营养病人可发生胆汁滞留性肝炎，认为和胆汁中水分减少有关。有的病人在应用PN半年以上后，出现胆囊胀大的现象，这可能和长期不经口进食有关。又十二指肠或空肠或回肠粘膜缺乏刺激，胆囊收缩素(CCK)、IgA分泌减少也有关。

二、肠内营养支持的并发症及其预防

胃肠内营养支持时由于胃肠本身的吸收和调节作用，代谢性合并症很少看到。但经空肠造瘘输入过快或浓度过高，可发生倾倒综合征或腹泻等。尤其依赖重力滴注而不用输液泵，因受腹腔压力影响，滴入不均匀，时快时慢，有些病人难以适应。故最好用输液泵保持恒速输入。

此外，配得的营养液在温度高的条件下易孳生细菌和霉菌，输入后也易引起腹泻等。故需放在冰箱内，用时取出，并需适当加温。

要想到合并症的可能，并给予注意。肠内营养的合并症不难预防和处理。

第六节　胃肠外营养支持的发展

近30年来，国外及国内在胃肠外营养的知识和技能不断发展，大致如下所述。

一、氨基酸注射液

目前静脉用氨基酸为平衡型氨基酸混合注射液，其氨基酸谱与营养丰富的蛋白质相似，一般临床应用效果尚满意，但对于危重病人、长时间依靠肠外营养支持的病人及某些特殊情况时，并不能使机体达到正氮平衡，能否通过在氨基酸溶液中加入谷氨酰胺和生长激素以促进机体达到正氮平衡还需要今后进一步研究。

目前商业氨基酸混合液不含谷氨酰胺。研究证明谷氨酰胺能促进氮平衡，保持肠粘膜完整，防止细菌移位和肠道毒素入血。

但由于谷氨酰胺的水溶液不稳定，目前在我国还没有用于临床。今后需要研究用谷氨酰胺-甘氨酸或谷氨酰胺-丙氨酸双肽作为谷氨酰胺的来源，因其水溶液稳定，可耐高温灭菌。

Pharmacia药厂已生产含有谷氨酰胺肽的复方氨基酸静脉制剂(Glamin)。单一静脉用谷氨酰胺肽制剂德国也已有生产。

另一些氨基酸，如蛋氨酸、胱氨酸在水中溶解度小，寻找水溶性双肽是今后研究和应用蛋氨酸、胱氨酸的前提。牛磺酸是胱氨酸的衍生物，存在于母乳中，可能是脑及视网膜发育所必需的。我们在临床上曾观察到接受肠外营养支持半年以上的重病人出现视力减退的症状，恢复天然饮食后，病人视力恢复。这可能与长期无牛磺酸的肠外营养支持造成体内牛磺酸缺失有关。此外，色氨酸对类固醇代谢、蛋氨酸和苯丙氨酸对儿茶酚胺代谢及对呼吸功能和食欲都有影响。对各种氨基酸的特异性作用今后还需要进一步研究并证明其临床意义。

二、脂肪乳剂

目前国内国外常用的脂肪乳剂是由豆油的脂肪或豆油及红花油的脂肪制成，含油酸、亚油酸、α-亚麻酸甘油三酯。碳链含16～20个碳原子，简称长链脂肪乳剂(LCT)。在营养支持中提供能量和必需脂肪酸。其中亚油酸可经γ-亚麻酸转变为花生四烯酸，早产儿及机体在特定条件下，可能会缺少催化这种反应的酶。脂肪乳剂中加入γ-亚麻酸可能有助于花生四烯酸的形成。

中链脂肪是由碳链上含6～12个碳原子的脂肪酸甘油三酯组成，是饱和脂肪酸。其中辛酸约73%、葵酸约25%。由于中链脂肪能快速从血中清除并在体内迅速氧化生成酮体，并很少引起器官

和网状内皮系统的脂肪沉积，因此引起人们的重视。但快速或大量输入中链脂肪乳剂后，血游离中链脂肪酸浓度升高，并穿过血脑屏障，可导致神经系统的毒性作用，引起呕吐、昏迷等毒性反应。目前临床常用的中链脂肪乳剂含中长链脂肪的重量比为50%:50%，在我们临床的正常应用中不引起神经系统的毒性作用。

瑞典等国也在发展一种更好的中、长链脂肪酸的化学性“混合”的乳剂，即“结构脂肪”乳剂。结构性“混合”即一个甘油分子内有长链和中链脂肪酸。“结构脂肪”是由中链脂肪和豆油、鱼油或红花油内酯化形成。研究表明结构脂肪乳剂在耐受性等方面优于“混合”性中、长链脂肪乳剂。有研究表明较短链的脂肪酸（如6～8碳脂肪酸）可能促进肠粘膜的再生。有关中链脂肪乳剂的作用和应用还需要进一步研究。

另一种具有生物学意义的脂肪酸是ω-3-脂肪酸（如：亚麻酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸）其生物学作用为：降低血粘滞性；减少血栓复合物的形成；增加前列环素的形成；降低血栓形成因子的作用；减轻儿茶酚胺引起的血管痉挛，解除凝血酶、5-羟色胺和二磷酸腺苷引起的冠状动脉痉挛；促进内源性血纤维蛋白溶解，减轻心室纤颤；降低血胆固醇和甘油三酯的浓度。这些生物学作用或许具有临床意义，对防止血栓形成、降低血粘滞性及减少内毒素作用有一定影响，但这种脂肪酸在什么情况下会起作用目前还不清楚。有人认为早产儿摄入ω-3-脂肪酸的量不能满足脑及视网膜的需要。研究脂肪乳剂中添加ω-3-脂肪酸的临床意义不清。

肉毒碱具有转移长链脂肪酸进入线粒体氧化的作用，另外中链脂肪酸在某些组织（如肌肉）的代谢也需要肉毒碱参与。营养支持过程中加用肉毒碱也是今后有必要研究的一个问题。

三、碳水化物

目前肠外营养常用的碳水化物是葡萄糖。尽管有人建议用果糖、山梨醇、木糖醇、甘油甚至酮体如乙酰乙酸、β-羟丁酸替代葡萄糖，但是至今还没有发现一种碳水化物在能源代谢方面优于葡萄糖。

在另一方面，碳水化物α-酮戊二酸（alpha-keto-glutamate）可能成为谷氨酰胺的前体而在最近受到重视。

四、维生素和微量元素

目前，各种维生素、微量元素制剂正应用于肠外营养。但并不都是完美无缺的。已知的微量营养元素有14种之多：铁、锌、硒、铜、碘、锰、钼、硅、钒、锡、钴、镍、氟、铬。无论是很长时间的家庭肠外营养支持的病人，还是医院内的一般肠外营养支持病人，都应补充维生素。来自低硒地区的危重病人可能较快发生低硒血症，所以硒的补充将受到更大的重视。今后将进一步研究针对不同情况补充维生素和微量元素的剂量。微量元素的基础量、中毒剂量也要研究。

五、重组激素的应用

应用基因工程重组（recombinant）技术所生产的激素，将广泛应用于胃肠外营养支持的病人，这是今后值得深入研究的一个重要问题。如长期胃肠外营养经常会造成肠粘膜萎缩和胆汁淤积，目前已知胃抑肽（GIP）可减少肠萎缩，缩胆囊素（CCK）可减少胆汁淤积，而这些激素均可应用基因工程技术来合成，生产价格逐年下降。

我们的研究表明重组人生长激素（growth hormone, GH）能促进外科手术后病人的合成代谢，动用体内储存的脂肪，保存机体的蛋白质，有助于危重病人康复。

外科病人手术后代谢效应的特征是体重丢失和负氮平衡。我们曾对一组胃切除术和结肠切除术的病人进行随机、双盲的研究。在术后第一周，每天给病人注射重组生长激素（0.2IU/kg）或安慰剂。8天后对照组病人体重平均下降3.3kg（比术前体重下降5.9%），8天的累计氮丢失为32.6g；而生长激素组的病人体重平均下降1.0kg，8天的累计氮丢失为7.1g。对照组与生长激素组有明显差别（$P<0.01$）。用^{15}N-甘氨酸的蛋白质动力学研究表明，重组生长激素的合成代谢效应与增加蛋白质的合成有关。

使用重组人生长激素对老年人可能有益。因大部分人在30岁后，其垂体所分泌的生长激素量开始减少。或许正因为如此，老年人体内肌肉含量减少，脂肪量增加，皮肤开始脆弱。有报道指出：使用重组人生长激素（GH）可逆转上述老化过程。21例年龄由61岁到81岁的老年人志愿参加研究，他们的血浆胰岛素样生长因子-1（IGF-1）的浓度低于0.35U/ml（血浆中IGF-1浓度间接反映GH浓度）。12例老年人接受为期6个月的GH治疗，剂量约为0.06IU/kg，每周皮下注射三次，另外9例老年人接受安慰剂治疗作为对照。结果在治疗组中，平均血浆IGF-1浓度在治疗期间上升到与年轻

人相似的水平（0.5～1.5U/ml），而对照组中平均血浆 IGF-1 水平仍低于 0.35U/ml。治疗组肌肉量增加了 8.8%，脂肪组织量降低了 14.4%，腰椎骨密度平均增加 1.6%，皮肤厚度增加 7.1%。同时亦证实了 GH 水平降低与衰老相关。

六、输注技术和管理技术

肠外营养的发展包括输注技术和设备的改进。目前国内需要改进三立升袋的制作（要用 EVA），并推广应用。新的有膈膜的输液袋也应研究应用，它能容纳肠外营养所需多种营养素（氨基酸、脂肪、糖、维生素和微量元素等），打破膈膜后能使各种营养素迅速均匀混合，安全迅速地投入临床应用。今后还会不断研究和应用具有抗凝、抗感染功能，更加安全的 1～3 腔中心静脉导管。

七、人体组成评价肠外营养支持的效果

以往常用体重及氮平衡来评价肠外营养支持的效果，但无法了解病人的体重增加来自脂肪，瘦肉组织（LBM）或细胞外液的增加。

今后要推广应用稳定同位素、电阻抗及双能量骨密度测量（DEXA）等技术来研究肠外营养支持时人体组成（body composition）的变化。我们的研究表明手术后早期为细胞外液增加，钠储留，体重增加，很快转为脂肪组织及人体瘦肉组织（LBM）丢失，体重下降，体脂储存可在应激情况下提供能源。应用肠外营养能减少人体蛋白质丢失，降低体蛋白的分解代谢。而肠内营养的效果可能更佳。

八、减弱分解代谢的途径

在改变人体的应激反应方面，应用某些细胞因子（如 TNF，IL-1，2，6 等）的单克隆抗体有可能缓解应激症状及降低病死率，与安慰剂对照，单克隆抗体可使病死率从 40% 降到 30%，TNF 和 IL-6 抗体还能缩短毒素的作用阶段，减弱革兰阴性菌感染的应激反应。但要提前应用才可能有效，因而临床意义仍成问题。

第七节 胃肠外营养的临床实用配方

为成人（55kg）胃肠外营养支持，常用的临床实用配方举例如下：

方案 1（经周围静脉）：

5%～7% 复合氨基酸（如 Vamin，Novamin，天津 18AA + CHO 等）800 ± ml；

20%脂肪乳剂（如 Intralipid，MCT/LCT 等）400 ± ml；

10%葡萄糖 1500～2000ml；

复合微量元素（Addamel，华瑞）10ml；

胃肠外用维生素（Soluvit 华瑞）+（Vitalipid 华瑞）+ 电解质约 40ml。

方案 2（经中心静脉）：

10%复合氨基酸（如 Novamine，天津 18F 等）550ml；

20%脂肪乳剂（如 Intralipid，MCT/LCT 等）500ml（或 10%脂肪乳剂 1000ml）；

40%葡萄糖（北京制药）500ml；

复合微量元素（Addamel，华瑞）10ml；

10%葡萄糖 1000ml；

胃肠外用维生素（Soluvit 华瑞）+（Vitalipid 华瑞）+ 电解质 40ml。

两种营养液配方所含热能和营养素量比较见表 19-7-3。

表 19-7-3 两种营养液配方所含热能和营养素量比较

能量和营养素	方案 1	方案 2
容量（L）	3.4	2.8
热量（kJ）	6704	9248
（kcal）	（1600）	（2250）
氨基酸（g）	40～60	55～60
氮（g）	7～9	9～10
碳水化物（g）	200	300

（蒋朱明）

参考文献

1. 北京协和医院外科．静脉内高营养的临床应用．陈敏章，蒋朱明，等编．水与电解质平衡．北京：人民卫生出版社，1974．447
2. 吴肇汉，吴肇光等．外科危重病人应用静脉营养疗法的一些体会．上海医学，1979，2:19
3. 臧勇，蒋朱明．谷氨酰胺及谷氨酰胺双肽强化的胃肠外营养液对肠粘膜形态的影响．中华外科杂志，1992，30:370
4. 蒋朱明等．静脉营养治疗外科危重病人．第九届全国外科学术会议论文集，中华外科学会出版，武汉，1978 年，273
5. 蒋朱明，朱预，张思源，曾宪九．静脉营养与要素饮

食应用于肠瘘治疗．中华外科杂志，1979，17：40．(USA Medline Record．Jiang ZM et al：Intravenous Nutrtion and Elemental diet in Clinical Pratice，Chung-Hua Wai Ko Tsa Chih，1979 [1]，17：40．Identifier 81023575)

6．蒋朱明，何桂珍等．重组生长激素的代谢效应研究（一）对蛋白质代谢的影响．中国临床营养杂志，1993，1：108

7．蒋朱明，何桂珍等．重组生长激素对术后营养支持患者人体组分和肌肉功能的影响．中国医学科学院学报，1994，16：443

8．蒋朱明，朱预，主编．人工胃肠支持（肠外营养与肠内营养支持）．北京：人民卫生出版社，1993

9．Dudrick SJ，Wilmore DW，Vars H，Rhoads JE：Long term total parenteral nutrition with growth in puppies and positive nitrogen balance in patients．Surgical Forum 1967，18：356

10．Jiang ZM（蒋朱明），Zhang KK，Wilmore DW et al．Evaluation of parenteral fat emulsion in Chinese Surgical patients．Nutrition，1988，4：53

11．Zhu-ming Jiang（蒋朱明），Li-Jin Wang，Yun Qi et al．Comparison of Parenteral nutrition supplemented with L-glutamine or Glutamine dipeptides．JPEN，1993，17：134

12．Jiang ZM（蒋朱明），He GZ（何桂珍），Wilmore DW et al．：Low dose growth hormone and hypocaloric nutrition attenuate the protein-catabolic response after major operation．Annals of Surgery，1989，210：513

13．Rudman D，Feller AG，Nagraj HS et al．Effect of human growth hormone；men over 60 years old．New Eng J Med，1990，323：1～6（July5）

14．Wilmore DW．Catabolic illness，strategies for enchancing recovery．New Engl J Med．1991，325：695

15．Wilmore DW．The practice of clinical nutrition：How to prepare for the furture．JPEN 1989，13：337

16．Winitz M，et al．Evaluation of chemical diets as nutrition for man in space．Nature 1965，205：741

17．Wretlind A．Complete intravenous parenteral nutrition，Theoretical and experimental background．Nutri．Metabol．1972，14：1

18．Yeung CK，Smith RC，Hill GL．Effect of elemental diet on body compsition．Gastroenterology 1979，77：652

第二十篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

风湿性疾病

张乃峥

1921年生。先就读北京燕京大学医学预科，1947年毕业于上海圣约翰大学医学院，获医学博士学位。早年与钟惠澜教授二人发表的黑热病补体结合试验论文，被国际上称为钟氏试验。后二人又最先对我国钩端螺旋体病进行了系列研究。1958年去前苏联风湿病学研究所进修一年。归国后在北京协和医院建立风湿病学门诊及实验室研究。1969~1976年任桂林南溪山医院副院长兼内科主任。再返北京协和医院后，正式建立风湿病学学科及研究室，培养了硕士及博士研究生多人，1993年被授予北京市优秀教师称号。他“抗核抗体谱的建立及临床应用”和“原发性干燥综合征系列研究”两项研究，均获国务院科委及卫生部科学技术进步成果奖；“中国几种主要风湿性疾病流行病学调查研究”1997年已通过鉴定作为又一项科研成果上报。1996年获全国科协光华基金科研奖。1985年任首届中华风湿病学学会主席，连任至1992年，现为荣誉主席。是美国风湿病学学会及亚洲太平洋区风湿病学学会联盟荣誉会员。是我国风湿病学的开拓者和奠基人。

第一章　风湿性疾病的现状与展望

风湿性疾病（rheumatic diseases）是泛指影响骨、关节及其周围软组织，如肌肉、滑囊、肌腱、筋膜等的一组疾病，不论其发病原因是感染性的（如莱姆病、淋菌性关节炎等）、免疫性的（如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等）、代谢性的（如痛风、假性痛风等）、内分泌性的（如肢端肥大症、甲状旁腺功能亢进等）、退化性的（如骨性关节炎等）、地理环境性的（如大骨节病、氟中毒等）、遗传性的（如粘多糖病、先天性软骨发育不全等）、肿瘤性的（如骨瘤、多发性骨髓瘤等）等等。风湿性疾病可以是周身性或系统性的（如几乎所有结缔组织疾病），也可以是局限性的（如肩周围炎或某一滑囊炎），可以是器质性的、也可以是精神性的或功能性的。把风湿性疾病理解为只包括风湿热（含风湿性关节炎）和类风湿关节炎，显然是不妥的，不符合国际上对风湿性疾病的通用概念。

风湿性疾病很多以疼痛（关节、肌肉、软组织、神经等的疼痛）为主要症状。Rheuma 一词最早在西方意同 Catarrhos（卡他尔-炎症）含疼痛意，但也不是所有风湿性疾病都疼痛。风湿性疾病中，各种原因所致的关节炎占重要组成部分，但风湿性疾病不只限于关节炎。风湿性疾病中结缔组织病受到更大重视和更多研究，这乃是由于①结缔组织病患者是大量存在的，数目总括起来以千百万计；②这一类疾病大多病因不明，乏特异治疗，引起相当高残废率（如类风湿关节炎）或死亡率（如系统性红斑狼疮、硬皮病）；③随着近年基础免疫学的发展，带动了对结缔组织病，实质上大多是自身免疫病的研究，不断出现新的对发病机制的认识，以及新的诊断和治疗方法；④在内科领域中尽管结缔组织病与很多专业相关联，但重点研究此组疾病的主力仍是内科风湿病学工作者，例如尽管皮肤科也研究系统性红斑狼疮与硬皮病，但类风湿关节炎几乎只有内科风湿病学工作者研究。虽然如此，结缔组织疾病仍只是风湿性疾病中的一个重要组成部分，不能把风湿性疾病理解为结缔组织病。

一、风湿性疾病的分类

风湿性疾病无世界性统一分类。即或世界卫生组织参与的国际疾病分类（International Classification of Diseases，ICD），对风湿性疾病部分也存在争议。分类不只是为了单纯分类，随着人们对疾病认识的深化和变化，分类也不是固定的，例如血管炎的分类即至少有三四种。以下译述美国关节炎基金社第十版风湿性疾病概要（1993）一书中的分类，希望有助于读者了解风湿性疾病的全貌。

美国风湿病学学会对关节炎和风湿性疾病的命名和分类（1993）

（Arth Rheum 26:1029～1032，1993）：

Ⅰ. 弥漫性结缔组织病	国际疾病分类 9c 编号
A. 类风湿关节炎	714.0
1. IgM 类风湿因子阳性	无
2. IgM 类风湿因子阴性	无
B. 幼年关节炎	714.30
1. 系统起病型	714.2
2. 多关节起病型	714.30
a. IgM 类风湿因子阳性	无
b. IgM 类风湿因子阴性	无
3. 少关节起病型	714.32
a. 与葡萄膜炎、抗核抗体关联	无
b. 与 $HLA\text{-}B_{27}$ 关联	无
c. IgM 类风湿因子阳性	无
C. 红斑狼疮	
1. 盘状红斑狼疮	695.4
2. 系统性红斑狼疮	710.0
3. 药物相关红斑狼疮	995.2
D. 硬皮病	710.1
1. 局限型	710.0
a. 硬斑症	710.0
b. 线状	710.0
2. 系统性硬化症	710.1
a. 弥漫性硬皮病	710.1
b. CREST 综合征	710.1
3. 化学品（或药物）引起	995.2
E. 弥漫性筋膜炎，有或无嗜酸细胞血症	729.4
F. 多发性肌炎	

1. 多肌炎	710.4
2. 皮肌炎	710.3
3. 与癌相关的多肌炎或皮肌炎	710.4
4. 儿童多肌炎或皮肌炎与血管病关联	无
G. 坏死性血管炎和其他血管病	447.6
1. 结节性多动脉炎	446.0
a. 与乙型肝炎病毒关联	446.0
b. 与乙型肝炎病毒无关联	446.0
2. 过敏性肉芽肿病（即 Churg Strauss 伴连肺的结节性多动脉炎）	446.0
3. 超敏性血管炎	446.2
a. 血清病	999.5
i. 抗原已知	999.5
ii. 抗原不知	999.5
b. 享诺-许兰（Henoch-Schölein）紫癜	287.0
c. 混合性冷球蛋白血症	273.2
i. 与乙型肝炎病毒关联	273.2
ii. 与乙型肝炎病毒无关	273.2
d. 癌相关	446.2
e. 低补体血症	无
4. 肉芽肿性血管炎	无
a. 韦格纳肉芽肿病	446.4
b. 巨细胞动脉炎（或颞动脉炎、或颅动脉炎）伴有或无风湿性多肌痛	446.5
c. 大动脉炎或 Takayasu（高安）动脉炎	446.7
5. 川崎（Kawasaki）病（即粘膜皮肤淋巴结综合征）包括幼儿多动脉炎	446.1
6. 贝赫切特综合征（又称白塞综合征）	136.1
H. 干燥综合征	710.2
1. 原发性	710.2
2. 继发性，与其他结缔组织病并存	710.2
I. 重叠综合征	无
1. 混合性结缔组织病	无
2. 其他	无
J. 其他	
1. 风湿性多肌痛（见巨细胞动脉炎）	725
2. 复发性结节性非化脓性脂膜炎（即 Weber-Christian 病）	729.30
3. 复发性多软骨炎	无
4. 淋巴瘤样肉芽肿	无
5. 结节红斑	695.2
Ⅱ. 与脊柱炎相关的关节炎	720
A. 强直性脊柱炎	720.0
B. 赖特（Reiter）综合征	099.3
C. 银屑病关节炎	699.0
1. 主要影响远端指间关节	无
2. 少关节型	无
3. 多关节型	无
4. 残毁性关节炎	无
5. 脊柱炎	696.0
D. 炎性肠病关节炎	716.9
1. 周围关节炎	716.9
2. 脊柱炎	716.9
Ⅲ. 骨关节炎（即骨关节病，退化性关节病）	
A. 原发性	715.0
1. 周围性	715.1
2. 脊柱性	721.9
B. 继发性	715.2
1. 先天性或发育性缺陷	715.2
2. 代谢性疾病	715.2
3. 外伤	715.2
4. 其他关节病	715.2
Ⅳ. 感染所致风湿性综合征	
A. 直接性	
1. 细菌性	711.0
a. 革兰阳性球菌	711.0
b. 革兰阴性球菌	711.0
c. 革兰阴性杆菌	711.0
d. 分支杆菌	031.9
e. 螺旋体	104.9
f. 莱姆（Lyme）病	无
2. 病毒性	711.5
3. 真菌性	711.6
4. 寄生虫性	711.8
5. 可疑感染病原	无
Whipple 病	040.2
B. 反应性	
1. 细菌性	无
a. 急性风湿热	390
b. 亚急性心内膜炎	421.0

c. 肠道短路手术	无
d. 痢疾后（如由于志贺菌、耶尔赞或弯曲杆菌）	711.3
e. 其他感染后（如脑膜炎双球菌）	无
2. 病毒性	无
3. 免疫后	无
4. 其他类病原体	无
Ⅴ. 伴有风湿性疾病的代谢性或内分泌性疾病	
A. 结晶引起疾病	
1. 单钠尿酸盐（痛风）	274.0
a. 遗传性高血尿酸症	790.6
i. 次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（Hypoxanthine-guanine-phosphory l-transferase）缺乏	277.2
ii. 磷酸核糖转移酶合成酶活性增加	
iii. 与其他疾病关联（如镰状细胞贫血）	274.0
iv. 原因不明性	274.0
b. 获得性高血尿酸症	790.6
i. 药物引起	790.6
ii. 铅性痛风	790.6
iii. 由于肾功能不全	790.6
2. 双水焦磷酸盐钙（假痛风、软骨硬化症）	712.2
a. 家族性	无
b. 与代谢性疾病关联（如甲状旁腺机能亢进）	712.2
c. 原因不明性	无
3. 碱磷酸盐钙（如羟磷灰石）	无
B. 其他生物化学异常	277
1. 淀粉样变性	277.3
a. 免疫细胞不调（原发性）AL 蛋白	无
b. 反应系统性（继发性）AA 蛋白	无
c. 其他	无
2. 血友病	286.0
3. 其他先天代谢异常	
a. 结缔组织病	
i. Marfan 综合征	759.8
ii. Ehlers-Danlos 综合征	756.83
iii. 弹性假黄体瘤	757.3
iv. 高胱氨酸尿	270.4
v. 成骨不全	756.51
vi. 低血磷酸酯酶	275.3
vii. Homogentisic 酸氧化酶缺乏（如尿黑酸尿、褐黄病）	270.2
viii. 粘液多糖病(如 Hurler、Hunter 综合征)	277.5
b. 高血脂症	272
c. 血红蛋白病	282.6
d. 糖脂甙酶缺乏（如戈谢病）	272.7
e. 乳糖酶缺乏（如 Fabry 病）	272.7
f. 酸酰基鞘氨醇酶缺乏（如 Farber 病）	272.8
4. 内分泌病	
a. 糖尿病	250.0
b. 肢端肥大症	253.0
c. 甲状旁腺功能亢进	252.0
d. 甲状腺功能亢进	242.9
e. 甲状腺功能减低	244.9
5. 免疫缺陷病	
a. 低丙种球蛋白血症（如 Bruton 综合征）	279.04
b. IgA 缺乏	279.01
c. 补体缺乏	279.8
d. 腺甙脱氨酶缺乏	无
e. 嘌呤核甙磷酶化酶缺乏	无
C. 遗传疾病	
1. 家族性地中海热	277.3
2. 先天性多发关节弯曲症	754.89
3. 过度活动综合征	728.5
4. 进行性骨化性肌炎	728.11
Ⅵ. 肿瘤	
A. 原发性	
1. 良性（如腱鞘囊肿、骨软骨瘤病）	213
2. 恶性（如滑膜肉瘤、血管肉瘤）	171
B. 继发性	
1. 白血病	208
2. 多发性骨髓瘤	203.0
3. 转移性恶性肿瘤	198.89
Ⅶ. 神经血管疾病	

疾病	编码
A. 神经病变性关节炎（Charcot 关节）	713.5
B. 挤压综合征	
1. 外周神经受压（如腕管综合征）	355.9
2. 神经根病	729.2
3. 椎管狭窄	724.0
C. 反射交感神经营养不良	337.0
D. 红斑性肢痛病	443.89
E. 雷诺现象或病	443.0
Ⅷ. 骨及软骨疾病	
A. 骨质疏松	733.00
1. 弥漫性	无
2. 局部性	268.2
B. 骨软化	731.2
C. 增生性骨关节病	无
D. 特发性弥漫性骨肥厚（如 Forestier 病）	无
E. Paget 病（畸形性骨炎）	731.0
F. 骨溶解或软骨溶解	无
G. 缺血性坏死（骨坏死）	
1. 解剖性骨软骨炎	732.7
2. 与其他疾病关联（如酒精中毒、肾上腺皮质机能亢进）	733.4
3. Caisson 病	993.3
4. 骺炎（如 Osgood-Schlatter 综合征）	732.4
5. 原因不明	733.4
H. 肋软骨炎（如 Tietge 综合征）	733.6
I. 致密性髂骨骨炎、耻骨炎或局限性骨炎	733.
J. 先天性髋发育不良	754.3
K. 髌软骨软化	717.7
L. 生物机械或解剖异常	
1. 脊柱侧凸/脊柱后凸	737.3
2. 足旋前	736.7
3. 腿长差异	736.81
4. 膝内翻或外翻	736.42
5. 弓形足或扁平足	736.73
Ⅸ. 关节外疾病	
A. 关节旁疾病	无
1. 滑囊炎（如三角肌下滑囊炎）	727.3
2. 肌腱病（如 de Quervain 肌腱炎）	727.9
3. 附着点炎（如上髁炎）	726.9
4. 囊肿（如腘囊肿即 Baker 囊肿）	727.4
B. 椎间盘病	722
C. 特发性腰痛	724.2
D. 其他痛综合征	
1. 周身性（如纤维织炎即纤维肌痛综合征）	729
2. 精神性风湿病	306
3. 局部痛综合征	
a. 面痛并有颞颌关节功能失调	524.6
b. 颈痛	723.1
c. 斜颈	723.3
d. 锁臂痛	724.79
e. 尾骨痛	726.90
f. 跖骨痛	
Ⅹ. 其他有关节表现的疾病	
A. 复发性风湿病（palindromic rheumatism）	719.3
B. 间歇性关节积水	719
C. 药物相关的风湿性综合征（除外药物性红斑狼疮 I. C. 3）	995.2
D. 多中心网织组织细胞增多症	272
E. 绒毛结节性滑膜炎	719.2
F. 肉瘤	135
G. 维生素 C 缺乏	267
H. 胰腺病	577
I. 慢性活动性肝炎	571.5
J. 骨肌肉创伤	
1. 内部紊乱	717
2. 游离体	718.1

二、风湿性疾病的临床特点

如上分类风湿性疾病达百余种，临床特点不可能是划一的。本节所述指主要风湿性疾病，尤其是弥漫性结缔组织病的一些较为共同的特点：

1. 很多慢性炎性风湿性疾病包括弥漫性结缔组织病病因不明，但普遍认为感染仍可能是重要的发病因素。莱姆病与螺旋体（Borrelia burgdorferi）、风湿热与甲组β溶血链球菌、赖特综合征与很多肠道、泌尿道感染菌间的联系，都是明显的例子。感染可直接引起组织（关节）炎症如化脓性关节炎、支原体关节病等，但病程多呈急性，这是一类。第二类感染引起机体对病原体或其持续产生的抗原发

生免疫反应，多由免疫复合物介导引起骨关节肌肉炎症，如病毒性乙型肝炎之与结节性多动脉炎。第三类感染后机体对病原体的特异免疫反应与自身抗原起交叉反应，风湿热及很多反应性关节炎皆属此类。第四类感染后发生器官特异性免疫反应并与自身抗原起交叉免疫反应，实际上是第三类的延伸，类风湿关节炎可能即属此类。以上四种感染后的反应不是截然分开的，在一疾病中不只一种反应起作用是完全可能的；也或可解释不同疾病在不同阶段可有不同的临床表现。近年引起注意的超抗原，如某些葡萄球菌的外毒素、某些链球菌及支原体产生的抗原可刺激大量 CD_4T 细胞，尤其是表达某些 $V_{\beta}T$ 细胞受体的 T 细胞，从而产生大量细胞因子。这种超抗原可不需被加工，直接与不同等位基因的 MHC 分子结合，除 T 细胞外还与表达 MHCⅡ的 B 细胞结合，促进 T 细胞及 B 细胞的活化，诱发免疫反应的发生。这方面的研究还在发展中。系统性自身免疫性结缔组织病虽然都怀疑感染，特别是病毒感染是启动病原，但迄今无论流行病学还是微生物学都未获肯定支持。这或许可用某些病毒感染与发病间的潜隐期很长来解释，例如有证据当 A_2 流行性感冒流行时，子宫内感染可使儿童以后出现幼年型慢性关节炎。另一方面在结缔组织病中即或单卵孪生相同发病率较双卵孪生为高，但仍有很高的不符合率，说明感染只是遗传外因素之一（其他如非感染环境因素，体变异（somatic mutation）、基因重组（gene rearrangement）等。

2. 很多风湿性疾病特别是结缔组织病都发生于有一定遗传背景的人中。遗传与患者的易感性与疾病表达密切相关。强直性脊柱炎大多发生于 $HLA\text{-}B_{27}$ 阳性人中是一明显的例子。表 20-1-1 列举其他结缔组织病与 HLA 的关连。

表 20-1-1　结缔组织病与 HLA 的关连

疾病	HLA 抗原关连
类风湿关节炎	DR_4、DR_1
系统性红斑狼疮	DR_2、DR_3、C_4
SS-A/SS-B 自身抗体	DR_3、DQ_w2
	DR_2、DQ_w6
Sm 自身抗体	DQ_w6
nRNP 自身抗体	DQ_w5、DQ_w8
磷脂自身抗体	DQ_w7
ds-DNA 自身抗体	DR_2、DQ_w6
原发性干燥综合征	DR_3、DR_w52
SS-A/SS-B 自身抗体	DR_3、DR_w52
HIV 相关干燥综合征	DR_5
多发性肌炎	DR_3
抗 J_o-1 及其他相关自身抗体	DR_3、DR_6、DR_w6、DR_w8
硬皮病	DR_1、DR_5
抗着丝点自身抗体	DR_1、DR_4、DR_w8
抗 Scl-70 自身抗体	DR_5、DQ_w7
PM-Scl 自身抗体	DR_3

这些遗传学的研究：第一，可帮助诊断，例如不典型或早期尚不符合强直性脊柱炎典型病例诊断标准的患者，$HLA\text{-}B_{27}$ 测定可有很大帮助，并由此丰富了对不典型病例临床相关的认识。第二，可有一定预后意义，例如类风湿关节炎与 DR_4 关联较高，但 DR_4 并非单一特异的而是具有不同亚型，其中某些亚型阳性者〔表达大多数 HLA-DR 特异性的 HLA 多形性位点现统称为 DRB1，与类风湿关节炎关联的 DRB1 序列，如过去之 DR_4（D_w4）现新名为 HLADRB1*0401，过去之 DR_4（D_w14）现新名为 HLA DRB1*0404/0408〕皆预示病情属重型，类风湿结节及关节外表现发生率高，骨侵蚀也较多较早发生。第三，对研究发病机制提供线索，例如世界不同地区人患类风湿关节炎者虽 HLA-DR_4 亚型不同，DRB1 型别也有差异，但皆在其第三高变异区有一共同或相似的氨基酸序列（与类风湿关节炎无关联的 DR_4 亚型或其他 DRB1 等位基因无之），被称为"类风湿关节炎易感序列"或类风湿关节炎表位（RA epitope）。有趣的是多年来虽未能证实 EB 病毒为类风湿关节炎的病原，但近有报告 EB 病毒有些氨基酸序列转录与 HLA-D_w4 在 DRB1 中的类风湿关节炎表位相同。这正如肠道细菌产物（抗原）与 $HLA\text{-}B_{27}$ 间有分子模拟，引起强直性脊柱炎发病一样，EB 病毒与"类风湿关节炎易感序列"（RA susceptibility sequence）间，是否也存在分子模拟，开辟了新研究领域。

3. 很多风湿性疾病尤其是结缔组织病皆是一异质性（heterogenous）疾病。换言之都存在不同的亚型。由于引起发病的病因不同，患者的遗传素质不同，因之很可能发病机制过程也不全相同，从而临床表现的病程、轻重、类型，甚或治疗反应也不尽相同。类风湿关节炎、系统性红斑狼疮皆有不同亚型。异质性疾病提示临床医生处理这些疾病，无论在诊断、还是治疗上都不该是千篇一律的。风湿病学的研究方向应是区分不同亚型。前述类风湿关节炎 DRB1 不同亚型的检测，目前尚不可能作为常规检验，但今后研究如确认这方面检查很有预后意义，从而有对治疗的指导意义，则这些检查也有可能应常规化了。某些自身抗体（不是全部）对区分亚型有帮助，例如系统性红斑狼疮之有无抗磷脂抗体，临床表现有所不同。

4. 很多风湿性疾病都是侵犯多器官多系统的，结缔组织病更是如此，表现上往往有重叠，而又往往缺乏单一能与其他疾病区分的特征。正由于此，风湿病学工作者应具备广泛的内科学，如肾脏病、呼吸系统疾病等基础知识。同出此理，临床常应用的风湿性疾病分类标准，往往只能取用一些临床表现（有时包括化验检查）的组合，显然这些标准都有其局限性。

三、风湿性疾病的诊断

尽管近年来医学有多方面进展（检验、影像……），风湿性疾病的诊断主要仍有赖于临床医生对风湿性疾病基本知识的掌握，从而引发正确的思维、分析和鉴别。一个医生初见一个病人时，通过询问病史后的思考，即可形成一初步的诊断概念。以后的体格检查更可丰富、确定或修正初步的印象，必要时再进行其他方面的检查。往往看到一些完全可肯定不是类风湿关节炎的病人，只因患者关节痛、类风湿因子“阳性”而加以诊断；或完全不是痛风的病人，只因患者关节痛、血尿酸高而加以诊断，都是缺乏思考分析的例子。

1. 为明确某一病人是否为某一风湿性疾病，国际上常采用不同疾病的分类标准。任何标准皆应视其敏感性（sensitivity）及特异性（specificity）如何。如敏感性及特异性皆为100%，分类标准当可称为诊断标准，但事实上无一标准如此（表20-1-2）。因之，虽然分类标准不能说全无诊断意义，但不能绝然认为符合该标准者即是该病，不符合该标准者即不是该病。任何标准皆有假阳性及假阴性，因之医生的鉴别及判断应是占第一位的。

表 20-1-2 分类标准的敏感性及特异性*

[illegible]	[illegible]		
	确有病	确无病	合计
阳性（符合）	真阳性(a)	假阳性(b)	a+b
阴性（不符合）	假阴性(c)	真阴性(d)	c+d
	a+c	b+d	N
敏感性＝	a/a+b		
特异性＝	d/c+d		
准确性＝	a+d/N	患病率＝	a+c/N

*本表亦可应用于实验检查及其他相似研究

2. 标准不只分类标准一种，分类标准中尚有亚分类标准以区分某一疾病中的某一组或某一亚类患者。例如干燥综合征中的哥本哈根标准属一般分类标准，而加利弗尼亚标准则是为统一选择具有自身免疫表现的干燥综合征患者，以供深入研究时，不同中心选择相似病人使结果可相互比较。目的不同，标准的设计自也不同。又例如有的分类标准可用于流行病学调查，有的则不适合，需另作考虑。总的说，为临床应用，除分类标准外，尚有其他三种标准：①预后标准：区分好的和不好预后结局的患者。②现状指标：又可分活动性指标（指可逆的），以估计患者目前疾病的活动性情况，及损伤指标（damage index）以确定疾病积累的损害达到何种程度。③结局标准（outcome criteria）以衡量疾病全面造成的危害，并作为临床研究该疾病的一项观察项目。

3. 风湿性疾病中关节痛占重要和很大比重，关节痛的鉴别诊断是经常面临的问题：①关节痛始发的年龄：老年人多考虑骨关节炎、巨细胞动脉炎。类风湿关节炎多发于中年人。45岁以后始发病者在强直性脊柱炎较为少见。②性别虽无绝对鉴别意义，但系统性红斑狼疮大多数为年青育龄妇女，典型强直性脊柱炎女性远较男性为少见。③关节痛起病的急缓，类风湿关节炎多为缓进，而痛风的典型发作则突然发生。④关节痛的程度，类风湿关节炎及系统性红斑狼疮痛多可耐受，缓进加重，而痛风则剧烈难忍，当日或一二日内即达高峰。⑤痛的部位：类风湿关节炎最多影响腕、掌指、近端指间以及跖趾关节等，但很少影响远端指间关节，而骨关节炎中多见的典型赫伯登结节（70%患者有之）则突出的出现于远端指间关节。骨关节炎较少影响掌指关节及腕关节，但40%～60%涉及拇指底部。⑥关节痛或肿（关节炎）是单关节抑或多关节炎有鉴别意义如表20-1-3。单关节炎最多见于结晶性关节炎及感染性关节炎，而类风湿关节炎即或早期可呈单关节或少关节炎，但随病情进展，往往都是多关节受到牵连。⑦关节痛的演变：风湿热虽可有关节肿痛，但即或多次复发也极少引起骨关节破坏，更少关节强直。类风湿关节炎则反之，即或轻型缓进者，处理不当日久也将发生骨关节实质损伤。急性痛风发作尤其是病程不长的患者，发作往往于数日或短期内消逝，病人恢复后一如常人。⑧关节痛或关节炎是否为对称性。即或反复发作结晶性关节炎多为不对称性，而类风湿关节炎则绝大多数呈对称性。感染性关节炎也多为不对称性。⑨过去治疗对关节痛的影响有参考意义。阿司匹林治疗风湿热，秋水仙碱对痛风，只要用法得当良好的效果可为诊断提供线索。⑩关节肿较关节痛更为重要，提示关节炎症的存在。应询问患者过去

曾否有过，如有，持续多长时间，患者的回答有参考意义，例如称一二日即消失与持续肿一个月以上，临床意义自不相同。⑪另一提示滑膜炎的症状，应询问患者有无晨僵，如有，持续多少时间。由于晨僵时间是患者主观的回答，不似关节肿或可为医生观察到，其可靠性应由医生作出判断持续时间很短可能不具重要意义。晨僵与骨关节炎的"发绉"（起坐时尤明显（gelling））则更不可等同。⑫关节痛同样是患者症状主观的描述，可信亦或不可信。有的病人向医生的主诉是"关节痛"，但再详问后则是"全身痛""关节痛、肌肉筋也痛，甚至皮肤也痛"，结果乃一纤维肌痛综合征患者。⑬医生还应注意的是关节痛表达的部位不一定即在该受累关节的部位，例如髋关节滑膜炎痛多在鼠蹊部或大腿外侧，骶髂关节炎痛可表现为痛在臀部，网球肘全前臂握拳时弥漫性作痛等。尤其病期久而关节仍无异常，应考虑及引起关节痛的"非关节"原因，问病史时不宜忽略。例如国内大量原发性干燥综合征患者被误诊或漏诊，应归咎于医生未思及此可能性，从而未询问病人有否口眼干燥或行相应检查，因病人多数即或有口眼干燥，不知此亦一疾病，或与其另一些主要关心的症状如关节痛有联系。有性病史者患者往往隐私，而关节痛或正由于此。

4．询问病史获得初步诊断印象后，体格检查时更应注意与诊断有关的体征，例如关节是否肿胀，如有肿胀是软组织肿、积液肿、或骨肥厚实体性肿（如赫伯登结节）。关节有无压痛，压痛程度如何（0＝无痛，1＝答称有痛，2＝压挤关节时病人皱眉不适，3＝压挤关节时病人很痛将手或肢体抽回）。明显压痛常提示滑膜炎的存在。关节的功能例如活动度应描述。记录这些资料便于追随，比较观察治疗的效果。有些体征对诊断是明显有助的，例如系统性红斑狼疮的蝶形红斑，痛风石之于痛风，银屑病皮疹对银屑病关节炎，耳廓肿之于多发性软骨炎，等等。值得强调的是体格检查应全面进行。有的医生问病作诊，甚至不令病人解衣上床，很可能遗漏重要体征，例如银屑病有时只少数皮疹于躯干上，类风湿结节可能只少数于头枕部（掩于发内）踝部（掩于鞋袜内），多发性软骨炎只肋软骨有异常表现……，更不用说很多风湿性疾病都可影响及心肺肝脾等重要器官了。

严格说，像类风湿关节炎所有关节都应检查压痛和肿胀，以下卡通图可印成表格或作成图章使用。

图 20-1-1 为全身对称性关节示意图。

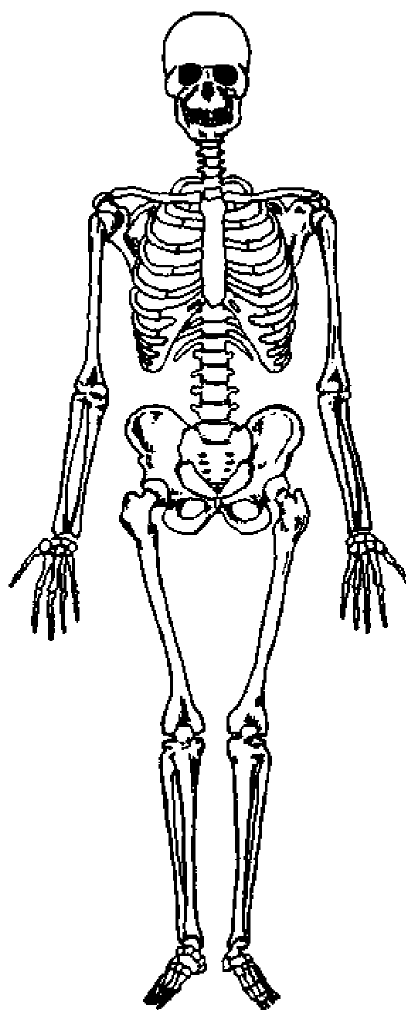


图 20-1-1　全身对称性关节示意图
压痛在两侧以 68 个关节计，肿胀以 66 个关节计。为类风湿性关节炎，近年研究简化 66 个关节为 28 个关节，即两侧的近端指间、掌指、腕、肘、肩、膝关节，观察效果大致相同

（压痛双侧以 68 个关节计，肿胀因髋关节位置深除外，以 66 个关节计。为类风湿关节炎、近年有人研究简化 66 个关节为 28 个关节，即双侧近端指间、掌指，腕肘、肩、膝关节，观察效果大致相同。）

为追随病情如观察药物治疗后的效果，国际上常应用不同关节指数，通用者为 Ritchie 指数及 Lansbury 指数。前者将关节压痛数与压痛级别相结合、最高为 78。治疗后关节痛进步情况可由病人自己回答。病人主诉关节痛常可用视力对照表表达，也可用 Likart 指标表达。关节肿可以关节周径若干厘米表达。

图 20-1-2 为关节痛的表达示意图。

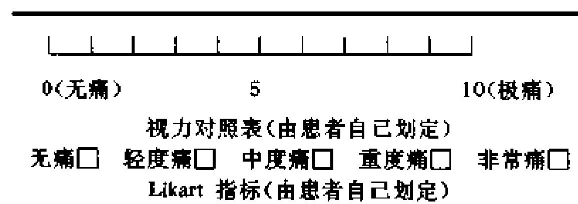


图 20-1-2 关节痛的表达示意图

5. 为确定诊断及了解病情的活动性，有时需作化验检查，但化验结果一定要与前述病史、体检结合起来考虑，而不能只随化验结果来诊断。每项化验也有其敏感性及特异性，都不可能是 100%的，更何况检验方法如何，结果报告有无错误，都不可盲然置信。现国内很多单位报告抗核抗体、类风湿因子皆为“阳性”或“阴性”，即为一例证。殊不知如此报告可能对医生产生错觉误导，例如1:16 与 1:160 阳性(如 1:16 属正常滴度)其意义则完全不同了。笼统报告阳性也不利于追随病情。

化验检查不是多多益善，例如表现明显的强直性脊柱炎不需要查 HLA-B_{27}，但对不典型病例，正如欧洲对未分化的血清阴性脊柱关节病的分类标准中，则把 HLA-B_{27}测定作为诊断重要的一项。风湿性疾病很多涉及关节炎，关节炎与关节液（滑液）密切关连，但国内目前滑液检查开展甚少。内科检查胸水、腹水、脑脊液、心包液等已是很常规的化验，反观滑液检查则甚为欠缺，应该作为常规开展起来。

6. 放射学检查对很多风湿性疾病特别是关节炎、脊柱炎患者，是完全必要的。这不只可观察骨关节有无器质性改变，严重程度如何，有助诊断和治疗的判断，而且是重要的病情追随指标。评价类风湿关节炎治疗的效果，这是很重要的一项，但国内很多患者或许认为诊断明确而未照相，或只开始时照相一次，以后再也不复查比较。这如同在肺结核如只照一次胸片，则是很难令人理解的，而上述情况于类风湿关节炎当前在我国则是很多见的。临床医生应练习独立阅读 X 线光片，最好先自行阅读，然后再与放射科医生报告核对，后者报告也不一定都是正确的。有疑问者应结合临床病情一起会诊讨论。骶髂关节炎于强直性脊柱炎诊断极为重要，又是阅片较难的一个关节，往往更需如此。一般说来磁共振显影（MRI）较 CT 敏感，可看到更细微的病变，CT 又较普通 X 光片敏感。由于经济原因这些只能有选择地进行。类风湿关节炎多关节受累，不可能所有关节皆拍片，但应尽可能拍手足片，一方面手足是最常出现骨侵蚀的关节；另方面手足出现骨侵蚀并非平行的。有时可见到手关节症状多有阳性体征但 X 光片无明显改变，反之足关节表现不多，反而见有骨侵蚀。再有国外有人认为足关节有侵蚀是不良预后指征之一。

7. 多数慢性风湿性疾病侵犯多系统，诊断经前述步骤仍不能确立时，组织病理学检查滑膜、唾腺、骨、血管、肌肉、肾等，很有帮助。考虑活检病理报告也应与临床结合，例如活检取材是否取自最好位置（如肌活检取自肌肉压痛处之于诊断皮肌炎或多发性肌炎）。活检材料是否充分（如颞动脉炎病变非均匀分布取材宜长），取材时病史已多久（新鲜病变与病史久陈旧病变的不同），治疗的影响如何（激素使用时间长短等），病理所见哪些是非特异性的（如一般炎症）哪些更具诊断意义（如滑膜见有肉芽肿性病变、结晶、细菌、淀粉样物质等）。滑膜活检国内开展甚少，关节镜检查较其他内窥镜（支气管镜、腹腔镜、胃镜等）检查远不普及。正如其他内窥镜一样，关节镜内科医生也应掌握，而非必须邀请骨科医生进行。滑膜对内科医生多方面深入研究类风湿关节炎，则更不待言了。

四、风湿性疾病的治疗

由于风湿性疾病大多为慢性、涉及多系统，因而治疗理应是多方面的。更由于风湿性疾病多数影响骨关节，如何防止骨关节破坏，关节功能减退直至畸形残废，亦即如何保持患者最大生活，活动和工作能力，应是所有治疗的共同目的。目前国内很多内科医生极大注意药物治疗（当然是绝对必需的），而忽略其他方面。以类风湿关节炎为例，长期病休、缺乏针对性适当的活动，很少教育病人采取正确关节姿势或用夹板、石膏托防止畸形，对任何疗法效果缺乏正确评价，都是习见的现象。1949年 Steinbrocker 的功能分级：1 级 = 完全正常活动无任何障碍，2 级 = 可正常活动但有不适或有关节活动受限，3 级 = 工作或生活自理只能进行少许活动，4 级 = 基本丧失活动力，卧床或靠轮椅车，过于泛泛。现已有多种改进的设计，其原则为在不同更多具体领域，记录患者状况如何。因之评价对一个类风湿关节炎患者的疗效如何，不只是观察关节肿胀和压痛的数目，关节功能（如活动度）和生化指标（如血沉等），而更重要的是如前述的观察骨关节侵蚀情况发生如何及残废程度或疾病带给患者健康负担有多严重。如经治疗后，或许病情某些方面有所进步，但骨侵蚀增加和/或病情发展至不能穿衣、不能洗澡、不能乘公共汽车、不能用笔等，

或从事这些活动时很感困难，则整个治疗处理不能认为是满意的。

为取得治疗好的效果，特别是很多风湿性疾病尚无特效治疗情况下，强调早期诊断、早期机体尚无明显损伤时即开始治疗，日益成为人们的共识受到强调。这一方面是个治疗战略问题，例如英国已开始组建了多中心的早期类风湿关节炎患者治疗研究计划，另一方面为研究如何早期诊断，如何选择属于预后不良的患者，提出了要求和研究方向。由于一些风湿性疾病的发病机理不是单一的，即或如莱姆病其病原体已知对青霉素或其他抗生素敏感，但早期治疗与晚期已出现不同系统的损伤后的治疗，其效果也仍然可能有差异。

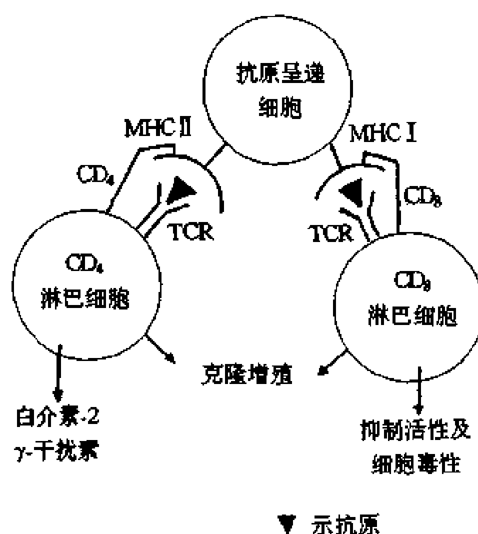
风湿性疾病的药物治疗大致可分为特异性治疗（如抗生素之于某些感染性关节炎），缓解性治疗（如秋水仙碱之于痛风，慢作用药之于类风湿关节炎），对症治疗（如非甾类抗炎药减轻关节肿痛）和预防治疗（如长效青霉素之于风湿热、别嘌呤醇之于痛风）。对多数风湿性疾病皆需药物的综合治疗，更不用说药物治疗与物理治疗、职业治疗、外科治疗、康复治疗、心理治疗等多种的大综合治疗了。美国一年为髋及膝人工关节置换各达十几万例，相形之下我国则开展太少了。

表 20-1-3　常见的单关节炎和多关节关节炎

单关节炎	多关节炎
感染：细菌、病毒、真菌、莱姆病	淋菌性关节炎、病毒、莱姆病
炎性：结晶性（痛风、假性痛风等）	同左
类风湿关节炎	同左，其他结缔组织病
脊柱关节病	同左（银屑病关节炎 Reiter 病，肠病关节炎）
副癌性（paraneoplastic）	风湿热
间歇性关节积液（palindromic）	
骨关节病：骨关节炎	同左
骨坏死	淀粉样变关节病
肿　瘤	
游离体	
创伤：骨折	
关节出血	
内部结构失常	
其他：肌腱炎	风湿性多肌痛
滑囊炎	

五、风湿性疾病研究的展望

风湿性疾病中突出的重点是自身免疫性、弥漫性结缔组织病。对这组疾病近年认识上巨大的进展，是和免疫学和分子生物学的飞速发展密不可分的。例如免疫反应的启动是和抗原呈递细胞，主要组织相容复合体（MHC）与带有相应 T 细胞受体（TCR）的 T 细胞三者密不可分的。这三分子形成的复合体（MHC/抗原/TCR）在其他辅助刺激信号下，导致 T 细胞激化和继之发生的免疫和炎性反应，包括对 B 细胞的活化和抗体产生（图 20-1-3）。近年分子生物学的研究，T 细胞、巨噬细胞、B 细胞及其他细胞如滑膜细胞等活化后，产生众多细胞因子。这些细胞因子的生物作用可相同，也可相反，但都具有自分泌（自己刺激自己）、旁分泌（刺激在旁的其他细胞）和内分泌（刺激远处细胞）的作用。表 20-1-4 示其中主要的一些。可以看出这些细胞因子形成一复杂的调节网络。由于分泌细胞因子的不同，在鼠中过去称为的 T 辅助细胞，又可分为 TH1 及 TH2 两型，前者分泌 IL-2 及 γ 干扰素，后者分泌 IL-4、IL-5 及 IL-10；前者主要诱导细胞免疫反应，后者主要诱导体液免疫反应。人中这两型细胞虽未被完全证实，但如在麻风及寄生虫感染中，TH1 及 TH2 反应也是存在的，显然也参予了复杂的免疫调节网络（图 20-1-4）。



▼ 示抗原

图 20-1-3　T 细胞活化

上述只是简单地例举了免疫学及分子生物学的某些进展，但其中每一个环节如抗原、MHC、T 细胞受体、每一 T 细胞亚群、每一细胞因子，都提供了深入研究的园地并展现了可能开发用于治疗的远景。不同生物治疗，如 T 细胞免疫、T 细胞受体多肽免疫、口服抗原产生耐受性、不同单克隆抗体（针对 CD_7、CD_5、CD_w52、IL-2 受体、CD_4、肿瘤坏死因子、细胞间粘连因子（ICAM）、个别细胞因子（如 γ 干扰素）

表 20-1-4 主要促炎及抗炎性细胞因子

促炎性细胞因子	作用	抗炎性细胞因子	作用
白介素(IL-1)	诱导产生细胞因子	IL-1 受体拮抗物	抑制 IL-1
肿瘤坏死因子	同上	生长转化因子 β*	抑制 T 细胞及单核细胞
IL-2	活化 IL-2R⁺T 细胞	IL-10	抑制 T 细胞活化
γ 干扰素	活化单核细胞		
IL-4	促进抗体产生	IL-13	抑制单核因子(monokine)
IL-5	同上		
IL-6	急相反应,刺激 B 细胞		
IL-8	白细胞趋化因子		

*生长转化因子亦有促炎作用

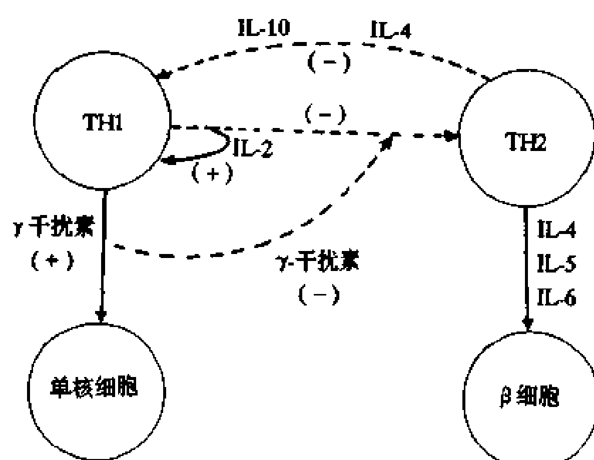


图 20-1-4 TH_1 及 TH_2 分泌细胞因子示意图
实线、(+)示诱导,虚线、(-)示抑制

等作为治疗手段,都在研究或尝试中。这些预示不久后将出现一个生物治疗的新时代。这些治疗的成效取决于对某一具体自身免疫病免疫发病机制的深入认识,取决于大系列病例长期的疗效观察、以及远期副作用如何,都不是一蹴而成的。我们应积极探索,但不应滥用某些尚未能作出肯定结论的药物或疗法。

(张乃峥)

参考文献

1. 张乃峥. 风湿性疾病总论. 见:陈灏珠,李宗明,主编. 内科学(高等医药院校教材). 第三版. 北京:人民卫生出版社,1990.794

2. Schumacher H R. Classification of The Rheumatic Diseases. In: Schumacher H R, Klippel J H, Robinson D R. ed. Primer in the Rheumatic Diseases. 10th ed. Atlanta, 1992. 81

3. McCarty D J. Differential Diagnosis of Arthritis. In: Koopman Wm J. Analysis of Signs and Symptoms in Arthritis and Allied Conditions. 13th ed. Williams & Wilkins, 35

4. Choy E H S and Panayi G S. Therapeutics of the future. In: Belch J J F, Zurier RB. Connective Tissue Diseases. Chapman & Hall Medical, 1995.355

5. Russell A S and Percy J S. Assessment and management of the adult patient. In: Maddison P J, Isenberg D A, Woo P, Glass D. Oxford Textbook of Rheumatology. VolI. Oxford University Press, 1993.3

第二章　抗核抗体谱

抗核抗体（autoantibody to nuclear antigens, ANAs）是指抗细胞核内成分的抗体。它是自身抗体中的一种抗体。因为细胞核内有 DNA、RNA、碱性组蛋白、非组蛋白、磷脂、及各种酶等，其化学成分复杂，所以 ANA 应是抗核内这些蛋白质分子及其这些分子复合物的总称，从而构成一个谱。自从 1948 年 Hargrave 在系统性红斑狼疮（SLE）病人的外周血和骨髓中找到了狼疮细胞（LE 细胞）后，人们逐渐发现，LE 细胞的产生是由于 LE 因子的存在，使破碎细胞的细胞核成为均质体，再由于补体的参与，形成了免疫复合物。最后该免疫复合物被嗜中性白细胞吞噬，而成为 LE 细胞。LE 细胞的发现奠定了当今 ANA 的基础。已知 LE 因子即是 ANA，亦即为抗 DNA-组蛋白（DNP）抗体，故目前已采用检测抗 DNP 抗体的方法取代 LE 细胞的测定。抗 DNP 抗体的测定较 LE 细胞的检测简易和迅速。

一、ANA 的测定原理和方法

生命进程中，人和动物保留有许多相同的蛋白质及其分子，因此 ANA 的检测无种族、种属的特异性，其底物亦可采用动物的细胞。但采用不同的底物因其核内含抗原的量不同，检测结果不尽相同。通常采用间接免疫荧光法作为 ANAs 的筛选试验。以动物组织（鼠肝、鼠肾）或核质丰富的人喉癌上皮细胞（Hep-2）为底物，加上待测血清，经孵育、洗涤后，再加上标有异硫氢荧光素的抗人免疫球蛋白，再次孵育、洗涤后，在荧光显微镜下观察，如细胞核发出草绿色荧光，则视为阳性。根据荧光强度可分为（+）～（卌），阳性血清稀释后，再次检测，以测得不同的滴度。大部分 ANA 属 IgG 型，仅少数属 IgM 型。应该强调指出，间接免疫荧光法只能作为 ANAs 的筛选试验，对于阳性标本还应采取不同方法如：对流电泳法，免疫双扩散法，放射免疫法，及酶联免疫吸附法（ELISA）等，进一步识别属 ANAs 中哪一种特异性抗体。如前指出，采用的底物不同则结果有差异。如鼠肝（或鼠肾）中因含 SSA/RO 抗原少，造成抗 SSA/RO 抗体阳性的标本在鼠肝底物上呈阴性的 ANA 反应，若以 Hep-2 细胞为底物则 ANA 为阳性。我们曾以 Hep-2 细胞和鼠肝两种不同底物对 SLE 和硬皮病（SD）病人分别进行 ANAs 测定，其阳性率在 SLE 中分别为 93% 和 85%，在 SD 病人则其阳性率分别为 70% 和 56%，这表明以 Hep-2 细胞为底物其检测的敏感性明显优于鼠肝（或鼠肾）。目前国际上均以 Hep-2 细胞为底物进行 ANA 检测。另外尚须明白，正常人群，及某些非结缔组织病人，亦可有低滴度的 ANA 存在。因此，以鼠肝和 Hep-2 细胞作底物，测得的 ANA 滴度应分别≥1:20 和≥1:40 方可判断为阳性，对阳性血清进一步稀释测定最终滴度。

常见的 ANAs 的荧光染色型别有五种。①均质型：核质染色均匀一致，此型则常与抗组蛋白抗体和抗 DNA 抗体有关；②斑点型：核质染色呈斑点状，核膜存在，此型多与抗可溶性核抗原（ENA）抗体有关；③周边（核膜）型：荧光包绕在核膜周围，多与抗 DNA 抗体的有关；④核仁型：仅有核仁染色，具有抗 4-6 S RNA 抗体常呈现这种型别，在 SD 中较为多见；⑤着丝点型：此型以鼠肝或鼠肾作底物不易测出，以核质丰富的，处于分裂时相的 Hep-2 细胞为底物可出现依着丝点散在排列的特殊点状图型，此时核膜已消失，观察时应注意与斑点型相区别。应指出，对含有多种核抗体的同一份血清，随着稀释度的不同，在核染色型别中可有一种或多种型别。均质型常常可掩盖斑点型图型。间接免疫荧光法仅是 ANAs 的筛选试验，对于 ANAs 阳性标本，应进一步检出 ANAs 的确切类型实为必要，因不同的 ANAs 有其不同的临床意义。对于临床上高度拟似的结缔组织病病人，而 ANAs 阴性者，要多次进行检测，以排除实验操作本身，或底物保存不当造成的假阴性。

二、ANAs 的分类

根据细胞内各分子的理化特性和分布部位，以及临床的实用价值，将 ANAs 分成抗 DNA、抗组蛋白、抗非组蛋白和抗核仁抗体四大类。其中抗非组蛋白抗体，是指抗不含组蛋白、而可被盐水提取的可溶性核抗原（extractable nuclear antigens, ENA）抗体，故通常称抗 ENA 抗体。

（一）抗 DNA 抗体

分为单链（变性）和双链（天然）DNA抗体。抗单链DNA（ssDNA）抗体常无特异性，在多种疾病，及正常老年人中出现，临床应用价值不大。抗双链（dsDNA）抗体对诊断SLE有较高的特异性，且与SLE的活动性密切相关。抗dsDNA抗体的滴度随疾病的活动程度而消长。在某些病情严重的患者，由于血清中游离的DNA抗原过多，抗dsDNA与之结合，以致测不出高滴度的抗dsDNA抗体，这并非表明病情处于缓解期，应进行严密的观察和重复检测。低滴度的抗dsDNA抗体亦可在多种疾病，甚至正常人中出现，抗dsDNA抗体检测可采用放射免疫法（Farr），短膜虫或马疫锥虫为底物的间接荧光法（IF-CT，或IF-TE），ELISA和血凝法（HA）等。Farr法是用纯化的dsDNA，进行同位素放免测定，其结果常与dsDNA的纯度有关，此法敏感性高；采用短膜虫或马疫锥虫法测定，则特异性高，因为这两种虫体内有含天然DNA，而无变性DNA，但该法敏感性差。目前国内大多采用Farr氏法和间接免疫荧光法测定抗dsDNA抗体，抗dsDNA抗体的结合率≥20%（Farr氏法）或抗dsDNA抗体≥1:5（IF-CT，或IF-TE）方可判为阳性。许多研究表明，抗dsDNA抗体直接参与SLE病人的肾损害，其机制是抗dsDNA与DNA结合为免疫复合物在肾小球基底膜沉积，亦可是抗dsDNA抗体直接作用于肾小球抗原而造成肾损害。

（二）抗组蛋白抗体

组蛋白是含有五个亚单位（H_1，H_{2A}，H_{2B}，H_3，H_4）的碱性蛋白质，分子量在11KD-23KD，DNA双螺旋包绕于其核心（H_3，H_{2A}，H_{2B}，H_4），H_1在DNA螺旋之外、组蛋白是染色质的基本结构核小体的重要组成部分。抗组蛋白抗体最初检测是用免疫荧光三步法、目前多采用ELISA法。抗组蛋白抗体在多种结缔组织病中出现，无特异性。药物引起的狼疮抗组蛋白抗体阳性率达95%以上。不同药物所致的抗组蛋白的亚单位抗体不同，如由肼苯哒嗪所致的抗组蛋白抗体主要为抗H_3，和抗H_4抗体；由普鲁卡因酰胺所致的抗组蛋白抗体主要为抗H_{2A}-H_{2B}复合物抗体。我们采用ELISA法对109例SLE，117例类风湿关节炎（RA），46例干燥综合征（SS），22例SD，25例其他结缔组织病，29例非结缔组织病，及长期服用他巴唑22例，苯妥英钠55例和异烟肼198例病人，进行了血清抗组蛋白抗体测定，其阳性率分别为50%、23%、33%、27%、36%、10%、0%、18%和53%。抗组蛋白抗体滴度以服用异烟肼和SLE病人中最高。进一步抗组蛋白亚单位抗体的测定后发现，在SLE病人中，主要以抗H_{2B}，抗$H_{2A.2B}$和抗H_1为主，存在着异质性，且主要是IgG型抗体。而在服用异烟肼的病人中、抗组蛋白的五个亚单位抗体的滴度基本相等，且以IgM型抗体为主，这些差异似乎表明药物诱发的狼疮与特发性SLE有着不同的发病机制。在口服异烟肼且抗组蛋白抗体阳性的病人中，尚无狼疮样的临床症状，有待进一步的研究。

（三）抗非组蛋白抗体

1. 抗ENA抗体　与此组抗体相作用的抗原有共同特点，即不含有组蛋白，且能溶于盐水，其抗体的滴度通常与疾病的活动性无明显相关，故这些抗体的存在并不能表明疾病的严重程度，而常可作为回顾性诊断的依据。

（1）抗Sm抗体：取名于发现首例的病人名字（Smith)。其生化特性是不含DNA的酸性糖蛋白，因此对DNA酶和胰蛋白酶不敏感且对热稳定。分子生物学的研究表明，它是核内小核糖体蛋白（SnRNP)，含有除u_3RNA外的所有u族RNA，这种含丰富尿嘧啶的RNA与信息RNA前体的拼接有关。其抗原决定簇主要在与u_1，u_2，u_4-u_6RNA连接的B和D蛋白多肽上。已知蛋白多肽的分子量B′（29DK），B（28KD），D（16KD）和E（13KD），不同方法制备的Sm抗原中的蛋白多肽分子量有差异。抗Sm抗体的蛋白多肽分子中，较高特异性的为B和E带。抗Sm抗体主要在SLE中出现，至今仍被视为SLE标记抗体。国际上通常用免疫双扩散法检测抗Sm抗体，其阳性率在SLE中为30%左右。抗Sm抗体对早期，不典型的SLE或经治疗后SLE的回顾性诊断有很大帮助。

（2）抗n RNP（nuclear RNP）抗体：以抗核内的核糖蛋白（nRNP）得名。因含有核糖核酸的蛋白质，故对DNA酶和胰酶敏感，且在56℃一小时中失活。其抗原决定簇在与u_1RNA相结合的70KD，30KD（A），22KD（C）的蛋白多肽上。以抗70KD多肽带更为特异。因为主要含有u_1RNA的核蛋白复合物所以又称为抗u_1RNP抗体，60%抗u_1RNP可与B，B′带出现微弱的反应。此抗体在多种结缔组织病人中出现，常与临床上的双手指肿胀，雷诺氏现象，肌炎，指端硬化等相关。它是区别结缔组织病和非结缔组织病的有力指标。高滴度的抗nRNP（u_1RNP）抗体是诊断混合性结缔组织病（MCTD）的重要血清学依据。

抗Sm抗体常与抗nRNP抗体并存。北京协和

医院临床检测15年来，几乎没有发现仅有抗Sm抗体而无抗nRNP抗体的血清标本。这是因为分子生物学研究发现，Sm和nRNP是同一分子复合物（RNA-蛋白颗粒）中的不同抗原位点，其中的RNA富含尿嘧啶核苷（u_1，u_2，u_4-u_6）。如前述，Sm含有u_1，u_2和u_4-u_6，而nRNP仅含u_1RNA、从理论上讲，测得抗Sm抗体，也应测得抗nRNP抗体，而nRNP抗体阳性，抗Sm抗体可以为阴性。Sm和nRNP与真核细胞生物中RNA转录过程的拼体有关。

(3) 抗rRNP抗体：核糖体蛋白（ribosome RNP）主要是胞浆中的一种磷酸蛋白，由于ENA制备的不纯，常含有rRNP成分。rRNP与nRNP抗原性不同，免疫印迹法测得的蛋白多肽分子量为38KD，16KD，和15KD，抗rRNP抗体主要在SLE病人中出现，且与SLE的精神症状有关。我们应用免疫双扩散法发现29例抗rRNP抗体阳性病人中，SLE占83%（24/29）。且抗rRNP抗体在下列疾病中的阳性率为：SLE24%，RA1.7%，多发性肌炎/皮肌炎（PM/DM）9%，SS 4%，MCTD和SD中均阴性，抗rRNP抗体多半在SLE活动期中出现，与抗dsDNA滴度和补体水平下降相平行，但抗rRNP抗体并不随疾病的缓解而立即消失，可维持1～2年后才转阴。

(4) 抗SSA/RO抗体：由于该抗体与干燥综合征（Sjogren Syndrome）相关，故取名为SSA，但也有人取名于最早检测到的病人名字RO。SSA与RO的抗原性，生化特点一致。SSA/RO更多的存在于胞浆内。如采用鼠肝为底物作ANA检测，往往ANA呈阴性，如以Hep-2细胞为底物，则ANA阳性。其分子特性是含有Y_1-Y_5RNA的蛋白质，对胰酶敏感，对DNA酶抵抗，且耐热。SSA/RO的分子量为60KD和52KD的蛋白多肽。

(5) 抗SSB/La，Ha抗体：与SSA/RO一样，命名取决于其相关的疾病SS，或病人名字La或Ha。SSB/La，Ha是RNA多聚酶Ⅲ转录中的小RNA与磷酸蛋白质，对胰酶抵抗，但不耐热。分子量主要为48KD的蛋白多肽。

临床上通常以免疫双扩散法检测抗SSA和抗SSB抗体。这两种抗体虽与SS有关，但在其他结缔组织中亦存在。原发性SS病人抗SSA和抗SSB抗体阳性率分别为60%和40%；SLE病人中抗SSA和抗SSB抗体阳性率分别为35%和15%。采用不同抗原检测的阳性率有差异。我们以Wil-2细胞提取抗原，在原发SS，SLE，RA，SD，PM/DM和非结缔组织病中，抗SSA阳性率分别为75%，39%，20%，19%，25%和0%；抗SSB抗体的阳性率分别为59%，10%，5%，2%，5%和0%。抗SSA和SSB抗体与口眼干燥症有关，但抗SSB抗体诊断干燥征较抗SSA抗体更为特异。对临床上所谓ANA阴性的SLE病人、大部分有抗SSA抗体。研究表明，抗SSA和抗SSB抗体可造成新生儿狼疮，及婴儿心脏传导阻滞等先天性心脏病。抗SSA和抗SSB阳性的病人常有血管炎，淋巴结肿大，白细胞减少，光过敏，皮损，紫癜等临床表现。

(6) 抗RANA（Rheumatoid Arthritis Nuclear Antigen）抗体：因与RA关系密切，故取名为RA相关的核抗体。虽然该抗体主要存在于RA病人中，但并非RA的特异抗体。间接免疫荧光法测得其阳性率：RA 40%，非RA结缔组织病20%，正常人5%。抗RANA抗体效价在RA病人中明显高于其他病人。因为RANA存在于EB病毒感染的B淋巴细胞样的细胞株内，故有人提出该抗体出现可能同EB病毒感染有关。

(7) 抗ScL-70抗体：该抗体仅出现在硬皮病（Scleroderma）病人，且其抗原分子量为70KD，故得名。ScL-70是碱性非组蛋白，是DNA拓朴异构酶Ⅰ（topoIsomerase Ⅰ）的降解产物。DNA拓朴异构酶Ⅰ的分子量为100KD的天然蛋白质，70KD只是在抗原制备中的降解产物。20%～40%的SD病人有抗ScL-70抗体。由于在其他结缔组织病中很少有ScL-70抗体，故通常认为它是SD的标记抗体。抗ScL-70抗体阳性的SD病人，发生肺间质变的危险性可增加十多倍，但似与心，肾受累无关。

(8) 抗Jo-1抗体：该抗体以病人John的名字而命名。抗原是分子量为50KD的组氨酸-tRNA合成酶。ANA阴性的病人并不能排除抗Jo-1的存在，通常用免疫双扩散法检测此抗体。约25%的PM和DM病人有此抗体。在合并肺间质的PM/DM病人中，抗Jo-1抗体可高达60%。其他结缔组织病中几乎不存在该抗体，因此抗Jo-1抗体被视为PM/DM的标记抗体。

(9) 抗PM-1（PM-ScL）抗体：按疾病多发性肌炎（PM）而命名。由于该抗体多见于PM和SD相重叠的病人，故又称PM-ScL。抗原对胰酶敏感。具有抗原特性的分子量为100KD和/或80KD的多肽。在PM/DM中阳性率10%～50%不等，而在PM/SD重叠且伴有肾炎的病人中，阳性率高达87%。

(10) 抗 PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) 抗体：为抗增殖细胞的核抗原抗体。PCNA 是 DNA 聚合酶 δ 副蛋白，分子量为 36KD，与 DNA 的复制有关。免疫双扩散法测得其阳性率在 SLE 病人中为 3%～5%，其他病人中常阴性。

(11) 抗 Ku 抗体：以一位日本病人的名字而命名。其抗原系统由 P70/P80 一对蛋白组成，由于与 DNA 有高亲和力，故又称 DNA 结合蛋白，最初发现抗 Ku 抗体在 PM/SD 重叠综合征病人中存在，双扩散法的检出率为 3%。以后用 ELISA 法测得 SLE 中为 39%，MCTD 中为 55%，40%的 SD 病人有低效价的抗 Ku 抗体。

(12) 抗 RA_{33} 抗体：RA_{33} 是核酸结合蛋白，且分子量为 33KD，其抗体对诊断 RA 高度特异。1989 年 Hassfeld 等人发现 RA 中抗 RA_{33} 阳性率为 35.8%，而其他结缔组织病人中也可有 RA_{33} 抗体。抗 RA_{33} 通常与 RA 的病情及用药无关，且可在早期 RA 病人血清中出现。抗 u_1RNP 抗体可能与 RA_{33} 有交叉反应。不同组织，细胞制备的 RA_{33} 分子量可有差异。

2. 抗着丝点 (Centromere) 抗体　选用分裂相活跃的 HeP-2 细胞，用间接免疫荧光法可测得该抗体。其抗原为分裂相细胞中紧附于染色体着丝点的 DNA 蛋白质。此抗体多见于 CREST (软组织钙化，雷诺氏现象，食道功能障碍，指端硬化、毛细血管扩张) 综合征，阳性率为 70%～80%，常被视为 CREST 的标记抗体。我们发现 SD 病人亦有抗着丝点抗体，也有一些仅有雷诺氏现象，而无 CREST 的症状或体征的病人有此抗体，这些病人是否为早期 CREST 待进一步追踪。

(四) 抗核仁抗体

主要是抗核仁内的 RNA 多聚酶 Ⅰ，原纤维和 T 抗原。RNA 多聚酶 Ⅰ 是分子量为 210-11KD 的蛋白亚单位复合物；原纤维是分子量为 34KD，含有 U_3RNP 的蛋白颗粒；T 抗原是分子量为 40KD 的含有 7-2 和 8-2RNAs 的复合物。在间接免疫荧光下，核仁可呈斑点，斑块或均质等不同型别，抗核仁抗体主要在 SD 病人中存在。骨髓移植后的慢性抗移植物宿主反应的病人也可有抗核仁抗体。

三、ANA 的临床应用

对于 ANA 阳性的病人要考虑结缔组织病的可能性，但必须是多次或多个实验室检查证实为阳性。应该指出，正常老年人，或其他非结缔组织病病人，血清中可有低滴度的 ANA，因此，绝不能只满足于 ANA 阳性，而应对阳性标本进行稀释度测定。另外，ANA 存在一个谱，对 ANA 阳性病人，除了检测其滴度外，还应分清是哪一类 ANA，不同成分的 ANA，有其不同的临床意义，具有不同的诊断特异性，或与某些临床症状相关联。ANA 的滴度不一定与病情呈平行关系。抗 dsDNA 抗体通常与疾病活动性相关，而其他 ANA 与疾病的活动性无明显相关。所以疾病活动性判断还应根据临床。不同的抗原，不同的检测方法，ANA 的检测结果不尽相同。近年来，基因重组的抗原采用，或免疫印迹法等检测虽然提高了各种特异性抗体的检测敏感性，但结果判断应仔细，避免假阳性或假阴性。ANA 的检测不仅提高了结缔组织病的诊断和治疗水平，而且还由于对核抗原的研究深入，对我们探索自身免疫性结缔组织病的发展机制有很大的推动作用。

(唐福林)

参考文献

1. Nakamura RM. Recent advances in laboratory tests and the significance of autoantibodies to nuclear antigens in systemic rhematic diseases. Clin Lab Med, 1986, 6:41
2. Tan EM. Antinuclear antibodies: Diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. Adv Immunol, 1989, 44:93
3. Mongey A-B, Hess EV. Antinuclear antibodies and disease specificity. Adv Intern Med, 1991, 36:151
4. Van Venrooij WJ, Charies P, Maini RN. The cosensus workshops for the detection of autoantibodies to intracellular antigens in rheumatic diseases. J Immunol Methods, 1991, 140:181
5. 唐福林. 系统性红斑狼疮和类风湿关节炎病人血清中抗组蛋白抗体的测定及其临床意义. 中华内科杂志, 1990, 29(4):221
6. Horsfall AC, Venables PJW, Taylor PV et al. Ro and La antigens and maternal anti-La idotype on the surface of myocardial fibres in congenital heart block. J Autoimmun, 1991, 4:165
7. Hildebrandt S, Weiner ES, Senecal J-L et al. autoantibodies to topoisomerase Ⅰ (Scl-70): analysis by gel diffusion, immunoblot, enzyme-linked immunosorbent assay. Clin Immunol Immunopathol, 1990, 57:399

第三章 滑液的检查

关节炎是所有风湿性疾病中最常见的临床表现，而关节滑液的检查是关节炎鉴别诊断重要的方法之一。所有滑膜关节内部都有滑液（即关节液），是由滑膜毛细血管内的血浆滤过液加上滑膜衬里细胞产生分泌的透明质酸而形成。正常关节腔内滑液量较少，其功能是帮助关节润滑和营养关节软骨。正常滑液为清亮透明，无色，粘稠度高，如滴一滴于两手指间，在手指分开时可出现拉丝现象，如顺针筒滴出，可呈线状拉长 3～5cm。滴一滴滑膜液于5%的稀醋酸的试管内，可立即形成粘蛋白凝块，这即为粘蛋白凝集试验（mucin clot）。如将滑液静置3～4小时后，也不能自发形成凝集块，此即自发凝集试验。正常滑液细胞数低于 $200/mm^3$ 且以单核细胞为主。因此滑液的检查有助于鉴别诊断，尤其是对感染性或晶体性关节炎患者的滑液检查是其疾病的诊断标准之一。

一、关节滑液的收集

在作关节滑液检查前必须先作关节穿刺术，并抽取滑液。因此操作者全面了解穿刺术方法，正确进行关节滑液的收集是滑液检查是否成功的关键。

1. 关节穿刺术与其他穿刺术一样需作术前准备，包括皮肤准备、无菌消毒、包扎及滑液收集检查所必需的器材（详见表 20-3-1）。

表 20-3-1 关节穿刺术的术前准备

皮肤准备	检查器械
酒精、碘酒、棉球、胶布	干净的抗凝试管
无菌纱布	无菌试管
无菌手套	载玻片各盖玻片
手术铺巾	培养瓶
5ml, 10ml, 20ml 注射器	特殊培养基瓶（必要时）
1%利多卡因或普鲁卡因	

2. 关节穿刺点的选择

临床最常作关节穿刺的部位是膝关节，其次是肩、肘、踝以及手和足的小关节。对有积液或滑膜增生的关节、关节穿刺简单容易，且痛苦较少，对于积液较少或较小的关节则需要操作者有一定的经验及患者的正确配合。穿刺的位置一般以关节伸侧为宜。这样做可防止大的神经、血管的损伤。

膝关节：穿刺时小腿保持伸直状态，穿刺点为平髌骨下缘的内侧或外侧正中部位。如膝关节不能完全伸直或积液较少者也可选髌骨下缘偏内或偏外部位穿刺。

肩关节：穿刺点为肩肱关节前方，于喙突尖下方肱骨头内侧沟部位。

肘关节：在肘关节保持不完全伸直放松的位置其穿刺点在肘的后外侧尺骨鹰嘴的外侧，正对肱骨外上髁之下部位。

腕关节：腕关节穿刺应注意避免损伤桡动脉，尺神经及正中神经。穿刺时将腕保持略微屈曲状态，穿刺点为背侧伸拇肌腱的外侧部位。或选从尺骨外缘下方向下扪及与腕骨形成的凹陷处。

踝关节：踝关节外侧穿刺点为沿腓骨头内侧方向刺入，内侧穿刺点为胫骨头部伸拇长肌腱的内侧。

3. 关节穿刺术的步骤

(1) 确定关节穿刺点。

(2) 用碘酒、酒精消毒穿刺部位。

(3) 铺巾并暴露穿刺点。

(4) 对疼痛敏感及积液较少者可进行局部麻醉。

(5) 直接用18号针从穿刺点刺入关节间隙并抽吸滑液。

(6) 抽吸完滑液后快速拔出针尖，并在穿刺点部位用无菌棉球加压止血数分钟后包扎，病人即可活动。

4. 关节滑液收集检查中注意事项

在关节滑液标本收集后应即刻作有关检查，尤其是滑液的培养及葡萄糖浓度测定。如关节滑液放置时间长则易被污染，尤其是滑液内的白细胞的糖代谢作用可能造成低葡萄糖浓度的假象。而如滑液葡萄糖浓度低于血糖的一半以上，则是细菌感染的一个重要指标。如怀疑为结晶性关节炎，收集标本不可用草酸盐作为抗凝剂，因为有可能形成人为的草酸钙结晶。此外在作白细胞计数时不能用醋酸稀释，因其可将粘多糖凝固从而影响计数。

二、关节滑液的分析

由于滑膜的炎症或其他病理变化可以改变滑液的成分、细胞内容及滑液的物理生化特性，因此不

同疾病的滑液表现各不相同。滑液的检查应包括：①滑液物理性质的分析如颜色、清亮度、粘性、自发凝集试验及粘蛋白凝集试验等；②滑液的细胞计数及分类；③滑液内晶体的检查；④滑液病原体的培养、分离；⑤生化项目的测定：葡萄糖（同时必须测血糖浓度）、免疫球蛋白、总蛋白定量等；⑥特殊检查：膜液类风湿因子、抗核抗体、补体等。

临床上常将滑膜液分为四类：Ⅰ类非炎性，Ⅱ类炎性，Ⅲ类感染性或化脓性，Ⅳ类出血性。

各类滑膜液的物理生化性质不同(见表 20-3-2)，其各代表不同疾病的滑膜液表现(见表 20-3-3)。

Ⅰ类非炎性滑液常见于骨关节病和创伤性关节病。但有时在早期类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、结节性红斑伴发的关节炎和关节周围炎等，由于其炎症表现并不十分明显，故也可出现Ⅰ类滑液表现。Ⅰ类滑液的特征是与正常滑液相似，其物理性质是透明或黄色，粘稠度高，白细胞计数＜3000/mm^3，单核细胞比例常超过 50%。粘蛋白凝集良好，常可出现自发凝集。此外葡萄糖浓度接近血糖水平。

Ⅱ类炎性滑液最常见于 3 组疾病：①类风湿关节炎或其他结缔组织病；②血清阴性脊柱关节病（如强直性脊柱炎、Reiter 综合征）；③晶体性关节炎（如痛风、假性痛风）；其特征为肉眼观察为透明或浑浊，色泽为草黄或黄色。粘性低，粘蛋白凝集较差，易碎，这是由于多核白细胞的溶菌酶使粘多糖分解所致。细胞数在 3000～50000/mm^3 之间，

表 20-3-2 关于滑液的分析

	正常	Ⅰ类非炎性	Ⅱ类炎性	Ⅲ类化脓性
肉眼观察	清亮透明	透明黄色	透明或浑浊黄色	浑浊黄-白色
粘性	高	高	低	很低，凝固酶阳性葡萄球菌感染时或可增高
白细胞数（/mm^3）	＜200	＜3 000	3 000～50 000	常＞100 000
多中性粒细胞	＜25%	＜25%	＞70%	＞90%
粘蛋白凝集试验	良好	良好或较好	较差或差	差
自发凝集	不	有	有	有
*葡萄糖浓度	接近血糖水平	接近血糖水平	低于血糖水平但差别＜30mg%	显著低于血糖水平，差别＞40mg%
细菌涂片	阴性	阴性	阴性	有时可找到
培养	阴性	阴性	阴性	可为阳性

*空腹查血及滑液糖水平

表 20-3-3 不同疾病的关节滑液表现

Ⅰ类非炎性	Ⅱ类炎性	Ⅲ类化脓性	Ⅳ类出血性
骨性关节炎	类风湿关节炎	细菌关节炎	创伤
创伤性关节炎	血清阴性脊柱关节病	金黄色葡萄球菌	骨折
早期类风湿关节炎	强直性脊柱炎	淋球菌	血友病
肢端肥大症	牛皮癣关节炎	结核性关节炎	出凝血机制障碍
软骨病	肠炎性关节炎		抗凝治疗
褐黄病	系统性红斑狼疮		神经病变性关节病
结节性红斑	干燥综合征		绒毛结节性滑膜炎
血色素沉着症	系统性硬化症		
淀粉样变	多发性肌炎/皮肌炎		
甲状旁腺功能亢进	白塞氏病		
无菌性骨坏死	多发性大动脉炎		
戈谢病	巨细胞血管炎		
Wilson 病	韦格氏肉芽肿		
Paget 病	多发性肌痛		
胰腺炎	白血病		
	血清病		
	一些感染性关节炎，如细菌、病毒、寄生虫、真菌、支原体、螺旋体感染等		

以多核白细胞为主。

针对怀疑有晶体导致的关节炎，每一滑液均应制成薄的湿片在普通显微镜下寻找晶体，尤应进一步用偏光显微镜（色板 4C）分辨晶体的特性。在细胞内或外的针状、阴性双折光的单水尿酸钠结晶是痛风性关节炎的结晶特征，有诊断意义，而长菱形阳性双折光的二水焦磷酸钙结晶则见于假性痛风。此外在滑液中还可找到草酸钙结晶、羟磷灰石结晶及胆固醇结晶，其中在偏光显微镜下胆固醇结晶呈板状红色双折光结晶。

在Ⅱ类滑液中测定 IgG-RF 对类风湿关节炎的诊断有重要意义。此外在类风湿关节炎和系统性红斑狼疮中其滑液内的补体水平常低于血清内的效价（<30%），而在 Reiter 综合征、感染性关节炎等，滑膜液中却是正常或升高，类风湿关节炎的滑液中 IgG 高于其他类型的关节炎。

Ⅲ类化脓性滑液最常见的疾病为细菌感染性的关节炎及结核性关节炎。其特征为滑液肉眼下呈明显的脓性外观，混浊，黄或白色，粘性不定，粘蛋白凝集差，葡萄糖浓度明显减低，常低于血糖 50%以上。细胞计数极度增高，多是 >50 000/mm^3，常 >100 000/mm$_3$，以多核白细胞为主。此外，滑液革兰染色偶可查见感染的细菌。最常见的致病菌为金黄色葡萄球菌，奈瑟淋球菌。故滑液的培养常可作出确切的诊断。但有相当大的一部分有感染的滑液中，致病菌在一般的培养条件下不能培养分离出来。需用特殊培养（如淋球菌感染）。因此培养阴性不能除外感染性关节炎。但阳性却有助于确诊治疗。

在本类滑液中较特殊的是结核性关节炎，其滑液虽呈明显的炎性反应，但白细胞总数却较低，且以单核细胞尤其是淋巴细胞较高，约占 30%～50%，其滑液培养常阴性，确诊有赖于对本病的高度警惕及进行滑液的结核菌检查（涂片、培养、动物注射）。滑膜活检标本的培养及病理检查亦属重要。

Ⅳ类滑膜液为出血性，可由全身疾患或局部原因所致。常见的原因有血友病出凝血机制障碍或抗凝过度，创伤、绒毛结节性滑膜炎和神经病变性关节病等，其滑膜液特征是血性滑液。

（曾小峰）

参考文献

Mc Carty DJ. Synovial fluid. In: Koopman Wm J. Arthritis and Allied Conditions. 13th ed. 1997. 81

第四章 关节镜检查

一、概述

关节镜是应用于关节腔内部检查的一种内窥镜，借助它可以直接观察滑膜、软骨、半月板与韧带，特别是通过关节镜技术采取滑膜更为各种关节炎提供了病理依据。它在各种滑膜炎的诊断、治疗及科研工作中起着其他手段不能代替的作用。

1918年，日本的Takagi用改良的儿科膀胱镜进行了膝关节镜检，首次对膝关节的内部结构进行了观察。此后陆续有一些学者尝试关节镜，但由于光学及照相系统的局限性而限制了关节镜的发展和广泛应用。直到70年代中期以后，随着科学技术的发展（如光学系统的改进，用光导纤维代替灯丝照明，新型的外科器械的应用），关节镜才逐步得到广泛的重视和应用。它不仅为关节病的诊断提供直观的信息，同时可在非开放性手术条件下进行关节内病变组织的切除和修复，具有痛苦少，恢复快，减少术后并发症和手术费用等优点。

关节镜从最早需要通过目镜直视的庞大镜片系统，发展到通过电视摄象系统将图象反映在监视器上，使图象更为清晰，且避免给操作者带来不良影响（如视网膜灼伤）。近年来光导纤维的发展也为关节镜的小型化创造了条件，从普通直径4.5mm的关节镜发展到0.5～1.8mm，甚至近似于16号注射器的针状关节镜，从而使镜检更为简便，所需辅助条件更为简化（如康复室，人员配备，器材等），有时在门诊就可以进行检查，费用也更加低廉，检查关节可小到象颞颌、指间关节等。尽管小型关节镜的影像可能没有普通关节镜清晰，但足以为临床分析提供可靠的信息。

我国关节镜的应用起步较晚，1982年沈阳召开的第一期全国关节镜学习班以后，该项技术才在全国开展起来。目前所采用的多仍是普通关节镜，主要用于膝关节检查和直视手术，如关节内游离体的清除，滑膜切除，半月板部分切除术，关节软骨修复术，肿瘤切除术等，这些一般属于外科治疗范畴，不在此详述。

关节镜技术在内科风湿性疾病临床中主要用于各种滑膜炎像类风湿关节炎（RA）、骨性关节炎（OA）及晶体性关节炎的鉴别诊断及RA与某些滑膜炎的治疗—滑膜切除术。RA虽多数为对称性、累及大小关节的多关节炎，但少数亦可表现为单关节炎；反之，年龄较大的骨性关节炎患者又可表现为对称性大小关节同时受累，易误诊为RA。关节镜下此二种情况滑膜的肉眼所见、病理和免疫病理改变都有助于鉴别诊断。年长患者迟发的单关节炎还应考虑结晶性关节炎（痛风、假性痛风等）的可能性，关节镜下可见白色发亮的尿酸盐或焦磷酸盐结晶位于滑膜及软骨上。关节液中及滑膜病理切片均可发现相应晶体的存在。尤其有时关节液中阴性而滑膜组织中阳性时滑膜活检更具重要意义。

二、关节镜应用的适应证和禁忌证、合并症和注意事项

尽管关节镜能提供直观的诊断信息，但它毕竟是一个有创伤的手术，故一般都应在详细采集病史，全面体格检查及必要的辅助检查（包括关节液分析）之后，尚不能明确诊断时应用。

（一）适应证

1. 诊断不明的炎性与非炎性关节病（尤其拟诊RA，OA或晶体性关节炎的患者）。

2. 已诊断的炎性关节病的症状与临床表现不符，治疗无效者。

3. 临床表现提示急性化脓性关节炎而培养阴性，或采用合理的抗生素治疗及重复闭式引流无效者。

（二）禁忌证

1. 绝对禁忌证

（1）败血症。

（2）关节活动明显受限，严重的关节僵直，关节腔狭窄，不能配合检查。

（3）凝血机制异常者。

（4）传染性肝炎。

（5）手术野皮肤有感染灶。

2. 相对禁忌证

滑膜增生性炎症，关节极度肿胀而浮髌试验阴性，提示增生滑膜已填充关节腔，此时不易注水膨胀，无法观察关节内结构，强行施关节镜检查会造成顽固的关节内出血。

（三）合并症

1. 感染 如不注意无菌操作可以引起感染，故应与一般膝关节手术无菌操作方法同样对待。

2. 软骨和关节囊的损伤 为了避免此种损伤，关节腔内应先注入盐水，使关节腔充盈后，再用配套的关节镜套管针进行穿刺，而且应先用锐性闭塞器穿透肌膜至关节囊及滑膜后，改用钝性闭塞器，继续进行穿刺，则较安全。

3. 关节内出血和外伤性关节炎 关节镜检查后12～24小时内，有沉重感和轻度疼痛，以后消失。一些患者有反应性积液，2～7日内消失，这也许与原有的病变有关系。有的患者经检查后膝关节积液完全消失，有松快感，这是由于手术中盐水灌洗和洗净的结果。若活体组织检查范围广，可以引起出血，如镜视下手术超过2小时，则可产生类似外伤性关节炎的症状。但短时间内可消失。因此，镜检后24小时内要避免剧烈活动。

（四）注意事项

1. 定方位 在关节镜检查时，由于仅能窥见关节的一小部分，因此在开始检查时往往不容易判断关节内图象究竟属于哪一部分，髌上囊和髌上隐窝之间的髌上滑膜皱襞是一个很好的标志，容易定位。

2. 关节镜检查时，由于物理刺激会对视野产生影响，而且液温、液压也可影响血流，因此，关节镜插入后10分钟滑膜充血应视为正常现象。

3. 年龄因素 随年龄的不同，关节内的图象有区别，小儿的软骨面光滑有弹性，髌上囊滑膜平坦，绒毛少，成年后特别是老年人的关节软骨面发黄、粗糙羽毛状物较多，半月板也是这样，内缘呈肉刺状，滑膜皱襞多，绒毛增生，关节囊伸展性差。

4. 内部结构个体差异 正常滑膜皱襞主要有3种类型，即髌上滑膜皱襞、髌内侧滑膜皱襞、髌下滑膜皱襞，均为滑膜在发育过程中的残存部分，滑膜皱襞有人有，有人可以没有。

三、关节镜使用过程

关节镜的小型化已使其操作可以简化到在门诊及局麻下进行，但我们现仍使用普通膝关节镜，在手术室进行，其步骤简述如下：

持续硬膜外麻醉下，置患肢于手术台上，用硬膜外穿刺针于髌上囊做关节穿刺，将渗出液抽出，向关节内注入生理盐水使关节腔扩张（盐水瓶悬挂高度一般为高于膝关节1米左右）。穿刺点选在髌腱外侧缘，股骨外髁前缘，胫骨上缘形成的三角形中心上。先在皮肤切一0.5cm左右小口，然后用和关节镜直径配套的套管针穿刺，拔去锐性闭塞器，换以钝性闭塞器，将关节镜插入关节腔内，观察顺序如下：髌上滑膜皱襞→髌股关节→内侧隐窝（内侧的内壁、髌内侧滑膜皱襞、内髁的隐窝面）→内侧的胫股关节（内侧半月板、股骨内髁前下面及相对的胫骨关节面）→再至髌上囊→外侧胫股关节（外侧半月板、股骨外髁前下面及相对的胫骨关节面）→外侧隐窝（外侧的内壁、股骨外髁的隐窝面、肌腱）。以上所见可以照像。最后可作活体组织检查，洗净后排尽充盈的液体，拔出套管针，缝合皮肤切口一针。

关于关节镜检查时是否应用止血带有不同看法，作者认为镜检开始时不用止血带为好，这样可使关节内组织结构保持正常的外观，容易判断正常或异常组织。为诊断而施关节镜手术（包括滑膜活检），一小时左右的操作足够；如欲继续行治疗性操作，则需加用止血带。

滑膜病理检查是诊断关节病的重要步骤，在关节镜检查完毕后，一般都同时行滑膜活检。滑膜活检有三种方法：①盲检。即在关节镜检查完毕时，将镜子从套管中退出，插入活检钳，用另一只手经皮肤感觉活检钳的头部，并做活检。②如果镜下已看到特殊的病变区，可将原镜子从套管中退出，换入带有活检钳的小的关节镜，在直视下做活检。③如果术者想将观察到的病损保留在视野中，可通过第二个穿刺口插入活检钳做活检。

四、膝关节镜技术对常见风湿性疾病的诊断

在诊断膝关节滑膜病变中，一般以髌上囊滑膜为对象，正常髌上囊滑膜光滑、平整，可清楚地看至平行走向的小动、静脉。滑膜色泽淡红，有少数滑膜绒毛，为薄膜状、细长、半透明。不同风湿病早期，滑膜改变均为充血，水肿，绒毛增生，甚至渗血，在关节镜检查时不易鉴别，但发展到一定阶段后还是各具特征的。

（一）类风湿关节炎

早期类风湿滑膜炎依靠关节镜检查诊断比较困难。和一般滑膜炎一样，仅显现滑膜的非特异性病变，而其他关节内组织，如关节软骨面、半月板等无明显改变。进入渗出期时，可见有混浊细长绒毛增生，发红、水肿，有丝状、膜状或不规则块状渗出的，称之为“纤维素”，如冲出关节外肉眼观察

则呈灰黄色。病程进展时，绒毛呈膜样息肉状或块状增生，关节腔内可见“纤维素坏死物”的沉积，进入慢性期时，则滑膜有纤维组织修复性绒毛，新旧交杂。较为特征性的表现是：内、外髁近滑膜缘软骨，甚至内、外侧半月板正常软骨部位，特别在前角及后角有明显血管翳伸入形成不均匀的软骨糜烂面。继续发展，关节软骨面和半月板逐渐纤维化，胫股关节和髌股关节纤维组织增生并粘连后，关节腔被封闭，则关节镜无法进入。滑膜的典型病理改变即：①淋巴滤泡形成，②类纤维蛋白变性，③炎性肉芽肿形成，这三型可重叠存在并交叉进行。滑膜中还可有 IgG、IgM、补体及类风湿因子（RF）的沉积。

对 RA 膝关节损伤程度的判断，以往主要是依靠 X 线关节像，这对关节腔内软骨的变化只能是间接的估计，而对滑膜的病理变化则更能作出判断。日本富士川等施行了膝关节造影，从而使对滑膜增生及关节软骨、半月板的观察成为可能，但该检查仍有很大局限性。关节镜检查可直接观察滑膜的病理改变，但病变分级上也还有困难。Salisbury 等施行了 51 例次 RA 膝关节镜检查，以滑膜增生。血管翳形成及半月板退化来判断大体关节软骨的破坏程度，将其分为四个阶段。坪口纯合等对关节镜下肉眼所见的滑膜形态分级也进行了尝试。我们参考他们的标准将 RA 关节镜下形态学分级定为以下三个方面：

1. 滑膜的增生　0 级：无滑膜增生；Ⅰ级：轻度增生，可观察到滑膜的增厚和充血或轻度绒毛增生；Ⅱ级：中度增生，可观察到较粗大之绒毛增生，易出血；Ⅲ级：高度增生，绒毛增生到关节镜下视野不清，沿软骨边缘或软骨表面有血管翳形成。

2. 纤维素坏死物的沉积　0 级：无纤维素坏死物沉积；Ⅰ级：轻度即关节腔内少量纤维素坏死物沉积；Ⅱ级：中度即关节腔内中等量或散在性纤维素坏死物沉积；Ⅲ级：重度即关节腔内大量或弥漫性纤维素坏死物沉积。

3. 软骨的破坏　0 级：无软骨破坏；Ⅰ级：可观察到软骨表面轻度纤维化和粗糙；Ⅱ级：可观察到软骨表面明显纤维化、粗糙、龟裂及变黄或有糜烂、溃疡及断裂；Ⅲ级：骨裸露并被肉芽组织所替代。

（二）骨性关节炎

关节镜下肉眼可见绒毛苍白细长，多呈树枝状或羽毛状，充血及炎性细胞浸润不明显，无纤维素样坏死物沉积及血管翳。关节软骨有明显变化，软骨面光泽暗，有时有溃疡面，软骨脱落或呈剥脱状，甚至部分骨裸露，这种现象表现在股骨内髁及内侧胫骨平台最为明显，外侧胫股关节一般发生较慢。髌骨上下端、股骨髁髌面近端滑膜移行部位以及股骨内、外髁前下面边缘均可见有程度不同的骨赘。半月板同样发生变性、磨损或破裂。

（三）结晶性关节炎（痛风、假性痛风等）

年长患者迟发的单关节炎还应考虑结晶性关节炎的可能性，关节镜下可见白色发亮的尿酸盐或焦磷盐结晶，位于滑膜、软骨及关节腔壁上。在关节液中及滑膜病理切片均可发现相应晶体的存在。急性期时，绒毛亦可呈现充血、肿胀状态。滑液找不见结晶时应行滑膜病理检查，二者检查结果不都是平行的。

1. 痛风　关节镜下可见白色发亮的点状尿酸盐沉积于滑膜及软骨上，滑膜病理切片可看到单钠尿酸盐结晶（MSU），呈针状或短棒状；

2. 假痛风　为焦磷酸钙沉积在滑膜及软骨上，病理切片可找到双水焦磷酸钙结晶（CPPD），呈纺锤状、长方形或菱形；

3. 羟磷灰石关节炎　肉眼可见钙质沉积，滑膜切片电镜检查可见羟磷灰石结晶。

（四）结核性关节炎

早期结核性滑膜炎无明显变化，以后可出现滑膜红肿，凹凸不平，绒毛肥厚，混浊，有的可见浮肿发红的肉芽组织覆盖于滑膜表面，最后滑膜重度纤维化，坏死脱落组织充填在关节腔内，大量形状规则的软性游离体的发现是其特征性的改变，滑膜病理见较多肉芽组织形成，散在郎罕氏细胞，滑膜表面较多干酪样坏死物。

（五）感染性关节炎

肉眼可见滑膜粘连，坏死，软骨变色，病理检查可发现致病菌及大量多形核白细胞浸润。

（六）色素绒毛结节性滑膜炎

早期滑膜变化不明显，因该病变的滑膜及绒毛内含有血黄素，因此病变发展后，关节腔内滑膜及绒毛色泽和一般滑膜不同，带有黄褐色，且绒毛明显增生，多呈棍棒状。

（七）原因不明的慢性滑膜炎及其鉴别诊断

慢性滑膜炎临床上并不少见，虽经病理活体组织检查仍未能肯定其性质，仅为慢性炎症。关节镜检查为滑膜充血、发红、一些有明显绒毛增生，有的则无，绒毛形态各异，细长、棍棒状等均可见到。各类慢性滑膜炎的鉴别诊断都比较困难尤其在

早期，因此必须重视临床病史、症状、体征、X线片及化验等检查结合关节镜所见进行综合分析才能作出判断，最后诊断还得依靠病理检查结果。根据北京市建筑工人医院董天祥教授所作各类慢性滑膜炎的病例共78例（99个膝）的分析，其中类风湿滑膜炎最多，共48例（62个膝），结核性滑膜炎6例（6个膝），色素绒毛结节性滑膜炎6例（6个膝），原因不明的慢性滑膜炎18例（25个膝），以上病例均经病理检查及化验检查证实。统计说明类风湿滑膜炎最多，约占全部病例2/3，而原因不明的慢性滑膜炎中有的虽未经病理证实为RA，但临床症状及化验检查分析仍有类风湿滑膜炎的可能。从关节镜检查所见进行分析，各类慢性滑膜炎各有其特点，作者认为，如发现在关节腔内有不规则状白色纤维素或股骨髁软骨近滑膜边缘以及半月板有明显血管翳伸入者，则有助于类风湿关节炎的诊断，特别是纤维素的存在，几乎为类风湿滑膜炎所特有，并和病理诊断相符合。

五、膝关节镜技术对常见风湿性疾病的治疗

镜视下手术种类很多，本章仅介绍类风湿滑膜炎的镜视下手术——滑膜切除术。

类风湿滑膜炎首先应用内科药物治疗，如果效果不佳，膝关节仍肿胀、积液、疼痛并反复发作，且经过半年治疗无效者，为本手术的适应证。但也有少数病例经内科治疗根本无效，甚至症状、体征明显加重者，虽病程不足半年，也可考虑采用本手术治疗。尤其是经药物治疗后，多数关节症状改善，而单个膝关节肿痛仍不缓解是施行滑膜手术的明确指征。滑膜切除术后，一般还应继续行药物治疗。

手术操作方法为首先在髌上内侧用硬膜外针头作穿刺，经输液器输入生理盐水，使关节腔充盈、膨胀。在髌下前外侧作穿刺口，插入关节镜进行膝关节内全面检查。随后于髌下前内侧作穿刺口，插入活体组织钳（或用髓核钳），切取多处明显增生绒毛、充血及水肿之滑膜组织送病理检查。然后于髌下前内侧插入切削器，首先“盲目切除”髌上囊及股骨髁髌面近端滑膜，而后需用关节镜观察滑膜是否切除彻底，并加以补充切削。然后在髌上外侧作穿刺口，插入关节镜，于髌下前外侧及前内侧交替插入切削器，对内、外侧壁滑膜及髌下脂肪垫滑膜进行顺序切削，并再次检查髌上囊部位滑膜切削是否完全。最后于髌下前外侧及髌下前内侧交替进镜子及切削器，对下关节腔，即内、外侧胫股关节及髁间窝滑膜进行切削，若胫股关节无纤维粘连或强直，则将关节镜伸入胫股关节内，对后关节腔滑膜尽可能进行切削。最后检查内、外侧隐窝包括内、外侧半月板边缘滑膜是否切削完全，至此手术完毕。切削的滑膜碎片，均已经吸引器通过切削器的吸引管吸入体外瓶内。然后用大量生理盐水反复冲洗关节腔，直到排出液清晰为止。排尽液体后缝合穿刺口皮肤一针，以大棉垫包扎伤口和整个膝关节部位，用弹力绷带加压包紧，不宜过松或过紧，过松则关节腔内术后可有积血，过紧则影响下肢血液循环。

（于孟学）

参考文献

Klunian K. C. et al. Arthroscopy. in arthritis and allied diseases ed. Wm. Koopman. Williams & Wilkins. 13th ed, Vol. 1, 1997.103～114

第五章 类风湿关节炎

类风湿关节炎是一以对称性多关节炎为主要临床表现的异质性、系统性疾病。异质性指患者遗传背景不同，引起的病因目前虽还不清楚，可能也不是单一的，因而发病机制可能也不尽相同，临床表现可有不同亚型（subsets），表现为病程、轻重、预后、结局都会有差异。但总地看，本病是慢性、进行性、侵袭性疾病，如不给予适当治疗，病情逐渐发展加重。对骨关节而言，在发展过程中滑膜增殖有似肿瘤性质，造成对骨关节的侵袭破坏，最后导致关节强直、畸形、功能丧失而沦为不同程度残废。

【病因】

类风湿关节炎是一自身免疫性疾病。从病因看，可分为机体的因素亦即遗传素质和非机体因素亦即环境中机体外的因素。人们一直怀疑感染是引起发病或激发的因素，特别是莱姆病由B. burgdorferi螺旋体引起，一些反应性关节炎滑膜内观察到有微生物抗原存在，加强了这种设想，感染可能是存在于外环境中，如众多的微生物；也可能是长期潜伏于人体内如EB病毒，但无论从微生物学或流行病学角度都未获得肯定的结果。感染致病的一个途径是慢性感染持续存在的刺激，另一途径是感染仅早期存在，激发免疫反应后被清除，但此免疫反应则持续存在，作用于关节内自身的抗原。EB病毒曾受到研究，除类风湿关节炎患者血中EB抗体增高，EB病毒感染的B细胞增加，T细胞对这些自身B细胞控制差外，还发现对EB病毒IgM抗体与滑膜组织一62KD蛋白起交叉作用。另外，与类风湿关节炎关连的DR分子中（DR_1，DR_4亚型D_{W4}、D_{W14}）的DRB链的第三高变区，与EB病毒gp110，有相同的一段氨基酸序列，提示可能分子模拟的存在，另一项可能的分子模拟为对细菌产生的热休克蛋白（heat shock protein）可能导向对人自己的热休克蛋白或组织成分。人滑膜细胞常辨认结核分支杆菌的65KD热休克蛋白，且血中对此抗原抗体升高，而此65KD蛋白与人胶原及氨基乙醣结构又很相似。人与细菌间热休克蛋白（各种系生物细胞经不同刺激后皆可产生的一组蛋白）直接的模拟研究报告尚不多。上述只能说是一种研究发展趋向，引起类风湿关节炎的病原仍不清楚。

【流行病学】

类风湿关节炎在各洲国家民族中皆存在，地区分布似难提供环境因素的线索，但显示不同民族（遗传背景不同）患病率有较大差异（表20-5-1）。国内北京、汕头（汉族）、宁夏（回族聚居区）调查的结果，患病率皆为0.36%左右。

表20-5-1 类风湿关节炎地区患病率

	人群	患病率（%，15岁以上人）
欧洲	英国	1.1（Leigh及Wensleydale）
	保加利亚	0.9（索非亚）
	荷兰	0.9（鹿特丹）
	瑞典	
	丹麦	0.8（Samso）
	芬兰	2.0（Heinola）
亚洲	日本	0.8（Shizouko）
	中国	0.30（台湾海峡Quemoy岛）
		0.34（北京郊区，汉人）
		0.32（广东汕头，汉人）
	印尼	0.2（爪哇）
非洲	南非	0.12（Phokeng）
		0.9（Soweto）
美洲	牙买加	1.9
	美国	0.9（麻省Sudbery）
		1.0（国家健康调查）
		5.3（Pima印地安人）
		6.8（Chippewa印地安人）
	加拿大	0.6
	波得里格	0.3
大洋洲	新西兰	1.0
		3.9（Maori少数民族人）

类风湿关节炎在各年龄中皆可发病。成人中多发于中年女性。美国统计35～44年龄组患病率0.9%，以后随年龄增加而增高，55～64岁达2.9%，≥65岁达4.9%。

类风湿关节炎的危害反映于美国不同年份的调查中，1978年调查51%女性、47%男性对称性多关节炎患者严重残废，只31%女性，58%男性尚可工作。1984～1986年调查只17%患者活动不受限，按日常生活活动（activities of daily living，ADL）统计，所有患者减低至少18%，另13%不能从事日常生活活动。1990年统计患者病期10年后50%不同程度残废，病期17年后80%中度残废。关于死亡率美国1955年报告经9.6年观察结果为24.4/1000人·年，直接死于类风湿血管炎、

肺、淀粉样变者为5%，但死于其他原因者也比一般人群为高（感染4%对1%，肾病7.8%对1%，呼吸道病7.2%对3.9%）。还有报告类风湿关节炎患者发生淋巴瘤2～3倍高于一般人群（芬兰，英国报告相对危险为23）。

免疫遗传学及免疫流行病学的进展发现类风湿关节炎与二类组织相容抗原HLA-DR_4相关连。美国及西欧70%白人患者DR_4阳性，而正常人群为25%～30%。日本人、中国人以及非洲人也相似，但希腊、以色列、印度、美洲Yakima土著人则不显示此关连。以后DNA水平的研究发现DR_4并非具单一特异性而有不同亚型（多态性）。记录大多数DR特异性的多形性HLA位点被命名为DRB1，并给予其不同等位基因型新的命名如表20-5-2。在DNA水平可以看出所有与类风湿关节炎有关连的等位基因都分享一共同的或相似的氨基酸序列（在第3高可变区），而其他DR_4亚型或与类风湿关节炎无关连的其他DRB1等位基因则无此共享序列。此观察被称为“分享表位假说（shared epitope hypothesis)”，分享的序列被称为“类风湿关节炎易感序列”或“类风湿关节炎表位（rheumatoid arthritis epitope)”。HLA血清法分型对检测与类风湿关节关连的DRB1等位基因是不可靠的，近年应用的多聚酶链反应和氨基酸序列特异性的少核苷糖探针更为准确。以此方法美国正常白人42%有一个或更多的具有“类风湿关节炎敏感序列的DRB1等位基因，故以此检查用于临床诊断类风湿关节炎是无意义的（特异性差），但现在仍不知晓是否所有类风湿关节炎皆与DRB1序列有关。如果是，此项检查则可能用于除外类风湿关节炎。

表20-5-2 HLA-DR等位基因的新命名及与类风湿关节炎的关连

HLADR 旧名	新名 HLA-DRB1	氨基酸序列第3高可变区部位70～74	与类风湿关节炎关连性	人群分布
DR_4（D_{W4}）	0401	QKRAA	+	美洲、北欧白人
DR_4（$D_{W14\,1/2}$）	0404/0408	QRRAA	+	亚洲印度人、以色列人、中国人
DR_4（D_{W15}）	0405	QRRAA	+	中国人、日本人、以色列人
DR_1-D_{W1}	0101，0102	QRRAA	+	以色列人、亚洲印度人
DR_{W10}	1001	RRRAA	+	亚洲印度人、西班牙人、以色列人
DR_{W14}（DW_{16}）	1402	QRRAA	+	美洲Yakima土著人
DR_4（D_{W10}）	0402	DERAA	+	
DR_4（D_{W13}）	0403/0407	QRRAE	-	

Q=谷氨酰胺　K=赖氨酸　R=精氨酸　A=丙氨酸　D=天冬酸　E=谷氨酸

【发病机制】

由前述可见类风湿关节炎可能是由现尚未知的环境中某抗原（？微生物），对具有敏感性的某些遗传背景的人，刺激产生免疫反应后而发生。对自身免疫病而言，一般认为环境中刺激抗原在病起始时起作用，不一定持续存在，而以后的持续发展乃分子模拟的作用。分子模拟可理解为环境中抗原与自身抗原相似发生交叉反应，环境中抗原消失后自身抗原使免疫反应得以延续。另一概念为环境抗原在局部（关节）引起反应后释放足够量细胞因子，使局部的抗原呈递细胞大大增强，从而使原属隐匿(hidden）的自身抗原得以（过去因HLA-Ⅱ类抗原表达缺乏不得起作用）呈递给逃脱被消灭或逃离免疫耐受的免疫活性T细胞（甲状腺病有类似证据）。在类风湿关节炎大量巨噬细胞、分支细胞、B细胞（包括CD_5^+ B细胞）、内皮细胞以及可能活化的T细胞都可以具抗原呈递功能。环境抗原进入关节腔后，可能的免疫进程有两种设想，某些学者强调T细胞的主导作用，另些学者则强调滑膜细胞更重要的作用。实际上两种设想殊途同归，互不排斥且相互起作用，因之有所谓T细胞/巨噬细胞/纤维母细胞轴统一假说，现分述如下：

（一）T细胞免疫反应

类风湿关节炎滑膜组织经酶消化后散成单个细胞，其中T细胞占30%～50%，大部分为CD_4细胞，高于CD_8细胞4～14倍（较周围血中比例为高）。大多数T细胞表面有成熟记忆细胞的标记抗原如$CD_{45}RO$，提示过去曾与抗原接触。T细胞在滑膜组织中的浸润可以是弥漫的，但在有些患者中呈高达数百个聚集在一起（尤其是在血管附近）。T细胞表面表达Ⅱ类组织相容抗原如DR，提示已被活化。T细胞活化后自可产生γ干扰素（IFNγ）、白介素2、3、4，这些细胞因子进一步刺激巨噬细胞（旁分泌Paracrine）及T细胞（自分泌autocrine）。T细胞也

能产生白介素6刺激B细胞产生抗体。巨噬细胞被刺激活化后产生白介素Ⅰ及肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF），继之刺激滑膜纤维母细胞及软骨细胞造成软骨坏死及血管翳形成（纤维母细胞及软骨细胞皆可产生胶原酶、中性蛋白酶、前列腺素及其他炎性介质）。环孢素A治疗主要作用于CD_4细胞，胸管引流治疗主要去除T细胞皆取得一定治疗效果，都支持T细胞免疫反应为主的设想。与此设想不太符合者为T细胞产生之可溶性炎性介质（细胞因子）在类风湿关节炎滑膜和滑液中测得量皆很低或不能测出。这虽可以找出一些解释（如或许小量即足以引起上述反应，细胞因子被吸收分解或很快与拮抗物结合），但与高度滑膜增殖不太相称，且难以理解何以T细胞产生细胞因子都很低或难以测出，而在其他T细胞介导的疾病中，如结核性胸膜炎，T细胞产生的细胞因子很容易测出。

如前所述，最初引起类风湿关节炎的抗原（环境中非遗传因素）可存在于疾病全过程，但很可能只开始阶段存在，以后病程中针对的抗原或与最初抗原完全不同。自身免疫性甲状腺炎最初可能由病毒激发，局部产生γ干扰素，此细胞因子诱发甲状腺细胞表面表达HLA-DR，而继之成为免疫攻击靶细胞或成为抗原呈递细胞。此带有HLA-DR的刺激细胞与自身T细胞的作用，称为自身混合淋巴细胞反应（autologous mixed lymphocyte reaction, AMLR）。在类风湿关节炎也可能此AMLR发生于滑膜局部。AMLR情况下，T细胞产生的细胞因子如白介素-2、γ干扰素常只少量存在。关节腔内甲型滑膜细胞以及分支细胞皆可能成为AMRL中的刺激细胞。自身反应性T细胞还可由分子模拟而受到刺激。病因及流行病学节中述及的EB病毒gp110糖蛋白与$HLA\text{-}D_{W4}/D_{W14}/DR_1$有一五个氨基酸序列的模拟，针对gp110反应的T细胞有可能“无意”中针对了正常表达此HLA-DR序列的正常细胞。同样自身免疫性T细胞并不一定只针对组织相容抗原，例如亦可针对Ⅱ型胶原。病原节中述及之热休克蛋白（结核分支杆菌65KD）与人胶原及氨基乙糖即存在分子模拟。

（二）滑膜细胞免疫反应

正常滑膜关节的滑膜只一二层细胞厚度，但在类风湿关节炎由于滑膜细胞大量增加，及每个细胞的体积增大，滑膜明显增厚。大多数病期长患者增厚的滑膜层下有淋巴细胞浸润，但也有的患者未见明显淋巴细胞浸润。滑膜细胞可分为两大类：似巨噬细胞的称为甲型滑膜细胞（Synoviocyte, type A），似纤维母细胞的称为乙型滑膜细胞（Synoviocyte, type B）。甲型滑膜细胞被认为在类风湿关节炎中起主要作用的根据是：①早期患者关节镜下活检的滑膜显示只滑膜细胞增殖及小血管新生增加，而甲型滑膜细胞即可产生一刺激血管新生因子（有可能与肿瘤坏死因子近同）。②类风湿关节炎突出特点是血管翳的骨侵蚀。血管翳应视为是骨及滑膜交界处一特殊血管丰富的结缔组织。正是在此处滑膜细胞是主要成分，而相对的淋巴细胞及颗粒性白细胞是缺乏的。活检材料免疫组织化学分析及原位杂交皆显示基质（matrix）有金属蛋白酶表达。滑膜细胞体外培养经某些细胞因子或生长因子刺激后亦可产生金属蛋白酶，且可产生前列腺素及白介素Ⅰ（皆有骨侵蚀作用或刺激破骨细胞）。③有报告某些进行性骨侵蚀的类风湿关节炎患者，滑膜活检示高度滑膜细胞增殖，但很少淋巴细胞浸润。④类风湿滑膜组织消化后成分散的单个细胞，其中20%为具有单核细胞表面标记（如CD_{14}或CD_{116}）的细胞，包括甲型滑膜细胞及真正的组织巨噬细胞。这些细胞都显示高度HLA-DR表达，且不再受γ干扰素刺激影响（γ干扰素是一强刺激Ⅱ型组织相容抗原的细胞因子），而且此表达在体外传代可保持一月之久。这说明甲型滑膜细胞被激活，或分泌某种因子并如此持续表达。⑤已知甲型滑膜细胞产生的细胞因子如白介素1、6、8，肿瘤坏死因子α，转化生长因子（TGF）β，单核细胞趋化吸引蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1）皆在滑膜滑液中测得升高。

类风湿关节炎滑膜中乙型滑膜细胞少于甲型滑膜细胞（骨关节炎正相反），但并非不具重要性。乙型滑膜细胞无吞噬功能，甚少HLA-DR表达，不具巨噬细胞表面抗原，但接受白介素Ⅰ及肿瘤坏死因子刺激活化后呈星状（原多呈梭状），原分泌胶原酶及前列腺素，活化后分泌增加。滑膜细胞试管内培养，最初几代甲型乙型细胞皆生长，但乙型细胞生长快，几代后乃全成乙型细胞。数周后乙型细胞转为静止，生长慢，胶原酶量产生也减少，但加入白介素Ⅰ及肿瘤坏死因子α后又趋活跃。乙型细胞分泌也产生细胞因子如白介素-6，转化生长因子β（transforming growth factor β, TGF β），纤维母细胞生长因子等，持续可达数月。乙型滑膜细胞与一般组织纤维母细胞不同，后者需吸附于某表面上才增殖，而乙型滑膜细胞在悬液半固体培养基中也可生长。乙型滑膜细胞表达反映细胞急剧分裂的

致癌原（oncogen），皆显示其生长失控的特点。这或可解释滑膜层的增殖及血管翳局部侵袭的性质。

（三）细胞因子的自分泌（autocrine）及旁分泌（paracrine）作用

前述的无论是T细胞或滑膜细胞皆离不开细胞因子的作用或调节。细胞因子的特点除去一种因子可由不止一种细胞产生，而一种因子反之又可作用于不同细胞外，另一特色是有自分泌（自己刺激自己），和/或副分泌（刺激旁边或附近的细胞）的作用，类风湿关节炎中也是如此。白介素-1看来在发病机制中起重要作用。其证据为滑液中可查得不同生物活性，而白介素-1α及白介素-1β蛋白则皆增高；滑膜细胞可自发地在试管内产生IL-1α及IL-1β，滑膜细胞中含高水平IL-1α和IL-1β的信息性RNA；血中存在IL-1β且水平与疾病活动性相关连。白介素-1的生物作用除系统性引起发热、急相蛋白合成（如C反应蛋白）、增加产生粒细胞巨噬细胞菌落刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor，GM-CSF）外，关节局部促进多形核白细胞、淋巴细胞、单核细胞的趋化，促进白细胞吸附于内皮细胞，刺激纤维母细胞增殖，刺激纤维母细胞及软骨细胞产生胶原酶及前列腺素E_2，刺激T及B细胞，刺激胶原产生增加，等等。产生IL-1的细胞有数种，但在类风湿关节炎甲型滑膜似为主要来源。有趣的是甲型通过IL-1刺激纤维母细胞（乙型滑膜细胞）产生巨噬细胞刺激因子（macrophage stimulating factor，CSF-1）及GM-CSF，从而又更促进单核细胞及巨噬细胞包括甲型滑膜细胞自身的增生。除IL-1外，类风湿关节炎发病机理中，肿瘤坏死因子（tumor necrosis facftor TNF）似为另一重要的细胞因子，主要也由甲型滑膜细胞及巨噬细胞产生。用抗TNFα抗体中和TNFα活性，可阻断体外滑膜细胞培养产生IL-1，抑制GM-CSF和IL-6的产生，降低MHC-Ⅱ类抗原的表达并抑制滑膜细胞间的粘附。最近Ⅱ期抗肿瘤坏死因子单克隆抗体临床试验取得令人鼓舞的结果。INFγ生物作用与IL-1相似。

似纤维母细胞的乙型滑膜细胞很可能于其表面表达有CSF-1，因凡正常或癌性细胞属纤维母细胞系者皆表达有CSF-1。反之似巨噬细胞的甲型滑膜细胞很可能表现有CSF-1受体，因一般巨噬细胞及相似细胞皆有此受体。甲乙型滑膜细胞互相邻近，正如甲型滑膜细胞刺激乙型滑膜细胞一样（如通过IL-1），乙型滑膜细胞也通过CSF-1刺激甲型滑膜细胞，即二者相互间之副分泌作用。

完全不除外甲型滑膜细胞由其众多产生的细胞因子及生长因子刺激本身增殖，即自分泌作用。有报告IL-1即可起此作用。还有报告乙型滑膜细胞亦可产生IL-1，另可产生TNFα，而IL-1与TNFα常起协同作用。乙型滑膜细胞试管内培养加入此二细胞因子的任一种后，分泌金属蛋白酶和GM-CSF更为增加，此也可称为自分泌作用。类风湿关节炎中旁分泌作用是主要的。

无论甲型或乙型滑膜细胞通过其分泌的细胞因子皆刺激淋巴细胞（如IL-1及IL-6），反之淋巴细胞分泌γ干扰素、IL-2等又进一步刺激甲型滑膜细胞形成一反复循环。另外，γ干扰素增加组织相容抗原HLA-DR、HLA-DQ在巨噬细胞上的表达，这也又进一步刺激淋巴细胞，可谓之阳性反馈。

由上述可以看出类风湿关节炎的细胞因子网络是极其复杂的，更何况细胞因子因水平高低不同而作用也可有差异，例如低水平IL-1刺激破骨细胞，高水平破骨细胞反受抑制。此外，前述IL-1

表20-5-3 类风湿关节炎中的细胞因子

细胞因子	滑膜/滑液中測得
T细胞产生	
IL-2	-
IL-3	-
IL-4	-
IL-6	±
γ-INF	-
TNFα	-
GM-CSF	-
巨噬细胞/甲型滑膜细胞产生	
IL-1	+++
IL-6	+
IL-8	+++
TNFα	++
M-CSF（CSF-1）	+
α-IFN	±
GM-CSF	+
TGF-β	++
MCP-1	++
纤维母细胞/乙型滑膜细胞产生	
IL-6	+++
GM-CSF	+
M-CSF（CSF-1）	+
MCP-1	+

TNF α = tumor necrosis factor α

M-CSF = macrophage-colony stimulating factor

GM-CSF = granulocyte macrophage-colony stimulating factor

TGF-β = transforming growth factor-β

MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1

与 TNFα 对培养的滑膜细胞则有拮抗作用，γ 干扰素抑制 TNFα 介导的滑膜细胞增殖，产生胶原酶及分泌 GM-CSF，而 TNFα 则抑制 γ 干扰素介导的似纤维母细胞的乙型滑膜细胞的 HLA-DR 表达。又如 TGF-β 在有血小板产生的生长因子 β（platelet-derived growth factor β）并存的情况下刺激纤维母细胞生长，但在上皮生长因子（epidermal growth factor）并存情况下反而抑制纤维母细胞生长。人们对细胞因子的认识仍在发展中。表 20-5-3 的综合不一定是完整的。

（四）T 细胞/巨噬细胞/纤维母细胞轴心假设

综合上述，T 细胞、巨噬细胞（含甲型滑膜细胞）、纤维母细胞（含乙型滑膜细胞）在类风湿关节炎发病机制中都是重要的，治疗中针对一支显然是不足的。未来的治疗可针对此轴心中的不同环节，很可能是需要进行联合干预。这三支细胞的相互交叉作用，每支占多大比重可能受病期早晚、用药影响、遗传背景、激发的病原不同，以及很多未知因素的影响。图 20-5-1 只能是一示意图而已。

（五）B 细胞产生自身抗体

无论甲型滑膜或巨噬细胞产生 IL-6，或 T 细胞产生IL-2，皆刺激B细胞产生自身抗体。尽管

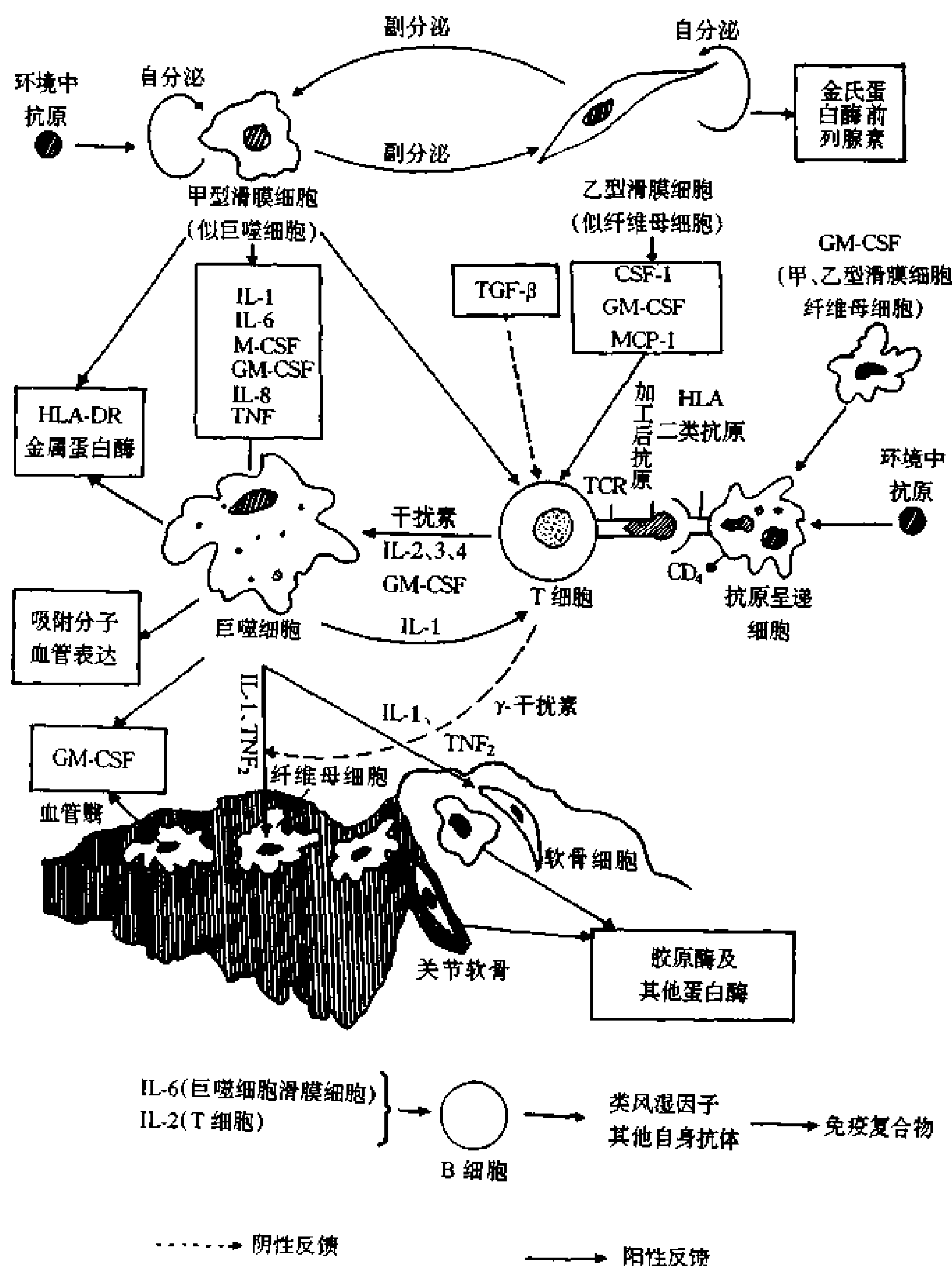


图 20-5-1 类风湿关节炎发病机制细胞因子网络示意图

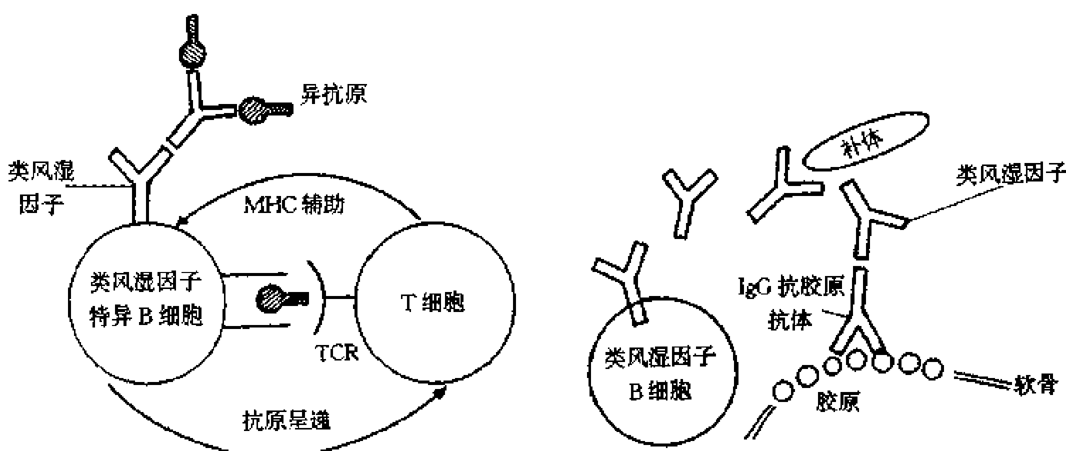


图 20-5-2 类风湿因子在关节内的某些致病途径

类风湿因子在致病中非主要因素，因先天性丙种球蛋白缺乏症患者亦可患类风湿关节炎，但类风湿因子尤其是 IgG 型可形成免疫复合物，引起局部（关节）或其他部位（如结节、血管炎、肺等）病损也不能忽视。类风湿因子特异性 B 细胞亦可向 T 细胞呈递捕捉到的以免疫复合物形式出现的异抗原，或与软骨表面的免疫复合物（如胶原与抗胶原抗体结合的免疫复合物）结合而激活补体。图 20-5-2。

【病理】

类风湿关节炎的开始，亦即其基本病理改变是滑膜炎。滑膜原本只 1～3 层细胞，现明显变厚，甲型及乙型滑膜细胞大量增加且都表现活化标记。滑膜表层下深层细胞也大量增加，有的在血管周围聚集成滤泡样，多数为 CD_4^+ 细胞。巨噬细胞多在滤泡内，而浆细胞（B 细胞少）及 CD_8 细胞则多在最外方，或两组血管周围细胞聚集中间。所有不同型别细胞（滑膜细胞、T 细胞、巨噬细胞、B 细胞、内皮细胞、纤维母细胞）皆较正常人及骨关节炎患者有较高百分比及较强的 HLA-Ⅱ类抗原的表达，T 细胞可高达 50%。滑膜内血管数目明显增加。活化细胞产生细胞因子以及细胞因子受体表达皆增加。以肿瘤坏死因子受体为例，滑膜表层、软骨血管翳交接处，T 细胞表达都增加，可高达 80%。

类风湿关节炎另一重要病理改变即血管翳（pannus）。有人认为整个慢性炎症的滑膜组织即血管翳。另些人则认为血管翳是一在滑膜和软骨及骨交接面处的一种特殊的血管结缔组织。血管翳的表层与细胞丰富的滑膜的表层相连续，被认为是由滑膜所产生。血管翳与在其下的软骨连接，通过金属蛋白酶等有侵袭、裂解软骨的作用，使软骨基质及水分丧失，软骨细胞减少。血管翳对其附近骨亦然（骨基质裂解，破骨细胞使骨吸收）。另一类型血管翳特别于承重关节的软骨边缘处，除如上的描述外，与软骨非清晰分界，而有一中间模糊多层的纤维母细胞区。此中间区下之软骨无裂解现象。此被称为"过渡纤维化区"，可能代表血管翳的纤维化愈合期。前一种血管翳于邻近软骨外，血管翳细胞中可查见 IL-1 及 TNF（亲炎性细胞因子），而在后一过渡纤维化区则无之，还示有 TGF-β 的存在（TGF-β 刺激胶原及基质产生），提示后一类型血管翳是在缓解愈合期。

类风湿关节炎的关节外表现，很多与血管炎有关。类风湿结节可能是小血管炎后的一种肉芽肿性反应，中心为纤维素样坏死区，周围为纤维母细胞增生，再外层为巨噬细胞栅栏样围绕。类风湿血管炎侵及小和中等动脉可涉及肢体、周围神经及内脏器官。类风湿血管炎病理很似结节性多动脉炎，但不同点是中、小动脉多示血管内层增生闭塞而很少炎症表现。早期动脉病变多示免疫复合物的沉积（免疫球蛋白、补体），晚期病变则无之而是纤维蛋白原的沉积。

【临床表现】

类风湿关节炎最多见、最典型的临床表现可反映于美国风湿病学会的分类标准中，但人们往往未注意原标准中所附的定义（说明），现分述如下：

1. 晨僵 指关节内或周围的晨僵，于充分活动前历时至少一小时，国内检测肯定的患者，不少人称有晨僵但不足一小时。晨僵时间太短暂意义不大。

2. 至少三个关节区示有关节炎 指医生看到 14 个关节区（近端指间、掌指、肘、膝、踝、腕、

跖趾、左右两侧）至少三个区同时软组织肿或有积液（骨性肥大不算）——软组织肿或积液代表炎症，只是病人称关节痛尚嫌不足。本条指至少三个关节区不是指至少三个关节。

3. 手关节关节炎　在腕、掌指及近端指间关节区中至少有一个区显示有关节肿。所以把此作为一条，因类风湿关节炎虽可侵及任何关节，但按主要侵及关节的频率顺序，手三区关节占前三位。

4. 对称性关节炎　同一关节区左右两侧同时受累及，手三个关节区左右受累但非绝对对称。上述三条反应类风湿关节炎多数是对称性多关节炎。

5. 类风湿结节　医生观察到的于骨突处，关节周围的结节，20%～30%患者有之，多反映疾病的活动性和伴随重症患者。多见于肘背侧，指关节、肩骨突、枕骨突、腓肠肌腱处，为数不多，不注意寻查（如病人不解衣）常易忽略。改变病情或慢作用治疗后结节可消失，但有报告甲氨蝶呤治疗后，虽一般病情进步但结节反有增加（尤其手指上结节）。

6. 血类风湿因子　任何方法检查显示血类风湿因子含量异常，该检查方法在正常人中阳性率不超过5%。国内报告大多未注意后一要求。有报告乳胶凝集试验结果但未注明正常人效价高限。有报告酶联法检查结果但未注明正常人光密度高限。更不当者为报告“阳性”“阴性”，使医生不能领会“阳性”的真正含意是什么。

7. 放射学改变：照腕及手关节相可见类风湿关节炎典型放射学改变，其中必须包括骨侵蚀或肯定的局限性脱钙或受累关节近旁的明显脱钙。国内有只凭病史体检及类风湿因子检查作出诊断而不照手相或只照手指而不照腕关节。事实上每一怀疑类风湿关节炎患者，正如肺结核之照胸片，都应在初诊时即照手腕关节相，一方面有助诊断，另方面即或正常也便于以后追查比较。能照足相则更好。

满足以上七项中至少四项（1～4项至少6周）者，可归类为类风湿关节炎。当然，此标准不适用于很早期患者，因患者尚缺乏如此典型临床表现。因之满足此标准者实际上已不是早期患者。此点应纳入治疗考虑之中。

类风湿关节炎可侵犯任一关节，但值得描述的有以下诸点：

1. 类风湿关节炎很少但非绝对不侵犯远端指间关节。过去有教科书称如远端指间关节受侵可除外类风湿关节炎，言之过度。有此情况时当然也要考虑与骨关节炎并存之可能。拇指亦然。骨关节炎虽更多影响拇指关节，但类风湿关节炎有时也可侵及并造成骨侵蚀。

2. 与强直性脊柱炎不同，类风湿关节炎很少影响骶髂关节，或只出现于少数严重病例，更不用说类风湿关节炎有时与强直性脊柱炎并存。类风湿关节炎极少影响胸腰椎。胸椎受累或因类风湿关节炎引起之骨质稀疏，或因长期应用肾上腺皮质激素的结果。但此情况发生于腰椎者仍少见。反之，颈椎似为类风湿关节炎一好发部位，约见于40%～70%病人中。病人多诉枕区痛，颈活动时加重，或颈肌痉挛颈活动受限。C_1-C_4小关节面最多受侵，多数治疗后进步，但少数引起严重神经系并发症（由于半脱位）并可招致死亡结局。

3. 膝受累很多见，髌骨下压痛及肿胀提示滑膜炎的存在。小量积液时可有“膨出征”（右手掌沿膝内侧向上压迫时，积液流向外侧，内滑膜囊出现凹陷消失并又露出膨胀），但积液多时此征消失。正常膝体温较大腿小腿为低即所谓之“凉髌征”。体检时以手触髌骨、大腿及腓肠肌，如温度相等即凉髌征（cool petella sign）消失，提示炎症存在。膝关节炎时病人为求舒适易于取膝屈曲位，如时间久后加以四头肌萎缩，形成挛缩畸形，因此要及早处理并教育病人。

4. 足受累也很多见，后足跗骨及舟状骨常受累，但多不易被察觉。患者诉疼痛发僵，继发性足肌痉挛久后，导致外翻畸形和强直性扁平足。足跟痛在强直性脊柱炎是重要症状提示附着点炎，但在类风湿关节炎亦可存在，主要由于腓肠肌腱下滑囊炎或足跟外滑囊炎，常与腓肠肌腱结节并发。前足蹠骨头常受侵引起疼痛。足畸形多发生于蹠趾关节炎及其内缩肌腱鞘炎后。由于足掌痛患者常以足跟行走足呈上屈，导致足趾呈爪样，最后蹠趾关节脱位。蹠骨头侵蚀，足变宽出现外翻畸形。

5. 晚期手的畸形随骨关节破坏部位不同，肌腱损伤程度部位不同，患者用手持力动作不同，出现的畸形也不同，最多见者为掌指关节的半脱位或尺侧偏斜，手指天鹅颈畸形（远端指间关节过度屈曲，近端指间关节过度伸展），手指Bontannire畸形（与天鹅颈畸形相反，近端指间关节屈曲，远端指间关节过度伸展）。

6. 除骨关节受损外，关节附近的肌腱、腱鞘、滑囊皆可受侵。持续的腕背侧腱鞘炎（Tenosynovitis）可导致伸肌肌腱侵蚀甚或破裂、扳机指常是屈肌腱鞘炎的表现（肌腱变厚或有结节）。腕关节病

及腕管滑膜炎也可使屈肌肌腱破裂，但较伸肌腱破裂少见。重的腕管屈肌腱炎可致压迫正中神经(median nerve)，手掌痛可能被误认为是关节病，手指无力、刺痛及鱼际肌萎缩，加以肌电图改变有助鉴别。全身左右各约有80个滑囊，滑囊有一滑膜层分泌滑液，类风湿关节炎最常侵及者为肘后鹰嘴处滑囊炎，肩峰下、转子的、腓肠肌、跟腱下滑囊等。腓肠肌滑囊炎积液上可延伸至腘窝，称为Baker腘窝囊肿，下可延伸至小腿内侧。Baker囊肿还可发生起源于膝关节腔，或由于滑膜囊肿破裂形成，或由于滑液外溢，滑膜组织形成活塞使外溢滑液淤集。如膝活动多加高了膝关节内压力，亦可使此滑膜囊肿破裂。Baker囊肿可压迫静脉使小腿肿胀，也可破裂后滑液淤集于小腿肚并出现出血(下至踝区)，往往被误认为血栓性静脉炎。

类风湿关节炎是一不限于侵犯骨关节的系统性疾病，分述如下：

1.血液学改变　贫血很常见，程度与疾病活动性、关节炎症程度相关连。贫血原因可能是多因素的。血清铁及转铁蛋白浓度下降反映铁利用失常。如其他慢性炎症贫血一样，铁蛋白及含铁血黄素合成增加，网状内皮系统储存铁增加，或可解释血清铁被结合而下降。另外患者红血球生长素水平低，骨髓对之反应轻度下降，也可能为贫血原因之一。类风湿关节炎治疗进步后贫血有可能改善，但也要注意某些药可能继发产生骨髓抑制和/或溶血性贫血。患者饮食营养不佳。继发感染可加重贫血。贫血对铁治疗反应不好。

血小板增多常见于活动期患者，或与关节外表现相关连，发生机制不详，但与血栓形成及骨髓恶性变无关。嗜酸细胞血症偶见，或与关节外表现并存，同时常有高类风湿因子水平、血补体水平下降。肺并发症亦可有嗜酸细胞增高，但一些治疗药物，特别是金，亦可使嗜酸细胞增高，淋巴结肿大在类风湿关节炎不少见，治疗后缩小。

2.急相反应物　习知的血沉增快、C反应蛋白增高，一般认为系反映炎症的活动性指标，但也可能是白介素6产生多，刺激肝合成增加的结果。

3.结节已如前述，结节可发生于关节内或周围、皮下，也可发生于任何内脏。

4.肺　尸检材料胸膜受累可高达50%。临床只少数示大量胸水。胸水细胞数多少不一、糖<1.4mmol/L (25mg/dl)，补体减低、蛋白增加。可含类风湿因子、类风湿结节可发生于肺中，多见于血清阳性，关节侵犯广泛、同时其他部位也有结节的患者。结节1～8cm，直径大小不一，多位于肺周边，可成空洞或破溃引起胸腔积液或支气管胸膜瘘。尘肺患者患类风湿关节炎更易出现肺结节，为数多，较大，可突然出现并伴关节症状加重，称为Caplan综合征。结节病理中心区坏死含有粉尘。闭塞性毛细支气管炎、间质性肺纤维化在类风湿关节炎亦有报道，多为晚期患者表现。早期发现只能靠肺呼吸功能检查。类风湿关节炎引起肺间质纤维化虽属可能，但也要除外引起肺纤维化的其他疾病并存或治疗药物所引起。局限肺动脉炎少见，多与其他类风湿肺表现并存。

5.心　心包炎最多见。虽然临床症状性心包炎不多见，但尸检及心电图检查高达50%患者有之。心包液改变与上述胸腔液改变相同。压缩性心包炎更少见。结节性肉芽肿及弥漫纤维化病变可见于心肌。超声心动检查30%患者可有不同程度瓣膜受累，但大多无血液动力学重要意义。类风湿冠状动脉炎可以发生。心肌及内膜改变多也系结节或血管炎的后果。

6.肾　类风湿关节炎较少影响肾。但肾血管炎、轻度膜型肾病皆有报道，有肾病者应先除外继发性淀粉样变及药物所致可能。金、青霉胺、环孢素、非甾类抗炎药等皆可引起肾损伤。

7.神经　神经受压迫是引起神经症状的最常见原因，多发生于局部较重的滑膜炎压向附近一固定结构。正中、尺、后胫骨、桡神经后骨间肌支常受累。神经区痛及知觉异常多夜间加重。叩打腕管或蹠管引发上述症状称为Tinel征。内科治疗虽可有效，但有时需外科松解以防肌肉永久性萎缩。颈椎受累可引起脊髓压迫(特别是寰枢椎滑脱、半脱位)，多见于进行性病期长的重型患者。阳性巴彬斯基征，反射亢进，肢体乏力常提示此可能性。

8.眼　最多见为继发性干燥综合征，10%～35%患者有之。巩膜外层炎多示疾病活动，眼突发红痛呈结节性或弥漫性。巩膜炎较巩膜外层炎少见，但更多与血管炎、长期活动性关节炎症关连，如不治疗可进展成巩膜软化。由于巩膜缺乏血管，类风湿关节炎治疗对巩膜眼疾效果不佳。除上述外亦可发生葡萄膜炎。巩膜外层结节等。治疗药中激素可引起白内障、青光眼，金可引起在结膜角膜沉积，氯喹可引起角膜或视网膜病。

9.血管炎　多影响中小血管，发生于任何部位，常是关节外表现的病理基础，小血管炎多见于皮肤、甲床梗死、指端坏死、小腿溃疡或末端知觉神经病。这些常不进行性发展加重，但如不断有新

区出现提示系统性血管炎，则预后不佳（英国报告死亡率高）。类风湿血管炎多伴有血高类风湿因子、低补体，并有冷球蛋白、免疫复合物及血小板增多。有谓广泛血管炎与激素有关，但未用激素者亦可发生。激素用量波动过大或突然停用常使已有的血管炎爆发。激素诱发血管粥样变有可能使血管炎转化成闭塞性血管病。

10. 淀粉样变　在类风湿关节炎属继发性时，可侵及任何一器官，出现蛋白尿时应思及此可能。诊断靠齿龈、直肠和受侵组织的活检。多发生于病期长的患者，发生率差异大，并不少见。

【病程】

类风湿关节炎的起病、病程、结局不一。起病可缓（一半以上）可急（10%～25%），可为单关节性，也可为多关节性，可只有关节炎症状也可同时有关节外表现，甚或以非关节症状如滑囊炎出现，或只以周身症状先出现，如无力、厌食、多肌痛和/或关节痛等。最多见者为缓慢起病，以对称性的腕关节炎表现为主；其次为缓慢单关节以影响大关节（膝肩）起病；更其次为急性多关节炎（手、腕及大关节）起病，可发生于各年龄。过去认为此种起病老年人多见，预后好，短期恢复，但以后研究并非如此。急性单关节炎起病者很少，虽似化脓性关节炎或结晶性关节炎，但症状不如后者重。滑液检查可助鉴别。

不论起病形式如何，以后的病程发展尚不完全了解，因需很长时间观察。Masi 等对 50 例早期患者 6 年的追随观察，报道三种病程形式：①单循环式（monocyclic）：发作一次以后缓解至少一年之久，见于 20%患者；②多循环式：见于 70%患者，发作一次后或为间歇发作中间短暂缓解，或为轻重起伏持续发展，从无缓解；③进行式：占 10%，随时间推移受侵关节数目积累增加，所谓之恶性类风湿关节炎也属于此一类。此观察以美国风湿病学学会所订类风湿关节炎临床缓解标准为依据，其内容如表 20-5-4。此标准侧重关节炎性表现而未包括患者病程中关节功能状态如何，而此点对预示患者的未来似更重要。

研究自然病程的目的是希望能从中找出对结局和预后的线索，例如最初认为急性发病预后好，但以后研究有些急性发病者可能非类风湿关节炎，或急性发病者早寻求治疗，而有大系列观察达 11 年之久，起病缓急无预后意义。Fleming 认为起病缓、影响肩肘腕膝及第一、二掌指关者预后差，尚待证实。研究发病以后病程不可能脱离治疗，也不可能

表 20-5-4　美国风湿病学会类风湿关节炎临床缓解标准

满足下列至少五项持续至少 2 个月
1. 晨僵时间不超过 15 分钟
2. 无疲乏感
3. 无关节压痛
4. 无关节痛，关节活动时无痛
5. 关节或腱鞘无软组织肿胀
6. 血沉低于 30mm（女性）或 20mm（男性）
有活动性血管炎表现、心包炎、胸膜炎、肌炎和/或近期无原因的体重下降或发热者，不能认为缓解

长期设置无治疗的对照组。只要观察足够长时间并与死亡率、残废情况结合，寻求有预示性的预后指标，都将是有意义的。

迄今 10 年期的一些研究，近 50%患者于病初两年内出现关节隙狭窄和/或骨侵蚀。另外 50%最高 X 光片侵蚀数出现于头五年内。这些都提示在大多数病人有永久性骨破坏，且多较快地发生于病的早期。Pincus 对 175 例观察 9 年，72 例皆有关节功能状态下降（包括残废、死亡），与开始观察时的四项指标相比，握力（mmHg）、扣钮扣试验（秒）、日常活动提问答案（困难程度%）皆有下降，有预后的意义。晨僵时间（秒）多数也下降，但也有一些病例反而进步，说明有些病人残废加重（功能下降）但代表发病机制的某些症状（指标）或可消散。如流行病学节中所述，10 年观察时原本能工作者，至少 50%工作残废（不能工作或只能改变作少的或轻的工作），而此情况与放射学及实验室检查只有弱的相关性，不如与年龄、文化程度、经济水平、病期长短、功能状态相关性强。有关提示患者远期结局的预后指标在下节中还将述及。

【诊断】

典型病例诊断并无困难。大多数病例可参考美国分类标准。该标准非 100%地特异及敏感，故医生的鉴别判断至为重要，例如无论如何不能再用"类风湿脊柱炎"、"类风湿关节炎中心型"，把类风湿关节炎与强直性脊柱炎相混淆（二者并存是另一回事）。难于诊断者是早期、轻型、不典型病例。为此总论中述及的及时进一步综合检查，如影像检查（如无经济困难，可作 CT 片及磁共振片，因其较普通 X 光片更敏感），滑液检查、滑膜活检都是必要的。

人们希望能找出一些检验方法以助早期诊断。奥地利一组学者报道以 Hela 细胞制备抗原，用免疫印迹法测得约 30%类风湿关节炎患者有抗 RA_{33}

抗体（示抗原为33KD多肽）。最初报告具高度特异性，但以后发现系统性红斑狼疮亦可阳性。值得注意的是此抗体似可助早期诊断。有些此抗体阳性而临床难以诊断为类风湿关节炎的患者，经追随1~3年后，确表现为肯定的类风湿关节炎。另外此抗体阳性的系统性红斑狼疮患者相当一部分（5/12人）示有骨侵蚀，而阴性者则无之（0/18）。此检查能否作为类风湿关节炎中骨侵蚀的一项预后指标值得进一步研究。

另一项加拿大报道以人脾及胎盘制备抗原，也以免疫印迹法检查，发现42.7%类风湿关节炎患者有一抗50KD及55KD（前者脾、胎盘抗原皆含有，后者只存在于胎盘抗原）多肽抗体，称为Sa抗原抗体体系。据报告此抗体高度特异达99%，不少病人起病后最初几月即呈阳性，抗体效价随治疗后下降。

除类风湿因子及上述两种抗体外，另具有一定诊断意义的抗体是抗角化上皮抗体（antikerratinized epithelium antibody AKEA）。前者用大白鼠中段食管的角质层（stratum corneum）为底物，以间接免疫荧光法染色，阳性者为平滑的层次着色。IgM阳性染色无特异性，但IgG阳性染色很特异，阳性率见于50%~60%类风湿关节炎病人，而正常对照及其他疾病对照只0~5%阳性，特异性达95%~100%。重要的是类风湿因子阴性的患者34%本抗体阳性，故有助诊断。

抗核周围因子抗体：只能合成角质（kerratin）的上皮细胞如颊和食管粘膜细胞含此尚不很清楚的抗原。由于正常人口腔粘膜细胞只10%含此因子，且含此因子阳性细胞占总细胞数差异很大（20%~90%），此检查很难常规进行。类风湿关节炎中虽80%阳性，但特异性低，系统性红斑狼疮、硬皮病、传染性单核细胞增多症等也可阳性。在类风湿因子阴性的患者中40%阳性，故仍有一定诊断帮助。

以上报告虽仍需多中心验证，包括更多前瞻性研究，但展示人们对诊断类风湿关节炎特别是早期患者新的努力。

部分类风湿关节炎患者抗磷脂抗体阳性，但并无如抗磷脂综合征中的表现，如血管栓塞、反复流产、血小板减少等，也不使梅毒血清反应呈假阳性，故与系统性红斑狼疮中的抗磷脂抗体的表位显然有所不同，对类风湿关节炎诊断意义不大。

上述诸抗体除类风湿因子外，致病意义不清楚，甚至所对抗原也不全了解。另一组自身抗体如抗胶原Ⅰ、Ⅱ、Ⅸ、Ⅺ抗体皆有报告。由于各家报告所用胶原不同（人的或动物的、纯质的或异质的），纯度不同、检测方法不同，报道结果有很大差异。抗胶原Ⅱ、Ⅺ抗体同样常见于骨质稀疏及Paget病，抗胶原Ⅸ抗体相对较限于类风湿关节炎。这些抗体的致病意义（原发针对关节组织或关节炎症后继发产物）同样也是不肯定的，对诊断也无很大帮助。有学者以抗胶原抗体作为疾病活动性指标，未被广泛采纳。

【治疗】

类风湿关节炎的治疗正处于一个反思、讨论，重新探索的新阶段，也是一系列新治疗即将开始的前奏。之所以如此是因为：

1. 过去的临床治疗研究大多是观察2~12月，几乎没有一篇超过36个月，远期效果不同于近期效果。

2. 50%用非甾类抗炎药及所谓二线药（改变病情或慢作用药）治疗者，于开始治疗后1~2年停用，80%于5年内停用。

3. 复习过去宣称可控制放射学进展（骨侵蚀）的有关二线药报告，就论文内容论只少数报告较肯定，多数皆无肯定的说服力。

4. Wolfe报道485例患者经二线药治疗6个月后18%获缓解，但继续观察3年，缓解者中不足10%仍持续保持缓解，亦即不足1.8%的原患者可维持缓解3年。

这些都说明过去认为“有效”的治疗尚很不理想，如何是改进之道？类风湿关节炎治疗不管采取什么战略布局，如所谓之金字塔模式（也在不断改变中），倒金字塔模式，锯齿模式，下台阶模式，等等。以下的共识为各家所承认。

1. 类风湿关节炎可有不同亚型，预后转归不同，治疗也应有所不同。问题是如何区分这些亚型，从遗传角度Fox提出以类风湿因子、HLA-DR_4及DRB1易感表位是否阳性，分成四个不同组合（亚型）。显然三者皆阳性的亚型病情重、预后差、结局不好。如此分型显然近期内尚难广泛应用于临床。

2. 治疗应是全面的和综合的。本段不可能详述及理疗，防止畸形的措施等等。就是药物治疗目前也再没有人主张先单用非甾类抗炎药，如出现骨侵蚀后再用二线药（最早的金字塔模式即是如此）。

3. 应尽量争取诊断出早期病例，并早期开始治疗。治疗早晚对疗效，转归皆有重要影响。前述Wolfe的观察对象大多为过去治疗的一般病例，大

多非早期病例，而英国 Emory 报道其早期类风湿关节炎多中心研究组观察的 800 例早期患者已观察三年以上，95%患者接受二线药，81%仍在继续使用，其远期结果仍在观察中。Emory 的经验认为以双能 X 线吸收扫描（dural X-ray absorption scan, DXAS）测骨密度，显示病程大于 6 个月时较病程更短者已有骨质丢失，经治疗抑制炎症后骨质丢失也受到抑制。初步结果最初两年内手骨丢失可高达 30%。DXAS 敏感，三个月内可以测出变化。认为是评价治疗时的一重要转归指标，甚至可代替普通 X 光片。Emory 还认为早期病例症状体征不多，难以作为预后指标，他以 MHC Ⅱ 类抗原（DRB1），类风湿因子及硫氧化缺陷三者作为危险因素（预后指标）。以发生骨侵蚀否为转归项目，观察 4 年，结果有二或三项危险因素者较无或只有一项危险因素者骨侵蚀发生增高 12 倍。硫氧化指数实质上为又一遗传标记（口服 750mg sulfur-carboxy-methyl cysteine 后收集 8 小时尿，测尿中以硫酸盐（sulfate）排泄百分数除以硫化物排泄的百分数，称为硫氧化指数，指数>6 者为硫氧化不良者）。国内关于早期类风湿关节炎的研究还很少，应当加强。

4. 既然类风湿关节炎患者有不同型、不同轻重、不同预后的类别治疗上应区别对待。上两段也已述及一些分型方法和预后指标，研究这些指标具有重要意义，可以区分“良性”和侵袭型（aggressive）患者。这些指标或反映病的活动性（activity），或反映严重性（severity），或预示不好的转归（outcome）包括死亡率，功能残废。这三者是有区别的，例如急相反应物（血沉、C 反应蛋白）反映炎症活动性，虽有报告与放射学进展有关连，但不能预示远期病程的发展，（虽 Emery 认为正常后，关节功能不再恶化）。表 20-5-5 示文献中述及的有预后意义的一些指标。

表 20-5-5 类风湿关节炎的预后指标

1. 性别：总的说，一般认为男性比女性转归预后好
2. 年龄：报告结果不一，有谓起病于年轻女性者预后不佳
3. 起病时受累关节数或以后积累涉及关节数>20
4. 骨侵蚀发生早（2 年内）或积累骨侵蚀数多
5. 关节功能丧失出现早（起病一年后）并积累增加
6. 治疗前病史已有 5 年
7. 类风湿结节，尤其数目多
8. 类风湿因子高效价（如条件允许测得血中高免疫复合物）
9. 有关节外表现
10. 持续血沉高，C 反应蛋白高，血嗜酸细胞高，血小板高
11. 跟趾滑膜炎（骨侵蚀）
12. 严重周身症状（发热、贫血、乏力）
13. 早期激素治疗（短期）症状不能获得完全缓解，并不能以 10mg/d 维持

这些指示只能综合地供医生参考判断，以区分较“良性”的和急进侵袭的病例，对后者治疗自应更积极加强。这些指标也可作为治疗后追随以判断治疗效果的指标。此点在下段中还将述及。

5. 近期疗效不等于是远期疗效。人们更关心的是远期病人情况（转归）如何。为此国际上已开过两次会议讨论哪些是临床用药“核心”的观察指标以衡量患者的转归（称为 Omeract 会议，即 outcome measures of rheumatoid arthritis clinical trial）。美国风湿病学会相应公布了他们推荐的类风湿关节炎疾病活动性核心测量指标（ACR core disease activity measures for rheumatoid arthritis），如表 20-5-6，

表 20-5-6 美国风湿病学会推荐的具体方法以测量疾病活动性的核心指标

疾病活动性测量	检测方法
1. 压痛关节数	记录查体时压迫和操纵 68 个* 关节的有压痛关节数，只记录有无压痛，其他不计。
2. 肿胀关节数	记录检查 66 个关节 * 的肿胀关节数，只记录肿或不肿。
3. 患者对痛的评价	用视力对照表（10cm）或 Likert 级（见总论）评价目前痛水平。
4. 患者对疾病活动性的综合评价	可用 AIMS 提问写出目前状况如何，应提供一视力对照表，也可用 Likert 级
5. 医生对疾病活动性的综合评价	用视力对照表及 Likert 级由医生记录
6. 患者对体力功能的评价	在类风湿关节炎中展示敏感的有 AIMS，HAQ，MHIQ，MACTAR 等
7. 急相反应物值	魏氏法测血沉或 C 反应蛋白水平
8. 放射学或其他显像方法	

AIMS = 关节炎影响程度测量（arthritis impact measurement scale），HAQ = 健康评价调查提问（health assessment questionnaire），MHIQ = 麦克麦斯特健康指数调查提问（McMaster health index questionnaire），MACTAR = 麦克麦斯特多伦多关节炎病人认可残废调查提问（McMaster Toronto arthritis patient preference disability questionnaire）。* 66 个关节见总论，也可以 28 个关节代替，也见总论。

所谓活动性也是为了转归的目的。

以上指标称之为“核心”，意为重要的必须作的，但并不排除参用上述预后指标中其他指标。此核心指标中突出选用关于关节功能（亦即体力功能

表 20-5-7　关节炎影响程度测量提问（AIMS）

活动度：你因健康原因一天大多时间都在床上或椅上吗？你能利用公共交通工具吗？你在本社区活动时，有人因你健康原因必须协助你吗？你因健康原因一天大部时间都留在室内吗？

体力活动：你能走路不用他人协助，或须用手杖、拐、撑架或人工肢体？因健康原因你上一层楼或走一个楼距有困难吗？你弯腰、低头、举臂有困难吗？你的健康限制你作剧烈活动如跑步、举重物、参加用力的体育项目吗？

灵巧活动：你能很容易地用铅笔钢笔书写吗？用钥匙开锁吗？扣衣服钮扣吗？开罐食物吗？

社交能力：如你必须服药，你能把你的药都服下吗？如你有电话你能用它吗？你能自己处理你的钱吗？如你有厨房你能自己作饭吗？如你有洗衣机你自己能洗自己衣服吗？你如有交通工具你能去购杂物衣服吗？你如有家用设备如拖把、扫帚、吸尘器，你能用它们作家务吗？

社会活动：每月你有多少次给好友近亲打电话？上月你性生活次数质量上有改变吗？上月你亲友有几次到你家来？上月你与新友有几次社交活动？上月你有几次去你亲友家拜访？

日常生活活动：上厕所需要多少帮助？你动来动去感觉好吗？你穿衣需要多少帮助？你洗澡无论是沐浴、盆浴、擦身需要多少帮助？

痛：上月你有几次关节剧痛？上月你如何描述你经常有的关节炎痛？上月从醒来算你晨僵有多长时间？上月你有多少次两个或更多关节同时痛？

抑郁：上月你有多少次觉得你死了别的人会更好一些？上月有几次你觉得很沮丧，早晨时也高兴不起来？

焦虑：上月多少时候你感觉紧张或像上紧了的弦一样？上月多少时候你觉得为神经状态所干扰？上月多少时候你觉得安静不下来？上月多少时候你觉得平静和谐？上月多少时候你觉得松弛毫无紧张？

全面阅读上述各项后，综合地用视力对照表标出你情况所处在的位置。

0　　　　5　　　　10

或残废度）的评价，这在病程中已述及。现只列AIMS及HAQ于后供参考用。国内尚无针对国人情况作出适于我国患者的设计，但也应在这方面作出努力。这对指导治疗是有意义的。

表 20-5-8　美国健康评定调查提问（HAQ）
（残废指数调查提问）

1. 穿衣及洗刷
   你能从衣柜及抽柜中取出衣服吗？
   你能自己穿衣包括扣钮扣、拉链、扣衣钩吗？
   你能洗头发吗？
2. 起立
   你能从直椅上起立不用手支撑吗？
3. 进食
   你能切肉块吗？
   你能举一满杯到你嘴吗？
4. 走路
   你能到室外平地上走路吗？
5. 卫生
   你能洗全身并擦干吗？
   你能用澡盆洗澡吗？
   你能开关自来水龙头吗？
   你能去厕所坐马桶并从马桶上起立吗？
6. 达距
   你能梳你的头发吗？
   你能把在你头上面5磅的一袋糖取下来吗？
7. 握力
   你能开关门吗？
   你能打开过去已经开过的罐子吗？
   你能用铅笔或钢笔吗？
8. 活动
   你能开汽车吗？
   （非因关节炎原因，我不开车……）
   你能上街办事购物吗？
9. 性生活
   你能有性生活吗？
   （我无性伴侣……）

以上每个问题选答无困难（指数0）、有困难（指数1）、需别人帮助（指数2）、不能作（指数3）。性生活选答无困难，有些不舒服，只限于某个姿势或很不舒服，因关节炎而不可能，指数计分同前。将指数加在一起平均可得平均指数。

6. 就药物治疗而言，目前应用的药物可以说没有一个药物能完全避免骨侵蚀的发生。为此，世界卫生组织与国际抗风湿联盟专家会议认为有必要对抗风湿药进行重新分类，倡议分为①改变症状抗风湿药（symptom modifying anti-rheumatic drugs, SM-ARD）：可改善症状及炎性滑膜炎的表现，非甾类抗炎药、皮质激素及过去所谓之二线药，即慢作用药包括细胞毒药等皆属之。②控制疾病抗风湿治疗药（disease controlling anti-rheumatic therapy, DC-ART）：归属此类药的条件是 a. 随炎性滑膜炎减轻，改进并维持关节功能。b. 防止或明显减少关节结构破坏的进展，且至少维持一年。报告此类药时必须注明符合上述条件的观察时间多久，如"2年DC-ART"。由此分类可以看出人们关心的不只是症状的改善，而更关心关节的功能和骨侵蚀的变化如何，而且观察时间越长越好。此精神和上段核心指标是一致的。目前尚未能肯定哪一个药真正属于DC-ART。

7. 综合上述，可以理解何以Pincus提出类风湿关节炎90年代治疗新战略：①早期发现进行性（progressive）或侵袭性（aggressive）疾病患者。②早期治疗。③新药的使用。④联合用药。⑤远期（5～10年）观察结局。此最后一点退而言之，不

是五年就是观察三年也是有意义的。这也是为什么Wolfe写到“未来属于细心执行地观察性研究，这样的研究可以比惯例的方法提供长期药物治疗更多的情报。”这里指的观察研究即是指不可能设对照组的远期很好设计的，至少包括核心指标的资料积累和分析。国内应加强这方面工作。

8. 关于联合用药多数人是赞成的但不是不存在争议。对所有患者都采用联合用药是一种观点，但多数人认为不宜所有患者一开始皆联合用药。联合药物治疗宜用于侵袭型或预后很不好的患者，或单已用过一个二线药但疗效不好的患者。对究竟如何联合用药才是最好的选择，联合治疗后究竟远期效果如何，现尚无人能肯定作出答复。已有的报告意见不一，甚至结果相互矛盾。联合治疗的设想是取不同药物的药理作用或作用部位以增加疗效。抗风湿药不似抗生素，无一报告能肯定显示联合用药可取得相加（additive）或协同（synergistic）作用。另一设想联合用药可调整剂量以避免药物毒性反应，这方面已有的报告结果也呈矛盾。最积极者如Wilske，他开始给予患者强地松10mg每日一次、甲氨蝶呤15mg每周一次、瑞得6mg每日一次及羟基氯喹400mg每日一次。如此治疗三个月后仍无进步再加上硫唑嘌呤100mg每日一次。他治疗的54例中17例获完全进步，而17例中13例病史少于两年，也强调早期治疗的重要性。早期病例用此联合治疗副作用不多见，远少于病史长的患者。他的指导思想是先大联合以诱导缓解，以后逐渐将用药减少，最后取一种副作用少的药维持，即所谓“下台阶”治疗。就是如此大联合治疗54例中20例明显进步，17例仍进步甚微。联合治疗是一新的概念，其根据有似多种细胞毒药（免疫抑制药）联合应用以治疗肿瘤，但类风湿关节炎滑膜增殖造成骨关节破坏，虽似肿瘤，但终究是一慢性长期进程（大多数），且又有不同亚型，故如何具体实施还需要多中心、大系列病例、长期观察后才能得出结论。

9. 新药的使用　由于旧药皆不够理想，人们在寻求新药的治疗，中国的雷公藤应属其中之一，研究较多，但按前述评价要求还需作大量工作。至于其他在中国报道的众多抗风湿药则相距更远。从雷公藤中分离出代号为T_4的有效成分为雷公藤氯丙酯醇，活性高，毒性较低，化疗指数优于其他成分。目前临床应用的雷公藤“多甙片”是一粗制剂，成分比较复杂，有效成分不只一种，产品质量难以控制。前述之T_4可自“多甙”片中分离出是一环氧二萜类物。以T_4很微量处理消化后的类风湿关节炎患者滑膜细胞，显示在非细胞毒（致细胞死亡）剂量下，滑膜细胞分泌的免疫球蛋白，白介素1、6，前列腺素E_2以及肿瘤坏死因子仍都受到抑制。滑膜细胞增殖也受到抑制。T_4仍在继续研究中。

国外新药的研究都侧重于生物制剂。从发病机制一节中所述情况，生物制剂可作用于几个环节，大致可分为：

（1）抗T淋巴细胞治疗：T淋巴细胞接种，由于引起类风湿关节炎的抗原不明，无法得到抗原特异性的T细胞克隆作为疫苗，用T细胞受体多肽作疫苗较T细胞作疫苗有明显优越性（易于标准化及大规模生产），但只还在初期摸索阶段。抗T细胞表面抗原的单克隆抗体研究较多，如抗CD_4抗体，但因病例选择不同，评价病情活动性及疗效指标不同，使用剂量不同所用抗体识别不同抗原位点、亲和力不同，故报告结果差异很大。还有试用抗CD_5、抗CD_7、抗CD_{W52}抗体（皆是泛T细胞表面标记抗原），以及抗白介素-2受体（针对活化T细胞）抗体，研究结果或不满意，或仅处于刚开始阶段。

（2）抗细胞因子治疗：主要是针对肿瘤坏死因子及白介素-1，前者用人鼠嵌合的单克隆抗体，Ⅰ期及Ⅱ期治疗结果令人鼓舞。后者用白介素-1受体拮抗因子（IL-1ra）及可溶性白介素-1受体(SIL-1r)，存在问题还很多。还有用抗白介素-6、抗人细胞间粘附蛋白（ICAM）-1抗体（用以阻止炎症细胞向病变关节移行），都还在研究初步阶段。

（3）细胞因子：γ干扰素用于治疗类风湿关节炎病人已超过10年，虽最初有令病人获得进步的报告，但最近一项欧洲的研究，双盲前瞻性观察半年197例，结论为无效。

总的说来，生物制剂的免疫治疗仍是“任重道远”，虽然有的制剂已经历了Ⅰ期Ⅱ期临床试验(如抗CD_4抗体，抗肿瘤坏死因子抗体)，但主要问题是：

（1）多种细胞因子组成的免疫网络是很复杂的。以抗肿瘤坏死因子抗体治疗为例，一例患者治疗后出现抗双链DNA抗体和似系统性红斑狼疮的表现。再以γ-干扰素为例，从其生物作用看，人们公认它激活单核/巨噬细胞，促进白介素-1、肿瘤坏死因子α和白介素-6的产生，刺激组织相容抗原Ⅱ类分子的表达，诱导炎症细胞及血管内皮细胞表达细胞间粘附蛋白，这些都是对类风湿关节炎不利

的，理论上甚或可能加重病情，但临床试用反而有观察到进步的报告，但结果又不一致。这或又与γ干扰素可阻抑白介素-1活化破骨细胞及产生前列腺素，阻抑B细胞增殖，抑制病毒引起之交叉免疫反应和抑制软骨细胞产生Ⅱ型胶原有关。细胞因子的作用是复杂的，美国食品药物管理局采取慎重态度是正确的，我国也应当仿效。临床使用γ-干扰素后也有诱发自身免疫病的报告。

(2) 尽管人鼠嵌合的单克隆抗体（如抗TNFα抗体）据报告无明显副作用或未检出对"异蛋白"的免疫反应，但诱发免疫反应的可能性仍然是存在的（尤其如长期多次使用），而且一旦发生将使患者不能再应用相似制剂。还有可能长期使用后由于免疫反应，该抗体疗效也会逐渐下降。故制剂的改进以及首选哪一种制剂仍是个实际问题。用连有蓖麻毒蛋白A链的抗T细胞抗体，毒副作用明显，估计与蓖麻毒蛋白有关。

(3) 生物制剂现多数处于Ⅰ期或Ⅱ期少数病例、短期、开放性临床试验。由于诸多设计上的问题，疗效尚不能贸然完全予以肯定，更不用说远期的疗效如何。不同剂量的选择也是一个问题。多中心、统一设计下大系列病人的研究，并按前述药物评价原则，包括远期转归的8项核心指标衡量是很必要的。

(4) 抗肿瘤坏死因子单克隆抗体是目前生物制剂尝试中，疗效较好的一种。但为减少上述（2）中的不足（长期使用后疗效下降等），研究者们又在尝试抗肿瘤坏死因子单克隆抗体与甲氨蝶呤并用治疗，这又开辟了一个新的领域，即生物制剂如何与已有的抗风湿药物联合治疗，这也是非短时间即能得出结论的。

10. 肾上腺皮质激素的使用　对类风湿关节炎而言，多数风湿病学工作者认为肾上腺皮质激素不是不可用（尤其对有关节外表现的重症患者如高热、大量心包积液、多数结节等），但对多数病例而言，能不用即不用。如果用先试用小量，每日总量不超过10.0mg，使用时间尽量不要太长，因主要是利用其抗炎作用（小剂量主要是抑制前列腺E_2的产生）。主要治疗仍有赖于用二线药或慢作用药，一旦发挥作用，激素即应减量至停用。小剂量激素副作用虽较大量为少，但使用时间久众多副作用如骨质疏松、机遇性感染等，仍然会发生。

不能认为激素是一"万能"的免疫抑制剂，因之在所有自身免疫病含结缔组织病中皆可应用。早年观察到激素在小白鼠中产生淋巴溶解（lympholysis），长时间认为人亦如此。实际上人并无此现象（用激素后淋巴细胞短暂减少乃由于再分布影响）。激素对B细胞影响小，动物中同时注射异蛋白及激素并不能抑制抗体的产生。再以后人们强调了免疫系统与下视丘脑下垂体轴的相关性。免疫系统产生IL-1、2、3、6都刺激下视丘产生向皮层释放激素（corticotropin releasing hormone）及脑下垂体产生向皮质激素（ACTH），而肾上腺皮质激素则抑制免疫系统产生上列细胞因子，形成一平衡网。有人认为类风湿关节炎是一应激不良病肾上腺皮质应激不足，对上述细胞因子产生抑制不足，因而有用激素指征。这样考虑时应思及两个问题，一是剂量问题，二是实际效果问题。激素真正产生免疫抑制如在组织移植中减少排异反应，往往需很大剂量，或与环孢素等合用，而于类风湿关节炎，不可能设想长期使用大剂量。其次，50年代英国的研究，单用激素三年效果与单用阿司匹林相似，并不能阻止骨侵蚀的发生，多数人都如此认同。正如Lewis鼠本身下视丘先天产生向皮质释放激素少，注射链球菌壁抗原后先产生急性关节炎，以后发展为慢性关节炎。如糖皮质激素与抗原同时注射，或发生急性关节炎后立即注射可防止产生慢性关节炎，但如已发生慢性关节炎糖皮质激素不能再扭转病情。人类风湿关节炎开始有临床表现时，有似Lewis鼠之慢性关节炎早已形成，激素难于奏效。近年有人又重提出长期小量激素与其他药并用，对减少骨侵蚀有利，但未被广泛接受。对类风湿关节炎而言，抗炎药中激素效果是最强的，这也是人们的共识，这也是为何有人把对激素治疗效果不好，定为预后不良指标之一。但这并不意味每个患者都用激素以代替非甾类抗炎药。

11. 治疗的战略布局　对类风湿关节炎药物治疗的战略布署，除可首先用非甾类抗炎药以对症（少数病人亦可先用肾上腺皮质激素），及同时早开始用二线药（慢作用药）的共识外，各家用药布局不一，目前尚不能称孰优孰劣。每个医生都可有自己的倾向性，但皆不能不考虑病人治疗的早晚，对病人病情的估计如何，病人过去已用的治疗，已用药物的效果和副作用，药物供用情况，患者的经济能力等。目前国际上较多首选甲氨蝶呤，乃因其疗效与其他细胞毒药（免疫抑制剂）相当，副作用不比其他药多（定期查血尿常规、肝功能），但起效较早，且远期无致癌作用（近年有人持不同意见）。即或如此，英国应用柳氮磺胺吡啶较美国为多。此二药无论哪一种在有些患者仍然不能防止骨侵蚀的

发生，或控制病情不满意。在此情况下，加用或改用其他药物也要由医生自己决定。国际上已开过一次甲氨蝶呤与柳氮磺胺吡啶合并治疗的讨论会，也还需继续研究。有意识地、有计划地积累我国治疗经验是至为重要的。国内也有人尝试“下台阶”治疗方案，但如无统筹计划、远期观察也难作出结论。至于国内众多尚未能作出肯定结论的药物或疗法，含传统医学疗法，如只是起到似非甾类抗炎药的作用，也应予以明确。如认为其有似国际上二线药，或慢作用药或改变病情药的作用，则尚需作出更大努力。

（张乃峥）

参考文献

1. Schumacher Ralph H. Classification of the rheumatic diseases. In: Schumacher R H, et al. Primer on the rheumatic diseases. 9th ed. 1988. 81～83
2. 张乃峥．风湿性疾病总论．见：陈灏珠主编．内科学．全国高等医学院校教材．第3版．北京：人民卫生出版社，1989．794～799
3. Adebajo A O, et al. In: Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology worldwide in Rheumatology. st Louis: Mosby, 1994. 1. 16. 1～15
4. Russell A S, Percy J S. Assessment and Management of the adult patient. In: Maddison, et al. Oxford Textbook of Rheumatoloqy. Oxyford: Oxford University Press, 1993. 3～7
5. Tallman C B Tr, Zurier R B. Rheumatoid Arthritis. In: Belch J J F, Zurier RB. Connective Tissue Diseases. Chopman & Hall, 1995. 341～354
6. Emory P. The optimal management of early rheumatoid disease. the key to prevent disability. Br J Rheumat, 1994, 33:765
7. Després N, et al. The Sa system. A novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 1994, 21:1027
8. Hassfeld, et al. Anti-RA33. A new antinuclear antibody in rheumatoid arthritis. In: Smolen JS et al. Rheumatoid arthritis recent research advances. Berlin: Springer Verlag. 1992. 319～327
9. Pincus T, et al. Updating a reassessment of traditional paradigms concerning rheumatoid arthritis. In: Wolfe F, Pincus T. Rheumatoid Arthritis. New York: Marcel Dekker, 1994. 1～74
10. Wilske K R. Approaches to the management of rhenmatoid arthritis. rationale for early combination therapy. Br J rheumat, 1993, 32 (suppl 1):24～27
11. Fox RI, et al. Future approaches to the diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis. In: Furstp E. Immunomodulators in the rheumatic diseases. New York: Marcel Dekker, 1990. 223～255
12. Strand V, et al. Evaluating biologic agents in rheumatoid arthritis. a framework for clinical trials. J Rheumat, 1994, 21:8
13. Felson D T, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials.

第六章 费尔梯综合征

费尔梯综合征（Felty syndrome）是类风湿关节炎中少见的（<1%）一种类型，指并有脾肿大及中性粒细胞减少，多发生于长期、类风湿因子阳性、结节性、有关节畸形的患者，但也有部分出现本综合征时并无急性滑膜炎的表现。有本综合征的患者常也有其他关节外表现，但脾肿大及中性粒细胞减低也完全可在关节炎之前出现。脾肿大可自刚可触及至巨大脾块，而中性粒细胞减少并不与脾肿大程度平行。常见轻度贫血及血小板减少。

白细胞减低可能由于细胞表面存在有特异性抗体。粒细胞表面有免疫复合物（粒细胞特异性抗体）导致细胞生存期缩短，易被吞噬破坏，白细胞减低似与脾机能亢进关联不多，因有的患者白细胞减低而脾肿大并不明显、另一些患者脾切除术后，白细胞减低多又复发。患者血中免疫复合物增高，补体减低，颗粒细胞中可见大的免疫复合物包涵体，且中性粒细胞减少程度与循环免疫复合物成正比。一项研究将本病患者血浆输入小白鼠及正常人后，可招致短暂的白细胞减低，且使培养条件下的骨髓细胞不能形成菌落。白细胞生长因子（leukocyte growth factors）在本病中减少，但在无中性粒细胞缺乏之类风湿关节炎中则不减少。本病患者骨髓常不因白细胞减少而代偿性增生活跃，提示可能有骨髓抑制因素存在。凡此皆提示骨髓异常较脾大因素更为重要。值得注意的是本病患者亲属中患有类风湿关节炎者，远较预期为多，且几乎皆为 $HLA\text{-}DR_4$ 遗传型别。一项报告受试的 28 人中，14 人为 DR_4 纯合子。

血清学异常中除上述粒细胞特异性抗核抗体外，98%患者类风湿因子增高，一些病人抗核抗体阳性、抗组蛋白抗体亦可阳性。本病中肝脏出现结节性再生性增生（nodular regenerative hyperplasia，被认为是一非肝硬化性纤维变增加），而一般类风湿关节炎则无之。这被认为与活动性血管炎有关。其他血管炎表现尚有心包炎、慢性下肢溃疡、周围神经病、巩膜外层炎等。患者冷球蛋白多升高。

近年报道费尔梯综合征的另一亚型，患者中性粒细胞虽减低，但血及骨髓中大颗粒淋巴细胞（large granular lymphocyte）增加。此种病人亦可有脾大贫血及血小板减少，但实际白细胞总数正常或增高。此型多发生于老年人及关节炎早期。最高达 Felty 综合征 1/4 患者。此异常细胞与在大颗粒性 T 细胞白血病中所见者相似，但无该白血病中所见之 T 细胞受体基。该异常细胞似天然杀伤细胞，但无系列补体标记，多数为 CD_8 细胞。血管内颗粒细胞约半数粘附于内皮细胞。此现象在 Felty 综合征所有患者中皆增加，可能为某些患者中性粒细胞减少的主要原因。

费尔梯综合征治疗各家意见不一。一般认为反复有感染者可行脾切除术，但是否可减少术后感染发生并无把握，术后白细胞减少可能又复现，对下肢溃疡、关节炎效果亦不肯定。轻度溶血性贫血不是脾切除术指征。单用肾上腺皮质激素不能改进白细胞减低，与免疫抑制剂并用或更合理。金、青霉胺、甲氨蝶呤、环磷酰胺、环孢素皆有报告称有效，但由于这些药的副作用，在一粒细胞已减少的患者，更需密切观察追随。

（张乃峥）

参考文献

1. Rosenstein E D and Kramer N. Felty's and pseudo-Felty's syndrome. Semin Arth Rheum, 1991, 21（3）：129～142
2. Bacon P A and Moots R J. Extraarticular Rheumatoid Arthritis. In: Koopman Wm J. Arthritis and Allied Conditions.（Ed.）13th ed. Williams & Wilkins, 1997. 1071

第七章 成人起病斯梯尔病

斯梯尔病(Still disease)是指青年型类风湿关节炎(美国常用的名称,此名并不确切,因其少数关节炎型中部分病人以后成为青年型强直性脊柱炎而非类风湿关节炎)或青年型慢性关节炎(英国常用此名称)中的系统型类别。临床表现以发热、关节痛或关节炎、皮疹、淋巴结肿大、肝脾大、血白细胞升高最为多见。成人也可出现相似临床表现,在排除其他疾病的基础上,可称为成人起病斯梯尔病。

历史上,斯梯尔病早年又名 Wissler-Fanconi 综合征,变异性亚败血症(Subsepsis allergica),这些名词早已为国际上所废用。国内用后一名词者仍较多,但国家自然科学名词审定委员会未采纳此名词,为便于国际交流,仍以用斯梯尔病或成人起病斯梯尔病为宜。

上述斯梯尔病最多见的诸临床表现,并非为斯梯尔病所独有,亦可见于结核病、慢性活动型肝炎、淋巴瘤、恶性网织细胞增多症、慢性感染(如败血症后转移性脓肿)等。诊断成人起病斯梯尔病应在排除上述疾病及其他可引起长期发热的疾病基础上作出。本病无特异性诊断方法。

临床表现　综合国外较大系列报告,表 20-7-1 显示本病临床表现的多样性。

表 20-7-1　成人斯梯尔病的临床表现

表现	数目	%
女性	145/283	51
儿童时起病(<15 岁)	38/236	16
16~35 岁起病	178/233	76
关节痛	282/283	100
关节炎	249/265	94
发热≥39℃	258/266	97
咽痛	57/62	92
皮疹	248/281	88
肌痛	52/62	84
体重减轻≥10%	41/54	76
淋巴结肿大	167/264	63
脾大	138/265	52
腹痛	30/62	48
肝大	108/258	42
胸膜炎	79/259	31
心包炎	75/254	30
肺炎(非化脓性)	17/62	27
脱发	15/62	24

国内患者与上表基本相同,显然本病是一周身系统性疾病。除表中各项外,少见的表现有非化脓性脑膜炎、颅神经或周围神经病、虹膜炎、肾小球或间质性肾炎、栓塞性血小板减少性紫癜等。

皮疹多为斑丘疹、见于躯干及四肢,但约 15%出现于面部。1/3 患者皮疹作痒,有时误诊为药疹。皮疹于 1/3 患者可由局部摩擦而加重或表现明显,称为 Koebner 征。

上述症状都可发生,但都不是平行的。咽痛是一值得重视的症状。患者不是患风湿热,咽痛也不一定有链球菌感染的证据,和起病间有无联系,目前也不清楚,治疗节中还将提及。

病程　病程多样。有的患者病程自限呈单周期,多于一年内消退自愈。更多患者呈多周期,反复间歇发作。一次缓解后距下次发作时间很难预言。至于治疗后热退但服药减量后(如肾上腺皮质激素)发热又起,更属多见。还有的患者呈慢性、持续的病程,很难有完全的缓解,最终多伴有明显的关节炎,如骨关节破坏有似类风湿关节炎。病程个体差异很大,笔者见一大学教授,反复发热达 20 年,有时发热不治亦可自行消退。最后追随时,关节表现甚轻微。由于本病病程长,病例选择不一,上述不同病程各占多大比重,国际上无公认材料。一般言之,至少一半患者呈长期病程。本病最终结局,同样由于病例的选择和追随时间长短不一,报告互有矛盾。一项按 Stanford 健康测定提问(见类风湿关节炎章)追随 12 年研究,残废程度较同病程的类风湿关节炎为轻。同样按关节炎危害测量表(AIMS,见类风湿关节炎章)观察,残废及关节痛皆较正常人明显高,但较类风湿关节炎及系统性红斑狼疮为轻。

化验检查　半数以上患者血小板计数增加,轻度贫血,75%以上血白细胞在 $15\times10^9/L$ ($15000/mm^3$)以上。抗核抗体及类风湿因子大多阴性(90%以上)。血转氨酶增高可见于 2/3 患者。儿童中 Still 病可见血管内凝血,但在成人中很少见。关节照相随病程进展可见关节隙狭窄及骨侵蚀。有学者认为腕关节中头状骨周围(Pericapitate)及腕骨间融合,在本病中更多见,有一定特异性,分别较在类风湿关节炎中高 6 倍及 11 倍。

治疗　对本病的病因及发病机制还很不清楚，故治疗主要是经验性的。发热常是患者最关心或寻求治疗的主要目的。由于本病多数病程长，临床表现在病程进行中增多，故可采取循序渐进，密切追随的治疗方针。发热初期，有些患者只服较大量非甾类抗炎药，如布洛芬每日总量至少2400mg，即可获控制。热退后至少续服1～3个月逐渐减量。患者血清转氨酶升高，非用非甾类抗炎药的禁忌，但应密切观察肝肾毒副作用。

用非甾类抗炎药疗效不好，不能耐受，或减量后发热又反复的患者，可用肾上腺皮质激素，开始量0.5～1.0mg/（kg·d），3～4周后缓慢减量至维持量。有重症表现如心肌炎、大量心包积液、血管内凝血、黄疸、服非甾类抗炎药后血转氨酶急剧升高或出现肾病，有中枢神经系统表现者……，则更有应用激素的指征。

用肾上腺皮质激素疗效不好，或减量后发热又起，以及长期使用激素副作用日益增多，或不断出现新的系统性表现（如关节炎表现日益明显）的患者，应尝试免疫抑制剂，一如对类风湿关节炎的治疗。氯喹、青霉胺、金、柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤，文献中皆有报道，可根据病情缓急、患者耐受及疗效情况选择使用，包括疗效仍不满意者，给予本组药的联合治疗，这些治疗一方面有助控制病情，另一方面可减少或摆脱激素的用量。一般言之，即或病情缓解后，此类药用药时间仍不宜太短。对如此治疗后病情仍不能完全缓解者，用药时间更宜延长，国外甚至有主张终生用药者。

如上治疗仍反复发热者，如患者发热前每次皆有咽痛，为消除可能存在的深部感染灶，扁桃体切除继以抗生素治疗（如长效青霉素的定期使用），亦可试用但只能是一种试验性治疗。

（张乃峥）

参考文献

1. Esdaile J M. Adult Still's Disease. In: Klippel J H and Dieppe P A. Rheumatology. Ed. St Louis: Mosby, 1944. 3. 21. 1～8

第八章 血清阴性脊柱关节病总论

【范围及诊断】

血清阴性脊柱关节病是一组具有相似特征的疾病，包括强直性脊柱炎、Reiter综合征、银屑病关节炎、肠病性脊柱关节炎、青年型慢性关节炎、强直性脊柱炎亚型、反应性关节炎及其他未分化型脊柱关节病。日本作者认为脓疱病性关节骨炎（pustulotic arthro-osteitis）属强直性脊柱炎临床表现谱，此病在西方国家少见。有人将白塞病及Whipple病也归属于血清阴性脊柱关节病，但尚存在争议。（表20-8-1）。

所以将这些病归属于一起，是因有其共同的特点：

1. 血清阴性指类风湿因子阴性，实即阳性率同一般正常人群，一般不超过5%。

2. 皆可影响脊柱，不同程度皆有骶髂关节炎，也可影响周围关节，大多为下肢关节多于上肢关节。

3. 病理改变集中于肌腱、韧带、筋膜与骨连接的附着点，而不是在滑膜。其他病理改变可发生于足跟、主动脉瓣、肺及皮肤。

4. 有家庭聚集发病倾向。

5. 与HLA-B_{27}有密切关联，由50%（银屑病及肠病脊柱炎）至95%以上（原发性强直性脊柱炎）（表20-8-2）。

6. 本组疾病间临床表现常有重叠，例如一银屑病关节炎患者可发生葡萄膜炎、骶髂关节炎，另一肠病（溃疡性结肠炎或节段性肠炎）病人亦可有此表现但尚难肯定归属于那一本组的疾病，或尚不符合国际上常用的各病诊断标准（多属典型病例，见后各病章节），称之为未分化的脊柱关节病。另外，除上述肠病可发生强直性脊柱炎外，本病间在发展过程中也有重叠可能，例如约20%Reiter病以后可出现强直性脊柱炎。银屑病关节炎也可如此，但不似Reiter病之高。

还必须指出，本组包括反应性关节炎。反应性关节炎可以认为是一种出现于远处感染后的无菌性关节炎。其激发的感染多发生于咽喉、泌尿道及胃肠道，但也有病例并无明显的发病前感染，如反应性关节炎出现于炎性肠道疾病。反应性关节炎不只是影响关节，也可呈系统性疾病。事实上不少医学

表20-8-1 血清阴性脊柱关节病概况

	强直性脊柱炎	Reiter综合征	银屑病关节炎	肠病性脊柱关节病	反应性关节炎	未分化脊柱关节病
性别	主要于男性	男＞女	男＝女	男＝女	男＝女	男＝女
起病	缓	急	缓、急	缓	急	缓、急
起病年龄	青年成人	青中年成人	任何年龄	任何年龄	任何年龄	任何年龄
骶髂关节炎	＞95%	多见(20%)	多见(22%)	多见(10%)	多见	±
对称性	对称	不对称	不对称	对称	皆可	±
周围关节	25%	90%	＞95%	偶见	＞95%	+
	下肢＞上肢	下肢＞上肢	上肢＞下肢	下肢＞上肢	下肢＞上肢	上肢＝下肢
HLA-B_{27}	＞90%	75%	20%(有骶髂关节炎50%)	＜50%	80%	±
葡萄膜炎	++	++	+	+	+	±
结膜炎	−	+	−	−	+	−
心脏受累	1%～4%	5%～10%	?	?	+	±
皮肤或指甲受累	−	多见	几乎全有	−	−	±
尿道炎	−	+	−	−	±	±
家族聚集	+	+	+	+	+	+
粘膜受累	−	+	−	+	−	±
脊柱炎或骶髂关节炎	几乎100%	＜50%	20%	＜20%	＜20%	±
附着点病变(炎)	+	+	+	+	+	+
自限性	−	±	±	±	±	±
缓解、复发	−	±	±	−	±	±

表 20-8-2　HLA-B_{27}在不同人群中的频率

人　群	强直性脊柱炎 病人数	强直性脊柱炎 B_{27} (+)%	正常对照 正常人数	正常对照 B_{27} (+)%
高加索人种				
欧洲人(白人)	2022	79～100	16,162	4～13
印度人巴基斯坦人	130	83～100	456	2～8
伊朗人	25	92	400	3
阿拉伯人	32	81	355	3
犹太人	31	81	456	3
蒙古人种				
中国人				
大陆	196	69～91	726	2～7
香港	77	99	102	4
台湾省	75	95	297	9
新加坡人	29	97	238	7
日本人	72	82	208	<1
菲律宾人	17	94	521	5～8
泰国人	71	86	138	5
北美印地安人				
Haide	17	100	222	50
Navajo	5	80	100	36
Bello Colla	3	100	129	25
Pima	14	100	400	18
Zuni				
Hopi				
南美印地安人			440	0
黑种人				
非洲黑人(刚果、赞比亚)			259	0
南非黑人	9	22	798	1
美国黑人	67	57	1330	2～4

文献将Reiter病（或Reiter关节炎或症候群）即与反应性关节炎同名，而其引起的病原菌由最初志贺菌扩展至沙门菌弯曲杆菌（campylobactor）、耶尔森菌、衣原体等。以后对强直性脊柱炎的研究，又提示可能与克雷伯菌有关。由此可以看出本组疾病可能在发病机制上也有共同处。换言之本组疾病皆可视为是一组反应性关节炎，只不过常言的反应性关节炎多发生于感染后数日或数周，而强直性脊柱炎很难确定其发病于可能的感染后多久，可能是较长时间（以年月计）。这提示对本组病的发病机制还不完全了解。本组现包括的反应性关节炎只能是属于上述性质，尚不足以诊断为其他血清阴性脊柱关节病的反应性关节炎，这又是另一含意上的重叠。

由以上诸点，本章述及血清阴性脊柱关节病所含各具体病时，皆将述及各病的分类（含诊断意义）标准。这些标准皆已为国际上所采用。但人们对这些标准的共同看法，觉得太严格似应放宽些才能包括不同重叠的轻型（或局限型）或不典型患者，例如单侧骶髂关节炎及葡萄膜炎、腰痛患者，已知HLA-B_{27}阳性的血清阴性脊柱关节病患者的一级亲属中同时有某些炎症，看来与其亲属病理改变或临床表现相似者，等等，这些或可称为未分化的脊柱关节病（undifferentiated spondy loarth ropathy)。可以理解这其中包括肯定强直性脊柱炎早期患者，以后将表现典型或是强直性脊柱炎的“流产”型，以后不发展成典型患者，或是一重叠类型持续若此难以纳入任何一肯定诊断的脊柱关节病，或是一重叠类型以后将分化成本一大类脊柱关节病中的任何一个病。近年出现一新名词BASE综合征（四个英文字母代表B_{27}、关节炎、骶髂关节炎、关节外炎症四个字的字头）所指相似。为此，1990年欧洲脊柱关节病研究组（European Spondylarthropathy Study Group ESSG）及Amor分别提出以下分类标准（表20-8-3、表20-8-4）。

表 20-8-3　血清阴性脊柱关节病诊断标准
(ESSG 标准)

炎性脊柱痛　或　滑膜炎（不对称性*或主要位于下肢*）

加

下列一项或多项
- 阳性家族史
- 银屑病
- 炎性肠病
- 交替性臀区痛
- 附着点病变
- 骶髂关节炎*

*无骶髂关节炎敏感性77%，特异性89%
有骶髂关节炎敏感性86%，特异性87%

Amor标准积分达6分，可诊有脊柱关节病。

曾有人对上述两标准加以比较，Amor及ESSG标准的敏感性分别为91.9%及87.1%，特异性分别为97.9%及96.4%，准确性分别为97.5%及95.8%阳性预示值分别为73.1%及60.3%，阴性预示值分别为99.5%及99.2%。临床工作者在实际工作中可灵活应用此二标准及下述各具体病中述及的标准，这样有利于将轻型，不典型或尚未分化的病例早日获得诊断，早期开始治疗，或可改善远期预后。

【发病机制】

对血清阴性脊柱关节病的发病机制，近年研究有很大进展，但是就如反应性关节炎包括Reiter综合征，已知与一些细菌如志贺菌、沙门菌、耶尔森菌等有关，可以称为引起发病的致病菌，但其具体

表 20-8-4 Amor (1991)脊柱关节病诊断标准

项目	积分
1. 临床症状或过去病史	积分
(1) 夜间腰痛或背痛或腰背晨僵	1
(2) 不对称性少关节炎	2
(3) 臀区痛—左右侧交替或一侧或双侧	1 或 2
(4) 足趾或手指腊肠样肿	2
(5) 足跟痛或其他明确的附着点痛	2
(6) 虹膜炎	2
(7) 非淋菌性尿道炎并存或关节炎起病前一月内发生	1
(8) 急性腹泻如 (7)	1
(9) 银屑病或龟头炎或肠病(溃疡性结肠炎、Crohn 病)的历史阳性	2
2. 放射学检查	
(10) 骶髂关节炎(双侧≥2 级,单侧≥3 级)	3
3. 遗传背景	
(11) HLA-B_{27}阳性或有阳性强直性脊柱炎、Reiter 综合征、葡萄膜炎、银屑病或慢性肠结肠病	2
4. 对治疗反应	
(12) 用非甾类抗炎药后风湿性主诉明显进步,停药后痛又复发	2

的致病过程仍不清楚。耶尔森菌激发的反应性关节炎患者滑液中的中性多形核白细胞,以抗耶尔森菌抗血清荧光染色,多数(尤其在慢性患者)呈阳性。这提示激发的细菌在宿主中持续存在,但从未能从炎性关节部位分离出致病菌,故细菌成分(抗原)或通过免疫复合物、或通过被吞噬的细胞,到达关节引起炎症。这或可解释不同部位的炎症,但上述荧光染色结果,只是一表面现象,是否确代表发病机制,目前仍不清楚。至于强直性脊柱炎连致病菌是什么目前也还不清楚。

有趣的是血清阴性脊柱关节病大多与 HLA-B_{27} 有密切关连。世界卫生组织 HLA 命名委员会将 HLA-B_{27}分为 6 个亚型如表 20-8-5。对强直性脊柱炎而言,HLA-B_{2701}只见于很少数人难以研究,HLA-B_{2703}在冈比亚黑人中与强直性脊柱炎无关联,其他四个亚型都有关联。HLA-B_{2703}很特殊在第 59 位为组氨酸(histidine)而非如所有其他 HLA 类分子中皆为酪氨酸(tyrosine),这或可解释其与强直性脊柱炎无关联性。总之,临床流行病学研究支持 HLA-B_{27}为一直接的这组病的易感基因。近年转移基因大白鼠的研究,此大鼠表达人 HLA-B_{2705}基因产物,可自发产生似脊柱关节病的不只是关节(周围、脊柱)病变,而且还有胃肠道炎症(腹泻)、银屑病样皮肤病及雄鼠的泌尿生殖系病变。这更有力支持 HLA-B_{27}在发病机制中的重要作用。转移基因大白鼠表达 HLA-A_2 或 HLA-B_7 者无上述现象。

HLA-B_{27}在致病过程中的作用可能有几种设想。第一种设想 HLA-B_{27}可能是对某致病原的受体;其他细胞如 CD_4 细胞表面分子与人免疫缺陷病毒结合,有似受体已是先例。第二种设想认为致病的微生物进入细胞后被裂解为多肽,而只有某些 HLA-B_{27}的抗原结合沟接受此多肽,呈递给 T 细胞后才能致病。迄今只观察到两种多肽,人免疫缺陷病毒-1 gag-p24 蛋白及甲型流感病毒核蛋白直接与 HLA-B_{27}结合,且此二多肽共享有氨基酸序列的某些相同性,但激发脊柱关节病的多肽尚未查到。第 3 种设想发病取决于 T 细胞受体接纳 HLA-多肽复合物,而引起脊柱关节病的 T 细胞受限于一 HLA 分子即 B_{27}。第 4 种设想为分子模拟学说,即微生物产生的多肽免疫学上与 HLA-B_{27}相似。此多肽被视为异物引起剧烈免疫反应,但同时与自身组织交叉反应引起发病。抗 HLA-B_{27}单克隆抗体(B_{27} M_1 及 B_{27} M_2)与费氏痢疾菌、克雷伯肺炎菌及耶尔森肠结肠菌的细胞壳糖蛋白起作用,且B_{27} M_2识别

表 20-8-5 HLA-B_{27}亚型命名及氨基酸序列差异

命名 新	命名 旧	人群分布	氨基酸位 α_1区 59	74	77	80	81	α_2区 114	116	152
B_{2701}	B_{27f}	西方人,少见	Tyr	Tyr	Asn	Thr	Ala	His	Asp	Val
B_{2702}	B_{27e}、B_{27k}、$B_{27.2}$	西方人 10%~15%	Tyr	Tyr	Asn	Ile	Ala	His	Asp	Val
B_{2703}	B_{27d}、B_{27j}	黑人 —	His	Tyr	Asn	Ile	Ala	His	Asp	Val
B_{2704}	B_{27b}、B_{27c}、$B_{27.3}$	东方人 55%	His	Tyr	Ser	Ile	Ala	His	Asp	Glu
B_{2705}	B_{27a}、B_{27w}、$B_{27.1}$	白种人 85%~90% 东方人 45%	Tyr	Asp	Asp	Thr	Leu	His	Asp	Val
B_{2706}	B_{27d}、$B_{27.4}$	东方人	His	Tyr	Ser	Ile	Ala	Asp	Tyr	Glu

注:Tyr = Tyrosine Ser = Serine Ala = Alanine
His = Histidine Thr = Threonine Val = valine
Asp = Aspartic acid Ile = Isoleucine Glu = Glulamic acid
Asn = Asparagine Leu = Leucine

与克雷伯肺炎菌提取物中之80KD及60KD多肽交叉反应。另外，此二单克隆抗体与志贺及宋氏痢疾菌、鼠沙门菌、大肠杆菌、克雷伯肺炎菌的23KD及36KD多肽反应。反之，对宋氏痢疾菌的单克隆抗体能与带有 $HLA-B_{27}$ 及 $HLA-B_7$ 的细胞交叉起作用，也识别细菌抗原中之36KD及19KD多肽。再则取 $HLA-B_{2705}$ 第63～83位氨基酸序列，人工合成并制成单克隆抗体，显示可与 $HLA-B_{27}$ 及 $HLA-B_7$ 阳性细胞系结合。这些研究至少于抗体水平表示 $HLA-B_{27}$ 于抗原性方面与细菌包膜蛋白有交叉反应。进一步研究显于克雷伯肺炎菌的氮化酶还原酶(nitrogenase reductase)有一个六氨基酸序列与 $HLA-B_{2705}$ 之72至77位序列相同。一项报告称54%反应性关节炎及30%强直性脊柱炎有对上述相同序列的多肽抗体升高；但另些报告在强直性脊柱炎中未能予以证实。细菌中并非皆能引起脊柱关节病或反应性关节炎，故有所谓之关节炎致病性菌，如有一质体(plasmid)自几株关节致病性弗氏志贺痢疾菌中分离出(称为pHS-2)，但不存在于非关节炎致病性痢疾菌中，此质体亦含氨基酸序列与 $HLA-B_{2705}$ 及克雷伯肺炎菌共享的序列相同(表20-8-6)。这些分子模拟的意义尚不能完全肯定，一是报告间结果不一致，例如有报告在强直性脊柱炎及反应性关节炎中查有高亲和力的对pHS-2多肽抗体而无对克雷伯肺炎菌氮化酶多肽抗体，再则T细胞对这些多肽的反应如何，研究尚不多。目前尚不能确定克雷伯肺炎菌即是强直性脊柱炎的致病菌。

表20-8-6　$HLA-B_{2705}$ 与细菌多肽的仿似区 Homolgy

$HLA-B_{27}$	71	72	73	74	75	76	77	78
	Ala	Gln	Thr	Asp	Arg	Glu	Asp	Leu
PHS-2	Ala	Gln	Thr	Asp	Arg	His	Asp	Leu
(弗氏志贺痢疾菌)	187						193	
克雷伯肺炎菌氮化酶还原酶	Arg	Gln	Thr	Asp	Arg	Glu	Asp	Glu

T细胞在脊柱关节病发病机制中占有重要位置，因Ⅰ类组织相容抗原(含 $HLA-B_{27}$)只向 CD_8 细胞呈递抗原。直接证据为艾滋病中，虽然 CD_4 细胞大量缺乏，但患者仍可发生反应性关节炎(虽尚无强直性脊柱报告，或尚需更长时间后才有可能)，且多出现于胃肠、泌尿道感染后。这些艾滋病反应性关节炎，多与 $HLA-B_{27}$ 有关连，且病情重，提示 CD_4 细胞或可能有抑制作用，CD_4 细胞缺损后病情转为急进。由此可设想抗原呈递细胞将细菌性多肽通过 $HLA-B_{27}$ 向 CD_8T细胞呈递，但 CD_4 细胞被Ⅱ类组织相容抗原及细菌多肽形成的复合物活化后，分泌γ干扰素或其他细胞因子活化巨噬细胞以限制细菌在细胞内的生长及产生多肽。脊柱关节病或许是这一网络不平衡的结果，这方面研究还很缺乏。

除上述以外还必需看到，在随机选测的 $HLA-B_{27}$ 阳性人中，强直性脊柱炎患病率少于2%，而在肯定患者的家属中，患病率达20%。这说明除 $HLA-B_{27}$ 外，决定易感性的可能还有别的基因。首先考虑到的是T细胞受体基因。初步研究只有少数T细胞受体基因产物能辨认 $HLA-B_{27}$ 或与其结合的多肽。

【从临床流行病学展望脊柱关节病】

从临床流行病学角度，某些慢性风湿性疾病不是不可变的。风湿热患病率的减低，病情减轻就是明显的例子。英国有报告类风湿关节炎近年患病率有下降趋势。对脊柱关节病人们注意到在发展中国家起病年龄早于发达国家，但随着环境的改善，在发展中国家发病年龄也在后移。法国Amor观察到北非患者25%起病于15岁以前，而法国患者只有10%如此。他还报告原在北非患强直性脊柱炎的患者移居法国后，其在法国出生的第二代中，无一人于15岁以前发病。Calin于英国也观察到他所看到的强直性脊柱炎新病例，起病年龄也日益向后移。此等现象与在西方国家节段性回肠炎70年代中期以前较多见，而现在开始减少这点联系起来，提示环境因素改变的影响。Calin过去曾称45岁才起病的患者可排除强直性脊柱炎诊断，他本人对此言也作了修正。国内也见到一些起病超过45岁的患者。由耶尔森菌反应性关节炎患者可持续查出IgA抗耶尔森抗体，及衣原体反应性关节炎滑液中可查出比血中高的抗衣原体抗体，强直性脊柱炎中也可查出升高的血清及分泌性IgA抗体，皆提示微生物抗原(可认为多来自肠道)的持续存在，而且机体清除这些抗原失常。环境的改善以及抗生素的广泛应用皆可能在未来改变脊柱关节病的临床流行病学。同样，早期诊断早期开始并长期使用柳氮磺胺吡啶(是否改变肠道菌群尚无定论)或有可能改变血清阴性脊柱关节病的远期预后。

(张乃峥)

参考文献

Calin, A. Spondyloarthropathy, undifferentiated spondylarthritis and overlap. In: Maddison P J, Isenberg D A, Woo P and Glass D N. Oxford Textbook of Rheumatology Vol. 2 Ed. Oxford Medical Publications, 1993. 666～674

第九章 强直性脊柱炎

强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis）是以骶髂关节和脊柱慢性炎症为主的周身性疾病。其特征性病理变化为肌腱和韧带附着点的炎症。常见症状为腰背僵硬或疼痛，活动可以缓解；晚期可发生脊柱强直、畸形以至严重功能受损。本病多见于青壮年，有明显家族聚集性，和 HLA-B_{27}强相关，但病因尚不清楚。

【流行病学】

本病是一种古老的疾病，但引起世人注意只有二十多年的时间，即发现其与 HLA-B_{27}强相关以后。过去有很多命名，流传最广、影响最大的是"类风湿性关节炎中枢型"或称"类风湿性脊柱炎"。实际上本病和类风湿关节炎是两个不同的独立疾病。

患病率：各地报告不同，和人群中 HLA-B_{27}的阳性率有关。高加索人群一般为 2‰，国内初步调查结果为 3‰左右，但东北、西北调查结果均<0.1‰，与日本的报告相似，而 HLA-B_{27}阳性率高达 50%的美国哥伦比亚加拿大省沿海的海地印第安人患病率高达 10%，HLA-B_{27}阳性率为 0 的南半球非混血土著黑人则极其罕见。

和年龄、性别的关系：本病主要发生于青壮年，绝大数于 40 岁以前发病，以 20～30 岁为发病高峰年龄。一般认为主要侵犯男性，男女比例约 10～4:1，且男性患者病情较严重，女性较轻，或为无症状的 X 线骶髂关节炎。但也有人认为不少女性病例因病情较轻，发病较迟而未得到诊断，实际上男女比例为 7:3 或更接近。

儿童强直性脊柱炎多见于 12 岁左右男性，发病形式较为特殊，后面将要述及。

致病因素：与遗传因素和环境因素有关。一般认为和 HLA-B_{27}有关。但 B_{27}阳性者仅小部分发病，而少数病人 B_{27}阴性。虽然至今已发现 B_{27}有 7 个亚型，但其与疾病的关系尚不明确，研究尚待继续。B 位点上某些等位基因可能也起作用。环境因素一般认为与某些细菌或其他微生物感染有关，近年的研究认为某些克雷白菌株可能有触发本病的作用。

病程和预后：为慢性进展性疾病。一般病例预后良好，能从事一般工作和正常生活，寿命同正常人。少数进展急剧，病情严重病例可能出现严重畸形，影响工作和生活质量。另外，儿童发病者，预后常比成年发病者差。本病本身引起死亡者极少，如果发生，一般由于合并症，如肺部感染和外伤骨折等。

【病理】

强直性脊柱炎病变部位主要见于滑膜和关节囊/肌腱/韧带的骨附着点，虹膜和主动脉根也可出现炎症。淀粉样变和骨折一般认为属于继发性病变，而肺纤维化和前列腺炎等病理变化与本病的关系尚不肯定。分述如下：

（一）关节病理

强直性脊柱炎病理变化包括附着点炎和滑膜炎两种类型。

附着点炎：关节囊/肌腱/韧带的附着点炎症（enthesopathy）是强直性脊柱炎的主要病理特点。附着点病可见于软骨关节或双合关节，尤其是活动性较差的关节。其病理过程为以关节囊/肌腱/韧带的附着点为中心的慢性炎症。初期以淋巴细胞、浆细胞浸润为主，伴少数多核白细胞炎症过程引起附着点的侵蚀，附近骨髓炎症、水肿、乃至造血细胞消失。进而肉芽组织形成，最后受累部位钙化，新骨形成。在此基础上又发生新的附着点炎症、修复。如此多次反复，使整个韧带完全骨化，形成骨桥或骨板。

滑膜炎：强直性脊柱炎滑膜炎并不少见。典型表现为滑膜细胞肥大和滑膜增生，有明显的淋巴细胞和浆细胞浸润。普通显微镜检查除炎症细胞浸润不如类风湿滑膜炎明显外，其他表现相似。组织免疫化学检查可见强直性脊柱炎滑膜炎浆细胞浸润以 IgG 型和 IgA 型为主，而类风湿滑膜炎则以 IgM 型为主。滑液方面，强直性脊柱炎滑液中多核白细胞数较类风湿滑液低，而淋巴细胞数较类风湿滑液高。典型强直性脊柱炎滑液可见细胞吞噬性单核细胞（Cytophagocitic Mononuclear，CPM，即吞噬了变性多核细胞的巨噬细胞），而类风湿细胞（Ragocyte）少见。和附着点炎相比，滑膜炎在本病病理不那么重要，且极少破坏性。

（二）关节外病理

主要关节外病变如虹膜睫状体炎、主动脉根炎、心传导系统异常、上肺纤维化和空洞形成、马

尾综合征以及前列腺炎等。其病理变化分别为睫状体和睫状突、主动脉根和主动脉瓣、房室结、肺间质组织、蛛网膜、以及精曲小管/前列腺等处的纤维结缔组织结构炎症。

【临床表现】

（一）病史和症状

1. 发病形式

一般比较隐匿。早期可有厌食、低热、乏力、消瘦和贫血等症状，但除儿童外一般不严重。少数病例可有长期低热和关节痛，酷似风湿热表现，此类病例多属年龄较轻者，且常伴明显体重减轻。

个别病例表现为发热、盗汗、乏力、体重减轻、贫血和髋关节炎等类似结核病症状，但抗结核治疗无效。消炎痛等非甾体类抗炎药治疗能明显缓解症状，以及 HLA-B_{27}检测阳性，本病的家族聚集性倾向等均有利于诊断。

有的病例症状可发生在外伤、劳累、休克和感染之后，值得注意。

2. 首发症状

（1）腰痛或不适：是本病最常见的症状，发生率 90%左右。其发生隐匿，常为隐痛，难以定位。病人常觉臀深部疼痛或不适，疼痛严重者常位于骶髂关节，有时可放射至髂嵴或大腿背侧。疼痛可因咳嗽、喷嚏或其他牵扯腰背的动作而加重。开始可为单侧或间歇性，以后逐渐进展为双侧、持续性的腰背痛、僵硬，部分病人一开始就出现腰痛、僵硬。夜间痛可影响睡眠，严重时可使病人在睡眠中痛醒，甚至要下床活动以后始能重新入睡，为病情活动的指征之一。腰痛严重时病人可能下床都觉困难，需先移至床边以免腰部弯曲旋转而使疼痛加重。

本病腰痛或症状休息后不能缓解，活动反而使症状改善，此为炎症性腰痛和机械性腰痛的鉴别要点之一。

有的病例腰痛或不适症状可能比较轻微而未引起重视。病人可能仅有腰部僵硬或肌肉酸痛，或椎旁压痛，即韧带/肌腱骨附着点炎症（所谓附丽性病变）。这类病人很容易被误诊为“风湿痛”、纤维织炎、神经精神性疼痛等。臀大腿后侧痛常被误诊为“坐骨神经痛”，但强直性脊柱炎所致者较少放射至膝以下。

（2）晨僵：也是强直性脊柱炎常见的早期症状之一。病人晨起觉腰部僵硬，活动后可缓解。这也是病情活动指标之一，病情严重时可持续全日。除活动外，热敷、热水浴也可使晨僵缓解。

（3）附丽性病变：即肌腱/韧带骨附着点炎症，为强直性脊柱炎的特征性病理变化。通过对颈嵴、胸骨柄关节、肋软骨关节、左右肱骨大粗隆及内外上髁、左右髂嵴、左右髂前上棘和髂后上棘、左右股骨大转子、左右股骨内外髁、左右足跟、左右骶髂关节、颈椎、胸椎、腰椎及左右坐骨结节等 30 个点压痛情况进行观察评分，这就是附丽病指数（enthesis index，EI）。见图 20-9-1。附丽病指数也是评价强直性脊柱炎活动的指标之一。

由于胸肋关节、柄、胸联合等部位的附丽点病变，病人可出现胸痛，咳嗽或喷嚏时加重，有时误诊为“胸膜炎”，也可因胸痛类似“心包炎”或“非典型心绞痛”而去看心血管医生或胸科医生。由于吸气时胸廓扩展受限，故早期病例也可出现轻中度胸廓活动度降低。但因腹式呼吸代偿，极少出现通气功能受损，且对非甾体类抗炎药反应良好。

颈椎僵、痛一般发生于起病数年之后，但少数病例早期出现类似症状。

（4）外周关节症状：半数以上病例病程中出现外周关节症状。以外周关节受累为首先症状者，发生率一般在 20%左右。儿童强直性脊柱炎以外周关节炎为首发症状者更多见。

受累部位以髋、膝、踝等下肢大关节多见，也可累及肩、腕等上肢大关节，指、趾等末梢小关节少受累。强直性脊柱炎外周关节受累较少表现为持续性和破坏性，为区别于类风湿性关节炎的特点之一。

3. 典型表现

腰背痛、晨僵、腰椎各方向活动受限和胸廓活动度减低是强直性脊柱炎的典型表现，尤其在病情活动期间。前已述及，本病腰痛症状不因休息而缓解，活动反而使症状减轻。活动期常有夜间痛，可影响睡眠，严重者可于入睡后痛醒。有的病人久坐后也可发生腰背僵硬。

腰椎活动受限和胸廓活动度减低，部分为附丽性病变所致，部分为脊柱强直的结果。前者经适当治疗很快可以改善甚至恢复正常，后者对药物等治疗反应不大。

随着病情进展，整个脊柱可由下而上发生强直：先是腰椎前凸曲线消失，进而胸廓后凸呈驼背畸形；随着颈椎受累，颈椎活动受限，此时病人体态变为头向前俯、胸廓变平、腹部突出、呼吸靠膈肌运动，最后脊柱各方向活动受限，病人行走时只能看见前面有限的一段路面。此阶段疼痛、晨僵均不明显，只在某些仍有炎症活动的部分仍有疼痛。

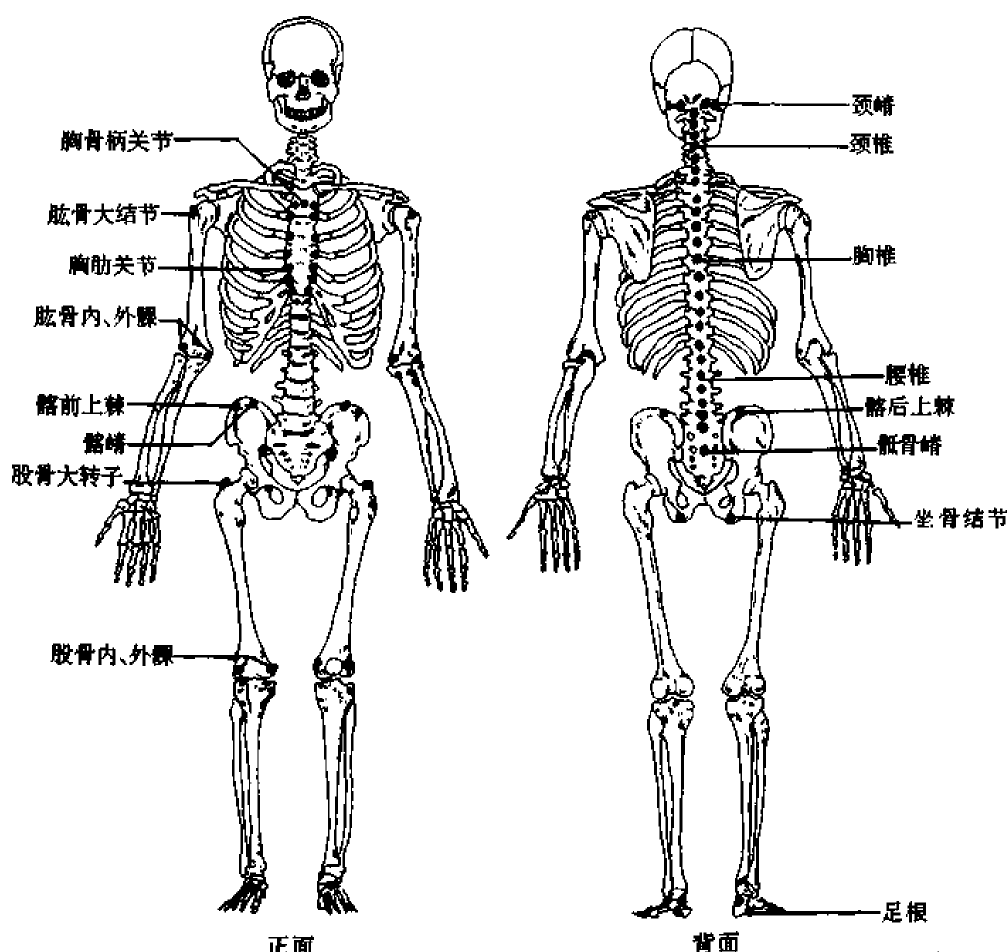


图 20-9-1 附丽病指数（Enthesis index, EI）

记分法：1. 胸骨柄关节、骶骨嵴各为1点；颈椎、胸椎、腰椎各按1点计；所有胸肋关节按1点计。其他部位每侧各为1点；共计30点。2. 无痛0分，轻痛1分，中度痛2分，疼痛加躲避3分，最高总分90分

但此时由于整个脊柱发生强直，病人改变姿势时自我平衡困难而易致外伤，这可能是此阶段病人疼痛突然加重的原因。

所幸发生强直的病例属于少数，80%病例能胜任一般工作和生活自理，病变只限于部分脊柱，甚至终生限于骶髂关节。

4. 关节外表现

作为一种全身慢性炎症性疾病，除了累及脊柱、外周关节和肌腱/韧带附着点外，强直性脊柱炎还可累及其它器官。

（1）全身症状：多见于早期，一般不严重，外周关节受累明显者，全身症状也较严重。

（2）急性前葡萄膜炎或虹膜炎：可发于病程中，也可先于强直性脊柱炎出现，有人认为是强直性脊柱炎的一部分，有人则认为是和强直性脊柱炎及 B_{27} 相关的独立疾病。主要表现为急性发作，常单侧发病、畏光、流泪、眼痛。角膜周围充血，虹膜水肿。如虹膜粘连，则可见瞳孔收缩，边缘不规则。裂隙灯下见前房大量渗出和角膜沉积。每次发作约4～8周，一般无后遗症，但常复发。若治疗不当或延误治疗，也可发生视力障碍。

（3）心血管表现：较少见。包括上行性主动脉炎、主动脉瓣膜下纤维化、主动脉瓣关闭不全、二尖瓣脱垂及二尖瓣关闭不全、心脏扩大、房室传导阻滞和束支传导阻滞、扩张型心肌病和心包炎等。有报告认为强直性脊柱炎心血管受累同 $HLA-B_{27}$ 密切相关，男性远多于女性，欧美国家发生率高于我国及日本。

（4）肺部表现：为本病后期常见的关节外表现，一般发生于病程20年以上者，主要包括胸廓硬变、肺囊性纤维化和机遇性感染。临床上可无明显症状，也可有咳嗽、咯痰、气短以及咯血。

上肺进展性纤维化和囊性变日益受到重视。多数开始症状不明显，常在X线胸部常规检查中发现。其影像学特点为上肺条索状或斑片状阴影，可有囊性变以至空洞形成，多数累及双肺，但程度不一致，临床上有时很难与肺结核鉴别。可行结核菌素试验，痰细菌检查，必要时行支气管肺组织活检以明确诊断。

较少见的肺部表现有胸膜增厚粘连、肺门及膈顶模糊，条状肺膨胀不良等。

（5）神经、肌肉表现：以往对强直性脊柱炎的神经、肌肉病变重视不够，一般认为多属晚期继发症状如脊柱骨折、脱位所致。作者对201例分析结果，40％有下肢神经症状，其中一半肌肉萎缩，部分病例以神经、肌肉症状为主诉。

本病脊柱强直以后，多并发严重骨质疏松而易发生骨折，即使是轻微外伤也可引起。脊椎骨折以颈椎最常见，尤其是5～7颈椎。是死亡率最高的并发症。病人外伤后出现颈、背痛或肢体麻木者，应除外脊柱骨折的可能。

自发性环枢椎前脱位表现为枕部疼痛，可伴或不伴脊髓压迫症状，只要有所警惕诊断不难。该并发症一般见于晚期病例，早期偶见。

慢性进行性马尾综合征为后期强直性脊柱炎罕见而重要的并发症。表现为尿道和肛门括约肌功能不全，大腿或臀部痛性感觉缺失，逐渐发展为尿、便失禁、阳痿，偶可发生跟腱反射消失。脊髓造影未发现椎管狭窄或压迫性损伤，常可见后腰骶蛛网膜憩室，原因未明，可能为慢性蛛网膜炎所致。有报告强直性脊柱炎多发性硬化的发生率高于普通人群，其间关系尚不清楚。

（6）肾损害：强直性脊柱炎肾损害较少见，主要为IgA肾病和肾淀粉样变。有人认为IgA肾病与炎症性肠病有关。而淀粉样变一般为继发性。有人认为尿沉渣异常多见于病情活动和伴有外周关节疼痛者。

（7）前列腺炎：据报告本病慢性前列腺炎比正常人群多见。

（二）体征

早期强直性脊柱炎体征不多，可有骶髂关节、髂嵴、耻骨联合等骨盆突起部位压痛。有些病人骶髂关节炎症状不明显或缺如，体格检查有助于早期骶髂关节炎的发现。有关检查如下：

1. 骶髂关节炎的检查　常用有骶髂关节定位试验，"4"字试验，骶髂关节压迫试验，髂嵴推压试验，骨盆侧压试验，悬腿推膝试验等。

2. 附丽性病变的检查　参见前述部位及图20-9-1。

3. 脊柱和胸廓活动度检查

脊柱活动度检查常用：Schober试验，$<4cm$提示腰椎活动度减低；腰椎活动测量器检查腰椎前屈、后仰及左右侧弯程度减低；指地距和枕墙距；胸廓活动度小于2.5cm者为异常。

4. 其他　发生外周关节炎或关节外表现者可有相应体征，不再赘述。

（三）实验室检查

强直性脊柱炎实验室检查指标不多，而且缺乏诊断意义。主要用于病情活动性判定和疗效估计。

1. 血尿常规　可有轻度血白细胞升高、贫血和血小板增多。尿常规检查一般正常。如发现蛋白尿，应警惕继发性淀粉样变或药物毒副作用。

2. 急性时相反应　急性期可有血沉和C反应蛋白升高，但二者不一定平行。

3. 生化检查　血清碱性磷酸酶升高，与疾病的活动性无关，可能与病变广泛程度有关，而肌酸磷酸激酶的升高则可能提示病情活动。

4. 免疫化学检查　血清IgA升高与病情活动相关。补体C_3和C_4升高多见于外周关节受累者。有报告血清抗肽聚糖抗体升高。血清中存在抗果蝇染色体93D区的抗体，抗36KD、45KD、52KD和74KD核蛋白抗体，据报告有助于早期诊断，其意义尚待深入探讨。而类风湿因子的阳性率同普通人群。

5. 关节液检查　滑液检查结果同一般炎症性关节炎。以下3点可与类风湿滑液鉴别：①补体一般正常；②部分病例可检出CPM细胞；③Rago细胞（即吞噬了免疫球蛋白和补体的吞噬细胞）本病少见。

6. 脑脊液检查　有人报告40％病例脑脊液中蛋白含量升高，与坐骨神经痛相关，估计为蛛网膜炎所致。

7. 组织分型　90％左右病例HLA-B_{27}阳性。

8. 滑膜组织学检查　强直性脊柱炎滑膜在普通显微镜下与类风湿关节炎滑膜无大差别，但组织免疫化学检查显著不同；强直性脊柱炎浆细胞浸润以IgG、IgA型为主，而类风湿关节炎则以IgM型为主。

（四）放射学检查

1. X线检查

（1）骨盆正位相　所有强直性脊柱炎均存在骶

髂关节炎，且骶髂关节为本病最早受累部位故临床上疑似强直性脊柱炎者，均需摄骨盆正位相。骨盆正位相除了解骶髂关节变化外，还利于观察髋关节，坐骨和耻骨联合的变化。

（2）腰椎正、侧位相 对轻微而意义难以肯定的骶髂关节变化，有时脊柱的变化如骨质疏松、骨突关节模糊、椎体方形变等可能给临床提供更多信息，有助于对骶髂关节变化意义的估计。腰椎正侧位相还有助于除外临床上易与本病混淆的疾患如椎间盘病变、脊柱先天性疾病，感染性疾病或肿瘤等。

脊柱竹节样变为本病的典型的表现之一。

2. CT检查 CT分辨力高，层面无干扰，有利于发现X光片未能检出的骶髂关节轻微的变化，而适于本病的早期诊断，以及随访了解病情变化。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

对40岁以前发生腰腿痛/不适，隐匿起病，病程>3个月，晨僵，活动后症状改善者应考虑本病。典型病例诊断不难，结合X线典型骶髂关节炎/竹节样变即可诊断。而对于轻度甚至中度的骶髂关节炎，X线片有时很难判定，这时骶髂关节的CT检查是必要的。目前临床常见的诊断标准有罗马标准，纽约标准和修改后的纽约标准，见表20-9-1、表20-9-2、表20-9-3。

表20-9-1 强直性脊柱炎的罗马标准

临床标准
1. 腰痛、晨僵3个月以上，休息不缓解
2. 胸部疼痛、僵硬
3. 腰椎活动受限
4. 胸廓扩张受限
5. 虹膜炎现在症、既往史或后遗症
6. X线双侧强直性脊柱炎特征性骶髂关节表现（应除外双侧骶髂关节骨性关节炎）

符合放射学标准和5项临床标准之一，或具备4项临床标准者，可诊断强直性脊柱炎

表20-9-2 强直性脊柱炎的纽约标准

A. 诊断
1. 腰椎前屈、后伸、侧弯3个方向活动受限
2. 腰背痛史或现在症
3. 第4肋间隙测量胸廓活动度<2.5cm

B. 分级

肯定强直性脊柱炎
1. 双侧3～4级骶髂关节炎加1项以上临床标准
2. 单侧3～4级或双侧2级骶髂关节炎加第1项或第2+3项临床标准

可能强直性脊柱炎

双侧3～4级骶髂关节炎而不伴有临床标准者

X线骶髂关节炎分级

0级：正常

Ⅰ级：可疑变化

Ⅱ级：轻度异常，可见局限性侵蚀、硬化，但关节间隙无改变

Ⅲ级：明显异常，为中度或进展性骶髂关节炎，伴有以下一项或一项以上改变：侵蚀、硬化、关节间隙增宽或狭窄，或部分强直

Ⅳ级：严重异常，完全性关节强直

表20-9-3 强直性脊柱炎的修订纽约标准

A. 诊断
1. 临床标准
   a. 腰痛、僵3个月以上，活动改善，休息无改善
   b. 腰椎额状面和矢状面活动受限
   c. 胸廓活动度低于相应年龄、性别的正常人
2. 放射学标准

   双侧骶髂关节炎≥2级或单侧骶髂关节炎3～4级

B. 分级
1. 肯定强直性脊柱炎：符合放射学标准和1项以上临床标准
2. 可能强直性脊柱炎：
   a. 符合3项临床标准
   b. 符合放射学标准而不具备任何临床标准（应除外其他原因所致骶髂关节炎）

（二）鉴别诊断

慢性腰酸痛/僵硬/不适是十分常见的临床症状，各个年龄层均可发生，多种原因可以引起，如脊柱侧弯、骨折、脱位、感染、骨质疏松、肿瘤、强直性脊柱炎等。主要应鉴别的疾病有：

1. 外伤性腰痛 鉴别要点如表20-9-4，其中运动和休息效应最具鉴别意义。

表20-9-4 炎症性腰痛与机械性腰痛鉴别要点

病史、症状	炎症性	机械性	体征	炎症性	机械性
过去史	++	±	脊柱侧弯	−	+
家族史	+	−	活动受限	对称	不对称
发病形式	隐匿	急骤	疼痛范围	弥散	局限
睡眠不适	++	±	肌痉挛	弥散	局限
晨僵	+++	+	直腿抬高试验	−	+
其他系统受累	+	−	神经定位	−	+
运动效应	好	不好	其他系统受累	+	−
休息效应	不好	好	髋关节受累	+	−
放射部位	弥漫性	循解剖部位			

2. 椎间盘突出 主要鉴别要点见表 20-9-5。CT 是诊断椎间盘突出的最佳方法，如有条件做 CT 扫描，可肯定或除外诊断。

表 20-9-5 强直性脊柱炎和椎间盘突出症的鉴别

特 点	强直性脊柱炎	椎间盘突出
发病形式	一般为隐匿发生	常为急性发作
疼痛部位	腰、臀、胸	多为腰
发作情况	变化缓慢、难预料	变化快，常与活动有关
严重程度	轻至中度	可能难忍，特别是开始时
偏侧性	双侧或变换	中线±单侧放射
休息效应	致僵硬感	解痛
活动效应	缓解症状	加重疼痛
咳嗽	可致胸痛	可致腰痛
站立姿势	一般无侧屈，可能驼背	常侧屈
触诊	脊柱多部位、骶髂关节、附丽点触痛	1~2 个脊椎骨突触痛"板机点"、臀部坐骨神经压痛
脊柱运动	可能各方向均受限、胸廓活动受限	各向受限，以受累侧为著，胸廓活动正常
直腿抬高试验	-±	+
血 沉	常升高	正常
C 反应蛋白	常升高	正常

【活动性、功能状态及预后判定】

（一）活动性判定

目前对病情活动性判定尚缺统一标准，多数认为与下列因素有关：晨僵的程度和时间，夜间痛，外周关节炎，颈、背、髋疼痛或僵硬，血沉≥30mm/h，C 反应蛋白≥20mg/L，血清 IgA≥3.9mg/L。最近有人强调疲劳在病情活动中的意义。

（二）功能状态判定

对功能状态的动态观察，有利于评价治疗和预后。目前常用的有关节指数（articular index，AI）和功能指数（functional index，FI）。见表 20-9-6 和表 20-9-7。

（三）预后估计

有报告认为强直性脊柱炎的预后与下列因素有关：髋关节炎，血沉＞30mm/h，NSAIDs 无效，腰椎活动受限，香肠样指（趾），寡关节炎，起病年龄＜16 岁。其中髋关节炎尤为重要，提示预后不良。

【强直性脊柱炎的特殊类型】

（一）儿童强直性脊柱炎

表 20-9-6 关节指数（AI）结果举例

关节部位	无痛	痛	痛+肌卫	痛+肌卫+躲避	
压前胸		1			
压后胸		1			
屈右髋		1			
屈左髋			2		
压右臀	0				
压左臀			2		
颈右转		1			
颈左转		1			
腰右转			2		
腰左转				3	
评 分	0	5	6	3	14

表 20-9-7 功能指数（FI）问答举例

问 题	举 例			
	无困难	能但有困难	不能	
能做下列动作吗				
穿鞋	0			
穿裤子	0			
穿紧身内衣	0			
进浴缸		1		
站立 10 分钟			2	
上一层楼	0			
跑步			2	
坐下	0			
从沙发上起立		1		
进小汽车内		1		
弯腰拾物			2	
下蹲	0			
躺下	0			
床上翻身	0			
起床、离床		1		
仰卧睡	0			
俯卧睡	0			
做工作或家务		1		
咳嗽	0			
深呼吸		1		
总分	0	6	6	12

16 岁以前发病的强直性脊柱炎称儿童强直性脊柱炎。其临床特点：①以外周关节炎或附丽性病变为主要表现；②多见单关节或寡关节炎；③足跟、足弓受累常见；④中轴关节表现不明显；⑤全身症状较成年人多见且明显；⑥典型的 X 线骶髂关节炎常常发病数年后才出现，且该时期骶髂关节正处于发育过程，故 X 线片意义有限。

诊断主要依据：①血清阴性的附丽性病变和关节炎综合征；②HLA-B_{27}的儿童慢性关节炎；③X 线检查一般不作依据。

（二）女性强直性脊柱炎

女性强直性脊柱炎较之男性有下列特点：①发病较晚；②外周关节炎尤其是膝关节受累发生率高于男性；③耻骨炎多见；④病情较轻预后较好，较少整个脊柱受累。

（三）HLA-B_{27}阴性的强直性脊柱炎

虽然HLA-B_{27}阴性者和阳性者的强直性脊柱炎有共同的临床特点，但亦有一些差异：①前者发病年龄较大；②急性虹膜炎不如B_{27}（+）者多见，但伴发牛皮癣，溃疡性结肠炎和克隆病者较多；③前者病情一般较轻，少有家族聚集性。

【强直性脊柱炎的治疗】

本病至今尚乏满意的治疗。以往的治疗限于镇痛和维持良好的姿势，意在即使脊柱完全融合，也使身体处于最佳功能位置，从而减少日常生活之不便。近年来由于早期诊断水平提高和治疗的进步，预后大有改观。治疗的目的在于①控制炎症、缓解症状；②防止脊柱、髋关节僵直畸形或保持最佳功能位置；③避免治疗所致副作用。由于晚期病情难以逆转，故成功治疗的关键在于早期诊断。

（一）病人教育

病人教育是强直性脊柱炎治疗成功的保证。使病人充分认识治疗的意义及其长期性，从而调动其治疗的积极性和恒心；帮助病人了解药物的作用和不良反应及其处理方法。以免发生不必要的用药中断或产生不良后果；使充分认识正确行为和医疗体育的重要性并予指导；指导病人择医选药；鼓励病人间的交流及积极参加社会活动。

（二）医疗体育

合理的运动对强直性脊柱炎患者尤为重要：如维持脊柱生理曲度，防止畸形；保持良好的胸廓活动度，避免影响呼吸功能；防止或减轻肢体因废用致肌肉萎缩，维持骨密度和强度，防止骨质疏松等。运动包括以下三大类型：①维持胸廓活动度的运动，如深呼吸、扩胸等；②保持脊柱灵活性的运动，如颈、腰各方向的活动；③肢体运动，如散步、俯卧撑等。

游泳既包括肢体运动，又有扩胸运动，且有利于维持脊柱正常生理曲度，值得提倡。

运动可能增加疼痛，但如短期休息即能缓解，应视为正常，不必中止。如运动后新增疼痛持续2小时以上。或运动所致疲劳/不适难以恢复，则说明运动过度，应适当调整运动量/运动类型或暂行休息。

（三）理疗

常用的方法有紫外线脊椎、淋巴结或关节局部照射；磁疗；离子导入疗法；短波、超短波透热治疗；其他各种热疗。值得注意的是，所有物理因子既可治病也可致病，因此应用理疗应视病情、机体功能状况来掌握方法和剂量。

（四）药物治疗

以往强直性脊柱炎的治疗主要应用非甾体类抗炎药。近年来用药范围有所扩大，初步观察结果，某些慢作用药对本病治疗有效。

1. 非甾类抗炎药

对非甾体类抗炎药反应良好是强直性脊柱炎区别于其它腰腿疾病特点之一。

已证明阿司匹林对强直性脊柱炎疗效不佳，保泰松疗效最好，但因其骨髓毒性，一般不主张使用。消炎痛、萘普生、布洛芬和炎痛喜康，以及新近大量供应的舒林酸、双氯酚酸等等对强直性脊柱炎有良好消炎镇痛和减轻晨僵的作用。虽然不影响本病的自然病程，但由于能缓解症状，有助于病人坚持医疗体育和从事正常生活和工作，其作用不可忽视。

2. 肾上腺皮质激素

不影响病程，长期作用弊大于利，故不作常规使用，尤其不宜大、中剂量长期使用。使用特征：①对非甾类药过敏或不能控制症状者；②个别对非甾类抗炎药治疗抵抗的严重外周关节炎，可用激素关节内注射或全身用药；③有关节外损害如急性虹膜炎、肺受累者。

常规治疗是强的松≤10mg/日，晨顿服。如夜间痛严重且NSAIDs无效者，可睡前5mg口服，可明显减轻夜间痛和晨僵。某些症状严重，非甾类药和小剂量激素无效者，可加大至20～30mg/日待症状控制，慢作用药起效后，逐渐减量至停用。有人报告对病情进展急剧病例用“冲击疗法”，即用甲基强的松龙1g/日静滴，连用3天，似能有效控制病情。

3. 慢作用药

已证明用于治疗类风湿关节炎的抗疟药、金剂、青霉胺、硫唑嘌呤等慢作用药对强直性脊柱炎无效。近年来柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤和雷公藤等用于治疗本病多有疗效，简介如下：

（1）柳氮磺胺吡啶（Sulfsalazine SSZ）：柳氮磺胺吡啶是5-氨基水杨酸（5-ASA）和磺胺吡啶（SP）的偶氮复合物。30年代认为类风湿性关节炎是感染所致肉芽性疾病，故设计者本意用以治疗类风湿性关节炎，后来肾上腺皮质激素问世，本品受到冷落，主要用于治疗溃疡性结肠炎。80年代

用以治疗类风湿关节炎取得疗效，一般认为对伴外周关节炎的强直性脊柱炎也有效，对以中轴关节炎为主的强直性脊柱炎疗效还有争议。

SSZ用法0.25g每日三次开始，后每周每剂增加0.25g，至0.5g每日4次维持，个别用至每日总量3.0g。初步印象本品较适于早期，轻型病例。

副作用主要为消化道症状，其它如皮疹、血液、肝、肺副作用，均少见。有报告影响男性生殖力，如精子数目减少，活性降低及形态异常等。所有副作用停药以后均可恢复。用药期间注意检查血象、肝功能等，乙肝病毒携带者慎用。

(2) 甲氨蝶呤（Methotrexate，MTX）：甲氨蝶呤是一种叶酸拮抗剂，50年代初用以治疗类风湿关节炎，但未得到重视，60年代用于治疗银屑病和银屑病性关节炎，80年代用于治疗类风湿关节炎并取得疗效，近年来使用十分普遍。

近年来国内外均有报告本品治疗强直性脊柱炎有效。用法为小剂量脉冲疗法：每周一次，第一周2.5～5mg，以后每周增加2.5mg，至每周10～15mg维持。口服和静注疗效相似。

副作用主要是胃肠反应，还有骨髓抑制、口腔炎、脱发、头痛等神经系统症状，久服后尤要注意对肝的损伤，所有副作用停药后均可恢复。

注意事项：老年、肥胖、糖尿病、活动性消化性溃疡、肝病、肾病患者不宜使用；乙肝病毒携带者慎用；孕妇忌用。用药期间不宜饮酒，应定期检查血象、肝功能等。

(3) 雷公藤多甙：雷公藤制剂在我国用于治疗类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等多种自身免疫病已逾10年，疗效显著，为我国疗效肯定的、独特的抗风湿药。

初步研究证明，本品既有抗炎作用又有免疫抑制作用，对淋巴细胞，单核细胞和巨噬细胞均有影响。近年来国内用以治疗强直性脊柱炎也取得疗效。用法：雷公藤多甙20mg每日3次，病程控制后10mg每日3次维持。

副作用包括胃肠症状，白细胞降低，女性月经紊乱、闭经，皮疹或色素沉着等。由于本品对生殖细胞的影响，拟生育者暂缓使用。

4. 其他治疗

50年代曾风行对受累骶髂关节和脊柱进行直接放射治疗，许多病例因此缓解，所经长期随访发现，接受放疗病人急性白血病和癌症发生率显著增高，故多主张摒弃。但也有人认为减少射线量仍可继续使用。

5. 强直性脊柱炎的治疗决策

如前所述，强直性脊柱炎治疗应该是综合性的，既包括药物、体育、理疗、康复和作业、心理以至外科等多方面。就药物治疗而论以下意见可供参考：①迅速控制症状；②合理使用激素；③及早使用慢作用药；④联合使用慢作用药，待病情控制后再保留其中之一维持或交替使用；⑤定期放射学随访。

（曾庆余　许杰洲）

参考文献

1. 曾庆余，等. 强直性脊柱炎的人群和家族调查及HLA-B_{27}测定. 中华内科杂志，1987，26:387
2. Wigley R D, Zhang N Z, Zeng Q Y, et al. Rheumatic diseases in China . ILAR-China study comparing the prevalence of rheumatic symptoms in northern and southern rural populations J Rheum, 1994, 21:1484～90
3. Kahn M A. An overview of clinical spectrum and heterogeneity of spondyloarthropathies.
4. Zeidler H, Mau W, Khan M A. Undifferentiated spondyloarthropathies. Rheum Clin N America, 1992, 18:187
5. 曾庆余，叶士圻等. 中国和美国强直性脊柱炎的临床比较. 广东医学，1991，12:8～12
6. Arnett F C. Ankylosing spondylitis. In: Koopman Wm J. Arthritis And Allied Conditions. 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997, 1197

第十章 赖特综合征

在1916年，H. Reiter报告1例患者在急性脓血便后出现关节炎、非淋球菌性尿道炎及结膜炎。1942年，Bauer和Engleman认为该三联症为一综合征，乃用赖特综合征（Reiter syndrome）一词。1973年，发现80%的赖特综合征患者为HLA-B_{27}阳性，而对照组仅为6%，从而确定了该病的遗传素质。现在，风湿病学家认为，有上述三联症者为完全型赖特综合征；只具备初始感染（尿道炎、宫颈炎或痢疾）和随后发生的关节炎病例为不完全型赖特综合征。事实上，后一型比前一型更常见。

【流行病学】

赖特综合征在世界各地均有报告，但确切的患病率难以估计。美国明尼苏达州的一份调查提出，该病的患病率在50岁以下的男性为3.5/10万人。在志贺菌和沙门菌肠道感染流行期间，未选择的人群中随后发生关节炎者占1%～4%。赖特综合征在黑人和儿童中罕见。传统估计，赖特综合征患者中男性是女性的20倍。随着认识发展现估计男女之比为5:1。

【病因学】

在英国和北美，大多数赖特综合征发生在泌尿系感染后。引起感染的微生物有沙眼衣原体或支原体。在该病患者的尿道、结膜、滑液和滑膜曾经分离出沙眼衣原体，检测出特异性抗沙眼衣原体抗体。但不是所有赖特综合征患者均有上述阳性发现。在欧洲、非洲、中东和我国，该病多发生于肠道细菌感染后，以革兰阴性杆菌，包括福氏志贺杆菌、沙门菌、幽门螺杆菌及耶尔森菌多见。

80%以上的赖特综合征患者为HLA-B_{27}阳性，该病患者有家族发病趋向，及患者亲属中血清阴性脊柱关节病发病数增加，提示遗传因子参与发病。

【病理学】

关节滑膜组织呈急性、亚急性或慢性非特异性炎症。急性期有滑膜血管充血，纤维素性渗出，中性多形核白细胞、淋巴细胞及浆细胞浸润，滑膜细胞和纤维母细胞增生。慢性期有血管翳形成及软骨侵蚀，有时伴骨溶解及新骨形成。肌腱端病的典型表现有跟腱附着点腱炎，伴有关节周围炎症的腊肠样指（趾），X线片显示的骨膜炎，以及肌腱附着点周围的骨质疏松、糜烂和骨刺形成。

【临床表现】

90%的患者在前驱感染后3～30天，多数在2周内发病。首发症状以尿道炎居多，其次为结膜炎和关节炎。全身表现有发热、体重骤降、衰弱和大汗。80%的患者呈中、高度发热，持续10～40天自发缓解。体温正常时关节炎多消退。

尿道炎见于68%的患者，通常为1～3天的尿频和尿痛。可见脓性分泌物或稀薄水样渗出物，偶呈血性。尿道口可见红斑、水肿或浅表溃疡。前列腺炎、出血性膀胱炎、附睾炎及睾丸炎见于不足20%的患者。旋涡状龟头炎为无痛性浅表潮湿的溃疡，它的发生与尿道炎的有或无无关。其他少见的泌尿系病变还有前列腺脓肿、输精管精囊炎、以及由尿路狭窄并发的肾盂积水。

43%的患者出现眼征，表现为结膜炎、虹膜炎和角膜溃疡。结膜炎多为轻度无痛性发红，分泌物增加，单侧或双侧受累，2～7天消退，少数较重者可持续几周。5%的患者出现虹膜炎，单侧多见，也可双侧交替发作。其他眼征有浅层点状角膜炎、表面巩膜炎、视神经和球后神经炎，以及因全眼炎所致的眼球完全破坏。

全部患者有关节症状。典型的关节炎出现在初发感染后2～6周，多呈急性发病，表现为非对称性多关节或少关节炎。主要累及膝、踝、肩、腕、髋及肘关节，手和足的小关节亦可受累。病变关节呈肿胀、发热、剧痛、触痛和功能受限。膝关节炎常有明显肿胀及大量积液，通常一次穿刺可抽出液体50～100ml。关节炎一般持续1～3个月痊愈，个别病例可长达半年以上。初次发病病情可完全恢复正常。除关节外，赖特综合征还表现有3种肌肉骨骼病变。第一种是整个手指或足趾的弥漫性肿胀，称腊肠指（趾）；第二种是骨膜炎，尤其在跟腱或髌腱附着点的肿胀或触痛，跟骨底面和跖底筋膜炎，常引起“痛性足跟综合征”；第三种是下背痛，多系骶髂关节炎所致，常为非对称性，并经常伴发韧带骨赘。

溢脓性皮肤角化病是一种过度角化的皮损，见于10%～30%的患者。病变为在红斑基础上的水疱，发展为斑疹、丘疹及结节，硬，无触痛，可以融合，主要分布于足底，也可发生在手掌，阴囊或

其他部位。

其他表现有浅表性口腔溃疡，为无痛性，常易忽视。心脏受累见于约10%的患者，表现为心包摩擦音、传导障碍、及与心包炎和心肌炎有关的其他心脏异常。少数患者可发生主动脉瓣闭锁不全。15%的患者有神经系统受累，表现外周神经病变、一过性偏瘫、脑膜炎及颅神经损伤等。急性期赖特综合征患者偶见胸膜炎和肺浸润。继发性淀粉样变性、紫癜、和血栓性静脉炎偶有报道。

【实验室所见】

急性期患者几乎均有血沉明显增快，C反应蛋白增高，及外周血白细胞高达15×10^9/L以上。一旦病情控制，上述指标可迅速恢复正常。75%～95%的患者为HLA-B_{27}阳性。血清类风湿因子阴性。

X线片可见：①肌腱端病，多见于坐骨结节、大转子、跟腱及跖底筋膜附着处，表现为糜烂或骨膜变化。②骶髂关节炎。③脊柱韧带骨赘。

【诊断】

该病缺乏特异性诊断方法。尿道炎、关节炎和结膜炎三联症同时出现具有诊断价值。Fox提出诊断赖特综合征的条件为：血清阴性非对称性关节病（主要在下肢）加下列表现的1项或几项—尿道炎或宫颈炎、痢疾、皮肤粘膜病变（龟头炎、口腔溃疡、或皮肤角化病），以及排除强直性脊柱炎、银屑病关节炎或其他风湿性疾病。

赖特综合征应和青年男性常见的淋球菌性关节炎相鉴别。后者见于有性行为者，上肢关节受累多见，无肌腱端病，HLA-B_{27}多为阴性，关节液培养可获阳性结果，及对青霉素治疗有效。这些特点有利于和赖特综合征鉴别。

【治疗】

治疗以对症为主。结膜炎多自行消退。急性虹膜睫状体炎宜用皮质激素作全身和局部治疗，并应在眼科医师监督下进行诊治和随访观察。非甾体类抗炎药物对缓解关节疼痛、肿胀和积液，及控制发热均有效。目前该类药物种类很多，应根据每例患者的不同情况选用一种。常用的药物包括，扶他林（双氯芬酸钠）25～50mg，每日3次；芬必得（布洛芬缓释剂）0.6～0.9，每日2次；奇诺力0.2，每日2次；阿西美辛30～60mg，每日3次；或消炎痛25mg，每日3次。每种药物的疗程需根据患者的治疗反应和耐受性而定，一般需要1～3个月。

对单关节炎或肌腱端炎适于用皮质类固醇制剂行关节腔内或痛点注射。以往多用去炎舒松，近年上市的利美达松既有长效作用，又无致晶体性关节炎的不良反应，应用逐渐增多。

赖特综合征急性期的抗生素治疗尚有争议。一般倾向于短期（如2周）疗效不佳，而长程（如3个月）治疗，尤其对衣原体感染诱发的关节炎用四环素族药物，疗效较好。对慢性复发性外周关节炎或并发骶髂关节炎者可选用柳氮磺吡啶或甲氨蝶呤。

【预后】

该病多呈自限性经过，症状完全消退通常需要2～6个月。随着临床改善，血沉、C-反应蛋白和血细胞等升高的异常指标均可恢复正常。该病初次发作几乎均可完全恢复，但有复发倾向。慢性关节炎和复发性虹膜炎可导致关节畸形和视力下降，严重者可致失明。

（施桂英）

参考文献

1. Fan P T & Yu DTY. Reiter's syndrome. In: Schumacher H R, ed. Primer on the Rheumatic Diseases. 10th edition. Atlanta: Arthritis Foundation, 1993. 158～160

2. Jackson CG & Clegg DO. Reiter's syndrome, In: Weisman MH & Weinblatt ME, eds. Treatment of the Rheumatic Diseases. Philadelphia: Sunders Company, 1995. 83～85

第十一章 银屑病关节炎

银屑病关节炎一词用于描述发生在银屑病患者的炎性关节疾病。银屑病患者出现肌肉骨骼症状者并不少见，而真正炎性关节疾病的发病率大约占5%～8%。目前，银屑病关节炎已被列入血清阴性脊柱关节病类。

【流行病学】

银屑病在白人中的患病率为1%～2%，在非洲人、美国黑人及日本人则罕见。据较早的估计，5%～8%的银屑病患者可患某种类型的炎性关节炎，而在专科临床及住院的银屑病患者中并发关节炎者可达7%～49%。该病患病率难以估计的原因之一是，虽然大多数银屑病关节炎患者的皮肤病变发生在关节炎之前，另有大约15%的患者关节炎发生在银屑病之前，给诊断带来困难。该病患者男女之比为1∶1.04～1∶1.4。平均发病年龄为32～45岁。

【病因和发病机制】

银屑病关节炎的病因病机未明。支持遗传因子参与发病的证据来自单卵双胞胎同患银屑病的频率增高，及银屑病或银屑病关节炎患者有家族聚集现象，以及他们的一级亲属患银屑病关节炎的机遇比一般人群约高40倍。一份调查发现，35对单卵双胞胎中，22对同患银屑病。而在33对双卵双胞胎中仅7对患有银屑病。另一报告，三胞胎的1例银屑病先证者，其单卵双胞胎兄弟有银屑病和骶髂关节炎，而另一双卵双胞胎兄弟为正常情况。对银屑病患者的调查显示，HLA-B_{13}、B_{17}、B_{37}、C_{W6}和DR_7频率增加。对银屑病关节炎患者的调查发现，B_{13}、B_{17}、B_{27}、B_{38}、B_{39}、DR_4和DR_7频率增加。上述资料说明B_{13}、B_{17}、B_{38}或B_{37}频率在银屑病关节炎和无并发症的银屑病均增加。另有证据提示携带B_7或B_{27}的银屑病患者注定会发生关节炎，及B_{27}与银屑病关节炎的背部疾病明显相关。因此，支持银屑病关节炎属于与B_{27}相关的血清阴性脊柱关节病类。最近有人提出，在银屑疹和滑膜病变处见到的增生，可能由一种类似于C-myc蛋白质物质作用所致。另外还发现，在银屑病表皮和滑膜组织C-myc阳性细胞增加。提示C-myc基因的激活作用发生在这些部位，并有可能参与发病。

银屑病关节炎的炎症性质，皮肤和关节损伤部位的细胞浸润，及在表皮和滑膜的免疫球蛋白沉积，这些都支持免疫机制参与发病。该病患者血清出现抗核抗体、类风湿因子、抗皮肤抗原抗体，及免疫复合物等，提示体液免疫机制过度活跃；另外，患者补体激活产物C_{3b}、C_{4d}和B_b水平增加，说明补体参与发病。近年还发现花生四烯酸产物，尤其白三烯，在银屑病和银屑病关节炎发病中的作用。银屑疹的白三烯B_4水平增加，注射该化合物可引起表皮内微脓肿，用降低白三烯B_4水平的药物能有效控制皮损。

在易感的银屑病个体，环境因素如抗原性细菌细胞壁产物可能激发关节炎。

【病理学】

银屑病关节炎的基本病变为滑膜炎。从受累的大的膝关节滑膜可见绒毛增生及淋巴细胞浸润。受累的小的指间关节早期病变为滑膜增厚及肿胀，稍后为纤维性反应，绒毛形成及炎性细胞浸润。过度的纤维组织反应引起关节融合，尤其在近端指间关节及腕关节。远端指间关节的晚期病变为关节破坏，骨吸收及在肌腱附着处的骨质增生。增宽的关节间隙由细胞纤维组织替代，不残留滑膜痕迹。

【临床表现】

银屑病关节炎发病隐袭，常不为患者注意。大约1/3的患者呈急性发作。银屑病关节炎的经典含义系指以远端指间关节受侵犯为特征的一种关节炎。现已明了，该病的表现可以从"腊肠指"到残毁型关节炎。已明确的有5种临床类型。在临床上，一种类型可演变为另一种类型，几种类型的关节病变可以并存。

（一）关节病变

1. 非对称性少关节关节炎　此型最为常见，约占70%。通常只累及二三个关节，以手和足的远端或近端指（趾）间关节及跖趾关节多见。膝、髋、踝和腕关节亦可受累。由于伴发腱鞘炎症，受累的指或趾可呈典型的腊肠指（趾）。

2. 远端指间关节炎　此型为典型的银屑病关节炎，但仅占5%～10%。

3. 残毁性关节炎　此型是银屑病关节炎的最严重型，占5%。受侵犯的跖骨、掌骨或指骨可发展到严重的骨溶解。指节常有"套叠"现象及严重

的畸形。病变关节可发生强直。全身表现有发热，体重下降及广泛而严重的皮疹，并经常伴发骶髂关节炎。

4. 对称性多关节炎　此型占15%。受侵犯的关节不及类风湿关节炎广泛，畸形程度亦比类风湿关节炎轻。有些患者在临床上和类风湿关节炎难以区别，但类风湿因子阴性及倾向于累及腕、近端指间和远端指间关节。

5. 脊柱受累　骶髂关节受累见于20%～40%的银屑病关节炎患者。以韧带骨赘为表现的脊柱炎见于高达40%的银尿病关节炎。韧带骨赘可发生在无骶髂关节炎者，并可累及脊柱的任何部分，通常不发生在边缘而是在椎体的前面和侧面。

（二）皮肤病变

银屑病关节炎主要依靠存在的银屑病而与其他炎性关节炎相区别。银屑病可从轻度鳞屑型到广泛的剥脱型。关节炎与银屑病皮损的类型无关。然而，关节炎的严重程度与皮肤病变可平行，严重的关节炎通常有比较广泛的皮损。值得注意的是银屑疹可以是不明显的一小片，或在不易察觉的部位，如头皮、会阴、臀及脐。

（三）指甲病变和其他表现

指甲异常是银屑病关节炎的特征，见于80%的患者，而在无关节炎的银屑病患者只占15%。指甲病变表现有顶针样凹陷，甲下过度角化、增厚、横嵴及变色，以及甲脱离。远端关节和邻近的指甲多同时受累。

全身性表现主要限于眼炎，见于30%的患者，包括结膜炎、虹膜炎、巩膜炎和干燥性结膜炎。主动脉瓣闭锁不全和肌病偶见报道。

【实验室和放射线学发现】

该病实验室改变轻微或缺乏特异性。轻度血沉增快或正细胞正色素性贫血。类风湿因子阳性率不超过正常人群。血尿酸增高可见，尤其有严重银屑病者。比较有意义的检查是X线片，其变化包括：①手和足的指（趾）间关节破坏，骨性强直，末节指骨基底的骨性增生及远端骨吸收。②近端指骨变尖和远端指骨骨性增生二者兼有的变化，造成“杯中铅笔”样外观。③长骨骨干“绒毛状”骨膜炎。④骶髂关节炎，早期为单侧或非对称性，晚期可发展为双侧融合。⑤伴有骨桥的脊柱炎。

【诊断和治疗】

患者表现有银屑病皮疹或指甲病变及血清阴性外周关节炎，可确立银屑病关节炎诊断。

基本治疗包括休息、锻炼、理疗、和对患者进行教育。对轻度和中度活动性关节炎采用非甾类抗炎药物治疗。目前，国内普遍应用的如扶他林、芬必得、萘普生、奇诺力、阿西美辛等都有疗效较好及副作用较小的优点，可按患者不同情况选用一种。单关节炎可行局部用药，包括皮质激素类注射剂关节腔注射，除以往有的去炎舒松，一种新型氟美松棕榈酸酯缓释剂——利美达松，具有长效和副作用小的优点。

对于多关节进行性加重的银屑病关节炎患者，应并用二线药物治疗。甲氨蝶呤当属首选，它对皮损和关节均有疗效。目前多采用每周1次给药法，通常以5mg为初次剂量，每周递增2.5mg，至20～25mg/周维持，病情控制后递减剂量，小量维持或停药。治疗期间要观察该药对血液、肝和肺等系统的副作用。口服或注射金制剂并不增加皮损加重的危险性，可以选用。有严重关节畸形者应考虑外科治疗。积极治疗皮肤病变有助于控制关节炎。

（施桂英）

参考文献

Bennett R M. Psoriatic arthritis. In: Koopman Wm J. Arthritis and Allied Conditions ed. 13th edition. Williams & Wilkins, 1997. 1229

第十二章 炎性肠病关节炎

一、溃疡性结肠炎和克罗恩病

（一）外周关节炎

炎性肠病患者中15%～25%可发生外周关节炎，女性居多。诱发外周关节炎的诱因包括①结肠病变范围较广泛。②病程较长。③有结肠并发病如肛周疾病，假性息肉。在90%的患者，关节炎发作和肠病发作同时出现，或关节炎在肠病之后。

关节病变常表现为单关节或少关节、非对称性、游走性和下肢关节多发。2/3的患者有膝关节受累，半数患者累及踝。手和足的小关节较少发病。关节炎波动常和肠病活动一致，尤其在溃疡性结肠炎。关节炎症一般持续2个月，完全缓解后不遗留关节畸形。大约5%～10%的患者呈慢性经过，持续1年以上。腊肠指（趾），跟腱炎和跖底筋膜炎均可见。受累关节X线片一般正常，慢性病例可见关节糜烂及关节间隙狭窄。在溃疡性结肠炎患者，手术切除或皮质激素治疗病变结肠，可诱致外周关节炎缓解，然而这种积极治疗对单纯关节疾病不一定必要。在克罗恩病患者，结肠受累增加发生关节炎的易感性，但是，切除病变结肠对关节病变没有影响。

（二）骶髂关节炎和脊柱炎

溃疡性结肠炎和克罗恩病的骶髂关节炎和脊柱炎发病隐袭，真正患病率难以估计。一份对大系列炎性肠病患者的放射线学调查证实，骶髂关节炎的患病率高达20%（常为无症状性），强直性脊柱炎较少见，约占12%。近来有报告指出，溃疡性结肠炎患者中，43%出现强直性脊柱炎和分类未定的脊柱关节病。男性是女性的3倍。脊柱关节炎的主要表现为腰背、臀、胸或颈部疼痛，腰和颈部运动受限及扩胸度减少。炎性肠病脊柱炎的X线表现和强直性脊柱炎相似。$HLA\text{-}B_{27}$阳性率占50%～60%。对肠病行手术治疗不能影响骶髂关节炎或脊柱炎的病程。

（三）肠外和关节外表现

炎性肠病患者可出现皮肤、粘膜和眼病变。皮肤病变最常见，占10%～25%。结节性红斑和肠病活动性平行，多见于有外周关节炎者。坏疽性脓皮病是比较严重的一种皮肤表现，偶见于炎性肠病关节炎患者。网状青斑、血栓性静脉炎和小腿溃疡也可伴发。3%～11%的急性炎性肠病患者可伴发前色素膜炎，出现该表现者多为$HLA\text{-}B_{27}$阳性。

（四）治疗

治疗关节炎的首选药物为非甾体类抗炎药物。该类药物种类繁多，常用的如扶他林、芬必得、奇诺力和阿西美辛等，宜根据患者具体情况选用，并应注意该类药物对已有病变的肠道的副作用。柳氮磺胺吡啶对溃疡性结肠炎、外周关节炎及脊柱炎都有治疗作用，每日剂量不超过2.0克，分2次服，否则剂量增大副作用亦增多。疗程一般在半年左右。皮质激素可减轻外周关节炎，但对脊柱关节炎无益。

二、Whipple病

Whipple病为一多系统疾病，其突出表现为脂肪泻，明显消瘦、发热、关节痛（炎），浆膜炎、淋巴结痛、贫血、白细胞增多和血小板增多。该病主要见于白人中年男性，黑人、妇女和儿童，及在我国人群中均为罕见。

该病患者75%有风湿性表现，以关节炎为首发症状者占57%。关节症状可比其他表现早出现10年以上，平均6.8年。多数患者表现为多关节、游走性和大关节受累。关节炎仅持续1～3周，消退后不遗留后遗症。最常受侵犯的关节为膝和踝，其他少见的关节依次为掌指、髋、肩、肘及跖趾关节。骶髂关节炎和脊柱炎的发生率分别占20%和5%。$HLA\text{-}B_{27}$频率在该病患者有轻度增加趋势，阳性率可达30%，与骶髂关节炎的有或无无关。

滑膜组织检查可见过碘酸染色（PAS）阳性包涵体。类似发现还见于肠、淋巴结、心包膜、肝、脾、肾和脑，系诊断该病的重要依据。

抗生素治疗有较好疗效，通常以青霉素或四环素，疗程要长，有的推荐口服四环素1年左右。治疗后关节症状在短期内消失，急性期可选用一种非甾体类抗炎药物控制症状。

（施桂英）

参 考 文 献

1. Moll JMH. Inflammatory bowel disease. Clin Rheum Dis, 1985, 11(1):87

2. Mielants H & Veys EM. Enteropathic arthritis. In: Schumacher HR, ed. Primer on the Rheumatic Diseases. 10th edition. Atlanta: Arthritis Foundation, 1993. 163~165

第十三章 反应性关节炎

反应性关节炎（reactive arthritis）系指一种经临床证明，或事先有关节外感染证据的无菌性滑膜炎。最通用的反应性关节炎一词主要指继肠道或泌尿生殖系感染后并发的非化脓性关节炎。近年来，有人将一组血清阴性脊柱关节病也列入反应性关节炎。

【流行病学】

反应性关节炎的早期报道多数来自欧洲。近年我国临床上见到的病例在不断增多。大约1%～3%的肠道或泌尿生殖系感染的患者发生反应性关节炎。肠道来源的反应性关节炎男女受累的机会相同，而泌尿生殖系感染后的反应性关节炎则主要发生在男性。国外有多篇反应性关节炎患者并发人类免疫缺陷病毒（HIV）感染的报道。

【病原和病机】

参与反应性关节炎发病的胃肠道病原体主要是耶尔森菌、沙门菌、志贺菌和螺杆菌。性传播型反应性关节炎和衣原体感染关系密切。这些致关节炎因子均为细胞内病原体，易感者受到这些感染后发病可局限于关节，也可累及特殊的关节外炎症部位。循环免疫复合物在滑膜沉积可引起滑膜炎。大多数反应性关节炎患者为HLA-B_{27}阳性这一事实，使得有些人推测该病是由外界因子和遗传因子相互作用所致。假设HLA-B_{27}抗原和某些微生物发生交叉反应，或B_{27}抗原编码的基因与真正的疾病易感基因连锁在一起，形成连锁不平衡而导致异常免疫反应及组织损伤。近年有人报道，耶尔森菌抗体的滴度在HLA-B_{27}阳性反应性关节炎患者明显高于B_{27}阴性反应性关节炎患者。另外，用单克隆抗体染色耶尔森菌或沙门菌感染后反应性关节炎患者的滑液单个核细胞，发现有细菌脂多糖，提供细菌参与发病的依据。

【临床表现】

反应性关节炎的典型表现为非对称性少关节炎，主要累及下肢，膝、踝和跖趾关节为最多见，上肢关节受累较少。腊肠指（趾）、跟腱炎、跖底筋膜炎及足跟痛等表现经常可见，这些特征支持该病属于血清阴性脊柱关节病类。背痛常见，急性期显示X线骶髂关节炎者占28%。关节外表现有男性尿道炎、女性宫颈炎、结膜炎、虹膜炎、旋涡状龟头炎、溢脓性皮肤角化病，及口腔溃疡等。以上关节外表现中的1个或几个先后或同时出现对反应性关节炎诊断可提供重要线索。

【诊断】

反应性关节炎没有特异性诊断试验。以下几点可作为诊断依据及与感染性关节炎相鉴别：①前驱感染距离关节炎发病的间隔期平均1～2周。②关节炎呈自限性经过，一般3～5个月内消退，个别病例达1年。③典型症状为非对称性、大的持重关节炎症，可出现肌腱端病。④关节外表现常见。⑤关节液细菌学检查阴性，血清类风湿因子阴性，其他非特异性实验室异常有白细胞增高，血沉增快和C反应蛋白升高。⑥多数患者为HLA-B_{27}阳性。

【治疗】

关节炎的首选药物为非甾体类抗炎药，如扶他林、奇诺力、阿西美辛等新型药物疗效均比阿司匹林好，副作用均较小。单关节炎可行皮质激素关节腔注射。柳氮磺吡啶可作为对抗炎药物治疗反应欠佳者的一种辅助治疗。近来有报告提出，四环素治疗可缩短衣原体感染后反应性关节炎的病程。慢性病程及对以上治疗反应不佳者可选用甲氨蝶呤。

（施桂英）

参考文献

1. Aho K, et al. Reactive arthritis. Clin Rheum Dis, 1985, 11 (1):25
2. Vaughan JH. Infection and rheumatic disease: A review (part 1 of 2). Bull Rheum Dis, 1989, 39 (1):5
3. Inman RD. Reactive arthritis after infectious enteritis. In: Schumacher HR, ed. Primer on the Rheumatic Diseases. 10th edition. Atlanta: Arthritis Foundation, 1993. 166～167

第十四章　系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮是一多因素参予的（遗传、性激素、环境、感染、药物、饮食、组织相容抗原复合物、抗体可变区、补体成分、T细胞受体、细胞因子），异质性的自身免疫病，患者突出表现有多种自身抗体（其中最重要的是对双链DNA抗体），并通过免疫复合物等途径，造成几乎周身每一系统、每一器官都可能受累。肾功能衰竭、感染、中枢神经系统损伤是死亡的主要原因。

【流行病学】

系统性红斑狼疮的患病率世界各地报告结果不一，这一方面反映了不同地区（不同环境）、不同种族间的差异，另一方面也不能不注意到选择调查对象的不同，调查方法的不同使得报告结果有差异，因此有的结果不能完全对比，美国白人两项相同调查方法结果是一致的，约为40/10万人。一项在纽约的调查，美国黑人特别是女性，患病率高于白种人约3～4倍。与此相反，系统性红斑狼疮在非洲则被认为很少见。美国夏威夷的调查患病率在白种人、中国血统人、菲律宾血统人及日本血统人分别为10万分之5.8、24.1、19.9及18.2，显示在亚洲人中高于西方人。新加坡、中国台湾、中国大陆系统性红斑狼疮皆属多见，增强了患病率在中国为高的印象。上海在纺织厂中的一项3万人调查，患病率为75/10万人，在妇女中则高达115/10万人。值得注意的是该项调查方法不是以检查抗核抗体为首要筛选工作，另调查对象不能代表真正的人群样本。按此初步患病率进行调查，基数至少为3万人。国内尚无另一如此大系列的调查报告。印度一项如此的调查，每例均行抗核抗体检查，方法取事先经验证评定的手指微量取血滤纸法，结合调查提问并复查，59062人中发现13例可疑对象，最后确定只两人，说明系统性红斑狼疮在印度是很少见的。1986年中国台湾以与美国调查方法（有的是以医院病人为统计对象，有的是以医疗保险数字为依据）不全相同的方法调查，结果并不如过去报道的在美国华人患病率数字之高。这也正如在日本的调查未能证实美国夏威夷报告的日本血统人中患病率数字之高。国内很需要对我国系统性红斑狼疮患病率再多作研究。

系统性红斑狼疮多发病于生育期女性，已是一公认事实。北京的统计男女性之比，在14～39岁组为1:13，40－59岁组为1:4，前组患者占病人总数至少70%。女性多见是考虑性激素是致病因素中之一的原因。后面还将述及。

男性系统性红斑狼疮虽远较女性少见，但一般认为男女患者间在临床化验方面无大差别。男性患者无雄激素缺乏，但一项报告称50%血雌激素水平升高。Klinefelter综合征患者性染色体为XXY型，易于患系统性红斑狼疮，可能与雌激素代谢异常，持续处于雌激素刺激下有关。有报告几个家庭系统性红斑狼疮发生于男性，估计儿子乃自父亲遗传获病，正如后面将述及的BXSB鼠狼疮模型一样。

系统性红斑狼疮发病于老年人中（>55岁）少见，大系列报告占总数约10%。一般言之，老年患者发病缓慢，病情轻，发生严重肾病神经系统损伤者少，抗双链DNA抗体阳性率及低补体血症皆较低。文献最老一例患者为87岁。

系统性红斑狼疮生存率近年大有改善。国外报道5年生存率90%，10年生存率80%。我国情况分别为98%及84%。此远较50年代为高的进展与广泛应用较好的血清学检查，从而可诊断出早期轻型病例，和更多使用肾上腺皮质激素和免疫抑制剂有关。至于疾病本身是否变化转轻则尚难作定论。系统性红斑狼疮初诊断时一般活动性明显，以后于最初5年内活动性反复发作，第一个死亡峰处于此阶段。五年后活动性发作轻、次数减少，晚期死亡为第二个死亡峰。感染、中枢神经系统狼疮、肾功能衰竭、心血管病是死亡的主要原因，心血管病很少为第一个死亡峰致死原因。

【病因】

系统性红斑狼疮的病因目前不明，但普遍的看法认为是环境因素（药物、毒物、饮食、感染）作用于一定遗传背景的机体（包括组织相容抗原、细胞因子、细胞受体、细胞因子受体等表达的不同型别），包括性激素的影响诸因素作用形成的结果。因此，遗传素质很强则弱的环境刺激也可引起发病，反之遗传素质虽不很强，但环境刺激强也可致病。

（一）环境因素

迄今未能确定引起系统性红斑狼疮的感染因素，但正如类风湿关节炎一章中所述，感染无论通过分子模拟（有报告抗 Sm 抗体能与人免疫缺陷病毒 p30gag 抗原起反应），或超抗原作用（激活大量 T 细胞产生大量细胞因子），都可能破坏自身耐受性。一般认为 B 细胞活化和快速成熟易于减少 B 细胞耐受性。因之对一个系统性红斑狼疮易感机体，对 B 细胞刺激越强、越持久，B 细胞丧失自身耐受、发生疾病可能性越大。人感染后可短暂出现类风湿因子及抗核抗体，说明正常人体中有对自身反应的 B 细胞存在。这些 B 细胞有对自身 IgG 和 DNA 的受体，正常情况下可作为抗原呈递细胞吞噬微生物与 IgG 抗体或 DNA 蛋白的结合物，并将异多肽与组织相容Ⅱ类抗原复合物呈递给 CD_4T 细胞，可算为正常防御机制之一。有可能 CD_4 辅助 T 细胞活化后，以及细胞与细胞间直接相互作用后产生的细胞因子，刺激这些 B 细胞成为产生自身抗体（类风湿因子及抗 DNA 抗体）的 B 细胞。这些致病性自身抗体产生少、致病并不多见乃由于尚不太明了的免疫调节。当此免疫调节失常时即可引发自身免疫病。

药物引起药物性狼疮或狼疮综合征已为人所熟知。虽然药物性狼疮一般认为无抗双链 DNA 抗体，很少发生肾炎，预后好停药后恢复，但药物影响在无自身免疫病的正常人，与已有免疫异常的人可能有所不同。文献报告一例干燥综合征、类风湿因子阳性有关节炎的患者，用柳氮磺胺吡啶三周后出现脑膜炎症状，停药后又出现皮疹。再以后重用柳氮磺胺吡啶，脑膜炎再现且出现 IgM 抗双链 DNA 抗体（1:320 短膜虫法）及 IgM 和 IgG 的抗核抗体(1:320)。近年来用生物制剂后发生自身免疫现象报告日益增多。与上例相似，一例类风湿关节炎患者用重组体 γ 干扰素后发生蝴蝶斑、肾炎，抗双链 DNA 抗体及抗 Sm 抗体皆阳性（用药前阴性）。英国报告一例类风湿关节炎用抗肿瘤坏死因子单克隆抗体后，也发生了系统性红斑狼疮表现。还有因服用色氨酸四年（色氨酸一般引起嗜酸细胞增多性肌痛综合征）而出现典型系统性红斑狼疮表现的报道。这或提示服药时间长短其影响也有所不同。由于肼苯达嗪及普鲁卡因酰胺最多引起药物性狼疮，且国外统计患系统性红斑狼疮者较非患者对照组用染发剂者为多，故怀疑这些药共有的芒香胺族是引起原因不明系统性红斑狼疮的致病因素，但还待证实。

除感染及药物外，紫外线照射被认为是不利环境因素之一。伦敦一项对 142 例多形性日光皮疹患者的检查，62 人有低效价抗核抗体，其中一人出现亚急性皮肤性红斑狼疮。另 14 人有高效价抗核抗体，还有一人发生盘状红斑狼疮。

（二）性激素

流行病学节中已述及性激素对系统性红斑狼疮的影响。在新西兰杂交鼠（NZB×CBA 或 NZB×C3H）中，雄激素减少、雌激素加强抗体的产生。在 MRL-Lpr 狼疮鼠模型中，睾丸酮减轻狼疮症状，但对淋巴增殖无影响。新西兰鼠狼疮模型（NZB/WF_1）中，雌鼠早于雄鼠死亡。雄鼠如成熟前切除睾丸或给予雌激素注射皆可加重病情。反之雌鼠切除卵巢或注射雄激素可减轻病情延长生命期。人活动期狼疮妊娠者病情多加重，亦因雌激素水平升高。女性狼疮患者用 17-ethynyl estradiol 类避孕药可使病情加重。有报告女性子宫内膜增殖病患者可出现自身抗体及似狼疮症状，用雄激素抑制治疗后狼疮症状也随之减轻。这些事实说明雌激素不是单独起作用，而是与雄激素相互协调的。事实上女性狼疮患者较正常对照组血中雄激素水平是低的。雌激素对正常免疫系统不是无影响的，例如对免疫球蛋白合成，B 细胞分化、T 细胞亚型、自然杀伤细胞活性以及细胞因子分泌皆有影响。B 细胞分化在商陆有丝分裂素刺激下，可因 17β estradiol 而加强。

（三）遗传

国外报道 10%～12% 系统性红斑狼疮患者在一级亲属中有相同患者，约 3% 所有一级亲属也患此病。单卵孪生同患狼疮据报道达 25%～70% 不等，而双卵孪生中只 1%～3%。这些都提示系统性红斑狼疮的遗传因素。尽管如此，前述的环境因素也还是重要的，因单卵孪生终究非全部皆患病，而且家庭中一例发病距第二例发病时间，较两例发病时年龄差距为短，说明遗传背景外必还另有一环境因素。

遗传因素是多方面的，分述如下：

1. 补体　C_1、C_4 及/或 C_2 缺乏与系统性红斑狼疮相关连。每个补体成分由两个等位基因遗传。C_4 由 C_{4A} 及 C_{4B} 两个蛋白组成，与免疫复合物结合防止其沉积。C_{4A} 完全缺乏在一般人群中少见，但 C_{4A} 完全缺乏（即纯合子的完全缺乏）见于 10%～15% 白种人系统性红斑狼疮患者。部分 C_{4A} 缺乏见于 10%～20% 正常对照组，而见于 50%～80% 狼疮患者。因此一个 C_{4A} 无效等位基因对发生系统性红斑狼疮相对危险增加 3 倍，两个 C_{4A} 无效等位基因增加 17 倍，完全的 C_4 缺乏几乎全部会导致系统

性红斑狼疮。C_{4A}缺乏导致免疫复合物清除溶解障碍，乃沉积于肾肺引起炎症。C_{4A}缺乏与 HLA-Ⅱ类型别无关。上述情况 Arnett 报告在中国人中也相同，纯合子 C_2 缺乏易于诱发抗 SS-A 抗体阳性及皮肤型狼疮。补体基因属组织相容抗原三类。

2. 细胞因子　同属组织相容抗原三类的是多形态性的肿瘤坏死因子 α（$TNF_α$）基因。低 $TNF_α$ 水平见于鼠及人狼疮皆有报道。低 $TNF_α$ 水平等位基因于人中与 $HLA-DR_2$、DQW_1 呈不平衡连锁，而高 $TNF_α$ 水平常见于 $HLA-DR_3$ 及 DR_4 人中。

3. 自身抗体　最初人们研究组织相容抗原Ⅱ类与系统性红斑狼疮的相关性，但以后发现组织相容抗原Ⅱ类更多地是与某些自身抗体关连，比与红斑狼疮本身关连更强。进一步又观察到 HLA-DQ 较 HLA-DR 或 DP 多态性更强地与自身抗体相关连，如表 20-14-1。抗 SS-A 及抗 SS-B 抗体与多态性 $DQ_α$ 及 $DQ_β$ 关连，包括 DQW2.1（与 DR_3 不平衡连锁），$DQ_β1$ * 0302（与 DR_4 连锁）及 $DQ_α1$ * 0402（与 DRw8 及 DR_3 连锁）。与 $DQ_α1$ 链关连的所有等位基因皆共同的在最外区 34 位为谷氨酰氨，对 $DQ_β$ 链等位基因则共同在 26 位为亮氨酸。抗 SS-A、抗 SS-B 抗体阳性者多具有三或四个这些等位基因，很少少于两个，显示 $DQ_α1$ 及 $DQ_β1$ 量上的明显影响。抗 SS-A/SS-B 抗体阳性红斑狼疮的临床特点将在临床表现中提及。抗磷脂抗体与 $DQ_β1$ * 0301（DQ_w7）及其他 $DQ_β1$ 等位基因（DQ_w8，9，6）关连，这些都在第三高变异区有共同的氨基酸序列。抗 S_m 与 DQ_w6 亚型关连。抗双链 DNA 抗体与 $DQ_β1$ * 0201（与 DR_3 连锁）、* 0602（与 DR_2 连锁）、* 0302（与某些 DR_4 连锁）几乎呈完全的关连。所有这些等位基因皆共有第 14 位蛋氨酸及第 26 位亮氨酸。由以上描述，可以看出系统性红斑狼疮可以被认为是一个与不同 HLA-DQ 多态性相关连的、多种重叠自身免疫反应的混合性疾病。

4. T 细胞抗原受体　这方面研究尚处于初期。抗 SS-A 抗体阳性狼疮患者较无此抗体患者更多与 T 细胞受体 β（TCRβ）基因产物关连，但此关连似只对产生抗体特异性有关而非疾病本身的危险因素。狼疮鼠模型中未发现 TCR 基因与非自身免疫病鼠有何差异。

5. 抗体 V 基因　重要的研究是关于抗 DNA 抗体特发位（idiotype）的研究，特别是位于人 IgMx 单克隆抗 DNA 抗体（由人狼疮杂交瘤获得）上 16/6 特发位的研究。血清 16/6 特发位水平与疾病活动性相关，并在患者皮肤及肾组织中可见 16/6 特发位阳性免疫球蛋白沉积。还有报告两种其他特发位标记区分致肾炎性与非致肾炎性抗体。这些都与狼疮肾炎相关的 HLA 二类抗原（如 $HLA-DR_2$ 等）无关连。还有报告狼疮患者及其患狼疮或未患狼疮的亲属，具有抗 DNA 抗体及类风湿因子共享的特发位型。

6. 免疫球蛋白　有报告免疫球蛋白重链 G_m 及轻链 K_m 同种异型与系统性红斑狼疮有关。

7. "自身免疫"基因　一项对几个数人患病的狼疮家庭进行遗传分析。未发现对 HLA、Gm 或 Km 基因有关连。另外狼疮患者家庭患自身免疫病如甲状腺病、多发性硬化、重症肌无力、干燥综合征、胰岛素依赖性糖尿病的聚集现象，较红斑狼疮本身更多。15%～20%狼疮患者无症状的亲属血中有自身抗体，包括抗淋巴细胞抗体、抗核抗体，以及淋巴细胞异常等。这些都提示如以自身免疫作为遗传的特性（trait），可能存在显性的"自身免疫基因"，但其位置及功能皆尚不明了。

总括以上所述，系统性红斑狼疮是一牵涉多基因的疾病。人们从临床表现及实验检查异常方面一般都认为系统性红斑狼疮是一异质性疾病。更确切说，异质性更多应由不同病原及发病机制的异质性来解释，而这些又是和环境因素的多样性和牵涉基因的多样性分不开的。

表 20-14-1　与系统性红斑狼疮关连的基因

主要组织相容复合体（MHC）Ⅲ类
- 1. C_4A 无效等位基因（杂合子及纯合子）
- 2. 完全性 C_4 缺乏（C_4A 纯合子及 C_4O 裸）
- 3. 完全性 C_2 缺乏
- 4. 肿瘤坏死因子 α（$TNF_α$）

主要组织相容复合体（MHC）Ⅱ类
- 1. $HLA-DQ_α$（谷氨酰氨位置 34）：抗 SSA/SSB 抗体
- 2. $HLA-DQ_β$（亮氨酸位置 26）：（$DQ_w2.1$，DQ_w6，DQ_w8，DQ_w4）
- 3. $HLA-DQ_β$（71～73 位）（DQ_w7，8，9，6）：抗磷脂抗体
- 4. $HLA-DQ_w6$（DQA_1 * 0102 和 DQB_1 * 0602）：抗 S_m 抗体
- 5. $HLA-DQ_w5$ 和 DQ_w8：抗 nRNP 抗体
- 6. $HLA-DQ_β1$（* 0201，* 0602，* 0302）：抗双链 DNA 抗体

T 细胞抗原受体（TCR）
- 1. $TCR_α$ 多态性
- 2. $TCR_β$ 多态性

免疫球蛋白
- 1. Gm　（同种异型）
- 2. Km
- 3. 重链缺乏

"自身免疫基因"？

【免疫发病机制】

（一）从动物实验包括鼠狼疮模型，看人系统性红斑狼疮的发病机制

鼠狼疮模型主要如表 20-14-2。由这些鼠模型可得出以下一些启示：①不同遗传背景株别的鼠虽都有狼疮样表现，但无论临床表现，化验室检查，病情轻重，雌雄分布等，都有很多差别。②如 MRL-1pr/1pr 与 MRL+/+只一个基因之差，但临床表现也有很大差别，前者 50%2～4 月时死亡，而后者 50%可生存达 18 个月。③（NZB×NZW）F_1 鼠示有肿瘤坏死因子$_α$（$TNF_α$）缺陷，注射此细胞因子可延缓肾炎发生，提示 $TNF_α$ 有保护作用。这与前述人类风湿关节炎用 $TNF_α$ 单克隆抗体治疗后，有可能发生系统性红斑狼疮是相吻合的。④SWR是一非自身免疫鼠株，与自身免疫 NZB 鼠株交配后，F_1 代出现 IgG2b 阳离子抗双链 DNA 抗体并沉积于肾小球基底膜，与人狼疮中所见相似。此 F_1 杂交鼠通过有“双阴性”（即 CD_4^- 及 CD_8^- 后面仍将论及）T 辅助细胞而发生自身免疫，而人狼疮中同样涉及“双阴性”T 细胞。⑤用具有严重联合免疫缺陷（SCID）基因鼠作研究，此种鼠非自身免疫病鼠、无 T 细胞及 B 细胞，但用人狼疮患者周围血淋巴细胞注入腹腔后，可生存数月，并在血中可查见人 IgG（3mg/ml），而且在肾小球中可见鼠 C_3 沉积提示补体被免疫复合物激活。这些研究说明人患者周围血淋巴细胞带有与系统性红斑狼疮免疫病理的全部信息。⑥英国报道对正常株鼠注射带有 16/6 特发位的人单克隆抗 DNA 抗体（遗传节中已述及），可在鼠肾系膜上查见同此特发位的鼠 IgG，且鼠表现有白细胞减少、血沉增快，出现一系列自身抗体。这是否又一鼠狼疮模型有待证实。

（二）系统性红斑狼疮是一种 B 细胞病

系统性红斑狼疮的一个特点是表达有众多的自身抗体如表 20-14-3，至于抗核抗体几乎 95%以上患者皆呈阳性。这些都说明 B 细胞处于高度活跃状态。事实上狼疮患者的 B 细胞体外培养显示自身增殖及产生免疫球蛋白增加，甚至其非患病的亲属中也有此现象，也相符合。另一方面，狼疮患者给予流感疫苗、破伤风类毒素，抗体产生并无特殊增加；患者周围血单个核细胞体外培养以商陆有丝分裂素刺激后抗体产生也无增加，似又说明 B 细胞在体内已被激活，再予刺激也无影响。何以 B 细胞处于高活跃状态？一种可能是如病因环境因素中述及的自身反应性 B 细胞的存在，另一种可能则是 T 细胞调节障碍引起 B 细胞保持持续高活跃状态。这两种可能不是互相排斥的，环境因素起到激发的作用。第三种可能正常自然杀伤细胞与 CD_8 细胞协同抑制 B 细胞，而在系统性红斑狼疮自然杀伤细胞（$CD_3^- CD_{58}^+ CD_{18}^+$）是减少的，但这似不是主要的。

近年来很多研究集中于 CD_5^+ B 细胞与自身免疫的关系。CD_5^+ B 细胞可产生大量自身抗体，主要为 IgM 抗体，原本在个体发育时大量存在，但以后为胸腺清除。正常鼠胸腺中 CD_5^+ 细胞不似周围血中的 CD_5^+ 细胞，不能自发产生自身抗体或 IgM。

表 20-14-2 狼疮易感鼠的表现

株别	症状	自身抗体	缺陷
（NZB×NZW）F_1	雌≫雄 肾病 高丙球蛋白血症	双链 DNA 单链 DNA	TNF 缺乏 注射 $TNF_α$ 延缓肾炎发生
NZB	自身免疫性溶	红细胞	
MRL +/+	血性贫血 雌≫雄 肾病迟发	抗 S_m、组蛋白、DNA 抗体 类风湿因子	
MRL-1pr/1pr	淋巴结增殖 同 MRL +/+肾炎发生早	同 MRL +/+	1pr 基因加速发病围产期胸腺切除延缓发病
B×SB	只发生于雄性 溶血性贫血 肾小球肾炎 淋巴结病	抗 DNA 抗红细胞 抗胸腺细胞	Y 染色体因子 早期胸腺萎缩
Moth-eaten	雄+雌 肾小球肾炎 脱发、感染	同上	免疫抑制
（SWR×NZB）F_1	雌≫雄 发病早		
	致死性肾小球肾炎	IgG 抗 DNA	致病性抗体

表 20-14-3　系统性红斑狼疮中的自身抗体

抗　体	抗原/表位	阳性率（%）	临床联系及其他
细胞内			
DNA	ds-DNA (SS-DNA) (Z-DNA)	40～90	致病性，IgG，阳电荷，存在于肾洗脱液中
组蛋白	H_1，H2A，H2B，3，4	30～80	药物性狼疮
S_m	A B/B′ D N	总的约35% 加勒比海区50～70 白人10～20 中国人20～30	特异性高 加勒比海区人 $HLA\text{-}DR^{2+}$
U核糖核蛋白	68kDa核糖核蛋白	20～35	病情轻
抗SS-A（R_o）	60，52kd蛋白与细胞浆RNA结合(hY1—hY5)	25～40	$HLA\text{-}DR_2$ DQ_w1 $(=DQ_w6)$ $HLA\text{-}DQ_w2$
抗SS-B（La）	417kd蛋白与不同RNA结合	10～15	$HLA\text{-}DR_3$（继发性干燥综合征）
热休克蛋白（hsp）	hsp 70 hsp 90	40 50	IgM＞IgG B细胞、T细胞 B细胞表面表达+↑ 淋巴细胞单核细胞 细胞浆内表达
细胞膜			
磷脂	磷脂DNA	20～40	反复流产，栓塞
神经原抗原	神经原细胞 试管内培养表达	70～90 （中枢神经+） 10 （中枢神经-）	血中、脑脊液中阳性，与淋巴细胞表面交叉反应
淋巴细胞	T细胞≫B细胞 HLA成分 CD_4^+ CD_8^+	约74（IgM） 约47（IgG）	细胞毒（80%）与神经原抗原交叉反应
红细胞	与Rh无关	＜10	溶血性贫血
血小板		＜10	血小板减少性紫癜
细胞外			
类风湿因子	IgG Fc段	约25	多为IgM与组蛋白、SS-A交叉反应

在新西兰黑鼠脾及腹膜中，motheaten鼠淋巴组织中（此二种鼠一定程度上属狼疮模型），以及有些类风湿关节炎、干燥综合征、胰岛素依赖性糖尿病患者周围血中CD_5^+ B细胞增加，但在系统性红斑狼疮中报告不一（有报告正常或减少者）。CD_5^+ B细胞有力地产生白介素-10，而此细胞因子对CD_5^+ B细胞本身又起自分泌刺激作用。鼠中注射抗白介素-10单克隆抗体可使CD_5^+ B细胞大量减少，但此现象如同时存在有增高水平的γ-干扰素则被制止，似至少部分地说明白介素-10可抑制TH_1及自然杀伤细胞产生γ-干扰素。人系统性红斑狼疮中γ-干扰素水平正是低的而白介素-10水平正是高的，鼠狼疮模型以抗白介素-10治疗可减缓病情。

（三）系统性红斑狼疮更是一种T细胞病

70年代人们认为T抑制性细胞（T_8）缺乏或低下是系统性红斑狼疮的主要免疫异常和发病机制，这主要是根据患者淋巴细胞经刀豆素A刺激后的结果得出的。此结论从方法学或其他方面存在争论。尽管人们一般同意患者CD_8^+细胞（T_8）不能抑制B细胞抗体的产生，但试管内T细胞自身增殖、CD_4、CD_8细胞表面组织相容Ⅱ型抗原表达增加、某些T细胞产生的细胞因子增多，以及血中由活化T细胞产生的白介素-2受体增加，都提示T细胞已持续经过活化。

CD_4(辅助T细胞)的研究重要的两个方面，一是CD_4^+ $CD45R^+$亚类的CD_4^+细胞明显减少。这类细胞通过提供信息给CD_8^+细胞以诱发抑制，故又称诱发抑制细胞。这部分地可解释B细胞的高度活跃得不到抑制。另一是所谓之"双阴性"T细胞(CD_3^+ CD_4^- CD_8^-)在系统性红斑狼疮中增加。正常人此种细胞只占全部淋巴细胞5%。其中3/4带γ、δ链受体，1/4带α、β链受体。狼疮中此种"双阴性"细胞占全部淋

巴细胞17%，其中70%带有α、β链受体，而正是此部分“双阴性”带α、β链受体细胞刺激产生特异性、致病性IgG阳电荷抗dsDNA抗体。B细胞中也只寡克隆产生此致病性抗DNA抗体，有别于一般性、非特异性多克隆B细胞高度活跃产生其他自身抗体。这也解释从同一活动期狼疮肾炎患者分离出的T细胞克隆系中，只少数（一报告为4/42）能诱发产生上述的致病性抗DNA抗体。

对CD_4^+细胞研究的另一重要进展，即鼠中T辅助细胞可分为Th_1及Th_2两亚类。人与鼠稍有不同但大致也相似，此分类乃根据产生的细胞因子不同（如表20-14-4）。C57BL/b鼠注入利什曼原虫L. Major后，γ-IFN增加、IL-4减少，抗体产生少，迟发细胞免疫增强，其结果巨噬细胞活化，病变由局限而痊愈，表现为典型的Th_1活化。反之，L. Major注入BaBL/c鼠后，γ-IFN减少、IL-4增加、IgE增加、迟发免疫减弱，其结果病变全身扩散而死亡。与上述相比较，人狼疮很似Th_2的活化，而非Th-1的活化。

表20-14-4 CD_4^+细胞与细胞因子

细胞因子产生	T辅助细胞1（Th_1）	T辅助细胞2（Th_2）
IL-2	+	−
γ-IFN	+	−
TNF	+	−
IL-3	+	+
IL-4	−	+
IL-5	−	+
IL-6	−	+
IL-10*	−	+
GM-CSF	+	+

*人Th_1及Th_2皆产生IL-10

上述皆说明系统性红斑狼疮是一B细胞病，但更多地、更重要的是一T细胞病，很大程度上B细胞病是在T细胞病基础或诱导下产生的。

（四）细胞因子异常

无论B细胞或T细胞都离不开受诸多细胞因子的影响。

1. 对CD_4^+细胞而言，上述Th_2的功能主要是辅助B细胞，Th_2活化后产生高水平IL-4及IL-10。一般认为IL-4与IFN-γ互相抑制，而人狼疮中IFN-γ正是低的。IL-10抑制细胞介导免疫，而人狼疮中细胞介导免疫也正是低的。一些报告狼疮患者血中IL-4、IL-10水平增高，似都说明人系统性红斑狼疮中主要是Th_2活跃。鼠狼疮模型予以抗IL-10抗体可使病情延缓。另一方面，研究狼疮CD_4^+细胞试管内对IL-2的反应，显示所表达的IL-2受体是低亲合力的，而真正具备功能性的IL-2受体是高亲合力的。由此有可能CD_8^+细胞不能自CD_4^+细胞获得足够的IL-2信号。

2. 对CD_8^+（T_8）细胞而言，近日受重视的一种细胞因子为转化生长因子β（transforming growth factor, $TGF_β$）。实验证明CD_8^+细胞加入CD_4^+细胞及B细胞只中度抑制IgM、IgG产生。NK细胞加入CD_4^+细胞及B细胞则无抗体抑制。CD_8^+细胞及NK细胞同时加入CD_4^+细胞及B细胞则发生明显免疫球蛋白产生抑制。这是由于CD_8^+细胞与NK细胞一起，诱导NK细胞产生$TGF_β$。此细胞因子低浓度抑制抗体产生，高浓度抑制T效应细胞的功能。测定$TGF_β$的浓度和活性较为困难，而且$TGF_β$对Th_1及Th_2都有抑制（人抑制Th_2>抑制Th_1，鼠中正相反），其在系统性红斑狼疮中的地位尚在研究中。

3. 对B细胞而言，众所周知单核细胞/巨噬细胞产生一系列细胞因子如IL-1、IL-6、IL-12、TNF_2皆可影响B细胞功能。狼疮中单核细胞自发产生IL-1及IL-6增加。这些细胞因子引起B细胞多克隆活化产生自身抗体。B细胞持续产生抗体虽需其他淋巴细胞（如Th_2，“双阴性”细胞等）辅助，但也有报告高密度（high density）B细胞可自发产生IL-1及IL-6，并通过自分泌途径维持低密度（low density）B细胞产生抗体。这些B细胞对IL-6亟为敏感。狼疮患者B细胞显示有对IL-6的受体存在。IL-6可使（NZB×NZW）F_1鼠模型B细胞及人狼疮患者B细胞产生IgM及IgG的抗DNA抗体。有趣的是有报告狼疮患者周围血单个核细胞，以及患者皮肤角蛋白细胞经紫外线照射后，皆可产生IL-6。除IL-6外，狼疮患者B细胞对IL-4、IL-5也高度敏感反应强。一般言之IL-4与IFN-γ互呈抑制，但狼疮患者高密度B细胞的增殖反应，与正常人不同，不为IFN-γ所抑制。

4. 对狼疮起病有关的细胞因子 如鼠狼疮模型中所述，$TNF_α$似对（NZW×NZB）F_1鼠有保护作用。注射$TNF_α$减少肾炎发生，出生后越早用保护作用越明显。反之类风湿关节炎以抗$TNF_α$单克隆抗体治疗者，英国报告20人中即有2人出现高抗核抗体、高抗dsDNA抗体、免疫球蛋白增加、C_4补体下降、血中出现含C_3片段的免疫复合物，其中一例尚出现抗磷酯抗体增高。这些发生于抗$TNF_α$治疗之后，与新西兰鼠中TNF对狼疮呈现保

护作用相符合，有趣的是狼疮患者属 HLA-DR_3、DR_4 者产生 $TNF_α$ 多，较少发生肾炎，而 HLA-DR_2、DQ_w1 者产生 $TNF_α$ 少，较多发生肾炎。除 $TNF_α$ 外，IFN-γ 及 IL-10 对起病似也有影响，注射 IFN-γ 于（NZW/NZB）F_1 鼠模型，加速肾炎出现，而注射抗 IFN-γ 单克隆抗体可减缓肾炎出现。人也有相似处，奥地利报道一例类风湿关节炎患者用 IFN-γ 治疗后出现系统性红斑狼疮。至于用 IFN-γ 治疗慢性肝炎及恶性病后出现不同其他自身免疫病报道则更多。IL-10 与发病有关表现在给予（NZW×NZB）F_1 鼠抗 IL-10 单克隆抗体，自出生后，直至 8～10 个月，可延缓自身免疫发生。此保护作用似与提高产生 $TNF_α$ 有关，因如同时注射抗 $TNF_α$ 单克隆抗体，自身免疫又迅速发生。

细胞因子网络是亟为复杂的，不同鼠狼疮模型中表现不都是一样的，而且同一研究结果报道不一致也是多见的。前述只是就其要者、趋向性者扼要作一介绍，并不代表问题的全部。过去对系统性红斑狼疮中 B 细胞高度活跃究竟是 T 细胞辅助过多，抑或 T 细胞介导抑制不足，长期存在争论。随着对细胞因子免疫调节认识的增多，问题似应转为 B 细胞高度活跃是由于过多产生 B 细胞刺激性细胞因子，抑或抑制性细胞因子的不足，或两者兼而有之。由此又可由一个侧面看出系统性红斑狼疮免疫发病机制方面的异质性。图 20-14-1 可作为一狼疮发病机制的设想图。

【病理】

系统性红斑狼疮一定意义上可以认为是免疫复合物病，并由此产生血管炎，是很多组织、器官受损的病理基础。免疫复合物的形成抗 ds-DNA 抗体起着首要的作用。DNA-抗 DNA 抗体免疫复合物形成于循环中，为单核细胞吞噬后，刺激产生 IL-1 及 $TNF_α$。此二细胞因子激发内皮细胞释放细胞粘附因子等，驱使细胞由管腔内移行至血管周围区。循环 DNA 由于电荷的差异与基底膜的胶原 4、胶原 5 结合，显示局部也可形成免疫复合物。与此相似，循环的 DNA-抗 DNA 复合物可吸附于基底膜，并通过有与基底膜成分肝素硫酸盐高亲合力的组蛋白，在局部形成免疫复合物（抗 ds-DNA 抗体与肝素交叉反应）。狼疮中还观察到网状内皮系统清除免疫复合物，以及单核细胞分解免疫复合物皆有缺损。IgG 抗 ds-DNA 抗体所以重要是基于 IgG 的此抗体与疾病活动性相关连，在受侵器官中可查见 DNA 及抗 ds-DNA 抗体，甚至在“血清阴性”（指血清抗 ds-DNA 阴性）狼疮血中也可查见 DNA-抗 DNA 免疫复合物。鼠狼疮用抗独特型抗 DNA 抗体治疗可改善生存率。一般认为 IgM 抗 ds-DNA 抗体与很多自身抗原如磷酯、细胞骨架蛋白等交叉反应，可能是由 CD_5^+ B 细胞产生的天然抗体中的一部分，是否有致病性尚不明确。IgG抗ds-DNA抗

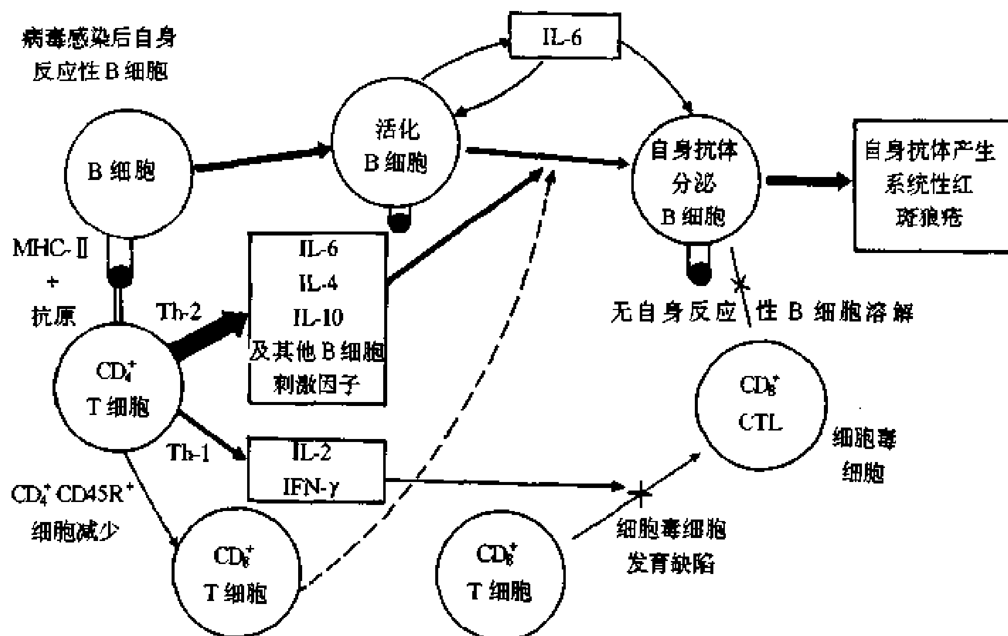


图 20-14-1　系统性红斑狼疮发病设想图

——→实线表示刺激作用
┈┈→虚线表示抑制作用　虚实线粗细表示作用强弱度

体主要为 IgG1，IgG2，IgG3 似由于抗原选择性而产生，而非由于多克隆 B 细胞产生。现已获得产生 IgG 抗 ds-DNA 抗体的杂交瘤。多数用短膜虫法及 Farr 法可查出，提示高亲合力。自狼疮患者血免疫复合物分离纯化的 DNA 与人正常 DNA 比较，含有更丰富的去氧核苷基 guanosine 和 cystidine，在兔中具有高度免疫原性，与商品 DNA 不同，与抗 DNA 抗体显示有高亲合力。克隆化及氨基酸序列的研究显示此 DNA 与人免疫缺陷病毒 ENV 基因 gag/pol 段有 82％的一致性。此结果似支持系统性红斑狼疮的病毒病因，但检查狼疮患者血查不见对逆转病毒蛋白的抗体。

系统性红斑狼疮的病理改变不能都以血管炎或免疫复合物解释，如中枢脑病至少部分患者可能是抗神经原抗体直接作用的结果，也有患者死亡后尸检查不见明显病理改变，机制还不清楚。一些自身抗体的病理作用如抗红胞膜抗体之引起自身免疫性溶血性贫血，抗 SSA（RO）抗体之可能与心肌交叉反应，引起传导阻滞（围产狼疮综合征，neonatal lupus syndrome），抗磷脂抗体之引起流产、血管栓塞，等等，已为人们所熟知。

【临床表现】

美国风湿病学会对系统性红斑狼疮的分类标准乃根据最多见的症状、体征及化验异常而制订的，如表 20-14-5。兹择其要者分述于后。

表 20-14-5　美国风湿病学会对系统性红斑狼疮修订的分类标准（1982）

1．颊部红斑疹
2．盘状红斑
3．光过敏
4．口腔溃疡
5．关节炎
6．浆膜炎：胸膜炎或心包炎
7．肾病变：尿蛋白＞0.5g/24 小时或 +++ 持续或管型：红细胞、颗粒或混合性管炎
8．神经系统异常：抽搐或精神病（除外药物或其他原因）
9．血液学异常：溶血性贫血，白细胞＜4.0×10^9/L 至少 2 次以上或淋巴细胞＜1.5×10^9/L 至少二次以上，血小板减少＜100×10^9/L
10．免疫学异常：狼疮细胞阳性或抗 ds-DNA 抗体效价增高或抗 S_m 抗体阳性或梅毒血清试验假阳性（持续至少 6 个月）
11．抗核抗体效价增高

以上 11 项中先后或同时至少有 4 项阳性者可归类为系统性红斑狼疮

（一）发热

这虽是很非特异的症状，但至少 80％患者皆有之。在原因不明的发热鉴别诊断中，结缔组织病其中尤其系统性红斑狼疮应是予以考虑的可能性之一，发热可是高热也可呈低热。

（二）皮肤病变

典型颊部蝴蝶斑只见于 1/3 至 1/2 患者，非每例皆有之，因之观察有无其他皮疹，如盘状红斑、斑丘疹、甲床裂片出血，手掌网状青斑，冻疮样皮损，雷诺现象，毛细血管扩张，皮肤色素沉着（多在日光暴露区），脂膜炎样结节等也很重要。值得重视的是脱发。美国风湿病学会旧分类标准有此一项，1982 年修订时删除，美国患者 21％～57％有脱发，但我国患者似高于此。尽管脱发轻重定义难下，但明显脱发应是重要体征之一，肢端明显血管炎可引起坏死，色素沉着，皮肤过度角化。

（三）骨、肌肉病变

90％以上狼疮患者诉有关节痛，但明显关节炎者只少数，约占 10％，发生如类风湿关节炎畸形者更少见。有发生关节畸形者多由于严重腱鞘炎，而非由于滑膜肥厚或骨侵蚀。关节痛多为多关节性、对称性及阵发性。约 2％分类为狼疮的患者，也可符合类风湿关节炎分类标准，甚或出现骨侵蚀。鉴别需全面综合考虑。无菌性骨坏死在系统性红斑狼疮不少见，大多与应用肾上腺皮质激素有关，但也有些病例并未用激素，可能为狼疮病本身之小血管炎或脂肪栓塞所致。肌痛、肌无力多见，但真正肌炎只占约 5％左右（狼疮中有所谓"空泡性"肌病，肌纤维中心聚集空泡性细胞核）。狼疮中常用的肾上腺皮质激素及氯喹也可引起肌病。

（四）心病变

可侵及心包、心肌及心内膜。心包超声检查 37％示异常，尸检则 66％有异常，心电图示 T 波改变者高达 75％，但临床表现有心包炎者只 29％，心包液中可查见抗核抗体及低补体。真正心肌病较心包病少见。但也如心包病一样，尸检资料以及一些先进研究方法检查显示异常者，远高于有临床表现患者。临床心肌炎表现为无原因之心动过速，心力衰竭或心脏扩大，或心电图示 P-R 间隔延长，约占 15％左右。心肌组织学检查除特异细胞浸润外，常见心肌内动脉内膜增厚及玻璃样变，揭示过去有过血管炎或由于原发性栓塞（？抗磷脂综合征）。冠状动脉病致心肌梗死国外有报告，国内少见。典型心内膜炎如 Libman 及 Sachs 最初报告（1924）按尸检资料可见于约半数患者，但临床多无表现，舒张期杂音亟为少见，组织学改变为小赘生物（1～4cm），由瓣膜组织增生、退化伴有纤维素及栓塞形成。最近有报告前瞻性超声心动检查追

随132例，有瓣膜病者达22.7%。赘生物含免疫球蛋白及补体，多在二尖瓣及主动脉瓣边缘。患者多数抗磷脂抗体阳性。在赘生物基础上，尤其长期用激素治疗后，要警惕发生细菌心内膜之可能性。

（五）肺病变

系统性红斑狼疮引起肺病变的发生率文献中报告差异很大。最高达60%，但最近一项对1000狼疮患者前瞻性研究，示起病时肺受累者只3%，胸膜病者17%。在病程中肺受累者占7%，胸膜病占36%，可能亚临床型更高于此。狼疮病本身可侵犯肺及胸膜，但狼疮损及其他脏器后，如肾病或肾功能衰竭晚期也可出现胸腔积液但并无狼疮胸膜病变。狼疮中胸膜炎（有或无胸腔积液）最多见，约占60%。其他胸部表现包括急性狼疮肺炎，慢性间质性肺纤维化，肺泡出血。呼吸肌及横膈功能失调，肺不张，阻塞性毛细支气管炎，肺动脉高压，肺栓塞等。由于这些表现的非特异性及引起这些表现存在很多其他可能性，如细菌性感染等，狼疮直接引起这些表现的发生率是很难确定的。例如所谓之急性狼疮肺炎如不经积极的检查如血痰培养，支气管肺泡冲洗行涂片培养，经支气管肺活检以除外细菌性肺炎，是很难诊断的，发生率据报告约为1%～4%。由于急性狼疮肺炎少见而继发细菌性肺炎多见（狼疮患者防御机制低下，用激素免疫抑制剂后更易发生），诊断前者尤宜慎重，因处理上有很大不同。新加坡报告311例系统性红斑狼疮患者16例发生肺结核，国内情况也相似，包括一些病例发生粟粒性结核。少见的感染如诺卡菌感染、真菌感染、卡氏肺包虫病也屡有报道。

狼疮引起的胸腔积液，细胞数230～15000/μl，急性期中性多核白细胞占优势，以后淋巴细胞占优势。积液查见狼疮细胞被认为特异性很高，但敏感性0～90%，差异如此之大恐与检查方法有关。胸水检查抗核抗体可升高，效价与血抗核抗体效价之比≥1∶9，据报告有鉴别意义（其他原因胸水抗核抗体效价低与血效价之比＜1）。胸水 C_3、C_4 可减低。胸水糖量亦减低但不似类风湿关节炎胸水糖量减低明显。

急性狼疮肺炎轻重不一。重者可发生肺出血或急性呼吸窘迫综合征，死亡率高。存活者都出现限制性通气功能障碍和肺弥散功能减低，揭示可能转变为肺间质性病变。

慢性间质性肺病可发生于很多结缔组织病，发生于系统性红斑狼疮者远不及硬皮病、类风湿关节炎或干燥综合征，有症状者约占狼疮患者1%～6%，但用肺功能检查及其他敏感方法（如高吸收薄层计算机扫描 high-resolution thin section computed tomographic scan，HRCT）发生于无症状者中会增高。

肺动脉高压症少见，其发生一说为血管炎所致，另外仍与抗磷脂抗体有关。一项842例狼疮患者分析，IgG 与 IgM 抗磷脂抗体阳性率分别为24%及13%；与无此抗体的患者比较栓塞发生率，前者为30%对9%，后者为31%对11%。

（六）肾炎

尽管近50年内对肾炎治疗进展很多（激素、抗高血压药，免疫抑制药，透析、肾移植），狼疮肾炎患者生命期大大延长，但肾炎仍为狼疮患者死亡主要原因，且随着其他临床表现较易于控制，肾炎成为主要处理棘手的问题。狼疮肾炎在组织学、临床表现、病程诸方面差异很大，很有可能肾小球损伤发病机制亦如此。狼疮病人起病后五年内出现肾炎者占40%～75%，但几乎所有狼疮患者都有不同程度肾小球异常（如肾穿刺所示）。以肾炎为初发表现者占5%～25%。

1. 世界卫生组织狼疮肾炎分类　此分类被认为有提示预后价值为国际上所接受，如表20-14-6。

表20-14-6　狼疮肾炎世界卫生组织分类

分类	内容
Ⅰ类	正常或很少病变的疾病（1%～4%） (a) 无改变（以所有方法检查） (b) 普通显微镜正常但电镜或免疫荧光检查有沉积
Ⅱ类	系膜性肾小球肾炎（20%） (a) 系膜增宽和/或轻度细胞增加 (b) 中度细胞增加
Ⅲ类	局灶增殖性肾小球肾炎（25%） (a) "活动"坏死性病变 (b) "活动"及硬化性病变 (c) 硬化性病变
Ⅳ类	弥漫性增殖性肾小球肾炎（37%） (a) 无节段性病变 (b) 有"活动"坏死性病变 (c) 有"活动"及硬化性病变 (d) 硬化性病变
Ⅴ类	膜性肾小球肾炎（13%） (a) 纯膜性肾小球肾炎 (b) 伴Ⅱ类（a）或（b）病变 (c) 伴Ⅲ类（a）或（b）或（c）病变* (d) 伴Ⅳ类（a）或（b）或（c）或(d)病变*

*此二亚类亦可定为Ⅳ类

Ⅱ类（a）普通显微镜示肾小球正常，但电镜及免疫荧光示系膜免疫沉积。Ⅱ类（b）系膜细胞轻度增殖，变厚的系膜基质中有中等度免疫球蛋白及补体沉积。肾小球毛细血管中偶也可见类似病变。此类代表狼疮肾炎最早期，或过渡至其他重型，或为轻度稳定肾病。25%此类患者无症状，无

尿或血液化学异常。Ⅲ类指受损肾小球少于50%标本中肾单位，可见肾小球丛周围内皮细胞及系膜细胞明显不规则增殖。急性炎症区有多形核白细胞堆集，纤维素样坏死。肾小管及间质如有病变只呈局灶性。免疫荧光示系膜及内膜下免疫球蛋白及补体沉积。本型患者一般有显微镜下血尿及轻度蛋白尿，偶有高血压及肾功能不全，多少%转化为Ⅳ类或Ⅴ类不详。Ⅳ类属预后不良型，多有血尿明显蛋白尿（如肾病）。高血压、氮质血症、慢性肾功能不全皆不少见。有报告5年死亡率达71%。Ⅳ类病变与Ⅲ类相似但更为广泛。几乎全部肾小球示系膜及内皮细胞高度增殖，常将毛细血管空间填满。可见广泛细胞坏死，炎性细胞浸润，新月体形成及萎缩、纤维化硬化病变。炎症伸展至肾小管及间质。沿肾小管基底膜及间质内可见广泛免疫球蛋白及补体沉积，电镜下系膜及内皮下有浓厚沉积物，形成普通显微镜下所见之"白金耳样"病变。毛细管腔内常见玻璃样栓塞，实非真正栓塞，多为腔内免疫沉积物大的聚集。对系统性红斑狼疮具有特色的苏木精小体实即相当于组织内的狼疮细胞只见于少数肾活检标本中。Ⅴ类膜型狼疮肾炎的特点是肾小球毛细血管壁弥漫性较规则的增厚。内皮增生坏死不多。肾小管多正常，间质多见水肿及局灶性淋巴细胞及浆细胞聚集，免疫荧光检查示沿毛细血管攀及系膜有细颗粒状免疫球蛋白沉积。电镜示沿肾小球基底膜主要为上皮下、膜内、系膜免疫复合物沉积，即所谓之膜型肾小球病变。如上皮增生及炎性细胞浸润及坏死明显，有的学者称之为"膜性增生性肾炎"并即按Ⅳ类增殖性肾小球肾炎处理。此类患者多有蛋白尿，2/3呈肾病，半数有血尿，少数有高血压及肾功能不全。如蛋白尿得到控制预后尚好，但一部分病人进入弥漫性增殖性肾小球肾炎，肾功能衰竭加重。

2. 对世界卫生组织狼疮分类的全面认识 尽管此分类为很多人所采纳，但并非不存在争论。主要分歧是认为此分类重点放在炎症改变，而未多顾及重要的肾损伤，如肾小管间质的炎症和结疤，有无血管损伤以及纤维/血小板栓塞等，这些与不可逆的损伤的发生、发展有关连。另外分类对新月体形成及纤维素样坏死程度不敏感，而这些是病情很活动的标记。总之，此分类能否有助判断预后和转归并从而指导治疗是争论的焦点。认为可预示远期转归者报告系膜型或膜型狼疮肾炎5年生存率可达90%或更高，而弥漫增殖型只达25%（近有报告达70%）。持不同意见者认为常看到明显肾功能改变（甚或结构改变）但并不伴有世界卫生组织狼疮肾炎分类上的改变。近年研究不少学者强调肾小管间质改变程度，包括间质的炎症和纤维化、肾小管萎缩，以及肾小管间质免疫复合物的沉积，较其他指标更能预示肾功能衰竭及死亡。意大利学者报告肾活检时已有血管病变者，发生高血压及高血肌酐也较多，易于发展成慢性肾功能不全。

3. 活动性及慢性的指标 由上所述，世界卫生组织的狼疮肾炎分类至少是不全面的，人们认为活动性及慢性的指数更具预后意义，两者结合起来则更全面。表20-14-7所示含对间质的评估，包括炎症及结疤的级别，以便进行系列性观察。另一优点此指标可辨认同时存在的炎症及不可逆的损伤。目前尚不清楚的是例如结疤或许不规则分布，未必代表全肾皆如此。另外定级别不同观察者间也可能有差异，狼疮肾多次活检者少，同时几次取材者更少，研究上不无困难。

表20-14-7 狼疮肾炎的活动性及慢性指数

活动性指数（计分0～24）	慢性指数（计分0～12）
肾小球细胞高度增多	肾小球病变
白细胞渗出	肾小球硬化
核碎裂/纤维素样坏死	纤维性新月体
细胞性新月体	小管间质病变
透明性栓塞	小管萎缩
小管间质炎症	间质纤维化

每项按0，1，2，3，（无、轻、中、重）计分，核碎裂/纤维素样坏死及细胞新月体计分再乘以2，活动性≥12是进展为肾功能衰竭的危险因素。轻度或中度增加代表治疗后疾病可逆转。慢性指数≥4多数患者将进入末期尿毒症。

4. 狼疮肾炎预后的全面评估 肾活检病理检查即或力求全面，仍不能代替对预后（结合临床表现，化验室检查）的全面评估，这乃是由于狼疮肾炎的高度异质性，包括很可能发病机制不全相同，预后受很多因素的影响。一般言之，血肌酐升高，24小时尿蛋白排出量高。肾病综合征都具有预后意义，但这些也有局限性，因有些患者尿异常不多（或称"良性"）但肾活检示严重病变。考虑治疗时不能仅根据一项指征（例如慢性指数），例如有的病例慢性指数结疤远较临床肾功能改变为重。再以肌酐廓清试验为例，由于肾小球滤过率增加（特别在膜型狼疮肾炎），代偿性血运动力学的调节，肾单位的增生以及肾小管分泌肌酐等原因，能查出有改变时，肾功能损伤已达50%或更高，或出现晚期肾损伤以前检查结果仍保持良好。凭肌酐廓清试验可能低估肾小球过滤率的下降。因此肾功能的

"稳定"并不排除肾功能的进行性恶化。由此有学者认为肾活检前肾炎已存在时间的长短更具预后意义，抗 ds-DNA 抗体及 C_3 水平更说明疾病的活动性，但也都非绝对的。对系统性红斑狼疮而言，肾炎存在本身即是一不良的预后因素。Wallace 等对其一个单位 600 例的分析，无肾疾患者 10 年死亡率 11%而有肾疾患者达 35%。美国国家卫生研究院对其100 例狼疮肾炎的追踪，10 年死亡率为 25%，发生末期肾功能衰竭及血肌酐双倍升高的危险性分别为 28%及 38%。人们研究狼疮肾炎的预后主要是为了能指导治疗，但由于临床表现、尿检查和肾活检三者间无完全明确的关联性，判断病情只能依靠综合的考虑。

5. 肾活检　对肾活检也存在争议。有人主张所有狼疮病人皆应行肾活检，以发现肾病理改变明显但无临床肾疾患征象的病人（尽管是少数），以及按病理型别确定诊断或考虑治疗。另些人主张只应对实验室检查提示有肾疾患者，或认为根据肾病理型别将改变治疗时才行肾活检。值得提出的是临床只根据症状及尿检查有时是不可靠的。综合 8 篇（1973～1989）都是对尿检查正常、血肌酐正常狼疮患者肾穿刺结果的报告共 534 例，按卫生组织狼疮肾炎分类属Ⅰ类者只 2 例，Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ类分别为 131，99，216，79 例，其他 7 例。可以认为无论临床证据如何，所有狼疮都有不同形式肾炎，以后临床将表现明显。事实上，虽然只 5%～25%狼疮患者以肾炎为初发表现，但起病后五年内出现临床肾炎可达 40%～75%。还值得提出的过去认为肾炎病理型别很少改变由一类转为另一类，但近来的研究示转化率为 10%～45%，最多见的是由Ⅱ或Ⅲ类转为Ⅳ类即弥漫性增殖性肾小球肾炎。Ⅴ类亦可转化为Ⅳ类。一般由轻转重的类别改变，反映在临床多是蛋白尿的增加，肾功能的下降。常见的组织学"进步"是由Ⅳ类转为Ⅴ类（激素免疫抑制剂治疗后）。如前述，病理对活动性及慢性指数的观察有利于对病情及治疗的判断。如能行电镜检查，肾小球内致密的沉积物尤其是在内皮下数量多时，常提示进行性肾功能不全，而如追随下内皮下沉积物消失提示好的预后。综括上述，肾活检确能对临床提供有价值的信息，例如一例肾功能不全的狼疮肾炎患者，如肾活检显示活动性指数高而慢性指数低或只中等增加，治疗似应积极考虑免疫抑制治疗（甚或如治疗节中述及的联合疗法）；反之如慢性指数很高提示肾不可逆损伤重，似应考虑透析疗法。又如临床表现不多，而肾活检示弥漫增殖性肾小球肾炎者，应及早开始免疫抑制剂治疗，而非只常规地先自单用激素开始，肾活检应结合具体病人情况决定，但有条件单位应积极开展。我国这方面经验积累尚不多。

（七）中枢及周围神经系统

1. 系统性红斑狼疮可以引起中枢及周围神经系统的多种表现，弥漫性或局灶性或混合性，由常见的影响不大的偏头痛至抽搐大发作以及精神异常等。这些病症有些是狼疮本身引起的，有些则是继发的如由于肾功能衰竭的尿毒症、感染、药物反应等。近年更注意到抗磷脂抗体与很多神经系统表现有关联。由于这些复杂情况又缺乏统一分类标准，因而各家报道的发生率差异很大，器质性脑综合征 6%～45%，精神病/抑郁症 8%～61%，中风 4%～33%。精神障碍包括精神病样反应（指病人现实感受到损害，因此不能完成日常生活中最起码的要求，包括思维障碍如产生幻觉、妄想、被控制感等），器质性脑病综合征（指意识障碍，定向力障碍，注意力涣散或减退。记忆差。智能损缺，不能计算等，有时可伴有异常行为如冲动、伤人、自伤，缄默等）及情感障碍和神经症反应（包括躁狂、抑郁、癔症、强迫症、焦虑症、疑病症等）。这些表现中如焦虑、抑郁是狼疮病本身所致（或亚临床型精神神经性红斑狼疮）抑或患者对一慢性预后难卜疾病应激的反应难作定论。神经系统损害以癫痫最为多见（大发作、小发作、局灶性发作）依次为脑血管病、颅神经麻痹、颅内压增高、无菌性脑膜炎、横贯性脊髓炎、周围性神经炎等。引起神经精神性症状的继发性原因中，特别要提及感染（细菌、真菌、结核病尤其是机遇性感染更难诊断）及药物引起，例如布洛芬、硫唑嘌呤即可引起无菌性脑膜炎。氯喹可引起头痛、眩晕、及很多神经症状，肾上腺皮质激素引起不同精神症状等。

2. 神经精神红斑狼疮的病理，由于尸检对象可能包括继发原因引起者，同时由于死亡时神经精神症状已存在相当时日，对报告结果不无影响，但不同研究报告也有相当大一致性。最多见的显微下改变为出血，大及小的梗死，脑内感染，伴发一种很普通的血管病，包括血管透明性变（54%），血管周围炎症（28%）及内皮增生（21%），但真正的血管炎少见（7%），而且重要的只半数可将精神神经症状与脑病理改变相联系，一些病人脑无异常所见，更无如狼疮肾炎中所见银耳环独具特性的改变。前述血管改变是否与抗磷脂抗体有关尚不清楚。

3. 神经精神红斑狼疮发病机制目前不十分清楚，但众家认为一种机理很难解释全部。弥漫性脑症状，且往往是短暂的治疗后可以恢复，病理改变又不特异，很可能与局限性症状（多起病急、治疗后甚至仍持续，病理多示有相关病变）非同一机制，前者可能是影响电冲动和神经传导物质的机制，而后者是血管病引起神经细胞死亡的结果。抗神经原抗体根据报告在狼疮患者中最高75%阳性，有神经精神表现较无神经精神表现的狼疮者血阳性率及抗体效价皆高，治疗后病情恢复效价亦下降。脑脊液前组90%抗神经原抗体阳性而无神经精神表现者只10%。与同时血清相比，脑脊液中抗神经原抗体似更加浓缩。抗神经原抗体与弥漫性脑损伤（如精神异常，抽搐大发作，认知力障碍、昏迷等）相关连。早年研究抗神经原抗体与神经结苷脂GM_1起作用，近年研究可与脑神经原纤维丝末梢浆膜的50KD抗原、神经纤维及神经突触核糖P蛋白都起作用。神经突触核糖蛋白与人神经母细胞瘤表面之38KD蛋白结构相同。有趣的是抗神经纤维丝抗体多与弥漫性神经精神表现关连，而抗神经突触P蛋白抗体则多与这些患者中有精神病及抑郁者关连。通常情况下血中免疫球蛋白不能通过血脑屏障与脑皮层直接接触。何以抗神经原抗体进入脑脊液尚不完全清楚。一些迹象显示或许此抗体非来自血而是在中枢神经系内局部产生，或由于血管病变造成血脑屏障破坏所致。

病理节中所述血管病变只一小部分为免疫介导性血管炎，大部所见一般性血管病（显著内皮增生，内层纤维性闭塞，栓塞，血管周围淋巴细胞浸润）的病因不明。抗磷脂抗体（狼疮患者44%可阳性）与内皮细胞及血小板膜可结合，造成血管内皮损伤及血小板性高凝状态，致血栓形成。另外血小板及血管壁释放的纤维母细胞生长因子及内皮细胞生长因子更可引起内皮增生和纤维化，如狼疮脑病中所见。此可能性也难以排除。近年研究死于狼疮脑病的一些患者，其炎性细胞被补体C_{3a}、C_{5a}活化后可释放出一种引起血细胞凝集，形成白细胞栓塞的物质，称为免疫介导的过敏毒素（anaphylatoxin）。此种白细胞栓塞招致脑内梗死，也可发生于其他器官内。少见的另一可能是心源性赘生物所致脑内血管栓塞，过去认为此种情况并不多见，但一项尸检研究报告认为实际发生情况比预计的为多，但大多数弥漫性脑损伤难以此解释。

（八）血液系统

70%狼疮患者有慢性贫血，血铁蛋白正常。尿毒症及治疗狼疮药物也可引起或加重贫血。Coomb试验阳性自身免疫性溶血见于10%狼疮患者，但Coombs试验阳性者不一定都发生溶血。白细胞及血小板减少已纳入系统性红斑狼疮分类标准中。血小板减少可表现为三种方式：慢性者多无出血倾向约占20%～30%，少数急性减少者出血明显甚至可致死亡。还有一些表现为原因不明性血小板减少性紫癜，直至数年后才有更多狼疮表现，始获诊断。

（九）消化系统

非特异性消化道症状在狼疮患者中很多见，但狼疮本身确可引起多种消化道器质损伤，如腹膜炎，小肠溃疡、坏死、麻痹，胰腺炎，吸收不良综合征等。这些疾病发生的机制多为浆膜炎（如腹膜）、肌炎（如腹肌），血管炎（如肠系膜血管，肠壁血管）或三者综合造成的结果。器质性损伤引起的功能障碍（如肠吸收功能，胰腺消化功能）又招致多种临床表现（如真性或假性肠麻痹，脂肪泄，恶病质等）。肝轻度肿大见于10%狼疮患者，但很少发生黄疸。20%～30%并存有继发性干燥综合征。

（十）狼疮与妊娠

系统性红斑狼疮多发于生育期妇女，妊娠与狼疮关系从而是一重要问题。这方面文献充满矛盾的报告，例如妊娠是否对狼疮"活动"或"复发"为一危险因素，如复发，多在妊娠那一阶段，已有狼疮肾炎的患者妊娠对肾功能影响如何，又如何与子痫相区别等等，都存在意见分歧，这与研究例数是否够多，有无严格对照，是前瞻性抑回顾性研究，"活动"或"复发"定义如何，有无可比性等有关。比较共同的看法对母亲而言，约50%孕妇狼疮加重或复发，多在妊娠的最后三个月内或产后8周内。Petri认为产后更为重要，国内经验亦同。患者开始妊娠时病情即处于活动期较病情稳定者更易于"复发"。狼疮肾炎患者如处于缓解期一般妊娠过程良好，有肾炎加重者多为一过性，但不可否认大多数狼疮妊娠母亲死亡乃由于肾脏原因。最近一项狼疮肾炎妊娠的报告，46例中原有高血压加重者9%，发生不可逆性高血压者7%、可逆性高血压者15%，蛋白尿加重但可逆者33%、不可逆者2%。区别子痫前期与狼疮肾病(或其加重)或二者并存是困难的。C_3、C_4补体及抗ds-DNA检查可作参考，参见预后节中关于活动性指标部分。对婴儿而言，归纳结果不一的很多报告，比较共同的认识是狼疮患者妊娠后，正常生产，早产，死产(流产、死胎)

各约占 1/3，近年前瞻性研究死产率略低（15%～24%），可能反映内科产科治疗进步的结果。过去以死产视为狼疮活动性的表现未获公认。抗磷脂抗体与习惯性流产密切关连是人所熟知的。

系统性红斑狼疮的临床表现是多种多样的，本节描述不可能求全。预后节中述及的狼疮活动性测量，有重点地突出与活动性相对有关连的临床表现，更应为临床医生所注意。

【诊断】

1. 典型系统性红斑狼疮，满足分类标准四项或更多项者诊断并不困难，但任何病都有不典型、轻型或早期病例，因此不足分类标准四项者，并不能除外本病的可能。因此提高对本病诊断的警惕性是很重要的，例如有些病例经过进一步检查后，如血补体 C_3、C_4 减低，狼疮带试验阳性或抗磷脂抗体阳性，则系统性红斑狼疮的可能性是完全存在的，甚至可以确诊。血补体减低是系统性红斑狼疮活动性的重要指标之一。狼疮带试验虽然只在 60% 左右狼疮患者中阳性，但具较高特异性。抗磷脂抗体虽在很多疾病中阳性，但阳性率最高的仍首推系统性红斑狼疮。因此这些检查对诊断是有帮助的。

国内对诊断系统性红斑狼疮存在两种不足倾向。一方面警惕性不足，不只上述早期病例未能及时诊断出来，还有一些病例长期诊为自身免疫性溶血性贫血，或血小板减少性紫癜，或肾病，直至数年后才明确为系统性红斑狼疮。另一方面不少患者只因有些症状如关节痛，加以狼疮细胞阳性，即诊为系统性红斑狼疮。事实上，众多疾病狼疮细胞可以阳性（实质上即抗核抗体阳性，但准确性，可靠性不如抗核抗体测定），更不用说化验检查只此一项阳性，即或满足分类标准四项者，也不一定即是系统性红斑狼疮。以原发性干燥综合征为例，很多症状与红斑狼疮相似，抗核抗体 60%～70% 阳性（如查狼疮细胞亦会阳性），少数患者狼疮带试验也可阳性，但非系统性红斑狼疮。国内应更多开展抗 DNA 抗体、抗 Sm 抗体以及补体的检查工作，这三者的鉴别意义是比较大的。

2. 肾活检对狼疮肾炎的诊断意义已在临床表现肾炎节中述及。由于系统性红斑狼疮几乎 100% 存在免疫复合物性肾炎改变，尿检查正常亦如是，故在很难确定系统性红斑狼疮的病例，肾穿刺也是有帮助的。

3. 神经精神性狼疮临床表现明显者诊断困难不大，但有时与激素引起的药物反应鉴别仍不无困难。至于轻型病例由于无国际上统一的诊断标准，医师个人掌握诊断分寸上，就会有差异。诊断时应行全面检查包括白细胞计数，血、体液的培养等以除外感染等非狼疮性因素。一般认为神经精神表现多出现在系统性红斑狼疮临床及血清学都显示有活动性情况下，因此全面检查对狼疮活动性作出估计也是重要的，尽管如此，一些特殊检查仍是必要的，如表 20-14-8 所示。未列入表中的有人报告脑脊液查抗 ds-DNA 抗体、补体、β_2 微小蛋白也有帮助但尚难作定论。少许狼疮脑病患者脑脊液糖可减低，需与结核性脑膜炎鉴别。病情的演变过程，有无脑膜刺激症，积极的查抗酸杆菌，对治疗（非抗结核性）的反应都有助鉴别。

【预后】

1. 从生存率看，系统性红斑狼疮的预后已大有改善。以美国 Wallace 所在一个单位大系列病例前后时期的对比，过去 5 年、10 年、15 年生存率分别为 88%、79%、74%，而近十年内的数字分别提高到 97%，93%，83%。芬兰也有类似报告 10 年及 15 年生存率分别为 91% 和 81%。国内大城市情况接近但尚缺乏 15 年生存率数字，就全国而言应向国际治疗效果看齐。

2. 从死亡原因看，可以分为系统性红斑狼疮本身引起的死亡，如肾、心功能衰竭或严重血管炎引起肠穿孔或中枢神经系统严重损伤等及与治疗有关的死亡如严重感染等，和与狼疮无关原因的死亡。50 年代至 80 年代国内外情况是一致的，系统性红斑狼疮死亡三大原因为肾功能衰竭，感染，中枢神经系统狼疮。过去 10 年内，国外报道死亡由于感染和动脉硬化性心脏病以及高血压占 50% 以上（美国、芬兰、加拿大都如是）。生存率的提高和死亡原因的变化，显然反映早期患者诊断的提高，狼疮治疗以及一般对高血压、肺功能、心力衰竭处理的进步，病人生命延长后的结果。不无缺陷的是所有关于死亡原因的研究都未提及患者死前病情是否仍活动。现已有一些狼疮活动性的测定方案（见下），这方面的分析应加强。

3. 关于影响狼疮预后的因素，虽然性别、起病时年龄，种族（英国报告亚洲人患者较当地白种人病情重、死亡率高），患者社会经济情况，都有报告认为与预后有关，但总的看这些都不是重要的。显而易见，患者有无肾炎，肾活检病理改变如何（如前述慢性指数多少），肾功能如何（如血肌酐水平），患者有无中枢神经系统狼疮，有无高血压（无论由于肾炎或大量应用激素或其他原因），对患者预后都是危险因素，除此以外，重要的也是

表 20-14-8 有关神经精神狼疮的一些实验室及特殊检查

检查项目	异常阳性率(%)	说明
血清学		
抗神经原抗体	30~92	弥漫性表现,无中枢神经系统表现狼疮14%~20%阳性
抗神经纤维丝抗体	58	弥漫性表现
抗核苷-P抗体	45~90	精神病/抑郁症一般性狼疮12%~28%阳性
抗磷脂抗体	45~80	局限性表现,中风
脑脊液检查		
细胞增加	6~34	除外感染及非甾类抗炎药引起的脑膜炎
蛋白增加	22~50	非特异性
葡萄糖减低	3~8	除外感染,横断性脊髓炎
抗神经原抗体	90	弥漫性表现,亦可见于40%局限性表现
Q白蛋白增高	8~33	反映血脑屏障异常
IgG/IgM指数增高	25~66	弥漫性表现
寡克隆带(≥2带)	20~82	弥漫性表现
影像检查		
脑电图	54~84	无特异性异常,无中枢神经系统症状的狼疮患者亦可48%异常
脑扫描	8~19	
CT扫描	27~71(萎缩) 10~25(梗死或出血)	萎缩可由于肾上腺皮质激素,20%~25%临床肯定梗死CT扫描查不出
磁共振显像		
所有神经精神狼疮	77	无特异病变,萎缩28%~71%
神经精神狼疮仅有弥漫性症状	<50	
局限症状	几乎100	
狼疮患者,神经精神症状与狼疮无关	31	
狼疮患者,年龄<45,无中枢神经症状病史	<5~11	
血管造影	10	血栓性中风更多异常

今后研究的方向,应将预后或转归与活动性指数、损伤指数和治疗结合起来。前两者是追随的、也是评价治疗的指标。设想早期诊断出的狼疮,如治疗合理及时,保持活动性指标低,亦即病情稳定;保持损伤指数低,亦即积累的器官损伤轻,预后转归理应是好的。活动性指标不等于是损伤指标,两者是有别的。

表 20-14-9 系统性红斑狼疮疾病活动性指数记分

记分	项目	说明
8	抽搐	近期出现,除外其他原因
8	精神病	对现实辨认障碍,因而正常活动能力改变,包括幻觉,思维无连贯性、不合理,思维内容贫乏、无衔接,行为多变,无意义、呆板。除外尿毒症及药物引起
8	器质性脑综合征	脑力改变如定向差、记忆力差,智能差。临床表现突起并波动性包括意识模糊、集中力减退,不能持续注意周围环境,至少下述知觉力有两项异常:言语不连贯,失眠,白天困倦,精神运动活性减低或亢进
8	视觉	狼疮视网膜病变,细胞小体,视网膜出血,脉络膜浆液渗出或出血,视神经炎(非由于高血压、药物或感染)
8	颅神经	新出现的知觉或运动神经病,涉及颅神经
8	狼疮头痛	持续严重头痛,可呈偏头痛,麻醉性止痛剂无效
8	脑血管意外	新出现,除外动脉粥样硬化
8	血管炎	破溃,坏死,手指压痛结节,甲床周围梗死,碎片出血,为活检或血管造影证实之血管炎
4	关节炎	至少两个关节痛并有炎性征,如压痛、肿或积液
4	肌炎	肌痛、无力并有CPK↑,肌电图改变或活检证实有肌炎
4	管型	血红素或红细胞管型
4	血尿	>5红细胞/高倍视野,除外其他原因
4	蛋白尿	>0.5g/24小时,近期出现或近期增加0.5g/24小时以上
4	脓尿	>5白细胞/高倍视野,除外感染
2	新频皮疹	新出现或反复出现
2	脱发	新出现或反复出现
2	粘膜	新出现或反复出现口或鼻溃疡
2	胸膜炎	胸膜性胸痛,并有摩擦音或积液或胸膜肥厚
2	心包炎	心包痛及心包摩擦音或积液(心电图或超声心动检查证实)
2	低补体	CH_{50}, C_3, C_4下降,低于正常范围最低值
2	抗ds DNA抗体增加	
1	发热	>38℃
1	血小板下降	
1	白细胞下降	$>3\times10^9$/L ($3000/mm^3$)

总SLEDAI评分=疾病活动性指数

4. 活动性指标　这方面尝试很多，但无国际统一性指标。以下只列举两种常被人采用的指标供参考。运用指标一要全面考虑综合评价，二要与不久前患者情况作比较，继续追随才更有意义。

表 20-14-9 在美国应用较多，另一测活动性方法为英岛狼疮评定组指数（British Isles Lupus Assessment Group Index BILAG Index），在英国应用较多。据报该指数敏感性 87%，特异性 99%，阳性预示值高达 80%。该指数是按医生治疗意图设计的，按 8 个器官分别评分而不计总分数。该方法经四个单位于总共 353 例狼疮患者中验证，无不同观察者间的偏倚（bias）。

以上两种活动性测定方法临床医生可灵活掌握，但作研究时应统一标准尺寸。至于英国按分类的治疗考虑则更非绝对的。这些方案有利于追随病人，有利于对患者“复发”（flare）的警惕性则是显而易见的。

5. 损伤指数　最近一组北美及欧洲学者讨论后定出一狼疮损伤指数供验证用于测量转归。该指数是一积累的损伤统计，不论损伤是由于狼疮本身或由于高血压，粥样血管硬化，高凝或治疗等原因。该指数不考虑狼疮活动性，治疗种类和时间以及残废程度。该指数由发病后统计一项计分至少存在已 6 个月。如相隔至少 6 个月又有发作始能计分为 2，一项只能记分一次。

【治疗】

如预后节所述，系统性红斑狼疮患者 5 年、10 年、15 年生存率较过去大有提高，很大程度上是治疗的改进所致，但狼疮治疗仍是一复杂、困难的、很多方面仍不明确或未获解决的问题。这不只因为系统性红斑狼疮有很多不同亚型，而且对治疗的设计，如果病例数目不够多，选择病例不统一或不严格，治疗时间不够长（例如至少几年），追随转归结局时间不够久（例如至少 5 年），效果是很难作出评价的。这也是为什么文献中有关治疗报告，或者难于比较，或者结论不一致的原因，而满足前述条件并非易事。有关生存率的研究，大多都是由确定狼疮诊断之时计算起，极少自症状初发算起，这是一个不足。设想症状初发至诊断确定时间缩短，亦即初发病例尽早获得诊断及合理治疗，对患者预后定有很大好处。这说明早期诊断对治疗的重要性。治疗的最高目的是保持重要脏器功能，防止不良的转归，因之合理治疗也是同样重要的。

（一）对病人的全面教育

病人得知患系统性红斑狼疮后，大多有谈虎色变、悲观失望情绪，应当鼓励他们看到现在预后已大大改进的远景，并树立长期对待的思想准备。重要的宜定期复查，听从医生根据复查的结果后的指导意见。活动期应每月复查，稳定后可每二三月，再稳定后也不应少于每半年复查一次。除稳定后可以恢复工作外，生活中应经常注意防止日晒。紫外线的照射，尽管光过敏占不同系列报道狼疮者的 28%～48%，但对所有患者都不必冒此风险。告诫患者除必须用的药外不要随意用药，一项报告 221 例狼疮病人中对抗生素过敏者高于对照组，而且 21% 对磺胺药过敏者同时出现狼疮的复发加重。四环素及磺胺药皆属光致敏药。除很多药引起药物性狼疮不计外，近年不断有报告一些新的药引起狼疮表现或狼疮加重，如降血压的 catopril 等。也有 α 或 γ 干扰素引起狼疮的报告。女性生育期患者如从未生产，在病情稳定至少一年以前，未经医生同意应避免妊娠。避孕药宜用只含孕激素或雌激素含量很低的避孕药，或采用其他避孕方法如阴道隔膜等，雌激素有可能引起狼疮复发。饮食最好用低脂肪膳食，至少在动物中显示低脂肪对自身免疫有益。一项双盲交叉研究显示狼疮患者进低脂肪饮食并补充每日 10g 海鱼油 6 个月，病情较对照组明显进步。

（二）治疗总的原则

由于系统性红斑狼疮临床表现多种多样，起病早晚，病情轻重以及活动性预后不一，加以患者过去用药情况和疗效、副作用如何也不都一样，因而治疗原则一是应个别化，根据患者具体情况考虑决定治疗方案。另一原则是要权衡风险/效果比率。治疗目的是保障重要脏器功能，争取好的转归，但治疗方案可能带来的副作用，以及危害如何，两者间不能不衡量轻重。风险要具体分析，例如环磷酰胺可招致性腺功能衰竭，于无子女处于生育期的年青女性患者，较已有子女的中年妇女则更为重要。又比如对环磷酰胺的耐受性，我国人似较西方人为高。西方患者用后发生出血性膀胱炎者达 5%～10%，而中国人发生者很少见。种族不同遗传背景不同，对药物反应及副作用不同是人们熟知的事实。环磷酰胺用后远期致癌始终为人们关切的问题，包括膀胱癌，但这一直是有争论、报告不一的问题。如发生恶性肿瘤是与狼疮本身有关还是与环磷酰胺有关，也是要加以研究的问题。1992 年芬兰一项报告对连续的 205 例狼疮患者追随了 2340 人年。发生癌者 15 人（预期值 5.7 人），但作者经与用细胞毒药而未发生癌者比较后，结论认为癌发

生率的增高与用细胞毒药无关，严格说迄今尚缺乏有力的流行病学证据支持环磷酰胺的远期致癌。北京协和医院50年代起即用此药治疗红斑狼疮，至90年代中记录发生膀胱癌者只一例。环磷酰胺致癌问题，需继续加以观察，但也不宜过度加以强调。还比如激素的应用，尽管人们强调激素长期使用量要小，或隔日服用，服用时将总量早晨一次服下，但其产生的副作用如骨质稀疏、缺血性骨坏死、糖尿病、感染等，依然是存在的。

（三）治疗的战略布局

尽管治疗原则已如上述，个别化原则不代替对红斑狼疮治疗应有一整体战略布局。一般说来①毫无症状的所谓"免疫性"狼疮（指实验室检查符合狼疮）不需治疗只需追随。②症状很轻如只有皮疹者，可强的松软膏外用，一般用两周，可停药一段时间后再用（因可出现皮肤萎缩色素脱落），皮疹多，外用无效者可用抗疟药。③有周身症状但不重，可用抗疟药加/或非甾类抗炎药。④周身症状中等无明显脏器损害如③治疗无效者即可用肾上腺皮质激素。有主张先用小量强的松0.15～0.25mg/kg开始，但笔者认为这不同于类风湿关节炎中用小量激素只取其抗炎作用，对一免疫复合物疾病如系统性红斑狼疮，还是以中等剂量开始为宜，如30～40mg/d开始，以观察病人反应如何及减少时间上的延误。⑤开始有明显脏器如肾、中枢神经受累，或明显血管炎者，或如④治疗无效者，应即开始环磷酰胺治疗。有主张加大激素量或自大激素量如60～80mg/d开始者，但笔者认为不迟疑地早开始用环磷酰胺更为重要。并用激素是必要的，至于激素大剂量或中等剂量则是次要的。激素无论大或中等剂量皆不宜用太久（一般4周），即应开始缓慢减量（如每2周减2.5～5mg，大致相当于每天减0.5～1mg），至小量时减量甚至可更慢些。活动性强（预后节中所述活动指数高，分类为A类者）或不良预后因素多者，环磷酰胺治疗更不可缺少。⑥总有一些难治的亚类，如⑤治疗效果仍不好者，则应考虑免疫抑制剂的联合治疗或其他特殊疗法。⑦病情稳定或缓解后应连续维持治疗，维持多久意见不一，有主张终生者，但考虑无论激素或环磷酰胺的毒副作用，先不作此考虑，但至少不能太短，暂先以至少两年计。考虑到激素即或小量（0.25mg/kg隔日服用）长期使用副作用仍很多，以环磷酰胺作为维持用药的重点，值得重视。⑧上述布署的进行中，患者的定期复查，包括重要临床和实验室活动指标的追随是绝对不可缺的，即或患者病情保持长期稳定，也应不少于每半年复查一次。

以上的战略考虑强调了环磷酰胺的重要性，这是因为：①如Felson及Anderson的大系列综合分析（meta-analysis），用免疫抑制剂者（环磷酰胺及/或硫唑嘌呤）效果皆明显优于单用肾上腺皮质激素，特别是于弥漫性增殖性狼疮肾炎，无论以肾功能衰竭进展的速度及死亡率来衡量都是如此。②一项跨度20年的研究比较五种治疗方案：静脉环磷酰胺冲击，一月一次，三月后改每三月一次（下面将述及此疗法对国人未必恰当），硫唑嘌呤+环磷酰胺，硫唑嘌呤单用，口服环磷酰胺单用（用免疫抑制剂者开始也用强的松0.5mg/kg·d以后减量维持），强的松单用，治疗对象皆为肯定的狼疮肾炎患者，尿24小时蛋白排出量至少1.0g，但肌酐廓清＜20ml/min者及有肾外疾病需强的松＞0.5mg/kg/天者不入选，肾活检不规定要有慢性指标，意即包括较轻型病例，平均治疗4年，硫唑嘌呤达7年。总的结果近期差别不大，但远期（如10年后）单用激素组皆不如任何含环磷酰胺治疗组。10年后单用激素组50%，15年后75%皆发生肾功能衰竭。③系列性肾活检的研究，尽管例数不多，显示慢性指数（见临床表现肾活检部分）进行性增加更多见于单用激素治疗的患者。反之Steinberg认为环磷酰胺治疗可使肾活检病变进步。例如由Ⅳ型转为Ⅲ型或Ⅴ型。④动物试验中，环磷酰胺（25mg/kg每周一次）使NZB/NZW鼠进行性T细胞减少放慢并B细胞减少（不治疗鼠T/B比例随年龄由3.0减至0.4），从而阻止了T/B下滑改变，使由于肾小球肾炎的死亡率大大减低。环磷酰胺对MRL-lpr/lpr鼠减少淋巴增殖（主要是CD_4^-、CD_8^-"双阴"细胞）并同时抑制自身免疫。

国内治疗红斑狼疮使用激素很普遍，但使用环磷酰胺总的看来使用少，使用晚，显得不够积极或顾虑太多，是值得引起注意的。

（四）肾上腺皮质激素

一般病例可用口服法。急性重症患者可用冲击治疗，即1.0g甲基强的松龙静脉输入。此量在半小时内输入有反应性关节病甚至死亡（心律紊乱）的报告，故仍以在三小时内滴入为妥。冲击给药时仍当口服一般剂量，停止冲击后继续口服用药。冲击治疗可有短期加强激素作用的效果，因之有人采取每周连续冲击三天，可第二周甚至第三周重复使用（不冲击时继续一般口服量）的办法，报告比加大每日口服量连续服用一月或更长时间者副作用

少。但总的看，冲击疗法是否即优于口服法尚难作定论。Boumpas 比较三种治疗狼疮肾炎方案：环磷酰胺静脉冲击，每月一次只连续6个月，如此治疗后再每三月冲击一次达2年，甲基强的松龙每月冲击一次共6个月（三个方案皆同时口服强的松），结果以血清肌酐双倍增长计，分别为35%，15%及48%，说明一方面激素效果（包括冲击治疗）不如环磷酰胺，另一方面环磷酰胺长期使用的必要性。激素冲击疗法可用于急性、重度、活动性强的狼疮肾炎，中枢神经疾患，血管炎，以及血小板减少性出血等。无论何种方法使用激素，开始"诱导"治疗一段时间后（一般口服 30～60mg/kg·d 一月），宜渐减量至维持量，以后再过渡至隔日用药，最小维持量可用强的松 0.25mg/kg 隔日服用。

（五）环磷酰胺

过去环磷酰胺用法为 0.25mg/kg 每日一次口服（国内常 100mg，每天一次），或 200mg 静脉注射隔日一次，起效总量患者反应不一，一般4～6克，有达12克者。环磷酰胺副作用除影响性腺外，患者发生情况也不尽相同。美国有 100mg/日持续用达4年者，总量146g。笔者曾见国内一患者，自行盲目服用每日100mg，从不复查达三年之久，而最后来诊时血相完全正常，原有蛋白尿消失。国内一般待病情缓解稳定后，也如激素一样缓慢减量至最小维持量，如25～50mg，隔日服用。只要血小板白细胞不过度减低（如白细胞2000以上）即可继续服用。80年代中期以后，由美国卫生研究院开始，实行冲击治疗，他们目前对狼疮增殖性肾小球肾炎治疗方案是每月注射一次环磷酰胺，按0.5～1g/体表面积 M^2 计算，60分钟内输完，共6个月，保持白细胞于 1×10^9～3×10^9/L。以后继续每三月注射一次，至少两年。除此外予患者强的松 0.5mg/kg·d 四周，以后渐减量直至维持量约为 0.25mg/kg 隔日服用。该单位认为上述方案副作用少，优于环磷酰胺口服方案，他们的经验25岁以下女性发生闭经者占17%，平均在20次冲击以后，31岁以上妇女闭经发生率68%，平均在冲击12次以后。国内缺乏对这方面系统性研究报告，冲击疗法是否肯定优于过去口服疗法，尚难作最后定论。有两点值得注意：一是恶心厌食副作用不少见，往往需1～2日后始消退。二是笔者看到有些新出现肯定蛋白尿，临床表现不重的狼疮肾炎患者，冲击9个月后（总量9g）蛋白尿毫无进步。此等病例如按昔日口服方案，三个月即可服足9.0g，9个月已可服至24.0g。如按环磷酰胺总量计，口服疗法或可更早些知道患者对环磷酰胺治疗反应如何，而不必等待至9个月。当然冲击疗法与口服疗法药理机制不尽相同，按总量比较也未必恰当，但国内应总结出自己的经验，何者为优。由于环磷酰胺半衰期不长（环磷酰胺先代谢成4-羟基环磷酰胺，以后又转为不同半衰期短的代谢产物），冲击后高血水平亦不可能维持太久，国内有人主张至少诱导缓解前的冲击间歇期间仍可佐以口服疗法（100mg每天一次或先试用50mg，每天一次），以使环磷酰胺在短期内达到更大总量。国内广州经验，对狼疮开始治疗阶段，每二周冲击一次优于每月冲击一次（虽副作用也多一些）。虽然文献中有一些不同剂量环磷酰胺在狼疮鼠中的药理研究，及少数对人淋巴细胞体外的研究，但总的看，从发病机制节中所述各环节，特别是从细胞因子角度来研究不同环磷酰胺疗法，还很稀少。

1992年国际狼疮合作研究组报告他们研究重型狼疮肾炎的结果（激素加小剂量环磷酰胺，部分人行血浆去除），认为患者最初（进入治疗前）血清肌酐结果是决定以后是否发展肾功能衰竭的最重要指标，而不是如何治疗问题。在此基础上他们认为长期使用环磷酰胺以长期维护肾功能未必是需要的。他们还认为肾活检慢性指数不能预示最后肾功能衰竭的转归。他们对大量环磷酰胺治疗持保留意见，进而推荐重型狼疮肾炎用大量强的松及小量环磷酰胺。他们的见解不为一些人所赞许，认为他们的结果与美国卫生研究院的报告不一致，主要因为后者包括不同肾活检组织类型患者，亦即较轻型患者，且研究设计不同，二者难相比较。也正由于此，后者认为肾活检慢性指数有预示意义，而国际狼疮合作研究组则认为没有。无论如何，美国卫生研究院组观察平均7年20人用冲击环磷酰胺治疗者，一人死于肾功能衰竭，而国际狼疮肾炎合作研究组86人中，18人死于肾功能衰竭。这两项不同结果报告说明研究设计、病人选择的重要性，同时也说明狼疮肾炎早期治疗的重要性。

环磷酰胺同样应用于治疗神经精神狼疮，如病情重又显示有其他活动性指标，则使用指征更强，甚至可环磷酰胺、肾上腺皮质激素同时冲击治疗。有些患者尽管抗磷脂抗体阳性，磁共振或计算机扫描示大块局灶性缺损，提示可能是由抗磷脂抗体介导的非炎性血栓性血管闭塞引起，但环磷酰胺冲击后也显进步。此外，由于区别炎性与非炎性病损并非易事，也需时间等待检查结果（脑脊液 IgG 水平或指数，有无寡克隆带，自身抗体，免疫复合物

等)，而神经精神性狼疮死亡率高，故先行如上处理也是可以的。神经精神狼疮，如无并存狼疮肾炎，应治疗多久目前尚缺乏这方面资料。

环磷酰胺引起癌发生率增加问题，如前所述尚是一有争议问题。认为有增加者报告危险性与口服积累总量成正比，总量100g以上更为明显，故而也主张环磷酰胺冲击疗法（维持每2～3月注射一次)，而非100～150mg每日服用。事实上口服疗法也并不意味剂量永不改变。

环磷酰胺冲击疗法以0.5～1.0g/m² 体表面积计算，在保持血白细胞不过度减少情况下（美国国家卫生研究院常规保持在1×10⁹～3×10⁹/L水平)，宜争取用大些剂量，如1.0或更大量静脉滴入。国内有用每周一次400mg，也算为冲击疗法。事实上口服100mg每日一次，即一周总量700mg已被认为是小量，而每周一次400mg是否达冲击作用，难以肯定。值得注意的近年一些报告提出环磷酰胺小剂量可加强而非抑制免疫反应，在动物糖尿病以及佐剂关节炎中都得到验证，人是否如此尚不得而知。使用环磷酰胺出现少许毒性副作用，表示药量及药理作用达到一定程度，未必都是不好的，可利用之作为用药的指针。

（六）其他免疫抑制药

用氮芥，甲氨蝶呤，瘤可宁（Chlorambucil）治疗狼疮都有报告，但为数不多。由于例数少，时间短，无特殊之处，可继续进行研究，目前尚不值得推荐普遍应用。研究较多的是硫唑嘌呤。文献报告结果不尽相同，但多数报告对狼疮肾炎效果不显著，或无效，甚或无减少激素用量作用，或远期治疗效果只相当于单用激素效果。与环磷酰胺不同者，硫唑嘌呤无性腺毒性或致畸胎作用，远期致癌更不肯定。环孢素治疗狼疮有一些研究，但由于其肾毒性，剂量很少能超过5mg/(kg·d)，应用还不广泛。对环孢素个体反应差异大，Miescher报告一欧洲患者，14岁女性，用5mg/(kg·d）环孢素治疗已8年而无肾毒性，包括4年及8年时肾活检皆正常。国内少数病例观察用3mg/(kg·d）数月后，一些病人即已出现蛋白尿或多毛或高血压等副作用，显示国人耐受较白种人为差，更不用说其价格高昂也是值得考虑的。

（七）特殊疗法

有些系统性红斑狼疮患者确很难治疗，前述疗法皆不能奏效。对此只能特殊对待如联合疗法。Miescher报道其治疗246例的经验，其中173例活动性以强的松及硫唑嘌呤或甲氨蝶呤可获满意控制，73例控制不满意者认为属较前组重些的病例。73例中激素＋环孢素（＜18个月）治疗后满意控制者19例。24例需再加上甲氨蝶呤，30例则需四联治疗（激素＋环孢素＋甲氨蝶呤＋环磷酰胺）方能控制病情。此组观察时间7.1±1.9年。环孢素剂量5mg/（kg·d)，一周服6天，甲氨蝶呤剂量15mg每周一次，注射4周休息2周，环磷酰胺剂量500mg冲击每6周一次，用于甲氨蝶呤休止周。观察期间3人死亡，70人生活良好（经商、学习、家务)，活动性指数平均2.65±0.9，血肌酐平均0.98±0.2mg%，激素用量相当于强的松45.8±19.1mg/w。以上治疗根据临床活动性指数而非根据肾活检组织学指数。虽然如此，可以看出病理分类Ⅲ～Ⅳ及有肾小管间质性肾炎者需二联、三联、四联治疗分别占18.5%，29.6%及51.9而病理分类0～Ⅱ型者分别占47.7%，42.1%及10.5%，此联合方案非固定的，但其精神可作为参考，国人可以另行根据实际情况灵活掌握。显然Miescher对环磷酰胺顾虑多，故最后使用，国人则未必如此。Miescher由于一些原因将环孢素作为第二选择，国人由于耐受性差、价格高，也未必如此。周密设计、长期追随甚为重要。

血浆去除疗法曾风行一时，但一致看法单用此项治疗是无效的。国际狼疮肾炎合作研究组专门为此进行的一项比较研究(血浆去除加短程口服环磷酰胺对大量肾上腺皮质激素)也认为血浆去除是无用的，而发生感染机会增加，加以其费用的高昂从付出/效益来衡量不值得普遍采用，只有在个别特殊情况下(例如血高粘状态)，作为应急短期过渡措施。

正在进行的一项国际多中心研究是比较单用环磷酰胺冲击治疗与冲击治疗前先行血浆去除。其理论根据是自身抗体大量减少后，产生抗体的细胞代谢活跃，对环磷酰胺治疗更为敏感。这尚不能是一项常规疗法。

周身淋巴结照射只用于严重、一般治疗无效的狼疮肾炎，大系列的报告肾功能短暂进步，但以后又返为治疗前水平。T细胞数目及功能（尤其T辅助细胞）第一年下降，三年后恢复治疗前水平。值得注意的是第一年肾病理炎症明显减少，但第一年后至第三年，肾纤维化进展、所余肾小球增殖。此项观察的重要性不只是对本疗法本身，而具有更广泛意义，即对狼疮肾而言，炎症的相对消失仍不能防止肾功能损伤和纤维变的进展。

神经精神狼疮一般治疗无效者可试用鞘内给药。意大利学者报道少数个案，一例急性横贯性脊

髓炎，一例偏瘫，一例并有局限性及弥漫性脑病，在危重情况下（大量激素和/或免疫抑制冲击治疗无效）予以鞘内 20mg 地塞米松及 10mg 甲氨蝶呤，都取得了快速显著疗效，以后病情反复多次再用也仍有效。北京少数病例如此治疗的经验，也有一定疗效，但不似意大利报告的效果快速。

狼疮与妊娠已如前述。病情稳定至少一年，激素用量最小情况下，可以怀孕。免疫抑制剂最好停用，这些都是为了胎儿的发育。对母亲妊娠最后 1～3 月内最好加大激素量，以防狼疮复发。生产后至少观察 8 周，如无复发可再将激素减回至原维持量。抗磷脂抗体阳性者应服用抗凝剂如小量阿司匹林。

（八）实验治疗

这些疗法皆不成熟，如以具有男性激素活性的 danazol 及去氢表雄酮（dehydroepiandrosterone, DHEA）或 19 正睾丸酮衍生物治疗狼疮，似可减轻症状，但最后一药在二例男患者反而加重活动性。性激素治疗在整个狼疮治疗中不占重要位置。少数学者以 thalidomide（100mg/天）作为免疫抑制剂治疗。还有些研究虽尚不成熟，但反映今后治疗狼疮的新方向，即针对免疫发病机制中的某个环节（特殊细胞亚群，细胞因子或其受体等）作为治疗靶对象。有报告用抗 CD_5 抗体治疗肾炎及血小板减少。CD_5 是 T 细胞表面上及 B 细胞一个亚群上的分子表达，治疗后血小板减少无进步，尿及肾炎实验室指标有进步，且可持续 4～15 个月，T 细胞减少但 B 细胞改变不一致。还有以抗 CD_4 抗体治疗者，进步有限。五例重型患者只是在抗 CD_4 抗体与激素冲击治疗合用后才进入缓解。如前所述狼疮患者用 α 或 γ 干扰素宜慎重，抗肿瘤坏死因子抗体可能会加重病情。高免疫球蛋白注射及骨髓干细胞移植治疗都只能应用于少数选择性病例，尚处于摸索积累经验阶段。

（张乃峥）

参考文献

1. Wallace DJ, Metzger AL. Systemic lupus erythematosus, clinical aspects and treatment. In: Koopman Wm J. Arthritis and Allied Conditions. 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. 1319
2. Malaviya AN, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in india. Lupus, 1993, 2:115
3. Horwitz DA, Jacob CO. The cytokine network in the pathoqenesis of systemic lupus erythematosus and possible therapeutic im plications. Spring Semin Immunopathol, 1994, 16:181
4. Golbus J, Mc Cune WJ. Lupus nephritis. Rheum. Disease Clin N America 1994, 20:213
5. West SG. Neuropsychiatric lupus. Rheum. Disease Clin N America, 1994, 20:129
6. Miescher PA, et al. Drug combination therapy of systemic lupus erythematosus. Spring Semin Immunopathol, 1994, 16:295
7. Klippel JH. Is aggressive therapy effective for lupus? Rheum Disease Clin N America, 1993, 19:249
8. Hay EM, Bacon PA, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Qart. J Med, 1993, 86:447
9. Maini RN, et al. Immunological intervention reveals reciprocal roles for tumor necrosis factor-2 and interleukin-10 in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Spring Semin Immunopathol, 1994, 16:327
10. Isenberg D A, Horsfall A C. Systemic lupus erythematosus adult onset. In: Maddison P J, Isenberg D A, Woop, Glass D N. Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford: Oxford University Press, 1993. 733

第十五章 抗磷脂抗体综合征

抗磷脂抗体综合征（antiphospholipid syndrome, APS）的主要临床表现为反复的血管性血栓形成、自发性流产和血小板减少症，并伴有血清狼疮抗凝因子（lupus anticoagulant, LA）阳性和或抗磷脂抗体（antiphospholipid antibody, aPL）中度或高度阳性。在部分患者还出现网状青紫、心瓣膜赘生物及溶血性贫血。本综合征可分为原发性和继发性。后者多见于系统性红斑狼疮（SLE）、混合性结缔组织病（MCTD）、血管炎、Crohn病、类风湿关节炎和肿瘤等疾病。

抗磷脂抗体综合征的历史 1952年Moore等发现SLE及其他结缔组织疾病患者具有梅毒血清试验假阳性的现象。随后的研究表明，出现梅毒血清试验假阳性并不一定伴随抗磷脂抗体综合征的临床表现，两者的相关性较低。Feinstein和Rapaport首次正式报道了结缔组织疾病血中存在狼疮抗凝因子（LA）。这种狼疮抗凝因子至今仍作为临床诊断、疗效观察的指标之一。Harris根据心磷脂为梅毒假阳性试验中的主要抗原成分，建立了放射免疫法检测抗心磷脂抗体。酶联免疫吸附试验（ELISA）因其无放射性污染、简便等优点而逐渐替代了放免法用以检测抗心磷脂抗体，并对血清的最佳稀释度、缓冲液的成分及实验方法的标准化进行了研究，以提高各实验室实验结果的一致性、重复性和可比性。1990发现抗磷脂抗体的检测系统中必须有牛血清的存在，起这种同辅作用的为β_2GP_1（β_2糖蛋白1，β_2Glycoprotein 1），渐多的研究证据表明抗磷脂抗体所针对的抗原可能是β_2GP_1或β_2GP_1与磷脂复合物。β_2GP_1的磷脂结合区在第5功能区的LyS281-LyS288，其抗原表位可能存在第5功能区。

【抗磷脂抗体综合征的发病机制】

APS的确切发病机制尚不十分清楚，可能与以下几个方面有关。

（一）aPL对血管内皮细胞和血小板功能的影响

磷脂是细胞膜的主要结构成分，aPL与血管内皮细胞的磷脂结合后，使内皮细胞功能受损导致前列环素（prostacyclin, PGI_2）的合成及释放减少。PGI_2有重要的抗血小板凝集和较强的扩血管作用。

aPL与血小板磷脂结合可激活血小板，使之释放血栓素A_2（thromboxane A_2 TxA_2），TxA_2是一种血管收缩剂且为凝集前物质。

在aPL阳性患者和aPL阳性SLE患者的血清中均发现Tx显著增高和PGI_2水平降低。由于Tx/PGI_2比例失衡，致使血管收缩、血流缓慢，抗血小板凝集功能减弱而导致血栓形成。因此，aPL所致的血栓形成并非血管炎，这从病理研究中得到肯定。

（二）aPL对一些内皮细胞蛋白的影响

在凝血的一系列级连式反应中，凝血与抗凝系统的平衡得以维持正常的血凝功能。内皮细胞蛋白包括抗凝血酶Ⅲ（antithrombinⅢ、ATⅢ）、Thrombomodulin、蛋白C及蛋白S等。其中ATⅢ具有抑制凝血酶形成的功能；Thrombomodulin促进蛋白C的活化、促进组织纤溶酶原激活物对纤溶功能的激活。aPL可影响ATⅢ功能，或与内皮细胞上带负电荷的硫酸乙酰肝素（heparin sulphate）反应改变ATⅢ功能；aPL亦可与内皮细胞上的Thrombomodulin相互作用导致机体呈高凝状态。

（三）与蛋白共辅因子（protein cofactor）的相互作用

aPL与磷脂的结合需有血浆β_2GP_1的参与。β_2GP_1为体内一种天然的抗凝物质。它与内皮细胞上的磷脂结合后，可被aPL识别，使其抗凝作用受到抑制。APS患者的胎盘血管组化染色证实了内皮细胞膜上β_2GP_1沉积增加。

（四）aPL与胎盘抗凝蛋白的结合

胎盘抗凝蛋白（placental anticoagulant protein 1, PAP_1）为分子量约35KD的单链蛋白，与磷脂有高度的亲和力，为钙离子依赖的磷脂结合蛋白、大量存在于胎盘。它通过与磷脂结合，抑制Ⅹ因子和凝血酶原的活化、抑制磷脂依赖的Ⅶ、Ⅳ和Ⅹ的活化。APS患者胎盘绒毛表面的PAP_1显著减少，使胎盘的局部抗凝能力下降导致胎盘血栓形成及自发流产。

【流行病学】

关于APS的流行病学，目前尚不清楚。aPL阳性患者有家族聚集性倾向，HLA研究提示aPL阳性与HLADR7、DQ6、DQw7、DQw8、DQw9

(Q positon71～77）相关。吸烟、口服避孕药和不适当的脂类饮食等诸多因素可能与抗磷脂抗体的形成相关。据1989年70例原发性APS的研究报道，男女之比为1:2，经多年随访，这些患者均未发展成SLE。

SLE患者中aPL阳性率为20%～50%，国内报道为33%～44%。各家报道的差异与各实验室所用方法的敏感性、病人的选择及阳性判断标准的差异有关。另外年龄组不同亦有影响，Font等报道大于50岁SLE患者中aPL阳性率达62.5%，而年轻组38.7%。一般讲，活动性SLE患者都有较高水平的aPL和LA。经治疗后滴度均下降，尤以LA更易抑制。大多数aPL阳性的SLE患者并不伴有APS相关症状，其中约1/3符合APS的诊断。持续的、中等以至高滴度IgG类aPL似有较高的危险性。上海仁济医院风湿病学科对aPL阳性者的七年随访显示，64例二次aPL阳性（间隔八周以上)的患者中，24(37.5%)例发生了APS。其中原发性APS 3例，继发于SLE为20例(83.3%)，继发于干燥综合征1例(4.2%)。其中aPL为中等或高滴度者约占79.2%。

aPL阳性不仅限于SLE，还可见于其它风湿病患者及服用抗肿瘤药物者、螺旋体和某些病毒感染者。

【临床表现】

（一）血栓形成

APS血管性血栓形成的临床表现，取决于受累血管的种类、部位和大小。可以表现为单一血管或多个血管受累（见表20-15-1)。

一个腿或臂的水肿和疼痛可能是由静脉血栓形成所致。APS的静脉血栓形成还常表现为肾静脉血栓形成，肺梗死、下腔静脉综合征，Budd-Chiaic综合征、视网膜、矢状静脉和海绵窦的血栓形成。如果动脉循环阻塞则可导致脑卒中，一过性缺血性发作（transient ischemic attacks)、单眼失明、心肌梗死、肠梗死，肾上腺梗死或肌体坏死，小动脉及更小血管的阻塞可导致肾功能衰竭和皮肤梗死。

APS的血栓性病变常呈间歇发作而难以预测。少数患者可在短期（数天至数周）内，出现进行性多个（3或3个以上）器官的血栓形成，累及脑、肾、肝或心等重要器官造成功能衰竭和死亡，称为恶性血管阻塞综合征（catastropic occlusion syndrome）或恶性抗磷脂抗体综合征。

（二）自发性流产和死胎

高滴度IgG-aPL对妊娠的危险性极大。有报道

表20-15-1　APS的血栓临床表现

累及血管	临床表现
静脉	
肢体	深静脉血栓；血栓性静脉炎
脑	中枢静脉窦血栓
肝脏	
大静脉	Budd-Chiari综合征
小静脉	肝肿大；酶升高
肾脏	肾静脉血栓（可引起肾梗死）
肾上腺	中央静脉血栓；出血；梗死；Addison病；肾上腺功能减退
肺	肺血管栓塞；毛细血管炎；肺出血；肺高压
大静脉	上/下腔静脉综合征
皮肤	网状青紫；皮下结节
眼	视网膜静脉血栓
动脉	
肢体	缺血；坏疽
脑	
大血管	中风；短暂性脑缺血发作；Sneddon综合征
小血管	急性缺血性脑病；多发性脑梗死性痴呆
心脏	
大血管	心肌梗死；静脉搭桥术后再梗死
小血管	
急性	循环衰竭；心脏停搏
慢性	心肌肥厚；心律失常；心动过缓
肾脏	
大血管	肾动脉血栓；肾梗死
小血管	肾血栓性微血管病
肝脏	肝梗死
主动脉	
主动脉弓	主动脉弓综合征
腹主动脉	跛行
皮肤	指端坏疽；慢性下肢溃疡；类血管炎样斑
眼	视网膜动脉和小动脉血栓

高滴度IgG-aPL的SLE患者发生流产率达81%。作者等观察到24例典型APS患者中，有生育能力者9人，其中8人（88.8%）共怀孕24次，发生自发性流产和死胎21次。在这21次中死胎为7/21（33%）发生在第4～9个月。

在自发性流产患者中aPL阳性率约为10%～30%。Out等双盲试验结果显示这类aPL阳性者胎盘滋养层变薄、绒毛血管明显减少而血栓形成或梗死增加。患者胎盘的病理变化与胎儿缺氧相一致。一些胎盘活检的病理发现母体胎盘的螺旋动脉有病变，以致血管蜕膜段脱离胎盘，这是导致胎盘和胎

儿供血减少引起流产的主要原因。因此对于自发性流产二次以上，或原因不明的胎儿发育迟缓或发生死胎者皆应常规检测 aPL 或 LA。死胎或流产的危险性随着 aPL/LA 的滴度的增高而增加。

（三）血小板减少

血小板减少是 APS 表现之一，有人报道特发性血小板减少性紫癜的患者中 30% aPL 阳性，这提示存在一组 aPL 所致血小板减少的特异性亚型。aPL 与血小板膜磷脂结合，能激活血小板，使其聚集加速，从而导致血小板减少。aPL 是直接针对细胞膜的抗体，因此亦有可能会引起自身免疫溶血性贫血。

（四）其他临床表现

网状青紫是 APS 患者最常见的皮肤表现，约见于 80% 的患者。动脉血栓形成常致肢端坏疽，静脉血栓可致血栓性静脉炎或肢端慢性溃疡等。

非脑卒中的神经系统表现常由小血管阻塞性病变引起。可为精神紊乱或一过性缺血性发作（TIA），CT 扫描正常。MRI 可示异常。通常无脑萎缩表现。有些患者在诊断 APS 前即有多年的偏头痛病史，局部神经系统血栓的表现尚有癫痫、舞蹈病、运动障碍、横断性脊髓炎、痴呆。

Hamstan 报道年轻的心肌梗死患者中 21% 为 aPL 阳性。aPL 阳性的 SLE 和原发性 APS 患者其心瓣膜特别是二尖瓣常可累及。

【实验室检查】

（一）梅毒血清假阳性试验（BFP-STS）和 VDRL 试验

BFP-STS 试验在狼疮或其他结缔组织疾病的阳性率为 5%～19%。它提示了与梅毒血清的结合的主要抗原成分为 VDRL 试验，但降低了与自身免疫病患者血清的反应，但这两种试验方法的敏感性和特异性均不高。

（二）狼疮抗凝物质

LA 这个名词是由 Feinstein 和 Repaport 于 1972 年提出，其实这是一个错用的名词。因为，第一，LA 不单单发生于狼疮，第二，LA 并非与出血倾向相关，而是与血栓形成有关。LA 是一种 IgG 或 IgM 类免疫球蛋白，在体外能干扰并延长各种磷脂依赖的凝血试验。LA 物质是异质性的，没有任何一种试验能测定全部的 LA 物质。检测 LA 的方法有部分凝血活酶时间（APTT）、白陶土凝集时间（KCT）和蛇毒凝集时间（RVVT）。其中 KCT 是 LA 筛选试验中较敏感的方法，对妊娠期的 LA 物质检测有重要的意义。

LA 阳性血清根据与 aPL 的关系可分为两组：一组为 LA 和 aPL 活性可分离（二类实验结果不一致），其 LA 活性依赖于人的凝血酶原；另一组为 LA 与 aPL 活性不可分离，其活性依赖于 β_2GP_1、蛋白 C、蛋白 S 等。

（三）抗磷脂抗体、抗心磷脂抗体

aPL 可与多种带负电荷的磷脂结合，心磷脂是其中最常用的一种抗原。方法有放射免疫测定法、ELISA 法两种。数次国际标准化专题研讨会制订了统一的 ELISA 法检测 aPL 的程序，该方法可对 aPL 的 IgG、IgA、IgM 类进行定量或半定量测定。现在推荐以阴性、低度、中等、高度阳性来表达 aPL 实验结果，以此提高各实验室检测结果的一致性和重复性。

近来的研究结果表明，抗磷脂抗体所针对的抗原可能不是磷脂而是与磷脂结合后暴露出新的抗原表位的 β_2GP_1。有报道表明，用 X 线或 γ 射线处理 ELISA 反应板后，直接用 β_2GP_1 包被所检测的 aPL 的结果更具有较高的特异性。

【临床诊断】

APS 临床可分为：①原发性 APS；②继发于系统性红斑狼疮；③继发于狼疮样疾病；④继发于其它自身免疫性疾病如血管炎、Crohn 病，类风湿关节炎等。

常用的诊断标准有 1988 年 Asherson 提出的及 1989 年 Alarco'n-Segovia 提出的诊断标准（见表 20-15-2，20-15-3）。

表 20-15-2 原发性 APS 的分类标准（1988 年）

临床表现：	(1) 静脉血栓 (2) 动脉血栓 (3) 习惯性流产 (4) 血小板减少
实验室指标：	(1) IgG aPL（中/高度水平） (2) IgM aPL（中/高度水平） (3) LA 阳性
诊断条件：	(1) 满足 1 条临床表现指标加 1 条实验室指标 (2) aPL 阳性二次，其间隔＞三个月 (3) 随访五年以排除 SLE 或其它自身免疫性疾病

表 20-15-3 APS 分类标准（1989，Alarcoin-Segovia）

明确诊断需满足：
1. 两种或两种以上下述临床表现
①习惯性流产②静脉血栓③动脉阻塞④腿部溃疡⑤网状青紫⑥溶血性贫血⑦血小板减少
2. 高滴度 aPL（IgG 或 IgM＞5 SD）
可疑：1 条临床表现加上高滴度 aPL 或两条及两条以上临床表现加上 aPL 阳性(IgG 或 IgM:2-5 SD)

【治疗】

APS的治疗目前尚处于短期、回顾性、自我对照性研究。主要目标在于抑制血栓的形成，包括抗血小板、抗凝、促进纤溶等药物的应用。抗血小板聚集主要用阿司匹林，其适宜的剂量为能抑制血栓素A2的形成而不降低 PGI_2 的水平。有研究表明，80mg/d比40mg/d的剂量能更强的抑制血栓素A2的产生并能提高6酮-GPI1α的水平。文献报道剂量为150～350mg/d。已发生过血栓的患者治疗应根据疾病的性质、病程及累及的具体部位而定，在急性期治疗一般采用抗栓治疗。根据具体情况采用介入治疗及外科取栓等。下肢深静脉血栓亦有主张进行急性期手术取栓，所以在诊断及治疗上应与血管外科相互配合。APS的基本病变不是血管炎，目前原发性APS的治疗一般不使用皮质激素及其他免疫抑制药物，而继发性APS则根据具体情况酌情使用。华法令（walfarin）及肝素的疗效在许多研究报告中得到肯定，但因华法令对胎儿有致畸作用，不能应用于治疗流产患者。阿司匹林的确切疗效仍需进一步观察，低分子量肝素因其极少引起出血，治疗中一般不需凝血指标的检测且不能通过胎盘，是一有使用前景的药物。对于重症APS的治疗取决于及早诊断和有效的抗凝治疗。对持续高凝患者可考虑使用链激酶或其他纤溶剂。

（陈顺乐　王　元）

参考文献

1. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholopid syndrome (APS). Br J Rheumatol, 1987, 26:19
2. Bick RL. The antiphospholipid thrombosis (APL-T) syndrome: Characteristics and recommendations for classification and treatment. Am J Clin Pathol, 1991, 96:424
3. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the heart: Lessons and pitfalls for the cardiological. circulation. 1991, 84:920
4. Amigo MC, Mondragon G, Bochicchio J, et al. Adverse outcome after renel transplantation in two patients with primary antiphopholipid syndrome. Athritis Rheum, 1993, 36:116
5. Derksen RH, Groot PG, Kater L, et al. Antiphospholipid antibodies and vascular pathology. Neth J Med, 1994, 45(6):257
6. Asherson RA and Cervera R. 'Primary', 'Secondary' and other variants of the antiphospholipid syndrome. Lupus, 1994, 3:293
7. Hinton RC. Neurological Syndrom associated with antiphospholipid antibodies. Semin thromb Hemost, 1994, 20(1):46
8. Piette JC, Cacoub P, Wechsler B. Renal manifestation of the antiphospholipid syndrome. Semin Arthritis rheum, 1994, 23(6):357
9. Cervera R. Asherson RA. Lie JT. Clinicopathologic correlations of the antiphospholipid syndrome. Semin Arthritis Rheum, 1995, 24(5):262
10. Chong BH, Brighton TC, Chesterman CN, et al. Antiphospholipid antibodies and platelets. Semin thromb hemost. 1995, 21(1):76
11. Lockshin MD. Answers to the antiphospholipid antibody syndrome. N E J Med. 1995, 332:1025

第十六章 系统性硬化病（硬皮病）

系统性硬化病（systemic sclerosis SSc）又名系统性硬皮病，是一个累及结缔组织为主的系统性自身免疫病，临床以皮肤变厚变硬为其特点，同时也可累及肺、心、肾、胃肠、肌、骨骼等，血清中出现多种特异性自身抗体。

本病皮肤硬皮样改变早在1753年已被描述，至1847年起用硬皮病的名称，以后陆续有出现硬皮病病例的报道。多种因素如化学物质、药物、代谢异常、环境、职业等均可引起皮肤纤维硬化而本章所述的系统性硬化病则是由于自身免疫性所致。有关硬皮病的病因和分类参见表20-16-1。

表20-16-1 硬皮病和相关疾病的分类和病因

一、系统性硬化
  1. 弥漫皮肤型
  2. 局限皮肤型
二、局部型硬皮病
  1. 硬斑病
  2. 条形硬皮病
  3. 嗜酸粒细胞性筋膜炎
三、化学性物质致硬皮病样症状
  1. 出现系统型硬皮病样表现的有：乙烯基氯化物，三氯乙烯
  2. 出现局部型硬皮病样表现的有：毒性油综合征，嗜酸细胞增多症-肌痛综合征，五唑类和环氧树脂致的纤维化，骨髓移植后硬皮病
四、类似硬皮病皮肤改变的疾病（假性硬皮病）
  1. 水肿型
    （1）Buschke成人型硬肿病
    （2）硬化性粘液水肿
    （3）硬肿病
    （4）胰岛素依赖性糖尿病
  2. 炎症性或萎缩性
    （1）卟啉病（先天性或迟发性卟啉病）
    （2）苔藓样硬化和萎缩
    （3）肢端肥大症
    （4）淀粉样变
    （5）苯丙酮尿
    （6）类癌瘤
    （7）局部脂肪萎缩
    （8）皮肤异色病
    （9）Werner综合征
    （10）早老症
    （11）慢性肢端萎缩
    （12）POEM综合征
    （13）癌浸润

SSc曾被称为进行性系统性硬化病（progressive systemic sclerosis），其实大部分患者的病程呈慢性但非明显进行性，故此名称现已废用。

根据患者皮损范围，SSc分为弥漫型硬皮病（diffuse scleroderma）和局限型硬皮病（limited scleroderma）两种亚型。有人尚以为另有一型并无皮肤病变（sine scleroderma）而只有内脏改变的硬皮病。

【流行病学】

SSc是一个发病率不太高的结缔组织病，是一个全球性疾病。据美国的调查其年发病率为2～14/100万人口，而患病率为4～290/100万人口，并有逐年增高之势。我国流行情况尚未见报道。本病女性患者数倍于男性。北京协和医院的资料分析中女性占89%，发病年龄以35～45岁最多见（占40%），20岁以下及60岁以后者发病极少。儿童中发病更少。

本病的存活率与皮肤受损范围有关，局限皮肤型的10年以上存活率为50%而弥漫皮肤型仅15%。

【病因和发病机制】

病因尚不清。可能与多种致病因素有关，如环境中的某些因素和遗传背景。

环境中的某些化学物品和药品（如表20-16-1所载）都可引起硬皮病样的皮肤改变。近年来先后在西班牙和美国出现的因服用了掺假油菜子油和污染了L-色氨酸食品而出现硬皮样皮肤患者。通过流行病学调查认为本病有一定的遗传背景如在SSc的亲属中出现同样的病或另一种结缔组织病或抗核抗体阳性。

本病的发病与自身免疫性相关。近年来在SSc的血清中发现大量特异性抗体，因此更明确的将SSc归类于自身免疫病。这些自身抗体在发病机制中作用尚不完全清楚，但其相应的靶抗原却都是细胞核代谢过程中的重要成分而且有些自身抗原和逆转录病毒的蛋白间有共同的成分，因此有人提出本病的发病机制是因分子模拟反应所致。在众多的自身抗体中大部分是属于抗核抗体谱范围内的，包括抗Scl-70抗体又称抗局部异构酶Ⅰ（topoisomerase Ⅰ）抗体，抗着丝点（centromere）抗体、抗核仁（nucleaolar）抗体（包括对不同核仁成分：RNA多聚酶Ⅲ、μ_3RNA蛋白复合体、核仁4-65RNA、

u_2RNA蛋白复合物的抗体）、抗PM/SSc抗体、抗nRNP抗体、抗Jo-1抗体、抗SSA抗体、抗SSB抗体、抗Ku抗体等。其他有抗Ⅰ型胶原、Ⅳ型胶原、抗laminin抗体等。这些自身抗体在本病的发病中作用虽不明确但对本病的诊断、分型、预后判断有很大的帮助。

本病T淋巴细胞的异常是明显的。在患者皮肤组织的真皮层中的淋巴细胞主要为T辅助淋巴细胞，将分离出的细胞经刺激后可以分泌能活化皮肤纤维母细胞的细胞因子。而纤维母细胞的异常增殖在本病中是突出的。

【病理】

本病在受损组织中共同而突出的病理改变为胶原的增殖，组织的纤维化，如在皮肤的真皮层有增厚，胶原明显增加，附件有萎缩，该处小动脉玻璃样化，而表皮层变薄。淋巴细胞和浆细胞的浸润仅见于病的早期。血管亦出现了明显的变化，如在指甲床，可见到有微血管的淤张，和血管被堵塞后消失的无血管区，伴以微血管性的出血和局部循环的阻滞。微小动脉和小动脉则有内皮细胞增生，血管腔变狭，如有肾损害者，主要表现为肾入球小动脉和叶间动脉内皮增生，血管壁的纤维性坏死，以致肾皮质缺血坏死。肾小球亦可有病变。类似血管和组织纤维化病变亦见于其他脏器。

【临床表现】

本病起病缓。女性多见。男女之比为1:8。发病年龄多在30岁～50岁。

（一）雷诺现象

往往是本病的首发症状，根据北京协和医院的材料，85%的SSc以此为首发症状，而出现此症状后尚需0.5年～23年方始出现皮肤变硬的症状。其中大部分在雷诺现象出现后的5年内出现皮肤变硬，有个别在20年后。本现象的临床特点为手指端（足趾端）在遇冷、情绪激动后出现麻木感和下述颜色的顺序变化，首先是变白、继以紫、再变红。初现时往往只累及一个或少数指端，以后逐渐扩大到更多的手指（足趾）。其发生机制早期为局部小动脉的痉挛，以后则可因血管内皮细胞肿胀而使组织缺血而出现指端溃疡、疤痕，手指末节坏死或软组织及指骨因缺血而被吸收变短。

（二）皮肤改变

是本病标记性症状。皮损依次经历肿胀期、浸润期、萎缩期。病变呈对称性，首先出现在手指逐渐向近端扩展，病变皮肤与正常皮肤的界限往往不很清楚。在肿胀期，手指呈腊肠样，手背肿胀，有时前臂亦有类似改变。数周至数月后的皮肤进入浸润期，这时的皮肤表现为厚而硬，失去弹性但光亮如同皮革样，并与深层组织粘连不能移动。除手指、手背、四肢、躯干出现上述皮损外，面部亦可出现有特征性改变，即脸呈面具样改变，缺乏表情、皮肤皱折减少、唇向里缩变薄并以唇为中心出现大量皱痕、鼻端变小、鼻翼萎缩变软、张口困难、脸颈皮肤出现多个小点状的毛细血管扩张。经过5～10年后皮损进入萎缩期。这时皮肤转为不同程度的变薄变软，外表光滑，有时有色素沉着和减退。萎缩期在最晚受累的皮肤出现得最早。由于皮肤的萎缩和张力（皮肤丧失弹性），在手关节处的皮肤很容易出现溃疡。皮下软组织的钙化是硬皮病的晚期并发症，是因局部慢性炎症的结果。手指端、肘、膝等容易受外伤的部位是钙化好发之处。钙化组织大小不一，可自小点状一直到大块状，表现为大小不等的皮下结节或较深部较小的钙化，无症状体征，只是在X线摄片时方发现。大块钙化则容易造成表面皮肤的溃疡。

根据皮损的范围，SSc可分为两种临床亚型，即弥漫皮肤型和局限皮肤型。前者是指皮肤有广泛的、对称性的硬皮病变，至少累及四肢的远端和近端，脸，躯干的前胸和腹部。后者是指皮损局限于四肢的远端（但不仅限于手指）和脸。本型中包括CREST综合征：即患者具有皮下钙化（Calcinosis）、雷诺现象（Raynaud phenomenon）、食管功能低下（esophagus hypomotility）、手指硬化（sclerodyctyly）、毛细血管扩张（telangiectasias）。

（三）肌关节病变

关节周的肌腱、筋膜、皮肤的纤维化改变使有约60%～80%诉有大小关节的疼痛，纤维化严重者造成关节呈屈曲挛缩状，手指不能完全伸直，屈曲关节处的皮肤出现慢性溃疡。在65%的弥漫皮肤病变者的手指、膝、踝等处出现粗糙的摩擦感。关节滑膜仅在早期有轻度的炎症细胞浸润，故关节炎较少，但亦有极少数患者出现类似类风湿关节炎，有侵蚀性改变的关节炎。北京协和医院对20例SSc患者进行关节X线摄片，其中7例有骨质疏松，5例有骨质吸收，2例有皮下钙化阴影，2例有类风湿关节炎样改变。

SSc患者有不同程度的肌痛、肌力下降和萎缩，其中大部分是因皮肤、关节病变引起肌肉少用或废用所致。有20%～36%患者出现肌炎，表现为肌酶（肌酸磷酸激酶和醛缩酶）升高、肌电图示肌原性损害，肌活检示间质纤维性变，其中有一部

分与典型多发性肌炎的临床表现及发展极为相似，有可能是两病重叠存在。

（四）消化道病变

约70%的SSc出现消化道症状或检查有消化道异常。其中以食管病变最多见，60%有吞咽干食困难症状，少数有胸骨后烧灼不适、反酸。食管造影的特点为食管蠕动和排空的减慢，尤其是中下段，又因管壁张力减低而呈扩张状或僵硬状。上述异常造影现象可以出现在皮损早期或无消化道症状患者，因此有时协助早期病者的诊断。较晚期的病变为反流性食管炎，其症状为反食，反酸。严重者出现食管溃疡和/或狭窄。引起食管异常是因远端食管壁的平滑肌层被胶原纤维组织所代替，甚至食管下端的括约肌也发生类似病理而丧失其功能，以致酸性的胃内容物不断反流到食管引起食管炎。消化道的其他部位，如小肠、结肠也出现同样的硬化。有20%患者的小肠出现蠕动减慢和扩张，致使食物在局部滞留和细菌过度繁殖，引起消化不良、腹泻、吸收不良、消瘦等症状。有结肠病变者可以出现广口憩室，以横结肠、降结肠交界处最多见。结肠的蠕动减慢则造成腹胀、便秘和腹泻交替。偶有因憩室穿孔而出现急腹症的情况。更少见的是因肛门括约肌受损而引起大小便失禁。

（五）肺病变

通过肺X线摄片和肺功能的检测有68%的SSc有肺部病变。在肺功能中以弥散性肺功能异常和限制性通气功能障碍为最多见。在X线片中则以非特异性的、对称性的肺间质性纤维变最常见。其他少见的改变有肺部片状影、胸腔积液、肋膈角变钝、肺动脉段突出等。SSc患者的呼吸道症状有活动后气短、干咳、胸痛、呼吸困难等。体征可以有呼吸增快、啰音等。在一些晚期患者往往出现肺高压症（pulmonary hypertension），这一方面因肺组织广泛纤维化破坏了肺内小血管，另一方面因肺动脉本身病变形成的肺动脉高压所致。有肺高压者往往会发展为肺心病，预后较差。

（六）心脏病变

本病可出现心包、心肌、心传导系统的病变。其发生原因一是因心肌内出现了片状纤维化病变，二是因肺高压症加重了右心室的负荷，引起肺源性心脏病。心脏受损者表现为：呼吸困难、端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难、心悸、心前区痛等。通过各项检测发现10%～15%患者有心包积液，很少有大量心包积液者。心肌受损者多见于弥漫皮肤型者，有10%出现心功能不全；有约15%患者表现为心律失常，出现右束支传导阻滞，左束枝传导阻滞、结性心律、多源性室性早搏、心房纤颤等。

（七）肾病变

它是SSc死亡的主要原因。根据临床资料，肾受损出现在15%～20%的SSc患者，多出现在弥漫皮肤型的早期（起病4年内）。其临床表现为蛋白尿、镜下血尿、高血压、肌酐清除率的下降、氮质血症等。其中有部分病人可表现为急骤进展的恶性高血压，即有严重的头痛、恶心呕吐、视力下降、抽搐和/或急性肾功能衰竭（少尿、无尿）。出现上述两种凶恶情况者则称为肾危象（renal crisis）。偶也因肾性高血压而并发高血压脑病和急性左心衰竭。肾危象是因肾小动脉的病变狭窄使肾血流量减少促使肾素的释放，肾素通过血管紧张素Ⅱ加重血管的收缩，这样的恶性循环构成肾缺血坏死而出现肾危象。

（八）干燥综合征

口干、眼干在SSc中是常见的。北京协和医院对20例SSc进行了有关检查，发现其中8例具有干燥性角、结膜炎，3例有口干燥征，另3例两者俱有，抗SSA和/或抗SSB抗体在6例中阳性。据此至少30%合并有干燥综合征。国外报道在15%～20%SSc患者的唇腺活检时见有小涎腺的淋巴细胞浸润，其中有的尚伴有腺体周围和腺体间的纤维化。

（九）其他脏器的损害

1. 神经系统　有患者表现有三叉神经痛、腕管综合征、周围神经病、自主神经病等。神经系统病变多见于局限皮肤型患者。

2. 肝脏病变　有患者并发胆汁性肝硬化、肝钙化、肝结节性增生、肝外梗阻性黄疸。

3. 甲状腺病变　有约半数患者出现抗甲状腺抗体，有的出现甲状腺功能低下。

【实验室检查】

本病特异性的实验室检查主要是自身抗体。SSc血清可以出现多种自身抗体，如类风湿因子在约50%的患者出现，抗核抗体及其亚型也均可出现。北京协和医院的资料发现其分布如表20-16-2。

表20-16-2　SSc的抗核抗体谱

	ANA	抗Scl-70	抗着丝点	抗核仁	抗RNP	抗Sm	抗SSA	抗SSB	抗DNA
阳性率%	75.1	57.7	19.4	23.9	11.9	0	18.3	4.6	4.5

自身抗体中仅抗Scl-70抗体和抗着丝点抗体对

SSc有很强的特异性，因为它们很少出现在其他的结缔组织病，故对SSc起着诊断性作用。同时对SSc的分型也有一定的指导意义，如国外资料显示抗着丝点抗体在局限型硬皮病中阳性率为90%～50%而在弥漫型为5%，抗Scl-70在弥漫型为20%～30%而局限型仅为其一半。然而在北京协和医院的有30.8%的SSc患者同时具有这两种抗体。

【诊断和鉴别诊断】

1980年美国风湿病学会制定了SSc的分类标准并通用于国际间。分类标准不等同于诊断标准，但在许多情况下人们都以此分类标准作为诊断标准使用，只是对一些个别或早期病患者的准确诊断仍有赖于临床医师的判断。

SSc的分类主要是根据皮肤受损的部位和广度。现将试用的分类标准叙述如下：

1. 主要标准　有近端硬皮病，即手指及掌指关节或跖趾关节以近端的皮肤有对称性的变厚、变紧和浸润。皮肤上述改变可累及全部肢体、脸、颈和躯干（胸及腹）。

2. 次要标准　包括①指端硬化，即硬皮改变仅局限于手指，②指端有肿胀性疤痕或指垫缺乏，指端由于缺血而有凹陷区或指垫组织的萎缩，③双肺底有纤维化，在标准胸X片双侧肺底部有网状的纹理或结节性密度增高影，可以是弥漫性斑点影或蜂窝样改变，并已明确不是因原发于肺部的疾病引起。

凡具有主要指标或≥2条的次要指标者则可以分类为SSc。

SSc者又根据其皮损分布及临床其他特点而分为弥漫皮肤损害型和局限皮肤损害型，前者是指硬皮病变累及四肢的远端和近端、脸、躯干，皮损进展较快，较早的出现内脏的损害。后者是指硬皮病变局限于四肢远端和脸，皮损进展慢，内脏损害较轻且出现得晚。

对仅表现为雷诺现象的硬皮前期患者应与下述疾病的雷诺现象鉴别：系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病、干燥综合征、皮肌炎、肌炎、冷球蛋白血症、大动脉炎、冻伤、药物性。

对有硬皮表现者需与硬斑病、条形硬皮病、嗜酸性筋膜炎、新生儿硬肿病、硬皮粘液水肿病、卟啉病、淀粉样变等鉴别。

内脏损害则需与神经性胃无力，原因不明性肺纤维化、遗传性出血性毛细血管扩张鉴别。

【治疗】

本病至今无根治之法。由于对内脏损伤的早期认识和采取相应措施致使本病的预后有所改进。

（一）硬皮的治疗

由于SSc患者皮损的个体差异性很大，进展亦快慢各不相同，皮肤又有自缓变软的过程，因此对药物疗效判断颇难。

1. D-青霉胺　由于它能和形成胶原的某些成分（羟赖氨酸醛和赖氨酸）结合而阻止胶原的合成。用法是每日由250mg开始缓慢增加剂量到每日750mg～1250mg，至少服用6月～12月，待病情稳定后减量维持，至少服10年。适合用于一些硬化前期或有肺纤维化患者。本药不良反应较多：包括胃肠道症状，血尿、蛋白尿，血象减少等。少数出现口有金属味，肌炎，重症肌无力，男子乳房女性化等，在每日剂量超过500mg时宜谨慎。

2. 免疫抑制剂　对皮损的改善均不满意且不良反应较多，不宜应用。

（二）雷诺现象的治疗

保暖，避免情绪波动、紧张。禁服引起血管收缩的药物如心得安。钙拮抗剂是治疗雷诺现象的首选药物，包括硝苯啶（心痛定），每日3次，每次10～20mg。长效者更好。但本药可加重食管反流或引起腹胀。硝酸甘油贴剂局部应用以扩张手指血管。

（三）肾损害的治疗

自血管紧张素转换酶抑制剂问世后，SSc合并肾损害的预后明显改善，对早期患者的效果尤为明显，常用的有卡托普利（Captopril），12.5～25mg/次，每8小时1次。必要时加用心痛定或哌唑嗪。有肾功能衰竭者可在药物应用基础上进行血液透析或腹膜透析。

（四）肺损害的治疗

有报道认为环磷酰胺对改善肺功能和肺间质病变有一些疗效。有肺动脉，高压者宜用扩血管药。

（五）心脏病变的治疗

根据其临床表现而进行对症治疗。

（六）胃肠道病变的治疗

减轻食管病变致的吞咽困难和反流可以采取姿位疗法和多餐少食的方法。服用抗酸药以保护食管的粘膜，反流性食管炎严重者可用H^+泵抑制剂，喔咪哌唑（omeprazole）20mg～80mg/次，日一次，口服。西沙必利（cisapride）可以增加胃张力，加速胃排空，但对食管的张力无改善作用，用法为5～10mg/次，每日3次口服。有慢性腹泻者可用广谱抗生素轮流治疗。有营养不良者宜积极补充蛋白质、维生素和微量元素。

本病的自然病程差异甚大。预后与脏器的受损密切相关，凡有心、肾损害者则预后差。总的说，SSc 患者在患病 10 年内的死亡率较普通人群的死亡率高 4 倍。10 年生存率在弥漫皮肤型为 55%，在局限皮肤型为 75%。

（董 怡）

参 考 文 献

1. 董怡，陈培珍，张乃峥. 进行性系统性硬化的抗核抗体特点. 中华内科杂志，1987，26:155～157
2. LeRoy EC, Silver RM: Systemic sclerosis and related syndromes. A. Epidemiology, pathology, and pathogenesis in Schumacher HR Jr et al ed. Primer on the Rheumatic Diseases. 10th ed 1993, Arthritis Foundation, Atlanta, Georgia USA, 118～120
3. Medsger TA Jr, Steen V. Systemic sclerosis and related syndromes. B. Clinical features and treatment in Schumacher HR Jr et al ed. Primer on Rheumatic Diseases. 10th ed 1993, Arthritis Foundation, Atlanta, Georgia. USA, 120～125
4. Legerton CW, Smith EA, Silver RM. Systemic sclerosis (scleroderma): Clinical management of its major complications. Rheumatic Dis Clinic of North Amer, 1995, 21: 203

第十七章　多发性肌炎和皮肌炎

多发性肌炎和皮肌炎（polymyositis，dermatomyositis）是一组不完全相同的肌病但具有肌无力和横纹肌呈慢性、非化脓性炎症改变的共同特点。本组疾病的病因不明，故有时又称之为原因不明的炎性肌病（inflammatory myopathy）。因感染、药物、毒素引起的肌病变不包括在本章肌病内。

本类疾病虽非很多见，但对它的认识却始于百余年前。1863 年 Wagner 报道了 1 名多发性肌炎（polymyositis，PM）的患者，1887 年 Unverrecht 描写了 1 名具有皮损的肌炎，命之为皮肌炎（dermatomyositis，DM）。继后报道不断。由于 PM 可以在不同的临床情况下出现，如儿童，伴有另一种结缔组织病（系统性红斑狼疮、系统性硬化），有的并有肿瘤，有的同时有皮疹而诊为 DM，且免疫学和病理特点亦各不相同，因此为利于国际上统一和学术交流有必要进行本类疾病的分类。

1975 年 Bohan 和 Peter 根据临床表现作了以下的分类如表 20-17-1 的Ⅰ～Ⅴ，随着对本组病变认识的深入，Witake 在 1982 年又将分类增加为Ⅰ～Ⅶ。

表 20-17-1　原因不明炎性肌病的分类

Ⅰ	原发性原因不明性多发性肌炎（primary idiopathic polymyositis）
Ⅱ	原发性原因不明性皮肌炎（primary idiopathic dermatomyositis）
Ⅲ	PM 或 DM 伴恶性肿瘤
Ⅳ	幼年型 DM（或 PM）
Ⅴ	PM 或 DM 与其他结缔组织病的重叠综合征
Ⅵ	包涵体肌炎（inclusion body myositis）
Ⅶ	其他：①局部型（结节性、局灶性、眶周性）；②嗜酸细胞性肌炎；③肉芽肿性肌炎；④增殖性肌炎

本章主要叙述讨论Ⅰ和Ⅱ类。

【流行病学】

本病属全球性。我国尚无本类疾病流行病学调查的报道。美国每年 PM 及 DM 的发病率为 5.0～5.5/百万人口，近年来达到每年 8.9/百万人口，发病率的增高普遍被认为是对疾病认识的警惕有所提高和诊断条件的改善，当然也不排除发病人数确是在增多。本病患病率为 5～8/10 万人口。男女之比为 1:2。黑人 4 倍于白人。尤其与其他结缔组织病重叠的肌炎中女性更为多见，约 10 倍于男性。在伴恶性肿瘤的肌炎中则男性较多见。儿童中 DM 较 PM 为多见。PM 和 DM 可以发生在任何年龄，但有双峰性，第一峰在 5～14 岁，第二峰在 40～60 岁。根据北京协和医院 185 例 PM 和 DM 材料分析，显示女性患者 2 倍于男性。最小发病年龄为 2 岁，最大为 72 岁。

【病因】

PM 和 DM 虽已明确为自身免疫病，但其确切病因并不清楚。可能与下述因素有关。

（一）遗传基因

本病在单卵双胞胎、亲一子（女）代、第一代亲属中出现。从遗传基因来说，HLA-B8、DR3、DQA1 * 0501、DRW52 与 PM 易感性相关，DR3、DRW52 则和肌炎的特异性抗体，抗 Jo-1 抗体相关。我国尚无这方面的报道。

（二）感染因子

1. 病毒　许多研究资料提示有些病毒如肠道病毒（柯萨奇、Echo、脊髓灰质炎病毒）、流感病毒、逆转录病毒（HTLV-1、HIV）感染后可通过不同的免疫机制，如分子模拟交叉反应、新自身抗原的形成等诱发自身免疫性，导致本病的发生和慢性迁延的过程。

2. 其他感染源　在弓形体和引起莱姆病的 Borrelia Burgdorferi 螺旋体感染时，疾病的后期有可能出现肌炎样改变。细菌感染引起本类疾病的可能性较小。

（三）药物　引起 PM 和 DM 的药物有酒精、氯喹、可卡因、秋水仙碱、D 青霉胺、降脂药、抗艾滋病药—Eidoudine 等。当药物停用后肌炎往往得以好转。

（四）肿瘤

恶性肿瘤可以引起免疫失调，因肿瘤性免疫复合物、抗肌肉反应等均可引起肌炎。

（五）其他

肌肉过度劳累、情绪压力等也可成为肌炎发病的诱因。

【发病机制】

PM 和 DM 可能有着不同的发病机制和过程。在 PM 的受损肌组织中，不论是在肌细胞肌膜下或

肌间质的小血管周围，其浸润的细胞均为T淋巴细胞并以CD8（+）的细胞为主。B淋巴细胞是很少的。在DM的受损肌组织中突出表现的为肌束间小血管的损伤、小血管出现内皮细胞肿胀、坏死、栓塞和管腔堵塞。这种血管病变与补体C_{5b-9}形成的膜攻击复合物的沉积有关。且在血管周围有大量B淋巴细胞浸润。以上免疫病理似乎表明：在PM的发病机制中细胞免疫异常是占主要地位的、病毒感染使干扰素介导的肌纤维膜表达了MHC-I，当它和多肽抗原（病毒或自身抗原）结合后，促使CD8（+）的T淋巴细胞活化，引起免疫反应而使肌纤维受损。在DM时则免疫复合物沉积和小血管病变似乎是主要的发病机制。

【病理】

肌炎的主要病理改变为受累肌肉组织有炎症细胞的浸润和肌纤维的退行性或坏死性病变。所出现的炎症细胞主要为淋巴细胞，但其他细胞亦可见，在PM时它们多聚集在肌细胞内或肌内膜，而在DM它们多出现在小血管周围。肌纤维的退行性变如肌纤维束的大小不等及肌纤维坏死和再生往往较炎症细胞浸润更为多见。这种肌纤维的病变在靠近肌束膜处更为多见。在DM，尤其是儿童期DM，除间质小血管周有淋巴细胞浸润外尚有血管内皮细胞的增生，血管腔内出现栓塞。在病程较长的慢性肌炎，则炎症性改变往往不太明显而主要表现为肌纤维和间质的纤维化，甚至是脂肪性变。国外材料显示在118例肌炎的肌病理结果中：65%出现肌纤维破坏和再生同时有炎症细胞的浸润、8%只有肌纤维的改变，11%只有肌萎缩的改变，17%呈正常组织。

【临床表现】

本病起病隐匿。有的在就诊前有相关病史已达数月。在小部分病人中可出现发热，体重下降、纳减等症状。

（一）肌肉病变

以上、下肢近端肌肉对称性受累为主。表现为逐渐加重的肌无力。下肢骨盆带肌肉受累时则出现步态蹒跚，不能自行站起（不用手扶），上下楼梯、跑步、下蹲后站立等动作困难。上肢肩胛带肌肉受累则出现举臂、梳头困难，握力下降。颈肌受累使患者平卧时很难自行把头从枕头上抬起或从平卧位自行坐起。严重者不能翻身，坐立时头不能竖直。有10%～20%患者有口咽肌受累而出现声哑、鼻音、发音含糊和吞咽困难。呼吸肌受累者少。肌痛只见于少数患者的早期。体检时肌压痛多见。肌萎缩在早期患者并不明显，多出现在晚期患者并伴有肌腱反射的低下。

肌力的测定有助于对肌肉受损的程度判定。肌力的分级法有两种：一为Rose和Walton（1966）的肌功能分级法，即1级：无异常；2级：患者有易疲乏感但检查无异常；3级：肌肉或肌群出现轻度萎缩但无功能不全；4级：步态蹒跚，不能跑步但可不用手扶而上楼梯；5级：明显的步态蹒跚，上楼或由坐位站立都需手扶；6级：不能自行走路。可以看出，本分级法不适用于肌炎较重，只能平卧或四肢活动有困难的患者。Gardner-Medwin和Walton（1977）制定肌力分级法，0级：肌肉对刺激不产生任何收缩反应；1级：肌肉有轻微的收缩；2级：肌力很差，不能克服重力而抬起；3级：肌力出现抗重力的能力，因此可以抬起；4级：肌力较好，能抵抗阻力；5级：正常。肌力的测定和分级受到病人合作程度，肌肉附近关节状况等的影响。上述两种分级方法并不适用于躯干部位的肌肉有病变者。

（二）皮肤病变

皮肤病变往往是皮肌炎患者首先注意到的症状。北京协和医院的121例DM中以皮肤为首症者占88.4%，出现在肌炎后的只有2例（1.6%）。偶有患者出现典型的皮肤病变已长达两年而无肌炎出现，则称之为“无肌病性皮肌炎”（amyopathic DM）。与本病相关皮肤表现有：

1. Gottron征　约70%的DM出现此征。它表现为在掌指关节和近指关节处皮肤有红紫色的斑丘疹，顶面扁平，伴少许脱屑，久后皮肤萎缩，色素减退。此征由Gottron在1930年首先描写，故名。本征被认为是DM的特异性皮疹。

2. 向阳性紫红斑　出现在DM双侧的上眼睑，往往伴有水肿。病变可延及眼眶周围，甚至整个颜面。54%DM在早期可出现此征，它也是DM的一个特异性体征。

3. 暴露部位的皮疹　在31%～36%的DM的脸、颈前上胸部位（呈V形）、颈后背上端部位（呈披肩形状）、上肢伸面出现红色的皮疹，久后局部皮肤萎缩，毛细血管扩张，色素增加或减退。

4. 技工手（mechanic's hand）　患者双手外侧和掌面皮肤出现角化、裂纹、脱屑。这种改变与某些职业性技工操作者的手相似，故名。此征出现在约1/3的DM患者。

5. 钙化（calcinosis）　在4%的幼年型DM出现肩、肘、大腿、膝、脊柱部位的皮下钙化点或

块。沿着深层筋膜的钙化更为多见。钙化使局部软组织出现发木或发硬的浸润感，严重者影响该肢体的活动。钙化表面皮肤可出现溃疡和窦道，钙化物质由此流出，也可继发感染。

6. 其他一些皮肤病变虽非DM所特有，但亦时而出现，包括指甲变性、甲周充血、表皮增厚、指端溃疡、坏死等。

（三）关节病变

约15%的PM及DM出现关节痛，少数有关节炎。受累的关节有膝、手指、腕、踝、肩。偶有关节畸形出现，但X线并不出现骨关节的破坏。

（四）雷诺现象

见于20%～30%患者。往往是患者的首发症状。

（五）肺

有约36%的PM及DM出现咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状，可因肺间质性病变、各种病原体的感染或两者兼有的病因所引起。仅小部分的肺间质性病变者演变为严重的弥漫性肺纤维化。少数出现肺动脉高压。肺间质病变的PM者的血清出现各类抗合成酶抗体的阳性率很高，如抗Jo-1抗体的阳性率达68%，因此肺间质病被视为PM及DM的抗合成酶综合征（anti synthetase syndrome）的主要症状，其他症状包括有发热、技工手、多关节炎、雷诺现象。本综合征的另一特点为病情易于复发。

（六）心

出现心脏症状者很少。但通过对一组患者的尸检，发现约25%有心肌间质和血管周有单核细胞的浸润，少数出现纤维化。应用心电图和超声心动图的检测，则30%出现异常，其中以ST段和T波异常最为常见，其次为心传导的阻滞、心房纤颤、期前收缩、少到中量的心包积液。致命性的心律紊乱和心力衰竭很少见，一旦出现则预后较差。

（七）胃肠道

消化道症状中以吞咽困难最为常见。引起此症的原因是参加吞咽动作的口咽、环咽部的肌群和舌肌的无力，造成咽和食管上端的吞咽动作障碍，以致食物不能下咽反从鼻孔中流出（反流）和发音障碍（鼻音、声哑、音含糊等）。当食管和消化道的平滑肌受累时则在食管X线钡餐检查时出现中下段食管、甚至胃的蠕动减慢，胃排空时间延长。食管下端的括约肌松弛后出现胃酸反流性食管炎。出现上腹胀、烧心、反酸等。胃、肠道的血管炎又可以引起胃肠道溃疡、出血和穿孔等症状。

（八）肾

肾受累并不多见。在病情活动时有时可出现蛋白尿，随病情缓解而消失。有持续的肌红蛋白尿者，可以出现肾功能的不全。

（九）和恶性肿瘤的相关性

1916年就发现PM及DM与恶性肿瘤相关，并存率为5%～25%，DM中多见。肿瘤出现的部位有卵巢、乳腺、消化道、肺、膀胱、鼻咽部。肿瘤可出现在PM和DM发病之前、同时或之后的2年内。故必须警惕。

【实验室检查】

（一）肌酶

血清肌酶谱的测定是本病最常用的试验、简便可靠，它包括：肌酸激酶、醛缩酶、天门冬氨基转氨酶、丙氨基转氨酶、乳酸脱氢酶等，其中以肌酸激酶对肌炎的诊断及其活动性判断最敏感且特异。

1. 肌酸激酶（creatinekinase CK） 95%的肌炎在其病程中出现CK的增高，可达正常值的数十倍。除肌肉组织外其他组织如心肌、肝、脑等也具有CK，当这些组织有损伤时，CK也会被释放而进入血清。现以CK同工酶测定来区别CK的来源，因CK以三种同工异构酶的形式存在，即MM、MB、BB。CK-MM主要存在于横纹肌并代表了95%～98%的血清CK。CK-MB主要来自心肌，占血清的20%～30%而CK-BB是脑及平滑肌的主要成分。在肌炎时主要是CK-MM升高，但有时CK-MB也稍增高，这不一定代表心肌的受累而往往是那些慢性或再生的肌纤维所释放的。晚期肌萎缩的患者CK往往不升高。血清CK受到下列因素的影响：长期剧烈的运动量，肌肉外伤或手术，肌电图操作时的损伤，心肌梗死，肝炎，脑病，药物影响，如吗啡、安定、巴比妥可以使CK的排出降低，因此CK的特异性也有一定的限度故必须结合临床表现来进行诊断。

2. 醛缩酶（aldolase） 在小部分CK不升高的肌炎其血清醛缩酶的升高可以协助诊断，但它的特异性和与疾病活动性的平行不如CK。

（二）自身抗体

PM和DM中可以出现多种自身抗体，其特异性抗体则为抗合成酶抗体、抗SRP抗体、抗转译抗体、抗核抗体，见表20-17-2。

1. 抗合成酶抗体（antisynthetase antibodies）这是一组包括抗Jo-1、抗PL-7、抗PL-2、抗OJ、抗EJ的抗体的统称。其各自抗原均属不同tRNA合成酶（见表20-17-2），故名。其中以抗Jo-1抗体阳性率最高，临床应用最多。抗Jo-1抗体在PM的

表 20-17-2 PM（DM）的特异性自身抗体

抗体	抗原	阳性率（%）	临床特点
一、抗合成酶	下述不同的氨基酰 t-RNA 合成酶	25～30	
1. 抗 Jo-1	组氨酸	18～20	多合并肺间质性病变，治疗反应较好
2. 抗 PL-7	苏氨酸	<3	
3. 抗 PL-12	丙氨酸	<3	
4. 抗 Jo	异亮氨酸	<2	
5. 抗 EJ	甘氨酸	<2	
二、抗 SRP	标记认识分子*	4	多见于 PM，起病急，肌炎重，治疗反应差
三、抗转译			
1. 抗 kJ	未知的转译因子	1	
2. 抗 Fer	延长因子-1a	1	
四、抗核抗体			
1. 抗 Mi-2	核蛋白复合物	8	多见于 DM
2. 抗 56kD	56kD 核蛋白	85～90	见于所有的肌炎

* Signal recognition particle

阳性率为 25.0%，在 DM 为 7.1%，在肌炎的重叠综合征为 15%，未见于伴恶性肿瘤的肌炎。所谓的抗合成酶综合征是指具有抗合成酶抗体的一种肌炎亚型，其中 75% 有肺间质病、70% 有多关节炎、60% 有雷诺现象、71% 有技工手、87% 有发热，他们对治疗反应好但 60% 有复发。有时亦被称为抗 JO-1 综合征。

2. 抗 SRP 抗体　仅见于不到 5% 的 PM。他们具以下临床特点：起病急、肌炎重、有心悸男性多见，对治疗反应差。

3. 抗 Mi-2 抗体　主要见于 DM，在 DM 的阳性率为 8%～20%。

4. 抗 56kD 抗体　80%～90% 的 PM 及 DM 出现对仓鼠细胞核的 56kD 核糖核蛋白的抗体。也出现在 10% 的其他结缔组织病，但在正常人和其他肌病者均阴性。可作为筛选肌炎的抗体。

5. 其他的抗核抗体多出现在与其他结缔组织病重叠的患者。抗 Ku、抗 PM-Scl 抗体见于与系统性硬化重叠患者。抗 RNP 抗体则为混合性结缔组织病常见抗体。抗 SSA、抗 SSB 则见于与干燥综合征重叠的患者。

【辅助检查】

1. 肌电图　90% 的 PM 和 DM 在肌电图显示有肌原性病变，此可作为肌炎诊断及随诊其活动性指标。

2. 肌肉活检　在 PM 和 DM 者出现间质血管周及肌束间、肌束膜下有淋巴细胞的浸润。肌纤维有破坏、变性、萎缩、再生。血管内膜有增生。有少数肌炎表现为正常的肌组织。

3. 磁共振　是诊断肌炎新的、非创伤性检查。在急性期可以见到四肢肌肉有高密度的 T_2 波，病情控制后可以消失。

【诊断和鉴别诊断】

1975 年 Bohn 和 Peter 提出 PM 及 DM 的诊断标准，一直沿用至今。其内容如下：

1. 对称性、进行性的近端肌无力。

2. 肌活检示肌肉有坏死、再生、炎症等改变，伴或不伴有肌膜周的肌萎缩。

3. 血清肌酶（肌酸激酶和醛缩酶）升高。

4. 肌电图有下述肌原性损害：①低幅、短时限、多相波的运动单位电位；②纤颤、正锐波和插入活动增加；③自发性高频率放电。

5. 皮肤改变，包括 Gottron 征，向阳性紫色红疹，膝、肘、内踝、脸、颈、上部躯干有皮疹。

凡具有 1～4 者可确诊为 PM，同时伴有 5 者可诊断为 DM。

对不典型的 PM（DM）而有诊断困难时则需与表 20-17-3 所列影响肌肉的诸病进行鉴别。详细的发病经过、家族史、肌病理、自身抗体均有助于鉴别诊断。肯定为肌炎的患者尚要鉴别其肌炎是其他结缔组织病的部分病变抑为一独立存在的肌炎。也需要谨慎的除外并存有恶性肿瘤。

表 20-17-3 需与炎症性肌病鉴别的其他疾病

结缔组织病	代谢性肌病
风湿性多肌痛	线粒体病
血管炎	嘌呤代谢紊乱疾病
嗜酸细胞性肌痛综合征	脂质代谢紊乱
	碳水化合物代谢紊乱
神经肌疾病	中毒性肌病
遗传性肌萎缩	乙醇
脊髓性肌萎缩	氯喹（羟基氯喹）
神经性病变	可卡因
重症肌无力	秋水仙碱
Eaton-Lambert 综合征	肾上腺皮质激素
侧索硬化	D 青霉胺
家族性周期性瘫痪	降脂药
内分泌疾病和电解质紊乱	感染
低钾血症	病毒（流感　EB　HIV　柯萨基）
高钙或低钙血症	细菌（金葡萄球菌　链球菌　梭状芽胞杆菌）
低镁血症	原虫（弓形体　旋毛虫　血吸虫　囊尾蚴）
甲状腺功能亢进或低下	
库欣综合征	
艾迪生病	

【治疗】

1. 肾上腺皮质激素　为本病的首选药物。以

强的松为例，其始用剂量为每日 1mg/kg，儿童为每日 2mg/kg。在肌炎活动性控制后，本药剂量可以逐渐减少，最后以每日 5mg～10mg 为维持量。维持时间在一年以上。对一些症状较严重者可用静脉冲击疗法，即甲基强的松龙每日 1g，连续 3 天，再沿用上述口服强的松方案。对一些应用肾上腺皮质激素疗效不佳者宜早日加用甲氨蝶呤或环磷酰胺。

2. 甲氨蝶呤（MTX） 每周 7.5mg～15mg，最大量为 25mg。口服与注射有同样疗效。用药时间需维持 1～2 年以上。

3. 环磷酰胺（CTX） 本药多与强的松联合应用，活动期可用静脉冲击疗法或静脉隔日注射，前者每四周静脉输入 800～1000mg，后者隔日静脉注入 200mg。病情稳定后可改为口服，每日 50～100mg。

4. 其他治疗包括环孢霉素、大剂量免疫球蛋白、血浆置换在上述治疗效果不佳时可以应用。

【预后】

PM 和 DM 的预后自肾上腺皮质激素应用以来已明显的改善。5 年生存率已由 65% 提高到 80% 以上。最常见的死亡原因有肺、心受累，并发肿瘤、感染等。北京协和医院 185 例 PM 和 DM 的住院病人中 7 例死于肺病变、4 例心力衰竭、1 例颅内出血、2 例消化道出血、1 例肿瘤、1 例感染。年龄大，起病急骤，有吞咽困难，治疗延误者则预后差。为此早期诊断早期合理治疗是决定本病预后的关键。

（董 怡）

参考文献

1. Plots PH, Leff RH. Inflammatory and Metabolic Myopathies. In: Schumacher HR, et al. Primer on Rheumatic Diseases. 10th ed. Atlanta: Georgia, 1993. 127～131
2. 董怡，陈佩珍，张乃峥. 检测抗 JO-1 抗体对多发性肌炎的临床意义初报. 中华内科杂志，1989，28:368
3. 于孟学，王德田，等. 多发性肌炎、皮肌炎肌肉免疫病理研究. 中国医学科学院学报，1988，10:279
4. 汤晓英，刘兴州，李本仁. 多发性肌炎、皮肌炎 90 例肌电图的研究. 中华神经精神病杂志，1986，19:132

第十八章 干燥综合征

干燥综合征是一以外分泌腺高度淋巴细胞浸润为特征的自身免疫病，最常见症状是口眼干燥，但其临床表现远不限于此，而是一系统性疾病；任何系统、任何器官都可能受到累及，肾受累招致肾小管病甚为多见。干燥综合征在自身免疫性风湿性疾病中最多发生恶性淋巴增殖病是其另一特点。

【命名及分类】

1892年Mikulicz报告一患者双侧腮腺及泪腺肿大，腮腺活检示高度淋巴细胞浸润，后称为Mickulicz综合征。1933年Henrick Sjögren首次详细地描述了19例口眼干燥的患者和组织学检查结果，但当时未受到应有的重视。1953年Mergan认为Mikulicz综合征与Sjögren综合征的组织病理学改变是一致的。50年代以后美国开始研究增多，对本病的认识逐渐深化。1980年Talal提出自身免疫外分泌腺病一名词（autoimmune exocrinopathy），从概念上表达Sjögren综合征的含义。1995年，Moutsopoulos根据临床及免疫病理学研究进展（见后发病机制及病理部分），建议命名本病为自身免疫性上皮炎（autoimmune epithelitis）。随着历史的发展，这些命名将逐渐统一。目前国际上通用的仍是Sjögren's Syndrome国内译为干燥综合征。

干燥综合征的重要组成部分含干燥性角结膜炎（kerratoconjunctivitis sicca）及口干燥症（xerostomia）。英文中过去有sicca syndrome一词，中文也译为干燥综合征。此英文名词含义模糊，可只指眼干燥性角结膜炎或只指口干燥症或指二者兼而有之，各人掌握所指不同，造成混乱，不值得推荐使用。

干燥综合征国际上一般习惯分为原发性及继发性两类，前者指单纯干燥综合征，不与任何其他弥漫性结缔组织病并存，后者指与肯定的弥漫性结缔组织病并存的干燥综合征，例如类风湿关节炎及系统性红斑狼疮皆约有20%～30%患者并有干燥综合征。原发性与继发性干燥综合征在临床症状方面有相似处，但在某些方面又不尽相同，这将在后面论及。

干燥综合征目前存在一个很大问题是没有一个统一的、国际共认的分类标准，因之各家对干燥综合征的含义意见不一。从而诊断的病人也不尽相同。问题的一方面如Fox主张的圣地亚哥（San Diego）标准（表20-18-1）强调本病的自身免疫性质，因此要求分类必须具备血清学及组织病理学指标，满足此标准者称为Sjögren症候群，只有口干眼干而无自身免疫表现者称为sicca symptom complex. Fox主张为研究目的更宜统一选择他所指的Sjögren症候群患者，而他认为把sicca symptom complex与Sjögren症候群区别开来有利于医生注意有无引起口、眼干燥的其他原因，也有利于患者注意其主诉如乏力、关节痛、皮疹等是否为其他疾病所致。由此又出现一个命名及译名的问题。现国内将Sjögren's syndrome及sicca syndrome及Fox所谓之sicca symptom complex皆一致译为干燥综合征，但读国际文献时不能不注意及之。

表 20-18-1 干燥综合征（Sjögren's Syndrome）圣地亚哥诊断标准

1. 原发性干燥综合征
   (1) 眼干症状及客观体征
      a) Schirmer试验<8mm滤纸湿/5分钟，加
      b) 孟加拉红角结膜染色示有干燥性角结膜炎
   (2) 口干症状及客观体征
      a) 腮腺唾液流量减低（用Lashley杯或其他方法），加
      b) 唇粘膜活检异常（四个小叶平均计算，淋巴细胞浸润灶≥2，一个灶等于>50个淋巴细胞的聚集）
   (3) 系统性自身免疫病证据
      a) 类风湿因子≥1:320或
      b) 抗核抗体≥1:320或
      c) 存在抗SS-A（Ro）或抗SS-B（La）抗体
2. 继发性干燥综合征
   具备如上述的干燥综合征特征并有足够的证据诊断类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性肌炎、硬皮病或胆汁性肝硬变
3. 除外
   结节病，已存在的淋巴瘤、获得性免疫缺陷病及其他已知的原因引起角膜干燥或唾液腺肿大

注：肯定的干燥综合征要求一项中的（1）、（2）、（3）都具备。

很可能是干燥综合征不要求唇粘膜活检，但要求具备腮腺唾液流量减低，其他同肯定的干燥综合征。

问题的另一方面，欧洲经济共同体（European Economic Community EEC，现称欧洲联盟）标准既不要求血清学条件，也不要求组织病理学条件，与Fox标准相距甚远。（表20-18-2）。

表 20-18-2　干燥综合征欧洲联盟标准

原发性干燥综合征：具备以下至少4项
1. 眼症状（至少一项存在）
   (1) 每天持续性、不适地眼干已超过三个月
   (2) 反复地有砂进入眼中摩擦的感觉
   (3) 需用眼泪代用品超过一日三次
2. 口腔症状（至少一项存在）
   (1) 每天感觉口干至少已三个月
   (2) 反复唾液腺肿大
   (3) 进干食物时需喝液体帮助送下
3. 眼干燥客观证据（至少一项存在）
   (1) Schirmer 试验
   (2) 孟加拉红角膜染色
   (3) 泪腺活检示淋巴细胞浸润灶≥1
4. 唾液腺被累及的证据（至少一项存在）
   (1) 唾液腺扫描
   (2) 腮腺造影
   (3) 非刺激性唾液流量≤1.5ml/15分钟
5. 实验室异常（至少一项异常）
   (1) 抗SS-A或抗SS-B抗体
   (2) 抗核抗体
   (3) IgM类风湿因子（抗IgG Fc）

另一常用标准为哥本哈根标准（表 20-18-3），产生于1984年第一次国际干燥综合征讨论会。当时讨论决定标准中不纳入病人的主诉，但数年后欧洲经济共同体国家制订上述标准时，又将病人主诉纳入。前述是三个常提及的分类标准，至于某些具体国家（如日本、希腊）还有其本国诊断或分类标准，更增加了混乱。

表 20-18-3　干燥综合征哥本哈根分类标准

1. 干燥性角结膜炎：下述三项中至少两项阳性
   (1) Schirmer 试验
   (2) 泪膜破裂时间
   (3) 孟加拉红角膜染色：用 Van Bijsterveld 半定量计分法
2. 口干燥症：下述三项中至少两项阳性
   (1) 非刺激性唾液流量
   (2) 腮腺造影异常
   (3) 唇粘膜活检

注：按上述标准凡具备干燥性角结膜炎及口干燥症者可诊为干燥综合征。

任何标准不应笼统地就标准而论标准，应明确其目的性为何，例如 Fox 主张的圣地亚哥标准似主要为研究目的，为流行病学调查，不可能每一人皆行唇粘膜活检。另一方面任何标准都需经过足够的验证（多中心，大系列患者包括原发性、继发性干燥综合征患者，无干燥综合征的其他弥漫性结缔组织患者及正常人作验证对象）以测定其敏感性、特异性、正确性（Validity）及可行性。国内先后也有不同标准提出，但缺乏严格的验证。

【流行病学】

由于缺乏统一标准，原发性干燥综合征的流行情况长时间国际上无资料可参考，情况不明。少许关于患病率数字非人群调查而是由临床资料估计而来。Fox 由到单位诊治的病人回顾性推算认为本病患病率约为1:1250（圣地亚哥标准）；又从另一角度是以抗SS-B抗体阳性率推算，其在献血人中为1:2500阳性，而原发性干燥综合征抗SS-B抗体阳性率为30%～40%，故而估计患病率为1:1000，即0.1%（圣地亚哥标准）。北京协和医院1992年在北京效区成年人群中，以调查提问并普遍查血抗核抗体、类风湿因子、抗SS-A、抗SS-B抗体方法普查了2060人，凡任何一抗体阳性和/或回答有明显口干者作为可疑患者进行复查，并行如哥本哈根标准要求的口干、眼干客观检查。结果按哥本哈根标准患病率为0.77%，按圣地亚哥标准为0.29%。此很可能是一低估数字，因另有16例，有肯定干燥性角结膜炎及唾液流量减低（<1.5ml/15分）但腮腺造影正常，本应再查唇粘膜活检但均遭拒绝（此16人中6人类风湿因子阳性），故未纳入患病率计算中。此人群调查在国际上尚为首次。可以看出原发性干燥综合征的患病率高于类风湿关节炎，在弥漫性结缔组织病中占首位（国内类风湿关节炎患病率为0.36%）。

老年人群有报告干燥综合征可达2%～4.8%，但对此应持慎重态度。国外报道一些老年人虽有口、眼干燥症状，但无如典型原发性干燥综合征的血清免疫学改变。北京协和医院对一些无临床自身免疫病表现的、不同年龄人死后唾液腺进行检查，发现唾液腺小叶萎缩，导管扩张，间质纤维化以及唇粘膜淋巴细胞浸润在老年人特别是60岁以后都有增加趋势，这些或属于老年变化而非真正原发性干燥综合征。前述北京郊区调查2060人中年龄50岁以上者只占5%，故该调查患病率不受老年因素影响。

从流行病学角度看，将 Fox 所指特殊含义的 Sjögren 综合征（有自身免疫表现）及其所指的 sicca symptom complex（无自身免疫表现）进行长期追踪观察，以比较其远期转归，具有重要意义，有助于确定干燥综合征的确切含义。

原发性干燥综合征多见于成年女性，约占全部病例90%，但可发生于任何年龄，包括儿童、青少年人。很多研究提示白种人原发性干燥综合征多与 $HLA\text{-}DR_3$ 相关连，而 $HLA\text{-}DR_3$ 又多与很多其他自身免疫病相关连如甲状腺功能亢进，慢性活动性肝炎，重症肌无力，胰岛素依赖性糖尿病等。男

性患者多为 HLA-DR_{w52}而非 HLA-DR_3。还有报告 HLA-B_8 与 HLA-DW_3 于白种人患者。不同种族患者遗传背景不同，希腊人 HLA-DR_5 及 DR_{52}，以色列人 HLA-DR_{11}（为 DR_5 亚型），日本人 HLA-DR_{w53}，中国人 DR_3、DR_{52}及 DR_2。Fox 以相同方法测美国、日本、中国人患者自身抗体表达情况及 HLA 分型，报告 HLA 分型三国患者虽不同，但自身抗体表达相同，说明本病的 HLA 型别与自身抗体产生似无关连。

从转归看，本病的外分泌腺的高度淋巴细胞浸润或淋巴增殖，在大多数病人仍只局限于泪腺和唾液腺，病程慢性、良性、稳定或有所进展，但一部分人若干年后，发展成为非霍奇金淋巴瘤。与性别、年龄相匹配的正常人群比较，其发生恶性淋巴增殖的相对危险率是正常人群的 44 倍，在弥漫性结缔组织病中，是比较突出的。

【发病机制】

原发性干燥综合征的一个突出特点是大多数患者血免疫球蛋白增加，血中有多种自身抗体，其中有的是器官特异性如对唾液腺上皮细胞，有的是非器官特异性如抗核抗体，类风湿因子，抗 SS-A、抗 SS-B 抗体等。这正如系统性红斑狼疮一样，反映患者 B 细胞的高活跃状态。

与系统性红斑狼疮不同的是原发性干燥综合征患者的周围血 B 淋巴细胞体外培养不自发地显示免疫球蛋白产生增加。因此，活跃的 B 细胞可能是局限于受侵的外分泌腺内。唇粘膜活检中的 B 细胞已证实分泌大量具有类风湿因子活性的免疫球蛋白支持这一设想。有研究特别注意到 CD_5^+ B 细胞，在原发性干燥综合征患者周围血中增加，有循环单克隆免疫球蛋白者较无有者增加尤为明显。由此或许产生 IgM_K 类风湿因子活性的克隆即由 B 细胞 CD_5^+ 亚类而来。有趣的是慢性淋巴细胞白血病患者的单核细胞（CD_5^+ 细胞系此种白血病的增殖细胞）可以诱导产生多种自身抗体，其中包括单克隆 IgM 抗体。1992 年有报告干燥综合征上述 CD_5^+ 细胞增加但以后未能得到重复。

原发性干燥综合征从免疫学角度看，其全过程似由多克隆 B 细胞活化，以后发展为寡克隆活化，最后转化为单克隆活化，亦即临床之由多种表现最后发展成非 T 细胞淋巴瘤（恶性淋巴增殖）。值得研究的问题是 B 细胞的活化是否依赖于 T 细胞功能的改变。

以单克隆抗体研究患者唇粘膜切片，浸润淋巴细胞大部为 T 辅助细胞，尤其是 T 辅助诱导细胞，T_S/T_H 之比为 1:3。B 细胞占浸润细胞 20%，巨噬细胞及天然杀伤细胞不足 5%。几乎所有浸润细胞皆表达 HLA-DR，说明皆已被活化。值得注意的是患者唇粘膜内以及唾液中 γ-干扰素明显增加而 IL-4 及 IL-5 都查不到。免疫组织学研究唾液中淋巴细胞细胞因子表达也相同，局部主要是 T_H-1 活性为主，而大量 γ-干扰素抑制了 T_H-2 活性。

原发性干燥综合征腺体破坏的机制仍不清楚。由于目前尚缺乏补体介导的体液杀伤，天然杀伤细胞或 CD_8^+ 细胞毒 T 细胞杀伤的有力证据，故 CD_4^+ 细胞仍可能是主要负责细胞。近日研究报告唾液腺中存在颗粒酶体（granulozyme）或与 CD_4 细胞有关连，因颗粒酶体虽多见于 CD_8^+ 细胞毒细胞，但也可由活化的 CD_4^+ 细胞产生。另一可能免疫组织学检查显示唾液腺上皮细胞产生白介素-1 及肿瘤坏死因子 α，上皮生长因子（epidermal growth factor）及其受体，提示上皮细胞不就是如过去认为的只是一被动的遭免疫损伤的无辜旁观者（innocent by-stander），而本身也是参与引起炎症的一种细胞。上皮生长因子以原位杂交法与 EB 病毒表达相关连，提示上皮细胞病毒感染后，可能促使上皮生长因子及原致癌基因（proto-oncogen）增加，进而使自身免疫反应延续。事实上，唾液腺管及小叶上皮细胞不只表达 HLA-DR 分子，而且对唇粘膜原致癌基因表达的研究，显示 c-myc 而非 c-fos 或 c-jun 并非由淋巴细胞表达，而是选择性地由腺体上皮细胞表达。除此以外，这些上皮细胞还表达细胞间吸附分子-1（ICAM-1）。人上皮细胞系培养，在促炎性细胞因子影响下，亦产生 ICAM-1。这些都提示上皮细胞的一系列改变不能只以其周围炎症解释（周围 γ-干扰素增加，上皮细胞只是"旁观者"受到影响），而其本身似为原发性干燥综合征特殊影响及的一组细胞（这是 Moutsuopulos 倡议用自身免疫性上皮炎的依据之一）。除淋巴细胞及上皮细胞外，还应提及 B 细胞的活化及可能自动性的增殖。有报告自原发性干燥综合征周围血淋巴细胞中可培育出表达 EB 病毒核抗原的 B 细胞系。患者 B 细胞体外培育 3 天后可产生多种细胞因子如白介素-1，2，3，6 等，说明 B 细胞在自分泌情况下可能不全由于 T 淋巴细胞调节异常，本身也可维持高度活跃，从而产生大量抗体及免疫球蛋白。1993 年意大利报告一例原发性干燥综合征发生 Castleman 病（一种 B 细胞淋巴瘤）而这种淋巴瘤据报告乃由于 B 细胞 IL-6 自分泌刺激的结果。

总的看来，原发性干燥综合征的发病机制是复

杂多样的，也可能像类风湿关节炎和系统性红斑狼疮一样，存在不同亚型，而其发病机制或不尽相同，或侧重的环节不同。

【病理】

本病在各器官的共同病理是淋巴细胞和浆细胞的浸润（潜在进行性），从而影响及各受侵器官的功能。除泪腺、唾液腺最多受侵外，其他外分泌腺也都可受累。研究最多的唾液腺显示早期淋巴细胞浸润散在小叶内腺管周围，以后浸润细胞浓集，偶见生发中心形成，同时腺体萎缩（一般与淋巴细胞浸润程度成正比）。腺管壁细胞增殖并有转化的（metaplastic）改变。此弥漫性病变被称为良性淋巴上皮病变（benign lymphoepithelial lesion）。有时淋巴细胞浸润呈局灶性分布，淋巴细胞≥50个聚集在一起称为一个灶。还有些患者腺体上皮非为淋巴细胞，而为脂肪组织所取代。总之，虽有的腺小叶遭破坏，但整个腺小叶结构仍保存。相似的病变也见于唇粘膜活检（次唾液腺）及其他外分泌腺中。

原发性干燥综合征侵犯一些脏器如肾、肺、肝等，称为腺外表现（extraglandular）。在这些脏器的主要病理改变，按Moutsuopulos意见亦为影响上皮，故而提出自身免疫性上皮炎的命名。肾中淋巴细胞浸润与外分泌腺相似，主要围绕肾小管上皮，进而延伸、侵占肾间质，引起肾小管病（有或无肾小管酸中毒）。肺经支气管活检系列病理研究示毛细支气管淋巴细胞浸润。少许病人肺实质也有相似病变（滤泡性毛细支气管炎——支气管系淋巴组织增生），但所有标本皆无纤维性肺泡炎。由此可以推论本病侵犯肺开始是位于大气道粘膜下外分泌腺周围的淋巴细胞浸润，外分泌腺遭破坏后引起气管干燥或干燥性支气管炎，继之在下气道发展为滤泡性毛细支气管炎。只在晚期少许患者淋巴细胞扩散波及肺泡结构，但不导致间质性纤维性肺泡炎。本病可累及肝，5%患者肝酶增高，7%抗线粒体抗体阳性，肝活检有的呈慢性活动型肝炎改变，有的呈毛细胆管炎，指肝架构正常，慢性肉芽肿性胆管炎涉及小及中等大小胆管及门脉区周围炎症而无虫蚀样坏死（另有报告可以发生），与Ⅰ期原发性胆汁性肝硬变病变相似。由上述，原发性干燥综合征之腺外表现，主要如唾液腺一样，也是针对上皮：肾小管上皮，支气管上皮及胆管上皮。至于这些上皮带有什么自身的或获得的抗原目前尚不清楚。

有些病人无论唾液腺或淋巴结或内脏器官，淋巴细胞浸润极为丰富。细胞呈多形态包括小的及大的淋巴细胞，浆细胞及大网织细胞，有的象原始细胞，聚集在一起有似肿瘤，但又不符合恶性的诊断标准，乃称之为假性淋巴瘤。这是一个界限含糊不清的名词，但从临床角度有利于医生及时处理，以防止发生真性淋巴瘤。假性淋巴瘤可以认为是界于良性及恶性的一个中间阶段。真性淋巴瘤发生于原发性干燥综合征高于正常人44倍，皆系B细胞系的恶性增殖，细胞浆内表达有IgM_K，一般分两类：一类由高度未分化的B细胞形成，另一类则是分化良好的免疫细胞瘤。国内报告较多的是血管淋巴母细胞性淋巴结病。真性淋巴瘤可由所谓假性淋巴瘤演变而成，但也可在原发性干燥征存在若干年后突然发生。

原发性干燥综合征的很多临床表现与血管炎有关。血管炎可根据浸润细胞为单核细胞或中性细胞分为两种组织病理型别。中性细胞型多与高血丙球蛋白、高效价类风湿因子及抗SS-A抗体、低血补体相关连。另一种分类认为侵犯小血管者属过敏性或白细胞碎裂型，而侵及中等管腔血管者则为急性坏死性血管炎，与结节性多动脉炎相似。与结节性多动脉炎不同者为很少见发生动脉瘤。Alexander研究有神经系统表现的患者的脑活检或死后脑组织，认为小出血及小梗死皆血管炎后结果，但血管改变似有不同情况，可能是一进行性过程的不同阶段。脑中最广泛多见的是血管上皮细胞损伤，而血管周围单核细胞炎性浸润则很少，因之Allexander称之为脑血管病（cerebral vasculopathy），而不称其为脑血管炎。炎性脑血管炎确也存在，无论在脑膜或脑实质皆为单核细胞而非中性细胞浸润。有些患者还确有较大血管坏死性血管炎，如一例发生于前椎动脉引起蜘蛛膜下腔出血而死亡。另一例由于对胸神经后神经根供血的一中等腔径血管单核细胞性血管炎而发生背神经根结炎。

【临床表现】

原发性干燥综合征多起病缓慢，开始症状不明显或很不特异，直至数年后才寻医，国内很多患者也不是由于口干、眼干（或无此症状、或有此症状未加置意，或不知此症状与其主诉其他症状有关），而常是由于其他主诉如关节痛、皮疹、发热等才就医。发热多数为低热，但少数病例表现为高热，甚至达39℃以上。

1. 口干　北京患者的分析，69%原发性干燥综合征有此主诉，严重者需经常随身携带水瓶，或进硬食时需喝液体帮助咽下。重要反映唾液流量减少的体征是严重的龋齿、齿脱落和牙根炎，这些是

唾液减少后冲刷防御功能减弱，有利于牙周细菌繁殖、腐蚀物增加的结果。舌干红裂也多见。

2. 眼干　北京患者55%诉有此症状多描述为眼摩擦感，似有沙尘进入。严重者称"欲哭无泪"。由于眼干，患者常揉眼，久之招致角膜或球结膜磨损。有的患者泪腺肿大或结膜血管充盈或角膜周边充血。

3. 皮肤　约1/4患者有不同皮疹，最多见者为结节红斑。所谓之高球蛋白血症性紫癜（hyperglobulinemic purpura）实际上相当大部分即为原发性干燥综合征引起之紫癜及其他出血疹。30%左右有雷诺征，多于其他症状出现前已存在数年。与硬皮症之雷诺现象不同，原发性干燥综合征很少出现指端破溃或出现皮肤毛细血管扩张。皮肤干燥引起瘙痒抓痕亦属多见。

4. 关节炎　78%患者诉关节痛，少数出现明确关节炎体征（肿胀、积液）。尽管关节症状存在时间长，但X线关节照片大多正常，更少关节畸形。Maini报告一例患者发生骨侵蚀属少见病例。

5. 胃肠道　原发性干燥综合征侵犯胃肠道很多见，但患者不一定皆表现有明显胃肠道症状。除因口干、咽、食管干燥致吞咽困难外，萎缩性胃炎高达70.5%（纤维胃镜检查结果而胃镜通常总的检查结果只7.6%（384/5082）检出萎缩性胃炎）。低胃酸和无胃酸分泌者分别为36.4%和13.6%。35%患者血清壁细胞抗体阳性。18/44例空肠粘膜活检，虽普通显微镜只示两例绒毛萎缩，但扫描电镜下18例绒毛均较肿胀而粗短，数量较对照组明显减少。20.5%患者有小肠吸收功能低下（D-木糖吸收试验）。15%有胰腺外分泌功能异常（口服BT——PABA法，促胰液素刺激试验、鸡蛋刺激胰多肽分泌试验、大便脂肪定量排出测定）。急性胰腺炎虽不多见，但亚临床型胰受累由1/4患者血淀粉酶升高看来并不少见。由前述肠及胰腺原因，少数病例发生吸收不良综合征（脂肪泻、假性肠麻痹、恶液质）招致死亡。

6. 肝　病理节中已述及肝的病变，总的看虽然有的肝病变似慢性活动性肝炎，但主要的是肝内胆管的慢性炎症，几乎所有的肝活检皆示门脉区不同程度的淋巴细胞浸润。即或病理示慢性活动型肝炎，但临床表现也不似病毒性或其他原因引起的慢性活动型肝炎之重，肝功能异常（血转氨酶升高）者只占20%，黄疸也较少见。有黄疸者逆行胆管造影常可见胆管狭窄、扩张等异常。值得注意的是原发性胆汁性肝硬变中，约一半人有口干和/或眼干症状，（10%人严重干燥）干燥综合征的并存率是很高的。

7. 肾　明显肾疾患见于10%原发性干燥综合征患者，但最常见的肾尿酸化功能减退则见于约35%的患者。严重者出现低钾性肾小管酸中毒、周期性麻痹、肾石。亚临床型肾小管病多无症状，以氯化铵负荷试验及多次查尿pH始能测出。以上为远端肾小管病但近端肾小管酸中毒及Fanconi综合征也有报道。除肾小管酸中毒外还可发生肾性糖尿病、尿崩症，肾小球肾炎等，有的患者最后死于肾功能衰竭。据国内病例分析，总括各种肾脏疾病在内，发生于原发性干燥综合征者可高达40%。

8. 肺　自气管至胸膜原发性干燥综合征皆可侵及。患者可毫无症状或只有由于干燥引起的刺激性咳嗽，或由于肺间质性病而发生呼吸困难。无论患者有无呼吸道症状，超过72%人皆示有呼吸功能改变，表现为小气道阻塞与肺泡——动脉氧差减低相关连，而不与一氧化碳弥散量改变相关连。X线胸片视病史长短而异，约一半人示有间质改变。胸相异常者行高分辨计算机扫描（high resolution CT）可见段级支气管壁或分布于间质内的毛细支气管周径变厚。这和病理节中所述肺活检结果相一致。肺活检材料无一例有纤维性肺泡炎。

9. 神经系统　周围知觉或运动神经受累最为多见，多是神经血管炎的结果。颅神经受累多是一支，如三叉神经或视神经。近些年来中枢神经受累报告增多，诸如偏瘫、抽搐、运动障碍、横贯性脊髓炎等。还有人报告可发生广泛脑病，精神分裂症，无菌性脑膜炎等。国内有确诊的原发性干燥综合征患者因精神症状而住入精神病院。神经系统损伤看来可以是局灶的，也可以是弥漫性的，后者较前者少见而已。如病理节中所述，神经系统受损的病理基础，可能是不同管径血管不同程度的炎性损伤（由Allexander描述的脑血管病至明确的坏死性血管炎），这也可解释神经系统受损的多样性。

10. 血管炎　临床明显血管炎见于约5%原发性干燥综合征患者，可影响及小、中血管。最多见为紫癜，皮肤溃疡，多发性单神经炎。过去所谓之高球蛋白血症性紫癜多数即为原发性干燥综合征所致。常见的结节红斑亦可视为血管炎。系统性血管炎涉及内脏如胃肠道、肾、脾、生殖道皆有报道。

11. 实验室异常　轻度贫血（血色正常红细胞正常型）不少见（21%）。少数白细胞减低，血小板减低。60%～70%患者血沉增快，但C反应蛋

白增高（＜8mg/L）只6%。自身抗体增加突出：抗核抗体（Hep-2细胞底物法＞1:80）92%，类风湿因子（＞1:40乳胶法）61%，抗SS-A抗体57%，抗SS-B抗体38%阳性。血免疫球蛋白增加或血丙球蛋白增加者90%～95%。少数病人其他自身抗体亦可阳性，希腊患者中抗Sm抗体2%，抗线粒体抗体6%阳性。还有约一半病人抗甲状腺抗体阳性（以基础甲状腺激素刺激试验示甲状腺功能也有改变）。有报告尿β_2微小球蛋白增高示肾受侵，且增高程度与肾淋巴细胞浸润程度相关连，在唾液中是否也如此值得进一步研究。

12．继发性干燥综合征　继发性干燥综合征除与另一肯定弥漫性结缔组织病并存外，其诊断标准如何，正如与原发性干燥综合征一样，也存在分歧。Fox主张之圣地亚哥标准要求继发性干燥综合征也相同于原发性干燥综合征（即要求唇活检及自身抗体阳性），而其他标准则不强作此要求，即或按严格的圣地亚哥标准，继发性干燥综合征于类风湿关节炎、系统性红斑狼疮与硬皮病并存率如此之高，似难以两个病机遇性的偶合同时发生在一起来解释。原发性干燥综合征与继发性干燥综合征发病机制的差异随继发性干燥综合征与什么弥漫性结缔组织病并存而异。

与类风湿关节炎并存的继发性干燥综合征的症状多在类风湿关节炎发病后数年才出现，眼干燥症状更多于口干症状。唇活检改变轻甚或正常。抗SS-A、抗SS-B抗体阳性率较原发性干燥综合征为低，免疫遗传检查多与$HLA\text{-}DR_4$而非$HLA\text{-}DR_3$关连。腮腺及其他主要唾液腺肿大少见。外分泌腺以外的表现如淋巴结肿大，肾疾患，雷诺氏征也都较原发性干燥综合征少见。这些都提示与类风湿关节炎并存的继发性干燥综合征的发病机制可能与原发性干燥综合征不同。

反之，与系统性红斑狼疮并存的继发性干燥综合征与原发性干燥综合征近似：干燥症状明显，口眼皆干燥，抗SS-A、抗SS-B抗体阳性率高，唇活检异常率高，免疫遗传检查与$HLA\text{-}DR_3$关连，加以临床症状如关节痛、皮疹、周围神经炎、肾小球肾炎在原发性干燥综合征与在系统性红斑狼疮表现皆相似，故合并有干燥综合征的系统性红斑狼疮似为系统性红斑狼疮中的一个亚型，共具同一发病机制。这也是为什么Heaton认为干燥综合征是系统性红斑狼疮的一个良性类型。唇粘膜活检淋巴细胞浸润可见于20%系统性红斑狼疮。

硬皮病患者约20%有口眼干燥，并有的继发性干燥综合征可分为两类。多数患者无抗SS-A和/或抗SS-B抗体，免疫遗传检查不与$HLA\text{-}DR_3$关连，唇粘膜活检多示纤维结疤性改变，与肠粘膜活检结果相似。这些提示硬皮病与原发性干燥综合征发病机制不同。少数另一类别患者除干燥症状外，有抗SS-A和/或抗SS-B抗体，唇粘膜活检示有淋巴细胞浸润，且表达$HLA\text{-}DR_3$，则似与原发性干燥综合征相似。

【诊断】

1．提高原发性干燥综合征诊断率首先在于临床医生要提高对它的认识和警惕性，认识其患病率居结缔组织病首位，可侵犯全身各系统，且多种自身抗体阳性。应当看到它是一多发病、常见病，而不是如人们过去认为的是一罕见病。70年代前北京协和医院入院肾小管酸中毒患者32人，当时虽诊断明确但病因不明。80年代对原发性干燥综合征认识提高后回顾性复查这些病人发现至少56.3%患者乃由于本病引起。又如80年代后在北京协和医院确诊的126例原发性干燥综合征患者，由患者初发原发性干燥综合征某种症状算起至确诊时，相隔时间平均9.8年，最长者达20年。由此可以看出长期误诊或漏诊率何等之高。由于原发性干燥综合征60%～70%类风湿因子阳性，很多人又有关节痛症状因而误诊为类风湿关节炎；又因40%～80%抗核抗体阳性，很多人有皮疹、关节痛、肾疾患等多系统异常，而误诊为系统性红斑狼疮；还因90%以上患者有高球蛋白血症，肝功能麝香草酚浊度试验异常，误认为是肝功能异常，而长期误诊为肝炎。误诊为其他疾病情况也很多见，一例因慢性腹泻、吸收不良综合征、假性肠梗阻、轻度黄疸等，住入胃肠专业病房达十余次，直至死前才确诊为原发性干燥综合征。

2．开展科普教育使群众有对干燥综合征的一般知识也是重要的。很多患者即或有口干、眼干症状，大多不知为此求医，主动向医生提出，更不知道此等症状与其更关心的关节痛、皮疹等有联系。80年代后国内此种情况已有所改进。

3．尽管口干、眼干是原发性干燥综合征的常见症状，但诊断不能只依靠于此，因为确诊的病例有口干、眼干主诉者也只分别为69%及55%，而非每例皆有之。另一方面在北京郊区进行原发性干燥综合征调查时，由调查提问约30%人群回答有口干和/或眼干，显然此30%人并非皆患干燥综合征，提示口干、眼干是很非特异的主诉。病人主诉或答问可作参考，但更重要的是客观检查以决定病

表 20-18-4 口干燥症与干燥性角结膜炎检查方法的特异性及敏感性

	Schirmer 试验（＜10mm/15分）	泪膜破裂时间（＜10秒）	角膜染色（10点/眼）	两项异常	唾液流量减低	腮腺造影异常	唇粘膜活检异常	两项异常
敏感性（%）	74.5	86.4	54.5	91.0	68	92	79	91
特异性（%）	70.3	92.1	99.0	96.0	45	55	78	92

人有无口干和/或眼干。

4. 口、眼有无干燥症的客观检查靠口腔科及眼科医生进行。因之原发性干燥综合征的诊断靠内、口腔、眼、病理、检验至少五科的协作才能得到保证，离此，内科医生将寸步难行。关于口干燥症及干燥性角结膜炎的诊断，哥本哈根标准似更可取，与北京协和医院资料是一致的，如表 20-18-4。口眼检查有两项异常者始可诊断，若有口干和/或眼干，似更为可靠。

5. 如前所述，比较三种诊断标准，似觉欧洲标准不可取，有过松扩大诊断之嫌。该标准将病人自主回答口干和眼干算为两项依据，而口眼有一项客观检查阳性即认为口干和/或眼干存在，如此满足四项相形之下不免过松。为临床诊断哥本哈根标准较实用。口腔检查先行唾液检查及腮腺造影，如只一项阳性时再说服患者作唇粘膜活检，较要求每例皆行此创伤性检查更为实际。毫无疑问每例怀疑原发性干燥综合征者皆应行自身抗体检查（至少查类风湿因子、抗核抗体、抗 SS-A、抗 SS-B 抗体），如获阳性结果，对诊断则是更有力支持。为研究目的，为取得与国际一致，尤其为观察治疗效果，选择病例应更严格，圣地亚哥标准应予采用，也不应有很大困难。采用任何标准，医生的鉴别分析仍是最重要的。某些情况下难以一时确定时，可追随观察一段时间再定，例如抗 RNP 抗体阳性而未行唇粘膜活检的患者，究系原发性或继发性干燥综合征或为"混合性结缔组织病"有时难以肯定。又如个别病例抗 Sm 抗体阳性或狼疮带试验阳性，诊为原发性干燥综合征或继发性干燥综合征或即系统性红斑狼疮有时也不无困难。北京协和医院经验少数原发性干燥综合征患者确可有狼疮带试验弱阳性。

6. 实验室检查对诊断原发性干燥综合征不可或缺，不只是为诊断，为治疗观察也很必要。抗 SS-A（Ro）、抗 SS-B（La）抗体以免疫扩散法在干燥综合征阳性率分别为 51% 及 38% 阳性，但以酶联免疫吸附法可分别增高达 95% 及 85%。免疫印迹法检查非常规检查方法，但某些特殊情况下也有帮助，例如同为 SS-A（Ro）抗原，干燥综合征多为对 52KD 多肽的抗体，而系统性红斑狼疮则多为对 60KD 多肽的抗体。有报告这些抗体阳性不只与一些临床表现如反复腮腺肿大，脾大，淋巴结肿大，血管炎有关连，且与唇粘膜唾液腺淋巴细胞浸润强度相关连。原发性干燥综合征多数血免疫球蛋白升高，呈多克隆性，如多克隆性转为单克隆性，继之出现血 IgM 降低，或 IgM 类风湿因子由原高效价转为低效价或转为阴性，多预示有发生恶性淋巴增殖可能。故这些检查皆宜定期追随。

7. 诊断干燥综合征时，应当考虑到众多的其他疾病也可引发口干、眼干的症状。淋巴瘤、淀粉样变、血铁素病由于浸润取代唾液腺泪腺实质而发生干燥。唾液腺、泪腺还可由于与糖尿病、胰腺炎、肝硬变、高甘油三酯血症有关的脂肪沉积而肿大。感染性疾病中结核病、梅毒可侵犯前述腺体，近年报告，病毒如人嗜 T 淋巴细胞病毒 Ⅰ 型（HTLV-1）及人类免疫缺陷病毒（HIV）皆可引起干燥症状。前者更多报告于日本，后者引起所谓之弥漫性浸润性淋巴结病（diffuse infiltrative lymphadenopathy syndrome, DILS），约见于 0.5% 成人 HIV 患者。辨认此综合征的重要性一是采取安全措施，二是尽早给予抗病毒治疗。DILS 与干燥综合征不同处在于唾液腺浸润细胞主要为 CD_8^+ T 细胞，而且抗 SS-A、抗 SS-B 等对核抗原抗体阴性。丙型病毒性肝炎可有自身免疫表现包括干燥症状及混合性冷球蛋白血症。引起干燥症状的还有头颈放射治疗后（可于放射后数年才出现），结节病及多发性硬化。结节病虽可有唾液腺、泪腺肿大及干燥症，但前葡萄膜炎为更多见的眼部表现。淋巴结活检示非干酪性肉芽肿性浸润。血管紧张素转化酶（angiotensin converting enzyme）及胸片异常可资鉴别。多发性硬化性干燥症状可能由于对唾液腺及泪腺的胆碱能供神经障碍所致，但原发性干燥综合征确有一小部分人表现多发性硬化症状，磁共振显影及脑扫描异常乃由于脑内淋巴细胞浸润。除上述一些疾病外，很多药物有抗胆碱能的副作用亦可引起干燥症状。老年人原有干燥症状不重，服这些药物后症状加重。这些药物包括抗高血压药（如利血平，甲基多巴，心得安，哌尼丁等），抗抑郁药（如 Amitriptyline Imipramine Doxepin），抗心律不齐

药（如 Disopyramide Mexilentine），抗帕金森病药、抗溃疡病药（如阿托品类似药），抗肌肉痉挛药及抗充血药（麻黄素类）等。停用这些药后干燥症状即可减轻。

8. 对原发性干燥综合征的一些器官损伤，需相关的特殊检查，如呼吸功能改变是肺被累及的最早表现，此时病人可能尚无任何呼吸道症状。亚临床肾小管受累可以氯化铵负荷试验或多次查尿 pH 检测，此时患者可能尚无泌尿系症状或尿常规检查异常。原发性干燥综合征中枢神经系统损伤，除临床诊断外，脑 CT 及血管造影异常率都很低（<20%），脑电图可达 50% 异常，但为测出早期或小的病灶，宜同时查激发反应试验（evoked response testing）。脑电图及磁共振显影据 Allexander 经验最为敏感，甚至可发现亚临床型或多灶性中枢神经受累。脑脊液可有蛋白增加、细胞轻度增加，但更具诊断意义的是脑脊液的 IgG 指数，寡克隆带图型和细胞学检查。IgG 指数提示鞘内 IgG 合成，有活动性中枢神经系统疾病者 70% 异常，而无活动性疾病者只 20% 异常。脑脊液琼脂糖电泳示有活动性中枢神经疾病者，86% 有 IgG 移动区寡克隆带，而相对无活动性者只 17% 有之。电泳图型异常者多数为一个带，约 1/3 有两个带，只 6% 有多个带。细胞学检查，有活动性疾病患者的脑脊液中可见有反应性小圆淋巴细胞、浆细胞，淋巴母细胞样细胞及非典型单核细胞（细胞核屈曲，染色质不规则聚集，细胞浆均匀稀薄）。上述改变连同血脑屏障并无异常（以脑脊液血白蛋比值计算），似提示淋巴样细胞鞘内合成 IgG 的可能性。此点又与系统性红斑狼疮有相似处。

【治疗】

原发性干燥综合征的治疗可分局部或代替治疗及周身或系统性治疗，前者包括对干燥症状的治疗，后者包括对内脏器官受侵犯的治疗。

对眼干可用人工泪液，但人工泪液的配方，效果如何，希眼科更多加以研究。维持眼粘膜的完整性不只与湿润有关，与泪液的质（化学组成）也有关，例如特异性糖蛋白粘液的含量。有的人工泪液效果历时短暂，则似应增加粘稠性（如增加羟甲基纤维素浓度）或改用可浓集水分的物质如右旋糖酐。维生素 A 虽理论上可能有益，但实际应用效果不明显，至于是否行泪管闭合手术也要由眼科医生决定。除人工泪液外，告诉病人带眼防护镜，避光避风，保持居室湿润，少到干燥场所也是重要的。

对口干可用人工唾液。与人工泪液一样，人工唾液也有很多值得研究的地方。国内应用人工泪液不少，但用人工唾液者很少，也无人工唾液供应。刺激产生唾液药物，曾试用必嗽平（实为溶粘液剂）效果不明显。国外用之 Anetholethrithione（商品名 Sialor）效果报告不一致，毛果芸香碱 5mg 一日三次可增加唾液分泌数小时，但副作用如出汗，面潮热，尿次增加较多见，碘盐似可使支气管分泌物稀薄，但无肯定证据可增加唾液流量。除上述用药外，保护牙齿是一重要问题。告诉病人如何正确刷牙，用有益的牙膏，饭后漱口，遇有不适如霉菌感染、牙周炎时及时看口腔科医生。

鼻干燥，皮肤干燥，阴道干燥皆应看相应专科医生进行检查及治疗。

系统性用药总的情况与治疗系统性红斑狼疮相似。对无内脏侵犯的一些症状如关节痛、肌痛、乏力、结节红斑等，可用水杨酸类药、非甾体类抗炎药及羟基氯喹（国内无此供应）或氯喹。Fox 报道后两者对症状、体征（淋巴结肿大、唾腺肿次数）及血沉，IgG 增高皆有疗效，但对增加唾液流量不肯定。Fox 报道用药需至少 6 个月。另一报道用药两年称可增加唾液流量。羟基氯喹久服后对眼尤其网膜副作用并不多见（可能少于 1/1000），以致在英国已不建议必须定期眼科复查。羟基氯喹剂量 6～7mg/kg·d，氯喹剂量 250～500mg/d，长期服用为妥善计，可每 6～12 月眼科复查。

对有内脏损害如肺、肾、神经系统、重要血管炎等，可先用肾上腺皮质激素，40～60mg/d，三周后逐渐减量（可每周递减 10% 量或每两周减 2.5mg）。免疫抑制剂治疗原发性干燥综合征文献报道不多。非长期观察，非大系列严格选择病人（如按圣地亚哥标准），非采取多项观察指标加以评价难以作出结论。用免疫抑制剂目的不外用于激素治疗无效病例，或借以减少激素用量。国外因对环磷酰胺顾虑较多（远期致癌），多用甲氨蝶呤、硫唑嘌呤，但也称对严重致命疾患有时仍需用环磷酰胺。事实上，严重病例大多为晚期病例（急性弥漫性中枢神经系统病除外），该时任何药都将难以奏效。因此，原发性干燥综合征患者一旦确诊，定期追随至为重要（包括教育患者自行追随如查尿，有任何腺外异常表现时及时复诊），及时发现系统性疾病及时治疗，或有逆转或控制发展的可能。北京协和医院见有新出现蛋白尿的患者，如前治疗后蛋白尿完全消失。巴西报道用硫唑嘌呤至少半年后，对有肺间质病变者，呼吸功能可有改变。此后，也如系统性红斑狼疮一样，服免疫抑制剂和/或激素

维持量时间，不宜太短，如至少两年。笔者还见一患者双侧腮腺明显肿大、质地实硬已三年余，激素及免疫抑制剂治疗后完全消退，似乎说明即使时间久的内脏损伤病例，仍值得一试免疫抑制治疗。

应告知干燥综合征患者，有任何急重情况时，不论在何处就医，应主动告诉医生其已确诊有干燥综合征。这不只因为很多急重情况，如软瘫（周期性麻痹）、胰腺炎、急性中枢神经系统疾患等，可能即由原发性干燥综合征本身引起，告知医生有助于医生诊治的决断。另外，如需外科手术，麻醉师也能主动掌握，防止术中、术后因气道干燥、粘液堵塞而发生意外或并发症。

（张乃峥）

参考文献

1. Montsopoulos H M, et al. Sjögren's Syndrome. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo p, Glass D N. Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford: Oxford university Press, 1993. 830
2. Anaya JM, Talal N. Sjögren's Syndrome and Connective Tissue Diseases Associated with Other Immunological Disrrders. In: Koopman WJ. Arthritis and Allied Conditions. 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. 1561
3. Zhang N. Z, et al. Primary Sjögren's Syndrome in People's Republic of China. J. Rheum, 1995, 22:659
4. Fox R I, Saito I. Criteria for diagnosis of Sjögren's syndrome. Med Clin N Amer, 1994, 20:391
5. Zhang N Z, Dong Y. Primary Sjögren's syndrome in the People's Republic of China. In: Talol N, Moutsopoulos H M, Kassen S S. Sjogren's Syndrome. Berlin: Springer, 1987. 55
6. Moutsuopoulos H M. Sjögren's syndrome revised: autoimmune epithelitis. In: Bijlsma JWJ, van der Linden S M. Rheumatology Highlights. the Invited Lectures Ⅻ th European Congress of Rheumatology. Amsterdam: EULAR, 1995. 279

第十九章 血管炎病总论

血管炎病（vasculitides）是指一组异质性（heterogenous）由于血管壁发生炎症（炎性细胞浸润和/或血管壁坏死）而引起的疾病。血管炎是以血管为原发部位。至于由于众多原因及由于血管是众多不同细胞流通的管道，如病理仅示血管周围有炎性细胞浸润，则不能称为是血管炎病。所谓异质性是指同一血管炎病可能由不同病因引起，以及不同疾病又可有相似的某一种血管炎病表现。血管是炎症"攻击"的目标，重者可以产生血管壁的破坏，即组织学中的纤维素样坏死，亦即坏死性血管炎（necrotizing vasculitis）命名之由来。血管发生炎症后，如为局灶性可导致血管瘤形成甚或破裂；如为节段性（血管全周径受损）则可能发生血管狭窄最终闭塞。血管炎症状往往出于血管供血区的供血不足，出血或梗死，如发生在内脏重要器官常引起不同后果。血管炎可以是局限的甚至无何临床意义，但更重要的血管炎是系统性的，影响重要器官危及生命。血管炎的后果取决于影响血管的大小（何种血管受损）、数量和部位。

【分类】

血管炎的分类很杂乱莫衷一是。这是由于如上段所述，血管炎是异质性的一组疾病，有分为感染性和非感染性，原发性（指与任何其他已知疾病无关）与继发性（指伴发于一已知疾病），系统性或局限性；但由于很多血管炎病因不明，反之不同病因又可引起相同的血管炎；另外，很多血管炎病无论在侵及血管的大小型别上，或临床表现上都有很大重叠，缺乏独具特征的临床特点；再加上缺乏一致的组织病理学改变，无特异满意的实验室诊断方法，很多病发病机制很不清楚；因之几乎没有一种分类方法为人们所普遍接受。以下列举一些过去的分类，一方面说明分类的混乱提示分类的复杂性，另一方面显示不同人对疾病认识上的差异，以及分类随时间推移的变迁，这对认识本组病是有益的（表 20-19-1，表 20-19-2，表 20-19-3，表 20-19-4）。

Fauci 的分类自认主要是从疾病的预后及治疗方面考虑，区分主要是系统性疾病，影响重要器官，如不治疗可招致死亡，和主要是皮肤表现血管炎一般不引起非可逆性重要器官损伤。两者自然也有重叠。1988年Scott分类乃基于主要影响血管的

表 20-19-1 Alarcon-Seqovia 血管炎分类（1964）

血管炎	亚类	可能相关症候群
结节性动脉周围炎	阑尾及胆囊局限性结节性动脉周围炎	肺高压动脉炎
过敏性血管炎	Henoch-Schonlein 紫癜	坏死性肺泡炎、肺肾综合征
血管炎肉芽肿病	Loeffler 综合征	韦格纳肉芽肿、中线肉芽肿
胶原病动脉炎	似结节性动脉	
类风湿病	周围炎症候群，	
系统性红斑狼疮	肼苯达嗪综合征	
风湿热		
皮肌炎		
颞动脉炎	周身型	风湿性多肌痛

表 20-19-2 de shazo 血管炎分类(1975)

结节性动脉周围炎
白细胞碎裂性血管炎
  过敏性血管炎
  Schönlein-Henoch 紫癜
  其他与疾病相关连的血管炎(如风湿性疾病)
韦格纳肉芽肿
过敏性肉芽肿病(肉芽肿性血管炎)
巨细胞动脉炎

表 20-19-3 Fauci 等血管炎分类(1978)

坏死性血管炎的结节性多动脉炎组
  经典结节性多动脉炎
  过敏性肉芽肿病
  系统性坏死性血管炎—"重叠综合征"
过敏性血管炎
过敏性血管炎亚类
  血清病及似血清病
  Henoch-Schönlein 紫癜
  原发性混合性有血管炎的冷球蛋白血症
  与瘤伴发的血管炎
  与其他肯定疾病伴发的血管炎
韦格纳肉芽肿
淋巴瘤样肉芽肿病
巨细胞动脉炎
  颞动脉炎
  Takayasu 动脉炎
闭塞性血栓性血管炎(Burger 病)
皮肤粘膜淋巴结综合征
其他血管炎

表 20-19-4 Scott 血管炎分类(1988)

1. 系统性坏死性血管炎(主要累及中小动脉)
   结节性多动脉炎组：例如经典结节性多动脉炎，显微镜下结节性多动脉炎，婴儿结节性多动脉炎，川崎病(Kawasaki 病)，类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征等的多动脉炎
   伴有肉芽肿病：例如韦格纳肉芽肿，Churg-Strauss 血管炎，中枢神经系统肉芽肿性血管炎
2. 小血管血管炎(与超敏性、白细胞破碎性、过敏性血管炎同名)：例如过敏性紫癜(Henoch-Schönlein)，原发性混合性冷球蛋白血症，类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征等的血管炎，药物性血管炎
3. 巨细胞动脉炎(主要影响大血管)：例如颞动脉炎，Takayasu 动脉炎，与类风湿关节炎、强直性脊柱炎关连的主动脉炎

大小分类，并认为也有出于治疗的考虑，例如第一类通常需用免疫抑制剂，第二类只选择性病例需用激素治疗，第三类则一般只用激素即可有效控制。

血管炎分类不限于以上所列，最大问题是对某一血管炎病缺乏统一的定义上的共识，因之不同作者所指，病名虽同但包含病例则不尽相同，例如 Fauci 分类中即无显微镜下结节性多动脉炎一词。另外，Fauci 报告的经典结节性多动脉炎，无论临床或尸检资料无一例累及肺，但另些报告中则言及可达相当高百分比。因此，不只为诊断治疗的目的，而且为取得共识便于统一选择病例供研究、报导之用，血管炎分类尚有改进必要。为此，来自六个不同国家、不同中心、不同专业的一些专家聚会于美国北卡里罗纳州 Chapel Hill，讨论了此问题，并于 1993 年发表了他们讨论的总结，主要是关于血管炎病的命名及其定义（表 20-19-5）。

Chapel Hill 会议还讨论及非肉芽肿性小血管炎累及上或下呼吸道，伴或不伴有坏死性肾小球肾炎，无抗肾基底膜抗体或免疫复合物，象这一类病人，最后建议用呼吸道显微镜下多血管炎（显微镜下多动脉炎）一名，因这些病人肺血管炎主要是坏死性肺泡毛细血管炎。按此，所谓之肺肾血管炎综合征（Pulmonary-renal vasculitic syndrome）总的可有如表 20-19-6 的一些情况。

Chapel Hill 会议建议发表后，Lie 对建议中结节性多动脉炎及显微镜下多血管炎的定义，Kawasaki 综合征的分类归属，以及表下注解的一段表示异议，并于 1994 年提出其新分类（表 20-19-7）。

关于血管炎分类的分歧，反映对血管炎认识的现状，特别是对结节性多动脉炎及显微镜下多血管炎的定义及包括范围，争论还会继续下去。这一方面督促我们多做肾活检、肾血管造影、尸体解剖以积累我们自己的资料，另一方面在报告资料时，应指出名词含义是引用哪一家分类。

表 20-19-5 Chapel Hill 会议关于系统性血管炎病的命名及病名定义

1. 大血管的血管炎病
   (1) 巨细胞（颞）动脉炎　主动脉及其主要分支的肉芽肿性动脉炎，特别易发于颈动脉的颅外分支。常累及颞动脉，多发于 50 岁以上人，多并有风湿性多肌痛
   (2) Takayasu 动脉炎　主动脉及其主要分支的肉芽肿性炎症。多发于 50 岁以下人
2. 中等血管血管炎病
   (1) 结节性多动脉炎（经典的结节性多动脉炎）中动脉的及小动脉的坏死性炎症，不伴有肾小球肾炎或微小动脉（arteriole）、毛细血管（capillary）或微小静脉（venule）炎症
   (2) Kawasaki 病　累及大、中、小动脉的血管炎，并伴有皮肤粘膜淋巴结综合征。累及冠状动脉并可累及主动脉及静脉。多发生于儿童
3. 小血管的血管炎
   (1) 韦格纳肉芽肿*　累及呼吸道的肉芽肿炎症及涉及小到中血管的坏死性血管炎（如毛细血管、微小静脉、微小动脉、小到中动脉）。坏死性肾小球肾炎多见
   (2) Churg-Strauss 综合征*　累及呼吸道的高嗜酸细胞肉芽肿性炎症及涉及小到中等血管的坏死性血管炎，伴有哮喘和高嗜酸细胞血症
   (3) 显微镜下多血管炎（microscopic polyangiitis）（显微镜下多动脉炎）*　累及小血管（毛细血管、微小静脉或微小动脉）的坏死性血管炎，很少或无免疫物沉积，也可能涉及小及中等的动脉。坏死性肾小球肾炎很多见，肺毛细血管炎也常发生
   (4) Henoch-Schönlein 紫癜　累及小血管（毛细血管、微小静脉、微小动脉）的、伴有 IgA 免疫物沉积为主的血管炎，典型的累及皮肤、肠道及肾小球，伴有关节痛或关节炎
   (5) 原发性冷球蛋白血症血管炎　累及小血管（毛细血管、微小静脉、微小动脉）的、伴有冷球蛋白免疫物沉积和冷球蛋白血症的血管炎。皮肤及肾小球常被累及
   (6) 皮肤白细胞碎裂性血管炎　局限性皮肤白细胞碎裂性血管炎，无系统性血管炎或肾小球肾炎

注：大血管指主动脉及其导向主要部位（如肢体、头颈）的最大分支，中等动脉指主要脏器动脉（如肾、肝、冠状、肠系膜动脉），小血管指微小静脉、毛细血管、微小动脉及实体内与微小动脉连接的远端动脉分支。有些小及大血管的血管炎病可能累及中等动脉，但大及中等血管的血管炎不累及比小动脉小的血管。非加横线的描述是通常类型的主要特点。加横线的描述表示时常出现的，但非主要特点。
* 与抗中性粒细胞细胞浆自身抗体密切关连。

表 20-19-6　肺肾血管炎综合征#

1. 少或无免疫物沉积（多与抗中性粒细胞细胞浆自身抗体关连）
   - 韦格纳肉芽肿病
   - 显微镜下多血管炎（显微镜下多动脉炎）
   - Churg-strauss 综合征*
2. 免疫复合物沉积
   - 冷球蛋白症血管炎
   - Henoch-Schönlein 紫癜
   - 其他免疫复合物小血管炎(如血清病,红斑狼疮等)
3. 抗基底膜抗体沉积
   - Goodpasture 综合征

*严重肾炎极少发生
#所列疾病可只累及肺而无肾小球肾炎

表 20-19-7　Lie 血管炎分类（1994）

原发性血管炎病
- 影响大、中、小的血管
  - Takayasa 血管炎
  - 巨细胞（颞）动脉炎
- 主要影响中等及小血管
  - 结节性多动脉炎
  - Churg-Strauss 综合征
  - 韦格纳肉芽肿
- 主要影响小血管
  - 显微镜下多血管炎
  - Schönlein-Henoch 综合征
  - 皮肤白细胞碎裂性血管炎
- 其他
  - Burger 病
  - Cogan 综合征
  - Kawasaki 病

继发性血管炎病
- 感染性血管炎
- 继发于结缔组织病的血管炎
- 药物引起（过敏）的血管炎
- 继发于混合性原发性冷球蛋白血症
- 与癌相关的血管炎
- 荨麻疹性低补体血症血管炎
- 器官移植后血管炎
- 假性血管炎综合征（粘液瘤、心内膜炎、Sneddon 综合征）

【发病机制】

血管炎的发病机制是多方面的，而且往往一种病中不同方面机制都起作用（或在病中不同阶段）。另外，多数血管炎尤其是原发的，包括很多继发的如结缔组织病中的血管炎，病因都不清楚。有些病因似较明确如乙型病毒性肝炎病毒，但何以它产生白细胞碎裂性血管炎（皮疹），冷球蛋白症血管炎，肾小球肾炎，关节炎及结节性多动脉炎，也仍不很清楚，造成血管炎损伤机制大致可有以下几种：

（一）由病原体直接攻击引起

上述的乙型肝炎病毒即是。斑疹伤寒皮疹亦然，在血管内皮中可找见立克次体，人免疫缺陷病毒据报告可引起白细胞碎裂性血管炎、嗜酸细胞性血管炎、结节性多动脉炎、肉芽肿性血管炎以及淋巴瘤样肉芽肿病。其他传染病血管炎亦属此类。尽管如此，大多数血管炎尤其本章述及者，都不同程度与免疫异常发病机制有关。

（二）直接由于针对血管成分免疫反应引起

对基底膜抗体可引起肺、肾的毛细血管炎，但 Goodpasture 综合征中，皮疹及广泛其他血管炎表现并不多见。抗内皮细胞抗体可促进白细胞对内皮细胞的细胞毒作用，以及抗体依赖性细胞毒作用，内皮细胞接触白介素-Ⅰ、肿瘤坏死因子、γ 干扰素后，则更增强表面抗原的表达与抗体发生作用、Kawasaki 综合征儿童的抗内皮细胞抗体可使如是刺激后的内皮细胞溶解。抗内皮细胞抗体可见于类风湿关节炎、系统性红斑狼疮及硬皮病。

（三）间接由于其他免疫反应但主要损及血管组织

血清病是一经典例子。异蛋白进入人体后，半衰期长消除慢，诱发产生抗体。初期抗原过剩形成小免疫复合物。抗原抗体比例合适时，免疫复合物中等大小引起血清病血管炎。后期抗体产生量多形成大免疫复合物，抗原乃被迅速消除，病变愈合。免疫复合物的清除一是与红细胞上的补体受体结合，转运至单核细胞吞噬系统被吞噬破坏，另是与固定或循环的吞噬细胞的 Fc 及 C_3 受体，相互作用后被消除。一些因素可削弱免疫复合物的清除，导致慢性血清病，甚至因重要器官损伤而死亡。

每日反复注射大量抗原在动物可造成慢性血清病。此时动物处于慢性抗原过剩状态，而此状态下形成的小免疫复合物固定补体差，被单核细胞吞噬系统清除慢。另一解释是大量抗原使动物除对少许抗原成分外产生对抗原耐受，因而产生抗体差。此低价抗原与抗体有限结合，只能形成小免疫复合物。低免疫性的抗原如天然 DNA 可能即是如此。还有一可能情况免疫复合物大量形成，使单核细胞吞噬系统以及红细胞补体受体饱和，从而使免疫复合物持续于循环中，最后沉积于组织内。机体遗传因素也属重要。机体遗传性 C_3 补体受体表达低，或对 C_4 有裸基因，或遗传性产生补体系统早期成分有缺陷，都会使得免疫复合物被清除差。有些抗原对某组织有特殊亲合力，如天然 DNA 之于肾小球基底膜，这或可解释肾炎在系统红斑狼疮中之多见，韦格纳肉芽肿可见细胞表面存在蛋白酶-3（是正常中性粒细胞细胞浆内颗粒的一种成分），而抗中性粒细胞细胞浆抗体与之作用后，可引起炎症介

表 20-19-8 主要血管炎的血管壁改变

血管炎	侵犯血管	纤维素样改变	多形核白细胞	淋巴细胞单核细胞	嗜酸细胞	巨细胞	肉芽肿	附言
Takayasu动脉炎	主动脉及其分支肺动脉	-	++	++++*	±	++++*	++++*	非活动期病变多呈纤维化
巨细胞动脉炎	大动脉	+	少见	+++	±	++	+++	巨细胞肉芽肿只见于50%；病变常呈跳跃性
结节性多动脉炎#	中小动脉	++++	+++	+++	+	-	-	病变呈节段性各期病变并存
Churg-Srtauss动脉炎	小>中动脉、静脉微小动脉、微小静脉	+++	+	++	++++	++	++++	肉芽肿血管外胃肠、心>肾
韦格纳肉芽肿	中、大动脉、小动脉静脉、毛细血管	+++	+++	+++	+	++	+++	几全在肺，肾血管炎<50%局灶节段性肾小球炎
白塞病	微小动、静脉>中等血管	±	+++(早期)	+++(晚期)	少见	-	-	白细胞破碎
白细胞碎裂性血管炎	微小动、静脉>毛细血管	++	+++	+++	+	-	-	白细胞碎裂 Henoch-Schönlein 紫癜病变同

*见于急性期。#主要指经典型结节性多动脉炎。显微镜下多血管炎未列人，因累及血管有争议，但病变基本同结节性多动脉炎。肾活检更具重要性。

质释放。免疫复合物是引起血管炎重要的一环，但难以解释为何不同血管炎对侵犯大、中、小血管有如此大的选择和差异，更何况除乙型肝炎病毒免疫复合物见于结节性多动脉炎等少数情况较明确外，多数血管炎的免疫复合物仍不甚清楚。

某些血管炎如肉芽肿性血管炎提示细胞介导免疫所致，但这完全不排除免疫复合物开始起激发作用，很可能两种机制都曾参与。

【诊断】

血管炎诊断靠病史、体格检查、化验、活体组织检查、血管造影五个方面综合判断做出，但前两者是最为重要的。这主要因为可以说没有一种血管炎有特异的诊断方法，就是活检和血管造影也是如此。另外只有通过病史体检后，才决定做什么化验检查，之后有的病例需要，有的病例完全不必需做活检或血管造影。这三步曲中第一步是基础，例如系统性血管炎（往往以“原因不明”的发热和/或皮疹和/或关节痛等非特异的症状出现）往往没有特异的临床相，鉴别诊断中首先要除外其他一些相似的疾病，如感染、恶性肿瘤等。还有所谓之假性血管炎综合征（Pseudovasculitic Syndrome）包括心粘液瘤及多发性胆固醇栓塞综合征（multiple cholesteral embolization syndrome)。扩而大之，似血管炎的病还有细菌性心内膜炎、高血压性动脉炎、血管收缩药过量或中毒、胸出口综合征（thoracic outlet syndrome）等，本文不能一一加以描述。还有 Snedden 综合征与多发性胆固醇栓塞综合征相似，但血管改变非粥样硬化。有报告数例患者血中抗磷脂抗体阳性。因此，抗磷脂综合征也应纳入鉴别诊断。询问病史，体检应是全面的，包括高血压、肝炎病史、有无过敏病史、长期服药情况、有无栓塞病史等。有的病史体征提示某一血管炎病，如颞区头痛，颚咀嚼久后乏力之于颞动脉炎；鼻衄鼻塞之于韦格纳肉芽肿，无脉症之于 Takayasu 动脉炎更不宜忽略。

初步考虑血管炎病后，继之应考虑是何种血管炎，累及范围有多广。为前者需查血如查抗核抗体谱、肝炎病毒抗原、冷球蛋白、补体等，有条件应包括测抗中性粒细胞细胞浆抗体、抗基底膜抗体、抗艾滋病抗体。为了解侵犯范围应查胸相、肾功能（尿、肌酐)、心电图、超声心动，肌酶谱等。有这些结果后，部分患者即可获诊断。如仍不能确诊再考虑活检和/或血管造影。一些只有皮肤小血管炎的患者，血检查正常、临床又无其他系统累及，完全可继续密切观察。皮肤活检一般不能提供很大帮助（皮疹如为紫癜或荨麻疹更是如此)。结节性多动脉炎侵及皮肤或皮下较大血管，取材最好也是行外科活检，而不用钻孔取材。表 20-19-8 示主要血管炎的血管壁病理改变。

血管活检在巨细胞动脉炎应取足够长度，因其病变非均匀一致而有空隔区，故需作足够长度的切片。血管病理随不同病期表现不同，故病理结果也要结合临床考虑。结节性多动脉炎不同病期病理改变可见于同一活检材料中，或提示抗原不同时间不断投入循环中。对鉴别结节性多动脉炎及显微镜下多血管炎，肾活检有重要意义。

血管造影多用于主动脉及其分支或大血管的血管炎，也用于不便活检有风险的情况下，如临床示有脑、肠病变时，更多用于活检后诊断仍难确定时，因之二者常同时进行。白细胞碎裂性血管炎累及的血管小，造影无何帮助。造影结果都需结合临床考虑。即或对诊断结节性多动脉炎很有重要意义的“假性动脉瘤”（袋状或梭状扩张、动脉变尖狭窄），也非独具特征性的。

【预后】

血管炎预后取决于累及的血管是大、中、小，和累及的范围。Lie 分类中的主要影响中等及小血管的一组血管炎病预后差，近年免疫抑制剂的应用，预后大有改善，但影响预后最重要的仍是早期确诊、早期治疗。比较结节性多动脉炎确诊时血肌酐＞500mmol/L 与＜500mmol/L 两组，前者死亡率47%，后组15%，说明早期治疗的重要性。Fauci 报告结节性多动脉炎五年生存率不治疗者仅15%，激素治疗者48%，激素合并免疫抑制剂治疗者90%。值得注意的是也有报告认为合并治疗无肯定证据能改善预后。这和病例的选择，(如将结节性多动脉炎与显微镜下多血管炎相混淆)，病期的早晚、有无肾损伤、疗程延续多久(结节性多动脉炎通常是进行性无休止的病程，有间歇性急性发作，故 Fauci 主张合并治疗约一年后，免疫抑制治疗继续维持1～2年)都有关连。过去的统计40%结节性多动脉炎，20%～30%系统性类风湿血管炎，10%～20%韦格纳肉芽肿死于诊断后一年内。今后临床医生注意早期诊断早期积极治疗定会改进这种情况。

（张乃峥）

参考文献

1. Jennette J C, et al. Nomenclature of systemic Vasculitis, Proposal of an international consensus conference. Arth Rheum, 1994, 37(2):187～192
2. Lie J T. Nomenclature and classification of vasculitis: plus ca change, plus c'est la meme chose. Arth Rheum, 1994, 37(2):181～186
3. Mardell B F and Hoffman G S. Differentiating the Vasculitis. Rheum Dis Clinics N America, 1994, 20(2): 409～441
4. Sundy J S and Haynes B F. Pathogenic mechanisms of vessel damage in vasculitic syndromes. Rheum Dis Clinics N America, 1995, 21(4):861～881

第二十章 结节性多动脉炎

【命名】

如血管炎病总论中所述，由于原发性血管炎病多数病因不清楚，临床无特异性诊断方法，临床表现上往往多互有重叠，加以常用的诊断名称缺乏统一的共识或定义，因之同一命名的疾病，病例选择不同，分析结果不同甚至差异很大，造成概念上或诊断上的混乱。例如结节性多动脉炎在 Fauci 综合文献尸检病例报告，称无一例有肺部的牵连，认为是本病具有特色的、有利鉴别诊断的一点。反之，Adu 综合临床报告相同诊断的病例中，肺显示受累及者达 35%。又比如结节炎多动脉炎有的报告"绝大多数病人均有不同程度肾脏损害，临床上表现有蛋白尿、血尿甚至各种管型，少数病人可呈肾病综合征表现"，"病理约 30% 的患者伴肾小球肾炎"，但如按总论中所述 Chapel Hill 会议血管炎分类定义，经典的结节性多动脉炎不伴有肾小球肾炎或微小动脉、毛细血管或微小静脉炎症。按此定义，很多有肾小球肾炎的结节性多动脉炎、实际上应归属于显微镜下或微多动脉炎。此微多动脉炎示肾受损伤者达 90%，且肺累及者也很多见（肺肾出血综合征病因之一）。区分不区分结节性多动脉炎与微多动脉炎，或将二者混为一谈，自然引出临床资料报告的很大差异。早期患者临床表现尚不充分时，鉴别此二者尤为困难。本文尽量按 Chapel Hill 会议定义描述，但该会议迄今时间不长，新积累的大系列病例报告还欠缺、故仍不得不参考过去对本病的描述。按 Chapel Hill 会议定义本病似为一不如微血管多动脉炎多见的疾病。

【病因及发病机制】

本病可分为两大类，一类与乙型病毒性肝炎有关，另一类无关；后一类病因不清楚。前者在血管壁尚可查见乙型病毒性肝炎表面抗原（HBsAg），甚或抗体和补体，故认为是一免疫复合物介导的疾病。后一类除少数外一般血管壁查不见免疫球蛋白和补体，但这并不排除起病之初仍有免疫复合物参予，之后诱发细胞免疫介导的机制，成为主要的发病机制，本病与 Churg-Strauss 综合征除某些不同外很近似，而 Churg-Strauss 综合征又名过敏性肉芽肿性血管炎，其细胞免疫机制则是比较明显的。有报告在此二病中 γ 干扰素及白介素 2 明显增高，肿瘤坏死因子及白介素 - 1β 中度增高，而在韦格纳肉芽肿中，前二种细胞因子虽也增高，但其他细胞因子无增高，提示可能不同血管炎病有其影响不同免疫细胞、释放不同细胞因子的不同机制。

【病理】

本病是坏死性血管炎的一种，多发生于中等口径的肌型动脉，损害呈节段性分布，易发生于动脉的分支处，向远端扩散。有的病变向血管周围浸润。浅表动脉可沿血管行径分布而扪及结节。组织学改变血管中层改变最明显，急性期表现为多形核白细胞渗出到血管壁各层和血管周围区域，组织水肿，病变向外膜和内膜漫延而致血管全层坏死，其后有单核细胞及淋巴细胞渗出。亚急性和慢性过程，血管内膜增生，血管壁退行性改变伴纤维蛋白渗出和纤维素样坏死，血管腔内血栓形成，重者可使血管腔闭塞。因血管壁内弹力层破坏，在狭窄处近端因血管内压力增高，血管扩张形成动脉瘤（或称假性动脉瘤。可呈节段多发性）。少数病例可因动脉瘤破裂而致内脏出血。不同时相的病理改变可在同一患者同一脏器内出现，提示病程中可能不断有抗原进入体内，引起不同阶段免疫病理改变。

【临床表现】

男性发病为女性 2.5～4.0 倍。多见于 40～50 岁以上。临床表现无特异性症状和体征，其特点取决于血管炎病变所累及的器官和病变严重程度。表现形式复杂多样，轻者仅有局部症状和体征；重者全身多器官损害呈暴发性坏死性血管炎表现。全身症状有不规则发热、头痛、乏力、不适感、出汗、体重减轻，肌痛，肢端疼痛，腹痛，关节痛等。器官受累按尸检材料统计，肾最多受累。如见肾小球肾炎应归属为显微下或微血管炎（有称急进性肾小球肾炎），以此与结节性多动脉炎有别；后者为血管性肾病，急进肾功能衰竭乃多发性肾梗死的结果，可发生肾素依赖性恶性高血压。少尿或尿闭可于结节性多动脉炎急性期伴血管性肾病发生，也可于数月或数年后发生（长期需透析治疗）。肾血管造影多示多发性小动脉瘤及梗死。高血压由于肾动脉受累有报告可高达 33%。输尿管狭窄可由于输尿管周围血管炎及继发性纤维化形成，单侧或双侧，可无症状但也可导致尿闭及肾功能衰竭。血管

性肾病及肾小球肾炎并存，亦即结节性多动脉炎与显微镜下或微血管炎并存，被认为是少见的。急进性肾小球肾炎是微血管炎的独特表现。

心脏损害发生率达36%～65%，是引起死亡的主要原因之一。冠状动脉常易受累，尸检心肌梗死的发生率达6%，但一般均无明显的心绞痛症状和心电图典型表现。充血性心力衰竭为心脏受累的主要表现。心包炎发生率为4%，严重者可有心包大量积液和心包填塞。

消化系统损害可因血管炎发生的部位和严重性及发病的缓急程度不同而异，其发生率达一半患者。口径较大的肠系膜上动脉的急性损害可导致肠梗死、肠梗阻，肠套叠，肠壁血肿，严重者可致肠穿孔和全腹膜炎。中、小口径动脉受累可出现胃肠道溃疡，出血，胆囊炎，胆囊坏死，胰腺炎和阑尾炎。病变呈亚急性过程者，症状以腹绞痛，呕吐，脂肪痢，肠道出血为主，便血症状易与溃疡性结肠炎混淆。一般腹部血管病变常呈隐蔽过程，直至肠穿孔才被发现。

肝脏病变发生率占50%左右，病变呈多样性。由乙型肝炎表面抗原所引起的肝脏血管炎，轻症者症状不明显；重症可表现为慢性活动性肝炎。直接由肝脏血管炎所致之肝炎常表现为大片肝梗死。尸检可发现肝脏大块梗死，肝周围炎、肝硬化和肝脏肉芽肿等病变。

中枢神经系统损害占40%，临床表现取决于脑组织血管炎的部位和病变侵及范围，突出表现为弥散性或局限性单侧脑或多部位脑及脑干的功能紊乱。外周神经炎占60%，表现多数为单神经炎，皮肤神经病和多神经炎。

皮肤损害发生于20%～30%的病人，病变局限于皮下组织小肌性动脉，表现为痛性红斑性皮下结节，成群分布，大小约数毫米至数厘米，也可为网状青斑。一种特殊情况是呈局限性损害的“皮下组织的小动脉坏死性血管炎不伴内脏动脉损害，称皮肤型结节性多动脉炎，严格说来不属于系统性坏死性血管炎综合征范畴，其病程迁延而远期预后较好，虽然组织学类似典型结节性多动脉炎，但在临床上更类似于超敏感性血管炎。

其他表现，半数病人有关节痛，但少有明显关节炎。1/3病人骨骼肌血管受累产生恒定性肌痛。睾丸和附睾受累发生率达30%以疼痛为特征。

【实验室检查】

各项实验室检查均为非特异性。反应急性期炎症的指标有贫血，白细胞增多，血沉加速，C反应蛋白增高，且C反应蛋白的血清浓度与疾病活动性成正相关，血小板增多，补体水平下降，血清白蛋白降低等。有时可见轻度嗜酸性白细胞增多。有肾脏损害者常有显微镜下血尿、蛋白尿和肾功能异常。类风湿因子可呈阳性，但滴度较低，部分病人循环免疫复合物阳性，冷球蛋白血症阳性，1/3病人乙肝表面抗原阳性。

Ⅷ因子相关抗原（Factor Ⅷ RAG）是由血管内皮细胞和巨核细胞所合成的糖蛋白，它可使血小板粘附于血管内膜的内皮细胞上。当血管内皮细胞损害时，血清中Ⅷ因子相关抗原的水平提高且与疾病活动度有相关性。在有器官梗死时，Ⅷ因子相关抗原呈持续性增高状态。

C-反应蛋白和Ⅷ因子相关抗原均可用于判断疾病活动性和监测治疗效果。

抗中性粒细胞细胞浆抗体（ANCA）在结节性多动脉炎中，与其他系统性血管炎病（如微血管炎、韦格纳肉芽肿，Churg-Strauss症候群）不同，很少阳性；法国报告HBV相关者10.7%血清阳性，HBV无关联者27.3%阳性。Hauschild报告总阳性率19.4%，P-ANCA（荧光于细胞核周围）及C-ANAC（荧光于细胞浆内分布）皆可出现阳性结果。

【X线检查】

静脉肾盂造影可见肾梗死区有斑点状充盈不良影象；肾周出血可显示肾脏边界不清和不规则块状影，腰大肌轮廓不清，肾盏变形和输尿管移位。选择性内脏血管造影可发现小和中等口径动脉节段性狭窄和闭塞。动脉瘤和出血征象有助于明确诊断。应当指出，微血管瘤并非结节性多动脉炎的独具特征，但上述与ANCA关联密切之血管炎中则又很少阳性。

【诊断和鉴别诊断】

本病的主要诊断步骤和依据是：①具有典型临床症状和体征及多器官损害，疑为结节性多动脉炎的病人，应取病变部位，如皮肤、肌肉（腓肠肌）、神经、肾组织或睾丸活检，可明确坏死性血管炎诊断，单纯性病理诊断尚不能决定确切的疾病类别，需结合临床特点才能作出肯定的诊断。②选择性血管造影，主要是内脏血管，如肾血管和腹腔中轴血管造影，若发现有小和中等口径的动脉呈瘤样扩张或口径增大，直径达1cm左右，或有外周血管树的“切断”现象，有助于建立坏死性血管炎的诊断，若在不同器官中同时发现上述病变，则意义更大。在肝脏和肾动脉树最易发现假性动脉瘤，肾脏

可见楔形梗死区。

本病临床表现复杂，变化多样，需与各种感染性疾病，如感染性心内膜炎，原发性腹膜炎、胆囊炎，胰腺炎、内脏穿孔，消化性溃疡，出血，肾小球肾炎，冠状动脉粥样硬化性心脏病，多发性神经炎及恶性肿瘤等疾病鉴别。典型结节性多动脉炎的鉴别诊断应包括各种坏死性血管炎疾病，根据各自的临床特征，结合病理组织学特征和相应的辅助检查即可作出正确的诊断。

特别需要与本病鉴别的是显微镜下血管炎和过敏性肉芽肿病（Churg-Strauss Syndrome）。后者临床表现和血管组织活检与结节性多动脉炎相似之处甚多，不同之处在于本病具有如下特点：①常有肺血管损害；②血管炎病变累及各种不同口径的血管，即可累及小、中口径的肌性动脉，又可累及小动脉、小静脉和静脉；③血管内和外有肉芽肿形成；④嗜酸性白细胞组织浸润，外周血嗜酸性白细胞增多；⑤过去有支气管哮喘和/或慢性呼吸道病的病史；⑥Churg-Strauss综合征肾受累以坏死性肾小球肾炎为特点，而很少见于结节性多动脉炎；⑦Churg-Strauss综合征主要累及小血管及小静脉（虽也可影响中等口径血管），因之结节性多动脉炎多见之微血管瘤，在Churg-Strauss综合征中少见；⑧ANCA少见于结节性多动脉炎，但Churg-Strauss综合征中2/3患者阳性。

结节性多动脉炎与显微镜下血管炎鉴别可参见下表（表20-20-1）。

表 20-20-1 结节性多动脉炎与显微镜下血管炎的鉴别

	结节性多动脉炎	显微镜下血管炎
组织学		
血管炎类型	坏死性，混合细胞	同左
	极少肉芽肿型	肉芽肿型
累及血管	中等及小口径肌动脉、偶小动脉	小血管（毛细血管、小静脉小动脉）小及中口径动脉也可累及
部位及分布		
肾		
肾血管炎及肾血管性高血压，肾梗死和微动脉瘤	是	否
急剧进展性肾炎	否	是
肺		
肺出血	否	是
周围神经疾患	50%～80%	10%～20%
复发	少见	多见
实验室检查		
ANCA	少见，<20%	多见 50%～80%
HBV感染	是（少见）	否
血管造影异常（微血管瘤，血管狭窄）	是（阳性率不一）	否

【治疗】

虽然众所公认并用肾上腺皮质激素及免疫抑制剂（尤其是环磷酰胺）治疗本病预后大为改善，但多数报告为回顾性研究，病例系列较小，病期不同，开始研究前已行的治疗不同，各报告方法学上偏倚，很难相互对比。总的说，五年生存率未经治疗者为10%，单用肾上皮质激素后可提高至55%，而加用免疫抑制剂后更可提高至82%。

应根据病变部位，疾病的阶段性，严重程度以及有无并发症决定治疗方案。就整体而言皮质类固醇制剂是治疗本病的首选药物，环磷酰胺对促使缓解有肯定效果。轻者患者在尚无器官功能不全之时，可单用强的松治疗，初始剂量1.0mg/kg·d，3~4周后渐减量至原用半量（减法各家不一，如开始每10日减2.5mg，一月后每周减2.5mg），维持三周后更缓慢减量，例如每二周减1mg至10mg/d。以后可长期维持或改为隔日服用，至少一年。如停服可每月减1mg直至减完。遗憾者国内尚无1mg片生产。对急性或重些病例，以上口服法也可结合甲基强的松龙静脉冲击治疗，15mg/kg/d连续三天（可第二周再用）。

若病人单用强的松治疗一月后未见改善，对类固醇制剂有抗药性者，或者在强的松减量时病情复发（本病复发率达46%），器官功能变坏，或者属重症结节性多动脉炎患者具有暴发性全身性血管炎，应采用强的松和环磷酰胺联合治疗。环磷酰胺剂量为2mg/kg，每天口服，剂量调整按白细胞总数维持在$3\times10^9\sim5\times10^9$/L为宜直至病情缓解。以后根据患者情况减量维持（如每两月减25mg），但用药时间至少一年或宜更长时间。环磷酰胺亦可行静脉冲击治疗。

文献中对使用环磷酰胺意见不一。因本病预后差，有主张所有确诊本病者皆应给予激素及环磷酰胺治疗，但更有人主张本病轻重不一，治疗早晚不同，预后因素有别，尤其西方人对环磷酰胺副作用顾虑较多，故而不主张为所有本病患者，将环磷酰胺一律作为一线药使用。国际上正在更严密地选择病例，方法学上更细致地、参考不同预后因素、进

行前瞻性分组治疗研究。最后结果尚需假以时日。

以上为对与HBV感染无关联的结节性多动脉炎的治疗。与HBV感染有关联者，一般主张可用肾上腺皮质激素，但尽量不用免疫抑制剂，而更强调用抗病毒药，如干扰素 α-26 等（一项如此治疗的41例，10年生存率83%，HBeAg阴转率51.2%，病毒完全清除、HBeAb及HBsAb皆阳性达24.4%）。

【预后】

根据一项337例前瞻性观察，以下五项具有预后意义：①蛋白尿＞1.0g/天；②肾功能不全（肌酐＞140μmol/L）；③心肌病；④累及胃肠道；⑤累及中枢神经系统。无此五项者五年死亡率12%，≥2项者五年死亡率46%，年龄＞50者预后也差。这些都可作为治疗时参考。本病主要死亡原因为肾功能衰竭，心血管病变和胃肠道受累。

（张乃峥　黄传富）

参考文献

1. Conn D. L. Polyarteritis. in Klippel J. H, Dieppe P. (eds): Rheumatology. London: Mosby Year book Europe, 1994, 6～17
2. Adu D, Lugmani R. A., Bacon P. Polyarteritis Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. in Maddison P. J. Isenberg D. A. et al (eds). Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford: Oxford University Press, 1993, V2, 5. 11. 846
3. Guillevin L. Lhote F. et al: Treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A metaanalysis of 3 prospective controlled trials including 182 patients over 12 years. Ann Méd Interne (Paris), 1992, 143:405
4. Guillevin L, Lhote F. Distinguishing polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis. Curr Opin Rheumatol, 1995, 7:20
5. Hekali P., Kajander H., et al. Diagnostic significance of angiographically observed visceral aneurysms with regard to polyarteritis nodosa. Acta Radiol, 1991, 32:143
6. Lightfoot R. W., Michel B. A., Bloch D. A. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum, 1990, 33:1088
7. Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome, clinical aspects and treatment. Rheum Dis Clin North Am., 1995, 21:911

第二十一章 显微镜下(微)多血管炎

【命名】

本病最初称为结节性多动脉炎的显微下型（1948, Davson），总论中提及之 Chapel Hill 血管炎会议正式将本病与结节性多动脉炎分开，并给予其特定的含义，即本病是一系统性、坏死性血管炎，临床上和组织学上影响小血管（毛细血管、小静脉、小动脉）而与肉芽肿形成无关，常具有节段性、坏死性肾小球肾炎。本病也可影响及中等口径血管，故与结节性多动脉炎有时很难区别。过去文献中报告之结节性多动脉炎病例，多将本病包括在内而未分开。本病除坏死性肾小球肾炎外，肺毛细血管炎也很多见。免疫病理检查血管壁无或只少量免疫复合物沉积。由于本病也影响小静脉及毛细血管，故人们认为显微镜下（微）多血管炎（microscopic polyangiitis）较多动脉炎（microscopic polyarteritis）更确切。本病与结节性多动脉炎的区别见前章的二病鉴别表（表 20-20-1）。

【临床表现】

发病年龄平均 50 岁，男女之比 1.8∶1。发病时多有周身症状如发热、关节痛、肌痛、皮疹等。周身症状或咯血可出现于本病“暴发”期前数月甚至数年。确定诊断时半数以上仍有周身症状。

由于过去大多数本病皆由肾病学医生报道，故几乎 100%皆有肾小球肾炎，特点为急进性肾小球肾炎（rapid progressive glomerulonephritis），不经治疗急剧恶化。80%患者示显微镜下血尿，20%呈肉眼血尿。90%患者肾功能不全，不少于 30%患者少尿。高血压不多见，21%示轻度高血压。

约一半患者示肺受累，表现为咯血、胸膜炎和哮喘。明显咯血见于 5%～29%患者，多伴有贫血及呼吸困难。咯血可出现于弥漫性肺泡损伤之前。后者包括间质性肺纤维化，应视为是肺血管炎（毛细血管炎）的后果。动脉炎亦可涉及支气管动脉，导致内膜肥厚、内弹力层破坏和内膜下结疤。肺肾综合征（或肺肾出血综合征）可由 Goodpasture 综合征引起，但也可由本病引起，前者血管壁多示有免疫复合物沉积，而后者则反之，无或很少免疫复合物沉积。

其他临床表现与结节性多动脉炎很相似，例如肌痛、关节痛或关节炎见于 65%～72%患者，皮疹尤其是紫癜，裂片出血 44%～58%，腹痛 32%～58%，胃肠出血 29%。耳鼻喉被累及较结节性多动脉炎多见，而周围神经疾病较结节性多动脉炎少见。

结节性多动脉一旦产生缓解后多不再复发，但微多血管炎复发不少见。文献报告 25.3%～36.4%复发，平均于最初缓解后二年。复发时临床表现可与初次同，但也可累及不同新的器官。复发时总的表现比初次轻。

【实验室检查】

血沉、C 反应蛋白、血小板及血白细胞多增高。Adu 报道 14%嗜酸细胞增高。HBsAg 阴性。C_3、C_4 正常。类风湿因子 39%～50%阳性，抗核抗体 21%～33%阳性。显微镜下血尿几乎皆有之，90%有蛋白尿（多＞3g/24 小时）。多数血肌酐增高。Hauschild 报道抗中性粒细胞浆抗体（ANCA）75%患者阳性，60%属 pANCA，15%属 cANCA。总的说，pANCA 对本病的诊断特异性不似 cANCA 对诊断韦格纳肉芽肿特异性高，因 pANCA 在不同炎症疾患也可呈阳性，而不是只出现于血管炎和/或肾小球肾炎。

肾活检示节段性、血栓性、坏死性肾小球肾炎，肾小球丛节段性示坏死，血栓形成及为中性粒细胞围绕。肾小球基底膜常破裂伴毛细血管外增生。20%患者示急性血管炎累及小动脉也累及动脉。毛细血管外增生形成新月体几乎见于全部肾活检标本，多数也示肾小管间质性单核细胞、中性细胞和嗜酸细胞浸润。肾损伤严重程度与肾小管较肾小球损伤程度更具相关性。肾小球免疫复合物沉积（免疫球蛋白及补体）稀少或阴性，此点具有鉴别意义。

【治疗】

治疗基本上与结节性多动脉炎相同。由于本病严重，预后差，更值得考虑肾上皮质激素与环磷酰胺联合治疗。有肾功能衰竭者（血肌酐＞500μmol/L）或需考虑透析治疗和/或血浆去除。暴发型患者多呈肺（大量肺泡出血）肾功能衰竭更需液体、血液动力学和呼吸的支援和复苏。

由于本病复发率高，激素及免疫抑制治疗更需长时间使用。虽然复发多发生停药后（占复发

33%），但治疗过程中特别是减量时，复发也不少见。复发与环磷酰胺使用时间长短、总量大小似无明显关联。还有病例在治疗下始终表现有慢性活动性，这些都说明环磷酰胺疗效并非全令人满意。复发病例都可测得ANCA，且滴度原阴转或下降，复发前又升高。pANCA阳性者复发较cANCA阳性者为高。

常规治疗无效病例，人们尝试新的治疗如静脉免疫球蛋白疗法，但结果报道不一。有报道称可产生缓解，且ANCA滴度下降，但也有报道不能获完全缓解。还有研究试用单克隆抗体治疗（辨认CD_{W52}抗原的抗淋巴细胞抗体，称为CAMPATH-1H，与抗CD_4抗体合用）获得有益的结果，都尚待积累更多经验。

本病预后取决于年龄及肾功能衰竭严重程度。文献报告五年生存率38%～80%。北京协和医院见有数月内死亡的病例，当属暴发型。由于肾炎急剧进展，及早开始治疗至为重要。

（张乃峥）

参考文献

1. Davson J. B. J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. Q J Med. 1948, 17:175
2. Adu D, Howie A. J, Scott D. G. I et al. Polyarteritis and the kidney. Q J Med. 1987, 62:221
3. Gaskin G. Savage C. O. S. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long-term follow up of 70 patients with systemic vasculitis. Nephrol Dial Transplant, 1991, 6:689
4. Gordon M, Luqman C, Adu D. et al. Relapse in patients with a systemic vasculitis. Q J Med, 1993, 86:779
5. Jayne D. R. W. Intravenous immunoglobulin in the therapy of systemic vasculitis. Tranfus Sci, 1992, 13:317

第二十二章 变应性肉芽肿性血管炎

变应性肉芽肿性血管炎（allergic granulomatous vasculitis）又名 Churg-Strauss 血管炎，是一累及小和中等口径血管的系统性血管炎病，以血管外肉芽肿形成及高嗜酸细胞血症为其特点，最多影响及呼吸道系统，发生于有哮喘及变应性鼻炎的人中。

【临床表现】

本病前患者多有时间长短不一的变应性鼻炎、鼻息肉病以及哮喘的病史。之后，患者发生血嗜酸细胞增高、Löffler 综合征、慢性嗜酸性肺炎或胃肠炎，可缓解和反复发作，直至最后出现系统性血管炎。此三个时相并非在每例规则性地出现和相连接，但本病一般在哮喘后平均三年发生，相隔时间短常提示预后不良。除哮喘外，近半数病例在不同时期有肺部浸润，短暂片状肺泡型浸润最为多见，但弥漫性间质浸润或大面积结节性浸润亦可发生。肺门淋巴结可肿大，胸腔积液少见。

其他系统表现大致与结节性多动脉炎相似。约 2/3 患者有皮疹，多为紫癜、皮或皮下结节。后者虽称为 Churg-Strauss 肉芽肿但无诊断特异性，因 50%类似病变可见于其他系统性疾患中。周围神经疾患与结节性多动脉炎相似，发生率高，达 64～75%。中枢神经较少累及。心受累常为死亡主要原因，50%心电图不正常，25%出现心力衰竭，病理改变示心肌肉芽肿型浸润及冠状动脉血管炎。累及胃肠道可有腹痛、腹泻及胃肠道出血。这些多由于肠系膜血管炎，但少数或由于肠壁的嗜酸性细胞浸润。肾亦可受累多表现为显微镜下血尿及蛋白尿，肾功能衰竭或肾变综合征较少见。一般认为本病肾损伤较结节性多动脉炎为轻，但也有血肌酐＞150μmol/L，需进行透析的病例报告。

周身症状如发热、关节痛、厌食、肌痛、乏力等，与结节性多动脉炎同。

【实验室检查】

血沉及 C 反应蛋白增高，嗜酸细胞 97%患者增高，多＞10^9/L。嗜酸细胞不增高或由于过去用肾上腺皮质激素治疗哮喘之故。多数患者激素治疗后，嗜酸细胞可下降至正常，复发前嗜酸细胞又行升高。75%患者 IgE 升高。HBsAg 阴性。67%患者 ANCA 阳性，多数为 cANCA，但个别病例亦可呈 pANCA 阳性。

肺活检及其他病理检查具有诊断意义的是血管炎及血管外坏死性肉芽肿，皆多具有嗜酸细胞浸润。血管炎可呈肉芽肿性或非肉芽肿性，累及动脉也累及静脉，累及肺血管也累及周身其他血管。肉芽肿特点是上皮样组织细胞栅栏状围绕中心含大量嗜酸细胞的坏死区。嗜酸细胞在组织中浸润也很多见。此三者（血管炎、肉管外肉芽肿、组织嗜酸细胞浸润）先后或同时不一定皆出现。事实三者同时具备的患者只是少数。

【诊断与鉴别诊断】

依据临床表现及病理特点可资诊断。就临床而言，有哮喘、变应性鼻炎的过去史，有嗜酸细胞血症的系统性疾病患者，表现有多发性单神经炎、肺浸润、心肌病、腓肠肌痛，应考虑及本病的诊断。美国风湿病学学会对本病的分类标准，取哮喘、嗜酸细胞血症、单神经或多神经疾病、非固定性肺浸润、鼻窦病及血管外嗜酸细胞积聚（活检动脉、小动脉、小静脉）六项，有至少四项者可归类为本病（敏感性 85%，特异性 99.7%）。活检取材诊断血管炎可取自腓肠神经、肌肉、肺、肠、肝、肾。cANCA 滴度明显升高有助本病诊断。

与结节性多动脉炎相鉴别，本病中之肺浸润、哮喘病史、坏死性肾小球肾炎不见于结节性多动脉炎。由于本病主要影响小血管、小静脉，故很少见有如结节性多动脉炎中的微动脉瘤。ANCA 结节性多动脉炎少见，而本病 2/3 患者阳性。

与韦格纳肉芽肿相区别，本病上呼吸道受累不发生如韦格纳肉芽肿的坏死病变。本病的哮喘及过敏病史在韦格纳肉芽肿并不明显。本病的肾损伤不似韦格纳肉芽肿肾损伤重。两病虽皆可发生肉芽肿，但组织病理学改变很大不同。ANCA 二病皆多阳性，但韦格纳肉芽肿为 pANCA，而本病多为 cANCA。

【治疗】

治疗原则同结节性多动脉炎。一般对肾上腺皮质激素治疗反应好，用后过敏性症状和嗜酸细胞血症迅速消退，血管炎很快缓解，故为首选药物。重型病例或如结节性多动脉炎有不良预后指标者（前述五项中本病多数不具备之），也应并用环磷酰胺。文献报告激素与环磷酰胺合并治疗五年生存率

75%。死亡原因主要为心肌梗死及心力衰竭，18%死于肾功能衰竭，另一些死于胃肠道穿孔出血、脑出血、哮喘状态、呼吸衰竭。

（张乃峥）

参考文献

1. Guillervin L, Le T. H. et al. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis. A study in 165 patients. Br J Rheumatol, 1988, 27:258
2. Guillervin L, Visser H, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis virus B infection and Churg-Strauss syndrome: 62 patients. J Rheumatol, 1993, 20:1345
3. Hanham J. G., Elkon K. B. et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine, 1984, 63:65
4. Lie JT. Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitis syndromes, Rheum Dis Clin Narth Am, 1990, 16:269

第二十三章 韦格纳肉芽肿病

韦格纳肉芽肿病（Wegener's Granulomatosis, WG）是以呼吸道坏死性肉芽肿，肾小球肾炎和累及其他器官的血管炎为主要特征的全身系统性疾病。早在1930年即已被描述。在一些病例，疾病的某些特征可以缺如或局限。尽管血管炎疾病在分类上至今无较满意的方法，在病理上WG属于坏死性肉芽肿性血管炎，是一个连续性的疾病，开始伴有局限性器官受累，逐渐出现进行性的发展，速度不等，典型的WG三联症是，上呼吸道症状，肺及肾病变，病因至今不清。

【流行病学】

WG的发病率相对较低，平均每诊断10例结节性多动脉炎才有1例GW，目前国内外尚无一般人群发病率的确切统计，从美国Rochester和Minnesota两地的报道，初步估计是0.4/10万人口。英国的统计，WG和微小血管多动脉炎（Microscopic polyarteritis, MPA）的发病率在1980～1986年是0.15/10万人口，引入抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutropil cytoplasmic antibodies, ANCA）的检查后，1987年～1989年发病率是0.61/10万人口。发病年龄可从3个月到75岁，发病的高峰年龄在40～50岁，在美国男性发病率略高，我国无类似统计和报道。

【发病机制】

WG的发病机制推测可能有下例因素。

（一）致病因子引起免疫反应

WG主要的疾病进程是最初呼吸道受累，继而出现肾小球肾炎，这个临床进程提示了可能的疾病发展过程，首先发病因子进入呼吸道，诱发炎症反应，以后逐渐扩展到其他组织出现血管炎。在一些肾活检中，发现在肾小球上皮细胞下连接到基底膜区域有沉积物，这种沉积物可能是诱发炎症反应的免疫复合物，免疫组织学研究显示有纤维蛋白，免疫球蛋白（Immunoglobulin, Ig）和补体存在，但Ig和补体不常见。循环免疫复合物和冷球蛋白血症在WG中也不多见，血清IgE水平升高，这可能反应在WG中Ig总水平的升高，有些病人补体C_4缺乏。

某些抗原的皮肤反应和多核白细胞移行抑制实验之间的差异，提示细胞介导的免疫改变。多核白细胞趋化反应在WG中低下，周围血淋巴细胞和单核细胞正常。

在WG的治疗中，细胞毒性药物有效也间接提示免疫因素在发病机制中可能起重要作用。

（二）遗传易感性

遗传易感性可能是WG发病的一个因素，HLA-DR_2阳性者，发病率有增高趋势，HLA-B_8也可能与发病有关，目前尚有争论。

（三）抗中性粒细胞胞浆抗体的作用

近10余年来，ANCA的研究得到了广泛的重视，不仅在疾病的诊断中起到了很大的辅助作用。而且认为ANCA可能在发病机制中也扮演着重要的角色，它可能通过与吞噬细胞系统，如中性多核粒细胞胞浆内蛋白酶3（Proteinase 3, PR3）结合，激活吞噬细胞系统，出现血管炎性反应。

【病理】

WG通常从局部开始发病，首先在呼吸道，逐渐进展成伴有肾受累的系统性疾病，其主要病理特征是，坏死性病理损伤。病变发生于小动脉，小静脉，毛细血管及周围组织，血管壁有炎性细胞浸润，包括多量多核巨细胞和少量嗜酸细胞，常不形成结核样结节，血管腔常易闭塞，在周围病变进程中形成伴有栅栏样组织细胞排列的坏死肉芽肿。

（一）肺脏

肺脏是最常见的最早被累及的器官，在肺活检中显示WG累及肺脏有小血管的坏死性炎症，血管壁伴有单核细胞的浸润，多形核巨细胞肉芽肿的炎性反应取代了正常的肺组织，损伤逐渐从微小的病变到较大的损伤，最终肉芽肿被纤维化，有坏死形成空洞。坏死性肉芽肿最初可以累及或不累及临近的动脉和静脉，血管炎在大多数病例中存在，但不是WG诊断必不可少的标准。

（二）肾脏

肾脏也是WG常易累及的脏器，最常见的肾脏损伤是局灶型的坏死性肾小球肾炎，然而肾脏病变可以从弥漫增殖型肾小球肾炎，间质型肾炎到肾小球玻璃样变，肾小球新月体形成，围绕肾小球的炎性肉芽肿和肾小动脉的坏死性血管炎。有些亚临床型肾炎者，肾活检亦可有类似病变。

（三）鼻窦及其周围器官

肉芽肿累及到鼻窦是一常见现象，可扩展到临近的组织结构，如眼眶，眼局部的血管炎可影响到结膜、巩膜、泪道、视神经和视网膜动脉等。

（四）心脏

尸解病例中30%有心脏肉芽肿或血管炎，心包、心肌和冠状动脉均可受累。

（五）神经系统

中枢神经系统颅神经和周围神经均可受累，中枢神经系统受累有两种因素，一是肉芽肿累及到鼻窦病变扩展到中枢神经系统，另外，在颅内或脑脊膜有孤立的肉芽肿病灶，神经滋养管的损伤造成多神经炎。

（六）皮肤

皮肤损伤的病理改变范围从白细胞破碎性血管炎（Leukocyto-clastic vasculitis）到坏死性肉芽肿性血管炎。

【临床表现】

由于病变累及部分不同，以及病变局限与否，WG表现可以多种多样，但WG有一突出的特点，最早的主诉通常是上呼吸道不适，当疾病发展后才出现全身一般疾病表现，如发热、体重下降、厌食、贫血和头晕等。

（一）呼吸系统

慢性鼻窦炎，慢性鼻炎，鼻溃疡和由此而引起的鞍状鼻，严重的中耳炎，化脓性中耳炎常常是疾病最早期表现，发病过程中极常见。乳突炎以及听力丧失也可发生，在检查中发现鼻粘膜的溃疡、口腔腭部溃疡或破坏性鼻窦炎应提示WG的可能性，鼻窦X线检查可以显示上颌窦粘膜增厚和骨壁破坏，继发细菌感染常发生在鼻窦，并多见于金黄色葡萄球菌感染。在疾病进程中，下呼吸道有时也受累，最初的症状有咳嗽，咯血，呼吸困难，但胸膜痛和气管梗阻不常见。肺浸润是最常见的肺部放射学所见，可以是一过性或无症状的，可有散在的大小不等的结节和空洞形成，继发肺部感染不多见，20%病人可有胸腔积液，肺功能检查55%的病人伴气道流出受阻，声门下是常被累及的区域，而且可引起狭窄和远侧肺不张。

（二）泌尿系统

肾脏在WG亦是受累的常见脏器，肾受累在病的最初症状中通常不多见，但多达85%的病例最终肾脏病变成为主要的临床症状，表现蛋白尿，血尿，红细胞管型和肾功能不全。在个别病例病变累及输尿管和前列腺，表现尿路梗阻和前列腺炎。

（三）心脏

尸解报道30%的病例心脏受累，但与心脏肉芽肿和血管炎损伤相关的临床表现不常见，然而由于心律紊乱，冠状动脉炎引起死亡的病例已有报道，心包炎和充血性心肌炎也有发生。

（四）皮肤

几乎一半的病人皮肤受累，紫癜是常见的皮肤学病变，可以发展到超出下肢的范围，躯干，上肢、颜面均可受累，结节或皮肤溃疡形成不常见。

（五）眼

50%的病人眼受累，病变来自两个原因，化脓性鼻窦炎可以直接扩展到眼眶，并引起泪囊炎，眼球突出，海绵窦栓塞和视力受损；眼部血管炎本身导致结膜炎、巩膜炎、巩膜外侧炎、角膜巩膜溃疡、眼色素膜炎，眼底动脉闭塞和视神经炎，甚至眼睑亦可受累，有个别病例的报道，眼睑和结膜受累可以是WG的早期表现。

（六）神经系统

约20%的病例有神经系统受累，脑血管炎可以使中枢神经系统受累，包括Ⅱ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅻ对颅神经。从鼻窦扩展而来的肉芽肿可以影响到垂体，造成隐性糖尿病，周围神经的血管炎引起多发性单神经炎和多神经炎。

（七）关节

70%的病例有关节痛，大小关节均可发生，通常在疾病的早期，缓解后不留关节的残疾，关节肿不常见。

肉芽肿和血管炎也可发生在其他器官，例如肠，但不多见。如发生，临床出现相应症状。

【实验室检查】

（一）一般实验室检查

WG多为正色素、正常红细胞形态的贫血，轻度非嗜酸性白细胞增多，血沉增快，血小板增多和高球蛋白血症是常见的实验室异常指标，无特异性。C反应蛋白增高常被视为疾病活动的监测标准，所有免疫球蛋白的水平均升高，以IgA升高更有意义，50%以上的病例类风湿因子阳性，在疾病影响到多系统的病人中常见抗核抗体和冷球蛋白通常缺如，血清总补体和C_3水平正常或增高。约一半的活动期病例中有免疫复合物存在。尿液分析，尿蛋白和沉渣异常提示肾脏受累。

（二）血清中性粒细胞蛋白酶3及其抗体

PR3是29KD的糖蛋白，存在于中性粒细胞的嗜碱颗粒中，正常血清中即能检出。在WG病人血清中，疾病活动期升高，伴随治疗，疾病缓解，PR3水平下降，可用此观察病情的转变及治疗效

果，近年在活动期 WG 血清中查出抗 PR3 抗体，特异性较高。

（三）抗中性粒细胞胞浆抗体

1982 年 Davies 等，1984 年 Hall 等分别描述了在阶段性坏死性肾小球肾炎和系统性血管炎的病人中有抗中性粒细胞胞浆成分的抗体存在。Van der Woude 等报道通过免疫荧光可以发现 WG 中存在抗胞浆抗体，这些在 WG 病人血清中的抗体出现有特征性的胞浆颗粒染色构型，这些抗体被称为 ANCAs。通常 ANCAs 有两种构型，C-ANCA（Cytoplasmic ANCA）是指胞浆染色的 ANCA，P-ANCA（Perinuclear ANCA）则指核周边染色的 ANCA。P-ANCA 在肾小球肾炎，各种形式的血管炎，胶原血管疾病和感染性疾病中更常见，这些抗体直接作用于脊髓过氧化物酶和弹性硬蛋白酶，因此 P-ANCAs 不具有对任何疾病的特异性。C-ANCA 则更多见于 WG，对 WG 的意义更大。C-ANCA 是一个存在于人中性粒细胞嗜碱颗粒中的 29KD 的蛋白分子，它具有来自弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 中的丝氨酸蛋白酶的特性。在一组大样本的 WG 病例分析中，90%病例有特异性的 C-ANCA，有多种胶原血管疾病，包括复发性多软骨炎，结节性多动脉炎和其他肉芽肿或有关感染性疾病中则未发现有 C-ANCA。在 MPA 中和个别急进型肾小球肾炎中也有 C-ANCA 发现，有人认为 MPA 和这些急进型肾小球肾炎是 WG 发展过程中的一部分。

在局限性 WG 中，60%的病例 C-ANCA 阴性，C-ANCA 阴性也不能排除 WG 的诊断，尽管 C-ANCA 给临床医生提供了一个重要的诊断方法，但仍需更多地结合临床特点和工作经验做出诊断。

C-ANCA 滴度与疾病的活动度平行，然而 C-ANCA 的滴度基线因人而异，每一个人有每一个人的基线，病人之间不能相互比较。

【诊断】

由于 WG 起病多较局限、隐袭，易被漏诊误诊，提高对该病的警惕很重要，对有慢性逐渐加重的鼻炎、鼻窦炎、口腔腭部鼻粘膜溃疡，中耳炎反复继发金黄色葡萄球菌感染者要进行细致的检查。WG 的诊断除临床表现特征外，组织病理学有坏死性血管炎和坏死性肉芽肿对诊断意义重大。1990 年美国风湿病学学会（American College of Rheumatology，ACR）制定了 WG 的诊断标准（表 20-23-1）。这一标准仅能做参考，要结合临床及其他实验检查才能做出确切诊断。病人具有系统疾病的特征，C-ANCA 阳性，可做出拟似诊断，鼻粘膜溃疡，眼球突出，肺浸润或形成肺空洞，蛋白尿和尿沉渣异常提示进一步诊断的可能。贫血，血沉增高，白细胞增多，类风湿因子阳性，Ig 升高可确定疾病的系统性质，组织活检有 WG 的病变则可确诊。大多数 WG 病例早期都有上呼吸道受累，这给组织活检确定诊断提供了极好的机会，鼻粘膜或鼻窦组织的活检简单安全可靠，肺组织可通过开胸活检得到，活检组织要充足，要足以做出适当的病理诊断。肾活检对诊断价值很大，甚至可以做出最后诊断。

表 20-23-1　1990 年 ACR 关于 WG 的分类标准*

标　准	定　义
1. 鼻或口腔炎症	逐渐加重的痛性或无痛性口腔溃疡，脓性或血性鼻分泌物
2. 异常胸部 X 光片	胸片显示有结节，固定位置的肺浸润或空洞存在
3. 尿沉渣异常	镜下血尿（<5 个红细胞/每高倍镜视野）或在尿沉渣中有红细胞管型
4. 组织活检肉芽肿炎性改变	组织学改变显示在动脉壁内或在血管周边，或在血管外（动脉或小动脉）有肉芽肿炎性改变

*有血管炎的病人伴有上述 4 条标准中 2 条及 2 条以上者可诊断 WG，其敏感度 88.2%，特异性 92.0%。

【鉴别诊断】

WG 与一些有类似临床表现的疾病在治疗上有很大差别，因此必须鉴别诊断排除这些疾病。

一些感染，特别是分支杆菌属，奴卡氏菌和霉菌的感染可有类似呼吸系统的表现，在肺形成浸润和结节，这些感染可通过特殊染色和适当的培养鉴别。和感染相关疾病中所见的血管炎，通常不是坏死性血管炎，可与 WG 鉴别。

结核性肉芽肿、类风湿结节和 Churg-Strauss 综合征的肉芽肿可有类似 WG 组织病理改变，临床上也有 WG 的类似表现而影响诊断。但认真分析仍有许多不同之处，如结核性肉芽肿可有结核菌素试验阳性，抗结核治疗有效。类风湿结节同时伴有其他类风湿关节炎的表现，特别是关节表现与 WG 不同。Churg-Strauss 综合征常有过敏史和哮喘，疾病多为三个阶段，过敏史或哮喘，伴有 Löffler's 综合征的血嗜酸细胞增高及组织嗜酸细胞浸润，最后出现系统性血管炎。病理除有坏死血管炎肉芽肿表现外，嗜酸细胞浸润明显。

淋巴瘤样肉芽肿，免疫过氧化物酶染色，细胞内有多克隆免疫球蛋白，可与 WG 鉴别。细胞瘤

样肉芽肿现被认为是一种淋巴增殖性疾病，而不是肉芽肿性血管炎。

【治疗】

60年代以前，WG几乎是致命的疾病，死亡率很高，肾衰是主要的致死原因，糖皮质醇激素的治疗仅在一些病例中病情得到改善，总体上死亡率没有得到明显的改观。自治疗中引入细胞毒药物后，病情方得到较有效的控制，病程有了较满意的改变。

（一）糖皮质醇激素

糖皮质醇激素仍是治疗WG首选药物，一经确诊应不失时机地及早用药，以强的松（Prednison）为例，按1mg每日每千克体重服用，可顿服亦可分次服用，一旦疾病得到控制，可以逐渐减量至维持量5mg～10mg/d后长期服用，至少一年，再根据病情考虑能否停药。

（二）细胞毒药物

WG伴有显著的系统征象者或单纯使用糖皮质醇激素疾病不能控制的病例，在维持使用糖皮质醇激素治疗下积极结合使用细胞毒药物。使用细胞毒药物的优点有：①可以明显提高WG的缓解率及延长生存期；②缩短糖皮质醇激素的治疗期和减少其使用量，避免或减轻由糖皮质醇激素引起的致命合并症。目前较为广泛使用的细胞毒药物有：环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX），硫唑嘌呤（Azathioprine），甲氨蝶呤（Methotrexate，MTX），瘤可宁（chlorambucil）和氮芥（Nitrogen mustard）等。所有上述药物相对都有一定疗效，但据经验，CTX效更佳。

CTX可口服、小剂量静脉给药或大剂量静脉冲击治疗，三种给药方法疗效无显著性差异，但据我们的经验和一些报道，大剂量静脉冲击治疗似疗效更好。口服剂量2mg每日每千克体重一次服用，小剂量静脉给药200mg隔日一次或每周二次，大剂量冲击治疗按每平方米体表面积750mg～1500mg每3周至4周一次，根据病情可适当再加大剂量或给药次数，一般待疾病控制，总量达8000mg以上再考虑减药或拉长给药时间。在用药期间要严格注意药物引起的副作用，及时发现做出适当处理，尽管三种给药方法疗效无明显差异，但在药物副作用方面，根据我们的经验略有差别，如大剂量冲击治疗出现发烧、脱发较口服明显，而血象抑制往往能在下次用药前得到缓解而不影响继续使用药物，对于使用那种给药方法可根据情况选择。对CTX副作用大不能继续使用的病人也可以试用硫唑嘌呤等细胞毒药物，以维持疾病的治疗。

（三）复方新诺明（Trimethoprim-sulfamethoxazole）

此药为磺胺类抗菌药物，在两种情况下可考虑使用，一些局限性较轻的WG病人可以单独使用，在标准的激素加细胞毒药物治疗失败的病例，加用该药后，部分病人得到控制，但未坚持使用者病情又复加重，因此一旦开始使用复方新诺明后，也应该无限期地持续使用，不可轻易停药。

尽管上述治疗有效，仍有一些顽固病例不缓解，以及出现与治疗有关的合并症，这种病例中的80%多因有不可逆的病变出现，有40%以上出现治疗有关的副作用。对治疗的反应可通过临床征象，血沉，C-反应蛋白，PR3和C-ANCA水平推断。疾病可以复发，根据病情的严重程度，增加CTX或加大激素用量控制，合并感染，如鼻窦金黄色葡萄球菌感染，能刺激疾病突然爆发，因此要积极避免和治疗。

WG伴有显著肾功能不全的病人治疗结果不佳，尽管使用细胞毒药物和激素，终末阶段肾衰的病人仍需靠透析维持生命，类似这样的病人有报道在肾移植后能获得较好的控制。

【预后】

早期诊断治疗以及治疗中是否出现合并症对预后有重大影响，目前尚无准确的生存期统计，有报道75%的病人生存期达5～8年，最长达10余年，另外约6%死于细胞毒药物或激素治疗的合并症。

（张奉春）

参考文献

1. Conn D. L., et al. Vasculitis and Related Disorders. Textbook of Rheumatology Fourth Edition. Edited by Kelley W. N., et al. W. B. Saunders Company
2. Csernok E., et al. Activated Neutrophils Express Proteinase 3 on Their Plasma Membrane in Vitro and Vivo. Clinical & Experimental Immunology, 1994, 95:244
3. Grant S. C., et al. Wegener's Granulomatosis and the Heart. British Heart Journal, 1994, 71:82
4. Stegeman C. A., et al. Association of Chronic Nasal Carriage of Staphylococcus Aureus and Higher Relapse Rates in Wegener Granulomatosis. Ann. Intern. Med. 1994, 120:12
5. Henshaw T. J., et al. Elevations of Neutrophil Proteinase 3 in Serum of Patients with Wegener's granulomatosis and Polyarteritis Nodosa. Arthritis & Rheuma-

tism, 1994, 37:104

6. Nolle B., et al. Anticytoplasmic Autoantibodies: Their Immunodiagnostic Value in Wegener's Granulomatosis. Ann. Intern. Med. 1989, 11:28
7. Davenport A., et al. Clinical Relevance of Testing for Antineutrophil Cytoplasm Antibodies (ANCA) with a Standard Indirect Immunofluorescence ANCA Test in Patients with Upper or Lower Respiratory Tract Symptoms. Thorax, 1994, 49:213
8. Leavitt R. Y., et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Wegwener's Granulomatosis. Arthritis & Rheumatism, 1990, 33:1101
9. Jennings J. G., et al. Anti-proteinase 3 Antibodies, Their Characterization and Disease Associations. Clinical & Experimental Immunology, 1994, 95:251
10. Reinhold-Keller E., et al. Influence of Disease Manifestation and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Titer on the Response to Pulse Cyclophosphamide Therapy in Patients with Wegener's Granulomatosis. Arthritis & Rheumatism, 1994, 37:919
11. 张奉春等. 环磷酰胺治疗狼疮肾炎的临床观察. 中华医学杂志, 1991, 71:644
12. 李龙云等. 肺血管炎和肉芽肿病. 中华内科杂志, 1992, 31:424
13. McDonald T. J. & DeRemee R. A.. Head and Neck Involvement in Wegener's Granulomatosis. Advances in Experimental Medicine & Biology, 1993, 336:309

第二十四章　变应性血管炎

【概述】

变应性血管炎（hypersensitivity vasculitis）是以小血管、小静脉、毛细血管和小动脉，尤以毛细血管后静脉的炎症为特点的一组血管炎疾病。肌型动脉不受累及，临床表现以皮肤血管病变为主，皮肤外器官血管病变较轻，多累及关节和肾脏，多不构成不可逆性器官功能障碍和生命危险。有学者将超敏性血管炎合并明显全身多器官损害的疾病归类于多血管炎重叠综合征，认为属于全身性血管炎的边缘类型。变应性血管炎又称小血管炎（small vessel vasculitis），过敏性血管炎（allergic vasculitis），因其组织病理学特征为血管壁有中性粒细胞浸润及白细胞碎片（白细胞破碎的细胞核碎片），故又称白细胞碎片性血管炎（Leukocytoclastic Vasculitis）。

由上述，变应性血管炎是一含义广泛且模糊的名词。如按过去概念乃由于暴露于抗原刺激后诱发，则可出现于很多情况中。按 Chape Hill 会议分类定义，应只限于影响小血管，多表现为在皮肤的血管炎病（故又有皮肤坏死性血管炎之名）。就病理白细胞碎片性血管炎而言，下表（表 20-24-1）诸情况皆可有之。换言之，这些情况皆可有皮肤血管炎的表现。变应性血管炎名称指下表中第一类及第三类。第二大类有的是不只侵犯小血管，且侵犯中血管，有的有其独具的临床表现，可按各有关疾病进行诊断治疗。

表 20-24-1　可发生白细胞碎片性血管炎的疾病分类

1. 外原物质诱发	低补体荨麻疹性血管炎
药物	高丙球蛋白性紫癜
异蛋白	结节性多动脉炎
感染	亚急性心内膜炎
2. 并存疾病	慢性活动性肝炎
结缔组织疾病	溃疡性结肠炎
类风湿关节炎	腹膜后纤维化症
系统性红斑狼疮	原发性胆汁性肝硬变
干燥综合征	Goodpasture 综合征
皮肌炎/多发性肌炎	3. 病因不明
硬皮病	Henoch-Schönlein 综合征
复发性软骨炎	原发性可触及性紫癜
肿瘤	持久隆起性红斑
冷球蛋白血症	

【病因和病理学特点】

确切病因有的可肯定，但多数不清楚。一般认为本组疾病的病因可能为某些外源性或内源性抗原性物质。外源性刺激物如药物（磺胺、碘、青霉素、氯噻嗪类等），异种血清，各种感染源（包括病毒、人类免疫缺陷病毒、细菌、乙型肝炎病毒）和其他。内源性抗原物质可能产生于某些肿瘤或肿瘤组织的代谢产物；在某些结缔组织疾病中，病因不明，可能是不同遗传背景下，多种因素的综合作用激发自身免疫反应而致病。多数病人的组织病理学检查表明组织中免疫复合物沉积在本病的免疫发病机制中占有重要地位。

组织病理学特点为小血管、小动脉、小静脉、毛细血管壁内和周围组织中有中性粒细胞浸润，白细胞碎片（中性粒细胞片段或细胞核碎片）及纤维素沉积。小血管内皮细胞水肿、肥大、坏死。部分病例有单核细胞和淋巴细胞浸润。血管腔内可有纤维素样栓子形成。血管外可见红细胞、白细胞渗出。有肾受侵表现者，肾小球病变主要为局灶性、增殖性肾小球肾炎，但病变差异很大，自极轻微病变至弥漫性、有新月体形成的增殖性肾小球肾炎。

【临床表现】

临床表现多种多样，常见有发热、焦虑、全身不适、肌痛、关节痛，但典型关节炎少见。突出损害为皮肤血管炎，表现为荨麻疹、丘疹、出血性丘疹、瘀斑、结节、水疱、大疱、皮肤糜烂和溃疡或复发性荨麻疹。病人常感皮肤瘙痒，针刺样或烧灼性疼痛。病变以下垂部位如下肢和骶部突出。某些病人可伴有皮肤外血管炎，以关节和肾脏受累多见，患者关节痛，可出现血尿和蛋白尿，少数病人呈肾功能衰竭。胃肠道症状有腹痛、出血，以 Henoch-Schönlein 紫癜为突出。也可有外周神经病变。肺部血管受累在胸部 X 线片上可显示肺部非特异性渗出病变。血象显示轻度白细胞增多、贫血、血沉增速，嗜酸性粒细胞可有轻度增多。血清补体水平降低为本组疾病中一种特殊类型，可能与先天性补体缺陷有关。循环免疫复合物增高与补体水平下降与疾病严重性相关。部分病人乙型肝炎表面抗原阳性。其他非器官特异性抗体测定如抗核抗体（ANA）、类风湿因子，可提取性核抗原抗体

(ENA)可为阳性，但滴度不高。

变应性血管炎急性期病程可持续数周，病变消退后常留下色素沉着。部分病人可反复发作，少数患者转变为慢性过程，持续数月或数年。

变应性血管炎主要为一儿科疾病，多数发生于7岁前，但成人甚至老年人亦可发生。成人几乎每例皆有皮疹，更有坏死趋势。关节表现可涉及大或小关节（儿童多影响膝踝关节）。胃肠道表现较儿童少见。肾损伤与儿童相似，但似更易出现肾功能衰竭，病程更缓进。成人可出现心肌损伤，而在儿童中极少见。

【预后】

由于不同报告选择病例不同，很难估计本病的预后。很大程度上有无肾脏疾病，对预后影响最大。肾活检对估计预后有帮助。有显微镜下血尿者，或多数并有显微镜下血尿及蛋白尿者，二年后肾功能仍保持正常。以急性肾炎特别是肾病综合征起病者，预后差，两年后保持肾功能正常者，不足50%。与此相似，肾活检示少于50%肾小球有新月体者，只4%发展有肾功能衰竭，但50%～75%肾小球有新月体者，25%出现肾功能衰竭或2/3需行透析治疗。尽管如此。本病预后差异很大，临床及肾病理表现重者可能完全康复，而临床表现轻者反进展成肾功能衰竭。总的说，超敏感血管炎预后良好，死亡率一般为1%～3%。25%～40%患者多有反复，多为皮肤病变的反复。病情好转或恶化，急性发作缓解后最初2～5年最为重要。此期内密切追随病情如血压、尿常规等，至为重要。

【治疗】

随病情轻重不一，治疗自有很大不同。最重要的尽力寻求发生的病因并给予相应处理，如对可确定引起的外因如药物，异蛋白、环境中的过敏原，应脱离并避免再接触，亦可使用抗过敏药。虽然文献中报告消炎痛，羟基氯喹，秋水仙碱，dapsone皆有一定效果，但重型病例，特别是有进行性肾损伤者，或有结缔组织病等内在疾病者，仍需周身使用肾上腺皮质激素。Henoch-Schönlein紫癜急性期激素可有效缓解腹痛和/或关节痛及皮疹，但是否可防止肾损伤及最终预后，意见不一。激素治疗已无效而病情又进展者，亦可考虑加用免疫抑制剂。

（张乃峥　黄传富）

参考文献

1. Gratton CH. Small vessel vasculitis. In: Maddison P J, Isenberg D A, Woo P, Glass D N. Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford University Press, 1993, 860
2. Gibson M D, Daniel Su W P. Cutaneous Vasculitis. Rheum Disease Clin N America, 1995, 21:1007

第二十五章　巨细胞动脉炎和风湿性多肌痛

第一节　巨细胞动脉炎

巨细胞动脉炎（giant cell arteritis，GCA）是一原因不明的系统性坏死性血管炎病，主要累及从主动脉弓发出的动脉分支，也可累及中等大小的动脉。血管炎症部位可形成肉芽肿，含数量不等的巨细胞，故又称肉芽肿性动脉炎。病变常呈节段性分布，临床表现可因受累血管部位不同而表现复杂，典型者呈颞部头痛，头皮及颞动脉触痛，间歇性下颌运动障碍，因而 GCA 又称颞动脉炎（temporal arteritis，TA）或颅动脉炎（cranial arteritis），部分 GCA 患者可伴发风湿性多肌痛（polymyalgia rheumatica，PMR），后者是一种临床综合征，表现为颈、肩胛带及骨盆带肌疼痛和晨僵。GCA 与 PMR 两者关系密切，发病年龄均多在 50 岁以上，女性多于男性。

【流行病学】

GCA 呈明显地域性分布，多见于欧美老年白人，50 岁以上人群 GCA 年发病率为 0.49/10 万人～23.3/10 万人，1982 年在丹麦经活检证实有动脉炎的发病率为 23.3/10 万人。其次是地中海国家，如法国 9.4/10 万人，西班牙 10.4/10 万人，以色列 7.0/10 万人。亚非地区报道较少，日本 1985 年全国性调查仅发现 70 例 PMR 和 3 例 GCA，我国 1992 年北京协和医院报道 8 例 PMR，其中 4 例合并 GCA。对本病认识不足，或颞动脉活检甚少及病变的节段性分布造成颞动脉活检结果假阴性，可能是影响本病发病率差异的原因。尸检研究表明巨细胞动脉炎的存在较有临床表现者更为常见。Ostberg 曾对 889 例颞动脉和 2 例主动脉进行尸检，发现有 1.6% 的死者有巨细胞动脉炎的存在。所有研究均证实 GCA 主要在老年人中发病，随年龄递增，GCA 是西方白种老年人最常见的血管炎病。

【病因及发病机制】

GCA 的病因与发病机制尚不清楚，其原因可能是多因素的，在内在因素及环境因素共同作用下，通过免疫机制致病。GCA 虽呈地域性分布，但白种人发病率明显高于同地区黑人，如田纳西某地区黑人与白人发病率之比为 1:7，且本病有家族聚集，包括姐妹、兄妹、父女同时患病，均提示遗传素质可能是发病的内在因素之一。基因分子生物学研究表明，GCA 明显与 HLA-DR_4 相关，有报道是正常人的 2 倍。在 HLA-DR_4 阴性的 GCA 患者中，DR_3、DR_8 和 DR_{13} 阳性率增高。HLA-DR_4 阳性和阴性 GCA 患者的临床表现无明显不同，HLA-DR_4 纯合子并非增加动脉炎的危险因素。GCA 几乎均在 50 岁以上发病，提示本病与年龄密切相关。

早在 Hutchinson 和 Horton 首次描述 GCA 时就认识到免疫因素参与了动脉炎症反应。在受累动脉基质中存在有大量的抗原递呈细胞、巨噬细胞和 T 细胞。T 细胞均是 CD_4^+ 或 CD_8^+ 细胞，而以 CD_4^+ 占优势，浆细胞和中性粒细胞很少或缺如。巨噬细胞、上皮样细胞和巨细胞均表达 HLA-DR_4 及粘附分子 LFA-1、LFA-3 和细胞间粘附分子-1（ICAM-1），在动脉壁炎症部位激活受损 T 细胞表达 HLA-DR_4 及 integrin 受体和白介素-2（IL-2）受体，产生 IL-2 及干扰素 γ（γ-IFN），激活免疫反应。这些都支持动脉壁即是局部细胞介导的免疫反应场所。GCA 循环血中 IL-6 水平升高而肿瘤坏死因子 α（TNF-α）水平正常，外周血中 CD_8^+ T 细胞减少，但细胞总数没有变化。

体液免疫反应在 GCA 发病中的作用尚不明确，尽管在 GCA 多数患者可有循环免疫复合物（CIC）存在，且其水平与疾病病情活动性相关，但免疫荧光及免疫组化研究未发现 CIC 在 GCA 动脉损伤发病机制中有重要作用。虽然在 GCA 中常有抗磷脂抗体（APL）存在，但 APL 在 GCA 血管闭塞发生中的作用尚不明了。APL 在活动性动脉炎患者血清中滴度较高，皮质激素治疗后可迅速下降。部分 GCA 患者通过免疫荧光方法可检出抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA），但滴度较低，且对与血管炎相关的中性粒细胞抗原无特异性。

体液免疫和细胞免疫系统都可能参与了 GCA 的发病，但 GCA 肉芽肿形成的病理学特征更多提示细胞介导的免疫反应更为重要。

【病理】

GCA是系统性血管炎病，几乎全身所有血管包括动脉和静脉均可受累，但主要累及主动脉弓的分支动脉，颞浅动脉最易受累，其次为椎动脉、眼及后睫状动脉，偶有颈内动脉、颈外动脉或视网膜中央动脉受累。一些尸检研究表明GCA也可侵犯大血管如主动脉、颈内及颈外动脉、锁骨下动脉及肱动脉、腹部动脉。颅内动脉也可累及，肺动脉及肾动脉很少受累。一些病例随访活检或尸检调查表明，即使临床症状缓解，病变部位仍有轻度炎症。

GCA炎症可累及动脉全层。早期或受累较轻的动脉淋巴细胞聚集成团，局限于内外弹力层或外膜，内膜增厚伴有明显细胞浸润。病变严重时各层都受影响，炎症最明显部位通常位于内弹力层附近，引起弹性纤维断裂、分层，巨细胞聚集。

巨细胞通常出现在动脉壁的坏死部位和肉芽肿处，同时还有多核组织细胞、组织细胞、淋巴细胞（主要是T辅助细胞）以及一些浆细胞和纤维母细胞。嗜酸性粒细胞也可以出现，但中性粒细胞少见。炎症病变一般呈节段性或片状分布，偶尔也可累及一段较长的动脉。炎症活动部位可出现血栓形成，但可再通。巨细胞并非总是出现，在不同部位出现机会也不相同，阳性率依次为大动脉、中动脉、小动脉或其它部位血管，也不是在所有切片均能找到巨细胞，因此，即使未找到巨细胞，但如有相应的病理组织学特征，也可确诊GCA。假如进行多部位血管的多层切片活检，会增加活检阳性的机会，也会增加发现巨细胞的机会。

血管炎慢性期细胞浸润消失，内膜纤维增生，内膜增厚。本病很少出现坏死性血管炎的纤维素样坏死。

【临床表现】

几乎所有患者起病年龄都在50岁以上，平均发病年龄为70岁。偶有45～50岁的病例，但多不典型。女性发病明显高于男性，性别比约为2～4:1。本病起病可很突然，一些患者甚至可指出发病日期或时间，也可隐匿起病，症状一般在确诊前已持续数周或数月。

（一）全身症状

多数患者有乏力、纳差、发热、体重下降，这些可以是早期或首发症状而导致误诊。发热无一定规律，多为中、低度，偶尔可达39～40℃。

（二）器官受累表现

多数患者在病程中会出现动脉炎的相应症状，主要是由于受累血管炎症及管腔狭窄，相关器官供血不足和受损所致。

1．头痛、头皮触痛或头皮结节

头痛是GCA最常见的症状，约半数患者头痛为其首发症状。2/3以上的患者表现为特异性头痛，一般位于一侧或双侧颞部，头痛明显，呈针刺样痛、烧灼痛或钝痛，多为持续性，也可为间歇性。头痛是颅动脉受累的征兆，但与疾病严重程度并不相关。头皮触痛明显，一般局限于颞动脉或其他颅动脉分布区域，也可弥散分布。头皮结节较少见，多沿颞动脉走行分布，具有诊断价值。颞动脉受累典型者动脉屈曲、怒张，搏动增强，但也可搏动消失、观察不到颞动脉。

2．眼部表现

GCA眼部表现多样，发生率为25%～50%。常见表现为复视、上睑下垂，一过性或持续性、部分或完全失明。失明是本病最严重的并发症之一，也是其主要的致残原因。近年来由于重视早期诊治，失明率已由过去的40%～60%下降至6%～10%。眼动脉或后睫状动脉受累引起缺血性视神经炎是失明的最常见原因，也可因中央视网膜动脉阻塞所致。动脉炎病变导致枕部皮质梗死也可引起失明，但很罕见。失明可为首发症状，或在其他症状出现数周或数月后突然发生，常于头痛消失后出现，呈无痛性，最初表现为视力模糊，视野缺损，24～48小时后可进展为完全失明。失明可为双侧或单侧。一侧失明如不及时治疗，对侧眼通常于1～2周也将受累，甚至可在24小时之内发生。眼部表现系眼科急症，应及时进行治疗，以预防失明的发生。眼底镜检查失明者早期表现为视神经缺血，轻度视网膜水肿，静脉曲张，视盘苍白水肿，偶散在棉絮斑片小出血点，可有色素沉着。数周或数月后，这些急性表现消失，仅残留视神经萎缩。

眼肌麻痹也较常见，一般与复视同时发生。较轻的患者仅有复视，仔细检查方可发现动眼神经异常，而若仅有眼肌麻痹不伴复视，多有明显视力下降。眼肌麻痹主要为向上凝视困难，时轻时重，常同时有其他眼症状异常，其原因可能系神经原性或肌肉病变引起。瞳孔异常少见，表现为双侧不等大或散大，偶见霍纳综合征（Horner syndrome）。

3．间歇性运动障碍

约2/3患者出现间歇性运动障碍，典型者为颌部间歇性运动障碍，绝大多数为单侧颌部受累，系由于面部动脉血管炎后引起血管狭窄甚至阻塞招致供血不足的结果，表现为长时间咀嚼后颌部明显疼痛，甚至被迫停止活动，休息后症状缓解，严重者

可影响吞咽。还有的患者味觉迟钝，或谈话多后吐字不清，也都是面动脉分支供血不足的表现。这些症状对 GCA 诊断具有高度特异性，但出现较晚。由于面动脉受累患者还可出现下颌肌肉痉挛。间歇性运动障碍也可影响四肢，表现为间歇性跛行、上肢活动不便，但较少见。

4. 神经系统表现

30%患者可有神经系统受累，表现不一。最常见为一过性脑供血不足或中风。中枢神经系统表现急性期高达 10%～15%，椎基底动脉系统受累多于颈内动脉系统受累，其中基底动脉血栓形成或梗死是 GCA 最常见的死亡原因，主要表现为运动失调、外侧延髓综合征、半球性斜视、谵妄、听力丧失等。周围神经病变包括单神经炎或周围性多神经病变，可累及上下肢。推测周围神经损害系继发于营养神经的动脉受累所致，但少有病理证据。

5. 呼吸系统表现

尽管 GCA 很少侵犯肺血管，但仍有 10%患者有明显呼吸道症状，尤其 GCA 伴有 PMR 表现时。最常见的症状为咳嗽，多为持续性干咳，昼夜均可发作，谈话、运动胸廓时加重。咽痛也较常见，偶有舌痛报道。引起呼吸道症状原因尚不清楚。

6. 心血管系统表现

10%～15%患者有大动脉受累的临床表现，如上肢间歇性运动障碍。颈部、锁骨下、腋下或动脉分支处可闻及血管杂音并有血管触痛，特别是在锁骨下动脉区。动脉炎的早期体征表现为颈动脉窦敏感性增高，患者平卧位轻压之可引起短暂心跳停搏 1～2 次。有时可发生主动脉瘤形成或破裂。GCA 心脏受累并不多见，冠状动脉炎致狭窄性改变，患者可有心绞痛，严重者可发生充血性心力衰竭甚至心肌梗死。偶发心包炎及心肌炎。

7. 其他

精神症状有时为 GCA 的主要症状，表现为抑郁或意识模糊。甲状腺及肝功能异常也有报道。

【巨细胞动脉炎与风湿性多肌痛的关系】

尽管 GCA 与 PMR 在同一年龄组发病，二者关系密切，且常共同出现于同一患者，但二者间的确切关系并不十分清楚。

有人认为 PMR 是 GCA 临床表现之一，只不过是 GCA 前期表现，有些患者可进展为 GCA，约 40%GCA 出现 PMR。对 PMR 随访，Olmsted 地区流行病学研究显示 10 年后，15%PMR 出现 GCA。对无 GCA 临床表现的 PMR 活检结果很不一致，0～80%病例有 GCA 证据，估计与病例选择及活检技术有关，但提示部分 PMR 实质上是亚临床型 GCA。

近年来更多学者研究发现，PMR 活检中绝大部分无 GCA 证据，大多数 PMR 始终不会进展到 GCA，且 PMR 并非仅见于 GCA，其它血管炎中也可出现，如结节性多动脉炎。越来越多的资料表明 PMR 独特的病理特点为近端滑膜炎，因而，也有人认为 GCA 与 PMR 是分别独立的疾病，可能由同一病因引发，由于存在相同的基因易感性，分别引起动脉炎和滑膜炎。

【实验室检查】

实验室检查对于 GCA 无特异性，与 PMR 相同，GCA 患者在活动期可有轻度或中度贫血，淋巴细胞分类正常，血小板可增多。血沉（ESR）、C 反应蛋白（CRP）升高，ESR 一般高于 50mm/h，甚至可达 100mm/h，此二指标仅反映机体发生急性炎症反应，与病情活动性并不完全平行。碱性磷酸酶（AKP）增高，可大于正常 1.5 倍，在 GCA 中特异性可达 80%以上。血清反映肌肉损害的酶系正常，抗核抗体和类风湿因子阴性，可有 APL 阳性，肾功能及尿液分析正常。

【动脉活检】

凡怀疑 GCA，应提倡及时行动脉活检，活检阳性即可诊断，特异性为 100%，同时动脉活检还能协助评估疾病严重程度，作为调整糖皮质激素治疗剂量依据之一。GCA 血管病变呈跳跃性，且受累血管范围部位不同，表现各异，有的呈典型病理特征，如肉芽肿形成，单核细胞浸润，可见巨细胞、内膜断裂等，有的仅表现为其中一点，甚至可能因未切到病变部位出现假阴性，故活检阴性不能排除本病。

活检动脉一般为颞动脉，尽量选择有压痛及有症状或疑有异常的动脉节段。局部麻醉下进行，切取动脉长度一般 2～3cm。双侧颞动脉活检可提高阳性率，糖皮质激素治疗后可降低活检阳性率。

【诊断】

GCA 临床表现多样，极易误诊或漏诊。老年人原因不明的发热及血沉明显增快，应想到巨细胞动脉炎的可能，确诊有赖于颞动脉活检。根据 Hunder 等总结分析 241 例 GCA 临床资料，1990 年美国风湿病学学会系统性血管炎组提出 GCA 新分类诊断标准（见附表 20-25-1），其中特别强调发病年龄，发病年龄在 50 岁以上，加上颞动脉触痛或搏动减弱，或头皮触痛，即可正确诊断 57%的 GCA，特异性达 92%，这在其他血管炎中并不常见。

表 20-25-1 美国风湿病学学会 1990 年 GCA 分类标准

1. 发病年龄＞50 岁。
2. 新近的头痛。新起或与过去不同类型的局限性头痛。
3. 颌、舌或吞咽的间歇性运动障碍或不适，在咀嚼、舌活动或吞咽时发生或加重。
4. 颞动脉异常。颞动脉触痛、搏动减弱，同颈动脉硬化无关。
5. 头皮触痛和结节。颞动脉区或头皮出现触痛或结节。
6. 动脉活检异常。活检标本示动脉炎症，伴有大量单核细胞浸润和肉芽肿性炎症，通常含有多核巨细胞。

根据 GCA 易感人群、病史、临床表现及病理特点，不难将 GCA 与其他血管炎相鉴别。

【治疗】

若能确诊巨细胞动脉炎，即应给予糖皮质激素治疗。如若临床高度怀疑 GCA，且合并血管病变并发症如失明，即使颞动脉活检阴性，也应积极给予皮质激素治疗，从而可减少并发症的发生、缓解症状。

治疗 GCA 的起始剂量为强的松 40～60mg/d 或相当剂量的其他糖皮质激素，这一剂量几乎适合于所有患者。如果治疗有效，2～4 周内患者可出现头痛消失，精神症状缓解，神经病变减轻或消失，但眼病反应较慢。若治疗后无明显疗效，应考虑增加强的松剂量，有报道甚至增加到两倍量，还可考虑加用免疫抑制剂。皮质激素治疗 4～6 周后可渐减量，每周减量不超过 5mg。减至 10mg/d 后减量更应缓慢，约 2～4 周减 1mg，此仅为推荐剂量，因患者个体差异，用药及减量均应因人而异。减药过程中应密切观察病情，以防病情反复。疾病活动时血沉或 CRP 常增高，若予治疗，二者迅速下降，减量过程中若二者保持正常，此病复发可能性相对小，但有时病情复发却 ESR 不快，而 ESR 增快者可无临床症状。因此，应综合观察临床表现及实验室指标变化。皮质激素过快减量或骤停，可能导致 GCA 患者死亡。减量是为了寻找控制病情的最小剂量，但应维持治疗多长时间尚有争议。由于 GCA 有自限性，通常病程 1～2 年，因而理论上皮质激素治疗 1～2 年可考虑停药观察，若病情复发，再重新使用强的松。部分患者需维持小剂量皮质激素数年以上，以便控制肌肉症状。

糖皮质激素不良反应较多，发生率可达 50%。骨质疏松、压缩性骨折最为常见，且 GCA 好发老年人，长期使用强的松还可能导致高血压、糖尿病及继发感染，因而近年来推荐联合应用免疫抑制剂如环磷酰胺（CTX）、甲氨蝶呤（MTX）及硫唑嘌呤等，有助于皮质激素减量及减少其不良反应，并减少本病复发。CTX 用法不一，可用 800～1000mg/次，3～4 周静脉注射一次，也有人主张 100mg/d 口服，或采用 200mg 静脉推注隔日一次。用药期间应密切观察患者血象、肝功能及尿常规变化。MTX 可用 7.5～15mg，每周一次，口服或深部肌肉注射或静脉注射均可。

非甾类抗炎药（NSAID）对控制肌肉疼痛及头痛均有帮助，但不能控制病情及减少并发症的发生，在 GCA 治疗中只能作为辅助手段。

巨细胞动脉炎预后随受累血管不同而异，影响大血管者，有脑症状者预后不良，失明者难以恢复。早年报道 GCA 死亡率 1%～12%，近年来由于临床医师对本病认识提高，早期诊断与治疗，死亡率与正常人群相近。

（曾学军）

参考文献

1. 林禾、唐福林、董怡. 风湿性多肌痛 8 例临床分析. 综合临床医学. 1992, 8:207
2. Klippel JH and Dieppe PA. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. In Practical Rheumatology. Print by Grafos S A Sobre Papel. Barcelona, Spain. 1995, 385
3. Hunder GG. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1990, 33:1125
4. Stevens RJ and Hughes RA. The aetiopathogenesis of giant cell arteritis. Br J Rheumatology. 1995, 34:960

第二节 风湿性多肌痛

1957 年 Barber 首次提出风湿性多肌痛（polymyalgia rheumatica, PMR），这是一组临床综合征，表现为颈、肩胛带及骨盆带肌疼痛和僵硬，多见于 50 岁以上的老年人。其病因及发病机制尚不清楚，研究认为 PMR 与 HLA-DR_4 相关，甚至有报告 HLA-DR_4 在 PMR 中阳性率增高而在 GCA 中无变化，提示遗传易感性可能是本病发病原因之一。另外本病与年龄及内分泌激素变化可能有一定相关性。

关于 PMR 病理学研究较少，近年来，PMR 中滑膜炎的发现引人注目，不同研究病例系列中滑膜炎发生率为 0～100%，膝、腕和胸锁关节最为常见，为轻或中度淋巴细胞性滑膜炎，无纤维素沉

积，这可能是PMR关节症状的病理学基础。肌肉活检一般正常。

PMR可突然起病，多在数周内加重。本病通常伴有全身症状，可有低热、乏力，但高热少见。精神症状较GCA多。肩胛带或骨盆带肌肌痛是PMR最突出的局部症状，多为对称性，也可先表现为一侧肩部或髋部肌肉不适或疼痛，数周后发展至对侧，四肢近端及颈部肌肉及肌腱附着点均可累及。轻者晨僵及肌痛于晨起后1～2小时逐渐消失，休息后僵硬明显。严重者可上肢抬举受限，不能过肩、梳头，或持物，下肢抬腿及上下楼困难，难以下蹲，更有甚者翻身困难需卧床。常有夜间疼痛，可影响患者休息。与肌炎不同，PMR患者肌肉一般无压痛或仅有轻压痛，但患者可因关节疼痛和肌痛限制自身活动，晚期可出现废用性肌肉萎缩，肩或髋关节周围肌肉萎缩可致关节囊挛缩，导致关节主动及被动运动障碍。

另一常见症状为关节痛，多见于肩、膝和腕关节，膝、胸锁关节处可有一过性轻或中度滑膜炎，关节周围如肌腱、滑囊或关节囊可有压痛。关节镜检滑膜组织呈非特异性炎症改变，滑液中可有轻度炎性渗出，很难与类风湿关节炎区分。PMR滑膜炎很少引起典型的关节旁骨质疏松和侵蚀，且与类风湿关节炎关节分布部位及严重程度也不尽相同，但也有报道部分患者骶髂关节X片上可见关节侵蚀性改变和/或硬化。

PMR轻中度贫血较GCA常见，部分患者可有白细胞及血小板轻度升高。急性期未治疗的PMR中血沉和/或CRP增高较GCA更为明显，常为本病重要的诊断指标之一。PMR中肝功能异常较常见，但患者反映肌肉损害的酶系如血清肌酸激酶（CPK）正常，抗核抗体及类风湿因子常阴性。

PMR完全为一临床诊断，50岁以上的老年人有低热、颈、肩胛带及骨盆带处肌肉疼痛伴晨僵，但无明显肌肉红肿热及肌肉压痛或肌力减退、肌肉萎缩，血沉明显增快，应高度警惕PMR，但必须除外类似PMR表现的其他疾病，如类风湿关节炎、多发性肌炎、慢性感染或恶性肿瘤等。诊断PMR时还须仔细寻找有无伴发GCA迹象，若有怀疑，应积极作相应检查，主要是颞动脉活检。单纯的PMR可门诊定期随访，鼓励患者适当作肌肉运动，避免废用性萎缩及关节运动障碍。本病对小剂量激素（相当于强的松10～15mg/d）反应良好，能满意控制症状，减少并发症，病情稳定后以最小量维持1～2年，多数人在治疗4～5年后可停药观察。由于PMR均在老年发病，故应密切观察皮质激素治疗效果及其不良反应。近有报告联合应用小剂量甲氨蝶呤（MTX）7.5mg/周，半年后渐停皮质激素仅以MTX维持，取得较好疗效。PMR如不发展为GCA，预后较好。

（曾学军）

参考文献

1. Klippel JH and Dieppe PA. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. In Practical Rheumatology. Print by Grafos S A Sobre Papel. Barcelona, Spain. 1995, 385
2. Stevens RJ and Hughes RA. The aetiopathgenesis of giant cell arteritis. Br J Rheumatology. 1995, 34:960
3. Ferraccioli G, Salaffi F, Vita SD, et al. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: Preliminary results of an open randomized study. J Rheumatol. 1996, 23 (4):624

第二十六章 大动脉炎

大动脉炎是指主动脉及其主要分支的慢性进行性非特异性炎症，以引起不同部位的狭窄或闭塞为主，少数病人因炎症破坏动脉壁的中层，而致动脉扩张或动脉瘤，因病变部位的不同，其临床表现也不同。病变位于主动脉弓及其分支者曾称为高安动脉炎（Takayasu arteritis）或无脉病；在胸主动脉者，则表现所谓不典型（先天性）主动脉缩窄；在肾动脉可引起肾血管性高血压；累及肺动脉可能产生肺动脉高压；影响冠状动脉可产生心绞痛或心肌梗死。本病常为多发性病变，表现一组特异病征，故黄宛，刘力生于 1962 年首先提出缩窄性大动脉炎的概念，取代了无脉病，主动脉弓综合征，不典型主动脉缩窄等含义不清的病名。由于少数患者可产生扩张性病变，因此，目前统称为大动脉炎。

【流行病学】

本病多发于年轻女性，男女比例为 1:6～10，国内为 1:2～4。发病年龄为 5～45 岁，平均年龄约 22 岁。约 15%患者于 14 岁以内发病，30 岁以内发病约占 90%。病程为 1～28 年以上。本病开始在日本、我国及其他亚洲国家文献报道较多，MISHIMA 于 1984 年曾报告在日本患有大动脉炎病人约 3000 例，而且每年增加 100 例。1962 年黄宛等曾报道 13 例缩窄性大动脉炎。1973 年郑德裕等报道了 200 例大动脉炎的临床分析。后来在南美、北欧及非洲国家也陆续有报道，但为数较少。苏联 Pokrovsky 曾报道 235 例大动脉炎，其中大部分患者来自欧洲地区。但在英法等西欧国家及北美则罕见。可见本病于世界各地区都有发现，其患病率各有不同。

【病因与发病机制】

病因迄今尚不明确，曾有梅毒，动脉硬化，结核，血栓闭塞性脉管炎（Buerger 病），先天性异常，巨细胞动脉炎，结缔组织病，风湿病，类风湿病，内分泌异常，代谢异常和自身免疫等各种学说，应归属结缔组织病范畴。

（一）自身免疫学说

目前一般认为本病可能由于链球菌、结核菌、病毒或立克次氏体等感染后体内免疫过程所致。其表现特点，①血沉快；②血清蛋白电泳常见 γ 球蛋白及 α_1 及 α_2 球蛋白增高；③C 反应蛋白、抗链“O”及抗粘糖酶异常；④胶原病与本病合并存在；⑤主动脉弓综合征与风湿性或类风湿性主动脉炎相类似；⑥激素治疗有明显疗效。但这些特点并非本病免疫学的可靠证据。血清抗主动脉抗体的滴度和抗体价均较其他疾病明显增高，其主动脉抗原位于主动脉的中膜和外膜，血清免疫球蛋白示 IgG、IgA 和 IgM 均增高，以后二者增高为特征。

尸检发现某些患者体内有活动性结核病变存在，其中多为主动脉周围淋巴结结核性病变。Shimizu 等曾认为可能由于此处病变直接波及主动脉或对结核性病变的一种过敏反应所致。显微镜检查可见病变部位的动脉壁有新生肉芽肿和郎罕（Langhans）巨细胞，但属非特异性炎变，未找到结核菌，而且结核病变极少侵犯血管系统。从临床观察来分析，大约 22%患者合并结核病，其中主要是颈及纵隔淋巴结核或肺结核，用各种抗结核药物治疗，对大动脉炎无效，说明本病并非由于结核菌直接感染所致。

（二）内分泌异常

本病多见于年轻女性，故认为可能与内分泌因素有关。Numano 等研究女性大动脉炎患者在卵泡期及黄体期留 24 小时尿标本，发现雌性激素的排泄量较健康妇女明显增高。在家兔试验中，长期应用雌性激素后可在主动脉及其主要分支产生类似大动脉炎的病理改变。临床上，大剂量应用雌性激素易损害血管壁，如前列腺癌患者服用此药可使血管疾病及脑卒中的发生率增高。长期服用避孕药可发生血栓形成的并发症。故 Numano 等认为雌性激素分泌过多与营养不良因素（如结核）相结合可能为本病发病率高的原因。

（三）遗传因素

Numano 曾报道在日本已发现 10 对近亲，如姐妹，母女等患有大动脉炎，特别是孪生姐妹患有此病，为纯合子。对 HLA 分析可见 A_9、A_{10}、B_5、BW_{40}、BW_{51}、BW_{52}出现频率高，故认为有一种先天性遗传因子与本病可能有关。在我国已发现一对孪生姐妹患有大动脉炎，另有两对非孪生姐妹，临床上符合大动脉炎的诊断。

【发病机制】

各种原发性感染，如链球菌或结核菌或病毒等

在体内产生抗体，由于再感染引起抗体抗原反应。主动脉系统对这种抗原抗体复合体具有免疫学的亲合性或易感性，故易受影响而产生炎性病变，此为病变的活动期。当清除感染因素或主动脉抗原时，则抗主动脉抗体的产生受抑制，也抑制了体内的免疫机制，而转为病变的稳定期或非活动期。

【病理】

本病可发生于主动脉，颈动脉，椎动脉，锁骨下动脉，肾动脉，腹腔动脉，肠系膜上动脉，肠系膜下动脉，髂动脉，肝动脉，脾动脉，冠状动脉及肺动脉等。约84%的患者病变侵犯2～9支动脉，其中以肾动脉、胸腹主动脉、头臂动脉（尤以左锁骨下动脉）及肠系膜上动脉为好发部位。腹主动脉伴肾动脉受累者约占80%，单纯肾动脉受累者占20%，并且双侧较单侧多见。其次为腹腔动脉及髂动脉，肺动脉受累较常见，约占50%，常呈多发性，其病变程度较轻。病变常累及动脉全层，主要为弥漫性纤维组织增生，呈广泛而不规则的增生或变硬，管腔有不同程度的狭窄，常合并血栓形成，病变以主动脉分支入口处较严重，有时可使冠状动脉开口处或其近段狭窄。少数受累动脉壁的弹力纤维和平滑肌纤维遭受严重破坏或断裂，在局部血液动力的影响下形成动脉扩张或动脉瘤，多见于胸腹主动脉和右侧头臂动脉，且以男性较多见。部分内膜有钙化，中层常见散在性灶性破坏，其间可有炎症肉芽组织和凝固性坏死，外膜中滋养血管的中层和外膜有明显增厚，其管腔有狭窄或闭塞。动脉各层均有以淋巴细胞和浆细胞为主的细胞浸润，中层亦可见上皮样细胞和郎罕巨细胞。

电镜所见：动脉壁平滑肌细胞细长，多充满肌丝，细胞器很少。少数肌膜破坏，肌丝分解和消失，线粒体和内质网肿胀，空泡性变，以致细胞变空和解体。胞核不规则，染色质周边性凝集，成纤维细胞少见，胶原纤维丰富，有局部性溶解，网状纤维少，弹力纤维有分布均匀的低电子密度基质以及疏松纵向走向的丝状纤维。

【临床表现】

在局部症状或体征出现前数周，少数病人可有全身不适，易疲劳，发热，食欲不振，恶心，出汗，体重下降和月经不调等症状，当局部症状或体征出现后，全身症状将逐渐减轻或消失，多数病人则无上述症状。

根据病变部位可分为四种类型：①头臂动脉型（主动脉弓综合征）；②胸腹主动脉型；③广泛型；④肺动脉型。

（一）头臂动脉型（主动脉弓综合征）

1.症状　颈动脉和椎动脉狭窄和闭塞，可引起脑部不同程度的缺血，出现头昏，眩晕，头痛，记忆力减退，一侧或双侧视物有黑点，视力减退，视野缩小甚至失明，嚼肌无力和咀嚼时颌部肌肉疼痛。少数患者因局部缺血产生鼻中隔穿孔，上腭及耳壳溃疡，牙齿脱落和面肌萎缩。脑缺血严重者可有反复晕厥，抽搐，失语，偏瘫或昏迷。尤以头部上仰时，脑缺血症状更易发作。少数患者由于局部血压和氧分压低或颈动脉与周围组织发生粘连，故颈动脉窦较为敏感，易受外界压力的影响。当头部急剧改变位置或起立时，可产生颈动脉窦性晕厥现象。上肢缺血可出现单侧或双侧上肢无力，发凉，酸痛，麻木甚至肌肉萎缩。少数患者可发生锁骨下动脉窃血综合征（Subclavian steal syndrome），由于一侧锁骨下动脉或无名动脉窄50%以上或闭塞时，可使同侧椎动脉的压力降低1.33kPa（10mmHg）以上，故对侧椎动脉的血液逆流入狭窄或闭塞侧的椎动脉和锁骨下动脉，当患侧上肢活动时，其血流可增加50%～100%，于狭窄或闭塞部位的远端引起虹吸现象，加重脑部缺血，而发生一过性头晕或晕厥。

2.体征　颈动脉、桡动脉、肱动脉搏动减弱或消失，约半数患者于颈部或锁骨上部可听到二级以上收缩期血管杂音，少数伴有震颤，但杂音响度与狭窄程度之间，并非完全成比例，轻度狭窄或完全闭塞的动脉，则杂音不明显，如有侧支循环形成，则血流经过扩大弯曲的侧支循环时，可以产生连续性血管杂音。

（二）胸腹主动脉型

1.症状　由于下肢缺血，出现无力，发凉，酸痛，易疲劳和间歇性跛行等症状。伴有高血压者可有头痛，头晕，心慌，合并肺动脉狭窄者，则出现心慌，气短。少数患者发生心绞痛或心肌梗死，系炎变累及冠状动脉引起狭窄或闭塞所致。

2.体征

（1）高血压：高血压为本病的一项重要临床表现，尤以舒张压升高明显。其发生机制可能为胸降主动脉严重狭窄，使心排出血液大部分流向上肢而引起的节段性高血压及/或肾动脉狭窄引起的肾血管性高血压；主动脉瓣关闭不全所致的收缩期高血压等。在单纯肾血管性高血压中，其下肢收缩压较上肢高2.67～5.33kPa（20～40mmHg），单纯胸降主动脉狭窄，则上肢血压高、下肢血压低或测不出；若上述二种合并存在时，则上下肢血压水平相

差更大。由于高血压使心脏后负荷增加，故引起左室肥厚、扩大以致心力衰竭。

(2) 血管杂音：约1/4患者于背部脊柱两侧或胸骨旁可闻及收缩期血管杂音，其杂音部位有助于判定主动脉狭窄的部位及范围，如胸主动脉严重狭窄，于胸壁可见表浅动脉搏动。大约80%患者于上腹部可闻及二级以上高调收缩期血管杂音。

约3%患者合并主动脉瓣关闭不全其中80%患者于主动脉瓣区可闻及舒张期吹风样杂音，小出·桂三及林靖生等，根据病理及临床研究，认为主动脉瓣关闭不全产生机制主要由于大动脉炎累及升主动脉，致使主动脉环扩张，伴有或不伴有交界分开；并可侵犯瓣膜产生纤维化及增生所致。临床上应注意与风心病等进行鉴别诊断。

(三) 广泛型

具有上述两种类型的特征，属多发性病变，多数患者病情较重。

(四) 肺动脉型

本病合并肺动脉受累并不少见，约占50%，上述三种类型均可合并肺动脉受累，而在各类型中伴有或不伴有肺动脉受累之间无明显差别，尚未发现有单纯肺动脉受累者。肺动脉高压大多为一种晚期并发症，约占1/4，多为轻度或中度，而重度则少见。临床上出现心悸、气短较多，但症状均较轻，肺动脉瓣区可闻及收缩期杂音和肺动脉瓣第二音亢进，肺动脉狭窄较重的一侧呼吸音减弱。应与其他肺血管疾病，如肺动脉血栓栓塞症或原发性肺动脉高压等进行鉴别。

【实验室检查】

(一) 化验及免疫学检查

1. 红细胞沉降率增速　是反映本病病变活动的一项重要指标。约43%的患者血沉快，可快至130mm/第一小时，其中发病10年以内者，多数血沉增快，大于10年者则病情趋于稳定，血沉恢复正常。

2. C反应蛋白　其临床意义与血沉相同，阳性率与血沉相似，均为本病病变活动的一项指标。

3. 抗链球菌溶血素"O"及粘糖酶反应　这类抗体的增加仅说明患者近期曾有溶血性链球菌感染，本病仅少数患者出现阳性反应。

4. 血象　少数患者可见白细胞增高，也为炎症活动的一种反应，但中性粒细胞无明显改变。约1/3患者出现贫血，常为轻度贫血，是长期病变活动或女性激素增高对造血功能影响所致。

5. 血清蛋白电泳　常有α_1、α_2及γ球蛋白增加，白蛋白下降。

6. 血清抗主动脉抗体测定　本法对大动脉炎的诊断具有一定的价值。血清抗主动脉抗体滴度≥1:32为阳性，≤1:16为阴性。大动脉炎患者阳性率可达91.5%，其中滴度≥1:64者占65%，假阴性占8.5%。

(二) 胸部X线检查

主要是心脏及胸主动脉改变。

1. 心脏改变　约1/3患者有不同程度的心脏扩大，多为轻度左室扩大，重度扩大较少见。其原因主要由于高血压引起的后负荷增加；其次由于主动脉瓣关闭不全或冠状动脉病变引起的心肌损害所致。

2. 胸主动脉的改变　常为升主动脉或弓降部的膨隆，凸出，扩张，甚至瘤样扩张，可能系高血压的影响或大动脉炎的表现，与病变类型及范围有关。降主动脉，尤以中下段变细内收及搏动减弱等，是提示胸降主动脉广泛狭窄的重要指征。为了提高诊断的阳性率，可加高胸部照片条件，如高电压摄影，记波及/或体层摄影有助于显示这类征象。

(三) 心电图检查

约半数患者为左室肥厚，左室劳损或高电压。少数表现为冠状动脉供血不足或心肌梗死改变。个别表现右室肥厚，由于肺动脉狭窄引起的肺动脉高压所致，左室后负荷增加可能部分掩盖心电图右室肥厚的特征。

(四) 眼底检查

无脉病眼底为本病的一种特异性改变，发生率约为8%～12%。可分为三期：第一期（血管扩张期），视神经乳头发红，动静脉扩张、瘀血，静脉管腔不均，毛细血管新生，小出血，小血管瘤，虹膜玻璃体正常。第二期（吻合期），瞳孔散大，反应消失，虹膜萎缩，视网膜动静脉吻合形成，周边血管消失。第三期（并发症期），表现为白内障，视网膜出血和剥离等。

(五) 肺功能检查

肺功能改变与肺动脉狭窄和肺血流受损有一定的关系。通气功能下降以双侧肺血流受损为多，而弥散功能障碍则少见，由于长期肺血流受损使肺顺应性降低或肺动脉高压引起心肺功能改变所致。

(六) 血流图检查

可检查头部及四肢血流量，并可同时测定动脉管腔直径的大小，对诊断及了解病情变化或手术后随访观察有价值。

(七) B型超声检查

可探查主动脉及其主要分支狭窄或闭塞（颈动

脉，锁骨下动脉，肾动脉等)。但对其远端分支探查较困难。

（八）血管造影检查

1. 数字减影血管造影（DSA） 是一种数字图象处理系统，以静脉注入16%泛影葡胺进行造影，为一项较好的筛选方法，本法优点为操作简便易行，检查时间短，对病人负担小，可对门诊患者检查，反差分辨率高，对低反差区域病变也可显示。对头颅部动脉，颈动脉，胸腹主动脉，肾动脉，四肢动脉，肺动脉及心腔等均可进行造影，对大动脉炎的诊断价值较大，一般可代替动脉造影，本法缺点是对脏器内小动脉，如肾内小动脉分支显示不清，必要时仍需进行选择性动脉造影。

2. 动脉造影 表现为管腔呈粗细不均或比较均匀，边缘较光滑的向心性狭窄及/或阻塞，主动脉分支的病变多侵犯开口部或近心端，有的可波及全长；有些狭窄动脉边缘不规则或有不同程度的扭曲延长，多系动脉外膜周围粘连和继发性动脉硬化所致；胸降主动脉可广泛狭窄，部分病人伴有一或二段以上的局限性狭窄区，有的表现为管腔不规则或呈波纹状或管壁增厚，但无明显狭窄，多见于腹或降主动脉；少数表现腹主动脉完全闭塞，由于管壁狭窄和血栓形成所致；有些表现管腔扩张或动脉瘤形成。冠状动脉造影显示狭窄主要位于冠状动脉入口处或近段，5%患者病变累及左右冠状动脉近段。肺动脉常为多发性狭窄，而以右上肺及左下肺动脉受累较多见，肺叶动脉较肺段动脉以下受累多见，但狭窄程度均较轻。

【诊断】

临床表现典型者诊断并不困难，但不典型者则需与其他疾病进行鉴别。凡年轻女性具有下列一种以上表现者，应怀疑或诊断本病：

1. 单侧或双侧肢体出现缺血症状，伴有动脉搏动减弱或消失，血压降低或测不出者。

2. 脑动脉缺血症状，伴有单侧或双侧颈动脉搏动减弱或消失以及颈部血管杂音者。但有些年轻人，由于脉压差增大或心率增快，于右侧颈部可闻及轻度收缩期血管杂音，应与病理性杂音相鉴别。

3. 近期发生的高血压或顽固性高血压，伴有上腹部二级以上高调血管性杂音。

4. 不明低热，伴有血管性杂音，四肢脉搏有异常改变者。

5. 无脉病眼底改变者。

本病多发于青年，但中年亦可罹患此病。有怀疑者应进一步进行有关实验室检查，如血流图、B型超声、肾扫描或γ照相、肺灌注扫描、血清抗主动脉抗体测定、磁共振、数字减影血管造影及动脉造影等，进一步明确诊断。

【鉴别诊断】

1. 先天性主动脉缩窄 本病与大动脉炎有时易混淆。前者多见于男性，血管杂音位置较高，限于心前区及背部，腹部听不到杂音，全身无炎症活动表现，胸主动脉造影可见特定部位缩窄，婴儿型位于主动脉狭部，成人型位于动脉导管相接处形成限局性缩窄。

2. 动脉粥样硬化 可引起上肢或下肢动脉狭窄或闭塞，可累及主肾动脉开口处或近端1/3段，常于50岁以后发病，并有动脉硬化的其他临床表现，数字减影血管造影有助于鉴别诊断。

3. 肾动脉纤维肌性结构不良 本病多见于年轻女性，肾动脉造影显示其远端2/3及分支狭窄，无大动脉炎的临床表现。

4. 血栓闭塞性脉管炎（Buerger病） 为周围血管慢性闭塞性炎变，主要累及四肢中小动脉和静脉，下肢较常见，好发于年轻男性，多有吸烟史，表现肢体缺血，剧痛，间歇性跛行，足背动脉搏动减弱或消失，游走性表浅动脉炎，重者可有肢端溃疡或坏死等，与大动脉炎的鉴别一般并不困难，但本病形成血栓可波及腹主动脉及肾动脉，引起肾血管性高血压，则需结合临床全面分析，必要时行动脉造影加以鉴别。

5. 结节性多动脉炎 有发热，血沉快及脉管炎表现，但主要发生在内脏小动脉与大动脉炎表现不同。

6. 胸廓出口综合征 以桡动脉搏动减弱，可随头颈及上肢活动其搏动有变化，上肢静脉常出现滞留现象及臂丛神经受压引起的神经痛，颈部X线片示颈肋骨畸形。

【治疗】

某些患者于发病早期有上呼吸道、肺部或其他脏器感染因素存在，应有效地控制感染，对防止病情的发展可能有一定的意义。

（一）肾上腺皮质激素治疗

目前认为激素对本病活动期患者的治疗是有效的，可于短期内改善症状，使病情缓解，血沉恢复正常。有人根据血沉增快的程度分为二组：①20～40mm/小时；②>40mm/小时。前者可不用激素治疗，后者则有应用的指征。一般口服强的松5～10mg，每日3次或20～30mg，每日一次顿服，维持3～4周后逐渐减量，每2～4周减少5～10mg，

以后每2～4个月减少2.5mg，以血沉不增快为减量的指标，剂量减至每日10～5mg时，应维持一段时间；少数患者每日服用5mg达15～20年，病情稳定，应注意副作用，说明长期小剂量服用激素对控制病变活动是有帮助的。如用强的松无效，可改用地塞米松进行治疗，病情危重者可静滴氢化可的松每日100mg。但合并结核或其他感染或恶性高血压者，则不宜长时间应用此药。

（二）免疫抑制剂

可试用硫唑嘌呤，环磷酰胺或甲氨喋呤等治疗，一般均与激素合用，可减少激素用量，但此法应用较少，效果尚难肯定。雷公藤多甙片与激素合用，可提高疗效，减少副作用。

（三）扩张血管及改善微循环药物

口服抗栓丸，2～3粒，每日3次；地巴唑20mg，每日3次；妥拉苏林25～50mg，每日3次；静滴706代血浆250～500ml，每日一次，2～3周为一个疗程，可使血液粘稠度下降，减低红细胞聚集，延长凝血时间。静滴川芎嗪80mg加10%葡萄糖200ml，每日一次，二周为一个疗程。

（四）抗血小板药物

阿司匹林50mg，每日一次，潘生丁25mg，每日3次。

（五）经皮腔内血管成形术

为大动脉炎的治疗开辟了一条新的途径，目前已应用治疗肾动脉狭窄及腹主动脉狭窄等，获得较好的疗效。

（六）外科手术治疗

手术目的主要是解决肾血管性高血压及脑缺血。

1．单侧或双侧颈动脉狭窄引起的脑部严重缺血或视力明显障碍者，可行主动脉及颈动脉人工血管重建术或内膜血栓摘除术或颈部交感神经切除术。

2．胸或腹主动脉严重狭窄者，可行人工血管重建术。

3．单侧或双侧肾动脉狭窄者，可行肾脏自身移植术或血管重建术，患侧肾脏明显萎缩者可行肾切除术。

4．颈动脉窦反射亢进引起反复晕厥发作者，可行颈动脉体摘除术及颈动脉窦神经切除术。

5．冠状动脉狭窄可行冠状动脉架桥术。

【预后】

本病属于慢性进行性血管病变，受累动脉的侧支循环形成较丰富，故大多数病人预后较好，可参加轻工作。预后主要取决于高血压的程度及脑供血情况。

（一）并发症

据北京阜外医院372例大动脉炎的随访分析，随访1～21年，平均7.1年，发现57例、共63例次并发症，其中脑血栓23例次，心力衰竭13例次，失明7例次，心肌梗死及主动脉瓣关闭不全各5例次等。日本报道大多数心力衰竭患者合并主动脉瓣关闭不全，而在我国情况则不同，心力衰竭很少合并主动脉瓣关闭不全，多由于严重高血压所致，经药物治疗后大部分患者心力衰竭得到控制。少数患者表现为中心动脉压高引起心脏扩大及心力衰竭，但两上肢无脉，在诊断上应引起注意。个别患者产生冠状动脉窃血综合征（coronary steal syndrome）。

（二）死因

据372例分析，病死率为10.2%，大约1/3患者死于原来并发症；主要死于脑出血，其次为手术后并发症及肾功能衰竭，死于心力衰竭者少见。五年生存率为93.8%，十年生存率为90.9%，较日本所报道的83.1%及65%明显为高。

（郑德裕　刘力生）

参考文献

1．黄宛，刘力生．缩窄性大动脉炎．中华内科杂志，1963，4:293
2．郑德裕，吴遐，刘庆红，等．大动脉炎200例的临床分析．心脏血管疾病，1973，3:43
3．郑德裕，王静，谢晋湘，等．大动脉炎合并主动脉瓣关闭不全．中华心血管病杂志，1989，17(1):21
4．郑德裕，凌坚，刘玉清．动脉硬化所致上肢无脉症．中国循环杂志，1991，6(6):575
5．Zheng Deyu，liu Lisheng，Fan Dijun，et al．Clinical studies in 500 patients with aortoarteritis．Chinese Med J，1990，103:536
6．Pokrovsky A V．Non-specific aorto-arteritis and it surgical treatment．J．Cardiovas．Surg，1978，19:623～626
7．Keizo Koide．Takayasu arteritis in Japan．Heart and Vessels，1992，(supp 17):48～54

第二十七章 贝赫切特综合征

贝赫切特综合征（Behçet syndrome，BS），过去习称白塞综合征，是一种原因不明的以血管炎为病理基础的慢性多系统疾病。以口腔和/或生殖器溃疡、皮肤及眼病变最为常见，但关节、心血管、胃肠道、神经系统、肺、肾及附睾等均可累及。

1937年土耳其教授Behçet首先描述这种以复发性口腔溃疡、生殖器溃疡及常引起失明的眼色素膜炎为主要特点的综合征，随后世界各地陆续有报道；1957年以来，我国对此病亦有报道。

【病因及发病机制】

至今尚不明确，可能由多种病因引起，目前倾向于是一种自身免疫性疾病。

1. 感染　病毒病因学一直被考虑过，有人认为病毒基因整合到宿主基因上，从而由宿主细胞产生的病毒抗原引起自身免疫发生；日本学者认为链球菌特别是酵母链球菌（strep. sanguis）感染可刺激免疫系统而导致本病；我国学者则认为结核感染可能与本病密切相关：BS患者中相当数量过去有结核病史，或现有结核病灶，有些患者经抗结核治疗后BS病情得到缓解。

2. 自身免疫　在本病中发现多种免疫学异常，如：半数患者有血清抗人口腔粘膜细胞抗体及循环免疫复合物存在；BS病人的血清补体升高，特别是C_9；患者的淋巴细胞在体外对人口腔上皮细胞有细胞毒作用；患者外周淋巴细胞亚群比例失调，急性期细胞毒细胞数量增加，功能亢进，而抑制性T细胞相对减少。此外，本病组织学改变，如血管周围和皮损处有淋巴细胞浸润，针刺反应类似于Ⅳ型超敏反应，也提示有细胞免疫紊乱。BS患者同时存在体液免疫及细胞免疫异常，而细胞免疫紊乱与本病关系更为密切。

3. 遗传因素　本病有地区发病和家族聚集倾向，在我国、日本和地中海地区，本病与HLA B_5分子密切相关，患者中HLA B_5的频率达61%～88%，而正常人为10%～28%，在西欧及美国则未发现这种相关。可能的牵连机制是：①该分子成为某些病毒的受体；②分子模拟的交叉反应：该分子的某决定簇与某种入侵的病原体有某些分子结构相似。

4. 其他：日本战后BS的发病率明显增加；BS在日本的发病率为10/10万，而居住于美国的日本血统人却极少见，这说明该病与生活习惯、饮食和环境因素有关。

【流行病学】

本病多见于中国、朝鲜、日本、中东、地中海沿岸国家，流行病学调查显示居于古丝绸之路范围内的国家患病率均高，属高发区，故本病又有丝绸之路之病的名称。患病率在土耳其最高，达（8～38）/1万。

【病理改变】

本病以血管炎改变为特征，可累及全身各大、中、小血管，其中小静脉最常受累。组织病理学改变的特点是：血管周围淋巴、单核细胞浸润，血管壁可有IgG、IgM和C_3沉积，大静脉血栓形成、大动脉由于变性、坏死而形成动脉瘤。血管炎有渗出和增生两种改变，渗出性病变为管腔充血、管壁水肿、内皮细胞肿胀、纤维蛋白沉积等；增生性病变是内皮细胞和外膜细胞增生，管壁增厚，有时有肉芽肿形成。

【临床表现】

本病主要侵袭25～35岁的青年，发病年龄4～70岁，平均30岁，男女比例0.77∶1。本病有多种亚型，如：血管型、神经型、胃肠型等。

发病有急性和慢性两型，少数急性发病，几天至3月内出现口腔、皮肤、眼等多处损害，局部及全身症状重。大多数为慢性起病，全身症状轻，局部损害为主，但病程中可急性加重。

全身症状常见为发热、乏力、食欲下降、头痛、关节痛等。

（一）复发性口腔溃疡

口腔阿弗他溃疡为本病最多见症状，往往又是最早出现的症状。每年发作至少3次，见于舌、口唇、齿龈、颊粘膜、软腭等多个部位，病变初为红色小结，继而出现水泡或丘疹，48小时可发展为痛性溃疡，溃疡直径2～3cm，于1～2周自行愈合。

（二）复发性外阴溃疡

发生率为75%，与口腔溃疡性状相似，女性常见于外阴及阴道，男性则在阴囊和阴茎，也可出现在龟头、肛周和子宫颈等处。男性疼痛显著于女

性。

（三）皮肤病变

发病率56%～99.1%，皮损多样，有结节红斑，假性毛囊炎、痤疮样毛囊炎及非特异性皮肤过敏（如针刺反应）等。结节红斑最常见，下肢小腿部位多发，对称性，呈圆形或卵圆形，红色隆起的皮下结节，质地稍硬，有压痛，一个月内自行缓解。其次为带或不带脓头的毛囊炎，与青春期出现的痤疮类似。针刺反应对BS特异性较强，做法：用无菌针头在前臂屈面刺入皮内然后退出，48小时后观察皮肤反应，局部有红丘疹或红丘疹伴疱疹为阳性。应进行多部位穿刺判断。

（四）眼部病变

发生率平均66%，常见的眼部病变为色素膜炎和视网膜血管炎、视神经萎缩、玻璃体炎及眼底出血等。前葡萄膜炎即虹膜睫状体炎，可伴有或不伴有前房积脓，而后葡萄膜炎和视网膜血管炎则是影响视力的主要原因。眼炎反复发作可造成严重的视力障碍甚至失明，是本病致残最主要的原因。在日本据报告占失明原因第一位，我国与日本情况类似。男性眼部受累较女性多见，且病情重。主要临床表现为视物模糊，视力减退，眼球充血，眼球痛，畏光流泪，异物感及飞蚊症等。眼部病变致盲率可高达33%～44%。

（五）神经系统损害

男性神经系统侵犯多于女性，多在病后数年出现，中枢神经受损较周围神经多见。根据症状可分为脑膜脑炎型、脑干型、器质性精神症状型、良性颅压升高、脊髓损害等，表现为头痛、头晕、意识障碍、精神异常、脑膜刺激征、癫痫、下肢肌无力、麻木、感觉障碍等。脑脊液异常为颅内压升高，细胞数增多，约半数病人蛋白升高。神经型患者治疗效果差，复发率高，是本病死亡的主要原因。

（六）关节炎

见于30%～60%的BS病人，大小关节均可受累，常为非对称性的单个或少数关节的疼痛，以膝关节最常见，大多数为一过性，关节红肿少见，很少引起关节变形，关节X线一般无明显异常，或仅有轻微破坏。滑膜活检示多形核及单核细胞浸润，骶髂关节偶有受累甚至可影响脊柱，故有人将本病分入血清阴性脊柱关节病类中，但与$HLA-B_{27}$无关连，似不宜等同视之。

（七）消化道损害

消化道任何部位均可受累，但以回盲部多见，其次是升结肠、降结肠、胃等处，为多发性溃疡，可有瘘管形成，甚至穿孔。临床症状有右下腹痛、恶心、呕吐、腹胀、消化道出血、急腹症等。

（八）心血管损害

发病率10%～37%，BS可累及各种动脉及静脉，静脉受累较动脉多见。大血管受累时可表现为动、静脉阻塞、动脉瘤及静脉曲张。动脉受阻可表现为无脉症，肾动脉狭窄致肾性高血压。静脉受阻常见上、下腔静脉阻塞综合征；心脏的血管炎可影响到心肌、心瓣膜及传导系统，出现相应症状，如：心悸、心绞痛、心律失常等。

（九）肺部损害

BS的肺部表现较少见，主要为咯血，多发生于男性，可能是肺内小动脉瘤破裂形成支气管瘘或肺梗死所致。肺损害时常伴全身活动性血管炎，是本病预后不佳的指征之一。

（十）其他

肾脏可以受累，出现间歇性蛋白尿、血尿；副睾炎约在不到10%的患者中发生，表现睾丸部疼痛、肿胀，持续1～2周，可反复发作。

【实验室检查】

无血清学特异性检查，活动期有外周血白细胞轻度升高，血沉增快，C反应蛋白阳性，α_2和γ球蛋白增高，IgA、IgG增高，优球蛋白溶解时间延长。约一半以上病人$HLA-B_5$（尤其是$HLA-B_{51}$）阳性。

免疫指标：抗核抗体谱、类风湿因子、抗中性粒细胞胞浆抗体，抗心磷脂抗体均阴性，血补体正常。

另外，可根据患者临床表现选择一些检查，如：胸、骨关节、消化道X线，需要时行脑CT，脑脊液检查、脑电图等了解中枢神经系统受累情况，行血管造影了解大中动、静脉受累情况等。

【诊断及鉴别诊断】

本病临床表现多样，缺乏特异性血清学检查，故诊断不无困难，但典型病例口腔及阴部溃疡较具特色，本病在国内外有许多诊断标准，目前多采纳1989年国际贝赫切特病研究小组制定的国际诊断标准：

1. 反复口腔溃疡（每年至少发作3次肯定的阿弗他溃疡或疱疹性溃疡）。

2. 反复外阴溃疡（经医生确诊或本人确认为有把握的外阴溃疡或瘢痕）。

3. 眼病（前或后色素膜炎、视网膜血管炎、玻璃体混浊等）。

4. 皮肤病变（结节红斑、假性毛囊炎、脓性丘疹、青春期后痤疮样结节）。

5. 针刺反应阳性。

以上5项中，凡具备第一条者，加上其余4项中的任何2项即可诊断为本病。

在Reiter综合征、干燥综合征及系统性红斑狼疮等病均可出现上述症状，应与该病鉴别。

【预后】

大部分患者预后良好，日本报道本病病死率为4%，主要为中枢神经系统损害和大动脉瘤破裂所致。但BS眼病常导致失明，未经治疗的患者中失明率可达65%。

【治疗】

治疗原则为：①仅有皮肤、口腔粘膜受损，可局部用药及对症治疗；②眼部病变，除局部用药外，加用激素和/或免疫抑制剂治疗；③严重血管炎和/或内脏，如中枢神经系统等重要脏器受累时应用激素和免疫抑制剂治疗。

（一）局部处理

口腔溃疡可局部涂含糖皮质激素糊膏；假性毛囊炎及生殖器溃疡局部涂抗生素软膏；眼炎急性发作时用散瞳剂及0.25%～1%可的松滴眼，一般不主张用抗生素滴眼。

（二）全身药物治疗

1. 糖皮质激素类　控制急性期症状有效，但减量或停药后易复发。一般口服强的松30～60mg/天，对于严重眼炎、中枢神经系统病变及严重血管炎的病人可予甲基强的松龙1g/d静脉冲击，连用3天。病情严重者应加免疫抑制剂治疗。

2. 免疫抑制剂　主要用于眼炎、严重血管炎及重要脏器受累者。如环磷酰胺100mg每日一次或200mg隔日一次，或1g/月静脉注射；环孢菌素A用于治疗不满意的眼炎，剂量为3～5mg/kg·天；此外还有苯丁酸氮芥、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、雷公藤等。眼疾持续稳定保持两年以上者，可停用免疫抑制剂。

3. 非甾体类抗炎药　有抗炎、镇痛及退热作用，对发热、关节炎、结节红斑有较好的疗效。

4. 秋水仙碱　可抑制中性粒细胞的趋化，对关节炎、色素膜炎及口腔溃疡有效，常用剂量为0.5mg，一日两次。

5. 抗凝剂　对有血栓形成或大、中动静脉血管炎者，可予阿司匹林、潘生丁等抗凝剂或予尿激酶、链激酶等溶栓治疗。

6. 其他　如患者有结核病，或过去有结核病史，可试行抗结核治疗，三联用药，至少观察半年。

（三）手术治疗

肠道BS并发肠穿孔、肠瘘时需外科手术。由于溃疡跳跃分布，手术切除可能不完全，术后有复发可能，还应继续加强内科治疗。

（张　文）

参考文献

1. 蒋明，周志杰，蔡世滋. 白塞病. 见：蒋明、朱立平、林孝义编. 风湿病学. 第一版. 科学出版社. 1995，1219～1236
2. 董怡. 白塞综合征. 见：方圻主编. 现代内科学. 第一版. 人民军医出版社. 1995. 3266～3274
3. O'Duffy, J. D. Vasculitis in Behcet's Disease. Rheum, Dis, Clin, North Am 1990, 16:423
4. Hasan Yazici. Behcets syndrome: on update. Rheumatology in Europe 1995, Supplement 2. 232～234
5. Hirohata S, Nakarishi K, Hashimoto T. Abnormal T cell response to bacterial superantigens in Behcet's disease. Arthritis Rheum 1994, 37:9 (suppl) 266
6. 董怡，邱小明等. 白塞综合征诊断标准的探讨及针刺反应的临床意义. 中华内科杂志，1990，23:547. 549
7. 石慧莉. 黄正吉. Behcet病皮肤损害的观察. 中华皮肤科杂志，1992，25(5):341
8. Yazici, H, Pazarli, H, Barnes, C. G, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's Disease. N. Engl. J. Med, 1990, 322(5):281
9. Yurkadul, S., Yazici, H., Tu Zun, Y., et, al. The arthritis of Behcet's disease: A prospectial study. Ann Rheum Dis 1983, 42:505
10. Ben Ezra, D., and Cohen, E. Treatment and visual prognosis in Behcet's disease. Br. J ophthalmol, 1986, 70:589

第二十八章 复发性多软骨炎

复发性多软骨炎（Relapsing Polychondritis, RP）是病因不明的自身免疫性疾病。RP的突出特征是累及全身软骨反复发作的慢性进行性炎症。它不仅侵犯软骨，也累及心血管系统、肾脏、眼、内耳、皮肤等器官。本病有$\frac{1}{3}$病例与其他自身免疫性疾病并存，如类风湿性关节炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮、系统性硬化症、Reiter综合征、牛皮癣性关节炎、桥本甲状腺炎、溃疡性结肠炎等。患者的血清中常查到多种自身抗体，如类风湿因子、抗核抗体、抗Ⅱ型胶原抗体、抗软骨蛋白多糖抗体。本病少见，但并非罕见，国外报告已有260余例，国内报告亦有30余例。各年龄组均可发病，大多数为青、中年人，40～50岁年龄组发病率最高，无性别差异。

【发病机制】

发病机制与自身免疫有关，包括细胞免疫和体液免疫。与细胞免疫有关的证据是以软骨的提取物为刺激物可得到淋巴细胞转化试验和巨噬细胞移动抑制试验的阳性结果。与体液免疫有关的证据是①抗软骨抗体的存在；②在受累软骨与周围的纤维结缔组织相接处有IgG、IgA、IgM和C_3的沉积。在软骨破坏及炎症反应的发病机制中细胞免疫可能起主要作用。

【病理】

主要表现为软骨变性、坏死、溶解及炎症反应。受累软骨早期病变是由于软骨基质中酸性粘多糖减少，使软骨基质的嗜碱性染色减弱。在急性发作期，软骨表面可见中性粒细胞的浸润，而后有肉芽肿形成，软骨周围的炎症使软骨与周围结缔组织的界限不清。软骨的改变为细胞核固缩，或变成空泡，软骨细胞陷窝中断，轮廓模糊。进一步破坏，软骨被纤维组织所代替。部分严重病例，可见软骨膜纤维性增厚，并伸入软骨，将软骨分隔成软骨岛。

动脉的病理改变主要是中层纤维素性坏死。

肾脏损害主要累及肾小球。肾小球有不同程度的硬化、系膜增生及新月体形成，免疫荧光检查系膜区有IgG、IgM、C_3沉积。

【临床表现】

临床症状可由多软骨炎和软骨以外的其他系统病变所引起。

（一）多软骨炎

RP突出的临床表现是反复发作的多软骨炎。外耳软骨炎最多见，可见于90%的病例。炎症累及耳廓的软骨部分，如耳轮、对耳轮、耳屏，有时亦可累及外耳道，耳垂从不受累。常突然发作，有红、肿、热、痛，有些病例肿胀呈紫红色，数日后可自行消退。常反复发作，经几次发作之后，发作严重程度可较前轻。多次反复发作，由于软骨破坏，可使耳廓弹性减退，松软变形，由于纤维组织的增生，使耳廓呈结节状改变。耳廓亦可有钙化及骨化现象。

关节软骨受累，表现为单关节或多关节炎，常侵犯上肢的大、小关节、髋关节、膝关节、胸肋关节、胸骨体胸骨柄关节、胸锁关节，偶见脊椎、踝、颞下颌关节。常为游走性，有红、肿、热、痛，和功能障碍。关节腔内常有渗出，但很少有骨质破坏。反复发作可使关节脱位变形，亦可形成连枷胸、鸡胸。

鼻软骨炎见于72%的病例，常突然发生，有红、肿、热、痛，常伴有流涕及鼻衄，鼻腔中可见粘膜糜烂、结痂，数日后可自行缓解，多次反复发作使鼻软骨破坏鼻梁塌陷，形成鞍鼻。

呼吸道软骨炎见于56%的病例，可累及喉软骨、气管软骨及支气管软骨。由于喉软骨炎所致喉部软组织的炎症、水肿，可造成嘶哑、失音、呼吸困难。喉软骨可有压痛，直接喉镜检查可见声带充血、声门狭窄。气管支气管受累可有咳嗽、咯痰，多次反复发作气管、支气管树严重破坏，可有气短、呼吸困难。

（二）软骨以外的病变

RP可累及感觉器官。65%的病例有眼部炎症，眼的各种结构都可累及，结合膜炎、巩膜炎、虹膜炎常见；虹膜睫状体炎、脉络膜炎、视神经炎、白内障较为少见；偶有巩膜穿孔、角膜溃疡、失明等。

内耳损害见于46%的病例，一般因累及内听动脉所致，少数由于软骨炎引起。听力测验常有对35分贝的感觉神经性或混合性听力损失伴有眩晕，

一般持续存在，也可为一过性。

心血管系统的病变包括动脉炎和心脏损害，见于24%病例。动脉炎可累及大、中、小动脉，可引起动脉血栓、雷诺现象、血管炎性皮疹。心脏损害有主动脉瓣及二尖瓣关闭不全，心肌缺血、心包炎。

25%的病例有肾脏受累，可有血尿、蛋白尿、肾功能减退。

全身症状可有发热、乏力、食欲减退，体重减轻。

【化验检查】

各种化验检查均无明显特异性。常见有血沉加快，白细胞增多，轻至中度贫血。病情缓解血沉可降至正常。抗核抗体、类风湿因子可阳性。尿酸性粘多糖增多、抗Ⅱ型胶原抗体及抗软骨蛋白多糖抗体检查虽非特异性检查，但对诊断有一定参考价值。

【X线检查】

可见有耳软骨钙化，气管支气管狭窄，关节片可见骨质疏松、关节间隙狭窄，但见不到骨质破坏。

【诊断】

本病缺乏特异性的化验检查方法，诊断主要依据临床表现，以下诊断标准可供参考：①双耳复发性软骨炎；②非侵蚀性关节炎；③鼻软骨的软骨炎；④眼的炎症：包括结膜炎、角膜炎和/或巩膜外层炎和/或色素层炎；⑤呼吸道软骨炎，累及喉和/或气管软骨；⑥耳蜗和/或前庭损害：耳聋、耳鸣和/或眩晕；⑦心血管受累，特别是主动脉瓣或二尖瓣闭锁不全或有外周动脉炎，包括主动脉瘤和大、中等动脉受累。具备三条或三条以上，可肯定是RP，组织学检查不作为诊断的必要条件。

早期病例不能完全符合本诊断标准，有下列情况之一者，应疑及本病：①一侧或两侧外耳软骨炎，并伴有后遗性外耳畸形；②鼻软骨炎或有原因不明的鞍鼻畸形；③反复发作性巩膜炎；④不明原因的气管及支气管广泛狭窄，软骨环显示不清，或有局限性管壁塌陷。再结合实验室检查及受累软骨的组织学检查，有助于诊断。

【鉴别诊断】

如有多种表现出现，本病的诊断并不困难。若在病程早期，仅有某一二种表现，常需与许多疾病进行鉴别。①RP最常见的症状是耳廓的软骨炎，需与感染性软骨炎、痛风进行鉴别；②关节炎是RP第二个常见症状，需与风湿性关节炎、类风湿性关节炎及其他风湿性疾病鉴别；③鼻软骨炎应与感染性慢性骨炎、先天性梅毒、麻风、Wegener肉芽肿相鉴别；④眼炎：若有反复发作的眼炎，应想到RP的可能性；⑤气管、支气管弥漫性狭窄、变形应与感染性疾病、结节病、肉芽肿性疾病、淀粉样变等病进行鉴别。

【治疗】

目前所用的药物有非甾体抗炎药、糖皮质激素、氨苯砜、免疫抑制剂。

非甾体抗炎药的消炎止痛作用能减轻症状，至少对部分病人有效。

糖皮质激素主要作用是消炎，能使发作缓解，不能阻止疾病的进展。一般用强的松30～60mg/天，可使病情缓解，可视病情酌情加减，少数病人需用到每天100mg以上，缓解期可用10～20mg/天维持，维持量因人而异。

在用大量糖皮质激素治疗病情仍不缓解时，可同时加用免疫抑制剂，如环磷酰胺、硫唑嘌呤等。

氨苯砜有免疫抑制作用，能抑制补体的激活，也能抑制淋巴细胞转化。Barranco等首先应用氨苯砜治疗RP取得较好的效果，所用的剂量是20～200mg/天，平均75mg/天，持续用4个月。亦有人用100mg每日二次，取得引人瞩目的效果。氨苯砜可单用，亦可与糖皮质激素合用。氨苯砜的主要副作用为嗜睡、溶血性贫血、药物性肝炎、恶心及白细胞下降等。

在护理和检查方面，应注意对受累软骨的保护，应尽量避免损伤。在采取活检标本时可取受累的耳廓软骨或肋软骨，要带一些软骨周围的结缔组织。为避免气管塌陷，一般不要取气管软骨。在鼻中隔部位取活组织是不恰当的，会促使鼻梁塌陷。在鼻梁塌陷处取活检，往往得不到预想的结果，此时软骨组织已被纤维结缔组织所代替。除非绝对必要，一般应尽量避免支气管镜检查，以免对受累的气管、支气管软骨造成损伤。

【预后】

病程长短不一，长者可达20余年。Arkin等统计29例死亡患者平均存活时间为$5\frac{1}{4}$年。在病程中有难以预料的反复发作。很多病人，病情轻微，时好时坏，有些病人可完全缓解。主要死亡原因是肺部感染和主动脉瘤破裂，有少数病人死于窒息。

（刘 恕 俞乃昌）

参考资料

1. Rajapakse, D. A. et al. Cell-mediated immunity to Cartilage proteoglycan in relapsing polychondritis. Clin Exper

Immunol, 1974, 16:497

2. Dolan Daniel L et al. Relapsing polychondritis analytical literature review and studies on pathogenesis. Amer J Med, 1966, 41:285

3. Scully Robert E, et al. Case records of the massachusetts General Hospital: The New Eng J Med. 1982, 307: 1631

4. Pearson C. M. Relapsing polychondritis in Clinical Immunology C. W. Parker Editor W B Saunders CO. 1980, Vol Ⅱ P774

5. 李龙芸等. 复发性多软骨炎七例及文献复习. 中华内科杂志, 1985, 24(5):292

第二十九章　混合性和未分化结缔组织病，重叠综合征

第一节　混合性结缔组织病

1972年Sharp等人把临床上具有系统性红斑狼疮（SLE）、多发性肌炎（PM）、进行性系统性硬化（PSS）、类风湿性关节炎（RA）等多种结缔组织病的症状，肾脏损害轻，而血清学检查具有高滴度的斑点型抗核抗体（ANA）和高滴度抗nRNP（核糖核蛋白）抗体，对类固醇皮质激素治疗反应好，预后佳的结缔组织病，称之为混合性结缔组织病（mixed connective-tissue disease, MCTD）。他首先提出这是一种独立于其他结缔组织病之外的结缔组织病。但二十多年的临床实践及临床免疫学研究，越来越多的趋势表明MCTD只不过是某种结缔组织病的中间过程或亚型，随访的结果发现，MCTD可发展成PSS或RA或其他结缔组织病。

【病因、发病机制和病理】

下列几条提示MCTD是一种免疫功能紊乱的疾病。①高丙种球蛋白血症；②高滴度的抗nRNP（u1RNP）抗体；③循环及肾脏免疫复合物存在；④血管壁、肌纤维内、肾小球基底膜和表皮真皮交界处有IgG和补体的沉积；⑤有抗淋巴细胞毒抗体；⑥滑膜、小肠、心脏、肝、肌肉、唾液腺、肺等组织均有淋巴细胞和浆细胞浸润。

研究表明，MCTD中T_H接受T_S细胞的抑制信号减少，或抗u1RNP抗体通过Fc受体穿透单核细胞，造成T_S细胞缺陷。MCTD病人有循环T_S细胞数目减少和抑制功能降低，NK细胞功能正常，IL1，IL2和B细胞生长因子和分化因子升高或正常。与SLE相比，多数MCTD病人的网状内皮系统的清除免疫复合物功能正常。有的学者认为，MCTD的发病同病人遗传素质有关，HLA-B7、HLA-DW1和HLA-DW55阳性的病人MCTD的发生率高。近年来有研究表明，MCTD病人具有HLA-DR4/DW4（DRB1＊0401）/DQW3（DQB1＊0301，＊0302，＊0303）；或DR4/DW14（DRB1＊0407）；或DR2/DW2（DRB1＊1510）/DQW1（DQB1＊0602）。有人发现，MCTD病人常有HLADR4或B15，DR4同时存在。日本学者发现，日本MCTD病人与HLA-DRB1＊0401有相关性。

MCTD的组织学基本病理改变并非以炎症细胞的浸润为主，而以广泛的血管内膜或中等血管内膜增殖性损害。主动脉、冠状动脉、肺动脉和肾动脉等大中血管的内膜增殖样改变所造成的血管腔狭窄可发生相应脏器的损伤。这与PSS病人中主要以小血管和微血管受累，且以血管纤维病变为主不同。皮肤宽视野显微镜检查发现，约50%左右MCTD病人可有与PSS相同特征性的异常形态甲皱毛细血管。这些改变在SLE病人中则很少见到。

【临床表现】

发病无种族差异。发病年龄从4岁到80岁，平均年龄37岁。大约80%为女性。发病率同PSS相近，但比SLE少。典型的临床特点：多关节炎，雷诺现象，手指肿胀或指硬化，肺部炎性改变，肌痛和肌无力，食管功能障碍，淋巴结肿大，脱发，颧部皮疹，浆膜炎等。心脏、肾脏和神经系统较少受累。表20-29-1列举了MCTD病人的临床特点。

1. 皮肤　几乎每例MCTD病人均有皮肤受累。2/3的病人有手指肿胀，呈腊肠样外观。手指皮肤崩紧变厚，但不发生挛缩。皮肤组织学无特征性改变，有真皮胶原成分增多、但很少出现硬皮样的改变。约40%病人有狼疮样的红斑，包括颧部红斑，弥漫性非瘢痕性红斑和慢性瘢痕性盘状皮损。约25%病人有脱发、指趾硬化，色素增多或减退，光过敏，荨麻疹，面部和甲周毛细血管扩张。面部皮肤可有硬皮样改变，但硬皮病面容则少见。少数MCTD病人可有典型的皮肌炎皮肤改变，如紫红色眼睑，指、肘和膝关节处出现红斑。可有皮肤粘膜溃疡和坏死，鼻中隔穿孔。某些病人在表皮-真皮交界处有免疫球蛋白沉积。

2. 雷诺现象　85%病人在其他症状出现前数月或数年呈现典型的雷诺现象。严重者可出现指趾缺血溃烂和坏死。血管造影显示60%尺动脉，87%浅掌弓动脉，65%指端动脉梗死。

3. 关节　多数病人有多关节痛。3/4病人有症

表 20-29-1 34 例 MCTD 病人的临床特点

临床特点	例数	发生率（%）
雷诺现象	31	91
多关节炎	29	85
手肿或指端硬化	29	85
肺部病变	29	85
炎症性肌炎	27	79
食管功能障碍	25	74
淋巴结病变	17	50
脱发	13	41
胸膜炎	12	35
颧部皮疹	10	29
肾病	9	26
心脏受累	9	26
贫血	8	24
白细胞减少	7	21
弥漫性硬皮	7	21
干燥综合征	4	12
三叉神经病变	2	6
ANA（+）	34	100
抗 nRNP（+）	34	100
RF（+）	20	59
高球蛋白血症	18	53
低补体血症	11	32

（摘自：Sullivan，1984 报道）

状明显的关节炎，其临床特点与 RA 相似，但通常无屈指肌腱关节炎，无鹅颈样畸形和尺侧偏斜。常易受累的关节为掌指关节，近端指间关节和腕关节。少数病人有皮下结节和骨侵蚀。

4．肌肉　近端肌无力和压痛常见。在疾病的过程中可有血清肌酸磷酸激酶和醛缩酶的升高。疾病的早期，临床上仅有肌肉无力，但肌电图检查为典型的肌原性损伤，肌活检有肌纤维退化性变，血管周围和间质有浆细胞和淋巴细胞浸润。组织化学和免疫荧光的结果表明，肌纤维束萎缩，Ⅰ型纤维占优势。在似乎正常的血管和肌纤维内，在肌浆膜上及其周围及肌束膜的结缔组织中，均可有免疫球蛋白沉积。

5．食管　35 例 MCTD 病人，经食管活动时摄片和压力检查后发现，虽然 70% 的病人临床上无食管功能障碍，但 80% 病人有食管功能减退，表现为食管上部和下部括约肌压力降低，食管远端 2/3 蠕动减弱，有出现进食后发噎和吞咽困难。少数病人可因反流性食管炎而导致食管的溃疡和狭窄。

6．肺　肺部改变较为常见。早期肺功能障碍，若不详细检查，则不易发现。80% 病人有肺部改变，但其中 69% 并无临床症状。晚期病人常有肺动脉高压而导致肺功能异常。肺功能异常包括弥散量减少（正常的 30%～70%），在 11 例无肺部症状的 MCTD 病人中，73% 有单项呼吸弥散量减少（正常的 33%），17% 第一秒深呼气量不正常，21% 的病人在休息时有低氧血症，50% 左右的病人有限制性功能降低，41% 病人有全部肺功能下降，X 线检查发现，30% 病人在肺底部及中部带有小的不规则不透亮区，为弥漫性间质变。15 例 MCTD 病人右心导管检查，10 例有肺动脉压力升高，这表明 MCTD 与 PSS 相似，肺动脉高压常见。甲皱毛细血管襻的改变可在肺部症状出现之前。肺动脉高压常伴随增殖性肺血管损伤，临床上常有呼吸困难，胸膜疼痛和啰音。MCTD 病人的肺活检示间质纤维化、单核细胞浸润，血管内膜增生和中层肥厚，严重时可引起血管闭塞。

7．心　成年人 MCTD 其心脏受累不如儿童多见。可为心包炎，心包积液、心肌炎、充血性心力衰竭等，并以心包炎多见。心电图异常包括心律失常，心脏扩大和传导阻滞。

8．肾　早先认为 MCTD 病人肾脏受累较少，肾活检发现 MCTD 病人的肾血管受损比肾小球有免疫复合物沉淀多见。肾小球肾炎的发生率在成人为 5%～40% 不等，而在儿童为 50%。追随临床上有蛋白尿或血尿的 6 例 MCTD 病人，1 例发展为肾病综合征，2 例经肾穿证实为局灶性肾小球肾炎，3 例死亡后发现肾脏有类似其他脏器的增殖性血管炎损害。在 MCTD 中，肾脏血管损害比免疫复合物肾炎的预后差，多死于进行性肾功能衰竭。Frank 等报道的 18 例活动期 MCTD 病人中，4 例有网状内皮系统特异性免疫清除的缺陷，其余 14 例有正常的清除功能，而无肾损害。这表明在典型的 MCTD 病人中，如果肾脏受累以免疫复合物为主，而具有正常清除功能的网状内皮系统及时地发挥作用，从而避免严重肾损害，预后较佳。

9．神经系统　神经系统受累为 10% 左右。最常见的为三叉神经病变。而此种病变在硬皮病中也较常见，而在 SLE 中则少见。其他包括血管性脑膜炎、癫痫发作、器质性精神综合征，多发性周围神经病变，脑栓塞和出血等。有人认为神经系统病变的出现可能同高血压和动脉硬化有关。

10．血液　30% 左右病人有贫血和白细胞减少。虽然 60% 病人有库姆试验阳性，但溶血性贫血并不多见。10% 病人可有梅毒血清试验假阳性。

在14例儿童MCTD病人中，6例有严重血小板减少，其中2例行脾切除，1例死于颅内出血。成年MCTD，血小板减少不如在SLE中多见。MCTD病人的高丙种球蛋白血症和血沉增快常提示疾病活动。

11. 其他　病人可有干燥综合征，桥本甲状腺炎和持久的声音嘶哑。1/3病人有发热，全身淋巴结肿大，肝脾肿大。严重的肝功能损害少见。胃肠道损害表现为低张力，假性囊状扩张，吸收不良，硬化和穿孔等，类似在PSS中所见。胃排空障碍和胃内粪石分别是6%和2%。肠系膜血管炎可造成急性腹痛，肠蠕动减弱或浆膜炎亦可有腹痛。

【血清学检查】

几乎每一例MCTD病人血清中都有高滴度的斑点型ANA，如以血凝法检测，滴度常在1:1000，甚至可高达1:数百万。免疫印迹检测常有抗u1RNP(70KD)抗体。丙种球蛋白可高达20～50g/L。血清补体大多正常或中等量减少。Raji细胞或Clg结合法可测得MCTD病人血清中有免疫复合物存在。抗Sm抗体阴性，抗双链DNA抗体和LE细胞少见，这些与SLE病人不同。50%病人有类风湿因子。伴有肌炎的病人肌酸磷酸激酶常增高。

【诊断和鉴别诊断】

至今国际上无统一的诊断标准，已提出三种诊断标准：

（一）Sharp诊断标准

1. 主要标准

(1) 严重肌炎；

(2) 肺部受累：①CO弥散功能小于70%；②肺动脉高压；③增殖性血管损伤；

(3) 雷诺现象或食管蠕动功能降低；

(4) 手肿胀或手指硬化；

(5) 抗ENA 1:10000（血凝法检测、主要指抗nRNP抗体），抗U1RNP抗体阳性（免疫印迹法检测）及抗Sm抗体阴性。

2. 次要标准　①脱发；②白细胞减少；③贫血；④胸膜炎；⑤心包炎；⑥关节炎；⑦三叉神经病变；⑧颊部红斑；⑨血小板减少；⑩轻度肌炎；⑪手肿胀。

符合四条主要标准，同时抗nRNP（即U1RNP）1:4000，抗Sm抗体阴性，即可确诊；可能的诊断标准是：符合三条主要标准；或(1)、(2)、(3)主要标准中的任何二条；或具有二条次要标准，并伴抗U1RNP抗体1:1000。可疑的诊断标准是：符合三条主要标准，但抗U1RNP阴性；或二条主要标准；或一条主要标准和三条次要标准，伴有抗U1RNP＞1:100。

（二）Kasukawa诊断标准

1. 常见症状　①雷诺氏现象；②手指和手肿胀。

2. 抗nRNP抗体阳性。

3. 混合表现

(1) SLE样表现：①多关节炎；②淋巴结病变；③面部红斑；④心包炎或胸膜炎；⑤白细胞减少或血小板减少。

(2) 硬皮病样表现：①指端硬化；②肺纤维化，肺限制性通气障碍或弥漫功能下降；③食管蠕动功能障碍或食管扩张。

(3) 多肌炎样表现：①肌无力；②血清肌酶谱(CPK)增高，肌电图示肌原性损害。

符合下列三条即可诊断MCTD：①常见症状中的一项或二项；②抗nRNP抗体阳性；③三种混合表现中，任何二种内各具有一条以上的症状。

（三）Alarcon-Segovia诊断标准

1. 血清学　抗nRNP1:1600（血凝法）。

2. 临床　手肿胀，浆膜炎，肌炎，雷诺现象，指端硬化。符合下列三条即可诊断：①血清学阳性；②临床表现中至少三条；③如手肿、雷诺现象和指端硬化存在，至少还有另一条症状（浆膜炎或肌炎）。

应该指出，以上三种诊断中，均强调抗nRNP(u1RNP)的存在是诊断MCTD的必备条件，尤其高滴度抗nRNP(u1RNP)抗体是诊断MCTD的重要血清学依据。Alarcon-Segovia采用上述三种诊断标准对593例各种结缔组织病进行了敏感性和特异性测定，发现三种诊断标准对MCTD的诊断敏感性均达到100%，诊断特异性均达90%以上，如果以抗nRNP抗体作必备条件之一，三种诊断标准的特异性均可达99%。在讨论MCTD转归与不同诊断标准的关系时，认为符合Sharp诊断标准的MCTD病人其转归较其他两种诊断标准低。

总之，对于临床上有雷诺现象，关节痛或关节炎、肌痛的病人、ANA呈现高滴度斑点型者，且其他自身抗体阴性、要考虑MCTD可能，并进行抗nRNP抗体测定。在诊断MCTD之前，尚应同其他结缔组织病相鉴别。与PSS相比，MCTD的多发性关节炎、肌炎、淋巴结病变，白细胞减少和高丙种球蛋白血症发生率高；与SLE相比、MCTD病人双手肿胀、肌炎、食管运动障碍和肺受累更多见，而严重的肾脏和中枢神经系统受累较

SLE少见，抗dsDNA抗体，抗Sm抗体和LE细胞通常阴性，血清补体水平不低。MCTD与PM/DM相比，雷诺现象、关节炎、双手指肿胀、食管运动减弱、肺部疾患明显增高，且有高滴度的抗nRNP抗体，而缺乏在PM/DM中所特有的抗Jo-1抗体和抗PM-1抗体。

【治疗和预后】

同所有结缔组织病一样，目前无特异性的治疗。约2/3的病人仅给予中小剂量激素（10～30mg/日），临床上即可有较好的疗效。对于关节炎的早期可用非甾体类抗炎药物，如有侵蚀性类风湿关节炎样病变，可用羟基氯喹，青霉胺等治疗。发热，皮疹，浆膜炎，贫血，白细胞减少和淋巴结病变通常在经激素治疗后数天或数周后得以改善。炎性肌病常需用较大剂量（1～2mg/kg·d）或更大剂量的激素。长期的随访发现，约36%的MCTD病人对激素反应差，尤其对有硬皮样的皮肤改变，肺间质变，肺动脉高压，增殖性血管病变，食管病变者，激素疗效差。对这些病人，应加用免疫抑制剂，如环磷酰胺，甲氨蝶呤，硫唑嘌呤等治疗。硝苯吡啶、巯甲丙脯酸可减轻雷诺现象；胃复安、吗丁啉用于改善食管括约肌的弹性和增进食管蠕动；对于持续有反流性食管炎病人可采用甲氰咪胍等；肾性高血压可服用巯甲丙脯酸。在激素治疗的过程中，辅以钙剂和维生素D，以防止骨质疏松、无菌性骨坏死和激素所致的肌病。某些临床症状不重，无需使用激素者，除采用非甾体类抗炎药，血管扩张剂外，尚可采用中药活血化淤等治疗。

Sharp等人开始认为MCTD预后较其他结缔组织病好，但对1972年最初报道的25例MCTD随访8年后发现，1/3死亡，5例演变为PSS，1例诊断为RA病人，6例维持MCTD不变。另有报道，194例MCTD病人，6～12年内死亡率为13%，与同一时期SLE死亡率相近，其死因为肺动脉高压，心力衰竭，心肌炎，肾性高血压等。儿童MCTD的预后较成年人差，心、肾损害的发生率高。妊娠期常有疾病的加剧。MCTD可以演变为某一特定的结缔组织病。越来越多的材料表明，抗nRNP（μ1RNP）抗体阳性的病人，在5年后可转化成某一明确的结缔组织病。近来Gendi分析了46例MCTD的病人，发现MCTD的演变可能同HLA有关。HLADR2和DR4同时存在的MCTD病人，可维持十年以上不变。因此，至今对MCTD是否为独立的疾病仍有争议。支持它是一种独立疾病的依据是：①循环中T细胞免疫调节异常与其他风湿病中表现不同；②有高滴度的抗nRNP（μ1RNP）抗体，而缺乏其他抗体，且抗u1RNP（70KD）多肽抗体在MCTD中多见，而SLE和其他结缔组织病中则少见；③与SLE相反，大多数MCTD病人网状内皮系统对免疫复合物处理正常；④常有肺动脉高压和增殖性血管病变；⑤某些病理改变，如组织中有广泛淋巴细胞和浆细胞浸润，而无纤维化；食管有特征性的玻璃样变等与其他结缔组织不同。

从我们的临床实践和实验研究中，我们认为，把临床上具有SLE、PSS、PM/DM等重叠症状，无肾损害，血清学检查有高滴度斑点型ANA及高滴度抗nRNP抗体的病人，且又不能诊断为某一明确的结缔组织病的病人，归属于MCTD，有着一定的临床意义。对这些病人以小量激素治疗，或可改变疾病的转归，从而获得良好的预后。各种结缔组织病有共同的内在联系，但各自又显示出其固有的特点。相同的某种因素作用于不同的个体，或同一因素作用于疾病的不同阶段，展现了错综复杂的临床征象和不一致的血清学特点。MCTD可能在某一时期以SLE样症状主要表现，在另一时期又以PSS或PM/DM或RA样症状为主要表现，或最终转为某一特定的结缔组织病。总之把MCTD从那些尚未分化为典型的、表现得十分混杂的结缔组织病中区分出来，对我们研究结缔组织病的病理机制，并对每一种结缔组织病认识的加深可能是有益的。

第二节 未分化结缔组织病

未分化结缔组织病（undifferentiated Connective tissue disease, UCTD）是指按当今已知的结缔组织病诊断（或分类）标准和检查手段，难以归属于某一特定的结缔组织疾病。患者具有结缔组织病常见的症状：多关节炎、雷诺现象、肌炎、血管炎、浆膜炎、肺间质变等，及血清免疫学等检查常有抗核抗体、类风湿因子或LE细胞阳性，免疫球蛋白增高等。就某个体而言，他具有临床上SLE、RA、PSS或PM/DM等结缔组织病的常见症状，但不存在与这些疾病相关的特异性抗体，亦不符合其独特疾病（如SLE，RA，PSS，PM/DM或MCTD）的诊断标准。临床症状可能是某一独特疾病的早期表现，随着疾病的进展可以演变成某一确定的结缔组织病，或维持这些症状很长的时间不变，或治疗后症状减轻、好转或消失。所以把临床上诊断尚不肯

定的结缔组织病称之为UCTD。在作出UCTD诊断之前，必须详细询问病史，全面的体格检查和必要的实验室检查。以避免漏诊、误诊而延误治疗。对于雷诺现象，要分析是一孤立症状，抑或某种结缔组织病的一部分，应进一步检查ANA，抗dsDNA抗体，抗体Scl-70抗体和抗着丝点抗体等。对于多关节炎的患者，如ANA阴性，类风湿因子阴性，且又无关节骨质改变，应密切随访。对于有溶贫或血小板减少，伴有肾小球肾炎，中枢神经系统受累的年轻女性，要高度警惕SLE，进一步检测ANA，抗dsDNA和抗Sm抗体。对有指端皮肤增厚、变粗、变紧、手关节肿胀者，应检查心、肺、肠道、肾等有无病变，并检查抗Scl-70和抗着丝点抗体等。肌炎是许多结缔组织病中的常见症状，但在PM/DM中更多见，应及时进行肌酶谱，肌电图检查，必要时作肌活检以除外PM。总之，在诊断UCTD前，作详细和必要的检查，弄清这些临床表现和免疫学异常是否为某一疾病的部分表现或早期表现。有人提出，与MCTD迟早会分化一样，应把MCTD列入UCTD范围。我们认为，MCTD有其独有的诊断标准，把它从UCTD中区分出来，进一步追随观察，有利于了解和探索结缔组织病的发病机制。UCTD的治疗一般予以对症治疗，必要时以少量激素，或免疫抑制剂治疗。密切随访其分化与否，更为重要。相信随临床免疫学和分子生物免疫学进展，UCTD可能是某一独特的结缔组织病的早期或一个亚型，或另一个新型的独立的结缔组织病。

第三节 重叠结缔组织病

重叠结缔组织病（Overlap Connectve Tissue Dissease, OCTD）是指同一患者同时或先后患有二种或二种以上肯定的结缔组织病。它不同于MCTD，亦不属于UCTD，尽管MCTD临床上有多种结缔组织病的重叠症状，但有其自身的诊断标准和特点。OCTD可以是SLE/RA，SLE/PSS，RA/PM，或PSS/PM等重叠。如SLE病人，在疾病的进程中，又出现了典型的RA的骨侵蚀，关节畸形，符合RA的诊断，则可以称之为SLE/RA重叠，又如典型的PSS病人又有典型的PM特征，可诊断为PSS/PM的重叠。我们在临床工作中，也确实遇到诊断为典型的PM多年的病人，之后又有双手指关节炎，并出现骨侵蚀，半脱位等典型的RA特点，而诊为PM/RA重叠，由于干燥综合征在许多结缔组织病中出现，国际上一般不将干燥综合征列入重叠结缔组织病范畴，而有人提出把干燥综合征归属于UCTD。但也有学者认为，干燥综合征其本身可视为重叠综合征。因为它有多种临床症状的重叠，而且常在多种结缔组织病出现。我们认为，仅从临床症状的重叠而定为重叠综合征涉及面太广、太多。原发性干燥综合征有其自身的诊断标准，应将其从干燥综合征中明确地区分出来。对于原发性干燥综合征的患者，在病程中又出现了另一典型的结缔组织病（如SLE，RA，PSS等），应视为OCTD。表20-29-2比较了OCTD与MCTD的区别。

表20-29-2 OCTD和MCTD的比较

	OCTD	MCTD
SLE、PSS、PM/DM或RA的诊断	确诊+确诊	疑诊+疑诊
ANA	阴性-阳性	阳性
抗RNP抗体	阴性	高滴度
	低滴度	
	高滴度	
抗dsDNA抗体	阳性-阴性	阴性-弱阳性
其他抗体	阳性	阴性
预后		
激素反应	不好的病例多	相对良好
肾病	多	少
5年生存率	53%	93%
HLA	不明	DR2、DR4

（唐福林）

参考文献

1. Snaith ML. Overlap Syndrome. In: Mccarty D J. Arthritis and allied condition. 12th ed. Lea& Febiger, 1993. 894～900
2. Reichlin M. Undifferentiated connective tissue syndromes. Primer on the Rheumatic Diseases. 10th ed. Atlanta: Georgia, 1993. 135～136
3. Alarcon Segovia D, Cardiee M M. Comparison between three diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. study of 593 patients. J of Rheum, 1989, 16: 328～34
4. Sharp G C, Irvin W S, Tan E M. Mixed connective tissue disease; an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med, 1972, 52:148～149
5. Lazaro, M. A, Cecco, J. A. M, Catoggio, L. J., et al. Clinical and serological characteristics of patients with

overlap syndrome: is mixed connective tissue disease a distinct entity? Medicine, 1989, 68:58~65

6. Reichlin M, Van Venrooij WJ. Autoantibodies to the uRNP particles: relationship to clinical diagnosis and Nephritis. Clin Exp Immunol, 1991, 83:286~290
7. Sullivan W. D.: A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease Medicine, 1984, 63:92~107
8. Gendi N. S. T, Welsh K. I, Van Venrooij W. J., et al. HLA type a predictor of mixed connective tissue disease differentiation. Arthritis Rheum, 1995, 38 (2): 259~266

第二十一篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

理化因素所致疾病

第二十一篇主编简介

CHINESE INTERNAL MEDICINE

王世俊

1922年出生，山东省莱州市人。1946年毕业于北京大学医学院医疗系。曾担任北京人民医院内科副主任、北京医学院第三附属医院内科副主任等职。1960年北医三院建立职业病科，任主任。1961年在北京医学院开了“职业病学”课程。带领全科同志深入调查一些职业病危害较为严重的厂矿，建立完整的厂矿工业卫生档案、职工健康检查档案，为防治职业病奠定了科学基础。重点研究金属中毒、有机磷农药中毒，1964年首先用二巯基丁二酸钠于治疗职业性铅、汞中毒。1979年任内科、职业病科教授。1981年被聘为博士研究生导师。曾任卫生部标准技术委员会职业病诊断标准分委员会主任委员、中华医学会北京分会劳动卫生职业病学会主任委员、中华预防医学会劳动卫生与职业病学会职业病学组组长、《中华劳动卫生职业病杂志》副主编。主要论文有“二巯基丁二酸钠对铅中毒有明显驱铅效果”等60余篇。主编了《金属中毒》、《工业卫生与职业病学》、《临床职业病学》等著作。

第一章　中毒的诊断治疗原则

第一节　中毒的基本概念

中毒（poisoning）是化学物在人体效应部位达到一定剂量而引起损害的疾病。毒物可来自各种不同的环境，如家庭、职业以及大环境，因而可引起生活中毒（包括食物中毒、药物中毒、动植物中毒等）、职业中毒、公害病、地方病等。中毒原因：生活中毒可由于误食、误服、自杀、意外叮咬等；职业中毒多归因于意外事故或防护条件不良；公害病来自工业废料对空气、水和土壤的污染；地方病如地方性氟病是来自地区环境的地质污染。中毒都有致病原因，是可以查明的，但如不加注意，也容易由于疏忽而发生误诊。

中毒是外来化学物与人体组织相互作用而发生的疾病。了解毒物如何进入人体，以及毒物吸收、分布、生物转化和排出的规律，是理解中毒机制的第一步。探索毒物在效应部位发生的生化改变，是阐明病理生理的关键。了解发病机制是有利于选择诊断指标和开拓有效的治疗方法。

刺激性气体和腐蚀性化学物，作用于接触部位的局部，可使皮肤粘膜发生炎症和坏死。毒物吸收进入血液，可引起全身性效应。外源性化学物通过化学亲和力，有选择地分布和蓄积在体内一定效应部位，成为效应器官。效应器官需要毒物或其代谢产物积累到一定剂量，才能出现生理功能异常；剂量达到更高水平才能使细胞发生病理形态改变。但效应器官不一定都是体内毒物浓度最高的器官，这可能是由于某些器官对某种毒物敏感性较强，如毒物在这些器官干扰了重要的大分子的功能。很多毒物，特别是重金属，可与重要大分子的配位体如硫氢基（巯基，SH基）共价结合而抑制酶的活性。有的毒物产生自由基而引起细胞膜脂质过氧化；有的毒物引起细胞内钙稳态失调而发生细胞破坏。毒物可能引起单一器官损害，也可引起多器官损害。受累器官临床表现的组合和有序出现，可能成为诊断某些中毒的线索和依据。

第二节　中毒的临床表现

根据毒物接触时间的长短、次数的多少、剂量的大小，以及症状出现的快慢、早晚，可将中毒分为急性中毒和慢性中毒。

一、急性中毒

在一日内或数日内，一次或多次接触大量或高浓度毒物，可引起急性中毒。有时接触剂量较高，时间较长，以致潜伏期较长，呈现亚急性经过。各种急性中毒症状的常见原因举例如下：

（一）急性胃肠炎

急性中毒往往发生呕吐、腹泻、腹痛等胃肠炎症状，常见于服用刺激性化学物、有机磷杀虫剂、毒蕈等。

（二）昏迷

接触大量的毒物可引起昏迷，常见于：①有机溶剂：乙醇、汽油、苯类、氯代烃类；②窒息性毒物：CO、H_2S、氰化物、CO_2；③亚硝酸盐、苯胺、硝基苯；④农业杀虫剂：有机磷、氨基甲酸酯、有机氯、拟除虫菊酯；⑤肼类：二甲基肼、异烟肼；⑥镇静、催眠、抗精神失常药：巴比妥类、地西泮、吩噻嗪类；⑦阿托品；⑧降血糖药；⑨有毒植物：苦杏仁、曼陀罗、乌头、钩吻、毒芹、变质甘蔗、发芽马铃薯、苍耳；⑩有毒动物：毒蛇、河豚鱼。

（三）惊厥

多表现为癫痫大发作，可见于下列中毒①窒息性毒物；②农药：杀虫剂、溴甲烷熏蒸剂；③肼类；④中枢神经兴奋药：苯丙胺、戊四氮、贝美格、氨茶碱；⑤抗抑郁药：三环类；⑥戒断综合征：嗜酒，滥用催眠药、鸦片；⑦降血糖药；⑧有毒植物：白果、马桑、莽草子。

（四）呼吸无力

可见于下列中毒：①窒息性毒物；②中枢神经抑制：镇静药、催眠药、抗精神失常药、麻醉药；③神经肌肉接头麻痹：箭毒、肉毒、毒蛇、河豚鱼；④有机磷杀虫剂。

（五）肺水肿

非心源性肺水肿可见于下列中毒：①刺激性气体；②有机磷杀虫剂；③安妥。

（六）低血压、休克

可见于下列中毒：①窒息性毒物；②镇静、催

眠、抗精神失常、麻醉药；③抗心律失常药；④降血压药；⑤亚硝酸盐、硝酸甘油；⑥金属（引起急性胃肠炎）：三氧化二砷、二氯化汞、硫酸铜、磷；⑦有毒动物：毒蛇、蜘蛛、河豚鱼。

（七）心动过速

可见于下列药物中毒：①中枢神经兴奋药；②拟肾上腺素药；③胆碱受体阻断药：阿托品；④乙醇。

（八）心动过缓

可见于下列中毒：①中枢神经抑制药；②β受体阻断药；③钙拮抗药：硝苯吡啶；④胆碱能神经兴奋药：有机磷杀虫剂、乌头、蟾蜍。

（九）心律失常

可见于下列中毒：①窒息性毒物；②强心甙：洋地黄、夹竹桃、羊角拗、万年青、铃兰、蟾蜍；③迷走神经兴奋药：乌头、附子、雪上一枝蒿；④拟肾上腺素药；⑤心肌损害：吐根碱、锑剂、三氧化二砷、磷化氢；⑥电解质紊乱：钾、钡、锂。

（十）紫绀

非心源性紫绀，主要由于：①肺水肿：刺激性气体、有机磷杀虫剂、安妥所致；②高铁血红蛋白血症：亚硝酸盐、苯的氨基硝基化合物所致。

（十一）黄疸

主要由于溶血性贫血及肝病所致。急性溶血性贫血可见于以下原因所致中毒：①金属：砷化氢、磷化氢、铅；②苯的氨基硝基化合物；③诱发G6PD缺乏患者溶血：抗疟药、磺胺、蚕豆；④有毒动植物：毒蛇、毒蕈。

急性-亚急性肝病可见于下列中毒：

1. 工业中毒　见于：①氯代烃：四氯化碳氯仿、二氯乙烷、三氯乙烯、四氯乙烷；②芳烃：甲苯、二硝基苯、三硝基甲苯、苯肼、多氯联苯；③金属：硫酸铜、三氧化二砷、磷、重铬酸盐、铅、铊、铍。

2. 药物中毒　见于：①抗结核药；②抗菌药物：青霉素、链霉素、氯霉素、四环素、呋喃咀啶；③吩噻嗪类；④解热镇痛抗炎药：水杨酸类、别嘌呤醇、氨基比林、辛可芬、吲哚美辛、保泰松、丙磺舒、对乙酰氨基酚；⑤抗甲状腺药；⑥降血糖药磺酰脲类；⑦雄激素类药和同化激素类药。

3. 有毒植物中毒　见于：苍耳、蓖麻子、毒蕈（死帽蕈类）。有毒植物中毒时一般肝损害出现较早。工业中毒的肝损害有的出现较快，有的以亚急性经过出现。药物中毒的肝损害多在治疗过程中，用过一段药物后才出现。

（十二）急性肾病

1. 急性肾小管坏死　见于下列中毒：①金属：升汞、砷化氢、硫酸铜、重铬酸盐；②卤代烃：四氯化碳、二氯乙烷；③芳烃：酚、甲酚、二硝基酚、二硝基甲酚；④抗菌药：氨基甙类、头孢菌素类、两性霉素、磺胺类；⑤利尿剂：噻嗪类、甘露醇；⑥药物滥用：苯丙胺、可卡因、海洛因；⑦乙二醇；⑧有毒动植物：斑蝥、鱼胆、雷公藤、苍耳。

2. 急性肾小球肾炎　见于下列中毒：汞、百草枯、有机溶剂、青霉胺、利福平等。

3. 急性间质性肾炎　见于下列中毒：青霉素、磺胺、甲灭酸、苯妥因、别嘌呤醇、噻嗪类。

急性肾小管坏死发病较急，急性肾小球肾炎和急性间质性肾炎出现晚些。

（十三）急性周围神经病

见于下列中毒：①工业毒物：砷、铊、有机磷、磷酸三甲苯酯、丙烯酰胺；②有毒动物毒素：蛇毒、河豚毒素、肉毒杆菌毒素。

工业毒物引起的急性周围神经病，多为急性中毒后1～3周的迟发症状。毒素所产生的周围神经麻痹出现较早。

二、慢性中毒

（一）慢性脑病

临床表现以痴呆和脑萎缩为主，多为重度急性中毒的后遗症，少数由长期接触高浓度毒物所致。见于以下中毒：①金属：铅和四乙铅、汞和甲基汞、锰、砷；②窒息性毒物；③有机溶剂：汽油等；④溴甲烷。

（二）慢性周围神经病

见于以下中毒：①金属：铅、铊、砷；②有机溶剂：二硫化碳、正己烷、甲基正丁基甲酮；③塑料：丙烯酰胺、氯丙烯；④药物：链霉素、异烟肼、乙胺丁醇、呋喃西林、呋喃咀啶、导眠能、苯妥因。

（三）慢性肝病

有些肝毒物质可引起肝硬化，如：①工业毒物：三氧化二砷、四氯化碳、氯乙烯单体、多氯联苯；②药物：甲氨蝶呤、乙醇、维生素A。

（四）慢性肾病

1. 肾小管重吸收功能异常　见于镉、汞、铅、铀、棉酚中毒。

2. 慢性间质性肾炎　见于镇痛药：非那西汀、阿司匹林、氨基比林、扑热息痛、消炎痛、保泰松、布洛芬等的中毒。

3. 慢性肾功能衰竭　各种急慢性中毒性肾病迁延不愈的结局。

(五) 再生障碍性贫血

见于以下中毒：①工业性毒物：苯、三硝基甲苯、砷、放射性物质；②抗恶性肿瘤药；③抗菌药物：氯霉素、复方新诺明；④镇痛抗炎药：保泰松、羟基保泰松；⑤抗甲状腺药；⑥抗癫痫药：苯妥英钠、苯巴比妥。

第三节　中毒的诊断

以往健康的人突然出现危重症状，如当时接触毒物或药物的情况明确，下诊断不难；如接触史不明，且不能用一般病因解释时，应考虑到急性中毒的可能性。发病已有多时，或在某地区一定时间内，在人群中发生相似的疾病，应考虑到慢性中毒。从以上情况考虑到中毒的可能性，是向正确诊断迈进的第一步。诊断中毒主要依靠接触史、临床表现、实验室检查和排除其他疾病的可能性。

一、病史

详细询问症状的发生和发展，用以定位受累的器官系统，并经过体格检查和必要的实验室检查加以验证。分析受累器官的组合和病情发展，作出定位和定性的诊断，如诊断为急性肾小管坏死或再生障碍性贫血等。

二、病因分析

分析病因应首先考虑非职业性疾病的可能性。如昏迷患者，经过神经系统检查未发现异常体征，可考虑中毒。结合既往史和实验室检查，排除糖尿病酮症酸中毒、尿毒症等内源性中毒后，可考虑外源性化学物中毒。毒物接触史对病因诊断十分重要。询问病人平时常服何种药物。如病人已经昏迷，询问陪送者患者身边有无药瓶、药袋遗留？有无标签名称？服用剂量能否估计？工人在生产车间接触何种毒物？工作中有无意外事故或跑冒滴漏？能否估计接触剂量和时间？在同一环境中有无同样疾病发生？

根据患者的临床表现和接触史，在排除其他疾病后，可考虑其临床表现是否符合某种中毒。如来诊时明确知道接触毒物的种类，也应考虑其临床表现是否符合其所接触的毒物。

在询问病史和分析病因时要注意接触毒物的种类和剂量，以及症状出现的时间，因为靶器官、量—效关系和时—效关系是中毒诊断的重要依据。

三、实验室检查

此种检查对定位诊断和病因诊断都是重要的客观证据。对效应器官进行必要的功能检查和器械检查。职业中毒需要测定车间空气中毒物的浓度。口服中毒的药物应进行鉴定。病人血、尿中毒物测定对明确诊断十分重要。

第四节　急性中毒的治疗

一、急救第一步

首先对病人生命体征如意识状态、呼吸、血压、心率、体温作出评估和监护。对病人原来的健康情况应有基本了解。如患者昏迷，要维持呼吸道通畅，可用口咽气道。如有呼吸抑制，应吸氧，必要时进行人工呼吸、带囊气管内插管、气管切开、机械通气。血压下降时补液、必要时用多巴胺。心律失常时给予相应的药物控制，心跳骤停时立即采取心肺复苏。惊厥时用抗惊厥药如安定、苯巴比妥等。

情况稳定后，进一步询问病史，进行重点体格检查，作出初步诊断并拟定治疗方案。

二、清除尚未吸收的毒物

1. 脱离现场　毒物来自空气时，应及时脱离现场，转移到空气新鲜的地方。必要时吸氧，用支气管扩张药。

2. 皮肤清洗　腐蚀性或脂溶性化学物污染皮肤、衣服，可引起皮肤灼伤或促进毒物吸收，应及时脱去污染的衣服，并用清水彻底冲洗。石灰、四氯化钛等遇水发生强烈反应并产热，可先用干毛巾吸掉再清洗。

3. 眼冲洗　化学物溅入眼内，应掰开眼睑，用清水彻底冲洗 15min。注意不要用中和溶液滴眼。

4. 催吐　病人食下毒物的早期可以催吐，但病人处于昏迷、咽反射消失、休克状态，或原有心肺疾患，以及吞服的是腐蚀性毒物或石油蒸馏物如汽油、煤油等，则不宜催吐。

5. 洗胃　吃进毒物后最好及时洗胃，可用自来水或生理盐水洗胃。用口径较粗的胃管，以便洗出较大的药片颗粒。但要注意。昏迷的病人应该用带保护气囊的气管内插管，以免胃内容流入气管。

惊厥病人不宜插管；吞服腐蚀性化学物、石油蒸馏物的病人不宜洗胃，因前者可引起胃穿孔，后者易挥发，容易在肺内扩散。病人取左侧卧位，头低位。肯定胃管确实插入胃内后才能开始洗胃。首次吸出的胃内容留作毒物鉴定。每次按1.5ml/kg灌入洗液，每次不超过200ml，每次洗液尽量排出。洗胃直至回收液澄清后，再继续用1～2L。洗胃一般在20min内完成。洗胃后由胃管内灌入活性炭和泻药。注意插管的危险性，如食管穿孔、胃穿孔、咽下性肺炎等。

吞服腐蚀性化学物时，洗胃有一定危险性，不要用酸或碱中和，以免化学反应产热而加重粘膜损伤。可用润剂如牛奶、蛋清（10个），缓解腐蚀物对胃粘膜的刺激。

6. 吸附剂　活性炭用作吸附剂，可吸附毒物而减少毒物的吸收。用法：活性炭20～30g加水20ml混合后，一次由胃管灌入；或分次用药，每次5～10g，加水一茶杯混合后口服。

7. 泻药　用泻药排出肠道尚未吸收的毒物。剂量：硫酸钠15g或硫酸镁5～10g，顿服。肾功能不全者忌用硫酸镁，以免抑制中枢神经系统；心力衰竭患者不用硫酸钠，以免加重水肿。近来有人用山梨醇1.5g/kg口服作为泻药。

三、特殊解毒药

有些药物基于其化学或药理学作用，对某种特殊毒物有特异的解毒作用，称特殊解毒药，对治疗中毒显效较快，见表21-1-1。

表21-1-1　特殊解毒药及其作用机制

毒物	解毒药	作用机制
一氧化碳	氧	1. 生理拮抗竞争Hb
		2. 药理拮抗
有机磷、氨基甲酸酯	阿托品	阻断毒蕈碱受体
阿托品	毒扁豆碱	抑制胆碱酯酶
鸦片	纳洛酮	拮抗鸦片受体
有机磷	解磷定	复活胆碱酯酶
亚硝酸盐、苯的氨基硝基化合物	亚甲蓝	还原高铁血红蛋白
异烟肼-甲基肼	维生素B_6	异烟肼引起维生素B_6缺乏，进而GABA形成减少，发生惊厥。供给维生素B_6可使GABA产生增加
双香豆素	维生素K_1	增加凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ
β受体阻断药	高血糖素	增加心脏cAMP，阻断β受体
		3. 减少有毒代谢产物形成
甲醇	乙醇	竞争醇脱氢酶，减少甲酸形成
乙二醇	4-甲基吡唑	抑制醇脱氢酶，减少草酸形成
氟乙酰胺	乙酰胺	竞争酰胺酶，减少氟乙酸形成
		4. 与毒物形成稳定的化合物
汞、砷、铜	BAL、DMSA、DMPS	形成螯合物
铅	$CaNa_2EDTA$、DMSA	形成螯合物
铁	去铁敏	形成螯合物
镍	二乙基硫代氨基甲酸钠	形成螯合物
氰化物	亚硝酸钠	与CN^-结合形成氰化高铁血红蛋白
氰化物	硫代硫酸钠	形成毒性低的硫氰酸盐
氰化物	羟基钴胺	形成氰钴胺（维生素B_{12}）
醋氨酚（扑热息痛）	乙酰半胱氨酸	补充SH基、与醋氨酚代谢产物结合

四、对症治疗

毒物种类很多，特殊解毒药品种有限，即使有特殊解毒药，支持循环和呼吸的生命功能以及保护受累器官的对症治疗，对安全度过中毒急性期，顺利恢复健康也是十分重要的。

1. 昏迷　昏迷患者应力求维持生命体征，预防窒息和咽下性肺炎。保持呼吸道通畅，吸氧，必要时行气管切开、机械通气。兴奋药无助于缩短昏迷期。阿片和乙醇中毒可用纳洛酮促进苏醒。昏迷

期间静脉输注葡萄糖液。昏迷超过2～3天，鼻饲营养。昏迷时间较长，考虑用透析疗法排出毒物。

2. 惊厥　保持呼吸道通畅，防止外伤。用安定2～10mg静注或苯巴比妥钠0.1～0.2g肌注控制惊厥。有脑水肿时，可用甘露醇1g/kg静脉滴注或地塞米松10～20mg静脉滴注脱水。

3. 急性呼吸衰竭　患者处于昏迷状态，应保持呼吸道通畅。呼吸表浅，分泌物多时，通过气管内插管或气管切开，建立人工通气道，便于吸痰、吸氧、局部用药和连接呼吸器。经鼻管吸氧后，$PaO_2 < 6.67kPa$（50mmHg），$PaCO_2 > 9.33 \sim 10.7kPa$（70～80mmHg），是采用机械通气的指征。

4. 肺水肿　保持呼吸道通畅，纠正缺氧，必要时加压给氧。1%二甲基硅油雾化吸入可减少呼吸道内泡沫。用氨茶碱0.25g静脉缓注以缓解伴发的支气管痉挛。早期、足量、短程应用糖皮质激素，如开始每日静注地塞米松20～50mg，症状改善后减量，大剂量用药不超过1周。静注速尿20～60mg有助于减少肺循环容量。用抗生素防治肺部感染。有机磷杀虫剂引起的肺水肿，用阿托品治疗有效。

5. 休克　仰卧位，吸氧，补充液体纠正血容量。静脉注射生理盐水0.5～1L或5%葡萄糖液，生理盐水每日不超过1L。晶体溶液无效时，可用5%右旋糖酐0.5～1L。血容量补充后血压仍处于低水平，可给多巴胺20mg加入5%葡萄糖液200～500ml内，静脉滴注，75～100μg/min。严重休克可给氢化可的松，并纠正代谢性酸中毒。

6. 心律失常　中毒时缺氧、酸中毒和电解质紊乱可诱发心律失常。根据心律失常的类型给予药物治疗。窦性心动过缓用阿托品0.3～0.6mg，每日3次口服，或异丙肾上腺素10mg，每日3次口服。心房颤动和心房扑动用洋地黄。第三度房室传导阻滞用异丙肾上腺素5～10mg，舌下含服，每4小时1次，或阿托品0.5mg，皮下注射，每6～8小时1次。室性早搏和室性心动过速用利多卡因，第一次静脉注射50～100mg，15min后第二次用100mg加于5%葡萄糖液100～200 ml，静脉滴注，每分钟1～2ml。尖端扭转型室性心动过速用20%硫酸镁10ml静脉缓注，以后以1mg/min速度静脉滴注。治疗中毒引起的心律失常，应注意抗心律失常药与毒物对心脏的相互作用。例如，奎尼丁和普鲁卡因对心肌的作用与三环抗抑郁药相同，因而三环抗抑郁药中毒忌用这两种抗心律失常药。中毒一旦发生心跳骤停，应立即进行心肺复苏。

7. 急性肾功能衰竭　早期治疗原发病，如休克应予纠正血容量不足，急性血管内溶血，给予碳酸氢钠使尿液碱性化等。尿量初见少时，利用甘露醇的渗透性利尿预防肾功能衰竭。进入少尿期后，严格控制液体入量，纠正电解质紊乱和代谢性酸中毒。防治感染。少尿期经过数日血尿素氮不断上升时，应进行透析疗法。进入多尿期仍应注意水和电解质平衡，如纠正脱水和低钾血症。

8. 急性肝损害　尽量停止接触各种化学物和药物，特别是对肝有毒性的物质，如酒、巴比妥类、磺胺、麻醉药、吩噻嗪类、皮质激素、砷等。卧床休息。呕吐时补充葡萄糖生理盐水；保证营养。

9. 急性溶血　亚急性铅中毒引起的溶血一般为血管外溶血，出现贫血和黄疸较快。脱离接触致病的毒物或药物可逐渐恢复正常；用$CaNa_2EDTA$驱铅治疗，贫血恢复更快。砷化氢或苯的氨基硝基化合物中毒可引起血管内溶血，出现血红蛋白尿和急性贫血。输血不易奏效，换血效果较好。急性血红蛋白尿可损害肾脏，甚至发生急性肾功能衰竭。给予碳酸氢钠和甘露醇，促使血红蛋白排出，可预防急性肾功能衰竭的发生。

五、促进已吸收毒物的排出

经过以上治疗病情仍不见好转，可考虑采用一些积极排出体内毒物的措施。

1. 改变尿pH和加强利尿　投予碳酸氢钠可使原尿轻度偏碱，pH>7.5时，原尿中弱酸性物质主要以解离（极性）形式存在。极性化合物不易通过肾小管上皮细胞膜重吸收，而由尿中排出，因而使用碳酸氢钠可增加弱酸性物质如巴比妥酸盐、水杨酸盐、磺胺、三环抗抑郁药、扑热息痛等的排出。

输液并用甘露醇或速尿，使尿量增至300～500ml/h或8～14L/d，以加强利尿排毒。但此法有诱发肺水肿和脑水肿的危险，而且毒物排出也不过增加2倍，现多已废用。

2. 透析疗法　根据渗透原理，利用半透膜两侧的血液与透析液间化学物的浓度梯度，透析出血液中的毒物。用腹膜作半透膜称腹透；用体外塞璐珞袋（人工肾）作半透膜称血透。适应证：严重中毒处于深昏迷、低血压、无尿状态的患者；外来毒物又是能透析者。患者如出现肾功能不全、代谢性酸中毒者更适用透析疗法。此法能透析出的毒物有巴比妥类、催眠药、水杨酸类、抗生素、磺胺、抗

恶性肿瘤药、止痛药、心得安、氨茶碱、无机金属、乙醇、乙二醇等。

腹透比较简便，但效率仅为血透的10%～20%。腹透的并发症有腹膜炎、腹腔器官穿孔。血透的并发症有出血、静脉血栓形成、低血压、设备故障导致的死亡等。

3.血液灌流（hemoperfusion）将血液由动脉泵出体外，通过滤器中活性炭或树脂吸附出毒物，再由静脉输回血循环。此法因不需要通过半透膜，也可排出水溶性低、大分子、与蛋白质结合的毒物，因而排毒功能较透析疗法优越。本法能吸附清除巴比妥类和非巴比妥类镇静催眠药、安定药、三环抗抑郁药、茶碱、地高辛、奎尼丁、普鲁卡因酰胺、阿司匹林、扑热息痛、乙醇、四氯化碳、三氯乙烯、百草枯等。并发症有血小板减少、白细胞减少、感染、低血糖、低钙血症等。

4.血浆取出法和血浆交换　抽出一定量的血液，通过细胞分离器分离出血浆成分后，全部血液成分再输回血循环。输回的血液中，用晶体液置换提出的血浆称血浆取出法（plasmapheresis）；用蛋白溶液置换提出的血浆称血浆交换（plasma exchange）。目前此法经验尚不够成熟，主要试用于与蛋白质结合，且不易透析或滤过的毒物，如地高辛、苯妥英、心得安、百草枯等。

5.换血　抽出一定量含毒量高的血液，输进定量新鲜血，用以减少血中毒物，多用于砷化氢中毒。

第五节　慢性中毒的治疗

慢性中毒时，查明原因，脱离接触致病毒物并避免接触对受累器官有毒性的毒物或药物，对病情缓解或不再加重十分重要。毒物、特别是重金属在体内慢性蓄积引起的器官损害，用螯合剂治疗，可能促使病情好转。慢性中毒多累及一个器官，也可能累及几个器官，治疗方法基本遵循内科各系统的常规疗法，择要叙述如下：

1.慢性脑病　各种类型脑病的临床表现和病程不同，脱离接触后，病情可有所改善，出现精神症状时，用抗精神失常药物控制。震颤麻痹综合征用苯海索（安坦），每次2～4mg，每日3次；左旋多巴通常有效量为2～5g，每日量不宜超过8g。康复治疗和职业治疗对年青患者是必要的。

2.周围神经病　不接触对周围神经有毒性的化学物和药物，不饮酒。金属中毒可用螯合剂治疗。采用维生素、针灸、理疗治疗。

3.高血压　有些毒物，特别是铅、镉、二硫化碳可能与发生高血压有关。治疗原发病可能有所裨益。选用适当的降血压药物治疗。

4.慢性中毒性肝病　治疗结核病、精神病在长期用药过程中可发生肝损害，且无特殊防治措施。用药期间定期查肝功能，必要时减少药量或换药。长期接触高浓度氯乙烯单体可发生肝肿大；长期接触过量多氯联苯、三硝基甲苯、杀虫剂等，可能出现轻度肝功能异常，且无特殊治疗方法。改善生产环境，减少接触，肝病可见好转。肝硬化常来自以往的急性重度中毒性肝病，或接触有机溶剂。有肝功能异常者，可对症治疗。

5.慢性中毒性肾病　慢性中毒患者发生肾小管功能异常时，应脱离接触，纠正肾小管重吸收功能异常所引起的代谢障碍，控制高血压。螯合剂促排致病金属是否有效，尚无定论。慢性肾功能衰竭是各型中毒性肾病迁延不愈的结果。预防感染，限制蛋白入量，必要时进行透析疗法。

6.贫血　铅干扰卟啉代谢引起的铁粒幼细胞性贫血用螯合剂 $CaNa_2EDTA$ 治疗，可明显好转。再生障碍性贫血患者停止接触一切对骨髓造血有抑制作用的化学物十分重要。可用雄激素或同化激素。重症患者可输血，必要时考虑骨髓移植。白血病患者采用化学治疗。

第六节　中毒的预防

预防中毒应注意：

1.为预防各种中毒，作好有针对性的宣传教育。

2.预防食物中毒　食品及其容器不得含有毒成分。不进食有毒动植物食品。

3.加强药品管理　对麻醉药品、精神药品、毒性药品严格按照国家有关规定进行管理。医院用药必须进行认真查对。

4.加强劳动卫生，改善生产条件　对有毒车间进行卫生监督；对工人进行健康监护。

5.加强农药管理　农药贮存、运输、供应、喷洒，应遵照有关规定保证安全。

6.加强环境保护措施　矿藏地质和工业三废污染大气、水、土壤、食物链，可造成地方病和公害病，必须加强处理。

（王世俊）

参 考 文 献

1. 陈志周主编．急性中毒．北京：人民卫生出版社，1985
2. 夏元洵主编．化学物质毒性全书．上海：上海科学技术文献出版社，1991
3. 王世俊主编．金属中毒．第二版．北京：人民卫生出版社，1988
4. Gossel TA. Principles of clinical toxicology. 2nd ed. New York: Raven press, 1990
5. Goldfrank JR, et al. Goldfrank's toxicologic emergencies. 3rd ed. Norwalk: Appleton-Century-Crofts, 1986
6. Viccellio P. Handbook of medical toxicology. Boston: Little Brown, 1993

第二章 职业中毒

第一节 金属中毒

金属对人体有必需金属和有毒金属之分。必需金属有钴、铜、锌、铁、镁、锰、硒等。即使是必需金属，进入人体过量仍有毒性作用。有毒金属有铅、汞、镉、砷等。金属的毒性作用是由游离金属离子与中毒靶器官相互作用而产生的。影响金属毒性的因素有侵入途径、形态、粒子大小、金属离子的价态、溶解度以及与组织的亲和力等。金属中毒往往有几个不同的靶器官，可出现特征性的临床表现。

一、铅中毒

铅在现代工业中仍有广泛的用途，与人民生活有密切联系。人与铅接触有两种不同的情况：一种是职业性接触；一种是生活性接触。铅对人有一定的毒性，接触过多可以发生铅中毒（lead poisoning）。

【病因】

铅是淡灰色金属，比重11.34，质软，展性大，熔点327.5℃，加热到400～500℃时即有大量铅烟逸出。

接触铅的机会较多，开采铅矿、冶炼，生产合金、铅字、蓄电池、电缆，化学工业生产铅颜料、油漆、加铅汽油、塑料稳定剂、砷酸铅杀虫剂，陶瓷工业用含铅釉料，涂漆钢板汽割、电焊等均能接触铅。在日常生活中用铅壶饮酒、喝含铅劣质酒，用里层涂铅容器釉盛食物或饮料均可接触铅。铅的化合物如铅丹、黄丹、樟丹、黑锡丹（硫化铅）等用作药物。

【毒代动力学】

人正常每日由食物摄入铅约300μg，吸收10%，每日由呼吸道吸入30～40μg，吸收快而完全。成年人体内含铅总量130mg。进入血液中的铅90%以上与红细胞结合。铅在红细胞内可能与血红蛋白结合。血循环中的铅迅速被组织吸收，分布于肝、肾、脾、肺、脑中，其中以肝、肾浓度最高。在几周后铅离开软组织转移到骨骼，体内90%以上的铅存于骨内。食入的铅大部由粪排出。正常人每日由尿排铅10～53μg，平均30μg。铅也由乳汁、汗液、唾液排出。生物半衰期，血铅为19天，软组织和快速交换的骨铅约21天，骨骼铅约20年。

【病理生理】

铅和铅化合物的毒性是Pb^{2+}的毒性。由于其溶解度和粒子大小等影响吸收量，而有毒性程度上的差异。铅可引起多系统的细胞功能障碍。研究发现铅与大分子的SH基有强的亲和力而干扰其生理功能；铅可模拟和抑制钙的生理功能，可用以解释很多病理生理现象。

（一）铅干扰血液系统引起贫血

1．铅抑制血红素合成　铅抑制两种线粒体SH基酶：抑制δ-氨基-γ酮戊酸脱水酶（ALAD），减少原卟啉的合成；抑制铁螯合酶（血红素合成酶），使Fe^{2+}不能掺入原卟啉，结果骨髓中幼红细胞中铁粒增多，形成铁粒幼细胞增多；同时红细胞中原卟啉增多，因原卟啉不能与铁结合而与锌结合，形成锌原卟啉（ZPP）。铅抑制血红素合成的结果是发生铁粒幼细胞贫血。此外，血红素减少反馈性刺激使δ-氨基-γ酮戊酸合成酶（ALAS）的活性增加，再加上ALAD活性受抑制，使血浆中和尿中δ-氨基-γ酮戊酸（ALA）明显增加。此外，粪卟啉氧化酶虽然不属SH酶，也受到抑制，尿中粪卟啉也明显增加。见图21-2-1。

2．铅引起溶血

（1）铅抑制红细胞膜上Na^+-K^+-ATP酶，使红细胞内丧失钾，膜完整性受损，脆性增加，红细胞寿命缩短。

（2）铅抑制嘧啶-5′-核苷酸酶（pyrimidine-5′-nucleotidase，P5N）活性，使红细胞内嘧啶核苷酸不能降解而大量蓄积。嘧啶核苷酸蓄积可反馈性抑制核糖核酸（RNA）的分解，未降解的核糖体RNA聚集产生碱性点彩红细胞。红细胞内嘧啶化合物聚集也影响G6PD而降低磷酸戊糖旁路的还原作用，导致溶血。

（二）铅干扰神经系统

1．铅干扰钙对神经系统的作用　神经系统功能包括精神反应和神经传导都与神经递质有关。突触前膜释放神经递质受钙的控制。由于Pb^{2+}的离子结构与Ca^{2+}相似，铅进入神经细胞和线粒体的

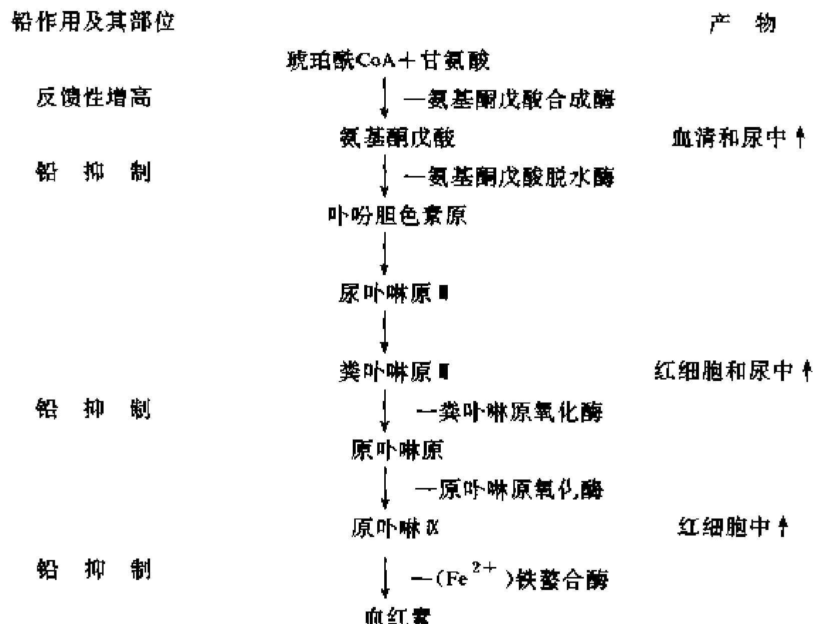


图 21-2-1 铅干扰血红素合成

方式与钙相似。铅可模拟或抑制钙的很多细胞功能。铅可影响神经递质的释放，而引起脑效率降低和认知缺陷。

2.ALA 干扰 γ-氨基丁酸（GABA）的功能 铅在干扰血红素合成过程中，使 ALA 增多。大量 ALA 进入脑组织可引起各种行为和神经效应。发生机制可能是 ALA 与 GABA 化学结构相似，两者竞争突触后膜上的 GABA 受体，影响 GABA 的功能，可产生多动。

3. 铅引起脑水肿 急性铅脑病的病理变化是脑水肿，间质水肿明显，表示脑微血管的破坏。正常脑微血管内皮系统周缘由紧密连接连在一起。大量接触铅后血脑屏障被破坏，白蛋白、离子和水进入脑间质引起水肿。星形细胞覆盖微血管壁，特别易受铅的损害，间接妨碍微血管的血流，增加渗出。由于脑内缺乏发育良好的淋巴系统，液体的清除慢，导致颅压增高和脑缺氧。

4. 铅与周围神经病 铅可引起周围神经节段性脱髓鞘，发病机制尚未阐明，可能铅对构成髓鞘的 Schwan 细胞有直接毒作用，产生 Schwan 细胞变性和脱髓鞘。

（三）铅对肾的损害

铅中毒早期肾小管上皮细胞有线粒体改变。线粒体主动摄取铅，而且对铅极为敏感，可发生氧化磷酸化解偶联，ATP 生产减少，Na^{+}-K^{+}-ATP 酶活性降低，影响肾小管细胞的重吸收功能，产生铅中毒性肾病，出现氨基酸尿、糖尿和磷酸盐尿。血铅浓度超过 2.90μmol/L（60μg/dl）时，可使肾细胞内钙稳态失调，并影响钙介导的功能。长期接触较高剂量的铅可逐渐发生肾间质纤维化。慢性铅中毒肾病往往有高尿酸血症而引起关节痛。

（四）铅与平滑肌痉挛

重症铅中毒常伴有平滑肌痉挛现象。动物实验证明，低浓度铅刺激平滑肌收缩；高浓度铅对平滑肌有阻遏作用。这是 Pb^{2+} 模拟 Ca^{2+} 对平滑肌的作用。调节平滑肌收缩的关键酶已证明是依赖钙调素（calmodulin, CaM）的平滑肌肌球蛋白轻链激酶（myosin light chain kinase, MLCK）。Pb^{2+} 可与 CaM 结合，使之活化，并激活 MLCK 的活性，使平滑肌收缩。高浓度 Pb^{2+} 除与 CaM 结合外，不能与 MLCK 的 SH 基结合而抑制 MLCK 的活性。但在临床上，铅中毒患者的血铅很难达到能抑制MLCK的水平。

MLCK 不仅与血管平滑肌痉挛引起的高血压有关，也可能与面部皮肤血管痉挛出现的铅容，肾小动脉痉挛引起的肾血流减少，以及肠管平滑肌痉挛引起的腹绞痛有关。

【临床表现】

（一）急性铅中毒

工人近期接触高浓度铅尘、铅烟，或患者近期服用大量含铅药物如樟丹、黑锡丹，往往在接触 1～2 周后发生急性铅中毒。慢性铅中毒患者近期铅接触量增高，也可发生急性铅中毒发作。急性铅中毒的标志是腹绞痛。

1. 腹绞痛　往往是出现较早和最突出的症状。发作前2－3天可有上腹部不适、食欲不振、恶心和大便秘结。腹绞痛发作突然，剧烈难忍。部位在脐周，或由一处转移到另一处。腹痛阵阵发作，每次持续数分钟至数小时。腹痛发作时面色苍白，焦急不安、蜷曲。腹痛发作时腹壁可稍紧张，有压痛，无反跳痛。

2. 贫血　患者迅速出现面色苍白、心悸、气短、乏力。贫血中度，网织红细胞和碱性点彩红细胞增多，反映溶血性贫血。

3. 肝病　往往见于口服大量含铅药物的患者，可有轻度黄疸、食欲不振、恶心、呕吐、血清ALT轻度升高。治疗后容易恢复。

4. 急性脑病　患者多为儿童，颅压增高现象明显，多有头痛、呕吐，以惊厥最为常见，可出现精神错乱、局部运动功能异常、乳头水肿。成人很少发生急性脑病，而且颅压增高现象不十分明显。目前铅中毒急性脑病已甚罕见。

5. 高血压　在发生腹绞痛和急性脑病时，多伴有高血压。急性期过后可恢复正常。

6. 急性肾病　多发生于儿童口服大量无机铅；也可见于由呼吸道吸入者。近曲肾小管上皮细胞可见嗜酸性包涵体，可出现近端肾小管重吸收功能障碍，表现为氨基酸尿、糖尿、磷酸盐尿以及肾小管酸中毒。病变可以恢复。

（二）慢性铅中毒

多次或长期接触较高浓度无机铅可引起慢性铅中毒。有些器官出现与铅剂量有关的功能异常。铅熔炼工人和蓄电池厂工人接触铅量较多，可发生慢性铅中毒。

1. 神经衰弱综合征　常有头晕、头痛、失眠、多梦、记忆力减退、乏力。

2. 消化系统症状　口中有金属味，齿龈缘有灰蓝色铅线，食欲不振，饭后上腹部饱胀，腹部有部位不定的隐痛，大便秘结。近期接触量过多时可发生腹绞痛。

3. 贫血　有轻度贫血、面色苍白、心悸、气短、乏力、轻度头痛。

4. 周围神经病　往往发生于长期接触较高浓度铅的工人，多先有其他铅中毒的症状。铅中毒引起的周围神经病以运动神经症状为主，变化多端。感觉神经受累轻。有进行性全身无力，轻度远端肌肉萎缩。肌电图检查无力肌肉往往有大量纤颤电位。神经传导速度可减慢。有些人并无症状，但神经电生理检查有异常所见。此类异常是否可诊断亚临床铅性周围神经病目前意见尚未统一。

5. 脑病　中枢神经系统对铅毒性敏感，中毒症状可轻可重。有人认为儿童多动症可能与铅干扰神经递质有关。铅作业工人心理学检查见注意力不集中、记忆力下降，言语及视觉-空间概括能力减退；行为功能测试见数字译码、手提转速度等明显降低。脑中铅蓄积于大脑皮质、海马和杏仁核，这些铅分布可能与慢性铅接触的心理功能效应有关。

成人长期饮用大量铅污染的酒，可发生较严重的脑病。患者有精神症状：精神迟钝、恶梦、记忆力减退、失眠、步态不稳，症状进行性加重，出现躁狂、谵妄、精神错乱、嗜睡、意识模糊，最后昏迷，抽搐。患者往往伴有腹绞痛和贫血。

6. 肌肉关节痛　铅作业工人常有肌肉关节痛，是非特异性症状。长期接触铅可发生痛风主要由于尿酸盐代谢异常。尿酸产生正常，肾小管尿酸盐重吸收量增加，血中尿酸增高。

7. 慢性肾病　大量接触铅的熔铅工人和蓄电池生产工人血清肌酐和尿素氮可增高。病理检查可见肾间质纤维化。尿检查可见少量蛋白尿，血尿酸增高。

8. 生殖内分泌系统异常　铅作业女工不孕、流产、死胎发生率较高；男性工人精液中精子减少，形态异常。儿童铅中毒可能使甲状腺和肾上腺功能降低。

【实验室检查】

（一）铅测定

1. 血铅　血铅反映近期铅接触水平，有较高的价值。血铅与体内铅总负荷量无关，但与多种生物指标密切相关。正常值＜1.93μmol/L（40μg/dl）。

2. 尿铅　尿铅反映近期铅接触水平和体内铅吸收量，但有时不相平行。尿铅浓度受尿量影响，常有波动。尿铅诊断价值不如血铅。正常值＜0.39μmol/L（0.08mg/L）。

3. 驱铅试验尿铅量　以往接触铅，但血铅正常者，驱铅试验测定尿铅可估计体内铅负荷量。诊断值为 3.9μmol/L（0.8mg/L）或 4.8μmol/d（1mg/d）。

（二）卟啉代谢指标

1. 红细胞 ALAD　此酶特别易受铅的抑制，由于过分敏感，不能作为诊断指标。

2. 尿 ALA 和尿粪卟啉　两者可作为铅接触的生物监测指标，但不及红细胞游离原卟啉和 ZPP 敏感和具有特异性，已逐渐为后者所代替。尿

ALA可接受上限值为30.52μmol/L（4mg/L）或45.8μmol/d（6mg/d）。

3. 红细胞游离原卟啉（FEP）或红细胞锌原卟啉（ZPP）是慢性铅中毒最重要的试验。在血铅趋于稳定时，红细胞原卟啉可反映软组织和体内铅负荷量。接触铅后FEP和ZPP不立即上升，要到新的红细胞形成时才上升，因而滞后约2个月；同样下降也较慢。FEP和ZPP对铅敏感，测定方法简单，不受铅污染的影响，适合于作为铅接触工人普查时的筛选指标。国内FEP和ZPP的诊断值为2.70μmol/L（150μg/dl）。

（三）血液检查

1. 血象　血红蛋白低于100g/L，属正常色素正常细胞型贫血。溶血时网织红细胞增多。碱性点彩红细胞增多见于铅中毒，也见于P5N缺乏，但不见于缺铁性贫血。碱性点彩红细胞对铅中毒虽非特异性，但其出现可提醒注意铅中毒的可能性。碱性点彩颗粒见于多染性有核红细胞和网织红细胞胞浆中，由核蛋白体RNA降解速度减慢，嘧啶核苷酸发生凝聚而成。铅中毒发生碱性点彩红细胞增多，可能与铅抑制P5N酶有关。

2. 骨髓象　红细胞增生活跃或低下，有核红细胞增生，出现碱性点彩红细胞，可见铁粒幼细胞。

（四）特殊器官功能检查

1. 神经系统检查　神经肌电图检查可出现神经原性损害和神经传导速度减慢。神经行为测试检查可见铅影响视觉记忆能力、心理运动能力、运动协调功能、反应速度等。

2. 肾功能检查　肾小管功能异常可见低分子量蛋白尿、糖尿、氨基酸尿。慢性肾病晚期可见血尿素氮、血肌酐升高。

3. 肝功能检查　血清ALT、AST升高。

4. 生殖和内分泌功能　精子计数可能降低，血清睾丸酮和甲状腺素可降低。

【诊断】

有确切的职业性或生活性铅接触史对诊断铅中毒十分重要。早期轻症出现神经衰弱综合征和消化系统症状。中度中毒出现腹绞痛、贫血和周围神经病。重度中毒出现铅性麻痹和中毒性脑病。

实验室检查铅测定可作为铅接触的证据，血铅和尿铅只反映近期铅接触，单纯血铅、尿铅升高不能据以诊断铅中毒，尚需要有中毒症状。以往接触铅，目前血铅、尿铅不高，可作驱铅试验，根据尿铅量评估体内铅负荷量。卟啉代谢指标是血液系统效应指标。尿粪卟啉和尿ALA作为铅的生物监测和诊断指标的价值，有逐渐被红细胞游离原卟啉和ZPP取代的趋势。神经行为测试和神经传导速度测定结果异常不一定表示中毒，需要结合临床表现才能作出铅中毒诊断。

腹绞痛应与急腹症、急性间歇型血卟啉病等鉴别。后者发作期尿中卟吩胆色素原明显增高。贫血应与缺铁性贫血和溶血性贫血、P5N缺乏症相鉴别。血铅或尿铅测定有助于鉴别。周围神经病应与砷中毒、酒精中毒、营养缺乏所致周围神经病相鉴别。脑病应与颅压增高症、脑肿瘤相鉴别。

【治疗】

重症铅中毒应脱离铅接触，用螯合剂驱铅。轻度铅中毒可进行对症治疗，无需驱铅治疗。

（一）驱铅疗法

1. 依地酸钙钠（$CaNa_2$-EDTA）　治疗铅中毒可改善症状，腹绞痛迅速减轻，贫血和肝病逐渐恢复。我国采用小剂量短疗程$CaNa_2$-EDTA治疗铅中毒，比较安全而有效。成人每日注射1g，可静脉注射或静脉点滴，用药3日，停药4日为一疗程。慢性铅中毒一般可用2～4个疗程。

2. 二巯丁二酸（DMSA）　每次0.5g口服，每日3次，用药3日停药4日为一疗程，共用3～4疗程；或二巯丁二酸钠（Na-DMS）1g静脉注射，每日1次，用药3日停药4日为一疗程，共3～4个疗程。

（二）对症治疗

1. 腹绞痛　最有效的疗法是驱铅疗法。

2. 贫血　用驱铅疗法可迅速好转。

3. 周围神经病　用维生素B_1、B_6、B_{12}。

【预后】

急性铅中毒，特别是腹绞痛和贫血恢复较快。慢性铅中毒，特别是肌肉关节痛、内分泌和神经系统症状需要数月后才能恢复。

【预防】

车间加强密闭、通风。注意个人防护。就业前体检和定期体检，体检除内科检查外，包括尿铅，尿粪卟啉或尿ALA，红细胞游离原卟啉或ZPP测定。明显的贫血、神经系统器质性疾病、肝肾疾病列为铅作业职业禁忌证；妇女在妊娠和哺乳期应脱离铅作业。

二、汞中毒

无机汞存在三种价态、即元素汞（Hg^0）、一价汞（Hg^+）和二价汞（Hg^{2+}），可引起不同类型的

汞中毒（mercury poisoning）。有机汞也可引起中毒。

【病因】

汞（元素汞、金属汞）在常温下为液体金属，比重13.5，易流动，易挥发成蒸气。能溶解很多金属，所形成的合金称“汞齐”。汞蒸气溶于脂类，稍溶于水。无机汞化合物中Hg^{2+}的溶解度高于Hg^{+}；甲基汞的溶解度也较高，Hg^{2+}和烷基汞与SH有高度亲和力。

环境中汞的主要来源是地壳汞蒸气的释放，以及水的自然和人为的污染。在工业上和生活中也常有汞的接触机会，如金属汞的冶炼、汞齐提取金和鎏金，银汞齐补牙、氯碱工业、汞仪表的生产和修理等。雷汞用作炸药，有机汞化合物曾用作农药。升汞用于消毒；甘汞用作泻药。

无机汞进入水中，经微生物作用发生甲基化，甲基汞一旦被释放，可进入食物链，通过在鱼体内富集后，人食鱼可吃进大量甲基汞。

【毒代动力学】

1. 汞蒸气　主要由肺吸入，约80%可被吸收，直接进入血液后溶于血浆，并迅速弥散于红细胞。通过过氧化氢酶催化，氧化为Hg^{2+}，但速度较慢。汞蒸气的脂溶性较高，有部分汞蒸气能通过血脑屏障、胎盘屏障分别进入脑和胎儿。汞蒸气在该处氧化为Hg^{2+}后不能再通过屏障排出，而以Hg^{2+}的形态存在于脑和胎儿组织，而且保留时间较长。大脑枕叶皮质中Hg^{2+}浓度较高。接触汞蒸气与接触无机汞化合物在组织中汞分布的情况大致相同。以肾蓄积最多，其次是肝和脑。

2. 金属汞　汞由胃肠吸收甚少，不足0.01%。皮肤可吸收金属汞，特别是汞经氧化作用以后。

3. 无机汞化合物　由胃肠道吸收约7%～15%，皮肤也可吸收。升汞水溶性强，吸收较快；甘汞水溶性低，吸收较少，但长期摄入经过氧化后也可吸收。无机汞化合物在体内大部分解为Hg^{2+}，富集于肾，体内其余部位的汞分布，由多至少依次为肝、血、脾、肺、肠、骨骼肌、脑等。

4. 有机汞　其中短链烷基汞（如甲基汞）吸收较完全，均匀分布于体内组织中。脂溶性强，易通过血脑屏障和胎盘屏障进入脑和胎儿。分解为Hg^{2+}的苯基汞如醋酸苯汞和复杂烷基汞如甲氧乙基汞比无机汞化合物容易吸收。有机汞在体内转化为无机汞。

5. 汞的排出　吸入的汞主要由尿排出，也有相当量的汞由粪便排出。甲基汞主要通过胆汁由粪便排出。脑中的汞排出速度特别慢。

【病理生理】

汞的毒性在于Hg^{2+}。Hg^{2+}在体内蓄积部位如肾、脑蓄积到一定浓度可损伤细胞。Hg^{2+}与SH基有亲和力，两者共价结合后可抑制很多酶的活性；汞还是蛋白质的沉淀剂。汞也可与其他配体如胺基、磷酰基和羧基牢固结合而损伤细胞，其选择部位与汞的分布部位有关。

（一）中枢神经系统

元素汞和甲基汞由于有脂溶性，容易通过血脑屏障。汞蒸气在脑内氧化为Hg^{2+}后则不易排出脑。汞在脑主要蓄积于神经细胞的核周和线粒体内，影响线粒体酶，影响能量的产生和蛋白质合成。甲基汞蓄积于大脑皮质和小脑皮质，引起神经元变性，发生共济失调，构语障碍和视野缩小。

（二）肾

1. 急性肾小管坏死　大量汞蓄积于近曲小管，引起肾小管上皮细胞坏死而发生急性肾功能衰竭。

2. 慢性肾小管损伤　近曲小管重吸收功能障碍出现低分子量蛋白尿，此外还可出现肾小管上皮细胞受损伤释放出的尿酶。

3. 肾病综合征　由免疫机制所致，出现大量蛋白尿。

（三）呼吸系统

大量吸入汞蒸气时，Hg在有氧存在的情况下迅速氧化为Hg^{2+}，对呼吸道有腐蚀作用，出现肺泡渗出和肺间质炎症。

（四）无机汞的免疫作用

体外实验见Hg^{2+}有刺激人T细胞的作用，最初结合于淋巴细胞膜，细胞核也摄取汞，这些现象可能与发生皮肤粘膜过敏有关。此外，汞通过免疫反应可引起肾小球损伤。

【临床表现】

（一）急性-亚急性汞中毒

1. 汞蒸气中毒　金属加热可产生大量汞蒸气，如制作汞温度计加热时玻璃管爆裂，鎏金作业金汞齐加热后挥发出汞蒸气，特别是偏方用汞蒸气治疗牛皮癣可发生急性汞中毒。吸入大量汞蒸气后数日内出现头痛、头晕、疲乏、无力、低热。口腔炎症状明显，牙龈红肿、疼痛、易出血，有口腔溃疡、糜烂、舌炎、口带腥臭味，并可波及唇粘膜。较重者牙齿松动，口腔粘膜坏死，咽下困难，齿龈溢脓、流涎、食欲不振、恶心、呕吐、腹部隐痛，水样便。部分病人有畏寒、发热、皮肤出现红色斑丘疹，以头、面、四肢为多，可融合成片，以至形成

水泡，历数日而消退。吸入过多者出现咳嗽、胸痛，严重者可出现紫绀、呼吸困难。胸部X线检查可见两肺野有模糊阴影（间质性肺炎），可有少量胸腔积液。

2. 汞盐中毒　口服升汞2小时后出现急性胃肠炎症状：腹痛、腹泻、恶心、呕吐。次日全身酸痛、无力、牙痛、大量流涎，口腔粘膜及齿龈肿胀，尿蛋白阳性，尿中有红白细胞和上皮细胞。严重者出现急性肾功能衰竭。

用甘汞治疗牛皮癣，服用2～3周后可出现浮肿，蛋白尿，表现为肾病综合征。

3. 汞过敏反应

（1）汞接触性皮炎　接触汞蒸气后发生接触性皮炎，皮肤瘙痒，进展为红斑水肿渗出性皮炎。近年屡见报道用银汞齐补牙而发生湿疹性皮炎。有人对红汞（硫柳汞）过敏、误服后发生腹痛、恶心、蛋白尿、发热、关节痛。以往曾有报道，儿童用含甘汞牙粉刷牙，曾有发生肢端红痛症者。烷基汞和芳基汞都是强致敏剂。汞过敏性皮炎多为迟发型过敏反应。

（2）再生障碍性贫血　国内报道，服用含汞中药治疗牛皮癣2～3周，发生了再生障碍性贫血，经驱汞治疗后症状可好转。

（二）慢性汞中毒

长期接触较高浓度汞蒸气可出现典型的慢性汞中毒症状：易兴奋症、震颤和口腔炎。轻症患者有头痛、头晕、失眠、乏力、周身酸痛。精神症状具有特征性，称易兴奋症（erethism），表现为情绪不稳定、胆怯、害羞、恶梦、孤僻、爱哭等。肌肉震颤先出现于手指，可扩展到眼睑和口唇，激动紧张时加重，写字颤抖、共济失调，肢体有巨大抖动。轻症易兴奋症在脱离接触后可逐渐消退。口腔炎症状不如急性汞中毒时严重，可见齿龈充血、水肿、出血、溢脓和牙齿松动。

慢性汞中毒性肾病　慢性汞中毒可并发肾损害，国内调查发现汞作业工人部分有微量蛋白尿，主要是低分子量的肾小管性蛋白尿明显增多。尿酶如溶菌酶、γ-GT、LDH、NAG等增加。

（三）有机汞中毒

有机汞中毒的临床表现由汞化合物的类型决定。苯基汞和甲氧乙基汞中毒的临床表现与无机汞化合物相似。甲基汞中毒出现中毒性脑病。早期表现为神经衰弱综合征，肢体远端感觉异常，咽、唇、四肢麻木、疼痛，共济失调，步态蹒跚，位置觉丧失，肌张力增强，听力、视力缺陷，意向性震颤，情绪不稳定，注意力不集中，反射亢进。甲基汞中毒三联征是构语障碍、共济失调和视野缩小。症状加重出现麻痹、咽下困难、惊厥，可导致死亡。有机汞中毒可有轻度肾小管功能异常而无氮质血症。

【实验室检查】

1. 血汞　血汞浓度是反映近期吸收汞蒸气和无机汞吸收的良好指标。

2. 尿汞　尿汞浓度可反映近期汞接触。接触空气汞浓度为$0.05mg/m^3$时，尿汞浓度相当于250nmol/L（50μg/L）。尿汞浓度＞500nmol/L（100μg/L）时，表明汞接触明显增加。尿汞浓度2.5～5.0μmol/L（500～1000μg/L）时，可出现明显的症状。但尿汞浓度波动较大，往往与汞中毒症状和体征并无平行关系。

3. 驱汞试验　可反映体内汞负荷。

4. 肾功能检查　肾损伤患者尿蛋白增加，尿酶检查如溶菌酶、γ-GT、LDH、NAG等可增高。部分患者血尿素氮和肌酐升高。

5. 胸部X线检查　吸入大量汞蒸气可见间质性肺炎。

【诊断】

有汞接触史，出现易兴奋症、震颤和口腔炎可诊断慢性汞中毒；出现构语障碍、共济失调和视野缩小，可诊断短链烷基汞（如甲基汞）中毒；出现接触性皮炎、肾病综合征，可能与对汞过敏有关。尿汞和血汞测定有助于病因诊断。

【治疗】

（一）一般治疗

脱离汞接触，特别是汞蒸气的吸入；吸氧。吞服升汞者应洗胃，给予活性炭和泻药，输液。有急性肾功能衰竭者可进行血液透析。

（二）解毒疗法

1. 二巯丙磺酸钠（Na-DMPS）　慢性中毒时，每次250mg，每日1次，肌注。用药3日停药4日为一疗程，一般可用3～4疗程。急性中毒时，每次250mg，每4～6小时1次，肌注；第2日，2～3次；以后每日1次，7日为一疗程。

2. 二巯丁二酸（DMS）　每次0.5g，每日3次，口服；用药3日停药4日为一疗程。

【预后】

慢性汞中毒在停止汞接触后，往往可逐渐恢复，预后较好。重度汞中毒出现共济失调、手抖症状可好转，但手震颤和牙齿松动可较长期存在。升汞中毒发生急性肾功能衰竭，如治疗不及时，预后

较差。重症甲基汞中毒，治疗不易恢复。

【预防】

改革工艺，以其它方法和化学物取代汞。生产密闭化，加强车间通排风，减少汞污染和流失，加强个人防护，进行健康监护，加强汞的三废处理。服用含汞药物应严格控制剂量。

三、镉中毒

镉不是必需微量元素。过量镉进入体内可引起镉中毒（cadium poisoning)。吸入高浓度镉可损伤肺，发生急性镉中毒。长期接触镉，镉蓄积于体内，特别是肾，可产生损害，发生慢性镉中毒。

【病因】

镉是银白色金属，镉的熔点低，为320.9℃。镉的主要来源是有色金属冶炼的副产品，特别是炼锌的副产品。镉多与铅锌共存。

近年来镉的用途有很大改变，用于电镀的镉量已经减少，而用于生产镍镉蓄电池的镉用量明显增加。镉的化合物用于制造颜料、塑料稳定剂。生产环境中可接触镉。环境中镉污染水源也可引起中毒。

【毒代动力学】

镉多以气溶胶形式吸入。镉烟吸收约25%～50%；由消化道吸收约5%。镉由肺和肠道吸收后，由血液转运到身体各部。肝、肾是蓄积镉的两个主要器官。镉在肝诱导合成金属硫蛋白（MT)，并与MT结合，迅速经血液转运到肾，再经近曲肾小管重吸收或由尿排出。新生儿体内实际上无镉，据估计正常成年人体内镉总含量约30mg，其中10mg存于肾，4.1mg存于肝，其余部分分布于肺、胰等。体内镉随着年龄的增长而增加。

【病理生理】

（一）镉与金属硫蛋白

镉进入体内，在肝诱导合成金属硫蛋白(MT)。MT与镉结合生成镉金属硫蛋白（Cd-MT)复合物。镉金属硫蛋白分子量小，可自由通过肾小球，在近曲小管被摄入细胞内，并在溶酶体内被分解。分解生成的镉又诱导肾小管上皮细胞合成MT。如镉吸收过多，MT合成不足，不能与MT结合的镉如超过35μg/g，肾小管可发生损害。因而，MT既有解镉的毒性作用，也有导致镉在肾小管蓄积的作用。肾皮质镉浓度超过200ppm时可产生肾小管损害。

（二）镉引起蛋白尿

肾小球滤过大量血浆蛋白，在近曲小管几乎全部被重吸收，尿中仅有少量蛋白。镉损害肾小管后，重吸收功能降低，出现蛋白尿。在正常血清中，白蛋白浓度比β_2-微球蛋白（β_2-MG）高25000倍。血浆蛋白通过肾小球时，白蛋白滤过很少，而低分子量的β_2-MG可滤过80%，但滤过的白蛋白总量仍比β_2-MG量多。在肾功能正常情况下，由于近曲小管能重吸收尿中99%的蛋白质，尿中排出的白蛋白比β_2-MG仍高100倍。镉损伤肾小管时，重吸收功能降低，尿β_2-MG浓度可明显升高。镉中毒时尿中出现一些未经近曲小管重吸收的低分子量化学物质，如维生素A结合蛋白（RBP)、MT、氨基酸、溶菌酶、葡萄糖等，其机制与低分子量蛋白尿是相同的。

有时镉中毒在尿β_2-MG增高的同时，尿中白蛋白也增多，甚至有时尿白蛋白明显增多。这种现象提示镉损伤肾小球，使肾小球滤过率也发生了改变。有人认为镉引起蛋白尿改变是肾小管损害的早期表现。

（三）骨软化

长期摄入镉超过MT的结合能力，未结合的镉蓄积于肾，可引起肾损害和维生素D的活化障碍。镉损害小肠也影响肠对钙的吸收。这些因素可直接或间接地对骨的矿化产生影响。

【临床表现】

（一）急性中毒

吸入高浓度氧化镉烟后，首先出现咽刺激，数小时或1～2日后产生迟发性症状，如胸闷、呼吸困难、剧烈的咳嗽、恶心、呕吐、紫绀、发热、脉搏增快。严重者甚至发生急性肺炎和肺水肿。

食入可溶性镉盐可引起急性胃肠炎。

（二）慢性中毒

长期接触低浓度镉可发生严重的慢性损害，主要有两方面：肾功能异常和肺气肿。

1.镉中毒性肾病　长期接触低浓度镉的镉作业工人和镉污染区的居民，经过数年后可发生慢性镉中毒性肾病，主要表现为肾小管损害。首先可由尿检查中发现β_2-微球蛋白（β_2-MG）和氨基酸；还可发现尿酶增高。常见的尿酶有溶菌酶、N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶（NAG)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)、亮氨酸氨基酞酶（LAP）等。这些尿酶的出现与尿中β_2-MG增加密切相关。糖尿出现较晚。有人尿钙增多。尿镉达到10μg/g肌酐或10μg/L时，尿中β_2-MG升高倍数明显高于高分子量蛋白的升高倍数。脱离镉接触后低分子量蛋白尿可消失，但在多数患者可持续存在。出现低分子量蛋白尿时，症状并不明显。

镉损伤肾小球时，尿中出现白蛋白等高分子量蛋白尿，后期血清肌酐增高，肌酐清除率下降，肾功能显著减退。

2. 骨软化 长期生活在镉污染区的人，特别是经绝期妇女，常有腰腿痛，易发生骨折。骨 X 线检查可见骨质疏松和骨折。此种情况在日本称为痛痛病。常伴有肾小管功能减退和尿钙增多。

3. 肺气肿 长期吸入氧化镉烟尘可发生肺气肿。患者长期咳嗽、气短。体征、胸部 X 线检查和肺功能检查所见符合肺气肿。患者多伴有肾小管功能障碍。

【实验室检查】

（一）镉测定

1. 血镉 接触镉 4 个月后血镉即达到动态平衡，以后的变化主要反映近期镉接触水平。血中镉主要以 Cd-MT 形式存在。

2. 尿镉 接触低浓度镉时，尿镉反映体内镉负荷。接触高浓度镉时，尿镉反映近期镉接触水平。肾功能受损害后，肾皮质镉达到临床浓度 200μg/g 时，尿镉排出量显著增多，近曲小管功能异常。

（二）肾小管功能检查

1. 尿 $β_2$-MG 长期接触低剂量镉，尿 $β_2$-MG 明显升高，其升高倍数比总蛋白量升高的倍数明显增多。尿液偏酸时，$β_2$-MG 易在膀胱迅速降解。尿 $β_2$-MG 超过 400μg/L 时，已存在近曲小管损害。血镉增高时血清 $β_2$-MG 可升高，这可能是由于镉刺激血清 $β_2$-MG 合成，导致尿 $β_2$-MG 增高，因而尿 $β_2$-MG 增高不仅反映肾小管功能障碍。再者，Fanconi 综合征等也可见尿 $β_2$-MG 增高。

2. 尿 MT 尿 MT 可灵敏地反映肾小管损害。尿 MT 与尿镉密切相关。尿 MT 的主要成分是 Cd-MT。MT 作为低分子量蛋白可反映肾小管功能，镉可反映病因。Cd-MT 对诊断镉性肾损害有其特异性。

3. 尿维生素 A 结合蛋白（RBP） 尿 RBP 增高也反映肾小管功能损害。RBP 在酸性尿中比较稳定。

4. 其他 尿中排出氨基酸、葡萄糖、钙、溶菌酶等增多。

（三）尿酶测定

尿酶升高是镉损伤肾小管的早期表现之一。尿中溶菌酶、NAG、γ-GT、LAP、ALP、LDH 等活性增高均见有报道。

【诊断】

有镉的接触史，出现镉中毒的不同类型的临床表现，如急性中毒的肺水肿、急性胃肠炎，慢性中毒的低分子量蛋白尿、肺气肿、骨软化等，结合尿镉测定，经鉴别诊断排除其他疾病后，可作出急性或慢性镉中毒的诊断。

血镉吸收临界值为 0.044～0.088μmol/L（5～10μg/L）。尿镉吸收临界值为 0.044μmol/L（5μg/L；尿镉浓度＞0.088μmol/L（10μg/L）可发生慢性镉中毒。我国尿 $β_2$-MG 的正常上限值为 430μg/L，诊断值为≥1000μg/L。

目前慢性镉中毒的主要临床表现是中毒性肾病。Fanconi 综合征也具有肾小管功能障碍，症状与慢性镉中毒相似，但无镉接触史，尿镉浓度不增高。

尿 $β_2$-MG 增高也见于汞、铅、铀等中毒以及妊娠、恶性肿瘤、系统性红斑狼疮、感染性疾患等。但这些疾病无镉接触史，尿镉浓度不高。同时应查血中 $β_2$-MG 是否增高，并可改测其它低分子量蛋白尿，如 RBP 等。

【治疗】

1. 急性吸入性镉中毒 吸入大量氧化镉烟时，应及时脱离现场，卧床休息，吸氧。用肾上腺皮质激素以降低肺毛细血管通透性。用抗生素防止继发性感染。

2. 急性食入镉盐中毒 洗胃、导泻。呕吐剧烈时应适当补液。一般不用解毒促排药物。

3. 慢性镉中毒 患者应脱离接触镉。螯合剂如 EDTA 和巯基螯合剂可增加镉的排出，但疗效逐渐降低，主要是由于只能排出未与 MT 结合的镉。而且由于巯基螯合剂虽对镉有亲和力，但形成的低分子复合物容易被肾小管重吸收，增加对肾的损害。主要是对症治疗，监护肾功能。

【预后】

肾小管性蛋白尿一旦出现不易恢复，这是由于镉的生物半衰期长，一旦出现效应，要延持很长时间才能消失。如肾小管重吸收功能所受影响较轻，最后可能恢复。肾小管功能障碍的危害不在于蛋白尿，因尿蛋白量不多；如肾小管功能障碍引起钙磷代谢异常，出现肾结石和骨软化则不易恢复。肾损害波及肾小球功能时预后较差。

【预防】

改善生产和生活环境，降低镉的接触量。有慢性呼吸系统疾病、肝病、肾脏病、明显的贫血、骨软化症者不得从事镉作业。镉接触工人定期健康检查，包括尿镉测定、尿蛋白定量，有条件者作尿 $β_2$-MG 测定。

四、砷中毒

砷广泛存在于自然界，元素砷不溶于水，无毒。砷化合物可引起砷中毒（arsenic poisoning）。生活性砷中毒多为急性砷中毒；工业性砷中毒多为慢性砷中毒。饮用高砷井水或泉水引起的地方性砷中毒也是慢性砷中毒。吸入砷化氢气体引起的急性砷化氢中毒（arsine poisoning），具有严重的溶血现象。

【病因】

砷是银灰色晶体，在常温下缓慢氧化，加热时迅速燃烧成三氧化二砷，化合价态有 -3、0、+3、+5。常用的砷化合物有三氧化二砷、三氯化砷、五氧化二砷、砷酸、砷酸钙等。砷化氢（AsH_3）是 H^+ 作用于砷产生的气体，见于一些金属冶炼过程。

工业上接触的砷 97%为三氧化二砷；3%用于与铅、铜制成合金，约 79%用于生产工农业杀虫剂、杀鼠剂、除草剂和木材保存剂，8%用于生产玻璃和料器，10%用于化工生产和药物等。在自然界砷以硫化矿形态存在，可造成水和土壤的污染。金属冶炼、燃煤和砷杀虫剂可造成环境空气污染。在生活中，三氧化二砷曾用于自杀和谋杀。砷化合物也用作药物。

【毒代动力学】

无机砷和有机砷化合物主要由胃肠道吸收，其吸收量取决于砷化合物的溶解度。在生产条件下，砷主要经呼吸道侵入人体，少量也可经口或皮肤侵入。砷经消化道或呼吸道吸收后，血中砷 95% ~ 99%与红细胞中血红蛋白中的珠蛋白结合。24 小时后分布于肝、肾、肺和肠壁、中枢神经系统和肌肉。2 周后，头发、指甲等富含角蛋白的组织蓄积砷浓度较高。砷的生物转化所知较少，在体内可被甲基化，一部分以二甲基砷酸形式由尿排出。无机砷在 4 天内绝大部分由肾排出，但 10 天后尿中仍有少量砷排出。砷由粪和汗排出少量，乳汁含砷量较少。

【病理生理】

元素砷无毒性，三价砷的毒性较强，五价砷在体内可转化为三价砷。三价砷（亚砷酸盐，AsO_2^-）比五价砷（砷酸盐，AsO_4^{3-}）毒性更强。砷酸盐在细胞内可以取代无机磷酸盐而减少 ATP 的生成。亚砷酸盐的中毒机制不同，它与丙酮酸脱氢酶复合物的含 SH 基辅基硫辛酸结合，形成稳定的复合物而对该酶产生抑制作用。由于 α-酮戊二酸脱氢酶复合物也同样含有硫辛酸，也受到亚砷酸盐同样的抑制作用。三价砷还抑制其它含 SH 基的酶，产生砷中毒。砷化合物影响富含氧化系统的组织，如消化道、肾、肝和上皮的组织。砷也是强的毛细血管毒，损伤器官的毛细血管系统。

1. 心血管系统　小量无机砷化合物可引起轻度血管扩张。大量砷使毛细血管通透性增加，血浆渗出，导致血容量减少、低血压。砷可降低心肌收缩力。

2. 胃肠系统　小量无机砷化合物引起血浆由毛细血管渗出。大剂量引起胃肠粘膜下发生水泡，最后破裂，上皮脱落。组织损伤和肠腔液体增加引起典型的水样便。

3. 神经系统　脑细胞富含丙酮酸脱氢酶可直接被 As^{3+} 抑制，但无机砷化合物不能通过血脑屏障。砷抑制周围神经的丙酮酸脱氢酶，可出现类似于维生素 B_1 缺乏引起的周围神经病。

4. 肝　砷抑制线粒体呼吸并出现线粒体肿胀，可产生脂肪变、细胞坏死和肝硬化。

5. 肾　砷作用于肾小球毛细血管可引起蛋白尿。严重者发生各种程度的肾小管坏死和变性。

6. 皮肤　砷使皮肤血管扩张和变性，可引起水泡和水肿，以后皮肤可变干燥、脱屑、过度角化、色素沉着。皮质角质层有角质蛋白，因其中含有 SH 基可与 As^{3+} 牢固结合。

7. 致癌作用　砷可引起染色体断裂，可能引起皮肤癌、肺癌和肝血管肉瘤。

8. 砷化氢的溶血作用　溶血机制尚未阐明，因而有多种解释。有人观察到有氧存在时才出现溶血，说明砷化氢的氧化产物砷化二氢可能是溶血的原因。砷化氢使还原性谷胱甘肽（GSH）减少，红细胞膜的完整性受到破坏。过量的 Na^+ 进入红细胞，使之膨胀变形，胞浆从孔隙中逸出，最后形成仅存细胞膜结构的血影细胞。严重溶血时砷-血红蛋白络合物和红细胞碎片可堵塞肾小管，再加上砷化氢对肾小管的直接毒作用，可导致急性肾功能衰竭。

【临床表现】

（一）急性砷中毒

1. 口服三氧化二砷 30 分钟至 2 小时后，出现明显的急性胃肠炎症状。患者有咽部紧束感，咽下困难，腹痛，剧烈的呕吐和水样便，往往伴有大便带血。严重者发生头晕、肌肉痉挛、脱水、血压下降。心肌受累出现心律失常，心电图异常。可发生脑水肿，出现头痛、躁动不安、嗜睡、谵妄、昏

迷、惊厥。后期肾受累，出现血尿、蛋白尿，急性肾小管坏死。有一部分人可在中毒1～2周后出现一时性贫血、白细胞减少、血小板减少。中毒后10天～3周可出现周围神经病，手脚疼痛，感觉异常，肌肉进行性无力。多数病人可有血清ALT升高，少数病人可有肝脾肿大、黄疸和明显的肝功能异常。

2. 吸入性砷中毒 吸入高浓度砷化合物的粉尘和蒸气可引起中毒，先出现流泪、眼痛、流涕、咳嗽、痰中带血以及眼、鼻和上呼吸道的刺激症状。继而有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化系统症状，但比口服中毒症状显著减轻。也可出现皮炎、周围神经病、中毒性肝病。

3. 砷皮肤灼伤和中毒 三氯化砷接触皮肤，可引起水疱、溃疡，并可经破损的皮肤吸收，引起全身中毒症状，但较口服中毒症状轻。

4. 急性砷化氢中毒 砷化氢是砷化合物中毒性最大的一种。吸入3～10PPm砷化氢即可产生症状。吸入2～24小时后起病。开始有头痛、无力和胃肠症状，如呕吐、腹痛。24～48小时后可出现明显的三联征：腹痛、血红蛋白尿(hemoglobinuria)和黄疸。严重者发生少尿和急性肾功能衰竭。

（二）慢性砷中毒

一次口服大量砷化合物发生急性中毒后2～3周内可发生迟发性多器官损害的症状。长期接触较高浓度的砷，可逐渐发生慢性砷中毒，如职业性砷中毒和地方性砷中毒。慢性砷中毒可累及多器官系统，但起病较缓。

1. 早期症状 可出现无力、食欲不振、恶心、呕吐、腹泻。

2. 眼、鼻、咽、呼吸道粘膜刺激症状 接触部位受刺激出现炎症症状，是粉尘的刺激作用，也可能是全身毒性作用的表现。接触过多甚至出现鼻中隔穿孔。

3. 皮肤症状 较为多见，发生不同类型的皮肤损害，如刺激引起的皮疹，在皱褶部位出现丘疹、疱疹、溃疡，以及具有特征性的皮肤损害，如皮肤色素沉着或脱失、掌跖皮肤过度角化、脱屑、脱发等。指甲可见横行的Mees线。

4. 周围神经病 长期接触砷化合物可发生对称性感觉性周围神经病，手脚发麻，感觉异常，下肢振动觉和位置觉丧失，共济失调，轻度无力，行走困难，肌肉萎缩。

5. 血液系统 无机砷化合物影响骨髓，往往有轻度贫血和白细胞减少。血液变化容易恢复。

6. 中毒性肝病 可有黄疸，肝大、压痛。严重者出现肝硬化。

7. 心血管系统损害 长期饮用高砷水的地方性砷中毒患者可患周围血管病，早期出现手足紫绀和雷诺现象。严重患者发生闭塞性动脉内膜炎而有肢体疼痛和坏疽（乌脚病）。心电图检常见T波和ST段的改变，提示有心肌损害，可出现各类心律失常。

（三）致癌

1. 皮肤癌 长期服用含砷药物，饮用高砷水，职业接触高浓度砷可发生皮肤癌，多为鳞状细胞癌或原位基底细胞癌。

2. 肺癌 长期接触无机砷化合物15～30年后，肺癌发病率高。

3. 肝血管肉瘤 有病例报道，但比较少见。

【实验室检查】

1. 血砷 正常值＜0.03μmol/L（0.2μg/dl）。饮用高砷水的人群血砷可超过6.68μmol/L（50μg/dl）。但由于血砷很快被清除，只能反映短期内砷的接触水平。

2. 尿砷 正常值＜0.667μmol/L（0.05mg/L），尿砷排出量受地区和食物中含砷量的影响较大。

3. 发砷 正常人发砷浓度＜1μg/g，虽然发砷浓度可以反映接触浓度，但有时也不一定平行一致。

【器官功能检查】

1. 肝功能试验。

2. 神经肌电图检查 有周围神经病可出现下肢远端肌肉失神经，运动神经传导速度减慢。感觉神经动作电位明显降低。

3. 溶血检查 砷化氢中毒患者网织红细胞增多，血浆中和尿中血红蛋白浓度增高。

4. 肾功能检查 严重急性砷中毒和砷化氢中毒患者可出现氮质血症。

【诊断】

急性砷中毒根据典型急性胃肠炎症状和明显的砷化合物接触史，尿砷浓度增高可以诊断。慢性砷中毒根据长期胃肠功能紊乱、皮肤粘膜损害、周围神经病、周围血管障碍以及肝肾功能障碍等症状，有长期砷接触过量史，如车间空气中砷浓度增高，饮用地区性高砷（＞0.667μmol/L或0.05mg/L）水，尿砷＞1.335～2.670μmol/L（0.1～0.2mg/L），可诊断慢性砷中毒。

急性砷化氢中毒根据砷化氢接触史，有腰痛、

酱油色尿、溶血性贫血、肝大、尿砷含量超过正常值，血浆和尿中游离血红蛋白增高，尿潜血阳性，可以诊断，但需要与其他原因引起的血红蛋白尿相鉴别。

【治疗】

(一) 急性砷中毒

1. 清除污染的毒物　口服中毒应及时彻底洗胃。洗胃后给予牛奶或蛋清解毒，或给予活性炭和泻药。急性吸入三氧化二砷或砷化氢，应及时脱离接触并吸氧。皮肤污染三氧化二砷应及时清除并冲洗。

2. 支持疗法　低血压时静脉输液;扩充血容量后血压仍低时,可给予多巴胺。吸氧。心电图监护,控制心律失常。必要时监测尿量,保护肝肾功能。

3. 螯合剂治疗　口服三氧化二砷超过120mg或尿砷超过2.670μmol/L（0.2mg/L）者都应给予螯合剂治疗。①二巯丙醇（BAL）：根据症状轻重，第1日每次2～3mg/kg，每4～6小时肌注一次；以后10天每12～24小时肌注一次。②二巯丁二钠（Na-DMA）：每次1g，每日1～2次静脉注射；也可给予二巯丁二酸（DMSA）口服。

(二) 慢性砷中毒

二巯丁二酸（DMSA）：每次0.5g，口服，每日3次，连用3日，停药4日为一疗程。根据病情决定疗程次数。

(三) 砷化氢中毒

脱离接触，脱去污染的衣服。重症患者需要换血治疗，防治急性肾功能衰竭。

【预后】

急性砷中毒经积极治疗后多可恢复。急性砷化氢中毒的预后在于急性肾功能衰竭的防治情况。慢性砷中毒患者经脱离接触和驱砷治疗后，症状可明显好转。

【预防】

工厂车间加强通风和防毒。含砷金属矿渣保存应防止与水和酸接触，以防产生砷化氢气体逸出。地方性砷中毒应改水干预，切断砷源；同时排出体内蓄积的砷。

（王世俊）

参考文献

1. 王簃兰. 我国工业铅中毒研究的近10年. 中华劳动卫生职业病杂志，1992，10:313
2. 吴荣桂，周仁. 铅中毒实验室诊断指标研究近况. 职业医学，1991，18:235
3. 陈锦明，赵文君，赵升皓. 重金属离子刺激兔主动脉条的收缩. 徐州医学院学报，1988，8:44
4. 蒋云生，马育慈，罗季安，等. 铅性肾病的流行病学分析. 中华劳动卫生职业病杂志，1994，12:76
5. Cullen MR, Robins JM, Eskenagi B. Adult inorganic lead intoxication: presentation of 31 new cases and review of recent advances in the literature. Medicine, 1983, 62:221
6. Bressler JP, Goldstein GN. Mechanisms of lead neurotoxicity. Biochem Pharmacol, 1991, 41:479
7. 刘镜愉. 非职业性汞中毒。中华内科杂志，1980，19:122
8. 刘荫曾. 金属汞中毒32例. 卫生研究，1985，14(1):33
9. 方国祥，张瑞芬，吕佐文，等. 慢性汞中毒肾病的发病调查. 中华医学杂志，1982，62:595
10. 肖云，冯兆良，徐玉华，等. 汞作业工人肾损害的特点及其敏感指标. 中华劳动卫生职业病杂志，1989，7:124
11. Kishi R, Doi R, Fukuchi Y, et al. Subjective symptoms and neurobehavioral performances of ex-mercury miners at an average of 18 years after the cessation of chronic exposure to mercury vapor. Environ Resear, 1993, 62:389
12. 陶炼晖　王翔朴. 镉负荷与镉中毒肾损害生物检测指标. 职业医学，1993，20:111
13. 冯兆良　范来富　杨桂凤，等. 镉作业工人骨骼的变化X线观察. 中华劳动卫生职业病杂志，1989，7:156
14. Armstrong R, Chettle DR, Scott MC, et al. Longitudinal studies of exposure to cadium. Brit J Ind Med, 1992, 49:556
15. 徐新云，丁俊清，张乐书，等. 无机砷化物对作业工人健康的影响. 中华劳动卫生职业病杂志，1993，11:166
16. 高春燕. 急性砷化氢中毒肾脏损害的临床体会. 中华劳动卫生职业病杂志，1994，12:61
17. 马恒之，郭小娟，于广军，等. 饮水型地方性砷中毒临床特点. 中国地方病学杂志，1995地方性砷中毒论文专辑17～22页
18. Fowler BA. Biological and environmental effects of arsenic. Amsterdan: Elservier, 1983:17～198
19. Fowler BA, Weissberg JB. Arsenic Poisoning. N Engl J Med, 1974, 291:1171

第二节　刺激性气体中毒

【概述】

刺激性气体主要指一组能刺激人体粘膜、皮肤

并引起化学性炎症的有害气体，其中大多属于工业中的原料、副产品或产品。它所造成的人体损害主要表现为化学性皮肤灼伤、化学性眼灼伤（结膜炎、角膜炎、穿孔伤等）、化学性鼻咽炎、气管炎、支气管炎、肺炎、肺水肿，甚至表现为成人呼吸窘迫综合征（ARDS）等，并可因急性呼吸衰竭而死亡。

急性刺激性气体中毒是最常见的、危害严重、易于造成集体伤亡的急症之一。此类事故在国内、外时有发生，易于造成重大社会影响与经济损失。如发生于1984年12月间印度的美国联合碳化物公司所属博帕尔农药厂，由于异氰酸甲酯（MIC）储罐压力过高，爆裂、MIC外泄25吨，致使20余万人受害，2500人死亡，并有2500余人遗留呼吸系统疾病，该事件震惊世界。国内刺激气体由于设备、运输中的泄漏而致中毒事件也屡见不鲜。

【病因】

刺激性气体种类繁多，几乎遍及各种工业，但更常见于化工、石化、冶炼、采矿、机械、制药、农药、航天等部门。常见的刺激性气体种类有：

1. 酸　无机酸如硫酸、硝酸、盐酸、氢氟酸等；有机酸如甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、乙二酸、丙二酸、丙烯酸等。

2. 成酸氧化物　如二氧化硫、三氧化硫、二氧化氮、四氧化二氮等。

3. 卤族元素及卤化物　如氟、氯、溴、碘、光气、四氯化硅、四氯化钛、三氯化锑、三氯化砷、三氯化磷、三氯氧磷、三氯化硼、溴化氢、四氟化硫、三氟化氮、二氟化氧、有机氟等。

4. 氨及胺　如氨水、甲胺、乙胺、丙胺、丁胺、己胺、环己胺、乙二胺、二乙三胺、三乙四胺、丙烯胺等。

5. 酯类　如硫酸二甲酯、二异氰酸甲苯酯、甲酸甲酯、乙酸苯甲酯、丙烯酸甲酯、氯甲酸甲酯等。

6. 醛类　如甲醛、乙醛、丙烯醛等。

7. 醚类　如氯甲基甲醚。

8. 酚类　如苯酚、甲酚、硝基苯酚等。

9. 酮类　如乙烯酮、甲基异丙烯酮等。

10. 金属与类金属化合物　如氧化镉、羰基镍、五氧化二钒、硒化氢、磷化氢、硫化氢等。

11. 其他　如百草枯、有机磷、臭氧等。

引起刺激性气体中毒的常见原因是生产性意外事故。其中工作疏漏如错加物料，错关阀门，违反操作规程，误操作等所导致的事故占多数。以上原因均可使化学反应温度及压力过高，气体逸出、燃烧、爆炸。生产设备使用容器、管线缺乏定期维护检修制度，长期运作导致腐蚀，有害气体泄漏是造成中毒的另一原因。其他如不按安全规程进行的设备抢修（如不切断反应系统，不戴防毒面具等）；工程设计上缺少安全设施，无自动报警系统或报警系统失灵；意外断电、断水；不按安全规程进行的运输；在遇高温、高压或交通事故时，贮槽、钢瓶爆炸，毒品外逸、燃烧等；均是造成刺激性气体中毒的常见原因。

【病理生理】

刺激性气体对呼吸道的损害主要表现为化学性鼻咽炎、气管炎、支气管炎、肺炎、肺水肿及ARDS等。病变程度及部位取决于接触的剂量（浓度、时间），刺激物的种类（毒性、理化特性）以及个体反应性等诸方面因素。

毒物溶解度在致病中有重要作用：高溶解度气体如氨、氯化氢、氟化氢等，遇潮湿组织可迅速形成酸或强碱，而易于对上呼吸道产生明显的烧灼和刺激腐蚀作用，甚至可发生喉头水肿、痉挛、闭塞。低溶性刺激性气体如二氧化氮、光气等则对上呼吸道的刺激性小，可仅有咽部刺激感，但极易进入呼吸道深部，逐渐水解产酸，并损伤肺泡，引起肺水肿。临床上多具潜伏期，危险性大。

尽管毒物溶解度对致病部位、程度及性质有重大影响，但剂量过多时，都可使整个呼吸道发生严重病变。此外，刺激性毒物的化学结构中的某些基团或组分对形成呼吸道毒作用也有重大影响，如光气中羰基可与肺细胞蛋白质的酶起酰化反应而导致细胞膜损害。氮氧化物中NO可产生高铁血红蛋白并有血管扩张作用，均可加重肺的刺激性损伤。

1. 呼吸道对外来刺激物的正常防御性生理反应与直接损伤　人体呼吸道对外来刺激物的正常防御反应常表现为支气管粘膜上皮的杯状细胞增多，分泌粘液，纤毛摆动，咳嗽反射，用以清除异物；而肺泡表面的扁平上皮细胞（Ⅰ型细胞）、颗粒分泌细胞（Ⅱ型细胞）、肺泡表面活性物质（PS）以及肺泡巨噬细胞（AM）不单是肺气血屏障的主要组成部分，也是避免肺损伤的防御机制的重要因素。过量刺激性气体接触气道后，可影响到纤毛运动及清除功能，纤毛上皮坏死、脱落、化生，粘膜充血、水肿，粘膜下白细胞浸润，粘液腺肥大，分泌亢进，粘稠的分泌物易于阻塞气道并继发感染。炎症可造成支气管粘膜通透性增加。气道纤毛上皮

的破坏、细胞间隙增大、神经纤维及肥大细胞(MC)等裸露，可使更多的刺激物到达靶细胞，其中包括传入神经受体，如其兴奋性增强，可产生气道高反应性（AHR)。肺泡Ⅰ型细胞受损、肿胀、破坏并由肺泡壁脱落；Ⅱ型细胞受损，PS合成减少；毛细血管内皮亦可直接受损，发生胞浆突起回缩，通透性增加，血浆渗出。以上各种情况均可导致肺间质水肿、肺泡水肿。由此可见肺毛细血管壁及肺泡膜的通透性增加，气血交换屏障的破坏，成为刺激性气体所致肺损伤的主要病理生理改变。

2.气道损伤性炎症的细胞机制　严重的刺激性气体中毒性肺水肿常表现为ARDS形式，在其形成过程中炎症细胞及其介质对肺部损伤有重要作用。

上皮细胞及内皮细胞：吸入刺激性气体后，首先损伤肺泡上皮细胞，而后产生一系列变化。因此上皮及内皮细胞的破坏被认为是ARDS的始动环节。肺泡上皮的破坏，即是细胞屏障作用的破坏。肺泡Ⅱ型细胞受损，使PS合成减少，肺泡萎陷，大量血浆渗入肺泡内，出现肺泡水肿和透明膜形成。实验证明，吸入盐酸可使肺泡毛细血管膜(ACM)的通透性增加44倍。肺泡上皮损伤后，随之ACM膜孔增大，细胞脂层剥脱，通透性增加，失去其屏障作用。此外，进入体内的有毒物质可随血循环损伤肺毛细血管内皮细胞（PCEC)，使之通透性增加、收缩、死亡。与此同时，PCEC也可产生许多介质如血栓素（TXA_2)、血小板活化因子（PAF)、白三烯（LTs）以及氧自由基（OR）等，使更多的中性多形核白细胞（PMN）等进入肺。业已证明，内皮细胞损伤2小时后，即可出现肺间质水肿。

肺泡巨噬细胞（AM）参与ARDS的形成过程：AM是网状内皮系统的重要组成部分、也是肺防御机制中的重要方面。当有害物质颗粒或刺激性气体侵入呼吸道后，AM在防御方面可产生以下作用：①吞噬作用：吞噬并消化有害颗粒物，吞噬过程将分泌大量水解酶及中性蛋白酶以及OR，以上物质除能杀伤异物外，尚可对肺部细胞产生损伤。②通过分泌细胞因子如白介素-1（IL-1)、集落刺激因子（CSF)、肿瘤坏死因子（TNF）等调节淋巴细胞功能，产生中性细胞趋化，使PMN在肺内集聚，增加内皮细胞与PMN的粘附，并激活PMN使之释放OR及蛋白水解酶（PE)，破坏PCEC。TNF尚可使肺顺应性降低，是肺损伤的启动因子之一。③分泌成纤维细胞生长因子，参与吸入中毒物质后的肺纤维化过程。很显然，AM分泌这些可溶性介质可以放大所有的吸入颗粒物及有害气体后的肺部炎症及免疫反应象。

PMN：是发生肺水肿、ARDS的中心因素。ARDS时，PMN大量聚集于肺血管床内，并被激活。激活后的PMN可释放出大量损伤性介质，特别是OR及PE。业已证明：①OR如超氧阴离子(O_2^-)、羟自由基（$OH^·$)、过氧化氢（H_2O_2)、次氯酸（HOCl）等，可引起细胞膜的脂质过氧化(LPO)；可活化细胞内磷酯酶A_2（PLA_2)，催化细胞膜磷酯中花生四烯酸（AA）的合成和释放，并形成LTs、$PGF_{2\alpha}$、TXA_2等介质，引起支气管平滑肌收缩、血管通透性增加，以致发生肺水肿。②PE存在于PMN的颗粒中，包括胶原酶、组织蛋白酶及弹性硬蛋白酶。后者可分解弹性硬蛋白，Ⅲ及Ⅳ型胶原，纤维粘连蛋白（FN)，对肺组织有明显的破坏力；特别是可引起PCEC间连接松解，细胞溶解坏死，通透性增加，渗出增加。

嗜酸粒细胞颗粒中的主要碱性蛋白（MBP）也可引起呼吸道上皮细胞的剥脱并形成支气管表面的斑片状破坏。血小板在ARDS时可大量聚集于肺并形成微血栓，导致肺泡毛细血管通透性增高；血小板释放TXA_2、PAF、LTs、PG等又可引起血管收缩，肺血管阻力增加，肺动脉高压，促进了肺水肿的出现与加剧。

综上所述，由于肺内细胞性损伤导致血管组织间液体交换功能紊乱，肺含水量增加，肺顺应性减低，肺泡萎陷，通气血流比例失调，严重的低氧血症，呼吸窘迫，急性呼吸衰竭。

3.气道刺激性炎症后的修复性病理反应　高浓度刺激性气体如光气、氟裂解气、百草枯、二氧化氮等急性中毒后，可导致闭塞性细支气管炎、肺纤维化、肺气肿等病变。这主要是由于刺激性气体引致弥散性肺泡结构破坏、炎症渗出物机化、结缔组织增生所致。近年来证明，肺部刺激性损伤时，AM、上皮细胞、血小板等均可产生更多的FN，它可吸附许多细胞表面受体，如成纤维细胞、内皮细胞以及多种蛋白质如胶原、变性胶原、纤维蛋白、粘蛋白等，形成纤维化的重要物质结构；而肺部刺激性炎症时，AM及PMN又可产生PE，如弹性蛋白酶，可损害FN，使纤维粘连溶解，导致肺基质结构的崩解和破坏。弹性蛋白酶的增加以及抗弹性蛋白酶的减弱，两者之间的失衡，也是造成肺气肿及慢性支气管炎的内在原因。

【临床表现】

（一）急性中毒

1. 眼及上呼吸道刺激症状 眼结膜充血、水肿。眼睑皮肤潮红。角膜混浊，流泪，畏光，疼痛，视物模糊。鼻咽部灼热、疼痛、发干、发痒，声音嘶哑，粘膜充血、水肿，并伴有呛咳、胸闷等症状。

2. 喉痉挛、水肿、窒息 吸入高浓度刺激性气体后立即引起喉头反射性痉挛、水肿、灼伤。临床表现呼吸急促、喉鸣、紫绀，可因窒息而猝死。

3. 呼吸道化学刺激性炎症 常表现为化学性气管炎、支气管炎或支气管周围炎、化学性肺炎等。可出现咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、胸闷等；可有轻度紫绀，两肺干、湿性啰音。X线检查有肺纹理增多、增粗，边缘不清，或存在片状阴影，依病情轻、重有所区别。经治疗后，多在2～3周内恢复。

4. 化学性肺水肿 在吸入高浓度刺激性气体后发生。临床上可表现以下过程：

（1）刺激期：吸入刺激性气体后，在短时间内发生呛咳、流涕、咽痛、胸闷等症状；尚可伴有头晕、恶心、呕吐等。

（2）潜伏期：自觉症状减轻或消失，病情相对稳定，肺部潜在病变可继续发展。本期长短取决于吸入刺激性气体的种类及剂量，水溶性大、剂量大者其潜伏期短，反之则潜伏期长。潜伏期可短至2小时，长者可达48小时，但一般为6～12小时。本期末患者可出现轻度症状、体征和胸闷、气短、肺部少量干鸣。X线胸片可出现肺纹增多、模糊不清等。

（3）肺水肿期：症状由稳定转而加重，出现呼吸困难、气促费力，咳嗽并咳出大量血色泡沫痰，紫绀，烦躁不安，大汗淋漓，呼吸、心率增速，血压下降，两肺大量湿性啰音。X线胸片示两肺广泛分布的片絮状阴影，边缘不清，逐渐趋向融合。可有低氧血症，CO_2潴留，混合性酸中毒，或伴循环障碍等。

（4）恢复期：如无严重并发症，经正确及时的治疗后，肺水肿可在2～3天内控制，症状、体征逐渐消失；X线异常也可在一周内消失。

5. 刺激性气体致ARDS 属化学性肺水肿的一种较重形式；其临床症状、体征、疾病过程均与肺水肿大体一致。唯ARDS在临床上呼吸窘迫更为明显，低氧血症更加严重，用一般氧疗难以纠正，预后严峻。由于刺激性气体ARDS是由吸入化学毒物所致，在其发病机制上，呼吸道粘膜上皮的直接损伤，较其他原发病所致ARDS有更重要的意义；其肺部体征，X线表现，病理损害等方面均较其他原因的ARDS为严重；同时也由于无其他原发病，预后较为良好。

6. 并发症

（1）气道粘膜灼伤后的坏死组织脱落到气道腔内，引起气道阻塞或肺不张。患者突感呼吸困难，甚至发生窒息。此种情况多发生于中毒后一周内。

（2）纵隔气肿及自发气胸：多发生于中毒后2～4天，由于支气管或肺泡腐蚀破裂所致。患者呼吸困难加重或出现胸痛等症状。

（3）混合性酸中毒：由于严重缺氧，循环血容量不足，酸性刺激性气体在体内吸收，碱储量下降等原因所致。患者出现酸血症（pH<7.36），二氧化碳结合力降低，烦躁不安，神志模糊，甚至昏迷。

（4）肝、肾、心肌损伤：多为毒物的直接毒性作用或缺氧所致。表现为一过性肝功能异常，心悸、奔马律、心律失常，尿中出现蛋白、管型，红、白细胞增多，尿素氮和肌酐升高等改变。以上改变多于月内恢复。

（5）肺部感染：多由于气道损伤，坏死组织脱落、粘液分泌物阻塞气道，同时又有引流不畅；细菌侵入所致；多出现于中毒后第3～5天。

（6）闭塞性细支气管炎及肺纤维化：前者多出现于中毒性肺水肿消退后2～3周后，逐渐发生胸闷、呼吸困难、咳嗽、发热；两肺出现干、湿性啰音；X线胸片见多数小粟粒状或结节状影。这主要由于细支气管内纤维增生所致。病理可见细支气管腔内纤维细胞增生，伴有渗出物及中性粒细胞浸润。此外，许多刺激性气体急性中毒后数周，逐渐出现肺部纤维化。患者出现慢性咳嗽、胸闷、气短；X线胸片示弥漫性网状及条索状或点状阴影；肺功能障碍；动脉血氧分压降低等。

（二）慢性刺激性损伤

长期接触较低浓度的刺激性气体，可致慢性鼻咽炎、支气管炎、支气管哮喘或慢性阻塞性肺病（COPD）。临床上经常反复出现鼻干、鼻痒、鼻堵、咽干、咽痛、发音嘶哑、咽异物感、咳嗽、咳痰、胸闷、气短等症状；部分病人可伴有哮喘。肺功能存在阻塞性或混合性通气功能障碍；常有肺气肿。

已有确切的证据证明许多职业性刺激物如甲醛、氨、氯、氯甲醚、氮氧化物、异氰酸酯、铬等可引起慢性支气管炎。有人称之为“职业性支气管炎”。人体及实验动物长期吸入以上气体后，均可

见气道粘膜炎症，支气管腺体增生，杯状细胞增加，粘液产生增多，Reid指数（支气管粘液腺厚度/支气管壁厚度）增加。职业接触刺激性气体的人群中，慢性支气管炎的患病率远高于一般人群。如有人报告焊接工人中支气管炎患病率为25/75，而对照组只有6/53。

由于气道的炎症，粘膜通透性增加，刺激物易于到达靶细胞，使传入神经受体兴奋性增加，并引起气道高反应性，职业人群中的哮喘发病率亦增高。

鉴于慢性支气管炎在病因方面的复杂性，许多因素如吸烟、感染、外环境、遗传等因素均可对发病产生影响，因此，迄今尚难以确认职业性刺激性气体所致慢性气道损伤在临床表现或病理上的特征性。

【诊断】

急性刺激性气体中毒的诊断需依据职业接触史，结合临床症状、体征、胸部X线表现，排除其他原因所致呼吸系统疾病，综合分析，进行诊断。

肺水肿的早期诊断至关重要，早期及时处理，可减少死亡率。这方面应密切注意症状、体征的发展。进行性的胸闷、气短，呼吸频率增速，肺部出现啰音，白细胞明显增高、核左移等表现，预示有发生肺水肿的可能性。

如能进行动脉血氧监测；早期进行胸部X线摄片；对早期诊断，特别是确立肺间质水肿有所帮助。肺水肿前期X线表现有肺上野纹理增重，而下野清晰。肺门影可增大模糊。间质水肿期可见肺野透亮度降低，呈薄雾状；叶间裂增厚或小叶间隔增厚，出现Kerley氏线（A、B、C、D四型），其中C线可出现于肺的任何部位，交织成网状或条状阴影，是中毒性间质性肺水肿的主要X线征象之一。

刺激性气体ARDS的诊断应依据以下原则即：①高浓度刺激性气体接触史；②经潜伏期后出现呼吸急促，频率>28次/分，明显紫绀，用一般氧疗无效；③血气分析异常，低氧血症，海平面呼吸空气PaO_2<8kPa（60mmHg）；④胸部X线征象有纹理增多，边缘模糊，出现斑片状或大片状阴影；⑤排除其他肺部疾病或心源性肺水肿。

【治疗】

（一）一般治疗

吸入高浓度刺激性气体后，必需进行密切的临床观察，包括临床症状、体征的发展情况；卧床休息，限制体力活动；必要的对症治疗如镇静及镇咳药物，但禁止大量补液。

处理皮肤、粘膜灼伤，及时进行冲洗。吸入酸性刺激气体时可雾化吸入5%碳酸氢钠；如吸入碱性刺激气体时，可雾化吸入3%～5%硼酸。

（二）肺水肿治疗

1．迅速纠正缺氧　是抢救肺水肿或ARDS的中心环节。鼻导管、鼻塞给氧，氧浓度仅达50%，仅适用于轻症。由于ARDS时有肺间质水肿，肺泡不张，功能残气减少，肺顺应性降低；采用间歇正压呼吸（IPPB）往往效果欠满意；有人主张使用呼气末正压呼吸（PEEP）。由于本方法在呼气时仍可保持正压，阻止呼气时的肺泡萎陷，并可使部分已关闭的肺泡又重新充气，减少肺毛细管渗出，促进肺泡内水肿液的吸收，增加功能残气，从而降低病死率，获得较好效果。使用本法如未能及时调整。可出现循环衰竭；如呼气末正压过高，也可导致自发性气胸或纵隔气肿。

2．除泡沫剂的应用　肺水肿时渗出液在气道内随呼吸形成水泡，梗塞呼吸道，是造成缺氧的重要原因。因此及时清除气道水泡，保证氧能迅速到达肺泡进行气体交换，是解除低氧血症的重要措施。目前国内使用“消泡净”（二甲基硅酮），其疗效优于酒精雾化吸入，且更适用于刺激性气体所致肺水肿。

3．降低肺毛细血管通透性，改善微循环　肾上腺糖皮质激素有减轻肺泡上皮和毛细血管内皮细胞损伤，减少渗出，减轻过敏性炎症，缓解支气管痉挛，扩张血管，疏通微循环等作用，是治疗化学性肺水肿的重要药物，应及时、足量、短程使用。可用地塞米松每日20～50mg，或氢化可的松400～1000mg/d，按病情酌量给予。通常使用3～5天，病情好转后减量或停用。为防止发生闭塞性细支气管炎或肺纤维化，可给以适量，持续使用一段时间。

氢溴酸东莨菪碱有松弛平滑肌、减少气道分泌、调节微循环、扩张周围血管的功效，其疗效优于苄胺唑啉。常用量0.01～0.1mg/kg，静脉给药，每15～30分钟一次，一般用1～4次。

低分子右旋糖酐有减少红细胞凝聚及微血栓形成，增加血容量，促进利尿等作用；每日用量不宜超过1000ml。

4．治疗并发症　如控制肺部感染，应尽早确定病原菌，使用有效抗生素；排痰、引流、雾化吸入，必要时气管切开等。

其他尚需及时处理酸碱平衡失常，气胸或纵隔气肿，心律失常等。肺水肿恢复常发生坏死粘膜脱落，如不能咳出而阻塞气道，应即刻气管切开或直接取出脱落物。

（三）对阻断 ARDS 形成药物的展望

近年许多学者证明某些药物有拮抗多种损伤性介质的作用，从而可以达到干扰或阻断 ARDS 病理生理演变过程；但目前均处于实验研究阶段，尚难以确定其疗效。如超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）、谷胱甘肽过氧化酶、谷胱甘肽、N-2-巯基-丙酸基甘氨酸、N-乙酰半胱氨酸、别嘌呤醇、二甲硫脲、二甲亚砜等均有拮抗和清除氧自由基，减轻其损伤的作用。丁羟甲菲林（Pentoxifylline）可拮抗中性粒细胞趋化作用，减少渗出。川芎嗪可抑制 TXA_2 合成，对抗中性粒细胞和血小板聚积，改变肺毛细血管通透性作用。布洛芬（Ibuprofen）、消炎痛及甲氯灭酸（meclofenamic acid）可抑制生成白三烯及前列腺素的脂氧合酶和环氧合酶的通路作用。此外在增加肺表面活性物的生理合成分泌方面，实验证明氨溴索（Ambroxol）能增加Ⅱ型肺泡上皮细胞及其板层体数量，促进 PS 合成，改善肺功能。有人则使用外源性 PS 气管内滴入，进行替代疗法，可使 PaO_2 暂时升高。

【预防】

刺激性气体的急性中毒大多属于生产中的意外事故，因此严格执行生产中的各项规章制度，按安全规程操作，严格危险品的管理，定期检修设备等则成为预防中毒的首要任务。

其次，要从生产的工艺、技术上进行改进。作到生产设备的密闭化、机械化；用耐压、耐高温、耐腐蚀材料；做好车间通风、排风；尽可能隔离操作和自动控制，并设有安全防爆、防火及报警装置。

其他方面如注意检修设备中的安全，配置好个人安全防护用品，如防毒面具、防毒口罩、防护服及防护眼镜等。有毒车间应有定期毒物浓度监测及工人定期健康检查；患有慢性呼吸道疾病或心脏病者不宜从事刺激性气体作业。

下面分别论述几个较常见的刺激性气体中毒。

一、氯

氯（Chlorine，Cl_2）为黄绿色气体，易溶于水和碱液；亦易溶于二硫化碳、四氯化碳等有机溶剂中。氯遇水可产生盐酸、次氯酸（HClO）并生成新生态氧，产生强烈的氧化作用。氯与一氧化碳作用可形成毒性更大的光气；与金属或类金属化合可生成许多氯化物，如氯化锑（$SbCl_3$）、氯化钛（$TiCl_4$）、氯化砷（$AsCl_3$）、氯化磷（PCl_3）及三氯氧磷等；这些氯化物遇水后也产生氯化氢。氯经加压后，可成为液态氯并贮于钢瓶中，其密度为水的 1.56 倍，当蒸气压达到 6.8 大气压时，具有爆炸的危险性。

人接触氯的机会颇多，如氯气制造、储运、化工、冶金、造纸、纺织、印染、颜料、油脂、石油、橡胶、塑料、农药、制药、有机合成等工业部门。当电解食盐制氯时管道密闭不良；运输或储存液氯的容器腐蚀、泄漏、爆炸、失火等意外情况，均可造成严重的中毒事故。

氯的呼吸道毒作用主要是氯接触呼吸道粘膜后产生盐酸、次氯酸及新生态氯所引起的烧灼和化学性炎症。病理可见支气管粘膜上皮破坏，纤毛丧失、脱落的支气管壁柱状细胞及粘液分泌物阻塞小支气管，并形成肺不张区；支气管粘液下组织充血、水肿；肺泡腔浆液渗出、出血，可有透明膜形成；肺泡壁增厚、坏死、上皮腐蚀脱落，毛细血管充血或血栓形成。

急性氯气中毒临床上轻者可出现咳嗽、咳痰、胸闷、气促等呼吸道症状。眼结膜、鼻咽部充血，肺部可有少量干、湿性啰音。X 线胸片示肺纹理增多，边缘模糊，符合急性支气管炎，支气管周围炎。重者则以上症状加重，出现剧咳，可有粉红色泡沫痰、呼吸困难、发绀、哮喘、两肺弥漫性湿啰音，低氧血症；X 线示两肺出现片状阴影，符合支气管肺炎，肺炎、肺水肿（或 ARDS）。可并发气胸、纵隔气肿、呼吸衰竭、多脏器损害特别是心、肝、肾功能衰竭、休克、昏迷等。部分病例由于高浓度氯气刺激，引起反射性喉、支气管痉挛，呼吸停止，导致闪电式猝死。

急性中毒时的治疗原则与一般刺激性气体相同，保持呼吸道畅通，特别是防止上呼吸道阻塞；有效的给氧；足量及时的肾上腺糖皮质激素应用是较为重要的治疗措施。

二、氨

氨为无色气体，具有强烈的臭味，蒸气相对密度 0.59，较空气轻。易溶于水，其水溶液即氢氧化铵又称氨水，具强碱性。1% 溶液的 pH 值为 11.7。氨在常压下冷却易液化。液氨沸点 -33.4℃，蒸发时吸收大量热，每克氨可吸收 327 卡热。蒸发后的液氨易于固化。氨与空气混合爆炸

极限为16%～27%（体积）。

氨常用于制造农业肥料和硫胺、硝铵、氯化铵、碳酸氢铵、尿素等；制造硝酸及氰化氢，制碱，制冷剂等。当液氨管道破裂，阀门泄漏，液氨钢瓶破裂，贮槽、冷冻库液氨外溢、石油冷却器爆炸等意外事故时，可造成急性中毒。

氨对呼吸道粘膜有强烈的刺激腐蚀作用。环境中氨浓度超过280mg/m³时即可损伤皮肤、粘膜表面；超过1500mg/m³时可危及生命。吸入氨后极易与粘膜中水分结合，形成碱性液，使组织蛋白溶解、变性，脂肪组织皂化，细胞结构破坏，组织溶解坏死，病变易于向纵深发展。病理可见呼吸道粘膜上皮脱落、炎症坏死、表面覆盖一层由坏死组织构成的灰黄色伪膜，管腔变窄或闭塞。肺泡上皮细胞破坏，渗出增加，灶性出血，出现肺炎及肺水肿。

吸入高浓度氨气后，临床表现有喉部烧灼感、咽痛、胸骨后痛、声音嘶哑、剧咳或痰中带血。重者症状可继续发展，1～3小时后，出现呼吸困难、咳嗽、咳出大量粉红色泡沫痰，两肺湿啰音，X线有肺炎或肺水肿征象。部分病人由于高浓度氨气刺激，发生反射性喉痉挛或喉头水肿而窒息致死；也可能在肺水肿恢复期（多于第4天）由于气管内粘液分泌物及脱落粘膜堵塞气道而突然出现呼吸困难，紫绀、频咳，甚至发生休克、昏迷。全身症状可有头晕、头痛、乏力、恶心、呕吐、食欲不振以及体温增高等。

氨的急性意外事故中常伴有皮肤及眼的灼伤。高浓度氨水可使皮肤出现局部潮红、肿胀、水泡、破溃、结痂，剧烈疼痛。眼结膜及角膜灼伤十分常见，出现较早，患者流泪、眼刺痛、畏光，结膜充血、水肿；角膜可发生溃疡、混浊；重者可出现晶体混浊，影响视力，甚至失明。

由于氨呈碱性，因此急性中毒时宜用3%～5%硼酸吸入或清洗污染的皮肤。眼的损伤应及早用盐水清洗，并给以可的松眼药、抗生素滴眼，以防感染。注意呼吸道的畅通，必要时及早进行气管切开，以免粘液分泌物及坏死组织堵塞气道。治疗的重点为处理肺水肿或ARDS（见前）。

三、二氧化氮

二氧化氮（NO_2）俗称硝烟，在常温下为红棕色有刺激臭味的气体，是氮氧化物中最常见和最稳定的一种。NO_2在水中溶解度小，可生成硝酸、亚硝酸。

工业中接触NO_2的机会较多，如硝酸制造、金属酸洗、电镀、制版、电焊、气焊，制造氮肥、硝胺炸药、苯胺染料，航天火箭推进剂燃烧，硝基塑料制品如赛璐珞燃烧，硝酸浸蚀的木材、棉织品、纸张等燃烧均可产生大量NO_2。此外，井下作业打眼、放炮后的炮烟中或内燃机尾气中也含有一定量的NO_2。造成急性中毒的机会多是工厂意外事故和爆炸、失火后含氮物质如硝酸、硝胺、赛璐珞等燃烧所致。

由于NO_2在水中的溶解度小，吸入体内后，可直接达到深部呼吸道，并缓慢的与肺泡表面的液体作用，释放出硝酸和亚硝酸，对小支气管、肺泡上皮细胞产生刺激腐蚀作用；同时也损伤肺泡毛细血管内皮细胞，使其扩张、充血、通透性增加，液体渗出，导致化学性肺炎、肺水肿或ARDS。进入体内的NO_2也可产生全身毒性作用如与体内钠作用形成硝酸盐或亚硝酸盐并作用于血管平滑肌，使之扩张，血压下降。NO_2与血红蛋白作用，氧化生成高铁血红蛋白，出现紫绀与缺氧等。

NO_2吸入后，往往由于其水溶性小，即刻的粘膜刺激作用不明显，容易忽视。患者可仅表现较轻的眼、鼻、咽部烧灼感、呛咳、胸闷、头痛等症状。当吸入较高浓度的NO_2经过1～8h甚至12～48h的稳定期后，可能会出现逐渐加重的呼吸道症状如呼吸困难、紫绀、烦躁不安、头晕、头痛、多汗、频咳、大量咳泡沫血痰，两肺大量湿啰音等肺水肿或ARDS表现。X线胸片出现边缘模糊的斑片状或大片状阴影。部分患者表现为化学性肺炎。少数病人在急性期恢复后2～3周发生迟发性闭塞性细支气管炎，有明显的呼吸困难。X线胸片出现遍及双肺的小斑片影，其后可形成肺纤维化。用糖皮质激素治疗有明显效果。

本病应按肺水肿治疗原则处理，尚应注意治疗纠正NO_2本身中毒症状，如血管扩张引起的休克，高铁血红蛋白血症引起的缺氧等。积极处理闭塞性细支气管炎，以免形成肺纤维化，影响肺的换气功能。

四、二氧化硫

二氧化硫（SO_2）在常温、常压下为无色气体，比重是空气的2.26倍，空气中浓度超过10mg/m³时可出现明显的刺鼻气味；室温和3个大气压下可成为无色液体，并可存于贮罐中。SO_2易溶于水，溶解度7.8g/100g（30℃）。遇水后可产生大量热而形成亚硫酸，进而氧化成硫酸。

高浓度 SO_2 常见于冶金、铸造、采矿、石油、硫酸及硫胺制造等工业。此外尚见于冷却、食品贮藏、漂白、熏蒸、防腐等方面。当意外灾害如贮罐爆炸、失火、含硫物质燃烧时，可释放出大量 SO_2，造成急性中毒。据国内调查，急性 SO_2 中毒人数远不及氨、氯及氮氧化物中毒多，死亡人数也较少。

由于 SO_2 在湿润的粘膜表面易于生成亚硫酸和硫酸，因此对眼及呼吸道粘膜有强烈的刺激和腐蚀作用，引起化学性炎症，组织变性、坏死。实验证明，空气中 SO_2 浓度在 50mg/m^3 时即可对眼、鼻、咽部产生刺激作用，出现眼痛、流泪、鼻刺痛、流涕、咽干、咽痛，刺激性呛咳。高浓度 SO_2 吸入时，可引起反射性喉头痉挛、窒息。鼻咽部、喉头有充血、水肿、烧灼、溃烂，凝固性坏死。气道柱状细胞剥脱，小气道、肺泡及间质均可充满蛋白水肿液及外渗红细胞，显示有广泛的肺泡出血及水肿。亚急性死亡病例的病理尚可见广泛的气管、支气管炎症，多数粘膜溃疡形成，伴炎性多形核细胞浸润；粘膜下腺体分泌增多。细支气管管腔中含有大量多形核白细胞及巨噬细胞、粘液分泌物并形成闭塞。肺泡、肺泡囊扩张伴肺泡间隔破溃损害；广泛的细支气管周围纤维化及闭塞性细支气管炎。

急性 SO_2 中毒的临床表现与一般刺激性气体中毒相同。可出现剧咳、咯血、胸闷、呼吸困难，肺部干、湿性啰音。X 线检查见肺纹理增重，片絮状阴影。其表现形式有支气管炎，支气管周围炎，肺炎以及肺水肿。急性中毒时，由于大量酸被吸入体内，可产生代谢性酸中毒或形成高铁血红蛋白血症。急性中毒病人恢复后可发生肺纤维化，哮喘性支气管炎、肺气肿以及阻塞性肺通气功能障碍。少数病人出现气道高反应性，反复哮喘发作，称为反应性气道功能不全综合征（RADS）。

五、羰基镍

羰基镍〔Ni（Co）$_4$〕在常温下为无色透明液体，在室温下易挥发，其蒸气不稳定，遇紫外光可分解为一氧化碳和镍。加热到 150℃ 时即大部分解；其蒸气与空气的混合物加热到 60℃ 时，可发生爆炸；其原液撞击硬质地面可燃烧。

工业中用羰基法提炼高纯镍粉时可接触较高浓度的羰基镍，其急性毒作用主要为羰基镍整个分子对呼吸道的刺激，特别是对肺毛细血管内皮细胞的损伤，肺泡Ⅰ、Ⅱ型上皮细胞及肺泡表面活性物的破坏，致使其通透性增加，血浆外漏。急性中毒的病理表现为气管、支气管炎症，肺间质充血、水肿、灶性出血，肺泡上皮细胞变性、坏死、脱落、肺泡水肿。后期有肺泡壁增厚、纤维组织增生、纤维化形成。其他脏器如肝、肾、脑、胰腺等均可出现血管充血、水肿、出血灶形成，细胞变性、坏死以及炎性细胞浸润等病变。

急性羰基镍中毒时可表现为早发症状及迟发症状。前者于吸入半小时内出现头晕、头痛、乏力、步态不稳、恶心、呕吐以及鼻、眼、咽、支气管粘膜刺激症状。经数小时潜伏期后，出现以呼吸道症状为主的迟发症状。表现胸闷、气短、剧咳、咳粉红色泡沫痰、发绀、发热、两肺听诊有较多干、湿性啰音；X 线胸片有弥漫性斑片状阴影等肺水肿征象。严重病例尚可出现意识障碍，伴心肌、肝、肾损害。实验室检查有外周血白细胞增多，核左移，尿镍增高并与中毒程度相平行。

急性中毒时应以治疗肺水肿原则进行处理（见前）。用二乙基二硫代氨基甲酸钠（dithicarb）进行驱镍治疗，首次剂量 25mg/kg，24 小时总量不超过 100mg/kg，静脉滴注，对解除中毒有较好的效果。

六、氟化合物

（一）无机氟化合物

氢氟酸（HF）为无色液体，是氟化学的基本原料；其化学性质活泼，可形成许多氟化合物。常见的氟化合物如氟化钠、氟化钾、氟化钡、氟化铵、氟硅酸钠、四氟化硅、氟化硼（BF_3）、氟化硫（SF_4，S_2F_{10}，SF_6）、氟化氮（NF_3，N_2F_4）、氟化氧（OF_2）等。它们在常温、常压下可为固态、液态或气态，遇水或湿空气后易于分解，释出 HF 和热，大多属高毒物质。氟化物广泛用于冶金，电子、玻璃、化工、农药、防腐、制冷、原子能、宇航以及有机合成等工业。生产中的意外事故，贮存、运输过程中由于设备腐蚀、泄漏、爆炸等均可造成急性中毒。

无机氟化合物对呼吸道粘膜及皮肤的刺激作用主要是由于遇水后形成氢氟酸及氟盐有关。某些氟化物如 N_2F_4、OF_2，虽刺激性小，但具有强氧化作用，吸入高浓度后均可产生呼吸道炎症及肺水肿。氟由呼吸道进入体内后，尚可产生全身性毒作用。循环中的氟有 75% 可与血浆蛋白结合，并逐渐贮存于骨内。过量的氟极易与体内的钙结合，沉积于骨、软组织中造成骨质硬化，肌腱及韧带的钙化。此外氟尚可抑制体内许多酶，如谷酰胺合成酶、烯

醇酶、细胞色素氧化酶、琥珀酸脱氢酶、α-酮戊二酸脱氢酶等的活性，从而影响体内糖酵解及能量代谢等过程。

空气中氟浓度超过 $50mg/m^3$ 时，眼、鼻粘膜即可有明显的刺激症状，出现流泪、鼻塞、流涕等。吸入更高浓度后，立即出现呼吸道症状如鼻、咽、喉、胸骨后烧灼痛、胸闷、咳嗽、声音嘶哑、咯血、呼吸困难、两肺啰音，并可出现化学性肺炎及肺水肿。部分人尚可有恶心、呕吐、无力、发冷、发热等全身症状。氟对粘膜、皮肤的烧灼较为突出。患者往往有眼、鼻粘膜的溃疡，甚至发生鼻中隔穿孔。皮肤灼伤往往发生于手、前臂及颜面等暴露部位。90%以上浓度的氢氟酸一旦溅于皮肤上，能迅速使表皮坏死，向组织深部扩展，直达骨膜。较低浓度（<40%）氢氟酸污染皮肤后，开始疼痛不明显，但扩展到皮下后往往疼痛剧烈，皮肤红肿，有水疱或焦痂形成。

长期吸入较低浓度氟化物后，可产生慢性呼吸道损伤。出现慢性鼻咽炎，慢性支气管炎，支气管哮喘及肺气肿等。患者常出现鼻干、嗅觉减退、声音嘶哑、干咳、胸闷、肺功能障碍。尚可存在头晕、头痛、周身乏力、食欲不振、关节酸痛、活动受限等全身症状。

（二）有机氟化合物

有机氟化合物是指分子结构中有氟碳键的化合物，它具有极好的热稳定性、化学稳定性和抗氧化性，主要用于氟塑料、氟橡胶、致冷剂、喷雾剂、润滑剂等工业。常见的有机氟化合物有聚四氟乙烯（4F）、聚全氟乙丙烯（F_{46}）、聚三氟乙烯（3F），聚偏氟乙烯（F_2）等。在制备有机氟的过程中的事故、检修、取样、残液排放等情况下，可造成裂解气（二氟一氯甲烷，F_{22}）或混合性有机氟气体及残液（总称裂解物）中毒。在有机氟聚合物热加工过程中，如焊接、切割、烧结等，当温度>400～500℃时，即可释放出许多热解物如氟化氢、氟光气、四氟乙烯、六氟丙烯、八氟环丁烷、八氟异丁烷、八氟异丁烯等，造成人体中毒。

氟的裂、热解物均有强烈的呼吸道刺激作用，可引起化学性肺炎及肺水肿；其致纤维化作用，可引起闭塞性细支气管炎及肺纤维化；其全身作用表现在对中枢神经、肝、肾、心肌等的毒性。有机氟的毒性与其化学结构有关，以氟烯烃为例，其分子中的氟原子数目越多，则其毒性越强。其毒性排列是：八氟异丁烯>六氟丙烯>四氟乙烯>三氟氯乙烯>二氟乙烯>氟乙烯。有机氟物质与无机氟相同，多为强氧化物，对细胞的毒作用与脂质过氧化作用有关。有机氟残液气在肺组织中进行氧化、还原、水解或其他反应，生成三氟乙醛、三氟乙醇及三氟乙酸，使细胞膜产生脂质过氧化反应，破坏细胞结构并导致细胞坏死。肺泡上皮及血管内皮细胞的破坏，导致通透性增高，浆液渗出，形成间质及肺泡水肿。

急性有机氟中毒的临床表现主要为化学性呼吸道刺激性炎症。重者表现为肺水肿。常伴有脏器损伤如出现头痛、恶心、呕吐、体温升高、血压增高、心音低钝、心律失常或奔马律。心电图有 ST 及 T 波改变。尿中出现蛋白等。

短期吸入高浓度有机氟热解物后，也可出现聚合物烟雾热，患者出现畏寒、发热、寒战、肌肉关节酸痛、胸闷、咳嗽、全身不适等症状；一般 24 小时可消退。

急性氟化物中毒的处理主要为预防及治疗肺水肿，其原则如前述。

七、失火烟雾吸入

失火烟雾属气体与燃烧物的混合物。根据燃烧物的不同，其毒性气体也有不同。如聚氯乙烯（PVC）燃烧后，其燃烧微粒为碳，表面附有一层有机酸及醛类；而气体部分则包括氯气、一氧化碳、二氧化碳等。有时即使同一物质燃烧，也可因湿度、氧气含量等条件不同而产生不同成分。这些有害气体从总的方面大致可归纳为窒息性气体（如一氧化碳、氰化氢）及刺激性气体（如氯、光气、二氧化硫、二氧化氮、丙烯醛等）。（见表 21-2-1）近年来由于建筑中使用或存在大量化学合成产品，不单使失火烟雾成分更加复杂，也使其毒性大为增加。

表 21-2-1 常见失火烟雾中的有害气体组成

燃烧物	有害气体成分
（1）聚氯乙烯（PVC）材料	HCl，Cl_2，CO，CO_2，光气等
（2）氟树脂材料及含氟涂料	氟化氢、四氟乙烯、六氟丙烯、八氟环丁烷、氟光气等
（3）聚氨酯、三聚氰（酰）胺树脂、聚酰胺树脂（地毯）、聚丙烯腈（地毯、衣物等）	氰化氢、氨、异氰酸盐、丙烯醛
（4）酚醛及脲醛树脂	酚、甲醛、乙醛、乙酸、CO
（5）氮化赛璐珞胶片、织物	氮氧化物，CO
（6）棉、毛、丝、木材、纸张、石油产物	丙烯醛、乙醛、乙酸、CO

失火环境中由于燃烧使氧浓度下降至 10%～15%，或 CO_2 浓度上升＞5%时，即可导致人体缺氧、昏迷、死亡。化学性窒息毒物如 CO 或 HCN 可形成碳氧血红蛋白或氰化高铁血红蛋白，抑制体内重要的代谢酶如细胞色素氧化酶，并影响细胞携氧能力，而造成组织特别是中枢神经的缺氧并可形成脑水肿。失火烟雾中的高浓度刺激性气体或烟尘可直接吸入呼吸道，作用于末端小气道及肺泡产生氧化产物、有机酸并介导炎症性上皮损害，粘膜渗出增加、发生肺水肿及 ARDS。肺泡上皮损伤、脱落，细支气管管腔栓子形成，产生闭塞性细支气管炎，继之可形成肺纤维化及肺功能障碍。据报道，约有 10%～30%的急性失火烟雾中毒患者可发生肺水肿或 ARDS。部分人可发生化学性肺炎或出现聚合物烟热。患者表现为呛咳、胸闷、气短、咳痰、发热、畏寒、乏力、肺部干、湿性啰音，肺通气功能障碍，以及 X 线胸片有肺纹理增重，或出现点片状阴影等表现。与单纯性刺激性气体中毒不同的是：患者早期往往神经症状较为突出，表现头痛、头晕、恶心、呕吐、心悸、晕厥，甚至出现意识障碍，抽搐、昏迷等；而恢复期常遗有神经衰弱综合征或精神障碍。以上情况可能与失火中大量窒息性气体所致中枢神经系统缺氧有关。

急性烟雾吸入的处理重点为预防及治疗脑水肿、肺水肿；减轻呼吸道损伤，减少迟发性闭塞性细支气管炎、肺纤维化、肺功能障碍的发生率。早期治疗的关键是给予氧疗，以提高肺泡氧分压及血氧分压，确保呼吸道通畅，以纠正中枢神经系统缺氧性损伤。及时足量的给以肾上腺糖皮质激素对减少渗出、减轻炎症、防止迟发性呼吸道损害有效。有昏迷及脑水肿者，应给以脱水剂并辅以保护脑神经细胞，改善脑循环的药物，如辅酶 A、三磷酸腺苷、细胞色素 C、脑活素等。

（刘镜愉）

参考文献

1. 王世俊．刺激性气体中毒防治．北京：化工出版社，1988．1～130
2. 刘镜愉．急性肺水肿的早期诊断和治疗问题．工业卫生与职业病，1988，14:226
3. 任引津．急性刺激性气体中毒性肺水肿．中国工业医学杂志，1988，1:41
4. Griffith DE. Occupational bronchitis. In: Bardana EJ. Occupational asthma. Philadelphia: Hanley & BELFUS, 1992. 63
5. Gee JBL. Cellular mechanisms in occupational lung disease. In: Gee JBL. Occupational lung disease. New York: Raven Press, 1984. 39

第三节 窒息性气体中毒

窒息性气体（asphyxiants）按其作用机制可分为两类。一类为单纯性窒息性气体，这类气体本身无毒或毒性很小，但由于它们在环境中浓度过高，空气中含氧成分比例降低，导致肺内氧分压下降，造成机体缺氧。这类气体有甲烷、乙烷、二氧化碳、氮气等。单纯性窒息性气体的危害主要见于通风不良的密闭场所。如二氧化碳浓度过高见于贮藏蔬菜、水果、谷物等不通风的地窖、仓库等处，因有机物的腐败、有氧发酵，形成二氧化碳浓度过高和氧含量减少。因此，往往是二氧化碳过高与缺氧并存，引起窒息，严重者出现“电击样死亡”。另一类为化学性窒息性气体，如一氧化碳、硫化氢和氰化物，其主要危害是对血液或组织产生特殊的化学作用，使血液运送氧或组织利用氧的功能发生障碍，引起组织缺氧或内窒息。这类气体中毒产生的危害较单纯窒息性气体中毒严重。

一、一氧化碳中毒

一氧化碳中毒（carbon monoxide poisoning）俗称煤气中毒。它是因吸入高浓度一氧化碳（CO）所致急性脑缺氧性疾病。虽然对 CO 毒效应的研究已有 100 余年的历史，但至今对其中毒的防治仍未达到满意的程度。我国每年急性 CO 中毒发病数和死亡率居各种急性职业中毒之首。

【病因】

CO 为无色、无臭、无刺激性的气体。比重 0.967。熔点 －207℃。沸点 －190℃。微溶于水，易溶于氨水。在空气中燃烧呈蓝色火焰。2 个体积 CO 与一个体积氧混合、点燃可发生爆炸；与空气混合爆炸极限为 12.5%～74%。

接触 CO 的机会很多，凡含碳物质在燃烧不全时均会产生 CO。冶金工业的炼焦、炼铁、炼钢；化学工业中 CO 作为合成氨、烃、丙酮、光气、甲醇、甲酸的原料；与金属合成羰化物，如羰基镍、羰基铁等；矿井放炮、锻冶、铸造；各种加热窑炉的燃烧（如砖瓦、陶瓷等）。炸药或火药爆炸后的气体约含 CO 30%～60%。使用柴油、汽油的内燃机废气中含 CO 4%～7%。当生产发生意外、煤矿井下瓦斯爆炸或火场消防、现场人员有可能在短时

间内吸入高浓度 CO。此外，家用煤炉、煤气、燃气热水器、煤气红外线取暖器在使用过程中，如不注意通风，可成为 CO 生活性中毒的来源。吸烟者吸入 CO 的浓度可相当于 0.04%～0.05%。

【毒代动力学】

CO 经呼吸道吸入，吸入的 CO 经肺泡膜进入血液。吸收速度及其血液中浓度受肺泡膜内外 CO 分压的影响；分压差越大，吸收越快。随着肺泡气中 CO 浓度的升高，血液中的饱和浓度也增高，达到此饱和浓度的速度也加快。进入血中的 CO 与血红蛋白（Hb）结合形成碳氧血红蛋白（HbCO），后者含量与肺泡气中 CO 分压呈正比，而与氧分压呈反比。血液中 HbCO 在平衡状态时饱和度以及达到此饱和度的速度，主要取决于空气中 CO 浓度，浓度越高、HbCO 饱和度的百分比愈高，达到此饱和度的时间愈短。当空气中 CO 浓度在 0.01% 时，接触 1 小时，血中 HbCO 饱和度为 3%～6%，而接触 8 小时则为 13% 因此，在评价 CO 危害时，需要考虑时间因素。CO 中毒程度与空气中 CO 浓度及作用时间之间的关系列于表 21-2-2。同时，在 CO 浓度与接触时间相同时，HbCO 量与人体活动状态有关，活动时，肺通气量增大，形成的 HbCO 可比静止时高达 3 倍。

表 21-2-2 空气中 CO 浓度和人体血液中 HbCO% 与主要症状间的关系

空气中 CO 浓度 (ppm)	(mg/m³)	吸入半量时间 (min)	平衡状态时 HbCO%	主要症状
50	58.5	150	7	轻度头痛
100	117	120	12	中度头痛、眩晕
250	292.5	120	25	严重头痛、眩晕
500	582.5	90	45	恶心、呕吐可能虚脱
1000	1170	60	60	昏迷、潮式呼吸
10000	11700	5	95	死亡

吸收的 CO 主要以原形通过肺排出。CO 半排出期的长短与肺泡气中氧分压呈反比。在正常大气压下，CO 的半排出期为 128～409 分钟，平均 320 分钟。提高吸入气体的氧分压，可缩短 CO 的半排出期。如吸入 1 个大气压的纯氧，平均半排出期为 80 分钟；而吸入 3 个大气压的纯氧时，CO 半排出期将缩短为 23 分钟。因此，这是临床上用高压氧治疗急性 CO 中毒取得满意疗效的理论依据。

【病理生理】

CO 进入体内与 Hb 形成可逆性结合，当吸入空气中含有 20.9% 的氧和 0.07% 的 CO 时，血中 HbCO 与氧合血红蛋白（HbO_2）的量相等。因此，CO 与 Hb 的亲和力比 O_2 与 Hb 的亲和力大 300 倍，导致血液携氧能力下降。同时，HbCO 的解离速度仅为 HbO_2 的 1/3600。HbCO 无携氧功能，它的存在影响 HbO_2 的解离，并且随着它在血中浓度增高，HbO_2 的氧解离曲线左移，这样就阻碍了氧的释放、运输，导致低氧血症，引起组织缺氧。CO 不仅能与 Hb 结合，而且与细胞色素氧化酶中的 2 价铁具有亲和力，造成细胞内窒息。细胞色素氧化酶是细胞色素 a 和 b_3 的络合物，存在于细胞线粒体内膜中。高浓度 CO 可与线粒体中细胞色素 a_3 结合，阻碍电子传递氧，造成细胞呼吸障碍。此外，CO 可与体内其它含血色素的成分如肌红蛋白、细胞色素 P_{450} 结合。总之，CO 阻断了氧的运输、吸收和利用，并因丧失血液动力学的代偿作用，使机体处于一种严重缺氧状态。

中枢神经系统对缺氧最为敏感。缺氧时，脑中储存的氧在 10 秒钟内即耗尽。正常情况下，脑组织的能量来自葡萄糖氧化，每克分子葡萄糖在有氧酵解时可生成 38 克分子的三磷酸腺苷（ATP），而在无氧酵解时，只能生成 2 克分子 ATP。因此，缺氧导致脑内 ATP 降低时，依赖于 ATP 的钠钾离子泵功能迅速衰竭，从而导致严重的细胞内水肿。此外，缺氧早期，毛细血管内皮细胞肿胀、胞浆伸入毛细血管管腔，堵塞脑血管通道，造成脑血液循环障碍，并进而破坏血脑屏障，产生血管原性脑水肿。缺氧后，葡萄糖因无氧酵解而产生大量乳酸，当乳酸浓度高于 18～20μmol/g 组织时，即可产生细胞膜结构和功能变化，膜离子运转酶系统受到抑制，从而加剧细胞内水肿。因此，CO 中毒导致缺氧的基础上产生的脑水肿，临床上不仅产生严重的脑功能障碍，而且可出现一系列颅内压增高表现，严重者可发生脑疝。

迟发脑病的病理基础是大脑白质髓鞘脱失和苍白球软化、坏死。多数学者认为苍白球由终末血管供应、血管吻合支少；大脑白质血管细长、数量较皮质少，均易因缺氧后脑水肿及继发性血管损伤所致局部血液动力学障碍而受损。Okeda 通过动物实验证实脑缺氧合并脑血流灌注量减少，可在 CO 中毒动物造成大脑白质及苍白球的选择性病变，而单纯低氧血症或单纯动脉血压降低的动物未见到大脑白质病变。此假说不能圆满解释病变的迟发性。一些作者怀疑迟发性脑病与自身免疫有关，其假愈期与变态反应的潜伏期相似。急性重度 CO 中毒及迟发脑病患者，中枢神经系统 24 小时 IgG 合成率及 IgG 指数显著增高，提示可能存在自身免疫反应。一些

作者则认为迟发脑病系缺氧产生自由基的损伤反应，但此假说不能解释迟发脑病患者大脑白质高度选择性损害，也不能解释假愈期的存在。

【病理】

急性CO中毒数小时内死亡者，皮肤、粘膜、肌肉、内脏和血液因含较多的HbCO，而呈樱桃红色。各脏器充血、出血，心腔内血液呈樱桃红色，不凝固。存活48小时以上的病例，可见脑充血、肿胀、大脑皮质第二、三层及表层白质发生灶性或板层状变性坏死。两侧苍白球发生对称性软化灶。大脑白质可见广泛脱髓鞘变性。迁延性CO中毒病例，中枢神经系统较典型的病变为双侧苍白球前部对称性软化灶。病程4～5天死亡的病例，苍白球和壳核有明显出血坏死；病程再长，则可形成囊腔。少数CO中毒病例，出现周围神经脱髓鞘改变，且多为单神经病变。

【临床表现】

（一）急性中毒

脑缺氧的症状与体征是急性CO中毒的主要临床表现，也是诊断分级的重要依据。

1．中枢神经系统症状与体征

（1）轻度中毒：剧烈的头痛、头晕、心悸、眼花、恶心、呕吐、全身乏力，并可出现短暂的轻度意识障碍，但无昏迷。离开中毒现场，呼吸新鲜空气或吸入氧气，一般于短时间内恢复。

（2）中度中毒：除上述症状外，表现面色潮红、多汗、脉快、步态不稳、烦躁、意识模糊、甚至昏迷。但昏迷时间不长，及时将患者移出中毒现场进行抢救，可很快苏醒，一般无明显并发症和后遗症。

（3）重度中毒：患者迅速进入昏迷，昏迷持续数小时至数日。随着昏迷加深，可出现抽搐、癫痫连续状态、去大脑强直、球结膜水肿、双侧瞳孔缩小、对光反应迟钝或消失、病理征阳性。有时可见眼底视神经乳头水肿。如不及时抢救，脑水肿进一步加重可出现脑疝，从而导致呼吸、循环衰竭，直至死亡。

2．脑外系统、器官受累表现　急性CO中毒时，随着脑缺氧的发生、发展，体内其他系统、器官也可出现缺氧障碍。但这些变化与中枢神经系统受损相比，出现较晚、病变较轻、且多为暂时性。心血管系统是受累的主要脏器之一。表现有心悸、胸痛。心电图显示心动过速、心律失常、ST-T改变、心肌受损、左室高电压、传导阻滞。部分患者出现肝肿大、黄疸、血清ALT升高及血中非蛋白氮升高、蛋白尿、血尿等肝、肾病变。颅神经障碍表现为球后视神经炎、视神经萎缩、外展及颜面神经麻痹。听觉前庭器官受累表现为耳聋、耳鸣、眼球震颤。周围神经损害以单神经病（如尺神经、腓总神经、股外侧皮神经、坐骨神经）为多，也可表现为多发性周围神经病。皮肤出现红斑、水疱，类似烫伤。其它少见并发症有弥散性血管内凝血、筋膜间隙综合征继发肌红蛋白尿和急性肾功能衰竭。口唇、皮肤樱桃红色并非CO中毒典型体征，它仅出现于20％的存活病例。一些重度CO中毒患者，可并发肺水肿、休克、心肌梗死、上消化道出血、呼吸衰竭、急性肾功能衰竭，这些均提示病情严重、预后不良。

（二）急性CO中毒迟发脑病

部分急性CO中毒患者于昏迷苏醒、神志恢复正常后，经历2～60天（一般为两周左右）的假愈期，又突然出现一系列精神神经症状，这种现象称为神经精神后发症或迟发脑病。迟发脑病与后遗症不同，后者的神经精神症状是直接由CO中毒急性期延续而来，病程中无假愈期。迟发脑病的主要表现有以下几种：

1．精神障碍　突然发生一系列精神症状，如言语减少、精神呆滞、表情淡漠、注意力涣散、反应迟钝、记忆力减退、动作缓慢、定向力丧失，不认识亲人，外出后丢失衣物，找不回住处；或表现欣快、无故傻笑、精神错乱、行为失常、语无伦次、兴奋冲动、打人毁物、幻觉、错觉、妄想。严重者呈木僵状态、生活不能自理。

2．锥体外系受损　出现面部表情减少或呈面具样、齿轮样肌张力增高、构音不清、静止性震颤、小书写征、碎小步态、步行时缺少双上肢伴随动作、运动迟缓。

3．锥体束征　可表现单瘫、偏瘫、截瘫、四肢肌张力增高、腱反射亢进、病理征阳性、反射性膀胱，也可能出现运动性失语、发音含糊、咽下困难、下颌反射增强等假性球麻痹表现。

4．大脑皮质局灶性功能障碍　如失读、失语、失写、失用、失算、失明、癫痫发作。

迟发脑病的发生率缺乏精确统计，国内外报道为0.06％～43％。有关它的病因，许多作者认为与急性期昏迷深度、昏迷持续时间的长短及治疗是否得当有关。在实践中也发现急性CO中毒病情尚不严重或经高压氧治疗的患者仍有迟发脑病的发生。因此，利用急性期某些临床指标来预测迟发脑病的发生具有重要的实践价值。近年来国内研究发现急性CO中毒患者年龄大（大于40岁），急性期昏迷持续2～3天，清醒后头晕，乏力症状持续时间长，既往有高血压病，职业以从事脑力劳动为主，以及急性中

毒恢复期受过精神刺激等六种因素为迟发脑病的危险因素。

(三)慢性影响

长期接触低浓度CO是否可引起慢性中毒至今尚有争论。通过慢性动物资料及现场流行病学调查,发现长期接触低浓度CO可致心血管及神经系统损害。

1. 心血管系统 长期接触低浓度CO者,主诉心前区发闷或针刺痛,走路或活动时呼吸困难。心电图显示心肌损害及冠状动脉供血不全的改变,如各种类型的心律失常、低电压、P-R延长、ST段下降、Q-T时间延长及右束支传导阻滞等。这些改变可能系心肌缺氧的直接作用及CO所致血管损害。最近有报道长期接触CO可致心血管病发病率和死亡率增高。原有冠心病的患者吸入CO 70~140mg/m^3(60或120ppm)时,心绞痛发作频繁,且发作时间延长。有人通过现场调查发现从事接触CO作业工人血中总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇含量增高,而高密度脂蛋白胆固醇水平降低。提示长期接触低浓度CO的工人,发生冠心病的危险性增高。

2. 神经系统 表现头痛、头晕、乏力、失眠、记忆力减退、注意力不集中、易兴奋、烦躁、多汗、血压不稳。脑电图可见α波幅下降或出现慢波。

3. 其他 可出现视力减退、视野缩小、耳鸣、听力减退(尤其是中、高频)、前庭运动功能障碍等。

(四)CO对胎儿的影响

CO易通过胎盘进入胎儿体内。正常胎儿血HbCO较母血HbCO高10%~15%。CO从胎儿排出较母体为慢,其体内半排期较母亲长5倍。因此,胎儿对CO敏感,且易发生病变。孕妇接触高浓度CO发生严重中毒时,其胎儿可致死,或出生后遗留多种神经系统障碍,如脑发育不全、脑萎缩、小脑畸形、手足徐动、智力发育不良及癫痫等。国外报道86例孕妇发生急性中毒,其中有5例胎儿死亡。也有报道长期接触CO的孕妇、出生婴儿有唇裂、腭裂、双眼视网膜缺损、心肌损害等异常。因此,妊娠期间要尽量避免接触高浓度CO;一旦发生中毒应尽早治疗,供氧的时间要较一般人群延长,以确保CO从胎儿清除。

【实验室检查】

(一)血HbCO

血HbCO系CO中毒的一项特异性诊断指标,它与接触CO浓度和时间呈明显的剂量-效应关系。健康人不吸烟者,血HbCO一般在5%以下,而经常吸烟者可达10%。急性CO中毒患者,脱离现场后及时进行血HbCO测定,其结果不仅可反映CO的接触情况,而且常与中毒程度相关。但在吸入空气、纯氧、高压氧后,HbCO半衰期分别为5小时、90分钟、30分钟。因此,只有及时检测的结果才有意义。脱离中毒环境8小时以上的患者,测定血HbCO就失去诊断上的参考意义。测定HbCO方法有20余种,而双波长分光光度法(432nm/420nm)具有较高的灵敏度及准确度,快速而简便,仅需取耳血5~10μl,适于临床使用。

(二)脑电图

多数急性CO中毒患者可出现异常脑电图。表现为低波幅慢波,一般以额叶及颞叶的θ波及δ波多见。此外见α波调频、调幅差、α波指数明显减少。脑电图异常程度与急性期病情不一定平行,它的恢复时间比临床恢复晚。迟发脑病患者脑电图显示广泛性异常、两大脑半球有弥漫性θ波或δ波活动。脑电图的动态观察,对本病的诊断及预后有一定参考价值。

(三)大脑诱发电位

这一新的诊断技术现已广泛用于神经科临床,方法可靠、灵敏、无创伤性,并可重复检查。近年来,我们对88例急性CO中毒迟发脑病患者进行了检查及动态观察。结果发现正中神经体感诱发电位(简称SEP)异常率为78.8%,视觉诱发电位(VEP)异常率为58.2%,昏迷患者的听觉诱发电位(BAEP)异常率为36%。进一步研究发现,SEP与BAEP改变与意识障碍程度明显相关。在脑干反射迟钝或消失的中度及深度昏迷患者中,BAEP的异常率达77.8%。VEP与SEP改变与迟发脑病的智力损害程度相关。研究发现在假愈期中,如脑诱发电位由正常转为异常,有预示迟发脑病发生的作用。特别是联合应用SEP与VEP动态观察,其预测迟发脑病的敏感度更高。因此,三种脑诱发电位联合应用,对急性CO中毒及其迟发脑病的病情判断、诊断分级、损害部位的确定、预后指示等方面有较高的临床实用价值。

(四)脑计算机体层摄影(CT)

脑CT检查发现在重度CO中毒及其迟发脑病患者中,显示大脑皮层下白质包括半卵圆中心与脑室周围的白质密度减低,或可显示双侧苍白球类圆形低密度阴影,后期常显示脑室扩大、脑沟变宽、脑皮质萎缩。CT所见一般与患者极期临床出现意识或智能障碍及锥体外系体征等表现相符合。因此,颅脑CT对重度急性CO中毒及迟发脑病具有辅助

定位诊断、判断病情的作用。有人对100例急性CO中毒及其迟发脑病患者进行脑CT动态观察，发现CT异常往往在临床症状及脑诱发电位出现异常后两周才能见到。

（五）脑脊液CNP活性

重度CO中毒及其迟发脑病患者的脑中都出现大脑白质的病理变化。通过测定患者脑脊液中髓鞘分解产物2′,3′－环核苷酸3′-磷酸二酯酶（简称CNP）的活性，可观察患者脑内髓鞘的损伤情况。重度急性CO中毒及其迟发脑病患者脑脊液CNP活性明显增高，说明这些患者中枢神经系统可能存在脱髓鞘病变。

（六）其他

急性期动脉血氧分压降低，血氧饱和度可正常。颅内血流速度减慢，血液粘稠度增高。

【诊断】

（一）急性CO中毒的诊断

根据吸入高浓度CO的接触史，迅速出现以中枢神经系统损害为主的临床表现，诊断一般不困难。但当接触史不明确时，需要详细询问病史和神经系统检查，同时需与脑血管意外、脑外伤、脑炎、脑膜炎、糖尿病酮症酸中毒性昏迷及其它毒物、药物所致昏迷相鉴别。血中HbCO测定对确定诊断有很大价值，但HbCO水平可以和临床表现不完全平行，而且必须在脱离现场8小时以内进行测定，否则没有意义。血中乳酸盐及丙酮酸盐或血清AST及LDH活性在CO中毒早期增高，超过正常值3倍时，常预示病情严重，并有并发症存在。

（二）急性CO中毒迟发脑病的诊断

依据①有明确的急性CO中毒史，急性期患者往往出现过昏迷；②急性中毒经抢救后，经历2～60天的假愈期。在此期间，神志清楚，病情基本恢复“正常”；③精神神经症状在假愈期后突然出现，主要是精神症状和锥体外系、锥体系受损表现；④脑电图、脑诱发电位及脑CT检查的异常结果有一定参考价值；⑤本病需与其他精神病、帕金森病、脑血管病、脑炎等疾病相鉴别。

【治疗】

（一）现场急救

一旦发现急性CO中毒患者，应立即使其脱离中毒现场，转移到空气新鲜处。松开衣领、保温。保持呼吸道通畅。对危重患者，应及时就地抢救。如呼吸、心跳停止，立即进行心肺脑复苏。

（二）积极纠正脑缺氧

给予鼻导管或面罩吸入纯氧，如有条件，最好使用高压氧疗法。在正常条件下，人肺泡中氧分压为13.3kPa(100mmHg)，而在3个大气压（ATA）下吸入纯氧，肺泡氧分压可高达267kPa(200mmHg)，使血中物理溶解的氧增高20倍，并加速HbCO的解离。高压氧除能有效的供氧外，也具有明显的脑血管收缩作用，以利于预防和治疗脑水肿。目前多数作者建议在2～2.5 ATA下让中毒患者经活瓣式面罩吸入纯氧1小时左右，每天1～2次。根据意识障碍程度，血液HbCO量及脑电图、脑CT随访结果决定治疗时间。对中年以上、中毒程度较重、昏迷时间较长、体质较差的患者，应酌情延长治疗期限。实践证明，它对急性CO中毒早期治疗的显效率可达95%～100%，对迟发脑病也有一定预防和明显的治疗作用。

对有呼吸道阻塞或呼吸道分泌物过多而影响供氧时，可考虑气管切开或气管插管，以保持呼吸道通畅。呼吸停止者，施行人工呼吸或气管插管人工加压给氧或作用人工呼吸器。

（三）血液疗法

1. 紫外线照射和充氧血液回输疗法（血液光量子疗法） 抽取患者静脉血（一般为200ml）经体外抗凝、紫外线照射，同时充氧，使血呈鲜红色后，立即由静脉回输到患者体内。隔日一次，5～10次为一疗程。血液经紫外线照射1分钟、相当于血液在空气中氧合20～30小时，照射3分钟，可使血HbO_2上升192%。因此，它可提高血氧分压和HbO_2饱和度，降低血液粘滞性，改善病变组织微循环和氧利用，并能提高机体免疫功能。本法已广泛用于治疗急性CO中毒及其迟发脑病，并取得满意疗效。此法简便易行、见效快、无副作用，对无高压氧治疗地区，特别是基层医院尤为适用。

2. 红细胞交换疗法 通过血细胞分离机或一般低速低温离心机，将患者部分携氧功能已丧失的红细胞交换出来。同时按量或稍超量地输入健康的新鲜红细胞和相应的液体，以保持血细胞压积在正常范围内。此疗法可增强红细胞携氧功能和改善病人缺氧状态。一次治疗可换出病人失效红细胞（即充氧后的血液仍呈暗红色）400ml以上。以后根据病情予以重复治疗。

（四）解除脑水肿和降低颅内压

1. 高渗脱水剂 急性CO中毒后2～4小时即出现脑水肿，24～48小时达高峰，故脱水剂宜早期应用。甘露醇是最常使用的高渗脱水剂。20%甘露醇1.0～1.5g/kg体重，在20～30分钟内快速静脉滴注或静脉注射，减压作用于10～20分钟内发

生，有效时间在6小时左右，脑脊液压力可减少50%～90%。根据病情需要，24小时内可重复使用2～4次。并与50%葡萄糖液60～100ml静脉注射交替使用，以消除细胞内水肿。也可配合应用速尿或醋氮酰胺等利尿剂。

2.地塞米松　是一种有效的抗脑水肿药物，特别对消除血管原性脑水肿有良好效果。它常与高渗脱水剂配合使用。常用剂量每日20～40mg，一般用药不超过7天。

3.巴比妥类治疗　实验条件下巴比妥可减轻脑水肿。其机制可能是多方面的：①减少脑的代谢需要，降低脑代谢率；②使脑血管收缩、脑血容量减少、降低颅内压；③抑制辅酶和自由基，延缓脂质过氧化，以对抗脑缺血。在进行巴比妥类治疗时，一定要有脑电图和脑室压的监护系统，以免发生意外。

4.过度换气　脑血流对二氧化碳（CO_2）张力很敏感。过度换气时，CO_2张力下降，导致脑血管收缩、局部脑血流量降低，结果颅内压降低。一般维持CO_2张力在3.3～4kPa（25～30mmHg）或氧张力在13.3kPa（100mmHg）以上，可最大限度降低颅内压。

（五）降低血液粘度、改善脑微循环

可使用低分子右旋糖酐，丹参或川芎嗪注射液，肌内注射或静脉点滴。

（六）改善脑组织代谢、促进脑细胞恢复

常用药物有三磷酸腺苷、细胞色素C、辅酶A、核苷酸、胞苷酸。此外尚有：①胞二磷胆碱：为核苷衍生物，具有改善脑组织代谢、改善微循环、减轻脑肿胀，并作用于脑干网状结构、改善意识障碍，一日量0.2～0.6g肌注或静脉点滴5～10天为一疗程。②脑活素：属多肽素，可通过血脑屏障，进入神经细胞，作用于蛋白质的合成，影响其呼吸链，促进脑组织迅速生长，10～30mg静脉注射或加入10%葡萄糖液250ml静脉点滴，每日一次，10天为一疗程。③都可喜（duxil）：本品可提高动脉血氧分压和血氧饱和度，保证动脉管壁及大脑细胞持续性供氧，每日早、晚各服1片。

（七）对症与支持疗法

对频繁抽搐、极度烦躁不安患者可使用安定等抗痉剂，或考虑用冬眠疗法。应用冬眠药物的同时，头置冰帽、体表大血管处置冰袋，目前认为合适的低温为35℃左右。此外，要注意水、电解质平衡，给予足够营养、防治感染、预防褥疮、加强护理、积极防治并发症。

（八）迟发脑病的治疗

可用高压氧及改善脑组织代谢药物疗法。对精神障碍为主的患者，可用地塞米松10～20mg加维生素B_{12} 500μg溶于10%葡萄糖液200ml静脉点滴，每日一次。有脑局灶性损害者，使用血管扩张剂，以解除脑血管痉挛、改善脑血液循环、增加脑血流量，如0.1%普鲁卡因500ml静脉点滴，每日1次；或5%碳酸氢钠200ml静脉点滴，每日1次；或川芎嗪80mg加入10%葡萄糖250ml静脉点滴，每日1次。肌张力增高者使用安坦、美多巴等。

二、硫化氢中毒

【病因】

硫化氢（hydrogen sulfide，简称H_2S）为无色易燃气体、有腐蛋臭味。分子量34.08。比重1.19。熔点-85.5℃。沸点-60.7℃。易溶于水及甘油、乙醇、汽油等有机溶剂。硫化氢为强还原剂，能与大部分金属起反应形成硫酸盐，而使其呈现黑色。

硫化氢不直接用于工业生产，常为生产中产生的废气。在生产中，采矿和由矿石中提炼铜、镍、钴等，含硫石油的开采和提炼，皮革鞣制、合成橡胶、炼焦、制取煤气、人造纤维、造纸、硫化染料、制糖、食品加工、农药和重水等70余种工业生产均有硫化氢产生。其它如开挖和整治沼泽地、沟渠、水井、下水道、隧道及清理垃圾、污水池、粪池、菜窖等作业都有可能接触硫化氢。天然气、矿泉水、火山喷气中也常有硫化氢存在。急性中毒多为事故所致。常见的事故原因有输送硫化氢的管道和阀门漏气；化工生产中违反操作规程；硫化物生产车间失火，在用水灭火过程中产生大量硫化氢；废气、废液排放不当及在通风不良的条件下疏通淤塞的阴沟、粪池等。

【毒代动力学】

硫化氢主要经呼吸道吸入。误服硫化物盐类后，经胃酸中和产生硫化氢，可经胃肠道吸收引起中毒。它虽可经皮肤吸收，但吸收率很低。在生理条件下，吸入的硫化氢2/3以HS^-形式存在，1/3以分子状态存在。大鼠和豚鼠吸入硫化氢经组织化学定量分析，主要分布在脑、肝、肾、胰和小肠，肺内浓度很低。硫化氢主要以结合或游离的硫酸盐形式经尿排出，一部分游离的硫化氢经肺呼出。由于硫化氢在血中迅速氧化，所以在体内无蓄积作用。硫化氢在体内代谢有三种途径，即硫的氧化、甲基化及与蛋白质反应。①氧化：硫化氢和体内其

表 21-2-3 不同浓度硫化氢对人的影响

浓度（mg/m³）		接触时间	反应
mg/m³	ppm		
0.0007～0.2	0.0005～0.13	数秒	嗅觉阈
16～32	10.5～21	6～7小时	眼刺激阈
75－150	50～100	1～2小时	眼及呼吸道刺激
225～300	150～200	2～15分钟	嗅觉丧失、眼痛及呼吸道刺激
300～450	200～300	1小时	眼及呼吸道强烈刺激、长期接触引起肺水肿
750	500	0.5～1小时	全身中毒反应：头痛、头晕、乏力、步态不稳、恶心、呕吐、定向力丧失、肺水肿、呼吸衰竭
1050	700	数秒	昏迷、抽搐、呼吸停止
1500	1000	瞬间	迅速倒地、昏迷、呼吸麻痹、数分钟内死亡

它硫化物首先在肝线粒体内经氧化酶氧化为硫代硫酸盐，再经亚铁酸盐氧化酶与谷胱甘肽作用氧化为硫酸盐。此一过程为解毒反应。②甲基化：哺乳动物的肠粘膜和肝内存在的硫醇-甲基转移酶，可催化硫化氢甲基化，形成低毒的甲硫醇和甲硫醚。③与酶或蛋白质反应：硫化氢与酶的碱金属离子或蛋白质中二硫基结合，造成对酶的抑制，这是硫化氢中毒的生化机制。给中毒小鼠氧化型谷胱甘肽后，可减少死亡率，推测是谷胱甘肽的二硫基与硫化氧结合，从而保护了酶的二硫基的活性。

【病理生理】

低浓度硫化氢引起呼吸道及眼粘膜的局部刺激作用，高浓度硫化氢主要表现中枢神经系统和窒息症状。不同浓度硫化氢对人体的影响参见表 21-2-3。

（一）硫化氢的局部刺激作用

硫化氢在水中可解离成 HS^-、S^{2-} 和 H^+，它们都具有局部刺激作用。此外，硫化氢可与组织中碱性物质结合，形成硫化钠，也具有刺激和腐蚀作用，从而造成眼和呼吸道的损害。吸入中毒时很容易引起肺损伤和肺水肿。

（二）全身性毒作用

硫化氢的全身性毒作用与氰化物相似，是细胞色素氧化酶的强抑制剂。硫化氢进入组织后，与细胞色素氧化酶 a_3 结合，使酶失去传递电子的能力，以致阻断细胞氧化过程，造成组织缺氧。中枢神经系统对缺氧最敏感，首先受到影响。如吸入高浓度硫化氢时可直接麻痹呼吸中枢而立即引起窒息，造成"电击样"死亡。动物实验观察到多次吸入硫化氢后，脑细胞色素氧化酶活性受累积性抑制、脑内 RNA 合成减少、超氧化物歧化酶（SOD）活性升高。此外，硫化氢可与蛋白质的金属离子及二硫基团反应，从而抑制多种酶的活性，如过氧化物酶、过氧化氢酶、琥珀酸脱氢酶、谷胱甘肽、三磷酸腺苷酶等。

【临床表现】

（一）急性中毒

不同浓度的硫化氢所致中毒，可分为轻、中、重度三级。

1. 轻度中毒　主要表现眼和上呼吸道刺激症状，如畏光、流泪、眼刺痛、流涕、咽干、咽喉部灼热感、咳嗽、胸部压迫感。此外，可出现轻度头痛、头晕、乏力、恶心等不适。检查可见眼结膜充血、肺部干性啰音。脱离中毒现场后，数日内可恢复。

2. 中度中毒　有明显的头痛、头晕、全身乏力、恶心、呕吐、共济失调、短暂的意识障碍等中枢神经系统症状及明显的眼、呼吸道粘膜刺激表现，如畏光、流泪、眼刺痛、眼睑痉挛、视物模糊、视物光环及咽喉部灼痛、咳嗽、胸闷等。检查可见眼结膜充血、水肿，角膜糜烂、溃疡。肺部闻及干性或湿性啰音。X 线胸片显示肺纹理增强或有点片状阴影。

3. 重度中毒　吸入高浓度硫化氢的患者可发生重度中毒。通常患者先出现头晕、心悸、呕吐、呼吸困难、紫绀，继之出现躁动不安、惊厥、昏迷、癫痫样发作，最后因呼吸中枢麻痹而死亡。吸入极高浓度硫化氢（一般超过 1500mg/m³）时，患者迅速倒地、失去知觉、剧烈抽搐，瞬间呼吸停止，数分钟后心跳停止，称之为"闪电型"死亡。这是由于呼吸中枢麻痹所致，是重度中毒的特殊类型。

部分重度中毒患者可并发心绞痛或心肌梗死、化学性肺炎、脑水肿、肺水肿、急性肾功能衰竭、中毒性肝病等多器官功能衰竭。

有报道少数重度急性硫化氢中毒患者出现迟发

性神经精神异常，如烦躁不安，精神异常，记忆力、定向力、判断力丧失，视力、听力明显减退，肢体瘫痪，共济失调及不同程度的意识障碍。脑电图显示广泛节律异常。与急性CO中毒迟发脑病不同的是急性硫化氢中毒昏迷后并无假愈期。也有报道急性硫化氢中毒后一周至一月出现心肌、肺、肝等功能受损，属迟发性反应。其发生机制尚不完全清楚。

（二）慢性影响

长期接触低浓度硫化氢是否可致慢性中毒，在理论上和临床上仍存在争议。有人认为反复接触70～140mg/m^{3}硫化氢可引起慢性中毒。其临床特点是症状出现迟缓，主要表现有疲乏无力、头痛、头晕、易怒、烦躁、失眠、记忆力减退、胸痛、咳嗽、食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、嗅觉减退和慢性结膜炎、咽炎等。但有人认为，上述一系列表现实际上属于轻微的急性或亚急性中毒。而且这些表现多数为主观感觉，缺乏客观上特异性体征。因此，难以确立慢性中毒的诊断。

【实验室检查】

（一）血液中硫化物浓度及血红素代谢变化

急性硫化氢中毒患者，血中硫化物浓度可增高。有人在急性硫化氢中毒2小时以上采取患者的血液，发现ALA-S及血红素合成酶降低，而红细胞原卟啉无明显改变。因此，认为血中硫化物含量和血红素代谢变化对诊断急性硫化氢中毒具有参考价值。

（二）心电图检查

部分中毒患者显示窦性心动过速或过缓、心律失常、束支传导阻滞、ST-T改变，个别出现心肌梗死图形。

（三）X线胸片及肺功能测定

胸部X线可显示肺纹理增加或点片状阴影。少数报道肺功能测定显示弥散功能异常。部分重度中毒患者血气分析示动脉血氧分压降低及代谢性酸中毒。

（四）脑CT扫描

少数重度中毒患者双侧苍白球部位显示低密度阴影。晚期显示脑室扩大。

【诊断】

根据短时间大量接触硫化氢的职业史、迅速出现不同程度的中枢神经系统障碍及眼、呼吸道粘膜刺激症状，参考现场劳动卫生学调查及有关实验室检查，排除其他病因所致类似疾病，即可诊断。一般轻度中毒患者以眼、呼吸道粘膜刺激症状为重，重度中毒出现不同程度意识障碍，直至昏迷，脑水肿，呼吸循环衰竭。

【治疗】

（一）现场急救

对急性中毒患者应迅速转移到空气新鲜处。呼吸暂停者及时使用现场急救呼吸器或进行口对口人工呼吸，施行者要避免直接吸入患者呼出气，以防自身中毒。对猝死患者立即进行心肺脑复苏，注射呼吸兴奋剂。保持呼吸道通畅，必要时行气管切开或气管内插管。

（二）供氧

积极供氧是改善急性硫化氢中毒患者缺氧的必要措施。如有条件应尽早使用高压氧治疗，以迅速纠正脑组织等重要脏器缺氧。国内外报道该疗法对急性硫化氢中毒有明显疗效。在无高压氧设备的医院可采用紫外线照射和充氧血液回输疗法（又名血液光量子疗法），它可提高血氧分压和氧合血红蛋白饱和度，改善病变组织微循环和氧利用。

（三）改善脑组织代谢、促进脑细胞功能恢复

可使用三磷酸腺苷、辅酶A、细胞色素C、脑活素、胞二磷胆碱、都可喜等。

（四）对症与支持疗法

采取积极措施防治多系统器官衰竭。对危重患者要加强监护与治疗，如有条件，最好送ICU病房。早期使用大剂量糖皮质激素，一般用药时间不超过7天。输新鲜血液。以补充氧分压及营养、提高胶体渗透压。积极防治脑水肿、肺水肿及心肌损害。防治感染、纠正酸中毒、维持水电解质平衡。癫痫发作可用安定等抗痉剂。

（五）高铁血红蛋白生成剂

70年代以来，有人提出用高铁血红蛋白形成剂进行解毒。先后使用过大剂量亚甲蓝、亚硝酸钠、4-二甲氨基苯酚（4-DMAP）。这类药物进入体内，使血红蛋白转变成高铁血红蛋白，后者能夺取结合在细胞色素氧化酶上的巯基，形成硫高铁血红蛋白，从而恢复酶的活性。动物实验及临床研究均有获得成功的报道。但有些人对此疗法提出异议。他们认为此疗法虽理论上可行，但临床疗效仍属可疑。这是因为体内硫化物在有氧条件下极易氧化，已形成的硫化高铁血红蛋白远不如氰化高铁血红蛋白稳定，而且体内大量高铁血红蛋白形成，势必影响红细胞携氧能力，加重组织缺氧。如4-DMAP一次用药量（10% 2ml）可使30%血红蛋白转变为高铁血红蛋白。因此，我们主张除对致死性硫化氢中毒病例可酌情使用外，一般不宜积极采用。

（六）局部治疗

眼部损害使用清水或2%碳酸氢钠溶液冲洗至少15分钟，继用地塞米松或可的松软膏点眼。5%碳酸氢钠雾化吸入，可减轻呼吸道刺激。

【预后】

急性硫化氢中毒患者 如经及时抢救，一般预后良好。一些中、重度中毒患者或多次反复中毒患者，在恢复期出现发作性头痛、头晕、失眠、记忆力减退。个别重度中毒患者可遗留智力受损、震颤、走路不稳、周围神经病、去皮质状态及精神症状。

三、氰化物中毒

氰化物（cyanides）的种类繁多。最常见的无机氰化物有氢氰酸、氰化钠、氰化钾、氰化钙、氯化氰、溴化氰及亚铁氰化物、铁氰化物。有机氰化物有腈类、异腈类（胩）类、氰酸盐及异氰酸酯类等。氰化物的毒性及毒作用特点，很大程度上取决于在体内代谢过程中析出氰离子（CN^-）的速度和量。氢氰酸、氰化钠、氰化钾及大多数腈类化合物在体内能迅速析出氰离子，因此属高毒类。亚铁氰化物与铁氰化物，在一般条件下是低毒的，但在加热或遇酸作用下分解释放出氢氰酸。氰化物分子中，引入一个卤族元素，如溴化氰、氯化氰，它们不但仍具有氰化物的特异毒作用，且具有强烈的刺激作用—催泪和急性及迟发性肺部刺激、导致肺水肿。氰酸酯、异氰酸酯、腈胺和硫氰化物等不能析出氰离子，不具有氰化物的特异作用，一般毒性低以局部刺激为主。腈类分子中引入不饱和键，毒性可增大，如丙烯腈的毒性较丙腈为大，它不但具有氰化物特异性中毒表现，而且其分子本身对呼吸中枢有直接麻醉作用。凡能在空气或人类组织内释放出氰离子的，都具有与氢氰酸共同的毒性。因此，以氢氰酸为例，介绍如下。

【病因】

氢氰酸（hydrocyanic acid）为具有苦杏仁味的无色液体。分子量27.03。沸点25.7℃。比重0.69。蒸气密度0.94g/cm³。易溶于水、酒精和乙醚。气体状态称氰化氢（hydrogen cyanide），其水溶液称氢氰酸。

接触氰化物的工业主要有：电镀（镀铜、镀金、镀银）；从矿石中提炼金、银；化学工业中制造氰化物、油漆、染料、有机玻璃、人造羊毛、合成橡胶、制药等。此外，它可用作熏蒸剂杀虫灭鼠；也用于战争毒剂。某些植物果实中，如苦杏仁、枇杷仁、桃仁、木薯及白果等都含有氰化物，进食过量，可致中毒，甚至死亡。

【毒代动力学】

生产条件下，氰化氢气体或其盐类粉尘经呼吸道吸入。高浓度氰化氢与氢氰酸可经皮肤吸收。生活性氰化物中毒以误服为主。氰化物经胃肠道吸收比较完全。进入体内的氰化氢，少部分以原形由肺排出。大部分经肝脏硫氰酸酶的作用，使氰基转化为低毒的硫氰酸盐随尿排出。这一代谢过程可被硫氰酸盐氧化酶缓慢逆转，故在解毒早期，偶可见到中毒症状的复现。为避免病情反复，及时供应足够的硫代硫酸钠可提高氰基转化为低毒的硫氰酸盐的转化率。此外，少部分氰化物转化为二氧化碳和氨气由呼气排出。氰离子可生成氰钴胺参与维生素B_{12}代谢。

【病理生理】

氰化物可抑制40多种酶的活性，其中大多数酶，结构中都含有铁或铜。氰离子在体内极易与高铁型细胞色素氧化酶结合，形成氰化高铁型细胞色素氧化酶。由于其亲和力很强，阻断了氧化酶中三价铁还原成二价铁，阻断了氧化还原过程中的电子传递，使组织细胞不能利用氧，导致细胞内窒息。动静脉血氧差由正常的4%～5%降至1%～1.5%，静脉血呈鲜红色。这是组织不能充分利用氧的有力证据，也是氰化物中毒患者皮肤、粘膜呈樱桃红色的原因。

【临床表现】

（一）急性中毒

急性中毒多由于意外事故或误服而发生。

1. 轻度中毒 表现头痛、头晕、乏力、胸闷、心悸、恶心、呕吐、呼吸困难、呼吸脉搏增快及眼、呼吸道刺激症状。少数患者尿蛋白阳性、血清ALT增高，经治疗2～3日可恢复。

2. 重度中毒 中毒早期头痛、头晕、胸闷、乏力，由于缺氧加重，病情迅速进展，表现呼吸困难、紫绀、心律失常、烦躁不安、意识丧失、昏迷、瞳孔缩小、阵发性强直性抽搐，甚至角弓反张、血压骤降、尿便失禁，继之反射消失，呼吸先停，然后心跳停止而死亡。

人如在短时间内吸入高浓度氰化氢（浓度在200mg/m³以上）或口服50～100mg氰化钾（或氰化钠）后，几乎无任何先兆而突然昏倒、呼吸停止而猝死，即“电击型”死亡。在临床上，非骤死经过的急性氰化物中毒一般分为四期：

（1）前驱期：病人的呼出气中有苦杏仁味。眼

和呼吸道有轻度刺激症状，并感头昏、乏力、心悸、胸闷。一般此期短暂。

(2) 呼吸困难期：胸部压迫感，极度呼吸困难和节律失调，心慌，血压升高，脉搏加快。步态不稳，恐怖感，意识障碍。皮肤粘膜呈鲜红色。

(3) 痉挛期：意识丧失，出现全身强直性和阵发性抽搐、甚至角弓反张、血压骤降、紫绀、呼吸困难或暂停、尿便失禁，晚期常并发肺水肿和呼吸衰竭。

(4) 麻痹期：全身肌肉松弛，反射消失，呼吸先停止，随后心跳停止而死亡。

由于病情进展快，上述各期往往不易区分。

(二) 慢性影响

长期接触一定量氰化物的工人可能患慢性中毒。主要症状是头痛、头昏、乏力、健忘、睡眠障碍、胸部压迫感、肌肉酸痛。检查可见眼及上呼吸道有刺激征。皮肤接触氰化物后，可发生皮疹（斑疹、丘疹或疱疹），甚至可发生灼伤。但有人认为，氰化物在体内代谢快，不易蓄积，所谓的慢性中毒只是反复急性中毒的结果。

【诊断】

急性中毒的诊断主要根据高浓度氰化物接触史及迅速出现的有关临床表现，即可作出诊断。中毒早期患者呼气中有苦杏仁气味，皮肤、粘膜及静脉血呈鲜红色以及尿中硫氰酸盐含量增高有助于诊断。尿硫氰酸盐正常值不吸烟者 0.054（0.015～0.11）mmol/L，吸烟者 0.108（0.027～0.2）mmol/L。尿中硫氰酸盐含量与氰化物中毒程度不完全呈平行关系。它是诊断氰化物中毒的一项参考指标。

【治疗】

1. 防止继续中毒，如系吸入中毒，应立即戴上防毒面具迅速撤离中毒现场。脱去污染的衣物，清洗被污染的皮肤。

2. 呼吸、心跳停止者，应立即进行心肺脑复苏。

3. 同时就地应用特效解毒剂　解毒治疗最有效的方法是利用高铁血红蛋白生成剂产生足够的高铁血红蛋白，夺取已与细胞色素氧化酶结合的氰离子，使细胞色素氧化酶恢复活力。尔后投予硫代硫酸钠，使氰离子转变为不活泼的硫氰酸盐。目前应用特效解毒剂，有两种方法可供选择。

(1) 亚硝酸钠-硫代硫酸钠疗法：

立即将亚硝酸异戊酯 1～2 支包在手帕内压碎，给患者吸入，数分钟后可重复应用，直至开始使用亚硝酸钠。

3%亚硝酸钠，静脉注射，每分钟不超过2.5～5ml，注射时注意血压。成人一般剂量为 10～15ml，小儿 6～8ml/m^2。

随即在同一针头，给硫代硫酸钠 12.5～25g（配成 25%溶液），缓慢静脉注射（不少于 10 分钟）。

如中毒征象重新出现，可按半量再给亚硝酸钠和硫代硫酸钠。

注射亚硝酸钠时可引起血压下降、头痛、头晕、心悸、冷汗、晕厥等副作用；如血压明显降低，应暂停注射或减慢注射速度。

(2) 4-二甲基氨基苯酚（4-dimethylaminophenol，4-DMAP）是一新型高铁血红蛋白生成剂。一般使用 10%DMAP 2ml（200mg）肌内注射。同时静脉注射硫代硫酸钠 10g，可提高抗氰效果。如症状反复，可在一小时后重复半量。

4-DMAP 注射后，迅速在血中形成高铁血红蛋白。肌内注射 30 分钟形成高铁血红蛋白可达 25%～30%，同时面唇及指甲青紫。因此，应用本药时严禁再用亚硝酸盐类药，以防产生过多的高铁红蛋白。

4. 口服中毒时，除立即使用解毒剂外，应及早使用 5%硫代硫酸钠、或 3%过氧化氢、或 0.2%高锰酸钾洗胃，以使胃内氰化物变成不活泼的氰酸盐。

5. 供氧　高流量吸氧可使氰化物与细胞色素氧化酶的结合逆转，并促进硫代硫酸钠与氰化物结合生成硫氰酸盐。如有条件，应尽早使用高压氧疗法。

6. 静脉输入高渗葡萄糖和维生素 C 可辅助解毒。

7. 皮肤或眼污染氰化物时，用大量清水或 5%硫代硫酸钠彻底冲洗。皮肤灼伤时用 0.01%。高锰酸钾冲洗。

8. 对症和支持疗法　积极防治脑水肿。抽搐患者使用安定等抗痉剂。

（张寿林）

参考文献

1. Thom SR, Keim LW. Carbon monoxide poisoning: A review epidemiolgy, pathophysiology, clinical findings, and treatment options including hyperbaric oxygen therapy. Clin Toxical, 1989, 27 (3):141～156
2. FengSheng He, Xibao Liu, Shi yang, et al. Evaluation of brain function in acute Carbon monoxide poisoning with

multimodality evoked potentials. Enviro Research, 1993, 60:213~226
3. 秦浩，陈曙阳，何凤生，等. 急性一氧化碳中毒性迟发脑病发病有关因素研究. 中华预防医学杂志，1992，26(1):25~27
4. 欧阳子倩，余争平，董兆君，等. 硫化氢吸入中毒救治实验研究及救治方案建议. 解放军预防医学杂志，1992，10(6):429~434
5. Jappinen P, Tenhunen R. Hydrogen sulphide poisoning: blood sulphide concentration and changes in haem metabolism Brit J Industr Med, 1990, 47(4):283~285
6. Baski SI, Horowitz AM, Nealley EW. The antidotal action of sodium nitrite and sodium thiosulfate against cyanide poisoning. J Clin Pharmacol, 1992, 32(4): 368~375

第四节 有机溶剂中毒

【概述】

有机溶剂品种繁多，目前广泛应用品种近500种，按其化学组成可分9类：①脂肪开链烃类如正己烷、汽油、煤油等。②脂肪族环烃类如环己烷、环乙烯、萘烷等。③芳香烃类如苯、甲苯、二甲苯、乙苯等。④卤代烃类如氯甲烷、溴甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、三氯乙烯等。⑤醇类如甲醇、乙醇、氯乙醇、三氯丙醇等。⑥酮类如丙酮、丁酮、庚酮、环已酮、甲基正丁基酮等。⑦醚类：乙醚、异丙醚、二氯乙醚等。⑧酯类如甲酸甲酯、乙酸甲酯等。⑨其他如二硫化碳、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等。

有机溶剂用途广泛，用作工业生产中的原料、化学实验的反应介质、油漆稀释剂、清洗剂、去脂剂、内燃机燃料等，也用作粘胶溶剂、萃取剂、防腐剂等。

一般而言，有机溶剂在常温常压下为液体，挥发性强，侵入人体途径以呼吸道为主。一些品种脂溶性较强，故亦可透过皮肤屏障由皮肤侵入。各种有机溶剂的毒性，既有共同性，也有特异性。对人体的危害取决于多种因素，如理化性质、侵入途径、接触浓度和时间以及个体特异性等。常见有机溶剂急慢性中毒的临床表现简述如下：

（一）神经系统

有机溶剂具脂溶性，对神经系统毒害较明显。其强度与油-水分配系数相关，脂溶性愈大，通过血脑屏障愈快，毒作用愈强。

1. 急性中毒　轻者表现为头晕、头痛、眩晕、兴奋或酩酊状态。重者可发生剧烈头痛、呕吐、谵妄、血压升高、心率缓慢、抽搐、昏迷，甚至死亡。也有时出现以明显的行为紊乱、躁动、幻觉、妄想、胡言乱语、自杀倾向等精神症状为主的表现。国外报道吸入能引起刺激反应与麻醉状态之间浓度的有机溶剂接触者可发生神经行为学改变，并有剂量反应关系。

2. 慢性中毒　轻者可引起中枢神经系统功能失调，重者可致轻、重度中毒性脑病。其临床表现有以下类型：①神经衰弱综合征。②颅神经损害：如甲醇损害视神经，三氯乙烯侵犯三叉神经，也可引起前庭神经麻痹、听力障碍等。③小脑症候群：如慢性酒精中毒损害小脑，出现行走不稳、行为失常、意向性肌颤等。④重度中毒性脑病：有较严重的中枢神经器质性损害的症状与体征，如反应迟钝、意识障碍、震颤、行动困难、生活不能自理等，或发生中毒性精神病。⑤周围神经病：有些溶剂可损害周围神经系统，常见的如慢性二硫化碳、正己烷、甲基正丁基酮等中毒。患者四肢呈手套袜子型感觉异常，开始感觉过敏，以后迟钝。肌肉酸痛，肌无力，不能握重物，肌肉萎缩以及运动神经传导速度减慢等。三氯乙烯中毒发生周围神经病时，可伴有毛发粗硬、浮肿、糖耐量降低等。接触混合溶剂者，其周围神经病比接触单一溶剂者更为多见。

（二）呼吸系统

很多有机溶剂蒸气具有刺激性，大量接触可引起粘膜刺激症状如流泪、呛咳等；一些酮类、卤代烃类、酯类可引起化学性肺炎、肺水肿。误吸入液体如汽油、煤油等可致吸入性肺炎。

（三）肝脏

卤代烃类、乙醇、二甲基甲酰胺等皆有较强的肝脏毒性，可引起肝细胞变性、坏死、脂肪肝等。急性乙二醇中毒，先出现神经系统症状，数日后肝损害较明显。临床类型有急、慢性中毒性肝病及肝硬化等。

（四）肾脏

酚类、醇类、卤代烃类等皆可引起肾脏病变，如急性肾小管坏死，肾小球损害等，严重者可发生急性肾功能衰竭，以非少尿性肾衰较多见。长期接触某些有机溶剂如四氯化碳、二硫化碳、甲苯、汽油等可引起慢性中毒性肾病。此外，吸入烃化物如汽油等，可能诱发肺出血-肾炎综合征（Goodpasture 's Syndrome）。

（五）造血系统

长期接触苯可引起白细胞减少症、再生障碍性贫血。亦有长期接触四氯化碳引起再障的报道。苯可致白血病已得到证实。

（六）心血管系统

1. 多种有机溶剂如苯、汽油、三氯乙烯、四氯化碳等急性中毒时，心脏对肾上腺素的敏感性增加，如给予肾上腺素或因中毒后自主神经系统失调、电解质紊乱等，都能导致心律失常、心室颤动以至心脏骤停。

2. 苯、二氯乙烷、四氯化碳、二硫化碳、酒精等有机溶剂，可引起急性或慢性心肌损害以及各种类型的心律失常。

3. 长期接触二硫化碳、乙醇等，可诱发动脉粥样硬化。

（七）皮肤

皮肤直接接触有机溶剂，可发生急、慢性接触性皮炎。急性期接触部位出现红斑、水肿、丘疹，严重者有水疱或大疱、糜烂、溃疡等。慢性期皮肤呈角化过度、脱屑、皲裂。此外长期接触石油可致暴露部位皮肤色素沉着。

（八）生殖系统

近年来对苯、二硫化碳、汽油等所致生殖功能危害，有较多报道。如引起接触女工月经紊乱、性欲与受孕力改变，影响妊娠结局等。接触的男工则有性欲降低、阳痿、精子缺乏、异常精子增多等。由于生殖功能损害还受到其他多种因素干扰，如慢性疾病、药物、吸烟、酗酒等，这方面工作尚待进一步研究。

（九）联合作用

有机溶剂的联合作用是值得重视的问题，因为在同一职业环境或生活环境中，常可同时或先后接触两种以上的溶剂，而且很多溶剂本身即为一混合物。联合作用毒性，可能是各溶剂单独作用的相加，也可能是一种溶剂影响另一种溶剂的代谢所产生的后果。例如，乙醇可通过抑制甲醇在肝脏内的代谢，降低甲醇的毒作用，且可用以作为抢救急性甲醇中毒措施之一。又如，乙醇及其它醇类可增强四氯化碳的毒性，使中毒患者肝、肾损害加剧。经流行病学调查，二硫化碳作业者，对常用药物如解热镇痛药、催眠安定药的副作用如疲乏、嗜睡、激动、焦虑、视觉障碍和勃起障碍等出现百分率较对照组增高。

有机溶剂中毒的诊断和治疗：可按化学物中毒诊断、治疗原则处理。

下面分别论述几种较常见的有机溶剂中毒。

一、二硫化碳中毒

【病因】

二硫化碳（carbon disulphide，CS_2）为无色、易挥发、易燃的液体。主要用于制造粘胶纤维、玻璃纸和四氯化碳等。也作为去脂剂、去渍剂和杀虫的熏蒸剂等。

【毒代动力学】

侵入途径主要从蒸气形式吸入，皮肤接触高浓度蒸气或液体时也可吸收。吸收后溶于血液，以后进入组织。约有10%～30%经肺呼出，1%以原形态从尿中排出，也能从唾液、汗、母乳中排出。70%～90%在体内代谢，主要成分为硫脲、2-巯基-2-噻唑啉酮类等二价硫化合物，经尿排出。

【病理生理】

发病机制有以下几种假说：①其代谢产物二硫代氨基甲酸酯和噻唑烷酮能与多种金属离子螯合，使许多酶的必需微量元素明显减少，影响酶的活力而干扰细胞的能量代谢，导致组织损伤及产生神经、心血管系统疾病。②抑制血浆清除因子活性，导致脂肪代谢障碍、动脉粥样硬化。③CS_2与吡多胺反应，干扰维生素B_6代谢，抑制需维生素B_6为辅酶的酶类活性，可能是发生多发性周围神经病的原因。④晚近认为CS_2在体内生成自由基是导致组织损伤的初始反应。⑤近有报道，动物实验结果表明，CS_2干扰神经节苷脂代谢为致病主要因素，且认为代谢物的螯合作用和膜脂质过氧化不是主要的发病机制。故至今确切的中毒机制尚未阐明。

【临床表现】

（一）急性中毒

主要为中枢神经系统损害。轻度中毒表现为头痛、眩晕、恶心、食欲减退、疲乏、酒醉状态、嗜睡、恶梦等。或有兴奋状态、欣快感、语无伦次，哭笑无常等表现。一般一周左右可逐渐恢复。

重度急性中毒有两种类型：①以急性脑水肿表现为主：出现剧烈头痛、烦躁、视物模糊、复视、谵妄、心率缓慢、血压升高。随着病情进展，可出现昏迷、抽搐、呼吸变慢，最后因呼吸衰竭或发生脑疝而死亡。②以精神症状为主：患者情绪不稳定，喜怒无常，不能控制。早期常伴严重失眠，稍入睡即被恶梦惊醒，疲劳，以后发生躁狂、幻觉、幻想、思维破裂、言语散漫、动作粗野，有伤害行为或自杀倾向，如病情进展，可陷入昏迷。

（二）慢性中毒

当车间空气中CS_2浓度为0.01～0.06g/m^{3}时，

接触1～2年后，部分工人即可发生神经衰弱综合征。

1. 神经系统 主要的临床表现有：①神经衰弱综合征。②自主神经功能紊乱。③周围神经病：双手麻木、四肢无力、四肢末端呈手套袜子型感觉障碍，严重者可伴有运动障碍及肌肉萎缩等。动物实验证实，其病理改变为远端型轴索病变。④中毒性脑病：出现震颤麻痹综合征，或手足徐动症，或出现癫痫样发作。⑤中毒性精神病：如躁狂抑郁症等。

2. 心血管系统 长期接触CS_2有加速动脉粥样硬化倾向，导致冠心病、高血压病、肾小球动脉硬化症等发病率较一般人群高，预后也较严重。

3. 内分泌系统 ①CS_2可引起肾上腺皮质功能减退，尿中17-酮类固醇、17-羟皮质类固醇的排泄减少。②CS_2可使甲状腺分泌减少。③CS_2可作用于性腺，使男性睾丸、女性卵巢内分泌功能障碍。

4. 眼部病变 常有流泪、眼痛、羞明、视力减退、双眼视野向心性缩窄，盲点扩大或有中心暗点，视物模糊等。

眼底早期变化为视网膜动脉痉挛，以后发展为视网膜动脉硬化，严重者则有视神经萎缩。

国外曾报道长期CS_2作业者，主要眼底变化为视网膜微动脉瘤发生率高于对照组，但在我国调查结果未发现这一情况。

【诊断】

（一）急性、亚急性中毒

根据短期内接触较大量CS_2史，以及出现相应的以神经系统为主的临床表现。眼底检查可见视乳头水肿、边缘模糊，视网膜动脉痉挛变细，视网膜出血等。经综合分析，排除其他病因所致脑部疾病，可得出诊断。测定血液中CS_2或尿中CS_2或其代谢产物α-硫代噻唑烷-4-羧酸（TTCA）对诊断有参考意义，但常无此必要。

（二）慢性中毒

对二硫化碳作业工人进行健康监护，是早期发现本品对健康影响的主要方法。生物监测有：①测定班末尿中α-硫代噻唑烷-4-羧酸（TTCA）可作为接触CS_2的生物监测指标，其生物接触限值为5mg/g肌酐。②尿碘叠氮试验：是接触水平的可靠指标，灵敏度可适用于接触10mg/m³情况。③以呼出气中CS_2浓度作为生物监测指标，曾在现场试用过，有一定意义。

【治疗】

1. 急性中毒 尚无特效解毒剂，重点是防治以急性脑水肿为主要病变的中枢神经系统损害。①限制静脉输液量，维持水、电解质和酸碱平衡。②控制抽搐，可用安定等药物。③应用脱水剂如20%甘露醇，250ml快速静滴或静注，每6小时或8小时一次。④糖皮质激素，常用地塞米松40～80mg/d，分4次静注或肌注。⑤早期应用高压氧治疗。⑥维持呼吸功能。⑦抗自由基药物如大量维生素C、维生素E、丹参等。⑧促进脑功能恢复可选用脑活素、胞二磷胆碱等。 ⑨预防继发感染。

2. 慢性中毒 ①确诊为慢性CS_2者应脱离接触本品的工作。②以对症及支持治疗为主。

二、二氯甲烷中毒

二氯甲烷（dichloromethane）为无色、有刺激芳香味，易挥发的液体。吸收主要通过呼吸道，液体可经消化道吸收，经无损皮肤吸收很少。吸收后大部分以原形态经肺排出，小部分在体内转化。

【临床表现】

急性中毒：接触蒸气后，可引起流泪、咽痛、呛咳等。吸收较高浓度可引起头晕、头痛、眩晕、疲乏、酩酊感。严重者可引起昏迷，可因呼吸、循环衰竭死亡。吸入高浓度也可发生肺水肿。纯品对肝有轻度损害，如混有杂质则对肝损害较重。由于本品在体内迅速转化为一氧化碳，可使血中碳氧血红蛋白含量增高，且由于本品排出缓慢，一氧化碳在血中保持时间较长。临床有搏动性头痛、恶心、呕吐、皮肤粘膜呈樱红色等急性一氧化碳中毒的表现。

长期接触低浓度可有眼和上呼吸道刺激症状，以及神经衰弱综合征。

【诊断】

主要依据接触史和临床表现，要注意有无继发性一氧化碳中毒。血中碳氧血红蛋白测定对判定诊断及严重程度也有一定意义。

【治疗】

急性中毒主要对症、支持治疗。有急性一氧化碳中毒时，按该病治疗方案处理。

三、二氯乙烷中毒

二氯乙烷（dichloroethane）有两种异构体：1，2-二氯乙烷，1，1-二氯乙烷，由于后者毒性较低，急性毒性仅为前者的$\frac{1}{10}$。1，2-二氯乙烷（1，2-

DCE）为无色液体，吸收主要经呼吸道，也可经皮肤、消化道吸收。

急性中毒多由于短期内吸入1，2-DCE蒸气所致，也有因皮肤吸收发生亚急性中毒的病例。中毒以中枢神经、肝、肾损害为主，少数可发生支气管肺炎、肺水肿。国内有接触含二氯乙烷的胶水，引起严重中毒性脑病的报道。

误服中毒以消化道症状较为明显，肝、肾损伤亦较严重，且有引起低糖血症、高钙血症的报道。口服致死量约为15～20ml。

长期接触1，2-DCE工人可有头晕、头痛、恶心、食欲减退、睡眠障碍等症状，但常缺乏客观体征。

治疗主要为对症、支持治疗。

四、氯仿中毒

氯仿（chloroform）学名三氯甲烷，为无色透明，易挥发的液体。氯仿以蒸气形式经呼吸道吸入时，人体吸收率为66%左右，消化道吸收快而完全，经皮肤吸收也是重要进入途径之一。

进入机体后，迅速分布于全身各组织，在体脂、脑、肝、肾的含量相对较高。在肝肾被MFO生物转化，部分生成三氯甲醇经脱氯形成光气，最后形成二氧化碳经肺排出。本品也可随乳汁分泌，也可经胎盘进入胎儿体内。

【临床表现】

（一）急性中毒

吸入浓度70g/m³导致麻醉，120g/m³则引起死亡。吸入极高浓度可致心脏骤停。

常见临床表现为头痛、眩晕、乏力、嗜睡、酩酊感等，伴有恶心、呕吐、食欲不振，严重者有意识障碍、昏迷、呼吸抑制而死亡。氯仿可使心肌对儿茶酚胺敏感性增强，故重度中毒可伴心律失常。

急性、亚急性氯仿中毒可引起中毒性肝病，出现以消化系统为主的症状，并有肝肿大、压痛、肝功能试验异常等。有些中毒病例先出现意识障碍，以后再出现肝、肾损害。

国外有报道大量饮入氯仿后立即昏迷、发绀、深反射减退。48小时后，血清ALT、AST明显升高。经过治疗，14天后基本恢复。

液体或高浓度气体可致眼刺痛、结膜刺激及角膜损害等。

（二）慢性中毒

长期接触低浓度氯仿，可引起神经衰弱综合征和肝损伤。有报道接触空气中氯仿浓度122.58～186.53mg/m³，每天4小时，10～24个月，作业者少数出现口腔咽喉干燥及疲乏等。浓度10.66～1092.54mg/m³，接触1～4年后，作业者中有肝损伤发生。国内研究结果，长期职业性接触29.51mg/m³浓度氯仿，作业者有乏力、嗜睡、心悸等，以及肝功能受到一定影响，且有神经行为功能变化。

氯仿的动物致癌性已明确，ACGIH已在1985年将氯仿列为“人的可疑致癌物”，但人群流行病学调查尚待深入研究。

【治疗】

急性中毒治疗重点是防治中枢神经系统及肝损害，以对症治疗为主，忌用肾上腺素。

五、三氯乙烯中毒

三氯乙烯（trichloroethylene，TCE）为无色液体，易蒸发，不易燃烧，与火焰接触可产生光气。TCE主要经呼吸道侵入机体，也可经皮肤和消化道吸收。吸入后约10%～20%以原形态从肺排出，约50%～60%贮留在体内，主要在肝经氧化而成三氯乙酸和三氯乙醇，都经肾排出。

【临床表现】

TCE属蓄积性麻醉剂，对中枢神经系统有强烈的抑制作用，亦可累及周围神经和心、肝、肾等器官。

（一）急性、亚急性吸入中毒

①在极高浓度（53.8g/m³）下可迅速昏迷，甚至发生电击样死亡，而不出现前驱症状。②一般吸入中毒的潜伏期为数小时或数日，出现头晕、头痛、无力、心悸、呼吸困难、酩酊感、烦躁、激动、睡眠障碍。也可伴有恶心、呕吐等。颅神经损害亦较常见，表现为角膜反射消失，周边视野缩小，视物模糊、复视、面部三叉神经分布区感觉障碍，咀嚼无力、嗅觉、味觉障碍，咽下困难等；可伴有面部、口周、舌、咽等处麻木。严重者则有意识障碍，幻觉、谵妄、昏迷、抽搐等，最后导致中枢性呼吸衰竭。本品能提高心脏对交感神经刺激的敏感性，可引起室性早搏、传导阻滞等，严重者可致心脏骤停。急性中毒可引起肝、肾损害，有发生急性肾衰的病例，肾活体组织检查，见肾近曲小管上皮细胞坏死和肾小管管型阻塞所致。少数有脊髓损害和多发性周围神经病，亦有引起手腕痉挛的报道。TCE遇火焰生成光气，吸入后可出现以肺水肿为主的临床表现。口服中毒很少见，以胃肠道症状为主如口腔有烧灼感、恶心、呕吐，上腹疼痛较

剧烈，肝脏损害也较明显，致死量因人而异，一般约为1g/kg体重。

少数严重中毒者可遗有精神神经系统后遗症。

(二) 慢性中毒

长期接触者常有头晕、头痛、疲乏、恶梦、记忆力减退，常伴有恶心、食欲减退等症状，进而发生心悸、胸闷、易失眠和嗜睡交替、激动等，并可有肝损害。有报道对三氯乙烯作业者进行长期观察，证实血清γ-谷氨酰转酞酶活力随接触量增高而上升，认为有亚临床肝损害。也有发生三叉神经损害及多发性神经病等，接触TCE的时间加权平均浓度小于146.64mg/m³时，一般不产生主观症状。长期接触可成瘾，可产生上瘾及精神依赖性，吸入有欣快感，且可因持续接触而致明显中毒或猝死。脱离接触可出现戒断症状，应引起重视。对酒精有协同作用，可降低对酒精的耐受量。

【诊断】

急性中毒根据接触史，以麻醉、三叉神经受损为主的临床表现，排除其他疾病，诊断并不困难。尿中测定三氯乙酸，在脱离接触50小时后才达高峰，可作为判断吸收浓度的指标。

慢性中毒尚缺乏明确的诊断指标，测定尿中三氯乙酸可作为生物监测指标。有报道三氯乙烯作业者三叉神经体感诱发电位（somatosensory evoked potentials, SEP）检查能用于诊断、筛检三叉神经损害，可试用于临床。

【治疗】

三氯乙烯中毒目前尚无特效解毒剂，处理原则可参阅四氯化碳中毒。三叉神经损害恢复较慢，局部可用理疗。

六、四氯化碳中毒

【病因】

四氯化碳（carbon tetrachloride, CCl_4）又名四氯甲烷（tetra chloromethane），为透明、易挥发、不燃烧的油状液体，遇火焰或接触灼热物时，可分解为二氧化碳、氯化氢、光气和氯气。微溶于水，易溶于苯、乙醚等有机溶剂。工业生产中，四氯化碳主要用于制造二氯二氟甲烷和三氯甲烷、制药；也用作橡胶、脂肪、树脂的溶剂，纤维及电子零件的脱脂剂，灭火剂，分析试剂等。

本品蒸气可经呼吸道吸收或经皮肤侵入人体；液体可经皮肤、胃肠道吸收。吸收后广泛分布于各脏器。吸入后约50%以原形态从肺呼出，20%在体内代谢，部分可以转化为CO_2从肺呼出，少量三氯乙酸和三氯乙醇从尿排出。

【病理生理】

发病机制曾有多种学说，近年研究认为CCl_4在体内经微粒体混合功能氧化酶（MFO）作用，使碳-氢链均裂产生三氯甲烷自由基$CCl_3^{\cdot}$，$CCl_3^{\cdot}$引发细胞膜脂质过氧化，扰乱了细胞膜类脂代谢，损伤膜结构的完整性，使细胞膜通透性增高，甚至崩裂，导致酶从细胞内逸出。线粒体和内质网变性，以至细胞死亡。

脂肪肝是CCl_4中毒的另一表现，CCl_4及其代谢产物与脂蛋白共价结合，使脂蛋白的结构发生改变，导致运载中性脂蛋白的低密度脂蛋白从细胞内排出受阻，造成甘油三酯在细胞内堆积，形成脂肪肝。

CCl_4对肾小管上皮细胞有直接毒性作用，主要损害近曲小管，引起变性、坏死；肾小球病变不明显。

【临床表现】

(一) 急性和亚急性中毒

人对四氯化碳的敏感性差异较大，中毒的剂量不尽相同。一般在50g/m³浓度下吸入1小时可发生严重中毒。口服2～3ml可发生中毒，致死量为30ml。职业性接触至发病的潜伏期由数小时至3天不等；口服中毒潜伏期为数分钟至半小时。不同途径中毒的临床表现基本相同，而口服者肝损害较重。

1. 吸入极高浓度，可立即出现意识丧失，抽搐或迅速死亡，死亡原因多为反射性呼吸中枢抑制或严重心律失常。

2. 中枢神经系统症状　有头晕、头痛、乏力、四肢麻木、烦躁、失眠，以后进入忧郁、嗜睡、意识障碍、记忆力减退、定向力丧失。少数严重者可出现昏迷、抽搐以及脑水肿的其他表现。

3. 中毒性肝病早期有食欲不振、恶心、呕吐、腹胀、腹泻等，以后出现肝区疼痛。可伴有黄疸；严重者可发生肝性脑病、肝肾综合征等暴发性肝功能衰竭现象。

4. 中毒性肾病　自1939年以来，开始注意到急性中毒所致肾损害较肝损害更为严重。有报道肾损害占中毒病例总数的24%～90%，且为死亡的主要原因。轻者有蛋白尿、血尿等；重者可发生少尿、尿闭、导致急性肾功能衰竭，亦可发生非少尿性肾衰。

5. 心肌损害　有心悸、胸闷、各种类型的心

律失常等。本品可增加心肌对肾上腺素的敏感性，是诱发心律失常的因素之一。

6. 其他 有些情况下，CCl_4 遇高热产生光气，吸入后可出现以呼吸系统损害为主的临床表现，甚至发生肺泡性肺水肿，危及生命。

乙醇可促进 CCl_4 的吸收，并可起到增毒作用。

7. 实验室检查 脱离接触后 24 小时内血中 CCl_4 测定有参考意义。

(1) 肝功能试验：以血清丙氨酸转氨酶(ALT)、血清甘胆酸升高、血清前白蛋白下降最为敏感。严重病例可有血清总胆红素明显升高，而血清 ALT 降低，即所谓"胆酶分离"现象。

(2) 肾损害：尿比重降低、出现蛋白尿、血尿、管型尿，血尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 增高，内生性肌酐清除率降低等。

(二) 慢性中毒

1. 慢性 CCl_4 中毒主要表现为神经衰弱综合征。重症有慢性中毒性肝病或肾病。亦有引起肝硬化的报道。少数病例可有视网膜视神经病。

2. 实验室检查 一般常规肝功能试验如血清 ALT、AST 测定常阴性，而血清甘胆酸或吲哚氰绿排泄试验较为敏感。肾损害可有低分子蛋白尿，而尿酶测定更为敏感，且对判断肾损伤的部位及程度有一定参考意义。

【诊断】

急性中毒诊断及分级可参考《职业性急性四氯化碳中毒诊断标准及处理原则 GB 11509—89》。

慢性中毒的诊断，主要是综合分析作业现场、条件及临床检查的动态观察资料，才能得出较正确的结论。

【治疗】

CCl_4 中毒尚缺乏特效解毒剂，急慢性中毒治疗，皆以对症、支持治疗为主。

(一) 急性中毒

主要是监护中枢神经、肝、肾损害的情况，并根据患者主要病变及早采取措施。如防治脑水肿，必要时可用高压氧治疗。防治肝脏损害，常用还原型谷胱甘肽、极化液 (GIK) 等。黄疸较重者可予以茵枝黄等，如发生暴发型肝衰竭，按其治疗原则处理。如有肾功能衰竭现象，宜早期应用血液净化疗法。防治心肌损害，可加用 1，6 二磷酸果糖(FDP)、丹参等药物。急性中毒时禁用肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、麻黄素，以防诱发心室颤动。酒精、水合氯醛、苯巴比妥等有增毒作用，也不宜应用。

(二) 慢性中毒

脱离接触，对症治疗为主，如有肝、肾损害，则根据情况给予适当药物治疗。

七、苯中毒

【病因】

苯 (benezene, benzol) 为具有芳香味的油状液体，易挥发，微溶于水，与乙醇、汽油、丙酮等有机溶剂混溶。主要用作制造苯乙烯，合成橡胶、药物、染料、化肥等的原料；也用作为油漆、喷漆、树脂、橡胶的溶剂及稀薄剂。

【毒代动力学】

苯蒸气形态经呼吸道吸入，液体经皮肤吸收甚微，胃肠道可完全吸收。吸收入体内后，40%～60%以原形态从呼吸道排出，肾排出较少。苯蒸气易溶于脂肪，在体内主要分布在类脂质较多的组织中。苯吸收后，未经代谢的原形态，约 50%经肺呼出，10%贮留体内。其余在体内经肝混合功能氧化酶系代谢，成为苯的氧化物，其中约 10%氧化成为粘糠酸，再分解成为二氧化碳和水，排出体外，约 30%～40%转化为酚，再代谢成为邻苯二酚、对苯二酚、苯醌及氢醌等。这些代谢产物可与硫酸、葡萄糖酸酯结合成苯基硫酸酯及苯基葡萄糖酸酯，经肾排出；极少部分苯与 GSH 结合成苯硫醇尿酸，自肾排出。

【病理生理】

至今尚未阐明，苯在体内转化为邻苯二酚、氢醌及苯醌。这些代谢产物是苯对骨髓毒作用的主要来源。苯进入体内也可在造血组织本身形成具有血液毒性的代谢产物。有研究表明，长期骨髓培养过程中，骨髓贴壁细胞层由于缺乏脂肪细胞，苯暴露后有损害骨髓间质细胞的作用，可影响微循环，从而干扰骨髓细胞生成。也有实验证明苯影响胸腺嘧啶的合成、降解、再利用和储备等。上述结果表明苯对细胞增殖周期各期细胞都有毒作用。近年从细胞水平上研究结果，提示苯可损害骨髓造血干细胞、多能祖细胞 (CFU-S) 的自我更新。铁动力学研究证明，原红细胞和早幼红细胞对苯很敏感，骨髓造血干细胞由于增殖较慢，对苯相对较不敏感。血细胞一旦分化较好，受苯作用后即大量减少，干细胞随即迅速进入增殖期而加速分裂，因对苯敏感性提高而受抑制。如不终止接触，毒作用周而复始，可导致造血功能衰竭。

苯可引起血细胞染色体畸变，氢醌是主要的染色体断裂剂及非整倍体毒物。其他如酚、儿茶酚、

苯醌也起作用。苯中毒患者的染色体结构畸变和数目异常以及姊妹单体交换率和染色体畸变率均高于对照组，因而认为DNA分子受损伤后才出现细胞增殖的抑制和染色体损害。这可能是导致再障和诱发白血病的发病机制。

苯及其代谢产物有明显的抑制骨髓功能、体液免疫功能及单核吞噬细胞功能，使机体免疫监视功能抑制。并由此探讨苯引起再生障碍性贫血及白血病的发病机制。

苯在中枢神经系统蓄积量较高，且可引起神经递质代谢紊乱，这可能是引起麻醉作用、心脏功能损害的机制。

联合作用：甲苯可通过抑制苯代谢物的产生来降低苯的毒性。乙醇可加速苯在体内羟化并促进酚转变为高毒性产物，而加强苯对血液的毒性。

【临床表现】

（一）急性中毒

一般见于意外事故，严重程度与空气中苯浓度和接触时间有关（见表21-2-4）。

表21-2-4 苯吸入对人体的危害

空气中苯蒸气浓度 mg/m³	接触时间 (min)	反 应
61000～64000	5～10	死亡
24000	30	生命危险
4800	60	严重中毒症状
1600	60	一般中毒症状
100～480	300	头痛、乏力、疲劳

1. 轻度中毒 患者有流泪、咽痛、呛咳，并有头痛、头晕、酩酊感、步伐不稳，意识恍惚、手足麻木、视物模糊等，也可有恶心、呕吐。有些患者有多汗、心动过缓或过速，血压波动等，及时脱离现场，对症处理可在短期内好转。

2. 重度中毒 除上述症状加重外，可有剧烈头痛、意识模糊、谵妄、昏迷、抽搐等。严重中毒患者可因呼吸中枢麻痹或呼吸、循环衰竭而死亡。此外尚可有心肌和肝损害的表现。死者尸解有脑水肿、肺出血及肾充血等。

（二）亚急性中毒

近年有报道在通风不良的环境下接触较高浓度的苯数周内，可发生再生障碍性贫血，多见于用苯胶的制鞋作业等。患者先有头晕、头痛、乏力，以后则有食欲不振、恶心等，且逐渐加重。此外出现齿龈出血、鼻衄、紫癜及月经期延长、量多等。周围血象出现全血细胞减少，网织红细胞<1%，骨髓象呈多部位增生减少，三系造血细胞明显减少，非造血细胞增多等。

（三）慢性中毒

发病较缓慢，其发病和工作环境、防护用品是否合适，以及个人对苯的敏感性、健康情况、性别、年龄等不同而有差异。主要临床表现有：

1. 神经系统 常见头晕、头痛、乏力、睡眠障碍、记忆力减退、性格改变等。开始休息后可改善，以后逐渐加重且持续存在，少数患者有自主神经功能失调症状。

2. 造血系统 是慢性苯中毒的主要特征之一。早期中毒以白细胞波动，以后持续降低为主，中性粒细胞百分率下降，而淋巴细胞相对增加。粒细胞胞浆中可出现中毒性颗粒、空泡、核固缩、核溶解等变化，提示细胞有退行性变及成熟障碍。以后有血小板减少，最后出现红细胞减少。这是慢性苯中毒所致血细胞减少发生顺序的一般规律，但有些情况下，可先有淋巴细胞绝对数值减少，也有先出现血小板或红细胞减少的病例。严重病例发生再生障碍性贫血。患者常伴有出血倾向，此与血小板减少、功能不良和苯中毒后血管壁有退行性变、通透性增加等因素有关。出血的严重程度与血小板数量不一定完全平行。

骨髓象：慢性苯中毒的骨髓象可有正常骨髓象（约占轻度中毒的50%），也可有骨髓细胞增生不良、局灶性病态性增生、巨幼红细胞性骨髓象等。以上各类型中，核细胞系列可有中毒性颗粒、空泡、核固缩、肿胀、畸形等。偶见异常淋巴细胞和幼单核细胞，红系细胞发现有核分裂、双核、脱核障碍、碱性点彩、巨幼样变和成熟红细胞有大小不一等。不同程度的慢性苯中毒可产生不同类型的骨髓象，但程度相同的中毒，也可产生不同骨髓象。同一患者在不同时期，也可有不同的骨髓象，且周围血象改变和骨髓象也不完全符合。故应结合接触情况、临床表现等综合分析，才对诊断、判断预后等有意义。

近年有慢性苯中毒引起骨髓增生异常综合征（MDS）的病例，其发生机制及转归尚待进一步研究。自1928年以来，对苯所致白血病，引起广泛注意，多见于接触浓度较高，工龄较长，先有慢性中毒的病例。苯浓度低于32mg/m³时，未发现与白血病存在线性关系。我国调查30例苯白血病患者中，25例先有白细胞减少或再生障碍性贫血。从接触苯到发生白血病的专业工龄平均为11.4年，临床以急性型为多见，其中以粒细胞性最多，其次为红白血病及淋巴细胞性，单核细胞性较少。临床

表现与非苯所致白血病类似。

苯白血病可先出现骨髓增生异常综合征，及时处理可能取得较好疗效。

3.生殖系统 近年对苯、甲苯、二甲苯混合苯作业女工和相应对照组进行妊娠经过及结局调查，工作车间空气中混合苯的平均浓度接近或超过国家卫生标准1～2倍，结果表明混含苯作业组的妊娠剧吐、妊娠高血压综合征、妊娠期贫血、自然流血、低出生体重的发生率明显高于对照组。统计学分析表明与接触苯等混合物有关联。

【诊断】

可参阅“职业性苯中毒诊断标准及处理原则”（GB 3232—82）。

尿酚测定作为监测苯接触的常用指标，ACGIH规定接触苯时尿酚的生物接触限值为50mg/L（班后）。呼出气中苯的测定较尿酚测定更为敏感及特异。

【治疗】

1.急性中毒 按一般麻醉性毒物中毒治疗原则处理。重点防治脑水肿，维持呼吸、循环功能。有抽搐、烦躁时给予安定剂，以免过度挣扎诱发心室颤动。除非发生心脏骤停，禁用肾上腺素。

2.治疗苯中毒所致再障可用丙酸睾酮、康力龙等，并可加用糖皮质激素治疗。其他如输新鲜血或成分输血。严重者可考虑骨髓移植。此外中医中药治疗也有待深入研究。苯所致再障，预后较为良好。

3.慢性中毒 脱离接触苯或其他毒物，以支持、对症治疗为主，使造血功能恢复。如能及时处理，并以增强全身体质为主的治疗包括合理营养、锻炼等，可促进恢复健康，预后良好。

苯所致白血病的治疗与内科治疗原则相同，以抗肿瘤的化学药物治疗为主。

八、甲苯中毒

甲苯（toluene）为无色透明，具有芳香味的挥发性液体，可经呼吸道、皮肤和消化道吸收，吸入的甲苯约20%随呼气排出。吸收后在血循环中吸附于红细胞膜及血浆脂蛋白上，运至各器官，在含脂肪较多的器官中蓄积，甲苯在肝内被微粒体单胺氧化酶氧化成苯甲酸。约68%苯甲酸与甘氨酸结合，成为马尿酸由尿排出。

甲苯的急性毒作用主要为麻醉作用。空气中甲苯浓度为750mg/m^{3}时，接触者有咽及眼部刺激症状，头痛、眩晕、乏力等。浓度为1500mg/m^{3}时，咽、眼刺激症状较重，流泪；接触8小时可出现意识模糊。3000mg/m^{3}时，接触3小时出现恶心、意识朦胧、不能自控等。15000mg/m^{3}时，迅速引起意识障碍，1小时内可发生麻醉作用可能导致死亡。37500～112500mg/m^{3}可在几分钟内出现昏迷死亡。

轻度中毒有流泪、眼结膜充血、咽痛、呛咳等，并有头痛、头晕、胸闷、恶心、呕吐、并可呈一过性的意识清晰度降低，定向力完全或部分障碍或伴有情绪反应呈酩酊状态。重度中毒常先呈兴奋后呈抑制状态。患者有躁动、多语、哭笑无常、谵妄或嗜睡以至意识丧失。亦可伴有抽搐以及陷入深昏迷。个别病例有心肌、肝、肾损害。长期甲苯作业者，可出现神经衰弱综合征和自主神经功能紊乱等，也可伴有咽部干燥、疼痛或鼻衄。血象一般无明显变化。

急性甲苯中毒已有标准颁布（GB 7802—87）。测定血中甲苯及尿马尿酸含量，可作为短期内吸入较大量甲苯的参考指标。

治疗参阅急性苯中毒治疗。

九、汽油中毒

汽油（gasoline）为无色或淡黄色，易挥发、易燃液体，主要组成是C_4-C_{12}脂肪烃和环烃类，并含有少量芳香烃和硫化物。汽油的毒性随其产地、品种、所含杂质的量不同而异。

汽油主要以蒸气形态经呼吸道吸收，液体可经消化道吸收，经皮肤吸收甚少。排出主要以原形态经肺排出，部分经氧化与葡萄糖醛酸结合经肾排出。急性吸入高浓度汽油可抑制单胺氧化酶活性，致使5-HT氧化降解速度减慢而蓄积，是产生精神症状的原因。

【临床表现】

（一）急性中毒

在通风不良的环境中，接触较高浓度的汽油蒸气可发生急性汽油中毒。有眼、咽喉部刺激症状，咳嗽，并有头晕、头痛、乏力、恶心、视物模糊、烦躁、酩酊感等。进而出现定向力丧失，言语不清、晕厥等。重度中毒有谵妄、昏迷、抽搐、呕吐、血压升高、呼吸快而浅，并可伴有中枢性高热，腱反射消失，出现病理反射。亦有以精神症状为主者，出现哭笑无常、惊恐不安、或欣快感、幻觉、躁动、癔病样发作等，最后可陷入昏迷。少数病例在中毒后1周左右出现肝、肾损害。吸入极高浓度（如超过50g/m^3），意识可突然丧失，反射性呼吸停止。

口服汽油液体可出现口腔、咽部及胸骨后烧灼感。并有恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便血，可伴有类似吸入中毒的症状。

吸入性肺炎：吸入高浓度汽油蒸气，可引起化学性肺炎。误吸汽油液体如驾驶员用口吸油管误入呼吸道等，可引起支气管肺炎、大叶性肺炎。吸入后立即出现较剧烈的胸痛、呛咳、痰中带血丝、咯血、胸闷、呼吸频速、表浅、发热等。肺炎以右肺中、下叶为多见，少数可并发渗出性胸膜炎或继发性肺脓肿，也可伴有中枢神经系统症状。

（二）慢性中毒

长期接触低浓度汽油，主要表现为神经衰弱综合征和自主神经功能紊乱。汽油中正己烷含量较高，接触者可出现多发性周围神经病，以感觉型为主，神经肌电图显示神经原性损害。汽油中含硫化物等杂质较多，接触者可出现癔病样表现，或反应迟钝，情感障碍，表情迟钝，甚至有类似精神分裂症状，在我国60年代曾有病例发生，目前已十分少见。如汽油中含苯较高，可有白细胞减少。妇女对汽油更敏感。除上述情况外可有月经紊乱、痛经，尚可促使妊娠高血压综合征的发生。

【治疗】

急性中毒，对症治疗为主，重点防治脑水肿、肺水肿。

吸入性肺炎：原则是促使病变恢复，预防继发感染，提高机体抵抗力。鼓励将痰咳出，注意口腔清洁，给予适量抗生素，亦可用糖皮质激素等，一般2～6周内可恢复。误服者饮牛奶、用植物油洗胃。

慢性中毒应脱离接触，对症治疗，中毒性精神病，可按精神科专科治疗方案治疗，一般预后较好。妊娠、哺乳期不宜从事汽油作业。

十、正己烷中毒

正己烷（n-hexane）是一种饱和脂族烷烃，为无色具有特殊气味的液体，易燃、易挥发，能经呼吸道、皮肤及胃肠道吸收。在体内主要在肝转化，其代谢产物最终为2，5-己二酮，具有神经毒作用，可引起多发性周围神经病。

国外报道，志愿者吸入17600mg/m³ 10分钟，有头晕、眩晕。职业性接触3520～89760mg/m³ 30～60分钟，则有倦睡。

职业性急性中毒少见，接触高浓度后，可有眼、上呼吸道刺激症状，以及头晕、头痛或轻度麻醉症状。口服者可有恶心、呕吐等，且可致头痛、酩酊、嗜睡感，甚至昏迷等。长期接触本品，主要引起以周围神经病为主的病变。正己烷的代谢产物2，5-己-二酮是致病物质，可引起中枢周围性远端型轴索病。临床上先发生下肢无力，以后有感觉异常，痛觉、触觉和温觉减弱，或痉挛样疼痛，进而有运动障碍，一般为双侧性和对称性，有时可以一侧为主。上肢无力或感觉异常也可发生；严重者下肢肌肉可发生麻痹，尤以股四头肌常可波及，最后导致肌肉萎缩。检查则有神经传导速度减慢。此外常伴有头晕、头痛、食欲不振、记忆力减退等；亦有引起视力减退或轻度肾功能损害的报道。周围神经病在脱离接触后，1～4个月内可仍有进展，以后缓慢恢复，除严重肌肉萎缩外，预后一般良好。

由于商用正己烷常混有其异构体及戊烷、庚烷等，故其危害可能为联合毒作用所致。

尿中正己烷和2，5-己二酮浓度，可作为接触指标。肌电图检查是明确周围神经病诊断的主要指标。必要时可作神经活体检查。

急性中毒按麻醉剂中毒原则处理。周围神经病治疗为早期脱离接触，对症治疗，加强上下肢功能锻炼、理疗等，以防治肌肉萎缩。

十一、二甲基甲酰胺中毒

二甲基甲酰胺（dimethyl formamide，DMF）是无色、有腥味的液体，易蒸发，可经呼吸道吸收，液体也可经皮肤、消化道侵入，DMF毒作用的靶器官为肝及胃肠。

急性中毒：经呼吸道、皮肤吸收中毒者，其主要表现为恶心、呕吐、食欲不振、腹痛、便秘或腹泻等，少数患者腹痛较为明显。胃镜检查可见胃肠道粘膜充血、水肿或糜烂等。肝损害常较突出，表现为乏力、肝区疼痛、肝肿大、压痛，多数无黄疸。血清ALT、AST、前白蛋白、甘胆酸升高。由胃肠道吸收很少见，国内曾报道1例用DMF灌肠，而引起亚急性中毒致发生暴发型肝功能衰竭而死亡。尸检呈典型中毒型肝病病理变化。亦有血清淀粉酶升高及心肌损害等。尿中测定DMF的代谢产物单甲基甲酰胺（NMF）可作为吸收指标。

DMF引起肝损害的机制尚不清楚，有报道认为是DMF在人体代谢产物N-甲基氨基甲酰半胱氨酸（AMCC），N-羟甲基-N-甲基甲酰胺（HMMF）等对肝细胞具有毒作用所致。

慢性作用：长期接触本品的操作工人可出现上呼吸道刺激症状及神经衰弱综合征。在低浓度下可出现消化不良症状，以及对酒精耐受性降低的表现。在超过阈限值情况下工作，则肝脏损害较明

显。此外，也有调查结果表明接触女工在妊娠、分娩过程可发生不良反应。对血液、心血管系统的损害也已经进行研究，都有待进一步明确。

慢性接触者 ACGIH 已将 NMF 作为接触 DMF 的生物监测指标（阈限值为 40mg/d）。但近年认为 NMF 为 DMF 的次要代谢产物，应以其主要代谢产物 HMMF 和 AMCC 等作为监测指标，目前仍在继续研究中。

治疗：DMF 尚无特效解毒剂，治疗主要是对症及支持治疗，重点是防治中毒性肝病。

长期接触者如有明显神经衰弱综合征或肝脏病变，可调离工作、对症治疗。

（任引津）

参考文献

1. 何凤生．溶剂对人体神经系统作用的研究动态．中国工业医学杂志，1989，2(3):36
2. 冯致英．有机溶剂 现代劳动卫生学．北京：人民卫生出版社，1994，310
3. 蔡世雄，保毓书，黄美媛，等．二硫化碳对男工和雄性动物生殖损伤的研究．中国工业医学杂志，1991，4(3):1
4. 全国苯白血病调查协作组．苯与白血病及其他肿瘤流行病学调查研究．中华劳动卫生职业病杂志，1986，4(4):204
5. Dossing M, Skinhez P. Occupational liver injury. Int Arch Occup Environ Health, 1985, 56:1
6. WHO. n-Hexane. Environmental Health Criteria 122. WHO, Geneva, 1991
7. WHO. Benzene. Environmental Health Criteria 150. WHO, Geneva, 1993

第五节 芳香族氨基和硝基化合物中毒

芳香族烃类（苯、甲苯、二甲苯、萘、蒽、联苯以及苯酚类等）化合物环上的氢原子由氨基($-NH_2$)和/或硝基($-NO_2$)替代的化合物引起的疾病，统称芳香族氨基和硝基化合物中毒（aromatic amino-and nitro-compounds poisoning)。卤代芳烃引起的中毒，亦属此病范围。

本类化合物的共同理化特性是在常温下呈半透明、无色、白色、浅红、黄或灰色的粉末、晶状固体或油状液体，挥发性低，易溶于脂肪、醇、醚、氯仿及其他有机溶剂，少数可溶于水。

中毒大多发生在染料、制药、香料、炸药、橡胶、印刷、涂料、油墨、塑料等化学工业中从事制造、搬运、使用本类化合物的工人，或用作杀虫药和灭钉螺的农民。因搭乘存放过硝基苯的车辆而发生的中毒事故也见报告。中毒主要由皮肤直接接触和由呼吸道吸入本类化合物所致；亦可因穿着被毒物污染和渗透的衣服、鞋袜、手套、通过皮肤吸收而中毒。气温增高，化合物挥发增多，呼吸道和皮肤吸收亦多，可加速和增加中毒的发生。

本类化合物的主要毒性归纳如下：

1. 血液毒性 苯的氨基和硝基化合物主要引起高铁血红蛋白血症（methemogl obinemia)、Heinz 小体（Heinz body，海因小体）和溶血，三硝基甲苯还可引起再生障碍性贫血。引起高铁血红蛋白（MetHb）增高的化学物很多，根据其作用机制可分为直接和间接氧化两大类。直接氧化的化学物有亚硝酸盐、氯酸盐和苯醌；此外尚有药物，如亚硝酸异戊酯、硝酸甘油、次碳酸铋、硝酸银等。具有直接氧化作用的化学物和药物，即使在体外亦可将血红蛋白的 Fe^{2+} 直接氧化为 Fe^{3+}、形成 MetHb。大多数本类氨基和硝基化合物为间接氧化物，需要经过体内转化成具有强烈氧化作用的苯基羟胺和苯醌亚胺，才能形成 MetHb。不引起 MetHb 血症的本类化合物有二硝基酚、联苯胺等。

Heinz 小体系本类化合物在体内转化成的氧化物直接作用于血红蛋白中珠蛋白分子的巯基，使珠蛋白变性。珠蛋白有 4 个巯基，2 个巯基被结合，变性的珠蛋白尚可逆转；如 4 个巯基完全被结合，则变性的珠蛋白成为不可逆的沉淀物，在红细胞内出现包涵体，即 Heinz 小体。Heinz 小体呈圆形或椭圆形的折光颗粒，直径 1～2μm，多在红细胞边缘，有的在胞浆中。含有 Heinz 小体的红细胞，脆性增加，易被破坏。

苯的氨基和硝基化合物引起溶血的机制，除由于含有 Heinz 小体的红细胞易被破坏外，另一主要原因是与该类化合物所转化成的氧化物直接使还原型谷胱甘肽（GSH）减少有关。GSH 有维持细胞正常的功能，与还原型二磷酸吡啶核苷（NADPH，还原型辅酶 Ⅱ）共同防止血红蛋白氧化和使 MetHb 还原，以及分解红细胞内产生的过氧化物，起到解毒作用。由于 GSH 减少，红细胞及其膜的功能和结构发生改变，红细胞易受破坏，最终发生溶血性贫血。

2. 肝毒性 芳香族硝基化合物对肝损害比氨基化合物常见和明显。芳香族硝基化合物在体内经硝化还原酶的催化，生成硝基阴离子自由基。由于

过氧化物增多和 GSH 减少，使细胞膜受损和钙离子失衡，引起肝细胞结构破坏和功能障碍，甚至坏死。病理变化有肝细胞脂肪变性，严重的发生黄色肝萎缩。接触三硝基甲苯可引起肝硬化。严重肝损害多见于三硝基甲苯、二硝基苯、硝基苯胺。急性肝损害除化合物本身毒性外，苯的氨基和硝基化合物引起的大量溶血，游离血红蛋白及其分解产物在肝内沉积，导致继发性肝损害。

3. 肾毒性和致膀胱癌　本类化合物及其代谢产物可直接损害肾实质，使肾小管上皮细胞发生变性和坏死。对氯苯胺、对氯硝基苯、对甲氧基苯胺和对硝基苯胺对肾的损害比对氨基酚更明显。急性氨基和硝基化合物中毒引起大量溶血，游离血红蛋白堵塞肾小管，引起急性肾小管坏死和急性肾功能衰竭。邻甲苯胺、对甲苯胺和 5-氯-邻甲苯胺等刺激泌尿道和膀胱粘膜，引起显微镜下和肉眼血尿以及出血性膀胱炎。

目前公认乙萘胺和联苯胺可引起膀胱癌。

4. 新陈代谢障碍　硝基酚类化合物刺激细胞氧化过程，同时又抑制磷酸化过程，导致代谢亢进，产生大量能量和热量。由于热蓄积，出现高热。

5. 皮肤及其他损害　对苯二胺、二硝基氯苯、对亚硝基二甲基苯胺、三硝基酚等可引起接触性皮炎和致敏作用；长期接触可引起皮肤色素减退、黑变或角化。本类化合物可影响神经系统和损害心肌。对苯二胺和二硝基氯苯可引起支气管哮喘。三硝基甲苯、二硝基酚、二硝基邻甲酚导致白内障。

动物实验证明，苯胺和间二硝基苯对睾丸 Sertoli 细胞有较弱的毒作用。二氨基甲苯有诱变活性；3，4-二氯苯胺使中国田鼠细胞 V_{79} 染色体非正倍体畸变；三硝基甲苯使小鼠骨髓细胞和睾丸初级精母细胞染色体畸变率增高。4-氨基联苯能引起肝和膀胱肿瘤；金胺诱发肝癌。

由此可见，芳香族氨基和硝基化合物中毒可引起多脏器损害，但损害程度并不一定平行（见表 21-2-5）。例如：苯胺和硝基苯以 MetHb 血症最为明显，严重患者并发溶血性贫血；三硝基甲苯以肝损害和白内障为主；二硝基酚类化合物以代谢亢进和高热为突出；而萘胺和联苯胺则表现为膀胱肿瘤。以下就上述化合物为例，分别详细论述。

表 21-2-5　芳香族氨基和硝基化合物对人体的毒性

化合物名称	高铁血红蛋白	溶血	肝	肾	出血性膀胱炎	膀胱癌	代谢亢进	白内障	皮肤	致敏	神经	备注
苯胺	*+	+	+	+							+	
邻甲苯胺	*+	+			+							
苯二胺	+								+	+		
二甲苯胺	*+	+	+	+								
对氯苯胺	*+	+	+	+							+	
5 氯-邻甲苯胺	*+	+			+							
对硝基苯胺	*+	+	+									
对亚硝基(二甲基苯胺)									+	+		
间苯二胺			+						+	+		
萘胺						*+			+			
联苯胺					+	*+						
对氨基酚	*+								+	+		
硝基苯	*+	+	+									
硝基氯苯	*+	+	+									
邻二硝基苯	+	*+	*+									
邻硝基甲苯	*+	+	+									
邻硝基乙苯					+							
二硝基甲苯	*+	+	*+									
三硝基甲苯	+	+	*+					*+	+			再生障碍性贫血
硝基酚	+	+									+	
二硝基酚			+	+			*+	+			+	中性粒细胞缺乏症
二硝基邻甲酚							*+		+			
重氮二硝基酚	+	+	+									偶有贫血
三硝基酚（苦味酸）									+			
二硝苯（替）甲硝胺									+		+	

*临床主要表现

一、苯胺和硝基苯中毒

苯胺（aniline）和硝基苯（nitrobenzene）是苯的氨基和硝基化合物中毒中最常见的毒物。苯胺中毒（aniline poisoning）和硝基苯中毒（nitrobenzene poisoning）是以高铁血红蛋白（MetHb）血症、溶血性贫血和肝损害为主要病变的全身性疾病。人的推测致死量苯胺为10g。

【病因】

苯胺为油状液体，带特殊臭味，分子量93.12，比重1.022（20/4℃），蒸气比重3.22，熔点-6.2℃，沸点184.4℃，溶于醇、醚、苯、氯仿。硝基苯呈无色或微黄色液体，有苦杏仁味，分子量123.11，比重1.1987（25/4℃）、蒸气比重4.1、熔点5.7℃、沸点210.9℃，溶于醇、醚、苯、油类，不溶于水。

接触苯胺的工业有染料、颜料、制药、塑料、离子交换树脂中间体等；接触硝基苯的工业尚有炸药、香料、有机合成原料和中间体等。毒主要由皮肤接触和呼吸道吸入蒸气所致。液态皮肤吸收率为$0.2mg \cdot cm^{-1} \cdot h^{-1}$；气温升高时，吸收率增加至$0.7mg \cdot cm^{-1} \cdot h^{-1}$。

【毒代动力学】

苯胺和硝基苯2种化合物在体内的代谢有一段殊途同归的过程。苯胺通过氧化形成苯基羟胺，后者进一步代谢为对氨基酚。硝基苯通过还原成亚硝基苯，后者转化成苯基羟胺，苯基羟胺又代谢为对氨基酚。小部分硝基苯直接转化为对硝基酚。苯胺在体内的转化过程比硝基苯快（图21-2-2）。吸收后的苯胺15%～60%氧化为对氨基酚，并分别以约28%与葡萄糖醛酸和10%～15%与硫酸结合，最终通过肾由尿排出；原形化合物排出不到1%。吸入的苯胺，90%在体内滞留，以后仅少量（<0.5%）以原形由呼吸道排出。一般说来，尿中氨基酚排泄量在一定程度上与接触苯胺量平行（表21-2-6），但与中毒程度有时亦不完全一致。对氨基酚在体内不能蓄积，因此尿对氨基酚只能反映当时的接触程度，不能说明前一天的接触情况。正常人尿中亦有微量对氨基酚，平均3.7mg/L。对氨基酚测定受芳香胺化合物和非那西汀等药物影响。

【病理生理】

正常人在生理状况下，一方面由于体内代谢中的氧化物可产生具有氧化作用的超氧阴离子自由基，使血红蛋白Fe^{2+}氧化成Fe^{3+}形成MetHb。另一方面，由于红细胞内葡萄糖代谢的无氧酵解的

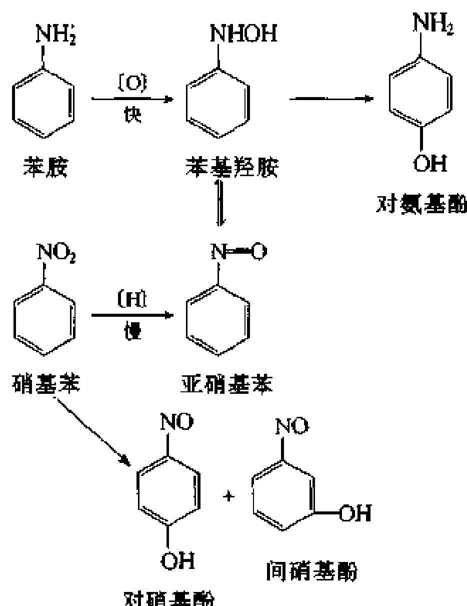


图21-2-2 苯胺和硝基苯代谢示意图

表21-2-6 血高铁血红蛋白、尿对氨基酚与接触程度

血高铁血红蛋白占血红蛋白总量（%）	尿对氨基酚（mg/L）范围	均值	接触程度
<0.05	2.08～2.7	—	轻微
0.5～2.0	8.0～62.5	39.5	较多
>2.0	27.0～630.0	236.0	严重

血红蛋白总量：男140g/L，女122g/L

6-磷酸葡萄糖（G-6-P）脱下的氢，在磷酸戊糖旁路6-磷酸葡萄糖脱氢酶（G-6-PD）作用下，传递给二磷酸吡啶核苷（NADP，辅酶Ⅱ）生成还原型二磷酸吡啶核苷（NADPH，还原型辅酶Ⅱ）；NADPH具有还原作用，使少量MetHb的Fe^{3+}还原为Fe^{2+}的血红蛋白（图21-2-3）。此外，还有GSH、维生素C等参与将MetHb还原成血红蛋白。由此，使血MetHb量动态维持在占血红蛋白总量0.5%～2%。当吸收的苯胺和硝基苯及其代谢产物的氧化作用，使血红蛋白的Fe^{2+}转变为Fe^{3+}，形成大量MetHb，超过生理的还原能力。MetHb呈灰蓝色，无携氧功能，且影响血红蛋白释放氧，导致临床出现紫绀和缺氧。

由于苯胺和硝基苯使血红蛋白中珠蛋白变性形成Heinz小体使GSH减少，红细胞膜脆性增加而发生溶血性贫血。游离血红蛋白在肾小管内形成栓子而堵塞肾小管，可引起急性肾功能衰竭。由于缺氧、溶血性贫血以及苯胺和硝基苯的自身毒性、肝、肾、心和神经细胞可发生损害。

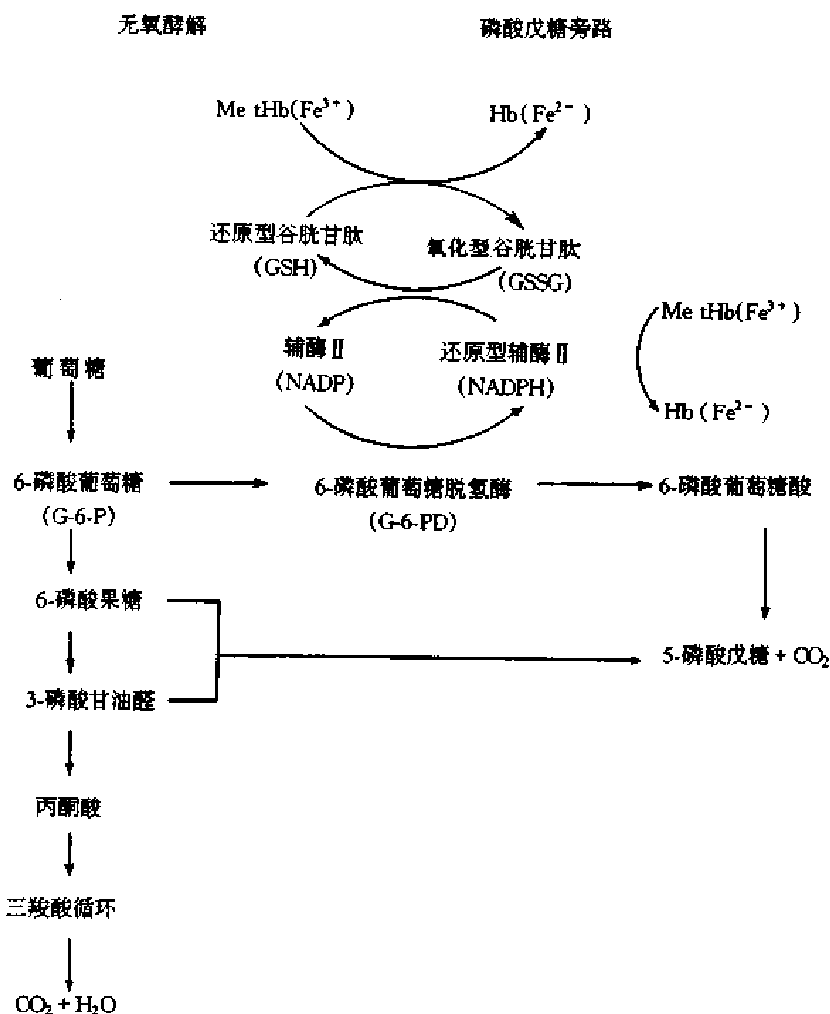


图 21-2-3　葡萄糖代谢和高铁血红蛋白还原示意图

【临床表现】

（一）急性中毒

中毒症状一般在接触苯胺和硝基苯后数小时出现，空腹、热水浴或饮酒可诱发和加重中毒。皮肤和粘膜常先出现紫绀，以口唇、指甲、面颊、鼻尖、耳廓、舌为明显。接着有头昏、头晕、头痛、耳鸣、手指麻木。中毒加重，出现胸闷、气急、心悸、恶心、呕吐、黄疸、意识障碍，甚至昏迷。严重中毒发生溶血性贫血和急性肾功能衰竭。在中毒后第2、3天出现肝损害，有肝区痛、肝肿大和压痛。硝基苯对肝的损害比苯胺明显。

实验室检查：MetHb 占血红蛋白总量 10% 以上，红细胞内出现 Heinz 小体，尿中对氨基酚量增高。硝基苯中毒时，尿中尚有硝基酚增高。发生溶血时有贫血、网织红细胞增高、血胆红素增高、尿胆红素和尿胆原增高。尿中出现蛋白、红细胞。肾功能衰竭时，血尿素氮和肌酐增高。肝损害有肝功能异常。心电图可出现心律失常和心肌损害等表现。

（二）慢性中毒

起病隐袭，常有头昏、头痛、乏力、多汗、失眠、食欲不振、恶心、腹胀、肢端麻木。轻度贫血、肝肿大。

【诊断和鉴别诊断】

（一）急性中毒

诊断并不困难，可根据吸入和皮肤接触苯胺或硝基苯，临床出现紫绀、缺氧、溶血和肝损害，结合实验室检查血 MetHb 增高、Heinz 小体或伴有尿对氨基酚增高即可作出明确诊断。

急性中毒可分为轻、中、重三级。

1. 轻度中毒　口唇、耳廓、舌及指（趾）轻度紫绀，可伴有头晕、头痛、乏力、胸闷。MetHb 10%～30%。一般在24小时内恢复。

2. 中度中毒　皮肤、粘膜明显紫绀，可出现心悸、气短、食欲不振、恶心、呕吐等症状，

MetHb 30%～50%；或有轻度溶血，Heinz 小体红细胞＞20%；或有化学性膀胱炎。

3. 重度中毒 重度紫绀，皮肤、粘膜呈铅灰色，出现意识障碍，MetHb＞50%；或严重溶血性贫血，含 Heinz 小体红细胞＞50%；或严重肝、肾损害。

急性中毒应与下列疾病鉴别：

1. 亚硝酸盐中毒 有亚硝酸钠误作食盐或灌肠，进食变质和腐败的蔬菜，食用含亚硝酸盐的苦井水等病因。

2. 硫血红蛋白血症（sulfhemoglobinemia） 硫血红蛋白（sulfhemoglobin, SHb）常随 MetHb 增高而增高。关于硫化氢是否能引起 SHb，目前意见尚不一致。MetHb 在分光镜的吸收光带在 630nm 处，而 SHb 的吸收光带在 620nm 处，二者非常接近，常难用肉眼区别。加入 5% 氰化钠溶液数滴后，MetHb 的吸收常即消失，而 SHb 不吸收。SHb 用亚甲蓝治疗无效。

3. 先天性 MetHb 血症 由于 NADPH-MetHb 还原酶系统缺乏或不稳定血红蛋白病患者血 MetHb 增高，自出生后即有紫绀，但临床症状较轻，不需亚甲蓝治疗。

4. 服用非那西汀、磺胺噻唑或接触杀虫脒农药引起的 MetHb。

5. 除外缺氧引起的疾病，如心、肺功能衰竭或动静脉瘘、心房室间隔缺损等心脏病。

（二）慢性中毒

由于起病隐袭、临床常无特异性表现、诊断有一定困难。慢性中毒的诊断要依靠详细的职业史，例如：长期在超过国家最高容许浓度的生产环境中从事生产劳动，或防护用品使用不当，以及曾有过反复急性中毒病史，均可提供诊断慢性中毒的线索。临床表现以肝病为主，伴有贫血或神经衰弱综合征。需要除外其他原因的肝病、贫血和神经衰弱，有时尚需一定时间的随访或进行职业流行病学调查研究后，才能做出正确诊断。

慢性中毒主要应与慢性病毒性或其它原因的肝病、铁或 Vit B_{12} 缺乏引起的贫血、获得性免疫性或非免疫性溶血性贫血等相鉴别。

【治疗】

（一）急性中毒

1. 脱离中毒现场 脱去污染的衣服。污染的皮肤用 5% 醋酸或酒精清洗，然后再用肥皂水清洗。眼接触毒物，立即用大量生理盐水冲洗，再用可的松和抗生素眼药水和眼药膏。

2. 纠正缺氧 氧气吸入，呼吸困难时进行人工呼吸。

3. 亚甲蓝（methylene blue） 有还原 MetHb 成血红蛋白的作用。亚甲蓝剂量为每千克体重 1～2mg，用 25% 葡萄糖液 20～40ml 稀释，由静脉缓慢注射，10 分钟注射完毕。如 1～2 小时未见疗效，可重复用亚甲蓝全量或半量 1 次。

4. 维生素 C 和葡萄糖两者有还原作用，可将 MetHb 还原成血红蛋白。适用于不用亚甲蓝的轻度中毒患者。

5. 肾上腺糖皮质激素能减轻机体对化合物的毒性应激和溶血反应。地塞米松每日 10～30mg。

6. 纠正酸中毒和碱化尿液 用 5% 碳酸氢钠纠正因缺氧引起的代谢性酸中毒。碱化尿液可预防溶血后的游离血红蛋白在肾小管凝结，堵塞肾小管，引起急性肾功能衰竭。

7. 换血、血液透析适用于严重中毒。换血可将血液中的毒物、MetHb、游离血红蛋白在短期内排出体外。血液透析尚可治疗急性肾功能衰竭。

8. 对症处理 主要保护肝、心、脑，可用还原性谷胱甘肽 600mg，肌内或静脉注射；1，6 二磷酸果糖 5～10g，静脉滴注；ATP、辅酶 A、辅酶 Q_{10}、肝泰乐、Vit B 族等。

（二）慢性中毒

一般不用亚甲蓝，主要为对症处理，具体用药可参考急性中毒对症处理。

【预防】

1. 改进工艺和设备，使生产在密闭的管道和反应釜中进行，避免皮肤直接接触和呼吸道吸入。

2. 教育工人安全生产和正确使用防护用品，被污染的衣服、鞋帽、手套要及时更换，工作后淋浴要用肥皂和接近皮肤的水温淋浴。

3. 车间化合物空气浓度应不超过国家最高容许浓度：苯胺 5mg/m³（皮），硝基苯 5mg/m³（皮）。

二、三硝基甲苯中毒

三硝基甲苯（trinitrotoluene, TNT）有六种异构体，通常所谓 TNT 是指 2，4，6-三硝基甲苯；其余尚有 2，3，4-、3，4，5-、3，3，5-、2，3，6-和 3，4，5-三硝基甲苯五种。三硝基甲苯中毒（trinitrotoluene poisoing）的临床表现：急性以高铁血红蛋白血症和溶血为特征；慢性则以肝损害、眼晶状体改变明显，且可有贫血和白细胞减少。

【病因】

TNT为灰黄色针状结晶，分子量227.13，熔点80.35～81.1℃，沸点240℃（爆炸）。难溶于水，易溶于乙醚、酒精、丙酮和其他有机溶剂。突然受热引起爆炸。

TNT用作炸药，俗称黄色炸药。常与硝酸铵混合使用。在制造、使用过程中接触TNT粉末和蒸气可以引起中毒。皮肤污染吸收尤为重要。人急性致死量估计为1克。

【毒代动力学】

TNT粉尘和蒸气可通过呼吸道和皮肤吸收。吸收后迅速分布于肝、肾、脑、脾、睾丸、眼等组织，肝和眼内有明显蓄积，平均滞留时间为22.1～34.44小时。TNT及其代谢产物经肾排出，且以后者为多；7天排出量占总排出量的90%。

动物实验所见，呼吸道吸收为给药量的20%，消化道为35%，皮肤为30%。吸收后，在肝有高度蓄积，骨髓有暂时性增高，眼球缓慢蓄积。TNT在肝内代谢、代谢产物有数十种，主要为4-氨基-2，6-二硝基甲苯（DNAT），由尿排出。国际劳工组织1983年提出尿DNAT 30mg/L为职业接触本品的生物接触限值。

【病理生理】

TNT引起高铁血红蛋白血症的机制与苯胺和硝基苯相同。对肝、眼晶状体、血细胞及其他脏器的损害认为是TNT在体内转化为TNT硝基阴离子自由基和诱发产生活性氧，该二者又可诱发脂质过氧化、共价结合与细胞内钙稳态紊乱，以及GSH与NADPH等重要还原物质含量显著下降，进一步影响细胞蛋白质巯基含量减少。最终导致细胞代谢障碍、蛋白质变性、细胞膜损伤，甚至细胞死亡。

【临床表现】

（一）急性中毒

在短期内接触高浓度TNT粉尘和蒸气可引起急性中毒。临床表现有头晕、头痛、乏力、食欲减退、恶心、呕吐、上腹痛、胸闷、气急、紫绀、黄疸、肝肿大和压痛。实验室检查可见MetHb增高、Heinz小体、网织红细胞增高以及肝、肾功能损害。

新工人接触TNT，在一周内可发生接触性皮炎。皮肤出现红色丘疹，以后有脱屑。继续接触，大多数工人的皮炎可自行消退，少数工人加重。

（二）慢性中毒

慢性中毒较急性中毒多见。临床表现以肝损害、贫血和白内障为主，但三者不一定同时存在，损害程度也不一定平行。患者常有头晕、乏力、食欲减退、恶心、体重减轻、自主神经功能紊乱以及皮肤、粘膜轻度紫绀等。

1. 中毒性肝病　常在接触数月后逐渐发病。有乏力、纳差、恶心、肝区痛。检查可见肝肿大和压痛；病情加重，出现脾肿大。血清AST、ALT、γ-GT等肝功能可异常。以后可发展为肝硬化。

2. 贫血　起病隐袭。贫血的发生有多种因素。初期有MetHb、Heinz小体等溶血性贫血表现；以后可因中毒性肝病和脾肿大而出现贫血。最后骨髓造血受损害而表现为再生障碍性贫血。

3. 中毒性白内障　早期在裂隙灯显微镜下可见晶状体周边部皮质内有散在细点状混浊。以后病变进展，在彻照法检查时可见晶状体周边部有混浊环状暗带；环状暗带由许多楔形混浊连接而成，楔底靠周边，楔尖端指向中心。在裂隙灯显微镜下检查，混浊为许多大小不等的灰黄色小点聚集而成。

【诊断和鉴别诊断】

急性TNT中毒可根据接触史和临床表现，一般已可做出诊断。慢性中毒的诊断必须依靠详细的职业史，肝损害、贫血、眼晶状体改变以及实验检查结果，甚至需要临床动态观察、职业流行病学调查除外其他病因，方能作出明确诊断。

慢性TNT中毒的鉴别诊断　中毒性肝病主要与慢性病毒性肝炎以及其他病因的肝病和肝硬化相鉴别。中毒性白内障应与先天性白内障和早期老年性白内障鉴别；前者为非进行性，后者的晶体混浊一般始于鼻下方皮质，多呈灰色片状或致密楔形混浊两侧晶状体混浊程度、部位、形状不一定对称。再生障碍性贫血和白细胞减少症应与原发性和其他继发疾病相鉴别。

【治疗】

参见苯胺和硝基苯中毒。

【预防】

生产过程中防止TNT粉尘飞扬和蒸气逸出；加强个人防护，避免皮肤接触和呼吸道吸入；工作后用10%亚硝酸肥皂洗浴。亚硝酸肥皂可将脂溶性TNT转变为水溶性复合物，被水清洗掉。由于这种肥皂遇TNT变成红色，将皮肤上的红色洗去，提示TNT已被清除。局部皮肤被TNT污染可用酒精-氢氧化钠溶液（9:1）浸过的棉球涂擦，出现黄色提示有TNT污染，应用肥皂洗清。患有肝病、白内障、血液病以及严重全身皮肤病患者应列为职业禁忌证。我国TNT空气中最高容许浓度为1mg/m^3（皮）。

三、二硝基酚类化合物中毒

二硝基酚类化合物中毒以二硝基酚中毒（dinitrophenol poisoning）和二硝基甲酚中毒（dinirtocresol poisoning）为多见。这类化合物对人体的危害主要是干扰细胞氧化磷酸化，使代谢亢进，热蓄积，引起高热；并累及中枢神经、肝和肾。长期接触二硝基酚可引起白内障。人估计致死量为2克。

【病因】

二硝基酚有六种异构体；以2，4-二硝基酚为主，为黄色斜方结晶，分子量184.1，比重1.683，熔点112℃；易溶于沸水、乙醇、乙醚、苯、氯仿，有爆炸性能。二硝基甲酚有九种异构体，以3，5-二硝基邻甲酚为多，为黄色结晶，比重193.3，熔点86.5℃；易溶于醚、醇，微溶于水。

二硝基酚主要用作染料中间体、炸药和木材防腐剂；二硝基甲酚还用作农药。

中毒主要发生在制造和使用本类化合物过程中，通过呼吸道吸入和皮肤接触粉尘和蒸气所致。气温升高可加速和加重中毒。

【毒代动力学】

本类化合物吸收迅速，二硝基酚在体内迅速还原成氨基酚，由尿排出；尿中尚排出少量二硝基酚原形。二硝基邻甲酚吸收后易与血浆蛋白结合，排泄缓慢，可有蓄积，因此毒性比二硝基酚大。二硝基邻甲酚在体内还原产生氨基硝基邻甲酚，由尿排出，尿中亦有少量二硝基邻甲酚原形排出。

【病理生理】

二硝基酚类化合物中毒造成氧化磷酸化过程产生的能量又不能贮存，而转为热。由于过量热在体内蓄积，引起高热，使脑、心、肌肉等组织细胞变性坏死。又因磷酸化过程被抑制，使能量不能提供肌肉收缩之用，引起肌肉无力。

【临床表现】

（一）急性中毒

一般在接触本类化合物后数小时发生。初起症状有大汗、发热、软弱、无力。病情加重，出现高热（40℃以上）、烦躁、心动过速、呼吸加快。严重患者有抽搐、肌肉强直、昏迷；可突然发生死亡。

（二）慢性中毒

长期接触，皮肤可发生黄染、红斑、丘疹或荨麻疹。少数工人出现周围神经病、肝病、中性粒细胞缺乏症。二硝基酚引起的白内障，在晶状体前囊下先出现粉末状混浊，以后在后囊部边出现盘状金黄色混浊，逐渐向整个晶状体发展，形成白内障。

【诊断和鉴别诊断】

急性中毒可根据本类化合物接触史，临床出现高热、意识障碍，尿中氨基酚或氨基硝基邻甲酚等代谢产物增高，除外其他发热疾病可以诊断二硝基酚类化合物中毒。在夏季或高温车间中发生，应与中暑鉴别。白内障可根据发病过程和混浊色泽与老年性白内障区别开来。

【治疗】

二硝基酚类化合物中毒尚无特效解毒剂。对症治疗包括降温，维持生命中枢功能、补液、利尿加速毒物排泄，保护心、肺、肝、肾功能等。巴比妥类药物可加剧这类化合物，可使细胞氧化磷酸化解偶联，忌用。抽搐可用地西泮等。

【预防】

工人在车间应穿防护衣服；接触粉尘或液体时应带防毒口罩；工作后沐浴；皮肤污染出现黄色，用肥皂清洗。

四、萘胺和联苯胺致膀胱肿瘤

接触萘胺（naphthylamine）和联苯胺（benzidine）的工人可以发生膀胱肿瘤已有100多年历史。膀胱肿瘤的发生与接触程度、时间长短、劳动条件、个人防护等因素有关。曾有报道接触超过六个月以上者有18%发病；接触30年以上，有71%发病。膀胱癌发病率竟高达26.2%。

【病因】

萘胺有甲、乙二种异构体，分子量143.1。甲萘胺（α-naphthylamine）为黄色针状结晶，比重1.123，熔点50℃，沸点300.8℃；乙萘胺（β-naphthlamine）为无色或粉红色片状结晶，比重1.061，熔点110.2℃，沸点306.1℃。萘胺溶于醇和醚等，难溶于水。工业品甲萘胺含10%以下乙萘胺。联苯胺为白色或淡红色片状结晶或粉末。分子量184.2，比重1.250，熔点116.5℃，沸点401.7℃。可溶于乙醇和乙醚，微溶于水。

萘胺工业上用作染料、橡胶硫化促进剂及其它合成化学物。联苯胺用于制造偶氮染料，并用作临床检验试剂。

【毒代动力学】

萘胺和联苯胺主要通过呼吸道吸入，亦可通过皮肤吸收。萘胺进入体内，除小部分以原形由尿排出外，绝大部分先在其氨基氮上羟化，在重排过程中成为邻羟基胺。此氮-羟基物质为主要致癌因素。在狗实验中，乙萘胺可转化为2-氨基-1-羟基萘以

及醌亚胺类衍生物等代谢产物。此类化合物均有致癌作用。

【临床表现】

从萘胺和联苯胺接触到膀胱肿瘤的发病，时间一般为15～20年。报告最短仅半年，最长达40年。脱离接触后，仍可有延迟发病。职业性膀胱肿瘤发生年龄多在40～50岁，比非职业性提早10年。

膀胱肿瘤有良性和恶性二种。良性系乳头状瘤，常为多发，切除后易复发。恶性以乳头状癌为多见，鳞状上皮癌和腺癌少见。膀胱肿瘤起病隐袭，常因无痛性血尿、尿常规发现红细胞或尿沉渣中找肿瘤细胞时才被发现。膀胱肿瘤并发尿路感染可以有发热、膀胱和尿道刺激症状，有尿频、尿急、尿痛，尿常规检查有白细胞和脓细胞。大量出血，血块堵塞尿道，可以引起急性尿潴留。

【诊断】

有职业接触史，尿沉渣找到肿瘤细胞，膀胱造影或膀胱镜发现肿瘤。确诊依靠肿瘤活检病理报告。

【治疗】

膀胱肿瘤应进行手术切除。膀胱癌要根据病变范围考虑作膀胱部分或全切除手术。此外可采用体外膀胱区放射治疗，膀胱内用丝裂霉素等抗肿瘤药、卡介苗或干扰素冲洗。

【预防】

设备密闭，局部通风，并经过三废处理后排放。多饮水，定期体检，并作尿沉渣找肿瘤细胞。乙萘胺用1-磺酸-乙萘胺替代，联苯胺尽量用湿式操作，防止粉尘飞扬。

（丁　钺）

参考文献

1. 韩树芳，等. 急性苯胺中毒9例报告. 中国工业医学杂志，1994，7(3):183
2. 刘平，等. 急性对硝基苯胺中毒（附6例报告）. 职业医学，1994，21(3):39
3. 徐麦玲，等. 硝基苯和间苯二胺对肝脏的损害——连续三年随记. 中国工业医学杂志，1990，3(1):29
4. 李小萍，吴荣桂. 三硝基甲苯中毒的自由基机制. 职业医学，1993，20(3):169
5. 崔春楠，等. TNT皮肤污染量与尿TNT、DNAT排出量关系的研究. 劳动医学，1988，5(3):26
6. 犹学筠，等. 上海市膀胱癌病因研究——联苯胺及其衍生染料与膀胱癌关系的流行病学调查. 劳动医学，1991，8(2):1
7. 犹学筠，等. 上海大中华橡胶厂癌症发病研究的综合介绍. 劳动医学，1985，2(3):22
8. Fabre M, et al. Six cases of acute poisoning by aromatic amines. J Toxicol clin Exp, 1992, 12(4):217
9. Liss GM and Guirguis SS. Follow-up of a group of workers intoxicated with 4, 4′-methylene-dianiline. Am J Ind Med, 1994, 26(1):117
10. Zhou AS. A clinical study of trinitrotoluene cataract. Pol J Occup Med, 1990, 3(2):171

第六节　高分子化合物中毒

高分子化合物是由低分子化合物各种单体(monomer)经过特殊反应而成的分子量极高的化合物，即聚合物(polymer)或共聚物，这种特殊反应有加聚反应和缩聚反应。高分子化合物又称合成材料，按其用途可分为塑料、纤维、橡胶三类，即三大合成。

高分子化合物天然产品也很多，如建筑用的木材、竹子、棉、毛、麻、丝、皮革、橡胶等，但由于资源有限，所以世界上早已发展了人工合成的高分子化合物，本世纪以来发展更为迅速。我国自60年代以来，高分子化合物已广泛用于工农业、国防工业、建筑行业、生物医学工程和生活用品等，促进了国民经济的发展和人民生活的提高。高分子化合物产品具有比重小、机械强度高或光照性能和绝缘性能好、耐腐蚀、耐高低温等特性，因此，用途很广。聚合物本身无毒，有些合成材料的原料或添加剂有毒；有些毒物是在生产裂解过程及聚合物热解加工时产生的。高分子化合物生产过程中聚合物的主要单体有：①塑料生产中：氯乙烯、苯乙烯、甲苯二异氰酸酯、四氟乙烯；②合成纤维生产中：己内酰胺；③合成橡胶生产中：氯丁二烯、丁二烯等。

一、氯乙烯病

氯乙烯病(chlorethylene disease, vinyl chloride disease)是作业人员在短时间内吸入大量氯乙烯(chlorethylene, vinyl chloride)气体发生的急性临床表现，或长期在超过国家卫生标准的环境中工作，对机体造成的慢性多系统损害。氯乙烯在常温下为无色可燃的气体，略有芳香气味，分子量62.5，沸点－13.9℃，在一定压力下可成为液体，常温下压缩贮于钢瓶中。氯乙烯是制造聚氯乙烯塑料的单体，加醋酸乙烯可制造合成纤维，也可制造聚氯乙烯合成橡胶，还可作为化学中间体和溶剂

等。

【病因】

氯乙烯燃烧时的分解产物有氯化氢、光气和一氧化碳等。在合成氯乙烯过程中的转化器、分馏塔、压缩机、贮槽、离心机和聚合釜等处，都有接触氯乙烯的机会，特别是在进入聚合釜内人工清釜，以及抢修设备，更有接触大量氯乙烯的机会。如不注意防护，发生意外事故，可引起急性或慢性氯乙烯病。

【毒物动力学】

氯乙烯主要经呼吸道吸入，皮肤污染时也可吸收少量。被氯乙烯污染的食品、饮料可经消化道吸收。以^{14}C标记的氯乙烯给小鼠灌胃，半小时后肝内即有明显吸收，3～8小时可分布到全身各组织器官，以肝含量最高。72小时后整体自显影以肝和肾上腺含量最高，肾、肺、胸腺和脾次之，脂肪组织和睾丸含量最低，皮肤和骨骼也有一定量的氯乙烯存在，脑中未见分布。氯乙烯进入体内代谢成为亲水性的极性物，与肝内的某些物质牢固结合。

氯乙烯在体内经醇脱氢酶、过氧化氢酶系统、肝微粒体混合功能氧化酶直接将氯乙烯氧化为氯乙醇、氯乙酸、氧化氯乙烯（2-chloroethylone oxide），后两种物质均在肝细胞内代谢产生，具有强烈烷化作用，可通过弥散渗入邻近的肝窦内皮细胞内。机体对氯乙烯活性代谢产物的解毒主要是通过谷胱甘肽-S-环氧化物转移酶（GEST）等的催化，使其与巯基化合物或谷胱甘肽结合而灭活。氧化氯乙烯尚可经环氧化物水解酶的作用转化为氯乙醇。氯乙烯以原形经肺排出和由尿排泄，尿中排泄的最终产物为非挥发性的硫撑双乙酸和S-羧甲基半胱氨酸。

【病理生理】

氯乙烯病的发病机制尚未阐明。急性毒性为中枢神经抑制作用。大量氯乙烯进入体内，可因机体代谢过饱和而损伤肝、肾功能，甚至产生结节性肝硬化。氯乙烯在肝微粒体内，以NADH（还原型辅酶Ⅰ）作为辅酶，转变为中间产物氧化氯乙烯，这是一种氯乙烯环氧化合物（chloroethane epoxide），具有高度活性的烷化剂，有致癌作用，随着体内氯乙烯代谢产物的不断产生，非蛋白的巯基化合物逐渐消耗，则有更多的烷化产物与细胞内RNA·DNA呈共价结合，从而导致肝窦内皮细胞的恶变，引起肝血管肉瘤。也有人认为氯乙烯的致癌作用与免疫机制有关。

【临床表现】

（一）急性氯乙烯病

中毒患者多发生于聚合清釜工，或由于维修设备和意外事故短时间内吸入大量氯乙烯所致。空气中氯乙烯浓度据报道超过8000ppm时，人体可忍受5分钟不出现症状。长时间接触则可出现头痛、眩晕、欣快感、共济失调、麻醉状态、嗜睡，可有恶心和胸闷。离开现场，吸入新鲜空气后，轻症多可恢复。重者神志不清，抽搐，以至循环、呼吸衰竭。高浓度短时间吸入可以致死。皮肤接触氯乙烯液体可引起局部麻木，随之出现红斑、浮肿，以至局部坏死等改变。氯乙烯对眼及呼吸道粘膜也有明显的刺激作用。

（二）慢性氯乙烯病

长期接触氯乙烯可产生全身多器官系统不同程度的损害，特别是肝损害。

1. 神经系统　可出现神经衰弱综合征和肢端麻木、感觉减退等周围神经病症状。个别患者可出现眼球震颤、抑郁和定向力障碍。

2. 消化系统　有食欲减退、恶心、腹胀、便秘或腹泻，肝肿大，甚至发生肝硬化。一般认为早期肝功能指标改变并不明显，碱性磷酸酶及乳酸脱氢酶同工酶（LDH_4）可有异常。

3. 雷诺综合征　患者诉手指麻木、疼痛等血管痉挛症状，并可见手指发白，局部皮肤皮温降低，触觉、温热觉也可减退，指动脉管腔变窄或闭塞时，症状则进一步加重。

4. 肢端溶骨症　其特点为手足末节指骨或趾骨的骨质发生溶解性损害，X线摄片检查常见一指（趾）或数指（趾）末节骨粗隆呈现骨质缺损改变。缺损部位的骨缘骨质密度增高，骨粗隆边缘膨大，骨质疏松，呈切迹或囊样变，也可呈蜂窝样变，骨缘呈不规则缺损，以尺侧为重，骨粗隆边缘模糊，其透亮区为点状溶解；骨粗隆呈线状缺损并持续增宽时，使粗隆与骨干分离，间隙变大，粗隆消失；骨干呈楔状缺损，并可见斜行骨折线。手指指骨末端可变短变粗，类似杵状指。

5. 造血系统　可出现贫血和溶血倾向，嗜酸粒细胞可能升高，部分工人可有血小板减少，尚可有凝血障碍。

6. 皮肤改变　皮肤可出现干燥、皲裂、丘疹、粉刺，部分工人还可发生湿疹样皮炎和过敏性皮炎。手掌皮肤角化及指甲变薄等。少数人有脱发现象。此外尚有硬皮病样改变。

7. 肝血管肉瘤（hepatic angiosacoma）　临床表现缺乏特征性，主要依靠肝组织活检予以证实。一

般在接触氯乙烯后9～38年发病，平均潜伏期21年，已诊断的患者诊断时的年龄多在37～71岁，平均49.7岁。

【实验室检查】

可检查以下有关实验室指标。外周血象，必要时检查凝血象。肝功能，血清免疫球蛋白及免疫复合物，血清总巯基。尿中硫撑双乙酸可作为生物监测指标。外周血淋巴细胞染色体畸变率和姐妹染色单体交换率。手指及足趾X线摄片检查。腹部B型超声检查、上消化道钡餐造影及肝同位素扫描。必要时进行CT及肝血管造影术检查。

【诊断】

根据短时间内吸入高浓度氯乙烯气体或有长期接触氯乙烯的职业史、现场劳动卫生学资料，结合临床表现，综合分析后，排除其他疾病，进行诊断。

鉴别诊断　应与病毒性肝炎或其他病因引起的中毒性肝病、结缔组织病的雷诺综合征、肢端溶骨症等鉴别。

【治疗】

急性氯乙烯病　应迅速将患者转移到空气新鲜处，供氧，立即脱去污染衣服，用温水冲洗被污染的皮肤，注意保暖。急性期应卧床休息。目前尚无特殊治疗方法或解毒药，主要采取对症抢救和支持疗法。

慢性氯乙烯病　应注意加强营养，适当休息，给予保肝及对症治疗。脱离氯乙烯作业1～2年后症状可能有好转。脾肿大伴有脾功能亢进和适合外科手术指征者，可作脾切除术。肝血管肉瘤生长快、预后不良，放射和化学疗法效果不满意。也有报道肝血管肉瘤患者作试验性切除术后而长期幸存者。肝损害者一定要避免饮酒、吸烟和接触氯乙烯、异烟肼或其他肝毒物质。此外，尚需积极治疗并发症。

二、苯乙烯中毒

苯乙烯（styrene, phenylethylene, vinylbenzene）是生产聚苯乙烯的单体，主要应用于强化玻璃纤维的塑料，制造玻璃钢和合成树脂，与丁二烯共聚，可制成丁苯橡胶。作业人员在生产中吸入过量苯乙烯可引起苯乙烯中毒（styrene poisoning）。

【病因】

苯乙烯为无色具有芳香味的液体。水溶性小，易溶于有机溶剂。在苯乙烯合成和聚合过程中，特别是当清洗聚合釜和管道，检修设备和装桶时，有较大量的苯乙烯蒸气或液体外逸或溢出，可引起作业人员呼吸道吸入或经皮肤吸收中毒。

【毒代动力学】

苯乙烯可经呼吸道、皮肤、胃肠道吸收。苯乙烯进入体内很快随血液分布到全身各组织，并迅速代谢。各器官苯乙烯含量的高低依次为肾、脑、血液、心脏和脾。人吸入苯乙烯，有60%～70%被吸收。进入人体内的苯乙烯约有90%在肝代谢，在肝微粒体细胞色素P_{450}依赖的单胺氧化酶作用下，转化为氧化苯乙烯（styrene oxide），最终转变为扁桃酸（MA）、苯酰甲酸（PGA）及马尿酸，其中85%以上经肾排出，约1%～3%以原形经肺和肾排出。苯乙烯可蓄积于皮下脂肪组织中，在人脂肪组织中的半减期为2～4天。人体皮肤受到苯乙烯液体污染时，经皮肤吸收的速度极快。

【病理生理】

苯乙烯的毒作用机制目前尚未阐明，急性吸入苯乙烯引起的中枢神经系统麻醉作用及粘膜刺激作用，可能是苯乙烯毒性直接作用。苯乙烯的远期毒作用，目前认为可能是其活化产物氧化苯乙烯所致，氧化苯乙烯是一种化学活性很强的中间代谢产物，有亲核性，可与核酸、蛋白质等生物大分子共价结合，从而产生毒性。

【临床表现】

（一）急性中毒

苯乙烯浓度达250mg/m³时，可嗅出其气味。在3400mg/m³浓度下，立即引起眼及呼吸道粘膜刺激症状。患者有眼刺痛、流泪、结膜充血、流涕、喷嚏、咽部疼痛和咳嗽，继之头痛、头晕、乏力。亦可出现食欲不振、恶心、呕吐。严重者可有眩晕、步态蹒跚，甚至出现痉挛、呼吸中枢麻痹。苯乙烯污染眼部，可致灼伤。

（二）慢性中毒

长期接触低浓度苯乙烯，主要表现为神经衰弱综合征，情绪不稳定，忧郁等症状。可出现呼吸道粘膜刺激症状及肺部病变。接触苯乙烯的工人可有慢性胃炎，症状如消化功能减退、食欲不振、腹胀等。苯乙烯作业工人肝功能检查曾发现血清γ-谷氨酰转肽酶（γ-GT）活性和天门冬氨酸转氨酶（AST）明显升高，表明苯乙烯对肝有一定毒性影响。接触高浓度苯乙烯，尿中蛋白及白细胞数显著增高。长期接触苯乙烯的工人皮肤可出现干燥、皲裂及红斑丘疹性皮炎。

苯乙烯对外周血象无明显影响。长期接触苯乙烯的工人，其外周血淋巴细胞染色体畸变、SCE率

和微核出现率增高，血液和淋巴系统肿瘤发病的危险性增高。但目前尚不能肯定其与人类肿瘤的直接因果关系。有人调查了1973～1976年间在医院登记的自然流产病例，发现从事玻璃钢生产和应用苯乙烯的女工，其自然流产率高于总人群的自然流产率。此外尚有报告，在造船厂从事高浓度苯乙烯作业的女工，其婴儿平均出生体重较对照组低4%。

【实验室检查】

尿中扁桃酸和苯酰甲酸，可作为生物学监测指标，一般认为在班末含量最高。检测时应采集班末或次日晨尿样，可供诊断时参考。近年来，有研究发现接触苯乙烯的工人和动物血液中ALAD活性明显降低，并与接触时间和浓度有关。体外研究结果表明：苯乙烯-7，8氧化物可使纯化的ALAD活性降低，并有时间和剂量的依赖关系，但苯乙烯无此作用，提示苯乙烯接触所致的红细胞ALAD的抑制，主要是苯乙烯-7，8氧化物的作用，认为红细胞ALAD活性可作为苯乙烯接触的敏感指标之一。

【诊断】

急性中毒，根据高浓度苯乙烯的接触史，结合临床表现，进行鉴别诊断后，一般不难诊断。慢性影响可通过职业人群流行病学调查、作业环境苯乙烯浓度卫生学监测和扁桃酸等生物学指标的观察，综合分析和判断。

【治疗】

急性中毒者迅速脱离中毒现场，污染部位用清水冲洗，更衣。一般采用对症抢救治疗措施。

三、甲苯二异氰酸酯中毒

甲苯二异氰酸酯（toluene diisocyanate，TDI）有两种异构体，为2，4-和2，6-甲苯二异氰酸酯。甲苯二异氰酸酯，通常所指的即2，4-甲苯二异氰酸酯。其同系物尚有二甲撑二异氰酸酯（MDI）、六甲撑二异氰酸酯（HDI）、萘撑二异氰酸酯（NDI）、聚甲撑聚苯基异氰酸酯（PAPI）等。此类化合物是制造聚氨酯树脂及其它泡沫塑料的主要原料。生产和使用过程中作业人员吸入过量甲苯二异氰酸酯可引起急性甲苯二异氰酸酯中毒（acute toluene diisocyanate poisoning）。甲苯二异氰酸酯为致敏物质，即使极小非中毒剂量也能引致严重的哮喘发作。

【病因】

甲苯二异氰酸酯为白色液体，分子量174.16，相对密度1.22，沸点238℃，蒸气相对密度6.0。不溶于水，可溶于丙酮、甲苯等多种有机溶剂。在生产和使用过程中，如蒸馏、配料、混合、发泡、喷涂等工序，TDI泄漏，聚氨酯树脂和塑料制品加热时，少量残存于成品中的TDI逸出，均可能造成中毒。

【发病机制】

TDI主要经呼吸道吸收，吸收后在体内分布很广，经水解代谢后通过尿排泄，主要代谢产物有6-bis（acetylamino）toluene。TDI对呼吸道有明显的刺激作用，人急性吸入浓度在0.35～0.92mg/m³时，眼和鼻粘膜即有刺激反应，粘膜灼伤浓度为13.57mg/m³，27.8mg/m³眼和呼吸道有严重刺激，也有报道接触TDI的刺激效应明显低于上述浓度。个体对TDI的毒作用效应尚可因其化学纯度和个体情况等因素而有差异。

TDI致过敏性哮喘的机制，据近年来研究报道主要有免疫学、药理学、非特异性刺激三种学说，多数学者认为属Ⅰ型、Ⅲ型变态反应或细胞免疫反应。一般认为化合物的致敏作用，不存在剂量反应关系，主要受接触者个人体质的影响，近年也有报道认为吸入浓度与体内特异性抗体、肺部过敏反应及皮肤过敏反应有剂量反应关系。TDI类化合物属半抗原，其本身无免疫抗原性，只是其化学性能活泼的-NCO与载体蛋白结合形成的新的抗原决定簇（NAD）以后才形成完整的抗原而具抗原性。有研究表明特异性抗体参与异氰酸酯的致敏过程，并提示速发型哮喘反应由特异性IgE抗体介导所致。通过分子水平研究，阐明了异氰酸酯哮喘Ⅰ型变态反应由特异性IgE和IgG抗体介导肥大细胞、嗜碱性粒细胞等脱颗粒，释放组织胺、5-羟色胺、白三烯等活性物质。有些学者推论Ⅲ型变态反应过敏毒素（C_{3a}、C_{5a}）引起的肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒，可能是导致支气管收缩的原因。有报道MDI所致过敏性哮喘也查见血清IgE和IgG水平升高。异氰酸基团-NCO与载体蛋白反应形成的复合物，尚可干扰呼吸系统神经末梢的递质乙酰胆碱和肾上腺素等。TDI也可使支气管、肺组织直接释放组织胺等递质，阻断β-肾上腺素能受体和促使迷走神经张力亢进，从而导致支气管平滑肌痉挛等生物效应。一定浓度的TDI，可抑制异丙基肾上腺素或前列腺素E对β_2受体的兴奋，使体内的cAMP水平下降，也导致递质释放。TDI可致气道高反应性、迷走神经支气管反射弧的阈限值降低或气道平滑肌敏感性增高。TDI过敏性哮喘还可能与遗传因素和

个体特异质有关。

【临床表现】

（一）急性中毒

急性接触 TDI 可出现上、下呼吸道非特异性症状和体征。鼻和咽喉刺激感，呼吸短促，气憋，咳嗽，胸骨后不适或疼痛，有明显的支气管化学性炎症或阻塞性支气管炎征象。发生过敏性肺炎，则患者呼吸道症状加重，甚至出现呼吸困难、紫绀、烦躁不安。全身症状可有恶心、呕吐、腹泻。这些症状可在数日内减轻或消失。在脱离 TDI 接触后呼吸道症状可持续数天、数月或数年。

眼接触 TDI 后可出现结膜和角膜化学性炎症，重者双眼角膜发生水肿和结膜感染，致视力模糊或减退等结膜炎和角膜结膜炎征象，在停止接触 TDI 后数天可恢复正常。

皮肤对 TDI 敏感者，可发生荨麻疹、皮炎、过敏性接触性皮炎、湿疹、痒疹和红斑性疹等皮肤损害。

（二）过敏性哮喘

TDI 是常见的化学致敏物。工人接触 TDI 后有少数人发生职业性哮喘，有个体差异，这可能与遗传因素或个体特异质有关。潜伏期长短不一，有的患者在接触后短时间内发病，有的患者在接触后数月甚至更长时间发病，也可能由于某种激发因素诱发。多数情况下发作与剂量无关，极小非中毒剂量即能引起严重哮喘发作，甚至哮喘持续状态。患者早期脱离接触后，可迅速好转或停止发作，但有的患者在停止接触 TDI 数月以至数年后，仍有哮喘发作，且伴有非特异性支气管高反应性（non-specific bronchial hyperreactivity）。

TDI 所致过敏性哮喘，可形成速发性、迟发性或双相哮喘反应（immediate, delayed, or biphasic asthmatic reactions）。速发性哮喘可在接触后数分钟内发病，迟发反应可在 2～8 小时内发病。多数人有非特异性支气管高反应性。

（三）慢性中毒

长期接触低浓度 TDI，所致慢性支气管炎、支气管扩张、肺气肿，甚至出现肺心病。有报道长期在 TDI 浓度＜$0.007mg/m^3$ 的环境中作业者，可有肺功能减退。

【实验室检查】

1．外周血象和嗜酸粒细胞计数检查。

2．胸部 X 线透视或摄片。

3．抗原特异性实验室指标检查

（1）变应原皮肤试验，一般采用皮内或点刺试验法。甲苯二异氰酸酯作为半抗原应事先与蛋白结合后进行皮试，并以载体蛋白作为对照试验。

（2）室内或职业性激发试验，由于实验室条件以及职业性哮喘本身特点的要求，必要时可采用职业性激发试验的方法检查，即患者在原生产岗位自然工作的情况下，进行临床及肺功能第一秒用力呼气量（FEV_1）观察，每 15 分钟～1 小时观察一次，观察 8 小时；或在班前、班后进行肺功能观察，连续三天，计算肺功能下降均数。接触异氰酸酯工人的呼吸功能测定表明，用力肺活量（FVC）和（FEV_1），在一个工作班次内有下降现象，并有接触一效应关系。

（3）抗原特异性抗体检查，包括特异性 IgE，特异性 IgG 或 IgG_4 等测定。据研究甲苯二异氰酸酯哮喘采用放射变应原吸附试验（RAST）及酶联免疫吸附试验（ELISA）方法，阳性率可高达 50%～100%。

【诊断】

诊断的主要依据是有确切的 TDI 接触史，出现呼吸系统病变和粘膜刺激征象，或有支气管哮喘发作的临床表现，结合现场劳动卫生学调查资料和实验室有关指标的检查结果，排除内科呼吸系统疾病，并调查肯定在接触 TDI 作业前，无支气管哮喘病史，方可诊断。

【治疗】

甲苯二异氰酸酯中毒或支气管哮喘患者，均需脱离现场，采取对症治疗，给予支气管解痉剂和抗过敏药物，充分供氧，防治感染。

四、有机氟中毒

有机氟高分子化合物生产、加工、成型过程中，发生意外事故，短时间内吸入高浓度有机氟气体，可引起有机氟中毒（organic fluoride poisoning）。

【病因】

有机氟是生产聚四氟乙烯塑料、合成橡胶、合成纤维、氟碳油、涂料等高分子化合物的原料，其中以生产聚四氟乙烯塑料用量最大。有机氟聚合物产品具有耐磨、防腐蚀、耐高低温（－200～＋250℃）等特性，用途广泛。

生产聚四氟乙烯是用二氟一氯甲烷（F_{22}）通过高温裂解制备四氟乙烯单体（tetrafluoroethylene monomer），再聚合而成。裂解过程中的裂解气，裂解残液和聚四氟乙烯加工高温热解产物均有剧毒和毒性较大的有机氟组分，裂解的残液气经色谱-

质谱仪分析鉴定，有八氟异丁烯、六氟丙烯、三氟氯乙烯、二氟一氯甲烷等。聚四氟乙烯热解时的氟光气，其毒性较光气大10倍。在生产、制造、加工、成型等过程中，操作、检修、电焊以及科研人员，如不注意防护，违反操作规程或温度失控以及管道、聚合釜等泄漏，均可导致作业人员发生有机氟中毒。

【毒代动力学】

氟代烃类有机氟化合物主要经呼吸道吸入机体。氟烷烃及氟烯烃经呼吸道吸入后，在肺泡的吸收率有差异，与其脂溶性和分压有关，低分压与低脂溶性的不易被肺泡吸收，仍以原形式由肺排出。一般氟烯烃通过肺泡的能力大于氟烷烃，这可能是氟烯烃主要损害肺部的原因之一。

氟烃类化合物吸收后，在体内分布有明显的选择性，其中以肺、肝、肾为最多，中性脂肪内有大量蓄积，而某些代谢产物无机氟化物则大部集中于骨组织。

氟烃化合物主要在肝脏代谢，其过程包括氧化、还原、水解及脱卤化反应和与葡萄糖醛酸、硫化物的结合。单氟烃类的代谢过程中间产物，往往成为氟烃类化合物的致毒因子。氟烯烃的代谢，如八氟异丁烯，在体内大都能氧化生成氟光气（COF_2）和氟化氢。六氟二氯丁烯及三氟乙醇等有机氟中毒动物组织中，发现有代谢产物三氟醋酸（CF_3COOH）。

氟烃类及其代谢产物在体内的排泄途径主要为呼吸道和泌尿道。挥发性氟烃如气溶胶性氟烷烃二氟一氯甲烷（F_{22}），在正常体温和气压下可经毛细血管渗入肺泡腔、随呼气排出体外，原形物排出较快，一般在停止吸入后1～2小时基本消失，经泌尿道排出持续时间较长。

【病理生理】

二氟一氯甲烷裂解气和裂解残液及其气相组分，均属亲肺毒物，对肺组织损害极为广泛。

有机氟中毒的机制尚未完全阐明。已知氟烯烃类易透过肺泡，对肺有选择性毒作用。实验证明残液气在肺组织中通过氧化、还原及其他反应，生成的三氟乙醛、三氟乙醇和最终产物三氟醋酸，是一类强成氢链物质，能破坏细胞的细胞器，导致细胞坏死，Ⅱ型细胞大量破坏，磷脂减少，又加剧肺泡通透性增高。由于血管壁及肺泡壁通透性增高，结果形成肺间质和肺泡水肿，致使肺循环紊乱，通气及灌流失去平衡，肺分流增加，从而造成持续的低氧血症。此外，可能由于免疫机制的参与，迅速地形成肺广泛而严重的纤维化，也可能由于缺乏激活羟脯氨酸羟化酶，使羟脯氨酸含量增加，导致肺成纤维细胞增生，胶原纤维含量增加。氟烷烃对心脏的作用，有人认为是由于中枢神经系统的反射作用、交感神经兴奋、儿茶酚胺释放和对心脏传导系统的直接毒作用，以及心肌和传导系统缺氧所致。

【临床表现】

（一）急性中毒

病情轻重程度和发病潜伏期的长短与吸入有机氟气体的浓度、时间和组分的毒性有密切关系。一般在吸入后1～6小时出现症状，潜伏期30分钟～24小时，多在7～20小时后症状加剧。发病初期主要有头晕、乏力、咽喉不适、胸闷、干咳，少数患者有恶心、呕吐。随病情发展，以上症状逐渐加重，咳嗽明显，咳粉红色泡沫痰，出现胸痛、气促、心悸、呼吸困难。体检见体温升高、呼吸加快、紫绀、咽部充血、心率增快、肺部呼吸音减低，肺有干、湿啰音，呈肺水肿征象。肝可增大。严重患者可出现成人呼吸窘迫综合征。血氧分析呈持续低氧血症。并可并发纵隔气肿、气胸，以及心肌和肾、肝等多脏器损害。

吸入有机氟聚合物热解产物所致急性发热，称聚合物烟热。其临床表现酷似金属烟热，患者有头痛、头昏、乏力、胸闷、恶心、关节酸痛、畏寒，随之体温升高，可达39℃左右，一般持续4～10小时，并可伴有出汗。24小时后可恢复。病情严重者可发展为肺水肿，甚至损害心肌及肝、肾。急性有机氟聚合物烟热，也可因肺内渗出物机化，发生肺纤维化。病理组织可见肺泡壁和肺泡腔内均有大量成纤维细胞，致使毛细血管及肺泡壁增生，肺泡壁增厚，甚至肺泡腔机化而消失。

（二）慢性中毒

长期从事有机氟作业的工人如有明显的神经衰弱综合征，骨骼X线摄片显示氟骨症征象者，可考虑诊断慢性中毒。

【实验室检查】

胸部X线检查和心电图检查，用于监护。外周血象、尿常规和肝、肾功能检查。测定尿乳酸脱氢酶、总氨基酸、无机氟、三氟醋酸，可供参考。监测血气分析对指导临床诊治和判断预后十分重要。

【诊断】

急性有机氟中毒的诊断，应根据短期内吸入高浓度有机氟的职业史，结合现场卫生学调查资料，以及以呼吸系统损害为主的临床表现，排除内科其

他疾病，综合分析后进行诊断。有些病例可并发心肌或肾脏病变。

【治疗】

急性中毒的治疗

1. 迅速移离现场，密切观察病情变化，卧床休息，注意保暖。

2. 早期供氧，给予对症抢救治疗措施。

3. 防治肺水肿，早期给予足量、短程肾上腺皮质激素，同时并可防治肺纤维化的发生和发展。

4. 出现成人呼吸窘迫综合征或肝、肾损害，治疗处理方法同内科。

5. 支持疗法。

6. 防治感染。

五、氯丁二烯中毒

氯丁二烯（chloroprene）是制造氯丁橡胶或其他聚氯丁二烯产品的单体，在生产和使用过程中，作业人员吸入过量氯丁二烯蒸气，可引起氯丁二烯中毒（chloroprene poisoning）。

【病因】

氯丁二烯为无色、易挥发、有刺激气味的液体。分子量 88.54。沸点 59.4℃。蒸气密度 3.0g/L。微溶于水，易溶于乙醇、乙醚、苯、氯仿等有机溶剂。易燃，在光和催化剂作用下迅速聚合，在空气中易氧化，形成过氧聚合物。接触开放性火焰或火花，可分解为光气等高毒物质。氯丁二烯除可制造氯丁橡胶或其他聚氯丁二烯产品外，尚可作为粘合剂的氯丁胶乳及建筑物防水层氯丁胶沥青的单体。

在制造氯丁二烯的合成、聚合工段，以及断键、凝聚、干燥等过程中，可接触到较多量的氯丁二烯。此类生产工序常有氯丁二烯单体蒸气逸出，使用过程中也有接触机会。在氯丁橡胶加工时，如烘胶、密炼、压延、硫化等操作中都会有氯丁二烯蒸气逸出。以上作业如不注意防护，或发生意外事故，均可造成中毒。

【毒代动力学】

氯丁二烯经呼吸道或皮肤吸收进入体内后，主要分布于富含脂肪及脂质的组织中。氯丁二烯为卤代烃，通过单胺氧化酶的作用，在肝转化为环氧化物，并与还原型谷胱甘肽（GSH）结合，分子重排，经酶或非酶水解而解毒。在环氧化之前，氯丁二烯还可能发生过氧化作用，部分氯丁二烯的环氧化物有可能先转化为醛，然后与 GSH 结合，因此，氯丁二烯在肝脏内尚可转化为过氧化物和醛，这些中间代谢产物均可对大分子产生氧化作用，从而损伤细胞和组织。

【病理和病理生理】

氯丁二烯的实验研究证实可对机体产生多器官损害。①中枢神经系统：急性吸入中毒有中枢神经毒作用。剖检见脑膜血管充血，镜检可见脑小血管周围出血，并有脑水肿或散在性神经节细胞坏死。慢性染毒脑组织病理学改变为血管通透性增高，逐渐发展为血管硬化和透明性变，神经细胞肿胀和出现空泡，神经胶质细胞弥漫性扩张。②呼吸系统：可出现粘膜刺激症状，高浓度出现呼吸抑制。剖检可见肺水肿、肺气肿、肺出血和支气管肺炎。

发病机制，一般认为主要是氯丁二烯在体内生物转化过程中过量消耗还原型谷胱甘肽（GSH）。肺、肝、红细胞内 GSH 明显减少而引起损害。脱发可能是由于 GSH 耗竭后，毛发组分中的半胱氨酸也随之耗竭所致。

【临床表现】

（一）急性中毒

中毒患者有头晕、头痛、乏力、四肢麻木、步态不稳，或有短暂的意识障碍，并有恶心、呕吐。出现粘膜刺激症状，肺部可散在干湿啰音。病情发展，继之出现胸闷、气急、脉搏细弱、昏迷、癫痫样抽搐。

（二）慢性中毒

患者多有神经衰弱综合征，可有肝肿大、肝区疼痛、肝功能异常，停止接触后可好转。

毛发可出现秃发（alopecia），严重时甚至全秃；有时眉毛、睫毛、腋毛和阴毛也脱落，但胡须脱落者不多见。脱离接触后数周至数月，毛发可重新生长，经反复多次脱发后，往往不再脱发。

接触氯丁二烯初期，可见指甲色素沉着，先于甲板根部出现深褐色，逐渐波及整个甲板。拇指指甲较多见，也可累及其他指甲，有的单侧手出现，也可有双手发生。少数人可发生接触性皮炎，出现斑疹、湿疹或出现毛囊炎等。

【诊断】

根据氯丁二烯蒸气或液体密切接触史、劳动卫生学调查资料，结合临床表现特点，进行综合分析，排除其他疾病后，可诊断为氯丁二烯中毒。

慢性中毒应与病毒性肝炎或内科其他病引起的肝病，以及皮肤科脂溢性脱发相鉴别。

【治疗】

（一）急性中毒

立即使患者离开中毒现场，保持安静，保暖，

给氧，清洗皮肤，更换污染的衣服，眼部污染可用清水或生理盐水，或1%～2%碳酸氢钠溶液冲洗。同时给予对症抢救治疗措施及支持疗法。应用半胱氨酸肌注，根据病情每次100～200mg（以磷酸三钠缓冲液2ml稀释），每日一次。保肝治疗。

（二）慢性中毒

适当休息和加强营养，对症治疗，给予半胱氨酸肌注。中毒性肝病同内科保肝治疗方法。

（王淑芬）

参考文献

1. 王世俊主编．临床职业病学．北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1994．226
2. 吴振球，等．高分子化合物的毒性和防护（增订版）．北京：人民卫生出版社，1986
3. 王淑芬，王世俊主编．职业病症状诊断．北京：人民卫生出版社，1987．419
4. 裴　淑，等．氯乙烯接触者尿中硫撑双乙酸排泄规律的探讨．中华预防医学杂志，1986，20(2):87
5. 黄　敏，等．苯乙烯对作业人员外周血细胞遗传损伤的研究．中华预防医学杂志，1992，26(5):272
6. 刘镜愉，等．甲苯二异氰酸酯引起职业性哮喘及病因诊断学研究．中华预防医学杂志，1985，4:209
7. 刘凤华，等．二异氰酸酯化合物所致哮喘的免疫学研究进展．国外医学卫生学分册，1992，(3):149
8. 丁训诚，等．F_{22}裂解残液气体的肺脏毒性．职业医学，1985，12(1):2
9. 王莹，等．氟塑料分解产物急性中毒92例临床报告．中华医学杂志，1982，62(2):358
10. 王吉科，等．氯丁二烯中毒6例临床分析．中华劳动卫生职业病杂志，1985，3(3):164
11. 李寿琪，等．氯丁二烯致癌性研究．中华劳动卫生职业病杂志，1985，3(3):129
12. ATSDR. Vinyl Chloride Toxicity. Case Studies. Environ Med, 1990, 2:9
13. Bernstein, et al. The low prevalence of occupational asthma and antibody-dependent sensitization to diphenylmethane diisocyanate in a plant engineered for minimal exposure to diisocyanates. J Allergy Clin Immunol, 1993, 92(3):387
14. Fujita H, et al. Decreased erythrocyte aminolevulinate dehydratase activity after styrene exposure. Biochem Pharmacol, 1987, 39(5):711
15. WHO. Styrene. Environ Health Criteria 26, Geneva: WHO, 1983
16. WHO. Toluene Diisocyanates. Environ Health Criteria 75, Geneva: WHO, 1987

第七节　其他有机化合物中毒

除前几节讲述的有机化合物中毒外，常见的还有如下几类：有机金属类、醇类、酚类、烃类等。分别介绍如下：

一、有机金属类

常见的有机金属有烷基铝（alkyl aluminium）、羰基金属（metal carbonyl）、四乙基铅（tetraethyl lead）、烃基锡（alkyl tin）等。前两类化合物如氯化二乙基铝、氯化二异丁基铝、三乙基铝、三异丁基铝、羰基镍、羰基钴等具有强烈刺激作用，皮肤接触可致皮炎、灼伤，甚至坏死，其蒸气可致化学性眼炎、上呼吸道炎、肺炎、肺水肿，甚至肺出血。羰基金属还对肝、肾、心肌等组织有损伤作用；长期接触这些物质可能引起神经衰弱及眼、呼吸道慢性炎症。四乙基铅和烃基锡毒性较大，故作详细阐述。

（一）四乙基铅中毒

【病因】

四乙基铅$[Pb(C_2H_5)_4]$分子量323.5，为带有水果香味的无色油状液体，相对密度1.65，熔点-135℃，沸点200℃；135℃时铅与乙基开始分解，400℃时完全分解；易挥发，0℃时即能产生大量蒸气，相对密度为11.2；不溶于水，易溶于有机溶剂和脂肪；遇明火或氧化剂可燃烧，加热可引起爆炸。

目前多用铅钠钾合金在催化剂作用下与氯乙烷高压合成，主要用作动力汽油抗爆剂。主要接触机会为四乙基铅的生产、运输、装卸、储存、混料或清洗其储罐等生产过程，日常生活中发生四乙基铅中毒较为罕见。

【病理生理】

呼吸道吸入四乙基铅蒸气为引起中毒的主要途径；胃肠道和皮肤也容易吸收。进入机体后主要分布于富含脂质的器官，如脑、肝、肾等；它在肝脏微粒体酶的作用下可很快脱烷基为三乙基铅，尔后缓慢分解为二乙基铅和无机铅，由尿和粪便排出。

四乙基铅的毒性主要由其代谢产物三乙基铅引起，后者可抑制脑内葡萄糖代谢，阻碍能量供应，造成组织损伤。急性中毒时以丘脑、下丘脑、海马、小脑、皮质额区等损伤最为明显，可见局部小血管扩张淤滞，神经细胞肿胀、变性、萎缩、变形等，故临床上以精神症状和自主神经症状为主。慢

性中毒时则以大脑皮质血管变化为主，使供血受限，易引起神经衰弱症状。

【临床表现】

1. 急性中毒　主要因短期内接触大量四乙基铅引起，往往有数小时到数天的潜伏期；接触量较小时，潜伏期可长达2～3周，症状也相对较轻。初期症状主要为失眠、恶梦、头部胀痛，继而出现乏力、多汗、健忘、焦虑、恐惧，并伴有明显消化系症状，如口中金属味、恶心、呕吐、食欲不振等。此时若脱离接触，适当治疗，1～2周左右即可恢复。

在前述表现基础上若出现感觉异常、言语迟钝、不能分辨时间地点及谵妄、幻听、幻视、狂躁、精神失常，甚至有癫痫样发作、抽搐、昏迷等表现，多提示病情重笃，严重者可并发呼吸循环衰竭。典型病人体检可发现体温、脉搏、血压均降低，称为“三低征”。此时进行治疗虽可控制病情，但易发生神经衰弱、感觉异常及性格改变等后遗症。

血铅或尿铅增高、血δ-氨基酮戊酸脱水酶(ALAD)活性降低可提示有过量四乙基铅接触，但不能当作中毒根据。急性中毒诊断的主要依据是短期内大量接触四乙基铅的病史、同工作者有类似发病情况及典型的临床症状：在神经衰弱的基础上出现性格改变、精神症状，特别是有“三低征”及谵妄、震颤、抽搐、昏迷等中毒性脑病表现，但应注意与急性汽油中毒、癔病、精神分裂症或其他类型精神病鉴别。

2. 慢性中毒　长期接触一定浓度的四乙基铅可引起慢性中毒，主要表现为神经衰弱、自主神经功能紊乱、性功能减退、月经失调等，并可出现“三低征”、间脑综合征、性格改变甚或精神失常，还有出现周围神经病的报道。但其诊断相对较为困难，主要根据长期接触一定量四乙基铅的确切病史及神经系统表现，但应注意与其他原因引起的神经-精神改变鉴别。

【治疗】

急性中毒病人应尽速脱离接触，脱去污染衣物，先用无铅汽油或柴油清除四乙基铅，再用肥皂及清水洗净皮肤。解毒剂为巯乙胺（mercaptoethylamine)，可阻止四乙基铅透过血脑屏障，减轻神经系统症状，一般为200～400mg加入250ml葡萄糖液中滴注，每日一次，症状改善后酌情减量，7日为一疗程。肝肾功能不良者应注意保护其功能，并加强补液利尿以减轻不良作用。其他络合剂疗效皆不佳。重症患者尤应重视对症支持治疗，有明显精神症状及脑病症状者，宜给足量镇静剂（氟哌啶醇、安定、冬眠药物、中药、针灸等），并积极防治脑水肿，防止过度兴奋、颅内高压、脑缺血缺氧等病理状态危及生命。

慢性中毒主要为对症治疗，病人应调离四乙基铅作业；无需进行驱铅治疗。

【预防】

生产过程尽量机械化、自动化、密闭化，运输、贮存、分装等过程尤应防止滴漏。直接操作时应佩戴防毒面具及防护手套、工作服。衣物、器械、地面污染时应尽快用20%漂白粉液或2%高锰酸钾液清洗。工人应接受防护知识教育;就业前应进行体检,精神疾患、神经系统功能或器质性疾患、严重肝肾疾患为作业禁忌证。工作后应有健康监护,至少每年进行一次包括尿铅测定的检查。

（二）烃基锡中毒

【病因】

烃基锡化合物由于所含烃基数目不同而有很多种类，用途最广的为二烃基锡、三烃基锡和四烃基锡，如二乙基二氯化锡、二丁基二氯化锡、二丁基二月桂酸锡、三甲基氯化锡、三乙基溴化锡、三乙基氯化锡、三苯基氢氧化锡、三苄基氯化锡、三乙基醋酸锡、四甲基锡、四乙基锡、四苯基锡等，多为具有挥发性的油状液体或固体，有腐草味及刺激性，难溶于水，易溶于有机溶剂。

烃基锡主要用作杀虫剂、杀菌剂、防霉剂、防锈剂及塑料催化剂、稳定剂、防老剂。

【病理生理】

烃基锡可通过呼吸道、消化道和皮肤粘膜吸收入体，个别化合物如三苯基锡等则不易透过完整皮肤。吸收入体后主要分布于肝，其次为肾、脾、心、肺、脑等，不同化合物、不同动物的分布状况可有差异。在肝内通过脱烃基进行代谢，主要经尿和粪便排出，少量经唾液、乳汁、呼气等外排。

烃基锡类的毒性主要取决于烃基的种类和数目，如一烃基锡的毒性最低，应用也少，随烃基数增加，毒性也增加，但四烃基锡需在肝脏转化为三烃基锡方能发挥毒性，故其毒性与三烃基锡相似。烃基基团如被卤素尤其是氯取代，毒性可增大。

不同烃基锡类的毒性机制不同，如二烃基锡类对巯基有明显亲和力，可抑制巯基酶如α-酮戊酸氧化酶，阻滞三羧循环。三烃基锡类则通过抑制氧化磷酸化反应阻碍高能磷酸键生成，但其毒性作用为何定位于不同靶器官，如二烃基锡类主要损害肝胆

系统，三烃基锡类主要损害中枢神经系统，仍有待澄清。

【临床表现】

1. 急性中毒 二烃基锡急性中毒较为少见，由于刺激性较强，吸入其蒸气可于数十分钟内引起化学性上呼吸道炎、支气管炎、肺炎、肺水肿，数十小时后可引起胆道炎症及肝损害，最近还见有引起肾和心肌损害的报告。

三烃基锡和四烃基锡急性中毒的症状相似，接触后即有眼鼻刺激症状，但全身症状的出现则有一定潜伏期，其长短与化合物种类、吸收量、健康状况、个体敏感性、其他毒物联合作用等因素有关，一般为1～5天，也有短至几十分钟或长达十余日者。最初表现为神经衰弱，尤以剧烈头痛为突出，夜间尤甚；其次为明显乏力、多汗、食欲减退、恶心。出现频繁呕吐、运动障碍、排尿困难或尿潴留、意识障碍、嗜睡、精神失常、血压升高而呼吸脉搏减慢等为病情较重的表现。如进而出现全身抽搐或强直、软瘫，或有昏迷、血压急剧下降、脉搏弱快、呼吸浅而不规则、体温升高、瞳孔不等大或散大等严重脑水肿表现，多提示病情十分重笃，随时可发生呼吸心跳骤停。

2. 慢性中毒 长期接触烃基锡类可引起神经衰弱及不同程度的眼、鼻及上呼吸道慢性炎症。

3. 皮肤接触 可引起接触性皮炎或过敏性皮炎，三丁基锡或二丁基锡类尚可造成皮肤灼伤。

【诊断和鉴别诊断】

急性中毒的诊断主要依据明确的烃基锡过量接触史、同工作者有类似发病情况及典型的临床表现如大量接触三烃基锡或四烃基锡后出现大汗、乏力等氧化磷酸化反应抑制的表现及头痛、呕吐、抽搐、昏迷等急性脑水肿表现。此种中毒性脑水肿颅压并非急剧性上升，故早期未查见视乳头水肿并不能排除脑水肿存在。腰穿有助于病因鉴别及观察脑室压力，因可能诱发脑疝，故应十分慎重。头颅平片或头颅CT、MRI检查有助于早期发现脑水肿，但不能判别病因。尿锡增加可提示有过量有机锡接触，不能当作中毒依据。二烃基锡中毒应注意与卤代烃中毒、病毒性肝炎等鉴别；三烃基锡或四烃基锡中毒则应注意与其他原因所致中毒性脑病如有机溶剂、卤代烃、杀虫剂以及其他原因所致急性颅压升高如脑溢血、蛛网膜下腔出血、高血压脑病、脑栓塞、急性水中毒，甚至癔病相鉴别。

慢性中毒因特异表现不多，目前尚无确切指标可供参考，需根据接触史及临床表现综合分析鉴别，困难较大。

【治疗】

二烃基锡急性中毒时可投用巯基类药物，有一定解毒效果，其他烃基锡类无特殊解毒剂，因而烃基锡急性中毒的治疗要点一是尽早脱离接触，二是积极对症处理。如二烃基锡应以保肝利胆、防治肺水肿的措施为主。三烃基和四烃基锡则以防治脑水肿为主，并维持好呼吸循环功能，主要措施如积极给氧，有条件可尽早投用高压氧治疗。适当利尿脱水，速尿、利尿酸钠、醋唑磺胺等尚有减少脑脊液分泌降低颅压之功。应用糖皮质激素及纳洛酮；补给能量及脑代谢赋活剂。早期投用氧自由基清除剂（甘露醇、Vit C、Vit E、SOD、CoQ_{10}、谷胱甘肽、氯丙嗪等）及钙通道阻滞剂（尼莫地平、异搏定、心可定、利多氟嗪等）。必要时投用冬眠药物及过度机械换气以减轻颅内压，积极处理并发症，如呼吸循环衰竭、代谢性酸中毒等。

慢性中毒者应调离岗位，对症治疗。

【预防】

应尽量密闭操作，需直接操作时应佩戴防毒面罩、手套、工作服等防护用具，防止污染皮肤。环境污染可用20%漂白粉液或0.1%高锰酸钾液清除。施用烃基锡农药的作物需经一定期限，使残毒低至安全限后方可收割。烃基锡处理过的种子应与粮食分开存放，以免误食。就业前应进行体检，神经系统功能或器质性疾患、慢性肝肾及皮肤疾患、妊娠和哺乳期妇女为烃基锡作业禁忌证。岗位工人应有经常健康监护，至少每年有一次包括神经精神科检查和尿锡测定在内的体检。

二、醇类

醇类是脂烃或芳烃侧链上的碳原子带有羟基的化合物，临床多见或毒性较大的醇类主要有乙醇、甲醇、乙二醇、氯乙醇等。乙醇已在生活性中毒章介绍，其余三种分述于下。

（一）甲醇中毒

【病因】

甲醇（methyl alcohol, methanol）也称木醇，结构式CH_3OH，分子量32.04，为带有酒精气味、无色透明的挥发性液体，相对密度0.7915，熔点-97.8℃，沸点64.7℃，蒸气密度1.11；易与水和多种有机溶剂混溶，与苯部分混溶，微溶于脂肪和油类；加热、明火或氧化时易燃烧或爆炸。

甲醇是重要的化工原料和有机合成介质，广泛用作颜料溶剂或清洗剂、抗冻剂、防腐剂成分，还

可用作动力燃料、固体燃料原料。职业性过量接触可引起急慢性中毒，但临床常见者为急性甲醇中毒，且多由口服引起。

【病理生理】

甲醇易由呼吸道和胃肠道吸收，完整皮肤可部分吸收；进入机体后可迅速分布到各组织器官，含量与该组织含水量成正比，如血液、脑脊液、房水、泪液中含量均高，实质器官中则以肝、肾、胃肠道、肺等为高，脑、肌肉、骨髓、脂肪等含量较低。

体内的甲醇约10%以原形从呼气和尿液排出，其余部分主要在肝内被醇脱氢酶（alcohol dehydrogenase）氧化成甲醛，再以极快速度被甲醛脱氢酶（formaldehyde dehydrogenase）氧化为甲酸（formate），再经依赖叶酸的途径进入一碳物质代谢池，生成 CO_2 和 H_2O。此一过程与乙醇的代谢颇为类似，但速率仅为乙醇的1/7，十分缓慢，从体内清除的半减期约为15～30小时。

甲醇本身仅具轻微麻醉作用，目前认为其毒性主要由其代谢产物甲酸引起，因投用其代谢竞争物乙醇抑制其代谢转化时可减轻其毒性。甲醇摄入后其中间代谢物甲醛代谢十分迅速，任何组织或体液中均难测出，但甲酸含量则明显增高。用甲酸给猴染毒，毒性表现和甲醇中毒相同。甲酸可抑制细胞色素氧化酶活性从而阻遏生物氧化过程和糖的有氧代谢。大脑主要由葡萄糖氧化提供能量且耗能甚多，故最易受损。直接与房水接触的视神经末梢损害尤为明显，全身组织也因甲酸及乳酸堆积而发生酸中毒。甲醇代谢过程中各脱氢酶的辅酶都是辅酶Ⅰ（NAD），由于还原型辅酶Ⅰ（$NADH^+$）大量生成，$NADH^+$/NAD比例增高，大大强化丙酮酸还原为乳酸的反应，加重了乳酸在体内堆积。甲醇中毒病理检查可见视神经乳头和视神经纤维明显水肿变性，晚期尚可见视神经萎缩；另有广泛性脑水肿，豆状核可有出血及软化坏死，甚至脑干也可出血。

【临床表现】

1. 急性中毒　口服甲醇5ml即可引起中毒，15ml可引起失明，30～60ml可能致死。同时饮用乙醇常可使症状和毒性减轻，但长期饮酒或叶酸缺乏者则可使甲醇毒性明显增加。

口服中毒者可于数十分钟内出现前驱症状，主要为中枢神经系统表现，如头晕、头痛、嗜睡、酩酊状态等，逐渐加重。经12～18小时潜伏期，甲醇大量转化为甲酸后，出现特异性表现：①中毒性脑病表现：剧烈头痛、眩晕、恶心、呕吐、谵妄、精神症状、抽搐、昏迷等；②酸中毒表现：呼吸深快、脉搏加速、疲乏无力，严重者出现Kussmaul呼吸、脉搏弱慢、血压下降。化验可见 CO_2CP↓、$PaCO_2$↓、HCO_3^-↓、BE↓、血pH↓，血钾和阴离子间隙（AG）↑；③视神经损害表现：初为视力模糊、畏光、眼痛，继而出现闪光感、眼前黑点、复视、视力减退、瞳孔散大、对光反射减弱，周边视野缩小。眼底检查可见视乳头充血、视网膜水肿；严重者可以失明，眼底检查可见视神经萎缩；④其他表现：不少病人并发急性胰腺炎，可有上腹疼痛、血清淀粉酶升高。还有报告可出现心肌、肝、肾损害及周围神经病。

吸入甲醇蒸气引起急性中毒者前驱症状常不明显，多在1～4天潜伏期后逐渐出现前述典型的中毒表现。

急性甲醇中毒的诊断主要依据：①大量甲醇口服或其蒸气急性吸入史；②典型的临床表现，如中毒性脑病、代谢性酸中毒、视神经损害等，且化验和有关检查支持上述疾病；③血中甲醇浓度升高（>1.6mmol/L或>5mg/dl）或甲酸浓度升高（>0.65mmol/L或>3.0mg/dl）。

2. 慢性中毒　长期接触甲醇可引起神经衰弱、视力减退、皮炎或湿疹，但尚无引起视神经损害的报告。由于缺乏特异指标，诊断较为困难，需综合分析细致鉴别后方能诊断。

【治疗】

1. 急性中毒　主要措施为：①尽早中止接触；有皮肤污染者脱去污染的衣物，用肥皂及清水洗净皮肤；口服者应尽早引吐、洗胃；②口服量不大时可服入50%乙醇2～3ml/kg；口服量较大时或血中甲醇浓度>6mmol/L（>20mg/dl），可按10ml/kg剂量静脉滴注，速度为每小时1～5ml/kg，使血中乙醇浓度维持在22mmol/L（100mg/dl）以上，方能有效抑制甲醇氧化，减轻其毒性（有长期饮酒史者输液速度需加倍），直至血中甲醇浓度降至6mmol/L以下；③口服甲醇量过大，血中甲醇浓度超过16mmol/L（50mg/dl）或甲酸浓度超过4mmol/L（20mg/dl）者，应尽速采用血液透析治疗，直至血中甲醇浓度降至8mmol/L（25mg/dl）以下。透析的同时仍需继续输注乙醇（每小时3ml/kg），以利甲醇清除；④纠正酸中毒：尽早口服碳酸氢钠，使尿液保持碱性，严重者可静脉滴注4%碳酸氢钠。根据血液pH值及 HCO_3^- 值调整剂量及输液速度，正常后仍需口服维持3～5天；

⑤防治脑水肿：可参阅烃基锡有关内容；⑥对症支持治疗：如适当补液利尿、补充维生素类，尤其是B族、C和E。纳络酮有助于改善意识障碍。呼吸兴奋剂及血管活性药物可以防治呼吸循环衰竭。癫痫样发作则可投用苯妥英钠、速效巴比妥类、地西泮等；⑦其他：叶酸可加速甲酸代谢，甲基吡唑（methyl pyrazole）可抑制醇脱氢酶从而有助于减轻甲醇毒性，但临床应用尚缺乏经验。

2. 慢性中毒 应脱离接触，对症支持治疗为主。

（二）乙二醇中毒

【病因】

乙二醇（ethylene glycol，1,2-ethanediol）也称甘醇，结构式为 $HOCH_2CH_2OH$，分子量 62.07，为无色透明、略带甜香味、具吸湿性的粘稠液体，相对密度 1.11，沸点 197.6℃，不易蒸发；可溶于乙醇、醛、酮及水，但不溶于烃类。

乙二醇由氯乙醇水解或环氧乙烷水合制得，是重要的化工原料和溶剂，多用于制备涤纶纤维、树脂、染料、炸药、化妆品、抗冻剂等。本品不易蒸发，故吸入中毒及慢性中毒均不多见，临床病例主要为口服所致急性中毒。

【病理生理】 本品易为胃肠道吸收，蒸气也可经呼吸道吸收，完整皮肤也可部分吸收。吸收入体的乙二醇可迅速分布于全身体液与组织。口服后血中峰值时间为第1～4小时，体内半减期为2～3天。体内的乙二醇仅20%左右以原形从尿中排出，其余部分则在肝被醇脱氢酶氧化为乙醇醛（glycolaldehyde），并被醛脱氢酶很快氧化为乙醇酸（glycollic acid），故尿中很难检出乙醇醛。乙醇酸约有50%从尿中排出，另一半则转化为乙醛酸（glyoxylic acid）；小部分乙醛酸转化为甘氨酸，经叶酸依赖途径进入一碳物质代谢池生成 CO_2 和 H_2O，大部分乙醛酸转化为乙二酸或称草酸（oxalic acid），并与体液中钙离子结合生成不溶性草酸钙。

乙二醇本身对中枢神经系统具有抑制作用，其代谢产物如乙醇醛、乙醇酸、草酸等，可抑制组织的有氧代谢，故可明显增强乙二醇对中枢神经的损害作用，甚至引起脑细胞水肿。这些代谢产物还可导致全身代谢性酸中毒。和甲醇一样，乙二醇不断氧化代谢过程中生成的大量还原型辅酶Ⅰ使 $NADH^+/NAD\uparrow$，则促使丙酮酸转化为乳酸，可明显加重酸中毒程度。草酸钙的生成不仅导致明显低钙血症，而且草酸钙在肾小管、脑膜、微血管、心外膜、肺间质、肝脏等处的沉积及继发性损害，常可导致急性肾小管坏死、急性肾功能衰竭、脑损害、心律失常、心脏扩大、肺水肿等表现。

【临床表现】 口服乙二醇的致死量约为100ml（成人），血中乙二醇浓度达3mmol/L（20mg/dl）时即可出现症状，约相当于0.1ml/kg的剂量，亦即服入一口乙二醇即可有不良反应发生。其临床表现可大致分为三期：

1. 中枢神经系统反应期 多在口服后30分钟内出现，可持续12小时。初为头痛、头晕、步态不稳、酩酊状态，继有恶心、呕吐甚或呕血、嗜睡，严重者出现意识障碍、癫痫样发作、肌阵挛。检查可见眼球震颤、眼球及下肢外展肌群麻痹、反射抑制及视神经乳头水肿。化验可见血及尿中乙二醇明显增加，后期可见血及尿中乙醇酸也增加。血浆渗透压增加，pH下降，血钙下降。尿中可见大量草酸钙结晶及红细胞、蛋白质、管型。

2. 全身反应期 多在口服12小时后出现，主要由严重酸中毒、重要组织器官草酸钙沉着、低血钙等原因引起。可见前述表现加重，并出现昏迷、肺水肿、心动过速、心脏扩大、充血性心力衰竭、紫绀、呼吸困难、Kussmaul呼吸、缺钙性抽搐、血压下降等表现，可持续12～72小时。此多见于口服量较大的重症患者，随时可因呼吸循环衰竭而死亡。化验可见血、尿中乙二醇浓度有所下降，但乙醇酸水平增高。酸中毒、低血钙、血浆渗透压及阴离子间隙增大等均更为明显；肝功能可出现异常。

3. 急性肾脏损害期 多于口服后1～3天出现此阶段表现。轻者全身反应期可不明显，肾损害亦较轻，除前述尿液改变外，仅见肾小球滤过率（GFR）、BUN、血肌酐有轻度异常，但可较快恢复。重者在经过全身反应期后，出现肾区疼痛及急性肾功能衰竭表现，且多为少尿型，尿量常＜10～15ml/h。此外还可见尿比重降低、尿渗透压降低、尿钠增加等，GFR明显降低（＜30ml/min），血肌酐、BUN、血钾等明显增高等，严重者可因尿闭而死亡。

急性乙二醇中毒的诊断要点是：①明确的乙二醇摄入史；②患者出现酩酊状态而呼出气无乙醇味，但有少许芳香气味；③早期可见血及尿中乙二醇浓度升高，晚期则见血及尿中乙醇酸水平升高；④高阴离子间隙性代谢性酸中毒、血浆渗透压升高、血钙降低；⑤尿中出现大量草酸钙结晶，晚期有急性肾功能衰竭表现。

【治疗】

主要措施有：①口服后应尽早催吐、洗胃，给

活性炭粉 50g 以吸附残余乙二醇，并适当补液及利尿，加强乙二醇排出。②尽早投用乙醇，通过与之竞争醇脱氢酶而抑制乙二醇的代谢，使之能以原形由尿排出；此一疗法可使体内乙二醇的半减期缩短至 17 小时。已知服入乙二醇过多或血中浓度＞3mmol/L（＞20mg/dl）即应投用乙醇，用法同甲醇中毒。③服入乙二醇量过大或有难以纠正的代谢性酸中毒，或血中乙二醇浓度＞8mmol/L（＞50mg/dl），即应使用血液透析治疗，可使体内乙二醇半减期进而缩短至 3 小时左右。透析时仍需继续投用乙醇，具体实施办法可参考甲醇中毒，直至血中乙二醇浓度降至 1.5mmol/L（10mg/dl）以下。还有报告采用血液灌流技术用活性炭吸附血中乙二醇也有相当效果，可比正常清除速度提高一倍，但每 1.5～2 小时应更换活性炭一次。④积极给予对症支持治疗，如防治脑水肿、纠正酸中毒等，可参考甲醇中毒。乙二醇中毒还应注意纠正低钙血症，如静脉注射 10％葡萄糖酸钙，每次 10ml；防治肺水肿及心力衰竭，如给氧、利尿剂（速尿、利尿酸钠）、外周血管扩张剂（硝酸甘油、哌唑嗪等）、糖皮质激素、强心甙等。防治急性肾功能衰竭，如尽早进行血液透析治疗、补足血容量并积极利尿（甘露醇或山梨醇，或与呋塞米（速尿）联用）、解除肾血管痉挛（多巴胺、莨菪碱、川芎嗪等）、糖皮质激素、氧自由基清除剂（低分子右旋糖酐、Vit C、谷胱甘肽、氯丙嗪、巴比妥类等）、钙通道阻滞剂，严重者可用血管紧张素拮抗剂、肾上腺素能拮抗剂等，以切断急性肾功能衰竭的恶性发展环节。⑤其他治疗，如保肝治疗，补充 B 族维生素等。有研究表明，维生素 B_6（0.5g 肌注，每日 4 次）可促进乙醛酸转化为甘氨酸的代谢过程，维生素 B_1（0.1g 肌注，每日 4 次）可促进乙醛酸转化为 α-羟基-β-酮己二酸，从而减少草酸生成，故可作为乙二醇的辅助解毒剂使用。近年来又发现甲基吡唑对醇脱氢酶具明显抑制作用，有助于减轻乙二醇毒性，并在临床上应用成功（20mg/kg/d 口服或 9.5mg/kg 早期静脉注射），值得注意。

（三）氯乙醇中毒

氯乙醇（chloroethanol, chloroethyl alcohol）也称乙撑氯醇（ethylene chlorohydrin），为无色透明带醚样气味甘油状液体，具挥发性，但无明显刺激性，可溶于各种有机溶剂及水。主要用作制造乙二醇、环氧乙烷及某些农药的原料，也常用作造纸、纺织、有机合成（醋酸纤维素、树脂）等生产的溶剂，还用作矿物油脱蜡、脱环烃及土豆、种籽的催芽剂。使用环氧乙烷进行熏蒸消毒时也可产生氯乙醇蒸气。

氯乙醇可经呼吸道、胃肠道吸收，致死量约 1～2ml；皮肤也易吸收，10ml 左右氯乙醇污染皮肤即可能致死。吸收入体内的氯乙醇可迅速分布于全身各组织。主要代谢途径是在肝内被醇脱氢酶、辅酶Ⅰ等氧化为氯乙醛（chloroacetaldehyde），氯乙醛可迅速与体内还原型谷胱甘肽结合。实验研究可见氯乙醇中毒动物肝、肾等器官中谷胱甘肽含量急剧下降。充足的谷胱甘肽补入常可使氯乙醇的毒性减轻。投用乙醇与氯乙醇竞争醇脱氢酶抑制氯乙醇的氧化也可减轻其毒性，因而推测氯乙醇的毒性可能主要由其代谢产物氯乙醛引起。其急性毒性靶器官主要是肝，其次为肺、脑、肾。病理检查可见中毒动物肝、肾组织充血、变性、点状坏死及脂肪浸润，肺水肿、脑水肿；但氯乙醇代谢甚快，无蓄积作用。有研究表明氯乙醇具有致突变作用，但证据尚不充分。

除氯乙醇原液对眼、皮肤、粘膜有一定刺激性外，即使吸入其浓度高达危险水平的蒸气亦无刺激性或明显气味，故不易使人觉察。吸入早期，仅有困倦、头晕、恶心、呕吐等症状。经数十分钟（最常见于 12 小时内）潜伏期后，前述症状明显加重，可有剧烈呕吐、腹泻、头痛、眩晕、烦渴、大汗、脱水、共济失调、视力障碍、上肢抽搐及呼吸困难，甚至紫绀、肺水肿、意识不清等表现。严重者可见脉搏微弱、血压下降、血尿、肝功损害、昏迷，常可因呼吸衰竭死亡。临床经验表明，患者如在摄入氯乙醇后 24 小时内未发生死亡，多提示已脱离危险。

主要治疗措施为积极防治肺水肿、脑水肿及呼吸循环衰竭，并注意保护肝、肾功能，合理补液利尿，以纠正脱水、加速毒物排出。口服者应尽早催吐、洗胃，并灌入活性炭粉 50g 进行吸附，皮肤污染者则应脱去污染的衣物，认真洗净皮肤。严重者可采用血液透析或血液灌流疗法（参见乙二醇中毒）。乙醇、谷胱甘肽、二甲基吡唑、苯并三唑等对本品有一定解毒作用，但临床应用经验尚不足。

三、酚类

酚类（phenols）是指苯环上的碳原子带有羟基的化合物，其水溶液呈明显酸性。临床常见的酚类中毒为酚、五氯酚中毒。

（一）酚中毒

【病因】

酚（phenol）也称苯酚或羟基苯（hydroxybenzene）、石炭酸（carbolic acid），结构式为 C_6H_5OH，分子量 94.1，为带有辛辣气味的白色针状结晶。相对密度 1.072，熔点 40.9℃，沸点 181.9℃；可溶于水及乙醇、氯仿、乙醚、醋酸乙酯、甘油、二硫化碳、脂肪等有机物；在石油烃中溶解性稍差，不溶于矿物油。遇热、明火或强氧化剂可燃烧，在空气的爆炸极限为 3%～10%。

最初主要从煤焦油中提取酚，目前则主要用化学方法制取，如苯磺化法、异丙苯氧化酸解法、甲苯氧化法、氯苯水解法等。酚是重要化工原料，可用作生产树脂、农药、医药、涂料、炸药、化肥、除漆剂的原料，还广泛用作木材防腐剂、止痒剂及医用烧灼剂。本品由于挥发性不强，加热时方有酚蒸气逸出，故皮肤污染常为中毒的主要原因，口服引起中毒也较常见。

【病理生理】

酚蒸气可经呼吸道吸收，酚溶液则易经胃肠道和皮肤吸收。吸收入体内的酚可有微量以原形经呼气及粪便排出，故患者呼气中可带有酚味。约有一半以原形从尿中排出，其中有半数以上为与硫酸、葡萄糖醛酸结合形式；其余部分在肝中被氧化为 CO_2、H_2O 及少量邻苯二酚（o-dihydroxybenzene, catechol）、对苯二酚（p-hydroxyphenol, hydroquinone）随尿排出。邻苯二酚可被迅速氧化而呈黑色，因而尿液呈褐黑色，称为"酚尿"。

中毒主要与酚本身的毒性有关，血酚浓度往往可以直接反映病情的严重度。酚的毒性在于它对蛋白质的强烈变性作用。酚接触皮肤粘膜可迅速引起皮肤水肿、变性、坏死、溃解。吸收入体内后可迅速分布到全身各组织器官继续发挥毒性。最初可因其强烈的刺激作用而迅速引起全身末梢血管收缩、血压升高，继而由于对毛细血管内皮、肺实质、心肌的直接损伤而引起心律失常、血压下降、休克、肺水肿。对脑实质特别是皮质下各调节中枢、脊髓前角也有较强的损伤作用，常导致体温下降、呼吸循环抑制、肌肉痉挛强直。晚期常引起肝、肾细胞水肿、变性、坏死，而导致急性肝、肾功能衰竭。

【临床表现】

酚的口服致死量约 3～6g。口服后由于强烈的腐蚀作用，可使患者感觉口腔、咽喉、胸骨后及上腹有明显的烧灼疼痛，并伴有呕吐（可有血性呕吐物）、腹泻、血便、头痛、头晕。严重者可见面色苍白、全身冷汗、肌肉无力、脉搏慢弱、呼吸急促，可在数十分钟内发生虚脱；继可出现脉搏细速、呼吸浅慢、血压降低、体温下降、心律失常、休克、肺水肿、紫绀、代谢性酸中毒、意识障碍、阵发性肌痉挛或全身强直，甚至可出现胃肠穿孔，病人常因休克、肺水肿、呼吸衰竭导致死亡。48 小时后可见肝、肾功能损害表现，如黄疸、转氨酶升高、血胆红素升高、少尿或无尿、血尿、蛋白尿、管型尿、尿毒症等，严重者可因肝或肾功能衰竭导致死亡。

高浓度酚溶液溅入眼内可引起角膜、结膜灼伤、坏死；皮肤污染可引起局部麻木、苍白、软化、表皮坏死皱缩、后转呈红色甚或棕黑色。呼吸道吸入其蒸气也可很快引起头痛、头晕、乏力、虚脱甚至休克、抽搐、呼吸困难、意识障碍、体温降低，并可有肝肾损害。

急性中毒的诊断要点是有明确的大量酚接触史，如高浓度吸入、大面积皮肤污染、误服等。血或尿中酚测定浓度较高；呼出气带酚味、尿呈褐黑色。口服者有腐蚀性胃肠炎、休克及各重要器官损伤表现等。

长期接触酚，可引起恶心、呕吐、流涎、咽下困难、腹泻、食欲不振、头痛、头晕、发作性晕厥，甚至有精神障碍，可有皮疹及色素脱失斑，严重者可有肝肿大及肝肾功能障碍。血酚和尿酚检测可见增高。

【治疗】

眼内溅入酚应立即彻底冲洗，然后用抗生素眼药水点眼。皮肤污染者应脱去污染的衣物，用甘油或橄榄油或聚乙二醇或 50%酒精揩洗污染皮肤，以后用清水洗净，局部用硫酸钠饱和液湿敷数小时。

口服者应尽速灌入 30ml 蓖麻油或橄榄油等植物油，以保护粘膜、防止粘连，并溶解胃中酚并延缓其吸收。然后使之吐出，用温水或牛奶彻底洗胃，直至洗出物中无酚味，最后灌入 30～30ml 植物油或 50g 活性炭。整个操作宜轻柔，以免加重粘膜损伤，引起穿孔。氢氧化铝凝胶有助于保护胃粘膜，每次服 10ml，每日 3～4 次。服入量过大或浓度较高时，应防止食管粘连狭窄，宜保留胃管 1～3 日，尽早（36 小时内）用糖皮质激素及抗感染治疗，并持续 3～4 周。

治疗以对症支持为主，尤应注意早期补液利尿以助酚从尿中排出，但应控制补液量及速度，以防加重肺水肿。其次应积极保护各重要器官功能，防治肺水肿及休克，纠正心律失常及代谢性酸中毒，防止呼吸循环及肝肾功能衰竭（可参阅有关章节）。透析疗法对清除血中酚作用不大，但对防治肾功能

衰竭有重要意义，有条件可早期采用。

(二) 五氯酚中毒

五氯酚 (pentachlorophenol) 结构式为 C_6Cl_5OH，分子量 266.4，纯品为白色针状结晶，纯度稍差者可呈暗灰或棕色，略带刺激性气味。相对密度 1.85，可溶于有机溶剂及植物油，尤易溶于醇类，但不溶于水，使应用受到一定限制。其钠盐 C_6Cl_5ONa——五氯酚钠 (sodium pentachlorophenate) 的作用与之相同，且易溶于水，故使用更为方便。两者目前多用六氯苯碱化法制备，主要用作稻田除草剂及木材、纸张、皮革、纺织品防腐剂或防霉剂，还用于杀灭钉螺、白蚁，防治树木褐腐病等。

五氯酚或五氯酚钠可经由呼吸道、消化道及皮肤吸收，但临床最常见的中毒途径是皮肤污染，其次为误服。吸收入体内的五氯酚 85% 左右在 8 小时内以原形从尿中排出（少量可与葡萄糖醛酸结合），约 4% 以原形从粪便排出。其余部分主要分布于肾、肝、肺、心等实质器官发挥毒性，并迅速代谢排出，无蓄积性，故在中毒早期监测尿中五氯酚浓度不仅可了解接触水平，而且有助于确定病情严重度。

五氯酚和五氯酚钠一样，兼具酚和二硝基苯酚 (dinitrophenol) 毒性，即除有轻微刺激性及心、肺、肝、肾、中枢神经系统损伤作用外，尚具有氧化磷酸化解偶联作用 (uncoupling of oxidative phosphorylation)，使体内氧化反应虽能继续，但产生的能量无法生成高能磷酸键贮存，只能以热能形式释出，导致机体高热，大量能量消耗，并进而激发体内氧化反应及基础代谢。

五氯酚类化合物对人的致死量约为 2g。在空气中浓度达 $1mg/m^3$ 时，对眼和呼吸道即具一定刺激性，但可产生耐受。溶液浓度达 10% 时对皮肤即具刺激性，可致皮炎。不论何种途径，短期内有过量接触，可致急性中毒。患者经数十分钟至数小时潜伏期，出现明显乏力（下肢尤甚）、发热、大汗、心悸、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、头晕、头痛等症状。严重者前述表现不断加重，体温可在 1～2 小时内升至 40℃ 以上，患者可出现烦渴、呼吸困难、谵妄、抽搐或强直性痉挛、昏迷等，并可见脱水、心律失常、血压下降、休克、代谢性酸中毒、瞳孔散大、对光反应迟钝或消失、病理反射阳性等表现，常因高热、循环衰竭致死。病程较短，24 小时后可逐渐缓解，但恢复期可出现不同程度的肝肾损害。

根据明确的短期过量接触史，明显乏力、高热、大汗为特点的临床表现及尿五氯酚化合物阳性测定结果，不难作出急性中毒的诊断，但应注意与中暑、急性胃肠炎、急性砷化物中毒、急性二硝基酚中毒鉴别。有报告指出长期接触五氯酚类可引起周围神经病、血小板减少性紫癜等，但病例甚少。

急性中毒时，由于病情发展甚快，应分秒必争，尽早切断恶性发病环节。患者应尽速离开污染区，脱去污染的衣物，用肥皂及清水洗净皮肤；眼内溅入可用清水反复冲洗。误服者应立即催吐，清水或牛奶洗胃，最后灌入 50g 活性炭吸附并服入 20g 硫酸钠导泻。全身症状主要以对症支持治疗为主，其要点是：①及时补充水分和电解质，纠正代谢性酸中毒；②在前一措施基础上适当利尿，加强毒物排出；③全身施用物理降温，可辅以冬眠药物，必要时可头置冰袋、全身浸于冷水中降温以挽救生命；④投用能量合剂、ATP、胰岛素 (8～10U)、10% 葡萄糖液等，以补充能量；⑤可用糖皮质激素；⑥中医治疗亦有效，如用紫雪丹、安宫牛黄丸等；⑦注意保护肝肾功能，防治心力衰竭、休克及肺水肿；⑧禁用解热镇痛药，因可增加出汗，诱发虚脱；禁用阿托品类，因可抑制出汗而妨碍降温；也禁用巴比妥类及心得安类，因易引起血压下降，更加重病情，导致休克、左心衰竭等。

四、烃类

烃类 (hydrocarbons) 指单由碳和氢两种元素构成的化合物，如脂肪烃、脂环烃、芳香烃、多环芳烃、混合烃等，其中芳香烃的主要化合物如苯等已在有机溶剂一节详述，本节对其他烃类代表性化合物正己烷作一简介。

正己烷中毒

正己烷 (n-hexane) 结构式为 C_6H_{14}，可有 5 种异构体，但 70%～80% 为正己烷，其次为新己烷 (neohexane，也称 2，2 二甲基丁烷)。正己烷是脂肪烃中毒性最强的化合物，熔点 -95.4℃，沸点 68.7℃，常温下为略带异味的透明液体，加热易蒸发，蒸气密度约为空气的 3 倍；不溶于水，可溶于醚，易溶于醇。

正己烷主要由天然气或原油中分离提取，因而来自上述原料的其他有机溶剂也可能混有本品。正己烷主要用作颜料、胶水或粘合剂的溶剂而广泛用于涂料、制鞋、皮革或人造革制品、雨衣制造等行业；还用作植物油萃取剂、衣物干洗剂；汽油中也约含 10% 正己烷，以提高辛烷值。上述生产或使

用过程均有可能引起中毒。误服和闻吸含有本品的胶水成瘾者也是临床常见中毒原因。

本品可经呼吸道、消化道和皮肤吸收；进入体内的正己烷一半以上以原形从肺排出，少量经尿排出。其余主要分布于血液、脑、肾、肝、脾等实质器官，含量与该器官的含脂量成正比。正己烷在肝经微粒体酶氧化为 2-己醇（2-hexanol），己醇进而转化为2,5 己二醇（2,5-hexanediol）和 2-己酮（2-hexanone）也称甲基正丁基甲酮（methyl n-butyl ketone, MBK），两者均再转化为 5-羟基-2-己酮（5-hydroxy-2-hexanone），最后代谢为具有高度水溶性的2,5-己二酮(2,5-hexanedione）从尿排出。正己烷本身仅具轻度刺激及麻醉作用，其代谢产物2,5-己二酮则具有明显神经毒性，其机制可能与其可抑制神经纤维的氧化酶类，妨碍神经纤维的能量生成并导致轴浆运输障碍等有关，最终可引起神经纤维变性肿胀，髓鞘崩溃溶解，该变性神经支配区域的肌肉纤维亦有继发性变性萎缩。

急性接触正己烷主要为轻度刺激及麻醉症状，如较高浓度的正己烷蒸气（>900ppm）可引起眼部不适、流泪、干咳，并有欣快感，浓度再高可有头晕、头痛、恶心、肢体麻木及轻度意识障碍，停止接触后可很快恢复。口服正己烷可引起恶心、呕吐、腹痛、腹泻、咳嗽、呼吸困难等症状，剂量过大者可有眩晕、意识障碍甚至昏迷，致死量约为50克，恢复后无明显后遗症。

长期接触正己烷可引起神经衰弱及周围神经病。职业性接触的浓度多不很高，故常有数月至数年的潜伏期（但如为皮肤污染，发病时间可明显缩短）。起病十分隐匿，除一般神经衰弱症状外，最初仅有脚趾手指麻木，以后可发现触觉、痛觉、温觉、振动觉减退，下肢尤为明显。肌电图及神经传导速度可正常或仅见感觉神经传导速度（SCV）降低，提示为感觉型周围神经损害。重度或晚期病人可见乏力，下肢尤为明显，登梯困难，且肌肉疼痛或时有痉挛，跟腱反射减弱或消失；上肢受累较轻，但握抓物体亦感困难；还可出现消瘦、厌食、腹痛等症状。严重者可发生下肢瘫痪及肌肉萎缩。肌电检查可见运动神经传导速度（MCV）减慢，并有异常肌电图表现，如肌强直电位、纤颤电位、正锐波等。闻吸含有本品的胶水成瘾者由于吸入浓度较高，病程进展较快，潜伏期仅为数月。患者除有前述表现外，尚有较明显的自主神经功能紊乱症状，如手足多汗、肢端皮温降低、阳痿等。

慢性正己烷中毒的诊断要点是：有明确的职业接触史或闻吸含正己烷胶水嗜好史，有周围神经病的临床表现及肌电图检查证据；尿中正己烷和2,5-己二酮明显增加也具重要提示意义。

正己烷中毒无特殊解毒剂，患者应立即停止接触正己烷。口服者可常规催吐，导泻，洗胃。皮肤污染者应脱去污染的衣物，彻底洗净皮肤。慢性中毒主要是对症支持治疗，如肌注维生素 B 族混合液（B_1、B_6、B_{12}）、加兰他敏，口服烟酸、地巴唑，静脉注射 ATP（加入 50%葡萄糖液中），早期用糖皮质激素，中医药治疗，体疗及物理治疗等。患者脱离接触后 3～4 个月内病情仍可有进展，但经治疗一般可在一年左右康复，严重者可遗有一定程度的肌无力、肌萎缩等。

（赵金垣）

参考文献

1. 于兰，孙淑梅，等．一起急性四乙铅中毒报道．中国工业医学杂志，1993，6（增刊）：105
2. 吉林省劳动卫生职业病防治所．急性重度二丁基二氯化锡中毒．中华劳动卫生与职业病杂志，1993，11：380
3. 黄金祥，周安寿．急性甲醇中毒研究进展．中国工业医学杂志，1989，2：52
4. 王钦威，李乃砚．苯酚急性中毒病例观察与抢救．中华劳动卫生职业病杂志，1995，13：45
5. 汪辉明．景洪县一起五氯酚钠农药中毒的调查．中国公共卫生杂志 1991，7：350
6. Baud FJ, Galliot M, Astier A, et al. Treatmen of ethylene glycol poisoning with intravenous 4-methyl pyrazol. N Eng J Med, 1988, 319:97

第三章 农药中毒

第一节 概 述

农药（pesticides）主要是指用以消灭和防止农作物病、虫、鼠、草害的物质或混合物，农药一般也包括脱叶剂以及卫生杀虫剂。因此农药不仅广泛使用于农业以保证农作物增产，而且在林业、畜牧和卫生部门中也应用广泛。

一、农药的种类

迄今世界范围内已登记的农药有效成分已达1200种，农药产品约35000种。我国生产或使用的农药现超过250种，产品种类亦达1500种以上。

常用农药中除少数为生物源性农药外，绝大多数为合成的无机及有机的化学农药。产品有乳油、粉剂、颗粒剂、熏蒸剂、喷雾剂等不同剂型。其作用方式可分为内吸剂、胃毒剂、触杀剂、不育剂、拒食剂、诱杀剂、杀虫增效剂等。

农药的危害与其毒性高低有关。我国1990年建议的农药急性毒性分级标准（表21-3-1）和世界卫生组织1992年推荐的农药危害度分级标准（表21-3-2）都以大鼠的半数致死剂量为依据而分为四级。

表21-3-1 我国农药急性毒性分级建议标准（1990年）

级别	经口 LD_{50} (mg/kg)	吸入 LC_{50} (mg/L, 2h)	经皮 LD_{50} (mg/kg, 4h)
剧毒	<5	<0.2	<20
高毒	5~50	0.2~2	20~200
中(等)毒	50~500	2~20	200~2000
低毒	>500	>20	>2000

表中皆为大鼠的半数致死量

农药可按照其用途进行分类。现选择我国批准登记的常用农药举例如下：

（一）杀虫剂

1. 有机磷类（organophosphates）

剧毒类：甲拌磷（phorate、3911、thimet、西梅脱）等。

高毒类：对硫磷（parathion、1605）、甲基对硫磷（parathion-methyl，甲基1605）、内吸磷（systox，1059）、甲胺磷（methamidophos）、久效磷（monocrotophos）、杀扑磷（methidathion，速扑杀）、地虫硫磷（fonofos，大风雷，dyfonate）、治螟磷（sulfotep，硫特普，苏化203）、氧化乐果（omethoate）、磷胺（phosphamidon，迪莫克，大灭虫）、水胺硫磷（ôisocarbophos）等。

中（等）毒性：乙硫磷（ethion）、二嗪磷（diazinon、二嗪农、地亚农）、乐果（dimethoate）、亚胺硫磷（phosmet）、伏杀硫磷（phosalone，佐罗纳）、杀螟硫磷（fenitrothion）、敌敌畏（dichlorvos，DDVP）、倍硫磷（fenthion，百治屠，Baytox）、喹硫磷（quinalphos，爱卡士，喹恶磷）、毒死蜱（chlopyrifos）、稻丰散（phenthoate，爱乐散，益尔散）等。

低毒类：乙酰甲胺磷（acephate）、马拉硫磷（malathion）、辛硫磷（phoxim，肟硫磷）、敌百虫（trichlorphon）等。

2. 氨基甲酸酯类（carbamates）

剧毒类：涕灭威（aldicarb，涕灭克，temik）等。

高毒类：克百威（carbofuran、呋喃丹、furadan、大扶农、diafuran）等。

中等毒性：甲萘威（carbaryl，西维因，胺甲萘）、安克力（benfuracarb）、杀螟丹（cartep，巴丹，派丹）、异丙威（isoprocarb，灭扑散，叶蝉散）、抗蚜威（pirimicarb，辟蚜肟）、速灭威（MTMC）、混灭威（灭杀威，meobal，MPMC，S-1046）等。

低毒类：仲丁威（BPMC，巴沙，扑杀威）

表21-3-2 世界卫生组织推荐的农药危害度分级标准（1992年）

级别	大鼠 LD_{50} (mg/kg) 经口 固体	经口 液体	经皮 固体	经皮 液体
Ⅰa 极度危害	5或<5	20或<20	10或<10	40或<40
Ⅰb 高度危害	5~50	20~200	10~100	40~400
Ⅱ 中度危害	50~500	200~2000	100~1000	400~4000
Ⅲ 轻度危害	>500	>2000	>1000	>4000

* 表中的"固体"和"液体"指分级产品和制剂的物理状态

等。

3. 拟除虫菊酯类（pyrethroids）

中等毒性：溴氰菊酯（deltamethrin，敌杀死，Decis，凯素灵，K-Othrine，凯安保，K-Obiol）、氰戊菊酯（fenvalerate，速灭杀丁，敌虫菊酯）、顺式氰戊菊酯（来福灵，esfenvalerate，sumi-alpha）、氟氰戊菊酯（氟氰菊酯，flucythrinate，保好鸿，Pay-off）、氯氰菊酯（cypermethrin，安绿宝，Arrivo，灭百可，Ripcord，兴棉宝，cymbush，赛波凯，cyperkill）、甲氰菊酯（fenpropathrin、灭扫利）等，用以杀灭农作物害虫。

低毒类：右旋丙烯菊酯（d-allethrin，强力毕那命），炔呋菊酯（d-t-furamethrin）等，用作卫生杀虫剂。

4. 沙蚕毒素类（nereistoxin derivatives）

中等毒性：杀虫双、杀虫环（thiocyclam）等。

低毒类：杀虫磺（bancol，ruban，victenon，苯硫杀虫酯）等。

5. 有机氯类　低毒类：三氯杀虫酯（acetofenate），作为卫生杀虫剂。

（二）杀菌剂（Fungicides）

1. 有机硫类

中等毒性：如代森铵（amobam），福美双（thiram）、稻脚青（zinc methane-arsonate）等。

低毒类：代森锌（zineb）、代森锰锌（mancozeb）等。

2. 有机砷（胂）类

中等毒性：福美胂（asomate、阿苏妙）等。

低毒类：田安（MAFA，甲胂铁铵）等。

3. 有机磷类　低毒类：稻瘟净（EBP）等。

4. 取代苯类

高毒类：五氯酚（PCP）等。

中等毒性：甲基硫菌灵（thiophanate-methyl，甲基托布津）、敌磺钠（fenaminosulf，敌克松，第克松）等。

低毒类：五氯硝基苯（quintozene）、百菌清（chlorothalonil，Daconil 2787）等。

5. 其他如有机杂环类及抗生素类杀菌剂，毒性一般较低。

（三）杀鼠剂（Rodenticides）

1. 抗凝血剂类

剧毒类：大隆（Talon，brodifacoum）、杀他仗（flocoumafen，Storm）等。

高毒类：杀鼠灵（warfarin）、杀鼠迷（coumatetralyl，立克命）、敌鼠（diphacinone）等。

2. 其他杀鼠剂　安妥（antu）等。

（四）除草剂（herbicides）

除少数除草剂如2，4-滴（agroteet，2，4-De Amsol）、五氯酚钠（PCP-Na）、和季铵类化合物如百草枯（paraquat）与敌草快（diquat）等属中等毒性外，其余各类除草剂包括苯氧羧酸类、三氮苯类、二苯醚类、苯氨类、酰胺类、氨基甲酸酯类、取代脲类等多为低毒类。

（五）其他

如植物生长调节剂（plant growth regulators）、灭螺剂（molluscacides）、杀线虫剂（nematocides）、驱避剂（insect repellents）、杀螨剂（miticides）、熏蒸剂（fumigants）等。

二、我国禁止使用的农药

由于试验及使用中有安全方面的问题，下列农药已被我国禁用：

1. 敌枯双（dikushuang）及普特丹（cyhexatin），因毒理学试验证明对动物有致畸作用。

2. 二溴乙烷（EDB）及杀虫脒（chlordimeform），因对人有致癌的危险性。

3. 二溴氯丙烷（DBCP），因对动物有致突变和致癌作用，并可使生产DBCP的工人精子减少，引起男性不育。

4. 蝇毒磷（coumaphos），因属高毒农药，不得喷洒蔬菜。

5. 艾氏剂（aldrin），狄氏剂（dieldrin），六六六（BHC）及滴滴涕（DDT），属高残留有机氯农药。

6. 氟乙酰胺（fluoroacetamide），因对人畜剧毒，且有二次中毒危险，严禁作为杀鼠剂应用。

7. 有机汞类（如氯化乙基汞，醋酸苯汞）及有机锡类（如三苯基锡及三丁基锡），属高毒杀菌剂，误食后可引起严重的中毒性神经系统损害，已停止应用。

三、国内外农药中毒概况

发达国家使用除草剂较多，发展中国家则以杀虫剂的应用占首位。我国目前使用的农药中，杀虫剂占76%，而杀虫剂中又以有机磷类农药为主，约占77%。

许多农药，尤其是剧毒、高毒及中等毒性的农药，对家畜和人类也有毒性。如果不注意采取预防措施，往往可造成急性农药中毒。即使是毒性相对较低的农药，如拟除虫菊酯类杀虫剂，在注意安全

使用的情况下，一般不发生急性中毒，但若忽视防护以及自服或误服，仍可发生急性中毒。

据世界卫生组织（WHO）1986年估计，全球每年发生农药中毒病例超过200万人，其中死亡约2万人，且中毒病例主要发生在发展中国家。八十年代期间，我国每年急性农药中毒人数超过10万人。其中生活性农药中毒人数较生产性农药中毒人数高4～5倍，均以有机磷杀虫剂中毒人数居多。九十年代以来，急性农药中毒人数虽略有下降，但病死率仍高达12%；而且已禁用的农药仍屡有中毒事故的发生。近年来由于害虫对许多农药产生抗药性，农民应用农药混剂增多，包括有机磷与拟除虫菊酯，有机磷与氨基甲酸酯，或高毒有机磷与低毒有机磷杀虫剂的混剂。因此，混配农药中毒人数有增长的趋势，应引起重视。

四、农药中毒的原因及预防

（一）农药中毒的原因

1. 职业性：如①农药生产车间设备工艺落后，出现跑、冒、滴、漏，通风排毒措施欠佳；或包装农药时，徒手操作；缺少个人防护等；②运输和销售农药时发生包装破损，药液溢漏；③使用农药时，违反安全操作规程，配药及施药时缺乏个人防护，配制农药浓度过高，施药器械溢漏，徒手或用口吹处理喷管故障，逆风喷洒，未遵守隔行施药，以及衣服和皮肤污染农药后未及时清洗等。

2. 生活性：如①由于农药保管不当，被误服或被用以自杀和他杀；②灭蚊蝇、灭虱、及治疗疥癣时滥用高毒农药，且使用方法不当；③不了解农药毒性，误食拌有农药的种粮；④吃了刚喷洒过农药的水果或蔬菜，或误食被农药毒死的家畜、家禽或鱼虾。

（二）农药中毒的预防

1. 严格执行农药登记管理法规，国内农药产品投产前及国外农药进口前，必须进行登记。应发展高效低毒的农药。限制或禁止使用危害性大的农药。

2. 向各有关人员宣传预防农药中毒管理办法等有关法规，开展安全使用农药的教育，提高防毒知识与个人卫生防护。

3. 改进农药生产工艺及施药器械，防止跑、冒、滴、漏；加强通风排毒措施。

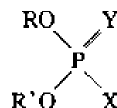
4. 加强剧毒、高毒农药在运输、储存、销售中的管理。农药容器的标签上必须标明其为剧毒或高毒，设专柜保存，专架销售。

5. 对农药生产工人应进行就业前体检及就业后定期健康监护，及时防止农药对接触工人健康的危害。

第二节　有机磷杀虫剂

有机磷杀虫剂多为淡黄色或棕色油状液体，带有蒜臭味，有挥发性，难溶于水，易溶于有机溶剂中。一般遇碱易分解失效，但敌百虫溶于水，遇碱可生成毒性更大的敌敌畏。

其基本化学结构式为：



R、R'为碱性基，如烷基，羟胺基或其他基团。X为酸性基，如烷氧基，芳氧基，卤基等取代基。Y为氧（磷酸酯），或硫（硫代磷酸酯）。

有机磷因抑制神经系统的乙酰胆碱酯酶，对人、畜具有神经毒性。有机磷中毒是各国最常见的农药中毒，也是我国农村中最常见的急性中毒，中毒例数占我国农药中毒总人数的80%。

【病因】

在生产和使用有机磷杀虫剂的过程中，如防护不周，有机磷可经呼吸道或皮肤吸收而引起中毒。口服有机磷自杀或吃了有机磷污染的食品，有机磷经消化道吸收可导致中毒。用有机磷农药灭虱或治疥亦可发生中毒。引起中毒的有机磷杀虫剂多为高毒类，如甲胺磷、对硫磷（1605）和氧化乐果等。这些高毒有机磷引起的中毒人数，约达有机磷中毒总人数的70%～86%。

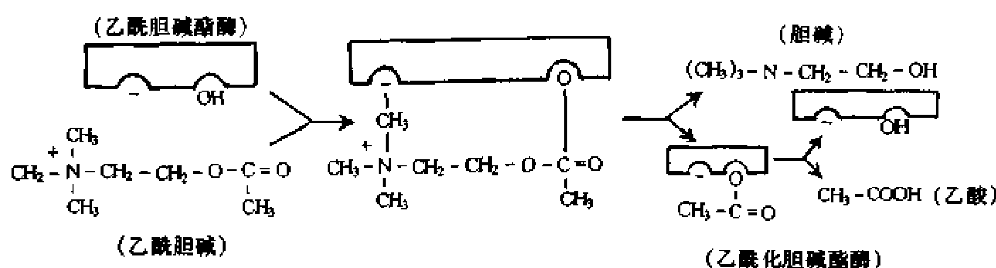
【毒代动力学】

有机磷杀虫剂进入人体后，迅速分布到全身各器官组织中，其中以肝内含量最高。有机磷化合物在肝内有两种代谢方式：①水解为烷基磷酸酯和酚，在吸收后48小时内可于尿中检出；水解反应慢的有机磷贮存在脂肪组织内。②被肝微粒体酶系氧化。许多有机磷的-硫代基团（P=S）容易转化为-氧代基团（P=O），毒性因而增强，如对硫磷转化为对氧磷，乐果氧化成为氧化乐果，马拉硫磷氧化为马拉氧磷等。最终，氧代和硫代有机磷均在酯键处水解，产生毒性相对较低的烷基磷酸酯和残基，排出体外。

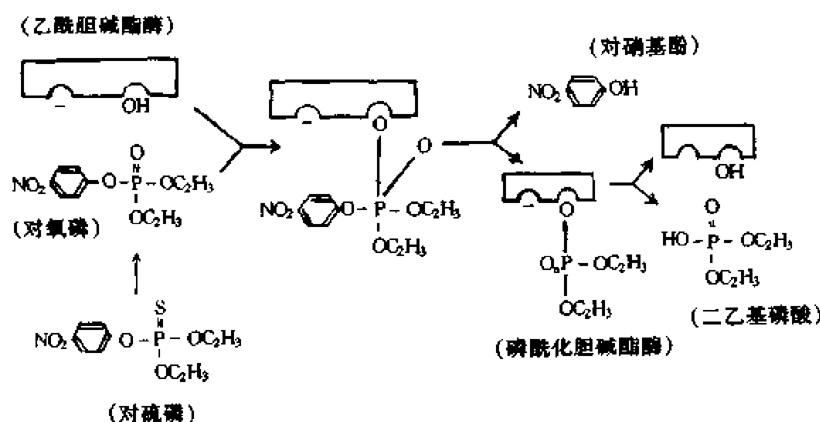
【病理生理】

（一）急性有机磷中毒

1. 乙酰胆碱酯酶水解乙酰胆碱的生理反应



2. 对硫磷对乙酰胆碱酯酶的抑制作用



3. 解磷定对胆碱酯酶活性的复能作用

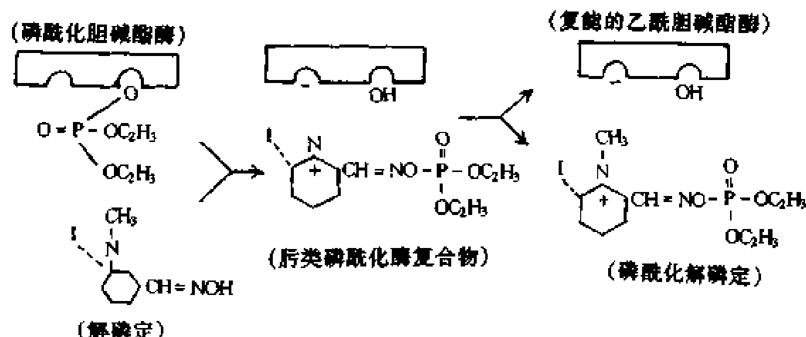


图 21-3-1 乙酰胆碱酯酶抑制剂（对硫磷）及胆碱酯酶复能剂（解磷定）作用示意图

有机磷因抑制神经系统的乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)产生毒性效应。人体内有多种胆碱酯酶，AChE存在于神经系统中，由神经细胞合成后，经神经轴浆转运到神经末梢处。AChE也存在于红细胞中，系由骨髓中幼红细胞合成后进入血液。在有机磷的作用下，红细胞与神经系统的AChE受抑制的程度一致，故红细胞AChE可替代神经系统的AChE作为有机磷的毒作用的效应指标。血浆胆碱酯酶(plasma cholinesterase, PChE)则是由肝脏合成后存在于血浆、肝、及胶质细胞中的一组酯酶，可水解丁酰胆碱和丙酰胆碱等，又称为假性胆碱酯酶，虽也被有机磷抑制，但不产生功能障碍。

如图21-3-1所示，AChE的生理功能是将神经递质乙酰胆碱水解为胆碱及乙酸。有机磷与AChE结合后，形成磷酰化AChE，使AChE失去活性。磷酰化AChE于1小时至数小时内自动水解，磷酰部分脱落，AChE恢复活性，这属于AChE活化的快相。使用肟类复能剂可使酶重新活化。如磷酰化AChE侧链失去一个烷基，酶就不易复能，从而发生不可逆的老化。只有合成新的AChE才能填补酶的活性，这是AChE活化的慢相。

有机磷使 AChE 磷酰化后，AChE 失去活性，丧失水解乙酰胆碱的能力，导致乙酰胆碱在胆碱能神经突触间隙中蓄积，与突触后膜的乙酰胆碱毒蕈碱受体（muscarinic receptor）结合，产生毒蕈碱样症状；AChE 在运动神经肌接头中蓄积，与突触后膜的乙酰胆碱烟碱受体（nicotinic receptor）结合，产生烟碱样症状；在中枢神经细胞间突触处蓄积，产生中枢神经系统症状。

（二）有机磷迟发性神经病（organophosphate induced delayed polyneuropathy, OPIDP）

部分有机磷化合物在引起急性中毒并经救治恢复后，约经 1～3 周的潜伏期，可产生感觉运动型周围神经病的症状和体征，重者出现脊髓侧索运动神经障碍，称为有机磷迟发性神经病。

OPIDP 的神经病理特征为周围神经远端及脊髓侧索轴突肿胀，轴突内聚集管囊样物，髓鞘继发变性，符合中枢-周围性远端型轴突病的病理类型。其发生与有机磷对 AChE 的抑制效应无关。Johnson 等于 1968 年发现，丙氟磷等有机磷化合物产生 OPIDP 的分子靶部位是在一种与神经元细胞膜紧密结合的蛋白上，称为神经病靶酯酶（neuropathy target esterase, NTE）。该蛋白经神经快速轴浆运输，迄今尚未提纯，生理功能不明，可能是一种与信息传导有关的受体，靶位大小为 205kDa，在周围淋巴细胞及血小板中也发现它的存在。当 NTE 与有机磷结合后，形成磷酰化 NTE 而失去活力，往往要在有机磷作用 48 小时后，靶轴突的 NTE 活性抑制达 70% 以上，方会于 1～3 周后发生 OPIDP。但不是所有能使 NTE 抑制的有机磷化合物都能引起 OPIDP。当有机磷的一个或两个 R-P 键为 C-O-P 时（如磷酸酯，膦酸酯），可导致 OPIDP 的发生。如有机磷的两个 R-P 键为 C-P 时（如次磷酸酯），则不引起 OPIDP 的发生。过去认为这是因为前一类有机磷能使磷酰化 NTE 老化，后一类不能。晚近 Lotti 等报道，在“能抑制 NTE 但不使之老化”的有机磷化合物中，有些如在应用“能使磷酰化 NTE 老化”的有机磷之前即先用来给实验动物染毒，可保护动物不发生 OPIDP；有些如果在用了小量的“能使磷酰化 NTE 老化”的有机磷，但在仅使 NTE 抑制 30%～40%（不足以产生 OPIDP）后应用，却可促进 OPIDP 的发生。故现认为，磷酰化 NTE 的老化并非发生 OPIDP 的必经步骤。那些能促进 OPIDP 发生的有机磷的毒作用靶部位，可能是在 NTE 催化部位之外。Abou-Donia 等则认为，OPIDP 的发生可能是由于有机磷干扰了钙离子/钙调蛋白激酶Ⅱ，使神经轴突内的骨架蛋白分解，导致轴突变性的发生。

（三）有机磷中毒“中间综合征”（intermediate syndrome, IMS）

在有机磷急性中毒胆碱能危象消失后 1～4 天内，亦即在急性期之后和 OPIDP 发病时间之前，出现肢体近端肌肉及呼吸肌无力为特征的临床表现，称为有机磷中毒的“中间综合征”。其发病机制迄今尚未阐明。动物实验曾发现一些有机磷能使神经肌肉接头 AChE 过量蓄积，并可引起肌纤维坏死，故认为 IMS 可能系有机磷引起的肌病。一些患者于 IMS 发生后 24～48 小时内，在给与正中神经 20Hz 和 50Hz 高频率持续电刺激后，引出类似重症肌无力的反应，提示有神经肌接头突触后功能障碍。此外，因发生 IMS 时患者红细胞 AChE 活性多仍未恢复正常。有人认为，IMS 的发生也与急性有机磷中毒时治疗不够及时、充分，红细胞 AChE 活性长期抑制有关。

【临床表现】

（一）急性有机磷中毒

急性中毒的发病时间与有机磷的品种有关。一些有机磷杀虫剂进入体内不需转化即可直接抑制 AChE，如敌敌畏，称为直接胆碱酯酶抑制剂，其中毒症状出现迅速；硫代磷酸酯类化合物，如对硫磷、马拉硫磷，因需氧化后方有抑制 AChE 的作用，称为间接胆碱酯酶抑制剂，其中毒症状出现慢些，持久一些。此外，有机磷中毒的发病，与侵入途径，吸收剂量，和个人体质也有密切关系。经皮吸收者一般于数小时后发病，大量口服者可于数分钟内发病。

急性有机磷中毒的临床表现主要有：

1. 毒蕈碱样症状（muscarinic symptoms）　因副交感神经节前及节后纤维兴奋，引起平滑肌收缩和腺体分泌，出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻；瞳孔缩小，重者如针尖大小；心跳减慢；流涎，气管内分泌物增多；重者发生肺水肿，出现咳嗽、气急、紫绀、呼吸困难。

2. 烟碱样症状（nicotinic symptoms）　运动神经终板兴奋，出现肌束震颤，多见于面部肌肉、胸大肌、及四肢肌肉。轻者仅叩击腓肠肌后见局部肌束震颤，重者可出现全身肌肉强直性痉挛。由于 AChE 蓄积于支配汗腺和肾上腺髓质的交感神经末梢，可出现明显多汗，面色苍白，血压升高，心跳加快。

3. 中枢神经系统症状　头疼、头晕、乏力、

烦躁、谵妄、抽搐、昏迷，重者出现脑水肿。

4. 其他表现

（1）心脏损害：一些有机磷农药如内吸磷、对硫磷、敌敌畏、敌百虫、乐果、甲胺磷、磷胺、马拉硫磷、二嗪农、灭蚜净、杀灭磷、异丙磷等常可引起心肌损害。心电图表现ST-T改变，Q-T间期延长，后者的发生率可高达11%～55%。重度中毒者可出现心律失常，如期前收缩，传导阻滞，心房颤动，甚至发生扭转型室性心动过速或心室颤动。一些有机磷中毒患者的猝死与这些心脏损害有关，死亡者病理检查可见心肌间质充血，水肿，或心肌纤维断裂。其发生机制可能是：①患者体内AChE蓄积，胆碱能神经过度兴奋而后转为抑制，结果，肾上腺素能神经兴奋，诱发心律失常；②电解质紊乱，钾由呕吐物、尿、粪、和洗胃液中排出增多，血浆及红细胞内钾浓度下降。

（2）急性呼吸衰竭：是中毒严重的表现，源于呼吸中枢抑制，呼吸肌麻痹，支气管痉挛，或肺水肿，可因导致缺氧诱发脑水肿，并与脑水肿互为因果。近年来发现许多有机磷农药含有杂质三烷基硫代磷酸酯，毒性很强，可致迟发性肺水肿和呼吸衰竭，引起死亡。

5. 实验室检查

（1）全血或红细胞胆碱酯酶测定：在有机磷的作用下，红细胞AChE与血清PChE受抑制的程度和时间颇为一致。血清PChE对有些有机磷农药如马拉硫磷、二嗪农和敌敌畏敏感，其抑制早于红细胞AChE的抑制，其恢复亦早于红细胞AChE，血中AChE主要位于红细胞内，急性有机磷中毒时，红细胞AChE活性及血清PChE活性皆降低，如无条件分别测定，亦可测定全血胆碱酯酶。急性中毒时，全血ChE活性的降低，一般与胆碱能症状相关，但有时二者并不平行，如急性敌敌畏中毒治疗后，全血ChE恢复缓慢而症状可明显减轻。

（2）尿中检测有机磷化合物的代谢产物（如对硫磷的代谢物对硝基酚），或一些有机磷的原型化合物（如溴苯磷），可作为可靠的有机磷接触指标。

（3）口服中毒者的呕吐物或胃中内容物可检出有机磷农药。

（二）有机磷迟发性神经病（OPIDP）

首例OPIDP发现于1899年，是由非农药的磷酸三甲苯酯（triorthocresylphosphate，TOCP）所引起，其后至今共发生TOCP迟发性神经病共4万余例。在有机磷农药中，国外曾报道敌百虫、对溴磷、甲胺磷、苯硫磷、甲氟磷、马拉硫磷、氧化乐果、壤虫硫磷、蜱硫磷（毒死蜱）等可引起OPIDP。我国报道的200余例OPIDP中、半数由甲胺磷引起，其次发生于敌敌畏、敌百虫及乐果急性中毒者，少数由马拉硫磷、丙氟磷、对硫磷、水胺硫磷、或甲拌磷中毒所引起。患者多为重度口服中毒后获救者，少数发生于喷洒甲胺磷或吸入丙氟磷中毒后，其发生率不高，我国有报道为8%。

OPIDP的发病，多在急性重度中毒恢复1～3周后。患者常先感手脚发麻，疼痛，小腿酸痛，进而下肢运动力弱，出现对称性弛缓性瘫痪，两上肢亦可累及。神经系统检查可见痛触觉减退，呈手套、袜套样分布；下肢肌力、肌张力及腱反射均减低。神经肌电图检查可见失神经电位，多相电位增多，运动神经传导速度减慢，远端潜伏期延长，感觉神经传导速度一般正常。这类患者可于6～12个月后恢复。重者在发病2～3个月后可出现肢体远端肌肉萎缩，以及下肢肌张力增高，腱反射亢进，引出病理反射和踝阵挛等锥体束病理征，其后下肢痉挛性轻截瘫渐趋明显，于病后一年后病情稳定，但肌萎缩和脊髓锥体束损害长期不易恢复，部分严重患者致残终身。

OPIDP发病时，除敌敌畏等中毒外，红细胞AChE多已恢复到正常水平。虽可检测血小板或淋巴细胞的NTE，但因NTE活性的抑制一般出现在摄入有机磷24～48小时内，其后NTE活性重新恢复，而OPIDP的临床症状常延迟到10～14天后发生，二者在时相上并不平行。

（三）有机磷中毒"中间综合征"（intermediate syndrome，IMS）

系指发生在有机磷急性中毒胆碱能危象消失后1～4天内，以肢体近端肌肉及呼吸肌无力为特征的临床表现。1987年斯里兰卡Senanayake报道了首例有机磷中毒的"中间综合征"，迄今已有数十例报道，患者绝大多数为口服的重度中毒患者。引起IMS的有机磷农药品种有甲胺磷、乐果、倍硫磷、马拉硫磷、氧化乐果、久效磷、敌敌畏、对硫磷、甲基对硫磷等。

患者表现为意识清楚，屈颈抬头无力，外展上臂及屈髋困难。因第Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ和Ⅹ对脑神经运动支受累，可出现眼睑下垂、眼球活动受限，嚼肌无力，声音嘶哑和吞咽困难。当有呼吸肌麻痹时，可出现呼吸困难，烦躁，大汗，紫绀，甚至死亡。经救治后一般于4～18天后恢复。

发生IMS时，患者红细胞AChE活性多仍未恢复正常。神经肌电图检查未发现上肢和下肢神经

传导障碍或受检肌肉有失神经电位。但在 IMS 发生后 24～48 小时内，以 20Hz 和 50Hz 高频率电刺激，持续刺激腕部正中神经，可发现拇短展肌电位波幅进行性递减等类似重症肌无力的反应。

（四）长期小量接触有机磷农药者，全血 AChE 活性可降低，瞳孔可缩小，但因症状轻微或不明显，是否存在慢性中毒尚有争论。

【诊断及鉴别诊断】

（一）急性有机磷中毒

我国已颁布的职业性急性有机磷农药中毒诊断标准（GB 7794-87），指出应根据短时间接触大量有机磷的职业史，相应的临床表现，结合全血胆碱酯酶活性降低，参考作业环境的劳动卫生调查资料和皮肤污染情况，进行综合分析，在排除其他疾病后，方可诊断。在诊断标准中，同时将急性中毒病情分级为：

1. 轻度中毒　接触有机磷后于 24 小时内出现头晕、头疼、呕吐、多汗、胸闷、视力模糊、无力等症状，瞳孔可能缩小。全血 AChE 活性一般降至正常水平的 50%～70%；

2. 中度中毒　除有明显上述症状外，还有肌束震颤，瞳孔缩小，步态蹒跚。全血 AChE 活性一般为正常水平的 30%～50%；

3. 急性重度中毒　除上述症状外，出现肺水肿、昏迷、呼吸麻痹等胆碱能危象表现，可伴发脑水肿。全血 AChE 活性在正常水平的 30%以下。

仅有轻微症状而全血 AChE 不低于 70%者，则为观察对象。口服中毒者应查明确切的服农药史。本病诊断应与急性胃肠炎、中暑、巴比妥类药物中毒鉴别。

（二）有机磷中毒迟发性神经病

周围神经病发病前 1～6 周有急性有机磷中毒史，在排除其他周围神经病后即可诊断。

（三）中间综合征

根据急性有机磷中毒后 1～4 天出现肢体近端和颈部肌肉力弱、呼吸肌麻痹或脑神经支配肌肉无力的临床特征进行诊断。应与有机磷农药继续吸收或阿托品治疗剂量不足所致“反跳”（胆碱能危象症状重现）相鉴别，并应排除中枢性呼吸衰竭和肺水肿引起的呼吸困难。出现肢体近端肌无力和呼吸肌麻痹者应与 Guillain-Barre 综合征鉴别。

【治疗】

（一）急性中毒者应立即停止接触有机磷农药，脱去污染有机磷的衣物，彻底用清水或肥皂水洗净污染的皮肤。口服中毒者应尽早插入胃管用清水或2%碳酸氢钠溶液（敌百虫中毒忌用）充分洗胃，直至洗出液澄清无味为止。必要时可留置胃管，反复洗胃。

（二）解毒治疗

1. 抗胆碱能药　阿托品可阻断节后胆碱能神经支配的效应器上的毒蕈碱受体，对抗乙酰胆碱引起的毒蕈碱样症状，是治疗急性有机磷中毒的关键药物。必须早期、充分、反复给药，在达到阿托品化（atropinization，即出现瞳孔扩大、颜面潮红、口干、皮肤干燥无汗、心率加快、肺啰音明显减少）后，减量应用，维持一定时间。如患者出现躁动，应立即延长阿托品给药时间，并将阿托品剂量减少到最低有效量，以避免阿托品过量中毒。

阿托品因不能阻断中枢神经的胆碱能毒蕈碱受体，对中枢神经症状无明显效果，故对中枢神经症状明显的患者，可选用苯那辛等中枢作用较强的抗胆碱能药（其首次剂量参见表 21-3-3，以后用药剂量及间隔时间根据病情决定），亦可应用中枢和周围抗胆碱作用皆强的长效托宁，一般用量为 1～2mg。

表 21-3-3　治疗急性有机磷中毒的常用药物的首次剂量

药　物	轻度中毒	中度中毒	重度中毒
抗胆碱能药（mg）			
阿托品	1.0～2.0（肌注）	2.0～4.0（静注）	5.0～10.0（静注）
苯那辛			4.0～10.0（静注）
胆碱酯酶复能剂（g）			
氯磷定	0.50～0.75（肌注）	0.75～1.50（肌注）	1.50～2.50（肌注或静点）
双复磷	0.25～0.50（肌注）	0.50～0.75（静注）	0.75～1.00（静注）
解磷定	0.40～0.80（静注）	0.80～1.20（静注）	1.20～1.60（静注）

2. 肟类胆碱酯酶复能剂（oximes cholinesterase reactivators）　这类药物能使磷酰化胆碱酯酶在未发生“老化”之前恢复其水解乙酰胆碱的活性（图 21-3-1），故宜早应用。但对一些农药如敌百虫、敌敌畏、甲胺磷、马拉硫磷等引起的急性中毒疗效不明显。常用的复能剂有氯磷定（PAM-Cl），解磷定（PAM-I）、和双复磷（$LüH_6$）。它们的首次剂量和用法参见表 21-3-3，以后用药剂量根据病情决定，氯磷定日量不超过 10g 少数人于静脉注射双复磷速度过快时可引起视物模糊，头晕，四肢发麻或发热感。

轻度急性有机磷中毒者，一般可单独给予阿托品；中度和重度中毒者以阿托品与肟类胆碱酯酶复能剂合用效果较好。应尽早应用，合用时剂量可相应减少。国内现有这两类药物的复方，如解磷注射液（苯那辛+氯磷定），轻度中毒肌注1/2～1支，中度中毒2～3支，但重度中毒者肌内或静脉注射2～3支后尚需加用氯磷定0.5～1g。对敌百虫、敌敌畏及乐果中毒者，因胆碱酯酶复能剂效果较差，应以阿托品治疗为主。

约6%～15%的急性中毒者经治疗后症状明显缓解，却于中毒后2～5天病情突然急剧恶化，重新出现有机磷急性中毒症状，病死率超过50%。这种临床上的"反跳"现象，可能与毒物继续吸收，阿托品及胆碱酯酶复能剂减量过快或停药过早，或其他原因有关，应立即再给予阿托品治疗，并达到阿托品化。

3. 对症治疗　重度急性中毒患者出现肺水肿或呼吸衰竭时，应立即给氧，保持呼吸道通畅，呼吸停止时，给予正压人工呼吸；出现脑水肿者，应给予糖皮质激素，脱水剂等治疗；心律失常者应进行心脏监护，采用抗心律失常药物。

对有机磷中毒迟发性神经病者，可参见一般周围神经病的对症治疗方法进行处理。

当中间综合征的患者出现呼吸肌麻痹时，须及时建立人工气道，应用正压呼吸机和补氧治疗，并纠正酸碱平衡失调及水与电解质紊乱。

第三节　氨基甲酸酯类杀虫剂

氨基甲酸酯类杀虫剂具有速效、残毒期短、选择性强、对人畜毒性低的优点。其用量在我国仅次于有机磷杀虫剂。其结构通式为RO-CONH-R'。R'为甲基，R为芳香烃，脂肪族链或其他环烃。大多为无色或白色的结晶，难溶于水，易溶于甲醇，乙醇和丙酮等极性有机溶剂中。在碱性溶液中易水解。国内常用品种参见本章第一节。

【病因】

在生产和使用过程中，氨基甲酸酯类杀虫剂可经呼吸道和皮肤吸收进入体内。经皮吸收虽较缓慢，严重皮肤污染可致中毒。消化道吸收完全，经口中毒可致死。

【毒代动力学】

本类化合物进入人体后很快分布到全身组织和脏器中。其代谢迅速，经水解、氧化和结合等生物转化方式，主要由尿中排出，24小时可排出摄入量的70%～80%。代谢物的毒性一般较原型为低，但涕灭威的代谢产物如涕灭威亚砜和涕灭威砜都比涕灭威有更强的抗胆碱酯酶作用。

【病理生理】

氨基甲酸酯类杀虫剂也抑制体内的胆碱酯酶，神经组织中的乙酰胆碱酯酶（AChE）为其毒作用的靶部位。氨基甲酸酯与AChE结合后，形成氨基甲酰化胆碱酯酶，失去水解乙酰胆碱的功能，致使乙酰胆碱蓄积，引起胆碱能受体兴奋的表现，出现毒蕈碱样、烟碱样及中枢神经症状。氨基甲酸酯进入体后，不需经过转化即可直接抑制AChE。形成的氨基甲酰化胆碱酯酶可迅速水解，故AChE的活性于数小时内即完全恢复。因此，和有机磷类杀虫剂比较，氨基甲酸酯对AChE的抑制作用快，恢复也快。

某些N-芳基氨基甲酸酯也可使神经病靶酯酶（NTE）发生氨基甲酰化，但不进一步使之老化，也不引起迟发性神经病。

【临床表现】

急性中毒发病快，一般在接触后2～4小时发病，最快为半小时左右，口服中毒可在10分钟内发病。轻度中毒者有较轻的毒蕈碱样和中枢神经症状，如头疼，头晕，乏力，视物模糊，恶心，呕吐，流涎，多汗，瞳孔缩小等。肌束震颤等烟碱样症状或可出现，但程度轻，恢复快。全血胆碱酯酶活性多在30%～70%。常于24小时内恢复正常。

重度中毒者可表现昏迷、惊厥、肺水肿、或呼吸衰竭。全血胆碱酯酶活性多在30%以下。

【诊断与鉴别诊断】

依据短时间内接触较大量氨基甲酸酯的历史，迅速出现上述的临床表现，结合血液胆碱酯酶活性降低，在排除其他疾病后，即可诊断。急性中毒的临床表现与全血胆碱酯酶的抑制程度有关，但有时并不平行。由于红细胞AChE约占全血胆碱酯酶的90%，测定全血胆碱酯酶一般可以满足诊断的要求。但因氨基甲酸酯对AChE的抑制作用持续时间短，故采血必须及时，化验必须快速、简便。尿中代谢物的检出可作为接触指标。

在鉴别诊断上，应排除感冒，中暑，急性胃肠炎。与有机磷中毒的鉴别可根据职业史，和氨基甲酸酯中毒恢复快的临床特点。

【治疗】

急性生产性中毒的患者必须迅速脱离现场。治疗以阿托品为主，轻度中毒可用阿托品0.6～0.9mg口服或0.5～1mg肌注，必要时可重复给

药。

口服中毒者应立即洗胃，静脉注射阿托品至阿托品化，但总剂量比有机磷中毒时小（参见本章第二节）。

单纯氨基甲酸酯中毒不宜用肟类复能剂。重度中毒患者的对症治疗可参见本章第二节有机磷中毒。

第四节 拟除虫菊酯杀虫剂

拟除虫菊酯是近年来模拟天然除虫菊酯化学结构的人工合成农药，是一类高效、广谱、低毒、低残留的杀虫剂。含氰基的拟除虫菊酯（Ⅱ型）如溴氰菊酯，氰戊菊酯，氯氰菊酯等多用于防治棉花害虫。当前用作为卫生杀虫剂的拟除虫菊酯，多为不含氰的化合物（Ⅰ型）。

本类多数品种难溶于水，易溶于甲苯，二甲苯及丙酮中。遇碱易分解，宜避光保存。

【病因】

喷洒含氰拟除虫菊酯时违反安全操作要求（如逆风施药、使用农药浓度过高、污染皮肤后未及时清洗，或缺乏个人防护），可发生急性中毒，但多数为轻度中毒病例，口服拟除虫菊酯可致严重中毒。我国已报道千例以上的急性拟除虫菊酯中毒，其中70%为口服中毒者，主要品种为溴氰菊酯，氰戊菊酯，氯氰菊酯等。

【毒代动力学】

本类农药可经呼吸道、皮肤、及消化道吸收。在体内迅速分布到各器官组织，很快被肝脏的酶水解或氧化，代谢物复杂，主要由尿中排出。

【病理生理】

拟除虫菊酯属于神经毒物，其Ⅰ型化合物不含α-氰基，如二氯苯醚菊酯、丙烯菊酯，可使中毒动物出现震颤，过度兴奋，共济失调，抽搐和瘫痪（称为T综合征）。Ⅱ型化合物含有α-氰基，如溴氰菊酯、氰戊菊酯、氯氰菊酯等引起的中毒，可使动物产生流涎，对外界刺激过度兴奋，出现舞蹈与手足徐动，最终瘫痪（称为C综合征）。两型拟除虫菊酯都选择性地作用于神经细胞膜的钠离子通道，使去极化后的钠离子通道开放延长，产生一系列症状。如皮肤局部接触后使感觉神经元去极化，出现重复的动作电位，产生大量冲动到中枢神经系统，引起面部异常感觉。若突触前神经末梢去极化超过一定限度，则可阻碍神经传导，引起瘫痪。

【临床表现】

生产车间工人或喷药员接触后，可出现面部异常感觉（烧灼感、针刺感、或紧麻感），常于出汗或用热水洗脸后加重，多于24小时内自行消失，一般无明显全身症状。

如接触量较大，生产性急性中毒者可于田间施药后48小时内出现全身症状。口服中毒者多于10分钟至1小时后发病，初始症状主要为上腹部灼痛，恶心或呕吐，而面部烧灼感并不明显。轻度中毒的全身症状为头痛、头晕、乏力、恶心、呕吐、食欲不振，精神萎靡或肌束震颤，部分患者口腔分泌物增多，多于1周内恢复。

重度中毒者除上述症状体征外，还可出现阵发性抽搐，意识障碍，或肺水肿的临床表现。经救治后多能完全恢复，死亡率低，预后较好。

【诊断与鉴别诊断】

我国已颁布《职业性急性拟除虫菊酯中毒诊断标准及处理原则》（GB 11510-89）。根据短期内密切接触较大量拟除虫菊酯的历史，出现以神经系统兴奋性异常为主的临床表现，结合现场调查，进行综合分析，在排除其他有类似临床表现的疾病后，方可诊断。对仅有面部皮肤烧灼感而无全身症状者，不宜作出急性中毒的诊断。重度中毒者应注意与有机磷农药中毒鉴别，急性拟除虫菊酯中毒者全血胆碱酯酶大都正常，多不能耐受10mg以上的阿托品，且预后较好。本病在诊断上还应与中暑、食物中毒、感冒等病鉴别。尿中拟除虫菊酯及其代谢产物可在接触后24小时内检出，并不与临床表现平行，仅可作为接触指标。

【治疗】

立即脱离现场，有皮肤污染者应用肥皂水或清水彻底清洗。口服中毒者需尽快用清水充分洗胃。迄今对本病尚无特效解毒治疗，以对症治疗及支持疗法为主。阿托品虽可减轻口腔分泌和肺水肿，但切忌剂量过大，以免引起阿托品中毒。出现抽搐者可给予抗惊厥剂。发生拟除虫菊酯与有机磷混合农药的急性中毒时，临床表现常以有机磷中毒为主，应先解救有机磷中毒，再辅以对症治疗。

第五节 香豆素类及茚满二酮类杀鼠剂

香豆素类（coumarins）及茚满二酮类（indanediones）杀鼠剂皆为高毒的抗凝血杀鼠剂。前一类的代表品种为杀鼠灵（warfarin）和杀鼠迷（coumatetralyl），后一类以敌鼠（diphacinone）、氯鼠酮

(chlorophacinone) 为代表产品。这些属于第一代的抗凝血杀鼠剂，具有靶谱广、适口性好、作用缓慢和杀鼠效果佳的特点，目前应用最广。第二代抗凝血杀鼠剂如溴敌隆（溴敌鼠，bromadiolone，乐万通，Musal）亦开始在国内应用，除具有第一代产品的特点外，具有较强的急性毒性，单剂量使用对各种鼠都能有效地防除，并可杀灭对第一代产品有抗性的害鼠。

【病因】

本类化合物无臭无味，易因误食毒饵或毒饵污染食品后发生中毒。在分装本品粉剂缺少防护时，可致职业中毒。

【毒代动力学】

这类毒物易经消化道吸收，杀鼠灵于服后2～3小时即吸收完全，在血浆中的半衰期为42小时，抗凝血的毒作用可持续数日，经混合功能氧化酶水解为无活性的代谢物，由尿中排出。其他抗凝血杀鼠剂在体内存在时间较杀鼠灵长数倍，对维生素K_1的拮抗作用也明显较强。

【病理生理学】

因主要抑制肝脏的维生素K_1-环氧化物循环中的维生素$K_{1,2,3}$-还原酶，进而抑制了维生素K_1依赖性凝血因子(Ⅱ，Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ)的合成，故可产生便血、呕血，及血肿等出血表现。杀鼠灵的代谢物还可直接损害毛细血管，致轻微外伤后即可出血。

【临床表现】

出血表现多发生在接触或吃进这类化合物几天之后，如牙龈出血、皮下出血、咯血、尿血、胃肠道出血、鼻腔出血、关节出血、脑出血等。患者可有乏力、腹痛、腹胀、恶心、呕吐、食欲减退、腰痛和尿路刺激症状，重者可出现休克。

口服后24小时即见患者凝血时间及凝血酶原时间延长，至36～72小时达到高峰。杀鼠灵的这一作用约持续3～4天，本类其他化合物的抗凝血作用则可持续6～8周。血液中第Ⅶ因子活动度明显下降，且恢复缓慢。患者尿常规化验可见肉眼或镜下血尿，大便隐血试验可为阳性，血常规可反映失血情况，一般血小板正常，毛细血管脆性试验阴性。

【诊断与鉴别诊断】

凡突然发生不明原因的多处出血，化验凝血时间及凝血酶原时间明显延长，第Ⅶ因子减少，而血小板正常，毛细血管脆性试验阴性，应高度怀疑有抗凝血类杀鼠剂中毒的可能。应一面追查毒物接触史，对可疑食物进行毒物化验，一面应用维生素K_1进行试验治疗，以求确诊。

【治疗】

应尽早采用维生素K_1治疗，轻者可每日肌注20～40mg，重者应加大维生素K_1剂量，采用静脉滴注，连续治疗几天。多数患者经治疗1～3天后即可止血，少数需用维生素K_1注射治疗1周后改为口服维持至凝血相正常。

第六节 季铵类除草剂

季铵类除草剂（quaternary ammonium herbicides）包括百草枯（paraquat dichloride，对草快，Gramoxone）及敌草快（diquat dibromide）。二者系非选择性的触杀性除草剂，易溶于水，所用剂型一般为20%水剂。

【病因】

本品无挥发性，不易因吸入发生中毒。但易经破损的皮肤及消化道吸收而致急性中毒。迄今发生严重中毒死亡的病例几乎都是口服中毒者。百草枯的经口致死量约为20%溶液。5～15ml，但也有服110ml中毒后经救治完全恢复者。

【毒代动力学】

百草枯或敌草快吸收人体内后，迅速分布全身。在血液中主要存在于血浆中，器官中的浓度以肺部及肾脏最高。百草枯在肺部聚积并损害肺部，敌草快则无此作用。二者大多以未代谢的形式由肾脏排泄。

【病理生理学】

这类除草剂因单电子还原作用产生自由基，自由基被细胞中的氧分子氧化后产生超氧化阴离子和其他氧基，使脂质细胞膜过氧化，致细胞死亡，损害组织。百草枯于口服数小时后即可聚积于肺部导致肺泡炎，肺水肿，严重者出现肺泡基底膜进行性纤维化。敌草快可损害肝、肾。百草枯和敌草快引起的肾脏损害可使毒物排泄减慢。

【临床表现】

百草枯及敌草快主要引起急性中毒。本类化合物在体内无蓄积作用，尚未发现慢性中毒。

（一）局部表现

百草枯对皮肤及粘膜有腐蚀作用，可引起局部炎症、红斑、水疱、溃疡、出血性坏死。敌草快对皮肤的损伤作用较轻。眼接触后可出现刺激症状或持久性角膜损害。鼻咽部吸入可出现局部刺激症状及鼻出血。口服后口及咽部烧灼感，口腔、食管可发生溃疡，严重者食管穿孔。

（二）急性中毒

常有多脏器损害的表现。

早期出现胃肠道刺激症状，可有腹痛、恶心、呕吐、腹泻、血便等。3～8天后可出现黄疸及肝功能障碍。

百草枯中毒以肺部症状最突出。大量口服后可于24小时内迅速引起肺水肿及出血，出现咳嗽、呼吸困难或紫绀。部分患者因迟发性肺纤维化，在10～14天后再度出现呼吸困难，并进行性加重，导致呼吸衰竭。毒物吸收量较少者，通常于1～2周内出现肺部症状。胸部X线表现肺不张、浸润或胸膜渗出。动脉血气分析示低氧血症；肺功能示肺活量降低，弥散功能减退。

敌草快中毒的肺部症状并不突出，但可引起中枢神经系统症状。

百草枯及敌草快引起的急性肾功衰竭常于口服2～6天后出现，血中尿素氮可增高。

口服急性中毒的病死率高达60%。口服后15小时血浆中百草枯浓度高于0.3mg/l者多难挽救，口服后24小时血浆中浓度低于0.1mg/l者有可能存活。

【诊断】

诊断主要依据毒物接触史及临床症状。百草枯及敌草快因存在于血清中并以原形型式由尿中排出，故可检测血清及尿中的百草枯和敌草快（用分光光度法、气相或液相色谱法、或放射免疫法测定）以助诊断。亦可采集患者24小时以内的尿样，用连二亚硫酸盐试验进行定性检测，百草枯呈蓝色，敌草快呈绿色。

【治疗】

无特效解毒治疗，宜及早进行对症处理。

皮肤或眼受污染者，需局部应用清水彻底清洗。经口中毒者，尽快给予催吐、洗胃、灌肠及导泻。因百草枯可腐蚀食管，洗胃需小心。洗胃后可灌入吸附剂如30%漂白土或活性炭粉。为加速已吸收的毒物排出，可用速尿等利尿剂。在中毒开始10小时内，采用血液灌流，体外用活性炭或离子交换树脂，效果较好。

对肺部损害应给予低氧混合气吸入，因肺内高浓度氧会加重其肺损伤。激素及免疫抑制剂对该病是否有效，尚待研究。

（何凤生）

参考文献

1. 农业部农药检定所主编. 新编农药手册. 北京：农业出版社，1989
2. Tordoir WF, Maroni M, He F. Health Surveillance of Pesticide Workers. Amsterdam, Elsevier, 1994
3. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Medical Toxicology. New York: Elsevier, 1988. 1069～1108
4. Lotti M. The pathogenesis of organophosphate polyneuropathy. CRC Critical Reviews in Toxicology, 1992, 21(6):465～488
5. Abou-Donia MB, Lapadula DM. Mechanisms of organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity: Type Ⅰ and Type Ⅱ. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 1990, 30:405～440
6. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insectides. An intermediate syndrome. New Eng J Med, 1987, 316(13):761～763
7. 王世俊. 有机磷农业中毒的诊断治疗问题. 中华内科杂志, 1990, 29:68～71
8. 曾繁忠. 有机磷农药中毒的解毒药物应用. 中华内科杂志, 1993, 32:838～839
9. 张寿林, 等. 氨基甲酸酯杀虫剂中毒机理与临床. 中国工业医学杂志, 1988, 1(1):29～33
10. 何凤生, 等. 急性拟除虫菊酯中毒的临床表现及诊断. 中国工业医学杂志, 1989, 2(1):1～3
11. Vijverberg HPM. Pyrethroid insecticides. In: de Wolff FA. Handbook of Clinical Neurology. Intoxications of the Nervous System. Part Ⅰ. Elsevier Science B. V, 1994. Vol 20:64
12. 中国预防医学科学院, 主编. 职业病诊断国家标准汇编. 北京：中国标准出版社, 1992

第四章 生活性中毒

第一节 家用化学品中毒

一、急性酒精中毒

急性酒精中毒又称乙醇中毒（acute ethanol poisoning），俗称醉酒，是由于一次过量饮酒精而发生中枢神经系统兴奋，进而抑制，严重者产生昏迷、呼吸抑制及休克。

【病因】

酒精为无色易挥发的液体，具有特殊的芳香气味。各种酒类饮料中乙醇含量不同，一般啤酒含3%～5%，葡萄酒含10%～23%，白酒含40%～65%。在日常生活中，人们将酒作为一种特殊嗜好性饮料，饮用过量即可发生急性中毒。人饮用乙醇的中毒量为75～80g，致死量为250～500g。

【药代动力学】

饮酒后约20%的乙醇立即在胃中吸收，其余在十二指肠和空肠吸收。乙醇吸收后，通过血液分布于全身组织，按照各组织含水量的比例分布。进入体内的乙醇约90%～98%在肝经醇脱氢酶和肝细胞微粒体乙醇氧化系统（MEOS）及过氧化氢酶氧化为乙醛，再经醛脱氢酶作用氧化为乙酸，最后氧化为二氧化碳和水。约10%的乙醇以原形由尿、呼吸、汗、唾液排泄。

【病理生理】

进入体内的乙醇首先作用于大脑皮质，表现为兴奋，进一步累及皮质下中枢和小脑，病人出现步态蹒跚、共济失调等运动障碍，继而出现精神失常。严重者出现昏睡或昏迷，最后抑制延髓血管运动中枢和呼吸中枢，导致呼吸和循环衰竭。

【临床表现】

临床上大致分为三期：

1. 兴奋期　出现头晕、乏力、恶心、呕吐、面色潮红或苍白、欣快感、言语增多；有时粗鲁无礼，喜怒无常，易感情用事；有时说话滔滔不绝；有时寂静入睡。

2. 共济失调期　表现为动作笨拙，语无伦次，言语含糊不清，步态不稳，伴眼球震颤。

3. 昏睡期　患者沉睡，颜面苍白，皮肤湿冷，口唇轻度紫绀，呼吸浅表，心跳快，严重者呈深昏迷，大小便失禁，抽搐，瞳孔散大，出现潮式呼吸，呼吸麻痹死亡。

【诊断】

①有过量饮酒史；②病人呼出气及呕吐物中有明显的酒味；③有醉酒的临床表现及发病经过，由兴奋期转入共济失调期至昏迷期；④从血、尿、唾液、胃内容物及呼出气中可定性检查出乙醇。

一般根据上述几点，急性酒精中毒诊断不难，但应注意除外急性苯、有机磷杀虫剂以及其他神经抑制药物中毒。

【治疗】

1. 清除毒物　应及时进行催吐、洗胃。昏睡者可用5%碳酸氢钠或5%活性炭混悬液注入胃管中反复洗胃。

2. 纳洛酮（naloxone）　纳洛酮0.4mg，静脉注射，45～90分钟后可重复使用。用于催醒，解救乙醇中毒引起的昏迷。

3. 果糖　1-6-二磷酸果糖50ml，静脉滴注，加速乙醇消除速率。

4. 10%葡萄糖液500ml加维生素C 5.0g、胰岛素4u、氯化钾1.0g静滴，或50%葡萄糖溶液100ml静注，维生素B_1、B_6及烟酸各100mg肌注，促进乙醇氧化代谢和纠正低血糖。

5. 兴奋躁狂者可用地西泮5～10mg静注，避免用吗啡、氯丙嗪及苯巴比妥等对呼吸有抑制作用的药物。

6. 对症及支持疗法　如注意防治休克、脑水肿，维持呼吸、循环功能，纠正水、电解质失衡，纠正酸中毒，控制感染等。严重者可行血液透析治疗。

二、洗涤剂中毒

洗涤剂主要成分为表面活性剂和添加剂。目前国内主要用的是阴离子型表面活性剂、特别是烷基苯磺酸钠，即支链型烷基苯磺酸钠（alkylbenzene sulfonate, ABS）和直链型烷基苯磺酸钠（linear alkylbenzene sulfonate, LAS）。洗涤剂基本上属低毒和微毒化合物。但一些动物实验报告认为表面活性剂对消化系统、血液、肝脏、生殖及免疫系统等

有一定毒作用。

一般洗涤剂主要由饮水或污染的食物经口进入体内，也可经接触皮肤（特别是损伤皮肤）吸收入体内。在生产过程中也可由呼吸道吸入。

【临床表现】

1. 接触性皮炎 主要见于接触部位如手指、手腕皮肤出现皮疹、粗干、皲裂、脱屑等，有的继发细菌性或真菌性感染。

2. 误服中毒 轻症表现为口腔烧灼感，恶心、呕吐、腹泻、腹痛；重症出现消化道出血、溃疡、穿孔，全身水肿，心、肝、肾损害等。

【治疗】

1. 可用生理盐水洗胃，洗完后给予活性炭悬液或硫酸镁导泻，还可给予牛乳、氢氧化铝凝胶口服，保护消化道粘膜。

2. 10%葡萄糖液和维生素C 5.0g静滴。

3. 吸氧，控制感染，保护心、肝、肾功能等对症处理。

三、化妆品中毒

（一）溴酸盐中毒

溴酸盐（bromate）如溴酸钠常用作冷烫的中和剂，一般每500ml中和剂中含有溴酸盐15g（3%溶液）。误服中毒表现为呕吐、腹痛、腹泻、尿少、无尿，脉弱而快、血压下降、紫绀、嗜睡、耳聋、惊厥，严重者出现昏迷及血红蛋白尿。

治疗：应及时进行催吐、洗胃及导泻处理。为减轻对胃的刺激可每小时给予牛乳。可用25%硫代硫酸钠25～50ml，静注。10%葡萄糖液500ml和维生素C 5.0g，静滴。以及吸氧，维持水、电解质平衡等对症处置。

（二）巯乙酸盐中毒

巯乙酸盐（thioglycolate）如巯乙酸铵为冷烫剂的主要成分，商品中的含量为5%～10%。本品属高毒化合物，大鼠经口 LD_{50}<50mg/kg。

误服中毒后出现精神抑郁、惊厥、低血糖及呼吸困难等。皮肤接触可产生过敏性皮炎。

治疗：除进行催吐、洗胃及导泻处置外，可给予对症处理。

第二节 药物中毒

一、苯二氮䓬类中毒

苯二氮䓬类（benzodiazipines）药物主要用于抗焦虑症。临床上应用较广，中毒也多见。

【病因】

苯二氮䓬类临床上常用的有氯氮䓬（利眠宁，chlordiazepoxide，librium）、地西泮（安定，diazepam，valium）、硝西泮（硝基安定，nitrazepam）、氯硝基安定（clonazepam）、奥沙西泮（去甲羟基安定，oxazepam）、氟西泮（氟基安定，flurazepam）。

本类药物主要有镇静、抗惊厥、中枢性肌肉松弛以及较弱的催眠作用。一次误服大量或长期内服较大剂量可引起中毒。氯氮䓬成人最小致死量约2g。地西泮中毒血浓度为0.5～2.0mg/dl，致死血浓度为>5mg/dl。

【药代动力学】 氯氮䓬口服后2～3小时血浓度达高峰，经肾排泄较慢，96小时后约排出12%，半衰期约24小时，长期反复给药有蓄积作用。地西泮口服后1～2小时内血浓度达高峰，静注后迅速进入脑组织，然后转移到脂肪等其他组织，有效血浓度>60μg/ml，半衰期约20－40小时。在体内部分转化为去甲基安定、羟基安定及去甲羟基安定等活性代谢物。地西泮由体内消除较慢，由尿、粪排出。代谢物易蓄积，停药一周后尿中仍可发现。

【病理生理】

苯二氮䓬类药物对皮质、中脑、海马、脊髓等部位有高度亲和力，即有苯二氮䓬受体（BDZ受体）存在。BDZ受体与GABA受体都位于GABA能神经末梢的突触后膜上，彼此毗连，机能上相互作用。在GABA存在下苯二氮䓬类与受体结合后，突触后膜抑制效应增强，易化GABA能神经突触传导。GABA是中枢性抑制递质，与镇静、催眠、抗惊厥、情感稳定及肢体活动等功能有关。苯二氮䓬类增强GABA的抑制作用。大剂量氯氮䓬和地西泮能引起中枢神经和心血管系统抑制，以及锥体外系功能障碍等表现。

【临床表现】

急性中毒时可出现眩晕、头痛、乏力、皮疹，嗜睡，言语含糊不清，运动失调，流涎、震颤，恶心，呕吐，腹泻，反应迟钝等，重者出现昏迷、血压下降、心率缓慢、呼吸抑制或暂停等。

本类药物长期持续服用（如氯氮䓬300～600mg/d，地西泮80～100mg/d）可出现成瘾性，停药后有戒断症状，表现为抑郁，精神激动，失眠及癫痫发作。氯氮䓬偶可引起胆汁郁积性黄疸及血管脆性增加。地西泮偶可引起中性粒细胞减少症。

【诊断】

①有误服大量本类药物史；②出现以中枢神经及心血管系统抑制为主的临床表现，如昏迷、血压下降、心率缓慢、呼吸抑制等；③胃内容物中检测氯氮䓬（利眠宁）。

注意除外巴比妥类、氯丙嗪等中毒所致昏迷。

【治疗】

1. 清除毒物　可用 1:5000 高锰酸钾溶液洗胃；用硫酸钠导泻。

2. 5%葡萄糖液 500ml 加入维生素 C 2.5～5.0g 静滴，补充液体。给予呋塞米（速尿）20～40mg 肌内注射或静脉注射等，以促进毒物排泄。

3. 呼吸抑制或暂停时给予吸氧，人工呼吸及适时用呼吸中枢兴奋剂。

4. 其他对症及支持疗法。昏迷者可酌情应用贝美格、哌醋甲酯等，但用量不宜过大，以免引起抽搐，加重脑乏氧。

二、巴比妥类中毒

巴比妥类（barbiturates）药物是脲和丙二酸缩合而成的巴比妥酸衍生物，有镇静、催眠及抗惊厥、抗癫痫和麻醉诱导作用。急性中毒以中枢神经系统抑制为主要临床表现。

【病因】

巴比妥类药物可分为长效、中短效及超短效类。长效类作用时间 6～8 小时，有巴比妥（barbital），苯巴比妥（phenobarbital, luminal）；中短效类 3～6 小时，有戊巴比妥（pentobarbital）、异戊巴比妥（amobarbital, amytal）和司可巴比妥（secobarbital）；超短效类 1/4 小时，有硫喷妥（thiopental）。其中前二类主要作为镇静催眠药，后一类作为静脉麻醉药。

临床上常见误服过量或一次吞服大量巴比妥类药物而引起急性中毒；另外硫喷妥进行静脉麻醉时，因用量过大或注射太快也可引起急性中毒。

一般苯巴比妥致死量为 5g，致死血浆浓度为 8mg/dl；司可巴比妥和戊巴比妥为 3g 和 3.5mg/dl。

【药代动力学】

巴比妥类易自消化道（包括直肠）吸收，其钠盐肌内注射也易吸收，入血后与血浆蛋白结合，分布于全身组织和体液中，也能通过胎盘进入胎儿组织内。药物在体内消除主要经肝药酶代谢，与葡萄糖醛酸结合，代谢物及少量原形由肾排出，乳汁中可排泄微量。各种巴比妥类药物的体内过程、作用快慢、长短与其本身的脂溶性大小有关。

【病理生理】

本类药物能抑制丙酮酸氧化酶系统，从而抑制神经细胞的兴奋性，选择性地直接抑制脑干网状结构上行激活系统，提高电刺激阈值，降低刺激传入神经所引起的网状结构及皮质诱发电位，使皮质广泛性抑制状态，出现催眠和较弱的镇静作用。较大剂量影响条件反射、非条件反射及共济协调等作用。大剂量可直接抑制延髓呼吸中枢和血管运动中枢而产生呼吸衰竭，周围血管扩张发生休克。

【临床表现】

急性中毒可分为：

1. 轻度中毒　患者有头痛、眩晕、嗜睡，推动可以叫醒，反应迟钝，言语不清，动作不协调，判断力及定向力障碍。

2. 中度中毒　患者沉睡或进入昏迷状态，不能言语，呼吸正常或略慢，眼球震颤、瞳孔略小等。

3. 重度中毒　患者出现昏睡，或出现兴奋、谵妄、躁狂、幻觉、惊厥及四肢强直，腱反射亢进，锥体束征阳性，后进入昏迷，全身松弛，各种反射消失，瞳孔缩小，对光反应消失，呼吸表浅、缓慢或变快，可有紫绀及潮式呼吸、肺水肿、呼吸衰竭、脉搏细速、血压下降，甚至发生休克及严重肝、肾损害等。

【诊断】

①病人有误服或一次吞服大量巴比妥类药物史；②迅速出现中枢神经系统抑制症状，如嗜睡、昏迷和瞳孔缩小等；③胃内容物、尿、血中可检查出巴比妥类药物。

注意除外一氧化碳、氯丙嗪和吗啡等急性中毒及其他疾病所致昏迷。

【治疗】

1. 清除毒物　应尽早进行洗胃，可用大量温水洗胃，也可用活性炭混悬液口服，以吸附药物，然后留置硫酸钠 10～15g 导泻，不宜使用硫酸镁因易加重中枢神经的抑制作用。

2. 保持呼吸道通畅，维护呼吸、循环功能，给予氧气吸入，必要时行气管插管或气管切开进行人工呼吸；给予多巴胺等升压药物，维持血压。

3. 促进毒物排泄　静脉补液每日 3000～4000ml（5%葡萄糖液和生理盐水各半），观察尿量，给予利尿剂如呋塞米（速尿）40～100mg 静注。碱化尿液，以减少苯巴比妥在肾小管再吸收，促进排泄，可给予 5%碳酸氢钠溶液 100ml 静滴。

对于严重中毒或肾功能不全病人可采用透析

(血液或腹膜) 疗法，或活性炭树脂血液灌流。

4. 中枢兴奋药的应用　对于深度昏迷或出现呼吸抑制时，可应用哌醋甲酯和贝美格等中枢兴奋药，但应严格掌握用量，以免过量而引起惊厥。也可应用纳洛酮 (naloxone) 常用 0.4～0.8mg 静脉或肌肉注射，根据病情 20～60 分钟给药一次，也可将 4mg 溶于 5% 葡萄糖液 500ml 中静滴，根据病情调节滴速。

5. 对症及支持疗法　如控制感染，加强护理等。

三、鸦片类中毒

鸦片 (opium) 类药物具有强力的镇痛作用，主要用于镇痛、止咳、止泻、麻醉及治疗心源性哮喘等，急性中毒表现为中枢神经系统先兴奋后抑制，以抑制为主。

【病因】

鸦片是罂粟科植物罂粟 (papaver somniferuml) 未成熟蒴果浆汁的干燥物，含有 20 多种生物碱，统称为鸦片类生物碱。其中含吗啡约 10%、可待因 0.5%、罂粟碱约 1%。人工合成镇痛药如哌替啶 (度冷丁，pethidine, dolantin)、芬太尼 (fentanyl)、美散痛 (methadone)、镇痛新 (戊唑星，pentazocine) 和颅通定 (rotundin) 等也常用。由于一次误用或多次反复应用上述药物可引起中毒。特别长期应用易引起欣快症和成瘾性。且成瘾病人一旦停药则产生戒断症状。

吗啡中毒量成人为 0.06g，致死量为 0.25～0.3g。可待因中毒量为 0.2g，致死量为 0.8g。鸦片致死量为 1.5～2.0g。

【药代动力学】

吗啡口服吸收较差，皮下注射 30 分钟后即可吸收 60%，吸收后分布于全身组织。主要在肝代谢，经与葡萄糖醛酸结合，以及脱甲基生成 N-去甲基吗啡和吗啡氧化而生假吗啡。代谢物主要由肾排出，小量经乳汁和胆汁排出，也可通过胎盘到胎儿体内。一次用药后 24 小时绝大部分排出体外，仅有 5% 以原形随尿排出。血浆半衰期约 2～3 小时。

【病理生理】

吗啡对中枢神经系统有先兴奋后抑制，以抑制为主，对大脑皮质高级中枢有抑制作用；抑制延脑呼吸中枢、产生呼吸抑制；兴奋延脑催吐化学感受区，产生恶心、呕吐；吗啡与中脑盖前核的鸦片受体结合，兴奋动眼神经缩瞳核而产生针尖样瞳孔。吗啡兴奋胃肠道平滑肌和括约肌，减低肠管蠕动产生便秘；对胆管、输尿管及支气管平滑肌也有收缩作用，而产生胆绞痛、排尿困难等。大剂量吗啡还可抑制延髓血管运动中枢和释放组织胺而引起外周血管扩张，血压下降和心动过缓。

【临床表现】

1. 急性中毒　轻度中毒病人有头痛、头晕、恶心、呕吐、颜面潮红、心动过速、幻想以及便秘、尿潴留、血糖增高等。重度中毒出现面色苍白、发绀、肌肉无力、昏睡、呼吸深而慢、惊厥、牙关紧闭、角弓反张等。进一步出现昏迷，瞳孔缩小如针尖样，呼吸抑制而出现叹息样呼吸或潮式呼吸，肺水肿。同时脉搏细弱，血压下降，体温降低，各种反射消失，瞳孔对光反应消失，休克，呼吸衰竭死亡。

2. 慢性中毒 (吗啡瘾)　主要表现为眩晕、食欲不振、恶心、呕吐、便秘、排尿困难、消瘦、性功能减退等。吗啡成瘾，一旦停药，即出现戒断症状，有精神萎靡、失眠、呵欠、流泪、流涕、冷汗、肌肉震颤，以至虚脱等表现。

【诊断】

①误服过量鸦片类药物史；②出现典型症状：昏迷、针尖样瞳孔及高度呼吸抑制等；③胃内容物和尿中可检查出鸦片类药物。

注意除外巴比妥类、氯丙嗪、一氧化碳等急性中毒及其他发生昏迷的疾病。

【治疗】

1. 清除毒物　如误服中毒可用碘酊 1ml 加水 500ml，自胃管缓慢注入，随后用 1:2000～1:5000 高锰酸钾溶液洗胃，然后注入硫酸钠 30g 导泻。

2. 保持呼吸道通畅　吸氧，必要时行气管插管或气管切开。人工呼吸机的使用。呼吸中枢兴奋剂如尼可刹米、山梗菜碱、回苏灵等联合或交替应用。

3. 吗啡拮抗剂的应用

(1) 纳洛酮 (naloxone) 化学结构与吗啡相似，竞争受体部位而阻断吗啡类药物与受体结合，对抗吗啡作用。常用量为 0.4～0.8mg/次，肌内注射或静脉注射，必要时 30 分钟后可重复给药。

(2) 纳洛芬 (丙烯吗啡，nalorphine) 也有对抗吗啡作用。常用量为 5～10mg/次，静脉注射或肌内注射，必要时 20 分钟后可重复给予，总量不超过 40mg。

4. 对症及支持疗法　维持水、电解质和酸碱平衡，加强护理等。

四、水杨酸类中毒

水杨酸类药物主要包括乙酰水杨酸（又称阿司匹林，acetylsalicylic acid, aspirin）和水杨酸钠(sodium salicylate)。临床上主要作为解热镇痛药广为应用，近年来又用于防治心脑血管栓塞性疾病。长期大量使用或一次大量吞服，可发生急性中毒。水杨酸钠和阿司匹林致死量为30～40g。

【药代动力学】

阿司匹林口服后自胃和小肠上部吸收，吸收后被血液及组织中的酯酶迅速水解成乙酸及水杨酸(以水杨酸盐形式存在)。阿司匹林血浆消除半衰期20分钟，大约80%～90%水杨酸盐与血浆蛋白结合，游离型水杨酸盐分布于全身组织。水杨酸盐主要由肝药酶代谢，代谢物及部分原形（约10%）经肾排出。

【病理生理】

中毒剂量水杨酸类对中枢神经系统先兴奋后抑制，甚至产生脑水肿。由于刺激呼吸中枢，产生过度换气可引起呼吸性碱中毒及其后的代谢性酸中毒。并直接作用于血管平滑肌，使周围血管张力降低，同时抑制血管运动中枢而引起循环衰竭。水杨酸类能抑制环氧化酶，而抑制血小板聚集及减少凝血酶原合成，可引起全身出血。对消化道有直接刺激作用，可引起糜烂，出血甚至穿孔。

【临床表现】

中毒病人有胃区灼疼，恶心、呕吐、头痛、头晕、耳鸣、听觉障碍，大量出汗，面色潮红、口渴、粘膜出血、呕血或黑便、肝肿大、黄疸、脉快、呼吸深快、烦躁不安、精神错乱、抽搐、昏迷、休克和呼吸衰竭。

【诊断】

①一次大量服用水杨酸类药物史；②有上述中枢神经系统抑制、出血和胃肠道症状为主的临床表现；③实验室检查：血二氧化碳结合力降低，凝血酶原时间延长，尿中出现蛋白、红细胞、管型及酮体等；④三氯化铁定性试验阳性。

【治疗】

1．清除毒物　用温水或2%碳酸氢钠溶液洗胃，注入硫酸镁导泻。

2．加速排泄　可给5%～10%葡萄糖溶液及生理盐水，加入适量碳酸氢钠使尿液碱化，促其排泄。

3．有条件可行血液透析疗法。

4．对症及支持疗法　有出血者可给予大剂量维生素 K_1 静脉注射。输新鲜血液。注意维持水、电解质及酸碱平衡，维持呼吸、循环功能等。

五、异烟肼中毒

异烟肼（雷米封，isoniazid, rimifon）1952年开始应用于临床治疗结核病，服用过量可引起中毒。成人一次吞服异烟肼1.5g可产生轻度毒性反应；6～10g可产生严重毒性反应。人的致死量<200mg/kg。

【药代动力学】

异烟肼口服吸收迅速而完全，服常用量后1～2小时血浆浓度可达峰值（3～5μg/ml），6小时内约下降50%。吸收后很快分布于全身体液和组织中。主要在肝内代谢成无效的乙酰异烟肼和异烟酸，异烟肼的代谢分为快代谢型和慢代谢型两种。服用异烟肼后，24小时内约有70%从尿中排出。

【病理生理】

异烟肼的化学结构与维生素 B_6 相似，中毒时异烟肼竞争取代或转移脑组织内的维生素 B_6，后者为氨基酸代谢酶磷酸吡哆醛的前身物质，缺乏维生素 B_6 时脑组织的“中枢抑制性递质”——γ-酪氨酸（GABA）生成受阻，引起阵发性强直性抽搐等中枢神经系统兴奋性增高，成为异烟肼中毒的主要临床表现。另外，异烟肼在三羧酸循环中阻断乳酸转换成丙酮酸，而导致乳酸性酸中毒。

【临床表现】

一般服药后半小时至4小时开始出现头痛、头晕或眩晕，兴奋或欣快感、恶心、呕吐、轻度腹痛、视物模糊、共济失调，突然发生四肢抽搐或癫痫大发作样抽搐，昏迷。同时常见有多发性周围神经病和蛋白尿、血尿、血清丙氨酸转氨酶（ALT）升高，心电图异常等及代谢性酸中毒，血浆乳酸含量增高。

【诊断】

①有服用大量异烟肼史；②有上述典型的临床症状，特别是抽搐发作；③可检出血中乳酸增高、异烟肼浓度增高，尿中维生素 B_6 排泄增加。

注意除外糖尿病酮症酸中毒及急性氟乙酰胺、一氧化碳等中毒。

【治疗】

1．立即清除毒物　中毒后应及时进行催吐、洗胃和导泻。

2．维生素 B_6 的应用　维生素 B_6 是作为异烟肼的拮抗剂，应及时大剂量应用。剂量应相当于摄入异烟肼的总量，即异烟肼1.0g用维生素

B_6 1.0g。首次剂量按摄入异烟肼总量的1/3或1/2,3~4分钟以上缓慢静注或静滴，以后分次重复应用，直至神志清楚或抽搐停止。

3.控制抽搐发作 一般用地西泮10mg静注，10~20分钟可重复应用一次，也可用地西泮50mg加入生理盐水500ml中静滴。

4.维持水、电解质平衡 给予足够液体量。补充钾盐，并适时应用利尿剂等，以促进毒物排泄。

5.控制脑水肿 可采用头部置冰帽、吸氧，给予20%甘露醇或呋塞米及肾上腺糖皮质激素、细胞代谢促进剂等。

6.纠正乳酸性酸中毒 根据动脉血气检查结果，可给予5%碳酸氢钠溶液静注。

7.透析疗法 重症中毒伴有急性肾功能衰竭者可行血液透析疗法。

第三节 有毒动物、植物中毒

一、毒蛇咬伤

我国的蛇约有150多种，其中毒蛇有40余种，较常见且危害较大的有10种。毒蛇咬伤（venomous snake bite）在我国长江以南及东南沿海夏秋季较常见。

【病因】

我国蛇类分布以长江以南及西南各省（区）较多，而北方各省较少。主要的毒蛇有金环蛇、银环蛇、眼镜蛇、眼镜王蛇、蝮蛇、海蛇、竹叶青、五步蛇、烙铁头蛇、蝰蛇等。

毒蛇头部有毒牙、排毒导管及毒腺。当毒蛇咬人时，毒液经排毒导管输送到毒牙，注入咬伤的伤口处而进入体内引起发病，产生局部及全身中毒症状。

【病理生理】

蛇毒的成分较复杂，主要由多肽、低分子毒性蛋白质、多种酶（大多为水解酶）、脂类及钙、锌等一些无机离子等组成。蛇毒主要可分为神经毒和血液循环毒。

（一）神经毒

主要存在于金环蛇、银环蛇及海蛇的毒液中，眼镜蛇和蝮蛇亦含有此毒素。

神经毒具有选择性神经肌肉阻断作用，引起横纹肌弛缓性瘫痪。其机制可能有的是作用于突触后运动终板上的烟碱型乙酰胆碱受体，阻止乙酰胆碱去极化，而阻断神经肌肉传导；有的是作用于运动神经突触前膜，通过抑制线粒体的氧化磷酸化，抑制小泡释放乙酰胆碱，而阻断神经肌肉传导。

神经毒作用于自主神经系统，抑制颈动脉窦化学感受器，使缺氧加重，导致呼吸衰竭；兴奋肾上腺髓质，释放肾上腺素，使血压升高；使胃肠平滑肌先兴奋后抑制，产生肠麻痹。

神经毒作用于延髓，抑制血管运动中枢，引起外周血管扩张和血压下降；抑制呼吸中枢，引起呼吸衰竭。

神经毒还作用于中枢神经系统引起意识障碍，抽搐及脑神经（Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ等）损害。

（二）血液循环毒

1.凝血毒 如蝰蛇能激活因子Ⅹ，使凝血酶原变成凝血酶。又如五步蛇、蝮蛇、竹叶青蛇能直接使纤维蛋白原变成纤维蛋白，加速血液凝固，有类似凝血酶样作用，甚至产生弥漫性血管内凝血(DIC)。

2.抗凝血素 蛇毒可溶解纤维蛋白原或抑制纤维蛋白活性，促使纤溶酶原变成纤溶酶；阻抑因子Ⅴ活性，阻抑凝血酶形成，引起出血。

3.出血毒素 蛇毒中的磷脂酶 A_2 可损害毛细血管内皮细胞及细胞间粘合质，使毛细血管通透性改变，引起出血。

4.溶血毒 蝰蛇和眼镜蛇毒的卵磷脂酶 A_2 可使卵磷脂变成溶血卵磷脂，溶解红细胞膜，引起溶血。卵磷脂酶 A_2 还可侵及微血管壁产生肺出血，甚至产生休克肺而使休克加重。

5.心脏毒 如眼镜蛇毒中含心脏毒可使心肌先兴奋后抑制，终至失去收缩性。可出现心脏骤停。

6.细胞毒 可引起细胞溶解、蛋白质分解、组织坏死。释放组胺和血管活性物质可引起血压改变，产生中毒性休克。海蛇毒主要破坏骨骼肌细胞，引起肌红蛋白尿和高钾血症。

【临床表现】

（一）神经毒临床表现

主要由金环蛇、银环蛇和海蛇咬伤引起。

1.局部表现 咬伤部位仅有发麻感，齿痕较小，咬伤且无渗液。

2.全身表现 咬伤后1~3小时出现全身中毒症状如头痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、乏力、流涎、视力模糊、眼睑下垂、声音嘶哑、言语不清、咽下困难、项强、牙关紧闭、共济失调等。严重者出现肢体弛缓性瘫痪、惊厥、昏迷、休克、呼吸和

循环衰竭。海蛇主要损害横纹肌，引起肌肉酸痛、无力、瘫痪、肌红蛋白尿、高血钾、急性肾功能衰竭、严重心律失常和周围型呼吸衰竭。病情进展迅速，病人可猝死。如能渡过1～2天危险期可望痊愈。

（二）血液循环毒临床表现

主要由蝰蛇、五步蛇、竹叶青和烙铁头等咬伤引起。

1. 局部表现　咬伤处剧痛、肿胀明显、伴有出血，可迅速向肢体近端蔓延，局部出现瘀斑、水疱、坏死，附近淋巴结肿大。

2. 全身表现　有畏寒、发热、恶心、呕吐、心悸、烦躁不安，甚至谵妄。皮肤粘膜瘀斑、血尿、便血、咯血、颅内出血、黄疸、少尿、无尿、血压下降、心律失常、心力衰竭，肾功衰竭、休克以致死亡。

（三）混合毒临床表现

主要由眼镜蛇、眼镜王蛇及蝮蛇咬伤引起。具有神经毒和血液循环毒双重表现，但各有所侧重。其中眼镜蛇咬伤以神经毒表现为主；蝮蛇以血液循环毒表现为主。

【诊断】

①有毒蛇咬伤史，伤口有一对大的毒牙痕并有局部和全身中毒表现；②判定何种毒蛇咬伤，可根据毒蛇的形态特征、栖息环境、活动规律和地区分布等对毒蛇的种类做出初步判定。有条件时，可作免疫学检查，如天然胶乳凝集抑制试验（NLAIT）、对流免疫电泳法（CCEP）、酶免疫分析（EIA）和酶联免疫吸附试验（ELISA）等方法来做蛇种判断。

【治疗】

（一）伤口局部处理

1. 绷扎　在毒蛇咬伤后，立即在咬伤处的近心端绷扎，阻断淋巴液和静脉血回流，但不妨碍动脉血流为宜，每隔15～20分钟松扎1～2分钟，以免肢体缺血坏死。或用火柴灼伤口，以破坏蛇毒。

2. 冲洗伤口　用冷开水、生理盐水或1∶5000高锰酸钾溶液冲洗伤口。

3. 扩创伤口　用消毒刀按毒牙痕的方向作“-”字或“+”字形切开，长约1～1.5cm，深达皮下使淋巴液外流。可用拔火罐或吸乳器反复在伤口吸出毒液。伤口局部用胰蛋白酶2000～5000U加0.25%～0.5%普鲁卡因或蒸馏水稀释，作局部环封。胰蛋白酶为强力蛋白水解酶，直接接触可以水解破坏蛇毒。也可用2.5%～5%依地酸二钠溶液100～200ml局部注射，该药可与出血毒素所含的金属离子络合而解毒。

（二）抗蛇毒血清治疗

抗蛇毒血清有单价和多价两种。单价血清只能治疗相应的一种蛇伤，多价血清可用于治疗两种以上的毒蛇咬伤。治疗蛇咬伤中毒的特效药，一般主张在伤后24小时内使用。用前应先作抗蛇毒血清皮肤过敏试验，即取抗血清0.1ml加生理盐水1.9ml稀释20倍，取0.1ml于前臂掌侧皮内注射，20～30分钟后注射部位皮丘在2cm以内，且周围无红晕和蜘蛛足为阴性。五步蛇抗血清每次4000～8000U、蝮蛇抗血清6000～12000U、银环蛇抗血清5000U、金环蛇抗血清5000U、眼镜蛇抗血清10000U、蝰蛇抗血清5000U溶于5%葡萄糖液中静滴；亦可用0.9%生理盐水20ml加抗蛇毒血清做静脉注射，约15分钟推完。必要时在1～2小时内重复使用1次。

（三）肾上腺糖皮质激素治疗

肾上腺糖皮质激素具有抗毒、抗过敏、抗休克和提高应激能力的作用。临床用于各种蛇咬伤的辅助治疗。

（四）中医药治疗

1. 南通蛇药　对各种毒蛇咬伤有效，尤以蝮蛇咬伤疗效好。口服蛇药片首次20片，捣碎后用酒50ml加等量温开水，调匀内服（不饮酒者和儿童，用量可酌减），以后每隔6小时服10片。

2. 上海蛇药　对蝮蛇、眼镜蛇、五步蛇和竹叶青蛇咬伤有效。首次10片，以后每4～6小时服5片，至中毒症状消失。

（五）并发症的处理

毒蛇咬伤除引起局部创伤外，危及患者生命的主要原因是不同程度的呼吸麻痹、循环衰竭、急性肾功能衰竭、肝功能衰竭和休克等严重并发症，因此及时采取综合措施防治并发症是治疗的关键。

（六）对症及支持疗法　控制感染，补充营养等。

二、河豚鱼中毒

河豚鱼中毒（puffer poisonig）是由误食河豚鱼引起的河豚毒素中毒。

【病因】　豚毒鱼类统称河豚，属鲀科。我国有40余种，其中以东方鲀分布较为广泛。由于鱼肉鲜美可口，易误食中毒。河豚鱼中毒系河豚毒素（fugutoxin）所致，该毒素主要存在鱼的卵巢、肝，其次为睾丸、肠等组织和血液中，一年四季均含有

毒，但在1～5月份鱼生殖系统发育期含毒最多。河豚鱼肌肉基本无毒，但处理不当，受内脏、血液污染时食用则可中毒。有些品种，如双斑圆豚等肌肉含毒最强，豹圆豚皮肤含毒最强等。河豚毒素有河豚素（tetrodonine）、河豚酸（tetrodonic acid）、河豚卵巢毒素（tetrodotoxin）及河豚肝脏毒素（hepatoxin）。河豚卵巢毒素是一种氨基全氢喹唑啉化合物，为无色棱柱体，微溶于水，易溶于稀醋酸中、不溶于无水乙醇或其它溶剂，对热稳定，一般炒煮盐腌或日晒则不能破坏，但加热100℃4小时，120℃20～60分钟，200℃以上10分钟可使毒素破坏。对碱不稳定，在4%NaOH溶液中20分钟可完全破坏成无毒物，降解成为喹唑啉化合物。

【病理生理】

河豚毒素是一种毒性最强的非蛋白质的神经毒素，其毒力较剧毒的氰化钠还要大1000多倍。

河豚毒素是一种钠通道强阻滞剂，它能使神经、肌肉和心脏浦肯野细胞的兴奋和传导受抑制。

河豚毒素在人体内解毒和排泄较快，如病人8小时后未死亡者，多能恢复。

【临床表现】

1．轻度中毒　潜伏期约2～4小时，仅出现全身不适，眩晕、胸闷、恶心、呕吐、颜面潮红以及口唇和舌尖麻木感。经一般对症及综合治疗可在1～2日内恢复。

2．中度中毒　潜伏期1～2小时，除上述症状外，伴有肢体乏力、麻木、步态蹒跚、冷汗、呼吸浅促、排尿困难等，但神志清醒。经洗胃、导泻及综合治疗可于3～7日内治愈。

3．重度中毒　潜伏期30分钟～1小时，起病急、病情重、进展快。迅速出现四肢麻痹、瘫痪、失语、紫绀、血压下降，呼吸困难。如抢救治疗不及时，即迅速昏迷，呼吸衰竭，继之心、肾功能衰竭而死亡。

【诊断】

①有误食河豚鱼史；②潜伏期极短，病情发展迅速，常在食后数十分钟出现口唇发麻、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道症状，相继出现运动障碍，感觉消失，肌肉瘫痪，共济失调等症状，严重者可有呼吸麻痹、循环衰竭；③实验室检查白细胞计数及分类中性粒细胞增高；④心电图检查部分病人可出现不同程度的房室传导阻滞。

【治疗】

1．尽量清除未吸收的毒物　如一般用1:2000～1:5000的高锰酸钾溶液或用0.5%活性炭悬液洗胃。洗胃后灌入硫酸钠导泻等。

2．促进毒素排泄　如给予10%葡萄糖液500ml和维生素C 2.5～5.0g静滴；适时给予利尿剂。并注意维持水、电解质平衡。

3．维持呼吸　吸氧，如出现呼吸停止，应立即施行人工呼吸及加压呼吸。

4．尽早使用肾上腺糖皮质激素，以减轻组织对毒素的反应和改善机体状态。

5．肌肉麻痹者可用硝酸士的宁2mg肌肉注射，每6小时1次，首量加倍，症状消失后减量停药。该药可兴奋脑干，增强呼吸中枢兴奋性。

6．应用莨菪碱类药物　有改善机体微循环和细胞保护作用，如用阿托品1～2mg/次，654-2 20～40mg/次，均经静脉给药，每次间隔15～30分钟，给药次数视病情而定，病情好转后，不宜过急减量，不宜过早停药。

【预防】

河豚鱼中毒主要是误食所致，因此应大力加强宣传教育，加强食品卫生管理避免误食。我国“水产品卫生管理办法”中明确规定：“河豚鱼有剧毒，不得流入市场，应剔出集中加工，在加工处理前必须先去除内脏、皮、头等含毒部位，洗净血污，经盐腌晒干后安全无毒方可出售，其加工废物应妥善销毁”。

三、毒蕈中毒

毒蕈又称毒蘑菇，属真菌植物。全世界已知的毒蕈有百余种，我国已知的毒蕈有80多种，其中含剧毒的毒蕈10余种。由于某些毒蕈生长形态及外观与食用蕈不易区别而误食发生毒蕈中毒（mushroom poisoning）。

【病因和病理生理】

毒蕈中类较多，毒蕈的毒作用主要在于其所含毒素，每种毒蕈各含有不同的毒素，有的含有几种毒素，按毒作用可将毒蕈毒素分为以下几类。

1．毒蕈毒素（amatoxins）和鬼笔毒素（phallotoxins）　95%毒蕈中毒多由此类毒素引起。此类毒素见于毒伞（amanita phalloides）、白毒伞（A. verna）、鳞柄白毒伞（A. virosa）等。此类毒素属环肽（cyclopeptide），其毒力与吲哚环上的硫醚键有关。能抑制RNA聚合酶Ⅱ，是肝毒，也能引起肾和血液系统损害。鬼笔毒素对人致死量为2mg/kg，毒蕈毒素低于0.1mg/kg。

2．毒蕈碱（muscarin）　见于毒蝇伞（A. muscaria）、豹斑毒伞（A. pantherina）、角鳞灰伞

(A. spissacea)和毒杯伞（clitocybe cerussata）等。毒蕈碱兴奋副交感神经，引起毒蕈碱样症状。

3.毒蝇母（muscimol）和腊子树酸（ibotenic acid）毒素　见于毒蝇伞和豹斑毒伞等。该类毒素作用于中枢神经系统，为致幻物质，与L-多巴氧化产物有关。可同时有毒蕈碱样症状。

4.光盖伞素（psilocybin）和脱磷酸光盖伞素（psilocin）　主要含于各种光盖伞（P. semilanceata）和花褶伞（P. retirugis）。毒素作用于中枢神经系统，是致幻物质。

5.鹿花蕈素（gyromitra toxins）　见于鹿花蕈（gyromitraesculenta）和赭鹿花蕈（G. infula）等。此类毒素含有一甲基肼（monomethyl hydrazine, MMH）。可引起溶血，对肝、肾具有毒性。MMH抑制有关磷酸吡哆醛（维生素B_6）酶反应，干扰中枢神经系统神经递质GABA的形成，GABA缺乏引起抽搐。

6.胃肠刺激物　类树脂物质（resin-like）、石炭酸（phenol）或甲酚类（cresol-like）化合物、胍啶（quanidine）和蘑菇酸（agaric acid）等，见于毒粉褶蕈（rhodophyllus sinuatus）、毛头乳菇（lactarius torminosus）、毒红菇（russula emetica）等。毒素引起胃肠道刺激反应。

【临床表现】

由于毒蕈种类繁多，毒蕈所含毒素不一，往往一种毒素含于几种毒蕈中，或一种毒蕈又可能含有多种毒素，加上进食量、加工方法、食用习惯（如饮酒）、年龄、个体差异等都与中毒程度有关，因此毒蕈中毒临床表现各异，按主要表现分四型：

1.胃肠炎型　主要由误食毒粉褶蕈、毛头乳菇、毒红菇等30多种毒蕈所引起。本型发病迅速，潜伏期约10分钟至6小时，表现为剧烈恶心、呕吐、腹痛、腹泻等，一般不发热，无里急后重表现。病程短，死亡率甚低。

2.神经精神型　主要由误食毒蝇伞、豹斑毒伞、角鳞灰毒伞等30多种毒蕈所引起。其临床表现除有胃肠反应外，主要有精神神经症状。如有的表现为多汗、流涎、脉搏缓慢、瞳孔缩小、呼吸急促、谵语、昏迷等；有的表现为类似酒醉状态，幻觉、幻听、狂躁、精神错乱等。

3.溶血型　主要由误食鹿花蕈和赭鹿花蕈等所引起。潜伏期6～12小时，其临床表现除胃肠炎外，主要出现溶血而有贫血、血红蛋白尿、黄疸等，以及头痛、肝脾肿大、急性肾功能衰竭等。

4.肝损害型　主要由误食白毒伞、毒伞、鳞柄白毒伞、秋生盔孢伞、褐鳞小伞等10多种毒蕈引起。此型中毒病情凶险，轻者仅有胃肠炎表现，重者出现黄疸，肝功显著异常，昏迷、抽搐、出血、呼吸和循环衰竭。死亡率极高。

按其发病经过可分为六期：

1.潜伏期　一般为15～30小时，长者可达数日，无任何症状。

2.胃肠炎期　出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等，1～2天后消失。

3.假愈期　病人无明显症状，或仅有乏力、不思饮食等。此期轻度中毒病人肝损害不重，可由此进入恢复期，严重病人则进入内脏损害期。

4.内脏损害期　此期出现肝、肾、心、脑等损害。多以肝损害较为严重，有肝脏肿大、黄疸，血清转氨酶、乳酸脱氢酶活力增高、广泛出血倾向等，甚至发生急性肝坏死。肾损害则尿中出现蛋白、红细胞及管型，可有少尿或无尿等。

5.精神症状期　部分患者出现烦躁不安或淡漠嗜睡，甚至惊厥、昏迷。可因呼吸、循环中枢抑制或肝昏迷而死亡。死亡多发生于第四天至第七天。死亡率一般为60%～80%，可高达90%。

6.恢复期　经过积极治疗的病人，一般在2～3周进入恢复期，各项症状、体征逐渐消失而痊愈。

有少数病例在肝损害尚不严重时，因中毒性心肌病或中毒性脑病而突然死亡。

【诊断】

根据有误食野生毒蕈史（包括食用干毒蕈史），往往同餐共进食者同时发病，或在夏秋季节一家发病，或同一地区数家同时发病，而且病情的严重程度与进食毒蕈量有明显相关。发病开始多有恶心、呕吐、腹泻等胃肠炎症状，再结合临床表现，一般诊断并不困难。但应注意除外急性胃肠炎、急性细菌性痢疾或其他食物中毒的可能。如能将剩余毒蕈作毒物鉴定或喂饲动物观察，则有助于确定诊断。

【治疗】

1.清除未被吸收的毒物　对于神志清醒者可刺激咽喉部引起反射性呕吐。用1:2000～1:5000高锰酸钾溶液、2%～4%鞣酸溶液及浓茶等洗胃，同时注入硫酸镁导泻或洗胃后注入活性炭悬液，首次50～100g，以后减量，每2小时1次至1～1½天。

2.阿托品　主要用于含毒蕈碱的毒蕈中毒。一般用0.5～1.0mg皮下注射，每1/2～6小时一次，也可加大剂量或改用静脉注射。

3. 巯基类络合剂 含有巯基的药物与毒伞毒素等相结合，打断了其分子中吲哚环上的硫醚键，使其毒力减弱，保护体内含巯基酶活性或使其恢复部分已与毒素结合的酶的活力。常用药物有：5%二巯基丙磺酸钠5ml肌内注射，每6小时一次；病情缓解后可改为每日2次或1次，可连用5～7日；二巯基丁二酸钠1.0g稀释后静脉注射，每6～8小时一次，病情缓解后改为每日2次或1次，可连用5～7日。

4. 肾上腺糖皮质激素 适用于溶血型毒蕈中毒，也用于中毒性心肌病、中毒性脑病以及严重中毒性肝损害者。

5. 支持及对症治疗 根据病人临床表现，病情轻重，采取相应的综合治疗措施。

【预防】

为防止毒蕈中毒应广泛进行宣传，提高广大群众对识别食用蕈或毒蕈的能力，对当地过去未曾食用过的蕈，尽量不随便采食为宜。当地如发生采食野生毒蕈中毒，应立即宣传，避免多人中毒。

四、棉子中毒

棉子（cotton seed）为棉葵科植物草棉等的种子，种子可以榨油作为工业用，精制后可食用，但食用粗制棉子油（不经过蒸炒和碱炼）或榨油后的棉子饼均可引起棉子中毒（cotton seed poisoning）。

【病因】

棉子中主要成分为棉酚（gossypol）约含60%。棉酚是一种血液毒和细胞原浆毒。棉酚所致中毒的轻重、发病的缓急与食用的方法、食用的量有关。大量食用含棉酚量大的榨油后的棉饼可引起急性中毒，许多棉产区的棉农食用棉子油发生低钾血症和“烧热病”，两者可能为同一因素所引起的两种临床表现，但发病机制有所不同。

【病理和病理生理】

棉子中毒主要病理生理改变是体内钾减少和低钾血症，经对中毒病例的肾小管功能检查发现，多数有肾小管功能异常。尸检资料亦证明，肾脏病变以肾小管损害为主，肾小球无明显病变。因此，本病失钾是由肾损伤，肾小管吸收功能障碍所致。

棉酚所致“烧热病”经调查具有明显的地区性，即均发生于棉产区或棉粮兼作区，而且都发生于食用粗制生棉油的社队，发病率的高低与食用粗制生棉油的量多少有关。采取预防措施：停止生产、停止供应、停止食用粗制棉油后，可有效地控制本病的发生和流行。经动物实验观察，用粗制生棉子油喂猴可使日晒下皮肤温度显著升高，汗腺分泌明显减少，但汗腺的病理学检查未发现明显变化。汗腺分泌减少的机制尚未明了，但棉酚可能是“烧热病”的主要致病因子。

尸检病理变化主要累及心、肾及周围神经。显示为间质性心肌炎和肾小管损害、肾小管上皮空泡变性、周围神经脱髓鞘。而“烧热病”患者周围神经损害症状较多见，因此认为“烧热病”是因长期食用粗制生棉子油所致慢性中毒。

粗制棉子油对生殖器官也有影响。

【临床表现】

进食粗制棉子油加工的食物后4小时至4天发病，出现恶心、呕吐、纳差、头晕、头痛、四肢无力、瘫软、心悸、胸闷、口渴、多饮、多尿、发热。病情严重者有精神萎靡、烦躁不安、流涎、嗜睡、昏迷、抽搐、心动过缓、血压下降、心力衰竭、肺水肿和肝肾功能衰竭等。

在我国许多产棉区农村食用棉子油后可引起急性中毒症状，也可出现亚急性中毒症状。病人多见于青壮年，女性病人较多见，常呈季节性发病。首发症状多为厌食、恶心、肢体无力或瘫痪，且以四肢对称性无力或弛缓性瘫痪为最突出的症状，其特点是：①近端重于远端；②下肢重于上肢；③常有肌张力减低、腱反射减弱、病理反射阴性。同时常有心悸、胸闷、心律失常、第一心音低钝、多饮、多尿、肢体麻木等；少数病人可有皮肤烧灼症状；严重者四肢瘫痪，呼吸肌麻痹，心跳骤停。

棉子慢性中毒为“烧热病”，其临床表现在夏季日光下从事短时间体力劳动后发病，表现为少汗、无汗和皮肤灼热感及皮肤潮红、心慌、气急、无力、肢体麻木等。女性常有闭经和子宫显著缩小，产生继发性不孕。男性多有精液中无精子，产生严重的难治的男性不育症。少数病人可有厌食、恶心、呕吐、多尿、四肢瘫软等症状。

【实验室检查】

1. 血清钾测定 血清钾降低为突出。

2. 精液检查 多数为精液中无精子。

3. 心电图改变 主要为ST段改变，T波低平、双向或倒置，出现U波及各种心律失常。

【诊断】

①有食用粗制生棉子油或榨油后的棉子饼史。②有上述急性中毒的临床表现，厌食、恶心、呕吐、肢体无力或瘫痪等症状，且有的呈地方性、季节性或流行性发病。血清钾偏低，心电图异常，应考虑棉子中毒低钾血症所致。但应注意除外其他原

因所致低血钾性麻痹症及急性多发性神经根炎和癔病性瘫痪。③在日光下或其他炎热环境中劳动时出现无汗、皮肤灼热、心慌气急等症状，而在阴凉处休息或冷水中浸泡又能缓解，并伴有严重的生殖系统损害表现，应考虑棉子慢性中毒。注意与中暑鉴别。

【治疗】

1. 应及时进行洗胃和导泻，并给予静脉补液、维生素C和能量合剂等。

2. 补钾　有低血钾性瘫痪者及时、足量和足够浓度的补钾是治疗本病的主要措施。将氯化钾加入5%葡萄糖液中，配制成0.4%～0.6%浓度静脉滴注，一般在24小时内可用6～12g。轻症病人可用10%氯化钾口服，首次30～50ml，以后每日60～80ml，分次服用。补钾时最好在心电图监护下进行。

3. 补镁　10%硫酸镁5ml，肌注，每日1～2次。

4. 对女性闭经和不孕症患者，可用女性激素（求偶素、黄体酮等）治疗。

5. 对症及支持疗法　保护肝肾及心脏功能。

【预防】

在农村产棉区宣传生棉子粗制油的毒性，棉子粉碎，蒸炒后再榨油，粗制油加碱精炼后才能食用。加强对棉子油的监督管理，凡游离棉酚含量超过0.02%（卫生标准规定）者，不得出售食用。

五、变质甘蔗中毒

变质甘蔗中毒（deteriorated sugarcane poisoning）是食用霉变甘蔗后出现以中枢神经为主要损害的中毒性疾病。

【病因】

引起中毒的甘蔗大多是在北方不良条件下经过冬季长期贮存，特别是含糖量低的甘蔗，有利于微生物生长繁殖，引起甘蔗发生霉变。从霉变的甘蔗中分离出的节菱孢（arthrinium）为变质甘蔗中毒病原菌，从节菱孢产生的3-硝基丙酸（3-nitropropinic acid，3-NPA）为引起中毒的主要毒物。人的中毒剂量为12.5mg/kg。

【毒代动力学】

给大鼠一次灌胃3-NPA后，经胃肠道迅速吸收入血，达峰时间为12.12分，半吸收期为4.53分，并很快分布于各组织中，其中以肾含量最高，肌肉、心脏次之，肝、大脑皮质、脾和肺较低。在脑组织中分布以纹状体和海马部位含量较高。3-NPA主要在肝发生代谢转化，其代谢产物经肾排泄，经尿排出的3-NPA占注入量的4%～5%，粪中排出的3-NPA约为2%，经胆汁排出微量。但近年经采用定位氚标记物的研究，认为〔2，3-3H〕3-硝基丙酸在体外实验条件下不被肝微粒体酶所代谢。各脑区分布未见明显差别。

【病理和病理生理】

变质甘蔗中毒致病毒素为节菱孢代谢产物3-NPA。

中毒病人尸解的病理检查主要见脑神经细胞、神经胶质细胞及小血管周围腔隙扩大，部分神经细胞有皱缩，呈现脑水肿，其他脏器无重要病变。脑水肿的发生可能主要是毒素经血循环入脑，使毛细血管壁通透性增高，破坏血脑屏障，使血浆进入脑组织；毒素直接作用于神经细胞，使其水肿变性、坏死。除脑水肿外，还见纹状体区灶性神经细胞液化坏死，在变质甘蔗中毒留有后遗症的病人主要表现锥体外系神经损害。

【临床表现】

发病潜伏期短，短者仅十分钟，长者达17小时。按其临床表现可分为：

1. 轻度中毒　起病急骤，一般在食入霉变甘蔗2～3小时后出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等，以及头痛、头晕、视物不清、复视或幻觉，时有眩晕等。多数病人发病后24小时恢复。

2. 中度中毒　除上述症状外，出现嗜睡，精神萎靡及脑局灶性损害（眼球向上凝视或偏侧凝视，垂直性或水平性眼球震颤，运动性失语，腹壁反射与提睾反射减弱或消失，Babinski与Chaddock征阳性。

3. 重度中毒　在中度中毒基础上迅速发展为强直性抽搐、昏迷等脑水肿表现；亦可发生肺水肿、血尿、柏油样便。体温多正常，晚期可升高。可因呼吸衰竭死亡。

4. 迟发性锥体外系神经损害　严重中毒后2周至2个月出现扭转痉挛，手足徐动症等锥体外系损害。脑CT有双侧豆状核区对称性软化病灶。

实验室检查除重症病人有脑电图和脑CT异常改变外，其他检查未见异常。

【诊断】

①有明确的食用霉变甘蔗史；②迅速出现胃肠道和神经系统损害为主的临床表现。

注意除外急性脑炎、脑膜炎、脑外伤及其他食物性和化学性物质中毒的可能后，可确诊为变质甘蔗中毒。

【治疗】

无特效解毒疗法，除中毒早期尽快洗胃或导泻外，主要采取对症及支持疗法。

1. 给予呋塞米等利尿剂以促进毒物排泄。

2. 有胃肠道症状者给予阿托品 0.5mg 或 654-2 10mg 皮下注射。

3. 有脑水肿表现者给予甘露醇等脱水剂及肾上腺糖皮质激素等；出现抽搐者给予地西泮、水合氯醛等药物；昏迷者给予哌醋甲酯、甲氯酚酯（氯酯醒）、胞二磷胆碱及促进脑代谢激活药物等。

【预防】

甘蔗必须成熟后收割，贮存过程中注意防止霉变，贮存时间不宜太长。新鲜甘蔗的节菱孢污染率为 0.7%，而经过三个月贮藏后节菱孢的样品污染率高达 34.0%。定期对甘蔗进行检查，霉变甘蔗严禁上市出售食用。特别对青少年要进行宣传教育，不买、不食霉变甘蔗。

【预后】

大多数变质甘蔗中毒病人可痊愈，但重症患者及出现后遗症者，死亡率可高达 50%。

（冯克玉）

参考文献

1. 池肇春，等. 酒精中毒性疾病. 医师进修杂志，1991，14(1):3

2. 陈成章，等. 化妆品与家用化学品卫生. 北京：人民卫生出版社，1994. 117～118，136～137

3. 王士凡，孙定人，王功立，等编译. 药物不良反应. 北京：人民卫生出版社，1988. 128～135，228～239，265～281

4. 舒普荣. 蛇伤治疗. 第三版. 南昌：江西科技出版社，1991

5. 谭新华，潘晓明. 毒蛇咬伤临床治疗撷要. 中级医刊，1991，26:7

6. 王德育. 河豚鱼内脏引起食物中毒爆发. 中华预防医学杂志，1984，18:210

7. 中国科学院微生物研究所真菌组. 毒蘑菇. 再版本. 北京：科学出版社，1979. 31～38

8. 印佛，杨宗瑞. 秋生盔孢伞中毒 12 例临床分析. 中华内科杂志，1993，12(12):810

9. 董尊墉，陈兆聪，万纯臣，等. 低血钾软病的研究. 武汉医学院学报，1984，(3):157

10. 黄光照，王迪浔，万纯臣，等. 烧热病的病因研究. 武汉医学院学报，1985，(2):81

11. 孙棠山，李江奎，魏俊江. 服生棉子油中毒患者的长期随访观察. 中华医学杂志，1986，66(1):34

12. 刘兴玠. 变质甘蔗中毒病因研究概况（综述）. 中华预防医学杂志，1986，20(5):306

13. 朱家琦，刘泽，王颖. 3-硝基丙酸的代谢研究. 卫生研究，1993，22(2):93

14. 张寿林，于淑兰，张月君，等. 急性变质甘蔗中毒的诊断探讨. 卫生研究，1989，18(2):47

15. 何风生，等. 变质甘蔗中毒引起锥体外系神经损害. 中华医学杂志，1987，67(7):395

第五章　物理因素所致疾病

第一节　中　暑

中暑是高温环境引起的急性疾病。临床上可分为三种类型：热射病（heat stroke）、热痉挛（heat cramps）和热衰竭（heat exhaustion）。

【病因】

环境高温（指35℃或更高）是引起中暑的基本原因。中暑多发生于温、热地区的炎热季节。我国华北地区受到严重的热浪袭击也有不适应的人，在气温超过31℃时，可发生中暑。高温环境中，同时存在强热辐射、高湿度和通风不良，容易引起中暑。繁重的体力劳动使机体大量产热，也易引起中暑。

中暑的诱因：①皮肤排汗功能障碍，不利散热：面积广泛的皮肤损害，如大面积烧伤、严重痱子、硬皮病等，以及阿托品等抗胆碱药物的应用等。②慢性病患者：如心血管病、糖尿病、甲状腺机能亢进、肥胖症、精神病、神经系统疾病等。③年老体弱、营养不良、体内缺水缺盐、过度疲劳、睡眠不足、饥饿等都能影响机体对热的耐受性。④细菌或病毒引起的急性感染、饮酒等。

【病理生理】

人体不停地与周围环境进行热交换，使体温维持在37℃左右。这种热平衡是在中枢神经系统调节下，由产热和散热两种体温调节过程完成的。正常体温只容许有很小的波动。每千克体重蓄热或失热3.89J，就能使体温升高或下降1.0℃。热平衡可用下列公式表示：

$$S=M+R\pm C-E$$

式中S为体内蓄热量，M为代谢产热量，R为辐射交换热量，C为对流和传导交换热量，E为蒸发散热量。

机体产热（M）是各器官新陈代谢的结果。辐射热（R）总是从高温物体向低温物体辐射，体表温度低于周围物体温度时，机体接受辐射热（+R），反之，机体散热（－R）。通过传导和对流（C），体表温度低于空气温度或接触温度高的物体时，身体获得热量（+C）；反之，机体散热（－C）。汗液的蒸发只能散热，总是负值（－E）。体温37℃蒸发1.0g汗液可散发热量2.41kJ。机体深部组织热量通过血液循环运到外周皮肤血管散热，以维持体温相对恒定。当产热大于散热，或散热功能障碍，便发生热积蓄甚至中暑。中暑的三种类型分述如下：

1. 热射病（头部直接受日光曝晒所引起的称为日射病 sun stroke）　由机体蓄热过度所致。产热和获热超过散热时，蓄热量不断增加，体温随之上升。起初，热的作用使下丘脑前侧散热中枢兴奋，出现心率和呼吸加快，皮肤血管扩张，大量排汗散热。但排汗不能无限量无限期地维持，过分的排汗引起排汗功能衰竭，称为汗衰竭（sweat fatigue）。此时出汗速度下降，皮肤变干，体内便进一步蓄热，体温骤然上升。体温升到42℃时，心输出量成倍增加，耗氧量增加40%。42℃以上的高热可直接作用于蛋白质使其变性，破坏细胞膜及细胞内结构，引起广泛的细胞变性或坏死，以及全身各器官的广泛点状出血。过热所致肝脏、心脏、肾脏、肺脏、骨骼肌的细胞广泛坏死，可以释放出多种血清酶。

全身各器官的广泛出血有人认为是热对血管内皮的直接损害，使毛细血管通透性增加。广泛出血在脑部最突出，心脏、肝、肾也可见到坏死灶和出血点。

根据临床观察，年老体弱、心脏病及汗腺疾病者，中暑发病前常有出汗停止的征象，符合上述汗腺衰竭的发病机制。但在同样环境温度下只有很少人发病，提示发病还与个体的易感性、个人的热适应、健康状况、营养、睡眠、休息、有无感染低热等有关。

2. 热痉挛　由大量出汗氯化钠丧失过多所致。在高温环境下从事强体力劳动时，主要靠汗液蒸发散热，可丢失大量水和盐。失盐达0.5g/kg（即70kg体重者失盐35g）可引起肌肉轻度痉挛。这时病人的渴觉机制完好，想要饮水，若饮入大量淡水，血浆渗透压下降，可使细胞水肿，产生严重的肌痉挛伴肌收缩痛。热痉挛多发生在炎热季节刚开始尚无热适应前，此时汗中的含盐量比热适应后相对要高，造成大量失盐。本型中暑常发生在高温环境下从事强体力劳动大量出汗的年轻人。年老体弱

者不能从事强体力劳动，发生热痉挛者很少。

3. 热衰竭 由大量排汗失水而循环血量不足所致。在热环境下，大量失水以及外周血管扩张，造成循环血容量下降，如机体不能及时收缩内脏血管予以代偿，则循环血容量便不足，使颅内短时间缺血而突然晕厥。此类型中暑常见于老年人，因其血管自主神经反应迟钝，也见于心血管病患者。根据临床表现以及能够迅速恢复的特点，与典型的血管迷走神经发作（vasovagal attack）相似，符合血管舒缩调节障碍发病机制。热衰竭发病与水盐平衡失调无关。

【临床表现】

1. 热射病 是三种中暑类型中最严重的一种，死亡率 17%～80%。四分之三病例发病急骤，可突然昏倒。少数患者有前驱期，数小时至一天左右不等，表现为疲倦、乏力、头昏、头痛、思睡，可伴有眩晕、恶心、少汗和多尿。

热射病的特征为体温过高、皮肤无汗和意识障碍。肛温可高达 41～43℃。发热前常有大汗。高热时出汗已停止，故有“皮肤干热”的特征。中枢神经系统症状是本病的突出表现，患者有不同程度的意识障碍，嗜睡、木僵以致深昏迷。常出现足掌反射、瞳孔异常、抽搐（约占 60%）、大小便失禁、弛缓性瘫痪或偏瘫等。脑脊液检查正常，体温高达 41℃以上时多出现昏迷。常有窦性心动过速，亦可有室上性心动过速。热对心脏的直接损害和肺血管阻力的升高可导致心力衰竭和心输出量减少，脉搏细弱，皮肤灰白或青紫，常发生休克。皮肤灰白或紫绀提示存在循环衰竭，高热而皮肤潮红反映循环功能良好。心电图检查可正常，亦可有 ST 段和 T 波的异常。肝脏常受损，肿大伴压痛。入院时有 ALT、AST 及 LDH 升高，在 1～4 日出现高峰。重症者于第 2～3 日出现黄疸。肾受损时可在大部分患者尿液中查出蛋白和管型（透明管型和颗粒管型），血尿亦常见。血尿素氮多升高，常在 7.1～14.3mmol/L，亦可更高。血 CO_2 结合力及 pH 值常降低。年轻人从事重体力劳动有肌肉损害时，大量肌红蛋白可引起肾损害，导致急性肾功能衰竭，临床表现与其他原因的急性肾功能衰竭相似，以少尿开始。因而热射病患者无休克或休克纠正后仍出现少尿，应注意急性肾功能衰竭的可能性。

2. 热痉挛 患者体温正常，无脱水征。主要表现为严重的肌痉挛伴抽搐痛，多发生在高温环境下从事重体力劳动大量出汗之后。此时如饮入过量淡水，更促进氯化钠排出，加重肌痉挛。肌痉挛以四肢肌、咀嚼肌及腹肌等经常活动的肌肉较为明显，尤以腓肠肌严重。痉挛呈对称性、阵发性，轻者可坚持工作，重者疼痛难忍。体温多正常，患者神志清楚。实验室检查有血钠和氯化物的降低、尿肌酸升高。

3. 热衰竭 特点是血容量不足。一般起病迅速，在高温环境下出现头晕、头痛、恶心、呕吐、便意、心悸、可有大量出汗、冷汗、面色苍白、皮肤湿冷、脉搏细弱、血压下降，随即眩晕、神志不清、晕厥。血压下降是短暂的，很快恢复正常，晕厥片刻即可清醒。体温稍高或正常，一般不引起循环衰竭。

以上三种类型也有两种或三种并存者。

【实验室检查】

热射病可查得白细胞总数和中性粒细胞增加。患者明显失水时血液浓缩，血红蛋白和血细胞压积相应升高。尿中可有蛋白和管型。肝功能可见血清 AST、ALT 及 LDH 升高，于 1～4 日出现高峰。重症者于第 2～3 日有黄疸。血尿素氮升高，pH 下降，血钠、血钾下降，CO_2 结合力下降。心电图可有 ST 段和 T 波异常。热痉挛血钠、血氯下降，尿肌酸增高。热衰竭可见低钠，如饮含盐饮料，血钠、氯可能正常。血钾依不同情况而定。

【诊断】

盛夏季节或热浪袭击连续数天后，或在高温生产环境中，突然发生体温过高，痉挛，晕厥，排除其他疾病，即可诊断。

中暑有生活性的和生产性的。生产性中暑发生在高温作业场所的劳动过程中，为职业性中暑，属职业病，应按我国《职业性中暑诊断标准及处理原则》(GB11508-89)作出诊断。生活性中暑可参考此标准。

【鉴别诊断】

热射病的高热、无汗、昏迷“三联症”并无特异性。高热须与感染性疾病如脑炎、脑膜炎、脑型疟疾、中毒性菌痢、细菌性食物中毒、产褥热等鉴别。无汗并非见于所有热射病患者。特别是高温下从事重体力劳动者，主要是由于产热增加而发生热射病，发病前后常有大量出汗。昏迷患者要与脑卒中鉴别。

【治疗】

中暑先兆只需把病人移到阴凉处休息，可很快康复。轻症中暑除脱离热环境外，应给含盐饮料及对症处理。重症中暑按不同类型处理。

（一）热射病

迅速降温是根本处理原则。降温是否及时与预后关系密切，必须尽快降温。同时要注意纠正水和电解质的平衡，防治休克和脑水肿等。

1. 物理降温 目的是尽快把深部热量通过体表散发。人体中心体温（常以肛温表示）达41℃时，产热量比基础产热要高2～3倍。这是热射病患者体温不断增高的原因之一。过去主张用冰水（4℃）浴快速降温。近年研究认为上述方法效果不理想。体表温度过低会使皮肤血管收缩，妨碍深部热量向体表转移。同时当全身体表温度降到28℃以下时，会引起寒战产热，不利降温。物理降温的方法：用湿透冷水（15℃左右）的毛巾覆盖患者，并不断洒冷水，风扇吹，室温在20～25℃最好。降温过程中随时观察肛温，降到38.5℃即可停止冷水降温，继续观察。若体温回升则继续施行冷水降温。降温过程中出现寒战，要用药物控制，如地西泮（安定）或氯丙嗪，以防止产热活动及缺氧时代谢产生乳酸而增加酸中毒。在现场抢救及转运过程中，可在头、颈、腋下、腹股沟等处放置冰袋，此时全身皮肤血管收缩轻微，能在20～30min使肛温降低3℃左右。

2. 药物降温 物理降温的同时配合药物降温效果更好。氯丙嗪25～50mg加入500ml生理盐水中静脉滴注，能松弛肌肉，扩张外周血管，降低氧耗。据报道滴完后10～20min体温开始下降，2小时内可降到38℃或更低，下降2～4℃。若用药后2小时体温不下降，可重复用药。有寒战发抖可加地西泮（安定）。在静滴过程中注意观察血压。当收缩压低于12kPa（90mmHg），或患有高血压的患者收缩压低于15kPa（112.5mmHg）时，立即停止滴入。由于病人正常的散热机制受损，退热剂无效。

降热过程中肛温降至38℃时应撤去降温措施，体温常可继续下降1～2℃。如体温再度上升，可再行降温。重症病人有时在数天内体温会有所波动。

3. 维持重要生命器官的功能 心血管系统的良好功能是散热不可缺少的，要维持心脏必需的高输出量，防止组织因灌注不足而加重受损。补液不宜过快，避免突然加重心脏负担引起心力衰竭。如出现心力衰竭，用效应快速的洋地黄制剂，可加强心肌收缩力，增加心输出量。使用中要防止洋地黄中毒。

4. 纠正水盐代谢紊乱 热射病时水和电解质紊乱少见。但从事重体力劳动的工人大量出汗后如只补充水和盐，则可能出现低钾血症。液体的补充要根据血清钠和钾的测定结果和酸碱平衡情况而定。酸中毒时应补充碳酸氢钠，初步纠正后，要注意补钾，防止低钾血症。

5. 对症处理 及时吸入氧气，补充因代谢亢进的氧消耗。如动脉血氧分压在8.6kPa以下时，考虑作气管插管，正压吸氧。重症中暑常可并发休克，要通过降温、提高心输出量、补充血容量、给氧、纠正酸中毒等，解除休克。休克时不宜用缩血管药。昏迷时间较长者可用脱水剂，以地塞米松合并甘露醇效果较好，糖皮质激素的疗效有争议，必要时可以用。抽搐者用地西泮、巴比妥类等。持续性少尿、高钾血症，是早期透析的指征。

（二）热痉挛

主要是补充氯化钠。过去常采用输10%葡萄糖生理盐水，按公式：补钠量（mmol）＝142－所测血钠值（mmol/L）×体重（kg）×0.2算得所需补钠量，再按1g氯化钠相当于含Na^+ 17mmol，算出需要多少生理盐水。现主张饮用含盐清凉饮料即可。

（三）热衰竭

多数患者离开高温场所，平卧片刻后即可清醒。静脉注射50%葡萄糖40ml，有助患者恢复。

【预后】

热射病预后与过高热及昏迷的程度和持续时间有关。体温超过42℃、昏迷、休克、高钾血症者死亡率高。死亡可发生在急性昏迷时，也可死于体温下降后严重的肝、肾功能损害、颅内凝血障碍或其他部位出血、肺部感染、败血症等。

【预防】

炎热季节对年老体弱、患慢性病的中暑高危人群加强防暑，不要在高温下过度活动，适量饮水，合理营养，充足的睡眠，发生中暑先兆应即到阴凉处休息。对高温环境下从事工业、农业、交通运输业生产及军事、体育训练的人员要采取积极的防暑降温措施，专人负责，宣传防暑知识，检修降温设备，落实防治措施。我国50年代以来每年夏季抓防暑降温工作已规范化、制度化，成效十分显著。

1. 改善高温作业环境的隔热降温 对高温场所的热源，作好隔热、屏蔽，可采用隔热材料或水幕屏蔽。有条件时小范围的操作点（如天车驾驶室、推土机司机室）采用密闭空调。加强车间通风，对温度、湿度、气流没有严格要求的车间，尽量利用自然通风。不能满足需要时则增加局部机械

通风。

2. 加强预防医疗工作 做好高温作业工人的定期体检和就业体检工作，凡有心血管器质性疾病、持续性高血压、溃疡病、活动性肺结核、肝疾病、肾疾病、明显的内分泌疾病（如甲状腺功能亢进）、中枢神经系统器质性疾病、重病恢复期及体弱者、严重皮肤病等，均不得从事高温作业。热习服（thermal acclimatization），指人在热环境下工作或生活一段时间后产生的对高温的适应能力，使体温调节、出汗功能、水盐代谢、心血管功能、神经和内分泌功能变化而适应热环境。在高温季节，发现中暑先兆症状者，及时处理。

3. 加强个人防护 在高温强辐射作业环境，要戴头盔、面罩、眼镜，穿防热防辐射衣裤鞋袜等。采用冷却式头盔和通风式防热服效果更好。

4. 合理供应水、盐和营养 高温作业工人一个工作班需增加饮水量3～6L，有时需更多；需补盐20g或更多；还需补充氨基酸、维生素（主要是维生素B_1、B_2和C）及微量元素（镁、铜）。饮水制度可根据口渴自由饮水，少量多次，防止暴饮，每次150～200ml。中等和重劳动饮水量应达到4～5L，饮料温度以15～20℃为宜。

高温作业工人对营养素需要增加，故应在调查膳食基础上补充足够的糖、脂肪、蛋白质、维生素和无机盐类。

5. 合理的作息制度和良好的休息环境 在夏季，农村可早出工、晚收工、中午多休息。工厂也可按具体情况缩短劳动持续时间，增加工间休息次数。提高休息环境质量，在高温车间旁设置空调休息室，气温维持在30℃以下，有利缓解热蓄积。

（吴植恩）

参考文献

1. 陈荣安，张国高，刘泽霖，等．武汉地区119例中暑流行病学与诊断分型的探讨．职业医学，1985．12(3):35
2. 张国高主编．高温生理与卫生．上海：上海科技出版社，1989．150
3. 茅志成，王一镗，程爱群，等．南京市1988年重症中暑流行病学调查．中华医学杂志，1989，69:460
4. 茅志成，王一镗，程爱群，等．1994年南京市重症中暑103例报告．中国急救医学，1995，15(2):9

第二节 体温过低

体温过低（hypothermia）是寒冷环境下中心体温（core temperature）降低到35℃以下引起的以中枢神经系统和心肺症状为主的全身性疾病。

【病因】

长时间在寒冷环境（－5℃以下）中停留，可使机体散热过度。多见于风雪中迷路、酒醉后倒在雪地、冬天落入冷水中等意外事故。

【发病机制】

暴露于冷环境中，起初冷刺激使皮肤血管收缩，减少散热；同时冷觉感受器将冷觉传入中枢的温敏神经元，引起自动保温反应，增加寒战和非寒战的产生热量。体温降到36～34℃时，机体产热量最大，可高达基础代谢的5～6倍，以维持体温的衡定。但寒冷条件下难以使体温长期稳定，体温（直肠温度，因冷环境下口温和腋下温不准确）下降到35℃以下时，各项生理功能从兴奋转入抑制：葡萄糖的利用减少，呼吸次数减少，心率减慢，血压下降，外周血管也从收缩转为舒张，体温继续下降，威胁到生命重要器官心、肺的功能。①心脏：体温降到32℃，心率降到正常值的83%；28℃时降到58%。在28℃时易出现心率失常，发生心室颤动和心房颤动。20℃时心脏进入“无收缩”状态。10℃时心脏几乎停止跳动。②肺脏：体温降到30～28℃时，呼吸频率、通气量和潮气量都下降；20～16℃时出现呼吸停止。一般认为，致死的体温为24～25℃。直接的致死原因是心脏功能障碍导致循环衰竭和外周循环衰竭以及呼吸衰竭。呼吸严重抑制时发生酸中毒和缺氧，脑和心肌因缺氧而停止活动。

【临床表现】

体温过低的早期出现头痛、不安、心率加速、呼吸加快、血压升高、四肢肌肉紧张、寒战、皮肤冰冷、关节僵硬。体温低于33℃时，心跳、呼吸变慢，感觉和反应迟钝，疲倦，嗜睡，肌张力降低，步态蹒跚，可有记忆丧失。体温降到28℃时出现意识模糊、幻觉、昏迷、心律失常、脉搏细弱、血压下降。严重者出现休克、心跳骤停以致死亡。

【治疗】

迅速、小心地将患者抬到温暖处，脱去冷湿的衣着，给予保暖。测定直肠温度，以估计体温过低的程度。重度患者陷入昏迷，可呈假死状态，不可轻易放弃抢救。

迅速复温（rewarming）：体温低于31℃的患者全身浸泡在37～42℃温水中15～30min，缓慢复温，患者清醒后，在体温升到33℃以上时，用被

褥加热水袋自行复温。已复温的病人不要再浸泡。禁止单纯四肢加温，以免冷血回流，降低中心温度。发生心跳停止时，应立即进行胸外心脏按压，如有心室颤动要立即除颤。呼吸困难时可给氧。纠正血液浓缩，提高血压，预防血栓形成、脑水肿、肾功能衰竭等。

【预防】

加强耐寒锻炼，提高机体耐寒力。冬装要松软，御寒保暖。

（吴植恩）

参考文献

1. 陈伯銮，朱韵球．意外低温病人的病理生理与处理．中国急救医学，1993，13(1):42
2. White JD. Hypothermia: The Bellevue experience. Ann Emerg Med, 1982, 11(8):417
3. Zell SE, Kurtz KJ. Severe exposure hypothermia: A resuscitation protocol. Ann Emerg Med, 1985, 14:339

第三节 高原病

高原病（high altitude sickness）又称高山病（mountain sickness）、高山适应不全症（unacclimatization to high altitude），是指人登山活动或进入高原工作或生活时，对高山或高原低气压和低氧环境适应能力不足所引起的急、慢性缺氧性疾病。

【病因】

1. 高原特点　地球表面约有200km厚的大气层，空气对地面的物体具有一定压力。当温度为0℃时，在海平面或接近海平面的大气压力为101.3kPa（760mmHg，一个大气压），氧在空气中的含量大约占20.94%，则氧分压为21.2kPa。高原或高山系指海拔3000m以上的地方。在海拔3000m处，大气压为70.1kPa（526mmHg），氧分压为14.7kPa（110mmHg）；海拔达5000m处大气压为54kPa（405mmHg），氧分压为11.3kPa（85mmHg）。海拔愈高，空气愈稀薄，大气压愈低，氧分压也愈低。

海拔3000m以下，人肺泡内的氧分压保持在14.0～8.3kPa（105～62mmHg）范围内波动，动脉血氧饱和度在95%～90%之间，正常人均能适应，一般不会出现缺氧症状。在海拔3000～6000m范围，肺泡内氧分压由8.3kPa降至5.3kPa（由62mmHg降至40mmHg），动脉血氧饱和度则由90%降至70%。这时组织缺氧，出现不同程度的缺氧症状，但是经过训练的人可以适应。一般认为海拔5334m左右是人们能够长期生活的最高高度。

高原地区气温低（大约每升高150m，气温下降1℃）、温湿度低，日温差大，紫外线和红外线的辐射强度高，风速大，天气多变，对人的活动有一定影响，特别是风速过大妨碍人的活动，增加耗氧，更易导致疲劳和衰竭。

2. 接触机会　由平原地区短时间内进入高原地区的各类建设人员（如勘察、采矿、建筑）、士兵、登山活动者，以及世居高原进入更高海拔者均可发病。世居高原的居民在平原生活一段时间后重返高原也可发病。

【发病机制】

人体进行新陈代谢必须依赖不断地获得充足的氧气。初登高原，生活在高原而进入海拔更高的地区，或世居高原在平原生活一段时间后重返高原时，由于大气中氧分压降低、大气与肺泡内氧分压的阶差随着高度的增大而缩小。结果直接影响到肺泡气体交换、血液载氧和氧合血红蛋白在组织内的释放速度，造成供氧不足，产生缺氧。另一方面，在高原低气压缺氧的环境中，机体在神经体液的调节下为保持正常的生命活动，将在细胞、组织和器官水平发生适应性变化。缺氧初期，由于低氧对颈动脉体和主动脉弓的化学感受器的刺激（产生刺激的低氧程度约相当于8kPa的肺泡内氧分压），交感-肾上腺髓质轴呈现应激反应，血中的肾上腺素和去甲肾上腺素明显增高，呼吸加深加快，心率增快，心输出量增加，同时周围血红细胞、血红蛋白和红细胞压积增加。机体的这些生理代偿功能的增强可改善脑、心等重要器官的缺氧状态，因而是机体对高原低氧的适应过程。过渡到稳定适应称为习服（acclimatization），高原习服所需要的时间因人而异一般约需1～3个月。

机体对缺氧的反应差异很大，取决于代偿功能的差异和适应过程安排的合理性。久居高原者可逐渐对高原的特殊气象条件产生适应性变化，能与在平原一样进行生活和劳动。适应性变化以呼吸、循环和血液系统特别明显。由于肺血容量的增加（其值可高达在平原时的一倍左右），低氧对肺血管壁的作用以及刺激α肾上腺素受体，导致肺小动脉收缩，形成肺动脉高压。长期肺动脉高压可加重右心室负荷而导致右室肥厚。外周血红细胞和血红蛋白代偿性增多，血液比重和粘滞度增大，增加外周循环阻力，给相对缺氧的心肌带来直接有害的影响。CNS对缺氧最为敏感，轻度缺氧可使神经系统的

兴奋性增强，机体的代偿功能增强，同时糖酵解速度加快以保证神经系统能量的供给。但严重缺氧可使CNS转入抑制，甚至由于脑水肿而发生脑衰竭（昏迷）。低氧抑制消化液的分泌和胃肠蠕动，低气压与胃肠内压的不平衡，常引起食欲减退、恶心、腹胀等胃肠道症状。

高原低氧环境引起的机体缺氧是高原病发病的根本原因。机体对缺氧的适应能力不足是发病的重要因素；登山速度、劳动强度、精神状态、疲劳、营养不良、感染、低温等因素对高原病的发病也有较大的影响。

【临床表现】

高原病多发生于初登高原时，特别是在最初几天内发病，称为急性高原病，机体适应后发病随之减少。习服高原能长期正常生活的人，因某种原因失去了对缺氧的适应能力而产生一系列病理生理改变和临床症状，称为慢性高原病。急性高原病症状迁延不愈超过3个月，亦属慢性高原病。

（一）急性高原病（acute high altitude sickness）分三型。

1．急性高原反应（acute high altitude reaction）初登上3000m以上的高原后，或高原地区居民在平原生活一段时间后重返高原时，短时间内（24～48h或更早）出现头昏、头痛（多为搏动性疼痛，有时为爆裂样痛）、疲乏、胸闷、心悸、气短、眩晕、恶心、呕吐、腹胀、手足寒冷等症状，并有口唇、甲床轻度紫绀，少数人暂时性血压升高。一般经休息可逐渐适应，1～5天内症状自行缓解。已适应一定高度，再登上新的高度，症状又可重新出现。很少数人症状急剧加重发展为高原肺水肿或高原脑水肿。部分人，特别是妇女常见，进入高原后很快发生面、手、足浮肿，持续数天或数周，其机制尚未阐明。限制盐摄入可改善水肿，返回平原后有自发性利尿现象。

2．高原肺水肿（high altitude pulmonary edema）多在登上4000m以上地区发病，但急速登上2500m以上处发病也不少见，国内亦有登上2261m处发病的报道。常在急速进入高原后1～5天发病，也有延至7～14天发病者。成人发病率0.5%，儿童可高达4%。寒冷、过劳、受凉、感冒、饮酒、上呼吸道感染是常见的诱因。早期症状有疲乏、头痛、胸闷、心慌、气促、咳嗽等，随着症状的加重，出现端坐呼吸，咳粉红色或白色稀薄泡沫痰。体征有明显紫绀、呼吸困难，双肺广泛湿啰音，可有干鸣和哮鸣音。患者烦躁不安，严重者甚至出现嗜睡、昏迷。X线胸片示双侧中，下肺野广泛絮状或点片状模糊阴影，肺门阴影扩大。如不进行治疗，常在昏迷后6～12h死亡。

肺水肿的形成与缺氧引起的毛细血管通透性增加、肺血容量增加、淋巴循环障碍和肺小动脉、小静脉痉挛造成的肺动脉高压有关。

3．高原脑水肿（high altitude cerebral edema）多见于登山者急速进入4000m以上地区，发病率低，但死亡率高，主要病因为急性缺氧。缺氧一方面引起CNS神经元的损害，大脑皮质、小脑皮质、海马的神经元和脊髓前角的运动神经元对缺氧最敏感。另一方面，损害毛细血管内皮细胞，引起脑部毛细血管的通透性增加，产生间质性脑水肿。缺氧导致脑组织ATP减少、钠、钾离子泵功能失效，钠离子不能由细胞内排出，导致细胞内渗透压增高，水及氯离子流入细胞内，引起脑细胞内水肿。此外，缺氧时产生氧自由基，脑细胞膜上磷脂发生过氧化，造成脑细胞损害和脑细胞内水肿。脑水肿形成后更进一步加重脑细胞缺血、缺氧。脑水肿发生前多先有严重的头痛，其后出现烦躁不安、神志恍惚、幻觉、行为异常、共济失调、麻痹、意识障碍，严重者大小便失禁、抽搐、昏迷。颅内压增高可引起球结膜水肿及眼底视乳头水肿。

（二）慢性高原病（chronic high altitude sickness）可分为五型。

1．慢性高原反应（chronic high altitude reaction）患者进入高原生活超过3～6个月，高原反应症状始终持续存在。常有头昏、头痛、乏力、心悸、气短、失眠、恶梦等神经衰弱综合征症状，有时有心律失常或短暂昏厥。

2．高原心脏病（high altitude cardiopathy）常在移居高原6～12个月发病，以儿童和男性青壮年多见，海拔愈高，发病率愈高。缺氧使肺小动脉痉挛和肺血容量增加，可造成肺动脉高压，加重右心室负荷；长期存在时导致右心室肥厚。这是机体对高原低氧环境的一种生理代偿现象；当右心室肥厚超越一定限度后，则发生右心衰竭。此外，血液粘滞度增加，外周循环阻力增大，左室负荷增强，也可致左室肥厚；心肌缺氧也是高原心脏病发生的重要原因。临床上病人有心悸、胸闷、气短、心跳，活动后症状加剧。检查可见紫绀、杵状指、结膜充血、心率加快、肺动脉瓣区第二音亢进和右心室扩大等体征。X线胸片示肺动脉段增宽、突出，肺纹增粗、增多，右室和右房增大，偶见左室增大。心电图有肺型P波，右胸前导联T波改变或出现右

束支传导阻滞。发生右心衰竭时，心悸、气促症状加重，不能平卧，面浮肿，口唇及指端明显紫绀，颈静脉怒张，肝肿大，肝颈回流征阳性，腹水、双下肢水肿。

3. 高原红细胞增多症（high altitude erythrocythemia） 进入高原，红细胞及血红蛋白增多是机体的一种正常代偿机能。这是由于高原低氧环境致脾脏等储血器官释放红细胞进入循环池，以及肾促红细胞生成素增多而刺激骨髓加速红细胞的增殖、成熟并进入外周血液所致。但是红细胞过度增多，可明显增加全身血容量和血液粘滞度，导致血管扩张、血流缓慢淤滞和组织缺氧，并增加外周循环阻力，影响心输出量，产生头昏、头痛、乏力、眩晕、耳鸣、健忘、肢体麻木、心悸、胸闷、腹胀、腹痛、鼻衄、牙龈出血等一系列症状。体征可见口唇、手指紫绀，结膜充血，双面颊毛细血管增生，眼底视网膜静脉充血、出血或渗出物。实验室检查，红细胞超过 $6.5 \times 10^{12}/L$，血红蛋白超过 200g/L，红细胞压积超过 0.65；骨髓象示有核细胞增生活跃，尤以红系统增生明显。

4. 高原高血压症（high altitude hypertension） 初入高原时有部分人出现暂时性血压升高，以舒张压升高为主，超过 12kPa (90mmHg)，通常在数月内恢复正常，可伴有慢性高原反应的症状，很少引起心、肾损害。

5. 高原低血压症（high altitude hypotension） 长期生活在高原的人群中，有部分人血压低于平原人，移居高原者较世居高原者为多。血压以收缩压偏低为主，故不少人与低脉压差（≤2.7kPa，20mmHg）同时存在。常见症状有疲倦、记忆力差、腰酸痛、头昏、头痛、胸闷、失眠。

【诊断】

主要依据有登山史或高原生活史，出现不同程度缺氧的临床表现，结合 X 线和有关实验室检查所见，诊断一般并不困难。高原红细胞增多症需注意与真性红细胞增多症相鉴别。后者无登山史或高原生活史，血浆中促红细胞生成素减少或缺如，血氧饱和度在正常范围内，脾肿大。

【治疗】

对急性高原病必须早期发现，及时治疗，以休息、大量吸氧等综合治疗为主。严重者应积极抢救，病情稳定后向海拔低处转移。有条件者可用直升飞机迅速移至海拔低处。

1. 急性高原反应 轻者卧床休息，无需特殊治疗，症状重者绝对卧床休息，吸氧，对症处理。

2. 高原肺水肿 绝对卧床休息，采取半卧位或坐位；限制过多的液体摄入，持续面罩吸氧，推荐流量每分钟 2～4L；有机硅消泡剂喷雾吸入消除呼吸道泡沫；抗生素防治继发感染；烦躁不安者可用安定 5mg 肌内或稀释后静脉注射，根据具体情况可加大剂量；地塞米松 20～60mg/d 静脉注射或静脉滴注以降低肺毛细血管渗透性，并且可缓解支气管痉挛。降低肺动脉高压可用氨茶碱 0.25g 稀释后缓慢静泳注射或静脉滴注。如无低血压也可口服硝苯吡啶 10mg，一日三次，可降低肺动脉压。并发右心衰竭时可用快速毛地黄制剂西地兰 0.2～0.4mg 稀释后静注，或用毒毛旋花子甙 K0.125～0.25mg 稀释后静注。

3. 高原脑水肿 大量持续吸氧。降低颅压可用地塞米松 20～60mg 静脉滴注，并合用快速利尿剂或高渗脱水剂。烦躁不安或抽搐时可静脉注射安定 5～10mg。神志清楚后可使用脑活素、胞二磷胆碱、细胞色素 C、ATP、辅酶 A 等药物改善细胞代谢，促进脑功能的恢复。发生高原脑水肿后坚持途中给氧，迅速将病人移至海拔低处，这对于降低死亡率和预防永久性后遗症至关重要。

【预防】

1. 对进入高原地区的人员应进行全面体检，凡有器质性中枢神经系统、心、肝、肾、肺疾病以及高血压、贫血、甲状腺功能亢进及老年体弱者均不宜进入高原地区。

2. 加强适应性训练，实行分阶段登山（在 1600～2300m 处停留 2～4 天再登高），或缓慢登山，短时休息，逐步适应。初入高原最初几天应减少体力劳动或活动，以后视适应情况逐步增加劳动量或活动量。

3. 饮食注意摄入高碳水化合物、多种维生素和易消化食物，多饮水。注意防寒保暖，防止过劳和呼吸道感染。

4. 加强卫生宣传，消除对高原的不必要顾虑，保持精神振奋。

（游全程）

参考文献

1. 王簃兰，主编. 劳动卫生学. 第三版. 北京：人民卫生出版社. 1992. 115～117
2. 成建国. 海拔 4500 米地区急性高原肺水肿 118 例分析. 西藏医学杂志，1995，16 (2):7～8，11
3. 吕永达. 慢性高原病. 解放军医学杂志，1990，15 (3):231～232

4. 徐巧莲，等. 高原低血压 140 例分析. 西藏医药杂志，1995，16(2):4～6
5. Zenz C. Occupational Medicine. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1994. 913～916

第四节　减　压　病

人们在高气压环境中，体内溶解的气体量，随着气压增加的倍数而相应增加。离开高气压环境回到常压环境时，如果减压的速度过快，幅度过大，体内各处多溶解的气体（主要是机体不能利用的氮气）可以成为气泡，在血管及细胞的内外引起阻塞、挤压和一系列生化改变，即减压病（decompression sickness)。在减压后短时间内或减压过程中发病者为急性减压病。急性减压病没有及时或未彻底治愈而遗留长期的肌肉关节痛等症状者称为慢性减压病。主要发生于肱骨、股骨、胫骨而缓慢演变的缺血性骨或骨关节损害为减压性骨坏死（dysbaric osteonecrosis)。

【病因】

减压病的病因是在高气压作业后由于减压不当而引起的疾病。常见的工种如下：

1. 潜水员　水深 10 米增加一个大气压。潜水越深，增加气压越多；潜水时间越长，体内的气体溶解量越多。如果减压不当，容易发病。重装潜水——潜水员身着有头盔的通风式潜水服，由水面船舰通过管道供给压缩空气，在固定地点工作。轻装潜水——潜水员及运动潜水员戴上呼吸器与脚蹼等，由自己背负的压缩空气筒供气，又称自携式水下呼吸装备，在水下游动工作。屏气潜水——潜水员屏住呼吸下水约 2 分钟即回到水面，例如珍珠或海产采集工。

2. 隧道工　建造地下隧道或水下隧道时，为了防止渗水，隧道内要增加气压。隧道工也是目前常见的高气压工种。

3. 沉箱工　在地下作业中，为了防止渗水，需要在沉箱内增加气压。近几十年来，由于技术革新，大多数已改用常压的沉井，不发生减压病。

4. 高气压研究舱、加压治疗舱及高压氧舱内的工作人员。个别情况下偶见发病。

此外，飞行员高速升到高空，如果机舱不密封而致气压降低过多过快（常压→低气压）可发生航空减压病，属航空医学。

【临床表现】

（一）急性减压病

约计 90％在高气压作业后 30～240min 内发病，少数在减压过程中发病，个别延迟到 24～36h 内。气压越高，停留时间越长，没有安全减压者发病越快、越重。

1. 皮肤症状　搔而不止痒的皮肤瘙痒颇为常见且常首先出现，并有灼热感、蚁走感等，多见于胸、腹、背、前臂、大腿等皮下脂肪较多的部位。由气泡刺激皮肤下的神经末梢引起。皮肤血管因气泡而被阻塞、挤压时，出现充血、血管扩张、丘疹、皮下出血等，与附近的缺血苍白色皮肤形成大理石样斑纹。通常存在几小时，热水浴可促进缓解。

2. 肌肉关节痛　是本病的常见典型表现。主要发生于肩、肘、膝、髋等大关节及其周围组织。呈钻痛、刺痛、撕裂痛、刀割痛、搏动痛等，是由关节、肌腱、韧带、骨膜中的气泡压迫神经纤维引起。患病关节活动时疼痛加重，因此常保持弯屈的松弛状态，英、美等国通称为弯痛（bends)。如果不进行彻底的加压治疗，要几天后才能逐步缓解，或后遗慢性减压病。

3. 其他严重损害　①神经系统：如听神经损害引起前庭功能紊乱与听觉障碍，大脑血管内气栓引起昏迷（多数为一过性的），脊髓受损时则出现截瘫、偏瘫、大小便障碍、不能站立步行等。②循环系统：如大小血管因广泛的气栓、血栓等引起血浆渗出，重者可致低血容量休克。③呼吸系统：肺血管内有大量气泡时胸部紧闷、吸气时胸骨后痛加重。④消化系统：肠系膜、大网膜、胃肠血管内有大量气泡时引起剧烈腹痛、恶心、呕吐等。

（二）慢性减压病

主要发生于急性减压病没有加压治疗或未完全治愈者，也可发生于多次潜水后减压方案不当者。最常见的表现是肩、肘、膝、髋、腰、颈等处关节及其周围组织的酸痛、胀痛等，多数是过去急性减压病的发病部位。主诉疼痛而患病部位外观及 X 线检查无异常，并可照常活动。有关风湿病的检验也呈阴性。疼痛长时间存在，其程度与气候变化无关，而在潜水到一定深度时疼痛显著减轻或消失，但回到常压环境中疼痛又复发。

（三）减压性骨坏死

主要发生于肱骨、股骨与胫骨，因为这些长骨内充满着含脂量较高的黄骨髓，而脂肪内的氮气溶解量为血液的五倍，减压时容易产生较多的气泡。由于骨骼是一个不能扩张的“容器”，因此这些气泡易于挤压骨骼内的营养血管而致缺血性骨坏死。

上海市杨浦区中心医院215例377个病灶中，肱骨上段及股骨上段各占40%左右，股骨中下段与胫骨上段各占10%左右。病灶可以限于一根骨骼，病重时则多根骨骼一起发病。左右两侧的患病骨骼数基本相同。其X线表现，最初是局灶型的骨纹理阴影紊乱、模糊不清或消失，逐步形成周围环绕以硬化环的空腔样囊变，分层片上更为清晰，是骨质与骨髓坏死液化、吸收与修复的表现。以后则见到形态、大小、密度都不一的致密斑片、斑块、条纹等，是胶原增生与钙化的表现。这两种病变可以在同一骨骼的病灶内镶嵌共存。病期较长者可在肱骨头部见到大空腔，在股骨中段及肱骨中段见到大片的骨髓钙化影。以上病变均限于骨骼内部，患者无症状，肢体活动也无异常。如果病情进一步发展，病变扩展到股骨头或肱骨头的关节面（胫骨头尚未见到），患病部位有疼痛及压痛，活动时疼痛加重。X线片见到关节面粗糙、边缘不清、骨膜与骨质裂开、死骨与赘骨形成等。股骨头病情较重者，由于上半身体重下压，髋关节间隙狭窄不整，股骨头塌陷变为不整的长方形，髋关节明显变形。

【诊断】

（一）急性减压病

1. 诊断依据　高气压作业与减压不当史，于高气压作业后36小时内或减压过程中发生上述临床表现。对难以确定者应进行诊断性加压治疗，加压后症状体征迅速减轻或消失是诊断的重要依据。但加压治疗过迟，机体已有不可恢复的损害者不在内。多普勒气泡探测仪可测出大血管内的流动气泡音，但不能测出组织中的静止气泡，只在阳性时有参考价值。

2. 诊断分级　只有皮肤症状者为轻度；肌肉关节痛者为中度；神经、循环、呼吸、消化系统发生病变者为重度。

3. 鉴别诊断　皮肤症状要与荨麻疹、过敏性皮炎鉴别；肌肉关节痛要与劳累后肌肉酸痛、肢体扭伤、外伤等鉴别；眩晕和意识障碍等要与缺氧、CO_2中毒鉴别。这些疾病大多发生于高气压作业过程中，而不是在高气压作业后或减压过程中，加压治疗无效或疗效很差。

（二）慢性减压病

高气压作业史、减压不当与急性减压病史。肌肉关节痛长时间存在，但在高气压环境中可消失或显著减轻，回到常压中又复发，加压治疗有明显疗效。

（三）减压性骨坏死

1. 诊断依据　高气压作业史与包括皮肤症状在内的急性减压病史，好发部位是肱、股、胫骨的头部，呈相当特异的X线表现。^{99m}锝核素骨扫描可以查出早期的活动性病变，但不能查明后期的大空洞与钙化病灶，也不能发现关节面模糊等，不能取代X线片。B型超声检查也可查出骨与关节的病变，但图像不如X线片逼真，也不能查明关节面模糊等范围细小的病变。

2. 分期　以X线片为依据。Ⅰ期：肱骨、股骨或胫骨见到局部的骨致密区、致密斑片条纹或小囊变透亮区，骨改变面积上肢不超过肱骨头投照面积的1/3，下肢不超过股骨头投照面积的1/3。Ⅱ期：上肢或下肢的骨改变面积，超过肱骨头或股骨头投照面积的1/3，或出现大片的骨髓钙化。Ⅲ期：病变累及关节，关节面模糊、破坏、变形、死骨形成，关节间隙不规则或狭窄，髋臼或肩关节盂破坏、变形、赘骨形成等。

3. 鉴别诊断　致密区要与骨岛鉴别。骨岛呈圆形或椭圆形而不是形态无定，直径3～10mm而不会很巨大，边缘清晰锐利而不是较模糊，密度均匀而不是深淡不等，骨纹清楚存在而不是变形消失，长期无变化而极少扩大变形。股骨颈的囊变要与软骨岛鉴别，软骨岛的骨纹仍存在而无明显的硬化环，分层片更易鉴别。肱骨头的假囊变要与生理性透亮区相区别，后者位于肱骨头上外侧，两侧对称，周围无硬化环而内部骨纹纤细稀疏。大片骨坏死要与其他原因引起的无菌性骨坏死鉴别，如特发性股骨头坏死、股骨颈骨折后骨坏死、长期用激素后的骨坏死等，职业史与病史是鉴别基础。

【治疗】

（一）急性减压病

1. 加压治疗　是本病的特效病因疗法，应该尽快进行，以防止气泡转移到重要器官致危。对于诊断疑难病例，应送入加压舱加压以便明确诊断和及时治疗。各国各单位都按照病情轻重而有不同的加压治疗方案，可以选择应用，但在治疗过程中应该按照治疗反应，对治疗方案作出必要的修正。对于空气潜水及用空气加压的隧道工等，治疗时仍用压缩空气加压；不宜用氦氧气，因为氦的分子小，在体内易于弥散而致气泡扩大增多。为了使加压治疗一次成功，要注意三点：

（1）压力足：患者进入加压舱后，应该较快速的升到治疗压力，其高低决定于病情轻重、高气压作业的气压及治疗反应。对于严重的空气潜水患者，如果加压15～30分钟无好转，可以加到606～

808kPa。通常加压到症状、体征显著好转后，可略微再增加一些气压，使充分压小体内的气泡。

(2) 时间够：上述高压应维持一段时间，以便使体内绝大部分气泡溶解于体液，一般需要30分钟。对于严重病例，例如截瘫、休克等，高压应维持2小时。如果高压2小时后病情仍无缓解，可能体内病变已是不可恢复的，延长高压时间不会再出现疗效，徒然使机体长时间处于高气压下，弊多于利。

(3) 减压慢：加压治疗表中的减压方案，不同于高气压作业后的减压方案，应缓慢减压；尤其对于病情较重、年龄较大及肥胖的患者。减压幅度应该较小，速度较慢，以便使溶解于组织体液中的气泡能够经血循环带到肺脏，从容地由肺泡气中逐步排出。通常，轻度患者的减压时间约2～4小时，中度患者约4～12小时，重度则需40～48小时或更久，尤其对于并有肺囊肿等病的患者，减压时间需要延长到几天。有的患者在减压过程中病情复发，例如肌肉关节又疼痛，表明减压幅度过大，体内已溶解的氮气又成为气泡（可用多普勒气泡探测仪监测），这时不但必须停止减压，而且需要再升高一些压力，使肌肉关节痛消失，然后再缓慢的减压。减压到280kPa时，可以间歇吸氧以加速氮气的排出。如果当地无加压治疗舱，转送途中应吸入纯氧。

2．辅助治疗　对于病情较重或较复杂的患者，要进行必要的对症治疗，例如合并休克者应静脉补液或滴注低分子右旋糖酐，尿潴留者应留置导尿管，等等。

3．乙醇疗法　氮气在乙醇中的溶解量略大于血液，乙醇并可扩张血管使血液加快流通，有利于氮气的排出。如果当地或附近没有加压治疗舱时，口服40～50度的白酒100～150ml，也可使血流中的气泡逐步减少以至消失，急性减压病的症状体征也可以逐步缓解。

（二）慢性减压病

加压治疗是唯一的特效疗法。治疗方案与重度急性减压病基本相同，多数病例需要606kPa的高压，维持30～120分钟，并以较慢速度减压。

（三）减压性骨坏死

各期患者都可以进行多疗程的高压氧治疗。对于病情较重的患者，为了促使病情停止发展，并同时治好常常合并存在的慢性减压病，可以先进行一次与治疗重度急性减压病相似的加压疗法，对于三期患者，国外提出手术疗法，例如截除坏死的股骨上段而移植人工股骨头。由于这类病例的髋臼关节常常也有病，治疗不彻底，疗效并不理想。

【预防及处理】

1．高气压作业后按照规定的减压表安全减压，是防止减压病的根本方法。对年龄较大、较肥胖和易患减压病者以及气温较低时，应适当延长减压时间。

2．Ⅰ期减压性骨坏死患者只能在密切的医务保障下进行深10m以内的浅潜水，隧道工等只能参加202kPa以内的高气压作业。Ⅱ、Ⅲ期患者应调离高气压作业，禁止负重作业和长时间站立的工作。

3．减压病是一种全身性疾病，各脏器有病者原则上都不宜参加高气压作业。关于就业禁忌证与定期健康检查等，详见GB8782—88《职业性减压病诊断标准及处理原则》。

（薛汉麟）

参考文献

1．龚锦涵．潜水医学．北京：人民军医出版社，1985
2．薛汉麟．高气压作业与减压病．见：王簃兰，刚葆琪，主编．现代劳动卫生学．北京：人民卫生出版社，1994．397～404
3．Bennet PB, Elliott DH. Physilogy and medicine of diving. 3rd ed. London: B ailliere Tindall, 1982

第五节　振　动　病

振动病（vibration disease）是机体长期接触强烈的生产性振动，特别是结合其他有害因素如寒冷、静力负荷等引起的一种职业病。局部振动病以肢端血管痉挛（雷诺现象，Raynaud phenomenon）、末梢神经感觉障碍为主要表现。继发骨关节、肌肉的营养障碍。本病世界各国使用名称尚不统一，1911年Loriga首次发现使用风动工具的工人出现手指苍白现象，称之为继发性雷诺现象，以后有死手、死指、白手、白指、气锤病、振动性血管神经病、职业性雷诺现象、振动性白指等名称，国际劳工组织（ILO）将此病命名为振动病，我国也统称为振动病。

【病因】

（一）振动的特点

物体受外力作用后沿直线或弧线周期地经过某中心位置（平衡位置）的运动叫振动。振动物体离中心位置的最大距离叫振幅，用mm表示。单位时

间（秒，s）内完成的振动次数称为频率，以赫兹（Hz）为单位。振动物体在单位时间内位移变化量叫速度，单位为 m/s。物体振动速度随时间呈周期性变化，这种单位时间的速度变化叫加速度，单位为 m/s^2。人体能感受到的振动频率范围较声频低，约在 1500Hz 以下；振动感觉除与频率有关外，也与振动强度有密切关系。某些物体受外力激发后可产生某一频率的振动，此频率称为该物体的固有频率。人体各器官系统有各自的固有频率，当外力激发的频率与物体的固有频率一致时则产生共振，此时振动强度增加，振动的危害加重。

振动的频率、振幅、加速度以及接触振动的位置、方式、时间长短和工作环境是影响振动对人体作用的重要因素和条件。频率相同时，振幅愈大，对人体的有害作用就愈大。振幅大、频率低的振动作用于人体时加速度起主要作用，振动的加速度愈大，振动引起的损害愈明显。全身振动作业，立位时对垂直振动敏感，卧位时对水平振动敏感。振动作用时间长，强迫体位时的静态肌紧张，环境中的低气温、高湿、噪声均可加强振动对人体的不良影响，特别是寒冷和操作振动工具的手长期用力（肌紧张）是发病的重要条件。据报道，世界上大多数职业性振动病的病例报告来自寒冷的国家和地区。一般认为低温诱发血管收缩，手的长期用力引起了血管的机械受压。

（二）接触机会 生产中接触振动的主要作业如下：

1. 电动工具 如使用电钻、链锯、电锤、砂轮机、镟床等。

2. 风动工具 如使用风铲、风锤、凿岩机、铆钉机、除锈机、捣固机、造型机等。

3. 发动机运转 如驾驶飞机、火车、汽车、船舶、拖拉机、摩托车等。

4. 其他机械 如使用脱粒机、收割机、混凝土搅拌机、石油钻机、落砂机等。

由于振动作用于人体的传导方式不同，生产性振动分为局部振动和全身振动。使用风动工具、电动工具的作用以局部振动为主，振动主要传递到手和臂，作业人群患局部振动病的潜在危险较大，而发动机运转的振动以全身振动为主，这种振动通过支撑面对坐位或站位的人体起作用。

【发病机制】

雷诺现象是振动病的重要特征性临床表现，有关振动病出现雷诺现象的机制至今尚未完全阐明，其发生机制有如下观点。

长期接触振动和手指肌肉用力时，受压使末梢神经受到微创伤性过度刺激和手指血管壁损害（特别是接触高频振动，振动在人体的传递受到接触面积的限制，传递到手的振动力量在软组织形成高的能量密度）。其后，神经调节反射紊乱，手指的感觉敏感度降低，并引起肢端动脉痉挛，手指血流量减少；一旦手指的血循环中断，真皮乳头下静脉丛缺血，则产生白指。临床上动脉造影显示，发生白指时指动脉的近侧端闭塞。初期为功能性改变，可以恢复。毛细血管显微镜检查也发现普遍存在毛细血管襻变形，毛细血管痉挛、间歇性张力缺乏，微循环减慢。随着继续接触，神经末梢的微创伤性损害和微循环的慢性损害加剧，引起手、臂、肩肌肉和关节分散性局部营养障碍而出现肌肉关节的疼痛、肌筋膜炎、腱鞘炎，骨骼也见到囊性、骨质疏松和骨质硬化的改变。后期发展到手小动脉内膜极度增厚，中层平滑肌过度膨胀并纤维化，管腔变狭窄，手血流量减少，降低的血流量对冷刺激更加敏感，常加重白指的发作。

雷诺现象不仅见于振动作业工人，也出现在其他胶原疾病和自体免疫性疾病。接触振动的工人和振动病患者 γ-球蛋白、IgM、IgG 和结合珠蛋白有增高的趋势，提示其免疫功能活跃，与寒冷的协同作用可能促使人体蛋白质发生改变，形成自身抗原而促进局部血管的损害。近年来有人提出脂质过氧化反应学说，认为振动使细胞膜、线粒体、肌浆膜受损以及抗氧化系统活性降低，脂质过氧化反应增强，过氧化产物积聚，导致组织呼吸障碍、缺氧。无疑，手微循环的损害和交感神经的调节紊乱在雷诺现象的产生中起了重要作用。

【临床表现】

（一）全身振动对人体的影响

全身振动特别影响中枢神经系统，使大脑皮质的抑制过程占优势、皮质-皮质下联系受损，表现为大脑皮质和自主神经功能紊乱的症状，如头昏、头痛、食欲减退、多汗、心率减慢、性欲减退、唾液分泌增多、睡眠障碍等，妇女有月经紊乱、流产倾向。振动也影响感觉系统和扰乱前庭功能，表现为视敏度降低、视野缩小，以及面色苍白、眩晕、恶心、呕吐、冷汗、全身无力等前庭器官受刺激的症状。对温度的分辨阈降低，如正常人能分辨 1～2℃温差，振动病患者提高到 5℃以上。接触全身振动者肾下垂的发病率明显增高。机动车的振动可使驾驶员患慢性多神经根炎和胸、腰椎退行性变（骨质增生，有骨刺、唇样变、骨桥形成等），发生

腰背疼痛。接触高强度剧烈的全身振动，可导致内脏器官的损害或某些机械性损伤，如挤压伤、出血、内脏移位，但发生机会甚少。

（二）局部振动病

1. 神经衰弱综合征　患者常有头晕、头痛、健忘、睡眠障碍、心悸、气短、乏力、胸闷、耳鸣、听力减退、腰背痛等。在使用风动工具的病人中，因同时接触强烈的噪声，耳鸣及听力减退较明显。

2. 手部症状　有麻木、手掌多汗、发凉、发胀、抽搐、关节酸痛、白指、震颤、僵硬无力甚至持物不稳。链锯和风钻工手部症状较突出。

3. 白指　振动性白指是局部振动病的典型临床表现。发病的潜伏期一般为接触振动1～7年。其特点为发作性手指变白，发病时手指苍白或灰白，形如白蜡，界限分明，继之紫绀，缓解时转为红色。多在冬季全身或手受冷后发作，病情发展在其他季节受凉后也频繁发作。将手浸在5～10℃的冷水里5分钟或天气变冷、游泳均可诱发。白指范围，初见于中指、示指、无名指的指尖，病变发展可波及全指，并由指头发展至近端指节。典型病例发作时突然患指麻木、发凉、疼痛，继而苍白伴刺痛，约数分钟或十余分钟后转为紫绀。以后逐渐发红，自觉患指发胀直至症状消失，外观恢复正常。个别严重病人，肢端动脉闭塞而侧支循环不足，由于手供血严重障碍，指端可以发生坏疽。

4. 周围神经病　早期患者手指痛觉、触觉、温度觉、振动觉可有轻度减退，但以振动觉减退最为明显。病变发展，感觉障碍加深，可出现手、臂肌肉疼痛、无力、手部肌肉萎缩，可以发生“长手套型”感觉减退，严重病人可超过上肢，达到躯干上段。

5. 实验室检查

（1）手指皮温测定及冷水复温试验：皮温测定与冷水复温试验同时进行。在20±2℃的室温条件下测定手指背侧皮温，然后两手浸入4±1℃的冷水中2分钟，正常人指温多在冷水试验后20分钟内恢复至浸入水前水平；患者指温恢复往往超过30分钟。

（2）手部痛阈、触觉阈、温度阈及振动阈检查：常有阈值增高。

（3）甲皱微循环检查：受振动影响的患者甲皱毛细血管襻模糊、排列紊乱、变形（扭曲、管襻数目减少、襻缩短、点状畸形）、血管痉挛、血流速度减慢。

（4）肌电图检查：可见神经原性损害。

（5）骨与关节改变：上肢（手、腕及肘关节）的X线检查可见到囊样变、骨岛形成、骨皮质增厚、骨质疏松、骨关节变形、甲粗隆肥大和无菌性坏死等改变。胸、腰、骶椎X线片可见到不同程度的变形性关节炎。这些改变以囊样变的发生率较高，可超过80%。骨关节改变与血管功能障碍无平行关系。

（6）实验室检查：可有γ球蛋白、IgM、IgG、结合珠蛋白增高，血清缓激肽含量降低，苯甲酰精氨酸乙酯酶活性增高，尿中糖胺聚糖排出增多，少数患者冷凝素试验阳性。

【诊断和鉴别诊断】

职业性局部振动病的诊断依据有长期从事局部振动作业的职业史和有关主要临床表现，结合末梢循环功能及神经功能检查进行综合分析，排除其他疾病。

（一）诊断分级标准

根据病情和发病过程分为观察对象、轻度和重度局部振动病。

1. 观察对象　有长期密切的职业接触史，作业工龄一般在一年以上；具有上述手局部症状和神经衰弱综合征症状，且有下列情况之一：①手冷水试验复温时间超过30分钟；②甲皱微循环检查异形管襻明显增多，毛细血管呈痉挛状态；③手部痛觉、触觉、振动觉减退。

2. 轻度局部振动病　除上述症状外出现下列情况之一：①遇冷时指尖变白，界限分明，偶可波及个别手指近端指节；②末梢循环功能改变不明显，但肌电图检查有神经原性损害，或伴有手部肌肉轻度萎缩。

3. 重度局部振动病　具有下列情况之一即可诊断：①白指发展到多手指近端指节，除冬季外，其他季节遇冷后也有发作，对生活和工作有一定影响，个别情况严重者可出现指端坏疽；②手部肌肉明显萎缩，肌电图检查可见神经原性损害。

（二）鉴别诊断

局部振动病应与下列疾病相鉴别：

1. 雷诺病（肢端动脉痉挛症）　病因不明，多见于年轻女性，遇冷后发生白指，常对称，累及双侧手指和足趾，但无长期使用振动工具的职业史。

2. 结缔组织疾病雷诺现象　硬皮病，皮肌炎，全身红斑性狼疮，类风湿性关节炎，结节性动脉周围炎，除可并发雷诺现象外，均有各自的临床表现特点。

3. 血栓性闭塞性脉管炎　多侵犯下肢，患肢

缺血、疼痛，间歇性跛行，足背动脉搏动减弱或消失。

4. 中毒性雷诺现象 如接触氯乙烯、麦角、尼古丁，可发生雷诺现象，但都有相应的毒物接触史。

【治疗】

一旦确定为轻度局部振动病，应调离振动作业，适当进行治疗，保暖，以减少白指的发生。治疗白指可选用下列方法。

（一）药物疗法

1. α受体阻滞剂

（1）利血平（reserpine）：可耗竭交感神经节后纤维末梢储存的去甲肾上腺素，使交感神经传递受阻，减少血管收缩。每次口服0.25mg，每日三次。一般于口服后3～6天见效，4～6周使雷诺现象发作减少。

（2）酚苄明（phenoxybenzamine）：又名苯苄胺（dibenzyline），能阻断α肾上腺素能受体，使血管扩张，增加周围血流量。开始，口服10mg，每日一次，视病情逐渐增至每日20～60mg。大剂量有副作用，可发生直立性低血压、口干、倦怠。有脑血管疾病、肾和冠脉功能不全者慎用。

（3）妥拉苏林（tolazoline）：α受体阻滞剂，同时具有直接松弛血管平滑肌作用，扩张小动脉和毛细血管。每次口服25mg，每日3～4次，饭后服用。副作用有恶心、上腹痛、直立性低血压等。有溃疡病、冠状动脉硬化性心脏病者不宜服用。

2. 其他血管扩张剂 烟酸、烟酸肌醇酯、罂粟碱、地巴唑、硝苯吡啶、血管舒缓素等有一定疗效。近年来国外使用钙通道阻滞剂治疗振动性白指取得了明显效果。因此也可以服用尼莫地平（nimodipine）、地尔硫草（diltiazem）等钙通道阻滞剂。

3. 维生素E 系抗氧化剂，可以增强抗氧化系统活性，抑制脂质过氧化反应，调节生物膜功能，改善血流状态，减轻组织缺氧。30%维生素E 1ml肌内注射，间日一次，共15次，对神经衰弱综合征和手足部症状有一定改善。

（二）中医中药治疗

可用活血化瘀、舒筋活络、活血助阳药物进行治疗，配合针灸合谷、内关、曲池等穴。

（三）理疗及运动疗法

局部蜡疗及其他热疗、推拿按摩均能改善手的血循环。参加体育活动可促进局部及全身血液循环，有利于疾病康复和减少白指的发作。

（四）高压氧疗法

高压氧能减轻振动对脑干网状结构的刺激作用和脑干网状结构的纤维性改变；能改善肢端氧的供应，并能改善自主神经和周围神经的功能。高压氧治疗后局部振动病的症状和局部体征得到明显改善。

【预防】

1. 改革工艺，加强生产过程的半自动化或自动化。停止或减少手及肢体直接接触振动工具和振动物体。必须用手操作的振动工具需要装备减振器以降低振动的强度。建立工间休息制度和工间轮换制度，缩短操作振动工具的时间；参照生产性振动容许值，限定每日接触振动的时间（参阅GB 10434-89）。

2. 作业场所保持一定室温，避免寒冷。作业场所的温度尽可能保持在15℃以上。操作期间注意手和臂的保暖。

3. 加强个人防护，戴防振手套操作；露天作业应穿防寒服，戴保暖手套。

4. 加强工人的健康监护，进行就业及就业后的定期健康体检，对不宜从事振动作业的工人应及时调离。

（游全程）

参考文献

1. 中华人民共和国卫生部．职业性局部振动病诊断标准及处理原则．GB4869～85
2. 姚安子，等．全身振动职业危害及其防护的研究．中国工业医学杂志，1991，4(2):37～38
3. 夏来顺．局部振动病发病机理与治疗（综述）．中国工业医学杂志，1993，6(1):32～34
4. Parmeggiani L. Encylopaedia of occupational health and safety. 3rd ed. Geneva: International Labour Office, 1983. 1905, 2249～2254
5. Waldren H A. Lecture notes on occupational medicine. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1979. 223～227
6. Zene C. Occupational medicine. 3rd ed. St. louis: Mosby, 1994. 119
7. Beijing International Convention Center. Book of abstract, XIV Asian conference on occupational health. Beijing, 1994:79～80

第六节 噪声聋

声音是一种能产生听觉的声学振动，人耳能感觉到声波频率在20～20000Hz范围的声音。噪声是

一种无舒适音乐质量、令人不愉快或紊乱的声音，或不需要、不想听到的以及强度过大的一切声音，如影响人们睡眠、休息、工作和学习的音乐、谈话以及足步声等。物理学上噪声是指那些不同频率和不同强度混杂的声音。

【病因】

（一）噪声

噪声分为生产性噪声（工业性噪声）、环境噪声（包括交通噪声）和生活噪声。噪声的强度常以测定声压来表示，单位为分贝（decibel，dB）；频率单位为赫兹（Hz）。人耳对声音音响的感觉大小（响度，单位为方）不仅与声压级有关，而且与频率也有关。按照人耳对高频声敏感，对低频声不敏感的特性，组合不同频率和不同强度而主观感觉等响的声音能绘制出若干条等响曲线。以等响曲线为基础进行计权修正，设计了各种滤波网络，此称为计权网络。常见的计权网络有A、B、C、D四种，由A、B、C、D计权网络测得的声压级分别称为A声级，B声级、C声级和D声级，表示方式及单位分别为dB（A），dB（B），dB（C）和dB（D）。由于A声级很接近于人体对声音的实际音响感觉，而且实践证明它与听力损伤的效应也一致，目前国际上普遍采用A声级作为噪声评价的主要指标。

生产性噪声根据持续时间和出现的形态分为连续噪声和间断噪声，后者包括波动噪声、间隙噪声和脉冲噪声。声压波动小于5dB的噪声称稳态噪声（steady state noise）。脉冲噪声（impuls noise）是一种由一个或数个声能脉冲组成的噪声，声音持续时间小于0.5秒，间隔时间大于一秒，声压变化大于40dB，如锻打、冲压、炮击等发出的声音。

（二）噪声与听力损失

噪声对人体的危害是多方面的，特异性危害引起听觉的损伤。噪声所致听觉损伤需较强的声压级和较长的接触时间，是一个渐进的发展过程，由生理性反应到病理性改变，而且双侧损害程度相差不大。

具有正常听力的人在较强的噪声环境中停留一段时间后听力就会降低，检查发现听阈增高，称为听力损失（hearing loss，HL），离开噪声环境休息一段时间后可逐渐恢复。这是一种可逆的功能性改变，这种暂时性的听力下降称为暂时性听阈位移（temporary threshold shift，TTS）。在听力损失的早期脱离噪声环境能得到完全恢复，恢复时间的长短取决于噪声的强度、种类（脉冲噪声的危险更大）、接触时间、个人防护、休息环境和个体敏感性。随着恢复时间的延长和每天不断重复接触噪声，则TTS缓慢地进展为不可逆的病理性损害，听力损失变为无法恢复，称为永久性听阈位移（permanent threshold shift，PTS），即噪声聋（noise-induced hearing loss or deafness），此属于感音性耳聋。

高频听力损失是指发生在3000、4000、6000Hz范围的听力损失，是噪声性听觉损伤的特征。在听力曲线上形成特征性的"V"凹陷、凹陷谷点在4000Hz，少数为"U"形，以后操作扩展到语言频段（500、1000、2000Hz），出现语频听力损失。在语频听力损失出现之前，患者可能完全不知其听力缺陷。随着在高频听力损失进一步增大的基础上，语频听力损失达到一定程度，人际间的交流变得日益困难，可明显给工作、学习、生活和社交活动带来不便，甚至严重的危险。发展到这种程度的耳聋需要数年或更长时间。听力测定时间必需在停止持续接触噪声14～16小时后进行，以免TTS的干扰。

（三）接触机会

噪声聋系长期接触较高强度噪声而发生的一种进行性的感音性听觉损伤。较高强度的噪声污染普遍存在于生产环境中，接触机会很多。生产过程中机械部件的撞击、摩擦、转动可产生噪声，如织布机、纺纱机、电锯、球磨机、机床、电钻、凿岩机等发出的声音。管道内气体或液体流动时压力突变或涡流引起物体分子的振动也会产生噪声，如鼓风机、空压机、汽笛、喷射器、锅炉排气等发出的声音。许多采用交流电的电器，如变压器、整流器、空调器及电冰箱等，由于交变电磁场的不断变化，可使设备振动而发生噪声。爆炸更能产生强噪声。我国工业性噪声的污染强度主要分布在80～100dB之间，具有强大噪声源的噪声作业，如内燃机、飞机发动机调试等，声压级可高达120～130dB（A）。

【发病机制】

声音由外耳道传入，振动耳鼓膜，随即振动中耳的听骨链（锤骨、砧骨和镫骨），通过听骨链的杠杆作用将声波传到卵圆窗的前庭膜时声压增强10多倍。前庭膜的振动引起耳蜗的内外淋巴液振荡，使介于内外淋巴液间的耳蜗隔膜的基底膜振动，刺激基底膜上螺旋器（柯蒂器，Corti's organ）的毛细胞。螺旋器由毛细胞、支持细胞和耳蜗神经终端轴索构成。毛细胞是听觉纤维的末梢感受器，毛细胞上静纤毛的顶端附着于盖膜中。当螺旋器上下振动时，盖膜产生的切力使静纤毛发生弯曲引起毛细胞兴奋，结果使毛细胞底部的耳蜗神经末梢产

生神经冲动，冲动传入听觉中枢引起听感觉。

过强的噪声主要损害螺旋器，特别是损害将机械能转变为神经冲动的传感器毛细胞。损伤原因，除了耳蜗基底膜的过度振动造成的机械损伤外，强声刺激能引起直接为螺旋器供氧的基底膜螺旋血管发生痉挛，造成缺血、缺氧和营养障碍，使毛细胞发生功能障碍和变性。

高频声主要引起耳蜗隔膜底部基底膜振动，低频声则引起顶部基底膜振动，而蜗底端方向螺旋器中的毛细胞较少，代偿能力差，不如蜗顶方向螺旋器中的毛细胞多，代偿能力强，因此，少量毛细胞损伤就很容易在听感觉上被发现。这是噪声易引起高频听力损失的原因。另外，外耳道是一端闭合（耳鼓膜）的管道，可起共鸣腔的作用，对2000～6000Hz的高频声有共鸣作用。外耳道起共鸣可使高频声的强度增大。耳蜗底端方向螺旋器中的毛细胞即使少量损失，也能产生较大的听阈位移。这也是噪声易造成高频段听力损失的因素。

病理学上可见到毛细胞纤毛断裂，毛细胞胞浆内空泡，核膜、膜下池及胞突下池空泡，核膨胀，线粒体肿胀，细胞膜破裂，毛细胞萎缩、坏死，支持细胞Deiters细胞（神经胶质细胞）增生代替毛细胞。接触噪声特别严重的病人，螺旋器萎缩到基底膜上，或全部毛细胞和支持细胞变性、耳蜗神经纤维变性。

【临床表现】

（一）慢性噪声聋

长期接触足够强度的噪声可能发生永久性感音性耳聋。初始发病是隐匿的、患者无自觉听力降低，因此也未引起患者自己注意。如用纯音听力计测听，听力曲线图上显示在3000、4000、6000Hz范围有轻度听力损失，呈现“V”字形下陷或“U”字形下陷。我国调查疾病早期的高频听力损失绝大多数为“V”字形下陷，凹陷谷点以4000Hz居多。这种特征性听力曲线可使噪声性听觉损伤区别于其他原因所至耳聋。这时由于影响的频率范围较窄，损伤也较轻。病人除有间歇性耳鸣外，多无明显自觉症状，也可听某些高频音略感困难。随着继续接触噪声，听力损伤进一步发展，高频听力损失加重，并逐渐累及到500、1000、2000Hz重要的语频范围。语频听力损失达到一定程度后则听日常语言能力也受到影响，造成语言听力障碍，主诉有耳聋现象，耳鸣加重，可变为持续性耳鸣。晚期听力继续下降，语言交流日益困难，甚至危及任何声音信号的交流，严重干扰病人的生活、工作、学习和社交。此时听力曲线的凹陷形特征可不明显，从低频段到高频段呈斜形下降。

噪声所致听觉损伤和耳聋多为慢性过程，听觉损伤速度一般在接触噪声后的前10年较快，以后逐渐缓慢，但病变是不可逆的。一般为双侧性，两耳听力损伤几乎对称。一旦终止噪声接触，大多数病人不再进展，除非伴有老年性聋因素。

长期接触噪声后可出现神经系统、心血管系统和其他系统的功能紊乱（噪声的非听力影响），症状的出现可早于听力受损。在神经系统方面可有头昏、头痛、烦躁易怒、疲乏、注意力不集中、睡眠障碍等神衰综合征表现。接触高强度噪声能刺激内耳的前庭感受器，出现眩晕和眼球震颤。呼吸和心血管系统方面，由于自主神经功能调节紊乱，可出现呼吸加快、心动过速或过缓，血压不稳定，周围血管收缩致外周阻力增高，血压倾向于升高。尿中儿茶酚胺排出增加，部分病人心电图可出现ST段和T波的异常改变。消化系统方面可有胃肠功能紊乱，接触噪声人群中，胃溃疡患病率相对较高。

（二）急性噪声性耳聋 是指一次接触到强噪声（一般140dB以上）造成的听觉损伤。多因突然遇到如爆破、火器发射等强烈爆炸或其他突发性巨响后产生冲击波袭击造成的听觉器官急性损伤。患者立即感到耳刺痛、听力减退或全聋，伴持续性的耳鸣、耳塞感和频繁发作的眩晕。检查可见到鼓膜充血或撕裂，伴轻度出血，听骨链断裂或错位。严重者鼓室和内耳出血，螺旋器移位或脱离基底膜。这种急性听力损伤又称为爆震性耳聋（explosive deafness），属于混合性耳聋（感音神经性和传导性耳聋）。由于头对对侧耳有屏蔽作用，爆震性耳聋常为单侧性，或两耳轻重不等，朝向或靠近声源的一侧较重，其进展倾向于完全治愈，或部分恢复。爆震性耳聋属于工伤范围。

巨大声响能引起功能性耳聋（癔病性耳聋），此为心理因素导致的听觉中枢功能受抑制而出现的暂时耳聋，并无内耳螺旋器的器质性损害。

【诊断和鉴别诊断】

噪声性听力损伤及噪声聋的诊断主要依据有明确的噪声接触史，有听力减退及耳鸣症状，听力检查纯音测听为感音性聋，听力曲线符合噪声性听力损失的特征（高频听损大于语频听力损失），并且永久性听力损失超过正常范围，排除其他耳聋原因，如使用耳毒性药物（常见有氨基糖甙类抗生素、水杨酸类、奎宁等）、颅及颅面创伤、梅尼埃病、迷路炎、听神经瘤、中耳疾患、感染性聋、突

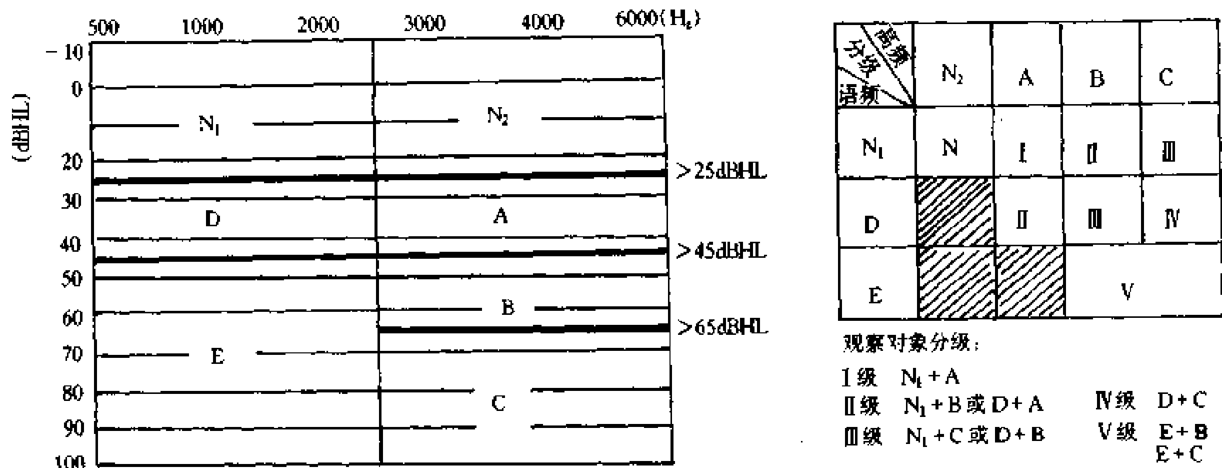


图 21-5-1 职业性噪声听力损失分级图

发性聋、家族性聋等。

国际标准化组织（ISO）的耳聋诊断分级标准是以语言频段 500、1000、2000Hz 听力损失三者之和均值≥25dB 为耳聋界限，听力损失 26～40dB 为轻度聋；41～51dB 为中度聋；56～70dB 为重度聋；71～90dB 为严重度聋；大于 90dB 为全聋；仅有高频听力损失 3000、4000、6000Hz 中的任一频率听力损失≥30dB 作为观察对象。

最近,我国通过研究并参考 ISO 的耳聋诊断分级标准制定的职业性噪声聋诊断标准(GB16152-1996),将单耳 500、1000、2000、3000、4000、6000Hz 任一频率听力损失≤25dB 列为正常。语频（500、1000、2000Hz）任一频率听力损失≤25dB＋高频（3000、4000、6000Hz）任一频率听力损失＞25dB 而≤45dB 的组合至语频任一频率听力损失＞45dB＋高频任～频率听力损失＞45dB 或＞65 的不同组合范围的听力损失，按程度分别列为Ⅰ～Ⅴ级观察对象（图 21-5-1），定期监护，积极防治，防止听力损伤达到严重程度。

凡高频任一频率听力损失≥300dB，双耳平均语频听力损失 26～40dB 为轻度听力损伤；41～55dB 为中度听力损伤；56～70dB 为重度听力损伤；71～90dB 为噪声聋。

【治疗】

对噪声性听力损失、听力损伤和噪声聋目前还缺乏有效的治疗方法，在早期采用扩张血管、改善内耳微循环、补充辅酶、三磷酸腺苷、维生素 B 族等代谢所需物质促进自然恢复。耳鸣、眩晕和其他症状采取对症治疗。高压氧治疗可促进爆震性耳聋的恢复。对早期病人采取听力保护措施，中、重度听力损伤病人配戴助听器并调离噪声环境。

【预防】

噪声性听力损失、听力损伤、噪声聋是不可逆的疾病，也缺乏有效的治疗方法，因此，加强预防和采取听力保护措施非常重要。

1．控制或消除噪声源　这是预防噪声危害最根本的办法。通过工艺改革，改变工艺过程；提高机械精度，减少部件的摩擦、碰撞和振动；合理布局，将高噪声与低噪声的车间分开；及时维修及换掉磨损的部位；绿化车间周围环境。这些措施可控制或消除噪声源。

2．噪声治理技术　如噪声源未有效控制，可在噪声源周围的墙壁、天花板、地面装置吸声材料以吸收和降低反射的声能。对空气动力性噪声可安装消声器。也可采用隔声墙、隔声地板、隔声门窗、隔声室将噪声源与需要安静的场所严密隔开。

3．加强个人防护　在噪声强度未降到卫生标准以下的环境工作或在特殊的作业环境下工作者，必须使用耳塞、耳罩等个人防护措施，使感受到的噪声强度降低 20～30dB。我国 1980 年颁布的“工业企业噪声卫生标准”(试行)规定，生产车间或作业场所的工作地点噪声容许标准新建企业为 85dB(A)，旧企业暂时达不到可放宽到 90dB(A)。

4．健康监护　在噪声环境下作业的工人均应进行就业前体检。项目包括耳鼻喉科、纯音测听、内科和神经科检查；工作 1～2 年体检一次，发现听力损伤达中等以上的患者应调离噪声环境。下列疾病为职业禁忌证：各种病因引起的永久性感音神经性听力损失（500、1000、2000Hz 中的任一频率的纯音气导听阈）＞25dB；各种能引起内耳听觉神经系统功能障碍的疾病；较重贫血，脑血管硬化、前庭功能障碍、高血压；神经精神障碍及对噪声特别敏感，听力下降快而重者也不宜接触噪声。

（游全程）

参考文献

1. 陈炎盘、张国高主译．环境与健康．第一版．北京：人民卫生出版社，1986．1～64
2. 王世俊，主编．临床职业病学．北京：北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，1994．252～255
3. Parmeggiani L. Encyclopaedia of occupational health and safety. 3rd ed. Geneva: International Labour Office, 1983. 593～596, 1464～1472
4. Beijing International Convention Center. Book of abstract, XⅣ Asian conference on occupational health, Beijing, 1994. 80, 311～312, 323, 328, 336
5. Rosenstock L, Cullen MR. Clinical occupational medicine. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 1986. 174～177

第七节 放 射 病

根据辐射剂量大小，受照射时间的长短与发病的急缓，一般将放射病（radiation sickness）分为急性放射病与慢性放射病。根据射线来源，又分为①外照射放射病，是来自体外射线引起的机体损伤；②内照射放射病，是来自进入体内放射性核素引起的机体损伤。两者也可能同时存在。

一、外照射急性放射病

外照射急性放射病（acute radiation sickness from external exposure）是指人体一次或短时间（数日）内受到多次全身照射，吸收剂量（absorbed dose）达到1Gy（戈瑞）以上外照射所引起的全身性疾病。

【病因】

外照射急性放射病在战时和平时都有可能发生。引起外照射急性放射病的射线主要为来自体外的γ、X射线和中子等贯穿辐射。

（一）核武器试验和核武器爆炸

核爆炸早期辐射主要是γ射线和中子混合照射。例如1945年8月6日和9日，美国在日本广岛、长崎投下了两枚原子弹，使20多万居民遭受到核武器多种杀伤因素的伤害。1954年3月1日，美国在比基尼环岛进行了一次热核试验，由于意外的高功率和高空的恶劣气象条件，高活度的放射性落下灰降落在马绍尔群岛上，累及239名岛上居民和98名美国士兵。与此同时，距比基尼岛100英里的日本福龙丸渔船也受到落下灰的影响，23名渔民受到不同程度的照射，出现了轻重不等的急性放射病的症状。

（二）事故性照射

目前，许多国家拥有大规模核工业，核技术的应用也极为广泛，工业和医学部门使用放射源较多，有可能由于故障、失控或违反操作规程而造成事故，或因放射源管理不善造成放射源丢失、被盗等各类事故。自本世纪40年代以来，由外照射引起的死亡事故有几十起，造成73人死亡。

（三）医源性照射

由于治疗的需要或对白血病患者进行骨髓移植的预处理，常采用大剂量射线照射而引起医源性急性放射病。

（四）应急职业照射

核事故时，为了制止事故的扩大或进行抢修、抢救等，工作人员受照射有时超过规定限值高达到1Gy以上，可导致放射病的发生。

【影响发病因素】

1．照射剂量　照射剂量越大，发病越早，病情越严重。

2．剂量率　剂量率大小与病情轻重密切相关。

3．射线种类　中子的生物效应为γ射线的10倍。

4．机体健康状况、性别、年龄等因素对放射病的发生有一定影响，男性较女性敏感，幼年、老年比成年敏感。

5．照射部位和范围　身体各部位对射线敏感性的顺序为腹部＞盆腔＞头部＞胸部＞四肢。

【病理和病理生理】

电离辐射的直接和间接作用使人体各系统和器官出现不同程度的功能和形态改变，但不同的照射剂量水平和不同的均匀照射程度，其病理变化的程度十分不同，因此各型放射病均具有各自的病理特点。

（一）骨髓型

主要病理变化是造血组织损伤，射线主要抑制或破坏造血干细胞和幼稚血细胞的增殖能力，导致血细胞严重缺乏。受照早期骨髓细胞分裂指数（mitosis index）降低，血窦扩张、充血，有核细胞减少，以中、幼阶段细胞减少为主，而且红系早于粒系。随后血窦明显渗血、出血，严重者可出现骨髓空虚。

（二）肠型

小肠粘膜发生广泛性坏死为其主要的病理特点。

（三）脑型

主要病理变化在中枢神经系统。病变以小脑、基底节、丘脑和大脑皮层为显著，表现为血管炎、脑膜和脑实质炎症，大脑充血水肿，神经细胞变性坏死，血管周围水肿、出血及炎症细胞浸润、血管壁变性等病理变化。

【临床表现】

（一）骨髓型急性放射病（bone marrow form of acute radiation sickness）

根据受照剂量和病情可分为四度。其临床表现又有明显阶段性，可分为四期，中度和重度的临床分期更为明显。

轻度（1～2Gy）　临床分期不明显。常在受照后几天内出现轻度神经和消化系统症状，例如乏力、头昏、失眠、食欲减退和恶心等。一般不发生出血、感染和脱发。血象有轻度变化。照后1～2天内淋巴细胞绝对值为$1.2\times10^9/L$，白细胞数可有一过性升高，常达$10\times10^9/L$，以后下降，照后35天左右可降至$3\sim4\times10^9/L$。预后良好，2个月内可自行恢复。

中度（2～4Gy）　多数患者的临床分期明显。

1. 初期　多在照后3～5小时内出现乏力、头昏、失眠、食欲减退和恶心、呕吐，但没有腹泻。血象变化较明显。照后几小时至2天内，白细胞出现短暂性升高，可达$10\times10^9/L$，随后出现减少。照后1～2天内淋巴细胞绝对值为$0.9\times10^9/L$左右。

2. 假愈期　症状消失或明显减轻，但病情继续恶化，一般持续3～4周。

3. 极期　进入极期的主要标志是：①一般状态恶化；②出现脱发；③白细胞降至最低值；④出现感染。由于内源性细菌和外源性致病菌引起的肺炎、出血坏死性肠炎和泌尿系感染尤为多见。其特点是，炎症反应轻，白细胞数不高，体温与白细胞数呈负相关，与L/N（淋巴细胞百分数与中性粒细胞百分数之比）呈正相关关系；⑤体温高达38℃以上；⑥出血；⑦血小板亦降至最低值；⑧消化系统症状明显加重。

4. 恢复期　一般在照后第5周开始进入恢复期。判定恢复期的8项参考指标为：①一般状态改善；②外周血单核细胞、网织红细胞、白细胞开始回升；③感染消失；④体温下降至正常水平3天以上；⑤出血症状消失；⑥血小板开始回升；⑦无明显消化道症状；⑧骨髓增生改善，幼稚阶段细胞增多，尤其是红系增多，单核细胞增多。

重度（4～6Gy）　临床分期明显。初期：临床症状多在照后数十分钟至2小时内出现，呕吐发生早而频，可能发生腹泻。受照后1～2天内淋巴细胞绝对值约$0.6\times10^9/L$，白细胞亦有一过性增高而后下降的特点。假愈期持续时间2～3周。极期有严重脱发，广泛出血，凶险感染，伴有明显的神经、消化系统症状和电解质平衡失调。此时白细胞最低值为$1\times10^9/L$以下，血小板$10\times10^9/L$以下，有明显贫血。照后5～8周后进入恢复期。

极重度（6～10Gy以下）　由于病情严重，发展迅速，病程分期不明显。照后1小时内可发生反复呕吐和腹泻。此时淋巴细胞绝对值约$0.3\times10^9/L$，白细胞继续下降。假愈期短，为7天左右。极期出现高热、反复呕吐、腹泻、脱水，很快进入衰竭状态，预后不良。

（二）肠型急性放射病（intestinal form of acute radiation sickness）

全身受到10Gy以上照射，或全身受到不均匀照射而腹部受到特大剂量照射，可发生肠型放射病。整个病程10天左右，短则3～4天死亡。主要临床症状以顽固呕吐和腹泻为主要特点。淋巴细胞绝对值小于$0.3\times10^9/L$。

（三）脑型急性放射病（cerebral form of acute radiation sickness）

全身受到50Gy以上照射，或全身受不均匀照射而头部受到特大剂量照射后可发生脑型放射病。临床主要表现以中枢神经系统障碍为主。淋巴细胞绝对值亦小于$0.3\times10^9/L$。病程更短，仅数小时至1～2天。

【诊断】

（一）早期分类诊断

早期分类诊断的主要目的是：①确定受照者是否受到大剂量电离辐射照射，有无放射损伤；②对有放射损伤的患者做出分型、分度的初步判断。这对指导救治工作有重要意义。

早期分类诊断的依据：可根据初期症状、实验室检查和估算的照射剂量进行分类诊断。见表21-5-1和图21-5-2。

（二）临床诊断

可根据症状和体征、外周血象变化、骨髓检查、外周血淋巴细胞染色体畸变率rate of chromosome aberration及其他生化检查指标进行综合分析，根据GB8280-87作出较准确的分型、分度诊断。

【治疗】

目前国内外对骨髓型急性放射病的治疗取得了较大进展，积累了许多临床经验，故仅对骨髓型放

表 21-5-1 各型急性放射病初期表现和吸收剂量下限

分型（度）	初期表现	照射后1～2天淋巴细胞绝对值（×10⁹/L）	吸收剂量下限（Gy）
骨髓型			
轻度	乏力、不适、食欲减退	1.2	1.0
中度	头昏、乏力、食欲减退、恶心、呕吐、白细胞数短暂上升后下降	0.9	2.0
重度	多次呕吐和腹泻、白细胞明显下降	0.6	4.0
极重度	多次呕吐和腹泻、休克、白细胞急剧下降	0.3	6.0
肠型	频繁呕吐和腹泻、腹痛、休克、血红蛋白升高	<0.3	10.0
脑型	频繁呕吐和腹泻、休克、共济失调、肌张力增强、震颤、抽搐、昏睡、定向和判断力减退	<0.3	50.0

射病的治疗作重点介绍。

1. 早期使用抗放射药物　受照当天肌注雌三醇或苯甲酸雌二醇，前者肌注 10mg，后者肌注 4mg，以减轻症状。

2. 早期应用改善微循环药物　照后最初 3 天，输入低分子右旋糖酐，每日 500～1000ml，这是重度以上放射病早期治疗的重要措施之一。

3. 预防感染　消毒隔离、口腔卫生护理、肠道消毒，都是预防感染的重要措施。

4. 抗生素的应用　应用抗生素指征为：①皮肤粘膜出血；②发现感染灶；③白细胞下降到 3×10^9/L 以下；④明显脱发；⑤血沉增快。

5. 防治出血　输注血小板是防治出血的有力措施。此外，还可静脉注入大量维生素 C 以改善血管的抵抗力。

6. 输血和血液有形成分　可根据病情需要和有关指标选择应用不同血液成分或全血输注。

7. 造血干细胞移植 hematopoietic stem cell transplantation　目前国内外经验是接受 8Gy 以上照射时，采用造血干细胞移植，有可能挽救病人生命，但仍有很多问题有待研究解决。

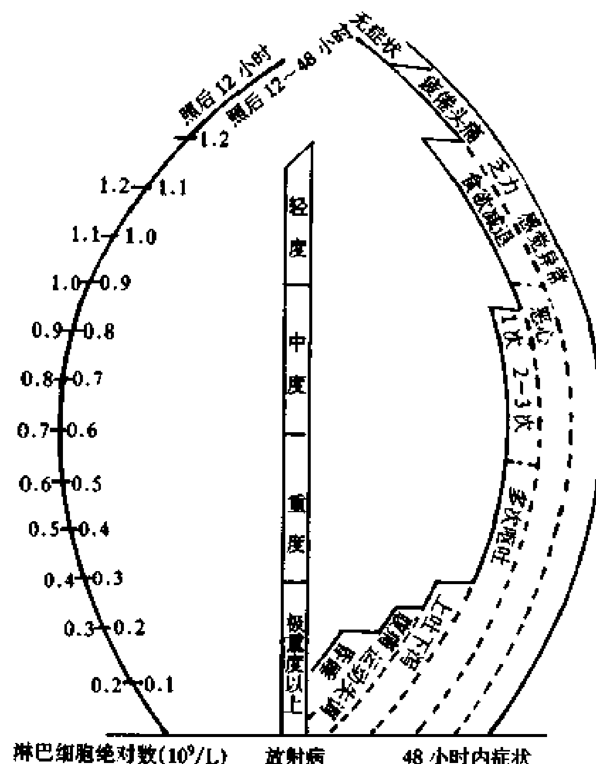


图 21-5-2 急性放射病早期诊断图

注：按照后 12 小时或 24～48 小时内淋巴细胞绝对值和该时间内病人出现过的最重症状（图右柱内侧实线下角）作一连线通过中央柱，柱内所标志的程度就是病人可能的诊断；如在照后 6 小时对病人进行诊断时，则仅根据病人出现过的最重症状（图右柱内侧实线的上缘）作一水平横线至中央柱，依柱内所标志的程度加以判断，但其误差较照后 24～48 小时判断时大

8. 细胞因子的应用　应用粒、巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）和粒细胞集落刺激因子（G-CSF）可促进造血功能恢复。

二、外照射慢性放射病

外照射慢性放射病（chronic radiation sickness from external exposure）是指放射性工作人员在较长时间内连续或间断受到超剂量当量（dose equivalent）限值的外照射，累积剂量当量达到 1.5Sv* 以上时引起的以造血组织损伤为主，并伴有其他系统改变的全身性疾病。

【病因与剂量】

长期连续或间断受到 X、γ 射线或中子等贯穿辐射照射，并超过了剂量当量限值，是外照射慢性放射病发病的特异因素和主要条件。近40年来，

*注：1Sv（希沃特）等于 100rem（雷姆）。单位与吸收剂量的能量的单位相同，都是焦尔每千克。正式名称为 Sv，它是将吸收剂量用辐射类型的效力加权后求得的量，称为剂量当量。

我国放射医学临床实践证明，职业性放射性工作人员中，部分工作者由于种种原因，受到超剂量当量限值照射，当累积剂量当量达到1.5 Sv时，可发生外照射慢性放射病。我国《外照射慢性放射病处理原则》（GB8281-87）暂定累积剂量当量在1.5 Sv以上。

【症状与体征】

（一）症状

外照射慢性放射病的早期临床症状主要为无力型神经衰弱综合征。多数患者有疲乏无力、头痛头昏、睡眠障碍、记忆力减退、心悸、情绪波动、多汗等自主神经系统紊乱的症状。部分患者出现食欲减退、容易感冒、脱发、牙龈出血、性欲减退也为数不少。有的女性患者月经过多，经期延长，周期不规则，或伴痛经。

（二）体征

外照射慢性放射病早期常无阳性体征。部分患者表现眼心、立卧反射异常，皮肤划痕试验阳性，两膝反射亢进或减退或消失或不对称。当疾病进一步发展时，患者精神欠佳、消瘦、体重减轻、脱发、苍老，有的患者血压偏低，心动过速，束臂试验和胸部皮肤挤压试验阳性，双下肢皮肤有出血点或出血斑。少数患者有手部皮肤色素沉着，皮肤粗糙、干燥，指甲有纵嵴，甲床毛细血管排列紊乱，血管袢扭曲，血流变慢等改变。极个别患者晶体有放射性白内障。

由于慢性放射病和放射性白内障（radiation cataract）的发病累积剂量不同，《标准》中规定，引起放射性白内障的累积剂量为2 Sv以上，而外照射慢性放射病发病的累积剂量为1.5 Sv以上。由此可见，外照射慢性放射病不常伴有放射性白内障的主要原因，可能是眼部受照剂量不足规定的剂量阈值，但如诊断有放射性白内障，对诊断外照射慢性放射病有参考价值。

【实验室检查】

（一）外周血血细胞的数量变化

外照射慢性放射病患者的外周血血细胞有不同程度的减少，并与辐射损伤的严重程度和受照射的累积剂量密切相关。一般来说，血细胞减少的顺序是白细胞、血小板、红细胞。白细胞总数变化是辐射损伤最早出现的变化之一。白细胞进行性下降，嗜酸、嗜碱性粒细胞和单核细胞百分比增高，并伴有形态学改变。白细胞分类显示嗜中性粒细胞百分比减少，淋巴细胞百分比相对升高，在40%～61%之间波动。

外照射慢性放射病患者亦有白细胞偏高的表现。在外照射慢性放射病早期，血小板数量变化不十分明显，红细胞数基本正常，随病情发展其变化逐步表现明显。

（二）白细胞形态变化

外照射慢性放射病患者的白细胞形态变化不明显。

（三）外周血淋巴细胞微核率（rate of micronucleus）**测定**

外周血淋巴细胞微核率显著提高是诊断外照射慢性放射病的参考指标。

（四）外周血淋巴细胞染色体畸变分析

国内外辐射细胞遗传学家都认为，外周血淋巴细胞染色体畸变率（rate of chromosome aberration）是辐射效应的一个灵敏指标。畸变率明显增高对外照射慢性放射病的诊断有参考价值，不增高说明受照剂量较小，对除外诊断有一定意义。

从国内的资料来看，长期慢性小剂量外照射时染色体畸变的特点是：①以断片为主；②双着丝点加环不伴断片；③染色体畸变率和畸变细胞率相等；④稳定性畸变（臂间倒位、易位）增加；⑤畸变率和剂量的关系不明显。由于上述特点，至今国内尚无学者报告慢性放射病染色体畸变率与受照剂量的量效关系曲线。

有人认为，断片≥3%、双着丝≥1%、稳定性畸变>1%，其中二项成立即有临床意义。

（五）中性粒细胞碱性磷酸酶百分比、积分值和淋巴细胞糖原积分值增高对诊断外照射慢性放射病有一定参考价值。

（六）骨髓穿刺检查

骨髓造血细胞的增生程度是外照射慢性放射病诊断的主要依据。常见有：①增生活跃；②增生低下；③骨髓造血某一系统，特别是粒细胞系统成熟障碍。

（七）骨髓造血细胞有丝分裂指数（mitosis index）**测定**

分裂指数减低也是判断骨髓造血细胞增生程度的一项指标。一般认为<5‰有临床意义。

（八）骨髓分裂细胞畸变率测定

长期慢性小剂量外照射工作者和外照射慢性放射病患者常表现升高。

（九）骨髓储存池功能减低，再结合患者其他各项指标的变化，是外照射慢性放射病诊断的重要依据。

（十）免疫系统检查

B淋巴细胞较T淋巴细胞对射线更为敏感已为共识。国内有学者提出，B淋巴细胞比例下降可作为慢性放射损伤的一项灵敏指标。

（十一）内分泌和生殖系统检查

外照射慢性放射病患者有的表现为肾上腺皮质功能、性腺功能和甲状腺功能减低。

（十二）血液生化方面检查

Ⅰ度外照射慢性放射病除其他影响因素外，仅由射线引起的代谢方面异常难以见到。但也有作者报道，血糖和血清蛋白电泳表现异常。

【诊断】

（一）外照射慢性放射病分度标准

根据GB 8280—87：

1.Ⅰ度

（1）有明显的长期射线接触史和/或间断超过剂量当量限值照射史，累积剂量当量在1.5 Sv以上。

（2）接触射线以前身体健康，接触数年后出现明显的无力型神经衰弱综合征，其症状的消长与脱离及接触射线有关。

（3）接触射线以前造血功能正常，接触数年后，血象经多次动态观察证明造血功能异常（外周血象正常值以耳垂血为准）。①白细胞总数自身对照有进行性降低，并较长时间（6个月以上）持续在4×10^9/L以下，血小板数长期低于80×10^9/L，红细胞数减少（男性低于3.5×10^{12}/L，女性低于3.0×10^{12}/L）和血红蛋白量降低（男性低于110g/L，女性低于100g/L）。②骨髓增生活跃或低下，或某一系统细胞生成不良或成熟障碍。

（4）下列系统检查一项异常：①肾上腺皮质功能减低；②甲状腺功能减低；③性腺功能减低；④免疫功能减低；⑤物质代谢紊乱。

（5）脱离射线和积极治疗后可减轻临床症状或恢复正常。

2.Ⅱ度 除具备Ⅰ度第1条外，有下列各项者可诊断为Ⅱ度。

（1）有较顽固的自觉症状和明显的出血倾向。

（2）白细胞持续在3×10^9/L以下，或白细胞持续在$3\sim4.0\times10^9$/L之间，兼有血小板数和/或血红蛋白量持续减少。

（3）骨髓增生低下。

（4）具有Ⅰ度第4条中一项或一项以上异常。

（5）脱离射线后恢复缓慢。

（二）诊断原则

诊断外照射慢性放射病必须遵循：①具有接触射线和超剂量当量限值的职业史；②有接触射线的剂量记录；③出现临床症状和体征；④有阳性实验室检查结果；⑤结合既往体检情况，并排除其他疾病等原则进行综合分析。

外照射慢性放射病的诊断是一项专业性、技术性较强的工作，从事放射医学专业的临床医生可作出初步诊断，最后由省、市、自治区的放射病诊断鉴定小组诊断或除外诊断。

【鉴别诊断】

外照射慢性放射病应与慢性苯中毒、血小板减少症、缺铁性贫血和营养不良性贫血以及感染（病毒、立克次体等）、某些疾病（病毒性肝炎、脾功能亢进等）、某些化学药物和化学物质引起的血液学改变相鉴别。此外，还应与神经衰弱、内耳眩晕症、更年期综合征等疾病相鉴别。

【治疗与预防原则】

1.采取脱离射线接触，进行心理教育和中西医结合的综合治疗措施，对增强患者的信心，调动其积极性，改善全身健康状况是十分必要的。

2.借助内科，特别是血液内科的新技术、新疗法以拓宽放射病临床的思路，对患者进行有利的治疗。

3.采取中西医结合的治疗措施促进患者造血功能的恢复，是外照射放射病治疗中的主要环节。

4.根据患者出现的临床症状进行对症治疗。

5.定期对放射性工作人员进行体检，以达到早发现、早治疗的目的。

6.加强剂量档案管理，详细记录剂量监测结果。

7.加强防护，重视宣传，改善工作条件。

三、内照射放射病

内照射放射病（radiation sickness from internal exposure）是指放射性核素一次或短时间（数日）内进入体内有效待积剂量当量（effective committed dose equivalent）大于1.0 Sv而引起的全身性疾病。

【病因】

造成放射性核素内污染（internal contamination of radionuclides）的来源有：

1.放射性核素生产、运输、贮存、保管和应用等。

2.放射性矿石的开采、冶炼、加工提纯及核燃料后处理等过程。

3.工业、农业、医学及有关生产和科研等部门应用放射性核素的过程中，有可能由各种不同的

原因造成过量放射性核素进入体内。

4. 核爆炸和核试验形成放射性落下灰的污染。

5. 各种原因造成辐射核事故。如1986年前苏联切尔诺贝利核电事故；1987年巴西事故，铯(^{137}Cs)源被盗打开，造成243人受到污染。

6. 核反应堆、核动力装置等维修人员可能由意外情况造成过量放射性核素内污染。

【体内代谢】

放射性核素在体内代谢决定于放射性核素的化学性质和物理性状。

(一) 放射性核素进人体内途径

1. 胃肠道　不同族放射性核素在胃肠道内吸收率不同。如碱族元素和卤族元素的盐类易溶于水，胃肠道吸收率几乎达到100%。碱土元素吸收率约10%～40%。镧系和锕系元素吸收率仅0.05%或更少。见表21-5-2。

表21-5-2　放射性核素经胃肠道吸收率

族别	放射性核素	吸收率(%)
碱族	钠(^{24}Na)、钾(^{42}K)、铷(^{86}Rb)、铯(^{137}Cs)	90～100
卤族	氟(^{18}F)、氯(^{86}Cl)、溴(^{82}Br)、碘(^{131}I)	
碱土	钙(^{45}Ca)、锶(^{90}Sr)、钡(^{140}Ba)、镭(^{226}Ra)	10～40
镧系	铈(^{144}Ce)、钷(^{147}Pm)	<0.1
锕系	钍(^{228}Th)、钚(^{239}Pu)、铀(^{238}U)	<0.01

2. 呼吸道　气态放射性核素（碘蒸气、氚、氡等）和放射性气溶胶或粉尘可由呼吸道进入体内。

3. 正常皮肤　一些气态放射性核素（氚、碘蒸气）和一些液态的放射性核素（碘、磷、锶）可通过完整的皮肤进入体内。气态氚、氡经皮肤吸收可达污染量的10%，一般可溶性放射性核素经皮肤吸收为污染量的1.5%～2%。

4. 伤口　由伤口吸收放射性核素的速率较完整皮肤吸收率大大增加。动物实验表明，^{32}P经擦伤皮肤的吸收率较完整的皮肤高几十倍。

(二) 体内分布和影响因素

1. 分布

(1) 可转移性放射性核素：在血液中以离子状态或以可溶性复合物存在的放射性核素或较易通过机体生物膜，易扩散和排除的放射性核素，可均匀或比较均匀地分布于全身，包括^{24}Na、^{40}K和^{137}Cs等。

(2) 不可转移性放射性核素：这类核素为亲骨性放射性核素^{45}Ca、^{90}Sr、^{226}Ra等。一般来说，它们不易通过生物膜，不易转移，扩散能力差，在体内不弥散，或仅在局部有少许弥散。

此外，还有亲网状内皮系统、肾、甲状腺和红细胞的放射性核素。详见表21-5-3。

表21-5-3　放射性核素的体内分布

沉积部位	放射性核素
全身均匀分布	氚、钠、钾、铷、铯
骨骼	钙、锶、钡、镭
网状内皮系统	金、钋、铈、钷、钍、钚
肾脏	铀、锌、钌、锑、铋
甲状腺	碘
红细胞	铁、钴

放射性核素在体内分布越广，沉积时间越长，对器官组织损伤越大。

2. 影响分布因素

(1) 放射性核素的化学性质：放射性核素化学性质及其化合物性质、溶剂性质以及有无载体等均影响其在体内的分布。

(2) 放射性核素在体内分布还受年龄影响。

3. 排出　放射性核素排出途径、排出速度及速率与其进入体内的途径及其理化性质有明显关系。

(1) 具有挥发性或呈气态的放射性核素主要由呼吸道排出体外。

(2) 不易被胃肠道吸收的难溶性放射性核素主要随粪便排出体外。如^{210}钋(^{210}Po)由胃肠道进入体内后，随粪便排出90%，^{147}Pm由消化道进入体内，经胆汁排至肠道，再随粪便排出体外。稀土元素和重金属元素一般都随粪便排出体外。

(3) 由其他途径吸收进入血液的放射性核素主要随尿排出体外。如氚(^{3}H)、^{24}Na等进入体内最初几天随尿排出速率很高，随时间的延长可参入体内代谢并与组织结合，从而由尿排出量下降。^{3}H经皮肤吸收进入体液，以较快速率随尿、汗、粪和呼出气体排出体外，其余的小部分（占最初摄入量的1%）与组织成分结合。这些氚将通过与体液中氢相互交换，参入人体组织成分的新陈代谢，又重新进入体液，因而氚排出体外的速率减慢。

【临床表现】

内照射放射病系非随机效应（non-stochastic effect）。其临床表现与外照射急性放射病十分相似。国外报道的内照射放射病与外照射急性放射病的相似点有：不典型的初期临床表现，有胃肠道和神经

系统症状，随后出现血象变化。与外照射急性放射病不同的是：①放射性核素进入体内对机体产生持续性照射，其作用直至其排出体外或衰变完了为止；②放射性核素靶器官损伤是其一个主要特点；③放射性核素既有放射性损伤的一面，又有其化学性质作用的一面；④临床表现迟发、迁延。

【诊断】

（一）诊断依据

1. 过量内照射史　了解造成内污染工作性质，接触放射性核素的种类，防护条件，操作程序及污染情况等。

2. 临床表现和实验室检查　内照射放射病临床表现和实验室检查项目与外照射急性放射基本相同，但要注意放射性核素靶器官损伤表现。

3. 体内放射性核素测定和沉积器官功能检查，包括现场污染水平调查，呼出气、排泄物（痰、尿、粪）和血液生物样品及全身放射性核素测定，并推算出内照射剂量。

（二）诊断标准

1. 经物理、化学等手段证实，有过量放射性核素进入体内，其受照情况符合下述条件之一：

（1）一次或短时间（数日）内进入体内的放射性核素，使全身在较短时间（几个月）内受到均匀或比较均匀的照射，并有个人剂量档案和健康档案可查，使其有效待积剂量当量可达到 1.0 Sv。

（2）相当长时间内，放射性核素连续多次进入体内，或有效半减期（effective half-life time, Te）较长的放射性核素一次或多次进入体内，使机体的放射性核素摄入量超过相应的年摄入量限值的几十倍以上。

2. 具有与外照射放射病相似的临床表现，或具有放射性核素靶器官损伤表现。由于放射性核素的种类不同，选择性分布靶器官亦不相同，靶器官损伤表现各异。放射性碘引起甲状腺功能低下，甲状腺结节形成；镭、钚等亲骨性放射性核素引起骨质疏松或病理骨折等；稀土元素和以胶体形式进入体内的放射性核素引起网状内皮系统损害等不同表现。此外，还伴有放射性核素初期进入体内途径的损伤表现。

【治疗】

有过量放射性核素进入体内时，应及早、正确、周密地制定治疗方案，减少放射性核素对身体的影响和损害。

（一）减少放射性核素吸收

1. 立即脱离污染环境，更换污染衣物，反复淋浴，可用中性肥皂洗消去污染。如早期处理得当，可有较好的去污效果。这对防止扩大再污染和减低远后效应的危险性是十分重要的。

2. 由胃肠道吸收了放射性核素，应立即洗胃、催吐，及时服用沉淀剂、吸附剂，服用缓泻剂以减少放射性核素在胃肠道吸收。

3. 应用特异性阻断剂

（1）褐藻酸钠和氢氧化铝凝胶可阻断^{90}Sr 在胃肠道吸收。前者应在放射性核素进入体内 4 小时以内服用，一般用 2% 褐藻酸钠 500ml；超过 4 小时，则每隔 2～3 小时食用含 3% 褐藻酸钠的饼干 60～100g，日量 400g，连续用 3～5 天。

（2）普鲁士蓝：是一种无味难溶性物质，阻止^{137}Cs 吸收效果较好。其作用机制是：在肠道内普鲁士蓝中的亚铁离子与^{137}Cs 进行离子交换，结合成稳定的化合物，阻断^{137}Cs 的吸收，促使其随粪便排出体外。

（3）碘化钾（KI）：可阻断^{131}I 进入甲状腺，使稳定性碘在甲状腺内饱和并封闭甲状腺，减少^{131}I 在甲状腺内蓄积。一般是在^{131}I 内污染后 6 小时服用，超过 24 小时无效。常用药量：130mg，即刻口服。

4. 减少呼吸道吸收　用棉签拭鼻腔内污染物，使用血管收缩药物肾上腺素或麻黄素，使鼻咽部血管收缩，减少放射性核素吸收。服用氯化铵、碘化钾等祛痰药，促使残留在呼吸道的放射性核素随痰排出。必要时洗肺治疗。

5. 减少伤口放射性核素吸收　应及早用生理盐水反复冲洗污染伤口，或加压冲洗伤口，常可冲洗掉较多的污染物。同时要消毒伤口，必要时无菌包扎伤口。伤口内污染严重者可行手术扩创去污。

（二）加速放射性核素排出

1. 尽早用药。

2. 合理选择治疗方案。

3. 尽量减低促排药物的毒副作用。

此外，增加水代谢、骨质代谢以加速排出体外。加强营养，注意休息和必要的对症处理都是很重要的。加强防护措施，重视安全教育对减少辐射事故发生显得更为重要。

（贾廷珍）

参 考 文 献

1. 中华人民共和国国家标准 GB8280—87. 外照射急性放射病诊断标准及处理原则. 1988

2. 潘中允主编. 简明核医学. 北京：北京医科大学、中

国协和医科大学联合出版社，1994
3. 赵相、梁德明、叶维新等编. 23例急性放射病临床研究论文集. 北京：原子能出版社，1985
4. 刘本淑、叶根耀主编. 上海"6.25"^{60}Co源辐射事故病人诊断与救治论文集. 北京：北京科技出版社，1994
5. 中华人民共和国国家标准 GB8281—87. 外照射慢性放射病诊断标准及处理原则. 1988
6. 孙世则主编. 过量受照人员临床医学. 北京：原子能出版社，1989
7. 王焕新、张桂如主编. 电离辐射与白细胞减少. 北京：原子能出版社，1991
8. 刘力群、王敬英、贾德林等. 外照射慢性病诊断依据. 中华放射医学与防护杂志，1992，12:241
9. 医用诊断X线工作者剂量与效应关系研究协作组. 临床内科专题组. 我国医用诊断工作者一般健康状况调查. 中华放射医学与防护杂志，1984，4:29
10. 贾廷珍、张淑兰. 辐射诱发再生障碍性贫血. 中华放射医学与防护杂志，1993，13:195
11. 中华人民共和国国家标准 GB8284-87. 内照射放射病诊断标准及处理原则. 1988
12. 李延义编著. 核事故应急医学处理. 北京：原子能出版社，1992

第八节　电　击　伤

电击伤（electric injury）指超过一定强度的电流通过人体所造成的局部性和全身性损伤或功能障碍，包括雷电击伤（lightning injury）。

【病因】

直接接触36V以上的电源，电流通过人体，引起组织损伤和功能障碍。电流强度主要取决于电压高低。在超高压或雷电的高压电场中，强大的电流可击穿空气等介质通过人体，引起严重的组织损伤可当即死亡。

电击伤的严重程度与电流、电压、电阻、电流性质（直流、交流及频率）、触电持续时间、电流通过机体的路径等因素有关。

电流愈大，损伤愈严重。2mA的电流只引起麻刺感，10mA可引起刺痛和手指肌肉痉挛，50mA可引起心室颤动，50～60Hz的90mA电流可引起呼吸麻痹。电流与电压成正比，与电阻成反比，用公式电流=电压/电阻表示。电压高，则电流大；电阻小，则电流大。

电压愈高，损伤愈严重。皮肤干燥情况下，36V以下是安全电压。110～220V的50～60Hz交流电，对心脏危害最大。

电阻大能降低电流。电阻降低，则电流增大，例如湿手或皮肤破损，即使接触12V的交流电也有危险，接触20～40V的交流电可严重影响心脏功能。人体各组织电阻由大到小的顺序为骨、脂肪、皮肤、肌腱、肌肉、血管和神经。

直流电比交流电安全。交流电中以50～60Hz最危险，最容易引起心室颤动。触电持续时间愈长，损伤愈大。电流通过心脏危险最大，可造成心室颤动而致死。如电流从一只脚到另一只脚，不流经心脏，主要引起电烧伤（electrical burns）。但电流从手到手或从手到脚，则电流通过心脏。

【病理生理】

电流对机体伤害形式可分三种：①引起烧灼伤和机械暴力伤；②引起心室颤动和心脏停搏；③直接引起呼吸中枢和循环中枢麻痹。

电流的烧灼伤和机械暴力伤　电流通过组织，产生高热，根据电流热效应公式 $H=0.24\ I^2RT$，说明产热与组织的电阻、通电时间以及电流强度的平方成正比。皮肤的电阻大，接触部位首先灼伤、碳化。碳化后电阻下降，通过的电流增大，组织烧伤更加严重，波及肌肉、肌腱等组织的严重灼伤。电流常沿着电阻小的血管通行，导致血管内膜剥脱、中膜弹力纤维板断裂及血管壁破裂，引起血栓、血管壁坏死、出血及供血障碍。电流沿神经、脊髓通过，可致肢体瘫痪。触电时间愈长，产热愈多，组织损伤愈重。雷电袭击时，闪电多为直流电，电压很高，电流可高达2000～300000A，通过机体的电流虽为时短暂，仅0.1～10ms，但能立即引起组织碳化、撕裂和呼吸、心跳停止。

电流对心脏作用：50～60Hz的低频交流电易落在心脏应激期，25mA以上的电流通过心脏容易引起心室颤动或心脏停搏，使心搏出量锐减，组织缺血、缺氧。中枢神经系统缺血、缺氧可很快引起昏迷，呼吸和循环中枢缺血、缺氧导致功能障碍，活动停止甚至危及生命。

电流对呼吸和循环中枢的直接作用：50～60Hz交流电电流达到50～100mA时，能直接引起呼吸麻痹和循环中枢麻痹。

电流可引起肌肉痉挛，交流电可引起持续抽搐。电流流经头部，少数病人可发生白内障。

【临床表现】

（一）局部性损伤

表现为电灼伤。触电皮肤局部呈白色或黄色灼伤的斑点，中心稍下陷，早期无炎症反应，无肿痛，有电流进、出口两个或更多灼伤面，边缘整

齐、干燥。伤面深部组织的烧伤程度难以根据创面判断。1～2天后伤面周围肿胀、发红；一周或数周后被烧伤的深部组织开始广泛坏死，往往肌肉成群坏死、骨骼破坏甚至肢体坏死或继发性大出血。造成肢体坏死的主要原因是血管的灼伤和血栓形成引起的血流障碍，加之骨骼本身及骨周围组织的电灼伤，使筋膜腔内水肿，压力增加，加剧了肌肉及肢体的坏死过程。

触电时还可能有高压电火花造成的皮肤烧伤；衣服起火引起的火烧伤；电流引起强烈的肢体肌肉收缩引起的骨折或脱位；触电时意识丧失倒地或从高处坠落的其他创伤。

（二）全身性损伤

轻度触电后仅出现头晕、心悸、恶心、面色苍白、四肢软弱、全身疲乏、心律不齐等；休息后，多不遗留症状。电流大、触电时间长可出现持续抽搐或昏迷，引起电休克；心室颤动时听不到心音、触不到脉搏；高压电易引起呼吸中枢麻痹，先使呼吸停止，而后造成心搏停止，应立即抢救。

当电灼伤严重时，引起深部肌肉坏死、骨骼破坏甚至肢体坏死、继发性大出血。广泛的肌肉和红细胞破坏，发生肌红蛋白尿和血红蛋白尿，可能导致肾功能衰竭。

【诊断】

根据触电现场情况及患者的症状和体征可确定诊断。注意心电图改变。密切观察深部损伤的进展，测定尿量及尿成分（蛋白、管型、红细胞）、贫血等。

【治疗】

（一）现场急救

1. 迅速使患者脱离电源 应立即关闭电闸或拉掉保险丝。不能断电则要迅速把电源用绝缘材料挑开，可用干燥木棒、竹竿、扁担等。确切证明电源分离后才能接触患者。

2. 心肺复苏 患者呼吸停止，立即作口对口人工呼吸。患者仰卧，术者一手托起患者颈部，使头后仰，一手捏紧患者鼻孔，深吸一口气后紧贴患者口用力吹出，随即放松鼻孔。每分钟12次，反复进行。心搏停止时，立即作胸外心脏按压，要准确掌握压迫部位，用力适当。按压时在股动脉处能触到轻微搏动。呼吸和心跳都停止者，由两人配合同时进行抢救，保护脑组织、心脏、肾脏等生命器官。人工呼吸和心脏按压有时需7～8小时以上，送医院途中也不能间断。心跳停止10分钟以上而抢救成功的已不少见。故未出现尸僵或尸斑时，不轻易放弃抢救。

3. 触电后神志清楚，但有轻度症状如心慌、头晕、全身乏力者，需卧床休息观察几天，以防出现迟发性“假死”现象，即突然出现呼吸停止、心搏停止或呼吸、心搏都停止。一旦发生，立即抢救。

（二）对症处理

心脏监护 如心电图显示心室颤动，应尽快进行体外非同步电除颤。如第一次除颤无效而心室颤动波纤细，可向心室内注射肾上腺素1mg，继续心脏按压，待心室颤动波增高时再次除颤。无电除颤设备则可用药物除颤。用利多卡因100～200mg心脏内注入，以后每5～10min静脉注射50～100mg，直到心室颤动消失。但总量不超过400mg。或选用溴苄胺、苯妥因钠、普鲁卡因酰胺等药物。注意及早使用抗生素治疗感染，常规进行破伤风抗毒血清注射，纠正酸碱平衡，预防因肌肉、红细胞破坏释放出的肌红蛋白和血红蛋白引起急性肾功能衰竭。应适当增加输液量，及早使用利尿剂。如已发现肾功能衰竭，要控制输液量，按急性肾功能衰竭处理。

（三）局部外科处理

对烧伤局部消毒，加消毒纱布包扎预防感染。已坏死部分采用暴露疗法为好，治疗原则与一般烧伤相同。烧伤部位出现明显水肿时，尽量及早切开筋膜减压，以防肢体坏死。及早（伤后3～5天）将明确的坏死组织清创、植皮。要防止伤口继发性出血。触电后从高处跌下可造成脑震荡、颈椎骨折、四肢骨折及胸腹部外伤，应注意检查和正确处理。颈椎骨折者一定要先用硬板垫于患者头和背部之后才能搬运。

【预防】

普及安全用电知识，严格安全用电制度。电线架设及电器安装都要标准化。雷雨时不要躲在大树下，在平原地带不要站在高处、堤坝上或躲在废砖窑中。

（吴植恩）

参考文献

1. 武汉部队烧伤防治科研协作组，等．电接触烧伤的治疗经验．中华外科杂志，1978，(2):72

2. 陆安民，张裕环，吴银生，等．电接触伤的预防和治疗经验．宁夏医学杂志，1993，15(1):24

3. Cherington M, Yarnell P, Lammereste D. Lightning strikes: Nature of neurological damage in patients evaluated in hospital emergency departments. Ann Emerg Med, 1992, 21(5):575

第九节　淹　　溺

淹溺（drowning）系人体淹没（submersion）于水中，水的刺激引起会厌痉挛性关闭，或呼吸道被水或异物堵塞，引起通气障碍而发生缺氧性窒息。严重者可因呼吸衰竭，心跳停止而死亡。

【病因】

丧失游泳能力或不慎落入水中，造成淹溺。夏天因游泳而淹溺者并不少见，尤其是少年。容易造成淹溺的有关因素有：

1. 游泳前未做准备活动，下水突然发生腓肠肌痉挛（抽筋）。

2. 不熟悉游泳环境，下水后被湖底水草缠绕，或被漩涡卷入江底，或水温太低引起抽筋，或游得太远无力回岸。

3. 潜水时间过长，血氧饱和度过低而造成肌无力及共济功能障碍。或游泳中换气过度，二氧化碳呼出过多，由于呼吸性碱中毒而发生手足抽搐。

4. 体弱或在水中心脏病等慢性病发作，失去游泳能力。

【病理生理】

急性窒息引起严重缺氧可产生各种病理生理反应。落水初期出现反应性屏气和挣扎。屏气阻断了氧的来源，挣扎增加了氧的消耗，不久不得不深吸气，于是大部分（85%～90%）溺水者的气道和肺被水充盈，小部分（10%～15%）因喉头痉挛而窒息。这就更加重了缺氧。脑和心脏缺氧可造成血管舒缩中枢受抑制，心肌缺氧，导致循环衰竭，进而发生全身各器官缺氧、二氧化碳潴留、代谢性酸中毒。

淹溺于江河淡水中，吸入的低渗液可迅速经肺泡进入血循环，造成血容量增加、血液稀释及溶血。血容量急剧增加可引起肺水肿及心力衰竭。血液稀释使钠、氯、钙及血浆蛋白浓度降低。溶血时红细胞破裂，钾释放到血浆中。高血钾和低血钙提高了心肌的应激能力而易产生心室颤动。

淹溺于海水中，进入肺内的海水为高渗液（含有3.5%盐分），能将血液中的水分吸入肺组织，引起肺水肿和血液浓缩、血容量减少，并使血液中钠盐增加。在钠/钾比值增高的情况下，由于Na对K的对抗作用，能缓解K对心肌的作用，很少出现心室颤动。

【临床表现】

呼吸道被堵塞或喉头痉挛造成呼吸障碍和缺氧。随着时间的延长，缺氧严重可出现意识障碍，患者烦躁不安或神志不清，昏迷。水进入肺出现肺水肿，两肺有弥散性湿啰音，呼吸频数而不规律。心音较弱，心律失常。

患者一般表现为皮肤粘膜苍白或紫绀，肿胀、呼吸困难，口腔和鼻腔有血色泡沫样物质，胃部常因充满积水而膨胀，四肢厥冷。严重患者先发生呼吸停止，随即心脏停跳。

并发症以吸入性肺炎和急性肾功能衰竭较多见。淹溺后1～2天也可能出现脑水肿、急性成人呼吸窘迫综合征、溶血性贫血等。

【实验室检查】

动脉血气分析可见氧分压低、酸中毒。淡水淹溺者有血钠、血钾、血氯轻度降低，溶血时血钾增高。海水淹溺因海水含大量钙盐和镁盐，可有血钙、血镁升高。胸部X线片可见肺门阴影扩大、加深，肺野有大小不等的絮状阴影，或弥漫性肺水肿表现。

【治疗】

（一）急救

溺水者从水中救出后，立即就地抢救。先检查有无呼吸和心跳，尽快清除口和鼻腔中的异物，牵出舌头，使呼吸畅通。呼吸道有水阻塞者可进行控水（lung-draining），但要尽量缩短控水时间，以倒出口、咽及气管内的水分即可，以免影响更重要的抢救措施。患者呼吸停止时，立即进行口对口人工呼吸或行俯卧压背式人工呼吸。口对口人工呼吸能施加一定压力使肺泡膨胀，克服因溺水所致肺末梢单位痉挛，达到较好的气体交换目的。注射阿托品能减轻副交感神经反射作用，使肺再膨胀，有利于进行人工呼吸。要保证充分给氧。较长时间呼吸不能恢复时，可作气管插管、正压给氧。

心跳停止者即行胸外心脏按压术，并向心腔内注射0.1%的肾上腺素0.5～1ml。有条件可用心电起搏器除颤。

呼吸心跳恢复后，及早进行头部降温、身体保暖，亦可考虑人工冬眠，以助病情稳定。

（二）对症处理

1. 淡水淹溺者，如血浆钠测定低于100mmol/L，可输高渗盐水（3%）500～1000ml。以后随血钠测定适当补充。血钙不足可用葡萄糖酸钙。代谢性酸中毒可静脉滴注5%碳酸氢钠溶液100～200ml。有溶血和贫血者，可输全血，并注意尿量变化，预防肾脏受累。

2. 海水淹溺者，绝对不可输盐水。血液浓缩

及血容量减少者，可输等渗（5%）葡萄糖或血浆加以纠正。

3. 预防感染可注射抗生素，未见明显感染即早期停药。昏迷者可肌肉注射苯甲酸钠咖啡因0.25～0.5克/次；山梗菜碱10毫克/次；可拉明0.25～0.5克/次。肺水肿及支气管痉挛可喷雾吸入0.5%异丙肾上腺素，或把氧气通过95%酒精后吸入以防肺水肿发生。预防脑水肿，可用山梨醇、甘露醇等脱水，根据病情约用一周，病情稳定即可停用。

【预防】

向青少年宣传游泳安全知识。游泳最好3～5人成群，不要单独行动。在合适的江、湖、海区划定游泳区，设游泳安全员，防止发生淹溺。

（吴植恩）

参考文献

1. Wallace IF. 淹溺和近乎淹溺. 赵华月主译. 哈里逊内科学，第十二版. 北京：人民卫生出版社，1994. 2583
2. Martin TG, Near-drowning and cold water immersion. Ann Emerg Med, 1984, 13:263
3. Gerace JE, Schwartz GR. Near-drowning. In: Schwartz GR, Safar P, stone JH et al eds, Principles and practice of emergency medicine, 2nd edition, Philadelphia, WB Saunders Co. 1986. 1594

第二十二篇

神经病学

王新德

1924年11月24日生，浙江上虞人。1950年上海医学院毕业。1956年前苏联医学科学院神经病学研究所研究生毕业，获医学副博士学位。卫生部北京医院主任医师、北京医科大学教授、中华医学会第21届理事会理事、中华神经病学学会主任委员、中华老年医学学会主任委员、全国脑血管病咨询委员会委员、《中华神经科杂志》名誉主编，脑血管病防治研究领导小组成员、《中华老年医学杂志》主编、世界神经病学联盟锥体外系疾病研究委员会委员。从事神经病学的医疗、教学和研究工作。对脑血管病、帕金森病、老年神经病学和神经心理学有较深的研究。其中“汉语失读症、失写症、镜像书写及失语症的研究”获卫生部医药卫生技术进步二等奖。“短暂性脑缺血发作的临床研究”获卫生部医药卫生技术进步三等奖。参加中国科学院《临床记忆量表》获中国科学院科学技术进步三等奖，《帕金森病的临床研究》获局级一等奖。代表性著作有《脑血管疾病》、《老年神经病学》,《老年医学》等。发表论文100余篇，主要有《复发性脑局部缺血发作》、“我国失语症患者的失写症研究”等。1995年选为北京医院名医。1997年聘为中央保健委员会专家小组成员。第八届全国政协委员。

第一章　神经系统影像学

第一节　颅脑X线检查

一、头颅平片检查

头颅平片是简便、经济、无痛的检查方法，根据头颅平片诊断疾病有三种可能，第一结合临床表现明确疾病的诊断。如内耳道扩大诊断听神经瘤，蝶鞍扩大诊断垂体瘤。第二提示病变存在，但不能确诊。如发现颅内压升高的骨改变，但不能明确病因的性质。第三临床表现明显而头颅平片无异常所见。头颅平片多是看到颅内病变的间接征象。因此发现和确诊病变受到很大的限制。如很难发现脑血管病。所以头颅平片正常不能除外颅内病变，需要作其它影像学检查。例如CT、磁共振等。

（一）摄影位置

1. 常规摄影位置　头颅平片常规照后前位及侧位，观察头颅大小形状、颅骨的结构、血管压迹，脑回压迹、蝶鞍大小、内耳道及钙化松果体的位置等。

2. 其它摄影位置　颏顶位（颅底位），显示颅底结构。后前斜位（视神经孔位），显示视神经孔，呈卵圆形，两侧等大，长径3～7mm，平均5.3mm。局部切线位，观察病变与颅骨的关系，凹陷骨折时明确骨凹入颅内的深度等。

（二）正常X线表现（图22-1-1～2）

1. 头颅大小与形状　因个人、年龄、种族等而不同。新生儿颅面比例为8:1，成人为2:1。根据头颅最大宽径与长径的比例，头颅形状可分为短头型、中头型和长头型。

2. 颅骨厚度、密度与结构　颅骨儿童较薄，成人较厚。颞骨鳞部和枕骨鳞部最薄，枕骨粗隆处较厚。颅骨分三层，内板和外板为致密骨，中间是板障为松质骨。

3. 颅缝与囟门　新生儿有六个囟门。X线表现为边缘清楚的不规则多角形透明影。2岁之内相继闭合。颅缝外板呈锯齿状，内板呈线状，X线片有时两者未完全重叠不要误为骨折线。颅缝之间有时可见缝间骨不要误诊为骨折片。

4. 颅壁压迹

（1）血管压迹：①脑膜中动脉沟，侧位片在内板呈条状低密度影，分前后两支，前支大较清楚，位于冠状缝后，后支小不易显示。②板障静脉压迹：多见于顶骨，粗细不均，呈网状或树枝状排列。③导静脉：为贯穿颅骨的静脉，常见者在侧位片乳突后方导入乙状窦。④静脉窦：侧位片上显示清楚的是乙状窦。⑤蛛网膜粒压迹：X线表现为边缘锐利略不规则的颗粒状低密度区，直径0.5～1cm。位于中线旁3cm距离之内。

（2）脑回压迹：为脑回压迫颅骨内板局部变薄

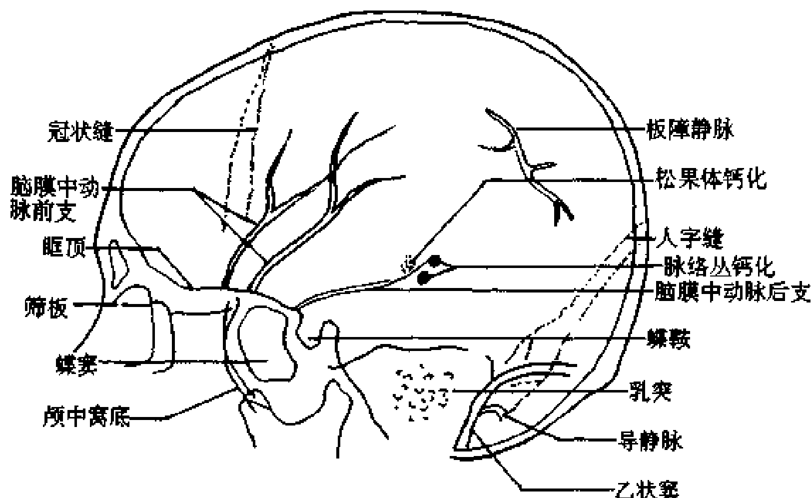


图22-1-1　头颅侧位片

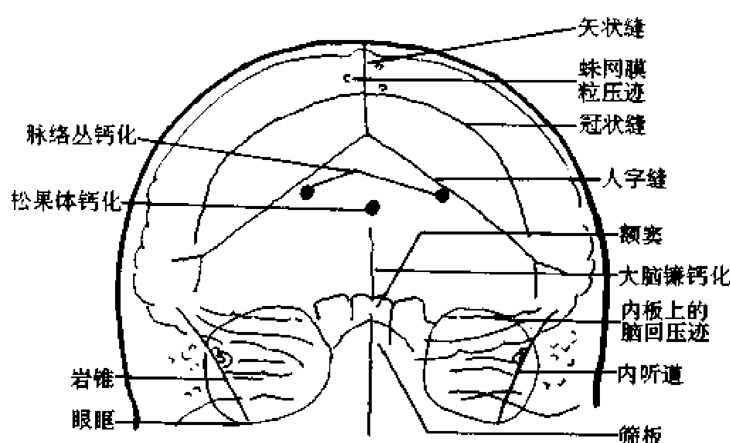


图 22-1-2 头颅后前位

区，X线呈数目不等的圆形或卵圆形低密度影，多见于颞骨鳞部及额顶骨下部。

5. 蝶鞍 形状为卵圆形，多见于成人；圆形，多见于儿童。若前后床突间韧带钙化则形成“桥形蝶鞍”。正常发现率为4%。

蝶鞍正常前后径（前后壁间最大距离）8～16mm，平均11.5mm。深径（前后床突连线到鞍底的最大垂直距离）为7～14mm，平均9.5mm。横径小于20mm，不易测量，应用较少（图22-1-3）。

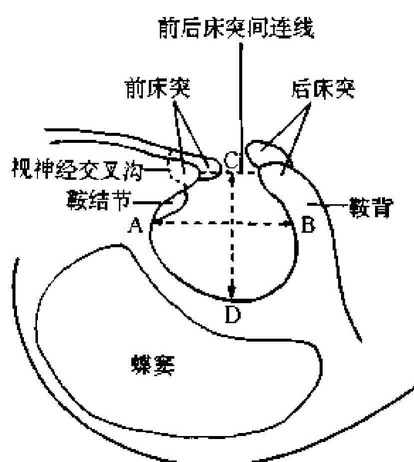


图 22-1-3 蝶鞍测量法
AB，前后径 CD，深径

6. 岩骨及内耳道 内耳道正常宽径4～7mm，平均5.5mm，两侧对称，相差不超过0.5mm。

7. 颅内生理性钙化 钙化本身无临床意义，应与病理性钙化区别，若生理性钙化移位有助于判断颅内病变的位置。

（1）松果体钙化：成人发现率20%～30%。直径5～10mm。正位片居中线，如偏向一侧超过2mm，提示对侧有占位性病变或同侧有萎缩性病变。侧位片位于鞍背上后方各3cm范围之内。

（2）大脑镰钙化：发现率10%。正位在中线呈致密带状或三角形影。侧位多不能显示。

（3）脉络丛钙化：发现率不足1%。最常见于侧脑室三角区，两侧对称出现，密集成堆的小点状影，直径0.5～1.5cm。正位在眼眶上方，中线旁2.5cm区域内，侧位在松果体后下方1～1.5cm处。

（4）床突间韧带钙化：发现率4%，侧位片位于蝶鞍前后床突之间，使蝶鞍呈“桥形蝶鞍”。

（5）其它：岩床突韧带（岩骨尖到后床突）钙化。小脑幕钙化。蛛网膜粒钙化。上矢状窦钙化等都较少见。

（三）头颅平片的异常表现

1. 头颅大小形状异常 婴幼儿头颅增大多为脑积水和颅内慢性占位病变。成人头颅增大见于垂体嗜酸细胞瘤引起的肢端肥大症和颅骨病变，如畸形性骨炎和骨纤维异常增殖症。

头小见于先天性小头畸形和脑发育不良，头形状异常多见于狭颅症如舟状头、短头、尖头等。

2. 颅骨密度和结构异常

（1）颅骨骨折：头颅平片可显示骨折线，骨折片，区别骨折类型是线形骨折，凹陷骨折，还是粉碎骨折。观察有无颅缝分离，颅内异物、积气及鼻窦内液气平面等。

（2）颅内压增高的表现常见于颅内容物体积增大所致：第一由于颅内占位性病变，如肿瘤、血肿及其继发的脑水肿，第二脑脊液循环障碍产生脑积水。颅内压增高到一定程度，持续相当长的时间平片才能发现。

颅内压增高的头颅平片表现是①颅缝分离：见于儿童。②蝶鞍骨质吸收和增大：骨吸收以后床突和鞍背最明显，表现骨密度减低，边缘模糊，变小甚至消失。③脑回压迹增多加深。④颅骨普通骨吸收：表现颅板变薄，密度减低，导静脉孔扩大，蛛网膜粒压迹增大等。

（3）鞍区占位病变蝶鞍的异常表现：①鞍内占位病变，如垂体瘤和空蝶鞍，呈现蝶鞍前后径和深径增大，鞍底下陷，若肿瘤偏一侧可呈双边影。鞍背抬起后床突后移，前床突上抬变尖等。②鞍上占

位病变，蝶鞍呈扁平形，主要是前后径增大，蝶鞍入口宽大，后床突吸收或破坏，鞍背变短。③鞍旁占位病变，病变位于蝶鞍一侧，同侧蝶鞍受压变形，骨吸收或破坏，鞍底、蝶鞍前壁和鞍背下部均呈双边影，病侧前床突变尖上抬或消失，后床突很少改变。

(4) 颅骨其它异常表现：若颅骨病变以内板为主又有颅内压增高征象，多为颅内占位病变，若病变主要在板障，又无颅内压增高征象，则多为颅骨病变所致。颅内良性慢性生长的病变压迫可引起局部颅骨变薄。脑膜瘤可引起限局性颅骨增生和脑膜中动脉压迹增粗加深，听神经瘤引起内耳道扩大，邻近颅骨的恶性肿瘤可引起骨破坏，三叉神经纤维瘤可引起卵圆孔扩大等。

3. 颅内病理性钙化

(1) 肿瘤钙化：发生率 3% ~ 15%。对肿瘤有定位诊断意义。颅咽管瘤钙化最常见，儿童钙化率高达 80%~90%。成人为 30%。呈点片或弧线形，位于鞍区。其次是少枝胶质细胞瘤，钙化率 50%。脑膜瘤10% ~ 20%，星形细胞瘤 7% ~ 10%。

(2) 炎症钙化：结核性脑膜炎钙化多呈小片状位于蝶鞍附近，结核瘤钙化可呈不连续壳状钙化。脑脓肿、隐球菌病变也可钙化。

(3) 寄生虫钙化：脑囊虫为散在小圆点状致密影，包虫病多呈较大壳状钙化，子囊则呈小圆点状钙化。脑肺吸虫病钙化，多呈葡萄串状钙化。

(4) 脑血管病钙化：包括动脉硬化，血管畸形，动脉瘤，脑面血管瘤病（Sturge-Weber 综合征），动脉硬化钙化常见于颈内动脉虹吸部，呈双弧形，脑面血管瘤病钙化多见于顶枕部，常显示出脑回形态。

(5) 其它钙化：甲状旁腺功能低下可见双侧基底节区钙化，但是双侧基底节钙化者可无甲状旁腺功能低下，结节性硬化可见脑室旁钙化。

二、头颅 X 线体层摄影

人体各部位都是具有长、宽和深的三维结构，X 线平片前后各层的组织器官互相重叠在一起，是一个二维平面影像，影响诊断。X 线体层摄影就是在 X 线曝光过程中以所选择的层面为轴心，X 线管和胶片盒向相反方向运动，选择层面在 X 线片上成像清楚，轴心上下层面的组织结构影像模糊。用以解决 X 线平片影像重叠问题，显示深部较小的病变。

体层摄影有多种轨迹类形，可分为直线形、椭圆形、梅花形等。体层摄影在神经系统临床多用于检查头颅和脊柱。例如，颅底、蝶鞍、内耳道及颅内钙化灶等。

三、气脑造影和脑室造影

气脑造影是经腰穿或小脑延髓池穿刺，注入过滤空气，使脑室和蛛网膜下腔显影的方法。适应证是：①脑萎缩性病变。②颅内占位性病变无明显颅内压高者。③颅脑先天畸形等。

脑室造影是将造影剂直接注入脑室内使其显影的方法。可以注入阴性造影剂如空气或阳性造影剂，如与脑脊液等渗非离子型水溶性碘造影剂伊索显（ISOVIST）。适应证是：①颅内占位病变，颅压高不能作气脑造影者。②脑室系统梗阻性病变、气脑不能确诊者。

气脑造影和脑室造影，由于都有禁忌证，并且病人有一定的痛苦和术后反应，目前基本被 CT 和 MRI 代替，已很少应用。

（王占立）

第二节　脑数字减影血管造影

脑血供来自颈内动脉和椎动脉，硬脑膜供血来自颈外动脉分支。

脑血管造影（cerebral angiography）是将造影剂注入脑血管中，使脑血管显影的一种 X 线检查方法。由于造影剂注入部位不同可分为颈总动脉造影颈内动脉造影、椎动脉造影和颈外动脉造影等。

数字减影血管造影（digital subtraction angiography DSA）是 80 年代用于临床的新一代血管造影成像技术。其基本原理是先摄取未注射造影剂头部各种组织图像，将图像变成数字输入电子计算机内储存，注入造影剂后再摄取相同部位的图像，也将图像变成数字输入电子计算机，两者数字相减，结构相同的图像就被删减去了，从而得到只有充满造影剂的血管影像，而无颅骨影像重叠干扰，因此影像清晰，DSA 还具有实时（real time）成像，造影剂用量少，只有常规脑血管造影的 40% ~60% 和影像后处理功能。不足之处是病人轻微移动就可能造成减影不良，影像模糊不清。

一、脑血管造影的适应证

1. 颅内血管性病变，例如脑动脉瘤、血管畸形、血管闭塞等。

2. 检查脑内和蛛网膜下腔出血的原因。

3. 颅内占位病变的定位定性诊断。

4. 外伤性颅内血肿的定位诊断，如明确血肿在硬膜下、硬膜外还是在脑内。

二、脑血管造影的禁忌证

1. 造影剂过敏者。

2. 有严重出血倾向者。

3. 严重心肝、肾功能不全者。

4. 严重甲状腺机能亢进和多发骨髓瘤患者。

5. 频繁发作抽搐或癫痫持续状态药物不能控制者。

三、脑血管造影术前准备

（一）病人准备

1. 对病人解释造影过程取得密切合作。

2. 术前禁食6小时。

3. 造影剂过敏试验。

4. 穿刺部位皮肤准备，如股动脉插管需剃去阴毛。

5. 术前给镇静剂。

（二）器械准备

准备好各种型号的导管、穿刺针、注射器等，并检查一遍X线机和高压注射器的各部件是否正常。

（三）药品准备

1. 造影剂　最好选用非离子型水溶性碘剂，如优维显（Ultravist），但价钱贵。也用60%泛影葡胺。

2. 局麻药　1%普鲁卡因。

3. 抗凝剂　生理盐水和肝素。

四、造影方法

（一）颈内动脉造影

1. 经皮穿刺法　病人仰卧头过伸位，常规消毒皮肤，局部麻醉，在胸锁关节上4～5cm，胸锁乳突肌内缘，颈动脉搏动处进针穿刺入颈总动脉，注入造影剂优维显，总量不宜超过每公斤体重1ml，注入造影剂后分别摄动脉期和静脉期正侧位片。

2. 导管法　可经股动脉穿刺插管或经肱动脉穿刺插管，将导管引入颈内动脉分支后注入造影剂摄片。

（二）椎动脉造影

1. 直接穿刺法　从颈5～6横突孔刺入椎动脉进行造影。

2. 导管法　经股动脉穿刺后将导管引入股动脉内，再逆行将导管尖端送入椎动脉内进行造影。

五、患者反应和并发症的处理

1. 造影剂快速进入血管内，患者头有灼热感，很快就消失，不需要处理。

2. 穿刺部位血肿，压迫止血，血肿大时，另选部位穿刺或停止造影，血肿压迫引起末梢循环障碍时手术清除血肿止血。

3. 神经功能损害，脑血管造影虽然比较安全，也可发生严重并发症甚至死亡，造影剂的过敏反应和毒性作用，可引起血管痉挛，脑水肿、动脉硬化斑块脱落可引起脑栓塞、均可导致偏瘫、失语和癫痫，可吸氧，给抗组织胺药和激素等对症治疗。

六、正常颈内动脉造影动脉期的表现

颈内动脉以颅底的颈动脉外口为界分为颅外段（又称颈段）和颅内段，颅内段又称虹吸部，按Fisher分类法，可将颈内动脉、大脑前动脉，大脑中动脉各分成五段（图22-1-4～5）。

（一）侧位像

1. 颈内动脉颅外段　颈内动脉于颈4平面从颈总动脉发出后，在颈外动脉后内侧垂直上升至颅底，此段无分支。

2. C5段　称为神经节段或海绵窦前段，由破裂孔沿蝶骨体侧面向前上达鞍背鞍底交界处，此段走行在半月神经节下面。

3. C4段，海绵窦段　顺鞍底向前到前床突下方，常与鞍底平行，C4及C5段合称床突下段。

4. C3段　从鞍底向上，在前床突处转向后形成凸向前方的弯曲又称膝段。

5. C2段　颈内动脉穿过硬膜内层进入蛛网膜下腔急转向后达后床突附近，称脑池段或水平段。

6. C1段　转向前上至分支，又称升段、C1和C2合称床突上段。

颈内动脉虹吸部根据C2与C4的关系可分

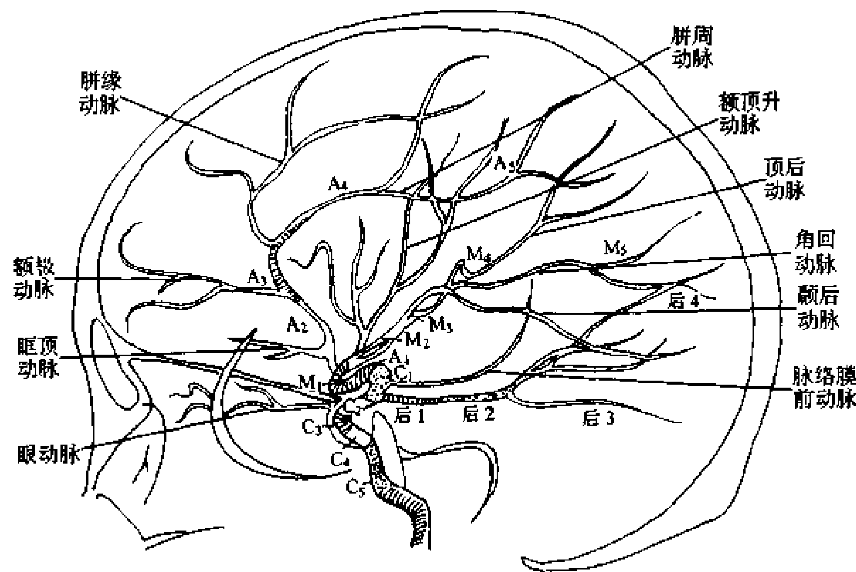


图 22-1-4　正常颈内动脉造影侧位像

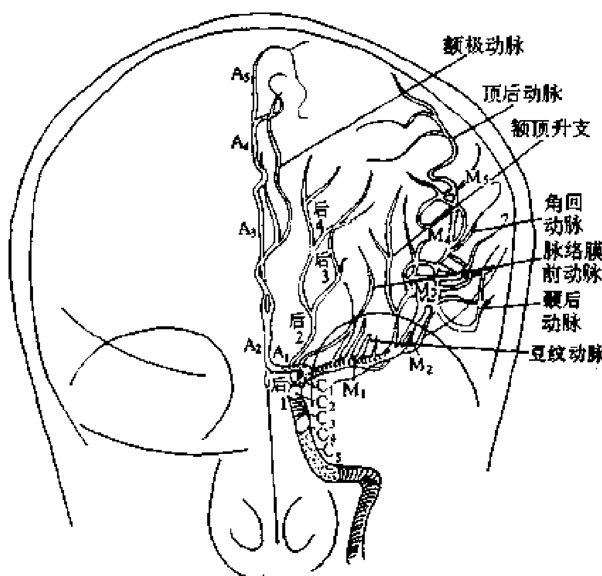


图 22-1-5　正常颈内动脉造影前后位像

成：

1. 常见型　即 U 型，C2 及 C4 接近平行。

2. 张口型　即 V 型，C2 与 C4 互相分开，虹吸开口大。

3. 扁平型　即 C 型，闭口型，C2 与 C4 互相靠近，虹吸开口小。

（二）前后位

颈内动脉虹吸部投影于眼眶内侧，各段扭曲重叠，C5 向内上走行，C2 和 C4 轴位投影呈圆点状，C2 距中线最近，C3 界于 C2 和 C4 段中间，C1 向外上方斜行分成大脑前动脉和大脑中动脉。

（三）颈内动脉分支

1. 眼动脉　95% 可显影，自 C3 或 C2 与 C3 交界处发出，向前经视神经孔入眶。

2. 后交通动脉　由 C1 发出，40% 可显影，轻度弯曲向后走 1～1.5cm 后与大脑后动脉相连，相连处多向上隆起成角，约 20%～30% 管径与大脑后动脉相同，后交通动脉也可缺如。

3. 脉络膜前动脉　70%～90% 显影，自 C1 在后交通动脉上 2～3mm 处发出，先向后下行再转向后上行，形成先向下凸再向上凸的弧形，称此段为脉络膜前动脉池段，再向后上走行进入侧脑室三角区，称脉络膜前动脉丛段。

4. 大脑前动脉　主要供应大脑半球内侧面，可分为五段。

（1）A1 段从颈内动脉发出后水平向内前行到前交通动脉的一段。又称水平段。

（2）A2 段：从前交通动脉至胼胝体膝的一段，从后下弯曲向前上走行，又称垂直段。

（3）A3 段：绕胼胝体部弧形走行的一段又称胼胝体膝段。

（4）A4 段及 A5 段：为胼胝体周围动脉段，沿胼胝体呈弧形向后走行，额叶部分为 A4 段，顶叶部分为 A5 段。

大脑前动脉主要分支有：

（1）眶顶动脉：在 A1 与 A2 交界处发出，沿前颅凹底向前行走。

(2) 前交通动脉：连接两侧大脑前动脉不易显示。

(3) 额极动脉：自 A2 与 A3 交界处发出，向前上走行，分布于额极。

(4) 胼缘动脉：自 A3 发出，沿胼周动脉弧形走行，其分支分布于大脑内面及大脑纵裂两旁的大脑凸面。

5. 大脑中动脉：分布于大脑半球外侧面，分成五段。

(1) M1 段：又称水平段，眶后段，水平向外走行。

(2) M2 段：即岛叶段，从 M1 末端转向上行的一段，因位于岛叶表面，故称岛叶段。

(3) M3 段：为从 M2 发出的向中央沟的动脉，额眶动脉和额顶升动脉，后者又分为中央沟前动脉，中央沟动脉和顶前动脉。

(4) M4 及 M5 段：分布在大脑外侧裂上下缘的部分，即顶后动脉，角回动脉和颞后动脉。

M3、M4、M5 合称大脑外侧裂动脉组。

大脑中动脉的中央动脉有豆纹动脉，起自 M1 供应纹状体和内囊。

七、静脉期

见图 22-1-6。

(一) 大脑浅静脉

1. 大脑上静脉　收集大脑半球内侧面上部和外侧上部的静脉血。左右各有 6～10 条，其中最大的是大脑上吻合静脉（Trolard 静脉），注入上矢状窦。

2. 大脑中静脉　1～3 条，收集大脑外侧裂附近的静脉血，注入海绵窦，以大脑下吻合静脉（Labbe 静脉）为主，与横窦相交通。

3. 大脑下静脉，2～3 条，收集大脑下面的静脉血，注入横窦或岩上窦。

大脑上静脉为上行组，大脑中和下静脉为下行组，各组间有多处吻合支。

(二) 大脑深静脉

1. 纹丘静脉　起自侧脑室中部的壁，走行于侧脑室底部丘脑和尾状核之间，汇入大脑内静脉。

2. 大脑内静脉　位于第三脑室顶部，和纹丘静脉汇合成静脉角，在胼胝体后部下方双侧大脑内静脉于中线处汇成大脑大静脉。

3. 大脑大静脉　又称 Galen 静脉，呈凸面向下的弧形与下矢状窦汇合注入直窦。

4. 基底静脉　起于颞前部内侧，鞍上 1cm 处，向上向内走，注入大脑大静脉。

(三) 静脉窦

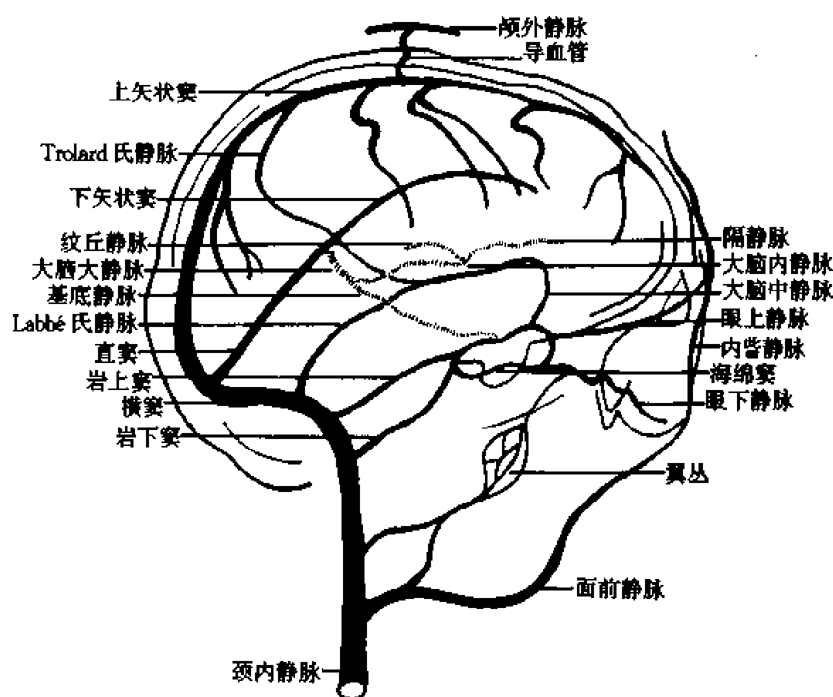


图 22-1-6　脑静脉与静脉窦
（参录人脑血管解剖与临床）

1. 上矢状窦　位于大脑镰上缘，向后达窦汇。

2. 下矢状窦　位于大脑镰下缘，向后与大脑大静脉汇合成直窦。

3. 直窦　位于大脑镰与小脑幕汇合处，向后注入窦汇。

4. 横窦　位于小脑幕边缘，左右横窦、上矢状窦及直窦共同汇合成窦汇、横窦向下流入乙状窦，再注入颈内静脉。

5. 海绵窦　位于蝶鞍两侧，由大脑中静脉和眼静脉汇入，左右海绵窦由海绵间窦相连。

八、椎基底动脉造影表现

(一) 椎动脉

见图 22-1-7。

起自锁骨下动脉，约 6% 起自主动脉弓，90% 在第六颈椎进入横突孔向上行走，经枕大孔入颅，上行到脑桥下部和中线处汇合成基底动脉，约 74% 两侧椎动脉管径不等粗。椎动脉颅内段主要分支有脊髓前动脉、脊髓后动脉和小脑后下动脉，脊髓后动脉约 73% 起自小脑后下动脉，少数起自延髓水平的椎动脉。

(二) 基底动脉

主要分支有小脑前下动脉，小脑上动脉。在脑桥上缘分出左右大脑后动脉。

九、脑血管造影异常所见

1. 脑血管病变　如动脉瘤、血管畸形、血管阻塞、脑动脉硬化等，血管不显影除技术原因外应考虑血管阻塞、痉挛等。

2. 脑血管变形移位　可推测病变的部位如硬膜下血肿可见无血管区。

3. 异常血管　根据异常血管的形态，位置可判断病变的位置和性质。

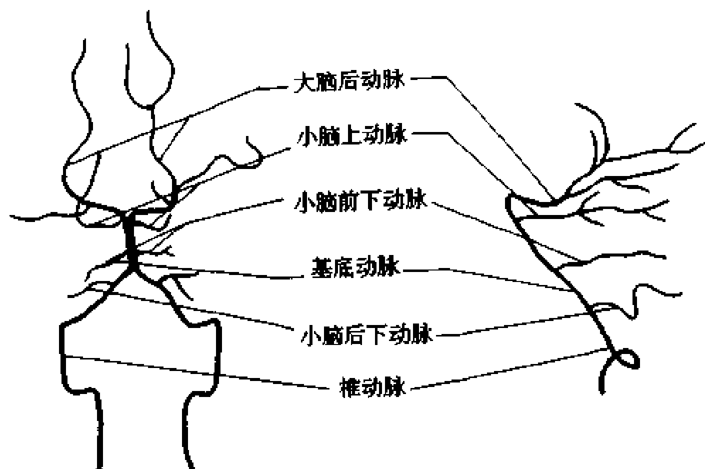


图 22-1-7　椎动脉造影前后位与侧位

第三节　颅脑 CT 检查

CT 是 computed tomography 的缩写，即计算机体层摄影，1969 年 Hounsfield 研制成第一台头部 CT 机，由神经放射学家 Ambrose 应用于临床，于 1972 年公布于世。1974 年 Ledley 制成全身 CT 机，现在已发展到第五代电子束成像 CT 机。CT 机是将电子计算机和 X 线机相结合应用于临床，是横断面成像，解决了 X 线照片组织器官前后重迭的问题。由于密度分辨率高，可测量 CT 值，解决了 X 线不能区别的软组织影像问题。CT 是自 1895 年 X 线问世以来，X 线诊断学上的一次巨大飞跃和突破，是 70 年代最伟大的医学成就之一，因此 Hounfield 获得 1979 年诺贝尔生物医学奖。

一、CT 成像基本原理

X 线管发出窄束 X 线，穿过人体某一部位时，由于组织器官的密度不同，所吸收的 X 线量不等，因而探测器得到的信号量不同，通过模/数转换器，将信号变成数字，经计算机算出断层面上各单位体积 X 线的吸收值，组成距阵，再经数/模转换器还原成图像，就可在荧光屏上显示出来，也可用磁带，光盘，胶片储存。

二、CT 检查常用术语

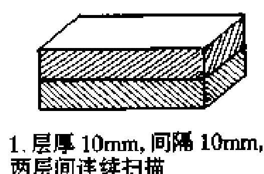
(一) 扫描基线

为开始扫描的部位，定为 O。基线以上为正用

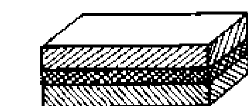
"+"表示，基线以下为负用"-"表示。头部轴位扫描常用的基线是听眦线（Canthomeatal line CM），也称眶耳线（Orbital-meatal line OM），为眼外眦到外耳孔的连线，检查幕下病变多用上眶耳线（Supraorbital meatal line SM），与 OM 线成 15～16 度角。

（二）扫描层厚和间隔

层厚是每层扫描包括组织的厚度，最薄可 1mm 层厚扫描，间隔也称层距，为每相邻两层中心之间的距离，有如下三种情况（图 22-1-8）。



1. 层厚 10mm，间隔 10mm，两层间连续扫描



2. 层厚 3mm，间隔 2mm，两层间有 1mm 重迭扫描

3. 层厚 10mm，间隔 15mm，两层间有 5mm 未扫描

图 22-1-8 层厚和间隔示意图

1. 层厚等于间隔，为连续扫描，如层厚 10mm，间隔 10mm。

2. 层厚大于间隔，为重迭扫描，如层厚 3mm，间隔 2mm，两层间则重迭 1mm。薄层重迭扫描用于发现微小的病变。如垂体微腺瘤。

3. 层厚小于间隔，如层厚 10mm，间隔 15mm。实际上中间有 5mm 未扫描，用于扫描范围大时，但小的病变可能遗漏。

（三）密度分辨率和空间分辨率（density resolution and spatial resolution）

密度分辨率又称对比分辨率（contrast resolution），指 CT 对密度差别的分辨能力，用百分数表示。0.35%即两个物体密度差别大于 0.35%，CT 就能区别开来，而 X 线大于 5%才能区别。

空间分辨率指 CT 对物体大小的鉴别能力，也就是区别最小相邻物体的能力。用毫米或线对/厘米表示。空间分辨率与被测物体的密度差别有关系。密度差别小空间分辨率就低。

（四）矩阵（matrix）、象素（pixel）、体素（voxel）和视野（field of view）

矩阵是一个数学概念，它表示一个横成行纵成列的数字阵列，CT 图像矩阵由象素组成，通常有 128×128，256×256，512×512 等。

组成 CT 图像的基本单元称象素，象素是二维空间。含有一定厚度的象素称体素，体素是三维空间，象素是体素成像时的表现。

视野是指显示影像的面积，象素=视野/矩阵，在矩阵不变时，视野大，象素面积大，空间分辨率就低，视野小空间分辨率就高，但包括的面积小。视野固定不变，矩阵越大，象素越小，空间分辨率越高，但密度分辨率降低，扫描重建时间长。矩阵越小，象素越大，空间分辨率越低，但扫描重建时间短，速度快。

（五）CT 值

单位体积某种组织的 X 线吸收系数称该组织的 CT 值。单位是 Hounsfield HU，可通过用圆形，卵圆形，正方形等标记测量感兴趣区的 CT 值，水的 CT 值=0HU，密度越高 CT 值越大，在图像上呈白色，如骨皮质为+1000HU。密度低，CT 值小，呈黑色，如空气为-1000HU。人体组织器官常用 CT 值见表 22-1-1。

表 22-1-1 常用正常组织器官 CT 值

组织	CT 值	组织	CT 值
脑灰质	32～40HU	肝脏	45～75HU
脑白质	28～32HU	胆汁	0～20HU
脑脊液	3～14HU	脾	35～55HU
骨皮质	980～1000HU	胰腺	25～55HU
椎间盘	80～120HU	肾	20～40HU
肌肉	35～50HU	肺	-810～-1000HU
脂肪	-50～-130HU		

（六）灰阶（gray scale）、窗宽（window width）和窗位（window level）

人的视觉从白到黑只能分辨 16 个灰度层次。这 16 个层次称为灰阶。窗口技术是用窗宽和窗位又称窗中心（window centre）来选择感兴趣的 CT 值范围。

窗宽指 CT 值的范围，若窗宽选 1600，16 个灰阶，则每个灰阶包含 100HU，两种组织的密度差别只有大于 100HU 时才能在灰阶上区别开。小于 100HU 呈同一种灰度人眼不能区别。若窗宽选 32，16 个灰阶，每个灰阶包含 2HU，两种组织密度差别中要大于 2HU 人眼就能从灰阶上区别开。

窗位指窗宽的中心位置。例如窗宽为100，窗位是0，则CT值的范围是－50至＋50HU。窗宽100、窗位40，CT值的范围是－10至＋90HU。小于－10HU全为黑色，大于＋90HU全为白色，均不能分辨。与窗位CT值相等的组织显示最清楚。当两种组织密度差别小时就需用窄窗宽观察。

（七）部分容积效应（partial volume effect）

CT值实际代表单位体积内各种组织CT值的平均数，同一扫描层面内有两种以上不同密度互相重迭的组织时所测得的CT值不代表其中任何一种组织，这种现象称为部分容积效应。病变比周围组织密度高时测得的CT值比病变实际值低，比周围组织低时测得的比实际高，不了解这种现象可能造成误诊。

（八）伪影（artifacts）

伪影是指被扫描物体中并不存在而产生的各种异常影像，伪影与病变无关，但降低图像质量，影响病变的诊断，如后颅窝伪影，金属假牙引起的颅内伪影等。伪影分两大类，一类与病人有关，如病人移动，有金属异物等，一类与CT机有关。

三、颅脑CT扫描方法

头部CT主要用轴位扫描又称横断面扫描，有时加用冠状位扫描

（一）平扫

也称非增强扫描，即不注射碘造影剂扫描，为常规扫描。

（二）增强扫描

静脉注射造影剂后扫描，用于发现平扫未能发现的病变和帮助明确病变的范围和性质。常用“＋C”或“CE”表示（contrast enhancement scan），常用的造影剂为60％泛影葡胺、欧乃派克（Omnipaque）、优维显（Ultravist），需先作过敏试验，过敏者禁用。

（三）动态扫描

注射造影剂后快速连续扫描，可在同一部位不同时间连续扫描或床动在不同部位快速连续扫描，观察病变动态血循环情况、病变CT值与时间的关系。

（四）脑池造影CT扫描

经腰穿或小脑延髓池穿刺，注入阳性造影剂，非离子性水溶性碘，如伊索显ISOVIST 240mgI/ml，4～10ml，或阴性造影剂，如空气3～5ml，调整体位，使造影剂进入脑池，显示脑池内小的病变，如内耳道开口处小的听神经瘤。

四、颅脑CT正常表现

见图22-1-9～13。

图22-1-9　听眦线上5厘米轴位像
1．额叶　2．尾状核头　3．豆状核　4．内囊后肢　5．侧脑室脉络丛　6．侧脑室三角区　7．侧脑室额角　8．内囊前肢　9．透明隔　10．大脑外侧裂　11．丘脑　12．松果体（钙化）　13．枕叶

图22-1-10　SE序列T_1加权轴位像
1．矢状窦　2．枕叶　3．小脑半球　4．第四脑室　5．脑桥　6．三叉神经　7．桥前池　8．颈内动脉　9．颞骨乳突部

（一）平扫CT表现

1．颅骨及含气空腔　在颅底层面可见颈静脉

沟因含脑脊液呈水样低密度。蛛网膜与软脑膜之间含脑脊液的间隙为蛛网膜下腔，蛛网膜下腔宽阔区称为脑池。

图 22-1-
1. 大脑镰
池 5. 导水
眼神经 9.
12.

图 22-1-12 SE序列T1加权轴位像
1. 上矢状窦 2. 大脑镰 3. 胼胝体压部 4. 丘脑 5. 尾状核头 6. 壳核 7. 胼胝体膝部 8. 内囊 9. 岛叶 10. 额叶 11. 额窦 12. 枕叶 13. 颞叶

孔、卵圆孔、破裂孔、枕大孔、内耳道等。含气腔隙有上颌窦、筛窦、蝶窦、额窦、及乳突气房，因含空气CT呈低密度。

2. 含脑脊液的腔隙 脑室、脑池、脑裂、脑

内有垂体柄、视束、视交叉、两侧颈内动脉和基底动脉。视交叉的前下方是视交叉池。

（4）环池：鞍上池后方围绕中脑的低密度影与四叠体池相通。

（5）四叠体池和大脑大静脉池：四叠体池位于四叠体后方呈半环状低密度影，大脑大静脉池位于松果体后方，由V形小脑幕围绕。有人认为两者就是一个池，因四叠体池内有大脑大静脉又称大脑

大静脉池，与环池和小脑上池相通。

(6) 小脑上池：位于小脑幕与小脑上蚓部、小脑半球之间前上方，与四叠体池相通，内有小脑上动脉。

(7) 外侧裂，两侧颞叶内 Y 形低密度影，内侧与鞍上池相通。池内有大脑中动脉及静脉。

(8) 大脑纵裂池：大脑纵裂内，大脑镰两侧。

(9) 第四脑室：居正中线，呈凸面向前的马蹄形。

(10) 第三脑室：位于中线呈前后走行的低密度裂隙状影，两侧是丘脑，后下经导水管与第四脑室相通，前上经室间孔与侧脑室相通。

(11) 侧脑室：有额角（前角）、体部、三角区、枕角（后角）和颞角（下角），轴位呈两侧对称的低密度影像。

(12) 脑沟：新生儿婴儿较宽。青年人多不明显，随年龄增长又逐渐明显，老年人脑沟宽而深。

3. 脑实质

(1) 脑干：包括延髓、脑桥和中脑，由于周围脑池衬托可以显示，脑干中的神经核 CT 难以显示。

(2) 脑灰质（皮质）和白质（髓质）：CT 可以分辨，灰质密度略高于白质。

(3) 大脑基底节：为埋藏在白质中的灰质核团，包括尾状核、豆状核、屏状核和杏仁核，豆状核包括苍白球和壳核，内侧为内囊前、后肢，内囊前肢内侧为尾状核头，再内侧是侧脑室前角，后肢内侧是丘脑，再内侧是三脑室。豆状核外侧是外囊，外囊外侧是屏状核，杏仁核不能显示。内外囊是白质，密度低。

4. 颅内钙化灶　CT 发现钙化灶及确定位置的能力优于头颅平片。

(1) 松果体钙化：为最常见的颅内钙化，40 岁以上者 CT 发现率为 94%。

(2) 脉络丛钙化：20～44 岁为 40%，45 岁以上为 77%，1/3 两侧不对称。

(3) 基底节钙化：常发生于苍白球，多双侧对称，也可单侧发生，多为原因不明自发性的，少数为甲状旁腺功能低下等代谢紊乱所致。

(4) 其它：大脑镰，小脑幕，床突间韧带，及血管钙化等。血管钙化常见于颈内动脉和椎基底动脉。

(二) 颅脑 CT 增强表现

1. 脑实质　因正常有血脑屏障故脑实质仅有轻度强化，其中灰质比白质增强略多。

2. 血管结构　高分辨率薄层 CT 扫描时鞍上池内可见脑底动脉环（Willis 环），大脑前、中和基底动脉近端，大脑内的大脑大静脉，直窦，矢状窦和海绵窦。

3. 小脑幕大脑镰　正确认识小脑幕的形态对判断幕上幕下病变的范围十分重要，基本形态分为四种①哥德弧线（Gothic arch）在小脑幕切迹平面，可显示前床突到切迹端的整个轮廓。此形少见。②V 形及 Y 形，在窦汇上层面，幕切迹呈 V 形高密度，大脑镰显示则呈 Y 形。③M 形，为通过窦汇的层面，V 形两肢内方，M 形两内肢的内方为幕下，V 形两肢外侧，M 形两外肢外侧为幕上。④八字形，为窦汇以下层面。

大脑镰与轴位层面垂直，为正中前后走行线状高密度影。

4. 脉络丛　侧脑室三角区内脉络丛常强化，表现为不规则致密影。

5. 松果体和垂体　因无血脑屏障均可明显增强。

五、颅脑 CT 检查的适应证

(一) 脑血管病

CT 可明确是脑梗塞还是脑出血，两者治疗方案截然不同，因此有十分重要的临床意义。有时还可发现血管病变和出血的原因。如动脉瘤，动静脉畸形。

(二) 颅脑外伤

诊断有无颅骨凹陷骨折，骨凹陷的程度，有无颅内血肿，积气和异物，明确血肿的部位及测量出血量。并可在 CT 定位下穿刺抽吸血肿治疗。

(三) 颅内肿瘤

明确肿瘤的部位、大小、数目及性质，肿瘤定位定量准确率达 98%，定性准确率为 70%～90%。

(四) 颅内感染性疾病

包括化脓性感染、结核、真菌感染、病毒感染和寄生虫感染等。

(五) 先天性颅脑发育畸形

器官发育畸形（disorders of organogenesis），例如脑膜膨出，灰质异位（heterotopias），小脑扁桃体延髓联合畸形（chiari 畸形），脑穿通畸形。组织发育畸形（disorders of histogenesis）。例如脑颜面血管瘤综合征又称（Sturge-Weber syndrome），结节性硬化等。

(六) 脑白质病和脑萎缩

(七) 颅内疾病术后和放疗后追查

术后和放疗后追査可了解治疗效果，有无并发症和肿瘤复发等。

第四节 颅脑磁共振成像检查

磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）又称核磁共振成像（nuclear magnetic resonance imaging, NMRI）。1946 年美国人 Purcell 和 Bloch 首先发现核磁共振现象，因此他们获得 1952 年诺贝尔物理学奖，1972 年 Lauterbur 提出磁共振信号可重建成像的方法，1980 年商品 MRI 机出售应用于临床。

磁共振检査无损伤，可任意方位多参数成像，对软组织密度分辨率高，例如可轴位、矢状位及冠状位显示脑垂体及脊髓影像，磁共振检査不仅能显示组织器官的解剖图像，并能显示正常和异常组织的组织学特性，可做血管成像、血流测定、波谱分析、显示人体组织的代谢和功能变化。不足之处是价钱贵，显示钙化不如 CT 清楚，装有心脏起搏器等体内有金属异物者不能做磁共振检查。

一、磁共振机的主要部件及基本成像原理

（一）磁共振机的主要部件

1. 磁体　提供主磁场，使氢原子纵向磁化。磁共振机常用的是永久磁体，常导磁体和超导磁体。

2. 射频发射和接收线圈　射频发射线圈发射射频脉冲，给磁化的质子提供能量使其产生共振。接收线圈检测质子弛豫过程中释放能量发出的信号。

3. 梯度线圈　形成梯度磁场，用于 MR 扫描时空间定位（如矢状位、轴位和冠状位）及层厚、层间距的选择。

4. 计算机　控制磁共振机，处理所采集的大量数据，然后重建成磁共振图像。

（二）磁共振的基本成像原理

原子核由质子和中子组成，原子核带正电，含有奇数质子和中子的原子核自旋运动在其周围就产生磁场，称为核磁，磁场用磁矩表示，磁矩有方向和强度（幅度 amplitude）。人体中氢原子最多，氢核只有一个质子，最易受外磁场的影响而发生共振，所以目前临床 MRI 就是利用氢质子成像。

通常人体中氢质子是杂乱无章地排列，磁矩方向不一，人体进入外加磁场（又称静磁场，主磁场）中时，氢质子重新排列，能量低与外磁场方向一致的质子略多于能量高、方向相反的质子。方向一致和相反的两组质子的磁矩互相抵消，剩下少数与磁场方向一致的质子形成纵向磁化，人体就带有磁性，这时质子除自旋运动外并绕磁场轴像倾斜的陀螺样旋转运动。称为进动（precession）。可用 Larmor 公式说明进动频率与磁场的关系

W＝rB，W：原子核的进动频率

r：核的磁旋比　Gyromagnetic ratio

B：外加磁场强度

从公式可以说明，不同的核进动频率不同，核的进动频率与外磁场的强度成正比。

用频率与原子核进动频率相同，方向呈 90 度的射频脉冲（radio frequence pulc, RF，又称电磁波）激发原子核，被激发的原子核吸收电磁波的能量从低能态跃到高能态，相位从纵向磁化变成横向磁化，即从与外磁场方向一致的位置转变到方向垂直的位置，这种现象就是核磁共振。RF 波停止后，原子核释放吸收的能量，相位和能级恢复到激发前的状态，恢复原状态过程所用的时间称弛豫时间（relaxation time），弛豫时间有两种，一种是 T1 弛豫时间，又称纵向弛豫时间（longitudinal relaxation time），即纵向磁化矢量恢复到原来值 63％所需的时间。高能量的质子释放能量到周围分子环境一晶格后回到低能状态，因此也称自旋-晶格弛豫时间（spin-lattic relaxation time）。一种是 T_2 弛豫时间，又称横向弛豫时间（transverse relaxatio time）或自旋-自旋弛豫时间（spin-spin relaxation time），横向磁化矢量衰减到最大值的 37％，所需的时间。原子与周围分子环境无能量传递。弛豫过程中原子核释放所吸收的能量，发出电磁波信号，这种信号被检测到后，经计算机处理重建成图像，即称磁共振成像。

二、MRI 常用术语及扫描方法

（一）自旋回波序列（spin echo SE）

最常用最基本的脉冲序列，能反映组织的三个物理特性，氢原子密度，T1 值和 T2 值。

1. 重复时间（repetition time, TR）　从一个激发脉冲开始到下一个相同脉冲开始之间的时间。

2. 回波时间（echo time, TE）　90 度脉冲到测量回波的时间。

3. T1 加权像（T1 weighted image T1WI）以 T1 弛豫时间为主的影像。观察解剖结构清楚，

并用于 Gd-DTPA 增强扫描。扫描参数为两短，即 TR 短，小于 800ms，TE 短，小于 30ms。长 T1 的组织呈灰黑色低信号影，短 T1 的组织呈白的高信号影。脑脊液呈低信号影为灰黑色（图 22-1-10～13）。

4. 质子密度像（proton density，PD） 主要反映组织的氢原子密度差别，扫描参数为一长一短，即长 TR，1500～2000ms，短 TE，小 30ms，脑脊液为灰色影。

5. T2 加权像（T2 weighted image，T2WI）以 T2 弛豫时间为主的影像。显示病变较清楚。扫描参数为两长，即 TR 长（1500～2000ms），TE 长（60～120ms）。长 T2 的组织呈白的高信号，短 T2 的组织呈灰黑的低信号影。脑脊液呈白的高信号影。

（二）快速自旋回波（fast spine echo，FSE）

扫描速度比 SE 序列快，但脑内铁质沉着不及 SE 显示清楚。T2 脂肪信号比 SE 高。

（三）梯度回波序列（gradient echo image，GRE）

不使用 90 度和 180 脉冲，而使用一个倾斜度小于 90 度的激发脉冲，组织所产生的核磁共振信号强度取决于 TR，TE 和激发脉冲角度。倾斜度大（45～90 度）为 T1 加权像，倾斜度小（5～20 度）为 T2 加权像。

梯度回波序列的优点是扫描速度快，可做三维扫描和磁共振血管造影，对出血和钙化显示好。不足之处是可能夸大出血的范围，易受磁场不均性和铁磁性物质影响产生伪影。

（四）反转恢复脉冲序列（inversion recovery，IR）

信号强度取决于三个 RF 脉冲，即 180 度，90 度和 180 度。180 度脉冲与 90 度脉冲之间的时间称为反转时间（T1）。

IR 属于质子密度及 T1 加权序列，其信号强度与氢原子密度成正比，与 T1 值成反比，短 T1 反转回恢序列（short T1 inversion recovery，STIR），可抑制脂肪，有利于疾病的诊断，如眼球后病变的诊断。

（五）磁共振波谱分析（magnetic resonance spectroscopy，MRS）

通过波谱分析主要研究 H、P、Na、K 和 C 的生化成分和其代谢产物，了解正常人脑的功能及代谢情况，对脑梗塞、脑肿瘤、癫痫、多发性硬化等病进行早期诊断和监测，判断治疗效果。波谱分析，主磁场强度需 1.5T 以上。

（六）磁共振脑血管造影（magnetic resonance angiography MRA）

是利用血液的流动效应，无损伤性的血管造影技术，主要用于脑梗塞，脑血管畸形，动脉瘤及脑动脉硬化，也可进行血流分析，但小血管不如 DSA 显示清楚。常用的成像方法有两种（图 22-1-14～16）。

图 22-1-14 MRA 2D-PC 冠状位
1. 基底动脉 2.3. 左右椎动脉 4. 颈内动脉 5. 大脑中动脉 6. 大脑前动脉

图 22-1-15 MRA 3D-TOF 轴位
1. 大脑后动脉 2. 大脑中动脉 3. 大脑中动脉侧裂段 4. 大脑前动脉 5. 后交通动脉 6. 颈内动脉

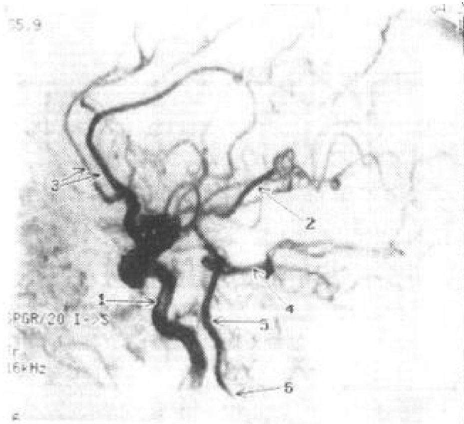


图 22-1-16 MRA 3D-TOF 矢状位
1. 颈内动脉 2. 大脑中动脉 3. 大脑前动脉 4. 大脑后动脉 5. 基底动脉 6. 椎动脉

1. 时间飞越法（time of flight, TOF） 主要是利用血管流入增强效应成像，常做三维成像 3D-TOF 法。优点是扫描时间短。空间分辨率高，对血流速度快和中等的敏感，故能显示动静脉畸形中的供血动脉，易于查出血管狭窄，不足之处是，对血流慢的不敏感，动静脉畸形的引流静脉不能完全显示，可能夸大动脉狭窄，短 T1 的物质呈高信号似流动增强，血管背景不好。

二维时间飞越法（2D-TOF）优点是时间短，对慢性血流敏感，可显示静脉，不足是可夸大血管狭窄，短 T1 物质可类似血流增强的假像，由于 TE 时间长使血流快的平行采集层面的血流信号低。

2. 相位对比法（phase contrast, PC） 利用血液流动引起的相位改变在流动的质子和静止组织间产生对比成像。

三维相位对比法（3D-PC）优点是有较快和较慢的血流成像，可显示动脉和静脉，仅血流呈高信号，背景影像好，空间分辨率高，能定向血流成像和检查血流量，不足是扫描时间长，需先用 2D-PC 血管造影确定最佳流速。

二维相位对比法（2D-PC）优点是扫描速度快，可选择不同血流速度成像。血流呈高信号，背景影像好。不足之处是不能再提供不同角度的图像，体素较大增加了体素内失相位。

（七）回波平面成像（echo planar imaging, EPI），**灌注成像**（perfusion imaging）**和弥散成像**（diffusion imaging）

EPI 是目前最快的 MR 成像技术，最快采样时间小于 50ms，因此可用于灌注成像检查和弥散成像检查，研究组织器官和病灶的微循环灌注及血液流动过程中的分子对流和扩散过程。在神经系统的临床应用主要包括①脑功能检查。②脑血管梗塞的早期诊断。③脑肿瘤。④监视激光治疗在深部的温度等。

（八）磁共振增强扫描

目前常用的是顺磁性造影剂二乙烯三胺五醋酸钆（gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid 即 Gd-DTPA）进口药商品名马根维显（magnevist），国产药商品名磁显葡胺钆喷酸葡胺，用量是每公斤体重 0.1mmol，静脉注射，绝大部分经肾脏排泄，少量经胃肠道排出，该造影剂毒性低，无重要不良反应，严重肾功能不全者慎用。

Gd-DTPA 既缩短 T1 又缩短 T2 弛豫时间，因此常用于 SE 序列 T1 加权扫描，Gd-DTPA 不能透过血脑屏障，当血脑屏障破坏时如脑内感染、肿瘤等便可产生增强效应。Gd-DTPA 主要用于①发现平扫未显示的病变。②鉴别病变组织（如肿瘤、脓肿）与水肿。③显示病变的增强程度，病变的内部结构如有无坏死囊变等，帮助确定病变的性质，为治疗方案提供依据。④观察肿瘤手术后有无残余和复发等。

三、磁共振检查的禁忌证及在中枢神经系统的适应证

（一）磁共振检查的禁忌证

1. 带心脏起搏器或人工心脏瓣膜者。
2. 眼球内有金属异物者。
3. 动脉瘤手术后体内有金属夹者。

下列情况应慎重

1. 体内有金属植入物者。
2. 妊娠妇女。
3. 患幽闭恐惧症患者。
4. 癫痫频繁发作者。
5. 危重病人，因监护抢救器材不能带入扫描室。

（二）颅脑磁共振检查前患者的准备

1. 扫描时携带以前做的有关 B 超，X 线照片，CT 及磁共振照片等资料供参考。

2. 进入扫描室前取下手表、发卡、耳环、假牙、钥匙、硬币、磁卡等金属物品。

3. 为消除噪音干扰，可用耳塞、棉球堵塞双耳，有专用设备者可带上耳件听音乐。

4. 预先向患者解释检查过程，消除患者紧张情绪。幼儿及烦躁恐惧者给予适量镇静剂。

（三）颅脑磁共振检查的适应证

1. 脑血管病　脑梗塞、脑出血、脑动脉瘤、脑血管畸形等。

2. 颅内感染和炎症性病变　各种细菌、病毒，霉菌引起的脑炎、脑膜炎、脑脓肿、脑囊虫病、脑包虫病等。

3. 脑肿瘤　可发现CT难以显示的脑干小的肿瘤。容易显示肿瘤内的出血，液化坏死及脂肪组织等，有助于肿瘤定性和辨别其恶性程度。

4. 脑白质病及脑退行性萎缩性病变　多发性硬化，肾上腺脑白质营养不良，皮层下动脉硬化性脑病（Binswanger病），帕金森病、脑豆状核变性、脑萎缩等。

表 22-1-2　颅脑正常组织和常见病变MRI信号特征

正常和病变组织	T1WI	PDI	T2WI
鼻窦内气体	黑	黑	黑
眼眶内脂肪	白	白	灰白
头部肌肉	灰黑	灰黑	灰黑
颅内外板	黑	黑	黑
颅骨板障	白	白	灰白
脑灰质	灰	灰	灰白
脑白质	灰白	灰	灰黑
脑脊液	黑	灰黑	白
脑水肿	灰黑	白	白
脑坏死液化	黑	灰	白
囊肿含水多	黑	黑	白
囊肿含蛋白多	灰白	白	白
钙化	黑	黑	黑
铁沉积	黑	黑	黑
血肿急性期（脱氧血红蛋白）	灰	灰	灰黑
血肿亚急性期			
细胞内	白	灰	黑
（正铁血红蛋白）			
细胞外	白	白	白
血肿慢性期含铁血黄素	黑	黑	黑

表注：白色即高信号，灰色即中等信号，黑色即低信号，少数钙化T1加权像可呈高信号

5. 颅脑先天发育异常　脑发育不良、脑膨出、脑灰质异位、Anold-Chiari畸形、结节性硬化、神经纤维瘤病等。

6. 颅脑外伤脑积水　MRI可清楚显示脑挫裂伤、脑血肿、硬膜下血肿、硬膜外血肿、脑外伤的并发症和后遗症。

（四）颅脑正常组织和病变的磁共振信号特点

脑组织的信号强度因机器的磁场强度，所采用的扫描序列和参数不同而不同，成人脑灰质含水较白质多，含脂肪较白质少，因此T1加权像灰质信号强度较低呈灰色，白质信号较高呈灰白色。T2加权像灰质信号较高呈灰白色，白质信号较低呈灰黑色，质子密度灰白质信号基本相似。尾状核、豆状核、红核、黑质等与灰质信号相同，铁质沉积较多时小脑齿状核、中脑红核黑质、豆状核的苍白球，T2加权像信号较低。脑脊液T1加权像呈低信号（黑色），T2加权像呈高信号（白色）。颅神经信号与脑白质相同。血管内的血由于流动，形成的信号较复杂。一般说来流速快的血液因流空效应在T1及T2加权像均呈低信号，如果回波时间延迟，有涡流存在，可呈较高信号，流速慢的静脉血可呈高信号，颅脑正常组织和常见病变的MRI信号特征见表22-1-2。颅脑正常解剖图像见图22-1-10～13。

第五节　脊柱与脊髓的影像学检查

一、脊椎X线平片

脊椎骨的各种病变可直接侵犯压迫椎管内的神经组织和血管，椎管内的病变也常侵及椎骨，因此脊椎平片有助于诊断脊髓和脊神经病变。

（一）摄影位置及正常X线表现（图22-1-17～19）

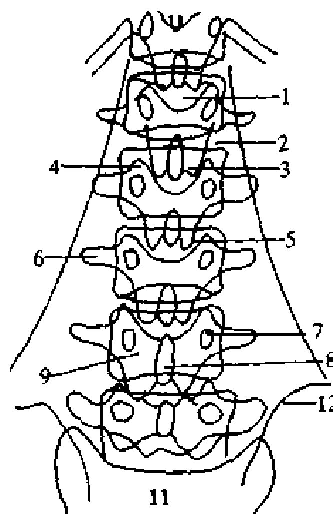


图 22-1-17　腰椎前后位
1. 椎体　2. 椎间隙　3. 下关节突　4. 上关节突　5. 椎小关节间隙　6. 右侧横突　7. 椎弓根　8. 棘突　9. 椎弓峡部　10. 椎间孔　11. 骶骨　12. 髂嵴

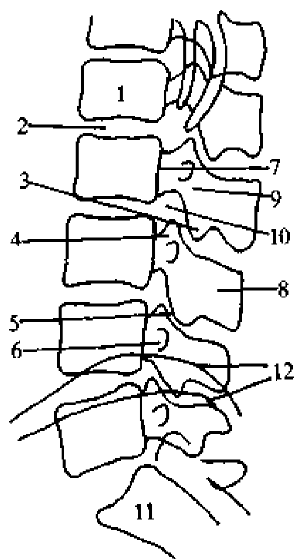


图 22-1-18 腰椎右侧位
1.椎体 2.椎间隙 3.下关节突 4.上关节突 5.椎小关节间隙 6.右侧横突 7.椎弓根 8.棘突 9.椎弓峡部 10.椎间孔 11.骶骨 12.髂嵴

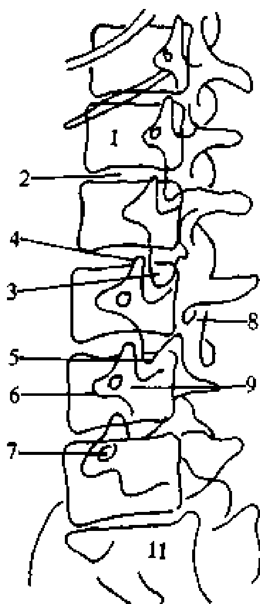


图 22-1-19 腰椎右后斜位
1.椎体 2.椎间隙 3.下关节突 4.上关节突 5.椎小关节间隙 6.右侧横突 7.椎弓根 8.棘突 9.椎弓峡部 10.椎间孔 11.骶骨 12.髂嵴

常规摄正侧位。检查椎间孔、小关节突及椎弓峡部摄双斜位。第一二颈椎摄开口位,可避免被下颌骨遮盖。观察腰椎有无滑脱摄侧位前屈后伸功能位。

脊柱一般由 7 个颈椎, 12 个胸椎, 5 个腰椎, 5 个骶椎和 4 个尾椎, 骶椎和尾椎分别连成骶骨和尾骨。除第一、二颈椎外, 每个脊椎分为椎体及附件两部分, 附件包括椎弓、棘突、横突和上下关节突。椎弓由两个椎弓根和椎板组成, 椎体和椎弓围成椎管, 容纳脊髓、血管和神经。

正位脊柱成直线状, 椎体呈长方形, 从上向下逐渐增大, 棘突在中线上, 椎体两侧有横突影, 横突内侧卵圆形致密影是椎弓根, 其上下方分别是上下关节突, 两相邻脊椎的上下关节突构成关节, 两椎体之间是椎间盘。

侧位可见四个弯曲, 即颈椎前突, 胸椎后突, 腰椎前突, 骶椎后突。椎体在前面呈长方形, 两椎体间是椎间盘, 椎弓在后方, 椎板位于椎弓根与棘突之间, 上下关节突分别起于椎弓根与椎板连接处之上下方。椎间孔由椎体、椎弓、关节突及椎间盘围成的卵圆形低密度影。斜位片更清楚, 两侧基本对称。

(二) 分析脊椎平片注意事项

1. 脊椎弯曲度 如颈椎生理前突是否变直, 有无反而向后突。骨折, 脱滑和颈椎病时常引起颈椎排列和曲度异常。

2. 椎体的结构和形态 如有无变扁、骨破坏或增生表现。椎管内肿瘤可引起椎体后缘受压向前弧形凹陷, 椎管前后径 (即椎体后缘与椎板正中连合处之间的距离) 扩大。

3. 椎间隙改变 如有无狭窄或消失等。

4. 附件的表现 如椎弓根和椎板有无形态大小和密度的改变, 椎管内肿瘤可引起椎管横径增大, 即两椎弓根间的距离增宽, 椎弓根内缘变平或弧形凹陷, 严重者椎弓根消失, 椎板吸收破坏。

5. 椎间孔大小及形状 脊神经肿瘤常引起椎间孔扩大。

6. 椎管内钙化影 颈椎后纵韧带钙化常引起颈椎管前后径狭窄, 脊膜瘤, 室管膜瘤可有斑片状钙化。

7. 椎旁异常软组织影 脊神经纤维瘤可形成椎旁软组织肿块, 脊椎结核常产生椎旁脓肿。

二、脊髓造影 (椎管造影)

脊髓造影 (myelography) 是通过腰穿或小脑延髓池穿刺将造影剂注入蛛网膜下腔, 观察造影剂在椎管内充盈流动情况, 诊断椎管内病变的一种检查方法。

(一) 造影剂

过去常用碘苯酯 Pantopaque，由于毒性较大，吸收慢，若未能完全抽出，再做 CT 时会产生伪影而影响诊断。目前已基本不用，现在常用水溶性造影剂欧乃派克 Ominipaque，240mgI/ml，每次 8～12ml，和伊索显 Isovist240mgI/ml，每次 10～15ml。其优点是毒性低，副作用少，造影后不必抽出，神经根鞘影像清楚，稀释后仍可做 CT 扫描，不足之处是价钱贵，水解稀释快，30 分钟后肉眼已看不到造影剂影像，副作用虽然少而轻，也可能出现碘过敏和毒性反应，造影前必须做过敏试验。

（二）适应证

1. 椎管内肿瘤。
2. 椎间盘突出，椎管狭窄。
3. 蛛网膜粘连。
4. 脊髓、脊神经、脊膜和血管的先天发育异常和畸形。

（三）禁忌证

1. 碘过敏者。
2. 急性蛛网膜下腔出血。
3. 穿刺部位炎症。

（四）脊髓造影正常表现（图 22-1-20）

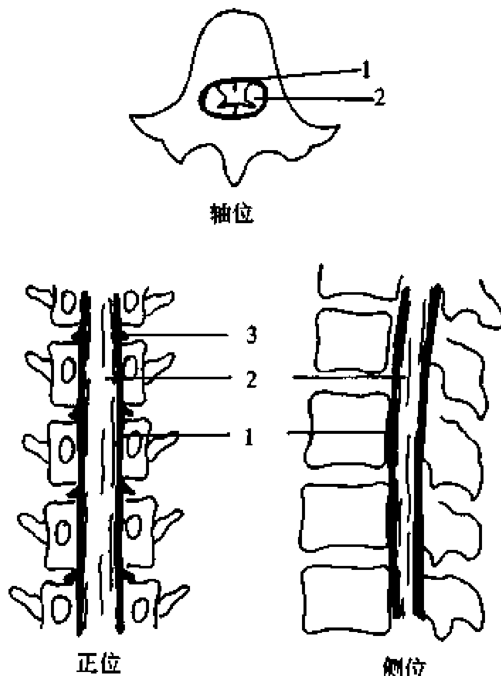


图 22-1-20　正常脊髓造影
1. 硬膜囊内造影剂　2. 脊髓
3. 神经鞘袖

1. 正位像　造影剂充盈蛛网膜下腔后呈柱状高密度影，其外缘与椎弓根内缘的正常距离为 1～1.5mm，两侧相等，造影剂中央可见脊髓呈带状略低密度影，在颈及腰膨大处脊髓较宽。脊髓两侧窄带状造影剂致密影为蛛网膜下腔，在椎间孔水平脊神经发出处，造影剂呈对称分布的三角形突起为神经鞘袖。在腰 1 平面以下，脊髓圆锥以下无脊髓，造影剂密度均匀，有时可见散在细丝状的马尾神经。盲囊多呈圆锥形，末端在骶 1～2 水平，但可高达腰 5 或低至骶 4 水平。

2. 侧位像　造影剂亦呈柱状，颈、胸段造影剂中央可见脊髓影，脊蛛网膜下腔前后缘平滑。颈段和腰段造影剂后缘因黄韧带压迫可呈浅弧形压迹，前缘椎间隙水平可有椎间盘压迹，但深度不超过 2mm。与正位像不同处是不能显示神经鞘袖影。

（五）椎管内肿瘤的造影表现（图 22-1-21～23）

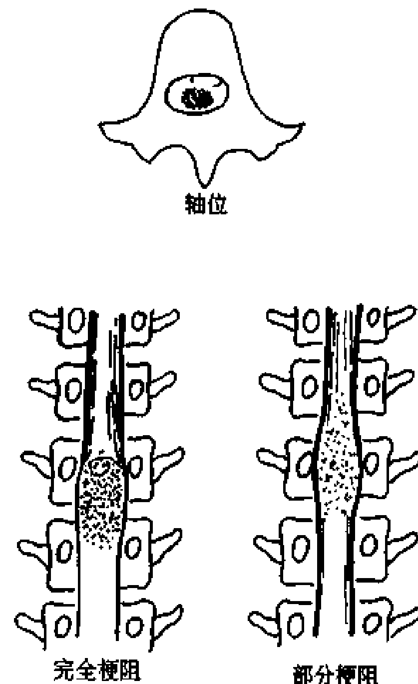


图 22-1-21　脊髓内肿瘤

1. 脊髓内肿瘤　多为胶质瘤，血管瘤、室管膜瘤由于肿瘤常浸润性生长使脊髓局部梭形增粗，可累及几个节段，由于脊髓膨大可造成造影剂部分梗阻，局部蛛网膜下腔狭窄，造影剂流动缓慢。完全梗阻的典型表现呈杯口状充盈缺损，造影剂两侧外缘与椎弓根内缘的距离在正常范围之内，无脊髓移位有助于和髓外肿瘤鉴别，髓内肿瘤脊髓造影表现难与脊髓空洞症，脊髓血肿和脊髓炎区别。

2. 髓外硬膜下肿瘤　常见的是神经鞘瘤和脊膜瘤等，肿瘤位于硬膜下腔，在脊髓一侧，与蛛网膜下腔内的造影剂紧贴，可清楚显示蛛网膜下腔内

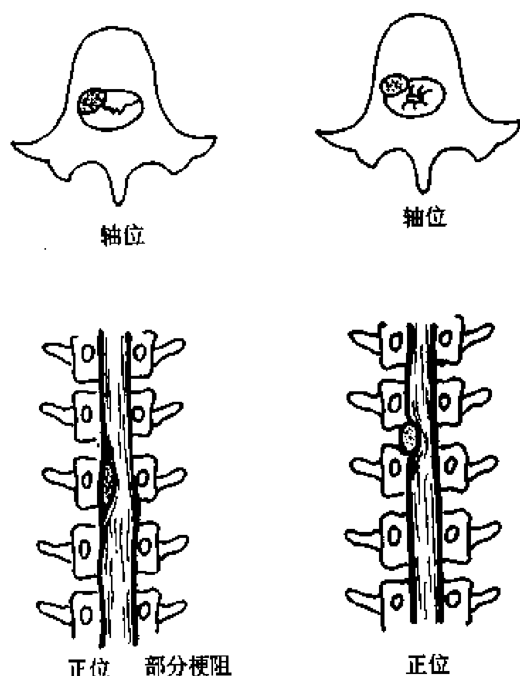


图 22-1-22 髓外硬膜下肿瘤

图 22-1-23 硬膜外肿瘤

的充盈缺损和肿瘤的外形。蛛网膜下腔完全梗阻，梗阻端呈光滑锐利偏心性杯状充盈缺损，由于脊髓被肿瘤压迫移位向对侧，蛛网膜下腔被撑宽呈三角形，对侧蛛网膜下腔狭窄。

3. 硬膜外肿瘤　多为恶性肿瘤和转移瘤，常有骨破坏，肿瘤位于硬膜外，与脊髓蛛网膜下腔有硬膜相隔，梗阻端无充盈缺损，肿瘤推挤硬脊膜使蛛网膜下腔和脊髓向对侧移位，部分梗阻时造影剂仍能通过，出现光滑规则的向内压迹，造影剂外缘与椎弓根内缘距离增宽，大于 2mm，完全梗阻时，梗阻端呈梳齿状，或水平状。

有时肿瘤可同时侵犯硬膜内和硬膜外，除具有髓外硬膜下的特征外，同时还具有硬膜外肿瘤的特征表现。

三、脊髓血管造影

脊髓血管造影是诊断脊髓血管畸形最可靠的方法，它可以显示畸形血管的数目、形态、位置、范围、供血动脉和引流静脉。为栓塞治疗和手术治疗提供重要依据。

随着数字减影 X 线机的问世，各种导管，特别是微导管的发展，以及血管造影技术的日益提高，选择性脊髓血管造影越来越多的被用于临床。

四、脊柱和脊髓的 CT 检查

(一) 扫描方法及临床应用

1. 平扫　先照侧位定位片，在定位片上选择要检查的区域再轴位扫描，检查骨及软组织常用层厚和间隔 5～10mm，连续扫描。检查椎间盘，平行每个椎间隙扫 3～5 片，层厚和间隔，颈间盘用 1.5mm，腰间盘用 3mm。用于检查退行性脊椎病，椎间盘突出，椎管狭窄，后纵韧带钙化，脊柱外伤，感染，肿瘤及先天畸形等。

2. 增强扫描　用于检查椎体血管瘤，椎管内血管畸形和肿瘤，脊髓脊膜炎症以及鉴别椎间盘术后复发和疤痕瘤等。

3. 椎管造影 CT 扫描　主要用于检查椎管内和脊髓病变，例如椎管内肿瘤、脊髓空洞症、脊髓萎缩，脊髓血管畸形，蛛网膜粘连及椎间盘突出等。

(二) CT 检查正常表现

在轴位不同层面可显示椎体、附件、椎间盘、椎间孔，造影扫描可显示脊髓等椎管内结构，通常两侧对称，体层不正脊柱侧弯时可不对称。

1. 椎间盘　由三部分组成，上下面为终板，终板间中心部分是髓核，周围部分是纤维环。周边部分的密度比中心高。CT 值 50～110HU，下腰部椎间盘最厚，颈间盘其次胸间盘最窄。

2. 椎体　自颈椎，胸椎到腰椎体积逐渐增大，横断面成卵圆形和肾形，中央是松质骨密度较低，周围是骨皮质密度高。椎体后缘中心部位的静脉孔常有垂直的骨间隔，横断面像游离小致密骨，不要误为骨折或病变。颈椎骨帽不要误为后纵韧带钙化。

3. 骨性椎管　颈椎管呈三角形，前后径 12～21mm，小于 10mm 可诊断为颈椎管狭窄，胸椎管呈类圆形、矢状径平均 14～15mm。腰椎管上段呈卵圆形，下段呈三角形，矢状径 15～25mm，小于 13mm 应考虑椎管狭窄，小于 10mm 可诊断。侧隐窝正常大于 5mm，小于 2mm 肯定侧隐窝狭窄。

4. 椎小关节及韧带　正常关节间隙为 2～4mm，关节面光滑，黄韧带厚度，颈椎小于 1.5mm 胸椎小于 2mm 腰椎最厚，2～4mm，大于 5mm 为增厚。

5. 平扫由于周围有脑脊液对比可显示脊髓外形，但难以分辨灰质、白质、终丝和马尾等。

6. 椎管造影 CT 表现　由于造影剂进入蛛网膜下腔，CT 扫描可清楚显示蛛网膜下腔的形态和宽度，清楚显示脊髓、神经根、终丝和马尾的形态。

从颈3至颈7，颈髓前后径平均为6～7mm，胸髓前后径平均7.5～8.5mm。胸9～12椎体节段脊髓前后径略粗。

（三）椎管内肿瘤的CT表现（图22-1-21～23）

1. 脊髓内肿瘤　占椎管内肿瘤的15%，绝大多数为胶质瘤。表现为脊髓外形呈梭形肿大，肿瘤与脊髓分界不清，相应部位蛛网膜下腔明显变窄，甚至闭塞。

2. 脊髓外硬膜下肿瘤　占椎管内肿瘤的60%，多为良性肿瘤。椎管造影CT表现为肿瘤突入蛛网膜下腔造成阻塞，阻塞上下部蛛网膜下腔增宽，神经鞘瘤可通过扩大的椎间孔向硬膜外发展呈典型哑铃状，肿瘤明显均匀强化。脊膜瘤，多发生钙化，很少引起椎间孔扩大。

3. 硬膜外肿瘤　占25%，多为恶性肿瘤，可能是椎骨肿瘤侵入椎管内，也可为转移瘤或淋巴瘤。椎管造影CT脊髓和蛛网膜下腔一起向对侧移位。

五、脊柱和脊髓的磁共振检查

磁共振成像软组织密度分辨率高，可作脊柱的矢状位，轴位和冠状位扫描成像，不用造影剂就可作脊髓造影，因此能清楚显示椎体、附件、椎间盘、蛛网膜下腔、脊髓和神经根等。有代替脊柱X线片，CT及脊髓造影的趋势，不足之处是价钱贵，对椎小关节及后纵韧带钙化不如CT显示清楚，装有心脏起搏器及体内有铁磁性物质者不能作磁共振检查。

（一）脊柱及脊髓磁共振检查的适应证

1. 脊柱　脊髓先天性畸形　脊膜膨出，脊髓脊膜膨出，脊髓纵裂，脊髓栓系综合征（Tethered spinal cord），脊髓空洞症等。

2. 椎体肿瘤及椎管内肿瘤　①脊髓内肿瘤。②脊髓外硬膜内肿瘤。③硬膜外肿瘤。④椎体原发瘤和转移瘤。

3. 脊柱炎症性病变　脊柱结核、化脓性脊柱炎、硬膜外及硬膜下脓肿、蛛网膜炎、脊髓炎等。

4. 脊柱外伤及退行性变　脊柱骨折、脊髓损伤、颈椎病、椎间盘突出、椎管狭窄、脊髓空洞、脊髓软化、脊髓萎缩等。

5. 脊髓血管畸形，脊髓多发硬化等。

（二）脊柱和脊髓的磁共振检查方法

1. 扫描序列　最常用的是自旋回波序列，先扫矢状位T1及T2加权像，再从矢状位定位扫轴位像。扫描间盘时扫描线应与椎间盘平行（图22-1-24）。有时采用梯度回波序列，椎体骨呈黑色，椎间盘呈白色，血管影呈白色，看骨增生。钙化及间盘突出较好。

图22-1-24　颈椎轴位扫描定位片

2. 增强扫描　静脉注射Gd-DTPA后扫描，多用于检查脊髓炎。脊髓多发硬化。脊髓肿瘤和血管病变等。

3. 脊髓造影　冠状位及矢状位成像，用于诊断椎间盘突出。椎管狭窄、神经根鞘囊肿等。

（三）脊柱及脊髓的正常解剖图像及磁共振信号特征

1. 脊柱正常组织磁共振信号特征见表22-1-3。

表22-1-3　脊柱及脊髓组织MRI信号强度特征

组　织	T1加权像	质子密度像	T2加权像
椎体骨皮质	黑	黑	黑
椎体骨髓	灰白	灰白	灰
椎间盘纤维环	黑	灰黑	灰黑
椎间盘髓核	灰白	灰白	白
肌肉	灰黑	灰黑	灰黑
韧带	黑	黑	黑
脊髓	灰白	灰白	灰白
脑脊液	黑	灰白	白
神经根	灰黑	灰黑	灰
脂肪	白	白	灰白

2. 脊柱的正常解剖图像见图22-1-24～27。

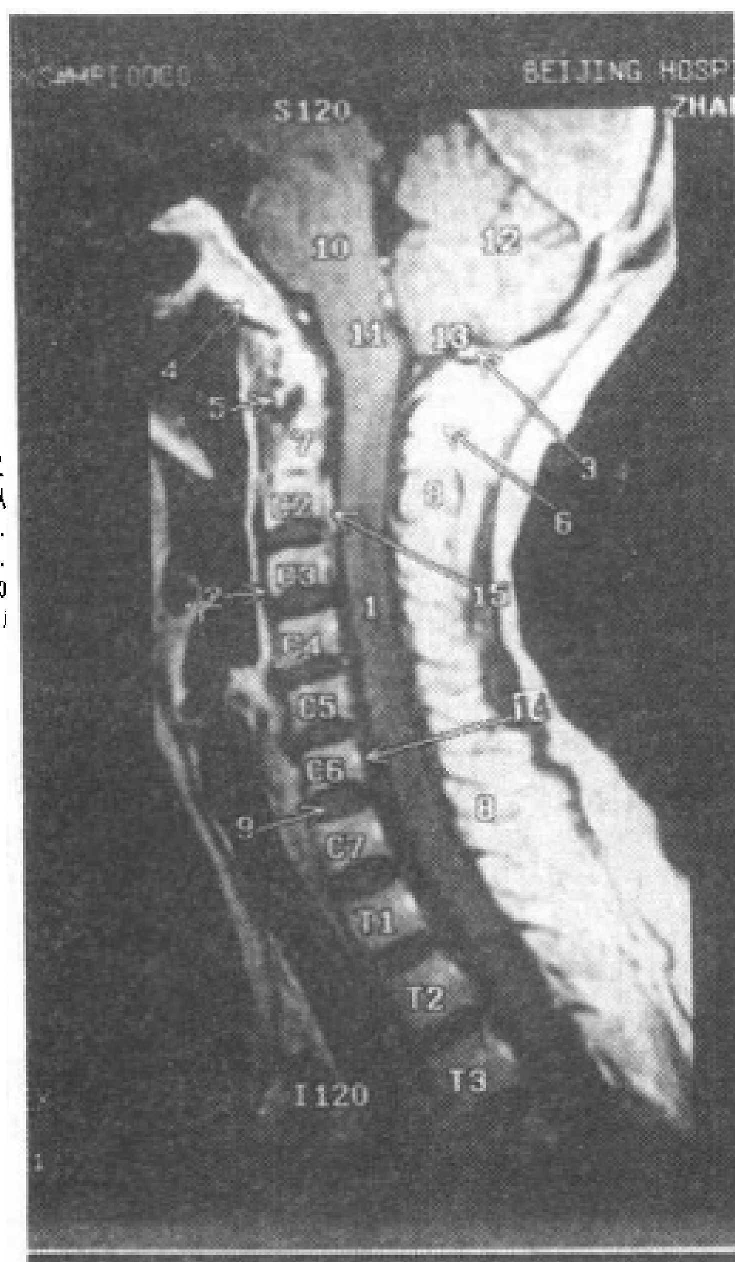


图 22-1-25 颈椎 T1 加权
1. 脊髓 2. 椎体骨皮质及前纵
骨大孔后缘 4. 枕骨斜坡 5.
结节 6. 第一颈椎后结节 7.
状突 8. 棘突 9. 椎间盘 10
延髓 12. 小脑半球 13. 小脑
椎体血管 15. 椎管内血管丛
椎 T1~3：胸椎

E占立)

断学. 上

与临床.

放射科,

学技术出

科学技术

人民卫

MRI. 上

疗学. 北

出版社,

西科学技

术出版社, 1991

11. 高元桂, 蔡幼铨, 蔡祖龙, 主编. 磁共振成像诊断学. 北京：人民军医出版社, 1993
12. 崔志潭, 严加和主编. X 线解剖学. 北京：北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1991
13. Osborn AG. Handbook of Neuroradiology. St. Louis：Mosby, 1991
14. Potchen EJ, Haacke EM, Siebert JE, et al. Magnetic Resonance Angiography. St Louis：Mosby, 1993

图 22-1-26 颈椎 T_2 加权矢状位像
1. 脊髓 2. 椎体骨皮质及前纵韧带 3. 枕骨斜坡 4. 枕骨大孔后缘 5. 第一颈椎前结节 6. 第一颈椎后结节 7. 第二颈椎齿状突 8. 棘突 9. 椎间盘 10. 桥脑 11. 延髓 12. 小脑半球 13. 小脑扁桃 C2~7：颈椎 T1~3：胸椎

15. Stark DD, Bradley Jr WG. Magnetic Resonance imaging. 2nd ed. St Louis: Mosby, 1992

第六节　放射性核素神经系统显像

放射性核素神经系统显像主要包括：①普通平面脑显像；②发射型计算机断层脑显像：局部脑血流单光子发射计算机断层显像；脑正电子发射计算机断层显像；③脑脊液间隙显像；④放射性核素脑血管造影。

一、普通平面脑显像

普通平面脑显像是60年代发展起来的脑显像技术，对脑瘤、脑梗塞、硬脑膜下血肿及脑脓肿的诊断率可达90%左右，但对颅底和后颅窝的病变不易检出，因此，近20年来已被发展较快、分辨率又较高的CT和MRI所取代，临床应用已明显减少。

二、发射型计算机断层脑显像

近10多年来由于发射型计算机断层（emission computed tomography, ECT）显像技术的迅速发展，不但避免了平面脑显像受结构相互重叠干扰的影响，且可分层显示各方位的形态学变化，还可观察其功能性的动态变化，包括脑血流量的改变、化学物质在脑内的代谢分布及受体的定位等，且能给出三维影像的数字、数据分布以及由定性到定量的测定。因此，在诊断某些中枢神经系统疾病和显示脑的功能状态方面，明显优于仅能显示组织结构和形态学变化的CT及MRI显像。尤其是对某些神经和精神病的早期，或仅出现较明显的脑功能变化而尚未有较明显的脑结构变化时具有重要的诊断价值。所以近几年来脑ECT显像在诊断脑疾病方面的应用已有所回升。

发射型计算机断层脑显像可分以下两方面：

（一）局部脑血流单光子发射计算机断层（CBF SPECT）显像

1. 原理　脑的血流供应与脑的各种功能活动有密切关系。由于所采用的显像剂如^{99m}Tc-HMPAO或^{99m}Tc-ECD等，于静脉注入后能很快通过正常的血脑屏障进入脑组织，其在脑内的分布与局部脑血流呈正比，即聚集于血流丰富的脑组织，如大脑皮层的灰质、基底节、丘脑、视皮质区及小脑等处，显像呈高活性区，而脑室及其周围的白质呈低活性区。此显像法所反映的是脑各局部血流的功能性变化，故又称为脑血流功能显像，对早期诊断因局部脑血流改变所引起的脑功能障碍的脑病变有重要意义。

2. 检查方法　静脉注入显像剂^{99m}Tc-ECD或^{99m}Tc-HMPAO后10～20分钟开始检查，病人取仰卧位，探测器围绕头部旋转360°，每步5.6°～6.0°采集图像1帧，需15～20分钟，然后经计算机进行图像重建、处理成横断面、矢状断面和冠状断面三个方位的脑断层图像，然后根据脑各局部放射性的分布情况作出判断。

3. 临床应用

（1）短暂性脑缺血发作（TIA）和可逆性脑缺血发作（RIND）：当临床症状逐渐消失，局部脑血流（CBF）显像仍可显示不正常的低灌注缺血区，而CT或MRI检查常是阴性。CBF显像能比CT和MRI更灵敏地检出脑缺血病灶[3]。

（2）脑梗塞：对急性脑梗塞的阳性检出率和早期诊断可高于CT。有报道于发病后48小时内95.5%可被SPECT证实，而CT检出率仅为50%。

（3）癫痫：SPECT显示病灶区的典型表现为发作期呈放射性增高区，发作间隙期呈放射性减低区。因此，此显像技术对拟进行功能性神经外科治疗的反复发作的顽固性局灶性癫痫病灶的定位有重要意义。对癫痫检出率为50%～80%。

（4）脑闭合伤：对脑震荡及轻微的闭合性脑外伤的诊断明显优于CT，可提出较客观的依据。

（5）阿茨哈默痴呆：对此病的诊断及与多发性脑梗塞性痴呆的鉴别有一定价值。

（6）锥体外系统疾病：CBF显像可显示大脑皮质区血流减少，且以双侧基底节血流减少较常见。

（7）脑肿瘤复发：鉴别脑肿瘤术后或放疗后是否复发有一定价值。CBF显像若发现于病灶局部出现新的放射性增高区即提示复发。

（8）偏头痛：先兆期可显示血流减少，以头痛部位减少最明显，同时可发现整个大脑半球血流下降；头痛发作期血流明显增加，症状消失后血流又恢复正常。

（9）精神病：初步发现多数精神病患者额部的CBF降低，尚有待进一步深入探讨。

（二）脑正电子发射计算机断层（PET）显像

迄今PET脑显像主要用于研究脑葡萄糖代谢、脑蛋白质代谢和脑神经受体的位置、密度和分布以及局部脑血流显像等脑的生理和各种脑疾病的特征，能较准确地反映脑的功能状态，还能研究脑疾

病的发病机制和观察疗效。PET 显像对脑血管疾病、癫痫、阿茨哈默痴呆、帕金森综合征、遗传性舞蹈病、感染性疾病和脑肿瘤等的诊断和鉴别诊断方面均有一定价值，而且在精神病学系统中的应用已引起了医学界的重视。但是由于 PET 设备和脑 PET 功能显像所需采用的正电子放射性核素价格昂贵，技术复杂，目前临床广泛应用尚受到一定限制，有待进一步发展、推广。PET 的临床应用仍为脑核医学研究极有前途的新领域。

三、脑脊液间隙显像

脑脊液间隙显像为脊髓蛛网膜下腔显像、脑池显像和脑室显像的总称，其所采用的放射性药物为仅局限于脑脊髓间隙内，但很快通过蛛网膜从体内清除而不参与代谢过程。

（一）检查方法

脊髓蛛网膜下腔和脑池显像：常规腰穿，于鞘内注入^{99m}Tc-DTPA 后 10～15 分钟作脊髓蛛网膜下腔显像，并于 1、3、6 和 24 小时进行放射性核素脑池显像。

脑室显像：需经由额部正中旁钻孔，将^{99m}Tc-DTPA 导于侧脑室额角后，分别于 5、30 分钟和 1、2、3、6 及必要时 24 小时进行显像。

（二）临床应用

1. 评价脑积水的原因，鉴别梗阻性与交通性脑积水。

2. 对神经外科分流术后的评价，不但能判断其通畅性，且能定位和定量，是评价 CSF 改道分流最有用的检查法。

3. CSF 漏的定位判断。

4. 诊断颅内 CSF 间隙的局部异常，从而判断其解剖异常对 CSF 循环的影响。脑脊液间隙显像操作简便、安全，能同时获得 CSF 循环、吸收的解剖学和生理学资料，有助于多种神经系统疾病的诊断。与气脑和 CT 显像相比，本显像法所导入的放射性示踪剂可随 CSF 呈生理性的分布和运动，能进入蛛网膜下腔囊肿、脑穿通畸形囊肿和正常颅压脑积水病人的大脑凸面，而气脑造影和 CT 显像则不能。且气脑造影的副作用较大。CT 显像虽亦无创伤，但对 CSF 动力学的研究不如 CSF 间隙显像。若采用甲泛影酰胺作 CT 的动力学研究亦有某些副作用。CSF 间隙显像的主要缺点是图像的解剖分辨率远不如气脑造影及 CT 图像高，因此，在某些情况下需联合应用，以起到互补的作用。

四、放射性核素脑血管造影

（一）原理及检查方法

静脉“弹丸”式注入$^{99m}TcO_4^-$ 后，立即用 γ 相机以每帧 1～3 秒的速度连续采集 40～60 秒，可显示显像剂在脑血管内充盈灌注和流出的情况、从而可了解脑血管的形态和血流动力学的变化。

（二）临床应用

1. 脑动静脉畸形（AVM）的诊断：灵敏度可达 80%～100%，较 CT 稍高，但对病变小于 1.5cm 者常难以发现。

2. 颅内异常血管网症（moyamoya 病）。

3. 缺血性脑血管病：本检查法所显示的脑血管影像远不如 X 线脑血管造影清晰，但具有简便、迅速和安全的优点，且可进行半定量分析，故也有一定的实用价值。

CBF、MRI 和 CT 三种脑显像方法比较：

CBF 显像法尽管其分辨率较 MRI 及 CT 差，但由于它除能显示病变的解剖形态学改变外还能显示局部的脑功能和代谢信息，当病变的早期或仅有脑的功能或代谢变化但尚未形成解剖结构改变时，如 TIA、癫痫、闭合性脑外伤、脑梗塞早期、阿茨哈默痴呆和偏头痛等，ECT 脑显像优于 MRI 和 CT 显像法。MRI 显像法能提供脑部病变非常清晰的解剖形态学改变，在诊断脑缺血、脑外伤、脑肿瘤和精神病方面优于 CT，因此，在某些情况下，三种显像法需要互为补充。

（陈雅清）

参考文献

1. 朱继芳，等．260 例脑灌注断层显像的临床应用．中华核医学杂志，1992，12:184
2. 谭天秩主编．临床核医学．北京：人民卫生出版社，1993，370～387
3. 潘中允主编．临床核医学．北京：原子能出版社，1994，139～171
4. Roper SN, Mena I, King WA, et al. An analysis of cerebral blood flow in acute closed-head injury using technetium-99m-HMPAO SPECT and computed tomography. J Nucl Med, 1991, 32:1684～1687

第二章　临床神经生理测定

第一节　脑电图学

一、脑电图（EEG）学的原理

EEG学是研究大脑功能状态的电生理技术。人类的大脑与身体其它部位（如心脏、肌肉等）一样，能产生生物电，通过在头皮上安放电极，描记的脑生物电活动，谓之脑电图。然而脑的生物电流十分微弱，需要放大100万倍，再通过电磁感应作用，将从头皮上描记出来的脉冲直流电转变为交流电，之后通过多极放大，将电能转变为机械能，描记在记录纸上或显示在示波器的屏幕上。因此我们通常所见到的EEG实际上是脑电活动的间接图像。

（一）脑波形成有其解剖、生理生化基础

1924年Hans Berger首先记录了人类的EEG，他通过同时记录头皮及大脑皮层表面的电活动及研究大脑灰质与白质的电位，确认脑电活动源于大脑皮质。人的大脑皮质是由140亿个神经元及无计数的突触形成庞大而复杂的信息传递网。在静止状态，细胞膜内和膜外存在着电位差，膜内较膜外电位相对负60～90mv，如果不给神经元以任何刺激，则这一电位差保持恒定，此种膜内外的电位差称为膜电位（或静止电位）。膜电位的形成与细胞内、外液的多种离子浓度有关。正常情况下，细胞内液中主要的正离子是K^+，主要的负离子是有机酸根。细胞外液中，主要的正离子是Na^+，主要的负离子是Cl^-。细胞膜对离子的通透性具有一定选择性。在静止状态下，对K^+的通透性最大，Cl^-次之，对Na^+的通透性很小，仅为K^+的1/50，对有机物则完全不通过。离子总是由浓度高向浓度低的方向扩散，因此K^+通过胞膜向胞外扩散，而细胞内的有机阴离子则留在细胞内。细胞外的Na^+难于通过胞膜向胞内扩散，因此便形成细胞膜外正离子多，电位高，细胞膜内负离子多，电位低。膜内外电位这种极性的不同现象称为极化状态。由于膜内外正负电荷互相吸引，正负离子分别排列在细胞膜内外，形成了膜内外电位差，这便是上面所说的膜电位。

当神经元兴奋时，细胞膜对离子的通透性发生改变，对Na^+的通透性选择性增高，由此Na^+便由细胞外向细胞内扩散，使膜内正离子增加，并抵消了原有膜电位，称为去极化。最后细胞内的电位高于细胞外，此时产生的电位变化，称为动作电位。当动作电位达高峰后，膜对Na^+通透性减小，对K^+的通透性又显著增加，于是K^+向膜外扩散，又恢复至膜外为正，膜内为负的极化状态，称之复极化。在复极化过程中，借助细胞膜的Na-K泵作用，使已扩散至细胞内的多余的Na^+转运到细胞外，细胞外多余的K^+转运到细胞内。由于细胞膜两侧的溶液均具导电性，因此在兴奋与休止部位的神经段之间便形成环形电流回路，这一环形电流回路使邻近部位原来处于休止状态的神经膜去极化，形成新的兴奋区。新的兴奋区又与下一个邻近部位间形成局部电路，如此反复，就使兴奋沿神经纤维传播。

神经冲动不是直接由一个神经元传至下一个神经元，而是以突触的形式进行联系。当神经冲动由突触前神经元向突触后神经元传导至突触时，储存在突触小体内的传递介质被释放，通过突触间隙作用于突触后膜，传递介质与突触后膜中的受体结合，改变了突触后膜对离子的通透性，使其膜电位发生变化，并产生局部电流，当局部电流达一定强度时，兴奋便传给下一个神经元，此种电位谓之突触后电位。当突触小体释放的化学介质是乙酰胆碱时，则增加突触后膜对Na^+、K^+、Cl^-的通透性，但对Na^+通透性最大，引起去极化性突触后电位，即兴奋性突触后电位（EPSP）。如果突触小体释放γ-氨基丁酸，突触后膜对K^+的通透性增加，引起突触后膜过度极化，称为抑制性突触后电位（IPSP）。脑电图波乃代表暂时的分散的突触后电位的总和，它是大脑某一区域内许多神经元在一定生理生化代谢情况下同步的电位。由于大脑各部位的情况不同，同步的神经元数字也有所不同，因此脑电活动的波率、波幅等也有所不同。

（二）自发脑电活动的节律性

根据各种动物模型和实验观察，一些学者认为脑电活动的节律性与丘脑有关。1933年Berger首先提出丘脑为脑电活动的起搏点。1936年Bishop提出皮层丘脑反射回路。1976年Anderson和An-

dersson 提出脑电活动的丘脑控制学说。根据这个学说，正常 α 节律的最初驱动力在丘脑核。当一个冲动刺激丘脑核的胞体部分，它就去极化，并依次经过轴突及兴奋突触，激活皮层神经元。丘脑神经元的回返侧支激活抑制的中间神经元，后者依次过度极化丘脑神经元的胞体，接着发生抑制后兴奋，在它的轴突依次产生动作电位，激活大脑皮层。这个系统连续不断的振荡，便产生脑电活动的节律性。

实验发现，加温损害大脑皮层第五、六层细胞，可使脑电活动消失。切断动物所有视丘联系后仍可从大脑皮质描记出一种节律性活动。因此一些学者认为，脑波可能代表大脑皮层，特别是深层大锥体细胞的自动节律性。上述何种观点正确，尚无定论。总之，脑电活动的节律性有赖于丘脑与皮层间的兴奋、抑制及其反馈机制的作用。

二、EEG 的临床应用

（一）方法学

1. EEG 描记　为同时记录大脑多个部位的脑电活动，选用 8 导以上脑电图仪为宜。检查前患者应正常进餐，以防低血糖对 EEG 的影响。按国际 10/20 系统电极安放法安放电极（图 22-2-1)。目前国内多采用空心圆柱银质支架电极，安放时用特制的橡皮帽或松紧带帽固定。国外及国内少数医院，应用圆盘状电极，通常用导电膏作接触剂，用胶纸或火棉胶固定，此种电极伪差少，也便于病人卧位描记。描记前先定标，随后各导同时记录同一部位的脑波进行生物校对。在同一份 EEG 描记中，应包括单极和双极导联连接法描记。单极导联是头皮上的作用电极与参考电极（通常是耳极）电位相比较的记录。双极导联是头皮上任意两个作用电极相比较的电位。在双极导联中，采用多种方式的导联连接，如横连（相邻两个电极从左至右连续地连接)、纵连（相邻两个电极从前至后连续地连接）及环连等，可获得更多的脑电活动的信息及准确的定位。在常规描记中，一般采用 3cm/s 的走纸速度。在长时间的监测记录中，为节省纸的消耗，可采用 1.5cm/s 的走纸速度。技术人员应详细记录描记过程中的任一事件，如病人的癫痫发作表现、咳嗽、肢体挪动等。描记过程中，受检者应闭目全身放松。

2. 诱发试验　给受试者某种刺激或生理负荷，使脑部潜在的异常电活动暴露出来或使已有的异常电活动增强的方法谓之诱发试验。常用的诱发试验如下：

(1) 睁闭眼试验：在 EEG 描记过程中，令受检者睁眼 3～5 秒钟，再令其闭目。间隔 5～10 秒后可再重复。在生理情况下，睁眼时枕区神经元各自发挥其特殊视觉功能，产生异步化，出现波幅相对低的快活动。闭目后，枕区神经元同步，产生较高波幅的 α 节律。睁闭眼试验反映了大脑的生理功能状态，协助鉴别癔症性盲，但由于患者组与正常人重叠较多，因此临床意义相对减少。睁闭眼试验，有时可诱发癫痫活动。

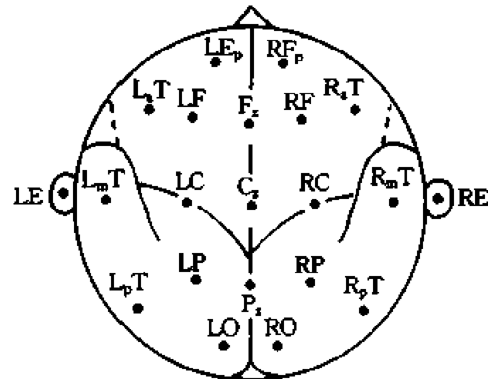


图 22-2-1　国际 10/20 系统电极安放

(2) 间歇性闪光刺激：将 10 万烛光左右的蓝白光线的闪光灯置于受试者眼前 20～30cm 处，以递增或递减的方式给予 1～50c/s 的不同频率的间断闪光刺激 10～20 秒，间歇 10～15 秒。在正常生理情况下，闪光刺激时，EEG 随闪光频率的变化而产生相应的变化，谓之节律同化。脑电活动的频率与闪光刺激频率相同者，称为基本节律同化，如是闪光刺激频率的倍数或分数，称之为倍数或分数节律同化。节律同化的轻度不对称常见于正常人，即便两侧波幅差大于 50%，如果 EEG 没有其它方面的异常，也未必伴有脑的结构上的异常。节律同化的不对称常伴有脑电活动的局灶减慢或其它方面的异常。

在受试者闭目接受闪光刺激期间，EEG 有时出现多棘波放电，双额区为著，此间受试者头、面、眼睑及四肢出现对称性颤动，但不伴意识障碍。当闪光刺激停止时，上述 EEG 改变及病人表现随此消失。此种反应被认为是对高强度光刺激的正常反映，称为光肌阵挛反应（图 22-2-2），其 EEG 多棘波放电可能源于肌电。此种情况应与光搐搦反应区别。后者发生在一些患有癫痫，特别是患有全身性癫痫的病人，有时也见于各种中枢神经系统及代谢障碍性疾病。其 EEG 显示棘慢波综合或多棘慢波综合放电(图22-2-3)，放电频率与闪

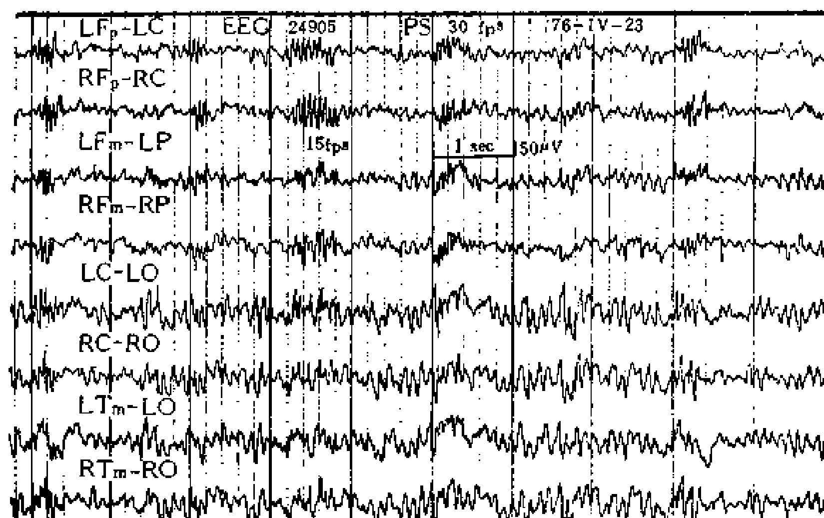


图 22-2-2　光肌阵挛反应：癫痫，男，15 岁，两年半前开始患癫痫大发作。脑电图双顶枕导联示中等波幅每秒9～10周波节律及散在高波幅尖波与每秒1.5～2周波复形慢波。闪光刺激(每秒15次)双额部出现高波幅棘波爆发，双枕部亦有高波幅尖波爆发，患者同时头面四肢呈肌阵挛

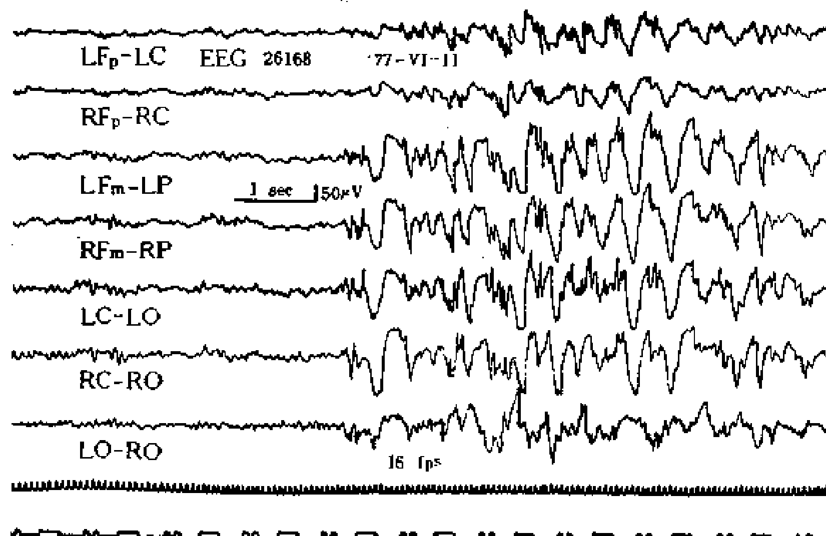


图 22-2-3　光搐搦反应：癫痫，女，13 岁，脑电图示中等波幅每秒10～11周波节律，间以低波幅快活动。闪光刺激出现每秒3～4次棘慢波综合及多棘波慢波综合，伴有眼睑面部抽动，意识不清

光刺激频率无关。以额中央区或以枕部为著。临床上伴言语中断，意识丧失，头及眼转向一侧，当闪光刺激停止时，可能仍继续存在，如果继续闪光刺激，可诱致全身抽搐发作。

(3) 过度换气（HV）：是最常用的癫痫诱发方法之一，对儿童失神发作最为有效。其方法是：嘱病人以 20 次/分的速度进行深呼吸，持续 3 分钟，同时记录并观察脑电活动的变化。需特别注意鉴别 HV 的生理反应与癫痫放电。在生理情况下，HV 导致体内 CO_2 排出量增加，产生碱中毒，引起脑血管收缩，神经细胞缺 O_2，EEG 出现从 θ 到 δ 频带的双侧对称弥散的高波幅慢活动（图 22-2-4）。此种反应在机体恒定机构未臻完善的儿童尤为常见。如果此种反应在 HV 开始一分钟后出现，HV 停止后半分钟内消失不应视为异常。如下四种情况为HV的异常反应：①爆发活动，包括棘波、尖波、

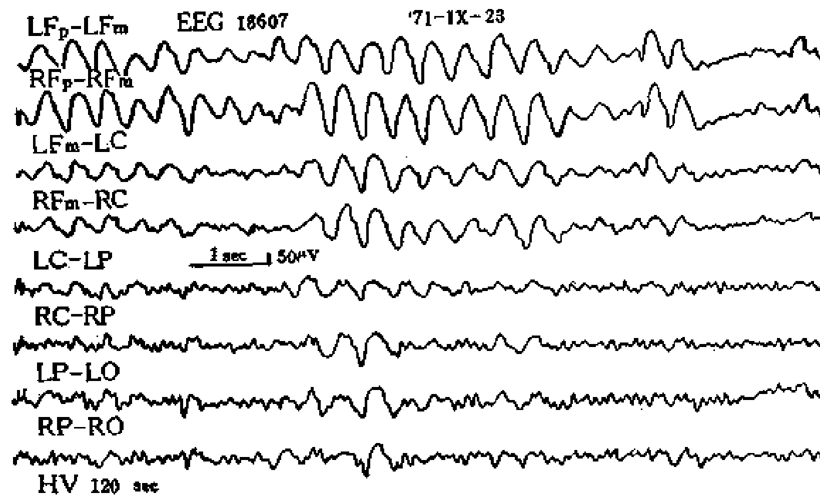


图 22-2-4 HV 诱发 δ 波

棘慢波综合等。②HV 慢波提前反应（即在 HV 开始一分钟内出现）或延缓反应（HV 停止半分钟后仍不消失）。③出现局灶性或双侧不对称的慢波。④阵发 14c/s 以上的快节律。

（4）睡眠诱发：睡眠是癫痫活动有效及重要的诱发方法，而睡眠的疲乏和轻睡阶段（即睡眠的第 1，2 阶段）的活化作用最明显，因此在常规 EEG 室一般描记 10～30 分钟睡眠 EEG 常可达到目的。

睡眠诱发包括自然睡眠及药物诱发睡眠。自然睡眠可令病人头天晚睡早起，中午不睡午觉饱餐后于下午描图易获成功。药物诱发睡眠一般应选择作用较快持续时间较短药物，如水合氯醛。一般以口服给药为宜，口服困难的婴儿可直肠给药，这样获得的睡眠近于自然睡眠。过强及过于速效的镇静催眠剂，特别是静脉给药将使病人迅速进入深睡阶段，只在某些颞叶癫痫病人（其前颞棘波病灶在睡眠第三、四阶段更活跃）应用。

（5）剥夺睡眠：在禁用兴奋性饮料及药物的前提下，剥夺受检者睡眠 24～26 小时，可诱发癫痫放电，其阳性率各家报道不一，6.9%～83%，多在 30%～50% 之间。其诱发癫痫放电可能是由于增加病人的生理负担、降低抽搐阈等，此外剥夺睡眠后也易获得睡眠描记。

（6）美解眠诱发试验：美解眠系中枢神经兴奋剂，可诱发癫痫放电甚或临床发作，自 1956 年以来用于癫痫诱发试验。美解眠诱发有时可出现假阳性或假阴性结果，且有诱致癫痫发作的危险性，目前临床应用较少。

（二）正常 EEG

正常成人清醒 EEG，是以重复节律性出现的 8～13c/s 的 α 节律为主要成分（图 22-2-5），其波幅一般在 10～100μV 之间，顶枕部位波幅最高。α 节律的波幅通常呈递增和递减的形式，形成纺锤样。α 节律在安静闭目描记时出现，睁眼、其它感觉刺激及精神活动时消失。α 节律在两半球有轻至中度不对称，非主侧半球波幅高。儿童在发育成熟阶段逐渐出现 α 节律，随年龄增长，α 节律的频率逐渐增加。在老年人，随年龄的增长，α 节律有逐渐减慢的趋势。

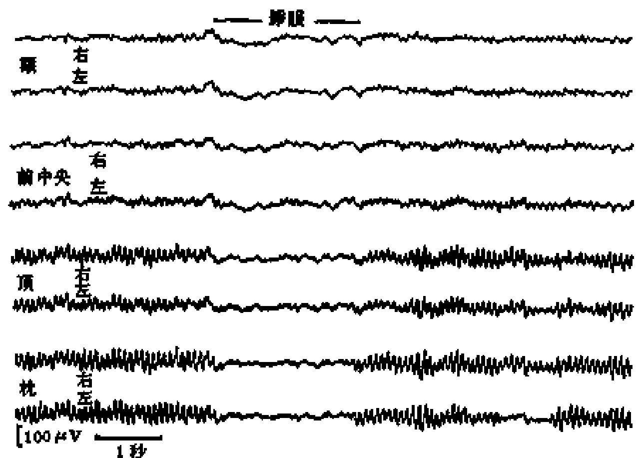


图 22-2-5 成年人 α 为主的正常脑电图

在正常成人的 EEG 记录中，可见到 13c/s 以上的电活动，在大脑前部位区域明显。波幅一般在 30μV 以下，此谓 β 波或节律。约 6% 的正常人，脑电图是以 β 节律为主。很多镇静剂，特别是巴比妥类及苯氮二革类药物可引起 β 活动或 β 节律的增多。

小于 7c/s 的波统称为慢波。4～7c/s 的脑波谓之 θ 波，是正常儿童的主要脑电活动，随年龄增长，θ 活动逐渐减少。正常成人脑电图一般混有少

量低波幅θ波，波幅在10～30μV之间，主要见于颞区。小于4c/s的脑波谓之δ波，是正常婴儿的主要脑电活动。正常人在入睡过程中，α波逐渐解体，慢波增多，出现顶部尖波、睡眠纺锤及K综合。至深睡阶段，出现高波幅δ活动。

约7%～11%的正常人，EEG表现为低波幅活动。

（三）异常EEG

大多数异常脑电活动，以持续或间歇的形式出现，由于它们不是某种病理过程或病因所特有，故称为非特异性异常。然而，某些EEG式样，有特殊的式样，呈爆发的形式出现。它的出现常提示某种病理生理过程，如癫痫，SSPE，CJD等。

1. 非特异性异常

（1）普遍性间歇性慢波异常：其特点为：

1）为间歇性、节律性的慢活动，常常是在δ频率范围，为正弦样或锯齿样波，以短程的形式出现。

2）睁眼及清醒状态减弱，闭目、HV及疲乏时增强，在NREM睡眠的第2～4阶段消失，而在REM睡眠阶段再度出现。

3）分布通常是双侧的，广泛的。

4）波幅的峰值受年龄影响，在成人额区最著，在儿童波幅的高峰值在后头区。

（2）伴有意识障碍的双侧持续的EEG异常：其EEG或为正常式样的改变或消失，或为异常式样的出现。

在麻醉、药物过量、心搏停止等所致的昏迷中，EEG可显示α节律，但此种α节律在空间分布及反应性等方面与正常清醒成人的α节律不同，称为α昏迷。α昏迷的α节律在前头部明显，与正常人的后头部占优势形成了对比。α昏迷的α节律，睁眼时不受抑制，且常常伴有其它异常。

最严重的EEG所见是大脑电活动的停止，它是脑缺血、缺O_2、皮质的广泛严重损害、中枢神经系统抑制剂的急性中毒等的结果。当一个病人反射消失，自主呼吸及肌肉活动停止，脑电活动停止超过6小时，被认为是不可逆的昏迷。

（3）局灶的持续的EEG异常：可为正常节律的局灶性改变，包括波幅、波率的不对称及反应性的改变，也可为局灶的持续的非节律性的慢活动。

2. 特异性异常

（1）癫痫的EEG表现：

1）棘波：是一过性、与背景活动有明显区别的尖峰样波，其时限为20～80ms，波幅各异，其主要成分一般是负性的。

2）尖波：与棘波相似，但其时限大于80ms。

3）多棘波：两个以上的棘波连续出现，多为两侧或普遍同步，有时也以局灶的方式出现。

4）普遍爆发的快节律：频率在10～25c/s，中至高波幅，常大于100μV。通常是普遍性的，额区最著，持续2～10秒，大于5秒常伴有强直发作。主要见于Lennox-Gastaut综合征，也见于额叶癫痫。

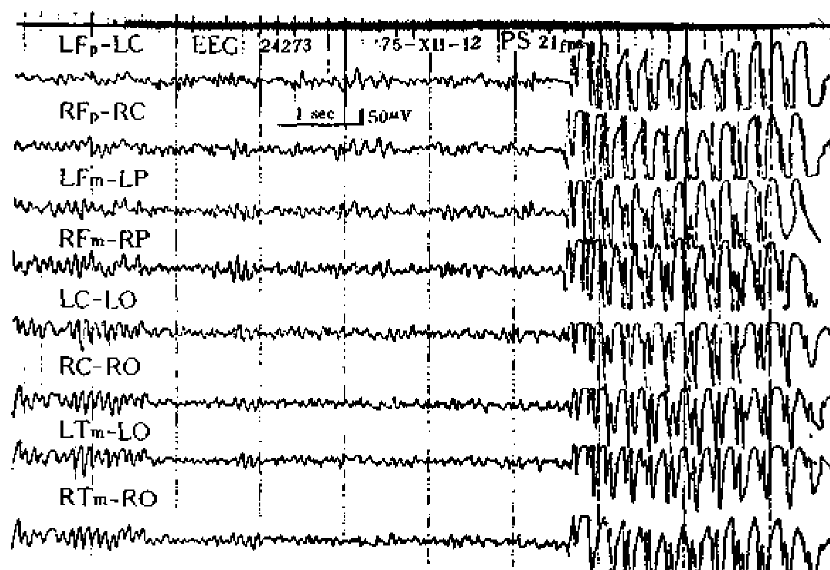


图22-2-6 癫痫小发作：患者女性，21岁，8～9年来有短暂思维中断，每日数十次，每次1～2分钟。脑电图示调节较佳中等波幅每秒9～10周波节律，各导联有低波幅每秒20周波快活动。闪光刺激诱致短程每秒3.5次高波幅棘慢波爆发

5) 3c/s棘慢波综合：由一个棘波和一个慢波组成，频率为3c/s，呈普遍性双侧对称同步爆发，HV是诱发此种波形最好的方法。此为失神发作的脑电图表现（图22-2-6）。

6) 慢棘慢波综合：又称癫痫小发作变异型。与3c/s棘慢波综合不同，其频率是在2.5c/s以下，组成此种综合波的棘波实际上是一个尖波，时限＞80ms。其分布可为两侧或普遍对称同步，也可为局灶或一侧性的。其背景活动通常减慢，是Lennox-Gastaut综合征发作间期的EEG特征，也见于慢波睡眠期EEG持续放电癫痫（ESES）。

7) 高度失律：其主要特征为高波幅的慢波、棘波、尖波、多棘波、棘慢波综合等，其波形、波幅、波率极不规则。长程的高波幅活动可能突然被短程低平EEG打断。高度失律是West综合征特有EEG表现（图22-2-7）。

(2) 周期放电：是一种节律性（或近于节律性）的、具有爆发特征的、反复发生的脑电活动，它的存在通常不代表一般的癫痫障碍，而常常是某种严重的、进行性的中枢神经系统疾病的重要特征，如病毒感染、严重的缺O_2性脑病、脑血管意外等。

1) 亚急性硬化性全脑炎（SSPE）：常在疾病的第二阶段出现周期复合放电。其特征为爆发出现的高波幅（100～1000μV）棘或慢波群、棘慢波综合群，持续0.5～3秒，每4～15秒重复出现一次。在同一脑电图描记中，其周期复合放电的表现形式相当恒定和刻板式，且与病人的肌阵挛抽动同步发生。此种周期复合放电是SSPE所特有的（图22-2-8）。

2) Creutzfeldt-Jacob病（CJD）：在疾病的发展阶段逐渐形成周期性放电，为普遍的双侧同步的、连续的、周期性的尖波或三相波，间隔0.5～1秒，时限200～400ms，周期波常伴有肌阵挛，但两者不呈恒定关系（图22-2-9）。

3) 周期性一侧性癫痫放电（PLED）：是以爆发的形式出现的高波幅（100～300μV）尖波或棘波与慢波构成的复合放电，常同时伴有对侧面、手及上下肢的局灶性抽搐。多见于界面性脑梗塞，因此PLED最明显的区域通常在大脑中、后动脉之间的分界地带，即后颞及其邻近区域。

4) 缺O_2性脑病：严重的脑缺O_2，EEG可出现周期性棘波与爆发抑制交替出现，此时脑的功能已降至中脑水平，这对判断预后是十分重要的。

EEG的周期放电虽不是常见现象，但有其特殊性，认识各种周期放电的特点，可以辅助临床做出诊断及帮助判断疾病的预后。

（四）各种疾病的EEG特征

1. 癫痫　EEG在癫痫及癫痫发作类型的诊断以及在外科癫痫病灶切除的定位是十分重要的检查方法，也能帮助评价对治疗的反应及预后的判断。但癫痫是一种发作性障碍，其症状及体征不是恒定的存在，因此神经科医生不能随时得到诊断和治疗所需的信息。在常规EEG20～30分钟的描记中，很多EEG的改变不能获得。新技术的发展，已使癫痫及其发作的加强监测成为可能。主要加强监测的方法：

(1) EEG录像监测系统：是将病人发作时的行为表现及发作期的EEG同步记录的方法。可以同时应用两个摄像机（一个监测病人，另一个对准EEG）及一个特殊作用的发生器来实现这一目的。也可只用一个摄像机监测病人，而EEG是通过电子技术同时记录在录相带上。由于同步记录EEG及病人发作时的行为表现，因此对癫痫发作类型的诊断及与非癫痫性发作障碍的鉴别具有重要的诊断价值。但应选择发作频率高、癫痫发作类型不明确的病例进行此项检查，否则将得不到预期的效果。

(2) EEG的动态磁带记录系统：系采用盒式磁带EEG记录仪，长时间监测病人。通常每个磁带可监测24小时，监测期间病人可自由活动。由于记录时间延长，可获得常规EEG未能得到的信息，从而了解EEG异常的特征，与生理节奏周期的关系，癫痫发作及发作间放电的定量及对治疗的反应。

癫痫的EEG表现已如前述，各种癫痫发作类型及综合征的EEG特点，详见癫痫一章。

2. 脑瘤、脑脓肿及硬膜下血肿　其EEG改变取决于病变的类型及部位。典型的异常是局灶性的，或为慢波或为癫痫发作活动及正常节律的改变等。一般发展迅速的病变（如脑脓肿、转移癌及胶质瘤），特别是幕上病变，EEG异常率最高。约75%～90%的幕上病变，EEG可以准确的定侧。当大脑转移瘤在头部CT扫描尚未显示时，EEG可能显示出局灶的异常。

3. 脑血管病　其所引起的EEG改变，取决于病变的部位和大小，而非病变的类型。如颈内动脉或其大的分支病变，在急性期EEG在相应区域显示正常EEG节律的减少或慢活动的增多。脑深部及脑干的腔隙梗塞，EEG通常是正常的。伴有意

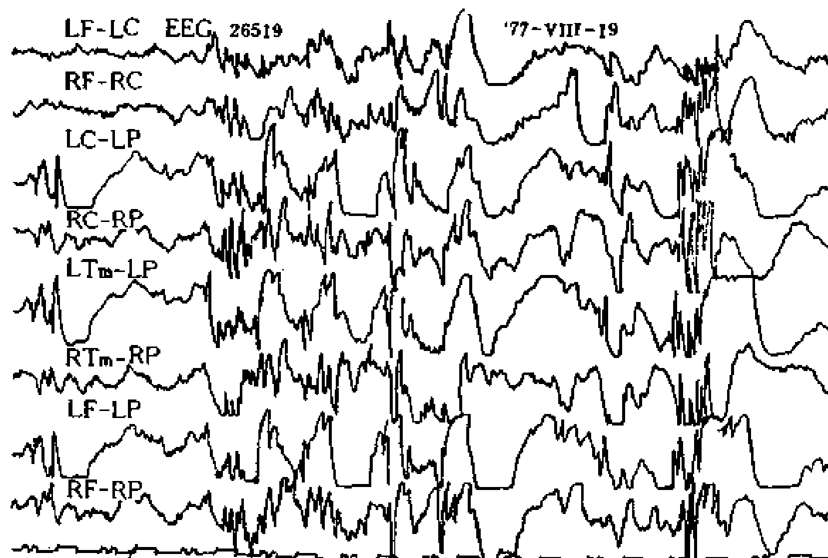


图 22-2-7 婴儿痉挛：患儿男性，7个月，第一胎足月且过二十天，用吸引器助产，当时诊为颅内出血。生后五个月起，患点头及屈曲性肢体痉挛一日数十次。脑电图示高度失律(Hypsarrhythmia)爆发高波幅棘波，多棘波及慢波无一定次序，两侧既不同步亦不对称

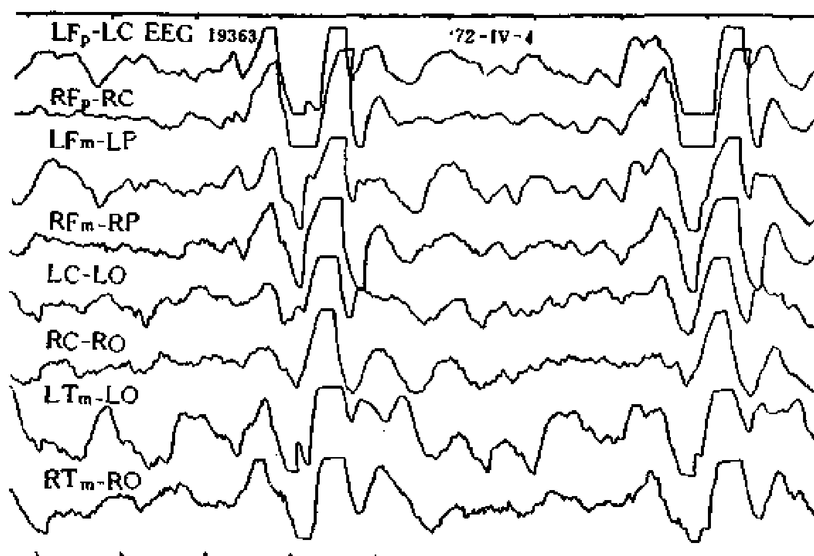


图 22-2-8 亚急性硬化性全脑炎，男，8岁，七个月前发高烧十小时，烧退后走路不稳，说话不清，智力减退，四肢有肌阵挛动作，大小便失禁，有时挤眉瞪眼，四肢痉挛瘫痪，吸吮反射阳性。脑脊液常规正常，麻疹抗体补体结合试验1∶8。血浆麻疹抗体补体结合试验1∶32。脑电图示典型周期性由高波幅慢波所组成的SSPE综合波，有时且有尖波成分，间以低波幅活动或爆发性抑制，两侧睡眠纺锤不对称

识障碍的较大范围的血管病变，与其它原因所引起的昏迷一样，EEG显示非特异性广泛的弥散的慢活动，数日后，脑水肿消退，局灶的电活动显现出来，或为正常背景节律的抑制，或为慢波活动。

与脑瘤比较，3～6个月以后，尽管临床异常依然存在，但半数的病人，EEG恢复正常。

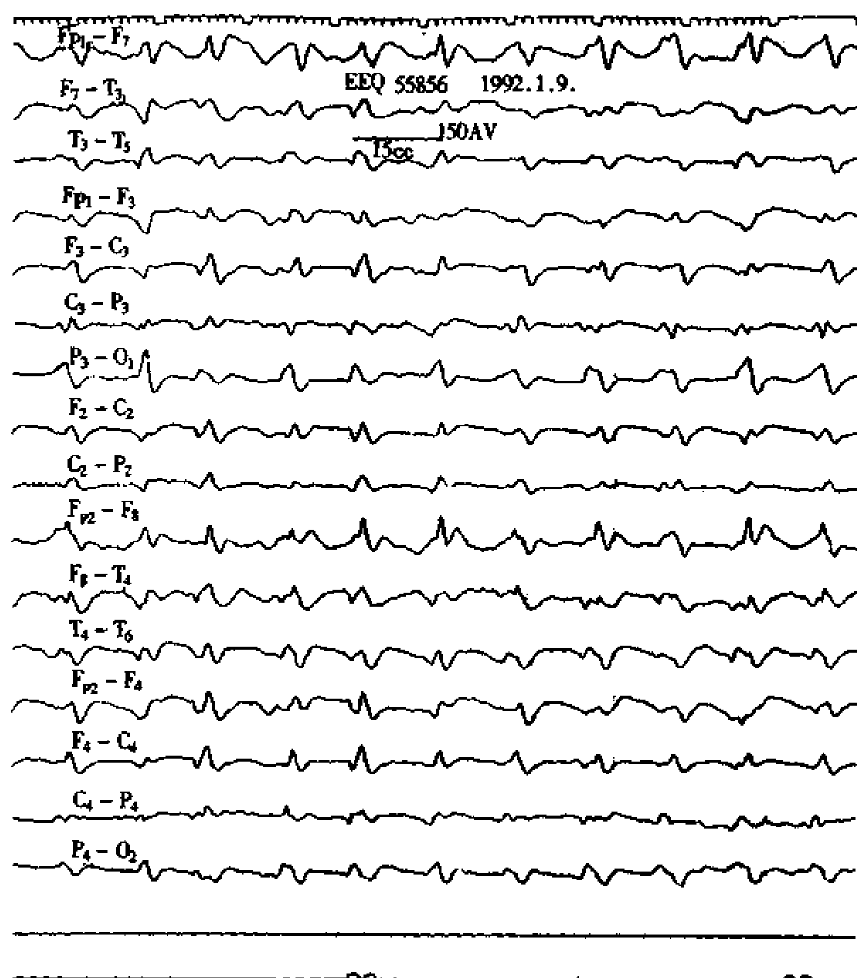


图 22-2-9 Creutzfeldt-Jacob 病
男，63 岁，进行性痴呆半年，脑组织活检提示为 CJD

4．颅脑外伤 脑震荡病人伤后昏迷状态下EEG出现慢波，伤后24小时，大多数恢复正常。脑挫裂伤，局灶性改变往往被普遍性改变所遮盖。数日或数周后弥散或普遍性改变转变为局灶性改变。如果没有癫痫或血肿发生，经数周或数月，这些改变消失。在头部外伤后，动态的EEG检查对癫痫的预测有一定价值。凡异常EEG持续半年以上者，异常EEG加重或播散者，异常EEG消退又复出现者，慢波病灶转变为刺激性病灶者，均需考虑到外伤后癫痫发生的可能性。

5．引起昏迷及意识障碍疾病 有意识障碍的病人，EEG几乎都是异常的，通常表现为EEG的减慢。意识障碍愈严重，EEG的异常愈严重。慢波通常是双侧的、高波幅的，在额区明显。肝昏迷时，爆发的双侧同步的高波幅三相波是其特征。在疑有单纯疱疹病毒性脑炎的病人，EEG局灶的颞部异常，可能为脑活检提供定侧及开始抗病毒治疗提供证据。在病史不清楚的病人，EEG可能帮助医生考虑可能的病因，如双侧同步的三相波可能提示代谢脑病，特别是肝性脑病。明显增多的快活动，可能提示巴比妥类或苯氮二革类药物中毒。

（五）EEG在其它方面的应用

EEG能显示大脑的功能状态，因此愈来愈广泛的应用于现代心血管外科手术过程的监测。在心脏及颈内动脉内膜切除术期间，EEG的改变，特别是波幅的明显减低，需要采取措施去维持充足的脑血流，预防手术期间的缺血性脑损害。EEG也用于监测麻醉期间大脑的功能状态。神经外科可通过皮质电极记录确定癫痫病灶，从而准确地切除生理上异常的组织。

（刘秀琴）

参考文献

1．冯应琨．临床脑电图学．第二版．北京：人民卫生出版社，1980

2．Aminoff MJ. Electroencephalography. In: Aminoff MJ.

Electrodiagnosis in Clinical Neurology. New york, Edinburgh and London: Churchill Livingstone, 1980, 23－66

3. Dinner Ds and Luders Hans. The Electroencephalogram in the Routine Evaluation of Patients with Epilepsy. In: Porter RJ and Morselli PL. The Epilepsies. London, Boston: Butterworths, 1985, 142～173

4. Niedermeyer E and Silva FLD. Electroencephalography. 3rd ed. Baltimore: Waverly, 1993

第二节　肌电图以及有关电生理测定的原理

一、肌电图学

狭义的肌电图学（EMG）研究是以一同心圆针插入肌肉中，收集针极附近一组肌纤维的动作电位，以及在插入、静息期和肌肉不同程度收缩时的电活动。如果收集到的是单个纤维的电位，则为单纤维肌电图（SFEMG）。广义的肌电图学还包括神经传导速度，神经重复电刺激以及H反射、F波等的电诊断学。

人的肌膜在安静时的电位约为90mV，膜内为负性。它去极化时产生终板电位和动作电位。终板电位是由于神经末梢释放出乙酰胆碱与终板后膜上的受体结合后，在局部肌膜上引起去极化而产生的。终板电位达到阈值时，就会产生动作电位(AP)。这时肌纤维AP将沿肌纤维以3～5m/s的速度向纤维的两端扩散。单个肌纤维AP的时限为3～5ms，波幅为＞80mV。EMG是在导电体中，肌膜外记录的一个负性两或三相波。

如果肌膜受损，就可以记录到自发的单纤维放电纤颤电位或不完全的正锐波，如果记录针极远离去极化的肌纤维，它的AP波幅会按距离成比例下降。正常AP在终板电位到达阈值以后才发放。它是在神经控制下才进行的，失去神经支配的肌纤维肌膜不稳定，会在没有外界刺激下自发的发放个别的动作电位，这就是纤颤电位。

通过针极肌电图对躯体不同部位肌肉的测定，我们不但能够了解肌肉病变究竟属于神经源性损害还是肌源性损害，而且能够了解神经源性损害的部位是处在某一条神经上还是某一神经根上；不但可以了解病变是活动性的还是慢性的，而且可以了解病人的神经再生能力如何。在肌源性损害方面，还可以提供有利于肌强直及其分类的诊断和鉴别诊断的依据。

运动神经传导速度（MCV）测定是用电刺激神经干的不同点，诱发出肌肉的动作电位(MAP)，测定MAP的潜伏期、波幅、面积和形状，并且通过测定神经干上不同刺激点之间的距离以及在不同刺激点所得MAP潜伏期之差，计算出该段神经干的运动传导速度（MCV）。

感觉神经传导速度（SCV）是在手指或足趾上放置环形电极，电刺激感觉神经末梢，在近段神经干上用皮肤电极或近神经的针极收集神经AP。同样通过测定神经干上不同刺激点之间的距离以及在不同刺激点所得AP潜伏期之差，计算出SCV。但由于感觉神经AP很小，多须使用平均技术。

为了了解神经肌肉接头传导的状况，传统的方法是使用重复电刺激神经，测定诱发的MAP的波幅变化。该方法对于重症肌无力、Lambert-Eaton肌无力综合征以及其它神经肌肉接头病均为重要的辅助诊断手段。单纤维肌电图（SFEMG）可测出同属一个运动单位中的两条肌纤维之间传导时间的微小差别（颤抖）以及肌纤维的密度，使我们对神经肌肉接头的异常有进一步了解。

二、正常肌电图

(一) 自发电位

在正常肌肉中，极少能在终板以外记录到自发电活动。我们曾在894块健康人的肌肉上寻找，仅在4.3%的肌肉上发现终板以外有一处纤颤电位。在终板区则不同，可以记录到由于自动随机释放乙酰胆碱而产生的微终板电位。因此只有终板区以外出现的纤颤波才有病理意义。

(二) 随意收缩

所有的肌肉在随意收缩时，通过运动皮层细胞的兴奋，传导到脊髓前角细胞和它们支配的肌肉，而引起肌肉AP，由一个前角细胞兴奋所引起的，称为运动单元电位（MUP）它是由同心圆针极收集到的一个前角细胞所支配的肌纤维电活动的总和。MUP的时限反映这个运动单元（MU）的范围大小，一般是稳定的。在正常人不同的肌肉中，MU的大小有很大不同。因此MUP的正常值需要各作个别的测定。另外，在同名肌肉中的MU大小也还有细小的差别。因此，应测定同一块肌肉的20个不同的MUP，取其平均值，以期得到较为准确的数据。这里包括平均时限、平均波幅和多相波(4相以上的波形）的百分比。

募集现象是记录受试者肌肉在加强收缩时MUP的多少和它发放频率的快慢。在弱收缩时有

阈值低的较小的Ⅰ型纤维MU的发放，其频率为5～15Hz。在强力收缩时，原来已发放的MU频率加快，又加入新的阈值高的大Ⅱ型纤维MU。正常人最大力收缩时，EMG呈现密集的、快速发放的许多个MUP，已经不能被区别清楚，所以称为干扰相。它的密集程度与发放的MU数量有关。我们可以由此来估计MU脱失的程度。

三、异常肌电图

神经肌肉疾病在EMG中可见到异常自发电位或异常MUP，或者两者均有。异常自发电位包括纤颤电位、束颤电位、肌强直放电、肌强直样放电(或称复形重复放电)、肌纤维颤搐、痛性痉挛和神经肌肉强直放电等。异常MUP包括神经源性和肌源性损害，前者为平均时限增宽，平均波幅增高以及多相波增多，后者为平均时限缩短、平均波幅减低以及多相波增多。大力收缩时，前者有MU脱失现象而波幅增高，后者可见低波幅的干扰相。

EMG所见还应结合其它有关电诊断学的结果，如MCV、SCV、F波、H反射以及躯体感觉诱发电位（SEG）和MEP，经综合分析才能对临床有较大帮助。

四、神经传导速度测定

神经传导速度测定（NCV），操作比较简便，现已成为准确可靠的周围神经功能测定的方法。它不但能够客观地测定出病损，而且可以比较准确的测定出受损部位。它是测定神经中直径最大，传导最快的纤维。

NCV测定受肢体温度的影响，在29℃～38℃之内，每增长1℃，传导速度增快2.4m/s。在逐渐冷却肢体时，每减少1℃，末端潜伏期增长0.3ms。所以把受试者肢体的体温控制在34℃或保持实验室温度在25℃左右为适宜。NCV在下肢比上肢慢，在远端比近端慢。NCV随年龄改变而改变。婴儿期3～5岁时，传导速度只有成人期的一半。婴儿发育不全的情况下，还要慢一些，在30～40岁以后，NCV开始减慢，到60岁时约减慢10m/s。

NCV是了解周围神经病的重要手段。它对病情的严重程度，部位以及鉴别轴索与脱髓鞘性损害，均有很大帮助。脱髓鞘病变时CV明显减慢；波幅明显减小而CV正常是轴索损害的表现。研究工作已经证明，神经病理变化与NCV的变化是一致的。

（汤晓芙）

第三节 脑诱发电位原理

在临床上使用的脑诱发电位一般是指电刺激视觉、听觉或躯体感觉系统所记录到的由脊髓、脑干、丘脑或大脑皮质的一组神经元或神经束所发出的电活动。在头皮上用脑电图皮肤电极所记录到的脑诱发电位是微小的，约在0.5～20μV之间，而作为背景活动的脑电图电位大约为50μV。因此，必须有一种特殊的技术将诊断所需要的诱发电位摘出，这种技术称为平均技术，它需要分析叠加100～1000次电刺激后的一段记录。在记录中，那种与电刺激无连锁的，时而正性时而负性的随机变化，在多次重复中相互抵消。于是，与刺激有时间连锁的诱发电位就越来越清晰地显露出来。这就需要有精确的放大器，要使头皮电阻和电刺激伪差都控制到最低限度。脑诱发电位可以为临床提供有关神经系统传导通路障碍的灵敏而客观的信息，作为临床检查的有价值的补充。不过，它们没有病因诊断的价值。

一、视觉诱发电位

视觉诱发电位（VEP）是使用棋盘格翻转刺激，在头枕部获得的诱发电位。在测定时，使病人注视一个不断翻转的黑白格相间的棋盘格屏幕或电视机，于是在病人头颅后枕部就可以记录到一个典型的三相波。电位中的正波潜伏期在95～115ms之间，该正性波通常被称为P100。N75至P100电位的波幅约为10μV。测定各波的潜伏期、电位时限以及波幅。其中潜伏期是最有用的。VEP需分别测定双眼。一个单眼的异常说明该眼的视神经即视交叉前有传导障碍。如果在枕部中央及左右两侧均安置记录电极，则可以分析两眼的VEP异常是交叉性的左右不对称还是不交叉的左右不对称。前者提示视交叉的病损而后者提示视交叉后的病损。VEP异常主要表现为潜伏期延长及波幅减小。在一般综合性医院中，VEP异常最多见于视神经炎，后者往往是脱髓鞘疾病多发性硬化的一种表现，因而有助于诊断。在眼科方面则需要同时测定视网膜电图，以排除视网膜及其前部的病变。

视力减退如果不在0.1以下，就不会严重影响VEP的测定。但病人必须合作，应在20分钟内安静稳坐，并注视棋盘格。对不合作的病人不能测定VEP。

二、脑干听觉诱发电位

由于脑干听觉诱发电位（BAEP）的波幅只有0.5μV，远比VEP的波幅小，所以比VEP更难测定。BAEP是由耳机发出拍击声响诱发的。无需病人合作，不论病人是在清醒或昏迷状态中均可以测定。但若病人动作过多，就会由于动作和肌电伪差而使BAEP不能清晰地显示。对婴儿和儿童均可测定BAEP。BAEP是经过平均技术在刺激后10ms内呈现的七个波，又称短程BAEP。这七个波分别代表着听觉通路上主要是脑干的不同水平，即：Ⅰ波代表听神经，Ⅱ波代表耳蜗核，Ⅲ波代表上橄榄体，Ⅳ波代表外侧缔系，Ⅴ波代表下丘，而Ⅵ波和Ⅶ波代表较高的听觉中枢。在以上各波中，对于Ⅴ波的起源的看法还有争议。有的学者在人脑干的手术过程中，发现Ⅴ波不代表下丘而代表外侧缔系，Ⅳ波则代表上橄榄体。由于Ⅵ和Ⅶ波在正常人中出现率只有60%，因此临床价值不大。

如果有病灶处在两个波之间的脑干部位将会延迟或阻滞其后的电位出现。各种病损如血管障碍，脑桥中心溶解，闭锁综合征或一氧化碳中毒等，只要脑干受累，均可引起BAEP异常。病损前方的通路是正常的。但其后的波形则或延迟或减小，或完全阻滞消失。利用BAEP推断病灶位置，常常能够得到病理的证实。BAEP对于听神经瘤、多发性硬化、病因不明的昏迷病人以及需要确定是否有脑疝或脑死亡，都是有价值的。也可以用此项测定诊断听力障碍，主要表现为Ⅰ波潜伏期的延长和波幅减小，如有听力障碍，其它波的潜伏期和波幅均可改变。因此应该注意正确解释。不要误解为中枢段的损害。

三、躯体感觉诱发电位

躯体感觉诱发电位（SEP）是对肢体末端粗大感觉纤维进行微小的电刺激诱发而来的向心性的冲动，可在躯体感觉上行通路的各个层次被记录出来。记录到的电位将反映通路中的周围神经干、脊髓后束和有关的核、脑干、丘脑、丘脑皮层放射以及皮层感觉区的功能。通路中任何一个部位受损，都会影响到其后各层的电位。因此，这可以对病损诊断和定位诊断提供依据。

脑诱发电位除了作为辅助诊断外，它们也已成为在手术过程中有效地监视神经、脑干和脊髓功能的手段。由于BAEP和SEP不受全身麻醉或大剂量安眠药物的影响，因而适用于测定昏迷病人神经系统的功能。

长潜伏期的听觉、视觉、或躯体感觉诱发电位、例如P_{300}，已经被证明与注意力集中和认知能力有关，在临床上开始应用。

四、运动诱发电位

运动诱发电位（MEP）是EP中在80年代后的最新进展。80年开始应用快速高电压电经颅刺激运动区，在肌肉上收集肌肉动作电位。不过，因为电刺激有一定的疼痛，所以不受病人欢迎。1985年磁刺激器问世，克服了这种缺点，它能无痛无创地经颅刺激诱发皮质运动区引起兴奋，并且经运动下行通路至脊髓、前角细胞、周围神经到达肌肉引起肌肉动作电位。这种动作电位很大，无需平均技术。如果对运动传导通路的不同层次进行刺激，可分别获得中枢段、周围神经的近端段和远端段的神经传导功能状况，这就有利于对它们的客观了解。MEP对了解运动传导通路的中枢段功能提供有价值的数据。用以测定神经根和周围神经近端段也是有价值的。对周围神经一般不如传统的运动传导速度测定那样准确。不过，对于儿童以及连续观察，由于它无痛无创，方便使用。

（汤晓芙）

第四节　肌电图和脑诱发电位的临床应用

一、肌电图以及有关电生理的临床应用

（一）运动神经元及周围神经病

1. 运动神经元疾病　在肌电图（EMG）实验室工作中最常见的一种脊髓病是前角细胞疾病。这种疾病，根据临床及家族遗传史，一般分为运动神经元病和脊肌萎缩症，此外也有一部分病人是由于感染、中毒引起的。小儿麻痹症，自从1950年使用疫苗预防后，病例明显减少，不过在我国仍有所发现，尤其是在边远地区。至于小儿麻痹后遗症，如不小心也会误诊。脊髓空洞症如果累及前角细胞，它的临床症状，与运动神经元病相仿，但只要详细检查感觉，就会发现有选择性的节段性分布的痛温觉障碍。

（1）运动神经元病（MND）：在欧美各国，MND、帕金森病和老年性痴呆是最常见的三种老年疾病。在我国虽比较少见，但仍是40岁以上多

见的神经系统疾病。在EMG上，早期表现为大力收缩时运动单元减少，而在起病2～3周以后可见纤颤电位和束颤电位。慢性时则可见运动单元电位（MUP）的时限延长，波幅增大，多相波增多、有晚成分电位等神经源性损害和侧支芽生使运动单元支配范围扩大的表现。病情的严重程度与纤颤电位的多少、分布是否广泛以及肌肉动作电位（MAP）波幅减小的程度都是相关的。虽然运动传导速度（MCV）可以减慢，MAP的波幅可以减小，但感觉传导速度却毫无影响。本病EMG异常比临床上肌萎缩分布广泛得多。一般来医院就诊的病人，大多在三个肢体以上可发现上述EMG异常，颅神经中多见第10、11及12对神经核受损，而眼外肌神经核受累则很少见。因此，舌肌及胸锁乳突肌常在EMG测定中发现纤颤电位以及MUP的变化。病人常易疲劳，表明神经肌肉接头障碍，MAP有一过性波幅变大变小。对于病情进展迅速的病人，作神经重复电刺激时，可见到MAP的波幅递减现象。单纤维肌电图多见肌纤维密度增加以及颤抖（Jitter）增大。由于脊髓运动神经元池的兴奋性增加，H反射容易引出。为了与其它疾病相鉴别，免于误诊，对于这一致命性疾病作电生理诊断应明确具备以下几点：①在上、下肢三个肢体或上肢加上球部肌肉发现纤颤电位；②MUP的时限和波幅增大；③大力收缩时MUP减少；④MCV正常或轻度减慢，但MAP可以明显减小；⑤SCV完全正常。进行性球麻痹型虽然在临床上似乎只局限在球部有表现，但通过EMG可揭示它同样在脊髓前角细胞有广泛的受累。有家族史的脊肌萎缩症，虽然由于发病年龄不同和受累肌肉分布不同而分为许多亚型，但它们在神经电生理上的表现与上述大致相同。有时由于神经损失与神经再生同时存在，以至MUP可有大有小。EMG在MND的确诊上有重要价值，尤其是对为数占1/4的，以单肢肌萎缩为首发的病例更是如此。

（2）Jakob-Creutzfeldt病：EMG的所见与MND相同，因为它有传染性，所以必须注意在EMG测定后净手和进行消毒，并抛弃用过的针极。

（3）小儿麻痹症：在急性期间，EMG中仅可见有大力收缩时募集的MUP数量减少。当轴索退变后出现纤颤电位。神经再生过程中纤颤电位逐渐减少而出现时限长而波幅高的MUP。EMG发现的神经源性损害比临床表现的广泛。MCV多正常，而MAP波幅减小，减小的程度与肌萎缩的程度相一致。SCV无改变。

（4）脊髓空洞症：如果脊髓空洞症所在的节段累及前角细胞，相应的肌肉EMG就有纤颤电位和时限长波幅高的MUP。一般MCV正常而MAP可以减小。临床上虽然有明显的痛觉减退甚至消失，SCV还是完全正常的。这说明损害在后根结节的近端。

2．神经根和神经丛疾病

（1）颈神经根损害：引起颈神经根损害的原因很多。颈椎病多累及C_5和C_6神经根。颈椎间盘脱出多有外伤史，如在C_5和C_6之间脱出将压迫C_6神经根。神经根撕脱最常见的是由于由上而下对神经丛的压力，造成C_5和C_6神经根撕脱。临床上可表现C_5和C_6所支配的肌肉萎缩无力。皮肤感觉消失等。EMG对颈神经根损害可以提供客观的，有价值的依据。由于一条神经根分别参与几条不同的周围神经，后者发出的运动纤维直接支配相应的肌肉，而感觉纤维则先上行经过后根神经节换元而后进入脊髓。所以，颈神经根损害的EMG主要表现：①在同一条神经根所分布的不同周围神经所支配的肌肉中发现神经源性损害；②MCV多数正常；③SCV完全正常；④SEP虽然见到Erb点电位正常，但C_7和皮层电位的潜伏期延长，波幅减小甚至完全消失。

（2）臂丛损害：臂丛损害可以直接由于难产婴儿的手臂被牵拉而引起。也可以来自肱骨骨折和肩关节脱臼。此外，长时间的手术麻醉引起头部位置过度延伸或冠状动脉搭桥，颈静脉插管时也都可以引起臂丛损害。原发的臂丛神经病需与何杰金病、红斑性狼疮、慢性压迫性臂丛神经病等相鉴别。肿瘤引起臂丛神经损害时，常伴有疼痛和Horner征。还应考虑到腋区的放射治疗以及胸腔出口综合征引起的臂丛神经损伤。由于臂丛受损的部位不同，临床表现也不同。臂丛上干的受损往往是由于抬重物受压而引起的。下干受损常见于肿瘤的淋巴结转移，也可以由于局部外伤和肺尖肿瘤压迫而引起。内索受损多见于胸出口综合征和肿瘤的淋巴结转移，后索损害则多见于肩关节脱臼。EMG测定有助于了解臂丛损害的分布范围，严重程度和病程长短。如果有如下情况：①肢体远端的MCV和SCV正常，而MAP和SAP明显下降；②通过受损部位的NCV减慢。则可以提示臂丛局部有脱髓鞘病损，可伴有或不伴有轴索损害。其中SAP是最为灵敏的。

（3）腰骶神经根病：腰骶神经根受损常在出椎间孔处，而神经后结节前的根都在椎管腔内的蛛网

膜下腔内形成马尾。因此，对于此处神经根病变，在临床诊断上和神经电生理测定上都比上肢困难些。$L_{1,2,3}$神经根很少受累。L_4神经根受损时，疼痛放射到膝内侧，直至内踝。L_5神经根受损时，疼痛由臀部向下后侧放射，直至大小腿外侧，足背和1~4足趾。S_1神经根引起的疼痛向大小腿后侧后足外侧放射，S_2和S_3神经根则引起大腿后内侧以及肛门周围和生殖区的疼痛。L_4受损影响膝反射，S_1受损影响踝反射和H反射，S_2受损影响足踝反射。根据临床表现，EMG可以发现受损根所支配的肌肉上呈神经源性损害，而其它未受损的根则没有这种表现。NCV示SCV完全正常。MCV正常但MAP减小。这对于鉴别根与周围的神经病变是有意义的。

(4) 腰骶神经丛病变：腰丛和骶丛是各自独立的。在腰丛受损时，膝反射减弱，感觉障碍扩展到$L_{2,3,4}$节段。肌无力不仅及于屈胯和伸膝，而且内收大腿也无力。骶丛损害在临床上与坐骨神经损害相同，但同时并有臀肌受累，有时肛门括约肌也受累，骨盆骨折是最常见的病因。肛门、前列腺以及妇科盆腔肿瘤、都可以浸润到此丛。转移肿瘤如白血病或其它血液病引起的血肿以及淋巴肉芽肿等，还可以引起疼痛和麻痹。神经电生理测定在相应的肌肉上有纤颤电位和神经再生的所见，NCV见MAP和SAP的波幅减少。EMG如发现上腰段多神经根支配的肌肉（其中包括脊旁肌、臀大中小肌以及髂腰肌）有神经源性损害，见到大力收缩时MUP数量减少，多个神经支配的肌肉中有纤颤电位、远端NCV中MAP和SAP减小，根处NCV减慢，F波潜伏期延长，H反射消失或潜伏期延长，则有利于腰骶丛受损的诊断。

3. 多发性周围神经病和单个神经病　多发性周围神经病是周围神经中最多见的。病因很多。诊断主要靠病史和神经电生理测定，包括EMG和NCV。后者可以反映病情的严重程度，分布状况以及主要的病理变化，是轴索性损害还是脱髓鞘改变，由于临床上多不能显示典型的手袜套分布的感觉障碍，远端肌无力以及腱反射减弱，所以，需要借助电生理测定来帮助诊断。不过，为了确定病因还需要通过其他辅助检查。

如果属于单神经病变而且是局部受损，诊断明确后应确定是否需要手术治疗。如属于多发性单神经病，则应鉴别是轴索型还是脱髓鞘型。遗传性疾病在各个肢体的末端有一致的临床和电生理损害。如果属于脱髓鞘性多发性神经病，则近远端、左右侧、上下肢受损程度不一致，而且有神经阻滞现象，即NCV近端局部减慢，MAP和SAP减小，而受损远端NCV和NAP均正常，除了传统的EMG和NW测定外，同时作F波、H反射、瞬目反射、SEP、MEP，可提高异常率，如果能在周围神经的远、近端都进行刺激，则NCV的价值可以明显提高。

4. 单神经病与嵌压综合征　这一组疾病在临床上也很多见，如面神经麻痹、副神经损伤、桡神经上臂段的星期六麻痹，正中神经的腕管综合征以及尺神经的肘管综合征、临床诊断上有时有困难。例如病人常常不能明确说出感觉障碍的分布，尤其是上肢各神经的分布都有重叠。如果是外伤引起的肩部损伤和骨盆损伤，分辨各条神经有否损伤也是困难的。EMG对于这组疾病则可以明确地呈现受损神经所支配的肌肉有神经源性损害，而其它临床神经所支配的肌肉则无此现象。NCV可以测出神经受压部位有脱髓鞘引起的传导减慢和神经阻滞所致的AP波幅减小。NCV也可以辨别单独神经和多神经病。

(二) 神经肌肉接头病

1. 重症肌无力（MG）　在MG的诊断中，重复神经电刺激（RNS）引起的MAP波幅递减现象占病人的41%~95%，这是诊断的要点之一。其中，尺神经支配的小鱼际肌不如近端腋神经支配的三角肌和面神经支配的眼轮匝肌灵敏。EMG可见MUP的波幅和波形不稳定和肌原性损害。单纤维肌电图是最灵敏的测定，在临床上肌肉仍有力以及RNS测定正常者中，SFEMG也可能测出颤抖增宽的异常现象。

2. Lambert-Eaton肌无力综合征　重复神经电刺激测定是对该病必不可少的诊断手段。典型表现是起始MAP波幅很小，而SAP正常，低频刺激时呈现波幅递减现象，而在高频刺激（10~20Hz）时，MAP波幅递增50%~200%，最高可达800%。上述电生理变化可以在临床表现力弱很轻微时就出现。SFEMG呈现颤抖增宽以及阻滞现象。由于这种综合征50%合并恶性肿瘤，尤其是小细胞肺癌，而且不少出现在发现恶性肿瘤之前，因此、早期诊断这种综合征对于早期发现恶性肿瘤是十分必要的。经重复高频电刺激，示MAP波幅递增100%以上就有诊断价值。

其它如蜱致瘫痪，卡那毒素、新霉素、普鲁卡因和青霉胺中毒，都可以有如同MG一样的临床表现和电生理所见。MND和周围神经病在神经再生

过程中有乙酰胆碱储存的减少，而且新生神经末端传导较慢，可以有低频 RNS 时 MAP 波幅递减现象。在肌膜不应性增强的肌病如肌强直和周期性麻痹等疾病中，也可以有 MAP 的波幅递减现象，但它与 MAP 的波幅在第五或第六个波时递减到最低，以后波幅常逐渐恢复或保持稳定的 MG 有所不同。

3. 肉毒毒素中毒　此病在我国虽已明显减少，但仍时有所见，主要是肉毒杆菌外毒素的作用，其中 A、B、E 型可以对人体致病。临床表现为一群同时食用未煮熟的食物和罐头食品者同时发病，有腹泻、恶心、呕吐，以后出现颅神经运动麻痹，渐发展到四肢和躯干肌肉麻痹。电生理测定发现 MCV 的 MAP 明显减小，在高频 RNS 中有 MAP 波幅递增现象。SFEMG 呈现颤抖增宽和阻滞现象。用肉毒毒素治疗眼睑痉挛，也可以在肢体的肌肉上发现 SFEMG 同样改变，说明毒素可以扩散到全身肢体肌肉中。

（三）肌病

在包括遗传性的原发性肌病中，进行性肌营养不良是主要的，此外，还有代谢性、内分泌性、中毒性以及炎性肌病。在诊断与鉴别诊断中，除了家族遗传史，病程和肌无力、肌萎缩的分布等要点以外，还要进行 EMG、血清肌酶谱如肌酐磷酸激酶和肌肉活检的组织学、组化和电镜测定。EMG 及其他有关电诊断学测定可以帮助判断是肌病还是神经源性疾病，还可以客观的更深入地了解疾病在全身的分布，以便诊断和分型。在主要为肌源性损害的 EMG 中，偶尔也可以并有神经源性损害。这样的合并出现，多发生在疾病晚期。典型的 EMG 呈肌源性损害。插入一般为正常，如纤维化严重时，可以缩短。静息期病程早期可见纤颤电位和正锐波。MUP 为短时限，低波幅和多相波增加。这是由于随机性肌纤维的丧失所致。大力收缩时是低峰峰值的干扰相。对于轻病人，最好应用 20 个不同的非多相 MUP 平均时限和波幅测定，并与同年龄组比较，以提高异常率。进行性肌营养不良 Duchenne 型与多发性肌炎相比较，后者的纤颤电位更多。在先天性肌病中，除肌源性损害外，也可以有纤颤电位和少量宽大的 MUP，有时还可以有肌强直放电。Pompe 病经常有肌强直和肌强直样放电。McArdle 病在痛性痉挛肌肉收缩情况下，EMG 呈静息状态，而发作间期 EMG 是正常的。

以肌肉异常活动为特征的肌病，如肌肉僵直，肌肉痉挛，肌肉抽搐以及阵发性肌无力，虽然一向都被列在肌病中，但它们的病损所在可能是中枢神经、周围神经干、轴索末端或肌膜。肌强直放电可以在萎缩性肌强直、先天性肌强直、副肌强直以及高钾性周期性麻痹中出现。它是一连串自发的电位，有明显的频率和波幅的变化，伴有轰炸机俯冲样声响。它是由于肌膜的过度兴奋所致。临床上随意肌收缩以后，不能自如地迅速松弛。由于周围神经障碍所致的神经肌强直（Issacs 综合征）和 Schwartz-Campel 综合征可以引起不自主的肌肉收缩。僵人综合征则是中枢神经引起的自发性肌肉持续性收缩，其它还有肌肉痉挛，肌肉抽搐、半侧面肌痉挛、钙缺乏引起的手足搐搦和破伤风引起的牙关紧闭、肌肉抽搐。可用电生理的方法测定自发电位的特点，也可以配合神经阻滞来判断自发电位来自何处。无论是高血钾或低血钾性周期性麻痹，在麻痹发作时，MCV 中 MAP 的波幅随着麻痹的加重而下降，在麻痹恢复时波幅也随之恢复正常。但晚期病人可以有近端肌肉 EMG 呈肌源性损害改变。

二、脑诱发电位的临床应用

（一）躯体感觉诱发电位的临床应用

短潜伏期躯体感觉诱发电位（SEP）很少受到意识状态的影响，其周围和中枢的解剖传导通路已经很清楚，对于其主要成分的起源也已比较明确。

1. 周围神经病损　与肌电图（EMG）和肢体感觉传导速度（SCV）相比较，SEP 只能反映本体感觉的粗大纤维的情况，不如 SCV 灵敏。一般临床上只在周围 SCV 不能测出的时候，利用 SEP 的中枢放大作用，以期测出波形，但对近端神经，如神经丛和神经根，SEP 可以作为 SCV 的补充。

2. 椎骨病（包括颈椎病及腰椎病）　腰椎病主要影响神经根（马尾），而颈椎病则常累及神经根和脊髓。SEP 的测定对这两方面都可提供信息，有助于了解病情和疗效观察。

3. 中枢神经通路病损　脊髓病损如累及后索，多有 SEP 中 $N_{13}P_{14}$ 段波间期延长以及 P_{14} 以后的皮层波波幅下降。SEP 对脊髓外伤之程度的判断有明显的价值。

脑干病变可以影响到起源于延髓的 P_{14}，使之消失。但若病损在脑桥，则 P_{14} 可以保存完好而 P_{14} 以后的皮层电位的潜伏期延长和波幅下降。丘脑出血也同样可见 P_{14} 完好而代表皮质顶叶的 N_{20} 以及其后的波都消失。

对于大脑半球病损时 SEP 的情况已经研究得

很多。在有深感觉障碍的脑血管病患者中，SEP 能对中央沟前后的病灶定位有帮助。但 SEP 与病灶的大小、病情的轻重无关。主要取决于病灶是否在 SEP 的传导通路上。

4. 多发性硬化（MS） 在 MS 中，SEP 的异常率在确诊型中高达 68%～96%。我国报道为 71.1%，并能发现亚临床病灶。在血浆透析疗法前后作测定发现 SEP 与临床恢复的相关性比 VEP 和 BAEP 为优。

5. 昏迷和脑死亡 在昏迷病人中，SEP 的 N_{20} 和 P_{25}复合波双侧消失，表明预后不良。在脑死亡病人中，上肢 SEP 表现为 N_9 存在而皮质电位消失。它与 BAEP 短程波消失、脑电图电静息一样，均对脑死亡的诊断有价值。

（二）脑干听觉诱发电位（BAEP）的临床应用

脑干听觉诱发电位反映第八对脑神经和脑干听觉通路的传导功能，凡是累及这条通路的病损，都可以影响传导通路的各波。但对 BAEP 的判断，首先要确定周围听力是否正常，如听觉受损，刺激就无从到达第八脑神经，因而反映其后通路上各点功能的电位的潜伏期（包括绝对潜伏期和波间潜伏期）和波幅都会受到影响。因此，在测定 BAEP 之前，先要测定听阈（SL）作为给予刺激量的参考。一般给予 60～70dB、BAEP 异常的依据是波的绝对潜伏期、波间期、波幅以及波形的改变。

1. 听觉损害 听觉器官严重损害造成的耳聋，可以引起 BAEP 中Ⅰ波波幅明显下降和潜伏期延长，同时也可以影响其后各波的波幅和潜伏期，甚至引不出任何波形。

2. 听神经瘤 由于听神经瘤生长的部位（靠外侧或内侧），大小以及对相邻神经组织与血管的压迫程度各不相同，以至 BAEP 可以有多种不同的异常变化，Ⅰ～Ⅲ或Ⅰ～Ⅴ波的波间潜伏期延长较为特异，但也可能全无反应；仅有Ⅰ波或（和）Ⅱ波；选择性缺乏Ⅲ波或Ⅴ波以及Ⅲ波潜伏期延长。

3. 小脑脑桥角其他肿瘤 对岩骨嵴和天幕脑膜瘤，BAEP 常见Ⅳ波和Ⅴ波先行消失。

4. 脑干内肿瘤 多见 BAEPⅢ、Ⅳ、Ⅴ波消失或Ⅲ～Ⅴ波波间期延长。

5. 多发性硬化 曾有人认为在欧美的 MS 病人中 BAEP 的异常率是各种 EPs 中最高的，而我国 MS 病人中 BAEP 异常率不高，仅为 39.5%，这比 VEP 和 SEP 异常率都低。尽管如此，BAEP 测定可以在临床上无脑干损伤的病人中发现 BAEP 异常。MS 病人的 BAEP 异常的特点为Ⅴ波受累最多见，占异常中的 81%～87%，如果认为Ⅴ波是起源于外侧丘系，则正好表明损害符合 MS 白质脱髓鞘的病理特点。

6. 其他脑干疾病 其他脑干脱髓鞘病、血管病都可有 BAEP 中枢段异常。

7. 脑疝 在小脑扁桃体压迫脑干时，BAEP 就可有相应程度的异常变化。因此，BAEP 可以作为脑疝的预后观察指标。

8. 昏迷与脑死亡 巴比妥类或其他多种安眠镇静药物中毒引起的昏迷，只要没有引起脑干损害，BAEP 就多是正常的。对临床上诊断为脑死亡者，其 BAEP 可呈三种表现：①各波均未引出；②仅见Ⅰ波；③仅见Ⅰ波和Ⅱ波。能见到Ⅰ波者约占 23%～41%，在无Ⅰ波时应排除外耳疾病。

（三）视觉诱发电位（VEP）的临床应用

目前最多被选用而且价值最高的 VEP 是以棋盘格翻转作为刺激的。在记录方法上以同时在枕部正中以及枕部两侧记录为好。有了枕部两侧的记录，就便于作出定位诊断。判断 VEP 异常的主要根据有：①P_{100}波峰的绝对潜伏期延长；②P_{100}潜伏期两眼间相差值增大，一般上限为 8～10ms；③波幅异常：两眼间相差大于 50%；④VEP 电位消失；⑤P_{100}波形分布异常，视神经病变只表现在病侧眼受刺激时，枕部正中以及枕部两侧记录到的 VEP 均有相似的异常。视交叉处受累时出现“交叉性不对称”，即刺激左眼时，左侧枕部 VEP 不正常，右枕部 VEP 正常，而刺激右眼时右侧枕部记录的 VEP 不正常，左枕部的正常。如在视交叉以后的病损，则在左右眼刺激，左右枕部的 VEP 呈“不交叉性不对称”，即无论左眼或右眼刺激，均在一侧枕部记录出现异常 VEP。

1. 视神经炎和球后视神经炎 VEP 对于发现这两种脱髓鞘性疾病是很敏感的，可有 90% 的 VEP 出现异常。临床上视力好转与 VEP 恢复是相一致的。但即使视力已完全正常，而 VEP 的 P_{100} 潜伏期往往仍有一定的落后。

2. 多发性硬化 VEP 在 MS 病人中有较高的异常率。这异常率的国外报告为 34%～93% 不等；在国内为 70.7%～75.7%，最多见的是单眼或双眼的视神经脱髓鞘病变，VEP 中 P_{100}潜伏期延长。VEP 对于发现亚临床病灶价值最大。

3. 压迫性病变 当颅内压增高压迫视神经后 VEP 能早期出现异常，甚至在视力下降之前出现。VEP 异常表现在波形畸变和波幅下降，P_{100}潜伏期延长，但不如 MS 的明显。鞍区占位性病变 VEP

异常率很高，其特征是波幅明显下降，呈现“交叉性不对称”分布，手术后随访可发现视力好转时VEP也好转。

4. 视交叉后病变 VEP呈现“不交叉性不对称”异常。这种结果在脑梗塞和脑肿瘤方面均有报告。但健康人中也常有两侧VEP不对称，因此“不交叉性不对称”并不是一个很可靠的指标。两侧枕叶病变引起的皮质盲病人多有VEP消失，但也有一些病人VEP仍存在或呈现为正常VEP，或为P_{100}潜伏期延长。因此，VEP诊断皮质盲的价值是有限的。

5. 其它系统性疾病 脊髓小脑变性，Friedereich共济失调、肾上腺白质营养不良、腓骨肌萎缩症，都有报告发现VEP异常的。帕金森病人也能发现VEP的P_{100}潜伏期延长，而且病情的严重程度与VEP的异常程度有相关。这种结果可能与病人视网膜的丛间层中多巴胺能细胞传导障碍有关。

6. 癔病与诈病 VEP可以用来诊断疑为诈病性视力丧失。如果是诈病，一般都可以测出正常VEP；相反，如果VEP测出明显异常，就可确诊属于某种器质性病如MS。

（四）磁刺激运动诱发电位（MEP）的临床应用

目前已被认为对于多发性硬化、运动神经元病、颈椎病、脑血管病以及运动神经纤维损害为主的运动中枢传导，神经根神经病等有辅助诊断的价值。

1. 多发性硬化（MS） 在MS病人的测定中，MEP的异常率比VEP、BAEP和SEP都高，约为86.7%～72%。MEP异常率与临床确诊程度呈正性相关；与锥体束有明显相关；在发作期明显高于缓解期。国内报告MEP与VEP异常有明显相关，而国外未见有同样报告，这一点与我国视神经脊髓型多见的现象是一致的。MEP也可以发现亚临床在运动中枢传导通路上的病灶。MS病人的MEP异常主要表现为中枢段传导异常延长，或经颅刺激虽经易化仍未能测出肌肉动作电位。

2. 运动神经元病（MND） 在MND病人中，当中枢运动功能障碍被严重的周围神经受累所掩盖时，MEP对前者的判断有重要作用。MEP异常主要为中枢运动传导时间（CMCT）延长。但是否有MEP异常，还要看病侧是否有锥体束受损，其异常率为53%，而CMCT的延长不如MS的明显。

3. 颈椎病 对临床上常见的中老年退行性病变、颈椎病，用MEP测定可以客观地证实神经根以及脊髓侧束的受损。与SEP同时测定更好，可以辅助诊断，了解病情的严重程度以及观察手术疗效。

4. 脑血管病 在脑梗塞引起明显瘫痪的病人中，MEP在受损侧可见CMCT延长或MAP消失，或波幅明显下降。但对于急性期大面积脑梗塞病人要慎重，已有测定后出现继发性脑出血的个例报告。

5. 共济失调 研究证明Fredereich共济失调病人，MEP的CMCT异常占91%；家族性小脑共济失调中早发性的占70%，而迟发性的只占38%。

6. 面神经麻痹 已发现用磁刺激头颅额叶、顶枕部可刺激到面部运动区、面神经干的颅内部分。对面肌麻痹的损害定位以及Bell麻痹的早期诊断，疗效观察和预后估计均有意义。国内有报告表明同时测定颅外面神经神经传导速度更能对病损定位诊断提供帮助。

7. 格林-巴利综合征（GBS） MEP不但可以用于测定中枢段锥体束的功能，也可以测定周围神经，尤其是神经近端以及根的运动纤维传导功能。GBS正是一组在我国仍有流行的以近、远端神经均受累的脱髓鞘病。国内研究结果证明，MEP与以往的传统电诊断方法包括肌电图、神经传导速度、F波以及SEP相比较，异常率为74.1%，与ML和F波相似；比EMG的82.6%低，但EMG只能测定运动纤维轴索损害，而要反映脱髓鞘病理特性的还是MEP、ML波F波。MEP的异常程度与肌力减弱程度相关。它作为随诊观察手段也比以往的传统测定更易为病人接受。

（汤晓芙）

参考文献

1. 301医院肌电图室. 运动神经传导速度的正常值测定和临床应用价值. 中华医学杂志, 1977, 6:347～377
2. 于贤成, 等. F波测定对颈椎病性颈神经根损害诊断的研究. 中华理疗杂志, 1989, 1:15
3. 于贤成. 周围神经病. 济南：山东科学技术出版社, 1988:124～141
4. 王东武, 等. 有机磷中毒性周围神经病变肌电图观察. 脑电图及神经疾病, 1988, 4:34
5. 毛俊雄, 等. 肌电图和神经传导速度测定对格林-巴利综合征的应用价值. 中华物理医学杂志, 1992, 14:218
6. 田德浩, 等. 腰回旋肌肌电图对腰椎间盘突出诊断的探讨-附国人腰回旋肌肌电图116名正常值. 中华骨科杂志, 1987, 7:304

7. 卢祖能，李本红，杜华，等．腕管综合征病因的复杂性．临床实用神经病学杂志．1994，1:35~37
8. 吕建敏，等．尿毒症肾透析病人的电生理与临床-用H反射潜伏期和神经传导速度研究神经生理变化．中国神经精神疾病杂志，1988，14:235
9. 刘磊，岳文浩．神经肌电图原理．北京：北京科学出版社，1983，1~92
10. 刘焯霖，梁秀玲．神经遗传病学．北京：人民出版社，1988，23~53
11. 许贤豪．神经免疫学．北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1992，105~112
12. 任雪芳，等．糖尿病性心血管植物神经功能检查与腓神经运动传导速度测定．中华内分泌科杂志，1988，4:176
13. 汤晓芙．临床肌电图学Ⅰ．原理概述．中华神经精神科杂志．1993，26:305~307
14. 汤晓芙，张路宁，高秀贤，等．感觉神经传导速度测定的方法学、正常值和临床应用．中华神经精神科杂志，1988，21:87~92
15. 汤晓芙，等．301名中国人的肌电图所见．中华医学杂志，1984，64:91
16. 汤晓芙，高秀贤，谭铭勋，等．萎缩性肌强直21例临床及肌电图研究．中国医学科学院学报，1984，6:256~259
17. 汤晓芙，黄一宁，杜华，等．闭锁综合征三例临床及脑诱发电位．中华神经精神科杂志，1989，22:297
18. 汤晓芙，黄一宁，赵葆洵．视神经脊髓炎和多发性硬化的关系．中华神经精神科杂志，1989，22:22~24
19. 汤晓芙，任祖渊，苏长保，等．颈脊椎病性脊髓病的磁刺激MEP研究．中华神经精神科杂志，1992，25:96~99
20. 汤晓芙，张晓君，赵葆洵．中国北方地区格林-巴利综合征．中华神经精神科杂志，1994，27:344
21. 汤晓芙，等．近神经顺向性感觉传导速度测定的方法学、正常值和临床应用-205名正常人和1112例病例报告．中华神经精神科杂志，1988，21:87
22. 汤晓芙，史轶蘩，金自孟，等．肢端肥大症性周围神经病．中华神经精神科杂志，1993，26:38
23. 汤晓芙，罗慰慈，刘兴州，等．小细胞肺癌合并Lambert-Eaton肌无力综合征-69例确诊小细胞肺癌中4例临床及神经生理研究．中华神经精神科杂志，1989，22:17
24. 汤晓芙，杨秉贤．Isaacs综合征．中华神经精神科杂志，1984，17:105
25. 宋新光，刘传润．运动神经元病的临床与肌电图．天津医药，1982，2:79~83
26. 李纲，张寿林，等．丙烯酰胺作业工作的肌电图．中华劳动卫生职业病杂志，1990，8:273
27. 沈定国．运动神经元电位对神经肌肉疾病的诊断价值．中华神经精神科杂志，1985，11:128
28. 沈定国．肌肉疾病的肌电图诊断．许月娥，沈定国．内科讲座第十五卷．北京：人民卫生出版社，1988:273
29. 杨亭，杨克非，李彩他，等．臂丛神经损伤的神经生理诊断研究．中华物理医学杂志，1990，12(增刊):36
30. 杨亭．神经传导速度及肌电图研究对腕管综合征的诊断价值．北京医学，1981，3:159
31. 杨秉贤，等．Joseph病黄氏家系患者神经电生理．中日友好医院学报，1990，4(增刊):282
32. 赵耕源．青年性肢体远端肌萎缩的临床及肌电图研究．中山医学院学报，1982，3:46
33. 南登昆．F波及其临床应用．国外医学物理医学及运动医学分册，1981，4:168~171
34. 张振馨，汤晓芙，谭铭勋．先天性副肌强直．中华神经精神科杂志，1984，17:257
35. 张振馨，汤晓芙，谭铭勋．高钾性周期性麻痹．中华内科杂志，1983，22:14
36. 高志强，王直中，汤晓芙．面神经Enog和MEP检查在面肌麻痹诊断及预后方面的应用．中国医学科学院学报，1991，13:17
37. 高秀贤，汤晓芙，李本红．运动神经元病临床与电生理关系的研究．中华神经精神科杂志，1991，24:98~100
38. 崔丽英，汤晓芙．重症肌无力和肌无力综合征神经电生理诊断的新进展．国外医学（神经病学神经外科学分册），1989，16:32
39. 崔丽英，等．慢性酒精中毒性周围神经病的临床及神经电生理-附14例报告．北京医学，1990，12:302
40. 崔丽英，汤晓芙，谭铭勋，等．磁刺激诱发电位在格林巴利综合征中的诊断价值．中华医学杂志，1992，72:600~603
41. 崔丽英，汤晓芙，谭铭勋，等．磁刺激诱发电位诊断多发性硬化．中华神经精神科杂志，1992，25:130~132
42. 崔丽英，汤晓芙，许贤豪，等．重症肌无力临床分型、电诊断及乙酰胆碱受体抗体的比较．
43. 康德暄，樊东升．胸锁乳突肌肌电图在鉴别肌萎缩侧索硬化与颈椎病性脊髓症的研究．中国神经精神疾病杂志，1994，20:5~7
44. 富慧谛，汤晓芙，刘晓明．成人Arnold-Chiari畸形．中华神经精神科杂志，1992，25:100
45. 粟秀初，吴保仁．中药轻粉口服避孕引起中毒性末梢神经炎报告．中医杂志，1982，4:432
46. 潘映辐，王纪佐，戚以胜．临床诱发电位学．北京：人民卫生出版社，1988:53~210
47. Barker AT. Magnetic stimulation of the human brain. J

Physiol, 1985, 369:3

48. Brown WE & Bolton CE. Clinical Electromyography. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1993, 625~652
49. Buchthal F, Guld C, Rosenfalck P. Action potential parameters in hormal human muscle and their dependence on physical variables. Acta Physiol Scand, 1954, 32: 200~218
50. Buchthal F, Rosenfalck P. Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerve. Brain Res, 1966, 3:1~122
51. Buchthal F, Rosenfalck P. On the structure of motor units. In: Desmedt JE. ed. New developments in EMG & clinical neurophysiology. Basel: Karger, 1973, 71~85
52. Chiappa KH. Evoked potentials in clinical medicine. New york: Raven Press, 1990
53. Desmedt JE, Cheron G. Spinal and far field component of human SEP to posterior tibial nerve stimulation analysed with oesophagal and noncephalic reference recording. EEG Clin Neurophysiol, 1983, 56:635~651
54. Dyck PJ. Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, Peripheral Neuropathy, 2nd ed, Philadelphia: W. B. Saunders, 1984
55. Eaton JR & Lambert EH. EMG and electric stimulation of nerves in diseases of motor units: observation on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. JAMA, 1957, 163:1117
56. Gliatt RW. Electrophysiology of peripheral neuropathies: an overview. Muscle Nerve, 1982, 5:108~116
57. Halliday AM, Evoked potentials in clinical testing. London: Churchill livingstone. 1982
58. Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principlesand Practice. 2nd ed, Philadelphia: Davis FA, 1989
59. Lambert EH. Diagnostic value of electrical stimulation of motor nerves. EEG Clin Neurophysiol, 1962 (suppl), 22:9~16
60. Morgan-Hughes GA. Diseases of striated muscle. In Asbury AK, McKann GM, McDornald WI, eds "Disease of the Nervous System", Williaim Heinemann Med, Books, 1986, 148~152
61. Stalberg E, Trontelj J. Single fiber eletromyography. Surry, Old Woking (UK): The Miraville Press limited, 1979
62. Stalberg E. Clinical electrophysiology in myasthenia gravis. J Neurol Neutosurg Psychiatry, 1980, 43:622
63. Stalberg E. Macro EMG. Muscle Nerve, 1983, 6: 619~630

第三章　周围神经疾病

第一节　概　　论

一、周围神经系统

（一）定义

周围神经除嗅、视神经以外的脑干和脊髓的运动神经细胞、感觉神经细胞和自主神经节细胞发出的神经纤维伴以周围卫星细胞（施万细胞）共同由神经根、神经丛、神经束、神经干及其终末端组成周围神经系统。从组织学观点中枢神经系统和周围神经系统不同标志在于中枢神经卫星细胞少树突细胞形成髓鞘，周围神经则由施万细胞形成髓鞘，但中枢神经和周围神经两个系统无论是功能上和结构上都是紧密相连不能分割的，只是人为地划分，某些中枢神经细胞突起在周围神经部分，而一些周围神经纤维存在于中枢神经系统内。

（二）周围神经构成

周围神经包括脊髓的前根和后根，脑、脊感觉神经节，运动和感觉神经干及其末梢以及自主神经的交感神经节、神经干和副交感神经纤维共同组成混合神经。每条神经是由神经束、结缔组织和血管组成的，它包含几个至十几个神经束，最外由结缔组织构成神经外膜。每条神经束则由扁平纤维细胞形成束膜。在神经束内由有髓纤维、无髓纤维和施万细胞为主要成分构成，其间则有纤维结缔组织充填构成神经内膜。在神经外膜内有丰富血管网，少数淋巴血管和脂肪组织，神经束膜则有基底膜和致密扁平或成纤维细胞组成，具有阻挡大分子物质通过能力，称为血-神经屏障。

在神经束内的神经纤维分为有髓纤维和无髓纤维，前者的髓鞘是由施万细胞浆包卷由微丝、微管等构成的轴索形成有髓纤维，每个雪旺细胞只形成一段髓鞘，两个施万细胞形成髓鞘之间不相连接，形成间隙称为郎飞结。正常髓鞘纤维结间距相等。依次形成有髓鞘纤维。后者即无髓纤维的轴索无髓鞘包卷只有一层轴索膜包围穿行于施万细胞浆形成无髓纤维。通常有髓纤维和无髓纤维数量比例为1∶4。在神经束内除有髓、无髓纤维和施万细胞外，还有毛细血管、成纤维细胞、肥大细胞，偶尔可见极少的 Renaut 小体。由于有髓纤维直径大小不等和无髓纤维等特征性结构，其生理功能不同，又从有髓纤维和无髓纤维分神经纤维 A、B、C 三型。A 纤维直径为 1～20μm，传导速度最快，5～120m/s；B 纤维小髓纤维直径不超过 3μm，传导速度 3～15m/s，而 C 纤维为无髓纤维，传导速度最慢为 0.6～2m/s。在大髓纤维中最大纤维称快纤维，主要为运动和深感觉纤维；中等大有髓纤维则为轻触觉和肌梭神经纤维；而最小者则为痛、温和部分触觉纤维。B 型 3μm 以下有髓纤维主要为内脏传出传入神经即自主神经节前纤维。C 型无髓纤维主要为节后自主神经纤维和部分痛觉纤维。

二、周围神经病理

周围神经可由多种致病因素损伤，基本组织病理改变类型如下：

（一）瓦勒变性

当神经纤维切断后，远端部分在 2～3 小时内出现改变，雪-兰裂隙增宽，24 小时髓鞘变性，第 3 天轴索髓鞘坏变加重，出现髓球和卵圆体，第 6 天轴索坏变崩解，施万细胞增生和吞噬细胞清除坏变破碎产物，施万细胞增生形成 Bungner 膜管。近端部分同样在 2～3 小时后出现雪-兰氏裂隙增宽，2～3 天轴索髓鞘坏变回缩，只限于 1～3 个郎飞结内。切断纤维的神经细胞出现相应改变，称为逆行性反应，即神经细胞中心性染色质溶解，核偏位，核周围尼氏体消失，胞体变大，少数神经细胞呈不可逆改变，细胞死亡，多数于 4～6 天后逐渐恢复正常。神经再生于 24 小时后可见芽生，但有效芽生纤维在 6～10 天后才能达到 Bungner 膜管，神经生长速度一般 3～4mm/24 小时，临床功能恢复，需 3～6 月。

（二）轴索变性

主要见于代谢或中毒性病因造成周围神经轴索损伤。在代谢营养障碍条件下神经细胞蛋白合成障碍，不能供给轴索远端营养，出现由远端开始向近端发展的轴索变性，相似于瓦勒轴索变性，在轴索变性纤维近端可见到继发性节段性脱髓鞘，无髓纤维病变很轻或不受累及，损伤主要见于大髓鞘长纤维的运动和感觉性神经纤维，称为逆死性神经病。

在中毒性致病因素作用下可见到神经细胞核周体蛋白合成障碍呈现原发性轴索变性，早期髓鞘相对尚保存，轴索坏变并非真正从远端开始，而在远近端部位呈多灶性坏变。在轴索变性同时再生现象亦随之出现，此种中毒性轴索变性多见于后根神经节细胞轴索变性，称为中枢周围远端轴索病。此外，轴索变性亦可见于免疫介导的远端轴索变性，可见巨噬细胞在郎飞结伸入有髓纤维鞘内，可见髓鞘完整而轴索遭破坏，造成轴索坏变。

（三）神经元变性或称神经元神经病（neuronopathy）

主要见于感染、中毒、代谢等致病因素，可分别累及感觉性神经细胞、运动性神经细胞和植物神经细胞，造成原发性神经细胞生化代谢紊乱，出现形态学改变。表现细胞体变性、崩解和死亡，继发性以轴索变性坏死，无再生现象，最后整个神经细胞及其突起崩解坏死，称此为神经元神经病。此种病变可选择性累及感觉神经细胞、运动神经细胞和植物神经细胞，尤以后根神经节神经细胞和植物神经细胞极易累及，出现相应临床表现如感觉性共济失调，多见于抗癌药阿霉素中毒、维生素 B_6 过量中毒和亚急性癌性感觉性神经病等。在此类情况下，均常选择性累及后根神经节细胞，使之变性坏死。

（四）节段性脱髓鞘或称髓鞘病（myelinopathy）

主要见于免疫介导的自身免疫病 Guillain-Barre 综合征，亦见于白喉神经病和遗传性周围神经病。病理特点：原发性节段性脱髓鞘，轴索仍然完整保留，脱髓多先从郎飞结开始，近端神经根受累严重，远端呈多节段脱髓鞘病变，施万细胞增生，髓鞘再生呈薄髓鞘，节段性短再生纤维。发病机制与施万细胞代谢失常、碱性髓磷蛋白（P_0、P_2）和细胞免疫介导淋巴细胞等免疫作用导致脱髓鞘，已为实验性过敏性神经病动物模型所证实。

（五）肥大性神经病

肥大神经病主要见于多种长病程、慢性、复发性脱髓鞘疾病。主要由脱髓鞘和髓鞘再生反复多次发生施万细胞增生所致神经肥大的特殊病理征象。病理特点：脱髓鞘或接近正常髓鞘的有髓纤维周围绕以多层施万细胞呈同心圆形排列或呈洋葱头样肥大神经改变。单神经纤维可见节段性脱髓鞘，横断可见典型肥大神经改变，遗传性运动感觉性神经病（HMSN Ⅰ型），如 Charcot-Marie-Tooth 病，Friedreich 共济失调以及其他脱髓鞘疾病慢性期或恢复过程如 Guillain-Barre 综合征等。

三、周围神经病分类

（一）遗传性周围神经病

包括遗传性运动感觉性神经病（HMSN Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型）和遗传性感觉性神经病（HSN Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型）和其他 Friedriech 共济失调和 Fabry 病等。

（二）感染性或炎症性周围神经病

包括细菌感染麻风病神经病、病毒感染带状疱疹性神经病等。

（三）炎性脱髓鞘性或自身免疫性神经病

急性感染性神经根神经炎即 Guillain-Barre 综合征和慢性复发性炎性多发性神经病。

（四）代谢性营养缺乏性神经病

包括慢性酒精中毒，维生素 B_1、B_{12} 缺乏，急、慢性腹泻、消耗过多，摄入不足和吸收不良等，另外还有肝病和尿毒症等。

（五）糖尿病神经病

糖代谢紊乱，糖基化，维生素 B_1 缺乏，血管性病变，缺氧和低氧等多种因素致病。

（六）血管炎性、缺血性神经病

多并发于结缔组织病，如结节性多动脉炎、类风湿性关节炎、红斑狼疮、干燥综合征和硬皮病等。

（七）药物中毒性神经病

如呋喃咀啶类、异烟肼、长春新碱中毒性神经病等。

（八）工业、农业化学性中毒神经病

常见的有职业性中毒性神经病，如砷中毒、铅中毒、铊中毒和丙烯酰胺中毒以及有机磷农药迟发性有机磷中毒神经病等。

（九）恶性病相关神经病或称癌性远隔效应非转移性神经病

包括肺癌等感觉运动性神经病、感觉性神经元神经病和淋巴瘤或骨髓瘤特发性神经病。

（十）嵌压性、物理外伤神经病

包括腕管综合征、胸出口综合征和各级物理损伤性神经病。

四、临床诊断要点和治疗原则

采集病历详细，体格检查全面细致，化验检查有针对性，资料完整有利确诊和治疗。

（一）病历采集和记录要点

病历记录要包括首发症状和发病方式：急性、

亚急性和慢性。

病因询问：包括感染、中毒、用药、营养代谢、遗传和恶性肿瘤等致病因素。

病程演变：注意单时相一次发病痊愈或单时相逐渐发展病程；多时相缓解、复发和阶梯式病程。

环境因素：流行性、季节性，散在单独发病或人群发病。

家族遗传史：注意伴性遗传、常染色体显性或隐性遗传。

个人生活史：习惯和嗜好、吸烟、饮酒量和频度、职业和毒物接触史。

（二）一般检查要全面，神经系统检查要细致，记录要完整

主要体征：运动障碍或感觉障碍为主，或两者兼有。运动障碍体征：注意近端和远端，单肢或多肢。感觉障碍：一侧或双侧感觉障碍。注意深感觉障碍为主，有无感觉性共济失调；浅感觉障碍为主，其类型：根性、节段性或远端型，有无感觉分离，或深、浅感觉兼有和障碍程度。触诊：肌肉和神经干压痛，注意有无肥大神经：耳大神经、尺神经和腓神经；注意肿块和结节等。

（三）实验室检查

根据病史和临床表现要有针对性。

常规化验：血、尿、便常规、血沉、血生化包括电解质、血糖、肝肾功能、血浆蛋白和蛋白电泳，肌酸肌酐和丙酮酸等。

脑脊液压力常规、生化、蛋白、寡克隆区带和免疫球蛋白及其合成率，必要时作细胞学检查和病毒免疫抗体检查等。

病因检查包括血、尿、分泌物，脑脊液，头发等毒物定性定量分析。其他微生物学、免疫学和遗传基因等检查。

电生理检查包括心电图、肌电图、神经传导速度、运动、体感、听觉和视觉诱发电位等。

活体组织检查：腓肠神经、肌肉、淋巴结、皮肤和肛门直肠粘膜活检等。

（四）治疗原则

1. 病因治疗　阻断、去除直接病因，控制消除危险因素，积极进行针对性病因治疗。

2. 综合治疗　酌情应用激素类、维生素和神经营养等支持疗法。

3. 危重伴有呼吸麻痹　加强护理，应用心肺监测，根据病情进行加强监护治疗。

4. 康复治疗　急性期过后恢复期，积极开展物理治疗，针灸治疗，按摩和运动功能锻炼等康复治疗。

五、神经活检

神经活检和肌肉活检一样均为创伤性检查，特别是神经功能所限，只能取纯感觉神经检查。周围神经病多伴有感觉障碍，对各型病理改变、病因和发病机制均有重要意义，仍不失为有用诊断性检查方法。

（一）目的和适应证

1. 确定和区别节段性脱髓鞘性和轴索变性周围神经病。

2. 诊断各种类型炎性周围神经病。

3. 发现各种特殊病因周围神经病，如淀粉样变性神经病、麻风性神经病和结节病神经病等。

4. 探索和证实遗传代谢性神经系统疾病，如异染性白质脑病和肾上腺白质不良性脑病的周围神经改变。

（二）神经活检方法和注意事项

1. 神经活检部位　绝大部分神经活检取踝部腓肠神经（sural nerve）。

2. 外踝后上方局麻下纵行切口分离和切取腓肠神经1.5～3.0cm，平放于滤纸片上，置于生理盐水浸湿纱布平皿内、冰壶内，立即送实验室备检。

3. 注意事项　①取活检时避免牵拉、挤压、揉搓神经活检标本，以免人造伪差、影响病理诊断；②踝部皮肤溃疡、感染者不宜作活检，如小腿神经营养障碍或缺血性改变时要慎重，取神经活检后宜给予抗生素预防感染促进愈合。

（三）病理改变和临床意义

1. 节段性脱髓鞘和肥大性神经改变　原发性节段性脱髓鞘，轴索相对保留是周围神经病理改变重要类型，病理表现以单神经纤维显示最佳，病理形态可见脱髓鞘，轴索保存和薄髓鞘伴有施万细胞病变和增生。主要见于急性炎性脱髓周围神经病（格林-巴利综合征），白喉性神经病等。长病程慢性脱髓鞘病变可见髓鞘再生、施万细胞增生形成葱头样肥大神经改变（onion-bulb），病理可见髓鞘再生、薄髓鞘以施万细胞多层次增生形成肥大神经病，单纤维则示结间距不等有髓纤维，主要见于慢性炎性脱髓鞘神经病和其他脱髓鞘神经病的恢复期。

2. 轴索变性和再生　神经细胞损伤和轴索不同部位的急性坏死和慢性变性都可造成轴索变性，病理特点远端有髓纤维呈串珠样轴索坏死，近端则

见继发性节段性脱髓和神经元中心性染色质溶解、核偏位和胞体变大等逆行性反应。长病程慢性病例可见小的再生纤维呈簇状，主要见于各种原因急性和慢性轴索性神经病，如代谢性、营养缺乏性、中毒性、血管炎或缺血性神经病等。

3. 炎性周围神经病改变 原发性细菌感染或过敏性或继发性血管炎或血管周围炎周围神经损伤病理特点，可见血管内膜纤维束样坏死，炎细胞浸润，造成缺血性轴索坏死，亦可见小静脉炎细胞渗出累及髓鞘造成炎性脱髓性病变，细菌浸润如麻风菌侵入形成慢性炎性肉芽肿性病变，呈间质性神经炎等。

4. 特殊类型轴索和髓鞘病理改变 除上述脱髓性、轴索性炎症性病变外，还有后天获得性和先天遗传性特殊类型病变，如 IgM 沉积的免疫球蛋白血症，可见髓鞘板层松解和荧光免疫的 IgM 沉积；家族遗传性淀粉样变性神经病，可见刚果红染色阳性，电镜可见淀粉样物质纤维沉积；异染性白质脑病和肾上腺白质脑病的周围神经异染颗粒和特征性包涵体所见等。

第二节 面神经麻痹及三叉神经病

一、面神经麻痹

面神经起自脑桥面神经核，从脑桥腹外侧脑桥小脑三角区出脑并与前庭和耳蜗神经并行入内耳孔后单独进入面神经管，先后又有膝状神经节、岩神经、镫骨神经和鼓索神经加入，从茎乳孔出颅，分成多支支配主要为面部表情肌外，还有泪腺、舌前 2/3 味觉和耳廓区皮肤感觉功能等。面神经麻痹可分两类，一为所谓特发性面神经麻痹，又称贝耳 (Bell) 麻痹；另一类则由于脑内，颅内和面神经等炎症、肿瘤、血管病变和外伤等多种病因，多种疾病累及面神经所致继发性或症状性面神经麻痹。本节主要论述特发性面神经麻痹，继发性或症状性面神经麻痹在鉴别诊断中加以讨论。

特发性面神经麻痹

特发性面神经麻痹又称贝耳（Bell）麻痹，临床描述已 150 年以上历史，但其病因和发病机制仍未十分清楚。其发病率欧美国家 20/（10 万·年），我国流调发病率高为 42.5/（10 万·年）。

【病因、病理和发病机制】

本病病因和发病机制未明，一般认为由于部分面神经位于面神经管内有限空间，多种原因如受寒着凉、循环障碍、病毒性或非特异性感染即免疫变态反应机制造成面神经水肿肿胀，受面神经管所限而遭压迫，轻者神经受压髓鞘损伤、电生理证实神经传导速度阻滞，早期解除水肿压迫，功能完全恢复。重则压迫造成不同程度神经损伤、轴索变性，较轻者水肿解除，神经再生功能部分或全部恢复，严重者轴索损伤重和持久则轴索严重变性，再生差造成功能恢复差，留下严重后遗症。上述论点得到外科手术所见支持，但至今尚无尸检病例报告，并未得到现代神经病理技术深入研究。

【临床表现】

本病临床相当常见，任何年龄均可发病，但仍以青、中年男性发病为高。常见发病诱因、感冒、受寒着凉、疲劳等，迅速起病，在 1～2 个小时或几小时内发病，1～2 天发展达高峰出现一侧面神经麻痹，表现为面颊部表情肌障碍，病侧额纹消失，皱额蹙眉不能，眼轮匝肌麻痹，眼裂变大闭合不能或闭合不全，令其闭眼时则出现眼裂不能闭合，眼球向上外方转动，称为贝耳现象。病侧口轮匝肌和面颊肌麻痹，出现病侧鼻唇沟浅，口角下垂，示齿时口角歪向健侧，鼓腮，吹口哨等动作不能和漱口漏水。面颊肌麻痹，则出现咀嚼食物滞留于齿颊之间。由于面神经在面神经管内由近及远的有岩神经（副交感神经支配泪腺）、镫骨神经（支配内耳镫骨肌）和鼓索神经（支配舌前 2/3 味觉）纤维加入，故不同部位损伤，可出现相应神经受累的症状，例如病变仅累及茎乳孔以远纤维，只表现上述面肌麻痹症状和体征。如累及鼓索神经则出现面肌麻痹伴舌前 2/3 味觉障碍。如累及镫骨神经则出现耳鸣、听觉过敏和面肌麻痹伴以舌前 2/3 味觉障碍外，则伴有眼干无泪、外耳道和耳廓和浅感觉减退。

【病程演变和预后】

本病不经治疗约有 80%～85% 痊愈或几乎痊愈一般起病迅速在几小时至 1～2 天面肌麻痹达高峰，持续 1～2 周开始恢复。轻型髓鞘病变治疗及时可在 3～4 周内完全恢复。轻型轴索病变，治疗及时，神经纤维再生良好者可在几周～3 个月内基本完全恢复。轴索损害较重神经纤维再生不良者则在 3 个月内不能完全恢复，留有不同程度的后遗症。轴索严重变性病例在 6 个月内不能恢复者则预后较差。在发病后 1～2 周内进行肌电图和神经传导速度检查，可依神经损害情况提供预后信息。在较轻轴索损害纤维再生良好，临床表现基本痊愈或

留有较轻后遗症者可见面肌联动现象，当闭眼时患病侧口角联动，或示齿时眼轮肌联动，亦可见味觉刺激时同侧眼流泪等。

【诊断和鉴别诊断】

受寒着凉为诱因，起病迅速，一侧面神经麻痹伴有味觉、听觉和泪腺障碍，排除下列各种疾病所致的症状性继发性面神经麻痹者即可诊断特发性面神经麻痹，应与以下疾病鉴别：

1. 雷-亨综合征（Ramsay-Hunt 综合征） 为带状疱疹病毒感染累及面神经膝状神经节出现面神经麻痹，外听道，耳廓内皮肤。带状疱疹感觉障碍和神经痛，亦可伴有头晕耳鸣和听觉过敏等，应与之鉴别。

2. 格林-巴利综合征 常有双侧面神经麻痹，但四肢运动感觉障碍，脑脊液蛋白细胞分离等。

3. 桥-小脑角综合征 可见该区肿瘤（听神经瘤）或局限性蛛网膜炎或粘连，均可造成面神经麻痹，同时有听神经和三叉神经障碍以及小脑征等。

4. 莱姆病（Lyme 病） 此为蜱传染的螺旋体疾病，多感染后可见关节痛游走性红斑，相继出现脊膜神经根神经炎，亦有报告单独侵犯单侧或双侧面神经麻痹，应用间接荧光免疫法测定螺旋体抗（B, b）IgG 抗体阳性可支持莱姆病诊断。

5. 中耳炎、迷路炎和乳突炎等 均可继发引起面神经麻痹，以原发性中耳炎、迷路炎和乳突炎的固有症状和体征鉴别之。

6. 其他 糖尿病神经病、结节病、胶原结缔组织病如干燥综合征、硬皮病和各种血管炎等均可造成面神经麻痹。依原发病的基本症状和体征与之鉴别。

【治疗】

临床诊断特发性面神经麻痹，在发病之初早期开始应用皮质类固醇治疗、强的松 30～60mg/日，连服 5～7 天逐渐减量停药，往往在早期神经水肿期，减轻水肿可取得较好疗效。配合肌注维生素 B_{12}100μg 和维生素 $B_1$100mg/日，理疗局部按摩、超短波、透热、红外线照射和针灸治疗等均可奏效。如病人眼裂闭合不全，给以眼保护罩。

少数病例经上述反复治疗，超过 6 个月以上仍未取得疗效者，可由神经外科整形外科作神经吻合术，如面神经末端与副神经或面-膈神经吻合等。

二、三叉神经痛

三叉神经是脑神经粗大神经之一，是感觉运动混合神经，半月神经节位于岩骨尖部半月神经节窝，由此神经节发出眼神经（Ⅰ支）经眶上裂分布额顶部感觉，上颌神经（Ⅱ支）经圆孔分布面颊部感觉；下颌神经（Ⅲ支）有运动纤维加入经卵圆孔分布下颌区感觉、运动支支配颞肌、嚼肌和翼内肌。三叉神经根由半月神经节发出由脑桥中部腹外侧进入脑桥分别至脊束核，脑桥主核和中脑核，运动纤维发自脑桥三叉神经运动核。三叉神经疾病分两类，一为原因未明原发性三叉神经痛，另一类则由于此神经分支经由前、中、后颅窝及副鼻窦区，因此这些局部颅内、颅外炎症和肿瘤均常累及三叉神经不同分支，出现继发性三叉神经损害的症状。本节主要讨论原发性三叉神经痛，对症状性或继发性损伤三叉神经症状在鉴别诊断中加以讨论。

三叉神经痛

【病因、病理和发病机制】

病因未明，神经痛可能的发病机制，被认为此神经受到轻微机械性、炎症性或血管等刺激压迫造成髓鞘和轴索改变，使神经兴奋阈异常，出现发作性疼痛，近年来手术活检病理亦可见部分神经纤维脱髓鞘改变和轴索大小不均等轻型结构改变支持上述发病机制的论点。

【临床表现】

中老年发病，女性多于男性。发作性三叉神经支配区剧痛，以上颌神经（Ⅱ支）和下颌神经（Ⅲ）为多，眼神经（Ⅲ支）则较少。无先兆突然发生剧烈疼痛，如电击、刀割或钻样痛，每次由几秒钟至 1～2 分钟，反复发作，剧痛难忍，可伴有结膜充血、流泪、流涎、面部潮红等。间歇期可由吃饭、漱口、刷牙和抚摸口角或面颊部诱发疼痛发作，称为激发点或扳机点。神经检查均无阳性体征，慢性多次发作可见面部皮肤粗糙，多因剧痛难忍揉搓皮肤所致。

【诊断和鉴别诊断】

三叉神经分布区反复发作剧烈疼痛，时间短暂、无阳性体征，有激发点，排除继发性三叉神经病变如下列疾病等，即可确诊。

1. 牙痛 各种牙痛易与三叉神经痛（上颌神经和下颌神经痛）相混，但牙痛为持续性，口腔科医生和 X 线检查发现牙病，可以鉴别。

2. 偏头痛 因为发作性搏动性头痛，伴以视觉先兆，发作持续时间长，可达几小时或 1～2 天，并且多伴有恶心、呕吐等，可资鉴别。

3. 舌咽神经痛 发作性质相同，但疼痛部位不同，多在舌根部、软腭和咽部剧痛，可因进食吞咽诱发疼痛等。

4. 鼻咽部恶性肿瘤 可扩延浸润累及圆孔或卵圆孔，刺激和损伤三叉神经引起疼痛和感觉障碍，损伤运动支出现颞肌、嚼肌麻痹和萎缩常有传导性耳聋，鼻咽部发现肿瘤可以鉴别。

5. 颅底炎症或肿瘤 可引起三叉神经半月神经节、眼支、上颌支和下颌支损伤，出现神经痛等，见于各种综合征：①眶尖和眶上裂综合征见于眶上裂附近肿瘤引起累及三叉神经眼支外，可见Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ神经麻痹；②岩尖（Gradnigo）综合征，颞骨岩部尖端肿瘤或局灶性炎症均可累及三叉神经眼支损害和Ⅵ神经麻痹；③脑桥小脑角综合征，脑桥小脑角区肿瘤如听神经瘤、三叉神经瘤或局限性蛛网膜炎均可累及三叉神经根引起刺激和毁坏性症状，以Ⅶ、Ⅷ神经麻痹和小脑征，以资鉴别；④带状疱疹伴剧烈疼痛。累及面神经膝状神经节或出现外耳道、耳廓内带状疱疹多伴耳部持续性剧烈疼痛。即 Ramsay-Hunt 综合征等均应与三叉神经痛鉴别。

【病程和预后】

初期发作，次数不多，随时间加长发作频繁呈周期性间歇性发作，可持续几天至几周反复发作，一般药物治疗可控制，达 80%，少数严重病例，药物治疗无效可手术治疗，均可获得疗效。本病预后良好。

【治疗】

1. 药物治疗 卡马西平 0.1～0.2g/次，2～3次/日，或苯妥英钠 0.1g，3次/日，其他如佳乐定 0.4mg/次，2～3次/日，配合维生素 B_{12} 100μg 和维生素 B_1 100mg 1次/日肌注等。80%病人可取得疗效。服苯妥英钠注意药物蓄积中毒症状出现如头晕、走路不稳等，如出现可逐渐减药至停用。其他亦有用氯硝安定、氯苯氨丁酸和哌咪清（Pimozide）等治疗取得疗效者。

2. 外科疗法 大约 20%药物治疗中无效，可用注射酒精行神经或半月神经节封闭，部分病例可取得疗效，但复发率亦相当高。外科经皮射频神经根切断术亦可取得效果，但仍有 30%复发率。极少数顽固性三叉神经痛，各种疗法无效，酌情由外科开颅切断神经根手术治疗，亦有并发症。

第三节 脱髓鞘周围神经病

一、吉兰-巴雷综合征

吉兰-巴雷综合征（GBS）是一组病因未明，继发于上呼吸道感染，腹泻、疫苗接种或外科手术等前驱症状和多种诱因之后，呈急性发病进展迅速的多发性颅、脊周围神经病，具有周围神经广泛炎性脱髓鞘病理特点，属迟发性过敏反应性自身免疫疾病。发病后几天～4周症状达高峰后逐渐恢复，对累及呼吸肌麻痹危重病例正确应用呼吸器加强监护治疗均取得疗效，是预后良好的疾病。

【病理和发病机制】

1. 病理 有髓纤维呈多灶性原发性节段性脱髓鞘，轴索相对完整，神经内膜和小血管周围单核细胞浸润，以淋巴细胞为主，少数可见浆细胞和巨噬细胞，多形核极少见到。脱髓改变分布以前根、肢体近端神经丛和神经干为主，也见于后根，植物神经节和感觉、运动神经纤维。重症病例亦可见远端轴索变性。发病二周以后开始髓鞘再生，可见薄髓纤维和施万细胞增生，单核细胞减少，但有些病例炎性细胞浸润可存在多年，此乃本病易于再发、缓解的病理基础。

2. 发病机制 格林-巴利综合征和 EAN 模型的临床、病理所见均极为相似，结合多种发病诱因致病，故 GBS 和 EAN 是属于迟发性过敏性反应自身免疫性疾病。虽然发病前病毒性呼吸道或肠道感染为最常见诱因，但未证实病毒的直接作用，其他多种病前诱因均可致病，免疫学检查认为细胞免疫和体液免疫均参与发病。

【临床表现】

1. 发病率 本病是最常见的周围神经病，其发病率 0.6～1.9/（10万·年），近年报告有增加趋势，达 4/（10万·年），国内为 9.5/（10万·年）。男性高于女性，年龄呈双峰，第一高峰青年或成年早期，第二高峰为 45～64 岁，尤以第二高峰为著。发病季节为全年发病，国内有些地区夏秋发病率高，尤其农村，夏秋季儿童发病率高，此可能与病毒感染或其他诱发因素有关，但未能证实其流行性。

2. 发病诱因 主要为上呼吸道感染，尤以流感病毒感染为多，其他包括疱疹病毒，乙肝病毒和各种肠道感染诱发约占 60%以上。其次各种细菌感染，尤其近年空肠弯曲菌国内外均有报道。支原体肺部感染也有报告。此外疫苗接种、外科手术、恶性肿瘤如何杰金病、淋巴瘤以及妊娠等均可诱发本病。

【发病方式】

急性起病 1～4 周达高峰者约 80%，亚急性起病 5～12 周者 5%，而慢性起病达 3 个月以上者或

慢性复发型者约10%～15%（见后）。

【受累神经分布】

单纯脊神经受累占比例最高，可达60%，见于急性起病的运动感觉型；脑、脊神经同时受累者亦相当常见，约占35%，多以单侧或双侧面神经麻痹以及后组脑神经Ⅸ、Ⅹ神经麻痹与脊神经肢体软瘫合并发生；单纯多脑神经麻痹不伴有或伴有极轻脊神经症状，只见少数病例报告，不到5%。

【临床症状和体征】（参见表22-3-1）

表22-3-1 GBS临床表现（n=100，1981～1994，北京协和医院）

脑神经受累		
Ⅰ		1
Ⅱ		3
Ⅲ Ⅳ Ⅵ		12
Ⅴ		4
Ⅶ		34
Ⅸ Ⅹ		32
Ⅺ		8
Ⅻ		6
肌无力程度	上肢	下肢
轻度（4～5）	23	18
中度（3～4）	35	41
重度（0～2）	24	33
正常（5）	18	8
肌无力分布		
近端重于远端	14	18
远端重于近端	33	28
远近端等同	35	47
正常	18	7
感觉障碍	48	72
腱反射消失（－）	31	47
减低（±）	53	44
正常（+）	14	8
活跃（++）	2	1

运动和感觉神经症状多在前驱症状出现后3天～2月左右出现，运动神经麻痹多起病急，进展快，呈对称性肢体无力和弛缓性麻痹，早期多以近端无力麻痹为多见，随病程进展在2周以后则呈远端肢体无力麻痹为明显多见；起病多从下肢发病逐渐向上肢发展，称为上升性麻痹，亦有先从上肢开始发展至下肢者称为下行性麻痹。多数病例运动麻痹随病程演变，在恢复期运动麻痹好转，同时出现不同程度肌萎缩，但少数急重型病例在早期即可见较明显肌肉萎缩。

脑神经症状：极少数可见视乳头水肿，少数（约5%～10%）可见瞳孔改变和不全眼肌麻痹（Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ神经麻痹）。颅神经受累以面神经麻痹为最多见，为单侧或双侧，可与肢体麻痹或先或后出现，约为35%。后组颅神经Ⅸ Ⅹ神经麻痹也相当常见，约占30%，尤其多见于重症病例，出现构音障碍和吞咽困难，往往见于重症肢体麻痹伴有呼吸肌和膈肌麻痹病例。

感觉障碍多与运动症状同时出现，绝大多数病例在起病之初即有肢体麻木、疼痛等主诉，往往与肢体无力、麻痹同时发生。肢体捆绑感或束带感，临床检查可出现远端型，手套袜套样感觉减退或感觉消失，可达72%，少数以感觉神经受累为主，称为感觉型GBS，可出现感觉性共济失调。

腱反射减低或消失为本病重要临床体征，其严重程度与肢体麻痹程度并行。少数病例在发病早期腱反射活跃或亢进期可见一过性锥体束征如Babinski征等均为非持续性，很快消失。

植物神经功能障碍，心血管方面可见血压波动，一过性高血压5%～61%，而持续性高血压不到3%，低血压则较高血压为少见，约5%～10%，少数报告达59%，虽然亦有个别报告体位性低血压，但由于病人站立困难，无法检测。心律紊乱，以窦性心动过速为多见（37%），而心动过缓则较少见。植物性呼吸功能障碍与迷走神经损害有关，多与重症呼吸肌麻痹同时存在，更增加病情的严重性。膀胱功能障碍以尿储留为主要症状，呈低张型膀胱障碍，极少数可有尿失禁，为外括约肌麻痹所致，均为一过性，应与脊髓病变鉴别。肠胃功能障碍以便秘为多见，虽有报告肠梗阻者，但极为罕见。植物神经障碍仍以手足发凉和紫绀致微循环功能紊乱为多见，恢复期手足少汗或无汗，皮肤营养障碍。重症全植物神经功能不全、纯全植物神经功能不全则为少见的变异型。

病情演变和严重度报告不一，一般多数病人在发病后1～2周症状最重，3～4周以后趋于稳定。只有13%～32%起病后一周内出现构音、吞咽困难，呼吸肌和肠肌麻痹，呼吸困难需呼吸器监护治疗。

【实验室检查】

一般化验除血、尿、便常规外，应包括肝、肾功能，血沉、血电解质和血气分析和免疫蛋白等项检查。具有诊断特征性检查如下：

1. 脑脊液常规细胞和蛋白定量检查　发病之初常有轻度细胞数增多，以淋巴细胞为主（0.1～1）$\times 10^9$/L，2周后细胞数正常，蛋白增高，称为蛋白细胞分离，为GBS重要诊断指征之一。有时蛋白增高明显，尤其病程长者可达1～10g/L以上。CSF常可见寡克隆区带和IgG合成率增高。

2. 神经电生理检查　是本病重要辅助诊断方

法之一，其特征性所见为运动神经传导速度发病早期即明显减慢和F波减慢，均提示脱髓鞘病变性质，此外，肌电图神经诱发电位特别、运动诱发电位均具有早期诊断价值，神经电生理检查亦可推断预后、指导治疗。但重症，病程长病例亦可见轴索性病变。

3. 神经活检　对急性病例，症状典型，临床诊断明确者一般不需作神经活检，但一些病程长、临床变异病例宜作腓肠神经活检，病理可见原发性节段性脱髓和神经内膜、血管周围单核细胞浸润，有助确诊。

【诊断和鉴别诊断】

1. 临床类型和诊断标准　根据近年国内外临床病理研究进展，参考 Asbury 和 Ropper 等分型和诊断标准分述如下：

(1) 经典运动感觉型 GBS：多有前驱症状，起病急，进行性对称性肢体麻木无力或麻痹，伴有远端型感觉障碍和腱反射减低或消失，伴有或不伴有脑神经麻痹，病程1～4周达高峰，CSF蛋白细胞分离，肌电生理示运动感觉传导速度减低和神经元性损害，神经活检病理为炎性脱髓鞘病变即为此型，约占全部病例70%～80%。

(2) 纯运动型 GBS：此型临床发病与经典型相同约占10%，以进行性肢体无力和麻痹为主，伴以腱反射减低或消失、不伴感觉障碍，发病后3周出现 CSF 蛋白升高（45mg 以上）和蛋白细胞分离，运动神经传导速度多数减慢是脱髓性病变特点。

纯运动型中，只有少数重症起病急，肢体麻痹瘫痪重，电生理、运动传导速度正常，病死率高，尸检病理可见瓦勒样轴索变性，发病机制为免疫介导巨噬细胞侵入郎飞结，破坏轴索而髓鞘相对保留。此即近年提出急性运动性轴索型（AMAN）GBS。

(3) 感觉型 GBS：与经典型相同，具有前驱症状，起病急以感觉障碍为主，不伴肢体乏力和呼吸肌麻痹，腱反射减低或消失多在一周内出现，远端型浅感觉、关节运动觉和音叉觉减低或消失，亦呈进行性，1～4周达高峰，重症临床表现感觉性共济失调，感觉功能2～4个月开始恢复。往往恢复不全，实验室 CSF 蛋白升高在发病2～3周出现，可见蛋白细胞分离，肌电生理感觉传导速度减慢和波幅降低明显，运动传导在晚期出现轻度改变。腓肠神经活检可见脱髓鞘改变，重症者亦可见瓦勒样轴索变性。此型亦极为少见。

(4) 多脑神经麻痹型 GBS：此型属少见变异型，以运动为主，单侧或双侧Ⅶ麻痹为主，伴以Ⅸ、Ⅹ神经等多颅神经麻痹，不伴有明显临床脊神经症状和体征，只见个别病例报告，从临床表现、脑脊液蛋白细胞分离，IgG 合成率高，尤其神经活检亦显示神经内膜和血管单核细胞浸润，以及免疫抑制剂应用治疗取得疗效，支持此类型病例的存在。

(5) Fisher 综合征：是由 M. Fisher1965 年首次报告，已被公认为变异型，其临床特点为双侧对称性眼肌麻痹、眼球震颤、瞳孔改变、小脑性共济失调、腱反射减低或消失，伴有或不伴有肢体无力和感觉障碍。脑脊液可见蛋白细胞分离。电生理可见运动传导速度减慢和肌电图神经元性改变，神经活检可见炎性脱髓鞘性改变以及治疗的可逆性等可诊断此型。国内已有个案报告。

(6) 咽、颈、肱肌麻痹变异型 GBS：临床特点为急性起病进行性加重。颈肌、肩带肌和上肢近端肌无力，伴有口咽乏力和膈肌麻痹，1～4周达高峰，上肢腱反射减低或消失，而下肢则正常或轻度减低，伴有或不伴有感觉障碍。CSF 蛋白升高，肌电生理上肢肌和颈肌传导速度减慢。下肢正常或轻度减慢。

(7) 下肢轻瘫型 GBS：进行性加重，1～4周达高峰，以两下肢无力或瘫痪伴有下肢远端型感觉障碍，下肢膝踝反射减低或消失。CSF 轻度升高，肌电生理下肢示神经元性损害和运动传导速度减慢。

2. 鉴别诊断　急性脊髓灰质炎，为脊髓灰质炎病毒感染，散发流行性疾病，早期即有发热、头痛、脑膜刺激征，多为急性起病，进展快，出现弛缓麻痹，多为单肢或不对称性、无感觉障碍，肌电图为脊髓神经元性损害，CSF 白细胞增多等可与之鉴别。

急性脊髓炎　早期出现四肢或双下肢弛缓性瘫痪，腱反射减低或消失，未出现病理征前，往往与 GBS 相混，明确感觉水平、膀胱、直肠功能严重障碍和逐渐出现腱反射亢进、病理征等可资鉴别。

肉毒中毒　可见眼肌麻痹，后组脑神经损害、球麻痹和单纯肢体肌无力。起病急，有时难与 GBS 鉴别，但肉毒中毒史、神经传导速度正常、重复电刺激阳性等可资鉴别。

低钾周期性麻痹　发作时四肢肌无力、腱反射减低，难与 GBS 鉴别，但多次发作史、血钾低、心电图低钾性改变、补钾后症状缓解，可以鉴别。

【病程和预后】

本病起病急，发展快，1周内症状达高峰者占10%～50%，3周内达高峰者占80%，四周内达高峰者占90%，只有10%8周以上发展达高峰。恢复过程一般在达高峰后2～4周开始，约85%在6个月内恢复，少数病例病情轻，可在8周内恢复工作，未经特殊治疗或重症病例约有35%遗留不同程度的后遗症，如腱反射减低、肢体无力和肌肉萎缩等。大约10%病例迁延不愈超过12周或缓解复发呈慢性复发病例，完全恢复痊愈再发病者不到2%。预后未应用人工呼吸器和加强监护治疗前死亡达50%，而应用加强监护治疗（ICU）人工呼吸器后死亡率已降至5%以下。

【治疗】

在急性期，即发病之初病变进展尚未达高峰时，无论病情轻重均应住院或急诊观察，密切观察病情变化，积极治疗。

1．对重症病例　四肢麻痹伴有吞咽障碍和呼吸肌麻痹病例，应予采取积极抢救措施：

（1）应住监护病室，使用人工呼吸器和心脏监测，随时作血气分析，调整呼吸器，保证病人的呼吸功能。

（2）加强口腔和呼吸道护理，保持口腔清洁，呼吸道通畅。

（3）应用抗生素如青霉素、先锋霉素等控制肺部和泌尿系感染，要及早送痰培养作药敏试验，有针对性用药。

（4）营养支持治疗，除静脉补液和静脉高营养外，应鼻饲营养治疗。

（5）对瘫痪肢体加强护理，防止褥疮和患肢挛缩畸形，早期患肢按摩活动等。

2．皮质类固醇免疫抑制剂　曾长期应用，近年提出对缩短病程和治疗无肯定效果，尚难以定论。对早期病例，为减轻症状和消除神经根水肿仍不失为可用之药，一般无肺结核，无肺部感染并发症可应用强的松30～80mg/日，地塞米松10～20mg或氢化可的松200～400mg静脉滴注/日，一般2～3周减停药或继续用药，依病情决定。

3．血浆交换治疗　是近年推出有效疗法，本治疗宜在发病2～3周内进行，有条件医院值得应用。必须在心肺监护条件下进行确保安全。每次交换血浆量为40～50ml/kg，一般在2周内3～5次交换观察疗效。

4．免疫调节剂治疗　近年应用免疫球蛋白亦取得一定疗效，丙种球蛋白2～5ml肌注，每3周一次。其它免疫调节剂如硫唑嘌呤、环磷酰胺亦可酌情选用。

5．急性期过后应尽早开展康复治疗　对减少后遗症、肢体功能恢复均为重要治疗措施。肢体主动、被动锻炼、体育疗法，各种物理治疗，针灸和按摩等均可选用。

二、慢性炎性脱髓鞘多发性神经病

慢性炎性脱髓鞘多发性神经病（CIDP）又称慢性复发性炎性神经病（CRIP）。临床表现与GBS相似，只是发病方式不同，病程演变不同，慢性起病或亚急性起病慢性进行性迁延病程或慢性缓解复发病程，病理改变具有慢性炎性脱髓鞘的病理特点。

【病理、动物模型、发病机制】

病理特点　有髓纤维密度减低，可见薄髓鞘原发性节段性脱髓，神经内膜和血管周围可见单核细胞等均与GBS相似。病程长者复发，缓解病程可见髓鞘再生，再脱髓鞘，施万细胞增生形成葱头样神经肥大改变，胶原纤维亦增生形成胶原囊。

动物模型　已经用蛋白酶（proteinase）和半乳糖脑苷脂（galactocereberside）成功建立慢性实验性过敏性神经病（CEAN）动物模型，其病理特点与慢性复发性炎性神经病（CIDP）相似，即神经内膜和小血管周围单核细胞浸润，原发性节段性脱髓和葱头样肥大神经改变以及胶原纤维和施万细胞增生，胶原囊形成等。

发病机制　与GBS相同，亦属迟发性过敏反应自身免疫疾病。

【临床表现】

发病率10%～15%。发病年龄高峰为50～60岁。男性发病多于女性。

病因未明，发病诱因与GBS相似，有病前上呼吸道感染和肠道感染或其它前驱症状者只有19%～30%，多数病人并无明显发病诱因，有人研究HLA认为慢性多发性炎性神经病可能与HLA有关。

临床表现本病与GBS相似，但其起病呈亚急性，5～12周达高峰，且有复发过程超3个月以上；或呈慢性起病达3个月以上者；或少数急性起病病程反复迁延达3个月以上者。其症状和体征往往有较大变异。以运动障碍为主，病人肌无力和肢体麻痹，多伴有肌肉明显萎缩。GBS感觉障碍较轻，而本病则多有明显感觉障碍，可达85%，有

的深部感觉和浅感觉同样受累呈远端型感觉障碍，也有的病例深、浅感觉障碍不平行，浅感觉障碍较轻，而深部感觉障碍重，即以大髓纤维受累为主，表现为音叉震动觉、位置觉丧失、Romberg征阳性等感觉性共济失调。本组病例植物神经症状亦较GBS为明显，可见口眼干燥，皮肤干而无汗，血压波动大，神经营养障碍，手足灼热，皮肤色素沉着等，亦有伴肢体浮肿和视乳头水肿等。

【实验室检查】

常规化验血糖、电解质等均无异常改变，血浆丙种球蛋白常见升高。脑脊液压力、常规、细胞数均正常，而蛋白增高较GBS为甚，可达10g/L以上，但复发缓解型在缓解期蛋白稍高或可正常。可见寡克隆区带、IgG合成率明显增高。电生理检查：肌电图为神经元性损害，神经传导速度可见减慢或波幅降低。神经活检：腓肠神经活检较GBS具有更大诊断意义。病理可见：有髓纤维减少；脱髓和再生明显，偶见轴索改变即脱髓鞘与轴索变性同时存在；葱头样肥大神经明显；神经内膜水肿和血管通透性增加，钕液小泡增多，可见散在单核细胞，施万细胞和胶原纤维增生，胶原囊形成。

【诊断和鉴别诊断】

诊断　具有与GBS相似的临床特点，以运动为主或运动感觉性多发性神经病；起病缓慢或亚急性发病，亦有慢性进行性或慢性复发缓解病程；电生理显示神经传导速度阻滞有髓鞘病变性质；CSF蛋白增高，细胞数正常；神经活检病理改变有慢性炎性脱髓性特点等可以诊断。

鉴别诊断　遗传性运动感觉神经病（HMSN Ⅰ型）慢性发病、进行性病程和相似的感觉运动神经病临床相、电生理和神经活检亦示脱髓性改变，难于鉴别，但从家族遗传史，特征性腓骨肌萎缩临床相和特征性弓形足，实验室CSF蛋白、寡克隆区带和IgG合成率等升高以及神经活检的单核细胞浸润等可作鉴别诊断。

血卟啉病间断型，慢性起病，间断发作性病程，神经症状有时与GBS相似，难于区别，但血卟啉病的发作性腹部绞痛和尿卟啉阳性等可资鉴别。

【治疗】

糖皮质类固醇对本病治疗有一定疗效，有时对复发缓解型取得较显著效果，常用强的松40～80mg/d，4周，地塞米松10～20mg/d，氢化可的松200～300mg/d静脉滴注，2～3周。有的应用甲基强的松龙1.0g冲击治疗亦取得效果，即甲基强的松龙琥珀酸0.8～1.0g/d，加5%葡萄糖250～500ml静脉滴注/日，3～5次为一疗程。其它免疫抑制剂如硫唑嘌呤50mg，2/日或环磷酰胺250mg静注，隔周一次，共4次。近年来文献报告血浆交换对缓解复发型病例在复发期亦有一定效果，亦可用免疫球蛋白，丙种球蛋白治疗，具体方法见前述。

多种康复治疗对本病具有一定意义，如针灸、理疗，按摩和体育疗法等。

第四节　感染性肉芽肿性神经病

一、带状疱疹性神经节神经病

本病是由带状疱疹病毒感染一个至几个后根神经节引起感觉性神经根神经炎。

【病理和发病机制】

胸段脊髓后根神经节最易受累，三叉神经节次之，其他颈、腰骶神经亦均可受累及。病理特点神经节炎，神经细胞坏死，单核细胞浸润和小血管充血，被膜细胞和施万细胞亦均可受累，急性期可发现带状疱疹病毒，恢复期和慢性期则炎症消退，神经细胞皱缩和轴索坏变。病变多局限于1～几个神经节和神经根，但相邻前根和脊髓亦受影响，可见坏死性脊髓炎或血管周围脱髓性脊髓炎。

发病机制　了解尚少，据知病毒感染后可存在于后根神经节内作为休眠状态存在，当机体免疫机能低下时，病毒活动造成急性炎性病理改变，如老年人患感染性疾病、恶性肿瘤或应用大剂量免疫抑制药物时均可诱发患病。

【临床表现】

任何年龄均发病，但以老年人发病最高，年发病率约有0.1‰～4.8‰，恶性肿瘤淋巴瘤为常见并发症。

症状和体征　感染后3～5天受累皮节的皮肤痛觉过敏，撕裂痛，按神经皮节呈带状皮肤红斑，随之在红斑上出现小疱疹，5～10天后炎症逐渐消失结痂，局部皮肤色素沉着。多数病人疼痛消失缓解痊愈亦有少数留下持续性神经痛，称为带状疱疹后神经痛。由于病变部位不同并累及附近神经，临床表现不同类型：

1. 带状疱疹神经节神经炎　以胸段为最常见，颈和腰骶段亦可受累。

2. 带状疱疹脑神经痛　以三叉神经眼支受累

最多，可累及动眼神经，造成眼肌麻痹，面神经膝状神经节可扩延至Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ脑神经，出现面瘫、鼓膜和外耳道疱疹，也可有头晕、耳鸣和听觉过敏等症状，称之为 Ramsay Hunt 综合征。

3. 带状疱疹多发性神经病 文献报告带状疱疹后2天～2个月可见到脱髓性感觉运动性神经病。有的呈上升性麻痹累及脑神经Ⅵ、Ⅸ、Ⅹ神经麻痹和呼吸肌麻痹，电生理可见神经传导速度减慢符合脱髓性病变，病理证实为多发性脱髓性改变。CSF 蛋白升高，轻则几个月恢复，重症则呼吸肌麻痹，甚至造成死亡，其临床相各病程与 GBS 相似，其发病机制与病毒感染后循环抗体有关，被称带状疱疹感染后格林-巴利综合征。

【实验室检查】

脑脊液多核细胞增多，变异较大，蛋白呈中等量升高。电生理肌电图是神经元性损害神经传导速度减慢偶可证实为脱髓性改变。急性期用电镜可从疱疹观察到带状疱疹病毒。

【预后和治疗】

本病预后良好，大多数病例得到痊愈，少数病例恢复不全可留下持续性神经痛。个别病例并发中枢损害，预后差，甚至造成死亡。

【治疗】

急性皮肤疱疹期，外用保护皮肤药以外，可考虑应用抗疱疹病毒药无环鸟苷（acyclovia）400～600mg/d×5天，或同时应用免疫抑制剂强的松（prednisone）40～60mg/d×10天，亦可应用干扰素治疗，对疱疹后神经痛应用安神镇痛剂如阿米替林25mg/d，苯妥英钠0.1g/次，2～3次/日，同时可给局部对症止痛、理疗、针灸。亦可给予大剂量维生素 B_{12} 100～250μg 和维生素 B_1 100mg/d 肌注。

二、麻风病神经病

麻风病是麻风菌感染引起慢性肉芽肿性疾病，主要侵犯皮肤和神经。麻风菌侵入神经造成间质性神经炎称为麻风性神经病（leprous neuropathy）。

【病原和传染途径】

病原体是抗酸杆菌麻风分支杆菌，经粘膜和皮肤接触传染，潜伏期长，慢性病程。广泛存在于全世界，目前被认为全世界约有1000万麻风病人。

【病理和分型】

根据病人个体免疫反应能力，病理改变和临床表现分为：结核样型麻风和瘤型麻风为主要两个类型，中间型则为两型的变异和过渡型。

结核样型病理特征是机体免疫反应强烈，炎性反应明显，病变局限性，具体表现类似结核性肉芽肿性炎性反应，神经组织结构遭到破坏，可见局部性结核样病变，多形核细胞、淋巴细胞和类上皮细胞浸润，严重病例可见干酪样坏死，麻风菌检出率低，多累及较大神经如尺神经、腓神经等。

瘤型麻风病理特点与结核样型相反，主要表现机体免疫力低，局灶炎性反应不明显，弥散性广泛侵犯肢体远端，血流少、皮温低所谓“冷区”皮神经及其小分支，麻风菌侵入皮神经、施万细胞、神经内膜和神经束膜，局部炎性反应弱，细菌存在于施万细胞和吞噬细胞内，检出阳性率高，神经组织结构相对保存，病期长，传染危害性亦大。

【临床表现】

皮肤感觉丧失是本病临床特点，无论何种类型，早期出现片状皮肤痛、温觉减低或丧失，局部少汗或无汗伴有皮肤色素脱失。而触觉、压觉和音叉震动觉则保留直至晚期，受累亦较轻。

结核样型 本型虽然也有皮肤感觉片状脱失和少汗的改变，但重要病变在较大神经和神经干，由于机体免疫力强，炎性反应强烈局限，即间质性神经炎，故临床表现主要为单神经病和多发性单神经病如尺神经、桡神经、正中神经和腓总神经等表现运动麻痹和感觉障碍，腱反射减低或消失，检查重点可触到肥大神经如尺神经、腓神经、耳大神经等。

瘤型麻风由于机体免疫力低，局限性炎性反应弱，麻风菌极易广泛侵入表浅的皮神经及其小分支，临床上出现皮肤片状感觉脱失区，该区无汗或少汗，色素减低或脱失，检查可见痛、温觉丧失，触觉压觉存留，出现感觉分离，易与脊髓空洞症相混，病程长，晚期亦可累及多条神经干或较大神经，临床表现远端型手套样感觉障碍，腱反射减低明显，也可见到单神经病或多发性单神经病，但神经肥大不如结核样型明显。

【实验室检查】

肌电图为神经元性损害，早期可出现神经传导速度减慢等。鼻腔粘膜和皮肤刮片或皮肤活检瘤型麻风可检出抗酸杆菌。腓肠神经活检，病理可见慢性肉芽肿间质神经炎改变，瘤型麻风病亦可找到麻风杆菌有助确诊。

【预后】

麻风病神经病早期诊断，隔离，积极治疗预后较好，但发现晚治疗不及时，神经病变损害重，难以完全恢复，常留有后遗症。

【治疗】

病因治疗应用抗生素联合用药，如利福平合并氨苯砜或利福平合并氨苯吩嗪治疗，配合免疫抑制剂如强的松等治疗。

对症治疗，在病因治疗同时配合神经营养剂如B族维生素和康复治疗、针灸、理疗和按摩等。

三、莱姆神经病

莱姆神经病是由蜱媒介的一种新发现B.b螺旋体传染的炎性疾病。临床特点为慢性游走红斑，心肌炎和脊髓神经根神经炎和脑神经炎。

【病理改变】

脊髓神经根、周围神经和脑神经的面神经等的神经束膜和内膜小血管周围单核细胞浸润，以淋巴细胞和浆细胞为主，偶见巨噬细胞。周围神经则为远端型轴索性神经病改变。

【临床表现】

夏秋季发病高，蜱叮咬后早期出现发烧、寒战、头痛、肌痛乏力颈强直和淋巴结肿大等，几天后出现皮肤慢性游走性红斑。红斑持续几周至几个月后出现神经系统症状。脑脊膜神经根神经炎，有些病人脊膜神经根症状不明显，只是表现单神经病或多发性单神经病，有的类似GBS临床表现。脑神经一侧或双侧面神经麻痹也相当常见，三叉神经亦可受累及。国内已有报告从面神经麻痹病例应用间接荧光免疫法测定抗B（IgG）抗体阳性。

【实验室检查】

脑脊液淋巴细胞增多（0.07～0.7/L），蛋白升高790mg/L（90～4000mg/L），寡克隆区带阳性，IgG合成率亦升高。血和脑脊液莱姆病螺旋体Bb抗体滴度高于正常。电生理肌电图可见神经元性损害，神经活检可见神经内膜小血管周围淋巴细胞和浆细胞浸润神经纤维是远端型轴索变性。

【预后和治疗】

本病早期应用抗生素、青霉素治疗取得良好疗效，晚期病程长病例可用青霉素加皮质类固醇和B族维生素等治疗。重症病例可用菌必治治疗。本病早期诊断及时治疗，预后良好。

四、结节病神经病

结节病神经病是原因未明多系统多器官肉芽组织病。通常累及肺、皮肤和淋巴结，约5%累及周围神经，呈多发性单神经病和对称性多发性感觉运动神经病。

【病理改变】

主要为无干酪样坏死的肉芽组织侵入神经外膜、束膜和内膜的血管周围，造成神经纤维压迫、推移和浸润，出现轴索性和脱髓鞘性病变。

【临床表现】

脑神经以面神经麻痹最常见，发病急，伴有耳后疼痛和味觉障碍，呈完全性或不完全麻痹。从发病和临床很难与特发性面神经麻痹（Bell麻痹）鉴别。其他Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ脑神经亦可受累，但少见。周围神经受累较多见于多发性单神经病，多以急性或亚急性发病，很难与血管炎性和糖尿病性单神经病鉴别。有时躯干和腹部皮肤片状感觉脱失有重要诊断意义。

对称性多发性感觉运动性神经病，偶尔见之，呈进展性病程，难以与中毒性、代谢性多发性神经病鉴别。亦有急性或亚急性起病，进展快，以运动为主多发性神经病很象吉兰-巴雷综合征。

【诊断和鉴别诊断】

在肺部、皮肤和淋巴结证实为结节病，出现脑神经病，多发性单神经病和对称性神经病，临床诊断不甚困难，肌电图显示神经元性损害，脑脊液正常范围，神经活检、肌肉、皮肤活检和淋巴结活检病理特征性所见具有重要诊断意义。鉴别诊断，从临床表现应与Bell麻痹、糖尿病或血管炎单神经病、代谢性中毒性多发性神经病等鉴别。主要以全身多系统多血管结节病的所见，皮肤、肌肉、淋巴结和神经活检有重要鉴别诊断价值。

【治疗和预后】

本病预后良好，有的病例可自行缓解痊愈。应用皮质类固醇治疗可取得缓解，强的松40～80mg/d或地塞米松10～20mg/d，静滴。

第五节 糖尿病周围神经病

糖尿病周围神经病是糖尿病常见并发症之一，约有2/3糖尿病病人周围神经和植物神经受累称为糖尿病神经病和糖尿病植物神经病。一般临床分为两大组疾病，即对称性多发性神经病综合征和非对称性单神经病或多发性单神经病综合征。

【糖尿病神经病分类】

（一）对称性多发性周围神经病综合征

1．迅速可逆性周围神经病。

2．远端型原发性感觉性神经病：

（1）大髓纤维受累为主感觉性神经病。

（2）小髓纤维受累为主感觉性神经病。

（3）混合型感觉性神经病，例如假性脊髓痨(pseudotabes)。

3. 对称性感觉运动植物性神经病。

4. 植物性神经病。

(二) 非对称性单神经病或多发性单神经病综合征

1. 脑神经单神经病、Ⅲ、Ⅶ脑神经麻痹。

2. 单神经病或多发性单神经病，如正中神经、尺神经和腓总神经麻痹等。

3. 近端运动性周围神经病又称糖尿病性肌萎缩症。

4. 嵌压性周围神经病，如腕管综合征。

【病因、病理和发病机制】

病理改变中、小动脉和细动脉内膜玻璃样变性，管壁增厚、管腔变窄和血栓形成。基底膜增厚是糖尿病神经病病理特点，见于血管、束膜和施万细胞等，基底膜增厚可达正常原发的几倍乃至几十倍。有髓纤维减少、可见节段性脱髓和轴索变性伴以再生神经丛。施万细胞增生，偶见葱头样肥大神经改变。无髓纤维减少，胶原纤维增多，可见胶原囊形成。病理改变类型：①对称性多发性神经病以代谢紊乱为基础，病理所见为慢性远端对称性轴索变性改变为原发性，近端可见继发性节段性脱髓，可见再生纤维，偶见肥大神经改变，符合逆向变性神经病；②局灶性单神经病或多发性单神经病，病理可见有髓纤维呈斑片状轴索变性脱失，血管病变明显可见滋养血管血栓形成，是单神经病病理基础；③临床表现以感觉障碍为主病例，腓肠神经活检有时可分出大髓纤维和小髓纤维损伤的不同倾向，临床病理一致性，但无髓纤维轴索变性减少和增生广泛存在，植物神经症状临床表现明显，尸检病理可见迷走神经远端轴索变性。

病因和发病机制　本病病因与胰岛素缺乏、高血糖代谢紊乱有关，但病因和发病机制仍然未明。通过临床、病理、生理、生化和实验模型研究提出不同学说可分别解释部分临床现象，尚不能解释全部。①小血管病缺氧缺血学说，高血糖代谢紊乱使PAS阳性物质沉积于血管壁造成动脉粥样硬化和小血管病变，使神经滋养血管缺氧缺血或闭塞导致急性或亚急性血管原性单神经病或多发性单神经病；②高血糖代谢紊乱可增加多通道活动性，使山梨醇通路阻滞，肌醇合成减少，Na-K-ATP酶活性降低使神经内环境低氧和缺氧，影响神经传导速度相继导致结构损害；③高血糖可使组织器官非酶促蛋白糖基化，其终产物沉积于神经组织造成髓鞘和轴索微管损伤致病，对临床病理对称性远端轴索多发性神经病得以解释。

【临床表现】

(一) 发病率

男女相等，其发病率变异较大，由0～93%，主要由于诊断标准，检查方法，病例选择，病变类型不同而变异，我国由4.6%到6%、40%和60%不等。发病率与病程相关。早期糖尿病人并发神经病10%，25年发病率高达50%。发病率也与糖尿病类型有关，Ⅰ型发病率2%～26%，而Ⅱ型30年随诊研究发病率高达72%。

(二) 各型糖尿病神经病临床表现

1. 对称性多发性神经病

(1) 迅速可逆性神经病：本病多为新发病未经治疗糖尿病患者，临床表现甚轻，以肢端麻木不适无力主诉，检查可见双足痛觉过敏和触觉减退，踝反射减低或正常，有些临床无症状，呈亚临床表现，仅见神经传导速度减慢，以饮食控制使血糖正常，多数病人神经传导速度恢复正常，也有少数迁延不愈者。

(2) 远端对称性感觉性神经病：本病以长病程，中、老年多见，以双足麻木、发凉或灼热、刺痛为主诉，检查可见远端型感觉减退，音叉觉减低明显，踝反射减低或消失，肢端无力表现很轻或无。有时临床表现变异较大与受累不同直径纤维有关，可分为：

1) 大髓纤维受累为主类型：临床表现以下肢感觉障碍为主，双足麻木，膝、踝反射减低或消失，袜套样远端感觉障碍，音叉觉、位置觉减低明显，上肢症状轻微。肌电图和传导速度均示以轴索性神经元性损害，神经活检则示大有髓纤维减少脱失明显，呈原发性轴索变性，继发性节段性脱髓改变。

2) 小髓纤维受累为主类型较少见，临床表现以下肢浅感觉障碍为主，双足刺痛、钝痛或灼性痛，夜间症状重，检查可见双足痛、温觉明显减退，压觉、音叉觉和位置觉减退较轻，膝、踝反射减低，肌力正常，植物神经症状明显，少汗或无汗皮温异常、皮肤营养障碍，肌电图和传导速度均示轴索性神经元性损害，神经活检可见小髓纤维和无髓纤维轴索变性和脱失明显。

3) 以后根神经受累为主继发性后索损害，称糖尿病性假性脊髓痨，感觉性共济失调，夜间走路困难，主诉有踩棉花感。Romberg征阳性，闭目时更明显。音叉觉和位置觉丧失。足部可出现神经营养障碍，无痛性溃疡、踝关节变形，称为夏柯氏关节病。植物神经症状明显，可见低张型神经性膀

胱、尿潴留和残余尿多，少数病人可有瞳孔异常，皮肤浅感觉亦可减退，膝、踝反射消失，而肢体无力很轻或正常，电生理检查示轴索性神经元性损害。

(3) 泌尿生殖功能障碍：常见膀胱障碍，尿潴留，排空困难，残余尿量多属低张型或无张力型膀胱障碍。偶有尿急或尿失禁，此多为残余尿多易引起膀胱感染所致。性功能减低可达 40%～60%，男性阳痿早泄，女性月经失调或性淡漠等。

(4) 混合性感觉运动植物神经病：本病是糖尿病最常见类型，感觉、运动和植物神经功能同时受损，临床表现以感觉障碍受累最重，下肢音叉觉、位置觉减低、肌无力症状较轻或不明显，腱反射减低或丧失以及植物神经障碍明显。

2. 单神经病或多发性单神经病

(1) 脑神经损害：糖尿病颅神经损害主要见于单发或多发性Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ和Ⅶ脑神经麻痹。单独动眼神经麻痹最常见，外展神经次之，而滑车神经受累甚少。第Ⅲ神经麻痹多不伴有瞳孔改变为其特征，以此与颈内动脉瘤压迫相鉴别，理由是副交感神经纤维是在神经外周部分，缺血时中央部分受累为主，周围部分不受累及。多为急性起病，可在几周内恢复。亦偶有亚急性起病伴有球后疼痛等。其他脑神经麻痹如面神经麻痹也相当常见。

(2) 孤立的周围神经损害：常见有正中神经、尺神经和腓总神经，多突然起病伴有疼痛、麻木、无力和相应的皮肤感觉障碍，此病多为血管性，可单次单神经病，亦可以多次单神经病发生的多发性单神经病。一般预后较好，可自行缓解，功能恢复满意者多为脱髓鞘性病变，而近端缺血性损害，易造成轴索变性，虽亦可恢复，但病程较长。

(3) 嵌压性神经病：糖尿病人易因外伤所致嵌压性神经损害，常见者为腕管、肘管和跗管综合征。

(4) 下肢近端运动性神经病或称糖尿病性肌萎缩症：多发生在中、老年长病程患者，急性或亚急性起病，慢性起病者甚少。临床表现下肢近端大腿前和外侧肌群以股四头肌为主，突然出现疼痛和无力进行性加重，可见一侧或两侧不对称性股四头肌萎缩、膝腱反射减低或消失，偶尔可见坐骨神经、闭孔神经支配肌群受累，但症状较轻。肌电图和肌肉活检病理可见神经元性损害，脑脊液检查多数可见蛋白轻度增高，一般不超过 1g/L，脑脊液糖定量亦较正常人为高。病因和发病机制，虽然曾被认为属脊髓性肌萎缩但根据临床和病理所见仍属于血管性缺血性神经病。预后较好，经过对症治疗，多能在 3～6 个月内缓解恢复，少数对称性起病缓慢病例缓解较慢，需经 1～2 年才能恢复。

【实验室检查】

(一) 化验检查

尿糖阳性，血糖定量和葡萄糖耐量试验对诊断具有重要价值，监测血糖酮体对决定治疗观察病情均甚重要。脑脊液糖含量可高于正常，蛋白定量在糖尿病神经病多数呈轻、中度升高 (65%)，很少达到 5g/L 以上者。

(二) 电生理检查

包括肌电图、运动和感觉传导速度，体感诱发电位、视觉和听觉诱发电位检查。在亚临床神经病感觉神经传导速度减慢，感觉活动电位波幅降低、运动神经传导速度亦减慢均有诊断意义。

远端对称性轴索性神经病：运动传导速度慢，感觉传导速度改变，肌电图可见失神经电位和纤颤波等神经元性损害，具有辅助诊断价值。单神经病或多发性单神经病，脑神经只有第Ⅵ脑神经麻痹可有帮助，其他脑神经无诊断价值。躯体肌群单神经病或多发性单神经病。神经传导速度和肌电图均都有相应改变，具有重要诊断意义。

(三) 神经活检

是侵入性检查，但对病情复杂，临床诊断困难者，进行活检病理观察具有重要诊断价值。亚临床神经病可发现节段性脱髓鞘改变；远端对称性病例可见轴索变性和再生纤维明显；对单神经病除可见轴索变性外可见小动脉玻璃样变性，基底膜增厚是糖尿病神经病特征性所见。

【预后与治疗】

糖尿病神经病预后并不十分严重，严格饮食控制，合理应用降糖药，坚持治疗，是预防糖尿病神经病根本原则。其次依不同类型症状选用药物对症治疗。如对代谢性对称性远端型神经病，通常应用神经营养药物如维生素 B_1、B_6、B_{12}、烟酸和 ATP，辅酶 A 等治疗，也有一定疗效，其他药物如硝酸一叶秋碱，加兰他敏亦可配合应用。神经节苷脂 20～40mg/d，肌注，连用 16 周，国外报告有效，价格昂贵，国内应用疗效不定。肌醇治疗：近年动物实验证实补充肌醇对糖尿病神经病有疗效，试用于临床，肌醇 6g/d，连用 8～12 周，可取得疗效。其他醛糖还原酶抑制剂如 Tolrestat 等均已试用于临床，效果有待观察。

血管原性单神经病或多发性单神经病除上述神经营养药物外，应用活血化瘀、改善微循环药物，

如钙离子拮抗剂尼莫的平和氟桂嗪，莨菪碱（654-2）、复方丹参、烟酸等亦取得疗效。

糖尿病神经并发症的疼痛是常见难治症状，如急性阵发性闪痛、刺痛、烧灼痛等，提出表浅痛、深在痛和肌痛不同类型可有针对性选用苯妥英钠0.1g，2～3次/日，卡马西平0.1g，2～3次/日，其他阿米替林25mg，2～3次/日、佳乐定0.4mg，2～3次/日，炎痛喜康2mg，1次/日等均能取得疗效。

植物神经病或植物神经功能紊乱也是糖尿病神经并发症临床治疗困难之一。对心血管植物神经症状如心率异常、末梢循环障碍等均可对症用药，应用心得安、潘生丁、尼莫的平、尼卡的平和其他活血药物；对胃肠功能紊乱、腹泻、便秘等症状在排除胃肠道器质性病变后可对症治疗如鞣酸蛋白、次碳酸铋、硫酸阿托品以及缓泻药物、通便灵、麻仁滋脾丸等。近年有人用红霉素0.25～0.3g，3～4次/日，治疗胃张力低取得疗效；泌尿生殖植物神经功能障碍尤为难治，对阳痿性功能减低可使用性腺制剂如睾酮或丙酸睾酮等。对低张型膀胱障碍、排尿无力、残余尿多等可采取定时排尿并用按摩下腹部帮助排尿，并用氟哌酸治疗或预防膀胱感染等，对严重排尿障碍、尿潴留可用针灸、按摩或新斯的明0.5mg注射，必要时导尿，保留尿管甚至膀胱造瘘等。对体位性低血压，可以用中药升脉散（人参、麦冬、五味子）制剂，配合弹力长袜，有一定疗效，如心血管功能良好亦可试用9α氟氢可的松治疗。

第六节　血管炎性神经病

一、概述

周围神经血液供应丰富，侧支循环充分具有较高抗缺血能力，但弥散性小血管炎仍可引起缺血性周围神经损伤，造成各种类型周围神经病综合征，主要见于自身免疫性结缔组织病血管炎性疾病。病理改变特点：中、小动脉自身免疫性过敏性炎性病变，血管内膜纤维束样坏死、内膜增厚管腔变窄，内弹力板破坏、内膜肌层和外膜可见淋巴细胞、浆细胞和吞噬细胞浸润。免疫组化病理可见神经内膜和血管壁免疫球蛋白IgG、IgM、IgA和补体C_3、C_4以及其他免疫复合物等沉积和损伤小血管和毛细血管，造成广泛性弥漫性小血管炎（vasculitides），继发性损伤神经，可见轴索变性和再生，节段性脱髓鞘和髓鞘再生等。周围神经病变临床表现包括单神经病，多发性远端感觉运动性多发性神经病等。

二、常见血管炎并发周围神经病

（一）结节性多动脉炎并发周围神经病

结节性多动脉炎（PAN）是累及全身性中、小动脉炎性综合征，包括经典结节性多动脉炎和过敏性小血管炎，累及全身血管和内脏血管，神经系统以周围神经受累为主，约占75%。

【病理和发病机制】

病理可见广泛分布神经外膜内中、小动脉和细动脉的全动脉炎，急性期以多形核白细胞、淋巴细胞和胶原结缔组织增生为主。神经损伤为缺血性损伤，重者轴索变性呈重度有髓纤维脱失，再生纤维少，轻型有髓纤维呈轻-中度减少脱失，以轴索变性为主，可见继发性脱髓和再生丛。病因未明，为与感染和过敏有关的自身免疫病。发病机制为循环免疫复合物沉积损伤血管造成弥漫性血管炎。

【临床表现】

发病率：中枢神经受累25%，周围神经发病率达75%。

发病方式为急性或隐袭性发病，一般全身症状均有发热、恶心、畏寒、体重下降、乏力、浮肿、关节肿痛、皮肤红色发疹和出血点、四肢皮下结节，亦可累及肾脏和胃肠道等症状。

周围神经症状有2/3多发生在全身症状之后，亦有1/3同时发病。为单神经病或多发性单神经病，上肢可见桡神经、正中神经和尺神经麻痹，下肢坐骨神经、腓总神经受累。相应神经出现麻痹，皮肤感觉减退或丧失，亦不同程度累及腱反射（减低）等。随病程发展，多发性单神经病可发生不对称性多发性神经病。

【实验室检查】

临床化验血沉快，白细胞和嗜酸细胞增多，偶见澳抗阳性。电生理检查神经元性损害。腓肠神经活检可见外膜和束膜中、小动脉炎和有髓纤维轴索变性。

【治疗和预后】

本病为多脏器受损害，预后不良，早期诊断及治疗可取得症状缓解。治疗应用皮质类固醇制剂，强的松60～80mg/d，可获得症状缓解，需较长期坚持服药治疗，或加用其它免疫抑制剂，如环磷酰胺等。

（二）类风湿关节炎并发周围神经病

类风湿关节炎病因未明，为可能与感染、遗传因素有关的自身免疫病。主要以胶原结缔组织受累和血管炎性改变为基础。临床表现为慢性全身性对称多发性关节炎，病程长，迁延不愈。常累及其他脏器和神经系统，中枢神经少见，以周围神经为主。发病率约25%～50%，女性较多见，中年发病，由于病程迁延，神经受累出现在不同时期和不同病理基础，临床表现有以下三个类型：

1．压迫性周围神经病　由于长病程慢性类风湿关节炎关节变形压迫神经呈单神经病，多累及上肢尺、桡和正中神经出现腕管综合征，下肢周围神经、腓总神经和胫神经，出现跗管综合征（tarsal tunnel syndrome）。本组病例一般较轻，病理所见多以脱髓鞘改变为主，少数压迫严重则可见轴索性改变。

2．慢性对称性感觉性神经病　长病程中-重度类风湿关节炎病人，可见对称性远端型感觉性神经病，起病缓慢，多以肢体麻木为主诉，偶尔亦有肢体剧痛，检查呈远端型感觉障碍，腱反射减低或丧失，肌无力表现不显，有时与关节变形、强直活动障碍难以鉴别，肌电图证实此型为以感觉障碍为主感觉运动性神经病，预后良好，多数病例可以自发缓解，皮质类固醇治疗效果不定。病理所见轻型病例以脱髓性病变为主，少数病情重者则可见轴索变性，伴以脱髓性病变。

3．急性或亚急性多发性单神经病　本组病例多在慢性类风湿性关节炎过程中突然呈急性或亚急性中-重度单神经病或多发性单神经病，其临床表现和病理改变与结节性多动脉炎极为相似。常以痛性感觉障碍伴以弥漫性血管炎症状，皮温低，雷诺现象，可见甲床血管梗塞，皮肤溃疡等缺血改变。多发性单神经病一般均较重，受累神经出现肌麻痹无力、感觉减退，腱反射减低，临床应用皮质类固醇和环磷酰胺等治疗可使症状减轻缓解。

（三）系统性红斑狼疮并发神经病

系统性红斑狼疮神经系统并发症以中枢为主占60%～70%，而周围神经并发症只占10%～15%，腓肠神经活检病理所见变异大，可见神经外膜和束膜间小动脉或小血管炎或小血管周围炎。免疫组化亦可见免疫复合物沉积。周围神经损害可见原发性节段性脱髓鞘和髓鞘再生。亦见到轴索变性为主伴以节段性脱髓鞘和再生纤维丛。临床表现：①急性或亚急性发病，脑脊神经单神经病或多发性单神经病，如Ⅲ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ神经麻痹，肢体不对称麻痹伴感觉减退，多为缺血性神经损伤所致。②缓慢起病远端对称性感觉运动神经病，临床以感觉障碍为主，肌无力较轻，腱反射减低或丧失。③亚急性起病以对称性近端肢体麻痹为主，腱反射减低或消失，感觉障碍较轻，具有格林-巴利综合征的临床相，有的可见病程迁延、缓解和复发，呈慢性复发性神经病。实验室除SLE特征性所见外，神经电生理和神经活检亦均可提供诊断证据，预后较差，治疗用大量皮质类固醇，强的松60～80mg/d和其他免疫抑制剂可取得缓解。周围神经损害辅以B族维生素治疗。

（四）干燥综合征并发神经病

干燥综合征是慢性炎性自身免疫病。病因可能与EB病毒感染有关。慢性炎性病变累及泪腺、唾腺，临床表现眼、鼻、口干燥症状外，还累及肾脏造成肾小管性酸中毒，引起低钾周期性麻痹，神经系统以周围神经受累为主，占10%～63%。神经活检可见外膜内和束间小动脉或小血管炎或血管周围炎。周围神经则以轴索变性为主，伴以继发性脱髓性改变和再生神经丛。周围神经临床表现：①轻型对称性远端感觉运动性神经病症状和体征。②单神经病或多发性单神经病，除正中神经、尺神经、腓总神经麻痹等，亦可见到孤立的或多发性Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ脑神经麻痹。③少数亦可为单纯性感觉性神经病，乃病变累及后根或后根神经节所致。临床诊断具备口眼干燥特征临床相，实验室SSA和SSB阳性，神经电生理和神经活检病理所见有助诊断。治疗主要用皮质类固醇，强的松60～80mg/d，以及其他免疫抑制剂和神经营养药如B族维生素等，可缓解减轻症状。

第七节　肿瘤相关周围神经病

一、肿瘤相关周围神经病

是非瘤细胞浸润，压迫，非晚期肿瘤恶病质营养障碍等原因所致多神经病，而是肿瘤远隔效应，发病机制与免疫有关肿瘤相关周围神经病。

【临床类型与常见肿瘤种类】

亚急性感觉性神经病又称感觉性神经元神经病，主要见于肺癌、燕麦细胞肺癌、小细胞肺癌和乳腺癌等。

亚急性运动性神经病，又称运动神经元神经病，主要见于淋巴瘤、何杰金病和骨髓瘤等。

感觉运动性神经病，主要见于各种癌、肺癌、

燕麦细胞癌、小细胞肺癌等。

脱髓鞘性神经病，即格林-巴利综合征和慢性脱髓鞘性神经病，主要见于淋巴瘤和骨髓瘤等。

【病理所见】

亚急性感觉性神经病，经尸检和腓肠神经活检主要所见为原发性后根神经节神经细胞变性，伴单核细胞浸润。脊髓后索变性，星形细胞增生，腓肠神经活检有髓纤维严重脱失，轴索变性，无再生纤维。

亚急性运动神经病　尸检发现脊髓前角细胞变性脱失。早期不同水平前角细胞变性伴以炎细胞浸润，晚期细胞脱失，星形细胞增生，Clark柱和侧柱神经细胞病变轻微，前根和运动神经纤维轴索变性，无再生纤维丛，偶见后根轻度轴索变性。

感觉运动性神经病　见于各种恶性肿瘤，包括癌、肉瘤、淋巴瘤和骨髓瘤等。尸检证实远端型轴索变性。神经活检可见有髓纤维减少脱失，既有轴索变性，也有节段性脱髓，可见到再生纤维和散在单核细胞。

脱髓性神经病（吉兰-巴雷综合征）：主要见于淋巴瘤和骨髓瘤，尤以何杰金病为多见。其病理特点早期以广泛节段性脱髓鞘为主，单核细胞散在，晚期可见轴索变性和再生纤维。

【病因和发病机制】

对远隔效应肿瘤相关神经病的病因和发病机制仍不清楚，过去曾有各种学说诸如：恶性肿瘤中毒论，认为某些肿瘤毒性物质影响远隔部位神经结构与功能而致病；代谢异常学说，认为肿瘤影响使全身性脂肪和蛋白质代谢失常或肿瘤造成内分泌代谢障碍而致病；营养障碍学说，认为维生素 B_1、B_6 和泛酸缺乏致病，晚期恶病质可见营养缺乏，但早期病例神经病不能解释；还有病毒感染学说，虽然在后根神经节病变，有炎性细胞浸润，也有人报告看到过病毒颗粒，但至今未得到证实。总之，从以上诸论可以看出恶性肿瘤对机体产生的营养代谢、毒素和继发感染等因素只能解释肿瘤晚期病人部分病理临床征象，但对神经症状早于肿瘤发现之前的远隔效应则得不到满意解释。近年来提出免疫学说是通过临床病理所见亚急性感觉性神经元神经病和癌相关格林-巴利综合征均伴以血管炎和血管通透性增加以及类似EAN脱髓鞘病变等，应用免疫组化方法发现免疫复合物IgM在血管壁沉积以及有人发现燕麦细胞肺癌亚急性感觉性神经病抗神经细胞的抗体等均提示免疫机制在发病中起重要作用。至于每种肿瘤神经病的抗原抗体作用机制仍不清楚，仍有待深入研究。

【临床表现】

发病情况是由于诊断技术进步，特别近年电生理和临床病理检验技术进展，肿瘤相关神经病由过去1.7%～13%，提高达到17%～48%。但不同类型肿瘤与神经病临床表现及其发病率差别较大。

1. 亚急性感觉性神经病　在不足百例报告中虽然见于各种癌病（包括肺癌、乳癌、胃癌、直肠癌和卵巢癌等），但主要见于肺癌，约2/3见于小细胞肺癌。发病年龄：平均男性54岁，女性61岁，女性多于男性。神经症状出现早于肿瘤发现时间3～21个月。最长达9年。临床表现，呈亚急性起病，以肢端麻木、疼痛、烧灼样感觉异常为首发症状，三叉神经亦可同时发病。检查主要以音叉和关节位置觉丧失，腱反射减低或丧失，浅感觉受累较轻，呈远端型感觉减退，Romberg征阳性，感觉性共济失调，运动不受累及，偶有动作笨拙，呈假性手足徐动样表现。偶见膀胱障碍者。

实验室检查：CSF蛋白增多，可见寡克隆重区带和IgG合成率高，偶见细胞数增多。小细胞肺癌血和CSF抗Hu抗体阳性。电生理检查肌电图和运动神经传导速度均正常，主要改变为感觉神经传导速度减慢和波幅小等异常改变。腓肠神经活检有髓纤维严重减少脱失，无再生纤维为特征性所见。

2. 亚急性运动性神经病　本病甚为少见，从已报告病例中主要见于淋巴瘤、何杰金病。男女相等。可见于任何年龄。亚急性发病，以无痛性、不对称性，呈弛缓性麻痹，肌肉萎缩明显，可见肌束震颤，腱反射减低，感觉正常。

病程呈亚急性，肌无力呈进展性1～2个月达高峰，以后进展缓慢，其发展与肿瘤恶性程度和治疗情况有关。

实验室检查：CSF蛋白增高，肌电图受累肢体神经呈神经元性损害，但运动和感觉传导速度多无异常。

3. 感觉运动性神经病　本病相当常见，发病率约占22%，见于多种癌症，以肺癌为多见，其他胃癌、乳腺癌、直肠癌，膀胱癌和卵巢癌等均有报告。临床表现：部分病例呈亚急性起病，对称性感觉运动性神经病多发生在肿瘤发现之前2个月～3年。发病年龄平均68岁。多以下肢麻木无力开始，逐渐加重，出现肌肉萎缩。检查可见对称性远端型手套袜套感觉减退，双足下垂伴以肌萎缩踝反射消失，膝反射和上肢腱反射减低。另一部分病例神经症状出现在癌症发现之后。发病年龄亦为60

岁，病程长，癌症晚期神经系统症状均较轻，呈对称性感觉运动性神经病。

实验室检查：脑脊液蛋白和细胞均无特殊改变，肌电图呈神经元性损害，感觉运动传导速度轻度异常或正常。

4．急性脱髓性神经病 包括吉兰-巴雷综合征或慢性缓解复发性神经病。多见于淋巴瘤和骨髓瘤。临床表现：①急性起病，四肢近端无力为主，伴以轻度感觉减退，腱反射减低或消失，呈格林-巴利综合征临床相；②急性起病，感觉运动性神经病，远端型感觉减退，肌无力明显，腱反射减低和消失。应用激素和肿瘤切除手术治疗，临床症状减轻或缓解；③亦有少数病例呈慢性缓解和复发性脱髓性神经病。

实验室检查：脑脊液部分病例可见蛋白增高。肌电图呈神经元性损害。运动感觉传导速度均可见明显异常改变。神经活检以脱髓性改变为主，病程长者可见轴索变性和施万细胞增生。

【诊断原则】

1．当临床见到中、老年病人亚急性或慢性感觉性神经病，应注意检查癌症，排除神经系统肿瘤相关综合征，据文献报告90%以上亚急性感觉神经病为癌症引起，以肺癌、小细胞肺癌为多见，其他致病因素不足10%。

2．中老年人病人亚急性运动神经病或亚急性或慢性感觉运动性神经病，经临床和实验室未发现常见获得性病因如感染、中毒、营养代谢和遗传等病因时，应警惕恶性肿瘤远隔效应所致周围神经病，宜追随检查以便早期诊断治疗。

3．中年以后发病的脱髓性神经病及其变异型，未发现常见如非特异感染的发病诱因，宜应注意恶性肿瘤致病因素。

【预后和治疗】

总体而言预后不佳，早期发现肿瘤，手术根治肿瘤，神经症状亦相应缓解或减轻。

二、浆细胞瘤并发多神经病

浆细胞瘤并发多神经病，又称Crow-Fukase综合征，是由Crow（1956）和Fukase（1968）描述五个特征性综合征：即多神经病，脏器肿大（肝、脾大），内分泌障碍，血中M-蛋白阳性和皮肤色素沉着改变等，取此五个综合征的英文字头为POEMS综合征。

【病理和发病机制】

浆细胞瘤见于骨髓内呈特殊类型硬化性骨髓瘤与一般骨髓瘤不同。浆细胞瘤亦见于髓外如淋巴结和脾脏等，也见于骨髓，浆细胞增生达5%以上，并伴有幼稚浆细胞。

神经活检病理所见有髓纤维减少和脱失，轴索变性和节段性脱髓同时存在，血管通透性增加和散在单核细胞，早期以节段脱髓为多见，病程长者则轴索变性明显，常伴以再生纤维。

发病机制未明，血免疫电泳70%M-蛋白阳性，且为λ轻链，此蛋白可能为浆细胞瘤分泌的有毒物质，造成远隔效应多神经病和多脏器的损害。

【临床表现】

发病情况多见于日本和非洲东部一些地区，我国近年来不断有病例报告。临床特点为多脏器损害，多发性神经病的特点为慢性进行性对称性感觉运动型神经病，远端手套袜套样感觉减退或丧失，远端性麻痹伴以肌萎缩腱反射减低或丧失，另外也有少数病例以运动为主神经病，颇似格林-巴利综合征。

皮肤改变为色素沉积变黑，皮肤粗糙，毛发过度增生。

脏器肿大：以肝脾大为多见，亦可见淋巴结肿大和杵状指，肝功能多正常，血浆蛋白可减低。

内分泌障碍：男性乳房女性化，阳痿，女性月经失调，性功能减退，少数可见糖尿病或甲状腺功能减低。

全身水肿，下肢可凹性水肿，常有腹水和胸水。部分病例伴有视乳头水肿。

【实验室检查】

血免疫电泳可见M-蛋白阳性，75%为IgG和IgM，脑脊液压力升高或正常，蛋白增高多见。

X线骨盆相可见硬化性或硬化融合混合性骨质破坏，γ全身骨扫描可见骨髓浆细胞γ浓集区。骨髓活检：淋巴结活检均可见浆细胞瘤，骨髓穿刺浆细胞高于5%并可见幼稚浆细胞。电生理检查可见肌电图为神经元性损害，运动感觉神经传导速度均可见减慢和波幅降低。神经活检可见有髓纤维减少脱失，轴索变性和脱髓性改变同时存在。

【预后和治疗】

一般支持治疗无效，切除浆细胞瘤或应用激素（强的松40～60mg/d）和利尿剂，可减轻症状，取得暂时缓解，但无治愈病例。本病预后虽然有时治疗可缓解，但总的预后不佳。

第八节 职业中毒性神经病

随着工农业发展，工农业化学毒物所致职业性

中毒性神经病相当常见，诸如重金属的砷、铅、铊和汞中毒；有机磷农药中毒以及各种有机化合物如丙烯酰胺、正己烷等中毒均易累及周围神经而致病。

一、砷中毒性神经病

急性或亚急性多由于误服或自杀或他杀三氧化砷中毒已极为少见，但工矿粉尘作业，特别铅、铜矿混合砷盐化合物，矿区和冶炼作业小量长期接触、摄入砷化合物者可造成慢性中毒，出现周围神经病。

【病理所见和发病机制】

砷毒性神经病神经活检主要为远端型轴索变性，一例尸检病理报告周围神经轴索变性，脊髓后索也有变性。其发病机制仍未十分清楚。但临床病理轴索变性很象硫胺素缺乏病变，可能是砷在体内作用于丙酮酸脱氢酶复合物硫辛酸等物质抑制丙酮酸转化乙酰辅酶A而致病。

【临床表现】

分为慢性长期小量接触发病和一次大量摄入急性发病。慢性型：慢性，低浓度长期接触砷化合物呈缓慢发病，分三期：Ⅰ期，临床特点全身疲乏、厌食、恶心、呕吐。Ⅱ期，皮肤粘膜刺激，表皮角化增生，皮肤变黑，甲床白线（Mee线）和可凹性水肿。神经症状不明显，呈亚临床神经病。Ⅲ期，周围神经症状明显，以手足麻木烧灼感为首发症状，下肢音叉觉、位置觉减低或丧失，呈感觉性共济失调，浅感觉和肌无力不明显，继续接触则发展呈感觉运动周围神经病。

急性型：一次大量接触摄入后在几分钟至一小时内发病，首先恶心呕吐，相继出现心率快，血压下降，血管运动神经麻痹，严重者在1～2天内死亡。存活者可在10天～3周发展为周围神经病，首先出现感觉症状肢体远端麻木感觉异常，随之出现肢体无力，逐渐加重，呈亚急性病程，2～5周达高峰。不同病例个体差异大，少数病例发展呈感觉障碍为主的感觉性神经病。大多数则发展为感觉运动性神经病。本型砷中毒皮肤甲床Mee线亦明显存在。

【实验室检查】

常规化验无特殊所见，头发、指甲和尿砷含量明显增高。组织砷水平非持续性升高，只见于急性大量中毒或亚急性期损害，运动传导速度正常或轻度改变，而感觉传导速度波幅降低明显。

【预后和治疗】

一般轻型病例，早期发现停止接触，及时进行治疗，预后好，不留后遗症。但急性严重病例可以致死。存活者亦有后遗症。

治疗：早期诊断，停止接触，及时治疗应用解毒剂如二巯基丙醇（BAL）2.5～5mg/次，1次/日，肌注1～14日或二巯基丙烷磺酸钠或青霉胺等治疗，辅助治疗应用维生素B_1、B_6、B_{12}和烟酸等，配合理疗、针灸、运动练习等康复治疗。

二、铅中毒神经病

铅中毒神经病（lead neuopathy）主要见于铅矿、电池厂和印刷排字工人慢性长期接触，经皮肤、呼吸道和肠胃道吸收致病。临床表现以桡神经麻痹为多见。严重病例可见以运动为主四肢麻痹。少数轻型病例临床无明显症状运动神经传导速度减慢，血浆铅含量高，呈亚临床铅中毒神经病。

【病理和发病机制】

过去铅中毒性神经病病理主要为尸检所见瓦勒氏轴索变性，前角细胞中心性染色质溶解以轴索反应和脊髓神经束变性为主，未见到节段性脱髓改变，有的腓肠神经活检亦为晚期病例仍以轴索变性为主，大髓纤维脱失，未见到节段性脱髓鞘。但近年慢性铅中毒性神经病动物模型则发现早期为原发性节段性脱髓鞘伴以铅颗粒在神经内堆积，导致血-神经屏障异常，神经水肿，内膜压力增加和施万细胞包涵体等。对其发病机制未十分清楚。多数人认为铅中毒直接作用于施万细胞，节段性脱髓非原发性的；少数认为铅中毒原发性损伤血-神经屏障，导致水肿和压力增加，最终损伤施万细胞。

【临床表现】

铅作业者在神经损害症状之前往往先出现全身性症状，如体重下降、食欲减退、疲乏无力、便秘和发作性腹痛（铅绞痛），随之出现铅中毒性神经病的症状和体征。

症状性铅中毒性神经病：以运动神经麻痹为主，而感觉障碍甚轻。以上肢腕下垂桡神经麻痹为铅中毒神经病最常见类型。其他亦可见到近端肩带肌麻痹，手小肌肉麻痹和萎缩，下肢腓总神经麻痹和咽肌麻痹等。

无症状性铅中毒性神经病（或亚临床铅中毒性神经病）长期铅作业者临床无明显神经症状，电生理运动传导速度减慢，潜伏期长，提示周围神经有损伤，称无症状性或亚临床铅中毒性神经病。对此仍有不同意见，尚未定论。但根据电生理运动神经传导速度异常改变制定出血铅浓度容许标准，对预

防铅中毒性神经病是有意义的。

【实验室检查】

临床化验轻度贫血，红细胞内嗜碱性颗粒“铅彩点”，尿铅含量升高均有诊断意义。脑脊液细胞蛋白均正常。

电生理检查、肌电图可见神经元性损害，运动神经传导速度异常，感觉神经传导速度正常。

治疗和预后：停止和脱离铅作业环境，积极治疗应用螯合剂二巯基丙醇（BAL），依地酸盐（EDTA）等治疗，辅助给予维生素 B_1、B_{12}、B_6 和烟酸等治疗，均获疗效，预后好，重症病程长，神经损伤严重者可遗留后遗症，宜进行针灸、理疗等康复治疗。

三、铊中毒神经病

铊盐是构成灭鼠药和驱杀虫剂主要成分、应用广泛，偶有中毒引起铊中毒多神经病（thallium polyneuropathy）。

【病理和发病机制】

铊中毒多发性神经病呈远端轴索性改变，已被尸检和神经活检所证实。主要累及大髓纤维感觉性神经。电镜下可见轴索肿胀分散伴有线粒体肿大。发病机制未明，生化提示铊离子易与蛋白巯氢基结合，也易与线粒体膜结合，其发病可能与此有关。

【临床表现】

急性中毒，多一次大量摄入后几小时出现胃肠道症状，恶心、呕吐、腹痛、腹泻。在2～5天后出现肢端烧灼性疼痛伴关节痛。运动症状不明显，检查可发现无力，感觉障碍深浅感觉均受累，腱反射减低或消失，最后发展伴有脑神经麻痹感觉运动性神经病。重症病例可出现嗜睡和昏迷，呼吸衰竭和肾功能障碍，严重者死亡，轻症可恢复，但留有后遗症。

亚急性中毒　多在毒物接触后2～3周发展为多发性神经病。病情缓慢进展可出现脱发、指甲床白线（Mee线），脑神经麻痹和共济失调或舞蹈症状，周围神经病以感觉症状和体征为主要所见，手足疼痛，尤其行走活动疼痛加剧，所有感觉受累减退或丧失，肌无力出现晚而轻，腱反射减低或正常。植物神经症状表现心率快，血压高。电生理感觉传导速度改变明显。运动传导速度受累较轻或正常。本型预后较好，停药后可在6个月内完全恢复。

慢性中毒　长期接触，慢性发病呈感觉运动神经病，临床变异大，可伴锥体外束征。

根据毒物接触史，血尿铊含量增高，脱发和多发性神经病的临床表现可以诊断。应用普鲁士蓝和氯化钾均可取得疗效。亦可给予B族维生素等支持疗法。

四、丙烯酰胺神经病

丙烯酰胺（acrylamide）是重要的化工原料，它生产出的聚丙烯酰胺（polyacrylamide）具有广泛工业用途对人体无毒害而丙烯酰胺单体则具有神经毒作用，经皮肤接触或呼吸，消化道粘膜吸收入体内主要造成周围神经和小脑损害。

【病理和发病机制】

从尸检和腓肠神经活检证实主要造成远端周围神经轴索变性，尤其以大髓纤维为主，实验动物模型电镜下可见10nm神经丝聚集、呈多灶性病变，以大髓纤维受损为最早，继之小髓纤维和无髓纤维受累呈轴索变性，病变呈多灶性远端轴索变性脊髓后索亦可见变性，符合中枢-周围远端轴索变性。

发病机制　丙烯酰胺单体进入体内全身分布，对神经毒害作用及其在体内代谢过程了解尚少，仅知在体内经过两周代谢作用变成小分子物质失去神经毒作用。至于其在体内造成神经轴索变性机制仍不甚清楚。

【临床表现】

慢性中毒　在作业环境接触丙烯酰胺3个月～几年者可出现多发性感觉运动性神经病的症状和体征。开始手足麻木、下肢乏力为主诉，也有的临床无症状，电生理有改变的亚临床神经病。但多数以感觉障碍为主呈远端型手套袜套感觉减退，音叉觉减低尤著，且出现早，持续时间长，有的病例可见感觉性共济失调，腱反射减低或消失。运动症状早期可见腓肠肌痉挛，晚期出现肌无力，亦以远端无力为主，病程长可见手足肌肉萎缩植物神经症状脱皮、红斑和多汗等。

亚急性中毒　较大剂量接触丙烯酰胺2～3个月发病，早期周围神经症状不明显，以小脑性共济失调为主，可见眼球震颤，肌张力低和小脑性言语障碍。停止接触一个月后轻者共济失调消失，重者共济失调减轻或消失，但继之出现周围神经症状，与慢性中毒相同。

急性中毒　职业性作业未见到急性中毒报告，有报告误饮用含丙烯酰胺井水一个月出现急性中毒症状以精神错乱、幻觉、定向力和记忆力障碍，停止饮水后两周精神症状消失，出现小脑共济失调、周围神经和植物神经症状等。少数病例有肝功能受

到损害，但与神经症状不平行。

【实验室检查】

临床化验无特殊，脑脊液部分病例蛋白轻度升高。

电生理：肌电图可见失神经性改变，感觉运动传导速度轻度减慢。

【治疗和预后】

即时停止作业，脱离毒物接触，辅之以维生素 B_1、B_{12}、B_6 能量合剂，辅酶A以及配合针灸、理疗和其他对症治疗，如急性中毒用保肝药等。轻症早期发现，脱离接触，多能恢复，预后好。

五、有机磷中毒神经病

有机磷化合物、有机磷脂类物质是神经毒作用物质易造成中枢和周围神经轴索病。这些化合物广泛用于农业杀虫剂、除草剂，石油化工添加剂，塑料制品增塑剂、润滑油的溶剂等。

经皮肤接触、呼吸、消化道摄入吸收易造成急性和慢性中毒，尤其造成有机磷中毒迟发神经病相当常见，分述如下：

（一）有机磷化合物急性中毒

常见的急性中毒主要见于剧毒性有机磷农药如甲胺磷、三硫磷、敌敌畏、乐果等经皮肤、呼吸道和消化道粘膜吸收造成急性中毒。

【发病机制】

有机磷化合物进入体内与乙酰胆碱脂酶结合形成磷酰化胆碱脂酶，稳定存在不易分解，阻碍乙酰胆碱分解代谢大量堆积，出现胆碱能亢进危象，出现一系列神经、平滑肌和横纹肌兴奋性增强症状。

【临床表现】

急性中毒，皮肤吸收后2～6小时，口服后10分钟～2小时，即可发病。出现头昏无力，情绪烦躁，恶心、多汗，症状加重，步态蹒跚，站立不稳，视物模糊，意识障碍，昏迷，可出现肺水肿，呼吸循环衰竭，死亡等（8～12小时）。

【临床检查特征性所见】

瞳孔缩小，血压升高。心率加快，四肢肌束震颤，应激机能增强，腱反射亢进，大量出汗，口水多，流涎等胆碱能危象。实验室可见血胆碱脂酶下降30%～70%，结合临床症状和毒物接触史即可明确诊断。

【治疗和预后】

应用东莨菪碱阿托品等制剂，如654-2静脉注射，可重复使用，同时给予心肺监护，抢救及时均获得疗效，预后良好，但危重抢救不及时亦偶有死亡。

（二）迟发性有机磷中毒神经病

迟发性有机磷中毒神经病（organphosphota induced delayed neuropathy）是急性中毒抢救治疗恢复后1～3周或慢性中毒小量多次接触几年～十几年后均可发病而出现的感觉运动性神经病。

【病理和发病机制】

动物模型和神经活检病理证实为原发性远端向近端发展轴索变性，可见远端多灶性肿胀、坏变，近端继发性节段性脱髓，脊髓后索亦见损害，属中枢-周围逆向变性神经病。发病机制尚不清楚。

【临床表现】

一般潜伏期6～20天左右，以四肢远端无力为首发症状，逐渐加重，其特点为运动重于感觉，下肢重于上肢，远端重于近端。肢体无力逐渐加重，检查可见足下垂和垂腕伴以肌肉萎缩。感觉障碍和植物神经病变出现晚，呈远端手套袜套样感觉减退，踝反射消失，膝腱反射减低，上肢腱反射正常或稍减低。植物神经症状则表现为皮肤潮红、红斑、多汗、雷诺现象，有的病例类似格林-巴利综合征临床相，少数重症病例可见锥体束征。

【实验室】

脑脊液少数可见蛋白轻度增高和IgG合成率高。

电生理肌电图示神经元性损害，感觉运动传导速度正常或轻度改变。

治疗和预后：轻型病例多能恢复，重症者则恢复不全留有后遗症，少数病例可见脊髓损害后遗症。

【治疗】

急性中毒抢救治疗恢复后，强调休息，辅助以神经营养剂如B族维生素，辅酶A和ATP等药物，一旦发生症状及早应用激素强的松或地塞米松，亦有一定疗效。病程长则给予康复治疗。按摩、运动疗法，对促进功能恢复有帮助。

第九节 药物中毒神经病

在诸多临床用药（如抗癌药、抗菌药和抗抽搐药等）中均可发生中毒，产生各种药物性周围神经病。

一、异菸肼中毒神经病

异菸肼为常用抗结核药，口服吸收快，可通过血脑屏障，但有拮抗和阻碍维生素 B_6 代谢作用使

维生素 B_6 减少而致病。

【病理和发病机制】

病理从尸检和神经活检病理所见属逆向轴索变性神经病。有髓和无髓纤维远端型轴索变性可见再生丛和施万细胞增生。发病机制仅知维生素 B_6 代谢障碍导致原发性轴索变性，至于吡多醇磷酸依赖酶在轴索坏变的作用仍未十分清楚。

【临床表现】

发病率依用药量和个体敏感性而有差异。一般30mg/日可2%发病，100mg/日可达17%，服以维生素 B_6 可预防和减少发病。

周围神经症状在大剂量用药3～4周后出现，一般常规用量最迟可在6个月发病。开始多以双足刺痛性感觉异常，相继出现麻木无力，行走不稳等。少数先从双手麻木疼痛感觉异常开始，以后发展至下肢。检查痛、触、音叉觉均明显减低，位置觉相对较轻，腓肠肌握痛明显，双足无力和腱反射减低或消失，病程长可见肌肉萎缩和感觉性共济失调。电生理检查可见感觉神经传导速度减慢，波幅低，肌电图呈神经元性损害有助诊断。

【治疗和预后】

预后良好，停药后辅以维生素 B_6 治疗，轻则几个月恢复，重则1～2年亦可恢复。治疗通常服药时佐以维生素 B_6，出现中毒症状，停药加用维生素 B_6 或其他维生素 B_1、B_{12}，菸酸等治疗。

二、呋喃咀啶或硝基呋喃妥因中毒

这是一种合成药物，用于治疗泌尿系感染，其毒副作用是长期服用中毒引起远端型多发性神经病。

【病理和发病机制】

病理所见有髓和无髓纤维轴索变性，伴以节段性脱髓和再生丛。尸检报告曾见到后根神经节和前角细胞中心性染色质溶解和轴索变性。发病机制仍未十分清楚，可能呋喃妥因作为一种乙酰辅酶A的抑制物影响丙酮酸氧化脱羧而致病。

【临床表现】

发病情况可能与个体因素有关，本药从肾脏排出，肾功能不全者慎用或禁用。偶有临床无明显症状，电生理证实传导速度减慢亚临床神经病。一般在服药几周至1～2个月出现症状，以下肢远端麻木疼痛为主诉，相继出现无力。检查可见远端型感觉丧失，无力和肌萎缩腱反射减低或丧失，呈感觉运动性神经病。临床变异较大有以运动为主神经病，亦有报告以感觉为主要病变的神经病。电生理肌电图可见神经元性损害，运动和感觉传导速度改变明显，可发现早期亚临床病例。

临床慎用此药。本病预后较差，早期发现病状即时停药，轻则可在几周后或几个月内完全恢复，严重病例则长期不能完全恢复。

【治疗】

即时停药，给大量维生素 B_1、B_6、B_{12}，辅酶A和ATP等治疗。早期配合康复治疗。

三、长春新碱周围神经病

长春新碱（vincristine）是近年用于治疗白血病、淋巴瘤和脑内恶性胶质瘤等抗癌药。其毒副作用影响微丝微管蛋白，造成周围神经损害和胃肠功能障碍。

【病理和发病机制】

病理所见有髓纤维减少，有髓和无髓纤维轴索变性伴以再生神经丛。继发性节段脱髓较少见到。肌肉活检明显神经元性改变。实验动物模型电镜可见轴索内神经丝增生呈块状，此种改变不仅见于轴索亦见于细胞核周部分。其发病机制可能本药具有抑制和影响有丝分裂作用造成微丝微管破坏轴索变性。

【临床表现】

用药量适当可避免神经症状出现。大剂量急速用药易引起严重神经病变和胃肠植物神经功能紊乱。

早期症状多为植物神经和胃肠功能障碍，出现便秘、性功能减低、麻痹性肠梗阻，无张力膀胱和腹痛等。

周围神经早期症状为肢体远端感觉异常、麻木、疼痛，上肢早于下肢，感觉障碍出现早，肢体无力运动障碍出现晚。病程长者可见肌肉萎缩，检查可见远端型感觉障碍，肢体麻痹，伴有肌萎缩。腱反射减低或消失。脑神经以三叉神经损害为常见，原因未明下颌痛约5%～10%。

【实验室检查】

肌电图示神经元性损害，运动和感觉神经传导速度异常均有助临床诊断。

【治疗和预后】

预后差异大，轻型病例停药和辅以B族维生素治疗症状消失痊愈。一般感觉症状消失恢复好。而肌无力恢复较差，严重病例多留下后遗症。

四、药物性感觉性神经病

临床实践和动物模型已经证实阿霉素（adri-

amycin 或 doxorubicin)，顺铂（cisplatin）和大量维生素 B_6（吡哆醇 pyridoxin）等，均可引起后根神经节神经细胞变性，出现感觉性神经元神经病(sensory neuronopathy)。病理改变主要为后根神经节神经细胞变性坏死，出现全轴索变性，神经活检可见轴索变性，无再生纤维。发病机制可能为药物作用于核周细胞器致蛋白合成障碍，造成轴索变性。临床表现全部感觉丧失，出现感觉性共济失调。腱反射减低或消失，植物神经可受累及，但运动障碍肌无力不明显。电生理感觉传导速度严重障碍，而运动传导速度正常或受累较轻。腓肠神经活检，有髓纤维严重脱失，无再生纤维，电镜下无髓纤维亦可程度不同减少。

预后不佳，感觉功能难以恢复。治疗：即时停药给予营养支持治疗。

第十节　遗传性周围神经病

一、腓骨肌萎缩

腓骨肌萎缩（PMA）又称 Charcot-Marie-Tooth 病（CMT），是慢性进行性遗传性神经病，多先累及下肢后累及上肢，呈进行性远端型肌肉萎缩和感觉障碍，腱反射减低或消失。属现代分类遗传性运动感觉性神经病（HMSN）Ⅰ型脱髓鞘型和Ⅱ型轴索型。

【病因】

本病主要为常染色体显性遗传，少数病例为常染色体隐性遗传，也偶有伴性遗传。家族史常可见高足弓畸形，亦常并发其它先天性异常，如视神经萎缩和神经性耳聋。

【病理和发病机制】

Ⅰ型脱髓鞘型，腓肠神经活检可见原发性节段性脱髓鞘，同时可见再生的薄髓鞘，施万细胞增生和胶原纤维增多，呈同心圆层状葱头样肥大神经改变。Ⅱ型轴索型，腓肠神经活检病理可见有髓纤维明显减少脱失和轴索变性。发病机制未明，过去曾认为是施万细胞缺陷致病，未得到证实。近年有人提出与多巴胺β羟化酶代谢异常有关，也有人发现 IgA 缺乏可能与免疫有关，均有待证实。

【临床表现】

Ⅰ型脱髓鞘型，多在儿童期、青春期前后发病，男女比例为 2:1。隐袭起病，首先出现两脚无力、足下垂、跨越步态，小腿肌肉萎缩缓慢进展继而出现手的肌肉萎缩。检查可见下肢远端型感觉减退，小腿明显变细，肌肉萎缩呈“倒置酒瓶”样或呈“鹤腿”样所见，膝腱反射减低，踝反射消失，可见高足弓和脊柱侧弯畸形等，常可触摸到肥大神经。少数病例可并发视神经萎缩和神经性耳聋。也有少数病例并发手震颤，步态蹒跚和 Romberg 征阳性，称为 Roussy-Levy 综合征。

Ⅱ型轴索型，发病较Ⅰ型为迟，可在青春期后或成年期发病。隐袭起病与Ⅰ型相似，表现为腓骨肌萎缩无力、足下垂、跨越步态，弓形足，腱反射减低和感觉障碍，但较Ⅰ型症状轻，弓形足可在发病前早已存在。

【实验室检查】

脑脊液蛋白Ⅰ型增高，Ⅱ型正常或稍高，细胞数正常。其他常规和血生化检查均无特殊。

电生理检查，肌电图均显示神经元性损害，Ⅰ型神经传导速度减慢明显，对分型有特征性诊断价值；Ⅱ型运动传导速度轻度减慢或正常可达 65%。

腓肠神经活检与肌电图一样对分型有重要意义。Ⅰ型呈脱髓鞘和肥大神经改变；Ⅱ型则为轴索变性，有髓纤维减少和脱失。

【诊断和鉴别诊断】

本病根据家族遗传史、弓形足畸形、腓骨肌萎缩特征临床表现，电生理腓肠神经活检所见，临床诊断并不困难。鉴别诊断：弗利德莱共济失调，由于有家族遗传史，弓形足畸形，深感觉障碍，踝反射减低等，有时神经活检亦示节段性脱髓鞘肥大神经改变，有相似之处，但弗利德莱共济失调病例有小脑性共济失调，锥体束征阳性，深感觉障碍更明显，示脊髓后侧索病变为主，故可以鉴别。慢性复发性脱髓性神经病，慢性病程，感觉运动性神经病，电生理神经传导速度减慢，神经活检节段脱髓和肥大神经改变等应与之鉴别。由于有慢性复发缓解病程，脑脊液蛋白明显升高，无家族遗传史，亦无高足弓和脊柱畸形等可资鉴别。

【治疗和预后】

本病无特殊有效疗法，应用神经营养剂如维生素 B_1、B_{12}、辅酶 A、ATP 等治疗，有一定效果。预后：虽无有效治疗方法，但病程进展缓慢，可坚持工作，预后相对较好，Ⅰ型较Ⅱ型更好些。

二、Dejerine-Sottas 神经病

本病属遗传性运动感觉神经病Ⅲ型（HMSN Ⅲ）是常染色体隐性遗传，婴儿期发病，进行性肢体无力，伴有远端型感觉障碍，腱反射减低或消失，因 Dejerine-Sotta 首先报告而定此名。

【病理和发病机制】

肌电图神经传导速度明显减慢，低于10m/s，属脱髓性神经病。腓肠神经活检可见肥大神经病改变。脱髓鞘和髓鞘再生同时存在，表现薄髓鞘伴以施万细胞和胶原纤维增生，形成同心圆层状葱头样肥大神经改变。发病机制未明，为施万细胞病，曾有一例报告肝内硫酸酰基鞘氨醇单己糖苷增多和周围神经的脑苷脂减低，确切意义未定。

【临床表现】

婴儿期发病，最早可在出生时即发现两下肢远端无力、感觉减退或丧失，腱反射消失，相继出现两上肢远端无力，可触摸到肥大神经。少数病例以深感觉障碍明显，呈现感觉性共济失调，植物神经受累甚少，只可见瞳孔不对称、对光反射减弱，常伴神经性耳聋和视力减退。

【实验室检查】

运动神经传导速度减慢最明显，可低于10m/s。腓肠神经活检为节段性脱髓和施万细胞增生呈肥大性神经病。脑脊液蛋白含量升高可达100mg%以上，但其他化验则无异常所见。

【诊断和鉴别诊断】

儿童早期发病，隐性遗传，远端型感觉运动神经病，腱反射减低，运动传导速度明显减慢，神经活检示肥大神经病变，临床诊断不困难，与Refsum，HNSN Ⅰ、Ⅱ型临床症状体征相似但发病年龄不同，可资鉴别。

【治疗和预后】

无有效治疗方法，可用B族维生素辅酶A和ATP等神经肌肉增强剂治疗。病程进展快，病程短，致残率高，预后不良。

三、Refsum病

本病是遗传代谢病，植烷酸氢化酶缺乏、植烷酸贮积致病。为常染色体隐性遗传，属遗传性运动感觉性神经病Ⅳ型（HMSN Ⅳ）。多在儿童期或成人早期发病。

【病理和发病机制】

腓肠神经活检病理特点呈脱髓性肥大神经病表现，可见原发性节段性脱髓鞘，再生薄髓鞘和施万细胞增生，呈层状葱头样肥大神经所见。发病机制：由于植烷酸氧化酶缺乏，体内长链脂肪酸，植烷酸过多致病。

【临床表现】

一般在20岁前后发病。开始对称性双下肢远端无力，肌肉萎缩，远端型手套袜套样感觉减退，音叉觉和位置觉亦减退，感觉性共济失调。病情进展，继而出现上肢受累症状，也常伴有视力减退，视网膜色素变性，进行性神经性耳聋，亦常并发脱发和鱼鳞样皮肤改变。

【实验室检查】

血生化可有植烷酸含量升高，具有重要诊断价值。脑脊液细胞数正常，蛋白呈中等度升高。电生理：运动神经传导速度明显减慢，腓肠神经活检则示特征性脱髓鞘性肥大神经改变。

【治疗】

限制含植烷酸物质食物，血浆交换治疗清除和降低植烷酸取得疗效，此外一般神经营养支持方法。

四、遗传性感觉性周围神经病

本病是一组由遗传因素致病的感觉神经障碍周围神经病。近年将遗传性感觉性神经病（HSN）分为4～5型：即HSNⅠ型属常染色体显性遗传，又称显性遗传型；HSNⅡ型属常染色体隐性遗传，则称隐性遗传型；HSNⅢ型则为家族性植物神经功能不全，隐性遗传，又称Riley-Day综合征。

（一）显性遗传型感觉性神经病（HSN-Ⅰ）

【病理和发病机制】

神经活检示远端无髓纤维明显减少，小髓纤维中度减少，大髓纤维改变轻微，神经内膜成纤维细胞增生和胞浆内有空泡。尸检证实感觉纤维较运动纤维损害重，并见腰部后根神经节神经细胞减少，未见节段脱髓，肥大和再生纤维，脊髓薄束纤维脱失。发病机制：结合病理进行性远端轴索变性萎缩无再生纤维，后根神经节神经细胞减少提示远端型轴索病。

【临床表现】

本病为常染色体显性遗传。儿童晚期或成年早期发病。病人常首先出现脚底无痛性损伤，开始脚底胼胝颜色改变和形成溃疡。常反复溃疡和感染，关节变形，易发生病理性骨折，脚部感觉障碍，运动功能不受累及，偶见弓形足。病人常有手和足部自发性灼性痛和牵扯痛，检查早期感觉分离，痛、温觉丧失，音叉觉和位置觉减退较轻。踝反射消失，膝反射减低，无病理征。晚期重症可见神经营养性关节病（夏科氏关节），反复无痛性溃疡和感染。植物神经功能障碍不明显，无阳痿，膀胱障碍和体位性低血压等。

【实验室检查】

脑脊液蛋白细胞数均正常，偶见IgA增高。电

生理：感觉神经传导速度减慢，波幅降低，运动传导速度正常范围。腓肠神经活检：大髓纤维受累最轻，中小髓纤维减少，轴索变性，电镜可见无髓纤维轴索变性。

【诊断和鉴别诊断】

本病根据显性遗传病史，远端型感觉障碍，反复溃疡和局部营养障碍，电生理和神经活检特征所见诊断不困难。应与脊髓空洞症感觉分离和神经营养障碍相鉴别。另外以糖尿病史、感觉运动植物神经功能障碍与糖尿病神经病鉴别。

【治疗和预后】

本病无特殊有效治疗，对营养性溃疡、卧床休息、局部消炎换药，平时避免足部外伤，给予神经营养药物支持治疗，如维生素 B_1、B_{12}、辅酶 A 等治疗，少数病例反复溃疡、感染，发生骨髓炎，必要时截肢。本病病程长，进展缓慢，注意溃疡治疗，预后较好，严重骨髓感染，截肢可以致残。

（二）隐性遗传感觉性神经病（HSN-Ⅱ）

【病理和发病机制】

本病尚无尸检病理报告。腓肠神经活检病理可见所有有髓纤维均减少脱失，以中小纤维远端轴索变性为重，电镜下可见无髓纤维轴索变性，偶见节段性脱髓和再生纤维，神经内膜成纤维细胞空泡化。发病机制未明。

【临床表现】

本病少见，常染色体隐性遗传，几乎全部病例均在婴儿期发病。出生后即存在感觉性神经病。较早出现手指或脚趾无痛性溃疡和指、趾端坏疽脱落，检查手和脚部所有感觉包括音叉、位置觉，痛、温觉和触觉均丧失。上、下肢腱反射丧失，肌力正常或轻度受累，四肢近端亦可有轻度感觉减退，智能发育、脑神经和植物神经功能通常保留无重要改变。

【实验室检查】

常规化验包括脑脊液，无重要改变。

电生理肌电图通常是正常的。运动传导速度正常或轻度受累。感觉传导速度和波幅均有明显改变。

神经活检：全部有髓纤维均受累及，仍以小髓和无髓纤维轴索变性改变明显，轴索性神经病。

【治疗和预后】

发病虽早，但多数病例无进行性证据，儿童至青春期严重肢体感觉丧失。多数病例有手指和脚趾变形、溃疡和脱落，预后不良，但生存期无确切统计。

治疗主要对脚或手溃疡、坏疽的护理和外科换药等治疗，少数病例肢体坏疽需截肢手术治疗。一般对症和支持治疗。

（三）家族性植物神经功能不全（HSN-Ⅲ，Riley-Day 综合征）

【病理和发病机制】

交感神经节细胞及其纤维均减少，胸髓的中间外侧柱神经细胞亦减少，副交感神经节如蝶腭节神经细胞也明显减少。但在其他神经节如睫状节神经细胞正常后根神经节神经细胞亦较正常减少些，后索的感觉神经纤维亦进行性减少。发病机制未明，由于神经细胞缺失在出生时即已存在，因此提出产前神经营养机制的缺陷，如神经生长因子异常所致。

【临床表现】

本病非常少见，主要见于犹太人。呈隐性遗传。婴儿出生后吸吮能力低，干哭无泪、呕吐、皮肤污斑、体温波动大，出汗正常。大儿童可出现体位性低血压和味觉丧失。感觉障碍明显，尤其痛、温觉减退和腱反射消失，音叉、位置觉和触觉受累最轻，肌力正常。智力正常，身材矮小和脊柱侧弯等。肢端伤残少见。偶见舌乳头光滑等。

【实验室检查】

常规化验和脑脊液均无异常。生化研究去甲肾上腺素和肾上腺素分泌减少。电生理肌电图正常，运动神经传导速度轻度减慢，感觉神经传导速度减慢和波幅减低。神经活检可见无髓纤维和小髓纤维减少脱失，无节段性脱髓和肥大神经改变。

【治疗和预后】

无有效治疗方法，给以神经营养药支持疗法和调整植物神经功能以及安神镇静剂等。

预后早期死亡率高，存活至 25～31 岁。

五、淀粉样变性神经病

淀粉蛋白原纤维细胞外沉积常导致两种不同原因的神经病，即非遗传性（免疫球蛋白原性）原发性淀粉变性神经病和遗传性（非免疫球蛋白原性）淀粉变性神经病。虽然病因不同，但病理和生理改变相似，本节一并讨论。

【病理和发病机制】

神经活检病理可见淀粉样物质沉积，以三种不同形式造成神经损伤。其一，淀粉样物质围绕周围神经的结缔组织造成局部压迫损伤如正中神经的腕管综合征；其二，淀粉样物质广泛沉积于神经内膜内；其三，沉积在神经内膜、束膜的血管壁。本病

尚无尸解报告，腓肠神经活检可见有髓纤维减少脱失，尤以小髓和无髓纤维受累最重，大髓纤维受累较轻，血管通透性增加，可见淀粉样物质沉积。发病机制未明，曾有血管缺血说，中毒说，淀粉样物质沉积压迫说和后根神经节和交感神经节血神经屏障薄弱，易遭损伤等，学说众多，尚无定论。

【临床表现】

分为原发性和遗传性两种类型。

1. 原发性淀粉样变性神经病的临床表现 发病情况，全身性各脏器受累的原发性淀粉样变性约有半数以上并发周围神经病，中年以后发病，男性多于女性。

神经症状多与全身症状如心脏肥大，肾病和舌肌肥大等同时出现。早期以肢端感觉障碍为主，尤其以痛温觉障碍为主，音叉、位置觉较轻。肌力早期很轻，随病程逐渐加重，并出现远端型肌肉萎缩、腱反射减低或消失。植物神经症状明显，可见体位性低血压、低张型膀胱障碍和阳痿，肢体少汗，瞳孔反射减弱等。此外，少数病例有单独并发两侧腕管综合征者。

病程和预后 一般神经症状出现后存活 2～10 年，预后不良，主要由于心脏和肾功能衰竭而致命。

实验室检查 临床化验主要心、肾功能检查。血清蛋白电泳半数以上异常，蛋白尿见于 70% 病例。脑脊液蛋白中度升高，IgG 合成率升高。电生理检查：运动传导速度正常或轻度异常，感觉传导速度明显减慢。肌电图为神经元性损害。神经活检和其他组织活检对确诊具有重要意义，齿龈、腕韧带，直肠粘膜，肌肉，舌肌，肾脏，骨髓等均可见刚果红染色阳性，电镜下可见淀粉原纤维等。

治疗 对症和支持疗法，无特效疗法。

2. 遗传性淀粉样变性神经病的临床表现 发病情况：多以地方病地区发病较多，如日本、葡萄牙，种族亦有较大变异型，美国伊艾华和印地安类型。葡萄牙人多为常染色体显性遗传，发病年龄：30～50 岁。受累神经以小髓纤维和无髓纤维为主，临床表现以痛温觉障碍为主，常表现为腰骶区脊髓空洞症样改变，痛温觉丧失，而触觉正常或轻度减退。亦有将遗传性淀粉样变性神经病分为以下 4 型者：Ⅰ型（下肢型）：主要见于葡萄牙、日本、瑞典，30 岁以后发病，男性多见以下肢感觉症状为主伴有植物神经症状；Ⅱ型（上肢型）：主要见于美国马里兰州，德意志血缘者和印地安人等。中年发病，男性多见，临床症状双侧腕管综合征，伴以玻璃体浑浊；Ⅲ型（全身型）美国伊艾华报告一个来自英国血缘家系，40 岁后发病，临床表现以感觉障碍为主，严重感觉运动神经病。肾脏受累严重为其死亡原因；Ⅳ型（脑神经型）：见于芬兰人，多脑神经麻痹伴以晶格状角膜营养不良。

实验室检查：电生理肌电图均示不同部位神经元性损害。腓肠神经活检可见小髓和无髓纤维轴索变性，刚果红染色阳性和电镜下可见淀粉蛋白原纤维。

预后和治疗：病程长，预后不佳，无特殊治疗。

六、血卟啉症周围神经病 (porphyric neuropathy)

卟啉症（又称紫质症）是分为六型的一组血红素（heme）生物合成障碍的遗传性疾病。其中三个类型合并周围神经损害称卟啉症周围神经病（porphyric neuropathy）。分别为急性间歇性卟啉症（acute intermittent porphyria，AIP）；变异型卟啉症（variegeted porphyria，VP）；遗传性粪卟啉症（hereditary coproporphyria，HCP）。

【病因、病理和发病机制】

在血红素生物合成即血卟啉代谢过程中，由于先天性某些合成酶缺陷出现代谢异常而发病。多种药物可促使和诱发急性发作，如巴比妥、苯妥英钠、安替比林和磺胺类药物等，神经病理所见属远端型轴索性神经病。虽然偶尔可见郎飞结回缩和节段性脱髓是继发性的。中枢神经系统未证实有特征性病理改变。

【临床表现】

1. 急性间歇型卟啉症（acute intermittent porphyria，AIP） 发病年龄 20～40 岁，女性多见，属常染色体显性遗传。临床症状常以急性腹痛为首发症状，呈绞痛或剧烈腹痛，多伴有恶心、呕吐、发热、便秘和白细胞增多等。腹痛间歇性和反复急性发作，可持续几天，严重者持续几周，导致营养不良，易误诊为急腹症。腹痛发作机制不明，可能与胃肠道植物神经功能障碍有关。在腹痛发作同时常伴精神症状，表现为失眠、情绪不稳、烦躁不安，重者可出现幻觉、谵妄和意识障碍。严重精神失常少见，多因急性腹痛时应用镇静止痛药诱发。周围神经损害，多数病例在反复腹痛之后发生，少数在腹痛症状前发病，主要表现呈急性或亚急性四肢无力，多为对称性近端无力或远端无力，也可有不对称，腱反射减低或消失，感觉障碍较轻，出现

晚。植物神经症状常见，可有持续性心动过缓、血压不稳、排尿排便障碍，也常伴有呼吸麻痹和咽肌麻痹等。

2. 变异型卟啉症（variegated porphyria，VP）又称混合性卟啉症，男女发病相等，多在10～30岁发病。临床特点光敏性皮炎约80%出现皮肤症状：皮肤红斑、疱疹、溃烂和色素沉着，以暴露部位面，手脚发病。周围神经和腹痛症状同急性间歇型相似。

3. 遗传型粪卟啉症（hereditary coproporphyria，HCP）可发生在任何年龄，多在30岁前发病，女性多于男性。临床特点：腹痛发作和周围神经症状同前二型，但症状较轻，皮肤过敏亦较少。

【实验室检查】

尿检查具有重要诊断价值，腹痛发作时尿色加深呈浓茶褐色，或尿在阳光下2小时后变成深褐色为阳性尿内卟胆原（PBG）、Δ-氨基-γ-酮戊酸（Δ-ALA）含量增高分别高达30～200mg和8～150mg（正常均不超过3mg）。粪便卟啉含量亦高于正常。脑脊液蛋白轻度增高或正常。肌电图为神经元性损害，运动传导速度减慢或正常，感觉传导速度无异常。神经活检早期可见继发性节段性脱髓，轴索变性为本病特征性改变。

【诊断和鉴别诊断】

急性间歇性腹痛，伴有以运动为主的周围神经病，发作时尿卟胆原（PBG）和Δ-ALA含量增高和卟胆原尿呈深茶色阳性，临床诊断不难，周围神经症状与Guillain Barre综合征相混，腹痛发作和尿卟胆原阳性和含量升高可以鉴别。

【治疗和预后】

发作时治疗应用高糖疗法：10%葡萄糖连续输入观察24～48小时（一般10～20g/h），如48小时后缓解，加用血红素治疗，3～6mg/h，静脉输入，腹痛发作可用氯丙嗪12.5～25mg，2～3次/日；或甲哌氯丙嗪5～10mg，3次/日等，对症治疗。病人出现呼吸和咽肌麻痹，应用呼吸器加强护理，监护治疗，对周围神经损伤进行理疗，针灸康复治疗。

病程呈进行性或阶梯式进展，每次急性发作的周围神经麻痹需3～6个月恢复，反复发作呈阶梯式进展。采用积极预防和合理治疗，病程长者预后较好。对急性发作危重病例，如呼吸肌麻痹和吞咽障碍，应用人工呼吸器加强监护治疗，亦可取得疗效。少数病人危重可在急性期死亡，预后不佳。

七、其他遗传性周围神经病

（一）血β脂蛋白缺乏症或无β脂蛋白血症（abetalipoproteinemia）

本病又称Bassen-Kornzweig病，属常染色体隐性遗传。低密度脂蛋白缺乏致病，机制未明。主要为低密度脂蛋白合成减少或缺如，而甘油三酯增高，可能早期脂溶性维生素吸收不良或可能是低密度脂蛋白缺如所致胆固醇合成障碍的结果。

1. 病理　尸检和神经活检病理所见节段性脱髓和远端轴索变性同时存在，一例尸检亦见到薄束、楔束和脊髓小脑束弥散性纤维脱失、原发性节段性脱髓未得到电生理支持，提出可能后根神经节原发性病变，所谓感觉性神经元神经病，但未得到病理证实。

2. 临床表现　发病年龄早在婴儿期和儿童晚期，男女相等。早期出现脂肪泻、肠道吸收不良，相继出现生长发育迟缓，动作笨拙，构音障碍，小脑性和感觉性共济失调，感觉运动性周围神经病，以深感觉障碍为主伴以远端型手套袜感觉减退，腱反射减低或丧失，远端肌无力和萎缩，与弗利得莱共济失调相似，有些病例伴有视力减退、夜盲和视网膜色素沉着，少数病例有心肌纤维化、心室扩大和充血性心力衰竭。

3. 实验室检查　血清胆固醇减少，β脂蛋白缺如，红细胞棘状突起为本病特征性所见。电生理肌电图示神经元性损害，轴索变性，不支持脱髓鞘病变。腓肠神经活检，可见节段性脱髓和轴索变性共存。

4. 预后　较差，可存活至中年或以后。近年来认为与维生素E吸收不良有关，应用维生素E治疗可以预防神经损害的进展。

（二）血α脂蛋白缺乏征或无α脂蛋白血症（analphalipoproteinemia）

本病首先在英国Tangier岛发现病例，称为Tangier病。为常染色体隐性遗传。儿童期和成人期均有发病。

1. 病理　神经活检和一例尸检均发现周围神经小髓纤维和无髓纤维病变，为轴索变性，未见到脱髓鞘病变，施万细胞内可见小空泡，脂滴增多。扁桃体和淋巴样组织可见呈橙黄色肿大，为胆固醇脂沉积所致。发病机制未明，已知血高密度脂蛋白缺乏，载脂蛋白（apoprotein）AⅠAⅡ极低。

2. 临床表现　扁桃体肿大、肝脾大，角膜混浊。神经系统主要为周围神经病变，临床变异大，

可见单神经病或多发性单神经病，亦有报道纯感觉障碍或纯运动障碍周围神经病，或感觉运动混合性周围神经病。

3.实验室检查 血胆固醇明显降低，高密度脂蛋白极低或缺如，载脂蛋白AⅠ、AⅡ均明显减低或缺如。腓肠神经活检可见小髓和无髓纤维轴索变性、施万细胞脂滴沉积。小肠粘膜、扁桃体和淋巴组织活检可见泡沫细胞，脂质沉积。

4.治疗 无有效治疗方法，可对症治疗。切除肿大扁桃体，有用雌性激素提高高密度脂蛋白，只有暂时效果。

（三）Fabry病或α半乳糖苷酶A缺乏病

本病由于α半乳糖苷酶A缺乏所致的鞘糖脂分解代谢的溶酶体沉积病。儿童期或青春期发病，女性基因携带者，男性患病为伴性隐性遗传。

1.病理 全身包括心脏血管鞘糖脂沉积，尤以肾脏损害为重。周围神经病理有特征性，主要累及感觉神经和植物神经的神经元神经病。尸检和神经活检主要在腰部后根神经节和副交感神经节病变，可见脊髓后索神经纤维中度脱失，周围神经可见小髓纤维和无髓纤维选择性脱失。异常脂质包涵体见于神经束膜细胞和血管内皮细胞，施万细胞无此改变。

2.临床表现 除皮肤皮疹有特征性外，神经系统主要为感觉神经植物神经症状，反复发作脚和手自发性疼痛和烧灼痛，多汗或少汗等。

远端型浅感觉减退，腱反射减低，深感觉和运动功能障碍症状缺如或甚轻。发作性腹泻、恶心、呕吐、腹痛和下肢多汗等系植物神经节受累所致。

3.实验室检查 电生理肌电图和神经传导速度均无重要改变。神经生化可测定血清、血浆、活体组织和皮肤成纤维细胞培养α半乳糖苷酶A测定有助确诊。神经活检病理改变如上。本病平均存活41岁，少数可达60岁。目前尚无特殊治疗方法。对发作性疼痛和灼痛应用苯妥英钠、阿米替林和卡马西平对症治疗。酶补充可能是有前途的疗法。妊娠早期（11～14周）羊水酶检测对确诊有重要意义。

（四）异染性白质营养不良（metachromatic leukodystrophy，MLD），详见本篇第十一章。

（五）球形细胞脑白质营养不良或Krabbe病，详见本篇第十一章。

（六）肾上腺脑白质营养不良（adrenoleukodystrophy），详见本篇第十一章。

（七）唾液酸沉积症（sialidosis）**Ⅰ型，樱桃红点肌阵挛综合征**

本病是粘脂沉积症溶酶体异常病的一型，由溶酶体神经酸氨酶缺乏致病。儿童或成年早期发病，临床表现视网膜变性可见到樱桃花红斑点、远端型感觉异常和腱反射减低，亦可伴肌阵挛样发作和共济失调。实验室特征所见电生理神经传导速度减低20%～40%。神经活检可见节段性脱髓鞘和髓鞘再生。电镜下可见施万细胞内空泡或膜状空泡内含层状结构。

（八）共济失调毛细血管扩张症（ataxia telangiectasia）

本病是儿童期发病隐性遗传性周围神经病，其临床表现患儿可见结膜毛细血管扩张，共济失调，智能低下，免疫功能缺陷，常伴有轻型远端对称性轴索性多发性周围神经病。

（九）巨轴索神经病（giant axonal neuropathy）

本病为常染色体隐性遗传疾病，儿童期4～8岁发病，临床表现：精神智力发育迟缓，身材矮小，脊柱侧凸，毛发卷曲称“卷毛发”。常并发慢性进行性远端型多发性感觉运动性周围神经病。神经活检病理所见节段性巨轴索内微丝增加，伴以节段性脱髓和髓鞘再生，巨轴索亦见于中枢神经纤维。

（十）Tomaculous神经病

Tomaculous来自拉丁语，香肠（sausage）之意，又称香肠体神经病（sausage-body neuropathy）。由于因受压迫发生单神经病，也称遗传性压迫敏感性神经病（hereditary pressure-sensitive neuropathy）。本病为显性遗传，多因轻微受压迫而发生反复性单神经病，其临床相描述包括遗传性神经病伴易受压迫性麻痹性综合征，家族性反复性臂丛神经病以及上肢易发性远端型感觉运动性神经病。病理所见有特征性呈香肠样节段性巨肥厚髓鞘改变，轴索正常或改变轻微。

（郭玉璞）

参考文献

1. 邝国璧．周围神经系．见：张培林主编．神经解剖学．北京：人民卫生出版社，1991．117～163

2. 刘焯霖，梁秀龄．神经遗传学．人民卫生出版社，1988．23～53

3. 汤晓芙，等．小细胞肺癌并发的Lambert-Eaton肌无力综合征（附69例确诊的小细胞肺癌4例临床及神经生理研究）．中华神经精神科杂志，1989，22:17

4. 赵葆洵，等．急性多发性神经根神经炎156例临床分

析．中华神经精神科杂志，1978，11:95

5．郭玉璞，等．急性多发性神经根神经炎病理特点．中华神经精神科杂志，1979，12:22

6．郭玉璞，等．格林-巴利综合征变异型（附4例临床神经活检病理研究）．中华神经精神科杂志，1992，24:326

7．郭玉璞，等．慢性格林-巴利综合征及其变异型·附4例临床神经活检病理研究．中华神经精神科杂志，1992，24:231

8．郭玉璞，等．糖尿病神经病（附202例临床病理分析）．中华神经精神科杂志，1982，15:220

9．郭玉璞，等．糖尿病周围神经病临床病理观察．中华病理学杂志，1991，20:292

10．郭玉璞，等．麻风病周围神经病（附2例神经活检超微结构观察和11例临床分析）．中华内科杂志，1989，28:545

11．郭玉璞，等．结节性多动脉炎并发周围神经病（附21例临床神经活检病理观察）．中华神经精神科杂志，1988，21:97

12．郭玉璞，等．痛性周围神经病（附7例临床神经活检病理观察）．中华神经精神科杂志，1989，22:216

13．郭玉璞，等．Crow-Fukase综合征（附4例临床神经活检病理观察）．中国神经精神疾病杂志，1989，15:218

14．郭玉璞，等．遗传性运动感觉性神经病（附10例Ⅰ、Ⅱ型临床病理研究）．中华神经精神科杂志，1992，25:261

15．Asbury AK，et al．The inflammentory lesion in idiopathic polyneuritis．Medicine，1969，48:173

16．Carpenter MB．Human Neuroanatomy．7th ed．Baltimore：Williams and Wilkin，1976．159～190

17．Garcia JH，et al．Diagnostic Neuropathology．Berlin：Springer，1990．159

18．Howke SHB，et al．Vasculitis Neuropathy：A clinical and pathological study．Brain，1991，44:2175

19．Mckhann GM，Cornblath DR，Griffin JW，et al．Acute motor axonal neuropathy．A frenquent cause of acute flaccid paralysis in China．Ann Neurol，1993，33:333

20．Ropper AH，Wijdicks EFM，Truax BT．Guillain-Barré syndrome．Philadelphia：Davis，1991

21．Schaumburg GG，Spencer PS，Thomas PK．Disorders of peripheral nerves．Philadelphia：Davis，1983

22．Swift TR，et al．Infectious disease of nerve．In：Vinken PJ，et al．Handbook of Clinical Neurology．Vol 51．Neuropathies．Amsterdam：Elsevier，1987．179～156

第四章 脊髓疾病

神经系统疾病可局限于脊髓，产生一系列特殊的综合征。这些综合征与脊髓的生理和解剖特征有关，诸如，其在感觉运动传导和相对原始反射活动中所具重要功能；其长圆锥形外观；由脊膜紧紧包裹；其有髓纤维紧贴软膜并呈周围性分布；其血管的特殊排列；以及脊髓与脊柱的特定关系。鉴于脊髓疾病多发且严重以及在其诊断上的特殊性，有必要将其单列一章进行叙述。

脊髓疾病大约有30种，其中常见者约占一半，按其临床表现可以归纳为8组综合征，本章将一一进行阐述。这将有助于临床诊断并减少不必要的辅助检查。

第一节 脊髓完全横贯性病变引起的截瘫或四肢瘫

本综合征最常见的病因是外伤，但也可见于梗塞和出血及迅速进展的压迫、坏死、脱髓鞘或炎症性病变（脊髓炎），也包括亚急性起病的放射性脊髓病。

一、脊柱和脊髓外伤

在整个有记载的医学史上，对脊髓疾病认识的重大进展都与战争联系在一起。1896年，Theodor Kocher通过对15例病人的观察首次完整记录了突发脊髓完全横断的临床表现。第一次世界大战期间，Riddoch和Head对人类脊髓横断损伤做出了经典的描述。第二次世界大战对脊髓损伤认识和处理是一个转折点，抗生素的应用及快速有效的转运使许多脊髓损伤的战士得以存活，同时也为长期观察提供了机会。在此期间，一些专门的研究中心对脊髓损伤做了大量的治疗和康复研究工作，使截瘫的护理和康复日臻完善。这些研究大大提高了对脊髓损伤的认识。

【发病机制】

尽管外伤可单独损伤脊髓，但同时常常损伤脊柱，而且也经常伴有头颅损伤。

通常将脊椎损伤分为三类：骨折-脱位、单纯骨折及单纯脱位。三种类型的相对发生率为3:1:1。除了子弹伤、刀削伤和刺伤外，对脊椎的直接打击伤是严重脊椎损伤的一个相对少见原因。在和平时期，多数脊椎损伤由间接打击（即外力经一段距离作用于脊髓）所致。上述三种脊椎损伤的机制相似，通常是脊柱垂直压缩合并迅速过度前屈（过度前屈损伤）或过度后屈（通常称其为过度后屈损伤）。脊椎损伤发病机理中最重要的因素是椎骨的特性和撞击力的强度、作用方向及着力点。

当头颅受到一坚硬物体迅速撞击时，会发生骨折，但造成外伤的作用力大部分由于颅骨的韧性而被吸收。如果造成创伤的力相对小而坚硬，那么脊椎特别是其活动度最大的部分（颈椎）将受到损伤。如果创伤外力快速地作用于头部而颈椎恰好处于直立位，那么环椎和枢椎齿突可能发生骨折。而当创伤外力不是很快地作用于头部时，则可能附加有前屈或后屈的因素。

当颈椎极度后屈时，中段颈椎（C_4～C_6）的棘突和关节突被挤压在一起，此时作为力的支点，造成相应椎体与其下位椎间盘的分离，导致脱位，使脊髓嵌在下位脊椎的椎板与上位脊椎的椎体之间。根据牵拉强度将造成持续的脱位和前纵韧带断裂。脊髓过度后屈损伤的发生可以不伴明显的脊椎外伤，这种情况是由黄韧带的向内膨出所致。脊髓中心性损伤通常是由过度后屈损伤引起。

严重的前屈损伤时，头部受到撞击后猛烈向前倾斜。在受力最重水平，相邻椎体会被挤压在一起，上一椎体的前下缘嵌入下一椎体，有时会将其撕裂成两半。骨折椎体的后半部分向后错位压迫脊髓，同时可能伴有棘间韧带和后纵韧带的撕裂。不太严重的前屈损伤可能仅造成脱位。颈椎骨质增生、强直性脊柱炎及先天性椎管狭窄均可增加对前屈或后屈损伤的易感性。

脊髓损伤可以没有脊椎骨折或脱位的影象学表现，特别是儿童。有时，由于脊椎检查方面的困难，即使是在尸检时也不能确定脊椎和脊髓损伤的全部范围。CT、MRI和脊椎侧位平片均为检查脊椎损伤和韧带撕裂伴脊椎脱位的有效手段。谨慎地检查颈部屈伸功能是发现单纯韧带损伤的唯一方法。

脊髓和脊神经根损伤（包括颈部过伸和过屈）的另一种机理颈部极度的过伸或过屈，所谓挥鞭样

或反弹样损伤。这一类型的损伤常常是车祸造成的。当汽车后部受到猛烈撞击时，乘车人的头部就会不由自主地向后仰，或者，当快速行驶的汽车突然刹车时，造成颈部突然前屈，继而后屈。枕颈部肌肉和胸锁乳突肌及其它支持头颈部的结构比脊髓和神经根更易受累。然而，在少数情况下，短暂或永久的四肢瘫是由猛烈的挥鞭样损伤所致，其确切机制尚不清楚，很可能存在一过性的后脱位或椎间盘向椎管内短暂的后突。如同时存在着颈椎骨质增生及类风湿性关节炎或强直性脊柱炎等脊椎疾病，则会增加脊髓和神经根受损程度。此外，长期昏迷病人可因颈椎持续的过伸而造成脊髓损伤。低血压也可能是另一因素。这两种机制的联合可以解释某些鸦片或其它药物成瘾所造成的四肢瘫。

战争时期发生最多的一种特殊类型脊髓损伤是子弹穿透椎管直接损伤脊髓。而另一种情况是子弹击中脊柱而未进入椎管，但却穿透硬脊膜腔的内容物或导致程度较轻的脊髓功能障碍。罕见情况下，这一类型的脊椎损伤可造成脊髓性瘫痪，但在一两天内完全恢复（脊髓震荡）。后者还可由跌倒后背部着地所致。然而对其发病机制所知甚少。"震荡"一词的含义十分模糊，这是因为将其不加区分地用于各种轻型或部分性脊髓损伤而瘫痪又可以完全及迅速恢复的患者。

急性创伤性截瘫也可以是由血管机制所致。来自椎间盘的纤维软骨栓子破入脊髓动脉和（或）静脉可造成脊髓梗塞。或者，外伤性主动脉夹层动脉瘤可造成脊髓的节段性动脉闭塞。

Jefferson 对文献报道过的 2000 例脊椎损伤的分析表明，大多数脊椎损伤发生在 C1 和 C2，C4～C6，T11～L2 水平。工业事故最常累及腰椎背侧。撞击头部使颈椎过度屈曲（车祸）或头朝下从高处坠落使头部过度后屈（跳入浅水中）常累及颈椎。这些容易受伤的水平脊柱的活动度最大，而且由于脊髓颈膨大和腰膨大使神经组织和骨质之间的空间极大地缩小。但胸段脊髓则相对较细而其椎管较宽阔，另外由于高位多关节面使之不易脱位，加之胸廓的存在从而使其向前的运动受限。

引起脊髓损伤的原因依其发生频率依次为车祸、跌伤、枪伤或刀戳伤、跳水、工业性外伤及产伤等。绝大多数死亡的病例伴有颈椎的骨折-脱位或脱位。C1、C2 和 C3 脊髓节段的损伤可导致呼吸肌麻痹。在非致死性损伤的病例中，和平时期导致脊髓损伤最常见的是低位颈椎骨折-脱位。在美国，脊髓损伤的发病率为 5～5.5/（10 万人口·年），男性多于女性，比例为 4:1，每年约 3500 人死于本病，存活者中还有 5000 人完全或几乎完全丧失脊髓功能。

【病理】

脊髓受到挤压或横断损伤时，灰白质均可出现破坏，在血管丰富的部位有不同程度的出血。这些病理变化在受损的脊髓平面及上下两个节段最为明显。很少见到脊髓完全离断及软膜-蛛网膜的撕裂。脊髓损伤最好称为外伤性脊髓坏死。若人为地将其分为脊髓出血、震荡、挫伤及椎管内出血等病理类型，无论在临床方面还是在病理方面均无实用价值。随着损伤愈合，出现胶质增生或形成空腔。进行性脊膜纤维化和张力性脊髓积水，有时会导致迟发的进行性外伤性脊髓空洞综合征。

大多数外伤性脊髓病变中，脊髓中央血管供应丰富的灰质远较周边部受损明显。有时病变只局限于脊髓前、后部的灰质，引起上肢的节段性无力和感觉丧失而长束体征很少，称为中央性颈脊髓综合征。

脊髓损伤的临床表现主要根据脊髓损伤组织不可逆的程度和功能缺失轻重而定，至于症状的严重度及持续时间则取决于两者之间的相对比例。

【临床表现】

当脊髓突然完全离断，立即出现下述三种功能障碍：①病变平面以下随意运动永久性丧失；②病变以下的所有感觉丧失；③受损节段以下的反射功能暂时丧失。后者被称为脊髓休克，即腱反射和自主反射消失。这一现象可持续数周至数月且变化无常。据此，Riddoch 将脊髓横贯损伤的临床表现分为两期：①脊髓休克或无反射期；②反射活动增强期。两期并不是截然分开的。不完全脊髓横贯性损伤脊髓休克可很轻，甚至完全缺如，而缓慢发生的脊髓损伤则往往不引起脊髓休克。

脊髓休克或无反射期　伤后立即出现运动功能丧失，颈 4～5 脊髓节段损伤引起四肢瘫，胸段脊髓损伤引起截瘫，均同时伴有膀胱直肠无张力性瘫痪、胃张力消失、损伤平面以下相应感觉丧失、肌张力低下以及脊髓反射活动完全或不完全性抑制。由于脊髓离断，故损伤平面以下的神经结构不能行使其正常功能。同样植物神经功能也出现障碍，血管舒缩、出汗、竖毛反射可暂时丧失，有时出现严重的低血压，从而加重脊髓损害。瘫痪肢体如不加遮盖地暴露，体表温度丢失，肢体发凉肿胀，皮肤干燥、苍白，在骨隆突处发生溃疡。膀胱和直肠的括约肌处于收缩状态（因失去高级中枢的抑制作

用)，而逼尿肌和平滑肌均无力，以致尿潴留，直到膀胱内压力足以克服括约肌张力时，尿液自动溢出（充盈性尿失禁）。同样，直肠也被动扩张，大便潴留，肠蠕动消失（空肠麻痹）。生殖反射（阴茎勃起、球海绵体反射肉膜肌收缩）消失或明显受抑制。

完全无反射期持续的时间差异颇大。少数病人可以是永久性的，或经数月或数年后，才有少数反射活动的恢复。此类病人可能损伤平面以下的脊髓也受到损害，估计与血管机制有关，尽管此等解释并未被证实。另一些病人伤后数天就会出现微弱的生殖反射和屈肌反射，但大多数病人将在伤后1～6周内出现。通常球海绵体反射恢复最早。刺激足底可引出震颤样抽搐和拇趾的屈伸活动，刺激足底和肛周可引出肛门扩约肌的收缩，其它生殖反射活动也将同时出现。

脊髓休克持续的时间在亚哺乳类动物较短暂，而在高等哺乳动物特别是灵长类动物较长。脊髓休克的原因是由于高位神经中枢的下行纤维系统控制的突然中断，正常情况下后者能使脊髓运动神经元持续处在阈下去极化状态。Fulton发现猫和猴的易化传导束可能是网状脊髓束和前庭脊髓束。随后的研究表明部分切断猴的皮质脊髓束可引起一定程度的脊髓休克。然而这并不是主要因素，至少在人类是如此，因为在急性大脑和脑干急性损伤造成皮质脊髓束中断时脊髓休克很轻或不明显。神经递质(儿茶酚胺、内啡肽、P物质和5-HT)，在脊髓休克中所起的潜在作用已成为近年研究的热点。然而，目前尚未证实纳络酮和内源性鸦片拮抗剂、促甲状腺释放因子可以减轻急性脊髓损伤的程度。

反射活动增强期　通常在损伤后数周，脊髓反射功能逐渐恢复，开始出现微弱反射活动且不持续，以后逐渐增强易于被引出。随着更多近端肌肉的参与出现典型的屈肌反射亢进：大拇趾背屈(Bahinski征)，其它脚趾呈扇形分开，渐而足、小腿及大腿的屈曲或缓慢回缩构成三联屈曲反射。疼痛刺激甚至对足部的触摸也能有效地诱发。跟腱反射和膝反射也相继恢复，出现不完全性尿潴留，当逼尿肌自动收缩时尿液呈不规则、间断性溢出，同样排便反射也出现。数月之后，回缩反射明显增强以至屈肌痉挛，同时可以伴随大量出汗、竖毛、膀胱自动性排空（偶尔也见于直肠），称为总体反射。常因小腿皮肤或某些内脏的刺激如充盈的膀胱而诱发。不同程度的屈肌反射活动亢进可持续数年，特别是当合并有膀胱或皮肤感染时。热诱导性发汗受损，而反射诱导性（脊髓性）发汗则可以很明显。估计系胸段脊髓的侧角细胞尚存活未受抑制之故。损伤平面以上温度调节性发汗增加，同时伴随皮肤潮红、剧烈头痛、高血压及反射性心动过缓。称此组综合征为植物神经性反射失调（autonomic dysreflexia)，可以间断性发作，常因某种特殊刺激，如膀胱或直肠的充盈而诱发。这是由于病变远端未受抑制的交感神经末梢或肾上腺髓质反射性释放去甲肾上腺素的结果。

大多数病例最终将出现伸肌反射，但屈肌反射并不因此而消失。偶尔伸肌反射亢进可早至受伤后6个月时出现，但通常只在屈肌反射充分恢复以后才出现。伸肌反射最早出现于髋部及大腿肌群，然后才是小腿的某些肌群。在少数病人，伸肌反射组合成支持反应足以使病人出现脊髓性站立（spinal standing）现象。Kuhn观察到伸肌反射最初出现于当病人突然从坐位转向卧位时，以后本体感觉刺激如挤压大腿肌肉或其它部位皮肤的触觉刺激也会诱发。Marshall在一项对44例慢性脊髓源性痉挛性截瘫病人的研究中发现，所有病人屈肌反射与伸肌反射同时并存，至于反射类型主要取决于刺激的强度和持续时间（弱而持续的不良刺激诱发同侧伸肌反射，强而短暂的刺激则诱发屈肌反射）。

通过这些观察，人们将怀疑腿部最终保持的姿势，屈曲或伸直，并非Riddoch最初假设的那样取决于脊髓损伤完全与否。屈曲性截瘫的发生与损伤平面有关，最多见于颈段损伤，越靠下越少。常见于高位损伤的反复屈肌痉挛及随后的挛缩决定了腿部最终处于屈曲体位。相反，通过不良感受刺激如膀胱感染、褥疮等的消除使屈肌痉挛减轻则有利于腿部的伸直体位（伸直性截瘫）。截瘫早期肢体的体位可明显影响其最终姿势。因此，如瘫痪肢体长期固定于内收和半屈位将促成后期屈曲性截瘫，如病人仰卧或将肢体置于外展和伸直位则有助于发展成以伸直为主的截瘫。然而，强烈而持续的伸直体位只见于部分性脊髓损伤的患者。

有趣的是，一些病人常诉损伤平面以下节段性的感觉障碍，表现为各种不同类型的感觉异常，最常见的是下背部、腹部、臀部及会阴部的钝性烧灼样疼痛。疼痛可以很剧烈，持续一年或更长时间，以后逐渐消失。疼痛在脊神经根切断术后仍可持续存在，通过麻醉近端（上位）脊髓节段的残端可以使疼痛消失。感觉传导可通过内脏传入支进入病变水平以上脊髓节段，看来这一传统的解释并非完全合理。

关于病变水平以下脊髓节段中神经元之所以过度活动有以下的解释。一种假设是，由于脊髓横断失去了高位节段的抑制作用，所以传入感觉冲动可以促发防御性强直性肌静力反射。同样，孤立的神经元对神经递质的敏感性也过度增强。从动物实验中人们已知，切断运动交感神经纤维会使失神经结构对肾上腺素过度敏感，在被离断之脊髓节段中的运动神经元对乙酰胆碱也异常地敏感。

脊髓损伤后，可以推测，会出现各种不同组合的神经功能缺失（上下运动神经元性瘫痪及感觉障碍）。临床上表现为完全或不完全随意运动麻痹；如果相应脊髓节段的灰质受损，上肢弛缓性肌萎缩性瘫痪伴下肢痉挛性瘫痪（肌萎缩伴屈曲性或伸直性痉挛性截瘫）；部分或完全性脊髓半切综合征，有不同程度的上下肢感觉障碍。高颈段损伤由于强直性肌静力反射（tonic myostatic reflex）的释放可导致下肢长期的强直性痉挛。这种情况下，当随意运动时可诱发出持续达数分钟的强烈屈肌和伸肌收缩。低位颈髓或腰髓的节段性灰质损害时，由于损伤了抑制性 Renshaw 神经元，以致前角细胞的活动释放，导致节段性脊髓性痉挛。任何在病后半年内仍不能恢复的神经症状都将长期存在，仅有个别病人在半年后可以有某些功能恢复（特别是感觉）。偶尔，在伤后数年内出现损伤平面以上的运动和感觉功能丧失，则可能是由于在病变近端脊髓节段有空洞形成。

脊髓和脊柱的损伤平面可根据临床表现来确定。上下肢的完全性瘫痪通常提示颈4至颈6椎体的骨折或脱位，如果下肢瘫痪而上肢仍旧可以外展及屈曲表示病变在颈5和颈6椎体，如果下肢瘫痪而上肢仅有手部肌肉萎缩则提示病变在颈6颈7椎体水平。颈椎以下，脊髓节段及神经根与脊椎节段不再在同一平面，脊髓下端只达第一腰椎间隙，在此以下的椎体病变主要引起马尾综合征，损伤此处较之损伤下胸段椎体的预后要好的多，因后者损伤可同时累及脊髓和神经根。所有脊髓或马尾损伤病人，如果在伤后48至72小时内能引出任何运动或感觉均提示预后或恢复良好。

急性中央性脊髓损伤，运动功能障碍-瘫痪的特点是上肢重于下肢，手部瘫痪尤其突出。有些病人可以出现膀胱功能障碍（尿潴留），感觉障碍常很轻微（肩部和上肢的痛觉过敏可能是唯一的感觉异常）。脊髓灰质（运动和感觉神经元）的损坏可导致肌肉萎缩，肢体无反射性下运动神经元瘫痪及节段性痛觉和温度觉丧失。头颈的后屈性损伤最容易造成脊髓中央性损伤，其它原因包括脊髓出血、坏死性脊髓炎、纤维软骨栓塞及延髓-颈髓区域椎动脉压迫性梗塞。

【治疗】

对于可疑脊柱损伤的病人，首先应该注意的是不要移动病人的脊柱。置病人仰卧于硬板床上，并用固定带固定头颈部和受伤部，然后运送至就近医院。抵达医院后暂勿将病人急于自板床上搬下，使其留原位，直到脊柱的侧位X线和MRI摄片检查完毕。

下一步则是通过临床检查（包括感觉和运动功能检查及自主性肛门反射是否存在）确定脊髓损伤的部位和范围。通常采用美国脊柱损伤协会(ASIA)标准确定损伤情况并按 Frankel 标准分级。

1. 损伤平面以下感觉运动完全丧失；

2. 不完全性　损伤平面以下的感觉部分保留；

3. 不完全性　运动和感觉功能未受累，但病人不能站立和行走；

4. 不完全性　运动和感觉功能未受累，病人能站立和行走；

5. 功能完全恢复　反射可以不正常；

如上所述，第2，3，4组的预后较好，脊髓功能可望恢复。

一旦对病人的脊柱和脊髓损伤程度做出评价，应立即给予皮质激素治疗以减轻脊髓水肿。Bracken 等报道，在伤后14小时内开始接受大剂量甲基强的松龙（首剂 30mg/kg 冲击量后再每小时 5.4mg/kg 连续给药23小时），治疗组与对照组相比，均有轻微但明确的运动和感觉功能的改善。纳洛酮无效。最近，也有研究发现 GMI 神经节苷酯（伤后每天静脉滴注 100mg/kg）能在一定程度上改善病人的远期预后，但仍有待证实。如果脊髓损伤的同时伴有脊椎脱位，需采用颈椎牵引疗法以使颈椎保持固定和正常的排列顺序。牵引应持续4～6周，以后可采用支架代替。

有关脊髓损伤的早期外科手术，目前有两派意见。一派以 Guttmann 等人为代表，主张利用牵引和限制活动的方法以使脱位的脊柱对位直至骨性固定形成，以后再进行康复。另一派以 Munro 和 Collins 等人为代表，主张早期手术减压、纠正椎骨移位和清除突出的椎间盘组织和髓内外血肿，同时采用骨移植或金属丝加固。大多数神经外科医生对早期手术都不积极，常延期手术，或仅对有复合伤或经充分复位及固定措施后，神经功能缺失仍进行性恶化的病人手术。对完全性脊髓损伤，大多数外

科医生不赞成脊髓造影检查和早期手术。长期以来，很难对保守疗法和积极的手术治疗的疗效进行比较。Collins 认为，早期对骨折和脊柱手术固定，配合预防呼吸和泌尿系统及皮肤感染措施及早期康复可以提高存活率。然而，另一些神经外科医生则认为早期手术最终并不能降低神经系统致残，而且愈加倾向于非手术处理，无论是完全性抑或是部分性脊髓损伤。

脊髓损伤最危险的时期是在伤后第一周或前10天，胃扩张、肠梗阻、休克和感染构成对生命的主要威胁。研究发现，超过3个月后死亡率急剧下降，若渡过此期，86%的截瘫病人和80%的四肢瘫病人可存活10年或更长，儿童的生存率甚至更高。Devivo等发现脊髓损伤的7年累积存活率为87%，高龄和完全性四肢瘫是预后不良的因素。

脊髓损伤后期治疗主要是处理膀胱直肠功能障碍、皮肤护理、预防肺栓塞及补充营养。使用特制的床垫和细致的皮肤护理可以预防褥疮。早期持续留置导尿是必要的，数月之后可进行每日一次或两次间断性导尿。应密切注意是否有泌尿系统感染，一旦出现应立即治疗。清晨使用肛门栓剂和定期灌肠是控制大便潴留的最佳措施。过高钙质排出可导致肾结石。长期疼痛（发生率约为30%～50%）可采用非甾体类抗炎药、局部注射麻醉药或经皮神经刺激治疗。肢体挛缩和屈曲性痉挛可口服巴氯酚(Baclofen)或安定类制剂使之缓解，对于持续性痉挛性截瘫伴严重僵直或下肢痉挛性内收和屈曲患者，可鞘内注射巴氯酚，用输液泵控制，每日12～400mg，由于药物直接作用脊髓反射的突触部位效果可能更佳。应随时警惕来源于深静脉血栓引起的肺栓塞。物理治疗、瘫痪肢体的主动或被动锻炼和适当使用支架对功能恢复均有裨益。当然，能在有条件的脊髓损伤康复中心治疗会更有帮助。

二、脊髓电击和雷电损伤

在讨论急性物理性脊髓损伤时，有必要提及电击和雷电损伤。电击和雷电也可损伤脑和周围神经，但是最常遇到的而且后果最严重的是脊髓损伤。

电击伤（electric injuries）：

在美国，每年均有人因不慎触电致死，其中多数是由家用电器引起，还有许多虽未致死但严重致残。在我国，随着家用电器的日益普及，这类损伤的机率将与日俱增。

电击对神经系统损伤最关键的因素是电流强度（即安培数）而非一般人所认为的“电压”。电流强度可通过下列公式计算：

$$电流（安培）=\frac{电压（伏特）}{电阻（欧姆）}$$

任何情况下，至关重要的是触电的持续时间和皮肤的电阻大小（如皮肤潮湿或浸在水里则电阻会大大降低。电击伤的物理学变化非常复杂，本文不拟详细讨论。

电击伤可累及周围神经和中枢神经系统的任何部分。电击伤的迅速效应很容易理解，但令人费解的是在罕见情况下神经系统的损伤在事故发生数天或数月后出现。显然，即刻效应是由于电击对神经组织的直接灼伤所致，但迟发效应的机制尚未明确。大多数学者认为很可能是电流引起的继发性血管闭塞所致，这点与放疗后的迟发效应相似。

当电流的通路是从一侧上肢传到另一侧上肢或从上肢传到下肢时，多数会发生脊髓损伤。受累肢体立即出现疼痛与感觉异常，但均为一过性。迟发性脊髓损伤综合征常表现为节段性肌萎缩，偶尔与肌萎缩侧索硬化或横贯性脊髓病相似。与迟发性脑部症状不同，前者逐渐起病，缓慢进展。

头部触电会出现一过性意识障碍、耳鸣、耳聋或头痛。幸存者中少数病人，经过数天至数月的无症状期出现卒中样偏瘫发作，伴或不伴失语、基底节及脑干症状，推测系脑血管血栓性闭塞引起脑梗塞所致。

雷电伤（lightning injuries）：

雷电击伤的有关因素远不如电击伤那样清楚，但两者后果相似。在乡村被雷电击伤的危险比城市高30倍。雷电好发生在地面突出的地方，如树林及山丘，因此遇上雷电人们应尽可能避免站在树下或山丘，若在平地则应卷屈侧卧，双腿夹紧，以防雷电击中。

皮肤上出现的树枝状红线或烧伤提示被雷电击中的部位，但雷电在体内经过的通路则需根据遗留的残疾进行推断。雷电击中头部尤其危险，约30%的病人死亡，而死亡多系心室颤动或高强度干热效应作用于大脑所致。无论雷电击中身体何处，首发症状都是意识丧失，幸存者意识常迅速恢复。极少情况下，意识丧失或焦虑性精神错乱状态可持续1～2周。经常出现单肢或四肢的感觉运动功能异常，伴随肢体皮肤苍白、发凉或紫绀。上述体征通常持续时间短暂，但也有些是持续的或经过数月

的无症状期，出现单肢或某肢体的某一部分肌萎缩性瘫痪。持续性癫痫发作却相当罕见。

三、放射性脊髓损伤

脑和脊髓的肿瘤放射治疗后引起的迟发性坏死是一种为人熟知的并发症。周围神经对放射线的耐受力较强，可在放射治疗数月或数年后，出现早期呈可逆性的而晚期呈持续进行性的感觉运动障碍。乳腺癌放疗后可发生臂丛神经的迟发性周围神经病。此外，放射治疗后也会引起脊髓灰质损伤，出现下运动神经元损害。

一过性脊髓病（transient myolopathy）：为放射性脊髓病的早发型（出现在放疗后3～6个月）以四肢的感觉异常为特征。感觉症状可因屈颈加重或诱发（Lhermitte征）。文献曾报道一例病人，表现双下肢震动觉和位置觉受损而无瘫痪。感觉异常在数月后消失也未再出现迟发进行性放射性脊髓病。其病理尚不很清楚，脊髓白质可见海绵状改变、脱髓鞘和少突胶质细胞的消失。

迟发进行性放射性脊髓病（delayed progressive radiation myelopathy）：为放射治疗最常见的并发症，位于脊髓附近恶性肿瘤放疗后经过一定潜伏期后起病，表现为进行性脊髓病。由于许多病人在脊髓病变出现之前就已死于恶性肿瘤，故对此种并发症的发生率难以确定，估计约为2%～3%。有报告接受高温治疗的癌肿病人更易罹患放射性脊髓病。

【临床表现】

首发神经系统症状常出现在放射治疗后数月，通常是在6个月之后，多数介于12～15个月之间，潜伏期有时可以长达60个月或更长。起病隐匿，感觉症状最常见，足部的感觉异常或感觉缺失或出现Lhermitte征，颈髓受损时，手部也可出现相同的症状。随后一侧或双侧下肢无力。与脊髓转移瘤不同，早期缺乏局部性疼痛。部分病人感觉异常呈一过性，而更多见的是随着皮质脊髓束和脊髓丘脑束的受损体征的出现病情继续进展，起初很快，经数周或数月后呈缓慢而不规则的进展。有时首发症状为脊髓半切综合征，以后发展为横贯性脊髓病，出现痉挛性截瘫、躯干节段性感觉障碍及括约肌功能障碍。

Reagan等曾描述另一类型放射性脊髓病综合征，一种缓慢进展的肌萎缩。占全部放射性脊髓病的1%。表现为放射脊髓节段前角细胞支配区的肌肉萎缩、轻瘫及腱反射消失。多数病人在发病后一年内死亡。有关此型的病理还不完全清楚。

迟发进行性放射性脊髓病脑脊液多正常，仅少数病人脑脊液中蛋白轻微增高。同样，脊髓造影也无异常，少数有轻度脊髓肿胀。MRI可显示脊髓的异常信号，T_1加权像呈低信号而T_2加权像上呈高信号。脊髓病变与放射部位相一致，这可以通过椎体骨髓的放射效应精确地确定。放射性脊髓病的病变较通常的血管性或脱髓鞘病变的范围要广。这些是确立诊断的关键，因为若误诊为髓内肿瘤则将造成另一次手术，或对已受损的脊髓再次进行不必要的放射治疗。

【病理】

与放射部位平面相对应的上下数个节段的脊髓，可见累及灰质和白质的不规则的凝固性坏死区，白质损害范围较灰质广泛。上行或下行的传导束可有不同程度的变性。血管的病理改变包括小动脉坏死或管壁玻璃样增厚及管腔的血栓性闭塞，在脊髓受损最重的部位尤其突出。多数神经病理学家认为脊髓实质的损害与血管的病理变化密切相关，但也有学者认为血管的病理变化不足以解释脊髓实质的损害。显然，多数严重的脊髓实质的病变属于典型的梗塞病变，但是隐匿性起病和缓慢进展的临床表现，则需要用持续发展的血管闭塞予以解释。也有某些例外，对极少在数小时内就发展为横贯性脊髓病者，用较大脊髓动脉的血栓性闭塞来解释则比较合理。

值得强调的是，放射性脊髓病是医源性的，因此可以预防。如果总的放射剂量低于6000拉德，而照射持续天数不少于30～70天，每天剂量不超过200拉德而每周剂量不超过900拉德，放射性脊髓损伤可以避免。近年来，放射性脊髓病的发生率较前已有下降。但值得一提的是Sanyal等报告，虽然辐射量超过了上述水平，放射性脊髓病的发生率也相应下降。

据报道，部分病人皮质激素可短暂改善神经系统功能。有些病人在出现症状短时间后病情停止进展，说明并不是感觉-运动传导束的完全损害，因此应试用激素治疗。也有报告应用肝素裂解产物可以使早期症状缓解。

临床上有时会遇到晚发（放疗后10～15年）的缓慢进行性感觉运动麻痹（以运动障碍为主）的病人。这种情况提出了有无肿瘤复发的问题，但这些病人既无脊髓的占位病变和疼痛征象，而神经系统体征又符合局限性纤维化周围神经病。例如，鼻咽癌放疗后的多组脑神经麻痹、喉癌和乳腺癌放疗

后的颈丛和臂丛神经病及盆腔肿瘤放疗后的腰骶丛神经病等。

四、脊髓炎

在19世纪，几乎所有的脊髓疾病都被冠以脊髓炎的诊断。1895年，Morton Prince在Dercum主编的《神经系统疾病教科书》中提到了创伤性脊髓炎和压迫性脊髓炎等，显然这样做是给这一术语下了一个相当不确切的定义。随着神经病理学的进展，除了真正的炎症性脊髓病以外，其他疾病则逐渐地从脊髓炎范畴中被剔除。然而，炎症与感染之间的某些联系却变得愈加令人费解。一些慢病毒感染可以在无任何炎症反应情况下损害神经组织。

目前已知脊髓是为数有限的感染性和非感染性炎症病理过程侵犯的部位，其中有些可以造成选择性神经元破坏，而另一些则累及脊膜和白质或引起灰质和白质的坏死。这些疾病统称为脊髓炎。根据起病形式，可将其区分为：急性——脊髓症状迅速出现，在数天内达到高峰；亚急性——在2～6周内疾病进展达高峰；慢性——从起病至出现全部临床表现超过6周。显然，这三者之间并没有明显的界限，但一般来讲，病情发展越迅速，恢复的可能性越大，也就是说，脊髓的结构改变并非持久性的。

其它的专有术语则用来精确地表示炎症分布的情况：如果炎症局限于灰质，称为脊髓灰质炎；局限于白质，称为脊髓白质炎；脊髓的横切面全部受累，称为横贯性脊髓炎；如果病灶多发且沿纵向广泛分布，则形容为弥散性或播散性脊髓炎。脊膜脊髓炎系指炎症同时累及脊膜和脊髓，而脊膜神经根炎系指炎症同时累及脊膜和神经根。炎症过程限于硬脊膜则称为硬脊膜炎；如果感染集中在硬脊膜外腔，可根据具体情况，称其为硬膜外脓肿或肉芽肿。

（一）脊髓炎症性疾病的分类

1. 病毒引起的脊髓炎

(1) 脊髓灰质炎，A型和B型柯萨奇病毒(Coxachie virus)，埃柯病毒（Echo virus）。

(2) 带状疱疹。

(3) 单纯疱疹，E-B病毒（E-BV），巨细胞病毒（CMV）。

(4) 狂犬病。

(5) B病毒。

(6) Ⅰ型人类嗜T淋巴细胞病毒（HTLV-1）。

(7) 艾滋病（AIDS）性脊髓炎。

2. 继发于脊髓和脊膜细菌、真菌及寄生虫感染的脊髓炎

(1) 梅毒性脊髓炎：

1) 慢性脊膜神经根炎（脊髓痨）。

2) 慢性脊膜脊髓炎。

3) 脊膜血管性梅毒。

4) 树胶肿样脊膜炎（包括慢性脊髓硬脊膜炎）。

(2) 莱姆病（Lyme病）。

(3) 化脓性脊髓炎：

1) 亚急性脊髓脊膜炎。

2) 急性硬膜外脓肿及肉芽肿。

3) 脊髓脓肿。

(4) 结核性脊髓炎：

1) 伴脊髓压迫的Pott病。

2) 结核性脊膜脊髓炎。

3) 脊髓结核瘤。

(5) 寄生虫和真菌感染引起的硬膜外肉芽肿、局限性脊膜炎或脊膜脊髓炎和脓肿。

3. 非感染性炎症型脊髓炎（脊髓病）

(1) 感染后和疫苗接种后脊髓炎。

(2) 急性和慢性复发性多发硬化。

(3) 亚急性坏死性脊髓炎。

(4) 狼疮性血管炎伴发的脊髓病。

上述分类中，显然有许多不同的甚至根本不相关的疾病均在考虑之列，而一般性的叙述很难概括如此多样的病理过程。许多脊髓炎类疾病将在本书的其它章节中介绍。这里只重点对三个主要分类进行讨论并述及其中一些常见的亚型。

（二）病毒性脊髓炎

脊髓灰质炎、带状疱疹和艾滋病是本组中重要的疾病。脊髓灰质炎病毒对前角细胞有亲和性。带状疱疹病毒对背根神经节有亲和性，所以出现运动及感觉神经元而非传导束功能缺失。一般均急性起病，尽管有全身症状及皮肤损害，但神经损害症状是主要的。神经组织一旦受损，立即出现症状，直到受损神经细胞开始恢复，症状才会有所改善。老年期，由于老化引起脊髓前角和背根神经节神经元丢失，可能会出现与该神经元消耗有关的症状缓慢加重，所谓脊髓炎后综合征。

随着对疱疹病毒认识的日益深化，使病毒性脊髓炎又增添了新的篇章。由单纯疱疹病毒（HSV Ⅰ型和Ⅱ型）、水痘病毒（VZV）、CMV及EBV引起的脊髓炎的病例报道相对较少而最多见于免疫缺陷状态如HIV感染。HSV-Ⅰ感染可以引起边缘性脑

炎；HSV-Ⅱ型感染可以引起急性腰骶神经根炎合并尿潴留；VZV感染则引起感觉性神经节炎。诊断脊髓炎的基础应该是脊髓运动及感觉传导束广泛性炎性坏死。换言之，这些感染也会出现与非病毒性脊髓综合征相似的急性截瘫和四肢瘫。如果CSF中淋巴细胞增高并分离出病毒则可以确诊。

还有许多目前尚不明了、估计可能是由病毒感染引起的类似脊髓灰质炎的其他类型（以后将要讨论的原因待定的脊髓炎）。曾经报导在所谓哑狂犬病（相对于常见的疯狂性狂犬病性脑炎而言）、带状疱疹和单纯疱疹性脊髓炎。EBV脊髓炎和通过猴咬而传播的B病毒感染中，都可以引起白质感染性炎症，出现病变平面以下感觉-运动性麻痹，但都极为少见。更为常见的是近年来报告的由HTLV病毒感染引起的脊髓病。除此之外，其它表现为运动和感觉传导束功能障碍的脊髓炎则更多的是属于分类中第Ⅱ和第Ⅲ类疾病。病毒性脊髓炎的常见类型及见于AIDS中独特的空泡性脊髓病和人类HTLV感染引起的脊髓病将在病毒感染一章中讨论。

（三）继发于脊膜和脊髓细菌、真菌和寄生虫感染的脊髓炎

此类脊髓疾病的诊断很少遇到困难，CSF检查能提供病因线索。本组疾病唯一的症状是脊膜的炎症反应，脊髓病变主要累及软膜-蛛网膜（软脊膜炎）、硬膜（硬脊膜炎）或硬膜外间隙，如脓肿或肉芽肿，后者对脊髓的损害是由于压迫和缺血。一些急性病例中，脊髓和脊膜同时受累或以脊髓病变为主。慢性脊膜炎可累及软膜动脉，而且由于受累血管的血栓形成，脊髓可出现梗死（软化）。慢性脊膜炎症可促发进行性缩窄性软膜纤维化（所谓脊髓蛛网膜炎），致脊髓绞窄。在某些病例，脊神经根可渐进性受损，尤其是腰骶根，其在脊膜中行程长，易于受损。后根进入蛛网膜下腔时与蛛网膜绒毛紧邻（CSF在此处回吸收），此处比前根更易受损（如脊髓痨）。有趣的是许多类型的慢性脊膜或脑脊膜炎直到脊髓或神经根受累之前症状完全缺如。

梅毒性脊髓炎将在有关章节中讨论。脊髓脓肿极少而且已能用MRI进行诊断。多数情况是单一化脓性转移灶。急性脊髓硬膜外脓肿和肉芽肿是本组疾病的重要代表。

（四）脊髓硬膜外脓肿

儿童和成人均可累及。往往是一个常见的后背部或其它部位皮肤的疖肿、伤口感染或菌血症，导致细菌进入硬脊膜外腔或椎体。后者引起骨髓炎并扩展至硬膜外间隙。偶尔，也通过受感染的椎间盘扩散。金黄色葡萄球菌是最常见的致病菌，其它依次为链球菌、革兰阴性菌和厌氧菌。

首先，随着化脓过程，患者出现高热和背痛，数天后出现根性疼痛。常诉头痛及颈部强直，再过数天迅速出现截瘫和病变平面以下感觉丧失和括约肌麻痹。与感染相对应脊椎平面出现叩击疼痛，体检发现横贯性脊髓损伤的体征。如瘫痪发生迅速则有脊髓休克的表现。CSF中出现少量白细胞（通常少于0.1×10^9/L），包括多核及淋巴细胞，如果腰穿针刺入脓肿则可见脓液溢出。CSF蛋白增高，糖正常。压颈试验不通畅。周围血白细胞增高，血沉增快。

脊髓硬膜外脓肿也见于其它疾病。如慢性内科疾病基础上出现的败血症，在出现脊髓压迫症状之前数天或数周内脊髓症状常很轻微。另外在椎间盘破裂行椎板切除术、硬膜外或脊髓腰麻醉术、硬膜外注射激素或其它药物，病原菌可以通过手术或腰穿针被带入硬膜外间隙，造成感染。后面这些情况下，病变位于腰骶神经根，如为马尾硬膜外脓肿则疼痛十分剧烈，除非感染侵及上位腰段或胸段脊髓，否则神经系统体征可以很轻。

当病人有上述临床症状和脑脊液发现时，需要紧急脊髓造影、CT或MRI来确定梗阻的平面和手术部位。应早期施行椎板切除和引流术，否则由于缺血（主要是静脉受压）引起的脊髓损害可演变为不可逆性病变。并同时给予大剂量抗生素治疗。对于不伴有神经系统体征的马尾硬膜外脓肿也应给予适当剂量抗生素治疗。如有骨髓炎则需要引流。如果原发病灶为椎体骨髓炎则硬膜外脓肿的扩散只累及数个感觉和运动脊神经根，而不侵犯脊髓的传导束和髓内结构。Messer和Litvinoff报道的病例中，主要的神经系统症状是颈强直、发热及三角肌和肱二头肌无力。

硬脊膜外脓肿引流术后可出现不全性脊髓压迫综合征，初时缓慢进展，逐渐趋于平稳。常常是由于手术部位的纤维化形成及肉芽肿性反应。

硬膜下的细菌感染在临床上几乎不能与硬脊膜外感染区分，但有时脊髓造影可为两者的鉴别诊断提供线索。硬膜下的细菌感染的边缘不很锐利，而且主要是纵向扩展。这两种感染可由于延误诊断和治疗不彻底，导致慢性脊膜脊髓炎。

亚急性化脓性感染和肉芽肿性感染（结核和真菌）也可发生于硬脊膜外间隙。其临床表现相对较

慢且局限，根性疼痛较轻或完全缺如；诊断依赖于病人表现，脊髓某一平面以下的运动和感觉功能丧失，脊髓强化造影或MRI能证实脊髓腔有无部分性或完全性梗阻。在一段时间内，X线平片常不能发现骨髓炎，需要做骨扫描和MRI检查。治疗取决于病因和病人的一般情况。

（五）脊髓脓肿

本病是1900年由Chiari首先描述的，尽管比较少见，见诸文献的病例报告累积已达40余篇。一些病人有全身性细菌感染、败血症或心内膜炎；另一些病人则在邻近皮肤或皮下组织有脓肿，通过椎间孔有瘘管与脊髓相通。脊髓脓肿的征状与硬脊膜外脓肿相似，先有脊椎疼痛和根性疼痛，继而出现感觉和运动障碍，CSF改变也相似。脊髓造影不一定有梗阻，而梗阻并不是除外脊髓脓肿的一项可靠的诊断标准。Woltman和Adson曾采用外科引流治愈1例包裹性髓内脓肿。Morrison等也成功地治疗1例由李斯特单孢菌感染所致的脊髓脓肿，采用脓肿引流，配合氨苄青霉素和氯霉素控制脊膜感染。典型的支原体肺炎病程中出现横贯性脊髓炎的病例已屡见报道。Westenfelder等曾报告1例本病，CSF中淋巴细胞为0.08个/L，蛋白增高，糖正常；CSF和血清中肺炎支原体抗体增高。脊髓脓肿可以是脊神经管闭合不全的罕见并发症，MRI可以确诊。

（六）结核性脊髓炎

作为结核全身感染的一部分，脊髓单发结核瘤极为罕见。然而，脊椎结核性骨炎伴脊柱后突畸形（Pott病）却相当常见，从受累椎骨渗出的脓液流入硬膜外间隙和干酪样组织可以造成脊髓的压迫（Pott截瘫）。结核性脊膜炎偶尔可引起软膜动脉炎和脊髓梗塞，截瘫经常在结核性脊膜炎诊断之前就可以出现。

（七）真菌和寄生虫性疾病所致的脊膜脊髓炎

许多真菌和寄生虫可累及脊膜。这些疾病很少见，其中有些呈地区性分布，在我国从未见报道。放线菌、芽生菌、球孢子菌和曲霉菌可通过椎间孔或由脊柱骨髓炎病灶直接扩散而侵犯脊髓硬膜外间隙。隐球菌可引起脑膜脑炎和脑内肉芽肿，但却很少引起脊髓病变。芽生菌和球孢子菌均可通过血行播散至脊膜和脊髓。有时后纵隔的球孢子菌感染可通过椎间孔扩散至椎管（硬膜外间隙）使脊髓受压。

在非洲、南美洲及我国，血吸虫病均被认为是脊髓炎的病因之一。三种类型的血吸虫，埃及血吸虫、日本血吸虫和曼森血吸虫，均可侵犯脊髓，其中曼森血吸虫最常见。虫卵可引起肉芽肿性脊膜脊髓神经根炎，造成脊髓灰质和白质的破坏性病变，进入动脉和静脉的虫卵可引起血管闭塞和缺血。少数情况下，局部的肉芽肿可导致脊髓压迫症，然而表现为急性坏死性横贯性脊髓炎则极为少见。文献曾报告2例在污染水中游泳后3周左右发病，出现下胸段和腰段脊髓的感染，脑脊液中蛋白轻度增高，而脊髓造影并无异常，经吡奎酮治疗后病情未再进展，但最终后遗肢体残废。

肺吸虫和猪囊虫病也可以累及脊髓引起脊髓压迫症，但极少见。作者报告的1400例中枢神经系统猪囊虫病中仅2例有脊髓损害，均经手术证实。

（八）非感染性炎症型脊髓炎（脊髓病）

此类脊髓疾病是在脊髓传导束的脱髓鞘性或坏死病变基础上出现的脊髓白质炎。有关本病的病因，可能是感染后免疫介导的炎症反应，而不是直接感染。临床上可表现为各种不同的综合征，在大多数的教科书中本病被归属于诸如感染后脊髓炎、疫苗接种后脊髓炎、急性横惯性脊髓炎、慢性复发性多发硬化、坏死性脊髓炎及视神经脊髓炎（Devic病）等疾病。尽管上述任何一种疾病都可能既累及脊髓又累及神经系统的其它部位（最常见为视神经），但是仅表现为单一脊髓受累的情况并不少见。前面述及的各种脊髓炎（或脊髓病）之间的区别足以作为这些疾病分类的依据，对大多数病例确实如此，然而在任何一组大宗临床和病理资料中，都可会遇到一些具有不只一种疾病特征的过渡型病例。

1. 感染后和疫苗接种后脊髓炎　这类疾病的特征是：①与病毒感染的暂时性联系（常见的是发疹性疾病诸如风疹、水痘、天花；不常见的是诸如麻疹、流感和腮腺炎）或与疫苗接种有关（抗狂犬病疫苗和牛痘）；②经数天之后出现神经系统症状；③单相短暂病程，即病程历时数周的单次发作，可有不同程度恢复，但无复发。多数情况下，本病不仅累及脊髓也累及大脑（脑脊髓炎）；而另一些则以脊髓受累为主或单纯脊髓受累。病史中均有腿和足部麻木无力（手和臂部较少见），在皮疹消退数天后出现排尿困难，神经症状可于热退后或与之同时出现。头痛和颈强直可有可无。神经症状于数日之后进展至极期、随后稳定并缓慢消退。几乎所有病例的CSF中都有淋巴细胞或其它单核细胞增高，介于0.01～0.2/L之间，很少有太高者；蛋白正常

或轻度增高；糖正常。多数病人均同时伴有视神经、脑干、小脑及大脑的症状和体征。在接种狂犬疫苗后发病的患者中，周围神经的损害比脊髓严重；而在麻疹后发病的患者中，周围神经损害却少见。脊髓症状可以在注射狂犬病疫苗后10～20天出现。继续注射可使症状加重。应用人体组织培养的狂犬疫苗几乎可以消除此等并发症。

使人困惑的是一些靠活检证实的感染后脊髓炎，病人并无明显的前驱感染且以后也不能肯定有过感染，然而很可能仍是感染。这种情况下临床诊断需要根据病程经过和CSF结果判定。另外，是否多发硬化的活动期也待确定。据统计，约有不足半数的病人10年之后出现多发硬化的其它症状。

病理发现软膜下和小静脉周围有大量的脱髓鞘区，伴有血管和脊膜的淋巴细胞和单核细胞浸润及外膜附近多形性组织细胞和小胶质细胞浸润。

一旦出现症状，任何支持治疗价值都是有限的。人们假定本病的机制与自体免疫有关，因此诊断一经确立，应立即使用ACTH或皮质激素。至今尚无证据证实这种治疗是否能改变疾病的自然病程。

应密切观察病人的预后。单纯的脊髓炎经常会出现意料不到的改善，但也有些病例遗留严重的永久性残疾。中胸段分布区疼痛或起病急骤，病情严重均提示预后不良。作者曾多次观察到远期预后良好，而且确信无复发的病例。然而，当病人在疾病后期又出现症状反复发作，则应考虑其原发病为多发性硬化。

2. 脱髓鞘性脊髓炎　急性多发硬化可表现出许多与感染后脊髓炎相同的特点，不同于后者的只是其临床经过更慢，1～3周或更长。它与预防接种和感染的关系也不肯定，大多数病例都不具备前驱感染史。日本学者Uchimuri和Shiraki对狂犬病疫苗接种后脊髓炎的研究表明，脊髓炎可以以急性多发硬化的形式出现，具有单相病程的特点，并且一些病理改变也与感染后脊髓炎相近。然而，在一些病例中，相继出现的复发表明其原发病系慢性复发性脱髓鞘疾病，与常见类型的多发硬化相同。

典型的临床表现是从身体的一侧或双侧，从骶尾部至足部、大腿前部并向上至躯干逐渐扩展的麻木，同时伴有双下肢无力、瘫痪。当瘫痪完全时，也出现膀胱麻痹。感觉、运动麻痹也可波及上肢，这取决于疾病的严重程度和进展速度。也可以出现脊髓休克表现。CSF改变通常与感染后脊髓炎相似，淋巴细胞增高，但也可以正常。本病既无疼痛也无发热，通常均可恢复，但后遗轻度残疾。

这种通常伴有脊髓休克的严重的急性多发硬化型脊髓炎与上升型格林-巴利多发性神经根炎、脊髓硬膜外脓肿及感染性脊膜脊髓炎之间的鉴别是困难的。最有帮助的是本病有躯干部位的运动和感觉障碍平面，此平面以下全部功能均丧失并且有持久的括约肌麻痹。这在多发神经炎中不可能见到。脊椎疼痛、压痛及根性疼痛是硬脊膜外脓肿的特征，同时伴有发热、周围血白细胞增高、血沉增快、骨扫描阳性、脊髓造影显示椎管梗阻及MRI可证实病变的存在。然而，极少情况下脱髓鞘性脊髓炎也可引起疼痛，而且脊髓还可以肿胀以至影响造影剂的流动。在有些情况下，为了避免漏诊硬脊膜外脓肿的风险，或误将肿胀的脊髓诊断为脊髓肿瘤而施行椎板减压术，以至结果往往是阴性的。ACTH或皮质类固醇激素可使症状缓解，有时过快停药（治疗1～2周后）会导致复发。然而，激素对部分病例无效，少数病人在用药后病情仍继续恶化。

当急性进展期的脊髓炎作为慢性（多相）多发硬化的首次发作时，其与急性（单相）多发性硬化无论是在临床表现抑或是病程经过几乎都完全相同。

3. 急性坏死性脊髓炎　在各个大型医院，偶尔可以在众多急性起病的截瘫或四肢瘫合并感觉丧失和括约肌麻痹的病人中发现少数病例。神经症状在起病数小时内达高峰，如此迅速起病常提示血管病变（动脉闭塞造成的脊髓软化或血管畸形破裂导致的脊髓出血）。也有些病例，病情进展较缓慢，常历时数天。部分病人，有单侧或双侧视神经炎。文献报告本病可发生于任何年龄组，男、女发病率相等。感觉障碍先于运动障碍，初起时运动障碍呈上运动神经元型，继而表现为弛缓性瘫痪，腱反射消失。CSF检查有单核细胞数增多，数个～数百个/mm^3，蛋白增高。病人均能存活，但常后遗残疾。

对少数几例起病后不同时期死亡的病人，进行尸检的结果证实，本病急性期的病变为坏死性出血性脊髓白质炎，与出血性白质脑炎的病变无本质差别。有鉴于此，作者同意将本病归属于脱髓鞘疾病一类。小静脉周围的脱髓鞘改变及广泛的组织坏死似乎与免疫复合物的沉积及小血管壁的损伤有关，因其可导致纤维蛋白性血栓形成和纤维蛋白渗出。陈旧性病变将遗留脊髓空洞或形成向纵向延伸5～20cm的脊髓塌陷。视神经病变通常倾向于脱髓鞘类型，与多发硬化的视神经病变极为相似。本病有脊髓坏死又合并视神经炎，似乎与Devic在1894

年所描述并命名为视神经脊髓炎很相当。但几乎所有的神经病学家都同意：一种与之相似的同时累及视神经和脊髓（通常无脊髓坏死）的综合征可由感染后脑脊髓炎或多发硬化引起。作者曾见到1例病人，脊髓炎起病数年后死亡，尸检发现脊髓有一陈旧坏死炎性病灶和多发脑部病变，后者呈典型的多发硬化改变。此等类型的病例说明了坏死过程和脱髓鞘过程之间有相互重叠关系。

鉴别诊断中，应考虑系统性红斑狼疮合并迅速进展的脊髓炎。文献中曾报告45例系统性红斑狼疮患者，起病数天内进展为横贯性脊髓炎，相当于感觉丧失水平的后背部疼痛，及特征性的CSF白细胞和蛋白增高。MRI显示脊髓节段性肿胀。尸检结果证实有广泛的血管炎和脊髓坏死。

Foix和Alajouanine及随后Greenfield和Turner曾用亚急性坏死性脊髓炎为标题描述过一种成年男性疾病，以进行性肌萎缩性截瘫为特征，病程数月。早期表现痉挛状态，逐渐演变为弛缓性瘫痪。感觉障碍开始时为分离性，随后呈完全性感觉丧失，瘫痪后出现括约肌障碍。CSF中蛋白显著增高而细胞数正常。尸检表明，脊髓腰骶段受累最重，其次为胸段，在病变区域，灰白质均有坏死，伴有巨噬细胞和星形细胞反应；小血管数目增加，管壁增厚，有细胞浸润和纤维化，但管腔尚未闭塞；静脉壁也增厚，周围有淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞包绕。这些病理改变很难予以解释。曾有人强调静脉内血栓形成在发病机制中的重要作用。Mair和Folkorts报告的1例病人仅有1条脊髓前静脉血栓形成。而在Foix和Alajouanine报告的病例中未见一例有血管内血栓形成。多数作者认为静脉闭塞的提法尚缺乏证据，不足以令人信服，但承认临床上确实存在着一种罕见的脊髓静脉炎性疾病。也有些作者相信较大动脉和静脉在发病中的重要作用，而重新将此病理过程解释为一种动静脉畸形。

4.副癌性脊髓炎　自从Mancall和Rosales在1964年首次报告亚急性坏死性脊髓炎并发支气管肺癌以来，类似病例已相继报告数十例，其中有些与实质脏器淋巴瘤并发。临床表现快速进展的先运动后感觉传导束的功能丧失，通常伴有括约肌障碍。常无疼痛，脊髓造影正常，据此可以与硬脊膜外转移性病变所致脊髓压迫症相鉴别。CSF中可有少量单核细胞，蛋白轻度增高或正常。病变基本上属于坏死性，灰白质均累及，但白质受累更重些，无感染-炎症或缺血病变的证据；除了少量套袖样单核细胞浸润外，血管大多正常；在CSF、脊膜或脊髓组织中未见肿瘤细胞，也未分离出病毒，更令人不解的是文献报道同样的病变也出现于甚至尸检也不能证实有肿瘤存在的患者。

有些副癌性脊髓病患者，其变性改变发展缓慢，且局限于后、侧索，同时伴有弥散性浦肯野细胞的广泛丢失。多见于卵巢癌，但也可见于其它类型的肿瘤及何杰金病。预后极差，均以死亡告终，激素和血浆置换均无效。

文献中曾报告一型完全不同于前者但同样含糊不清，临床表现以原发性前角运动细胞丧失为特征的副肿瘤综合征。

至于副癌性脊髓病的病因，Arnason和Babikian曾报告一项令人瞩目的发现，在病人血清中存在着一种IgG型抗体，此抗体可与肿瘤细胞和部分神经组织成分发生交叉反应。Babikian报告小细胞性肺癌伴轴索性神经病和脊髓病的患者中，脊髓受体为一种神经元特异性烯醇酶，脊髓的病变类似于前角-后角脊髓灰质炎，报告的2例中，一例有何杰金病，另1例有支气管肺癌。后者的病因中仍需排除病毒感染。

（九）其他原因待定的脊髓炎

近代医学文献中曾记载许多有关细菌感染（肺炎、淋病及其他）合并脊髓病的报告，但由于当时的描述不确切，加之缺乏病理证实，故难以对之进行解释。对于静脉注射污染的海洛因或其他药物后发生的脊髓病而言，在某种程度上情况也是如此。这类脊髓病在临床上很少见，否则这一问题也许会很快得到解决。有些学者认为某些类型的缺血或血管炎可能是这类脊髓病的发病基础。

Whitely等曾注意到一型罕见而独特的不明原因的脑脊髓炎，临床特征为躯干和四肢肌肉阵挛性抽动，感觉和情绪刺激可诱发肌肉痛性痉挛。多数病人的病情为进行性，病程历时数周、数月、一年或一年以上，晚期可出现脑干受累的体征，但多数无意识障碍。脑脊液可正常，也可见少量淋巴细胞或有轻度的蛋白增高。本病可能与Campbell和Cardland以前所报告的亚急性肌阵挛性脊髓神经元炎(subacute myoclonic neuronitis)同属一种疾病。临床上应与Isaacs肌纤维连续性抽动综合征(syndrome of continuous muscle fiber activity)及Moersch和Wollman二氏"僵人(stiff-man)"综合征相鉴别。

病变最明显的部位是脊髓颈段。主要病理改变为：联络神经元的广泛丢失，前角神经元却相对完好，吞噬联络神经元的噬神经细胞，反应性胶质细胞和小胶质细胞增生，小血管周围有明显的袖套状淋巴细胞浸润，以及散在的脊膜炎症。脊髓白质受

累不明显。

本病肌强直的病理生理目前尚不完全明了，一些学者为认为：肌强直可能是由于 Renshaw 细胞功能受损或破坏引起的张力性肌静止反射的释放所致（Penry 等）。痛性痉挛及感觉迟钝，可能与后角和背根神经节神经元病变有关。Whitely 和 Lhermitte 等提出本病很可能是一种罕见的隐匿型病毒性脊髓炎和脑炎。因为人们认为躯干及肢体的肌痉挛性抽动可能是局限于脊髓神经元损害的结果。

第二节 脊髓血管疾病

同脑相比，血管疾病在脊髓的发生率低得多。Blackwood 在总结了 1903 年至 1958 年间伦敦国立神经病院 3737 例尸检结果后仅发现 9 例脊髓血管病，而在综合医院、其发生率要高的多。脊髓动脉不易发生动脉粥样硬化，栓子也很少在此停留。慢性脑脊膜感染累及脊髓表面的血管时，引起的动脉内膜炎或静脉炎可导致血栓形成及梗塞。结节性多动脉炎很少侵犯脊髓引起类似的病变，通常局限于周围神经。如上所述，红斑狼疮也很少累及脊髓。一旦受损，通常都是急性的，但也可以是亚急性、反复发作，并伴有神经系统其它部位的弥散损害，类似多发性硬化。很可能有血管病变基础，但从未被确立。其发病机制可能和抗心磷脂抗体的作用和免疫复合物导致的血管损害有关。椎动脉及主动脉造影可以并发一过性或持久性颈髓缺血。椎-脊髓动脉分支闭塞可以引起上颈段脊髓的损害，颈动脉的甲状腺颈分支闭塞可引起中颈段脊髓的损害，颈动脉肋颈分支闭塞则引起下颈段脊髓损害。绝大多数，但并非全部，都将在数天内恢复。外伤引起的纤维软骨性栓子是引起脊髓动脉及静脉栓塞的另一原因。主动脉疾病，包括手术、心脏粘液瘤脱落引起的栓塞、细菌性心内膜炎和动脉粥样硬化性溃疡斑块、减压病等均可引起急性横贯性脊髓病，各种原因引起的低血压也会导致脊髓分水岭区（上胸段）梗塞。

所有的脊髓血管病，梗塞和出血，其发生均有一定的规律性，了解这些疾病必须具备脊髓供血的有关解剖知识。

一、脊髓血管解剖

脊髓的血液供应来自主动脉及锁骨下动脉和髂内动脉（图 22-4-1）的分支，锁骨下动脉最重要的分支是椎动脉，其各节段分支构成脊髓前中央、后及外侧动脉的起始部，是颈髓的主要血供来源。胸

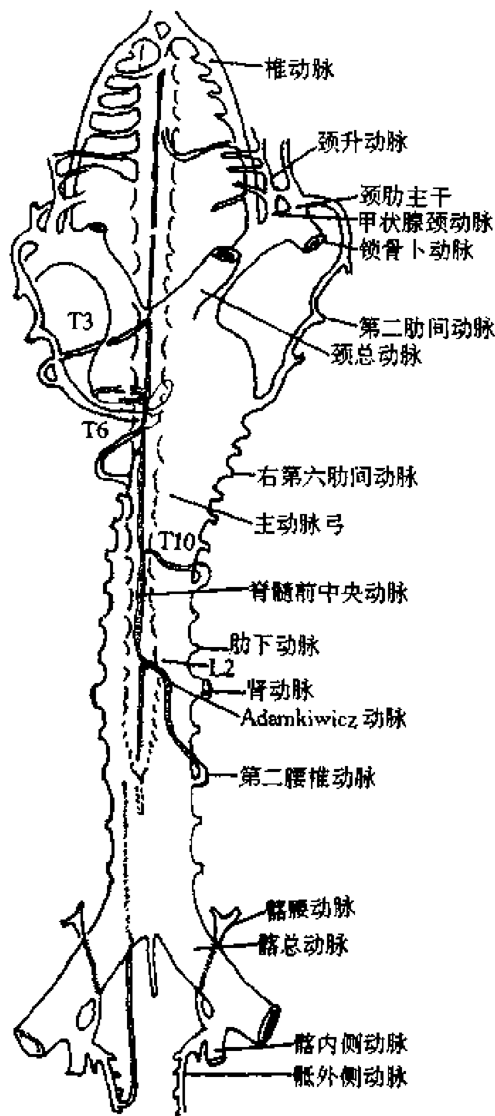


图 22-4-1 脊髓的节段性血液供应

腰段脊髓的血供来自主动脉和髂内动脉的分支；骶外侧动脉的节段分支供应骶髓。

典型节段动脉分为前支和后支（图 22-4-2），每一后支又分出脊髓动脉进入椎孔，穿透硬脊膜，通过其前、后根动脉的分支供应脊神经节和脊神经根，多数前根动脉均很细，其数目也各异（约 4～9 根），发出节段的间隔也不规律，其血管径较大，大部分血流供应脊髓。Lazorthes 将脊髓根髓动脉分为三组：①上组或颈胸组，来自脊髓前动脉及甲状腺颈动脉和肋椎动脉的分支；②中组或中胸组（T4～T8 节段），通常仅来自唯一胸 7 根动脉；③下组或胸腰组，来自胸 10 或胸 11 前根动脉，也称 Adamikiewicz 动脉；它供应下 2/3 的脊髓。但由于个体差异，不可能预见各前根髓动脉供应的精确供血区，当其中某一枝闭塞时，何处脊髓将出现梗塞也难以准确估计。

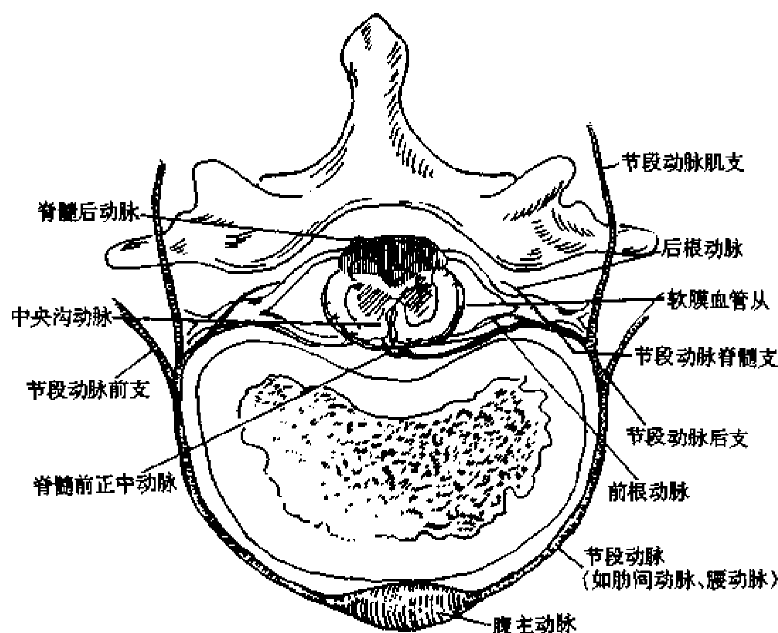


图 22-4-2 横断面，示腰椎和腰髓血液供应模式图
脊髓后部、腹侧及腹侧周缘部的阴影区分别表示脊髓后动脉、中央（沟联合）动脉、软脊膜血管丛各自的供血区域。此三个区域的边缘带，即图示阴影区域之间的部分代表脊髓血供的分水岭区

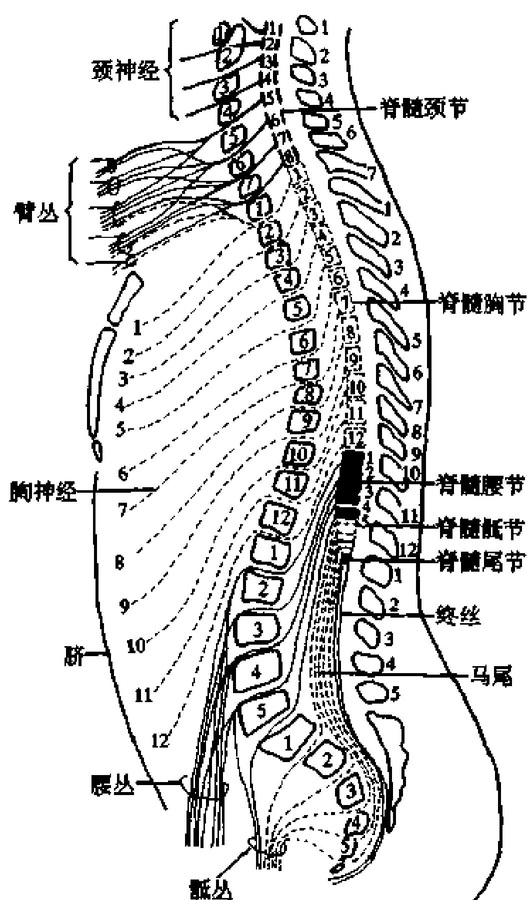


图 22-4-3 脊髓节段、脊神经根与椎骨的关系

脊髓前中央动脉由许多前部脊髓动脉汇合而成，穿行于脊髓前中央沟全程，通过中央（沟联合）动脉直接发出深穿支，供应脊髓大部分前灰质柱及后灰质柱腹侧部的神经元（图 22-4-3）。脊髓白质前 2/3 的周缘部由软膜放射状血管网供应，同样也是来自脊髓前中央动脉。因此脊髓前中央动脉的分支大致供应脊髓腹侧 2/3 的血流。脊髓后部的动脉形成成对的脊髓后动脉，并通过其深穿支和软膜血管网（与脊髓腹侧相似，只是吻合支更为丰富）供应脊髓后 1/3 的血流。在脊髓实质内，有一个“分水岭区”，即脊髓前中央动脉的深穿支与脊髓后动脉的深穿支及环绕脊髓软膜血管网分支的交界处。所有脊髓节段，由于侧支动脉的大小不同，因此血循环的丰富程度也不尽相同，当低血压危象时如糖尿病酸中毒、麻醉等情况下可以引起某些脊髓节段的缺血性坏死（多为上胸段）并造成感觉运动传导束的中断。

通常每个脊髓节段有 8～12 根脊髓前静脉及大量的脊髓后静脉并在各个节段相互紧密排列。

二、脊髓梗塞（脊髓软化）

脊髓缺血软化灶通常位于脊髓前动脉的供血区，累及了脊髓腹侧面的 2/3 并上下延伸数个节段，临床表现为脊髓前动脉综合征，1909 年由 Spiller 首先提出。脊髓前动脉本身的动脉粥样硬化

及血栓形成并不多见，梗塞多继发于某一重要脊髓动脉（前已述及）或主动脉病变，无论是动脉硬化抑或是夹层动脉瘤均可以使从该动脉发出的节段动脉起始部闭塞。然而，也有不少青少年和成年人并无主动脉或脊髓动脉的病变。心脏外科手术需夹闭主动脉超过30分钟，以及主动脉造影偶尔可并发脊髓前动脉供血区梗塞，然而更多见的是脊髓中央部分神经元的损害大于前索和侧索，有时，结节性多动脉炎或来自主动脉严重粥样硬化斑块的栓子可使脊髓动脉闭塞，梗塞也可由脊髓血管畸形引起，但多数情况下是造成出血。

脊髓动脉闭塞后的临床表现，随梗塞的水平及部位不同而各异，但有一点是共同的，即损伤平面以下的运动瘫痪和感觉分离，伴有括约肌功能障碍。其症状可立即出现或在1～2小时内进展，比脊髓炎更迅速。患者常诉疼痛，可以是病变节段支配的区域如下肢弥散疼痛，更多见的是根性疼痛。瘫痪多为双侧，也可为单侧，但很少是完全性的。除高颈段病变外，感觉障碍均属分离性，由于脊髓丘脑束受累，痛温觉丧失，因脊髓后索未被累及，故震动觉和位置觉均完好，这点与外伤所致脊髓横贯性损伤不同，最初肢体呈弛缓性瘫痪，反射消失，与外伤性脊髓休克类似，几周以后发展为痉挛性瘫痪，腱反射亢进，阵挛，巴宾斯基征阳性，有一定程度的膀胱功能失控（除非骶髓也受损）。

主动脉夹层动脉瘤的特点是剧烈的肩胛间和（或）胸痛，偶尔也可以不明显，主动脉增宽，上下肢以及一些器官血液循环障碍的体征，由此引发一系列神经损害综合征，最常见的有①双下肢瘫痪和括约肌功能障碍及胸6以下感觉丧失；②肱动脉闭塞伴有肢体感觉运动性神经病；③颈动脉闭塞，出现偏瘫；④较少见的尚有局限于脊髓灰质缺血性梗塞，同时伴有突然发生的肌无力或阵挛及双下肢痉挛，但无疼痛或感觉丧失。

既往，有时主动脉造影并发急性脊髓病，60年代Killen和Forster回顾了44例此等并发症，表现为迅速出现感觉和运动功能丧失，常不可逆，呈永久性。也有报告以节段性痛性痉挛，脊髓性肌阵挛及强直组成的综合征。脊髓梗塞坏死是由于血管痉挛和闭塞所引起。近年来因为低毒性造影剂的使用已使此类并发症的发生率大为减低。

脊髓梗塞的治疗均属对症，急性期应注意膀胱、直肠及皮肤的护理，10－14天后应开始采取积极有效的康复措施。

三、脊髓出血和椎管内出血

与脑出血的发生率相比，脊髓出血相对罕见。临床特点是卒中样起病，脊髓传导束（运动或感觉或两者兼有）受累的症状伴血性脑脊液及黄变。除创伤外，脊髓出血多继发于血管畸形或出血性疾病，特别是抗凝剂的应用，其共同的致病机制同是出血进入硬膜外腔和硬膜下腔引起迅速进展的脊髓压迫症。在某些病例中，甚至通过尸检也无法查明出血的来源。与硬膜外脓肿一样，硬膜外或硬膜下出血属于神经科急症，需立即行脊髓造影或MRI检查定位，并手术清除。

随着选择性脊髓血管造影和显微外科技术的进展，可以精确地显示血管病变，并进行治疗，而这在数十年前是无法想象的。血管造影可以区别各种类型的血管畸形和成血管细胞瘤，并能准确定位是在脊髓、硬膜外腔、硬膜下腔抑或椎体。

四、脊髓血管畸形

这是已熟为人知的病变，并非不常见，可以引起缺血或出血。其中了解得最为清楚的类型是静脉血管瘤伴动静脉瘘，多位于下半段脊髓的背侧面，以中老年人发病较高。仅极少数人合并相应皮节的血管痣。Wyburn-Mason首先对其临床表现做了详尽的描述，主要的早期症状是急性发作的疼痛（痉挛样或刀割样），多见于坐骨神经分布区，可以在数天或数周内出现一系列发作，非活动期有时反而加重，几乎所有的患者均有单侧或双侧下肢的无力或瘫痪，伴以麻木及感觉异常。有些病例则以下肢的萎缩和无力起病，进展也很不一致，可以呈一系列的卒中样发作，而严重的步态障碍则多于6个月内出现。据Logue报道半数患者于3年内不能行走，需借助轮椅，平均生存期5～6年。可以通过CT、脊髓造影、MRI或选择性动脉造影证实。

病理上，肉眼可见受累脊髓背侧表面为大量缠结的静脉所覆盖，其中一些累及脊神经根并穿透脊髓的表层，很少有出血。病情突然加剧可能是由于血管的闭塞或膨大压迫脊髓所致。Logue根据24例手术结果，认为是血管内压力升高导致脊髓长束受压。通过夹闭滋养动脉（通常仅一根）以及减低静脉和毛细血管内的压力，可使病情停止进展，疼痛减轻。一些放射学家采用栓塞方法治疗本病。

相反，动静脉血管瘤多累及下胸段及上腰段的后部或颈膨大的前部，患者多较年轻，无性别差异，表现为慢性脊髓压迫综合征，有时以卒中为首

发症状使病情突然恶化，这是由于血管内血栓形成或出血（脊髓实质或椎管蛛网膜下腔出血）。Wyburn-Mason 报告的 30 例中有 7 例出现后一种并发症。

在 Klippel-Trénaunay-Weber 综合征（脊髓血管畸形同时合并皮肤血管痣），当畸形位于下颈段时，可出现手指、手及上肢的肥大（Parkes-Weber 血管扩张性肥大）。脊髓节段性或传导束性病变可发生于任何年龄，但多为年轻成人，与血管闭塞和出血有关。有些血管病变可以通过肯定其滋养血管并予结扎，有些则可以将病变部分或完全切除。

其它的脊髓血管畸形还包括脊髓动脉瘤伴发主动脉狭窄（罕见）、多发性海绵状血管瘤伴发脑、肾、胰腺血管瘤（以区别于 Von-Hippel-Lindau 病）及毛细血管扩张症（与 Osler-Rendu-Weber 遗传性毛细血管扩张症有关或无关）。一般都有急性脊髓出血，出现急性不完全横贯性脊髓损害，个别可同时合并脑出血，多数功能恢复良好，有时血管造影阴性，而 MRI 可清晰显示 T_2 加权像上高信号影。脑脊液可以正常或有出血。海绵状血管瘤伴发肺部动静脉瘘是脑脓肿罕见的原因之一。

五、减压病

减压病（caisson disease）是指人们受到水底高压影响时发生的一种疾病。主要累及上胸段脊髓，其发病机制是氮气气泡在体内形成并进入脊髓血管，大脑很少累及或很轻。Haymaker 对其神经病理曾作过详尽的描述，其缺血性改变主要累及上胸段脊髓白质，而且后索比前、侧索受累更明显。

六、纤维软骨性栓塞（fibro-cartil aginous embolism）

在 1961 年，Naiman 等人首先报导了一青年男性病人，参加体育运动受伤后突然出现瘫痪并死亡，脊髓多数血管被髓核栓子堵塞，并有大面积软化灶。目前已有许多类似的报道。临床表现为脊髓卒中一健康人突然出现颈背部疼痛，伴脊髓横贯性损害体征，数分钟内全部的感觉运动及括约肌功能丧失。多数病例发病时均未从事不正常的活动，个别有外伤或从事搬运等体力劳动。存活时间从数小时至数月不等。脑脊液正常。尸检发现脊髓多数小动脉和（或）小静脉被典型的纤维软骨栓塞，脊髓梗塞坏死，少数延伸至延髓、通常找不到典型的破裂间盘碎片。Bots 等认为此种情况可以解释某些原因不明的脊髓卒中患者。目前对间盘碎裂物如何进入脊髓血管尚不清楚。

第三节 伴有或不伴有共济失调的亚急性或慢性脊髓性轻截瘫综合征

双下肢渐进性无力是某些疾病的常见症状。发生于儿童后期或青少年时期，隐匿起病的伴有共济失调的亚急性或慢性脊髓性轻截瘫综合征，并且在数年内仍持续进展，通常提示遗传性脊髓小脑变性（Friedreich 共济失调）或其变异型，但是也有一些儿童期起病，青少年期仍持续进展而且腱反射也存在，但实际上并非 Friedreich 型小脑或脊髓小脑共济失调。如发生在年轻成人则多发性硬化是最常见的病因，少数可以由梅毒性脊髓脊膜炎和蛛网膜炎引起。发生于中老年则应重点考虑脊髓亚急性联合变性（Vit B_{12}缺乏引起），非恶性贫血型联合系统性疾病（combined system disease）晚发型脱髓鞘脊髓病、颈椎骨关节肥大、脊髓蛛网膜炎和肿瘤，在大多数亚急性和慢性脊髓疾病中，痉挛性截瘫远远多于后索损害引起的共济失调（但 Friedreich 共济失调和 Vit B_{12}缺乏脊髓病则属例外）。

一、遗传性脊髓性共济失调和痉挛性截瘫

见第 15 章遗传性共济失调。

二、多发性硬化

见第 11 章脱髓鞘疾病。

共济失调性截瘫是多发性硬化最常见的临床表现。不对称瘫痪合并大脑、视神经、脑干及小脑损害的体征是诊断本病的重要依据。然而有时可以只有脊髓损害，甚至尸检都不能发现脊髓以外其它任何病灶。一个经常面临的问题是如果此类综合征发生在老年人，而患者本人又不知道早年曾经患过多发性硬化，特别是由于既往的发作是无症状性的或已经被遗忘，此时则必须与颈椎间盘病变、颈椎骨关节肥大以及肿瘤相区别。辅助诊断有脑脊液检查（尤其是 IgG 异常、寡克隆区带阳性）、视、听及脑干体感诱发电位检查、脊髓造影阴性、CT 增强扫描及 MRI 均可显示大脑白质的病变。

三、梅毒性脊膜脊髓炎

与多发性硬化类似，不同患者共济失调及痉挛

性截瘫的程度各不相同，少数病人下肢出现单纯几近完全的痉挛性截瘫，这时需要与运动神经元疾病及家族性痉挛性截瘫鉴别。此类综合征既往被称为Erb痉挛性截瘫，并归因于脑膜血管梅毒，现在已经认识到并无特异性。少数病人以感觉性共济失调及其它后索症状为主，慢性脑脊膜炎症期，靠近腹侧面的神经根也会受累，出现节段性肌肉萎缩，称其为梅毒性上肢肌萎缩伴痉挛性截瘫。确诊依靠脑脊液中淋巴细胞增多、蛋白和γ-球蛋白增高以及脑脊液梅毒血清学反应阳性。治疗详见梅毒感染一章。

四、亚急性脊髓联合变性

参考本篇第十二章。

五、非恶性贫血型联合系统性疾病

非恶性贫血型联合系统性疾病（combined system disease of non-pernicious anemia type），是一种累及脊髓后索和侧索（在此意义上，称为联合系统性疾病）的内生性脊髓疾病，它远比脊髓联合变性多见而且与恶性贫血无关，因其同时累及脊髓后索和侧索又有别于亚急性脊髓联合变性，故称联合系统性疾病。本综合征与亚急性联合变性的区别在于整个病程中皮质脊髓束的损害较后索损害出现早且明显，慢性进行性缓慢进展。有关其病理和病因目前所知甚少。

慢性不可逆型进行性痉挛性或痉挛-共济失调性轻截瘫可以发生于慢性失代偿性肝脏疾病和某些肾上腺脑白质营养不良（特别是症状性杂合子，即女性携带者）及粘连性脊髓蛛网膜炎。

六、脊髓蛛网膜炎

相对而言，脊髓蛛网膜炎较不常见，仅占脊髓肿瘤的1/8。临床特征是神经根和脊髓症状同时并存，类似于脊髓肿瘤。病理上由于结缔组织增生以至蛛网膜混浊、增厚，蛛网膜与硬膜粘连，蛛网膜下腔消失。从某种意义上讲，“蛛网膜炎”这一名称并不十分确切，尽管结缔组织增生似乎是对既往蛛网膜炎的一种反应，然而一些类型的蛛网膜炎可以由梅毒或某些对治疗抵抗的亚急性脑脊膜炎发展而来，还有一些是由于诊断或治疗的需要将药物如抗生素、造影剂及麻醉剂注入蛛网膜下腔而引起。反复的皮质类固醇激素鞘内注射也可引起此病。多次进行脊髓造影术和腰椎间盘手术也是使本病（腰段脊髓蛛网膜炎）发生率增高的原因之一。将脊髓闭合性损伤作为本病的原因尚缺乏说服力。此外，不少病例并无明确的诱因。

【病理】

通常脊髓蛛网膜炎是一种弥散性病变，好发于胸腰段，活动进行期的患者蛛网膜下腔完全闭塞，神经根及脊髓被增厚的结缔组织所嵌压，位于脊髓周围部分的神经纤维均有不同程度的损害，后索和侧索出现继发变性，少数患者的病理改变相对较局限，蛛网膜下腔液体聚集并被分隔成小房状（局限性浆液性脊膜炎）。本病与脊髓空洞症的联系将在本章后部分讨论。

【临床表现】

可发生于任何年龄，以40～60岁多见，20岁以下较少见，症状在急性蛛网膜炎开始后即可出现，最常见的起病方式是在单一或多数感觉神经根分布区内出现疼痛，先为一侧，后为双侧，疼痛呈烧灼样、针刺样并且持续存在，腱反射异常，但前根受累的症状如无力和肌萎缩并不多见，只是当马尾受累时才易出现。胸段受损，根性症状往往先于压迫症状数月至数年，但迟早会累及脊髓，表现为慢性进行性痉挛性截瘫伴有共济失调及括约肌功能障碍。

因反复腰椎间盘手术或脊髓造影伴发的腰骶脊髓蛛网膜炎，其特点为下背部和（或）腿部疼痛伴有其它不恒定的神经根体征如腱反射消失、无力和不同程度的感觉缺失，通常为双侧性。

既往许多粘连性脊髓蛛网膜炎都发生在脊髓麻醉后，可以是在麻醉后立即发生或间隔数周至数月甚至数年后发生，这一并发症最终被追溯到是一种污染普鲁卡因小瓶的清洁剂，如果病人注射了足量的污染物，几天之内就可出现双下肢弛缓性瘫痪、感觉丧失及括约肌功能障碍，伴以剧烈的疼痛，通常在1～2年内会完全或部分恢复，然而更为严重的是迟发性脊膜脊髓病，可以在数月或数年内出现，造成痉挛性瘫痪、感觉缺失、二便失禁和褥疮，一些病人死于后来继发的失明和脑积水，无有效治疗。当麻醉师在选择和准备麻醉剂方面采取了适当的预防措施后，这种化学性脊膜炎实际上已消声匿迹。

粘连性脑脊髓蛛网膜炎都有CSF异常，表现为中等度淋巴细胞增多，最突出的表现是部分性或完全性脊髓腔梗阻（奎肯试验阳性）以及蛋白含量增高，有时极度增高。局限性腰段蛛网膜炎已如前述，CSF可以正常或仅有蛋白轻度增高。脊髓碘油

造影可显示特征性影像学改变，脊髓有不规则狭窄，油柱分散呈串珠状或小条索状，有时能见到梗阻平面。

【治疗】

脊蛛网膜炎早期应用皮质类固醇能控制炎症反应并阻止病情进展，但其价值尚有争议。对少数局部有囊肿形成和脊髓压迫的患者，手术可能有效。脊神经根后根切断术对缓解剧烈的根性疼痛有益。对于慢性粘连性腰段脊髓蛛网膜炎，弥散性疼痛最令病人痛苦，对此目前尚无有效的外科和药物治疗。全身性及硬膜外注射皮质类固醇，通常似无裨益。

七、颈椎骨关节肥大性脊髓病

在一般综合医院中，颈椎骨关节肥大性脊髓病是很常见的。它是一种脊椎的退行性疾病，常累及低位颈椎，以至椎管和椎间孔狭窄，造成脊髓、脊神经根进行性损伤。

【沿革】

脊椎骨关节肥大症首先是由 Key 在 1838 年描述的，在 2 例压迫性脊髓病性截瘫患者中，发现脊柱椎体间有一突出物，很可能是增厚的后纵韧带，同时伴有一硬嵴，以至椎管直径狭窄近 1/3，而且发现通过此椎体间突出物后面的韧带已经骨化。1892 年，Horsley 对 1 例外伤后亚急性起病的截瘫患者进行颈椎椎板减压，术中发现颈 6 椎体水平脊髓被一横向骨嵴所压迫。随后又对许多同样的病人进行了手术，术中切除的组织屡次被误诊为"良性软骨肿瘤"或"软骨瘤"。1928 年，Slookey 详细描述了这些"腹侧硬膜外软骨瘤"对脊髓和神经根的病理影响。

同样具有历史重要性的是 1892 年 Gower 对脊椎外生骨疣（vertebral exostoses）的原始论述，他描述了骨赘从椎体后面突出并侵犯椎管，造成脊髓的慢性压迫及椎间孔骨质增生，导致根性疼痛。同时，Gower 正确地预见对外科医生而言，这些病变较其它脊椎肿瘤提供了一个前景更佳的手术治疗领域。

Schmorl 及其同事从 1929 年开始注意到椎间盘髓核破裂进入相邻椎体（Schmorl 结节）和椎管的现象，但这些病变几乎没有临床意义。1934 年，Peet 和 Echols 首先提出所谓"软骨瘤"即凸出的椎间盘物质。这一观点在 Mixter 和 Barr 同年发表的有关椎间盘破裂的经典论文之后，获得广泛的承认。尽管后者所用名称经常与腰椎间盘综合征联系在一起，但原著 19 例中 4 例是颈椎间盘病变。

由于某些原因，人们在获得这些基本观察资料以后的许多年，对脊椎骨关节肥大性脊髓病的高发率和重要意义仍所知甚少，而是将注意力集中在急性椎间盘破裂方面。直到 1948 年才由 Russel Brain 将颈椎骨关节肥大症列入神经病学范畴，并提出急性颈椎间盘破裂和突出（通常为外伤性，神经根比脊髓更易受压）与椎间盘变性、骨质增生（硬化性间盘）及周围关节韧带改变所致的慢性脊髓压迫之间的区别。1957 年，Payne 和 Spillane 强调了颈椎肥大症患者出现的椎管小于正常对脊髓病发病的重要性。继这些报告之后又有许多相关文章，目前国内已有这方面的专著。

【临床表现】

大体上，典型的综合征包括以下三联症状：①痛性颈项强直；②臂痛；③下肢痉挛性无力或瘫痪，伴以不同程度的共济失调。这些症状可以单独出现或以各种不同组合及不同顺序出现。

关于痛性颈强直，任何一组年龄在 50 岁以上的病例中，约 40% 有颈部异常表现，通常为捻发音或疼痛，颈部屈曲和旋转活动受限（伸展活动较少受限）。Pallis 等曾研究 50 例年龄大于 50 岁，而没有神经方面主诉的病例，放射学检查发现 75% 有因后部骨赘形成所致的椎管狭窄或因髓椎体及脊椎关节的骨关节病所致的椎间孔狭窄，其中 50% 有神经根或脊髓受累的体征（上肢腱反射的改变，下肢腱反射活跃和振动觉受损，有时出现巴彬斯基征）。老年人偶尔出现巴彬斯基征，而主观上又无任何神经疾病症状可以用静止性颈椎病解释。Savitsky 和 Madonick 曾在 2500 例非神经科住院病人中发现巴彬斯基阳性者占 4.3%，而 50 岁以上患者阳性率是 50 岁以下的 4 倍。

只有肩和上肢症状或同时合并下肢症状的患者中，以疼痛最常见。疼痛多局限于颈后，并向肩胛上区放射。如有上臂疼痛则常常表现为：沿上肢以轴前或轴后为界分布的刺痛，向肘、腕或手部放射；或者为前臂或腕部的持续性钝痛，伴烧灼感。极少情况下疼痛涉及胸骨下。有些病人主诉麻木或感觉异常，大多位于第 1～2 手指、手掌的一部分或沿前臂纵向条带状区域。另外病人还可主诉手指轻微笨拙或无力。肱二头肌、桡骨膜反射减低，有时肱三头肌反射增强。如手和前臂有慢性肌无力则常伴有肌萎缩，有时甚至很严重。费解的是，通过脊髓 CT 造影，证实此类病人肥大性脊椎压迫可以只局限于高颈段脊髓。如出现感觉缺失，痛温觉障

碍似乎较触觉严重。

三联症的第三部分，即脊髓病，最常出现的症状是下肢无力和轻微步态不稳，病人诉述整个下肢僵硬沉重，活动后可迅速缓解，踝关节活动减少，足尖擦地而行。查体可见下肢痉挛比无力明显，腱反射增高，但后期踝反射可无改变。尽管病人自认为仅一侧下肢受累，但查体经常发现双侧伸性足跖反射，只不过在僵硬侧更明显。双下肢同等程度受累的情况较少见。至于感觉障碍（偶尔缺如），最常见的主诉是足底和踝关节周围的麻木、麻刺感或刺痛，最明显的感觉损害是足趾、足底振动觉、图形辨别觉及关节位置觉障碍（提示脊髓后索病变），浅感觉丧失则较少见。感觉障碍往往也不对称。极少数表现为脊髓半切综合征形式的感觉运动障碍。患者屈曲颈部时可诱发沿脊柱向下的放电样感觉（Lhermitte 征）。在少数患者中，主要症状为下肢和躯干的感觉异常和感觉减退。

随着脊髓病变的进展，双下肢无力和痉挛变得更加明显。并出现括约肌失控，诉轻微的排尿困难或膀胱不能排空，明显的尿失禁却较少见。晚期病人行走时常需他人扶持或藉助拐杖及其他步行工具，一些病人特别是老年人最终将丧失活动能力。

【发病机制】

低位颈椎对退行性变的特殊易患性目前尚无合理的解释。可能在某些方面与低位颈椎活动度过大有关。这是因为邻近的胸椎活动相对较少以至使其活动更为增加。

脊髓病变形成的机制似乎是属于一种简单的压迫效应。当椎管前后径在某一点或某几个点缩小至9～10mm 时，此时椎管的空间已不再能满足需要，然而脊髓损伤的程度与椎管前后径大小之间的相关性却很差。能引起症状的颈椎骨关节肥大症其椎管范围大约介于 8～15mm（正常为 17～18mm）。因此应当考虑尚有其他机制的参与。在这方面值得重视的是颈部正常伸屈同时伴随的脊髓自然移动对病变形成的影响，也即当颈部做充分的伸曲活动时颈髓和硬膜亦随之上下移动。脊髓在突出的骨赘和肥厚的韧带处被牵拉，显然这种间接性损伤会造成脊髓的进行性损害，同时骨赘的形成使脊髓向后移位，当颈部每一次伸展活动时，脊髓将在黄韧带折叠处受压。另外，间歇性脊髓动脉或脊髓前动脉受压（也可能是痉挛）将导致脊髓节段性缺血坏死。大多数神经病理学者赞同脊髓在前方的骨赘和后纵韧带之间的间歇性受压的观点。再加上由于血管因素引起的脊髓深部散在的病变。其他因素如跌倒引起的突然颈部极度过伸性损伤、严重的挥鞭样损伤、颈部按摩、脊髓造影术中的头部轻度牵引、拔牙或扁桃体摘除术都可以成为附加诱发因素，特别是对同时合并先天性椎管狭窄的病人。

【病理】

基本病变是纤维环撕裂，椎间盘物质突出进入椎管。椎间盘被纤维组织覆盖或部分钙化。另一常见的病变是纤维环膨出，而髓核并不突出。可能同时伴有骨赘和横向骨嵴形成。而后者不同于椎间盘破裂，主要发生在颈 5，6 或颈 6，7 椎间隙，而且可以向上延伸 2～3 个椎间隙同时在几个水平上发生。邻近的硬膜可能增厚并与后纵韧带粘连。其内层软膜和蛛网膜也增厚。上述一系列病理变化均可在脊椎肥大性骨关节炎中见到，然而当其他骨关节炎体征缺如的患者中程度较轻的骨赘和骨嵴形成也经常可以见到。显然此等解释是不正确的。作者认为亚临床损伤的可能性更大。

当脊神经根被过度增生的骨赘压迫时，硬膜袖增厚、闭塞，神经根纤维受损。通常累及颈 5，6 或颈 7 神经根，前后根同时受累或仅前根受累。受压的前根近端可以出现小的神经瘤。

硬膜嵴化，位于其下的脊髓变平。神经根病变可以导致高位颈髓后柱外侧部分继发性楔形退变区。受压平面的脊髓改变最明显。与齿状韧带（连接脊髓和硬膜）连接的脊髓有脱髓鞘区或局灶性坏死，后柱和侧柱也有区域性坏死及神经元丢失。通常，后者病变不对称，常归因于缺血。

【鉴别诊断】

根据典型的颈部疼痛、强直，臂痛，上肢感觉、运动、反射变化及脊髓病变的体征，诊断并不困难。当颈部和上肢症状不明显或完全缺如时，则诊断较难，应与晚发脊髓型多发硬化鉴别。由于脊椎后部骨赘及其他骨骼改变在 60 至 70 岁老年人相当常见，因此需要澄清脊椎的骨质改变是否与神经症状体征相对应。如果能发现与脊椎损害相应水平的某种程度的感觉、运动或反射异常体征，则有利于颈椎骨关节肥大性脊髓病的诊断。如体征不符，脑脊液中免疫球蛋白含量增高并有视神经和脑干的体征，则有助于脱髓鞘性脊髓病的诊断。对于这类病人，MRI、脊髓造影及 CT 检查至关重要。仰卧位强化脊髓造影及颈部前屈和后伸时的颈椎侧位平片检查，都是有价值的诊断方法（图 22-4-4）。

(A) T2 相示颈髓2～[illegible]性受压呈串状样改变[illegible]脊髓内未见异常信号，T1相颈髓2～6水平变窄，腹侧面在椎间隙水平脊髓呈受压改变 (B)轴位T2相脊髓自前方受压呈新月形改变诊断：颈椎间盘脱出(C3～4，C4～5，C5～6)

颈椎肥大性脊髓病临床表现可与肌萎缩侧索硬化相似（上肢肌萎缩和下肢痉挛性瘫痪）。根据作者经验，肌萎缩侧索硬化不易造成诊断上的困难，因为只有极少数颈椎肥大性脊髓病患者表现为既无颈部和臂部疼痛又无上肢感觉异常及下肢振动觉和位置觉障碍的纯运动神经元综合征。纯下肢痉挛性无力也可[illegible]不伴有痴[illegible]

养不良等疾病。

其他容易与颈椎肥大性脊髓病相混淆的疾病有维生素 B_{12}缺乏所致的亚急性脊髓联合变性、非恶性贫血型联合系统疾病及脊髓肿瘤。在大多数情况下，根据各自的诊断标准均可避免误诊。

【治疗】

由于颈椎骨关节肥大性脊髓病的病程缓慢、间歇性进展，症状在长时期内相对缺乏变化，因此评价其治疗是困难的。假设现有脊髓和神经根损伤机制的观点是正确的话，那么使用颈托限制颈部向前后方向活动是合理的。单独应用此种治疗足以缓解颈部和上肢的症状。临床上罕有严重而持续的单纯臂痛，以至需行神经根减压手术的病例。

许多病人不满意这种被动性治疗，不愿意或拒绝长期带颈托。如果脊椎后方骨赘在数个椎间隙造成了椎管狭窄，后入路椎板减压，同时切断齿状韧带，解除对脊髓的牵拉，有助于防止脊髓进一步损伤。手术疗效相当令人满意，约 2/3 的病人术后下肢功能改善，其余 1/3 中大多数脊髓病变停止进展。然而，手术也有一定的危险性，个别术后出现急性四肢瘫痪，这可能是由于术中操作脊髓时损伤了脊髓滋养动脉。如果骨质增生的部位局限于 1～2 个椎间隙，则前入路手术切除骨赘不仅疗效好且风险较小。

八、其他脊椎异常所致脊髓病

显然，任何侵犯椎管或压迫脊髓滋养动脉的脊椎发育异常或疾病皆易损伤脊髓。下面将叙述其中一些常见疾病。

（一）颅颈联结处的异常

其中最常见的是先天性寰椎和枕骨大孔融合畸形。McCrae 曾描述过 100 多例颅颈联结处骨性异常病人的 X 线检查结果，发现其中 28 例有部分性或完全性寰椎和枕大孔骨性融合畸形，并发现当齿状突后部的椎管前后径小于 19mm 时就会出现脊髓压迫症的体征。颈 2 和颈 3 椎体融合畸形也是一种常见的先天异常，但并无临床意义。

（二）扁平颅底和颅底凹陷

扁平颅底系指颅底扁平（斜坡平面和前颅凹平面交界所形成的角度大于 135°)。它与颅底压迹或颅底凹陷的涵义有所不同，后者系指以枕大孔区为中心的颅底骨组织及寰、枢椎骨质发育畸形，表现为颅底枕骨髁向颅腔内突出，寰椎向颅内陷入，枢椎齿状突向前、向上突出进入枕大孔，则出现颅底内陷，因延髓受压和局部神经根牵拉而产生相应的临床症状。这些异常可以是先天的或是后天的（如见于 Paget 病），两种情况往往同时存在。特征性表现是短颈、小脑和脊髓联合体征。也可以出现张力性正压性脑积水。

（三）齿状突异常

McCrae 报告的病例中 17 例有齿状突异常，可表现为齿状突与寰椎完全分离或慢性寰枢椎脱位(相对枢椎而言，寰椎向前移位)。这些异常可以是先天性的或是外伤的结果，并且也是急性和慢性脊髓压迫症的原因。

类风湿性关节炎是寰枢椎脱位的另一个原因。由于炎症破坏使联结齿状突与寰椎及颅骨的韧带松弛、无力，相继出现寰枢椎脱位，但其活动仍保留或变得固定，以至出现间断性或持久地轻或中度截瘫或四肢瘫。颈4,5 椎体向前半脱位也会产生同样的后果。

在所有的枕大孔区或高颈段脊椎先天异常中，脊髓空洞症的发生率颇高。McCrae 报告的脊髓和延髓空洞症病人，38% 合并有此类骨骼方面的异常。因此，对所有临床症状能用颈颅联结处病变解释（特别是怀疑多发硬化及枕大孔区肿瘤时）的病人均需做仔细的影像学检查。

Ⅳ型粘多糖沉积病或 Morquio 综合征的一个典型特征是齿状突的缺如或严重发育不良。这时如合并韧带的松弛，会导致寰枢椎半脱位和脊髓压迫症。受累儿童表现行走困难或四肢痉挛性无力，在青少年期尿中排出大量硫酸角质素（keratan sulfate)，到成年期则不再能检出。有些粘多糖沉积病可以见到一种真性硬脊膜病，脑基底池及高颈段硬脊膜显著增厚，伴有脊髓压迫症。手术减压或脊椎固定术可望痊愈。

（四）软骨发育不良和关节强直性脊柱炎

软骨发育不良由于骨膜骨形成的增加，偶尔可导致椎体、椎弓、椎板及椎弓根的肥大，引起胸腰段椎管的狭窄，并常伴有脊柱后凸畸形，有时出现进行性加重的脊髓或马尾损伤综合征。

腰椎关节强直性脊柱炎可伴有马尾综合征。Bartleson 等曾描述 14 例并回顾了文献中报导的 30 例，病人多于脊柱炎发病后数年出现累及腰4,5 及骶神经根分布的感觉、运动、反射及括约肌功能障碍。使人惊讶的是既无椎管狭窄而且还同时有马尾囊扩张。通常后根根袖有憩室形成。因此难以解释经肌电图证实的神经根受损的症状和体征。外科减压术及类固醇激素均无效。此病还可出现颈段脊神经根的症状，也同样可见根袖憩室形成。除非外

伤，关节强直性脊柱炎一般不出现脊髓压迫症。

胸段多发脊蛛网膜囊肿合并脊髓病变曾报导见于 Marfan 病。

（五）Paget 病（变形性骨炎）

可引起椎体、椎弓和椎板的肥大，导致椎管狭窄和脊髓压迫症的临床像。血浆碱性磷酸酶浓度增高，X 线摄片上有典型骨骼改变。病变常涉及数个相邻的胸椎，如发现其他部位的骨骼也受累则有助于诊断。受累椎体稳定并足以防止塌陷是后入路减压术的指征，术中应保留椎弓。药物治疗包括应用消炎痛缓解持续性疼痛，猪、鲑或人降钙素制剂以减少疼痛和降低血浆碱性磷酸酶水平，细胞毒性药物如 plicamycin 和 etidromate disodium 以减少骨质吸收。

颅骨 Paget 病可引起耳聋，是由于直接累及中耳听小骨或是由于骨病变对Ⅷ脑神经的压迫。偶尔，也可压迫视神经引起失明，如压迫低位脑神经引起舌肌无力及萎缩、吞咽、发音困难及枕后部疼痛。后者尚可合并由颅底凹陷所致的脊髓和小脑损害。文献曾报道由于合并颅底内陷而发生正常颅压性脑积水的病例，对这类病人可通过脑室腹腔分流术使症状缓解。

第四节 脊髓肿瘤

脊髓肿瘤的发生率为每年每 10 万人口中0.9～2.5，远较颅内肿瘤低。颅内肿瘤与脊髓肿瘤发病的比例介于 3.83:1～12.5:1.3。Mayo 医院统计的 8784 例原发中枢神经系统肿瘤中，脊髓肿瘤仅占 15%。我国上海仁济医院（1963～1985 年）共收治脊髓肿瘤 322 例，与同期脑瘤之比为 1:6.9。与颅内肿瘤截然不同的是，大多数脊髓肿瘤为良性肿瘤，所造成的临床症状主要取决于对脊髓的压迫而非肿瘤直接浸润。因此，大部分脊髓肿瘤均可手术切除，而首要问题是早期确诊，即在不可逆的神经损害发生之前确诊并手术治疗。

【解剖】

椎管内肿瘤和其他占位病变大致可分为两组：①起源于脊髓实质，侵犯及破坏传导束和中央灰质结构者（髓内）；②起源于脊髓以外组织者（髓外），或来自椎体和硬膜外组织（硬膜外），或来自软脊膜和神经根（硬膜下）。在一般综合医院，不同部位脊髓肿瘤的相对发生率为：髓内 5%，硬膜下-髓外 40%，硬膜外-髓外 55%。其中硬膜外-髓外病变所占的百分比较神经专科医院中所见的比例高，据 Elsberg 的统计分别为 7%，60% 及 29%，这可能与作者未将见于一般综合医院的硬膜外淋巴瘤、转移癌等病人包括在内有关。

最常见的原发性髓外肿瘤是神经纤维瘤和脊膜瘤。二者加起来约占所有脊髓肿瘤的 55%，它们常位于硬膜下，而非硬膜外。神经纤维瘤好发部位是胸段，而脊膜瘤常沿脊髓纵向广泛分布。其他原发性髓外肿瘤按其发生率依次为肉瘤、血管瘤、软骨瘤、表皮样囊肿及其类似肿瘤。

脊髓原发性髓内肿瘤与脑瘤的细胞来源一样，尽管其特定细胞类型的构成比例各异。室管膜细胞瘤（其中大多来源于终丝）和星形细胞瘤大约分别占髓内肿瘤的 60% 和 25%。如果排除了来源于终丝的室管膜细胞瘤，则最常见的髓内肿瘤非星形细胞瘤莫属。少突胶质细胞瘤很少见。其余的原发髓内肿瘤（约占 10%）由一组种类繁多的非胶质瘤性肿瘤组成：脂肪瘤、表皮样囊肿、皮样囊肿、畸胎瘤、血管瘤、成血管细胞瘤及转移瘤。血管瘤可能是自发脊髓出血的来源。正如将进一步指出的那样，髓内肿瘤（包括胶质细胞和非胶质细胞瘤）常伴有脊髓空洞症。二者之间相互联系的基础尚不清楚。

髓内生长的肿瘤不仅压迫和扭曲而且还浸润脊髓白质的传导束。随着肿瘤生长脊髓增粗或脊髓受到肿瘤的压迫，其周围间隙被阻塞，以至病变上下的脑脊液被分离或形成小腔。Froin 综合征（脑脊液黄变和凝固现象）、奎肯试验阳性，及脊髓造影时造影剂在蛛网膜下腔的流动受阻均提示脊髓腔梗阻。

继发性脊髓肿瘤也分为髓内和髓外占位两种类型。髓内转移瘤并非象通常所认为的那样罕见。Coastigan 和 Winkelman 在 627 例全身性癌肿的回顾性尸检研究中，发现有中枢神经系统转移 153 例，其中脊髓转移 13 例。13 例中有 9 例转移瘤位于脊髓深部且不伴有脑脊膜癌病，其余 4 例肿瘤似乎从软脊膜扩散而来。髓内转移瘤的原发灶多为支气管肺癌。其诊断较困难，需与脑脊膜癌病、放射性脊髓病及副癌性坏死性脊髓病鉴别。除非在截瘫发生之前开始放射治疗，否则治疗无效。

硬膜外生长的继发性髓外肿瘤远较硬膜下生长者多见。后者常表现为脑膜癌病或淋巴瘤病。硬膜外转移瘤（癌、淋巴瘤、骨髓瘤）是所有脊髓肿瘤中最常见的类型。转移可经血行播散、椎体肿瘤扩散或脊椎外肿瘤通过椎间孔接种途径而来。

【临床表现】

临床上脊髓肿瘤表现为下述三组综合征：①感觉-运动型脊髓传导束综合征；②痛性神经根-脊髓综合征；③脊髓空洞症综合征（罕见）。

感觉-运动型脊髓传导束综合征　主要表现为脊髓传导束的压迫症状，而较少表现为肿瘤直接浸润和破坏症状。压迫症状往往逐渐出现，需数周或数月进展至高峰。早期症状的分布多不对称，可以是感觉异常，也可以是运动障碍。颈段或枕大孔区病变的运动症状出现的次序为：先上肢，然后同侧下肢，对侧下肢，最后是对侧上肢。胸段病变时，也是先出现同侧下肢的无力和强直，然后波及对侧。脊髓后柱的主观感觉症状（麻刺感），其表现形式与运动障碍相似。痛温觉损害重于触觉、振动觉及位置觉。然而，脊髓后索也经常受累。尽管最初感觉障碍出现在无力最明显肢体的对侧，但很少见到典型的脊髓半切综合征。下肢瘫痪的同时出现膀胱直肠括约肌麻痹。如果脊髓压迫被解除，通常这些感觉运动症状依次以与出现时相反的顺序相继恢复，出现最早的症状最后恢复，而且通常感觉症状消失先于运动症状。

神经根-脊髓综合征　脊髓压迫综合征经常伴有根性疼痛，即感觉神经根分布区的疼痛。此种疼痛常呈刀割样或钝痛伴有针刺感，并向远端放散（从脊椎向远隔方向），疼痛可因咳嗽、喷嚏及用力而加重。节段性感觉障碍（感觉异常、针刺觉和触觉减退）和（或）运动障碍（痉挛、萎缩、肌束震颤、腱反射消失）和脊柱疼痛，加上根性疼痛，都是脊髓压迫-神经根激惹的常见症状。大约半数病人可有病变部位棘突的压痛。如果病变为良性的，这些节段性改变，特别是感觉症状，常先于脊髓压迫性体征数月或数年出现。脊髓压迫性体征包括：①胸腰段病变为下肢不对称性痉挛性无力，颈段病变则为上下肢无力；②躯干的感觉平面，而平面以下痛温觉减退或消失；③后索体征；④随意控制很差的痉挛性膀胱。

对髓内肿瘤而言，没有任何一种症状是其特有的。疼痛常见，几乎见于所有的终丝肿瘤。两种最常见的髓内肿瘤，室管膜瘤和星形细胞瘤，常引起混合性感觉-运动传导束综合征。当髓内肿瘤累及中央灰质时，会导致第三组综合征（脊髓空洞）。从理论上讲，髓内肿瘤主要侵犯中央灰质，应该引起脊髓中央综合征，出现节段性或分离性感觉丧失、肌萎缩，早期出现尿便障碍，后期出现皮质脊髓束损伤。但据作者的经验，这一区别髓内和髓外病变的依据并不可靠。同样，感觉系统检查中所见的骶尾部回避现象，对于鉴别髓内和髓外病变只有很少或甚至毫无价值。罕见情况下，难以理解的是髓外肿瘤也可引起脊髓空洞症样综合征。

【诊断和鉴别诊断】

诊断依赖于脊柱X线摄片（脊椎破坏，椎管增宽）、腰椎穿刺（CSF蛋白增高和椎管梗阻征象）及肌电图。肌电图可证实有无运动性神经根损伤所致的肌束震颤和失神经支配。最重要的诊断步骤是MRI和CT脊髓造影，可对病变做出精确的定位。随着显示脊髓的MRI技术不断改进，做为确诊手段，MRI目前已取代了脊髓造影，能很清楚地显示髓内肿瘤（图22-4-5）。

特殊类型的脊髓综合征　枕大孔区肿瘤可以表现出不同于上述的临床综合征。四肢瘫痪，伴以枕后疼痛和颈项强直，手部和颈后肌肉无力萎缩，及不同类型的感觉障碍，当病变向颅内扩展时，可出现小脑和后组脑神经损害的体征。病变位于下胸段和腰1脊椎水平时，可引起马尾和脊髓的混合性症状。阳性巴彬斯基征表明病变在腰5脊髓节段水平以上。通常单纯马尾的病变难以与腰骶丛和多发神经病变区别，而且往往在病程早期由于疼痛而受到注意，疼痛可伴有非对称性肌萎缩和弛缓性瘫痪、根性感觉丧失及括约肌障碍。马尾病变需与脊髓圆锥（低位骶髓）病变作鉴别。圆锥病变常早期出现膀胱直肠功能障碍（尿潴留和便秘）、背痛、骶段皮节区的感觉减退或丧失、肛门括约肌松弛伴肛门和球海绵体反射消失、阳痿，有时出现下肢肌无力。感觉异常可先于运动和反射改变之前数月。背部疼痛僵硬可以是脊髓疾病的先驱体征，或为某些髓外肿瘤病人的最突出症状。背痛常在病人躺下时加重，平卧数小时后更重而坐起后改善。极罕见情况下，胸腰段脊髓肿瘤（皆为髓外）可合并痴呆和交通性脑积水，机制不明。脑脊液分流和肿瘤切除有效。儿童患者，严重背痛和椎旁肌痉挛常是早期最突出的症状，随后才出现脊柱侧凸畸形和下肢痉挛性无力。由于儿童期脊髓肿瘤罕见且症状不同一般，因而发生在这一年龄组的脊髓肿瘤易被忽略。

除了上述所提到的以外，脊髓肿瘤的诊断还需注意以下几个问题。对于早期病例，必须与其他能引起躯体某些部位疼痛的疾病进行鉴别，如一些累及胆囊、肾脏、胃肠道、腹膜等的疾病。通常，疼痛局限于某一皮节，喷嚏、咳嗽及用力时疼痛加重，出现节段性感觉障碍及下肢的轻微运动、反射或感觉功能异常，上述症状提示脊髓-神经根病变的存在。大多数情况下，可依靠脑脊液检查、脊柱

脊柱畸形或脊椎破坏的放射学证据，则可以肯定病变位于硬膜外。在没有上述改变情况下，若早期出现双侧根性疼痛，严重脊柱疼痛伴有明显的叩击痛，病变平面以下运动症状早于感觉症状出现，而括约肌

(A) T1相

T1信号

有明显增强术后病理诊断髓内胶质瘤

X线摄片、CT脊髓造影、特别是MRI而确诊。

如果存在感觉运动传导束受累的症状体征，还要确定病变平面。

区最远端的部位

以后感觉运动缺

面。确定病变平

觉缺失的上界更

一旦病变节段

需确定病变是髓

髓内，以及病变

来看，这一点非

而各异。硬膜下-髓外肿瘤和良性硬膜外肿瘤一经发现，应尽快手术切除。对于髓内胶质瘤，可以采用椎板切除术、减压术、显微镜下肿瘤

疗。然而，手术治疗很少是必要的，Gilbert 和其同事的研究表明大剂量皮质类固醇激素配合分次剂量放射治疗（前三天每天 500 拉德，以后加到 3000 拉德）与手术治疗的效果相同。硬膜外转移癌的治疗，主要考虑的是早期诊断，即如何能在当患者仅有背痛而尚未出现神经症状和体征的阶段做出诊断。一旦出现神经体征，则治疗效果很差。因此，对于有背痛和脊椎转移癌的病人，应行 MRI 和 CT 脊髓造影检查，并积极进行放射治疗。

对于脊柱结核，应将脊柱固定在过伸位并应用适当的抗痨治疗，除非有完全和不可逆椎管梗阻，一般不考虑椎板切除术。对其他类型脊髓和马尾压迫症的治疗，应根据病变特殊情况决定。

第五节 脊髓空洞症

脊髓空洞症一词源于希腊文 "Syrinx"，意即"管道"。其定义是一种缓慢进展的脊髓退行性疾病，临床上以臂部肌萎缩和节段性分离型感觉丧失为特征，病理上脊髓中央部分有空洞形成，最常见于颈段，在某些病例可向上延伸至延髓及脑桥（延髓空洞症）或向下延伸至胸段甚或至腰段。本病同时合并先天性异常者并非少见，包括胸椎侧凸畸形和脊椎融合（Klippel-Feil 综合征）等脊柱异常、颅底异常（扁平颅底和颅底凹陷）、小脑和脑干异常（Ⅰ型 Chiari 畸形）。大约有 90％的脊髓空洞症病人伴有Ⅰ型 Chiari 畸形；反过来，Ⅰ型 Chiari 畸形病人大约有 50％合并脊髓空洞症。少数病例在空洞内或其邻近部位可见髓内肿瘤（星形细胞瘤、血管母细胞瘤及室管膜细胞瘤）或脊髓创伤性坏死灶。

【沿革】

尽管早在 16 世纪病理性脊髓空洞就已经被确认，但是直到 1827 年才首次由 Ollivier d'Angers 采用脊髓空洞症这一术语，对此病进行描述。此后，由于认识到中央管是一个正常管形结构，于 1863 年 Virchow 和 1876 年 Leyden 提出了脊髓的空洞形成是由于中央管的异常扩张所致，并从新命名此病为脊髓积水症（hydromyelia）。1870 年 Hallopeau 注意到，脊髓中央部的空洞与中央管之间并不相互连接。1875 年 Simon 提出脊髓空洞症一词适用于这类空洞，而脊髓积水一词则只限用于单纯中央管扩张。因此，在一个世纪以前就已对其发病机制进行了讨论，但至今仍未解决。

【发病机制】

Gardner 提出的理论认为，第四脑室出口的先天性闭塞使正常脑脊液循环受阻，结果，脉络丛的收缩性搏动所产生的脑脊液压力的搏动波，从第四脑室经中央管传递至脊髓，导致中央管扩张。根据此理论，空洞主要是由极度扩张的中央管和从中央管分出的憩室组成，该憩室沿灰质和纤维传导束割裂开。脊髓空洞症出现的频率与颅颈交界处畸形成正相关，因此处病变干扰 CSF 正常循环这一事实支持这一说法。

但是 Gardner 的液体动力学理论在很多情况下不能解释脊髓的空洞形成。有些病例第四脑室正中孔及侧孔均通畅，也无其他后颅凹和枕大孔区畸形的证据。另一些病例中可见两个空洞，分别发生在颈髓和腰髓，两者之间无任何相通的管道相互连接。此外，在许多病例中，连续组织切片检查，也不能发现第四脑室与脊髓空洞之间有任何管道相连。

Gardner 的理论在其他方面也受到质疑。Ball 和 Dayan 通过计算发现传递至脊髓的搏动性压力波太低，不足以引起空洞形成，因此提出某些修正。他们认为，因脑脊液在颅颈交界蛛网膜下腔堵塞，在增高的压力作用下 CSF 沿着血管周围间隙（Virchow-Robin 间隙）进入脊髓，经过一段时间，许多由液体集聚而成的小囊融合形成一个空洞，起初形成的空洞与中央管无关但最终将与之连接。另一种观点认为，脊髓空洞形成是由脊髓内胚细胞瘤样结构所致，这种异常组织与结节性硬化或中央型 Von Relinghausen 病类似，但却具有形成空洞的倾向。还有一些人提出，血管瘤样畸形、肿瘤、外伤、蛛网膜炎等病变所致的水肿是脊髓空洞症的主要致病因素。所有这些假说不胜枚举，几乎无一被证实。目前多数学者同意普通型颈脊髓空洞症是儿童期发生的部分 Chiari 畸形通过脑脊液动力学机制而形成。总之，颅底、颈椎和小脑的畸形、脊髓积水及脑脊液动力学异常均为重要致病因素。Logue 和 Edwards 曾报告几例枕大孔被非 Chiari 畸形病变堵塞的病例，这些病变还包括硬膜囊肿、局限性蛛网膜炎、寰枢椎融合、单纯小脑囊肿及颅底凹陷。

不论其病因如何，最初，空洞常占据颈髓中央灰质部分，同时累及几个节段的前连合交叉处的痛、温觉纤维。随着空洞不断扩大，向后角、前角对称或不对称地延伸，最终扩展至后索和侧索，造成脊髓增粗甚至椎弓根间距增宽。空洞内壁衬以星形胶质细胞和少量管壁增厚的血管。空洞内液体与 CSF 类似，清晰透明，蛋白含量相对低。几乎空洞总是发生在颈髓并从颈段延伸至胸段和腰段。有时空洞或胶质间隔（glial septum）可延伸至延髓而且

不对称，通常位于三叉神经下行纤维束的附近（延髓空洞症）。

【脊髓空洞症分类】

改良 Barnett 分类：

Ⅰ型：伴枕大孔堵塞和中央管扩张的脊髓空洞症

A：合并Ⅰ型 Chiari 畸形

B：合并其他枕大孔堵塞病变

Ⅱ型：不伴枕大孔堵塞的脊髓空洞症（特发型）

Ⅲ型：合并其他脊髓疾病的脊髓空洞症

A：脊髓肿瘤

B：创伤性脊髓病

C：脊髓蛛网膜炎和硬脊膜炎

Ⅳ型：合并或不合并脑积水的单纯脊髓积水

【临床表现】

随类型不同，临床表现也各异，其不同之点取决于空洞的严重程度和伴随的其它病理改变，特别是与 Chiari 畸形有关的病例。前三类均为散发，极少有家族史。症状通常始于成年期（35 至 45 岁之间），男女均等，个别患者在出生时就有某些异常。偶尔首发症状出现于儿童晚期或青年期。起病隐袭，呈不规则地进展。许多病人的症状和体征可以偶然被发现（无痛性灼伤或手部肌萎缩），以至难以确定患者起病的真正时间。极少数呈卒中样起病，曾有报告在强力牵拉及阵发性咳嗽后，原有症状加重或出现新的症状。一些病人可以在起病后多年或几十年内症状无变化，但多数病情呈间歇性加重，以至 5～10 年内发展至依靠轮椅生活。正是因为这种多变的病程，很难对治疗进行决策。

疾病的不同阶段，临床表现取决于空洞横向及纵向扩展程度。但某些特征性症状为本病的基本症状，是诊断所必需的。这些症状包括，手和臂部的节段性肌无力和萎缩；上肢腱反射消失；颈肩及上肢的节段性分离型感觉丧失（痛温觉丧失而触觉保留）。最后，由于累及颈髓皮质脊髓束（很可能在锥体交叉处）和后索而出现下肢无力和共济失调。许多病人同时合并脊柱侧弯畸形。

两侧肢体受累肌群各不相同。个别病例可无运动障碍，仅有节段性分离型感觉丧失。特别是少数合并 Chiari 畸形的病例，上肢腱反射保留甚至增高，提示上运动神经元而非下运动神经元受累。病人也可以出现肩部肌萎缩而手部肌群呈痉挛性瘫痪的情况。如有下肢无力，则常为痉挛性（皮质脊髓束型）。

典型的节段性感觉分离经常是双侧性的，但也可以是单侧，肌萎缩亦如此。感觉缺失可呈短上衣状或半短上衣状分布，常波及面部、后头部及躯干。尽管通常触觉保留，但也有受损的情况，经常位于痛觉丧失最严重的区域。个别病人可能只有肌萎缩而无感觉障碍。也有些病人仅有脑积水或脊髓积水（Ⅳ型）。如果有触觉受损情况，则关节位置觉和振动觉也倾向受累。下肢也可能有近端性痛温觉的部分丧失，但常同时有关节位置觉和振动觉的丧失，提示后索病变，而后索受累是共济失调的基础。同侧颈 8 和胸 1 胸 2 脊髓中间外侧柱细胞受累可致 Horner 综合征。

约有一半的Ⅰ型和Ⅱ型脊髓空洞症病人表现疼痛，通常为一侧或偏于一侧更明显的烧灼样疼痛，多位于感觉障碍分布区或其边缘。少数疼痛可波及面部和躯干。因咳嗽、喷嚏、弯腰而加重的颅底及颈后部疼痛常见于Ⅰ型病人。正如 Logue 和 Edwards 指出的那样，此种类型的疼痛通常是无脊髓空洞症的 Chiari 畸形的一个特征，而且可能是由于颈神经根压迫和牵拉所致。

顾名思义，延髓空洞症是指延髓有空洞形成，常与脊髓空洞症并存，但有时延髓症状可先于脊髓症状，或只表现延髓症状。胶质裂隙（glial cleft）或空洞多位于延髓的背外侧，可以延伸至脑桥，极少数甚至更高。特征性的症状和体征是单侧性面部疼痛、面部痛温觉丧失（麻木）、舌肌萎缩无力（构音不良）、软腭和声带麻痹（吞咽困难和声音嘶哑）及眼震。较少见的症状为复视、阵发性眩晕、三叉神经痛、持续性呃逆。de la Monte 曾报导过一种极不常见的钥匙孔样空洞，局限于脑桥上部、中脑并与第四脑室相通。

当 Chiari 畸形合并脊髓空洞症和延髓空洞症时，很难将两者各自产生的症状分开。支持合并 Chiari 畸形的Ⅰ型脊髓空洞症诊断的临床表现有眼震、小脑性共济失调、活动后出现头颈痛、明显的下肢皮质脊髓束和感觉传导束受损体征、脑积水及颅颈畸形。Ⅰ型不合并 Chiari 畸形但合并某种其他类型堵塞枕大孔病变的脊髓空洞症，临床表现与上述大致相同，而枕大孔区病变的性质只有通过 MRI 或手术探查才能明确。

如脊髓空洞性感觉运动障碍出现于多个脊髓节段分布的区域，应怀疑脊髓空洞症合并髓内肿瘤（Ⅲ型）。对于合并 Von Reklinhausen 病的患者，诊断有赖于发现典型的遗传性视网膜和小脑血管畸形。如为外伤后脊髓空洞症，则是在已经稳定数月

或数年之后的外伤性脊髓坏死病变的基础上，重新又开始出现疼痛，以及在原有病变节段水平的上方，出现感觉或运动功能丧失。据 Rossier 等报告外伤性脊髓病并发脊髓空洞症的发生率约为 3%，四肢瘫患者较截瘫患者的发生率高。然而在一些脊髓损伤后数年出现进行性脊髓症状的病例中，病变系脊髓蛛网膜炎和脊髓萎缩，而非空洞。

少数脊髓积水的病例，多有长期脑积水病史，通常为先天性，可于数年后出现进行性手部和臂部的肌无力、萎缩，而节段性感觉丧失只见于极少

(

(
图 2
(A) T1 相示颈 2 水平以
脊髓外形呈不规则膨大，
薄，小脑扁桃体及部分延
位相示脊髓中央有一空
诊断：脊髓空洞症合并

数。过去确诊需依靠尸检，证实脊髓中央管极度扩张但无真正的空洞形成，而现在通过 MRI 检查即可确诊。

【诊断】

根据特征性的临床表现，诊断不难。采用脊髓造影和延迟 CT 扫描检查时，病人取头低仰卧位，可以显示 Chiari 畸形和空洞，造影剂能从脊髓表面直接进入空洞和中央管。矢状面 MRI 成像可以更清晰地显示空洞、Chiari 畸形和其它枕大孔区病变（图 22-4-6）。

【治疗】

对于Ⅰ型脊髓空洞症，唯一有效的治疗是枕大孔和上颈段椎管减压手术，而以前曾被正式推荐的放射治疗却毫无裨益。Gardner 曾建议的第四脑室和颈髓中央管之间管腔填塞术，已被大多数神经外科医生所摒弃。手术过程中可出现并发症，其疗效似乎并不比单纯减压术好。然而，后者也存在一定的危险，特别是试图切断小脑扁桃体时。Logue 和 Edwards 报告的病例中，有 56 例为Ⅰ型脊髓空洞症，大多数病人术后枕颈部疼痛缓解，肩及上肢疼痛仍持续，下肢的上运动神经元性无力和感觉性共济失调常有改善，但脊髓空洞症的节段性感觉运动障碍却无改善。Hankinson 报告采用减压术治疗Ⅰ型脊髓空洞症 9 例，术后 75% 有效。手术能否改变此型病人的远期病程尚无结论。

脊髓空洞切除术或引流术治疗Ⅰ型或Ⅱ型脊髓空洞症的疗效尚难预料。Love 和 Olafson 对 40 例Ⅰ型或Ⅱ型（主要是Ⅱ型）病人做了脊髓空洞切除术，30% 效果良好。但对其远期疗效尚有争议，有一些病人尽管术后初期有改善但随后很快又回到术前状态，病情继续进展。

对于相对罕见的外伤后脊髓病并发的脊髓空洞，手术疗效甚佳。外伤后不完全性脊髓病引起的空洞，手术切除后疼痛可缓解。如果是完全性脊髓损伤，则可行脊髓切开并切除上部的残端。

合并肿瘤的脊髓空洞症，不同于一般的脊髓空洞症（囊液蛋白含量低），通常囊液蛋白质含量高且粘稠，应切除肿瘤，如血管母细胞瘤和室管膜瘤。

罕见的脊髓积水可以通过脑室腹腔分流术使之缓解，少数病人效果极佳。也有人用于治疗Ⅰ型病人，除非同时合并脑积水，否则疗效一般。手术切除骶髓顶端使中央管得以引流的方法并未取得成功。

结束语

总之，在多达 30 余种各类脊髓疾病中只有少数能得到有效的治疗，包括脊椎肥大性脊髓病、髓外肿瘤、梅毒（脊膜脊髓炎和脊髓痨）、硬膜外脓肿、脊髓血肿、脊髓肉芽肿（结核性、真菌性）、亚急性联合变性及其它类似的营养缺乏性疾病。内科医生的主要职责在于决定病人是否罹患可治性脊髓病。

（魏岗之）

参考文献

1. 邓荣昆，等．急性脊髓炎 300 例临床分析（附 2 例病理报告）．中国神经精神疾病杂志，1984，10:212
2. 任曾育，等．金黄色葡萄球菌败血症并发化脓性脊髓病 1 例．中华神经精神科杂志，1981，14:82
3. 朱子洪，等．颈段脊髓髓内肿瘤诊断的探讨（附 24 例报告）．中国神经精神疾病杂志，1989，15:303
4. 刘士良．10 例肝性脊髓病临床分析．实用内科杂志，1986，9:476
5. 朱宜良，等．黄韧带肥厚变性引起的脊髓压迫 15 例．中国神经精神疾病杂志，1989，15:303
6. 刘枢晓，等．脊髓空洞症 85 例临床及影像学分析．中华神经精神科杂志，1993，26:219
7. 刘承基，等．颈椎病外科治疗的效果．中华外科杂志，1984，22:705
8. 朱德辉，等．脊髓血管畸形合并髓内出血 1 例临床病理报告．中华神经精神杂志，1987，20:173
9. 苏芳忠，等．脊髓囊尾蚴 4 例报告．中华神经外科杂志，1992，2:120
10. 吴树智．胸椎关节病性脊髓病变 4 例报告．中华神经精神科杂志，1983，16:123
11. 阳楚雄，等．椎管内结核病 10 例分析．中国神经精神疾病杂志，1984，10:226
12. 杨荫昌．脊髓型多发硬化．附 19 例临床观察．北京医学，1985，4:219
13. 张贺，等．高位颈髓肿瘤 8 例临床分析．中华神经外科杂志，1991，7:105
14. 张国昂，等．脊髓压迫症的诊断和治疗．中华外科杂志，1988，4:14
15. 周良辅，等．椎管内软脊膜下脂肪瘤．中国神经精神疾病杂志，1983，9:90
16. 陈治，等．颈椎过伸性损伤引起脊髓中央部软化一例临床病理报告．中国神经精神疾病杂志，1982，8:170
17. 孟家眉．脊髓蛛网膜炎的诊断问题．北京第二医学院学报，1982，1:38
18. 胡永安，等．脊髓肿瘤 250 例分析．中华神经外科杂

志，1990，6:200
19. 唐文渊．脊髓血管畸形的诊断和治疗．中国神经精神疾病杂志，1987，13:143
20. 段国升，等．前路减压术治疗脊髓型颈椎病．中华神经外科杂志，1985，1:83
21. 徐永董．50例脊髓蛛网膜炎的临床与病理资料分析．中国神经精神疾病杂志，1987，13:231
22. 徐启武．脊髓积水症的诊断．中国神经精神疾病杂志，1993，19:44
23. 袁锦楣．带状疱疹后脊髓炎．中华神经精神科杂志，1989，22:390
24. 秦震，等．慢性脊髓炎．中国神经精神疾病杂志，1983，9:92
25. 常义，等．脊髓硬膜外转移瘤（附80例报告）．中华神经精神科杂志，1981，7:223
26. 常义，等．急性脊髓硬膜外脓肿（附32例报告）．中国神经精神疾病杂志，1985，11:167
27. 彭裕文，等．颈椎病的发病机理．中华外科杂志，1985，23:113
28. 焦应钊．脊髓髓内肿瘤的临床诊断和外科治疗．中国神经精神病杂志，1995，11:205
29. 焦得让，等．脊髓蛛网膜囊肿．中华神经精神科杂志，1983，16:375～377
30. 廖文满，等．脊髓内结核瘤3例报告．中国神经精神疾病杂志，1983，9:356
31. 潘宏学，等．脊髓内脓肿．中华神经外科杂志，1989，5:147
32. Arnason BGW. Paraneoplastic sydromes of muscle, nerve, and brain: Immunologic consideralions. In: Rose PC. Clinical Neuroimmunology. Oxford: Blackwell, 1979
33. Barntt HJM, et al. Syringelia. Philadelphia: Saunders, 1973. De LaMonte SM, et al. Keyhole aqueduct syndrome. Arch Neurol, 1986, 43:926
34. Blackwood W. Discussion of vascular disease of the spinal cord. Proc R Soc med, 1958, 51:543
35. Bracken MR, et al. A randomized controlled trial of methylprednislone ornaloxone in treatment of acute spinal cord injury. N Engl J Med, 1990, 322:1405
36. Campbell AMG Garland H. Subacute myoclonic spinal neuronitis. J Neurosurg Psychiatry, 1956, 19:268
37. Cannon WB, Rosenblueth A. The Supersensitivity of Denervated Structures. New York: Macmillan, 1949
38. Collins WF, Chehrazi B. Concepts of the acute management of spinal cord injury. In: Mathews WB, Glaser GH. Recent Advances in Clinical Neurology. London: Churchill Livingstone, 1983. 67～82
39. Costigan DA, Winkelman MD. Intramedullary spinal cord metasis. J Neurosurg, 1985, 62:227
40. Devivo MJ, et al. Seven year survival following spinal cord injury. Arch Neurol, 1987, 44:872
41. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, et al. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries to the spine with paraplegia and tetraplegia. Paraplegia, 1969, 7:179
42. Gilbert RW, et al. Epidural spinal cord compression from metastaic tumor. Ann Neurol, 1978, 3:40
43. Greenfild JG, Turner JWA. Acute and subacute necrotic myelitis. Brain, 1939, 62:227
44. Gullamann L. Spinal Cord Injuries: Comprehensive Management and Research. Oxford: Blackwell, 1976
45. Hakinson J. Syringomyelia and the surgeon. In: williams D. Modern Trend in Neurology, London: bullerworth, 1970, 127～140
46. Hayamker W. Decompression sickness. In: Scholz W. Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie and Histologie. Berlin: Springer, 1957. 1600～1672
47. Jefferson G. Discussion on spinal injuries. Proc R SocMed, 1927, 21:625
48. Killen DA, Forsler JH. Spinal cord injury as a complication of contrast angiography. Surgery, 1966, 59:962
49. Koprpwski H, et al. Multiple sclerosis and human lymphotropic retrovirusses. Nature, 1985, 318:154
50. Lazorthes G. Pathology. Classification and clinical aspects of vascular diseases of the spinal cord. In: Vinken PJ, Bruyn GW. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North-Holland, 1972. 492～506
51. Logue V. Angiomas of the spinal cord: Review of the pathogenesis, clinical features, a results of surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1979, 42:1
52. Logue v, Edwards MR. Syringomyelia and its surgical treatment: An analysis of 75 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1981, 44:273
53. Love G, Olafson RA. Syringomyelia: a Look at surgical therapy. J Neurosurg, 1966, 24:714
54. Mancall EL, Rosales RK. Necrotizing myyelopathy associaled with visceral carcinoma. Brain, 1964, 87:639
55. Marshall J. Oberservations on reflex changes in the lower limbs in spastic paraplegia in man. Brain, 1954, 77:290
56. Messard L, et al. Survival after spinal cord trauma: A life lable analysis. Arch Neurol, 1970, 35:78
57. Panse F. Electrical lesions of the nervous system. In: Vinken PJ, Bruyn GW Handbook of Clinical Neurology, 7, Amsterdam: North-Holland, 1970. 344～387
58. Payne EE, Spillane JD. The cervical spine: An atomicopathological study of 70 specimen (using a special technique) with particular reference to the problem of cervi-

cal spondylosis. Brain, 1957, 80:571

59. Petito CK. et al. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with AIDS. N Engl Med 1985, 312:374
60. Propper DL, Bucknall RC. Acute transverse myelopathy complicating systemic lupus erthematosus. Ann Rheum Dis, 1989, 40:512
61. Rowlland LP: Surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy: Time for a controlled study. Neurology 1992, 42:5
62. Savitsky N. Madonick MJ: Statistical control studies in neurology: Babinski sign. Arch Neurol Psychiatry 1943, 49:272
63. Thomas JE. Shiraki H: Lipomatous tumors of the spinal cord. Mayo Clin Proc 1973, 40:393
64. Uchimura I, Shiraki H: A contribution to the classification and pathogenesis of demyelinating encephalomyelitis. J Neuropathol Exp Neurl 1957, 16:139
65. Uttley D, Monro P: Neurosurgery for cervical spondylosis. Br J Hosp Med 1989, 42:62
66. Wei Gang-Zhi: Cysticercosis of the CNS. Chin Med J 1988, 101:493
67. Westenfelder GO, et al: Acute transverse myelitis due to Mycoplasma pneumoniae infection. Arch Neurol 1981, 38:317
68. Whilely AM, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity. Brain 1976, 99:27

第五章　脑血管疾病

第一节　脑血管疾病的流行病学

脑血管疾病又称脑卒中或脑中风，多发生于中、老年人，包括颅内和颅外动脉、静脉和静脉窦的疾病，以动脉系统最为多见，特别是急性脑血管疾病更为重要。脑血管疾病的发病率、患病率、死亡率、病残率和复发率都很高。脑血管疾病、冠心病和肿瘤是人类死亡的三大疾病。根据世界各国文献报道脑血管病的发病率为165～245/10万人口，平均为200/10万人口，其中日本是脑血管疾病发病率最高的国家；脑血管疾病的患病率为500～700/10万人口；大多数国家脑血管疾病的死亡率约100/10万人口。世界各国脑血管疾病随年代的变迁趋势表明大多数国家的脑血管疾病的死亡率在下降，举例来说美国70年代共下降17%，每年约下降3%左右。另外各种类型的脑血管疾病，其死亡数也随之改变，也就是说出血性脑血管病的死亡率有所减少而缺血性脑血管病的死亡率有所增高。这是否反映客观情况值得怀疑。其理由是由于CT和MRI在脑血管疾病上广泛应用，在CT和MRI以前小量的脑部基底节出血，甚至脑干出血会误诊为脑部缺血性病变，在CT和MRI应用以后上述病例就归入出血性脑血管疾病，这样必然其死亡率有所减少而缺血性脑血管病的死亡率相对地有所增高。1993年北京等36市资料脑血管疾病死亡率为124.20/10万人口，占死亡总人数的21.35%（占第二位）。北京等地区87个县资料脑血管疾病的死亡率为98.15/10万人口，占死亡总人数的15.71%（占第三位）。我国脑血管疾病的自然人口发病率为每年109.7～187.0/10万人口，自然人口的死亡率为每年72.2～89.0/10万人口，自然人口患病率为每年245.6～620.0/10万人口。我国脑血管疾病的发病率随着经纬度的增高而上升，据统计纬度增加5度，其发病率就上升14.8/10万人口，我国北纬40度以北经度120度以东和95度以西地区为脑血管疾病的更高发的危险地区。海拔的高度对脑血管病的发病率也有一定的影响，发现海拔在500米以下地区的发病率高于全国其他地区，海拔高于500米以上则脑血管疾病发病率低于全国其他地区。近年来我国脑血管疾病的流行病学调查得出这样结论，我国脑血管疾病发病率的概况，即发病率从南向北逐渐增高，从东向西逐渐降低的趋势。为什么出现这样的情况，这可能与脑血管疾病的重要危险因素——高血压有关，因为我国高血压发病率的分布也是北高南低和东高西低，当然其中也有不完全符合的地区。从死亡率来看，由于地区的不同，我国脑血管疾病占死亡原因的第一位或第二位（表22-5-1）。脑血管疾病的发病率、患病率和死亡率随年龄的增长而增高。我国60岁以上脑血管病的自然人口发病率和死亡率更高，分别为1325.7/10万人口和886.1/10万人口。老年期与老年前期比较前者的发病率比后者高3.5倍左右，死亡率比后者高4.5倍左右。从北京市石景山地区心肌梗死和脑中风的发病率和死亡率的比较来看，脑血管疾

表22-5-1　我国脑血管疾病的发病率、患病率和死亡率的流行病学资料（1/10万人口）

	发病率				患病率				死亡率			
	病例数	粗率	中国人口调整率	世界人口调整率	病例数	粗率	中国人口调整率	世界人口调整率	病例数	粗率	中国人口调整率	世界人口调整率
1985年我国六城市调查(63 195)	115	182	—	219	392	620	—	719	56	89	—	116
1985年北京市调查(459 602)	861	187	177	232	—	—	—	—	—	69.9	—	—
1985年全国农村调查(2 466 812)	200	113	111	185	625	253	253	393	204	83	79	141
1986年全国脑血管病协作组全国调查(5 814 851)	6355	109.7	83.9	115.6	14280	245.6	192.0	259.9	4468	77.2	57.5	81.3

表 22-5-2 石景山地区心肌梗死和脑血管病发病率和死亡率比较（1974～1981 年的平均值）

年龄组	人口数	急性心肌梗死		脑血管疾病	
		病例数	发病率	病例数	发病率
<35	359 981	2（0）	0.6（—）	1（0）	0.3（—）
35～	73 042	16（4）	21.9（5.5）	3（10）	42.4（13.7）
45～	97 314	57（12）	58.6（12.3）	274（57）	281.6（58.6）
55～	34 011	42（10）	123.5（29.4）	212（65）	623.3（191.1）
65～	16 754	51（15）	304.4（89.5）	283（124）	1689.2（740.1）
	581 102	168（41）	28.9（7.1）	801（256）	137.8（44.1）

表中括号内数字为死亡病例和死亡率

病的发病率和死亡率分别为 137.8/10 万人口和 44.1/10 万人口，而急性心肌梗死为 28.9/10 万人口和 7.1/10 万人口。这说明脑血管疾病的发病率和死亡率明显较心肌梗死高（表 22-5-2）。脑血管疾病中大约 25%～30%的第一次发病的患者将在 3 至 5 年内复发。脑血管疾病存活者中约 3/4 的患者有不同程度的劳动力丧失，重度致残者占 40%。由于脑血管疾病的致残率高，所以给社会和家庭带来很大的经济负担。根据统计美国每年有 550000 人发生脑血管病，其中死亡 150000 人，其余 300000 人发生残废。1993 年统计来看美国用于脑血管疾病的经费 300 亿美元，其中 170 亿美元（57%）直接用于住院、康复和必要的医疗器械如轮椅等，其余的是由于患者丧失劳动力，收入减少可达 130 亿美元（43%）。上述统计再一次说明脑血管疾病给国家、社会和家属带来很大的经济负担，给患者和家属带来痛苦。所以预防脑血管疾病是很重要的，很有必要在流行病学的基础上进行对脑血管疾病的危险因素进行干预。

第二节 脑血管疾病的分类

脑血管疾病的分类到目前为止尚无统一的分类方法，同时常常随着医学科学的进展，分类也随之有所修正。目前世界各国所制订的分类有的主要按病因进行分类，有的主要依病理学分类，也有依靠临床症状进行分类。我国于 1986 年中华医学会第二次全国脑血管疾病学术会议第三次修订了脑血管病分类草案。现全国都应用此草案。现将该草案介绍如下：

我国脑血管病分类草案（1986 年中华医学会第二次全国脑血管学术会议第三次修订）

一、颅内出血

（一）蛛网膜下腔出血（430）

1. 动脉瘤破裂引起：①先天性动脉瘤；②动脉硬化性动脉瘤；③细菌性动脉瘤。
2. 血管畸形。
3. 动脉硬化。
4. 颅内异常血管网症。
5. 其他。
6. 原因未明。

（二）脑出血（431）

1. 高血压脑出血。
2. 继发于梗死的出血。
3. 肿瘤性出血。
4. 血液病引起。
5. 动脉炎引起。
6. 药物引起（抗凝剂、血栓溶解剂如尿激酶等）。
7. 脑血管畸形或动脉瘤引起。
8. 其他。
9. 原因未明。

（三）硬膜外血肿（433.1）

（四）硬膜下血肿（432.2）

二、脑梗死

颈动脉系统及椎-基底动脉系统。

（一）脑血栓形成（434.0）

1. 动脉粥样硬化引起。
2. 各类动脉炎引起。
3. 外伤性及其他物理因素。
4. 血液病如红细胞增多症等。
5. 药物。
6. 其他原因。

（二）脑栓塞（434.1）

1. 心源性。
2. 动脉源性。
3. 其他（脂肪栓、气栓、瘤栓、寄生虫栓、

静脉炎栓等)。

三、短暂性脑缺血发作(435)

(一)颈内动脉系统
(二)椎-基底动脉系统

四、脑供血不足

五、高血压脑病(437.2)

六、颅内动脉瘤(437.3)

(一)先天性动脉瘤
(二)动脉硬化性动脉瘤
(三)细菌性动脉瘤
(四)外伤性假性动脉瘤
(五)其他

七、颅内血管畸形

(一)动、静脉畸形
(二)海绵状血管瘤
(三)静脉性血管畸形
(四)Galen 静脉瘤
(五)颈内动脉海绵窦瘘
(六)毛细血管扩张症
(七)脑-面血管瘤病
(八)颅内-颅外血管交通性动静脉畸形
(九)其他

八、脑动脉炎

(一)感染性动脉炎
(二)大动脉炎(主动脉弓综合征)
(三)弥散性红斑狼疮
(四)结节性多动脉炎
(五)颞动脉炎
(六)闭塞性血栓性脉管炎
(七)钩端螺旋体动脉炎
(八)其他

九、脑动脉盗血综合征

十、颅内异常血管网症(437.5)

十一、颅内静脉窦及静脉血栓形成(437.6)

(一)海绵窦血栓形成
(二)上矢状窦血栓形成
(三)直窦血栓形成
(四)横窦血栓形成
(五)其他

十二、脑动脉硬化症

另外,按病程发展可分为短暂性脑缺血发作、可逆性脑缺血发作(发作后3周内症状、体征消失)、进行性中风和完全性中风。

注:括号内数字指的是世界卫生组织的《国际疾病分类》第九版的编号。

国外有关脑血管疾病分类有世界卫生组织脑血管病分类(1987年世界卫生组织第9版《国际疾病分类—神经病学分册》中有关脑血管疾病分类;Whisnant JP 的脑血管疾病分类(1990年)。世界卫生组织脑血管病分类在临床上和病案管理上比较实用,现将其主要项目摘录如下,以供大家参考。

《国际疾病分类—神经病学分册》第9版

脑血管疾病

0 蛛网膜下腔出血

1 大脑内出血

2 其他和未特指的颅内出血

3 大脑前动脉闭塞和狭窄包括脑梗死,但不包括大脑前动脉供血不足

4 大脑动脉闭塞

5 短暂性大脑缺血

6 急性不明确的脑血管病

7 其他和不明确的脑血管病

8 脑血管病的晚期效应

第三节 脑血管疾病的危险因素

脑血管疾病不论是脑出血或脑梗塞,其重要的危险因素是高血压和心脏疾病如风心病、冠心病、心律失常和心力衰竭等;其次是糖尿病、高脂血症、高血粘稠度和肥胖等。深入研究危险因素机制和得出控制危险因素的方法,对脑血管疾病的预防和治疗具有重要的现实意义。

一、高血压

流行病学研究表明脑血管疾病的预期病死率多伴有明显的高血压,并认为高血压是脑血管疾病的最重要的独立危险因素。脑梗塞的发病率随血压的增高而增加。到目前为止,还没有收缩压和舒张压

的临界值,也就是说在这种临界值以内就不会发生脑血管疾病。脑血管疾病特别是脑出血和腔隙性脑梗塞与高血压有密切的关系。高血压对脑血管的作用可以通过不同的机制,最常见的机制是直接作用于直径50～200μm的小动脉如大脑前动脉、大脑中动脉和基底动脉的穿通动脉,导致这些小动脉发生透明脂肪样变、微梗塞、微动脉瘤等;也可通过机械刺激损及直径大于200μm的动脉的内皮细胞,最后导致动脉粥样硬化。目前有效的控制高血压的药物较前多,但怎样对高血压进行药物治疗是值得研究的问题,1988年世界卫生组织关于检查、评价和治疗高血压的会议上推荐了控制高血压的方法,即舒张压在12.0～13.3kPa(90～100mmHg)之间时,仅需限制食盐的摄入和控制体重的增加,若高于以上水平,就可以采取药物治疗。由于有效地控制高血压,所以脑血管疾病,特别是脑出血的发病率明显降低。随着年龄的增长,收缩压呈不成比率的升高,而舒张压较低,称为单纯收缩期高血压。单纯收缩期高血压在老年人群中发生率是比较高的,约占老年人高血压的18.5%,同时脑梗塞的发病率也增高2～3倍以上。单纯收缩期高血压成为脑血管病的危险因素,是直接与收缩压增高有关,而与硬化的动脉壁的反射没有多大的关系。因此为了减少单纯收缩期高血压导致脑血管疾病的危险性,应采取的主要措施为降低收缩期高血压。1990年我们报告了脑血管疾病与血压类型的关系,共观察了300例诊断明确的脑中风患者进行了发病前、发病时和发病后的血压观察,结果表明脑血管疾病中以混合型高血压为多见201例占67.0%;收缩期型高血压18例,占6.0%;舒张期型高血压26例,占8.7%和临界高血压及正常血压55例,占18.3%。单纯收缩期型高血压在老年患者明显高于老年前期患者,分别为8.6%和2.6%。从脑血管疾病的性质来看18例收缩期型高血压患者出血性脑血管疾病一例,占5.6%,而缺血性脑血管疾病17例,占94.4%。这说明收缩期型高血压多见于老年人,而且是缺血性脑血管疾病的危险因素。

二、心脏功能障碍

在任何水平的心脏病患者,其脑血管病的发病率可增加一倍。引起脑血管疾病的心原性原因有急性心肌梗死、心脏动脉瘤、心肌病变、先天性心脏病、感染性心内膜炎、非细菌性栓塞性心内膜炎、钙化性主动脉狭窄、心房粘液瘤、二尖瓣脱垂、心律失常如心房纤颤、病窦综合征和心脏外科引起的脑部并发症。急性心肌梗死导致脑血管疾病者占50.0%,风湿心脏病导致脑血管疾病者占26.0%,充血性心力衰竭占15.0%,感染性心内膜炎占7.0%,血栓性心内膜炎占2.0%和心房粘液瘤病人1.0%。这说明心肌梗死引起脑中风占第一位,风湿性心脏病引起脑栓塞占第二位。我们研究了心肌梗死后脑梗塞,也称心脑中风,在297例急性心肌梗死病例中,并发脑血管疾病者共13例,占4.4%,其中住院期间发生者7例(2.4%),均发生于心肌梗死后2周以内。伴有脑血管疾病的急性心肌梗死患者的病死率为28.6%。而不伴有脑血管病的急性心肌梗死的病死率为11.9%。心源性栓子是引起心肌梗死后脑血管疾病的重要原因,其附壁血栓是引起脑血管疾病的栓子来源。心肌梗死中多见左室附壁血栓。附壁血栓常于心肌梗死后几小时内形成,因此心肌梗死和脑血管疾病同时出现时也应考虑是否是附壁血栓栓子脱落引起的。前间隔和心尖区梗塞伴有左室附壁血栓者,血栓容易脱落成栓子。有的作者报道60%～85%心肌梗死后脑中风多见于前壁或前侧壁心肌梗死。我们报告中13例并发于心肌梗死的脑中风病例中前壁心肌梗死为7例。心肌梗死后形成心室附壁血栓的机会与梗塞的大小有关,同时血浆CPK的增高程度也间接说明梗塞的大小。心律失常与脑血管疾病的发生有密切的关系,特别是心房纤颤。心房纤颤为房性异位性心律失常的一种,为心房内肌纤维出现不协调的颤动,多发生于有器质性心脏病变者,多见于风湿性二尖瓣狭窄患者,其次为冠心病,高血压心脏病,甲状腺功能亢进性心脏病,也见于心肌、心包炎等。严重心房纤颤常因心脏排血量骤然减低而导致脑部供血不足,出现头晕,严重时可导致晕厥、抽搐、甚至昏迷。心房纤颤时也因心耳处的肌肉失去收缩的能力,心房内血流淤滞。这样也容易引起附壁血栓的形成。附壁血栓容易脱落成栓子,进入脑血液循环,发生脑栓塞。我们研究了各种类型的心脏病伴房颤的患者368例,并以不伴有房颤的心脏病患者462例为对照,前者发生脑栓塞115例,占31.3%,后者发生脑栓塞37例,占9.2%。心脏病伴房颤的患者中风湿性心脏病脑栓塞的发生率为32.5%,缺血性心脏病脑梗塞的发生率为31.6%,风湿性心脏病合并缺血性心脏病脑栓塞的发生率为38.6%,其他类型心脏病脑栓塞的发生率为23.9%。这说明心脏病伴房颤者比无房颤者脑栓塞的发生率高。前者比后者高3.4倍。与Hinton报道的资料比较见表22-5-3。

表 22-5-3 伴房颤心脏病的脑栓塞发生率的比较

	北京医院			Hinton		
	例数	脑栓塞例数	发生率（%）	例数	脑栓塞例数	发生率（%）
风湿性心脏病	117	38	32.5	70	29	41.0
缺血性心脏病	187	59	31.6	171	59	35.0
风湿性心脏病＋缺血性心脏病	18	7	38.6	26	9	33.0
其他心脏病	46	11	23.9	52	8	15.0
正常心脏				14	3	21.0
	368	115	31.3	333	108	32.0

最后，充血性心力衰竭也可引起脑供血不足。充血性心力衰竭引起神经系统症状是由于心排血量减少，可造成脑组织供血不足，血流缓慢，组织内酸性代谢产物增多，同时静脉回流受阻，导致脑部静脉淤血，影响各静脉窦的血液循环。所以充血性心力衰竭在临床上可产生脑血液循环的动力学改变，脑动脉血栓形成或脑静脉窦血栓形成。

三、糖尿病

糖尿病是引起脑血管疾病的危险因素之一。我们在 400 例 CT 证实的脑血管疾病患者中有糖尿病 43 例，占 10.7%。另外，我们观察了 102 例老年人脑血管疾病患者中，出现空腹血糖增高者 53 例，占 51.9%，同时用糖化血红蛋白检查进行鉴别，其中应激性血糖增高者 33 例，占 32.3%。以上情况表示老年人脑血管疾病患者中糖尿病的发生率占 19.6%。这也说明糖尿病同缺血性脑血管疾病有密切的关系，糖尿病的发生率随年龄而增高。老年人糖尿病和非糖尿病中脑血管疾病的发病情况分别为 33.9% 和 12.1%，前者明显较后者增高。糖尿病不仅能导致微血管病变，而且也能导致大血管的病变，基于以上两种糖尿病性血管病变，也是促使发生缺血性脑血管疾病的基础。糖尿病大血管病变引起缺血性脑血管病的机制是糖尿病通过内膜损伤加重动脉粥样硬化，同时免疫障碍如胰岛素抗体增加也能导致内皮的损伤。糖尿病大血管病变引起缺血性脑血管病变另一个机制是糖尿病患者的血小板聚集性增高，其原因可能是间接通过 R:WF 因子的活性增高所致。糖尿病患者中多见低密度脂蛋白（LDL）和极低密度脂蛋白增高和高密度脂蛋白（HDL）降低。这也是导致动脉粥样硬化的原因之一。糖尿病能导致微循环功能障碍。控制糖尿病对预防脑血管疾病是很重要的，控制方法有饮食控制、降糖药物治疗和体力活动等。

四、高脂血症

高脂血症能促进动脉粥样硬化，为脑血管疾病的危险因素之一，其中中性脂肪也称低密度脂蛋白，是属进攻性脂质，也就是能促进动脉粥样硬化，而高密度脂蛋白是防御性的，也就是能防止动脉粥样硬化，高脂血症的控制主要是注意饮食和加强体育活动等。我们曾于 1980 年和 1989 年两次分析脑血管病的血脂改变与性别，年龄和生活条件相同的对照组比较，得出以下的结论：①急性脑梗塞组与脑血管病后遗症组血清胆固醇水平基本正常。脑出血组胆固醇稍低，但有显著性差异。男性组 LDL-C 与 apoB 明显偏低，这与冠心病组正相反；②脑血管组甘油三酯均值稍高，但多因素分析中未能选入为有意义的指标；③各脑血管疾病组中 HDL-C 与 apoA，明显偏低，多因素分析选入有意义的指标，两者下降程度及阳性率，都比冠心病组高。短暂性脑缺血发作组中 apoA 与 HDL-C 也见明显降低；④我们的初步观察发现脑血管病组的 LP(a) 高于对照组。我国与欧美国家在脑血管病和冠心病的发病率有所不同，我国脑血管病的发病率高于冠心病。为什么有这样的区别？除了种族差异和血脂水平较低外，有关危险因素有待于更深入的研究。

五、血粘稠度

血液血红蛋白浓度或血红细胞比容或纤维蛋白原增高可导致缺血性脑血管疾病。血液流变学的研究结果表明血粘稠度增高是脑血管疾病的危险因素之一。影响血粘稠度增高的因素有红细胞比容增高、红细胞变形能力降低、红细胞和白细胞聚集能力增高、血小板聚集能力增高和纤维蛋白增加。当血粘稠度增高时在狭窄的穿通动脉或高度狭窄的脑动脉处容易发生血流缓慢而导致完全阻塞性病变。

六、肥胖

肥胖可促进动脉硬化和高血压，超重多见于高血压患者。反之，体型肥胖者容易发生高血压。体型较瘦者得高血压后也容易导致发胖。一般来说减

低体重也能使血压降低。肥胖和高血压之间的关系，被认为是因摄入食物多和食盐摄入多而影响血压的增高。超体重的高血压患者比正常体重的高血压患者发生脑血管疾病的危险性要高得多。防止和降低超体重对预防高血压有直接的重要意义，而且对预防脑血管疾病的发生也有间接的意义。

七、其他

脑血管疾病家族史、气温低、大气压高、遗传、劳动性质、饮水和吸烟等，都可以对脑血管病的发病产生影响。饮水硬度与高血压成反比关系，水中含钙量高能加强盐的代谢，有利于防止血压增高。

第四节 出血性脑血管疾病

临床上我们根据脑血管疾病的病理演变过程分为出血性和缺血性脑血管疾病。总的来说缺血性脑血管疾病的构成比高于出血性脑血管疾病，老年人患病率高于非老年人。我们前瞻性地观察了400例脑血管疾病的CT病灶分类的构成比，其中脑梗塞270例，占67.5%；脑出血99例，占24.8%；蛛网膜下腔出血3例，占0.7%；CT未见异常28例，占7.0%，其中8例经临床和脑脊液检查为蛛网膜下腔出血，所以实际上蛛网膜下腔出血11例；占2.8%。老年组204例，非老年组196例。脑血管疾病病灶的构成比见表22-5-4。

表22-5-4 老年组与非老年组脑血管病病灶分类构成比

	老年组		非老年组	
	n	百分比(%)	n	百分比(%)
脑出血性病变				
基底节出血	46	82.1	39	90.7
脑叶出血	6	10.7	1	2.3
脑桥出血	0		3	7.0
小脑出血	3	5.4	0	
脑室出血	1	1.8	0	
脑缺血性病变				
腔隙性梗塞	103	76.3	116	85.9
楔形梗塞	32	23.7	19	14.1

一、脑出血

出血性脑血管疾病以脑出血为多见，其次为蛛网膜下腔出血。脑出血可分为大量出血，小量出血或隙裂出血，大量出血的直径在2cm以上，小量出血的直径在1～2cm隙裂出血是经皮质下白质和灰质之间的高血压出血。

【病因】

脑出血的病因较多，较多见的是原发性或高血压性脑出血，其次动脉瘤破裂、血管畸形和其他出血性疾病引起的脑出血。高血压引起的原发性脑出血是由于动脉壁的脂质玻璃样变和假性Charcot-Bouchard动脉瘤的形成受高血压的影响而破裂出血。Ross Russell的研究证实了微型动脉瘤与高血压之间关系。同时这种动脉瘤常常发生于基底节、丘脑、脑桥和皮质下白质的穿通动脉。脑出血也可发生于较严重的淀粉样变动脉壁破裂所致。其病理特点为大脑皮质和软脑膜小血管壁内有淀粉样物质沉积，常发生于大脑的脑叶，所以称为脑叶出血。淀粉样病变有时为家族性和多发性。Toole提出原发性脑出血占10%，其中壳核和内囊出血共占60%，脑白质、脑干、小脑和丘脑出血各占10%。我们400例CT证实的脑血管疾病中原发性脑出血99例，占24.8%。这说明我国原发性脑出血的发生率明显较国外为高。

【病理解剖】

脑出血时新鲜出血呈暗红色冻状液化出血灶，其周围为软化带。脑部出血后多伴有水肿，并使局部静脉回流受阻，渗透性增高，导致小静脉、毛细血管渗血，称为点状出血。较大血肿时可见明显脑水肿，颅内压增高，颞叶疝或扁桃体疝。陈旧的出血灶中血肿被缓慢吸收留下缩小的囊腔。囊腔呈铁黄色，这由于腔壁内含有含铁血黄素所致。

【临床表现】

脑出血多发生于中老年人。一般情绪激动、过度疲劳、用力过度、脑力活动紧张和气候突然的变化等都能诱发脑出血。脑出血可分为基底节区出血、脑桥出血、脑干出血、小脑出血和脑室出血。现分述如下。

（一）基底节区出血

基底节区出血可分为外侧型，内侧型和混合型三种类型。外侧型是由于壳核出血，内侧型是由于丘脑出血所引起，混合型是由于出血范围广，侵犯内囊和外囊区，往往是外侧型向内侧扩展的结果，故称为混合型。临床上内侧型和混合型的病情较外侧型为重。患者多呈嗜睡至深昏迷，面色红润，鼾声呼吸，有时呈潮式呼吸，血压增高，颞动脉搏动强。眼球浮动或向一侧凝视，瞳孔中等偏小，有时出血侧偏大，一侧口角偏低，呼气时瘫痪侧面颊鼓起较高，可出现典型的“三偏”症状，即偏瘫、偏

身感觉障碍和偏盲。有意识障碍时压眶上切迹或用手挤压胸大肌，由于痛刺激可见健侧肢体有主动动作，面瘫侧肢体无动作。脑出血较严重时在急性期偏瘫呈弛缓性，肌张力低，反射也不易引出，甚至病理反射也不能引出。由于颅内压增高，出现脑疝时病灶侧瞳孔散大。眼底检查可见视网膜出血和视乳头水肿。出血如果发生于主大脑半球，可出现失语、失读、失写等，若出血发生非主半球可出现体象障碍等。外侧型是由于壳核出血所引起，离内囊有些距离，所以不影响内囊，临床上可无明显偏瘫或偏瘫较轻，约75%的患者的脑脊液清亮，所以在临床上很难与脑梗塞作鉴别，甚至有的病例症状甚轻，体征也不明显，仅在CT检查中发现出血灶，这种外侧型脑出血者可占出血性脑血管疾病的13.0%。

（二）脑桥出血

脑干出血占脑出血的5.0%～13.4%，多发生于脑桥。脑桥背外侧裂的出血是由于长旋动脉破裂、脑桥中线旁的出血是由于旁中央动脉破裂和较外侧的出血则由短旋动脉的破裂引起。也就是说脑桥出血常由于基底动脉供应脑桥的穿通动脉破裂导致脑桥顶盖部和基底部之间形成血肿，并不同程度破坏脑桥的实质，由此而出现典型的颅神经核、锥体束、植物神经中枢和意识有关的组织破坏的体征。脑桥双侧性出血病例，常呈意识丧失、呕吐、呼吸功能紊乱、出现潮式呼吸、针尖样小瞳孔（<1mm）眼球固定、高烧、两侧病理反射阳性和去大脑强直。严重的脑桥出血多伴有胃肠道出血。上述症状和体症中若出现四肢软瘫、脉细、高烧、针尖样瞳孔、和周期性呼吸就说明预后极差。两侧性重症脑桥出血，出血灶的面积较大，则病死率很高，患者常于几小时之内死亡。以往临床上都认为脑桥出血的病死率很高，但自CT问世以来，对脑桥出血无论在临床、病理，还是在诊断和预后都有新的认识。CT中常发现单侧性或称不完全的脑桥出血，也就是说血肿发生于一侧脑桥的顶盖部和基底部之间或发生于顶盖部。这属于轻症脑桥出血，在临床上可无任何症状或有时有各种组合的动眼神经的症状，如“一个半综合征”。表现为水平性凝视麻痹伴对侧外展神经麻痹，部分性一侧上下眼球运动障碍和眼球跳动。轻症脑桥出血的预后良好，病死率低。这样就改变了以往认为凡脑桥出血就病情严重和病死率高的概念。轻症脑桥出血由于症状轻，起病也不甚急骤，所以常常易与脑梗塞鉴别。脑桥基底出血可呈现四肢瘫痪，言语不能，仅能眼球上下运动表达自己的意见，称为闭锁综合征。

（三）脑叶出血

随着CT在临床上应用，诊断水平的显著提高，发现脑叶出血并非少见，约占脑出血的17.0%左右。脑叶出血的部位以额叶、顶叶和颞叶为多见，左右侧无明显的差别。近年来认为脑叶出血与高血压关系较小。多数作者认为脑叶出血的原因为隐匿性血管瘤、动静脉畸形、颅内肿瘤出血、溶栓疗法、抗凝治疗、白血病和颅内异常血管网症等。淀粉样血管病变也易发生脑叶出血，往往为多灶性和反复性脑叶出血，多见于老年人，女性多于男性，有的患者有家族史。脑叶出血多由于出血的脑叶部位不同，其临床表现也不同。多数病例起病时有头痛、呕吐、抽搐、和尿失禁。脑叶出血与基底节部出血有以下的不同点：①意识障碍较少见，而且程度也较轻，有意识障碍者占3.1%，②偏瘫和凝视麻痹的发生率较基底节部出血少见，偏瘫占62.5%，其程度也轻，③脑膜刺激征较多见，是由于脑叶出血在早期就容易破入蛛网膜下腔。脑叶出血的神经系统体征随血肿的部位和大小决定的。若患者出现不完全的偏瘫，以上肢为重，尚能走路，则应考虑额叶血肿；若患者有运动和感觉障碍，则应考虑顶叶血肿；主半球顶叶血肿还可出现顶叶综合征，非主半球顶叶血肿可出现各种失认症；若患者言语流畅，但言语理解力差，则应考虑颞叶出血；若患者有同向偏盲、皮质盲，则应考虑枕叶血肿。脑叶出血通过CT可以明确诊断。脑叶出血的预后是与血肿大小，是否伴有脑疝和全身情况有关。小的血肿预后较好，但大的血肿仍有60%的病死率，所以血肿超过40ml，且有中线移位者需考虑神经外科手术治疗。

（四）小脑出血

小脑出血并非罕见，发病年龄以60岁以上老年人为多见。根据我们的统计老年人脑出血病例中小脑出血占5.4%。小脑出血的病因多与高血压有关，其次是动静脉血管畸形和淀粉样血管病变等。小脑出血单凭临床表现不易作出诊断，仅1/4的患者在起病时有小脑症状。常见的小脑出血的起病症状多表现为突然呕吐不止，成为小脑出血的突出起病症状，约半数患者的起病症状表现为头晕，不能站立，行走困难和头痛等。小脑出血的其他起病症状有言语讷吃、病灶侧肢体共济失调、呃逆、吞咽困难和缄默等。如在发病后24小时内进行检查，大约半数患者的意识是清楚的。在这些意识清楚而合作的患者中约有50%患者发音含糊、一侧面瘫、

两眼向一侧凝视麻痹、眼球震颤，颈项强直、站立和行走呈共济失调，出血侧肢体共济失调、锥体束征阳性。呼吸不规则、角膜反射消失、外展神经麻痹、瞳孔缩小和轻度偏瘫等。意识丧失为脑桥出血起病的突出症状，而在小脑出血起病时则较少见。上述小脑出血诸多症状和体征中共济失调、同侧凝视麻痹和同侧面神经麻痹三征对诊断更有意义。小脑出血在临床上可分为三型。①暴发型：突然发高烧和昏迷、在很短时间内死亡，往往生前来不及作出正确诊断，而在尸检时发现，约占20%，②普通型：突然发高烧，逐渐出现意识障碍，迅速加重，一般小脑症状和体征不明显而表现为脑膜刺激征及脑干和脑神经受损体征，③假性脑瘤型：占20%逐渐起病，小脑症状和体征明显、易误诊为小脑肿瘤。小脑出血有时与椎-基底动脉系统供血不足难以鉴别。小脑出血的临床诊断是很困难的，必须尽早进行CT检查以明确诊断，临床医生必须记住以下几点，以免漏诊和延误治疗时机：①临床上以呕吐、眩晕、头痛为首发症状，继之迅速或逐渐出现意识障碍；②突然昏迷者多有双侧瞳孔中等缩小而光反应存在、眼球分离、凝视麻痹、双侧病理反射阳性；③病灶侧出现小脑体征，如肢体共济失调和肌张力低，眼球震颤等；④有强迫头位和脑膜刺激征阳性。小脑出血有的病例起病时意识清楚或嗜睡，但能很快进入昏迷状态而死亡。另外，同样状态的病例尚可完全恢复。

（五）脑室出血

脑室出血可分为原发性脑室出血和继发性脑室出血。原发性脑室出血指的是脉络丛血管和室管膜下1.0cm左右的区域内出血引起的脑室出血。在CT问世以前认为原发性脑室出血是罕见的。CT问世以后原发性脑室出血发生率就明显增高。临床上诊断为蛛网膜下腔出血的病例经CT检查，8.0%左右证实为原发性脑室出血。另外在脑出血病例的尸检中有0.3%发现为原发性脑室出血。以上资料说明原发性脑室出血在临床上容易误诊为蛛网膜下腔出血。原发性脑室出血的病因以颅内异常血管网症为多见，其次为高血压和血管畸形等，其发病机制可能是脑室壁的梗塞性出血。血管畸形破裂出血、粟粒性动脉瘤破裂出血或隐匿性血管瘤破裂出血等所引起。继发性脑出血大多数由于大脑基底节区出血后破入侧脑室，以致血液充满整个脑室系统和蛛网膜下腔。小脑出血和脑桥出血也可破入第四脑室。脑实质出血约3/4破入脑室。脑室出血情况比较严重，往往在起病后1～2小时进入深度昏迷，两上肢强直，四肢瘫痪和抽搐发作，两侧病理反射阳性，可有呕吐、多汗、皮肤充血、发绀或苍白。脑膜刺激征阳性等。有时四肢瘫痪呈弛缓性，腱反射均不能叩出，或呈强直性痉挛或去大脑强直状态。呼吸深沉带有鼾声，然后转为浅速和不规则，脉搏也由缓慢有力转为快速微弱和不规则。血压不稳定。如血压下降，体温升高则病势危重。脑室系统通路受阻就会出现急性颅内压增高，则病情极其严重。

【实验室检查和辅助检查】

脑出血患者血常规多有白细胞增高，尿常规检查可有轻度糖尿和蛋白尿。目前常采用的辅助检查是CT扫描，CT扫描能判定出血的部位，血液是否破入脑室，有无蛛网膜下腔出血，血肿周围脑水肿的程度，是否有血肿和脑水肿引起的占位效应等。脑出血时若无CT设备仍应进行腰椎穿刺进行脑脊液检查以明确诊断。

【诊断和鉴别诊断】

重症脑出血容易作出诊断，若患者有高血压病史，在情绪激动或用力时突然发病，伴有恶心、呕吐、意识障碍，有偏盲、偏身感觉障碍和偏瘫就应考虑为脑出血。脑出血应与蛛网膜下腔出血作鉴别诊断。蛛网膜下腔出血与脑出血不同的地方为起病急，多伴有剧烈的头痛、呕吐、明显为脑膜刺激征，有短暂的意识障碍，而且局限神经系统体征较少见。唯独尾状核头部出血，由于部位关系，血液容易破入脑室和流入蛛网膜下腔，临床表现似蛛网膜下腔出血，所以容易误诊，CT能帮助确诊。脑出血与脑梗塞在临床上鉴别有时也比较困难。CT能帮助早期确诊脑出血，MRI能早期确诊脑梗塞。从CT证实的病例来看，临床上鉴别脑出血和脑梗塞时，约30%脑出血会误诊为脑梗塞，20%脑梗塞会误诊为脑出血。

【预后】

脑出血是一种预后严重的疾病，预后取决于出血量和出血的部位。一般来说，基底节区出血的混合型和内侧型出血的预后差，外侧型则预后就好。脑干出血如脑桥出血，若出血量大则预后就差。脑叶出血的预后也与血肿大小有关，是否有脑疝和全身情况有关。小脑出血中暴发型和其余两型伴有扁桃体疝和延髓功能衰竭则预后非常严重。原发性或继发性脑室出血的预后都比较差，并与以下几个因素有关：如年龄较大，出血量大，特别是充满侧脑室、第三脑室、第四脑查者预后更差。最后由于血凝块阻塞脑脊液循环通路，引起急性颅内压增高，

并发脑疝，则预后更严重。

二、自发性蛛网膜下腔出血

颅内动脉或静脉破裂，血液流入蛛网膜下腔，称为蛛网膜下腔出血。蛛网膜下腔出血在临床上可分为外伤性蛛网膜下腔出血和自发性蛛网膜下腔出血。前者不属于脑血管疾病的范围，因此不在此赘述。自发性蛛网膜下腔出血又分为二种。第一种称为原发性蛛网膜下腔出血，是脑底部或表面的血管破裂使血液直接流入蛛网膜下腔者；第二种称为继发性蛛网膜下腔出血，是脑实质出血，血液穿破脑组织进入蛛网膜下腔或进入脑室再流入蛛网膜下腔者。根据我国六城市调查，自发性蛛网膜下腔出血（简称蛛网膜下腔出血）的患病率为31/10万人口，年发病率为4/10万人口。

【病因】

蛛网膜下腔出血多为动脉瘤破裂所引起，占54%，其中前交通动脉瘤破裂占30%，后交通动脉瘤破裂占25%，大脑中动脉分叉处动脉瘤破裂占13%，其余32%为其他脑动脉的动脉瘤破裂所引起。蛛网膜下腔出血还可以为动静脉畸形，颅内原发或转移瘤以及全身性疾病所引起。引起蛛网膜下腔出血的病因见表22-5-5。

表22-5-5 蛛网膜下腔出血的病因

1. 外伤性蛛网膜下腔出血 (1) 头部外伤 (2) 神经外科手术 2. 自发性蛛网膜下腔出血 (1) 动脉瘤 先天性 后天性 动脉粥样硬化 感染 肿瘤 夹层 (2) 脑血管发育不良 动静脉畸形 海绵样血管瘤 毛细血管扩张症 3. 脑内出血 妊娠中毒 高血压 4. 颅内肿瘤 胶质瘤 成血管细胞瘤 脑膜瘤 颅内转移瘤（恶性黑色素瘤等）	5. 出血性疾病 白血病 凝血缺陷 弥散性血管内凝血 6. 感染 败血症 脑膜脑炎 细菌性心内膜炎 寄生虫病 7. 血管病变 胶原性血管病变 风湿热 Henoch-Schonlein 紫癜 滥用药物 可卡因 苯丙胺 8. 脑静脉血栓形成 9. 中毒 10. 颅内异常血管网症 11. 医源性 抗凝剂 溶栓制剂

【病理解剖】

血管破裂后血液就进入蛛网膜下腔，脑脊液就呈血性，使整个或局部脑表面呈紫红色。出血量较大时脑硬膜外就可见紫红色，特别是脑池、脑沟处颜色更深，脑表面为薄层血凝块所掩盖，脑基底部血凝块的积存更多。仔细检查血凝块可找到破裂的血管或动脉瘤。蛛网膜下腔出血急性期过后，蛛网膜下腔的红细胞逐渐溶解，释放出含铁血黄素，使附近脑组织呈铁锈色和形成不同程度的粘连。特别是血红细胞流入蛛网膜下腔，导致阻塞而出现交通性脑积水。死后12小时显微镜检查可见脑组织防御反应如脑膜细胞和单核细胞有吞噬红细胞的现象。死亡36小时检查可见脑组织的机化现象，最后形成蛛网膜下腔闭塞的瘢痕。蛛网膜下腔出血的病理改变随着病因的不同也有所不同。

【临床表现】

蛛网膜下腔出血病例中约40%左右在起病时就出现昏迷，多数在起病后很快死亡。其余的60%病例起病较缓慢，可出现出血后的迟发性血管痉挛和神经系统缺失体征。蛛网膜下腔出血可发生于任何年龄，但以青中年为多见。大多数蛛网膜下腔出血患者起病时无前驱症状，发病急骤，用力或情绪激动为发病的诱因。突然出现剧烈的头痛、恶心和呕吐，半数病例出现不同程度的意识障碍或出现定向力障碍、虚构、幻觉或谵妄等精神症状，部分病例可出现全身性或局限性癫痫发作。神经系统检查所见以脑膜刺激征为主，如颈项强直和克匿克征阳性。少数病例可伴有一侧动眼神经麻痹，表现为麻痹侧眼球呈外展位，上下和内收运动受限，瞳孔散大，也可伴有短暂或持久的单瘫、轻偏瘫或偏瘫、失语和感觉障碍等。眼底检查可发现视网膜前即玻璃体膜下片状出血，10%左右患者可有视乳头水肿。临床表现和出血原因、部位和继发的脑部病变有关。以精神症状如谵妄等起病者，可能是两大脑半球间交通动脉瘤或大脑中动脉外侧裂的动脉瘤破裂出血，影响额叶或颞叶的结果。有动眼神经麻痹者，多为颈内动脉蝶鞍床突上动脉瘤或后交通动脉瘤破裂出血所致。以癫痫起病或出现单瘫、轻偏瘫和失语等大脑皮质功能障碍症状者，可能是大脑半球皮质血管畸形出血或大脑中动脉外侧裂内动脉瘤出血或出血后迟发性血管痉挛所致。以眩晕、呕吐起病者，可能是椎-基底动脉系统动脉瘤出血所致。蛛网膜下腔出血停止后约2～3周头痛和脑膜刺激症状逐渐减轻或消失，但情绪激动、用力或活动过早均可引起再出血或症状再次加重，甚至影响其预后。老年人蛛网膜下腔出血也是较常见的老年人出血性脑血管疾病。其病因与年轻人有所不同，

以脑动脉硬化、高血压为常见。老年人由于其生理特点的不同，所以蛛网膜下腔出血有其特殊的临床症状。青、中年人头痛是蛛网膜下腔出血主要症状，但老年人则头痛不明显。这说明头痛与年龄有着紧密的关系。随着增龄，头痛的程度就越来越减轻，这是由于老年人对头痛反应迟钝和疼痛阈明显增高可能有关。老年人蛛网膜下腔出血中另一个比较突出的临床症状是意识障碍和精神症状，两者约占老年人蛛膜下腔出血病例的 73%。意识障碍的程度与病情的严重程度及增龄成正比。年龄越大发病时意识障碍越多见，而程度越严重。这可能是与老年人有脑动脉硬化，有相应的脑供血不足和脑细胞功能减退有关。在这种情况下，一旦发生蛛网膜下腔出血就容易导致颅内压增高，就产生脑组织缺氧和水肿，反过来更加重脑功能的障碍，表现为意识障碍。老年人蛛网膜下腔出血时，其脑膜刺激征如颈项强直的阳性率比克匿克征为高，但颈项强直出现的时间有时直到发病后 1～6 天才出现。因此，老年人突然出现血压升高、意识障碍，虽无头痛和脑膜刺激征，仍应考虑蛛网膜下腔出血的可能。这里有必要重复一下蛛网膜下腔出血和脑出血中特别是尾状核头部出血，有时在临床上很难鉴别，需进行 CT 检查。由于尾状核头部与侧脑室相连接的面积较大，此处出血极易破入侧脑室内，而并不出现定位症状，仅有脑膜刺激征。

【实验室和特殊检查】

蛛网膜下腔出血病例有条件时可作 CT 检查，有的病例由于出血量大，可在动脉瘤破裂处出现高密度灶。有的病例出血量少或微动脉瘤破裂未能显示高密度灶。两者必需做腰椎穿刺进行脑脊液检查。脑脊液呈均匀血性。腰椎穿刺时必需留三管脑脊液以除外腰穿外伤所致的出血。若为外伤所致，则三管的红细胞数逐管减少，离心后上层液为无色透明，对联苯胺无阳性反应。临床诊断为蛛网膜下腔出血，脑脊液证明有出血，CT 发现有动脉破裂的可能，可结合病情进行磁共振血管造影，最后进行创伤性数字减影动脉造影。

【诊断和鉴别诊断】

根据临床症状，如突然发病、剧烈头痛伴呕吐和意识障碍；明显的脑膜刺激征和脑脊液呈均匀血性，就可考虑为蛛网膜下腔出血。多种内科疾病如各种脑膜炎也可有明显的脑膜刺激征，但起病比较缓慢，脑脊液检查也有助于鉴别诊断。最后确诊的蛛网膜下腔出血更重要的是进一步明确其病因。

【预后】

蛛网膜下腔出血病例有以下情况者则预后较差：①发病后病情急剧恶化，意识障碍进行性加重和血压增高；②动脉瘤破裂出血；③脑血管造影显示动脉痉挛现象；④有明显的神经系统体征者如偏瘫、失语等。

第五节 缺血性脑血管疾病

临床上缺血性脑血管疾病可分为短暂性脑缺血发作、脑血栓形成、腔隙性梗塞和脑栓塞。以上四种情况均可发生于供应脑部的两个动脉系统即颈动脉系统和椎-基底动脉系统。

一、短暂性脑缺血发作

短暂性脑缺血发作（TIA）是指伴有局部症状的短暂的脑血液循环障碍，以反复发作的短暂性失语，运动或感觉障碍为其特点。有的短暂性脑缺血发作在多次发作后逐渐加重，若不及时控制，就会出现完全性中风，甚至有生命的危险。

【流行病学】

根据美国 Rochester, Minnesota 于 1955～1969 年的调查，短暂性脑缺血发作的发病率男性为 35.8/10 万人口，女性为 167/10 万人口，平均为 150/10 万人口。国内局部地区资料统计，短暂性脑缺血发作的发病率，男性为 54.2/10 万人口，女性为 16.8/10 万人口，平均为 34.8/10 万人口；患病率男性为 284.4/10 万人口，女性为 158.8/10 万人口、平均为 219.4/10 万人口。

【病因学和发病机制】

短暂性脑缺血发作多与高血压动脉硬化有关。其发病机制有不同的说法，常提的有脑血管痉挛、脑血流动力学改变和微栓塞，其中以微栓塞提得较多。脑血管痉挛是由于颈动脉系统或椎-基底动脉系统有动脉硬化斑，动脉管腔狭窄，使狭窄处产生机械性刺激，引起动脉痉挛而出现短暂性脑缺血发作的症状。当旋涡减速时缺血发作就消失。脑血流动力学改变是由于颈动脉系统或椎-基底动脉的某一动脉管腔闭塞或狭窄时，按 Poiseuille 定律，流量与管腔半径的四次方成正比，所以血流量明显减少。在这样的特定情况下，脑局部供血已处于仅能勉强维持的状态，特别是由于老年人腹肌肌张力减弱，周围动脉硬化使收缩能力差，以及下肢动脉的汲起作用也差，一旦侧支循环不能很好和及时建立或发生障碍和全身血压波动时，就容易出现短暂性脑缺血发作。微栓塞是从颈动脉系统或椎-基底动

脉系统动脉硬化狭窄处附壁血栓或硬化斑块或血小板聚集物或硬化斑内出血分解物胆固醇游离脱落，阻塞脑动脉而出现脑局部缺血发作。当栓子碎裂或更向远端移动时缺血症状就消失，这种反复的栓子脱落，临床上表现为短暂性脑缺血发作。发生微栓塞的原因还有二尖瓣脱垂或先天性二叶主动脉瓣。我们检查了44例短暂性脑缺血发作病例的超声心动图，发现异常二尖瓣脱垂3例，占6.8%。二尖瓣脱垂引起短暂性脑缺血发作的机制是由于二尖瓣脱垂的病理变化，主要为二尖瓣和腱索组织的粘液样变性，这种松弛和伸长的组织可成囊单方面回转进入左心房，易引起严重的二尖瓣回流，同时在心房壁和囊状二尖瓣小叶在心房侧形成小陷凹，血流阻滞，引起血小板的凝集，形成血小板—纤维蛋白栓，当出现心房纤颤时，从血栓脱落的栓子进入脑血液循环，导致短暂性脑缺血发作。短暂性脑缺血发作的原因见表22-5-6。

表22-5-6 短暂性脑缺血发作的病因

一、血管异常
1. 颅内和颅外动脉的动脉粥硬化
2. 颈内动脉纤维肌肉发育异常
3. 动脉炎症病变：巨细胞动脉炎、弥散性红斑狼疮多动脉炎、肉芽肿性血管炎
4. 颅外动脉夹层动脉瘤：单发性、外伤性
5. 多发性进行性颅内动脉梗塞：颅内异常血管网症

二、心脏异常
1. 缺血性心脏病：心肌梗死并发附壁血栓、心律失常
2. 风湿性心脏病
3. 感染性心内膜炎
4. 心脏粘液瘤
5. 二尖瓣脱垂
6. 先天性二叶主动脉瓣

三、血液成分异常
血小板、红细胞、高凝状态、镰状细胞贫血

四、血液循环异常
1. 脑血管痉挛
2. 位置性低血压
3. 颈动脉窦过敏
4. 颈椎病合并椎动脉受压
5. 异常盗血：脑内盗血、脑外盗血、反盗血

五、其他

【临床表现】

短暂性脑缺血发作的好发年龄为41～70岁，老年人60岁以上占46.7%，男多于女，其比例为3.9:1。临床表现为发作性言语、运动和感觉障碍，多数病例中发作次数多，每天发作3～5次，每次持续时间为5～20分钟。症状和体征在24小时以内完全消失。短暂性脑缺血发作的临床症状以及病变部位在颈动脉系统抑或在椎-基底动脉系统是不同的。颈动脉系统的症状为单瘫、偏瘫、偏身感觉障碍、失语和单眼视力障碍等；椎-基底动脉系统的症状为眩晕，一侧或两侧视力障碍、构音障碍、一侧或两侧瘫痪或感觉障碍、复视、恶心、呕吐、吞咽困难、眼震和猝倒等。颈动脉系统引起的短暂性脑缺血发作比椎-基底动脉系统的发作持续时间长，发作次数少，易出现完全性卒中。短暂性脑缺血发作发生完全性卒中的百分率见表22-5-7。我们对72例短暂性脑缺血发作的长期随访中10年、15年、20年和25年的生存率为72.2%、58.0%、35.6%、和14.8%。

表22-5-7 完全性卒中的发生率

	随访数	发生数	百分比(%)
本组	71	48	67.6
塚越	71	54	76.1
森畋祐	52	27	51.9
Marshall	158	68	43.0
Acheson	151	62	41.1
Goldner	111	43	38.1
Siekert	160	58	36.3
Fisher	23	8	34.8
Mayo clinics	160	51	31.9
Whisnant, et al	198	62	31.3
Cooper Study	20	5	25.0
Baker, et al	79	17	21.6
Ziegler, et al	135	22	16.3
Olisson, et al	124	19	15.3
Pearce, et al	20	2	10.0

【特殊检查】

短暂性脑缺血发作病例可作CT或MRI检查。短暂性脑缺血发作以往认为是短暂的脑功能障碍，不会遗留任何脑部器质性改变，我们对短暂性脑缺血发作的病例进行了CT检查，发现75.0%有梗塞病灶。我们的研究结果较国外所报告的阳性率高。这可能与我们这一组长期随访达25年以上有关。

【诊断和鉴别诊断】

临床上诊断短暂性脑缺血发作可参照短暂性脑缺血发作的诊断要点。要点如下：①为短暂的、可逆的和局部的脑血液循环障碍，可反复发作；②可表现为颈动脉系统或椎-基底动脉系统的缺血症状和体征；③每次发作持续的时间通常在数分钟至一小时之内，症状和体征在24小时以内消失。短暂性脑缺血发作必须与以下几种疾病作鉴别诊断。

（一）局限性癫痫

（二）偏头痛

（三）美尼尔综合征

（四）晕厥

【病程和预后】

短暂性脑缺血发作约1/3病例会持续发作，1/3发生完全性卒中，另1/3病例可自行停止发作。我们长期随访72例短暂性脑缺血发作病例共30年，在1994年随访中死亡45例，病死率为62.9%，能随访到的26例中仍继续有短暂性脑缺血发作者2例，占2.7%，均属椎-基底动脉系统的。26例中恢复全日工作者5例，占19.2%，从事家务劳动和街道工作者9例、占34.6%，不能生活自理者6例，占23.5%，其中有2例完全卧床。45例死亡病例中主要死亡原因为脑卒中，包括脑出血17例和脑梗塞11例，共28例，占62.2%，死于心脏病者，其中心肌梗死2例，阿-斯综合征1例，共3例，占6.7%。我们的结果恰和国外的报告相反，国外报告心肌梗死多于脑血管病，前者为44%，而后者为29%。这可能与欧美国家中心肌梗死多于脑卒中、而我国则相反脑卒中多于心肌梗死有关。

二、脑血栓形成

脑血栓形成是由于脑部动脉壁发生病变、血流缓慢、血液成分改变和粘度增加形成血栓，致使动脉发生闭塞。从脑血栓形成患者性别来看，男性多于女性，其发生率随着老年人口的增加和随年龄增高而增加。

【病因】

脑血栓形成首要病因是脑动脉粥样硬化；其次是各类脑动脉炎和钩端螺旋体病和各种胶原性疾病引起动脉炎；真性红细胞增多症，血小板增多症等血液或分的改变都能引起血栓形成；最后血流动力学异常也是促进血栓形成的诱发因素。

【发病机制】

脑动脉粥样硬化和炎症改变使动脉内膜粗糙，管腔狭窄，容易导致血液有形成分如红细胞、血小板等聚集于粗糙的动脉内膜，这种聚集的血小板能释放花生四烯酸、5-羟色胺、ADP等物质，共有促使血管收缩和加快血小板再聚集的作用，最后形成动脉管血栓。动脉血栓向前或向后延伸，逐渐扩大，最后使动脉完全闭塞而导致脑梗塞。

【病理解剖】

脑血栓形成的脑部检查可见颅底动脉粥样硬化，动脉呈乳白色或黄色，管腔粗细不均，管壁变硬、动脉弯曲，有的地方呈梭状扩大，动脉内膜可见黄色粥样硬化斑。脑部急性脑梗塞处可见脑组织软化和坏死，其周围有脑水肿及毛细血管周围点状出血。脑梗塞后期可见脑组织萎缩，坏死的脑组织被格子细胞所清除，留下充满浆液空腔的疤痕组织。动脉粥样硬化引起的脑梗塞多为白色梗塞，偶也为出血性梗塞，也称为红色梗塞。脑血栓形成多发生于大脑中动脉、颈内动脉起始部和虹吸部，其次是大脑后动脉、基底动脉、椎动脉和大脑前动脉。

【临床表现】

脑血栓形成的临床表现随累及的动脉不同而异。一般可分为颈动脉系统血栓形成和椎-基底动脉系统血栓形成。颈动脉系统血栓形成可发生于颅内的动脉如大脑中动脉、大脑前动脉和前脉络膜动脉等，其中以大脑中动脉血栓形成更为多见。临床表现可分为前驱期、急性发作期、恢复期和后遗期。脑血栓形成之前，常有头痛、头昏、眩晕、短暂性记忆力障碍、肢体感觉障碍、无力和言语障碍等前驱症状。前驱症状可持续几天或7天左右。也有发病时无任何前驱症状者。脑血栓形成的急性发作比脑栓塞和脑出血缓慢，并可发生于任何时间，往往在早晨睡醒时发现肢体偏瘫。脑血栓形成除病灶较大外，不易出现意识障碍，神经系统体征的出现也随不同的动脉受累而异。大脑中动脉血栓形成时在病变的对侧出现单瘫或偏瘫，以上肢为重，偏身感觉障碍，大脑主半球病变时可出现失语、失读、失写等。大脑前动脉血栓形成时出现病变对侧单瘫和偏瘫，以下肢瘫痪为重，大脑主半球病变时也可出现失语。前脉络膜动脉血栓形成时产生对侧肢体偏瘫和半身感觉障碍。在恢复期和后遗症期，患者的症状逐渐好转，偏瘫肢体的运动功能逐渐恢复，其恢复程度取决于病变范围、严重程度、全身情况和年龄等。

颈动脉血栓形成发生于颈动脉系统颅外段。我国颈动脉系统颅外段血栓形成的发生率较欧美各国为低，这是由于我国颈动脉系统粥样硬化的发生率较欧美各国低。颈动脉窦和颈内动脉外壁处由于血流分流（flow seperation）、低剪应力（low shearstress）等促进斑块沉着、内膜增厚和硬化斑形成，故在该处的动脉段容易发生狭窄和阻塞。颈内动脉颅外段血栓形成在临床上有其典型症状，表现为短暂的失明或昏厥、眼睑下垂或痉挛、复视和霍纳征。颈动脉系统颅外段血栓形成临床病程可分急性型或卒中型，为突然卒中样发病，可以出现意识障碍、肢体偏瘫和失语等。亚急型或称反复发作型，起病比较缓慢，常发生于夜间或清晨，病程有时呈

波动性，有短暂的头痛，半身感觉障碍、轻瘫、言语和视力障碍，能很快恢复正常，但数次发作后，最后成持久的严重的神经系统障碍。慢性型或称肿瘤型，为缓慢逐渐进展的病程，有剧烈的头痛、感觉障碍、抽搐、视神经乳头水肿或失语等症状。病程可达数月至数年。痴呆型，颈内动脉颅外段血栓形成可引起轻度和严重的痴呆，属血管性痴呆。较重痴呆表现为兴趣范围缩小，记忆力差，情绪较脆弱，有不恒定的锥体束征。两侧颈动脉颅外段发生阻塞时，可发现严重的痴呆，表现为智力明显减退和淡漠，有时伴有欣快，易误诊为脑肿瘤。

椎-基底动脉血栓形成大多数是由于椎-基底动脉粥样硬化所引起。椎-基底动脉血栓形成可出现典型的交叉性瘫痪，即病灶侧数颅神经受损伴有同侧或对侧偏瘫或半身感觉障碍或共济失调。眩晕多见于椎-基底动脉血栓形成，因基底动脉的分支内听动脉供应前庭神经核、迷路和耳蜗，而前庭神经核和迷路对缺血特别敏感。若内听动脉本身完全阻塞时耳蜗的供血也受到影响。这时除眩晕外听力也减退，临床上称为类美尼尔综合征，必须密切观察病情的发展。若出现基底动脉本身阻塞时则预后十分严重。椎-基底动脉系统缺血性病变除血栓形成外，还应注意以下四个综合征。

（一）短暂性完全健忘发作

短暂性完全健忘发作是由于属椎-基底动脉系统的大脑后动脉的颞支或椎-基底动脉本身卒中，累及边缘系统即海马、海马两侧和乳头体。上述组织与近事记忆密切相关。临床表现为突然出现近事记忆障碍，持续时间多为1～4小时，短暂性对时间或地点的定向力障碍，发作时不能记忆新事物，但说话、书写和计算能力保持良好，多数患者可同时伴有椎-基底动脉系统卒中的症状和体征如眩晕、耳鸣、头痛、肢体感觉障碍、构音不全或猝倒发作等。

（二）延髓外侧综合征

延髓外侧综合征以往叫做小脑后下动脉血栓形成。现已认为不够确切，因为延髓外侧梗塞，不尽是小脑后下动脉血栓形成所引起而多为椎动脉阻塞所引起。累及的脑部结构有脊髓丘脑侧束、前后脊髓小脑束、三叉神经脊髓束和核、疑核、舌咽神经和迷走神经感觉核，以及迷走神经、绳状体（小脑下脚）Deiter核。延髓外侧综合征的主要临床表现是突然发生眩晕、复视、跌倒、呕吐、吞咽困难、声音嘶哑、感觉异常、小脑体征、霍纳征、一侧软腭麻痹、同侧颜面及对侧身体痛、温觉消失。

（三）锁骨下动脉盗血综合征

左侧椎动脉发自锁骨下动脉，右侧发自无名动脉。因此，当锁骨下动脉或无名动脉的起始部近端发生部分或完全性阻塞时，由于虹吸作用，引起患侧椎动脉中血流的运行，进入患侧锁骨下动脉的远端部，导致椎-基底动脉供血不足和患侧上肢缺血症状。锁骨下动脉盗血综合征可分为①典型的锁骨下动脉盗血综合征，左侧锁骨下动脉在椎动脉分出以前发生阻塞或狭窄时，称为典型的锁骨下动脉盗血综合征。其血流盗血途径如下：对侧椎动脉-基底动脉-患侧椎动脉-患侧锁骨下动脉；②右侧锁骨下动脉盗血综合征，即无名动脉近端阻塞或狭窄时，其血流盗血途径如下：其中有的途径是与典型的锁骨下盗血综合征相同，另外同时血流经后交通动脉-患侧颈内动脉-颈总动脉-患侧锁骨下动脉；③左锁骨下动脉和右无名动脉同时阻塞或狭窄时，盗血血流经两侧后交通动脉-两侧椎动脉-两侧锁骨下动脉。病变侧手臂活动时血液自椎-基底动脉反流至活动的上肢而导致椎-基底动脉供血不足的症状、患侧上肢缺血症状和锁骨下动脉盗血综合征。椎-基底动脉供血不足症状表现为眩晕、肢体轻瘫、感觉异常、双侧视力障碍、共济失调等。患侧上肢缺血症状表现为患侧上肢无力、疼痛、感觉异常和间歇性上肢无力。锁骨下动脉盗血综合征不仅表现为椎-基底动脉供血不足的症状，还可产生大脑半球的缺血症状。

（四）闭锁综合征

首先由Plum和Posner所提出，其所指的是患者四肢瘫痪，去大脑强直姿势，意识清楚，比较机敏，但不能说话，仅保持眼球的垂直活动，借这种眼球活动来传递信息，若影响三叉神经核可产生咀嚼肌痉挛，若影响呼吸中枢，就可引起不规则的呼吸。闭锁综合征的主要病理变化为脑桥腹侧的病变。多数是由于椎-基底动脉部分闭塞导致脑桥腹侧广泛软化，有的病变可扩展至脑桥的顶盖部，累及内侧纵束、三叉神经核、外展神经核、面神经核以及内侧丘系。有的甚至扩展至中脑、网状结构和脑桥的呼吸中枢。

三、腔隙性梗塞

腔隙性梗塞也叫做穿通动脉梗塞或腔隙性卒中，是指脑深部100～400μm穿通动脉也称终末动脉梗塞后，梗塞部的脑组织被巨噬细胞移走而留下的空腔。腔隙性梗塞是指发生于大脑半球深部白质和（或）脑干，直径为2～20mm的缺血性病灶。

若腔隙性梗塞多发于内囊、壳核、脑桥、尾状核、丘脑称为腔隙状态（Etatlacunaire）。1965 年 Fisher 报告了 1042 例尸检病例的研究，发现其中 11% 有腔隙梗塞，多见于 70～80 岁，50 岁以下者仅占 8.7%。

【病因与病理】

腔隙性梗塞主要的病因依次如下：持续性高血压、微动脉粥样硬化、糖尿病性血管病变。持续性高血压导致微小动脉脂肪玻璃样变性、血管性坏死、微动脉粥样瘤形成和类纤维蛋白坏死等。腔隙性梗塞多发生于大脑前动脉、大脑中动脉的豆纹动脉分支、大脑后动脉的丘脑穿通动脉分支和基底动脉的旁正中动脉分支所供应的区域。腔隙性梗塞在病理上表现为穿通动脉脂肪玻璃样变性、类纤维蛋白坏死和微动脉粥样瘤。类纤维蛋白坏死表现为病变的血管结缔组织中有较多的嗜酸性颗粒沉着，致使小动脉弹性减退和呈节段性扩张或坏死。微动脉粥样瘤常见于穿通动脉，能促使该动脉的狭窄或阻塞。

【临床表现】

腔隙性梗塞不是都可能出现症状，仅在 CT 或 MRI 被检出者称为无症状性卒中或静止性梗塞，这可能由于临床症状甚轻，如肢体轻度无力或感觉障碍恢复很快，可能患者未加注意，也可能腔隙性梗塞位于尾状核头部、壳核而不累及内囊以及大脑白质和丘脑中央部。临床上有六种较常见的腔隙性梗塞。

（一）纯感觉性卒中

这是一种常见的腔隙性梗塞，表现为一侧面部、肢体麻木，而无肢体力弱、无偏盲和失语等症状。神经系统检查可有感觉障碍，但无其他神经系统体征。这类病例的腔隙性梗塞多见于丘脑的后腹侧核，通常为大脑后动脉的丘脑穿通动脉分支闭塞所引起。纯感觉性卒中的症状是短暂的，能迅速完全恢复，可与皮质感觉型卒中相鉴别。

（二）纯运动性卒中

也为常见的腔隙性梗塞，即一侧面部和上下肢无力，呈不完全性或完全性瘫痪，但不伴有感觉障碍、视野缺失和皮质功能障碍。椎-基底动脉系统引起的脑干腔隙性梗塞除运动功能障碍外不伴有眩晕、耳鸣、共济失调和眼震等。纯运动性卒中的腔隙灶多发生于运动纤维最集中的内囊后肢、脑桥基底部或大脑脚中部。

（三）同侧共济失调性轻偏瘫

同侧共济失调性轻偏瘫表现为病灶对侧纯运动性轻偏瘫和共济失调，瘫痪以下肢为重，也可有构音不全和眼震。这是由于基底动脉的旁正中动脉闭塞而使脑桥基底部上 1/3 和下 2/3 交界处腔隙性梗塞所引起。此类腔隙性梗塞可发生于双侧基底节和脑干。常出现肌强直和小步态，所以易误诊为帕金森病，但不出现静止性震颤和齿轮样肌张力增高。

（四）构音不全-手笨拙综合征

突然出现严重的构音不全、吞咽困难、病灶对侧中枢性面神经和舌下神经麻痹、手轻度力弱伴有动作缓慢笨拙，尤以精细动作如书写更为困难，指鼻试验不准，步态不稳，腱反射亢进和病理反射阳性。病灶位于脑桥基底部上 1/3 和 2/3 交界处，为基底动脉旁正中动脉闭塞所引起。

（五）感觉运动性卒中

以偏身感觉障碍起病，继之出现轻偏瘫。这是由于丘脑后腹侧核和累及内囊后肢的腔隙性梗塞所引起。

（六）腔隙状态

脑深部白质等有多个散在性腔隙灶，称为“腔隙状态”。临床上有多次轻度肢体瘫痪发作病史，接着出现记忆力障碍、智力低下、计算力差、自言自语、无故发笑、定向力丧失、构音不全，假性延髓麻痹、小便失禁、小步态、最后进入明显的痴呆状态。这属于血管性痴呆的一种。

【诊断】

根据临床症状可作出初步的诊断。最后确诊需依靠 CT 和 MRI 检查，两者中 MRI 优于 CT，前者空间分辨力高，组织对比度好，且可三维显像，准确定位，能较 CT 较早显示腔隙性梗塞，早期出现长 T1 与长 T2。MRI 能显示一部分 CT 扫描不能发现的腔隙性梗塞，特别是脑干和小脑的腔隙性梗塞。

【病程和预后】

腔隙性梗塞的预后较好，纯运动性卒中，感觉运动性卒中一般多数于数周内逐渐恢复。

四、脑栓塞

脑栓塞是指来自身体各处的固体、液体或气体栓子，通过颈动脉或椎动脉，阻塞脑部血管，导致脑部供血区缺血、坏死，发生脑梗塞和脑部功能障碍，又称栓塞性脑梗塞。脑栓塞的发生率占全身动脉栓塞的 50%。来自心脏的第一个栓子有 90% 先进入脑部动脉，所以脑栓塞往往是全身性动脉栓塞的初起症状。

【病因】

从脑栓塞的原因方面来说是很多的。一般栓子来源可分为心源性和非心源性两大类。心源性栓子指的是由于心脏病变所引起的栓子。心源性栓子约占脑栓塞病因的 60%～80%。各种心脏病都有产生栓子的可能，特别是风湿性心脏病瓣膜赘生物、心房纤颤时形成的附壁血栓脱落最为常见。瓣膜病并发急性或亚急性细菌性心内膜炎伴有心房纤颤时，更易发生脑栓塞。心源性栓子也可以来自左心房粘液瘤和心肌病等。心肌梗死时心内膜表面可产生附壁血栓，部分脱落，进入脑血液循环，使动脉受阻，导致脑栓塞。先天性心脏病如间隔缺损，体循环静脉系统的栓子可直接经左心房或左心室进入脑动脉，形成脑栓塞，称为反常栓塞。非细菌性血栓性心内膜炎多由慢性消耗疾病所引起。瓣膜上的赘生物容易脱落形成栓子。这种赘生物多由血小板、白细胞、纤维蛋白以及瓣膜本身变性的胶原组织所组成。非心源性栓子，来自主动脉弓及其大动脉的动脉粥样硬化斑或大动脉炎、动脉瘤、动脉创伤及其并发的血栓形成也是重要的栓子来源。由于这些自血栓脱落的栓子进入颅内血液循环，导致脑栓塞，称为动脉-动脉栓塞。其他非心源性栓子，可来自各系统的疾病如肺部化脓性感染、癌细胞团、寄生虫虫卵、骨折后的脂肪颗粒、胸腔手术时的血凝块或肺泡的气泡、误从动脉或静脉注入空气或油剂、潜水员减压过快时血液所释出的氮气进入脑血管，栓子进入容易通过的动脉，阻断血流或导致动脉痉挛，或继发血栓形成，加重局部缺血，甚至坏死，形成脑梗塞。有的栓子能溶解、破碎而流向血管远端，侧支循环及时建立，动脉痉挛缓解，局部水肿消退，则脑栓塞的症状逐渐减轻或消失。若在较大动脉阻塞情况下，当栓子破碎向动脉远端移动时，其近端重新建立血液循环，也称为动脉再通，但脑组织缺氧，微小血管壁细胞间隙变大，或缺血坏死，就发生梗塞灶继发出血，也称为出血性梗塞。这在脑栓塞病例中较常见，常常发生于脑栓塞发病后 4～5 天左右。

【病理】

脑栓塞的病理改变大体上与动脉粥样硬化性脑血栓形成所致的脑梗塞相似，但其不同点在于脑栓塞所引起的脑梗塞可为红色充血性梗塞或白色缺血性梗塞。另一不同点在于脑栓塞的病理变化范围较动脉粥样硬化性脑梗塞大。这是由于脑栓塞发病急骤，来不及建立侧支循环所致。有的脑栓塞病例，经仔细的病理检查，仍未能检出致病的栓子和栓子来源。

【临床症状】

脑栓塞的临床表现为起病急骤，上述各类卒中中，以脑栓塞发病最快和最突然，常无任何先驱症状于分秒之间就起病，多数患者症状能迅速达到顶峰，但偶尔也有呈阶梯式进展加重的。脑栓塞患者

表 22-5-8　急性脑血管疾病的鉴别诊断

鉴别要点	缺血性脑血管疾病		出血性脑血管疾病	
	脑血栓形成	脑栓塞	脑出血	蛛网膜下腔出血
短暂性脑缺血发作史	多有	无	偶有	无
发病环境	安静、休息	不定	活动、激动时	活动、激动时
起病缓急	较缓慢(小时、日)	急骤(秒、分)	急(分、小时)	急(分)
头痛、呕吐	多无	偶见	常有、早期呕吐	剧烈头痛
意识障碍	多无或较轻	多无或较轻	常有，进行性加重	无或有谵妄
局部神经系统体征(偏瘫、偏身感觉障碍等)	明显	明显	常有	动眼神经麻痹
脑膜刺激征	多无	多无	偶有	明显
高血压病史	有或无	无	常有	无
糖尿病史	可有	无	可有	无
常见病因	粥样动脉硬化	心脏瓣膜病 淀粉样血管病	高血压	动脉瘤、动静脉畸形
CT	脑内低密度区	脑内低密度区	脑内高密度区	蛛网膜下腔或脑室内高密度区
MRI	TW 低信号区 TW 稍高信号区	TW 低信号区 TW 稍高信号区	TW 高信号区	TW 蛛网膜下腔或脑室内高信号区
MRA	脑动脉粥样硬化动脉管腔狭窄或阻塞	动脉管腔阻塞	脑动脉粥样硬化	可见动脉瘤或动静脉畸形
DSA	可见阻塞的血管	可见阻塞的血管	可见破裂的血管	可见动脉瘤或动静脉畸形

的年龄和性别因病因而异。风湿性心脏病所致的脑栓塞患者的年龄较轻，且女性较多。动脉粥样硬化、心肌梗死和心房纤颤所致的脑栓塞，多数表现为颈动脉系统的大脑中动脉的栓塞症状，如突然起病的偏瘫、失语、局限性癫痫发作或偏身感觉障碍等。总的来说，脑栓塞的神经系统症状除起病急骤外，定位症状和体征同脑血栓形成。若比较大的脑动脉栓塞如大脑中动脉分支处栓塞则患者诉病灶侧剧烈头痛、呕吐和病灶对侧肢体完全性瘫痪，伴有意识障碍。这种临床表现的患者若有风湿性心脏病应考虑脑栓塞，但仍应与脑出血作鉴别诊断。空气栓塞，轻者在短时内症状可完全消失。其他性质的栓塞轻者症状可持续数日或数周逐渐恢复。病情严重的颅内大动脉栓塞、多发性脑栓塞或梗塞伴有出血除严重的脑部局灶症状外，可伴有意识障碍、全身抽搐、高热、颅内压增高，最后发生脑疝而导致死亡。

【实验室检查】

脑脊液检查可完全正常；若已出现出血性梗塞时脑脊液可有红细胞，压力稍升高。CT 有时可见大面积的低密度，病灶四周伴有水肿现象。

【诊断和鉴别诊断】

脑栓塞上面已叙述过，其起病骤急，多无前驱症状，可很快出现神经系统局灶症状和体征，若从病史和体格检查有风湿性心脏病、心房纤颤等，则应考虑为脑栓塞。诊断脑栓塞应与其他类型的急性脑血管疾病作鉴别诊断，见表 22-5-8。若已诊断为脑栓塞，若无明显的病因，就应该了解患者是否有其他器官发生栓塞的病史，并应作各种检查以明确病因。

第六节　高血压脑病

高血压脑病是一种短暂性脑功能障碍综合征，主要症状为剧烈头痛、惊厥、偏瘫、失语、黑矇、神志不清甚至昏迷，可出现于各种原因引起的血压剧烈增高。

【病因和发病机制】

各种原因引起的血压突然升高均能导致高血压脑病，如恶性高血压、肾小球肾炎、妊娠子痫、原发性高血压、嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症等。高血压脑病的发生与以下三种机制有着密切的关系，即动脉压增高、脑部小动脉痉挛和血管自身调节的崩溃。动脉压增高是引起高血压脑病的基本发病因素。多数患者在发病时动脉压均极度增高，舒张压多持续维持在 17.3～18.6kPa（130～140mmHg）或更高，但不是绝对的，有时舒张压尚未到这样水平也会引起脑部症状，但血压增高可引起小动脉痉挛，继之脑血流量减少，甚至血栓形成，以致引起脑部症状。其次，高血压脑病是因脑部小动脉痉挛，减少了进入毛细血管的血流，产生脑组织缺血和水肿。由于血压迅速升高，脑血管的自身调节作用加强、引起脑部小动脉痉挛，因此进入毛细血管的血流量减少，使神经元和毛细血管本身缺血，后者通透性增高，血管内液体渗到细胞外间隙，造成脑水肿、毛细血管壁破裂和斑点状出血。血管自身调节崩溃也是高血压脑病的重要致病因素。当血压增高超过上限时，脑部小动脉不能再收缩，相反出现被动性或强制性血管扩张，称为“自身调节崩溃”，结果脑血流增加，过度灌注而发生脑水肿。总之，高血压脑病时动脉压增高是首要因素，脑部小动脉痉挛和血管自身调节崩溃也起一定的作用。

【病理】

高血压脑病皆伴有不同程度的脑水肿，因本病致死者，可见脑重量增加，达 20%～30%。脑部外表呈苍白色，脑回变平，脑沟变浅，皮质表面有瘀点，表浅部位的动脉、毛细血管和静脉扩张。脑周围有大量的脑脊液。脑干常因颅内压增高疝入枕大孔而变形。高血压脑病的特征性脑实质病变是微梗塞和斑点状出血。高血压脑病的血管病变的特征为特异性的小动脉局限性纤维素样坏死和非特异性的小动脉玻璃样变、中层肥厚和粥样硬化等。这种脑部血管病变也见于视网膜、肾脏等小动脉。因此，高血压脑病的病理学基础是脑血管纤维素样坏死、脑实质的微梗塞和纤维蛋白性血栓。

【临床症状】

高血压脑病具有其特殊的三联征即头痛、癫痫和意识障碍。多呈亚急性起病，病程经 12～48 小时达到高峰，其临床症状和体征表现为意识障碍、剧烈头痛、恶心呕吐、视力障碍、惊厥和局灶性神经系统体征如不全偏瘫、偏瘫和失语等。早期症状为后枕部疼痛或全头痛，疼痛程度逐渐加重，在清晨咳嗽时或用力时加重，常有短暂性黑矇、轻度瘫痪、全身或局限性抽搐。病情进展时可出现嗜睡、定向力丧失、谵妄、木僵和昏迷。高血压脑病若不及时进行治疗，则昏迷加重可在数小时内死亡。若及时进行积极的治疗，症状就能缓解，但有的患者仍遗留智力低下的临床表现。

【诊断】

高血压脑病可根据病史、临床症状和检查结果作出诊断。但必须与以下疾病作鉴别诊断如尿毒症性脑病、高血压性脑出血、脑血栓形成或脑栓塞等。临床上采用降血压药治疗高血压脑病，若在一小时内症状明显好转，则可作为诊断高血压脑病的诊断标准。

第七节　脑血管疾病的辅助检查

一、腰椎穿刺

以往除临床症状和体征外腰椎穿刺进行脑脊液检查是鉴别出血性和缺血性脑血管病很重要的鉴别手段。但CT和MRI问世以来腰椎穿刺就明显减少。但腰椎穿刺对诊断蛛网膜下腔出血有决定性的意义。凡疑及蛛网膜下腔出血者均应进行脑脊液检查。蛛网膜下腔出血多表现脑膜刺激征，所以必须与其他脑膜刺激征阳性疾病如各种脑膜炎作鉴别，脑脊液检查是十分有帮助的。蛛网膜下腔出血时脑脊液呈均匀的血性，压力多增高。重症者红细胞计数可达$1.0\times10^{12}/L$或更高，轻症出血者每立方毫米中仅几千红细胞。血性脑脊液黄染出现的时间与出血程度成正相关，大量出血发病后4小时就黄染，一般在12～24小时内出现，持续时间10天～20天。

二、CT检查

CT对诊断脑血管疾病已在临床上广泛应用，不仅能鉴别出血还是缺血，还可以确定脑血管疾病的定位以及伴随的水肿反应情况和脑室移位等占位效应。脑出血的CT特征是出血区密度增高，血肿周围的水肿在CT呈低密度的改变，血肿和水肿能引起占位效应，使脑室和中线结构移位和变形。一般出血起始三天，脑内血肿呈边缘清楚，形态不规则，质地均匀一致的高密度影，第四天后血肿开始溶解吸收，血肿周边的密度降低，至一个月时血肿基本吸收，高密度影消失，几个月后血肿区形成囊肿，变成低密度的CT特征是阻塞血管分布区出现吸收值降低的低密度区，此与脑出血的高密度影适成鲜明对比。脑梗塞病灶一般在起病1～4天内不易检出，除非是大面积的脑梗塞。所以急性期进行CT检查是为了鉴别是否有脑出血和大面积的脑梗塞。小动脉瘤很难在CT上直接显示出来，动脉瘤血栓形成或动脉瘤壁钙化，可显示高密度的改变。直径在5～8mm的动脉瘤，用增强造影时可在相应的断层面中显示出来。巨大的动脉瘤在CT上表现为占位性病变。脑动脉瘤破裂后发生的蛛网膜下腔出血，呈高密度影。一般在发病后一星期内都可显示，一周后则检出率降低，3周后几乎不能辨认。脑动脉血管畸形的典型表现为斑块状密度增高，病灶内的密度不均匀，其周围有脑组织变性、软化和萎缩所致的低密度影。静脉注射造影剂后，可出现曲张的蛇形导出静脉或供应动脉。目前已开发出螺旋CT，能作颅内CT血管造影和三维显像。

三、磁共振成像检查

MRI对诊断缺血性脑血管疾病较CT优越，MRI对早期小面积的脑缺血灶是很敏感的。小的缺血性改变不足以改变X线衰减，但当水分子浓度增加时能明显延长T1和T2弛豫时间。所以血管阻塞30分钟后MRI即可显示缺血性病灶。T1和T2延长以缺血早期水分积聚时最为明显。这种缺血性脑组织中虽水分增加不多，但在T1加权像上即呈现低信号，在T2加权像上呈现高信号，并以T2加权像尤其敏感。MRI对诊断腔隙性梗塞更有优越性。其优越性在于显示腔隙灶的时间比CT早，特别是CT显示不好有脑干部位的腔隙灶MRI就能显示出来，而且MRI的层面扫描有助于腔隙灶的准确定位。脑支皮质层下斑点状病灶多见于老年人，60岁以下仅占24.3%，而60岁以上老年人则占87.1%。脑皮质下斑点状病灶可分为两种，一种是融合成斑片状，另一种呈点状。MRI T1加权像上多数病灶表现为等信号，少数为低信号，在MRI T2加权像上均表现为高信号。脑皮质下点状的影像，考虑为Virchow-Robin血管周围间隙扩大，其临床意义至今仍无定论，这种扩大是属于生理性还是病理性的增龄改变，有待于进一步的研究。所以在MRI像上遇到许多点状影像，不宜就诊断为多腔隙灶。同样的CT检查侧脑室周围白质低密度影，而MRI T2权像表现为高信号，称为白质疏松（leucoaraiosis）或称白质脑病（leucoencephalopathy），但必需结合临床才能诊断为皮质下动脉硬化性脑病（Binswanger病），但目前国际上有以白质疏松替代Binswanger病的趋势。

四、磁共振血管造影

MRA是一种非创伤性的检查，特别适合于老年人，并可作筛选性检查，能显示直径在1～2mm的脑动脉，但其缺点是较远端的动脉不能显示。

MRA 可显示脑动脉硬化的情况、动脉瘤、动静脉畸形和动脉狭窄或阻塞，但 MRA 会出现误差，所以仅作筛选用，最后还需进行 DSA。

五、多普勒超声断层扫描

（一）颈部实时 B 型多普勒超声断层扫描

颈部实时 B 型多普勒超声断层扫描也是一种无创伤性检查，可显示颈部血管情况如颈总动脉、颈内动脉颅外段和颈外动脉等的解剖结构和位置，可正确地描述动脉硬化斑形成的时期如内膜增厚、软性硬化斑和硬性硬化斑等，可观察动脉壁的运动情况和动脉狭窄情况。另外还可作横断面断层扫描。

（二）经颅多普勒超声检查（TCD）

由于颅骨较厚，阻挡了超声波的穿透，1982 年 Aaslid 将脉冲多普勒技术与 2MHz 低发射频率探头结合后，能穿过颅骨较薄处和自然孔道，取得颅底主要动脉的多普勒回声信号，进而对颈内动脉颅内段、大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉、前交通动脉、后交通动脉、眼动脉、基底动脉、椎动脉和小脑后下动脉等的血流速度及血流状态进行测定，有助于诊断颅内动脉阻塞、动脉瘤、动静脉畸形、蛛网膜下腔出血引起的动脉痉挛等。

六、单光子发射计算机断层扫描

应用同位素的放射性进行计算机断层脑扫描。SPECT 的特点是能提高脑梗塞灶的诊断，而且早于 CT，对缺血后脑部水肿的诊断也比 CT 敏感，而且检出的面积也广，特别能显示梗塞灶对侧半球及运隔区缺血情况，所以有助于了解整个脑部的供血情况。

七、数字减影血管造影

DSA 是一种创伤性检查，是利用计算机数字化的能力，与常规 X 线摄影和透视装置结合，将检测到的 X 线信息转换成数字，经计算机强化和减影处理，使之再现成像。DSA 用于诊断脑部病变如动脉瘤、动静脉畸形、动脉血栓栓塞性疾病，可用作进行放射介入疗法的途径等。

第八节 脑血管疾病的治疗

脑血管疾病治疗有一定的共性，所以以上各节中未介绍治疗问题，而集中在本节中进行介绍。

脑血管病的治疗可分为三个方面，即一般治疗原则，出血性脑血管病的治疗和缺血性脑血管病的治疗。

一、一般治疗原则

（一）完全卧床、避免搬动

脑出血患者在急性期应完全卧床，避免搬动，床头宜抬高 15 度，翻身时应防止头位急剧变动，头部置冰袋或冷水袋。脑栓塞和严重脑血栓形成患者，急性期多伴有严重脑缺氧，故在起病时或最初几天内，患者应完全卧床休息，此时床头不宜抬高。

（二）保持安静

烦躁不安的患者，要及时找出原因如呼吸不畅、尿潴留等，给予处理。也可以谨慎给予安定类镇静药物，禁用吗啡、度冷丁等抑制呼吸中枢的药物。同时要注意可能出现血压降低。癫痫持续发作时，首选药物为安定注射液 10～20mg 直接静脉注射，速度为每分钟 5mg，必要时可半小时至一小时再重复一次。也可给予副醛 5～8ml 加橄榄油 5ml 肌注，或异戊巴比妥钠 0.5g 加入 5% 葡萄糖 40ml 静脉缓慢注射，每分钟不超过 0.1g，至抽搐控制为止，也可用氯硝安定，静脉注射，或苯妥英钠 300～400mg 静脉缓慢注射，但苯妥英钠达到治疗浓度比较慢，不能作为一线药物，或 10% 水化氯醛 20～30ml 灌肠。癫痫控制后可给予一般抗癫痫的药物治疗。

（三）饮食营养及水电解质平衡

昏迷患者 24～48 小时内禁食，从静脉补液，输液量应根据具体情况而定。若有脑水肿时每日输液量应限于 1000～1500ml；若无脑水肿危险时每日可输液 1500～2000ml。发热、出汗或呕吐时可另补 500ml。脑血管病多见于老年人，计算每日输液量时应考虑到老年人肾脏浓缩能力较差这一特点，尿量最好维持在 20～30ml/kg 体重。老年人无形水分损耗量为 15ml/kg 体重，一般体温上升 1℃，损水量则增加 15～20%，外界温度在 30 以上，室温增高 1℃ 时损水量则增高 15%。补液计算方法可参考如下公式：每日必须输液量 = 预测排泄量（无形水分损失量 + 尿量 − 代谢水）= 900～1000ml + 1000～1500ml − 300ml = 1600～2200ml。临床上每日可给生理盐水 500ml，氯化钾 1.5g，维生素 C 1g，其余可给予 10% 葡萄糖溶液。补液中须进行血生化检查如钾/钠/氯化物、尿素氮、二氧化碳结合力和血气分析，以便及时发现病情变化，

调整治疗方案。长期输液患者可加用胰岛素。

由于老年人糖耐量能力差，因此老年人在短期内大量输入葡萄糖溶液，血糖增高时糖自尿中排出，妨碍水与钠的再吸收，常成为脱水的原因之一，所以静脉输入葡萄糖应在每小时每公斤体重0.5g以下。另外葡萄糖溶液单独输入，能使红细胞表面变成阴电荷，引起红细胞凝集和微循环障碍，是组织缺氧的原因之一。脑血管疾病多伴有糖尿病，所以脑血管病急性期输葡萄糖溶液特别是与脱水剂同时应用特别注意糖尿病非酮症高渗综合征的发生。

24～48小时后仍不能进食者可进行鼻饲。鼻饲可用混合奶（配合举例：牛奶500ml，豆浆500ml，鸡蛋二个半，糖75g，食盐2.5g，共1000多ml，内有蛋白55g，脂肪40g，碳水化合物110g，混合物1000ml的总热量为1020千卡左右）。每人每日鼻饲量常1500～2000ml，分6次灌入。

（四）心血管系统并发症的处理

1．心脑或脑心综合征　脑血管病患者有时出现心脑或脑心综合征，又称心脑或脑心卒中，故在抢救过程中，要密切注意有无心力衰竭、心肌缺血或心肌梗死等，应作心电图检查，必要时作心电图监测，以便及时处理。

2．调整血压　脑血管病患者在急性期血压往往有波动，但一般血压常偏高，特别危重或垂体卒中者血压可能降低，故要密切观察，给予适当的处理。

脑血管病中不管是缺血性抑或出血性脑血管病在急性期常有血压增高，有的仅在24～48小时内增高，尔后自行降低。血压过高对出血不利，应适当降低，但要避免降得过低和过快，以免加重脑缺氧。老年人收缩压一般维持在20kPa（150mmHg）左右为宜，不能低于原来血压的2.67～4.0kPa（20～30mmHg），严重高血压患者收缩压不宜降至21.3kPa（160mmHg）以下。

血压若有下降趋势，应寻找引起血压下降的原因，如心肌梗死，胃肠道出血，肺部感染、脱水、酸中毒等，应及时采取有效措施，并密切观察病情，如出现休克，应进行抗休克治疗。

（五）呼吸系统并发症的处理

呼吸系统的并发症如缺氧、肺水肿、感染、肺不张等多见于严重的脑血管病患者。要预防缺氧、肺水肿、呼吸道阻塞、肺不张、感染等并发症，加之脑血管疾病本身也会产生脑水肿，颅内压增高，脑干受压，抑制了延髓的呼吸中枢，加重呼吸困难。这样，使脑部更加缺氧、水肿，用力呼吸时增加了胸腔内静脉压，直接影响颅内静脉回流使颅内压更增高，两者为因果，恶性循环使病情更加恶化。因此，及时预防和处理呼吸系统的合并症是很重要的。

1．保持呼吸道通畅及预防支气管肺炎、肺不张　昏迷患者常发生舌后缩及喉头肌麻痹，容易使呕吐物和分泌物聚集于上呼吸道，可采用导气管插入，头部侧位或侧卧位，加强口腔护理，及时吸净口腔、鼻腔内的分泌物和呕吐物等。必要时需作气管切开术。

2．氧气吸入　必要时应持续给氧，鼻管法每分钟2～4L。避免高浓度给氧，因为高浓度给氧能引起肺间质和肺泡积液，内皮细胞分裂减少和玻璃样膜形成，最终导致肺泡微血管吸氧减少。

3．呼吸兴奋剂的应用　呼吸兴奋剂能兴奋呼吸中枢，使通气量增加，从而达到纠正缺氧和促进二氧化碳排出的目的。

4．痰培养　昏迷患者应早期进行痰培养，作抗生素敏感试验，并应密切观察合并感染的发生，及时给予抗生素治疗。

（六）消化系统并发症的处理

1．胃出血　脑出血和椎-基底动脉血栓形成的病人，由于下丘脑及脑干植物神经系统中枢受到影响，使血管运动营养功能发生障碍，导致胃及十二指肠等粘膜广泛性渗出性点状出血，出现呕吐、呃逆等一系列胃肠功能障碍的症状。

胃出血是常见的并发症，一般皆为胃粘膜渗出性点状出血，少数可为急性溃疡出血，临床表现为呕吐咖啡色物、黑便、腹胀、血压下降等。对昏迷患者，为了预防胃出血，可给予雷尼替丁或甲氰咪胍；出血时需用止血药，如肌注肾上腺酮（安络血）10mg，每日2～3次；氨甲苯酸（对羟基苄胺）注射液100mg溶于20ml 5%或10%葡萄糖溶液静脉注射或静脉滴注；酚磺乙胺（止血敏）500mg肌注或静脉滴注；止血粉2g，每4小时一次或用云南白药0.3～0.6g，每日三次。出血引起休克者需输血。

2．便秘　可用1∶2∶3灌肠液（50%硫酸镁30ml，甘油60ml，水90ml）或石蜡油及甘油各25ml灌肠。必要时也可用低压肥皂水灌肠。蛛网膜下腔出血或脑出血患者必须给予适当的润肠剂，以保持大便通畅。

3．呃逆　可针刺内关、期门或耳针膈、神门、交感穴。药物可用奋乃静2～4mg口服，也可用赛

克利嗪 50mg 口服或哌醋甲酯（利地林）10mg 口服、或肌注。或氯丙嗪 12.5mg 穴位注射。

（七）泌尿系统并发症的处理

尿潴留和尿失禁是昏迷患者常常遇到的两个问题。特别是尿潴留常可引起患者躁动不安，所以应该经常检查膀胱胀满情况。若出现尿潴留，应及时导尿，安置导尿管，持续开放，经过 2～3 周后，仍不能拔除的话，可每 3～4 小时开放一次。不采用膀胱冲洗。泌尿系统感染应早期治疗，应及时进行尿培养及抗生素敏感试验。

（八）高热

脑血管病急性期中发生高烧颇为常见。原因有①由于体温中枢受到刺激；②继发性感染；③脑脊液中红细胞被吸收等。中枢性高热的特点是无感染体征，不伴有寒战。

脑出血患者一般可有 38℃ 左右的发热，有时可更高些，白细胞也可增高，如病人神志清楚，无明显的感染征象，就不必使用抗生素。

高热可使代谢加速从而增加氧耗量，缺氧可加重脑部负担，高热可引起抽搐、呃逆和躁动等一系列症状，这样互相形成恶性循环，使病情恶化。如发热在 39℃ 左右，可用冰袋、酒精擦浴，每小时一次，有条件的话还可考虑用人工降温机降温。

（九）皮肤并发症的处理

重症脑血管病患者由于意识障碍和肢体瘫痪易引起褥疮，所以需经常保持皮肤干燥，床单整洁及平坦，及时更换尿液等湿污的床单，定时翻身，一般 2～4 小时一次，低堕处之皮肤定时用 50% 酒精擦措并擦上滑石粉，皮肤局部受压变红时应加强揉擦以改善局部的血液循环，并避免受压，保持清洁。如一旦褥疮形成，局部用太阳灯照射，涂以油膏，如鱼肝油膏或抗生素油膏。忌涂龙胆紫。

二、出血性脑血管病的治疗

出血性脑血管疾病主要为脑出血和蛛网膜下腔出血等，除一般治疗外，还应注意特殊处理。

（一）降低颅内压，减轻脑水肿

降低颅内压是治疗出血性脑血管病的重要措施之一。颅内压增高，可以促使发生脑疝，并使脑干进一步受到损害，严重威胁患者的生命，因此降低颅内压减轻脑水肿很重要。脑出血后脑水肿很快发生，颅内压急骤增高，一般 3～4 天达高峰，可以持续 8～11 天，以后逐渐缓解。因此有颅内压增高和脑水肿征象的患者，应及时采取降低颅内压和减轻脑水肿的措施。

1. 高渗性脱水药物　常用 20% 甘露醇 250ml，每 8～12 小时静脉滴注一次，30～40 分钟内滴完，疗程视脑水肿情况而定，一般不超过 7 天。应用甘露醇脱水时应注意尿量，应用甘露醇每 8 小时 250ml 时，如每日尿量少于 1500ml，或输入甘露醇 250ml 后 4 小时内尿量少于 250ml，重复用药时应慎重。当患者有高血压性或糖尿病性肾病或心力衰竭时，应用甘露醇应特别小心。

甘油也应用于脑血管病来进行脱水。甘油的利尿作用比甘露醇弱，比 50% 葡萄糖强，其优点是降颅压作用时间长、对肾脏毒性小，排钾现象轻，自身能参于新陈代谢，可提供体内的重要能量。常用的静脉滴注剂有 10% 甘油生理盐液和 10% 甘油加 5% 果糖生理盐水溶液两种，用法是采用其中之一 500ml，静脉滴注 3～4 小时，每日一次，共 4～5 天，速度应持续在每分钟 3ml，以免发生溶血现象，若濒于发生脑疝的病例，可增加至每分钟 12ml，这时会发生轻度溶血现象，但不会导致严重的后果。50% 甘油盐水可口服，首次剂量为 100ml，以后每 4～6 小时一次，每次 60ml。

2. 利尿脱水药　主要是通过影响肾小球滤过、肾小管的再吸收和分泌功能而增加肾脏的排尿功能而起脱水作用。此类药最常用的是速尿。

3. 皮质激素　能调节血脑屏障功能，减轻间质性脑水肿，稳定细胞膜功能，增加肾血流量和肾小球滤过率，能减少脑脊液生成和提高机体的应激作用。皮质激素对脑血管病的治疗效果仍有不同的意见。临床上采用的皮质激素为地塞米松，但目前较少用皮质激素来治疗脑血管病引起的脑水肿。

（二）止血药物

脑出血时止血剂的疗效目前尚不能肯定，用与不用对疗效和死亡病例的存活时间，均无明显的差异。蛛网膜下腔出血若为动脉瘤破裂所引起，可应用纤维蛋白溶解酶原激活因子的拮抗药 6-氨基己酸 4～8g，置于 5～10% 葡萄糖溶液中静脉点滴，每日 1～2 次。

（三）外科手术治疗

脑出血的死亡率很高，因此过去曾探讨能否用手术治疗，抢救重症脑出血，但由于急性期脑水肿严重，病情已极危重，再加上手术的创伤，脑水肿的加重，脑血管痉挛等原因，手术死亡率也极高。但也的确有某些重症病例，内科治疗已无希望，但外科治疗挽救了生命。神经外科治疗脑出血的方法有直接开颅去除血肿，或颅骨钻孔吸引血肿或颅骨钻孔结合尿激酶吸引血肿。原发性脑室出血时可作

颅骨钻孔，进行持续脑室引流。北京神经外科研究所提出的脑出血的神经外科手术适应证：①出血部位，浅部出血要优先考虑手术，如脑叶出血、壳核和小脑出血。急性脑干出血手术很少成功；②出血量：一般大脑半球出血量大于30ml，小脑出血量大于10ml，就可考虑手术，但仍应考虑具体临床情况来决定，如是否出现阻塞性脑积水、脑干受压和血液破入脑室系统等；③病情的演变：出血后病情进展迅猛，短时内即进入深昏迷，多不考虑手术；④意识障碍：神智清醒多不需外科手术，发病后意识障碍轻微，其后缓慢加深，以及来院时意识中度障碍者应积极进行手术；⑤其他：年龄不应作为考虑手术的因素。发病后血压过高，≥26.7kPa（200）/16kPa（120mmHg）眼底出血，病前有心、肺、肾等严重疾病者，多不适宜手术。采用单纯穿刺吸引、血肿破碎吸引及注射尿激酶等溶血肿吸引时，由于清除血肿简单易行、创伤小、不需要全身麻醉，所以上述手术适应证可以适当放宽。考虑外科手术时患者的意识障碍情况很有参考意义。根据出血后意识状况，临床上可分为5级，以便记录、比较、以及确定手术与否（表22-5-9）。

表22-5-9　脑出血后意识状况的分级

分级	意识状态	主要体征
Ⅰ级	清醒或嗜睡	伴不同程度偏瘫及/或失语
Ⅱ级	嗜睡或朦胧	伴不同程度偏瘫及/或失语
Ⅲ级	浅昏迷	偏瘫、瞳孔等大
Ⅳ级	昏迷	偏瘫、瞳孔等大或不等
Ⅴ级	深昏迷	去大脑强直或四肢软瘫、一侧或双侧瞳孔散大

Ⅰ级患者多为皮质下或壳核出血，若血肿不大，一般不需要手术，但当出血量大于30ml时也可考虑清除血肿，以加速或有利于恢复。

Ⅱ级患者大多数也适合手术，但Ⅲ级如出血量不多可采用内科治疗，Ⅳ级患者如高龄、体弱、病情进展较快，并已出现脑疝，则预后不佳，就少考虑手术治疗。Ⅲ级患者最适宜于手术治疗。Ⅴ级患者已无手术治疗的指征。

蛛网膜下腔出血常于病后3～4天出现脑血管痉挛并可持续1～2星期，甚至4星期。脑血管痉挛可导致迟发性神经功能障碍，而引起脑梗塞或死亡。所以为了预防和治疗蛛网膜下腔出血时的脑血管痉挛，可应用钙通道阻滞剂如尼莫地平。尼莫地平是一种水溶性1，4双氢吡啶衍生物，其钙通道阻滞作用为选择性脑血管扩张，抑制血小板凝集和血栓形成及解除蛛网膜下腔出血引起的脑血管痉挛。蛛网膜下腔出血经DSA证实有动脉瘤、动静脉畸形、颈动脉海绵窦瘘和脑膜动静脉瘘等可进行介入神经放射治疗，即栓塞疗法，能得到一定的疗效。当然有的病例尚需神经外科手术治疗。动静脉畸形等还可应用X线刀或γ刀进行治疗。

三、缺血性脑血管病的治疗

缺血性脑血管病急性期的诊断技术和动物实验研究已取得了很大的进展，临床诊断的正确性提高了很多，对脑组织缺血后的一系列病理生理改变取得共同的认识，但对缺血性脑血管病的治疗仍处于互相矛盾和比较混乱的局面。实际上缺血性脑卒中是一种可以治疗和预防的疾病，应该及早进行积极的治疗，神经科医生应该将脑卒中看作比心脏梗塞更紧急的一种脑发作，因为脑卒中必需在三小时内进行紧急处理，才能使脑组织不受严重的影响，所以这种观念应作全面的医学再教育和全民教育。因此应该根据患者的具体病情如病灶部位、病变性质、病程等及早进行针对性治疗，以求提高治疗效果，减少后遗症和避免不必要的浪费。现将缺血性脑血管治疗情况介绍如下，其治疗原则是改善脑血液循环，防止血栓继续延伸及栓子再次脱落和消除脑水肿。临床应根据具体病情选用脑血管扩张剂，改善脑血液循环，抑制血小板聚集、溶栓、抗凝、去纤维蛋白减低血液粘稠度和血液凝固性，消除脑水肿的药物治疗。

（一）改善微循环、扩张脑血管

改善脑微循环的药物有低分子右旋糖酐和羟乙基淀粉氯化钠（706）代血浆，有改善微循环，增加血容量稀释血液、降低血液粘稠度和防止红细胞聚集的作用。改善脑微循环的药物多与脑血管扩张剂合并使用。脑血管扩张剂适用于①短暂性脑缺血发作；②急性脑梗塞初期和脑梗塞；③发病2～3周脑水肿消退后。改善微循环药物和血管扩张剂静脉滴注联合应用：

1. 低分子右旋糖酐或羟乙基淀粉氯化钠代血浆500ml中加入盐酸罂粟碱60～90mg静脉滴注，每日一次，7～14次为一疗程。

2. 低分子右旋糖酐或羟乙基淀粉氯化钠代血浆500ml中加入菸酸200～300mg静脉滴注，每日一次，15次为一疗程。

脑血管扩张剂静脉滴注的单独应用：

1. 二氧化碳气体间断吸入　二氧化碳是一种强有力的脑血管扩张剂，以5%二氧化碳加95%氧

间断吸入，每次15分钟，每小时一次，共用5天，可扩张脑血管，增加脑血流量。

2. 碳酸氢钠静脉滴注 碳酸氢钠在体内可释出二氧化碳，对脑血管有扩张作用。剂量为4%或5%碳酸氢钠250～300ml静脉缓慢滴注，每日一次，7～10天为一疗程。

口服脑血管扩张剂的应用：

1. 肉桂苯哌嗪（脑益嗪 cinnarizine），每日75～1500mg，分3次服用。

2. 环扁桃酯（cyclandelate，cyclospasmol），每日600～9000mg，分3次服用。

3. 甲胺乙吡啶（betahistine），每日12mg，分3次服用。

以上脑血管扩张剂除二氧化碳气体间断吸入，罂粟碱或碳酸氢钠和菸酸静脉滴注较有效外，其他都不甚肯定。在急性脑梗塞出现脑水肿或过度灌注综合征时不宜应用脑血管扩张剂。血压偏低时也不宜应用。脑梗塞时估计梗塞范围较大，患者有意识障碍，可能有脑水肿，则忌用脑血管扩张剂，而应用脱脑水肿的药物如甘露醇等。如病情较轻，意识清楚，无脑水肿体征可考虑用脑血管扩张剂。

（二）钙通道阻滞剂（钙拮抗剂）

钙拮抗剂是所谓超急性治疗（hyperacute therapy）的一种，也称为神经元的营救（neuronal rescue）。这是一组能改变细胞膜功能的新的有效制剂，能使钙通过细胞膜的流入减少，能预防细胞内Ca^{2+}含量非生理性增高。钙拮抗剂已用于心血管疾病如心绞痛、高血压、心律失常、神经系统疾病如缺血性脑血管疾病、偏头痛、蛛网膜下腔出血引起脑动脉痉挛。常用治疗缺血性脑血管病的药物有①尼莫地平（nimodipine）：20～40mg，每日3次，口服。可选择性阻断病理状态下的钙通道，降低Ca^{2+}向细胞内的转移，减轻脑血管痉挛。国际上尼莫地平用于治疗蛛网膜下腔出血的动脉痉挛进行了多中心的观察，其效果是肯定的，能减少34%的脑梗塞的发生率。尼莫地平研究组采用双盲法在1064患者以60mg/120mg和240mg进行了21天的观察，其结果是在48小时内进行治疗的两组患者病死率和神经系统功能的比较无明显的差异，仅卒中18小时内和每日服用120/mg与安慰剂对照后，前者继续恶化的频度降低。我们按照75-02-30专题合同规定的计划方案进行110例急性脑血管病患者钙拮抗剂（尼莫地平）单盲随意对照观察。结果说明尼莫地平主要疗效在于增加患者的生活能力和减少大灶病例的致残率。总之，尼莫地平在病变不可逆的损害之前应用是有效的。②尼卡地平（nicardipine）：20～40mg，每日3次，口服；③盐酸氟桂嗪：多用于治疗眩晕发作和椎-基底动脉供血不足，每晚1次，每次5～10mg，特别是老年剂量不宜大，疗程不宜太长。因为长期服用易引起帕金森综合征。

（三）溶栓疗法

溶栓疗法也是超急性治疗的一种。最适宜的时间是在起病后3～6小时以内进行。血管内血栓形成，由于血浆纤维蛋白原变成纤维蛋白形成支架，其中充填血细胞而成，在支架内存在大量的纤维蛋白溶解酶原。溶栓酶可激活血浆内及支架内之纤维蛋白溶解酶原转变为纤维蛋白溶解酶，使血栓溶解，从而达到治疗目的。国内多用尿激酶，不仅使血液中纤溶酶原直接转化为纤溶酶作用于血栓表面，而且它对纤维蛋白有强烈的亲和力，能很快渗入血栓内，激活其中纤维溶酶原导致血栓溶解。方法有①静脉50万IU加入100ml生理盐水或葡萄糖溶液中静脉滴注（30分钟内），维持剂量以每小时10万IU持续静滴3～5天，或应用24小时后继续抗凝治疗；②颈内动脉注射治疗。尿激酶的副作用有出血、发热，少数人有头晕、头痛等。我国“八五”国家攻关课题——急性心肌梗死尿激酶与蛇毒去纤酶疗效对比经37家医院研究证实尿激酶的出血并发症为11.0%，脑出血的发生率为0.8%。由于溶栓疗法要求在起病6小时进行治疗，患者往往就诊时已超过6小时，因此这样的患者就比较少，而且有一定的内脏和脑部出血的副作用，所以国内尚未普遍的采用。

（四）抗血小板聚集疗法

脑动脉硬化患者中血管内皮因粥样硬化斑或溃疡而受损，胶原纤维被暴露，血液循环中之血小板通过电荷的改变粘附于损伤处的胶原和基底膜上，粘附的血小板在损伤组织红细胞和血小板释放的ADP作用下，促使大量血小板在局部聚集，形成可逆性血小板血栓（白色血栓）。此时血小板通过释放反应，释出内源性ADP，促使血小板进一步聚集或释放，在凝血酶、红细胞、纤维蛋白等参与下，形成不可逆性纤维蛋白血小板血栓（红色血栓）。血小板聚集也是血流中微栓子的来源。因此，能抑制血小板聚集的药物，对防止短暂性脑缺血发作等有一定的作用。

1. 阿司匹林 阿司匹林通过乙酰化作用能抑制血小板氧化酶转化成易变的内过氧化物PGG_2和PGH_2，而后两者能转化成能产生血小板聚集和血

管收缩的血栓素 A_2。同时阿司匹林也能抑制血管壁的环氧化酶，但需较大的量，而且由于不象血小板血管壁细胞能重新合成环氧化酶，故抑制作用短暂，在血管壁内，由花生四烯酸通过环氧化酶新陈代谢产生易变的内过氧物，可转化为能使血管扩张和抗血小板聚集的前列腺素。目前国内主张用小剂量的阿司匹林，40mg，每日一次。这样阿司匹林可最大限度地抑制血栓素 A_2 的形成，同时对 PGI2 的生成也无抑制作用。服用阿司匹林最好是肠溶片，以免发生胃肠道的副作用。

2. 潘生丁　潘生丁可抑制磷酸二酯酶，以阻止环磷腺苷（cAMP）的降解，故应用潘生丁可增加血小板内 cAMP 的作用，抑制对 ADP 诱发血小板聚集的敏感性而降低其聚集。潘生丁的常用剂量为 25mg，每日 3 次。也可与阿司匹林同时服用。

3. 氯苄吡啶（ticlopidine）氯苄吡啶的作用不同于阿司匹林，可能作用于血小板膜以减少由 ADP 和其他物质诱发的血小板聚集。常用剂量为 250mg，每日一次，进餐时服用。氯苄吡啶在某些方面副作用比阿司匹林严重，特别应注意中性粒细胞降低的副作用。所以，开始治疗时，应定期进行血常规检查。氯苄吡啶常用于短暂性脑缺血发作，一般用于阿司匹林无效或女性患者。国外氯苄吡啶-阿司匹林研究，在 3069 患者给予氯苄吡啶 250mg，每日 2 次或阿司匹林 650mg，每日 2 次。选择的患者为短暂性脑缺血发作、短暂性单眼失明和轻度卒中。平均随访 2.3 年中卒中率病死率减少 12%。平均随访 3 年中致死性和非致死性中风率减少 21%。其结论是在预防脑卒中氯苄吡啶的疗效略优于阿司匹林，而肯定优于安慰对照组。

（五）抗凝治疗

抗凝治疗对预防新的血栓形成、阻止已形成的血栓继续发展有一定的作用。其适应证为①短暂性脑缺血发作；②进展性中风；③椎-基底动脉供血不足和血栓形成；④反复发作的脑栓塞。抗凝治疗的禁忌症有消化道溃疡病史，有出血倾向，高血压，严重肝、肾疾患和脑部有出血灶者。

抗凝治疗的方法：我国人对抗凝药物比欧美人为敏感，一般仅需 1/2～1/3 剂量即可，治疗前必须进行头部 CT 检查，以除外脑出血，应测定出血时间、静脉凝血时间、部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶原时间及活动度。用药过程中要求静脉凝血时间维持在 20～30 分钟，或部分凝血活酶时间维持在 53～73 秒，或凝血酶原活动度维持在 15～25%，临床上还应视所用的药物而灵活掌握。CT 检查发现梗塞灶较大的患者应在发病后 3～5 天重复 CT 检查以除外梗塞性出血。

1. 肝素　有阻止凝血激活酶的形成，对抗凝血酶，消除血小板的聚集作用，通过抑制透明质酸的活性而发挥抗凝作用，其作用快，维持时间短，适用于急性期的治疗。

肝素 12500～25000U 加入 5% 葡萄糖盐水或 10% 葡萄糖溶液中缓慢静脉滴注，以每分钟 10～20 滴速度维持 24～48 小时，同时第一天也开始口服抗凝药物。为了更迅速获得抗凝效果，也可先以肝素 2500U 静脉注射，再继以静脉滴注。目前新一代抗凝药物低分子类肝素正在临床应用，其优点是生物利用度高和半衰期长。

2. 口服抗凝药物　双香豆素及其衍生物，能阻止血中凝血酶原的形成，使凝血酶原的含量降低，其抗凝作用显效较慢（用药后 1～3 日），持续时间长，单独应用仅适用于发展缓慢的病例。口服抗凝药物的剂量应较欧美文献中的为小，仅用 1/3～1/2 量即可。我们在临床上采用的口服抗凝剂的剂量见表 22-5-10。

表 22-5-10　口服抗凝剂的剂量

抗凝剂	首次剂量（mg）	维持量（mg）	达到作用高峰时间（小时）
新双香豆素（pelentan）	300	150～225	18～30
华法令（warfarin）	4～6	2～4	36～72
新抗凝片（sintrom）	8	1～2	36～48
二苯节二酮（dipaxin）	10	3～5	24～48

抗凝治疗的疗程视病情而异，短暂性脑缺血发作和风湿性心脏病引起的脑栓塞，抗凝治疗需维持在半年以上，心肌梗死引起的脑梗塞一般不超过半年。

（六）神经血管外科治疗

颈动脉血液循环的再建手术，即内膜切除术是消除微栓塞的积极治疗方法。手术最适合的指征是一侧颈动脉明显狭窄，边缘不规则和粥样溃疡。这类病例用外科治疗，对防止短暂性脑缺血发作的复发和预防完全性中风是有帮助的，但经我们长期随访短暂性脑缺血发作病例的外科手术治疗的指征范围是比较小的。颈动脉系统颅内动脉病变引起的短暂性脑缺血发作，可采用颈外动脉的分支颞浅动脉与颈内动脉的皮质支进行吻合，建立侧支循环。椎-基底动脉系统短暂性脑缺血发作，则采用枕动

脉与小脑后下动脉吻合术。但目前颅内、颅外动脉吻合术是否有效仍无定论。

（王新德）

参考文献

1. 王忠诚，等．中国六城市居民神经系统疾病的流行病学调查．中华神经外科杂志，1985，1(1):2－5
2. 王新德，李金．短暂性脑出血发作患者的长期随访研究．中华神经精神杂志，1984，17(4):220
3. 王新德，等．椎-基底动脉缺血性血液循环障碍．中华医学杂志，1974，1:20
4. 王新德，等．高血压动脉硬化性脑血管病CT检查所见的分析．中华神经精神科杂志，1982，15:29
5. 王新德，丁翠娥．健康人颈动脉颅外段动脉硬化的研究．中华内科杂志，1987，26:32～35
6. 王新德，等．脑血管疾病．北京：中国科学技术出版社，1993:4～16，53～58，98～102，111～113，180～184
7. 冯而娟．老年人神经系统流行病学．见：王新德主编，老年神经病学．北京：人民卫生出版社，1990，36～57
8. 全军脑血管病流行病学协作组．中国脑血管病流行病学研究．北京：人民军医出版社，1993，211～219
9. 李健斋，等．脑血管病人血脂与脂蛋白改变的研究．中华医学杂志，1982，62(3):142
10. 李健斋，等．脑血管病患者高密度脂蛋白降低及其意义．中华内科杂志，1990，70(5):244～247
11. 张沅昌，等．脑血管疾病．第二版，北京：人民卫生出版社，1984:72～93，155～190，197～218
12. Marshall RS, Mohr JP. Current management of ischemic stroke. Journal of Neurosurgery and Psychiatry. 1993, 56(1):6～16
13. Toole JF. Cerebrovascular disease, 4th edition. New York: Raven Pres, 1990:151～160，161～173，174～211，240～254，365～366
14. Wang Xin-de. Study on atherosolerosis of extracranial portion of carotid artery system in healthy persons. Chinese Medical Journal, 1989, 102(6):441～444
15. Wang Xin-de. Chinese patients with transient is chemic attacks. Chinese Medical Journal, 1990, 103(9):699～703

第六章 颅内肿瘤

神经系统肿瘤按其发生部位分脑瘤、脊髓肿瘤及周围神经肿瘤，无论从发病率还是从临床重要性看，均以脑瘤为主，故本章重点论述脑瘤。脑瘤生长于颅腔内，亦称颅内肿瘤，按其来源分原发性脑瘤和继发性脑瘤两大类。原发性脑瘤，可发生于脑组织、脑膜、颅神经、脑下垂体，血管及胚胎残余组织。发源于神经胶质的称神经胶质瘤、起源于脑膜的称脑膜瘤、起源于脑下垂体的称垂体瘤、起源于神经包膜的称神经鞘瘤，起源于血管的称血管瘤和血管母细胞瘤，起源于胚胎残余组织的有颅咽管瘤、脊索瘤、畸胎瘤等。由身体他处转移到颅内的称继发性脑瘤或转移瘤。

【流行病学】

①根据国外调查报告，原发性脑瘤的年发病率为7.8/10万～12.5/10万。②根据中国神经系统疾病流行病学调查组1985年11月的统计，1984年我国农村地区的颅内肿瘤发病率为7.9/（10万·年），少数民族地区的发病率为3.6/（10万·年）。按1982年全国普查到的我国标准人口进行调整后其发病率相应为9/（10万·年）及3.8/（10万·年）。③根据上海市肿瘤研究所1987年《上海市区居民恶性肿瘤的发病率统计》颅内恶性肿瘤的发病率男性为3.8/（10万·年），女性为3.5/（10万·年），标化以后男性为3.4/（10万·年），女性为3.2/（10万·年）。由于颅内恶性肿瘤只占全部颅内肿瘤的半数左右，故颅内肿瘤的实际发病率应较此为高，估计可达7/（10万·年）左右。④根据上海医科大学神经病学研究所神经流行病室调查上海南市区1951～1983年颅内肿瘤死亡资料统计，颅内肿瘤的年死亡率为1.01/10万～5.62/10万，平均为1.79/10万。在全身恶性肿瘤中，颅内恶性肿瘤约占1.5%，居全身恶性肿瘤的第11位，仅次于胃、肺、肝、食管、乳腺、直肠、结肠、胰、膀胱及鼻咽部癌肿之后。在儿童，颅内肿瘤所占的比重较大，约为全身肿瘤的7%，占全部颅内肿瘤病例的20%，是仅次于白血病的第2种严重疾病。在死亡率方面，颅内肿瘤占12岁以下儿童死亡率的12%，居第1位。在成人则居第10位。⑤根据北京市的资料，北京市区脑瘤的患病率（prevalence）为36.6/10万人。由于脑瘤在青壮年发病，而其他恶性肿瘤好发于老年人，其对劳动力的影响，相对较重，居恶性肿瘤的第五位。根据恶性肿瘤病人的尸检统计，全部恶性肿瘤在临终前有18%发生颅内转移，故颅内肿瘤的实际发病率远高于10/10万/年。以上数字足以表明脑瘤对人民的健康危害之大，应引起重视。

脑瘤的年龄分布情况见图22-6-1。在16岁以前，后颅窝肿瘤约占脑瘤2/3。1/3为胶质瘤。在中年人中，大脑半球胶质瘤、垂体瘤、脑膜瘤和听神经瘤的发生率增高。在老年人中，胶质母细胞瘤、脑膜瘤、听神经瘤和转移瘤共占脑瘤的80%～90%。不同肿瘤的年龄分布如图22-6-2所示。小脑星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、视神经和脑干胶质瘤，年龄高峰在10岁以前，松果体瘤发病年龄高峰在10～20岁之间。颅内转移瘤的发病年龄高峰是40～60岁，值得指出的是所有脑瘤在60岁以上年龄组发病率都有明显的下降。

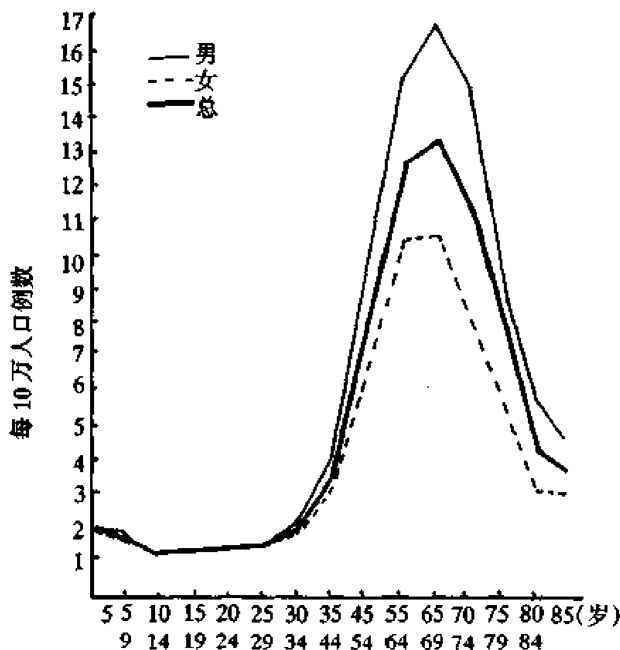


图22-6-1 脑瘤的年龄分布

脑瘤的性别分布为男性占55%。不同类型脑瘤的性别分布不同：男女之比在松果体瘤为3:1，在胶母细胞瘤、血管母细胞瘤、颅咽管瘤、胆脂瘤与髓母细胞瘤为2:1，神经鞘瘤与脑膜瘤则较多发于

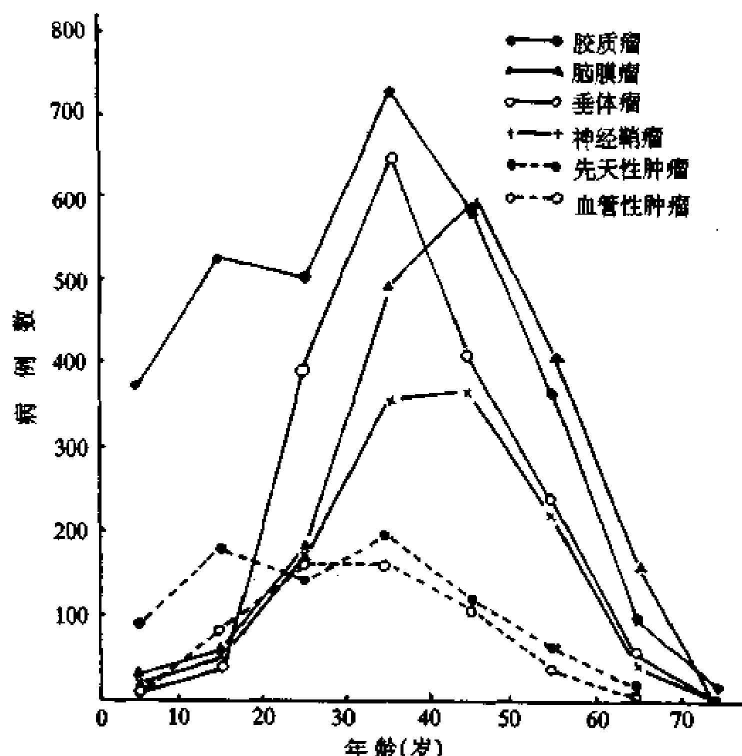


图 22-6-2 各种颅内肿瘤的发病年龄高峰

女性。

年龄与肿瘤部位的关系，在6个月以下的婴儿中，75%的脑瘤在幕上；6个月至1岁间，幕上、下肿瘤的发生率相等；1岁以上的儿童，幕下肿瘤的发生率增高。不同类型脑瘤的发生率见表 22-6-1。

表 22-6-1 各种脑瘤的发生率

	国外资料*（%）	国内资料**（%）
胶质瘤	44.1	41.40
脑膜瘤	17.3	16.63
神经鞘瘤	7.0	9.41
垂体瘤	8.7	10.40
先天性肿瘤	5.3	9.30
血管性肿瘤	3.1	4.20
肉瘤	1.5	0.69
转移瘤	10.1	6.11
其它		1.22
病理不详	2.9	0.63
总计	100	99.99

注*包括美、英、西德、瑞典、日本、印度等国病例 27405 例

**包括国内 4 个病组 16272 例

部位发生率，大脑半球的发病机会最多，其次是蝶鞍区，以下依次为小脑、桥小脑角、脑室和脑干。各种不同的肿瘤均有其好发部位：多形性胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、少支胶质细胞瘤好发于大脑半球的皮层下；髓母细胞瘤好发于蚓部；室管膜瘤好发于脑室壁；脑膜瘤好发于矢状窦旁、大脑凸面、蝶骨嵴和蝶鞍附近；神经鞘瘤好发于桥小脑角；血管母细胞瘤好发于小脑半球；颅咽管瘤好发于鞍上区；脊索瘤好发于鞍背及斜坡。据统计，额叶肿瘤：79%为胶质瘤，9%为脑膜瘤。顶叶肿瘤，70%为胶质瘤，16%为脑膜瘤。颞叶肿瘤，82%为胶质瘤，5%为脑膜瘤。枕叶肿瘤：66%为胶质瘤，12%为脑膜瘤。侧脑室肿瘤：55%为胶质瘤，17%为脑膜瘤。视交叉部肿瘤：57%为垂体瘤，28%为颅咽管瘤，3%为松果体瘤，2%为胶质瘤。第三脑室肿瘤：36%为胶质瘤，12%为松果体瘤，7%为颅咽管瘤。上脑干肿瘤：49%为胶质瘤，2%为松果体瘤，2%为脑膜瘤。下脑干肿瘤：34%为胶质瘤，3%为神经鞘瘤，2%为脑膜瘤，1%为血管瘤。小脑及第四脑室瘤：61%为胶质瘤，21%为血管瘤，3%为脑膜瘤。桥脑小脑角肿瘤：79%为神经鞘瘤，9%为脑膜瘤，1%为胶质瘤。临床上可根据病变的部位来推测肿瘤的性质。

【病因学】

脑瘤的确切病因尚未完全阐明，可能的致病因素有：

（一）遗传因素

临床上观察到多发性神经纤维瘤、血管网状细胞瘤有遗传家族因素，这些肿瘤常在一个家族中的几代人出现。颅咽管瘤、脊索瘤、皮样囊肿及畸胎瘤则与胚胎残留组织有关。这些观察还停留在表面现象上，近年来通过细胞分子遗传学的研究对脑瘤的发病有了较深入的了解。肿瘤细胞的染色体上有一个或多个结构上或功能上不正常的基因存在，称为癌基因。癌基因已发现 40 余个，各种癌基因的作用都不一样，有的能使细胞去分化而变为癌细胞，称为启动癌基因；有的使癌细胞进行无休止的增殖，称为促进癌基因；也有的能抑制癌细胞的扩展，称为抑制癌基因。癌肿的形成乃是前两种基因的过度表达及后一种基因的丢失或表达不足的结果。癌基因可以直接传给子代，但带有癌基因的人并不都发生肿瘤，而需要经过反复多次小的演变才能发病。各种慢性刺激包括生物的、化学的、物理

的都是影响癌基因表达的一种诱因。这一学说把过去肿瘤的“自然”发生机制和细胞分子遗传学说结合起来了。在神经系统肿瘤中有三个肿瘤具有这种基因变种的特征。①视网膜母细胞瘤：多灶性的视网膜母细胞瘤病人都有生殖细胞的变种，半数以上能传给子代，具有常染色体显性遗传的特征。从染色体的研究发现第13对染色体的长臂可有缺失（$13q^-$），或染色体13长臂上的14带有缺失（$13q^{14}$缺失）。但不是所有这样变异的人都能发生视网膜母细胞瘤。Knudson提出“双重打击”或“多重打击”学说（double hit or multiple hit theory），认为肿瘤的发生需要有2个变异过程，在胚胎发生时上述两种变异中已有一种存在，此后不论是胚胎的发育期，还是初生儿期，如再发生另一种变异即可引起发病。酯酶D是一种与染色体$13q^{14}$区基因相结合的酶，最近Benedict等研究了一例视网膜母细胞瘤病例染色体组及酯酶D的浓度变化，发现病人的周围组织中（纤维母细胞及白细胞）酯酶D是减少的，但没有见到有染色体的缺失。但直接取自视网膜母细胞瘤的组织中则不仅没有酯酶D的活力，还有染色体13q的缺失。这一研究资料综合地说明了单纯一种变种$13q^{14}$区缺失是发生于每一个细胞内，使整个体内酯酶D的活力减少，但是这不足以引起肿瘤。只有当另一种染色体变种13q缺失也同时存在时，才使视网膜母细胞瘤得以发生。这一研究结果为Knudson的双重打击学说提供了更有力的证据。这学说不仅能对视网膜母细胞瘤的发生作出较好的解释，对于其他肿瘤的发生亦可从中得到启发。②脑膜瘤：约有70%的脑膜瘤可见到染色体22缺失，使染色体总数从46个减少到45个，称为低倍体。此外还可有更多、更复杂的染色体异常，如有学者曾发现猴空泡病毒（SV40）抗原存在于约1/3的脑膜瘤组织中，但SV40病毒及其有关抗原的真正作用迄今尚未得出肯定结论。③神经纤维瘤病：为常染色体显性遗传性肿瘤，有两类，一为周围型，皮肤上有很多结节，并有牛奶咖啡色斑（CAL）称为“von Recklinghausen病（VRNF）”；另一为中枢型，有早年发病的双侧听神经瘤，CAL较少，没有皮肤病变，称为“BANF”。两种类型是由于不同的基因或同样的基因处于不同的染色体对位上所造成，都可伴发脊髓的多发性神经纤维瘤，颅内脑膜瘤、嗜铬细胞瘤及非肿瘤性病变（如大头畸形、蝶骨小翼和眶板的缺失、脊柱佝偻侧突畸形、一侧肢体的肥大畸形、智力发育迟钝等）。

以上实例为神经肿瘤的遗传因素提供了很多有力的证据，除此以外尚有神经母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、多发性内分泌系统肿瘤、某些有家族倾向的胶质瘤及髓母细胞瘤与结肠息肉并发的Turcot综合征、髓母细胞瘤与多发的基底细胞癌结合的综合征等都可能具有遗传因素存在，尚有待深入的研究。

（二）物理因素

1．损伤　最突出的例子为1938年Cushing及Eisenhardt所描述的美国Wood将军，在他的颅脑损伤的疤痕处有脑膜瘤发生。此后文献报道脑膜瘤发生于颅骨凹陷骨折处的病例屡见不鲜。有作者报道1例脑膜瘤内还藏有一根铁丝，说明脑膜瘤与损伤之间是有联系的。但在其他各类颅内肿瘤中损伤的关系就不明确。有学者分析损伤与颅内肿瘤的关系指出：①损伤可能促进原已存在的肿瘤加速生长；②促使原来存在的内脏肿瘤发生颅内转移；③使脑部残留胚胎组织发生肿瘤间变；④损伤引起脑膜、脑疤痕发生肿瘤。有学者提出临床上欲确认损伤为颅内肿瘤的诱因时应具备以下条件：①在损伤前病人是完全健康的；②损伤强度足以引起部分脑及脑膜的损害；③损伤的部位与肿瘤所在部位相符；④离伤后应有相当的时间，如时间只有数周是不足以引起肿瘤的；⑤有组织学切片的证实。

2．射线　Modan（1974）调查了11000例放射治疗头癣的儿童，发现在12年后有0.4%发生颅内恶性脑膜瘤，对照组的发生率只有0.1%。文献中报道脑瘤放射治疗后在放射野诱发另一种肿瘤的情况已不少见。诱发的肿瘤除恶性脑膜瘤外还可为恶性胶质瘤。放射量大多超过30Gy。潜伏期7～21年不等。Cohn（1982）指出确定放射诱发的肿瘤必需具备以下标准：①肿瘤发生于放射野内；②放射治疗前该区肯定不存在肿瘤；③肿瘤发病离放射治疗相隔时间至少应有5年；④必须经组织学检查核实。

（三）化学因素

动物实验证实多环芳香碳氢物（Polycyclic aromatic hydrocarbons和硝酸化合物（nitrosamides）均可诱发脑瘤。

1．多环芳香碳氢物　甲基胆蒽（methylcholanth rene）、二苯蒽（dibenzanthracene）或苯并芘（benzopyrene）都能诱发脑瘤。多环碳氢化合物不为身体吸收，只能种植到目的物内，使之发生肿瘤。将碳氢化合物种植到脑的不同部位，产生不同类型的肿瘤；种植到脑室，诱发出室管膜瘤；种植于顶叶皮质下，诱发出胶质母细胞瘤；置于额叶或

枕叶白质，诱发出少枝胶质母细胞瘤；置于小脑，诱发出髓母细胞瘤；置于桥脑或胼胝体，诱发出极性胶质母细胞瘤。

2. 硝酸化合物 其不同的化合物能使特有的器官产生一定类型的肿瘤，特别对中枢神经系统是如此。两种简单的硝酸化合物 MNU（N-methyl-N-nitrosourea）及 ENU（N-ethy-N-nitrosourea）不论口服或是静脉给药，都能使神经系统发生肿瘤。其肿瘤好发于大脑半球的脑室周围及皮质下的白质内、三叉神经及脊神经根内。可诱发出多个肿瘤，诱发出的脑瘤在形态及生物学方面类似人的脑瘤。这种硝酸化合物存在于环境中，对人类具有潜在危险。

ENU 能通过胎盘对胎儿起作用。在怀孕的后半期给一次药，即可使其后代发生神经系肿瘤。这样诱发的肿瘤可发生于神经系统的不同部位，有 25% 在脑内，13% 在脊髓，24% 在颅神经，38% 在周围神经。脑内肿瘤于 245±80 天产生；颅神经肿瘤在 190±50 天产生。

把 MNU 反复注射到成年鼠的静脉内，能于 280～500 天诱发出脑、脊髓及三叉神经节的恶性肿瘤。

（四）生物因素

病毒 虽然用某些病毒可在动物身上诱发出脑瘤，但到目前为止，尚未发现一种病毒能引起人的脑瘤。能诱发动物脑瘤的病毒如下：

1. 去氧核糖核酸病毒（DNA Viruses） 把腺病毒（adenoviruses）及 papovaviruses 接种到动物脑内，都能诱发脑瘤。前者诱发出多种肿瘤，从未分化的恶性肿瘤至肉瘤；后者诱发出髓母细胞瘤、胶质母细胞瘤、乳头状室管膜瘤、脑膜瘤、松果体瘤及脉络膜乳头状瘤。

2. 核糖核酸病毒（RNA viruses） 接种到脑内，能诱发出星形细胞的胶质瘤及肉瘤。最为常用的是鸟的肉瘤病毒（aviansarcoma virus），把它接种到鼠的脑内，能诱发出合乎要求的动物脑瘤模型，在脑实质内产生胶质瘤，动物在适当的时间死亡。对治疗的敏感性与人的胶质瘤相近。体外培养能生长。能接种到脑内及皮下。用 BCNU 及 CCNU 能使生命延长，而用 mithramycin 则效果差。但用 procarbazine 治疗与人的效果不同，即对动物无效、对人有效。也许这是一种种属特异现象。

【病理生理】

脑瘤生长于颅腔内，由于颅腔为一个相对封闭的空腔，随着肿瘤的长大，必将产生颅内压增高，同时因肿瘤侵犯或压迫正常脑组织，产生局灶症状。在肿瘤早期，因它的体积不大尚可通过正常生理调节而适应，随着肿瘤不断增大，生理调节作用趋于衰竭，就出现各种症状。症状出现的早晚取决于下列因素：①肿瘤生长的速度，生长迅速症状出现就快。恶性肿瘤要比良性肿瘤出现症状为快。肿瘤发生出血、囊变，体积急速增长，症状亦随之加剧。这就是良性肿瘤病人长期来一直处于相对静止状态，在没有明显的外因下突然发生变化的道理；②肿瘤的部位：颅后窝及中线的肿瘤，容易引起静脉窦的回流障碍和脑脊液循环通路的阻塞，造成脑脊液的积贮，较早出现颅内压增高症状。大脑半球肿瘤及鞍内肿瘤，很少引起脑脊液通路阻塞，因此颅高压症状出现较晚；③伴同脑水肿的程度，脑膜瘤、转移癌及其他发展迅速的恶性肿瘤，都伴有明显的脑水肿，因此可有较明显的颅高压症状；④病人的全身情况，妊娠、毒血症、呼吸道感染、颅脑损伤等都能促使颅高压症状及局灶症状早日出现。

颅腔是一个不能伸缩的空腔，其总容积是不变的。其中包括脑组织、脑脊液和血液，三者均不能压缩，但在一定程度上可以替换，所以三者中任何一种体积增大，可导致其他两种内容物代偿性的减少，从而使颅内压维持正常。三种内容物中，血液和脑脊液是可流动的，对颅腔容积的代偿起着更重要的作用。脑组织在颅腔中所占体积最大，但对容积代偿所起的作用很少。脑脊液占颅腔容积的 10%，血液占颅腔容积的 2%～11%。所以，一般而言允许增加的颅内容积均为 5%，超过此范围，颅内压将增高，若颅内容积增加到 8%～10%，则可发生非常严重的颅内压增高。成人的颅腔容积约 1400 毫升，急性血肿 50ml 或慢性血肿 100ml，临床上均可使病人处于严重的颅内压增高状态。随肿瘤增大，局部颅内压力最高，颅内各分腔间产生压力梯度，造成脑移位，逐渐加重则形成脑疝。幕上大脑半球肿瘤可产生小脑幕切迹疝，即颞叶内侧沟回通过小脑幕切迹向后颅窝移位疝出。同侧动眼神经受压麻痹，瞳孔散大、光反应消失。中脑的大脑脚受压产生对侧偏瘫。有时对侧大脑脚压迫于小脑幕边缘或岩骨尖，产生同侧偏瘫。脉络膜后动脉及大脑后动脉亦可受压引起缺血性坏死。最后压迫脑干可产生向下轴性移位，导致中脑及桥脑上部梗死出血。病人昏迷，血压上升，脉缓，呼吸深而不规则，并可出现去大脑强直。最后呼吸停止，血压下降，心搏停止而死亡。幕下后颅窝肿瘤可产生枕大孔疝，小脑扁桃向下移位疝出枕大孔。严重时延髓腹侧压迫于枕大孔前缘。幕上肿瘤亦可伴发枕大孔

疝，致延髓缺血、病人昏迷、血压上升、脉缓而有力、呼吸深而不规则。随后呼吸停止，血压下降，脉速而弱，终致死亡。

【病理解剖】

（一）颅内肿瘤的组织学分类

在 Virchow 时代以前，病理学家们只是按颅内肿瘤的外形作描述及命名。因此同一种肿瘤可以有许多不同的名称，如脑硬变、脑癌、血瘤、髓内瘤等等，而在同一名称之下又包括多种不同性质的肿瘤，给临床医师带来很多不便。Virchow 首先开创了颅内肿瘤的近代分类概念。他首先提出中枢神经内除了有神经元之外尚有支持组织存在，并把这支持组织称之谓神经胶质，与它相类似的肿瘤称之谓胶质瘤。不久 Cohnheim 提出组成颅内肿瘤的细胞形态与胚胎发生的不同时期的细胞有相似的特点。Ribbert（1918 年）根据 Cohnbeim 的学说提出了颅内肿瘤起源于胚胎残留细胞的学说。Bailey 及 Cushing（1926 年）又按瘤细胞与胚胎细胞有相似的特点修正了 Cohnheim 及 Ribbert 的学说，认为颅内肿瘤只是与各种胚胎细胞有相似的特点，但不一定就是起源于该细胞的残余胚胎细胞。Roussy 等（1932 年）又进一步认为颅内肿瘤是由于成熟的正常细胞发生不同程度的间变而成，因而提出了去分化（dedifferentiation）或癌发生（carcinogenesis）学说以替代胚胎残留学说。近年来有关颅内肿瘤的分类主要是根据英国 Russell 及 Rubinstein（1963 年）和德国 Zülch（1965 年）的建议，并加入了 CT 的资料，通过英、美、苏、比、瑞、日、波兰及墨西哥等 8 国专家协商，并经联合国抗癌联盟（1980 年）审定，由 WHO 书面发表。分类中附有彩色幻灯图例。根据这一分类将颅内肿瘤分为下列类型。

1. 神经上皮组织的肿瘤　包括星形细胞瘤、少突胶质瘤、室管膜及脉络丛肿瘤、松果体细胞瘤、神经元肿瘤、未分化胚胎细胞瘤（如多形性胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、髓上皮瘤、原始极性胶质母细胞瘤）。

2. 神经鞘膜细胞的肿瘤　包括神经鞘瘤、未分化神经鞘瘤、神经纤维瘤、未分化恶性神经纤维瘤。

3. 脑瘤及其有关组织的肿瘤　包括各种脑膜瘤、脑膜肉瘤、黄色瘤、原发性黑色素瘤等。

4. 原发性恶性淋巴瘤　包括网状细胞肉瘤、小胶质瘤、中枢神经的原发性淋巴瘤。

5. 血管组织的肿瘤　包括血管母细胞瘤、畸细胞肉瘤（monstrocellular sarcoma）。

6. 生殖细胞瘤　包括胚生殖细胞瘤、胚胎癌、内胚窦癌、绒毛膜瘤、畸胎瘤。

7. 先天性或畸形性肿瘤　包括颅咽管瘤、皮样及上皮样囊、第三脑室粘液囊肿（又称神上皮囊肿）、肠源性囊肿、脂肪瘤、神经错构瘤。

8. 血管畸形　包括毛细血管扩张症、海绵状血管瘤、动静脉畸形、静脉畸形及 Sturge-Weber 症等。

9. 垂体前叶肿瘤　包括嫌色性腺瘤、嗜酸性腺瘤、嗜碱性腺癌、混合性腺瘤及近年来以内分泌活性为特征所作的各种分类。

10. 邻近组织的肿瘤　包括颈静脉球瘤、圆柱细胞瘤、软骨及软骨肉瘤、鼻咽癌、中耳癌等侵入颅内的肿瘤。

11. 转移瘤。

12. 未分类的肿瘤。

根据这一分类本章收集了国内 7 个单位近年来报道的颅内肿瘤共 27902 例，计算出各种不同肿瘤的发生频率并与国外资料相比较，见表 22-6-2。

表 22-6-2　各颅内肿瘤的发病率统计比较（国内外资料）

颅内肿瘤类型	中国 7 组 27 902 例 %	美国 6 组* 11 426 例 %	日本 5 组+ 16 092 例 %	联邦德国 7668 例 %	瑞典 6113 例 %	苏联 748 例 %	泰国 983 例 %
神经上皮源性肿瘤	40.3	43.12	36.13	44.19	46.40	42.64	44.35
脑膜瘤	16.9	15.91	14.28	17.61	18.40	16.84	16.58
神经鞘瘤	10.2	3.72	10.73	6.91	7.67	11.23	5.39
垂体瘤	12.3	8.16	11.01	6.91	8.63	10.02	4.27
先天性肿瘤	8.5	4.06	8.90	4.34	2.94	5.21	9.87
血管性肿瘤	3.6	4.23	4.21	3.50	10.92	2.54	5.39
原发肉瘤	0.7	3.72	1.08	3.61		0.80	0.84
转移瘤	5.7	15.57	4.96	6.12	3.79	10.69	8.65
其他	1.6	1.48	8.67	6.79	1.21		4.47
总计	99.8	99.97	99.97	99.98	99.96	99.97	99.97

* 6 组为 Cushing 组（1932 年），Grant 组（1956 年），New Haven 组（1957 年），明尼苏达大学组，Cournille 组（1967 年）及 Zimmermenn 组（1969 年）。

+ 5 组为：Katsusa 组（1959 年），佐野圭治（1963 年），Handa 组（1967 年），Ueki 组（1963 年）及新井弘之（1974 年）。以上各组内肉芽肿及脑脓肿病例均已剔除后另行计算。

（二）病理形态与组织生化

近年组织内抗原抗体的检测已有很大进展，应用于脑瘤的诊断，已较单纯的光学显微镜观察提高了一大步，其相关技术和进展，简述如下：

1. 免疫荧光素染色技术　对厚度为 5～6μm 的肿瘤冰冻切片内的抗原能显示出它的浓度、分布，具有较精确的定位。其不足为①要求组织块在冷冻的状态下保存得很好才能取得良好的染色；②在这种染色中细胞的结构显示得不够清楚，使细胞形态的描述发生困难；③荧光显示的时间短，需要摄取照片来作记录。

2. 免疫酶标技术　Nakane（1966）发现组织块内的抗体可以与辣根过氧化酶结合，在二胺苯噻啶的处理下变为可见的棕色物。Sternberger（1977年）进一步改进了方法，采用辣根过氧化酶-抗辣根过氧化酶复合物来作标记，简称 PAP 法。此法的优点可以避免分开应用辣根过氧化酶抗体，灵敏度高、可靠、简便，并可重复，为目前神经病理学中使用最广泛的组织化学检测技术。本法不需用冰冻切片，采用作电镜检查的火棉胶包埋的组织块即可，因此抗原的定位及亚细胞结构的检查可以结合进行。

3. 抗胶质纤维酸性蛋白血清（anti-GFAPs）测定　胶质纤维酸性蛋白（GFAP）是动物及人类细胞中已经被确认的五种中间纤维蛋白质之一，是神经胶质细胞瘤中用得最多也是最可靠的检测方法。对各种星形胶质细胞不管是正常的还是病理的，都具有高度的特殊性。凡细胞的 GFAP 试验呈阳性即可证明它是来源于星形细胞，不管它是否已向其他细胞类型转化或是否有各种变性。由于本试验的结果，证明了原始胚胎细胞在向星形细胞分化的过程中有向脉络丛细胞、松果体母细胞、髓母细胞等分化的潜在可能；也证明了毛细血管型血管母细胞中的间质细胞是来源于星形细胞而有脂肪变性，脑垂体腺内的非分泌性细胞不都是来源于原始口腔上皮，有一部分是来自神经管原始上皮。

中间纤维的其他几种蛋白，如细胞角化素（cytokeratin）、神经原纤维蛋白（NFP）、韧带素（desmin）及 Vimentin 等，都曾用同法加以研究，其临床应用均在试验阶段，有待继续深入研究。

4. S-100 蛋白测定　是中枢神经内的一种可溶性蛋白，具有多种蛋白质的抗原特性。采用抗 S-100 蛋白血清来作神经上皮源性肿瘤的特殊标记物测定未能取得满意的效果，因 S-100 蛋白广泛存在于多种非神经上皮源性肿瘤，如脑膜瘤、颗粒细胞瘤、颅咽管瘤等。但检测到 S-100 蛋白对区别神经源性肿瘤与未分化的神经鞘瘤及神经轴以外的恶性梭形细胞瘤仍有一些价值。

5. 髓磷脂碱性蛋白（myelin basic protein, MBP）测定　是由少突胶质细胞产生并维持的。含有两个蛋白质分子，大分子为嫌水蛋白质，称蛋白脂蛋白（PLP）；另一成分即髓磷脂碱性蛋白（MBP），是一种特殊的膜蛋白质，位于膜的胞浆一侧，可能具有粘着髓鞘上的其他成分的作用。用 PAP 技术检测髓磷脂碱性蛋白以确认及核实少突胶质瘤的工作尚未成熟。

6. 神经丝蛋白（NFP）测定　常大量出现于中枢与周围神经的变性疾病中。NFP 大量积聚于神经元内。它含有三种蛋白质，分别命名为 68KdNFs、145KdNFs 及 200KdNFs′。用这三种蛋白的单克隆抗体可检测周围神经元肿瘤，包括神经母细胞瘤、神经节瘤及嗜铬细胞瘤。

7. 神经元特异性烯醇化酶（neuron-spectfic enolase、NSE）　又称 14-3-2 蛋白，是神经元胞浆内的一种酶蛋白，能加强糖酵解的过程。它的抗体血清对标记胚胎期的神经元及鉴定周围神经的神经母细胞瘤、黑素瘤及神经内分泌肿瘤有一定价值。但由于 NSE 在其他肿瘤中也存在，故用以诊断中枢神经上皮源性肿瘤已失去希望。用免疫荧光法或免疫沉淀法可显示 NSE 存在于胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、部分少突胶质瘤、室管膜瘤、脉络丛乳头瘤、嫌色性垂体腺瘤，但不存在于脑膜瘤中。

8. 甲胎蛋白（AFP）测定　在肝的间质细胞、卵黄囊及人胚胎的消化道内合成，存在于血清中。正常值＜50μg/L。在肝癌、胚胎癌、内胚窦瘤中大量增高。在少见情况下，胰、胃、结肠、肺癌中亦可增高。用 AFP 抗体血清测试生殖道及生殖器官以外的癌肿包括颅内肿瘤，如松果体区及鞍上区肿瘤，生殖细胞瘤如睾丸癌、精原细胞癌、卵巢的无性细胞瘤等均可呈阳性；而胚胎细胞癌、内胚窦肿瘤（endodermal sinus tumor）则呈强阳性。

9. 绒毛膜促性腺素（HCG）测定　一般见于孕妇中，如果非妊娠期妇女或男子的血清 HCG 增高，同时肿瘤免疫化学阳性提示有颅内绒毛膜上皮癌或混合性恶性生殖细胞瘤的可能。

10. 因子Ⅷ（FⅧ）抗原测定　是一种血浆糖蛋白，与血液凝固及血小板凝集过程有关，由血管内膜细胞及巨核细胞合成。应用这种抗原的免疫组织化学技术诊断颅内血管性肿瘤及肉瘤有待于探索。

【临床表现】

脑瘤的临床特征可概括为：进行性、占位性及局灶性三个特点。进行性是指临床症状一旦出现，虽可有暂时性缓解，但总的进程是不断发展恶化，这是由于肿瘤是一不断生长增大的病变。占位性是指脑瘤占据一定的空间，将引起颅内压增高。在发病初期，颅内的正常结构（脑、脑脊液、血管、静脉窦）通过生理调节，可以代偿适应而暂时不出现症状；随着肿瘤发展到相当大小，空间占位情况已不能通过生理调节来克服时，就将出现症状，这些症状概括为颅内压增高征。恶性肿瘤生长迅速，在短期内占据了较大空间，超过了生理调节的速度，症状的出现要比良性肿瘤为早。若肿瘤发生出血、囊变，体积迅速增长，症状也随之出现和加剧；这是良性肿瘤病人症状长期相对稳定，突然出现加剧的原因。后颅窝和中线肿瘤容易引起脑脊液循环通路阻塞和静脉窦回流障碍，造成脑积水，也使颅内压增高症状较早出现。脑转移癌和发展迅速的恶性肿瘤多伴有明显的脑积水，也导致早期出现颅内压增高症状。局灶性是肿瘤刺激或挤压破坏病灶周围脑组织，引起局部神经功能紊乱。因此，脑瘤的临床症状可分为颅内压增高症状和局灶症状：

（一）颅内压增高症状

包括“三主征”即：头痛、呕吐和视神经乳头水肿。除三主征外，尚可出现复视、癫痫发作和精神症状等。

头痛大多由于颅内压增高所致，肿瘤增大颅内压逐渐增高，压迫、牵扯颅内疼痛敏感结构如血管、硬膜和某些颅神经而产生头痛。大多为跳痛、胀痛，部位多在额颞部或枕部，一侧大脑半球浅在的肿瘤，头痛可主要在患侧。头痛开始为间歇性，多发生于清晨，随着肿瘤的发展，头痛逐渐加重，持续时间延长。

呕吐系由于延髓呕吐中枢或迷走神经受刺激所致，常伴发于严重头痛时，亦常见于清晨，可先无恶心、呈喷射性。在儿童可由于颅缝分离头痛不显著，且因后颅窝肿瘤多见，呕吐较突出。

颅内压增高可产生视乳头水肿，日久致视神经继发萎缩、视力下降。肿瘤压迫视神经者产生原发性视神经萎缩，亦致视力下降。外展神经易受压挤牵扯，常致麻痹、产生复视。

一部分肿瘤病人有癫痫症状，并可为早期症状。癫痫始于成年后者一般为继发性。大多为脑瘤所致。药物不易控制或发作性质有改变者，都应考虑有脑瘤存在。

有些肿瘤特别是位于额叶者可逐渐出现精神症状，如性格改变、淡漠、言语及活动减少、注意力不集中、记忆力减退、对事物不关心、不知整洁等。

（二）局灶性症状

指脑瘤引起的局部神经功能紊乱。有两种类型：一种是神经组织受到肿瘤刺激而产生的刺激性症状，如大脑皮层受刺激引起的癫痫、颅神经受刺激发生的疼痛或肌肉抽搐痉挛等。另一种是因神经组织受到挤压、推移、缺血、侵润、破坏而造成的功能丧失，即麻痹性症状，表现为肢体的瘫痪、感觉缺失等。首先出现的局灶性症状最有定位意义，因为这种症状指明了脑组织首先受到肿瘤影响的部位。到了疾病的晚期，离肿瘤较远的组织的功能也将受到影响，也可产生一些局灶症状，这种症状并无定位价值，称为假性定位症状。

不同部位的脑瘤产生不同的综合征。

1. 额叶司随意运动、语言表达、精神活动和植物神经功能　额叶外侧面分为：运动区（中央前回）、运动前区（额上回和额中回后部）、眼球同向偏斜区（额中回后部）、运动性语言区（主侧额下回后部 Broca 区）和额前区（额上、中、下回的前部）。运动区和运动前区支配对侧躯肢骨骼肌的随意运动；下肢代表区在上方，上肢在中间，头颈部在下方。运动区的破坏性病变产生对侧肌肉瘫痪，肌张力不增高；若病变不累及运动前区则瘫痪肢肌张力增高。刺激性病变产生局灶性运动性癫痫。眼球同向偏斜区的破坏性病变产生眼球向病灶侧凝视，刺激性病灶使眼球向对侧凝视。有时额叶运动障碍还伴有对侧肢体共济失调，但无眼球震颤。运动性语言区的病变产生运动性失语。额前区病变产生精神障碍，表现为情感淡漠、对周围环境不注意及无兴趣、不注意衣着仪表的整洁、记忆减退、智能减退、行动迟缓、行为幼稚、戏谑玩笑、情绪欣快，随地大小便等。额叶内侧面后部旁中央小叶的前部是小腿与足的运动区，并司括约肌功能。旁中央小叶病变产生对侧足部瘫痪，癫痫发作多从足趾抽搐开始。额叶底面司植物神经功能与精神活动。

2. 顶叶司感觉功能　其外侧面有中央后回、顶上回和顶下回，内侧面为旁中央小叶的后部（足部感觉区）与楔前回或方回（其前部为辅助感觉区）。中央后回的感觉功能排列，如中央前回的运动区。破坏性病变产生对侧相应肢体的皮肤感觉减退缺失，触觉受累较著，痛觉可不受影响。刺激性病变产生感觉性癫痫。中央后回和顶上回病变可导

致位置觉障碍。顶上回受损时还引起皮质感觉（皮肤定位觉、皮肤书写觉、尖圆辨别觉、重量觉、实体觉、两点区分觉等）障碍。主侧顶下回损害表现为失用、失语、失算、失读、失写、体象障碍和视觉性空间定向障碍。

3. 枕叶司视觉功能 单侧视区破坏性病变产生对侧相应的视野缺损，有同向偏盲或象限偏盲，两侧病变产生全盲或水平型上方或下方偏盲。皮质性偏盲不累及中央黄斑区，对光反射不消失。表浅的局灶性视区病变可产生色觉偏盲，一般为红-绿色，物体形态仍能觉知。视区刺激性病变的癫痫发作可为视野中出现闪烁、白点，颜色等幻视，或为眼前突然发亮后逐渐变暗而失明。枕-顶部癫痫发作有视觉先兆（如闪光）。纹状区和角回的功能是转变视觉冲动为知觉；受损后产生精神性视觉障碍如视觉变形、视觉远离感，视物显多症、视觉持续或重复出现、视觉性体象障碍、空间失认、失认性失读等。

4. 颞叶的功能复杂 颞上回的后部（颞横回）是听觉区，其周围是听觉冲动转变为听觉意象的感受性语言区。前庭功能的皮层区亦在其附近。颞叶前部有感知音乐的皮层。颞中回和颞下回的后部是记忆区。颞叶内侧面的钩回与海马回是嗅觉区。味觉皮质区在海马或岛叶。颞叶刺激性病变产生与时间-记忆有关的精神障碍，表现为精神运动性、精神感觉性或精神性发作（颞叶癫痫）。这种癫痫多以幻嗅、幻味为先兆，继而出现梦境状态，如意识中出现过去的情景、对陌生环境有熟悉感、或对熟悉的环境有陌生感等，并伴有幻视、幻听、强制思维或恐惧感。主侧颞叶损害产生感觉性失语、失乐歌症及听觉失认。听觉有双侧皮质代表区，单侧损害多不引起听力障碍，耳鸣和平衡障碍亦不常见。

5. 第三脑室肿瘤缺乏定位症状 特征性的表现为间歇性突然发作的颅内压增高，这是由于肿瘤造成间歇性脑脊液循环梗阻之故。病变侵及第三脑室底时可出现嗜睡、尿崩、肥胖、生殖功能减退、性早熟等症状。

6. 丘脑肿瘤的局灶症状也较少，可表现为意识淡漠、嗜睡、记忆力减退、痴呆等。病变累及内囊时可产生对侧“三偏”综合征；累及基底节时可引起肌张力改变；累及下丘脑出现植物神经与内分泌功能障碍。

7. 脑干肿瘤引起颅神经核与感觉、运动传导束损害 中脑肿瘤破坏Ⅲ、Ⅳ颅神经核，桥脑肿瘤破坏Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ颅神经核，延髓肿瘤破坏Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ颅神经核。肿瘤侵犯一侧脑干时，麻痹为交叉性，即颅神经麻痹症状在患侧，传导束麻痹症状在对侧。

8. 小脑半球肿瘤引起肢体性共济失调，表现为肢体辨距不良、肌反跳亢进、动作不稳、指鼻与膝胫试验不稳、快复轮替动作不能、步履不稳、站立时向患侧倾倒等，此外还有言语不清、眼球震颤、肢体肌张力减低、腱反射迟钝。小脑蚓部肿瘤引起躯干性共济失调，表现为步履蹒跚（鸭步）、站立时向后倾倒。

9. 桥小脑角肿瘤引起Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ等神经的刺激与麻痹性症状 表现为颜面部疼痛或麻木、面肌抽搐或瘫痪、耳鸣眩晕或眼球震颤与耳聋。患侧小脑半球受累后可产生相应症状。晚期有Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ神经麻痹。

10. 第四脑室肿瘤的主要特征是强迫头位，头位变动时引起呕吐眩晕，亦可压迫脑干和小脑，引起脑干和小脑症状。

11. 鞍区肿瘤的主要症状是双颞侧偏盲（视交叉受累）、视神经乳头原发性萎缩（视神经受累）、各种内分泌功能紊乱（垂体受累）和下丘脑功能障碍。

【实验室检查】

脑瘤病例可见脑脊液压增高，蛋白含量增加，某些肿瘤如室管膜瘤、转移癌等有时可在脑脊液的离心沉渣中找到瘤细胞。腰穿脑脊液检查：由于颅内压增高时作腰穿有促发脑疝的危险，故不作常规检查。腰穿前要确定无视乳头水肿，检查时少取液，忌压颈，术后给脱水处理。

脑瘤中常见的生化改变有：①瘤组织内 DNA 含量增加，增量可达 2～8 倍。用流式细胞仪可测定并描绘出 DNA 含量的直方图；②由于颅内肿瘤的氧化代谢较低，故脑内的细胞色素氧化酶的含量减少。其他与能量代谢有关的化合物如磷肌酸、三磷酸腺苷、单磷酸腺苷等亦均减少；③溶菌体酶活力增加，但这一变化在胶质增生与胶质瘤中都可出现，是非特异性的；④β-葡萄糖醛酸酶的活力增高，表示肿瘤为恶性的可能性大，因在正常脑组织中此酶多以结合形式存在，而在恶性胶质瘤中才有游离状态。凡有细胞分裂、死亡、组织坏死等情况，都可有此变化；⑤磷酸二脂酶活力增高，见于中胚层脑肿瘤中；⑥脂类包括糖脂、磷脂、胆固醇等在胶质瘤中都可有减少；⑦脑脊液中 24-脱氢胆固醇（desmosterol，DS）的浓度超过 100μg/L 具有诊断胶质母细胞瘤及少枝胶质瘤的意义。因 DS 是

胆固醇的前身，如给病人连续口服 triparanol 5 天以抑制胆固醇的合成，然后作腰穿测定 DS 量即可诊断，正确率约 75%；⑧脑脊液中谷草转氨酶（GOT）、乳酸脱氢酶（LDH）在恶性胶质瘤及转移癌中，均有所增高；⑨尿中儿茶酚氨的代谢产物如高香草酸（HVA）、香草扁桃酸（VMA 的量能反映血中儿茶酚氨量，对诊断神经母细胞瘤、神经节瘤有帮助、唯一的鉴别情况是嗜铬细胞瘤。

【特殊检查】

（一）头颅超声波检查

可显示大脑中线波的移位，指示一侧的大脑半球有占位性病变存在，其可靠性达 95% 左右。但这检查只适用于幕上肿瘤，对幕下肿瘤及中线的肿瘤则帮助不大。A 型超声只能定侧，不能定位。检查后尚需辅以其他造影检查。故自 CT 应用于临床以后，此类检查虽对病人并无损害，但已用得很少。B 型实时超声图在成人中由于颅骨的阻挡作用，诊断价值不大，但在儿童及小儿中则可得较清晰的图像，且此检查具有安全、简便、经济、可靠等优点，其诊断价值不亚于 CT。

（二）脑电图及脑地形图检查

对大脑半球凸面的肿瘤具有较正确的定位价值，但对于中线、半球深部和幕下的肿瘤较难诊断。

（三）脑诱发电位检查

是在对被检查者作特定刺激的同时记录其脑相应区的电信号。刺激所诱发的脑皮质上的微弱反应性信号，被自发的脑电活动所淹没。因此单次刺激所得到的记录看不到诱发的信号，如按一定频率重复刺激 100～200 次或更多，并用电脑将所得的记录叠加，则诱发的信号不断增加而脑的自发电活动由于随机相遇而抵消，于是得到一较清晰的诱发电位活动。在脑肿瘤的诊断方面常用的诱发电位记录有①视觉诱发电位，用以诊断视觉通路上的肿瘤；②听觉诱发电位，又称脑干诱发电位（BAEP），用以诊断桥小脑角及听神经肿瘤。

（四）神经系统的 X 线检查

对颅内肿瘤的定位诊断和决定手术治疗起决定性作用。包括有头颅平片、各种脑血管造影、脑造影、脑室造影等，后两者由于有损伤性，自 CT 及磁共振成像技术应用于临床以来，已很少应用。但头颅平片由于其简便、经济、无损伤性，因此是最基本的检查项目。对颅咽管瘤、垂体腺瘤、听神经瘤及部分脑膜瘤等均有较大的诊断价值。脑血管造影能显示病变区血供的情况、对血管性病变的诊断价值极大，故仍为一不可缺少的重要诊断性检查。近年来数字减影脑血管造影（DSA）只需在静脉或动脉内注射较少量的造影剂即可将脑各部位的动、静脉情况显示出来。对颅内病变的显示足以和脑血管造影媲美。

（五）放射性核素脑扫描

对大脑半球表面、血管较丰富的肿瘤特别是脑膜瘤、恶性胶质瘤等有较高的诊断率。但由于核素制剂的限制及解剖定位上不够精确，因此较少用于颅内肿瘤的术前定位诊断。

（六）CT 扫描

为目前应用最广的无损伤脑成像技术。对颅内肿瘤的定位诊断具有重大价值。但在 CT 扫描前临床医师对病史及神经系统体征应有充分了解，以便指导 CT 检查的具体进行，例如应采用什么层面，什么角度，应否增强及增强的方法等等。一般在普通 CT 片中可能看到①脑室系统的变形与移位，这相当于脑室造影所提供的信息；②密度减低区，代表脑水肿或某些低密度病变如囊肿、软化灶等；③肿瘤有出血或钙化时可见到瘤所在区的高密度变化；④用造影剂静脉滴注后再行扫描可使颅内结构的密度反差更为突出，从而增强它的分辨能力，称为增强 CT（CECT）。在 CECT 中肿瘤与脑组织之间的密度差异扩大，使图像更清晰，因而大大提高它的诊断率。

（七）磁共振成像（MRI）

是比 CT 扫描更少损伤性的新检查技术。最适宜于固定不动的部位，因此对脑及脊髓的检查最为理想。它能提供较清晰的解剖图像，且可取得组织不同切面（冠状、矢状、横切面及斜位等）的图像，使病变的空间定位更为正确，MRI 对脑肿瘤、脑水肿及脑局限性炎症等尚难区分。对原发性及转移性肿瘤的鉴别亦较困难，对骨性病变或钙化的显示不够清楚。近年来发展了用顺磁性药物如钆化合物（Gd-DTPA）静脉注射作增强成像，对提高其分辨力及诊断率有帮助。

（八）脑血管造影

包括颈动脉造影和椎动脉造影，其病理征象可分为两类：一类是正常血管移位或曲度改变，即占位征象；另一类是新生血管，亦即病理血循环。

颈动脉造影的定位诊断有以下几个典型：①额叶病变：大脑中动脉起始部及颈内动脉鞍上段向下移位，额顶升枝呈弧形向后移位；②顶叶病变：胼周动脉水平段向对侧移位，侧裂动脉后段压低，额顶升枝呈弧形向前移位；③颞叶病变：大脑前动脉

垂直部移向对侧，大脑中动脉呈弧形向内上移位；④枕叶病变：大脑前动脉可无移位，大脑中动脉末梢抬高并向前压缩；⑤鞍区病变：颈内动脉鞍上段向外向上移位，虹吸弯可张开，大脑前动脉脑底段呈弧形抬高。

椎动脉造影的定位诊断有以下几个典型：①斜坡肿瘤，压迫基底动脉使之与斜坡的距离增宽，甚至向后呈弧形；②桥脑小脑角肿瘤，压迫小脑前下动脉使之呈弧形，小脑上动脉及大脑后动脉近端向上向内移位，基底动脉亦可移向对侧。

脑血管造影的定性诊断主要根据肿瘤的病理血液循环。如脑膜瘤病理血循环丰富，肿瘤中心由颈外或脑膜动脉供血，肿瘤新生血管排列比较规则，多呈放射状，静脉期肿瘤"着色"比动脉期更明显，呈雪团状密度增高阴影，引流静脉通常包绕在肿瘤表面；此外脑膜瘤还有特殊的好发部位，并能显示脑外肿瘤的特点。胶质瘤的病理血循环随肿瘤恶性程度的增加而愈趋丰富，通常供血动脉不明显，无颈外动脉供血，肿瘤的新生血管不规则，可为斑点状或窦状间隙，恶性胶质瘤常有早期静脉引流，即在动脉期出现引流。

【诊断、鉴别诊断】

（一）诊断 颅内肿瘤的诊断需要回答下列三个问题，即：①颅内有无肿瘤？②肿瘤在什么部位？③肿瘤的病理性质如何？原则上，以颅内压增高症状判断有无脑瘤，以局灶症状推断肿瘤部位（定位诊断），以发病形式、病情进展及肿瘤部位判别肿瘤性质（定性诊断）。

详细的病史、体格检查和神经系统检查是诊断的重要依据。若认为脑瘤的可能性较大，则可进行必要的辅助检查，以进一步明确病变的性质和部位。仅当脑瘤的诊断已经确定，定位精确，并对肿瘤的性质有所推断，对治疗效果有一定把握时，才可进行治疗。

凡有颅内压增高，神经系统症状呈进行性加重的患者，应考虑有脑瘤的可能。视神经乳头水肿是颅内压增高的主要诊断依据。症状发生的顺序与部位固定的局灶症状有助于定位。病情的发展缓急有助于定性分析。X线电脑断层扫描（CT）对脑瘤的确诊率可达90%以上，是脑瘤的主要诊断方法。磁共振成像（MRI）与X线CT相比，不受颅骨伪迹的干扰，具有更鲜明的灰、白质对比度，并可作冠状及矢状切面而优于单纯横切的CT。MRI诊断小脑、脑干、鞍区及颅底肿瘤较CT为优。但各种肿瘤的磁共振信号强度相互重叠，特异性不大，用作定性诊断有困难。对含脂肪、出血的肿瘤，MRI有特异性改变，有助于定性诊断。与增强的CT相比，MRI难于区分肿瘤与水肿，较难显示肿瘤病灶结构。故CT与MRI诊断脑瘤各有利弊，最宜配合使用。

（二）鉴别诊断

脑瘤通常应与以下几种疾病进行鉴别。

1．脑脓肿 发病较急，病程较短，常有感染史如中耳炎、头面部感染、胸部慢性感染（脓胸、肺脓肿、支气管扩张）、败血症等。在急性期有周围血象白细胞增多、脑脊液有炎性改变，或有脑膜刺激征等。血源性初起可有急性炎症的全身症状，如高烧、畏寒、脑膜刺激症状、白血球增多、血沉快、腰穿脑脊液白细胞增多等。但在脓肿成熟期后，上述症状和体征可能消失，脑脊液检查亦可无炎症反应。有的病例可始终无明显的颅内感染症状，只表现为慢性颅内压增高，伴有或不伴有局灶性神经系统体征，此时临床鉴别诊断常有困难。唯脑脓肿病程一般较短，病人精神迟钝较严重，可供鉴别诊断参考。CT扫描可见，圆形或卵圆形密度减低阴影，静脉注射造影剂后边缘影像明显增强，呈壁薄而光滑之环形密度增高阴影；此外脓肿周围的低密度脑水肿带较显著。

2．慢性硬膜下血肿 青年到老年都可发生，由于外伤常较轻微且远在数周乃至数月之前，故常被患者忽略或遗忘。临床表现以亚急性或慢性颅内压增高为主要特征，如头痛、呕吐、双侧视乳头水肿等，并有逐渐加重之趋势，少数可有局灶体征如轻偏瘫，晚期亦可导致小脑幕裂孔疝，因而出现意识障碍，瞳孔不等大等。CT能明确诊断，可见脑表面与颅骨内板间有一半月形无血管区。

3．脑寄生虫病 脑型血吸虫病可引起脑部肉芽肿，如病变范围较局限，则与肿瘤相似；脑包囊虫病引起巨大囊肿。脑猪囊虫病如果是脑室型，与脑室肿瘤相似；如果是弥散的皮质下型，则引起弥漫性脑水肿（颅内压增高）。鉴别主要依据疫区生活史，病史及检查证实有寄生虫感染，嗜酸性粒细胞增多、脑脊液补体结合试验阳性等；头颅平片可见囊虫或包虫囊壁钙化影；其他辅助检查可见占位病变征象或弥漫性脑水肿。

4．良性颅内压增高 又叫作"假性脑瘤"，系指患者仅有颅内压增高症状和体征，但无肿瘤病变存在。病因可能是蛛网膜炎、耳源性脑积水、静脉窦血栓等，但经常查不清。临床表现除慢性颅内压增高外，一般无局灶性体征。必须通过辅助检查排

除颅内占位病变之后才能诊断为假性脑瘤。

5. 高血压脑出血　发病年龄较高，多为急性或亚急性起病，有剧烈头痛，可伴呕吐，并有一侧肢体瘫痪，失语等，严重时迅即进入昏迷，一侧瞳孔首先散大。以上情况也可出现在某些肿瘤尤其是多形性胶质母细胞瘤出血时，称作"肿瘤卒中"。鉴别诊断主要依靠病史。前者有高血压病史，起病前无神经系统症状。视乳头水肿通常在发病 12 小时之后才能出现。后者卒中发作前即可能存在有不同程度的神经系统症状和体征。眼底检查可发现双侧视乳头水肿。此外高血压脑出血主要发生在丘脑-底节区。"肿瘤卒中"在 CT 扫描除可发现密度增高的血肿之外，尚可有被造影剂增强的肿瘤阴影。

6. 脑血栓形成、脑栓塞　颈内动脉系统血栓形成表现言语障碍、对侧半身不遂，但无明显意识障碍，腰穿脑脊液压力不高，化验基本正常。一周后症状可逐渐缓解。椎-基底动脉系统脑缺血发作，最常见的症状是所谓"小脑后下动脉综合征"，发病过程和转归同于颈内动脉系统脑血栓形成，故不难与颅内肿瘤鉴别。

脑栓塞：为栓子脱落突然阻塞血管（通常为颈内动脉系统）所致，故发病急，表现为突然偏瘫，继之头痛、呕吐，严重时出现意识障碍。由于栓子多来自风湿性心脏病尤其当发生心房纤颤之时，因此鉴别诊断不难。

【治疗】

（一）降低颅内压治疗

颅内压增高是产生临床症状并危及病人生命的直接原因，因此降低颅内压治疗在颅内肿瘤的整个治疗过程中始终是个中心问题。手术摘除肿瘤是降低颅内压最根本的办法，但有的肿瘤无法手术。在化学药物治疗或放射治疗过程中为了缓解颅内压增高的症状，赢得治疗时机，采取一些临床降低颅内压的措施是十分必要的。

降低颅内压的临床措施就其作用机制而言可分为两类：一类是针对脑水肿采取的药物治疗，即脱水治疗；另一类是针对脑脊液通路（主要是脑室系统）梗阻采取的分流措施。

1. 脱水治疗　不应看作是单纯使用脱水药物的问题，而是一组综合的治疗措施。

（1）合理体位：除合并休克者外，将床头抬高 15～30°，避免颈部扭曲及胸部受挤压，以利于颅腔静脉回流。

（2）限制水入量：对于需要强烈脱水的病人应严格限制入量，不能进食者每天输液量应限制在体内需要的最低限度，以防由于水、钠潴留而致的脑水肿。

（3）保持呼吸道通畅：对于昏迷病人是至关重要的，因为缺氧可使脑水肿加重。对严重的患者有条件时还可用高压氧仓治疗，一般在 3 个大气压下吸氧，每次 45 分钟，每日 2～3 次，对预防和治疗脑水肿有好处。

（4）脱水药物的应用：常用脱水药物按其药理作用可分为两类：即渗透性脱水药物和利尿性脱水药物。前者利用高浓度药物溶液或药物的大分子、使血液渗透压增高，从而造成水分由脑组织向血管内转移，达到组织脱水的目的。后者则是通过促进水分由体内向体外排泄，使血液浓度增加，因而增强从组织间隙吸收水分的能力。

脱水药物的作用时间有一定限度，一般不超过 6 小时，以后颅压还可能回升，甚至达到比用药前更高水平，这种现象称作"反跳"。一般脱水作用越强的药物，"反跳"作用也越强，因此必须重复使用。持续用药的时间间隔和剂量，随选用药物和需要脱水程度的不同而异。

脱水药物的用法可分为强烈脱水和一般脱水二类；前者又可分为一次性脱水和持续性脱水。一次性脱水用于脑疝的急救，应选用药理作用最强的药物，采用静脉注射，如静脉快速滴注或推入 30% 尿素溶液 200 毫升，或 20% 甘露醇 250～500 毫升。持续性强烈脱水也应选择脱水作用较强的药物，以静脉给药为好，如使用 20% 甘露醇或 50% 葡萄糖溶液，每隔 4～6 小时重复一次，亦可使用速尿肌肉注射。一般性脱水治疗应以口服药物为主，必要时辅以肌肉或静脉注射药物。

强烈脱水时应特别注意防止水、电解质平衡的紊乱。以上为晶体性脱水剂，若能间歇性交替使用胶体性脱水剂白蛋白，则能减轻水、电解质的失衡。肾功能不全者忌用利尿性脱水剂及尿素。脱水药与激素合用，能加强疗效，故临床上脱水剂常与激素联合应用。

（5）激素应用：肾上腺皮质激素有调节血脑屏障、改善脑血管通透性、抑制垂体后叶抗利尿激素、减少潴钠和排钾以及促进细胞代谢，增强机体对伤病的应激能力等，因而对防治脑水肿起作用。常用的肾上腺皮质激素为地塞米松和氢化考的松。地塞米松成年首次用量 10 毫克静脉点滴，以后每 6 小时肌肉注射 5 毫克，或维持静脉点滴，每天总量 20 毫克。氢化考的松稀释后静脉点滴，每天 100～200 毫克，最大可达 300 毫克。应用肾上腺

皮质激素治疗应注意预防感染，大剂量用药还应注意水、电解质平衡失调问题。一般大剂量用药时间不可持续过久，以3～5日为宜。

(6) 冬眠降温：可以降低脑组织的代谢率，从而提高脑神经细胞对缺氧的耐受力，改善脑血管及神经细胞膜的通透性，减少脑水肿的发生。通常体温每降1℃，脑组织基础代谢率降低6%～7%，颅内压下降5%～6%。当冬眠体温下降到32℃时，脑组织代谢率可降低至正常时的50%。冬眠降温多用于高热、躁动及有去大脑强直的病人，持续时间不宜过长，一般为3～5天。

(7) 中药治疗：根据临床表现亦即症型选择不同治法。如对气血郁结型，治法以活血化瘀、攻逐血积、软坚散结为主，可用血府逐瘀汤加减。痰湿内阻型治法以燥湿去痰为主，可用涤痰汤加减。肝肾阴虚型，肝血不足者以一贯煎加减，肝肾阴虚者以杞菊地黄丸加减；热毒内蕴型治法以清热解毒为主，可用清瘟败毒饮或龙胆泻肝汤加减。

(8) 其他：如预防术后高热、感染（尤其肺炎）、癫痫等，对预防脑水肿都有重要意义。

2. 引流脑脊液　对于因梗阻性脑积水引起的颅内压增高，脑室穿刺排放脑脊液能够收到迅速降低颅内压的作用，此外脑脊液持续外引流还可以起监视颅内压的作用，故常用于脑疝急救及开颅手术前后监护期。

(1) 侧脑室穿刺：为急救或持续引流脑脊液的目的，通常穿刺侧脑室额角。进皮点选择在额部发际内中线旁2～2.5厘米处。颅骨钻孔后以脑针向假想之两侧外耳孔联线中点方向穿刺，直到有脑脊液流出。一般只需在一侧穿刺，如有室间孔梗阻，则应分别穿刺两侧侧脑室。排放脑脊液的速度不可过快，防止因颅内压骤然下降造成脑室塌陷或桥静脉撕裂引起颅内出血。

(2) 脑脊液持续外引流：多用开颅术前、后暂时缓解症状及监视颅内压增高，在此期间由于脑室系统对外界开放，应特别注意预防感染，如采取专室隔离，更换引流器皿时严格无菌操作等。持续脑脊液外引流还应注意避免颅内压过低的问题，尤其是颅后窝肿瘤，急剧或过度引流脑脊液有可能诱发小脑幕切迹上疝，或使局部脑压迫症状明显加重，因此引流期间脑脊液压力应维持在不低于正常的水平。

3. 脑脊液分流手术　为解除脑脊液梗阻设计的一组手术。

(1) 侧脑室-枕大池分流术：多用于第三脑室后部肿瘤，一般由一侧枕角或三角部引流至枕大池，但在室间孔梗阻时，应同时作两侧侧脑室分流。

(2) 终板造瘘及三室底部造瘘（Stookey及Scarff手术）：仅作终板造瘘虽然也可能达到脑脊液分流的目的，但有形成硬膜下积液致使分流失效之虞，如能同时行第3脑室底部造瘘，分流效果当显著改善。

(3) 侧脑室-心耳或腹腔分流，具有手术简便，损伤小的优点，脑室-腹腔分流术更为安全。临床应用较多。

（二）手术治疗

自19世纪末神经外科发展以来，手术曾被认为是治疗脑肿瘤的唯一办法。由于医学科学的发展，肿瘤的综合性研究取得了重大的进展，放射线、化学、光敏、热能等疗法不断取得成效，打破了治疗颅内肿瘤唯手术论的局面。脑肿瘤的摘除术是最基本的治疗方法之一。凡生长于可以用手术摘除部位的肿瘤，均应首先考虑手术治疗。对有脑疝症状的病例，手术应作为紧急措施。肿瘤的切除应在不引起严重病残的情况下力争作到完全切除或切除得越彻底越好。对于生长在不能作手术切除部位的脑肿瘤如脑干肿瘤，可采用姑息性手术，如颅减压术、脑脊液分流术、脑室引流术等，以暂时缓解增高的颅内压，创造较好的条件以便进行其他治疗。具体方法参阅外科学。

（三）放射治疗

用手术不能彻底切除的肿瘤，术后辅以放射治疗可推迟肿瘤复发，延长病人寿命。另外一些肿瘤或因其部位深在不宜手术，或因肿瘤浸润重要功能区，手术会带来严重的神经系统功能缺损，或因病人全身状况不允许手术，且肿瘤对放射线敏感者，放射治疗可作为首选治疗方法。有的作者更进一步主张，个别对光射线极敏感的肿瘤如髓母细胞瘤，不必考虑手术减压，一经活检证实即可完全依赖放射治疗。

正常脑组织对放射线的反应，主要表现为血管扩张、充血、脑水肿及脑实质的急性炎性反应，因而能够加重颅内压增高症状，如表现剧烈头痛、频繁喷射呕吐，严重时可有体温升高、烦躁不安、神志昏迷，甚至可形成脑疝而死亡。大面积大剂量照射反应可在24小时内出现，少数延迟到七天方显出症状。因而在放射治疗早期应特别注意观察。为防止放射治疗加速颅内压增高进程，治疗期间可辅以脱水药物；对颅内压很高又不能切除的肿瘤，最

好在放射治疗前施行减压或脑脊液分流手术。

颅内肿瘤放射治疗方法有二：

(1) 体外照射法 现已普遍采用高能辐射，如^{60}钴γ射线、高能电子束、快中子等。高能辐射比普通X线穿透力强，皮肤剂量低，骨吸收剂量小，旁向散射少。高能电子束和快中子更适合治疗颅内肿瘤，因为它在组织中具有一定射程，放射剂量可集中在病变需要的深度，从而可以减少对正常脑组织的损伤。张氏（1977年）指出充分供氧可提高X线杀灭瘤细胞的能力，在高压氧条件下进行放疗将能提高放射治疗的疗效。目前已有人作此尝试，但效果尚待严格的随机对照试验来加以肯定。

(2) 体内照射法 即将放射性同位素植入肿瘤内进行照射，这样可能最大限度地减少对正常脑组织的放射性损伤。理想的体内照射源应该是：产生纯β射线，不溶于水（因而不易扩散到周围组织和血液中去），半衰期以二周左右为适当，化学稳定性好，便于消毒，没有毒性作用。^{32}磷的制剂磷酸铬悬胶液基本能满足上述要求。可通过经皮穿刺直接注入肿瘤囊腔，亦可吸附在针形明胶海绵上通过开颅手术插入肿瘤实质。

(四) 放射外科

传统的神经外科技术现已达到高度精巧的水平，但是用这些传统的技术在直视下仍无法接近很多脑深部结构。因此有人就设想其他的方法用于治疗脑深部肿瘤。

Leksell 医师于1949年设计了一种立体定向系统以便手术医师能精确而安全地击中靶点治疗各种疾病。目前放射外科的治疗设备已有三种类型：①立体定向放射的直线加速器，称X刀；②质子束立体定向放射系统；③伽玛系统称γ（伽玛）刀。

听神经瘤、垂体腺瘤、颅咽管瘤、松果体瘤和某些类型脑膜瘤，适于放射外科治疗。

立体定向放射外科具有以下优点。

①无明显的围手术期风险；②病人迅速恢复到术前工作水平；③与显微外科手术相比，治疗费用减少30%～70%；④长期随访，肿瘤控制率高；⑤晚期并发症少（如眩晕、平衡失调等），而且多数可以恢复。

(五) 化学治疗

是1959年以来的新发展，目前进展很快，新药品种很多。但脑肿瘤因受到血-脑屏障的影响，很多药物都因不能进入脑内或达不到有效浓度而归于无效。虽有各种改进的投药方法，如局部灌法、瘤区注射、鞘内或脑室内注射等，但成熟的经验仍不多。近年来有人发现经颈动脉注射高渗液能使血-脑屏障开放2～12小时。利用这种高渗性血-脑屏障开放技术，可扩大脑肿瘤化疗的品种及效果。其效果有待于临床总结。对于恶性脑瘤目前认为有使用价值的化学药品有：

1. 双氯乙基亚硝脲(BCNU) 对胶质瘤及转移癌可取得暂时效果。剂量按体表面80～120mg/m^{2}计算。每日总量不超出250mg，静脉滴注，连续3天为一疗程，休息4～8周再行重复。本剂的毒性反应是迟发的，都在10天左右发生，主要为白细胞及血小板减少。凡白细胞在3000/mm^{3}以下，血小板50000/mm^{3}以下都禁用此药。

2. 洛莫司汀（CCNU） 为一种胶囊装的粉剂，有40、100、150mg三种规格。口服剂量按体表面积120～140mg/m^{2}计算。一般成年病人给药140～200mg/次，每6～8周口服一次，3次为一疗程。本剂为脂溶性，能透过血-脑屏障，故对治疗中枢神经肿瘤是有利的。本剂对胃肠道刺激大，应在早晨空腹时服药。服前先注射灭吐灵，以防呕吐将药物吐出。血细胞计数在3000/mm^{3}以下，血小板计数在50000/mm^{3}以下者不宜服用。一般服药后3～7周可出现疗效。缓解期自数天至半年不等。副作用有胃肠道反应，不同程度的骨髓抑制，白细胞计数下降者很普遍，可用白细胞回升药物，如鲨肝醇（batilol）25～50mg，日3次，利血生10～20mg，日3次等治疗之。本剂对肝脏未见有严重损害。近年有新的亚硝基脲类药物问世，定名为ACNU及Me CCNU，其作用与CCNU相似。ACNU可作静脉滴注，Me CCNU仍为口服药物，但其毒性较CCNU为低，故剂量可适当增加。Kessinger（1984年）提出为了避免此类药物对骨髓的毒性作用，采用自体骨髓移植法，在用药前先将病人的骨髓抽出冷冻保存，亚硝基脲类药物的剂量即可倍增，待其毒性期过后再将骨髓输还给病人，回顾文献共有5组共36例恶性胶质瘤经此法治疗，但疗效是否有提高有待继续观察。

3. 甲基苄肼（Procarbazine）及PCV治疗 是治疗恶性胶质瘤较有效的药物。口服剂量为150mg/（m^2·d），共服28天。对骨髓有抑制作用，另外有较严重的恶心反应。Kider（1986年）指出此药常可与CCNU、长春新碱（vincrstin）结合起来使用，称PCV治疗。

4. 威猛 Vomon，VM-26，威猛是从植物中提

取的有效成分——鬼臼噻吩甙，其药理作用是作用于S及G_2期的细胞周期特异性药物，阻断细胞周期于G_2期，并通过对Ⅱ型拓扑异构酶的抑制从而引起DNA单链断裂。适应颅内恶性肿瘤如成胶质细胞瘤、室管膜细胞瘤、星形细胞瘤、神经母细胞瘤及癌症脑转移。给药方法，本品仅供静脉滴注用，如静脉推注或快速滴注可引起血压下降。应在给药前即刻以VM-26 50mg用5%葡萄糖溶液或0.9%氯化钠溶液稀释，至少静脉滴注30分钟。静脉滴注过程中宜防止由于药液外溢所致的局部刺激和组织坏死。

5.其他 可用于治疗脑瘤的化疗药物还有羟基脲（hydroxyurea），是一种放射治疗的增敏剂。顺铂（cisplastin）对生殖细胞源性肿瘤及分泌甲胎蛋白的肿瘤有效。5氟脲嘧啶（5FU）、氨甲蝶呤（methotrexate，MTX）及榄香烯（elemen）等。治疗方案有交替投药、联合给药等。

化学治疗将继续为恶性胶质瘤治疗中的重要方式，它的疗效仍需予以不断提高。

（六）免疫治疗

外科手术虽然是脑瘤的首选疗法，治愈率较高。但局部外科手术不能彻底清除脑瘤，也不能切断业已存在的致癌机制。同样放射疗法也是非常有效的局部疗法。但在很多情况下，也不能清除脑瘤细胞。化学治疗是全身性疗法，化疗的关键弱点是抗癌机制是通过利用正常细胞和肿瘤细胞之间的生化差异，但从质的方面讲，脑瘤细胞与正常细胞之间并未发现有独特的生化差异。化疗药物的作用方式是根据细胞动力学进行一次性打击，为使肿瘤细胞群成10倍地减少，不论肿瘤细胞的残留数是多是少，每次都需要有同样的药物剂量。比较起来，在最适宜条件下，免疫治疗在理论上可以杀死体内所有的肿瘤细胞，因而存在着这样的希望，即通过巧妙操纵宿主抗肿瘤免疫反应，将会出现一种新型的全身疗法，它与现在的常规手段相结合，将可能使脑瘤彻底治愈。

最早的免疫治疗是采用微生物或合成制剂接种，称为免疫反应增强剂，以促进机体的免疫力。最常用的是卡介苗。使用以来无肯定疗效，注射后常有发热反应，并可使颅内压增高。此后又有用淋巴素（lymphokine），一种从被激活的淋巴细胞中提炼出来的可溶性物质，来调节免疫细胞的活力。thymosin α-1是T淋巴细胞中提炼出来的低分子肽，能使免疫缺陷的T细胞恢复过来。用这类制剂治疗脑瘤，效果均不很明确。再后有人用人类白细胞中提取到的干扰素来治疗脑肿瘤病人。通过两期临床试验，20例中曾有6例肿瘤一度缩小，其中一例疗效维持24周。但全部病人有感冒样征象，85%有中枢神经系统毒性症状，表现为嗜睡、记忆力丧失、神志错乱等。停药后可逆转。levamisole是一种能使病人免疫功能低的病人恢复至正常的药物，在100例的临床试验中应用，未能改变病人的生存期。另一种免疫治疗是将肿瘤制成疫苗进行自体主动免疫，效果亦不满意。将人脑胶质瘤中提取的碱性蛋白接种动物使其致敏，然后从致敏动物的淋巴组织中提抗体——免疫核糖核酸，制成免疫制剂，为脑肿瘤病人作被动免疫。经上海华山医院初步临床使用，共治疗脑瘤103例。近期疗效好转者46例（44.6%），不变者53例（51.5%），恶化4例（3.9%）。典型病例于CT上见到肿瘤缩小、消失。比较55例天幕上恶性胶质瘤的远期疗效，其中30例为治疗组，25例为对照组。2年的存活率治疗组为66.7%，对照组为28.0%。死亡病例的平均生存期治疗组为13.1±2.3个月，对照组为9.5±4.9月，有明显的统计学意义。这一结果尚有待进一步核实与提高。

近年来应用淋巴素激活杀伤细胞（LAK细胞）作过继承性免疫治疗，具有良好的发展前景。从理论上讲，继承性免疫治疗具有独特的优点，如能制备出具有抗肿瘤活性的免疫细胞，这些细胞具有特异性和免疫反应敏感性，它对肿瘤细胞有明显的杀伤作用而对正常组织不具有毒性。在治疗过程中，病死率也因此大大降低。与其他肿瘤疗法相比，继承性免疫不会导致免疫抑制，也不需要治疗对象具有较好的免疫机能水平。这种免疫疗法很易与手术、化疗、放疗和热疗等方法相互配合，相得益彰。

继承性免疫治疗脑瘤可以全身输注，也可局部施疗，如在脑瘤手术过程中同时输注LAK细胞可获更好临床疗效。脑瘤已手术大部切除，残留细胞可用LAK细胞局部输注治疗。

Yoshida等即采用这种方法治疗23例脑瘤，所有患者均为神经胶质瘤，LAK细胞与白介素IL-2总量分别为$1.2\times10^8\sim324\times10^8$细胞和$0.8\times10^3\sim5.4\times10^3$日本单位。见到11例症状改善，6例CT片上肿瘤缩小。

（七）光动力学治疗（Photodynamic therapy，PDT）

某些光敏物质如荧光素、伊红、四环素、吖啶橙（acridine orange），可被恶性瘤细胞吸收并大量

积贮于瘤细胞内，积贮量可较正常组织细胞大5～20倍，积贮时间可长达48小时。在光的照射下，含有光敏物质的瘤细胞因发生光物理或光化学反应而失去活力或死亡，达到治疗目的。近年来发现用醋酸及硫酸处理过的血卟啉衍生物（HPD）不仅可以通过血-脑屏障，而且很易进入瘤细胞内。因此用它来治疗脑瘤有了理论根据。HPD的合理剂量为5mg/kg体重。瘤内最高浓度在注射后4～48小时。照射的光束通常选择红光谱。但经过试验发现氩激光的效果较好，且可通过导光束射入瘤床，如果能使光敏物质在瘤内的分布均匀，并使光的能量及照射范围恰到好处，则这一疗法应具有较光明的前途。最近Power等发现HPD的分子量较大，且易与蛋白相结合，因此仍容易被排斥在血-脑屏障之外，使疗效受到重大影响。他发现另一种光敏物质碱性蕊香红（rhodamine 123）是一种嗜脂性带有阳电荷的染料，最易被活的瘤细胞所摄取。由于它的嗜脂性很易通过血浆中的疏水屏障（hydrophobie barrier）及细胞线粒体膜。实验发现它可留在胶质瘤细胞内达24小时以上，而在人的纤维母细胞内只能保留不到4小时。因此注射后4～12小时内用氩激光照射可取得较好的光化学治疗作用。

（八）热能治疗

热能可在预期的及重复的条件下杀死瘤细胞，当细胞营养不足和处于缺氧情况下时，对热能更为敏感。周期性细胞的S期，具有较强的抗放射线能力，但在热能影响下，这一特性可被消除，而变得对放射线十分敏感。加温可采用微波或射频电流。一般温度加至42～43℃。因温度在瘤区升高最多，而周围温度较低且可因此诱发抗热性，这样使热能的径路上的正常组织受到热损害可以减至最小而深部肿瘤区的损害相对增大。热能治疗与放疗及化疗合用曾取得令人鼓舞的临床效果。但在脑瘤中使用这种热能治疗，不论在方法学上、适用范围及治疗效果上均处于探索阶段。

【各种脑瘤的特征】

（一）胶质瘤

胶质瘤是发生于神经外胚层的肿瘤，神经外胚层发生的肿瘤有两类，一类由间质细胞形成，称为胶质瘤；另一类由实质细胞形成，称神经元肿瘤。由于从病原学与形态学上还不能将这两类肿瘤完全区别，而起源于间质细胞的胶质瘤又比起源于实质细胞的神经原肿瘤常见得多，所以将神经元肿瘤包括在胶质瘤中，统称为胶质瘤。

胶质瘤的分类方法很多，其中有代表性的是Bsiley-Cushing分类法和Kernohan分类法。前者认为各种胶质瘤是由不同的胚胎组织发展而来，根据不同的胚胎组织定出相应类型的胶质瘤名称。而Kernohan认为，胶质瘤是由4种成熟的细胞发生间变而来，这4种细胞是星形细胞，少枝胶质细胞、室管膜细胞和神经原。根据间变的程度，将每种细胞形成的肿瘤分类为四级。Kernohan分类比较简便，临床工作者往往采用此种分类，其与Bailey-Cushing分类的对照见表22-6-3。这两种分类法对神经病理学家来说，仍感不足，1979年世界卫生组织14个地区的病理学家共同研究，制定了中枢神经系统肿瘤的组织分类，该分类目前尚未被我国神经病学家熟悉和采纳。

表22-6-3　Kernohan分类与Bailey-Cushing分类对照

Kernohan分类		Bailey-Cushing分类
星形细胞瘤	Ⅰ级	星形细胞瘤
	Ⅱ级	星形母细胞瘤
	Ⅲ-Ⅳ级	多形性胶质母细胞瘤
室管膜瘤	Ⅰ级	室管膜瘤
	Ⅱ-Ⅳ级	室管膜母细胞瘤
少枝胶质细胞瘤	Ⅰ级	少枝胶质细胞瘤
	Ⅱ-Ⅳ级	少枝胶质母细胞瘤
神经星形细胞瘤	Ⅰ级	神经节细胞瘤
	Ⅱ-Ⅳ级	神经胶质细胞瘤
		神经母细胞瘤
髓母细胞瘤		髓母细胞瘤

各型胶质瘤中，以星形细胞瘤最多，其次为胶质母细胞瘤，其后依次为髓母细胞瘤、室管膜瘤、少枝胶质瘤、松果体瘤、混合性胶质瘤、脉络丛乳头状瘤、未分类胶质瘤及神经原性肿瘤。

各型胶质瘤的好发部位不同，如星形细胞瘤成人多见于大脑半球，儿童则多发在小脑；胶质母细胞瘤几乎均发生于大脑半球；髓母细胞瘤发生于小脑蚓部；室管膜瘤多见于第4脑室；少枝胶质瘤大多发生于大脑半球。

胶质瘤以男性较多见，特别在多形性胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤，男性明显多于女性。各型胶质瘤各有其好发年龄，如星形细胞瘤多见于壮年，胶质母细胞瘤多见于中年，室管膜瘤多见于儿童及青年，髓母细胞瘤几乎都发生在儿童。胶质瘤的部位与年龄也有一定关系，如大脑星形细胞瘤和胶质母细胞瘤多见于成人，小脑胶质瘤（星形细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤）多见于儿童。

胶质瘤大多缓慢发病，自出现症状至就诊时间一般为数周至数月，少数可达数年。恶性程度高的

和后颅窝肿瘤病史较短，较良性的或位于静区的肿瘤病史较长。肿瘤若有出血或囊变，症状会突然加重，甚至有类似脑血管病的发病过程。胶质瘤的临床症状可分为两方面，一是颅内压增高症状，如头痛、呕吐、视力减退、复视、精神症状等；另一是肿瘤压迫、浸润、破坏脑组织所产生的局灶症状，早期可表现为刺激症状如局限性癫痫，后期表现为神经功能缺失症状如瘫痪。

胶质瘤的诊断，根据其生物学特征，在病史及体征基础上，采用电生理、超声波、放射性核素、CT及核磁共振等辅助检查，定位正确率几乎是100%，定性诊断正确率可在90%以上。

胶质瘤的治疗，以手术治疗为主，由于肿瘤呈浸润性生长，与脑组织无明确分界，难以彻底切除，术后进行放射治疗、化学治疗、免疫治疗极为必要。手术治疗的原则是在保存神经功能的前提下尽可能切除肿瘤。位于丘脑、脑干的胶质瘤，除小的结节性或囊性者可作切除外，一般作分流术，缓解增高的颅内压后，进行放射治疗等综合治疗。放射治疗宜在手术后一般状况恢复后尽早进行。照射剂量一般胶质瘤给予50～60Gy在5～6周内完成。对照射野大放疗敏感性高的、如髓母细胞瘤，剂量为40～50Gy。

临床上常见的胶质瘤，重量约在10～100g之间，10g肿瘤相当10^{10}个瘤细胞，在CT上呈直径2.72cm的球形肿块。100g肿瘤相当10^{11}个瘤细胞，在CT上呈直径5.85cm的球形肿块，对这样的胶质瘤欲达到根治，可采用下述方案：假定肿瘤已达5.85cm直径，其临床症状已重，若不采取强有力的治疗措施，将因颅压增高、脑疝而致死，故首先宜用手术治疗，尽可能多地切除肿瘤。若手术能消除99%的瘤细胞，肿瘤细胞将从10^{11}个降至10^9个；若手术能消除99.9%的瘤细胞，肿瘤细胞将从10^{11}个降至10^8个，即降低3个数量级。肿瘤细胞数为10^8个时，相当0.1g，肉眼已不能觉察，CT上也不能显示，但若不进一步治疗，肿瘤仍将复发。若该肿瘤的细胞增殖周期为3天，增殖比例为0.3，并假定没有自发性瘤细胞丢失，则经过78天，肿瘤将长至原来大小。若手术后及时进行放射治疗，放疗能消除2个数量级瘤细胞，使肿瘤细胞从10^8个下降到10^6个，其后再进行化学治疗消灭几个数量级的瘤细胞、肿瘤细胞可降至10^4个以下，该时再进行免疫治疗，提高机体的免疫防卫机制，可望获得治愈。所以，胶质瘤治疗的成败，除考虑每次治疗的战术安排，更需重视治疗方案的战略安排。

胶质瘤的化学治疗倾向于联合用药，根据细胞动力学和药物对细胞周期的特异性，用几种药物以提高疗效。如亚硝脲类药物与VCR、PCB联合应用，或与VM26、ADM、甲氨蝶呤（MTX）、博来霉素（BLM）等联合应用。为提高局部药物浓度、降低全身毒性，亦可采用特殊给药途径，如通过Ommaya储液器，局部注入ADM、MTX。通过选择性导管从供应肿瘤血液的动脉注入抗癌药物。

胶质瘤的免疫治疗，包括主动免疫接种肿瘤疫苗、淋巴结内注入免疫核糖核酸及应用LAK细胞等继承性免疫，均在研究之中。非特异性免疫调节剂如左旋咪唑、PSK、PSP等也都在临床应用，可收到减轻放疗、化疗反应，增强免疫力、延长生存期的效果。

常见的胶质瘤为：

1. 星形细胞瘤　星形细胞瘤是最常见的胶质瘤，约占胶质瘤总数的1/3。男性多于女性。发生在小脑幕上者约3/4，幕下者约占1/4。在成人多发生在大脑半球，在儿童则多发生于小脑。发生于幕上者平均年龄在30岁左右，幕下者平均年龄20岁左右。这种肿瘤主要由成熟的星形细胞构成。生长缓慢。肿瘤呈浸润性生长，常从皮质下白质向深部或基底节侵犯，也可向表面侵及皮质。肿瘤与脑组织常无明确界限，质地多较硬，呈灰白或灰红色。近半数瘤内有囊肿形成，囊液呈淡黄色，含大量蛋白，放置易凝固。小脑星形细胞瘤常呈一个大的囊肿，肿瘤结节位于一侧囊壁上。

根据病理形态，星形细胞瘤分为3种类型，即原浆型、纤维型和肥胖细胞型。

星形细胞瘤生长缓慢，病程较长，自出现症状至就诊时平均为2年，有时可长达10年。临床症状取决于病变部位和肿瘤的病理类型及生物学特性。

(1) 大脑半球星形细胞瘤：约60%有癫痫发作。肿瘤接近脑表面者易出现癫痫发作，有些病例以癫痫为首发症状。可于数年后才出现颅内压增高症状及局灶症状。癫痫发作的形式与肿瘤部位有关，额叶多为大发作，中央区及顶叶多为局限性发作，颞叶肿瘤可出现沟回发作或精神运动性发作。额叶肿瘤侵犯范围广泛，特别是侵及胼胝体至对侧半球者常有精神症状，表现为淡漠、迟钝、注意力不集中、记忆力减退，定向能力及计算能力下降等。在顶叶及缘上回者可有失读、失算、失用及命名障碍。在颞枕叶累及视觉通路者可有幻视或视野

缺损。约有20%病人无局部症状。

肿瘤发展至晚期，出现头痛、呕吐、视力减退等颅内压增高表现，CT上呈低密度影。

(2) 第三脑室星形细胞瘤：不多见，约占脑星形细胞瘤的3%。病人主要表现为颅压增高症状。当肿瘤侵及下丘脑及视神经交叉，产生尿崩、肥胖、偏盲等症状。CT上可见肿瘤阻塞第三脑室及Monro孔，引起两侧脑室扩大，呈阻塞性脑积水；肿瘤本身呈稍高密度或混合密度影，可见造影剂强化。

(3) 视神经星形细胞瘤：约占脑星形细胞瘤2%，几乎都发生于儿童，主要症状为视力减退、眼球向外、向下突出。发生于颅内者可有不规则的视野缺失。眼底检查多为原发性视神经萎缩。晚期可出现垂体下丘脑功能障碍及脑积水。X线视神经孔摄片可见病侧视神经孔扩大。CT可见视神经呈梭形肿大，位于眶内或颅内，有时呈哑铃状。

(4) 脑干星形细胞瘤：占脑星形细胞瘤的2%，大多发生于20岁以下的儿童或青少年。病变多位于桥脑，早期出现患侧颅神经麻痹及对侧肢体运动及感觉障碍。肿瘤发展至两侧时，则出现双侧体征。CT上可见脑干增粗，左右不对称及出现低密度或混合密度的肿瘤病灶影。

(5) 小脑星形细胞瘤：占脑星形细胞瘤的25%。60%位于小脑蚓部和第四脑室，40%位于小脑半球。病人多属儿童或青少年，男女之比为2:1。肿瘤位于小脑半球者表现患侧肢体共济失调，并有眼球震颤、肌张力降低、腱反射减弱等。肿瘤位于小脑蚓部者主要表现为身体平衡障碍，走路摇晃、站立不稳。有时于小脑肿瘤可见构音障碍及暴发性言语，也可见颈项强硬及强迫头位。小脑星形细胞瘤常有囊变。在CT上，肿瘤的实质部分呈低或低等混合密度病灶，造影剂强化后增强为高密度，而囊腔部分不强化，始终为低密度影。囊壁部分可呈环形或弧线状增强。

星形细胞瘤可用手术切除，手术后给予放射等综合治疗，可延长生存及复发。术后平均复发时间为2.5年，平均生存期3年左右；5年生存率为14%～31%。幕下者较幕上者预后好，5年生存率达50%～57%。肿瘤如能较彻底切除，术后进行系统的综合治疗，可恢复劳动力并长期生存。

2. 星形母细胞瘤　星形母细胞瘤介于星形细胞瘤和胶质母细胞瘤之间，相当于Kernohan分类的星形细胞瘤2～3级。这类肿瘤比较少见，占全部脑胶质瘤的5%左右，主要见于成人大脑半球。

星形母细胞瘤呈灰红色，质软易碎，多为实质性，也可发生囊变。呈浸润性生长，但肉眼可见肿瘤边界。显微镜下，肿瘤由不成熟的星形细胞构成，细胞密集，胞体较大，呈多角形或锥形；核为圆形或卵圆形，染色质中等，核分裂较少。星形母细胞有一长而粗的突起，附着于邻近血管上，致成围绕血管的假菊花样排列，是重要的形态学特征。血管壁常有增生。

星形母细胞瘤较星形细胞瘤生长迅速，平均病程在1.5年左右。症状包括颅内压增高和局灶性脑功能障碍，与星形细胞瘤相似。术前常难以作出病理诊断。

3. 多形性胶质母细胞瘤　多形性胶质母细胞瘤简称胶母细胞瘤，按Kernohan分类属星形细胞瘤3～4级。胶质母细胞瘤是最常见的脑胶质瘤之一，占胶质瘤的25%以上，也是最恶性的一种。男性多于女性，男女之比约为3:1。大多发生于成人，特别是30～50岁间。胶质母细胞瘤呈浸润性生长，病情迅速进展，手术切除后常很快复发。

胶质母细胞瘤多起源于脑白质，浸润范围较广。绝大多数发生于大脑半球，额叶最多，次为颞叶，再次为顶叶，少数见于枕叶、基底节、丘脑、侧脑室、第三脑室及后颅窝。大脑半球的胶母细胞瘤常侵犯几个脑叶，或通过胼胝体向对侧扩展，此时脑冠状切面肿瘤呈蝴蝶形分布。肉眼所见，肿瘤边界常较光整，但这是一种假象，因实际瘤细胞浸润的区域远远超过这一边界。较浅表的胶母细胞瘤常侵犯和穿过大脑皮层，并与硬脑膜相粘连。深部者常穿过室管膜突入脑室中，瘤细胞可随脑脊液播散。个别的可向颅外转移至肺、肝、骨或淋巴结。肿瘤质软，呈灰红或黄红色，形状多不规则。肿瘤的切面，可见灰红色的肿瘤区、灰黄色的坏死区、暗红色的出血区、黄色或褐色的囊肿区。肿瘤内可有多个囊肿形成，有的囊内含黄色或伴有渗血的褐色囊液，有的囊内含乳白色粘稠液体，易被误认为脓液，但在镜下没有脓细胞，仅为坏死物质。肿瘤血供丰富，但血供远端常呈坏死。

显微镜下，瘤细胞形状不同、大小不一、排列无一定规律，它有多种细胞成分：①多角形细胞，大小不一，聚集成堆，无特殊排列，分裂象多；②梭形细胞，有细长突起、交织成束，有时排列成假栅栏样，放射形指向中央坏死区；③星形母细胞，常围绕血管呈假菊花样；④多核巨细胞，常与多角形细胞混杂，可能是异常核分裂的产物；⑤星形细胞，常位于肿瘤的周边部分，可能是肿瘤周围

正常脑组织中的星形细胞发展而来。同时，可见有明显的小血管增生，血管增多扭曲，管壁厚薄不均，管腔扩大。还可见血管内皮及外膜增生、管腔狭窄或闭塞，而致血栓形成和坏死出血。

胶质母细胞瘤为高度恶性的肿瘤，生长快、病程短，自出现症状到就诊时间50%～60%在3个月内，70%～80%在半年以内。个别病例因肿瘤出血，可呈卒中样发病。偶然也有病程较长者，这可能肿瘤以较良性的类型开始，后来转变为胶质母细胞瘤。由于肿瘤生长迅速，并有广泛脑水肿，颅内压增高症状明显，几乎都有头痛、呕吐、视神经乳头水肿及视力减退。约33%病人有癫痫发作。20%病人有精神症状，表现为淡漠、迟钝、智力减退或痴呆。肿瘤浸润破坏脑组织，局灶症状也明显，约有一半病人有不同程度的偏瘫、偏侧感觉障碍、失语、偏盲等。

放射性核素检查，90%病例可见病灶区放射性浓集。脑血管造影可见血管受压移位，约50%显示肿瘤病理血管，呈粗细不匀，扭曲不整，有的呈细小点状或丝状。CT扫描，肿瘤呈边界不清的混合密度病灶，其中不少含有瘤内出血而致的高密度成分，但出现钙化者极少；肿瘤内坏死及囊变呈低密度影，故其形态呈多形性；多数病灶周围有中、重度脑水肿，脑室常被压变小或变形，中线结构常向对侧移位；注射造影剂后出现不均匀的密度增强以及环状或花圈状增强；坏死区常为增强区内边界清楚和圆整的低密度区。MRI上，肿瘤常位于高信号的大片水肿区内，肿瘤内部可呈不同的异常信号。

手术治疗在尽量切除肿瘤后同时作内减压或外减压术。术后进行放射、化学及免疫治疗。因肿瘤恶性度高，术后很易复发，复发时间大多不超过8个月，生存时间大约为1年。近年，手术后及时作加速器放射治疗，放疗后每隔2个月进行化疗一次，同时给予淋巴结内注射免疫核糖核酸或口服云芝多糖肽等综合治疗，部分病例可获较长时间缓解。

4. 室管膜瘤和室管膜母细胞瘤　室管膜瘤发生自脑室系统的室管膜细胞，在胶质瘤中占18.2%，男多于女，多见于儿童及青年，约75%位于幕下，幕上仅占25%。肿瘤大多位于脑室内，少数瘤主体在脑组织内。

良性的称室管膜瘤，恶性的称室管膜母细胞瘤。肿瘤形态按部位的不同而"浇铸"成各种形状。突入脑室者质地柔软，表面呈颗粒状；长入脑白质内者呈灰白色结节状。大脑半球内的室管膜瘤，多体积巨大，可有囊变。第四脑室的室管膜瘤由第四脑室的顶或底长出，除引起阻塞性脑积水外，可经正中孔长入小脑延髓池，甚至突入椎管中，舌状覆盖于上颈髓的背侧。这些小脑外的室管膜瘤，质地多较坚实，表面有光滑结节，常有钙化。显微镜下，细胞致密，瘤细胞多为立方形或柱形，围绕血管呈菊花形团状排列。有些细胞围绕血管呈假菊花形团。间质为胶质纤维形成的网状结构。

室管膜瘤在就诊前平均病程1年左右。第四脑室室管膜瘤常以头痛为首发症状，伴头晕、呕吐。可有强迫头位。当肿瘤累及上颈髓时可有颈部疼痛及颈部抵抗。肿瘤增大累及小脑蚓部，可出现平衡障碍，走路不稳，甚至不能站立。晚期可有强直性发作及枕大孔疝症状、第三脑室肿瘤易阻塞脑脊液循环，出现颅压增高症。第三脑室前部肿瘤可有视神经压迫及垂体下丘脑症状，第三脑室后部肿瘤可出现两眼上视障碍。侧脑室肿瘤出现颅内压增高症状较晚，肿瘤增大压迫大脑半球可有轻瘫、偏侧感觉障碍、偏盲。因肿瘤深在、发生癫痫者较少。CT扫描显示为不均匀的高密度影、瘤内可有钙化或低密度囊腔影，注射造影剂后肿瘤影像增强。手术后加以综合治疗。术后复发平均20个月左右。恶性室管膜瘤复发较快。5年生存率约为33%。

5. 少枝胶质细胞瘤和少枝胶质母细胞瘤　少枝胶质瘤占胶质瘤的6.3%，男多于女，多见于中年人，平均年龄40岁左右。绝大多数位于幕上，半数以上位于额叶。肿瘤生长缓慢，常有钙化及囊变。

肿瘤多位于白质内，有的突出皮质表面或突入脑室，也可通过胼胝体侵及对侧。肿瘤色灰红，质地脆软。有些肿瘤有粘液样变，肿瘤钙化是其特征之一。显微镜下，细胞极丰富，形状均匀一致；胞核圆形，染色深；胞浆少而透亮或嗜酸性，银染色能见少而短的细胞突起。细胞排列成索条状或片状。血管较多、有内膜增生及周围结缔组织增生。有些病例可杂有星形细胞和室管膜细胞。少枝胶质母细胞瘤的形状更圆，核较大而染色较浅，胞浆较多，核分裂象较常见。

少枝胶质瘤生长很慢，病程较长，自出现症状至就诊平均为2～3年。癫痫为最常见的症状，并常为首发症状。精神症状亦较常见，颅内压增高症状一般出现较晚。头颅X线平片，约半数可见钙化。CT扫描显示为低密度影，70%可见钙化，肿

瘤周围常有水肿，但不广泛；注射造影剂后有不规则影增强。

治疗以手术为主，全切除者术后平均生存13年，部分切除者为3.3年。复发后再切除，仍能获得较好的疗效。

6. 髓母细胞瘤　髓母细胞瘤的细胞形态很象胚胎期的髓母细胞，因此采用了这个名称。在人胚胎中仅见于后髓帆，这与好发于小脑蚓部相符合。亦认为它是起源于原始胚胎细胞残余。髓母细胞占胶质瘤的8.2%，多见于儿童，男女之比为2:1。

髓母细胞瘤柔软易碎，边界略可辨认。切面呈灰红色，较大的肿瘤中央常有坏死。肿瘤绝大多数位于小脑蚓部。突入第四脑室并常侵犯第四脑室底，肿瘤阻塞导水管及第四脑室出口，引起脑积水。髓母细胞瘤有沿蛛网膜下腔弥散转移的倾向。肿瘤邻近的软脑膜常被浸润，在脑表面形成一层乳白色胶样组织。肿瘤可转移到椎管内及大脑表面，或沿脑室播散到第三脑室底。显微镜下，细胞极为丰富，体积小，胞浆少，胞浆不清；胞核圆形，大小不等，染色很深，分裂象多，有些细胞不规则聚集成堆，另一些细胞则排列呈菊花样。

肿瘤生长快、病程短，自发病至就诊平均4个月左右。主要表现为颅内压增高和小脑症状。症状出现的频度为：呕吐82%，头痛79%，步态不稳和共济失调56%，复视34%，视力减退27%。体征出现的频度为：视神经乳头水肿75%，眼球震颤56%，共济失调和闭目难立56%，外展神经麻痹47%。当肿瘤侵犯脑干时，可出现颅神经症状和锥体束损害表现。亦可出现强迫头位及颈部抵抗。CT扫描显示高密度影，造影剂呈均匀性强化。

对有显著颅内压增高的病人，应先解除颅内压增高，可作肿瘤切除或分流手术。髓母细胞对放射治疗极为敏感，故都给放射治疗。除照射病灶部位外，对大脑及脊髓可作预防性放疗。放疗后再进行化疗等综合治疗。术后平均生存1年。由于近年综合疗法的采用，术后5年生存率可达32%，个别病例可生存10年以上。

7. 神经节细胞瘤、神经胶质细胞瘤和神经母细胞瘤　此三种肿瘤Kernohan分类归纳为神经星形细胞瘤。神经节细胞瘤由神经系统中最成熟的细胞形成，常位于第三脑室或大脑白质中央区，肿瘤质地坚实。神经胶质细胞瘤由神经节细胞和胶质细胞构成，肿瘤质地坚实，生长缓慢。神经母细胞瘤，肿瘤边界清楚，呈分叶状，质坚实，切面呈颗粒状，常有坏死、出血及囊变。

显微镜下，肿瘤细胞较大，呈圆形，多角形或锥体形。核呈空泡状，有明显核仁，核分裂多见。瘤细胞常呈束状排列。组织学上与髓母细胞瘤及肾上腺髓质的神经母细胞瘤相似。

肿瘤高度恶性，临床表现与多形性胶质母细胞瘤相似，可行放射治疗及化学治疗。

以上三种神经节细胞瘤发病均很少，大多发生于青年人或儿童。

（二）脑膜瘤

脑膜瘤是仅次于胶质瘤的第二常见颅内肿瘤，是最常见的颅内良性肿瘤。病人多属中年；在儿童中的发病率较低，仅占颅内肿瘤的3%～4%。女性的发病率较高，男女之比约2:3。脑膜瘤的组织发生来源于蛛网膜细胞，后者集中于蛛网膜粒，因此脑膜瘤好发于蛛网膜粒较集中之处。不同部位脑膜瘤的发生频度是：小脑幕上占85%；其中矢状窦旁是好发部位，占全数脑膜瘤的25%；大脑凸面次之，占22%。颅底脑膜瘤好发于蝶骨嵴，占13%；嗅沟、鞍结节、中颅窝底脑膜瘤较少见，各占5%左右。小脑幕下脑膜瘤好发于岩骨后表面（桥小脑角）占7%。少数脑膜瘤可不附着于脑膜而位于脑实质内。脑膜瘤的形状有球状和毡状两种。球状脑膜瘤呈圆球形，是常见的一种。肿瘤与脑膜紧密粘着，并压入相邻接的脑组织中。肿瘤有完整包膜，与四周组织分界清楚，手术时可能全部切除。少数脑膜瘤可浸润长入邻接的脑组织中。这一特性可能是手术作肉眼全切除后复发的原因。毡状脑膜瘤呈薄片状，厚度不超过1cm，与硬脑膜广泛粘着，表面呈绒毛或颗粒状，不光滑，与脑组织则有分界。邻接脑膜瘤的颅骨常有骨质改变，包括：局部受压变薄或增厚、内板呈锥形增生、骨质密度象牙样增高、颅骨增厚区的骨环管内有肿瘤填充、瘤组织侵入颅骨内破坏骨结构、肿瘤穿过颅骨长到颅外软组织中。脑膜瘤可呈多发性，常见于神经纤维瘤病患者。多发脑膜瘤常局限在一个母瘤附近，也可分布于颅内不同区域。有些原来良性的脑膜瘤会发生恶变，称为恶性脑膜瘤。肿瘤浸润邻近组织，发生颅外转移或脑脊液内播散。脑膜上也可发生原发性的肉瘤，称为脑膜肉瘤。颇少见，恶性程度很高，多见于10岁以下儿童。脑膜瘤的显微结构有多种形态，不予赘述。

良性脑膜瘤是生长缓慢的肿瘤，病程较长。由于肿瘤位于脑外，生长缓慢，神经组织有充分时间来适应肿瘤的发展，所以往往肿瘤已经长得很大，视乳头水肿已很严重，甚或已出现继发性视神经萎

缩，而其他临床症状还不严重。直至肿瘤长得很大，神经组织无法再行代偿时，病人才出现各种临床表现。这时病情迅速恶化，可在短期内进入昏迷或发生脑疝症状。由于肿瘤不浸润脑组织，在出现麻痹性症状之前，往往先有刺激性症状，大脑脑膜瘤引起癫痫，颅底脑膜瘤刺激颅神经，不同部位的脑膜瘤表现出特征性的征群。

矢状窦旁脑膜瘤位于大脑半球的上部。若病变位于中央区，则感觉运动症状的出现从足部和括约肌开始，逐渐影响整个下肢，继而上肢，最后及于头面部。症状的严重程度也按这一次序递减。在起病的早期阶段，如患者仅表现一侧足和踝部瘫痪，有误诊为腓神经损伤者。

大脑凸面脑膜瘤源于大脑凸面的脑膜，位于大脑前半部的频数比后半部高。症状取决于病变的部位。

蝶骨嵴脑膜瘤按肿瘤与脑膜的粘着部位分为床突型（蝶骨嵴内1/3）、小翼型（蝶骨嵴中1/3）和大翼型（蝶骨嵴外1/3）三种。床突型肿瘤可影响同侧视神经、眶上裂和海绵窦内的颅神经、颞叶内侧的嗅脑、大脑脚等结构的功能。患侧视神经原发性萎缩是常见表现，若这时已有颅内压增高，则同时出现对侧视神经乳头水肿，这就构成Foster-Kennedy征群。小翼与大翼型肿瘤的局灶症状很少。

嗅沟脑膜瘤由嗅沟处的脑膜长出，可为单侧或双侧性。早期症状有嗅觉丧失，如肿瘤偏于一侧，则嗅觉丧失为单侧性，是为定位诊断特点。视力障碍也是常见症状，是由于肿瘤压迫视神经，引起原发性视神经萎缩，或由于颅内压增高乳头水肿和继发性萎缩的后果。肿瘤侧原发性视神经萎缩和对侧继发性萎缩，构成Foster-Kennedy征群。

鞍结节脑膜瘤的附着点在鞍结节。表现鞍区占位病变的症状。由于肿瘤由蝶鞍的前上方长出，视觉通路先受压，所以视觉症状先于垂体功能不足。又由于肿瘤的位置常偏于一侧，视觉症状往往不象垂体瘤典型，可为单眼失明或偏盲非双颞侧性。

桥小脑角脑膜瘤是后颅窝脑膜瘤之最常见者（占40%）。肿瘤与小脑、脑干及颅神经的关系与听神经瘤相似但可较不典型。症状以颅神经症状为主，见于患侧。听力障碍见于80%的患者，三叉神经麻痹见于63%，面瘫见于53%，后组颅神经麻痹见于30%。颅内压增高和共济失调少见，出现也迟，视乳头水肿见于50%。长束症状很轻，占13%。

（三）听神经瘤

听神经瘤大多由听神经的前庭支神经鞘膜发生，仅少数发生于耳蜗支。占脑瘤的7%～10%。多见于成人，好发年龄为20～49岁。女性略多于男性。平均分布于左、右两侧，少数可为双侧性，后者常为神经纤维瘤病的部分表现。

听神经瘤为生长缓慢的良性肿瘤，有完整包膜，近乎圆形，表面光滑或略呈结节状，与四周组织无粘着。切面呈灰黄或灰红色，质坚而脆，瘤内常有大小不等的囊肿，内含淡黄色透明囊液。组织学上可为神经鞘瘤或神经纤维瘤，以前者多见。瘤组织可有脂肪样或粘液样变，恶性变尚未见有报告。

病程较长，自发病到住院常长达数年。首发症状几乎都是听神经症状（面部感觉减退），面瘫和小脑共济失调，最后出现颅压增高和舌咽-迷走神经麻痹（吞咽困难、饮食呛咳、声音嘶哑）。根据临床症状出现的顺序，可将听神经瘤分为四期：

第一期：肿瘤生长早期，首先出现听神经症状，患侧耳鸣，初为阵发性，后转为持续性，伴有进行性耳聋及头晕。这些首发症状，长者可延续5～6年以上。

第二期：主要为三叉神经和面神经受累症状，表现为患侧角膜反射减弱或消失，面部麻木，少数出现三叉神经痛或三叉神经运动支的麻痹症状。面神经受累常出现轻微的面瘫，如患侧鼻唇沟变浅，睑裂增大，舌前2/3味觉轻度减退等，还可出现轻度的小脑症状。

第三期：肿瘤向下发展，压迫后组颅神经，出现声音嘶哑，吞咽困难，耸肩力弱等。小脑症状更明显，出现患侧肢体共济失调、眼球震颤，走路步态不稳等。肿瘤压迫脑干，出现腱反射亢进、锥体束征阳性。

第四期：病程晚期，上述症状加重同时出现导水管、第四脑室压迫变形，阻塞性脑积水及颅内压增高。病人头痛，呕吐，视力下降、眼底水肿，最后可出现慢性甚至急性枕大孔疝症状。

神经耳科检查，包括听力试验，复聪现象（recruitment）测验，前庭平衡机能检查，听觉诱发电位等对早期诊断有助。X线摄片，70%病例可见内听道扩大。CT检查能发现98%的病例，MRI更可观察肿瘤与周围脑组织的关系、指导制订手术方案。脑血管造影及气脑造影已很少采用。

听神经瘤是良性肿瘤，手术全切除后可获根治。由于显微外科及脑外科技术的不断发展，全切

除时面神经的保存率也日益提高。但对年老体弱及有脑干机能损害的患者，不宜勉强一次施行肿瘤全切除。对残留肿瘤进行放射外科治疗。

（四）垂体腺瘤

垂体腺瘤约占全部颅内肿瘤的10%左右，仅次于胶质细胞瘤和脑膜瘤。多发生于30～50岁成人，小儿及老人少见，男、女发病率大体相等。绝大多数的腺瘤发生在前叶。体积小时一般呈灰白色或灰红色，实质性，软、脆、嫩，与四周的正常组织分界明显；长大后，则常将正常垂体组织挤向一旁，并使之萎缩。较大时肿瘤可塞满整个垂体窝。肿瘤长大到垂体窝不能容纳时即向外扩展。多数首先突破鞍膈向上扩展并从下方压迫视交叉。如再继续发展则常呈不对称性生长，在前方可向上扩展到丘脑下部，进入第三脑室；向侧方肿瘤可穿越硬脑膜侵入海绵窦；向后肿瘤破坏鞍背，堵塞脚间窝，伸延到颅后窝，压迫中脑、桥脑乃至延髓；向下肿瘤可破坏鞍底，进入蝶窦。在显微镜下观察，则可区分为①难染色性腺瘤，细胞本身为长形或卵圆形，胞浆丰富不含有颗粒，本瘤约占全部垂体瘤的80%。②嗜酸性腺瘤，肿瘤细胞密集而无排列规律，胞浆中有无数鲜红的颗粒，胞核大小不一。这种肿瘤约占全部垂体腺瘤的15%。③嗜碱性腺瘤，约占全部垂体腺瘤的2%。肿瘤通常很小，超越蝶鞍者少见，与正常垂体组织分界常较清楚。细胞较大呈卵圆形，排列成环或小泡状。胞浆中有很多深蓝或紫红色颗粒。④混合性腺瘤，又称移行性或中间型腺瘤，是由上述两种或三种肿瘤细胞混合组成。因为往往难以明确分辨主次，各人统计相差悬殊。结合肿瘤有无分泌活动和所分泌的激素可分类如表22-6-4。

表22-6-4　垂体腺瘤的组织学及内分泌学分类

按苏木精-伊红染色及光学显微镜观察	按肿瘤分泌的激素	主要内分泌征象
嗜酸性腺瘤或难染色性腺瘤*	分泌生长激素腺瘤 分泌生乳激素腺瘤	肢端肥大症或巨人症 Forbes-Albright综合征
嗜碱性腺瘤或难染色性腺瘤*	分泌促肾上腺皮质激素腺瘤 分泌促甲状腺激素腺瘤	Cushing综合征或Nelson综合征 甲状腺功能亢进
难染色性腺瘤	无分泌活动腺瘤	垂体功能减退

* 可能胞浆颗粒太小在光学显微镜下不能看见

各种垂体腺瘤的临床特征如下：

1. 分泌生长激素腺瘤　引起肢端肥大症或巨人症，绝大多数的肿瘤为嗜酸性腺瘤，少数为难染色性腺瘤，两者均分泌大量生长激素（GH）。肿瘤一般小于无分泌活动的难染色性腺瘤，并多限于鞍内。可能因为肿瘤长期在鞍内生长和蝶鞍全身症状发展与其他副鼻窦同样扩大的缘故，蝶鞍经常明显扩大，并多呈球状，鞍壁破坏程度常较轻。血浆中的GH浓度可高达300ng/ml以上，如果发生垂体卒中、囊腔变性或通过某种治疗，症状可随GH浓度下降而缓解。

2. 分泌生乳激素腺瘤　有月经失调或闭经、溢乳、男性则表现为阳痿。其中有闭经、溢乳与垂体腺瘤同时发生者称为Forbes-Albright综合征。肿瘤在光学显微镜下观察与无分泌活动的难染色性腺瘤无异，两者之间的唯一区别在于血浆中生乳激素（PRL）浓度显著增高，可高达1000ng/ml左右，最高可达5，300～15，000ng/ml。如PRL浓度高达200ng/ml以上，蝶鞍有异常改变，诊断即可成立，但尚须与引起溢乳症的其他情况相区别。

3. 分泌促肾上腺皮质激素腺瘤　肿瘤分泌大量ACTH，引起肾上腺皮质功能亢进，而表现皮质醇增多症，其症状与其他原因引起的Cushing综合征完全相同。嗜碱性腺瘤的体积很小，有的只有在显微镜下方可认出，这种微型腺瘤不会引起使患者注意的局部压迫征象。在定位诊断时，首先排除引起Cushing综合征的更常见的其他病变，如肾上腺肿瘤、支气管癌等等。如已有蝶鞍异常改变和有关的局部压迫症状，则可借助特殊检查定之。

4. Nelson瘤　Cushing综合征患者在双侧肾腺切除后，约有30%左右发生垂体腺瘤，这种肿瘤称Nelson瘤。在血浆中ACTH浓度都升高，60%左右有皮肤和粘膜色素沉着增多。由这种肿瘤引起的征象称为Nelson综合征。

5. 分泌促甲状腺激素腺瘤　很少见，其临床表现与无分泌难染色性腺瘤相似，同样可发生蝶鞍扩大、视力减退、视野缺损等局部压迫症状，所不同者，是这种病例尚有甲状腺功能亢进表现。

6. 无分泌活动的难染色性腺瘤　此瘤生长缓慢，但最后能发展成为巨大的侵蚀性腺瘤。女子长期月经不调、闭经、子宫萎缩、男子性欲减退、阳痿、外生殖器和睾丸萎缩，加之常合并肥胖，形成肥胖生殖无能综合征。全身毛发稀少或脱落，特别是胡须、腋毛、阴毛稀少或发病后脱落，皮肤苍白、细腻、干燥，缺少汗毛。到晚期，如各种激素全部减少，则可形成垂体性恶液体质Simmonds综

合征。此时肿瘤多已严重损害下丘脑并产生相应的症状，患者一般情况不良，应激无能，如果再加上失水、饥饿、感染、麻醉、手术的影响，便可一蹶不振，迅速陷入所谓垂体前叶功能减退危象，并可以低血糖性昏迷、低体温性昏迷、水中毒性昏迷或低血钠症等形式表现于临床。根据病史和内分泌症状，以及颅骨X线片上所见的蝶鞍改变、视力减退、视野缺损等征象，一般容易诊断。由于部分分泌生乳激素腺瘤血浆内PRL浓度虽高但不溢乳，而这两种肿瘤的其他症状又完全相同，所以应通过测定血浆PRL以鉴别之。

治疗：对限于鞍内的肿瘤，主要是消除内分泌障碍所致的症状；对视交叉已被压迫者，主要是挽救视力；对侵蚀性或已引起颅内压增高的肿瘤、垂体原发性腺癌或转移癌，则主要是挽救生命。按病情可选用下列各种疗法：内科治疗包括雌性激素单独或与放射合并，曾用于肢端肥大症。溴隐亭、赛庚啶和生长抑制素可用于治疗分泌生长激素腺瘤，溴隐亭及赛庚啶还可分别用于分泌生乳激素腺瘤及分泌促肾上腺皮质激素腺瘤。治疗分泌促肾上腺皮质激素腺瘤时，还有双苯二氯乙烷（O，P′DDD）、甲吡酮和氨基苯乙哌啶酮可供选择。针对促甲状腺激素腺瘤引起的甲状腺功能亢进症状，仍按内科治疗，但这药物大多只能缓解症状，而不能消灭肿瘤。无分泌活动的难染色性腺瘤及垂体功能低下症，则可用各种激素作替代治疗，但也不是消灭肿瘤的疗法。化学疗法只适用于垂体原发腺癌和转移瘤时。放射治疗适用于早期病例、手术后可能复发的病例及原发腺癌或转移瘤病例。垂体腺瘤对放射敏感性的顺序是：嗜碱性腺瘤、嗜酸性腺瘤、难染色性腺瘤。其中又以实质性较有囊变者敏感。外科治疗可采取经颅或经蝶窦手术，取决于肿瘤的扩展形式和方向，对向上突破鞍膈且体积较大者适于经颅内入路，对向鞍底方向扩展者适于经蝶窦入路，由于手术技术的进步，近年经蝶窦入路日益增多。

（五）颅内其他肿瘤

1．颅咽管瘤　肿瘤来源于原始口腔外胚叶形成的颅咽管残余上皮细胞，是最常见的颅内先天性肿瘤，约占颅内肿瘤的5%～7%，占鞍区肿瘤的30%，以少年儿童多见，肿瘤多发生于鞍上，可向下丘脑、第三脑室、鞍旁、额底部及脚间前池发展，压迫视交叉、脑下垂体，影响脑脊液循环。

肿瘤大多为囊性或部分囊性，完全实质性者较少。囊壁内面有多数散在的钙化小斑点，为本瘤的重要特征之一。囊内含有黄褐色或暗褐色囊液，并含有大量胆固醇结晶，常有钙质沉着，形成黄白色扁平斑块。临床表现因发病年龄、肿瘤部位及发展方向而不同。①下丘脑、垂体功能损害症状：肥胖、尿崩症、毛发稀少、皮肤细腻、面色苍白等。儿童体格发育迟缓，性器官发育不良。成人性功能低下、妇女停经、泌乳障碍等。晚期可有嗜睡、乏力、体温调节失常、精神症状等。②视觉障碍：早期即可有视力减退，多为缓慢加重，晚期可致失明。双颞侧偏盲、视神经原发性萎缩，成人多见，儿童常有视乳头水肿。③颅内压增高症状：一般由于肿瘤阻塞室间孔所致，儿童多见。④局灶症状：肿瘤向鞍旁发展可产生海绵窦综合征；向颅中窝发展可发生颞叶损害症状。

颅骨X线摄片可显示鞍上型肿瘤压迫蝶鞍使其成碟状，鞍内型肿瘤使蝶鞍扩大。70%～80%在鞍上可见肿瘤钙斑。CT扫描及MRI有助于诊断并可了解肿瘤范围。

本病以手术治疗为主。显微手术可减轻损伤和增加肿瘤全切率。当肿瘤主要为囊性且囊液较多时，可采取穿刺抽液并注入核素^{32}P或^{198}Au。外放射对部分切除肿瘤的病例可以应用，以延缓肿瘤复发。内分泌功能障碍重者，需予以激素治疗。

2．血管网状内皮瘤　血管网状内皮瘤又称成血管细胞瘤，为真性血管性肿瘤，良性。此瘤来源于胚胎中胚叶细胞的残余。好发于小脑半球，偶见于幕上或脑干等部位，20～40岁成人多见，男多于女，部分病例有家族史。本肿瘤血供丰富，呈红色或紫红色，与脑实质有明显分界，常有脑表面的大血管直接供血，致使其外观似动静脉血管畸形。肿瘤分囊性和实质性两种，前者约占80%，多为单囊性，内含草黄色至黄褐色液体，量自10～100余ml不等，放置后可自行凝固，囊壁上有肿瘤结节，为肿瘤主体。有时需仔细检查方可发现。实质性肿瘤，质软，供血更为丰富，一般呈紫红色，可有灶性出血。病程长短不一，实质性者生长缓慢，可达数年甚至更长，囊性者则病史较短，数周或数月，主要表现为颅内压增高症状。肿瘤位于幕下者常有眼球震颤、步态不稳等小脑体征，有时尚有强迫头位、颅神经或延髓损害症状。肿瘤位于幕上时，则与其他大脑半球良性肿瘤的表现相似。少数血管网状内皮细胞瘤病人，伴有视网膜血管瘤称为Von Hippel-Lindau病，还可伴有肝、肾、胰囊肿或血管瘤。或伴发红细胞增多症。治疗应手术切除，对少数实质性肿瘤应争取全切除，但如肿瘤只切除肿瘤壁结节，也可获得良好效果。未能全切的病例

可行放射治疗。全切除后很少复发。多发及合并内脏囊肿或血管瘤者，预后较差。

（六）转移瘤及侵入瘤

转移瘤是指身体其他部位的恶性肿瘤转移到颅内者，侵入瘤是指邻近组织的肿瘤直接侵入颅内者，两者共占全部颅内肿瘤的3%～10%，以40～60岁多见，约占60%以上。肿瘤来源：男性以肺癌最多，女性以乳癌最多；其他为泌尿系、消化系、皮肤、子宫、卵巢、前列腺、甲状腺和骨骼等处肿瘤。约30%病人找不到原发灶。侵入瘤大多为鼻咽癌、中耳癌。脑转移瘤，约2/3为多发，1/3为单发。约70%～80%位于幕上，多见于顶枕部，可能与肿瘤栓子较易落入大脑中动脉的末梢分支有关，瘤结节多呈球形，单发者常较大，多发者则较小，有时瘤内发生坏死，形成假性囊肿，含有液化坏死组织。肿瘤境界清楚，四周脑组织水肿明显。转移瘤大多发病较急，病程很短，颅内压增高症状占80%～90%，且出现较早，发展较快，头痛、恶心、呕吐常较明显。90%有视神经乳头水肿，其中伴有出血者约50%～60%，精神障碍亦常见，约见于80%病人，表现为淡漠、幻觉、性格改变、智能减退等。约1/4病人在颅压增高症状之前出现局灶症状。幕上者主要为额顶部损害症状如偏瘫、失语、感觉障碍、局限性抽搐等约占幕上转移癌的30%。幕下者主要为小脑、脑干及颅神经损害的表现。多发肿瘤，可渐次出现多发病灶症状。另外有原发瘤的症状，血沉增快及恶液质等。少数病人脑脊液中可检出瘤细胞。颅内转移癌发病方式多样化，有类似脑膜脑炎、脑血管病、老年性痴呆、中毒性脑病等，注意这些特点，方不致误诊、漏诊。CT对颅内转移癌的确诊与定位都有帮助，并能鉴别出是多发还是单发。单发性转移瘤可采用手术切除，原则上应在原发灶切除后再进行，以杜绝肿瘤栓子继续发生，如病人已有颅内压增高，则常需先切除转移瘤以后再切除原发灶。多发性肿瘤一般不宜手术，但如其中有较大瘤结节，也可考虑手术以暂时缓解症状。弥散浸润肿瘤一般无手术指征，偶需行减压手术。不论手术与否，皆需注意改善全身状况，防止合并症，同时积极采用放射、化学药物、免疫等综合治疗。预后一般不佳，多数病人在1～2年内死亡，个别病人可存活数年至十多年。

（唐镇生）

参考文献

1. 王忠诚主编．神经外科学．北京：人民卫生出版社，1979．201～212
2. 王振宇．渗透性血脑屏障开放与恶性脑瘤的化疗（综述）．中国神经精神疾病杂志，1987，13:243
3. 史玉泉主编．实用神经病学．第二版．上海：上海科学技术出版社．1994．457～596
4. 北京神经外科研究所．颅内肿瘤9063例分析．中华神经外科杂志，1985，1:9
5. 佐野圭司．脳腫瘍その病理と临床．第二版．医学书院．1981
6. 段国升，朱诚主编．手术学．神经外科卷．北京：人民军医出版社，1994．127～299
7. 唐镇生，杨涵铭，施永德，等．胶质瘤碱性蛋白免疫核糖核酸治疗脑瘤．中华神经外科杂志，1986，2:133
8. 铃木二郎，岩渊隆，堀重昭，等．最近脑神经外科学，理工学社，1988．199～227
9. 薛庆澄主编．神经外科学．天津：天津科学技术出版社，1990，194～312
10. Martuza RL. Genetics in neuro-oncology. Clin. Neurosurg, 1984, 31:417
11. Sano K. Integrative treatment of glioma. Clin Neurosurg, 1982, 30:93
12. Youmans J R. Neurological Surgery. 2nd ed. Tumors, Philadelphia: Saunders, 1982, 5

第七章 锥体外系疾病

第一节 概 论

自从神经递质在神经系统疾病中被阐明以来，特别是左旋多巴（多巴胺前体）在治疗帕金森病获得成功，锥体外系疾病受到重视。S. A. K. Wilson提倡用“锥体外系统”，锥体外系是指基底节及有关脑干神经核的运动结构。基底节和小脑、前庭融合在一起对锥体系统起调节作用，基底节的静态姿势性作用对随意运动是绝对必要的。目前把整个运动系统分节段上运动中心和节段下运动中心，锥体外系是除小脑和前庭以外的节段上运动中心。锥体外系的主要组成部分是尾核、壳核、苍白球、黑质和丘脑下核等。

尾核和壳核内小细胞作核内连系，中等细胞作核外连系。尾核和壳核接收来自大脑皮质（4、6区），黑质和丘脑（中线核—板内核、中央核等）发出的纤维，尾核和壳核对苍白球起调节作用，并发出纤维至黑质带部、大脑皮质（6、10区）以及丘脑从而形成尾核、壳核—皮质环路。尾核和壳核与黑质维持静态姿势，两核受损产生舞蹈样动作，尾核萎缩见于慢性进行性舞蹈病（Huntington），壳核病损见于肝豆状核变性（Wilson病）。苍白球接收来自尾核、壳核、大脑皮质（6区）、丘脑（中央核、内侧核）和黑质的纤维，发出纤维至丘脑（腹前核、腹外侧核、板内核）、丘脑下核和黑质等处。丘脑腹侧发出纤维反馈至大脑皮质形成环路。由中脑被盖发出被盖脊髓束；苍白球内侧部通过豆状襻和豆状束与丘脑连系，前者经过内囊后部，后者由若干小束通过内囊，两者融合在红核前区投射至丘脑腹外侧核。立体定向手术破坏灶主要在苍白球内侧或丘脑腹外侧核用来治疗帕金森病。苍白球与肢体的肌张力和姿势有关。

黑质位于大脑脚的背侧，分为网部和密部，网部与苍白球相连，密部内含有黑色素细胞是多巴胺神经细胞所在处。网部接收尾核、壳核以及苍白球的纤维，密部接收大脑皮质（4、6区）的纤维，重要通路是黑质至纹状体，多巴胺能纤维。以6-羟多巴（6-OHDA）立体定向注射至黑质，或用口服或注射MPTP（1-甲基-4-苯基-1，2，3，6四氢吡啶，1-methyl-4-phenyl-1，2，3，6 tetrahydropyridine）选择性地破坏灵长类之黑质产生帕金森综合征，对MPTP毒性，左旋丙炔苯丙胺（L-deprenil）和左旋脯、亮、甘酰胺（PLG）有不同程度的对抗作用。

丘脑下核位于间脑和中脑交界处，接收尾核、壳核、苍白球等处纤维，发出反馈支到尾核、壳核及黑质，向下至脊髓，受损产生舞动运动（hemiballism）。

一、锥体外系疾病的生化改变

近30年来，由于神经递质及其特定合成酶的发现和研究，对锥体外系疾病的认识与防治有显著进展。递质在突触前末梢合成，先贮藏在囊泡内，受神经冲动进入突触与突触后细胞上的受体结合而起作用，余下的递质被再摄取或降解而灭活。基底节最重要的递质是多巴胺（DA）、乙酰胆碱（ACh），其次是γ-氨基丁酸（GABA）、5-羟色胺（5HT）、组胺（H）和去甲肾上腺素（NE），此外尚有P物质（SP）、脑啡肽（ENK）、胆囊收缩素（CCK）、生长抑素（SRIF）等等。苯丙氨酸和酪氨酸经酪氨酸羟化酶的作用成为羟苯丙氨酸（多巴DOPA），多巴经多巴脱羧酶的作用成为多巴胺。去甲肾上腺素和肾上腺素来自多巴胺，多巴胺经儿茶酚-O-甲基转移酶或单胺氧化酶的作用成为3-O-甲基多巴（3-OMDOPA）或二羟苯乙酸（DOPAC），最终成为高香草酸（HVA）。

锥体外系疾病研究中，以PD进展尤为突出。PD以脑干含神经黑色素细胞丧失，使中脑多巴胺能纹状体通路受损；尾核、壳核以及黑质的多巴胺减少80%～90%，壳核含量减少尤为明显。酪氨酸羟化酶和多巴脱羧酶也有不同程度下降。各部分含量不尽相同，因此所产生症状亦多有不同。残存的多巴胺能神经细胞尤以黑质的功能有亢进。长期多巴胺能细胞失神经产生突触后受体对多巴胺超敏。多巴胺受体功能的完整性是多巴胺激动剂治疗的基础，多巴胺受体功能的改变可以解释各种症状的发生。长期应用多巴治疗可以防治受体有代偿性超敏。大脑各部分均有多巴胺受体的存在，多数受体是在尾核、壳核以及黑质等处。主要受体有D_1、

D_2，前者激动时腺苷环化酶活化，后者激动时作用相反，有认为刺激 D_1 可能使 D_2 作用易化。在纹状体以 D_1 占多数，D_1 对 DA 有较高的亲和力而 D_2 是多数抗 PD 药物作用之所在。D_1 位于突触后以及纹状体的非胆碱中间神经原上；D_2 位于神经细胞的膜上以及末梢（即突触前自身受体）。PD长期用多巴治疗所产生的多动、剂末疗效减退以及“开关”现象与 D_2 改变有关。多巴胺减少引起 D_2 受体向上调节（超敏）。长期应用多巴不一定引起 D_2 向下调节而 D_2 密度增加可以被多巴逆转。多动与 D_1 受体结合增高有关。运动不能（akinesia）、少动（hypokinesia）、动作迟缓（bradykinesia）与黑质、纹状体 DA 缺乏有关。黑质、纹状体 DA 减少也影响智能。中枢 DA 降低使警觉性下降而有思维迟钝（bradyphrenia）。多巴和 DA 激动剂的应用刺激极后区（are a postrema）D_2 引起恶心和呕吐，此副作用加用脱羧酶抑制剂以及哌双咪酮（domperidone）消失。疗效波动与血浆多巴水平、靶神经细胞反应性、多巴和其它氨基酸竞争有关。多巴和其它氨基酸在肠壁和血脑屏障都可能竞争，疗效波动与血液中 3-O-甲基多巴的含量、神经末梢 DA 贮藏能力和 DA受体的敏感性也有一定关系。除多巴胺系统外、去甲肾上腺素能（蓝斑）、5-羟色胺能（网状结构）、胆碱能（Meynert 底核）的上升通路也受损、因此神经递质改变不局限于多巴胺。黑质、纹状体多巴胺能输入对乙酰胆碱中间神经细胞起抑制作用，两者在基底节维持功能平衡；多巴胺的丧失产生运动不能和肌强直，多巴胺过度或抑制胆碱功能产生多动。抗胆碱药物主要是阻滞突触后毒蕈碱受体，抑制胆碱反应过度。PD 基底节虽有 DA、ACh 平衡失调，在其它脑区胆碱尚有不足，在老年或有智能障碍患者一般不用抗胆碱药物如安坦，PD 可能有 5HT 缺乏，一度用左旋色氨酸治疗，但疗效不明显。Huntington 病中黑质、尾核、壳核、苍白球等处有 GABA 含量减少。金属代谢对锥体外系疾病有重要性。Wilson 病主要是铜的代谢障碍，Hallervorden-Spatz 病有铁的代谢障碍。铁的代谢紊乱在 PD 也有重要性。

二、锥体外系疾病的病理

Huntington 病主要是纹状体、黑质 GABA 及其合成酶：谷氨酸脱羧酶丧失；纹状体胆碱乙酰转移酶下降；纹状体多巴胺和乙酰胆碱受体均减少，大脑皮质、尾核、壳核萎缩，后两者尤为明显。纹状体苍白球神经纤维束和纹状体黑质神经纤维束均有萎缩。丘脑、脑干受损轻微。Wilson 病（肝豆状核变性，主要由于铜的代谢障碍，不能形成铜蓝蛋白（ceruloplasmin）。大脑皮质（额叶）有海绵样变性，星状胶质细胞增生。基底节有棕色色素沉着，以壳核最明显，且有微型空洞形成。神经细胞丧失，轴突变性，大量浆样 Alzheimer 细胞存在。Parkinson 病脑内酶的改变，酪氨酸羟化酶丧失导致黑质和纹状体多巴胺缺乏，基底节神经细胞丧失，黑质密部更有色素丧失。基底节及蓝斑、脑干迷走神经背核等处有 Lewy 体存在，上述三种疾病以及锥体外系疾病的病理改变主要位于锥体外系统，神经病学上统称为锥体外系疾病。

三、锥体外系疾病的临床表现

主要症状是肌张力改变和不自主动作。肌张力改变有增高和减低。不自主动作有抽搐、震颤、舞蹈样动作、手足徐动、痉挛性斜颈、扭转痉挛（肌张力异常）。不自主动作在情绪激动、精神紧张时加重，安静时减轻，睡眠时消失。临床上锥体外系疾病常分为肌张力强直-动作减少和动作增多-肌张力不全两类综合征。锥体外系疾病例如帕金森病肌强直见于躯干肌、颈部屈肌和伸肌、四肢屈肌和伸肌；小舞蹈病肢体张力降低；肌张力时高时低只见于手足徐动症和扭转痉挛。锥体外系疾病例如帕金森病除肌张力增高外还有动作不能、动作减少、动作迟缓、面部表情缺乏、语音低沉、单调。行走时上肢摆动（联合动作）降低或缺乏，在晚期尚有姿势、扶正反射障碍等。锥体系和锥体外系疾病的临床差异见表 22-7-1。

表 22-7-1 锥体系和锥体外系疾病的临床差异

	锥体系损害	锥体外系损害
肌张力改变的特征	肌张力增高；痉挛	肌张力增高；强直
肌张力增高的部位	上肢以屈肌为主；下肢以伸肌为主	以屈肌为主，躯干的屈肌和肢体的屈伸肌
腱反射	亢进	正常或略有亢进
病理反射	阳性	阴性
自主运动	不能或减退	能或仅有轻度障碍
不自主运动	无	随疾病而异有各种不自主运动

四、锥体外系疾病的治疗

对病因治疗是合理治疗，如 Wilson 病排铜补锌是有效的治疗方法，用药物改善若干重要症状如

肌张力，抗不自主动作也有必要。自从脑部递质的作用被阐明和应用左旋多巴获得成功，锥体外系其他疾病也应以递质或其激动剂的补充或调整和补充某种酶着手，锥体外系其他疾病的合理治疗在不远的将来可以实现。立体定向手术是一种破坏性手术能遏制某些重要症状但应慎用，移植（胎儿黑质）手术多数疗效不能巩固，目前尚在实验阶段。

（徐德隆）

参考文献

1. Adams RD, et al. Principles of Neurology, 4th ed. pp 35～36, 54～68, 78～92. McGraw-Hill, New York, 1989
2. Webster, KE. The functional anatomy of the basal ganglia, pp 3～56, In: Stern, G. ed. Parkinson's Disease, Chapman and Hall Medical, London, 1990
3. Marsden, CD. Neurophysiology, pp 57～98, In: Stern G, ed. Parkinson's Disease, Chapman and Hall Medical, London, 1990
4. Agid, Y, et al. The biochemistry of Parkinson's disease, pp 99～106, In: Stern, G. ed. Parkinson's Disease, Chapman and Hall Medical, London, 1990
5. Reynolds, GP, et al. The neuropharmacology of Parkinson's disease, pp 127～150, In: Stern, G. ed. Parkinson's Disease, Chapman and Hall Medical, London, 1990
6. Marsden, CD, Fahn, S. ed. Movement Disorders, Butterworths Scientific, London, 1991

第二节 震颤麻痹

震颤麻痹（paralysis agitans）又称帕金森病（Parkinson disease, PD, shaking palsy） 是中年以后常见的神经系统变性疾病，主要病变在黑质和纹状体，肌强直、运动减少、静止性震颤和姿势功能障碍是本病的主要临床特征。其它疾病影响到锥体外系也有相同的临床表现，称为帕金森综合征（Parkinsonian syndrome）。

【病因和分类】

病毒性脑炎、脑动脉硬化、颅脑外伤波及基底节，基底节区肿瘤、代谢疾病伴有基底节钙化，毒物如一氧化碳、二硫化碳、锰等，药物如酚噻嗪类、丁酰苯类、利血平等过量均可引起帕金森综合征。用6羟多巴（6-OHDA）以及甲苯四氢吡啶（1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6tetra hydrop yridine MPTP）制作实验动物模型以研究生化、病理改变和药物效应；人偶吸食MPTP产生临床症状酷似帕金森病，目前常见的帕金森综合征可分为以下四大类：

常见的帕金森综合征（帕金森病）分类

1. 原发性

原发性Parkinson病（震颤麻痹）

早年发病Parkinson病（21～39岁）

青年型Parkinson病（小于21岁）

2. 继发性（症状性）Parkinson综合征

感染：甲型脑炎后，其他病毒性脑炎后，慢病毒感染。

药物：多巴胺受体阻滞药物（抗精神病药物如酚噻嗪类、丁酰苯类，止吐药如胃复安等）、利血平、丁苯喹嗪、甲基多巴、锂盐、氟桂嗪、脑益嗪等。

中毒：6OHDA、MPTP、一氧化碳、锰、汞、二硫化碳、甲醇、乙醇等。

血管性：多发性脑梗塞、低血压休克。

外伤性：拳击性脑病以及其他脑外伤。

其他：甲状腺功能减退、甲状旁腺功能改变、肝脑变性、肿瘤影响基底节、正常压脑积水、中脑空洞症等。

3. 遗传变性Parkinson综合征

常染色体显性Lewy体病

Huntington病

Wilson病

Hallervorden-Spatz病

橄榄体桥脑小脑和脊髓小脑萎缩

家族性基底节钙化

伴有周围神经病变的家族性Parkinson综合征

神经棘细胞增多症

4. 多系统变性疾病

进行性核上性麻痹

Shy-Drager综合征

纹状体黑质变性

Parkinson-痴呆-肌萎缩侧束硬化综合征

皮质基底节变性

Alzheimer病

偏侧萎缩-Parkinson综合征

Jakob-Creutzfeldt病

帕金森病的病因，黑质变性和多巴胺（DA）含量减少的原因至今未能阐明。可能与下例几种因素有关：神经系统老化，随着年龄增长，黑质神经细胞逐渐减少，细胞萎缩，尾核细胞减少，成年以后脑内神经细胞减少，而纹状体DA含量每10年

约降低13%，而胶质细胞有代偿性增生，单胺氧化酶增高，通过DA代谢氧化自由基浓度增高，然而神经系统中基底节选择性老化认为可能与遗传素质有关，病毒学说认为PD可能是一种慢病毒感染，也可能是病毒感染后有免疫障碍的结果。有5%～10%帕金森病有家族史，孪生子研究罕有同时罹患本病。具有特殊的遗传素质对环境中某种毒物有易感性。目前较重视环境因素，自从MPTP被发现以来，MPTP对黑质DA细胞有选择性毒性作用引起帕金森综合征，环境因素可能有致病因素受到重视，MPTP类毒物经单胺氧化酶B型(MAO-B)的作用先转化为$MPBP^+$，再转化为MPP^+，MPP^+被输送至DA神经末梢，积聚在线粒体中由此抑制线粒体的复合体Ⅰ（complex 1）的呼吸链，减少ATP的供应，改变钙代谢的平衡，使神经细胞受损，上述种种学说都有可能是引起黑质神经细胞变性的病因，但以上任何一种单一因素不能解释本病的致病原因。目前认为早年受环境影响，以后年龄增长而发生黑质逐步变性，神经系统老化和对环境因素易感性的遗传因素可能是引起本病的原因。

【病理】

帕金森病的病理改变主要在黑质、纹状体（尾核和壳核）以及苍白球、丘脑下核（Luys核）、延髓、丘脑下部、Meynert基底核、蓝斑、迷走神经背核、导水管周围及第三脑室周围灰质和大脑皮质亦可受损。黑质密带及蓝斑的色素明显消失，有些患者脑室轻度扩大。镜检见神经细胞消失，色素细胞中的黑色素消退，颗粒呈游离状散布在组织内及巨噬细胞中，有不同程度的胶质细胞增生。黑质和纹状体细胞体皱缩，突触肿胀，细胞核增大，胞浆有空泡形成，原发性帕金森病在黑质和蓝斑可见到嗜酸性同心圆型的包涵体（Lewy体），此体是细胞将蛋白组成的透明样块团，中央有致密的核心。而脑炎后帕金森综合征则出现神经原纤维改变，还可见有散在的胶质疤痕灶或血管周围的淋巴细胞浸润。一氧化碳中毒后帕金森综合征有苍白球的软化坏死。锰中毒的帕金森综合征能见到基底节有神经细胞变性。脑动脉硬化性帕金森综合征基底节有腔隙可见。MPTP制作的灵长类脑中，黑质密部DA神经细胞变性。

【生化改变】

在本世纪五十年代，Carlsson首先提出正常人脑中纹状体多巴胺的含量约为全身的80%，数年后，Ehringer和Hornykiewicz发现帕金森病患者的基底节的多巴胺和其代谢物显著减少。正常人体多巴胺由黑质神经细胞产生后随轴浆输送至黑质纹状体通路的神经末梢囊泡内。帕金森病患者因黑质神经细胞变性，黑质纹状体通路的神经纤维亦发生变性，位于纹状体上神经末梢处的多巴胺含量减少。正常时DA与乙酰胆碱（ACh）是处于一种动态平衡，由于多巴胺减少，使两者平衡失调，ACh兴奋性相对占优势而引起帕金森病的症状。因此须调整这两种神经递质的平衡，即抑制ACh能神经原的作用或增强DA神经原的作用，目前多采用DA前体（左旋多巴）或多巴胺激动剂来增强多巴胺的功能。

除了DA浓度减少，黑质纹状体系统去甲肾上腺素（NE）、5-羟色胺（5-HT）、r氨基丁酸（GABA）含量减少；酪氨酸羟化酶、谷氨酸脱羧酶和多巴脱羧酶活性也降低。近来发现脑内生长激素释放抑制因子（SRIF）、P物质、缩胆囊素（CCK）、脑啡肽（EnK）、谷胱甘肽（GSH）含量以及DA-β-羟化酶、过氧化酶和过氧化氢酶等活性均有改变，这些都在进一步研究中。

疾病早期为代偿期，此时黑质纹状体系统DA细胞虽有丧失，但是留存的DA细胞增加DA的释放，减少DA再摄取，因此和纹状体的ACh尚能维持平衡，临床上无明显症状出现。若病变进一步发展，DA趋于耗竭（减少原有的80%以上，从而失去调节），症状出现即所谓失代偿期。由于黑质的黑色素细胞缺失，失去了对苍白球的抑制，苍白球发出抑制性冲动至丘脑腹前侧核再投射至脑皮质运动前区，由此皮质纤维随锥体系统到脊髓前角而引起肢体肌强直；由于脑皮质运动前区的冲动未能经过黑质就传到脊髓前角而造成运动减少；由于纹状体的抑制性冲动未能经过黑质传到脊髓，来自大脑皮质运动前区的冲动在脊髓的中间细胞产生不正常的同步化导致震颤。

【临床表现】

帕金森病（PD）是中老年常见的神经系统疾病，好发于50～60岁，男略多于女，起病隐袭，逐步加重。本病若不进行治疗则死亡率比正常人高三倍左右。起病早期有肩部酸痛、肢体乏力，动作笨拙，身体有沉重感。观察时发现眨眼（瞬目）动作、头和手足的调整动作较正常减少，面部表情缺乏，相应的联动动作减少。

震颤：震颤是肢体的主动肌与拮抗肌间发生节律性（4～6/秒）收缩与松弛所引起。多数病人以震颤为首发症状，一般出现于肢体的远端，多由一

侧上肢的远端（手指）开始，逐渐波及同侧下肢以及对侧上下肢。下颌、口唇、舌以及头部均可受累。震颤以上肢较明显，尤以掌指关节及拇指最显著，手指节律性动作象在数硬币（称为数钱币样震颤），或在搓丸药称为搓丸样震颤。震颤在静止休息时明显，随意运动时减轻或消失，情绪激动时或精神紧张时加重，睡眠（或麻醉）时消失。至后期震颤成为经常性，不受随意动作的影响，努力加强注意力可使震颤暂时减轻，但不持久，过后有加强趋势，严重震颤常妨碍患者日常生活和工作。

肌强直：肌强直是锥体外系疾病肌张力增强的结果，伸肌和屈肌均受到影响，关节做被动运动时，增高的肌张力始终保持一致，而感有均匀的阻力，称为"铅管样强直"。在伸屈肢体时感到在均匀的阻力出现断续的停顿，似齿轮在转动，称为"齿轮样现象"。肌强直发生于颈肩部、躯干和肢体肌肉，因此患者有特殊姿势，如头前倾，面略向上向前，躯干前屈，上肢肘关节屈曲，腕关节直伸，前臂和手指内收；下肢髋、膝关节均轻度屈曲，身体重心前移。由于肌强直及运动障碍，患者常有步态异常，表现为起步困难，行走时双足擦地，步伐细小，有时越走越快，甚至向前直冲，犹如追赶自己的重心，无法立即停步，称为"慌张步态"或"前冲步态"。由于协调联合动作的缺失，行走时上肢缺乏摆动动作。向前或向后轻轻推动站立的患者，患者往往不能直立支持，向前或向后倾倒。患者仰卧时，检查者以手将其头托起，然后突然放松手，患者头不能正常松弛地垂下，而是在空中停留片刻然后缓慢地落至原位，这是颈项肌肉强直的结果。在背部按患者颈肩处左右摇动其上肢，上肢摆动有不同程度减弱，检查一侧肢体的关节屈伸动作，同时令患者对侧肢体抬举和下降，可发现肌张力增高更明显。

运动减少：肌强直与姿势、平衡、扶正反射等障碍引起一系列运动减少，患者常静坐或卧床，几乎不瞬目，两眼凝视，面部表情缺乏，重则所谓"面具脸"，因肢体肌肉强直，行走困难，细致动作无法完成，书写困难，字体笔划不正，常越写越小称为"小字征"。日常生活难以自理，坐时起立困难，卧床时不能自行翻身，系鞋带，扣纽扣，穿脱鞋袜衣服以及洗脸、刷牙等动作均有困难。由于口、舌、咽、腭肌受累有说话缓慢、言语单调、声音低沉、构音不清、唾液外溢、吃饭费时、咀嚼费力、咽下困难。疾病后期不能起床，脊柱前屈，上肢内收，下肢屈曲，长期卧床，进食困难，营养不良，常罹褥疮和肺炎。有时会有一些奇特现象：僵直患者突然站起，动作相当自如，但不久又陷入僵直状态称为奇相运动（kinesia paradoxica），有些患者在相当自如时突然僵住，无法动弹，称为"冻结现象"（freezing phenomenon）。以中指叩患者眉心，每次叩击有瞬目反应，称为眉心反应（Myerson征）。有时患者肢体被保持一定位置，一定时间而不改变称为蜡样屈曲。有些患者仅以震颤为主，肌强直和运动减少不明显，有些患者以肌强直和运动减少为主，无明显震颤。但有些患者三种主要症状都有，多数两侧都受累，以一侧先有症状或以一侧为重。始终单侧病变属偶见称单侧帕金森病。植物神经功能紊乱和高级神经活动障碍，迷走神经背核和大脑皮质是两者的病理基础。多汗、流涎、脂溢、手足血管异常收缩、体位性低血压、排尿障碍、大便秘结等。少数尚有辐辏、垂直性动眼不能以及瞳孔调节障碍。眼危象见于脑炎后帕金森综合征，皮质受损常有情绪低沉、忧郁、记忆减退、视空间功能障碍、思维迟钝、智力衰退甚至有痴呆。

【诊断和鉴别诊断】

帕金森病症状明显诊断并不困难，根据发病年龄，逐渐进展以及典型的症状如震颤、强直、运动减少以及特殊的姿势等，不易误诊。在疾病早期诊断比较困难。在症状发生前脑脊液中高香草酸（homovanillic acid）和二羟基苯乙酸（3，4dihydroxyphenyl acetic acid）含量均下降。运动时间和反应时间均延长。瞬目次数明显减少，以PET检查壳核摄取18F-氟左旋多巴显著减少，上述方法在防治上难以普及。

与继发性帕金森综合征相鉴别：脑炎后帕金森综合征有脑炎史，常见于年青患者，一般以强直和运动减少为主，瞳孔调节障碍、眼辐辏麻痹，脂溢及流涎较为严重。自发性眨眼痉挛及眼危象为特殊症状。动脉硬化性帕金森综合征：基底节常有腔隙性梗塞，病多呈阶梯性加重，有时有轻瘫或锥体束征，此外，尚有假性球麻痹和肌痉挛，并有脑动脉硬化征象。中毒性帕金森综合征，主要有毒物接触史。药物性帕金森综合征：主要有服用苯噻嗪或丁酰苯药物史，及时停药症状可逐步消失。外伤损及两侧基底节罕见。甲状旁腺功能障碍，有特殊内分泌征象，摄片可见基底节钙化。症状性帕金森综合征虽然有不同程度帕金森病症状，但更有各自疾病特有的症状，一般左旋多巴无疗效。老年性震颤（senile tremor）起病较晚，震颤主要在舌和下颌，

表 22-7-2 帕金森综合征的鉴别诊断

	PD	PSP	SDS	SND	OPCA	CBGD	ADPD	PDALS
少动	+	+	+	+ -	+ -	+	+ -	+
强直	+	+	+	+	+	+	+ -	+
步态障碍	+	+	+	+	+	+	+ -	+
震颤	+	-	-	-	+ -	+ -	-	+
共济失调	-	-	+ -	-	+	-	-	+ -
植物神经功能紊乱	+ -	+ -	+	+ -	+ -	-	-	+ -
痴呆	+ -	+	+ -	-	-	+ -	+	+
构音和吞咽困难	+ -	+	+ -	+	+	+	+ -	+
肌张力不全	+ -	+ -	-	+ -	-	+	-	-
眼睑失调	-	+	-	+ -	-	+ -	-	-
肢体失调	-	-	-	-	-	+	+ -	-
运动神经受损	-	-	+ -	+ -	-	-	-	+
肌阵挛	+ -	-	-	-	-	+	+ -	-
神经病变	-	-	+ -	-	+ -	-	-	-
动眼障碍	-	+	+ -	-	+	+	+ -	-
体位性低血压	+ -	+ -	+	+ -	+ -	-	-	-
睡眠障碍	+ -	+ -	+	+ -	+ -	-	-	-
多巴效应	+	+ -	+ -	+ -	-	-	-	-

附注（上列外文略语的中文译名）：ADPD：Alzheimer 病有帕金森综合征　CBGD：皮质基底节神经节变性　OPCA：橄榄体-桥脑-小脑萎缩　PD：Parkinson 病　PDALS：Parkinson-痴呆-肌萎缩侧索硬化综合征　PSP：进行性核上性麻痹　SDS：Shy-Drager 综合征　SND：纹状体黑质变性。

震颤细小，节律较快，随意运动时更明显，无肌强直、少动等。原发性震颤（essential tremor）起病较早，姿势性震颤，静息时减轻或消失，常有家族史，无肌强直、少动等，饮用乙醇后震颤常明显减轻，治疗可用佳静安定、心得安或扑痫酮等。帕金森综合征的鉴别诊断参见表 22-7-2。

各类帕金森综合征的病理改变。

帕金森病有 Lewy 体，细胞丧失主要在黑质、蓝斑、Meynert 核、丘脑、植物神经系统和大脑皮质。

纹状体黑质变性无包涵体形成，细胞丧失主要在黑质、纹状体、蓝斑、桥脑核、下橄榄体、小脑锥形细胞、脊髓中间内侧柱、迷走背核、前庭核。

进行性核上性麻痹有球形神经纤维缠结在神经细胞内，细胞丧失主要在黑质、蓝斑、红核、丘脑下核、苍白球、脑干顶盖和被盖、齿状核。

皮质基底节变性（即皮质齿状核黑质变性）有 Lewy 体以及苍白球小体，细胞丧失在黑质、蓝斑、额颞皮质、苍白球、丘脑下核、红核、丘脑、中脑顶盖、被盖。

帕金森病病程阶段采用 Hoehn-Yahr 评法

0　无临床表现。

1　单侧受损。

2　双侧受损。

3　有平衡失调，检查有姿势和扶正反射障碍；疾病轻、中度。

4　功能障碍明显，病情严重。

5　卧床或坐轮椅无法自己活动。

帕金森病评分法众多，Webster 评分法简单实用，我们采用此法，对脂溢改为坐位起立。评定项目：面容、言语、姿势、震颤、肌强直、行走步距，行走时上肢摆动、两手轮替运动、坐位起立和生活自理。每项 0～3 分，0 为无改变，3 为改变严重。Webster 评分对每一患者病情轻重有一指标，评分愈高，病情愈重，对比治疗前后有否进步以及病情程度颇为有用。

【治疗】

目前多数学者认为帕金森病应早期治疗，治疗可降低死亡率，早期合理治疗的患者，死亡率与正常人群接近，未治疗者死亡率是正常人群的三倍。我们认为凡患者有症状影响工作和独立生活，应进行治疗。

1. 复方多巴是首选药物　脑内基底节多巴胺缺乏，多巴胺毒性高且不能通过血脑屏障，因此改用能通过血脑屏障的前体：左旋多巴。左旋多巴进入脑经脱羧成为多巴胺而起治疗作用。由于脱羧酶抑制剂不同，复方多巴有美多巴（苄丝肼 benserazide + 左旋多巴），心宁美（卡比多巴 carbidopa，α-methyldopa hydrazine + 左旋多巴）。以小剂量开始，逐步缓慢地增加剂量至症状基本控制、一般剂量（以左旋多巴计算）不超过 600～750mg，空腹服用吸收充分，饭后服用胃肠道副作用较少，尽可

能空腹服用。止吐药物如胃复安，吗丁啉，西沙必利均加强多巴的吸收，前者且能进入脑从而削弱多巴的作用。服药次数以每日四次为宜，使血液多巴含量维持相对稳态水平。复方多巴不能与牛奶，豆浆同服，饮食中蛋白质含量不要过高。左旋多巴易与苯丙酸，酪氨酸，色氨酸和组氨酸以及亮氨酸，异亮氨酸和甲硫氨酸相竞争，使多巴不易进入肠壁及脑内。维生素 B_6 为脱羧酶的辅酶，不应与多巴合用，而复方多巴含有脱羧酶抑制剂存在，维生素 B_6 不起作用。抗毒蕈碱能加强多巴的作用，然而使胃排空时间延长。抗酸药物有促进多巴的吸收，苯噻嗪，丁酰苯，利血平有抗多巴胺的作用。多巴与异烟肼同用会出现严重震颤；与单胺氧化酶甲型抑制剂（MAOI-A）会出现高血压危象；与胍乙啶同用会出现血压过低，与氯压啶同用使多巴疗效丧失；与甲基多巴同用，两者相互干扰。停用多巴至少6小时后始能用麻醉剂如环丙烷或氟烷。左旋多巴量控制在600～750mg/日。疗效不足加用麦角激动剂或其他药物，而不是单纯增加复方多巴剂量。

狭角性青光眼禁用复方多巴，授乳妇女禁用多巴，因为多巴抑制催乳素分泌。近期有胃肠道出血，严重心血管疾病和精神病患者慎用复方多巴。以前认为多巴引起黑色瘤，目前认为即使黑色瘤患者也不禁用复方多巴。

帕金森病长期服用左旋多巴的运动障碍有异动和少动：

（1）异动：

剂峰舞蹈症（peak-dose chorea）

双相多动（diphasic dyskinesia）

清晨多动（early morning dyskinesia）

剂末多动（end-of-dose dyskinesia）

剂峰多动（peak-dose dyskinesia）

（2）少动：

少动“冻结”性步态（akinetic freezing of gait）

清晨少动（early morning akinesia）

疗效减退（wearing off effect）

突然冻结（sudden wearing of freezing）

苯氧哌咪酮（oxiperomide）类能控制异动，但使PD症状加重。上述运动异常是长期服用复方多巴患者常见的副作用，此可能是多巴药代动力或药效上的改变；也可能是疾病发展的结果，因为改变多巴剂型或更换给药的途径能使运动障碍有改善，肌阵挛用氯硝安定。

复方多巴控释剂目前有两种：美多巴控释剂（madopar-HBS）和帕金宁（sinemet CR），两者疗效相仿。PD加重时，纹状体丧失DA合成和储藏能力，对外源性DA无法保持稳定水平，控释剂缓慢释放多巴，维持血中多巴含量在稳定水平；对疗效减退，剂末现象、剂峰异动、清晨足部痛性痉挛均有治疗作用。减少“关”的时间，增加“开”的时间，甚至对“开”时症状有改善。控释剂作用缓慢，有时需同时用一部分常规复方多巴。由于吸收不完全，剂量要比日常剂量增加约20%。对双相多动无效。有时晚间因多巴积聚过多，影响睡眠。其疗效不及多巴直接输入十二指肠或用多巴（或多巴乙脂）静脉滴注。长期服用多巴在疾病后期有精神症状可用苯甲异喹（nomifensine），也可用阿米替林或丙咪嗪。对并发顽症和严重的精神障碍电休克有良好疗效。在治疗药物中，抗胆碱药、金刚烷胺、麦角类激动剂更容易引起精神症状。

2. 麦角多巴胺激动剂　无须脱羧，作用于DA受体。

（1）溴隐亭（溴麦角环肽，bromocriptine）：1974年用于帕金森病，现为治疗本病重要药物之一。溴隐亭对黑质纹状体神经细胞在不同情况下有不同的作用。首先有刺激突触前受体（自身受体）的作用，抑制纹状体多巴胺的合成，如阻滞突触前受体增加多巴胺的合成。溴隐亭作为混合性激动拮抗剂对突触后纹状体 D_2 受体起兴奋作用，对脑干血清素和去甲肾上腺受体起抑制作用。溴隐亭主要作用于 D_2 受体，与复方多巴同时应用不容易有疗效减退和症状波动。可以单用，多数患者与复方多巴联合应用5～25mg/日为小剂量，30mg以上为大剂量。我们以小剂量0.625mg开始，以后逐步增加剂量，一般用量10～15mg/日。与复方多巴合用，两者均为小剂量，两者有协同作用。用药初期常见的副作用为恶心，呕吐，同时可有头晕，体位性低血压。副作用与剂量有关，如以小剂量开始，逐步增加剂量，用量在于20mg/日以下，一般无副作用，一旦有副作用，可用哌双咪酮（domperidone）消除副作用。溴隐亭是血管收缩剂，长期服用可有肢端发冷和痛性痉挛，红斑性肢痛，持续性低血压，使已有的心绞痛加剧。长时用高剂量尚有罕见的毒副作用如关节痛，鼻塞，倦睡，口干，便秘，腹泻，肝功能改变，多动，精神症状如幻觉，妄想和意识障碍等。

（2）硫丙麦角林（pergoline）：与溴隐亭同为麦角激动剂，作用于 D_1，D_2 受体，作用持续时间更长，以重量计算其作用较溴隐亭强大10～20倍。如溴隐亭失效，可用硫丙麦角林代之以12.5:1计

算（即12.5mg溴隐亭换用1mg硫丙麦角林）。初用麦角类激动剂硫丙麦角林以往0.0625mg～0.125mg开始，以后逐步增加剂量，一般用量为1－2mg/日。副作用与处理同溴隐亭。

(3) 麦角乙脲（Lisuride）：主要作用与D_2，性能、剂量与硫丙麦角林相同，但其作用不及前者。先用哌双咪酮以防止呕吐发生，0.5～2.0mg皮下注射。如以泵纳入效果更佳。由于毒性，不作常规用药。

(4) 阿朴吗啡（Apomorphine）：是D_1、D_2激动剂，偶用于长期处于"关闭"状态的患者。先用哌双咪酮以防止呕吐发生，0.5～2.0mg皮下注射，如以泵纳入效果更佳。由于毒性不作常规用药。非麦角类激动剂：丙羟唑嗪（PHNO）、双哌嘧啶（Piribedil）以及麦角类激动剂：麦角腈（Lergotrile）、二甲基麦角林（Mesulergin）等，作用不明显或副作用严重，目前不用于临床。

3. 单胺氧化酶B抑制剂　丙炔苯丙胺（L-Deprenyl, Selegiline, Jumex）。单胺氧化酶B型（MAO-B）是线粒体酶，主要位于胶质细胞，如DA从神经末梢释放，MAO-B受到遏制，则DA能存在较长时间。丙炔苯丙胺是单胺氧化酶-B型抑制剂，能选择性抑制B-型单胺氧化酶。与非选择性单胺氧化酶如苯乙肼不同，B型抑制剂对食物中酪胺不起作用，故无"干酪作用"（cheese reaction)。有认为丙炔苯丙胺尚有促进DA合成作用；与复方多巴合用延迟纹状体多巴胺氧化作用，延长复方多巴的作用，使血中多巴胺浓度保持相对恒定，对用左旋多巴患者有疗效减退或症状波动者有效。5～10mg/日与复方多巴合用有增强多巴的作用。DATATOP研究表明丙炔苯丙胺能对中脑DA细胞提供某种营养因素，然而能否对残余的DA细胞起作用和能否恢复纹状体的DA支配尚不能肯定。本身无副作用，与复方多巴合用而有不良反应是增强多巴效应所致。B型单胺氧化酶抑制剂还有：RO-16-6491，RO-19-6327。

4. 儿茶酚-氧位-甲基转移酶抑制剂（COMT抑制剂）　左旋多巴部分由COMT代谢成为3-氧甲基多巴(3-Methyldopa)，此物半衰期甚长，长期用多巴治疗体内有大量3-氧甲基多巴积聚，与多巴竞争，从而减低后者的疗效，用COMT-I减少3-氧甲基多巴形成，能提高疗效。COMT抑制剂：U-0521, OR-462, R-611, RO-40-7591, RO-41-0960等，在动物实验中获得成功，已初步用于临床。

5. 金刚烷胺PD初期可用，其疗效不及复方多巴，部分患者有效期仅2～6月，无法作长期治疗。主要作用是促进突触前DA的释放，减少突触间DA再摄取，或有加强突触前DA的合成。对复方多巴有协同作用。90%以上药物以原形经肾脏排出，有肾功能减退者禁用；易诱致精神症状，老年患者慎用。用量为200～300mg/日。副作用轻微，偶有踝部水肿、下肢青斑，嗜睡，共济失调，尿潴留等。

6. 抗胆碱药物　以前均曾用于临床，如东莨菪碱(Scopolamine)，苯海索(Trihexyphnidyl)，苯托品(Benztropine)，环苯咯丙醇(Procyclidine)，二环己丙醇(Biperiden)，二乙异丙嗪(Ethopropazine)，环戊丙醇(Pagitane)以及右苄替米特(颤力新 Tremblex)和丁双苯哌啶(Budipine)等。右苄替米特对震颤特别有效，除丁双苯哌啶作用较佳而副作用轻微外，其余疗效远不及复方多巴或金刚烷胺，而副作用明显，目前已不用于帕金森病治疗。

7. 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NADH，辅酶）25mg溶于100ml生理盐水作静脉滴注，每日一次，10次为一疗程，以后可重复应用。对PD有一定疗效，复方多巴用量能减少，尿中HVA（多巴胺代谢物）增多。NHDA是二氢蝶呤还原酶的辅酶，能增加四氢生物蝶呤的活力，而四氢生物蝶呤不能通过血脑屏障。四氢生物蝶呤又是酪氨酸羟化酶的辅酶，能提高酪氨酸羟化酶的作用，以提高黑质内源性多巴的含量。因此NADH的应用，能提高内源性多巴的含量而有治疗作用。

8. 左旋脯氨酸、亮氨酸、甘氨酰胺（PLG, MIF) MSH（黑色细胞促进激素）有加重PD症状，而MIF有对抗MSH的作用。PLG400mg溶于500ml生理盐水作静脉滴注，每日一次，10次为一疗程，可重复应用。对用复方多巴后出现疗效波动者有一定疗效。动物实验PLG具有对抗MPTP的作用。

9. 左旋苏式3,4-二羟苯丝氨酸(L-Threo-3,4-dihydroxyphenylserine)对PD后期出现冻僵状态(freezing)有较好的疗效。作为去甲肾上腺素前体对Shy-Drager综合征的体位性低血压可能有效。

10. 手术治疗

(1) 毁损术：用立体定向毁损丘脑腹外侧部或苍白球内侧部，部分患者症状有改善，以震颤较为明显，但有可能并发偏瘫。

(2) 移植术：以胎儿中脑组织移植至壳核或尾核，目前部分患者疗效不能持久。

（徐德隆）

参考文献

1. 陈生弟，徐德隆，余慧贞，等. 应用1-甲基-4-苯基-1，2，3，6-四氢吡啶建立帕金森病动物模型的实验研究. 中华医学杂志，1990，70(5):252～254
2. 徐德隆. 帕金森病及运动障碍性疾病的药物治疗. 见：李家泰主编. 临床药理学. 北京：人民卫生出版社. 1991，961～977
3. Birkmayer GJD and Birkmayer W. Stimulation of endogenous L-dopa biosynthesis: a new principle for the therapy of Parkinson's disease. Acta Neurol Scand, 1989, 126: 183～187
4. Duvoisin RC. The differential diagnosis of parkinsonism. In: Stern GM. Parkinson's disease. London: Chapman and Hall, 1990, 431～466, 467～491, 537～558, 559～596, 509～536
5. Gibb WRG. Neuropathology of Parkinson's disease and related syndromes. Neurol Clin 1990, 10 (2) 361～376
6. Goetz CG and Diederich NJ. Dopaminergic agonists in the treatment of Parkinson's disease. Neurol Clin, 1992, 10 (2) 527～540
7. Jenner P. What process causes nigral cell death in Parkinson's disease? Neurol Clin, 1992, 10 (2) 387～403
8. LeWitt PA. Treatment strategies for extension of levodopa effect. Neurol Clin, 1992, 10 (2) 511～526
9. Sheng JG, Xu DL, Yu HZ, et al. Partial protection from the dopaminergic neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) by proleu-gly-NH (PLG; MIF-1) 2. Life Sci, 1987, 40:2007～2010
10. Stacy M and Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus syndromes. Neurol Clin, 1992, 10 (2) 341～359
11. Xu DL, Yu WC, Pan GB, et al. Mechanism of action of L-Leucyl-Glycinamide and its effect on Parkinson's disease. In: Yahr MD and Bergmann KJ. Advances in Neurology. New York: Raven Press, 1986, 587～590

第三节 舞蹈病

一、小舞蹈病

小舞蹈病又称风湿性舞蹈病，感染性舞蹈病或Sydenham舞蹈病，是急性风湿病在神经系统最常见的表现，80%以上发生在5～15岁儿童，尤以女孩多见，男女之比为1:2～3。其临床特征为不自主的舞蹈样动作，伴肌张力减低、肌力减弱和情绪改变。本病有自发性缓解，但可复发。

【病因和病理】

本病与风湿病密切相关。约有75%的病人在发病以后或病程中有急性风湿病的表现，如关节炎、扁桃体炎、心肌炎、心内膜炎、心包炎、红斑、紫癜等。用免疫荧光检测发现本病患者具有丘脑底核和尾核神经元抗体，此抗体亦可与A组链球菌膜的抗原起反应。个别病例可由脑炎、猩红热、白喉和一氧化碳中毒等引起。少数病例精神刺激可诱发本病。舞蹈病亦可发生于口服避孕药或妊娠期。发生在妊娠期的舞蹈病称妊娠舞蹈病(Chorea gravidarum)，一般发生于初次怀孕的青年妇女的妊娠早期，以后怀孕时也可能复发。关于妊娠舞蹈病的病因大多认为与风湿病有关，妊娠仅为诱发因素。但亦有人认为系由妊娠期毒血症、感染性疾病或胎儿的变态反应所引起。由于本病预后良好，病理报告很少。主要的病理变化为大脑皮质、基底节、丘脑底核和小脑等处散在动脉炎，伴周围细胞浸润，和神经细胞变性，偶见点状出血或栓塞性梗塞。脑膜和皮质血管有增生性改变和轻度炎性反应。

【临床表现】

少数因精神刺激而急骤起病，大多数为亚急性起病。早期症状不易被发觉，多先呈苍白、虚弱、情绪不稳、容易激动、注意力分散、学业退步，举止笨拙，持物易跌落，面部和手指渐出现不自主动作，症状日益加重并涉及身体其他部位。舞蹈样动作是一种快速、不规则、无目的和跳动式的不自主运动。在面部表现为皱额、眨眼、呶嘴、吐舌、挤眉、牵动口角等变幻不已的简单动作。在上肢各关节交替发生伸直、屈曲、扭转等动作。下肢的不自主运动表现为步态颠簸，常易跌倒，约35%患儿不自主运动仅见于一侧肢体称为偏侧舞蹈病(hemichorea)，在躯干可有卷曲和扭转动作，又因躯干肌和腹肌的不自主运动而使呼吸变为不规则。

舌肌、咀嚼肌、口唇、软腭及其他咽肌的不自主运动引起舌头咬破、构音、咀嚼和吞咽困难。以上动作均在情绪紧张时加剧，睡眠时消失。随意运动可因肌张力降低、共济失调而造成动作不协调。同时常有肌力减弱，严重者酷似瘫痪，称麻痹性舞蹈病 (paralytic chorea)。肌张力普遍降低，各关节可过度伸直。

精神症状轻重不等，多数有情绪不稳，容易兴奋，注意散漫，忧郁，严重者可出现幻觉、妄想、甚至谵妄和躁狂。

检查时除不自主动作外，上肢可见特殊姿态，

当伸臂时腕部屈曲，掌指关节和手指伸直，拇指外展（Warner 征）。当举臂过头时可见腕部前旋，称旋前肌征（pronator sign）。当持续紧握检查者的双手时，可发现其握力不均匀，呈间歇地收缩和放松，称为“盈亏征”（wax-waning sign）。腱反射正常或迟钝。个别病孩可出现钟摆样膝反射，锥体束征阴性，深浅感觉无异常。

可能伴有风湿热的其他表现，如发热、关节炎、扁桃体炎、风湿性心脏病的体征。妊娠舞蹈病的临床表现与小舞蹈病类似，往往有头痛和性格改变，数周后出现舞蹈样动作，病人易发生流产。有报告本病的病死率达 13.1%。舞蹈病可于妊娠期中或分娩后一个月内自行停止，或于人工流产后停止。

【实验室检查】

血液检查白细胞、血沉、抗“O”、血清粘蛋白等可能异常。脑脊液检查极少可有异常，有报告有轻度细胞数增多，脑电图检查 55%～75% 示轻度异常，往往发生于病程高峰时，随着临床症状好转而逐渐恢复。

【诊断和鉴别诊断】

根据发病年龄、典型的舞蹈样不自主动作、肌张力降低、肌力减退等症状，诊断并不困难。如有急性风湿病的其他表现则诊断更肯定。需与习惯性痉挛、慢性进行性舞蹈病、先天性舞蹈病等鉴别。

（1）习惯性痉挛：多见于儿童，不自主运动可见于面、舌、颈、上肢或喉部，其动作是刻板式的，局限于同一肌肉或同一肌群的重复收缩。肌张力、肌力、共济运动无变化，无风湿病的典型症状。

（2）慢性进行性舞蹈病：多见于中年以上发病，有家族遗传史，不自主动作以面部为主，伴进行性痴呆或其他精神症状。偶然在儿童期出现，则都伴有强直性肌张力增高，并常有癫痫发作。

（3）先天性舞蹈病：一般为大脑瘫痪或出生前后其他脑病产生的症状。发生时间较小舞蹈病为早，最迟在二岁前即已开始。伴有智能障碍、震颤、手足徐动或痉挛性瘫痪等症状。

（4）药物所致的运动异常：有些儿童在服用强安定剂或胃复安等药物后，可出现急性运动异常。舞蹈样动作和手足徐动及肌张力障碍并见。根据服药史可资鉴别。

【治疗】

急性发作期应卧床休息，并尽量避免光、声刺激。床垫床围宜置软垫，以防损伤。饮食以高热量及易消化食物为主。有吞咽困难者予以鼻饲。药物治疗主要分两方面。

1. 针对不自主运动　可口服氟哌啶醇 0.5～1mg，每日 2 次或氯丙嗪 12.5～25mg，每日 3 次。以上两药均可能诱发运动障碍（肌张力障碍），故在治疗期间应严密观察。亦可选用地西泮，硝基安定或丁苯喹嗪（Tetrabenazine），各药剂量应根据年龄大小酌情增减。

有作者报道用丙戊酸钠治疗小舞蹈病，剂量为 15～20mg/kg/天，经治疗 4～8 天后舞蹈样运动明显减少，用药维持 4～8 周，整个治疗期间未见副作用。该药控制不随意运动的确切机理尚不清。它可提高脑内纹状体及黑质中 γ-氨基丁酸（GABA）的水平，可能系通过调整 GABA 能突触传递发挥作用，从而控制不正常运动。在舞蹈症状控制后至少应继续使用 4～5 周。

2. 预防风湿热　一般用普鲁卡因青霉素 40～80 万 u，每天 1～2 次，肌肉注射，两周为一疗程。同时服用水杨酸钠 1.0g，每日 4 次，或阿司匹林 0.5～1.0g，每日 4 次。待症状控制后减半用药，维持 6～12 周。风湿热症状明显者，宜口服强的松 5～10mg，每日 3 次，以后逐渐可减量，总疗程约 2～3 个月。应定期随访观察，以防复发。

妊娠舞蹈病的治疗原则与小舞蹈病相同，早期应用镇静剂可减轻症状和防止进展。由于病死率较高，因此有人主张于全身情况开始衰竭前尽早终止妊娠。

【预后】

本病预后良好，半数病例经 3～10 周后自行缓解，但亦有持续 6 月或一年以上者。有吞咽困难、躁动不安者以及部分妊娠舞蹈病比较严重，需经仔细医疗护理方能恢复。大约 20%～30% 病例有一至数次复发。间歇期可经数周、数月或数年不等。有的病人可遗有性格改变或神经症。

二、慢性进行性舞蹈病

慢性进行性舞蹈病系 1872 年由 Huntington 首先报道，因此又称 Huntington 舞蹈病或 Huntington 病，本病是一种常染色体显性遗传性疾病。故亦称遗传性进行性舞蹈病。临床上除舞蹈病外，有认知功能减低导致痴呆以及各种情绪和精神方面的障碍。根据欧洲和北美报告其患病率为 7～10/10 万人群。

【病因】

本病是一种常染色体显性遗传的遗传性疾病，

具有完全外显率。从分子遗传学研究表明，决定性基因位于第4染色体短臂的末段。儿童期起病的患者90%由父亲遗传，年长患者由母亲遗传，每一代平均罹患率为50%，男女同样受累。亦有报告家族中全部成员均罹患本病者。迄今为止，国内所报告的病例几乎均有家族史，家族中亦有其他神经系统疾病。

【病理】

病变主要侵犯基底节和大脑皮质。尾状核萎缩、其萎缩程度直接与疾病的严重性和病期有关。壳核及苍白球萎缩较轻。脑室普遍扩大。大脑皮质，特别是额叶萎缩。早期病例用光镜检查可无异常。用正电子发射断层扫描（PET）研究发现在组织学改变之前有葡萄糖的利用减少。从本病的神经生化研究发现基底节多巴胺（DA）含量过多，CSF中DA的代谢产物HVA增高，亦有作者认为本病为纹状体突触后多巴胺受体的超敏所引起。并发现在尾状核、壳核、苍白球及黑质网状部γ-氨基丁酸（GABA）及其合成酶（谷氨酸脱羧酶GAD）的水平明显降低，尾状核的胆碱乙酰化酶（CAT）的水平亦降低。γ-氨基丁酸的丧失与纹状体内大量中等大小的多棘神经元的丧失有关。此外，在这些神经元内所含的神经递质，包括P物质、缩胆囊肽、脑啡肽类和强啡肽等在纹状体及其投射部位也同样降低，但肽类神经递质如生长抑素、促甲状腺释放激素、神经降压素和神经肽Y在尾状核和壳核内则相对增高，可看作生长抑素-神经肽Y神经元（无棘神经元）保持完好。这种情况说明本病可使特殊部位的神经细胞选择性地受累。

【临床表现】

最常见的发病年龄为35～40岁，约10%的病例于20岁前起病，年轻患者较年长者的病情严重，脑部的病变也较广泛和严重。偶见于儿童，甚至在4岁以下起病，常通过其父亲遗传。本病通常以运动障碍为首发症状，成年病例起病隐袭，早期表现为动作笨拙，持物易跌落和轻度不自主动作，如耸肩、手指跳跃样动作和抽搐等。舞蹈样动作日益加重，发展至全身性，呼吸不规则，言语不清晰，以及肢体的不规则、无节律性运动，造成特殊的舞蹈步态，常因不自主动作致使病人失去平衡而倒地。面肌受累时扮出鬼脸、伸舌、握拳动作不能维持。舌肌和咽喉肌受累时则发生构语困难及吞咽障碍。四肢出现不规则的屈曲、伸展和指趾划动作。以上舞蹈样动作可因情绪紧张而加重，安静时减轻，睡眠时完全消失。肌张力大多正常，但在大约10%儿童期起病者可出现帕金森病的肌强直，伴精神状态异常，抽搐发作和小脑共济失调，而舞蹈动作不明显。认知功能障碍主要表现为近期记忆丧失，判断困难。疾病早期可表现为人格改变，淡漠，不注意个人卫生，易激惹，冲动行为，抑郁、躁狂。部分病例精神症状明显，有情绪不稳、猜疑妄想、夸大妄想、幻觉等精神分裂症表现。精神衰退呈进行性加重，最后成严重痴呆。

其他神经系统症状如部分病例出现眼球快速扫视 运动障碍、反射亢进、跖反射异常等。常可出现癫痫，肌阵挛性发作，共济失调、偏头痛及肌病等。病情进行性加重，成人型的一般病程约15～20年，青年型为8～10年，最终因继发感染、营养不良而死亡。

【实验室检查】

脑脊液检查正常，可有γ-氨基丁酸含量增高。脑电图呈弥漫性异常。头颅X片正常。头颅CT及磁共振成像检查可见尾状核头部萎缩而致侧脑室呈蝴蝶形扩大。用氟-2-脱氧葡萄糖作正电子发射断层扫描（PET）检查可发现患者或其后代的尾状核和壳核的葡萄糖代谢降低。从基因诊断发现特殊的标记在染色体4的短臂上。

【诊断和鉴别诊断】

典型病例易于识别。主要根据为大多在中年起病，全身性舞蹈-手足徐动性不自主动作伴情感障碍和进行性痴呆，并有明显的家族史，属常染色体显性遗传。神经影像学的改变可助诊断。本病应与以下疾病相鉴别：

1. 老年性舞蹈病　发生于老年人，多由脑血管疾病所引起，急性起病，舞蹈样动作为唯一症状，多为单侧性，起病时症状严重，以后渐改善，不伴精神或智能障碍，无家族史。

2. 小舞蹈病　发生于儿童，多有风湿病史，无家族史，病程短，舞蹈样动作急促，肌张力明显降低，无智能减退，治疗效果佳。

3. 酚噻嗪类药物引起的全身舞蹈症　不伴痴呆，运动障碍不累及额部，不影响步态。

4. 肝豆状核变性　晚发型的肝豆状核变性多在20～30岁起病，有粗大震颤，可有舞蹈样动作，肌张力增高，角膜有K-F环，可有肝硬化和肝功能损害，血清铜氧化酶及铜蓝蛋白降低，血清总铜量低而尿铜增高。

【治疗】

本病为显性遗传性疾病，病情进行性加重，迄今无特殊治疗可阻止病情的发展。治疗主要减轻不

自主运动及精神障碍的对症治疗。

1. 不自主运动的治疗　由于舞蹈运动与纹状体内DA能神经元占优势及黑质内GABA减低有关。因此，主要应用阻滞DA受体或增强GABA的药物以减轻舞蹈症。

(1) 阻止DA受体药物　最常用的为氟哌啶醇、氯丙嗪、奋乃静、氟奋乃静、哌咪清、泰必利等。氯丙嗪每次12.5～25mg，氟哌啶醇每次0.5mg，每日口服2～3次，逐渐增加剂量至不自主运动控制为止。以上药物可引起迟发性运动障碍，部分病人产生强直少动症状而影响日常生活。在治疗过程中应予注意。哌咪清每日1～8mg，泰必利每日300～600mg，分3次口服。

(2) 减少中枢DA储存　如利血平及丁苯喹嗪(Tetrabenazine)

(3) 增加中枢GABA　异烟肼可抑制γ-氨基丁酸转氨酶的活性，从而抑制GABA降解，使脑中GABA含量增多。一般用量为12～20mg/(kg·d)加维生素B_6 100mg/日，口服。此外，丙戊酸钠0.2～0.4g/次，每日3次口服，亦可抑制γ-氨基丁酸转氨酶与琥珀酸半醛脱氢酶，以阻止GABA的降解，提高中枢GABA含量。

(4) 提高中枢Ach　水杨酸毒扁豆碱可抑制胆碱酯酶的活性，阻止Ach降解；二甲基氨基乙酸(dimethylaminoethanol，Deanol)，Deanol是Ach的前体，进入脑内可转变成Ach，可使异动症状缓解，常用剂量为250mg，每日3次；溴化吡啶斯的明30～60mg/次，每日3次口服。

2. 精神障碍的治疗　严重抑郁状态者，可用阿米替林25～100mg/次，每日3次或丙咪嗪50～75mg/次，每日3次。躁狂兴奋者可用氯丙嗪等治疗。

（余慧贞）

第四节　肝豆状核变性

肝豆状核变性(Hepatolenticular degeneration)又称Wilson病、Westphal-Strümpell假性硬化症，于1921年由Wilson's首先描述，是一种常染色体隐性遗传性染色体13疾病。遗传性铜代谢异常、肝脏排铜能力下降，导致金属铜在体内各器官特别是肝、肾、大脑基底节的沉积，引起急慢性肝损害、精神障碍，肾功能损害等症状。其发病率大约为1/2万～1万/20万，基因频率为0.056%，杂合子频率约1/10～1/100，没有种族和地区特异性。根据国内中山医科大学神经病学教研室报道，该病在神经遗传病专科门诊中占第二位为10.14%。

【病因与发病原理】

正常人每日自饮食中摄入铜量约2～5mg。由肠道吸收的铜在血中与白蛋白疏松地结合，进入肝脏，其中一部分铜由胆道排泄回至肠道，由大便排出，另有少量的铜由尿中排出。与白蛋白疏松结合的铜继续留在血循环中成为“直接反应铜”。在正常人直接反应铜占血中铜总量的2%～5%。大部分（约95%～98%）的铜则由白蛋白转与α_2球蛋白牢固地结合形成铜蓝蛋白（ceruloplasmin），它具有氧化酶的作用。铜在体内各脏器及体液中大多与蛋白结合形成各种特异的铜-蛋白复合体，例如在脑中有脑铜蛋白（cerebrocuprein），肝脏中有肝铜蛋白（hepatocuprein），红细胞中有红细胞铜蛋白(erythrocuprein)。

肝豆状核变性是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍疾病。由于铜蓝蛋白的合成减少，血清直接反应铜含量增加达血清总铜量的40%，因它的结合甚为疏松，易与白蛋白分离而沉积于组织，或经尿排出，导致尿铜增加。

铜在肝细胞内弥漫地分布在胞浆中，直到后期才浓集在溶酶体。过多的铜聚集在溶酶体，可增加溶酶体膜的脆性，使膜破裂，释出水解酶类，促进细胞自溶坏死，更能刺激成纤维细胞增生，导致肝硬化。溶酶体是胆汁中铜的来源，溶酶体缺陷使胆汁排出的铜减少，从而使肝中铜储量增多。有作者认为本病是溶酶体缺陷病。又有作者认为患者肝内存在一种异常蛋白质——金属硫蛋白（metallothionein，MT），它与铜具有高亲和力，阻碍铜蓝蛋白的合成，使铜在组织内沉积。过量的铜最初沉积在肝脏，当肝内饱和后，铜即通过血液向各器官散布和沉积，尤以肾、脑及角膜等处为多。基底节的神经原和其正常酶的运转对无机铜的毒性特别敏感。铜对肾脏近端小管的损害产生氨基酸尿、蛋白尿、糖尿、磷酸盐尿、尿酸尿等；长期钙尿和磷酸盐尿可引起骨质疏松甚至骨折。铜在角膜后弹力层的沉积形成角膜色素环，称Kayser-Fleischer环(简称K-F环)。

【病理】

脑部的病理改变以基底节，尤其是壳核最明显。大脑皮质，以额叶受侵严重，其他如丘脑底核、红核、黑质、丘脑、齿状核及桥脑等部位均可受累。壳核显示软化、萎缩、色素沉着，甚至空洞形成。镜检可见神经原缺失，胶质细胞增生，同时

可出现 Opalski 和 Alzheimer Ⅱ型细胞，但两者对本病均无特异性。其他受侵犯的脑部，均可见神经原减少，胶质增生和脱髓鞘改变。铜沉积引起的肝脏变化，早期光镜下可见脂肪和糖原沉积，电镜可见线粒体异常。在后期，出现肝坏死、炎性细胞浸润、纤维化、胆管增生、肝硬化。脾脏肿大继发于肝硬化。角膜后弹力层有铜沉积。肾铜含量升高，但基本不影响肾脏的组织结构和肾功能。

【临床表现】

本病男女均可罹患，男比女多见，男女比例为2～5∶1。根据发病年龄及病程一般可分为两型，一为少年型，多在7～15岁间起病，病程进展迅速，另为晚发型，多在20～30岁起病，病程进展缓慢。首发表现以神经症状者约占半数，以精神症状者约占20%，少数病人在出现神经症状前数年发生黄疸、胃纳不佳等肝病症状，个别可能有腹水。少数成人病例患慢性肝炎而始终不出现神经症状。神经症状以锥体外系运动障碍为主。震颤和强直是最常见的早期症状，常自一个肢体细小震颤开始，逐渐变为粗大并涉及其他各肢体、躯干及头部。震颤在随意运动时加重。儿童期发生的神经症状以舞蹈、手足徐动和扭转痉挛等不自主动作为主，并有小脑性共济失调。面部怪容，张口流涎，吞咽及言语困难。后期有持久性全身扭转痉挛状态，肌肉挛缩，并可引起肢体剧痛，个别可有癫痫发作。成人期发生的神经症状多以肌强直、动作减少和慌张步态为主。精神症状在早期常表现为注意力和记忆力减退，学习成绩下降；情绪不稳，常有强哭、傻笑。后期可有幻觉、妄想及忧郁，并有冲动性行为，呈明显痴呆。

因钙、磷代谢障碍可出现骨质疏松，甚至骨折。少数病人出现溶血性贫血，主要由于铜从组织中间歇地释放入血，使红细胞内铜增多，铜对红细胞内谷胱甘肽起氧化作用，抑制6-磷酸脱氢酶和谷胱甘肽还原酶，产生变性球蛋白，引起贫血。检查可见肌张力增高（强直），可能波动不定。轮替动作不能，动作性震颤。腱反射可能亢进，偶尔可引出伸性跖反射。位于角膜与巩膜交界处可见绿褐色或金褐色角膜色素环，在裂隙灯下最清晰，此为本病特征性体征。肝硬化严重者可查到脾脏肿大，甚至有腹水。

【实验室检查】

1. 生化改变　典型生化改变为血清铜蓝蛋白减少（正常值20～40mg/dl），血清铜量降低（正常值14～20μmol/L），尿铜量增高（正常值＜0.63μmol/24h），血清铜氧化酶活性降低（正常值0.2～0.52光密度）。

2. 肝脏活检　肝含铜量增加（正常值＜50μg/g干重）。

3. 尿检查　可有氨基酸尿、蛋白尿、糖尿、磷酸盐尿。

4. 头颅CT或MRI　最常见的变化为脑室扩大，两侧豆状核区呈低密度影，尚可见大脑和小脑脑沟增宽及脑干萎缩。

【诊断和鉴别诊断】

对儿童或成人发生震颤、肌强直、不自主运动、精神症状或不明原因的肝硬化时应考虑本病，如果发现角膜有K-F色素环，则可确立诊断。若有家族史，则更可确诊。患者体外培养皮肤的成纤维细胞中含铜量增多，对诊断不能肯定的病人或其直系亲属、同胞兄弟姐妹可作血清铜、血清铜蓝蛋白、血清铜氧化酶以明确诊断。或作放射性^{64}铜测定，在正常人出现两次放射活性高峰，而本病患者仅一个高峰。头颅CT扫描豆状核区呈现低密度阴影，亦有助于诊断。值得注意的是，约有5%的患者血清铜蓝蛋白不低；有些由其它原因引起的肝病患者，由于胆管硬化，也可造成肝铜增高，在罕见的情况下，还可出现K-F环。本病应与以下疾病作鉴别：

1. 双侧手足徐动症　常为先天性，出生后不久即起病，以肌强直和舞蹈指划动作为特征，症状可停止进展或稍有进步。

2. 家族性纹状体变性　如 Hallervorden-Spatz 病于儿童期起病，进行性肌强直，有强哭强笑、构音困难和痴呆，无肝脏损害。

3. 震颤麻痹　除少数少年型外，均在老年起病，有静止性震颤；无手足徐动样动作和色素环。

【防治】

对本病的防治主要在于及早诊断，及时纠正病人铜代谢障碍，对患者的家族成员测定血清铜蓝蛋白、血清铜氧化酶、血清铜及尿铜，以求发现无症状的纯合子及杂合子，对于症状前的纯合子可及早治疗。杂合子之间不能结婚以免后代发生纯合子。

本病的诊断一经确立，应立即开始治疗。治疗主要是减少铜的摄入和增加铜的排出，同时对神经及肝脏病变进行对症治疗。

1. 减少食物中铜的摄入　避免食用含铜高的食物，如豌豆、蚕豆、黑豆等豆类；花生、芝麻、胡桃等坚果类；乌贼、鱿鱼、蛎等软体动物；蛤蜊、蚶子、淡菜、蛏子、河蚌等贝类；田螺、泥螺

等螺类；虾蟹、玉米、动物内脏（肝、腰）以及巧克力、可可、咖啡、蘑菇等。食物及盛水用具勿用铜制品。

2. 减少肠道对铜的吸收 硫化钾 20mg，每日3次餐后服用。此药与铜反应后形成不溶性硫化铜，以减少对铜的吸收。

3. 促进体内铜盐的排泄

(1) 二巯基丙醇（Dimercaprol, BAL)：主要利用巯基（-SH）与铜结合后，从肾脏排出。一般成人用量为 3～5mg/kg，分两次肌肉注射。由于BAL需长期肌注，并且副作用多，排铜效果不如其他药物明显，因此已被其他药物取代。

(2) D-青霉胺（D-penicillamine)：亦是一种具有巯基的络合剂，为治疗的首选药物。1956 年Walshe首先报告用于治疗本病，排铜效果是BAL的10倍。常用剂量为 600－1500mg/d，分三次于空腹或饭前 30 分钟服用。重症病例可加至2000mg/d，短期服用。宜与维生素 B_6 合用，以免引起维生素 B_6 缺乏、视神经炎以及癫痫。药物副作用有周围白细胞和血小板减少、皮疹、发热、淋巴腺病变、蛋白尿、食欲不振、恶心呕吐、腹胀腹泻等。5%～10%病人产生耐青霉胺作用。长期服此药，因 IgA 减少可产生免疫复合体肾病、红斑狼疮、重症肌无力、多发性肌炎等免疫性疾病及顽固性皮炎、脱发、锌缺乏症等。

(3) 二巯基丁二酸钠（Sodium Dimercaptosuccinate, Na-DMS)：排铜量高，症状改善快，是较理想的驱铜剂。常用剂量为 1g DMS 溶于 20ml 生理盐水中缓慢静脉注射，每日一次，连续 20 天为一疗程。可反复使用。本药副作用轻，少数病例可有恶心、呕吐、食欲减退、药疹、发热等。本药宜新鲜配制，溶解后呈淡粉红色，有皮蛋样气味。

(4) 硫酸锌：锌离子能抑制胃肠道对铜的吸收，并可动员和排泄体内沉积的铜。常用剂量为200mg，每日3次饭后服用。治疗过程中可出现轻度恶心、呕吐、食欲减低、口唇麻木或烧灼感等副作用。

(5) 三乙基四胺（Triethylene Tetramine, Trientene)：是 Walshe 于 1982 年发现的新型巯基络合剂，剂量为 1.2g/d，用药后临床症状改善。

4. 对症治疗 对锥体外系症状可用苯海索、东莨菪碱、开马君、左旋多巴、Baclofen（巴氯芬、氯苯胺丁酸)、氟哌啶醇等药。肝脏病变应补充维生素及保肝药物治疗。

5. 肝脏移植 对极严重型病例曾用肝脏移植方法，经移植后临床症状及生化指标得到恢复，角膜 K-F 环消失。

【预后】

本病病程长短与起病年龄有关，起病年龄越早，病情进展越快。平均病程为 4～5 年，长者可达三、四十年。预后取决于治疗的早晚以及肝脏疾病的情况。如不及时进行积极治疗，病情呈持续进展，最终可因肝功能衰竭或继发感染而死亡。

（余慧贞）

第五节 肌张力障碍

肌张力障碍（Dystonia）是一种持续性或痉挛性的肌肉收缩的症候群，主要表现为颈、躯干、四肢近、远端肌肉的缓慢、持续、强烈、不规则的不自主运动。肌张力障碍的分类如下：按起病年龄分为儿童型（0～12 岁)、青年型（13～20 岁)、成人型（>20 岁)；按病因分为原发性（散发性和家族性)、症状性；按不自主运动的分布部位分为局限性、节段性、多灶性、全身性及偏侧性。现按常见疾病分别讨论如下：

一、扭转痉挛

扭转痉挛（torsion spasm）又名畸形性肌张力障碍（torsion dystonia)。本病是一种少见的锥体外系统疾病。临床表现为颈、躯干、四肢近端肌肉为主的缓慢、强烈、不随意的扭转样不自主运动，造成一种异常姿势。

【病因】

按病因本病可分为原发性（家族性）扭转痉挛和继发性（症状性）扭转痉挛两种类型。原发性扭转痉挛病因不明，多为散发性，少数病例有家族史，遗传学研究表明与第 9 染色体上的标记物呈正相关，是常染色体隐性或显性遗传。症状性扭转痉挛见于中枢神经系统感染（如脑炎，梅毒)、变性疾病（如肝豆状核变性、Hallervorden-Spatz 病)，产伤、新生儿缺氧、核黄疸、基底节肿瘤、颅脑外伤、代谢障碍（如基底节钙化，GM1 神经节苷脂沉积病)，中毒（如 CO 中毒）和药物反应（如长期应用酚噻嗪类，丁酰苯类，以及左旋多巴等药物后)。

【病理】

原发性扭转痉挛其病理无特异性形态学变化。光镜检查发现在基底节的尾核、壳核、丘脑底核、黑质、小脑齿状核、下橄榄核等处神经细胞广泛变

性消失，以基底节最为明显，并有脂质及脂色素增多。从化学病理方面的研究，考虑本病可能是基底节儿茶酚胺代谢异常所致。在显性遗传型病例，血浆中多巴胺-β-羟化酶的活性明显增高，该酶系由交感神经末梢释放，它可催化多巴胺变成去甲肾上腺素，因此本病的发生机理可能是由于多巴胺-β-羟化酶的释放过多或消除减慢，从而受体对去甲肾上腺素的敏感性减低。症状性扭转痉挛的病理改变根据各种病因而出现不同的改变。

【临床表现】

原发性扭转痉挛大多于5～15岁起病。初发症状是身体某一部位有异常的不自主扭转动作，常自一侧或二侧下肢开始，足先内翻跖曲，行走时足跟不能着地，随后躯干和四肢发生不自主扭转痉挛运动。躯干呈螺旋形运动，引起脊柱侧弯、后凸、前凸和骨盆倾斜。颈肌受累时出现痉挛性斜颈。面肌及咽喉肌受累时引起面肌痉挛、吞咽和构音障碍。肌张力在扭转运动时增高，扭转运动停止后则转为正常或减低。扭转运动于随意运动时出现，情绪激动时加重，入睡后消失，但随着病情进展，静止休息时也可出现，最终肢体和躯干呈固定的扭转姿势，可因骨骼畸形、肌肉挛缩而呈严重的残废。一般肌力、反射、感觉及智力均无改变。病程呈缓慢进展。根据遗传情况，预后不同，常染色体隐性遗传者往往起病年龄早，并且首先影响下肢，病情进展相对较快，最后都发展成全身型，预后不良，大多于发病后若干年死亡。少数病例可长期不进展。常染色体显性遗传及散发病例，一般起病年龄较迟，外显率不完全，症状多自上肢开始，病情进展较慢，并可长期局限于起病部位，即使发展成全身型，症状也较轻，预后较好。

【诊断】

原发性扭转痉挛的诊断不困难，当儿童或青少年期出现典型的扭转运动和奇异姿势，而围产期和发育史是正常的，并且无其他疾病或药物接触史者，可考虑此诊断。

本病必须与各种原因引起的症状性扭转痉挛相鉴别。肝豆状核变性可有类似扭转痉挛的动作，但有角膜K-F环和铜代谢障碍，可予鉴别。由于本病的不自主运动在情绪激动时加重，因此须与癔病相鉴别。癔病性不自主运动往往有精神因素引起，且易受暗示影响。手足徐动症的不自主运动主要在肢体远端及面部，因此可予鉴别。

【治疗】

目前尚无一种肯定有效的药物。文献报道有一种对多巴胺敏感的肌张力障碍患者，应用左旋多巴或复方多巴后症状明显改善，并须长期应用维持量，但对大多数病人应用左旋多巴后反使症状加重。也有人主张左旋多巴与氟哌啶醇合用获得较好效果。安定类药物如氯硝安定1～2mg，每天3次；吩噻嗪类如氯丙嗪12.5mg～25mg，每日3次；卡马西平0.1～0.2g，每日2～3次。以上药物对某些病例可有帮助。苯海索（安坦）一般自1mg/次、每日二次开始，逐渐增加剂量，至无明显副作用且出现较好疗效为止。服药期间应密切观察药物副作用，如口渴、瞳孔扩大、视力障碍、面红、便秘、排尿困难、心动过速甚至精神混乱等。如有上述副作用，应及时减量或立即停药。曾试用二甲基氨基乙醇250mg，每日3次，或泰必利（Tiapride）0.1～0.2g，每日3次，但效果都不明显。立体定向手术，行单侧或双侧丘脑腹外侧核破坏，可使肌张力障碍症状缓解，但常复发。双侧手术易发生构语障碍、吞咽困难，一般只限于病情严重而且药物完全无效者。关于症状性扭转痉挛应作病因治疗。

二、痉挛性斜颈

痉挛性斜颈（Spasmodic torticollis）系指颈肌阵挛性或强直性不自主收缩，引起头颈部间断性或持续性的向一侧倾斜或扭转，有时伴有头部不规则的震颤。目前认为本病是锥体外系疾病，少数属精神性。

【病因和病理】

本病的病因不明，系一种局限性肌张力障碍。本病可以是独立的一个疾病单元，亦可为某些疾病的部分临床表现，如肝豆状核变性或扭转痉挛等病。也有报道发生于脑炎、CO中毒、感冒、风湿热、颈部损伤以及应用胃复安、酚噻嗪类或其它抗精神病药物后。少数病例为家族性或由精神因素诱发。本病的病理报道极少，动物实验证明破坏结合臂交叉平面的内侧网状结构，可造成斜颈模型，并发现斜颈动物的被破坏侧组织内5-羟色胺浓度较健侧为低，提示低浓度5-HT与头旋转运动有关。

【临床表现】

本病可发生于任何年龄，多见于成年人，以40岁左右为发病高峰，男女均可受累。大多缓慢起病，逐渐加重，但亦有骤然发病者，如癔病性或药物引起的。颈肌不自主收缩和头部姿势异常，在早期症状较轻微，本人不自觉，往往由旁人发现。颈部肌肉以胸锁乳突肌、斜方肌及颈夹肌的收缩最突出。一侧胸锁乳突肌单独收缩时，头向对侧旋

转，颈部向对侧屈曲；一侧胸锁乳突肌合并对侧斜方肌和颈夹肌同时收缩时，则头向对侧旋转并固定于此位置，颈不向收缩肌侧屈曲；两侧胸锁乳突肌同时收缩时则头部向前屈曲（前屈型）；双侧颈夹肌及斜方肌同时收缩时，头部向后过伸（后屈型）。颈部异常运动的强度、频率和持续时间不等，早期程度较轻，病人用手指抵在下颌部，异常动作即可停止，随后日益加重，须用较大的力量才能把扭转的头部扳至原位。若颈肌阵挛性收缩时，则头部动作呈抽动状；若颈肌收缩为强直性的，则头部强直在一个方向。不随意运动可因情绪激动而加重，当头部得到支持时则减轻，入睡后完全消失。颈部肌肉可因持续收缩而肥大、坚实，并有痛感。部分病人肌张力障碍可扩展到面，肩及上肢肌。起病后10年内约有65%病人发展成扭转痉挛。

【诊断】

本病诊断一般较容易，但须与癔病性斜颈鉴别，后者多在精神刺激后突然发病，症状多变，经暗示后症状可缓解。但器质性斜颈亦可因精神因素而加重，因此只有在排除器质性神经系统疾病后，方可考虑为癔病性斜颈。

尚须与以下疾病引起的症状性斜颈相鉴别，如由于一侧胸锁乳突肌血肿后纤维挛缩，颈椎先天性畸形，眼肌平衡障碍及颈肌肌炎所致的斜颈。以上情况引起的斜颈，均无阵挛性收缩，而且从发病年龄，颈椎X线摄片以及眼外肌检查均可予以确诊。

【治疗】

应避免过度劳累和精神刺激，必要时可使用颈托和牵引术。并可用按摩，理疗等使肌肉放松。药物治疗基本上与扭转痉挛相同。对于重度斜颈，头位固定的痛性残废病人，经药物等治疗无效者，可考虑手术治疗。手术方法包括切断副神经的脊髓根，两侧颈髓2～4的前根和后根合并副神经脊髓根，立体导向丘脑电凝术、和副神经根微血管减压术等。

【预后】

本病经2～5年进行性加重，然后出现稳定或轻度好转，但颈痛持续，可继发颈椎关节强硬。

三、手足徐动症

手足徐动症（Athetosis）又称指划运动，是一种临床综合征，并非一个独立的疾病单元。临床主要表现为四肢远端发生缓慢的、蠕动样不规则的扭转运动。

【病因和病理】

本病是由多种病因所致的纹状体病变。最常见的病因为基底节大理石样变性，其次为脑炎、早产、产伤、出生时窒息、核黄疸、肝豆状核变性、CO中毒、脑穿通畸形、脑发育障碍、家族性黑蒙性痴呆等。亦可由酚噻嗪、氯哌啶醇或左旋多巴过量所引起。病理改变主要是基底节（特别是纹状体中的壳核，尾核）、丘脑和苍白球处呈大理石样变性，神经细胞变性坏死，神经纤维变细呈束状或网状排列如大理石样。在大脑皮质、内囊及黑质亦可有变性。少数病例可在基底节处有髓鞘形成障碍状态。

【临床表现】

先天性手足徐动症通常在出生后即出现不自主运动，但早期症状不明显，往往于数月后做随意运动时才被发觉。由药物过量或肝豆状核变性引起者可于成年或老年期发病。本病的临床特征为首先出现手指缓慢而不规则的蚯蚓爬行样奇异的强烈运动，腕掌指关节屈曲，指间关节伸直的特殊姿势。下肢受累时，可有马蹄内翻足，䠀趾自发地背屈呈假性巴彬斯基征。有时可累及面肌、咽喉肌和舌肌而形成各种鬼脸、言语不清、构语和吞咽困难等。以上不自主运动在紧张、情绪激动和随意运动时加重，安静时减轻，入睡后消失。肌张力高低变化无常，当肌痉挛时张力增高，放松时张力正常。半数以上病人有智力低下，并可出现两下肢痉挛性轻瘫。全身感觉正常。一般病情缓慢进展，病程可达数年至数十年，少数病人病情长期停滞不进展。

【诊断】

根据手足不自主运动造成的特殊姿势，诊断并不困难。有时本征与舞蹈病并存，称舞蹈手足徐动症（Choreoathetosis）。

【治疗】

药物治疗与扭转痉挛相同。脑立体定向手术只适用于单侧病变及智力良好者，疗效尚不能肯定。

（余慧贞）

第六节 其他锥体外系疾病

一、舞动运动

舞动运动（ballism）又称投掷运动，由丘脑底核或其联系经路受损所引起的肢体不自主运动。

【病因】

本病的病因以脑血管病变最常见（脑出血或脑血栓形成伴轻偏瘫者），其次为肿瘤、脑炎、结核

瘤、脓肿、动静脉畸形、颅脑损伤、高渗性高糖血症和多发性硬化等，以上病变侵犯丘脑底核以及其邻近结构。

【临床表现】

大多在中年以后发病，亦有报告在青少年发病者。常突然起病，多为单侧肢体受累，主要影响肢体近端关节肌肉，产生一种有力的、大幅度的、迅速发生而无目的的肢体伸屈动作，犹如掷球样动作，以上肢为重。如一侧上下肢均受累，称偏侧舞动运动（hemiballism）；如局限于一肢，称单肢舞动运动（mono-ballism）；如四肢均受累，称双侧舞动运动（biballism）。与其他锥体外系病一样，不自主运动在情绪激动时加重，入睡后消失。重症病例因大幅度剧烈运动，严重地消耗体力，甚至致死。症状的转归主要取决于病因。大多数病例常于发病几周后，症状逐渐减轻，甚至完全消失。肿瘤引起者预后恶劣。

【治疗】

首先应针对病因采取相应的治疗，并注意避免遭受外伤和维持足够的营养。治疗舞蹈病的药物均适用于治疗本病的舞动动作。对于个别长期病残和药物难治的半侧舞蹈病例可考虑作对侧丘脑或苍白球破坏手术。

二、原发性震颤

原发性震颤（Essential tremor，ET）又名特发性震颤或家族性震颤。是神经科临床最常见的病理性震颤。病因不明。表现为头、面、下颌、舌及上下肢的震颤。其患病率为 0.4%～5.6%，随年龄的增长，患病率有所增加。本病具有遗传倾向，为高度外显率的常染色体显性遗传，男女均可罹患。

【病因】

病因和发病机理目前尚不明。至今尚未发现特异性的生化指标和生理、药理试验的异常。有人测得下橄榄核有节律性放电；亦有报告骨骼肌或其他部位的 β-肾上腺能受体的异常改变可能与 ET 的发病有关。病理学检查特别注意到小脑、橄榄体和红核部位均未发现可解释 ET 的特征性病理改变。

【临床表现】

任何年龄均可发病，以 50 岁以上发病最多见，随着年龄的增长，发病率更高。本病以姿势性震颤为特征，常伴动作性震颤。通常从一侧手部或前臂开始，然后扩展至整个上肢及双侧上肢。亦可从头、颈部先开始，躯干及下肢震颤者少见。当两上肢向前平举或取特定姿势时出现 4～12Hz 低频率的震颤。早期震颤呈间歇性，多于精神紧张或疲劳时出现，情绪稳定及休息时消失或减轻，以后逐渐转为持续性。饮酒可使震颤减轻或完全缓解，有报告当饮酒至血酒精浓度达 10%时，震颤基本消失。

原发性震颤可有多种变异型，它可单独影响头部、声带、舌肌、面肌和下颌，由于发音肌的震颤，以致病人不能进食，不能饮水或讲话令人难以听懂。

神经系统检查除震颤外，无其他异常，包括肌张力和运动功能。

【诊断和鉴别诊断】

本病的诊断依据主要为：①肢体或/和头部姿势性或动作性震颤；②震颤频率 4～12Hz；③酒精和 β-肾上腺素能受体阻滞剂能减轻或控制震颤；④大多病人有家族史；⑤未接触会引起震颤的药物；⑥无与震颤有关的全身性或神经系统疾病。

根据本病发病年龄早、无运动减少、肌强直或姿势反射障碍，常有家族史等可与帕金森病鉴别，尚需与其他疾病伴震颤的，如甲亢、锂中毒、慢性酒精中毒以及小脑病变等，一般结合各病的特点可进行鉴别。

【治疗】

一般认为震颤对日常生活无影响时，则毋需治疗。经多年来临床观察证明，β-肾上腺素能受体阻滞剂，是治疗 ET 的首选药物。主要是抑制 β_2 受体，使震颤减轻。最常用的为心得安，宜从小剂量开始，逐渐加量至能缓解震颤为止，常用剂量为 120～180mg/d，也有报告 30～60mg/d 有效者，其剂量与疗效的个体差异较大。

扑痫酮亦可治疗 ET，其作用机理不十分明了。开始剂量为 62.5mg/d，逐渐增加剂量达 750mg/d，分次服用。如同时服用心得安则疗效更佳。扑痫酮的常见副作用有：恶心、呕吐、头晕、共济失调等。在应用此药时，除从小剂量开始，以后递增剂量外，预先给予苯巴比妥等弱肝微粒体诱导剂可减少副作用。

其他如阿普唑仑（alprazolam）又称佳静安定，亦可减轻震颤的强度，一般用量为 1.2mg/d。中等剂量的酒精可减轻震颤，有报告对于药物治疗无效的严重病例可局部注射肉毒毒素以减轻症状。对一侧性上肢震颤者应用立体定向丘脑腹侧中间核切除术可使震颤消失。

三、抽动秽语综合征

抽动秽语综合征又名 Gilles de la Tourette syn-

drome，即 Tourette（TS）综合征、慢性多发性抽动。是一种常染色体显性遗传伴外显率表现度变异的疾病。1885 年 Gilles de la Tourette 首先对本病进行系统描述。临床表现以多发性抽动、爆发性发声及猥秽言语、模仿言语为特征的慢性疾病。

【病因】

本病的病因至今未明确，认为与精神因素、遗传及中枢神经递质系统有关。约有一半的病例具有轻微的神经体征，MRI 检查发现基底节的平均体积较正常对照组小，有围产期损伤的儿童 TS 发病率高，因此认为 TS 的发生与中枢神经系统的器质性损伤有关。多数学者认为，TS 的发病是由于基底节及边缘系统的皮质多巴胺受体超敏及多巴胺更新率降低。近年来研究认为基底节和边缘系统的发育和组成，受性激素的控制，并间接地受兴奋性氨基酸神经递质的影响。这些特殊部位的异常发育可能与 TS 有关。有报告用 18FDG-PET 检查，发现 TS 患者基底节部位糖利用率高于对照组，表明基底节部位代谢亢进。

脑部检查未发现特殊形态学变化，由脑炎后出现 TS 表现者，则可在基底节、中脑被盖部及中脑导水管周围有相应的病理变化。

【临床表现】 大多在 2～15 岁起病，约 90% 在 10 岁前发病，男孩多见。通常自面部及颈部开始，表现为单眼眨动，或抛甩头部，迅速而反复不规则的抽动，继之扩展到肢体或躯干，出现短暂的，爆发性的不自主运动。症状可持续或重复发生，且常自发缓解。发病 1～2 年后出现发声抽动，抽动时出现各种爆发性发音、清喉声、咳嗽声、发哼声，狗怒吼声等。60% 患者有秽语症，亦有模仿言语、模仿行为、重复言语或秽亵行为等。

抽动于发热或分散注意力时减轻，激动、紧张时加重，入睡后消失。有报道 85% TS 患者伴轻至中度的行为紊乱，轻的表现躁动不安、过分敏感、易激惹或行为退缩，重则呈现难以摆脱的强迫行为、注意力缺乏、多动症及破坏行为。

【治疗】

本病的治疗主要用多巴胺受体阻滞剂氟哌啶醇以减少抽动，开始剂量一般用 0.5mg，一日 3 次，逐渐增量，有效量为 5～20mg/d，个体之间有明显差异，待症状控制后，剂量逐渐减少至维持量 5～10mg/d。治疗过程中需注意药物不良反应，如动作徐缓以及静坐不能等。

有作者发现本病患者脑脊液中 3-甲氧基-4 羟基苯乙二醇（MHPG）水平增高，推测可能存在中枢正肾上腺素活性增高，经应用盐酸可乐宁后症状获改善。亦可用氯硝安定减轻抽动，常用剂量为 2～8mg/d。大多数病例的抽动，在药物治疗下，到青春期症状被控制，亦有部分病例到成人期发生自然缓解。

（余慧贞）

参 考 文 献

1. 王建枝，雷景迈译．肝豆状核变性．见：赵华月主译．哈里逊内科学（Harrison．12 版）．北京：人民卫生出版社，1994，2153～2156
2. 谢小玲、王洪林．抽动秽语综合征的临床表现及病程特征．国外医学神经病学神经外科学分册．1995，22:33～36
3. Adams RD, Victor M. Involuntary movements (Chorea, Ballism, Athetosis, Dystonia), In: Principles of Neurology, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1989, 62～67
4. Carter S. Sydenham Chorea. In: Merritt's Textbook of Neurology. 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984, 515～521
5. Fahn S. Concept and Classification of Dystonia, In: Fahn S, et al. Advances in Neurology. New York: Raven Press, 1988, 1～8
6. Jankovic J. Essential tremor, In: Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 1992, 2133～2134
7. Jankovic J. Huntington's disease, In: Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 1992, 2135～2136
8. Kurlan R. Pathogensis of Tourette's syndrome. Arch. Neurol, 1992, 49:874～876
9. Park S, Como PG, Cui L, Kurlan R. The early course of the Tourette's syndrome clinical spectrum. Neurology, 1993, 43:1712～1715
10. Peterson B, Riddle M. A., Cohen DJ, et al. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. Neurology, 1993, 43:941～949
11. Rondot P, Aicardi J, Goutieres F, et al. Dystonies Dopa-sensibles. Rev. Neurol. (Paris), 1992, 148, 11:680～686

第八章 癫 痫

第一节 概论和流行病学

癫痫（epilepsy）一词用于一组疾患，其特征是脑部神经元异常同步性过度放电，引起突然、反复和短暂的中枢神经系统功能失常。根据所犯神经元的部位和放电扩散的范围，功能失常可表现为病人和观察者都能觉察到的运动、感觉、意识、行为、自主神经等不同障碍，或兼而有之。

还应该补充的是，癫痫是一种非热性痫性发作，一般发作一次以上。每一次神经功能障碍发作称为痫性发作（Epileptic seizure），不一定表示有癫痫症。正常人在许多情况下，如感冒、发热、血糖过低、药物过量、戒酒，甚至睡眠不足、心理压力等，有时会引起痫性发作，但当诱发因素消失时，病人不再有痫性发作，这类病人不能称为癫痫症。

癫痫是一种常见病症。根据国内外流行病学调查，发病率为20～50/10万·年，累计发病率（即一生中至少有一次非热性发作的经历者）国外资料为2%～6%，我国流行病学调查中尚无这方面的资料。癫痫的患病率为3‰～6‰，由于调查方法不同，检查病人的定义不一，以及研究人群的特征各异，因此患病率各家资料有差异。男女性别方面多数统计男性多于女性（1.15～1.7∶1）。年龄方面，癫痫在幼年期发病率最高，反映了这个年龄组产伤、新生儿窒息、先天畸形等多见。发作类型以全身强直-阵挛性最为多见（约为70%以上），但流行病学调查中限于条件，其中很多可能为部分性发作继发全身强直-阵挛性发作。我国患病率为5‰，依人口推算全国便有癫痫病人达600万，因此，对癫痫的了解和研究是临床医师的一个十分重要的课题。

第二节 病因和发病机制

一、癫痫的病因

通常将癫痫分为原发性和继发性两类。

（一）原发性癫痫

又称特发性癫痫或真性癫痫。是指脑部无导致症状的结构变化或代谢异常，而和遗传因素有较密切的关系。随着医学科学的发展，引起癫痫的原因不断被查明，而原发性癫痫的比例日趋缩小，故此类癫痫可称为隐原性癫痫。原发性癫痫主要见于幼儿期及青春期。发作类型多为全身性发作，如全身强直-阵挛性发作、失神发作和肌阵挛性发作。

（二）继发性癫痫

又称症状性或获得性癫痫，有脑部疾病和全身性因素引起的两种。不同年龄，其病因结构有所不同（见表22-8-1）。

表22-8-1 不同年龄的癫痫病因

发病年龄	病 因
婴儿(0～2岁)	围生期损伤、先天性、代谢障碍、变性
幼儿(2～10岁)	围生期损伤、外伤、原发性、急性感染、热性惊厥
少年(10～18岁)	特发性、外伤、血管畸形、围生期损伤
青年(18～35岁)	外伤、肿瘤、特发性
中年(35～55岁)	肿瘤、外伤、脑血管疾病
老年(55岁以上)	脑血管疾病、肿瘤、变性

1．先天性或发育异常　由胎儿期及围生期损伤所致之先天性病变十分常见，包括先天性脑积水、脑穿通畸形、小头畸形、胼胝体发育不全和脑皮质发育不全、结节性硬化、脑面血管瘤病（Sturge-Weber病）、脑性瘫痪等。

2．颅脑损伤　颅脑外伤包括挫裂伤、血肿等是癫痫的重要病因，开放性外伤多于闭合性者，发作通常延迟起病，多发生于伤后6～12个月，偶见于数年后。在儿童，产伤更是常见的癫痫病因，除了直接损伤外，生产中胎盘早剥离、脐带缠颈、早产、滞产、难产使用产钳或吸引器等均可致胎儿缺血、缺氧，若干年后形成痫灶。即使在“正常”分娩过程中，产道对胎儿的挤压，也可造成损伤而导致癫痫发作。

3．颅内感染　包括脑及脑膜感染性疾病均可产生急性和慢性发作。这些感染有细菌性、病毒性、真菌性、寄生虫病（如猪囊虫、血吸虫、弓形体病等）。这些感染可产生粘连或疤痕，以致其后产生反复全身及部分性发作。

4．颅内肿瘤　颅内幕上肿瘤是晚发性癫痫的

常见的病因。其中以生长于额叶及顶叶的少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、星形细胞瘤、转移性瘤等多见。

5. 脑血管疾病　脑出血、脑栓塞、脑血栓形成、蛛网膜下腔出血、脑血管畸形等均可产生癫痫。急性脑血管疾病罕见部分性发作，通常仅见于脑栓塞出血至皮质而致。完全卒中产生疤痕组织而在数月或数年后变成癫痫源。这些可能就是老年人无法解释的部分性发作的常见原因。

6. 中毒、营养、代谢疾病　酒精、各种药物（如戊四氮、美解眠、士的宁、异烟肼、丙咪嗪、阿米替林等）、金属（如铅、汞等）中毒均可引起惊厥。长期饮酒和服用镇静剂后突然戒停也会诱发癫痫。全身性疾病如妊高症、尿毒症、糖尿病、低血糖、甲亢、甲状旁腺机能减退、维生素 B_6 缺乏等均可引起癫痫发作。

7. 其他疾病　如结节性硬化、Alzheimer 病、多发性硬化、心血管病（阿-斯综合征）等。

二、癫痫的促发因素

1. 年龄因素　癫痫的初发年龄多在 20 岁以前，约占 60%～80%。年龄和病因也有密切关系，新生儿和婴儿期首次有癫痫发作者多为脑器质性疾病，如产伤、感染、先天性脑部疾病等。原发性癫痫多在 20 岁以前开始发作。青年及成年则颅脑外伤是一重要原因，中年期颅内肿瘤所致者较多见，老年期则脑血管疾病占首位。年龄与发作类型也有关，如婴儿痉挛症多在一岁以内开始，失神癫痫多发生于六、七岁，发热惊厥在 6 个月至 5 岁多见，良性中央-颞棘波癫痫多于 4～10 岁开始，原发性全身强直-阵挛性发作多始于 11～17 岁，等等。

2. 觉醒睡眠周期　睡眠和癫痫有很大的关系，如原发性强直-阵挛性发作和肌阵挛性发作常在晨醒后发生。婴儿痉挛发作常在睡前和醒后。良性儿童期中央-颞部棘波癫痫几乎均在睡眠中发作。失神发作多在觉醒期。复杂部分性发作合并全身强直-阵挛性发作者，在日间表现为复杂部分性发作，而夜间发生强直-阵挛性发作。此外，缺睡常可导致发作。

3. 月经期对癫痫的影响　全身强直-阵挛性发作及部分性发作常在青春期或月经初潮期开始发生，失神发作也在此期转化为全身强直-阵挛性发作。有的癫痫在经前期或经期中发作次数增加或程度加重。少数仅规律地在经期内发作，称为经期性癫痫。

4. 妊娠　妊娠与癫痫关系密切。妊娠期发作次数加频，偶有消失者。有的患者仅在妊娠期或围生期有癫痫发作，称为妊娠性癫痫。

5. 遗传因素　遗传因素可通过三方面有助于发展癫痫：①个体可遗传低的癫痫发作阈；②遗传特性是某些特殊原发性癫痫病的基础；③许多脑的遗传性疾病伴有产生发作的结构性障碍。原发性癫痫病人亲属中的癫痫患病率为人群中癫痫患病率的 6～10 倍。此外，癫痫病人的亲属中，脑电图异常的发生率亦高，特别是单卵双胎中，伴发异常者可能超过 20%。继发性癫痫病人亲属中的癫痫患病率也高于人群中癫痫患病率，为后者的 2～4 倍。

6. 诱发因素　机体内外环境暂时性变化，有时可造成癫痫阈值一过性降低而导致癫痫发作。例如发热可促发癫痫发作；过度换气容易诱发失神发作；缺睡、过度疲劳、饥饿性低血糖、某些药物（如美解眠、戊四氮、米帕明等）、突然撤除抗癫痫药等均可促发癫痫发作。

有些原发性癫痫可为某些特殊刺激所诱发，称为反射性癫痫。最常见的是光刺激（视觉反射性癫痫，光敏性癫痫），包括电视、电子游戏、阅读等；声刺激（听觉反射性癫痫），包括一般声音及乐声；以及嗅觉、味觉、前庭觉及躯体觉等都可以诱发发作。其他还有内脏诱发的反射性（如进餐性）、精神反射性（如计算性、弈棋性、纸牌性等）。发作类型从短暂的失神发作到部分性发作、肌阵挛发作以及全身惊厥发作。

三、发病机制

任何一个正常人都可以用各种不同电学或化学刺激诱发癫痫样发作，提示正常脑组织内含有一种内在的不稳定机制，它能在许多不同方式影响下产生癫痫发作。因此，许多不同种类的代谢异常和脑的解剖结构的病变都能产生癫痫。相反，没有一种脑部病变是癫痫所特有的。

大多数学者认为癫痫的基本异常是在大脑皮质，包括边缘皮质（海马）。在慢性癫痫中，神经元反复阵发性放电所致之发作是皮质生理紊乱的短暂表达。即使发作本身是间歇的，然整个发作的间期的生理异常是持久的。因此，在发作间期仍然可以从 EEG 上检出脑部的异常放电。

许多机制能够在正常或有病理变化的脑中产生癫痫发作。常见的机制包括：①细胞膜离子通道或转运机制缺陷；②抑制机制减弱，特别是 GABA 介导的突触抑制减弱；例如脑内 GABA 的有效含量不足；③兴奋突触机制增强，特别是那些由谷氨

酸反应成分之一，N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）介导的机制；例如谷氨酸在细胞内（神经元和胶质细胞）和间质内的分布发生改变，从细胞内向细胞外泄漏，并在细胞外发挥兴奋作用；④控制兴奋及抑制功能的调节系统障碍；⑤内源性神经元爆发性放电的增强（通常通过增加电压依从性钙离子流）。人类癫痫的不同类型可以由这些机制中任何一种或由这些机制的合并作用引起。例如，在慢性局灶性癫痫的一些类型，似乎主要为抑制性中间神经元脱失；在人类海马硬化的病例中，尚存活的神经元之间，可以建立起异常的、反复兴奋的兴奋性联系。在原发性全身性失神癫痫中，具有很大的、低阈值的、短暂的、电压依赖性钙离子流的丘脑神经原产生弥散性同步的皮质棘-慢波活动。

在癫痫发作间期，痫源性皮质上可记录到高波幅棘-慢复合波放电，此波反映了高度同步异常神经元膜电位的总和；大量的阵发性去极化飘移，随之为持续的后超极化。去极化飘移导致神经元兴奋的增强，而后超极化则相当于阻止发作发展的抑制。这些异常膜的事件反映了个别痫性神经元内在的病理特性，以及神经原总合互相联系的障碍。产生局灶性发作间期放电的一个重要原因，可能是由抑制性突触递质 GABA 所控制的前脑神经元内 Cl^- 离子流的作用下降。

部分性癫痫神经元放电的起源　部分性癫痫的痫性放电通常在致痫性损害处的近旁开始，也有起始于与损害部位有关或完全无关的远隔部位。有人发现，存在致痫疤痕的动物，其大脑皮质、皮质下结构，乃至整个脑的惊厥阈都有所降低。远离致痫损害而在解剖上有联系的神经元，其兴奋性可升高，但本身无器质性损害。所以 EEG 上存在散发的棘波或节律性痫性放电，可作为局部癫痫最可靠的证明，但不能肯定致痫损害就在同一部位。脑的各个部位有不同的兴奋性、惊厥阈和致痫倾向。在全部大脑结构中，海马的兴奋阈最低；其次为运动皮质，特别是脸面和手代表区；然后是扣带区、颞极、钩回以及杏仁核和第一颞回；最后为顶、颞和枕区，其致痫阈最高。这也解释为什么大多数部分性癫痫有躯体运动或颞-嗅脑症状，以及为什么局灶性额叶和枕叶癫痫是少见的。

部分性癫痫神经元放电的扩布　癫痫发作的症状反映了病变所在皮质的功能，如仅牵涉到皮质的一个区域，则引起单纯部分性发作；随着局灶放电通过灰质网络扩展到邻近区域，症状逐渐进展，产生 Jackson 癫痫；起源于颞叶内侧面或额叶眶部的痫性活动在边缘系统中播散时，则表现为复杂部分性发作。沿纤维束推进而传播到远隔的脑区，则产生其他症状；任一部位的痫性放电，只要达到足够强度就能传递到中央脑结构，并由此泛化到脑的其他部位。若广泛或跨胼胝体两侧受犯，则出现意识损害且出现全身强直-阵挛性发作，此即为继发性全身强直-阵挛性发作。全身性发作一开始就为双侧性，推测来自脑干及间脑的同步传入影响作用于弥散性痫源性皮质或广泛多数皮质癫痫灶的结果。这种情况曾被称为皮质网状癫痫。

癫痫发作的终止　癫痫发作的时程和终止决定于神经元的耗竭和抑制过程，认为由于酸性代谢产物的积聚或由于细胞外行使功能所需能量储备耗尽，导致神经元的进行性疲劳和最终耗竭。此外，其终止还因自我诱导抑制机制所致，包括痫灶周围抑制性神经细胞的活动，胶质细胞对兴奋物质的回收，以及皮质外抑制机构的参与。后者包括尾状核和小脑，刺激这些部位可以制止痫性放电。这些情况可使全身性惊厥发作及有意识障碍的部分性发作后产生的弥散性 EEG 抑制及一段时间的意识模糊和持续几分钟至几小时的疲劳；部分性发作后也可随之有短暂局灶性 EEG 抑制及局部神经缺陷，即所谓 Todd 瘫痪，这说明发作所影响的皮质结构有发作后功能障碍。实验证明，癫痫发作后脑中内源性抗癫痫物质 β-内啡肽、胆囊收缩素、腺甙、次黄嘌呤及其他未知名二肽等迅速大量的释放，可减低神经元兴奋性而产生反拗期，提高下一次发作阈。

第三节　癫痫的分类及临床表现

癫痫发作的分类主要基于其临床表现（表 22-8-2）。部分性发作较全身性更多见局灶性脑部病变，如未能发现可治的潜在病变，抗癫痫药物的选择主要依据发作类型，所以发作类型的确定在临床治疗上有很大的价值，另外对确定适当的诊断检查和评价预后也是很重要的。癫痫发作的分类是以发作时临床症状和脑电图变化为根据，对癫痫的病因、解剖基础、年龄、遗传因素等并未涉及。临床上同一病人可能含有一种以上癫痫类型，而一种癫痫类型可能是多种癫痫症的混合表现；同样，一种癫痫症也可能包含多种癫痫类型。1985 年国际防治癫痫联盟提出了一个包括发作类型、病因、解剖、促发因素、起病年龄、严重程度、昼夜规律、有时加上预后的癫痫和癫痫综合征的分类，1989

年又作了修改，使癫痫的分类更为完善，这是癫痫学上一大进步（见表22-8-3）。目前这个分类的建议正在试行中。

表22-8-2 癫痫发作的分类

一、部分性发作（局灶、局限）
　（一）单纯部分性发作
　　1. 有运动症状者
　　　（1）局灶性无扩延
　　　（2）局灶性有扩延（Jaeksonian）
　　　（3）旋转性
　　　（4）姿势性
　　　（5）发音性
　　2. 有感觉症状者
　　　（1）体感性
　　　（2）特殊感觉性（视觉、听觉、嗅觉、味觉、眩晕觉）
　　3. 有自主神经症状者
　　4. 有精神症状者
　　　（1）言语障碍性
　　　（2）记忆障碍性
　　　（3）认识障碍性（例如梦样状态）
　　　（4）情感性（例如恐惧、愤怒）
　　　（5）错觉性
　　　（6）结构妄想性
　（二）复杂部分性发作
　　1. 单纯部分性发作起始，继有意识障碍
　　2. 开始即有意识障碍
　（三）部分性发作发展成全身强直-阵挛性发作
二、全身性发作（全面性、普遍性）：惊厥性或非惊厥性
　（一）非惊厥性发作
　　1. 失神发作
　　2. 不典型失神发作
　　3. 肌阵挛发作
　　4. 失张力性发作
　（二）惊厥性发作
　　1. 强直-阵挛性发作
　　2. 强直性发作
　　3. 阵挛性发作
三、未分类癫痫发作

一、部分性发作

从功能定位来说，部分性发作的表现应取决于被损害的皮质部位，但因为脑的功能性定位仍然是不够精确的，所以从发作症状推断解剖起源部位不一定完全正确，而且癫痫性表现所反映远离主要病灶传播的功能障碍和病变所在区一样多或更多。因此精确定位完全依靠临床表现是不够的，尚需借助于脑电图和影像学的发现。

（一）单纯部分性发作

发作时意识无障碍。发作时及发作间脑电图放电局限在症状对侧皮质的相应区域。

1. 运动症状　起始为身体各不同部位的重复阵挛或强直动作，运动皮质中身体大的代表区，如面、手最常犯，这种发作局限而不扩展，称为局限性运动发作；病变在运动区或其邻近额叶。当病变放电沿中央前回分布区顺序扩散，临床上阵挛症状进展至肢体其他部分，例如自一侧拇指沿手指、腕、肘、肩部扩展，这种发作称为Jackson癫痫；病变在运动区。常见额叶皮质发作放电激活了多数

表22-8-3 癫痫和癫痫综合征的分类

一、和部位有关的（局部性、局灶性、部分性）癫痫和癫痫综合征
　（一）特发性，起病和年龄有关的癫痫
　　1. 具有中央-颞部棘波的良性儿童期癫痫
　　2. 具有枕区放电的良性儿童期部分性癫痫
　　3. 原发性阅读性癫痫
　（二）症状性癫痫
　　1. 儿童慢性进行性部分连续性癫痫
　　2. 有特殊促发方式的癫痫综合征
　　3. 颞叶癫痫
　　4. 额部癫痫
　　5. 顶叶癫痫
　　6. 枕叶癫痫
　（三）隐原性
二、全身性癫痫和癫痫综合征
　（一）特发性，起病和年龄有关
　　1. 良性家族性新生儿惊厥
　　2. 良性新生儿惊厥
　　3. 良性婴儿期肌阵挛性癫痫
　　4. 儿童期失神癫痫
　　5. 青少年期失神性癫痫
　　6. 青少年期肌阵挛性癫痫
　　7. 觉醒时有全身强直-阵挛发作的癫痫
　　8. 其他未下定义的全身性特发性癫痫
　　9. 特殊促发方式发作的癫痫
　（二）隐原性或症状性癫痫，按年龄顺序排列
　　1. West综合征（婴儿痉挛症）
　　2. Lennox-Gastaut综合征
　　3. 具有肌阵挛-起立不能发作的癫痫
　　4. 有肌阵挛性失神发作的癫痫
　（三）症状性全身性癫痫及癫痫综合征
　　1. 无特殊病因
　　　（1）早期肌阵挛性脑病
　　　（2）婴儿早期癫痫性脑病伴抑制爆发的脑电图
　　　（3）未列于上述的其他症状性全身性癫痫
　　2. 特异性综合征
三、未能判明为局灶性或全身性的癫痫和癫痫综合征
　（一）既有全身又有局灶发作
　　1. 新生儿发作
　　2. 婴儿期严重肌阵挛性癫痫
　　3. 发生于慢波睡眠时有持续性棘-慢波的癫痫
　　4. 获得性癫痫性失语
　　5. 未列于上的其他不能确定的癫痫
　（二）没有明确的全身或局灶特征的癫痫
四、特殊综合征
　　和某些情况有关的发作：
　　1. 发热惊厥
　　2. 孤立的发作或孤立的癫痫状态
　　3. 仅出现于急性代谢或中毒情况的发作

肌群，产生了复杂的旋转运动，例如眼、头或身体转向一侧，偶然造成全身向一侧旋转，往往是转向病变放电的对侧，故认为有定位价值，此称为旋转性发作。当一侧上肢外展，肘部半屈，伴有向该侧手部注目动作时，称为姿势性发作；病变多在辅助运动区。当语言区受到放电影响，可出现言语突然停顿，也见喉部发声，不自主重复单音或单词，称发音性发作。

在较严重的单纯部分性阵挛或强直性运动发作后，发作部位可能遗留下短暂的瘫痪，一般持续数分钟至数小时，称为 Todd 瘫痪。如该处原已有瘫痪，也可有暂时性加重。

2. 感觉症状　有体觉和特殊感觉症状两类。体觉发作主要源于皮质中央后回感觉区或与之有联系的部位病变，可表现为麻木感、针刺感、触电感等感觉异常，多见于身体感觉代表区较大的部位，如口角、舌部、手指或足趾。偶然也有缓慢扩散，犹如 Jackson 癫痫者。

特殊感觉可有视觉性发作，表现为不成形的闪光，也有结构性视幻觉，包括人物、景色等。病灶在枕叶。听觉性发作，可以是简单的噪音到高级复杂的音响等。病灶在颞叶外侧面或岛回。嗅觉性发作，往往为难闻或不愉快的气味。病灶在额叶眶部、钩回、杏仁核或岛回。味觉发作，可从简单的咸、酸、苦、甜到复杂的金属味。病灶在杏仁核或岛回。还有眩晕发作，包括坠落感、漂动感，或旋转感。病灶在岛回或顶叶。

3. 自主神经症状　常由于发作影响近正中的颞叶及额叶投射到丘脑下部及脑干的边缘结构而致。包括上腹部有气上冲感或不适感。呕吐、苍白、潮红、出汗、竖毛、瞳孔散大、心律不齐、肠鸣或尿失禁。

4. 精神症状　当发作放电波及边缘系和相关皮质时可发生。这些症状很少单独发生，多见于伴有意识障碍的复杂部分性发作。其表现包括遗忘症，常见有熟悉感、生疏感及强迫思维。认知障碍如梦样状态、时间失真感、超然感或人格解体。情感发作如恐惧、暴怒、极度愉快或不愉快等。错觉如视物变大、变小或变形，听音变强或变弱；也可感自己的肢体大小及重量改变。复合幻觉性发作，可见成形的幻觉，如风景、人物、言语或音乐。

（二）复杂部分性发作

部分性发作有意识障碍者则属此。约 40% 的癫痫病人经历过有意识障碍的复杂部分性发作。这种发作起源于边缘系统某些结构的异常放电，特别是海马、杏仁及其联系，当然，不同病例各有其最先放电的局灶部位。正是因为受牵涉的有许多结构并各有其特异的功能，所以把它称为复杂部分性癫痫。现已明确，复杂部分性发作与颞叶发作、精神运动性发作及边缘性发作并非同义词，后几种标明有更特殊的解剖所指，且可涉及近正中颞叶边缘结构的单侧激发所致的无意识障碍的发作症状。

复杂部分性发作有时可以单纯部分性发作起病，然后有意识障碍。这种起病的单纯部分性发作表现即为先兆，可以是各种幻觉，包括嗅觉、听觉或味觉等；或为精神症状，特别多见的是熟悉感、生疏感、视物变形等错觉。因复杂部分性发作常源于近中颞叶边缘区，故常见自主神经先兆。复杂部分性发作有嗅觉先兆者称钩回发作。以后，病人失去了与环境有意识性接触，病人可停止原来进行的活动，出现一些无目的的动作称自动症（automatism）。自动症可分为：①口咽自动症，表现为咀嚼、吞咽、吸吮、咂嘴声等，推测影响了杏仁核；②行为自动症，表现为犯病前所进行的动作的继续，如徘徊、出走、摸索、脱衣、解扣、扯衣、奔跑等无意义动作。有时甚至自动驾车外出而违反交通规则，甚或出现车祸。有时病人对口令还有反应，提示尽管在发作状态，但还残留与周围环境有关的能力。某些型式的复杂部分性发作，病人出现肢体的不规则扑打动作、尖叫、倒地、或奇特的行为，因而常不易和癔病相鉴别。复杂部分性发作持续约数秒至数分钟，随之有意识模糊及对发作的遗忘，但对其先兆尚能回忆。常见发作后顺行性遗忘及自动症，当发作始于优势半球时还可见失语。在不常见的持续或反复的复杂部分性发作，发作后顺行性记忆障碍能持续几小时至数天。这种病人在发作间歇期和发作期的脑电图上可见颞叶或额颞区有单侧或双侧棘波、尖波或慢波放电。

（三）部分性发作继发全身性发作

单纯和复杂部分性发作均可进展成继发的全身强直-阵挛性发作，出现意识丧失及全身抽搐。全身发作可紧接着部分性发作出现，也可在好几秒或 1～2 分钟后发生。一些病人，特别额叶病变的部分性发作经常泛化，若泛化始于脑的静区，则此种部分性发作的起源常易被病人及观察者所忽略，因为他们只有全身性发作而没有明显的局部发作阶段。这类病人与原发性全身发作很难鉴别。发作后局灶性或定侧体征或症状，例如反射不对称、局部乏力或失语可提示为部分性发作。

（四）部分性综合征

1. 具有中央-颞部棘波的良性儿童期癫痫　又名良性中央回癫痫。这是一种家族性疾患，男性多见。典型的表现是部分性发作以口周或舌部感觉异常开始，并有面部运动症状，也可有其他体感症状，可进展成全身强直-阵挛性发作。常在白天为单纯部分性发作，晚上全身性惊厥。出现于3～13岁之间（高峰9～10岁），15～16岁前恢复。发作期间在脑电图上，一侧或双侧中央-颞区有独立的棘波，随之以一慢波，可由睡眠诱发。不伴发神经缺损，对药物治疗反应好。

2. 具有枕区放电的良性儿童期部分性癫痫　多在儿童期间青春期过渡时发病，发作始以视觉症状（黑蒙、光幻视、错觉或幻觉），常随之以一侧阵挛性发作或自动症。1/4病人发作后出现偏头痛性头痛。脑电图可在一侧或两侧半球枕或后颞区有阵发性高幅棘-慢波或尖波。青春期后可自行痊愈。

3. 颞叶癫痫　是最常见的慢性癫痫综合征，占成人癫痫的40%。发作可以是单纯部分性、复杂部分性、或继发全身强直-阵挛性发作，或合并出现。其临床特征为有自主神经性或精神性症状及某些感觉（如嗅觉或听觉）现象的单纯部分性发作，最常见的是一种上腹部一股上冲的感觉。活动常中断，接着为口咽自动症的复杂部分性发作。随后常有其他自动症。常出现发作后意识模糊。发作后可有遗忘。逐渐恢复。病变主要犯正中颞边缘结构，最常见是海马硬化。脑电图上常显示一侧或双侧前颞独立的棘波。此病药物治疗困难，手术切除可消除。

4. 部分连续性癫痫（epilepsia partialis continua）　也称Kojewnikow综合征。常见于成人严重脑损伤后，例如缺氧或卒中，偶也见于肿瘤。幼儿原因不明的一侧慢性炎症（Rasmussen综合征）中也见之。持续的局限性运动发作常反映广泛而多发的病变。主要表现为部分运动性发作，通常很局限，常在出现躯体运动发作的同一部位较晚时见肌阵挛，脑电图可见局灶的阵发性异常。

二、全身性发作

（一）失神发作

失神发作为短暂意识丧失，其特点是突然起病，中断正在进行的活动，茫然呆视，可能有双眼短暂上翻，若病人正在说话，则可变慢且中断；如正在走路，可突然站立不动呆若木鸡；如正在进食，则食物在送往口里的途中突然停止。与之说话往往无反应。有些病人当和他说话时可使发作流产。发作持续数秒至半分钟，然后和开始一样迅速消失。有些病人可出现眼睑、口角或其他肌群的阵挛性动作，其程度可由不易觉察的动作到全身肌阵挛性跳动。手中所持之物可以跌落。有的病人发作时可有维持姿势和四肢的肌肉张力减低，导致头下垂，偶有躯干前倾、双臂下坠，甚或跌倒。在较长失神发作时，可发生自动症，如舔舌、吞咽、抚弄衣服或无目的地行走，此时与复杂部分性发作的鉴别较为困难。失神发作结束时，病人对环境的意识很快恢复，通常不存在发作后意识模糊。

典型失神发作几乎总是始于神经系统其他方面正常的幼儿，常有强烈的遗传因素，很少首发于成人。当诊断治疗之前，此种短暂发作每天可达数百次或更多，故又称密集性癫痫（pyknolepsy）。典型失神对合适的药物治疗反应良好。约有1/3病人在青少年时摆脱了这种发作性疾病，罕有致残，另1/3仍连续有失神发作，还有1/3病人同时有全身性强直-阵挛性发作。

典型失神发作的脑电图具有特征性，发作间歇期可见短暂3Hz棘-慢复合波及多棘-慢复合波，同步见于各导联中，但只有持续数秒以上时，对失神发作的诊断才有临床意义。发作间歇期脑电图的背景节律是正常的。

不典型失神发作　与典型失神发作相似，但同时存在其他类型的全身性发作，如强直性发作，肌阵挛性发作或失张力性发作。起病和停止均非突然。脑电图活动在发作期有2或4Hz的棘-慢波放电，较不规则和不对称，发作间的背景活动往往不正常。这种发作常常发生在有其他隐匿的神经系统功能障碍的儿童中，对药物治疗不敏感，且可损害正常功能。

（二）肌阵挛性发作

为面部、躯干及肢体突然、短暂、反复、电击样肌肉收缩，有时仅涉及个别肌肉或肌群，无意识障碍。大部分发生在入睡或将醒觉时。正常人入睡时出现单个的肌阵挛性跳动常属生理情况，不应视为癫痫发作。持续发作则以全身强直-阵挛性发作而终结。肌阵挛性发作可出现于某些罕见的原发性全身型良性遗传性癫痫疾患，例如青少年肌阵挛性癫痫（前冲性小发作），则对药物反应良好。发作时脑电图为多棘-慢波，或有时为棘-慢波或尖-慢波。有许多由脊髓、小脑、脑干等病变所引起的肌阵挛性跳动和动作性阵挛不能诊断为癫痫发作。

（三）全身强直-阵挛性发作

全身性发作中最常见的是强直-阵挛性发作，

也就是所谓大发作，至少见于80%癫痫病人。这些发作中有些可能是原发性全身性发作，也有些是继发于部分性发作的全身性发作。有些原发性全身性发作病人经历一种含糊的、描述不清的预兆，但大多数意识丧失前无任何先兆。发作时突然发生肌肉明显的强直性收缩，当影响到呼吸肌时就发出尖叫，意识丧失而倒地，常造成外伤，躯干和肢体呈强直伸展，因抑制了呼吸，故出现面色青紫。此强直期持续不同时间后转为反复同步阵挛性肌收缩，1～2分钟后发作结束，病人全身松弛，意识仍然不清。发作期间自主神经活动过度，血压突然上升，体温升高，口吐白沫，二便失禁，舌常被咬破而口吐血沫。偶尔全身惊厥发作仅表现为强直或阵挛。

发作后嗜睡或意识模糊可持续数分钟，偶有数小时或更长。在此期间病人意识渐恢复，并感疲惫、头痛、全身酸痛。少数病人仍有一段时间的定向力不佳。发作后对发作不能回忆，有时可出现逆行性遗忘。真正的全身强直-阵挛性发作不会见局灶或一侧性发作后的症状。全身强直-阵挛性发作可见于儿童及成人，不如失神发作频繁，可一天一次到三个月一次，偶尔数年一次。脑电图于发作前为广泛多棘-慢复合波或3Hz棘-慢复合波爆发，发作时先波幅突然降低，呈对称性低波幅20～40Hz节律，持续1～3秒，其后为同步性单一节律的10Hz活动，波幅渐增高，频率变快，呈棘波节律。约10秒后逐渐变慢。发作间为多棘-慢波或棘-慢波，有时尖-慢波放电。

（四）失张力性发作

主要见于儿童。表现为突然、极短暂的肌张力丧失，可以是部分肌肉，导致头下垂等，较严重时全身肌张力消失则跌倒于地，称为跌倒发作。头和躯干的姿势性张力突然丧失可致外伤，如脑震荡、骨折等。失张力发作可一日数次，对药物治疗反应差。发作时脑电图为多棘-慢波或平坦或低幅快活动。发作间为多棘-慢波。

（五）全身性癫痫综合征

1. 婴儿痉挛症（infantile spasm） 也称West综合征。通常West综合征由特征性三联征所组成：婴儿痉挛、精神发育停滞及高幅失律，有时可三者缺一。痉挛可为屈曲性、伸展性、闪电般或点头样，但大多数为混合性。起病高峰年龄为4～7月之间，一般在1岁以前，男孩多见，预后通常较差。症状性组可以前有脑损伤征，或有已明确的病因；特发性组较少见，特征为无脑损伤的体征，也无明确的病因。预后不良，特发性组若早期治疗而无精神障碍及以后不发生癫痫则预后较好。脑电图主要为高幅失律，可见高度紊乱背景，不规则的高波幅慢波、棘波和爆发性抑制。

2. Lennox-Gastaut综合征 见于1～8岁儿童，为儿童脑弥散或多发性病变所致的非特异性癫痫症。发作是多形式的，包括不典型失神发作、强直性发作、失张力发作、肌阵挛发作、全身强直-阵挛性发作等。脑电图见背景活动异常，不规则1～2Hz棘-慢波或尖-慢波。一般有精神发育不全。发作难以控制，预后不佳。

癫痫状态

或称癫痫持续状态，系指频繁而持续的癫痫发作，形成一种固定而持续的状态。若不伴意识障碍，这种连续发作至少持续30分钟以上方能归于癫痫状态。各种发作类型均可产生癫痫状态，包括全身强直-阵挛性发作、部分性发作、失神发作等。其中以全身强直-阵挛性癫痫状态最为常见，也是死亡率最高的严重类型。主要表现为一次接一次反复的全身强直-阵挛性发作，间歇期意识并不恢复。每次发作持续1½分钟，随着癫痫持续时间延长，间隔缩短，频率增加。研究提示，70%～80%的强直-阵挛性癫痫状态其发作起始为部分性。常见于急性脑损害，如脑梗死、脑炎、脑膜炎、头伤等，也可由发作未控制病人撤停抗癫痫药物所致。单纯部分性癫痫状态发作时意识保留，可表现为部分运动、感觉或内脏发作。复杂部分性癫痫状态罕见，精神症状是其主要表现，并有自动症行为，可反复发作，或持续的精神异常或意识障碍，脑电图上颞叶有发作性放电。失神状态（也称棘波木僵）的主要表现为各种程度精神模糊，特征性的脑电图变化为弥散性棘-慢波放电。后两种非惊厥癫痫状态的诊断最主要的依据是脑电图变化。

第四节 诊断和鉴别诊断

癫痫的诊断首先要确定是否为癫痫，因其牵涉到需要长期治疗，误诊会给病人的生活和工作带来许多问题。其次要尽可能寻找可治的病因，以便及时根治。最后要明确癫痫发作类型，以选择合适的治疗药物。

一、病史

癫痫病人诊断中病史十分重要。首先要让病人尽量回忆发作有关情况，特别是对其先兆的描写以

及起始的感受。由于许多发作中，病人事后不能回忆，故要向目击者了解发作的全过程，注意了解发作起始、发作的环境，如白天还是晚上，发作时程，发作频率，有无肢体抽搐和大致顺序，有无怪异行为和精神失常。通过病史，了解病情是否符合癫痫的基本特征如突发性、短暂性和反复性。

既往史和发育史对病因诊断帮助很大。应了解围生期情况、新生儿期、神经系统发育、头部外伤等方面的情况。家族史可以帮助了解遗传因素。

二、临床检查

癫痫病人查体大多不能发现明显异常，但细致检查可提供重要的病因学资料。如齿龈增生常是慢性苯妥英钠治疗的结果，头部伤痕可能是颅脑外伤的后果；皮肤检查可发现皮脂腺瘤（结节硬化）、面部葡萄酒色痣（颅面血管瘤，Sturge-Weber 病）、皮下结节及牛奶咖啡斑（神经纤维瘤病）；神经系局限体征提示为部分性发作。

三、实验室检查

最重要的是脑电图检查，它非但可以发现特征性的棘波、棘-慢波、尖波、阵发性异常等而有助于确诊癫痫外，还可以区别发作类型和明确病灶部位。然对脑电图记录解释不确切也会带来诊断问题，一些棘波样脑电图可以是正常的，2％的非癫痫人群可以有异常的癫痫样棘-慢复合波，但从不会发展成癫痫。相反，20％的癫痫病人在发作间常规脑电图并不显示痫性异常。而且抗癫痫药的使用也可使癫痫病人的发作间脑电图趋向正常，所以脑电图结果必须紧密结合临床，综合分析，方能获较确切的结论。

癫痫发作间脑电图异常可以帮助决定癫痫的发作类型。局灶的棘-慢波放电或慢波提示部分性癫痫，良性中央回癫痫可以由脑电图上出现特征性中央-颞区棘波而确诊。双侧同步脑电放电能在局灶病变（继发双侧同步）中见到，特别是额叶，这样的活动更常提示为一全身性癫痫疾患。典型的失神发作可见规律的 3Hz 棘-慢复合波放电，其起始及终止均突然而无发作后脑电图改变，这种波型可和见于 Lennox-Gastaut 综合征中的棘-慢波放电（2.5Hz 或更少）相区别。

为提高癫痫脑电图异常的阳性率，常用过度换气（特别用于失神发作）、闪光刺激（主要用于光敏性癫痫）及睡眠（包括缺睡）诱发，但对其结果的解释宜谨慎，因为正常人在这些方式的诱发下也可见到某些异常。例如过度换气在儿童及一些成人可出现类似棘-慢复合波放电；闪光刺激在正常人及药物或酒精戒停病人可出现面肌的光肌源性反应；睡眠及唤醒时一些正常尖波易被误为痫性棘波。为了解某些深部近中颞区病变，除一般头皮电极外，还可用某些特殊电极，如鼻咽电极、蝶骨电极、深部电极等。为获得更多的阳性机会，现代已开展 24 小时动态脑电图检查，病人可以自由活动，记录到的是病人自然条件（包括睡眠）下的脑电图。另可用闭路电视/脑电图，非但可以持续记录脑电图，还可观察到临床发作情况，故对癫痫的分型也有很大价值。

四、影像学检查

癫痫诊断肯定以后，需进一步明确病因，除一般血常规、血糖、脑脊液等检查外，影像学检查如 CT、磁共振成像、脑血管造影等对明确病因有很大帮助，可以发现占位性病变、脑血管病变、脑萎缩、先天异常、结节性硬化等。近年来还有用 PET（正电子发射断层扫描）检查复杂部分性发作患者，发现癫痫灶在间歇期葡萄糖代谢减低，发作时增加。另一种单光子发射断层扫描（SPECT）可以显示致痫灶在间歇期时脑血流减低，发作时血流增加。

五、鉴别诊断

1. *晕厥* 主要表现是发作性晕倒，意识丧失，特别伴有惊厥性运动者易与癫痫混淆。血管迷走性晕厥发作多见于虚弱或血管神经功能不稳定的人，常因长时间站立在炎热、拥挤的环境，疼痛、看见血或受惊吓而发生。也有发生在排尿（排尿性晕厥）、咳嗽（咳嗽性晕厥）、用力或奔跑（心源性晕厥）中。在老年人中，晕厥常继发于心血管问题，如 Adams-Stokes 综合征、心动过速或直立性低血压。在儿童可见于迷走张力过高、胃食管返流、屏气发作、偏头痛等。晕厥起病和恢复均较缓慢，发作前常有眼前发黑、头重脚轻、面部短暂发红，随之苍白、出汗、心慌等。一般罕见肢体抽搐、舌咬破或尿失禁。发作时检查可有血压下降、心动较速、脉弱、面色苍白、出汗等。鉴别时除作脑电图以排除癫痫外，还应作心电图、超声心动图等检查。

2. *癔病* 也即所谓假性发作。发作前常有情绪因素，多见于青年女性。发作的特征是症状多样化，表现为非解剖学分布的，如抽搐可从一只手扩

展到另一只手，而不是影响到邻近同侧的面部和腿部，四肢都抽搐，但没有真正的意识丧失，无二便失禁及舌咬破，在抽搐时常会避开危险场合而不伤害自己。复杂部分性发作的精神异常表现因系颞叶深部放电，头皮表面脑电图常可正常而被误为癔病。一般后者发作时间较长，历时数十分钟至数小时，暗示治疗能终止发作。根据发作特点和脑电图改变可资鉴别。困难时可用录相/脑电图监测可获正确诊断。

3. 短暂性脑缺血发作　由动脉粥样硬化引起的短暂性脑缺血发作多发生在老年人，常可见到高血压、糖尿病等危险因素。为一过性神经系统功能改变，表现多为负性（即抑制性）症状（如感觉缺失、麻木、视野缺损、瘫痪等）。而由局灶性发作所致的神经功能障碍常是正性（即刺激性）症状（如抽搐、感觉异常、视物变形或幻觉等）。前者发作时间长，脑电图无癫痫波等可以区别。

4. 偏头痛　偏头痛的视觉先兆和其等位症状如轻偏瘫、麻木、失语等无头痛的表现可和癫痫混淆，极少数癫痫病人以头痛发作为主要表现也需和偏头痛鉴别。一般偏头痛的先兆或其他表现持续时间长，发作时脑电图无癫痫波出现，偏侧头痛发作时压迫同侧颈动脉头痛可缓解则可诊断为偏头痛。偶有偏头痛和癫痫并存的情况——偏头痛-癫痫综合征，使两者鉴别增加了困难。

5. 睡眠障碍　夜间发作的复杂部分性癫痫还要和睡眠障碍中的梦行症、夜惊、梦魇等区别，除病史外，脑电图特别是动态脑电图测定是鉴别的重要手段，氯硝西泮、地西泮等苯二氮䓬类药物对睡眠障碍较好也可有助诊断。还要和睡眠中周期性腿动、发作性睡病等鉴别。

第五节　癫痫的防治

一、癫痫的预防

癫痫的预防十分重要。一些遗传性疾病引起的癫痫，可以通过近代科学进行产前诊断，采取措施，避免这类患儿的出生。由于癫痫有一定的遗传性，因此应禁止双方均有癫痫病者，或均有癫痫家史者，或癫痫患者择偶时对方脑电图有痫样放电异常者结婚，如已结婚者应禁止生育。产伤是儿童癫痫的常见原因，因此避免围生期损伤是降低癫痫发生率的重要措施。积极预防和及早治疗各种已知致痫因素，如颅脑外伤、脑部感染性疾病、脑血管疾病等，可以降低癫痫发生率。严重或频繁的高热惊厥，约有15%左右转变成癫痫，这些患儿应给予预防性抗癫痫药物，直至5岁为止，这样可以减少高热惊厥造成的脑损伤，也就减少了癫痫的发生率。

二、癫痫的药物治疗

癫痫治疗的目标是去除发作的原因，控制发作及处理由癫痫发作所造成的神经精神系统功能障碍。如果癫痫发作是由脑部肿瘤、血管畸形或囊肿所引起，则手术切除可消除发作。如发作由中毒、代谢、感染及血管病变所致，则行内科治疗发作也可停止。在大部分慢性反复性癫痫发作，常不能找到可治病因，所以就需要针对发作进行药物治疗。

（一）抗癫痫药物的药代动力学

晚近癫痫药物治疗的进步，部分原因归功于新抗癫痫药物的问世，更重要的原因或许是对发作类型、各种抗癫痫药物作用范围，以及对抗癫痫药物药代动力学的了解。在抗癫痫药品种十分有限的条件下，对其药代动力学知识的掌握，使能更好地发挥其作用，就显得更为重要了。

1. 抗癫痫药的吸收和分布　所有口服的抗癫痫药吸收都很好，但药物的剂型、进餐、胃肠道生理等均可影响吸收，还有人体间的个体差异。苯妥英和安定虽可肌肉注射，但由于吸收不规则且不稳定，并易在肌内沉积而产生刺激，故已摒弃。苯巴比妥肌注吸收虽快，但对治疗癫痫状态仍然过慢而不宜。丙戊酸在儿童癫痫状态时可用于灌肠。可供静脉注射的抗癫痫药有地西泮、苯妥英、氯硝西泮及苯巴比妥，均可用于治疗癫痫状态。

大多抗癫痫药经吸收入循环后即与血浆蛋白迅速结合，其结合率依次为丙戊酸、苯妥英、卡马西平、苯巴比妥、氯硝西泮、扑米酮及乙琥胺。抗癫痫药只有其游离部分（未结合部分）才能通过血脑屏障进入脑内而发挥抗癫痫作用。游离部分的量取决于血浆蛋白结合的百分率，如苯妥英为总浓度的10%，丙戊酸为10%以下，等等。因此，血浆蛋白的变化会影响蛋白结合率高的抗癫痫药游离成分，如新生儿及早产儿血浆蛋白低、肝病时血浆蛋白也降低，此时游离浓度增高。

2. 抗癫痫药的代谢和排泄　所有抗癫痫药均在肝中代谢，由各种微粒酶代谢成有或无药理活性的代谢产物，有药理活性的代谢物如扑米酮的苯巴比妥，卡马西平的环氧化物等。苯妥英在有效范围血浓度时，其代谢是饱和的，也即在血浓度增高

时，代谢率并不成比例地增加，其排除量也是固定的。因此苯妥英的加量宜以小剂量增加，并用血浓度监测。

除苯巴比妥及扑米酮较多以原型从尿中排出外，其他抗癫痫药从尿排出仅<5%～20%。

3．血浆半衰期　抗癫痫药的血浆半衰期可以决定达稳态血清水平所需时间及停药后药物完全排除所需的时间，因此可以估计药物应用的频数及每次应用的间隔。达稳态时间一般为5～7个半衰期，也取决于血浓度，高浓度时延长，低浓度时缩短。

4．血药浓度测定　抗癫痫药物治疗时测定其血水平是一项重要措施，它对用药剂量、毒性反应及药物的吸收、排泄的确定有很大价值。药水平在个体之间及个体本身有很大差异，测定时最有用的是其稳态水平，也即吸收量和排出量平衡时的水平。

总血清水平测定包括与血浆蛋白结合的药物和游离（非蛋白结合）的药物，虽然游离药物对身体的组织摄取或代谢有活性作用，但总水平因能提供和游离水平一致的关系，所以为大多数临床目的已足够。特别对非高度蛋白结合（<75%）的药物，或游离浓度和总浓度比例相对稳定的药物、总水平的监测仍十分有用。游离浓度的测定对蛋白结合很高的药物是有用的，特别在某些病人血清抗癫痫药浓度很高，但仍有发作，而无任何药物副作用，这可能是血清蛋白结合率高于预期值，而游离药物浓度却在有效范围之下，此时必需要测定游离浓度才有用。某些药物也可测定唾液中药水平，可相当于游离水平。

表22-8-4　6种第一线抗癫痫药的药代动力学资料

	达峰时间（h）	蛋白结合率（%）	半衰期（h）	达稳态时间（d）	有效血浓度（μg/ml）
卡马西平	2～6	80	12	5～14	4～12
苯妥英	3～12	90	24	7～11	10～25
苯巴比妥	6～18	40～60	96	14～28	15～40
扑米酮	2～4	<20	12	14～28	5～15
乙琥胺	2～3	低	40	6～14	40～100
丙戊酸	1～4	80～94	14	3～6	50～100
氯硝西泮	1～2	50	30	5～14	0.01～0.05

血水平范围对监测苯妥英、卡马西平、苯巴比妥和乙琥胺最为有用，而对丙戊酸、扑米酮或苯二氮䓬类则很少有助，因为它们的血水平和脑中水平、药剂学作用及受体结合无很好关联。

在肯定血药浓度监测的重要作用的同时，也要注意到：①抗癫痫药监测仅作为改变治疗的一个指南，不能替代临床判断；②期望的有效水平仅是一个平均量，每个病人都有其个体最佳剂量；③监测的血样应取自一日中的同一时间，否则其数据会引起误解。

5．药物相互作用　抗癫痫药物常和其他抗癫痫药或别的药物同用，它们之间有许多相互作用，这些相互作用有时有重大的临床意义。这些相互作用的主要机制如下。

（1）肝酶诱导：许多抗癫痫药诱导肝酶，这种诱导可增加诱导药物本身及其他药物的清除，从而可使同用的药物血浓度下降。苯妥英、卡马西平及苯巴比妥均为有力的酶诱导药物，卡马西平还有自身诱导作用。

（2）竞争性代谢抑制：如果数种药物共同使用代谢系统，可出现竞争性代谢抑制；也可因药物抑制肝微粒酶，致减低另一种药物的代谢，结果药物清除减少，血浓度增高。

（3）蛋白结合竞争：高度蛋白结合的药物和其他药物竞争结合位点，联合治疗的结果可减低结合，从而使游离部分增加。

相互作用的出现，可增加药浓度而出现中毒，或减低药水平而影响疗效，故在可能情况下应尽可能用单药治疗。

6．年龄对药物代谢的影响　计划药物治疗时年龄的因素必须考虑。药物的代谢率在新生儿及老年人较儿童和成人为慢，肾的清除减少，因此药物的半衰期延长而游离药物比例较大。在儿童代谢率高于成人，因此半衰期缩短，需要频繁的剂量以达稳态水平。2岁以下小孩多药治疗时用丙戊酸所致的致死性肝功能障碍危险性高达1/500。老年人有充血性心力衰竭危险时最好不用卡马西平，因卡马西平会引起水潴留。巴比妥类及较小程度上苯二氮䓬类在儿童会产生可逆性运动过度及攻击性行为，以及在老年人产生意识模糊、激动及抑郁。

（二）抗癫痫药物治疗的一般原则

1．何时开始治疗　在开始抗癫痫药治疗前，首要的应有正确的诊断，误诊而给予长期药物治疗，会给病人带来一系列问题，所以不能轻率地开始，一般取决于下列因素：①癫痫的诊断必须明确；②需要估计反复发作的机会，进行性或结构性脑部疾病、脑电图上有明确的阵发性棘-慢波放电或频发而局灶棘波的病人、部分性发作、有神经系体征、精神发育迟缓或精神障碍等都有较高的复发率，应立即开始治疗；反之，如果单一的发作出现

时并无任何原因，其反复危险性小，最好推迟开始治疗；③在两次或更多次发作后，即便未发现病因，应建议治疗，除非每次发作间隙很长，比如说一年以上；④病人及其亲属对治疗的依从性也很重要，若依从可能不好通常不要开始，因为断续服药反有撤停发作的严重危险性；⑤部分病人存在明确的促发因素，就不那么迫切需要治疗了，比如儿童的热惊，成人的酒精或药物所致的发作；其他的促发因素如紧张、疲劳或光敏时，如果发作很少且以后能避免这些促发因素的话，最好不要进行药物治疗。

2. 抗癫痫药物的选择　癫痫病人尽管其病因、严重度、临床表现及病理生理情况各不相同，但这些对药物选择的影响很少，药物选择主要取决于发作类型（见表 22-8-5）。如果选药错误，则非但无效，反而可以加重发作，如苯妥英及苯巴比妥可加重失神发作。苯二氮䓬类药物一般作为第二线药物，其主要原因是该类药物能产生耐药性及镇静的副作用。有人认为原发性强直-阵挛性发作应首选丙戊酸，尤其合并失神发作者更为有效。不能控制的失神或肌阵挛性发作可合并用丙戊酸和乙琥胺。

表 22-8-5　不同类型癫痫发作的第一线和第二线抗癫痫药

发作类型	第一线药物	第二线药物
部分性发作(单纯及复杂部分性，以及继发全身强直-阵挛性)	卡马西平、苯妥英、苯巴比妥/扑米酮	氯硝西泮、丙戊酸、乙酰唑胺
全身强直-阵挛性发作	卡马西平、苯妥英、苯巴比妥/扑米酮、丙戊酸	氯硝西泮、乙酰唑胺
失神发作	乙琥胺、丙戊酸	乙酰唑胺、氯硝西泮
强直性发作	卡马西平、苯巴比妥、苯妥英	氯硝西泮、丙戊酸
失张力性及非典型失神发作	氯硝西泮、丙戊酸	乙酰唑胺、卡马西平、苯妥英、苯巴比妥/扑米酮
肌阵挛性发作	丙戊酸、氯硝西泮、乙琥胺	乙酰唑胺、硝基西泮、苯妥英
婴儿痉挛	ACTH、强的松、氯硝西泮	
Lennox-Gastaut 综合征	丙戊酸、氯硝西泮	乙酰唑胺、卡马西平

3. 坚持单药治疗　抗癫痫药传统的使用方法是先用一种药物，由小剂量逐渐加量；如发作继续，就加用第二种药物，逐渐增量；有的甚至一开始即采用两种药物，以冀达协同作用，或希望两种药物小剂量或可较一种药物大剂量更少产生中毒反应。国内有些单位将多种抗癫药配制成某种合剂。这些多药治疗可出现：①因多种药物治疗的总合作用而增加慢性中毒的机会；②因药物的相互作用引起中毒；③相互作用也可引起血浓度下降而减低疗效；④使以后选用药物的余地大为缩小；⑤增加病人的经济负担。

目前普遍的意见是用单药治疗，已用多药治疗的病人可用血药浓度监测来缩减非主要治疗药物，从而可以解决多药治疗所存在的问题。在确认单药治疗失败后，方可用第二种药物，但不能使用两种在化学结构上同类药物，更忌用两种以上药物联合治疗。

4. 换药原则　当一种药物经过一定时间应用确认无效，需要换另一种药时，宜逐步替换，即根据药物的半衰期及达稳态血浓度所需时间(一般 5～7 倍于药物的半衰期)，至少需 3～7 天作为过渡时间(递减旧药及递增新药)，以免因血中浓度不足而发作加频。

5. 药物剂量的调整及使用方法　一般开始剂量宜小，然后调整到既能控制发作，又不产生中毒反应为宜，也即达最小的有效量。有些药物初服时反应较大，需先试小量，例如卡马西平用 0.1g/日，丙戊酸用 0.15g/日，氯硝西泮用 0.5mg/日，扑米酮用 62.5mg/日，耐受后再缓慢增量。当病人发作频繁，需迅速达有效稳态浓度时，某些药物如苯妥英可先给一负荷量。调整时除临床观察外，血药浓度测定可作重要依据。

病人在发作期间仍应坚持不间断和有规律地服药，使药浓度一直处于有效范围内，以维持疗效。不规则服药往往是不能控制发作的主要原因。有人甚至认为，完全不服药比不规则服药或许还要安全。

合理安排服药次数，牵涉到既要保证疗效，又要简化病人服药次数，保证不致漏服。为此，根据药物的半衰期来简化服药方法、半衰期长者如苯妥英及苯巴比妥改为每日一次。丙戊酸半衰期虽不长，但晚近发现其有延迟作用，它的作用时间要比药物在血浆中存在的时间长得多，故也可日服一次。

6. 减量和停服　抗癫痫药需坚持长期服用。在最后一次发作后，仍需根据发作类型、原来发作频率、毒性反应大小和病人工作情况，再继续服 2～5 年，然后逐步停药。停药的过程，全身强直-阵挛性发作不少于 1 年，失神发作不少于 6 个月。原来药量较大者，停药所需时间较长。突然停药会招致癫痫状态。明确的脑部疾病、神经系统有阳性体征、精神障碍、持续存在的脑电图阵发性异常、部分性或混

合性发作均需延长停药时间。有些器质性病因的癫痫病人,往往需要终身服药。

7. 药物副反应及其处理 几乎所有抗癫痫药物都可能产生不良反应,因此医生在应用时需对此有所了解。用药之初与剂量有关的副反应如恶心、头晕等可用小剂量开始来避免。苯巴比妥及苯二氮䓬类药物所致之镇静、精神活动损害可随时间而减轻。药物引起的叶酸缺乏可补充维生素以克服之。每3~6个月测血常规以了解有无白细胞减低或粒细胞减少。血质不调、肝肾功能损害及严重的皮疹需立即停药。苯妥英常致美容方面的副作用,如多毛、牙龈增生、面容粗糙,故在年轻女性应避免使用。

(三)常用第一线抗癫痫药物

1. 卡马西平(carbamazepine) 卡马西平又称酰胺咪嗪,商品名有痛痉宁、痛可宁等,国外商品名得理多(Tegretol)。对部分性发作及全身强直-阵挛性发作有很好的控制作用。近年来有取代苯妥英趋势。成人日剂量为300~600mg,有时需要高达1200mg/日,儿童10~20mg/kg·d。成人日服2~3次,儿童3~4次。卡马西平作用为减少强直后易化,限制高频持续的反复点燃。一般口服吸收完全。药物一部分代谢成一种稳定的环氧化物,具有抗癫痫作用。卡马西平具有自身诱导作用,故使治疗复杂化了。主要副作用为皮疹、消化道症状、白细胞减少、共济失调等。严重副作用为再生障碍性贫血及粒细胞缺乏。卡马西平致畸性很小。

2. 苯妥英(phenytoin) 临床用其钠盐,国外商品名大仑丁(Dilantin)。其抗癫痫作用很强而没有镇静作用,对智能的影响轻微,故广泛用于癫痫治疗。成人日剂量200~400mg,儿童为5~8mg/kg·d,一般日服1~2次。作用为提高细胞膜电位和改变放电阈值,既降低重复放电,也降低爆发电活动。可防止钠离子流入和抑制强直后易化。口服吸收好,肌肉注射有刺激性且吸收不稳定,已废弃不用;静脉注射入脑快,可用于控制癫痫状态。苯妥英为饱和代谢药物,所以一旦用药血水平接近有效范围下限时,则剂量增加应限于每次50mg或更少。主要副作用为皮疹、消化道症状、齿龈增生、共济失调、复视、低血钙等。严重副作用为剥脱性皮炎、淋巴结肿大、粒细胞缺乏、系统性红斑性狼疮、精神症状等。由于苯妥英应用广泛,故临床报告致畸较多见。

3. 苯巴比妥(phenobarbitone, phenobarbital) 国外商品名鲁米那(Luminal)。虽有明显的镇静作用,但其抗惊厥作用更有力,故至今仍保留作为第一线抗癫痫药的地位。常用日剂量为30~150mg。由于其半衰期长,日服一次已足。作用为抑制痫性电活动的传导,升高发作阈限,还可增强GABA介导的抑制作用。口服吸收完全,可以肌肉注射,静脉注射,后者偶尔用于癫痫状态。主要副作用为镇静、皮疹、智力减退、共济失调等,在儿童可见矛盾性动作增多。严重副作用为剥脱性皮炎、紫癜等。苯巴比妥有致畸作用报告。

4. 扑米酮(primidone) 又称扑痫酮,国外商品名麦苏林(mysoline)。其抗癫痫谱和苯巴比妥相同。成人日剂量500~1500mg,儿童15~30mg/kg·d,一般日服2次。扑米酮的抗癫痫作用主要是由于转化成苯巴比妥。口服吸收完全。主要副作用和苯巴比妥相似。

5. 丙戊酸(valproic acid) 国外商品名敌百痉(Depakine)、Epilim。临床上用其钠盐或镁盐。是一种广谱抗癫痫药,80%~85%原发性癫痫的发作可以用丙戊酸完全控制。常用日剂量为600~1800mg,儿童30~40mg/kg·d。一般日服2次,虽然其半衰期较短,但因其有延迟作用,故有人推荐日服一剂以减少不依从。作用为抑制GABA转氨酶和谷氨酸脱羧酶,从而增加脑内GABA。另可直接增强GABA受体,也可减低脑内兴奋性神经递质——天门冬氨酸的浓度。口服后迅速完全吸收。主要的副作用为皮疹、胃肠道反应、共济失调、肥胖等;严重的副作用为肝毒性(主要是特异反应性,多见于幼儿多药治疗时)、骨髓抑制等。与苯巴比妥同用时会增加苯巴比妥的水平,从而引起镇静甚或昏迷。致畸作用主要是脊柱裂等神经管畸形。

6. 乙琥胺(ethosuximide) 国外商品名柴朗丁(Zarontin)。主要用于失神发作。常用量500~1500mg/d,儿童用量10~15mg/kg·d,日服药一次。作用为抑制反复传播和抑制皮质兴奋性通路。在胃肠道吸收迅速完全,糖浆更快。主要副作用为胃肠道反应、皮疹和精神症状,严重副作用为粒细胞减少。

7. 氯硝西泮(clonazepam) 国外商品名clonopin、Rivotril。主要用于肌阵挛性癫痫发作、失神发作,以及癫痫状态。成人常用量日4~6mg,儿童1~4mg。日1~2次。主要作用为调整对GABA的突触后反应,增强GABA介导的抑制作用。口服吸收好,体内分布也快,但由于明显的镇静作用及耐药性而限制了其作为长期口服治疗的用途。主要的副作用为嗜眠、共济失调、头晕及儿童

的行为改变。

（四）其他抗癫痫药物

1. 乙酰唑胺（acetazolamide） 又称乙唑酰胺。是一种非替代性磺胺药。主要作用是抑制存在于脑内胶质细胞和髓鞘的碳酸酐酶，结果引起二氧化碳水平的升高，且也阻滞氯及碳酸的膜传输，增加了经膜氯化物梯度，从而产生抗惊厥作用。口服吸收好，达峰时间2～3小时，80%～95%与蛋白结合并分布到含碳酸酐酶组织中去，在该处与酶主动结合。主要作为附加药物，用于治疗强直-阵挛性发作及非典型失神发作，常在经期性癫痫中作为间歇性治疗。常用剂量250～750mg/d，有效血水平为10～14μg/ml。毒副作用很少，少数见胃肠道反应、过敏反应。

2. 副醛（paraldehyde） 又称聚乙醛。主要用于治疗癫痫状态，其优点是很少引起呼吸及心血管抑制。可肌内或静脉注射，也可灌肠。当稀释或暴于日光下可分解，因此要新鲜配制，它和塑料性注射器有反应，需避免之。

3. 皮质类固醇药物（corticosteroids） 泼尼松龙、地塞米松或ACTH偶用于癫痫治疗，主要选用于婴儿痉挛。ACTH每日用20u，如无反应可加至30～40u，泼尼松龙成人开始用30mg/d。

4. 地西泮（diazepam） 俗称安定。主要静脉注射用于治疗癫痫状态。静脉注射在体内分布很迅速，1～5分钟即可在脑内达峰浓度。蛋白结合率高（约97%）。脑脊液及唾液浓度与血清游离浓度一致。其代谢产物N-去甲基安定有药理活性。地西泮及N-去甲安定的半衰期虽长，但日一次服用，因血浓度突然升高可引起不良反应，故应分次服用。在同时用酶诱导的抗癫痫药时，地西泮的半衰期可缩短。临床上很少以口服用作长期抗癫痫治疗。

（五）新抗癫痫药

近代抗癫痫药的发展，主要是通过改变脑内神经递质来实现其抗癫痫作用的，其中包括增强GABA介导的抑制、抑制兴奋性神经递质等。目前已用于临床的有下列几种。

1. 拉莫三嗪（lamotrigine） 国外商品名利必通（Lamictal)。其抗癫痫谱与苯妥英相似，作用时间较苯妥英为长。口服吸收好，为线性药代动力学。其最大优点之一是，不刺激或抑制药物代谢酶。作用机制是抑制兴奋性氨基酸-谷氨酸的释放及稳定神经元膜。它是通过抑制电压活化钠通道及可能钙通道而介导的。消除半衰期约一日，故日服一次或最多2次。它的半衰期可被酶诱导的抗癫痫药（如卡马西平）所缩短，而丙戊酸可延长之，故与后者同用时剂量宜小。未发现严重副作用，较轻的有头晕、复视、嗜睡、头痛、乏力及共济失调。主要用作附加治疗，近已用作单药治疗。

2. 氨己烯酸（vigabatrine, r-vinyl GABA） 国外商品名Sabril。是一种GABA-转氨酶的不可逆抑制剂，可阻止GABA的破坏，从而促进突触前GABA的储存。近也有发现其某些作用是通过对GABA摄取的抑制而实现的。它抑制发作的发展及扩散，还因为可以减低脑内兴奋性氨基酸的水平。用于治疗顽固性癫痫，包括复杂部分性发作、婴儿痉挛、Lennox-Gastaut综合征等。口服吸收迅速，非蛋白结合，半衰期为5～9小时，老年人延长。因其药效学作用很长，故日服一次已足。氨己烯酸的耐受性很好，治疗之初3个月，在50%病人见疲倦、恶心、头昏、头重、体重增加、共济失调、抑郁、行为改变等短暂副作用，其中以行为紊乱最为严重。

3. 加巴喷丁（gabapentin） 国外商品名Neurontin。是一种与GABA有关的氨基酸，能通过BBB，但它的作用机制并不涉及GABA。实验提示，它对大脑皮质和海马具痫性活动的发生部位所特有的新的结合位点有高度亲和力。动物受干扰GABA能神经递质的化学物所诱发的发作，加巴喷丁可以防止，也可消除声源性发作及反射性癫痫。它对顽固性部分性癫痫特别有效。口服吸收好，2～3小时达峰值，它不和血浆蛋白结合，也不在肝中代谢，故不诱导也不抑制肝药物代谢酶，从而不会和其他抗癫痫药产生相互作用，作为其他药物的附加治疗很理想。长期应用不产生耐受性，副反应很轻，仅见短暂的嗜睡、乏力，偶有共济失调、震颤及复视。唯一缺点是半衰期较短，需多次服用而不利于依从。

4. 奥卡西平（oxcarbazepine） 又称氧酰胺氮䓬。是卡马西平的衍生物，能代谢成有独立抗癫痫性质的代谢物——10，羟基酰胺氮䓬。对部分性发作有效。在服卡马西平有效而发生副作用的病人，本品是很好的替代品。口服吸收迅速完全。血浆蛋白结合率为68%，消除半衰期约20小时，故日2次已足。耐受性较卡马西平为好，少见酶诱导作用，故不大见相互作用。副作用少，尤嗜睡、头晕、疲乏等均较卡马西平少见。

5. 司替戊醇（stiripentol） 又称二氧苯庚醇。有GABA能作用，但非GABA促动剂。其抗惊厥

活力涉及GABA能机理的两个方面，即代谢性转氨基作用（对GABA-T的抑制）及突触体摄取GABA的被抑制，从而使脑内GABA浓度增高。可用于治疗部分性癫痫及非典型失神。其药动学为非线性者，与其他抗癫痫药有相互作用，主要是抑制细胞色素P-450而增高其他抗癫痫药水平。本药还有精神治疗作用。副作用和剂量有关，可见恶心、呕吐及嗜眠。

6.非氨酯（felbamate） 结构类似眠尔通。可消除超强电休克发作的强直伸展期及提高戊四氮的发作阈。对部分性发作起始的痫性发作有效，现用于儿童的Lennox-Gastaut综合征。作用机理不明，其抗惊厥作用主要可能通过作用于N-甲基-d天冬氨酸（NMDA）受体而介导的。在肝中代谢，消除半衰期14～22小时。和丙戊酸同用时非氨酯血水平增高，与苯妥英及卡马西平同用时则降低，非氨酯也可增高苯妥英、丙戊酸及卡马西平-环氧化物水平。轻微副作用为食欲下降和恶心等胃肠道症状及失眠。

7.氯巴占（clobazam） 又称氧异安定。国外商品名Urbanyl、Urbadom。类似安定，但抗惊厥作用强于安定，其代谢产物去甲氧异安定有抗惊厥活性。口服吸收完全，半衰期约18小时，血清蛋白结合率约85%。达峰时间1～3小时，达稳态6天，起效平均2.9天。大多作为顽固性癫痫的附加治疗，适用于全身强直-阵挛性发作、部分性发作、继发全身性发作、Lennox-Gastaut综合征、失神发作、婴儿痉挛症。对能口服的复杂部分性及失神状态也有效，能治疗经期性癫痫。口服吸收好，剂量10～20mg/次。镇静作用较少，最主要的问题是出现耐药性。

8.唑尼沙胺（zonisamide） 国外商品名Excegren。为磺胺类衍化物。作用机理不明，研究提示可能作用于电压依赖钠及T型钙通道。实验动物中它能防止超强电休克所致的强直性发作，提示治疗全身强直-阵挛性发作有效；也可升高动物点燃产生局灶性发作所需电流的阈限，故具防止部分性发作活力。也能治肌阵挛性发作、Lennox-Gastaut综合征。口服吸收好。半衰期长（50～68小时），故可日服一次。临床耐受剂量为5.2～12.5mg/kg，用6mg/kg·d时血浓度为20～30μg/ml，临床有效血浓度为10～70μg/ml。副作用轻，可见与剂量有关的眩晕、恶心、镇静、记忆力减退及食欲减退。

9.托吡酯（topiramate） 托吡酯是在化学结构上和其他抗癫痫药不同的替代单糖类。1986年用于治疗癫痫，作用机理为：①电压激活钠通道的状态依赖性阻滞作用；②在某些$GABA_A$受体上增强GABA的活性；③海人草酸/AMPA型谷氨酸受体的阻滞；④脑内碳酸酐酶抑制变弱。

托吡酯口服吸收快而好，1～4小时达峰水平。生物利用度≥80%，蛋白结合率仅15%，药动学为线性。代谢产物不具药理活性，以原药通过肾排泄，故肾损害时用量宜减少。t1/2为20～30小时，可日服一次。无酶诱导作用，和其他抗癫痫药少相互作用，但苯妥英的酶诱导作用可增加其清除。

托吡酶用于顽固性部分性癫痫的附加治疗，也可用于部分性继发全身强直-阵挛性发作。常用量200～600mg/d，开始用量50mg/d渐增。现也可用作单药治疗。副作用主要见于中枢神经系统，可见食欲不振、眩晕、感觉异常、失语、嗜眠、思维异常、意识模糊等，久用可自行消失。

三、癫痫状态的治疗

癫痫状态各型中以全身惊厥性癫痫状态最为紧急。这种发作由于肌肉强烈运动而产生了酸中毒；而且还有肾上腺素和去甲肾上腺素水平的急骤升高，促发了心律失常而造成骤死；持续发作的缺氧可造成脑细胞死亡。为避免严重持久的脑损害，不应任其持续1小时以上。

癫痫状态时脑能量消耗大量增加，惊厥时脑、心及肌肉间竞争氧，所以防止缺氧是首要的治疗。要保持呼吸道通畅，经常吸痰，避免吸入分泌物，吸氧。采血标本测定葡萄糖、血抗癫痫药浓度、电解质（钙及镁）、尿素氮，在确定无糖尿病后立即给50%葡萄糖50ml+维生素B_1 100mg，随之以生理盐水点滴维持之。

控制惊厥发作是最重要的措施。可先用地西泮10～20mg静脉注射，儿童用量为0.3～0.5mg/kg，速度不宜超过5mg/min，以防止呼吸抑制。地西泮能迅速进入脑部，故33%病人于3分钟内可停止抽搐，80%于5分钟内停止惊厥。脑部药水平起初很快上升，因其迅速分布于各器官和组织，因此许多病人在10～20min后脑及血浆浓度急剧下降，结果产生反跳而复现惊厥。为防反跳，在用地西泮后即予苯妥英钠13～18mg/kg静脉注射，速度不宜超过50mg/min，同时监测血压、心电图；必要时再重复7mg/kg。现也有用氯硝西泮，首次用量3mg（1～4mg）静脉注射，可在几分钟内获止痫效果，持续时间较地西泮为长，但此药对心脏及呼吸抑制作用较强。国外现也有用劳拉西泮（氯羟去甲

安定，lorazepam）0.1mg/kg 静脉注射（< 2mg/min)，此药对心脏及呼吸抑制较安定为弱。上述两药用后均可继之以苯妥英钠。另一种方案为用苯巴比妥 20mg/kg 静脉注射（< 100mg/min)，此药可引起呼吸抑制，需予注意。异戊巴比妥非麻醉剂量 0.5～0.75g 溶于注射用水 10ml 内缓慢注射（< 0.1/min)。

当以上方法均无法控制时，则可用全身麻醉，并用 EEG 监测以保证脑电异常活动的终止伴同运动发作的停止。

失神状态如能口服则早期可用乙琥胺或丙戊酸消除，丙戊酸直肠灌注可用于意识障碍病人；也可用地西泮静脉注射、继以丙戊酸。复杂部分性发作状态处理同全身惊厥性癫痫状态。

晚近，有人用苯妥英的前体药磷苯妥英（fosphenytoin）治疗癫痫状态。这是一种水溶性化合物，既可静脉注射也可肌肉注射，在体内能很快经酶代谢转化成磷酸及苯妥英，没有严重的心血管及呼吸不良反应。

昏迷中要经常吸痰，必要时作气管切开。高热可给体表降温，血酸碱度和电解质变化及时纠正。发生脑水肿迹象时，给甘露醇注射。疑有肺部感染者给广谱抗生素以防治之。癫痫状态完全控制后改口服抗癫痫药。

四、外科治疗

癫痫如果是由脑瘤、脑囊肿、脑脓肿等引起，那么切除病灶和其附近有病变的脑组织常可消除发作，或使它们易于得到控制。然而，有些癫痫病人即使用目前先进手段，也不能发现脑部可治性病变，而且经各种有效药物治疗均未能控制发作，那就应考虑癫痫的手术治疗了。因为长期发作（特别是全身强直-阵挛性发作）会影响病人的智能，从而干扰了其日常生活，病人还有受伤的危险性和骤死的可能性。手术治疗可提供一种较安全而有效的治疗方法，如选择指征合适，疗效可达 60%～80%。癫痫手术治疗的主要适应证为部分性发作，特别是颞叶源的复杂部分性发作，以及其他难治性癫痫。

近年来神经影像技术如 CT、MRI 等的发展，可查出脑结构性病理改变，使痫灶或致痫病变在手术前能达到精确定位。PET 及 SPECT 的应用，使结构性改变为阴性时能查出异常区。加上 EEG 技术上的改进（如蝶骨电极、深部电极、动态脑电图等），使定位更为精确，从而为外科切除提供了可靠的依据。

手术的目的是切除引起癫痫的致痫灶，阻断癫痫放电的传播径路，强化脑的抑制机制和切除有病变的组织。

目前治疗癫痫的外科手术有皮质切除术（切除局部癫痫灶），包括颞叶切除术、颞叶以外的皮质（指额叶、顶叶及枕叶）切除术，以及大脑半球切除术；胼胝体切开术（主要阻止癫痫放电传播）；脑立体定向手术（毁损癫痫灶、干扰传播途径及降低神经元兴奋性），主要毁损靶点为杏仁核、丘脑（前腹侧核、腹外侧核）、内囊、丘脑下部、Forel 区、壳核、苍白球、海马、扣带回、胼胝体等区。近年来还有使用慢性小脑刺激及迷走神经刺激来治疗癫痫，前者的疗效有待更多的临床应用和长期的观察来证实，后者在国内尚处探索阶段。

五、其他治疗措施

反射性癫痫可以用避免诱发发作的刺激而防止之，如光敏性可遮住一眼或戴色镜。有些单纯部分性发作可在开始时用强烈或疼痛刺激使之不扩散。当发作限于一日中某一特殊时间，则可调整药物使此时间达最高药水平，并让病人呆在家中最安全的环境中。

使病人处于正常活动，保证正规饮食、足够睡眠，减少不必要的紧张和感情冲动。戒烟，不饮酒及其他镇静剂，但如已过量饮酒或用镇静剂在突然撤停时也会诱发发作。

发作时的处理：全身强直-阵挛性发作时首先要防止自伤，扶病人卧床，衣服（特别是衣领）要松开，以使呼吸通畅，移开尖锐的物品，头避免撞击，将毛巾、手帕或外裹纱布的压舌板塞入臼齿间，以防舌被咬伤。发作过后头偏转以引流口腔分泌物，病人完全清醒前要有人一直在旁监护。除非病人过去从未发过、发作时间超过 10 分钟、意识恢复前又有发作、有外伤或呼吸困难，否则就地处理不需要送医院。在复杂部分性发作有自动症时不必强制约束，但要防止自伤或伤人，直到发作及发作后症状消失，病人能自行照顾为止。

六、癫痫病人的社会问题

癫痫病人一生中除了疾病反复发作、长期的药物治疗和频繁的医疗处理外，还面临着一系列复杂的社会问题。对癫痫病的根深蒂固的社会偏见和公众的歧视态度，随着人们对癫痫认识的加深，这种错误态度正在不断得到纠正，使癫痫病人在社会上

能得到公平的对待。其次，也要让病人正确认识自己的疾病，消除耻辱感和悲观心理、树立信心，使自己和正常人一样生活和工作。家庭的态度也是一个重要方面，家长常掩盖和过分保护，从而反使其癫痫子女滋生出行为异常，因为远离社会而学不到复杂的社会交往能力，过分依赖而减低其生活和工作能力。作为医生，不只给病人诊断、用药，还应了解病人的心理状况，针对这些心理问题进行解释和咨询，协助病人消除自卑心理，鼓励和支持癫痫病人树立正确的态度和信心。癫痫发作已控制的成人，应可以结婚、生育，但择偶时需考虑遗传因素，如双方均有癫痫者则应禁止结婚，女性癫痫病人又有明确家史者则应禁止生育。

癫痫患儿可以和正常儿童一样上学，不应降低对其学习的要求，但需加以适当辅导，使其尽可能跟上进程。鼓励患儿参加学校各种有益活动，而不要给予过分限制。

在就业问题上，癫痫病人应找一份适合其具体情况的工作，应避免对病人本身或他人可能构成危险的工作，例如须不加防护地攀援登高的工作以及需要动用笨重设备或危险性化学物质的工作。雇主不应对癫痫病人抱有偏见和歧视态度，因为癫痫病人如果发作完全控制，而又掌握了必要的工作技能，其工作成效并不亚于正常人。

癫痫病人驾驶车辆在我国尚未见法律规定。在英国，病人申请驾驶执照必须完全控制发作2年，如仅在睡眠中发作，那么必须是经过3年的观察，确认只是在睡眠中发作而没有在清醒状态下发作，以及他所驾驶的车辆不对公众构成危险。在美国，一般规定发作控制6个月至2年可以驾驶汽车。医生应告诫病人，当发作未控制时驾驶车辆是危险的。

癫痫患者有权参加各种娱乐活动。在管理良好的游泳池游泳，特别是结伴游泳，应是没有什么危险的，但应避免在江河湖海或极冷的水中游泳。完全控制了的病人骑自行车没有危险，仍有发作者最好是结伴而行。看电视最好远离屏幕，如较近则可遮住一眼以减少一半刺激，或戴一有色眼镜以减低亮度，室内应有充足光线，光敏性癫痫患者最好不看电视。尽可能避免在闪光的迪斯科舞厅中活动。

七、妊娠和癫痫

（一）妊娠对癫痫的影响

在妊娠末3个月出现的发作，若伴高血压、水肿及蛋白尿则属子痫。

有些妇女的一次或数次癫痫发作仅出现于妊娠期或产褥期中，称为“妊娠性癫痫”，这只有在妊娠后不再出现发作时方能诊断。是因为妊娠时各种激素（如雌激素或绒毛膜促性腺激素）及代谢影响，使发作阈减低所致。

妊娠对发作频率的影响过去认为是增加发作，现发现不同类型发作在妊娠中的影响是不同的，继发性全身强直-阵挛性发作和复杂部分性发作在妊娠时频率可能增加，发作频者增加较偶发作者多4倍。妊娠期增加还可能牵涉到妊娠期服药依从差、药代动力学改变（吸收减少、肝清除率改变、药物生物利用度变化、白蛋白结合的改变等）、母体血容量及体重增加、睡眠减少等有关。因此妊娠时应经常监测血药水平，以合理调整药量，但除非发作增加，否则不需要提高血药浓度，以免对胎儿产生影响。

（二）癫痫对妊娠的影响

癫痫病人围生期易发生并发症，常见的有阴道出血、妊高症、妊娠期缩短、新生儿体重减轻、难产增多及婴儿死亡率增加。

癫痫妇女所生儿童的先天性畸形比无癫痫者高2～3倍，特别是唇腭裂和先天性心脏病最多。妊娠期发作使胎儿缺氧或损伤，特别是妊娠的头3个月的影响最大。另一方面，癫痫母亲用抗癫痫药物者较未服药者所生婴儿有先天异常者比例更大。据研究，所有第一线抗癫痫药均有各种程度的致畸性，突出的是“胎儿苯妥英综合征”，包括唇裂和腭裂、心脏缺损、手指发育不全和指甲发育异常。因不仅见于苯妥英，其他抗癫痫药治疗者也可出现，故认为应称“胎儿抗癫痫药综合征”。抗失神发作的三甲双酮最具致畸作用，所幸现已基本不用。丙戊酸可引起独特的先天性神经管缺损—脊柱裂。因此，癫痫妇女在妊娠时如已停止发作2～4年，则在妊娠前最好逐步停药。停药时应考虑癫痫发作的类型，因如有反复全身惊厥性发作可以产生严重的缺氧损伤胎儿，而单纯部分性发作、复杂部分性发作及失神发作对胎儿的影响相对较小。如病妇有活动性发作，则不应停用或减少抗癫痫药的量，因为发作对胎儿的危险性影响要超过抗癫痫药的致畸危险性，尽可能用致畸性小的药物，并用最小有效量单药治疗，联合治疗可明显增加致畸作用。在妊娠期用药时，尽可能地监测血药浓度，除非为控制惊厥性发作所绝对需要，否则应避免很高的或中毒的抗癫痫药水平，特别在致畸作用最大的早期三个月妊娠时。

近年来由于减少了多药治疗、尽量避免应用苯妥英、苯巴比妥、丙戊酸等、增加叶酸的补充和加强抗癫痫药物的监测，癫痫妇女所生胎儿的畸形发生率已有明显减少。

第六节 癫痫的预后

根据流行病学调查，未经治疗的癫痫病人其自发缓解率约有1/3，我国的部分资料为39%左右，与随访时间有关。

过去的研究提示，大约只有1/3的癫痫病人有希望获得长时间的发作缓解，现在认为这是因为所选择的病人都是来自专科医院的顽固性癫痫，不能代表所有的癫痫人群。近年来随着流行病学研究、社区调查及前瞻性研究的兴起，基本上更新了过去有关癫痫预后的悲观论点。根据医院新诊断病人的随访统计，经过正规治疗后70%～80%的病人可有迅速且持续的缓解。并发现绝大多数首次复发在开始治疗的12个月内，但发作消失2年后再复发者罕见；在头12个月内复发的患者，以后的预后较同期内发作消失者显著恶化；患者的2年缓解率随着时间先是迅速，以后逐渐上升。有人曾提出每次发作通过增加神经单元的不稳定性而易诱发另一次发作，因此早期治疗可以改变癫痫的预后。

儿童期的不同发作类型中，婴儿痉挛症预后较差，特别后遗智力障碍者较多。失神发作预后较好，尤其是单纯失神发作80%可以消失。合并全身强直-阵挛发作者较差。儿童中央-颞区或枕区棘波癫痫预后良好。在儿童，如神经及精神未受损害，确诊后立即给予适当治疗，则容易控制发作。预后良好与短期疗效好、精神发育正常、神经及EEG检查正常有关。预后差则与病程长、发作频、成群出现、多种发作类型、IQ低下、有器质性病因、神经检查有异常、精神病家史等有关。儿童癫痫在经过5～22年随访发现，其缓解率为37%～76%，随访时间愈长，缓解率愈低。

成人中复杂部分性发作预后差，其缓解率为37%～40%。强直-阵挛性发作随年龄增加，发作频率有减少或缓解的趋势。预后较好的主要与病程短、发作不频，以及只有一种类型有关。第一次发作而EEG有癫性放电者，83%有反复危险，EEG为非特异性异常者有41%的危险性，正常EEG则仅12%。Shinnar等对347例儿童第一次发作平均随访了4年，见39%有反复，而且发现第一次如出现于睡眠时，复发的危险性为55%，当在清醒时发作，则危险性为35%。单次发作后即予抗癫痫药治疗虽可减少反复的危险，但长期药物治疗所带来的毒副作用往往使这种措施得不偿失。

总的说来，癫痫预后的演变可分为3个阶段。第一阶段是首次发作之后，约50%以上在1个月内将发生第2次；第二阶段是这些复发病人经过治疗数年后，多数病人（约70%）除少部分（约10%）在相对较短的时间内有复发外，其他均进入持久缓解；第三阶段是那些无缓解的癫痫病人成为慢性顽固性癫痫，但经过积极治疗，此中20%又可得到缓解，而80%则需终生服药。

癫痫的死亡率高于一般人群，可由癫痫发作本身引起死亡，如癫痫状态及癫痫突然死亡者，另一种发生在癫痫所致的意外，也可由产生癫痫的基本疾病所引起，因此，死亡率的报道各家不一。据Zielinski（1974）报告的死亡率为7.8/10万，如基于死亡证明上癫痫作为一个诊断则降至2.4/10万，当癫痫作为一个死亡原因时，则死亡率低至1.0/10万。Cockerell等对癫痫的死亡率进行了前瞻性研究，随访平均6.9年，其标准化死亡比在肯定癫痫病人为3.0，确诊后第1年时最高（5.1），第3年降至2.5，第5年则低至1.3。新诊断的癫痫病人死亡率较高是因为基本疾病所致。死亡的最常见原因依次为肺炎（7.2）、癌肿（3.5）及卒中（3.7）。特发性癫痫的标准化死亡比为1.6，较症状性癫痫4.3及急性症状性癫痫2.9低得多。

（沈鼎烈）

参考文献

1. 沈鼎烈主编．临床癫痫学．上海：上海科学技术出版社，1994
2. 周孝达．癫痫．见：史玉泉主编．实用神经病学．第二版．上海：上海科学技术出版社，1994，789～805
3. 沈鼎烈．中国癫痫病的研究进展．见：陈学诗，陈秀华主编．中国现代神经精神病学发展概况．北京：中国科学技术出版社，1995，137～145
4. Brum D and Fisher RS. Advances in epilepsy. Current Opinion in Neurology, 1994, 7:96～101
5. Chadwick D. Epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57:264～277
6. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, et al. Mortality from epilepsy: Results from a prospective population-based study. Lancet, 1994, 344:918～921
7. Dichter MA. Integreted use of old and new antiepileptic drugs. Current Opinion in Neurology, 1995, 8:95～102
8. Engel J Jr. The epilepsies. In: Cecil Textbook of

Medicine. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 1991, 2202～2213

9. Harden CL. New antiepileptic drugs. Neurology, 1994, 44:787～795

10. Hopkins A. Epilepsy. London: Chapman and Hall, 1987

11. Laidlaws J. A Textbook of epilepsy. Edinburg: Churchill Livingston, 1988

12. Lloyd P, Flesch G, Dieterle W. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine. Epilepsia, 1994, 35 (Suppl 3) : S_{10}～S_{13}

13. Shinnar S, Berg AT. Withdrawal of antiepileptic drugs. Current Opinion in Neurology, 1995, 8:103～106

14. Walker MC, Sander JW. Developments in epileptic drug therapy. Current Opinion in Neurology, 1994, 7 : 131～139

15. Waters CH, Belai Y, Gott PS, et al. Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. Arch Neurol, 1994, 51:250～253

第九章 脑部炎症

病原体，包括病毒、细菌、真菌、螺旋体、寄生虫或其虫卵等通过各种渠道进入颅内引起脑和脑膜炎症系本章讨论的内容。颅内炎症是神经系统疾病中的常见病。从病理的观点来看，有的病原体主要引起脑实质的病损，有的主要是软膜的炎症，但多数情况下常系两者均受累，不过轻重各有不同，故有的著者愿用"脑膜脑炎"统称之。本章将根据不同种类的病原体所致脑部感染分别加以叙述。

第一节 病毒性脑部炎症

可致人类患病的各种病毒已知达数百种，除已知的虫媒病毒、肠道病毒、疱疹病毒、腮腺炎病毒、狂犬病毒、麻疹及风疹病毒外，还包括多种慢病毒。这些不同种类的病毒对脑和脑膜的损害也是轻重不一，重的可致命或致残，轻的甚至可无明显的症状，亦即所谓的"隐性感染"或"亚临床感染"。这种区别一方面可因病原体的毒性强弱不同，另一方面也决定于机体对该病毒的抗体的有无或多少而表现不同。以下仅就国内常见或已报告过的一些种类分为急性感染及慢性感染两大类分别描述。

一、急性病毒性脑部炎症

（一）虫媒病毒脑炎

虫媒病毒能引起人类感染发病的有几十种，遍布世界各地。能引起虫媒病毒脑炎流行的在我国主要是流行性乙型脑炎和森林脑炎，在其他国家尚有马型脑炎等多种，但在我国未见报道。

1. 流行性乙型脑炎（epidemic encephalitis B）

流行性乙型脑炎首先发现在日本有局部的流行，曾称之为"日本乙型脑炎"，1952年我国正式定名为"流行性乙型脑炎"，简称"乙脑"。

【流行病学及病因学】

该病主要在亚洲的我国、日本、朝鲜、东南亚及印度等地流行。由于乙脑病毒是在蚊虫体内传代、携带，并经蚊虫叮咬而传入人体致病，故在纬度较北的温带地区发病季节性强，集中在蚊虫活跃的7~9月发病，而在纬度较南的亚热带地区发病的月份较宽，多在5~11月发病。

乙脑病毒属披膜病毒科B组虫媒病毒，是一种核糖核酸为核心的病毒，主要寄生在几种按蚊体内传代并越冬。当人被带病毒的按蚊叮咬后，病毒即侵入血循环。多数病人只有短暂发热、全身不适等病毒血症的症状，因血脑屏障的关系而不侵入中枢神经系统，即所谓的"隐性感染"。部分病人由于侵入体内的病毒量多、毒性大，或血脑屏障不完整或免疫功能缺陷，病毒可侵入中枢神经系统，引起显性感染，即流行性乙型脑炎。乙脑流行地区健康人群在隐性感染或轻度显性感染后1~2周体内出现抗乙脑病毒的抗体，这种抗体可保持数年到终生。一般儿童体内相关抗体滴度很低，故易发病，所以在乙脑病人中儿童占大多数，其中以3~6岁儿童居多，发病率亦高。1岁以下婴儿有母体带来的抗体，极少发病。随着近30年来我国计划免疫的普遍实行，流行性乙型脑炎的发病率已在城市明显下降，已无大规模流行，但每年仍有一些散发病例，其中成年患病率的比重上升。

【病理改变】

因严重流行性乙型脑炎致死病例的病理检查可见硬脑膜紧张，脑实质肿胀，脑回扁平，脑表面充血，个别病人脑表面有小的蛛网膜下腔出血的斑片。脑切面可见脑室变小，最主要的是可见散在弥散的粟粒状坏死灶，直径约1mm大小，呈灰白色或呈半透明状，最多见的部位是双侧丘脑，常聚集成簇，脑干的一些部位也较多见，在额顶颞叶皮层灰质中亦可见到这种散在粟粒状坏死灶，皮质下白质一般较少。镜下见坏死灶中心部位神经细胞坏死消失，可见小的胶质结节，血管周围淋巴样细胞袖套样浸润，小血管充血，有的小血管内可见血栓。坏死灶最后液化，形成粟粒状小空洞。晚期则星形细胞增生，填充这些小空洞而形成胶质瘢。

乙脑和脑囊虫病合并感染率很高，根据我国华北地区尸检所见，约有1/3乙脑患者的脑内同时有脑囊虫存在。囊虫在脑中可能破坏了血脑屏障，病毒易侵及脑而致脑炎的发生。

【临床表现】

乙脑病毒侵入人体后大约经过1~3周，平均为2周的潜伏期后出现症状。开始时为病毒血症时期，持续3~4天，病人表现为起病突然，有38~40℃的发热，伴头痛、恶心、呕吐、精神萎靡不

振、球结膜及咽部充血，在第1周的后几天出现神经系统症状，轻症者有嗜睡，高热时可有抽搐，出现脑膜刺激征，可以伴有一些脑局灶轻度受损的症状、体征，如肢体瘫痪、颅神经麻痹等，病程持续1～2周后体温渐退，症状好转。重型者则体温持续40℃以上，抽搐频繁，意识混浊或昏迷，有明显的脑膜刺激征，四肢软瘫，甚至可出现中枢性呼吸衰竭，持续1～2周后，如开始好转，则体温渐下降，并有意识的不同程度恢复，但显示出明显的神经、精神症状，如言语障碍、表情淡漠、哭叫无常、肢体瘫痪或有各种不自主动作、尿便失禁等，此时期往往有持续的低热。部分病人表现为暴发型，起病急，体温迅速上升高达41℃以上，昏迷，不断抽搐，有明显脑膜刺激征，多在1～2周内因脑水肿严重，出现脑疝而难以挽救。部分病人虽发热在2～3周后渐退，意识障碍减轻，但各种神经、精神受损症状可持续存在数周到数月，甚至终生遗留脑病损后的后遗症，如失语、痴呆、肢体瘫痪、强直、不自主动作，有的则表现为精神情绪障碍。

【实验室检查】

周围血象在病起后的前段时间常有白细胞总数的增高，多在1～2万/mm^3之间，有的可达3万/mm^3，为中性粒细胞的增高。脑脊液检查常示颅压增高，除极重的暴发型颅压可达3kPa（300mm水柱）以上外，其他均在2～3kPa（200～300mm水柱）之间。脑脊液中白细胞增多，50～500/mm^3，与其他大部分病毒性颅内感染相似，早期可以中性多核粒细胞为主，数日后则转变为以淋巴单核细胞为主的增高。脑脊液中蛋白含量轻度升高，糖与氯化物含量则多无明显变化。

流行性乙型脑炎的确诊应依赖于血清学的诊断。过去常用的乙脑补体结合试验其阳性反应常出现较晚，发病数周后方达高峰，一般1:4以上即有诊断价值。现今可用血凝抑制试验早期检测IgM抗体，多在发病的第1～2周即呈阳性反应。如检测血清或脑脊液中乙脑病毒IgM抗体，其敏感及特异性更强。

颅脑的各种影像学检查对诊断无帮助。

【诊断与鉴别诊断】

儿童及青少年在夏秋的7～9月突然发病，发热、头痛、恶心、呕吐、意识障碍、抽搐及脑膜刺激征的存在，结合血及脑脊液的检查应考虑流行性乙型脑炎的诊断，如能及早查出抗乙脑病毒IgM抗体，则诊断可确定。但在此之前需与其他种类的脑炎，如疱疹病毒脑炎等区别，亦应与其他病原体所致的脑膜脑炎、中毒性脑病等鉴别。

【治疗】

目前尚无有效的抗乙脑病毒药物，只能根据病人的临床表现给予恰当有力的对症处理。针对39℃以上持续高温应给予物理降温，40℃以上时宜加用冰帽，甚至可采用冬眠或亚冬眠疗法，以降低脑及全身的新陈代谢和对氧的需求，亦可减少高温所致之抽搐，一般退热药物常无效。针对频繁抽搐或癫痫持续状态应遵循一次大剂量应用抗癫痫药达到完全控制的原则，切忌小量多次给药。一般可用苯巴比妥钠按每公斤体重8～9mg一次肌注，并佐以安定注射液10～20mg（成人量）静脉内缓注，多能控制住抽搐，以后每6～8小时按每公斤体重4mg的苯巴比妥钠肌注维持。如不用苯巴比妥钠，亦可用苯妥英钠0.5g静脉点滴，每分钟2mg左右，完全控制后可鼻饲苯妥英钠0.1～0.2g，每日3～4次维持。针对脑水肿、颅压增高，应使用20%甘露醇，按每公斤体重1g的剂量快速静点，每6小时一次，除有脱水降颅压作用外，尚有抗自由基作用，但需注意水及电解质的平衡。对已有中枢性呼吸衰竭者要及早气管切开，使用人工辅助呼吸，防止因缺氧引起脑的进一步损害。其他应预防和处理肺炎、褥疮等合并症。多年来中医中药在治疗重症乙脑方面有不少成功报告，可予辨证施治。

【预防】

目前全国已普遍进行计划免疫，大规模的乙脑流行已不可能，但对散在发病者应做好隔离措施，病室内应加用蚊帐。当然，从社会上讲，灭蚊以消灭宿主则是关键所在。

2. 森林脑炎　森林脑炎是由森林脑炎病毒引起的急性脑脊髓炎症。多种鼠类为传染源，由蜱为传播媒介，故又称其为蜱传脑炎。本病的发生地区在远东，包括俄罗斯、我国的黑龙江、吉林、内蒙古、新疆一带，故又称为远东脑炎。发病季节多为5～7月的春夏季，故又称其为春夏脑炎。因其多发生在林区的青壮年为主的森林工作者，故又称其为伐木者脑炎。

【病因病理】

森林脑炎病毒与乙型脑炎病毒为同一类属，是一种嗜神经病毒，宿主为鼠，由蜱携带，可咬人后，病毒侵入人体而出现病毒血症，但仅为隐性感染，如血脑屏障受损时则病毒侵入中枢神经系统而发病。侵入中枢神经系统后的病理改变主要是在脑、脑干、脊髓广泛的病毒炎性改变。脑呈弥漫性充血、水肿、肿胀，有时可见小的点片状出血，血

管周围淋巴细胞浸润，呈袖套样，涉及脑膜、大脑，特别是脑干及上段脊髓的灰质和白质，神经细胞变性、坏死，以后则有胶质细胞增生。

【临床表现】

蜱叮咬后，潜伏期1～2周，多呈急性起病，体温持续在39～40℃，有各种热型，持续5～10天，此期间常见皮肤有出血性斑疹，病人精神萎靡不振或出现不同程度的意识障碍或精神异常，持续一周左右发热渐退，症状开始好转，此即病毒血症时期。如穿过血脑屏障进入神经系统则病人多诉头痛，伴恶心呕吐，有颈抵抗，Kernig征阳性等颅压增高及脑膜刺激征，神经系统检查常可见特异的颈后肌、肩胛带诸肌肉的瘫痪，瘫痪为软瘫，由于中脑病变可出现震颤或不自主运动、偏瘫等，由于延髓受损可有吞咽困难、声音嘶哑、眼震及眩晕，严重病例可因延髓呼吸中枢受累严重而致中枢性呼吸衰竭而死亡。这一段的病程持续1～3周后开始好转，病情轻些的可以完全恢复，病情较重者虽经救治而存活，但可遗留各种各样的神经精神障碍，其中以颈、肩、上臂肌麻痹萎缩、肢体震颤、肌阵挛性癫痫或精神异常者为多。

【实验室检查】

周围血象中白细胞增多，以中性粒细胞为主。脑脊液压力轻、中度增高，很少超过3kPa（300mm水柱）者，脑脊液中白细胞多在50～500/mm^3之间，以淋巴细胞为主，蛋白含量正常或轻度增高，糖和氯化物含量正常。血清学检查在病人恢复期较急性期时抗体滴度增高4倍以上则有明确诊断意义。

【诊断及鉴别诊断】

根据发病地区、季节、职业、有蜱叮咬史，结合临床表现突然高热、意识障碍、脑膜刺激征以及特征性的颈、肩及上肢近端肌无力、瘫痪以及血、脑脊液及血清学检查较易明确诊断。但应与流行性乙型脑炎、斑疹伤寒和急性脊髓灰质炎等鉴别。

【治疗】

目前尚无抗森林脑炎病毒的有效药物，因此，为病人注射患过本病病人的血清以增加抗体是可行的方法，一般每日肌注1次，每次抗血清20～40ml，直到体温下降时为止。其他针对发热、抽搐、意识障碍、中枢性呼吸衰竭等给予有力的对症处理。遗留症状宜早期康复性或药物对症治疗。

（二）肠道病毒脑炎

肠道病毒包括脊髓灰质炎病毒、柯萨奇（Coxsackie）病毒、埃可（ECHO）病毒等，但每一种病毒均含几个到数十个亚型病毒株，其对人类的致病能力及毒性强弱各有差异。

1. 脊髓灰质炎病毒脑炎　脊髓灰质炎病毒按其抗原不同而分为三种类型，但我国以往流行的多为Ⅰ型。这种病毒在未接种过疫苗的小儿中可普遍发生感染，少部分患儿出现肢体麻痹，故本病俗称小儿麻痹症。脊髓灰质炎病毒可通过呼吸道及胃肠道感染，系由口腔、咽部或肠壁侵入人体，经局部淋巴结进入血循环引起病毒血症。绝大部分病人仅有上呼吸道及肠道症状而不出现神经系病损的症状、体征，但少数病人的入侵病毒可随血流通过血脑屏障而侵犯中枢神经系统。

【病理改变】

累及中枢神经系统者其病变可波及大脑、脑干、小脑及脊髓，而以脊髓损害为主，脑干次之，特别以损害脊髓和脑干的运动神经元为重。在脊髓则以腰膨大及颈膨大部位的前角为主，有时中间柱及后角亦可波及。在脑干，则以颅神经运动核为主，亦可波及延髓的前庭核、呼吸中枢、网状结构及小脑上部。疾病早期可见神经细胞胞浆内染色质溶解，周围组织充血、水肿，血管周围炎性细胞浸润，初时中性粒细胞多，稍后则以单核淋巴细胞为主，局部软膜可见灶性炎细胞浸润。此时期过后则炎症消退、神经细胞改变亦恢复。严重者可有运动神经细胞的坏死、消失，有胶质结节的出现。后期则可有星形胶质细胞的增生。

【临床表现】

从病毒进入体内到起病的潜伏期为5～14天，多发生于10岁以下儿童，发病季节不肯定，但春季及秋季略多。除顿挫型仅有全身症状而无神经系统病损者外，脊髓受损者常于发热后期出现单肢的或几个肢体的弛缓性瘫痪，轻重不一，以下肢某些肌群受累为多，分布不规则，双侧亦不对称，严重的可累及肋间肌、膈肌以致呼吸困难，累及膀胱逼尿肌时则发生尿潴留。这个阶段常伴不同程度的脑膜刺激征，颈有抵抗，Kernig征阳性，脑脊液可见异常。瘫痪期持续1～2周后，病情逐渐好转，瘫痪逐渐恢复，重者可在半年内陆续恢复，亦可因脊髓前角的某些部位病损过重，神经原坏死过多而遗留若干部位肌肉萎缩及不同程度的肌无力。

很少数的病人在病变侵犯脊髓的同时，亦可侵犯脑干及大脑。侵犯脑干时易出现面神经及迷走神经一侧或双侧的麻痹，特别是如侵犯迷走神经运动核团时可出现吞咽困难、饮水呛咳、声音嘶哑等真性球麻痹的现象，其他颅神经受累者罕见。病变累

及延髓时常会同时侵犯呼吸中枢及血管舒缩中枢，前者使病人呼吸表浅、不规则，甚至有不同程度的缺氧现象，后者则常有周围血管舒缩障碍，严重的可致血压下降，出现循环衰竭。有的病人出现大脑半球受累的征象，如癫痫、精神异常、不全偏瘫及失语等。如能维持一段时间，1～2周后上述症状可逐渐好转。

【实验室检查】

周围血象在急性期大多无明显改变。脑脊液在急性期时压力可轻度升高，白细胞多在100～1000/mm³之间，以单核细胞为主，糖及氯化物含量正常，蛋白含量初期仅轻度升高，以后可增加到1～2g/L，5～10周后逐渐恢复正常，而白细胞在热退后不久迅速减少到正常。血清及脑脊液中抗脊髓灰质炎病毒抗体呈阳性反应，恢复期增高可支持诊断。

【诊断及鉴别诊断】

早期常不易与一般病毒感染鉴别。当肢体瘫痪出现后则不难明确。因目前全国绝大多数儿童均已服过疫苗而自动免疫，所以流行病学常难提供有帮助的资料，只有靠临床表现、脑脊液所见及血清学检查进行诊断。如能在病人急性期采取血、尿、便标本行病毒分离，常可分离出脊髓灰质炎病毒株。本病应与多发性神经根神经炎鉴别，后者常无发热，瘫痪出现的相对慢些、对称性表现，脑脊液示细胞蛋白分离现象等不难区别。

【治疗】

目前仍无针对病原体的有效药物，但可给予丙种球蛋白、干扰素等以减轻症状，同时积极对症处理，特别是有呼吸中枢麻痹者应及时气管切开佐以人工辅助呼吸，有循环衰竭者应及时抗休克处理，如心律过缓者必要时可行起搏器帮助，以便这一危险时期安全度过而逐渐恢复。

2. 其他肠道病毒脑炎　因脊髓灰质炎已在我国实行大规模自动免疫预防而很少发病者，因此其他肠道病毒的致病已引人注目。其中柯萨奇病毒及埃可病毒这两大类中的若干种在我国某些地区流行时已成功地分离出病毒并确定了其型属。

这些致病病毒在动物实验中证实可致脑炎、心肌炎、肝炎、胰腺炎等，但在人类仅个别病人比较严重，大多预后良好。

【临床表现】

多发生在儿童或婴幼儿，夏秋多见。由于每次流行的病毒株型属不同、个人免疫力强弱不同，故临床表现亦有很大差别。大多为隐性感染，仅表现为发热伴上呼吸道或胃肠道症状而无神经系统受累征象。少数病人除发热外，有项背疼痛、头痛、恶心、呕吐，有的出现一过性肢体无力、肢体共济功能障碍，有的出现癫痫或意识障碍，可有脑膜刺激征。一般5～10天症状逐渐好转恢复；大多预后良好。仅知柯萨奇B组病毒在婴儿可致严重脑炎、肝炎、心肌炎等病情危重，易致死亡。

【实验室检查】

周围血象大多正常，有脑膜及脑症状者的脑脊液中白细胞轻度增多，初时中性粒细胞比例高，以后则以单核细胞为主，蛋白略增高，糖及氯化物含量正常。血清中和抗体测定有助诊断。如能在急性期时行病毒分离成功，则病原体可明确。

【治疗】

目前仍无特异抗肠道病毒的有效药物，且因其预后大多良好，故仅需有力的对症处理。退热、止痛药物可使用，如有癫痫发作者可予抗癫痫药物，有脑膜刺激者可应用适量脱水药物。

（三）疱疹病毒脑炎

已知疱疹病毒有数十种之多，对人类有明显致病作用的有单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、巨细胞病毒等。这些病毒均为脱氧核糖核酸病毒，侵入人体后使人长期带病毒，当人体免疫功能受损时易致病，故与肿瘤的发生关系密切。

1. 单纯疱疹病毒脑炎（herpes simplex encephalitis）　这是非流行性脑炎中最常见的一种，也是急性坏死性脑炎中最多的一种，散发于世界各地，亦无一定季节性。过去我国医学刊物上报告过上万例以上的"散发性脑炎"中，除了相当一部分为急性炎性脱髓鞘性脑病外，其他有不少可能就是单纯疱疹病毒脑炎，只是因为缺乏血清学、组织病理学和影像学等方面的依据而无法肯定。

【病因病理】

单纯疱疹病毒脑炎是急性坏死性脑炎中的一种，由单纯疱疹病毒引起。这种疱疹病毒分为两型，Ⅰ型病毒主要是经鼻粘膜，通过嗅神经入脑，或通过口鼻粘膜并经三叉神经侵入脑内。Ⅰ型病毒以损害颞叶及额叶下半部为主。Ⅱ型病毒患者是新生儿，与母体生殖道的感染关系密切。病理改变的早期为脑的颞叶、额叶底面及边缘系统等部位脑组织充血、水肿、肿胀、大片的神经细胞和胶质细胞变性坏死以及血管周围的炎细胞浸润为主。病程的中后期则上述部位大片组织坏死，可夹杂小的点片状出血，微胶质细胞增生并吞噬坏死组织，病灶周围星形胶质细胞及毛细血管增生，逐渐向病灶深部

伸展填充。在神经细胞和胶质细胞核内可见嗜酸性包涵体，电镜下可见该包涵体为单纯疱疹病毒颗粒堆集。

【临床表现】

患者除Ⅱ型病毒引起的为婴儿外，Ⅰ型病毒在10岁以下的儿童及20～30岁之间的青年为两个发病高峰年龄，其他年龄阶段发病相对少些。有些病人可有口周疱疹病史。病人常急性起病，先出现全身性症状，如发热、上呼吸道症状、头痛、乏力、恶心、呕吐等，数日后出现神经精神症状，如癫痫的部分性发作，或部分性发作后继之全身性发作，一侧或双侧肢体不全偏瘫，有的失语明显，病人可有烦躁不安，定向力、记忆力障碍，可有视、听幻觉，有的表现欣快、虚构、性格改变，甚至可出现各种不同程度的意识障碍。检查时常见明显的脑膜刺激征，可有失语、偏瘫、眼球凝视障碍、偏盲以及一些颅神经麻痹，有肢体肌张力增高，病理反射阳性等，严重的可表现为去脑强直、脑颞叶沟回疝。

也有部分轻症患者仅有发热、头痛、呕吐、脑膜刺激征等，经1～3周后逐渐恢复。少数病人可在经过治疗已恢复1～3个月后复发。

发生在新生儿的Ⅱ型病毒脑炎患者，潜伏期1～3周，常在发热的基础上出现皮肤、肝脏、肺及脑等多脏器的病损。神经系统表现病儿烦躁不安或嗜睡，以后角弓反张、抽搐、意识障碍、颅压增高等，病死率高。

【实验室检查】

周围血象中白细胞增多，中性粒细胞稍多。脑脊液压力高，白细胞多数病人增多，在1000/mm^{3}以下，虽以淋巴细胞为主，但可有不少中性多核粒细胞。因坏死脑有出血，故脑脊液中可有红细胞或呈黄色。蛋白含量轻中度增高，糖含量正常或因脑脊液中细胞多而稍减少。血清及脑脊液中疱疹病毒抗体滴定度升高，间隔7～10天的第2次血清或脑脊液抗体滴度升高4倍以上则对本病诊断有确定意义。

【特殊检查】

脑电图检查对本病的诊断有助，多呈弥漫慢活动，在额颞叶出现周期性高幅慢波、棘波或棘慢波。CT头颅检查可见颞叶、额叶下部或边缘系统有大片低密度影，双侧不对称，或只在一侧明显，间或夹杂点片状高密度灶，脑室受压变小或移位。MRI片上多为额颞叶大片长T_1、长T_2加权信号，间有短T_1、长T_2信号。脑活组织检查对诊断单纯疱疹病毒脑炎有特别重要的意义，除在光镜下见到一般病毒性脑炎的变化外，尚可在神经细胞、胶质细胞核内见到红染的包涵体，并可检出荧光抗体的存在。脑组织经病毒分离可获单纯疱疹病毒。电镜检查见细胞核内包涵体为病毒颗粒。

【诊断及鉴别诊断】

根据病人既往有过单纯疱疹史，本次患病时病人有发热、癫痫、脑膜刺激征，有颅压增高的表现，有不全偏瘫，有精神症状，甚至出现意识障碍，结合脑脊液及影像学检查所见，一般可做出诊断。对诊断困难的可行抗体检查或必要时行脑的活组织检查以助明确诊断。鉴别诊断中根据脑脊液变化应与结核性脑膜炎区别，根据影像学检查常应与脑脓肿或其他颅内占位病变区别。

【治疗】

目前针对单纯疱疹病毒的首选药物为无环鸟苷(Aciclovir, Acyclovir, Zovirax)。该药只在单纯疱疹病毒感染的细胞内抑制病毒DNA聚合酶，阻止病毒DNA合成，而对正常细胞无影响。静脉用药大约一半可透过血脑屏障，如果在发病初期应用效果最好。应用剂量多为7.5～10mg/kg置于100ml溶液内缓慢滴注，每8小时一次，连续用药10～14天。其他可考虑选用的如碘苷（疱疹净，Idoxuridine)、阿糖胞苷、阿糖腺苷等，但疗效均不如无环鸟苷。亦可佐用干扰素或干扰素诱导剂，如聚肌胞、聚腺尿苷酸等。

治疗中常应配合降颅压药物甘露醇或大剂量地塞米松，抗抽搐药物如苯妥英钠等。

【预后】

本病的预后虽较前好些，但病死率仍很高，可达20%～50%，主要是难以早期确诊、早期有效治疗。存活者中除早期开始有效治疗者外，大多留有一定程度的神经精神后遗症。

2. 带状疱疹病毒脑炎（herpes zoster encephalitis） 此病系由带状疱疹病毒引起，不似单纯疱疹病毒脑炎常见。该病毒亦为DNA病毒，与水痘病毒同属。带状疱疹病毒对人的初次感染常在儿童时期，而且无肯定的临床表现。病毒长期存留体内的脊神经背根神经节或三叉神经节的神经细胞内，呈潜伏状态。一俟人的免疫功能明显减弱、低下时，潜伏的病毒激活、复制，沿神经离心运行可发生带状疱疹，沿神经向心运行可到脑，可致带状疱疹病毒脑炎。故患带状疱疹或带状疱疹病毒脑炎的同时，病人常常有恶性肿瘤、艾滋病、长期接受免疫抑制剂治疗者或是年老衰弱者。

【临床表现】

一般在带状疱疹出现的数周后病人突然出现发热、头痛、呕吐、抽搐，有的出现偏瘫、失语，或出现精神异常、意识障碍。一些病人可出现脑干受累症状，如颅神经麻痹及共济失调等。影像学检查常可见在带状疱疹同侧的脑半球内有多发病灶区，CT 则显示在大脑半球深部或大脑中动脉供血区内有低密度病灶。病人一般较轻，可以完全自行恢复，但应注意各种可能出现的其他合并症。

【实验室检查】

脑脊液压力大多正常，但脑脊液中白细胞增多，$50\sim500/mm^3$，以淋巴细胞为主，蛋白可稍高，糖和氯化物含量正常。有的病人脑脊液中可检测出抗带状疱疹病毒抗体。

【治疗】

可应用无环鸟苷、阿糖胞苷、阿糖腺苷等治疗，亦可配合应用干扰素等。

3. 巨细胞病毒脑炎　巨细胞病毒亦系疱疹病毒中常见的一种，一般成年人体内大多已存在抗体，证明曾有过巨细胞病毒的感染。巨细胞病毒脑炎可发生于新生儿，此系孕母子宫内巨细胞病毒通过胎盘而进入子体内，并致脑的感染。因抗巨细胞病毒的 IgM 抗体不能由母体给予婴儿，故婴儿易致病。另外，在成年人免疫功能明显低下，如接受器官移植后长期应用免疫抑制剂或患艾滋病后有明显免疫缺陷时，巨细胞病毒可致中枢神经系统感染。

【临床表现】

病人常经过一段潜伏期后出现发热、嗜睡、癫痫发作、肢体瘫痪或进入昏迷状态。病程可能停留在某一阶段不再发展，甚至可有一定好转，但至少留有不少智力、精神状态的异常，或因病情严重而死亡。

【实验室检查】

脑脊液中白细胞轻度增多，以单核细胞为主，蛋白、糖及氯化物含量大多正常。尿沉渣中找到巨细胞且其核内有巨细胞病毒聚集而成的包涵体有助诊断，如用荧光抗体检测到病人组织或细胞中存在抗原可以确诊。

【治疗】

目前尚无针对巨细胞病毒的有效药物，故只能给予对症处理。

(四) 腮腺炎病毒脑炎

腮腺炎病毒是核糖核酸成分副粘液病毒的一种，通过呼吸道侵犯人体，常在冬春季在人群中流行，以儿童为多，即流行性腮腺炎。如病毒通过血脑屏障可侵入颅内而发生脑膜炎或脑膜脑炎。流行性腮腺炎合并颅内感染者约占患病者的 10% 左右，但大多数仅为脑膜炎，有明显脑组织受累者仅占腮腺炎患者的 1‰～2‰。

腮腺炎病毒侵入人体后除主要侵犯唾液腺外，也常累及其他腺体，如睾丸、附睾、卵巢、胰腺等。侵入颅内者以脑膜炎为多，软脑膜充血、水肿、淋巴细胞浸润。侵犯脑实质的则有脑组织水肿、充血、白质脱鞘、血管周围炎细胞浸润等，灰质损害常不明显，后期则有胶质细胞的增生。

【临床表现】

多为 5～10 岁的儿童患病，偶亦可见青壮年。先有 38℃ 左右的发热，随后出现腮腺的肿大、疼痛，尤其进食酸性食物引致大量唾液分泌时疼痛明显。在腮腺肿大后的 1 周左右，体温本已正常，肿大腮腺消退过程中又复出现发热、头痛、呕吐，有时嗜睡，出现颈项强直等脑膜刺激征。个别的可有一定意识障碍或偏瘫、失语等脑实质受损表现者。约经 7～10 天左右症状逐渐好转而恢复。

【实验室检查】

主要是在有脑膜刺激征时的脑脊液压力轻度升高，脑脊液中白细胞多在 $100\sim1000/mm^3$ 之间，主要的是单核淋巴细胞，蛋白可轻度升高，糖及氯化物含量正常，偶有糖含量偏低者。血清淀粉酶常增高系胰腺受累的表现。血清中抗腮腺炎病毒抗体滴度升高，补体结合实验阳性。

【诊断】

患者多为儿童，有流行性腮腺炎的流行，病中有腮腺肿大、疼痛的临床表现，随后又复发热，有脑膜刺激征或脑症状，结合脑脊液中的变化，一般诊断不困难。必要时可行血清抗体的检查，如有条件亦可在急性期时从体液中行病毒分离。

【治疗】

以对症治疗为主。颅压增高者可适量应用甘露醇脱水治疗。本病的预后良好，常无后遗症，除非合并极严重脑炎者需早期开始康复性治疗。

(五) 狂犬病毒脑炎

狂犬病毒脑炎系患狂犬病的犬、猫或其他兽类咬伤人后，狂犬病毒随咬伤时的唾液进入人体，沿脊神经背根神经节进入中枢神经系统，若未经处理，经一定潜伏期后出现症状。因症状中有典型的恐水表现，故本病又称恐水病。目前我国有些大城市限制养犬，故狂犬病毒脑炎发病者极少，但在中小城市、农村或边远地区仍不断有散发病例。

【病理改变】

病毒侵入人体后沿周围神经的轴索向近端蔓延、扩散，经背根神经节进入脊髓及脑。主要受累部位除相应的脊神经节及脊髓节段外，脑的颞叶、脑干、小脑等部位最易受损害。可见脑实质及软脑膜充血、水肿，也可见小点状出血灶，镜下可见神经细胞退行性改变，血管周围白质脱髓鞘，毛细血管充血、渗出，小血管周围有炎细胞袖套样浸润，可见出血灶。最主要的是在神经细胞的胞浆中可见嗜酸性包涵体。该包涵体在电镜下为小杆状的病毒颗粒堆集。

【临床表现】

本病被狂犬咬伤后的潜伏期一般为1～3个月，有的可更长些。发病之初先感被咬伤部位麻木、刺痛或蚁走感，并伴低热、食欲不振、全身不适、头痛等症状，持续数日后开始兴奋、烦躁，症状不断加重，继之出现反射性喉痉挛，饮水时明显加重，伴呼吸困难，极度惊恐，任何声、光刺激均能引起咽喉痉挛发作，口涎增多，瞳孔散大，体温持续升高，数日后进入昏迷状态并发生中枢性呼吸循环衰竭死亡。一般出现症状后多在7～10天内死亡。

【实验室检查】

常有周围血中白细胞明显增多，以中性多核白细胞为主。脑脊液压力轻度升高，脑脊液中白细胞在50～200/mm^3之间，主要为淋巴细胞，蛋白含量轻中度增高，糖及氯化物含量正常。

【诊断】

有被病犬、病猫或狂兽咬伤的病史，病人有典型的发病经过，发热、恐水症状、畏光、畏声、喉痉挛的发作、流涎及呼吸困难等，因此诊断常不困难。

【治疗】

最重要的是在病兽咬伤后及早进行彻底的局部清创手术，并开始接种狂犬病疫苗，一般在腹壁或背部肩胛下缘的皮下注射疫苗，剂量为6岁以下每次1ml，6岁以上每次2ml，每日一次，连续14天。伤势严重或咬伤部位在头颈部者，剂量加倍，或相同剂量而每日2次注射，1周后再改为每日1次。也可同时应用抗毒血清，每次0.5～1ml/kg体重肌注。如已发病严重者，应大量给予镇静剂，及早气管切开，防止窒息缺氧，可予甘露醇脱水以减轻脑水肿，但应注意水及电解质平衡，同时严密注意并处理心律紊乱。

（六）麻疹病毒脑炎

麻疹病毒脑炎是由麻疹病毒引起，它有两种完全不同的发病型式，与麻疹同时发生的称之为急性麻疹病毒脑炎，另一种系在患麻疹以后多年发生的而又肯定为麻疹病毒引起的，称之为慢性麻疹病毒脑炎。

1. 急性麻疹病毒脑炎　急性麻疹病毒脑炎从过去大规模在儿童中麻疹的流行来看，其发生率很低。目前国内大中城市普遍进行计划免疫的情况下，麻疹发病率已极显著地降低，所以急性麻疹病毒脑炎就更加少见。其主要病变是大脑半球白质有充血和点状小出血，有血管周围白质的脱髓鞘改变，脑膜及脑实质血管周围有炎细胞的浸润。

【临床表现】

脑部的症状出现在麻疹的出疹后的第2～6天，以第2日最多。当皮疹开始变暗、体温下降后，患儿又出现发热，而且多为高热，有头痛、呕吐、嗜睡、木僵等症状，可有一定的颈项强直等脑膜刺激征。严重的可出现癫痫发作、躁动不安、肢体瘫痪、意识障碍等，有的虽意识清楚，但出现幻觉、妄想等精神症状。有时也可出现脊髓及多发神经根炎样的症状，如四肢近端或远端的无力、麻木等。脑脊液检查多有颅内压轻中度增高，脑脊液中白细胞50～500/mm^3，以淋巴细胞为主，蛋白可有轻度升高，糖及氯化物含量正常。

这种急性麻疹病毒脑炎大部分预后良好，从出现症状后2～3周逐渐恢复，少数需更长些时间，甚至可遗留轻度神经系受损体征。

【治疗】

目前没有针对麻疹病毒的有效药物，为减轻症状可考虑用大量短程的皮质激素以消退水肿，保护细胞膜。颅压增高时应使用甘露醇脱水，但应注意保持患儿水及电解质平衡。其他可予对症治疗。

2. 慢性麻疹病毒脑炎　慢性麻疹病毒脑炎过去又称亚急性硬化性全脑炎（SSPE）、亚急性硬化性白质脑炎、亚急性包涵体性脑炎。自儿童患麻疹到本病的发生中间可间隔平均为5～8年的潜伏期，包括疫苗接种过的儿童亦可患病。本病发生于世界各地，主要还是发生在青少年。过去因本病潜伏期长、慢性或亚急性起病、进行性加重、预后差、病变在脑内弥散且常伴有免疫缺陷，故将其归类于“慢病毒脑炎”。但经多年来的研究，现已可确定其为麻疹病毒引起，故有的著者主张将其从“慢病毒脑炎”中分列出来。与麻疹同时或前后几日发生的称为急性麻疹病毒脑炎，潜伏期长达数年以上的称为慢性麻疹病毒脑炎。

已肯定脑病变系麻疹病毒的持续感染，可从抗

原及抗体两方面的各种检测结果得以确定。如由本病患者的血清及脑脊液中有抗麻疹病毒抗体滴度的特别持续升高；用荧光抗体技术证明在病人神经细胞内存在麻疹病毒抗原；用对麻疹病毒易感的指示细胞与病变组织协同培养可使病毒分离成功；神经细胞核中有特殊形态的包涵体，电镜检查见其为病毒颗粒堆集，其大小形态与麻疹病毒的核衣壳相等；用病人脑组织接种动物已获成功，可由动物体内检获类似病毒等等均系有力的证据。

本病发生缓慢，而且仅在很少的患过麻疹的儿童中发病，其原因未能完全肯定。从研究结果来看，不外是认为这种慢性感染的麻疹病毒本身有其特异性，或者是由于机体免疫功能出现了异常这两个方面的原因。

【病理改变】

脑呈亚急性炎症的改变。在大脑半球灰质可见神经元弥散的大量丢失及反应性胶质增生，血管周围有明显的淋巴细胞、浆细胞袖套样浸润，白质则有不同程度的脱髓鞘以及星形胶质细胞反应性增生。在神经细胞、星形及少树突胶质细胞的胞核及胞浆内可见包涵体存在，免疫荧光染色显示有麻疹抗原存在。慢性病例则胶质细胞增生显著，亚急性者则脑内包涵体多见。

【临床表现】

病人多为6～15岁的学龄儿童，过去多有患过麻疹的病史，有的则有麻疹疫苗接种史。男性比女性多。起病隐袭，多表现学习时注意力不集中，记忆力下降，因此学习成绩下降，开始出现情感不稳、行为异常，以后表现淡漠、嗜睡，也可出现视力下降，是为视网膜脉络膜炎，甚至逐渐失明。以上这段病情变化多在3～6个月中陆续出现。此后出现肌阵挛性抽动，可以是局部性的，亦可是全身的突然不自主屈曲运动，类似婴儿痉挛的表现，每分钟可出现6～10次。也可以出现各种肌张力不全、手足徐动、震颤、共济失调等运动障碍，同时还可出现部分的或全身性癫痫发作。这个时期常持续几个月，逐渐出现意识障碍，伴去脑强直，有时呈角弓反张，呼吸、体温及出汗均不规则，最后深昏迷，或因继发感染、或因本病所致衰竭死亡。但也有报告病情停留在某一状态下多年而存活者，大多自然病程1～2年。

【实验室检查】

脑脊液可正常，或白细胞及蛋白含量轻度增高，大部分病人血清免疫球蛋白IgG、IgM升高，有寡克隆区带。特异的是血清及脑脊液中抗麻疹抗体有极高的滴定度。

【特殊检查】

脑电图常出现一种周期性发放的高幅慢波，数秒钟出现一次，每次持续1～2秒。影像学早期常无明显异常，晚期则有脑萎缩。脑活组织检查可发现神经细胞大量丢失，胶质细胞增生，血管周围炎细胞浸润，还可在细胞内见到包涵体。免疫荧光染色可证实有麻疹抗原的存在。电镜检查可见细胞内包涵体为小杆状麻疹样病毒堆积。

【诊断】

根据发病者为学龄儿童，隐袭发病以及其典型的临床表现及过程，特异的脑电异常，血清及脑脊液中抗麻疹病毒抗体滴定度的极度增高等可以做出临床诊断。为确诊则可行脑的活组织检查。

【治疗】

目前尚无针对麻疹病毒的有特异疗效的药物，所以只能是各种对症及支持治疗。

（七）风疹病毒脑炎

风疹病毒脑炎系由风疹病毒引起，与麻疹病毒脑炎类似，它也有两种发病型式，与风疹同时发生的为急性风疹病毒脑炎，在患风疹后间隔多年又发生的而又能确定系风疹病毒引起的称慢性风疹病毒脑炎。

1．急性风疹病毒脑炎　风疹亦易在儿童发生，而合并发生的急性风疹病毒脑炎者极为少见。如有发生，则在疹出后的1～6天出现，病儿诉头痛，可伴呕吐、嗜睡、复视、颈项强直等，检查则可见明确的脑膜刺激征。脑脊液检查可有轻中度颅压增高，脑脊液中白细胞增多，常在$50\sim500/mm^3$之间，蛋白含量轻度升高，糖和氯化物正常。病程较短，一般在1周左右可自行好转而痊愈，故无需特殊处理，只是颅压升高明显的可用甘露醇降低颅压，亦可同时应用短程大剂量皮质激素，减轻脑水肿。

值得提出的是孕妇在妊娠4个月以内患风疹可致胎儿出现小头、智力发育障碍等，可能为风疹病毒自母体经胎盘而感染了胎儿所造成的后果。

2．慢性风疹病毒脑炎　慢性风疹病毒脑炎又称进行性风疹全脑炎、较慢性麻疹病毒脑炎少见得多，目前国内尚无肯定报告的病例。系妊娠4个月以内的妇女患过风疹，可能通过胎盘引致宫内胎儿亦受感染，或者儿童期曾患过风疹，经过平均约10年左右的潜伏期而逐渐出现病征。

【病理改变】

与慢性麻疹病毒脑炎类似，亦为脑的慢性或亚

急性炎症改变，脑的萎缩主要是小脑萎缩严重，第Ⅳ脑室扩大明显。与麻疹脑炎不同的是风疹病毒脑炎的脑中见不到细胞内包涵体，但在血管壁上及脑实质内可见不规则小片的嗜碱性物的沉积，国外报告电镜下可见风疹病毒。

【临床表现】

病人多为8～18岁，因中间潜伏期时间较麻疹长，故慢性者发病年龄较慢性麻疹脑炎患者大些，男性患者多。与慢性麻疹病毒脑炎类似的是首先为注意力、记忆力及智能的下降，但以后出现的是肢体及躯干的动作不稳、笨拙，步态不协调等小脑共济失调的症状，晚期为痴呆，四肢呈痉挛状态，病程缓慢发展，病程经过时间颇长，一般可延续5～10年。

【实验室检查】

脑脊液中白细胞轻中度增多，以淋巴细胞为主，蛋白含量增多，特别是免疫球蛋白明显升高，有IgG寡克隆区带，血清及脑脊液中抗风疹病毒抗体滴度明显升高。

【特殊检查】

脑电图呈广泛的弥漫的慢波，CT示脑萎缩，特别是小脑皮质萎缩及第Ⅳ脑室的明显扩大。

【诊断】

根据母孕时有接触或患过风疹的历史，或患者在儿童时期曾患过风疹，有进行性智力减退及明显的小脑性共济失调症状、体征，血及脑脊液中抗风疹病毒抗体滴度明显升高以及脑电图、CT的特殊所见可作出诊断。

【治疗】

目前无特异抗风疹病毒的药物，只能对症处理。

（八）淋巴细胞脉络丛脑膜炎

淋巴细胞脉络丛病毒属砂粒病毒（arenavirus）中的一种，通过带毒的家鼠粪尿或唾液传播致病，病人吸入不洁空气或食入被污染的食物感染，但病人并不直接传播给未患病者。本病见于世界各地，为散发致病，发病季节以晚秋及冬季为多，患病者的年龄多在15～40岁之间。

【病理改变】

由于本病临床表现有不同类型，所以病理改变亦不尽相同，特别是极少因本病致死，故以病毒感染动物后的所见描述。属于脑膜炎型者主要为脑膜充血，有以淋巴细胞为主的炎细胞在软脑膜及脉络丛浸润；属于脑膜脑脊髓炎型者除脑膜及脉络丛炎症表现外，在脑及脊髓可有少量的神经元坏死、脱失以及一些髓鞘的坏变。

【临床表现】

有相当多的病人表现为亚临床型或隐性发病，此点通过血清学普查有占半数以上的人血清中有抗该病毒抗体可以证明。有10%～15%的病人表现为类感冒样症状，潜伏期约1周左右，急性发病，病人有发热、头痛、鼻塞、流鼻涕、咽痛、全身酸痛、咳嗽等症状，经1～3周后痊愈。仅有少数病人经1～2日的间歇期而进入下一阶段。

脑膜炎型：一般潜伏期为2～3周，在类感冒症状恢复后又开始有头痛、畏光、呕吐及脑膜刺激征，可有轻度发热。脑脊液示压力有轻度或中度增高，脑脊液中白细胞300～3000/mm³，平均600/mm³，淋巴细胞占90%～100%，糖及氯化物正常，蛋白含量40～100mg%，病程约2周左右，以后恢复。

脑膜脑脊髓炎型：甚少见，系在脑膜炎表现的基础上出现嗜睡、精神异常、失语、眼肌麻痹、瘫痪等症状，一般持续1～2周后渐恢复。

【诊断及鉴别诊断】

本病的诊断主要依赖血清学中抗体检测为阳性确定。应与结核性脑膜炎慎重鉴别，后者起病略缓，早期病人脑脊液中白细胞中淋巴细胞不占绝对多数，后期糖及氯化物含量下降，而蛋白含量高于淋巴细胞脉络丛脑膜炎患者。

【处理】

由于本病的预后良好，故仅予对症处理即可，有颅压高者可适当用甘露醇脱水。

二、朊蛋白病

这是一类具有传染性及复制功能的致病蛋白所致脑病。这种蛋白被称为朊蛋白（prion protein）。在正常人脑中也含有这种蛋白，但它为螺旋结构，而致病的朊蛋白为层状折叠结构，这种致病的朊蛋白进入人体后可使螺旋结构的正常朊蛋白转变为层状折叠结构的朊蛋白并凝聚在一起，沉积在大脑中，引起神经细胞退行性病变。这类疾病可在人类及多种动物中发生。发生在人类最常见到的是皮层纹状体脊髓变性、柯鲁病、致病性家庭性失眠症等，下面叙述前二种。

（一）皮质纹状体脊髓变性

皮质纹状体脊髓变性（cortico-striato-spinal degeneration）系Creutzfeldt及Jakob首先描述，后人亦称之为Creutzfeldt-Jakob病（CJD）。此病散播世界各地，据报道少数病例有家族史，属常染色体显

性遗传，多数为散发病例。将因本病死亡者的脑接种于黑猩猩，经1～3年的潜伏期，黑猩猩出现与人同样的病症，黑猩猩死后脑的病理改变与人相似。现已知因接受脏器移植、生物制品等的输入而发病者。本病的病原体虽经电镜检查亦未查获，仅在脑的浸出液中发现有羊瘙痒症相关原纤维(scrapic associated fibril)。目前我国各地已在脑活检病理及尸检中报告多例。

【病理改变】

可见脑组织广泛萎缩，波及大脑半球各部、脑干、小脑及脊髓。特异性的改变为弥散广泛的非炎性的神经元脱失，星形细胞增生。在神经原和星形胶质细胞的胞浆内有大小不等的空泡出现，使病灶部位脑呈明显的海绵状，故又称之为亚急性海绵状脑病。电镜下见空泡内有与细胞膜碎片相似的卷曲结构，亦可见类淀粉样斑块。

【临床表现】

本病多发生于50～70岁间，有家族史者发病年龄可能早些。据谓潜伏期4～21年。发病隐袭，首先多为记忆力衰退，不但近事记忆差，而且远记忆力亦差，以后出现性格及行为异常，智能较快衰退。伴以眩晕、走路不稳，亦可有震颤或类似帕金森病样症状。除此外，可见躯体各部有肌阵挛的表现，这种肌阵挛亦可在发病之初出现。随病情进展，双侧锥体束征、视觉障碍（皮质盲）亦可出现，并可有明显真性或假性球麻痹的症状体征。病程后期颈、肩胛带及上肢肌肉萎缩。终期病人均有意识障碍，或呈去皮质或去大脑状态，多在并发肺部感染后死亡。我国报告的病例从出现症状到死亡多在½～1年之间，国外报告为1～4年，个别病例可存活多年。

【实验室检查】

脑脊液常规、生化检查及压力均正常范围内，血清及脑脊液免疫球蛋白亦无明显异常。

【特殊检查】

脑电图可出现阵发周期性的高幅尖慢或棘慢综合波的发放，与肌阵挛可一致亦可单独出现，背景则为弥漫慢波群。CT及MRI可示脑萎缩，脑室扩大，灰质可呈低密度或长T_1长T_2信号。目前确诊均依赖脑的活组织检查，可见神经元大量丢失，神经细胞及胶质细胞内出现空泡，呈海绵状，电镜下见空泡内有与细胞膜碎片相似的卷曲结构，亦可见类淀粉样斑块，可以诊断本病。

【诊断】

50岁以后较快发生的智力下降、智能衰退、性格及行为异常，有肌阵挛、锥体束、锥体外系、小脑、脑干以及脊髓病损表现的应考虑本病，多次脑电图检查对诊断有助。确诊多用脑活检病理检查。

【治疗】

目前无特异治疗手段，仅能给予对症处理。

（二）柯鲁病

柯鲁病（Kuru disease）仅在新几内亚东部土著居民中发病，世界其他地区未发现。原因系该地区土著居民有生食病死者脑、肉的习俗，故致传播。病死者脑注于黑猩猩，动物可在1½～2年后同样患病。近些年经宣传，习俗改变，发病率下降。

该病的病变仅限于脑部，其中以脑干及小脑最明显，为神经细胞变性、空泡化，胶质细胞弥漫增生，无炎细胞的浸润，亦未发现包涵体，电镜下亦未见病毒样物。

在该地区妇女及儿童发病者多（妇女及儿童生食病死者的脑及肉多），缓慢起病，主要是肢体共济失调，有眼震、眼外肌麻痹、构音困难，进行性加重，多于起病后1年内死亡。脑脊液检查无异常发现。

诊断主要靠流行病学和临床表现，目前无有效的治疗方法。

三、慢病毒脑炎——进行性多灶性白质脑病

进行性多灶性白质脑病是一种以白质髓鞘损害为主的慢性或亚急性疾病，世界各地及我国均有报告。此病系在全身性疾病的基础上发生，特别是在淋巴系统恶性肿瘤，如急慢性淋巴细胞白血病、淋巴肉瘤、何杰金病等免疫功能受损基础上发生，但亦可在其他一些癌症、全身结核病、结节病等基础上发生。近年来器官移植并长期接受免疫抑制剂以及艾滋病的增多，亦有合并本病的报告。80年代以来通过电镜已观察到在本病脑病灶的少树突胶质细胞内包涵体为乳头多瘤空泡病毒颗粒组成，该病毒侵犯属于髓鞘组成的少树突胶质细胞，故致白质髓鞘损害。

【病理】

脑的白质内有不规则斑片样的白质病变，以顶枕叶为最多，额颞叶亦有，分布不规则，幕下结构内少见。病灶内为大片髓鞘脱失，少树突细胞坏变消失，轴突相对好些，病灶边缘部位可见含有核内包涵体、较正常为大的少树突胶质细胞。包涵体在H.E.染片上呈暗红色，电镜下则呈蜂窝状排列有序的乳头多瘤空泡病毒聚集。脑内无炎细胞的浸润。

【临床表现】

病人多为男性成年，在原发肿瘤或全身性疾病已诊断并治疗一段时间的基础上，病人逐渐出现精神症状或智能减退，有的出现偏盲或皮质盲，有的出现偏身感觉障碍或偏瘫，或出现顶叶综合征及癫痫发作等，最后渐呈痴呆状态。本病一旦发生，进行加重较快，一般半年左右即已达到终期，但亦有个别病人经特殊治疗后病情有改善者。

【实验室检查】

除原发恶性肿瘤或全身病的所见外，脑脊液无压力增高，成分亦多正常。

【特殊检查】

脑电图常为广泛异常伴局灶改变。CT检查可见大脑半球白质内多发不规则斑片状低密度区、造影剂无增强。MRI在T_2加权相上可见白质内多片状长T_2信号。脑活检可见病灶内髓鞘脱失，少树突胶质细胞消失，病灶边缘区少树突胶质细胞变大，有核内包涵体，电镜下可见包涵体为病毒颗粒聚集可以确诊。

【诊断】

在原有疾病基础上，经一段病程后，逐渐出现神经的、精神的异常症状，结合影像学检查所见，可考虑诊断此病。但为确诊，仅能通过局部病灶的脑活检，并经电镜证实才能作出确切的诊断。

【治疗】

可试行阿糖胞苷鞘内注射治疗，每次成人12.5～25mg溶于生理盐水2ml中，再经脑脊液稀释后缓慢注入，每周2～3次。有癫痫者可用抗癫痫药，其他为对症、支持性治疗。

第二节 细菌性化脓性脑膜炎

化脓性脑膜炎是由各种化脓菌类引起的以脑膜为主的炎症，最常见的是春季流行的脑膜炎双球菌引起的流行性脑膜炎（简称流脑），其次是肺炎双球菌及流行性感冒嗜血杆菌B型，再次则为金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、链球菌、变形杆菌、绿脓杆菌、厌氧杆菌等所引起的化脓性脑膜炎。其中脑膜炎双球菌与流行性感冒嗜血杆菌B型均易发病于儿童；肺炎双球菌脑膜炎除婴幼儿外，老年人亦易感染；大肠杆菌脑膜炎常为新生儿所患；金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌及厌氧杆菌脑膜炎则常在颅部外伤或创伤性操作后引起。

【病理改变】

各类致病菌引起的化脓性脑膜炎的病理表现大致相同。早期为软膜血管充血、扩张，可波及整个脑的表面，紧接着开始出现脓性分泌渗出物，并不断增多。开始时先在脑沟、脑池部位沉积，以后可覆盖整个脑的表面，并可逆行进入脑室系统，这时全脑充血、水肿、肿胀。脓性分泌物的颜色随菌种不同而有所区别，脑膜炎双球菌、大肠杆菌、变形杆菌所致者多为灰黄色；金黄色葡萄球菌所致者更黄一些；流感杆菌为灰色；肺炎双球菌为淡绿色；绿脓杆菌所致者为草绿色。以后纤维蛋白渗出增多，逐渐形成脑膜粘连，可致交通性或阻塞性脑积水。感染亦可由蛛网膜下腔穿过蛛网膜到硬膜下而形成硬膜下积脓。由于细菌感染，可出现感染性血管炎，侵犯动脉的可致动脉内血栓形成而出现脑梗死，影响到静脉时可出现脑静脉系统血栓形成。镜下所见主要是化脓性感染的表现，除大量中性粒细胞外，有时可见致病菌。除脑膜充血、渗出外，表浅的脑组织水肿，亦可见到脑实质的化脓性炎症表现及脑的小脓肿。病变后期，中性粒细胞减少，脑膜增厚、粘连，淋巴细胞、浆细胞浸润。由于逆行感染，脉络丛及室管膜亦可受累，表现为脉络丛及室管膜的炎症，脑室内亦可积脓。

【临床表现】

流行性脑膜炎与其他化脓菌引起的脑膜炎起病时大致类似，只是流脑有明确的季节性。各类致病菌侵入人体后均为急性起病，常有畏寒、发热、上呼吸道感染的症状，但头痛常比较突出，甚至呕吐，并有颈背紧痛，有时出现易激动、混乱、谵妄或意识模糊。体温持续在39～41℃之间，病人均有明显的脑膜刺激征，仅有少数老年患者脑膜刺激征不突出。病人多有轻、中度颅内压增高，但因急性发病，视乳头常无水肿，婴儿囟门多膨起。如未经治疗，病情继续发展，可致昏迷或因颅压进一步升高发生脑疝而死亡。病程中有时可见部分颅神经麻痹、偏瘫、失语等。在流脑的暴发型除极高的热型外，尚可出现华弗综合征而致中毒性休克，可伴皮肤出血点或瘀斑，呈弥漫性血管内凝血的表现，如发生皮肤血管炎，则常有皮肤大片坏死。在较小的儿童于发生高热时常有惊厥，婴儿更易发生，但在成人则较少。

【实验室检查】

急性期周围血象中白细胞均明显增多，中性粒细胞常占90%以上。脑脊液压力2～4kPa之间，常示混浊、乳样或脓样，白细胞均在$1000/mm^3$以上，有的可达数万，以中性多核白细胞为主。脑脊

液涂片革兰氏染色或培养常可发现致病菌。脑脊液中蛋白含量增高，因细胞多，故糖和氯化物含量可下降，有时糖测不出。脑脊液中乳酸、乳酸脱氢酶、溶菌酶等均增高，pH下降，IgG、IgM均明显增高。

【特殊检查】

颅脑CT早期常正常，中后期则可见脑水肿、肿胀，脑室变小，如有脑室系统梗阻时可扩大。当合并硬膜下积脓、积液或发生脑脓肿时则可清楚识别，尤其在增强扫描时更加清晰，甚至在仅有脑膜炎症时亦可发现。

【诊断及鉴别诊断】

根据病人急性发病，体温较高，除早期有上呼吸道感染征象外，主要有头痛、脑膜刺激征、颅压增高征象结合脑脊液中的改变，一般诊断化脓性脑膜炎不困难。发生在春季的儿童，有流脑流行病学依据，又发现皮肤有出血点的应首先考虑流行性脑膜炎。发病的极早期或发病者为老年、婴儿，或已接受非正规足够治疗者可给明确诊断带来困难。为排除病毒性、结核性、真菌性脑膜炎或脑炎、脑肿瘤等，除应多次脑脊液检查并寻找病原体外，尚可采用免疫荧光抗体染色法、放免、ELISA、对流免疫电泳测定抗原等方法以助尽快诊断。

【治疗】

原则上应针对化脓性颅内感染早期应用大量抗菌消炎药物，是否及时和足够的治疗与预后关系密切。如能早期明确细菌种类采用有针对性的治疗，效果更好。如一时不能明确病原菌，则应采取广谱抗生素，最好先静脉给药以期尽快达到血药的高浓度，使透过血脑屏障的药物亦有足够的浓度。有惊厥发作者及颅压增高者应同时给予抗癫痫药及脱水药物。

1对病原菌尚不明了的化脓性脑膜炎宜用大剂量青霉素静脉滴注，成人剂量为800－1200万单位/d。儿童按体重酌减为400～600万单位/d，均分次静点。由于化脓性脑膜炎时血脑屏障有一定破坏，故可有相当多的青霉素进入蛛网膜下腔。为增加抗菌谱的宽度，亦可用广谱的氨苄西林合并庆大霉素，或在青霉素的基础上加用氯霉素或庆大霉素。

对已明确化脓性脑膜炎病原菌者可做以下考虑：

1．脑膜炎双球菌性脑膜炎　宜用大剂量青霉素分次静滴，必要时加用磺胺嘧啶。青霉素剂量同上，磺胺嘧啶首次剂量50～100mg/kg静脉缓滴注，以后每6小时20～40mg/kg静点或口服，需同时应用碳酸氢钠和足够的液体入量，并注意尿的常规检查。

2．肺炎双球菌性脑膜炎　首选仍为大剂量青霉素，亦可合并氯霉素。应用氯霉素应注意骨髓功能受抑制的情况。

3．流行性感冒嗜血杆菌B型脑膜炎　以氨苄青霉素或氯霉素为首选药物。氨苄青霉素为100～150mg/kg/d，分3～4次静脉点滴，氯霉素为2～4g/d分2次静脉点滴。

4．金黄色葡萄球菌脑膜炎　因该菌对一般青霉素耐药者多，故宜首选半合成的甲氧苯青霉素，剂量成人为12g/d分次静滴，连续数周，也可用万古霉素2g/d及庆大霉素24万u/d分次肌注，但应注意前庭、听及肾脏功能。杆菌肽对金黄色葡萄球菌有高度活性，成人常用量为5000u鞘内注射，每周2～3次。

5．革兰氏阴性杆菌性脑膜炎　对大肠杆菌性脑膜炎可考虑用氨苄青霉素合并庆大霉素，对绿脓杆菌性脑膜炎则最宜应用羧苄青霉素合并庆大霉素，当然对前者亦可用。

【预后】

自从磺胺类药物及各类抗生素广泛应用以来，各类致病菌引起的化脓性脑膜炎的预后已大为改观，病死率极显著地减少。由于能早期治疗，后遗症很少。如开始治疗较晚或治疗不够正规，或因抗生素引起的副作用可留有脑积水、癫痫发作、智力差、轻偏瘫、耳聋及共济失调等神经系统后遗症状。

第三节　结核性颅内感染

近数十年来，随着人民生活的改善，人民卫生事业的发展以及抗结核药物的有效应用，结核病的发病率及致死率下降很多。但因各种因素，在临床工作中仍不断发现新的结核病患者。特别是近些年来，在成年人或老年人中也出现了不少结核性颅内感染病例，值得注意。

一、结核性脑膜炎（tuberculous meningitis）

结核性脑膜炎是比较常见的颅内感染之一，由结核菌引起的非化脓性菌症。经统计大约半数左右的结核性脑膜炎患者可同时在躯体其他部位发现有活动性结核病灶或有全身型粟粒结核，另外的半数左右病人病原体的来源至今在国内外学者中仍为有

争议的问题，有的认为在结核性脑膜炎发病前脑膜上即有小的结核灶，因其很局限而无症状，一旦机体免疫功能下降或小结核灶突然破溃而引致脑膜炎症；有的认为结核菌仍系新进入颅内者，只是途径不明。

结核性脑膜炎在青少年中多见，但近些年来成年人或老年患者的发病率上升，不断见到。

【病理】

已知有躯体结核病灶者，多因病灶侵及血管而致血行播散入脑。结核菌的感染首先在脑膜形成粟粒样结核病灶，这些病灶多为半个小米粒大小，呈淡黄色半圆形小结节附着于脑底部的蛛膜上，以后这些粟粒状病灶的增多伴随着炎症和纤维素性渗出，可在颅底各池裂内积存，并逐渐造成脑膜的粘连。渗出及粘连较多时可致颅底的颅神经受挤压，也可因粘连影响到脑脊液流出通道而发生梗阻性脑积水。有时结核菌亦可侵及颅底的血管壁，造成全层动脉炎致管腔狭窄、继发血栓形成而出现脑梗死。除此外，渗出、粘连尚可影响到整个椎管，造成椎管内蛛膜粘连。镜下可见脑膜有大量纤维素性渗出，有各种炎细胞，特别以淋巴细胞及浆细胞为多，可见结核结节，由上皮样细胞及巨细胞组成，中间可有坏死。抗酸染色油镜下在上皮样细胞的胞浆内可见红染的杆状结核杆菌。

【临床表现】

病人常为逐渐发病，与系统性结核类似，常有午后37.5～38.5℃的发热、夜间盗汗、精神不振、全身乏力，儿童常表现易受激惹、激动、食欲差、体重下降等。以后出现头痛，多为全头胀痛，或前头部及后颈枕部疼痛，伴或不伴恶心、呕吐，晨起时头痛重，咳嗽及用力时头痛加重等显示颅压增高的症状，此时体温可升高到38～39℃之间，病人多有颈项发僵、疼痛，属脑膜刺激征的表现。如未及时治疗，则可逐渐出现嗜睡、昏睡、混浊，甚至昏迷，期间常可见到颅底部一些颅神经麻痹征象，如眼外肌的麻痹、面肌瘫痪、听力下降等。有的出现部分性或全身型癫痫发作，有的出现偏瘫。当脊膜受累后，可有脊神经根受刺激的根性疼痛症状，当脊膜粘连明显后，可有脊髓受压症状。

检查病人时，早期有发热、脑膜刺激征、眼底有时可见视乳头边缘模糊，在婴幼儿颅缝尚未紧密闭合时可见颅围渐大、前囟饱满，或沿颅缝处的头皮肿起。中后期病人除发热外，尚有不同程度意识障碍、明显的脑膜刺激征、眼球偏斜等眼外肌麻痹，有时有偏瘫、截瘫、或不全四肢瘫等，四肢腱反射低下，有阳性的病理反射等。

【实验室检查】

主要是脑脊液检查。颅压普遍中等程度增高，通常在2～3kPa（200～300mm液柱）之间，如有脑室通路受阻，则颅压更高，但如已有椎管梗阻，压力可不增高，压颈试验显示椎管不通。脑脊液早期多清亮，但中后期多变混浊，如蛋白含量很高时，则脑脊液放置后易有表层纤维薄膜形成。脑脊液中白细胞常在100～500/mm^{3}之间，多数以淋巴细胞为主，但较早期时中性粒细胞可占优势。脑脊液蛋白在椎管无梗阻的病程前期常在1～3g/L之间，但有椎管梗阻时蛋白可明显增高。病程前期脑脊液中糖及氯化物中的一种先降低，以后两者均降低。过去常从脑脊液沉渣直接涂片抗酸染色找到抗酸杆菌做为确诊手段，但仅少数病例能从涂片或动物接种中得到阳性结果。目前已有不少医疗单位从脑脊液中用PCR扩增结核菌染色体片断的手段诊断本病，精确度及阳性率均高于其他检验结果。有的医院采用荧光素钠结合脑脊液中抗原体进行观察，阳性率亦较高。

【特殊检查】

各种影像学检查在病人已出现脑积水或因合并动脉炎而致脑梗死时可有阳性所见。但增强的CT扫描有时可提示脑膜炎症。

【诊断、鉴别诊断】

根据病人亚急性起病，有发热、脑膜刺激征、脑脊液的异常，特别是躯体有其他部位的结核病灶时，一般诊断并不困难。但需与癌性脑膜病、真菌性脑膜炎、寄生虫性脑部感染相鉴别，在不典型病例还需与病毒性脑膜脑炎相鉴别。鉴别的关键在于从脑脊液中获得病原体。

【治疗】

尽早开始并足量的抗结核治疗是减少死亡或致残的关键。抗结核药物中目前仍以异烟肼、链霉素、对氨基水杨酸并用，或异烟肼、利福平、链霉素并用为常用的有效方法。异烟肼虽易吸收，但有的病人因颅压高、呕吐频繁，口服药量吸收不易掌握，故开始时可静脉内滴注给药，成人600～900mg/d、儿童按体重可15～20mg/kg/d一次滴注给药，待病情好转已无呕吐时，改为口服用药，成人400～600mg/d、儿童为10mg/kg/d分次服用；链霉素则成人1g/d一次肌注、儿童20mg/kg/d肌注；对氨基水杨酸成人按8～12g/d静滴给药、儿童按300mg/kg/d静滴用药，如能口服可按同量分次口服。为预防周围神经药物性损害，应同时服用

Vit B_6。利福平剂量成人可 600mg/d、儿童为 20mg/kg/d 均分 3 次服用。应注意异烟肼及利福平对肝脏的损害。其他备用的抗结核药物中尚有乙胺丁醇、利福霉素及异烟腙等。抗结核治疗如及时有效，2 周后体温逐渐下降，头痛减轻，以后药物持续治疗至少应在 1 年以上。

关于激素的应用，目前仍有争论。原则上在足够抗结核药物的应用前提下，对重症患者做为支持治疗和减轻脑水肿可短时间应用，对较早的轻症患者不用。对重症或中后期患者可行鞘内药物给药，一般鞘内可用异烟肼 50mg 加地塞米松 2mg，每周 2～3 次，鞘内给药有预防颅内及椎管内脑膜粘连的作用。

【预后】

本病的预后决定于病情的严重程度，也就是说决定于病人来诊的早晚或开始有效抗结核治疗的早晚。病死率据统计仍有 12%～15%。儿童及老年患者死亡率略高。结核性脑膜炎的后遗症比较常见，多为脑膜粘连、脑积水、颅神经麻痹、偏瘫及癫痫发作。

二、脑内结核瘤

近几十年来，由于结核病的发病率已明显下降，脑内结核瘤的发生率已很低，临床已较少见到。结核瘤实为结核性肉芽肿，是脑内慢性感染的结果，呈肉芽肿形态，因在脑内占有一定体积，加之病灶周围水肿，临床表现很似脑瘤，故称其为结核瘤。

病人多为儿童，多在小脑幕以下的小脑及桥脑发生，大脑半球发生者仅占 30% 左右，额叶较多，病灶常为单个病灶。由于多数病人不伴全身性结核，亦无结核性脑膜炎，所以临床表现常与颅内占位性病变类似。大脑半球内结核瘤可表现有头痛、偏瘫、偏身感觉障碍及癫痫等症候，而幕下者多有颅压增高、小脑性共济失调及颅神经麻痹，当然亦可有长束体征。

脑脊液检查常有颅内压增高，但细胞数、蛋白含量、糖及氯化物的改变常不象结核性脑膜炎显著，亦不能从脑脊液查获结核菌。影像学检查常可见到脑内占位性病变的表现，同时可见到病灶内有钙化灶影。

本病的治疗是在全身足够的抗结核治疗基础上，待肿物周围水肿消退时可及时开颅手术摘除。为预防手术时结核的播散或结核性脑膜炎的发生，抗结核治疗应持续半年至 1 年。

第四节　真菌性脑部感染

真菌性脑部感染属于真菌在人体内的深部感染，是不同种类的真菌通过各种渠道侵入颅内而致的脑膜炎或脑膜脑炎。由于恶性肿瘤发病率增加、大量抗生素的滥用、激素的大量应用、手术及各类器官移植后免疫抑制剂的应用造成机体免疫力下降或体内正常菌群的失调，使弱致病力的各类真菌造成颅内感染的发病率有增加的趋势。能引起颅内感染的真菌有多种，其中以新型隐球菌最常见，其次通过培养及病理检查还有念珠菌、毛霉菌、曲霉菌、放线菌、组织胞浆菌等真菌菌属可见到。

由于新型隐球菌是真菌性颅内感染中最常见到的一种，故本节以其为代表加以介绍。

新型隐球菌是一种酵母菌样霉菌，它引起的脑部感染在世界各地均有发生，从老年到婴幼儿均可发生，与职业无关。

【病因病理】

新型隐球菌除手术、躯体开放性外伤可直接进入体内者外，一般系通过呼吸道进入体内，首先在肺内形成小的病灶，再经血流传播入脑。特别是在机体免疫力由于种种原因下降时易有新型隐球菌的感染，但在正常免疫功能状态时，隐球菌虽自然存在于鼻咽部但不能致病。

病理改变除在肺内可见小的隐球菌所致肉芽肿样病灶外，其他组织器官较少波及。肺部的病变主要在脑底部的蛛膜上可见散在多发粟粒状灰色小结节，如细胞反应明显时亦可见颅底各沟、裂、池内有半透明或略混浊的胶冻样渗出物。病原菌可沿大脑中、前动脉深支血管周围间隙进入脑内，特别是脑深部灰质核团的壳核、尾状核等部位，在该部形成多房性肉芽肿，或类似囊肿样病灶，囊内为含有高蛋白含量的胶冻样渗出物及新型隐球菌。镜下见软膜增厚，有炎性渗出物，以淋巴细胞和浆细胞为主，其中夹杂新型隐球菌，有时渗出物中可见多核异物巨噬细胞，胞浆内可见吞噬的多少不一的新型隐球菌。偶见文献报告病人并无新型隐球菌性脑膜炎，只在脑实质内有较大的肉芽肿样团块，常误认为肿瘤而切除，病理报告才明确诊断的病例。

【临床表现】

本病在大部分病人为慢性起病，但另一部分则呈亚急性起病形式。均有 38℃ 以下的低热，以后逐渐出现头痛，前额及枕颈部明显，可伴恶心、呕吐，精神状态差。随病情发展而出现烦躁不安或嗜

睡，动作或主动活动减少，恶心、呕吐加重，有的出现癫痫发作，经过半年到1年，则病人逐渐昏迷或突然出现脑疝而死亡。检查时除可见发热外，均有明显的脑膜刺激征，可见视乳头水肿，有的出现眼球运动障碍。如新型隐球菌已侵犯脑内的底节内囊区域，病人可出现肢体肌张力铅管样增高，可有一侧肢体的轻偏瘫。

【实验室检查】

大部分病人有轻中度颅内压升高，有梗阻性脑积水者颅内压更高。脑脊液中白细胞轻中度增多，但大部分在500/mm^3以下，以淋巴细胞为主，蛋白含量均增高，一般在1～3g/L范围内，糖和氯化物含量在病程早期多正常，中后期均可降低。最关键的是脑脊液墨汁染色时可在多数病人发现带荚膜的新型隐球菌，有的虽一次检查未发现，但多次检查往往可以发现。脑脊液培养亦易发现有隐球菌生长，特别是用含高糖份的真菌培养基培养的阳性率很高、有时甚至超过墨汁染色找到新型隐球菌的阳性率。有条件者可进行新型隐球菌荚膜抗原的检测，90%以上可从脑脊液中查获。直接进行的这些病原体检查如获阳性者均具明确诊断的意义。

【诊断及鉴别诊断】

病人起病往往隐袭、缓慢、长期低热，头痛，有脑膜刺激征，颅内压增高，脑脊液中白细胞轻中度增多，蛋白含量增高，特别是从脑脊液中找到或培养出新型隐球菌者，即可明确诊断。但需特别注意与早期结核性脑膜炎鉴别，因两者的临床表现及体征类似，脑脊液的变化亦有类似处，故应反复检查脑脊液找病原体以资区别。

【治疗】

目前治疗深部真菌病，如新型隐球菌脑部感染等仍首选两性霉素B及5-氟胞嘧啶。两性霉素B为静滴，开始时用小剂量，0.1～0.25mg/kg/d，以后逐渐增加到1mg/kg/d，每日1次，用注射用水溶解药物后加到5%葡萄糖液中，浓度不超过0.1mg/ml，避光滴注，速度每分钟1～1.5ml。疗程总量对新型隐球菌性脑膜脑炎约3克，亦可同时鞘内注射用药，每次用量为0.5mg溶于注射用水1ml中，再用脑脊液稀释到10ml缓慢注入，每周2～3次，连续30次。为避免刺激反应，鞘内注射时可加用地塞米松2mg。5-氟胞嘧啶用法为50～150mg/kg/d，分3～4次口服，可连续数周到数月。应用以上两种药物时均应注意肝肾功能及血象变化，两性霉素B尚可出现胃肠道症状、心律失常、低血钾等，如出现明显副作用，药物可适当减量，但总量不变。

【预后】

由于目前联合使用以上药物已使治愈率提高到60～70%以上。但如开始治疗较晚，已有一定脑膜粘连，常可遗留视力减退、颅神经麻痹、运动障碍或精神障碍等。有的可有长期颅内压的增高，必要时在新型隐球菌性脑膜脑炎治愈后可行脑脊液分流手术。

第五节 螺旋体脑部感染

螺旋体虽有多种可致人体疾病，但对颅内的损害以梅毒螺旋体及钩端螺旋体两种最为多见，可致脑膜炎、脑膜脑炎或脑膜血管损害。

一、神经梅毒（Neurosyphilis）

梅毒是由苍白密螺旋体进入体内所造成的病患。我国在解放后大力整顿社会秩序，消除感染媒介，并对已患病者进行彻底治疗，几十年来已很少见。近几年来，随国门开放，淫秽活动又起，特别在沿海省区梅毒病患者又复出现，值得注意。梅毒螺旋体系通过皮肤粘膜的密切接触而传播，所以宿淫嫖娼为重要媒介。梅毒螺旋体进入体内经一段时间的潜伏期可致脑膜炎、脑膜脑炎或脑膜血管炎。

【病理改变】

梅毒虽在临床上有不同类型的表现，但在病理上均有一定脑膜炎症的改变。脑膜梅毒可有脑膜充血，血管周围有淋巴细胞及浆细胞浸润，有一定的纤维素性渗出。除脑膜外，病原体可沿脑脊液通路逆行到脑室系统，造成室管膜的炎症。颅底部血管亦可受染，而表现为动脉的全层炎症。时间久后，特别是颅底部脑膜有纤维性增厚，可致粘连而引起梗阻性脑积水及部分颅神经麻痹。脑膜血管梅毒则为慢性炎症反应，动脉炎主要侵犯小动脉，致内膜增厚造成脑的梗死。麻痹性痴呆则不但脑膜，而且脑实质亦受侵犯。脑膜为慢性炎症反应，脑实质可见大脑皮质神经元变性、坏死、脱失，胶质细胞弥漫增生。脑组织的损害以额、颞叶为著，晚期脑萎缩、脑室扩大，室管膜可呈颗粒状室管膜炎的表现。螺旋体染色可在脑膜、小动脉及脑实质内见到梅毒螺旋体。

【临床表现】

临床表现有多种不同类型，分述如下。

1.无症状型神经梅毒 病人无明显症状、体征，或仅有轻度脑膜炎的表现，但血清梅毒反应为

阳性反应。

2. 梅毒性脑膜炎　潜伏期为数周到数月，可急性起病，亦可亚急性或慢性起病。急性起病者与其他急性脑膜炎的症状类似，有低中度发热、头痛、呕吐，有明显脑膜刺激征。有时可与皮肤、粘膜梅毒同时出现。重症者可有谵妄、癫痫发作及意识障碍，亦可出现部分颅神经麻痹，特别是外展、面及听神经的损害。亚急性或慢性脑膜炎者发热常不明显，但可有头痛、呕吐，常有颅底多颅神经因脑膜粘连而受累的症状、体征，包括视神经、眼球运动神经、三叉神经等，若影响后颅凹底部则常有梗阻性脑积水而致颅内压明显增高，病人有脑膜刺激征，有时有继发癫痫的发作。

脑脊液检查常有颅内压增高，白细胞增多，一般在 $300\sim700/mm^3$ 之间，以淋巴细胞为主，蛋白含量中度升高，可达 1g/L，但糖及氯化物含量正常。血清及脑脊液中抗体试验均为阳性反应，脑脊液中梅毒螺旋体抗原反应亦呈阳性。

3. 脑膜血管梅毒　这种类型较少见，常在感染梅毒后数年始发病。病人主要表现为头痛，但无明显发热及脑膜刺激征。因其主要病损为动脉炎症，故临床表现为缺血性脑血管病，可突然出现偏瘫、偏身感觉障碍、失语、偏盲等病征。但脑脊液检查可见白细胞增多，蛋白含量增高，说明有颅内感染。

4. 麻痹性痴呆　常在感染梅毒病后 10～20 年开始逐渐发病，有两种不同的发病类型，较早出现的多为脊髓痨型，系脊髓后索的损害，表现为持物、走路不稳，黑夜不敢独自行走，足底如踩棉样感觉。病人常有以下肢为主的深部感觉缺失，可有阿-罗氏瞳孔。较晚期出现的多为痴呆型，主要是精神、智能的衰退，常有性格改变、虚构、夸大妄想、记忆力显著下降、注意力不集中，以后逐渐进入痴呆状态。病人常同时合并部分神经系统受损体征，如视力减退、视神经萎缩、构音不清、一侧或双侧锥体束征，亦可有阿-罗瞳孔，个别的亦可合并出现脑动脉缺血的症状、体征。脑脊液中白细胞增多，但多在 $100/mm^3$ 以下，蛋白含量轻中度增高，脑脊液中梅毒螺旋体抗原试验阳性，血清及脑脊液梅毒抗体试验阳性。

【诊断】

梅毒虽有各种不同类型脑部损害的表现，但病前有冶游或非正当性活动史，有相应的临床表现，特别是血清梅毒试验或脑脊液中梅毒抗原试验阳性者，即可明确诊断。

【治疗】

目前仍主张大剂量青霉素静脉滴注治疗，800～1200 万 u/d 分 2～3 次，连续 10～14 天。如对青霉素过敏者亦可用红霉素口服 500mg，每日 4 次，连续3～4 周。其他则予对症处理。

二、钩端螺旋体病

钩端螺旋体病由钩端螺旋体通过猪、鼠等带菌者排放的粪尿于疫水中，再通过皮肤、粘膜进入人体而致病。世界各地均有发病，但东南亚一带最为流行，我国长江中下游一带亦有不少患病者。

【病理改变】

该病的脑膜脑炎型主要为脑膜充血，脑膜及脑实质内可见出血点，血管周围有以淋巴细胞为主的炎细胞浸润，亦可见血管壁本身有炎性改变。后期发病者的脑血管为动脉内膜炎的改变，内膜肿胀、坏死或呈增殖性改变，主要发生在大脑中、前动脉的近端及颈内动脉的远端，有时可伴血栓形成，从而出现相应供血区内脑的梗死。

【临床表现】

本病流行中的临床表现各不相同，主要是全身感染征象，侵犯肝、肾、肺、脑等，常见的为黄疸出血型及伤寒流感型。脑膜脑炎型相对少些，其潜伏期 10 天左右，先出现发热、咽痛、四肢酸痛等上感症状，在此基础上头痛加重，伴频繁呕吐、畏光、颈项强直，有明显的脑膜刺激征。脑脊液压力可轻度升高，无色透明或为淡黄色，白细胞增多达 $100\sim500/mm^3$，以淋巴细胞为主，蛋白含量轻中度升高，糖及氯化物含量正常。由于脑膜脑炎型患者脑及脑膜常有小的出血点，故脑脊液中常有一定数量的红细胞。血清凝集试验或补体结合试验阳性。

当本病急性期恢复正常后的 1～5 个月内，少数病人，多系学龄儿童，突然出现缺血性脑血管病的症状、体征，如偏瘫、失语、偏身感觉障碍、偏盲或表现为精神行为的失常，偏瘫可为一过性，左右两侧交替出现，或双侧前后出现。脑血管造影多能证实有动脉的闭塞或严重狭窄，部位多在颈内动脉远端、大脑中、前动脉近端，同时可见代偿性侧枝循环的出现，类似异常毛细血管网症的表现。少数病人死后曾有报告在病变动脉壁内发现有钩端螺旋体存在。这类病人的临床诊断多依赖血清或脑脊液中各种抗体试验阳性来确定。

【治疗】

与梅毒治疗相同，目前以大剂量青霉素静点，

800～1200 万 u/d，分 2～3 次，连续 2 周，对青霉素过敏者可口服红霉素 500mg，每日 4 次，连续 3～4 周。对出现脑梗塞者可用低分子右旋糖酐及其他活血化瘀中西药物并尽早康复治疗。

第六节 脑寄生虫病

一、原虫性脑部感染

原虫病所致脑的病损虽可有多种原虫种类，在我国多见的为疟原虫及弓形体两种，阿米巴原虫脑部感染仅有极个别的病例，而锥虫病脑部感染则不流行于我国。

（一）疟原虫的脑部感染

疟原虫寄生在人体时可发生疟疾，其中特别是恶性疟疾易引起脑部的感染而称脑型疟疾（cerebral malaria）。

疟疾，不论为间日疟、三日疟、恶性疟均由雌性按蚊先叮咬疟疾患者或无症状的疟原虫携带者后再叮咬易感者而发病。我国特别是云南、广西及江南温带、亚热带按蚊孳生地区曾广为流行，随着我国卫生条件的改善及对疟疾的有效防治，疟疾发病率已明显减少，脑型疟疾也已明显减少，但各地仍不断出现散发病例。

【病理改变】

在脑型疟疾的病例，脑组织呈明显的水肿、肿胀，软膜高度充血以致甲醛固定后的脑可呈棕色，脑膜和脑的白质内可见散在的小出血点。镜下改变主要在血管的内皮细胞坏死、脱落，内皮细胞中常含有疟疾色素，含疟原虫的红细胞常聚集成块而阻塞细动脉及毛细血管，可引起小的脑梗死，亦可引起小出血灶，这种表现类似弥漫性血管内凝血（DIC）。目前认为主要是疟原虫释放出毒素，引起一系列病理生理变化，造成血管壁的改变，渗出增加，脑水肿以及小的血管弥散性梗塞所致脑的高度充血及肿胀。

【临床表现】

疟疾除可引起多种周围神经的病损外，侵犯脑部的有两种形式，一种是在病人寒战高热时有明显头痛、呕吐，可见脑膜刺激征，脑脊液检查示颅压轻度增高，白细胞较正常稍多，以淋巴细胞为主，蛋白含量亦轻度增高，经抗疟治疗，病情可迅速好转，此即脑膜炎型，比较多见。另一种类型即脑型疟疾，来势凶猛。病人多已有疟疾表现而又未治疗者，先有剧烈头痛、体温高、谵妄，以后不断抽搐，出现意识障碍，有的病人出现明显的精神异常，呈躁狂样发作。神经系统检查除有脑膜刺激征外，还可有偏瘫、失语、偏身感觉障碍或锥体外系损害的症状、体征，如肌张力增高及不自主运动等，也有以脑干、小脑病损症状突出者，表现为多颅神经麻痹及小脑性共济失调等。脑脊液压力明显升高，但脑脊液中炎症表现并不很重。

实验室检查中最主要的是在周围血或骨髓涂片中找到疟原虫。

【诊断】

对因疟疾而出现的脑膜与脑病损病人最重要的是首先肯定疟疾的诊断，除流行病学及临床表现外，最主要的应该是在周围血或骨髓涂片染色中找到疟原虫。

【治疗】

目前以控制疟疾的发作及根治同时进行。控制近期发作多用氯喹，第 1 日服 1g，第 2、3 日服 0.5g，虽有时有少许副作用，但大多可以耐受，疗效良好，亦可用硫酸奎宁、磷酸洛萘啶等。为根治，现多用伯氨喹啉，每次 1 片（7.5mg），每日 4 次，连服 4 天，总量 120mg。

对严重的脑型疟疾应同时应用甘露醇以降低颅压，用抗癫痫药控制抽搐发作。目前还多同时应用地塞米松 20mg/d 静滴以减轻脑水肿、保护神经细胞及血管内皮细胞，常有较好效果。为对抗红细胞聚集，可用低分子右旋糖酐等稀释、解聚药物。

（二）弓形体病（Toxoplasmosis）

弓形体病系由弓形属原虫引起的寄生虫病，系人和牲畜共患疾病，由于病原体寄生部位不同以及机体反应性不同，所以症状多样、轻重不等，尤其在免疫功能低下时易合并发生，曾有一例艾滋病患者因合并脑弓形虫病及肺炎而死亡，值得注意。

弓形属原虫的中间宿主有各种鸟类、鱼类、爬虫类及哺乳类动物和人，终宿主为猫，但猫亦可为中间宿主。弓形体病的先天感染系经生殖道通过胎盘而感染，大部分为后天获得性感染，系进食含弓形原虫包囊的未煮熟的肉类或饮用含有囊合子的不洁水而进入人体感染。本病全球各地均有发生，我国已在多个地区发现该病，新疆报告对某地区人口行血清学普查，发现有弓形体病抗体者达 10%～20%，说明本病并不少见。

【病理改变】

由于弓形虫侵入人体进入血循环，故可散布全身，易受感染的部位除脑外，尚有心肌、骨骼肌、淋巴结、肝、脾、肺等部位。在脑内者呈播散性，

在脑室周围可有片状的坏死或粟粒性肉芽肿样病灶。镜下除脑的坏死及胶质增生改变外，很容易在各种细胞的胞浆内见到月牙形的弓形体原虫，一个细胞内可有多个原虫存在，此即弓形虫的滋养体，也可见到有包囊的存在。

【临床表现】

先天性弓形体病系胎儿在宫内已受感染，故可早产、流产、死产，或出生后即有脑的症状，如抽搐、精神发育迟滞，可有脑积水、眼肌麻痹、自发眼震、视神经萎缩等，并伴发热、黄疸、肝脾肿大、肺部感染等。亦有的婴儿出生后无症状，但携带有弓形属原虫，经数月或数年后方发病者，脑脊液常有白细胞增多，而且可在单核细胞的胞浆中见到弓形虫。后天获得者则临床表现各异，有的不侵犯脑。属全身性感染者发病可急可慢，但多为免疫功能下降或有缺陷者，病人有持续或间断低热或高热，关节痛、头痛、精神及食欲差，意识恍惚，有时有明确的脑膜脑炎征象，可合并心肌炎、肺炎、肝炎、脾肿大等。脑脊液压力常不高，但白细胞略多，蛋白含量增高，可在单核细胞内发现弓形虫。

【特殊检查】

头颅CT常见脑内有不规则条带或片状高密度影（钙化）或低密度区（坏死灶），MRI常见弥散不规则的长、短 T_1 及长 T_2 斑片状异常信号，对诊断本病有提示性意义。

【诊断】

对本病诊断最有价值的是在脑脊液单核细胞的胞浆内发现弓形体原虫的存在。血清学间接血凝试验或补体结合试验效价增高有意义。对先天性感染者则间接荧光抗体试验阳性的出现可诊断此病。

【治疗】

磺胺嘧啶和乙氨嘧啶对本病有较好疗效。磺胺嘧啶成年人75～100mg/kg/d、婴儿为100～150mg/kg/d均分4次服用；乙胺嘧啶成人第1日100mg分2次服用，以后1mg/kg/d。以上两药联合应用，需持续4周左右。

二、蠕虫性颅内感染

（一）脑囊虫病

囊虫病是猪绦虫的囊尾蚴寄生于人体的各组织器官所引起的病症。寄生的部位主要为脑、骨骼肌、皮下组织、心肌内及眼球内外等。侵犯于脑的囊虫病占全部囊虫病的70%～80%，严重时可致命，故应引起重视。囊虫病在我国主要流行于华北、东北、西北地区及云南等省，江南省份发病者少。囊虫病的感染方式可有多种，常见的外源性感染，即食入含有绦虫卵的食物，虫卵经胃肠道时自行孵化，幼虫通过肠粘膜进入血流而致病；其次为自身有绦虫，成熟节片逆行入胃，散播出虫卵再孵化感染；或自身绦虫排出的卵经口进入胃肠道而致感染。

【病理改变】

囊尾蚴随血流进入颅内，可停于脑膜上，亦可在脑实质内或少数附着于脑室壁上。在脑内者则以大脑皮质的灰质为多。囊尾蚴进入颅内后在该囊虫的周围引起反应性炎症变化，同时胶质和胶原纤维结缔组织予以包绕。如果进入颅内的囊尾蚴较多时，脑内炎症性反应较重，病人有颅压增高；附着于脑膜上较多时则有脑膜炎的临床表现；如在脑室系统内有时可阻塞脑脊液流通渠道，而发生梗阻性脑积水。囊尾蚴进入颅内时常为粟粒样大小，以后自行生长并形成囊泡，小者如大米粒大小，大的可有直径1～2cm大小，囊泡内为液体，囊壁上有绦虫的幼虫，为有钩头节。囊虫在脑内可较长时间存活，一般为2～4年，然后自然死亡，也有的存活更长时间。死亡后经病人机体将其裂解吸收，于该部形成一个小瘢痕，并随时间逐渐钙化。在脑室内者可引起室管膜炎，在脑室周围者可牵拉脑室变形，在脑膜上附着者可致局部蛛网膜粘连。

【临床表现】

因囊尾蚴进入颅内的部位、数目多少不同，临床表现多种多样。有的只在脑内非关键部位有少数囊虫，临床可无症状。对于有症状者可分为以下几型。

1. 脑膜炎型　系不少的囊尾蚴附着于软脑膜上，根据其进入颅内的时间及数量可表现为急性、亚急性或慢性发病型式。发病时一般可有38℃以下的低热，持续3～7天，病人有头痛、倦怠、食欲不振等一般感染的全身表现，主要的是有脑膜刺激征。脑脊液压力轻度增高，脑脊液中白细胞多在100/mm³以下，以淋巴细胞为主，有时可见到嗜酸粒细胞，糖多正常，少数可减低，蛋白含量轻度升高，氯化物正常。这种脑脊液改变常不易与病毒性脑膜炎、早期结核性脑膜炎及癌性脑膜病相区别。

2. 脑实质型　因囊虫多在大脑皮层灰质部位，故各种类型的癫痫发作为其最突出的症状。病人可表现为单纯全身型发作，也可表现为失神样发作、复杂部分发作或发作性幻视、幻听或视物变形等。病人常可有多种型式的发作，说明病变的弥漫性，

这正是本类型囊虫病的临床特征。如一次大量的囊尾蚴进入脑实质内，病人可有急性颅内压的增高，头痛、呕吐、复视、视力及听力减退，甚至出现精神异常或意识障碍。

3. 脑室型 囊尾蚴停留于脑室内的脉络丛或脑室壁上，特别是在室间孔附近及第Ⅲ、Ⅳ脑室内者，易致梗阻性脑积水的发生而致急性或亚急性颅内压增高的症状，在第Ⅳ脑室内者尚可表现突发眩晕、头痛、呕吐的症状，因体位改变亦可使症状缓解的 Bruns 综合征。

4. 混合型 即以上三种类型的症状部分或全部存在，表明囊尾蚴在以上三个部位均有。

脑囊虫病患者常同时有躯体其他部位的囊虫存在。最易发现的是皮下囊虫结节，以躯干及头部皮下为多，呈圆形或椭圆形，0.5～1.5cm 大小，触之可在皮下活动，无压痛，质地较为坚实。大块的骨骼肌群内有时亦可触到。偶在检查眼底时可在眼球内发现漂浮或粘附于网膜或玻璃体内的囊虫。

【实验室检查】

脑脊液检查所见已如前述。血清，特别是脑脊液囊虫补体结合实验阳性者对诊断有肯定支持的意义。

【特殊检查】

头颅 CT 扫描可见脑实质内有多个小圆形或椭圆形低密度灶，或已钙化则为高密度灶，有时可见脑室缩小、变形和移位。如有皮下结节，可行皮下结节活组织病理检查有助于明确诊断。

【诊断】

凡在我国三北地区或西南地区，特别是农村地区，有癫痫发作、颅压增高的患者，结合病人有皮下结节，头颅 CT 检查有多发小的低密度灶，脑脊液囊虫免疫试验阳性者即可明确诊断为脑囊虫病。部分病人有食“米猪肉”历史或便出过绦虫节片历史，粪便检查可查到绦虫卵等均可做为诊断的佐证。

【治疗】

针对病原及针对症状同时给予治疗。

1. 病原治疗 目前普遍采用吡喹酮治疗，对各种类型的囊虫病均有一定效果，可杀死囊尾蚴。总剂量按体重为 120mg/kg 计算，每日 2～3 次，分 2～3 天内服用。该药的副作用虽较小，但对颅内囊尾蚴的影响和反应很强，常使原有的颅内高压进一步升高，使癫痫发作加重，甚或危及生命，因此在用药前后应使用甘露醇脱水、加强抗癫痫药物的使用以防不测。

2. 对症治疗 原有癫痫发作者应系统抗癫痫药物治疗；原有颅内压增高者应予脱水降颅压处理；原有脑室系统梗阻者，必要时可手术摘除；如有后颅窝脑膜粘连致阻塞性脑积水者可考虑脑脊液分流手术处理。

【预后】

多数病人经治疗可使病情稳定地好转，但有颅压增高而又处理不妥者，或一次多量囊尾蚴进入脑内致严重脑症状者，虽经谨慎治疗，有时预后亦差。

（二）血吸虫病的神经系统损害

在我国长江中下游以及南方一些省区流行的日本血吸虫病经几十年大规模防治，目前发病者已减少，该寄生虫病虽主要表现为消化系统症状，但少数（1.74～4.29%）亦可通过一些途径侵犯中枢神经系统。脑的血吸虫病主要是血吸虫卵在脑内的沉积。

【病理改变】

由于到达脑内的虫卵经常聚集成堆，所以在脑内主要为肉芽肿样改变，即病灶中心为虫卵，外被以炎性肉芽组织，即以浆细胞浸润为主的病灶，并有毛细血管及胶质细胞的增生。这种病灶可破坏、挤压周围脑组织，所以有明显的水肿带。此外，小血管常有炎症性改变，系因虫卵停滞于这些小血管内引起。如虫卵停滞于脊髓内，亦有类似肉芽肿样改变并致脊髓受损的症状出现。

【临床表现】

一种为急性血吸虫病感染的病症，另一种为慢性脑和脊髓局部受损的症状。

1. 急性血吸虫病感染 多为青壮年，初次进入疫区并多次接触疫水，大量的尾蚴侵入体内，约经 4～6 周，在体内发育为成虫并大量排卵并分泌毒素及代谢产物，并有虫卵引起的肠、肝组织坏死等变化，出现全身中毒过敏反应，表现在脑可为脑膜脑炎，表现在脊髓为急性脊髓炎。脑膜脑炎型病人常有高热、抽搐、意识障碍，轻症者嗜睡并伴精神异常，如视听幻觉、各种妄想等类谵妄状态，重的则昏迷，亦可有瘫痪、尿便失禁、脑膜刺激征等，此时病人周围血象中嗜伊红白细胞明显增多。以后随体温下降，上述症状可好转恢复。急性脊髓炎型病人比较少见，与一般脊髓炎表现类似，可有截瘫、感觉丧失、大小便障碍等。如结合病人有一定急性血吸虫感染的全身症状应考虑到这种可能。

2. 慢性血吸虫病症状 最常出现的为各种类型的癫痫，其中以部分性发作为多，有的为部分发

作后继之以全身性发作，有的可表现为颞叶癫痫发作。除癫痫外，聚集成团块状的虫卵肉芽肿可表现为脑占位性病变的症状，有颅内压增高，头痛、呕吐、视乳头水肿等，伴有明显的脑局灶病损体征，如偏瘫、偏身感觉减退、偏盲等，也有表现类似脑卒中者，可突然偏瘫、失语，也可突然昏迷等。但病人常为青壮年，无高血压动脉硬化，而有疫水多次接触史者应予考虑，也有少数病人表现为截瘫等脊髓受损症状者。

【实验室检查】

急性血吸虫病感染者周围血象中白细胞增多，其中嗜伊红粒细胞数明显增多。脑脊液压力有时增高，有占位病变者可明显增高，脑脊液中白细胞轻中度增多，以淋巴细胞为主，有时亦可见嗜伊红粒细胞，蛋白含量正常或轻度增高。有时可在脑脊液中发现虫卵。病人大便中可查到虫卵并能孵化出毛蚴。血清免疫学检查常有阳性抗体反应。

【诊断及鉴别诊断】

首先应根据病人有在疫区多次接触疫水的历史，并有发热、咳嗽、过敏性皮疹、腹泻等早期感染症状，以及肝脾肿大、血中嗜伊红白细胞数增多、大便中可找到虫卵等发现明确病人为血吸虫病患者，在此基础上，结合神经系统症状、体征，才能考虑为血吸虫病的神经系统损害。但有些脑型血吸虫病患者的全身症状不明显，这就需要多次大便虫卵检查、血清学检查，有时需行乙状结肠镜检下行粘膜活检病理检查方能明确。少数病人疑似脑瘤，在进行颅内手术并病理检查后才明确诊断。鉴别诊断中急性血吸虫病感染者应与各种感染性疾病鉴别，慢性者应与各种原因所致癫痫及脑占位性病变鉴别。

【治疗】

目前已多用吡喹酮治疗，服药后血吸虫病的虫体迅速死亡，虫卵亦死亡。用法是每次口服 10mg/kg，每日 3 次，连服 4 日。对慢性病例则每次 20mg/kg，一日 2 次，只服 1 天即可。如病人有癫痫发作者或有颅压增高者应配合应用抗癫痫药及脱水药，待病情稳定好转后再行停用。如有脑内大块虫卵性肉芽肿样病损者亦可行手术切除，之后再予药物治疗。

【预后】

一般预后较好，特别是经过正规的吡喹酮治疗者 80%～90% 有明显好转。

（三）颅内包虫病

包虫病又称棘球蚴病，系病人感染了犬绦虫（细粒棘球绦虫）的幼虫，即棘球蚴所致疾病。当人吞食被虫卵沾污了的食物或水，则可发生包虫病。包虫病主要流行在世界各畜牧业国或地区，我国主要分布于甘肃、宁夏、青海、新疆、西藏、内蒙等地。

犬绦虫的终宿主为狗，狗的粪便中含有虫卵，污染牧区的土壤、水、牲畜毛皮等，病人如服食虫卵后，虫卵在十二指肠孵化成六钩蚴，脱壳而出的虫蚴吸附于肠粘膜并穿过肠壁进入门静脉系统，也可随血流到肺、肝，或通过肺到脑。

【病理改变】

进入颅内的六钩蚴停留在大脑半球的额顶叶者多，也有停留于硬膜外与颅骨之间者。六钩蚴停留后自行成一个囊样肿物，逐渐长大，囊之外有脑对其反应所形成的一层纤维膜，囊壁由角皮层及生发层组成，角皮层如粉皮样，有弹性，生发层则不断向囊内芽生出成群带蒂的育囊、子囊及原头蚴。这些育囊、子囊及原头蚴统称为棘球蚴砂，一旦破出囊外，即可形成新的包虫囊肿。由于包虫囊可长的很大，内含数百毫升囊液，故常致颅内高压，并出现脑局灶病损征，脑室常受压变形、变窄。

【临床表现】

颅内包虫虽比肝、肺包虫少的多，但国内新疆等地已有多例报告。临床主要表现为颅压增高，头痛、呕吐、视乳头水肿，颈硬，颅神经麻痹等。另外，癫痫发作亦为常见症状。如无影象学辅助，则临床多考虑为肿瘤。目前颅脑 CT 扫描对脑包虫病的诊断有确定诊断的价值，其表现为脑内囊性球状病变，边缘清楚，囊液如同脑脊液样的 CT 吸收值，周围无明显的水肿，故可与其他肿瘤、脓肿等相区别。血和脑脊液中嗜伊红白细胞增多，包虫补体结合试验多呈阳性，包虫囊液的皮肤试验也多为阳性反应。

【诊断】

居住于牧区并与牲畜接触者出现癫痫及颅内压增高症状，血及脑脊液嗜伊红白细胞增多，包虫囊液皮肤试验或补体结合试验阳性，再结合典型的头颅 CT 所见，诊断不困难。

【治疗】

均应通过手术治疗，手术时宜小心将其完整取出。如有包虫囊壁破溃，不但可继发生长棘球蚴包虫，而且囊液可致病人中毒休克，故忌用穿刺吸取方法，只能手术时轻柔分离囊肿，完整取出。

（四）脑肺吸虫病

肺吸虫病是由卫氏或斯氏并殖吸虫寄生人体所

引起的疾病。吸虫病系人服食不熟的石蟹（溪蟹）或蝲蛄将吸虫的囊蚴食入而致病。此病在世界各地均有发病，我国已有20余个省区报告有发病者。囊蚴进入人体消化道后，幼虫在小肠破囊而出，钻入肠壁并穿过肠壁进入腹腔，在各脏器间游走，少数可通过纵膈上行，沿颈动脉周围软组织上升，通过颅底的破裂孔入颅。

【病理改变】

吸虫的幼虫或成虫进入颅内后首先侵犯颞叶底部，或向后到枕叶，亦可向上向前直达顶叶、额叶，可穿过脑室而达对侧大脑半球，极少下行到后颅窝。脑的病变主要是虫体移行过程中对脑的直接损害以及其代谢产物引起的脑组织反应，成虫可产卵于脑，也可引起脑对虫卵的反应。早期时可见虫体移行时脑组织呈隧道样破坏及周围脑组织的一些急性炎性反应，可伴小出血点，随着机体反应性增强，则形成一种肉芽肿样反应，以后成为胶质包囊，内含破坏的脑组织（或已液化）及炎细胞反应（脓样物），如虫体已离去或已死去，此处胶质瘢痕渐形成，如成虫不断游走并产卵，可形成多处的脑组织破坏及炎性反应，甚至出现多个囊腔并互相连通，类似于多囊性脑脓肿。

【临床表现】

本病的患病过程正是虫体不断移行过程中侵犯各脏器而出现的症状。进入腹腔后可有腹痛、腹泻，由于症状不重，常不易诊断。以后达于胸腔的肺部，有胸痛、咳嗽、咯铁锈色痰，有时呼吸困难，易引起病人注意，如能认真检查可明确诊断。脑的症状常在病的后期，症状主要是头痛、癫痫发作、精神性格变化、视力视野损害，亦可有运动系统或感觉系统障碍。虫体入颅后常有类似脑膜炎的表现，发热、头痛、呕吐、项强等，颅压虽不高，但脑脊液中淋巴细胞增多，可达数百，亦有一些嗜伊红粒细胞，蛋白含量可略升高。此时如能在脑脊液中查获虫卵可明确诊断，否则不易确诊。有的病人则突然出现蜘蛛膜下腔出血，亦难明确病因。此后虫体进入脑内则出现前述症状。如虫体进入椎管可在硬膜外，亦可在脊髓内造成破坏，此时则呈截瘫症候。

【诊断】

单纯地对脑型肺吸虫病直接做出诊断是困难的。但如先有明确肺部症状，而又能从病人痰液中找到虫卵，就应想到有脑型肺吸虫病的可能。如有过生食石蟹或蝲蛄，血及脑脊液中嗜伊红白细胞增多，而又排除了其他寄生虫病者，痰、胸水、脑脊液中找到虫卵，或肺吸虫皮肤试验、血及脑脊液补体结合试验阳性者则支持本病。影像学不能提供直接证据。

【治疗】

如能肯定为脑型肺吸虫病者，对病原体可服吡喹酮杀虫治疗，每次量20～25mg/kg，每日3次，连服2日。对已造成脑损害及脑对其有反应者可考虑手术根治，包括虫体、液化脓样物及囊一并去除。有癫痫发作者可系统服抗癫痫药物予以控制。

第七节 颅内脓肿

病原体通过不同途径侵入颅内，在局限性炎症基础上，中间组织坏死形成脓腔，周围有纤维结缔组织或胶质增生包绕形成腔壁，即为颅内脓肿，多见的部位当为脑内脓肿，其次尚有硬膜下脓肿及硬膜外脓肿等。

一、脑脓肿

脑脓肿（brain abscess）的病原体除多种化脓性细菌外，真菌及溶组织阿米巴原虫所致者有时也可见到。化脓性细菌中以革兰氏阳性球菌，如葡萄球菌、链球菌、肺炎双球菌等及革兰氏阴性杆菌，如大肠杆菌、变形杆菌及绿脓杆菌等为多见。近些年来已发现不少细菌性脑脓肿系由各类厌氧菌引起或厌氧菌与需氧菌的混合感染引起，值得注意。

从病原体进入颅内的途径来看，除颅脑开放性外伤直接进入、手术操作带入及血源性通过菌血症或败血症由血流传入者外，尚有耳源性、鼻源性及隐源性三种入颅方式。

耳源性脑脓肿是各种脑脓肿中最常见到的一种，多在急性或慢性化脓性中耳炎、乳突炎或慢性胆脂瘤性中耳炎的基础上直接经邻近的骨结构蔓延到颅内的硬膜、蛛网膜而达脑组织，这类脓肿多发生在颞叶或小脑半球，以颞叶发生者最多。而位于额叶、顶叶或大脑半球深部的耳源性脑脓肿可能系因感染源通过耳部的感染血行播散入脑所致。据统计耳源性脑脓肿约占全部脑脓肿的半数。

鼻源性者系因副鼻窦，特别是额窦炎症时侵袭窦壁而入颅，故脑脓肿的位置常在额叶前部，由蝶窦炎引起的脑脓肿可致垂体、脑干或颞叶等部位受累。

隐源性者来源不明确，近些年来经CT、MRI已证实不少过去难以在手术前发现的一些脑脓肿，推测其来源可能有过头皮局限感染，虽自愈，但病

原体已侵入颅内，或通过身体某系统的感染经血行入脑潜伏，当机体免疫力受损后而发展起来。

【病理表现】

耳源性及鼻源性者均首先侵袭骨壁后入颅，侵及硬膜、蛛膜，然后及脑。首先在脑的一个局部引起范围大小不定的急性化脓性脑炎，以后炎症中央部位的脑组织坏死，加上大量中性粒细胞而形成脓液，坏死区周围逐渐出现星形胶质细胞及小血管的增生以及部分纤维结缔组织的出现共同包围该化脓性坏死区而形成脓肿，由内向外，中间为脓液，外被以肉芽肿样组成的壁，其中含不少淋巴细胞及浆细胞，再外则为明显的水肿带。以后腔内的脓液液化，被吞噬细胞吞噬清除，包绕的囊壁增厚。这个过程约需3～6周的时间。有时尚未形成良好的外周包围，炎症又向邻近部位扩散，又有新的急性脑的化脓性炎症发生，再行包绕，或大片炎症区域被纤维组织分割包绕而形成多囊性脓肿。除脑脓肿形成过程外，常有局限性硬脑膜的炎症及局灶的或弥散的化脓性脑膜炎，慢性期可致局部脑膜粘连。

【临床表现】

脑脓肿的前期因有急性脑的化脓性炎症，故病人可出现全身的症状，如发热、头痛、全身乏力、精神差、食欲不振等症状，但在隐源性脑脓肿或发展很慢的病人症状可能很轻微而被忽略。脑脓肿因常有周围明显的水肿，故病人多有颅内压升高的症状，有的病人头痛很剧烈，除颅内高压外，尚有脑膜局部受刺激的因素，头痛与脓肿所在的部位相一致。因颅压增高，病人可有呕吐、视乳头水肿，腰穿可证实。因在脑脓肿前期的炎症过程时脑膜也受累，故有脑膜刺激征，项强、Kernig征阳性。除此外，因脑局部损害功能丧失以及因脓肿占位及周围水肿可挤压周围组织，使其功能受抑制。在额叶前部的脓肿可有精神智能受损的表现；在额叶后部则有偏瘫、失语；在颞叶的可有精神及性格的异常；以上部位均易同时有癫痫的发作；在小脑半球的多有共济运动障碍以及因向脑干挤压而出现的多颅神经麻痹。已包裹的脑脓肿如突然因某种原因而破入脑室系统或蛛膜下腔，则病人可出现高热、昏迷、抽搐及偏瘫等以前没有的症状。

【实验室检查】

急性脑的炎症时，周围血象中白细胞常增高，中性粒细胞占优势。脑脊液压力多增高，根据化脓性脑膜脑炎的部位和范围不同，白细胞数目不一，常在1,000/mm^{3}以上，且中性粒细胞为主，但在包膜形成后，则白细胞明显减少，只在50～200/mm^{3}之间，以淋巴细胞为主，脑脊液中蛋白含量增多，尤其脓肿靠近脑室系统或蛛膜下腔更明显。

【特殊检查】

脑电图除可示局灶异常外，有时可见阵发尖、棘波或棘慢、尖慢综合波。最重要的是CT、MRI等颅脑影像学上有特异表现，CT可见局灶片状低密度区，周围有指样水肿带，增强CT扫描可见环形增强区，此即脓肿周围的包裹组织，因毛细血管增生，故显影增强，其内的低密度区为脓液，其外周低密度区为水肿带。尚可见脑室受压移位现象。MRI可见脓肿部位为长T_1、短T_2信号，在短T_2信号区内夹杂不规则的长T_2信号，其周围则有长T_1、长T_2信号的水肿带。

【诊断及鉴别诊断】

急性起病者有发热等全身症状，有脑膜炎症样的表现，以后有持续颅压增高和脑局灶功能受损的症状、体征，有时出现癫痫发作。脑脊液压力增高，其中有或多或少的白细胞，蛋白含量增高。脑电可示局灶异常。CT或MRI示明确的占位病变，增强CT可见环形增强影。结合病人有中耳炎、乳突炎，或有副鼻窦炎、头部外伤、脓毒血症等病史，大部分病例诊断不困难。但应与肿瘤、各种脑炎、脑膜炎、结核瘤等仔细鉴别。

【治疗】

急性脑炎时，无疑应该使用各种有针对性的消炎、抗菌药物。因脑脓肿易为需氧菌及厌氧菌合并感染，或革兰氏阳性球菌与革兰氏阴性杆菌的混合感染，故抗生素的应用应该兼顾这两种情况。如果已形成脓肿，周围已有腔壁形成，即可采取手术治疗。至于采取何种手术方法，反复穿刺吸引并注入药物还是手术切除应由神经外科医师根据他们的经验处理。无论如何，对已形成包裹者为预防脓肿破裂及脓肿占位颅压增高以致脑疝的出现，原则上及早处理，以免丧失处理时机。

二、硬脊膜外脓肿

硬脑（脊）膜外脓肿系由邻近该部位的组织有感染病灶直接蔓延而来，或者通过颅骨或脊椎骨的骨髓炎所致。因硬脑（脊）膜组织致密，感染原不易穿过，故在颅骨内或脊椎腔内的硬膜外积脓，对脑或脊髓形成局部的压迫。在颅脑的部位，形成的脓肿不大时常无明显脑部受压的症状、体征，仅在其沿血管到蛛网膜下腔时可出现化脓性脑膜炎的征象，如发热、头痛、脑膜刺激征及脑脊液的相应变化，颅骨影像学可有骨质损坏的表现，或附近头皮

有局部感染现象。硬脊膜外脓肿则椎骨常有破坏，特别是脊神经根受累的根性疼痛常很显著。由于椎管腔较小，脊髓亦易受压，故常有脓肿水平以下脊髓受压而致截瘫表现，在背腰部亦可见到皮下的局部炎症，腰穿常示椎管梗阻或不全梗阻，亦可有脑脊液炎性改变。影像学检查对硬脑膜外脓肿或硬脊膜外脓肿都有重要诊断意义。处理原则主要是病灶清除及脓肿腔的开放引流，如已有脑膜炎表现的，或已有脑局部炎症者，应采用适合的抗生素以控制炎症，预后一般较好，对有脊髓受压者，应尽早手术减压。

三、硬膜下脓肿

硬脑膜下脓肿多由副鼻窦炎通过窦壁，又沿血管使感染延伸到硬膜下腔。硬膜下腔的积脓与硬膜外积脓不同之处在于硬膜外者常为局灶性，而硬膜下者常蔓延很广，但仅一薄层。由于脓肿靠近软膜，故常同时有脑膜炎的表现，脑的水肿也较明显。临床表现常较硬膜外脓肿严重，病人有发热、颅压增高、脑膜刺激征、甚至可出现偏瘫、偏身感觉障碍、偏盲、癫痫等症状、体征，脑脊液则常显示化脓性脑膜炎的表现，影像学检查有时可见到脑虽水肿，但与颅骨之间的距离增宽，或有与颅骨及脑的不同信号。处理上一方面是控制感染而适当选用抗生素，同时应多个部位颅骨钻孔引流，力求引流彻底。

（朱　克）

参考文献

1. 200例神经系统疾病临床病理讨论．北京：军事科学出版社，1988，327～421
2. 吴育绵，隋邦森，贾礼明，等．脑内小脓肿40例临床研究．中华神经精神科杂志，1988，21:352
3. 陈新谦，金有豫．新编药物学．第12版．北京：人民卫生出版社，1990
4. 赵馥．病毒性脑炎（讲座）．中国神经精神疾病杂志，1983，9:246
5. 秦芝九．神经系统寄生虫感染．见：史玉泉．实用神经病学．第二版．上海：上海科学技术出版社，1994
6. 梁华忠，熊希民．新型隐球菌脑膜炎34例资料总结．中华神经精神科杂志，1988，21:352
7. Adams RD, Maurice V. Nonviral Infections of the Nervous System. In: Principles of Neurology. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1989
8. Johnson RT. Viral infections of the nervous system. In: Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1996, 2097
9. Prakash Narain Tandon. Tuberculous Meningitis. In: Vinken PJ, Bruyn GW. Handbook of Clinical Neurology. Infections of the Nervous system. Amslerdam: North-Holland, 1978, 195

第十章　头　痛

第一节　偏　头　痛

【流行病学】

根据全国（除台湾省外）调查报告，共调查3 837 597人，患病率为985.2/10万，男女比为1∶4。发病年龄：10岁以下就可发病，10岁以后增加，以青春期发病最高，40岁以后发病者少。美国最近全国性大型调查报告，用问卷式，共调查家庭9，500个，成员23 611人，患偏头痛者女性为14.6%，男性4.8%。又最近我国武警总医院对20 348人，按国际头痛学会（IHS）制订的标准进行调查，发现患偏头痛的仅31人，全部为男性（这与调查对象有关）。我国与美国比较偏头痛患病率较低，可能与生活习惯、家庭和社会环境不同有关。但值得指出的是，有人以改变的IHS标准进行调查，并与医生的诊断以及病人自我诊断进行比较时，发现其患病率分别为14.6%、7.6%及4.2%，认为这可能由于医生诊断偏头痛时往往以有先兆、女性为标准，而有的患者虽有头痛但从未看过医生。偏头痛的遗传因素起着很重要的作用，包括下视丘的植物神经系统功能不稳定，并认为血管反应不稳定为最重要，此外还认为有5-羟色胺（5-HT）及去甲肾上腺素（NA）代谢不稳定。

【临床特点】

（一）头痛部位

主位于一侧额颞部，可以左右交替，但常某一侧较易发生，而相对固定于一侧者仅36.2%。也可开始时就双侧头痛，或开始时一侧，高峰时发展为双侧性头痛。虽多数位于额颞部，但可扩展到整个头部，甚至向面、颈、肩部放射。

（二）头痛性质与程度

通常开始表现为钝痛，在开始后30～60分钟头痛程度加重，具搏动性，中～重度，达高峰时呈持续性剧痛。体力活动、声、光等均可加重头痛、严重影响工作、学习、生活。患者喜静卧于暗室。头痛严重者常伴恶心及呕吐。

（三）头痛持续时间

一般半天，也有持续2～3日者。头痛常为睡眠所终止，也有在呕吐后终止者，所以患者常故意刺激咽喉，企图诱发呕吐，以达到终止头痛的目的。发作时头痛的程度与持续时间，即使在同一患者，每次均可不同。

（四）发作频度与诱因

发作频度不一，有的患者一生仅发作数次，有的则频繁发作，约半数患者每月发作1～4次。发作不规律，常为下列因素诱发：疲劳尤其是精神疲劳、睡眠不足、情绪激动、月经及季节变换、大气变化、噪音、强光、高温、饮酒等外部因素，诸诱因中情绪因素及月经尤为重要。

（五）伴随症状

偏头痛头痛期的伴随症状发生率极高，以食欲不振、恶心、呕吐、畏光、畏声为主，其他有面部苍白、多汗、心悸、胸闷、浮肿、初期少尿、发作后多尿等植物神经系统症状；其他有偏侧肢体麻木、偏瘫、失语以及眩晕、构音障碍、共济失调等脑干症状，这些局部体征均属一过性，一般在1小时内完全消失。

有先兆型偏头痛（以往称典型偏头痛），先兆期患者的神经系统症状为：眼前可出现暗点，并逐渐扩大。通常为闪烁光点，有时其中有暗点。光点亮度可变化，光点与色彩可以移动，呈线状或扩大、闪烁，持续约5～60分钟，通常在出现后15～20分钟消退，紧接着开始头痛；但也可在先兆停止后，有一小段时间内不头痛，但先兆停止后最多一小时就开始头痛。

偏头痛发作终止后，可有食欲不振、疲劳、嗜睡、尿频、多尿、腹泻等症状，可持续2～3日。

【分类】

按1988年国际疼痛学会所制订的偏头痛分类法将偏头痛分为七大类：

（一）无先兆型偏头痛（以往称普通偏头痛）

诊断标准：1）至少发作5次；2）头痛持续4～72小时（不治或治疗不成功）；3）头痛的特点至少符合以下2条：①偏侧，②搏动性，③中、重度，影响日常活动；④走楼梯或类似日常活动可加重头痛；4）头痛时至少有以下1条：①恶心及/或呕吐，②畏光及畏声。

（二）有先兆型偏头痛（以往称典型偏头痛）

诊断标准：1）至少发作2次。2）至少具有以下4项中之3项特点：①至少有1个或1个以上可逆的先兆症（大脑或脑干的局灶症）；②至少有1个先兆症逐渐发展超过4分钟或2个以上先兆症相继出现；③先兆症状持续时间不超过60分钟，若有1个以上的先兆症，持续时间可按比例延长；④出现头痛与先兆之间隔时间不超过60分钟。

有先兆型偏头痛还可以分为以下6个亚型：

1. 典型先兆型偏头痛

(1) 符合有先兆型偏头痛各项标准：①至少有1或1个以上的可逆的先兆症状；②至少有一个先兆症状逐渐发展超过4分钟或2个以上先兆症相继出现；③先兆症持续时间不超过60分钟，若有1个或1个以上的先兆症，持续时间可按比例延长；④出现头痛与先兆的间隔时间不超过60分钟。

(2) 有以下1个或1个以上的先兆：①偏侧视觉障碍；②偏身感觉异常或麻木；③偏身力弱；④失语或难以分类的言语障碍。

2. 先兆延长型偏头痛

(1) 符合有先兆型偏头痛的标准。

(2) 但至少有一个先兆症状持续超过60分钟，但短于7日。

(3) 影像诊断学。

3. 家族性偏瘫型偏头痛

(1) 符合有先兆型偏头痛标准。

(2) 先兆呈不同程度的偏瘫；

(3) 一级亲属中有类似发作（患者常伴有其他类型的偏头痛发作）。

4. 基底型偏头痛　偏头痛之先兆源自脑干或双侧枕叶。①符合有先兆型偏头痛的标准；②有下列2个或2个以上先兆症状：视觉症状（双眼之颞侧及鼻侧）、构音不清、眩晕、耳鸣、听力减退、复视、共济失调、双侧感觉异常、双侧力弱、意识障碍（常见于青年，并伴有典型先兆型偏头痛）。

5. 有偏头痛先兆而无头痛（以往称偏头痛等位发作）

(1) 符合有先兆型偏头痛标准。

(2) 无头痛（常与有先兆型偏头痛伴发，40岁后初发者须除外TIA）。

6. 先兆迅速发展型偏头痛

(1) 符合有先兆型偏头痛标准。

(2) 先兆症状在4分钟之内出现。

(3) 头痛至少持续4～72小时（若不治疗或治疗不满意）。

(4) 头痛至少具有以下特点中的2个特点：①单侧；②搏动性；③中、重度，④走楼梯或日常类似活动可加重头痛；⑤除外TIA及其他器质性神经系统疾病。

（三）眼型偏头痛

反复头痛发作并伴眼肌麻痹：①至少有2次发作；②头痛与颅神经Ⅲ、Ⅳ及/或Ⅵ麻痹相重叠；③除外了鞍旁病灶。

（四）视网膜型偏头痛

诊断标准：①至少二次发作；②反复单眼出现盲点或单眼盲持续不到1小时；③眼症状后至出现头痛的间隔不超过1小时，但头痛可先于眼症状出现；④除外眼或血管病变。

（五）儿童期周期性综合征（可能为偏头痛先兆或伴随偏头痛）以往称偏头痛等位症

儿童期阵发性眩晕：常为健康儿童出现十分短暂的眩晕发作。①多发、短暂、平衡障碍、焦虑、眼震或呕吐；②其他神经系统检查正常；③EEG正常。

儿童期交迭性偏瘫　伴其他阵发性症状及智力障碍。①发病在出生后18个月以内；②双侧肢体出现反复偏瘫发作；③其他阵发性症状如强直性发作，肌张力异常，舞蹈手足徐动样运动，眼震或其他眼肌运动异常，植物神经障碍、可伴随偏瘫出现或单独出现。

（六）偏头痛并发症

偏头痛状态：①虽治疗，头痛期＞72小时；②头痛间歇期（睡眠时间不算在内）＜4小时。

偏头痛梗塞：①先兆在7日内未消失；②影像诊断学证实有梗塞灶；③除外其他原因引起的梗塞（患者以往有偏头痛发作）。

（七）不符合以上标准的偏头痛

虽发作符合以上诸型偏头痛的标准，但仅发作1次；亦不符合紧张型头痛。

【治疗】

（一）急性发作期的治疗

1. 一般治疗　偏头痛发作时给予适当治疗，绝大多数患者的头痛可缓解或减轻。除药物治疗外，应使患者保持安静、解除思想负担、置于暗室、头置冰袋、予以镇静药或催眠药使之入睡，同时给予镇痛药如阿司匹林、布洛芬、撒利痛等。

2. 麦角胺　麦角胺使扩张的血管收缩，搏动恢复正常，能抑制脑膜血管及颅血管的血浆蛋白外渗，减轻动脉的神经原性炎症；仅有减轻、缓解偏

头痛症状之作用，无根治与预防作用；应在头痛发作开始时立即使用，如头痛已达高峰，则难以奏效。

（1）麦角胺：0.25～0.5mg，皮下注射，24小时内不超过1mg。口服的疗效不如皮下注射好，剂量为1mg。

（2）麦咖片（麦角胺咖啡因片）：每片含酒石酸麦角胺1mg，咖啡因100mg。麦角胺和咖啡因合用有协同作用，疗效较单用麦角胺好，副作用也较轻，因之临床常用麦咖片。在发作开始时立即服用1～2片，若服后30分钟，头痛仍不缓解，可再服1～2片，但24小时内不可超过6片。

注意事项：不论是麦角胺或麦咖片：①孕妇、冠心病、末梢血管疾病、肝、肾疾病等患者禁用；②可能出现恶心、呕吐、腹痛、四肢无力等，可予以苯巴比妥等镇静剂；③警惕麦角胺依赖性。一般每周给麦角胺制剂2次以上即可产生麦角胺依赖性，尤其每日一次，可引起药物反跳性头痛。药物反跳性头痛的主要表现为：除偏头痛发作外，更有位于双侧额、颞、枕部或全头部的轻、中度钝痛，后者在睡醒后出现、呈持续性；停用镇痛药可使头痛加重，服用麦角胺或一般镇痛药又很少能使之完全缓解。

3. 双氢麦角胺（dihydroergotamine, DHE） 该药主要为静脉收缩剂，其治疗偏头痛的作用机理可能与它激动5-HT受体有关。双氢麦角胺治疗偏头痛比麦角胺佳，其优越性为：①可以静脉给药；②恶心及动脉痉挛之副反应较少；③药物依赖性较小。

目前仅有针剂。血浆浓度达高峰时间：皮下注射为15～45分钟、肌注为30分钟、静注为2～11分钟。

若头痛尚未达高峰：皮下或肌注1mg，90%患者有效；若需重复给药总量不超过2mg。同时给予止吐剂如灭吐灵。若头痛已达高峰：先静注甲哌氧丙嗪（Prochloroperazine）5mg；然后缓慢静注(2～3分钟）DHE 0.75mg。若注射后30分钟，头痛尚未缓解，可再给DHE0.5mg（缓慢静注2～3分钟）。有效率约85%。

4. 灭吐灵（metoclopramidum，甲氧氯普胺，胃复安） 灭吐灵具止吐作用，由于偏头痛发作时常伴恶心、呕吐，影响药物吸收。灭吐灵不仅能防止恶心、呕吐，且可促进胃的排空，从而可增强抗偏头痛药物的疗效。口服或肌注20－40mg，即可止吐。

5. 英明格（imigran, Sumatriptan） 英明格有以下作用：①强烈收缩已扩张的脑血管及脑膜血管，而对管径正常的血管仅有轻微收缩作用；②阻止脑膜及颅血管的血浆蛋白外渗，从而减轻动脉的神经原性炎症反应；③作用于支配脑膜及颅动脉的神经末梢、阻滞有致痛作用的神经介质释放，能降低偏头痛时血CGRP含量。为当今最佳的抗偏头痛药物。由于价格昂贵，故应用受限。

口服100mg，一般在服用后10～15分钟即开始见效，于1～2小时内头痛明显缓解，同时能迅速控制恶心、呕吐、畏光、畏声等伴随症状。皮下注射6mg，在5～10分钟内即可控制发作。副作用少、轻，无心律失常、心力衰竭等严重副作用。耐受性好。我们口服双盲随机多中心试验结果为：英明格组（n=39）在口服后4小时的头痛缓解率为56.45%，进步33.3%，无效10.3%，总有效率达89.74%，显著优于安慰剂组。副作用（6/39）：主要表现为疲倦、发热感、麻木感、头晕、口干，副作用短暂，无需处理，可自行缓解。故英明格100mg口服，亦适用于中国患者。

（二）偏头痛状态的治疗

偏头痛发作时，头痛期超过72小时，二次发作的间歇期（睡眠时间不计算在内）短于4小时为偏头痛状态。当患者处于偏头痛状态时，头痛强烈且持续，十分痛苦，宜紧急处理。下述方案能取得较满意的效果。

1. 立即撤去麦角胺及非阿片类镇痛剂 阿片类镇痛剂及含有巴比妥类药物的镇痛剂在1～4天内逐渐撤去，或立即撤去而以苯巴比妥代替含巴比妥类药物的镇痛剂。

2. 灭吐灵10mg静注，继以DHE 0.5mg缓慢静注（2～3分钟）

（1）若首次剂量后，头痛消失，未出现恶心，则在8小时后给予DHE 0.5mg（缓慢静注），每8小时一次，连续8日。并给灭吐灵10mg。

（2）若首次剂量后，头痛消失，出现恶心，则在8小时后给予DHE 0.3或0.4mg；以后每8小时一次，连续3日，并给灭吐灵10mg。

（3）若首次剂量后，仍头痛，未出现恶心，则在首次剂量后1小时静脉缓慢注入DHE 0.5mg，不给灭吐灵。经过上述处理：①若仍头痛、出现恶心，则DHE 0.75mg（缓慢静注），每8小时一次，连续3日，并给灭吐灵10mg；②若仍有头痛、无恶心，则DHE 1.0mg，每8小时一次，连续3日，并给灭吐灵10mg。

一般使用灭吐灵5个剂量即够。若患者对药物之耐受性较好，可按该方案连续治疗3～5日。在治疗期间若头痛消失，DHE可改为皮下注射或肌注。

Raskin曾报道一组患者54例（其中38例有药物依赖性）给予安定每8小时一次；另一组55例（其中36例有药物依赖性）给予DHE，每8小时一次。两组均为无先兆型偏头痛，年龄、性别相匹配。都至少已连续头痛2月以上。结果：DHE组89.1%患者（49/55），在治疗开始后48小时内头痛消失。无效10.9%（8/55）。安定组仅12.9%患者（7/54），在3～6日内头痛消失，在10日内进步者（头痛减轻50%以上）57.4%（31/54），无效29.6%（16/54）。DHE组之副作用有腹泻（15例）、小腿肌肉不适（3例）及腹部不适（2例），减量后副反应减轻，不影响治疗。

注意事项：对该药过敏者、脓毒症、血栓性静脉炎、孕妇及/或主要脏器功能衰竭者禁用，有周围血管病、冠心病以及其他血管收缩性疾病或舒张压超过100mmHg者慎用。

（三）偏头痛的防治

防治偏头痛的目的主要是减少发作频度及减轻发作时的头痛程度。预防偏头痛的药物必须天天服，可产生副反应；所以除服用药物防治外，更重要的是：将偏头痛的有关知识介绍给患者，使患者对该病的性质有所了解，以减轻其思想负担。同时应该与患者在一起共同制订预防发作措施以及发作时的处理方案，使患者心中有数，从而可以避免一切可能产生偏头痛的诱因，减少发作，及发作时可以用药合理，达到缩短发作时间，避免滥用药物造成药物依赖性及药物反跳性头痛。

若发作较频，每月2次以上，可选用预防偏头痛药物。

1．β-受体阻滞剂　β-受体阻滞剂有很多种，常用的有心得安。剂量为每日50～120mg，分三次服。若疗效不显著，可增加至剂量240～300mg/日。长效剂（inderal，propronal HCl）只需每日服药一次，开始剂量为80mg/日，逐渐加量，有效剂量为160～240mg/日。若到达最大剂量后已4～6周，尚未见效，则应撤停。突然撤停，可引起戒断综合征，故需逐渐撤停，经数周撤完。Holroyed研究（回顾了2403例有反复发作的无先兆型偏头痛）心得安160mg/日的预防效果，结果：短期疗效（6个月或短于6个月）可减少发作44%～65%。所以心得安的疗效还是肯定的。注意事项：心源性休克、哮喘、充血性心力衰竭禁用。有肝、肾功能障碍者及应用钙离子拮抗剂者慎用。心得安与麦角胺合用可产生末梢血管收缩。曾有应用心得安预防偏头痛，引起缺血性脑卒中的报道。

2．甲基麦角酰胺（methysergide）　为有效的预防偏头痛发作的药物。宜小剂量开始如0.5mg，逐渐增量至每次1～2mg，每日三次。若开始就给全量，40%患者可出现上腹部不适、肌肉痉挛、血管收缩现象或情绪变化。若服后偏头痛发作减少及发作时头痛程度减轻，可连续用药4个月，随之必须逐渐撤停，代以其他预防偏头痛药物，以利1～2月后再用此药，因为长期不间断使用该药，可引起腹膜后纤维变性、胸膜、肺纤维变。虽这种副反应罕见，并且可能属于特异反应，如有的患者应用小剂量短期内就可发生纤维变性反应，而有的患者虽然长期连续应用、并不发生纤维变性，但是，仍然不应该长期连续服用。若在服药期间无偏头痛发作，每于撤停后，偏头痛就复发，则可连续使用该药，但应该警惕纤维变性、每三月检查血尿素氮或肌酐以及当出现任何副反应时，立即报告医生。若能做到上述各注意事项，则该药对多数偏头痛患者来说，仍不失为安全、有效的预防药物。

3．钙通道阻断剂　为理想的防治偏头痛药物。常用以预防偏头痛的钙通道阻断剂有氟桂嗪、尼莫地平等。氟桂嗪5～10mg，睡前服。尼莫地平每日120～160mg，分3～4次服用。注意事项：长期服用可出现嗜睡、无力、体重增加、偶可出现锥体外系症状如帕金森综合征、迟发性运动障碍、静坐不能等。

4．阿密替林（amitriptyline）　它阻断5-HT及NA的再摄取，对偏头痛发作频繁或偏头痛伴紧张型头痛者常可收到良效。不同患者给予相同剂量（mg/kg），其血浆浓度可相差10倍。所以开始剂量要小（10～12.5mg），睡前口服，缓慢增加，以寻找适合于患者的剂量。有效量为每天25～150mg。注意事项：常见的副反应有嗜睡、口干、便秘、视力模糊、排尿困难、心悸，亦可引起心律不齐，偶见位置性低血压、肝功能损害及迟发性运动障碍；忌与单胺氧化酶抑制剂合用；严重心脏病、青光眼、前列腺增生及尿潴留者禁用。

5．丙戊酸钠　每日1200mg，分二次服用，副反应有食欲不振、恶心、呕吐等，少数有肝肾功能损害，其疗效尚不肯定。

【发病机制】

（一）血管学说

30年代 Wolff 等提出偏头痛发生的血管学说。他是第一个用科学方法对偏头痛的发病机制进行临床实验室研究者。该学说认为偏头痛先是颅内血管收缩（头痛前期），继以颅外血管扩张（头痛期）所致的血管原发性变化。支持该学说的依据是：①头痛期颞动脉额枝搏动之波幅增高，服用麦角胺后在头痛缓解之同时该动脉之波幅降低；②收缩血管之药物如麦角胺可缓解头痛；扩张血管之药物如硝酸甘油、酒等可诱发或加重头痛；③压迫颞动脉可缓解头痛。该学说历经半个世纪深为广大医学界人士所接受。但自从80年代随着众多的高、精、尖仪器的问世，对此学说有所怀疑。如发现偏头痛先兆期虽有脑血流量（CBF）减少，但在头痛期有人发现仅20%患者CBF增加，有人发现CBF并不增加，还有人发现在头痛期CBF仍在继续下降。还有人发现无先兆型者CBF始终无变化。我们以TCD研究，发现：无先兆型在发作期，不论是单侧头痛或双侧头痛者，痛侧大脑中动脉的平均流速（MFV）均增高；而有先兆型者却不增高，并且其大脑前、后动脉的MFV还有下降趋势，间歇期原痛侧的大脑中动脉与大脑后动脉的MFV却显著增高。又若发作期与间歇期比较，凡单侧头痛者，发作期有先兆型者痛侧的大脑前、中、后动脉的MFV均显著降低，而无先兆型者痛侧大脑中动脉的MFV显著增高。

血管学说还认为在偏头痛发作开始时由于5-HT从血小板中释出，并直接作用于颅内小血管使之收缩，并附于血管壁，使之敏感，而当血浆5-HT浓度下降时，它作用于大动脉的收缩作用消失，于是出现血管扩张性头痛。但尚无证据表明偏头痛患者之颞动脉的5-HT受体与正常人不同，此外通过动物实验，有人认为偏头痛患者血小板所释出的5-HT，尚不足以使之产生明显的血管收缩。我们实验室还发现：①偏头痛患者血小板5-HT含量在发作期显著低下，而间歇期显著增高；②血小板和血浆5-HT比值在发作期明显增高，间歇期无明显变化；③血小板诱导聚集率发作期和间歇期与对照组比较均无明显差异。我们对偏头痛患者血小板超微结构的研究还发现：无先兆型与先兆型两类不同的偏头痛，不论发作期或间歇期，均有各自的特点。以上均难以用血管学说解释。加之偏头痛患者常有神经系统症状，并且头痛常可左、右交迭发生，这也难以用血小板释放出5-HT至全身循环来解释。此外，若由于血小板聚集引起，则必须是血小板聚集于局部血管及释出5-HT作用于该血管，引起局灶性脑缺血。

（二）神经学说

该学说认为偏头痛的发生是原发性中枢神经系统紊乱引起，而血管改变是继发性的。其理由是：①约25%患者在头痛发作前有前驱症状，表现为情绪、食欲以及睡眠等改变，提示下丘脑有轻度障碍；②在导水管周围灰质植入电极，为减轻躯体疼痛时，可出现类似偏头痛样的疼痛；③偏头痛患者更易出现冷刺激性头痛、刀割样头痛，提示偏头痛患者的疼痛控制系统有缺陷；④偏头痛先兆期，其先兆可始于指、逐渐扩散至上肢，以后到下肢，缓慢扩散难以用大脑中动脉的缓慢收缩引起来解释；⑤偏头痛发作期可有许多植物神经系统症状，如心率加快、呼吸增快、胃肠道功能紊乱等；⑥还发现有许多神经介质的代谢紊乱。我们实验室工作也表明：在偏头痛发作期不仅有血浆DBH增高，肽类物质中VIP、PP、SP及ET1也增高，还发现患者血浆及脑脊液中强啡肽A1-13及β-内啡肽含量降低，还发现不论发作期或间歇期rbcAChE活性增高，此外，有人还发现：在动物实验中，刺激5-HT能与NE能的脑干神经核，可引起脑血流量的改变；⑦有人研究了慢性偏头痛无先兆型患者CSFα及β内啡肽的含量，发现CSFβ-内啡肽含量下降，α-内啡肽含量上升，虽其上升未达显著性，但β-内啡肽/α-内啡肽比值下降达显著性，由于α-内啡肽含量上升，虽其上升未达显著性，但β-内啡肽/α-内啡肽比值下降达显著性，由于α-内啡肽不具镇痛作用，且能拮抗β-内啡肽。提示α-内啡肽可作为“伪介质”引起偏头痛患者镇痛系统质量下降。但是作用于血管之药物确实可以缓解头痛，这也难以用此学说解释。

（三）三叉神经血管假说（三叉神经血管反射）

近年更有人提出三叉神经血管假说。此学说将神经、血管与神经介质三者结合起来，并统一于三叉神经血管系统中来，比较能较多地解释偏头痛的一些临床表现。该学说认为：脑干接受的冲击，可来自大脑皮层（情绪、紧张诸反应）、丘脑（过度的传入刺激如噪音、声、光、嗅等）或下丘脑（内环境或“生物钟”）。脑干的背中缝核（以5-HT为神经介质）及蓝斑（以NA为神经介质），发出纤维通过前脑内侧束，分布至下丘脑、背丘脑以及弥散性地投射至大脑皮层。通过这直接通道，蓝斑发出的冲动可使同侧皮层微循环收缩。刺激背中缝核、蓝斑或三叉神经可引起颅外血管扩张；这是通过间接通道：即通过与面神经的副交感神经组成部分（大浅岩神经）、蝶颚神经节以及耳节的连接，

释出神经肽类物质如 VIP 作为神经介质所致（“三叉神经血管反射”）。刺激背中缝核，通过同样的间接通道，使颈内动脉系统扩张。刺激蓝斑使肾上腺释出 NA，这是通过蓝斑与脊髓胸段中间外侧核的联系（蓝斑投射）。NA 或 NA 释出的血小板释放因子可引起血小板释放反应。血小板释出的游离 5-HT 可增加血管受体的敏感性，从而加强了来自三叉神经之传入冲动，于是当血管扩张时产生疼痛。还发现刺激三叉神经节或上矢状窦可使猫额叶及顶叶的 rCBF 增加。也还发现：导水管周围灰质（PAG）发出纤维至大中缝核（NRM）及大细胞网状核（NRMC），再从 NRM 及 NRMC 发出纤维至 C2 后角，为内源性疼痛控制系统的一部分；当刺激它，使之激活时，可阻断源自大脑中动脉、上矢状窦以及颞浅动脉传入至三叉神经脊束核（该核可下降至 C2）的疼痛冲动在 CNS 的传播。此外蓝斑发出纤维至 C2 后角，也是内源性疼痛控制系统之一部分。根据此学说偏头痛是由于三叉神经血管反射系统的节段性缺陷及过多的内、外刺激引起。这假说虽然可以解释较多的临床症状并且与一些动物实验所见相符，以及为偏头痛发作时使用作用于 CNS、周围神经系统或血管的药物均可奏效，提供了合理的解释。但也并非尽善尽美地可以解释偏头痛的所有症候及实验所见，如前述我们就发现偏头痛患者血小板之超微结构，在两大类（先兆型与无先兆型）患者的发作期与间歇期，在形态上有所不同。

（四）偏头痛与神经原性炎症

供应脑循环的 CGRP（降钙素基因相关肽），神经纤维主要源自三叉神经节及背脊神经节。CGRP 神经纤维具有强烈的扩脑血管作用。发现它有 α 及 β 两亚型，还发现在周围血管的内皮及中层中有 CGRP 受体。JANSEN 等研究了 CGRP 对收缩动脉的扩张作用，体外实验的结果：CGRP 扩血管的强度依次为人的 α-CGRP = 大鼠 β-CGRP ＞ 大鼠 α-CGRP ＞ 人 β-CGRP ＞ 人 Calcitonin，及发现人 β-CGRP 可使人脑动脉中 CAMP 合成增加，以及发现 CGRP 受体拮抗剂 hCGRP（8-37）选择性地作用于人 α-CGRP 受体，而不影响 β-CGRP 受体。

硬脑膜属于疼痛组织，其供应血管的神经纤维源自三叉神经，后者含有血管活性肽类物质（SP、CGRP、NKA）。刺激三叉神经周围血管纤维可释放血管活性肽引起神经源性炎症，即硬膜及三叉神经所供应的其他组织的神经源性炎症。由于近年来发现双氢麦角胺及 Sumatriptan 可选择性阻断硬脑膜的神经源性炎症，从而引起人们对硬脑膜神经源性炎症在偏头痛的发病机理中作用的重视。Dimitedon 等研究了双氢麦角胺与 Sumatriptan 对硬脑膜的抗神经源性炎症作用，其方法为以电刺激供应舌与硬脑膜的感觉纤维，观察血管及附于血管的肥大细胞在超微结构及组化方面的变化，以及双氢麦角胺及 Sumatriptan 对它们的影响。结果发现该两药可阻断由于刺激三叉神经节引起的硬脑膜的神经源性炎症，但不能阻断舌的血管及细胞的变化。提示硬膜有特殊受体，而颅外血管则无特殊受体。

曾发现大鼠硬脑膜血管及兔软脑膜血管有大量肥大细胞，后者富含 5-HT，并与肽类神经纤维末梢密切接触。Aubinean 研究：是否 SP 或 SP + CGRP 可作用于肥大细胞使之分泌 5-HT，结果发现 SP + CGRP 同时给予比单独给予 SP 时分泌的 5-HT 多，而且二者同时给予时，其作用与专门能使肥大细胞分泌的 Pcd48/80 者相同，提示肥大细胞在神经源性炎症中起一定作用。

神经源性炎症的主要特征为血管扩张、血浆蛋白外渗及肥大细胞脱颗粒。而电刺激感觉神经可导致其所分布组织的神经源性炎症。我们实验室以同位素示踪法观察电刺激三叉神经节后对三叉神经分布区血管通透性的影响，发现：刺激侧的口腔粘膜、眼结合膜、颞肌及硬脑膜的 cpm/mg 均高于非刺激侧，依次为颞肌＞眼结合膜＞硬脑膜＞口腔粘膜；脑组织的 cpm/mg 两侧差异不显著。表明刺激三叉神经节对脑组织的血管通透性无明显影响，而其余各组织的血管通透性在刺激侧均增高。我们的工作还证实了三叉神经逆行刺激确可引起硬膜肥大细胞脱颗粒。

以上诸实验提示：硬脑膜神经源性炎症在偏头痛的发病机理中起着一定的作用。

第二节 丛集性头痛

丛集性头痛的命名相当混乱，以往曾有称之为偏头痛样神经痛、偏头周期性神经痛、蝶颚神经痛、Vidian 神经痛、Sluder 神经痛、睫状神经痛、组织胺性头痛、Horton 头痛、红斑性头痛、岩神经痛等。1988 年国际头痛学会分类委员会，正式将丛集性头痛作为一个独立的头痛疾病。丛集性头痛是血管性头痛中疼痛最剧烈者。

【流行病学】

由于以往曾将丛集性头痛作为偏头痛之亚型，

归入偏头痛，我国进行偏头痛流行病学调查时，也将它作为偏头痛亚型，所以有关丛集性头痛的发病率尚无具体数字。根据我们头痛门诊调查，丛集性头痛远较偏头痛罕见，丛集性头痛与偏头痛之比约1:10。性别与偏头痛相反，男性多见，男与女之比约为5～6:1。发病年龄：20～40岁，很少在10岁前发病。有家族史者占少数。

【临床特点】

（一）头痛部位

在丛集期，每次发作时绝大多数患者的疼痛总是在同一侧。源于眼眶，扩展到同侧前额及颞部，也可扩展到面、下颌、颈、肩，有人将一侧眼及其上部疼痛为主者，称之上面部综合征；若一侧眼及其下之面部疼痛为主者，称之下面部综合征。

（二）头痛性质及程度

呈深部钻痛、爆裂样、被剜样疼痛，其程度远较偏头痛为剧烈。患者往往辗转不安、来回走动、敲打疼痛局部，甚至以头撞墙，与偏头痛患者喜静卧暗室、不敢活动完全相反。

（三）头痛发作方式与持续时间

发作突然，无先驱症，也无先兆。持续15至180分钟，一般为30至120分钟。常在发作开始后2～15分钟达高峰，也有开始后30分钟达高峰者。

（四）发作频度与周期

发作频度从每隔日一次至每日8次，一般为每日发作1～2次。发作常可很规则地在相同时刻发生，约半数患者发作发生在夜间，常在睡眠后一小时发作，常因剧痛而惊醒。丛集期通常持续约2周至3月；间歇期一般为6～18个月，少数病人数年出现一次丛集期。在间歇期，无疼痛发作。

（五）伴随症状

痛侧面部潮红、结合膜充血、流泪、鼻堵、流涕、出汗、眼睑水肿，约10%患者可出现瞳孔缩小伴或不伴眼裂变窄。在丛集性头痛，无偏头痛中常见的视觉及躯体感觉障碍，呕吐也罕见。

（六）诱因

在丛集期，头痛可被酒精、硝酸甘油、组织胺等诱发，还有精神过度紧张、疲劳、温度剧变、某种食物。其中与酒及精神情绪激动关系最为密切。

【分类】

丛集性头痛的诊断标准：①重度、单侧眼眶、眶上及/或颞部疼痛，持续15～180分钟（若不治疗）；②头痛侧至少伴随以下症状之一：结合膜充血、流泪、鼻堵、流涕、前额及面部出汗、眼裂变窄、瞳孔缩小、眼睑水肿；③发作频度：每隔日一次至每日8次；④至少要有符合以上各标准之发作5次。

（一）发作性丛集性头痛

诊断标准：①符合丛集性头痛诸标准；②至少有二个丛集期，若不治疗丛集期持续7天至一年，间歇期（二个丛集期之间的无头痛期）至少14天或超过14天。

（二）慢性丛集性头痛

诊断标准：①符合丛集性头痛诸标准；②丛集期超过1年，无间歇期，或间歇期短于14天。慢性丛集性头痛约占丛集性头痛的7%～10%（Pearce，1993）慢性丛集性头痛又分为下列两大类：

1. 发作性转为慢性丛集性头痛（以往称继发性丛集性头痛）　诊断标准：①符合慢性丛集性头痛诸标准；②在发病起始之一年内，至少有一次间歇期超过14天。

2. 发病起始就是慢性丛集性头痛（以往称原发性慢性丛集性头痛）　诊断标准：①符合慢性丛集性头痛诸标准；②从发病起其间歇期就短于14天。

Pearce根据131例随访10～25年的研究，发现有的丛集性头痛患者可从发作性转为慢性丛集性头痛，但偶而也有自慢性转为发作性者。

【治疗】

迄今尚无预防丛集性头痛丛集期的出现以及改变其自然史的药物。丛集性头痛治疗之目的主要是控制丛集期头痛发作之症状，去除诱因，尤其是酒及扩张血管的药物如硝酸甘油，避免过度紧张、情绪激动及除去不良环境因素。

（一）麦角胺

丛集性头痛的治疗与偏头痛相同，也可给麦角胺，但给药时间不同，即要在头痛发作前给药，例如夜间发作，则临睡前给；如发作有规律，则在发作前一小时给；若发作无规律，则每8小时一次。口服无效，可用栓剂2mg，但多数1mg（将栓剂切成两半）即可，还可用气雾剂或皮下注射。一般用药一周后，周末停药一天，以观疗效，若发作尚未控制，则再服一周，于周末又停药一天，若发作已被控制，则中止治疗；若发作仍未控制，则可继续按以上方法进行治疗，直至发作中止。还可以选用双氢麦角胺气雾剂0.5mg。注意事项详见偏头痛节。

（二）甲基麦角酰胺

如麦角胺无效，可选用甲基麦角酰胺 1～2mg，每日三次，有效率约 70%。若出现心绞痛、间歇性跛行及闭塞性血管病的症状，应立即停药。长期应用超过 4 个月，可产生严重并发症如腹膜后纤维化。

（三）强的松

如麦角胺无效，曾有合并应用强的松每日 15mg，取得满意疗效的报道。也可定期应用强的松 30～60mg/d，若患者有溃疡，可加重溃疡病症状，宜注意。

（四）吸氧

吸入 100% 氧、流量 8L/min，10～15 分钟，在 10 分钟内可缓解发作。

（五）利多卡因

鼻内滴入 4% 利多卡因 1ml。方法：病人仰卧，头向后仰 45°，并向疼痛侧旋转 30～40 度，缓慢滴入疼侧鼻孔。此法可反复进行。

（六）英明格（sumatriptan）

皮下注射 6mg，74% 患者在注射后 15 分钟内头痛减轻。口服比皮下注射作用较差，出现显效之时间也较长。副作用少而短暂。

【发病机制】

发病机制迄今尚不清楚，有以下几种学说。

（一）血管学说

传统认为丛集性头痛是原发性血管变化所致，如硝酸甘油、组织胺等扩张血管的药物或酒在丛集期可诱发头痛；而收缩血管的药物如麦角胺、去甲肾上腺素可缓解头痛。但该学说难以解释头痛发作时伴随的植物神经系统症状。

（二）颅内颈动脉周围区植物神经功能紊乱

由于丛集性头痛发作时疼痛部位独特，主位于一侧眼眶、眼眶周围以及邻近区域并伴随诸如流泪、流涕、鼻堵、球结合膜充血等植物神经系统症状。因之认为丛集性头痛源于海绵窦区（颈内动脉、三叉神经、交感神经纤维均位于此窦内）。在头痛发作时，血管造影发现，颈内动脉从海绵窦段起管径变粗，头痛发作将终止时，头痛同侧的颅内近端的颈内动脉管径逐渐变小。认为在丛集期眼上静脉及海绵窦可能有炎症性改变，在窦内行走的交感神经纤维受到侵袭，于是供应颈内动脉壁的缩血管纤维受损，导致颈内动脉扩张。颈内动脉扩张加之脉管炎，可使眼静脉瘀滞及疼痛纤维被激活，从而出现鼻堵、流涕、流泪及眼睑肿胀。交感神经节后神经原损害可引起结合膜充血、瞳孔缩小及眼裂变窄。应用血管收缩剂后疼痛与植物神经系统症状同时缓解，所以有人认为疼痛发生的机理与伴随的植物神经系统症状的发生机理可能是相同的，而且还认为丛集性头痛发作的停止，是由于颈内动脉近端的交感神经纤维，产生强烈的血管收缩作用，减轻了静脉方面的瘀滞负担所致。血管收缩剂可减轻发炎的海绵窦的负担，缓解头痛以及扩张血管药物与酒可加重其负担，诱发丛集性头痛发作，支持这假设。

（三）神经学说

但上述假说难以解释某些症状与现象：如根据国际疼痛学会分类委员会的分类法，丛集性头痛应该主要位于一侧三叉神经第一、二支区，其伴随症状也应该在疼痛之同侧，但我们发现有位于双颞侧的疼痛，Sanin（1993）报道 3 例，其疼痛位于头、颈部三叉神经分布区之外；又有报道有一例患者不论硝酸甘油诱发或自发的头痛发作，伴双侧 Horner 综合征，其变化为头痛开始时头痛侧瞳孔扩大、眼裂增宽，继之双侧瞳孔及眼裂等大，随之双侧瞳孔缩小、眼裂变窄；在头痛缓解后检查，发现其非痛侧的瞳孔及眼裂的变化较痛侧更明显；我们还发现在头痛发作时，同一颈内动脉系统的分支，大脑中动脉（MCA）与大脑前动脉（ACA）的平均血流速度（MFV）变化不同。MCA 的 MFV 增高，而 ACA 者降低；并且患者之头痛往往在同一天的恒定时间出现。基于以上诸现象。有人提出神经学说。认为丛集性头痛如同偏头痛是原发性中枢神经系统障碍，源于下丘脑。由于下丘脑后部神经元调节植物神经系统，其前部核团在哺乳动物为生理节律起搏点。以此解释其临床症状及发作的周期性。“生物钟”受 5-HT 调节，并与眼之间有解剖学上的联系，治疗丛集性头痛的有效药物可加强 5-HT 能神经的传递，提示丛集性头痛是 5-HT 能神经传递障碍引起的。

第三节　紧张型头痛

紧张型头痛以往曾称之紧张性头痛、肌收缩性头痛、精神肌源性头痛、应激反应性头痛、普通头痛、原发性头痛及功能性头痛。为门诊最常见的一种头痛。

【流行病学】

紧张型头痛的流行病学虽无精确统计资料，但崔淑芳等对 1125 名青年进行调查，患有紧张型头痛者占 24%。武警总医院采取整体抽样法，共调查 203482 人，年龄 15～43 岁，平均年龄 20.5 岁，

年龄主要集中在18～22岁，占调查总人数的90.2%，查出各类头痛1437人（患病率为7.06%）；其中紧张型头痛患者1061例，患病率为5.21%（占头痛总数的73.8%）。Lance调查神经科门诊1152例，紧张型头痛占40%以上，又40%以上患者之症状出现在20岁以前。更有人调查发现：在各类头痛中，紧张型头痛占90%。以上均说明紧张型头痛属最常见的头痛。

【临床特点】

（一）头痛部位

大多数位于双颞侧、额、顶、枕部及/或全头部，可扩散至颈、肩、背部。

（二）头痛性质及程度

呈压迫紧束、紧、麻木、胀痛、钝痛。中、轻度，虽有时可影响日常生活，但很少因痛而卧床不起者。

（三）头痛持续时间

可呈发作性或持续性（详见分类），常诉整日头痛，因情绪波动、精神疲劳而加重。

（四）伴随症状

可因头痛、焦虑而失眠，很少有恶心、呕吐、畏光、畏声等。

【分类】

可分三大类。各类紧张型头痛的临床特点及诊断标准分述如下：

（一）发作性紧张型头痛

头痛反复发作，每次发作持续约数分钟至数天，呈压迫或紧束感，轻、中度，双侧性，日常活动不加重头痛，无恶心，但可有畏光、畏声。

诊断标准：1）至少要有10次发作；2）头痛持续30分钟至7天；3）至少具有下列四项头痛特点中的二项：①压迫、紧束感（非搏动性），②轻或中度，③双侧性，④走楼梯或日常体力活动不加重头痛；4）无恶心、呕吐（可有厌食）；无畏光、畏声，若有，两者不同时出现。

根据是否伴有颅周肌肉障碍，分为二个亚型：

发作性紧张性头痛伴颅周肌障碍：

1.符合发作性紧张型头痛诸标准。

2.至少具有以下两项特点之一，①颅周肌肉有压痛；②颅周肌肉有EMG变化（静止时或进行生理试验时）。

发作性紧张型头痛不伴颅周肌肉障碍：

1.符合发作性紧张型头痛诸标准。

2.不伴颅周肌肉压痛，无EMG变化。

（二）慢性紧张型头痛

病程至少6个月，在6个月内每月有头痛15天以上。头痛呈压迫或紧束感，轻、中度、双侧性，日常体力活动不加重头痛。可有恶心、畏光或畏声。

诊断标准为：

1）6个月内平均头痛频度≥15天/月（≥180天/年）；2）至少具有以下头痛特点中之两项：①压迫、束紧感，②轻、中度，③双侧性，④走楼梯或类似日常体力活动不加重头痛；3）无呕吐，恶心、畏光或畏声三项症状中只可有一项。

有时偏头痛可逐渐转变为慢性紧张型头痛；但由发作性紧张型头痛转为慢性紧张型头痛更为常见。用药过量可加重头痛，撤药常使头痛减轻。

慢性紧张型头痛，根据有无颅周肌肉障碍，也可分为二个亚型：

慢性紧张型头痛伴颅周肌肉障碍：

1.符合慢性紧张型头痛诸标准。

2.颅周肌肉有压痛及/或EMG改变（静止时或进行生理试验时）。

慢性紧张型头痛不伴颅周肌肉障碍：

1.符合慢性紧张型头痛诸标准。

2.颅周肌肉无压痛，也无EMG改变（静止时或进行生理试验时）。

（三）紧张型头痛不符合以上标准的有：

虽从各方面去衡量，可诊断为紧张型头痛，但其中有一次不符合诊断标准，如若诊断为发作性紧张型头痛，但发作次数尚未达10次，又如若诊断为慢性紧张型头痛，但病程尚不到半年。

【治疗与发病机制】

一般认为引起紧张性头痛的主要原因是长期精神过度紧张与疲劳、焦虑、抑郁、或强烈刺激引起高级神经活动紊乱所致。长期精神紧张、焦虑等还可引起颅肌处于收缩状态引起疼痛与压痛。

紧张型头痛的治疗是综合性治疗。

（一）心理治疗为主

在排除器质性疾病引起的头痛后，要明确告诉患者疾病的性质属官能性，非器质性，以解除患者的思想负担。还必须尽量消除一切引起紧张型头痛的环境因素如消除产生焦虑、抑郁等负性情绪的原因。

（二）理疗

包括按摩、局部热疗、电疗以松弛紧张的头、颈部肌肉。

（三）中医治疗

包括耳针、体针、电针经络治疗均可收到一定的疗效。我们曾以耳针（取穴枕、额、太阳、神

门、皮质下)、电针治疗、当归液穴位注射治疗(取背部俞穴，前头部取八俞、胃俞；颞侧取八俞、胆俞；头顶部取大椎、八俞、肝俞)及天容穴治疗均取得约80%的疗效，并且发现耳针及电针治疗有效者中红细胞乙酰胆碱酯酶(rbcAchE)活性下降以及当归液穴位注射治疗者中血浆多巴胺-β-羟化酶(DBH)活性下降，表明中医耳针、电针及经络治疗通过植物神经系统对机体功能起着调整作用，也进一步说明紧张型头痛是功能性的以及是由于高级神经活动功能失调引起的。

(四)药物治疗

一般认为阿密替林为治疗紧张型头痛的首选药物。其用药方法、剂量及注意事项，请参见本章偏头痛防治节。由于部分患者伴抑郁，阿密替林还可解除抑郁症状，但其治疗紧张型头痛的作用，并非完全是由于其抗抑郁作用所致，因为其他抗抑郁药物的疗效如丙咪嗪、苯环丙胺远不如阿密替林。

镇静、安定剂如芬那露、安定、硝基安定、氯基安定等的疗效尚不肯定。

(匡培根)

参考文献

1. 匡培根，王国平. 口服 sumatriptan 治疗偏头痛双盲随机多中心研究. 北京医学，1994，16:188
2. 匡培根，徐波，张凤英，等. 偏头痛脑血管变化与血浆β-羟化酶. 中华神经精神科杂志，1983，16:154
3. 匡培根，吴卫平，李永昌，等. 天容穴治疗头痛的疗效与红细胞乙酰胆碱酯酶活性变化的关系. 全国第一届头面痛学术会议论文集，1990，23
4. 匡培根. 偏头痛的研究进展与展望. 中国实用内科杂志，1993，13:707
5. 匡培根，徐波，戴富林，等. 当归液穴位注射治疗头痛及血浆DBH变化与疗效的关系. 针刺研究，1981，6:37
6. 匡培根，周新富，桂平，等. 电针治疗头痛的效果与红细胞乙酰胆碱酯酶含量的关系. 针刺研究，1983，8:224
7. 匡培根，杨左廉，张凤英，等. 耳针治疗头痛的临床疗效与乙酰胆碱酯酶关系的观察. 中医杂志，1984，25:55
8. 匡培根，李晖，候维民，等. 针刺耳廓痛点(经穴)治疗头痛的临床效果与导电量变化关系的观察. 北京医学，1980，2:212
9. 陈恒年，匡培根，余海，等. P物质与偏头痛及其天容穴治疗的关系. 中国神经精神疾病杂志，1994，20:36
10. 吴卫平，匡培根，李永昌，等. 天容穴治疗头痛与血浆VIP含量的关系. 全国第一届头面痛学术会议论文集，1990，24
11. 李永昌，匡培根，吴卫平. 天容穴治疗偏头痛的双盲疗效观察. 全国第一届头面痛学术讨论会论文集，1990，38
12. 李永昌，吴卫平，匡培根，等. 天容穴治疗头痛与血浆脑多肽的关系. 全国第一届头面痛学术会议论文集，1990，25
13. 李永昌，余海，匡培根，等. 不同类型偏头痛发作期及间歇期脑血流速度变化的特点与临床意义. 北京医学，1994，16:4
14. 余海，匡培根，陈恒年，等. 偏头痛患者血浆和脑脊液ET1含量变化与临床意义. 北京医学，1993，3
15. 余海，匡培根，张凤英，等. 偏头痛患者血小板和血浆5-HT含量的初步研究. 北京医学，1991，1
16. 郭述苏，薛广波，王笑中，等. 中国偏头痛流行病学调查. 临床神经病学杂志，1991，2:65
17. 梁秀龄，匡培根. 第五届国际头痛会议简介. 中华神经精神科杂志
18. Apponzeller O. Pathogenesis of migraine. Med Chinics of North Am, 1991, 75:763
19. Headache classification committee of the luter national Headache society: Classification and diaguositic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalagia, 1988, (suppl q):1
20. Holroyed KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranlol in the management of recurrent migraine: A meta-analytic review. Headache, 1991, 31:333
21. Headache JE. On pain mechanisms in cluster headache. Headache, 1991, 31:91
22. Lance JW. Treatment of migraine. Lancet, 1992, 339:1207
23. Lance JW. 5-Hydroxytryptamine and its role in migraine. Eur Neurol, 1991, 31:279
24. Lance JW, Lambert GA, Goadsby PJ, et al. 5-Hydroxytryptamine and its putative etiological involvement in migraine. Cephalalgia, 1989, 9 (suppl 9):7
25. Pearce JMS. Cluster headache and its variants. Headache Quarterly, 1991, 2:187
26. Pearce JMS. Natural history of cluster headache. Headache, 1993, 33:253
27. Raskin NH. Headache: (special supplement) 1990, 30 (supplement 2) :550
28. Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamins therapy for intractable migraine. Neurology, 1986, 36:995
29. Saper JR. Current parenteral treatment of severe megraine. Current comcepts and treatment strategies, 1991, 6:33

30. Safer JR. Ergotamine dependency: a review. Headache, 1987, 27:435

31. Subcutaneous sumatriptan international study group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. N Engl J Med, 1991, 325:316

32. Subcutaneous Sumatriptan international study group. Treatment of cluster headache with sumatriptan. E Engl J Med, 1991, 325:322

第十一章 脱髓鞘疾病

第一节 概 论

一、髓鞘的解剖和生理

有髓鞘神经的轴索外面包裹着由髓鞘细胞膜形成的多层鞘膜，称为髓鞘。中枢神经系统的髓鞘细胞是少突胶质细胞，周围神经的髓鞘细胞是雪旺细胞。中枢神经系统的有髓鞘纤维是以轴索为中轴，外围少突胶质细胞膜组成的节段性髓鞘。髓鞘呈螺旋状的板层结构。每个胶质细胞的胞膜组成几个轴索的髓鞘由细长而稍曲折的胞突将胞体及其生成的髓鞘连系起来。髓鞘上施兰（schmidt-lanterman）切迹较周围神经少。神经纤维无髓鞘覆盖区为裸区称郎氏（Ranvier）结节，其上仅有星形胶质细胞胞突包绕。(关于周围神经髓鞘见第三章)。

髓质构成中枢神经系统脑白质重量的 50%，由 70%～75%酯类化合物及 25%～30%蛋白组成。在酯类化合物中 40%～50%为磷脂，20%～30%为脑苷，20%～30%为胆固醇。蛋白主要由碱性蛋白及脂蛋白组成，共占总蛋白量的 30%～50%。它具有抗原性，可引起实验性变态反应性脑脊髓炎。

髓鞘具有绝缘作用以增加轴索的传导速度。传导速度与髓鞘厚薄成正比，且受温度和电解质的影响，体温降低可使速度减慢。髓鞘遭到破坏时，神经传导速度减慢。在这种情况下，体温升高可使神经传导受到进一步阻滞。神经传导可通过电生理检查方法显示出来。

二、脱髓鞘病的分类

脱髓鞘病是以神经纤维髓鞘脱失为主要或首发病变，而轴突受损相对较轻的神经系统疾病。

脱髓鞘病可分为两组：即属于遗传代谢异常影响髓鞘形成的髓鞘形成障碍型（Myelinodysplastic Dysmyelinating）和髓鞘形成正常而遭到后天破坏的髓鞘破坏型（Myelinoclastic Demyelinating）。前者主要包括由于遗传性酶的缺陷属于鞘磷脂代谢障碍的脑白质营养不良等；后者包括病毒感染性（进行性多灶性白质脑病，亚急性硬化性全脑炎）、代谢性（后侧索硬化、桥脑中央髓鞘崩解）及缺血、缺氧后迟发性脱髓鞘脑病及免疫介导性脱髓鞘病，包括急性播散性脑脊髓炎、多发性硬化及吉兰-巴雷综合征。

第二节 急性播散性脑脊髓炎

急性播散性脑脊髓炎，是以弥漫性脑、脊髓白质脱髓鞘损害为主要特点的急性炎性脱髓鞘病。它可见于接种后，称为接种后脑脊髓炎；也可见于感染后，特别是病毒感染后，称为感染后脑脊髓炎。急性播散性脑脊髓炎发病前也可能无明显诱因。

接种后脑脊髓炎见于含有神经组织的预防狂犬病疫苗接种及牛痘预防接种之后。狂犬病疫苗接种后的发病率，根据不同的报道介于 1/1000 至 1/5000 之间。在神经症状出现的同时，于疫苗注射部位可发生过敏性反应。近年采用不含神经组织的鸭胚疫苗，发病率已显著降低。接种牛痘疫苗后的脑脊髓炎的发病率在不同地区有很大的差异。在荷兰为 1/63 万，在美国为 1/30 万，这可能与民族，疫苗批号有关。初次接种发病率高，再次接种也可发病。近年在牛痘消灭地区不再接种牛痘疫苗，牛痘接种后脑脊髓炎亦不再发生。

接种后脑脊髓炎也偶见于其它预防接种之后，包括细菌菌苗及注射异体血清。

感染后脑脊髓炎多见于病毒感染且伴有皮疹者，如麻疹、牛痘、水痘、风疹等。由于近年牛痘已得到控制和广泛进行麻疹预防接种，感染后脑脊髓炎的发病率已有所减少。感染后脑脊髓炎也见于无皮疹的感染疾患之后如腮腺炎、流感、E-B 病毒感染及支原体肺炎，还偶见于链球菌及葡萄球菌感染之后。感染后脑脊髓炎更多见于非特异上呼吸道感染之后。感染后脑脊髓炎常发病于感染后一个月之内，以 1～2 周多见。

麻疹后脑脊髓炎的发病率约为 1/1000，死亡率为 20%。水痘后的发病率也约为 1/1000，但更常见者为急性共济失调，病情急重者则是由于急性中毒性脑病及雷耶病（Reye disease）引起。风疹后的发病率为 1/5000，但大部分属于中毒性脑病。

其它感染后脑脊髓炎的发病率尚缺乏确切统计。腮腺炎的神经系统合并症也有病毒侵袭的直接参与。

【病理】

脑的大体观察可见充血及水肿。在切面上白质血管显著，沿静脉可见灰色区带。

显微镜下可见沿着小静脉的单核细胞浸润偶见中性粒细胞，形成袖套。在脑、脊髓白质静脉周围可见散在的，介于0.1～1mm脱髓鞘病灶，而轴突及神经细胞相对保留。脱髓鞘区也可融合成片，侵及脊髓，脑干的横剖面的大部分，或脑叶白质的大部分。在晚期的病变可见轴突，神经细胞及其它组织成分的破坏，形成软化灶。本病病变部位可以半球脑叶、脑干、小脑或脊髓为重点，构成局灶性脑炎、脑干炎、小脑炎或脊髓炎。

在麻疹后脑脊髓炎，脱髓鞘病灶免疫化学染色，可显示髓鞘碱性蛋白及髓鞘糖蛋白一致消失。这同实验性过敏反应性脑脊髓炎的免疫染色所见一致。这说明二者在发病机制上都是由于免疫细胞直接攻击髓鞘。在由病毒感染少突胶质细胞引起的进行性多灶性白质脑病则有所不同，其髓鞘蛋白的消失区域较髓鞘碱性蛋白消失的区域更为广泛。

【发病机制】

抗狂犬病疫苗接种后脑脊髓炎的临床和病理所见与狂犬病者截然不同，其病理改变与牛痘接种后脑脊髓炎极为相似。这使River及Schwenker（1935）在猴反复注射兔脑组织匀浆后，诱发了实验性过敏反应脑脊髓炎（EAE）。Kabat等（1947）发现将脑组织匀浆加弗乐完全佐剂后，一次注射即可诱发。其病理改变与感染后及抗狂犬病疫苗接种后脑脊髓炎基本相同。其后的研究说明EAE是急性播散性脑脊髓炎的动物模型。其致脑炎抗原是中枢神经系统的碱性蛋白的特异性氨基酸序列。其免疫反应主要是细胞介导的，可以通过致敏淋巴细胞的传递而转移。感染后脑脊髓炎及接种后脑脊髓炎病人的淋巴细胞与髓鞘碱性蛋白共同培养时，可以增殖。在感染后脑脊髓炎及不含神经组织疫苗接种后脑脊髓炎的发病是由于感染或接种后引起的免疫调节障碍所致。

【临床表现】

急性播散性脑脊髓炎为急性或亚急性起病。脑脊髓弥散性损害的表现为其主要临床特点。起病时可伴有发热、头痛等一般症状。多有精神症状，表现为生活懒散、反应迟钝、好争吵、幻觉、妄想等。可以发生失眠、嗜睡及不同程度的意识障碍。可出现锥体束征、偏瘫、言语障碍、脑神经瘫痪、膀胱障碍及惊厥和震颤、舞蹈、肌阵挛等不自主运动。在病情严重时可出现深度昏迷、去大脑僵直及癫痫持续状态。部分病例可以发生颅内压升高，引起视乳头水肿以至脑疝。在一些病例，病变局限于脑干、小脑或脊髓时，则分别表现为脑干炎、急性共济失调（小脑炎）或急性脊髓炎。当炎性脱髓鞘病变发生在周围神经时，则引起多发性神经根神经炎（吉兰-巴雷综合征）。

脑脊髓液检查压力可升高。白细胞及蛋白可中度或轻度增多，但在1/3～1/2的病人可以正常。白细胞增多时以单核细胞为主，但偶可见多核细胞。脑脊液中IgG系列指数升高，可见寡克隆区带，也可发现髓鞘碱性蛋白及其抗体。

脑电图检查一般为异常，可显示弥散性高波幅慢波。头部CT及MRI检查可发现散在、多发脱髓鞘病灶，在CT表现为低密度影像，在MRI表现为长T1长T2影像。这些影像大小不等，主要位于白质。它们可持续存在到病情好转和近愈以后。MRI分辨力强且不受颅骨的干扰，可显示脑半球特别脑干中更多的病灶。

【诊断及鉴别诊断】

在急性或亚急性起病，以中枢神经系统弥散性损害为临床特点的病人，应考虑到急性播散性脑脊髓炎的可能。其发病于接种后或明确感染后者，诊断比较容易。同病毒性脑炎的鉴别存在着一定困难，但根据流行及临床特点可有助于鉴别。例如流行性乙型脑炎发病于夏季，起病时伴有高热，病情严重，死亡率及致残率高。病毒学及血清学检查可确定病毒性脑炎的诊断。近年采用聚合酶链反应进行病毒诊断，更可得到早期诊断结果。头部CT及MRI有助于鉴别诊断。急性播散性脑脊髓炎病变主要位于白质，而病毒性脑炎则主要侵及灰质。其以颅内压升高为突出改变的急性播散性脑脊髓炎，通过脑电图及影像检查有助于同颅内占位性病变的鉴定。通过生化检查可以同代谢性疾患、急性肝、肾功能不全、低血糖等相鉴别。急性播散性脑脊髓炎的临床表现，可能是多发性硬化的首次发病。通过随诊可以明确诊断。约25%的急性播散性脑脊髓炎可最后证实为多发性硬化。

【治疗】

皮质类固醇在本病治疗上有效，可控制病情发展，促进好转。对症及支持疗法和防治合并症占重要地位。在颅内压升高的病人有效地降低颅内压尤为重要。

【预后】

病人可于急性期死于呼吸、循环衰竭，脑疝或继发感染。如能平稳渡过急性期，虽病情严重也可逐渐好转而少遗留严重的后遗症。这同病毒性脑炎有所不同。

第三节 急性出血性白质脑炎

急性出血性白质脑炎以暴发性起病及严重的中枢神经损害的临床表现为其特点。多发病于非特异性上呼吸道感染之后。其病理特点是在脑和脊髓的白质中有严重广泛的髓鞘脱失及坏死灶。显微镜下可见血管壁有炎性细胞浸润，纤维素性坏死及内膜增生。脑白质中可见多发性点状出血灶且可融合成片。在某些病例中可见本病和急性播散性脑脊髓炎之间的过渡病理改变。所以有的学者认为本病是急性播散性脑脊髓炎的暴发型。在EAE的研究中如在佐剂中加百日咳菌苗也可引起急性出血性白质脑炎的病理改变。

本病发病突然，多以头痛、发热、颈部僵直及精神障碍起病，继之出现惊厥，偏瘫或四肢瘫，逐步加深的意识障碍以至昏迷和颅内压升高。脑脊液白细胞增多，且可出现红细胞。病情进展迅速，常于起病数日内死亡。尽早采用皮质类固醇治疗及有效地降低颅压可缓解病情。

第四节 弥漫性硬化 (Schilder 病)

弥漫性硬化是一组以脑白质弥漫性髓鞘脱失为病理特点的脑病。1912年Schilder首先予以描述并命名为弥漫性轴周性脑炎，故又名Schilder病。实际上Schilder最初描述的是一组病因不同的脑病包括亚急性硬化性全脑炎、白质营养不良及与多发性硬化有关的炎性脱髓鞘脑炎。当前弥漫性硬化的诊断指的是最后一种炎性脱髓鞘脑炎。

本病的病理特征是大脑半球白质界限分明的广泛脱髓鞘，而皮质下的弓形纤维受累较轻或正常。两侧病变常不对称，可以一侧枕叶为主。顶、颞、额叶也可受累。在慢性病例可以发现小的斑状病灶融合成为大片髓鞘脱失。在新鲜的病灶，可以看到血管周围炎性细胞浸润。急性病例可以发生脑水肿，引起颅内压升高。有的病例除大脑半球的弥漫性病变外，在视神经、脑干、脊髓也可见到散在，符合多发性硬化的脱髓鞘斑，称为移行性硬化。这种病理现象提示弥漫性硬化是多发性硬化的一个类型。

第五节 同心圆硬化 (Balo 病)

同心圆性硬化是以大脑白质内同心环状排列分层的脱髓鞘病变为病理特点的炎性脱髓鞘病。本病于1928年首先为Balo描述。在西方至1975年仅有38例报道。在我国较为多见，自1980年首次报道以后，至1982年已有10例报道。本病在菲律宾也较多见。

本病的病理特点是大脑白质中环状分层排列的脱髓鞘病变，各层之间隔以相对正常的保留区，如树木的年轮状。脱髓鞘病变也可呈波纹状或扇状。在急性期的病变可以见到炎性细胞浸润。本病在临床上难以同其它脱髓鞘脑炎相鉴别，曾认为仅是一个病理诊断，属于弥漫性硬化的一型。另外在病理上也可见于多发性硬化的脱髓鞘斑，所以有的学者认为是多发性硬化的变异型。近年由于影像学的进展，MRI可显示具有病理特点的影像，因而本病可以不通过病理检查而达到临床诊断的目的。

在治疗上除对症措施外，可采用皮质类固醇。

第六节 散发性脑炎

自本世纪70年代以来，国内脑炎的病例增多。这一组病例在国内多个地区全年散发，所以诊断为散发性脑炎。其后经过临床、病理、病毒和免疫等方面的研究，所谓散发性脑炎实际上不是一个单独的疾病，它包括散发性病毒性脑炎（单纯疱疹病毒、腺病毒等）及免疫介导性急性脱髓鞘脑炎（急性播散性脑脊髓炎、急性出血性白质脑炎、同心圆性硬化等）。二者应尽可能加以鉴别，因其治疗和预后不同。

近年很多地区报道服用常规剂量的驱虫净以后，可以发生脑炎的临床表现。其潜伏期多数为2～4周。皮质类固醇治疗效果良好。驱虫净含有左旋咪唑，这是一种免疫调节剂（可增强T细胞功能），引起的脑病可能属于脱髓鞘脑炎。头部CT显示位于脑半球白质的多发性低密度病灶，支持这个论点，但尚未经病理证实。

第七节 多发性硬化

多发性硬化是免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘

病，以白质为主的多发性病灶及缓解复发的病程为特点的神经系统疾病。19 世纪 30 年代 Canawell（1838）及 Cruveillez（1835～1842）首先分别描述了当前认为是多发性硬化的病理和临床表现。Charcot 于 1868 年对本病作了较全面的描述，提示本病是一个独立的疾病。本病是当今世界上重点研究课题之一，对本病多个方面进行了广泛和深入的研究，取得丰硕的成果，但对其确切的病因和发病机制，尚待进一步探索。

本病在北欧及北美是较为常见、多发的神经系统疾病，患病率一般为 30/10 万人口～80/10 万人口。

在我国于本世纪初尚认为是罕见的疾病，但自 1979 年以来已有较大系列的报道且见于多个地区，但患病率低于西方。在北京地区的初步调查，其患病率为 2.3/10 万人口，与日本的 1/10 万人口～4/10 万人口相近。

本病在世界多数地区女性病人较男性为多见，一般为 2～3∶1。发病年龄多为青、中年，约 2/3 的病人发病于 21～40 岁之间，但也可发病于童年或老人。国内曾有病理证实发病于 1.5 岁的病例报道。

【病因及发病机制】

关于多发性硬化的病因和发病机制曾从以下几方面进行探索：

（一）流行病学特点

多发性硬化的患病率因地理部位而有所不同。在北欧、北美的寒带与温带患病率高，但随纬度的降低靠近热带而发病减少，在亚洲和非洲患病率低。根据日本的调查也有这种梯度的关系。移民中多发性硬化患病率的调查，提示在 15 岁以后移居者其患病率同原居住地区相同；在 15 岁以前移居者及第二代与移居地点者相同。这些事实说明多发性硬化的发病与环境有关，并且致病因素在早年即已获及。

（二）遗传因素

多发性硬化的发病有遗传因素的参与。在高加索人种中多发性硬化的发病率显然高于亚、非人种。约 15% 的多发性硬化病人有家族史。在双胞胎病人研究中，单卵性双胎的共同发病率为 25.9%，显著高于双卵性双胎的共同发病率 2.5%。根据人类白细胞抗原系统（HLA）与疾病相关的研究，认为多发性硬化与由遗传决定与免疫机能有关的第二类主要组织相容性复合体（MHC）DR、DQ 基因位点有联系。

（三）病毒病因

病毒感染在动物和人可引起炎性脱髓鞘病。前者为犬温热病病毒所引起的犬温热病，后者如麻疹病毒引起的亚急性硬化性全脑炎。Fazoe 岛 1940 年～1945 年由英国军队占领，1943～1960 年间多发性硬化病人在该岛急剧增加。这提示该岛多发性硬化的暴发是由英国军队带入的感染因子引起。

在多发性硬化病人的血和脑脊液中曾发现麻疹病毒抗体滴度升高。但进一步研究提示麻疹病毒抗体滴度的升高是免疫调节障碍所引起的非特异性的免疫指标的改变。另外，在多发性硬化病人脑脊液 IgG 寡克隆曲带中麻疹抗体不是主要成分。这同亚急性硬化性全脑炎也有所不同。

根据近年的研究，见于热带的痉挛性截瘫（TSP）和日本的 HAM（HTLV-Ⅰ Assoeiated Myelopathy）是由逆转录病毒 HTLV.Ⅰ引起。该病在临床、电生理、病理等方面难于同慢性进行性脊髓型多发性硬化相鉴别。Kaprowaski 等认为多发性硬化的发病与逆转录病毒有关，但不属于已知的三个型别。在国内的多发性硬化的病人曾进行 HTLV-Ⅰ血清试验尚无阳性的报道。

关于多发性硬化的病毒病因，还提示由多个病毒通道“打了就跑（hit and run）”的机制所致，如见于感染后急性播散性脑脊髓炎者，但二者的病程却有不同。

总之，对多发性硬化曾进行大量的病毒病因的研究，但迄今传递试验尚无成功的报道，通过电镜曾观察到的病毒颗粒和病毒分离的结果也未得到证实。

（四）免疫异常的发病机制

实验性变应性脑脊髓炎（EAE）的研究，提示多发性硬化属于免疫性疾患。在小鼠注射两次脊髓匀浆及法氏佐剂以后，可产生慢性复发性的 EAE。病理检查可观察到水肿、淋巴细胞及巨噬细胞浸润及随后的髓鞘脱失和以后的胶质增生。这种动物模型具有多发性硬化的临床和病理上的特点，有力的说明多发性硬化属于免疫性疾患。

根据多发性硬化的病理所见，中枢神经系统单核炎性细胞的存在提示免疫过程参与其发病机制。

急性 EAE 可以通过单核炎性细胞进行被动转移支持细胞介导的发病机制。急性多发性硬化病人脑脊液中对 MBP 的反应较周围单核细胞强，也提示细胞免疫的改变。

淋巴细胞亚群的研究发现在多发性硬化的急性活动期或进展期 Ts 细胞减少，Tn/Ts 比值升高。

这提示免疫调节障碍在发病机制中的可能作用。

在多发性硬化病人的脑脊液中TgG含量及24小时合成率升高，并且在硬化斑的周围部分IgG的含量也升高。此外，在脑脊液中还可发现IgG寡克隆曲带。IgG含量的增高主要是IgG亚群IgG1和IgG3增高。这说明在多发性硬化的中枢神经系统有免疫球蛋白的合成。在其发病机制中也有体液免疫参与。

有的学者报道在多发性硬化病人的血清和脑脊液中发现免疫复合物。免疫复合物可引起补体的活化，损害血管壁的内膜。由于血管屏障遭到破坏，细胞毒性或脱髓鞘因子通过血管屏障造成髓鞘脱失。

近年细胞因子和细胞因子免疫网络的研究迅速发展，提示与自身免疫关系密切。多个免疫因子参与多发性硬化的发病机制。Sharief等报道在多发性硬化的活动期，血清和脑脊液中自由循环细胞间粘附分子-1（LCAM-1）水平升高并同脑脊液中细胞增多，肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平及血脑屏障破坏的程度相关。TNF-α具有脱髓鞘作用且能引起粘附分子作用于血管内膜细胞，破坏血脑屏障使自体反应淋巴细胞通过脑内膜细胞引起髓鞘脱失。另外，细胞因子白介素、干扰素等也与多发性硬化的发病机制有关系。

总之，多发性硬化的病因和发病机制尚未确切地了解，这主要是由于抗原的性质和免疫机理还没有确定。当前一般认为多发性硬化的病因和发病机制是在某个或某些外因作用于遗传决定的免疫控制异常而发病的自身免疫病。病毒很可能是诱发因素。

【病理】

多发性硬化的病变主要位于中枢神经系统的白质。大体所见的特点为散在、多发、形态不规则的灰斑，介于1～15mm。其多发部位是脑室周围，且可广泛融合。病变也多见于视神经及颈段脊髓。新鲜的斑颜色粉红，且伴有水肿，陈旧的病变质地较硬。显微镜下观察，在病灶内可见遭到完全或部分破坏的髓鞘和相对保留的轴突。在急性多发性的硬化斑附近及脑膜可见到血管周围单核细胞浸润、炎性细胞浸润包括淋巴细胞，巨噬细胞及浆细胞。在陈旧性病变病灶内星形细胞胶质纤维增生突出而炎性浸润改变不明显。病变严重时，轴突也可遭到破坏，甚至呈囊性坏死。脊髓坏死性病灶在亚洲病人更为多见。免疫化学染色在斑的周边可见CD_4^+，CD_8^+及IL-ZR$^+$细胞，在中央部则可见多数巨噬细胞。

【临床表现】

（一）症状和体征

多发性硬化多为急性或亚急性起病。病前可有一定诱因，以感染、外伤为多见。神经症状因受累部位而不同。视神经受累时可以引起单侧或双侧视神经炎或球后视神经炎。视交叉或视束受累时则引起相应的视野缺损。脑干部位的病变可引起多发性颅神经麻痹、交叉性瘫痪及小脑体征。核间性眼肌麻痹（向一侧水平凝视时，病变对侧眼球内转不能，但保留辐辏功能，病变同侧外展眼球发生眼球震颤）是具有一定特征性的临床表现。三叉神经受累时可表现为三叉神经痛。在中青年发生三叉神经痛时，应考虑多发性硬化的可能。脊髓是本病最常累及的部位，因而引起截瘫，束性或节段性感觉障碍及排便功能障碍。本病的脊髓症状常呈多节段和不对称的部分性脊髓损害的临床表现。颈段脊髓受累时每可引起Lhermitte征（低头时引起向肢体放散的感觉异常）。小脑也是本病较常累及的部位，发生病变时可引起震颤、共济失调和暴发性言语等小脑征。本症较少出现大脑半球明显受累的症状，但也可发生偏瘫、惊厥、认知障碍及精神异常。如能进行大脑半球功能测验也可能发现更多半球受累的临床表现。

根据著者对100例神经症状和体征的观察，上述不同部位受累的频度，脊髓为73%，视神经为63%、脑干为37%、小脑为27%、大脑半球为23%。在我国病人的症状和体征的表现上，视神经受累者较西方多见，小脑受累较西方少见。这同亚洲其它国家所见相似。值得注意的是病人在第一次发病时，神经受累的症状和体征限于单一部位者58例，其中视神经21例，脊髓21例，脑干12例，大脑半球3例，小脑1例。另有18例视神经和脊髓共同受累，既往多诊断为视神经脊髓炎，当前认为是多发性硬化的一个类型。

在多发性硬化可出现短暂性的症状。病人在因多发性硬化而就诊前数月或数年可发生为期仅几天甚或几小时的短暂神经症状，复视和肢体感觉、运动异常等。

短暂、阵发性症状，在多发性硬化也是一个常见且具有一定特征性的临床表现，在国内以痛性痉挛最为多见。此外，也可表现为感觉异常、共济失调、构音障碍及复视等。每次发作短暂，仅数秒钟，但可连续，频繁发作，每日竟达百次以上。

（二）脑脊液

脑脊液压力偶可升高。细胞数及蛋白可轻度或中度增高。脑脊液常规检查所见正常者约为1/2～1/3。

脑脊液细胞以淋巴细胞为主，虽然总蛋白量多为正常，但γ球蛋白升高。胶体金试验呈初带或中带型，IgG指数及血脑屏障内合成率也可升高。寡克隆曲带检查在排除了神经系统其它炎性疾患，对多发性硬化有诊断意义，根据西方报道此项检查在多发性硬化阳性率可达90%～95%。国内阳性率较低，为45%，在急性活动期的病例，阳性率为75%。这与日本学者所报道者相近。髓鞘碱性蛋白（MBP）及其抗体在脑脊液中也可升高。

（三）电生理检查

脑电图检查可以显示局灶性异常，并且可以随病情好转而改进。在电生理检查中更具有临床意义者是脑诱发电位的检查，通过视、听、体感及运动诱发电位的检查可显示有关传导径路的临床和潜在脱髓鞘病灶。

（四）影像检查

普通X线检查在多发性硬化的诊断上不占重要地位。只是在晚期的病例气脑造影可显示脑萎缩，脊髓造影可显示脊髓萎缩。在脊髓受累急性期也可以发现脊髓肿胀及椎管梗塞。在多发性硬化的诊断上有一定价值。多发性硬化病人头部CT扫描可发现位于脑半球白质散在、多发、大小不一的低密度病变，其分布于脑室周围者更具特征性。本病的活动期，病变可因造影剂而增强。增强可见于病变本身或其周缘部，在数日或数周内消失。使用大剂量增强剂的延缓扫描可增加发现病变的机会。在CT扫描中，脑半球及小脑的病变易被发现。脑干的病变因颅底骨的干扰显示不清。

MRI在多发性硬化是极有价值的检查。它分辨力强且不受骨结构的干扰，可以比CT显示更多的脱髓鞘病灶、特别是脑干和脊髓部位的病灶。其典型所见是大脑皮质下及脑室周围多发性（长T1和长T2）影像。这种病灶也可见于脊髓。

MRI是多发性硬化早期诊断的可靠方法，CT和MRI都可以发现临床上的脱髓鞘病灶，特别是大脑半球的病变。MRI在临床确诊的病人，阳性率可高达80%以上。需要注意的是皮质下血管性痴呆和脑积水等也可显示类似的影像所见，需要结合临床进行评价。

CT和MRI的连续检查，还可观察疾病的活动情况和治疗措施的效果。就是在多发性硬化临床稳定期也可发现病灶的发生与消失。通过对比剂钆加强的MRI检查方法，还可显示血脑屏障小的漏出。多发性硬化疾病的活动期产生的血管周围病变与血管泄露，即与血脑屏障的开放有关，所以MRI不仅有助于诊断，且可观察病情的发展、活动的情况和藉以观察治疗措施的效果。这无疑是评价某种治疗的有效手段。

【诊断及鉴别诊断】

多发性病灶及缓解复发的病程是多发性硬化的诊断要点。在排除了其它可能以后，具有两个以上特点者属于临床确诊的病例，具有一个特点者属于临床上近于确诊的病例。通过辅助检查，特别是无损伤的诱发电位的检查，CT扫描和MRI检查以发现潜在的病灶有助于本病的诊断，使仅有一个病灶近于临床确诊的病例进为临床确诊。脑脊液IgG系列指数及寡克隆曲带检查，可作为本病诊断的实验室参考依据。应该注意的是脑诱发电位，脑脊液免疫指标和影像学检查结果并无特异性，且可出现假阳性结果，需结合临床全面考虑。

多发性病灶和缓解复发的病程并不是多发性硬化单独具有的临床特点。在确定多发性硬化诊断之前应排除具有类似特点的其它疾患，肿瘤的病程虽一般具有渐进性的特点，但在发展过程中可以有征候一度好转类似缓解的表现，囊性变的肿瘤更是如此。在脊髓型多发性硬化更应排除其它可能。应首先排除压迫性脊髓病，特别是囊性肿瘤，如肠源性脊髓瘤，脊髓MKI检查可有助于鉴别。在颈段脊髓病变时应注意颅底畸型、颈椎病、椎间盘脱出等的可能。脊髓血管畸形也可有缓解复发的过程。多灶性脑血管病，特别是栓子来源不明显的多发性脑栓塞，既可产生多发性病灶又可有缓解复发的过程，易于误诊为多发性硬化，应注意鉴别。

【治疗】

因为多发性硬化属于自体免疫性疾患，所以免疫疗法在本病的治疗上居主要地位，另外根据出现的症状还要采取对症措施。

（一）免疫治疗

自本世纪40年代以来，促肾上腺皮质激素（ACTH）及皮质类固醇已广泛应用于多发性硬化的治疗。糖皮质类固醇在超生理浓度可抗炎症及抑制免疫反应、还能降低血脑障壁的通透性以减轻脑水肿，并阻止免疫因子进入脑组织以抑制髓鞘脱失。近年通过临床观察和脑脊液免疫指标，影像学的连续检查及进行对照研究的结果，说明皮质类固醇和ACTH在多发性硬化的急性活动期可促使病情缓解，但不一定能影响病人的最后结局。由于

ACTH治疗作用是通过刺激肾上腺皮质产生皮质类固醇，而肾上腺皮质反应个体差异很大，所以ACTH治疗效果不如皮质类固醇确切。在皮质类固醇中较常使用的是强的松。因其生物半衰期短（血中浓度的半衰期为60分钟），采取每日顿服或隔日疗法可减少其副作用。在多发性硬化的急性活动期一般治疗方案每日皮质醇（氢化可的松）200～300mg，或地塞米松10～20mg，静脉滴入，连续5～7天，继以相应剂量的强的松，根据病情持续4～6周后，逐渐减量或转入隔日疗法，最后停服。必要时较长时间隔日10～20mg强的松以维持病情的稳定可避免药物的副作用。地塞米松无贮钠作用有利于急性发作期有颅内压升高时以减轻脑水肿，但生物半衰期长（血中浓度半衰期为200分钟），不适合长期服用及隔日疗法。

80年代以来采用短疗程，大剂量甲基强地松龙静脉输入的冲击疗法，每日500～1000mg，3～5天。对急性、严重、迅速发展的病人效果更为突出。另外，在缓解进展型或慢性进行性的病人，也在试行每年数次的冲击疗法以防止复发，延长缓解期或延缓病情的发展。

为避免长期服较大剂量皮质类固醇的副作用，尚可采用合并免疫抑制的联合治疗方案。较常与皮质类固醇联合治疗的免疫抑制剂是硫唑嘌呤或环磷酰胺。前者副作用较轻且便于控制，较常应用，剂量为50mg，2～3天。最近根据多中心随机、双盲、对照的研究，认为干扰素β-1对缓解复发型的多发性硬化有效。

在应用皮质类固醇或免疫抑制剂时，应注意其禁忌症及注意观察副作用及其处理措施。

近年来在多发性硬化的治疗上提出了不少其它免疫方法，如强免疫抑制剂环孢霉素A、共聚物Ⅰ（copolymer Ⅰ）、全身淋巴放射治疗，血浆交换、免疫球蛋白疗法、单克隆抗体治疗等，尚未广泛使用或确定其治疗效果。

（二）对症治疗

在多发性硬化对症治疗方面，卡马西平控制阵发性症状效果良好。为减轻肌张力以改进运动功能，适当剂量的贝可洛芬（Baclofen），安定等有效。应适当处理膀胱障碍，防治泌尿系感染。在肢体瘫痪的病人，理疗和其它康复治疗可促进肢体运动功能。

在多发性硬化病人，心理社会治疗很重要，情绪波动可引起病情波动或诱发复发。在病情稳定期应鼓励病人从事力所能及的工作以增加信心。

在多发性硬化病人应避免促使病情加重或诱发复发的因素。除精神因素外，间发感染，过度疲劳，预防接种皆为不利因素。虽然妊娠对本病无不利影响且可能减少复发，但产后可以诱发或增加复发的机会。病人不适合高温气候，因为体温升高可引起神经传导进一步阻滞。在发热时更应注意控制体温。

【病程与预后】

多发性硬化的典型病程特点是缓解复发。根据国内一组78例的观察，平均复发率为每年0.45次。

多发性硬化的病程与预后有多种不同的表现形式。病人虽发病多年，经过多次缓解和复发，但仍能得到完全缓解或近愈，属于良性型（14.1%）。病人经过反复发作，症状部分或大部分缓解，尚能独立生活，属于缓解复发型（46.9%）。病人在疾病进展过程中，每次缓解后的残余症状逐渐增多属于缓解加重型（32.8%）。少数病人起病缓慢且呈阶梯式进行性加重的病程，属于慢性进展型（6.3%）。有的病人症状轻微易被忽略，属于轻型。有的病人因意外死亡而发现中枢神经系统有符合多发硬化的病灶，属于亚临床型。应该注意的是，随病程延长其病程特点可以转变。少数良性病人可转变为缓解复发型，部分缓解复发型病人也可转变为良性型或缓解加重型。

因为多发性硬化有各种不同的疾病过程，所以很难估计每个病人的预后。根据多数病人的观察分析，男性病人、发病年龄晚（40岁以后）、起病慢、运动功能障碍重，预后差。在发病第五年运动障碍的程度可预示以后病情发展致残的情况。

由于近年治疗学上的进展，一般多发性硬化病人可存活30年以上，但根据病程的不同可遗留不同程度的致残情况。急性活动期的死亡原因常是癫痫持续状态、呼吸麻痹、脑疝。长期卧床所引起的体力衰竭，继发感染等合并症也可以是致死的原因。个别病人因致残严重，抑郁而自杀。

第八节　免疫介导脱髓鞘病中枢神经与周围神经的过渡形式及相互关系

免疫介导中枢神经系统的脱髓鞘病为单时相的急性播散性脑脊髓炎和多时相的多发性硬化；周围神经系统者为单时相的急性多发性神经根神经炎（吉兰-巴雷综合征）和多时相的慢性多发性神经根神经炎（慢性吉兰-巴雷综合征，慢性炎性脱髓鞘

性周围神经病)。

多发性硬化的典型临床特点是中枢神经系统有多发性病灶和具有缓解复发多时相的疾病过程。在多发性硬化的发病过程中，也可以有侵犯中枢神经系统某一部位的临床表现：视神经、大脑半球、小脑、脑干、脊髓等。另外，在多发硬化也可以有颅神经，脊神经损害的临床表现，如三叉神经痛，眼运动神经麻痹，弛缓性肢体瘫痪（非脊髓休克引起）。在多发性硬化首次发病，临床上表现病变在视神经、脊髓、小脑、脑干等部位者很难与急性播散性脑脊髓炎局限性损害者视神经炎，急性脊髓炎，急性共济失调（小脑炎），脑干脑炎等相鉴别。吉兰-巴雷综合征有脊髓型、颅神经型、颅脊神经型。在其变异型 Fisher 综合征中可以有小脑明显受累的表现。另外，在急性吉兰-巴雷综合征的发病过程中曾见到有横贯性脊髓炎及面神经麻痹的病人。多发性硬化合并慢性吉兰-巴雷综合征，急性播散性脑脊髓炎合并急性吉兰-巴雷综合征的病例近年也屡有报道。

中枢神经和周围神经髓鞘有共同抗原，即前者的 MBP 及后者的 P_0 和 P_2。从细胞生物学的角度研究免疫介导脱髓鞘病的发病机制发现，在多发性硬化及吉兰-巴雷综合征的活动期血清及脑脊液中细胞因子 TNF-α 及 ICAM-1 均升高。这说明中枢及周围神经免疫介导脱髓鞘病有其共同的发病基础。

结合以上的讨论，试将免疫介导的脱髓鞘病的相互关系列表总结如图 22-11-1。

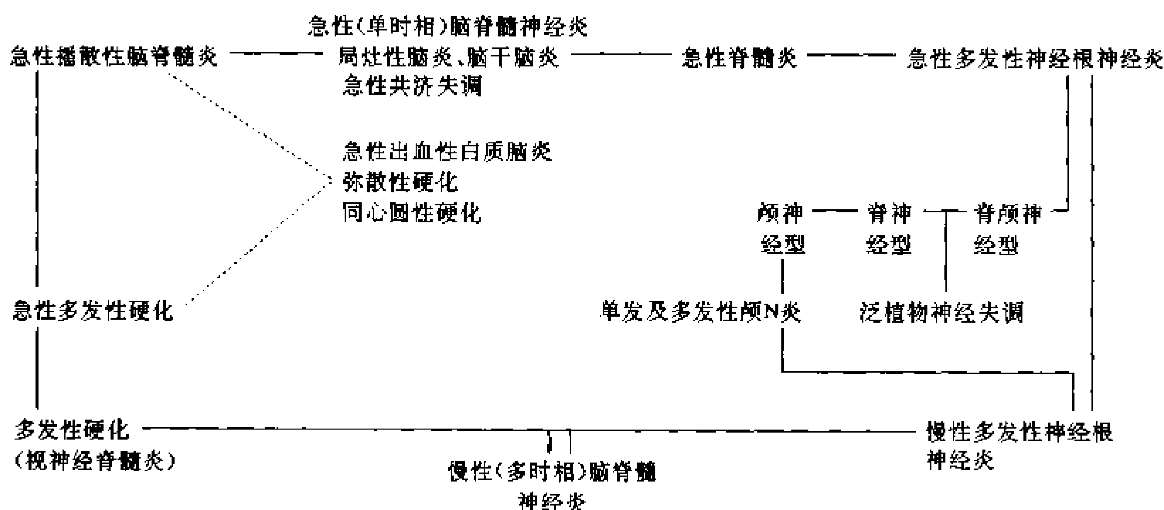


图 22-11-1 免疫介导脱髓鞘病

表中所列脱髓鞘病一般均有以下共同临床特点：①常以病前感染或预防注射为激发因素；②多为急性或亚急性起病；③皮质类固醇治疗一般有效；④可有复发的病程；⑤预后较好，如得到即时的免疫及对症治疗，每可康复。除非病情严重，损伤轴索，后遗症轻微。上列各点可供临床工作中参考。

第九节 脑白质营养不良

一、概论

脑白质营养不良是遗传性神经系统疾患引起的髓鞘形成障碍性脱髓鞘脑病。本组疾病多由于髓鞘代谢障碍而引起，多发病于婴儿或儿童，可合并周围神经脱髓鞘病变，脑的 CT 和 MRI 检查有助于诊断。本组疾病无满意治疗，预后不良。

二、球样细胞脑白质营养不良（Krabbe 病）

本病可见于世界各地，较常见于斯堪的那维亚和汉堡等地，患病率约为 2/10 万人口，是常染色体隐性遗传，可见于两性。

本病是因缺少 β-半乳糖苷酶致半乳糖脑苷积累而引起。

病理改变限于神经系统。脑萎缩，白质减少而呈灰白色，质地坚硬，因广泛脱髓鞘及严重的星形细胞胶质增生而引起。灰质相对正常。光镜下，白质髓鞘严重丧失，可见 PAS 染色阳性的异常巨噬细胞，即球样细胞，及星形细胞胶质增生。周围神经可见节段性髓鞘脱失，轴索变性，伴有神经纤维增生及泡沫样组织细胞。电镜可见组织细胞和雪旺

细胞内的小管。

典型病例起病于生后3～6月，病情持续、迅速进展，发病两年后死亡。临床表现早期出现自发性眼震，肌张力增高腱反射亢进，下肢呈剪刀状，上肢屈曲，最后呈去大脑强直状态。可出现视神经萎缩。病人体温不稳，常有低热，有时突然升高。周围神经受累时，腱反射降低。肌电图检查，可见失神经电位，运动传导速度减慢。头部影像检查可见脑白质大片髓鞘脱失。

三、异染性脑白质营养不良

异染性脑白质营养不良是最常见的鞘磷脂脑苷沉积病，又称硫脂沉积症。由于溶酶体系统缺乏芳基硫酸脂酶A，致使硫脂沉积于中枢神经系统的白质及周围神经中。硫酸脂以甲苯酚紫处理，不呈紫色而呈黄褐色，具有异染性，故称为异染性脑白质营养不良。临床可分为三型，即婴儿晚期型，少年型及成年型。此三型虽均为常染色体隐性遗传，但在遗传上不同，分别发生于不同家族中，各该家族仅发生一型。

婴儿晚期型在1～2岁间发病。最突出的症状是精神运动功能发育迟滞或衰退，早期可发生弛缓性截瘫或四肢瘫痪。精神功能的衰退可引起淡漠。病情进行性加重发展为痉挛性瘫痪、黑蒙，去脑状态。全部病程罕有超过五年者。

青年型发病5～15岁，以7～10岁最为常见。以视觉与听觉障碍或智能障碍为早期症状。可发生精神异常。至晚期发生肢体痉挛及共济失调。

成年型在成年后起病。起病缓慢，以行为障碍，抑郁或精神分裂样表现为突出。最后可发生肢体痉挛或其它长束症状。本型进展缓慢，可存活到50岁。

本病脑脊液除成年型外蛋白升高。血清、尿、白细胞或成纤维细胞内芳基硫酸脂酶A活性缺失或不足。腓神经活检可发现硫酸酯，尿沉渣中也可见硫酸酯。以上所见有诊断价值。头部影像学检查可显示脑萎缩及白质广泛髓鞘脱失。肌电图示神经原性损害，传导速度减慢。

治疗可静脉注射芳基硫酸酯酶A，无显著疗效。

四、嗜苏丹脑白质营养不良

嗜苏丹脑白质营养不良属于以病理染色异常为特点的白质脑病。髓鞘中嗜苏丹脂质沉积引起弥漫性半卵圆体，小脑白质及部分脑干中髓鞘脱失。本病是遗传性脂质代谢障碍引起。

一般在儿童晚期（5～8岁）发病，可散发或家族性，属常染色体隐性遗传。初期出现行为障碍，继之发生智能衰退，失语，进行性痉挛性瘫痪，眼球震颤，共济失调，肌阵挛，惊厥发作，视野缺损，视神经萎缩。末期出现昏迷，去大脑强直。脑脊液蛋白升高。一般病理6～18个月。

诊断在生前无特异指标，确诊需病理检查。治疗是支持，对症疗法。

五、肾上腺脑白质营养不良

肾上腺脑白质营养不良的特点是脑白质髓鞘脱失与肾上腺功能不全合并存在。是性连隐性遗传性疾病，患病者为男性。本病是过氧化体参与脂肪酸代谢的异常，体内极长链脂肪沉积所致。

脑白质颜色变灰，枕、顶、颞叶广泛对称性受累，额叶不明显。视神经，脑干、小脑也可受累。光镜下白质弓状纤维弥散脱髓鞘，苏丹染色不均匀，肾上腺皮质体积缩小，重量减轻。

临床类型多在3～10岁发病，病人呈现肾上腺皮质功能不足及进行性脑病的临床症候。多数病人，肾上功能不全的表现在前，皮肤色素沉着，低血压，易疲劳，且可发生肾上腺危象。脑部受累时，首先发生行为障碍，智力减退、视力障碍，初为皮质性，后可发生视神经萎缩。病人运动障碍逐渐明显，行路不稳，锥体损害突出，呈痉挛性共济失调。症状一般为对称性，双侧受累。除视神经外一般不累及其它颅神经。病情呈持续性进展，导致四肢瘫痪对外界无反抗。一般在发病1～3年死亡，也可由于肾上腺危象治疗不及时而于脑的症状出现前死亡。发作性惊厥也可诱发肾上腺危象。

应给以皮质类固醇治疗，但不能阻止神经症状的进展，其它主要是对症和支持疗法。

脑脊液检查蛋白显著增高。EEG在枕叶顶叶δ波增多。CT及MRI可显示皮质下白质广泛脱髓鞘影像。血液中极长链脂肪酸升高是本病特异性的指标。肾上腺机能检查功能降低。

六、亚历山大病

是一种罕见的常染色体遗传性白质营养不良症。病程特征为脑脊髓可见玻璃样伊红沉积物伴巨脑形成，脑体积增大，重量增加。脑白质广泛对称性髓鞘脱失。其软脑膜，室管膜下，及血管周围的星形细胞内有广泛性玻璃样嗜伊红性沉积物，与脑表面垂直排列，分布于大脑、脑干、脊髓各处。小

脑较为少见。

本病呈散发性，1岁内发病，少数于年长婴儿发病。由于中脑导水管增生的星形细胞阻塞，在新生儿期即头颅进行性增大。病儿初期肌肉弛缓，后期肌张力增高，肢体强直，角弓反张，进行性痴呆，四肢瘫痪，可有癫痫发作。影像检查可显示，梗塞性脑积水，脑白质弥漫性脱髓鞘，病变区可强化。本病进展迅速，多在3岁内死亡。

七、先天性皮质外轴索再生障碍病

本病又名佩梅病（Peligcus-Merghach），是性连隐性遗传病，仅见于男性。多于1岁前起病，缓慢进展，又称慢性婴儿脑硬化症。以脑白质广泛髓鞘脱失为病理特点。血管周围有小片状髓鞘保留区形如虎斑，神经轴索仅在后期受损。有星形胶质细胞增生，引起脑硬化，早期有旋转性眼球震颤伴有头部震颤。病人发育迟缓，智能低下。肌张力逐渐增高，痉挛性无力，共济失调，舞蹈或手足徐动，病理征阳性。影像学检查显示脑和脊髓萎缩，白质髓鞘脱失。病程迁延5～6年，并出现痴呆，但可存活20岁以上。无特殊治疗。

（赵葆洵）

参考文献

1. 艾克庄，赵葆洵．脑脊液寡克隆区带检查在多发性硬化及其他神经系统疾患的临床意义．中华神经科杂志，1983，16:285～288
2. 余敏，赵葆洵．多发性硬化病程与预后．中华神经科杂志，1989，22:8～11
3. 刘秀琴，王国相，吕魏，等．急性脱髓鞘脑炎CT扫描检查．中华神经精神科杂志，1983，16:370
4. 汤晓芙，黄一宁，赵葆洵，等．视神经脊髓炎和多发性硬化的关系．中华神经精神科杂志，1989，22:23～25
5. 赵葆洵，刘秀琴，郭玉璞，等．我国多发性硬化的临床特点．中华神经精神科杂志，1979，12:169～173
6. 赵葆洵．多发性硬化及急性脱髓鞘脑炎国内文献评述．中华神经精神科杂志，1981，14:101～104
7. 赵葆洵，刘秀琴．散发性脑炎座谈纪要．中华神经精神科杂志，1983，16:315～317
8. 郭玉璞．我国多发性硬化病理特点．中华神经精神科杂志，1979，12:174～178
9. 常凤鸣，隋帮森，魏岗之，等．神经系统脱髓鞘疾病．北京：中国科学技术出版社，1993
10. 黄惠芬，刘秀琴，赵葆洵，等．多发性硬化病人的脑CT扫描．中国神经精神疾病杂志，1990，16:10～12
11. 黑岩義五郎．多发性硬化症．东京：新兴医学出版社，1985
12. Cook SD. Handbook of Multiple Sclerosis. New York: Marcel Dekker, 1990
13. Johnson RT, et al. Postinfectious Encephalomyelitis. Seminars in Neurology, 1985, 5:180～190
14. Lu W., Zhao BX. Postvaccinal Neurological Complication. Report 12 Cases. Chin Med J, 1984, 97:447～450
15. Sharief MK, et al. Increased levels of Circulating ICAM-1 in Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients with Active Multiple Sclerosis. Correlation with TNF-α and Blood Barrier Damage. J of Neuroimmunology, 1993, 43:15～20
16. Weinstock-Guttman B, et al. The Interferons: Biological Effects, Mechanism of Action, and Use in Multiple Sclerosis. Ann of Neurol, 1995, 29:7～15

第十二章 营养缺乏和代谢性疾病

第一节 营养缺乏性神经系统疾病

营养缺乏性疾病已在本书有关的章节内论述。这类疾病是由于严重的营养不良、饮食中必需的营养成分缺乏或在特定条件下，对该营养成分的需求量增加所致。营养缺乏性神经系统疾病多数与B族维生素缺乏有关，如维生素 B_1（硫胺）、烟酸、吡哆醇、叶酸等，这些维生素都在碳水化合物的代谢过程中起重要作用，而碳水化合物的代谢则是神经系统主要的能量来源。西方国家中，酒精中毒是发生营养缺乏性神经系统疾病的主要原因，我国饮酒方式虽有所不同，但近些年来，由于嗜酒者的日益增多，此类病例陆续有所报道。另外，在无酒精中毒的情况下，由于多种全身性疾病、胃肠道吸收不良、长期以精米、白面为主食等因素也可导致本病的发生。这类疾病常常以既累及中枢神经，亦侵犯周围神经系统为其共同的特征。

一、韦尔尼克—柯萨可夫综合征

韦尔尼克—柯萨可夫综合征（Wernicke-Korsakoff syndrome）是一组主要由维生素 B_1（硫胺）缺乏所引起的脑病，包括韦尔尼克脑病和柯萨可夫综合征，一般多由于长期饮酒过度或其他原因引起的营养不良所致。本病多见于西方国家的酗酒人群，但近些年来，随着我国经济的发展，社会上酒的消费日益增加，本病已陆续有所报道。

韦尔尼克脑病（Wernicke encephalopathy，WE）和柯萨可夫综合征（Korsakoff syndrome）不是两种分别的疾病，而是同一个病程中先后两个阶段，两者临床症状不同，但发病机制与病理变化相同，因此称为韦尔尼克—柯萨可夫综合征。

【病因】

本病主要是由于维生素 B_1（硫胺）缺乏所致。硫胺缺乏的原因很多，除慢性酒精中毒以外，严重的营养不良（包括过多食精米、白面），拒食，长期的静脉高营养治疗，婴幼儿喂养失调，继发于胃肠疾病及其他疾病如胃癌、消化道溃疡、幽门梗阻、慢性腹泻、妊娠呕吐、神经性厌食、严重肝病、长期发热、持久的血液透析以及对硫胺需要量增高的强体力劳动等均可发生本病。

【病理生理】

硫胺缺乏引起脑损害的机理尚未完全明了。有认为硫胺缺乏可影响神经细胞膜对 Na^+ 的通透性，因此使细胞功能失常而致病。

本病血中丙酮酸明显增高。正常情况下，丙酮酸经过丙酮酸脱氢酶系生成乙酰辅酶A，参与三羧酸循环，产生能量，供应组织需要。丙酮酸脱氢酶系中有三种酶，其中丙酮酸脱羧酶是需硫胺的酶，当硫胺缺乏时，丙酮酸脱氢酶系的活性下降，此时丙酮酸无法进入三羧酸循环氧化供能，这是血中丙酮酸增高的原因。丙酮酸脱氢酶活性降至正常的50%以下时，就可出现神经精神症状。另有研究发现，硫胺缺乏时，转酮酶活性极度低下，转酮酶参与糖代谢的磷酸戊糖通路，保证细胞内5-糖磷酸与6-糖磷酸之间的转化，故转酮酶活性的下降，可使糖代谢的进行发生障碍，影响组织供能，因而发生脑损害。

有人发现用缺乏B族维生素食物喂养鸽子和哺乳动物都会产生与Wernicke脑病相同的病理变化。临床上证明本病的眼肌麻痹、眼球震颤和共济失调经服用单纯的硫胺后都可逆转，提示这些症状体征是由于生化异常引起，而不是结构性变化所致。特别是眼肌麻痹对服用硫胺的反应更为敏感。硫胺与精神症状之间的关系较难评价，早期出现的淡漠、嗜睡、无精打彩、漫不经心、注意力不能集中等在单独应用硫胺后可迅速消除，但对记忆力缺失、虚构等的疗效不肯定，这也提示引起记忆障碍已不是生化性的，而是器质性结构性的改变。

【病理改变】

主要的病理变化发生在丘脑、丘脑下部的脑室旁区域、中脑导水管的周围区灰质、乳头体、第四脑室底部、迷走神经运动背核和前庭神经核群区、小脑的前上叶、上蚓部等处。基本病理变化为不同程度的神经细胞和神经纤维轴索或髓鞘的丧失，伴有星形细胞和小胶质细胞的增生。毛细血管扩张，血管的外膜和内皮细胞增生很明显，有散在小出血灶。小脑皮质各层的变性，特别是蒲金叶细胞（仅

限于上蚓部），动眼神经核、外展神经核和前庭神经核常受侵犯。

【临床表现】

1. 韦尔尼克脑病（WE） 男多于女，50～60岁为发病高峰，通常为隐匿起病，但常可在感染或外伤等非特异性刺激诱发下急性发作。典型病人的临床症状呈三联征，即眼部症状、共济失调和精神障碍。由于多发性神经病相当多见，约1/3病人出现症状，而有体征者达80%以上，故又称之为WE四联征。

(1) 眼部症状：眼球震颤最为常见，一般是粗大性眼震。三种类型的眼震均可发生，常见的是水平性和垂直性眼震。其次是外直肌力弱或麻痹，通常是双侧性，但不对称，常伴有复视和内斜视。有不同程度的协同注视不良，注视障碍既发生在水平运动，也可影响垂直运动，以前者更为常见，下视麻痹不常见。核间性眼肌麻痹较多见。偶有单侧或双侧上睑下垂。一般不影响瞳孔反应，晚期时瞳孔变小或双侧不等大，对光反应消失。当视神经受累时表现为球后视神经炎引起的视力减退和视野改变，以中心暗点及视野缩小较多见，也可出现偏盲或象限盲。少数病人有视乳头炎或视盘苍白，有时有视网膜出血，晚期可见视神经萎缩。

(2) 共济失调：由于小脑蚓部病变较重，因此主要表现为躯干性共济失调。站立和行走不稳，急性期不能站立和行走。轻者表现宽基底的、不稳步态，踉跄和易跌倒。最轻的仅在足跟对足尖的直线行走时才现出。明显的意向性震颤相对少见。吟诗样言语仅见于个别病例。

(3) 精神障碍：约90%的病人有精神症状，表现有以下类型：

1) 震颤性谵妄或其变异型：出现幻觉或其他感知障碍，精神模糊，定向障碍、激动不安，震颤，上述症状历时不久，可自行消退。

2) 完全性意识模糊—淡漠状态：病人淡漠，无欲，漫不经心，对周围无兴趣，极少自发言语，不回答问题，或言语突然中断。可卧下就睡，但易被唤醒。有时间、人物、地点的定向障碍。对疾病自知力丧失，言语无连贯性，内容荒谬。

3) 一些病人从疾病的开始就表现有记忆障碍，即柯萨可夫遗忘状态，病人清醒，有反应能力。

以上临床症状，即眼症状、共济失调和精神障碍三征可同时出现，但更多的是眼部症状和共济失调比精神症状早出现数日、数周或更久。少数病人仅有共济失调或眼部症状。

(4) 周围神经损害：多数病人出现多发性神经病，表现为四肢无力、感觉异常、烧灼感、肌肉疼痛，四肢远端呈手套袜套型深浅感觉障碍，腱反射减退或消失，可有肌肉萎缩，并可出现手足多汗、发红等植物神经症状。

(5) 其他症状：虽然明显的脚气病性心脏病在WE很少见，但心血管功能障碍如心动过速，体位性低血压，劳动时呼吸困难以及轻度心电图改变是常见的，甚至偶可导致突然死亡。此外、这些病人还可有营养不良及B族维生素缺乏的症状和体征，如酒精中毒性神经肌肉病变、弱视、糙皮病、皮质小脑变性等。

2. 柯萨可夫综合征 这是一种特殊的遗忘综合征。表现为严重的近事记忆障碍，病人仅能即刻记忆刚发生的事，但数分钟或数小时后即遗忘，以致不能接受新事物的学习，但对过去的远事记忆相对保留。病人意识清楚，其他的认知功能亦仍保持较好。常伴有表情呆滞、缺乏主动性，对自己的疾病状态缺乏认识，甚至否认自己有记忆障碍，为了弥补记忆的缺陷，产生了虚构。多数病人出现错构，即将过去发生的事件错误地与近期时间相联系，颠倒了它们发生的时间。

【实验室检查】

1. 脑脊液 除少部分病人有轻度蛋白增高外，其他均正常。

2. 血清丙酮酸增高（>114μmol/L）

3. 血清维生素 B_1 含量及转酮酶活性均降低。

4. 前庭功能试验（标准的冷、热水试验）在急性期多不正常。

5. 嗜酒者肝功能多不正常。

【特殊检查】

1. 脑电图 约有半数病人脑电图呈轻度至中度的弥漫性节律变慢，有θ波爆发。

2. 脑CT扫描 部分病人有脑室扩大或皮质萎缩。

【诊断】

根据慢性酒精中毒或其他营养不良的病史，典型的临床症状体征（三联征或四联征）和特殊的遗忘综合征，血清丙酮酸明显增高，诊断即可确定。但是以往生前作出诊断者仅占少数，因此凡有引起本病的病因，又出现特殊的精神症状、或眼征或共济失调时，应考虑本病的诊断。

【治疗】

1. 本病的治疗必须立即应用维生素 B_1，一般认为剂量宜大，每日肌注400～600mg或用长效维生

素 B_1，肌注，每日 50～100mg。此外，还应补充菸酸、烟酰胺及核黄素，并给予维生素丰富的饮食。

2. 给改善脑细胞代谢药 胞二磷胆碱、都可喜、脑益嗪、脑复康、氢化麦角碱等。

3. 对有显著精神症状者，可给安定，奋乃静、氯丙嗪等。

二、皮质小脑变性

皮质小脑变性（cerebellar cortical degeneration）又称酒精中毒性皮质小脑变性、营养性小脑变性。1905 年由 André-Thomas 首次报道，1951 年 Victor 等认为该病无论从临床表现到病理改变均具有独特性。酒精中毒在国外已成为小脑变性的重要原因，如 Koller 报道的一组经 CT 证实的小脑萎缩中，38%由酒精中毒引起。国内报道一组 38 例皮质小脑变性亦占该院同期小脑变性疾病的 21%。

【病因】

本病多数认为饮酒过度引起的营养缺乏（特别是硫胺的缺乏）为其病因，因在出现神经系统症状以前总有营养不良的经历，还可查到营养不良的表现，一部分病人饮酒量不大，但饮食限制严格，且大量应用维生素 B_1 后可获得疗效，因此认为维生素 B_1 的不足是本病的病因。但亦有报道持不同意见，他们从硫胺缺乏的实验动物中发现的是全小脑病变而不是局限于小脑的蚓部。再有人用全价饮食饲养大鼠，同时给慢性灌酒，结果可造成小脑内神经元脱失，因此提出乙醇的毒性作用与酒精中毒者的小脑变性有关。

【病理改变】

小脑皮质内的所有神经细胞成分，特别是 Purkinje 细胞有不同严重程度的变性。病变明显局限于小脑蚓部的前上部，在疾病后期可扩及到前叶的前部分。

【临床表现】

本病多发生在长期饮酒的基础上。亚急性或缓慢起病，男多于女（10∶1），中年以后发病。主要表现为下肢和躯干共济失调，站立时两脚基底很宽，行走时步态蹒跚，沿直线行走更不稳，跟膝胫试验不准，而上肢共济失调较轻或缺如，或仅有动作笨拙。多数病人在数周至数月内呈进行性发展，然后可静止不变达多年之久（稳定期）。一些病人起病突然，偶有小脑症状呈跳跃式发展，即在一次重感染后或一次震颤谵妄发作后症状明显加重。眼震、构音不良、手震颤较少见。亦有一部分病人发病急，但小脑症状短暂而可逆，提示这些病例仅由于生化性的改变而引起功能性紊乱，没有发展到小脑固定性的器质性损害。

本病所表现的共济失调，在病理和临床上很难与 Wernicke 脑病所有的小脑共济失调相区别，因此有人提出两者属同一个病的过程，前者是伴随有眼部症状和精神症状出现的小脑异常，而后者则仅单独出现小脑综合征。

本病还可同时合并有多发性周围神经病、糙皮病、大脑萎缩等。

【特殊检查】

1. 脑 CT 扫描及磁共振 可见以小脑蚓部的萎缩为主。

2. 正电子发射型计算机断层（PET） 显示小脑上蚓部葡萄糖代谢率降低，双额叶内侧区皮质代谢率亦低。

3. 姿势图（posturography）异常。

4. 红细胞转酮醇酶活性测定低于正常。

【诊断】

根据长期饮酒史，小脑性共济失调，脑 CT 扫描或 MRI 有小脑蚓部的萎缩或有Ⅳ脑室扩大以及红细胞转酮醇酶活性测定等即可诊断。

【鉴别诊断】

在鉴别诊断上主要应与遗传性小脑型共济失调（HCA）相鉴别。其鉴别点为：

1. 本病均有长期饮酒史，而 HCA 部分病例有家族史。

2. 本病常伴其他营养缺乏性疾病，约半数合并多发性周围神经病，还可合并糙皮病等，而 HCA 则无。

3. 脑 CT 扫描及 MRI 的改变，本病以小脑蚓部萎缩为主，脑干萎缩相对少见，而大脑萎缩相对多见，而 HCA 一般为中至重度小脑萎缩，脑干萎缩相对多见，大脑萎缩相对少见。

4. 从预后看，本病经戒酒、药物治疗后多有好转或稳定，而 HCA 则一般呈进行性发展加重的病程。

其他还应和外伤性小脑共济失调、药物中毒性小脑共济失调、脑缺氧后遗症及癌性脊髓小脑变性等疾病相鉴别。

【治疗】

1. 戒酒，加强营养。

2. 给予大量多种维生素，特别是硫胺。

三、营养性多发性神经病

营养性多发性神经病（nutritional polyneu-

ropathy）常见于慢性酒精中毒者，因此，“酒精中毒性多发性神经病”或“酒精中毒神经炎”常作为其同义词。

【病因】

虽然本病多发生在饮酒过度者，但是周围神经的损害并非主要由于酒精毒素直接作用。最有说服力的证据是有人做过这样的试验，即让病人在食用含丰富酵母和浓缩维生素B饮食的同时，继续让他们饮原来消耗量的威士忌酒，结果是所有病人的病情都有所好转。因此得出结论是：酒精中毒性多发性神经病主要是因为没有摄入或消化吸收含有足量维生素B的饮食引起。但是导致本病的精确的营养因素是什么物质？尚未完全明确，因为用缺乏硫胺的食物喂养哺乳动物很难制作出周围神经的变性。只有一些个别实验在大鼠、狗和鸽子的研究中表明缺乏硫胺可引起周围神经变性，吡哆醇或泛酸的缺乏亦能使动物的周围神经发生变性。同样也只有少数资料证明缺乏硫胺、吡哆醇或泛酸可使人类产生周围神经病的临床体征。

【病理改变】

本病的主要病理变化是周围神经的非炎性变性。晚期时，前后神经根亦有变性。变性远段比近段明显，髓鞘和轴索均遭破坏。变性呈Wallerian degeneration型。有些节段髓鞘完全脱失，剩下裸露的轴索（Gombault型节性脱髓鞘），后根神经节细胞有不同程度脱失，脊髓前角细胞可呈现“轴索反应”。

【临床表现】

临床表现轻重不一。少数病人可无症状，仅在体检中发现有膝反射和跟腱反射的减退或消失，下肢肌肉消瘦，有压痛，有时在小腿和足部有斑块状痛触觉迟钝。多数病人感觉障碍和运动障碍同时发生。起病隐袭，缓慢加重。主要表现为四肢远端对称分布的感觉、运动和反射障碍。感觉障碍多为手指或足趾的疼痛或异常感觉。疼痛呈持续性钝痛，以夜间为重，或可出现刀割样的剧痛，与脊髓痨的疼痛相似。异常感觉有足底、足背的发冷或烧灼感、蚁走感。还可有痛觉过敏、感觉过度。典型者表现为四肢远端手套或袜套型的各种深、浅感觉受损，且可出现感觉性共济失调。运动障碍表现为肢体远端、手及足的肌力减退，重者出现腕下垂或足下垂，行走时呈“跨阈”步态。下肢的腱反射多减退或消失，但上肢的腱反射可仍保留，少数病人，特别是有疼痛和异样感觉的病人，其腱反射可能是活跃的。四肢肌力减低，手部的蚓状肌、骨间肌以及大、小鱼际肌均可发生萎缩。部分病人有肢体远端的营养障碍，如皮肤干燥、脱屑，过度角化、指（趾）甲松脆、浮肿、多汗或无汗等。

【实验室检查】

1. 血液中丙酮酸增高。

2. 脑脊液中偶见蛋白含量增高。

【诊断】

主要依靠饮酒过度或维生素B不足的饮食病史，临床表现为四肢对称性末梢型感觉障碍，下肢运动神经元性瘫痪、血中丙酮酸增高，即可确诊。

【治疗】

禁酒是主要的措施，其次是给予大量的维生素B_1、核黄素、菸酸、吡哆醇、泛酸及维生素B_{12}等。不能口服者应从胃肠外给药。配合物理治疗及运动锻炼，针灸、按摩等，防止肢体挛缩及畸形。轻型患者在几周内可得到恢复，重者要一年以上才能扶行。

四、糙皮病

糙皮病（Pellagra）又名菸酸缺乏病或陪拉格，是由于食物中缺乏菸酸所引起的皮肤、胃肠道和神经系统的疾病，产生皮炎（dermatitis），腹泻（diarrhea）和痴呆（dementia），即所谓三“D”病。

【病因】

本病的主要病因是食物中缺乏菸酸或其先质色氨酸，可由营养不良，肠道吸收障碍、慢性消耗性疾病和慢性酒精中毒等引起。

【病理生理】

菸酸胺基化后成菸酰胺，菸酰胺是脱氢辅酶（辅酶Ⅰ及Ⅱ）的不可缺少的组成部分，这些酶与糖酵解、丙酮酸代谢等多种生化反应有关，为细胞进行氧化还原所必需。当其不足或缺乏时则可引起细胞呼吸障碍而产生相应临床症状。色氨酸为菸酸的前身，它在组织内由色氨酸→犬尿酸原→3-羟邻氨苯甲酸→菸酸，因此在食物中缺乏色氨酸时，也可引起本病。

【病理改变】

本病的神经病理改变在运动区皮质的大Betz细胞最易见到，同样的但程度较轻病变可见于皮质小锥体细胞、基底节的大细胞、颅神经的运动核细胞、齿状核细胞及脊髓的前角细胞。受累的细胞肿胀，变圆，核偏移以及Nissl小体消失，这些变化称为“糙皮病的中央神经炎”，是运动细胞的原发性损害。脊髓的病变是后索，特别是薄束呈对称性变性，皮质脊髓束亦有较轻的变性。后索的变性可

能继发于特殊的后根神经节细胞的变性。脊髓内还有长束脱髓鞘，周围神经的髓鞘亦有脱失。糙皮病的皮质神经细胞病变不一定伴有锥体束病征，其性质未明。

【临床表现】

糙皮病当其充分发展时，波及皮肤、消化道和神经系统，表现为皮炎，在躯体暴露部位出现红斑，舌炎，腹泻以及脑、脊髓或周围神经病征。这里只重点叙述神经系统的表现。

神经系统症状多种多样。中枢和周围神经症状可发生在病程的任何时期。最常见的为神经衰弱症状群，如失眠、疲乏、易激惹、精神萎靡、注意不能集中等，易被忽视。其后有记忆障碍，无欲、抑郁或躁狂，精神模糊。在晚期为慢性器质性精神病，表现为智力减退、行为紊乱、判断、理解荒谬、幻觉、妄想以至痴呆。严重的急性菸酸缺乏可表现为急性谵妄幻觉精神病，或急性脑病（菸酸缺乏性脑病），有震颤、锥体外系性强直、肌阵挛，出现吸吮反射和抓握反射，以至昏迷。周围神经受损呈多发性神经炎的表现。脊髓的后、侧索联合病变时，表现下肢强直、反射亢进、锥体束征、深感觉障碍及共济失调。偶有弱视及复视。

【诊断】

有营养障碍病史，出现皮炎、腹泻和脑、脊髓或周围神经病征，即可诊断。

【治疗】

应给予高蛋白、高热量的饮食，如鸡蛋、牛奶、肉、豆类及新鲜蔬菜等。补充菸酰胺，每日500mg，分次口服。同时给复合维生素B。病情严重者或胃肠道吸收障碍时可用菸酰胺50mg，肌肉注射或静脉注射，一日二次。

五、营养性弱视

营养性弱视（nutritional amblyopia）或称酒精弱视、营养缺乏性球后（视）神经病、烟-酒弱视，是指发生在酒精中毒病人的一种特殊视力障碍。其视力障碍不是由于角膜或其他屈光部分病变引起，主要病变是在视神经，因此称之为弱视。

【病因】

虽然烟-酒弱视的命名广泛地应用于此病，而实际上并非由于烟或酒的直接毒性作用所致，其原因应归咎于营养缺乏。有人在战俘中观察到该病的发生是由于核黄素缺乏；另一些研究认为是硫胺缺乏；还有人认为是缺乏维生素B_{12}。因此推测，在一定条件下，一种或几种B族维生素的缺乏的综合作用可能是本病的原因。

【病理生理】

关于本病发病的机制曾提出两种学说：

1. 慢性氰化物中毒。

2. 中枢神经系统自身代谢障碍引起脂肪酸代谢障碍所致。

慢性氰化物中毒学说未能在动物实验中证实。脂肪酸参与髓磷脂的形成和保护作用，维生素B_{12}缺乏所致的生物化学后果，足可说明眼部和其神经系统的损害。

【病理改变】

病理资料极少。个别的病例中发现有视神经、视交叉和视束的变性，限于乳头黄斑束，伴有视网膜结节细胞的脱失，特别在黄斑区。

【临床表现】

常发生于慢性酒精中毒伴有营养缺乏的背景上。最早期的症状是阅读小的印刷字体发生困难，有时不能分辨颜色，在几天至几周的时间内进行性地双眼视敏度减退，视物模糊，远近物景看不清，但不会达到全盲，也无其他眼部症状。检查可发现双侧视力减退，可见双侧中心性暗点或中心旁暗点，周围视野未受损。眼底常无异常，偶见轻度视乳头炎伴轻度充血，视盘边缘不清。疾病的晚期可见轻度视神经萎缩，视网膜出血极为少见。除了有时可见营养缺乏所引起的多发性神经炎或Wernicke-Korsakoff综合征的症状体征外，其他的神经系统体征多不明显或缺如。

【治疗及预后】

早期给予足量的维生素B族（包括B_1、B_2、菸酸、B_{12}等）口服或注射，并给含维生素B丰富的、高热量饮食，多数病人预后良好。恢复的程度取决于弱视的轻重及治疗前病程的长短，慢性病人可遗留视力障碍。

六、胼胝体变性

胼胝体变性（corpus callosum degeneration）是一种罕见病。以精神症状和脑局灶或弥漫性损害的体征为特征，此病首先于1903年由Marchiafava和Bignami所描述，故又称Marchiafava-Bignami病。

【病因】

胼胝体变性的病因尚未明了。最初的一些报道是多见于滥饮红酒的意大利男性，以后发现此病并不仅限于意大利人，也不仅限于饮红酒者，但都发生于饮酒过多者。有报道Wernicke脑病可同时合并有本病；还有报道发现本病在视神经、视交叉和

视束内的病变与营养缺乏性弱视的病变无法区别，且在文献中也常提及本病合并有营养不良，因此提示营养因素在本病的发病机制中可能起重要作用。有作者提及发病与维生素B缺乏有关，且可有良性结局，但有人认为至今未发现肯定的营养障碍因素，用硫胺治疗无疗。

【病理解剖】

表现为胼胝体内部区域的坏死，胼胝的上缘和下缘不受累，坏死程度不一，从变软和褪色到形成空腔或囊变。多数病例胼胝体的咀端部先受损，出现小的对称性病灶，然后扩大并融合。此外在前联合、后联合，半卵圆中心、皮质下白质，长联系束和小脑中脚内也可有变性。内囊、放射冠和脑回下弓形纤维不受损，灰质亦基本不受损，有些病例可见到 Wernicke 脑病的特殊变化。显微镜下见有坏死，并伴髓鞘脱失，在病灶边缘区轴索相对保留。除有少量血管周围淋巴细胞外，一般无炎症迹象。多数病例见有含脂肪的吞噬细胞，胶质增生不突出，病灶内可见毛细血管内皮增殖。

【临床表现】

中年发病，男性多见。起病隐袭，表现多样化，典型的表现类似双侧额叶病变综合征，精神运动性抑制，强握，吸吮反射，违拗，尿失禁及步态障碍。还可表现有抑郁，躁狂，类偏执狂，幻觉，妄想，谵妄状态或痴呆。由于胼胝体的破坏中断，常可有左侧失写，左侧忽视。常有抽搐，震颤，失语，无动性缄默，一过性偏轻瘫及其他运动障碍。还可有吞咽困难，呼吸困难。病情呈缓慢进行性发展，最后病人昏迷，常在发病后3～6年内死亡。

【特殊检查】

脑电图：有与意识水平相应的弥漫性活动。CT 扫描：可提示胼胝体萎缩和额叶白质内对称的脱髓鞘病灶。

【诊断】

本病很少能在生前确诊。对于意大利血统中老年，嗜酒，发生器质性精神病或痴呆伴抽搐、失语或其他局灶性大脑症状，应怀疑本病。脑 CT 的典型改变，有助诊断。

【治疗】

目前尚无特殊治疗。

七、桥脑中央髓鞘溶解症

桥脑中央髓鞘溶解症（central pontine myelinolysis）是一种累及桥脑基底部致命性脱髓鞘疾病。1959年 Adams，Victor 等首先报道了这种特殊疾病，至今国外已有许多病例报道，国内亦已有报道。

【病因】

本病病因尚未完全肯定。多数发生在长期饮酒或营养缺乏的人群，但目前认为与多种疾病及多种因素有关，如肝硬化，肝豆状核变性，慢性肾病，尿毒症，晚期淋巴瘤或癌肿，Wernicke 脑病，糙皮病，严重感染，慢性消耗，恶液质，低钠血症，特别危险的是过快地纠正低钠血症，常可引起本病。其他如给失水病人予以过量的低渗液体，过多饮用啤酒或突然戒酒（由于酒精有抑制抗利尿激素）亦可导致水潴留和低钠血症，因而引起本病。个别报道低磷血症也是产生本病的病因。

【病理改变】

病变起自中缝区，波及桥脑底部的所有区域，有大片对称性的脱髓鞘病灶，部分病人也有桥脑外病灶，向上扩展至大脑脚水平，向下至延髓前端。病灶内几乎所有髓鞘均被破坏，而轴索，神经细胞和血管都保留相对完好。病灶内和附近没有炎症变化，脑基底部的大血管也通畅。髓鞘溶解伴有星形细胞反应和吞噬细胞反应。除病变的部位不同以外，组织病理学变化酷似胼胝体变性。

【临床表现】

多发生于青年和中年，但也有儿童及老年病例报道。男女差别不大。急性或亚急性起病。典型的临床症状是首发眼球运动、听或前庭功能的障碍，继而为迅速发展的皮质脊髓束和皮质延髓束综合征，表现为四肢弛缓性瘫痪，腱反射消失，病理反射阳性，伴有面肌无力，舌肌无力，构音困难，不能说话，吞咽困难，大小便失禁，强哭强笑，假球脑麻痹，完全或不完全性闭锁综合征。有些病人出现癫痫发作或意识障碍，这是电解质失衡所致。病情呈进行性发展，可在出现神经症状后的数天至数周内死亡。但由于本病主要病理变化是脱髓鞘改变，因此有的治疗后可存活。

【特殊检查】

听觉诱发电位检查对确定桥脑病变的诊断有所帮助。CT 平扫：可在桥脑基底部发现低密度灶，但也可呈阴性，在恢复期才得以显出。病灶可侵及到桥脑外的前额，较少累及内囊、丘脑、大脑皮质。常伴有小脑和皮质弥漫性萎缩。注射造影剂后一般无增强，并无占位效应。MRI：T_1 加权图像上桥脑基底部呈低信号，T_2 加权图像上呈均匀高信号，并随着回波的延长而增高。

【诊断与鉴别诊断】

过去多数病例在尸检中诊断，但随着诱发电位、CT及MRI的普遍应用，已能在生前明确诊断。凡有长期饮酒史及重度营养不良者，或有低钠血症，过快地纠正低钠血症者，迅速出现四肢弛缓性瘫痪，假球脑麻痹，闭锁综合征，均应考虑本病。但需与发生于脑干的多发性硬化、脑梗塞、脑干脑炎相鉴别。

【治疗】

急性期应用激素治疗，也可应用甘露醇、甘油、速尿等脱水剂。

【预防】

审慎地应用正渗液，缓慢地纠正低钠血症，纠正低钠血症的限度以达到防止癫痫发作或意识障碍的水平为宜，（即大约为120mEq/L），并应限制液体的输入量。

八、亚急性脊髓联合变性

亚急性脊髓联合变性（subacute combined degeneration of spinal cord）或索性脊髓病，是由于缺乏维生素 B_{12}引起的一种神经系统变性疾病，往往与恶性贫血同时存在。其病变主要在脊髓后索，侧索和周围神经，临床上以两下肢感觉性共济失调、痉挛性瘫痪和周围神经损害为特征。

【病因】

维生素 B_{12}是脱氧核糖核酸合成时所必需的辅酶，它的缺乏可影响造血机能和神经系统的代谢，以致发生贫血和神经系统的变性。正常人每日仅需维生素 B_{12} 1～2μg。在一般的食物中并不缺乏，但由于胃液分泌中缺乏一种内在因子，使维生素 B_{12}不能通过小肠粘膜吸收。不能分泌内在因子的原因有人认为是一种自身免疫异常，抗胃壁细胞的抗体增高，和使胃粘膜受到淋巴细胞浸润，其结果使分泌胃酸和内在因子的胃壁细胞遭到破坏。其他原因如胃大部切除、萎缩性胃炎、胃肠吻合术、癌性恶病质、糖尿病、素食者等亦可引起本病。叶酸的代谢与维生素 B_{12}代谢之间有密切关系，因此叶酸缺乏时也可产生该病症状。另有报道，引起本病的维生素 B_{12}缺乏中起关键作用的是S-甲硫丁氨酸腺甙缺乏。

【病理改变】

其病变不仅发生在脊髓的白质，也可影响到周围神经，视神经及大脑半球。脊髓的后索及侧索变性最明显，髓鞘肿胀、髓磷脂层的分离和髓鞘内空泡形成，轴突变性。早期时病灶中星形细胞的胶质增生少，慢性期胶质细胞增生明显。大脑半球白质内常见斑块状的脱髓鞘改变。周围神经亦可见髓鞘断裂、轴突变性，但其程度较轻。

骨髓有增生性改变，可见有巨幼红细胞。

【临床表现】

本病无男女性别差异，多见于中年，慢性起病，呈进行性加重。一般常先有贫血症状、苍白、无力、消化不良、舌炎、胃酸缺乏等，后出现神经症状，亦有神经症状在贫血症状之前出现。由于病变最早波及脊髓胸段的后索，故典型的初发症状为双足的异样感，渐向上延伸至下肢。很早出现双足趾的振动觉和位置觉的减退或消失，且向上延伸至踝关节及膝关节。下肢有感觉性共济失调，行走不稳，夜晚光线不足时更为严重。以脊髓侧索病变为主时（皮质脊髓束），表现为双足下肢的无力以至瘫痪，伴有肌张力增高，腱反射亢进，腹壁反射消失，病理反射阳性，并有大小便失禁。随着病情的发展，当病变上升至颈髓时，双上肢也可受累，但一般较下肢为轻。以周围神经受损为主时的症状表现为肢体无力、肌张力减退、腱反射减弱或消失，肌肉萎缩，下肢的肌肉压痛以及肢体远端痛、温、触觉的减退或消失，也可扩展至双手。

神经系统的症状体征常根据病变对周围神经、脊髓的后索及侧索的三者轻重程度相互影响而有所不同，故有时虽有病理反射存在，但肌张力与腱反射却不一定都增高。

颅神经障碍罕见，视神经可受损，表现为视敏度受损和中心暗点，少数有视神经萎缩。有时视觉障碍可由严重贫血所致视网膜变化引起。部分病人出现精神症状，如易激惹、烦躁、情感不稳、淡漠、嗜睡、类偏执和精神模糊均可见到，常有记忆力障碍甚至发展到智能减退以至痴呆。

【实验室检查】

周围血象及骨髓涂片检查可见巨细胞性高血红蛋白性贫血的证据。注射一次维生素 B_{12}或肝浸膏10天后见网织红细胞增多。注组织胺作胃液分析检查，可发现抗组织胺性胃酸缺乏。血浆维生素 B_{12}含量低于 74pmol/L。Schilling 试验亦可证明维生素 B_{12}吸收缺陷。血清中钴胺素的代谢产物—甲基丙二酸和高半胱氨酸的浓度增高。多数病人可查到抗胃壁细胞或抗内在因子的抗体。脑脊液正常。

【诊断】

中年以上患者，具备有进行性发展的脊髓后索、侧索及周围神经的症状体征合并有恶性贫血的血象和骨髓涂片改变，又有胃酸缺乏，诊断多可确

定。但是如果神经系统症状发生在血液变化之前，则应与脊髓肿瘤、颈椎病、多发性硬化等疾病相鉴别。

【治疗】

诊断明确后，立即应用大剂量维生素 B_{12} 治疗，可阻止疾病的进展。维生素 B_{12} 剂量为 500～1000μg，每日或隔日肌肉注射一次，连用2周后可改为200μg，每日肌注一次，维持2～3个月后则改为小剂量的维持量，每月50μg一次肌注，一般疗程至少持续1年或更长。过早停药，会导致症状复发。对于叶酸的应用尚有争议。有人认为应用叶酸与维生素 B_{12} 合用可促进维生素 B_{12} 的消耗及其在肝内的贮存，将使神经症状加重。但多数认为对有恶性贫血者应与维生素 B_{12} 合用，可促进红细胞的生成，剂量为每次5～10mg，日服三次。维生素 B_{12} 与维生素C合用，可加强维生素 B_{12} 在核蛋白生物合成过程中的辅酶作用，有利于提高疗效。有报道用维生素 B_{12} 15～30μg椎管注射，5～7日一次，取得很好效果。

对胃酸缺乏者，可服胃蛋白酶合剂或稀盐酸合剂。另外辅以铁剂，也很有必要。

最近有报道，应用S-甲硫丁氨酸腺甙口服或静脉注射，对本病有效。

其他对瘫痪肢体可用针灸、理疗、并加强运动功能锻炼，促进康复。

第二节　后天性神经系统代谢性疾病

新陈代谢障碍可影响整个神经系统（包括中枢神经、周围神经及植物神经）而引起各种不同的神经精神障碍。不同的代谢性疾病所发生的神经精神症状亦各不相同。有关先天性遗传代谢疾病多属儿科疾病的范畴，本节内容主要为除胰腺疾病以外的几种后天性（继发性）神经系统代谢性疾病，如肝、肾功能障碍、内分泌功能障碍及电解质平衡失调等引起的神经系统损害，分述如下。

一、缺氧性脑病

缺氧性脑病（anoxic encephalopathy），系由于氧的供给和利用不能达到脑组织代谢所需要的最低水平而引起的脑组织弥散性病变。脑缺氧可分为局灶性和全脑性，前者多见于脑血管疾病，而后者发生在急性全身性缺氧基础上，称之为缺氧性脑病。

【病因】

脑缺氧的原因可分为：

1. 换气障碍（缺氧性缺氧）　发生于各种原因的呼吸道阻塞（溺水等）、吸入氧浓度不足（高山病）、呼吸肌麻痹、呼吸中枢衰竭、肺部气体交换量不足、麻醉过深等。

2. 循环障碍　或称缺血性缺氧，发生于各种原因引起的心脏骤停、心排出量减低（心肌梗死、心衰等）、心内分流（先天性紫绀四联症、三联症等）及急性末梢循环衰竭。

3. 血液组成异常或称贫血性缺氧　如严重贫血（血色素降至3g以下）、碱中毒、一氧化碳中毒、血液粘稠度增加等。

4. 细胞内呼吸障碍或称组织中毒性脑缺氧　如氰化物中毒、酒精中毒及其他中毒。

临床上缺氧性脑病常可由多种原因合并造成。

【病理生理】

脑的代谢完全依赖氧和葡萄糖，而脑又是新陈代谢最旺盛的器官，正常人脑的重量约占体重的2%～2.5%，却需要心输出量的15%，而脑的氧消耗量则占全部总消耗量的20%～25%，儿童高达40%。脑组织对缺氧十分敏感，一般在完全缺氧10～20秒钟内意识即完全丧失，45秒钟脑电活动就完全停止。在一般情况下，人脑完全缺氧4～6分钟后，脑组织将出现不可逆的病变。脑缺氧症的病理生理演变可分三个时相：

1. 原发性损害　是缺氧直接作用于脑细胞，使脑细胞代谢立即发生障碍，如ATP无法合成，钠泵失去动力，细胞内钠不能转运出膜外，钾从细胞内逸出，膜电位发生改变等。

2. 继发性损害　由于细胞内外电解质紊乱以及酸性代谢产物的影响，使之发生脑肿胀和脑水肿，颅内压增高等，又因脑部微循环受到损害，可使病损进一步发展，脑组织软化，达到不可逆的程度。

3. 晚发性损害　在上述缺氧逐渐好转2～3周后发生弥散性白质脑病或出现基底节的多发性腔隙。

【临床表现】

缺氧性脑病的临床症状取决于缺氧的严重程度和缺氧的持续时间。轻度的缺氧可引起注意力不集中，思维迟钝，淡漠，无欲，呆滞，判断力受损，或烦躁，恐惧，运动不协调，也可出现头昏，视力障碍，眼前蒙雾感，弱视和黄视。如氧分压低于3.99kPa（30mmHg），则很快进入昏迷，严重者昏迷加深，出现全身惊厥，去脑强直，瞳孔散大，固

定，脑干反射迟钝或消失，呼吸麻痹以至脑死亡。损害程度较轻者在一段时间昏迷之后，继而有不同程度的意识混乱，锥体外系强直或运动障碍变得明显，其中一部分可望完全恢复，而另一些留下明显神经系统缺陷。常见缺氧后症候群有：持续性昏迷或昏睡，痴呆伴或不伴锥体外体征，视觉失认，帕金森征候群，舞蹈动作，手足徐动症，小脑共济失调，肌阵挛，Korsakoff 遗忘状态等。患有严重的缺氧性脑病而未进入“脑死亡”患者，可在“持续性植物状态”下生存数月或数年之久。在某些情况下，尤其是 CO 中毒，临床表现为奇特的双相病程，病人从急性期恢复后，各方面均转为正常，但隔一段长短不定的时间后，又出现意识混乱，躁动不安，进行性加重以至全身强直、痉挛、昏迷导致死亡，这是迟发性缺氧性脑病。

【诊断】

主要根据有缺氧的病史、迅速出现脑缺氧症的临床表现以及血氧分压的测定（低于 3.99kPa 时）即可确诊。

【治疗】

缺氧性脑病治疗的主要目的在于防止缺氧性损害的继续加重，因此首先应去除病因，纠正缺氧状态，在保证呼吸道通畅以后，吸氧，人工呼吸，升血压等措施应分秒必争地应用。在建立了有效的循环和通气功能以后，应针对缺氧后的损害进行治疗。

1. 给氧或加压给氧，对严重病例，采用高压氧舱治疗。

2. 人工降温　以降低脑代谢，增强脑细胞缺氧耐受性。

3. 纠正酸中毒　尽可能解决二氧化碳的储留，稳定血压，维持脑灌注压。

4. 防治脑水肿　及时应用高渗脱水剂、利尿剂及地塞米松，减轻脑水肿，降低颅内压。

5. 对症处理。

6. 加强护理　如有昏迷，应按昏迷护理常规进行护理。有气管切开者，按气管切开常规进行护理。

二、低血糖性脑病

低血糖性脑病（hypoglycemic encephalopathy），是指血糖浓度在极度降低的情况下，低于 1.4mmol/L（25mg/dl），大脑葡萄糖储量耗尽时所引起的一系列神经精神症状、最终可使患者陷入深昏迷，发生永久性不可逆性脑损害。一般血糖浓度 <2.5mmol/L（45mg/dl）即可称为低血糖症。

【病因】

引起低血糖的原因很多，如胃肠功能紊乱（吸收不良、慢性腹泻），过量使用胰岛素或口服降糖药物，饮食中摄入不足，胰岛素分泌过多（胰岛细胞瘤或腹膜后肿瘤），内分泌功能紊乱（见于垂体机能减退，肾上腺皮质机能减退、甲状腺机能减退），肝性低血糖（严重肝病致使肝糖原减少），糖原累积病以及原因不明的婴幼儿低血糖症等。

【病理改变】

大多数功能性可逆性低血糖患者无明显的神经病理改变。严重致死者病变主要在大脑皮质、有多发性出血性瘀点，脑水肿，散在局灶性或分层坏死，神经细胞变性，有小神经胶质细胞和星形细胞增生，而小脑皮质的损害相对轻。

【临床表现】

临床症状复杂，常取决于血糖下降的程度、速度以及持续的时间等因素。低血糖脑病的症状可分为植物神经症状和中枢神经症状两组，但两组症状可合并存在。

当血糖降至 1.7mmol/L（30mg/dl）时出现饥饿感、心悸、焦虑、头痛、出汗、震颤、面色潮红，有时意识混乱，嗜睡、局灶性神经系统体征，继而可出现强迫性吸吮、强握动作、躁动不安、肌肉痉挛以至发生去大脑强直或肌阵挛性抽搐。当血糖降至约 0.6mmol/L（10mg/dl）时，病人进入深昏迷，此时瞳孔散大，呼吸表浅，心率徐缓，肌张力减低。

【诊断】

根据血糖浓度（<1.4mmol/L，25mg/dl），典型的植物神经症状和脑症状的出现，应用葡萄糖治疗后病情可迅速好转，诊断即可确立。

【治疗】

1. 对症治疗　轻者可口服糖水或葡萄糖 30g。重症或已出现昏迷者则可静脉注射 50% 葡萄糖 60ml。或在此基础上用 5% 或 10% 葡萄糖静脉滴注，以维持血糖水平。对于垂体及肾上腺皮质机能减退者，经以上处理后，病人仍不清醒时，可给予氢化可的松 100mg 或 ACTH 25～50mg 加入葡萄糖液内静脉滴注。

2. 积极寻找病因，针对原发病进行治疗。

三、肝性脑病

肝性脑病（hepatic encephalopathy）亦称肝性昏迷，系由急性或慢性肝脏疾病达到严重阶段，导

致肝功能衰竭时引起的一系列中枢神经系统功能紊乱。

【病因】

引起肝性脑病的原发肝病有急性重症肝炎、亚急性与慢性重症肝炎、各型肝硬化、肝癌、门腔静脉分流术后等。在我国约半数以上的肝性脑病是由门脉性肝硬化引起，约1/3是由病毒性肝炎所致，严重的胆道感染、肝癌和血吸虫病也可引起。另外，约半数以上病例有各种诱因，如上消化道出血、高蛋白质饮食、大量利尿排钾、便秘、感染，使用安眠镇静剂、麻醉药等。

【病理生理】

本病的发病机制较为复杂，目前尚未完全明了。一般认为其病理基础是肝功能衰竭和门腔静脉分流。一方面因肝功能衰竭，体内有毒物质不能得到解毒，而另一方面门、腔静脉之间有侧支循环，门静脉中的有毒物质可绕过肝脏进入体循环，从而导致大脑功能紊乱。肝性脑病的发病机制有多种理论学说。

1. 氨中毒学说　血氨来源于肠道、肾脏和骨骼肌中所产生的氨，肝性脑病时血氨增高，主要由于肝合成尿素，清除血氨的能力降低，门静脉血氨未经肝脏解毒而通过门体侧支进入体循环。本病患者中有80%～90%血氨浓度增高，并通过血脑屏障到达大脑，而引起昏迷。氨的毒性作用可能是干扰脑的能量代谢，引起高能磷酸化合物的浓度下降。肝性脑病时脑内，特别是脑干内ATP及磷酸肌酸的浓度下降是氨中毒产生脑病的机理。

2. 假神经递质学说　正常情况下食物的芳香族氨基酸在肠内被细菌的脱羧作用转变成酪胺和苯乙胺，然后再在肝内被单胺氧化酶分解清除。当肝功能衰竭时，清除发生障碍，胺可经肝静脉或通过门体侧支进入脑组织，再经脑中的羟化酶作用形成β-羟酪胺和苯乙醇胺，这二者的化学结构与正常神经递质多巴胺、肾上腺素和去甲正肾上腺素相似，但不能传递神经冲动，称之为假神经递质。当这些假神经递质被脑细胞摄取并代替了突触中的正常神经递质时，神经传导即发生障碍，兴奋冲动不能传至大脑皮层，因此发生异常抑制而出现意识障碍与昏迷。

3. 氨基酸代谢不平衡学说　肝性脑病患者血浆及脑脊液中芳香氨基酸（AAA）的浓度明显升高，而支链氨基酸（BCAA）的浓度下降。正常人的BCAA/AAA比值为3～3.5，本病BCAA/AAA的比值为0.6～1.2。芳香氨基酸及其代谢产物对中枢神经有直接或间接毒性作用。

4. 其他如硫醇、短链脂肪酸、γ-氨基丁酸均可在肝性脑病血清和脑脊液中增多，这些物质可诱发实验性肝性昏迷。

【病理改变】

急性肝功能衰竭所致肝性脑病的脑部病变以脑水肿为常见。而慢性病例在大脑和小脑等处均可见神经纤维消失，皮层深处有片斑坏死，小脑和基底节也可累及。有原浆性星形细胞肥大和增生，胶质细胞核圆而大，空而透亮，染色质极细，即为AlzheimerⅡ型细胞，这种胶质细胞可累及所有中枢神经结构，为肝功能损害时脑部的特殊表现。

【临床表现】

肝性脑病的临床表现多种多样，常常由于肝病的病因、病程缓急、肝功能的损害程度及诱因的不同而不一致。临床症状包括肝病的症状和脑病的症状两个方面，除原有肝病的特征外，脑病的表现根据病情的轻重可分为4期：

Ⅰ期（前驱期）　表现轻微的性格改变和行为异常，如欣快、易激动、兴奋不安、多言、失眠、焦虑或忧郁悲观，缺乏主动性。此期多无扑翼震颤，常被忽视或被误诊为神经官能症。

Ⅱ期（昏迷前期）　此期以意识模糊、睡眠障碍以及行为失常为主，表现有定向力障碍、理解、判断能力的减退，计算力差、记忆力减退、语无伦次、书写困难、随地便溺、举止反常，睡眠规律倒错，可出现幻觉、躁狂等。此时可有明显神经系统体征，如腱反射亢进、肌张力增高、病理反射阳性，并出现具有特征性的扑翼震颤，即当病人双手平伸、手指分开时，出现掌指关节与腕关节的快速而不规则的，每秒6～9次，似鸟翼扑击样震颤（亦称肝震颤），有的还可出现意向性震颤、手足舞蹈样动作，指划动作、肌阵挛及抽搐发作等。

Ⅲ期（昏睡期）　表现为昏睡及严重的精神错乱为主，可唤醒，常出现幻觉，神经系体征更明显，仍有扑翼震颤。

Ⅳ期（昏迷期）　此期病人表现有深浅不等的昏迷。深昏迷时，全身深浅反射消失，瞳孔扩大，对光反应迟钝、大小便失禁。

以上的分期界限可不鲜明，各期亦可有重叠，病情可进级或退级或停留在某一阶段。

【实验室检查】

除肝功能有不同程度的损害外，80%～90%病人有血氨明显增高，血清尿素氮增高，血钾、钠、钙及总胆固醇常下降。

【特殊检查】

脑电图改变：病情在Ⅱ期、Ⅲ期时，脑电图为普遍性每秒4～7Hz的θ波，到Ⅳ期时为对称性高波幅的1.5～3Hz次的δ波，并可出现肝昏迷的特异性三相波。

【诊断】

对有急、慢性肝病病史病人，有明显肝功能损害现象，如出现精神症状，并有意识障碍和神经系统体征（包括有扑翼震颤），近期有诱发因素时，须考虑本病的可能。如血氨增高（超过100μg%），脑电图出现弥漫性高波幅慢波或三相波，即可以肯定诊断。

【治疗】

1. 饮食 应严禁蛋白质的摄入，增加碳水化合物，以减少体内蛋白质的分解。每日应供应热量不低于1600千卡，液体入量应在2500ml以内。禁食蛋白质亦不宜过久，随病情的好转，逐步增加蛋白质，每日30～50g，并应以植物蛋白为佳。

2. 导泻和灌肠 以清除肠内蛋白质或积存的血液，主张使用生理盐水或弱酸性溶液洗肠为宜。

3. 降血氨药物的应用 如谷氨酸、精氨酸、γ-氨酪酸、丝氨酸以及乙酰谷酰胺等均能增加氨在代谢过程中的消耗，有利于血氨浓度的降低。

4. 抑制肠内细菌，减少氨的形成 抗菌药物为抑制肠内细菌生长，减少氨的产生和吸收。如新霉素较为常用，日服2～6g，分次服用，或用卡那霉素0.5g，每6h一次，或用甲硝唑0.2g每日2次。口服乳酶生可干扰肠道细菌繁殖。亦有用10%新霉素溶液1000ml作保留灌肠，每日2～3次。

5. 乳果糖 进入结肠后，在细菌作用下分解为乳酸、醋酸及蚁酸，使肠内pH下降，阻止氨的吸收，并有轻泻作用，用乳果糖后肠道总排氨量几乎可增加一倍。

6. 复方氨基酸制剂 一般多用以支链氨基酸为主的复方氨基酸溶液，可增加病人的苏醒率和生存率。

7. 左旋多巴和溴麦角环肽 应用左旋多巴可补充儿茶酚胺的不足，增强儿茶酚胺与假神经递质争夺受体能力，可对抗5-羟色胺的拮抗作用。用法为左旋多巴4～5g加入100ml生理盐水中，鼻饲或口服，也可灌肠。另有研究，一般治疗无效的肝性脑病，采用溴麦角环肽治疗可能见效。

8. 脱水剂的应用 由于肝性脑病60%～80%伴有脑水肿，故应用脱水剂可降低颅内压，改善脑血流。

9. 其他 如血浆交换疗法，透析疗法（各种透析）及灌注疗法均可应用，其中以血浆交换疗法为佳。

四、尿毒症性神经病（uremic neuropathy）

无论是急性或慢性肾功能不全，由于代谢产物不能排出，导致体内氮质及其他毒性代谢物质的潴留，水、电解质及酸碱平衡失调以及一系列代谢障碍，均可产生尿毒症。尿毒症时神经系统的损害表现有尿毒症性脑病，尿毒症性周围神经病等，而在治疗慢性尿毒症应用透析疗法的过程中，还可引起透析性脑病，现分述如下。

（一）尿毒症脑病（uremic encephalpathy）

尿毒症性脑病和其他代谢性脑病一样，具有一系列神经功能障碍，其发病机制甚为复杂，经透析疗法或肾移植后可获改善。

【病理生理】

尿毒症对神经系统的损害虽已认识多年，但其发生的机制至今尚不完全明了。长期以来认为尿毒症性脑病是由于尿毒性物质分子的潴留，如尿素氮、肌酐、马尿酸、肌纤维醇、β_2-微球蛋白等物质对脑内某些酶系统的抑制作用所致。而目前更进一步认识到是由一些可透析的物质的蓄积，其中特别是中分子物质更为重要。从临床实践中亦已证实，腹膜透析时能将中分子物质透过，因此其产生神经精神症状的发生率就比血液透析为低。

【病理改变】

病理改变多为代谢性改变，有弥漫性脑水肿，肉眼可见脑组织点状出血。急性者可见皮质神经元及胶质细胞损害，慢性者有局灶和血管周围坏死、胶质结节形成以及白质局灶脱髓鞘区。

【临床表现】

尿毒症性脑病和其他代谢性脑病的症状相类似。包括构音不良，步态不稳，扑翼样震颤，多灶性肌阵挛和感觉模糊（sensorial clouding）等，可以其中某一方面表现为主，症状波动，且多变为其特点。

（1）容易疲劳、注意力不能集中，轻度迟钝是最早的表现，继而出现定向、记忆、感知等障碍或有抑郁、欣快、幻觉等精神症状。严重时出现昏睡等意识障碍。

（2）扑翼样震颤：多与意识障碍同时出现，可视为尿毒症脑病可靠的体征。但此征亦可见于其他

代谢性脑病。

（3）多灶性肌阵挛：表现为突然的、无节奏的、不对称的、涉及多处但主要是面部和肢体近端肌肉的抽动，多在有一定程度的意识障碍（迷睡或昏迷）时出现。这种类型的肌阵挛提示有严重的代谢障碍，并可提示皮质受到刺激。

（4）肌张力的改变：肢体肌张力增高，不对称，最后可出现去皮质状态或去大脑强直状态。

（5）抽搐：表现为局限性或全身性痉挛发作，常是尿毒症脑病的晚期表现。

（6）其他：还可出现脑膜刺激征（约见于1/3的病人）肌束震颤、偏瘫、单瘫、失语、耳聋等。

【实验室检查】

部分病人脑脊液有白细胞增多。蛋白定量增高。

【特殊检查】

脑电图变化：多数出现额-顶部占优势的弥漫性慢波。

【治疗】

主要是针对引起尿毒症的原发病进行治疗，应结合肾脏病的类型、阶段及肾脏功能。血液透析、肾移植的开展延长了病人的生命，随着尿毒症的好转，尿毒症性脑病的症状也可好转。

（二）尿毒症性周围神经病

周围神经病是慢性肾功能不全最常见的神经系统并发症，约见于50%的尿毒症病人。男性多于女性，从临床表现很难与慢性酒精中毒或糖尿病所致的神经病相区别。

【病理改变】

表现为原发性轴索变性伴继发性节段性脱髓鞘的改变，可能是由于核周浆代谢障碍所致。

【临床表现】

尿毒症性周围神经通常分为三型：

（1）不宁腿综合征：为周围神经病的早期症状，约见于40%的尿毒症病人。表现为两小腿深部对称性发痒、蚁走感、刺痛等不适感，尤在夜间安静时加重，活动肢体或按摩小腿后可使症状缓解。

（2）感觉型：表现为双足烧灼样疼痛，亦称烧灼足综合征，是尿毒症周围神经病早期表现，此外有下肢震动觉减退及腱反射的减退或消失。病情发展数月以后，上肢也可受累。

（3）感觉-运动型：此型最为常见，常由以上二型发展而成。表现为双侧下肢对称性的由远端向近端发展的异常感觉和浅感觉减退，运动障碍亦同样从双下肢远端开始，逐渐发展为双下肢无力，有腱反射的减退或消失，并可有轻至中度的肌肉萎缩。一般双上肢的感觉及运动障碍均较下肢为轻。但严重者可出现四瘫。

【实验室检查】

脑脊液蛋白含量增高，轻度淋巴细胞增多。氯化物、尿素、肌酐、糖均可增高。

【特殊检查】

肌电图：在疾病的早期即可发现变化，包括有纤颤，波幅降低和电位节律变慢等。神经传导速度三型均减慢。

【治疗】

主要积极治疗原发病。经透析治疗后，可制止尿毒症性周围神经病的发展，并促进其逆转。

（三）透析性脑病（dialysis encephalopathy）

透析疗法包括血液透析、腹膜透析等，是目前治疗肾功能不全的有效方法之一，已广泛应用于临床，但是在血液透析的过程中，由于血液生化、电解质的急速变化，也会导致一系列神经系统并发症，称之为透析性脑病。

1. 失衡综合征（disequilibrium syndrome）　是一种由透析引起的急性脑病，又称“代谢性脑病”或“尿素逆转综合征”。其发生率约占透析病人的8%。

【病理生理】

在透析的过程中，血液中的尿素氮浓度速度降低，血浆渗透压亦相应降低，而脑内的尿素氮因有血液和脑脊液间形成了渗透压差，导致了大量水分进入脑内而引起脑水肿和颅内压增高，出现急性脑功能障碍。

另外对有酸碱平衡障碍（如酸中毒）病人，在透析过程中 CO_2 迅速透过透析膜排出，而 HCO_3^- 离子则不能，这样就因血中的pH值纠正，而造成脑脊液与血液之间的pH差增大，脑内出现明显的酸中毒，因此出现了一系列失衡综合征的症状。

【临床表现】

此综合征于任何年龄均可发生，但以儿童为多见。一般常在透析过程中或透析终止以后不久发生，较多发生于透析治疗开始3～4小时内，但也可晚至8～24小时出现。症状有轻有重，轻者表现为疲乏无力、注意力不集中、兴奋、坐立不安、易激惹、焦虑、视力模糊、头痛、恶心、呕吐、血压升高、震颤等。而重度失衡综合征则表现为嗜睡、昏睡、定向障碍、错觉、幻觉、谵妄、木僵、以至昏迷。并可出现全身痉挛发作或局灶性发作，甚至

可在一次抽搐后而突然心跳骤停。还可表现为突眼、眼压增高、颅内压增高、视神经乳头水肿等。

以上各种症状一般在数小时内可自行消退，少数持续数天。随着透析疗程的延长，如超过一年以上，可出现意志减退，注意力减退，对周围事物不感兴趣，记忆力减退等。

单独的发生头痛症状，头痛性质类似血管性头痛，（呈双侧跳动性头痛），特别是过去有偏头痛史者，不应属于此综合征范围，其发生率可高达70%，称之为透析头痛。

【特殊检查】

脑电图改变：失衡综合征的脑电图表现为α节律消失，有阵发性高波幅慢波。

脑CT及MRI：可见脑水肿表现。

【治疗】

对轻度失衡综合征可减慢血泵流量，以减少液体的移除和血液pH的变化。或可给予的氯化钠液体（15%）20ml，或生理盐水100ml输入或50%葡萄糖60ml～100ml，静脉快速注入，必要时亦可提前终止透析。

对重度失衡综合征，应立即终止透析疗法。有癫痫发作者，应给予丙戊酸钠或苯妥英钠等抗癫痫药物。昏迷者除保持呼吸道通畅，给氧外，立即用20%甘露醇250ml，静脉推注。多数病人可在24小时内改善。

2. 透析痴呆（dialysis dementia） 或称进行性透析脑病。长期进行血液透析3年以上的尿毒症病人，可发生一种特殊的进行性发展的致命性脑病，其发生率为4%～6%。

【病理生理】

对于透析痴呆或透析脑病综合征的病因有多种观点，如平衡障碍、病毒感染、微量金属中毒等，但目前多数认为是铝中毒所致。因为透析液常规应用含铝、磷结合凝胶来控制血透患者的血清磷的水平（铝的浓度比自来水内高15倍），还有用口服结合磷的药物（亦含铝）。血浆蛋白与铝的结合可延缓透析中铝的排出。铝可在血浆内形成胶体，吸收钙、磷在脑内沉积。脑内铝含量的升高，可影响一系列酶的生物学过程如抑制脑己糖激酶、抑制核苷酶，影响DNA的修复、复制和重组及蛋白质合成，并可抑制人红细胞乙酰胆碱酯酶，影响中枢神经系统胆碱能递质的传递等，因此透析脑病是铝盐的某些形式的神经毒性损害结果。

【临床表现】

亚急性起病，常在开始血透疗法14～36个月以后发病，呈进行性发展，从出现神经症状至死亡约为3个月至15个月不等。主要表现有：

1）言语障碍：为透析痴呆的首发症状，表现为口吃、吐词不清、言语迟缓或言语中断等，可有命名性失语、失读、失写，严重时构音不能。

2）肌阵挛性抽搐：是本病特殊的症状，如出现面部和咽部肌阵挛，也可出现全身性抽搐发作。

3）精神症状：表现有焦虑、紧张、易激惹、情绪波动、欣快或抑郁、以后可有人格改变及怪异行为，并可出现定向障碍、精神错乱或幻觉、妄想等精神分裂症样表现。

4）痴呆：记忆力减退，理解、判断、计算力均减退以至全面性智能障碍，生活不能自理。

5）神经系统体征：可有轻偏瘫、小脑性协调不能、病理反射阳性、出现吮吸反射、强握反射等。

【实验室检查】

脑脊液：常规及生化多无异常发现。仅少数病人有蛋白定量轻度增高。

【特殊检查】

脑电图：可在神经症状出现之前6～8月即已有改变，表现为轻度慢波的优势节律，有低电压θ波及前额部的高电压δ波为主的爆发，有时出现1.3～3Hz的棘慢波综合征。脑CT及脑MRI：可见脑萎缩和脑水肿表现。

【治疗与预防】

1）建立反渗水系统，减少水中铝含量，要设法减少透析液中的铝含量，铝浓度应控制在10μg/L以下。还可应用铝螯合剂，如去铁胺30mg/kg，溶于50%葡萄糖溶液中，在透析后30分钟内静脉输入，每周1次。去铁胺可与血铝结合后排出体外。

2）应用抗癫痫药物控制肌阵挛发作，如用氯硝西泮、丙戊酸钠等。

3）控制精神症状，如用安定、奋乃静、阿米替林等。

4）降低颅内压，可交替应用20%甘露醇或复方甘油液注射。

5）对尿毒症病人应尽早进行透析疗法，可减少神经系统并发症的发生，对具有条件的病人，争取早做肾移植手术。

五、电解质平衡失调神经病

在正常情况下，细胞内和细胞外的物质代谢过程中有赖于一定容积的水和电解质来保持动态的平

衡，参与体液调节的电解质主要是钾、钠、钙、镁等离子，一旦由于饮食不当，疾病的影响或药物的作用引起了体内电解质的平衡失调，表现为某种电解质的过多或过少时，均可引起一系列神经精神功能障碍。临床上常见有低钠、高钠、低钾、高钾、低镁、高镁等引起的神经精神症状。

（一）低钠血症

血清钠浓度低于 130mmol/L 时，即可称低钠血症（hyponatraemia）亦称低渗压综合征。血清钠离子浓度是维持正常渗透压的主要决定因素之一。临床上低钠血症大致可分为三种①细胞外液内钠的含量减少或称缺盐性低钠血症；②细胞外液水分增多或称稀释性低钠血症；③混合性低钠血症，具①、②种的特点。

【病因】

低钠血症可由多种不同原因引起，常见的有：

（1）钠盐排出量过多：胃肠道消化液的大量丧失、肾性失钠、大量出汗或烧伤、大量放胸水、腹水等。

（2）钠盐的入量过少：如长期低盐饮食。

（3）入水量过多：口服或补低钠液过多。

（4）出水量过少：肾功能衰竭、心力衰竭、抗利尿激素分泌过多等。

（5）多种内科疾病如肾上腺皮质机能不全、糖尿病酮症酸中毒及其他慢性消耗性疾病。

（6）服用大剂量催产素及长期使用利尿剂等。

【临床表现】

急性低钠血症表现为急剧发展的恶心、呕吐、肌肉颤动、抽搐以至昏迷，主要是由于脑水肿和细胞内钠浓度的降低所致。而慢性低钠血症由于细胞内钠和钾的浓度都降低，初期表现为口干、食无味、味觉减退及肌肉痛性痉挛，继而全身疲乏、淡漠无欲、恶心、呕吐和腹部绞痛或头晕、头痛、视力模糊、嗜睡、精神错乱、谵妄、昏睡以至昏迷。易发生抽搐，有时抽搐可作为首发的症状，小儿更为多见，发作形式可为全身性，也可为局限性。体征可有腱反射减低或亢进、病理反射阳性、协调运动失调、震颤、扑翼震颤、假性延髓麻痹、视神经乳头水肿等。

【实验室检查】

血清钠明显降低（低于 130mmol/L）。

【诊断】

主要依靠病史有失钠，结合临床表现及实验室检查，血钠低于 130mmol/L 时即可诊断。

【治疗】

1. 对急性低钠血症，一般由水中毒引起，必须积极地、尽快应用高渗盐水治疗，可起到挽救生命的作用。

2. 对一些神经系统情况较稳定者，低钠血症已持续数日至数周，对其血钠水平应比较缓慢地纠正，单纯限制水分的进入是足够的处理方法。出现有抽搐发作者，必须采用速尿或高渗利尿剂。

关于应用高渗盐水纠正低钠血症的安全问题有争论。曾主张迅速纠正低钠血症，但动物实验及临床实践已有资料证明，如快速纠正低钠血症可发生桥脑中心髓鞘溶解。低钠血症本身不会产生桥脑中心髓鞘溶解，而近来有人证明高钠血症也可以是引起桥脑中央髓鞘溶解症的原因。

（二）高钠血症

高钠血症（hypernatraemia），亦称盐类蓄积综合征或缺水综合征，当血钠浓度高于 148mmol/L 时称之。是由于血钠过高所引起的一系列中枢神经系统病征。

【病因】

（1）失水、失钠性高钠血症：失水失钠同时存在，但失水＞失钠，使血钠高于正常，但机体内总钠量减少。引起的原因是应用各种渗透性利尿剂或大量出汗、腹泻，导致失水多于失钠。

（2）浓缩性高钠血症：由于失水而引起血液浓缩，血钠增高（如尿崩症），但机体内总钠含量正常。

（3）储钠性高钠血症：肾脏排钠减少或摄入钠盐过多所引起，由于同时合并有水潴留，血钠虽为偏高，但血钠含量低于失水失钠性和浓缩性高钠血症。

【病理改变】

急性高钠血性脑病的病理改变主要是广泛的血管损害，毛细血管和静脉淤血，脑内、蛛网膜下腔，有时硬膜下出血，矢状窦和皮质静脉血栓形成伴静脉引流区的出血性梗塞。

【临床表现】

高钠血症临床上以精神神经症状为主。急性高钠血症起病急骤，表现为不同程度的意识障碍，由嗜睡、昏睡至深昏迷甚至死亡。还可有肌肉的应激性增高、癫痫发作。幼儿表现为一种高度易激惹状态、尖声怪叫，亦可表现呕吐、发热、呼吸困难、抽搐、昏睡等。

慢性高钠血症早期症状不明显，继而可出现烦躁不安、易激惹或淡漠、无欲、嗜睡、抽搐、癫痫发作以至昏迷，肌张力增高、腱反射亢进，肌无

力，亦可出现头痛、恶心、呕吐、视乳头水肿等颅内压增高症状。

【实验室检查】

(1) 血钠及血浆渗透压升高。

(2) 可能合并高血糖、高血钾、低血钙。

(3) 脑脊液有蛋白含量增高。

【诊断】

根据病史，结合血清钠的测定即可确诊。

【治疗】

治疗原则是缓慢地补充水分，过快的补液可引起脑水肿。单纯应用葡萄糖液亦可稀释细胞外液而继发细胞内水肿，故主张合用糖、盐溶液，并用腹膜透析。

【预后】

本病预后不佳，经抢救存活者可留下肢体瘫痪、智能障碍等后遗症。

(三) 低钾血症

正常人血清钾浓度为3.5～5.5mmol/L，当血钾浓度低于3.5mmol/L时，称为低钾血症(hypokalemia)。血清钾减低使细胞内钾降低，造成细胞膜的过极化而使细胞对刺激的反应不正常，这现象在神经-肌肉功能上显得甚为显著。

【病因】

引起低钾血症的常见原因：

(1) 钾摄入不足：见于长期禁食、少食、厌食而静脉补液内少钾或无钾。

(2) 经胃肠道的丢失：如频繁呕吐，长期腹泻，胃肠道引流，使大量消化液丧失导致失钾。

(3) 长期应用排钾利尿剂或皮质类固醇(去氧皮质酮和醛固酮)药物而未补钾，以及各种以肾小管功能障碍为主的肾脏疾病，大量钾从尿中排出。

(4) 钾在体内分布异常：如大量注射葡萄糖，或胰岛素及碱性液体的应用等，可促使血浆中钾进入细胞内，产生严重低血钾症。

【临床表现】

低血钾的临床症状与血清钾的浓度以及产生低血钾的速度和时间密切相关。缓慢起病者，症状不明显，而起病急骤者，则可迅速出现严重的症状。钾离子低于3mmol/L时，表现为全身肌无力，当血清钾降至2mmol/L时，则四肢软瘫，重者不能抬头，言语低弱，可因膈肌、呼吸肌麻痹而出现呼吸困难。体征：四肢肌张力减低，腱反射减低或消失，病理反射阴性，无感觉障碍。

低血钾可引起肠麻痹。当心肌受损时，出现胸闷、心慌、心律失常及室性心动过速。部分病人早期出现情感淡漠、抑郁，严重者有嗜睡、意识混浊、谵妄，最终可进入昏迷。

【实验室检查】

血清钾低于3.5mmol/L。

【特殊检查】

心电图为T波降低，QT间期延长，ST段降低和u波出现。

【诊断】

有失钾的病史，结合症状体征，血清钾低于3.5mmol/L，有心电图改变，诊断即可确立。

【治疗】

(1) 首先要除去引起低钾的原因。

(2) 补钾原则：补钾是主要的治疗，但补钾前应注意肾脏情况，在肾功能不全时补钾可发生高钾血症。轻症能口服者，尽量口服，一般每日口服氯化钾6～8克，分3次服用。重症不能口服者，用静脉补给，一般将10%氯化钾液30ml加入5%葡萄糖液或生理盐水1000ml中缓慢滴注，补钾量不宜过大，速度不宜过快(每小时速度不超过1～1.5克)，观察病人症状、心电图、尿量、血钾变化等。补钾应持续5～6天，严重者需10～20天，缺钾才逐渐纠正。根据每日查血清钾及心电图的变化逐渐减量或改为口服。

(四) 高钾血症

血清钾＞5.5mmol/L时称为高钾血症(hyperkalemia)。

【病因】

过量补充钾盐，大量输入库存血，使用大量含钾药物，各种肾功能不全伴少尿、闭尿、排钾困难者，以及各种烧伤、炎症、休克、溶血、严重创伤等疾病均可导致血钾升高。

【临床表现】

神经肌肉症状较为突出，其次为中枢神经系统功能紊乱。表现为表情淡漠，反应迟钝，四肢远端有感觉异常(麻木、疼痛)，继而可很迅速地由无力而发展为四肢软瘫，严重者表现为呼吸肌麻痹，咽肌也可波及。腱反射减退或消失，肌张力减退，肌肉压痛。或有嗜睡，意识模糊，精神错乱等。

心血管方面由于血钾浓度增高对心肌有抑制作用可出现心率缓慢，心律失常，房室传导阻滞，心房停搏，窦性停搏以及心脏停搏。

【实验室检查】

(1) 血钾浓度高于5.5mmol/L。

(2) 心电图：显示结性或室性心律失常，QRS波群增宽，P-R间期延长及P波消失，ST段与T

波融合，T 波增宽，与 QRS 波形成双相波浪形（正弦波），然后出现心室搏动停止或出现纤维性颤动。

【诊断】

有引起高钾的疾病史，结合神经肌肉症状，血清钾高于 5.5mmol/L，心电图的特殊改变，即可诊断。

【治疗】

（1）针对引起高钾血症的病因进行治疗。

（2）排钾治疗：①5%碳酸氢钠100～200ml，或 11.2%乳酸钠60～100ml 静脉滴注，或 25%葡萄糖100～200ml 加胰岛素10～20 单位静脉滴注，每4～6 小时一次；②10%葡萄糖酸钙 10ml，反复静脉注射；③人工透析疗法，疗效可靠。④阳离子交换树脂，50～60g/日，分3～4 次口服，并加服泻剂，如 70%山梨醇 10～20ml，每6～8 小时一次。

（3）控制饮食中的钾含量，食用高糖高脂低钾饮食。

（五）低镁血症

镁是机体存活的必需元素之一，许多酶功能活动离不开镁。镁离子对神经系统和心血管系统具有抑制作用。因此，镁离子过少时运动神经兴奋性增强，又可发生一系列症状。当血清镁水平低于 0.8mmol/L（1.5mEq/L）为低镁血症（hypomagnesemia）。

【病因】

引起低镁血症的原因：

（1）镁摄入不足或吸收减少：如长期禁食、营养不良、吸收不良综合征，慢性酒精中毒、长时间的呕吐、腹泻，胰腺炎长期经肠外补充无镁营养等。

（2）镁排出过多：各种肾脏疾病，尤其是肾小管疾病，肝胆胃肠疾病及其术后，低钾血症、醛固酮增多症、甲状腺功能亢进、糖尿病、肝硬化晚期、骨癌、烧伤、血液透析以及长期应用利尿剂、氨基酸糖甙抗生素等均可使血镁降低。

（3）体内分布异常：如生长激素、维生素 D 促进镁进入细胞内引起低血镁。甲状旁腺功能低下时亦出现类似情况。胰腺炎时，大量镁、钙在胰腺周围形成镁皂和钙皂，因而出现伴低钙的低镁血综合征。

【临床表现】

低镁血症的神经精神症状很复杂、轻者可无症状或仅有乏力或神经官能症样表现。重者可发生昏迷、抽搐以至突然死亡。

（1）神经肌肉表现：单纯的低镁血症可引起神经肌肉兴奋性增强，病人易激惹、肌肉震颤、痛性肌痉挛、腱反射亢进、Chvostek 征（+）、束臂试验（Trousseau 征）（+）、肌无力、感觉异常（针刺感、异样感）、根性痛，肌强直性或破伤风样发作。肌电图示肌强直电位。若伴有低血钙时，神经肌肉兴奋性更加增强。伴有低血钾时，则以弛缓性瘫痪为主。

（2）急性脑功能失调：主要表现以精神症状为主，如兴奋或抑制、焦虑、恐惧、情绪紧张、癫痫样发作、激动、幻觉、定向力障碍、谵妄、精神错乱、抽搐、昏迷等。脑电图呈弥漫性中至高幅慢波活动，并可见三相波。

（3）锥体外系表现：奇异的不随意运动、震颤、舞蹈样动作、面肌抽搐、肌强直、腕趾痉挛、徐动样多动、扭转痉挛等均有所报道。

（4）心血管系统及植物神经功能紊乱：大量出汗、心动过速、室性早搏、低热、心悸、心前区痛、上腹痉挛、肠痉挛、血压升高或低血压、血管扩张、雷诺综合征。

【实验室检查】

血清镁测定低于 0.8mmol/L，24 小时尿镁测定低于 1.6mmol/L。

【诊断】

根据缺镁的病史及缺镁的临床表现、血镁测定低于 0.8mmol/L，诊断即可确定。

【治疗】

①针对引起缺镁的原发疾病进行病因治疗。②补充镁剂是十分重要的措施。轻症用 10%硫酸镁 10ml 作深部肌肉注射，每日 3～4 次，持续 3～4 天，症状好转后可减量或改用口服。重者可用 10%硫酸镁 10～20ml 加入 5%葡萄糖液 500ml 中静脉滴注，以每分钟不超过 1.5ml 的速度注入，症状好转后可改为肌肉注射。在治疗过程中切不可用高浓度镁溶液（10%～50%）静脉注射，否则可引起血压下降、呼吸、心跳停止的危险。

在胃肠道外补镁过程中必须严密观察脉率、血压、反射、尿量等，而口服用药则较为安全。剂量的大小要根据病情及血中、尿中镁的含量而定。

（六）高镁血症

高镁血症（hypermagnesemia）在临床上较少见，通常多由于医源性造成镁的失调。正常血清镁为 0.6～1.2mmol/L，当血清镁＞1.2mmol/L 时为高镁血症。

【病因】

由于镁在体内含量过高而引起临床症状者无一例是自发的。一般多见于接受镁盐治疗或口服含镁药物（如解酸药或泻药）的肾功能衰竭病人。少数由于静脉输入镁过多过快或直肠给予镁剂引起高血镁。Addison病患者、粘液水肿患者亦常有高镁血症。

【临床表现】

临床症状与血清镁的升高成正比。当血清镁增高2～3倍时，首先出现嗜睡、肌力减弱、腱反射减低、血压下降、继而出现恶心、心率过缓，心电图上P-R间期延长、少尿。血镁水平升高至5倍时，腱反射消失、呼吸麻痹。如血镁水平继续升高达10倍时，可导致昏迷、心脏停搏。因此在静脉使用硫酸镁时，严密观察腱反射的变化是必要的。

【诊断】

根据接受镁的病史，有肾功能不全、少尿及上述症状，血清镁值升高，即可确诊。

【治疗】

(1) 一旦发现有腱反射变低，立即停用镁剂治疗，可立即静脉注射10%葡萄糖酸钙10～20ml，必要时可重复应用。并可同时应用利尿剂增加镁的排泄。

(2) 对特别严重者可行血液透析或腹膜透析，可迅速降低血镁浓度。

六、甲状腺性神经病

甲状腺是人体内分泌腺中最大的腺体。内分泌系统与神经系统关系十分密切，当因各种原因发生甲状腺疾病时，常常亦伴发中枢神经系统及肌肉的疾病，这些疾病多发生在新陈代谢障碍的基础上，分述如下。

（一）甲状腺功能亢进症（甲亢）伴发神经精神-肌肉症状

甲亢时可并发多种神经精神-肌肉系统的功能障碍。

【临床表现】

(1) 一般的神经精神症状：多数甲亢病人在早期或病程中可出现神经衰弱综合征。病人情绪不稳，性情急躁，神经过敏，易激动，自制力差，注意力不集中，易疲劳，工作能力减低，失眠，手、舌、眼睑出现轻微震颤，还可出现植物神经症状如多汗、心悸、性功能减退等。或可表现情绪高涨、欣快、多言多动，类似躁狂状态，少数也有表现为情绪低落、淡漠、忧郁、反应迟钝。严重者可有智能障碍及意识障碍。

(2) 突眼性眼肌麻痹：或称内分泌突眼，其中又分单纯性突眼与恶性突眼两种。单纯性突眼为非浸润性突眼，甲亢患者中50%以上伴有此种突眼，突眼程度轻、预后良好。而恶性突眼为浸润性突眼，约占甲亢患者的5%～10%，男性多于女性、症状重、预后差。

恶性突眼的发病机制尚未完全明了，目前认为和自身免疫因素有关。有甲状腺刺激抗体、突眼免疫球蛋白，垂体生成的TSH、致突眼物质、致突眼抗体等参与病情发展过程。上述自身免疫因素作用于眼外肌及球后脂肪组织、结缔组织，致使球外肌炎，球后淋巴细胞、浆细胞等浸润、粘多糖、透明质的沉积使球后组织增生、水肿，导致眼球前突。

起病可急可缓，以亚急性起病为多，或发生于甲亢手术后，可为一侧或两侧眼肌麻痹，外直肌和提上睑肌最常受侵犯，呈进行性发展，严重者双侧眼外肌可完全麻痹。眼球突出，眼睑水肿，不能闭合，眶内及眶周组织充血，眼球胀痛，畏光，流泪，由于突眼，角膜暴露受刺激，角膜发生炎症、溃疡、影响视力以至失明。部分病人的突眼症状经半年至三年的自然病程，可获病情稳定及缓解，但仍留下眼球外突，眼睑收缩、肥厚、眼外肌纤维化。突眼性眼肌麻痹与甲亢之严重程度不一定呈明显平行关系，但可因甲亢的完全缓解而减轻。

(3) 甲状腺功能亢进危象及急性甲状腺毒性肌病：甲亢危象甚为少见，仅占甲亢患者的1%～2%，多发生在甲状腺手术时或甲亢患者在拔牙、分娩、感染、抗甲状腺药减量、停药等情况下诱发。临床表现为突然出现高热（39℃以上）大汗、心动过速（160次/分以上），心律不齐，心力衰竭，血压下降、休克、腹泻、黄疸、严重呕吐，或可哭叫、狂躁、谵妄，大小便失禁，昏睡以至昏迷。在危象发生的同时，神经、肌肉症状更加加重，除四肢无力加重外，可发生吞咽困难、呛咳、咽反射消失、舌肌麻痹、呼吸困难等急性延髓麻痹及呼吸肌麻痹状态，常导致死亡。这类以肌症状为主的恶化病状，称急性甲状腺毒性肌病。急性延髓麻痹及呼吸肌麻痹可随危象解除而好转。

(4) 慢性甲状腺毒性肌病：是甲状腺毒性肌病中最常见的一型，其发生率占甲亢患者的60%～90%，起病缓慢呈进行性发展，多见于中年，男性较女性为多。其临床特点是逐渐进行性发展的肌无力和肌萎缩。肌无力多累及躯干及四肢，对称分

布，一般是最多最早波及肩胛带、骨盆带和肢体近端的肌群，其次是肢体远端肌群，最后累及延髓肌群。伸肌受侵犯为屈肌的两倍，受累的萎缩肌肉可见肌束震颤。根据 KazakoB 对 151 例甲亢毒性肌病肌无力分布的资料分析，最常波及的肌群是髂腰肌、臀大肌、掌骨间肌和蚓状肌，屈颈肌和肱二头肌，这些部位的肌无力是诊断本病的重要标准。本病腱反射多正常或增高。少数病例有肌肉疼痛（约5%），没有假性肌肥大、也无感觉障碍。本病的另一特点是覆盖受损肌肉上方的皮肤形成过多的皱折，这是因局部的皮下脂肪组织的萎缩程度胜过肌肉所致。

关于甲状腺毒性肌病与甲亢的病程和轻重的关系，各家意见不一，有谓甲亢的轻重不影响肌病的轻重，而是与甲亢的病程长短有关。另有作者认为肌病的产生与甲亢的轻重和病程长短均无关。

甲亢伴慢性肌病者尿肌酸明显增多，本病肌酶变化亦明显，肌肉中的磷酸肌酸激酶，醛缩酶及乳酸脱氢酶均降低，有助于肌病的诊断。肌电图：有80%～90%患者的肌电图呈肌源性损害。病理改变：部分横纹肌变性萎缩、横纹消失、肌浆呈空泡变性，有少量淋巴细胞、脂肪细胞浸润及轻度结缔组织增生。电镜所见有线粒体异常，灶性肌纤维变性，横管系统（T-system）灶性扩张及肌纤维表面乳头状突起。

(5) 甲状腺功能亢进合并周期性麻痹：这是甲状腺毒性肌病中比较常见的一种。宫森认为该病在东方国家，如日本和中国多见。日本统计甲亢合并周期性麻痹占甲亢患者的1.9%～8.3%，国内报道占3%～6.8%。而另一方面周期性麻痹患者中有10%～29.1%合并甲亢（日本），国内一组资料统计占16.7%。

本病发病机制尚不明了，多数认为甲亢时甲状腺激素增多，促进 Na^+-K^+-ATP 酶活性，钾经细胞膜转移增强，使细胞外液中的钾转移至细胞内，血钾分布异常，因而诱发麻痹。亦有作者提出在甲亢合并周期性麻痹时，醛固酮分泌增多，造成血钾降低，促进麻痹发生。近来有人认为肢体瘫痪的发生是因肌细胞内钾离子增加后，膜电位过度极化，不易被运动神经纤维末梢释放的乙酰胆碱去极化而造成。

本病的临床表现与一般周期性麻痹无差异，但麻痹发作持续时间约数小时，较少超过24小时，持续数天者更为少见。常同时有情绪激动、体重减轻，多汗，心悸，震颤，甲状腺肿大等病症。发作麻痹时，血钾降低，心电图有低血钾典型征象，电刺激瘫痪的肌群不出现收缩反应。

(6) 甲亢伴发重症肌无力：甲亢患者可伴发重症肌无力，女性多于男性，其重症肌无力表现与一般重症肌无力无异。重症肌无力与甲亢可同时发生，也可甲亢在先或重症肌无力在先，偶有一病在另一病出现后5年以上才发病。两病在多数情况下病情呈平行关系，即甲亢加重时，重症肌无力也加重，甲亢控制后，重症肌无力亦减轻。但在临床上可见到有甲亢加重而重症肌无力减轻或甲亢控制而重症肌无力恶化者，因此两者之间的关系尚不完全明了。

近来认为甲亢和重症肌无力均属于自身免疫性疾病，具有某些相似的免疫反应，如甲亢的活动期和重症肌无力均可有甲状腺球蛋白抗体阳性和甲状腺微粒体抗体阳性。两病的临床表现和病理变化亦有相似之处，如肌无力、肌酸尿及胸腺增生等，提示了两病之间似有一定的关系。

【治疗】

甲亢的治疗见内分泌疾病有关章节。对甲亢合并一般的神经精神症状及慢性甲状腺毒性肌病，如能积极控制甲亢症状，多数可望恢复。对突眼性眼肌麻痹、治疗甲亢后，轻症可恢复，重症很难恢复。并发重症肌无力者，在治疗甲亢的同时，应给抗胆碱脂酶药物。合并周期性麻痹，应给补钾。

（二）甲状腺功能减退症的神经精神症状

甲状腺功能减退症是由于甲状腺分泌甲状腺激素不足所引起的疾病。由于发病的年龄不同、临床上可以分为三型：①呆小症：起病于胎儿期或新生儿。②幼年甲状腺功能减退症：功能减退始于儿童期。③成人甲状腺功能减退症：功能减退始于成人期。病情严重时，皮肤被粘蛋白和粘多糖浸润，产生非凹陷性水肿，称粘液性水肿。

【病因学】

甲状腺功能减退的病因分先天性和获得性两大类。先天性甲状腺功能减退症有甲状腺不发育、甲状腺激素合成缺陷、甲状腺激素转运缺陷以及对甲状腺激素的先天性抗拒现象。获得性甲状腺功能减退的原因有饮食中缺碘或含有致甲状腺肿物质，过量摄入抗甲状腺药，慢性淋巴性甲状腺炎，甲状腺切除及 ^{131}碘治疗的并发症，垂体机能减退，TSH 分泌减少引起甲状腺机能减退以及下丘脑综合征致 TRH 产生减少，使垂体 TSH 分泌减少而引起的甲状腺功能减退。

【临床表现】

甲状腺功能减退症的神经精神症状有下列数种：

(1) 精神症状：本病出现精神症状并不少见，如主动性减退，反应迟钝，注意力不集中，淡漠，记忆力减退，多伴食欲不振，性欲减退，怕冷等，病情严重者可表现有情绪抑郁、幻觉、妄想、急性或亚急性躁狂症，还可有智力减退以至痴呆。

(2) 小脑性共济失调：多发生在中年以后或老年，共济失调发展缓慢，可超过数月甚至数年，表现为步态失调，手动作笨拙，言语不清，还可有眼球震颤，运动震颤等。

(3) 脊髓损害：有的发生两下肢截瘫，感觉障碍及括约肌功能障碍。

(4) 颅神经损害：视神经常有受损、视力减退以至视力丧失、球后视神经炎。听力障碍为本病的特征性症状，较为多见，神经性耳聋及传导性耳聋均可出现，其中混合性耳聋占15%～31%。还可引起耳鸣及眩晕等。此外还有典型的三叉神经痛及面神经麻痹。

(5) 周围神经损害：是甲状腺功能减退常见的症状，表现为四肢远端的感觉异常、如麻木、刺痛、烧灼性疼痛以及电击样疼痛等，约半数病人可有痛、触觉减退及震动觉的减退，此外，腕管综合征的发生率亦较高，这是由于腕部的正中神经受到粘液水肿的压迫所致。

(6) 腱反射的改变：甲状腺功能减退患者的腱反射改变不同于周围神经损害的减退或消失，而是肌肉收缩相及弛缓相均缓慢，表现为腱反射的延迟，多见于跟腱反射及二头肌反射，这种反射的改变是本病的特征性体症，具有诊断价值。

(7) 肌肉损害：多数患者诉有肌无力，主要累及肢体近端肌肉（如肩臂部肌肉）但无明显肌萎缩。儿童先天性甲状腺功能减退可见到有肌肉肥大，以腓肠肌为多，其次是前臂及大腿肌肉，称之为Kocher-Debré-Sémélaigne综合征。还可有肌强直现象，如手握紧后不能立即松开（假性肌强直），叩击或紧捏肌肉后出现局部肌肉肿胀，称肌肿或"小丘"现象，还可有肌肉的疼痛，主要累及腹、背部肌肉及腓肠肌。

(8) 甲状腺功能减退性昏迷：或称粘液性昏迷，多发生于60岁以上的老年患者，且多在寒冷的冬季发病，因为温度降低，对甲状腺激素的需要增加，使粘液水肿病情恶化。昏迷在数天内缓慢发展，一般分为三期，第一期表现为精神活动的减退。第二期出现嗜睡，定向障碍或有全身痉挛发作。第三期进入昏迷，此时体温显著下降（31～32℃），四肢肌张力减低，腱反射消失、心率缓慢，血压降低，呼吸减慢等，类似冬眠状态。昏迷持续几小时至数天，可导致死亡。在第二期嗜睡状态时，通过治疗多可使病情好转，但到第三期，一旦进入昏迷，病情就不易逆转，预后不良。

【特殊检查】

肌电图：甲状腺机能减退者多呈肌源性改变。

脑电图：α节律减少，波幅降低，呈慢波化。

脑脊液：蛋白定量可见增高。

【治疗】

口服甲状腺素片可使上述症状好转，以至消失，但疗程需1～2年，断药可使复发。

七、淀粉样变性神经病

淀粉样变性是一种原因不明的代谢性疾病，其主要的病理改变是身体的某一部位或多个部位为具有纤维结构的淀粉样蛋白细胞外沉积。从临床及生化角度有以下类型：①原发性淀粉样变性（生化方面属AL型）：没有任何先行的共存的疾病。②伴随多发性骨髓瘤的淀粉样变性（亦属AL型）。③继发性或反应性淀粉样变性（AA型）：与一些慢性感染性疾病（如骨髓炎、结核、麻风）或慢性炎症性疾病（如风湿性关节炎）有关。④遗传家族性淀粉样变性，神经病型的一种变型［AF transthyretin（前白蛋白）型］肾心血管性和其他综合征，加上与家族性地中海热有关的淀粉样变性（AA型）。⑤局灶性淀粉样变性（局灶性，常呈肿瘤样沉积于个别器官内）。⑥与老年有关的，特别在心和脑内的淀粉样变性。⑦与长期血液透析有关的淀粉样变性。在上述类型中，原发性淀粉样变性，伴随多发性骨髓瘤的淀粉样变性，与长期血透有关的淀粉样变性以及遗传家族性淀粉样变性等均可引起淀粉样变性神经病（amyloidotic neuropathy）。继发性淀粉样变性则很少引起神经系统的症状。

【病理改变】

淀粉样蛋白是非晶体的、嗜伊红的物质，位于细胞外，受损的器官呈橡胶样质地、粉红色或灰色暗样观。在显微镜下淀粉样物质由苏木素-伊红染成粉红色而在结晶紫染色下呈异染。用刚果红染的薄片，在偏振光显微镜下呈独特的绿色双折光。这是唯一有用的证明淀粉样物质存在的方法。本病可见淀粉样物质沉积于周围神经及植物神经节，并有轴突变性及节段性脱髓鞘改变。中枢神经系统内的

淀粉样变性作为老年斑、神经原纤维性缠结和血管内（刚果红性血管病）的组成部分出现。

【临床表现】

淀粉样变性神经病的症状可大致分为两大类：周围神经症状和植物神经症状，都呈慢性进行性发展。

周围神经的症状：为对称的多发性周围神经受损症状。多数以严重的四肢异常感觉或疼痛起病。感觉损害症状较运动损害症状为重。除一些病人有腕管综合征外，一般下肢症状比上肢重，且表现痛，温觉减退和丧失，触觉、位置觉、振动觉和压迫觉保留（感觉分离现象），颅神经通常不受损。

植物神经症状：头痛、头昏、体位性低血压、不出汗、Adie瞳孔，营养性溃疡、声音嘶哑、性功能减退（阳痿）及大小便失禁。

【实验室检查】

1．脑脊液蛋白定量增高，细胞数正常。

2．运动传导速度减低，肌电图呈周围神经损害。

【诊断】

本病罕见。慢性进行性神经病，经活检（直肠粘膜、肌肉、神经等）证实有淀粉样物质沉积才能确诊。如有家族史，属遗传性淀粉样变性。如有骨髓瘤或长期进行血透者，则考虑与其有关。若无任何其他可能相关的疾病、有或无其它器官的肿大，则考虑为原发性淀粉样变性的神经病型。

【治疗】

本病无特殊有效治疗。近来应用肾上腺皮质类固醇，Melphalan、秋水仙碱等综合治疗，有助于改善症状。

（阮旭中）

参考文献

1．戴自英主编．实用内科学（第九版）．北京：人民卫生出版社．1993；2119～2120

2．韩仲岩主编．内科疾病的神经系统表现．北京：人民卫生出版社．1982；204～219，407～414

3．刘新民主编．内分泌代谢疾病鉴别诊断学．北京：科学出版社．1990；372～380

4．陈清棠、吴逊．肾功能不全的神经系统表现．临床神经病学杂志．1994；7(6)：328～329

5．贺茂林、朱克、段晓征．桥脑中央髓鞘溶解．中华神经精神科杂志．1994；27(4)：76

6．Baker AB. et al. Clinical Neurology, 3-d ed Vol 2 Philadelphia: Harper 1977; 1～35

7．Cohen AS. et al. Amyloidosis In: Wiloson JD et al (ed) Harrison's Principles of Internal Medicine McGraw-Hill Inc. New York 1991, 1417～1421

8．Canaple S, et al. Marchiafava-Bignami disease. Interhemispheric disconnection, favoarable outcome neurological aspect. Rev Neurol Paris. 1992; 148(10):638～40

9．Diamond I. Nutritional Disorders of the Nervons system. In: Wyngaarden J B and Smith L H (ed). Cecil Textbook of Medicine 19th ed. Philadelphia: Saunder 1992; 2125～2128

10．Gilman S. et al. Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration Ann Neurol 1990; 28(6):775－785

11．Hopkins A. Clinical Neurology. Oxford University Press, Oxford 1993; 422～428

12．Kurlan R. Hepatic and renal encephalopathies In: Swash M et al (ed). Clinical Neurology Vol2. Churchill Livingstone. Edinburgh London Melbourne and New York. 1991; 1625～1630, 1604～1614

13．Rowland LP. Merritt's Textbook of Neurology 8th ed. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1989; 763～765

14．Surtees R. Biochemical Pathogenesis of subacute combined degeneration of the spinal cord and brain. J Ingerit Metab Dis 1993; 1114:762～770

15．Канарейкин к. ф. И ДР. Порансения нервной системbl При Иабоневаниях Почек. ж. невр. психиатр. 1985; 85(9):1400～1408

第十三章 肌 病

第一节 概 论

原发于骨骼肌（横纹肌）本身或神经-肌肉接头间传递障碍所引起的疾病统称为肌病。骨骼肌是机体执行运动功能的效应器官，也是机体能量代谢的重要器官。到达运动神经末梢的电冲动必须通过神经—肌肉接头（又称突触）间的化学传递才能引起骨骼肌的有效收缩而完成各种自主运动。

骨骼肌由许多纵向排列的肌纤维聚集而成。肌纤维（肌细胞）为多核细胞，外被肌膜，内含肌浆，细胞核位于肌膜下。肌浆中有纵向排列的纵管和肌原纤维，以及线粒体、溶酶体、糖原、脂滴等。肌膜每隔一定距离向内凹陷，穿行于肌原纤维之间，形成横管。后者与纵管交接处略扩大，称为终池，该池内含有钙离子。肌原纤维由许多纵行排列的粗、细肌丝组成，粗肌丝含肌球蛋白（myosin），细肌丝含肌动蛋白（actin）。前者固定于肌节的暗带（A带），后者一端固定于Z线，另一端伸向暗带。Z线两侧仅含细肌丝，称为明带（I带）。两条Z线之间称为一个肌节。在静息状态下，细肌丝的两端相距较远；当收缩状态时，Z线两侧的细肌丝向暗带滑动，细肌丝的两端接近或结合使肌节缩短。

骨骼肌受运动神经支配。一个运动神经原支配的肌纤维范围称为一个运动单位。一个运动神经原的轴突可分出数十至数千分支分别与所支配的肌纤维形成突触。突触前膜（神经末梢）和突触后膜（肌膜）间形成突触间隙。神经末梢不被髓鞘，略显膨大，内含许多突触囊泡，囊泡中贮满乙酰胆碱（ACh）；突触后膜则形成许多皱褶形凹陷，每个皱褶的隆起部存在许多乙酰胆碱受体（AChR）。

神经肌肉接头的传递过程是电学和化学传递相结合的复杂过程。它包括电冲动从神经轴突传到神经末梢，钙离子内流使突触囊泡按全或无定律将ACh释放入突触间隙。约1/3ACh分子弥散到突触后膜与AChR结合，产生终板电位，当达到一定幅度时可引起肌纤维的动作电位，并沿肌膜进入横管系统扩散至整个肌纤维，使肌肉收缩。另1/3ACh分子被突触间隙中的胆碱酯酶破坏而灭活，其余1/3的ACh分子则被突触前膜重新摄取，准备另一次释放。

肌肉收缩和舒张所需能源来自三磷酸腺苷（ATP），由线粒体的氧化代谢过程所提供。组织化学染色可将肌纤维分为Ⅰ、Ⅱ两型，前者富于氧化活动而后者富于糖酵解活动。

肌病的临床表现可归纳为以下几方面。

肌无力　是肌病的最常见症状。早期肌无力常出现在持久、用力活动时，如跑步速度减慢或走路时间不如正常时持久等。以后则影响日常活动，如操持家务、提物上楼等。最后则丧失生活自理能力、被迫卧床。如眼外肌受累则表现上睑下垂、视物成双；如咬肌和咽喉肌受累则表现为咀嚼无力、吞咽困难、饮水呛咳、构音困难；呼吸肌受累则表现呼吸困难。肩胛带肌肉无力表现为举臂困难、不能梳头；骨盆带肌肉无力则蹲位起立及上楼困难等等。肌病的肌无力常以近端为主，而且往往呈对称性分布。肌无力起病快慢，进展速度、是否呈发作性对不同肌病的诊断和鉴别诊断有较大价值。如起病隐袭、进展缓慢常见于肌肉变性病，如进行性肌营养不良；起病急性或亚急性，数周内症状达高峰，常见于多发性肌炎；如肌无力呈发作性，数小时或数日内完全缓解则为周期性瘫痪。

易疲劳性　所有的肌病在重复活动后均易于疲劳，但某些肌病的易疲劳性对诊断有特征性意义。如重症肌无力的肌无力往往在早晨醒来时症状轻，重复活动后症状加重，故有“晨轻暮重”的特点。又如线粒体肌病，稍活动后即感极度疲劳，休息状态下症状缓解。

肌痛和触痛　常见于感染性肌病，如多发性肌炎和皮肌炎；代谢性肌病，如糖原贮积病第Ⅴ型麦卡德尔（McArdle）病，线粒体肌病因活动时乳酸堆积而疼痛。

肌肉萎缩　随着病情的进展，往往出现受累肌群的肌肉萎缩，其分布多以近端为主，且呈对称性。肌病的肌萎缩往往不伴有肌束颤动。

肌肉肥大　由于肌纤维进行性萎缩，其周围的结缔组织和脂肪逐渐填充，表面显示肌容积增大，触之坚硬，失去正常肌肉的弹性，称为假性肥大，见于进行性肌营养不良。

肌强直 病态肌肉在随意收缩或物理刺激而收缩后，不易立即松弛，称为肌强直，肌电图可显示肌强直电位。见于肌强直性营养不良和先天性肌强直。

神经系统客观检查常可发现以下体征：

肌张力低下 是肌病的特点之一，常伴有肌萎缩。但下运动神经元疾病和小脑疾病亦表现肌张力低下，故肌张力低下对肌病的诊断并无特征性意义。但婴儿期的某些肌病如先天性肌弛缓、糖原贮积病等表现明显的肌张力低下，即所谓的"软婴儿"综合征。

腱反射低下 肌病多表现腱反射低下，晚期腱反射可消失。

神经源性疾病与肌源性疾病（肌病）的鉴别 两者的临床特征均为肌无力和肌萎缩，且往往呈对称性分布，进行性加重。一般而言前者的肌无力和萎缩常以四肢远端明显（但也有例外，如少年型近端型脊肌萎缩症则以近端明显），而在慢性进展过程中常出现肌束颤动；后者的肌无力和萎缩常以近端明显，肌束颤动罕见。但临床表现常不典型，尚需借助一系列的实验室检查才能作出最后诊断。

血清心肌酶谱的检测 其中以肌酸激酶（CK）的测定对肌病的诊断价值较大。当肌纤维坏死或再生活跃时，CK水平上升，且与坏死和再生程度呈正比。在神经原性肌萎缩时CK一般正常，当疾病进展较快时可中度增高；而在肌原性肌萎缩时，如假肥大型肌营养不良症和多发性肌炎急性期，CK可明显上升。血肌红蛋白的水平在肌纤维坏死时也可升高。

肌电图的检查 肌电图对肌病的诊断有很大价值。如出现运动单位时限缩短、波幅降低、短时限多相电位增加、病理干扰相或运动单位范围缩小，则提示肌原性损害；如出现运动单位时限延长、波幅增高、电位同步或重收缩时运动单位数量减少，则提示神经原性损害。此外，在肌病时肌电图的改变范围远比临床发现的肌无力和肌萎缩的范围更为广泛，因此，肌电图尚可发现一些亚临床病变。肌电图尚可指导肌肉活检的取材部位，可提高病理诊断的可靠性。而且，肌电图可重复检查，故尚可作为判断疗效的指标之一。应用单纤维肌电图和神经重复频率刺激尚可检出神经肌肉接头处的病变。近年来应用肌电图扫描技术可观察一个运动单位所支配的肌纤维不同层面的损伤情况。

肌组织活检 肌组织活检（简称肌活检）在肌病的诊断中占有至关重要的地位。例如某些代谢性肌病如线粒体肌病，糖原贮积病等，先天性肌病如杆状体肌病，以及包涵体肌炎等等，必需依靠肌活检才能作出诊断。肌活检可作下列检查：①冰冻切片，组织化学染色和石腊切片，免疫组化染色可供光学显微镜检查。②超薄切片、铅铀双染色供电子显微镜检查。③分离新鲜线粒体可测定线粒体呼吸、呼吸速度及在代谢过程中的一系列酶的活性。④提取线粒体DNA（mtDNA）可检测mtDNA的突变和遗传缺陷。

在肌原性疾病中，肌纤维大小不一，萎缩纤维和代偿性肥大的纤维常相嵌存在，常见病变为核内移、颗粒变性、絮状变性、空泡变性、吞噬现象，以至坏死、退变。在慢性病变中可见脂肪和结缔组织高度增生。在炎性疾病中可见炎细胞浸润。而在神经原性疾病中，肌纤维因失神经支配而发生萎缩，活检标本冰冻切片，组织化学染色，早期可见散在的萎缩纤维（成角纤维），稍后可见相同类型的肌纤维呈群组化分布，ATP酶染色时更为明显。这是因为病变肌纤维由邻近运动单位发生侧支芽生代偿的结果。晚期可见肌纤维严重萎缩和结缔组织增生。

以上实验室检查结果应该结合临床进行综合分析才能得出正确诊断。

肌病的分类 关于肌病的分类意见很不统一。最早由世界神经病学联合会（WFN）于1968年公布，于1981年又作了修订。该分类尚包括周围神经疾病，比较全面，但其中重复的条目太多，而且不便于临床应用。我国中华神经精神科学会神经肌病学组根据我国情况，制订了肌病的分类草案，将肌病分为肌原性疾病和神经-肌肉传递障碍两大类，于1987年发表于《中华神经精神科杂志》。中国的分类较简便，主要类型均包括在内，亦便于临床应用。

第二节 进行性肌营养不良

本组疾病为原发性肌肉变性病，与遗传因素有关，大多有家族史。临床特征为缓慢进行性加重的对称性肌无力、肌肉萎缩，个别类型尚有心肌受累。根据遗传方式、发病年龄、萎缩肌肉的分布、病程和预后，可分为不同的临床类型。

【病因与发病原理】

本组疾病虽均为遗传性疾病，但遗传方式各不相同。其中对假肥大型肌营养不良的病因学研究比较深入，近年来有了突破性的进展。早在80年代

初期已确认本病的基因位点在于 Xp21 上。以后的研究证明此基因所编码的蛋白系一种细胞骨架蛋白，称为抗肌萎缩蛋白（dystrophin，Dys），分布于骨骼肌和心肌的细胞膜上，起支架作用，可保护肌膜抵抗收缩时所产生的力量而不致受损。患者因基因缺陷而肌细胞内缺乏 Dys，造成功能缺失而发病。

【病理】

基本的肌肉病理变化包括肌纤维坏死和再生，肌膜核内移。随着疾病的进展，肌细胞大小差异不断增加。有的萎缩，有的代偿性增大，呈相嵌分布。肥大肌细胞横纹消失，光学显微镜下呈玻璃样变。坏死肌细胞出现空泡增多、絮状变性、颗粒变性和吞噬现象。肌细胞间质内大量脂肪和结缔组织增生。心肌也可有类似病变。假肥大型肌营养不良的肌活检标本用免疫组化染色可见抗肌萎缩蛋白大量缺失，对诊断有决定性意义。

【临床表现】

不同类型的临床表现均不相同。

一、假肥大型肌营养不良

由于抗肌萎缩蛋白空间结构变化和功能丧失的程度不同，本型又分为两种类型：

（一）杜兴（Duchenne）肌营养不良（DMD）

是我国最常见的 X 性连隐性遗传的肌病，发病率约为 1/3500 活男婴。女性为基因携带者。所生男孩约 50%发病，女孩患病者罕见。起病隐袭，多在 4 岁以前发病。肌无力自躯干和四肢近端开始，下肢重于上肢，表现为上楼及蹲位站立时困难，容易跌倒；进而腰椎前凸，因盆带肌无力而走路时向双侧摇摆，犹如鸭步。由仰卧起立时，患儿必须先翻身转为俯卧位，然后以双手支撑双足背、膝部等处顺次攀扶，方能直立，是为 Gowers 征，为本病的特征性表现（图 22-13-1）。肩胛带肌肉也同时受累，举臂无力。并因前锯肌和斜方肌无力，而不能固定肩胛内缘，使肩胛游离呈翼状竖立于背部，称“翼状肩胛”，当双臂前推时最为明显。以上症状逐渐加重，四肢近端出现肌肉萎缩，但90%左右患者同时伴有双腓肠肌假性肥大，但触之坚硬。因萎缩肌纤维周围均被脂肪和结缔组织充填，故体积增大而肌力减弱。假性肥大尚可见于咬肌、臀肌、三角肌、岗下肌等。多数患儿伴有心肌损害。随着病情进展，一般在 15 岁以前即不能独立行走而被迫卧床。晚期尚可累及面肌、肢体远端肌肉，甚至出现肌肉挛缩和骨骼变形，智能也逐渐衰退。多数在 25～30 岁以前死于呼吸道感染、心力衰竭或消耗性疾病。

肌电图检查为典型的肌原性损害。血清肌酸激酶（CK）和乳酸脱氢酶（LDH）水平可显著增高，醛缩酶和谷草转氨酶也可增高。尿中肌酸增加，肌酐减少。

DMD 的女性基因携带者也可见腓肠肌轻度假性肥大，肢体轻度力弱，血清 CK 水平可轻度升高。肌活检标本也可见萎缩纤维和肥大纤维相嵌存在，用免疫组化染色可见某些纤维存在 Dys，某些纤维则缺如。

（二）贝克尔（Becker）肌营养不良（BMD）

也是性连隐性遗传，但比 DMD 少见。其基因位点也在 Xp21 而造成 Dys 的缺失，本病与 DMD 的区别在于后者为 Dys 的严重缺失，而本病为局部缺失。因此本病较 DMD 良性。发病年龄平均 11 岁，病情进展缓慢，25～30 岁左右常不能行走，50～60 岁死亡，有的病例寿命更长。心肌受累的比例较 DMD 小。肌电图呈典型的肌原性改变，血清 CK 和 LDH 水平可显著增高。

二、Emery-Dreifuss 肌营养不良

系良性性连遗传病。发病年龄多在 10 岁以前，但也有青少年或成年发病。病情进展缓慢，常可存活至中年以上。本病开始累及双上肢及胸带肌肉，进而累及盆带肌及下肢远端肌肉。有时面肌也受累。同时出现肘部屈肌，颈部伸肌及腓肠肌挛缩，因此患者处于头部后仰位。本病不出现肌肉肥大或假性肥大。常合并严重的心肌病，伴心律紊乱、传导阻滞而造成猝死。血清 CK 水平可中度增高。女性基因携带者约 50%血清 CK 和肌电图异常。

三、面肩肱型肌营养不良

属常染色体显性遗传的肌肉病中最常见的类型，其突变基因可能位于第 4 号染色体上。虽不如 DMD 多见，但并非少见病。起病年龄常在儿童期和青年期，偶见成年发病。早期症状多为双上肢上举困难，不能梳头，同时出现表情肌无力、萎缩，以眼轮匝肌、颧部肌肉、口轮匝肌最明显，因此，临床表现为眼睑闭合无力，吹哨、鼓腮困难。有时口轮匝肌呈假性肥大而口唇显得增厚而微噘。而颞肌、咬肌、眼外肌和咽部肌肉常不受侵。以后病变逐渐延及肩胛带肌肉而出现“翼状肩胛”，和三角肌、肱二头肌、肱三头肌和胸大肌上半部。下肢胫

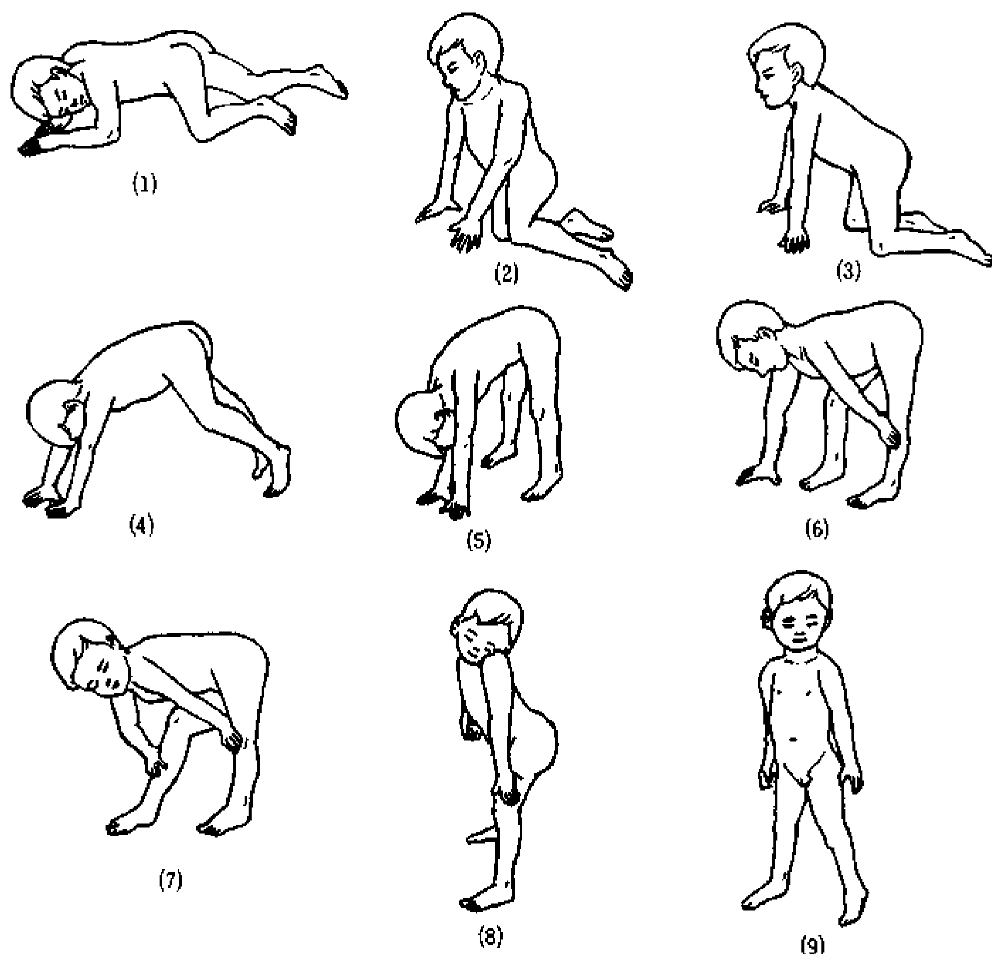


图 22-13-1 (1) ~ (9) 示进行性肌营养不良小儿从卧位至立位的动作步骤 (Gowers 征)

前肌也往往受累，偶可见腓肠肌假性肥大。病情进展缓慢，有时很长时间停止进展。心肌受累罕见，偶有报道心动过速、心肌肥大和心律失常者。智能正常。血清 CK 水平正常或仅轻度增高。

四、肢带型肌营养不良

属常染色体隐性遗传，散发病例并不少见。发病年龄多在 10～20 岁之间，发病年龄越晚，其病程进展越缓慢且较良性。首发症状通常为骨盆带肌肉萎缩，腰椎前凸，步态呈鸭步，下肢近端无力，上楼困难。以后发生肩胛带肌肉萎缩，抬臂困难，出现"翼状肩胛"。面肌一般不受侵，有时可伴有腓肠肌假性肥大。血清肌酶常显著增高，肌电图呈肌原性损害，心电图正常。病情进展缓慢，平均于发病后 20 年左右丧失行动能力。

五、眼咽型肌营养不良

属常染色体显性遗传、也有散发病例。本病的特点在于发病年龄多在 40 岁以后，而且病变仅限于双上睑下垂及吞咽困难。首发症状为上睑下垂和眼球运动障碍，双侧对称。以后逐步出现轻度面肌力弱，咬肌无力和萎缩，吞咽困难及构音不清。有少数家族出现肩胛带和骨盆带肌肉轻度力弱和萎缩。少数尸检报告脑干颅神经核团正常。血清 CK 水平正常或轻度升高，肌电图呈肌原性损害。

六、晚发型远端型肌营养不良

属常染色体显性遗传，起病于成年期。主要的临床表现为双手鱼际肌、前臂肌群及双下肢远端肌群的萎缩和无力，尤其是伸肌组肌萎缩明显。病情进展缓慢，迁延 10 余年以上，可影响生活自理。仅少数病例累及近端肌肉，颅神经所支配的肌肉不受影响。感觉系统及中枢神经系统均正常，不出现肌束颤动或疼痛。血清酶正常，肌电图显示肌原性损害，肌肉形态学提示典型的肌营养不良改变。本

病应与下运动神经元疾病鉴别。

七、肌强直性营养不良

本病是一种常染色体显性遗传疾病。除了表现为多组肌群的萎缩和肌强直外，尚有身体其他多系统受累，例如晶状体、皮肤、心脏、内分泌和生殖系统等。分子遗传学研究已证明本病的病变基因位于第19对染色体上（19q13.3）。典型的肌肉病理变化为细胞核内移，呈链状排列。肌细胞大小不一，呈相嵌分布。肌原纤维往往向一侧退缩而形成肌浆块。肌细胞坏死和再生并不突出。

发病多在30岁以后，进展缓慢。肌强直往往在肌萎缩之前数年或同时发生，主要影响手部动作、行走和进食。例如用力握拳后不能立即将手指伸直，需重复数次后才能立即放松；或用力闭眼后不能立即睁开，或开始咀嚼时不能张口等。用叩诊锤叩击四肢肌肉、躯干肌肉甚至舌肌时，可见局部肌球形成，持续数秒后才恢复原状。此点对诊断本病有重要价值。肌肉萎缩往往先累及手部和前臂肌肉，继而累及头面部肌肉，如上睑、颞肌、咬肌、面部诸肌、胸锁乳突肌等，尤其颞肌和咬肌萎缩最为明显。由于本病为多系统疾病，因此可出现多种临床症状，包括心脏传导阻滞、心律紊乱、秃发、白内障、性腺萎缩、颅骨内板增生、脑室扩大等等。有些病例晚期可有智能减退。

肌电图检查可见一次收缩后引起一系列动作电位，为典型的“肌强直放电”。后期为肌原性损害。治疗方面缺乏根本治疗，针对肌强直可口服苯妥英钠0.1g，每日3次；普鲁卡因酰胺1g，每日4次，或盐酸奎尼丁0.3g，每日3次。但有心脏传导阻滞者忌用奎宁和普鲁卡因酰胺。可试用钙离子通道阻滞剂。

【诊断与鉴别诊断】

根据临床表现和遗传方式，加上肌电图、肌肉病理检查一般均能作出诊断。但应与下列疾病鉴别。

（一）少年型近端型脊髓性肌萎缩症（Kugelberg-Welander进行性肌萎缩）

属常染色体显性和隐性遗传。青少年起病，主要表现为四肢近端肌萎缩，对称性分布，貌似肌病，但有肌束震颤，肌电图为神经原性损害，肌肉病理为群组性萎缩，符合失神经支配，因此可予鉴别。

（二）慢性多发性肌炎

无遗传病史，病情进展较急性多发性肌炎缓慢。血清肌酶正常或轻度升高，肌肉病理改变符合肌炎的表现，而且皮质类固醇的治疗效果较好，此点可资鉴别。

【治疗】

迄今为止尚无特效治疗，以一般支持疗法为主。患者尽可能从事日常活动，但应避免过度劳累，防止继发感染。

【预防】

从优生学角度出发，对假肥大型肌营养不良应尽早检出病变基因携带者。对已怀孕的基因携带者可用DNA探针进行产前检查，如发现胎儿为DMD或BMD，则应早期进行人工流产，可防止病儿的出生。

第三节 肌细胞膜兴奋性异常的肌病

一、非营养不良性肌强直

（一）先天性肌强直

本病又名Thomsen病，因其本人（丹麦国的医生）即患有本病，其家族四代成员中有20名患者，故于1876年首先对本病作了详细描述。

【病因和发病原理】

由于本病肌肉标本缺乏形态学改变而肌电图上却表现持续的肌强直电位，因此认为本病的发病机理有可能在于肌细胞内膜或肌细胞其他传导系统发生障碍。近年来一些研究资料提示，肌膜上存在不同的离子通道，调节肌纤维的舒缩功能。在先天性肌强直中，肌纤维重复放电而氯离子通道的数目明显减少。由于氯离子传导的下降有可能是造成肌强直纤维电兴奋性不稳定的重要因素，因而导致肌纤维的持续收缩。K^+的动力学改变也可能起一定作用。有报道某些降低胆固醇的物质，如二氮胆甾醇（azacosterol）可诱发正常肌纤维发生肌强直，也能诱发白内障，这些实验曾被推测为改变了肌膜的阻力而且降低了氯离子的传导。某些抗心律失常的药物，如奎尼丁、普鲁卡因酰胺和钙制剂等也能缩短肌强直的持续时间，这些药物已确认为作用在内膜和内质网上。迄今为止，认为本病的发病主要由于肌膜的离子传导兴奋性异常引起。

【临床表现】

本病系常染色体显性或隐性遗传病。发病年龄为婴儿或儿童期，首发症状常常从双下肢开始，逐渐延及躯干、双上肢以及面部肌肉。受累肌肉不但不萎缩，反而肥大。表面上看来全身肌肉酷似运动员。最突出的症状为一旦用力使某组肌群收缩后即发生强直性痉挛，不能立即放松，和肌强直性营养不良相似。反复活动后则症状缓解。痉挛肌肉一般不痛，但持久活动后也可出现疼痛。下肢症状往往比较突出，当患者起步行走或起跑时常因下肢肌肉痉挛不能迈步而跌倒。一些轻微活动如眨眼动作或引腱反射动作一般不致引起肌强直。但用力活动如哭泣或打喷嚏后双眼不能立即睁开。如患者较长时间保持沉默，一旦说话将会发生构音不清甚至不能说话。在夜间醒来时必须先活动下肢，使肌肉放松后才能下床。在寒冷环境中甚至不能上楼。一次肌强直放松后仍不能避免下一次重复运动或另一组肌肉用力收缩后的强直发作。平滑肌和心肌不受侵犯。用叩诊锤叩打四肢或躯干肌肉甚至叩击舌肌，可引出局部肌肉持续收缩，称为“肌球”，数秒钟后才能消失。用感应电刺激肌肉运动点同样可引起局部肌肉的持续收缩达数秒之久。

本病进展缓慢，到中年后往往保持稳定。有作者指出，多数先天性肌强直患者最终将转变为肌强直性营养不良，但不致发生睾丸萎缩、白内障、前额秃发和心肌损害。

【特殊检查】

肌电图在用力收缩时可见典型的肌强直电位。严重时在静止状态下也可出现低波幅的细小动作电位持续存在。

【诊断与鉴别诊断】

本病在婴儿出生时已有特征性表现，例如婴儿啼哭后双眼睁开极缓慢，或打喷嚏后双眼也不能立即睁开。这些症状应引起医务人员及家属的注意。如开始学走路时不能立即迈步而发生下肢肌肉强直等等，再结合叩击肌肉后出现“肌球”及肌电图出现“强直电位”等对本病的诊断并无困难。但应与甲状腺功能低下性肌病鉴别。后者在肌电图上可出现高频率的“假性肌强直电位”，但决无肌强直发作，叩击肌肉后不出现“肌球”，而局部粘液水肿明显，可检查甲状腺功能予以鉴别。当疾病晚期出现轻度肌萎缩时，临床上易与肌强直性营养不良混淆，但本病并不并发其他系统的功能异常可资鉴别。

【治疗】

本病无根本治疗方法，对症治疗同肌强直性营养不良。

（二）先天性副肌强直

本病的特点为肌强直发作常伴有肌无力，尤其在寒冷环境中容易发病。但也有报告在温暖环境中发病者。全身肌肉均可受累，当身体某一部分暴露在寒冷环境中也可仅发生局部肌强直。如将上肢和手浸泡在冰水中则可诱发肌强直和无力，虽然全身温度已恢复正常，但肌强直可持续数小时才缓解。多数作者认为本病和高血钾型周期性瘫痪中的无动力型的发病机理相似，两者血清钾水平常常高于正常范围；如口服氯化钾使血钾水平高于 7mEq/L 时可诱发肌强直及无力。发作时血钙水平降低。研究证明肌强直及无力是由于肌细胞内膜的温度依赖性的钠离子传导障碍引起。当肌肉受寒冷刺激后，局部肌电图的复合肌动作电位消失，此点可与高钾型周期性瘫痪的无动力型相鉴别。

本病的治疗均为对症治疗。如发作严重，可静脉注射 10%葡萄糖酸钙 10～20ml。如数分钟后效果不显可静脉点滴葡萄糖及胰岛素，也可试用双氢氯噻嗪。持续应用利尿剂如双氢氯噻嗪 0.5g/d，保持血钾低于 5mEq/L 可预防发作。乙酰唑胺等碳酸酐酶抑制剂也有一定疗效。如肌强直症状特别突出则可应用盐酸奎尼丁或普鲁卡因酰胺等药物，但对心脏传导阻滞者禁用。

二、周期性瘫痪

周期性瘫痪是以反复发作的骨骼肌弛缓性瘫痪为特征的一组疾病，发作时大都伴有血清钾含量的改变。按血清钾的水平可将本病分为三种类型：低钾型、高钾型和正常钾型周期性瘫痪。临床上以低钾型者最常见，其中有部分病例合并甲状腺功能亢进，称为甲亢性周期性瘫痪。本节重点描述低钾型周期性瘫痪。

【病因和发病原理】

低钾型周期性瘫痪为常染色体显性遗传性疾病，故又称为家族性低钾型周期性瘫痪，而我国则以散发者多见。于饱餐休息中或激烈活动后休息中最易发作。此时葡萄糖进入肝脏和肌细胞内合成糖原，因代谢需要也带入钾离子，使血液中含钾量略有降低。

钾离子浓度在肌膜的两侧只有维持正常比例时，肌膜才能维持正常的静止电位，才能为 ACh 的去极化产生正常的反应。而在患者中，肌细胞内膜经常处于轻度去极化状态，而且很不稳定，电位稍有变化即产生钠离子在膜上的通路受阻，从而不

能传播。在疾病发作期间病肌对一切电刺激均不起反应，处于瘫痪状态。

【病理】

主要变化为肌浆网的空泡化。肌原纤维被圆形或卵圆形空泡分隔，空泡内含透明的液体及少数糖原颗粒。电镜下可见空泡由肌浆网和横管系统扩张形成。在发作间期，不论是低钾型或高钾型，均可见钠含量增高和钾含量降低；在发作期水分进入肌细胞进一步引起钠和钙增加，这些改变与瘫痪的发生有关。

【临床表现】

多在青少年期发病，男性多于女性，随年龄增长而发作次数减少。诱发因素包括过度劳累，饱餐，寒冷、焦虑等。一般多在饱餐后睡眠中发病，肌无力常由双下肢开始，后延及双上肢，双侧对称，以近端较重。神志清楚、呼吸、吞咽、咀嚼、发音、眼球活动常不受影响，但严重病例也可累及呼吸肌甚至造成死亡。膀胱直肠括约肌功能正常。部分病例发作时心率缓慢，室性早搏，血压上升等。发作一般持续6～24小时，有时长达一周以上。发病前可有肢体疼痛、感觉异常、口渴、多汗、少尿、潮红、嗜睡、恶心等。肌无力恢复时往往瘫痪最早的肌肉先恢复。发作间期一切正常。发作频率不等，一般数周或数月一次，个别病例每天均有发作，也有数年一次甚至终生仅发作一次者。

甲亢性周期性瘫痪属低钾型，日本人和中国人群中多见，男性居多。本病的发作与甲亢的严重程度并无相关性。在家族性低钾型周期性瘫痪的病例中并不因为合并甲亢而影响瘫痪发作的频度和严重度。其临床表现和单纯低钾型者类同，但心律失常者略多。

发作期血清钾往往低于3.5mmol/L，最低可达1～2mmol/L。心电图可呈典型的低钾性改变，U波出现，P-R间期、Q-T间期延长，S-T段下降等。

【诊断与鉴别诊断】

根据上述的发作过程，临床征象和实验室检查，有家族史者更不难诊断。对散发病例除甲亢外，尚须排除其他疾病中可能反复引致血钾降低者，例如原发性醛固酮增多症，肾小管碱中毒，应用噻嗪类利尿剂，皮质类固醇剂等。此类继发性周期性瘫痪的血钾变化比较明显，尿中排钾量增加或正常。为鉴别单纯性低钾型周期性瘫痪与甲亢性周期性瘫痪，除检查甲状腺功能外，尚可用肾上腺素试验。将肾上腺素10μg在5分钟内注入肱动脉，同时以表皮电极记录同侧手部小肌肉由电刺激尺神经所诱发的动作电位。注射后10分钟内电位波幅下降30%以上者为阳性，证实为原发性低钾型病例。甲亢性者偶亦阳性，但仅在瘫痪发作时呈现。

在我国四川地区由于钡中毒所致的肌肉瘫痪，称为“痹病”。急性钡中毒时可有四肢瘫痪，眼睑下垂，发音及吞咽困难，常为工业中毒。在有可能长期接触钡的地区应考虑到本病的可能。

【防治】

发作时10%氯化钾或10%枸橼酸钾40～50ml顿服，24小时内再分次口服，总量为10g。如仍不愈，可继续服用10%氯化钾或10%枸橼酸钾30～60ml/d，直到好转。对甲亢性周期性瘫痪应积极治疗甲亢，可预防发作。

平时应少食多餐，忌高碳水化合物饮食，并限制钠盐。避免过饱、受寒、饮酒、过劳等激发因素。发作频繁者可口服10%氯化钾或10%枸橼酸钾10ml，每日三次，或口服乙酰唑胺250mg，每日4次及（或）螺旋内酯固醇（微粒）200mg，每日2次。

【高钾型周期性瘫痪】

较为少见，基本上限于北欧国家。本病为常染色体显性遗传，病变基因位于第17号染色体。发病多在10岁左右，男女相等。饥饿、寒冷、激烈运动和钾的摄入可以诱发。发作时钾离子逸出肌纤维，产生血钾和尿钾偏高和内膜去极化。肌肉力弱常从下肢开始，随后累及躯干、上肢，严重者可累及颈肌和眼外肌。发作持续时间短暂，约30～60分钟左右。若加强运动可促使力弱或瘫痪加速恢复，但一旦休息后瘫痪又可复发。部分病例伴有手肌、舌肌出现肌强直发作，有的仅在肌电图检查时出现肌强直电位。肢体放入冷水中易出现肌肉僵硬，故本病又称肌强直性周期性瘫痪。发作时血清钾高于正常水平。对可疑病例可令其服钾盐使血清钾达7mmol/L时，对正常人无影响，但对本病患者必然诱发瘫痪。发作时血钙水平也降低，心电图呈高钾性改变。病理变化同低血钾型。诊断应与醛固酮缺乏症、肾功能不全、肾上腺皮质功能低下和药物性高血钾引起的瘫痪相鉴别。发作时一般不需治疗。病情严重者可静脉注射10%葡萄糖酸钙10～20ml，或10%葡萄糖500ml加胰岛素10～20μ静脉滴入。为预防发作可给予高碳水化合物饮食，勿过度劳累、避免寒冷刺激。也可口服乙酰唑胺、双氢氯噻嗪等药物帮助排钾。

【正常钾型周期性瘫痪】

又称钠反应性正常血钾型周期性瘫痪，为常染

色体显性遗传。本病罕见，多在 10 岁以前发病。常于夜间或清晨醒来时发现四肢或部分肌瘫痪，甚至发音不清，呼吸困难等。发作持续时间延长，一般在 10 天以上。发作时可伴轻度感觉障碍。本病患者常极度嗜盐、限制食盐摄入或补钾可诱发。血清钾水平正常。发作时大量生理盐水静脉滴入可使瘫痪恢复。

第四节　炎症性肌病

一、多发性肌炎

多发性肌炎是一组以许多骨骼肌的间质性炎变和肌纤维变性为特征的综合征。如病变局限于肌肉则称为多发性肌炎；如病变同时累及皮肤则称为皮肌炎。有时和其他结缔组织病重叠发生，如同时伴有类风湿性关节炎、风湿热、红斑狼疮、硬皮病或混合性结缔组织病。

【病因与发病原理】

有不少迹象表明本病与自身免疫有关，例如可伴发其他自身免疫病等。近年来免疫病理学的研究表明多发性肌炎和皮肌炎的自身免疫特征有所不同。前者在肌内衣的炎性渗出液中包括大量 T 细胞和 T 阳性细胞而 B 细胞很少；后者极少肌纤维有类似损害，而在小血管壁上有 IgG、IgM 和补体 C_3 免疫复合物的沉积，受侵部位 B 细胞的比例明显高于多发性肌炎。因此认为多发性肌炎的损害由 T 细胞介导；而皮肌炎主要为体液免疫机制。但有关本病的病因学研究尚未得出肯定的结论。

【病理】

最突出的改变为肌纤维退变伴肌内衣和细胞膜淋巴细胞和单核细胞浸润，浆细胞和中性白细胞较少，同时可见新生的肌纤维。皮肌炎的肌肉病理改变以束周肌纤维萎缩为特征，炎细胞浸润主要在肌束膜的结缔组织。

【临床表现】

呈亚急性起病，发病年龄不限，男女比例相似。病前可有低热或感染。首发症状通常为四肢近端无力，往往从盆带肌开始逐渐累及肩带肌肉，仅有 5%的患者伴有肌肉疼痛或压痛。咽喉肌受累可发生吞咽困难；颈肌受累常见，可出现抬头困难，也可累及呼吸肌。眼外肌一般不受侵。少数患者出现心肌受累的症状。疾病进展数周至数月时可出现肌萎缩，腱反射一般不减低。

皮肌炎在儿童的发病率和成人相仿，女性多于男性。皮炎可在肌炎前出现，或伴随出现。典型改变包括眶周、口角、颧部、颈部、前胸、肢体外侧、指节伸侧和指甲周围的红斑和水肿，尤其常见的是上睑呈淡紫色红斑和水肿。后期呈现脱屑、色素沉积和硬结。肌肉症状同多发性肌炎。值得注意的是：如果 40 岁以上发生肌炎，尤其是皮肌炎者应高度怀疑有潜在的恶性肿瘤，应积极寻找原发的肿瘤病灶。有时在数月或数年后才被发现，故应定期进行随访。

【实验室检查】

急性期血沉增快，血清 CPK 增高明显，同时免疫球蛋白增高，1/3 患者类风湿因子及抗核抗体阳性。24 小时尿肌酸排出量增加，可作为疾病活动期的指标。肌电图可见典型的肌原性损害。

【诊断】

根据疾病主要侵及骨骼肌，以四肢近端力弱为主，常伴有颈肌力弱，无客观感觉缺失，再结合肌电图及实验室检查一般不难诊断，但应注意是否合并其他结缔组织病。对 40 岁以上患者应除外并发恶性肿瘤。

【治疗】

以皮质类固醇激素为主，常用口服剂量为强的松30～60mg/d。也可用大剂量甲基强的松龙480～1000mg/d 静脉滴注，3～5 天后逐渐减量到口服维持量，再继续服用 2～3 年，如病情不再活动则可逐渐停服。如对激素无效者可用其他免疫抑制剂。个别病例进展迅速影响呼吸功能者用血浆置换疗法及其他免疫抑制剂。

二、包涵体肌炎

包涵体肌炎这一命名首先由 Yunis 和 Samaha（1971）提出，其临床特征类似慢性多发性肌炎，组织形态学显示肌细胞内空泡形成及核内和胞浆内纤维状包涵体，此后陆续有文献报道。迄今为止，世界文献已有 200 余例记载，包括部分家族病例，但我国尚未见报道。

【病因与发病原理】

尚未完全阐明。有作者认为与病毒感染有关，有的则认为与免疫功能异常有关。

【病理】

肌活检标本冰冻切片组织化学染色，每例均可见典型的空泡形成，单个或多个，直径约 2～25μm，位于细胞中央或膜下，空泡周围有嗜碱性颗粒包绕。胞浆内可见嗜伊红性包涵体，通常位于空泡附近。偶可见核增大，内含均质的嗜伊红物质

位于核膜边缘，取代了染色质的位置。此外，尚可见坏死、新生肌纤维，肌内衣可见炎细胞浸润，多为单核细胞，有时有浆细胞。近期研究发现这些包涵体可被刚果红染色，而且对泛素有免疫反应。电镜下显示核内或胞浆内包涵体均为细丝状结构。

【临床表现】

本病的发病年龄为16～81岁，约半数以上为50～70岁。男女之比为3:1。病程可长达数十年之久。起病隐袭，呈进行性加重。主要表现为四肢力弱，伴有肌萎缩，通常为对称性分布，以近端为重，而且绝大多数由下肢开始，下肢症状重于上肢。少数病例可累及肩胛带、颈部和面部肌肉。眼外肌一般不受侵，脊柱旁肌肉、呼吸肌和腹部肌肉也可受侵。在疾病早期或在疾病进展期可出现暂时的肌痛。部分病例有吞咽困难，也有报道有心肌损害。早期腱反射活跃、后期则减弱。一般无感觉障碍，但有些病例可合并周围神经损害则可出现周围型感觉减退。

【实验室检查】

血清CK水平多正常，可轻度升高，血沉正常或轻度升高。血清自身免疫指标常无阳性发现。

【特殊检查】

肌电图的典型所见为运动单位电位时限缩短及多相电位比例增高，出现纤颤电位及正相波。约1/3病例可同时见到长时限、高波幅的运动单位电位和短时限的电位混杂一起，这一现象对本病的诊断有一定价值。神经传导速度多数正常。不同部位的肌电图可有不同表现，例如近端肌肉为肌原性改变，而远端肌肉为神经原性改变。

【诊断与鉴别诊断】

本病的诊断主要依靠肌活检的形态学检查，但必需结合临床表现。因为形态学表现的空泡、胞浆内包涵体及细胞浸润均非本病所特有，也可见于多发性肌炎等其他肌病。鉴别诊断应除外慢性多发性肌炎，后者形态学改变和本病不同，而且对皮质激素的治疗反应较好。

【治疗】

本病尚无特效治疗。皮质激素免疫抑制剂对绝大多数病例无明显效果。一般采用支持疗法。

第五节 代谢性肌病

一、糖原累积病

糖原累积病是因先天性糖原代谢障碍而引起的一组疾病，是罕见病。多数病例由于缺乏糖原分解酶而导致糖原在溶酶体内贮积，造成细胞代谢功能缺陷。根据不同种类的酶缺陷，目前本组疾病的分类已达10余种。据报道，以肝脏、心肌和骨骼肌最常受累，约半数病人以慢性进行性肌病为主要临床表现。其中尤以α-1，4-葡糖苷酶（麦芽糖酶）和肌磷酸化酶缺乏造成的肌病相对常见。

（一）Pompe病

本病为糖原累积病第Ⅱ型，由酸性麦芽糖酶缺陷造成。

【病因和发病原理】

麦芽糖酶分为酸性和中性两种，能分解α-1，4-糖苷键和α-1，6糖苷键而使葡萄糖分子游离。本病因溶酶体内缺乏酸性麦芽糖酶而不能分解糖原而使糖原沉积于溶酶体内，使溶酶体增生、破坏，造成细胞功能缺陷。异常基因定位于17q2上。

【病理】

病理改变以婴儿型最严重。肌活检标本中可见肌浆空泡化，PAS染色显示糖原增多。如用酒精固定的标本可染出贮积的糖原，可超过正常的4～5倍。电镜下可见溶酶体中充满糖原颗粒，溶酶体增生、破坏。肌原纤维也可破坏和退变。糖原沉积以Ⅰ型纤维严重。尸检可见骨骼肌、心肌、肝脏、及脊髓和脑的神经细胞内大量糖原贮积。

【临床表现】

为常染色体隐性遗传，也可散发。临床上可分婴儿型、儿童型和成年型。

婴儿型　本型较恶性。起病于生后1～6个月。首发症状为呼吸困难和紫绀，骨骼肌张力低下、无力，酷似婴儿型脊髓性肌萎缩。体检可见巨舌，肝脏可轻度肿大，心脏扩大不明显。本病进展迅速，常于数月内死亡。

儿童型　常在1岁以后发病，开始行走的时间晚于正常儿童。肩带和盆带肌和躯干肌缓慢进行性力弱，走路姿势呈鸭步，足尖着地，常伴腓肠肌肥大，貌似DMD。舌肌、心脏、肝脏受累均轻于婴儿型。存活时间可达20年以上，多死于呼吸衰竭。

成年型　比较良性。以四肢近端及躯干肌受累为主，肌无力呈缓慢进行性加重，心肌和肝脏多不受累。存活时间较长，常死于呼吸衰竭。

【特殊检查】

肌电图显示肌原性损害，可见纤颤电位及肌强直电位。神经传导速度正常。肌活检所见如上述。

【诊断和鉴别诊断】

本病诊断以临床表现、肌活检所见以及肌肉中

酸性麦芽糖酶减少为依据。婴儿型患者的所有组织，包括白细胞、成纤维细胞和尿内酸性麦芽糖酶均缺乏，中性麦芽糖酶也缺乏，因此症状最严重。儿童型在肌肉、心脏、肝脏和白细胞内酸性麦芽糖酶下降，成年型只在肌肉、肝脏内酸性麦芽糖酶下降，而中性麦芽糖酶活性存在，可代偿部分功能，因此临床症状较轻。可据此来鉴别本病的不同类型。

与其他肌病的鉴别主要依靠肌活检，本病可见大量糖原堆积及溶酶体增生和破坏，可资鉴别。

【治疗】

从细菌中提取α-酸性麦芽糖酶作成制剂肌肉注射，虽可提高白细胞和（或）肝细胞内酸性麦芽糖酶活性，但肌肉内无明显改变，对症状无何改善。

【预防】

最根本的控制办法是检测基因携带者，作产前检查，如肌肉内酸性麦芽糖酶活性下降则证明是基因携带者。如怀孕则在妊娠14～16周作宫内穿刺和羊水细胞培养，测定其酸性麦芽糖酶活性，若发现活性降低则应中止妊娠。

（二）McArdle病

本病为糖原累积病第Ⅴ型。由磷酸化酶缺陷造成。

【病因和发病原理】

磷酸化酶是糖原在水解过程中最重要的酶，它分解1，4糖苷键，生成自由葡萄糖分子。磷酸化酶分布于骨骼肌、肝脏、肾脏等其他组织，但本病仅限于骨骼肌内磷酸化酶缺乏，造成糖原在肌细胞内堆积而发病。

【病理】

光镜下肌活检标本的特征性改变为肌膜下大的空泡形成，PAS染色呈阳性反应，提示空泡内贮积大量糖原颗粒；组织化学染色显示磷酸化酶不着色，或活性降低。此外尚可见肌纤维肿胀、变性和局灶坏死。电镜下可见大量糖原颗粒堆积于肌膜下及肌原纤维间，肌原纤维被糖原推挤，但本身结构正常。

【临床表现】

起病年龄不一，可由儿童至成年发病。首发症状为活动后四肢肌肉力弱、僵硬和疼痛。在休息状态下，肌肉的收缩和放松正常，但在剧烈活动后，尤其在缺血条件下，肌纤维缩短而不能放松，发生肌痉挛。以上现象往往持续数分钟至数小时不等。受累肌肉除四肢骨骼肌外，偶可累及咀嚼肌、咽肌等。如继续进行轻度活动，患者感到进行性疲劳和无力，数分钟后上述症状减轻或消失，称为继减现象或“二阵风”（“second-wind”）现象。产生继减现象的原因是因为病人为调整肌肉代谢而心搏出量增加，动员体内自由脂肪酸氧化提供肌肉能量，因而症状减轻。部分病例可出现肌肉假性肥大，触之坚硬，因糖原累积所致。晚期可见肌萎缩。此外，部分病人有心动过速、呼吸困难，可能由于心肌糖原代谢障碍引起。

【实验室检查和特殊检查】

血清CK和LDH正常或轻度至中度升高。剧烈运动后部分病人可出现肌红蛋白尿。40～50岁后发病者极少出现肌红蛋白尿。肌电图在肌肉放松时呈正常电位。前臂缺血运动试验时肌电图呈电静息。重复神经电刺激显示诱发电位波幅递减。前臂缺血运动试验测血乳酸水平，正常人在运动后血乳酸水平应升高3～5倍，但本病运动后血乳酸水平不增高。

【诊断与鉴别诊断】

本病的诊断最主要是根据临床表现，即剧烈运动后肌痉挛及疼痛，继续运动后出现继减现象，再结合肌活检磷酸化酶缺陷及镜下糖原堆积，不难作出诊断。但应与Tarui病鉴别，后者由于磷酸果糖激酶缺陷引起，因磷酸果糖激酶缺陷干扰了葡萄糖-6-磷酸转化为葡萄糖-1-磷酸，这种缺陷也可存在于红细胞内。临床症状相同，肌活检标本组织化学染色可显示磷酸果糖激酶缺乏。

其他，应与神经性肌强直发生的痛性肌痉挛鉴别。后者常有肌纤维颤搐，过度出汗，甚至在休息时亦出现肌纤维颤动和肌痉挛，服用苯妥英钠、卡马西平和普鲁卡因酰胺等可使症状缓解。肌活检组化染色正常。

【治疗】

迄今为止尚无根本治疗方法。在运动前可试服葡萄糖、果糖、乳糖可防止症状发生。

二、线粒体肌病和脑肌病

本组疾病是指原发性线粒体代谢功能障碍而导致的多系统疾病。部分病例符合母系遗传规律，部分为散发。

【病因和发病机制】

线粒体为生活细胞内提供能量（ATP）的细胞器。如果线粒体DNA（mt DNA）发生突变（片段缺失或点突变），则不能编码线粒体在氧化代谢过程中所必需的酶或载体，因此糖原和脂肪酸等底物不能进入线粒体，或不能被充分利用，最终不能产

生足够的 ATP 而导致细胞功能减退甚至坏死，临床上将表现复杂多样的症状分为几个类型。如病变以侵犯骨骼肌为主，则称为线粒体肌病；如病变同时累及中枢神经系统，则称为线粒体脑肌病。

【临床表现】

根据临床表现可分为以下几种类型。

（一）线粒体肌病

以骨骼肌极度不能耐受疲劳为特征。发病年龄不等。有时有发病诱因，如妊娠、呼吸道感染、劳累等。主要临床表现为稍活动后即感觉极度疲劳，必须稍事休息。约 40%病例伴肌肉酸痛，无"晨轻暮重"现象。卧床休息时肌力往往正常。少数病人伴有肌萎缩。部分病例同时有周围神经受累的症状，临床常易误诊为多发性肌炎、进行性肌营养不良和重症肌无力，但新斯的明试验往往不敏感。

（二）线粒体脑肌病，又分为三型：

1. KSS（Kearns-Sayer syndrome）型，包括 CPEO（慢性进行性眼外肌瘫痪）型　前者除有眼外肌瘫痪外，尚伴有视网膜色素变性和（或）心脏传导阻滞，以及身材矮小，智能减退，神经性难听，小脑性共济失调等。脑脊液蛋白含量多增高。后者表现为单纯眼外肌瘫痪。本型多为散发。近年来根据线粒体 DNA 分析本型多为 DNA 片段缺失。最近在 1 例中国人 CPEO 患者发现一个新的点突变，经 DNA 测序证实在 10909 位置上有一点突变（T→C）。

2. MELAS（线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作）型　本病以卒中样发作为特点，同时伴有身材矮小，智能减退，神经性难听，头颅 CT 扫描可见脑萎缩、脑室扩大、基底节钙化及多发性脑梗塞影像，后者往往不在同一脑动脉主干的分布范围。血乳酸增高，脑脊液蛋白含量多数正常。据文献报道在线粒体 DNA3243 位置上发生了点突变。

3. MERRF（肌阵挛性癫痫合并破碎红纤维）型　本型多见于儿童，有明显家族史。以肌阵挛性癫痫发作为特征，伴智能减退，小脑性共济失调等。据文献报道在线粒体 DNA8344 位置上有点突变。

以上各型的症状可互相重叠。

【实验室检查及特殊检查】

（一）肌电图检查

约 60%～70%呈肌原性损害，少数呈神经源性损害。

（二）血乳酸、丙酮酸最小运动量试验

约 80%以上出现阳性，即运动后 10 分钟血乳酸、丙酮酸水平仍不能恢复正常。

（三）血清肌酶的测定约 30%的病例出现 CPK 和/或 LDH 升高

（四）生化检测

可分离新鲜线粒体，进行线粒体呼吸和呼吸链酶复合体活性的测定，可测出某些酶的活性减低；或测定某些载体（例如肉毒碱，carnitine）是否缺失等等。

（五）肌肉活检标本，进行冰冻切片，组织化学染色

可见肌细胞内线粒体堆积，类似破碎红纤维（RRF），和/或糖原，脂肪堆积。同时作超薄切片行电子显微镜观察，可见大量异常线粒体堆积和/或糖原、脂滴堆积。有时线粒体内可见结晶样包涵体。如有条件可作线粒体 DNA 分析，以明确是否有线粒体 DNA 突变。

【诊断和鉴别诊断】

本病的诊断应结合临床表现，以血乳酸、丙酮酸最小运动量试验为筛选，最终仍应作肌肉活检才能确诊。

【治疗】

对本组疾病的根本治疗方法为基因治疗，或补充所缺少的酶或载体，但目前尚难实现。通常可首选能量制剂，如 ATP80～120mg，辅酶 A100μ 静脉滴注，每日 1 次，或 ATP20～40mg 口服，每日 3 次。其他可应用辅酶 Q_{10}，大量 B 族维生素。如发现肉毒碱缺乏则可补充肉毒碱。如测出线粒体呼吸链酶复合体Ⅱ＋Ⅲ的活性减低，则可用维生素 K_3 加维生素 C 以建立电子传导的旁路。有的病例可用皮质类固醇治疗，有时也可获得明显效果。

三、恶性高热

本病最早由 Denborough 和 Lovell（1960）描述，其特点为接受某些麻醉剂后产生高热而死亡。以后有关本病的报道逐渐增多，其发病原理也逐渐被人们所认识。

【病因和发病原理】

本病为常染色体显性遗传病，患病个体对某些麻醉剂不能耐受，尤其是氟烷和琥珀酰胆碱。其骨骼肌对咖啡因类物质特别敏感，而氟烷等麻醉剂的作用与咖啡因类似，促使肌浆网释放大量的钙而且防止钙离子重新聚集，结果导致肌肉不能放松，处于持续痉挛状态，继而产生高热，于是氧的利用将增加 50%～60%而耗竭肌纤维中的 ATP。因病人存在磷酸二酯酶的缺陷而妨碍了 AMP 的降解，且

前被认为是本病的发病因素。

【病理】

肌肉活检标本在电子显微镜下可见肌节缩短，Z盘呈波纹状，肌原纤维出现节段性坏死，肌浆网内有吞噬现象，有时可见多数中央轴空样变化。

【临床表现】

当病人在手术前接受某些麻醉剂，如氟烷、琥珀酰胆碱等，首先出现咬肌痉挛，继而全身肌肉僵直，不能放松，然后体温急骤升高达42℃或43℃，伴呼吸加快和心动过速，以后脑干功能衰竭，包括循环衰竭而死亡。有些病人可存活且逐渐恢复，也有的不出现肌肉痉挛，但其他表现相同。

【实验室检查及特殊检查】

血清CK水平增高，肌电图示肌原性损害，肌肉活检见上述。还可取肌肉组织作药理学试验，当肌肉组织接触氟烷、琥珀酰胆碱、咖啡因等药物时，肌肉出现过度收缩。

【诊断】

有的病人有明显家族史，1个家系中可有不少成员对上述麻醉剂易感，或死于麻醉过程，对本病的诊断有决定性意义。某些病人尚合并其他肌病及骨骼畸形，如身材矮小，眼睑下垂，眼球斜视，高腭弓，髌骨异位，脊柱后侧凸等。某些中央轴空性肌病易发生本病。

【防治】

在麻醉过程中当发现患者出现咬肌痉挛时，应立即停止应用麻醉剂，即刻静脉注射硝苯呋海因(dantrolene)，可抑制钙离子从肌浆网释放。同时给予静脉滴注碳酸氢钠以纠正酸中毒；使过度换气以降低呼吸性酸中毒并采取人工降温等措施，或可挽救生命。为预防本病的发生，今后麻醉时应使用其他药物。为慎重起见，对每例手术病人均应详细询问，如有阳性家族史者应避免应用氟烷等药物。

第六节　内分泌性肌病

众所周知，多种内分泌腺体的功能失调，包括功能亢进或功能低下，均有可能导致肌肉病变。临床表现为肌无力、瘫痪或肌痉挛。最常见的是甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、垂体功能障碍引起的肌病，以及医源性皮质类固醇性肌病。兹分别描述如下：

一、甲状腺功能障碍引起的肌病

本组疾病又分为甲状腺功能亢进性肌病及甲状腺功能低下性肌病。

【病因和发病机制】

有关甲状腺激素的分泌如何影响肌纤维的功能迄今仍无定论。一些临床资料提示甲状腺素在一定程度上影响肌纤维的收缩过程，但不影响神经-肌肉接头或肌膜对神经冲动的传递过程。肌纤维收缩过程的速度和肌球蛋白的ATP酶数量有关，后者在甲亢时增加，在甲低时减低。因此，甲亢时肌肉收缩加快而时限缩短，最终导致肌无力和过度疲劳；甲低时则相反，肌纤维收缩变慢而时限延长。另一方面，肌纤维放松的速度取决于内质网对钙离子的释放和再聚集的速度。甲亢对钙离子释放和再聚集的速度增加而甲低时则减慢。由于以上原因，甲状腺功能不论是亢进或是减低均会导致肌无力。

【临床表现】

根据甲状腺功能亢进或低下，其临床表现也各有特点。

（一）甲状腺功能亢进性肌病

常见的有以下几种类型。

慢性甲状腺毒性肌病　在19世纪初，首先由Graves和Basedow描述。临床特征为进行性骨骼肌无力和萎缩，以肩胛带及骨盆带肌肉受侵明显，多在中年期发病。早期甲亢症状往往不明显，而以肌无力及易疲劳性为首发症状。起病隐袭，症状进展至数周甚至数月才被注意。肌无力可波及咽喉部肌群，而眼外肌多不受侵。可发现手指不自主震颤，但肌束颤动并不存在。检查所见：甲状腺肿大往往不明显，眼球并不突出，而四肢近端及肩胛带、骨盆带肌肉萎缩明显，双侧对称。肌腱反射活跃，感觉系统正常。实验室检查：血清肌酶往往正常，尿内肌酸、肌酐排出增多。肌电图呈肌原性损害，可见多相电位。肌肉活检标本可见Ⅰ型、Ⅱ型肌纤维萎缩，间质内有脂肪浸润，此外并无特征性改变。甲状腺功能检查对诊断有决定性意义，几乎毫无例外地表现甲状腺功能亢进。因此，本病的诊断主要依据甲状腺功能检查及肌电图所见。虽然在疾病早期容易与重症肌无力混淆，但对新斯的明药物无反应及神经重频刺激阴性可予以除外。本病如能及时治疗甲亢则预后良好，根据作者经验，一般在4～6个月内肌力及肌电图均可恢复正常。

突眼性眼肌瘫痪　本病系指Graves病合并眼球突出和眼外肌力弱，而瞳孔括约肌和睫状肌常不受侵。据统计大约1/3的Graves病可出现本病。本组症状可发生在甲亢前，或在甲亢的有效治疗后。在疾病早期，症状可限于一侧眼球，但最终双

眼均累及。眼球突出的程度不等，眼外肌的受累程度也不相同，以下直肌和内直肌最常受累，并常伴有眼眶疼痛。眼眶超声波检查显示眼眶颞侧壁增厚及眶后脂肪丧失，CT及MRI可见眼外肌水肿。肌外肌活检及尸检标本可见肌纤维变性及淋巴细胞、单核细胞、脂肪细胞浸润，这些组织学表现提示为一种自身免疫反应。病人血清中存在自身抗体能与眼肌浸出液发生反应也支持本病的发病可能与自身免疫有关。疾病的发展有自限性趋势，但仍需控制甲状腺功能在正常范围才能使症状缓解。如眼球突出不严重则可应用肾上腺素能阻滞剂如胍乙啶眼药水或眼膏，可预防角膜干燥。如发生严重的眶周水肿或结膜水肿则可应用高剂量皮质激素强的松(60～80mg/d)以预防眼球过分突出而必需手术治疗。如眼球突出程度将损害角膜时则需用眼睑缝合或眼眶减压术以挽救患者的视力。

甲状腺毒性周期性瘫痪　本病的临床症状和家族性低钾型周期性瘫痪相似，不同点在于本病非家族性而且发病年龄较早。瘫痪通常累及四肢及躯干，颅神经支配的肌群不受侵犯。瘫痪可持续数小时以至数日之久，发作时血清钾水平也降低，摄入钾后可使瘫痪恢复。心得安（160mg/日）有预防周期性瘫痪发生的作用。控制甲亢可使90%的病例不再发生本病。

重症肌无力　本病是自身免疫病，可合并甲状腺功能亢进或甲状腺功能低下。大约5%的重症肌无力合并甲亢；甲亢病人中发生重症肌无力为正常人群的20～30倍。重症肌无力可发生在甲亢前，或二者同时发生。有时慢性甲状腺毒性肌病发生的肌无力和肌萎缩也可和重症肌无力同时存在，但不影响重症肌无力的新斯的明用量。相反，甲状腺功能低下合并重症肌无力时常使后者症状加重，需增加新斯的明用量，甚至可诱发肌无力危象。总之，重症肌无力和甲状腺功能障碍是独立的两种疾病，应该分别进行治疗。

（二）甲状腺功能低下性肌病

不论在粘液水肿或克汀病伴发的肌病，其临床表现均为弥漫性肌痛和肌容积增大，僵硬及肌收缩和松弛缓慢。检查时往往发现患者舌体增大和构音不清，叩击肌腱反射时肌收缩及放松缓慢，此点有助于诊断。克汀病合并肌病时称为Kocher-Debre-Semelaigne综合征；粘液水肿伴有肌肥大者称为Hoffmann综合征。后者和先天性肌强直类似，两者在肌电图上或叩击肌肉时均可表现肌强直，但肌动作电位呈肌原性损害。本病肌酐分泌减少而肌酸耐量增加，血清转氨酶正常而CK水平往往明显升高，血清球蛋白也可增加。肌活检标本仅表现肥大和萎缩肌纤维并存，肌浆网轻度扩张，肌膜下糖原堆积（可能由于废用性萎缩所致）。如给以甲状腺素治疗则肌病的症状可以改善。

二、甲状旁腺功能障碍引起的肌病

（一）甲状旁腺功能亢进（甲旁亢）性肌病

本组疾病又分为原发性甲旁亢性肌病和继发性甲旁亢性肌病。

【病因和发病原理】

原发性甲旁亢是由于甲状旁腺腺瘤、增生、肥大、腺癌引起的甲状旁腺分泌过多；继发性甲旁亢可由于肾小管酸中毒、骨软化症、维生素D缺乏等引起。据报道过量的甲状旁腺激素（PTH）可降低线粒体的耗氧量和降低线粒体ATP酶的活性，而且能刺激骨骼肌蛋白的降解。此外，过量的PTH可增加线粒体内钙的含量，使肌肉摄取更多的钙。正常的钙含量可促使肌纤维收缩，但过量的PTH可同时激活一种细胞的蛋白酶，后者可降低肌纤维收缩系统对钙的敏感性，因而使肌肉收缩无力。

【病理】

原发性甲旁亢性肌病的组织学改变包括Ⅱ型纤维萎缩，核内移或局灶性肌纤维萎缩伴多形核细胞浸润，肌细胞空泡变性，小动脉壁变厚及肌内衣基底膜变厚伴糖蛋白聚集。

【临床表现】

原发性甲旁亢的病人中肌无力的发生率约15%。绝大多数表现为全身无力，易疲乏，常伴有肌肉僵硬但无肌强直。严重者行走困难。此外，常自诉全身疼痛，多位于背部及四肢关节处，活动时加重。检查时步态呈鸭步，四肢近端无力、萎缩较远端重，肌张力可降低，但腱反射活跃。球部肌肉及括约肌多不受累。约25%的病人有周围神经受损的表现。

【实验室检查】

血清肌酶谱一般正常，但尿中肌酸排出量增多。血清碱性磷酸酶和血钙增高，血磷水平降低，但肌无力和血钙、血磷水平并无相关性。

【特殊检查】

骨骼X光平片往往可发现普遍性骨质疏松脱钙，骨皮质变薄及骨质再吸收现象，骨皮质外层可见到分层样改变，对本病的诊断有较大价值。肌电

图呈现短时限、低波幅多相电活动，无自发性纤颤电位。

【诊断与鉴别诊断】

如出现四肢近端无力、萎缩、疼痛，血钙、碱性磷酸酶、尿钙、尿磷增高，血磷降低，血氯/磷比值>33时本病的诊断可以成立，但最终仍需测定PTH水平方能诊断。但应鉴别继发甲旁亢的病因如尿毒症、肾小管酸中毒、骨软化症、维生素D缺乏症等。

【治疗】

如病因为甲状旁腺肿瘤则手术切除后症状即可全部缓解。如因骨软化症引起的肌无力则应补充维生素D。其他继发原因应针对病因进行治疗。

（二）甲状旁腺功能低下性肌病

原发性甲状旁腺功能低下（甲旁低）多发生在甲状旁腺手术后或其血液供应受到损害所致。有的合并胸腺发育不全，或作为家族性肾上腺，甲状腺、性腺功能不全的一部分。假性甲旁低具有甲旁低的体征，常合并明显的骨骼畸形和智能障碍，其PTH水平正常，但对PTH的细胞反应有缺陷。不论是真性或假性甲旁低均有低镁血症。临床表现特征为疲倦、无力、手足发麻，约70%的患者有手足搐搦。发作前常有恐惧感。有些患者有面肌、咬肌和颈屈肌无力和肌束颤动。体格检查可见Chvostek征阳性，即叩击耳前面神经干处可引起同侧口角或鼻翼抽搐，甚至面肌抽搐；以及Trousseau征阳性，即测血压时将血压维持在收缩压和舒张压之间3分钟，可引起同侧手搐搦发作。此两项检查均提示血钙降低。四肢腱反射往往减低。

实验室检查可见血钙降低，血清CK和LDH往往增高，但补钙后CK及LDH可降至正常。肌电图正常，或有纤颤电位、多相电位增多。肌肉活检标本无特征性改变，主要为核内移、局灶肌纤维坏死，可见环状纤维或肌浆块。

治疗主要给予钙制剂及维生素D2或D3、双氢速固醇（AT-10），甲旁减控制后其临床症状可得到缓解。

三、肾上腺皮质功能障碍引起的肌病

（一）肾上腺皮质功能不全

常见的病因为结核、肿瘤、自身免疫或出血等造成原发性肾上腺皮质功能低下，即阿狄森（Addison）病。此外，也可因垂体功能低下引起促肾上腺皮质激素（ACTH）降低造成继发性肾上腺皮质功能低下。临床表现为全身无力、疲乏及皮肤色素沉着。肌无力和疲乏与水电解质紊乱和低血压有关。肌张力偏低但腱反射正常。肌电图及肌活检均正常所见。补充糖或盐皮质激素可使症状改善。

（二）醛固酮增多症

常见的病因为肾上腺腺瘤引起醛固酮分泌过多，约3/4的病例出现肌无力，其中约50%表现为低钾型周期性瘫痪或手足搐搦，后者由于合并碱中毒引起。

四、垂体功能障碍引起的肌病

（一）肢端肥大症（Acromegaly）

本病早期出现肌容积增大及肌力增加，但以后则出现肌萎缩和肌力减退，尚可合并周围神经增粗。

【病因和发病原理】

常见的病因为垂体前叶生长激素腺瘤。过量分泌生长激素（GH）虽然可增加肌肉的蛋白合成和抑制蛋白分解，但不增加肌肉的收缩功能。实验研究结果表明：过量的GH可降低肌原纤维ATP酶的活性，而且可降低肌膜的兴奋性，从而导致肌无力。此外，过量分泌GH将引起高血压，最终造成肌肉小动脉管腔狭窄，毛细血管基底膜增厚，因此骨骼肌血液供应不足，可加重肌无力和不能耐受疲劳。

【病理】

肌肉组织学改变包括小血管的退变、坏死、基底膜增厚。卫星细胞增生、肥大。肌内糖原、脂褐素积聚。两型纤维均可萎缩。

【临床表现】

起病隐袭，早期出现骨骼肌肥大，肌力增加；但逐渐出现四肢近端肌萎缩和肌力减退，肌张力低下，不能耐受疲劳。本病的50%病人可发生肌无力症状。部分病人伴有周围神经增粗，呈嵌压症状，以正中神经常见，而表现腕管综合征。

【实验室检查及特殊检查】

血清CK和醛缩酶水平可轻度增高，肌酸排出可增加。肌电图约50%呈现肌原性损害，运动单位时限缩短，多相电位增多。如周围神经增粗则肌电图可见神经原性损害。因此，同一病人骨骼肌近端可见肌原性损害而远端为神经原性损害。

【治疗】

垂体腺瘤可行手术切除或放射治疗，如微腺瘤则可试用溴隐亭治疗。

（二）垂体功能低下

成年期出现垂体功能低下的病因包括垂体梗塞，垂体或丘脑下部肿瘤，头部外伤，肉芽肿，脑膜炎等。单纯由于GH分泌不足者罕见。临床表现为严重力弱和疲乏感，但肌萎缩并不严重。其无力和疲乏主要由于甲状腺和肾上腺皮质激素水平低下引起，GH和上述激素起协同作用，也引起肌无力。

青春前期出现垂体功能低下往往是原发性或伴有鞍上肿瘤。临床特征为侏儒和肌肉、性腺发育不良。和成人相反，单纯用肾上腺皮质激素和甲状腺激素替代疗法并不能减轻肌无力症状，证明GH缺乏是肌无力的重要原因。应用生长激素治疗可促使肌肉发育。

五、皮质类固醇肌病

本病属医源性疾病，由于广泛应用肾上腺皮质类固醇而造成的肌无力和肌萎缩，称为皮质类固醇肌病。据报道，所有皮质类固醇均引起本病，但以与氟化合的皮质类固醇更易发生本病，如氟羟氢化泼尼松、倍他米松、地塞米松等。但日剂量小于相当于强的松10mg剂量时一般不致引起肌病。

本病的发病机理迄今未明。

临床表现为起病隐袭，外貌似柯兴综合征，首先侵犯双下肢近端，逐渐波及骨盆带肌肉，继而双上肢近端及肩胛带肌肉，呈对称性分布，表现肌无力和肌萎缩，进行性加重。早期常伴有全身肌痛，此点为本病的重要症状。肌无力的严重程度和皮质激素的用量、持续时间似乎无肯定的关系。尚有其他的皮质类固醇引起的症状如满月脸，向心性肥胖、骨质疏松、精神症状、血糖升高、高血压、低血钾等有助于本病的诊断。

血清肌酶谱往往正常，尿内肌酸排出增加，随着皮质激素减量，或症状改善时肌酸也相应减少。肌电图无自发电位，运动单位时限缩短，呈肌原性损害。肌活检标本光镜下可见肌纤维大小不均，无炎细胞浸润。肌细胞可见空泡变性，吞噬现象，脂肪及结缔组织增生。组化染色可见ⅡB型纤维萎缩。电镜下可见线粒体糖原和脂肪堆积。

本病应与多发性肌炎鉴别，后者血清CK水平往往增高，肌电图上可见自发纤颤电位，肌活检组织学改变可见炎细胞浸润。

如及时递减皮质类固醇用量以至停用，则临床症状可逐渐改善以至恢复正常。

第七节 僵人综合征

僵人综合征（Stiffman syndrome）是一组以身体轴性部位肌肉僵硬并伴有疼痛为特征的综合征。最早由Moersch和Woltman（1956）描述。

【病因和发病原理】

本病的病因和发病原理迄今尚未阐明。有研究表明由于脊髓α运动神经原持续过度兴奋，可能是Ranshaw细胞的抑制活动丧失。病人尿内去甲肾上腺素的代谢产物水平升高，提示中枢神经系统中去甲肾上腺素代谢不正常，导致作用在α运动神经原的抑制性递质GABA系统和兴奋性递质去甲肾上腺素系统之间失去平衡。最近有些作者提出本病与自身免疫有关，因发现病人脑脊液中IgG水平增高及出现寡克隆区带，血中存在胰岛细胞抗体，但均未获得进一步证实。少数报道提示本病有潜在的肿瘤，包括癌瘤和何杰金病。

【临床表现】

本病为散发，男女不限。起病隐袭，多无明显诱因。发病前数周或数月可先有躯干或四肢近端肌肉疼痛，随之逐渐发生腹肌、颈肌、躯干肌及四肢近端肌肉发紧、僵硬，自主活动受限，病人呈明显的僵直姿势，行走缓慢，躯干弯曲，常常伴有痛性痉挛发作。尤其当突然伸直肢体，或被动活动、说话、吞咽、咀嚼、情感变化等均可诱发疼痛，性质剧烈。痛性痉挛发作时，病人难以忍受以致痛哭不止，严重时造成肌肉撕裂甚至骨折。面肌、咽喉肌、舌肌一般不受累，但在严重病例中也可受累，甚至出现呼吸肌僵直，造成呼吸困难，发声困难，影响生命体征。智力正常，而且从不发生咬肌痉挛或僵直，因此不出现牙关紧闭。本组症状可迁延数月甚至数年，最后被迫卧床。神经系统除发现腹肌及躯干肌肉极度僵硬似板状外，其他无阳性发现。

【实验室检查】

一般常规检查均在正常范围。部分病人有血糖升高。

【特殊检查】

肌电图检查显示僵直肌肉在静止时出现持续性运动单位活动，很难与自主收缩产生的电活动区别。睡眠及全身麻醉或脊髓麻醉、神经阻断和应用箭毒后上述电活动可消失。

【诊断和鉴别诊断】

本病的诊断主要依据临床表现，其特点为慢性进行性轴性肌肉僵硬、痉挛、伴有疼痛，仅在睡眠

中消失。肌电图显示自发的运动单位电位，用安定后效果明显等可帮助确诊。但应除外一些器质性疾病引起的肌肉僵直。

应与下列疾病进行鉴别

1. 破伤风　多有皮肤外伤史，起病为亚急性。一旦发作后其临床表现酷似僵人综合征，但在全身破伤风的病例中很少不出现牙关紧闭。而在僵人综合征中一般不出现牙关紧闭，此点可资鉴别。本病应该用破伤风抗毒素进行治疗，但也可用安定类药物作辅助治疗。

2. 神经性肌强直　本病又名Isaacs综合征，系不明原因引起的一组综合征。临床表现为肌肉松弛障碍，出现肌纤维颤搐（myokymia），伴有过度出汗。常合并周围神经改变如髓鞘脱失、神经传导速度减慢等。肌肉僵硬及痉挛多出现在运动时或重复几次运动后，肌肉坚硬如板不能松弛，伴有剧疼，持续数分钟至数小时缓解。严重者在休息、睡眠中也可发生。但僵硬肌肉在四肢多见，也可累及咬肌、咽喉肌、呼吸肌等，很少累及腹直肌。肉眼可见肌束颤搐，呈节律性收缩，沿肌肉纵轴方向波纹状移动，同时伴有过度出汗。肌电图显示束颤电位，呈双重波、三重波或多重波表现，也可出现连续节律的重复放电。应用苯妥英钠、卡马西平等药物可使症状缓解。

【治疗】

安定类药物对本病有明显疗效。主要通过抑制中枢兴奋而起作用。一般用量为安定40mg溶于5%葡萄糖或生理盐水中静脉滴注，每日一次，可使症状缓解。以后可改为口服。

第八节　神经-肌接头疾病

一、重症肌无力

重症肌无力（myasthenia gravis, MG）是一种神经-肌肉传递障碍的获得性自身免疫性疾病。临床特征为部分或全身骨骼肌易于疲劳，通常在活动后加重，休息后减轻。

【病因与发病原理】

实验研究证明，将电鳗鱼放电器官提取并纯化的AChR注入家兔，可成功地产生实验性MG，并在实验动物的血清中可测到AChR抗体。进一步研究证明这些抗体的结合部位就在突触后膜的AChR。用免疫荧光法发现实验动物突触后膜上AChR的数目大量减少。从而确定MG的发病原理为体内产生了AChR抗体，在补体的参与下和AChR发生免疫应答，破坏了大量的AChR，导致突触后膜传递障碍而产生肌无力。约80%～90%MG患者血清中可测到AChR抗体，这种抗体是特异性抗体，在其他肌无力患者中一般不易测出，因此对诊断本病有特征性意义。

约10%～15%的MG患者合并胸腺瘤，约70%的患者胸腺肥大，淋巴滤泡增生。胸腺中还发现有“肌样细胞”（myoid cell）的存在，这些细胞具有横纹并载有AChR，因此推测在一些特定的遗传素质个体中，由于病毒或其他非特异性因子感染胸腺后，导致“肌样细胞”上的AChR构型发生某些变化，刺激了机体的免疫系统而产生了AChR抗体。

大量临床资料中发现相当数量的MG患者合并其他自身免疫病，如甲状腺功能亢进，甲状腺炎，系统性红斑狼疮，类风湿性关节炎，天疱疮等等，因此认为MG也是一种自身免疫病。但有关MG的发病原因迄今尚未明了。根据近年来人类白细胞抗原（HLA）的研究，MG的发病可能与遗传因素有关。

【病理】

肌细胞本身的变化往往不甚明显，有时可见灶性坏死，肌纤维和/或小血管周围可见淋巴细胞浸润，称为“淋巴溢”，心肌也可有类似改变。慢性病变中可见肌萎缩。最突出的病理改变在于神经-肌肉接头处，电镜下可见突触后膜皱褶变少，突触后膜平坦，突触间隙加宽。

多数病例可见胸腺淋巴滤泡增生，生发中心增多，部分合并胸腺瘤。

【临床表现】

MG的患病率约为4.3/10万～6.4/10万，我国南方发病率较高。女性多于男性，约为3:2。任何年龄组均可发病，但有二个发病年龄高峰：第一个高峰为20～40岁，女性多见；第二个高峰为40～60岁，以男性多见，多合并胸腺瘤。如母亲患MG，则其婴儿可从胎盘获得AChR抗体而出现暂时性的MG症状，多于生后6周左右症状消失。

MG发病诱因多为感染，精神创伤，过度疲劳，妊娠、分娩等。这些因素也可使病情恶化甚至诱发MG危象。

本病起病隐袭，最常见的首发症状为眼外肌不同程度的无力，包括上睑下垂，眼球活动受限而出现复视，但瞳孔括约肌不受累。眼外肌力弱可由单眼开始，以后累及双眼；或双眼同时发病，但两侧

受累程度常不对称。除眼外肌外，其他骨骼肌也可受累。如咀嚼肌和咽喉肌受累时则咀嚼、进食和咽下困难，饮水呛咳，说话无力而带鼻音。面肌受累则表情缺乏、闭目无力。如胸锁乳突肌和斜方肌受累则转头和耸肩无力。四肢肌肉受累常以近端重，可影响日常活动，严重时被迫卧床。上述症状通常以晨起时减轻，重复活动后症状加重，休息后又有程度不等的缓解，因此有“晨轻暮重”的趋势，此为本病主要的临床特征。

如侵犯呼吸肌则出现呼吸困难，称为MG危象，是致死的主要原因。心肌也可受累，可引起突然死亡。

少数病例可自然缓解，多发生在起病后2～3年内。个别病例呈暴发型。多数病例迁延数年至数十年靠药物维持，病情常有波动。

相当数量的病例合并胸腺肥大或胸腺瘤，可通过X线胸片断层摄影或CT扫描加以诊断。部分病例合并甲状腺功能亢进等其他自身免疫疾病。

根据疾病侵犯部位及受累程度，临床常采用Osserman分型：

Ⅰ. 眼肌型：病变限于眼外肌，出现上睑下垂和/或复视。此型较良性，但对药物治疗的敏感性较差。

ⅡA. 轻度全身型：从眼外肌开始逐渐波及四肢和球部肌肉，呼吸肌常不受累。

ⅡB. 中度全身型：症状较ⅡA型重，常有复视、上睑下垂、咽下困难、呐吃和四肢无力。

Ⅲ. 重症激进型：发病急，多在6个月内达高峰，常出现球部肌肉瘫痪和肌无力危象，死亡率高。

Ⅳ. 迟发重症型：从ⅡA或ⅡB发展而来，2～3年后转为此型。常合并胸腺瘤，预后较差。

Ⅴ. 肌萎缩型：少数病人有肌萎缩。

【诊断】

根据病变主要侵犯骨骼肌及一天内症状的波动性，上午轻、下午重的特点对本病的诊断当无困难。同时可用下列检查进一步确诊。

（一）疲劳试验（Jolly试验）

使受累肌肉重复活动后症状明显加重。如嚼肌力弱者可使其重复咀嚼动作30次以上则无力加重以至不能咀嚼，此为疲劳试验阳性，可帮助诊断。

（二）抗胆碱酯酶药物试验

1. 腾喜龙（tensilon）试验　腾喜龙10mg注射用水稀释至1ml，静脉注射2mg时症状无变化则将其余8mg注入，症状迅速缓解则为阳性。持续10分钟左右又恢复原状。

2. 新斯的明（neostigmine）试验　甲基硫酸新斯的明0.5～1mg肌肉注射，20分钟后症状明显减轻则为阳性，可持续2小时左右。为对抗新斯的明的毒蕈碱样反应（瞳孔缩小、心动过缓、流涎、多汗、腹痛、腹泻、呕吐等）可同时肌肉注射阿托品0.5～1mg。

（三）神经重复频率刺激检查

必须在停用新斯的明17小时后进行，否则可出现假阴性。典型改变为低频（2～3Hz）和高频（10Hz以上）重复刺激均能使肌动作电位波幅递减，递减幅度10%以上为阳性。80%的病例低频刺激时呈现阳性反应，用单纤维肌电图测量同一神经支配的肌纤维电位间的间隔时间延长。神经传导速度正常。

（四）AChR抗体滴度测定

对MG的诊断具有特征性意义。80%以上MG病例的血清中AChR抗体滴度明显增高，但眼肌型的病例仅70%左右AChR抗体滴度增高。

【诊断和鉴别诊断】

根据病史中肌无力症状有“晨轻暮重”的特点，用新斯的明后症状明显缓解，加上神经重频刺激及血清AChR抗体的测定，一般不难诊断。但应与下列疾病鉴别。

1. Lambert-Eaton综合征　为一组自身免疫病。其自身抗体的靶器官为突触前膜的钙离子通道，约2/3患者伴发癌肿，尤其是小细胞肺癌；也可伴发其他自身免疫病。本病临床表现也以肌无力为主，但受累肌群的分布以四肢骨骼肌为主，下肢症状往往重于上肢。颅神经支配的肌群很少受累。患肌无力时短暂用力收缩后肌力反而增强，而持续收缩后又呈病态疲劳。约半数患者伴有自主神经传递失常，表现为唾液、泪液和汗液减少。新斯的明试验可以阳性，但不如MG敏感。神经高频重复刺激时波幅增高达200%以上为阳性。血清AChR抗体水平不增高。用盐酸胍治疗可使ACh释放增加而使症状改善。

2. 肉毒杆菌中毒　肉毒杆菌毒素作用在突触前膜，影响了神经-肌肉接头的传递功能，表现为骨骼肌瘫痪。但患者多有肉毒杆菌中毒的流行病学病史，应及时静脉输葡萄糖和生理盐水，同时应用盐酸胍治疗。

【治疗】

（一）药物治疗

1. 抗胆碱酯酶药物　常用者有下列数种。

（1）溴化新斯的明：口服剂量（成人）为每次

15～30mg，每日3～4次，视病情而定，作用时间为3～4小时。副作用为毒蕈碱样反应，可加用阿托品对抗。

(2) 吡啶斯的明（mestinon）：口服剂量（成人）为每次60～120mg，每日3～4次，作用时间为6～8小时。副作用小。

(3) 美斯的明（mytelase）：口服剂量（成人）为每次5～10mg，每日3～4次。

辅助药物如氯化钾、麻黄素等可加强新斯的明药物的作用。

2. 皮质类固醇　可选用强的松或强的松龙40～60mg/d口服；也有人主张用大剂量突击疗法，即口服强的松100mg隔日一次，共10次。但在大剂量冲击期间有可能出现呼吸肌瘫痪，因此应作好气管切开、人工呼吸器的准备。如症状缓解则可逐渐减量至最小的有效剂量维持治疗，同时应补充钾盐。长期应用者应注意骨质疏松，股骨头坏死等并发症。

3. 免疫抑制剂　可选用硫唑嘌呤或环磷酰胺，口服剂量前者为每次50～100mg，每日2次。后者为每次100mg，每日2～3次。应随时检查血相，一旦发现粒细胞下降低于3000/mm^3时应停用上述药物，同时注意肝肾功能的变化。

忌用对神经-肌肉传递阻滞的药物，如各种氨基甙类抗生素、奎宁、奎尼丁、普鲁卡因酰胺、心得安、氯丙嗪，以及各种肌肉松弛剂等。

（二）胸腺摘除

对胸腺增生者效果好。适应证为年轻女性患者，病程短、进展快的病例。对合并胸腺瘤者也有一定疗效。

（三）放射治疗

如因年龄较大或其他原因不适于作胸腺摘除者可行深部钴-60放射治疗。

（四）血浆置换法

如上述治疗均无效者可选用血浆置换疗法，可使症状迅速缓解，但需连续数周，且价格昂贵，目前尚未推广应用。

（五）危象的处理

一旦发生呼吸肌瘫痪，应立即进行气管切开，应用人工呼吸器辅助呼吸。但应首先确定为何种类型的危象，进而对症治疗。

1. 肌无力危象（myasthenic crisis）　为最常见的危象，往往由于抗胆碱酯酶药量不足引起。可用腾喜龙试验证实，如注射后症状明显减轻则应加大抗胆碱酯酶药物的剂量。

2. 胆碱能危象（cholinergic crisis）　由于抗胆碱酯酶药物过量引起。患者肌无力加重，并出现肌束颤动及毒蕈碱样反应。可静脉注入腾喜龙2mg，如症状加重则立即停用抗胆碱酯酶药物，待药物排出后可重新调整剂量，或改用皮质类固醇类药物或其他疗法。

3. 反拗危象（brittle crisis）　由于对抗胆碱酯酶药物不敏感，腾喜龙试验无反应。此时应停止应用抗胆碱酯酶药物而用输液维持。过一段时间后如对抗胆碱酯酶药物有效时可再重新调整用量，或改用其他疗法。

在危象的处理过程中保证气管切开护理的无菌操作、雾化吸入，勤吸痰，保持呼吸道通畅，防止肺不张、肺部感染等并发症是抢救成活的关键。

二、肌无力综合征

本病最早由Lambert和Eaton等人（1956）描述，故又名Lambert-Eaton综合征。

【病因和发病原理】

本病为获得性自身免疫病，因体内产生自身抗体，其靶器官为神经末梢的钙离子通道蛋白。通过自身免疫应答使钙离子通道破坏，因而当神经冲动到达神经末梢时，钙离子不能进入神经末梢，导致ACh囊泡释放ACh的数量大大减少，最终造成神经肌肉传递障碍。本综合征中有相当多的病人合并小细胞肺癌，后者能表达钙离子通道蛋白而产生相应的抗体，此抗体和自身的神经末梢钙离子通道蛋白发生交叉反应而导致神经肌肉传递障碍。

【病理】

肌肉活检标本在光镜和电镜下均无特征性发现，可见Ⅱ型纤维萎缩，突触后膜皱折较正常增多。冰冻蚀刻技术显示本病突触前膜的活动区（active zone）数目减少且排列紊乱，并出现少数成堆的较大的颗粒。

【临床表现】

据多数学者报道，本病男性明显多于女性，男女之比为4.7:1。男性病人中约70%、女性约25%合并恶性肿瘤，其中约80%为小细胞肺癌，也可合并其他恶性肿瘤如乳癌、消化道肿瘤等，但40岁以下者很少合并恶性肿瘤。本综合征的临床症状可出现在恶性肿瘤前数月甚至数年。但小细胞肺癌中仅3%左右出现本组综合征。约33%病人并不合并恶性肿瘤，但可合并其他自身免疫病。

本病起病呈亚急性，典型症状包括四肢和躯干骨骼肌力弱和易疲劳、进行性加重，以双下肢近端

肌肉最严重受累。约70%病人可有轻度或暂时性眼外肌力弱，但呼吸肌力弱需要人工呼吸器者不常见。部分病例自诉肌痛，尤其是腹部肌肉疼痛，或四肢感觉减退，但无肌束颤动。约80%病例有植物神经功能障碍；最常见者为唾液减少而感觉口干，其他尚包括眼泪减少，汗少，体位性低血压，阳萎和瞳孔对光反射减弱等。四肢腱反射往往减低，如合并周围神经损害则腱反射可消失。对抗胆碱酯酶药物不敏感。静止时肌力减弱，但使病人用力自主活动时肌力反而增强，但持续活动数分钟后肌力又开始减弱。

【实验室检查及特殊检查】

血清肌酶谱往往正常，对本病最有诊断价值的是肌电图检查：静息电位低于正常，多相电位增多而且波幅和时限波动性大，随着主动用力活动则波动性减少。此点为本病的特点。如进行神经重复频率刺激低频（10Hz以下）刺激时波幅递减；高频（10Hz以上）刺激时波幅递增可达200%以上，有诊断意义。单纤维EMG表现"jitter"延长。

【诊断和鉴别诊断】

根据肌无力的分布及用力后肌力可暂时增加，伴有植物神经功能障碍，加上EMG的特征性改变即可作出诊断。对40岁以上的病人应进行全面检查以除外潜在的恶性肿瘤。

本病应与MG鉴别，后者肌无力的分布有相当多的病例累及眼外肌和咬肌、咽喉肌，甚至呼吸肌，而且有"晨轻暮重"的趋势，对新斯的明药物十分敏感，神经重频刺激低频刺激时波幅递减，高频刺激时无递增现象，加之血清AChR抗体增高等不难与本病鉴别。

【治疗】

如合并恶性肿瘤则应进行手术或化疗。为缓解肌无力症状可应用免疫抑制剂如皮质激素等。为促进突触前膜ACh的释放，可用盐酸胍20～50mg/kg/d，分3～4次口服，但该药不良反应较多，宜慎用。其他可选用3，4-氨基吡啶20mg/d口服，可抑制钾离子进入细胞内，有利于钙离子进入神经末梢，可促进释放ACh，但该药的不良反应也较多，如抽搐、错乱、感觉异常等。也可用血浆置换法加强的松和硫唑嘌呤以缓解症状。对尚未发现潜在肿瘤的病人应定期随访，周密检查，一旦发现肿瘤应及时治疗。

三、肉毒中毒

肉毒中毒（botulism）是肉毒杆菌产生的细菌外毒素进入消化道后引起严重的全身或局部肌无力症状，如不及时治疗可危及生命。

【病因和发病原理】

肉毒杆菌为厌氧菌，在厌氧环境下繁殖，产生细菌外毒素。人们如摄入被肉毒杆菌污染的食物则发生中毒，细菌外毒素经小肠吸收后作用于神经肌肉接头的突触前膜，抑制ACh的释放而导致肌无力。

【临床表现】

通常在摄入被污染的食物后12至36小时内发生症状。部分病人有厌食、恶心、呕吐等。首发的神经系统症状为视力模糊和复视，伴有上睑下垂，眼外肌瘫痪，酷似重症肌无力。但本病的瞳孔对光反射常迟钝或消失而重症肌无力不累及瞳孔括约肌。以后数日内进展至声音嘶哑、构音不清、吞咽困难伴全身肌无力甚至呼吸困难。四肢腱反射减低甚至消失，感觉系统正常。严重便秘为本病特征性症状，主要由于肠麻痹所致。神志始终清楚，如严重缺氧时则进入昏迷。

【实验室检查】

脑脊液正常。

【特殊检查】

EMG所示与Lambert-Eaton综合征相似，神经重频刺激（高频）时波幅明显递增。

【治疗】

一旦出现症状应立即洗胃，清除毒素。同时应用肉毒杆菌抗毒素，皮试无反应后可按病情轻重每6～12小时肌注5000～10000μ，直至病情稳定后可逐渐减量直至停药。呼吸肌瘫痪者及时作气管切开，辅以人工呼吸器，同时预防呼吸道感染。轻症者2周内可望恢复，严重者可达2年之久。

（陈清棠）

参考文献

1. 刘焯霖，梁秀龄．神经遗传病学．北京：人民卫生出版社，1988，125～157
2. 吕传真，沈定国，秦芝九，等．骨骼肌疾病．上海：上海科学技术出版社，1987
3. 陈清棠，李晓东．线粒体脑肌病的分子遗传学研究进展（综述）．《国外医学》内科学分册，1994，21：323～326
4. Adams RD, Victor M. (eds.) Principles of Neurology, 5th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, 1993, 1184～1270
5. Brouwer OF, Padberg GW, Ruys CJM, et al. Hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurolo-

gy, 1991, 41:1878～1881

6. Engel AG, Franzini-Armstrong C. Myology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1994.

7. Hoffman EH, Wang J. Duchenne-Becker muscular dystrophy and the nondystrophic myotonias. Arch Neurol, 1993, 50:1227～1237

8. Karpati G, Ajdukovic D, Arnold D, et al. Myoblast transfer in Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol, 1993, 34:8～17

9. Mckendry RJR. Influence of age at onset on the duration of therapy in idiopathic adult polymyositis and dermatomyositis. Arch Intern Med, 1988, 147:1989～1991

10. Rowland LP. Merritt's Textbook of Neurology. 9th ed., Baltimore; Williams and Wilkins, 1995, 768～803

11. Simon HH. Hyperthermia. N Engl J Med, 1993, 329: 483～487

12. Streib EW. Hypokalemic paralysis in two patients with paramyotonia congenita and known hyperkalemia. /exercise induced weakness. Muscle & Nerve, 1989, 12: 936～937

第十四章 植物神经系统疾病

第一节 概 述

植物神经系统（vegetative nervous system）包括交感神经系统（sympathetic nervous system）和副交感神经系统（parasympathetic nervous system）两部分，支配和调节内脏器官和内分泌腺的功能、汗腺和唾腺的分泌，这些活动均在大脑皮质、皮质下中枢（下丘脑）的有关部位支配和调控下互相拮抗与互相协调地进行，维持着机体内环境的相对恒定。又因为这些活动是在无意识下不随意进行的，故植物神经系统也称自主神经系统（autonomic nervous system）。本系统可分为周围部与中枢部。

一、周围部植物神经

（一）交感神经

周围部的交感神经其第一神经元位于脊髓颈8至腰2的侧角细胞，由此发出的有髓纤维经前根和白交通支，有三种去向：

1. 一部分纤维止于本节段的椎旁神经节，后者位于脊椎两旁，共22～25对，节间有纤维相连构成交感神经链。进入的纤维在神经节内换神经元后，发出节后纤维经同节段的灰交通支进入脊神经，支配皮肤的汗腺、血管和立毛肌（图22-14-1；图22-14-2）。

2. 一部分节前纤维沿交感神经链上升或下降几个节段，有些在颈交感神经节内换神经元，发出节后纤维，攀附颈动脉丛到达头颈部的汗腺和血管、瞳孔放大肌、唾腺。还有一些纤维组成几种神经丛（心神经丛、肺神经丛、食管神经丛）分布至心、肺、食管等。

3. 小部分纤维仅通过交感神经链，经大、小内脏神经至腹腔各神经丛，终止于椎前神经节，后者位于腹腔与盆腔脊椎之前，如腹腔节、肠系膜上神经节、肠系膜下神经节。纤维在神经节换神经元后，发出节后纤维分布至腹腔和盆腔的器官和血管（图22-14-1）。

此外，还有极少数的节前纤维直达所支配脏器旁的神经节或脏器壁内的神经节才换神经元。

（二）副交感神经

周围部的副交感神经其第一神经元位于脑干和骶髓。

1. 位于中脑上丘的伊-韦（Edinger-Westphal）核发出纤维，经动眼神经止于眼眶内的睫状神经节，在此换神经元后发出节后纤维支配瞳孔括约肌和睫状肌。位于延髓的上涎核和下涎核各自发出纤维，前者主要经面神经分布于舌下腺、颌下腺、泪腺、鼻腔粘液腺；后者主要经舌咽神经分布于腮腺。延髓的迷走神经运动背核发出纤维经迷走神经，终止于心、肺、肝、胆、胰、脾、胃和横结肠以上的消化道。

2. 位于骶髓2～4的侧角细胞发出纤维构成盆神经丛，节后纤维支配膀胱、结肠、直肠和生殖器内或邻近的神经细胞。

（三）植物神经的递质和功能

交感神经和副交感神经的功能是通过神经末梢所释放的神经递质来完成的，根据所分泌递质的不同分为胆碱能神经和肾上腺素（或去甲肾上腺素）能神经。胆碱能神经包括：①交感神经的节前纤维；②副交感神经的节前纤维和节后纤维；③支配血管扩张、汗腺和子宫的交感神经节后纤维。肾上腺素能神经包括支配心脏血管、肠道的交感神经节后纤维。

交感神经兴奋时，由于去甲肾上腺素（NA）释放，引起所支配器官的弥漫性紧张增高，表现为瞳孔散大、眼裂增宽、眼球突出、心跳加速、皮肤和内脏血管收缩、血压升高、呼吸加快、支气管扩张、胃肠道蠕动及分泌功能抑制、血糖升高、周围血容量增高等。副交感神经兴奋时，释放乙酰胆碱（ACh），引起所支配器官的功能抑制，表现为瞳孔缩小、唾液分泌增加、心跳减慢、血管扩张、血压降低、胃肠蠕动和消化腺分泌增加以加强吸收、肝糖元贮存增多、膀胱与直肠收缩以促进废物排除。

由于交感神经的广泛分布和广泛联系，其冲动常是弥漫而无明确定位，所以内脏疼痛常引起体表反映和牵涉痛。副交感神经则具有相对的专一性，其效应往往较局限，主要促进消化吸收、聚集能量、加强排泄、合成代谢、恢复和保存机体的生命活力。副交感神经兴奋多在安静状态或睡眠期出现；交感神经兴奋多发生在环境急骤变化、机体处

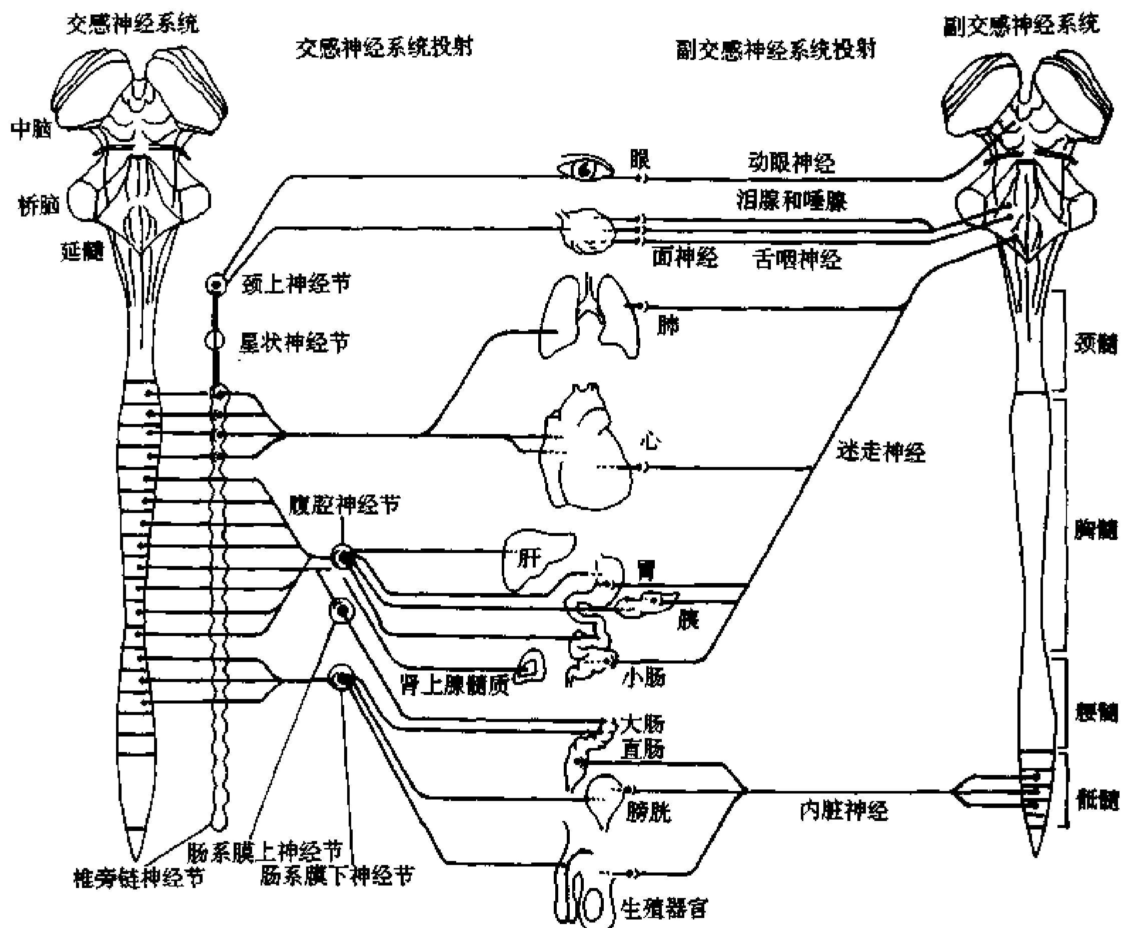


图 22-14-1　植物神经系统

于应激状态时，以分解代谢及消耗能量为主。

近年对植物神经功能的深入研究还发现：

1. 交感节前神经元的膜上具有很多神经递质的受体，如兴奋性氨基酸（谷氨酸、门冬氨酸）受体，5-羟色胺受体，乙酰胆碱受体，儿茶酚胺受体，P物质受体，血管升压素受体，催产素受体等。

2. 不同的交感神经节后神经元支配不同组织并具有不同的功能。如支配骨骼肌血管的舒血管神经元末梢释放的是ACh，而支配皮肤血管的舒血管神经元末梢释放的递质既非NA，也非ACh，或可能是ACh和血管活性肠肽（VIP）。

3. 多种递质可共存于同一种神经元并在末梢共同释放。一向认为植物神经末梢释放的递质是肾上腺素（A）或去甲肾上腺素（NA）以及乙酰胆碱（这两者称为经典递质）。后来陆续发现还能释放很多其它递质，包括多种肽类递质和三磷酸腺苷（ATP）等。同一神经元内不同的递质分别存于不同的囊泡内，如分布于血管周围的交感神经末梢可有NA、ATP、神经肽酪氨酸（NPY）共存于不同囊泡内，刺激交感神经时，这三种递质可同时释放。又如支配唾腺等外分泌腺的副交感节后神经元中有Ach与VIP共存，副交感神经兴奋时，这两种递质同时释放，ACh使腺泡细胞分泌并有舒血管作用，VIP则使腺体血管扩张，保证腺体分泌增加时血供的需求，还能加强ACh的突触后效应、使分泌量和分泌液中蛋白质含量增加。此外，ACh和VIP都能作用于各自的突触前受体，ACh使末梢释放递质减少而VIP则使末梢释放ACh增加。

4. 交感神经递质释放受突触前受体的调节。交感神经末梢曲张体的膜上存在着一些受体，被激动时可以对递质的释放进行调节，即抑制或易化递质的释放，这些受体分为抑制性自身受体和异种受体两类。

5. 肠道神经系统（enteric nervous system）至今仍有学者主张把植物神经系统分作三部分：交感神经系统、副交感神经系统、肠道神经系统，后者由胃肠道（包括胆囊）壁内分布丰富的神经元组

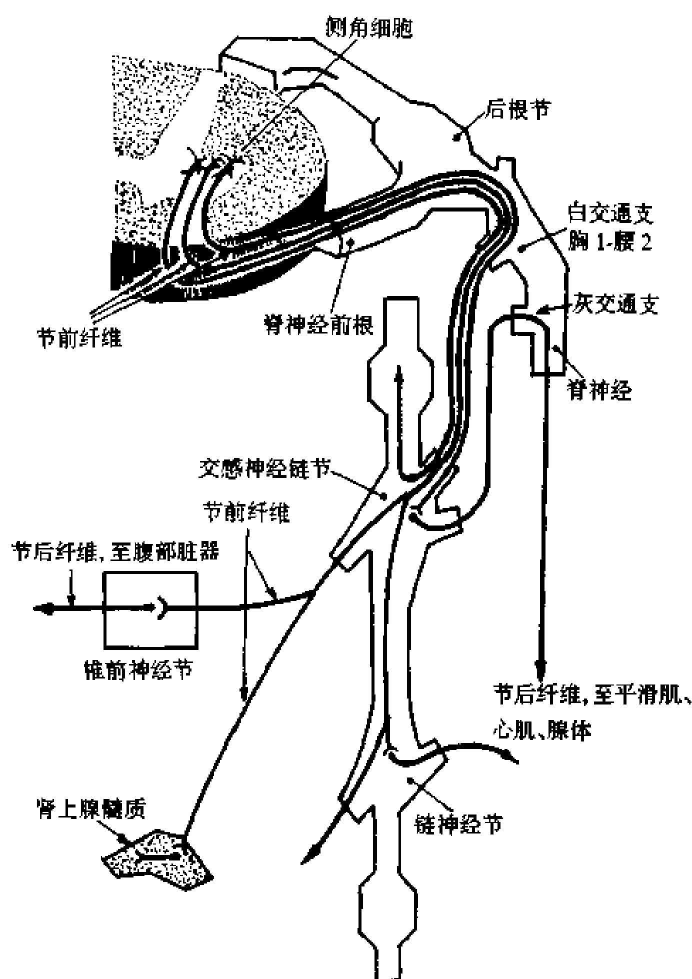


图 22-14-2 交感神经链与椎前神经节的节前和节后纤维

成，从形态学上可看作是一个独立系统。近年观察到此系统除了有 NA 和 ACh 两种递质以外，还有多种递质如降钙素基因相关肽（CGRP）、胆囊收缩素（CCP）、强啡肽（DYN）、脑啡肽（ENK）、神经激肽 A（NKA）、生长抑素（SOM）、VIP 等，表明肠道神经系统中的神经元也有多种递质共存以及共同释放。肠道神经元受交感神经和副交感神经支配，肠道也有一些神经元发出纤维进入脊髓，在去除外来的交感神经和副交感神经支配以及和中枢的联系后，肠壁内的神经元网络也可能对肠道的功能进行一些基本调节（壁内反射）。

二、中枢部植物神经

（一）大脑皮质

植物神经中枢位于大脑皮质相应的躯体功能区附近或与之重叠，例如刺激眼区可见流泪；刺激面区及舌运动区可见流涎；刺激额极第 8 区可见瞳孔散大；刺激枕部 19 区可见瞳孔缩小；旁中央小叶有膀胱及肛门括约肌的调节中枢；边缘叶、额叶后眶回及前岛叶有心血管、呼吸、消化等的植物神经中枢。在运动区和运动前区还有散在限局性的植物神经代表区。

（二）下丘脑

下丘脑是植物神经系统的皮质下中枢，位于第三脑室底部，前起自视交叉，后止于后穿质及大脑脚底，紧连中脑被盖中央灰质，旁为视束。下丘脑有 30 多个神经核团，可分为三组核群：①前部核群，包括视上核、视前核、室旁核；②中部核群，包括结节核、腹内侧核、背内侧核、外侧核；③后部核群，包括乳头体核、丘脑下部后核。下丘脑可分为前区（前部核群）和后区（后部核群），前区为副交感神经中枢代表区，后区和中部核群的外侧为交感神经中枢代表区（图 22-14-3）。

下丘脑众多的核其纤维联系非常广泛，传入纤维来自额叶皮质、颞叶皮质、海马回、丘脑、丘脑底核、基底神经节。下丘脑依次整合从这些结构来的信息，从两方面调节植物神经系统：①传出纤维投射到脑干和脊髓的神经核，后两者作用于植物神经的节前神经元，控制体温、心率、血压、呼吸。②下丘脑作用于内分泌系统以释放那些影响植物神经功能的激素。由此可见，下丘脑的功能极其复杂和重要，除了具有植物神经功能以外，还调节机体的水、盐、糖、蛋白、脂肪的代谢、睡眠-醒觉功能以及内分泌功能，还调节体温。下丘脑功能与结构的关系参阅表 22-14-1。

此外，植物神经系统的传出除了下丘脑起重要作用以外，脑干的孤束核也起重要作用。孤束核接受来自躯体大部分器官的感觉信息，也是从两方面调节植物神经功能：①以一套反射回路装置控制简单的植物神经功能，也就是来自心、肺、胃肠的感觉传入到达孤束核内的特异性亚核，后者再投射到下部脑干核，下部脑干核与控制效应器的植物神经运动神经元联系。②孤束核将来自植物神经的信息传递至较高及较低的脑区（如杏仁核、下丘脑室旁核、纹状体终端的底核），后者再次整合这些信息投射回孤束核以及其它下部脑干核。另外，下部脑干核也可直接投射到迷走神经背核和交感神经节前核。

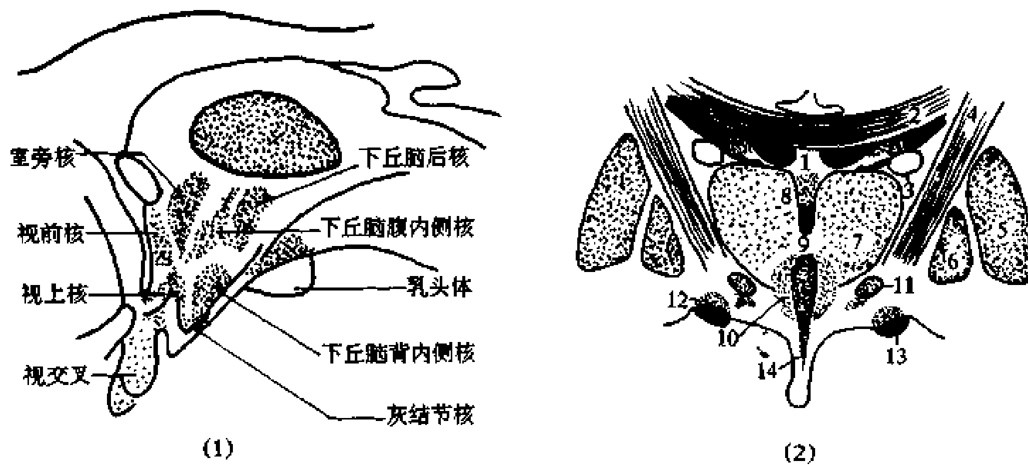


图 22-14-3　下丘脑的神经核

(1) 矢状切面　(2) 冠状切面

1. 穹窿　2. 胼胝体　3. 尾状核　4. 内囊　5. 壳核　6. 苍白球　7. 丘脑　8. 旁中央核　9. 连合核(灰连合)　10. 室旁核　11. 丘脑底核　12. 视上核　13. 视束　14. 灰结节核

表 22-14-1　下丘脑功能与结构的关系

功能	下丘脑结构	刺激时的影响	破坏时的影响
体温调节	下丘脑前部	皮肤血管扩张、出汗、呼吸促	体温调节功能丧失、高热
	下丘脑后部	皮肤血管收缩、颤抖、立毛	体温调节作用丧失、体温低
觉醒防御	下丘脑后部	防御反应	嗜睡、昏沉
水代谢	下丘脑前部（视上核、室旁核）	少食、乏尿	多饮、多尿、烦渴（尿崩症）
碳水化物代谢	下丘脑中部与外侧部	血糖过高	
	下丘脑前部	血糖过低	
脂肪代谢与食物吸收	下丘脑中部（腹内侧核、结节核）（饱食中枢）		多食、肥胖、性功能改变
	下丘脑外侧部（摄食中枢）视交叉上核		厌食、不饮
交感神经	下丘脑后部	心动加速、血压升高、瞳孔扩大、立毛运动、胃肠道蠕动抑制及腺体分泌抑制	嗜睡、昏沉、体温降低
副交感神经	下丘脑前部和中部	心动过缓、血压降低、瞳孔缩小、胃肠道蠕动增加及分泌增加	副交感抑制

第二节　植物神经功能障碍疾病

一、雷诺病

雷诺病（Raynaud disease）是由于肢端小动脉发作性缺血所致的肢端色泽改变及麻痛，年青女性多见。

【病因】

病因尚未明了，可能的学说有：①支配肢端小动脉的交感神经功能紊乱引起该处的小动脉痉挛；②肢端小动脉发生功能性闭塞；③肢端小动脉平滑肌对寒冷刺激的敏感性增加；④肢端小动脉壁可能有结构的改变，对正常的血管收缩冲动或血流中肾上腺素出现异常反应；⑤遗传因素。发病诱因多为寒冷或情绪激动。

【病理解剖】

早期肢端血管无明显改变，以后由于动脉反复发作痉挛和缺血，导致内膜增生，弹力纤维撕裂，平滑肌层纤维化，管壁狭窄、闭塞或血栓形成，毛细血管可扭转迂曲。

【临床表现】

以青年女性为多，典型发作可分三期：①缺血期：双手指或/及足趾、有时耳廓、鼻端突然发白、僵冷，其后手掌也如此，伴出汗、皮肤蚁走感、麻

木或疼痛，持续数分钟至数小时。②缺氧期：病变处继续缺血，毛细血管扩张淤血，肢端呈青紫色或蜡状，皮温低，疼痛，持续数小时至数天。③充血期：动脉痉挛解除，动脉充血，肢端转潮红，皮温升高，可有刺痛。

部分患者无典型三期表现，出现苍白后转为潮红，或肢端呈苍白、青紫、潮红三色共存。多次发作后指（趾）端可发生营养障碍，皮肤干燥，有水疱，甚至形成溃疡或坏疽，局部肌肉轻度萎缩。

【特殊检查】

作血管造影可发现肢端小血管显影不佳，管腔缩小。

【诊断和鉴别诊断】

根据发作的三期症状，反复发生，常因寒冷或情绪不佳诱发，可诊断本病。须注意与雷诺现象（Raynaud phenomenon）鉴别，后者可由于众多疾病引起，如多发性肌炎、红斑狼疮、结节性动脉周围炎、硬皮病、脊髓空洞症、气锤病等。此外，雷诺病还应与血栓闭塞性脉管炎、冻疮、遗传性冷指症鉴别。

【治疗】

避免诱发因素，尽可能减少肢体暴露于寒冷环境，肢端保暖，加强体质锻炼。局部物理治疗及按摩。药物可使用血管扩张剂如妥拉苏林（tolazoline）每次25mg，日3次；烟酸，每次100mg，日3次；钙离子拮抗剂如氟桂嗪每次5mg，日2次，硝苯地平每次20mg，日3次；5-羟色胺耗竭剂如利血平；安定类等。上述治疗无效者可考虑行交感神经节封闭或切除。

二、红斑肢痛症

红斑肢痛症（erythromelalgia）也称肢端红痛症，特征是足趾及足底发作性出现红、热和剧痛。

【病因】

本病可能是植物神经功能障碍，末梢血管功能失调，导致肢端小动脉极度扩张充血所致。也有认为是前列腺素代谢障碍疾病。发病诱因是天气骤然由冷转暖、或持续高温后降温。月经期易发作。广州市（1960）及湖北省麻城（1987）均有数间中学的学生短期内流行本病，原因不清楚，但调查发现不爱体育锻炼者较易患本病。

【病理生理】

双侧足趾及足底的小动脉发生无菌性炎症，出现潮红、热及剧痛，疼痛可能是极度扩张的血管压迫了邻近的神经末梢，或由于较大量的血流冲击扩张的血管壁，刺激疼痛感受器所致。

【临床表现】

本病好发于11～17岁，女患者比男多3倍。多于夜间甚至入睡后突然出现双侧足趾、足底潮红、热及烧灼样剧痛，患处略肿胀，将患肢提高或置于被子外、或浸于冷水中可减轻疼痛，垂足、行走或运动可加剧疼痛。检查可见两侧足趾及足底发红，压之暂时褪色，局部皮温增高，有时多汗。持续1、2天或数天。晚期病例局部皮肤变厚或坏死。

【诊断和鉴别诊断】

本病的诊断要点是发作性两侧足趾及足底红、热、剧痛，遇冷疼痛减轻，遇热加剧，短期可恢复。肢端红痛现象也可继发于血栓闭塞性脉管炎、糖尿病性神经病、雷诺病、脊髓空洞症等，须注意鉴别。

【治疗】

镇痛剂及冷敷可使疼痛略减，前列腺素抑制剂如阿司匹林、消炎痛也有效。也可用5-羟色胺拮抗剂苯噻啶（pizotifen），每次0.5mg，日2～3次；二甲麦角新碱（methysergide）每次2mg，日3次（不可长期服用）。或5-羟色胺耗竭剂如利血平，每次0.25mg，日3次，也可口服激素，常规量。β受体阻滞剂如烯丙氧心安（oxprenolol，心得平）可使皮肤血管收缩，减少血流量，口服每次20～40mg，日3次。此外，可行物理治疗，普鲁卡因硬膜外封闭或腰交感神经节封闭。

三、原发性多汗症

原发性多汗症（essential hyperhidrosis）也称先天性多汗症，病因未明，可能与遗传有关。病变可能在植物神经的周围部或中枢部。主要症状是在头颈、手心、足心、腋窝多汗，往往对称，情绪激动、环境温度上升及运动后更甚，重者影响工作。冬天也多汗，局部皮肤常处于湿冷状态。治疗方法有：①以3%～5%甲醛溶液局部擦拭，或用0.5%醋酸铝溶液浸泡，日1次，每次15～20分钟。或以乌洛托品粉搓匀后涂于多汗部位。②内服阿托品、普鲁本辛或颠茄合剂等抑制汗腺分泌。③内服维生素B类、谷维素、肌注肌生等以改善植物神经功能。④中药玉屏风加味和甘麦大枣汤内服。⑤局部理疗。⑥交感神经切除。但上述各种治疗的效果未够满意。

四、进行性面偏侧萎缩症

进行性面偏侧萎缩症（progressive hemifacial

atrophy)是半侧面部组织的进行性营养障碍性疾病。病因未明，可能为植物神经功能障碍所致。女性多见。起病隐匿，主要症状为一侧面部或三叉神经分布区的皮下脂肪和结缔组织进行性萎缩，常在颞区或眶上部开始，呈条索状，该处皮肤萎缩，毛发脱落，称为“刀痕”。萎缩逐渐发展至整个半侧面部，偶尔扩至偏身。以后患处的皮肤、毛发和皮脂腺也可受累，汗腺分泌障碍。部分患者有瞳孔改变，虹膜色素减少，眼球内陷或突出，继发青光眼。重例可侵及软骨和骨骼，偶而同侧或对侧大脑半球萎缩，少数病例伴发癫痫样抽搐或偏头痛。病变部位的肌肉由于结缔组织消失而缩小，然肌纤维并无受累，仍可正常收缩。本病按照半侧面部的进行性特征性萎缩不难诊断，须与硬皮病鉴别，但后者极少从头面部开始发病。本病尚无特效治疗，唯有对症处理。可给予肌苷、维生素 E 内服以及肌生注射液肌注。大多数病例的症状发展数年或十多年后逐渐缓解。

五、进行性脂肪营养不良

进行性脂肪营养不良（progressive lipodystrophy）又称 Barraquer-Simons 病，罕见，年青女性较多发。病因未明，可能是间脑内或间脑外的植物神经中枢病变。临床特征是皮下脂肪呈现萎缩与肥大的特异性组合，脂肪萎缩常见于面部及上肢，偶见于下肢，但臀部及髋部又可见皮下脂肪逐渐增多。本病常伴发其它疾病如腓骨肌萎缩症、糖尿病、其它内分泌及代谢病、性功能障碍与生长障碍疾病。本病还可伴有其它症状如多汗、多尿、指甲及皮肤营养障碍等，治疗是对症的。

六、急性全自主神经功能不全

急性全自主神经功能不全（acute pandysautonomia）是一种少见疾病，病因不清楚，多数认为是病毒感染后或异常的免疫反应，可继发于格林-巴利综合征、淀粉样变性、糖尿病、全身癌病、感染性单核细胞增多症、痢疾后。病理改变可在中枢或周围的植物神经系统，超微结构研究发现有髓及无髓神经的直径较细，雪旺细胞胞浆内含有成堆的扁平皱褶样无髓纤维，其中还含有多数囊泡和致密小体。本病以 20～40 岁多见，急性或亚急性起病，病初多有感冒，相继出现多种自主神经功能不全的症状，如心率不齐或心脏传导功能异常、体位性低血压、全身无汗或少汗、泪液及唾液分泌减少、结膜或口腔粘膜干燥、视力模糊、瞳孔不等大、瞳孔对光及调节反射异常、恶心、呕吐、便秘或腹泻、尿潴留、阳萎、体温异常，偶有轻微运动及感觉改变。智力正常，部分患者脑脊液蛋白略高。多种植物神经功能检查（参阅表 22-14-2）提示广泛的交感神经节后纤维功能障碍，副交感神经节后纤维也有改变。颈动脉窦按摩可能不引起心率及血压改变。本病的诊断主要根据急性或亚急性出

表 22-14-2　植物神经功能检查

试验	解释
瞳孔反应	
4% 可卡因	瞳孔扩大表明正常的儿茶酚胺储存的释放
1% 羟苯丙胺	
1% 新福林	瞳孔扩大表明去神经性超敏
0.1% 肾上腺素	
0.1% 毛果芸香碱	瞳孔收缩表明去神经性超敏
2.5% 乙酰甲胆碱	
发汗反应	
热发汗	局部无汗表明交感性胆碱去神经性
电流刺激皮肤	轻度刺激引起传导增加表明正常的肾上腺素能神经支配
0.1% 毛果芸香碱	皮下注射引起轴索反应性出汗
0.01% 乙酰胆碱	
皮肤温度	
皮肤温度计	皮温是支配血管的交感神经功能之一，节前或节后损害皮肤变暖变红、慢性节后损害皮肤变冷变紫（去神经性超敏）
轴索反应	
0.1%组织胺	皮下注射如属正常可引起风团和潮红
心血管反应	
直立试验	脉搏增加，舒张压下降＜2kPa（15mmHg），传入或传出纤维损害——直立性低血压
颈动脉窦按摩	正常时引起血压及心率下降
R-R 间期	吸气时正常性增加（窦性节律）
乏氏操作	最长与最短 R-R 间期之比正常为≥1.4
冷加压试验	手浸于冰水中，正常时血压及心率增加
血浆儿茶酚胺	站立或紧张状态，如属正常应增加
去甲肾上腺素静注（0.05μg/kg/分）	舒张压增加≥2.67kPa（20mmHg）表明节后交感神经损害引起去神经性平滑肌对肾上腺素超敏
阿托品静注	作用是阻滞迷走神经，如交感神经完好引起心率增加

现的多种自主神经功能不全、主要与家族性自主神经功能不全相鉴别。本病只有对症处理，对体位性低血压可用L-DOPS，后者可提高血压及增加局部血流量，用量是300mg/d，分3次服，高热患者不能用。也可并用维生素类、神经营养药、肌生等，多数病例在数周或数月后自行恢复。

七、家族性自主神经功能不全

家族性自主神经功能不全（familial dysautonomia）又称Riley-Day综合征，是家族性的自主神经多方面功能不全疾病，新生儿患病率为1/10000～1/20000。

【病因】

病因未明，推测可能是胚胎期神经嵴中的神经元发育不全，或神经因子异常。本病呈常染色体隐性遗传，发病基本限于Askenazi犹太人（主要居住于东欧南部），携带者频率为1/30。近年采用10个DNA标记对本病家族进行连锁分析，确定本病基因位于9号染色体长臂（$9q^{31\sim33}$）。

【病理生理】

本病的儿茶酚胺代谢障碍可能由于多巴胺β羟化酶先天不足，使由多巴胺转化为去甲肾上腺素（NA）的过程受阻，患儿的NA明显减少，对外源性NA反应敏感。可呈"过度升压反应"。另外，患儿对甲酰胆碱反应也很敏感，对组织胺的反应异常。近年还发现患儿血清中抗人血清白蛋白抗体显著增高，且与抗牛血清白蛋白、抗乳白蛋白抗体有相关性，这可能在发病中起一定作用。

【病理解剖】

本病主要侵犯植物神经和感觉神经，病变部位广泛，尤其是颈胸交感神经节细胞明显减少，神经细胞呈颗粒空泡变性，腓肠神经活检显示无髓纤维以及小的有髓纤维明显减少。

【临床表现】

发病常自婴儿始，主要症状有：①植物神经症状。泪液减少或无分泌，哭泣无泪、多汗、流涎、不明原因高热、手足发冷或指（趾）端发绀、周期性呕吐、食道和肠管扩张、直立性低血压、偶有一过性低血压、心率及呼吸频率不稳、情绪不稳、易兴奋、进食时颜面、颈肩部出现红斑，10～15分钟消失。②躯体神经症状。角膜反射消失，味觉及嗅觉障碍，吞咽困难，对疼痛不敏感，肌张力低，共济失调，癫痫发作。③其它症状。智力低下，脊柱侧弯及空凹足，舌的蕈状乳头萎缩。

【实验室检查】

24小时尿的HVA（高香草酸）明显增加，HVA与VMA（香草扁桃酸）比值增高。

【诊断和鉴别诊断】

本病的诊断依据是：①大多数从婴儿期起病；②上述多种植物神经症状；③组织胺试验不引起发红反应，注射去甲肾上腺素呈过度反应；④常染色体隐性遗传，如有阳性家族史或为Askenazi犹太人后裔则可确诊。本病主要与急性全自主神经功能不全鉴别，后者起病急，多发生于20～40岁，汗少，能完全恢复。本病还须与多巴胺β-羟化酶缺乏症（dopamine β-hydroxylase deficiency，DBHD）鉴别，后者的基因定位于9q34，主要由于多巴胺β羟化酶缺乏，使中枢或周围的自主神经元合成去甲肾上腺素和肾上腺素障碍，出汗正常，血浆去甲肾上腺素/多巴胺比率明显小于1（在Riley-Day综合征则大于1）。

【治疗】

无特效治疗，只有对症处理。

第三节　反射性晕厥

晕厥(syncope)是由于一时性全脑供血不足、网状结构抑制而突然发生的、短暂意识丧失状态，患者肌张力消失，倒地或不能维持正常姿势，可于短时康复。意识丧失时间若超过15～20″，可发生抽搐。

【病理生理】

正常青年大脑灰质血流量为80ml/100g脑组织/min；大脑白质为20ml/100g/min；小脑33ml/g/min。正常全脑血流量为500～1000ml/min。

脑血流量受下列因素影响：大脑水平的平均动脉压、平均静脉压、颅内压、脑血流阻力（主要是脑血管阻力和血液粘稠度）。也可用下列公式示之：

$$脑血流量=\frac{平均动脉压-平均静脉压}{脑血流阻力}$$

$$=\frac{平均动脉压-平均颅内压}{脑血流阻力}=\frac{脑灌注压}{脑血流阻力}$$

若脑内灌注压降低50%～55%，即降至6～8kPa（45～60mmHg）时，脑血流明显减少并出现缺血症状。据估计维持意识所需的脑血流量临界水平为30ml/100g脑组织/min，当脑血流骤减至临界水平以下可发生晕厥。

反射性晕厥（reflex syncope）是由于体内调整血压与心率的反射弧受损所致，反射弧包括颈动脉窦和主动脉弓的传入刺激，延髓血管中枢的调节、交感和副交感神经的传出冲动。当迷走神经的心脏抑制纤维兴奋时引起心率减慢，心排出量减少，交

感神经的血管抑制纤维兴奋使血管极度扩张，周围血管阻力减少，血压下降，两者均能导致脑部血供骤减而发生晕厥。大多数反射性晕厥是由于反射弧的传入通路上功能障碍引起。此外，躯体性疼痛和内脏性疼痛也可成为传入刺激，精神活动也可经下丘脑影响血管运动中枢，故疼痛和情绪不稳均可诱发晕厥。

反射性晕厥包括：直立性（体位性）低血压性晕厥、血管减压性晕厥、颈动脉窦性晕厥、排尿性晕厥、吞咽性晕厥、舌咽神经痛性晕厥。

一、直立性（体位性）低血压性晕厥

直立性（体位性）低血压（orthostatic hypotension）患者从卧位或久蹲位突然转为直立位时可发生晕厥，称为直立性（体位性）低血压性晕厥。

【病因】

引起直立性（体位性）低血压性晕厥的病因可分两类：①压力感受器的反射弧受损。反射弧的传入纤维受累，见于糖尿病、脊髓痨、多发性神经炎；脑干网状结构内血管运动中枢受累，如脑干或后颅凹的急慢性炎症、肿瘤、血管性疾病、外伤等；反射弧的传出纤维受累，见于肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、血卟啉病、脊髓外伤、交感神经切除术后、药物影响（如利血平、胍乙啶、肼苯哒嗪、优降宁、氯丙嗪、奋乃静、左旋多巴、速可眠等）。②低血容量使心排出量减少。绝对性低血容量可由于大量利尿、失血、失液、肾上腺皮质功能不全引起；相对性低血容量可由于重度下肢静脉曲张、扩张血管药物所致的血管扩张引起。缓激肽过多症（hyperbradykininism）的患者，是因体内缺乏分解缓激肽的酶，致使血管强烈扩张，患者站立时下肢因静脉和毛细血管高度扩张而呈紫色，静脉回流减少，引起相对性低血容量而发生晕厥。还有一类生理性障碍，如长期站立于固定位置（特别是炎热天气，因血管更易扩张）、长期卧床、孕妇等，其所发生的晕厥也属于此类范畴。

【病理生理】

正常人取直立位时，由于地球引力作用、大约300～800ml血液蓄积于下肢，致使回心血量骤减，动脉血压立即下降。这种改变迅即作用于颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器，使其发放到血管运动中枢的抑制性冲动减少，导致肾上腺能交感神经张力增高，引起心率加速和小动脉收缩，以保证足够的心排出量，因而脑灌注量得以维持，此为最重要的生理调节。此外，直立位时下肢骨骼肌的肌张力增高和等长收缩，产生“肌肉泵”作用，帮助血液通过静脉瓣流回心脏。同时，由于体位改变发生过度换气，胸腔内负压增加，有助于心脏充盈。直立性低血压患者乃因这些调节功能缺陷，再加上直立位时心脏向脑供血需克服平均45cm的心脑间距所形成的静脉压（相当于4.4kPa即33mmHg），故于直立位时容易发生晕厥。

【临床表现】

直立性低血压患者从卧位或久蹲位突然转为直立位的短暂时间内，轻者头晕、眩晕、眼花、下肢发软；重者晕厥。晕厥的特点是通常无诱因，晕厥前后期症状均不明显，意识丧失时间短，血压急骤剧降，心率无大改变（继发于低血容量者则有心动过速），立即卧床症状可缓解。

【诊断和鉴别诊断】

根据晕厥出现的特定场合（从卧位或久蹲位快速起立）、晕厥无前驱症状、血压速降、卧床即缓解等特点，不难诊断。疑诊者可作血压体位试验以助诊，方法是让患者平卧，2分钟后测量血压，站立后3分钟内测立位血压。5分钟后按此顺序复测一遍。正常人站立时，收缩压下降一般不超过2.67kPa（20mmHg），舒张压不下降，通过躯体的调节反射于30～40秒内血压回升。如直立位收缩压下降2.67kPa以上，舒张压下降大于1.33kPa（10mmHg），且持续较长时间不恢复，同时出现脑缺血症状者，可诊断为直立性低血压。或者，直立位时收缩压下降30mmHg可诊断为直立性低血压。本病若为隐性，可在作此试验前嘱患者先做体力活动，引起小动脉扩张则较易诱发。直立性低血压性晕厥须与单纯性晕厥、特发性直立性低血压鉴别，前者发病有明显诱因，晕厥的三期症状较典型，发作时除血压速降外，心率也明显减慢。后者除了表现直立性低血压性晕厥外，还有多种植物神经功能损害的表现。

【治疗】

直立性（体位性）低血压患者从卧位或久蹲位转为直立位时，动作应缓慢，可先活动双下肢几分钟。尽可能找出病因给予对因治疗。中药生脉散或补中益气汤加减也有效。可用LDOPS（L-氨基酸-3，4-双羟苯基丝氨酸）内服，用量是300mg/d，分三次服，高热患者不能用。

二、血管减压性晕厥

血管减压性晕厥（vasodepressor syncope）也称

单纯性晕厥，发病率为各类型晕厥之冠。任何年龄的男女皆可发生，而以年青体弱女性多见。有明显诱发因素是本病特征之一，诱因最常见为疼痛、情绪不稳、恐惧、见血、注射、小手术、天气闷热、拥挤场所、疲劳、饥饿、失眠等。另一特点是几乎都在站立位或坐位发生。每次发作几乎都有典型的三期（晕厥前期、晕厥期、晕厥后期）表现。晕厥前期有显著植物神经失调症状，如面色苍白、出汗、恶心、上腹部不适、头晕、耳鸣等，持续数秒至数十秒后进入晕厥期，意识丧失，血压速降，脉缓弱（40～50次/分），瞳孔散大，对光反射消失，角膜反射消失，偶尔遗尿。意识丧失时间约几秒至几十秒，可自行苏醒，如让患者平卧，取头低脚高位则恢复较快。晕厥后期症状较轻，多感到全身乏力或短期遗忘，精神恍惚。晕厥过后30分钟内不应让患者坐起或站立，否则可再发。在发作时如能检查脑电图，则在晕厥期各导联出现对称性2～3Hz慢波；晕厥后期脑波渐恢复正常。不少病例既往有同样发作或反射性晕厥的其它类型发作。少数病例有家族史。预防发作主要是避免诱因，加强体质锻炼。

三、颈动脉窦性晕厥

颈动脉窦性晕厥也称颈动脉窦综合征（carotid sinus syndrome），是由于颈动脉窦反射过敏所致。颈动脉窦反射是一种调节血液循环的生理反射。正常情况下，当窦内压力增强时，其兴奋冲动通过神经（主要是舌咽神经第一支即Hering神经）传入延髓，引起迷走神经兴奋，心率减慢，或者引起交感神经的血管抑制纤维兴奋而使血管扩张，血压下降。当窦内压力降低时则发生相反的效应。颈动脉窦或其附近有病变时，颈动脉窦因激惹而反射过敏，可产生发作性眩晕或晕厥。病因最常见的是动脉粥样硬化，其他如动脉炎、颈动脉体瘤，近窦处的炎症、肿瘤、淋巴结肿大、疤痕组织、人为压迫等。发病诱因大多是突然引起颈动脉受压的因素，如急剧转颈、低头、刮面、衣领过紧等。颈动脉窦性晕厥以中年以上男性多见，青壮年也可罹患，通常在站立位或坐位发生。临床表现可分三型：①迷走型，出现晕厥并有明显的窦性心动过缓或房室传导阻滞，偶可发生窦性停搏，本型占70%。②减压型，出现晕厥伴有血压下降，心率改变不明显。如晕厥伴有心率及血压明显改变者称混合型。③脑型，因脑血管收缩发生广泛性脑供血不足，出现晕厥，心率及血压变化不大。颈动脉窦性晕厥的特点是晕厥前期和后期症状均不明显，在意识丧失前可有眩晕，意识丧失时间一般较短，多在数分钟以内，少数病例有抽搐。颈动脉窦性晕厥的诊断根据是上述的临床特点，下述两种方法可助诊：①颈动脉窦按摩，应在心电图监测下进行，先按摩左侧，需要时再按摩右侧，两侧不能同时进行，每次按摩时间不得超过20秒。正常时心率减少在5次/分以下，血压下降不超过1.33kPa（10mmHg），如出现意识丧失即阳性。颈动脉窦按摩有一定危险性，还可诱发心跳骤停、脑梗塞等，应严格掌握适应症和禁忌症。②发作频繁时以普鲁卡因封闭颈动脉窦，如发作减少可协助确诊本病。本病应与单纯性晕厥、直立性低血压性晕厥鉴别。预防发作主要是避免诱因，衣领勿过紧，转颈动作要缓慢。迷走型可用阿托品、普鲁本辛治疗；减压型可用肾上腺素或麻黄素治疗；脑型可用神经营养药。尽可能查出病因，对因治疗。

四、排尿性晕厥

发生于排尿时或排尿结束时的晕厥称为排尿性晕厥（micturition syncope）。发病原理为综合性的：夜间迷走神经张力增高、心率较慢；体位骤变，血液滞留于下肢；排尿时的屏气动作使胸腔内压增高。后两者妨碍静脉回流，是发病的主要因素。另一方面，当胸腔内压增高时静脉压也增加，颅内压也增高，脑血流量减少。也有认为排尿性晕厥是一种特殊类型的直立性低血压性晕厥。本病患者几乎全为男性，因男性尿道较女性长，排尿时又取直立位之故。发病多在20～30岁，也可发生于少年及老年。发作最常在午夜起床排尿时，清晨或午睡起床小便也可发生，天气寒冷或饮酒后较易诱发。晕厥前期症状多不明显，或有极短的头晕、眼花、下肢发软。患者突然晕倒，意识丧失持续数十秒，自行苏醒。晕厥后期症状通常较轻，个别患者伴发抽搐，某些患者发作时有损伤。本病可复发。排尿性晕厥因其发作的特定环境而较易与血管减压性晕厥以及直立性低血压性晕厥相鉴别。也需与癫痫发作鉴别。预防发作的措施是：①避免膀胱过分胀满而急需排尿的情况；②起床排尿时动作需缓慢；③排尿时不要过急；④必要时可取蹲位排尿。

五、吞咽性晕厥

由舌咽、咽喉、食道和胃的机械性刺激所引起的晕厥称为吞咽性晕厥（swallowing syncope）。发生机理是吞咽时，沿舌咽神经运动支下行的冲动，

于颈静脉孔区通过异常传导，经感觉纤维返回脑干，人孤束核并扩散到迷走神经背核而引起晕厥。吞咽性晕厥可见于患有食管疾患、舌根、咽、喉部或纵隔疾病，高度房室传导阻滞，窦性心动过缓，病态窦房综合征的患者，心肌梗塞后由于心脏传导系统对迷走兴奋特别敏感，较易发生吞咽性晕厥。发作与体位无关，但与吞咽食物的性状有关，如硬物、冷、酸、咸、辣等食物易于诱发。饮用含重碳酸钠的饮料因持续释放气体使食道内压力增高，易诱发吞咽性晕厥。吞咽性晕厥在发作前后无明显不适。类似发作还可见于胆绞痛、胸膜和肺刺激、支气管镜检查时。

六、舌咽神经痛性晕厥

舌咽神经痛的患者在疼痛发作时或紧接发作后，偶尔因迷走神经激惹而发生心率减慢和血压降低，出现晕厥，临床少见。意识丧失时间一般较短，偶或伴有抽搐。触动舌底、扁桃体、耳部等可诱发舌咽神经痛而可间接诱发晕厥。

第四节　特发性直立性低血压

特发性直立性低血压（idiopathic orthostatic hypotension）又称特发性植物神经功能不全（idiopathic autonomic insufficiency）、Shy-Drager 综合征，近年已将之归为“多系统萎缩”范畴。

【病因】

病因未阐明，本病是中枢及周围植物神经发生原发性进行性变性所致，病变也可累及锥体外系、小脑系、锥体系。

【病理生理】

胸腰段侧角细胞变性引起直立性低血压、少汗或无汗；骶髓侧角副交感神经细胞变性引起括约肌功能障碍；迷走神经背核损害导致声音嘶哑、吞咽困难和心跳骤停。患者站立时出现晕厥是由于正常的生理调节障碍，血浆中肾上腺素或去甲肾上腺素含量没有相应增加，因而没有代偿性的心率加速和周围血管收缩，导致回心血量骤减，心排出量减少，脑灌注压不足而发生晕厥。

【病理解剖】

病变部位相当广泛，累及胸腰髓侧角的交感神经细胞以及脑干和骶髓的副交感神经细胞、神经节细胞、节前及节后纤维。此外，基底神经节、小脑和锥体束也可受损。病理改变主要为萎缩及变性。免疫组化及电镜观察发现在少突胶质细胞和神经元的细胞核、胞浆、突触中存在嗜银包含体，在少突胶质细胞中的包含体可被抗 ubiquitin、抗 α 及 β 微管蛋白以及抗 tau 抗体标记，而在神经元的包含体只被抗 tau 抗体标记。包含体在电镜下呈线状，外包以直径为 20～30μm 的绒毛状物质（与微管结构相一致）。包含体在病变部位都存在，严重处尤多，但在正常人、其它神经系统疾病、家族性橄榄桥脑小脑萎缩则未发现。目前认为这种异常的管状结构是本综合征（还有散发性橄榄桥脑小脑萎缩、黑质纹状体变性）的基本病理改变。

【临床表现】

本综合征以中年人好发，男性显著多于女性，起病隐袭，渐进发展，主要症状是：

（一）植物神经功能障碍

1．直立性低血压　患者于卧位时血压通常是正常的，少数病例于夜间有高血压，但站立时血压迅速下降，以收缩压下降明显，可达 3～5kPa（20～40mmHg）以上。轻例站立时感头晕、眼花、下肢发软；较重例感眩晕、躯体不稳；重例出现晕厥；最重者只能长期卧床。

2．其它植物神经症状　男性患者在直立性低血压出现前常已有性功能减退、阳萎；括约肌功能障碍很明显，如尿失禁、尿潴留、便秘、腹泻；局部或全身无汗，或出汗不对称；瞳孔不等大、眼睑下垂；体表温度异常等。

（二）躯体神经损害

患者可逐渐出现锥体外系症状，如肌强直、震颤、动作减少；还可伴发小脑症状如眼球震颤、平衡障碍、共济失调；部分患者发生锥体系症状如腱反射亢进、病理反射阳性等。

【实验室检查】

24 小时尿中去甲肾上腺素和肾上腺素排泄量降低，直立位时肾素释放减少，有些患者醛固酮分泌减少。皮下注射 bethanechol（氨基甲酰甲基胆碱是一种副交感能药）显示泪液、唾液、食道、肠道、发汗等功能反应亢进，提示本综合征是原发性节前胆碱能障碍，伴有节后胆碱能及肾上腺功能失调所致之突触传导变性。尿流动力学检查显示逼尿肌反应亢进伴有最大膀胱内压测量的减少。发汗试验显示出汗反应消失或减弱，双侧不对称；皮肤划痕试验减弱或消失；乏氏动作试验不出现正常人应有的血压升高和心率减慢；1% 肾上腺素或 3% 可卡因液体滴眼，瞳孔反应异常。

【特殊检查】

CT脑扫描在部分病例可见桥脑、小脑进行性萎缩而幕上结构无改变，MRI检查显示黑质致密带和壳核后外侧低信号（推测是铁过量沉积所致），脑干及小脑萎缩。

体位血压试验参阅上节直立性低血压性晕厥。

【诊断和鉴别诊断】

本综合征的诊断要点是：中年男性多见，隐匿起病；从卧床起立常感头晕、眩晕，重则晕厥；伴阳萎、括约肌功能障碍、少汗或无汗、瞳孔改变等多种植物神经症状，也常并发锥体外系、小脑系、锥体系症状；体位血压试验、植物神经功能检查、CT及MRI对确诊帮助很大。本综合征经常误诊，以晕厥为主要表现者应与单纯性晕厥及直立性低血压晕厥鉴别。最主要区别点是本综合征具有的多种植物神经功能损害。如患者以锥体外系症状首发者常误诊为帕金森病。本综合征与急性全自主神经功能不全的鉴别是两者的起病过程截然不同。

【治疗】

（一）一般处理

从床上坐起或下地动作缓慢，坐起前先活动双下肢几分钟，睡眠时可将床头抬高25～30cm。日间可作倾斜床锻炼。每日增加食盐量可帮助增加血容量。

（二）药物治疗

可采用交感神经兴奋剂如麻黄素、恢压敏、苯丙胺等，但疗效不肯定。也可用消炎痛抑制前列腺素合成，减少血液在外周血管中积聚，日量是75～150mg，分三次服。重症可用9-α氟氢可的松（9-α fludrocortisone）内服，利用其水钠潴留以增加血容量，每日量是0.1mg～1mg，从0.1mg开始，根据治疗反应逐渐加量，但此药对卧位高血压型者不适用，因有促发高血压的可能。也可给予富含酪胺的食物及口服单胺氧化酶抑制剂（MAOI）如异烟肼、呋喃唑酮等，促使交感神经末梢去甲肾上腺素的释放和抑制交感神经末梢的重吸收。也可用L-DOPS（L-threo-3，4-dihydroxyphenyl serine，L-苏氨酸-3，4-双羟苯基丝氨酸），是去甲肾上腺素的前体，可提高平均动脉压、舒张压及局部血流量，但在高热患者可加重体位性低血压及晕厥。用量是300mg/d，分3次服。还可用xamoterol，这是一种选择性心脏β_1肾上腺素能受体部分激动剂，可改善眩晕，用量为每次200mg，日2次，中药生脉散或补中益气汤加减施治也有效。

【预后】

本综合征缓慢进展，预后不佳，少数病例可因迷走神经突然过度兴奋引起心跳骤停而猝死。

第五节 间脑病变

间脑病变也称间脑综合征、间脑炎（diencephalitis）、间脑病（diencephalosis）、下丘脑综合征，是一组定义欠明确、症状复杂且较易混淆的病变。间脑位于大脑半球与中脑之间，包括丘脑、下丘脑、丘脑底部、膝状体以及第三脑室周围的结构。间脑具有下列解剖生理特点：①是大脑皮质与各低级部位连接的重要组织；②血供来自脑底Willis动脉环，毛细血管极为丰富；③血管有较高渗透性，机体内的病毒易通过；④第三脑室底部易受脑脊液动力学改变（如外伤）或化学改变的影响；⑤下丘脑的神经元对理化因子的刺激有特殊敏感性。本文主要叙述以下丘脑病变为主的各种表现。

【病因】

引起间脑病变的原因很多，如各种病原（细菌、病毒、寄生虫）所致的脑炎、脑膜炎、脑蛛网膜炎；外伤；肿瘤（颅咽管瘤、垂体瘤、丘脑肿瘤、异位松果体瘤、错构瘤、脊索瘤）；脑血管病；放射性脑病；脱髓鞘脑病及播散性脑脊髓炎；Wernicke脑灰质炎；脑发育畸形及先天性脑积水；颅内高压；其它慢性病（全身结节病、组织细胞病等）；严重精神创伤等。

【病理生理】

下丘脑的解剖特点参阅本章第一节。下丘脑的重要功能为：①调节水代谢、血管组织间渗透压及离子活动；②调节摄食、碳水化合物和脂肪代谢；③调节体温；④调节垂体前叶分泌功能，在性行为、生殖过程、应力反应及其它内分泌功能上起作用；⑤调节睡眠-醒觉活动和意识活动过程；⑥调节情感、行为活动，对记忆过程起作用；⑦调节内脏活动；⑧调节植物神经功能活动，并调节许多与躯体功能相适应的植物性活动。至于这些功能与下丘脑结构的关系，以及病变时出现的症状可参考表22-14-1。间脑病变的临床特点为植物神经功能障碍、各种代谢障碍和内分泌功能失调等。间脑病变的程度与间脑结构的损害程度不一定成比例，严重颅脑外伤引起间脑损害者，临床上往往未见明显的间脑功能障碍；反之，临床表现明显的间脑病变患者，剖检并未发现显著的间脑结构损害。

【临床表现】

（一）体温调节和发汗障碍

下丘脑的前部与身体的散热有关，主要是副交感神经调节皮肤血管扩张和发汗；下丘脑后部可能与保热及产热有关。主要是交感神经的调节，通过肌肉的紧张和皮肤血管收缩来完成。常见症状为：①高热，当下丘脑视前区两侧急性病变时（如急性颅脑损伤、神经外科手术、急性重型脑出血、大面积脑梗塞等），由于散热机制破坏，患者常发生高热导致死亡。使用退热剂无效，冷敷或用氯丙嗪可有一定效果。②低热，一般在37.8℃以下，可持续很长时间。③体温过低，可由于下丘脑后部病变所致，某些患者常畏寒，甚至在炎夏仍需穿冬衣。④体温节律倒错，表现为上午体温较高，下午较低。

（二）睡眠-醒觉障碍

下丘脑后部病变多表现为嗜睡，少数为失眠。还有特殊类型为：①发作性睡病（narcolepsy），主要为下丘脑后部大脑脚受累所致，患者在任何场合均可出现突发性不可克制的睡眠，睡眠性质与正常睡眠相似，可被唤醒或受噪音干扰，为时短暂。尚可伴发猝倒症、睡眠麻痹、睡眠幻觉等。②周期性睡眠饥饿综合征（Klein-Levin综合征），多见于年轻男性，表现为周期性发作不能遏制的睡眠和严重饥饿感，持续数小时或数天，伴有贪食、暴食、不安、易激惹，患者多肥胖，发作间期正常，经过数年可自愈。③异常睡眠症（parasomnia），发作性多睡，持续数天至数周，睡眠性质与正常无异，发作时仍可唤醒进食、小便等，食后又再入睡。

（三）水代谢平衡障碍

下丘脑前部的视上核和室旁核含有对血液渗透压改变敏感的感受器，当病变累及这些核团可使抗利尿激素减少，发生尿崩症，患者多为10～20岁，出现口渴、多饮、多尿、尿比重一般低于1.005，尿中不含糖和蛋白，可迅速引起失水、体重减轻、头痛、虚脱。如分泌抗利尿激素过多，则可引起尿量减少、体内水分增加、血液渗透压降低、血钠降低，称为抗利尿激素分泌异常综合征，后者远较尿崩症少见。

（四）脂肪代谢障碍及进食调节障碍

间脑性肥胖可由于下丘脑后方病变如炎症、肿瘤、垂体瘤等损害或压迫所致。间脑性肥胖也常伴有性腺或其它内分泌腺功能障碍，或伴有智能发育障碍等综合征，如肥胖性生殖不能性营养不良综合征（Frolich综合征）；柯兴（Cushing）综合征；性幼稚多指畸形综合征（Laurence-Moon-Biedle综合征，常染色体显性遗传病）；三低肥胖综合征（Prader-Willi综合征）即肌张力降低、智力减低、性腺功能减低伴有肥胖倾向、身材矮；肥胖性呼吸困难嗜睡综合征（Pickwickian综合征），特征是高度肥胖，嗜睡，周期性呼吸（呼吸暂停，继以深呼吸及鼾声），可有心室肥厚及心力衰竭。间脑性消瘦见于下丘脑外侧部病损时，表现为：①婴儿间脑综合征，多发生于2岁前婴儿，极度消瘦、厌食、呕吐，可有眼球震颤，精神活动和智力正常，病因常为视交叉部并影响第三脑室底的胶质细胞瘤。②神经性厌食，多见于30岁前的女性，厌食、严重消瘦、闭经、性格改变，可能是下丘脑功能障碍所致。③垂体性恶病质（Simmond综合征），厌食、消瘦、怕冷、心跳慢、毛发脱落、皮肤萎缩、基础代谢降低。病因是肿瘤、炎症、供血障碍等破坏了下丘脑和垂体的功能。此外，下丘脑腹内侧核及结节核有饱食中枢，损害时出现食欲亢进，饮食过量及肥胖；下丘脑外侧部有摄食中枢，损害时发生厌食、食欲缺乏、消瘦以至恶液质。

（五）性功能和激素代谢障碍

下丘脑脊髓纤维或下丘脑垂体纤维通过神经体液的调节发生紊乱时，男性外生殖器或女性乳房发育迟缓或早熟、第二性征发育异常、闭经、阳萎、或出现不正常的性冲动、攻击性性行为。下丘脑的乳头体，灰结节附近的肿瘤可影响垂体前叶的促性腺激素释放，引起内分泌异常。垂体肿瘤、下丘脑与垂体功能障碍或服用多巴胺受体拮抗剂等情况可引起泌乳素分泌过多，产生闭经-溢乳综合征。此外，间脑病变时激素代谢的改变以17酮类固醇和17羟皮质固醇增多较明显。

（六）糖、蛋白代谢障碍

下丘脑前方近视交叉处或室旁核受损可引起低血糖；下丘脑病变可致血浆白蛋白降低而球蛋白升高，蛋白电泳可见α2球蛋白上升，β球蛋白减低。

（七）植物神经功能症状

下丘脑前部和中部是副交感神经中枢，下丘脑后部为交感神经中枢，损害时主要症状为：①心血管调节与血循环障碍，如间歇性或持续性高血压及低血压，血管迷走性晕厥等，高血压是交感神经功能紊乱的表现，而低血压的发病机制也倾向于植物神经调节功能的障碍，特发性直立性低血压（Shy-Drager综合征）被认为主要损害了交感神经的节前神经元，而直立性低血压则主要损害交感神经的节后神经元。②胃肠道功能障碍，胃液分泌过多或过少、肠蠕动亢进或减少、偶而有呕吐。当下丘脑前方及下行至延髓的植物神经纤维在其径路任何部位

有急性刺激性病变时，可引起胃及十二指肠溃疡形成及出血，常见于重症脑出血、脑大片梗塞等。③呼吸功能及换气功能障碍，下丘脑及其附近组织、脑干（第四脑室底部）、颈动脉体等的植物神经功能紊乱时，可有屏息、神经性过度换气或过少换气、睡眠无呼吸综合征、呼吸节律失调、潮式呼吸（Cheyne-Stokes 型）、呵欠反射过多等。④排尿功能障碍，见于下丘脑视前区损害，如尿频（尿意过多）、尿潴留（尿意过少）、自动性排尿（自主性膀胱）。

（八）间脑性癫痫

患者突然发生植物神经功能紊乱，也称为植物性发作。发作前情绪低落、不安，突然头痛、胸闷、心跳、呼吸变慢、脸红或苍白、出汗、流涎、流泪、颤栗、有尿意、内脏不适，可伴有或不伴意识障碍，持续几分钟至 2、3 小时，发作后全身软弱无力。常在晚上或入睡前发作。脑电图检查加上鼻咽电极有时可发现特殊波形（阵发性同步正弦 6 或 14Hz 节律）。

【实验室检查】

植物神经功能检查参阅表 22-14-2。按照所怀疑的病因选择各种检查，如水及电解质、内分泌及代谢检查、脑脊液检查等。

【特殊检查】

脑部 CT、MRI、TCD、SPECT、头颅 X 线照片、心电图、超声心动图、脑电图均按需要行之。

【诊断和鉴别诊断】

间脑病变的表现复杂多样，易与内分泌疾病、代谢性疾病、神经症等混淆。间脑病变的症状并无很高的特异性，很多疾病可出现类似症状。另一方面，有些症状并非单独由于间脑病变所致，如神经性厌食，可能是大脑皮质-间脑的功能障碍。因此，诊断间脑病变需谨慎，详询病史、细致体检、必要的实验室检查及特殊检查，综合结果反复确定，并尽可能找出病因。尤其注意与某些内分泌代谢疾病及神经症鉴别。

【治疗】

根据病因给予治疗，未确定病因者也应对症治疗，可并用增进脑功能代谢及改善植物神经功能的中西药物，需要时辅以高压氧、理疗等。发作性睡病可予麻黄素、利他林、苯丙胺、咖啡因等，有一定疗效。间脑癫痫可予丙戊酸钠或卡马西平。

（梁秀龄）

参考文献

1. 韩济生主编. 神经科学纲要. 北京：北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，1993：646～654，867～871
2. 史玉泉主编. 实用神经病学. 第二版. 上海：上海科学技术出版社，1994：916～937，1059～1065
3. 邝贺龄主编. 内科疾病鉴别诊断学. 第三版. 北京：人民卫生出版社，1993：727～731
4. 柳以泽，万正齐，李宗炎. 红斑性肢痛症与植物神经功能紊乱. 中华神经精神科杂志，1990，23(1):47
5. 林世和，赵节绪. 急性泛植物神经失调症. 中华神经精神科杂志，1991，24(6):373
6. 刘焯霖，梁秀龄. 神经遗传病学. 北京：人民卫生出版社，1988. 51
7. Appenzeller O. the autonomic nervous system. 3rd Ed. Amsterdam: Elsevier, 1982:6
8. Blumenfeld A, Slaugenhaupt SA, Axelrod FB, et al. Localization of the gene for familial dysautonomia on chromosome 9 and definition of DNA markers for genetic diagnosis. Nat. Genet, 1993, 4(2):160
9. Kandel ER, Schwartz. JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. New York: Elsevier. 1991. 763, 766～768
10. Lindsay KW, Bone I, Callander R. Neurology and Neurosurgery Illustrated. 2nd Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992. 440～441
11. Matsubara S, Sawa Y, Yokoji H, et al. Shy-Drager syndrome. J Neurol Neurosurg psychiatry, 1990, 53(11):994
12. Obara A, Yamashita H, Onodera S, et al. Effect of xamoterol in Shy-Drager syndrome. Circulation, 1992, 85(2):606
13. Papp MI, Lantos PL. Accumulation of tubular structures in oligodendroglial and neuronal cells as the basic alteration in multiple system atrophy. J Neurol Sci, 1992, 107(2):172
14. Wyngaarden JB . Smith LH, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 1992, Volume 2, 2091～2096

第十五章　神经系统退行性疾病

第一节　概　　念

神经系统退行性疾病是一组复杂的原因不明的进行性退行性疾病。它随着病理、生物化学、免疫学、病毒学、遗传和分子生物学的进步，逐步证实其中不少是与遗传因素有关的遗传退行性疾病（heredodegenerative disease）或与代谢障碍有关的代谢性疾病。

早在1902年英国神经病学家Gower曾用生物活力缺失来形容这类疾病，指受累神经元“寿命”受到影响，导致死亡提前发生。从病理学上来看萎缩（atrophy）、退化（degenerative）和变性（degeneration）都属退行性疾病的范畴，但在组织学上都各有不同；萎缩和退行性变系指神经元的逐渐退化或消失，这个过程并不遗留下任何可见的分解产物，可能仅有轻度的纤维胶质增生。变性系指快速的神经元、髓鞘或组织的分解，并遗留下大量的分解产物，诱发明显的吞噬现象和神经胶质增生等病理改变。退行性变和变性二者的根本区别在于分解的速度和方式。值得注意的是，很多早年可符合Spatz变性特点的疾病，现亦被证实为代谢病；而仅有少数当年认为是纯萎缩疾病，现已证实与代谢障碍有关。此外中毒，营养缺乏，甚至慢病毒也可能为某些退行性疾病的病因，但在所有这类疾病的原因确认之前，仍按临床特征和病变不同部位进行适当归类。

神经系统退行性疾病的一般临床特征为起病隐匿，并有一段很长的过程，可以几年或很多年内病变在发展，但神经系统功能正常。这方面不同于代谢性疾病。常常无法确定具体的起病日期。有时患者和家属提供突然发病的历史资料，尤其在有外伤，感染或其他明显疾患偶然与其早期症状巧合的情况下，经常发现患者或家属只是突然意识到退行性疾病的症状，其实已存在很长时间，而未能引起人们的充分重视。有关外伤或其他应激因素是否会诱发或加重退行性疾病，实际上可能性不大。迄今尚无足够的证据证明二者间的关系。此外，退行性病变的病程分析未能证实有前驱疾病存在，只有在神经受损达到相当严重程度或超过“安全极限”（safty factor）时才出现症状。换句话说临床状态和它的病理基础是一致的。

发现家族性发病是很重要的，但在初次接触病人时很难得到这种资料，家庭可能是很小或较大，病人很难被其他的健康成员觉察到，病人或病人的亲属，对患神经系统疾病可能会感到羞涩，此外如果其他的家庭成员比病人还轻，而认识不到这种病是遗传性的。有时在少数病例只在检查其他家庭成员时才能确认是遗传病。值得注意的是家族中出现1个以上患者时不一定是遗传性的，也可能是相同的感染或中毒因素。

一般说来，神经系统退行性疾病的进行性不间断的进展过程是药物和手术不能阻止的，所以对从事这类疾病的有关医师来说，是一种痛苦的经历。然而某些疾病可以有一个很长的稳定的过程，某些症状可用常用的治疗方法缓解，安慰也对病人很有帮助，但终究还是无效。

退行性疾病临床明显表现症状和病灶是双侧性对称的。以此可区别于神经系统其他疾病。这也是个重要原则。如肌萎缩侧索硬化，早期可能症状不对称开始于一侧或单一肢体，但最后还是呈双侧对称性，这是由这类疾病的本性决定的。

许多退行性疾病其特征是选择性损害某解剖部位和神经系统的生理功能。如肌萎缩侧索硬化的病理过程限于大脑皮层、脑干、脊髓的运动神经元，某些类型的进行性共济失调累及小脑的Purkinje（浦金野）细胞。在某些神经元系统性衰变中，还有很多其他的例子如弗里德莱（Friedreich）共济失调。所以退行性疾病又称为系统性萎缩或系统性神经元萎缩。他们之中很多原来就是遗传性的。这种选择性易损害某一种神经系统不是退行性疾病独有特征。然而有某些疾病的过程在神经系统有相似的局限作用。白喉毒素实际上选择损伤近于脊神经节的周围神经鞘，磷酸triorthocresyl同时损伤皮质脊髓束和脊髓运动神经元。此外还有很多，例如浦金野细胞对高温敏感，小脑颗粒细胞对混合性甲烷汞敏感，海马神经元对缺氧敏感。相反Alzheimer病和相似的退行性疾病病理变化非常广泛并非选择性。

这类疾病的病理过程是基于神经元缓慢地衰变，不仅细胞体消失，而且它们的树突、轴索和髓

鞘也消失，并不伴有强烈的组织反应和细胞反应。因此脑脊液变化亦很小，仅有轻度的蛋白增高，这类疾病的最终结果是组织消失。影像学检查无明显改变或有脑室系统的扩大。血脑屏障没有改变。实验室检查常呈阴性，也帮助证实神经元性萎缩不同于其他类型的神经系统的进行性疾病，如肿瘤、感染或其他炎性疾病。

第二节 分 类

退行性疾病根据病因分类是不可能的，因除了遗传性或基因性因素外，病因并不清楚，因此采用了以实用为目的，基于临床综合征和它们的病理解剖来分类，相反比按自然发生的表现分类更适用于诊断、科学研究和神经系统疾病的命名所需要。参照1993年Adams分类如下。

一、进行性痴呆综合征，神经系体征缺乏或不显著

（一）弥漫性脑萎缩

1. Alzheimer病和老年性痴呆
2. 伴有病理状态

（二）局限性脑萎缩（脑叶硬化）-Pick病

（三）其他型痴呆的疾病

1. 非Alzheimer型弥漫性脑皮层萎缩
2. 路易（Lewy）体痴呆
3. 非Alzheimer型，内侧边缘皮层（mesolimbocortical）痴呆
4. 朊蛋白（prion）痴呆
5. 丘脑痴呆
6. 动脉硬化性（多发性梗塞）痴呆
7. 外伤后痴呆
8. 脑炎后痴呆
9. 脑积水性痴呆
10. 线粒体性痴呆

二、合并其他神经异常的进行性痴呆综合征

（一）Huntington舞蹈病

（二）其他（非Huntington）型舞蹈病和痴呆

（三）皮层-纹状体-脊髓变性

痴呆-帕金森-肌萎缩侧索硬化（Guamanian）症候群

（四）大脑-小脑变性（Greenfield）

（五）家族性痴呆伴有痉挛性截瘫

（六）皮层-底节变性

（七）家族性肌阵挛性痴呆

三、姿势和运动障碍综合征

（一）震颤麻痹（Parkinson disease）

（二）纹状体黑质变性伴有或不伴有Shy-Drager综合征和OPCA

（三）进行性核上性麻痹（Steele-Richardson-Olszewski）

（四）扭转性痉挛

（五）Hallervorden-Spatz病

（六）强直性痉挛和其他随意运动障碍

（七）家族性震颤

（八）多发性抽动秽语（Gilles de la Tourette）**综合征**

四、进行性共济失调综合征

（一）以脊髓型为主的遗传性共济失调

1. Friedreich共济失调。
2. Strumpell-Lorrain。

（二）以小脑型为主的遗传性共济失调

1. Holmes家族性皮层小脑萎缩病。
2. 晚发性小脑Marie-Foix-Alajouanine皮层萎缩。

（三）小脑-脑干萎缩

1. OPCA。
2. 齿状核红核萎缩。
3. Machado-Joseph病（亚速尔病）。

（四）癌性或其他小脑变性

五、缓慢发展的肌肉无力和萎缩（核性肌萎缩）

（一）无感觉变化的运动系统疾病

1. 肌萎缩侧索硬化症。
2. 进行性脊髓性肌萎缩。
3. 进行性球麻痹。
4. 原发性侧索硬化。
5. 遗传型进行性肌萎缩和痉挛性截瘫。

（二）伴有感觉障碍

1. 遗传性感觉神经病。
2. 遗传性感觉运动神经病（Charcot-Marie-Tooth病）；
   间质性肥大性神经病（Dejerine-Sottas）；
   多发性神经炎型遗传性共济失调（Refsum病）。

六、伴有或不伴有其他神经病的进行性失明综合征

1. 遗传性视神经病。
2. 视网膜色素变性。
3. Stargardt 病。

七、以神经感觉性耳聋为特征的综合征

1. 单纯神经感觉性耳聋。
2. 遗传听力减退伴有视网膜病变。
3. 遗传性听力减退伴有神经系统的系统性萎缩。

第三节　以进行性痴呆为主的退行性疾病

进行性痴呆是大脑退行性变的主要症状，即智能的进行性衰退，指智能达到正常水平后，再发性衰退，脑力劳动能力和效率下降，思维和情感障碍，行为和性格改变。

以进行痴呆为主的退行性脑病主要有阿尔茨海默（Alzheimer）病，又称弥漫性脑萎缩症。皮克（Pick）病，又称脑叶萎缩症，主要为皮质性痴呆。在所有的痴呆中，对 Alzheimer 病研究历史长久，病例多，在国外医院所诊断的进行性痴呆中占 20%～50%，在我国仅次于血管性痴呆，随着社会老龄化报告有增加趋势。皮克病较为罕见，仅为 Alzheimer 病的十至十五分之一。这两种病有许多共同特点，常常难以鉴别。但 Alzheimer 病病理改变主要集中在顶、颞、额叶联合区和海马，而皮克病主要侵犯颞前和额区，因病变分布的区域不同可产生不同的行为特征，故可从病理基础和临床上识别。

一、阿耳茨海默（Alzheimer 病）

阿耳茨默病是最普通，亦是最重要的大脑退行性变性病，其临床特征为进行性痴呆，随着年龄的增长，老年后脑的体积变小，重量减轻，智能衰退，这是不可避免的，阿耳茨海默病是指病理性的严重的弥散性脑萎缩，引起的进行加重的痴呆而言。以往认为多发生于 60 岁以前，故称早老性或老年前期痴呆，而将 60 岁以后发病的称老年性痴呆（Senile dementia）。

从历史来看老年期痴呆综合征中，19 世纪初进行性麻痹首先得以确认为独立的疾病，19 世纪末血管性痴呆亦从中分离出来，然后 20 世纪初，A. Alzheimer 报告了老年痴呆这一组独立的疾病，1911 年 Kraepelin 将这组疾病命名为老年性痴呆 Alzheimer 型，以区别于老年期发病的血管性痴呆和进行性麻痹性痴呆。

老年前期痴呆和老年性痴呆实际上临床表现类似，病理改变同属大脑萎缩，都存在老年斑，所以当今多数学者认为两者是一种疾病，只不过发病年龄不同而已，30 岁以后的任何年龄均可发病。

【发病机制】

Alzheimer 病海默病的发病机制虽经长久的探讨，并已取得长足的发展，还是不十分清楚，不少作者已提出几种不同的解释，归纳如下。

1. 轴突营养不良　为了进一步了解 Alzheimer 病的发病机制，曾有学者对老年斑和神经元纤维的变化做了详尽分析。几种组织化学技术已被用于这项研究中，如改良银浸染色法，可用于染色淀粉样物质（amyloid）和前淀粉物质（preamyloid），应用免疫化学方法可以提高对胸腺蛋白（ubiqitin 蛋白），神经 T（“tau”）蛋白，B/A4 蛋白，淀粉物质检测敏感性。带有紫外光和极化光的硫黄素-S 和刚果红染色法，可以检出类淀粉前体和对淀粉样物质的形成进行研究，而且也可以对其他有关结构进行研究，诸如细纤维性 B/A4 蛋白的不规则聚集，硫黄素-S 阳性物质聚集，扭曲或破碎性神经元纤维（营养不良性轴突）的聚集，弥漫性和结构紊乱性斑块以及淀粉样物质的中心等研究，从 McKee 及其他学者的研究中可见，B/A4 蛋白的沉积先于神经元的改变以及弥漫性斑块形成和营养不良性轴突的形成，营养不良性轴突不但通过免疫化学方法可以检出，通过银染色和硫黄素染色法也者可以检测。此外，T（“tau”）免疫化学方法可以标记营养不良性轴突，据认为此种轴突最终要退变成变性的神经纤维。换言之，这种营养不良性改变就是 Alzheimer 病的神经元纤维和老年斑前体物质。据认为，B/A4 蛋白的沉积就是导致不溶性淀粉样物质沉积局部后处理障碍的早期过程。此外，Kowall 等发现 B 淀粉样物质（Beta-amyloid）对神经元具有毒性作用，此种作用可以被 P 物质阻断。

然而，这些变化与神经细胞和脑萎缩相互关系尚未肯定。Dekosky 发现受损的皮层突触数目的减少和肿大。Scheff 和其他作者解释为首先是神经元死亡和神经元缺失的结果。而淀粉样沉积是继发

的，值得注意的是β-类淀粉蛋白的形成是神经细胞的正常活动，淀粉样物质好像可以使细胞死亡。其他作者亦未能解释某些病例突出的老年斑形成和神经元纤维缠结，但是一般都同意更显著的神经元纤维缠结和斑块显示精神损伤的程度。

2．神经递质变化 近年来不少作者认为本病的发病机制与中枢神经系统的神经递质生物酶减少有关，活性降低，主要在胆碱能系统，海马和大脑皮层和皮层下灰质的胆碱乙酰化酶（Chat）和乙酰胆碱减少，酶的功能减退，损害了乙酰胆碱的合成，贮存及释放，使正常的神经传递失败，记忆及认知功能减退。病变部位主要在颞叶，其次额叶，顶叶，曼内特祥（无名质），基底核和中缝核等处都有胆碱能神经元的改变。此外，去甲肾上腺素能系统病变表现为脑内儿茶酚胺水平降低及含去甲肾上腺素的神经细胞减少，脑干蓝斑中去甲肾上腺素也减少。海马及脑干后缝际核的5-羟色胺含量也有改变，皮层下灰质的多巴胺含量亦下降。生长激素释放抑制因子水平降低，这都与神经元原发和继发的脱失有关。皮层和皮层下区域的浓缩的氨基酸类神经递质，特别是谷氨酰氨酶亦减少。Alzheimer病皮层显示有浓缩的神经肽类递质和生长激素释放抑制因子（SOMATOSTATIN）亦明显减少。最后，并没有证明这些生化异常是原发还是继发于神经元丧失的结果。若给予拟胆碱能药物如乙酰胆碱前物质，退化抑制因子或蕈毒碱，直接作用在突触后受体，都没有明显的治疗作用。

3．免疫功能障碍 近年来不少报告认为Alzheimer病的传播性并没有得到证实。有明显传播性的羊搔痒症因子（Scrapie "prion"），被Prusing证实，朊蛋白（Prion）结构与淀粉样物质有关。朊蛋白的存在说明有免疫过程障碍。此外Nandy对一组本病患者及正常老年人对照组进行反应抗体的研究，患病组呈特殊反应的细胞比对照组高20%，提示本病患者的自身抗体含量增加，Behan和Feldman发现66%病人的血清蛋白异常。此种异常包括白蛋白减少，而α_1-胰肽蛋白酶抑制素，α_2巨球蛋白的成分增加。脑脊液中免疫球蛋白正常。脑内抗体水平增高。有些病人还出现上述的细胞免疫反应损害和免疫调节受损。上述的淀粉样物质也是与免疫系统有关的细胞产物，免疫功能的改变可以解释存在于老年斑和偶见于血管中的淀粉样物质。免疫功能障碍，神经元消失和衰老过程与之有关。现在尚不知这些免疫异常是原发病因还是继发于某些基本的病变。尽管不少研究者一直在寻找对Alzheimer最初致敏的致敏源，但至今尚未发现特异的组织相应抗原。

4．代谢障碍 关于Alzheimer病的代谢障碍Chase等证实，Alzheimer病患者脑的糖代谢减低30%，在顶叶尤其明显。但这可能与神经元消失和功能减低有关。

5．金属毒性作用 最初的研究提出Alzheimer病脑内铝的含量轻度增高。但未能确定这种铝轻度增高的意义。进一步的研究又未能证实其增高。部分Alzheimer病患者的脑脊液血清铝的水平均正常，而且神经元内铝的含量也正常。而且已证实与脑内铝水平明显增高有关的一种病-透析性痴呆中，未出现神经原纤维缠结。实验性铝剂引起的神经原纤维缠结是直的而非扭曲的，分布于脑干和脊髓而非皮质。迄今所积累的证据未能支持铝在Alzheimer病病因上的作用。

6．病毒感染 Gajdnsek 1977年将散发性及家族性本病患者的脑细胞接种于猴脑中，两年半后，在被接种的猴中，有2例发生亚急性海绵样脑病（Gibbs, 1978），也取得同样的结果。提示慢病毒感染可能与发病机制有关。但以同样组织接种于其他动物未发现神经退变，因此不能排除污染的可能。从许多其他Alzheimer病患者脑组织接种的动物，也未产生神经系统疾病。有报道将胎儿神经元置于从病人脑制备的提取物中培育，引起神经原纤维缠结，但未被更多的研究者证实。在Alzheimer星形细胞中观察到有时与病毒性脑炎有联系的抗体，但能激起星形细胞反应的病很多，也能见到这些抗体，因此可能与Alzheimer病无特殊关系。虽然病毒病因学远未证实，但仍不能排除这种可能性。所以尤其本病的家族性患者，应排除从血液传染，在尸体解剖处理病人组织时应予注意。

7．遗传因素 在本病患者家族中，显性遗传与隐性遗传同时存在。此外，在本病患者中发现染色体多于或少于正常双套染色体状态的发病率增高。应用基因连锁分析基因定位于第21对染色体。这就证明和解释了20年前Alzheimer病的变化具有21对染色体缺陷（Down syndrome）的特征。导致缺陷基因部位和由其产生的生物化学改变在遗传和散在的Alzheimer病同样重要。

8．相关的病理改变 Alzheimer病的组织学变化研究中发现有10%的病人有大量的路易体（这是帕金森病特有的变化），其解释是痴呆病人中很大一部分有帕金森病。帕金森病患者中不过20%～30%的人有斑块和神经原缠结。另外这二者之间的

关系还表现在关岛帕金森痴呆症候群。症状性痴呆和帕金森综合征在大脑皮层和黑质都有神经原纤维变化，但老年斑和路易体并不常见。

在儿童晚期开始的痴呆，在大脑皮层和底节有典型的 Alzheimer 病灶，临床表现和成年早期甚不相同，某些病人表现言语减少，缄默症，俯屈姿势，明显的强握和吸吮反射，锥体系和小脑体征，疾病的不同阶段有站立和行走的困难。

神经原纤维变化还发现在拳击者痴呆的病人，亦有 Alzheimer 病的过程。脑积水也如此，但在正常颅压性脑积水和继发于蛛网膜下腔出血的脑萎缩都没有充足的证据。

Alzheimer 病与 Down 综合征的关系已广为人知，这种特征性的斑块和神经原纤维缠结一般出现在 20～30 岁，在 Down 综合征随着年龄的增加 40 岁后会出现 Alzheimer 型变化，在海马中特别多。

在 Pick 病硬化的脑叶组织学改变与 Alzheimer 病相关。说明是相同的二种疾病。Pick，Alzheimer，Parkinson 病中有着紧密的关系。当 Alzheimer 病，甲状腺功能减退，垂体功能减退和神经梅毒并存时或许可能但并没有证实。然而 Down 综合征和拳击痴呆常并存，这就必需考虑到致病的外因和内因。长期以来一些不常有的病例如痴呆伴有运动神经元病和痉挛性截瘫的报告。

9. 微管功能缺陷与 Alzheimer 发病机制的探讨 在 Alzheimer 病病人的家族中 Alzheimer 病，伸舌样痴呆，淋巴增生性疾病和染色体的非整倍体全都比预期的多见，而且染色体的非整倍体在老年女性中比老年男性更多见，与 Alzheimer 病有相同的流行病学特征。在伸舌样痴呆的病人中，恶性血液病和 Alzheimer 的发病率增加。微管功能异常导致 Alzheimer 病的神经原纤维病理变化和伸舌样痴呆的异常有丝分裂，且在骨髓增生瘤病上也可能起作用。有证据提示微管功能异常的遗传素质是所有这些病的基础，而且随年龄增长这种素质更明显。Jarvrik 等 1982 年发现 Alzheimer 病病人的多形核白细胞向较温区移动，但比正常人白细胞和其他型痴呆病人的白细胞移动的慢。引导移动需要微管，如果这方面得到证实，一方面更明确 Alzheimer 病与微管缺陷有关，另一方面以白细胞的移动速度可为 Alzheimer 病提供实验室诊断依据，尚需更多的资料来证实或排除先天性微管功能异常在 Alzheimer 病上的作用。

10. 选择性酶及其他流动性物质合成减少及功能障碍 Alzheimer 病的研究已证实胆碱能系统中有关的酶特别容易受累。除乙酰胆碱和胆碱乙酰转换酶和乙酰胆碱酯酶全部减少外，而与其他递质的合成或代谢有关的酶相对不受累。Alzheimer 病突触后乙酰胆碱受体正常，提示本病主要累及突触前胆碱能神经元，化学变化的分布与细胞变化的分布图非常平行。一种在乙酰胆碱合成中有关的酶-胆碱乙酰化酶在海马，颞叶，顶叶，额叶皮质中明显减少。在脑干，小脑，前中央回和后中央回，枕叶皮质，其水平正常。

除胆碱脂酶的变化外，在 Alzheimer 病病人的脑中，r-氨基丁酸，生长因素释放抑制因子和 P 物质的活性减少，这些物质减少区的分布图与胆碱能异常的分布图相似。其他神经肽类，如血管活性多肽，缩胆囊肽在 Alzheimer 病不受影响，而生物氨的变化结果不一致。

有关的研究表明神经病理变化和酶缺陷的程度，与其痴呆的轻重程度有关。因为 Alzheimer 病所具有的变化，也常见于非痴呆老人。需要定量研究才能证实痴呆与神经病理变化的关系。老年斑平均数与表明衰退程度的痴呆量分析和由神经心理学测验得出的结果一致。老年斑的数量也与胆碱乙酰转换酶进行性减少密切相关。从神经病理学上测定丰富的神经原纤维缠结数量是研究痴呆的唯一的可靠的神经病理学指标；在非痴呆老年人中，即使在其他皮质区（海马）中有相当多的缠结，但在新皮质中几乎见不到。大多数痴呆病人有密集的神经元纤维变化，然而当发现这种变化时，几乎已有痴呆表现。海马内颗粒空泡变性也是痴呆病人比非痴呆病人明显多见，但与痴呆的关系尚不确切。

【病理表现】

大脑皮层弥漫性显著萎缩，脑的前部额，颞，顶叶更明显，脑回变窄，脑沟增宽，由于灰质，白质均萎缩，第三脑室和侧脑脑室相对扩大，脑的体积和重量减少。显微镜下可见到广泛的神经细胞脱失（90um 内有 40% 以上脱失）在大脑皮层最明显。由于神经细胞脱失，树突和神经网亦脱失。残存的神经元相对显得密集。镜下呈现六种特征性变化。①大脑皮层散在着沉积的非结晶物，银染后显而易见，谓之老年斑（senile plaques）；②神经细胞胞浆浓缩，神经纤维象银滩，盘绕呈襻，这种物质称阿耳茨默神经细纤维变化（Alzheimer neurofibrillary change）或神经纤维缠结（neurofibrillary tangle），尤其在海马回，亦见于海马结构的其他部位，杏仁核和附近的颞叶，前穿质和舌回；③大脑的锥体细胞层有空泡变性；④电镜研究显示这种神

经原纤维缠结是由成群的盘绕的细管组成，它不同于正常的神经细胞内的微管；⑤老年斑的核心含有淀粉样蛋白，被变性的神经末端的产物围绕着，这主要是树突的溶酶体，不正常的线粒体和盘绕的细管；⑥在老年斑附近的血管壁上也有淀粉样物质，所以称为沉积性或刚果红血管病。Hinton 等人还发现在阿耳茨默病的人中相当一部分有视网膜节细胞和视神经变性。

轴突的斑和神经原纤维变化在所有的相关的大脑皮层的分布是均匀的。但海马，特别在 CA1 区和旁海马回，顶叶是好发部位，下丘脑和丘脑，齿状核，桥脑被盖和小脑颗粒细胞层有小量的缠结和斑。

有经验的神经病理学家们认为，特别在 75 岁以上的 Alzheimer 病的老年型患者有老年斑但没有神经细胞原纤维缠结。问题是神经病理学家们如何区别正常的脑还是患有 Alzheimer 病，正常人海马老年斑约在 2.5%以下。

Alzheimer 病中的 18%患者在黑质内发现有路易体（Lewy body），并诊断为帕金森病，另一作者发现 25%的 Alzheimer 患者在临床的和病理方面有 Parkinson 病。从过去的历史看来，首先发生老年斑的不是 Alzheimer 病，这种病理状态的标记，在 1892 年 Blocq 和 Marinesco 老年脑中发现的这些小病灶，Simchowicz1910 年命名为老年斑，1907 年 Alzheimer 描述过一例 51 岁的女性患者进行性痴呆 5 年后死亡，发现大脑皮层这些小病灶，并用 Bielschowsky 银染法，在神经元细胞浆中聚集变形纤维，所以当今称其为 Alzheimer 变化。

总之阿耳茨默病的病理改变包括神经原纤维缠结，老年斑，颗粒空泡变性，神经元缺失和星形胶质细胞增生。受累神经元有树突的进行性退变，蛋白合成活性降低，神经轴索传递受损。神经元功能，细胞连接性和突触的关系被破坏。突触前胆碱能神经元受损，这种受累神经元集中在颞叶后部，顶叶和额叶联合皮质区和海马。智力受损的严重程度和模式与神经元变化的量和区域分布有关。

在观察到的 Alzheimer 病的病理变化时须注意到两个有关的情况：淀粉样血管病和伸舌痴呆（Down）综合征病人的脑中 Alzheimer 型改变，淀粉样血管病即所谓刚果红或斑样血管病，是一种在大脑半球软脑膜和皮质血管的中层和内层中，有淀粉样物质沉着的血管性疾病。颞和枕部血管特别易受累，含有淀粉样物质的老年斑数量与脑淀粉样血管病的严重性的相关。继发于血管病的梗塞或脑内出血可与 Alzheimer 型改变同时发生，本病有家族趋势，而且有些家族中，有继发于脊髓受累的痉挛性截瘫与进行性痴呆同时发生。本病在临床和病理上有些特征与 Alzeimer 病相似，但亦有区别。

【临床表现】

多数病人在 50～60 岁，或年龄更大些发病，最常见的是精神症状，在美国约有 20%的病人就诊于精神病院，在一个 17 组包括 60 岁以上的 15000 人中，中至严重痴呆的有 4.8%，1983 年统计美国约有 1.3 万人患严重的痴呆，再加上 2.8 万智力减弱者；其多数患有 Alzheimer 病，美国明尼苏达州 10 万人中痴呆新患者有 187 例，年发病率 123/10 万。在欧洲的一个调查，经过 DSM-Ⅲ-R 筛检后发现与美国没有区别，30～50 岁的人口发病率为 0.02%，60～69 岁为 0.3%，70～79 岁为 3.2%，80～89 岁为 10.8%。

家族性 Alzheimer 病，家谱呈常染色体显性遗传模式，然而本病在杂合子和纯合子的孪生子女中发病率是一致的，大约有 40%，支持单基因常染色体显性遗传。发病率男女性别无明显差别。随年龄的增长发病率明显增高。

Alzheimer 病的症状特征为隐匿发病，持续性无缓解的进行性智能衰退。高级认知能力相继丧失，行为和神经系统的功能障碍发生的时间次序是临床上确定诊断的重要线索。按本病的临床病程分为三个阶段，早期（3 年内），中期（3～10 年），晚期（10 年以上）。本病的发展与很多因素有关，停止进展的平稳期即使有也极罕见。

早期，因为起病常常隐匿，病人和家属很难说清发病的具体日期，常常在偶然不寻常的情况下，如发热、手术或外伤就医时被注意到。尽管有隐袭的智能衰退，但人格和社会行为仍保持完整。

记忆障碍几乎是本病的首发症状，表现为逐渐进行性发展的健忘，以记忆新知识能力受损和回忆远期知识困难为特点，这常常是被患者家属和同事发现的早期智能障碍。在某些病例中找词困难和命名障碍比记忆障碍发生更早。病人在早期还能做已熟悉的日常工作，任何新的工作都会暴露出能力不足。情感淡漠，偶而易激惹或悲伤。多疑也是常见的早期症状。还有视空间功能障碍，表现为图形空间定向障碍和结构障碍。早期病人常在与老朋友见面时想不出名字，工作中为弥补记忆困难加强笔记，常遗失东西，想不起自己的常用的东西放置何处，甚至忘记赴约，忘记片刻前与别人说话的内容，对别人提出的问题理解能力低下、抽象思维，

推理能力明显减退，常因自己的能力低下而悲观感到不安。对这种健忘状态又称柯萨科夫健忘状态，这时发现脑室的颞角扩大。医生常诊断 Alzheimer 病有可疑。应注意到排除遗忘的其他原因，特别是心理因素，应除外早期抑郁症的可能。

中期，记忆障碍更加明显，近及远记忆力明显损害。视觉空间定向障碍也象记忆一样，逐渐更明显，病人常在熟悉的环境中迷路，开车找不到该走的路，停车时不能按照路标和方向找到停车处。构图差，空间定向障碍，不能分辨左右及反正，而表现穿衣障碍，自发语言愈加空洞，命名不能愈加明显，常发生词义错误，口语理解表现进行性受损，词组和句子复述可能有障碍。

言语改变是皮质功能障碍的敏感指标，而言语障碍的特殊形式有助于 Alzheimer 病的诊断。在自发言语中首先表现的明显异常是找词困难，和沉赘、空洞性质的口语。检查常显示对物品的命名的能力保留，而要求列述一类物品的命名能力差。随病情的发展从对少见物品的命名能力差，发展到常见物品命名亦困难。词义错语首先发生，随病情发展，口语错误症与字靶的关系愈来愈减少。

口语理解能力进行性受损，词组和句子复述可能有障碍，但也能相对保留直到晚期才受损。有些 Alzheimer 病患者的自发语言与感觉性失语（Wernike aphasia）或经皮质感觉性失语（transcortical sensory aphasia）的流畅型错语非常相似，有些病人表现明显的口语量减少，这与喋喋不休病人的口语具有同样的流畅型错误特征，在退行性皮质性痴呆病人中，不发生运动性（Broca），或经皮质运动性（trans cortical motor type）失语的非流畅型不合乎文法的口语。语言的句法和发音相对地保留到晚期，而语义方面则进行性损害。随痴呆发展，言语的社交和实用内容也逐渐受损。病人交谈能力受损后，听话者常不能从病人的谈话中理解其连贯的思路。这是 Alzheimer 痴呆病人的语言与继发于局灶性血管性损害的流畅型语言的主要区别。在较早期的谈话中，病人不适当地加入词汇和主题，也是 Alzheimer 病型痴呆病人自发语言的特点。Alzheimer 病患者阅读理解受损，但读出声音可相对保留，直到病程很晚期才受损。随病情发展，失语性失写与自发说话障碍和书写退步同时发生。

本病中期和晚期，可有各种明显的重复说话障碍，有些病从表现出模仿语言（ehcololia），病人倾向重复检查者对其说话的词和词组，重语症（palilalia）转变为重复病人自己说的词和词组，词尾重复证（logoclonia），重复词的最后一部分，这些在语言进一步恶化时均可出现，至晚期，声音减低到发出的重复声音听起来不像语言，最终可发生完全缄默。

本病的后期，本能活动开始丧失，出现初级运动异常。最后几年病人还渐发生锥体外系强直或痉挛。最后姿势是屈曲性四肢瘫。在晚期少数病人亦会出现癫痫发作，肌阵挛性抽搐，突然的，不持续的肌肉收缩并非少见。若不了解本病的全过程可导致本病与亚急性海绵样变性脑病在诊断上的混淆。后者的肌阵挛亦常出现于发病后 6 个月内。而 Alzheimer 病则常出现于病后几年。肌阵挛多见于家族性 Alzheimer 病。最后出现大小便失禁，原始反射包括抓握反射和吸吮反射明显，最后病人常死于吸入肺炎，泌尿道、褥疮溃疡感染。

总之 Alzheimer 病的临床表现，按其特殊演变过程发展。早期出现语言、空间结构和记忆障碍；随之失语、失用和失认，直至后期前人格相对完整，后期出现运动异常，上述特征充分地表现了本病的退行性变化过程。

【诊断】

Alzheimer 病的诊断没有可靠的生物学指标。缓慢地进行性加重的痴呆症状，特别表现在记忆障碍，再学习的失败，注意力不集中、定向力不完整。认知功能衰退表现在计算，抽象观念，判断力，综合能力的受损。在工作能力，社交能力，与家属和同事之间的关系，人际关系方面的日渐严重的退缩，本病的进行性发展的临床特征是重要的诊断依据，心理学检查成人常用 WAIS 测试、长谷川测试或 MMSE 以计分判断痴呆的程度。

CT 或 MRI 在早期有颞角扩大，随病情加重至中期侧脑室，第三脑室明显扩大，脑沟变宽。脑电图早期表现 α 节律的丧失以及电位降低，后期出现弥散性低至中电位的慢活动，异常的慢活动在颞叶最为显著。脑脊液正常。

本病的诊断主要依赖于临床资料和 CT 及 MRI，从年龄来说 70 岁以后发病的常称为 Alzheimer 老年痴呆。

在本病的诊断中必须注意到其他因素引起的痴呆如脑动脉硬化性痴呆，慢性硬膜下血肿，脑血管畸形，正常颅压性脑积水，脑寄生虫病，脑炎，肝性脑病，肾性脑病，肺性脑病，内分泌疾病，酒精中毒，药物成瘾，梅毒，慢性精神疾病所致的痴呆。

【治疗】

本病无特殊的治疗，尽管试用过不少维生素，脑代谢活化剂，胞二磷胆碱，脑循环的改善剂等，都未见到疗效。更重要的是心理和生活上的护理，预防并发症。

二、皮克病（脑叶萎缩症）

皮克（Pick）病是一种大脑变性疾病，Arnold Pick 1892年首先报告，脑萎缩以两侧的额、颞叶居多，又称脑叶萎缩。双侧额、颞的皮质都受损。1911年Alzheimer首先研究了它的镜下改变。Spatz将本病的病理变化做了全面的分析。

【病因】

本病原因不明，有人发现本病脑内锌的浓度增加，尿内排出的锌也增加，但确切的病因尚不清楚。

【病理解剖】

本病病理有特征性的改变，双侧额、顶、颞、叶均有萎缩，萎缩以颞叶为主称颞叶型，以额叶为主称额叶型，混合存在者称额-颞型。脑回萎缩具有特征性“刀切”样萎缩外观，即前半部脑严重皱缩，而后半部看来正常。额叶萎缩以眶回包括直回和额下回最明显。颞叶萎缩最明显的部位在颞极，颞下回，颞中回和颞上回的前部。萎缩明显的区域为发生学上发育最晚部位，但这并非是绝对的，顶叶，皮质下核的灰质包括苍白球、尾状核、壳核、下视丘和黑质亦受损。

组织病理学所见神经细胞变性，脱失，数目减少，胶质细胞增生，神经元纤维缠结及老年斑很少见，此外另一特殊改变，即皮层、基底节及中脑的神经元肿胀成球形，色黄白，细胞浆内尼氏体减少，胞质内有嗜银性圆形细小颗粒及一种嗜伊红的分层的枝状结构体，称此为“嗜银球”或“Pick细胞”，这种嗜银物质影响轴浆流动，可能使轴浆内主要蛋白质消失，导致神经功能紊乱。神经功能障碍又可引起毒性代谢产物的聚集和细胞死亡。Spatz认为轴索变性是本病的原发病变，位于神经细胞体附近，肿胀的神经元是轴索后反应。某些Alzheimer病和Pick病合并的病例在萎缩区可见到老年斑，Alzheimer神经原纤维变化和空泡变性，但是与Alzheimer病的程度不同。

【临床表现】

本病的发病率比Alzheimer病少约三分之一，一般在40～50缓慢发病，但也有报告30岁或60～70岁发病的病例。虽无明显的性别差异，但欧美女性多，日本男女之比为2:1。

本病初期智能减退不明显，而以情感，意志和人格障碍为主要症状。表现情感退化，自制力消失，性格粗鲁，容易激怒，缺乏羞耻。意志障碍可出现不能抑制的冲动行为，出现焦急不安的表情或行动，作稀奇古怪的动作，对医生的诊查不理解，有判断及行动的异常，诊查中病人有时突然离开诊室，但记忆和知识仍能保留，记忆力，命名力，对学过的知识和计算力的影响不太严重，或相反处于无欲，无为和完全无动于衷的意志缺乏状态。还可有断续言语，重复言语。晚期精神衰退，缺乏主动，不语，少动，全身衰竭乃至死亡。全部经过由数年到十数年，比Alzheimer病病程长。

【诊断】

根据其发病年龄，及临床特征及CT或MRI所示特征性的脑萎缩，脑脊液及脑电图并无特殊变化。应注意与Alzheimer病和迟发性精神分裂症鉴别。

【治疗】

本病无特殊治疗，主要是生活和精神护理，预防意外及并发症。

第四节 伴有其他神经系统病变的痴呆

痴呆伴有其他的神经系统疾病或由于神经系统的疾病引起的痴呆，临床表现以痴呆为主同时伴有神经系统的弥漫性或局灶性损害，包括锥体系、锥体外系脑白质病，代谢，感染，中毒，外伤等多方面的病因和神经系统的损害，分述如下。

一、动脉硬化性痴呆

近年来**血管性痴呆**的原因，普遍认为应归诸于动脉硬化性多发性梗塞所致的智能损害。

这是由于多数血管闭塞，引起相应区脑组织的梗塞所致。痴呆的特征依赖于受累血管的特殊部位以及梗塞的数量。病理改变主要为直径0.5～1.5mm白质深部的缺血性梗塞，常见于基底神经节，丘脑和内囊，颞叶内侧，前额叶内侧，胼胝体体部和非优势半球的顶叶。受累的血管是大脑中动脉的豆纹支或后交通动脉和大脑后动脉的丘脑膝支，脉络膜支和丘脑穿支。这些动脉直径为0.5～1.5mm。大多数梗塞为缺血性，但少数病例局部有含铁血黄素沉着提示有出血。闭塞血管呈节段性破坏，类纤维样沉淀物代替正常血管结构。有些病例在尸检时偶然发现无症状的单个腔隙，但累及半球

深部的腔隙多至10至15个时，则称为**腔隙状态**（Lacunar state）。血管性病灶是长期高血压的结果，慢性高血压病人在尸检时发现腔隙性梗塞者可多达40%。许多高血压病人有较严重的脑血管的动脉硬化改变，除深部腔隙病灶外还有表浅皮质性梗塞。此外慢性进行性皮质脑病（Binswanger型痴呆）或称进行性皮层下脑炎（progressive subcortical encepha-litis），主要为皮层下动脉硬化伴有多发性脑梗塞，有腔隙状态或大的梗塞，颞叶后部和枕叶后部白质比前部白质萎缩明显，在受累区可见脱髓鞘，轴索丧失，胶质增生和巨噬细胞浸润，但皮质和皮质下弓状纤维大多不受累。白质的深穿支血管表现晚期动脉硬化改变。相应的深部小腔隙梗塞，不仅由长期高血压也可由于动脉粥样硬化栓子或糖尿病合并的纤维样坏死引起。

临床特征表现为突然起病，阶梯性恶化和局灶性神经系统症状，波动性病程，夜间意识混乱，人格相对保留，情感脆弱或有抑郁和兴奋状态，躯体疾患中关键的病史特征是有高血压卒中史合并动脉粥样硬化的证据如心脏病、糖尿病等，局限神经系统症状和体征。

腔隙状态病人有慢性高血压史，间以偶然发作的轻的神经功能障碍，即有多发的小卒中史。最初的发作符合已知的腔隙综合征，如纯运动性偏瘫，纯感觉性卒中，构音障碍或手笨拙综合征，一过性共济失调和腿轻瘫。发作次数增多神经系统体征逐渐积累而发生痴呆，并有多灶性运动、感觉和反射障碍。常见强直、痉挛、假性球麻痹，有吸吮反射和掌颌反射，肢体力弱，腱反射亢进，肌牵张反射增强和伸性跖反射。还有病人表现强直，锥体外系特征和行动缓慢，貌似帕金森病，特别在那些CT或尸检证明为多发性腔隙梗塞的病人，有明显隐袭进行的痴呆，且无局灶体征而极象原发性变性病痴呆。见于20%～80%的腔隙状态病人，早期自知力常保留。皮质性梗塞可引起失语，遗忘，视空间障碍，而皮质下梗塞趋向产生精神运动迟滞，记忆障碍和认知缺损。多梗塞性痴呆病人的人格常相对保留，常见抑郁症状。亦可见妄想，但比阿尔茨海默病人少。多梗塞区别于阿尔茨海默病的流行病学特征是前者发病年龄较轻，有男性比女性发病多的趋向。

诊断方面除依据有高血压和卒中史，突然发病和波动性病程及局灶性神经系统体征、还有心脏或肾病症状。脑电图上可表现局灶或广泛性慢波，CT扫描常证明一或几个腔隙，符合大脑半球深部梗塞，但病灶太小不能用CT查出，MRI更易发现小的梗塞和脱髓鞘改变。PET可发现脑供血明显减少。

治疗方面同脑血管病。除控制血压外应用改善脑血循环和促进脑代射的药物。

二、非Alzheimer型弥漫性脑萎缩（diffuse cerebral atrophy of non-Alzheimer type）

这是一组由于弥漫性脑萎缩所致的进行性痴呆。在病理学上没有任何Alzheimer或Pick病的组织学表现，亦不伴有带Alzheimer病理变化的其他疾病如Wilson病，海绵状脑病和肌萎缩侧索硬化等。

在瑞士Sjogren曾发现有一个家族性病例，临床上像是Alzheimer病，尸检主要发现为弥漫性脑萎缩，尤其额叶及颞叶，显微镜所见主要特征是弥漫性神经元丧失，轻度的胶质反应，继发的白质脱髓，而没有其他组织学的变化。在其他的家族性老年前痴呆的例子中亦有类似的发现，皮层下白质或非特异性的细胞变化（神经细胞和核萎缩，尼氏体消失）。某些病例过去曾被认为是典型的"Kraepelin disease)。

其他的一些综合征临床上与Alzheimer病相似，皮层神经元和Lewy小体内并没有神经元纤维变化和老年斑。称之为Lewy小体痴呆，某些病例常合并Parkinson病，这类型的还有待未来的研究。

三、非Alzheimer型内侧边缘皮层痴呆（mesolimbocortical dementia of non-Alzheimer type）

曾有学者发现这样一组病例，早期记忆力、主动和持久能力以及精神集中能力等方面受到影响，并且有更严重的先天性功能障碍，又没有Alzeimer病和Pick病。主要发现是海马的梗形成、尾状核、丘脑中脑背盖部的细胞消失和胶质反应，这一综合征的原因不明，又称非阿尔茨海默型痴呆的额叶型。

四、朊蛋白痴呆（prion dementia）

朊蛋白（prion）这个名词是由Prusiner命名，

非寻常因子，是一种具有蛋白质性质的（proteinaceous）颗粒，感染性生化结构未完全了解的物质，又称朊蛋白，不含有或含有少量核酸，电镜检查未见病毒颗粒，但有纤维结构。在脑浸出液中发现有羊瘙痒症相关原纤维（SAF）。包括三种累及人类的疾病：亚急性海绵状脑病，GSS（Gerstmann-Straussler-Scheinker）综合征和Kuru，与prion有关的其他疾病尚不清楚，本病可以动物与人，人与人转移。将病人的脑组织接种于黑猩猩，经过11～71个月的潜伏期，黑猩猩出现与本病相似的症状，并很快死亡，其病理改变与人相似。曾有报告因移植了本病患者角膜而患病者。也有经手术器械传播的报道。

【病理】

脑组织广泛萎缩，累及脑、基底节、丘脑、小脑、脑干神经核和脊髓。特征性的病理改变为弥散性非炎症性神经元脱失，有明显的星形细胞增生。在神经元和星形细胞的胞质内有空泡形成。电镜下见空泡内含有与细胞碎片相似的卷曲结构，有人认为可能是P物质，可有淀粉样斑块。

【临床表现】

50～70岁是发病高峰，家族性病例起病年龄稍早于散发病例。男女发病率无差异。潜伏期4～21年。临床表现多样，以人格改变起病伴进行性智能衰退，无发热。起病时有眩晕，步态不稳，视力模糊，记忆力减退，迅速进入精神衰退以至严重痴呆。在病程中肌阵挛通常是突出的症状，发生在疾病的早期，尤其在有声、光、刺激时常见肌阵挛发作。随着病情的进展，大多病例有小脑共济失调和锥体束征。并有视觉障碍，如皮质盲、震颤、和强直等锥体外系统症状以及言语障碍，构音及吞咽困难。终末期病人呈去皮质或去大脑状态，昏迷，并发感染而死亡。90%的病人的病情为急性进行性加重，多在起病后一年内死亡。少数呈慢性进展性加重，20个月～4年，甚至达8年之久。

【实验室检查】

脑脊液蛋白往往不高。脑电图呈弥漫性慢活动，伴周期性，阵发性高波幅尖慢波或刺棘波发放，和肌阵挛同步或不同步。末期呈低电压慢波。CT可见脑室扩大，灰质低密度区。诊断方面，依据其临床特征，成年发病，比较快速进展的痴呆和阵挛而脑脊液正常，尤其特征性的脑电图改变对诊断有帮助，可以确定诊断，临床上应注意与Alzheimer病鉴别。

【治疗】

以对症支持治疗为主。应警惕对病人的取血，以及手术器械应严格处理。本病传染给灵长类，猫，猪，和小鼠已获成功。并非所有传染的尝试都获得成功，提出种族或个体在敏感性上有差异。家族病例也提示此病传染易感。被感染组织污染的物品应高压灭菌（每立方英寸15磅、120℃、1小时），以5%盐酸消毒（浸泡两小时）。组织和可放弃的器械应焚毁，与病人接触的针和物品应消毒或焚毁。目前尚无便，尿，唾液和其他分泌物可传染本病的证据。

五、丘脑性痴呆（thalamic dementia）

进行性痴呆的病例中，发现有一组相对的纯丘脑神经元的脱失所致的痴呆。这种痴呆很少见，病程进展很快，约有几个月，常伴有手足徐动症。Gorein报告的这组病例为亚急性起病的进行痴呆。在症状上与Alzheimer病很相似，在病理方面呈现丘脑特别是背内侧和内侧丘脑核，原发性神经元脱失和胶质增生。临床表现特征为亚急性痴呆和肌阵挛和常染色体遗传的特征，在灵长类的传递并没有成功。

这种痴呆的特征是很少有突出或局灶性神经系统体征。

六、与外伤有关的痴呆

与外伤有关的智能缺损，取决于外伤的部位及程度。许多重要部位外伤都产生广泛性双侧异常症状，但其中仍可表现特异性的局灶性功能障碍。外伤后痴呆的发生率难以估计，但在外伤后遗忘超过三次以上的病人仍可查出认识功能障碍。人格改变常夹杂有认知缺陷。头部外伤后最普遍和最容易查出的神经心理学障碍是外伤后遗忘。病人对意识丧失期间，或从昏迷开始恢复过来的意识错乱期间所发生的事都不能回忆。顺行性遗忘常持续存在，其特点为在获得新知识上仍有困难。随着顺行性外伤后遗忘逐渐改善，逆行性遗忘的时间常逐渐缩短，但恢复常不完全，而且遗留某种程度的持久性记忆障碍。可认为外伤后痴呆的组成部分继续存在。幸存的严重脑外伤的病人中，约有三分之一常伴有命名性或感觉性流畅型失语，这种语言障碍远期愈合良好。

具有外伤后痴呆特征的其他，改变包括行为认知障碍、情绪低落、精神运动迟滞、工作能力受损和注意力不集中。如胼胝体受损则出现半球间联系

障碍（失语和失写）也可伴有轻偏瘫和共济失调，随后数年仍有继续好转，可遗留轻或中度的持久性功能障碍，这与变性病的退行性痴呆明显不同。

与外伤有关的痴呆综合征包括，直接的脑外伤引起的脑挫伤和撕裂伤；白质挫裂伤；拳击手痴呆；硬膜下血肿；正压性脑积水；外伤引起的多梗塞性痴呆，外伤性脑血管闭塞，胸部外伤伴有多发性脑栓塞，长骨骨折引起多发性脂肪栓塞，弥漫性血管内凝血。

与外伤有关的痴呆都常伴有CT和脑电图的异常。治疗方面除手术外，主要是对症治疗，脑代谢和脑功能恢复剂和功能训练。

七、肌萎缩性侧索硬化-帕金森病-痴呆症候群

西太平洋马里亚纳群岛中的关岛，有几种神经系统疾病的变异型发生于此地，特别在土著Chomorro人种，约有10%成人死于肌萎缩性侧索硬化，7%死于帕金森病-痴呆复合征。流行病学提示在Chomorro人中，这两种病是同一种疾病的两个变异型。在非Chomorro居民以及日本的Kii Peninsula人和侨居于美国的Chomorro人中也有典型病例报道。

【病因和病理】

本病病因不明，有遗传、感染和环境因素的假说，但未得到充分证实。大脑皮质呈中度萎缩，脑沟增宽，脑回变窄。脑切面示黑质和蓝斑色素脱失，黑质呈棕色，苍白球呈明显萎缩。显微镜下可见黑质，蓝斑无名质和苍白球中严重神经元丧失。海马和沟回前部的锥体细胞中，在黑质，丘脑下部，前穿质，无名质和杏仁核的残留细胞中，有大量神经原纤维缠结。包括额叶和颞叶皮质，围绕第三、四脑室和大脑导水管运动的神经核，有颗粒空泡包涵物或偶见神经原纤维缠结。在受累区有轻度胶质反应，未见炎性细胞，Lewy小体或老年斑。脊髓前角细胞大量消失，残存的部分可见神经元纤维缠结。本病不仅有帕金森病-痴呆-肌萎缩性侧索硬化的症状重叠，亦有病理变化的重叠。

【临床表现】

发病年龄一般在32～77岁，平均50岁，隐匿起病慢性进行性加重，4～5年导致死亡。男女比为2.5∶1。有居于共同环境中的家族病例。精神迟钝，记忆力减退，情感淡漠和抑郁症状常是最显著的早期神经系统症状。病人有定向障碍，计算力和概括能力降低，逻辑推理能力丧失。行为迟缓，面无表情，瞬目减少、联合动作丧失和运动活动少，最后呈现缄默，不动，强直或植物状态。

疾病晚期约有2/3病人发生姿势性震颤，并在指向活动或调节姿势时加重。小写症，慌张步态和静止性震颤不常见。除帕金森病痴呆复合征外，常有反射亢进和伸性足趾反射，提示有上运动神经元损害。有40%病人发生典型的肌萎缩性侧索硬化的上和下运动神经元体征，病情呈不断进行性发展，常死于合并症如吸入性肺炎。

脑脊液检查正常，在有病的关岛人常免疫球蛋白升高，免疫球蛋白M减少，脑脊液的单氨代谢产物（类香草酸和5-羟基吲哚乙酸）减少。脑电图常表现α活动丧失，而枕部主要节律范围内额和颞部有明显的慢活动。

【病理】

大脑皮质呈中度萎缩，脑沟增宽，脑回变窄。脑切面示黑质和蓝斑色素脱失，黑质呈棕色，苍白球呈明显萎缩，显微镜下可见黑质，蓝斑，无名质和苍白球中严重神经元消失。海马前部的锥体细胞中，在黑质、丘脑下部，前穿质，无名质和杏仁核的残留细胞中，有大量神经原纤维缠结。包括额叶和颞叶皮质，围绕第三、四脑室和大脑导水管的运动神经核，有颗粒空泡包涵物或偶见神经原，未见炎性细胞，Lewy小体和老年斑。脊髓前角细胞大量消失，残存的部分可见神经原纤维缠结。本病不仅有帕金森病-痴呆-肌萎缩性侧索硬化的症状重叠，亦有病理变化的重叠。

本病的原因不明，有遗传，感染和环境因素的假说，但未得到证实。

【治疗】

以对症治疗为主，少数病人应用左旋多巴后，症状有改善。

八、其他神经系统变性病伴痴呆

除Alzheimer病，Parkinson病和肌萎缩性侧索硬化，伴有进行性痴呆外，脊髓小脑变性如Friedreich共济失调和其变异型，遗传性痉挛性共济失调，橄榄桥脑小脑萎缩(OPCA)和其家族遗传性OPCA的Manzel型及Holme型，SCA1，SCA2，DRPLA等，都伴有不同程度的痴呆，表现为人格改变，认知减慢和记忆障碍，抑郁和行为障碍。

九、代谢障碍与痴呆

许多全身疾病和环境均影响脑功能，当代谢紊

乱及中毒呈缓慢或隐匿发生时，相应的认知改变为缓慢进行性痴呆。痴呆的特征与皮质下功能损害时发生的智能障碍非常一致，精神运动迟滞，记忆障碍，认知损毁及心境变化都很明显，醒觉和注意力也可能受损，可伴有显著运动功能障碍，表现为震颤、肌阵挛、扑翼样震颤，舞蹈手足徐动症，肌张力改变或运动过慢。

表现痴呆综合征或智能障碍为突出症状的代谢性疾病，与缺氧有关的综合征如肺功能不全，心脏病，贫血性缺氧和缺氧后痴呆；与慢性肾功能衰竭有关的尿毒症性脑病和透析性痴呆；与肝脏病有关的门-体循环性脑病和获得性肝脑变性；与胰腺有关的胰岛β细胞瘤所致低血糖和胰性脑病；与电解质紊乱有关的低钠血症和高钠血症；血卟啉病；全身恶性疾病对脑的影响如代谢变化，结构异常（肿瘤、脑积水），中枢神经系统感染和恶性肿瘤的远隔作用导致的边缘性脑炎。

十、中毒与痴呆

中毒是引起痴呆常见的原因，主要包括以下几种。

1. 酒精中毒性痴呆和胼胝体进行性变性　慢性酒精中毒病中50%都有些智能损害。酒精中毒性痴呆有特殊的遗忘性柯尔萨科夫综合征的表现。在老年人比青年人更明显，且发生率男性比女性多，过度饮酒每天相当于150毫升，或120克纯酒精，相当于两瓶葡萄酒。不间断地过度饮用10～15年。如果连续饮酒比因戒断及节制或中断饮酒更易发生痴呆。

临床表现：由轻度痴呆，不发展或缓慢进展。主要表现健忘，精神运动迟滞，持续病理性赘述，注意力不集中及定向力障碍。神经系统常伴有小脑或周围神经损害。CT示脑萎缩。

胼胝体变性是涉及胼胝体和其他中线白质结构脱髓鞘的原发性综合征。主要病理改变为胼胝体中央部脱髓鞘乃至于完全坏死。伴有不同程度的轴索变性，轻度胶质增生，有的病人在前连合、视交叉、海马连合、大脑半球白质、小脑脚和/或脑桥中央处脱髓鞘。此病几乎只发生在酗酒者。临床表现木僵或昏迷起病，神志恢复后发现痴呆，表现遗忘，失语，定向力障碍和人格改变。多数病人有癫痫发作。断离表现为左手能触觉命名不能，左侧失用或左手失写。痴呆可能发展，智能变化常持续数周、数月至死亡。

2. 与金属有关的痴呆　许多金属和长期接触可干扰细胞代谢引起痴呆。如铅可由胃肠道、肺或皮肤进入人体，来源于染料、汽油和工业化合物蒸气，铅制容器，用于陶瓷制品上的釉和机动车废气。血铅含量高于50μg/100ml即可考虑为中毒。凡有有机铅或无机铅持续接触史的痴呆成人，脑病不可忽视。吸入汽油或被铅污染的非法酿造的威士忌酒，是成人铅性脑病最常见的原因。精神状态表现多种多样，有注意力和记忆力损害、幻觉、妄想狂、妄想、激动不安，可发生头痛和惊厥，也可能有颅内压增高的表现。急性铅中毒脑病理显示脑水肿，瘀点样出血，部分脱髓鞘和星形细胞增生。慢性铅中毒引起广泛组织破坏，空泡形成和星形细胞及小神经胶质细胞增生。此外病人有铅中毒的全身症状，如贫血，血中有点彩红细胞、腹痛、氨基酸尿和骨的改变。

汞中毒可发生在纸或温度计的制造过程，氯气的制备，食入含有羟基氯的海产品。使用甘汞轻泻剂，中药朱砂（氧化亚汞）时出现中毒症状，包括感觉异常，视野缩小，共济失调，构音障碍和耳聋。在些病例有舞蹈手足徐动症和与肌萎缩性侧索硬化相似的综合征。无机汞中毒不严重，常引起口炎。兴奋增加和震颤。而有机汞中毒则引起感觉异常，共济失调，视觉障碍和痴呆。汞中毒脑病的病理改变主要有距状裂皮层，岛叶皮层和小脑，广泛的神经细胞变性、水肿，小量出血及反应性神经胶质增生。

锰中毒主要表现为痴呆和锥体外系体征。锰中毒主要发生在矿工中，以及彩色玻璃工业的工人中。临床表现为锥体外系的步态障碍、构音障碍，动作笨拙震颤，肌张力增高，面具脸和行动迟缓。并有特征性的记忆障碍，强迫现象，欣快，幻觉，注意力不集中，兴奋性增强或有攻击行为。

砷中毒与接触杀虫剂或食用经杀虫剂处理的粮食有关。临床表现为视力减退，皮肤过度色素沉着，指甲上的白色横线。引起痴呆的特征为嗜睡，注意力降低，记忆力减退，计算困难和定向障碍。砷中毒的其他表现为周围神经病，常有腓神经麻痹。

金用于治疗关节疾病，偶并发神经病、亦有病例表现为情绪淡漠，定向力障碍和记忆力低下的脑病。

锡中毒可引起失眠，注意力和记忆力减退，情感淡漠或精神异常。

铋中毒可引起智能和情感交错出现的明显痴呆，抑郁，焦虑，幻觉，妄想或智能受损。

由于工业的发达，其中有许多具有神经毒性的化合物亦越来越多，引起脑病的有机溶剂如三氯乙化碳、乙二醇、氯甲烷等。常接触者可发生轻重不同的中毒症状，如易激惹，昏睡，注意力不集中和记忆力减退，可有轻度痴呆的表现。

以上金属中毒的治疗主要用依地酸或青霉胺螯合剂，促进排除，改善症状。

第五节 表现为姿势和运动障碍的神经系统疾病

震颤麻痹（帕金森病，Parkinson disease），参考本篇第七章。

第六节 进行性共济失调综合征

进行性共济失调综合征，多数是由基因决定的遗传变性疾病，病人年龄可自婴儿期到中年以后，呈慢性起病进行性加重。病理改变主要是有髓纤维髓鞘脱失，囊状变性，细胞减少，脱失及变性。病变主要在脊髓、小脑和脑干。亦可累及脊神经、颅神经、交感神经、基底节、丘脑、丘脑下部、大脑皮质。还可伴有骨骼畸形，眼部病征，心脏、内分泌及皮肤病变等。由于病变累及的范围和程度的不同，临床上表现各种综合征，在不同的综合征之间有症状和病变部位的重叠和交叉，在同一综合征中又有不同的类型、亚型、过渡型或变异型。这类疾病在同一家系中在发病年龄和症状方面，个体之间也存在着差异。病因和发病机制多数尚不清楚。某些病变类型与代谢障碍和酶缺乏有关，某些与DNA的修复缺陷有关。

遗传性共济失调约占神经系统疾病的10%，在很多国家和地区都有发生；Skre（1963）在挪威西部所作的调查结果（23/100000）与近亲结婚有关，Coutinho（1994）在葡萄牙亚速尔群岛调查结果（40.8/100000）与种族有关。我国近年来的报道逐渐增多。遗传性共济失调的临床表现复杂，类型繁多，迄今已有60种类型，尽管很多学者为本病的分类作了很多的努力。就各种类型的病因、临床表现（发病年龄、主要症状、体征和伴随的其他症状，病程等）、遗传类型（家系谱）、生化异常（酶及蛋白质的代谢异常，DNA修复缺陷，HLA以及其他遗传标记的连锁分析和基因定位）等方面进行分类，曾提出多种方案，但至今尚无统一的分类标准。常用的有Harding分类（1993），按临床症状体征，病理和病因分类见表22-15-1。

表22-15-1 遗传性共济失调的分类

（一）先天性遗传性共济失调（婴幼期发病）
1. 先天性共济失调伴精神发育迟滞
2. 先天性共济失调伴过度换气，不正常眼球运动，精神发育迟滞（Joubert综合征）
3. 先天性共济失调，精神发育迟滞，伴无虹膜综合征
4. 平衡失调综合征
5. 遗传性共济失调综合征伴有已知代谢障碍

（二）遗传性共济失调伴有已知代谢障碍
1. 间歇性共济失调伴高氨血症
   精氨酸琥珀酸裂解酶缺乏
   氨基酸尿，乳酸丙酮酸代谢障碍
   Leigh综合征，多种羟化酶缺乏
2. 进行性共济失调
   氨基己糖苷酯酶缺乏，鞘磷脂贮积病，胆甾烷醇、白质营养不良（线粒体性脱发性球状细胞，肾上腺白质神经肌病），线粒体肌脑病，无/低β脂蛋白血症，单一维生素E缺乏症，部分性HGPRT缺乏（低黄嘌呤、鸟嘌呤、磷酸核糖氨转化酶），Wilson病，蜡样脂褐质病，流涎、X-连锁共济失调，色素瘤，芳香硫酸酯酶C缺乏）
3. DNA修复缺陷病
   共济失调毛细血管扩张症
   着色性干皮病
   Cockanye综合征

（三）不明原因的共济失调疾病
1. 早发性共济失调（多在20岁前发病）
   弗里德莱共济失调
   特发性Ramsay-Hunt综合征
   Behr综合征
   Marinesco-Sjogren综合征
   色素沉积性视网膜病变
   X-连锁隐性脊髓小脑共济失调
2. 迟发性小脑共济失调（多在20岁后发病）
   常染色体显性遗传小脑共济失调
   ADCAⅠ型：Machado-Joseph病
   ADCAⅡ型：色素沉积视网膜变性；
   ADCAⅢ型："单纯"晚发性常染色体显性小脑共济失调；
   其他类型：间歇性常染色体显性小脑共济失调

脊髓小脑变性病最早分为Friedreich和Marie型共济失调，早在1861年Friedreich报告一种少年发病，以常染色体隐性遗传为主神经系统遗传病，病理证实病变主要位于脊髓，小脑也有不同程度的病理改变。Friedreich的概念被确认后一直沿用至今，而1893年Marie报告的一组比Friedreich发病晚，呈常染色体显性遗传，伴有深反射亢进和有视力障碍的共济失调，被称之为Marie型共济失调。其中包括各种不同类型的病变，病变部位亦各有不同，因此，一般认为Marie型是否还再延用，不少

后来学者提出疑义。后来 Holmes 型遗传性痉挛性麻痹，以小脑性共济失调症状为主，病理改变以小脑为主，下橄榄核亦有病变。还有 Menzel 型遗传共济失调，1891 年报告比 Marie 早 2 年，其症状除小脑外，还有锥体外系征和植物神经症状，病理改变除小脑外锥体系，后索包括脑干都有变性。1958 年 Greenfield 报告的病例与其相似但有明显小脑征，因为 Marie 型共济失调这个综合征难以包括上述多种类型的疾病，所以近来很少再被沿用。

1993 年 Adams 依据这类疾病的先天和遗传的类型，代谢障碍，病理，发病年龄和 Harding 的有关分子生物学方面的因素，提出改良的 Greenfield 分类如下：

一、以脊髓型为主的遗传性共济失调
　（一）弗里德莱共济失调
　（二）以脊髓型为主的非弗里德莱型共济失调
二、以小脑型为主的遗传性共济失调
　（一）小脑皮层萎缩
　　1. Holmes 小脑橄榄萎缩的 Holes 型
　　2. Marie -Foix-Alajonanine 型晚发性小脑皮层萎缩
　（二）小脑-脑干萎缩
　　1. 橄榄-桥脑-小脑萎缩（OPCA）Menzel 型，Dejerine 和 Andre-Thomas（小脑脚）型
　　2、OPCA 其他类型（Konigsmark-Weiner），包括伴有纹状体变性，视网膜变性和痴呆的病例
　　3. 齿状核萎缩
三、其他遗传退化性小脑共济失调

尽管考虑到多种因素进行分类，但必须注意到不断有许多新的病例发现，在分类上还存在着困难之处。以下将分别介绍有代表性和近来在发展中值得重视的脊髓-小脑-脑干系统疾病。

一、以脊髓为主的共济失调

Friedreich 共济失调，青春期前发病，脊髓性运动失调症状为主，伴脊柱侧弯，弓形足，病程为缓慢性进行性加重。遗传方式为常染色体隐性遗传。不典型的病例中亦有常染色体显性遗传，但较为少见。本病是脊髓型中的基本类型，亦是遗传性共济失调中研究较深入、有代表性的类型。在西方国家最为常见，国内亦有报道。

1861 年 Friedreich 首先报告，1863 年发表，至 1877 年有报告达 3 家 9 例，青春期前发病，有言语障碍、共济运动失调，无感觉障碍或括约肌障碍，1893 年发现年长者发病的遗传性小脑共济失调，相比之下更明确地确定了 Friedreich 共济失调这个类型。本病在欧洲发病率较高，在瑞士为人口中的八万分之一，可能与近亲结婚有关。

【临床表现】

本病多在 2～25 岁发病，少数迟至 30 岁，平均发病年龄约为 13 岁。男女患病率大概相等。初发症状大多数表现为缓慢加重的下肢共济失调性步伐障碍、走路不稳、步态蹒跚、站立时身体摇晃、言语障碍、书写障碍、难听、下肢变形、眼球震颤等。智能障碍见于 0～30% 的病例中。精神迟滞或幼稚、欣快，成人期发病者有精神衰弱和健忘。走路步基宽，由于深感觉障碍亦显得特别用力且沉重。小脑症状上肢比下肢明显。不随意运动表现在头部及四肢的不规则舞蹈样动作，在随意运动时明显。说话时点头，走路时身体摇晃，有意向性震颤。由于皮质脊髓束变性，远端肌力不如近端。因后索变性而致位置觉、运动觉、振动觉、二点辨别觉明显减退。深反射消失，但由于上运动神经元损害亦有深反射亢进者。总的来说绝大部分病例深反射消失。足蹠反射消失，Babinski 阳性，腹壁反射消失。肌力低下，晚期出现肌萎缩。下肢血管运动神经损害，肢端出汗异常，还有因迷走神经损害而出现吞咽困难、呼吸异常、唾液分泌异常、排尿障碍或阳萎。有报告本病部分病例出现视力障碍和视神经萎缩，约有三分之一的病人有注视性眼球震颤或有眩晕。语言障碍表现为常用无意义的儿语，不明原因的痉挛样语言中断，发音徐缓。常伴有弓形足、脊柱侧弯、骨骼或肌肉异常，驼背或鳖手。心肌损害是本病的重要症状，左心室肥大，心电图异常（完全性左室传导阻滞、期外收缩、QT 延长、T 波倒置），少数病例可因心律失常而猝死，晚期可继发心力衰竭死亡。此外，心动过速、足部浮肿、心绞痛发作、充血性心功能不全、心肌梗塞、心脏杂音、房颤、心律不齐也有报告。本病患者脑电图多数正常，仅少数不正常。CT 或 MRI 检查可见脊髓变细、萎缩，小脑和脑干均有不同程度的萎缩。肌电图运动传导速度正常，但低下。脑脊液多数正常，少数蛋白轻度升高。本病还有 10%～19% 患者伴发糖尿病，40%～50% 患者的糖耐量试验不正常。部分患者伴有白内障，蓝巩膜等。

【发病机理】

已有较深入的研究。病变严重累及脊髓后束和侧索中的脊髓小脑后束和皮质脊髓束，脊髓小脑前束受累较轻。神经纤维脱髓鞘及轴索断裂，Clarke 柱细胞消失，胶质增生。后根也有类似改变。Hughes 等（1968）发现脊髓后根神经节中的大细胞及其离心和向心纤维中的大的有髓纤维受损最重，而小的无髓纤维相对完整。小脑受损很轻或属

正常。多数病例有心肌病变，心肌纤维弥漫性变性和结缔组织增生，亦有淋巴细胞和嗜伊红细胞浸润。

近年来通过对本病的生化研究发现，本病患者在葡萄糖负荷试验后血中显示异常的丙酮酸水平，有丙酮酸代谢障碍。这与原发酶缺陷，导致细胞内氧化-还原过程障碍有关。已经证实患者血清以及周围血白细胞、皮肤成纤维细胞培养检测中，可见丙酮酸脱氢酶活性降低至正常人的50%以下。少数病人的白细胞，成纤维母细胞中氨基己糖酶-A (hexoaminidase-A) 活性降低，与神经节苷酯沉积病GMⅡ2型 (San-dhoff病) 相似。有学者发现本病患者尿中的天门冬氨酸增加，提示肾小管重吸收功能受损，可能有膜运转障碍。另有作者 (1980) 研究了患者红细胞膜磷脂的脂肪酸成分，发现亚油酸浓度减低，这可能导致线粒体内膜心肌磷脂的脂肪酸成分改变，继发线粒体功能丧失，产生无力，"逆死亡"神经病和肥厚性心肌病。

遗传学研究方面，大多数作者认为本病属常染色体隐性遗传，仅有少数不典型病例属常染色体显性。隐性遗传，隔几代发病或X伴性隐性遗传，近亲结婚者中子代患病危险性明显增高。在分子遗传学方面，经连锁分析确定本病基因座位于第九对染色体长臂 (9q13-q21.1)。

【治疗】

基本上没有特殊治疗，有人报告用水杨酸毒扁豆碱粉内服，逐渐增量。连用半年或一年，疗效显著，无明显副作用。其作用机理是上述已证实Friedreich共济失调患者丙酮酸脱氢酶缺乏，其组织中酶的活性可减至正常人的15%～30%。丙酮酸酶的缺乏可导致脑内乙酰胆碱合成障碍。有作者指出脊髓小脑变性患者的小脑选择性受累，可能与丙酮酸脱氢酶缺乏有关。而毒扁豆碱能抑制胆碱脂酶，特别是乙酰胆碱酯酶，使体内末梢神经释放的或从体外输入的乙酰胆碱浓度增高，产生拟胆碱作用或增加乙酰胆碱本身的作用。所以有不少作者提到用水杨酸毒扁豆碱治疗脊髓小脑共济失调。亦有人报告用安坦治疗，取得满意疗效。更重要的是针对心功能不全和代谢障碍的对症治疗。因下肢变形，进行运动锻炼，康复治疗很有必要，也有为帮助步行或作跟腱手术，心功能不全患者用强心剂、利尿剂，因房颤而致心内或脑栓塞者必要时可用抗凝疗法，控制糖尿病及抗感染治疗。总的来说本病预后不佳，死亡年龄21～69岁，平均37.14岁。死亡原因90%是心脏病，10%为并发糖尿病。

二、以脊髓为主的非弗里德莱共济失调

在现有大量的小脑性共济失调的文献中，很多报告的病例类似于弗里德莱共济失调，但有明显的四肢肌张力增高和腱反射亢进。至于此类病例为弗里德莱共济失调的变异型，还是一种独立的疾病，尚未明确。然而，弗里德莱共济失调和保留腱反射或腱反射亢进的共济失调在临床上具有明显的区别，至少后组病例没有明显的脊柱侧弯或心肌受累，多数病例比弗里德莱共济失调预后良好。Sanger-Brown曾报告过有关的病例，Strumpell-Lorrain也报告过家族性痉挛性截瘫伴有视神经萎缩和肌张力增高的病例，这两组病例都常有明显的共济失调表现。然而小脑萎缩却不明显。因此Adams认为，这部分病例为弗里德莱共济失调和其他具有小脑萎缩型共济失调之间的移行型病例。曾有部分尸检资料证明其主要病理改变为脊髓和脊髓小脑传导束（离心性传导束）受累。

三、以小脑为主的遗传性共济失调

临床上与弗里德莱共济失调相反，发病年龄晚的一组遗传性共济失调，腱反射活跃，常伴有眼肌麻痹和视神经萎缩，主要以小脑，脑干病变为主的这组疾病，1893年Pierre Marie曾报告过，称之为遗传性小脑共济失调，后来证实包括由多种病因引起的多种疾病。正如Holmes和Greenfield指出的，这些病例中病理上有小脑皮层损害，亦有小脑病变不明显而伴以小脑以外的病变的临床亚型，难以将这些疾病放于同一类型之中。现在从病理上对与小脑有关的遗传性共济失调分述如下。

（一）家族性小脑皮质萎缩

(familial cortical cerebellar atrophy)

1907年Holmes报告一家8个同胞兄妹中，3男性和1女性患进行性共济失调。35～38岁发病，慢性进行性加重。临床表现蹒跚步态、继之上肢共济失调、言语障碍、点头震颤、眼球震颤。临床经过多年，尸检发现小脑皮质Purkinje细胞脱落，颗粒细胞脱落，贝格曼细胞 (Bergmann cell) 增生，白质脱髓鞘，齿状核正常，由于橄榄小脑束的神经纤维减少，下小脑脚萎缩而中上小脑脚正常。橄榄核细胞脱落、脑干和脊髓正常。

本病为家族性，遗传方式为常染色体显性遗传，亦有隐性遗传，发病年龄在30～57岁，但从

幼儿到70岁均可发病。被称之为**小脑-橄榄萎缩**(Holmes)型，也称原发性小脑实质变性（Primary parenchymatous degeneration of the cerebellum)。多数病例在症状初起步态不稳、步基宽、走路蹒跚。以后双上肢动作不稳、笨拙、字迹不整、呐吃、吟诗样言语、肌张力低、意向性震颤、指鼻、跟膝胫及快复动作不准。腱反射可能增高或减弱。部分病例后期出现眼球震颤。膀胱括约肌功能障碍也较常见，少数患者智能障碍，后期常有痴呆。本病患者视力正常，不伴有骨骼畸形。CT或MRI可见小脑蚓部沟加宽而第四脑室正常。脑脊液蛋白轻度增高。临床诊断依据常染色体显性遗传，35～57岁发病，病程呈进行性加重，经过10～26年死亡，共济失调从下肢开始向上肢发展，言语障碍，晚期出现眼球震颤，吞咽困难，痴呆及括约肌障碍。

治疗方面,尽管试用过甲状腺释放激素(TRH)治疗,但无明显疗效,基本上无特殊治疗,物理治疗,言语训练等对症治疗还是有必要的。

(二）橄榄-桥脑-小脑萎缩和Menzel型共济失调

橄榄-桥脑-小脑萎缩（Olivopontocerebellar atrophy, OPCA)，是在中年或老年早期发病，有小脑症状，病理改变为小脑皮质、橄榄核、桥脑、中小脑脚和绳状体的一部分变性的一组疾病，称之为OPCA。其中一组为家族性，1891年Menzel首先报告与1900年Dejerine和Andre-Thomas报告的非家族性OPCA相比，这组具有家族遗传性特征的OPCA，被称之为Menzel型遗传性小脑共济失调。此后OPCA分为以下几种类型：①Menzel型，常染色体显性遗传；②Fickler-Winkler型，常染色体隐性遗传；③Schut-Hoymaker型，常染色体显性遗传；④伴有视网膜变性者，常染色体显性遗传；⑤伴有痴呆，眼外肌麻痹，锥体外系征者，常染色体显性遗传；⑥其他，伴有第5组症状的常色体隐性遗传和散发性病例。国内病例中散发性并不少见，常染色体显性遗传者亦有报告。

【临床表现】

OPCA多50岁后起病，平均发病年龄30岁左右。下肢无力，易跌倒为早期症状，逐渐发展，出现双手精细动作不能，构音障碍，意向震颤等。部分病例出现进食困难、呛咳、肢体不自主舞动、手足徐动。还有部分病例可有舌肌和面肌的肌束颤动，眼球运动障碍，如同核上性眼肌麻痹样的上视困难，四肢肌张力增高，深反射亢进或有或无病理征、眼球震颤，视神经萎缩。晚期发病者常有吞咽困难，部分病例伴有痴呆，尿失禁及闪电样下肢疼痛，深感觉障碍，少数病例伴有肌萎缩，脊柱侧弯和弓形足。

Menzel1891年报告的病例，17岁发病，(一般14～73岁，平均34岁)，初发时书写障碍，下肢痉挛、步行困难、上肢运动失调、有暴发性言语、斜颈、上肢舞蹈样动作、下肢痉挛样不自主运动，46岁死亡，剖检发现小脑、桥脑、橄榄核萎缩；舌下神经核、面神经核变性，亦有脊髓后索，脊髓小脑束和锥体束的变性。患者的母亲和2个妹妹，步态不稳，头部震颤，患者的7名子女中有1名患共济失调。

【病理解剖】

Menzel型OPCA橄榄、桥脑、小脑萎缩，橄榄-桥脑束，桥脑-小脑束的脱髓鞘和轴索变性，小脑皮质萎缩，这些变化从下橄榄核，桥核，弓状核和外侧网状核开始，在发生学上都属于Essick细胞带，脑干的桥核细胞脱失、萎缩，桥横纤维明显减少，桥脑背盖部无明显变化，蓝斑改变亦有病理报告。小脑的病变从橄榄-小脑束，桥脑-小脑束的轴索末端开始，继之小脑皮层的Purkinje细胞明显脱失，颗粒细胞层因细胞脱失而胶质增生，白质脱髓鞘，中下小脑脚，分子层亦有病变，总之OPCA和Menzel型共济失调的小脑病变为继发的三层变性，前者桥核神经元完全脱落，后者主要为桥脑底部的神经元脱落，肉眼看起来桥向腹侧凸出呈三角形。齿状核正常区别于其他类型的脊髓小脑共济失调和Joseph病。大脑基底节、丘脑、中脑、纹状体苍白球有变性但不严重，中脑的黑质细胞脱失、色素溢出，红核和丘脑下核变性较轻；大脑皮层的前额叶及颞叶的皮层神经细胞变大，空泡变性或细胞脱落，伴有老年斑，脊髓后索，侧索脱髓鞘，Clark柱细胞脱失，脊髓前角细胞脱落，亦有报告神经节有变性。

【诊断和鉴别诊断】

橄榄-桥脑-小脑萎缩和Menzel型共济失调的临床诊断，根据其发病年龄，有否家族史及上述的临床症状和病理所见并不困难。近年来由于遗传学和分子生物学进展，经连锁分析证明遗传性OPCA分为SCA1和SCA2，都表现为常染色体显性遗传，在临床症状方面很难区分，病理方面亦无显著的差别，但基因位点遗传性OPCA（SCA1）在第6对常染色体（6P22-P23)；而遗传性不清楚OPCA（SCA2）在第12对染色体（12q23-q24.1)。

【治疗】

本病尚无特殊的治疗方法和药物。理疗和有助于康复的药物亦可试用。

（三）马查多-约瑟夫病

马查多-约瑟夫病（Machado-Joseph disease-MJD）是近年来遗传性共济失调的一种特殊类型。本病最早可追溯至上一世纪中期，在葡萄牙亚速尔（Azores）群岛一些家系中出现遗传性共济失调疾病，当地称之为蹒跚病（Stumbling disease），又称为亚速尔（Asorean）病。1972年Nakano首次报道侨居美国马萨诸塞州东南部的葡萄牙移民中有一个遗传性共济失调，家系表现为水平眼震、远端肌萎缩深反射减弱以至消失、四肢远端感觉障碍。腓肠神经活检呈现节段性脱髓鞘病变。发病年龄多数为40～50岁，其遗传模式为常染色体显性遗传。经过家系调查，表明其先证者在19世纪末至20世纪初，姓氏为William Machado，住在葡萄牙亚速尔群岛的Sao Mignel岛，故称之为Machado病。同年Woods报告另一遗传性共济失调家系，称为Thomas家系，也来自葡萄牙亚速尔群岛中的Flores岛。后来移居美国马萨诸塞州。Thomas家系亦为常染色体显性遗传模式，20～40岁发病。临床表现为共济失调步态，深反射亢进，四肢远端肌力减弱，眼肌麻痹，面肌与舌肌束颤，肢体痉挛与强直；1例病理解剖发现黑质、齿状核、脊髓Clarke柱神经元缺失，脊髓前角神经元，动眼神经核以及脊髓小脑束变性，以胸髓最明显。Woods称之为“核性眼肌麻痹及黑质、脊髓与齿状核变性疾病”。1976年Rosenberg首次报告Joseph病家系。此家系亦源于葡萄牙亚速尔岛的Flore岛，祖先1845年移居美国加利福尼亚州，至1976年该家系已有9代329人，亦为常染色体显性遗传模式。本家系患者于20～30岁发病，其主要表现为进行性肌紧张，痉挛性蹒跚步态（步行中出现特殊的趔趄步态），眼睑退缩而表现为突眼（bulging eye），快速扫视眼动消失，面肌和舌肌震颤，在一些患者的头面肌，四肢与躯干肌有张力障碍，但小脑体征不明显。Joseph家系与Machado家系之不同在于前者病理呈现纹状体、黑质、脑桥基底部、齿状核、脊髓前角细胞变性或缺失，脑脊液中高香草酸含量降低，与黑质致密部神经元脱失相符。Joseph病的小脑皮层、下橄榄核不受侵犯，故可与橄榄-桥脑-小脑萎缩（OPCA）相区别；在Joseph病苍白球以内侧变性为主，而SCA1主要在外侧。此外Joseph病患者的智力正常，亦与Huntington舞蹈病不同。由于Machado家系为最先报道，而Joseph家系为目前最大，而且是研究比较深入的家系，故人们多称之为Machado-Joseph病。1977年Rosenberg叙述由葡萄牙移居马萨诸塞州的另一Joseph病家系，其祖先亦来自亚速尔群岛的Sao Miguel岛，具有步态共济失调、帕金森强直、眼外肌麻痹、肌束颤、眼球震颤、腱反射亢进和病理反射阳性等临床特征。病理检查可见纹状体黑质变性、壳核出现严重的神经元缺失及胶质细胞增生。

根据有关Machado-Joseph病的报告。Coutinho将来源于亚速尔群岛的常染色体显性遗传变性疾病分为三型：Ⅰ型Joseph家系为代表，其表现以锥体系与锥体外系体征为主，而小脑体征不明显。但酒井-徹雄指出在锥体束征与锥体外系征明显时，常掩盖小脑体征的表现，致轻度小脑损害体征难判定；Ⅱ型以Thomas家系为代表，其表现以小脑体征及远端肌萎缩为主，肌无力，深反射减弱以至消失，远端有感觉障碍。Ⅲ型以Machado家系为代表，其表现以小脑体征及远端肌萎缩为主，肌无力，深反射减弱以至消失，远端有感觉障碍。除上述三型之外，Rosenberg报道了第Ⅳ型，其特征性表现为老年发病、静止震颤、帕金森征候群及四肢远端肌萎缩，此型病例较少，为罕见类型。

酒井-徹雄根据有关Machado-Joseph病的报道提出Joseph病的诊断标准：①家系谱呈常染色体遗传模式；②临床症状可分属上述三种类型；③具有以下6种临床特征者则Machado-Joseph病的可能性大：面肌、舌肌震颤、明显的水平眼震、智力正常、进行性眼外肌麻痹、突眼（bulging eye）、肌张力障碍。根据以上三个标准，临床可判定：具有2种病型，6种体征者为临床确定；具有1种病型，5种体征者为可能家系；具有1种病型，3种体征者为可疑家系。

1994年Coutinho报告本病在亚速尔群岛的发病率在40.8/10万，在葡萄牙本土为0.6/10万。在亚速尔人群居的Flores岛每1，000人中有9例患者。1978年曾有报告美国黑人发病，其后1982年日本，1986年印度等国家都有非葡萄牙家系报道，并有可能都是16世纪葡萄牙海员移民的后代。其后在意大利，西班牙等国都有报道。1988年后我国相继有较多的非葡萄牙家系的Machado-Joseph病的报道。并未发现与葡萄牙人的关系，但多数在沿海和丝绸之路附近。1988年中日友好医院发现位于京津唐地区的黄氏家系，6代中78人中有22人发病，符合常染色体显性定位模式，具有上述6种临床特征，有2例剖检发现纹状体、黑质、小脑

齿状核、细胞变性或缺失，大脑及小脑皮质正常，苍白球变性以内侧为主。脑脊液中高香草酸含量明显降低。在1991年和1994年二次Machado-Joseph病国际会议上被公认为此病。

在不同报告中已公认，Machado-Joseph病各类型之间有重叠和过渡，不同的家系有很多相同和不同的类型，在同一家系中也有不同的类型，说明上述分型不是独立的，因为本病的早期多有锥体系、锥体外系或小脑征，随病情加重症状越明显，晚期都有四肢远端肌肉萎缩，分型反应了本病发展的不同阶段和变异。

近年来分子生物学的研究，由连锁分析明确了本病的基因位于第14对染色体长臂（14q24.3-q32.1），更有意义的是东、西方研究都有同样的结果。近年来世界各地有越来越多的报道，有的直接与葡萄牙后裔有关，有的可疑有关，亦有未找到关系。这使得人们想到本病有可能为全球性疾病，有可能存在“旅行性基因”，尚待进一步研究。

在治疗方面尚无特殊的药物和治疗方法，物理治疗和辅酶Q10，氨基酸和促胆碱能合成的药物，可能有助于本病的对症治疗。

第七节 运动神经系统退行性疾病

退行性运动神经元疾病（degenerative motor neuron disease）是一组脊髓前角细胞及锥体束运动系统原因不明的进行性退行性变性疾病。有选择性的影响到脊髓前角，脑干和运动皮层脊髓束。表现为力弱、肌肉萎缩和锥体束征。中年发病进行性加重，一般2～6年死亡。

通常根据症状和体征，将运动系统的这组疾病分为肌萎缩性侧索硬化，包括脊髓性肌萎缩，球麻痹，原发性侧索硬化，假性球麻痹；遗传性运动神经元病包括常染色体隐性遗传脊髓Ⅰ型（急性Werdnig-Hoffman），Ⅱ型（慢性Werdnig-Hoffman），Ⅲ型（Kugelberg-Welander），Ⅳ型（Aultonset）；家族性肌萎缩性侧索硬化；家族性肌萎缩性侧索硬化伴有痴呆或帕金森病；还包括其他如先天性多发性肌肉关节发育不全，进行性青少年型球麻痹和神经元轴索营养不良；在伴有其他进行性变性疾病中包括OPCA和腓骨肌萎缩症。在各种类型的运动神经元疾病中肌萎缩性侧索硬化症（ALS）可为本组疾病的代表。一般认为运动神经元病是由肌萎缩性侧索硬化（ALS），进行性脊肌萎缩症（SMA），和原发性侧索硬化症三种独立的疾病单元所组成。近年来遗传分子生物学研究进展，肌萎缩性侧索硬化有单发的，有常染色体隐性遗传，亦有常染色体显性遗传。1991年Siddque和郑汉相在一项大规模的共同研究中，系统的连锁分析已初步证实其致病基因位点在第21对染色体的Dz1，S52，S1/S11，APP，D21，S58，六个位点，家族性肌萎缩性侧索硬化在D21S58和APP之间，Cu/Zn超氧化歧化酶（SOD）异常，进一步阐明了家族性肌萎缩性侧索硬化的病因，尽管如此还有很多尚待解决的问题。

一、肌萎缩性侧索硬化症

肌萎缩侧索硬化症(LAS)是退行性运动神经元疾病中最常见的一种，通常在40～50岁之间发病，多数在50岁后发病、30岁前不常见。男性发病率高于女性。本病原因不明，选择性上下运动神经元都受损，进展性退行性变变疾病。世界各地发病率为0.4～1.74/10万，在发病集中的地区如关岛，新几内亚西部，澳大利亚北部，超过10～100倍。近年来由于环境因素的改变，发病率已在下降。本病多为散发病例，家族遗传性约占百分之十。

【病因】

本病的病因除基因缺陷外有很多论点、中毒和损伤被认为是与病因有关的因素，有人报告苏铁甘(Cyeasin)及山黧豆中毒，或木薯中毒也可能引起本病。此外，感染因素中慢病毒感染，艾滋病的人类免疫缺陷病毒（HIV）以及热带痉挛性的HTL-1病毒可能有关。金属中毒病因学亦有多种假说，例如在关岛和日本的病例测出铝含量明显增高，在高发病区的土壤内钙和镁的含量低，而低发病区钙和镁的含量高。在金属代谢的障碍中发现铝、锰、硅、可沉积在中枢神经内，破坏神经元细胞骨架，产生过量的神经纤维聚积，可能导致透明样体和近端轴索肿胀。在本病患者的微量元素检测中还发现，血内铜、锌高于正常人，还发现本病患者有维生素B_{12}的代谢障碍。

【病理】

本病的病理特征为运动神经元进行性脱失，包括大脑皮质运动区的锥体细胞，脊髓前角和脑干运动神经核，皮质延髓束与皮质脊髓束的变性，在某些病例有内囊运动传导束或中央白质变性。

脑干下段神经核变性，并有神经细胞的消失与胶质增生。舌下神经核、迷走神经核、面神经核及三叉神经核受累最严重。很少累及动眼神经核。脊

髓前角细胞消失，残余的前角细胞可见到凝固坏死，有不同程度的胶质增生，轻微的吞噬现象。颈段脊髓病变比胸段及腰段严重，整个脊髓都可受累，特别是侧索和前根，脊髓前根内的大的神经纤维也发生变性，末梢神经亦有变性，髓鞘及轴突都消失。在某些病例还可见到其他传导束发生变化，其中有与皮质联系的传导束、后纵束、红核脊髓束及脑干与脊髓联系的传导束。在遗传性肌萎缩性侧索硬化中，脊髓后索 Clarke 柱，脊髓小脑后束亦有变性，在骶髓的前角中 Onuf 核依然保留。大脑的 Betz 细胞变性，在关岛和纪伊关岛南部的病例还可见到 Alzheimer 神经原纤维变化，颗粒空泡变性。在脊髓前角内的 Bunina 小体也较为常见。

肌肉呈现神经源性肌萎缩，在亚急性或慢性病例中见到肌肉内有神经纤维的萌芽，可能是再生现象。

【临床表现】

肌萎缩性侧索硬化的临床特征为进行性加重的肌肉无力，肌束颤动和肌肉萎缩不伴有感觉障碍。发病初期因肌肉挛缩常有肌痛和感觉异常。最初出现在上肢，但可发生在全身任何一个或一组肌肉。最常见的发病征象是手部小肌肉的萎缩和无力；小鱼际肌萎缩，骨间间隙凹陷，蚓状肌萎缩，至双手呈鹰爪形，随后扩展到前臂肌肉，双肩低垂。舌咽肌及呼吸肌受累而出现吞咽困难，饮水呛咳及呼吸肌麻痹，根据症状起始的部位不同分为①上肢型：本病的经典型（Charcot 型），亦是最多的类型，手指无力，手的小肌肉萎缩，运动障碍，腱反射低下，多从一侧开始，发展到上肢及肩甲带。但亦有从肩带开始者。②下肢型：远端的胫骨前肌或腓肠肌，足下垂，腱反射消失，并向大腿及躯干扩展，类似多发性神经炎，又称假性多发性神经炎型（Pseudopolyneuritic form）从上运动神经元开始的罕见。③球型：始发症状为构音障碍和吞咽困难，舌肌萎缩和束颤，舌运动缓慢，软腭运动弱或消失，咽反射消失，舌萎缩始于边缘部。症状并不一致，病人常有咽部异物感。④混合型：上下肢或四肢及球部同时发生，扩展到颜面及躯干肌，晚期出现全身肌萎缩，本病的另一临床特征是即使到晚期亦不出现眼球运动障碍，膀胱直肠障碍及感觉障碍。由于长期卧床常出现褥疮，或许有轻度的膀胱障碍。

本病意识一直清楚，虽然没有精神症状，晚期可见到强哭、强笑或感情不能控制。可伴有痴呆，一般认为不伴有小脑及锥体外系症状。

肌萎缩性侧索硬化常常发病徐缓，有时是亚急性起病，进行性加重，偶有症状自然停止。一般80%的病例，在5年内死亡。亦有存活达10～20年者。

临床化验中血及脑脊液无明显异常，脑脊液蛋白及 CPK 可轻度增高，脑脊液蛋白的增高说明病情严重。

肌电图示在安静状态下有大量肌纤维和肌束震颤，随意收缩时正常运动电位减少，可见到持续的高波幅电位，运动神经的传导速度减低而感觉传速正常。肌肉活检，早期可见到正常肌内有束状的萎缩的纤维，呈神经性肌肉萎缩的表现。CT 或 MRI 示脊髓萎缩。

【诊断与鉴别诊断】

根据其年龄，临床特征及肌电图改变，诊断并不困难，应注意到与颈椎病，多发性神经炎，脑干肿瘤，脊髓小脑变性病和肌营养不良鉴别。此外肺尖肿瘤亦可造成手部肌肉萎缩，常伴有疼痛和 Horner 综合征。胸部及颈椎相可以排除，颈椎骨关节病所致的下肢强直性无力伴有上肢下运动神经元损害颇为常见，亦易误诊为肌萎缩性侧索硬化为颈椎骨关节病，并误进行手术治疗，因为还有这两种情况并存的病例，感觉异常，缺乏下颌反射亢进和延髓症状，脊髓的 MRI 和肌电图可以鉴别。脊髓空洞症亦有明显的手小肌肉或上肢肌萎缩，但有特殊的分离性感觉障碍。若肌萎缩性侧索硬化症仅有慢性进行性轻偏瘫而没有肌萎缩应警惕有可能是大脑的肿瘤。多发性硬化有特殊的复发缓解病程和感觉障碍，易与本病鉴别，在少见的 Erb 型梅毒性截瘫中，两下肢强直性无力进展甚为缓慢，伴有膀胱功能障碍，无感觉障碍，但梅毒血清反应与脑脊液均呈阳性，可以与此鉴别。甲状腺毒症，氨基己糖甘酯 A 酶或 α-葡萄糖甘酶缺乏症除有肌萎缩外还具有这些病的特殊的病史和症状。近年来国外报道不少 HAM 病，主要表现为进行性痉挛性截瘫，下肢肌萎缩常伴有智力障碍和家族史，血和脑脊液的人类免疫缺陷病毒呈阳性反应，在发病早期易与肌萎缩性侧索硬化症相混淆，应借血清学检查作出鉴别。还应想到脊髓灰质炎病毒所致的运动神经元亚急性坏死。

二、进行性脊髓性肌萎缩症（Spinal progressive muscular atrophy，SPMA）

（1）肢带型

Werdnig-Hoffmann 病(常染色体隐性遗传)
Kugelberg-Walender 病（常染色体隐性遗传）
成人型 K-W 病

(2) 球脊髓型，Kennedy 型（性染色体隐性遗传）

Magee 型（常染色体显性）

(3) 颜面肩胛上肢型（常染色体显性/隐性）

(4) 肩胛腓骨肌型（常染色体显性/隐性）

本病特征为脊髓前角细胞变性，不伴有上运动神经元损害，一般认为仍属肌萎缩侧索硬化的范畴。广义的遗传性 SPMA 还应包括 Kugelberg-Welander 病、Werdnig-Hoffmann 病等。

临床上 SPMA 分为①Duchenne-Aran 型，青少年发病常从一侧手指开始，徐缓发展到前臂，对侧上肢和双下肢，有的病例有潜在的上运动神经元损害，本病后期逐渐向 ALS 移行。②Vulpian-Bernhardt 型，简称 A-B 型，它与 Kugelberg-Welander 型简称 K-W 型，肌萎缩起始于肩甲带，K-W 肌萎缩始于下肢近端腰部肌肉。

本病的发病初期与多发性神经炎或神经根炎的鉴别特别困难，但随病情的发展，萎缩肌群范围的扩大也容易区别。此外也应注意到与脊髓空洞症，Charcot-Marie-Tooth 病进行性肌营养不良、颈椎病引起的颈脊髓神经根病加以鉴别。

进行性脊髓性肌萎缩的 Kennedy-Alter-Sung 型的特征。①遗传史，多数为隐性遗传；②成人发病；③缓慢进行性加重；④近端肌肉力弱，萎缩和束颤，亦有远端为主者，累及颜面及舌肌；⑤腱反射减弱或消失，无 Babinski 征；⑥无感觉障碍，发病初期常手颤和乳房女性化；⑦肌电图为神经原损害。肌肉活组织检查可见神经变性肌萎缩。血清 CPK 轻度升高。一般认为 Kennedy 和 K-W 病为二种不同的临床类型。

三、婴儿型进行性脊髓性肌萎缩症（Werdnig-Hoffmann 病）

本病为原因不明的遗传性疾病，多为常染色体隐性遗传。其特点为婴儿期发病，进行性加重。病理变化为脊髓前角细胞及延髓运动神经核退行性变。临床表现为严重的肌张力减低及自主运动丧失。在妊娠期间表现为胎动减少。出生后婴儿表现髋关节外展外翻及屈膝姿态，上肢垂于身旁，对疼痛刺激有表情反应，但不能回避。深浅反射均消失。胸廓肌肉萎缩无力，横膈收缩相对有力，造成典型的吸气时胸廓塌陷。可累及舌下神经核，有舌肌肌束颤动。一般只能生存一年左右。极少病例发病较晚，个别病例病程进展缓慢或可能停止发展。肌电图和肌肉活检有助于诊断。

四、少年型家族性脊髓性肌萎缩（Kugelberg-Welander 病），又称 K-W 病

本病的特点为少年发病，多在学龄前发病，家族性，在同一家族中可有婴儿型或少年型两种，为常染色体隐性遗传，病理变化同婴儿型。此类病例与上述婴儿型病例不易鉴别；少年期或青春期发病的此型病例的临床症状与肢带型的肌营养不良相仿。早期表现为步伐摇晃不稳，脊柱前凸不易由平卧姿势爬起，骨盆及近端肌肉无力及早期出现肌萎缩，远端肌相对正常。几年后可以出现上肢近端肌肉的无力及萎缩。除胸锁乳突肌外，颅神经支配的肌肉无影响。本病与进行性肌营养不良不同，可见肌束颤动，亦无假性肥大。腱反射则随肌萎缩程度的不同有减低或消失。智能及感觉无影响，有时可伴有先天性脊柱侧弯，高腭弓或弓形足。病程长，有些病例发病 20 年后仍可独立行走。肌电图及肌肉活检为神经原性损害改变。

五、原发性侧索硬化

本病仅限于上运动神经元变性而不累及下运动神经元。表现为进行性强直性截瘫或四肢瘫，不伴有膀胱症状，无感觉障碍。如果累及皮质延髓束发生变性，可以出现假性球麻痹的征象，常伴有情绪不稳，如无故大哭、大笑，并有呐吃与吞咽困难。舌狭长而强直，动作受限，下腭反射亢进。本病仅发生在少数病例。

六、Mariana 型肌萎缩性侧索硬化

本病是 1950 年以来在西太平洋的马里亚纳群岛上的 Chamorro 居民中发现。有明显的家族遗传史，久居该岛的外族人中亦有散发的病例。病因可能由慢性病毒感染或外毒素的影响所致。病理变化与帕金森-痴呆综合征相仿。病理损害部位有所不同，本病在大脑，脑干和脊髓，前角细胞等区内运动神经元广泛消失。病变区残存的神经元细胞体内，特别在海马及海马回组织内可以找到 Alzheimer 神经元纤维“缠结”变化。临床特征以青少年女性病人为多。其中部分病人除肌萎缩性侧索硬化症以外可

伴有痴呆或锥体外系统的运动障碍。

七、青年性一侧上肢肌萎缩症（Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity）

自1959年平山惠造报告以来已有较多的报告，病变主要在C_5-T_1，特别$C_{7\sim8}$水平前角细胞变性，坏死。伴有前根的萎缩。病因不明，萎缩及运动麻痹从小肌肉开始，腕部前臂，向上发展到二头肌，三角肌，病人有寒冷感，感觉检查正常，多为一侧性，也有两侧性或一侧较重，腱反射正常，无Horner征、下肢正常，病初为进行性加重，病后2～3年内停止发展。肌电图为神经元性损害，可见到束颤电位。肌肉活检呈神经原性肌萎缩。CT可见颈髓病变部位萎缩。

运动系统退行性变疾病，无特殊治疗，近年来虽用过TRH治疗但无肯定疗效，主要还是对症治疗、理疗及康复治疗。

第八节　进行性视力障碍综合征

进行性视力障碍综合征多见于儿童和青少年，包括进行性视神经萎缩和视网膜色素变性。当然还有很多先天性异常和视网膜疾病发生于有视力障碍和小眼婴儿。

一、Leber遗传性视神经萎缩

最早在1871年由Leber首先报告，故称Leber病，又称遗传性视神经萎缩或遗传性视神经炎（hereditory optic neuritis）。病因未明，多数呈隐性伴性遗传，通过不患病的母亲传给子代，约有14%，即女性携带的致病基因来自母亲线粒体的DNA；但亦偶见女性发病者。有人认为本病与氰化物代谢异常有关，因发现有些病人血浆中氰钴胺（Cob-CN）比正常人高11～34倍，血浆及尿中硫氰酸盐（SCN）明显升高，被认为系颅底蛛网膜炎或脑下垂体肿胀压迫视神经所致。亦曾认为神经萎缩属线粒体疾病。

【病理解剖】

视束至外侧膝状体的神经中心部分变性，可能轴索和髓鞘同时都有退化变性，视网膜神经细胞脱失，胶质细胞增生，神经内衣的结缔组织增生。也可伴有中枢神经系统普遍损害。

【临床表现】

多数病人18～25岁开始视力减退，多见于男性，表现为一侧或双侧急性进行性视力减退。病初期眼底正常，经几周或几个月发生轻度视乳头炎，渗出，充血，边界模糊，水肿和血管鞘病变，急性期的主要改变为视乳头周围微血管的病变；视乳头周围神经纤维层的假性水肿。最后发展到神经萎缩，以颞侧明显。视力障碍虽很严重，但极少引起全盲。视野可有中心暗点与向心性缩小等变化，亦可有色觉障碍，以红绿色盲多见，伴有家族遗传性共济失调以及头痛，眩晕等。其他还可伴有痉挛性截瘫和神经病变。纹状体变性肌强直，视网膜色素变性，震颤和精神衰退，在家族中的某些成员中常有癫痫和痴愚；还有作者报告伴有痉挛性共济失调。

【诊断和鉴别诊断】

根据病史，青春期发病，男性多见，一侧视力急剧下降，继后双眼视力急剧减退；出现中心暗点及旁中心暗点，中心视野缩小，家族史和临床表现诊断并不困难。应特别注意与先天性视神经萎缩，特别其中显性遗传性的类型；此外球后视神经炎，特别是多发性硬化，虽视力常急剧减退，很快能恢复，有复发缓解的特征，同时伴其他体征如脊髓小脑变性等，但对那些没有阳性家族史的视力损害难以恢复的病例，应特别注意。

【治疗】

本病无特殊有效的治疗，曾有人试用羟钴胺（长效维生素B_{12}）或腺苷辅酶B_{12}，长期用1～2年后视力改善；也有用硫代硫酸钠静脉注射，以促进CN的解毒反应。亦有人提出给予大量的B族维生素、激素、高压氧仓，理疗及高蛋白饮食等可能有助于减轻本病的发展并有改善作用。禁止近亲结婚，为减少本病发生率的重要措施。

二、色素性视网膜炎（retinitic pigmentosa）

色素性视网膜炎是视网膜活力的异常丧失，于1851年Helmholtz首先用检眼镜发现。常发生于青少年。不像Leber病那样影响视神经通路的3段（视网膜、视束、视放射）。色素性视网膜炎累及所有的视网膜层，视神经上皮和色素上皮都有变性，因此又称视网膜变性合并炎症的改变。男性发病是女性的2～3倍，遗传方面常染色体隐性遗传，亦有性连锁型定位，约有10万美国人患此种疾病。

色素性视网膜炎的病因并不清楚，其中有一类

型与第3对染色体基因缺陷有关。这个基因控制视觉杆状细胞的视蛋白，位于正常感光的视紫质内。视蛋白释放维生素A，影响杆细胞的活性。当色素性视网膜炎时，这种正常基因导致视蛋白和视紫质的异常和减少；另一方面已经证实异常蛋白中有氨基酸（脯氨酸、组氨酸）的结构障碍。

【临床表现】

首发症状常有薄暮感觉。视力障碍慢性进展加重。黄斑区首先受累，球形视野缺损常双眼同时发生，晚期有严重的视力障碍和色盲，视网膜电图明显不正常。

检眼镜发现色素性视网膜炎的特征为视网膜色素浓积，其原因是由于视网膜杆状上皮细胞凝集和变性。特别是凹陷区。可形成管状视野。

在性腺发育不全、色素性视网膜炎，多指畸形综合征（Hypogenitanism-retinitis pigmentosa-polydactyly syndrome）或 Biedl-Bardet 综合征，大部有家族史，有色素性视网膜炎；同时有智力发育不全。有下丘脑功能障碍所致的促性腺激素生成及释放减少，性功能低下，还有骨骼异常或并指畸形。部分病人常合并其他先天畸形，如先天性心脏病，泌尿系畸形及共济失调，眼球震颤，痉挛性截瘫，高度近视或视神经萎缩。与此类似的综合征还有 Kiloh-Nevin, Kearns-Sayre 综合征和 Refsum 综合征。

【诊断和鉴别诊断】

诊断依据病史和临床特征并不困难，应注意与 Batten 型脑视网膜变性，Pelizaeus-Merzbacher 病，Gaucher 病，和视网膜感染，如梅毒，弓形体病，巨细胞病毒感染鉴别。

【治疗】

可用维生素E，维生素A，激素对症治疗。

三、进行性黄斑变性（Storgardt disease）

本病为双侧对称性，慢性进行性黄斑变性，1909年 Stargaldt 首先报告，这是一组常染色体隐性遗传病。多在6～20岁发病，很少见。常导致中心视野丧失。黄斑区变为灰或棕黄色，并伴有色素斑点。视野出现中心暗点，视网膜呈营养不良性改变。视网膜电图视活动减弱或消失。视网膜荧光造影更容易发现病灶。

本组疾病还可伴有锥体细胞功能消失，癫痫，Refsum 综合征，Kearn-Sayer 综合征，Bassen-Kornzweig 综合征，Sjogren-Larsson 综合征，或伴有脊髓和小脑变性，及家族性痉挛性截瘫。

第九节 进行性听力障碍

进行性听力障碍是一组遗传性疾病。这是与神经系统萎缩和变性有关的耳蜗前庭萎缩。仅仅影响到听和前庭神经的一组疾病包括5种疾病。显性进行性神经性耳聋；显性低频听力减退；显性中频听力减退；与性连锁有关的早发性神经性耳聋；遗传性发作性眩晕和听力减退。

一、遗传性听力减退伴视网膜疾病

Konigsmark 将本病分为三个亚组：伴有典型的色素性视网膜炎；伴有 Leber 视神经萎缩，伴有其他的视网膜变化。

（一）耳聋-视网膜色素变性综合征（Usher 综合征）

本综合征又称聋哑伴视网膜色素变性综合征（Deaf-mustim reino-pigmentosasyndrome）可能是家族遗传性疾病，为常染色体隐性遗传，临床上有色素性视网膜炎，耳聋，还伴智力发育不全，精神障碍及前庭性共济失调（vestibular ataxia）实质上是全身性疾病。病因不明。本病并不罕见。Usher 于1941年首先报告，并提出与遗传因素有关，主要表现为色素性视网膜炎。1976年 Googe 报告了色素性视网膜炎伴有耳聋。1972年 Holland 将本病称为 Usher 综合征。本病还伴有 Refsum 综合征，伴有性功能减退和肥胖的 Alstron 综合征；伴有矮小、精神发育迟缓、早老和日光性皮炎的 Cockayne 综合征。

（二）遗传性听力减退伴有视神经萎缩的综合征有四种

显性视神经萎缩，共济失调，肌肉消瘦和进行性听力减退（Sylvester disease）；隐性视神经萎缩，多发性神经病，神经性听力减退（Rosenberg-Chutorian sydrome）；视神经萎缩听力减退和少年型糖尿病（Tunbridge-Paley sydrome）；脑迷路齿状核变性伴视神经萎缩，听力减退，四联症和精神发育迟缓（Nyssen-van Bogaert syndrome）。

（三）听力减退合并其他的视网膜变化疾病有

先天性眼萎缩综合征（Norriesyndrome），临床表现仅见于男性，眼症状在出生时发病。起初在晶体后方可见团块，以后发展成白内障，角膜混浊，眼球皱缩，有时虹膜萎缩及粘连，迟早会导致失明，精神发育障碍及听力减退或失明，与X性连

锁遗传有关，完全外显。病理形态可见视网膜的感觉细胞，视神经、视束变性，顽固的增生性原发性玻璃体眼内出血。

小眼综合征伴有听力减退，还可伴有视神经萎缩，视网膜血管病变，视网膜脱离，虹膜萎缩，先天白内障或白化病。上述疾病常常发生于婴儿。

二、遗传性听力减退伴有神经系统疾病

（一）遗传性听力减退伴癫痫

家族性肌阵挛-小脑共济失调-耳聋综合征（May-White syndrome，familial myoclonus cerebellar ataxia deafness syndrome），为一种以家族性小脑进行性共济失调、神经性耳聋、以及肌阵挛型癫痫发作为特征的疾病。可能为常染色体显性遗传。病理改变主要为小脑齿状核细胞的丧失和小脑上脚的脱髓鞘，红核的小细胞也可发生变性，听神经呈进行性变性。本病于1968年May与White首先报告，故称May-White综合征，男女均可患病，可发生于任何年龄，常见于青春期。一个家族中可有多个成员罹患。其病程发展和轻重程度并不一致，可表现为顿挫型，缓慢进行性小脑共济失调，意向性震颤，上肢较下肢明显，肌张力低，构音障碍，神经性耳聋及肌阵挛型癫痫发作可同时存在，顿挫型可能自行恢复。有的病人呈常染色体隐性遗传的类型为Latham-Monro病。根据其临床特征和CT以及脑电图及脑脊液检查均易于确诊，治疗方面主要应用抗癫痫药物对症治疗。

（二）遗传性听力减退和共济失调

本组疾病包括二组显性遗传型三组隐性遗传型：白化病，共济失调和神经性耳聋（Telfer syndrome）；听力减退，高尿酸血症和共济失调（Rosenberg-Bergstrom syndrome）；共济失调和进行性听力减退（Lichtenstein-Knorr syndrome）；共济失调，性腺发育不全，精神缺陷和听力减退（Richards-Rundless Syndrome）；共济失调，精神发育不全，听力减退和皮肤色素改变（Jeune-Tommasi Sndrome）。

（三）遗传性听力减退和其他的神经系统综合征

本组疾病包括显性感觉神经根神经病（Denny-Brown）；进行性多发性神经病，脊柱后侧凸，皮肤萎缩，眼缺损（近视，白内障，非典型性色素性视网膜炎），囊性骨和骨质疏松（Flynn-Aird syndrome）；慢性多发性神经病和肾炎（Lemieux-Neemeh syndrome）；先天性疼痛，指示不能和听音的知觉缺乏（Osuntokum syndrome）；球桥麻痹（面肌力弱，构音障碍，吞咽困难，舌肌萎缩和震颤）伴有进行性听力减退。Latter综合征常在10～35岁发病；常染色体隐性遗传型，除进行性耳聋、球麻痹外，还有前庭反射消失，并进行性加重至死亡。

这组疾病包括很多综合征，其临床特点为有听力障碍合并不同的神经系统疾病。

（王国相）

参考文献

1. 夏镇夷主编，中国医学百科全书，精神病学分册，上海科技出版社 1982:56～110
2. 张沅昌主编，中国医学百科全书，神经病学分册，35～158，上海科技出版社，1985
3. 刘焯霖，梁秀龄，神经系统遗传病，人民卫生出版社，1989
4. 刘焯霖，35年来我国神经系统遗传病研究概况．中国神经精神病杂志 13:122，1987
5. 高恒明，遗传性共济失调症26个家系的遗传学研究，中国神经精神病杂志，12:332，1987
6. 吕传真，神经系统遗传病，史玉泉主编，实用神经病学，825，上海科技出版社，上海 1992
7. 長谷川和夫，老年性痴呆，新福尚武，島薗安雄编。精神医学書下卷 P748，金原出版社 東京 1983
8. 松本秀夫，初老期痴呆新福尚武，島薗安雄编，精神医学書下卷 P720 金原出版社，東京 1983
9. 原田憲一，痴呆性疾患，平山惠造编，臨床神经内科学 P306 南山堂 東京 1986
10. 辻省次，神经疾患の分子遺伝学の進步，神经科学レいえ一伊藤正男，榆林博太郎主编 7: P55 医学書院東京 1993
11. Adams R., and Victor M., degenerative diseases of the nervous system. In: R. Adams, M. Victor, fifth ed., Princeples of Neurology, New York, McGraw-Hill, 1993, 957～1009
12. Agid Y: Parkinson's disease: Pathophysiology. Lancet 2:1321, 1991
13. Bradley WG, Good P, Rasool CG, et al: Morphormetric and biochemical studies. Ann Neurol 14:267, 1983
14. Chin HC, Teng EC, Henderson EL et al: Clinical subtypes of dementia of Alzheimer type. Neurology 35:1544, 1985
15. Fowler HL: Machado-Joseph-Azorea disease: A ten-year study. Arch Neurol 41:921, 1984
16. Harding AE: The hereditary ataxias and related disor-

ders. New York, Churchill Livingstone, 1984

17. Harding AE: Clinical Features and Classification of Inherited Ataxias In: Advances in Neurology, Vol. 61. ed. Harding AE, Deufet T., Raven Press. New York, 1993, 1~13
18. Henderson JM, Hubbard BM: Definition of Alzheimer disease. Lancet 1:408, 1985
19. Kark R., Rosenberg RN., Schut LJ: advances in Neurology, vil 21: The Inherited Ataxias. New York, Raven Press, 1978
20. Richardson EP, Beal MF, Martin JB, Degenerative diseases of the nervous system. In: 11th ed. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald. E., Isselbacher KJ., Petersdorf, RG., Wilson JD, et al, New York, MacGraw-Hill Book Company, 1995~2084, 1987
21. Rosenberg RN: Joseph disease: An autosomal dominant motor sytem degeneration, in Duvoisin RC, Plaitakis A (eds): The Olivopotocerebellar Atrohies. New York, Raven Press, 1984, pp179~183
22. Sakai T., Ohta M., Ishino H: Joseph disease in a non-Portuguese family. Neurology 33:74, 1983

第二十三篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

精神病学

沈渔邨

1924年2月生，浙江省杭州市人，精神病学家。中国工程院院士。1951年毕业于北京大学医学院，同年赴苏联留学，1955年毕业，获医学科学副博士学位。曾任北京医学院第三附属医院精神科主任、副院长，北京医科大学精神卫生研究所所长。现任北京医科大学精神卫生研究所名誉所长、教授、主任医师、WHO北京精神卫生研究与培训合作中心主任、卫生部精神卫生学重点实验室主任。是我国现代精神

率先改革精神病院约
束病人的旧管理模 实行开放管理创造条
件。70年代首创在 精神科医务人员与设
施极为贫乏的我国 部乙级科技成果奖。
成果已在国内推广， 调查的先进方法，组
织国内六大行政区 学调查，使得我国精
神疾病流行病学研 部乙级科技成果奖，
1995年WHO已将 期痴呆筛查和诊断工
具、发病率、患病 病人的生化基础与药
物治疗机制研究， 委科技进步三等奖，
目前正在进行精神 分子遗传学研究中，
在国际上首次发现 了遗传生化机理新观
点，卫生部评估已 。1984年被聘为博士
研究生导师，为我 第一名博士后研究人
员。已指导研究生 参考书《精神病学》
已出版三版，分别 技图书二等奖、卫生
部杰出科技著作、 病学》第二版、第三
版。主编的《精神病防治与康复》获中宣部全国首届奋发文明进步图书二等奖。发表论文150余篇，1980年以来发表文章被SCI收录12篇。参加国际学术会议50余次。1986年被挪威科学文学院聘为国外院士。1990年被美国精神病学协会聘为国外通讯研究员。目前在国内外兼职有：WHO总部精神卫生专家顾问组成员(已连任4届)，世界心理康复协会亚太地区副主席。卫生部精神卫生咨询委员会主任委员，国务院学位委员会医学科学评议组成员。中华医学会精神科学会副主任委员，中国心理卫生协会副理事长，《中华精神科杂志》总编辑，《中国心理卫生杂志》副主编。1959年被北京市授予文教卫生先进工作者荣誉称号。90年代是北京医科大学首批8位名医之一。

第一章　总　论

第一节　概　　述

一、精神疾病的概念和历史演变

精神疾病是指在各种生物学、心理学以及社会环境因素的影响下，大脑机能失调，导致以认识、情感、意志和行为等精神活动出现不同程度障碍为临床表现的疾病。精神病学是古老医学的一个组成部分。但在医学发展的不同历史时期，对精神疾病的概念经历着很大的变化。精神病学（psychiatry）一词，源出于希腊语，psyche 即精神、灵魂之意，iatry 为治疗之意，即治疗灵魂疾病的意思。这是因为在古代认为有不依赖躯体的灵魂存在，认为灵魂可以得病，也可以受治。

希腊医学家希波克拉底（Hippocrates，460～377 B.C.）被认是科学的医学奠基人，也被认为是精神病学之父，是一位唯物主义哲学家。他认为脑是思维的器官，提出了精神病的体液病理学说。他认为人体存在四种基本的体液：血、粘液、黄胆汁和黑胆汁，就象自然界存在四种现象-火、土、空气和水一样。四种体液如果正常混合起来则健康，如果其中一种过多或过少，或相互关系失常，人就生病。抑郁症是由于人体内黑胆汁过多，进入脑内而破坏其活动之故。他对于解剖各种疾病死者的尸体十分重视。古希腊对“精神”来源看法不一。如亚里斯多德（Aristotle，384～322 B.C.）认为心脏是精神的发源地。

祖国医学有关精神疾病的记载，最早于《内经》一书。公元前 5～3 世纪中国历史上出现了诸子百家争鸣、文化高涨的春秋战国时代，也是祖国医学的奠基时代。当时的医学巨著《内经》对精神疾病的描述，是以阴阳五行生克学说解释躯体和精神的生理和病理生理。认为精神是物质实体的产物，与躯体密切有关。如“人有五脏化五气，以生喜怒悲忧恐”（《素问》）。说明情绪活动与机体各种功能密切相关。

西欧的精神病学，随着古罗马文化的衰落，特别是中世纪，医学为神学和宗教所掌握，精神疾病本质的看法大大倒退了。精神病人被视为魔鬼附体被送进寺院，用祷告、念符咒等驱鬼方法进行“治疗”。在中世纪末，对待精神病人更为残酷，甚至用烙铁烧皮肤，用长针穿舌头等酷刑以处罚栖身在躯体内的魔鬼。声援精神病人的正义呼声，很可能被宣判为异端邪说。

18 世纪工业革命高涨和科学的进步，使医学逐步摆脱了神学的束缚。法国大革命胜利后，社会结构发生了根本性变化。比奈尔（Pinel，1754～1826）第一个被任命当“疯人院”院长，他去掉了精神病人身上的铁链和枷锁，把疯人院变成了医院，进行了有历史意义的改革。从这时候开始，精神病才被看作是一种需要治疗的疾病，精神病人被看作社会的成员。

到 19 世纪中叶，随着自然科学的发展，基础医学：如生理学、解剖学、比较解剖学和病理学，以及临床资料的积累，确定了精神病与脑病变的关系。德国 Griesinger（1817～1868）在 1845 年所发表的专著中，引用了当代大脑生理和病理解剖等的资料，论述所谓的精神失常是一种脑病的论点。

二、现代精神病学学科发展概况

20 世纪 50 年代以来，分子生物学的巨大成就以及新技术的应用，使科学家可以深入到脑神经细胞膜、受体、氨基酸和酶的分子水平研究脑功能和精神疾病、行为问题发生的生化、生理基础。另一方面社会医学特别是人类学、社会学和社会心理学参与精神病学的实践和研究，使社会文化、心理社会因素对心身健康的影响得到重视。大量科研资料表明：社会因素等引起的心理应激，不仅影响心理功能，同时通过大脑、植物神经系统和神经内分泌系统，影响体内内分泌、代谢和免疫功能，可明显影响心身疾病的发生、发展和预后，影响肿瘤的发展和预后。这些研究指出心理因素在保障人们心身健康中的重要性，对传统的生物医学模式（biomedical model）提出了挑战。当代医学家 Engel 提出了生物-心理-社会医学模式（biopsychosocial medical model），强调生物学因素与经验、后天的种种变量是不断变化着的、动态的整体的概念，使人们对心

理、社会与生物学之间的相互关系的理解和认识，提高到一个新境界。现就其中若干主要方面介绍如下：

（一）生物精神病学的进展

1. 精神疾病的神经生化基础 神经科学近30年来由于新技术的应用，对神经细胞的形态、神经突触、突触膜和受体的分子结构和功能，进行了大量研究。揭示了大脑神经元神经冲动的传递是以特殊的化学物质为媒介，称为中枢神经递质或介质。如5-羟色胺（5-HT）、多巴胺（DA）、乙酰胆碱（ACh）等。不同的神经元由不同的递质传递信息，且具有不同的功能。若其合成、储存、释放或回收、降解的某个环节受到干扰，或相应的受体功能发生变化，可导致相应神经精神功能的失调。这些研究不仅揭示了某些神经精神功能障碍的生物学基础，同时也为临床治疗开创了新的领域。

如黑质纹状体部位神经元，司协调动作和运动功能，受DA和ACh神经递质的调节。神经生化研究表明，帕金森氏症时的运动功能障碍是由于黑质神经元退行性变，导致DA含量严重不足。临床上用DA的前身甲基多巴等化合物治疗，取得了成功。老年性痴呆（Alzheimer's disease, AD）时的记忆功能衰退与海马部位ACh功能低下有关。因此提高海马部位ACh含量，是新药开发的有效途径之一。躁郁症患者有中枢5-HT功能低下，中枢NE功能在突触部位功能亢进（躁狂）或低下（抑郁）。大多数抗躁狂药和抗抑郁药，是通过调节上述两种递质的代谢过程或受体功能而发挥其治疗作用。以后还发现亨廷顿氏舞蹈症有纹状体和壳核内合成γ-氨基丁酸（GABA）的含量减少，部分精神分裂症病人有纹状体突触后DA受体的敏感性增高等等。

神经内分泌研究的进展，证实了垂体激素是受下丘脑控制的。下丘脑的某些区域能缓慢分泌某些肽激素或因子，后者进入下丘脑垂体门脉系统，作用于垂体前叶细胞。这些因子促进或抑制垂体激素的释放，从而调节内分泌功能：如促皮质激素释放因子（corticotropic releasing factor, CRF），促甲状腺素释放因子（thyoidtropic releasing factor, TRF），生长激素抑制因子（growth hormone inhibitor factor, GHIF）等。某些精神障碍时，有神经内分泌功能失调。如内源性抑郁症时有下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴功能异常、外源性地塞米松抑制试验（dexamethasone suppression test, DST）出现脱抑制现象。神经性厌食与间脑神经内分泌调节障碍有关，可有血浆生长激素含量增高等变化。经前期紧张症的发生与垂体催乳素（prolactin）分泌过多有关。

2. 精神药物治疗的迅速发展 自50年代初期氯丙嗪问世以来，由于精神药理学研究药物的化学结构，并发现药物是通过拮抗中脑网状结构NE的功能和阻滞纹状体D_2受体而发挥治疗作用，这指导了新药的合成。迄今这类酚噻嗪衍生物已有二、三十种之多。继之又发现以氟哌啶醇为代表的丁酰苯类抗精神病药物；以三环类为代表的抗抑郁药物。70年代以来，以安定为代表的苯二氮䓬类抗焦虑药物有了迅速发展，这一研究促进了脑内新神经递质和受体的发现。此类药物的药理机制与GABA受体有关。精神药理学的发展和中枢神经递质的研究相互促进，不但为精神障碍的治疗提供了大量手段，并推动了精神疾病生化病理机制的探讨。如经典的精神分裂症多巴胺受体增敏假说以及躁郁症的单胺假说，均从精神药物药理作用的研究中得到启示。

3. 精神疾病遗传学研究 自50年代揭露了遗传物质的基础是脱氧核糖核酸（DNA）以来，对精神疾病遗传学的研究有了很大推动。DNA分子是由四种核苷酸组成的多聚体。核苷酸是由碱基，脱氧核糖和磷酸连起来的。由于科学技术的进步，现在人们可以在细胞染色体结构或基因分子结构的异常上找到疾病的生物遗传基础。如目前已确定，不少遗传性精神发育迟滞是由于染色体畸变引起。先天愚型是由于第21对染色体三体所致。苯丙酮酸尿症是由于控制合成苯丙氨酸羟化酶发生了变化，造成苯丙氨酸羟化酶异常引起。

80年代以来，由于发现用限制性片断长度多态（restricsion fragment length polymophisin, RFLP）法进行基因定位，使精神病的分子遗传研究相当活跃。此方法已在阿尔采默氏病的研究中获得有意义的结果，如George Hyslop等（1987）对AD病人家系的研究，发现21号染色体上的两个位点与AD病人有连锁。此外，发现AD病人脑内淀粉样变的病理基因位于21号染色体。

有关躁郁症研究，Egeland对纽约附近德国移民Amish人群的研究，提出该病的病理基因位于第11对染色体的短臂。该结果尚未得到其他作者研究资料的证实。

（二）社会精神病学的发展

从社会学、生态学和文化差异研究精神疾病、行为问题发生和发展的规律，自第二次世界大战以

来受到精神病学界较大的重视。

1. 精神疾病流行病学的调查研究　调查研究不同社会群体、生态环境中精神疾病的发病率、患病率；研究社会变革、社会生活环境变化对心理、行为问题和精神疾病发生的影响。这些调查研究，不仅为卫生方针的制定提供重要依据，同时为社会学病因假说提供了研究手段。国内12个地区精神疾病流行病调查（1982），发现精神分裂症的患病率与居民的经济生活水平呈负相关，即经济水平越低的人群，患病率愈高。此外发现有无社会心理支持与精神疾病的发生和预后有关。如严重自然灾害引起受灾人群的心理问题有社会支持人群中的发生率，较无社会支持的人群低。精神疾病流行病学还为在宏观社会环境中检验精神疾病发生的各种病因假说、危险因素（生物性的、社会心理的）提供了研究手段。

2. 精神病管理模式的变革　研究资料和临床实践均证明，社会环境因素和心理因素，影响精神病的病程和预后，推动和促进精神病管理模式的变革。以监管为主、离城很远、庞大的集中管理病人的模式，剥夺了病人的社会生活，病人与家庭和社会隔离，削弱了病人的社会适应能力，加重病人的精神衰退。因此从本世纪六十年代以来，精神病人的管理模式转向分散在社区，有利于社会心理康复，为病人早日返回社会创造有利条件。如在社区建立新型的精神病康复机构：日间医院，工疗车间，公寓式疗养院等等；在住院期间开展各种生活自理能力、人际交往能力、职业工作能力的康复培训等，以提高慢性精神残疾者的社会适应能力，促进社会心理康复和就业。这一改革方向国际上从60年代开始逐渐向发达国家和发展中国家推广。我国从本国的社会文化、经济等国情出发，70年代以来逐步建立和推广城市以工疗站为主体，农村以开展家庭病床等社区精神病服务机构形式，以减少精神病人的复发率、有利于病人社会心理康复，取得了一定效果。

3. 社会文化和精神疾病　社会文化可明显地影响精神疾病的发生、发展和预后。如我国广东以及香港、马来西亚等东南亚地区的华人，易发生缩阳症（即恐缩症），是与当地居民对中国古代医书中"阴茎入腹，不治也"的信念有关。国际9个国家对精神分裂症的跨文化研究（1978）表明，发展中国家（印度、尼日利亚）病人的预后较发达国家好，提示精神分裂症的预后受社会文化因素的影响。

（三）社会心理应激与心身健康

人持续地处于应激的社会环境中，通过由大脑结构和功能为基础进行的信号活动，影响心理和生理过程、体内平衡。应激可以激活机体功能，使人的体力和智力得到锻炼和提高。应激是否致病、影响人的心身健康，取决于应激的强烈程度、持续时间，同时也取决于人的心理状态、社会支持和其他因素，其中最重要的是对信息的主观评价以及由此而产生的情绪反应。

应激可来自生活，如丧偶、离婚、退休、子女离家、自尊心受损、受处分等生活事件；亦可来自工作和学习：如工作过于繁忙，面临难于左右的处境，与周围人的人际关系紧张；或由于需求的目的未遂：如就业、升学受挫；应激可由社会环境变化而引起：如自然灾难，环境中的噪音和污染等。

1. 应激引起疾病的中介机制

应激引起机体各个系统的生理功能变化，在开始阶段可是暂时性的、可逆的，但强烈而持久的心理社会刺激，则可使机体某些功能出现持续性的偏离，甚至出现结构上的异常，导致症状，即心身疾病（psychosomatic disease）。现有科学资料表明，应激通过神经系统、特别是边缘系统，神经递质以及间脑植物神经系统和下丘脑神经内分泌，影响内分泌、代谢和免疫功能。而神经递质、内分泌和免疫功能三者是相互密切联系的。

（1）应激与神经递质：应激可明显影响脑内神经递质的生化合成和代谢。临床实验室资料表明：机体处于应激状态时，NE的分泌增加，其代谢产物MHPG在尿中的排出增多，且与应激的严重程度有关。动物在急性应激状态下（给予电击或强制冷水游泳），维持大脑警觉水平的中枢NE因利用加速，可明显耗竭，影响机体的应激反应。5-HT与睡眠、疼痛有关，在应激影响下，脑内5-HT的合成加速。应激改变疼痛阈的同时脑内内啡肽的含量增高，后者与垂体-肾上腺系统等神经内分泌活动有联系。

（2）应激与内分泌变化：人体的内分泌功能对心理社会因素十分敏感。人面临一件未可预测事件，即可通过HPA轴激活肾上腺皮质功能，使血内皮质醇激素水平上升，并通过其他轴引起生长激素的释放，亦影响性激素和胰岛素的水平。恐惧、焦虑、紧张不安等情绪可通过交感神经系统，激活肾上腺髓质功能，使血内肾上腺素和NE水平增高。心理因素明显地改变了体内的激素水平，从而影响代谢和其他过程，如在应激的影响下，血内游

离脂肪酸和甘油三脂含量增高。现代化城市交通拥挤，噪音等引起情绪的警觉状态，可使肾上腺素和NE的分泌持续增高，从而增加心血管疾病的发生率。

（3）应激对免疫功能的影响问题十分明显：应激、情绪压抑等能降低机体的抵抗力，诱发疾病。最近20多年来的研究工作证明，精神应激能明显抑制免疫功能，与神经内分泌变化有密切联系。

神经内分泌系统对免疫功能具有调节作用。最早发现具有免疫抑制作用的激素是肾上腺皮质激素。它对所有的免疫细胞：淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等均有抑制作用。在急性应激的情况下，通过HPA轴，加强皮质激素的分泌而抑制免疫功能，其对免疫功能抑制的程度与血中ACTH，肾上腺皮质激素浓度增高，有负平衡关系。老年人容易在应激的影响下，出现各种疾病。实验资料表明：老年大鼠在应激时血中皮质类固醇的含量明显高于青年大鼠，且持续时间较长。这是老年动物容易在应激情况下诱发感染和加速肿瘤发展的原因。青年大鼠若用类固醇处理，使血中皮质醇含量升高，可同样加速肿瘤的发展。最近的研究表明，其他激素，如生长激素、催乳素、内源性鸦片样物质等也具有调节免疫功能的作用。生长激素几乎对所有免疫细胞有促进分化和加强免疫功能的作用。人类生长激素的分泌在青春期达到高峰，以后随着年龄的增长而逐渐下降，与此同时免疫功能亦下降。用放射自显影、放射受体分析方法的研究已证明：免疫细胞上有多种神经递质和受体，神经内分泌激素的免疫作用，系通过免疫细胞上的特异的受体介导的。激动、恐惧等情绪反应，可使得血内NE和E的水平上升。研究资料表明血中CA水平的升高，可使吞噬细胞的趋化和吞噬功能受抑制。该功能也是由免疫细胞表面的CA受体介导的。

免疫系统对神经内分泌系统也具有调节作用。80年代后期的研究资料表明，免疫细胞本身可以产生和释放内分泌激素。这类激素多达十几种。淋巴细胞的功能是能识别各种非认知性刺激、病毒感染和毒素等，它本身能释放不同的内分泌激素，后者具有明显的免疫调节功能。此外，还发现免疫细胞产生的细胞因子，可作用于下丘脑，激活HPA轴，对免疫系统产生反馈性抑制。说明神经内分泌系统和免疫系统之间有很多相似功能，又有十分复杂的相互调节作用。

2. 应激引起的心理生理反应与个体特点有关

心理社会刺激为什么在不同的个体身上，出现不同的心理和生理变化，除心理社会刺激的特点，即刺激的强度、特点和持续时间外，决定于个体的遗传素质、幼年生活环境的影响。如在紧张刺激引起血压升高的调查中，单卵孪生子的一致性较双卵孪生高，说明遗传素质在应激反应中的作用。此外，个体的心理特点十分重要，后者包括个体对应激事件的主观评价，个人的知识和经验，当前的心理生理状况：如疲劳、情绪状态、躯体疾病等。此外，家庭和社会支持在应激反应中可起到缓冲和调节作用，亦十分重要。

躯体疾病常可引起病人的心理反应，对躯体疾病的病程和预后有明显影响。病人对疾病有关信息的主观评价、个性特点等，在产生这类心理反应中起一定作用。对严重躯体疾病以及现代化医疗技术，如心脏外科手术、器官移植、透析治疗和监护设施等的心理反应所做的大量研究工作，说明心理咨询，开展会诊联络性精神病工作，对改善躯体情况和精神状况均十分有益。

应激与健康的研究，阐明了心理和社会因素在医学科学中的重要性。人的健康和疾病除受生物学因素制约以外，同时受心理和社会因素的制约，密切了心理科学和临床各科之间的关系，使得心身医学从70年代以来发展迅速。狭义的心身医学是指探讨心理、社会因素在发病和病程经过中起重要作用的躯体疾病。广义的心身医学则研究心理因素、社会因素与健康和疾病的关系，探讨社会学、心理学和生物学之间的相互联系。

（沈渔邨）

参 考 文 献

1. 沈渔邨 主编. 精神病学. 第三版. 北京：人民卫生出版社，1994.
2. 沈渔邨 主编. 精神病学. 高等医药院校教材. 第三版. 北京：人民卫生出版社，1995.

第二节 精神疾病的病因与分类

一、精神疾病的病因

分析一种精神疾病的致病因素，情况错综复杂，从微观研究提示分子生物学水平的某种异常，到宏观研究有人际关系障碍或心理社会因素的作用。下面首先介绍与精神疾病有关的各种因素，其次分析各种病因的相互作用。

（一）与精神疾病致病有关的各种因素

根据事物因果联系的规律，致病因素的存在必须是在精神障碍发生之前。疾病可以在童年、成年、老年发生，而致病因素的存在，则可能追溯到先天性因素（包括受精卵本身的异常和正常受精卵遭遇了胚胎宫内环境各种有害因素的作用）与后天性因素（包括围产期、婴儿早期、幼年期、成年期以至老年期的发病之前各种生物性因素与社会、心理因素的有害作用）。通常将早年的、与发病时间远隔的有害因素称为素质因素（predisposing factor），它形成易感素质；将后来的、与发病时间接近的有害因素称为促发因素（precipitating factor），它与发病密切相关，注意促发因素不是只有附加影响的诱发因素。

1．遗传因素　精神分裂症、情感性精神病、癫痫与某些类型的精神发育迟滞，都有遗传倾向，具体调查统计材料将于各章介绍，这里只说明遗传因素的致病作用是如何被肯定的。

首先是家系调查证实了遗传因素的作用，即患者亲属之中发生同类精神疾病的，比正常人口中普查所得的发病率有明显增高，而且血缘愈近，发病率愈高，即发病率在一级、二级与三级亲属中有显著差别。

后来进一步采取了双生子发病率的调查研究，如果同卵双生子的发病率远高于异卵双生子的发病率，便可有力地证明遗传因素的作用。为了更进一步排除后天相同环境中致病因素的作用，可比较单卵双生子生后在一起抚养与完全分开抚养（包括寄养）的患病率有无差别。

寄养子的研究为区分遗传因素影响与环境因素影响提供了科学方法，生后不久即被他人抚养的子女，通过前瞻性研究，调查他们与亲生父母的发病率，可以探索遗传因素的作用；调查他们与寄养父母的发病率，可以探索环境因素的作用。也可比较有病的亲生父母被寄养出去的子女的发病率和无病的亲生父母被寄养出去的子女中的发病率，从二者的差别来探索遗传因素的影响。

细胞遗传学研究发现了染色体畸变如某个染色体的缺失、重复、倒置、易位，可以引起精神发育障碍。分子遗传学的研究，发现某种病理基因，影响某种氨基酸、类脂质的代谢，或造成体内某种正常酶的缺乏，某种代谢中间产物的大量堆积，而与躯体畸形及精神发育障碍相关。

2．素质因素　指一个人内在的躯体素质与心理素质。

心理素质是怎样形成的呢？每个人大脑的结构不完全相同，神经细胞的数量与质量是不同的，表现为不同的信息容纳量，对刺激有不同的分析综合能力。每个人脑中的神经介质、酶的含量、生成与转化的速度也是不一样的，因此大脑皮层、边缘系统、网状结构与植物神经系统有不同的兴奋性与稳定性，从而对外界刺激的感受与耐受能力不同，情绪与动作的反应与调节，便有不同的强度和速度，经常保持的意识觉醒度和心境也不相同，构成每个人心理活动不同的动力特征、即不同的气质。

人类为了自身与种族的生存和发展，在本能的基础上，通过后天环境中参加社会生活的实践活动，学得了许多他人的思想内容，伦理道德观念，劳动技能与态度，社会风俗习惯与行为方式，情感表达方式与欲望满足的途径。家庭、学校与社会的教育，都对人类行为进行调节，奖励对社会与个人有益的行为，惩罚对社会与个人有害的行为。建立每个人的后天形成的广泛的条件反射系统，使每个人的思维、情感与行为活动具有比较固定的反应方式，具备可以预测的倾向性，即形成了一个人的性格。不同性格的塑造是在每个人不同气质的背景上，由于不同的社会环境、生活经历、包括奖励与惩罚、成功与失败的经验教训，逐步形成和缓慢发展变化的。

心理素质即气质及在其背景上形成的性格，其本身不是致病因素，但不良的或易感的心理素质，如过敏、脆弱与内向的性格，在有害的外界致病因素冲击之下，易于出现精神障碍；而稳定、坚强与外向的性格，在同样外界有害致病因素冲击之下，能表现较高的耐受能力，可以不出现精神障碍。

躯体素质包括体型大小、体力强弱、营养状况、健康水平，疾病抵抗能力，损伤的恢复或代偿能力，对体力、精力消耗的耐受性等，它与机体的代谢类型、内分泌系统机能、免疫系统机能等以及遗传素质相关，也与后天生活经历相关，以往生活中外界有害因素，包括感染、中毒、外伤等以及困难处境，根据具体条件，可以削弱（或增强）某一方面的躯体素质，形成特殊易感性（或耐受性），也可全面削弱（或增强）躯体素质。

3．理化、生物性因素　全身性的特别是累及中枢神经系统的感染、中毒、外伤、瘤瘤、缺氧、代谢障碍与内分泌疾病、营养缺乏、血管与变性疾病等，以及高温中暑，放射线操作均可因直接或间接地损害人脑的正常结构与机能，引起精神障碍。

从胚胎时期起，宫内、宫外环境中的生物性致病因素，如孕妇患风疹、梅毒、艾滋病等，孕妇酗

酒、吸食麻醉剂毒品或安眠药物依赖，孕妇有严重营养不良、贫血、缺氧、尿毒症、子痫以及分娩时的胎儿颅脑损伤，早产与新生儿窒息等，都有可能引起胎儿畸形或严重发育障碍，后遗智力发育迟滞，人格发展异常以至精神障碍。婴儿时期的营养缺乏，流行性脑膜炎、白喉、百日咳、猩红热等传染病以及病毒性脑炎的感染，药物、食品或煤气中毒，颅脑损伤等，都可引起精神发育迟滞、人格发展异常与精神障碍。由于生命早期环境有害生物学因素的作用，直接累及个体躯体与心理素质的形成，对今后终生都有长远的影响，所以在医疗预防工作中必须特别重视。

这类生物性因素对于发育正常的个体在成年期也可直接引起感染、中毒与脑外伤性精神障碍，在综合医院并不少见，后面将有专章叙述。

4. 心理社会因素　人类面临洪水地震、毒蛇猛兽等自然灾害危及生命安全时，或面临空难、沉船，战争、绑架等人为灾难有严重生命威胁时，都引起强烈的精神震荡，出现心理与生理应激反应，在少数人中直接引起精神障碍。更为常见的是家庭成员与同事间的纠纷，个人美好理想在严峻现实之前的破灭，事业上的挫折，生离死别，重病伤残，受到他人的歧视、侮辱、冤屈，长期的精神紧张与抑郁、焦虑情绪，影响机体正常生理机能，出现心理生理反应，其中少数人迁延不愈，促发心身疾病、神经症、人格障碍或心因性精神病；也可通过削弱机体防御功能，诱发其他的功能性与器质性精神病。

心理社会因素与生物性因素一样，可以改变机体代谢水平，引起激素与内分泌系统功能变化，改变机体免疫系统机能，改变大脑皮层与内脏的生理机能，通过这些中间环节，成为致病因素。

5. 机体的机能状态　是指疾病发生在机体当时所处的生理与心理状态，它与以往由遗传和环境因素综合作用形成的心理与躯体素质有不同的含义。它本身不是发病原因，但是不良的机能状态可以诱使疾病发生，例如饥饿、过度疲劳、长途跋涉、日夜战斗、分娩难产造成体力耗竭、睡眠缺乏、精神持续紧张的机能状态，或酗酒、药物依赖所削弱的机能状态，均极有利于诱发躯体感染、工伤与交通事故以及心因性精神病。儿童期大脑发育尚未成熟的机能状态，青春期内分泌系统、心理与生理功能急剧变化的机能状态，女性行经、妊娠、分娩期因为内分泌功能变化，生理功能明显改变的机能状态，更年期性腺功能减退、植物神经功能不稳定的机能状态与老年期各种躯体机能逐渐衰退、防御与代偿机能明显削弱的机能状态，都成为某些潜在的精神障碍开始显现的时机，成为整个机体维持内稳态的防御系统被突破的薄弱环节，即成为精神障碍的诱发因素。儿童神经症、青年期的癔症、经前期紧张与月经周期性精神病、产褥期精神病、更年期神经症与精神病、老年性精神病等的发生，与不同性别、年龄的特殊机能状态密切有关。

因此，精神障碍的产生，要分析素质因素，促发因素与诱发因素，确定这些因素在疾病的发生中，各起多大的作用。后面有进一步的讨论（见三项中）。

（二）心理社会因素的致病作用

生物-心理-社会医学模式认为每个疾病的发生、发展与转归，都与生物因素、心理因素、社会因素相关，但三者在不同的疾病中所起的作用的大小是不相同的。生物因素指理化因素、微生物、寄生虫、遗传负因、免疫缺陷、代谢障碍等在疾病过程中的作用；社会因素指政治与社会制度、经济状况、社会生活条件、医疗水平等在疾病过程中的作用；心理因素指个性、认知与价值系统、情感态度、行为方式以及社会支持（社会性心理支持）等在疾病过程中的作用。现代有一些常见疾病（如心身疾病）的发生、发展与转归过程中，社会因素与心理因素起了重要的作用。外界社会因素在人脑中的反映，通过心理素质的折射，构成心理因素的具体内容，社会因素也是主要通过心理感受，而不是躯体感受来起作用的，因此社会因素与心理因素的作用是经常紧密结合在一起的。

精神或心理应激反应的强度一方面与外界刺激的强度相关，另一方面，与机体内部情况和其他外界环境因素相关。即与反应者的个性、躯体素质、以往生活经验、当时机能状态、社会支持等各种因素相关。因此反应强度是受多因素所制约的，不可能用简单的刺激-反应模式来理解。

（三）精神疾病发生过程中各种因素的相互作用

在传染性疾病发病模式中，很清楚地可以找到对疾病的发生起决定性作用的传染源。某种细菌或病毒是主要的病原，感染后通过一定潜伏期，表现出典型的症状与病程经过，有一定的预后转归，有定型的实验室检查发现或病理解剖学变化。在精神疾病中，极少看到上述同样的情况，大多数场合下精神病的发生尚未找到明确的主要病因，只可说是多种因素综合作用的结果，其中既有遗传与素质因

素作为远因或素质性因素，又有生物性或社会、心理因素作为近因或促发因素，以及当时削弱了的机能状态或诱发因素，它们与发病直接或间接相关；在病因不明的功能性精神病中都是这种情况，多数缓起的精神分裂症中以远因为主，可能找不到明显的近因，情感性精神病发病中，有半数以上可以发现社会、心理因素或生物性因素作为近因。

社会政治制度与经济条件对一组外源性精神病（器质性与症状性精神病）的发病率影响极大，对内源性或功能性精神病的发病率影响甚微。以麻痹性痴呆为代表的梅毒感染所致精神障碍，中华人民共和国成立前可占 2%的住院床位，现已绝迹。在西方国家酗酒与吸毒所致精神障碍，约占 1/3 的住院床位，而我国的发病率则甚低，但近年由于经济生活的改善与生活方式的多样化，酒中毒性精神障碍的发病率、有缓慢上升的趋势。随着工业生产与交通的发展，脑外伤性精神障碍发病率增加。而人口平均寿命延长与老龄人口比率增加，脑血管疾患与老年期精神障碍发病率亦有上升。传染病的有效控制使感染性精神病日益少见。心因性精神病的发生在战争时间、自然灾害与社会动荡期间显著增加。与此相反，精神分裂症的发病率在世界各国，在平时与世界大战期间，发病率并无明显变化，而患病率则由于慢性患者缺乏有效治疗迁延不愈、平均寿命延长与各种伴发原因造成的死亡率的下降，在我国的患病率每十年调查都有所上升。展望未来，随着物质生活与精神生活水平的提高与全民医疗保健事业包括精神卫生事业的普遍发展，首先将是一部分外源性精神病的控制与消灭，而内源性精神病（主要是精神分裂症与情感性精神障碍）的根治首先有待病因的澄清，病因的分子生物学机理，也许要等到癌症细胞突变的病因与遗传基因工程取得突破性进展的同进才能获得解决。社会、心理因素将与人类长期共存，不同的社会制度都有需要与追求，旧的需要的满足与新的需要的产生，都产生喜怒哀乐，只是内容不同而已，没有精神痛苦的极乐世界，只见于宗教幻想之中。

同样是结核杆菌的生物性病原，由于人民经济生活水平提高、营养改善，结核病的发病率显著下降，在个别先进工业国家接近绝迹，可见结核病作为一种生物因素所致的疾病，受到社会环境条件的明显制约。同理，现代社会与原始社会相比，灌流于胃肠道的食物组成与循环于血液中的营养物质组成都有很大的改变，人类行为与活动方式有了显著变化，因此消化性溃疡与心血管疾病，原来视为纯生物性因素所致或病因未明的疾病，其发病率随着社会生活条件的变化而变化，日益显示出社会、心理因素在发病中的作用。与此相反的情况亦值得注意，即在功能性精神病的发病中，有过高估计社会、心理因素的倾向，发病后回顾性检查，绝大多数病例虽然都可找出心理社会因素，但它们是否即为致精神病的因素，值得怀疑，必须有定性与定量的科学研究。

二、我国精神疾病的现行分类方案(1994，CCMD-2R)

0 脑器质性精神障碍与躯体疾病所致精神障碍

00 脑器质性精神障碍

00.0 阿尔采木病　00.1 脑血管病所致精神障碍

00.2 其他脑变性病所致精神障碍　00.3 颅内感染所致精神障碍

00.4 颅脑创伤所致精神障碍　00.5 颅内肿瘤所致精神障碍

00.6 癫痫性精神障碍　00.8 其他脑器质性精神障碍

01 躯体疾病所致精神障碍

01.0 躯体感染所致精神障碍　01.1 内脏器官疾病所致精神障碍

01.2 内分泌障碍所致精神障碍　01.3 营养代谢疾病所致精神障碍

01.4 染色体异常所致精神障碍　01.5 物理因素引起疾病所致精神障碍

01.8 其他躯体疾病所致精神障碍　01.9 未特定的躯体疾病所致精神障碍

1 精神活性物质及其他物质所致精神障碍

10 精神活性物质所致精神障碍

10.0 酒类所致精神障碍　10.1 鸦片类物质所致精神障碍

10.2 大麻类物质所致精神障碍　10.3 镇静催眠剂所致精神障碍

10.4 可卡因所致精神障碍　10.5 其他兴奋剂所致精神障碍

10.6 挥发性溶剂所致精神障碍　10.7 烟草所致精神障碍

10.8 其他精神活性物质所致精神障碍　10.9 未特定的精神活性物质所致精神障碍

11 非依赖性物质所致精神障碍
11.0 非依赖性药物所致精神障碍
11.1 有机化合物所致精神障碍
11.2 一氧化碳所致精神障碍
11.3 重金属及其他化学物质所致精神障碍
11.4 食物所致精神障碍
11.8 其他非依赖物质所致精神障碍
11.9 未特定的非依赖性物质所致精神障碍

2. 精神分裂症及其他精神病性障碍
20 精神分裂症
21 分裂样精神病
22 偏执性精神病
23 短暂精神病性障碍
24 分裂情感性精神病
25 周期性精神病
28 其他精神病性障碍
29 未特定的精神病性障碍

3 情感性精神障碍（心境障碍）
30 躁狂症
31 双相情感性精神障碍
32 抑郁症
33 环性心境障碍
38 其他情感性精神障碍
39 未特定的情感性精神障碍

4 神经症与心理因素有关的精神障碍
40 神经症
40.0 恐怖性神经症
40.1 焦虑性神经症
40.2 强迫性神经症
40.3 抑郁性神经症
40.4 癔症
40.5 疑病性神经症
40.6 神经衰弱
40.8 其他神经症
40.9 未特定的神经症
41 心因性精神障碍
41.0 心理创伤后应激障碍
40.1 适应障碍
41.2 与文化相关的精神障碍，包括恐缩症，气功所致精神障碍，与迷信巫术相关的精神障碍等诊断。

5 与心理因素有关的生理障碍
50 进食障碍，包括神经性厌食症，神经性贪食症，神经性呕吐等诊断。
51 睡眠与觉醒障碍，包括失眠症，嗜睡症，睡行症，夜惊，梦魇等诊断。
52 性功能障碍：包括性欲减退，阳萎，早泄，性乐高潮缺乏，阴道痉挛，性交疼痛等诊断。
53 植物神经功能障碍

6 人格障碍，意向控制障碍与性变态
60 人格障碍：包括偏执型，分裂型，反社会型，表演型，强迫型等分型诊断。
61 意向障碍：包括纵火癖，偷窃癖，拔毛癖等诊断。
61 性变态：包括性指向障碍，性偏好障碍与性身份障碍等诊断。

7 精神发育迟滞，分轻度，中度，重度，极重度与边缘智力等诊断。

8 儿童少年期精神障碍
80 特殊发育障碍：包括言语技能，学校技能，运动技能与混合性技能发育障碍等诊断。
81 广泛发育障碍，包括儿童孤独症，Asperger综合征，Heller综合征，Rett综合征等诊断。
82 儿童多动症（注意缺陷障碍）
83 品行障碍
84 儿童情绪障碍
85 抽动障碍
86 儿童行为障碍：包括排泄障碍，进食障碍，口吃等诊断

9 其他精神障碍及与司法鉴定和心理卫生密切相关的几种情况：
包括无法归类的精神病性和非精神病性障碍，与司法鉴定和心理卫生密切相关的几种情况，如：诈病，无精神病，病理性半醒状态，病理性激情，自杀等诊断。

（杨德森）

参考文献

1. Gelder M, et al. Oxyford textlook of pychiatry. 2nd ed. Oxyford: Oxyford university press, 1989.
2. 中华精神病科学会编. 中国精神病分类方案与诊断标准. 第二版. 南京：东南大学出版社，1995.

第三节 病史采集、精神现状检查、病历书写和诊断

精神病学检查（psychiatric examination），是精神疾病正确诊断的依据，它由病史采集和精神现状检查二个重要部分组成，通过精神病学检查可以发现症状，了解症状相互之间的关系；掌握疾病发

生、发展过程，及其与生物学、社会心理学等因素之间是否存在因果关系；了解病人生活情况及其人格特点，以利探讨其发病基础；了解病人目前的社会功能状态，便于判断其疾病的严重性，完善和准确的精神病学检查，可以获取许多重要和宝贵的资料，以便进行精神疾病学、躯体状况、社会功能、人格特点、智能状态以及社会心理应激等多轴诊断和估计预后；有利于建立良好的相互信赖的医患关系。

一、病史采集

精神科病史来源于知情者和病人，严重精神疾病的病史由知情者提供、病人所谈内容记录于精神状态检查中。轻性精神障碍，如各类神经症，则由病人提供病史，精神科的病史，往往需要从不同方面多次询问采集，不断补充，予以完善。

（一）病史资料的来源

病人和知情者所谈内容、既往就诊资料、有价值的书面材料，如病人的日记、来往信件等，均为重要的病史资料来源。

（二）病史采集的内容

1. 一般资料　姓名，性别，年龄和出生年、月、日、籍贯、民族、婚姻状况、文化程度、职业，以及连系人和通讯地址等。

2. 主诉　就诊主要症状及发作时间的简要概述，以病人和知情者的话描述，避免使用精神病学术语。

3. 现病史　按症状出现的时间顺序详细而精炼、生动而有情景地描述症状的发生、发展过程。注明精神症状出现前是否存在完全正常期。注意症状出现的缓急，症状表现的严重度及其持续的时程，描写症状之间的相互关系；症状与生活事件、周围环境、心理冲突、躯体疾病等应激元等，在发生时间、内容等方面是否有关联。病人在发病后社会功能如何？人格有无变化？有无继发于精神症状的躯体情况，如兴奋状态时心血管问题、拒食者脱水、电解质紊乱、木僵病人的褥疮、自杀未遂者的外伤和合并症等，药物性不良反应，均应在现病史采集过程中予以了解和描述，精神疾病的既往诊治情况对于疾病诊断和治疗具有重要参考价值，应予了解。

4. 家族史　重点了解父母二系三代中有无精神疾病、癫痫、遗传性疾病和重要躯体疾病者。有无自杀者。父母是否近亲婚配。如果双亲早逝，应了解死亡原因。

5. 个人史　包括母孕期、分娩过程、生长发育史、人格发展史、学习史、职业史、恋爱婚姻史、月经生育史。根据病人年龄的不同，询问应有所侧重。对于儿童病人，重点了解母孕期、围产期情况；生长发育史；有无寄养史；饮食和睡眠习惯；有无害羞、恐惧等表现；情绪是否稳定；与父母的关系以及学习史。对于成年病人，职业史、人际关系、恋爱、婚姻、月经、生育史等则为了解重点。对于老年病人，应重点询问退休后的生活、家庭成员及其相互关系、经济状况以及兴趣爱好等。

人格特点与精神障碍存在密切关系。询问病史时应予注意。可从以下方面进行了解：①人际关系，有无朋友、朋友多或少、关系亲疏？②有无特殊习惯？③兴趣爱好是否广泛？有无特殊偏好或嗜好？④占优势的心境，是高兴或悲观沮丧？情感外露或内向？是否好冲动？⑤自信心如何，过份自信或自卑？⑥对外界事物的态度和评价，是灵活或是刻板固执？⑦在特定情景下的行为反应和在工作、社会活动中的表现如何？

6. 既往史　有无精神病、神经系统疾病、心身疾病、重要躯体疾病及性病史？有无颅脑外伤、抽搐、昏迷、重大手术史？有无药物过敏史？

采集病史过程中，注意所提供资料的客观性、真实性和可靠性。

二、精神状态检查

精神状态检查，亦称精神现状检查。是以医生与病人直接进行交谈检查（interview）为基础的一种特殊检查方法。其对诊断的重要意义不亚于病史采集。精神状态检查包括交谈和观察二个方面。通过交谈了解病人内心体验；通过观察掌握病人的语言、动作行为和感情的异常变化。

（一）精神状态检查的程序

1. 一般性接触　检查性交谈开始前，进行一般性寒暄，彼此自我介绍。目的有二：一是与病人建立良好的交谈气氛；二是在寒喧中对病人一般情况有一初步了解，如病人有无意识障碍？有无言语问题？是否存在智能障碍？病人是否合作？为下一步采取什么方式检查提供线索。耗时约5～10分钟。

2. 开放性交谈　根据病史资料和检查当时的情况，提出一些有关疾病的开放性问题，如："你有什么不舒服？""你为什么来找医生？""你需要医生的帮助吗？"以帮助病人自发地、系统地谈出其病态体验的发生、发展过程和具体情节。在病人叙述过程中，医生应认真聆听病人所谈内容，予以分

析，可进行某些点拨性插话。以不干扰病人叙述为原则。同时注意观察病人表情和情绪变化；姿势和动作举止有无异常；语速与其所谈内容是否协调，开放性交谈是精神状态检查的重要阶段。通过此阶段检查基本上可以获得诊断所需要的资料。耗时约30～60分钟。

3. 询问性交谈 在上述检查基础上，根据诊断需要，按照有关症状清单，由医生一一提出询问，请病人回答。这是开放性交谈检查的补充部分，可防止遗漏症状，亦能发现罕见症状。此阶段检查对于欠合作或难以自发描述体验的病人来讲，具有重要意义。耗时约10～15分钟。

4. 结束检查 当所需资料基本获取时，或整个检查已进行1.5小时左右，医生可以提出"今日就谈到这里，下次再谈。"以结束本次检查。同时向病人说几句安慰、理解的话，表示对其所谈内容的重视。并感谢病人的合作。

一次诊断性交谈检查，耗时约45～90分钟。

一次检查所获资料不一定能满足诊断的要求，往往需要反复多次检查。

（二）几种特殊情况的检查及注意问题

1. 对于具有妄想的病人 在交谈检查过程中，不与病人进行争辩。对其所谈妄想内容不表示赞同或提出异议，应尽可能让病人谈出其妄想内容。

2. 对于兴奋不合作的病人 检查中尽可能不激惹病人，设法使之安静下来，不宜在封闭的房间与病人交谈检查。如发现病人十分兴奋并有冲动行为，可立即停止交谈，进行观察和必要的处理。

3. 对于退缩的病人 可进行询问性交谈检查。注意观察病人的非言语性表现，如姿势、动作、行为、表情和情感变化。

4. 对于抑郁的病人 检查中应注意病人是否存在自杀观念和企图以及自杀计划，如果存在上述问题，除注意防范外，并应及时通过评述病人的成就，以帮助建立其自信心和自尊心，消除其自杀计划和观念。

5. 对于紧张症、缄默和心因性遗忘症的病人 可以进行催眠状态下的交谈检查，一般采用10%阿米妥钠（sodium amytal）10ml以每分钟1ml的速度静脉缓慢注射。当病人出现嗜睡，并按询问回答问题时，即可停止注射，进行交谈。

（三）检查内容

1. 一般表现 病人的外貌、体位、步态、衣着、修饰、年貌是否相当、面部表情等。意识状态：是否清晰、警觉水平，可以通过病人对检查的反应、时间、人物、地点定向和简单的认知活动检查予以确定意识是否清晰。

（1）接触情况：病人对交谈检查的态度主动或被动？合作或不合作？有无易激惹或防御反应？

（2）日常生活：生活能否自理？饮食、睡眠、大小便有无异常？参加活动情况等。

2. 认识活动

（1）知觉障碍：包括错觉、感知综合障碍、非真实感、幻觉（幻听、幻视、幻味、幻嗅、幻触等）。可以通过询问检查。幻觉为常见精神病性症状，如果存在，应注意幻觉出现的时间、频度、性质，及对病人情感、行为的影响。

（2）思维障碍：包括言语、思潮、思维内容等障碍。

1）言语障碍：注意有无构音障碍、失语、秽语或哑语。可以请病人读绕口令、诱导病人自发言语，或进行失语检查以确定症状是否存在。

2）思潮障碍：注意病人思维联想过程中有无障碍，思维是否具有目的性、逻辑性、交谈是否切题，内容是否连贯，有无思维中断、思维松弛、思维破裂，是否存在思想奔逸？通过交谈检查，启发病人自发谈话，可以确定症状是否存在。

3）思维内容障碍：包括各种妄想、主观体验的各种思维障碍，如思维插入、思维评论、思维被洞悉等。以及强迫观念、超价观念等思维内容障碍。妄想是一种常见的精神病性症状。检查中如确定有妄想存在。应注意妄想内容是否荒谬，其出现时间、发展过程、涉及的范围，与其他症状和病人社会功能之间的关系。通过交谈检查，可以发现症状。

（3）记忆：包括瞬间记忆、近、远记忆，以及某些记忆特殊障碍，如记忆增强、心因性遗妄、顺行性和逆行性遗忘等。通过交谈检查或进行记忆量表检查，可以发现是否存在记忆障碍。

（4）注意力：包括注意增强、注意减弱、注意涣散和注意转移等。通过交谈检查中病人的回答及观察病人的反应可以确定注意力是否有障碍。

（5）智能：包括一般常识、专业知识、计算力、理解力、分析综合力、抽象概括和判断能力。通过交谈检查可以发现智能是否有问题；进行简明认知活动检查表（MMSE）检查确定是否存在智能障碍；最后需要进行韦氏成人智力检查，以确定智能障碍的严重度。

3. 情感活动 包括情绪、情感和心境及其与思维、行为、外界环境的协调性。通过询问病人的心境和情感体验及观察面部表情和情绪变化，可以

发现是否存在情感障碍。

4. 意志、动作和行为 包括高级意志活动、低级本能活动、精神运动性活动水平，以及某些特殊的动作行为异常，如作态、怪相、紧张症表现。通过交谈检查和观察可以判断症状是否存在。

5. 自知力 包括对本身精神问题和躯体疾病的认知；对异常表现，是否需要治疗的认识。通过询问检查可以判断病人自知力是否缺如。

（四）检查中的注意事项 为确保检查中对病人的尊重和检查质量，应注意以下事宜：

1. 因一次检查耗时较长，应安排一安静、舒适、不受干扰的检查环境。

2. 医生本人应注意外貌整洁、态度庄重而又和蔼可亲。

3. 检查中医生应认真聆听。对病人所谈内容予以保密。

4. 使用与病人文化相当的语言进行交谈，保持气氛生动自如。切忌审问式交谈。

5. 检查中医生应把握检查时间和所谈中心内容，不受病人所左右。

三、病历书写

一份完整的住院病历，其病历格式与内科病历相同，应包括一般资料、主诉、家族史、个人史、既往史、月经史、现病史、精神状况检查（内容见第二节）、体格检查、实验室检查、特殊检查（包括心理测验）、病历小结及分析、诊断和鉴别诊断、病历书写者签名及完成日期。

门诊病历主要内容和格式同上，书写简明扼要。

四、精神疾病的诊断原则

（一） 根据病史和精神状态检查所获得的资料，确定病人所具有的精神症状，将类似和相关症状聚类为症状群或综合征，分析症状群的特点，获得症状学诊断。结合发病基础和有关因素与疾病发展过程，以及实验室阳性所见，遵循精神疾病分类学和诊断要点或标准，进行疾病分类学诊断。注意与具有类似临床表现的疾病进行鉴别诊断。

（二）精神疾病的诊断需要考虑等级诊断原则，即首先考虑或排除器质性精神障碍，包括：酒和药物依赖等。第二，在排除了器质性病变的基础上，根据是否存在精神病症状，如幻觉、妄想、思维障碍，动作行为紊乱和紧张症；以及是否存在情感高涨或低落，考虑或排除精神分裂症等精神病或情感性精神障碍。第三，在排除上述精神障碍的情况下，根据临床不同表现，考虑各种神经症，或心理生理障碍，或人格障碍。

（三）多轴诊断 为全面掌握病人情况，有利于诊断、治疗和预防，推荐对病人进行多轴诊断。根据美国DSM-Ⅳ，多轴诊断包括以下内容：

轴Ⅰ：精神病学临床诊断，和其他需要临床注意的情况。

轴Ⅱ：人格障碍，精神发育迟滞。

轴Ⅲ：其他医学诊断（躯体疾病）。

轴Ⅳ：心理社会应激和环境问题。

轴Ⅴ：功能总体评价。

如病人有自杀或杀人意向，应另加标明。

（舒 良）

参考文献

1. 沈渔邨. 精神病学. 第三版. 北京：人民卫生出版社，1994. 215～253

2. 侯沂，舒良. 现代精神病学诊疗手册. 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1995. 29～44

第二章 各 论

第一节 器质性精神障碍

一、概述

由于大多数精神疾病迄今为止尚未能发现脑部结构形态方面的改变，因此对具有大脑或全身性疾病所致的精神障碍，就作为一组特殊的疾病类型。主要包括：①因大脑的各种器质性疾病引起的精神障碍，又称脑器质性精神障碍；②原发于大脑以外的躯体疾病，同时也影响到大脑功能的精神障碍，又称症状性精神障碍。其症状表现取决于脑内病理过程发展的速度、损伤涉及的范围、持续的时间以及患者的素质和人格特点等。例如急性病程常表现为意识障碍和谵妄等综合征，而慢性病程则以记忆障碍和痴呆症状为主要表现。但这种区分只是相对的和有条件的。随着科学技术的不断发展，各种检测手段的日益进步，原先被认为纯属功能性精神疾患，已发现有肯定的脑部形态及超微结构方面的变化，但目前的分类原则，对决定诊断和治疗有一定的实用价值。

二、常见的脑器质性综合征

（一）急性脑病综合征——谵妄

它是由于感染、中毒、高热、脑外伤、内分泌紊乱、代谢障碍等各种因素引起的脑部弥漫性、暂时性病变所致的，以意识障碍为主要特征的综合征。一般病情发展速度较快、病程较短暂、预后较好，但若严重程度超过一定的限度时，亦可能会有不可逆的后遗障碍。

临床表现可有意识模糊、定向差、注意涣散、对周围事物理解困难、思考弛缓、言语不连贯等。意识障碍的程度可从轻度嗜睡、混浊、朦胧、直至昏迷等不同阶段。情绪方面，早期多呈焦虑、抑郁、易激惹，病情加重时，可变得淡漠。如果伴有生动错觉和幻觉时，则可出现恐惧等激越情绪、行为紊乱、吵闹不安，称为谵妄状态。常有昼轻夜重的特点。有的老年患者的躯体疾病，可以谵妄为最先出现的症状。病情可因人而异，有时意识障碍并不明确，在恢复后却不能回忆当时的情况。病人的性格特点也可影响临床表现。例如平时敏感多疑者，易出现被迫害观念，但一般缺乏系统内容，片断而不固定。

（二）慢性脑病综合征——痴呆

它是由脑部慢性器质性病理改变所导致的多种高级皮层功能的紊乱。包括记忆、思维、定向、理解、计算、学习能力、言语和判断等能力的减退和人格的改变，而不伴有意识障碍。多数为不可逆，但有部分可经治疗后好转。常见原因有老年性神经系统退化、脑肿瘤、脑血管疾患、慢性中毒、维生素缺乏等。临床上早期主要表现为兴趣及工作效率减退，记忆减退，特别以近事为主，思维迟钝，注意集中困难等。大多进展缓慢。其衰退程度亦受病前社交技能发展水平的影响，社会技能较高者衰退较晚。由于记忆障碍、领悟困难、以及病前性格特点的影响可导致暂时、多变、片断的妄想观念，如被盗窃和被迫害等。由于推理、判断、自知力的受损以及高级情感活动（如羞耻、道德感）的受累，可导致反社会行为，如性犯罪或偷窃等。后期则表现为情感淡漠、幼稚、愚蠢性欣快和哭笑无常等，思维贫乏、言语单调或缄默不语、行为刻板重复而无目的。智能进一步衰退，可导致定向障碍、大小便失禁、日常生活不能料理。

痴呆应与精神发育迟滞相区别，后者是指发育期内智力明显低于平均水平，并表现有适应行为缺损者，而痴呆则曾达到过正常水平，后因病变而衰退所致。

三、常见的器质性精神障碍

（一）阿耳茨海默病（Alzheimer disease，AD）

本病是一种初发于老年期，病因未明的原发性退行性大脑疾病，具有特征性神经病理和神经化学改变，以痴呆为主要表现。一般隐袭起病，缓慢进展。近来研究发现，早年起病者，病程发展较快，有较多的认知和神经功能障碍，且常有类似痴呆的家属史。但老年期起病的发病率更高，而脑部局灶症状相对较少，进展也慢。有不同的遗传倾向，在易患基因上，两者各有不同。有人认为，Down 氏综合征与本病属同类。随着人类平均寿命的延长，本病的患病率必然有增长的趋势。在发达国家，本

病已成为第四位死亡原因，并列为重点研究课题之一，集中研究其早期诊断和有效的治疗。

根据国外流行病学调查，65岁以上的老人痴呆患病率在5%左右，80岁以上的患病率可达15～20%，一般认为AD约占1/2～2/3。根据北京报告，65岁以上老人痴呆患病率中、重度为1.206%（1992）；上海报告为4.61%（1990），其中AD为2.9%，而85岁以上则高达19.3%，表明有随着年龄递增的趋势。较为肯定的危险因素为：高龄、女性、丧偶、痴呆家族史、低教育和低经济水平等。教育缺乏与患病率增高相关，也得到国外其他社区研究所证实。AD病人亲属中患同类型疾病的机会较常人为多，根据Mortimer（1990）的推算，由于有AD家族史而引起的特异危险度大约为22%，超过一般人群的4倍。

【病因和发病机制】

自从Alzheimer报告本病的典型病理改变，即神经原纤维缠结与老年斑以来，AD的病因研究近年来有了重要的进展。对大脑萎缩和神经细胞变性的定量和部位的分析研究，发现皮层萎缩在颞、顶和前额区最明显，神经原丧失以皮层深层大神经元为主，而以早年起病者更为显著。病理性神经细胞有染色质溶解颗粒空泡形成、核仁缩小、树状突减少，神经元胞浆中、神经纤维缠结由扭曲、增厚的神经丝或神经管所组成，凝集成三角形配对的螺旋形或袢形。老年斑是由增厚的轴突和残存的树状突围绕着淀粉样蛋白中心所形成的斑块，可以被银染色，呈不规则球形。Blessed等（1968）首先报告了痴呆的严重程度与老年斑数量相关，后被其他研究工作所证实。

在神经化学方面发现，大脑皮层中乙酰胆碱、五羟色胺及去甲肾上腺素均下降，而胆碱能异常，胆碱乙酰转移酶活力下降，都与痴呆程度有关。大部分神经肽类物质，如：胆囊收缩素、促甲状腺素释放因子及P物质等均在正常范围内，而生长激素水平上升。生长激素释放抑制因子（somatostatin）及血管增压素（vasopressin）浓度较低。

在病因研究方面，发现该病与21、19及14号染色体有关。早发性AD患者基因定位在21号染色体长臂上，少数家系基因定位于14号染色体上。而晚发性AD则与19号染色体相关。由于老年斑及神经原纤维缠结中有β淀粉样蛋白，它的前体蛋白（Amyloid precursor protein APP）APP基因也定位与21号染色体上，因此认为AD易患基因与淀粉样蛋白基因相连锁。但也有不支持这种结论的报导，有待进一步研究。

近年研究还发现载脂蛋白E（Apolioprotein E，APOE）除具有酯类转运功能外，还与组织损伤修复及细胞分化的调节有关，其基因位于19号染色体上。有报告认为，APOE4与晚发AD相关。

其他有关病因的假说有：正常衰老过程的加速，铝或硅等神经毒素在脑内的蓄积，早年头部外伤，免疫系统的进行性衰竭，慢性病毒感染等，可能与本病的发生有关。低文化、丧偶、独居、经济窘迫、生活颠沛者患病机会较多。社会心理因素可能是本病的发病诱因。

【临床表现】

多隐袭起病，少数病人可在躯体疾病、骨折或精神受刺激的情况下，症状才渐趋明朗化。最初表现为近事记忆减退和性格改变，如经常失落物品、遗忘已许诺的事情、阅读理解能力下降，变得主观任性、固执自私等，但常不被家人所注意。随后，智能衰退日益严重，视空关系及定位能力减退，外出后找不到自己家门，叫错周围人的名字，不能正确表达自己的意愿。在面临不熟悉的环境时，认知障碍会变得十分突出，生活需要他人提醒督促，兴趣明显减退，常收藏废纸杂物，并视作珍宝。由于记忆差，找不到自己放置的物品，而怀疑被他人偷窃，或怀疑配偶不忠贞。此类片段的妄想，可随着痴呆的加重而逐渐消退。患者缺乏羞耻及道德感，以致做出与自己身份不符的行为，不知饥饱，不注意个人卫生，日常生活琐事都会发生差错，常有睡眠节率改变，白天卧床，夜间活动。情绪易激惹，可因小事而引起暴怒，对家人造成重大威胁；还可能有失语、失写、失用等。到发病后期，终日卧床不起，大、小便失禁、口齿含糊不清，有肌阵挛或抽搐发作。常因合并症而死亡。

【诊断与鉴别诊断】

由于AD的病因未明，迄今为止诊断仍停留在临床指标的水平上。包括痴呆诊断的确立和排除其他原因而致痴呆这两个方面，最后确诊有待于脑组织的病理检查。根据目前国内外通用的诊断标准分列如下：

（1）存在符合痴呆的诊断标准。

（2）起病隐渐，病程呈进行性恶化，可能有相对稳定阶段。

（3）排除脑血管疾病或其他脑器质病变所致的痴呆。

（4）排除抑郁症等精神障碍所致的假性痴呆。

在脑部和躯体器质性病变所致的痴呆中，易造

成混淆的常见原因有：甲状腺功能低下、高血钙症、维生素 B_{12} 缺乏症、烟酸缺乏症、神经梅毒、正常压脑积水或硬膜下血肿等。须加以鉴别。

【治疗】

AD的病因未明，无法针对原因治疗，但对这种疾病，医生并不是无能为力的，可以通过综合措施，减轻或消除某些症状，延缓病程发展，还可提高患者的生活质量及减轻照料者的负担。

(1) 生活护理和预防意外：由于痴呆会给病人的生活带来诸多影响，所以注意保持病人的一般健康，及时定量进食，足够的睡眠和适当的活动，十分重要。由于病人不能正确表达其病情，多种合并症可能被掩盖，因此要主动加以观察和检查，发现症状及时处理。为了防止病人外出不知返回，需要佩有表示家庭地址和联系电话的标志。生活环境应安排得简单有序，特别要防止摔跌，一旦发生骨折，常会导致因长期卧床，而继发坠积性肺炎和褥疮，危及病人的生命。

(2) 治疗继发性的行为和精神症状：AD病人除了智能障碍外，有时还可出现焦虑、抑郁、猜疑、激动、错乱等症状，在晚上表现得尤为突出，使照料者疲于应付。对此类附加症状，必要时可酌情使用抗精神病药物和抗抑郁剂，但需从小剂量开始。常用的有甲硫达嗪和氟哌啶醇。前者较少锥体外副反应，后者较少镇静和心血管副反应，一般情况不需要持续用药。抗抑郁剂可选用抗胆碱能、副反应轻和镇静作用较低的麦普替林和氟西汀（fluoxetine）等。对有焦虑和睡眠障碍症状者，宜用短效的二氮䓬类药，如阿普唑伦和三唑伦等。

(3) 心理社会治疗：大部分痴呆病人是在家中生活的，这不仅有利于延缓病情的进展，也适合于目前我国的国情，但对照顾者是一个沉重的负担。对家属和照顾者应进行有关知识的教育，使他们理解病人的病态行为特点和规律，指导他们如何处理病人行为给予心理上的支持。此外，还可组织家属的互助团体，交流照顾经验，彼此给予心理上的支持和帮助。对病情较轻者，鼓励他们参加适当的社交和集体活动，并对一些日常生活的基本内容作反复宣讲，尽量安排有规律的生活起居方式，避免因环境变化而导致适应困难。

(4) 抗痴呆的药物应用：由于AD病因未明，迄今还缺乏针对性的治疗药物。许多促智药物仅对病情较轻的病人试用有效。主要有以下几种类型：

1) 促进大脑神经元代谢类：有脑复康（paracetam），盐酸吡硫醇（pyrtinol），阿尼西坦（aniracetam），喜得镇（hydergine）。

2) 扩张脑血管改善脑循环和氧合作用：尼莫地平（nimodipine），都可喜（duxil）。

3) 增强胆碱能神经递质功能：中枢活性的胆碱酯酶抑制剂：四氢氨基吖啶（tetrahydroaminoacridine, THA）及石杉碱甲（Huperzine A）。

4) 神经营养活性因子：脑活素（cerebrolysin）。

(二) 多发脑梗塞性痴呆（multi-infarct dementia, MID）

多发性脑梗塞性痴呆是老年期痴呆的一个主要类型。本病由于脑动脉硬化而影响大脑血液供应，脑血管意外反复发作所致的痴呆综合征尤为典型。近来研究发现此类疾病患者的大脑白质中心存在散在性小梗塞灶，因此改称为多发性脑梗塞性痴呆。根据上海张明园等报告，65岁以上血管性痴呆患病率为1.26%，较AD稍低，北京陈学诗报告老年痴呆中MID高于AD，男性略多于女性。发病危险因素与高血压、糖尿病、高血脂症、吸烟、饮酒及情绪激动有关。

【病因和发病机制】

以往认为，老年痴呆是由于脑动脉硬化所致，更归因于脑衰的结果，但近年来研究证实，由血管障碍所致的痴呆，仅占一小部分，而其症状也可能并非由于脑血管病变的结果。Hachinski 1974年认为，是由于颅外血管或心脏的栓子所造成的多发性梗塞所致，因此用"多发性梗塞性痴呆"来替代"动脉硬化性痴呆"。Tonlinson根据尸检结果认为，脑软化灶范围的大小与痴呆的严重程度相关，超过一定阈值才会出现智能障碍，也可以此作为与AD鉴别的指标之一。目前还不能证明本症的遗传倾向。多发脑血管栓塞性闭塞的栓子可来源于心脏、主动脉和颈内动脉粥样硬化斑等。

病理改变表现为局限性或弥漫性脑萎缩及脑室扩大，不同范围的脑梗塞软化灶和缺血区，皮层神经细胞脱失和变性及胶质细胞增生则以血管周围最为明显。

本症的生化研究未发现胆碱乙酰转移酶与发病有直接关联，以此有别于AD。

【临床表现】 多数病人有高血压、高血脂症及脑血管意外发作史，病程呈阶梯式发展，一次卒中发作后，病情有了改善，但仍遗留部分后遗症，再次发作后病情不断加重。早期可诉有头痛、耳鸣、手足发麻、失眠、容易激惹等。也有的表现为

情绪不稳、抑郁、容易为小事而痛哭流涕或勃然大怒，性格变得脆弱、固执或在原有特点基础上显得更加突出。随后出现近事遗忘，以人名和数字最为明显。或因遗忘而经常失落物品，归咎于他人而继发妄想，或为了填补由于遗忘而产生的记忆空白，出现错构或虚构。一般智能、推理和计算等功能仍可保持相对完整，对自己的障碍存有一定自知能力，并主动要求就医。但随着病情的进展，可出现强制性哭笑、不知羞耻、情感呆滞淡漠及痴呆等。

病人可伴有偏瘫、眼球震颤、失语、失用、吞咽困难、共济失调及阳性锥体束征等。脑电图有不对称异常，脑脊液检查可有蛋白质轻度增高，TCD可提供脑血流异常的参考依据。

【诊断与鉴别诊断】

本症的诊断主要根据是，常伴有高血压和其他部位动脉硬化的证据，有反复发作的卒中或脑供血不足史；情绪不稳和近事记忆障碍为主要表现，而人格和自知力较长期保持完好，智能衰退出现较晚；病程阶梯式进行性发展，常伴有脑局灶性损害所致神经症状和阳性体征。Hachinski 提出的缺血量表就是根据上述各点作为与 AD 鉴别的参考辅助指标。

详细的病史资料，神经心理测验确定其记忆及智能损害的程度、全面神经系统检查以及脑电图、TCD、CT 及 MRI 均可帮助确诊。

临床上主要应与 AD 相鉴别，可参阅 AD 节。

【治疗】

首先应针对原发病的防治，控制高血压，对动脉硬化及高血脂症等进行有关内科处理，以及支持性治疗和护理。

各类促进脑代谢，改善脑血流量，提高血氧浓度和对葡萄糖利用的药物。目前常用的有：脑复康、阿尼西坦、尼莫地平、都可喜、喜得镇以及神经营养因子脑活素等，对轻中度的病人可有一些效果。

当出现精神症状时，也可合用抗精神病药、抗抑郁和抗焦虑药物，但以小剂量控制症状为宜。病情好转后即减量或停用，以防药物副反应带来其他不良后果。

由于病人常保持部分正常认知功能，所以应尊重照顾病人的自尊心，建立良好的医患关系仍十分重要，尽量使他们在适当帮助下，训练其自理生活的能力和参加有节制的社交活动。

（三）癫痫性精神障碍（mental disorder due to epilepcy）

这是一组由于脑部反复发作异常放电所致的精神障碍。根据所累及的部位及病理生理改变不同，症状表现各异，大致可分为发作性和持续性精神障碍两类。前者可表现为一定时间内的感知觉、记忆、思维和精神运动性发作，情绪恶劣及短暂精神分裂症样发作；后者则表现为慢性精神分裂症样障碍、人格改变及智能障碍等（有关癫痫的病因学及发病机制等参考神经病学篇癫痫章）。

【临床表现】

（1）癫痫性意识障碍：癫痫所致意识障碍可表现为突然发作、意识不清。对周围定向不良、感知不清晰、不能进行正常接触、言语零乱、行为缺乏目的性，可出现冲动、行凶等残暴行为，可伴有以幻视为主的幻觉和片断妄想。发作持续时间多为数小时至数日。对发作中情况可完全遗忘或仅有片断回忆。神经系统检查可见瞳孔放大、对光反应迟钝、多汗、流口水、腱反射亢进、步态不稳及口齿含糊等。意识障碍较深时，可有鲜明生动的幻视、幻听或幻嗅、情绪恐惧、愤怒，并出现自伤、伤人等危险行为，称为癫痫性谵妄或狂暴状态（furor epilepticus）。

有的颞叶癫痫患者突然发作意识模糊，做简单重复动作，如舔唇、咀嚼、咂嘴、摸索、旋转等，或重复脱衣、解扣、搬动物件等。这时病人会面色苍白、目光呆滞、口唇发绀等，一般仅持续数秒钟，偶尔可达数十分钟。意识清醒后，对发作完全遗忘，有称之为自动症（automatism）或精神运动性发作。有时患者的自动症持续较长时间，可达数日，并对周围环境有一定感知能力，能作出相应的反应，进行较复杂而协调的活动，如购物、乘车、外出旅行，外表近似正常。但仔细观察可发现神情呆滞、心不在焉。发作后对当时情景完全遗忘，称为神游（fugue）。

（2）癫痫性精神病：这是一类慢性持续较久的精神病性状态，一般无自发缓解的倾向。临床表现以偏执状态为主。多被害妄想和关系观念，可伴有幻觉及思维联想障碍。一般常具有癫痫性特征。如思维迂执、粘滞和病理性赘述等。有的患者类似精神分裂症，亦可出现紧张性木僵表现，临床上不易区别。

（3）癫痫性性格改变：慢性和频繁发作的癫痫患者可出现性格改变，以癫痫大发作和颞叶癫痫的患者较为多见，常与脑部器质性损害有关。主要表现为攻击性，其攻击性行为常是狂怒的和难以捉摸

的，攻击行为的暴发常是突然的、猛烈的和莫明其妙的，且毫不后悔，还可伴有敏感多疑、喜怒无常、焦虑不安、思维缓慢、言语重复、粘滞和依赖性强、自我中心等。

（4）癫痫性痴呆：癫痫抽搐发作如不能控制，可引起进行性的记忆、注意和判断障碍。病人虽意识清晰，但自知力不全、理解分析能力差、计算困难、思维贫乏、言语单调、啰嗦、抓不住中心、情感呆板，偶尔也可出现冲动、易激惹和暴怒等行为障碍。难于适应环境的新变化，生活需人照顾。

【诊断和鉴别诊断】

癫痫性精神障碍的诊断，主要根据以往曾有过各种类型癫痫发作的病史、病程具有发作的特点、症状表现伴有意识障碍或其他器质性精神障碍或神经系统受累的体征。脑电图检查对本病的诊断有重要参考价值。详细的体检和神经系统检查以及必要的实验室检查，如 TCD、CT 及 MRI 等，可对部分患者提供帮助。

在临床上，有时会遇到病情较复杂的情况，易与以下几种疾病相混淆。

（1）癔症：可具有发作性的特点，但发作前均有明显精神因素，且症状表现带有做作色彩，易受暗示影响，意识范围可以缩小，但对周围环境的认识能力仍可保持。脑电图可帮助加以鉴别。在临床上，有时将不典型的颞叶癫痫误诊为癔症的情况并不少见。需要详细收集完整可靠的病史和全面的检查和系统观察才能确诊。

（2）症状性精神病：癫痫性谵妄有时不易与感染、中毒所引起的谵妄状态相区别。发作前病史，详细的体验和实验室检查，有助于鉴别。

（3）精神分裂症：慢性抽搐发作的癫痫性精神障碍，可在癫痫起病多年后出现联想障碍、强制性思维、被害妄想及幻听等类似偏执性精神分裂症的临床症象，但脑电图检查会显示颞叶病灶，可作鉴别。

其他如睡行症及人格障碍等也需在诊断时考虑本症的区别。

【治疗】

癫痫性精神障碍的治疗，首先应选好抗癫痫药物和调整合适的剂量，不同发作类型应选用相适应的药物，由于抗癫痫药物治疗必须长期维持，因此剂量不足或过多均可带来不良后果。在两种以上药物合用时，要注意药物间的相互作用，剂量宜逐步调整，避免突然减量或停药，以免导致癫痫持续发作。

常用癫痫药物有：

	成人剂量 (mg/kg·d)	达到峰值需时 (H)	半衰期 (H)	有效血浓度 (mg/l)	每日用药次数
苯妥英钠	3～8	3～12	24	10～20	2～3
卡马西平	15～25	2～6	12	8～12	4
丙戊酸钠	15～60	1～4	14	50～100	4
氯硝西泮	0.03～0.3	1～2	14	0.02～0.07	2
苯巴比妥	2～4	6～18	96	15～40	1

要注意抗癫痫药物引起的急、慢性副作用。急性主要为过敏性药疹、肝脏及造血系统的损害。慢性多与药物过量引起的中毒反应及突然停药引起的戒断反应有关，常见的有眼球震颤、共济失调、动作异常、口吃、眩晕、颗粒白细胞减少、胃肠道不适等。如应用抗癫痫治疗后，精神症状仍不能控制时，可合用抗精神病药物氯丙嗪、氟哌啶醇、奋乃静、甲硫达嗪和抗忧郁药丙米嗪、阿米替林等。由于氯丙嗪等有诱发癫痫发作的可能，因此必须应用较小剂量及严密观察。少数有情绪异常、幻觉和妄想的难治患者，有时合并电休克治疗可取得良好的效果。

（四）躯体疾病所致精神障碍

躯体疾病所致精神障碍是指由于各种躯体疾病所伴发或引致的精神障碍，又称症状性精神病。由于躯体疾病所伴发的精神障碍常表现出共同的精神症状，有的学者就用外因性反应型（Bonheffer）来表明此类障碍的共同特点。但同一种躯体疾病有时也可表现为不同的精神障碍，也有的躯体疾病首发症状是精神障碍，而被误诊为其他精神疾病。由于此类精神障碍的治疗有特殊性，如果按一般精神疾病处理，常会造成严重的后果，因此，早期加以识别，在临床上十分重要。

【病因和发病机制】

（1）在临床上常见伴发精神障碍的疾病有：

1）感染（包括颅内感染）。

2）内脏器官疾患：如心、肺、肝、肾的病变。

3）内分泌疾患：如甲状腺、肾上腺皮质、甲状旁腺和垂体功能等亢进或减退。

4）营养障碍和维生素缺乏：如维生素 B 属，叶酸和烟酸缺乏。

5）结缔组织疾病：如系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎和皮肌炎。

6）代谢疾病：如自发性低血糖、糖尿病、血紫质病。

7）恶性肿瘤。

8）其他：如产后精神病及艾滋病等。

(2) 躯体疾病所致精神障碍的发病机制较为复杂，主要可能与以下各种因素有关：

1) 毒素及中间代谢产物的蓄积：某种微生物的毒素可对中枢神经有较大的亲和力（流感），易出现精神症状，躯体疾病所产生的一些有害的代谢产物的蓄积，也可影响脑功能，如肝脏疾病时的氨增高、肾功能衰竭时的血胍酚类和尿素的积累，都可产生精神症状。

2) 缺氧及脑循环障碍：由于各种原因引起脑血流量减少或血氧含量降低，导致脑组织缺血、缺氧。均可影响脑功能而产生精神症状，血糖含量的变化也可导致同样的后果。

3) 酸碱平衡失调：如糖尿病时的酸中毒，肝脏病时的碱中毒，呼吸系统疾病引起的高 CO_2 血症，使毛细血管通透性增加而产生脑水肿，引起神经精神症状。

4) 神经递质的改变：如烟酸缺乏时，可引起儿茶酚胺甲基化增多，从而出现精神症状。肝功能不全时，由于羟苯乙醇胺不能被清除，与正常神经递质发生竞争性抑制而引起神经精神症状。

5) 电解质紊乱：当血中钾、钠、氯、钙、镁等电解质的增高或降低，均可引起脑功能障碍而出现神经精神症状。

6) 其他：如发热、各种内分泌激素的过多或不足。

7) 心理因素和性格特征：由于生活事件而引起的心理社会因素，可能成为发病的诱因，患者病前性格特点、遗传倾向、机体的机能状态，也与精神症状的出现有关。

【临床表现】

躯体疾病所致精神障碍的原因虽各不相同，但临床表现常具有共同的特点，根据病情发展的急缓，以及脑部受累的范围和程度，常见的症状如下：

(1) 意识障碍：多数急性发作的症状性精神病人，可出现不同程度的意识障碍，由嗜睡、朦胧、谵妄直至昏迷，病人反应迟钝，注意涣散，理解能力降低，定向力差，可出现摸索、强握、吮吸等原始动作，也可伴有大量幻觉及错觉，内容生动而鲜明，带有恐怖色彩和兴奋躁动表现。病情波动性大，呈昼轻夜重。

(2) 类躁狂状态：患者情感欣快、话多、但联想奔逸不明显，好管闲事、终日忙碌，但容易疲劳。多为轻躁狂表现，可伴有轻度意识障碍。

(3) 抑郁状态：较多见，常为焦虑性抑郁，伴有呆滞、乏力、少动、寡言、不安、伤感及罪恶感等。亦可出现消极及自杀企图。

(4) 类精神分裂症：可出现不协调兴奋，幻听、幻视、被害妄想和牵连观念等。妄想较接近现实，病人对此不十分坚信，还可表现为紧张兴奋或木僵等，但病程持续较短。

(5) 脑衰竭综合征：多见于躯体疾病初期或恢复期，表现为失眠、头痛头晕、注意涣散、记忆减退、情绪不稳、容易激惹、感觉过敏、怕声音和光亮、全身不适、易疲劳、无力、食欲不振、消瘦等。

(6) 癔症样发作：患者可表现为癔症样痉挛发作，缄默不语，各种躯体症状如：瘫痪、呕吐、失聪、情绪不稳、急躁易怒等。

(7) 痴呆状态：多发生在疾病后期，记忆减退、定向差、人格改变、行为幼稚、理解、判断和计算能力差。

除以上精神症状外，患者还可伴有各种神经症状和体征，如颅神经麻痹、肢体瘫痪、癫痫样抽搐发作、神经炎和植物神经症状。

【诊断与鉴别诊断】

躯体疾病所致精神障碍的诊断，首先要明确躯体疾病的病史及体征以及相应的实验室阳性检查的结果。其次要查明躯体疾病与精神障碍之间的关系，是否随躯体疾病的变化而波动，伴随的神经系统体征有助于确立诊断。必要时可进行脑电图检查和神经心理测定及其他实验室检查，以帮助明确诊断。

临床上，需与躯体疾病为诱因的精神分裂症、躁狂症等相区别。后者除典型的症状特点可资鉴别外，一般在躯体疾病好转后，精神症状仍会不断发展，病程也较迁延。

【治疗】

(1) 积极治疗原发的躯体疾病，针对不同原因，采用相应的治疗方法，如控制感染、纠正缺氧状态、改善脑血流量、消除脑水肿。对由于维生素缺乏及内分泌疾病而引发该病者，应采用补充营养物质或内分泌替代法治疗，纠正血中代谢产物，如血氨、非蛋白氮等，注意电解质和酸碱平衡，治疗要彻底，用药要准确，剂量要充足。

(2) 精神症状的控制：宜采用疗效快、副反应少的药物。抗精神病药物如氟哌啶醇、舒必利、奋乃静、甲硫达嗪等，剂量宜小，短期应用。抗抑郁药如多虑平、麦普替林和氟西汀等，一旦症状有了好转，即可逐步停用，不必长期维持。对焦虑、失

眠、烦躁等症状，可应用苯二氮䓬类，如安定、佳静安定、氯硝安定和利眠宁等。但对肺性脑病的患者须慎用，防止抑制呼吸中枢。

(3) 心理治疗和护理：及时解除病人的恐惧心理，给以情感上的支持和安慰，作好解释、疏导和鼓励、帮助病人建立舒适的日常生活、树立治疗的信心。对有消极抑郁、恐怖性幻觉及妄想的病人，应注意预防意外。

附一：麻痹性痴呆

由梅毒螺旋体引起的大脑实质性病变，可引起智能减退和人格改变，直至发展成为全身瘫痪，故又称全身性麻痹（general paralyses），或麻痹性痴呆。是精神科中最早确立有明确病因、病理、临床表现的疾病单元。

从感染梅毒到出现临床症状约经5～25年的潜伏期，多起病于30～50岁之间，男性多于女性，病理检查可见皮层萎缩、脑室扩大，神经细胞大量坏死或变性，小胶质细胞增多，肥大，可见有“棒状细胞”脑膜及血管周围腔充满淋巴细胞及浆细胞，部分病例还可在脑实质中找到螺旋体。

【临床表现】

早期可有头痛、失眠、易激动、缺乏生气等脑衰竭症状。随着病情的发展，可出现记忆减退、工作能力下降并常出差错、个性改变。行为变得粗鲁放荡，不修边幅，伦理道德失去控制，情绪淡漠或欣快，可出现夸大妄想，但内容幼稚而又愚蠢、缺乏感染力，也可表现为忧郁。随着智能进一步衰退，记忆、定向均有明显障碍。

躯体方面可见肌肉软弱无力，口齿含糊不清，有共济失调、瞳孔缩小且两侧大小不等。边缘不整、对光反应消失而调节反应存在（Argyll Robertson氏瞳孔），晚期易发生骨折和褥疮。

【实验检查】

血液梅毒反应阳性。现已不再做华、康氏试验，改用血清梅毒快速血浆反应素试验（syphilis rapid plasma reagin test-RPR）。脑脊液表现为白细胞增加、且多为淋巴球，蛋白定性试验阳性，蛋白定量增加，金胶曲线呈麻痹型曲线。

【诊断与鉴别诊断】

典型的临床表现结合实验室及神经系统检查，诊断并不困难。但早期需与神经衰弱、躁郁症及其他器质性精神病相鉴别。对可疑病例及时做实验检查十分必要。

【治疗】

驱梅治疗必须进行得较为彻底。青霉素对本病治疗好转率较高，出现赫赛麦（Hersheimer）氏反应亦较少。治疗结束后，应复查脑脊液及血液检查，半年后进行随访。必要时再给予一个疗程的治疗，以防复发。总剂量为1200万u，每日80万u肌注，连注15日。在青霉素治疗前，可进行预备治疗，口服10%碘化钾溶液10～15ml日服3次，连服2～4周，或肌注次水杨酸铋剂，每次1～2ml，每周1次，共4～6次。也可使用口服强的松5mg日3～4次，连服3～5日。

如精神症状较明显，可适当用氯丙嗪，口服或肌内注射，一旦症状控制后，即应减量或停用。

由于患者晚期可有瘫痪、尿潴留和褥疮等，因此护理工作十分重要。

附二：艾滋病伴发的精神障碍

艾滋病，又称免疫缺陷综合征，是一种由逆转录病毒（人体免疫缺陷病毒 human immuno defieiency virus HIV）引起的传染病。

本病可具有各种神经精神症状，包括抑郁、焦虑及痴呆。痴呆是本病最为常见的合并症。近来研究认为，痴呆是HIV感染中枢神经系统的直接结果，约有2/3的死于艾滋病的患者出现此类症状，称之为艾滋病痴呆综合征（AIDS dementia complex ADC）。ADC的临床表现以皮层下功能障碍为主，包括注意集中困难、遗忘、精神运动迟缓。此外患者还可有共济失调、下肢软弱无力、腱反射亢进以及意志性震颤。头痛、书写不能及丧失主动性也常有描述。还可伴有抑郁和幻觉。本病末期，患者可有大小便失禁、明显淡漠无情与缄默。

ADC常见与年青患者中，与同性恋、静脉注射毒品以及输血等HIV感染的危险因素有关，但亦可见于老年患者中，诊断时应考虑到上述危险因素以及皮质下痴呆的临床表现。

ADC的治疗，包括对患者及其照料者的心理支持和药物治疗。抗病毒治疗，特别是Zidovudine（AZT）被认为对本病引起的认知功能损害有改善作用。对症性的抗精神病药物、神经药物和镇静药可按需应用。对淡漠退缩者用精神振奋药，对伴有精神病性症状者应用强神经阻滞剂，可有良好作用。

（严和骎）

参考文献

1. 夏镇夷．器质性精神障碍概述．实用精神病学．上海：上海科技出版社，1990．246～259
2. 夏镇夷．阿尔采末病．实用老年精神医学．湖南科技

出版社，1994.
3. 陈学诗，等. 北京市城区老年精神疾病流行病学调查. 中华神经精神杂志，1987，20（3）：145
4. 张明国，等. 痴呆与Alzheimer病的患病率研究. 中华医学杂志，1990，70:424～428
5. 沈渔村，等. 精神病学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，1988. 822
6. 于清汉，等. 某些内分泌疾病伴发的精神障碍. 中华精神科杂志，1978，11:79
7. Cooper J K. Drug Treatment of Alzheimer's Disease. Arch Intern Med，1991，151:245～249
8. Folstein M F，et al. 'Mini-Mental state'. A Practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. psychat. Res，1975，189～198
9. Heston L L，et al. Down's Syndrome and Alzheimer's disease. Psychiat Dev，1984，287～294
10. Lishman W. A. organic Psychiatry. Oxford：Blackwell scientific Publication，1978. 335～344
11. Mann D M A，et al. Age and Alzheimer's disease. Lancet，1984，1:281～282
12. Michael G，et al. Oxford Textbook of Psychiatry. Oxford: Oxford university press，1989
13. Mckhann G，et al. Clinical Diagnosis of Alzheimer's disease. Neurology，1984，34:934～944
14. Navia BA，et al. the AIDS dementia complex. Ann Neurol，1986，19:517～524

第二节 药物依赖（成瘾）

一、概述

药物依赖（drug dependence），又称药瘾（drug addiction），是指对药物的强烈渴求。病人为了谋求服药的精神效应以及避免断药产生的痛苦，强制性地长期慢性或周期性地服用。

药物依赖和药物滥用（drug abuse）是不同的概念。药物滥用是指使用或不适当的使用医学上不必要的药物，损害躯体或精神健康。ICD-10称之为有害使用（harmful use）。

耐药性（tolerance）是指重复使用某种药物，其效率逐渐减低，如欲得到与用药初期的同等效率，必需加大剂量。交叉耐药性，是指某种药物形成的耐药性，在开始用其他药物时出现耐药性而言。吗啡及酒精，镇静安眠药之间，可出现这种现象。

药物依赖有精神依赖（psychological dependence）和躯体依赖（physical dependence）之分。精神依赖是指病人对药物的渴求，以及获得服瘾药后的特殊快感。躯体依赖，是指反复用药使中枢神经系统发生某种生化或生理变化，以致需要药物持续存在于体内，以避免出现戒断综合征（withdrawal syndrome）的症状；轻者全身不适，重者出现抽搐，可威胁生命。典型可引起躯体依赖的药物是：吗啡类，巴比妥类和酒精。也有些药物只引起精神依赖，而不引起躯体依赖者，如尼古丁。

可产生依赖的药物很多。ICD-10将其分为十大类，即：酒精类、鸦片类、大麻类、镇静催眠剂、可卡因类，其他兴奋剂包括咖啡因、致幻剂类、烟草、挥发性溶剂和其他精神活性物质。

【病因和发病机制】

引起药瘾的因素不是单一的，与遗传素质和人格的易伤性及社会环境文化因素有关。

酒依赖的家系、寄养子、双生子研究资料显示，酒依赖成瘾的易感性是遗传和环境因素相互影响的结果。双生子研究显示：同卵双生子饮酒行为与酒依赖的一致性大于异卵双生子。动物给予选择性喂养，造成酒依赖动物模型，研究结果显示遗传因素影响对酒精耐受的发生和对酒精戒断的敏感性，但遗传易感性在行为上的表达，受社会、心理成分和遗传因素的双重调节。

社会文化对药瘾的发生有影响。社会对瘾药应用呈宽容态度，药瘾容易泛滥，如大麻广泛流行于北美。群体内社会压力也有影响，如亲密伙伴间的压力。

药物依赖形成的机制

1. 代谢耐药性和细胞耐药性　代谢耐药性是指因药物代谢加快，在组织内浓度偏低，作用减弱、有效时间缩短而言。细胞耐受性是指因神经细胞有了某种适应性的改变而引起，使神经细胞只有在血液中含有高浓度药物情况下才能正常工作。但这种细胞适应性改变的机制有待进一步揭示。

2. 受体学说　脑内发现了对吗啡类药物有特殊亲和力的吗啡受体以及内源性吗啡受体激动剂。因此推测，药物依赖的迅速形成可能与外源性吗啡与吗啡受体的特殊亲和力有关，后者被阻断后造成耐药性的急剧增高。戒断综合征是由于受体长期被瘾药阻断，出现废用性增敏，当神经输入恢复时，出现增敏反应。

慢性饮酒可导致耐受性和躯体依赖的发生。研究发现动物每天定时饮酒可降低其神经组织中GABA-A受体功能。停止饮酒出现震颤、抽搐等不同程度的戒断症状，可能与GABA-A受体型单位表

达的变化有关，与海马区谷氨酸神经递质 NMDA 受体的增加也可能有关。

3. 生物胺学说 研究资料证明单胺类神经递质参与成瘾机制。单胺类神经递质参与吗啡镇痛和成瘾机制。注射吗啡后脑内 5-HT 更新率随着耐药性的出现而增高。用 PCPA 抑制大白鼠脑内 5-HT 的合成，随着 5-HT 含量下降，痛觉出现过敏，此时耐药性和躯体依赖也容易发生。如给大鼠抑制 NE 合成的酶 DβH，脑内 NE 含量下降，此时吗啡的镇静作用加强。

【流行情况】

自第二次世界大战以来，欧美、亚洲许多国家中，海洛因、鸦片等麻醉毒品成瘾者急剧增加，现已在许多国家形成重大公共卫生和社会问题，海洛因成瘾者，由于药物毒性大，引起自我中毒、自杀者大量增加，以致这类人群的死亡率很高。据英国资料，这类人群的死亡率高出一般人群的 20 倍以上。

我国鸦片烟毒的蔓延，建国后在中央人民政府有力的领导下，经过三年全国上下的动员和采取坚决有效的措施，基本上铲除烟毒的流行，取得了举世瞩目的成就。药物依赖的临床类型，70 年代以镇静安眠药为主，80 年代以来抗焦虑药物成瘾者逐渐增多。吗啡类药物成瘾主要是杜冷丁，多为医护人员滥用所致。90 年代以来，鸦片海洛因成瘾又死灰复燃，从西南边境边远地区向内地蔓延，对个人、家庭和社会安全带来很大危害，好发阶层多为青年、男性、个体经营者。

80 年代后期，随着城乡酒消耗量显著上升，酒瘾以及酒精所致精神障碍明显上升，将在另一章中介绍。

二、鸦片类成瘾

鸦片类物质，包括鸦片、鸦片中提取的生物碱、吗啡，其衍生物有海洛因、人工合成的杜冷丁、美散酮（methadone）和镇痛新（pantazacine）。此类药物除镇痛外可引起欣快，易成瘾。常用剂量连续使用二周即可成瘾，具有强烈的精神依赖、躯体依赖及耐药性。医用吗啡最高剂量每次 0.03g，每日 100mg。据文献资料，吗啡成瘾者每次用量可高达 0.5～1.0g。

【流行情况】

海洛因成瘾问题自 80 年代后期以来，日益受到国际重视，其原因之一，是与 AIDS 病有关，发现海洛因成瘾者为 AIDS 病的高发人群。根据美国 1988 年调查资料，美国估计有海洛因成瘾者约 75 万人。在大城市中约 50% AIDS 患者是静脉海洛因使用者，城市的海洛因成瘾者中，25%～75% 为 HIV 阳性（Battjes 和 Pickens）。我国海洛因成瘾，80 年代后期又死灰复燃，由西南边境向中央地区蔓延，吸毒人数由 1991 年的 14 万人至 1994 年上升为 38 万人左右。同样发现海洛因成瘾者亦为 HIV 携带者的高发阶层。云南省测出 723 例艾滋病病毒阳性者中 90% 以上是静脉吸毒者。海洛因成瘾者以青壮年、未婚、待业、个体户较多，文化程度偏低。上瘾时间短者仅 2～3 天，长者 1 个月或更长一些。初次吸毒者多系朋友怂恿、出于好奇。

【临床表现】

多数依赖者在第一次吸食海洛因后感头晕、恶心甚至呕吐，继续吸 3～6 次后体验到快感，成瘾时间与病人吸毒频率、量和方式有关。一旦发生依赖，病人生活中所渴求的只有一件事：千方百计搞到毒品。中断海洛因 2～10 小时即出现戒断症状。

精神症状表现为情绪低落、消沉、易激惹；服用瘾药后情绪高、活跃。性格变化极为严重：自私、说谎、诡辩、不关心他人，对社会失去责任感；记忆力下降，注意力难以集中，创造能力和主动性减低；失眠、睡眠质量差、昼夜节律颠倒。智能障碍不明显。

躯体症状，一般营养状况差、食欲丧失、多汗、便秘、体重下降、皮肤干燥、性欲减退。男性病人出现阳痿，性欲丧失，女性月经紊乱、闭经。血管运动方面：可见脸红、头晕、冷汗、体温升高或降低、心悸、心动过速。此外，有白血球升高，血糖降低。

神经系统检查可见震颤、动作和步态不稳、言语困难、Romberg 氏征阳性、缩瞳、腱反射亢进。也可发现吸吮反射、掌颏反射、霍夫曼氏征阳性及感觉过敏。部分病人脑电图轻度异常，β 活动增加。

【戒断综合征】

鸦片类戒药症状十分痛苦：断药后 6～8 小时即出现焦虑不安、打哈欠、流涕、寒战和身体不同部位疼痛、失眠，病人完全不能入睡，安眠药无效，病人痛苦呻吟，哀求给药，不给则进行威胁，说谎。病人在撤药后均出现程度不等的短暂意识障碍，表现为嗜睡，重者出现短暂谵妄状态，一般在停药 36～72 小时戒断症状达顶峰，此后戒断症状便逐渐减轻。在意识不清晰时常伴有精神运动性不安、躁动，有时可伴有鲜明生动的幻觉。

植物神经症状明显：恶心呕吐，全身痛觉过敏、瞳孔扩大、发热出汗。肌肉抽搐常见。以上症状一般在戒药72小时后减轻，但精神症状、焦虑不安、失眠等症状持续数周或更久。

在躯体戒断症状明显减轻后，心理依赖症状，"想瘾药"，仍十分明显。此时医院工作人员仍要十分警惕，勿让病人有机可乘。此时适当的对症治疗减轻焦虑不安，支持性心理治疗和工娱疗十分重要，并应取得家庭和单位的配合。急性戒药治疗后过早出院复吸率很高。国内资料，戒药住院一个月痊愈出院者复吸率74.4%。戒药一周即出院者，复吸率50.9%～97.7%。国外资料，海洛因依赖急性戒毒后，出院后的重吸率高达90%。国内外临床及实验室实验研究资料均提示，在急性戒断去毒治疗后，对鸦片依赖者要进行一阶段住院康复，必须与外界完全隔离，以避免同伙者提供瘾药的机会。一般至少三个月至六个月。此阶段社会压力，特别是家庭的支持，杜绝一切可能得到瘾药的机会，结合康复职业劳动训练和教育十分重要。

三、巴比妥类及其他镇静安眠药成瘾

随着安眠药、镇静剂在临床上的广泛应用，成瘾者不少见，其中以速可眠、安眠酮成瘾者多见。巴比妥类药物可解除紧张，易产生精神依赖。由于耐药性的出现，剂量日趋加大，反复长期使用后可产生躯体依赖。文献资料，速可眠日量在0.4g以下，不易导致躯体依赖，日量0.6g，服用八个月，可引起躯体依赖和戒断症状，一般为治疗量的5～10倍。

【临床表现】

长期大量服用安眠药的病人，均可出现程度不等的慢性中毒症状，以及理解力明显下降，思考问题困难，工作学习能力下降。药物成瘾后均出现人格改变：不择手段偷药骗药，置家人生活于不顾，否认成瘾，当面撒谎，直至戒断症状出现，无法忍受时才向家人和医生苦苦哀求给药。病人丧失进取心，对家庭和社会丧失责任感。

【躯体症状】

可见消瘦、无力、食欲下降、胃肠功能不良；面色青灰，易出汗、皮肤划痕反应阳性，性功能明显低下或消失。常伴有药物中毒性肝炎。神经系统体征：可见舌手震颤，腱反射亢进，踝阵挛以及锥体束征、掌颏反射及噘嘴反射阳性等。

【戒断综合征】

一般于停药1～3天后出现。成瘾剂量愈大，药物镇静作用愈强，戒断症状愈重。轻者出现全身难受，不适、心慌、眩晕类似神经官能症症状。重者出现全身肌肉抽搐，癫痫大发作，发作后全部遗忘。部分病人可出现幻觉，类似精神分裂症症状。幻觉以幻视为主，形象生动，如看见昆虫、灰色的楼房、穿绿衣的人群在跳舞等。服镇静安眠药剂量较大的病人，停药时可出现兴奋、冲动、言语零乱、多疑等类似重性精神病的症状。一般于停药后5～8天出现，历时3～7天或两周。事后大多遗忘。

四、抗焦虑药成瘾

最早易成瘾的抗焦虑药物是眠尔通。近10～20年来随着苯并二氮䓬衍生物在临床上的广泛应用，由于使用不当，剂量过大，持续时间过长等原因，相继出现利眠宁、安定、羟基安定、阿普唑仑等成瘾病例，其中以眠尔通的耐药性和成瘾剂量最大，在不少国家已列为禁用的易成瘾药物。作者曾观察2例眠尔通成瘾的病人，每日服用20～40片之多。亦有报导一般治疗量即出现成瘾者，可能与病人的素质有关。

【临床表现】

抗焦虑药长期、大量服用可出现消瘦、无力、面色苍白、皮肤无光泽和性功能低下，一般智能障碍不明显。神经系统症状有：肌张力低下，腱反射低或不能引出，步态不稳。成瘾后均有一定程度人格变化，轻者性情易激惹、意志薄弱，重者说谎、隐瞒病情，不择手段至急诊室、药房骗药偷药。

【戒断综合征】

成瘾病人往往白天少服一次，即感难受不适。明显的精神症状往往于停药后1～3天后出现：一过性幻觉、兴奋、欣快、彻夜不眠。临床表现与巴比妥类安眠药戒断症状相似。可见癫痫大发作。苯并二氮杂䓬衍生物不宜长期服用，有报告只服一般剂量而成瘾者，其戒断症状可十分严重：出现幻觉、兴奋。作者曾观察二例服用治疗剂量阿普唑仑而成瘾的病例，停药后出现类似精神分裂症的症状。

五、其他易成瘾药物

有苯丙胺、印度大麻和可卡因等。

苯丙胺为中枢神经兴奋剂，可减少嗜睡及疲劳感，小量口服5～10mg，可解除疲劳，提高精神及兴奋性。一般作用时间维持4小时。继之出现疲劳

嗜睡。每日小量服用，很快产生耐药性。戒断综合征中以抑郁最常见，症状在停药48～72小时达最高峰，以后逐渐减轻。严重者精神症状持续数周之久。三环类抗抑郁药物治疗有效。

长期、大量服用苯丙胺，可出现苯丙胺性精神病。临床症状与精神分裂症偏执型十分相似：在意识清晰情况下出现被害妄想，援引观念，但持续时间短，停药数天，最多数周即可消失。抗精神病药物如酚噻嗪及丁酰苯类治疗有效。

印度大麻是一种仅次于鸦片的古老致瘾剂，在近东及中亚细亚流行较普遍，服用方法有口服、吸入和咀嚼。近十多年来北美大麻（marihuana）在美国和西欧也广为流行。大麻有中等强度的精神依赖，耐药性小。吸入7mg即可引起欣快，14～20mg出现明显精神症状。

吸大麻后，自身感到特别愉快，精力充沛，欣喜若狂，充满自信。可出现错觉和感知综合障碍，兴奋和恐慌，继之出现抑郁、不安、共济失调，以睡眠告终。

可卡因（cocaine）是从南美灌木古柯叶中提出的生物碱，有局部麻醉作用，是一种中枢兴奋剂和欣快剂。当地居民嚼含这些树叶以解除疲劳，提高情绪。常用方法有皮下注射及吸入两种。临床表现与苯丙胺十分相似；有强烈的精神依赖。

六、药物依赖的诊断标准

【药物依赖的诊断标准】

（一）有长期或反复使用精神活性物质的历史。

（二）对精神活性物质有强烈的渴求及耐受性，因此至少有下述情况之二项：

1. 不能摆脱使用这种物质的欲望。
2. 对觅取这种物质的意志明显增强。
3. 为使用这种物质而经常放弃其他活动或爱好。
4. 明知这种物质有害，但仍继续使用，或为自己诡辩，或想不用或少用，但做不到或反复失效。
5. 使用时体验到快感。
6. 对这种物质耐受性增大。
7. 停用后出现戒断综合征。

【戒断综合征的诊断标准】

（一）有精神活性物质依赖史。

（二）在停用或少用有依赖的精神物质后，至少出现下列精神症状之三项：

1. 情绪改变：如焦虑、抑郁、烦躁、易激惹等。
2. 意识障碍。
3. 失眠。
4. 疲乏、倦睡。
5. 运动性兴奋或抑制。
6. 注意力不集中。
7. 记忆减退。
8. 判断力减退。
9. 幻觉或错觉。
10. 妄想。
11. 人格改变。

（三）伴有以下躯体症状或体征至少二项：

1. 恶心呕吐。
2. 肌肉或身上各处疼痛。
3. 瞳孔改变。
4. 流鼻涕或淌眼泪或打哈欠。
5. 腹痛、腹泻。
6. 躁热感或体温升高。
7. 严重不适。
8. 抽搐。

（四）症状的性质与严重程度随着精神活性物质的种类与剂量而定，再次足量使用，可使戒断综合征迅速消失。

七、治疗和预防

一旦病人对药物成瘾，病人渴求瘾药的意向非常强烈，一般很难自动戒药。因此应在住院条件下进行治疗。即使在自觉住院条件下，病人往往不惜用说谎，偷窃等手段骗取药物。故对入院病人必需详细检查其衣服、用品、书籍，并杜绝一切获取瘾药的可乘之机，如家属探视等，这是保证治疗见效的关键。早期治疗，效果明显。

【戒毒治疗】

又称去毒治疗（detoxificatin）。

1. 缓慢撤完瘾药　一般成人，瘾药可在一周内撤完；体弱、成瘾久、药量大和老年者为避免断药过程中出现心血管意外，虚脱，可缓慢减药，一般可在10天至两周内减完。

2. 以各种躯体支持疗法改善病人营养、减轻戒药时的痛苦，以及急慢性中毒症状　可用大量维生素B族、维生素C、烟酸等。北医大精神科从六十年代起为病人进行促大脑代谢疗法：能量合剂、大量维生素C、烟酸、谷氨酸钠等放入5%～10%葡萄糖溶液200～500ml静脉点滴，每日一次，20次为一疗程，对摆脱戒断症状、减轻各种植物神经反应，有较好疗效。病人愿意接受。

3. 戒瘾过程中精神、情绪反应的处理　病人

常有失眠、焦虑等情绪反应。此时直接采用不成瘾镇静剂，如安他乐，小量奋乃静、氯丙嗪或泰尔登等。焦虑反应明显时，可适当用抗焦虑药物，如舒乐安定、安定等。硝基安定兼有抗癫痫作用，可以预防减药过程中出现癫痫大发作。癫痫大发作亦可在瘾药撤完后1～2周内出现。出现情绪低落时可给小量抗抑郁药，如多虑平或百忧解。

4. 社会心理康复　支持性心理治疗十分重要，特别是慢性成瘾、病期长，病人大多意志薄弱，对治疗缺乏信心，必须经常鼓励和支持病人坚持治疗，鼓励病人参加各项文体活动，转移其对瘾药的注意力。家庭社会支持，对病人出院后的巩固疗效十分关键。在康复阶段必需取得家庭和工作单位的支持和监督，切断瘾药的来源和与瘾药提供者的交往，否则即使在住院条件下戒瘾药成功，出院后疗效不易巩固，有重染旧习的可能。出院后应持续两年门诊观察。

【海洛因成瘾的戒毒治疗】

海洛因成瘾的急性戒断症状十分痛苦，甚至难以耐受而放弃戒药。急性去毒治疗一般两周，此时躯体依赖症状消失，但对瘾药的渴求、心理依赖仍十分明显，迁延达数周、数月之久。如不采取措施，复吸率可高达80%。

急性戒断症状，除躯体症状，如呕吐、腹泻、全身疼痛外，精神兴奋、躁动、并伴有意识障碍；一般在停药后36～72小时为高峰。瘾药宜在3～4天内停服，此时必需及时控制兴奋冲动，注意保护成瘾者的安全，勿自伤伤人。一般用抗精神病药：氯丙嗪合并非那根各25～50mg肌注，每日3～4次；或肌注氟哌啶醇5～10mg，每日3～4次。待兴奋程度减轻后，逐渐改为口服。并根据病人焦虑、抑郁等常见症状，可给予抗焦虑药物：舒乐安定、佳乐定或抗抑郁药物多虑平、百忧解、阿米替林等。去毒治疗一般为期两周。此时躯体依赖症状消失、但心理依赖仍十分明显，在住院或与周围环境隔离的情况下，切断瘾药来源，继续药物治疗与心理治疗、工娱疗相结合的方法，以巩固治疗效果，为期不得少于三个月，以减少复吸的可能。

替代递减疗法：为减轻戒毒治疗中严重的精神和躯体反应，以利于成瘾者对治疗的配合和坚持。国外自80年代以来较广泛应用可乐宁（clonidaine）和美散酮（methadone）治疗。可乐宁为α-2肾上腺素能受体激动剂，为临床较常用的降血压剂，经动物试验和临床观察表明此药有减轻解除阿片类成瘾的撤药症状。可乐宁本身不具有成瘾性。治疗中服较大剂量时应加强管理，观察血压和脉搏变化及避免直立性虚脱。国内试用：治疗第1～3天剂量最大，平均日量高达0.82～1.05mg，第4天后递减，至第12天减完。

美散酮为鸦片受体激动剂，长期使用亦可成瘾，但可明显减轻鸦片成瘾的戒断反应，成瘾者愿意接受和耐受。国内临床试用：首日治疗通常在30～50mg之间，多维持3天后递减，疗程2～3周。其优点是戒毒期间，意识清楚，情绪较稳定，管理和护理病人均较容易，但不能解决戒毒治疗后的心理依赖问题。

为减少出院后的复吸问题，国外用美散酮维持治疗，以减少出院的复吸，减少鸦片走私和犯罪活动。

最近几年来国外提出的替代美散酮的疗法有丁丙诺啡（buprenorphine）和诺屈酮（naltrexone）。前者为鸦片协同剂和拮抗剂的混合，长效制剂，后者为长效鸦片拮抗剂。均在临床试验观察中。

【预防】

预防药瘾的发生，需要采取综合性措施，实行多部门（卫生、公安、司法、商业等）的协作，控制易成瘾药物的生产、销售、走私。要在医务人员中普及有关知识，提高对安眠药、抗焦虑药、吗啡类成瘾的警惕和早期识别，以减少成瘾的产生。在已形成瘾药流行的地区，则需要在群众中广泛宣传药物成瘾的危害性，以动员社会力量，协助有关部门，实施各项措施。我国50年代初期成功地铲除鸦片在我国的流行，就是很好的实例。

（沈渔邨）

参考文献

1. 沈渔邨、等. 精神病学. 第三版. 北京：人民卫生出版社，1994.
2. Thomas R Kosten. Current Pharmacotherapeutics for Opiod Dependence. Psychopharmacology Bulletin. 1990, 28 (1) :69～73
3. Susan M Stine and Thomas R Kosten. Use of Drug Combination in Treatment of Opiod Withdrawal. Journal of Clinical Psychopharmacology , 1992, 12(3):203～2～8

第三节　酒精所致精神障碍

一、概述

长期以来西方国家酒生产与消费日增，与酒有

关的健康和社会问题，已成为一种社会公害。发展中国家，随着工业化、城市化的发展，亦出现这个问题。我国在80年代初期酒瘾问题在低水平。1982年全国12个地区协作调查研究，15岁人群中酒依赖患病率城市为0.21‰，调查对象为汉族。80年代后期的资料，酒依赖患病率已明显上升，1988年全国10个协作单位对10个城市四种职业，15～65岁人群的调查，平均患病率为37.27‰。

过量饮酒除对躯体的危害外，社会问题方面的影响严重；如酒后驾车引起车祸、外伤、酗酒引起家庭争吵、破裂、暴力行为、旷工和劳动能力下降。如澳大利亚，因饮酒造成的健康问题，在综合性医院占就诊人数10～40%，精神病院中病人有25%与酗酒有关。肝硬化死亡率中，40%由酒精中毒引起。50%恶性车祸，20%溺死，10%严重烧伤，主要由醉酒引起。

二、酒精对健康和机体各系统的影响

酒精又称乙醇，经胃肠道吸收进入循环系统，主要在肝内代谢。先由乙醇脱氢酶ADH氧化成乙醛，再由乙醛脱氢酶ALDH氧化为乙酸，不同人种存在不同的ADH，ALDH同工酶，使氧化乙醇和乙醛的速度亦不同。ADH同工酶β_1主要存在于欧美人，ADH同工酶β_2主要存在于亚洲人，β_2同工酶比β_1同工酶对乙醇的代谢率更快，造成乙醛浓度不同。ALDH有四种同功酶，其中有一种遗传变异型，其酶活性显著减低。约50%亚洲人群（中国人、日本人、越南人）属于这一遗传变异型，从而使该型者血乙醛水平高20倍，高乙醛血浓度可引起各种不适，面红、心悸、头晕、恶心，从而阻止这类人群发展为重度饮酒，酒中毒成瘾患者在亚洲人群中患病率较欧美人为低，可能与酒精代谢的生化代谢特点有关。

慢性重度饮酒可损害机体各个器官。酒精损害肝脏可引起脂肪肝、酒因性肝炎、纤维变性以及肝硬变，在西方国家20%～25%肝硬化是酒精引起。酒可引起胃炎、胃及十二指肠溃疡、胃出血。

过量饮酒可引起多种维生素缺乏，包括维生素B_1、维生素B_6、维生素A、叶酸、维生素D和维生素E。慢性饮酒者尽管进食很好，但仍有体重降低。

酒精可使血管壁发生改变，血管失去弹性，管腔变窄，加速动脉粥样硬化和高血压，诱发心肌梗死和脑出血，还可以引起酒精性心肌病。

慢性饮酒可降低免疫功能。此外，还可损害内分泌和生殖功能，在男性可抑制睾丸酮水平，女性可引起月经周期紊乱。母亲在受孕期酗酒，对胎儿的危害最大，影响胎儿发育和造成畸型、早产或精神发展迟滞。最严重的是胎儿酒精综合征。

神经系统病理改变是酒中毒最严重的表现：周围神经炎常见，与酒引起的多种维生素缺乏有关；酒可引起各种脑功能和器质性障碍，如酒依赖（alchohol dependece）、戒断症状（withdrawal symptom）、震颤性谵妄（delirium tremers）、酒精性幻觉症（alcoholic hallucination），柯萨柯夫精神病（Korsakoff psychosis）。在急性酒精中毒时，大脑皮层内抑制过程减弱，皮层下兴奋，一般可逆。慢性酒精中毒时，神经系统出现病理变化，呈炎性或变性损害，病程较长时，可见脑萎缩、脑体积及重量减少。这些变化在柯萨可夫精神病中更明显。这些病变除乙醇本身毒性外，与维生素B族缺乏有关。

三、酒依赖（酒瘾）

酒精依赖是由于长期、反复饮酒引起的一种特殊心理状态，表现为对酒的渴求和经常需要饮酒的强迫性体验。可连续或周期性出现，停止饮酒习惯后常感到心中难受、坐立不安、或出现肢体震颤、恶心、呕吐、出汗等戒断症状，恢复饮酒这类症状迅速消失。

影响酒依赖发生的因素：国内的调查资料表明为：性别、职业、民族、年龄及文化水平。1989年全国10个城市1674例酒依赖患者中，男性1671例，女性仅3例；四种不同职业中，以重体力劳动者患病率最高，轻工业工人次之，科技人员最低。每种职业人群中，均可见文化程度低的人群中酒依赖的患病率较高于大学文化水平人群。不同种族中，以朝鲜族最高83.45‰，汉族最低30.74‰。各年龄组中，以40～50岁年龄组患病率最高。不同种族中酒依赖的患病率有很大差别，是否与降解酒精的酶ADH和ALDH同工酶亚型不同的生化遗传特点有关，有待进一步研究确定。

国外有关酒依赖、酒精中毒高危人群的研究指出遗传因素中起有较重要的作用。其依据为：①酒瘾患者子女患酒精中毒的风险为对照一般人群的3～4倍；②酒瘾患者的单卵孪生子女患酒精中毒的风险比双卵孪生者高出两倍；③寄养子研究，酒瘾患者子女，即使从小寄养，由非酒瘾父母抚养成长，其患酒精中毒的风险仍高出3～4倍。M. Schckit调查（1978～1988）18～25岁酒瘾的儿子，

调查时虽饮酒但非酒瘾者，与社会人口学资料相匹配但家族史阴性者作对照，两组共454名男青年，随访8～12年的调查资料，实验组34%人发展为酒瘾患者，而对照组为13%。

但亦有资料表明，酒精中毒明显受到环境因素的影响。寄养子调查（Goodwin，1973）说明饮酒行为，包括重度饮酒，明显受环境因素的影响。遗传方式尚不清楚。有作者认为，环境因素是引起酒精中毒人群患病率有男女差别的原因。

酒精依赖综合征临床特点：①饮酒的强迫感，一经开始饮酒，自己就无能停饮。②固定的饮酒模式，正常饮酒可因时因地而异，而成瘾者于一定间隔后必需饮酒，以避免戒断症状的出现。③饮酒的重要性高于其它活动，如事业、健康和家庭等。④成瘾者对酒精的耐受量增加，故对正常饮酒者有影响的酒精血浓度，成瘾者可不受影响，病人误认为"自己行"。⑤戒断症状反复出现。戒断症状出现于酗酒多年，一周数次大量饮酒者。每当血酒浓度下降，戒断症状即出现。其特征性的症状是一般于早上醒来时，夜间血药浓度下降后出现。最常见的早期症状是急性震颤，涉及手、腿和躯干摇晃，以致不能举杯，扣衣扣；情绪激动、易惊；常有恶心，作呕和出汗。一经饮酒症状立即消失，否则持续数天。可进一步出现短暂错觉和幻觉：事物变形，影子浮动，片段音乐或叫喊声。严重者可出现癫痫发作或震颤谵妄：即在肢体震颤的同时，出现生动的幻视、幻听。⑥晨饮：成瘾者一经饮酒即可消除戒断症状。很多成瘾者一早醒来即饮酒。晨饮对诊断酒依赖有重要意义。⑦严重的酒瘾者，在戒断状态消失后不久，数天内恢复酗酒。

酒精依赖症候群一经出现，应及时治疗，不然依赖更加加重，并可出现其他慢性酒精中毒综合征。

四、酒精中毒性精神障碍

（一）急性中毒性精神障碍

1.普通醉酒状态　为一次较大量饮酒引起。表现为精神兴奋状态、言语增多并有夸大色彩，情绪具有高度激动和不稳定性，对平时不满意的事，失去控制能力，易激惹，好发泄，言行不顾后果，同时有步态不稳、手、唇震颤、口齿不清，即所谓酩酊状态。此外，有心率增快、皮肤血管扩张，面部充血。有时呕吐、眩晕、瞳孔反应暂时迟缓。另一类醉酒者则嗜睡、酣睡、少语。一般可自然恢复，无后遗症。

2.病理性醉酒（pathological drunkenness）　是相对小量酒精引起的急性精神病性发作。主要是由于个体的敏感性，而不是由于过量饮酒，此时无明显神经系统中毒症状，无步态不稳，口齿不清。发作呈暴发性攻击性行为，病人意识不清，有时可出现片断的幻觉和妄想，多为恐怖内容，常发生攻击性行为。一般持续几分钟到几小时，以酣睡告终。有完全或部分遗忘。患有癫痫、脑动脉硬化或既往有较重颅脑外伤者，容易发生病理性醉酒。病人常有脑电图异常。

（二）慢性酒精中毒

1.震颤谵妄（delirium tremers）　是一种在慢性中毒基础上出现的急性发作性精神障碍。一般多在大量饮酒后发生。但也可在突然停止饮酒数日内发生。一些减弱机体抵抗力的因素：如外伤、感染、精神激动等可促使本病的发生。发作前数日有时可有先兆，如心情不快、恐怖感、失眠多梦等。发病时，精神症状突然发生变化：意识不清，出现时间、地点定向障碍，谵妄，出现生动而鲜明的幻视，多为恐怖性内容，行为受幻觉支配，兴奋、激动、恐怖、失眠。一般于夜间加重。粗大震颤可出现于躯干、手、舌及全身。病人字迹不清，步态不稳、共济失调。常见植物神经症状：出汗、发烧、心动过速、血压上升和瞳孔扩大。血象有白细胞增多，血沉加速，肝功能可累及。可见电解质紊乱、脱水。发作持续一般3～8天，以熟睡告终。醒后症状消失，对谵妄体验大部分遗忘。

及时处理躯体症状及控制精神症状，对躯体状况衰弱者尤应注意，以免发生意外，十分重要。

2.酒中毒性幻觉症（alcoholic hallucinosis）以在意识清醒状态下出现幻听为临床特点。语声嘲笑、威胁病人，骂病人是酒鬼等，影响病人的情绪和行为，使病人焦虑、不安。此症缓慢发展，可持续数周、数月甚至数年，停止饮酒可逐渐减轻而恢复。

3.酒精中毒性嫉妒（alcohol delusion of jealousy）　可能是在性功能障碍（阳萎或射精延缓）基础上，怀疑配偶对己不忠而产生。病人为证实自己的想法而寻找"证据"。如病情不严重，长期停止饮酒后，此症状可消失。否则日趋严重，可出现器质性痴呆状态。

4.柯萨柯夫精神病　系由 Kopcakoв 首先报道。大多数病人是震颤谵妄的后遗症。也可是酒精中毒性幻觉症的后遗症。临床以严重的记忆障碍为特征。病人有严重的近事记忆障碍：病人即刻能回忆刚发生的事件，但数分钟或数小时后即遗忘。对新事物的学习能力严重受损害。病人往往以错构、

虚构来填补记忆里的空白。常有时间定向障碍。其他认知功能相对保持较好。病人在一般交谈中机警，此点是与酒精中毒性痴呆不同之处。国际分类第10版归为遗忘综合征。

五、诊断和鉴别诊断

主要根据既往有嗜酒史，有戒断综合征或酒精中毒各类精神障碍的临床特点和体征进行诊断。①普通醉酒和病理性醉酒应与躁狂症或其他中毒（阿的平、异烟肼、激素等）所致兴奋状态相鉴别。②震颤谵忘应与各种躯体疾病引起的谵妄状态相区别。③酒精中毒性幻觉症和妄想症临床上应与精神分裂症、更年期妄想症相区别。④酒精中毒引起的记忆障碍和痴呆，应与其他原因，如一氧化碳、重金属中毒、中枢神经感染等脑器质性痴呆相鉴别。

六、治疗和预防

戒断症候群的处理应十分小心。较轻者可在家庭看护，较重者需住院治疗，以控制酒摄入量以及及时处理在戒酒过程中可能出现的各种戒断症状。

药物治疗：酒依赖中毒病人由于长期饮酒，营养不良，维生素B族缺乏常见，应注意改善一般状况，给予大量维生素B族、叶酸。在戒断状态下可出现呕吐、电解质紊乱等严重情况，且合并肝功能损害及心脏疾病者常见，因此，应十分重视病人的躯体问题，及时给予治疗。

戒断症状一般在第一周较严重。为减轻病人的戒断症状，可在短期内用苯并氮草抗焦虑药物，如利眠宁40～80mg/d，或舒乐安定3～6mg/d分3～4次吸服用。如遇抽搐，可给以安定20mg肌肉注射。对兴奋躁动明显者可给以小量氯丙嗪或奋乃静。促大脑代谢药物：ATP、辅酶A，细胞色素C于5%葡萄糖溶液250～500ml静滴，每日一次，可明显减轻戒断症状，改善一般状况。一般12天为一疗程。

为预防病人戒酒后又出现嗜酒，可服用抗慢性酒中毒制剂戒酒硫（disulfiram），商品名Antabuse。药物阻断酒精氧化代谢过程，使血内乙醛进一步氧化受阻，药物必需在末次饮酒后24小时服用。病人服药后如再饮酒，则出现脸红、头疼、心悸、脉速等躯体症状。必须在治疗前一天告诉病人服用此药后再饮酒的危险性。最初剂量0.25或0.5g每日口服一次，连用1～3周，逐渐减量，以每天0.125～0.5g维持。服用此药的禁忌症是：心脏冠状动脉疾病、心肌病、急性中毒状态、急性精神病。

心理治疗：支持性心理治疗和集体心理治疗，鼓励病人在日常生活中不过量饮酒。

行为治疗：在饮酒时，给病人以可怕的画片、影片，或同时皮下注射Apomorphine，可引起病人对酒的厌恶反应。

震颤谵妄的病人，应注意病人和周围人的安全，在恐怖性幻视的支配下，病人可出现冲动行为。如果终止饮酒而出现者，可放慢停止饮酒的速度以缓解症状。在用抗精神病药物控制病人谵妄状态时，（如果用氯丙嗪）要注意病人的躯体合并症的及时处理。

预防：进行卫生宣传，提高人群，对酒精中毒可造成躯体、心理和社会功能损害的认识。对问题饮酒者，制定控制酒消耗的计划；以预防酒依赖的出现。对高危人群，重工业体力劳动者加强预防宣传。控制饮酒量和减少高度白酒在市场出售。

（沈渔邨）

参考文献

1. 沈渔邨等．精神病学．第三版．北京：人民卫生出版社，1994
2. Thomas R. Kosten. Current Pharmacotherapeutics for Opiod Dependence. Psychopharmachology Bulletin, 1990, 28(1):69～73
3. Susan M. Stine and Thomas R. Kosten. Use of Drug Cnmbination in Treatment of Opiod Withdrawal. Journal of Clinical Psychopharmacology, 1992, 12(3):203～2～8

第四节 中毒所致精神障碍

外界各种有害物质进入机体内引起中毒，导致精神障碍，称为中毒所致精神障碍，或称**中毒性精神病**（toxic psychosis）。有害物质一次大量进入机体为急性中毒，导致急性精神障碍。有害物质连续多次进入机体为慢性中毒，导致慢性精神障碍。不同的物质中毒导致精神障碍的发病机理有所差异。在精神科临床常见以下几种中毒所致的精神障碍：

一、非依赖性药物所致精神障碍

又称药源性精神病。由于用药不当如剂量过大或患者对药物过敏，或患者一次大剂量吞服或误服，使药物毒性直接作用于中枢神经系统而发生精

神障碍。临床多见以下的药源性精神障碍：

（一）肾上腺皮质激素或/和促肾上腺皮质激素中毒所致精神障碍

见于该药治疗过程中。一般起病较急、病程较短。精神症状常发生在用药数日或两个月之内。早期患病者表现欣快、活动增多、烦躁不安、失眠。如未及时处理，症状进一步加重，或表现为**轻躁狂状态**，妄想或幻觉状态以及轻度意识障碍。长期用药者可伴有满月脸、毛发增多、皮肤紫纹和向心性肥胖。治疗原则：逐渐停药换用他种激素。可选用小剂量抗精神病药如奋乃静对症治疗。

（二）抗胆碱能药物中毒所致精神障碍

包括阿托品、颠茄、莨菪碱、东莨菪碱、山莨菪碱、安坦及洋金花等药物。中毒原因多为大量用药或误用。此类药物具有阻断乙酰胆碱能的作用，中毒时表现交感神经兴奋、副交感神经抑制症状。中枢作用以兴奋为主，重者发生昏迷。

中毒症状起病急，多在用药后 0.5～1 小时出现。患者表现口齿不清、无力、步态不稳、酩酊状态或嗜睡。继之出现意识障碍，多见具有大量鲜明幻视的谵妄状态。患者对此恐惧紧张。躯体症状为口干、口渴、颜面潮红、发热、脉速、血压升高、瞳孔散大、视物模糊。神经系统症状严重表现为抽搐发作、昏迷。治疗原则：急性中毒进行内科抢救。深昏迷时可用拮抗剂如毒扁豆碱溶入葡萄糖中静脉缓慢滴注。慎用抗精神病药物以防加重阿托品样作用。可适当给予安定类药物控制兴奋、躁动。

（三）异烟肼中毒所致精神障碍

采用大剂量异烟肼进行治疗或椎管内注射给药易引起异烟肼中毒。精神障碍的发生机理可能与该药“竞争抑制”引起 B 族维生素特别是 Vit B_6 和烟酸缺乏有关。该药能抑制单胺氧化酶活性造成儿茶酚胺代谢障碍而发生精神障碍。

临床表现：前躯症状为手指、足、脸部感觉异常、不安和易怒。急性中毒症状发病急，表现肌肉抽搐、言语不清、震颤、反射亢进。意识障碍为表现具丰富恐怖性幻觉的谵妄状态、继之昏迷；或表现为急性精神病症状如幻觉妄想状态、躁狂状态、抑郁及脑衰弱综合征。神经系统症状有多发性神经炎、肢体末端麻木、烧灼感、严重者有震颤、肌麻痹与肌萎缩和癫痫大发作。躯体症状为口干、便秘、阳萎、排尿困难、维生素缺乏性皮炎及舌炎。治疗原则为停服异烟肼，改用其他抗结核药，给予大量 B 族维生素和 Vit C。可用安定类及小剂量抗精神病药控制精神症状。

有关精神药物所致的精神障碍详见治疗一章。

二、一氧化碳中毒所致精神障碍

一氧化碳或煤气（含 8%～12% 一氧化碳）为一切含碳物质燃烧不完全时的有毒产物。它广泛存在于工业生产过程和人们生活之中，危害性很大，如抢救不及时，死亡率很高，即便抢救存活，其神经精神障碍的后遗症将导致残疾。其发病机理为一氧化碳经呼吸道进入人体血液后很快与血红蛋白结合生成碳氧血红蛋白，使血红蛋白失去运载氧的能力，造成低氧血症。另者高浓度一氧化碳与细胞色素氧化酶中的铁结合而抑制组织的呼吸过程，亦可致组织缺氧，累及脑组织发生脑水肿；脑循环形成血栓，点状出血、坏死和继发性脑软化。低氧血症致使脑缺氧发生急性神经精神障碍；脑血管受损形成血栓和出血并形成脑组织病理变化需要一定的时间，故患者在急性中毒经抢救苏醒后可有一段时间表现正常，待病理改变形成后再度出现神经精神障碍。此段间隔期可持续 2～3 个月。临床称之为“清醒期”或“假性痊愈期”。

临床表现：中毒的轻重取决于空气中一氧化碳的浓度和接触时间，以及血中碳氧血红蛋白的含量及中毒后昏迷时间的长短和深度。急性一氧化碳中毒开始先觉头痛、头昏、耳鸣、恶心和呕吐。如未及时脱离中毒环境则出现意识障碍，很快进入昏迷。患者或死亡或经抢救而清醒。经“清醒期”数周后患者可能突然发病，表现茫然、反应迟钝、定向障碍、动作行为古怪、或自语、渐则言语减少构音不清、大小便失禁、生活不能自理、呈**痴呆状态**。此时神经系统症状和体征突出，患者表现肌强直、震颤麻痹、舞蹈样动作、共济失调、癫痫发作及其他大脑局灶性病变所致症状如偏瘫，神经炎等。皮肤营养障碍明显，长期在含有一氧化碳环境中的工作人员，可能因连续小剂量吸入而形成慢性中毒，表现慢性脑病综合征如智能障碍、人格改变及精神神经方面的症状。

对于一氧化碳中毒的防治：关键在于宣传，加强防护措施，预防为主。急性中毒的抢救首先将患者搬离现场，进行下列措施：①持续加压给氧；②脱水疗法：静注高张葡萄糖、甘露醇以降低颅压；③解除脑血管痉挛；④改善脑血管细胞代谢；⑤必要时输血、换血；⑥对于昏迷不醒者可给予氯脂醒。⑦对症治疗如控制兴奋和痉挛发作。患者清醒后应减少活动，卧床，防止消耗氧过多。慢性中

毒者则应主要采取改善脑循环和脑代谢以及对症治疗的措施。

三、有机磷中毒所致精神障碍

有机磷化合物为杀虫剂，广泛用于农业生产和日常生活中，品种繁多，剧毒者如硫磷、内吸磷等；次毒者如敌敌畏；低毒者如敌百虫等。中毒方式有：因自杀或误服，一次大量经消化道进入的急性中毒；因工作中使用不当或防护不周形成连续小剂量经呼吸道和皮肤进入的慢性中毒。导致神经精神障碍的主要机制为：有机磷进入机体后迅速与胆碱脂酶结合形成磷酰化胆碱脂酶，抑制胆碱脂酶活性，造成大量乙酰胆碱在体内的蓄积而发生症状。

临床表现：急性中毒时可见明显的毒蕈碱样症状如恶心、呕吐、腹痛、腹泻、流涎、多汗、瞳孔缩小、支气管痉挛等；以及烟碱样症状如肌束震颤、肌肉痉挛、肌力减退和肌麻痹。循环系统症状突出如心率过速、血压升高、心力衰竭、休克等。急性中毒时的精神症状主要表现为谵妄状态、幻觉和明显的兴奋。如抢救不及时或不得力则进入昏迷。慢性中毒及急性中毒后迁延的精神症状可见脑衰弱综合征；癔病样发作如情感暴发、痉挛发作及躯体转换症状如失语、黑矇，一日数次发作；智能障碍如痴呆。

抢救和治疗原则：

1. 及时和彻底地清除毒物，可采用洗胃及输液措施。

2. 特效解毒剂治疗。①抗胆碱能神经药物-阿托品类药，需及时、足量，1～2mg 肌肉注射，每30分钟～2小时一次，达到轻度"阿托品化"后减量。②胆碱酯酶复能剂。首选药物为氯磷定，一般用量0.25～0.5g，共2～3次。③支持疗法并补充Vit C和B族维生素以及能量合剂。

（舒　良）

参考文献

1. 沈渔邨. 精神病学. 第三版. 北京：人民卫生出版社，1994年. 566～588

2. 侯沂、舒良. 现代精神病学诊疗手册. 北京：北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，1995. 126～130

第五节　精神分裂症

【概述】

精神分裂症（schizophrenia）是一种常见的病因未明的精神病。多起病于青壮年，常有特殊的思维、知觉、情感和行为等多方面的障碍和精神活动的不协调。一般无意识及智能障碍。病程多迁延。

本病的临床表现十分多样。19世纪中叶曾将本病的不同症状分别看成为独立的疾病，如法国Morel将无外界原因在青年发生的精神衰退称早发性痴呆，德国Kahibaum将伴有全身肌肉紧张的精神障碍，称之谓紧张症。1896年，德国克雷丕林（Kraepelin）在长期临床观察研究的基础上，提出上述不同的表现是一种疾病的不同表现。20世纪瑞士精神病学家E. Bluler提出本病的临床特点是精神分裂；是联想障碍（association），情感淡漠（apathy）、意志缺乏（abulia）和继之而来的内向性（autisim）。本病的病因和发病机制、治疗和预防，一直是精神病学研究的中心课题。

患病率：本病是精神病中患病率最高的一种。1982年国内十二个地区精神疾病流行学抽样调查，每个地区城乡各500户的调查资料，城市居民的时点患病率为6.06‰，农村为3.42‰，如包括已愈的病例，则总患病率（已痊愈＋现患）城市为7.11‰，农村为4.26‰。是当前我国各类精神病中患病率最高的一种。发达国家资料时点患病率在8‰左右。

患病率与家庭经济水平呈负相关。1982年调查资料，经济水平较高的家庭，患病率为4.75‰，经济水平差的家庭，患病率为10.16‰。美国对芝加哥城区（Faris和Dunham，1930～1933）以及对纽约附近社区的调查资料（Hollings head Redlich，1958）发现低社会阶层的患病率最高。英国Nottingham调查资料（1987）有类似资料发现。

我国资料，女性患病率高于男性，以35岁以上年龄组较明显。男、女为1∶1.6。国外多数资料未发现此现象。

发病率：国内70年代不同地区：上海、四川、大庆、天津和山东崂山的回顾性调查资料，以上海和四川的年发病率最高：为0.27‰和0.35‰；山东崂山最低，为0.09‰。北京海淀区1975～1982年的调查资料，平均年发病率为0.12‰。广东省揭阳县1978～1987年对5万人口的调查资料，平均年发病率为0.16‰。

英国Nottingham城市1983～1984年的平均年发病率为0.16‰，西德Mann hein的年发病率较高，为0.54‰。这些差别可能更多地反映了精神分裂症概念上的不同，以及调查方法上的差异。

【病因和发病机制】

（一）遗传因素

家系调查、孪生子和寄养子调查资料，证实遗传因素在本病的发病中起有一定的作用。

国内外有关精神分裂症家系调查，发现本病患者近亲中的患病率比一般居民高数倍。与患者血缘关系越近，精神分裂症的预期发病率越高。有关孪生子的研究报告，发现本病单卵孪生的发病率比双卵孪生一般高4～6倍。Kallmann（1946）纽约的孪生子调查：单卵孪生174对，双卵孪生685对，发病机率分别为86%和14%。Kringlen（1967）报告挪威中心出生登记所的数据，单卵孪生的发病率为25%～38%，双卵孪生为4%～10%。绝对数字较前者低，可能与病人病情较轻有关。

寄养子研究：为排除精神分裂症的发病主要是受家庭环境的影响，对本病患者的子女自幼寄养出去，进行寄养子研究。Heston（1966）调查精神分裂症母亲的47名子女，自幼寄养在父母精神均健康的家庭，与50名双亲健康的寄养子女作对照，成年后进行检查：实验组有5人患精神分裂症，22人有病态人格；对照组无精神分裂症病人，9人有病态人格，有显著差别。

以上资料说明，遗传因素在本病的发生中起有一定作用。至于遗传途径，目前尚处于假设阶段。不少作者倾向于多基因遗传：即疾病是由于几对致病基因和环境因素共同起作用而发病。近几年来由于分子遗传学的进展，使基因定位有了可能，有的作者（Sherrington 1988）提出病理基因位于第5对染色体，或位于性染色体假性常染色体区域（T.Crow）的假设。均有待重复和验证。

（二）环境中的社会心理因素和生物学因素

国内外均有资料表明，精神分裂症多发生在经济水平低或社会阶层低的人群中。如Hollingshead Redlish在New Haven社区调查，统计半年内的发病率，发现社会低阶层人群的发病率为高阶层人群的3倍。Gigg和Cooper（1987）在英国Nottingham的发病率调查，得出了同样结论。推测这可能与经济水平低、社会阶层低的人群，生活环境差、生活动荡、职业无保障等心理社会应激的负荷大有关。

环境中的生物学因素的研究资料：丹麦精神病学家Schulsinger自1962年以来对母亲患有严重精神分裂症的166名子女，进行了前瞻性调查，发现这一组高危人群长大以后是否患有精神分裂症，与出生时的并发症，如窒息、子痫等有关。追踪患精神分裂症者，67%在出生时有某种合并症，提示在遗传负荷相类似的情况下，是否患精神分裂症取决于环境因素。

1957年芬兰赫尔辛基有流感病毒A_2流行，Mednick等对1957年11月～1958年8月出生的青年（年龄26.5岁）进行调查，发现胎儿于第4～6个月暴露于A_2病毒流行者，成年时患精神分裂症者明显高于对照组。作者推测这与病毒感染影响了胎儿的神经发育的危险因素有关。

（三）发病机制的研究

神经生化机理的研究：60年代以来神经生化和精神药理的研究，发现单胺类神经递质在保持和调节正常精神活动中起有重要作用。抗精神病药物，如酚噻嗪类和丁酰苯类能有效控制精神分裂症的某些症状，其药理作用是与阻滞多巴胺受体功能有关等等，因此提出了多巴胺活动过度的生化病理假说，并得到某些实验室资料的支持。如用3H-Halo-peridol和3H-Spiperone与受体结合的方法，发现精神分裂症病人脑尾状核和壳核与上述同位素标记的神经阻滞剂的结合力明显高于对照组病人。最近有报导用PET的研究资料，除发现精神分裂症病人前额叶葡萄糖代谢明显下降外，纹状体D_2受体增加三倍之多（未服抗精神药物的病人），由于D_2受体主要集中在纹状体，在皮层非常少。但如何解释精神分裂症的思维、意志障碍是神经生化研究者十分关注的问题。

近年来根据神经生理、生化的研究资料，提出了新的假说，如皮层下DA功能亢进和谷氨酸功能不平衡假说，额叶-纹状体功能缺陷假说，均有待验证。

脑成相技术的研究：CT和MRI的研究资料发现约30%～40%精神分裂症病人有脑室扩大或其他脑结构异常。这些异常也可见于初次发病的早期病人或精神分裂症高发家庭子女发病前的青少年。推测可能是病人早年罹患中枢神经系统疾病的反应，或是脑发育的异常。

从现有的资料可以看出；精神分裂症是一种有遗传素质为基础的疾病，在环境中的生物、心理和社会因素的影响下发病，即素质-应激模式（diathesis-stress model）。遗传的传递方式、环境因素及其与神经生化、脑结构异常和临床特点的关系有待进一步阐明。

【临床表现】

（一）精神症状

本病的临床症状十分复杂多样，不同类型、不同阶段的临床表现可有很大差别，但它均具有特征

的思维、情感、行为不协调和脱离现实环境的特点。现分别介绍如下有关精神症状术语参见本书第二篇症状学。

1. 联想障碍 联想过程缺乏联贯性和逻辑性，是本病具有特征的症状。其特点是病人在意识清楚情况下，言谈或书写虽然语句文法正确，但语句之间，或上下文之间缺乏内在意义上的联系，因而缺乏中心内容，称思维松弛。严重时，言语支离破碎，个别语句之间缺乏联系，即破裂性思维。

有时病人可在无外界原因的影响下，思维突然中断，即思维中断；或涌现大量思维并伴有明显不自主感，称思维涌现（强制性思维）。有的病人用一些很普通的词或动作，表示某些特殊的、除病人自己以外别人无法理解的意义，称病理性象征性思维。如病人把自己的头，投向迎面驰来的汽车的轮胎，表示“投胎”的意思；有时将两个或几个完全无关的词拼凑起来，赋予特殊意义，称语词新作。这些都是本病思维联想过程带有特征性的症状。

2. 情感淡漠、情感不协调 情感淡漠最早涉及的是较细腻的情感，如对同志、朋友不关心，对亲人欠体贴等。病情加重后，病人可对周围事物的情感反应变得迟钝，对生活和学习的兴趣减少，甚至对使人莫大痛苦的事情，也表现惊人的平淡。

在情感淡漠的同时，可出现情感反应与环境不协调，与思维内容不配合；病人可为琐事而勃然大怒，或含笑叙述自己的不幸遭遇，后者称情感倒错。

3. 意志活动减退或缺乏 病人的活动减少，行为变得被动、退缩。病人对生活、学习及劳动的要求减低，无故旷课。严重时涉及生活的基本要求，如病人不注意清洁卫生，长期不理发，不洗澡，终日无所事事，呆坐或卧床。

部分病人行为离奇，吃一些不能吃的东西（肥皂、污水、昆虫），伤害自己的身体等等，称意向倒错。

4. 其他常见症状 不见于所有类型，但在一定类型，一定阶段，可以是突出的症状。属于此类者有幻觉、妄想和紧张症症候群。幻觉和妄想较常见，其特点是内容荒谬和脱离现实，且多不愿意暴露而加以隐蔽。

幻听较常见，主要是言语性幻听，内容往往使人不愉快：威胁或命令病人做这做那（命令性幻听），评论病人的言行（评论性幻听），说出病人的想法（思维鸣响）或自己的思维被广播。病人的行为受幻听的影响，如与幻听对话，作倾听状，或沉醉于幻听中；自笑、自语。幻视较少见。有时可有幻味、幻触和幻嗅。

人格解体（depersonization）在本病亦不少见。病人诉述丧失了完整“我”的感觉，“我”分裂成为二个或三个，只有部分精神活动或肉体受自己支配等等。

妄想亦较常见。以关系妄想、被害妄想和影响妄想最常见，其特点是内容荒谬，泛化，明显脱离现实，如病人认为邻居和同事的举止、行为和自己有关，所到之处，不论街上、公共汽车、商店里的人的说话都在谈论他，甚至报纸新闻、广播内容也会含沙射影地说他。有的病人则坚信有外力在控制、干扰和支配他的思想和行为（被控制感）。甚至坚信有某些特殊仪器、电波、电子计算机在操纵或控制他（影响妄想）。有时则坚信自己的内心体验，所想的事已尽人皆知（被洞悉感），被控制感，影响妄想和被洞悉感是精神分裂症的特征性症状。

原发性妄想（primary delusion）也是本病的特征性症状。这种妄想发生突然，完全不能用病人当时的处境或心理背景来解释。例如一病人从外地回来，一下火车突然感到环境变了，周围的态度变了、行人以特殊的眼光看他，地球要发生突然的变化等等。

紧张症症候群，参见常见类型。

5. 自知力 一般均受损害。绝大多数病人对自己的病态体验，坚信不移。由于缺乏自知力，病人往往不愿意接受治疗。

精神分裂症病人大多数没有意识障碍。妄想、幻觉、联想障碍等是在意识清晰的情况下出现。如果病人合作，一般都查不出智能活动障碍。

(二) 常见临床类型

根据临床症状群的不同，可划分不同类型，临床类型与起病和病程经过、治疗反应和预后有一定关系。常见类型如下：

1. 单纯型（simple type） 较少见，本型青少年时期发病，起病缓慢，持续进行，病情自动缓解者少，临床特点为日益加重的孤僻、被动、生活懒散和情感淡漠。幻觉妄想不明显。此型病人在发病早期阶段，常不被注意，或被误认为思想不开朗或性格问题，往往经数年病情发展较严重时才被发现。治疗效果较差。

2. 青春型（hebephrenia） 此型多发病于青春期，起病较急，病情发展较快。临床主要表现是：思维内容离奇、思维破裂；情感喜怒无常，表情做作；行为幼稚、愚蠢，常有本能（性欲、食欲）意

向亢进。幻觉妄想片断、零乱。此型病程发展较快，但如及时治疗，效果较好。

3. 紧张型（catatonia） 此型在近20、30年来大为减少，此型青、壮年发病。起病快。临床症状以紧张性木僵状态多见。病人言语和运动受抑制：从少语少动（亚木僵状态）到固定于某个姿势，不语不动，不饮不食（木僵状态），肌肉紧张。有时可出现短暂的兴奋，行为冲动，无目的砸东西。此型可有自动缓解，治疗效果较好。

4. 偏执型（paranoid type） 又称妄想型，社区资料和住院病人资料占精神分裂症一半以上。多在青壮年或中年起病，起病缓慢，病初表现为敏感多疑，逐渐发展为妄想并有泛化趋势，妄想内容日益脱离现实，可伴有幻觉和感知综合障碍。行为常受妄想或幻觉支配，表现疑惧，甚至出现自伤、伤人行为。精神衰退现象不明显，因此在发病后相当长时间内，尚能维持日常工作，治疗效果较好。

5. 其他类型 临床上各型部分症状同时存在，难以分型者不少见，称未分化型。国际分类第10版，对本病的分型，除传统的四型外，有未定型，精神分裂症后抑郁，以及残留型和其他。

精神分裂症后抑郁，是指当病人症状部分或大部分控制后，病人出现抑郁状态。抑郁一般不达到重性抑郁程度，但存在自杀的危险，临床上应予重视。

当早期的阳性症状已基本消失，病程迁延呈慢性，临床症状以阴性症状为主时，称精神分裂症残留型。

（三）发病、病程和预后

约1/2病人在20～30岁发病，少数在青少年或中年后起病。起病可急、亚急或慢性。慢性和亚急性起病居多，约占2/3。

病程经过有间断发作和持续两类。前者精神症状急剧出现一段时间后，间隔以缓解期。有病人发作一次缓解后终生不再发作。后者病程迁延呈慢性，部分病人可出现精神衰退。

预后：与临床特点和治疗有关。一般起病较急，有明显诱因，病前性格无明显缺陷，家族遗传史不明显，病程为间断发作者预后较好。如能早期发现及治疗，多数可获得满意疗效，症状可及时控制。50年代以来随着抗精神病药物的广泛应用，临床缓解率有明显提高，约60%以上病人可获得痊愈和明显好转，预后与出院后家庭照顾好坏亦有关。

（四）体格检查及化验检查

病人的一般体格检查，神经系统及血、尿、粪常规化验，均无特异性异常发现。

【诊断和鉴别诊断】

精神分裂症的诊断当前主要根据临床特点，即建立在临床学的基础上。

（一）诊断主要依据：

1. 具有较特征性的思维和知觉障碍，情感不协调、平淡以及意志活动缺乏症状。

2. 病程有缓慢发展迁延的趋势。

3. 无特殊阳性体征，绝大多数病人没有意识及智能障碍。

（二）与下列疾病的鉴别诊断

1. 神经衰弱 部分精神分裂症病人，尤其是单纯型病人，早期可出现失眠、易疲劳、工作效率下降等类似神经衰弱症状。但神经衰弱病人的自知力是完整的，病人完全了解自己病情变化；情感反应强烈，积极要求治疗，有时甚至对自己的病情估计过重，早期精神分裂症病人有时虽有一些头疼、失眠主诉，但没有相应的情感反应，无迫切治疗要求。若仔细追溯病史，则可发现这些病人有人格变化；不能适应环境，兴趣减少，情感迟钝，行为孤僻等症状。

2. 强迫性神经症 部分精神分裂症的临床症状以强迫症状为主，此时需要与强迫症鉴别。本病的强迫症状内容较荒谬离奇，病人对强迫性体验的情感反应不鲜明，自知力不完整，缺乏迫切摆脱病态的强烈愿望和要求，这些都与强迫症不同。

3. 躁狂症 急性起病并表现兴奋话多的精神分裂症病人应与躁狂症鉴别。躁狂症患者情感活跃、生动、有感染力，情感与思维内容配合，病人与周围接触主动，洞察和反应敏捷。精神分裂症病人虽然言语动作增多，但病人与环境接触不好，情感变化与环境不配合，动作较单调、刻板。

4. 抑郁症 木僵状态病人应与严重抑郁症相鉴别。抑郁症患者病情严重时言语思维缓慢，动作迟缓困难，有时可达到木僵程度，外表与紧张型木僵十分相似。但抑郁症患者的情感是低落而不是淡漠的，思维内容与情感配合，紧张性木僵病人接触困难，表情呆板，情感淡漠，不管医生尽多大努力，均不能唤起病人情感上的共鸣或应答反应。

5. 反应性精神障碍 在明显精神创伤影响下起病的精神分裂症，其早期症状可带有反应性色彩，需要与反应性精神障碍相鉴别。精神分裂症病人的妄想体验，随着病程的发展，在内容和结构上日益脱离现实，病人不主动暴露其内心体验，也缺

乏相应的情感反应。反应性精神障碍患者的情感反应鲜明强烈，病人往往主动诉述自己的体验，以求周围人的支持与同情，而且症状可随精神因素的解除而逐渐消失。

6. 症状性精神病　伴有躯体疾病的精神分裂症应与症状性精神病相鉴别。症状性精神病时，可出现类似精神分裂症的症状，思维不联贯、幻觉、妄想、运动性兴奋或抑制。但这些症状是出现在意识障碍的基础上，症状有昼轻夜重的波动，幻视多具恐怖性，均有助于鉴别诊断。

7. 脑器质性精神病　脑器质性精神病多具有智能障碍和神经系统阳性体征，一般鉴别诊断不难。近年来发现散发性脑炎，常以精神症状为首发症状。有关资料报告，约半数病人早期缺乏神经系统阳性体征，因而造成误诊。常见的精神症状有：木僵状态、淡漠、少语、精神运动性兴奋，各种感知障碍、幻觉、视觉变形和片断的妄想。详细全面检查可发现病人有定向、记忆和注意障碍，反应迟钝，以及小便失禁等脑器质性损害症状。此外，病毒感染的前驱症状，脑电图弥散性异常，可作为诊断的重要依据。如有脑脊液细胞数和蛋白量增加，可进一步协助诊断。

（三）操作性诊断标准

为使精神分裂症的诊断标准规范化，尽可能避免因诊断标准掌握宽严不一影响临床和科研资料的可比性，80年代以来国际上相继采用了操作性临床工作诊断标准。现将1994年中华医学会精神科分会制订的临床工作诊断标准（CCMD-Ⅱ）介绍如下：

诊断标准：必需具备下列四条标准的要求：

1. 症状学标准　确定无疑，至少具有下述症状中两项者，才算符合本条标准且各症状并非继发于意识障碍、智能障碍也及情感高涨或低落：

（1）联想障碍：明显的思维松弛或破裂性思维，或逻辑倒错，或病理性象征性思维；

（2）妄想：原发性妄想（如妄想知觉、妄想心境）或妄想内容自相矛盾，或毫无联系的两个或多个妄想，或妄想内容荒谬离奇，不需要核实即可肯定为病理性的；

（3）情感障碍：情感倒错或情感不协调；

（4）幻听：评论性幻听，或争议性幻听，或命令性幻听，或思维化声，或持续一个月以上反复出现的言语性幻听，或听到的声音来自体内某一部位；

（5）行为障碍：紧张症状群，或怪异愚蠢行为；

（6）意志减退：较以往显著的孤僻、懒散、或思维贫乏，或情感淡漠；

（7）有被动体验，或被控制体验，或被洞悉感，或思维被播散体验；

（8）思维被插入，或被撤走，或中断，或强制性思维。

2. 严重程度标准　自知力丧失或不完整，且至少有下述情况之一：

（1）社会功能明显受损；

（2）现实检验能力受损；

（3）无法与病人进行有效的交谈。

3. 病程标准　精神障碍的病期至少持续3个月，其中符合症状标准至少1个月。单纯型另作规定。

4. 排除标准

（1）上述症状可肯定并非由于脑器质性精神障碍、躯体疾病所致精神障碍及精神物质所致精神障碍所引起，已确诊的未缓解的精神分裂症病人，若再患上述各种疾病，应下两个诊断。

（2）若症状同时符合精神分裂症与情感性精神障碍的诊断标准，则精神分裂症的症状至少长于情感性精神障碍的病程两周以上，方可诊断为精神分裂症。

单纯型精神分裂症的诊断标准

（1）符合精神分裂症诊断标准第6项症状标准，以思维贫乏、情感淡漠、意志缺乏、社会性退缩等阴性症状为主要临床相。

（2）起病隐袭；缓慢发展，病程至少二年，并逐渐趋向精神衰退。

（3）从无明显的阳性精神病症状。

【治疗】

精神分裂症的治疗中，抗精神病药物起有重要作用。支持性心理治疗，改善病人的社会生活环境以及为提高病人返回社会的社会适应能力的康复措施亦十分重要。一般在急性阶段，以药物治疗为主。慢性阶段，心理社会康复措施，在提高病人社会适应能力方面有十分重要的作用。

（一）抗精神病药物

抗精神病药物，又称神经阻滞剂，能有效地控制精神分裂症的精神症状，三十多年来广泛应用于临床治疗，明显提高了精神症状缓解率和出院率。最常用的抗精神病药物，有以氯丙嗪为代表的酚噻嗪类药物；以氟哌啶醇为代表的丁酰苯类以及泰尔等为代表的硫杂蒽类药物。按临床作用特点，可分为低效价和高效价两类。前者以氯丙嗪为代表，以

镇静作用强，抗兴奋和抗幻觉妄想作用明显，锥体外副作用较轻，但对心血管和肝功能影响较明显为特点，治疗剂量较大。第二类以氟奋乃静、三氟拉嗪为代表，此类药物的抗幻觉、妄想作用较突出，锥体外副作用较严重，无镇静、抗兴奋作用，对内脏功能的副作用较轻。药物的选择，应考虑到临床症状特点，以及病人的躯体状况特点。

1. 急性期系统药物治疗　首次发病或缓解后复发的病人，抗精神病药物治疗力求系统和充分，以求得到较深的临床缓解。一般疗程为 8～10 周。常用抗精神病药物的剂量如下：

氯丙嗪—治疗量一般为 300～400mg/日。60 岁以上老年人的治疗剂量，一般为成人的 1/2 或 1/3。

奋乃静—除镇静作用不如氯丙嗪外，其他同氯丙嗪。对心血管系统、肝脏和造血系统的副作用较氯丙嗪轻。适用于老年、躯体情况较差的患者。成人治疗量 40～60mg/日。

三氟拉嗪—药物不但无镇静作用，相反有兴奋、激活作用。有明显抗幻觉妄想作用，对行为退缩、情感淡漠等症状有一定疗效。适用于精神分裂症偏执型和慢性精神分裂症。成人剂量 20～30mg/日。

氟哌啶醇—是丁酰苯类药物。本药能较迅速地控制精神运动兴奋，有抗幻觉妄想作用，对慢性症状亦有一定疗效。锥体外副作用较明显。成人治疗剂量每日 12～20mg/日。

长效制剂：适用于有明显精神症状而拒服药物或有藏药企图的病人，以及处于巩固疗效、预防复发维持治疗阶段的病人。治疗剂量：氟葵酯（氟奋乃静葵酸酯），12.5～25～50mg，每 2～3 周肌肉注射一次；哌普嗪棕榈酸酯，50～100mg，每 3～4 周肌注一次，或安度利可，50～100mg 肌注，每 2～4 周一次；五氟利多，40～60mg 口服，每周一次。维持剂量：氟葵酯 12.5～25mg，每 4～6 周肌注一次；哌普嗪棕榈酸酯，50～100mg，每 4～8 周肌注一次或安度利可 50～100mg，每月肌注一次；或口服五氟利多 10～20mg，每周一次。

剂量因人而异。一般从小剂量开始，逐渐加量，速度因个体对药物的耐受情况和对药物的敏感性而异。一般于 10 天至二周内加至治疗剂量，达到治疗量 4～6 周内可控制急性精神分裂症状。

2. 继续治疗和维持治疗

继续治疗：在急性期精神症状业已得到控制后，宜继续用治疗剂量持续一个月左右，以期获得进一步缓解，然后逐渐减量进行维持治疗。

维持治疗：旨在减少复发或症状波动而再住院。国内外经验，一般在第一次发作症状缓解后，用药物维持治疗二年。药物剂量应逐渐减量，一般在 3～6 个月后逐渐减至治疗量的 1/2，如病情稳定，可继续减量，减至治疗的 1/4 或 1/5。如病人为第二次发作，药物维持的时间更长一些。

3. 合并治疗　原则上应尽可能使用一种抗精神病药物。有必要时，可将低效价和高效价神经阻滞剂合并使用，但宜以一种为主。当病人有抑郁症状时，必要时可合并抗抑郁药物，抗椎体外副作用的药物，如安坦，宜在副作用出现后才合并使用。

长期使用大剂量神经阻滞剂，易出现迟发性运动障碍，目前尚缺乏有效治疗方法，应尽量避免其发生。故应①尽可能用最低有效剂量，保持最佳效应；②避免用超大剂量；③尽可能少用抗胆碱药物；④早期识别及时调整药物。

新型抗精神药物氯氮平：有椎体外副作用小的优点，抗精神病症状的作用明显，但该药有引起颗粒白细胞缺乏症的严重副作用，故建议不宜作首选药物。适用于难治性精神分裂症的病例（即经 2～3 类抗精神病药物系统治疗无效者），并在定期白细胞监测下进行。在治疗开始 2～3 个月内，宜每周测白细胞总数及分类一次。一旦出现粒细胞下降，应立即停药。

（二）心理治疗和心理社会康复

精神分裂症是在易感素质和环境中应激的影响下发病。在治疗过程中要了解与发病有关的心理应激，了解病人在病情好转阶段对疾病的态度、顾虑，应及时给予支持性心理治疗，协助病人解决家庭和工作环境中的心理应激因素。

心理社会康复在住院条件下即应重视。如重视病人在住院时的社会生活，开展有组织的文娱、工疗活动，加强工作人员和病人的交谈，重视病人和社会、家庭的联系。

在病情好转阶段以及返回社会后，心理社会康复更为重要。国内外的研究资料表明：出院后病人的疗效是否巩固，不仅与药物维持治疗有关，病人的家庭生活环境、家庭对病人态度亦十分重要。因此提倡对病人的家属、亲属进行心理社会教育，其主要内容是让家属了解精神分裂症是一种疾病，坚持服药的重要性及病情复发的早期症状，减少来自家庭和社会环境的情绪紧张因素，如过多的指责，使周围人了解病人在适当的环境中能独立完成某些工作，以得到家庭和社会对病人的了解和支持。

对慢性精神分裂症行为退缩的病人，可进行日常生活能力和人际交往技能训练或职业劳动训练，使病人有机会参加社会交往和活动，以减轻慢性病人的残疾，提高自信心。

在有条件的情况下，可在社区建立过度性康复机构：日间医院、工疗车间、工疗站等，对促进康复亦有积极意义。

[预防]

在精神分裂症的一级预防尚未能实施以前，预防的重点应放在早期发现、早期治疗和预防复发上。因此，要在社区建立精神病防治机构，在群众中普及精神病防治知识，使病人能及早发现和得到治疗。要在社区建立康复机构，提高病人社会适应能力，减少复发。

遗传咨询（genetic consultation）：遗传素质是精神分裂症发生的因素之一。建议处于生育年龄的病人，在精神症状明显时，不宜生育子女，如双方均患过精神分裂症，建议避免生育。调查资料表明，父母双方均为精神分裂症患者，其子女罹患此病的机率为 39.2%，较父母一方为此病者的子女罹患此病的机率 16.2%，高出一倍左右。

（沈渔邨）

参考文献

1. 沈渔邨，等．精神病学．第二版．北京：人民卫生出版社，1988
2. 沈渔邨，等．精神病学．第三版．北京：人民卫生出版社，1994
3. 沈渔邨，等．精神病学．高等医药院校教材．第三版．北京：人民卫生出版社，1995

第六节 情感性精神障碍

情感性精神障碍（affective disorder）是一组以情感高涨或情绪低落为基本特征的精神障碍，常伴有相应的思维和行为改变，有反复发作倾向，间歇期可完全缓解。发作症状轻者可达不到精神病的程度。临床上常见的情感性精神障碍有躁狂抑郁症（manic depressive psychosis），称双相情感性精神障碍（bipolar affective disorder）和抑郁症，称单相情感性精神障碍（unipolar affective disorder）。其病因及发病机理类同，一般预后较好。

流行病学

根据 1982 年全国 12 地区流行病学调查，其患病率为 0.76‰，城市为 0.73‰，农村为 0.79‰；时点患病率为 0.37‰，城市为 0.31‰，农村为 0.42‰。城市与农村的患病率相近。精神分裂症患病率高于躁郁症 7.5 倍，城市高于农村 1 倍。华西医大 1994 年对近 15 万农村人口的流行病学调查发现情感性精神障碍患病率为 1.7‰，较全国 12 地区的结果为高。Boyd 与 Weissman 综合了 8 篇文章报道结果，躁狂抑郁症时点患病率为 0.06%～1.31%，较我国的数据显著高。欧美的调查资料表明，情感性精神障碍与精神分裂症患病率相近或情感性精神障碍高于精神分裂症。如英国的 Cooper 教授等在诺丁汉的资料提示，情感性精神障碍年发病率为 33.8/10 万人口，而精神分裂症发病率则为 16.9/10 万人口。与我国数据比较，显然我国的情感性精神障碍要低得多，这可能与疾病的分类系统及诊断标准不同有关，尚待进一步调查。

病因及发病机制

一、生物学因素

（一）遗传因素

1. 情感性精神障碍患者中，有家族史者为 30～41.8%。国内资料表明，情感性精神障碍的先证者的亲族患病机率高出一般居民约 10～30 倍，血缘关系愈近，患病机率愈高，一级亲属的患病率远高于二级和三级亲族。

2. 双生子研究　双生子研究结果差异颇大。如 Cohen 等（1972 年）报道情感性精神障碍的单卵双生子（MZ）同病率为 38%，而双卵双生子（DZ）同病率则为零。Berlesen（1979 年）观察到其单卵双生子同病率为 58.3%，异卵双生子同病率为 17%。总结国外双生子研究结果，其单卵双生子（208 对）同病率为 56.7%，异卵双生子（456 对）同病率为 12.9%。由此可说明遗传因素占有重要地位。

3. 寄养子研究　这方面的研究并不多。国外有人观察由健康夫妇领养的孩子，在 8 个由患情感性精神障碍母亲所生子女中，有 3 人患病，而 118 个由健康父母或非情感性精神障碍患者所生子女中，只有 8 人患病。另一研究回溯追访患情感性精神障碍的养子，发现其亲生父母的患病率为 31%，而其养父母中只有 12%。进一步说明情感性精神障碍的患病，环境因素影响较小，遗传因素起着重要作用。

4. 遗传方式　迄今尚无一致肯定的结论，不同的研究者根据各自的研究结果，提出以下几种不同的假设：①单基因常染色体显性遗传，不完全外显。主要论据为，有的家族中连续几代都有患病者。按显性遗传规律，父母一方患病时，其子女患病的机率为 50%，但许多调查者的结果表明其子女患病机率远远低于 50%。②伴性遗传，即 X 染色体显性遗传。其依据为，本病女性患者多于男性，女性患者的姐妹较兄弟中患病者更多，母女同病者多于父子同病者。③多基因遗传，即由于基因的累加作用所致。

5. 分子遗传学研究　1987 年，Egeland 等在《Nature》上发表文章，报道了他们惊人的发现，称他们运用 DNA 重组和限制性片段长度多态（restriction fragmant length polymorphisms，RFLP）技术证明双相情感障碍的致病基因与 11 号染色体的 DNA 标志连锁。他们将美国宾州 Amish 家系成员的白细胞和皮肤组织培养细胞提取的 DNA，用限制性内切酶（PruⅡ和 SacⅠ）将其切成长度不等的片段，再用克隆化的同位素标记的探针（如已知的胰岛素基因等）与之进行杂交时，发现情感性精神障碍者与第 11 号染色体短臂上的基因连锁。这一结果引起了研究者们的极大兴趣。但这一新发现没能为他人和以后的工作所重复。尽管如此，这一工作却开辟了有关情感性精神障碍遗传病因学研究的新领域，正在成为当前研究的新热点。

（二）神经生物化学因素

1. 去甲肾上腺素能（NE）假说　临床研究资料发现，某些双相情感障碍病人抑郁时的 NE 活性偏低，尿中排出的 NE 代谢产物 MHPG 较对照组明显偏低，转为躁狂时则尿中排出的 MHPG 含量增加。北医大精神卫生研究所的研究资料提示，双相抑郁症病人的 MHPG 排出量减少，随着治疗好转，MHPG 恢复正常。但近有人认为，抑郁症时脑内的 NE 活动不是降低，而是增强。长期服用三环类抗抑郁剂，可能是通过抑制脑内 NE 活动，而达治疗作用。

2. 五羟色胺（5-HT）假说　大量资料提示，抑郁症和躁狂症患者脑脊液内 5-HT 的含量降低，其代谢产物五羟吲哚醋酸（5HIAA）无论在脑脊液或尿内均较对照组偏低，这些资料说明无论抑郁症或躁狂症其脑内 5-HT 的更新率均低。阿米替林则系由于阻断 5-HT 的再摄取而达治疗目的。这也支持抑郁症病人其 5-HT 偏低的假说。但也有资料提出不同的看法，认为抑郁症病人脑内 5-HT 功能活动增高。

3. 神经内分泌假说　主要发现情感性精神障碍患者的丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA）的功能有失调。如正常人在给予服用地塞米松后，会出现皮质醇分泌抑制现象，即所谓地塞米松抑制试验（DST），而许多抑郁症患者不出现此种抑制效应。北京医科大学精神卫生研究所对 60 例抑郁症病人的 DST 资料提示，躁郁症和更年期抑郁症病人的 DST 脱抑制率分别为 52.0% 和 66.7%。Carroll 曾报告 DST 对内因性抑郁症的诊断敏感率达 60～65%。但也有的研究并不高，华西医大心理卫生研究所发现其 DST 脱抑制率只有 14.5%。另有人发现抑郁症病人的丘脑-垂体-甲状腺（HPT）系统异常。正常人给予促甲状腺释放激素（TRH）后，血清中的甲状腺释放激素（TSH）明显增高而抑郁症病人则反应迟钝（TRH 试验）。据华西医大心理卫生研究所资料提示，核心型抑郁症患者有明显的 HPA 活动过度，尤其有忧郁特点的抑郁症患者。此外，我们还发现，抑郁症患者对胰岛素产生低血糖的反应迟钝。

4. 电生理研究　抑郁症患者睡眠脑电图研究发现，其睡眠总时间减少，觉醒增多，快动眼睡眠（REM）潜伏期缩短。华西医大资料表明 REM 潜伏期缩短，与抑郁程度呈负相关。REM 活动度、密度、强度均明显高于对照组。在给予阿米替林治疗后，REM 潜伏期明显延长，REM 百分比也大幅度下降，表明阿米替林强有力的抑制 REM 睡眠的作用。但未发现 REM 睡眠抑制程度与疗效的关系，而用药后 REM 密度增高。其机理尚待进一步研究。

二、心理因素和躯体因素

这些因素主要可能是促发因素。许多抑郁症患者在遭遇生活事件后发病，但不能证明某一或某些特殊事件对其具有特异性。一般认为躁狂症与生活事件关系不大，但实际上，临床上仍发现有些躁狂症发病有时以精神因素为诱因。

临　床　表　现

一、躁狂症

其基本症状为情绪高涨、联想迅速、动作言语增多。

起病可急可缓，发病前数日即可出现睡眠障

碍，如不易入睡，或早醒，白天头昏，疲乏、食欲不振，心绪不宁，有的尚可呈现沉闷抑郁，有人形容为"暴风雨前夕的阴霾"。有过发病体验的患者，多能预感旧病即将复发，心情更加焦虑不安，以致不眠，通宵达旦，继之患者不但不感疲乏，反而精力充沛而发病。

情绪高涨，精力旺盛，不知倦意，终日喜气洋洋，好像世上只有欢乐而无悲伤，对周围的一切称心满意。常显得乐观诙谐，具有"感染性"逗得周围人哄堂大笑。不过，也可表现为目空一切，傲慢无理，有时也会出现情绪不稳，易激惹冲动，甚至暴跳如雷，怒不可遏，伤人毁物。常自我感觉良好，挥霍钱财，喜接近异性，好打扮。

联想加快，紧密与环境联系。病人称浮想连翩，脑子里的思潮似不断涌现。言语增多，常滔滔不绝，口若悬河，且手舞足蹈，绘声绘色。有的患者诗词歌赋，出口成章，或下笔千言，一挥而就；词藻华丽，喜炫耀夸大。爱辩论，强词夺理，甚至声嘶力竭，高昂激动也在所不惜。由于联想迅速，常有意念飘忽，或音联、意联。

意志活动增强，活动增多，整日忙碌不停，好管闲事，主动干活。患者往往以领导自居，到处向人提建议。但又常表现为有始无终，虎头蛇尾，蜻蜓点水，轻浮草率，不服批评。可有性欲亢进，有的女性患者特别爱打扮，喜欢卖弄风情。

按疾病的轻重缓急，临床上又把躁狂症分为轻躁狂症、急性躁狂、谵妄性躁狂等。

（一）轻躁狂（hypomania）

程度较轻，有时达不到妨碍工作的程度，所以一般人常不以为然。仍可有情绪高涨，精神兴奋，话多，与环境协调。因为喜悦，常说话诙谐，带有戏谑色彩。如有一患者坐在病房窗前，见一医生手提篮子，他马上联想一段故事，并朗诵道："从前有一女子姓兰，出南门，脚踏南山去采兰，路遇男，把路拦，你看为难不为难?"引得大家哄堂大笑。由于情绪高昂，常自负，自我评价过高，不可一世，对人指手划脚，武断专横，每遇批评，则反唇相讥，决不让人，常与之争吵。甚至动辄打人，不如意则也会流泪哭泣，但很快又破涕为笑。

（二）急性躁狂

可由轻躁狂而来，也可一开始即为急性躁狂。大多起病急骤，进展快，数日内达到高潮，症状较重。情绪异常高涨，常呈协调性精神运动性兴奋，狂喜激动、纵情高歌、狂呼高喊，对人粗暴无礼。言语增多，即使声嘶力竭，也要坚持表达，内容尚连贯，可以理解。动作增多，一刻不能安静，甚至赤身裸体，性欲亢进。急性躁狂好转时，尚可见到轻躁狂的表现。

（三）谵妄性躁狂

是躁狂症中最严重的表现。可由急性躁狂而来。除精神运动性兴奋外，可有谵妄的表现，如意识不清，定向障碍，有幻觉，妄想，情绪紧张害怕，大汗淋漓，脉快，瞳孔散大，体温升高。不能及时治疗甚至可因衰竭致命。此时，典型的躁狂一时被掩盖，可被误诊为器质性疾病。

二、抑郁症

其基本临床特点为情绪低落，忧郁，联想缓慢，迟滞，动作言语减少。

起病多缓慢，先有失眠，疲乏，无力，工作学习效率降低，各种内感性不适。可由精神因素或躯体疾病诱发。

情绪低落，悲观失望，抑郁为主要特征。病人终日忧心忡忡，两眉紧蹙，似有无限悲伤在心头。兴趣索然，不愿参加任何社会活动，回避亲友，即使有振奋的消息也不能缓解其抑郁情绪。对工作、学习虽尽全力，然始终感到无能为力，丧失信心。认为自己是废人，前途堪忧，甚至自罪自责，回忆过去一无所是，展望未来一片暗淡，面对现实困难重重，沉浸于抑郁之中。此种抑郁情绪常有昼夜规律的变化，表现为昼重夕轻。

联想缓慢，病人常感到脑子像糊了一层浆糊样开不动。思维闭塞，阻滞，这时往往表现为言语减少，声音低沉，感到脑子不能用了，客观表现为工作学习能力下降。因此，而觉得活着没有什么意义，而常有自杀企图和行为。

关于抑郁症患者的自杀率有人统计为10%～25%。抑郁症患者自杀常有一心理过程，在情绪极低时，他们常感到绝望，无助，自认为毫无人生的价值，活着毫无意义，自己活着是家人的包袱，自杀的念头便黯然而生。此时应特别提高警惕。

病人因感到精力不及而懒于料理家务和个人卫生，显得落魄潦倒。动作减少，行动迟缓，呆坐一隅；两眉紧蹙，口角低垂，低头凝视地下，目光呆滞，瞬目减少，双肩下垂，显得憔悴苍老。可有食欲不振，体重下降，各种内感性不适，便秘，睡眠障碍，特别是早醒性失眠，常比往常早醒2～3小时，再难入睡。

同样，临床上可将其分为轻度抑郁症。急性抑郁症和抑郁性木僵。唯轻度抑郁症，因其症状不严

重，容易被忽视或误诊为神经症，而得不到足够的重视及正确的治疗。患者以致灰心绝望，自杀身死。

病例1：女性，21岁，在大学一年级初期学习成绩颇佳，但逐渐感到脑子笨，发木。近而消沉、沮丧，对学习无兴趣，对未来缺乏信心，悲观失望。常感疲乏无力，精力不足，学习成绩如江河日下，数门功课不及格，经常回到宿舍哭泣，少动，少语。其兄是同校研究生，经常责备她不争气，于是心理压力更大。有一心理老师发现她情绪如此低落，应找精神科医生及时治疗，而其兄否认她有精神病，拒绝找专科医生。心理老师找精神科医生咨询，医生提醒应防范自杀。不幸的是，未能及时处理，一周后，病人跳楼自杀身亡。

病例2：女性，大学生，高中毕业时是班上的优秀生，大学第一学期，成绩名列前茅。半年后，感到脑子开不动，听不进课，记忆力差，疲乏无力，早醒，情绪十分低落，无法学习，主动要求回家。父母感到惊讶，误认为可能因失恋影响了功课，不但不予安慰，反而责备，她感到十分委屈，诉说自己的抑郁体验，父母依然不能理解。后因多次想跳河自尽，其母才将其带来精神科诊治，得悉女儿患有抑郁症后，其父才如梦初醒。经服药治疗，情绪恢复正常，得以复学。

以上两例，起初均未能被亲人察觉，后因处理不同，结果迥异，教训可谓不小。在青少年中不乏类似情况，实为轻度抑郁症，应引起高度重视。

某些抑郁症患者躯体症状相当明显，如头痛，腰背痛，会阴部疼痛，四肢痛，胸腹疼痛或不适等慢性疼痛症状，或有失眠、胸闷、气短、便秘、体重减轻等等，而抑郁情绪不太明显，躯体疾病也查无实据，或主观症状与检查结果不相称。临床上称隐匿性抑郁症（masked depression）。但有时耐心仔细地检查，也会发现病人往往有不同程度的焦虑、抑郁情绪，经抗抑郁治疗，可很快奏效。因有时也会发生严重后果，临床上应引起足够重视。作者曾报告，慢性疼痛者约有40%可有中等程度的抑郁，病史中有自杀史和精神病家族史等，约1/2病例可有昼重夕轻节律变化，经抗抑郁治疗有效。

三、临床类型

前述躁狂和抑郁，临床上可以不同形式发作而分为不同类型：

1．躁狂型　是指整个病程中只有躁狂发作，称单相躁狂。目前认为仅单相躁狂发作者极为罕见。迟早、或轻或短暂出现抑郁症状，所以多归入双相情感障碍。

2．抑郁型　即临床相仅有单纯的抑郁发作，有人主张，连续至少3次抑郁发作，或只一次发作，但至今已缓解8年以上，即为单相抑郁。实际上，对“单相”患者长期随访，仍有部分患者出现躁狂表现。

3．躁狂抑郁型　即双相情感障碍，病史中病人或躁狂，或抑郁交替出现。可根据病人当前表现而诊断为双相情感障碍躁狂相，或双相情感障碍抑郁相。

4．混合型　指一次发作中，同时存在抑郁和躁狂的表现。可表现为①躁狂的同时有抑郁症状，如，病人既有话多，动作多，甚至夸大等，但同时可能伴有抑郁心境等。②躁狂和抑郁彼此快速循环，一个躁狂病人，很快变为强烈的抑郁几小时，然后又很快变躁狂，迅速转化，形成以48小时或更短时间为周期，躁狂和抑郁双相发作。病人过去至少有一次肯定发作，或轻躁狂发作，目前不典型发作持续至少2周，可诊断为混合型。

病程和预后

一、双相性精神障碍

至少有一次躁狂发作。一般发病年龄在30岁左右，几乎90%以上的病例起病于50岁以前。病程一般持续2周至4、5个月，平均4个月。一般认为几乎所有躁狂病人都能康复。

二、单相性抑郁症

一般单相抑郁症的起病年龄较晚，病程更长，平均约6个月。年轻抑郁症病例可能完全恢复，而老年病人不一定能完全复原。

无论双相或单相病例，通常预后良好。虽有反复发作，但每次间歇期可正常。一般发作次数愈多，年龄愈大，病期持续愈长，易发展为慢性。

诊断与鉴别诊断

兹将中国精神疾病分类与诊断标准（CCMD-2-R）介绍如下：

（一）躁狂发作

1．症状标准　以情绪高涨或易激惹为主要特征，且症状持续至少一周，在心境高扬期至少有下述症状中的三项：

(1) 言语比平时显著增多；

(2) 联想加快，或观念飘忽，或自感言语跟不上思维活动的速度；

(3) 注意力不集中，或随境转移；

(4) 自我评价过高，可达妄想程度；

(5) 自我感觉良好，如感头脑特别灵活，或身体特别健康，或精力特别充沛；

(6) 睡眠的需要减少，且不感疲乏；

(7) 活动增多，或精神运动兴奋；

(8) 行为轻率或追求享乐，不顾后果，或具有冒险性；

(9) 性欲明显亢进。

2. 严重程度标准 至少有下述情况之一：

(1) 工作、学习和家务劳动能力受损；

(2) 社交能力受损；

(3) 给别人造成危险或不良后果。

3. 排除标准

(1) 不符合脑器质性精神障碍，躯体疾病与精神活性物质所致精神障碍；

(2) 可存在某些分裂性症状，但不符合精神分裂症的诊断标准，若同时符合精神分裂症诊断标准，鉴别诊断可参考分裂情感性精神病的诊断标准。

(二) 抑郁发作

1. 症状标准 以心境低落为主要特征，且持续至少二周，在此期间至少有下述症状中的四项：

(1) 对日常活动丧失兴趣，无愉快感；

(2) 精力明显减退，无原因的持续疲乏感；

(3) 种种运动性迟滞或激越；

(4) 自我评价过低，或自责，或有内疚感，可达妄想程度；

(5) 联想困难，或自觉思考能力显著下降；

(6) 反复出现想死的念头，或有自杀行为；

(7) 失眠，或早醒，或睡眠过多；

(8) 食欲不振，或体重明显减轻；

(9) 性欲明显减退。

2. 严重程度标准 精神障碍至少造成下述情况之一：

(1) 社会功能受损；

(2) 给本人造成痛苦或不良后果。

3. 排除标准 与躁狂发作所列内容相同。

鉴别诊断

(一) 精神分裂症青春型

尽管也有精神运动性兴奋，但是情感呆板不协调，言语零乱，思维破裂，行为离奇怪诞，愚蠢，不易理解。且病程迁延，不难与躁狂相鉴别。

(二) 反应性抑郁症

病前有强烈的精神创伤，临床症状的内容与精神创伤密切相关，没有明显的生物学特征，如昼夜节律的改变，早醒，精神运动迟滞等，反应性抑郁症病人如果脱离环境，则可迅速缓解，而内因性抑郁则无此特点，可资鉴别。

(三) 神经症性抑郁症

除不具有生物学特征外，神经症性抑郁症病程长，持续1～2年以上，症状波动大，自知力完整。尚可作 DST 和 New castle 量表测定以资鉴别，神经症患者 DST 阴性率高，New castle 量表中有焦虑和责备他人，总分高于6分。

(四) 脑器质性精神障碍

急性起病可有急性脑综合征，意识障碍，缓慢起病则有慢性脑综合征表现，如人格改变，痴呆等。

(五) 症状性精神病

如长期运用肾上腺皮质激素，异烟肼等，可引起类躁狂状态，停药即可恢复，服用利血平引起抑郁症状，甲状腺机能亢进，及肾上腺皮质机能亢进可伴有躁狂症状，注意病史和体格检查即可明确诊断。

治疗和预防

(一) 躁狂症

1. 抗躁狂药 常用碳酸锂，口服是唯一给药途径，一般开始予0.25g，每日三次，逐渐增加剂量，达800～1500mg/日，治疗急性病例时，血锂浓度宜0.8～1.0mmol/L。中毒剂量和治疗剂量很接近，血锂浓度超过1.4mmol/L时易致中毒，尤其老年人和有器质性疾患者更易发生。但患者在急性期耐受量比缓解期大2～3倍。锂盐治疗一般在7～10天显效，如2～3周仍无效，应改用抗精神病药，如氯丙嗪和氟哌啶醇等。锂盐不仅有治疗效应，同时有预防复发的作用，经双盲研究证明锂盐维持治疗2年的患者无效或复发率只有11%，而安慰剂为75%。锂盐对双相情感性精神病的躁狂的抑郁发作均有预防复发的作用，预防躁狂发作比预防抑郁发作更明显。近年发现卡马西平（carbamazepine）对治疗急性躁狂和预防躁狂复发也有效，一些研究比较锂盐和卡马西平的疗效和安全

度，结果类似，一般口服每天400mg，每5～7天增加200mg，治疗躁狂时用量可达1200mg/日。

2. 电休克治疗　用电休克治疗躁狂可1天1次，或间天1次。有研究提示电休克治疗急性躁狂症的作用可与碳酸锂相等。

（二）抑郁症

1. 抗抑郁药　首选三环类抗抑郁剂，如抑郁患者伴有迟滞症状，可用丙米嗪有明显提高情绪和激活作用，如患者有明显焦虑、躯体症状，或表现为激越，可选用阿米替林或多虑平，有效剂量50～300mg/日。三环类药物体内半衰期为24小时，或更长，故可每天1次服用，多晚睡前给药。病情好转的标志，首先是睡眠改善，胃纳好转，随之抑郁情绪改善，一般约需2～3周才显效。经双盲研究证明，三环类抗抑郁药有预防复发的作用，药物维持治疗组复发率为20%，而安慰剂组为50%。药物维持时间多数作者认为需至少6个月到1年，发作频繁者，维持时间可更长。单胺氧化酶抑制剂如苯乙肼，主要适用于不典型的，或顽固性抑郁症，一般15mg，每日三次，有效剂量不超过75mg/日。与其它含酪胺酸的食物同服，易引起高血压危象等严重副作用。如需改服三环类药，应在停用单胺氧化酶抑制剂2周后再用。其它如麦普替林(maprotyline)、米安舍林（mianserin)、帕罗西丁(poraxetine)、舍曲林（sertraline）等均有较好的抗抑郁作用。

2. 电休克治疗　对严重有强烈自杀企图或行动者，应首选，对抗抑郁药物治疗无效者，电休克治疗也可有效。有人观察250例中度抑郁症病人，比较丙米嗪、苯乙肼、电休克和安慰剂的疗效，发现电休克的治疗效应最佳。

（黄明生）

参考文献

1. 中华医学会精神科学会．中国精神疾病分类方案与诊断标准．第二版．南京：东南大学出版社，1995．67
2. 沈渔邨主编．精神病学．第三版．北京：人民卫生出版社，1995．102
3. 夏镇夷等主编．精神医学进修讲座．第一版．上海：上海医科大学出版社，1988．60
4. Gelder M. Oxford textbook of psychiatry. 1st ed. Oxford: Oxford university press, 1983. 186
5. Kaplan I, Sadick BJ. Comprehensive textbook of psychiatry. 4th ed. Baltimore: William and Wilkins, 1985: 760
6. Craig CR, Stitgel RE. Modern pharmacology. 2nd ed. Boston: Little, Brown, 1986. 555

第七节　心因性精神障碍和神经症

心因性精神障碍（psychogenic psychosis）系指一组与心理社会因素相关的精神障碍，或称心因性反应。所谓心因性是相对于器质性而言的，既往心因性精神障碍包括反应性精神病和神经症，目前，还包括适应障碍和与文化相关的精神障碍等。本节只描述反应性精神病和神经症。

一、反应性精神病

反应性精神病（reactive psychosis），系指由急性或持久的精神创伤引发的精神障碍，多在精神创伤后呈急性或亚急性起病，其临床症状、病程和结局均与精神创伤密切相关，通常随着精神创伤解除而病情缓解。

反应性精神病在CCMD-2-R中属心因性精神障碍的一种临床表现，而在DSM-Ⅳ，则将创伤后应激障碍和急性应激障碍归为焦虑障碍。

据1982年全国12地区流行学调查，反应性精神病总的患病率城市为0.29‰，农村为0.69‰，农村高于城市，1994年我们在农村近15万人中的调查发现反应性精神病患病率为0.2‰。一般女性多于男性。

【病因及发病机制】

精神创伤是导致本病的直接因素。常见的精神创伤，急起的如亲人丧亡、身患绝症、意外伤残、受到不公正待遇、人身攻击、污辱、歧视等，少见的如自然灾害、地震、洪水、火灾、空难、海难、车祸等，持久的精神创伤如长时间人际关系紧张，蒙受冤屈、迫害，夫妻不和，家庭矛盾冲突等，均可引起急性心因性反应或延迟性心因性反应。

精神创伤是否引起反应性精神病，常决定精神刺激的性质、强度和作用持续时间，以及个体的认识水平，应付方式与社会支持程度。有时精神刺激似乎强烈，但患者体验不深，可不致病，有时精神刺激不强，但危及患者个人特殊利益，则易发病。故精神刺激引起疾病常因人而异，因精神刺激的性质和患者情绪体验的深度与持续时间而异，还取决于个体当时的神经机能状态、个体素质和性格基础等，通常是这些多个因素综合作用的结果。

【临床表现】

临床上根据起病急缓，分为急性反应性精神病

或称急性心因性反应，和持久性反应性精神病或称延迟性心因性反应。

（一）急性心因性反应 异常和严重的精神打击下，常在数分钟至数小时内发病。

临床表现为意识恍惚，模糊或朦胧等状态，患者对周围事物淡然处之，无动于衷，反应迟钝，表情紧张、恐惧、焦虑或坐立不安，动作减少，精神运动迟滞，甚至呈现反应性木僵状态，表现为不语、不吃、不喝，问之不答等，脱木僵后则可转入兴奋状态。

少数病人，在精神创伤后，呈现不协调的精神运动性兴奋，联想松弛，言语增多，有时也反映了创伤的内容，动作多，躁动不安，易激惹，易冲动，可有片断幻觉和妄想，行为紊乱，有轻度的意识模糊。病程从数小时到1月完全缓解。

（二）延迟性心因性反应 指异乎寻常的威胁性或灾难性打击后，如自然灾害，人为灾害，或个人不幸发生后，延迟出现或长期持续的精神障碍。

此类表现的特征是反复出现创伤性体验，或回忆创伤的情景，经常在脑海中不断涌现萦绕，不易摆脱，或反复发生因创伤内容的梦，而惊醒，有时触景生情会再次重现创伤性体验而痛苦万分。

有的患者，因怕触及此类创伤尽量回避有关话题，场所和人物，甚至不能回忆创伤的经历，有的可表现为兴趣索然，情绪压抑，经常后悔、自责，对周围事物看得很黯淡，感到未来的工作学习无希望，人生毫无价值，甚至失去与亲人的联系，有轻生念头或自杀行动，此时也称反应性抑郁症。

此外，还可表现为警觉性过高，过分惊吓，易激动，易怒，难以入睡或睡眠不足等。

（三）心因性妄想症 或称反应性偏执状态。常在原先人格基础上，遭遇创伤后而发病，敏感多疑、妄想多以关系、被害妄想为主，妄想内容接近现实，较固定，与心因密切相联，可伴有相应的听幻觉，二者相互呼应，其他思维、情感活动正常，创伤消除，或离开创伤性环境后，症状可迅速消失。如创伤不能消除，则病程迁延。

“铁路性精神病”也属心因性障碍。有些人长时间乘坐火车，由于疲乏，得不到休息，同时要高度提防被窃，而产生敏感多疑，继而出现被害妄想等，一旦下火车，得到充分休息，则很容易恢复，持续时间数小时至1周。

【病程和预后】

一般病程短，预后良好。有人随访20年发现，70%患者痊愈后不再复发，20%复发后再痊愈。我们也曾发现约有9.1%的病例复发。

【诊断标准】

一、起病与强烈精神创伤密切相关。

二、症状内容与精神因素相联系，常直接反映精神创伤、或重现创伤体验。

三、精神创伤消除、转换环境后，可迅速缓解，并完全恢复。

【鉴别诊断】

反应性精神病误诊率高，鉴别诊断时应注意。

（一）精神分裂症 反应性精神病易与精神分裂症混淆，精神分裂有思维障碍，妄想多泛化，推理荒谬，常有精神病家族史，病前有分裂人格特征，病程迁延，症状内容与精神创伤不够紧密，可资鉴别。

（二）抑郁症 抑郁症有生物学特征的变化，若有明显的昼重夜轻的节律变化，早醒、精神运动性迟滞，体重明显减轻，伴有深刻的自罪自责，病程反应迁延，或有抑郁症家族史，提示为内源性抑郁症，若有躁狂发作，则更提示为抑郁症。

（三）癔症 易混淆，鉴别有时有困难。癔症的心因刺激多不强烈，既往有多次癔症发作史，发作时症状多带有夸张表演色彩，具有暗示性，病前有癔症性格特点，如伴有其他癔症性躯体症状则易与反应性精神病鉴别。

【治疗】

（一）精神治疗 首先应解除患者的精神创伤，尽快脱离创伤性环境，有利于疾病的迅速恢复，如不能离开创伤环境，则应做好家属的工作，劝慰疏导病人，正视现实，面对困难，努力战胜困难。

（二）药物治疗 兴奋躁动，可用氯丙嗪或氟哌啶醇，口服或肌内注射，及时控制。明显抑郁者，可用三环类抗抑郁剂治疗，必要时可行电休克治疗，促使症状及时缓解。

（黄明生）

二、神经症

神经症（neurosis），又称神经官能症或精神神经症（psychoneurosis）、是一组精神障碍的疾病总称。起病与心理社会因素有关，无任何证实的器质性基础，病人一般均能主动求治，发病与一定的素质与人格基础有关，一般无精神病性症状，社会适应能力良好，主要表现有癔症症状，如分离型、转换型各种症状，焦虑症状，恐怖、强迫、抑郁、疑病和神经衰弱等症状。

神经症的分类在DSM-Ⅳ的分类中没有神经症

这个名词，仅有焦虑障碍、分离性障碍和躯体形式障碍，ICD-10中把神经症与精神紧张有关的躯体形式障碍归在一起。1995年我国精神疾病分类方案与诊断标准（CCMD-2-R）将神经症分为恐怖性神经症、焦虑性神经症、强迫性神经症、抑郁性神经症、癔症、疑病性神经症、神经衰弱等。

神经症的流行学：全国12地区（1982年）神经症流行学调查发现患病率为22.21‰，初发年龄为20～29岁，40～49岁患病率最高，一般女性多于男性。同年华西医科大学精神科在四川某县医院门诊的调查表明，神经症占内外各科患者的9.5%，在精神专科门诊500例连续病例分析（1990年）发现，精神分裂症约占13.0%，神经症占30.0%，说明神经症在精神科各类疾病中占比例较高。

（一）恐怖性神经症

恐怖症（phobia）或称恐怖性神经症，病人对某种特定的客体或处境或与家人交往时而发生强烈恐惧，并主动采取回避方式解除这种焦虑不安，其特征为明知恐惧过分，不合理，不必要，又无法控制，伴有植物神经症状，越是回避说明病情越重，影响正常的生活。

恐怖症在国内较少见，根据全国12地区神经症流行学调查其患病率为0.59‰。根据华西医科大学精神科门诊调查占神经症的0.6%。国外较多，发病年龄在20岁左右，但也有晚年发病的。女性多于男性。

【病因和发病机理】 成人的单纯性恐怖症常来自儿童期曾有过的体验，这一点不同于其他神经症，如动物或昆虫恐怖症常见于儿童，但在13～19岁通常消失，或被单一刺激所诱发。Watson曾以条件反射使一位原来不怕兔子的儿童后来见兔子就恐怖，又用脱敏方法，使该儿童恢复正常。据英国研究发现广场恐怖患者的家族中有19%的人有类似疾病，同时发现恐怖症患者人格害羞、被动、依赖、焦虑，提示与本病的发生有关。

【临床表现】 常见的对物体、场所及社交等方面恐怖；①单纯恐怖是恐怖症中最常见的一种类型，在儿童时期常见，表现为对某种特定的物体或进入某处境的想法，如蜘蛛、蛇，或高处、黑暗、幽闭、空旷处，雷雨等发生恐怖。②广场恐怖症不仅指公开场所发生的恐怖，且感到在人群聚集的地方担心不易迅速离去。这些地方包括公共汽车站、书店和超级市场，以及理发室的座椅上、剧院和电影院当中的一排的座位上和任何不能很快离开的地方。因此，这类患者常喜闭门不出，免得在公共场所焦虑不安。③社交恐怖症主要在社交场所感到害羞、局促不安、尴尬、笨拙、迟钝，怕成为人们的耻笑的对象，进一步影响他的姿势或操作，因此这类患者不敢在公开场所讲话。常见的有赤面恐怖，有的病人害怕看别人的眼睛，怕视线对视，称对视恐怖。

【病程和预后】 大多数起病较慢，少数急起，单纯性恐怖可以持续数年，社交恐怖如病程超过一年的，则5年内较少有变化，但长期时间内可逐渐有许多改善。广场恐怖症亦然，急性起病者常易缓解。

【诊断与鉴别诊断】 诊断标准如下：

1. 符合神经症的诊断标准。

2. 以恐怖为主要临床相，符合以下各点：①对某些客体或处境有强烈恐怖，恐怖的程度与实际危险不相称；②发作时伴有植物神经症状；③有回避行为；④知道恐怖过分、不合理、不必要，但无法控制。从以上特点易与其他疾病鉴别。

【治疗】

1. 心理治疗为主，配合行为疗法，常用的方法如系统脱敏，暴露或满灌疗法，肌肉松弛训练等。

2. 药物治疗　抗焦虑药和抗抑郁剂的应用主要在于解除焦虑和抑郁。单胺氧化酶抑制剂可以减轻广场恐怖症，但复发率较高。三环类抗抑郁剂也一样，有人用氯丙米嗪或佳静安定有一定疗效。

（二）焦虑性神经症

焦虑症（anxiety state）又称焦虑性神经症（anxiety neurosis），以焦虑、紧张、恐惧的情绪障碍，伴有植物神经系统症状和运动不安等为特征，并非由于实际的威胁所致，且其紧张惊恐的程度与现实情况很不相称。临床上分为广泛性焦虑症（generalized anxiety disorder）和惊恐发作（panic attack），又称急性发作。

近年来，国外发现惊恐发作的患者用三环类抗抑郁剂和单胺氧化酶抑制剂治疗效果好，而广泛性焦虑障碍病人对三环类抗抑郁剂反应差，对苯二氮䓬类或行为治疗反应佳，故提出将惊恐发作从焦虑症中独立出来。英国教科书中将惊恐发作列入恐怖障碍中来。本书按1995年中国精神疾病分类仍把惊恐发作和广泛性焦虑视为焦虑症的两种亚型加以描述。

根据全国12地区神经症的流行学调查发现其患病率为1.48‰，1983年在某县综合性医院门诊

的调查发现焦虑症占神经症的13.5%，而在精神科门诊中占神经症的4.66%（1990年），提示本症患者易到综合性医院就诊。英国教科书报告广泛性焦虑障碍的年患病率为25%～64‰，而发现惊恐障碍6个月的患病率大约为6%～10‰，说明国外焦虑症较多。女性多于男性，约为2:1。大多数病例发病年龄为20～40岁之间。

【病因和发病机理】

1. 生物学因素　近年来在这方面的研究报道较多，既有报道广泛性焦虑症的发病的有关因素，又有提示惊恐发作的某些不同的机理，但有很多共同之处。

(1) 遗传因素：发现惊恐发作的病人一级亲族中有15%患有此类疾病，约为一般居民的10倍。有人观察到惊恐发作先证者一级亲族的发病机率为17.3%，而正常对照组为1.8%；广泛性焦虑症一级亲族中发病机率并不增加。Torgersen发现惊恐发作和伴有广场恐怖的惊恐发作单卵双生子同病率为45%，双卵双生子则为15%，而广泛焦虑症的孪生子研究未见有明显差别。这些均提示惊恐发作病人遗传效应在发病中的作用较广泛性焦虑明显。我们最近调查也发现30例焦虑症中，未见广泛性焦虑障碍病人有精神病家族史，而惊恐障碍的病人有精神病家族史的报告占总数的23.33%。值得进一步研究。

(2) 乳酸盐与焦虑症：有人发现焦虑症患者运动后血中乳酸盐较对照组为高。如果给患者注射乳酸钠则大部分患者可诱发惊恐发作。另有国内资料发现广泛性焦虑和惊恐发作的患者其血乳酸水平均较正常对照组显著增高，而两种亚型间并无显著差异。有人认为丙米嗪治疗惊恐发作有效系由于阻断乳酸盐的作用。

(3) 去甲肾上腺素假说：焦虑症患者有去甲肾上腺素能活动增加。Bullenger等发现焦虑状态时，脑脊液中去甲肾上腺素的代谢产物3-甲氧基-4-羟基苯乙醇（MHPG）增加，有人发现惊恐发作患者的尿中MHPG比对照组高。去甲肾上腺素水平由兰斑核的胞体及突触前α_2自体受体调节，该受体为抑制性，当去甲肾上腺素含量增加时，可刺激该受体，则抑制去甲肾上腺代谢。优享宾（Yohimbine）是突触前α_2受体的拮抗剂，其效应阻滞它的抑制功能，使去甲肾上腺素功能增加而致焦虑。氯压定是α_2受体的激动剂，则其抑制功能增强，去甲肾上腺素减少，而减轻焦虑提示去甲肾上腺素在焦虑发病中的作用。

(4) 5-羟色胺的作用：焦虑症的发生可能与5-HT功能增高有关，尤其是惊恐发作患者，如给予5-HT的激动剂引起焦虑反应，但有人使用5-HT的前体L-色氨酸时尚有缓和焦虑的作用，所以5-HT在焦虑发生的作用尚待进一步研究。

(5) 苯二氮䓬类受体自1977年即有人用放射性配体结合分析发现哺乳动物脑内存在对氚（H^3）标记的安定有高度亲和力且可能饱和特异结合点，证明有受体的存在。以后许多研究证明了苯二氮䓬类受体是与GABA受体氯离子通道相联，苯二氮䓬类等药物与受体相结合时，强化了GABA的作用，而获得治疗效应。焦虑症的发生肯定与该受体有关，但至今尚未发现内源性的配体。

2. 心理社会因素　在本病的发生中，只能作为一诱发因素，非特异性，有人提到广泛性焦虑患者的发生与紧张性事件有关，当社会心理问题持续存在时可变成慢性。也有人报告惊恐发作起病前一段时间生活事件显著多于正常人。最近的一项研究发现广泛性焦虑症患者有明显诱因，多于惊恐发作的患者。

【临床表现】

1. 广泛性焦虑症　又称慢性焦虑症，占焦虑症的57%。主要临床表现为：

(1) 心理障碍：表现为客观上并不存在某种威胁或危险和坏的结局，而患者总是担心、紧张和害怕。尽管也知道这是一种主观的过虑，但患者不能控制，使其颇为苦恼。此外尚有易激惹、声音过敏、注意力不集中、记忆力不好，由于焦虑常伴有运动性不安，如来回踱步、或不能静坐。常见病人疑惧、两眉紧蹙、两手颤抖、面色白，或出汗等。

(2) 躯体症状：植物神经功能以交感神经系统活动过度为主，如口干、上腹不适、恶心、吞咽困难、胀气、肠鸣、腹泻、胸紧、呼吸困难，或呼吸迫促、心悸、胸痛、心动过速、尿频、尿急、阳痿、性感缺乏、月经时不适或无月经。此外有昏晕、出汗、面色潮红等。

(3) 运动症状：与肌肉紧张有关。有紧张性头痛，常表现为顶、枕区的紧压感；肌肉紧张痛和强直，特别在背部和肩部；手有轻微震颤，精神紧张时更为明显。另外有不安宁、易疲乏、睡眠障碍，常诉有恶梦、夜惊、醒后很恐惧，不知为何害怕。

2. 惊恐发作　又称急性焦虑症，据统计约占焦虑症的41.3%，故并不少见。

急性惊恐发作时，常有明显的植物神经症状，如心悸（占92.3%），有剧烈的心跳、心慌、呼吸

困难（占 84.6%）、胸闷、胸痛、四肢发麻，甚至不能控制的发抖，出汗。因此患者惊恐万分，似有濒死之感。有时害怕自己完全失去控制而精神失常，因之大声呼救者，不乏其人。据统计约有 61.5%。发作时短则 1～20 分钟，长可达数小时，有时发作后可以卧床不起，数日后恢复。有的人一生中只数次发作，有的可以反复发作多次。

【病程和预后】 据统计 1/3 的病人，病程在半年至二年，2/3 的病人在二年以上。约有 41%～59%患者能恢复和改善，多数焦虑症有较好预后，少数预后欠佳。据追踪观察发现女性、年轻、病程短、病前性格良好者预后颇佳，反之预后不良。曾有人认为，有晕厥、激动、人格解体、癔症性格特征、轻生念头则预后欠佳。

【诊断与鉴别诊断】

诊断标准

广泛性焦虑

1. 符合神经症的诊断标准。

2. 以持续的广泛性焦虑为主要临床表现，症状符合以下两项：①经常或持续的无明显对象或固定内容的恐惧、紧张。②伴有植物神经症状或运动性不安。

3. 不符合因器质性疾病、恐怖症、强迫症、疑病症、抑郁性神经症等疾病所引起的焦虑，因有客观因素而引起相应的短暂性焦虑情绪也不能诊断为此病。

惊恐发作

1. 符合焦虑性神经症的诊断。

2. 一个月内至少发作三次，或者，首先典型发作后继之以害怕再发作的焦虑持续一个月。

3. 以惊恐发作症状为主要临床表现，症状符合以下三项：①在没有任何客观危险的环境下发作，以致发作不可预测。②两次发作的间歇期除了害怕再发作外，没有明显的症状。③发作表现为强烈的恐惧，伴有显著而痛苦的植物神经症状还往往有人格解体，现实解体，濒死恐怖，失控感等体验。④发作来得突然，10 分钟内达到顶峰，一般总共不超过一小时，发作意识清晰，事后能回忆发作的经过。

4. 排除恐怖性神经症、抑郁症等的惊恐发作。

因焦虑症状可出现于躯体疾病和精神疾病，因此应进行鉴别，但只要掌握以上诊断标准是易与其他疾病鉴别的。

【治疗】 焦虑症的治疗方法如下：

1. 精神疗法 步骤如下：

（1）首先引导病人认识疾病的性质为功能性而非器质性，是可以治愈的，以消除病人的疑虑。

（2）部分病人有精神因素为诱因，则指导病人正确对待病因，进而去除病因。

（3）尽量鼓励病人正确地安排工作、学习，病人不宜全休在家，否则更会焦虑不安。

（4）如急性焦虑症，惊恐发作，则要指出反复发作原因往往与病人担心、害怕、焦虑有关。临床上见到愈害怕发作则发作愈频繁，要增强病人治疗信心。

2. 药物治疗

（1）苯二氮草类：具有抗焦虑作用，对广泛性焦虑症疗效好。常用的有安定，一般 5mg，每日 2 次或 3 次。晚上睡眠不好，可用硝基安定、舒乐安定，或氯硝安定，睡前服用，如系急性焦虑症发作时尚可静注或肌注安定 10mg。近来有人报告阿普唑伦（alprozolam）0.4mg 每日 3 次，对急性焦虑发作有效。

（2）抗抑郁药物：丙米嗪可以成功的阻止急性焦虑发作。阿米替林和多虑平也有明显抗焦虑作用，易于控制焦虑。单胺氧化酶抑制剂对焦虑伴有恐怖症状者有效。

（3）松弛疗法：常用于治疗的后一阶段，能改善轻度和中等程度焦虑，可用催眠的方法，特别是患者易接受暗示的，训练患者松弛。以后患者可自我催眠，强化松弛训练。瑜加（yoga）或气功、太极拳对某些患者也有效，这不仅达到松弛，且可减少紧张的生活，具有防治效应。

（三）强迫性神经症

强迫性神经症（obsessive-compulsive neurosis）是一种以强迫观念和强迫动作为特点的疾病。其特点为患者意识到强迫症状不能为主观意志加以控制，非常苦恼和不安，强迫动作可认为是减轻焦虑不安而作出的反应性活动，患者自知力完好，求治心切。

据 12 地区神经症流行学调查，在居民中其患病率为 0.30‰，在精神科专业门诊中约占有 0.15%～2%，国外报道其终身患病率为 2%～3%，发病年龄多见为 16～30 岁之间，性别无差异，脑力劳动者居多。

【病因和发病机理】

1. 生物化学因素 近年发现 5-HT 回收抑制剂能显著提高强迫性神经症的疗效，如氯丙米嗪，帕罗西汀（paroxetine）和氟西汀等，说明 5-HT 与强迫神经症发病机理有关。

2.遗传因素　发现强迫性神经症患者的双亲有强迫症者约为5%～7%，这较一般居民为高。人格特征为其发病基础，如胆小怕事、优柔寡断、犹豫不决，遇事过于严肃，力求一丝不苟，反复推敲等。

3.器质性因素　近年来本症外科治疗显示尾神经束，边缘脑白质切除有效，提示强迫症状发生可能与上述部位功能有关。CT检查发现有双侧尾状核体积小，PET检查有双侧尾状核和外侧眶额皮层糖代谢率增高。

4.心理社会因素　是一种诱发因素，常见工作、生活环境的改变、处境困难，或政治上的冲击，濒于破产等沉重打击，使患者谨小慎微，遇事犹豫不决，忧心忡忡，易促发强迫症状。有时也可因环境改变而使强迫症状有一定改善。

【临床表现】

1.强迫观念　①强迫性怀疑：对业已完成的事放心不下，如门已锁好，信已投入信箱总是怀疑，疑虑不安，常反复核对才安心。②强迫回忆：对于往事、经历，反复回忆，明知缺乏实际意义，但不断萦绕于脑海之中。③强迫性穷思竭虑：对于大自然的现象，无休止地思索如"树上的叶子为什么会落下"、"人为什么要分男女"等。④强迫性对立思维：脑中总是出现一些对立的思维，如见快乐二字，则立刻出现悲伤，谈到"战争"，即反映出"和平"等相反的概念。

2.强迫意向及动作　①强迫意向：患者在做某事时则出现相反的意向，如手中抱有小孩的母亲，出现把小孩丢下的意向，但从不采取行动，引起这样的恐惧和焦虑不安是属于强迫症在情绪方面的表现，称强迫性恐惧。②强迫性洗涤：患者接触了某物，则要反复洗手，明知不必要，但无法控制。③强迫计数：患者不可克制的计数，与强迫联想有关，如见到电杆、窗子，则要计数，难以克制。④强迫性仪式动作：患者以一定动作，象征着吉凶祸福，如患者进门先二步再退一步，表示他父亲的病能逢凶化吉，如不完成则焦虑不安。

【病程与预后】

多数起病较慢，病程迁延，经久不愈，但起病急，诱因明显，无性格基础预后颇佳。由于药物的发展，对本病的治疗前景也较乐观，部分患者可自发缓解，有人提及约2/3的病例一年后有所改善。

【诊断与鉴别诊断】

诊断标准如下：

1.符合神经症的诊断标准。

2.以强迫症状为主要临床相，表现为下述形式之一种或混合：(1)以强迫思想为主的临床相包括强迫观念、强迫回忆、强迫表象、强迫性对立观念、强迫性穷思竭虑、强迫性害怕、丧失自控能力。(2)以强迫动作为主的临床相，表现为反复洗涤，反复核对检查，反复询问或其他反复的仪式化动作等。

3.排除其他精神障碍的继发性强迫症状，如抑郁症和精神分裂症等。

应与焦虑、恐怖症、抑郁症、精神分裂症相鉴别。

【治疗】

心理治疗：主要引导患者正确对待疾病，减少焦虑，配合行为治疗。据报道有2/3的病人有效，尤其对中度仪式动作的患者。药物治疗：如抗焦虑药物氯硝安定4～5mg/d有效；氯丙米嗪效果明显，25mg每天2～3次。电休克对强迫症症状无效。外科治疗：根据报道对严重病人近期疗效显著，远期价值颇有争议。

（四）抑郁性神经症

抑郁性神经症（depressive neurosis）指一种持久的心境低落状态为特征，常伴有焦虑，躯体不适和睡眠障碍，一般抑郁程度较轻，但病程迁延不愈。患者有治疗要求。日常生活不受显著影响。

据12地区神经症流行学调查发现本病的患病率为3.11‰，据华西医科大学报告抑郁性神经症占精神科门诊患者的21.2%，对某县医院门诊的调查报告占神经症的27.8%，提示本病的患病率较高。女性多见。

【病因和发病机理】

心理社会因素：本病常由心理社会因素所诱发，如夫妻关系不和、离异、亲人分别、意外伤残、工作困难、人际关系紧张，以及严重的躯体疾病等因素，使患者担心、焦虑以发生抑郁、苦闷、沮丧。抑郁性神经症患者，持续时间较久，尤其抑郁人格障碍更为如此，故病程迁延。人格特征为情绪低落、寡言少语、喜欢沉思、精力不足，对事悲观，回忆过去谴责自己，展望未来缺乏信心，面对现实困难重重，这些人明显缺乏自信，有自卑感。

【临床表现】

本病表现的抑郁程度较轻，很少发展到严重程度，但患者描述生动具体，如患者常诉情绪很低，看事物犹如戴着一副墨镜，周围一片暗淡，毫无生气。对工作无兴趣、无热情、缺乏信心，对未来悲观失望。常感到精神不振、疲乏。这种情况随着时间、地点不同而有所改变，波动性大，但大部分时

间是抑郁。尽管如此，但工作、学习和生活无明显异常，与环境保持良好接触，人们常不以为然。抑郁症状同时可伴有躯体症状，如头痛、背痛、四肢痛等疼痛症状，尚有植物神经功能障碍，如胃部不适、腹泻、或便秘及失眠等，少数患者曾萌发过轻生念头。但本病无早醒性失眠、昼重夜轻，节律改变或体重减轻，运动迟滞等生物学改变的症状。

【病程及预后】

大多数患者病程较长，如其精神因素单一，无抑郁人格，预后良好；如病情反复，随精神因素而波动，具有抑郁人格，病程迁延，预后欠佳。

【诊断与鉴别诊断】

1. 符合神经症诊断标准。

2. 以持久的轻度至中度的抑郁为主要临床相，伴有以下症状至少三项：①兴趣减退、或精神不振；②对前途悲观失望，但不绝望；③自觉疲乏无力，或精神不振；④自我评价下降但愿接受鼓励和赞扬；⑤不愿主动与人交往，但被动接触良好，愿接受同情与支持；⑥有想死的念头，但又顾虑重重；⑦自觉病情严重，但又主动求治，希望能治好。

3. 无下列各项症状的任何一项：①明显精神性运动阻滞；②早醒和症状昼重夜轻；③严重内疚或自罪；④持续食欲减退和明显体重减轻；⑤不止一次自杀未遂；⑥生活不能自理；⑦幻觉或妄想；⑧自知力严重缺损。

4. 病程至少 2 年，全部病程中大部分时间心境低落，如有正常间歇期，每次最长不超过两月。

由于以上的特点，很易于与重性抑郁症、神经衰弱、精神分裂症和焦虑症相鉴别。

【治疗】 以心理治疗和药物治疗为主，心理治疗为解释、指导患者消除病因，应付危机。药物治疗一般以三环抗抑郁剂为主，剂量每天 50～100mg 即可。其他尚可用阿普唑伦 0.4mg，每天 3 次，它既有抗焦虑也有抗抑郁作用。

（五）癔症

癔症（hysteria）或称歇斯底里，系由于明显的心理因素，如生活事件，内心冲突或强烈的情绪体验，暗示或自我暗示等引起的一组病例。有些患者其疾病的发生，症状和病程与患者的病前性格特征有关。临床主要表现为感觉障碍，运动障碍或意识改变状态（altered state of consciousness）等而缺乏相应的器质基础。其症状表现可具有做作，夸大或有情感色彩等特点，有时可由暗示诱发，也可由暗示而消失，有反复发作的倾向。

【流行病学】 癔症的发病率各地报告不一。据国内 12 地区流行病调查（1982 年），其患病率为 3.55‰；农村人群患病率（5.0‰）明显高于城市（2.09‰）。天津地区的调查其患病率为 1.95‰。国外有关统计资料显示，居民中患病率女性为 3‰～6‰，男性罕见。80 年代在四川某县医院门诊的调查发现其约占神经症的 3.8%，而最近对精神科门诊连续 500 例患者的分析，癔症占神经症的 2%。英国的 Mausley 医院的统计，癔症在住院和门诊病人中 50 年代约占 6%，60 年代则降为 3% 和 2%。提示近年来有下降的趋势，其原因不明，多认为文化较落后地区患病率较高。发病年龄多在 16～35 岁之间，少数病人超过 40 岁。

【病因及发病机理】

1. 心理因素 国内非常重视心理因素在癔症中的致病作用。常见的心理因素为家庭、工作、人际关系等，往往使患者感到委曲、气愤、羞愧、窘迫、悲伤、恐惧等。这些精神刺激均可直接致病，或为第一次发病的因素。患者对此具有强烈的创伤性体验而起病，部分患者多次发病后可明显无诱发因素，而可能通过触景生情、联想、或自我暗示而发病。

2. 遗传因素 LJungberg（1957）曾研究 281 例癔症病人的一级亲族，发现男性患病率为 2.4%，女性患病为 6.4%，高于一般居民的患病率。但 Slater（1961 年）进行的孪生子研究并不支持遗传的假说，因为在单卵双生子（MZ）中未见相同的发病者。

3. 性格特征 国内外许多学者并不强调性格特征是癔症的发病基础，但一般认为具癔症性格特征的人，在精神因素的影响下，较易发生癔症。癔症的症状、疾病过程与病前性格有一定关系，通常认为的癔症性格有以下特征：

（1）情感丰富：情感强烈但极不稳定，往往易从一个极端走向另一极端，对事物判断完全凭一时情感出发，常随着情感的变化而变化，即所谓癔症患者的"情感逻辑"。

（2）暗示性高：癔症患者具有高度暗示性。基于某种环境气氛和情感的基础上，对外界某种影响和观念无条件的接受称暗示，如癔症患者在医生言语诱导下进入催眠状态。另外，易对自身感觉或某种观念无条件的接受，称自我暗示，如笔者曾见一大学生参加运动会后很疲乏、腿软、不慎跌倒，便认为瘫痪了，而发生癔症性立行不能，急诊时给予药物催眠暗示治疗后恢复。

（3）自我中心：即处处吸引他人对她（或他）

的注目。爱炫耀自己，甚至不惜当众表演，富有夸张、表演色彩，目的在于博得人们的同情和重视。

(4) 富于幻想：系在情感的基础上，想象丰富、生动、活泼，给人以难以分辨现实与虚幻的印象。可有幻想性说谎现象。

4. 器质性因素 某些神经系统器质性病变时，可伴有癔症发作。往往是躯体疾病为癔症提供了发病的条件，使脑器质性疾病与癔症同时存在，如癫痫患者常同时有癔症发作。

【临床表现】 癔症症状复杂多样，变化多端。国内外一致意见把临床表现分为分离型、转换型、躯体化障碍和其他形式癔症等来描述。分离型障碍，是一种精神障碍，系指不同精神活动之间的分离，如指过去的记忆与当今环境的认识，对自我和身份的觉察之间的正常整合（或联系）的部分丧失或完全丧失。如意识障碍，神游症，多重人格以及发作后的局限性遗忘等。转换型障碍来自 Freud 的理论，认为被压抑的精神能量可以被转换为某种躯体障碍，一旦躯体症状出现情绪反应便褪色或消失，这种躯体症状便叫转换症状。在同一患者身上可仅有其中一、二种症状，每次发作其症状常类同。这些症状可能给病人带来某些好处，如有利于病人摆脱困境，即所谓继发受益（secondary gain）。

（一）分离障碍（dissociation disorder）

1. 意识障碍（disturbance of consciousness）或称意识改变状态（altered state consciousness）。常为意识活动的狭窄，意识朦胧状态，或昏睡。后者表现为呼之不应、推之不动、四肢发硬、僵卧于床，可见双目紧闭，眼睑颤动，所谓癔症性木僵，动其肢体有抗力，强行张开其眼，可见眼球迅速偏向某侧，以示有意回避医生检查。意识朦胧状态，患者情感丰富、表情生动、行为夸张，富有表演色彩，谈话常以歌谣式，说话内容多与精神创伤有关。患者分离型障碍的其他表现可能都与意识改变状态相联系。

2. 情感暴发（emotional outburst）常在精神刺激后急起表现以尽情发泄为特征，如嚎啕痛哭，或时而大笑，或笑而不止，大吵大闹，或声嘶力竭吐露愤懑，甚至扯头发、撕衣服、捶胸顿足，以头撞墙、或在地上打滚。发作时间长短可受周围的劝慰而发生变化。

3. 遗忘（amnesia）常表现为发作后的局限性或阶段性遗忘，患者常不能回忆某一段时间的生活经历，甚至否认既往的生活和身份。有时连整个生活经历被遗忘称全部遗忘。持续时间可长可短，有时在暗示情况下能记起遗忘的部分。

4. 神游症（fugue）不仅记忆力丧失，且从原地出走，当发现则否认全部经历，甚至否认其身份。除癔症外，尚可见于癫痫。

5. 癔症性痴呆（hysterical dementia）又称假性痴呆（pseudodementia）。给人的印象是广泛性智能损害，或容易的记忆测试，患者回答错误百出。有时显得特别幼稚，言行举止似儿童样，称儿童样痴呆（puerilism）。癔症性痴呆还有一种罕见的所谓冈塞（Ganser）综合征，多见于罪犯中，其特征有：①近似回答：即有问必答，有答必错，错也近似，如所问“人有几只耳朵”？答“有三只”；②癔症性精神和躯体症状；③视听幻觉，以视幻觉为主；④波动的意识障碍。

6. 身份识别障碍（disturbance of identification）癔症患者有时在不同时间以不同身份出现。此时患者一反常态，变成另一个人，当一种身份出现时，另一种身份则被忘记。每种“人格”或“身份”均有独特的个性、行为和态度，且新身份的人常与原有身份形成鲜明对照。这种表现也称双重人格。有时同一病人先后表现二种以上的身份则称为多重人格。

7. 其他分离型癔症 如中国农村的所谓“走阴间”，认为鬼神附体，病人以死人的口气说话，似也属身份识别障碍。

（二）转换型障碍（conversion disorder）

1. 感觉障碍（sensory disorder） 包括感觉缺失，感觉过敏和感觉异常。常见有偏侧感觉麻木（paraesthesiae），诉从头到足的偏侧身体麻木，以正中为界线。不同情况下检查分界线可发生改变，均不符合正常的神经解剖分布。有的患者感觉过敏，甚至头痛，也无神经解剖的基础。

2. 癔症性失明（hysterical blindness） 可表现突然双目失明或弱视，但对光反应良好，眼底正常，视诱发电位正常，无眼器质疾病证据。有的患者视野呈同心型缩小，称管视。

3. 癔症性耳聋（hysterical deafness） 在强烈的精神因素影响下，突然失去听力，缺乏器质性耳聋的证据。如声音来自背后可引起瞬间反应，可在睡眠中被叫醒，听诱发电位正常，对暗示治疗有效。

4. 癔症性抽搐（hysterical seizures） 常因心理因素引起，发作时突然倒地、全身僵直，呈角弓反

张，四肢不规则抖动，呼吸急促，呼之不应，有时扯头发、撕胸衣、表情痛苦、双目含泪，一般发作可达 10～20 分钟或 1～2 小时，随周围的暗示而变化，发作结束后呈昏睡，双目紧闭，如强行撑开眼睛，可见眼球向上或左右转动，发作可一日多次，但发作时无咬伤唇舌，无跌伤，无大小便失禁。

5. 癔症性瘫痪（hysterical paralysis） 以单肢瘫和截瘫多见。常有明显的躯体诱因，如外伤、术后、躯体疾病后等。瘫痪程度可轻可重，呈弛缓性。轻者可活动但无力，重者则完全不能活动。有的患者在床并无明显瘫痪，但不能站立和行走，称癔症性立行不能症。客观检查不符合神经损害的体征，无病理反射，电变性反应正常，除慢性病例，一般肌肉显著萎缩者则要疑为器质性病变。

6. 癔症性失音（hysterical obmutescence, mutism） 并不伴有唇、舌、腭或声带之任何器质性障碍。患者保持不语，常用手势或书写表达自己的思想。但可以正常咳嗽，检查声带正常。

7. 其他转换型障碍 如癔症性震颤（hysterical tremor）表现为粗大的、不规则的全身抖动。注意集中时，或别人看到时明显加剧，相反分散注意时则减轻。

【病程和预后】

多数初发者恢复迅速，然而，若病程超过一年者，可能要持续多年。国内学者报告的印象，分离型癔症持续时间短，易复发，转换型癔症病程长，复发少。一般预后良好。英国 A. Lewis(1966)诊断癔症 98 例，追踪 7～12 年，结果：健康无症状能工作的 54 例，病情进步的 15 例，无变化的 12 例，恶化的 10 例，死亡 7 例。在死亡 7 例中 3 例死于精神科无关的原因，3 例死于神经系统器质性病变，1 例自杀。这些数据在诊断癔症时颇值得参考。

【诊断与鉴别诊断】

对癔症诊断时应十分慎重，因它可模拟许多疾病的症状，故必须在充分了解癔症的病因、症状特点、病情经过的基础上，经详尽的体格检查，神经系统检查及必要的特殊检查后，全面的分析，最后才能作出诊断。根据 CCMD-2（1993 年），其诊断要点如下：

1. 有社会心理因素作为诱因。

2. 表现有下述情况之一：①分离型遗忘症；②分离型漫游症；③分离型身份障碍；④转换性运动和感觉障碍；⑤其他癔症形式。

3. 症状妨碍社会功能。

4. 有充分根据排除器质性病变和中毒所致的类似障碍。

分离型癔症

1. 以意识、情绪、记忆、智能或身份识别等精神障碍为主要临床表现，并至少符合下述诊断标准中之一。

2. 符合下述情况之一：①发作有利于病人摆脱困境，发泄情绪获得别人同情，得到支持或补偿等。②有自我诱发机制。③症状和病程受环境或暗示的影响。

3. 妨碍社会功能。

4. 起病急、过去有类似发作，或病程在三个月以上。

5. 不符合任何其它一种精神障碍的诊断标准。

转换型癔症

1. 符合癔症的诊断标准。

2. 以各种感觉、发音、运动等躯体功能障碍为主要临床表现，以上功能障碍具有暗示性和做作夸张色彩，并至少符合下列诊断标准之一。

3. 符合下述项目中至少两项：①对症状漠不关心，但感情生动丰富。②缺乏康复的愿望和行动。③症状在催眠状态下（包括药物引起的半睡眠状态）下完全消失。④暗示治疗可使症状完全消失。⑤症状有明显的夸大成分。⑥症状随处境或周围人的态度有明显变化。⑦以往有癔症发作史。

4. 症状明显妨碍社会功能。

5. 有充分根据排除器质性原因所致的类似障碍。

【治疗】

癔症治疗以下列几种疗法为主：

1. 心理疗法 是治疗癔症的首要方法。因为这类患者，常深信患有严重疾病或全像精神病那样，所以顾虑重重。加之家属的紧张，有言行不当，常会影响病人的病情恶化。故要非常关心病人、同情病人、了解病史，体格检查要详细。通过检查，可排除器质性病，又可取得患者和家属的信赖，这样才能有利于精神疗法的成功，是促进疾病治疗的决定性因素。具体步骤如下：

(1) 让患者知道，所患疾病其本质是功能性而非器质性，是可以治愈的。消除患者的各种疑虑，稳定患者情绪，调动其主动性和积极性，配合医生，战胜疾病。同时也要让家属了解本病的性质，稳定家属情绪同样至关重要，否则治疗中易发生相反的作用。

(2) 引导患者认识病因，分析病因与治疗的关系。当谈到病因时要让患者尽情发泄，让其尽情倾

吐不满情绪，间或给予安慰和鼓励。告诉患者精神因素与性格弱点在疾病发生、发展中的作用，应加强自我锻炼，促进身心健康。

2. 对症治疗 是消除癔症症状特别是癔症感觉障碍，如失听、失明，癔症性运动障碍如瘫痪、失语等的有效疗法。有普通催眠暗示和药物催眠暗示两种。在催眠状态下，医生结合患者的症状，用语言引导患者对所患症状有针对性进行暗示。如令瘫痪患者将其患肢慢慢抬起，能动则可增强患者信赖，同时情绪也会松弛下来，然后让其逐渐锻炼患肢活动，有时甚至会起到立竿见影的效果。一般认为在催眠状态下，用语言可增强暗示作用。在醒觉状态下也可暗示，有直接和间接暗示两种。直接暗示，让患者安静坐于沙发上或平卧于床，医生用坚定有力的语气，嘱咐患者按医生提示，作某些患肢功能训练。间接暗示需借助于理疗，或药物如静脉注射10%葡萄糖酸钙10ml，注射后患者感觉咽部发热，得到暗示信号，这时配合语言强化，促进患者康复。

3. 药物治疗 对癔症的精神发作，激情或兴奋状态、抽搐发作等最好作紧急处理，如注射氯丙嗪25～50mg或安定10～20mg，待安静后，可口服弱安定剂或心理治疗。

4. 其他 如中医、中药及针灸或电针等治疗，在患者易接受暗示的基础上，尤其癔症性瘫痪患者，可获得较好的疗效。

（六）神经衰弱

神经衰弱（neurasthenia）是指大脑由于长期的情绪紧张和精神压力，从而产生精神活动能力的减弱。其主要特征是精神易兴奋和脑力易疲乏，常伴有情绪烦恼易激惹等，及睡眠障碍、头痛、多种躯体不适等症状，这些症状不能归于已存在的躯体疾病，脑器质性病变或某种特定的精神疾病，病程迁延，症状时轻时重，病情波动常与社会心理因素有关，多数病例发病于16～40岁，两性间发病数无明显差异，从事脑力劳动者占多数。

据全国流行学调查，总的患病率为13.03‰，1983年华西医大在四川某县综合性医院的调查，神经衰弱占神经症中的40.6%，国内对本病之诊断有争议，但绝大多数专家认为神经衰弱是存在的，只是应避免诊断的扩大化。

根据1995年中国疾病分类方案及诊断标准如下：

1. 符合神经症的诊断。

2. 至少有下述症状的三项：

（1）衰弱症状：如脑力易疲乏，感到没有精力和脑力迟钝，注意力不集中或不能持久，感到记忆力差，总之脑力活动效率显著下降，体力易疲劳。

（2）情绪症状：易烦恼，心情紧张而不能松弛，易激惹，可有轻度焦虑或抑郁但在病中只占很少一部分时间。

（3）精神容易兴奋：表现为回忆和联想增多且控制不住，兴奋伴有快感而无语言运动增多。

（4）紧张性疼痛：紧张性头痛或肢体肌肉酸痛。

（5）睡眠障碍：如入睡困难，为梦所苦，醒后感到不解乏，睡眠感丧失，睡眠醒觉节律紊乱。

【治疗】

一般以心理治疗为主，辅以药物、物理或其他疗法。综合性处理原则疗效较佳。药物主要以抗焦虑药物治疗为主，如用苯二氮䓬类。

（黄明生）

参考文献

1. 沈渔邨主编．精神病学．第三版．北京：人民卫生出版社，1995．111
2. 中华医学会精神科学会．中国精神疾病分类方案与诊断标准．第二版．南京：东南大学出版社，1995．74
3. Gray M. Neurosis. 1st ed. New York: Von Nostrand Reinhold, 1978
4. Geld M. Oxford textbook of psychiatry. Oxford: Oxford univetsity press, 1983. 150
5. Kaplan I, Sodock BJ. Comprehensive textbook of psychiatry. 4th ed. Baltimore: William and Wilkins, 1985. (1) 883

第八节 心理生理障碍

心理生理障碍是一组基本生理功能出现失调的疾病，病因中心理社会因素起主要作用。进食，睡眠与性生活，均为人类生存与发展的基本生理需要，这些基本生理需要，不仅在躯体疾病中可以出现功能障碍，而且心理社会因素也可以直接引起它们的功能障碍，本节叙述非器质性的进食，睡眠与性功能障碍。

一、进食障碍

（一）神经性厌食症

【概述】

担心发胖而故意节食，过度节食造成消瘦，体重降至标准体重的75%以下，称为神经性厌食症。绝大多数患者为青少年女性（13至20岁），常伴

有月经停止。其实除非已达到疾病晚期，患者并不厌食，而是食欲良好，由于害怕发胖而故意控制进食量，实在难于控制而一顿吃得过多时，又采用催吐导泻的方法将食物排出体外。她们不愿意在人前进食，不愿与家人共餐，夜间也可因饥饿难忍而偷食，但总的倾向是过度节食而日渐消瘦，十分害怕肥胖。她们照常参加各项学习与课外活动，且学习成绩不错，课余也表现活跃，有强迫性人格特征，如做事追求完美，行为讲究规范，环境讲究整洁，固执己见，拒绝求医，情绪倾向焦虑与抑郁，本能欲望表现较少，自我控制过多。

本病的每年发病率为十万人口中0.37～1.6，在女学生中1%有厌食的症状，在芭蕾舞演员及其他强调体型的职业中，发病率较高。

【病因与发病机制】

本病的病因与发病机制，尚未澄清，由于最严重的病例有致死性结局，所以有学者认为这是一个有下丘脑病变，摄食中枢出现了调节性障碍，造成新陈代谢紊乱的一种器质性疾病，是下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统的病变，改变了中枢神经系统的介质多巴胺、五羟色胺、去甲肾上腺素含量，直接影响食欲、饱足感与进食行为。而另一些学者根据大多数轻症患者病前有特殊个性与减肥求美的心理因素，疾病具有自限性与可逆性特征，倾向于认为是一种心身疾病，心理社会因素在病因中起主要作用。

【临床表现】

约1/3的患者起病之前略胖，其余患者体重正常，但均专注于自身的体重、体型，严格限制每日进食量，隐秘进行节食措施而不告诉近亲好友，由于无法控制的强烈食欲，常出现贪食。饱餐之后，便立即独自引吐，或服泻剂，并经常参加可以减肥的体育活动。由于长期摄入热量不足，出现一些继发于营养不良的症状：畏冷，体温偏低，低血压，心跳减慢，月经停止，头发呈胎发样外形，心电图可出现T波低平或倒置，ST段下移，QT间期延长，缺钾亦可导致心肌损害与节律不齐，恶病体质无法扭转时，造成10%左右的患者以死亡结局。

【诊断与鉴别诊断】

诊断应根据下述标准：

(1) 故意控制进食量，同时采取过度运动、引吐、导泻等方式以减轻体重。

(2) 体重显著下降，比平均体重值减轻25%以上。

(3) 担心发胖，甚至明显消瘦仍自认太胖，医生的解释忠告无效。

(4) 女性闭经，男性性功能减退，青春期前的病人性器官呈幼稚型。

(5) 不是任何一种躯体疾病所致的体重减轻，节食也不是任何一种精神障碍的继发症状。

鉴别诊断：食欲不振与消瘦可见于多种躯体疾病（如结核、癌症）、内分泌疾病（如垂体或甲状腺功能不全）与抑郁症。详细病史，特别是对进食与体重的专注，对疾病的心理忽视；体格检查、实验室检查，特别是内分泌功能检查的特殊变化，可协助鉴别。

【治疗及预后】

症状严重的病例应劝及早住院治疗，采用饮食治疗，少吃多餐，逐步增加每日热卡，严密监护，防止自行催吐导泻，饭后两小时内不得离开床位或必须留在病室内，定期测量体重，增加有奖（如较多行动自由），减低受罚（如较多行动限制）。严重营养不良患者必须采用静脉蛋白类营养物质与电解质、维生素的补充。

小剂量氯丙嗪（25mg，每日三次），舒必利（100mg，每日三次）或三环抗抑郁剂如阿密替林（25mg，每日三次），有助于改善情绪，镇静或促进食欲。心理治疗，消除心理应激因素，增加社会支持，克服人际关系中的自卑、厌弃、憎恶情绪，可改善预后与减少复发。

大多数患者预后良好，Theander（1985）通过30年随访，发现75%的患者处于心理稳定状态。大部分患者体重与月经恢复正常，可自发缓解，短期住院治疗比较满意，少数病例可以反复发作，亦可合并贪食行为并出现肥胖症。

【预防】

加强社会新闻媒体中的卫生知识宣传，防止在减肥求美的青年女性中，错误地过分限制进食，提倡适当的营养与合乎健康发育的健美标准，避免做“楚王爱细腰，宫中多饿莩”的男权社会的牺牲品。

（二）神经性贪食症

【概述】

周期性出现难于自制的快速大量进食，与往常情况相比，食量异常增大，每餐吃到腹部胀痛或恶心为止，称为神经性贪食症。多发于青少年女性。

【临床表现】

有无法自控的大量进食的强烈欲望，同时害怕过胖，大量进食之后又自行引吐或导泻，她们的月经，性欲与激素血中含量均无异常，她们的体重大多在正常范围内，少数有肥胖，并主动求医。病程

可持续多年，偶有自行缓解，合并神经性厌食症者预后较差。

【诊断与鉴别诊断】

诊断标准为：①贪食行为一周至少出现两次，持续三个月以上。始可建立诊断。②有担心发胖的恐惧心理。③采取了引吐、导泻、禁食等方法，以消除暴食引起发胖的顾虑。④不仅仅与神经性厌食症交替出现。⑤不是神经系统器质性病变所致。

鉴别诊断注意甲状腺与垂体机能亢进，额叶眶面与颞叶肿瘤，Kline-Levin 综合征（周期性发作嗜睡与贪食）。如果厌食症伴发间歇贪食症状，则只诊断为神经性厌食症。无贪食与厌食症状而反复出现恶心呕吐症状的神经性呕吐、见于癔症，疑病症与孕妇妊娠早期，西方精神障碍分类方案中已不作诊断独列。

【治疗】

大量进食后剧烈腹痛应注意急性胃扩张，必要时及早住院观察。一般患者可定期门诊心理治疗。记录每次贪食发作前的心理应激和促使情绪波动的因素并设法排除，以减少发作。药物治疗可首选三环抗抑郁剂，如阿密替林 25mg，每日 2～3 次。其次，苯妥英钠、丙戊酸钠或卡马西平亦可在抗抑郁剂无效之后试用，如苯妥英钠 0.1 克，每日 2～3 次，丙戊酸钠或卡马西平 0.2 克，每日 2～3 次。抗癫痫治疗的理论依据是有学者认为神经性贪食症的发作与癫痫类似，但抗癫痫药物治疗效果不够理想。此外，可试用减肥药芬氟拉明（Fenfluramine）20mg，每日 2～3 次，餐前 1 小时服，4～8 周为一疗程。

二、睡眠与觉醒障碍

【概述】

这是一种十分常见的精神障碍，持续存在一个月以上始可建立诊断，否则一生中每个人都可能列入有短暂睡眠障碍的行列之中。根据睡眠障碍诊疗中心协会的分类，广义的睡眠障碍（sleep disorders）又划分为两个亚类，一类称为睡眠失调（dyssomnias），包括失眠、过度嗜睡，醒觉与睡眠的节律障碍。另一类称为异常睡眠（parasomnias），包括睡行症、夜惊症，梦魇症等。

（一）睡眠失调（dyssomnias）

1．失眠症 包括入睡困难与睡眠维持困难，且每周至少出现三次，持续一个月以上始建立诊断。

【发病原因】

最常见的病因仍为心理生理因素，因遭遇生活事件，亲人离丧，个人损失，考试前焦虑等。

除此之外，有下列多种病因：

（1）精神病的伴发状态：如抑郁症。

（2）酒类与药物依赖的伴发症状或戒断症状。

（3）睡眠中呼吸困难所引起，有睡眠中窒息。

（4）睡眠中肌阵挛或“不宁腿”所引起。

（5）其他躯体疾病、用药，中毒或环境因素所引起，如任何有疼痛与明显不适感的躯体疾病患者，内分泌疾病患者，长期服用中枢兴奋剂、抑制剂患者在用药期间或停药之后，均可引起失眠或睡眠维持困难。

【诊断与治疗】

正常人大多数可在上床后 30 分钟以内入睡且持续 4～10 小时，诊断失眠症不仅要求一个月以上每周至少三次难于入睡与维持睡眠困难，且有醒后不能恢复疲乏，白天精神不振，社会与职业功能受到损害的表现。

慢性失眠症的治疗，主要强调定时作息，入夜之后避免兴奋和紧张的脑力活动，学会自我入静与松弛训练，入夜之后避用浓茶、咖啡等兴奋剂，不宜躺着阅读书刊，尽量改善周围环境。镇静安眠药物的合理使用，对解除短期失眠症有显著效果。首选安定类药物，其中三唑仑 0.25～0.5 毫克睡前服，可使患者迅速入睡，药物作用时间短，半衰期 2～3 小时，对后段睡眠影响较少。阿普唑仑片（0.4～0.8 毫克）睡前服用，0.7～2.1 小时血浆浓度达到峰值，半衰期 10～12 小时，对全程睡眠均有作用，同时伴有抗焦虑与抗抑郁作用。用药时间以一至二周为宜，长期使用易产生药物依赖。

2．嗜睡症 几乎每天白天都嗜睡，或多次短暂睡眠发作，或觉醒困难，持续一个月以上，影响职业与社会功能，不是由于夜间睡眠时间不足，不是由于醒睡生活节律被扰乱所致者，称为嗜睡症。

【发病原因】

少数为原发性，多数为其他躯体疾病、精神疾病、药物依赖或器质性原因所致。在睡眠治疗中心就诊的病例中，85%有器质性原因，其中的半数有睡眠窒息（打鼾、呼吸通道阻塞、呼吸暂停），1/4 的病例有发作性睡病（在工作、进餐、走路时均可出现不可抗拒的嗜睡，五分钟之内完全入睡，持续数十分钟，半数伴有突发局部或全身肌肉松弛而猝倒）。

【诊断与治疗】

原发性嗜睡症为逐渐增加的睡眠需要，包括夜间需要较长时间，早晨觉醒延迟与白天仍然嗜睡，

觉醒不足，而不是多次短暂睡眠发作。鉴别原发与继发性嗜睡症，可询问病人及其家属在夜间入睡后有无频发睡眠窒息，在情绪波动（如大笑时）有无突然肌肉松弛而猝倒现象，如有这些附加症状则是继发性嗜睡症。此外，鉴别是否早期抑郁症，有无癔症分离性障碍（昏睡）等症状，有无长期服用兴奋剂、镇静安眠药，是否药物过量或戒断症状。有无颅高压、尿毒症等严重神经系统与躯体疾病。

治疗嗜睡症除处理原发疾病之外，主要为对症性的，白天可使用兴奋剂哌醋甲酯10mg，每日两次，或匹莫林20mg，每日两次，亦可合并使用丙咪嗪抗抑郁剂25～50mg，每日两次，后者而且对克服猝倒症有效。白天主动安排工间短时小睡，可减少甚至中止嗜睡发作。至于夜间睡眠窒息，可选择侧卧位置，减肥，严重呼吸通道阻塞引起肺动脉高压与心脏疾病者，考虑咽喉部外科手术治疗。

（二）异常睡眠（parasomnias）

系指在睡眠过程中或在觉醒过程中出现的异常现象，出现异常情绪反应与行为。常见如下几种表现：

【临床表现】

1. 睡行症　反复在夜间入睡后的前段2～3小时内，患者起床无目的地行走，表情茫然，无法交谈，难于唤醒，继而就地或重新上床入睡，早晨醒后完全遗忘，常见于6～12岁男孩，过度疲劳、睡眠不足、精神应激因素均可促发。

2. 夜惊症　反复在夜间入睡后的前段2～3小时内，出现惊叫、哭泣，伴有心跳加快、呼吸迫促，出汗等植物神经兴奋现象，无法交谈，有定向障碍、重复机械动作，历时数分钟而醒转，或继续安静入睡，次晨醒来遗忘，无梦景记忆。多发于男性儿童（1～4%患病率）。

3. 梦魇症　反复在夜间入睡的后半段时间内，因出现威胁生存的惊险恶梦而迅速醒转，清醒后对所经历的长梦能够回忆。

【异常睡眠的治疗】　偶然少数几次发作无须药物治疗，频繁发作可在睡前服安定2.5～10mg，能控制或减少发作。尽量减少白天与睡前的精神应激因素，有预防发作的效果。

三、性功能障碍

【概述】

正常性交过程的反复失败，性生理反应几个进行阶段中出现障碍，造成心理上的痛苦与不满意，称为性功能障碍。在100对美满婚姻的配偶中调查，在一生中某一阶段，有40%的男性出现过性功能障碍，主要为阳痿与早泄，有60%的女性出现过性功能障碍，主要为阴冷与性乐高潮缺乏。90%的性功能障碍为心理社会因素所致，10%合并有器质性因素，纯粹器质因素所致者不单独诊断为性功能障碍。

【发病原因】

（1）心理社会因素：有①夫妻感情不和，存在敌意、愤怒情绪或要挟手段；②存在操作性焦虑或罪恶感；③缺乏普通的性知识与操作技术，缺乏双方的体验交流与密切配合；④一方过去有性创伤历史或同性恋倾向。

（2）精神疾病：有抑郁症、偏执性或分裂性精神病，某些严重人格障碍。

（3）躯体疾病与长期服药：如糖尿病、内分泌疾病、妇科疾病、脊柱脊髓疾病、盆腔与生殖器官手术后，以及截肢、肛门造瘘、乳腺全切术后，严重肾脏、心血管与呼吸系统疾病；长期酒类或鸦片依赖，长期服抗抑郁药（三环类）、抗焦虑药（如安定类）、抗精神病药（如氯奋乃静、甲硫哒嗪）、降血压药（肾上腺受体阻滞剂），以及抗胆碱能药物等。

【临床表现】

根据性生理反应周期的不同阶段，性功能障碍可划分为四类，即①性欲减退；②性激起（arousal）障碍；③性乐高潮障碍；④其他性功能障碍。

（一）性欲减退

成年配偶共同生活，由于缺乏性欲，每月性交不到一次，持续三个月以上，自感痛苦者可诊断为性欲减退。

对性欲的长期禁锢、隔离，居住拥挤，缺少夫妻居室，慢性应激，焦虑、抑郁心境，躯体病后尚未复原、营养不良，长期服用某些药物，夫妻感情不睦，均为性欲减退的原因。

临床表现为缺乏性的幻想，没有性的欲望与兴趣，据Masters和Johnson一个研究，在35%的女性与15%的男性中，求医诉述此种障碍。其中，有一类患者有性心理变态（如同性恋倾向），对于异性的正常性行为缺乏兴趣。

（二）性激起障碍

男性出现性交时的阴茎完全不能勃起，或在全过程中不能完全勃起，称为阳痿。如果在睡梦中，早晨醒来时以及手淫时仍能勃起，这种阳痿便是功能性的，器质性原因所致阳痿（如脊髓损害、睾丸

摘除)，在上述各种场合均不能勃起。老年男性中阳痿比较常见，60岁时为18%，而接近80岁时为75%，因而诊断阳痿的年龄界限为20～65岁，病程标准为持续三个月以上。

女性的性激起障碍比男性为多而未被充分发现，表现为阴道壁缺乏润滑性分泌液与膨胀充血反应，缺乏主观的性兴奋与性快感，持续存在或反复出现此种症状，始可建立诊断，又称阴冷症。由于它总是与女性性乐高潮缺乏同时存在，而后者的诊断指征比较明确，故常只诊断后者。

(三) 性乐高潮缺乏

男性的性乐高潮 (orgasm) 总是与射精过程同时出现。持续或反复出现性交过程中射精延迟与射精不能，与此同时主观体验中有性激起的快感而无相继的性乐高潮出现，亦无伴随的明显植物神经系统功能变化和肌张力变化，即可诊断为男性性乐高潮缺乏。

早泄是指性交过程中，阴茎在进入阴道之前或刚进入阴道，即出现无法控制的射精过程，此后性交结束，女方不能获得性的满足。一般性交过程中在阴茎进入阴道后至少3～5分钟才射精，超过这一时限而女方如在半数以上场合仍无性快感与性乐高潮出现，则不能诊断男方早泄而诊断女方的性功能障碍。早泄时男方可能无充分的性快感亦无性乐高潮的体验，因此早泄属于男性性乐高潮障碍。它可能与阳痿同时存在。

女性性乐高潮缺乏比较常见，各种原因可使30%的妇女经常缺乏性乐高潮，原发性的在任何场合均缺乏，继发性者在手淫时，按摩阴蒂与睡梦中可以体验而在性交时不能体验性乐高潮，女性有性乐高潮体验者，随年龄增加而例数增加，在青少年期有50%的妇女缺乏体验，到35岁时只剩下5%的妇女缺乏此种体验。造成体验缺乏的原因主要是心理抑制，如害怕怀孕，害怕说发骚，害怕社会歧视，过度疲劳与紧张，以及下腹部盆腔炎症、疼痛、阴道炎症、瘢痕、瘙痒等原因。

(四) 其他性功能障碍

主要是性交疼痛，在性交过程之中与之后出现生殖器官疼痛，持续存在或反复出现。男性与女性均可发生，以女性多见，且常与阴道痉挛同时存在，或因疼痛引起痉挛，或在痉挛中性交引起疼痛。发病原因是焦虑、紧张，故多见于敏感、焦虑、强迫个性的人，但必须首先注意删除器质性病因，如阴道损伤、瘢痕、炎症、盆腔炎症、肿块等。

【治疗】

包括心理治疗与药物治疗，而以前者为主。

心理治疗以 Masters 和 Johnson 的贡献最为突出，患者配偶双方同时就诊，可全面了解性生活不满意的原因并争取治疗中的配合、传授性知识与训练性交技术，他们的工作最初为社会所不理解而后来获得社会接受与好评。性技术训练以治病、挽救不满婚姻家庭、提高生活质量为目的，不同于黄色文艺游乐以性刺激为目的。性技术训练包括性交前安排充分时间对性敏感带皮肤的抚摸，提高性兴奋性，以治疗性激起障碍如阴冷症和性乐高潮缺乏（如射精延迟），用阴茎龟头掐压法或女上位性交法以治疗早泄，用逐步脱敏法（手指或不同口径扩张器插入阴道）以治疗阴道痉挛，用女性手淫、按摩阴蒂、使用阴道电振荡器以治疗女性性乐高潮缺乏，用放松与催眠技术治疗因紧张焦虑所致某些性功能障碍，用性意念幻想法矫正性回避或性恐怖障碍等，经过治疗后2/3的病例获得效果，1/3的病例达到痊愈。早泄与阴道痉挛疗效最好，而性欲减退，性恐怖症与同性恋倾向疗效较差。

药物治疗应用范围有限，睾丸酮制剂对女性性欲减退有一定效果，对有正常激素分泌的男性效果不著，两种场合均不宜长期使用。抗焦虑、抗抑郁药与抗精神病药物均可用于治疗早泄。育亨宾 (Yohimbine 即痿必治 5mg) 与溴隐亭 (2.5mg)，每晚睡前服，连续1～2周，亦有人用于性激起障碍。至于外科采用阴茎海绵体内注射罂粟碱与酚妥拉明等血管舒张药或塑料阴茎植入治疗阳痿，效果可疑，而瘢痕形成与感染难于完全避免。

（杨德森）

参考文献

1. Kaplan HI, et al. Synopsis of psychiatry. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1988
2. Gelder M, et al. Oxford textbook of psychiatry. 2nd ed. Oxford: Oxford unioersity press, 1989

第九节 人格障碍与性行为障碍

一、人格障碍的病因与发病机制

人格障碍是一组人格结构和人格特征偏离正常的精神障碍。患者对环境适应不良，明显影响社交

和职业功能，患者自已感到痛苦，但难于纠正。人格障碍开始于童年、青少年，并一直持续到成年或终生，18岁以前诊断为儿童行为障碍，18岁以后诊断为成年人格障碍。

一个人心理活动各方面（认知、情感、意志行为）的特点，尤其是情感反应和意志行为方式所表现的特点，构成个性或人格。

人格或个性包括下述四个主要部分：

1. 个人的需要、兴趣与爱好，理想与信念等心理活动的倾向性。

2. 情感反应与心境的倾向性，经常是乐观的或抑郁的，焦虑的或平静的，暴躁的或温顺的，友好的或敌意的，热情的或冷淡的等。

3. 意志特征与行为方式的选择性，果断的或犹豫不决的，坚强的或怯弱的，好动的与爱静的，合群的与孤僻的等。

4. 认知特征：各异的智慧、才能，特别是感知方式与思维方法。

人格主要在社会活动的人际关系中表现出来，也在社会生活实践中塑造和发展，对社会生活适应良好的人格称为正常人格，适应不良的人格称为特殊人格，与社会发生严重冲突的人格称为病态人格或人格障碍。

艾森克（H. J. Eysenck）和荣格（C. G. Jung）都将人类个性分成外向与内向两种，认为外向个性的人网状结构上行激活系统对兴奋传导有阻抑作用，使大脑皮层常常处于低水平激活状态，因而这种人在行动中寻求刺激，以提高网状结构激活水平和大脑皮层的觉醒度，达到最适宜的兴奋水平，表现为爱活动，喜社交，健谈，热情、不甘寂寞，有进取和冒险精神。而内向个性的人网状结构上行激活系统对兴奋传导有扩大作用，易使大脑皮层处于过度警觉状态，因此在行为中尽量避开外界刺激，活动少，喜孤独，少交谈，不爱热闹，以维持大脑皮层接受少量外界刺激后处于最适宜的兴奋水平。其次，艾森克将人类个性划分为神经质型与稳定型，此种类型差别艾森克假定与边缘系统、下丘脑和植物神经系统的机能稳定性相关。

根据上述两种划分标准，可将人类个性分为四型，即外向神经质型与外向稳定型，内向神经质型与内向稳定型。反社会性人格障碍以外向不稳定型个性的人最为多见。

人格障碍的产生有先天生物遗传素质因素与后天环境习得因素的作用。人格障碍的诊断应以没有明显脑器质性损伤为前提，但并不能排除病因未明的轻微脑损害作为发病的基础。

有人统计1929～1977年间12篇双生子犯罪问题的研究，共计339例单卵双生，同时犯罪者185例，占55%；双卵双生者426例，同时犯罪者73例，占17%，说明罪犯（其中一部分系人格障碍患者）在生物遗传因素中，可能提供了情绪暴发性与行为冲动性的生理素质，加上后天不良环境的促进，从而出现反社会违法行为。Cadoret（1978）研究190例寄养子，生后即与其经常有反社会行为的父母分离、在其他正常家庭中长期寄养，结果有22%的寄养子后来诊断为反社会性人格，而亲生父母无反社会行为的对照组，无一例诊断为反社会性人格，也说明了在反社会人格病因中遗传因素的影响。

脑电图检查发现50%受检者常有慢波出现，与儿童脑电图近似，故有学者认为是大脑发育成熟延迟的表现，正常对照组仅10～15%的受检者有异常脑电图。攻击性人格障碍患者，睡眠脑电图颞叶常有阵发6～14次/秒波幅脑波。

孕期与两岁内婴儿的营养不良、缺乏充分蛋白质、脂类与维生素供应，影响大脑正常发育，从而影响智能与适应行为的正常发育与情绪的稳定性。围产期与婴幼儿的轻微脑损害，如产伤、窒息、头部外伤、传染病与病毒感染，病史常被忽略，少年期开始表现注意力分散、多动、冲动等特征。

不良家庭与学校教育、不良伙伴与亚文化集团的熏陶，接受了不同于大多数人的社会意识与价值观念，接受大量淫秽、凶杀等内容的小说、影像等文化媒介的诱惑，社会解体、法律松弛，形成有罪不罚的局势等，都是培养异常人格发展与犯罪行为的温床。特别是青少年，容易通过观察、模仿、教唆而习得不良性格与行为；他们的情绪波动性大，行为自制力差，伦理道德与法制观念尚未充分形成，故易于出现越轨行为。尤其是生长于破裂家庭，父母的离婚或死亡，父母有酗酒、吸毒、斗殴、偷盗、淫乱行为或有精神病、人格障碍与刑事记录；父母对子女的遗弃、虐待、专制或溺爱、放纵，均易于形成儿童的异常人格。

二、各型人格障碍的表现

（一）反社会型人格障碍

患者在本能欲望、情绪气质、兴趣嗜好和价值观念方面与常人不同，但没有认知、判断、推理方面的智能障碍，亦无妄想幻觉，其共同心理特征是情绪的暴发性，行为的冲动性，对社会与他人很冷

酷而缺乏好感与同情心，缺乏羞愧悔改之心，目无现行法纪观念而另有反常价值观念（如唯恐天下不乱，害人为乐），不能从挫折与惩罚之中吸取教训。

反社会行为始于15岁以前，属少年行为问题，18周岁后才可正式诊断。男性远多于女性，儿童时期即经常逃学，多次外宿不归，撒谎，偷窃，虐待动物，欺负弱小，故意破坏他人的或公共的财产，斗殴，流浪，反抗纪律与权威。少年期过早出现性行为或性犯罪，常有酗酒、吸毒、赌博行为。成年后习性不改，经常旷工、变换职业、借钱赖账，言而无信，成家后不能很好履行做父母的责任，易激惹、冲动，难与爱人、家属和朋友保持持久的、密切的、热诚的与负责的关系，他们很难在接受教育、谋求职业与经济收入方面获得成功。由于人际关系紧张，社会适应能力差，经常给别人制造麻烦与被人疏远，故生活中烦恼多于愉快。其中也有部分患者口才很好、表情活跃、极易与人接近，能博得同情和信任，但言谈内容除少量事实外，充满幻想与谎言、伪造证件，诈骗钱财为主要犯罪倾向。

反社会人格患者不一定都违法犯罪，罪犯中也只有一部分人原有人格障碍，另一部分则属于正常人格。鉴别要点是前者在15岁前即有许多品行障碍的个人史记录，情绪的暴发性与行为的冲动性特征突出。

（二）强迫型人格有如下特征：

①做事犹豫不决，思虑甚多。②做事要求十全十美，反复核对，注意细节，忽视全局。③过于严肃、认真、谨慎，缺少幽默感。④循规蹈矩，缺少创新与冒险精神。⑤坚持己见，要求别人按他的规矩办事。⑥焦虑、悔恨情绪多，愉快、满意情绪少。

（三）癔症型人格或表演型人格特征如下：

①表情与动作有些做作夸张，富于显示或表演色彩。②暗示性高，思维、情绪、行为都易接受别人暗示的影响。③情感肤浅、脆弱、波动。④自我中心，吸引别人的注意，渴望别人的同情与赞赏。⑤要挟、操纵、挑逗、依赖他人。⑥好幻想，以想象代替事实，理智易受感情蒙蔽，任性，不习惯于逻辑思维。

（四）偏执型人格的特点如下：

①敏感多疑，不信任别人，易把别人的好意当作恶意。②易生妒忌，无端怀疑恋人或配偶另有所欢。③易感委曲、挫折，无意中觉得被歧视、冷遇，常有回击、报复之心。④自尊心强，要求别人尊重自己，重视自己，追求权力。⑤固执、好争辩，经常抗议、反对他人的意见。⑥对周围常抱不信任，警惕与敌视态度，缺少热情与同情，从来不开玩笑。

（五）分裂样人格：

①情感冷淡、疏远，缺乏亲密、信任的人际关系，没有知心朋友。②孤僻，好沉思幻想，几乎总是单独活动。③行为古怪，不修边幅，不能随和与顺应世俗。④对别人的赞扬与批评无动于衷，很少表现强烈情绪体验，如大喜或愤怒。⑤性生活表现冷淡。

此外，还有学者描述以顺从、依赖、自己不能独立决定问题，害怕被人遗弃，常感自己无助、无能与缺乏精力的依赖型人格，又称衰弱无力型（asthenic）人格。另有一种以办事拖延，不愿干的事采取消极抵抗，妨碍别人工作效果，故意把事弄糟，责怪领导，拒绝批评与指导等，在社交活动与职业活动中，突出表现被动对抗的所谓“被动攻击型”人格障碍等。

三、性行为障碍

食、性、睡眠都是最简单的生理需要，需要的合理满足有益于身心健康。出现生理功能或行为障碍都带来显著的精神痛苦，在我国往往求医无门，或是讳疾忌医。医学生对性医学知识十分缺乏，谈“性”色变，只言片字都有很大刺激性，表现过敏现象，因此要有一个普及这方面医学知识与脱敏的过程。

对性行为障碍患者，有一些错误认识必须首先澄清。①这些患者大多并非性欲亢进的淫乱之徒，他们大多数性欲低下，甚至不能参与正常的性生活；②他们不都是道德败坏，流氓成性的人，大多数患者一般社会生活适应良好，工作尽责，个性内倾，害羞，文雅，具备正常人的道德伦理观念，对性行为障碍触犯社会规范，事后亦多有悔咎之心。③他们没有突出的人格障碍，除单一的性行为障碍所表现的变态行为屡教不能纠正之外，一般都没有其他反社会行为。例如同性恋者，其他各方面表现与常人无异，并不符合人格障碍的诊断标准。④他们寻求性欲满足的异常行为方式，自己是有充分的辨认能力与控制能力的（后者可有减弱）。因此法律上评定有完全行为能力与责任能力。他们的异常性行为虽属本身生理需要，只要是损害他人身心健康，干扰社会秩序，有伤风化时，行政纪律或法律将予以追究，以保障社会秩序与普通公民权益。

性行为障碍（性变态）常见的有同性恋、窥阴癖、露阴癖、恋物癖、恋童癖、恋兽癖、性施虐癖与性受虐癖等，绝大多数患者为男性。其性行为方式的异常，可分为三种类型，一类是性行为选择异常的对象，如同种同性（同性恋），异种生物（恋兽癖）与无生物（恋物癖），另一类是性行为方式的异常，如通过窥阴、露阴、施加疼痛刺激（施虐）作为满足性欲的特殊方式，最后一类是其满足性欲所选择的对象或采取的行为方式，违反社会规范，并无生物学的反常意义，如恋童癖，近亲相奸等。

（一）同性恋

虽然许多动物中也出现同性之间的性爱活动，但以同性作为唯一性爱活动对象的仅见于人类。与异性隔绝的特殊环境下（如远航海员、边防部队、寄宿学校、监狱）出现同性恋行为，转入正常社会环境后，同性恋行为立即消失时，不能视为同性恋者。在人类同性恋者中，表现程度仍有不同，一端是纯粹同性恋者，只对同性个体产生性爱而对异性毫无性爱，据 Kinsey 统计，这在男性人口中占 3%，女性人口占 1%。另一些同性恋者，既对同性，也对异性产生性爱，只是偏重程度不同而已。

有同性恋行为的两个人，可能只有一方为真正的同性恋者，而另一个为异性恋者，参与同性恋行为只是逢场作戏，出于同情或受胁迫而已。男性同性恋中处于被动的一方（模拟女性）及女性同性恋者处于主动的一方（模拟男性），即为真正的同性恋者。如果双方都是真正的同性恋者，则他们心理上都认定自己处于主动（女性患者）或被动（男性患者）的一方。多数同性恋者有肉体接触，鸡奸（肛门性交）在男性同性恋者中常见，也有少数同性恋者并无肉体接触，纯粹是精神恋爱。女性同性恋者所选择的对象比较固定，主动一方也可能喜爱男性装束，选择男性从事的职业。男性同性恋者爱出没娱乐场所，选择对象易变，可能外表娇柔，选择女性职业和业余爱好。

不同社会与文化，对同性恋行为的态度有较大差别，从相安无事到深恶痛绝。现今多数国家对同性恋者两相情愿，私人交好，不予追究；但对男性同性恋者在公共娱乐场所、公园、公厕寻觅相同嗜癖者，甚至公开集会，表现猥亵行为，有伤风化，则均予取缔；如引诱、拐骗未成年儿童参加同性恋行为，或对不愿继续保持同性恋关系的对方进行威胁、伤害、破坏对方家庭与婚姻关系，则追究刑事责任。同性恋者在升学、就业、住房、参加社会活动等方面，都受到不同程度的社会歧视、排斥或行政制裁，精神上是经常受到压抑的。

（二）窥阴癖

寻找各种机会偷看异性裸体状态、性交过程，作为满足性欲的偏爱方式，称为窥阴癖，只见于成年男性。至于未成年少年与儿童中，出于好奇心偶尔偷看异性生殖器，不应作此诊断，他们在成年与结婚之后，即不会出现此种行为。

虽然许多成年人如果看见他人性交，也会引起性的兴奋，窥阴癖者与此不同，他们对于窥视有强烈追求，周期性出现，勉强抑制此种欲望即引起明显焦虑不安情绪，窥视之后即获得性的快感。

患者平时性格内向、害羞、缺乏接近女性的交际手段，正常性生活可能有某种障碍，而有窥阴的强烈欲望，为此冒险潜入女厕所，粪池、女浴室、女卧室，被窥视的对象可能始终不知，而被旁人发现。有的在窥视当时独自手淫，有的事后通过回忆与手淫，达到性的满足。

窥阴行为对于对方无直接人身侵犯，但足以揭人隐私，属于不道德与轻微违法行为。通常受到社会舆论制裁与行政纪律处分，情节较重者给予短期拘役。

（三）露阴癖

以向陌生异性露出自己的生殖器或手淫，作为屡次使用的、偏爱的满足性欲的方式，称为露阴癖。

几乎只见于男性，好发年龄为 25～35 岁，如在中老年首次出现，应考虑器质性痴呆。患者个性常属内向、被动、缺乏自信的人，露阴之前有渐增的焦虑、紧张体验，周期性或间歇性发生，故在性犯罪案例中，累犯率占据首位。露阴时间多在黄昏或不太晚的夜间，地点即在街头巷尾，影院或公园附近，选择人不太多或十分拥挤的场合，这样才有机可乘，有路可逃。他们在比较年轻貌美的妇女面前，突然显示常为勃起之阴茎，使对方惊惶失措或耻笑辱骂而感到性的满足，警察到场则诡称裤扣或拉链出了毛病。

露阴癖以及与之相近的淫秽电话癖，躯体摩擦癖直接造成对方的精神威胁，扰乱社会秩序，应追究刑事责任。

（四）恋物癖

以非生物性物体（常为异性贴身用品）作为激发起性欲的惯用和偏爱的方式，称为恋物癖。所恋物体常为女性头发，毛绒制品、鞋子、手套、袜子、内裤、月经带、乳罩之类，且偏爱用过的、弄

脏了的东西。接触这类物品即产生性快感，在手淫与性交时，常同时使用或携带这些物品，以增加性兴奋，想象这些物品也引起同样效果。

此癖初发于性成熟期，几均见于男性，多为非同性恋者，偶亦见于同性恋者之中，他们大量窃取、收集所恋物品，达到迫不及待、以求一逞，千方百计、不择手段的程度。搜查中曾发现收藏的女发辫、女鞋数量以数十计。

部分少年恋物癖者在成年结婚具有正常两性生活之后，症状自行消失。独身汉、正常性生活受到阻碍的残疾人、痴呆患者，预后不佳。

异性装扮癖通过穿着异性服装引起性的快感，属于恋物癖的一个类型。

恋物癖如所收集的女性日用品、装饰品的价值达不到一定金额，且显然不是出于经济目的，故不构成盗窃罪，但此种行为扰乱社会秩序，属轻微违法，与窥阴癖性质相近，一般给予行政纪律处分或短期拘役。

（五）性施虐癖与性受虐癖

在性活动中，向性对象同时施加肉体上或精神上的痛苦，作为达到性快感的惯用与偏爱的方式，称为性施虐癖。在性生活的同时，要求对方施加肉体上或精神上的痛苦，作为获得性快感的惯用与偏爱的方式，称为性受虐癖。在一对配偶中，大都是一方有此种怪癖，而另一方属心理健康的人，被迫配合。

正常人在性活动中，对配偶施加轻度的口咬、掐捏、拧压等，造成对方疼痛，以增加性快感的现象，在动物与人类均不少见，不属于变态行为，应当鉴别。

性施虐癖采用鞭打、绞勒、撕割对方躯体，造成明显痛苦，致伤致残甚至致死，有的掐住对方脖子，窒息后成奸，有的奸后碎尸，极为残忍，几乎均为男性患者，自幼往往即有虐待动物与兽奸行为，成年后虐待性配偶或妓女的行为逐步升级，可成为色情杀人狂，是性犯罪中最危险的一种。必须及时发现，依法制裁。

性受虐癖是以被鞭打、践踏、捆绑、绞勒或精神上受辱，作为获得性快感的偏爱方式，多数为女性异性恋者，偶尔见于男性与同性恋者之中。

此外，有恋兽癖、恋尸癖、恋童癖，以动物（禽类、兽类）、年轻的女尸体、幼年、少年儿童作为满足性欲的惯用与偏爱方式；有嗜血癖、嗜粪（尿）癖，以吸吮异性血液、食取异性大小便来获得性快感，以及窒息自淫癖，如用塑料袋套住头部，造成缺氧状态，伴以手淫获得性快感等，都属于性行为障碍。至于不以对方生殖器，而以口腔、肛门及其他躯体部位作为满足性欲的方式，不属于性行为障碍，其性行为仍属于正常范围，但易造成感染，括约肌功能障碍，故应当避免采用此类方式。至于认为性器官分泌物被对方吸掉，严重有害健康，甚至危及生命的我国民间传说，并无任何科学的根据。

四、诊断与治疗

人格障碍的诊断主要根据特殊人格表现，经过较长时期观察，或根据其以往行为的详细描述材料，诊断并无困难，但应注意排除精神病与脑器质性疾病所致的人格改变。

人格障碍的治疗以心理治疗为主，人格形成之后，改变是很难的。但适应环境能力的训练，选择适当职业的建议与行为方式的指导，最易产生矛盾冲突情境的剖析（以避免屡犯同样的错误），人际关系的调整与改善，以及优点特长的发挥等，仍然是心理治疗可以发挥作用的地方。但治疗需要较长时间与耐心，同时要防止患者的依赖与纠缠。

药物治疗只有临时对症的效果，镇静剂、小剂量抗焦虑、抗抑郁与抗精神病药物均可对症酌情选用，如强迫型使用氯丙咪嗪，偏执型使用舒必利。冲动控制障碍使用苯妥英钠、碳酸锂或卡马西平等。

少数家庭关系极为恶劣而与社会相处尚可的患者，可以在学校或机关住集体宿舍或到亲友家寄养，以克服任性要挟的行为，同时培养独立生活能力。个别威胁家庭与社会安全的反社会性人格障碍患者，可送入少年工读学校与成人劳动教养机构，参加劳动并限制自由，个人，家庭，社会均可受益。

性行为障碍患者，以变态性行为获得快感，并不积极求医，往往是配偶、亲属的督促，或是由于行为被揭露后，有抑郁、自责心境寻求解脱，才来求医。还有个别内向、害羞、不敢与异性接触的青年，自疑有同性恋或者其他性心理障碍前来就医，应当注意鉴别。

性心理障碍的治疗主要是心理治疗，根据患者意愿，若要求解除抑郁、焦虑、自责心境，可进行支持疗法，要求根本改变变态性行为，可训练正常两性生活，矫正变态性行为，后者尤其强调在手淫与性生活的同时，或在闲暇时出现性的意念或性的幻想时，其性对象内容亦必须作有意识的矫正，行

为疗法中的厌恶疗法，以厌恶性刺激与变态性意念或性行为的出现相结合，以图达到消退的目的，但疗效不佳。药物治疗中雌激素长效制剂或抗雄性激素的治疗，效果可疑。法律惩罚，特别是缓期执行，对于轻度违法的变态性行为，可起遏止的效果。

同性恋中的一种类型，即变换性别癖者，坚持要求用手术改变自己的生殖器官成为异性的形态，要求长期使用异性激素改变自己的第二性征，但手术与药物治疗并不能真正彻底改变患者的形态与机能特征，还有一些副作用，仅可使患者获得心理上的部分满足，此类改变性别解剖特征的手术，在患者自愿并且后果自负的原则下，可以慎重开展。

（杨德森）

参考文献

1. Price RH, et al. Abnormal psychology. Chicago: Dorsey, 1986
2. Kolodny RC, et al. Textbook of sexual medicine. Boston: Little Brown, 1979
3. Lion JR. Personality disorders. 2nd ed. Boston: Williams and Wilkins, 1981
4. 陈仲庚编译. 变态心理学. 北京：人民卫生出版社, 1988

第十节 精神药物治疗

一、概述

精神障碍和躯体疾病一样可以采用治疗手段使病情痊愈或好转，健康得以恢复。治疗手段包括：精神（心理）治疗、药物治疗、休克疗法、中西医结合治疗，以及工娱治疗等。临床上多采用上述各种方法的综合治疗。本节主要介绍精神药物治疗。

精神药物（psychotropic drugs）是指具有控制精神症状而又不影响正常精神活动的一类化学物质。1952年首先发现盐酸氯丙嗪具有良好的抗幻觉妄想的作用，治疗精神病获得成功，开创了精神疾病化学药物治疗的新纪元。40年来精神药物蓬勃发展。经过多年来广泛的临床试验研究和临床应用经验，均说明无论是单独用药或合并治疗，精神药物均可明显缓解症状，减轻疾病严重度，缩短病期，降低复发率。60年代以来由于科学技术的发展，为精神药物的药效学、药代学研究提供了手段，临床精神药理学发展很快，为开发新药及临床合理用药提供了理论依据。由于精神药物品种繁多，结构各异，一度命名混乱。为临床用药方便，目前主要根据药物临床作用特点来命名为：抗精神病药、抗抑郁药、抗躁狂药和抗焦虑药，通用于国内外。近年来正在开发一类新药，即促智药，尚待临床实践验证。

二、抗精神病药（antipsychotic drugs）

指具有控制幻觉、妄想、改善思维障碍、情感和意志行为障碍的药物，亦称神经阻滞剂（neuroleptics）或强安定剂（major tranquillizers）。

（一）分类 按照化学结构分为：

1. 酚噻嗪类　主环结构为酚噻嗪环，根据侧链的不同，又可分为：

（1）脂肪胺类：低效价。抗精神病作用强，镇静作用亦强。对心血管、肝脏的副作用较明显。代表药为氯丙嗪。

（2）哌啶环类：低效价。抗精神病作用和镇静作用均较强。对心血管副作用较明显。代表药有甲硫达嗪、哌普嗪嗪。

（3）哌嗪环类：高效价。抗精神病作用强，镇静作用较弱，锥外系反应较明显。代表药有三氟拉嗪、奋乃静、氟奋乃静。

2. 硫杂蒽类（噻吨类）　主环结构类似酚噻嗪环，仅10位上的氮原子为碳原子取代。代表药有：泰尔登，具有镇静作用和舒解情绪的作用；氯噻吨，有较强的抗精神病作用和镇静作用；三氟噻吨，有振奋作用和抗精神病作用。

3. 丁酰苯类　结构不同于酚噻嗪类。代表药有：氟哌啶醇，具有较强抗精神病作用和镇静作用，锥体外系副作用亦较明显。

4. 二苯丁哌啶类　为丁酰苯类亚型。此类药物具有多巴胺受体阻断作用，又是钙离子通道阻断剂。代表药有哌迷清和五氟利多。五氟利多为每周口服一次的长效制剂。

5. 二苯二氮䓬类　为选择性多巴胺受体（中脑-边缘系统）阻断剂，并具5HT2受体阻断作用。代表药为氯氮平，抗精神病作用明显而锥体外系反应少见。

6. 苯甲酰胺类　选择性地对中脑边缘系统DA2受体亲和力高。代表药有舒必利，具激活作用。舒托必利，具有较强的镇静作用。

近年来研究者们注意到精神分裂症病人脑内5-羟色胺（5HT）浓度升高和某些抗精神病药物如

氯氮平具有较强的5HT2A受体阻断作用，考虑精神分裂症发病与5HT有关，正在开发具有阻断5HT和DA受体的新一代抗精神病药物（SDA，5HT-DA受体阻断剂）。预计SDA类药物以其对精神分裂症阳性和阴性症状均有效的特点，将广泛应用于临床。目前正在国内临床试用的药物有risperidon，又称利培酮。

（二）药理作用 抗精神病药物主要作用部位在网状激活系统、边缘系统和下丘脑，具有多系统和广泛的药理作用。

1. 对中枢神经系统的作用及其作用机理

(1) 抗精神病的治疗作用：治疗机制复杂且不清楚。其作用模式的主要假说为：药物阻滞神经元突触后膜DA受体（主要为DA_2受体），降低多巴胺递质的传递功能，其作用机制，经动物实验，可能与：①药物抑制了腺苷酸环化酶；②药物抑制了膜泵，使DA不能进入细胞膜与受体结合；③氯丙嗪与DA立体结构相似，竞争性地与受体结合。药物抗精神病作用的强弱与其阻滞DA作用强弱有关。此外抗精神病药物对多种递质作用。药物对递质系统之间复杂的平衡失调的调节作用可能与治疗精神病的作用有关。

(2) 镇静作用：药物的镇静作用与阻滞去甲肾上腺素能（NE）受体，使NE功能下降有关。镇静作用的强弱与药物阻滞NE作用的强弱相关。

(3) 对中枢神经系统的其他作用：①抗精神病药物与镇静催眠药、镇痛药和麻醉药及酒精合用时，可加强上述药物对中枢神经系统的抑制作用。②多数抗精神病药物对呕吐中枢有抑制作用，具有止吐和止呃逆的效果。③酚噻嗪类药物，如氯丙嗪可抑制下丘脑体温调节中枢，降低体温。④抗精神病药物对脑生物电活动有影响，可使脑网状结构、边缘系统、及间脑的电活动频率及同步化发生变化而出现慢波及同步化增多。⑤致痉作用：氯丙嗪可使杏仁核自发电活动加强，波及皮层运动区而发生癫痫。⑥抗精神病药物对黑质-纹状体多巴胺受体具有阻滞作用，可引起多种锥体外系统症状。⑦药物对丘脑下部结节-漏斗系统的多巴胺受体有阻滞作用，对神经内分泌产生影响，使丘脑对垂体内分泌的调节作用发生紊乱，而出现泌乳、闭经、性功能障碍等。

2. 对植物神经系统的作用 ①抗精神病药物多为α-肾上腺素能受体阻滞剂，可使血管平滑肌松弛，致血管扩张、血压下降，代偿性心率加快。②抗精神病药物多具阻滞胆碱能受体作用，可致视物模糊、口干、便秘、心动过速、肠蠕动减弱而致肠麻痹、排尿困难和尿潴留。

3. 对其他器官和系统的作用 ①药物对心脏的影响：除因对α-肾上腺素受体阻滞影响心功能外，并对心肌酶具抑制作用和奎尼丁样作用，可产生药源性心肌炎、心律紊乱，甚至心跳骤停和猝死。②对肝脏的影响：药物可引起单项转氨酶升高，亦可发生胆汁郁积性黄胆。③对血液系统的影响：可引起嗜酸细胞增多。药物对骨髓造血系统有抑制作用，可发生粒细胞缺乏症。④对皮肤的影响：药物可引起皮疹、过敏性皮炎，甚至剥脱性皮炎。可产生皮肤或视网膜色素沉着。

上述多种药理作用，除具有治疗效果外，多数引起治疗中的不良反应。药物无成瘾性，但有撤药反应。动物实验及临床报告药物对胎儿有影响，可致畸胎。

（三）代谢特点 国内外研究报导较多，多数抗精神病药物具有以下代谢学特点：

1. 理化性质 各类抗精神病药物的理化性质具有较强的表面活性、亲脂性和弱碱性，易溶于水和乙醇。

2. 吸收 口服吸收好，静脉和肌肉注射给药生物利用度高。达峰浓度时间：口服后1.5～3小时血浆药物浓度达高峰；肌注半小时；静脉注射即刻达高峰。

3. 分布 药物进入体内后以自由态和与血浆蛋白结合形式存在于血浆和血细胞中。各类抗精神病药物的血浆蛋白结合率均比较高，仅少数游离自由态药物起作用。药物具有脂溶性，广泛分布于体内组织中，可通过胎盘屏障和血脑屏障。药物在脑内的分布，取决于血脑屏障、脑区血流、药物与有关受体的亲和性，其分布容积因病人的年龄、性别及躯体状况而异。

4. 代谢 药物在肝脏内代谢。代谢途径为：氧化、还原、水解和结合。代谢酶为肝微粒体酶。该酶的活性影响药物代谢的快慢。已知影响该酶活性的药物甚多，并用时须注意药物间的相互作用，多种抗精神病药物的半衰期均较长。国人研究氟哌啶醇半衰期为17小时，氯氮平的半衰期为3.6～14.3小时。氯丙嗪为30小时。

5. 清除和排泄 抗精神病药物以原药和代谢物的形式主要通过尿液、粪便、胆汁排泄。少数通过汗液、唾液、泪液和乳汁排出。少数原药可储积于脂肪和骨骼组织中。

（四）临床应用

1. 适应证　幻觉、妄想、思维障碍、情感障碍、动作行为异常、精神运动性兴奋和紧张症，为抗精神病药物的主要适应证，包括精神分裂症各型、躁狂发作以及其他功能性和器质性精神障碍。多动综合征、秽语-抽动综合征亦可选用此类药物。

2. 禁忌证　严重心、肝、肾、发热等躯体疾患者、儿童、老人、营养不良者慎用；孕妇、哺乳者，对该药过敏者、青光眼者禁用。

3. 临床用药指南

（1）明确诊断、确定症状，是治疗成功的第一步。否则延误治疗，损害病人健康。

（2）药物的选择：根据诊断、临床特点、既往用药史、病人机体状况以及药物作用特点选择药物品种。注意疗效与安全性结合起来考虑。

（3）剂量：从小剂量开始，缓慢加量，一般情况下于治疗一周内加到常用有效量。有条件的单位可根据病人药代动力学特点确定用量，并在治疗中进行药物浓度监测，以达到合理用药要求。由于所有抗精神病药物的半衰期均比较长，可早晚二次给药，如剂量不大，亦可每日一次给药。

（4）治疗前准备：治疗前应完成病历采集、精神检查、血尿常规、肝功能及电解质等生物学实验室检查。治疗前应常规检查 EKG 和 EEG。上述检查除确定病人有无躯体功能异常外，并可提供各项指标的基本资料，以便治疗中监测比较。

4. 急性期治疗　精神疾病急性发作或慢性疾病恶化时，可采取注射给药的治疗方法。注射药物有氯丙嗪和非那根各 25～50mg 静脉或肌内注射每日二次（晨静脉注射，药物溶于 40ml 生理盐水或葡萄糖中缓慢推注；晚肌肉注射），中午口服给药，药量为各 50～150mg/d；或氟哌啶醇 5～10mg 肌注每日四次。疗程 2 周。可有 40～60% 的病人病情好转，继续口服氯丙嗪或氟哌啶醇治疗。效果不明显者可换用其他品种的药物。注射治疗的剂量须根据每日病情和副反应予以确定。治疗中须按治疗护理常规对病人的饮食、睡眠、心率、呼吸、体温、血压及副反应表现予以观察和记录。治疗主要副反应可见头晕、心动过速、直立性虚脱、急性肌张力增高等，须对症处理，严重者应中断治疗。高热、严重躯体疾病者、意识障碍者不宜采用此种治疗。精神分裂症紧张型病人可首先选用静脉点滴舒必利治疗。剂量可从 100mg 增至 600mg 于 5% 葡萄糖中滴注，每日一次，疗程 2 周。

一般病情较重，不合作者经过上述注射治疗可获好转，继续进行口服药物治疗。病情较轻者可不必注射治疗直接口服给药。

急性期治疗疗程以 3 个月计，有效者进入维持治疗，无效者改换治疗或采取合并治疗。

5. 维持治疗　精神分裂症具有复发倾向，其复发率为 52%～81.3%；采用药物维持治疗复发率可降低到 20% 左右。维持治疗的时间因人而异，首次发病者至少维持半年以上；反复发作者宜长年维持治疗。维持治疗的剂量应低于治疗量，约为有效量的 1/2 至 1/3。推荐采用长效制剂作维持治疗，具有：①依从性好；②给药方便，每 7 天～4 周给药一次；③疗效肯定；④镇静作用和对脏器的毒性作用较轻等优点。常用长效剂有：

（1）五氟利多（penfluridol）：每片 20mg，口服，每周一次，维持量 20～40mg/周。副作用轻，主要为静坐不能，具有在家用药方便的优点。

（2）氟奋乃静葵酸酯（fluphenazine decanoate）：25mg/ml，肌注，每 2～3 周一次，维持量 25mg/2～4 周，主要副反应为锥体外系症状。

（3）哌普嗪嗪棕榈酸酯（pipothiazine palmilate）：每支 50mg 或 100mg，肌注每 4 周一次，用量 100mg/4 周，主要副反应为锥体外系症状。

（4）氟哌啶醇葵酸酯（haloperidol decanoate）：每支 50mg 或 100mg，肌注每 4 周一次，用量 100mg/4 周，主要副反应为锥体外系症状。

（5）氯噻吨葵酸酯（clopenthixol decanoate）：每支 200mg，肌注每 2～3 周一次，用量 200mg/2～3 周，锥外系副反应较轻。

（6）三氟噻吨葵酸酯（flupenthixol decanoate）：每支 20mg，肌注每 2～3 周一次，用量 20mg/2 周，可见锥体外系副反应。

以上各种长效剂由于均具有明显的抗幻觉妄想和改善思维障碍的作用，亦可用于不合作患者的急性期治疗，但控制兴奋的作用不明显。

我国常用抗精神病药物及剂量范围见表 23-2-1。

（五）药物所致的不良反应

1. 常见的副反应　包括过度镇静、乏力、迟钝；锥体外系症状：类帕金森病症状、急性肌张力障碍、静坐不能；抗胆碱能样症状：口干、便秘、排尿困难、视力模糊，心动过速；EKG 变化、体位性低血压；月经紊乱、闭经、溢乳；肝功能异常等。可对症处理、减量，必要时停药。

2. 严重不良反应及其处理

（1）迟发性运动障碍（tardive dyskinesia，TD）：为长期应用抗精神病药物引起的另一锥体外

表 23-2-1 我国常用抗精神病药物

药品分类	药　　名	效　价 氯丙嗪=1	剂量范围 mg/日	镇静作用
酚噻嗪类	氯丙嗪（chlorpromazine）	1	200～800	+ + +
	奋乃静（perphenazine）	10	10～80	+
	三氟拉嗪（trifluperazine）	10～20	10～60	±
	氟奋乃静（fluphenazine）	20～30	6～30	±
	甲硫达嗪（thioridazine）	1/2～2/3	200～800	+
	哌普嗪（pipothiazine）	20	30～50	+
硫杂蒽类	泰尔登（chlorprothixene）	2/3～4/5	75～600	+ +
	氯噻吨（clopenthixol）	2～3	40～200	+ + +
	三氟噻吨（flupenthixol）	50	5～40	±
丁酰苯类	氟哌啶醇（haloperidol）	50	6～40	+ +
	哌米嗪（pimozide）	100～200	2～12	±
	五氟利多（penfluridol）		20～100mg/周	
苯甲酰胺类	舒必利（sulpiride）	2/3～1	200～1200	-
二苯氧氮平类	氯氮平（clozapine）	2/3～1	100～600	+ + +
长效制剂	氟奋乃静葵酸酯（fluphenazine decanoate）		25mg/每2周肌注	
	哌普噻嗪棕榈酸酯（pipothiazine palmilate）		50～100mg/4每周	
	氟哌啶醇葵酸酯（halopieridol decanoate）		50～100mg/4每周	
	氯噻吨葵酸酯（colpenthixol decanoate）		200mg/2～3每周	
	三氟噻吨葵酸酯（flupenthixol decanoate）		20～40mg/2～3每周	

系症状。发生率0.8%～21%，用药时间越长，TD发生率越高。发生机制为长期用药DA受体被阻滞后敏感性增高或负反馈致DA合成增多而引起DA活动增强。临床表现：①口-舌-颊或肢体出现不自主的、有节律的刻板式运动，如咀嚼、捻丸、抛物、舞蹈样动作，②肌张力减低-麻痹型，表现如托腮（颈肌张力↓）、叉腰凸肚（腰肌张力↓）、拖步（下肢肌张力↓）等，③全身躯干肌肉不协调，表现古怪姿势、角弓反张、前后扭动、左右摇摆等，处理：①缓慢减药至停药。②给予抗组织胺药物，如非那根25～50mg肌注或50mg口服一日三次。③静脉滴注神经营养剂，30次为一疗程。其他如给予碳酸锂、安定等可降低受体敏感性和抑制DA活动。预后：症状轻、病程短者经上述处理后可恢复；症状重而病程长者预后较差。

（2）恶性症候群（neuroleptic malignant syndrome, NMS）：多见于高效价药物大剂量治疗时，多在治疗一周内发生，亦有治疗后数月发生者。药物品种更迭过快；剂量骤增骤减；脑病患者、紧张症者；酒药瘾者；天气暑热等是NMS发生的危险因素。

1. 发生率　我国报导0.12%～0.2%、欧美0.07%～1.4%。男:女=2:1。

2. 发生机制　为DA功能下降。药物对脑干DA受体阻滞作用，DA受体数量减少，或DA耗竭。

3. 临床表现

（1）紧张性木僵：肌强直、运动不能、可有癫痫发作。

（2）高热，可达41°～42℃。间脑体温热调节中枢受损。

（3）意识障碍，可致昏迷，表现睁眼无意识，瞳孔不等大。中脑受累。

（4）植物神经系统症状：大汗淋漓、口涎，心律加速，呼吸、血压不稳，可有上消化道出血（应激性溃疡）。

4. 实验室检查　WBC升高、尿蛋白阳性、肌红蛋白尿、磷酸激酶活性升高（横纹肌溶解），GOT和GPT升高。血铁、镁、钙下降。

5. 病理所见　脑组织非特异性改变、脑缺氧、脑水肿。

6. 处理

（1）出现上述临床表现四联症中之二者应提高警惕。

（2）对症处理：①降温。②防痉。③给氧，并监护心、肾、肺功能。④支持疗法，保持水电解质平衡。⑤大剂量胆碱胞二磷，可增加DA受体活性。⑥试用左旋多巴。⑦DA激动剂溴隐亭3～30mg/日（5mg 4小时一次）。可降低死亡率。

7. 预后　症状较轻者经处理可恢复，病期数

小时至7天。严重者多死于肾呼吸功能衰竭。死亡率20%左右。关键是及时诊断。须与致死性紧张症和脑炎鉴别诊断。

8. 预防 避免大剂量给药、合并用药，防止骤减、骤停药，避免快速换药。

（六）白细胞减少和粒细胞缺乏

WBC总数低于4000/mm³为WBC减少；WBC总数低于2000，中性少于1000（50%）为粒细胞缺乏。

1. 发生率 抗精神病药物均可致WBC减少和粒细胞缺乏。近年来报导服用氯氮平者粒细胞缺乏发生率为1.9‰，国外报导0.3～0.75‰。女性较多见。

2. 发生机制 有中毒学说（骨髓穿刺可见粒细胞中毒或抑制）；变态反应学说，认为药物为半抗原，与WBC蛋白质结合成全抗原，产生自身WBC抗体，重复用药，可引起WBC凝集破坏。有关机制尚在研究中。

3. 临床表现 往往在血常规监测情况下发生。可以表现为发热、上呼吸道感染症状，检查WBC总数和粒细胞迅速减少，可发展为粒细胞缺乏。

4. 处理

（1）立即停药。

（2）隔离、严防感染，包括口腔和会阴部消毒。

（3）输成分血或新鲜血。

（4）升血药：轻症者可给利血生，重症者应给升白能。

5. 预后 经上述处理后可望1周时WBC回升，2～3周恢复正常。如用了升白能，WBC会反跳性升高，1周左右恢复。处理不当可由于持续高热致酸中毒而死于全身衰竭，或死于合并感染，死亡率0.15%～2.4‰。

（七）猝死

指在抗精神病药物治疗中，生前未查出致死躯体疾病，突然发生死亡，死后尸检无可解释的死因。有报告认为精神药物治疗中的猝死可能为阿-斯综合征（Adamg-Stokes syndrome），即心源性脑缺血综合征。

1. 发生率 有报导为0.498‰。

2. 发生机制 抗精神病药物，如酚噻嗪类药物可抑制ATP酶，影响细胞膜泵，使细胞内外的K^+失去平衡，引起心肌应激性升高、异位自律性增加，致心律紊乱：室性心动过速、心室扑动、心室纤颤，致心室收缩骤停。药物可引起冠状动脉血流量减少，心肌缺血致心室扑动、心室纤颤。或药物对心脏的直接毒性作用。

3. 临床表现 昏厥、猝死、抽搐、紫绀、心音脉搏消失、血压测不出、瞳孔散大、反射消失、心脏呼吸骤停。

4. 抢救复苏

（1）胸外按摩、人工呼吸。

（2）心内注射心脏复苏药物，用长穿刺针于第4肋间胸骨左缘1.5～2cm处直接刺入，抽取回血后注入药物：①肾上腺素1mg，或心三联（肾上素、异丙肾上腺素、去甲肾上腺素各1mg）。②EKG若示细颤波，先于心腔内注射二联针，使转为粗颤波。③粗颤波给利多卡因100mg或溴卞胺250mg。④室性自搏者用三联加阿托品1mg，4%碳酸氢钠40mg。以上四种药物可交替使用。

（3）电击除颤及心脏起搏。

（4）建立静脉通路。输液内容：①碱性溶液：4%碳酸氢钠250ml，4小时后重复。②低分子右旋糖酐：500～1000ml，过敏者换706代血浆。③血管舒缩药物：收缩压低于90mmHg时选用多巴胺20mg于200ml液体中滴入，阿拉明20mg于200ml液体滴入，异丙肾上腺素0.2～0.5mg于200ml液体滴入。④激素：氟美松20mg或氢化可的松100～200mg于500ml液体内滴入。⑤脱水剂：20%甘露醇250ml静注；速尿40mg静注。

预后：复苏抢救成功后进一步治疗护理至为重要。

5. 预防

（1）治疗前需检查病人心脏功能，作EKG检查。

（2）治疗中进行EKG监测，一般每月一次，必要时随时检查。

（3）治疗时宜小剂量开始，逐渐加量。

（4）避免多药合并治疗。特别注意抗精神病药物与心血管药物相互作用的特点。

（八）抗精神病药物的超量中毒 由于精神病人在幻觉、妄想支配下，或伴有抑郁情绪时容易发生自杀企图。超量服用身旁的抗精神病药物往往成为其自杀手段。另一中毒原因是老人或小孩误服该类药品。中毒致死量因人而异，以氯丙嗪为例，大于50mg/kg体重可致死。超量用药后的中毒表现，根据所服剂量和服药时间长短而不同，主要为中枢神经系统抑制表现。轻者表现嗜睡，重者表现程度不等的意识障碍直至昏迷、抽搐、呼吸急促、体温过低、血压下降、心动过速、黄疸，及肌张力增高

等锥体外反应。中毒可致脏器充血和水肿，如肺、脑水肿常见。最终导致呼吸、循环、肾功能衰竭和播散性血管内凝血（DIC）及死亡。处理原则：①反复洗胃，务求彻底。②导泻和吸附。③利尿和输液。④解毒和保肝。⑤如有低血压，谨慎使用升压药。⑥如昏迷较深可使用中枢兴奋剂如静滴美解眠 50mg 或利他林 20mg 静注或肌注。必要时进行腹膜或血液透析。其他如吸氧、保暖、抗感染、维持电解质平衡至关重要。

（九）药物治疗中的实验室检查监测

1. 血浆药物浓度监测 ①治疗初期为确定合宜剂量应进行血药浓度测定，计算药代动力学参数。②治疗中根据病情变化、测定药物浓度以确定有效药物浓度范围。③治疗中出现严重药物不良反应时测定，以判断中毒药物浓度。④怀疑超量药物中毒时，测定药物浓度进行确诊及确定抢救治疗方案和判断预后。

2. 血常规监测 多数抗精神病药物影响血液系统，包括 WBC、RBC 和血小板，需定期复查，一般每月查一次。开始服用氯氮平的 2 个月内应每周查一次。

3. 肝功能监测 低效价高剂量药物，包括氯丙嗪和氯氮平，对肝脏有毒性作用致肝功能受损，或变态反应致转氨酶升高。应一个月检查一次。

4. 心电图检查 很多研究说明抗精神病药物致心电图发生改变，其出现率约 30%，如出现心脏传导阻滞或心肌炎表现须改变治疗。一般每月复查一次。

5. 脑电图检查 不少药物可致脑电图变化。一般与剂量呈依赖关系。严重 EEG 变化或特殊异常脑电图常可预示药物中毒性反应，如恶性症候群。多数抗精神病药物可降低癫痫阈值而致癫痫发作。监测 EEG 有助于预防癫痫发作。

（十）抗精神病药物的合并使用 多数精神病人在一次精神病发作中只用一种抗精神病药物即可取得比较满意的疗效。另有不少临床研究报导单用一种药物的疗效不亚于二种以上药物合并使用的效果，且后者副作用应明显。为此，临床推荐单用一种药为宜。以下情况可考虑合并用药：①难治性病例；②不能耐受某一种药物的有效剂量。合并用药的原则：①选择不同化学结构的药物合并使用，如氯丙嗪与氯哌啶醇合用；②高效价药物与低效价药物合用，如三氟拉嗪与氯丙嗪合用；③短效药与长效剂合用，如奋乃静与氟噻吨癸酸酯合用等。

（十一）药物相互作用

当病人合并有其他症状时，需进行合并治疗。抗精神病药物与其他治疗药物合并使用时须注意药物间的相互作用，见表 23-2-2。

表 23-2-2 抗精神病药物与其他药物的相互作用

抗精神病药物＋其他药物	相互作用机理	临床结果
氢氧化铝（及抗酸药）	降低胃肠吸收	降低抗精神病药物效应
抗凝药	抗 P。药* 抑制肝药酶	增加抗凝效应
三环抗抑郁药	抗 P。药* 抑制肝药酶	增加二药的血浓度水平
巴比妥	诱导肝酶	降低抗 P 药* 血浓度水平
酒及中枢神经抑制剂	中枢神经抑制加强	增加镇静
苯丙胺及左旋多巴	拮抗药物对 DA 的阻滞	降低抗 P 药* 的效应
锂盐	中枢神经系统刺激药物	增强神经毒性作用（运动障碍、共济失调）
苯妥英钠	抗 P 药* 降低发作阈	降低抗惊药作用
心得安及其它 β-阻滞剂	抗高血压药作用加强	加强抗高血压作用
利尿剂	抗高血压药作用加强	加强抗高血压作用
苯托平及其他抗 Ach 药	二药抗 Ach 能相互作用	逆转帕金森氏征，增加抗 Ach 能作用和镇静副作用

* 抗 P 药＝抗精神病药

摘自"精神病学"第三版 沈渔邨，1994 年

三、抗抑郁药（antidepressive drugs）

指具有提高情绪、增强活力、治疗抑郁情绪的药物。临床经验和双盲对照研究证明各种抗抑郁药物可使 70% 左右的抑郁病人病情明显改善。维持治疗可使反复发作的病人减少复发。

（一）药物分类

50～60 年代抗抑郁药物的品种只限于三环类抗抑郁药和单胺氧化酶抑制剂。以后抗抑郁药物发展迅速，品种很多。按化学结构分有三环类与杂环类（一、二、四环）。按作用可分为单胺氧化酶抑制剂、不同单胺递质再摄取抑制剂。按问世早晚有经典抗抑郁剂与不典型抗抑郁剂之分。目前在我国临床应用和试验的药物有：

1. 单胺氧化酶抑制剂（monoamine oxidse inhibitors, MAOIs）代表性药物有苯乙肼（phene-

lzine, nardil)；非肼类的苯环丙胺（tranylcypromine）以及可逆性选择性 MAO-A 抑制剂吗氯贝胺（moclobemide, aurorix）。

2. 三环类抗抑郁药（tricylic antidepressants, TCAs）代表药有阿米替林（amitriptyline），丙咪嗪（imipramine）、多虑平（doxepin）和氯丙米嗪（chlorimipramine, anafranil）。

3. 四环类抗抑郁药　代表药有马普替林（maprotiline, ludiomil）；三唑酮（trazodone）和米安舍林（mianserin）。

4. 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs）代表药有氟西汀（fluoxetine, prozac）；西肽普兰（citalopram, cipram）和帕罗西汀（paroxetine）等。

上述各类药物中 MAOIs 由于其与药物和食物的相互作用可致严重不良反应，临床多作为二线药选用。TCAs 中的阿米替林、丙米嗪、多虑平为第一代、经典的抗抑郁药，目前在国内仍是临床首选药物，亦是评价新药的标准药。新一代抗抑郁药，特别是 SSRIs 如氟西汀、西肽普兰、帕罗西汀，以其疗效肯定、副作用轻、用药方便，每早一片即有效等优点，易为病人所接受，亦是综合医院医师方便应用的药物。预期此类药物将广泛应用于临床。某些抗精神病药物如舒必利、三氟噻吨具有一定的抗抑郁效果。

（二）药理作用

抗抑郁药物的主要作用部位在下丘脑、边缘系统和网状结构。

1. 抗抑郁作用及作用机理　药物抗抑郁的作用机理尚不完全清楚。一般认为药物在神经元突触上的作用效果可能与其治疗作用和不良反应有关。抗抑郁药物可以通过增加有关递质（主要为5-HT 和 NE）的合成（如腺苷-蛋胺酸，一种新的抗抑郁剂），阻滞突触间递质的回收（如 TCAs、SSRI）、和减缓递质的代谢降解（如 MAOIs），以增加突触间的递质浓度、增强其功能，以起到治疗抑郁症的作用。

2. 不良反应的产生机制　三环类抗抑郁药所致的不良反应主要与药物对蕈毒-胆碱能受体、α肾上腺素能受体，组织胺受体等的阻滞作用有关。MAOIs 的不良反应主要由于与含酪胺食物或与其他药物相互作用引起。

（三）药物代谢特点

上述各类药物在体内的代谢过程有所不同。

1. 单胺氧化酶抑制剂的代谢　MAOIs 进入体内后通过乙酰化过程进行代谢。个体之间乙酰化过程有快慢之分。测定血小板中 MAO 的活性可以判断药物对 MAO 的抑制程度确定 MAOIs 的有效剂量。有研究测定当苯乙肼抑制 MAO 活性达 75%时才有临床疗效。可逆性 MAO-A 抑制剂吗氯贝胺，口服吸收好，1小时达峰浓度。蛋白结合率 50%，消除相半衰期为1.6小时。在肝脏代谢，由肾脏排泄。

2. 三环类抗抑郁药的代谢　三环类抗抑郁药和四环类马普替林口服给药吸收快而完全，达峰时间 2～8 小时。药物与蛋白结合率高达 90%，在肝脏依靠肝微粒体酶代谢，其去甲基代谢产物如去甲替林、去甲丙米嗪具有抗抑郁药理活性。由肾脏排泄。消除相半衰期较长，平均 30～48 小时。药物血浆浓度与临床疗效关系，研究结果不尽一致，可能存在显线或倒 U 形关系。

3. SSRIs-氟西汀的代谢　口服给药可能延缓药物的吸收，可空腹给药。蛋白结合率高，约 94.5%。在肝脏代谢为去甲氟西汀。半衰期长达 70 小时，而去甲氟西汀的半衰期更长，为 330 小时，需注意蓄积作用。当换用其他抗抑郁药，特别是 MAOIs 时清洗期需要数周时间。

（四）临床应用

1. 适应证　双相情感障碍的抑郁发作；单相抑郁症；更年期、老年期和器质性抑郁症；心因性、神经症性抑郁，均可选用上述各类抗抑郁药。某些具有抗焦虑作用的抗抑郁剂如阿米替林、多虑平、马普替林和米安舍林亦可用于治疗焦虑症。TCAs 和选择性 5HT 再摄取抑制剂对恐怖症、强迫症、进食障碍和疑病症的疗效正在临床验证中。

2. 禁忌证　严重躯体疾患者、老人、儿童、体弱者慎用。急性窄角型青光眼、药物过敏者禁用。

3. 药物的选择　各种抗抑郁药物疗效相当，主要是副作用存在差异。目前尚无可靠的方法来预测哪一种药物对某一个病人的疗效会更好。选用药物时首先应考虑病人目前抑郁状态的特点：如为激越性抑郁，当首选具镇静和抗焦虑作用的药物，如阿米替林、多虑平、马普替林。如迟滞性抑郁，则选具激活作用的药物为好，如丙米嗪、氯丙米嗪或 SSRIs。

既往用药史或同病亲属用药史可提供用药参考。病人对药物的耐受性是选择用药的另一个重要依据，应与药物的副作用结合起来考虑。伴心、肝疾病者及老年病人以 SSRIs 治疗为好。

4. 治疗前准备　与抗精神病药物相同。

5. 剂量与疗程　抗抑郁药主要为口服给药，

从小剂量开始，缓慢加药，一般于3～5天内加到常用有效量，2周可起效，治疗4～6周，70%～80%的病人可获得满意疗效。如无效则应更换治疗，如有效继续维持治疗。抑郁症状消除后应以有效剂量来巩固一个月。如无躁狂或兴奋表现可继续维持治疗半年，剂量可逐渐减到1/2～1/3治疗有效量。对于较为频繁的反复发作的单相抑郁，建议长期维持治疗。如无特殊副作用，以有效剂量维持治疗，预防发作效果更好。

SSRIs的有效剂量范围较窄，氟西汀、西肽普兰、帕罗西汀均为20～60mg/日，多数病人每日服20mg即可获满意效果，可减少调正药量的麻烦。

6. 药物所致不良反应

(1) 三环类抗抑郁药的不良反应，常见有：①神经系统：可见镇静作用，表现疲劳、乏力、嗜睡过度、震颤、类巴金森综合征，大剂量时可见癫痫大发作，周围神经损害及共济失调。②抗胆碱能样反应：多数三环类药物及马普替林常见。表现为口干、便秘、视力模糊、排尿困难、尿潴留、肠麻痹和肠梗阻。大剂量用药时可见中枢神经抗胆碱能的毒性反应，病人表现激越、意识模糊和谵妄、幻听、幻视、高热，类阿托平中毒性谵妄，称为急性抗胆碱能综合征，或抗胆碱能危象。③心、血管反应：TCAs治疗中常见心动过速，可见体位性低血压、EKG变化，主要引起心律失常，传导阻滞，严重可引起心脏骤停和猝死。④对性功能的影响：TCAs治疗可致性功能减退，引起勃起和射精障碍、闭经。⑤其他：可见体重增加、出汗、皮疹、粒细胞减少或缺乏、胆汁郁积性黄疸。动物实验和临床报告，三环抗抑郁药有致畸胎及先天性疾病之可能。上述不良反应轻者可给予对症处理继续观察，重者须停药，积极处理。

(2) 单胺氧化酶抑制剂所致不良反应：常见不良反应有失眠、眩晕、体位低血压、排尿困难、口干、便秘及皮疹。其最危险的心血管反应为高血压危象，可能与MAOIs与酪胺食物及其他药物相互作用有关。肼类MAOIs另一不良反应为引起中毒性肝炎。可逆性MAO-A抑制剂吗氯贝胺由于其在停药后24小时内MAO功能即恢复，所以其与酪胺食物相互作用所致的酪胺反应较轻，如每天食物中酪胺低于100mg，则无此反应。其他不良反应亦不明显。用药中可见恶心、失眠。与MAOIs具相互作用的食物见表23-2-3。

表23-2-3 与MAOI相互作用的食物

奶酪	尤其是酿熟的奶酪，不包括干奶酪
酸制酵母	牛肉汁、其他蛋白提取物
腌排鱼	肝、蚕豆、酸奶
酒饮料	啤酒、红酒

引自精神病学第三版，沈渔邨，(1994年)

(3) 选择性5-HT再摄取抑制剂所致的不良反应：该类药物对蕈毒碱受体、去甲肾上腺素能受体、多巴胺能受体作用很少，该类药物所致的抗胆碱能不良反应和低血压，心肌毒性反应，较TCAs轻。可见恶心、焦虑等反应。

常用抗抑郁药的剂量范围、副作用特点见表23-2-4。

7. 撤药反应 长期、大剂量TCAs治疗中突然停药，一周内可能出现撤药反应，表现焦虑、失

表23-2-4 国内常用抗抑郁药及其不良反应

分 类	药 名	常用剂量 mg/d	副作用所致不良反应
单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)	苯乙肼(phenelzine, nardil) 超丙环丙胺(tranylcypromine) 吗氯贝胺(moclobemide, aurorix)	15～75 10～20 450～600	失眠、眩晕、 口干、便秘、 恶心、呕吐高血压危象
三环类抗抑郁药(TCAs)	丙米嗪(imipramine, tofranil) 阿米替林(amitriptyline, elavil) 多虑平(doxepin) 氯丙米嗪(chlorimipramine, anafranil)	50～200 50～200 50～250 25～200	乏力、嗜睡、 震颤、癫痫、 口干、便秘排尿困难，抗胆碱能现象
四环类抗抑郁药	马普替林(maprotiline, ludiomil) 米安舍林(mianserin) 三唑酮(trazodone)	50～200 30～90 50～200	同上 血液学变化 头晕
选择性药5HT再摄取抑制剂	氟西汀(fluoxefine, prozac) 氟苯氧丙胺 西肽普兰(citalopram, cipram) 帕罗西汀(paroxetine)	20～40 20～60 20～40	恶心、焦虑
其他	舒必利(sulpiride) 三氟噻吨(flupenthixol) 泰尔登(chlorprothixene, taractan) 甲硫达嗪(thioridagine, melleril)	100～600 1～4.5 50～200 25～200	同抗精神病药

眠、激越、颤抖、恶心、呕吐等。一般症状较轻，持续数日，可给予支持疗法。

8. 超量中毒　多为自杀行为或误服所致。三环类一次顿服 1.25g 以上（25mg×50）可致死。临床主要表现为：不同程度的意识障碍直至昏迷、神经肌肉兴奋性增高反射亢进、痉挛发作、瞳孔散大、心动过速、血压下降、心房纤颤、心律失常，QRS 增宽（大于 0.16 秒）具有特征意义，以及呼吸抑制，处理原则：①洗胃，要求彻底。②补液、利尿。③心血管反应的处理：QRS 间隔超过 0.12 秒时即可用 1/6 克分子乳酸钠溶液 200ml～300ml 静脉滴注。注意酸碱平衡和纠正紊乱。禁用常用的抗心律失常药物如普鲁卡因酰胺和奎尼丁。抗胆碱酯酶药物如毒扁豆碱、新斯的明，因抑制乙酰胆碱降解，具有拟胆碱能作用，对危及生命的抗胆碱能心脏毒性作用可能具有拮抗效果。④控制痉挛发作。⑤常规支持疗法。值得注意的是少数病人恢复后因肠道残余药物再吸收后引起再度中毒。病人危险期过后仍需要紧密观察 3～4 天。

表 23-2-5　MAOI 与药物的相互作用

物　质	相互作用类型	机　理
直接作用的胺类 NE、E 等	加压作用增加 3～7 倍	受体敏感性增高
间接作用的胺类苯丙胺、麻黄素	高血压危象	NE 释放
金刚烷胺	高血压	不明
抗胆碱能药	高烧反应（兔）	不明
抗凝药	加重抗凝(动物)	不明
巴比妥类	加强镇静	可能抑制微粒细体酶（动物）
苯二氮䓬类	水肿	未明
咖啡	兴奋增强	未明
水合氯醛	高血压、高热	未明
哌啶醇	低血压	未明
氟苯丙胺	意识模糊	未明
氟西汀	中枢兴奋综合征	中枢释放 5-HT
胍乙啶	拮抗高血压效应	未明
降血糖药	加重低血糖	可能直接作用于胰脏
L-Dopa	高血压危象	加强加压效应
甲基多巴	幻觉	未明
吗啡	加强抑制作用	未明
神经肌肉阻断剂	延长窒息时间	血假性胆碱酯酶水平下降
利血平	中枢兴奋综合征	中枢和外周释放儿茶酚胺
三环抗抑郁药	中枢兴奋综合征（有争议）	中枢释放 5HT
	低血压、抗胆碱能作用	对受体的附加作用
色胺酸	中枢兴奋综合征	中枢释放 5HT

（摘引自精神病学第三版，沈渔邨，1994 年）

9. 药物相互作用　病人在服用上述抗抑郁药物的同时合并服用其他药物，应特别注意药物相互作用引起的不良反应，详见表 23-2-5 和表 23-2-6。

表 23-2-6　TCAs 与药物的相互作用

药　名	机　理	临床结果
抗精神病药（特别是 CP2）	抑制肝酶	增加 TCA 水平
双硫醒	抑制肝酶	增加 TCA 水平
甲氰米胍	抑制肝酶	增加 TCA 水平
哌醋甲酯	抑制肝酶	增加 TCA 水平
皮质甾类	抑制肝酶	增加 TCA 水平
二丙乙酰胺	抑制肝酶	增加 TCA 水平
雌激素	抑制肝酶	增加 TCA 水平
吸烟	诱导肝酶	降低 TCA 水平
巴比妥类	诱导肝酶	降低 TCA 水平
苯妥英	抑制苯妥因代谢	增加苯妥英水平
胍乙啶	降低神经元对胍乙啶摄取	拮抗胍乙啶的抗高血压作用
可乐定及甲基多巴	TCA 下调 α_2 突触前 NE 受体	拮抗可乐定的抗高血压作用
MAOI	增加突触可利用的胺	兴奋、震颤、出汗、意识模糊、抽搐、昏迷
拟交感药	增加突触可利用的胺	高血压、反射亢进、癫痫大发作
酒等中枢神经抑制剂；安眠药	中枢神经抑制加重	加强镇静或过度镇静
抗胆碱能药	抗胆碱作用加强	出现抗胆碱能综合征

（引自精神病学第三版，沈渔邨，1994 年）

四、抗躁狂药（antimanic drugs）

具有控制躁狂症状，并可预防躁狂发作的药物称为抗躁狂药。最常用的抗躁狂药为锂盐，代表药有碳酸锂和乳酸锂。几种抗痉挛药如卡马西平与丙戊酸盐，经临床研究和应用亦显示具有抗躁狂作用。此外具有镇静作用的抗精神病药如氯丙嗪、氟哌啶醇和氯氮平等亦可控制躁狂发作的症状，但无预防复发的效果。

（一）锂盐（lithium）　**最常用的为碳酸锂**(lithiun carbonate)

1. 药理作用　锂盐治疗躁狂症的作用机理尚不清楚，可能与中枢神经递质有关。锂能增加去甲

肾上腺素的再摄入和阻止去甲肾上腺素的释放，锂对5羟色胺的作用为增加5HT的再摄入和更新率，可增加5HT的合成。锂可抑制腺苷酸环化酶的活性，对乙酰胆碱的合成和释放具有抑制作用。

锂能替代钠、钾、钙和镁，均匀分布于细胞内、外。锂盐治疗时可产生一过性钾、钠和水的排泄增多。用药时应监测电解质是否平衡。

锂可一过性增加17-羟皮质醇排泄，使甲状腺摄入碘轻度升高，血浆蛋白结合碘及甲状腺素水平轻度降低，锂治疗可使甲状腺功能减退，少数病例可见甲状腺功能亢进，治疗中应注意甲状腺功能。锂治疗可使白细胞升高，可引起肾功能损害。

2. 体内过程 锂是一价阳离子与钾、钠同族，并与二价阳离子镁、钙的化学性质相似，可相互作用和替换。锂作为一种微量元素，存在于人体内，因量甚微在血液中不能测出。口服锂盐后数分钟开始吸收，6~8小时吸收完全，达峰浓度时间为2~4小时，需20小时分布到脑组织。锂不与血浆蛋白结合。半衰期为24小时，60岁以上者为36小时。锂主要由尿排出。增加钠摄入可促进排出，否则潴留。锂可从乳汁排出。

3. 临床应用 主要治疗适应证为躁狂症，对躁狂和双相情感障碍的反复发作有预防作用。急慢性肾炎、肾功能不全，严重脑及心血管疾病、癫痫、急性感染、脱水、低盐饮食者、孕妇禁用；老人、小孩慎用。

(1) 治疗前准备及用药监测：治疗前必须检查甲状腺功能、电解质、血、尿肌酐清除率。治疗中应常规检查血锂浓度以确定适宜的用药剂量。必须定期监测甲状腺功能、电解质、和肾功能。

(2) 给药方法：口服给药。每日分2~3次服用。急性期治疗量为800~1500mg/日，血锂治疗浓度为0.8~1.0mmol/L。给药7~14天显效。躁狂症状完全控制后须以治疗量继续巩固治疗一个月，逐渐减至维持量500~750mg/日，血锂浓度0.4~0.8mmol/L。对于双相情感障碍和反复发作的躁狂病人须作长期维持治疗以预防复发。

由于锂盐治疗须1~2周起效，对于急性躁狂或兴奋明显的病人往往需要合并具有镇静作用的抗精神病药物，常并用氯丙嗪。有报告提及锂盐合并氟哌啶醇可能引起意识障碍、锥体外系统症状等中毒反应，应慎用。一旦兴奋症状控制宜停用或减少抗精神病药物以防锂中毒。

(3) 不良反应：锂所致不良反应与剂量呈正相关。剂量超过1500mg/d（血锂＞1.4mmol/L）易产生严重不良反应甚至中毒症状。治疗初期常见神经系统反应为手指细颤、肌乏力、疲乏，消化系统可见恶心、稀便；并有口干、多尿、烦渴。治疗后期可出现手指轻颤、多尿、烦渴、体重增加、甲状腺肿、粘液性水肿、浮肿、体重增加。出现以上症状宜减少剂量，必要时停药，症状即可消失。如出现手指粗颤、呕吐、腹泻、呆滞、困倦、眩晕、构音不清、意识障碍，则应考虑是否存在锂盐中毒，应立即停药，对症处理。锂可致心电图变化，如T波变平或倒置、心律不齐等。

(4) 锂中毒：引起锂中毒的原因有：自杀或超量服用；未调节剂量和未控制血锂浓度；肾功能受损或肾锂廓清率下降，钠摄入少；老年患者。处理：停药；加速锂的排泄；大量补充氯化钾和氯化钠；如有肺、脑水肿，可用甘露醇等利尿剂，碳酸氢钠及氨茶碱可增加肾锂廓清率。危重者可采取透析疗法。锂中毒经停药后1~2天血锂即下降50%，脑中锂下降较慢。停药1~3周后锂中毒症状消失，一般无后遗症。

(二) 抗痉挛药（Anticonvulsants）：引用抗痉挛药物治疗躁狂的依据是：有研究设想情感障碍存在一种点燃样机制，而抗痉挛药具有边缘系统抗惊和抗点燃的神经生理学特点，故能治疗此类障碍。适用于对锂盐反应不好或不能耐受者；快速循环（一年发作4次以上）者；EEG异常者。

1. 卡马西平（carbamazepine tegretol 痛痉宁）为一种抗痉挛药。近年来临床已广泛用来治疗躁狂发作和预防躁狂复发。可能对具以下特点的躁狂症者疗效较好：锂盐治疗无效者；快速循环的情感障碍；比较严重的躁狂抑郁伴有焦虑烦躁不安者；分裂情感性精神病者；无阳性家族史者；发病较早者。

(1) 药理作用和体内过程：卡马西平可能作用于中枢苯二氮䓬类受体，增强5HT功能，与GABA及其他肽类神经递质也可能有关。口服给药6小时达峰浓度，在肝脏代谢，半衰期约12小时。

卡马西平与以下药物有相互作用：

1) 所有依靠肝细胞色素酶P450系统代谢的药物。

2) 苯妥英钠、苯巴比妥、theophyline，减少卡马西平浓度。

3) erythromycia、锂盐并用，可能产生神经毒性反应。

4) 卡马西平减少chomazepam、氟哌啶醇、三环类抗抑郁药、四环类药、丙戊酸盐等浓度。

(2) 临床应用：主要适用于快速循环性情感障碍的治疗和预防反复发作。红白血球减少（RBC＜400 万/mm^3，WBC＜3000/mm^3）、血小板减少（10 万/mm^3 以下）和低血色素（11g/100ml）者禁用。

1) 治疗剂量：从每日 200mg 开始，加到 400mg/d，每 5～7 天增加 200mg，至 1200mg/d。剂量增加不宜太快，否则易引起头昏或共济失调。

治疗前应详细作躯体检查、血常规、肝、肾功能，治疗中定期检查。

2) 不良反应：可见抗胆碱能样反应，如口干、便秘、视力模糊，头晕、运动失调、镇静、恶心、呕吐、皮疹；WBC 减少、血小板减少；肝功能受损，心内传导减慢，轻者观察，重者停药。

2. 丙戊酸钠（sod. valproate, VPA）　主要用于治疗双相情感障碍。口服吸收好，1～4 小时达峰浓度，肝脏代谢，半衰期 8 小时。用药剂量：以 250mg 一日二次开始，每 2～3 日增加 250mg；治疗剂量 750～1800mg/d。常见副反应为恶心、镇静、手颤、体重增加。罕见致死性肝炎。

五、抗焦虑药（antianxiety drugs）

抗焦虑药物具有抗焦虑、镇静催眠、抗惊厥、骨骼肌松弛作用。目前广泛应用于临床的抗焦虑药主要为苯二氮䓬类药物。此外某些非苯二氮䓬类抗焦虑药亦在临床应用如丁螺环酮、佐匹克隆。60 年代～70 年代用的抗焦虑药如眠尔通、安眠酮因其成瘾性大，戒断症状严重，已不在临床应用。

（一）苯二氮䓬类药物（benzodiazepine, BZD）　目前在我国临床应用的 BZD 共有 14 种之多。此类药物化学基本结构为一个二氮䓬环和二个苯环并联而成。其主要药理作用亦基本相似。BZD 是一种中枢神经系统部分抑制剂，即使大剂量亦少引起呼吸抑制或血管舒缩麻痹。

1. 抗焦虑作用的机理　70 年代在脑内发现了特异性 BZ 受体，BZD 与这些受体有较高的亲和力和特异性。BZ2 受体主要分布于情绪中枢可能与焦虑有关。有研究表明 BZ 类药物能增强抑制性神经递质 GABA 能神经传导，可能与其抗焦虑作用有关。亦有报导 BZD 的抗焦虑作用可能通过 5HT 和 NE 的调节。

2. 体内过程　各种不同的 BZD 在体内的代谢过程不同，表现在各种药物的半衰期长短不一。长半衰期药物重复给药容易产生蓄积作用。容易产生白天过度镇静、注意和记忆困难和摔倒的危险。较短半衰期的药较少产生上述不良反应，但易发生戒断综合征。BZD 经口服给药，在胃肠道吸收快而完全，但各种药存在差异，达峰时间 0.5～8 小时。BZD 与血浆蛋白的结合率与药物的脂溶性相关。BZD 在肝脏经微粒体酶代谢。主要由尿排出。

3. 临床应用　BZD 主要适应证为抗焦虑，适用于治疗焦虑和惊恐发作、紧张情绪、镇静、安眠、抗痉，以及麻醉前给药。因 BZD 与酒精有交叉耐受性，亦可作为戒酒治疗。BZD 可能致胎儿唇裂、腭裂，孕妇禁用。给药方法：抗焦虑和抗痉，可一日三次给药；如为安眠则睡前一次给药。疗程不宜太长，一般采用给药 2～3 周，然后停药 1 周。再更换治疗。或用药 7～10 天，停药 2～3 天再给药。剂量因药而异。

4. 不良反应　一般较轻，可见白天镇静、乏力、头晕、嗜睡、动作笨拙，大剂量时可致共济失调、记忆下降或暂时性遗忘、意识障碍。静脉注射给药或严重病例可发生呼吸抑制，甚至昏迷或心搏骤停。少数病人可出现矛盾反应表现冲动、失眠、恶梦、多汗、心动过速、幻觉妄想、轻躁狂状态或抑郁，甚至癫痫发作。减量或停药可恢复。可见皮疹、性功能减退者。

5. 戒断反应　停药后反应明显，表现焦虑，失眠，激越，对声、光敏感，震颤，出汗，胃部不适，癫痫发作，血压升高，渴求药物。产生戒断反应的危险因素有：高效能、短半衰期类药物如阿普唑仑、三唑仑等易产生戒断反应。疗程越长剂量越大越危险。停药速度越快戒断症状越严重。被动-依赖性人格、癔症、躯体化或虚弱特质者都易产生药物依赖。

6. 药物相互作用　BZD 代谢不影响肝微粒体酶活性，与其他精神药物无明显相互作用，但可增强其他精神药物如巴比妥类、酒精、抗精神病药等对中枢神经系统的抑制作用。

（二）丁螺环酮（Buspirone）　是第一个非苯二氮䓬类的抗焦虑药。其药理学特点与 BZD 不同。早期临床研究其抗焦虑效果可与 BZD 比美。

剂量：每片 5～10mg，开始用量 5mg tid，最大量 60mg/日。治疗有效量为 30mg/d。

合并用药的相互作用：与氟哌啶醇合用，可增加氟哌啶醇血浆浓度，与 MAOI 合用可致血压升高。与 CNS 抑制剂和酒合用，不增加镇静作用。

起效过程：缓慢起效，数日到数周，最佳疗效出现在 3～4 周。

表 23-2-7 国内常用的苯二氮䓬类药物

药名	剂量范围(mg/d)	半衰期(小时)
用作抗焦虑药:		
利眠宁 (chlordiazepoxiole)	20～60	7～28
安定 (diazepan)	5～15	20～90
去甲羟安定(oxazepam, 舒宁)	30～60	3～20
硝基安定(nitrazeam)	5～15	
去甲氯羟基安定(lorazepam)	1.5～6	10～12
甲基三唑氯安定(alprazolam, 佳乐定)	0.8～1.2	12～15
用作镇静催眠药:		
氟安定(flurazepam, 妥明当)	15～30/晚	20～100
三唑安定(triazam, 三唑仑, 海洛神)	0.25～0.5/晚	2～5

不产生功能损害，不产生滥用和躯体依赖。超过治疗剂量，可产生烦躁不安。单次剂量超过40mg，可产生高度愉快的主观体验。

戒断症状：突然停药不产生戒断症状。

副作用：头晕、恶心、头痛、神经质、头晕目眩、兴奋。

超量：如日量达375mg，最常见的是恶心、头晕、昏睡、瞳孔缩小。

与BZD合用：在几种情况下可与BZD合用：①治疗顽固性病例；②严重失眠者；③在BZD拟停用前合用。

(三) 佐匹克隆(zopiclone，依梦还，imovane)结构完全不同于苯二氮䓬类药物，但对苯二氮䓬类受体具高度亲和力。有催眠、镇静、抗焦虑、肌肉松弛和抗惊厥作用。其催眠作用主要是增加睡眠时间、提高睡眠质量、减少夜间觉醒次数。

药代学特点：口服生物利用度大于75%，口服后吸收迅速；达峰时间1.5～2.0小时，血浆蛋白结合率为45%。消除相半衰期为5～6小时，在肝脏代谢，原药及代谢物80%由尿中排出，随大便排出占16%。其依赖性低于安定。

治疗量：成人7.5mg睡前；老人及体弱，肝功能不全者服3.75mg。

禁忌：过敏者、呼吸功能代偿者、孕妇、哺乳者妇女禁用。

不良反应：口苦、口干、恶心、头晕、头痛、异味、倦怠、出汗、过敏、乏力、突然停药可有戒断症状。

(舒 良)

参考文献

1. 沈渔邨. 精神病学. 第三版. 北京：人民卫生出版社，1994. 909～986
2. 侯沂，舒良. 现代精神病学诊疗手册. 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1995. 254～296
3. 舒良，姜佐宁. 临床精神药理学40年进展. 见：陈学波，陈秀华主编. 中国现代神经精神病学发展概况. 北京：中国科学技术出版社，1995. 276～287

第二十四篇

CHINESE INTERNAL MEDICINE

老年病学

第二十四篇主编简介

CHINESE INTERNAL MEDICINE

牟善初

1917年9月27日出生，山东日照县人。1943年毕业于南京中央大学医学院。建国后任第四军医大学内科教研室主任、教授。1974年任解放军总医院副院长、教授。曾历任华东血吸虫防治委员会委员、中华内科委员会委员、中华医学会理事、中华医学会老年医学学会主任委员、名誉主任委员、北方老年医学研究会副理事长、第一届全军心血管专业组组长、第一至第四届全军老年医学专业组组长。《中华医学杂志》《中华内科杂志》《解放军医学杂志》编委。现任解放军总医院主任医师、特一级教授、解放军总后勤部医学科学技术委员会委员、总后专家组成员。中华老年医学会名誉主任委员、《中华老年医学杂志》副主编、《国外医学杂志》顾问等。

50年代前后在国内曾参与华东防治血吸虫病治疗，并提出改进诊治方案得到采纳。1958年开展心导管对先天性心脏病的诊治，与心外科专家一起在国内首先开展了体外循环对先心病的手术治疗。在任职中华老年医学学会主任委员期间将建立为九个专业学组，发展和壮大我国老年医学的队伍及专业。曾获卫生部科技进步二等奖、第八届全国优秀科技 果一等奖等。主编《现代老年急症学》《老 曾荣立一等功一次、二等功一次、三等功

第一章 绪 论

第一节 人口的老年化

人口的老年化或人口的老龄化，简称人口老化，是反映人口年龄结构的整体变化。其变化趋势为老年人口在整个人口中的比例日渐增大，从而使人口结构趋于老化。人口老龄化主要受出生率和死亡率降低的影响。这种现象是一定历史时期的产物。世界上是从19世纪末开始，我国则开始于20世纪70年代。人口老龄化是当代世界各国人口发展的必然趋势，是经济发展和技术进步的标志。也是当今举世关注的重大问题之一。

一、人口老龄化的评价指标

提到人口老龄化，首先要明确何时开始算老年。一般多数国家按世界卫生组织（WHO）的规定，以60岁及以上算老人，西方发达国家多以65岁及以上为准。目前常用的老化指标为老年人口系数，又称老年人口比例，即老年人口占全人口的比值。根据WHO以前的规定，60岁及以上老年人口系数大于10%为老年型人口，占8%～10%为成年型，小于8%为年轻型。如按65岁算，则65岁及以上老年人口系数大于7%为老年型，占4%～7%为成年型，小于4%为年轻型。其它还有老龄化系数，年龄中位数，长寿水平，抚养系数及平均预期寿命等，在此就不一一叙述了。

二、世界人口老龄化的趋势

人口老龄化是个世界性的变化趋势，无论在发达国家或发展中国家都会有一天出现，只不过在发达国家出现更早一些。据WHO的资料，法国在1872年以前已进入老年型社会；英国在1931年以前；美国在1940～1950年间进入老年型社会；日本是1970年始进入。根据联合国《世界人口趋势与政策》的资料，到2025年全世界的发达国家和发展中国家大多数均将步入老年型社会，见表24-1-1，但各国进展速度很不相同。根据全国老龄委提供的资料，见表24-1-2，可以看出瑞典是国际上人口老化程度最高的国家，但它的老年人口系数从10%到20%需要87年。日本的人口老化速度最快，仅用25年。这只是预测资料，仅供参考。

表24-1-1 世界人口老龄化趋势

年 份	1950	1970	1980	1990	2000	2025
全世界老年人口系数	3.0	3.4	8.8	9.2	9.9	14.3
发达国家老年人口系数	11.4	14.3	15.3	16.8	18.4	23.6
发展中国家老年人口系数	6.4	6.0	6.3	7.0	7.7	12.4

年龄标准≥60岁

表24-1-2 部分国家人口老化速度的比较

国 名	≥65岁老年人口系数		
	达10%的年份	达20%的年份	10%～20%年数
日本	1985	2010	25
芬兰	1973	2021	48
瑞士	1958	2014	56
意大利	1966	2022	56
荷兰	1968	2025	57
瑞典	1929	2016	87

资料来源：日本大学经济研究所

三、我国人口老龄化的特点

自新中国成立以来，由于国民经济的发展，科学卫生事业的进步，人民生活水平和健康水平不断提高，人口死亡率显著下降，从1949年的20‰下降到1994年的6.49‰。由于70年代大力开展计划生育工作，人口出生率也显著降低，从1949年的36‰下降到1994年的17.7‰。平均预期寿命从1949年以前的35岁上升到1988年的70岁（摘自《中国人权状况》白皮书）。这促进了中国人口老龄化的进程。其特点如下：

1. 老年人口绝对数字大　中国人口占世界人口的1/4，其老年人口数也居世界之最。全国四次人口普查中，老年人口数字的变化见表24-1-3。1990年第四次人口普查时，≥60岁的人口数已较37年前的1953年第一次人口普查时增加了5543万人，翻了一番还多。预计2000年≥60岁的老年人口将达到13458.3万，2025年将达到28412.6万，仍居世界第一位。相当现在5个法国的全人口。

表 24-1-3 四次全国人口普查老年人口数字的比较（万人）

	1953	1964	1982	1990
≥60 岁	4154	4225	7664	9697
≥65 岁	2504	2458	4928	6299

2. 老年人口增长速度快 1980 到 1990 年中国≥60 岁老年人口增长率为 37.4%，同期总人口增长率为 12.8%，同期全世界老年人口增长率为 27.2%，其中发达地区为 17.5%，发展中地区为 35.2%。中国是发展中国家，在全世界发达地区与发展中地区的老年人口增长速度如此悬殊，主要是受中国这个人口大国的影响。从历次全国人口普查老年人口系数的变化情况也可看出中国人口老化的趋势，见表 24-1-4，1953～1982 年老年人口比较稳定，1982～1990 年变化比较大，8 年期间，老年人口系数增加了一个百分点，进入了成年型国家。据人口预测，≥60 岁老年人口系数到 2000 年将达到 11%，已进入老年型国家。2025 年将达到 20%。可见 21 世纪中国老年人口增长的速度是很快的，其程度不亚于日本。

表 24-1-4 四次全国人口普查老年人口系数的比较（%）

	1953	1964	1982	1990
≥60 岁	7.3	6.1	7.6	8.6
≥65 岁	4.4	3.7	4.9	5.6

另外，还有一个问题值得在此一提的，即性别比（一般以女性为 100 作标准）。根据 1990 年第四次全国人口普查的资料推算，全人口的性别比是随年龄的增长而下降，见表 24-1-5，即年龄越大，男性比例越小。女性长寿者多，这情况与世界上大多数国家是一致的。

表 24-1-5 1990 年第四次人口普查各年龄组老人的性别比（女＝100）

年龄组（岁）	≥60	≥65	≥70	≥80	≥90	≥100
性别比	90.79	83.48	75.27	54.58	36.21	30.34

3. 老年人口分布不平衡 中国幅员广大，人口众多，各地区文化经济发展不平衡，影响到老年人口的比例的分布。据 1990 年全国人口普查资料，全国≥60 岁老年人口系数为 8.59%。有 12 个省市超过这个数字。其中上海、浙江、北京、江苏、天津已超过 10%，属老年型地区。山东等 12 个省区在 8.11%～9.46%属成年型地区。福建等 13 个省区在 5.15%～7.90%，属年轻型地区。总的情况是东部沿海老龄化程度高于内地边远地区，城市高于农村，如上海市在 1982 年第三次全国人口普查时已达 11.52%，首先进入老年型社会，1990 年 13.96%，而此时青海省仅为 5.15%。

4. 我国人口老龄化过程是在经济尚不发达的条件下出现的 欧美发达国家的人口老龄化是在国民经济相当发达的情况下，缓慢发展起来的。中国的发展速度与日本差不多，但日本的经济发达情况远高于中国。发达国家对承受老龄化的到来是在相当富裕的情况下进行的，人力和物力都有充分的准备。中国的人口老龄化超越于经济发展，是经过计划生育，控制人口出生率，在短期内发展起来的。根据世界银行 1994 年世界发展报告：1992 年世界各国的人均国民生产总值，其中中国为 470 美元，美国为 23240 美元，日本为 28190 美元，法国为 22260 美元，英国为 17790 美元。可见我国与发达国家的经济实力相差甚远。不可能照搬西方的办法，必须根据国内可行的情况，以有中国特色的办法来解决中国的老龄化问题。

四、人口老龄化的影响

人口老龄化的加速到来，在经济、文化、道德等方面，带来一系列的问题。其影响包括社会影响及老年人本身的问题。随着老年人口比重的增加，第一，出现经济生产年龄人口（15～59 岁）的比重下降，社会劳动资源相对减少。同时经济生产年龄人口的日趋老化，也必然影响生产率的提高。如根据北京市老龄问题委员会的资料，北京市 1985 到 2000 年，青年劳动力（16～25 岁）将从 31.5%降到 19.3%，2000 年以后将继续下降。中年劳动力（26～50 岁）有所增加，从 58%到 70.5%，2000 年以后呈缓慢下降的趋势。50～59 岁的劳动力开始变化不大，2000 年以后明显上升，2015 年以后逐渐下降。这些劳动力年事较高，经验丰富，技术较高，但体力和对新技术的适应能力减弱，对提高劳动生产率将有不利的影响。第二，是使人均国民收入水平降低。对老年人的赡养系数上升，国家用于老人身上的支出增多，直接影响收入分配，实际是从事生产的劳动者的负担越来越重。据统计预测，法国每 100 名经济生产年龄人口于 1975 年需赡养 25 名≥65 岁的老人，到 2025 年增加到 32 人。美国 1980 年需赡养 20 人，到 2020 年增加到

30 人。日本 1980 年 13 人，2025 年将增加到 25 人。经济生产年龄人口是从 15 岁算起，但因教育时间延长，工作时间相应减少，实际的经济生产年龄人口没有那么多。这样，老年人的赡养系数会更大。随着人口老龄化的发展，国家用于老年人的社会保障与福利的支出将大幅度增加，如离退休费用将成倍增长，老年人的医疗费用亦大大增高，直接影响退休人员和在职人员在分配关系上的问题，对社会的安定团结有影响。第三，即社会需求结构发生重大变化。今后为满足老年人口需要的商品和生活服务设施将大幅度增多。主要是适宜老年人衣、食、用的商品数量，老年公寓，老年医疗保健，老年娱乐活动，老年教育等设施的需要量将明显增加。第四，是老年人的一些特殊要求。其中最重要的是医疗问题。多数老人有慢性病需要诊治，要解决他们看病难、住院难、医疗费用及患病照顾等问题。老年人在退出岗位前后，心理变化很大，需要帮助他们较快地适应新环境。老年人与青年人之间需要增进了解，消除“带际鸿沟”。有些老人还有婚姻和家庭问题。第五，是很多老年人有参与社会工作的强烈愿望。离退休老人增多，是一股不能低估的社会政治力量，他们的经验和才智仍能发挥作用，特别是 60～75 岁的老人，他们身体尚好，又有精力，完全可以参加社会活动。实际上已有很多老年人在那里从事各种工作，如受聘于机关或企事业单位，任顾问，个人开业，参加居委会工作，办学习班，搞技术咨询站等。因此，如何组织好这部分力量，为社会发展发挥作用，变消极因素为积极因素，使老人再就业，也是个很重要的问题。

近年来，老年人口增多之后，长寿老人也显著增加。我们希望老年人要健康的长寿，这里有个生存质量（quality of life）问题。要活的有意义，起码能生活自理。WHO 早在 80 年代初就提出生命与年龄的问题，并于 1990 年 9 月在哥本哈根会议上第一次提出“健康的老龄化”的目标（Healthy Aging)。1993 年第 15 届国际老年学会议以“科学要为健康的老龄化服务”为大会主题。这是时代的要求。健康的老龄化不仅体现为寿命的延长，更重要的是寿命质量的提高。延长健康预期寿命（active life expectancy)，缩短老年人寿终前的依赖期。

（何慧德）

参考文献

1. 何慧德，老年化社会的到来．钱信忠、邱保国，吕维善主编，中国老年学．郑州：河南科学技术出版社．1989，440

2. 袁辑辉，张钟汝主编．老龄化对中国的挑战．上海：复旦大学出版社．1991，25～28

3. 吕维善，面对社会老化挑战．加强老年保健对策．中国老年学杂志，1994，14 (4)：194

第二节 老年衰老过程的特点

衰老是人生必然的过程，人体的生长发育到 30 岁达到巅峰，此后在形态结构和生理功能方面出现一系列缓慢的，不停止地退行性变化。变化的内因是遗传基因所决定的，现在的科学水平是无法改变的，这称为原发性老化（primary aging)。但是环境、职业、营养、创伤、疾病等外因对衰老也有重要的影响，这称为继发性老化（secondary aging)。人的历法年龄（即时序年龄）和生物学年龄可有很大差距，这既与原发性老化有关，也与继发性老化有关。衰老和疾病有密切关系，老年人的慢性疾病可以加速衰老的过程，衰老本身也可造成疾病，例如老年人的肾脏结构的变化引起肾脏功能的衰退，老年免疫功能减低容易发生感染。

一、老年人身体结构成分的变化

在衰老过程中身体的各种构成成分均趋向衰减，例如全身的水分减低。瘦肉块减少等，但脂肪组织却明显增加，现列表说明（表 24-1-6)：

表 24-1-6 老年身体结构改变

组成成分	变化	组成成分	变化
全身水分	↓	小肠表面面积	↓
细胞内水分	↓	肝脏体积	↓
瘦肉块	↓	胃肠	↓
全身脂肪	↑	内脏血流	↓
骨组织	↓	肾小管功能	↓
全身钾	↓	肌酐清除率	↓
血清白蛋白	↓		

二、容貌的变化

老年人头部毛发及面部皮肤的改变，构成老年面容。毛发变白从 30 岁就可开始，40 岁渐多，先自两鬓变白，次之额部、头顶，枕部最后。毛发变白不是由于色素脱失，而是因为新毛囊黑色素减少，老年人合成黑色素所需的多巴过氧化酶及酪氨

酸酶减少。不同发色、不同性别，变白速度并无差别。额颞部脱发（秃顶）在某些男性于30岁即出现，70岁达到全秃。有些妇女在停经后也可出现类似情况。男性老年人眉毛、鼻毛、耳毛往往过长，女性可生长腮毛、嘴毛。有报道提出计数鼻前庭鼻毛变白的数量可做为衰老指标。面部皱纹是因失水、皮下脂肪及弹性组织减少，皮肤受肌肉牵拉而成；25岁即可在前额及下睑隐约可见，30岁在眼外眦可见放射状鱼尾纹，35岁耳前现明显皱折。50岁眼睑、耳及颊部皮肤渐向下松垂，下眼睑肿胀下坠、局部脂肪向皮下膨起，伴有水分潴留，呈“袋状眼睑”。眼窝脂肪减少，眼球凹陷，角膜周围有类脂性浸润，成为“老年环”，可逐年加重。眼窝脂肪减少，眼球后陷。70岁后还可见鼻唇沟加深，口周呈放线状皱缩，80岁后面部变化更加明显，成为老年人的定型面貌。

三、皮肤的变化

老年皮肤在结构上的改变：皮肤变薄，表皮的改变有皮一表皮接合处变平，基底细胞的大小、形状及染色特点有变化，Langerhans细胞数量减少，黑色素细胞数目减少。真皮的改变有厚度减低，细胞及血管减少，弹性蛋白纤维退化。附件的改变有汗腺的数量减少，结构变形，毛球黑色素细胞的丧失。老年人皮肤功能上的变化有炎症反应减低，免疫应答减低，外分泌汗腺萎缩及神经减少，故出汗减少，皮肤弹性减退，感知觉减退，维生素D的产生减少，伤口愈合缓慢。

在外观上老年人皮肤萎缩、干燥、松弛、皱褶多，表面失去光泽。指（趾）甲变钝，失去光泽，纵向嵴增多。常出现的皮损有：①老年色素斑（senile lentigines age spots）：是境界清楚稍微隆起的棕褐色圆形扁平斑点，大小不等，可互相融合。常见于面部、颈、手背、前臂等暴露部位，60岁以上90%有此斑点，故又称为老年斑，长寿老年人发生率可达100%。②老年疣（Senile verucca），又称脂溢性角化症或基底细胞乳头瘤，即俗所谓“寿斑”。为椭圆形扁平褐色丘疹，大小自数毫米至数厘米，单发或多发、表皮常有一层薄的油脂状角化鳞屑。好发于脸面、头皮、上肢及躯干等易发生“皮脂溢出”部位，但病损本身并非脂溢性。③老年性白斑（Senile leucoderma）：属老年性皮肤变性，多见于60岁以上老年人，由于皮肤中Dopa阳性黑色素细胞减少引起，散布在胸、背、腹等处。④老年性血管瘤（Cherry angioma）：为针尖大到豌豆大的鲜红色或暗红色小瘤，由毛细血管扩张及内皮细胞增生所构成，分布于躯干及四肢。

四、体形与体重的变化

人到40～50岁后逐渐发胖，皮下脂肪在身体堆积，65～75岁体胖达高峰，男性腹部脂肪凸出明显，称“苹果型”肥胖，即中性型肥胖。女性腰部及臀部脂肪增加，称“梨形”肥胖。这些增加的脂肪称为不活动性脂肪，是衰老的表现，75岁以后体重渐下降，保护性皮下脂肪的丢失使机体易发生褥疮。

五、身材的变化

老年人椎间盘萎缩，高度变低，脊椎变扁。由于老年骨质疏松常有胸、腰椎压缩性骨折出现“驼背”。四肢的长骨长度无变化，指距（Span）与身高之比与青年人不同，常大于1。从30～90岁男性身长平均减少2.25%，女性减少2.5%，女性较男性更明显。90岁以上指距可大于身高约8cm。

（牟善初）

第三节 衰老机制的研究

衰老机理的研究是现代老年基础医学研究中的一个内容复杂、难度大、涉及面广的重要课题，也是老年生物学（Biology of Aging）研究的一个很主要的前沿，生物衰老（Senility，Senium）的各种变化，不仅表现在宏观上，更主要的是表现在微观上。衰老机制的研究，现代已经从整体水平、器官水平、发展到细胞水平、分子水平。总的说来，整体水平的衰老变化是机体全身性变化的反映，也就是通常所讲的“老征”现象，以及机体的各种组织结构与功能方面的退行性变化，衰老的细胞水平、分子水平的变化，这一领域的研究发展也很快，但因人体本身是一个庞大的巨系统，是一个由数以亿亿计的细胞组成的“细胞社会”，要在人体内进行大量的实验研究是很困难的。因此，迄今对人类衰老机制的了解还不够透彻。总的看法是细胞及其细胞膜、细胞器、细胞核都在衰老过程中表现出明显的增龄变化，同时细胞间质也随增龄而逐步老化。从组织学角度讲，细胞萎缩不太显著，主要是细胞数量不断下降。目前国内外对衰老机制开展的多方面研究都有很大的进展，并提出若干具有较高水平的衰老学说，为进一步开展衰老机理的研究奠定了基础。

一、衰老机制的宏观研究

衰老是生物界存在的普遍规律，是不以人们意志为转移的生物学法则。任何生物，包括人类，当其生长发育达到成熟期以后，随着年龄的增长，在形态结构和生理功能方面都必然要出现一系列退行性变化，而且这些变化往往是全身性的、多方面的、循序渐进的，有的表现较为隐蔽，有的则十分明显，对人类而言，这些变化受到多种因素联合作用的影响，因而存在着显著的个体差异，老年医学中将这些变化称为老年期变化。

衰老机制的宏观研究，主要表现在形态和功能两个方面，形态变化是细胞、组织、器官退行性改变引起的，如衰老过程中，细胞数减少，脏器萎缩、变性，组织弹性减低等等，从而导致多种生理功能逐渐减退，但是，由于各种脏器自身特异性不同，因而功能减退的程度不尽一致，又因个体具有不同的综合功能，所以衰老常以复杂的形式表现出来，衰老机制的宏观研究还表明，衰老过程不是随意的、杂乱的，而是在中枢神经系统的"统帅"下，进行全身性的综合协调，使人体各组织、器官、系统之间乃保持相对的平衡，这就是生理性衰老的特征，当然随着年龄的继续增长，老年人的内环境就可能处于"失衡"的边缘，此时如果某些组织、器官、系统的结构与功能发生特异性变化，就可能引起老年性疾病，这就是病理性衰老的表现。人体全身性衰老是各系统衰老的总和及表现，是由于老年人各自的综合功能和调节功能所决定的。事实上，生理性衰老和病理性衰老只具有理论意义，实际上很难严格的区别开来，在实践中这两者往往同时存在，互相影响，互相促进，从而加速了衰老进程。

衰老的宏观研究是开展微观研究的基础，只有认识了衰老的宏观变化，认识了这些变化的规律和机制，才有可能对衰老有个大致的了解，对衰老机理有个初步的认识，因此，开展衰老机制的宏观研究，被认为是揭开衰老的本质，搞好老年性疾病防治的一个重要环节。

二、衰老机制的微观研究

近年来由于细胞生物学、分子生物学等学科的迅速发展，推动了衰老机制的微观研究，现代衰老机制的研究已取得重大的进展，提出有关衰老机理的若干学说，大体上可分为两大派，即一派认为衰老是机体有序的基因活动，是通过遗传按程序预先安排好的，或为特异的"衰老"基因所表达，或为可用基因的最终耗竭；另一派则认为衰老是无序的、无一定的程序，而是随机发生一系列紊乱的结果，是细胞器的进行性和累积性毁坏的结果。

自由基学说（free radical theory）是具有代表性的衰老学说之一，这一学说50年代中期由英国学者Harman首先提出，其后得到许多学者的共识。自由基是具有一个以上的不成对电子的分子或原子的总称，是机体正常代谢的中间产物，在机体内有很强的氧化反应能力，且易产生连锁反应，对蛋白质、核酸、脂质等产生伤害作用，从而导致机体的衰老。这一学说在衰老的理论研究中具有重要的地位，但自由基引起衰老的直接证据还有待深入的研究。分子水平的研究促进了衰老机理的日趋深化。有研究表明，机体衰老时修复损伤的DNA能力下降，致使损伤DNA积累，进而引起基因及其表达异常。还有资料证实，衰老时染色质转录活性下降，活性基因减少，导致染色质对DNA酸I消化敏感性下降。细胞衰老过程中，细胞形态与功能发生一系列退行性变化，包括蛋白质合成速率下降，错误率上升等。这些不正常的DNA与蛋白质势必会影响衰老细胞的正常生长调控和自身稳态平衡，从而引起诸多的衰老表现。细胞衰老还表现在对各种生长因子和生长激素的反应性上，多数呈下降趋势，如培养的人体二倍体成纤维细胞对表皮生长因子（ECF）的反应性随增龄而下降。

线粒体DNA损伤是近年来国际上研究衰老机理的热点，有学者认为它是细胞衰老与死亡的分子基础。从细胞生物学角度讲，线粒体是细胞进行氧化磷酸化产生能量的主要场所（95%），是细胞的"动力工厂"，在线粒体内发生氧化作用（缓慢的燃烧），产生高能分子三磷酸腺苷（ATP），供细胞生命的需要（其中包括转化为生物电）；线粒体DNA损伤时，能量产生减少，影响细胞的能量供给，导致细胞、组织、器官功能的衰退。同时线粒体也是机体产生氧自由基的主要场所，因此认为，线粒体的变性、渗漏和破裂都是细胞衰老的重要原因。延缓线粒体的破坏过程，可能延长细胞寿命，进而延长机体的寿命。

近期衰老的分子水平研究还表明，染色体端粒（染色体两端的染色粒，telomere）与衰老密切相关。端粒是染色体自然末端的特殊结构，由含G（鸟嘌呤核苷酸）的简单重复序列组成，可由带引物的逆转录酶-端聚酶催化合成。张宗玉等对此进行了研究，发现人内胚肺二倍体成纤维细胞端粒长

度随细胞代数的增加出现非常明显的丢失。他们还测定了人体外周血白细胞端粒长度随增龄的变化，发现其长度平均每年减少约35bp（碱基对），可见衰老并非由单一基因所决定，而是一连串基因激活和阻抑，及其通过各种自产物相互作用的结果。

近半个世纪以来，国际上已经提出一系列衰老学说，为揭开衰老机制奠定了基础，除上述具有代表性的自由基学说，现代前沿研究中的线粒体DNA损伤学说、衰老的染色体端粒学说外，还有交联学说（cross linkage theory）、生物膜损伤学说（theory of biological membrane damage）、遗传程序学说（genetic program theory）、染色体突变学说（chromosomal aberration theory）、差错学说（error theory）、免疫学说（immumological theory）、内分泌学说（Endocrine theory）等等，这些学说从研究者所从事的不同学科角度出发，对衰老机制进行了较为深入的探索，目前正逐渐向更深层次的研究方向发展，预示今后对衰老机理的研究将日趋深入，对弄清衰老的本质可能出现新的突破。

三、衰老机制研究的新探索

在现代老年医学研究中，对衰老机制的探索出现两个引人注目的新课题，一是对衰老机制进行综合研究，二是将衰老机制与老年性疾病研究有机的结合起来。

现代有关衰老机制的综合研究，在学术界也相当活跃，一派将神经、内分泌、免疫三大系统密切联系起来，认为在衰老过程中，这三大系统相互影响，互为因果，许多衰老现象都包括在神经-体液因子介导的连锁反应之中。但是有关神经、内分泌、免疫网络对衰老的调控尚不清楚，目前作为这一网络的控制中枢下丘脑的研究，已引起广泛的关注。一派将生物膜损伤相关的学说联系起来，认为无论是钙质的堆积、脂质的累积、溶酶体膜的破坏或自由基的形成，都会导致生物膜的损伤，这是引起衰老的重要因素。还有一派提出衰老的进化学说，认为衰老是间接自然选择的结果；或认为衰老是自然直接选择了有限寿命的结果，只有有限的寿命，才有利于生物种群的生存。目前还提出细胞信息受损的综合性衰老假说、细胞代谢失调学说等等，都为进一步探讨衰老机制提供了新途径。

将衰老机制的研究与老年性疾病防治有机的结合起来，探索衰老与疾病的相关问题，已有了很大的进展。从逐步衰老角度讲，"老年"本身对疾病就构成一定的影响，老年人的细胞、组织与器官在形态上，随增龄引起一系列复杂的退行性变化，势必导致全身各系统的功能逐步下降，使老年人体内环境处于相对的不稳定状态和失去平衡的"边缘"，即使是"健康"的老年人，实际上也都存在着或轻或重、或多或少的潜在功能不全，因而对外环境的储备能力、适应能力都有不同程度的下降，发病率则相对的增加，表现为老年人对疾病的反应不敏感，耐受性差，症状不典型，且较为隐蔽，患病程度与症状轻重无明显的相关性，同时老年性疾病往往为多器官性，多种疾病共存。加上老年人的个体差异较大，导致老年性疾病的表现较为复杂、多变，往往难以明确诊断。总的说来，年龄越大，衰老程度越严重，健康水平越低，患病的可能性越大。对老年人而言，衰老与疾病仅具相对的意义，实际上这两者往往同时存在，这就是引起老年性疾病所表现出一系列特征的基础。研究表明，神经细胞衰老的标志为细胞数减少，脂褐素沉着，轴突营养不良等，在衰老与疾病状态下，都可以看到神经纤维缠结（tangle）及老年斑（senile plaque, SP），tangle和SP在Alzheimer's病尤为明显，而在无Alzheimer's病的老年人中同样也可以发生这些变化，因此，可见Alzheimer's病与衰老相关。另据报道，"老年肺"与老年肺部疾患的发病有关。老年骨质丢失和老年性骨质疏松症与内分泌的增龄变化、尤其是性激素的改变有直接的关系。还有资料表明，老年期肿瘤的发病机制与衰老机制的分子生物学机制密切相关。可见将老年常见病、多发病的研究与衰老机制的研究紧密的结合起来，是加强老年性疾病防治对策、探讨衰老机制的重要措施之一。

（曾尔亢）

参考文献

1. 张宗玉，童坦君．衰老的分子机理．中华老年医学杂志．1993，12(2):122
2. 吉川政巳，他：老化制御．東京都：朝仓書店株式会社，1977，288～296
3. Boyes B, Bird A. DNA methylation inhibits transcription indinety Via amethyl-CPG binding protein. cell, 1991, 64: 1123～1134
4. 曾尔亢．衰老概论，见周金黄主编，衰老、抗衰老、老年医学．北京：中国科学技术出版社，1993，22～35

第四节 防衰老措施

衰老是生物界的一条普遍规律，是一个非常复

杂的生物学延续过程，它受着诸多内外环境因素制约，因此，延缓衰老也必然是一个多学科、多层次、全方位的系统工程。随着老年社会学、老年生物学、老年心理学及老年医学的不断发展，延缓衰老不仅是可能的，而且亦是可行的。延缓衰老应从儿童、青少年时期开始，为全面健康延缓衰老打下良好基础。

一、建立健康的生活方式，养成良好的卫生习惯

当前世界已进入第二次卫生革命，对人们健康生命的主要威胁已不是来自病毒、细菌等传染病。据WHO调查，当今影响人们健康寿命的主要因素中，不良的生活方式及行为已占重要地位。因此，告诫人们要勇于改进自己的不良生活方式。健康的生活方式是指衣、食、住、行、生活习惯、爱好、学习、工作都应严格按照科学的要求，作出合理的安排。目前年轻人中有的吸烟、酗酒，不仅有损于个人健康，而且对整个民族的健康都是一严重的威胁。应加强宣传、立法，全社会协调配合，统一行动，为营造一个文明健康的大卫生环境而共同努力。

二、保持最佳的心理状态是延缓衰老的重要精神支柱

现代医学研究认为老年病，可由不良心理因素而导致各器官产生不良的生理、病理反应。如情绪激动、大喜大怒，可使肾上腺分泌儿茶酚胺骤然上升，使血压升高，心率增快而诱发心绞痛、心律失常、心肌梗死、脑溢血，甚至猝死。精神创伤，忧郁心情可使气管粘膜肿胀，分泌物增多，支气管痉挛，诱发哮喘。不良心理情绪还可通过神经内分泌系统干扰免疫系统，导致恶性肿瘤的发生、发展。

对不良心理因素应加强自我调控，自我解脱及心理指导，以延缓衰老的到来。

三、合理的膳食结构，全面均衡的营养

合理的膳食结构，全面均衡的营养是保证健康长寿的基本要素。随着我国人民生活水平的不断改善，膳食结构和热量的供应已发生了很大的变化，如以北京市调查为例，60年代居民平均热卡为2141千卡，90年代已升至2636千卡，提高了23.1%，由原来摄入热量不足到超标10%，热能来源构成中的脂肪从偏低变为超标36%，儿童已由营养不足变为营养过剩，肥胖儿已占了独生子女10%以上。随着膳食结构和热能供应的改变，一些现代文明病，如高血压、冠心病、心肌梗死、动脉粥样硬化、高脂血症、糖尿病、脑血管病等，发病年龄已大大提前，总的发病率及死亡率也随之升高，这种变化与世界上发达国家的发展轨迹极为相似。对中老年人应大力加强营养健康的宣传教育，调整膳食结构，控制热能的摄入。

老年人合理的膳食结构的原则应是低动物脂肪（占总热量的15%～20%）、低胆固醇（<300mg/d）、低盐（<6g/d）、多纤维、充足的维生素、合理的微量元素、足量的优质蛋白（占蛋白质总量1.0～1.5g/kg/d的50%以上）、热能均衡的膳食。

四、适度运动、锻炼，持之以恒

运动是健康之本，经常运动锻炼可使人体魄健壮，增强心肺功能的储备，促进新陈代谢和免疫功能，有利于减少疾病，延缓衰老。

运动贵在适度，运动必须遵守循序渐进的原则，要因人、因时、因地而异，要根据年龄、体质、健康状况，选择适合身体状况的锻炼形式，如散步、快走、慢跑、太极拳、游泳、跳舞、健身操等，量力而行，不可过度。老年人运动后的心率，最好控制在比运动前增加60%～65%为宜，如运动前心率是60次/分，运动后以95～100次/分为宜，不应超过110～120次/分。休息后5分钟心率应恢复正常，不应超过10分钟。亦可参照年龄计算运动后每分钟最快心率不宜超过170减去年龄（次/分），运动后若出现心悸、气短、咳嗽、呼吸困难，疲劳且长时间不能恢复则视为过度。

运动贵在坚持，运动锻炼最好自青少年时期就养成习惯，但人到中老年以后开始锻炼，也同样能收到改善心肺功能，提高身体素质，增强抗病能力的锻炼效果，关键在于持之以恒，每周运动不应少于3次，每次不应少于20分钟，长期坚持不断。同时还应注意安排一定的脑力活动，以增添心智，有效地防止脑老化和早衰。

五、加强健康教育，提高国民自我保健的能力

健康教育是预防医学的重要组成部分。它是通过普及医学卫生健康知识，让全民自觉地建立起健康的生活方式，养成良好卫生习惯，掌握防治疾病的常识，以达到提高个体及群体的健康素质的一种

重要手段。这是一项社会性很强的工作，必须树立"大卫生"的观念，完成几个观念的转变，即由以疾病防治为主导转变为以身心健康、预防保健为主导；以单个患者为中心转变为以群体为中心；以医院、门诊为基础转变为以全社会为基础。健康教育要从幼儿园、中小学抓起，直至终生。反复投资、积累、终身受益，国家受益，全民族受益。这是一项关系到两个文明建设，强国富民，投资少，效益大的公益事业。各级卫生行政领导，必须将健康教育列入重要议事日程。事实证明，凡是健康教育及三级预防搞得好的地方，传染病、心脑血管疾病、肺部疾患、肿瘤等危害人民健康的常见病就会大幅度下降，医疗费用开支锐减，人民健康素质普遍提高，平均寿命不断增长，劳动生产率直线上升，所产生的社会效益和经济效益是难以估量的。

六、延缓衰老的药物

由于衰老是由内外环境多种因素综合作用的结果，因此，想完全依靠药物来延缓衰老是不现实的。但当身体某一系统，如神经内分泌或免疫系统发生了紊乱，加速了衰老进程，此时恰如其分地用某种药物进行调整是合理有效的。目前比较常用的延缓衰老制剂有以下几类：

（一）抗氧化剂

主要作用是清除自由基，以减少其对细胞膜及细胞线粒体 DNA 的损害，达到延缓衰老的目的。常用的药品有维生素 E、C、谷胱甘肽氧化酶（GSH-PX）、超氧化物歧化酶（SOD）等，若长期大剂量使用应注意该类药物的毒副作用。

（二）单胺氧化酶抑制剂

主要作用抑制单胺氧化酶活性，提高儿茶酚胺水平，促进新陈代谢，调节神经系统平衡，增强记忆功能。常用的药品主要是普鲁卡因制剂，国内商品有益康宁（每片含普鲁卡因 100mg）、复方益康宁（含普鲁卡因及肌苷等）、福康乐（GH_3，含普鲁卡因、苯甲酸、磷酸二氢钠、泛酸钙等）。国外产品有 GH_3（Gerovital）。

（三）微量元素制剂

主要作用是促进多种酶的活性，调节机体的各种生理功能、以延缓衰老。现已知与长寿有关的微量元素有硒（Se）、镁（Mg）、铜（Cu）、锰（Mn）、锌（Zn）等。目前国内外常用的多为复方制剂，均含有多种微量元素及维生素等。

（四）免疫制剂

主要作用是通过提高和调节免疫功能，增强抗病、抗癌的能力。常用的制剂有转移因子、免疫核糖核酸、植物血凝素（PHA）、银耳多糖、香菇多糖、灵芝多糖、猪苓多糖、干扰素诱导剂、卡介苗、白介素（IL-Ⅰ、IL-Ⅱ）、胸腺因子、胸腺素等。还有些补益扶正的中药，如黄芪、枸杞子、首乌、人参、仙灵脾等，亦有提高免疫功能的作用。

（五）生长激素

生长激素（GH）是近年来研究证明较有希望的抗衰老药之一。它能促进氨基酸合成蛋白质，增强心肌收缩力，提高心排出量及血流量；还可加速脂肪分解，减少肥胖。Rudman 1990 年报道，给一组GH 低下的老年人补充人工合成的生长激素（hGH），6 个月后，发现他们脂肪减少了 14.4%，肌肉增加了 9%，骨密度增加 1.6%，免疫功能提高等。唯对患有肿瘤者，GH 可能有促进癌发展的危险。

（六）大脑功能促进剂

有人认为衰老是由下丘脑"老化钟"控制，若用药增进脑血流量，改善脑神经细胞的营养，促进代谢，提高大脑功能，可以延缓衰老。常用的药品有氯酯醒（Meclofenoxate）、酰胺吡酮（脑复康）、盐酸吡硫醇（脑复新）、氢麦角碱（喜得镇）、都可喜（Duxil）等。

（七）中药

祖国医学对防衰延寿有独特的理论，强调整体调节，阴阳平衡，防病强身，延年益寿。

近年来经过中医药学者深入研究、挖掘、整理，认为延缓衰老的治则主要是"补肾益精"、"健脾益气"、"益气活血"等，可参阅本章第五节祖国医学对衰老防治的贡献。

（陶国枢）

参考文献

1. 吕维善．现代延缓衰老制剂的研究．实用老年医学，1994，8（3）：99
2. 陈可冀，陈楷．中医药在延缓衰老方面的应用．实用老年医学，1994，8（3）：101
3. Bortz WM. Redefining human aging. J Am Geriatr Soc. 1989, 37 (11): 102
4. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. N Engl J Med. 1990, 323 (5): 1

第五节　祖国医学对衰老防治的贡献

祖国医学在养生寿老，防病延年方面，曾做出

了伟大的贡献，并积累了丰富的理论和实践经验，目前在我国尚存养生学专著三百余种，数千卷，其中包括养生寿老、防衰延年的理论和各种防治措施，现仅能摘其主要者，综合概述之。

一、精神保健防衰老

精神保健，亦称“调神”、“养心”、“怡神”、“修性”等，相当现代的身心医学，在祖国医学中，将过激的情绪视为百病之源，如《内经》中说:“怒伤肝、喜伤心、思伤脾、忧伤肺、恐伤肾”。即是说情志异常，可引起脏腑气血的损伤而致病。如何做好精神保健，可归纳下面几点。

1. 少私寡欲：即豁达乐观、胸怀若谷，无忧无虑，即可延年益寿。《素问·上古天真论》:“内无思想之患，以恬淡为务，以自得为功，形体不敝，精神不散，亦可以百岁”。《太上老君养生诀·养生真诀》:“且夫善摄生者，要先除六害，然后可以保性命延驻百年，何者是也？一者薄名利，二者禁声色，三者廉货财，四者损滋味，五者除佞妄，六者去妒忌，六害不除，万物纠心，神岂能静”。

2. 抑目静耳：祖国医学认为，若能怡养心神，达到心静神旺即能却病延年。就会使人相反若心神浮越，邪念丛生，精血暗耗，伤身败志。如《淮南子·精神训》：“耳目淫于声色之乐，则五脏摇动而不定矣”《老子·第十二章》:“目视玄黄，终日忧心，七情火动，则神散而不收，如此天数日久，轻者折寿，重者丧命”。

3. 调和情志

(1) 保持乐观：祖国医学认为，乐观则神安、气血和畅、生机旺盛，则可体健延年。《素问·举痛论》:“喜则气和志达，营卫通利”。

(2) 喜怒有节：喜怒人皆有之，唯不可过，过之轻者使心神不安，重者可诱发疾病。孙思邈《千金方·养性》:“莫忧愁、莫大怒、莫悲恐、莫大惧、莫大笑，勿汲汲于所欲，勿涓涓怀忿情……，若能勿犯者，则得长寿也。”。

(3) 消除忧愁：忧即悲伤，愁即疑虑，祖国医学认为，忧悲不已，轻者伤心神，重者必损伤五脏的精气，久之必酿成疾病。《内经》称:“悲哀愁忧则心动，心动则五脏六腑皆摇”。

(4) 减节思虑：思虑是人们认识客观事物和处理问题所必然，但若切切所思，终日不能解脱，亦可成为致病之源，如《内经》称:“思伤脾”、“思则气结”、“怵惕思虑则伤神”。并提出:“高下不相慕”、“嗜欲不能劳其目，淫邪不能惑其心”的消思节虑的办法。

二、保精固肾防衰老

精、气、神三者，古代养生家誉为人身之“三宝”，“三宝”充盈则身健、寿老延年，“三宝”中“精”为主宰。张介宾《类经卷一·第一》:“故善养生者，必宝其精，精盈则气盛，气盛则神全，神全则身健，保精固肾，其法有三。

1. 敛神：就是收心敛性，使心神不被外物所扰，因心神一旦被淫邪杂念所扰，即可使欲念起相火动，阴精暗耗。《格致余论·阳有余阴不足论》：“心·君火也，为物所感则易动，心动则相火亦动，动则精自走，相火翕然而起，虽不交会，亦暗流而疏泄矣”。

2. 和志：就是调和情志，不使其过激，祖国医学认为七情（喜怒忧思悲恐惊）为五脏所主，若七情妄动则可耗损五脏之精血，《摄生三要·存精》:“怒则伤肝而相火动，动则疏泄者用事，而闭藏不得其职，虽不交合，亦暗流而潜耗矣”。由此可见，和志调神，息怒防恐，是固精的重要措施之一。

3. 节欲：恣情纵欲，是损身早衰的重要因素之一。唐代医家孙思邈说:“倍力行房，不过半年，精髓枯竭，唯向死近，少年极需慎之”。古人对入房提出许多禁忌，如酒后、劳伤、经期、早孕和新产均宜禁欲。

三、运动健身防衰老

生命在于运动，早在春秋战国时的养生学家，即提出以动养形的类似之说，东汉名医华佗《后汉书·华佗传》:“人体欲得劳动……动摇则谷气得消，血脉流通，病不得生，譬犹户枢不朽是也”。综合历代医家健身方法，归纳有三：

1. 散步健身：如《老老恒言·散步》:“步主筋，步则筋舒而四肢健”，“缓行数百步，散其气以输其食。”《千金翼方·养性》:“四时气候和畅之日，量其时节寒温，出门行三里二里，及三百二百步为佳，量力行，但无令气乏气喘而已。”

2. 导引健身：导引是以肢体运动与呼吸相结合的一种健身方法，最早见于春秋战国，导引术最有代表性的当为华佗所创的“五禽戏”；明清时代的“八段锦法”。导引的作用，主要是斡旋气机，行气活血，舒筋健骨，养性去烦、而达强身延年的目的。

3. 气功健身：气功作为健身防老之法历史悠

久，它始于原始社会，到春秋战国时，已广泛应用于保健和医疗，南北朝时，陶宏景集前贤气功导引之说，著成气功专著《养生延命录》。隋唐时期巢元方著《诸病源候论》中，就记载气功导引二百多种，一病一法，辨证施功。金元时期名医刘河间《素问·玄机原病式》中提出用六字诀治病，并著有《摄生论》一篇。明代徐春圃《古今医统大全》中，亦记载着大量气功导引保健治病的经验。运用气功来防病延年，强身益寿，不但见于大量的古医籍中，而且在大量的道家、佛家和儒家的诸多著作中均有记载。

功法：气功的门派众多，锻炼的方法各异，但练功的基本要求不外三个方面。①调身：即练功的姿势，一般分站、坐、卧、行四种；②调心：即练意，又称意守，通过练功来调整意念，通过意念，来调整人体气血、阴阳和脏腑功能，如《摄生三要》说："聚精在于养气，养气在于存神，神之于气，犹母之于子也。故神凝则气聚，神散则气消，若保持精气，而不知存神，是茹其华而忘其根也"；③调息：古称"吐纳之术"，即锻炼呼吸法，要求在自然呼吸前提下，逐渐将呼吸变为柔和、细缓、均匀、深长；再进一步就是锻炼"内气"。总之，气功锻炼，是通过调整人体内环境的平衡，从而达到祛病强身之目的。

练功应掌握的原则：①松静自然。②动静结合。③意气相随。④养练相兼。⑤循序渐进。⑥因人而异。

四、饮食保健与防衰老

祖国医学宝库中，关于饮食与健康的专著甚多，仅现存隋唐以后有关食疗的著作不下百种，其中讲食疗和饮食卫生的有《黄帝阴符经》、《食宪鸿秘》和《卫生要诀》等；主讲饮食禁忌的有《饮食须知》、《新刻养生食忌》等；主讲饮食保健、延年益寿的有《本心斋疏食谱》、《山家清供》、《饮膳正要》等；主讲治病疗疾的有《食疗本草》、《调疾饮食辨》等。另外在历代医家言"食疗"的论述更无法计数，归纳概述如下：

1. 合理调配：合理的调配主副食，并注意它们的性味功能。《食医》："牛宜稌、羊宜黍、猪宜稷，犬宜粱、雁宜麦、鱼宜菰"。《素问·至真要大论》："五味入胃，各归所喜，故酸先入肝，苦先入心，甘先入脾，辛先入肺，咸先入肾"。

2. 饮食有节：饮食要适量，才能有利健康而益寿。如《素问·上古天真论》："饮食有节，……故能形与神俱，而尽终其天年，度百岁乃去。"

3. 食宜清淡：古代养生家，即认识到饮食宜素淡，忌过食肥甘美食，否则易患心脑血管疾病，如《素问·通评虚实论》："消瘅、仆击、偏枯痿厥，气满发逆，肥贵人，则高粱之疾也"。另外还强调食物不宜过咸过甜，否则亦易患病。如《素问·五脏生成篇》："多食咸则脉凝泣而变色，……多食甘则骨痛而发落"。

4. 食后保健：①饭后宜缓步，《摄养忱中方》："食后行数百步，大益人"。②饱忌剧动，《寿世保元》："食饱不得速步走马，登高涉险，恐气满而激，致伤脏腑"。③食后忌卧，《千金翼方》："饱食即卧，乃生百病"。④饭后用手轻轻抚摩脘腹，有助消化，《寿世保元》："食后常以手摩腹数百遍，仰面呵气数百口，趑趄缓行数百步，谓之消化"。

五、防衰延年的中药

在祖国医药宝库中，有关防衰延年的中草药记载内容极为丰富。唐朝由官方组织编写的国家药典《新修本草》共载药850种，其中有强身延年作用药物235种。明朝大医药学家李时珍著《本草纲目》，全书载药1892种，绘图一千余幅，其中载有延年益寿药物237种，并较详尽地记述了其炮制配伍和具体用法，乃集十六世纪以前传统益寿延年药物之大成。清代赵学敏著《本草纲目拾遗》，又增加强身延年的药物40余种。可见祖国医药学对人类防衰延年所做出的贡献。如何应用这些药物也多有论述，现摘其要者综述如下。

1. 辨体质：根据人体的素质、生活习惯和疾病情况等，进行辨证施补，如《灵枢·寿夭刚柔》："人之生也，有刚有柔，有弱有强，有短有长，有阴有阳"。《医理辑要·锦囊觉后篇》："要知易风为病者，表气素虚；易寒为病者，阳气素弱；易热为病者，阴气素衰；易伤食者，脾胃必亏；易劳伤者，中气必损"。

2. 识药理：药者医之工也，要做到用药对症，药到病除，必需熟知药性和功用，如清徐灵胎《神农本草经百种录·中品》："盖古人用药，既知药性之所长，又度药性之所短，而后相人之气血，病之标本，以定取舍，故能有显效，而无隐害"。

3. 补勿偏：在进补药之时，首先应辨明气、血、阴、阳何虚，然后有针对性的用补药，气虚者可选用人参、党参、黄芪、白术等，血虚者可选用当归、白芍、阿胶、枸杞子、龙眼肉等，阴虚者可选用熟地、龟板、鳖甲、麦冬、女贞子等。阳虚者

可选用附子、肉桂、鹿茸、巴戟天、肉苁蓉等。另外为了防止单纯在应用所举上药时过偏，可伍用少量不同性质的药物，如补血药配伍补气药，滋阴药配伍助阳药，此即《景岳全书》所说："善补阳者，必于阴中求阳，则阳得阴助，而生化无穷；善补阴者，必于阳中求阴，则阴得阳升，而源泉不竭"。

4．补勿滥：强身延年，首要应是精神保健、体育锻炼及饮食保健，然后才是药疗，切忌单靠药补，更忌不辨药性不分病情，滥进补药，否则不但无益，反而有害。明·冯时可《雨航杂录·卷上》曾说："药者疗也，所以疗疾也，无疾勿药可也。肉不胜食气，况药乎"。如人参虽是补气药中贵重药，但无病乱服，或用量过大，易引起血压升高，鼻衄和口干舌燥等症状，由于用药不当引起不良反应者，在临床屡见不鲜值得借鉴。

（赵冠英）

参考文献

1．黄帝内经素问．北京：人民卫生出版社，1978
2．灵枢经．北京：人民卫生出版社，1979
3．胡文焕，傅景华．寿养丛书．北京：中国古籍出版社，1990
4．陈可冀．中国传统老年医学文献精华．北京：科学技术文献出版社，1987
5．张奇文．实用中医保健学。北京：人民卫生出版社，1989
6．臧堃堂．传统益寿精要．广州：世界图书出版公司广州分公司，1992

第二章 老年期疾病的特点

由于近代医学科学的发展，社会经济的进步，营养的改善和保健养生受到重视等因素，使得人类期望年龄增加，这些都标志着社会的进步，但并不意味着人的生物性发生变迁。随着年龄的增长，伴有不可避免的生理改变，各器官的功能、代偿能力、免疫力包括植物神经功能皆下降，容易患各种疾病，凡中、青年人患有的疾病，老年人都可罹患，而老年人还有自身特有的疾病如老年性痴呆、老年性白内障、骨质疏松等。老年人患病的临床表现和病程与年青人有很多不同，其特点是机体老化后，对周围环境，自身感觉的阈值升高，反应迟钝，症状有时出现较晚，多隐匿，往往一人患有多种疾病，症状不典型，慢性疾病多，容易反复发作或恶化，病程迁延易出现神经系统症状，水电解质代谢失调，以致诱发多器官受累，最终导致死亡。综合老年期疾病的特点有：

一、隐匿性

老年人痛阈增高，对疼痛反应迟钝，据统计老年心肌梗死30%为无痛性。阑尾穿孔、胆囊炎急性发作都可以无明显疼痛，有的老人发生感染时可以不发热或有低温，或仅出现窦性心动过速，白血球总数可以不高，一般都表现精神萎靡、食欲不好等。近年来老年人结核发病率有所增加，例如无反应性粟粒性结核可因延误诊断发生死亡，结核菌素试验及早期的胸部X线片均可阴性，如遇有老人不明原因发热，尤其是有应用肾上腺皮质激素和免疫抑制剂病史者，更应密切注视胸部X线的跟踪观察，同时反复查痰、尿甚至脑脊液等。

二、多种疾病共存

据统计半数以上老年患者有两种或两种以上疾病共同存在，如患高血压者，常合并有冠心病或脑血管病或慢性支气管炎、阻塞性肺气肿。目前有的学者认为高血压应视为一个综合征，它不仅是血液动力学异常的疾病，也是伴有多种物质代谢障碍的综合征，在临床上也经常见到一个患者既有高血压同时患有糖尿病、胰岛素抵抗、高血脂症等，即X综合症，因此在治疗上要全面考虑，既要抓住主要矛盾，也不要忽视并存病的治疗。另外，随着增龄患病的种数也会增加，北京医院刘沈秋报道一组病例资料，60～69岁组平均每例患有独立疾病7.5种，70～79岁组为7.8种，80～89岁组为9.7种，因此，对于高龄患者的疾病更应注意权衡轻重缓急，小心谨慎实施治疗。

三、症状不典型

如发生在青年人的疾病，在老年人可以有完全不同的临床表现和病程。如甲状腺机能亢进，青年人往往是代谢增高，表现易激动、紧张、心率快、收缩期血压高、体重下降、甲状腺肿大、深腱反射活跃，而老年人具有同样甲状腺激素升高的水平，表现可以完全相反，表情淡漠，无突眼而有睑下垂，甲状腺肿大可以不明显，腱反射正常甚至减低。药物引起者如乙胺碘呋酮，可以症状轻微不易察觉。没有控制好的糖尿病，不同年龄组表现亦不相同，在年青人通常表现为糖尿病酮症酸中毒，而老年人则可出现高渗非酮症性昏迷。又如老年人的肺炎，开始症状可以表现为精神萎靡、食欲不好、并无发热、咳嗽或咯脓痰。尿路感染可以突出地出现胃肠道症状如恶心、呕吐、腹部压痛。老年急性心肌梗死可能以虚弱伴晕厥是唯一的症状。急性心力衰竭可能表现为突然食欲减退。更需要重视的是有些老人把衰老变化与疾病相混淆，将疾病误认为衰老。对老年人诉说的疲乏症状最易忽视，其间往往隐藏着重要疾病如急性感染、肝病、慢性贫血及尿毒症等，因此要重视老年患者主诉病史的微细变化。

四、容易反复发作及趋向恶化

老年人患慢性病较多，如常见病慢性支气管炎，在我国发病率较高，由于免疫力低下，容易反复感染，肺功能受损，出现肺动脉高压、肺心病及肺性脑病。有一组报道对40例老年及老年前期慢性阻塞性肺气肿患者随访观察20年，5～10年即有23例演变为肺动脉高压及肺心病，大部分是由于肺部反复感染，11例死于呼吸衰竭，其中6例合并心衰，8例发现肿瘤。由于追随监护，发现肿瘤较早，而获得较好疗效，其中4例存活了7～12年，此结果提示我们对常见病应密切注意其演变，

对反复肺部感染固定在一个部位，应警惕局部可能有阻塞病变，发生肿瘤的可能。

五、容易引起并发症

1. 容易出现神经系统症状　老年人由于脑动脉硬化，大脑对低血压、缺氧比其它脏器敏感，虽无中枢神经系统病变，也常易出现表情淡漠、精神错乱、烦躁不安或谵妄等症状，如老年患左心衰竭时，可以首先表现为意识障碍或出现精神症状。

2. 容易出现水、电介质失衡　老年人体内总水分量及单位体重的水分量比青年人减少。由于增龄细胞内液量减少，细胞外液量几乎无变化，而绝对细胞数量减少、因此，细胞外液量与细胞内液量之比增加，当细胞外液量减少引起脱水时，从细胞内向细胞外可动员和补充的水分很少，机体对脱水的适应能力降低，加之老年人随增龄而肾功能下降，故老年人维持体液内环境稳定的功能及储备能力低下，容易出现水电介质异常，尤以低血钠、低血钾、高血钾及脱水多见，往往成为引起或加重老年人疾病的重要因素。

3. 容易并发血栓、栓塞　老年人常因病重、大手术尤其是盆腔手术，或骨折特别是股骨颈骨折，需较长时间卧床，下肢运动少，在原动脉粥样硬化基础上，血流减慢，加之老年人血液粘稠度增加，容易引起下肢血栓，导致肺栓塞，严重者可致死。加强对卧床病人床上主动运动、尽量避免下肢输液引起静脉炎，并密切注意下肢的血管变化，早发现、早治疗。

4. 容易并发关节挛缩及褥疮　患慢性疾病、生活不能自理的老人，常常固定一种体位，局部长时间受压，血液循环差，致使皮肤破溃形成褥疮。由于长时间卧床，关节活动减少，很易引起关节挛缩变形。加强生活护理，至关重要。

5. 容易诱发多器官衰竭　由于心脏及血管低排、低灌注，致使多器官局部缺血、缺氧。例如毒血症等复杂机制，即可引起其它器官衰竭，受累器官愈多，病死率愈高。如常见病慢性支气管炎急性感染引起呼吸衰竭，或大面积急性心肌梗死引起的低血压。由于缺氧引起肾功不全、尿少、无尿，可致心功能不全。由于缺氧也易引起消化道应激性溃疡，大出血。因此，密切监测血压、血氧以及胃液酸碱度，及早处理，对挽救生命带来希望。

六、老年人用药特点

由于增龄人体内环境的变化，影响药物动力学发生改变，胃肠道组织及功能的变化，直接影响药物的吸收，老年人体内水分减少，脂肪增加，使脂溶性药物分布容积增大，作用延长。血清的白蛋白减低，许多与白蛋白结合的药物，结合比例失调，使游离而有作用的药物浓度增高。肝脏微粒体酶减少，使肝内代谢的药物减慢。65岁以上老年人肾血流约为年青人的40%～50%，20岁以后肾小球滤过率每10年减少6%，不呈线性减少，以50～60岁下降较多，从肾脏排泄的药物清除率明显受限。

老年人易患慢性病，且多病共存，往往需要服多种药物，并需长期服用，服用药物种类愈多，因相互作用，可能产生增强或反常的作用和效果，据统计老年人药物不良反应较年轻人增加一倍半，故老年人用药需慎重，(1) 首先应以主要疾病为重点，严格掌握用药适应证和禁忌证。(2) 必须熟悉所用药物在老年人的药代动力学及药效动力学特点，特别是作用峰值、半衰期及排泄特点，避免引起用药过多产生药物过量或蓄积作用。(3) 老年人对药物反应个体差异很大，同龄老人的药物剂量可相差数倍之多，必须个体化，一般用药宜小剂量开始，密切观察反应，然后确定用药的剂量及用药次数，要以最安全和最简单的方式，品种最少，剂量最小，取得最佳效果。

七、老年期常见病

老年期常见病与增龄、性别有关，也和地区、种族、职业、经济条件密切相联。而且，由于资料来源不同，分析角度不同，结论可以多种多样。如有的资料来自“健康人群”调查，有的从医院门诊或住院主要疾病进行统计，或者资料是根据死亡病因进行分析。因此，在主要疾病的种类上大致相似，但多发病排列序列上可有所不同。根据北京一组老龄化多维纵向研究的资料（1992年）对市区、郊区和山区采用分类、分段、整群随机等距的抽样原则，调查老人共1765人，年龄60～96岁，发现慢性病患者506人，占28.7%，常见的多发病有28种，前10位为高血压（19.9%）、冠心病（15.8%）、白内障（13.2%）、慢性支气管炎（12.0%）、前列腺病（占男性10.0%）、关节炎（6.4%）、脑卒中（6.3%）、结核病（5.0%）、颈椎病（4.9%）、溃疡病（5.8%）。导致生活不能自理的，主要疾病有6种，依次为高血压（19.5%）、脑卒中（17.4%）、白内障（14.1%）、冠心病（12.6%）、骨折（11.6%）、慢性支气管炎

(11.0%)。另一组城区流行病学调查，年龄60～90岁，追踪八年（1979～1987年），疾病人年发病率依次为高血压、冠心病、脑血管病、高脂血症、贫血、糖尿病、慢性支气管炎、肺气肿。八年中死亡疾病依次为脑血管病、肿瘤、冠心病、肺心病、感染等。综合国内广州、武汉、上海、南京、新疆、四川、北京等部分大医院住院老年患者死因分析的资料，前四位死因依次为脑血管病、心血管病、呼吸系疾病、恶性肿瘤，其中广州和上海按年代排列显示冠心病有逐渐上升趋势。北京医院一组尸检资料，从1951年至1992年，60岁以上617例，显示肿瘤、肺炎死亡的人数比例随年代有上升趋势，但心血管病仍为首位致死原因，其次是呼吸道感染。在心血管病中，急性心肌梗死占68.8%，以下依次为肺心病、风心病、主动脉瘤破裂、心肌病、肺动脉栓塞。70～79岁组是急性心肌梗死率最高年龄段。冠脉Ⅲ级以上狭窄和陈旧性心肌梗死的检出率有随增龄而增高的趋势，根据尸检认为心脏突然缺血的主要原因不是冠脉的狭窄程度，而是与斑块内部结构有关，富于脂质的斑块容易破裂出血、血栓形成，导致急性心肌梗死。从以上各方面资料说明心、脑血管疾病是危害老年人健康的首要疾病，引起这些疾病的重要因素是高血压。从1991年全国30个省市流行病学调查其发病率高达11.88%，其中舒张压≤90毫米汞柱为11893人，占1.25%，≥60岁老年人占86.6%，可以看出其影响面广，现今对高血压发病机制、病理生理、以及治疗的研究，发展很快，一些较顽固的高血压，也得到较好的控制，重要的是如何加强宣教，引起重视，早期发现，坚持治疗，另方面高血压患者常伴有代谢异常，对血脂、血糖的监测，尤其是肥胖病人，很有必要，这些因素同时得到控制，可减缓动脉粥样硬化的发展，甚至可以消除病变。

恶性肿瘤的病死率在各个大医院的统计皆是有增无减，随年代而上升，肺癌仍占首位。治理环境污染，大力宣传戒烟，仍是重要而又艰巨的任务。对老年人一定要定期检查，尤其对经常反复肺部感染固定一个部位的患者，应注意局部是否有阻塞性病变，必要时进行CT、支气管镜检查，对已往有陈旧性结核的老人，对其病灶应警惕瘢痕癌的发生。

呼吸道感染也是致死重要疾病之一，由于免疫力的下降，支气管纤毛运动功能下降，肺组织弹性回缩力减退，呼吸肌力量减弱，分泌物不易排出，加之老年人咽反射迟钝，吞咽困难，食道下端括约肌松弛，易反流而致误吸，临床上也经常遇到老人，尤其是高龄有脑血管病或老年痴呆患者，不明原因突发高热，体温可达38～39℃。肺部体征X线胸片有或无阳性改变，体温持续1～2天后可下降至正常，加强这类患者护理，尤其是进餐时防止呛咳可减少感染发生机会。

总之，老年期常见病重在防治。要定期检查身体，早期发现，及时处理，平时注意生活指导，排除生活上、心理上的障碍。对生活不能自理者，强化护理，进行康复锻炼，防止并发症，提高生活质量。

（余霞君）

参考文献

1. 周玉芳，刘向红，郝爱民等. 北京市部分地区老年人健康状况调查分析. 中华老年医学杂志. 1995, 14(3): 172
2. 李崇惠，施明华，祝醒霞. 1381例老年人住院死亡病因分析. 中华老年医学杂志. 1982, 1(4):233
3. 陈在嘉，徐义枢，孔华宇. 临床冠心病学. 北京：人民军医出版社. 1994年版
4. Goldman K. P. Tuberculosis in old Age Tubercle. 1983, 64(2):69
5. Samiy A. H. Clinical Manifestations of Disease in the Elderly. The Med Clin Nor. Am 1983, 67(2):333

第三章　老年心血管疾病

第一节　心脏血管衰老的改变

心血管的老化作为人体衰老的一部分，随增龄日见显著。事实上心功能衰退的临床表现，既包括正常心血管的生理老化，也包括某些疾病（尤其是心脏病）和生活方式改变的影响，三者可同时存在而相互影响，有时的确难以截然分开，如图（24-3-1）所示，这也是老年病的特点之一。在诊治老年心血管疾病时，都应充分估计和重视。

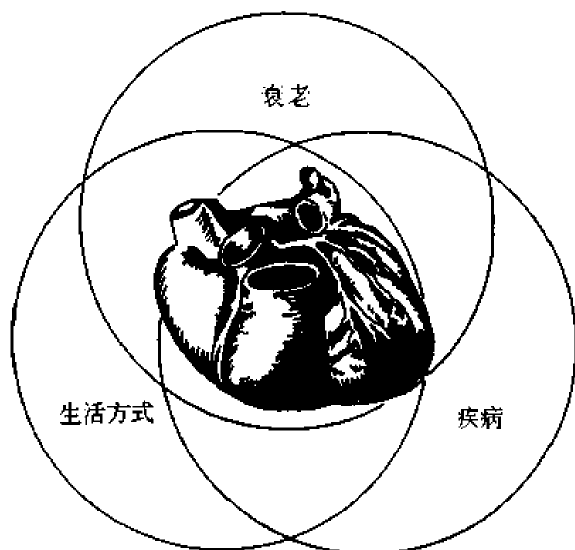


图 24-3-1　衰老、疾病和生活方式随年龄对心脏作用相互影响示意图（仿 Lakatta，1985.）

老化过程，一般开始时往往先有生物化学的改变，继而出现解剖学变化，随后出现病理生理功能的障碍，最后可形成老年人所特有的心血管疾病的病理基础。其衰退的表现可见于以下几方面。

一、心肌细胞的老化

作为心脏活动最基本单位是心肌细胞，随增龄改变，具有功能的心肌细胞逐渐减少，从 Aversal（1996）一组实验的老龄大鼠观察；有功能的心肌细胞其减少率可达 38%。因此，心肌细胞唯有通过细胞肥大，以达代偿。此外，并可见细胞间的胶原明显增多。细胞核顶端有脂褐素存在，细胞浆中有嗜碱性变性。生物化学的改变，见实验老龄大鼠心肌线粒体中酶活性降低、ATP 酶活性也降低，钙离子泵出率下降，因此影响心肌的收缩和舒张功能的弛缓，室壁活动受限，心室舒张末压力增高，致心输出量降低，因此，老年人常存在有潜在性的心功能不全。按 Brandfonbrener 应用染料稀释试验证实：人体静息心输出量，自 30 岁后，每年按 1% 下降，这种改变除与心脏老化相关，尚有血管衰退的参与和影响。

二、外周血管的衰退

主要表现为管壁硬化与强直，与心脏密切相连的主动脉大血管与周围血管影响最明显。由于老年血管壁长年受着血流动力学的冲击，以及受血液中生化成分的侵蚀，尤其脂质通透血管壁，能在内皮下堆积，使内皮细胞首先受损，内皮下的弹性组织，受弹性蛋白酶降解，并抑制 NO 依赖的血管扩张受体，使血管扩张受限。弹性组织中的钙离子内稳定性失衡，则出现钙离子的堆积，以及胶原纤维明显增多，这些因素都会加重血管壁的僵硬和强直，促进主动脉增宽和舒张受限，以及外围阻力增加，最后导致左室的后负荷增加和心肌肥厚的形成。

三、心肌顺应性降低

老年心肌间质的胶原和弹性硬蛋白随增龄而增加，心内膜可呈部分的，或弥漫性纤维化，使心肌僵硬程度日渐明显。此外，心脏各瓣膜的钙化、心包变直而僵化。都能加重心肌的顺应性降低，特别影响左心室的舒张期顺应性，有时需借助左心房的收缩，以补足左室的充盈，这也是在老年人群中常观察到左房轻度扩大的原因，也是老年人舒张期心力衰竭较多见的重要原因之一。

四、对β肾上腺素能的反应降低

β肾上腺素能的作用，对心脏具有重要的调节作用，尤其对待应激状态时，老年心脏对β-肾上腺能反应却降低，有认为是心肌细胞膜上的儿茶酚胺受体减少，或心肌纤维中神经逆质酶性降低所致。如图（24-3-2.A.B）所示：老年人对异丙肾上腺素

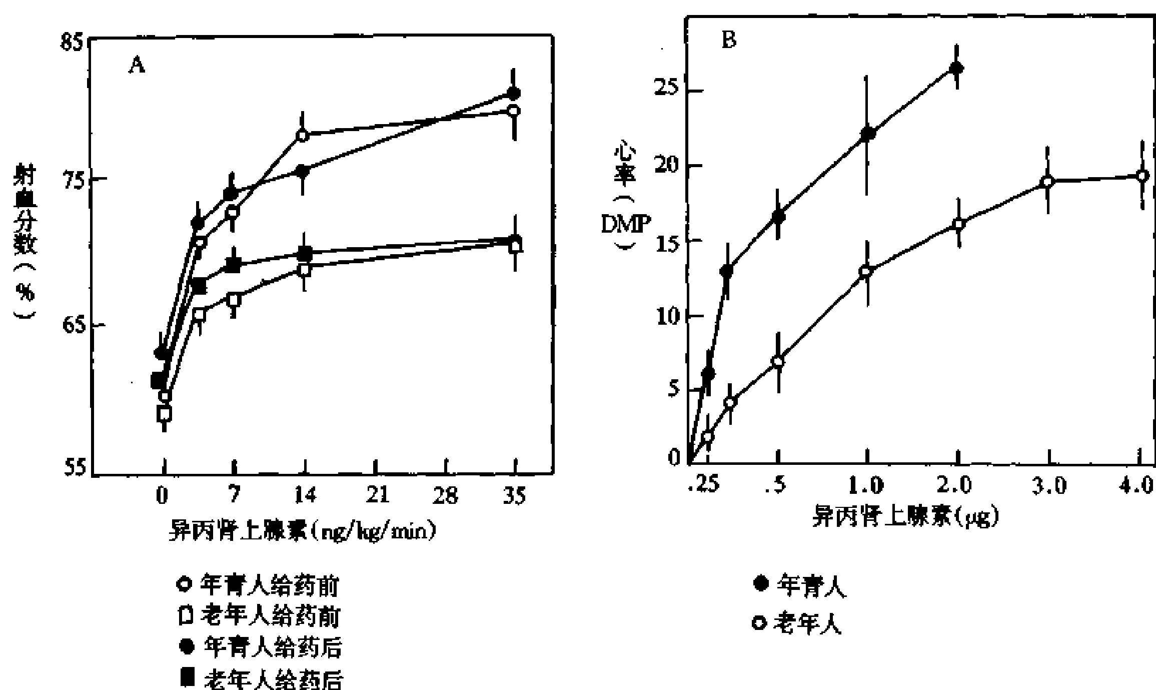


图 24-3-2 A 异丙肾上腺素静滴前后，对老年心脏射血分数（EF%）与年青人对比（仿 stration，1992）
B 异丙肾上腺素静滴前后，对老年人心率改变，与年青人对比（仿 yin，1978）

静滴的反应，无论是左心室排出量（以射血分数表示）的增加，还是心率相应的增快，虽在同一条件下，却都远不如年青人对异丙肾上腺素的反应明显，从而说明老年心脏的应激反应能力减退。

五、退行性改变

老年心脏随增龄的退行性改变，包括纤维化、钙化、脂肪浸润、粘液样变、胶原变性以及淀粉样变、其主要侵犯在心脏支架、瓣膜根部（少数在瓣膜缘）、和传导系统中最为显著。如β弹性硬蛋白、胶原组织在传导系统中增加，脂肪组织常侵犯窦房结、房室结及希氏束周围，或伴纤维组织的侵入，偶见钙化。且在房室隔、心室顶端部最易引起纤维化或钙化，可引起束支传导阻滞、房室完全性阻滞，为老年猝死最常见的原因之一。随增龄变化而形成一组老年人特有的退行性心脏病。

六、老年心血管生理指数的改变

（一）心搏量随年龄增长而递减，如按 30 岁的心搏出量为 100%，每年约按 1% 下降。Schock 曾用染料稀释方法测定心搏出量：30 岁为 100%、40 岁为 90%、60 岁为 80%、70 岁为 75%、80 岁为 65%、90 岁仅为 42%。

（二）冠脉流量与增龄呈负相关，如 60 岁时冠脉流量约相当 30 岁青年人的 65%。

（三）心肌的收缩与舒张恢复时限均延长。

（四）外围阻力随增龄而增加。

（五）心肌细胞对 O_2 的利用率逐年下降。

（六）静息时左心室功效逐年下降。

（七）心脏储备力逐年下降。

（八）心脏对颈动脉窦的敏感度随增龄而增加。

（冯克燕）

参考文献

Wissler RW, Robert L. Aging and Cardiovascular disease. Circulation, 1996, 93(9):1908

第二节 老年高血压病

随着老龄人口的增加，高血压的患病率随增龄而递增，而今高血压已属老年人最常见病之一，在我国且为老年人致残和/或致死的重要原因。从其发病机制，临床表现、预后和治疗都有别于中青年人，因而有认为老年高血压是属于高血压病中的一种特殊类型，为老年心血管病的独立危险因子。

【病理生理学】

从大量实验和临床研究，证实老年高血压具有表24-3-1所列的特点。

表24-3-1　老年高血压病的生理学改变

血管系统
　动脉粥样硬化程度明显增加
　血管的伸展程度明显降低
　　α肾上腺系统的功能正常或略增高
　　β肾上腺系统的功能降低
肾素-血管紧张素系统
　肾素水平降低（约占整体2/3）
心血管的血流动力学
　血管周围阻力增加
　心排出量降低
　肾血流量降低
　血浆容量降低

由此可见老年高血压的病理生理基础不同于中青年。其特点如下：①由于血管壁的退化变性，可见平滑肌细胞生理功能改变，如细胞膜上受体的递减和内皮细胞的增生，脂质和钙化含量增加，内膜表面呈不规则改变，导致动脉变硬，血管的舒张顺应性及伸展程度显著降低，以致大血管的外周阻力，随增龄而增加，所以老年人的收缩压随增龄上升直到70岁，而舒张压约在55～60岁后就不再上升，因此，老年人的脉压差往往增宽，随增龄更加显著，为老年高血压特征之一。②肾脏的排Na^+功能减退，老年人肾皮质部随增龄而变薄，肾有效单位减少，肾小球滤过率降低，肾曲小管浓缩能力减退，尽管患者尿量未减少，乃至增多，但排Na^+能力反而减退。③交感神经系统的影响：老年人对去甲肾上腺素的灭活或清除能力降低，血浆中的去甲肾上腺素的浓度增高。与此同时血管平滑肌细胞膜上的β-受体随增龄而减少，相对的α受体不变或增多，因而造成α受体功能亢进。以上结果表明，在应激条件下，老年的收缩压增高较明显。

此外，老年人的血小板功能多增强，压力感受器（主动脉弓与动脉窦的压力感受器）的敏感度降低等，对老年人的血压升高均有一定影响。基于以上原因，老年单纯性收缩期高血压（Isolated Systolic Hypertension in elderly，ISHE）较常见。被视为高血压病中的一种特殊类型。

【流行病学】

按流行病学的研究，认为高血压患病率因人种、年龄、地区和性别而有所差异。我国高血压患病率已达11.88%（1991年普查参见第12篇第九章）。而老年人较多见ISHE。美国国家健康普查（1976～1980）的一组54～74岁的单纯性收缩期高血压（ISH）资料表明：白人的患病率（5.2%）低于黑人（8.1%）。按我国高血压抽样普查（1990）30个省、市自治区（不包括台湾省）共查950356成年人，其中如按收缩压（SBP）≥160mmHg（21.4kPa）、舒张压（DBP）＜95mmHg（12.7kPa），作为诊断单纯性收缩期高血压标准时，则患病率为1.98%，而其中老年人占78.7%。若以SBP≥160mmHg（21.4kPa）、DBP＜90mmHg（12.0kPa）为诊断ISH标准时则患病率为1.25%，而其中ISHE占86.6%。因此我国人的ISH患病率1.98%或1.25%，均低于白人（5.2%）或黑人（8.1%）。我国又曾对ISHE进行调查，则ISHE患病率为10.2%。其中男性为7.92%、女性为12.3%，女性患病率高于男性。上海市部分地区自然人群调查结果60岁以上老年人患高血压者竟有43.7%，其中半数属于ISHE，说明高血压在老年人中常见，应给予足够的重视。

【老年高血压的诊断标准】

一、JNC标准

1997年美国全国联合委员会第六次会议（Joint National Commintee Ⅵ）提出的高血压诊断标准，见表24-3-2。目前此标准已广泛地为美国临床上所采用。

表24-3-2　JNCⅥ诊断高血压标准*

血压水平（分型）	S.B.P(mmHg＝0.133kPa)		DBPmmHg
最佳	＜120	和	＜80
正常	＜130	和	＜85
正常高限	130～139	或	85～89
高血压			
Ⅰ期	140～159	或	90～99
Ⅱ期	160～179	或	100～109
Ⅲ期	≥180	或	≥110

*Arch Intern Med.1997,157(21):241

按此标准将老年高血压分成三个亚型，即单纯收缩期高血压（ISHE）、单纯舒张期高血压（IDHE）及混合型高血压（即SBP和DBP均逾正常）。Bennet等（1994）统计认为ISHE者占65%。

二、我国老年高血压诊断标准商榷方案

参考WHO（1978）的标准及我国郑州会议（1979）精神，以及JNC的标准，推荐如下标准（表24-3-3）。

表 24-3-3 老年高血压诊断标准商榷方案

血压水平（分型）	S.B.PmmHg (=0.133kPa)	DBPmmHg
单纯性收缩期高血压	≥160	<90
单纯性舒张期高血压	130～139	≥95（或 90）
临界高血压	140～159	>90（<95）
混合型（或经典型）高血压	≥160	≥90
重型高血压	≥180	≥110

【临床特点】

一、血压波动振幅大

ISHE 的发病机制虽是多种因素所决定，但主要基础是血管壁的硬化，使大血管壁顺应性减退，促使老年人的血压波动大，在 24 小时内收缩压可相差 40mmHg、舒张压也可相差在 20mmHg 以上。因此确定老年人血压水平、或观察抗高血压药物疗效时，宜多次的、在不同时间、不同体位进行测定，或取其平均值，尤其宜注意降压药物引起直位性低血压或“假性高血压”，在老年人常可见到，前者多与老年人压力感受器调节功能失调，后者与老年人血管显著硬化有关，可造成临床的误诊。

二、症状不典型

约有 1/3 的 ISHE 患者可无症状，病情却在缓慢地悄然进行，故有“静寂疾病（silent disease）”之称，及至发生严重并发症，如脑溢血，患者才知患有此病。或因顽固性失眠、头痛、鼻出血、拔牙后出血不止等才被发现血压的增高。或在正常体检时发现血压的异常。因此，老年人应定期的进行体格常规检查，十分重要。

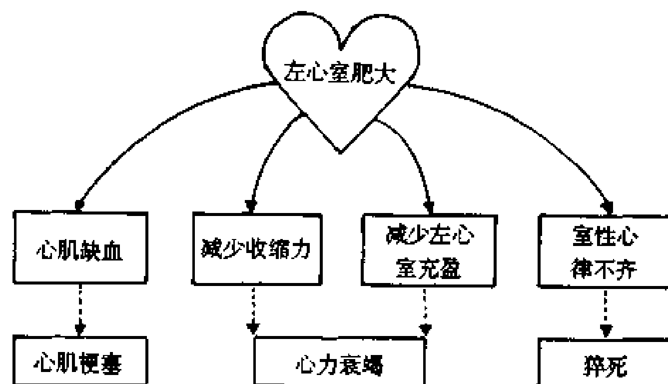


图 24-3-3 左心室肥大所导致的心脏危象
（引自 Aronow WS, 1990）

三、心脏的表现

早期常在活动后心悸、或出现早搏（房性更多见）。当血压长期增高，影响左心后负荷增加，可导致左心室肥厚、室间隔增厚明显、心肌重量增加。这种左心室肥大可导致严重的并发症：心肌梗死、心力衰竭以及由于严重心律失常导致猝死，如图 24-3-3 所示，已引起临床学者广泛的重视，应用不同类型的抗高血压药物（ACEI 类等）的研究，可见左心室肥大的消退或减轻，改善患者的预后。

老年高血压性肥厚型心肌病　作为一组特殊类型的心肌病，1985 年首先由 Topol 报道，并定名为 Hypertensive hypertrophic Cardiomyopathy in the elderly (HHCME)。特点：好发于老年女性高血压病患者，有称老妇小心脏病（Little old ladies heart disease)。表现为左心室向心性肥厚、心室腔明显变小。有认为本病发病机制与长期血压增高，伴有神经体液（儿茶酚胺、肾素-血管紧张素等）、性激素等改变有关，或有认为与不恰当的治疗诱发或加重本病的出现。患者临床表现有胸闷、呼吸困难、晕厥、心力衰竭等症状。超声心动图检查对本病诊断很有价值，由于左心室流出道呈几何形改变，引起心室收缩时射血速度增加，使二尖瓣前叶在收缩期时向前移动，称收缩前移（SAM, Systolic anterior movement）现象，对诊断有一定价值。值得提出的是，由于本病心肌收缩功能增加，舒张功能却显著降低，因此，在应用洋地黄或较强的血管扩张剂，可使症状加重或恶化，而 β-阻滞剂、钙离子拮抗剂可使症状缓解或改善。

【治疗】

非药物疗法对老年高血压者十分重要，包括保持正常标准体重、戒烟、限酒、每天摄入食盐量宜≤100mEq（6 克）/d，并宜保持每天适当的运动量。

对于老年高血压病是否需要药物治疗？原来颇有争议，认为老年高血压病期长，患者多已能适应，其生命器官（心、脑、肾）往往需要较高的血压水平，才能获得较满意的灌注。另一方面抗高血压药物对老年人毒性作用较敏感，如即使应用常规剂量的利尿剂，较年青人容易引起低血钾，乃至发生低血容量。又如萝芙木类的降压药如利血平的长期应用，可引起老年人的精神抑郁症等。因此，老年高血压病治疗，长期未能得到应有的重视。直到 1985 年美国最早开展了

SHEP (Systolic Hyperteasion in Ederly Programme 1991) 一组4936例ISHE (舒张压<90mmHg) 平均年龄72岁，随访4.5年后的结果：证实用药组可使脑卒中发生率下降36%，冠心病死亡率下降27%，用药组的患者生活质量，体力及社会活动均能明显提高，且对药物副反应甚微，认为这种治疗，包括对80岁以上的老年患者，也能获得效益。我国亦于1987年开始对ISH进行研究，1993年初步总结了全国31个医疗单位协作中心，对2130例老年收缩期高血压治疗结果，患者在用药2年后，血压均可达安全水平（<150/90mmHg），其中85.7%仅单用尼群地平，6.8%需加用ACEI或利尿剂，均能较好地耐受降压药物治疗，副作用轻微，病人顺应性好。因此，老年收缩期高血压治疗的必要性及药物的耐受性和可行性已基本明确。在治疗措施上宜注意老年人常伴有肝、肾功能低下、或多种疾病共存。降压药物宜从小剂量开始。合并冠心病者可选用钙离子拮抗剂，心率偏快者可合并应用β-阻滞剂。合并慢性肺心病者、或老慢支(COPD)、或哮喘者，可选用钙离子拮抗剂和/或ACEI，而不宜使用β-阻滞剂。伴有心衰倾向或左心室肥厚明显者，多选用ACEI。在选用降压药时，原则上先选用一种，若不够理想时再加第二种药物为宜，老年高血压患者须加用第二种药者约占50%以下。

【预后】

老年高血压无论是单纯收缩期高血压、抑或混合型高血压，对老年人均是重要的危险因素，尤其是脑卒中，按近期中国高血压联盟统计，我国每年新发脑卒中（脑出血及脑梗塞）150万例。冠心病的发生率和死亡率，明显的高于正常血压的同龄者，其它如糖尿病、主动脉钙化、心肌梗死、间歇性跛行的发病率也高于正常血压的同龄人。且从临床实践证实，如能认真地治疗老年高血压，可以显著地改善其预后，并能提高生活质量、减低病残率、减轻医疗费用和社会负荷，具有十分重要意义。

（冯克燕）

参考文献

1. 全国老年人高血压研讨会纪要. 中华老年医学杂志, 1995, 14(1):3
2. Bennet NE. Hyertension in the elderly. Lancet, 1994. 344～447
3. Topel. Hypertensive Cardiomyopathy of the elderly, New Eng J Med, 1985, 312(6):277
4. SHEP Cooperative Research Goup. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated Systolic hypertension. JAMA, 1991, 265:3255
5. 中国老年收缩期高血压临床试验协作组, 中国收缩期高血压临床试验-第二阶段小结. 中华心血管病杂志, 1993, 21(3):135

第三节 冠心病

一、流行病学及发病危险因素

冠心病为许多工业发达国家老年人多发病及死亡的主要原因之一。流行病学研究表明，我国冠心病的发病率有增高的趋势。由于对冠心病某些类型的诊断尚有一定的困难，长期以来曾以冠心病事件（包括急性心肌梗死、冠心病猝死及冠心病死亡）代表发病率与死亡率。北京为中国冠心病发病较高地区之一，据卫生部公布的生命统计资料，北京居民冠心病死亡率1973年为21.7/10万，1986年增至62.0/10万。近年来诊断技术的进展如冠脉造影、核素检查等，提高了冠心病例的检出，发病人数高于上述统计。冠心病患者中老年人所占的比例较大，北京地区防治冠心病协作组1972～1991年收治的急性心肌梗死患者中，发病高峰年龄男性为50～59岁，女性为60～69岁，70岁以上二者接近。1987年与1977年比较，大于60岁的老年患者分别占58.7%与50.3%，老年冠心病患者有增多的趋势。

老龄为冠心病发病重要危险因素之一，有报道提出，男性≥45岁、女性≥55岁可作为冠心病的危险因子。1974～1980年北京首都钢铁公司自然人群登记资料表明，急性心肌梗死发病率为27.9/10万，大于60岁者男性为212.7/10万，女性为302.7/10万。冠心病猝死年发病率男、女性分别为10.5/10万与3.6/10万，而大于65岁者分别为65.4/10万与50.4/10万。老龄人口增多，冠心病诊断与治疗的改善是老年冠心病患者增多的重要原因。美国《国家健康研究（National Health Interview Study)》报告，80年代冠心病患病率增高最高的是75～84岁男性，1980年～1989年间≥65岁年龄组冠脉造影增加了4倍，45～64岁者仅增加2倍。同时间≥65岁冠状动脉旁路移植术增加4倍，45～64岁者仅增加1.7倍。

老年冠心病患者的增多与一些冠心病发病危险

因素随年龄增高而增加有关。高血压为冠心病的重要独立危险因素，北京地区防治冠心病协作组1972～1991年收治的急性心肌梗死患者中，有高血压病史者占57.7%（49.9%～70.2%）。高血压的发病率随年龄增高而增加，尤其是收缩期高血压。老年收缩期高血压患者冠心病事件发生较多。血压升高通常伴有高脂血症、高血糖及纤维蛋白原的增高，这些都增加了冠心病的发病危险。

糖尿病是另一种随着年龄增长而发病率增高的冠心病危险因素。北京地区防治冠心病协作组收治的急性心肌梗死病例有糖尿病史者为8%（3.9%～13.3%），亦呈上升趋势。

妇女冠心病的发病危险因素和临床过程与男性有所不同，妇女更年期后发病率上升，绝经后妇女患冠心病者为未绝经者的3倍。西方长期以来注意雌激素与妇女冠心病危险的关系，1995年美国心脏病学会报道，雌激素能防止妇女有病变的冠脉收缩，但对男性无此作用。老年妇女冠心病增多与寿命延长以及雌激素分泌变化有关。

二、病理生理及临床特点

老年冠心病患者有长期的冠状动脉粥样硬化病史，病变多严重且累及多支。有长期的心肌缺血或陈旧性心肌梗死，心肌病变广泛并可伴有不同程度的心功能不全。患者可表现为慢性稳定性心绞痛，或以急性冠心病症候群为第一个临床表现，其中包括不稳定心绞痛、急性心肌梗死及冠心病猝死。急性冠心病症候群的特点是发病急，事先无预兆，病程不稳定，有相当大的死亡危险。老年患者常伴有其他慢性疾病如高血压、糖尿病及阻塞性肺气肿等。多器官功能退行性变的存在在老年患者亦很普遍，如心脏瓣膜退行性变，心、肾、肝功能减退等。在原有严重冠脉病变的基础上，体内任何微小变化均可导致处于边缘状态心肌氧供需平衡的失衡，有可能促使急性冠心病症候群的发生。

急性冠心病症候群发病中有很强的动态因素成分，其中冠脉血栓形成和血管痉挛起决定性作用。研究表明，稳定性与不稳定性心绞痛比较，狭窄的冠脉数与程度并无不同；许多死于非心脏原因的患者，其冠脉病变可以很广泛。这些资料提示，急性冠脉症候群的决定因素不只是动脉粥样硬化的范围与程度。许多造影、血管镜与尸检的研究都曾表明，急性冠心病症候群的患者常有冠脉血栓形成；其发生除少数由于斑块脂质浸润急剧进展外，大多数是由于斑块破裂、斑块下胶原和脂肪暴露，血小板激活并粘附聚集，血栓形成。由于血小板激活后释放血管收缩物质血栓素A_2，使冠状动脉发生痉挛。当血栓不完全或间断阻塞冠脉管腔时，临床上常表现为不稳定心绞痛，也可导致心内膜下心肌梗死；而血栓完全闭塞管腔则表现为急性心肌梗塞，甚至猝死。

老年不稳定性心绞痛可表现为新近出现的心绞痛或近期发作程度加重，持续时间延长，频度增加，运动耐量明显降低，常伴有静息时自发发作，伴有心电图缺血型ST-T变化。世界卫生组织分型标准中，初发劳累型、恶化劳累型及自发型心绞痛（包括变异型）及梗死后心绞痛均在此范畴内。经动态心电图监测表明，老年无症状心肌缺血亦较伴有心绞痛发作者多见，次数之比可达3～4∶1。对老年无症状心肌缺血的长期随访观察，与有心绞痛者比较，发生急性心肌梗死、猝死及心力衰竭有同等重要意义，应严密观察治疗。

老年患者因急性血栓堵塞导致梗死时，由于冠心病史长，有长期心肌缺血或陈旧性心肌梗死，不仅使堵塞动脉供血部位发生急性心肌坏死，并可阻断原陈旧梗死或原心肌缺血部位的侧支循环，病变常很严重并发左心衰竭或心源性休克。多支较小冠脉病变所形成的管腔狭窄，急性堵塞性血栓可发生于一处或数处，而导致的急性心肌梗死常限于心内膜下心肌，呈多灶性坏死，疼痛比平常心绞痛发作为重，心电图有ST-T波改变，常无典型衍变过程。

老年急性心肌梗死可因感染（特别是呼吸系统）、心肌缺血（如心绞痛发作）或心律失常（如心房颤动）而诱发。老年患者的临床特点是，与非老年患者比较，无痛或不典型疼痛、不典型症状与并发症多，病死率高。并发糖尿病的患者由于有神经损害，急性心肌梗死可为无痛性。并有脑血管病时可以无疼痛，表现为神经系统症状如意识迟钝、肢体无力或轻瘫。手术麻醉恢复后发生急性心肌梗死，常无疼痛症状。老年术后患者如出现心率快，血压低，周围循环差，排除了出血等原因，应警惕急性心肌梗死的可能。80岁以上老年患者多无明显疼痛，表现为身体不适、乏力或食欲不振等，有时以左心衰竭为起始表现，亦易出现神经系统症状如神志模糊等。

心力衰竭是老年急性心肌梗死最常见的并发症与死亡原因之一。由于监护病房的广泛建立，对早期患者并发心律失常的高度警惕和有效治疗，因心律失常致死者已明显减少。梗死范围大小是影响心

衰是否发生和严重程度的直接决定因素。老年患者病史长，常有多支病变，梗死延展与再梗死均会增大梗死范围，诱发和加重心力衰竭。既往有心力衰竭史者，急性心肌梗死可使心衰再现或加重。合并糖尿病的患者，并有小冠状动脉病变，造成广泛心肌严重缺血、心肌变性坏死纤维化，易发生心力衰竭。并存高血压或肾功能不全时，亦易使心衰加重。

老年急性心肌梗死患者并发心衰时，有时可无明显的呼吸困难，尤其是安静卧床的患者，可能仅表现为疲乏无力和轻度咳嗽，应注意两肺有无湿性啰音，但有慢性支气管炎的患者，平时即有啰音者须密切观察对比。大范围Q波梗死时，发病急迫，可很快发生急性肺水肿或心源性休克。发病后有较显著的末梢循环障碍，肝脏酶升高、肾功能障碍和酸中毒者预后更差。

心脏破裂是急性心肌梗死最严重而少见的并发症，常发生于急性透壁性梗死，后果严重，尤其是左室游离壁破裂，造成急性心包填塞，迅即死亡，手术亦难以抢救成功，故积极预防极为重要。文献报道心脏破裂多数发生在70岁以上的老年患者，女性多于男性，可能与老年心室壁心肌较薄和脆性增加有关。急性期血压持续升高＞20.0/12.0kPa（150/90mmHg）、过量溶栓治疗者破裂危险增加。

老年急性心肌梗死的病死率高于年纪较轻者。北京地区防治冠心病协作组报告，80年代初期≥60岁之住院病死率为16.9%，90年代初期降至14.8%；＜60岁者分别为7.5%与4.8%。老年组病死率的下降亦不如年轻者。

冠心病猝死为老年冠心病患者常见的死亡原因。其发生机制为在冠脉粥样硬化和心肌病变基础上，一时性功能障碍和电生理改变导致心脏骤停。最常见的是室颤，亦可因缓慢心律失常或电机械分离所致。国内报道老年冠心病猝死患者的病理和临床特征为：冠脉病变严重且常累及多支，常有高部位陈旧性梗死，左室壁增厚；临终前心电图以室颤及室速为主，但常规心电图严重心律失常并不多见，有不同程度的心功能不全。致命性心律失常的发生与心室功能受损程度密切相关。在预测老年冠心病患者猝死的危险性时，应以心肌病变广泛及心功能差为最重要因素。

冠心病所引起的缺血性心肌病多见于老年患者，主要表现为心脏扩大，心室收缩和舒张功能失常。其发病机制为长期心肌供氧和需氧之间不平衡而导致心肌细胞缺血、坏死、心肌纤维化、心肌疤痕和心力衰竭。它可以是心肌梗死的直接后果，也可以因慢性累积性心肌缺血而造成，逐渐出现心脏扩大与心力衰竭症状。4%缺血性心肌病患者可以无症状，8%～15%可以无心绞痛或心肌梗死病史，患者可以有难以解释的心脏扩大，心电图异常，有时以房颤、室速或室性早搏而就医。反复发生的无症状心肌缺血与心肌梗死可逐步引起充血型缺血性心肌病。

三、老年冠心病的治疗

1. 对发病危险因素的治疗以预防冠脉病变的发展　合理安排饮食，控制血脂在适当水平；有效地治疗糖尿病；吸烟者力劝戒除；鼓励患者有适当活动，防止超体重。老年收缩期高血压常有心血管病危险的增高，收缩压≥24kPa（180mmHg）时需进行治疗，可选用利尿剂、钙拮抗剂或转换酶抑制剂。老年人因肾动脉硬化有不同程度的肾功能减退，降压药应减至常规用量的1/2～2/3，将收缩压逐渐降至20kPa（150mmHg）左右。但另有报道＞75～90岁患者服抗高血压药物未必能得到显著裨益，可采用较保守的治疗。

2. 心绞痛治疗　抗心绞痛药物如硝酸酯、钙拮抗剂及β阻滞剂的选用可根据临床类型，剂量个体化，自小剂量开始，严密观察，防止不良反应。注意老年特点，如肾功能减退时，适当调整剂量；老年患者血压易波动、脉搏缓慢者多；防止对并存疾病的不利作用。如有慢性阻塞性肺部疾患者忌用β阻滞剂。对不稳定心绞痛应尽早诊断治疗，以达到控制症状，降低急性心肌梗死的发生与病死率。可应用硝酸甘油静脉点滴，调节剂量至疼痛缓解，达到适当的血压与脉率。肝素静脉滴注或皮下注射控制激活全血凝固时间（ACT）在基础值的1.5～2倍。抗血小板制剂如阿司匹林有较肯定的疗效。必要时可于病情稳定2周后行冠脉造影，判断病情，考虑进一步介入治疗或冠脉旁路移植术。

3. 急性心肌梗死的治疗　治疗重点为防治心律失常，降低心肌耗氧量，尽快使急性堵塞的冠脉再通，以恢复严重缺血心肌的再灌注，缩小梗死范围以维持左室功能。一般治疗中止痛药物的应用如吗啡可引起恶心、呕吐、与呼吸抑制，老年同时有慢性阻塞性肺部疾患者忌用。对长期高血压的老年患者，血压不宜低于18.7/12.0kPa（140/90mmHg），以维持心、脑、肾的供血。有糖尿病者应保持血糖稍高于正常水平。男性有前列腺肥大的患者由于卧床和注射镇静剂后，排尿困难可能引

起尿潴留，导尿插管需注意防止感染。要积极控制合并的呼吸道或泌尿道感染。

关于溶栓治疗，由于90%患者梗死为血栓形成，当前静脉溶栓治疗急性梗死已成为符合目前溶栓条件、无禁忌症患者的标准治疗，以达到尽快、充分、持续开通与梗死相关的冠脉，尽可能挽救心肌，保持左室功能，降低病死率。老年急性梗死病死率较高，溶栓发生脑卒中的危险较大，但并非溶栓治疗的绝对禁忌症。GUSTO（1993年）临床试验，分两个年龄组（<75岁和≥75岁）比较两种疗法（①加速输入组织纤溶酶原激活剂［tpa］＋肝素［n＝9039人］；②链激酶＋肝素［n＝17804人］）两组疗效和年龄比较。结果<75岁者的病死率、出血性卒中以及致死和非致死卒中总和分别为① 4.4%、0.52%、5.0% ② 5.5%、0.42%、6.0%，≥75岁者分别为①20.6%、1.23%、21.5%②19.3%、2.08%、20.2%。由此可见，≥75岁者的病死率及出血性卒中并发症均显著较高。国内1993年报告的尿激酶静脉溶栓临床试验（n＝528例，年龄56±8岁）血管再通率58.10%。本组意见认为年龄原则不超过70岁。1994年国内另一组尿激酶静脉溶栓总结（n＝335例）其中≥65岁者占34%，≥70岁者占13.4%，认为年龄可不受上限，其中最大一例年龄为81岁。但老年患者，尤其女性体质较弱者，易引起出血并发症，因此对高龄患者应用溶栓治疗，仍应慎重权衡利弊。关于急性梗死后二级预防中的药物应用，临床试验认为，小剂量阿司匹林50mg/日的抗血小板治疗，在男性可明显降低再梗死发病率，副作用轻，未出现出血性脑卒中；β受体阻滞剂用于梗死后二级预防；降低心肌耗氧量，预防心肌缺血与猝死；梗死后的稳定高危患者应及早开始服用血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂；上述治疗亦适用于无禁忌症的老年患者。

4.老年冠心病的介入治疗与手术治疗　经皮冠脉腔内成形术（PTCA）扩张狭窄冠脉的治疗，据国内外报道>65岁患者的成功率较<65岁为低，并发症和死亡率稍高。但多因素分析表明，年龄本身并不是独立的影响成功率的因素，而是由于老年人某些临床和病变特征所决定，例如病变狭窄程度更重、多支病变较多、钙化重、血管弯曲更为明显以及左室功能较差等影响了PTCA的成功率和并发症的发生率。主动脉-冠状动脉旁路移植术治疗主要适用于左冠脉主干病变或三个主要分支（左前降支、回旋支及右冠脉）重度狭窄病变而远端通畅者，老龄亦为手术的高危因素，需全面分析权衡利弊。

（崔吉君）

参考文献

1. 陈在嘉，徐义枢，孔华宇主编．临床冠心病学，北京：人民军医出版社，1994，40～46
2. Wang Shi-wen, et al. A Clinicopathologic Comparison of Acute Myocardial Infarction in the Elderly Chinese and American Chin Med J, 1990; 103(2):110～116
3. 王任馥等．老年人猝死65例临床与病理分析中华老年医学杂志，1993；12(1):20～22
4. The GUSTO Investigations, An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction New Eng J Med, 1993; 329: 673～682

第四节　老年退行性心脏病

老年退行性心脏病（senile degenerative heart disease）是一组以老年退行性改变为病理基础的心脏病。1910年首先由Dewitsky所发现，称为非炎性瓣膜钙化性心脏病。多年来一直为病理学家所研究，因仅从尸检上才能证实诊断。近20年来由于临床检测手段的提高，尤其是超声心动图的检查，对本病有很大的提高。一向认为本病发病于高龄（70～75岁以上）老年，但近期国内（1990年）一组报道本病可见于老年前期（50～59岁），似有比国外发病前移倾向，但也可能由于临床检测手段提高所致。老年人经历了漫长的生命历程，使心脏纤维支架，瓣膜环区域以及心脏瓣膜部位，长期来承受着血流动力学的冲击和压力影响，使这些部位的组织损伤，导致异常增生或钙化。心肌细胞内，也可见衰老过程中形成的大量褐色素或粘液样变性，形成一组为老年人所特有的心脏病，即老年退行性心脏病。有些学者称此为老年心脏钙化综合征（senile cardiac calcification's syndrome）。Robert等（1986）曾概括的认为老年心脏钙质沉积物累及的部位有四：即心脏外膜的冠状动脉、二尖瓣环区域、主动脉瓣及左心室的乳头肌。临床上以二尖瓣区域及主动脉瓣钙化较多。除上述的钙化组织引起者外，尚有粘液样、淀粉样退行性病变引起的老年心脏病。

一、老年退行性瓣膜钙化性心脏病

【发病率】　目前临床上尚乏大量调查或统计数

据。根据病理所见：如 Wong 等（1983）报道 78 例老年尸检（65～102 岁）其中主动脉钙化或硬化者 67%，≥90 岁者为 100%。另一组 Bloor（1982）对＞50 岁的尸检所见：主动脉瓣或二尖瓣区域钙化或硬化者占 10%、70 岁者占 36%、＞80 岁者为 75%而＞90 岁者为 100%。从而看出老年心脏瓣膜钙化发生率，随增龄而显著增多。

【病因与发病机制】 一向认为本病主要为衰老退化所致。如 Kim 等（1975）研究发现，老年心脏瓣膜钙化的起始，是基质小泡（matrix vesicles），小泡是衰老的纤维细胞降解后产物，它随细胞崩解后，释于基质中，以后聚集于瓣膜上，此种基质的小泡具有脂膜结构，其中酸性磷脂与 Ca^{2+} 有很强的结合能力，可以形成钙化灶。但按病理所见这种退行性改变也可见于年轻人，而非老年人所独有，唯可随增龄而加重，因此推测尚有其它因素的参与。估计可能与以下因素有关：①脂质代谢失调影响：Robert（1986）研究发现本病常与高脂血症、冠心病共存，而在低胆固醇（＜150mg/dl）的老年人群却少见本病。且从实验动物中发现，与引起全身动脉粥样硬化的同时，二尖瓣后叶心室面和主动脉瓣的主动脉面，均可见有脂质斑块沉积，随着脂质斑扩大，营养供给不足，即发生变性和钙化，人体心瓣膜无血管供养，与此病理过程类同。②与血流动力学的压力负荷有关：长期的血流冲击和相应产生的压力，左心的承受要比右心为重，瓣膜钙化也多见于心脏左侧，如主动脉瓣主动脉面、二尖瓣的心室面均是发生钙化病变的主要区域，而通常在瓣膜游离缘却未见受累，从而说明压力负荷的影响。③可能与骨钙异位沉积有关：日本学者杉原等（1989）认为女性≥70 岁者，二尖瓣区域钙化常明显增多，显著高于同龄的男性老年人，在此年龄段的老年妇女，腰椎骨质疏松发病率亦高，并对其腰椎骨质进行测定，发现其中无机盐 Ca^{2+} 的含量显著降低，杉原等认为本病可能与骨钙异位沉积相关，但尚待进一步证实。因此，长期来本病一直被认为是老年特有的退行性改变所致，而近年来通过以上的理论和实验研究证实，在发病机制中，高血压病、高脂血症、高钙血症、糖尿病等均与其密切相关，作为对本病的防治，均有一定的现实意义。

【临床类型】

（一）老年退行性主动脉瓣钙化心脏病

老年初期常可见主动脉上有进行性的胶原纤维变性，随增龄而有脂质与钙质的堆积。有时也可波及主动脉瓣的闭合处，或伸展到瓣膜基底部，使瓣膜固定在狭窄部位，造成主动脉瓣的关闭不全或狭窄。钙化结节也可向瓣膜的主动脉面和心室面突出，使主动脉瓣增厚且僵直，如此就会明显的影响左心室的血流动力学和左心室的收缩功能，或因主动脉瓣环钙化严重，而直接向后压迫房室束，造成房室传导阻滞。患者常可出现以下症状：顽固的心功能不全、严重的心律失常，反复的昏厥、乃至猝死。在此情况下往往可被误认为冠心病，或因主动脉瓣区的响亮收缩期或舒张期杂音，而误诊为风湿性或梅毒性心脏病。因此临床上宜加强对本病的认识，提高诊断水平。超声心动图检查对本病诊断有重要意义；Takamoto（1983）曾以患者术后病理所见或尸检结果与超声心动图进行对照，认为超声心动图的确诊率可达 70%。此外，X 线检查对病灶钙化显著者也有帮助。目前本病仍以对症治疗为主，唯重度主动脉瓣狭窄，反复发生昏厥或顽固性心衰，对生命有威胁者，可考虑瓣膜置换术治疗，唯老年患者常有多种心脏病共存，宜作全面估计。国外 Culliford 等（Amer. J Cardiol，1991）曾报道 72 例 80 岁以上（80～91 岁）主动脉瓣狭窄的患者，且半数合并冠心病，经瓣膜置换手术，半数患者且同时进行冠脉旁路手术，效果显著、死亡率仅略高于年轻人，五年后存活率＞70%且显著提高生活质量，故年龄不是手术禁忌。值得提示的是，若这种退行性病变仅局限在主动脉瓣上，存在有大小不等的钙化斑，可在主动脉区产生一响亮的、音乐样的递减性杂音，但对血流动力学无影响，患者也无症状时则临床意义不大。

（二）老年性二尖瓣（区域）退行性心脏病

指老年退行性病变，侵犯二尖瓣后叶下部，及相邻的左室心内膜下心肌间的角形区域，故 Robert 认为称二尖瓣区域钙化较仅称为二尖瓣钙化更为合理。病变早期多为纤维组织增生，随之有脂肪和钙质的沉积。后期甚至可见二尖瓣环的骨化。本病尤见于老龄女性，Bloor 从尸检所见女与男之比为 4:1 或 3:2。本病轻型者仅在二尖瓣后叶下出现斑点状或小结节状钙化，一般不引起血流动力学的改变或症状，中度或重度病变时，钙化小结组织相互融合，使二尖瓣固定，并与相连的腱索牵拉受累乃至断裂，可造成二尖瓣口关闭不全或狭窄和严重的二尖瓣脱垂。此时，在心尖部可闻及收缩期杂音和/或舒张期杂音，宜注意与风湿性瓣膜疾患相鉴别，此外，二尖瓣环区域钙化者，常见有心律失常发生，这是由于钙化组织向邻近的心室肌和/或室间隔部分突出，造成希氏束和/或其分支的阻滞，是

老年人发生严重房室传导阻滞最常见的原因。且较冠心病所致者为高，Fulkerson（1979）曾报道80例二尖瓣钙化的老年患者，其中近半数（41%）合并房室传导阻滞，21例为此而装置了心脏起搏器。房性早搏也多见于本病患者，乃是由于二尖瓣心室面与钙化的瓣环广泛粘连，阻碍舒张期血流通过瓣口，呈二尖瓣狭窄状态，也可因二尖瓣环牵拉呈二尖瓣关闭不全，产生二尖瓣返流，这些都会造成左房增大，负荷过重，产生房早或房颤。或因二尖瓣环的钙质沉积伸入左心房，引起房内阻滞也可产生房扑和房颤。更值得注意的是由于二尖瓣钙化骨，附有增厚的纤维，瓣环中央有时会发生干酪样变性，乃至穿孔，可引起感染性心内膜炎及体循环栓塞，都是老年急危重症。本病诊断超声心动图的检查有重要价值，X线胸片有一定帮助。前者更具特异性，它可探测较小的钙化斑点，帮助探测瓣膜周围钙化、左室后壁、室间隔、主动脉和二尖瓣的相互关系。本病治疗仍限于对症治疗。但宜注意以下几点：①重视有效的控制本病的易患因素如高血压病、高脂血症、高钙血症以及糖尿病。②并发严重房室传导阻滞或伴三支传导阻滞者，宜及早考虑装置心脏起搏器治疗。③警惕严重并发症的发生，如感染性心内膜炎、非细菌性血栓形成，并由此引起的脑卒中和体循环栓塞的发生，都应及早防治。此外，约有25%～74%存在二尖瓣区域与主动脉瓣同时钙化病变，形成联合瓣膜病，且影响瓣膜和心室，使左心室呈几何学变形，严重影响左室收缩功能，导致顽固性心衰和多种心律失常。在治疗上都宜兼顾之，如应用洋地黄类，剂量宜从小，或慎用之。

（三）老年性二尖瓣脱垂心脏病

作为老年钙化综合征的第四个好发部位为左室乳头肌，多发于乳头肌的顶部，特别是二尖瓣下后内侧乳头肌，由于乳头肌是动脉供血终末部位，最易缺血，若与冠心病并存，缺血更会加重。若同时存在二尖瓣区域的退行病变，则更易发生腱索断裂、造成二尖瓣脱垂，称为原发性二尖瓣脱垂。Harrris（1986）估计老年人发生二尖瓣脱垂约在6%～8%。轻者可无症状，仅在心尖部听到中期或晚期典型的喀喇音。严重者也可发生心内膜炎。对这些患者应注意预防；即使施行小手术（如拔牙）、或创伤性、侵入性检查都应常规的给予抗生素预防感染的发生。对本病诊断除根据典型的心脏杂音外，超声心动图检查是最主要的无创伤性诊断方法。

二、老年退行性粘液样病变心脏病

本病多见于高龄患者（75～89岁），为一种非特异性、非炎性、非钙化性的退行性病变，有认为与先天性体质和年龄老化因素相关。主要表现在二尖瓣瓣缘上，在原有的致密的胶原纤维组织，转变成一种松散的白色组织，起始于二尖瓣叶的远端1/2处游离缘，使二尖瓣体积逐渐增大，呈粘液瘤样改变，当收缩时，这种松软的二尖瓣叶垂入左心房，造成二尖瓣关闭不全引起血流障碍，导致心功能不全的发生，或引起腱索断裂，继发心内膜炎。若病变范围较小，患者可无症状。但由于明显的二尖瓣杂音，可误为风湿性心脏病，宜注意鉴别。其最大的区别，它不像风湿性心脏病容易引起瓣缘间的粘连与融合。诊断主要依靠超声心动图，是最好方法。

三、老年心脏淀粉样变性病

本病（Senile cardiac amyloidosis）为老年系统淀粉样蛋白病（Senile Systemic amyloidosis、SSA）中的一型。随年龄增长，其患病率和病变程度也增加。按SSA型中，可见淀粉样物质沉积于老年心脏、脾脏、胰腺、前列腺、脑组织（作为Alzheimer病病因之一），以及关节腔等处，也可仅见于某一单独器官，如心脏淀粉样变、脾脏淀粉样变。本病为老年人所独有，有统计资料表明：70～79岁老年人群中发生率为36%、而90岁高龄者可达60%。且多因顽固性心力衰竭而致命，近年来由于诊断手段的提高，能在患者生前得到确诊，在过去一向仅能从尸检病理上获得确诊。

本病分为原发性与继发性两种。目前认为原发性淀粉样变性病，为一种自身免疫性疾病，在患者体内的异常浆细胞产生了过多的免疫球蛋白轻链所致。而继发性淀粉样变性病，常继发于慢性感染性的炎性反应（如结核、类风湿性关节炎、骨髓炎等），也可见于某些肿瘤（如淋巴瘤、心房粘液瘤、肾或胃癌等），认为是因慢性疾病所引起的组织分解，产生过多的淀粉样物质沉淀于组织中，这些淀粉样物质呈细小纤维样物质沉积于心肌细胞间质，使心肌纤维紊乱、变细和萎缩，心肌变硬、收缩无力，导致心力衰竭。且因淀粉样变的细小纤维易与狄高辛相结合，诱发洋地黄中毒，而呈顽固性心衰。此外，淀粉样物质沉积于心内膜的传导系统，作为病窦综合征、房室或束支传导阻滞的病理基

础，严重者可致猝死。淀粉样变性物质也可局限于心房内膜上，作为限制型心肌病的一种类型。因此，凡高龄患者出现广泛的心肌受损、顽固性心衰、或伴有房室束支传导阻滞，早搏以及低电位的心电图变化，都宜注意排除本病的可能。本病诊断：心肌活检具有重要意义，超声心动图可见心室壁、室间隔等处有颗粒状、闪烁样的强回光点，是具有特殊性诊断价值。此外，血浆蛋白电泳检查可见白蛋白相对减少，α_1、α_2 及 γ-球蛋白增多亦有助于诊断。治疗上尚无特效疗法，有试用肾上腺皮质激素、环磷酰胺等。心功能不全时原则上不用洋地黄类，凡有高度房室传导阻滞者，宜及早装置心脏起搏器治疗。

（冯克燕）

参考文献

1. 吴树燕，等．老年前期与老年期退行性心脏瓣膜病．中华老年医学杂志，1990，9(2):84
2. 张玉珍，等．老年钙化性心脏瓣膜病的病理．中华心血管病杂志，1991，19(6):372
3. Robert WC. The senile cardiac Calcification Syndrome. Ame J Cardiol, 1986, (9):573

第五节　老年心肌病

本病是指心肌呈弥漫性损害，其基本病因和发病机制，尚未完全阐明，因而称之为特发性或原发性心肌病。临床上按其病理生理的分类法，与中青年心肌病分类相同。可分为扩张型（充血型）心肌病、肥厚型心肌病、和限制型（浸润型）心肌病三种类型。但某些亚型如老年高血压肥厚型心肌病，却有其临床特点。过去多认为老年人罹患心肌病者不多，近年来由于检测的手段进展，证实老年心肌病并不少见。按日本一组 17 年来的尸检，证实原发性心肌病共 730 例，其中老年人占 19.9%，且尚不包括已明确病因的继发性心肌病，如糖尿病性、酒精中毒性、以及淀粉样变性等心肌病。老年心肌病的临床特点，在于它可能与某些常见的心脏病（如高血压性、冠心病、肺心病乃至老年退行性心脏病）等共存。

【扩张型心肌病】

与中青年相比，老年患者较少见。有报道 65 岁以上者约占 10%。唯 70 岁后渐少见。本型临床表现多呈慢性经过，患者有活动后心悸、乏力。由于左心室舒张末压力增高、左心排血量明显减少，因此，常有心衰症状出现，可伴有心电图异常，常易误诊为冠心病、高血压心脏病等。由于心腔扩大，有血栓形成倾向，乃至发生周围栓塞事件，需用抗凝治疗或预防。此外，尚可见心律失常等症状。诊断主要依靠超声心动图检查，心脏多呈普遍扩大、四个心腔均大、心肌收缩泵功能显著减退，如此基本可成立诊断。唯宜注意排除某些因素引起的继发性心肌病，如阿霉素、放射性损害、慢性酒精中毒等引起者。治疗上同中青年患者，ACEI 对心衰有良好作用，还有报道加用辅酶 Q_{10}，对本型心肌病的心衰患者，淋巴细胞线粒体膜磷脂损伤有修复作用，从而能改善心脏功能的恢复。中药北黄芪对本病慢性心衰也可试用。老年人在应用 ACEI 或钙离子拮抗剂时，应注意有引起低血压倾向，剂量宜从小剂量开始。对抗心律失常治疗中，洋地黄对室上性心动过速或阵发性房颤，尤当血压偏低或伴有心衰时应为首选。其它抗心律失常药物的应用同中青年患者，唯剂量宜从小量开始。由于老年人对抗心律失常药物耐量低，且心肌病本身更易诱发心律失常，值得注意。

【肥厚型心肌病】

本型的特点在于心室腔大小可正常，或因心肌向心性肥厚而心腔变小。由于心室壁的心肌层增厚、致使心肌收缩加强，舒张充盈却因心肌肥厚而受限和减退。过去认为本型老年患者不多，唯自超声心动图检查开展以来，却发现不少的老年肥厚型心肌病，常为亚临床型。其发病机制，有可能与中青年患者不尽相同，后者 1/3 的患者多有家族史，与遗传有关。老年患者也可能与其基因易感性有关。其中部分患者伴有高血压存在，左室负荷增加可为触发因素。本病好发于老年女性有老妇小心脏病（little old ladies heart disease）之称。于 1985 年由 Topol 首先报道（New Eng J. Med 1985）并作为肥厚型心肌病的另一亚型。本病常与老年性退行性二尖瓣环钙化和/或主动脉瓣膜和主动脉瓣下钙化共存，从而更可加重左室流出道的梗阻。

老年肥厚型心肌病的临床表现：患者常有眩晕、晕厥、呼吸困难、胸痛和心悸，甚至猝死发生。体检时可见颈动脉和心尖部呈双重搏动，听诊在心尖部可听到收缩期杂音和第四心音，其杂音程度可随 Valsalva 手法而增强，下蹲后杂音减弱。超声心动图检查显示，不对称的左室肥厚或呈向心性肥厚，心腔则明显缩小，左心室流出道变狭，收缩中期血流通过狭窄的左室流出道时，可产生射流效应（venturi effect），作用于二尖瓣前叶，可引起二

尖瓣前叶的向前运动，称 SAM（systloic anterior movement），造成心室内的压力差，则可在胸骨左缘听到喷射性收缩期杂音。多普勒超声心动图检查，可进一步了解心室内压力差、和心室舒张充盈功能受损的程度。治疗上对无症状者、或无严重心律失常者，常不需要特殊治疗。对有心衰患者，宜慎用乃至禁用强心剂。利尿剂和血管扩张剂，也宜小剂量开始，以避免增加左心室流出道压力差和梗阻而加重症状。个别病例有应用硝酸甘油静滴而致死的报道。有症状者可选用 β-阻滞剂、钙离子拮抗剂以维拉帕米（Verapamil）为宜。若患者药物效益不显，可考虑外科治疗，即心肌切开或心肌切除术，以解除心室流出道的梯度压差，以利症状的改善。

【限制型心肌病】

本型的病理生理特点，在于淀粉样物质对心肌浸润的损害，造成心肌强直和僵化，使心室充盈压增高，影响心肌舒张功能不良和收缩功能减退。患者临床表现多有顽固心衰，并常伴有房室传导阻滞、房颤等心律失常。由于洋地黄类药物易与淀粉物质结合，而诱发洋地黄中毒，故宜慎用。过去本病的诊断只能在尸检中证实，现以超声心功能图检查为最有价值，可见心室肥厚伴有闪烁光点为其特征，即可成立诊断。除超声检查外，尚可通过直肠、牙龈、或心内膜活检而确诊。淀粉样变对老年人虽可浸润多种器官，但最先、或最易堆积于心脏，且有随年龄而增加的趋势，有认为 90 岁以上的老年人，约近 80% 的心房肌都会受累，因此有称老年淀粉样心脏“senile cardiac amyloidosis”。至今本病无有效的特殊治疗，以对症治疗为主。

（冯克燕）

参考文献

1. 袁祖贻，刘治全等．卡托普利及 CoQ_{10} 对扩张型心肌病淋巴细胞线粒体膜磷脂损伤的修复作用．中华心血管病杂志，1994，22(1):49

2. Lie J TET et al. Pathology of the senescant heart: Anatomic observation on 237 autopsy studies of patients 90～105 years old. Mayo clinic Proc, 1988, 63:552

第六节 老年心律失常

心律失常在老年心血管疾病中，具有一定特点，不仅发病率高，且随增龄而增高。同一患者可合并二种以上的心律失常。在症状上也不同于中青年患者，老年患者除有一般心悸外，尚可表现为突发的晕厥，或因房颤诱发脑血栓等严重并发症。对抗心律失常药物耐受差。唯近十多年来由于电生理检查广泛开展，对老年心律失常的发病机制，有了更新的认识，并对某些治疗提供了理论基础，如射频消融治疗、程控心脏起搏器等的应用，使许多原来威胁老年人生命的心律失常得到了控制，从而提高了老年人的生活质量，乃至相对地延长了寿命。

一、老年心律失常发生率与病因特点

心律失常在老年人群中十分常见，甚至包括一些临床上从未诊断有任何心脏疾患的“健康老年人”。从流行病学调查，有综合报道：老年人的心律失常发生率约在 20%～75%（William R. 1994）。同济医科大学附属同济医院曾总结五年间（1986～1991）各科住院的老年患者，按其入院后第一次常规心电图检查为准，共 10792 例，其中有心律失常者共 2078 例占 19.36%，与 Martin（1984）报道 20% 相近。老年心律失常患病率，各家报道相差甚远，可能与检查手段，病例的选择，医院的条件以及疾病严重程度相关。唯已知老年心律失常远较中青年高，此与老年心律失常多发生在器质性心脏病基础上，乃至多种疾病共存的影响有关，同时尚应考虑电解质紊乱、低氧血症等诸多因素的结果。

老年心律失常的基础病因，一向认为以高血压、冠心病及瓣膜心脏病为主。唯老年甲亢心脏病、肺心病、心肌病亦占有一定比例。近年来通过心血管造影、超声心动图检查，及部分尸检结果，证实老年心律失常随增龄而增加，主要是受老年退行性病变的影响。此外，某些诱因（感染、电解质失衡、药物的相互作用、肾功能不全、应激状态等）均可作为诱发因素。

二、几种常见的老年心律失常类型及其特点

按文献总结其类型分布与中青年不同，如室上性心律失常多于室性，传导系统障碍尤多见，且随增龄这些变化也更显著。同济医院上述的住院老年患者 2078 例中的心律失常类型分布见表 24-3-4，基本符合以上规律。现就几种较常见的老年心律失常分述如后。

（一）早搏

1．房性早搏　在老年人中极为常见，如表 24-3-2 的 2078 例中占 32%，较室性 23% 为多见。国内一组（刘梓荣1982）1008例老年异常心电图中

表 24-3-4　老年心律失常分布

类型	例次	相对患病率%	
房颤	721	34.7	
房扑	47	2.3	69.1
房性早搏	669	32.1	
室性早搏	481	23.0	
交界区性早搏	106	5.1	32.3
阵发性室上速	75	3.6	
阵发性室速	14	0.6	
房室传导阻滞			
Ⅰ°	188	9.0	
Ⅱ°	66	3.1	
Ⅲ°	73	3.5	
右束支传导阻滞			
完全性	316	15.2	60.46
不完全性	139	6.7	
左束支传导阻滞			
完全性	159	7.6	
不完全性	15	0.72	
左前半	302	14.5	
左后半	3	0.14	

附注：本文部分患者有两种以上心律失常

室上性早搏为室性的 3.7 倍。其原因可能与下列因素相关：①老年退行性病变多见，如心房壁上的纤维化或钙化，可作为异位兴奋点。②血流动力学影响，老年人常伴有潜在心功能不全，心房压力的增高为心衰最早出现的征象，无论是高血压病时引起的左心房负荷增加、或肺心病时肺动脉高压引起的右心房负荷增加，都可作为心房兴奋灶引起房性早搏乃至房颤的发生。值得提出的是，在此情况下若选用任何抗心律失常药物，可因负性心肌收缩、或负性传导的药理作用，进一步的加重心衰的出现，或促心律失常恶化。相反，若及时的降低左（右）心房负荷、控制心衰、降低肺动脉压，往往可以不用任何抗心律失常药物，而心律失常可自行消除。说明心律失常的基础病因治疗至为重要。

2. 室性早搏（室早）　室早的发生可随年龄而递增，按 Lemery（1990）估计，在一般人群中室早的检出率，≥70 岁的男女分别为 9.9% 及 7.7%，而<30 岁的男女，仅分别占 1.2% 和 1%，两组有显著差异，显然此与心脏老化有关。住院老年患者的室早发生率更高，如日人齐藤等（1978）报导占 60%，本文表 24-3-2 中占 23%。室早发生的临床重要意义，在于它有可能转化为室性心动过速或心室颤动，此为临床上的急危重症，应予重视。相反，部分老年人并无明显的心脏疾患，却有多种复杂的室性心律失常（如多发、多源、联律乃至非持续性室速）且经较长期的随访，患者始终无症状，也不影响其预后的发展（Wajngarten 1990）。因此，强调要对老年患者基本病因进行评估。作为老年室早的病因，除同中青年者外，特别值得注意者：①冠心病时伴室早且有左心室射血分数降低，常示预后不良，应予重视。冠心病伴有频发室早，宜警惕为心肌梗死发生的先兆，或出现于心肌梗死后的恢复期，也宜注意是否有再梗死发生的可能，都应加强监测和防治。②高血压病时出现室早，宜注意是否与左心室肥厚程度相关及对预后的影响。频发室早可发展为室颤，故近年来重视高血压病时，对心室肥厚消退治疗的研究，并作为对猝死发生的预防。其次老年高血压病时易出现低血钾症伴随室早，也可发展为室速、室颤。Porid（1990）等研究认为这种低血钾症是与高血压病患者血循环中的 β_2-肾上腺素的增高相关，由此增加细胞外 K^+ 离子进入细胞内而产生血钾浓度降低，促使室早的发生，因此，应用 β_2-阻滞剂常有效。③老年退行性病变引起高龄患者的室早，患者心肌活检中常可见不同程度的纤维化，可作为异位节律的兴奋灶。④慢性病灶作为老年室早的病因也不少见，如慢性胆囊炎经治疗后，室早也消失。

（二）心房颤动（房颤）

老年房颤在老年人中十分常见，有报道认为约占老年人群的 2%～5%（Jahnigen 1990）。日本杉浦等（1981）从 1000 例 60 岁以上的尸检中，追查其中生前有房颤史记载者 169 例，检出率为 16.9%。本文表 24-3-4 见老年住院患者的房颤检出率 34.7%。老年房颤的病因，过去认为冠心病最多见，近年来通过冠脉造影和尸检对照临床诊断，认为这种臆断有待商榷。如 Haddad 等（1978）经左心导管和冠脉造影，确诊为冠心病者共 496 例，其中房颤者仅占一例（占 0.2%）。国内一组 26 例老年房颤（平均年龄为 78.1 岁），后经尸检对照，证实为冠心病者 12 例（46.1%），而误为冠心病者占 38.5%。因此，对老年房颤的诊断，尤其高龄者，宜多考虑退行性病变引起的可能性，如老年二尖瓣环钙化，可引起二尖瓣返流，使左房压力增高和左房扩大即可引起房早或房颤。或由于二尖瓣环钙质沉淀，延伸入左心房，可引起心房内阻滞，形成房颤。此外，尚可见于病窦综合征、心房心肌间质纤维化、淀粉物质沉着等。阵发性房颤更多见于高血压病、肺心病、和甲亢等。有时当这些病因有效控制后，则房颤随之消失。此外，老年心

肌病后期也常可引起房颤，宜注意鉴别。

老年房颤的症状，早期呈阵发性发作，为时短暂，常不为患者所发觉，或呈瞬间黑朦发作，而长期找不到原因。近年来由于长程心电图的应用，可助诊断。老年房颤常伴有双结病变，致心率不快，能为患者所耐受。而另一种情况则以快速房颤（室率>180/min）为首要表现，患者可突感心悸、冷汗、严重者可见面色苍白、血压下降，乃至晕厥倒地、发生骨折。或因反复发生的慢性房颤致顽固性心衰，或诱发脑栓塞的发生。因此，慢性房颤最大危险在于增加脑栓塞的发生，少数也可造成其它脏器的栓塞。近年来认识到老年房颤与脑卒中密切相关，有研究指出，老年人非瓣膜性心脏病房颤，引起脑栓塞约占整个脑栓塞病人的30%，且其前驱症状少，却可导致严重伤残（Jahnigen 1990），应引为临床警惕。

老年房颤的治疗　应强调基础病因的治疗，经病因治疗后仍未转变，且房颤持续时间<6个月者，可考虑电流或药物转复。药物治疗同非老年人，唯采用剂量宜从小量开始。常用胺碘酮，其次可用奎尼丁、洋地黄等，也可试用普罗帕酮（propafenone）。对快速房颤则考虑电转复较安全。对伴有房室传导阻滞的慢性房颤，重点是预防心室率过快，而非电转复的指征。若患者心室率长期在60～80/bpm，则表示交界区不应期延长，已不需要应用洋地黄来控制心室率。老年房颤即使转复成功，也易复发，长期用药维持窦性节律比较困难，因此，对老年房颤的转复倾向保守较多，尤其患者心脏已属巨大心房（直径≥60mm）或属病窦综合征者，则已属转复相对禁忌症。尤其对高龄房颤患者，以维持心室率在70～80/bpm左右为宜。更重要的是应积极有效地预防严重并发症-脑栓塞的发生，如无禁忌症，则宜采取较长期的抗凝预防治疗。国外报道应用华法令（Warfarin）疗效胜于小剂量Aspirin，唯出血倾向约占12%（Jahnigen, 1990）宜特别注意。

（三）病窦综合征（Sick Sinus Syndrome S. S. S）。

有认为S.S.S主要见于老年人，由于心脏传导系统中起搏细胞和传导细胞，随增龄而衰退或减少，代之以弹力、网状和胶原纤维组织增加，以及脂肪浸润和钙化。其病变范围可为传导系统中的一部分或全部，此为S.S.S的病理基础。此综合征在老年人常有以下几个特点：①早期患者多无症状，在体检时可在心电图上意外发现。②晕厥为最常见的症状，也常是患者就诊的主要原因。③快-慢综合征多为晚期，表示窦房结与房室结周围均已经受累，意味病变范围已较广泛。④慢性房颤或结性逸搏节律，多属S.S.S晚期阶段。⑤S.S.S患者中约有10%可突发阿斯（A-S）综合征或猝死。⑥长程心电图中可发现患者有多种室上性节律变化，如窦性心动过缓、房性早搏、房速、交界心律、结性逸搏和阵发性房颤等。唯ST段改变并不多见。曾有报道对窦结动脉造影，其动脉多无显著或严重病变，因而考虑多为退行病变所致。所以，凡老年人有晕厥或黑朦史，心电图上有上述的广泛的异常冲动形成，或传导异常或慢-快综合征者，都应考虑S.S.S的诊断可能。进行心房调拨检测或24小时长程心电图检查，都有助诊断。阿托品试验对老年人有时为相对禁忌，故已少应用。如患者已出现严重的心、脑症状时（如出现顽固性心衰或黑朦或晕厥），宜及时的安装心脏起搏器装置。起搏器的安装当不受年龄限制。

（四）房室传导阻滞及束支传导阻滞

老年人随增龄而导致房室传导系统中起搏和传导细胞减少，或纤维化等退行性改变，因此，房室传导阻滞，或束支传导阻滞较多见。从表24-3-2中可见，2078例老年心律失常中，具有各种不同程度传导阻滞者，共占相对患病率60.46%左右，说明老年心脏传导障碍确较多见。1964年Lenegre及Lev先后提出老年心脏传导障碍，主要为老年退行性病变引起。两者病理改变区别在于：①Lenegre病是指心脏传导系统中的起搏细胞和传导细胞随增龄而逐渐减少，代之以弹力、网状、脂肪和胶原纤维以及钙化组织，并侵及希氏束和蒲氏纤维。临床表现可先有右束支传导阻滞，随后伴左前分支阻滞，少数可伴左后分支阻滞，乃至发展为三支阻滞及完全性房室传导阻滞。②Lev病是指老年退行性改变，直接侵犯或压迫心脏纤维支架和房室结周围，或由于主动脉瓣环钙化与二尖瓣环钙化，直接压迫房室结周围，由于二尖瓣环与希氏束顶点密切相连，前者钙化易侵入希氏束，可造成完全性房室传导阻滞。Lenegre与Lev两病常见于70岁以上的老年人，临床表现十分相似，均可引起反复的晕厥、A-S综合征乃至猝死，需要及时的安装心脏起搏器防治。

三、老年人抗心律失常药物的应用

老年人的药物分布、代谢、吸收及清除，随增

龄而改变，由此，使一些药物在体内积蓄，增加了药物的副作用和药物间的相互作用，故老年人对抗心律失常药物耐受差、副作用多。临床应用时，宜权衡其利弊，并充分掌握药物的副作用，下列几点可参考：①首次剂量从小，按常人用量的1/2～1/3为起始量，可参考表24-3-5。以后再按病情进行增减。②注意老年人常多种病共存、用药种类多，选用抗心律失常药物时，宜注意各药物间的配伍禁忌及相加作用，如狄高辛与胺碘酮或与异搏定同用，可增加前者药物浓度，诱发洋地黄中毒。又如奎尼丁与西米替丁（Cimetidine）同用，后者可抑制奎尼丁代谢，增加其血药浓度，诱发奎尼丁毒性作用的出现。③用药期间宜加强心电图的监测，有条件者可对药物进行监测，了解药物的血浓度，据此调整剂量，是判断抗心律失常药物有效剂量的最安全而有效的方法。

表24-3-5　几种老年常用口服抗心律失常药物的首次剂量（参考值）

药名		首次剂量
Amiodarone *	胺碘酮	200mg
Digoxine *	狄高辛	0.25mg
Disopyramide *	双异丙吡胺	100mg
Flecainide *	氟卡胺	50mg
Mexiletine *	美西律	100～200mg
Moraxizine	乙吗噻嗪	100mg
Procainamide *	普鲁卡因酰胺	0.25～0.5g
Propaphenone	心律平	100～150mg
propranolol	心得安	10mg
Tocainide *	妥卡胺	200mg
Quinidine *	奎尼丁	0.1～0.2g
Verapamil	异搏定	40mg

附注：1. 肝肾功能应在正常范围、功能不良者酌情减量。
2. * 可按药物监测浓度调整剂量

（冯克燕）

参考文献

1. Wajngarten et al. Frenqency and significance of cardiac rhythm disturbance in healthy elderly individuals. J. electrocardiol, 1990, 23 (2):171
2. Porid PJ. Potassium and venticular arrhythias. Am. J. Cardiol, 1990, 5 (10):33
3. Haddad A. Chronic atrial fibrillation and coronary disease. Electrocardiol, 1978, 11 (1):67
4. 沈瑾，等. 老年心房纤颤的病因（附26例临床病理分析）. 中华老年医学杂志，1989，8 (3):136
5. Jahnigen D W. Geriatrics, 1990, 45 (11):26

第七节　老年充血性心力衰竭

老年充血性心力衰竭（Congestive heart failure in the elderly, CHFE），在临床上十分常见。作为综合征，其病因可由多种多样的原因引起，高血压病、冠心病、心瓣膜病、心肌病以及老年特有的退行性心脏病应是主要病因。此外，也为某些老年人的急危重症或终末期表现。无论从其患病率或病死率均随龄而递增。Nobbl等（1981）年曾总结一组心衰患者，发现CHFE的发生率比中年组高4倍、75岁以上时则比中年组高10倍。美国Framingham（1988）对一组居民随访了30年的流行病学调查研究；发现中年组（45～64岁）的心衰发生率呈缓慢的增加（2‰～4‰）、老年组（65～84岁）显著的增加、而超高龄组（85～94岁）则骤然上升（15%～85%）。

老年心衰从病理生理、基本病因、诱发因素、临床表现乃至治疗措施，虽大致同一般成年人的心衰（参阅第十二篇第四章），但老年患者仍具有一定特殊性。

【病理生理】

CHFE的病理生理的改变特点是随着心脏老化的进程，伴随心肌的衰退，有时甚至并不与整体疾病直接相关，却会出现心衰症状，这也是老年心脏退行性改变特点之一。老年心脏随增龄有以下改变：①心肌纤维相对地减少，使心脏的顺应性和收缩效率明显降低。②心肌细胞膜上的交感神经受体减少，对应激反应乃至当心衰时，心率往往不能相应的加快。③心肌纤维中ATP活性和内生去甲肾上腺素含量降低，心肌收缩功能下降。④Ca^{++}自肌浆网内释放，与重返肌浆网内的速度均减慢，从而心肌的等张收缩和舒张时间延长。基于以上原因，即使"健康"的老年人，其休息时的心排出量（心脏指数$2.85\pm0.11L/min/m^2$）已较正常年轻人的心排出量（$3.61\pm1.04L/min/m^2$）明显降低。如重度心功能不全的老年患者，其心排出量则更低（$2.07\pm0.09L/min/m^2$）。由此可看出老年心脏即使在"正常"情况下，已属低排出量型。在一般情况下，心脏代偿期，患者尚可维持正常生理需要，一旦发生任何应激状况，就会即刻出现心力衰竭症状群，此乃说明老年人心脏储备功能的不足。老年患者为了维持其心脏的代偿功能，往往要通过以下

一系列的神经体液因子来进行调控，如周围动脉中的去甲肾上腺素浓度的增加，藉此来维持血压的正常。激活体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、抗利尿素、以及血管加压素（Vasopressin）达到扩容和升压，使血容量增加。心房内及其邻近的肺静脉内、内皮细胞受心房内压力增高影响，分泌心钠素（ANF）参与调控，ANF能抑制肾小管对 Na^+ 的重吸收，产生强有力的利尿作用，同时尚有扩管作用，使肾血流增加，加强利尿作用。但ANF的分泌并非稳定，如在慢性心衰时，血浆内的ANF浓度不仅不增高，有时反而比正常为低，而在心房颤动时则ANF明显增高，说明ANF的分泌是受多种因素影响的。以上这些神经-体液因子的分泌，对CHFE确能起着一定的代偿作用，但老年人由于其适应调节功能（Adaptive mechanism）减退，却不能保持稳定。相反，有时还可出现不利的一面，如扩容结果，会增加心脏前负荷，血压增高，会增加心脏后负荷。以及低钠血症，也多见于老年患者。因此，在治疗CHFE时都应注意这些调控因素的参与。

此外，心肌肥厚亦为CHFE的主要代偿机制之一，尤其在老年高血压病多见，因此，心肌肥厚在老年人更为多见。心肌肥厚的结果，常突出表现于左心室壁的增厚、增重，因而可引起左室收缩功能的不协调，并使心肌收缩力更下降。另者，老年常伴有心肌缺血和退行性改变，心肌肥厚更加重其改变，促进心肌硬化，并使心室舒张受到限制，妨碍心室充盈，增加左室舒张末压力及左房压，进而增加肺毛细血管嵌楔压和肺郁血，这就是心室舒张功能不全导致心力衰竭的病理基础。作为仅以舒张功能不全引起的心衰，则不宜应用正性心肌收缩药物来治疗，此点近年来已受到临床上的重视。

【基本病因】

CHFE的基本病因常不同于中青年者，在于老年患者常多种病因共存。Promerance（1965年）通过老年心脏病的尸检，曾总结了370例75～90岁的老年心脏病因与心衰关系：其中生前有心衰者162例（占43.7%）、无心衰者208例（占56.2%）。凡有心衰史者其基本病因有2～3种者占65%，少数病例可多达4～5种心脏疾患，而无心衰史组，其基本病因最多为2～3种心脏疾患者占13%，两组对比有显著差异。值得提出的是，以上各种心脏疾患，若作为单一病因存在，本身病变多不严重，未必能够导致死亡，但若多个病因共存，则加重预后严重性。从而提醒临床医师在诊断或治疗CHFE时，宜作全面的分析和估计。

其次对于CHFE的诱因，也不能予以忽视，由于老年人的心脏功能常处于边缘状态，任何微小的诱因，都能诱发或加重心衰的发生，各种感染（呼吸道、泌尿或胆道最常见）、发热、贫血、体力或精神上的劳累都足以引起应激反应，诱发或加重心衰。某些药物如抗心律失常的药物、β-阻滞剂可由于负性心肌作用、或肾上腺皮质激素所致水、钠潴留等也可诱发或加重CHFE的发生。又老年人原来就存在某些隐匿性疾病；如无症状性的心肌缺血、亚临床型的肺梗塞、近期新发生的心房颤动以及老慢支、肺气肿的近期感染等都足以诱发老年人严重的心衰。作为以上的诱因的疾病或症状，往往都不典型或十分隐蔽，可为患者或临床医生所疏忽，造成漏诊或误诊。

【临床表现】

CHFE的临床表现常不典型，尤其在心衰早期易被疏忽，如患者早期活动后气促、乏力、两肺基部有小水泡音、踝部出现轻度凹陷性浮肿，可被误认为老年人原有的肺气肿、肺功能不全、骨骼肌肉退行性病变或下肢静脉血管病变等所致。又如老年患者出现嗜睡、乏力乃至“痴呆”加重，可被误诊为一般衰老所致，其实却由于心衰引起心排出量显著减少，导致中枢神经系统供血不足的反应，此常见于超高龄（80岁以上）的患者。或患者出现心慌、气促乃至呈端坐呼吸，可被误诊为慢阻肺的“哮喘”样发作状态所引起。因此凡有以上情况发作，都宜仔细结合病史、掌握重要体征加以鉴别。尤其老年人的急性左心衰的发作，实为老年急危重症之一，值得重视。反之，老年人常有一侧（多见左侧）或双侧肺基底部长期存在小水泡音，或踝部反复出现不同程度的浮肿等，而这些情况却又非CHFE者所独有，因老年人所特有的末梢支气管扩张，可使肺泡内常存留有分泌物，不易排出所致的肺部体征，以及由于老年人血管通渗性增高，可引起踝部浮肿间断地出现，都应加以鉴别。急性左心衰时，心尖部可出现第三心音、或早期舒张期奔马律，老年患者却因心衰时，心率不能相应的增快，因而不能听到奔马律音。或因老年胸廓前后径增长，或胸廓畸形，因而不能听到由于心室快速充盈，所引起的室壁或/及腱索震动的第三心音，因而亦可漏诊。作为右心衰竭时的重要体征：颈静脉怒张、或肝颈静脉反流征阳性，老年患者却由于消瘦或骨骼肌肉扭曲，也可出现。因此，CHFE的临床表现，无论症状和体征都有一定的特殊性和复杂

性，值得临床注意加以鉴别才不致被误诊或漏诊。按国内一组168例的老年心衰临床分析，其中有神智改变者占24.4%，以肾功能衰竭为主要表现者占67.7%，为其它年龄组所少见。有认为CHFE时，肾血流明显减少，肾小球滤过率显著降低，老年人原有不同程度的肾动脉硬化，在此基础上，特别容易引起氮质血症，可给治疗上带来更多的复杂性。

【治疗】

CHFE的治疗原则上与其它年龄组同，但宜注意以下几点①应考虑CHFE者可存在多种心脏疾患及诱因，在治疗上必须兼顾。②老年患者多伴有肝肾功能减退，多数药物须在肝脏酶系统进行代谢，再经肾脏排出，一些药物主要自肾排出，且取决于肾小球滤过率。因此用药必须从小剂量开始，且注意药物副作用的发生。如洋地黄制剂Digoxin按0.25mg每日一次，约5天左右即可达到稳态治疗量，以后可按0.125mg/d维持量已足。尤其与抗心律失常药物合用，如奎尼丁、异搏定、胺碘酮及水杨酸类，均可增高Digoxin的血清浓度而诱发中毒。宜密切观察副反应及心电图随访、血清内Digoxin的浓度测定，以控制在1～1.5ng/ml为宜。值得提出的是：如老年患者原有心肌缺血、甲状腺功能低下、贫血、血钾过低等情况，即使血清中Digoxin浓度正常（0.5～2.0ng/ml）仍可出现洋地黄中毒。中毒症状中，常以中枢神经系统症状较为突出，如幻视、嗜睡、神志模糊等，肠胃反应也较多。心律失常虽多见，但须与老年患者原有的疾病引起者相鉴别。③CHFE患者常伴有电解质失衡和酸碱平衡失调，应及时加以纠正，特别对代谢性酸中毒及稀释性低钠血症，更应重视。否则可导致难治性心衰。④老年人血容量常减少，利尿不宜过猛，以免发生体位性低血压或低钾血症，或导致血液浓缩、诱发心、脑血栓的形成。

治疗CHFE理想的方案，首先应该区别是属收缩功能抑或舒张功能障碍引起的心衰，才能使治疗更具针对性。当然CHFE患者可兼有两者亦不少见。1984年Dougherty等首先报告一组左心室收缩功能正常，而以舒张功能障碍为主的心力衰竭患者，其中以老年人更为多见。因其治疗方案有所不同，由此引起临床上的重视。①一般临床上的CHFE中，仍以收缩功能不全为多见，治疗方案仍以洋地黄制剂、利尿剂和血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）为主。开始在洋地黄、利尿剂常规用药后，效果不满意时，可加用ACEI而奏效。ACEI开始用药剂量宜小，应强调用药个体化，注意血压平稳。老年用本药时如有低血压倾向，多在服药后1/2～2小时内发生，开始时可注意监测。ACEI经长期用药观察其副作用不多，唯有少数患者，可因咽喉部刺激痒感而咳嗽，不能坚持用药。用ACEI时，宜注意不与保钾利尿剂或钾盐同时应用，除非患者有明显的低血钾诊断的依据。对原有肾功能不全、或肾动脉硬化者，应加强肾功能的检测。②以舒张功能障碍为主的CHFE治疗方案：首先应改善左室的舒张早期充盈，故强调选用钙拮抗剂，以改善心肌细胞内Ca^{++}的转运和改善心肌供血，并能有效的增强左室的松弛功能，从而增加左室舒张早期充盈。其次应避免使用正性心肌收缩药物，和动脉扩张较强的药，如洋地黄能增加心肌细胞内Ca^{++}负荷，儿茶酚胺类的强心剂，能加重心室舒张功能的受限，有弊而无利，个别病例甚至可引起心脏危象，应属禁忌用药。但若患者同时合并收缩功能障碍或合并快速房颤者，则洋地黄仍可在密切观察下应用。此外，如患者出现显著呼吸困难、肺水肿时，应迅速应用利尿剂和硝酸盐类药物，以减少静脉回流、降低肺静脉压。但以上措施可能使左室充盈压降低，心输出量更减少，可加重病情，故宜仔细监测以缓解肺部郁血为度。用药剂量宜从小剂量开始。若此时患者血压正常，则可加用ACEI。与此同时尚须注意患者的心律和心率的改变。争取最好维持正常的窦性心律，心率以60～90次/分为宜。如此，才能有效地维持左心房代偿性收缩增强的作用，以满足左心室的充盈。如顽固性慢性房颤或较严重的房室传导阻滞，常为老年心衰患者不易控制的原因，为此，常需装置心脏起搏器，也宜安装房室顺序起搏器，以保持心房有效的代偿作用，此对老年心衰也很重要。

（冯克燕）

参考文献

1. 徐建材，周芸芳等．老年人急性心力衰竭168例的临床特点和治疗探讨．中华老年医学杂志，1983，2(1)：5
2. Kannel WB. Epidermiological aspects of heart failure. Cardiol Clin, 1989, 7:1

第八节 老年人主动脉瘤

主动脉瘤为主动脉壁局部薄弱后形成的瘤样扩张。由于近20年来对主动脉瘤检查和诊断方法的发展，以及对老年人发生主动脉瘤认识的深入，发

现在老年人主动脉瘤的发病率日趋增加，特别是腹主动脉瘤主要发生于老年人。早期诊断和适时的治疗有助于提高老年主动脉瘤患者的远期生存率和生活质量。

一、病因和病理生理

随年龄增长，主动脉中层平滑肌纤维退化，胶原纤维数量增加，主动脉弹性降低。在血流动力学作用下，主动脉壁的损伤和修复过程反复发生，导致主动脉增宽。这是老化过程的常见现象。老年人主动脉本身的这种老化过程可能是老年人易于发生主动脉瘤的病理基础。

老年人主动脉瘤的最常见病因是动脉粥样硬化，占96%以上。发病年龄越大，主动脉粥样硬化的可能性就越大。虽然有症状的主动脉硬化多见于老年人，但其病理变化往往在青年，甚至儿童时期即已开始。主动脉粥样硬化最常累及腹主动脉，而升主动脉受累最为少见。主动脉粥样硬化发生后，内膜增厚及外膜营养血管硬化阻塞，影响动脉壁的营养；中层弹性纤维变性断裂，肌纤维退化，管壁薄弱，因而不能耐受主动脉内压力而使管壁向外突出，形成动脉瘤。随着时间的迁移，其体积逐渐发展增大，可压迫邻近器官，成为搏动性肿块；瘤体内产生附壁血栓，引起远端动脉栓塞；瘤体增大可造成破裂。国内吴淑敏等报告65岁以上196例老年人尸检资料，动脉硬化性主动脉瘤20例；而65岁以下的275例尸检中仅有1例，可见此症主要见于老年人。

除动脉粥样硬化外，创伤性、感染性、中层囊性坏死、先天性、梅毒等在老年人中引起的主动脉瘤仅占少数。尤其是随着梅毒病得到控制，梅毒性主动脉瘤在老年人中已极为少见。

主动脉瘤按其发生的部位分为两型：胸主动脉瘤和腹主动脉瘤。

二、胸主动脉瘤

胸主动脉瘤的发生率占主动脉瘤的20%～37%，上海市胸科医院1957年至1979年间共收治胸主动脉瘤118例，北京阜外医院自1959至1986年近30年间共手术治疗111例胸主动脉瘤，是国内较大的两个系列报道。

胸主动脉瘤按照其瘤体的部位可分为：①升主动脉瘤：从主动脉根部起，至无名动脉起始部止；②主动脉弓动脉瘤：从无名动脉至左锁骨下动脉；③胸部降主动脉瘤：自左锁骨下动脉至膈肌一段主动脉；④胸腹主动脉瘤：从胸部降主动脉下端至腹主动脉上端。动脉硬化性主动脉瘤的好发部位在降主动脉，其次依次为升主动脉、主动脉弓和胸腹主动脉。

1.临床表现　大多数胸主动脉瘤无症状，于胸部摄片时偶然发现。胸主动脉瘤的临床症状中疼痛最为常见，其性质不一，多为胸骨下钝痛，可向肩、背及上腹部放射，也可为剧烈的撕裂样疼痛，常为瘤体濒临破裂之预兆。瘤体增大可呈现压迫症状，如压迫气管产生呼吸困难，咳嗽常是气管或支气管受压迫刺激的结果；左喉返神经受牵拉产生声音嘶哑或失音；压迫食道产生不同程度的吞咽困难。Kampeier等分析633例主动脉瘤的症状，发现弓部主动脉瘤者65%有疼痛，60%有呼吸困难，54%有剧烈咳嗽症状；降主动脉瘤一般不伴有咳嗽及呼吸困难，而86%有疼痛。升主动脉瘤致主动脉瓣环扩张形成关闭不全者，可有劳累后心慌、气短等症状，严重者表现为左心功能不全。胸主动脉瘤破裂是最常见的死亡原因。Pressler等报告176例未手术治疗的胸主动脉瘤的自然预后，135例(76.7%)因瘤体破裂死亡。破裂前患者突感疼痛发作或逐渐加重。升主动脉瘤破入心包可造成心包填塞，破裂至肺或气管，支气管可发生咯血；破裂至食道引起呕血。瘤体破裂后常因低血容量休克而死亡。

一般体检在早期难以发现阳性体征。当瘤体增大至相当程度后向胸部前后侵蚀，使胸廓表面膨出。如扩展至胸骨上压迫呈现切迹，可触及搏动性肿块。升弓部主动脉瘤压迫上腔静脉时，常出现上腔静脉阻塞综合征，颈静脉和胸壁静脉怒张。伴有主动脉瓣关闭不全时则在主动脉瓣区闻及舒张期杂音，脉压差增大。外周动脉搏动可正常、减弱或消失，取决于相应血管是否受累或有无附壁血栓形成。

2.诊断　胸部X线片对早期诊断本症有一定价值，与临床结合常可做出诊断。造影剂增强的计算机体层摄影有助于鉴别主动脉瘤与其他类似病变。近年来核磁共振影像技术问世，也有利于胸主动脉瘤的检查和诊断。但对某些病例仍需做主动脉逆行造影了解病变范围、形态及其动脉分支的情况，有无主动脉瓣关闭不全，对指导手术有参考价值。

3.预后　老年人胸主动脉瘤的自然预后很差，约1/3死于主动脉瘤破裂。过去对主动脉瘤不行手术，患者终将因瘤体破裂而死亡。Kampeier等早在

1938年报告596例胸主动脉瘤，确诊后平均生存期为6.3～8.9个月，高龄老人，动脉瘤直径＞7cm者，以及伴有高血压病、冠心病等心血管疾病及糖尿病者预后更差。然而，由于近二十年来对主动脉瘤内外科治疗的进展，手术死亡率明显下降。据美国文献资料，在胸主动脉瘤中较为复杂的升主动脉和胸腹主动脉瘤的手术死亡率已降至10%左右，有的患者手术后存活已达15年之久。上海市胸科医院报道胸主动脉瘤的手术死亡率为14.3%。手术后远期存活率的主要决定因素是年龄以及冠状动脉粥样硬化的严重程度。

4.治疗　胸主动脉瘤有效的治疗措施是外科手术，包括瘤体切除和血管重建术。手术与否以及手术时机取决于瘤体大小和患者的伴随疾病。由于胸主动脉瘤的预后恶劣和瘤体切除后的疗效良好，对肯定诊断的患者应予以考虑手术治疗。尤其是患者的胸主动脉瘤范围过大，瘤体扩张压迫邻近器官时，应尽早进行手术。此外，对于延及升主动脉近端的主动脉瘤，合并主动脉瓣关闭不全者，在考虑外科手术时也需同时准备主动脉瓣置换术。下列情况应考虑急诊手术：①持续并逐渐加重的剧烈疼痛预示主动脉瘤濒临破裂；②主动脉主要分支受阻塞；③严重的主动脉瓣关闭不全；④心包填塞；⑤主动脉瘤破裂。老年患者常伴有全身严重的动脉粥样硬化，特别是冠状动脉粥样硬化性心脏病时常有多支冠脉血管受累，不仅手术危险性大，而且原有疾病的预后可能较胸主动脉瘤本身更为恶劣。Joyce等研究107例未行手术治疗的胸主动脉瘤，约70%为动脉硬化性。随访5～10年间，约半数患者死于相关的动脉粥样硬化性心血管疾病。对于此类老年患者，应行冠脉造影，了解冠脉病变的严重程度，预估手术危险度，并给予相应的内科治疗，改善心肌供血和心脏功能。有人主张在择期手术前，或在胸主动脉瘤手术同时行冠脉旁路搭桥手术，降低手术死亡率及提高远期生存率。

三、腹主动脉瘤

腹主动脉瘤的发病率约占主动脉瘤的63%～79%，50岁以上的检出率约为3%，英格兰60～64岁男性人群发生腹主动脉者为17/10万，80～84岁时增至177/10万。95%以上老年人的腹主动脉瘤系动脉粥样硬化所致。多数位于肾动脉水平以下，延伸至腹主动脉分支处，髂动脉以上，病变多呈节段性分布。少数位于肾动脉水平以上部位，病变累及内脏动脉及胸主动脉，称为胸腹主动脉瘤。上海中山医院92例腹主动脉瘤，位于肾动脉水平以下者74例（80.4%），其余均为胸腹主动脉瘤。

1.临床表现　常见于60～80岁男性，其中1/5以上＞70岁，男:女比例为6～10:1。

多数患者无任何临床症状，而在全面体检或X线摄片时偶尔发现。常见的临床表现为上腹部搏动性肿块，其次是腹部疼痛不适，有的有较明显的钝性痛或胀痛。如瘤体并发感染趋于破裂，或瘤壁内夹层血肿形成时，疼痛可骤然加重转为剧烈。瘤体增大压迫胆总管可出现黄疸，压迫十二指肠时引起肠梗阻。动脉瘤穿破十二指肠即可发生上消化道出血。瘤体内粥样斑块脱落引起下肢远端血管的栓塞。

体格检查可在脐周或中上腹扪及搏动性肿块。一般老年人在腹部扪及肿块时，动脉瘤直径在4.5cm以上，而在中度肥胖的老年人，动脉瘤直径至少达6cm才能扪及。有时肿块表面有压痛，听到收缩期杂音或触及震颤；或有一侧或两侧下肢动脉搏动减弱或消失。偶尔因动脉瘤压迫腔静脉或髂静脉产生下肢水肿。

老年腹主动脉瘤患者除上述症状和体征外，常伴有高血压病、冠心病、脑血管病等，以高血压病最常见（40%～60%）。王玉琦等报告110例动脉硬化性腹主动脉瘤，高血压病占76.4%，冠心病37.3%，肾功能不全17.3%，糖尿病7.3%，脑血管病5.5%。

2.诊断　腰骶部后前位及侧位片上能看到腹主动脉瘤的钙化影，侧位片上更清晰，状似蛋壳。B型超声波检查不仅能确定腹主动脉瘤的部位、而且能观察含有血块的腹主动脉瘤的外形轮廓及受累血管。增强的计算机体层摄影可清晰显示瘤体的位置、范围、主动脉瘤厚度及钙化程度，特别是对发现瘤体囊外的血液渗出效果更佳。核磁共振影像技术可从长轴和短轴不同切面观察到主动脉腔、壁、分支血管及其周围组织。核磁共振对软组织的分辨率高。对于疑有主动脉瘤的患者，结合腹部X线片、B型超声波或计算机体层摄影多可获得明确诊断。腹主动脉造影可清楚显示瘤体与其分支血管的关系，如肠系膜血管、下肢血管及肾动脉等，是诊断腹主动脉瘤的重要手段。但此项检查属创伤性，对于动脉瘤腔内存在附壁血栓者诊断欠可靠。因此仅在下列情况时考虑腹主动脉造影：①动脉瘤较大，需了解病变范围和累及的血管；②疑有多部位动脉瘤；③疑有肾动脉、肠系膜上动脉或腹腔动脉受累者；④疑有胸腹主动脉瘤；⑤股动脉搏动减弱

或消失；⑥瘤壁有夹层血肿形成。

3.病程演变及预后　腹主动脉瘤病程中可出现血栓形成，脱落，但在老年人其发生率均明显低于主动脉瘤破裂。一项尸检资料显示，未治疗的腹主动脉瘤破裂的发生率为29.7%。腹主动脉瘤破裂与瘤体直径有密切关系，直径<7cm者，破裂的发生率为4%～18%，而>7cm者则发生率高达72%～83%。临床评价直径为4cm的腹主动脉瘤5年内破裂的可能性小于15%，而直径为8cm者，5年内破裂的可能性达75%。据此，动脉瘤直径增加一倍，同一时间内破裂的可能性竟高达5倍。Szilagyi等分析176例腹主动脉瘤，瘤体<6cm者1～2年的死亡率为12%，而>6cm者则为39%。死亡原因中，瘤体直径小于或大于6cm而死于破裂者分别占31%和42.5%，破裂的危险度分别为7.8和26。除此之外，破裂的可能性还取决于瘤体增大的速度和是否出现疼痛症状。在一项14个系列共937例腹主动脉瘤的患者资料中，382例（40.7%）在发生破裂前出现疼痛。Gliedman等分析有症状的腹主动脉瘤，发现症状出现一个月后，有30%患者死亡，6个月后74%患者死亡，一年后80%死亡。近年来无症状性腹主动脉瘤的诊断越来越多，所以一旦出现症状，患者的存活期可能很短，应争取早日手术治疗。

4.治疗　腹主动脉瘤的治疗是外科手术。国际上对大系列的病例前瞻性观察研究结果已充分显示，腹主动脉瘤破裂的机会相当大。即使瘤体较小，每年破裂发生率为9.5%～20%，而手术治疗可使患者5年生存率明显多于非手术患者，生存期延长近一倍。Ruthurford提出有下列情况者应予以手术：①腹主动脉瘤直径≥6cm；②主动脉瘤伴有疼痛或压痛；③随访中证实主动脉瘤体积在继续增大者；④腹主动脉瘤引起远端血管栓塞者；⑤动脉瘤压迫胃肠道引起肠梗阻或其他症状者；⑥动脉瘤趋于破裂。

自从1952年Dubost等首次成功地施行腹主动脉瘤手术以来，手术病死率已明显降低。择期性腹主动脉瘤的手术死亡率在过去20年间为0～11%，1985至1987年Oxford的一次前瞻性研究结果显示，择期性腹主动脉瘤手术的死亡率为1.4%。1988至1989年Toronto和Ottawa的前瞻性研究为4.8%。国内上海中山医院自1960至1993年对110例肾动脉水平以下动脉硬化性腹主动脉瘤行手术治疗，死亡率为3.6%，与国外十分接近。而腹主动脉瘤破裂行急诊手术的死亡率仍略高（40%～60%）。由此可见对本病及早诊断，争取早期手术对60岁以上老年人尤为重要。

对老年腹主动脉瘤患者施行手术的决定需权衡手术危险性和腹主动脉瘤破裂的危险性。高龄不是手术的绝对禁忌证，80～84岁手术的死亡率仅为0.6%，作手术者可延长3年生命。但年龄是增加手术死亡率的重要因素。DeBakey等在70年代报告，60～69岁患者主动脉瘤手术的死亡率为38%，70岁以上患者达48%。60岁以上者手术死亡率为50岁以下者的2倍。此外老年人大多合并多种慢性疾病，腹主动脉瘤本身是全身性动脉硬化的一个局部表现。有报道，有严重心血管病者死于围手术期急性心肌梗死的可能性高于腹主动脉瘤本身的破裂。Cleve land Clinic对1969至1973年腹主动脉瘤施行手术治疗的临床资料显示，69%患者有冠心病，术后死于急性心肌梗死者占全部死亡数的37%。在这一分析资料中，择期性手术死亡率为6.9%，而主动脉瘤破裂的急诊手术死亡率为46.5%。因此对于有明显的心血管疾病的老年患者，动脉瘤直径大小是斟酌手术与否的重点。动脉瘤直径>6～7cm者，考虑到潜在的危险性，毋容置疑应进行手术。动脉瘤直径<6～7cm，年龄在75岁以下，无明显的心血管疾病，也应考虑手术。对于高龄患者，如瘤体直径<5cm，且有多种手术危险因素时，应连续超声显象观察。一旦发现动脉瘤显著增大，即使手术危险性较大，也应手术治疗。Garduer等认为，既往有急性心肌梗死史、冠心病和高血压病，均非择期手术的禁忌证。但是对于严重冠心病的老年患者，在行择期性手术之前，应进行充分的内科准备，必要时行经皮冠脉球囊扩张术，或冠脉旁路搭桥术，以减少术后心血管并发症。

目前对腹主动脉瘤理想的手术方法是将动脉瘤切除及行血管重建。术前准备，包括积极治疗高血压、冠心病，改善全身一般情况；术中麻醉、操作、血管修复材料的选择，以及术后常见器官，如心脑肾肺等并发症的预防等，都直接影响老年人手术成功与否。Johansen报道186例腹主动脉瘤手术切除患者，约70%死于术后30天内，其中51%死于ICU。Harris等分析腹主动脉手术后48小时内死亡的72例中，30%与术后多器官功能衰竭有关，因此对于老年人要特别注意多器官功能衰竭的问题。过度肥胖者还需减轻体重后再做手术，可进一步提高生存率。

（叶　平　牟善初）

参考文献

1. 任长裕，动脉瘤．冯友贤：血管外科学（第二版）．上海：上海科技出版社，1983、417
2. 吴淑敏，等．动脉粥样硬化性腹主动脉瘤病理分析．中华心血管病杂志，1982，10:55
3. 王玉琦，等．腹主动脉瘤手术治疗。实用外科学杂志，1990，10:499
4. 王玉琦，等．110例肾下动脉硬化性腹主动脉瘤的手术治疗．上海医科大学学报，1994，21:273
5. DeBakey ME, et al. Resection and graft replacement of aneurysm involving the transverse arch of the aorta. Surg Clin North Amer, 1966, 46:1057
6. Fowkes FGR. Increased incidence of aortic aneurysm in England Wales. Br Med J, 1989, 298:33
7. Harris LM, Faggioli GL, Fiedler R, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm: factors affecting mortality rates. J Vasc Surg, 1991, 14:812
8. Hohansen K. Ruptured abdominal aortic aneurysm: the Harboview experience. J Vasc Surg, 1991, 13:240

第九节 老年心包疾病

心包疾病可由多种原因所致，在老年人中并不少见。据报道，在尸检中发现有心包疾病的老年人占4%～12%。老年人心包疾病的特点是最初表现为急性心包炎症，可伴渗出形成心包积液；积液增长迅速且量较大时可发生心包填塞。少数心包炎症发展为心包缩窄。老年人心包疾病的病因较多见的有：恶性肿瘤、心肌梗死、尿毒症、慢性心衰、结核、非特异性心包炎等，较少见的有：心脏手术后、甲状腺机能减退及放射治疗后。老年人的心包疾病常为全身疾病的一部分或为其合并症，它本身可无症状或仅有短暂的症状和体征，易被忽略。

一、急性心包炎

是由不同原因所致急性心包炎症综合征。急性非特异性心包炎是老年人较常见的急性心包炎症，常为急性发作，有时可反复发作。目前认为可能是病毒感染，但在患者就诊时病毒病原体已从咽部或粪便中消失，真正从培养得到病原体非常罕见。发病前常有上呼吸道感染的前驱症状，多有严重胸痛，有时甚至与急性心肌梗死相混淆。与心肌梗死不同的是，心包疾病的疼痛在深吸气、咳嗽时或平卧后加重，坐位或身体前倾疼痛减轻。闻及心包摩擦音是重要体征，但发生时间较心梗时的心包摩擦音为早。急性期心电图示普遍的ST段凹面向上抬高，无Q波，T波平坦或倒置，可较快演变至正常。血心肌酶水平增高，但一般未达到诊断急性心梗的2倍水平。治疗为对症性，阿司匹林或消炎痛止痛效果好。

急性心肌梗死患者约15%并发纤维素性心包炎提示透壁性心梗累及心外膜下心肌。一般发生于梗死后2～3天，闻及一过性心包摩擦音，持续2～3天自行消失，与梗死本身的严重程度关系不大，无心包积液的体征。梗死后2～14周出现的心包炎，可反复发作，称为梗死后综合征（Dressler综合征），可能为机体对坏死物质所形成的过敏反应。临床起病急，发热38～39℃，持续1～2周，伴有胸痛、血沉快，急性期闻及心包摩擦音。可有少至中等量心包积液，偶有大量心包积液，有的患者还伴有胸腔积液和肺部浸润。对消炎痛和阿司匹林治疗反应良好，严重者应短期使用肾上腺皮质激素。

老年人急性心包疾病的预后因病因而异。由于药物治疗的进展，结核性、化脓性的预后明显改观；风湿性、特发性及梗死后综合征预后良好，极少引起心包缩窄。

二、心包积液与填塞

心包积液对血循环的影响主要取决于心包内液体积聚的速度。心包内液体迅速积聚，心包内压力迅速增高，严重影响心脏充盈，即产生心包填塞。

超声心动图检查常可在老年人左室后壁探及少量心包积液，无明显的病理意义。老年人如有中等至大量心包积液，以继发于恶性肿瘤者最多见，如肺癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤等。恶性肿瘤的心包渗出常为血性，多为血行转移，肺癌和乳腺癌也可直接侵袭。恶性肿瘤一旦转移至心包，多迅速恶化。心包穿刺注入抗癌药物有时可获得暂时缓解。慢性尿毒症晚期，甲状腺机能减退的粘液性水肿也是老年人心包积液的原因；不明原因的慢性特发性心包积液在老年人中并不少见。少量心包积液可无症状，当积液量增多时可有心悸、呼吸困难。体征中表现为心动过速、收缩压下降、奇脉、静脉压升高、心音低钝、心界增大。二维超声心动图检查心包积液达1.2cm以上厚度在超声波引导下可做心包穿刺，放出液体进行病原学及细胞学检查。

急性心包内大量出血或心包内积液量增多均可致心包填塞。老年人常见的原因是急性心肌梗死致心室游离壁破裂，多发生于梗死后一周内。老年女性、初次心肌梗死、梗死后血压升高，或反复持续

发生心绞痛为高危因素。急性心梗后病情突变，神志丧失，出现“心电—机械分离”是心脏破裂，心包填塞的诊断标准。此外，主动脉瘤或主动脉夹层动脉瘤破入心包囊也是老年人出血性心包填塞的原因之一，患者突然死亡。慢性大量心包积液引起心包填塞往往是逐渐发生的，表现为进行性加重的呼吸困难和心动过速，并出现脉细弱、颈静脉怒张，搏动和吸气时扩张、静脉压进行性升高。肝肿大伴触痛、腹水等。心输出量降低，可产生低血压乃至休克、脉压差变小。为使心脏减压应尽早进行心包穿刺。

三、缩窄性心包炎

老年人发生心包缩窄相当少见，常为结核性心包炎遗留的心包纤维化钙化造成缩窄。由于部分心包缩窄无心脏增大，无心脏杂音，静脉压增高可能被忽略而易于漏诊。一些患者在胸部 X 线检查时发现心包钙化，实际心包缩窄已存在多年。患有心包缩窄的老年人由于随年龄增长心脏收缩功能逐渐下降或并发心房颤动产生心力衰竭症状，有时可误诊为冠心病等老年常见病。

老年人心包缩窄的临床表现与中青年人相似，有静脉压升高、奇脉、肝肿大、腹水、周围水肿、血压偏低等。X 线显示心脏可无增大，无肺淤血征，可能有胸腔积液。老年人的心包缩窄需与心肌淀粉样变鉴别。

对于严重的心包缩窄应争取在长期静脉高压致肝脏不可逆性损害之前施行心包剥离术。由于萎缩的心肌恢复缓慢，手术成功的患者常在术后 4～6 月才出现满意的疗效。

(叶　平　牟善初)

参考文献

1. 金玉如，钱贻简．100 例心包炎的病因分析．中华内科杂志，1983，22:131

2. 杨兴生，黄大显．234 例成人尸检病例心包积液病因分析．中华内科杂志，1983，22:138

3. Lorell BH. Pericardial disease. in Braunwald W, ed: Heart disease (3rd edition), W. B. Saunders Company, 1988, 1484

第四章　老年呼吸系统疾病

第一节　老年呼吸系统的结构和功能改变

人类呼吸系统的结构和功能，一般在30岁后即开始随着年龄增长发生衰退性改变，一般在60岁后更趋显著。尚难分清这些改变是时间依赖性的表达，即自然衰老过程，还是外界不利因素不断侵扰（因为支气管和肺是仅次于皮肤，与外界接触最多的器官），亚临床疾病的发展所致，也许是内因外因共同作用的结果。这些改变与老年呼吸系统疾病的发生、发展密切相关，也影响疾病的临床征象和预后转归。

一、老年人呼吸系统的结构改变

呼吸系统3个主要的结构成分：胸壁、气道和肺组织随着年龄增加均发生不同程度的变化。

1. 胸壁　胸腰椎在体重压力下逐渐被压缩，弯曲变形，骨质稀疏，脆性增加。肋骨从前倾位变为水平位，使胸廓前后径增加，变扁平为桶状。肋软骨因脱水、钙化与骨化，进一步限制了胸廓的活动。胸壁呼吸肌与其它横纹肌一样，瘦肉成分减少，脂肪比例增加，导致肌肉收缩力下降。胸廓变形和肋间隙增宽，使肋间肌处于持续收缩状态，降低了收缩效率，两者综合作用，使呼吸运动效率减退。

2. 气道　上气道的鼻、喉粘膜因萎缩而变薄，加温和湿化气体的功能减弱，喉粘膜感觉减退，反应迟钝，使喉头反射和咳嗽反射减弱，咽缩肌活动不如年轻人敏锐，易致异物误吸。上气道肌力减退，熟睡时易致塌陷，舌后缩，腭脱垂，形成解剖学狭窄，可导致打鼾或阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。气管支气管有软骨支撑，因软骨数量不变，故气管支气管形态较正常。但粘膜上皮细胞易受损伤，粘膜感受器易受激惹而致支气管反应性增高，形成好发喘息的病理基础。直径＜2mm的小气道无软骨，易受周围组织弹性丧失和管内外压力变化影响而发生塌陷和扩张，导致部分小气道的阻塞性通气障碍和引流不畅，小气道粘膜萎缩，粘液分泌增加并排出受阻招致感染，炎症易向整个管壁及其周围扩散，故尸检发现老年人的小气道常有狭窄扭曲，管壁多有纤维性变。

3. 肺组织　老年人肺组织不断发生退行性变，肺组织弹性纤维中弹性硬蛋白的数量减少和性质改变，使肺弹性回缩力衰减，肺泡管和肺泡周围的弹力纤维，在数量和厚度上的缩减趋势，使肺泡管、肺泡囊和肺泡都见扩张。肺泡表面积在30岁时平均约$75m^2$，但此后即以每10年4%的速度减少。老年人体内炎性介质的释放增加和体液保护功能的减退，使肺组织难以维持蛋白酶/抗蛋白酶、氧化剂/抗氧化剂之间的平衡，易受来自各种细胞释放的蛋白酶破坏，或氧化剂直接损伤肺结缔组织。肺小动脉硬化，血管内膜胶原纤维增生，使肺循环血流灌注减少，肺泡壁的毛细血管减少。

二、老年人呼吸系统的功能改变

1. 通气功能　老年人的通气功能常规测定指标：如肺活量（VC）、补呼气量（ERV）、一秒钟用力呼气量（FEV_1）、呼气峰流速（PEFR）均下降，而功能残气量（FRC）、残气量（RV）、闭合气量均上升。肺总量虽略有下降但不明显，肺潮气量保持不变。各肺功能实验室所测定的数值虽有差别，但以上指标的变化趋势大致相同。不少学者指出：老年人通气功能的正常值标准不能用一般人的标准衡量，应另作统计来制定或以年龄来修正。通常到70岁时，肺活量减少25%，残气量和功能残气量分别增加100%和50%。

2. 换气功能　老年人的换气功能逐渐减退，这是由于肺泡数量减少，气体分布不均，肺血流减少，肺泡的通气/血流（$\dot{V}/\dot{Q}$）比值失调，静-动脉血生理分流量增多等多种因素所致。表现为动脉血氧分压（PaO_2）和混合静脉血氧分压（$P\bar{v}O_2$）降低，肺泡-动脉血氧分压差（$D_{A-a}O_2$）增加，弥散量（D_LCO）随年龄增加而降低，大约每年降低0.5%（0.2ml/mmHg/min）。弥散量的降低主要影响PaO_2，对$PaCO_2$和pH影响不大。

3. 呼吸动力机制改变　①中枢驱动减弱：对缺氧和高碳酸血症的通气反应随年龄而降低，使得老

年人比年青人更易受疾病(如肺炎、COPD)的损害而发生低氧血症或高碳酸血症。已有研究表明:健康老人(64~73岁)与健康年青人比较,对低氧的通气反应减少51%,对高CO_2的通气反应减少41%。已证实通气反应的减低与肺机械力学的老年性改变无关,也不受呼吸系统顺应性影响,而与吸气口腔闭合压的改变一致,说明老年人的周围化学感受器或呼吸中枢的敏感性降低。②肺胸顺应性改变:肺组织的弹性纤维和向内的表面张力(来自末梢呼吸单位的气-液界面)联合作用导致肺回缩,尚无证据表明表面张力或作用相反的表面活性物质随年龄而改变,因此,老年人弹性回缩力减少可能是由于弹性纤维的功能减退,而肺顺应性随年龄增加是由于附着于弹性纤维的肺泡受损伤或数量减少,导致可萎缩的小气道的比例增加。胸壁因肋软骨钙化而变僵硬,老年人胸廓的顺应性下降。③呼吸肌衰退:老年人呼吸肌与其他部位肌肉一样,肌纤维萎缩,加之营养状态不佳,导致收缩力和耐力下降,容易疲劳,如膈肌变薄,重量减轻。测定呼吸肌功能的指标,如最大吸气压和呼气压、膈肌收缩功能(如跨膈压、膈肌张力、吸气阻力等)的测定可见减低。④运动能力减低:最大摄氧量(VO_{2max})是反应人体运动能力的主要指标,老年人由于肺活量、肺弥散功能的降低,最高心率和瘦肉群减少,VO_{2max}随年龄增加而下降。其下降的速度可因体育锻炼而减缓,但停止锻炼,VO_{2max}又可趋降低。

4.防御功能和免疫功能 已证实老年人上气道对吸入气体的滤过,加温湿化的功能减弱,气道的粘液纤毛廓清能力随年龄增加而下降,这是由于支气管柱状上皮细胞发生萎缩,纤毛粘连、倒伏,排列紊乱或纤毛脱失,纤毛运动减弱,因而阻挡尘粒入肺的能力减弱。支气管粘膜腺体增生和分泌物增多,更增加其廓清负荷,故老年人易患感染。老年人咳嗽反射减退,易致误吸。对正常的呼吸道廓清,咳嗽并不是必需的,但当分泌物或异物过多,粘液纤毛廓清系统过度负荷时,咳嗽是强有力的辅助,当咽下困难和食管动力学障碍时,完整的咳嗽反射是必要的防御。老年人常患神经系统疾病,神志障碍和应用镇静剂,这也使有效的咳嗽反射减弱或丧失。

免疫功能可进一步分为体液免疫和细胞免疫。测定免疫球蛋白水平可粗略反映体液免疫功能。老年人免疫球蛋白的测定结果是:IgA、IgG无年龄相关的改变,但IgM随年龄而降低。接种外源性抗原,如注射流感疫苗,肺炎链球菌疫苗后体内产生的抗体浓度不如年青人高,但气道分泌型IgA的功能并没有年龄相关的降低。

老年人的细胞免疫功能下降,细胞介导的免疫反应,如皮肤过敏试验往往比年青人阳性率低,或出现延迟反应,有人认为这与老年人陈旧性结核的复燃相关。随着年龄的增加,胸腺萎缩,胸腺激素的水平下降,但其临床意义尚不清楚。综上所述,衰老对呼吸系统生理功能的影响见表24-4-1。

表24-4-1 衰老对呼吸系统生理功能的影响

	减低	增高
一、通气功能	肺总量(TLC),补呼气量(ERV),肺活量(VC),最大通气量(MBC),用力肺活量(FVC),第一秒用力呼气量(FEV_1),FEV_1/FVC,呼气峰速(PEFR)	残气量(RV),功能残气量(FRC),RV/TLC,闭合气量(CC),解剖死腔(V_D)
二、换气功能	弥散量(DL),PaO_2,PvO_2	肺泡-动脉氧分压差($D_{A-a}O_2$),通气/血流(V/Q)比例失调
三、呼吸动力机制	呼吸中枢驱动,胸廓顺应性(C_{CW}),呼吸肌力,最大摄氧量	肺顺应性(C_L)
四、防御和免疫功能	物理性防御(粘液纤毛系统,咳嗽反射)能力,IgM,皮肤试验反应性,接触后抗体产生水平	

(俞森洋 朱元珏)

第二节 老年肺炎

老年肺炎的发病率和死亡率均显著增加,原因是多方面的。客观上,因机体老化,呼吸系统解剖和功能的改变导致全身和呼吸道局部防御和免疫功能降低,心肺肝肾等重要脏器的功能储备减弱或罹患多种慢性严重疾病。主观原因,则是医生或患者自己对老年肺炎的不典型临床表现认识不足,诊断延误和治疗措施不当。已有多个研究表明:在诸多因素中,经序贯逻辑回归分析,年龄因素还不是首要的,而疾病的严重性及治疗措施是否及时和正确,与老年肺炎的发生和预后关系更密切。

【流行病学】

美国马萨诸塞州1921～1930年发生44684例肺炎，80岁以上患者肺炎发病率约是20多岁患者的5倍，而死亡率则几乎是100倍，这相当于20岁后每10年死亡率就增加10%。如今尽管有很多强效广谱的抗生素可以应用，但老年肺炎的患病率和死亡率仍是严重问题，Emori等复习全美医院内感染监测（NNIS）系统1986～1990年资料，在100000例医院内感染中，65岁以上患者占54%；尿路感染最常见，其次为肺炎，占18%；而肺炎是导致老年人死亡的最常见感染。我国诸骏仁统计8947例老年住院患者死亡原因中，肺炎50年代占第三位，到七十年代升为第一位。肺炎在老年患者尸检中的发现率为25%～60%。解放军总医院统计146例老年肺炎尸检病例，占同期老年尸检的31.1%。肺炎的总发生率因诊断标准和检查技术的不同，各国尚无准确统计，美国估计每年发生肺炎600万，有100万老年肺炎需住院治疗，因老年患者大多病情重，并发症多，住院时间延长，估计在美国仅老年肺炎每年医疗费就超过10亿美元。

【病因】

老年肺炎可以是非感染性的，但绝大多数是感染性的。有关感染性肺炎病原分布的确切资料至今十分有限，因为鉴定病原菌通常以咳痰培养作依据，而痰液在咳出时难免不被口咽部寄殖细菌所污染。又因为早期应用抗生素，在大多数研究中约有30%～50%的肺炎未能发现致病菌。根据标本来源较可靠的方法，如经气管吸引、血培养及特异性血清学试验等进行的研究，下列微生物可考虑为大多数老年肺炎患者的病原：肺炎链球菌、嗜血流感杆菌、厌氧菌、革兰氏阴性杆菌、嗜肺军团菌、金葡菌和流感病毒。获得感染的场所和环境不同，老年肺炎的病原也有较大差异，见表24-4-2。

在社区获得性肺炎（又称医院外肺炎）中，链球菌肺炎是老年肺炎的最常见致病原，嗜血流感杆菌占第二位，革兰氏阴性杆菌较少见。而医院内获得性肺炎（又称医院内肺炎）中，克雷白肺炎杆菌、绿脓杆菌、肠杆菌属、变形杆菌和其它革兰氏阴性杆菌则常见，约占50%～70%。国内陆慰萱报道80年代31例老年肺炎，革兰氏阴性杆菌占77%，其中绿脓杆菌占48.39%，克雷白杆菌占17.35%，大肠杆菌占9.68%，金葡菌占16.1%。院外和院内肺炎病原分布的差异可能反映了老年住院患者口咽部革兰氏阴性寄殖菌增多，及严重相关疾病导致免疫力下降和对致病菌易感，无论院外或院内老年肺炎，厌氧菌感染均占重要地位，当怀疑厌氧菌感染时，以咳出的痰液作厌氧菌培养是无意义的，因为上气道和口腔常有大量厌氧菌。厌氧菌感染多见于有误吸倾向的患者，常伴有神经系统疾病，神志改变、吞咽障碍或应用镇静安定剂等情况。

表24-4-2 老年肺炎的病原概况*

病原	大致发病率（%）
一、社区获得性肺炎	
肺炎链球菌	40
嗜血流感杆菌（多见于COPD患者）	15
肠杆菌	10
克雷白肺炎杆菌	
大肠杆菌	
金黄色葡萄球菌	10
军团菌（报导的发生率差异较大）	10
其它病原菌	15
绿脓杆菌	
卡他摩拉氏菌	
厌氧菌	
无乳链球菌等	
病毒、真菌	5
二、医院内肺炎	
革兰氏阴性菌	60
绿脓杆菌	(25)
克雷白肺炎杆菌	(10)
大肠杆菌	(8)
流感嗜血杆菌	(7)
军团菌	(6)
变形杆菌	(4)
金黄色葡萄球菌	15
其它病原	25
肺炎链球菌	
肠球菌	
厌氧菌，真菌、病毒等	

*不同的季节和地区，发生率有差异。

老年人是军团菌肺炎的高危罹病者，该病的发生率和患者年龄直接相关，60岁以上感染的危险性是年青人的2倍。军团菌肺炎大多数为散发性，偶有暴发性流行，流行多发生于旅馆或医院，可能与水污染有关。军团菌感染像厌氧菌一样常被遗漏，除非采用特殊检查技术，如采取呼吸道分泌物进行直接荧光抗体染色和采用特殊培养基进行细菌培养。

近年来由于免疫抑制剂及大量广谱抗生素的应用，条件致病菌、霉菌及耐药性细菌的感染也逐渐增多。

可引起老年肺炎的病毒有流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒和腺病毒。最主要的是流感病毒，发生率与年龄相关，70岁以上老年人的发生

率是 40 岁以下者的 4 倍。在美国很多年里，65 岁以上老人占流感相关死亡率的 90%。

【发病机理】

病原侵入肺脏导致肺炎的途径是误吸、吸入或血行播散到肺。少量的病原侵入可被正常的防御机制清除，但老年人的免疫力下降，往往患有多种疾病而使防御机能受损，对疾病采取的医疗措施又增加患者接触大量病原的机会，以及偶发事件的增多均是老年人易患肺炎的危险因素（见表 24-4-3）。

表 24-4-3 老年人罹患肺炎的危险因素

危险因素
一、健康状况下降，免疫防御机能受损
伴发疾病：糖尿病，慢性心肺疾病，恶性肿瘤，肾功能不全，肝病，脑血管疾病，帕金森氏综合征，营养不良（血清白蛋白<30g/L），缺氧，酸中毒。
一般健康状况下降：活动能力降低或卧床不起，大小便失禁，褥疮。
老年所致肺结构功能改变：肺气量改变，有效咳嗽减少，残气量增加，闭合容积增加，顺应性增加，弥散力降低，血氧饱和度降低。
医疗措施：气管插管或气管切开，机械通气，应用激素，抗生素，免疫抑制剂或抗肿瘤化疗。
二、接触病原的机会增加：口咽部革兰氏阴性菌寄生，易致误吸的各种因素：神志或意识障碍，胃管鼻饲，胃酸减少，胃内细菌增加，吞咽障碍，胃食管返流。个人或环境卫生条件差，住医院时间延长。
三、偶发事件增加：外科手术，尤其是需要进行胸腹手术或手术时间延长，神志或意识障碍，焦虑，抑郁，酒精中毒，大量误吸，意外事故或伤害。

【临床表现】

老年人肺炎发病四季均有，冬春季节多见。临床表现常不典型，如起病隐匿，常无咳嗽、咳痰、发热、胸痛等症状。老年人基础体温较低，对感染的发热反应能力较差。即使是肺炎链球菌肺炎也很少有典型的寒战、高热、铁锈色痰和大片肺实变体征。Starczewski 等报道的一组老年肺炎，存活者只有 28%，非存活者仅 13% 病程中有发热。Marrie 和 Venkatesan 报道的社区获得性老年肺炎，有发热者 33% ~60%。老年人咳嗽无力，痰多为白色或黄色脓性，易与慢性支气管炎和上呼吸道感染混淆。若脓痰或呼吸有恶臭味，提示为厌氧菌感染。较常见的是呼吸频率增加，呼吸急促或呼吸困难。炎症累及胸膜时可有胸痛，少数下叶肺炎波及横膈时可有上腹痛并放射到肩部。与呼吸道症状轻微或缺如相反，全身中毒症状则较常见并可早期出现，表现为精神萎靡、乏力、纳差、恶心呕吐、心率增快、心律失常、意识模糊，重者血压下降，昏迷。查体典型肺实变体征少见，国内 576 例老年肺炎资料，有肺炎实变体征者仅 13.8% ~22.5%。血白细胞正常或低于正常者达 38.7%。肺部湿啰音易与并存的慢性支气管炎、慢性心力衰竭混淆。

老年肺炎并发症多，大部分与原有的多种慢性基础疾病有关。常见并发症有休克、严重败血症或脓毒症、心律失常、水电解质紊乱和酸碱失衡、呼吸衰竭、心力衰竭及多器官功能衰竭，成为死亡的重要原因。解放军总医院范莉等报告 122 例老年多器官衰竭（MOF），其中 112 例（92%）MOF 的发生以感染为主要诱因，且以肺部感染占首位。

【实验室检查】

约 60% ~80% 的患者血白细胞总数（WBC）和中性粒细胞增加，若 WBC > 25×10^9/L 提示肺炎严重，或 WBC < 3×10^9/L 提示病毒感染或严重细菌性肺炎。血红蛋白和血清白蛋白降低提示患有慢性基础疾病或慢性感染，如结核、厌氧菌感染。

正确留取真正来自下呼吸道的痰标本并及时送检对确定老年肺炎的病原和指导治疗颇有价值，抗生素应用前送检可提高阳性率。痰涂片和革兰氏染色检查方法简单而结果快速，可据此初步推测细菌性肺炎病原。痰常规细菌培养结果阳性未必代表致病菌，一般的倾向是：革兰氏阳性菌（尤其是绿脓杆菌），金葡菌较易被检出，但假阳性也较多，而肺炎链球菌和嗜血流感杆菌易于假阴性。但不管留取痰标本质量如何，如痰中发现分支杆菌（抗酸染色）、军团菌（特殊培养）、芽生菌、肺吸虫卵、阿米巴滋养体、卡氏肺孢子虫等，则具有临床意义。

为避免上气道寄殖菌对痰标本的污染，可采取经气管吸引、经保护毛刷的纤支镜采样，经胸壁皮肤穿刺肺吸引或开胸肺活检等方法，但均属有创性，除非有特殊指征，在老年人常规致病原检查中很少应用。发热者应作血培养，有胸水者行胸腔穿刺取胸水检查和培养，若结果阳性可确定为致病原。

免疫学检查，如免疫荧光试验、酶联免疫吸附试验、聚合酶链反应（PCR）等可用以检测某些细菌（如军团菌、结核菌）、支原体和病毒，有较高的敏感性和特异性，值得推广应用。

【胸部 X 线检查】

多呈斑片状浸润或网状及条索状阴影，大叶性实变者不超过 1/3。病变分布：右肺多于左肺，右下肺多于左下肺，病情较严重者可见多叶性病变。厌氧菌肺炎病变多见于上叶后段或下叶背段。若有空洞形成，应考虑结核、厌氧菌或金葡菌感染。疾病早期胸部 X 线偶可显示正常，但若症状出现后 24～48 小时尚无胸部 X 线片的改变，则临床通常不诊断为肺炎，除非尸检证实。

【诊断和鉴别诊断】

根据感染的症状和体征，结合胸部X线改变，诊断肺炎一般不难，困难的问题是致病原的确定。在某些情况下，尚需与可发生肺部阴影的其它疾病，如肺不张、心力衰竭、肺肿瘤、肺栓塞（或伴肺梗死）相鉴别。

【治疗】

1．一般治疗　老年肺炎一旦确诊，应住院治疗，卧床休息，室内保持空气新鲜和适宜的温度和湿度。发热和呼吸急促的患者不显性失水增加，应予补液并维持水电解质和酸碱平衡，以利排痰和减少并发症。如伴胸痛可用少量止痛剂，体温过高者应予降温，以免诱发或加剧心力衰竭或急性冠状动脉供血不足，但要避免大量给予解热止痛剂致使患者大汗淋漓而虚脱。止咳平喘和祛痰剂的应用，一般有利于解除支气管痉挛和痰液的稀释排出，但应避免应用强效镇咳剂。痰液粘稠，咳痰困难者可给予湿化治疗、翻身叩背或体位引流，保持呼吸道通畅。低氧血症者给予氧疗，改善患者营养、纠正贫血和低蛋白血症有利于康复。鼓励适当的活动，注意通便和避免用力，减少肢体静脉血栓形成或肺栓塞的发生。伴发的基础疾病如糖尿病、冠心病等也应积极治疗。

2．病因治疗　正确选用抗生素是治疗老年细菌性肺炎的关键。一旦确诊肺炎，宜尽早足量应用抗生素，必要时联合用药，并适当延长疗程。开始时可进行经验性治疗，待致病原明确后则可有针对性的选药或参考药敏结果来选择抗生素（参见表24-4-4）。老年人口服吸收不稳定，宜注射给药。肝肾功能减退者，根据抗菌药物代谢和排泄途径，酌情减量。老年人的肾功能已有明显减退，应慎重用氨基糖甙类药。有肺脓肿形成时宜予以引流。

表24-4-4　老年肺炎的抗生素选择

	首　　选	次　　选
一、致病菌未明确时的经验性治疗		
医院外肺炎	青霉素，阿莫西林或加红霉素	哌拉西林，第二、三代头孢菌素，或加氨基糖甙类，或加万古霉素
医院内肺炎	哌拉西林，大剂量青霉素，或第二代头孢菌素	第三代头孢菌素，或环丙沙星
二、致病菌明确后的治疗		
肺炎链球菌	青霉素，红霉素，头孢唑啉	白霉素，头孢呋肟
嗜血流感杆菌	氨苄西林，头孢孟多	头孢呋辛，第三代头孢菌素
革兰氏阴性杆菌	哌拉西林，泰门汀，第三代头孢菌素，亚胺培南	环丙沙星，或加氨基糖甙类
绿脓杆菌	哌拉西林，头孢他啶 美洛西林，替卡西林	亚胺培南，环丙沙星或加氨基糖甙类
军团菌	红霉素	或加利福平，环丙沙星
金葡菌	萘夫西林，苯唑西林	头孢孟多，万古霉素
厌氧菌	青霉素，克林霉素或加甲硝唑	
支原体	红霉素，甲红霉素　罗红霉素	四环素
真菌	氟康唑	酮康唑，5氟胞嘧啶，两性霉素B

3．并发症的治疗　合并呼吸衰竭时需给予氧疗，酌情应用呼吸兴奋剂，必要时行气管插管，机械通气。心力衰竭者给予强心利尿或扩血管药物。并发肝肾功能不全或胃肠出血，抗生素相关性腹泻等症时均应及时给予恰当治疗。

【预防】

65岁以上的老年人，尤其是患有慢性心肺疾病、肝硬变、肾功能不全、脾缺失等肺炎链球菌易感高危人群，主张应用肺炎链球菌疫苗（含17或23个血清型）注射，有效保护率达60%～80%，但每位老年人一生只注射一次。预测到流感流行年时，推荐在流行前应用与即将流行的流感病毒抗原结构接近的流感疫苗行预防接种。

（俞森洋　朱元珏）

第三节　支气管哮喘

支气管哮喘的定义一般包括以下3点：①具有弥漫性气道阻塞的气道高反应性；②气道阻塞的明显可逆性，可经治疗或自行缓解；③是一种以嗜酸细胞、肥大细胞和T淋巴细胞反应为主的气道慢性炎症。第3点很重要，但这是基于近年对年青人

哮喘病理学研究导致的结论，至于老年哮喘的气道炎症是否和年青哮喘一样则尚缺乏资料证明。

哮喘的临床表现多种多样，可因病因差异，气道痉挛的可逆程度，相关疾病状况及对治疗的反应而不同，当然也可以因年龄而改变。随着人均寿命的延长和哮喘发病率的增加，老年人哮喘的诊治现已成为临床医疗的常见问题。在影响哮喘预后方面，年龄也是重要因素，因为老年人基础肺功能的降低以及伴存的慢性心肺疾病，都对平喘药物的选择及疗效有重要的影响。

【流行病学】

哮喘常被认为是年青人的疾病，而慢性阻塞性肺疾病（COPD）则被认为是老年人的疾病，结果老年哮喘常常被忽略。近年来已有多个流行病学调查资料证明，老年哮喘的发病率并不比年青人低。即使是80或90岁老人也可能新发生哮喘。Broder和Dodge等分别对大社区的调查统计显示，哮喘发病高峰在儿童期，发生率分别为8%和10%，青年期降至约5%，但老年期又升至7%～9%。Evans等根据全美健康统计中心1965～1984年20年的资料，活动性哮喘或频繁喘息的年发生率为7.7%，其中13～17岁组5.7%；18～44岁组6.9%；45～64岁组9.6%；65～74岁组10.4%，显示从10多岁起直至老年，哮喘的发病率随年龄稳步增加。近10多年，哮喘死亡率也在上升，尤其是老年哮喘死亡率增加更明显。1977和1982年，美国35～44岁人群哮喘死亡率分别为0.5/10万和0.6/10万；而65岁人群哮喘死亡率为3.0/10万和4.9/10万；75～84岁人群哮喘死亡率为4.4/10万和7.2/10万。1985年在英格兰和威尔士，哮喘死亡者中，男性的58%和女性的71%年龄均大于70岁。哮喘发生率和死亡率增加的原因尚不完全清楚。

【临床特点】

老年哮喘常见症状有：呼吸短促，呼气延长，发作性喘息和咳嗽，胸闷伴呼吸困难，尤其是夜间阵发性呼吸困难。与年青人哮喘比较，老年哮喘有以下临床特点，见表24-4-5。临床表现不典型者较多，部分患者有较长期的慢性咳嗽咳痰病史，数年后才发生明确的哮喘症状，虽有显著的可逆性通气功能障碍，但易被认为是慢性支气管炎加重；另有部分患者表现为顽固持久的痉挛性咳嗽，对止咳药疗效不佳而对支气管舒张剂反应良好。老年哮喘者常有吸烟史，但一般吸烟不多。老年哮喘的另一显著临床特点是，具有过敏家族史或患过敏性疾病（如过敏性鼻炎、湿疹）的比率，变应原皮试阳性率和血IgE水平虽比年龄相当的非哮喘者高，但比年青哮喘者明显降低，皮试阳性与过敏原致病的相关性也不如年青哮喘明显。也就是说，老年人体内可能持续存在皮试阳性的抗体，但相应抗原并不一定是促发哮喘的主要因素，故脱敏治疗的效果较差。一天内哮喘发作和缓解的迅速变化不如年青哮喘者明显。病毒性下呼吸道感染（如鼻病毒、流感病毒）为老年哮喘发作的常见诱因。有的老年患者是对阿斯匹林或非激素类解热镇痛剂过敏，或与鼻窦炎、多发性息肉病相关。老年哮喘的自发缓解率较低，Bronnimann等对一组老年哮喘者追随观察数年，消退率仅19%，而儿童哮喘的消退率达50%。部分老年人因脑动脉硬化，意识模糊，抑郁或痴呆难以清楚诉说哮喘症状和有价值的过敏史。

表24-4-5 老年哮喘的临床特点

一、病史

(1) 发生哮喘前常有较长的咳嗽、咳痰史；

(2) 常有吸烟史，但一般吸烟不多；

(3) 变态反应的发生率较年青哮喘低，但高于同龄组的非哮喘者；

(4) 每天哮喘发作的迅速变化不如年青哮喘明显；

(5) 哮喘的自发消退率较低。

二、物理检查

(1) 呼吸音可正常至严重减低，改变的程度取决于疾病的严重性；

(2) 哮鸣音通常没有年青哮喘那样响；

(3) 若有哮鸣音，随着呼气流的减少可突然停止；存在明显的慢性支气管炎时，可听见散在的吸气性捻发音，伴或不伴喘息。

三、肺功能试验

(1) 哮喘发作时，FEV_1减低，应用支气管扩张剂以后，FEV_1至少增加15%，但经常不恢复到正常；

(2) 可存在肺气肿的成分（残气量增加，D_LCO降低）。

FEV_1：第一秒用力呼气量；D_LCO，一氧化碳弥散量

胸部体检可闻及呼吸音减低，两肺散在或布满哮鸣音，但由于老年人肺胸的弹性回缩力减弱，哮鸣音常无年青人那样响亮，并可在呼气后期随呼气流突然停止。老年哮喘伴存明显慢性支气管炎时可听见捻发音或吼吼声，伴或不伴喘息。

肺通气功能检查对老年哮喘的诊断有重要价值。如连续测定呼气峰流速（PEFR）、24小时内PEFR的变化超过15%～20%，或应用支气管扩张剂后PEFR改善15%以上，可考虑哮喘的诊断。

根据病史和疾病发展过程，老年哮喘可分为3种情况：一是婴幼儿发病，症状持续直至老年；二

是婴幼儿时患病，成年后自行消退，45岁后又哮喘复发（复发率约27%～38%）；三是既往从无哮喘病史，老年后新发生的。研究表明，自幼发病者比老年后发病者有更严重的气道阻塞和肺功能障碍，对支气管舒张剂虽有较好的反应，但肺功能指标不能完全恢复正常，提示患者的气道阻塞存在一定程度的不可逆性。如图24-4-1所示：在COPD和哮喘之间，存在互相交叉重叠的情况，完全符合哮喘诊断标准的老年患者中大约有46%也完全符合慢性支气管炎的诊断标准。有些学者主张将两病兼备者称为“哮喘性支气管炎”（Asthmatic bronchitis）。

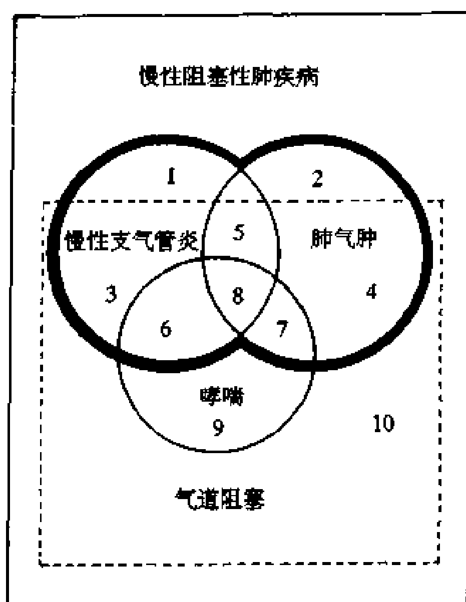


图24-4-1　哮喘和COPD之间的重叠，粗线圈包括1～8区，代表COPD；9区代表“纯”哮喘，气道阻塞完全是可逆的；6和8区为哮喘性支气管炎。（仿Murray JF，Nadel JA．Textbook of respiratory medicine．1994）

【鉴别诊断】

诊断老年哮喘应与具有喘息表现的其它疾病相鉴别，这些疾病包括肺癌、冠心病伴不稳定心绞痛、充血性心衰、药物诱发支气管痉挛、肺栓塞、胃食管反流和COPD等。详见表24-4-6。

【治疗】

治疗哮喘有3个主要目的：①维持正常或大致正常的肺功能；②预防哮喘的发作和病情恶化；③避免显著的平喘药物副作用。为达到以上目的，根据老年人的特点，老年哮喘的治疗应注意以下几点。

（一）老年哮喘患者的教育和管理

因为哮喘是一种慢性的常反复发作的疾病，需要长期规律的治疗和患者的密切配合。而研究表明，老年人因记忆力差、经济条件有限，周围无人照料等原因，对哮喘疾病性质的了解很少，坚持系统正规治疗率低，病情变化也常不能及时就诊和住院。Petheram等统计：住院前哮喘症状恶化已14天以上者老年哮喘占65%，而年青哮喘仅占29%。因此做好老年哮喘患者的教育和管理尤有必要。

（二）阶梯式治疗和肺功能监测

根据患者的临床表现和肺功能监测指标，可将哮喘病情分为轻、中、重度。目前世界各国都倡导按哮喘急性发作的严重程度来选择不同的治疗方案，并根据病情变化随时予以调整，即所谓“阶梯式治疗”。研究表明凭医生或患者的主观印象来判断哮喘的严重性是不准确的，老年患者由于日常生活活动少，往往低估病情。因此应提倡对中—重度哮喘进行峰流速（PEFR）监测。即使老年人，经

表24-4-6　老年人哮喘的鉴别诊断

疾　病	临床特点和鉴别要点
肺癌	肿瘤压迫支气管可引起喘息，喘息常单侧或局部，支气管完全阻塞时喘鸣音消失。常伴咳嗽、厌食、体重减轻、倦怠等症状。胸部X线可发现病灶。
冠心病伴不稳定心绞痛	胸紧，呼吸困难，偶有喘息，常无典型的胸痛，心电图常显示异常，应用扩冠药物有效。
充血性心衰	出现呼吸困难，咳嗽，端坐呼吸，焦虑，盗汗，可酷似夜间哮喘，倾向于就寝约2小时后而不是清晨发生，听诊可闻摀发音或湿啰音。
药物诱发支气管痉挛	咳嗽和喘息常发生于口服或眼用β-阻断剂或血管紧张素转换酶抑制剂后，停药后数天内常可缓解症状。
肺栓塞	突然发生中心性胸痛，呼吸困难，有时伴咳嗽、喘息。气流阻塞的证据并不突出。哮喘患者可误认为是哮喘发作。肺栓塞的相关检查可资鉴别。
胃食管返流	与食管裂孔疝有关，患者除咳嗽、喘息、呼吸困难外，常同时有烧心、消化不良，口中酸臭味，尤其在夜间。食管pH监测有助于诊断。
COPD	常与吸烟有关。应用支气管舒张剂后气流阻塞仅部分可逆。呼吸音可严重减低，肺功能检查，气道反应性的测定有助于两者的鉴别。

过短暂的讲解和训练，绝大多数均能正确应用峰流速仪自测早晚及平喘药物应用前后的 PEFR 变化，根据 PEFR 变化的记录调整治疗方案。

（三）平喘药物的应用

与较多年青人哮喘仅偶然发作和仅需短期治疗不同，大多数老年哮喘常需较长时间的持续治疗，且往往需要联合用药才能控制症状。治疗老年哮喘的基本药物与治疗其他年龄的哮喘一样，只是在应用这些药物时应充分考虑老年人的特点。

1. β受体激动剂　如沙丁胺醇（舒喘灵，Salbutamol），叔丁喘宁（博利康尼，Terbutaline），酚丙喘宁（Fenoterol），氨双氯喘通（氨哮素，Clenbuterol），沙美特罗（施立稳，Salmeterol）等。近些年来，β受体激动剂已成为哮喘治疗的第一线药物，尤其是经气雾吸入方法给予，由于吸入药物剂量小，起效快、副作用少，维持作用时间理想，常为首选方法，老年人采用定量吸入器（metered dose inhalers，MDI）时，医生应给予详细讲解和示范正确方法，因据统计约有 40%的老年人不能正确应用 MDI。吸气动作不能与手揿喷雾协调者可加用贮雾器（spacer）或用呼吸驱动压力吸入器。经反复讲解和指导，仍不能正确应用 MDI 者可换用干粉吸入器剂型，应慎用肌内或静脉注射β受体激动剂，即使是高度选择性β受体激动剂，用药后老年人心动过速，肌肉震颤的发生率也较高。频繁和大量吸入β受体激动剂增加哮喘死亡率的争论至今仍在延续，Spitzer 等认为，这主要发生于应用 MDI 每月 2 个以上，尤其是老年患者。其机制为药物对心脏的毒性：①引起剂量依赖性低血钾；②引起剂量依赖性 Q-T 间期延长的心电图改变，故对频繁应用 MDI 的老年患者进行心脏情况的监测是必要的。长期反复过量使用β受体激动剂，可产生对药物的低敏感现象（subsensitization）和掩盖气道炎症的发展，故近年均主张间隔按需用药，并与抗炎药物同时应用。有文献报道：肺和气道内β受体数量随年龄增高而减少，但这似乎并没有影响β受体激动剂对老年人的疗效。

2. 茶碱类药物　茶碱类药物的治疗窗相当窄小，其代谢受诸多因素影响。老年人常伴发其他疾病，常同时需要多种治疗，故需充分注意这些影响因素。如充血性心衰、慢性肺心病、肝病、病毒感染和某些药物（红霉素、西米替丁、环丙沙星、别嘌呤醇等），均可抑制茶碱的降解和廓清。遇以上情况需相应减少茶碱用量，但更可靠的方法是密切监测血茶碱浓度。很多老年人不能忍受茶碱的副作用，尽管血药浓度在治疗水平（10～20mg/L）以下，仍可发生恶心、呕吐、厌食、焦虑、震颤、头痛、失眠等毒性症状。严重中毒症状如抽搐、心律失常（心房纤颤、室上性心动过速）等，老年人的发生率也比年青人多，有报道 75 岁以上者严重茶碱中毒甚至死亡的危险性是 25 岁以下者的 16 倍，为避免严重副作用发生，有人主张老年人的茶碱血浓度以维持 7～10mg/L 较适宜，一般不超过 15mg/L。

3. M 胆碱受体拮抗剂　包括异丙阿托品（Ipratropine，商品名 Atrovent），氧托品（Oxitropin）等。以气雾剂方式吸入，可起解除支气管痉挛和减少气道分泌物的作用。用于 COPD，其疗效与β受体激动剂相当或更优。老年哮喘常有明显的支气管炎成分，气道分泌物较多，故对于老年哮喘伴支气管炎患者，该类药物有较好疗效。

4. 肾上腺皮质激素　相当一部分老年哮喘需加用激素才能控制症状，但长期应用激素的副作用发生率和严重性老年人比年青人更明显。如骨质疏松、糖尿病、高血压和白内障等，即使未用激素也好发于老年人，应用激素可使疾病加重和恶化。其它副作用还包括：库欣综合征改变，抗感染能力低下，肌萎缩，皮肤脆性增加，自发性骨折和骨无菌性坏死。为避免激素所致的严重副作用，老年哮喘应用激素的原则是：①尽可能采用吸入激素的方法，每次吸入后漱口，以避免口腔念珠菌感染；②确需口服时也应尽可能采用能基本控制症状的最小剂量，并应用短效制剂，如强的松、甲基强的松龙等；③尽量避免长期应用。

5. 其他　免疫治疗对老年哮喘的疗效不确切。药物治疗同时应尽量避免或去除可诱发和加重老年哮喘症状的各种因素，包括：病毒性呼吸道感染，接触刺激性物质（烟雾、粉尘、化妆品）、酒类（葡萄酒、啤酒、食物防腐剂）、强烈气味（香料）、空气中过敏原、胃食管反流、阿斯匹林、非激素类抗炎药物（布洛芬、消炎痛、萘普生）、心血管药物（β受体阻滞剂）和眼用药液（含β受体阻滞剂）等。

（俞森洋　朱元珏）

第四节　老年结核病

老年结核病无论国内、外，其发病率近年来均有增加趋势。由于临床表现和胸部 X 线改变往往不典型，故误诊率较高、抗结核治疗的效果也常不如年青人满意。

【流行病学】

美国疾病控制中心（CDC）报告，1953～1985年，结核病发生率以每年平均5%的速率下降，但1985～1990年，结核患病数又增加了15.8%。原因有二：一是人类免疫缺陷病毒（HIV）感染和艾滋病继发结核病的增多；二是老年人结核病的发生率持续增高。世界卫生组织（WHO）报告全球有17亿人感染结核。现有结核病人2000万，每年新发病800万，死亡300万。1990年我国第3次流行病学调查有肺结核593万，占全球病人数的29.7%，每年死亡23万，占传染病死亡的首位。1984～1985年和1990年我国曾进行第二、三次结核病流行病学调查，肺结核病人数的年龄分布见表24-4-7。两次流调均显示：60岁以上老年人为结核病最高患病年龄组。各年龄组结核病发病率为：30～39岁，421.0/10万；40～49岁，590.4/10万；50～59岁，1082.0/10万；60～69岁，1707.8/10万；70～79岁为2019.3/10万，肺结核发病率也随年龄增加而上升；推其原因是因为①人类平均寿命的延长，老年人占人口总数的比例增加。如1990年我国第4次人口普查表明：60岁以上老年人已达9821万，预计到2000年将达1.16亿，占人口总数的10.18%。②老年人免疫功能随增龄而衰退。如结核菌素反应的阳性率60岁为80%，70岁为70%，80岁为50%，90岁为30%。免疫功能下降，使内源性复燃和外源性再染而发病的增多；③人类结核病流行疫情好转，儿童和青年的流行下降快，而老年流行下降缓慢，老年的患病高峰将继续存在较长时间。

表24-4-7　我国第二、三次结核病流调各年龄组的病人数比例

年龄组（岁）	第二次流调（84～85年）	第三次流调（90年）
0～29	25.2%	24.2%
30～44	18.3%	19.1%
45～59	25.7%	24.3%
>60	30.8%	32.4%

老年结核的上升趋势是全世界结核病流行的普遍现象。老年人由于机体衰弱，常患多种慢性疾病如糖尿病、恶性肿瘤等，不仅易使潜伏感染再燃或重新感染，也增加老年结核的诊断和治疗难度。没有及时诊治的肺结核以及老年肺结核空洞及痰菌阳性率高，成为社会上重要的感染源。

【临床表现】

老年结核的诊断常被延误，甚至在尸检时才发现。美国CDC报告1985～1988年的86292例结核，65岁以上老年患者中生前诊断的仅占26%，死后诊断的占60%。延误诊断的首要原因是医生对结核病缺乏了解和应有的警惕，从而漏诊或误诊。

此外，老年肺结核的临床表现常不典型，加上老年人的认知缺陷，忽略就医或不能准确提供有关病史。老年人常伴存慢性心肺疾病、恶性肿瘤或其它免疫抑制性疾病，从而掩盖结核的症状。例如，发热、体重减轻、慢性咳嗽这些结核的典型症状常被认为是慢性支气管炎和老年性改变。徐英杰等比较了613例老年肺结核和210例青年肺结核的临床表现，发现老年以咳嗽、咳痰、气促、咯血、食欲不振较多，青年则以胸痛、血痰、发热、盗汗较多。严碧涯等总结382例老年肺结核，咳嗽、咯血、发热、呼吸困难和食欲减退为老年肺结核常见表现，以其一项作为首发症状者占81.8%（157/192），而对照组仅占59.6%，差异非常显著。

延误诊断的另一原因是，老年肺结核的胸部X线改变常被错误解释。胸片常显示为上叶尖段或后段浸润性病变，可有空洞形成，或肺炎瘢痕和局部胸膜反应，可误诊为支气管肺癌或陈旧性结核。约1/3的老年肺结核胸部X线改变不典型，如中下叶的浸润性阴影，肺周边部病变和胸膜反应。Morris等报道93例老年肺结核，48%有基底部和肺野中带浸润影，46%有基底部胸膜反应，而中下肺野的肺浸润阴影常误诊为肺炎。

实验室检查，贫血，白血球数减低，低蛋白血症和血沉增快见于大多数老年结核患者，诱发低氧血症在老年肺结核中亦较常见。

粟粒型结核和其它肺外结核老年人比年青人常见，且误诊率很高。肺外结核症状隐匿，无特异性，如纳差、衰弱无力、倦怠等，常被认为是其它慢性病或衰老所致。而约1/3的粟粒型结核胸部X线片可显示正常。老年人罹患结核性脑膜炎或腹膜炎时可以没有典型的相应体征。此外，老年人糖尿病患者增多，伴发结核者增加。

【诊断】

应提高对老年结核病的高度警惕，当老年人出现咳嗽、咳痰、咯血，或发热、盗汗、体重减轻、乏力、消瘦、纳差等呼吸道或非呼吸道症状时均应想到结核病的可能并作相应检查。

结核菌素试验是调查患者是否有过结核感染的重要方法，常用5个国际结素单位的结核菌素（OT）或结核菌纯蛋白衍生物（PPD）皮内注射。若强阳性有助于诊断，但阴性也不能完全排除诊

断，应考虑到老年人细胞免疫力降低或重症感染使变态反应受抑制所致。有部分老年人，皮试反应可能延缓发生，到72小时后并未达到高峰而误判阴性。也可有这样情况，一些老年人第一次OT试验阴性，一周后以同样剂量皮试即呈阳性，这称之为booster或recall现象，重要的是第二次皮试必须在1～2周内进行以避免新感染的可能解释，因为新的结核感染并使皮试转变为阳性在1～2周内是不可能的。痰涂片或培养查结核杆菌阳性是确诊肺结核的主要依据，但有时排菌呈间歇性，故应连续多次查痰，一般应送3次清晨咳出的新鲜痰标本。为作结核菌培养，以往常留取12～24小时的痰，此法现已废弃，因为痰液放置过久，正常口咽部细菌的过度生长可降低结核菌培养的阳性率。无痰者可雾化吸入高渗盐水促进排痰，不能咳痰者可抽取胃液找菌。经纤维支气管镜行支气管灌洗，支气管肺泡灌洗或经支气管活检可提高涂片或培养的诊断价值，纤支镜检查后的痰也应送检。结核菌培养通常需要6周，且阳性率低，为了提高检查阳性率和缩短检查时间，近年来开展了不少分离和鉴定结核菌及其分枝杆菌感染的诊断新技术，如利用BACTEC技术、聚合酶链反应技术（PCR）、脂肪酸气相层析和特异性循环免疫复合物、结核分枝杆菌抗原、抗PPD抗体测定等作为常规检查方法的辅助手段，对提高结核诊断的敏感性和特异性均有较大帮助。但在分析结果时，尚需考虑各项检查的影响因素，并密切结合临床。

胸部X线摄影仍是诊断肺结核的常规检查，当发现阴影而难与肺炎、肺肿瘤鉴别时，可进一步作断层、CT或磁共振来明确性质。若怀疑粟粒型结核而初次胸片正常时，应隔2～4周重摄胸片。

怀疑肺外结核时应尽早采取适当标本作病原学检查，如胸腔积液、胸膜活检、脑脊液的检查以明确结核性胸膜炎、结核性脑膜炎的诊断。为诊断播散性结核，有时需要进行肝、骨髓或淋巴结活检、和检查眼底看是否有脉络膜结核结节。怀疑泌尿生殖系统结核，可每天留取早晨第一次尿液作涂片抗酸染色和结核菌培养。

【治疗】

老年结核的治疗与其它年龄组相同，仍应遵循“早期、联合、适量、规律、全程”这五条原则。

可选用的抗结核药物有：异烟肼（INH）300mg/d，利福平（RFP）450～600mg/d，乙胺丁醇（EMB）750mg/d，均可清晨一次服。初治轻型病例可选用INH+RFP，但该两药联用可增加对肝脏的毒性反应，既往有肝功异常者可选用INH+EMB。重症结核病例开始时可3药合用，以强化治疗，2个月后改用2药合用，疗程至少要9个月。链霉素因肾毒性和对听神经有损害，老年患者应慎用，一般限于严重病例，剂量减为0.5～0.75g/d。常规加服吡哆醇（维生素B_6）以预防异烟肼引起的末梢神经炎。老年结核复治病例较多，如怀疑结核菌耐药，则初始强化治疗阶段应3药或4药联用，如INH+RFP+EMB或加吡嗪酰胺（PZA），这样至少可以包括两种结核菌敏感药物，直至药敏试验结果可以利用再酌情调整。

老年人坚持正规用药率低，最好采用住院治疗或门诊加强监督化疗。老年人应用抗结核药物容易发生毒副作用，Lehmann AB等于1972～1980年间对433例老年结核的治疗进行前瞻性研究，结果因药物副作用而必须改变治疗方案的发生率随年龄而增加，65岁以上患者的发生率达40%。药物引起白细胞减少，异烟肼引起肝炎，利福平导致胃肠道反应在老年人均有较高的发生率。老年人还因患有其它疾病而应用多种药物，因此药物间的相互影响和作用也应仔细观察（表24-4-8）。尤其是利福平，

表24-4-8 常用抗结核药物的副作用及药物间的相互作用

药 名	主要副作用	药物的相互作用
异烟肼	肝酶学升高，肝炎，周围神经疾病，过敏反应	增加苯妥英的血清浓度，减少铝类抗酸剂的吸收，增加酒精性肝炎的危险性，可能减少口服抗凝药物和氟哌啶醇的代谢
利福平	恶心，呕吐，肝炎，发热，血细胞数减少，紫癜（罕见）	加速地高辛，奎尼丁，丙吡胺，口服降糖药，下丙酮，香豆素钠衍生物，茶碱，异搏定，安妥明，抗惊厥药，激素类，酮康唑、环孢菌素的廓清
吡嗪酰胺	肝毒性，高尿酸血症，关节痛，皮疹，胃肠功能紊乱	尚无报告
乙胺丁醇	球后视神经炎，皮疹	尚无报告
链霉素	耳毒性，肾毒性	与速尿，万古霉素联用增加耳毒性和肾毒性，与丁脲胺，利尿酸联用增加耳毒性，和顺氯氨铂，头孢菌素合用增加肾毒性

可通过肝氧化酶系统的诱导加速其它药物的代谢，如强心甙、香豆素类抗凝剂和激素，当与利福平联用时可能需要调整剂量。

为了及早发现药物副作用，调整化学治疗方案，对所有接受抗结核化疗的老年患者应定期检查肝功能（转氨酶和胆红质）、血肌酐、尿素氮、血常规和血小板计数。若转氨酶升高达正常值上限的3～5倍或出现厌食、恶心、呕吐症状，应停用异烟肼和利福平。待症状和酶学指标恢复正常后，再以较低剂量分别给予，2～3周内逐渐恢复全量，若仍不能忍受其中某种药物，应予更换或改变治疗方案。服用乙胺丁醇者应定期进行眼科检查，以便早期发现视神经炎和视野改变，若剂量不超过15mg/kg，发生率较低。

需要重视患者的支持治疗，病情严重者在加强化疗的同时，可适当应用激素以减轻中毒症状，改善食欲和全身状况。基础病如糖尿病、心力衰竭等应积极治疗。应保证患者充分的营养，适当的休息，避免过劳、烦躁、忧郁。保持室内空气新鲜及适当的湿度和温度，合并低氧血症者给予氧疗。

【预防】

若具有增加结核病危险的临床情况，如尘肺、营养不良、慢性肾功衰竭、糖尿病，需要长期应用大剂量激素及其它免疫抑制剂治疗，某些血液学（如白血病和淋巴瘤）和其它恶性肿瘤等，OT试验阳性；或近期有明确的肺结核接触史，OT试验转阳；或发生艾滋病毒感染或艾滋病，既往有陈旧性未治结核者，可酌情给予预防化疗，每日口服异烟肼300mg，疗程6～12个月，可以降低结核病的发生率或复发率，但应密切监测异烟肼的副作用。

（俞森洋　朱元珏）

第五节　老年呼吸衰竭和急性呼吸窘迫综合征

呼吸衰竭和急性呼吸窘迫综合征（ARDS）是老年人的常见危重急症。由于社会老龄化，老年人在人口总数中的比例增加；老年人又易患肺炎、心脏疾病、创伤和感染性休克，由此诱发呼吸衰竭和ARDS的病例随之增多。Krieger报道：在重症监护病房（ICU），老年患者已达到50%，其中很多人都因呼吸衰竭需要机械通气。Chelluri等报道：住入ICU的≥85岁患者中，82%需要机械通气；另有报道：需要延长机械通气（≥10天）的患者中，≥70岁者占29%。尽管老年呼吸衰竭和ARDS十分常见，但有关这方面的资料却十分有限，而老年呼吸衰竭和ARDS在发病原因、临床表现、诊断、尤其是治疗方面，与年青人比较有许多不同特点，这是我们应予重视和认真研究的。在今后几年，此重要性还可能继续增加。

【定义】

当呼吸功能受损害以至不能进行正常气体交换，导致动脉血气异常，即动脉血氧分压（PaO_2）降低或/和二氧化碳分压（$PaCO_2$）增高，并超过既定值范围时，可称为呼吸衰竭。通常的呼吸衰竭动脉血气诊断标准是：在海平面、静息状态、呼吸空气、无异常分流的情况下，$PaO_2 < 8.0kPa$（60mmHg），$PaCO_2$正常或低于正常时即为氧合衰竭（或称Ⅰ型呼衰），若$PaO_2 < 8.0kPa$，并伴$PaCO_2 > 6.67kPa$（50mmHg）时即为通气衰竭（或称Ⅱ型呼衰）。

呼吸衰竭又因起病的急缓，分为急性或慢性呼吸衰竭。急性呼吸衰竭通常在数秒或数小时内发生，而慢性呼吸衰竭在数日或更长时间内缓慢发生，机体内相应产生一系列代偿性改变。

通气衰竭是“通气需要”和“通气能力”两者间失衡的晚期表现。老年人的呼吸储备很小，易发生“通气需要”大于“通气能力”的失衡，故老年人易发生Ⅱ型呼衰而需要机械通气，而年青人需要机械通气者多为Ⅰ型呼衰。Kreiger报道269例老年（≥70岁）机械通气者中，只有7例是Ⅰ型呼衰（因高渗出性肺水肿所致）；因心原性肺水肿而需要机械通气的93例患者（占35%）中，虽然全部需要氧疗，但绝大多数患者行气管插管和机械通气的原因是通气衰竭（Ⅱ型呼衰）。这是由于肺水肿增加了通气负荷（肺顺应性降低）、心输出量降低导致对膈肌的供氧减少而恶化膈肌功能，“通气需要”的增加和“通气能力”的降低两者结合使机械通气支持成为必要、以纠正两者的失衡。

【流行病学】

要准确统计老年呼吸衰竭的发病率十分困难，因为呼吸衰竭是综合征，不是一种疾病，很多调查ICU老年人病因的统计都没有单独列出呼吸衰竭。一些在发生呼吸衰竭后住入ICU的老年患者，统计时被列入非呼吸疾病，如充血性心衰、败血性休克等。Campion和Goldstein等统计65岁以上住入综合医院和心脏ICU的患者中，主要诊断是肺疾病（COPD、肺炎）者占7%～9%。Wu等的统计不包括住心脏ICU的病人，结果在≥75岁患者中，主要诊断是肺疾病者占26%。Heuser等统计50岁

以上下呼吸道感染35740例，3050例（9%）伴呼吸衰竭，其中肺炎32%，支气管炎或哮喘27%，肺水肿8%，肺栓塞7%。2208例（72%）≥65岁，641例（21%）≥80岁。调查机械通气患者情况也可说明老年呼衰的患病率。Swinburne等总结1977～1985年行机械通气者1589例，患者平均年龄逐年增加，从约62岁增至约67岁，与人口的年龄增高比例不相配。呼衰原因：心肺复苏30%，急性心源性肺水肿19%，肺炎17%，COPD 10%，ARDS 7%，神经肌肉疾病11%，药物过量4%和哮喘1%。

【病因】

老年呼吸衰竭的病因与其它年龄组相类似，最常见病因如下：

细菌性肺炎或流感、误吸、容量过度负荷、成人呼吸窘迫综合征、COPD或晚期间质性肺疾病基础上发生的呼衰。

老年呼吸衰竭的常见诱因有：

伴存的疾病（如心衰、肾衰、COPD等），呼吸生理功能的老年性改变，粘液纤毛廓清能力降低，细胞或体液免疫功能减弱，营养不良等。

【临床表现】

呼吸衰竭的症状和体征无特异性，主要有4方面临床表现：导致呼衰的基础疾病的临床表现、低氧血症、高碳酸血症和呼衰并发症的临床表现。低氧血症的主要症状是呼吸困难，主要体征有紫绀、烦躁、焦虑、意识模糊、谵妄、呼吸急促、心动过速、血压增高、心律失常和震颤。高碳酸血症的主要症状是呼吸困难和头痛，主要体征有：皮肤和结膜充血、血压增高、心动过速、呼吸急促、神志改变、视乳头水肿和扑翼样震颤。老年患者可能对症状陈述不清，而查体所见易于与伴随疾病相混淆，故应提高对呼吸衰竭的警惕，及时检查动脉血气。

【老年人与ARDS】

ARDS是由多种病因（左心衰除外）引起的一种急性呼吸衰竭综合征，以显著呼吸窘迫、顽固性严重缺氧，总呼吸顺应性降低，两肺广泛严重渗出性肺水肿为特征。其病理学基础为弥漫性急性肺损伤（acute lung injury，ALI）。导致急性肺损伤的发病机理错综复杂，近年的研究着重于ARDS的起始病因，以及炎性细胞和生物介质参与肺损伤的作用，根据病理生理的发展过程，目前大多数学者均同意：急性肺损伤只有发展到一定严重程度和范围，才能诊断ARDS。所以，所有ARDS患者均有ALI，但不是全部ALI患者都有ARDS。基于此认识，1993年欧美ARDS专题讨论会推荐的ARDS和ALI的标准如下（表24-4-9）：

表24-4-9 急性肺损伤（ALI）和急性呼吸窘迫综合征（ARDS）诊断标准

疾病	发病	氧 合	胸部X线摄片	肺动脉楔压
ALI	急性	$PaO_2/FiO_2<300mmHg$（不管PEEP水平）	正位胸片可见双侧肺浸润	测定结果≤18mmHg，或无左房高压的临床迹象
ARDS	急性	$PaO_2/FiO_2<200mmHg$（不管PEEP水平）	正位胸片可见双侧肺浸润	测定结果≤18mmHg，或无左房高压的临床迹象

导致ARDS的病因很多，可分为两大类：(1)间接的（基础疾病未直接损害肺）和（2）直接的（基础疾病一开始就损害肺）。在众多病因中，以脓毒症、误吸胃液、肺挫伤、大量输血、多发性骨折、淹溺、胰腺炎和休克这8种病因的ARDS发生率最高，可称之为ARDS的最危险因素。老年人易发生严重感染、误吸、创伤、骨折等，故发生ARDS的危险性增加。研究表明：老年人的组织结构和功能改变，诱发因素的增加可影响老年ARDS的发生、发展和预后，ARDS的死亡率随年龄而增加。Gee等研究了ARDS患者与年龄相关的预后不良原因，该组60岁以上患者的死亡率69%，而60岁以下为12%。6例低体温患者平均年龄73岁，均死于ARDS。与年青患者比较，≥60岁患者的心输出量和心率显著降低，<60岁患者心搏出量随体内液量增加，而老年患者则不能。作者认为：这是因为老年患者的调节机制紊乱，心输出量减少，从而导致各重要脏器组织血流减少和预后不佳。老年患者并发氮质血症较常见。随年龄增加，PaO_2下降、肺泡-动脉血氧分压差（$A\text{-}aDO_2$）增加。研究表明：老年生理功能的改变可能影响ARDS的预后。

治 疗

一、抗感染

感染是呼吸衰竭和ARDS的重要原因，控制感

染是防止休克、多脏器衰竭、争取病情好转的关键。针对严重感染，抗生素应用应遵循"联合、足量、交替"原则。尽可能根据细菌培养和药敏试验结果选药。行气管插管（或气管切开）机械通气者，吸痰应严格无菌操作，管道及时消毒以防止通气机相关性肺炎。

二、合理氧疗，改善通气

若患者 PaO＜8.0kPa（60mmHg）应予以氧疗。Ⅰ型呼衰患者开始时可给予较高吸氧浓度（FiO_2），以尽快纠正严重缺氧，以后根据血气分析结果调整 FiO_2，保持 PaO_2 8.0～10.7kPa（60～80mmHg）为理想水平。Ⅱ型呼衰患者，给氧后需承担因 PaO_2 升高，解除了低氧性呼吸驱动从而抑制呼吸中枢的危险，故通常采用持续低流量控制氧疗，希望升高 PaO_2 到较安全水平（50～60mmHg，SaO_2＞90%），而又不至于解除低氧性通气驱动。

要保持呼吸道通畅，鼓励患者咳嗽排痰，翻身叩背及体位引流利于排痰。痰液粘稠，咳痰困难者应予以气道湿化。已建立人工气道者可气管内滴入生理盐水或2%～4%碳酸氢钠稀释粘痰。气道痉挛者给予平喘药物。

二氧化碳潴留时是否应用呼吸兴奋剂，意见不一。我们通常的作法是：在保持气道通畅和控制气道痉挛后，试用可拉明 1.875～3.75 克（5～10 支）加入5%葡萄糖 500ml 中持续静滴，然后密切观察患者的神志、呼吸情况和动脉血气，若 $PaCO_2$ 下降说明有效，若 $PaCO_2$ 不下降或升高即弃用。

三、气管插管和机械通气

若患者出现意识障碍、昏迷、无力咳痰、窒息、急性左心衰、顽固低血氧，经一般治疗（包括应用呼吸兴奋剂）$PaCO_2$ 继续升高导致严重呼吸性酸中毒（pH＜7.20～7.25），应及时进行气管插管和机械通气，尤其是 ARDS 患者，明确诊断后宜尽早进行。

大多数严重老年呼吸衰竭患者需要正压通气，正压通气的主要目标是维持适当的气体交换和减少机械通气的并发症，两者都很重要。

1. 通气量　通气量（Vmin）＝潮气量（V_T）×通气频率（f）。通气量的设置，传统教科书一般为：Vmin：10～15L，V_T 10～15ml/kg，f：12～16 次/min。这种大通气量慢呼吸频率的方法弊端很多：①增加气道峰压和平均气道压，使气压伤发生率显著增加。近年研究表明，大 V_T 本身就可引起病理改变与 ARDS 相同的弥漫性肺损伤；②容易导致过度通气；③对心血管抑制作用加强，易致血压下降，心输出量减少，从而减少对肝、脑、肾、心脏等重要脏器的血流灌注，影响其功能。④增加肺血管阻力，减少肺内血流，加重通气/血流比例失调。1986 年以来，我们就倡导老年人应用较小 V_T 较高 f 的方法，因为老年人正常情况下就比年青人的 V_T 要小，f 要快。1992 年我们总结 91 例（105 次）老年机械通气，Vmin 一般 7～8L，V_T 一般 8ml/kg，f 12～24 次/min，一般 20 次/min，均可维持适当气体交换，较快 f 也易使自主呼吸和机械通气协调。只要维持 $PaCO_2$ 不高于 8.0kPa（60mmHg），pH 大致正常就为理想，对于 COPD 合并严重呼衰的患者来说是不难达到的。

对于 ARDS 和严重哮喘合并呼衰，为避免通气机所致肺损伤，近年来不少学者也主张应用小 V_T（V_T5～6ml/kg），许可 $PaCO_2$ 逐渐升高，只要 pH 不低于 7.25～7.30，通常无显著的呼吸性酸中毒副作用。而 ARDS 和重症哮喘的抢救成功率显著高于常规治疗组。此法称为"许可高碳酸血症（permissive hypercapnia）"策略。

2. 呼气末正压通气（PEEP）　顽固性缺氧(如 ARDS)，当常规通气和吸氧浓度(FiO_2)＜0.6范围尚不能纠正，继续增加 FiO_2 又面临氧中毒危险时通常加用 PEEP，老年人应用 PEEP 需要谨慎，可先用 0.3～0.5kPa（0.3～0.5cmH_2O），以后再酌情每次增加 0.3～0.5kPa，同时观察疗效和副反应。只要能维持 PaO_2 大约 8.0kPa（60mmHg），过高的 PEEP 常无必要，因为老年人常有较好的肺顺应性。1994 年我们总结老年机械通气 225 例次，需加用 PEEP 者一般 0.3～1.0kPa 则可维持 PaO_2 于安全水平，罕有需超过 1.5kPa 者。过高的 PEEP 可显著降低心输出量和心肝肾脑等重要脏器的血流灌注，减少氧的运输，因为老年人常患有心肺肝肾脑的基础疾病，储备功能低，尤其易受其影响，甚至诱发多脏器衰竭（MOF）。已有多篇文献证明：应用机械通气后，呼吸衰竭和 ARDS 的主要死因并不是严重缺氧或 CO_2 潴留而是 MOF。Sporn 等分析 80 例 ARDS 死因，只有 1 例以低氧血症为主要死因，死亡率随脏器衰竭数的增加而升高，1～6 个脏器衰竭的死亡率分别是 40%、50%、71%、83%、91%和 100%。在我们统计的 225 例次老年机械通气的死因分析中，死于 MOF 者占 65.5%，死于原发病者占 27.3%、死于气胸、严重感染、通气过度等通气并发症者占 5.5%。

内源性 PEEP（PEEPi）常见于气道阻塞性疾病或吸气时间过长，呼气不充分的患者。低水平的 PEEPi 也许有益（增加平均气道压，改善氧合），但老年人易发生过高 PEEPi，若不及时识别可致不良后果。近年来推荐加用低水平 PEEP（<75% PEEPi），以下游阻力平衡 PEEPi 的上游阻力，减轻吸气负荷。但加用 PEEP 超过 PEEPi 的 85%，即可进一步加重肺过度充气，并影响血流动力学和气体交换。

若能测定机械通气患者的压力-容量（P-V）曲线，则可指导 V_T 和 PEEP 的恰当选择。采用 V_T 位于 P-V 曲线陡直段，可避免肺泡过度扩张导致气量伤 Volutrauma）；选择的 PEEP 等于或略高于拐点压力水平，可增加氧合，预防通气机所致肺损伤而又不显著减少氧的运输。

3. 呼吸功　机械通气的好处是可以让过度负荷或衰竭的呼吸肌休息，减少呼吸肌氧耗从而增加对非呼吸器官的氧运输。但待呼吸肌恢复疲劳后就应及时让其适当工作，以避免其废用性衰弱或萎缩。故近年来大多主张，开始时可给予完全通气支持（压力或容积控制通气模式），待呼吸肌疲劳恢复（有人认为约 24 小时），患者具备部分自主呼吸能力时，就应及时改用部分通气支持模式〔如同步间歇指令通气（SIMV）、压力支持通气（PSV）、容积保障压力支持通气（VAPSV）或容积支持通气（VSV）等模式〕。部分通气支持可避免通气机依赖，减少机械通气的并发症，并可适应患者呼吸能力的改变逐步调整通气支持水平，在患者具备完全自主呼吸能力时及时撤机。

影响呼吸功的另一个重要因素是通气需要，这往往由自主呼吸时的 V_{min} 来反映，受多种因素影响。如发热、疼痛、寒战、焦虑或惊恐，代谢性酸中毒、脓毒症。气道分泌物潴留、气管支气管粘膜水肿或痉挛、浸润性肺疾病、肺水肿、胸腔积液或气胸、腹膨胀等，这些因素均增加通气需要，但与通气机无关。与通气机相关的因素包括气管插管或气管切开套管的直径（宜用内径 8mm 的 8 号套管），最灵敏的触发敏感度（必要时可用流量触发），适当的吸气流速，减少通气机管道阻力（可用少量 PSV 抵销），改善通气机与自主呼吸的协调，以及避免或消除过高的 PEEPi 等，以降低无效呼吸功。只有采取有力措施保护呼吸肌功能和降低通气需要，减少呼吸无用功同时进行，才能尽快恢复“通气能力”和“通气需要”之间的平衡，尽早撤机。

4. 撤机　机械通气时间不长的患者，经判断已具备撤机条件后可直接停机观察，预测老年患者能否撤机成功，主要靠临床经验和细致观察，综合判断。一些预测撤机的生理指标，包括呼吸力学、气体交换、呼吸肌强度和耐力、呼吸功、中枢呼吸驱动等标准大多来自对年青患者的研究，并不一定适合老年患者，Kreiger 等回顾性地分析 269 例年龄≥70 岁患者，在 241 例撤机成功和 28 例撤机失败者之间，无任何撤机指标，无论单独或联合应用有显著差异。

有人认为浅快呼吸和自主呼吸时的胸腹矛盾运动对撤机有预测价值。Yang 和 Tobin 将两者结合，以 $f/V_T \leqslant 105$ 次/min/L）作为撤机指标，但随后的研究显示其不适用于老年人。Kreiger 等改进标准和方法，以 $f/V_T \leqslant 130$ 和连续观察 5 小时（认为比单次测定更能反映呼吸肌耐力），对 31 例≥70 岁患者行前瞻性研究，结果敏感性和特异性在开始时为 75%和 71%，到第 3 小时时为 86%和 100%，3 小时后为 100%和 71%，预测的总准确性为 89.5%，此法简单易行，值得临床试用和进一步评价。逐步减少通气机支持水平的试验技术，如“T”型管试验、CPAP 方式、SIMV 和 PSV，尚无研究证明哪一种更适合老年人。有些老年人因无有效气道廓清能力（如无力咳痰），或不能保护气道误吸，虽可撤机但不能拔管。

四、其他

心力衰竭的治疗，酸碱失衡和电介质紊乱的纠正，以及患者的营养支持等的原则和方法与其他年龄组患者相同。

（俞森洋　朱元珏）

参考文献

1. 廖文海，崔德健，黄秀勤等. 老年人肺炎 220 例临床分析. 中华老年医学杂志. 1982；1(4):212～215
2. 叶孔鑫，戴修善，徐琳等. 67 例老年人肺炎的临床特点. 中华老年医学杂志. 1983；2(1):15～18
3. 陆慰萱，罗慰慈，朱元珏等. 近年老年肺炎病原菌的变迁. 中华内科杂志. 1989；28(8):482～485
4. 蔡醒华主编. 临床老年病学. 第 1 版 天津：天津科学技术出版社. 1986；208～217
5. 牟善初，王士雯主编. 内科讲座-老年病分册（第 14 卷）. 第 1 版. 北京：人民卫生出版社. 1983；181～223
6. 周金黄主编. 衰老抗衰老. 老年医学. 第 1 版. 北京：中国科学技术出版社. 1993；325～343

7. 杨玉．老年人呼吸系统临床生理学特点．实用内科杂志．1989；9(11)：600～601
8. Abrams WB, Berkow R. The Merck Manual of Geriatics. USA: Merck & Co, Inc 1990; 423～459
9. Fein AM, Niederman MS. Severe pneumonia in the elderly. Clinics in Geriatric Medicine 1994; 10(1): 121～143
10. Bardana EJ. Is asthma really different in the elderly patient? Journal of Asthma, 1993; 30(2): 77～79
11. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Asthma in the elderly. Journal of Asthma, 1993; 30(2): 81～91
12. Braman SS, Asthma in the elderly patient. Clinics in Chest medicine. 1993; 14(3): 413～422
13. 俞森洋，张进川主编．当代呼吸疗法．第1版，北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社．1994；476～526
14. 严碧涯、明安宇、朱丽贞，等．老年肺结核．中华结核和呼吸杂志．1982；5(6)：335～338
15. 徐英杰，徐继裕，孔文琴等．613例老年肺结核的临床分析．中华结核和呼吸系疾病杂志．1982；5(6)：341～343
16. Couser JI, Glassroth J. Tuberculosis an epidemic in older adults. Clinics in Chest Medicine 1993; 14(3): 491～499
17. Griffith D, Idell S. Approach to adult respiratory distress syndrome and respiratory failure in elderly patient. Clinics in chest Medicine 1993; 14(3): 571～582
18. Krieger BP, Respiratory failure in the eldorly. Clinics in Geriatric Medicine. 1994; 10(1): 103～117
19. 俞森洋，牟善初．机械通气在老年人呼吸衰竭中的应用．中华老年医学杂志．1992；11(2)：67～70
20. 朱元珏．急性呼吸衰竭的诊断和治疗．中华内科杂志．1993；32(9)：621～626
21. O'Brien-Ladner A, Asthma: new insight in the management of older adults. Geriatrics. 1994; 49(11): 20～32
22. Barbee RA, Asthma in the eldprly: the dilemma of diagnosis. J Respir Dis. 1995; 16(1): 38～42
23. Barbee RA, Balancing the therapeutic needs of elderly asthmatics. J Respir Dis. 1995; 16(2): 114～122

第六节 老年慢性肺原性心脏病

【概述】

老年慢性肺原性心脏病（下称肺心病），其中大多数是从中青年的慢性阻塞性呼吸性疾病延续而来，如慢性支气管炎、支气管哮喘、肺气肿、肺血管畸形病变，以及老年人较多见的胸、背畸形等。病变随着时间的推移，逐渐形成了肺动脉高压，最后导致心脏受累，后期可出现心功能不全。因此其发病多在50岁后期，尤在老年期多见，患病率和死亡率均高，在我国作为老年心血管病的死因，肺心病已列为第二位。

老年肺心病的发病机制和诊治原则与非老年人相比，虽然有许多类同（参阅本书第11篇第23章），但仍有不少特点，特别是老年呼吸系统中的各个器官的退行性改变的参与、代谢功能的减退都可直接影响本病的临床表现、进展和预后。

【老年呼吸系统的退行性改变】

（一）胸廓的变化

随着增龄老年胸廓变形日见明显，脊柱后凸、胸骨前突、胸廓呈“桶状”变形，使胸廓横径变小，前后经增大，上部肋间隙增宽，各肋骨呈水平走向，结果肺叶在胸廓内所占的空间相对扩大，细支气管末端的肺泡管与肺泡亦随之扩张，称为末端肺泡管扩张（ductectasis），年龄越高，这种变化亦越明显，故有“老年肺”之称。呼吸道的分泌物可在扩张肺泡中潴留。因此在老年人肺基底部的一侧或双侧，听诊时或会有小水泡音持续的存在，这并不意味患有肺炎或心力衰竭的存在。应注意鉴别。

（二）鼻咽部气道阻力增加

Lubart等曾观察老年鼻咽腔内气道气流线时，发现老年人气道阻力较青年或中年人明显增加，究其原因，发现是由于老年人两侧鼻翼较青年明显内陷，且鼻孔向前下方呈凸状改变，故可造成气流阻力增加，有时气流可呈涡流状，阻力则更显著增加，致使老年人常同时用口呼吸、以求代偿。在夜间睡眠时尤其明显，由此可招致夜间口渴或妨碍睡眠，且更重要的是鼻咽腔不能有效的发挥湿润空气或过滤尘埃作用，从而降低了上呼吸道的防御机能和肺通气的有效率。

（三）老年支气管腺体分泌增多

事实上随着增龄支气管内腺泡日见萎缩，在70岁后更为显著，但另一方面随着纤毛细胞转化而来的环状细胞却不断增多，它具有分泌功能，多为粘稠状的分泌物，因而即使是老年慢性萎缩性支气管炎时，分泌物亦不减少。分泌物可坠入末端支气管内潴留，作为慢性感染灶。

（四）免疫功能的衰退

老年人的免疫细胞及细胞因子随增龄而衰退，对抗原精细的识别能力和免疫调控功能日见减弱，对感染性疾病的易患性增高。尤其是呼吸道直接向

外开放，感染机会增加，是诱发或加重肺心病的直接原因。

【老年肺心病的病因】

按车东媛等总结我国6个地区、29个单位所组成的全国肺心病病理科研协作组资料：我国人662例肺心病尸检结果、基础病因分析如表24-4-10所示，此基本符合老年肺心病的基础病因，并可看出慢阻肺（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）确是肺心病最主要病因。

表24-4-10 我国662例肺心病的病理原发病尸检分析（1990）*

病名	阳性例数	阳性率（%）
肺气肿	584	88.2
慢性支气管炎	531	80.1
△支气管扩张	141	21.5
肺结核	117	17.7
△弥漫性肺间质纤维化	88	13.3
胸背畸形	44	6.7
肺脓肿	41	6.2
尘肺	35	5.3
支气管哮喘	21	2.9
丛状肺动脉病	18	2.7
其它肺血管病变（包括慢性反复肺栓塞等）	14	2.7

*资料引自全国肺心病病理研究协作组

△含继发病例

注：其中部分患者可含2种或以上病种。60岁以上占306/662例（45.6%）。

【临床表现】

老年肺心病呈隐匿进行，临床症状多不典型，合并症与并发症多，死亡率高为其特点。

（一）症状不典型

由此可延误诊断和治疗。呼吸道感染是肺心病加重的主要诱因，但其临床表现常不典型，如严重感染时，患者可不发热或仅见低热，常规化验血象中白细胞总数并不升高，甚或反而低于正常。此多由于老年免疫功能低下，反应迟钝有关。此外老年人咳嗽反射不敏感，或因咳嗽无力，呼吸道内可存有大量的脓痰却不易咯出，粘稠痰块阻塞气道内，不仅可导致呼吸衰竭的原因之一，并可诱发窒息乃至猝死，尤其好发于夜间熟睡时，国内42例老年肺心病尸解中（1990）见有半数患者气道内有积脓，其中三例即猝死于夜间。因此对老年肺心病者应加强夜间呼吸和心律变化的监测。

（二）合并症与并发症多见

老年患者常有多种疾病共存，肺心病伴有高血压或冠心病者更为多见。前者合并率有报道为27%（国内一组老年肺心病716例中所见，1995），后者合并率占46.4%（662例肺心病尸检所见，1993.）。肺心病严重缺O_2时可诱发心绞痛，且伴有心电图ST段改变，待缺O_2状态改善后，心绞痛和心电图也会相应地好转乃至消失。若此时患者伴有明显的右心室肥厚、心轴右偏，在心电图上常可出现酷似心肌梗塞的Q波，就更易引起误诊，宜注意鉴别，治疗上亦宜兼顾。

老年肺心病的并发症较中青人多见，且病势严重，是导致病死率高的主要原因，如呼吸衰竭、肺性脑病、严重的酸碱失衡、电介质紊乱、中毒性休克、顽固性心衰、以及痰块堵塞引起窒息、猝死等，消化道出血也不少见，都是临床上的急危重症。

1.肺性脑病　老年人原有不同程度乃至严重的脑动脉粥样硬化，当肺心病严重缺O_2状况下，则加重症状出现，有统计认为其发生率高于非老年的肺心病患者三倍或更多。肺性脑病发生的病理基础是缺O_2所致脑水肿，CO_2潴留造成脑实质的血管扩张性充血，以及脑间质水肿，使红细胞渗出、神经细胞和胶质细胞的变性坏死，广泛渗血致颅内高压形成，进一步导致脑疝而猝死，脑疝的死亡率可达58.7%。

2.消化道出血　老年肺心病消化道出血远比非老年组多见，多因严重缺O_2引起应激反应所致，老年患者更因内环境稳定（Hoemostasis）失衡，故发生率高。在662例肺心病尸检中发生率为10.72%，作为死因占第六位。出血部位可见于肠胃各部位，病变可由点状出血、小片粘膜糜烂、乃至大面积溃疡形成致全消化道大出血，甚至因出血性休克死亡。

3.心律失常　发生率远较非老年组多见，心律失常的类型也较复杂而严重，推其原因，可能与老年人原有不同程度的冠脉供血不足、肾功能减退、电介质失衡、以及右（左）心房负荷过重或心房纤维化等有关。最多见的心律失常有房性早搏、房速、阵发性房扑或房颤，久之，也可转为慢性房颤。处理时宜仔细鉴别病因，不应一概以抗心律失常药物治疗，有时当其基本病因或诱因有效控制，心律失常也随之纠正，否则盲目地应用抗心律失常药物，往往有害而无益，值得临床上重视。

【老年肺心病的治疗】

治疗原则基本与非老年组同。唯老年肺心病合

并症与并发症多，治疗矛盾亦多。因此应兼顾治疗，并按病情需要精选用药，药量宜从小剂量开始，随病情进展，调整用药剂量，争取尽可能的，避免药物副作用的发生。

（一）有效的控制肺内感染

对病原菌针对性的选用抗生素，是治疗肺心病成败的关键。唯病原菌随着时间和环境的变迁，亦在不断地发生变化，尤其医院内感染的病原菌，抗药性日益严重。因此，建立标准的药敏试验方法，以及病原菌耐药性动态监测，指导临床用药已十分重要。按我国第六届肺心病会议（1990）总结35年来肺心病的病原菌动态观察；90年代初与60年代相比；痰菌培养阳性率由77.9%，下降到56.6%。革兰氏阴性杆菌由原来的12.7%增加到44.7%，个别报道甚至可达92.8%。且其中82.5%属院内感染，耐药性强，给治疗上带来困难不少。近年来通过抗肺炎支原体血清抗体效价测定，支原体肺炎的老年患病率在总肺部感染中占20.3%误诊率高可达55.6%。此外，尚有衣原体及军团菌肺炎亦见增多。老年人自身免疫功能低下、长期反复的应用多种抗生素，尤其是广谱的抗生素，是引起肺部真菌感染的重要原因，造成二重或三重感染，并由此可危及生命。因而应强调避免滥用抗生素。

此外，在呼吸道感染同时，常可激发多种炎性介质（白三烯、血小板激活因子、肿瘤坏死因子等）的释放，加重病情发展，对老年患者尤为重要，可促血粘度增高、血栓形成等倾向。因而，在治疗上不仅要有效的控制病原菌，还应注意拮抗介质释放的相关治疗。

（二）老年肺心病心力衰竭的治疗

老年肺心病并发心衰占肺心病死因中第二位，仅次于呼吸衰竭。肺心病心衰是以大循环郁血为主要表现，通过肺心病的全面治疗，早期常可缓解。其中特别是以降低肺动脉高压，适当的应用利尿剂，降低回心血量，减轻右心负荷而好转。肺心病时也可累及左心，在662例肺心病尸解中，可见合并左心病变者占28.3%（其中有冠心病或高血压者又约占其中20%）。肺心病引起左心肥厚的原因，可能由于心肌长期缺O_2，左心长期处于高排出量状态，因此，临床上也可出现左心衰或全心衰，此时强心剂的应用仍为必要，但宜采用小剂量、作用快速、短效的洋地黄强心甙或类洋地黄制剂（如毒毛旋花子苷K0.125－0.25mg/d）。对慢性心衰者则采用狄高辛Digoxin口服0.25mg/d。3～5天后，改为维持量0.125mg/d。并同时注意患者有无低钾、低镁和低O_2状态和肾功能不全，都宜同时加以纠正。近年来更有加用ACEI制剂，在治疗上很有帮助。

（三）正确地使用机械通气（mechanical ventilation，MV）**措施**

作为老年肺心病死因中，呼吸衰竭占首位，除积极有效控制基本病因和诱因外，及时而正确的纠正缺O_2和降低CO_2，是迅速改善病情的重要手段。当患者经肺心病常规处理后（如抗感染、给O_2、祛痰、支气管扩张剂等），患者血气分析中PaO_2仍继续下降（＜60mmHg，7.9kPa以下），$PaCO_2$不断上升（＞50mm 6.7kPa以上），宜及早的考虑应用MV措施，实践证明MV应用后，患者动脉血气能显著改善，病情则趋稳定。近年来临床上选用组织相容较好的、低压气囊导管，可经鼻腔插管，对气管压迫损伤较小，可延长插管时间，患者且可避免气管切开。最近还有应用特制的鼻罩或面罩情况下，使用双相正压通气（biphasic positive airway pressure，BiPAP）的措施，患者较易耐受，更便于口腔护理、服药和进食等。唯对部分病情严重的呼衰患者，仍需及时地行气管切开术，重视并发症防治可较长期应用，国内报道有持续气管切开通气达6年左右。MV的疗效与正确使用器械密切相关，须要充分的掌握其性能，精心的床旁护理，如对吸入气体的加温和湿化、连续通气期间应根据病情定时的排痰，更宜注意支气管局部的顺应性，以利CO_2的排除等。

（四）积极防治多器官衰竭的发生

老年人的生理特点，常伴有多个器官的衰退，任何较强的激惹都会触发多个生命器官，呈贯序反应而衰竭。老年肺心病时呼吸道感染是作为首要的诱因，首先出现呼吸衰竭占多数（24%），其次有心力衰竭、脑衰、肾衰、肠胃应激性出血、肝功能衰竭及凝血机制障碍（如DIC）等，死亡率高，且与衰竭器官数目呈正相关。因此，在本病治疗过程中，应随时警惕其发生的可能，并作好早期防治，对其预后具有直接影响。

（五）其它

在老年肺心病缓解期，应重视加强营养，提高患者免疫功能和抗感染能力。近年来研究（Anthonisen et al，Am. Rev Respir Dis 1986）证实长期的吸氧疗法（每日低流量吸氧，持续20小时以上，使COPD患者保持PaO_2在61～70mmHg即8.1～9.3kPa），可逆转或降低肺动脉高压，从而改善患

者的生活质量和提高存活率。因此，家庭氧疗的开展，也是康复重要措施之一。此外，还应重视老年人呼吸肌衰退，尤其膈肌疲劳的治疗（参阅本书第11篇39章）。

（彭东信 冯克燕）

参考文献

1. 全国肺心病病理协作组. 662例慢性肺原性心脏病尸检病理分析. 中华病理学杂志，1990，19(1):21
2. 村上元孝，龟山正邦.（邹元植等译）. 老年病学，北京：人民卫生出版社，1981，236～244
3. Adair N. Chronic Airflow Obstruction and Respiration failure. In: Hazzard WR. Principles of geriatric Medicine and Gerontology. 3rd. ed. New York: Mc Graw-Hill, 1994. 583～595
4. 刘长庭，张进川，牟晓芬. 老年患者长期气管切开的并发症及其原因. 中华老年医学杂志，1997，16(2):102

第五章　老年消化系统疾病

第一节　老年消化器官结构衰老与功能改变

一、食管

老年食管粘膜上皮随年龄增加逐渐萎缩，粘膜固有层弹力纤维增加，食管腺腺体周围亦出现弹力纤维。食管功能变化包括蠕动反应减慢，非蠕动反应增加，食物转递时间延长，Soergel 对 90 岁以上老年人食管蠕动机能研究发现，老年人食管蠕动收缩仅占吞咽动作的 50%，而青年人则占 90%，表明老年食管输送食物的功能减弱，排空时间延迟，没有推动力的蠕动增加。老年人食管上段蠕动收缩速度较青年人慢，但中、下段食管蠕动与中青年比较无明显区别。年轻人静息时（不吞咽时）食管具有屏障和保护作用，上食管括约肌（upper esophageal sphincter，UES）和食管下括约肌（lower esophageal sphincter，LES）关闭保持一定张力，呈高压带，这对于胃食管返流和食管咽反流起良好的屏障作用，同时防止吸气时，将气体吸入食管内。资料表明 UES 压力随年龄增长而降低，在 70 岁以上老年人平均静息压为 47mmHg，而 25 岁以下青年人平均压力为 80mmHg。

比较老年人与青年人食管下括约肌的长度，无明显差别，但部分老年人食管下括约肌位置上移，压力降低，易发生反流性食管炎，老年人食管裂孔疝增多，但多数无症状。

二、胃

胃粘膜分为贲门腺区（食管胃连接处以下 1～3cm）。胃底胃体腺区（分布在胃底、胃体）和幽门腺区（覆盖胃窦和幽门），各区胃粘膜交界处均有一移行带。幽门腺区与胃底、胃体腺区交界处并非完全与解剖学上胃窦、胃体划分一致。胃体、胃窦移行带随年龄增长而向胃体上移，尤以在小弯处明显。组织学检查表明 40 岁以后 50% 以上者胃移行带上移，一些老年人胃幽门腺粘膜可占据整个小弯。老年人与中青年人胃壁厚度是否存在年龄差异仍存在争议。对 83 例不同年龄健康人胃上皮、腺体、粘膜肌层测量表明胃壁厚度与年龄无关，但也有人认为胃壁厚度随年龄增长而降低，而这种厚度减低与胃腺体萎缩有关，60 岁以上老年人胃粘膜萎缩、肠上皮化生，主细胞减少。肖树东等对 30 名无症状 60 岁以上老年人胃粘膜检查，发现 83.3% 有不同程度萎缩性改变。胃粘膜代谢率比胃壁其他各层为高，因而受血流量减少的影响较大，随年龄增加胃肠血流量减少使得老年人损伤后的粘膜修复能力较差。

胃具有容纳食物，消化食物的生理功能，前者与运动功能有关，后者与分泌功能有关。应用 ^{99m}Tc-DTPA（diethylenetriamine panta acetic acid，二乙烯三胺五醋酸）液体餐观察胃排空时间发现健康老年人的胃半排空时间为 123 分钟，青年人为 47 分钟；固体餐排空时间与青年人相差不大。萎缩性胃炎患者胃排空时间延长，注酸后可以改变胃排空功能，说明老年人胃排空延迟与萎缩性胃炎比例高有关。

胃液的主要成分是壁细胞分泌的盐酸，主细胞分泌的胃蛋白酶原。传统的观念认为胃酸分泌随年龄增长而降低，近年来研究表明，胃酸分泌减低不随年龄增长而减少与老化过程无关，是与萎缩有关的病理过程。胃酸分泌减少是胃粘膜萎缩的结果。

老年人胃蛋白酶分泌普遍减低，以放射免疫法检测 70 岁以上老年人胃蛋白酶原Ⅰ，其中 40% 的被检者其浓度低于 50ng/ml，与中青年比较有明显差异。

三、小肠

老年人小肠粘膜形态学变化主要是上皮细胞数目减少，肠绒毛变粗、变短形成叶状或迂曲状绒毛。测量 160 例青年人小肠活体组织标本，肠绒毛平均的高度 471μm，宽度 133μm，厚度 143μm，细胞高度 34.6μm；24 例老年人绒毛平均的高度 364μm，宽度 121μm，厚度为 144μm，细胞高度 32.3μm。老年人肠绒毛高度、宽度的变化与粘膜表面积减少相一致。而小肠吸收能力减低很可能是这些形态学变化的结局，与年龄相关的形态学变化还包括上皮细胞数目减少，粘膜纤维化增加，肠壁内淋巴细胞 Peyer 集合淋巴结减少有关。

肠粘膜随年龄变化的机制尚未明确，动物实验表明肠细胞更新率下降是造成绒毛衰老变化的原因之一，可能与缺血，细菌菌落变异有关。老年人缺血改变常见并影响身体许多器官与组织。正常情况下肠道血管丰富，需20%的心输出量供应，心功能任何变化和全身血管改变都会明显影响肠系膜功能。已证明老年人肠腔内细菌发生变化会影响肠结构产生亚临床吸收不良。应用放射性同位素Ca证实随年龄增长钙的吸收减少，钙通过能量依赖的钙转运系统从近端小肠主动吸收，维生素D刺激形成的结合蛋白与钙结合加强钙的吸收，老年人钙结合蛋白含量减少也使得钙吸收减少。

口服半乳糖吸收试验最先证实老年人小肠吸收功能减退。在判定老年人糖吸收能力时，应用标准的口服D-木糖试验尚应注意老年人肾功能损害，应用静脉法木糖试验，会导致假阳性结果。所以目前多将木糖口服与静脉注射联合应用，计算二者比值，判定有否吸收障碍，资料表明，近1/3老年人小肠糖吸收能力轻度下降。但临床上不引起营养不良症状。

吸收是小肠的主要功能，导致老年吸收功能低下的因素还包括活动量减少、肠血流变化、消化的程度、摄入量减少等。

四、大肠

形态变化主要为肌纤维萎缩，肌层变薄，以致老年人结肠易形成憩室。随着纤维结肠镜的广泛应用，大肠形态变化另一特点是肠粘膜表面突向肠腔出现肥大性赘生物，组织学观察与正常大肠腺相近，外观如露滴状，称“微小息肉”，其实质为肠腺的增生延长。老年人的大肠肌张力减低是导致便秘的主要因素。食物通过结肠时间老年人较青壮年人慢，正常情况下肛门内外括约肌功能处于协调状态控制气体通过，无粪便排出，对于肛门内外括约肌反射反应的研究表明10%～20%老年人肛门内括约肌反射正常，但外括约肌反射能力丧失，这是导致排便无节制的原因，当便秘造成粪便阻塞时，粪块上段粪便被微生物液化成液状粪水通过阻塞部流至直肠末端，由于直肠有充盈感，加之肛门内外括约肌失调，粪便从肛管流出，造成大便失禁。

五、肝脏

随年龄增加肝细胞数量减少，肝脏重量逐渐下降。但肝细胞容积增大，胞浆线粒体和胞核容积增加，巨核细胞增加、胞浆脱水内质网空泡化，内质胶原合成增加。腹腔镜下见老年肝较小、发灰，肝表面局限性纤维收缩，不可将此误诊为肝硬化。

肝脏r-球蛋白比例的随龄性轻度增加，为不断接触抗原的结果。T淋巴细胞总数减少，细胞介导的免疫功能降低。老年人血浆磺溴酞钠（bromsulfaphthalein，BSP）和靛氰绿（indocyanine green，ICG）清除减低，潴留增加，上述异常都与肝血流量减少有关，老年人的P450等与药物代谢有关的酶减少，碱性磷酸酶可稍高。

六、胆道

胆道系统粘膜萎缩，肌层弹力纤维及胶原纤维增加，胆囊壁张力减低，奥狄（Oddis）括约肌张力减退。总胆管近十二指肠乳头部随年龄增长渐变窄。胆汁分泌呈随龄性减少，胆汁富含胆固醇，无机盐减少。

七、胰腺

随年龄增长胰腺位置下移，胰管直径增宽（每10年增宽约8%），胰腺重量减轻，尸检发现60%老年人胰腺有纤维化，腺体中脂褐素沉积，脂肪组织浸润，腺泡萎缩，导管增生，小叶内纤维增多，使小叶结构不清，胰腺分泌的酶均随年龄增长呈线性下降，下降最明显为脂肪酶，由于胰腺分泌脂肪酶减少，使老年人脂肪吸收延迟。

第二节 老年消化系统疾病

一、消化道出血

1. 上消化道出血　上消化道出血是临床常见的重要症候，死亡率高达8.0%～13.7%，随着世界人口老龄化，死亡平均年龄在上升。国内1988年的资料表明老年人上消化道出血的死亡率为13.5%～18.7%。

【主要病因】

上消化道出血的病因复杂，因为不只消化系统本身的疾病可以合并出血，全身性疾病和邻近器官的病变也可引起消化道出血。由于老年人有随年龄增长而好发的疾病，因此，在病因上与年轻人不完全相同。引起上消化道出血的常见前两种原因在青壮年是十二指肠球部溃疡和食道静脉曲张破裂出血，而老年人则是消化性溃疡与胃癌。除常见的原因外，老年人出血的病因尚有应激性病变，药物性胃炎如非甾体类抗炎药、类固醇激素、乙醇等。此

外，食管贲门粘膜撕裂综合征、胃粘膜下恒径动脉出血（Dieulofoy 病）、毛细血管扩张症也是好发于老年期的疾病。

【临床表现】

典型的表现是呕血和黑便。出血量大、在肠道停留时间很短，则便血的颜色可为暗红或鲜红。老年人血管弹性差，不易止血，加之视力差而不能及时发现大便颜色的变化，常以头昏、乏力、心悸等贫血症状就诊。有些年迈患者反应迟钝，可以突然进入休克。值得重视的是老年人经常多病共存，器官功能趋于衰退，适应能力减弱，在没有意外打击的情况下尚可保持平衡，一旦消化道出血则很容易发生其他脏器功能不全或衰竭。1992 年解放军总医院分析了 201 例老年消化道出血，合并多脏器功能损害者高达 22%，出血量超过 2000ml 者，100%有严重脏器受损。受累的器官是心、肾、肝、肺、脑。其中以心血管占首位，表现为心律紊乱、心肌梗死、心力衰竭等。此外，老年人免疫功能低下，在原有疾病基础上和出血状态下很容易合并感染。

【诊断】

用于老年人的诊断方法与青年人同。但必须注意以下问题：

（1）确定是上消化道出血而不是消化道以外的出血，如鼻衄、咯血。确定黑色大便不是食入动物血或药物所致。

（2）急诊胃镜检查是急性上消化道出血首选的诊断方法，也完全适用于老年，检查前需补充血容量、做心电图以保证胃镜诊断及治疗顺利进行。胃镜检查应尽早进行，以不超过末次呕血或便血后 12 小时为宜，因为早期诊断、早期止血是减少老年消化道出血死亡的关键。

（3）在不能确定出血部位时或为了监测上消化道出血量以及判断出血是否已停止，应常规放置并保留胃管。

（4）其他的诊断方法应根据需要及老年人的病情而选用。

2. 下消化道出血　下消化道出血是指 Treitz 韧带以下的消化道出血，由于空肠与回肠病变引起的出血相对少见，因此下消化道出血主要来自大肠。北京地区 14 个医院 2077 例下消化道出血患者中（1981 年）恶性肿瘤占 53.4%，主要是大肠癌。肠息肉占 21.8%。其他尚有溃疡性结肠炎、恶性淋巴瘤、小肠腺癌、肠血管畸形等。便血是下消化道出血的主要症状，便血的颜色决定于出血的部位、出血量与出血速度。高位小肠出血血液在肠道内通过较慢时，其颜色可以发黑，应慎重与上消化道出血鉴别。有胃粘膜异位，如 Meckel's 憩室合并出血时其大便也呈黑色。通常下部小肠至升结肠出血时，大便为酱色或暗红，横结肠以下部位的出血，便血颜色逐渐转为鲜红色，有时排出体外后凝成血块。大肠癌的发病趋势随年龄而增加，60 岁以上逐渐超过 50/10 万人，70 岁以上高达 100/10 万人。我国大肠癌的发病率明显增加，中国人民解放军北京部队消化专业组 1993 年报道中国北方 102800 人普查中检出大肠癌 24.31/10 万人。便血是大肠癌最常见的症状。因此对老年人下消化道出血者首先常规作直肠指诊及纤维结肠镜检查。在大肠未发现出血病变者检查小肠。

二、慢性胃炎

慢性胃炎是一种常见的持续终生的胃粘膜炎症病变。其发病率随年龄增长而增加，意大利的 Siurela 报道 16～30 岁年龄组患萎缩性胃炎者占 9%，51～65 岁达 53%，年龄每增长 10 岁，发病率递增 14%。我国胃镜普查结果发现慢性浅表性胃炎从 20～30 岁开始增加，萎缩性胃炎则在 30～40 岁后逐步上升。对无症状的 60 岁以上老年人进行胃粘膜组织学检查，80%患有慢性萎缩性胃炎。不同地区略有不同。肠化、幽门腺化生和萎缩性胃炎随年龄而程度加重、范围扩大，但炎症细胞浸润程度与年龄关系不大。

【病因】

慢性胃炎病因复杂且不完全明确，与老年人关系密切的原因主要有：

1. 胃粘膜营养因子缺乏　已知的胃粘膜营养因子有胃泌素，表皮生长因子，及尿抑胃素。胃泌素对胃肠道粘膜有营养作用，表皮生长因子可以促进粘膜细胞 DNA 的合成。有人认为胃粘膜营养因子缺乏及胃粘膜感觉神经终器对这些因子不敏感可引起胃粘膜萎缩。老年人胃粘膜从组织学上可见粘膜血管扭曲、管腔狭窄、壁增厚。这种胃局部血管供血不足和胃粘膜退行性变化可使粘膜营养不良，分泌功能下降和胃粘膜屏障功能低下，这些是老年人发生萎缩性胃炎的重要因素。

2. 十二指肠返流　幽门括约肌具有防止返流作用。正常情况下，幽门括约肌收缩时间较胃窦与十二指肠收缩时间长，故可防止十二指肠内容物返流。老年人幽门括约肌松弛，幽门十二指肠蠕动失常，容易造成十二指肠液反流入胃引起胃炎。十二

指肠内容物主要有胆汁、胰液和肠液。它们损害胃粘膜屏障功能，使胃粘膜受消化液作用产生炎症、糜烂。胃腔内的 H^+ 通过损害的屏障反弥散入胃粘膜刺激组胺分泌，使炎症渗出增多、毛细血管淤血，加重了十二指肠返流造成的胃粘膜损害。

3.真菌与胃炎　霉菌存在于正常人体内，约50%正常人口咽部可培养出白色念珠菌，霉菌对胃粘膜损害取决于霉菌侵袭能力和机体的防御能力，老年人机体免疫力减弱，如有促使霉菌过度生长的条件，如长期应用抗生素、激素治疗，应用过强抗酸药物治疗，或患者胃酸本身较低，都会造成胃粘膜损伤。

4.幽门螺杆菌感染与胃炎　幽门螺杆菌（HP）感染已遍布世界各国，尽管不同地区人群中HP检出率有很大区别，但不同地区老年人群HP感染率较其他年龄组均高，大量的研究资料已表明HP是慢性胃炎的一个重要致病原因，80%胃炎由HP感染引起，少数由自身免疫性疾病或其他病因引起。在某些发展中国家，65岁以上无症状老年人HP感染率超过75%。北京地区老年人HP感染率达70%以上。

HP检出率随年龄增加而上升，胃窦炎患者的感染率一般为70%～90%。HP阳性胃炎在老年人群高。HP感染和粘膜炎症严重程度有关系，尤其是反映急性炎症反应的中性粒细胞的浸润程度。如果没有造成胃炎的其他因素，往往是不根治HP则胃炎不会改善。

【病理】

慢性胃炎的病理学主要表现为浅表性胃炎及慢性萎缩性胃炎。浅表性胃炎基本病变是上皮细胞变性，固有膜内炎细胞浸润，如有中性白细胞出现表示有活动性炎症。萎缩性胃炎指固有腺体（胃底腺或幽门腺）数量减少，在无萎缩过形成时，粘膜层变薄，由于慢性炎症长期存在，在萎缩腺体的基础上常出现肠腺化生，改变了正常胃粘膜的吸收功能及解毒能力。肠化在高龄人群中发生率很高，其意义需结合年龄与组织学变化全面分析。慢性胃炎时的非典型增生（dysplasia），其细胞结构与功能均已偏离正常轨道。胃粘膜有否肠化均可发生非典型增生，其程度分为轻、中、重度。一般认为轻度非典型增生多发生于胃炎过程中，是可逆性病变。中度者虽可能是良性病变，但也可能是重要的癌前病变，需密切观察。重度非典型增生即是癌变，若组织学判断有疑问，取材不满意等，应重复活检。因此、病理学检查的意义不仅在于作出慢性胃炎的诊断，而且是动态观察其组织学变化，尤其重要的是有无非典型增生的病灶，胃粘膜活组织病理检查对判断慢性胃炎程度和排除早期恶变意义重大。因此，定期胃镜检查结合直视下胃粘膜多点活检可使诊断更正确并及时发现早癌。

【治疗】

慢性胃炎致病因素复杂，药物疗效不理想。根据其发病机制可以提出一些方案。

1.病因治疗　清除鼻、咽部慢性感染灶，戒烟忌酒，避免服用刺激胃粘膜的药物。

2.药物治疗　老年人慢性胃炎的治疗应根据症状，有无活动性炎症，是否伴有幽门螺杆菌感染等方面通盘考虑。

对于无症状的老年慢性胃炎可以不加药物治疗，轻度慢性萎缩性胃炎亦可服用维酶素、猴头菌片，但迄今尚无此类药物能使萎缩性胃炎逆转的大宗报告。

对于病人有消化系统症状且伴有幽门螺杆菌感染，有急性炎症反应者可应用抗HP治疗。慢性胃炎，胃酸分泌不低者，如病人上腹隐痛、嗳气症状明显者，亦可应用制酸剂和碱性药物如雷尼替丁等，使胃腔内 H^+ 浓度减低，为胃粘膜炎症修复创造有利的胃腔环境。

如病人腹部胀闷不适，临床疑为胃运动功能差或十二指肠返流者可于餐前30分钟选用西沙必利、多潘立酮或胃复安（老年人慎用）治疗。腹部不适、隐痛时亦可应用粘膜保护剂、促进上皮生长作用的药物，如麦滋林-S、硫糖铝等。

三、消化性溃疡

随着社会的老龄化，老年消化性溃疡逐渐增加。1990年国内统计65岁以上胃溃疡发病率为5.2%，70岁以上增加至8.5%。北京协和医院1983～1992年的统计，65岁以上老年消化性溃疡占同期胃镜检出消化性溃疡的6.7%。1990年解放军总医院对1400例老年人健康查体，胃镜对消化性溃疡的检出率为10.04%。老年胃溃疡与十二指肠溃疡的发病率大致相同，二者的发病率在老年女性高于青年女性。美国溃疡病死亡者中高达85～90%是65岁以上患者。国外一些老龄病院大量尸检资料发现活动性溃疡占5%，其平均年龄为83.8岁。这些病人的溃疡病在生前得到正确诊断者仅为16%（十二指肠溃疡）及29%（胃溃疡），说明绝大部分老年溃疡病被临床忽略。

老年消化性溃疡特殊性：

1. 老年胃溃疡常常位于胃的近端，与青、中年人相比，溃疡位置高，多见于胃体上部，胃底部，此点与随龄性胃体-窦交界带上移有关系，胃酸分泌在高位胃溃疡多为正常。也有人认为部分老年胃溃疡与小动脉硬化、溃疡处粘膜血液灌注不足有关。

2. 老年消化性溃疡症状多不典型，分析国内外统计资料，约20%～38%无症状或症状不典型，而青年人仅8%无症状。老年人即使有疼痛也多失去正常的节律，腹部饱胀、食欲不振、体重减轻、贫血、大便潜血阳性等症状在老年溃疡病多见。以出血为首发症者占13%。部分病人常因继发性贫血临床表现为心悸、头晕、胸闷、心律不齐、乏力就诊。

3. 老年消化性溃疡并发症也随年龄而有所增加，出血是最常见的并发症，并发大出血率占老年消化性溃疡20%以上。老年患者不同于青壮年，易于出血后发生序贯性器官功能损害。老年消化道出血量往往较多，而且出血量与临床表现不一致。

4. 老年消化性溃疡愈合较慢，故用药时间应延长。

5. 老年消化性溃疡的几种特殊类型

(1) 非甾体类抗炎药（NSAIDs）所致溃疡：阿司匹林与其他非甾体类抗炎药（NSAIDs）对胃粘膜有损伤作用，这类药物所致粘膜损伤穿过粘膜肌层称为NSAIDs溃疡。Ivey1994年报告各种NSAIDs均可导致胃粘膜损害。444例经胃镜证实的胃、十二指肠溃疡或糜烂者，其中12.6%正在服用NSAIDs。阿司匹林常引起胃粘膜损害，而其他NSAIDs常致十二指肠损害。胃镜下的病变往往与症状很不一致，合并症常突然出现，约10%～25%合并上消化道大出血，50%有出血性胃炎。资料统计（1989年）表明，长期服用非甾体类抗炎药者中约10%～25%将发生消化性溃疡，且以胃溃疡多见。值得注意的是肠溶性阿司匹林尽管减少了暴露于胃局部浅表粘膜的损伤，但全身性的延迟吸收并未减少，对胃粘膜前列腺素抑制与标准阿司匹林一样，尚无充分证据说明口服肠溶阿司匹林能减少溃疡发生的危险性。有报道即使服用小剂量阿司匹林也不能忽视其对粘膜的损害。老年人群因心、脑血管病变及关节病变比青年人消耗更多的非甾体类抗炎药，而他们的耐受性又比青年人差，因此老年人发生NSAIDs溃疡的危险性必然增加。

(2) 巨大型胃和十二指肠溃疡：胃溃疡的直径＞3cm或十二指肠溃疡的直径＞2cm，称为巨大型溃疡。巨大型胃溃疡男性多于女性，男性发病率高峰年龄为60～70岁，女性为70～80岁，20%巨大胃溃疡病人疼痛向胸部、脐部或下腹部发散，亦有10%的患者无腹痛。有些病人以贫血、消瘦、低蛋白血症、低热、血沉快等表现而就诊。从临床表现看多以出血为首发症状，而此前多无腹痛症状，老年人此种表现更明显。巨型胃溃疡不一定是恶性的，但要与胃癌作鉴别，国内一组90例巨大胃溃疡（1994年）随诊6年，恶变率为3.3%。巨大胃溃疡合并霉菌生长的机会比一般胃溃疡多。合并霉菌感染的溃疡必须先用抗霉菌药物治疗，再予抗溃疡药物治疗才有效。

巨大十二指肠溃疡经常发生在60～70岁的男性，许多病人无溃疡史，主要症状是难以忍受的上腹痛，常放散至背部。此种溃疡部位多发生在球后壁，有时也可在球后，而且胃酸比一般球溃疡低，溃疡可以穿透至胰腺，并容易发生狭窄和梗阻。X线钡餐检查时，这种溃疡常被误诊为十二指肠球腔或憩室，需注意观察这种“球腔”的形态有大小不变，壁显僵硬的特点，胃镜检查有助确诊。

四、缺血性结肠炎

缺血性结肠炎是一种局限性的肠壁供血障碍所致的病变。本病好发于老年人。发病率约为5.5%。其高发年龄为65～75岁。国外一组150例缺血性结肠炎报告，91%为70岁以上的老年人。Roselers综述1024例的结果，本病的发病部位以左半结肠为主（73%），其次为横结肠（15%），少数发生在升结肠（8%）及直肠（4%）。缺血性结肠炎的肠壁供血障碍主要由于：①动脉流入阻塞：老年动脉粥样硬化为最常见的原因；②静脉回流阻塞：好发于近期腹部、盆腔手术后，或肿瘤、门静脉高压的病人；③非阻塞性结肠缺血：绝大多数是心搏出量减少的结果，常由于心肌梗死、心力衰竭、心律紊乱、大出血、脱水、休克等所致。以上三种因素经常见于老年患者。据一组188例年龄大于50岁缺血性结肠炎的报道，63.82%合并一种或几种老年期好发的疾病，如高血压、心肌梗死、糖尿病等。

【临床表现】

老年人进食后腹痛，开始部位不固定，逐渐多数集中于左侧腹部，腹泻为稀糊便，色鲜红或暗红，有时有粘液血便。如病情发展迅速可出现腹膜炎、休克。大致可分为三种临床类型。

1. 一过型（粘膜型） 本型多见，约占60%左

右。为结肠终末小动脉轻度血运障碍所引起的节段性病变，只累及粘膜层和粘膜下层，症状较轻，于1～2周内其组织结构及功能改变完全恢复。

2.狭窄型（壁型） 此型常是慢性持续性缺血或亚急性病变的结果。起病缓慢，病程较长，在溃疡发生与修复中，粘膜下层、肌层纤维组织增生，肠壁僵硬而致管腔狭窄。

3.坏疽型（透壁型） 本型常因急性缺血而致，多由于结肠动脉主支血运障碍引起大片组织透壁性坏死，并发细菌感染。虽发生率低，但病情凶险，常合并肠穿孔、腹膜炎、败血症等。

肠壁损害的程度取决于以下因素：

(1) 循环障碍的原因；

(2) 血管梗阻位于主支或分支；

(3) 缺血发生的速度与持续的时间；

(4) 侧支循环形成的快慢；

(5) 受累肠管的代谢、再生能力；

(6) 继发性细菌感染的数量与毒性；

(7) 血管梗阻近端肠管扩张的程度。

【诊断与鉴别诊断】

1.老年患者有冠心病、动脉硬化、糖尿病病史。

2.饱餐后腹部疼痛、便血，部分患者同时伴有心绞痛。

3.腹平片可见肠积气、近端肠管扩张、肠壁增厚的影像。钡灌肠可见肠壁有小钡龛、指压痕征，或局部痉挛、肠管不规则，病变界限清楚。

4.肠镜检查可见界限较为明显的肠粘膜充血、水肿、斑点或点片状鲜红淤斑或糜烂，也可有溃疡。慢性炎症反应累及肌层可有肠管狭窄。

鉴别诊断应注意与老年溃疡性结肠炎、克隆病、细菌或抗生素所致肠炎等区分。

【治疗】

①仔细寻找病因，治疗病因；②减轻肠道负担，禁食或进流食；③静脉补充营养，维持水电解质平衡；④常规应用抗感染治疗，如氨苄青霉素、灭滴灵；⑤给予血管扩张药，可静脉滴注罂粟碱、硝酸甘油等；⑥监测生命体征；⑦坏疽型缺血性结肠炎一经诊断，需急诊手术治疗。

（王孟薇 吴本俨）

参考文献

1. Sleisenger MH, Fordtran JS. Gastrointestinal Disease, 5th ed, Philadelphia, Sounders, 1993
2. Ivey KJ. The therapeutic strategy for peptic ulcer disease, J Gastroenterol & Hepatol, 1994, 9:109～111
3. 潘国宗. 现代胃肠病学，科学出版社，1994
4. Sodeman WA Jr et al. Geriatric Gastroenterology, Philadelphia, Sounders, 1989
5. 周兰. 实用老年消化系疾病，人民军医出版社，1988
6. Reselers J, Tytgat et al. Ischemic Colitis, The Hague, Martinus, Nijhoff, 1984
7. Gillanders IA, Scott PJW, Smith GD. Helicobacter pylori and chronic antral gastritis in elderly patients. Age and Ageing, 1994 23:277～279
8. Brandt LJ. Gastrointestinal Disorders of the Elderly, New York, Raven Press, 1984
9. Langman M JS. Epidemiology evidence on the association between peptic ulceration and anti-inflammatory drug use, Gastroenterology. 1989, 96:640

五、老年便秘

便秘是老年人常见的一种主诉，在老年人群中约1/4有便秘，1/5的老年人需经常服用泻剂。便秘不是一个独立的疾病，而是多种疾病的一个症状，随着增龄，膈肌、腹肌、提肛肌与肠壁平滑肌收缩能力普遍下降，结缔组织的弹性也有降低，上述因素导致排便动力丧失。随着增龄，脑脊髓衰老退化，抑制交感神经、排便反射也较年青人迟钝。随着增龄，消化腺体萎缩，分泌液量也见下降，使粪质变硬，排便不畅。

（一）何谓便秘

排便不经常，每周1～2次，粪质较硬，排便时有些困难，并可伴有排不净之感觉。便秘可分结肠便秘与直肠便秘，前者主要因结肠蠕动缓慢，粪便停滞而不畅，后者指粪便虽已到达直肠段，但嵌塞在直肠窝内，不能将粪便排出体外。老年人二种情况多有，但以直肠便秘更为多见。

（二）病因与机制

1.膳食纤维不足 食物残渣不足是形成便秘的一个重要因素，老年人牙齿不全，欢喜食精细少渣食物，而膳食纤维包括了纤维素、半纤维素、果胶、豆胶类等，它们具有机械力及吸水性，是肠壁的一个良好刺激因子。作者曾对489例60岁以上老人膳食纤维与排便习惯作了分析，发现每日进食0.8g以上粗纤维的蔬菜水果者及每周有食干豆、牛肉、鱼虾2次以上者都不易便秘（$P<0.01$）。

2.排便动力缺乏 Brandt通过X线钡餐对老年人胃肠蠕动的观察，发现在不运动老年人中，左半结肠和直肠内可见到粪便积聚，而在有运动的老年人，5天之内约80%粪便可排泄清除。作者调查

了147例老年人的排便习惯，能坚持体育锻炼的28例中仅6例有便秘。显然，排便动作与膈肌、腹肌、提肛肌等盆底肌及肠平滑肌的肌力强度有关。衰老与肌力软弱是不可分开的。某些老年病如瘫痪后长期卧床不起，肺气肿等都影响了肠蠕动。

3. 粪便嵌塞 与老年人的直肠压力降低，肛周敏感性缺损有关。Read 用气囊置入肛直肠，对有便秘及无便秘2组老人测量他们的直肠容量、压力及反射，发现在便秘组老人，他们的直肠壶腹部最大排空压力、总容量、肛门内外括约肌的最大压力均有减低。

4. 肠腔狭窄 最常见的是直结肠癌，结肠憩室病。

5. 神经精神反应 老年人糖尿病性神经病变、精神抑郁症，痴呆等可因大脑皮层抑制而无知觉产生排便。Coni 曾报导因大脑抑制引起的便秘占10%。

6. 药物性 老年人的一人多病特性，用药多，可因常服钙剂、铁剂和铝、铋、碳等制剂，因药物的收敛及吸附作用而使粪质变硬，排便困难。癌肿镇痛剂如吗啡类抗胆碱能药物，可使结肠前伸运动受到抑制。

（三）临床表现

便秘者多无甚症状，但也可因结肠直肠内的粪块停滞而引起消化不良症状，表现为食欲不振，口臭，腹胀不适等。当粪质过硬，可引起肛门疼痛，肛口灼痛出血等。有时结肠痉挛而常有腹痛。体检无明显阳性体征，在直肠性便秘者，左下腹常可扪到肿块，但排便之后肿块消失。

老年人长期的慢性便秘，可以发展为巨结肠，整条结肠呈扩张，会造成粪便失禁或粪便嵌塞。

（四）处理

首先治疗好可治的慢性疾病，如痔疮、肛裂。停用或避免服用容易引起便秘的药物。一旦发生粪便嵌塞，应采用矿物油或盐水灌肠，以软化粪便排出体外。必要时要用手指套挖出粪石。已知约1/2便秘老人要用泻剂，甚至2种以上，应用泻剂的原则要交替使用。泻剂可分下列几类：

1. 润滑剂 此类制剂适用于急性肛周疾病引起的排便困难，如石蜡油、蜂蜜、芝麻油、麻油，大都属于无机油，口服后使粪质软化，容易通过结肠。如长期服用，会影响脂溶性的维生素A、D、E、K的吸收，甚至会引起脂肪肝。

2. 刺激性泻剂 有大黄苏打、更衣丸、番泻叶、果导，口服6～12小时即可促使肠蠕动，而达到通便。但刺激性泻剂应用不当时会引起严重肠痉挛，导致水电解质紊乱，代谢性酸中毒或碱中毒。长期服用之后，可致肠肌层的神经节细胞发生退行性变，如继续给药就会无效，甚至会造成"导泻的结肠"（Cathartic colon），腹泻不止。

3. 促进胃肠动力的药 如吗丁啉，西沙比利。

4. 增量泻剂（Bulk） 为含有高成分的纤维素或纤维素衍化物，服用后在肠内膨胀软化成凝胶，推动肠壁而使肠内容物通过而通便。服药同时必须同时饮水或果汁240ml，以避免凝胶成块而形成肠梗阻。制剂有甲基纤维素，美特泻为商品名称，有各种水果汁味如桔子、杏子、草莓等，无全身不良反应，也无依赖性。

外科切除结肠术对慢性便秘的老年人不考虑；成功率低；而并发症多；癌性梗阻性便秘则为绝对手术指征。

（五）预防

1. 注重膳食纤维 膳食纤维已成为近代医学科学的热点，不仅能减少便秘，更在于能延缓衰老，预防冠心病、肾病，甚至抗癌作用。纤维多的食物如：米谷类及有根茎叶的新鲜蔬菜，水果中粗纤维较多的是柿子、杏子、葡萄、生梨、苹果。作者对489例60岁以上老人的膳食调查，每日进食含粗纤维少于5g米谷的人，便秘有80.9%，而每日进10g以上米谷的老人，发生便秘仅0.94%。Popkin 对65岁以上老人分析了48项营养素，发现那些减少摄入高脂肪的猪牛肉，而进低脂牛奶及粗制面包的老人能改变排便困难。

2. 体育运动 根据个体而行，包括散步，快走，打拳，骑自行车等，对于卧床不起的老人，要勤翻身，要双手作腹部按摩，目的促进结肠蠕动，增强体质，有排便动力。

3. 培养排便习惯的特定条件，容易产生排便反射，如排便前洗脚，厕所灯光暗淡等。

4. 不用或避免使用容易发生便秘的药物，采用泻剂时必须交替各类制剂，防止其不良反应。

（杨蕊敏）

参考文献

1. 杨蕊敏、张建，诸骏仁. 老年人排便习惯与慢性便秘的调查. 中华老年医学杂志. 1987；6(2):72～73
2. 杨蕊敏，王吉耀，张建等. 489例老年人膳食纤维与排便习惯调查. 实用老年医学杂志. 1994；8(1):13～14
3. Brant, LJ. Gastrointenstinal Disorder of the elderly. edl. New York: Raven Press, 1984, 264～266

4. Read NW, Abouzekry L, Read MG er al. Anorectal function in elderly patients with fecal impaction. Gastroenterology 1985; 89:959～966
5. Popkin BM, Haines PS, Patlerson RE et al. Dietary Changes in older Americans, 1977～1987. Am J Clin Nutr.1992; 55 (4):823～830
6. Murray FE, Bliss CM. Geriatric constipation: Brief update on a common problem. Geriatries. 1991; 46 (3): 64～68

第六章　老年血液系统疾病

有关血液系统疾病的内容已在本书第15篇详细阐述，本章着重讨论老年人造血系统的生理性变异以及老年人常见血液病的特点与诊断、治疗中应注意的事项。

第一节　老年人造血系统的生理变异

一、造血组织

人出生后，红、白和巨核系统造血均在红骨髓中完成。淋巴细胞的生成除在骨髓外还存在于淋巴结、粘膜下淋巴组织和脾脏。随着年龄的增长，骨骼中的红骨髓逐渐减少。30岁时骨髓活检标本中造血组织约占70%，30～70岁期间造血组织的容量相对稳定，平均约为47%（范围16.8～81.3%），＞70岁造血组织又复减少至约29%（11.3～47%），同时骨髓中的脂肪细胞相应增加。红髓的减少和脂肪髓在各骨骼中的分布是不均衡的。脂肪髓最早出现在长骨，而椎骨往往最后脂肪化。随着增龄，胸腺、淋巴组织和脾脏也逐渐萎缩。胸腺的重量在青春期已减少，65岁后脾脏重量也开始减少。淋巴组织的减少导致淋巴细胞数量和免疫功能的降低。在评估老年人造血功能时应考虑其生理性的特点。

二、红细胞

虽然红骨髓在老年人有所减少，但健康老年人的红细胞数并无显著变化。实验证明骨髓细胞培养，爆式红细胞集落生成单位（BFU-E）的产率正常而红系集落生成单位（CFU-E）明显减少，提示造血干细胞并不缺乏而是祖细胞对促红细胞生成素（EPO）的反应减退或EPO的减少。有报告红细胞直径和平均红细胞容积（MCV）自50岁后轻度增加，红细胞渗透脆性也稍增高。红细胞寿命有报告稍有缩短也有报道呈正常者。转铁蛋白浓度随增龄而降低，可能导致老年人对铁的利用发生一定程度的障碍，但临床上老年人对抗贫血治疗仍有反应。

红细胞内2，3-二磷酸甘油酸（2，3-DPG）及ATP随增龄而减少。成年人在贫血时红细胞的2，3-DPG呈反应性增加，而贫血老年人其含量虽比非贫血老年人稍高，但比贫血年轻人为低。2，3-DPG浓度减少使血红蛋白与氧亲和力增加，ATP减少使红细胞趋向于球形，变形能力减低。老年人红细胞总谷胱甘肽增加但保持还原型的能力下降。

三、白细胞

外周血白细胞总数不随年龄而变化。骨髓中单克隆抗体CD34（+）细胞为粒系早期细胞占骨髓细胞的1～4%；CD33（+）细胞则为较成熟的粒系细胞。Chatta分离健康青年人（20～30岁）和健康老年人（70～80岁）的CD34（+）细胞，在体外培养中观察对刺激因子的反应。发现老年人的CD34（+）细胞对粒系-集落刺激因子（G-CSF）的反应为年轻人的1/2。而两组中CD34（+）与更成熟的CD33（+）细胞在骨髓细胞中的比例无年龄差异，说明老年人骨髓粒系早期细胞含量虽无大变化，但对粒系特异刺激因子的增殖反应明显低下。此改变可能与老年人在严重感染时或化疗中易出现粒细胞减少有关。外周血白细胞对氢考的松刺激后的升高反应仅为年轻人的1/3，对脂多糖的反应比年轻人迟缓。

有报道老年人粒细胞核分叶过多，可有4个或更多叶的核。此外，核丝断裂数也较青年人高。粒细胞中颗粒减少提示溶酶体减少。粒细胞中的碱性磷酸酶也随年龄而减少。总之，老年人粒细胞功能有一定程度的减退。

男性单核细胞数在50岁以后略有下降，而女性不变。

淋巴细胞是一组具有免疫活性的细胞。自60岁以后淋巴细胞总数开始下降。超微结构显示细胞线粒体嵴消失。细胞质内出现与老年相关的脂褐素。老年人T细胞总数虽无变化，但其亚型分布有改变，辅助/抑制细胞比例失调。T细胞增殖反应降低，对某些特殊抗原引起的迟发过敏反应下降。淋巴因子产生也有异常，白细胞介素2（IL-2）是T淋巴细胞分化不可缺少的淋巴因子，对B细胞、单核巨噬细胞、自然杀伤细胞、LAK细胞功能也有重要作用。随增龄IL-2产生减少，IL-2受体的表达下降。T细胞的功能障碍导致抗感染能力

下降。IL-6 是具有造血调节功能的细胞因子，在老年人中 IL-6 水平可升高，现认为其过度增高是浆细胞疾病如多发性骨髓瘤的发病的中心环节。B 细胞在外周血对葡萄球菌 A 蛋白等刺激剂的增殖反应降低。随着增龄 B 细胞分泌免疫球蛋白相应减少。但是在 60 岁以上的人群中约有 2/3 人的血清中可出现一种或多种自身抗体，如抗核抗体、抗甲状腺抗体、抗胃壁抗体，类风湿因子阳性率增加。

老年人染色体的畸变率也增加。

四、血小板

血小板数量与青、中年相比无明显变化，但有功能改变。体内血小板的激活与释放反应增强。

总之，老年人的造血储备功能有所减低，随增龄血液系统的变化不如肾、脑、心血管及呼吸系统明显，在无其他疾病时能保持稳定状态。健康老年人血象无明显变化。由于造血的代偿功能减退，发生贫血后对治疗的反应相对缓慢；粒细胞的功能也减退，抗感染能力下降且感染时粒细胞数量的增加反应较差。相反，由于免疫功能异常，易发生肿瘤或出现各种自身免疫性疾病。

第二节 常见的老年血液病

一、贫血

健康老年人血红蛋白与红细胞的正常值与健康成人相同。由于调查对象、采用标准、检验方法不同，老年贫血的发病率在各报道中有一定差别。欧美文献认为随增龄贫血发生率增加，尤其在老年女性为明显，西方综述老年贫血发生率为 20%(2～30%)。我国资料显示老年人贫血约占住院病人的 9.1%～13.3%。在伴有基础疾病的老人中，贫血的发生率明显高于其他年龄组。引起老年人贫血的原因与其他年龄组类似，以营养不良性贫血及继发性贫血占大多数。

(一) 老年人贫血的症状特点

由于老年人体力下降，脏器功能常有所减退，所以轻症贫血常不易被发现或为基础疾病的症状所掩盖。与中、青年贫血的首发症状常为头昏、乏力相比，老年贫血的症状常不典型。

1. 心血管系统的症状常明显　心悸、活动或登楼后呼吸急促甚至出现典型心绞痛均常见。严重贫血时心脏增大、心功能不全或表现为心脏急症。在纠正贫血后，贫血引起的心脏增大可恢复正常。

2. 精神症状常见　易激动、失眠，对外界环境反应淡漠均常见。急骤发生的严重贫血如急性大量溶血、失血时，病人可出现神志紊乱或呈严重抑郁状态。原精神状态不稳定的老年人，贫血时的精神症状更明显。

3. 血液动力学变化　头昏、晕厥、平衡能力减退、感觉异常、视力障碍均可为老年贫血的主诉。有的作者认为括约肌功能障碍如尿失禁可能部分与贫血有关。

4. 消化系统症状不少见　舌炎、口腔炎、味觉变化、食欲减退、便秘或腹泻均可为贫血的症状，但也可能是引起贫血的病因的伴随症状。

5. 皮肤色泽改变　由于高龄老人常生活于户内，皮肤苍白并非重要的体征。嘴唇、眼结膜、舌及口腔粘膜的苍白更有诊断意义。

(二) 老年人常见的贫血类型

1. 缺铁性贫血　是老年人最常见的贫血类型，但缺铁的原因主要为慢性失血，部分由于铁摄入不足或吸收障碍。

随着年龄增加，体内铁储备增加。老年男性铁储备平均为 1200mg，女性在绝经后 10 年，体内铁储备从平均 300mg 增至 800mg，故一般因营养而致缺铁者少见。老年人不明原因的缺铁常是由于肠胃道失血，其常见的原因是消化道肿瘤及服用阿司匹林等非甾体抗炎药物，其次为憩室病。少数铁缺乏是由于铁的吸收不良所致，如胃大部切除术后或因老年人胃粘膜萎缩伴淋巴细胞浸润，主细胞和壁细胞减少，胃酸减少而影响铁吸收。严重缺铁性贫血也可导致胃粘膜改变，反过来又加重铁的吸收障碍。此外，极少数老年人，尤其是独居者或偏食者可因摄入含铁食物少而导致缺铁。

典型的缺铁性贫血诊断不难，实验室诊断依据为低色素、小细胞性贫血；血涂片可见红细胞中心淡染区扩大；血清铁降低（$<11\mu mol/L$ 或 $<60\mu g/dl$）而总铁结合力增高（$>62.65\mu mol/L$ 或 $<350\mu g/dl$）；血清铁饱和度 $<15\%$；血清铁蛋白 $<20ng/ml$；骨髓涂片的铁染色显示铁颗粒缺乏，铁粒幼红细胞减少。但体内早期铁缺乏可无贫血，而小细胞性贫血又须与慢性疾病所致的继发性贫血相鉴别。确诊为缺铁性贫血后必须追查缺铁的原因，包括详细询问病史，反复多次查大便潜血，必要时进行胃肠道的内窥镜和影像学检查。缺铁性贫血应强调病因治疗。铁剂的补充以口服为宜，如口服硫酸亚铁片，0.3g 每日 2～3 次。避免饮浓茶。肌注

铁剂常吸收不好，副作用也较青年人多见。

2. 巨幼细胞贫血　在老年人群中虽不十分常见，但其发生率较青、中年为高。过去认为恶性贫血在我国罕见，但柴静媛分析184例老年血液病，营养性巨幼细胞及恶性贫血各为12及11例（6.5及6%）。维生素B_{12}缺乏除因摄入不足外，萎缩性胃炎所致内因子分泌减少，使维生素B_{12}吸收不良也是重要原因。长期饮酒的老年人尤其嗜饮白酒者，当食用新鲜蔬菜和蛋白质不足时可发生叶酸缺乏。老年人常用的药物如H_2受体拮抗剂影响维生素B_{12}吸收，巴比土盐和双胍类药物在粘膜水平干扰结合酶（conjugase）的产生从而使叶酸吸收发生障碍。患者的贫血常较严重伴全血细胞减少，有时有黄疸和轻度脾大，很易误诊。实验室检查可见大细胞贫血，粒细胞分叶过多。骨髓涂片中巨幼红细胞>10%，粒细胞和巨核细胞系统亦有巨型变，是重要的诊断依据。Thomas等认为年轻人的血清叶酸正常范围不适用于老年人。如老年人血清叶酸水平<1ng/ml可认为是病理性并有临床意义。维生素B_{12}缺乏时，血清浓度常在100ng/ml以下。

营养性贫血有时是混合性的，即铁与维生素B_{12}和叶酸同时缺乏，在此情况下，骨髓幼红细胞巨幼样变不明显。

3. 继发于慢性疾病的贫血　在老年贫血中应着重考虑的原发病有：

（1）慢性感染所致贫血：一般贫血不十分严重，但同样感染所致老年人的贫血常较中、青年为重。一般原发病症状明显不易误诊。老年人结核病的症状不典型，尤其是播散性结核可有严重贫血，甚至全血细胞减少。临床诊疗中应警惕。

（2）非感染性炎症如类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮等也可由于铁利用障碍而致轻或中等度贫血。应用非甾体抗炎药物时应注意胃肠道失血所致贫血。有时结缔组织病可并发自身免疫性溶血。

（3）肾性贫血：是老年人常见的继发性贫血，除慢性肾脏疾病所引起的外，肾动脉硬化、糖尿病肾病变以及痛风性肾病均可因肾功能衰竭，促红细胞生成素产生减少而致贫血。贫血严重程度与尿素氮的增高成正比，红细胞寿命缩短、失血、营养不良均可加重贫血。

（4）继发于恶性肿瘤的贫血：除血液系统肿瘤外，消化系统肿瘤由于失血可在病程早期即发生贫血。肺癌、乳腺癌等往往至疾病晚期才出现贫血。肿瘤并发骨髓转移时，病人常有严重贫血，出血倾向，全血细胞减少。周围血象可出现幼稚红细胞和幼稚粒细胞。分泌粘蛋白的腺癌有时可并发微血管病性溶血。恶性肿瘤病人的红系造血对促红细胞生成素反应减低。

（5）甲状腺功能减退症（甲减）：约半数甲减病人有轻度贫血，可能由于代谢减低，促红细胞生成素相对不足所致。此外，免疫及与抗体有关的机制也可能有关，约10%原发性粘液性水肿病人有恶性贫血伴壁细胞及内因子抗体阳性。用甲状腺激素替代治疗有效。

4. 溶血性贫血　老年人免疫功能紊乱，常出现自身抗体。有时发生自身免疫性溶血，如抗人球蛋白试验阳性的自身免疫溶贫或寒冷性血红蛋白尿。溶贫在老年人发病率虽不高，但可继发于淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病，也可继发于结缔组织病或由药物引起。

5. 再生障碍性贫血　也可见于老年人，病因同青年人。应通过骨髓活检证实。

（三）老年人贫血的诊断

1. 诊断中注意事项

（1）老年人出现贫血是病理现象。由于贫血常继发于其他疾病，诊断时必须追查病因。

（2）贫血原因未查明前，不任意给铁剂或维生素B_{12}等治疗，以免影响病因的探索。

2. 老年人贫血的诊断步骤

（1）病史询问务求全面，除有关贫血的发生、发展和症状外，应着重询问饮食习惯、饮酒、服药史、尤其是非甾体抗炎药以及毒物、放射线接触史。过去史包括感染、手术，尤其胃切除术、肾脏病、内分泌病及肿瘤病史。

（2）体征中需注意皮肤、粘膜黄染和出血点，淋巴结和肝、脾肿大，骨骼叩击痛以及肛门指检。

（3）实验室筛选试验：血常规，血涂片注意红细胞形态变化。目前普遍采用的血细胞计数仪可正确提供红细胞指数，供形态学分类用。小细胞贫血伴RDW高（red cell distribution width 红细胞分布宽度）则可能为缺铁；若RDW正常可能为慢性疾病所致贫血或地中海贫血。正细胞性贫血伴RDW高可能为早期维生素B_{12}或叶酸缺乏。RDW正常则常为急性失血、溶血或慢性病性贫血。大细胞性贫血伴RDW高为维生素B_{12}、叶酸缺乏或溶血，RDW正常常为低增生性贫血。现代仪器不能完全代替显微镜的形态检查，简易的血涂片可进一步证实红细胞的大小及形态变化，观察白细胞有无分叶过多或幼稚细胞，估计血小板数量和聚集情况均有助于诊断。

血小板计数在评价贫血时是不可缺少的。可估计受累的造血细胞系统。血涂片观察血小板体积大小，有助于评价血小板的新生与衰老。

尿常规、粪常规及潜血，肝、肾功能、胸片有助于排除继发性贫血。

(4) 骨髓穿刺及活检：对贫血的诊断有重要价值。骨髓活检较穿刺细胞学检查更正确反映骨髓增生度，不但更易发现转移癌细胞，而且可观察到细胞学所不能观察到的骨髓纤维化、肉芽肿病变以及对骨髓增生异常综合征有诊断价值的ALIP（未成熟的前体细胞异常定位，abnormal localization of immature precursor cells）现象，即3～5个以上原始粒或早幼粒细胞聚集成簇位于小梁旁区或小梁间区。骨髓穿刺涂片则较活检组织学检查更清晰地观察到细胞形态变化。在评价骨髓造血增生度时，应考虑穿刺部位及老年人的正常范围。

(5) 铁代谢检查：血清铁测定等检查可确定有无缺铁，是区别缺铁性贫血和慢性病性贫血的重要手段之一。由于健康老年人铁蛋白偏高，骨髓铁染色更有诊断价值。

(6) 其他：免疫学检查如血清蛋白电泳和免疫球蛋白测定可确定多发性骨髓瘤及巨球蛋白血症所致贫血。抗核抗体、类风湿因子等结缔组织病的检测在需要时应进行。其他如内窥镜、影像学、内分泌系统等检查，根据初步检查结果进行，以协助探索病因。有关血液学的特殊检查参阅本书第15篇。

（四）老年人贫血的治疗原则

1. 明确病因后治疗病因和原发病。

2. 支持疗法是重要的，除补充充分蛋白质及新鲜蔬菜外，慎重判断输血的时机和量。以输浓缩红细胞为宜。避免老年人心脏负荷过重导致心力衰竭。

3. 补充造血因子，根据缺什么补什么的原则及老年人的特点用药，不急于求成，铁剂尽量口服。

4. 基因重组促红细胞生成素（Erythrogoietim）的应用　对肾性贫血、慢性疾病性贫血、癌症化疗后贫血等均有效，剂量范围25～150u/kg，每周3次，皮下注射。可提高血红蛋白水平，改善患者生活质量。肾功能不全应用本药易并发高血压。

二、恶性血液病

老年人的恶性血液病比消化、呼吸系统肿瘤为少见。何建献总结老年人恶性肿瘤2374例，以消化道肿瘤居首位占44.8%，其次为呼吸系及五官部位肿瘤各占20.7%及8.3%，血液系肿瘤6.5%，居第四位。中国医科大学附一院1978～1987年10年间住院老年血液病184例，其中以多发性骨髓瘤及急性白血病最多见，各为50及24例(27.2%及13.1%)。其次为慢性白血病、恶性淋巴瘤、骨髓纤维化等。虽然要考虑血液病中的一些营养性贫血因病情轻未住院治疗，但提示恶性血液病是老年人较常见的血液病。有关以上疾病在本书第15篇有关章节已作介绍。本节仅就常见老年恶性血液病的生物学特征及诊断、治疗中注意事项进行介绍。

（一）急性白血病

近年西方国家资料表明急性非淋巴细胞白血病（ANLL）在老年人多见。其中位年龄为63岁，45%ANLL发生在65岁以上。国内1986年全国白血病发病情况调查，60～69岁有一明显白血病发病高峰。我国蓟县白血病流行病学调查也发现ANLL在60岁以上年龄组最高。我国老年人的急性淋巴细胞白血病（ALL）则较年轻人明显少见。上海医科大学统计老年人急性白血病70例，ANLL占75%共53例，而ALL仅11例，占15%。

老年白血病细胞生物学特征　研究表明老年人ANLL细胞具有一些与青年人不同的生物学特征：①预后不良的细胞遗传学变化常见。常规染色体检查技术在60%老年人ANLL可检出异常染色体，用高分辨技术，其检出率可达90%。常见的为第5、7对染色体易位、缺失和复合染色体异常；青年人则常见t(15; 17)，和t(8, 21)及15q异常。已证实多见于青年人组的染色体变化，具有较老年组变化更好的预后。②根据细胞化学、免疫学、细胞动力学和G6PD同工酶的研究，老年人ANLL细胞的起源更趋于造血干细胞分化的早期阶段，处于增殖期组分的细胞较少，而早期造血干细胞多药耐药基因（MDR-1）的mRNA表达及其产物P170蛋白增高，故对治疗药物不敏感。③骨髓中的正常造血细胞少，以致化疗后骨髓自受抑制状态中恢复慢，影响以后的治疗。约有1/3的老年人ANLL自骨髓增生异常综合征（MDS）转化而来，接受细胞毒药物后发生的继发性ANLL在老年人也较常见。这两种ANLL对化疗反应差。

临床表现　老年人急性白血病的临床表现常不典型。起病隐匿，首发症状常为头昏、乏力、低热、盗汗等，约占所有病人的2/3。诊断时往往病程已在1个月以上，少数可达数个月。出血倾向、骨痛常为晚期症状。血象在就诊时常呈轻至中等度

贫血，半数以上白细胞总数＜10×10^9/L（10000/mm^3），＞50×10^9/L（50000/mm^3）者较少约占11.4%。骨髓象虽以增生明显活跃或极度活跃者居多，但也不乏增生活跃和增生低下者，国内一组70例老年白血病骨髓增生活跃者15例（21.4%），增生低下者5例（7%），显示老年白血病骨髓增生偏低者明显多于青年人。骨髓中原始细胞比例较青年人相对较低。70例中原始细胞有10例在30～50%内。

治疗　老年人急性白血病对治疗反应特点：≥60岁老年人已不适合进行骨髓移植。过去经验表明老年人急性白血病对化疗反应差，完全缓解率低，缓解期短。美国CALGB协作组以经典DA3+7（柔红霉素3d+阿糖胞苷7d）治疗ANLL，结果显示＜60岁者完全缓解率为60%～70%，而＞60岁者仅39%。治疗反应差除与细胞的生物学特征对药物不敏感外，还与老年人正常造血细胞的储备数量低、增殖反应差以及各脏器功能下降，不能耐受大剂量化疗药物的毒性作用有关。化疗后血象恢复慢，常在早期死于严重感染。心、肝、肾等并发症也常见。有报道因化疗毒性反应死亡者可达30%。对老年ALL治疗效果的报道较少，一般认为较成人组效果差。Delannoy以OPAL（长春新碱，强的松龙、阿霉素、L-门冬酰胺酶）修改方案治疗12例老年ALL，5例达完全缓解、3例无效，4例死于骨髓抑制期，并发症还有糖尿病、肾功能衰竭及严重消化道出血。ALL治疗效果差，可能与方案中大剂量强的松龙及对细胞毒药物的不能耐受和ALL的细胞生物学特征有关。如老年ALL L_3占25%，11%有白血病前期。相反，易达到完全缓解的T细胞型ALL少见。

老年人急性白血病治疗注意事项　过去因为老年人的伴发疾病多，化疗诱导期的并发症和病死率高而多采用姑息疗法或小剂量阿糖胞苷治疗。前者不能阻止病情进展，后者缓解率极低，罕见长期存活者。以后采用联合化疗使完全缓解率提高，存活期延长，但与诱导化疗的相关死亡率高，以致与亚剂量化疗的存活期相似。目前对老年急性白血病的合理治疗应注意个体化。应根据病人全身情况、各重要脏器功能，骨髓增生情况，外周白细胞数以及是否继发于骨髓增生异常综合征（MDS）或细胞毒药物而定。如病人年龄在60～70岁，无明显伴发疾病，骨髓增生度在明显活跃以上可用常规的联合化疗方案。如DA，DAT治疗ANLL可使50%患者达到完全缓解，OPAL约使43%的ALL达到完全缓解。剂量一般不宜超过常规剂量，或选用毒性较低的药物。Heyll等用去甲氧柔红霉素代替柔红霉素以减轻心脏毒性作用。有以MAV（甲基强的松龙200mg Ⅳ每周2次，阿霉素25mg/m^2 Ⅳ第1、15、22天，长春新碱1.5mgⅣ第1、15、22天）方案代替OPAL。一旦达到完全缓解后再考虑强烈化疗。＞70岁或全身情况较差者可考虑减量，当伴有心、肝、肺脏疾病患者应考虑应用毒性较小药物或减量化疗。由MDS转化而来的急性白血病及骨髓低下患者可采用小剂量阿糖胞苷或小剂量三尖杉酯碱，以减少化疗有关的患病率及病死率而延长病人生命。

细胞因子的应用对老年人急性白血病的治疗有重要意义。如上所述，老年人在诱导化疗所致骨髓抑制期死于感染者多见，除常规防治感染措施外，细胞因子可缩短粒细胞减少的时间，从而减少感染并发症及相关死亡率；并且可动员更多细胞进入增殖期，提高化疗药物的作用。常用的细胞因子为G-CSF和GM-CSF。当化疗药物剂量大，估计骨髓会出现严重抑制时，在化疗结束后24小时开始应用。当化疗虽不十分强烈，但粒细胞降至1×10^9/L（1000/mm^3时也宜应用。剂量为150～300μg/d持续3～7天。迄今尚无确切证据提示细胞因子有促使白血病细胞生长的副作用。

（二）慢性白血病

我国慢性白血病以慢性粒细胞型（CML）为多见。其发病率继ANLL和ALL之后居第3位（约14%）。Moloney（1977）报道CML发病高峰在50－60岁。＞60岁者占36.4%。国内资料发病年龄以中年居多，414例CML中老年人发病仅为3%。老年人CML起病隐袭，肝、脾、淋巴结肿大可不显著。白细胞碱性磷酸酶可增加，而在成人CML则减少。血小板可显著增高。出现带状疱疹者相当常见。病程进展常较年轻人快。

慢性淋巴细胞白血病（CLL）在我国发病率低，1986年全国流行病学调查仅占白血病的2.2%，明显低于欧美国家（31.5%）。CLL多见于老年人。虽有些老年CLL病程较为良性，但总的说来较中年为差，存活期与年龄呈负相关。

除习用的化疗药物外，干扰素（IFN）治疗对CML的治疗有益，能有效地使骨髓中的Ph染色体减少甚至消失，约71%可获血液学缓解，并可延缓急变。但对晚期病例及高危组病人效果较差。干扰素对CLL的效果不肯定。

（三）多发性骨髓瘤（MM）**是浆细胞的恶性**

增生性疾病中最常见的一种

常见于老年人。国外中位数发病年龄为64岁。我国MM发病年龄相对较轻约45~55岁。>60岁者约占同期该病的33.3%~50%，MM的临床表现主要为因骨髓浸润所致的骨痛、溶骨性病变甚至病理性骨折，以及因单克隆免疫球蛋白增高所引起的血沉增快、易感染、出血、蛋白尿和肾功能减退等。晚期可有贫血、衰竭。由于病程进展缓慢或以某个或数个症状较突出，常易漏诊或误诊。以腰痛为主要症状者常易误诊为老年人骨质疏松或骨质退行性变；骨痛伴血沉增快可被疑为风湿病；轻链尿，贫血，肾功能减退常误为老年人的肾动脉硬化或慢性肾炎。对老年人不明原因的血沉增快、骨痛、蛋白尿及反复呼吸、泌尿系感染，均应进一步检查以排除本病。

诊断中要与良性单克隆丙种球蛋白病相鉴别，后者经2~21年后可发展为MM。良性单克隆丙种球蛋白病多见于老年人，70岁以上者可达3%。其特点为无骨痛或骨质破坏，无贫血及肾功能损害，血清单克隆IgG<30g/L，IgA<10g/L，无轻链尿。骨髓浆细胞<10%，应定期随访，如IgG进行性增高，骨髓浆细胞>10%，则可能为早期MM。MM还需与常见于老年人、伴浆细胞增高的疾病相区别，如Crow-Fukase综合征（又称POEMS综合征伴周围神经病变、器官肿大，内分泌变化，单克隆球蛋白增高、皮肤病变），华氏巨球蛋白血症等。前者可与MM伴发，后者为单克隆IgM增高，有明显高粘滞血症而无骨损害，骨髓中常为淋巴样浆细胞增多，而MM的骨髓中为幼稚型浆细胞增加。

MM在诊断时往往已属Ⅱ或Ⅲ期，须进行化疗。老年人对成年人常用的M_2方案（含环己亚硝脲、长春新碱，苯丙酸氮芥，环磷酰胺，强的松）耐受性差，常在用药后出现骨髓抑制，故一般常采用苯丙酸氮芥加强的松治疗。近来采用VAD方案（小剂量长春新碱和阿霉素及大剂量地塞米松4日疗法），三周后重复，易为病人耐受，疗效也好，对M_2方案无效者也常有效。该方案地塞米松剂量大（40mg/d），易导致不良副作用如糖尿，消化道出血，继发性感染等，必要时可适当减量。化疗与干扰素联合应用比单独应用干扰素效果好。

（四）恶性淋巴瘤

是一组原发于淋巴结或淋巴组织的恶性肿瘤，具有高度异质性，恶性程度不一。可分为霍奇金病（HL）和非霍奇金淋巴瘤（NHL）。我国HL的发病率明显低于欧美，在老年人群中较少见。NHL见于各年龄组，在青少年和中老年各有一发病高峰。65岁以上常以弥散性NHL多见，多属中等或高度恶性。老年人出现局部无痛性淋巴结肿大时，必须及时进行活体组织检查，以排除恶性淋巴瘤。另外还需注意结外淋巴瘤的诊断。老年人淋巴瘤治疗中的问题是选择合适的化疗方案和药物剂量。对本病有较好效果的第3代方案，用于老年人可增加与化疗相关的患病率及病死率；为避免药物毒性而采用亚剂量化疗，则完全缓解的可能性减少。米托蒽醌对心脏毒性比阿霉素低，故荷兰协作组采用CNOP代替沿用的CHOP方案，但在公认的安全剂量范围内，半数病人仍有客观的心功能减退，左室喷射指数减少15%。由于药物毒性，化疗间歇期最好为4周。化疗相关死亡率以感染最高，故预防性应用细胞因子，如基因重组G-CFF可显著缩短粒细胞缺乏期，使感染发生率下降。

（五）骨髓增生异常综合征（Myelodysplastic syndrome，MDS）是一组恶性克隆性造血干细胞疾病，以难治性各系列血细胞量和质的异常为特征。在疾病过程中部分病人可转化为急性白血病，故以往也称为白血病前期。根据骨髓中原始细胞的多少及外周血中原始细胞的有无，法、美、英协作组（FAB分类）将MDS分为难治性贫血（RA），环状铁粒幼细胞增多的难治性贫血（RAS），原始细胞增多的难治性贫血（RAEB），转变中的原始细胞增多的难治性贫血（RAEBT）和慢性粒-单核细胞白血病（CMML）5类。根据国内调查，MDS的年发病率为$0.23/10^5$，远低于白血病（$3.36/10^5$），但高于多发性骨髓瘤（$0.16/10^5$）。MDS多见于老年人，德国资料本病发病中位年龄为72岁（16~92岁）；日本报道RA+RAS的发病平均年龄为76.2岁，RAEB为75.1岁。老年人MDS的骨髓呈增生减低者约占30%，故需与再生障碍性贫血及巨幼细胞贫血相鉴别。据报道MDS患者生存期大于5年者，骨髓增生减低者多见。此外，MDS的预后与类型密切相关，RAS、RA的存活期较长，可达50个月以上，而转为急性白血病者较少约12%，而RAEB及RAEBT预后则明显较差，诊断后存活仅数月，约半数转为白血病。目前试用于MDS的各种治疗对老年人效果较差。RA及RAS一般采用强的松及蛋白合成激素治疗；RAEB及RAEBT可选用强的松及小剂量阿糖胞苷治疗。均约有50%可获得一定效果，生存期有所延长。（详见15篇23章）。

第三节　止血与血栓

关于止血的机理和有关出血和血栓性疾病见本书第15篇。本节介绍老年人的止、凝血和抗凝血系统的变化及常见于老年人的出血性疾病。

一、老年人止血、凝血和抗凝、纤维蛋白溶解系统的变化和机理

（一）血管内皮

完整的血管内皮细胞在止血和预防血栓中均起重要作用。内皮细胞产生促凝物质如组织因子（因子Ⅲ）、VW因子、纤溶酶原活化素抑制物-1（PAI-1）等。另外，还表达抗血栓物质如前列环素（PGI_2）和组织纤溶酶原活化素（TPA）。研究表明，随年龄增长，血浆中VW因子和PAI-Ⅰ升高，其机制不明。

血管内皮损伤时游离出来的蛋白分解酶，分解产生凝血调节蛋白（thrombomodulin TM），在血管壁上与凝血酶结合，使蛋白C活化而具有抗因子Ⅷ和因子V的作用。健康老年人TM的血浓度为25.3±16.0ng/ml，高于健康青年人，但低于脑梗塞后遗症患者，TM值的增高可能提示血管损伤。血管内皮的损伤或激活还表达组织因子、PAI和血小板活化因子（PAF）以及VW因子，而PGI_2产生减少，从而导致血小板粘附、聚集及凝血功能增强而纤溶活性有所下降，故老年人伴有动脉粥样硬化时易有血栓倾向。

（二）血小板

正常止血功能需要正常数量及功能的血小板。老年人血小板计数无明显变化但对玻璃珠的粘附率高于青年和中年人；血小板对ADP诱聚的聚集率增加，对胶原的聚集反应则正常或减退。血小板的粘附和聚集功能与血小板的平均容积相关。可能老年人体内血小板运转周期缩短、新生的体积较大的血小板增多所致。也有人认为老年人血小板功能的变化不一定与年龄直接相关，更可能继发于其他病理变化或药物作用。血小板的释放反应在老年人也增强，表现为血浆中β-血栓球蛋白（β-TG）和血小板4因子（PF4）增高。随着年龄增高，VW因子和纤维蛋白原增高，可能也是血小板活化的原因之一。

（三）凝血因子

老年人血浆因子Ⅷ浓度无变化或增高。因子Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ和纤维蛋白原增高。70岁时纤维蛋白原可达5g/L，但80岁以后凝血因子又有下降趋势。

（四）抗凝和纤溶系统

随着增龄，人体最重要的抗凝物质—抗凝血酶Ⅲ（AT-Ⅲ）的血浓度逐渐下降，而蛋白C水平与年轻人无大差别，甚至增高。蛋白S则有下降趋势。随着年龄增高纤溶活性也有所下降。在不同血管部位，纤溶活性下降程度不一，下肢血管纤溶活性常明显降低。纤溶活性减弱可能与PAI-1增加有关。老年人TPA水平较年轻人高，但PAI-1也随增龄而增加，TPA与PAI-1结合形成无活性的复合物，最终纤溶活性下降。但80岁以后，血液凝固性可能下降。

（五）血液流变学变化

老年人血浆和全血粘度增加，红细胞变形性下降而易有血栓倾向。红细胞总体积增高和变形能力下降是导致全血粘度增高的主要原因。随增龄红细胞计数变化不大，甚或降低，但红细胞膜Ca-Mg-ATP酶功能下降，使红细胞内钙离子增加，而变形能力减退。郑志学等观察到红细胞滤过指数与年龄呈负相关，进一步证实老年人红细胞的可塑性减退。血浆粘度与纤维蛋白原和球蛋白正相关，可解释老年人血浆粘度的轻度增高。除年龄因素外，肥胖、高脂血症、吸烟、焦虑状态均伴有血粘度增高。虽然血液流变学检查是预测血栓前状态的方法之一，但由于血液流变学的变化有季节和昼夜变化，并受多种因素和疾病的影响，故对老年人血液流变学结果，尤其是临界值的判断应慎重，定期观察其动态变化可能更具有参考价值。

总之，大多数健康老年人由于血小板功能亢进、纤维蛋白原增高、纤溶活性下降以及血管内皮系统的激活，而有一定的血栓形成倾向，可表现为实验室检查指标的异常，但不一定均有血栓形成。由于老年人常伴随其他易栓因素或疾病，可加重高凝状态，甚或促发血栓性疾病。

二、老年人常见的出血性疾病

（一）老年性紫癜

一般发生在60岁以后，主要见于80岁以上的老人。老年性紫癜的典型表现为肢体远端暴露部位如前臂伸面、手背上的深红色边界清楚的瘀斑，直径约1～2cm，也可见于面及颈部。其形成是由于血管壁菲薄，有局部或弥散性扩张，小血管尤其是

小静脉充血；各层皮肤萎缩和退行性变化，以及皮下结缔组织的胶原，弹力硬蛋白和脂肪组织萎缩、松弛，以致血管得不到适当的支架。当脆弱的小血管受到压力或牵拉即会破裂出血。紫癜的吸收缓慢，留下棕色色素沉着。这是由于巨噬细胞吞噬功能减退所致。本病病人的出、凝血试验正常，束臂试验可阳性。本病不影响健康，不需特殊治疗，也可给以维生素C。

（二）遗传性毛细血管扩张症（Osler病）

本病为常体显性遗传性疾病，为遗传性小血管发育异常，但无家族史者可达1/3。由于本病病程和生存期长，也可见于老年人。病变随增龄而增多，常累及耳、鼻腔、唇、手掌、足底，也可发生在内脏。毛细血管、小动脉、小静脉迂曲扩张，有时形成血管瘤。症状为反复皮肤、粘膜同一部位出血，常童年发病，常见症状为自发或轻微创伤后鼻衄。胃肠道出血也常见，老年人还可出现肺动静脉瘘及咯血，或因肝脏毛细血管扩张而有肝大。本病的诊断中，反复同一部位出血的病史很重要，确诊尤其是内脏病变有赖于内窥镜术和造影检查。手术时如未直接损伤扩张的血管病变，病人能耐受手术而无明显术后出血。本病主要是对症治疗，局部止血。

其他血管病变如过敏性紫癜较少见于老年。

（三）血小板减少性紫癜 老年人常因血小板减少而出现不同程度的出血。与青年人不同，其原因多为继发性。特发性免疫性血小板减少性紫癜（ITP）则相对较少见。常见的血小板减少的原因见表24-6-1。

表24-6-1 老年人常见血小板减少的原因

1. 特发性	
特发性免疫性血小板减少性紫癜ITP	
2. 继发性	
（1）自身免疫性疾病	SLE，类风湿关节炎
（2）骨髓浸润性疾病	急性白血病，骨髓转移癌多发性骨髓瘤，MDS
（3）淋巴增生性疾病	淋巴瘤，CLL
（4）感染	细胞或病毒感染
（5）药物	
（6）其他	慢性酒精中毒，维生素B_{12}，叶酸缺乏、输血后紫癜，DIC

老年人ITP常呈急性过程，其诊断除参照ITP的诊断标准外，必须排除继发性血小板减少，尤其是继发于结缔组织病和药物所致紫癜。老年人ITP病情常有波动，治疗效果不如青年人。近来认为氨苯砜（Dapsone）有干扰巨噬细胞功能，对老年人ITP有效。

药物所致的血小板减少在老年人多见。药物可抑制骨髓造血或选择性抑制巨核细胞，前一类药物有烷化剂、抗代谢药物等抗癌药，后一类有噻嗪类。药物还可通过免疫机制导致机体产生抗体，破坏血小板，此类药物有解热镇痛剂，镇静剂，抗生素如青霉素、头孢菌素、红霉素、利福平，异烟肼及磺胺类药物。老年人常服用的地高辛、金制剂也可引起血小板减少。免疫性血小板减少的潜伏期长短不一，短则数日，长者数周或更长。一般停药后能在短期内恢复。金制剂引起的血小板减少恢复较慢。药物所致血小板减少的治疗首先需停用有关药物。金制剂所引起的可用重金属解毒剂如二巯基丙醇治疗。

（四）血小板功能障碍

老年人血小板功能障碍几乎都是继发于其他疾病或由药物诱发。尿毒症、副球蛋白血症、肝病、骨髓增生性疾病如真性红细胞增多症、特发性血小板增多症等均可通过不同机理引起血小板功能障碍，伴有不同程度的出血倾向。

老年人为防治心血管疾病常服用某些保健药物，其中大多为抗血小板聚集剂，如阿司匹林、潘生丁、噻氯匹定（ticlopidine）等，剂量过大可引起皮肤粘膜出血。钙离子拮抗剂也是老年人常用药物，也通过干扰血小板膜脂质代谢和ATP合成等而引起血小板功能障碍。

（五）凝血障碍

1. 凝血因子减少主要是获得性的。常见的有：

（1）阻塞性黄疸或长期肠道外营养而未补充维生素K所致的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ减少；口服抗凝药也使上述维生素K依赖因子合成受阻，过量时可使皮肤、粘膜、甚至消化、泌尿道出血。实验室可表现为凝血酶原时间明显延长。

（2）肝硬化等严重肝病时凝血因子合成减少，除维生素K依赖因子外，Ⅴ因子和纤维蛋白原也可减少。一般无严重出血，但一旦发生食道静脉曲张破裂或外伤后，出血可严重且不易止血。除治疗原发病外，出血时对症治疗，补充凝血因子。

2. 血液循环中抗凝物质增多也是引起出血的原因之一，常见的有：

（1）肝素治疗剂量过大可致出血，其发生率约15%，老年人尤易出现肝素过量。实验室表现为凝血时间，活化的部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶时间明显延长，后者可为甲苯胺兰所纠正。

(2) 存在抗因子Ⅷ或Ⅸ的自身抗体，除血友病患者因反复输血或浓缩因子Ⅷ所引起的外，还可继发于结缔组织病及淋巴和浆细胞系统增生性疾病。老年人也可自发产生自身抗凝血因子的抗体。出血现象可类似血友病样疾病，如皮下血肿、泌尿道出血等。凝血时间和 APTT 延长但不能为等量正常血浆所纠正。

3. DIC 可为急性或亚急性，凝血因子由于消耗而减少。无明显诱因而出现 DIC，在老年人须排除肿瘤转移。详见本书 15 篇 DIC 章。

三、老年人的血栓形成倾向

40～50 岁以后血栓栓塞性疾病的发生率增高。与年龄相关的促凝物质的增加尤其是 von Willebrand 因子和纤维蛋白原；抗凝物质 AT-Ⅲ的下降；纤溶系统中 PAI 增高使纤溶活性降低；血小板聚集性增强，均使老年人有血栓形成的倾向。但以上变化并不是发生于每一个老年人，且究竟那个指标是发生心、脑或静脉血栓的先兆，目前也无定论。但是如果有一种或数种高凝变化，同时伴发动脉粥样硬化，糖尿病、肾病综合征、肥胖等因素，则发生血栓塞性疾病的危险性将加大。

近年来还发现老年人可发生抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid syndrome)。本病常并发血栓性疾病。本病常继发于系统性红斑性狼疮和其他自身免疫性疾病。也可继发于淋巴瘤，但也发生于健康人，包括无基础疾病的老年人。老年人发生血栓时可进行有关实验检查以排除本病。

1845 年 Virchow 已认识到血栓形成的三大主要因素即血流变化、血管壁变化及循环血流成分的变化。以上因素又是相互连系的而又有动态变化的。老年人不但随增龄而有一定的血液流变学、凝血、抗凝和纤溶系统变化，更重要的是伴发疾病增多而使血栓病发生增加。对老年人定期进行有关凝血的监测，有助于血栓性疾病的预防。

（唐锦治）

参考文献

1. 张之南，李蓉生．老年血液病．见：周金黄主编．衰老、抗衰老，老年医学．第 1 版．北京：中国科技出版社，1993.364
2. 柴静媛，高桂芳，等．老年血液病 184 例临床分析．中华老年医学杂志，1991，10:50
3. 达万明．老年急性非淋巴细胞性白血病治疗的进展．中华内科杂志，1994，33:554
4. 王振义．老年血栓前状态．实用老年医学，1993，7:99
5. Baldwin JG. Hematopoietic function in the eldly. Arch Int Med, 1988, 148:2544
6. Banerjee AK, Rosenthal DS. The Hematopoietic system. In: Pathy MSJ. Principle and practice of geriatric Medicine. 2nd Ed. Chichester: John Wiley & Sons, 1991, 497
7. Bick RL et al. The antiphospholipid and thrombosis syndrome. The Med clin Nor America, 1994, 78:667
8. Chatta GS, et al. Hematopoietic Progenitors and aging alteration in granulocytic Precursors and responsiveness to recombinant human G-CSF, GM-CSF, and IL-3. J Gerontology, 1993, 48:M207
9. Durand JM. Dopasone for ITP in eldly patients. Brit J Hematol, 1991, 78:451
10. Johnson PRE et al. Acute myeloid leukemia in the eldly: Biology and treatment. Brit J Haematol, 1993, 83:1
11. Sonneveld P. et al. Full dose chemotherapy for non-Hodgkins lymphoma in the eldly. Seminars in Hematol, 1994, 31:Supp:19

第七章 老年泌尿系统疾病

老年人肾脏在形态上与功能上均与年轻人有很大的不同，了解老年肾的解剖及功能的改变对于诊治老年肾病有重要意义。

第一节 老年肾的特点

一、老年肾结构的主要变化

40岁以后肾脏的重量和体积逐渐减少。青年人两肾重量约占体重的0.4%～0.5%，平均为250～270g，每肾体积约（10～11）cm×（5～6）cm×（4～5）cm。至80～90岁重量减少20%～30%，约180～200g，体积较20岁减少约20%～40%，丧失以肾皮质为明显。

青年人若在一侧肾切除后，对侧肾将发生代偿性肥大及增生，肾功能增强约60%。但老年人在一侧肾切除后，对侧肾只见细胞肥大，不见增生，肾功能仅增强30%。从30岁到80岁，肾单位总数减少约40%～60%，但重量仅减轻约30%，两者不相称的原因是因残存肾单位发生代偿性肥大及间质结缔组织增生之故。

随增龄肾小球数目逐渐减少，成人每侧肾有60～120万个肾小球，到80岁只有原来的2/3～1/2，肾小球内每单位面积的毛细血管袢减少，肾小球丛分叶丧失，滤过的表面积减少。肾小管细胞数目减少，上皮细胞萎缩，基底膜增厚，甚至整段小管可萎缩或消失。远端肾小管常有管腔扩张，有憩室和囊肿形成。

在70岁以上的正常血压老人，肾血管出现有类似年轻人高血压病的血管改变。血管内膜增厚并有轻度玻璃样变，也可存在动脉粥样硬化。肾小动脉及弓状动脉呈螺旋状弯曲和缩短。微血管造影及组织学研究常在皮质区见到肾小球丛有玻璃样变及萎陷，伴有肾小球入球小动脉管腔闭塞及血流丧失，另一种改变主要见于髓旁肾单位。在肾小球硬化时入球小动脉可在解剖上和出球小动脉吻合，血液从入球小动脉分流到出球小动脉，称为短路血管或无小球血管。因此，在老年人肾皮质血流虽减少，但髓质血流尚能相对正常。

二、老年肾功能的主要变化

1.肾血流量　青年成人肾血流量（RBF）每分钟约有1000～1200毫升流经肾脏，占心输出量的20%～25%，40岁以后进行性减少，平均每10年约下降10%，肾皮质血流减少显著。有部分血分流至深部肾组织。髓质血流保持较好。肾血流量减少与肾血管床减少及老年人心排血量减少等因素有关。

2.肾小球滤过率　40岁后肾小球滤过率（GFR）每10年约下降10%。肌酐清除率（Ccr）可反映肾小球滤过率，每10年约下降7～8ml/min/1.73m²，但个体差异很大，有1/3老年人的Ccr保持在正常水平。由于老年人的肌肉萎缩，肌组织减少，内源性肌酐产生减少，尽管Ccr下降，而血肌酐（Scr）仍可不高，因此老年人GFR不能用Scr值评估。在临床实践上很多药物代谢后需从肾排出，例如地高辛、氨基糖甙抗生素等，如按血肌酐值调整将使剂量过大，如果临床上不能做肌酐清除率而仅有血肌酐值时，可按Coekeroft及Gault公式计算肌酐清除率，公式如下：

$$\text{Ccr (ml/min)} = \frac{(140-\text{年龄}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{Scr (mg/dl)}}$$

女性：结果×0.85

由于饮食及药物影响，老年人的尿素氮水平有较大差异，需结合临床进行分析。

3.肾小管功能　肾小管功能降低较肾小球功能变化出现早且明显。

(1)尿浓缩稀释功能下降：青年人最大尿浓缩力平均为1109mOsm/kg·H_2O，而老年人平均为882mOsm/kg·H_2O。给不同年龄人限水24小时，40岁以下者尿液高度浓缩，比重高达1.029，而90岁组尿比重仅为1.024。尿浓缩能力在50岁后每10年约下降5%，可能随增龄肾单位数目减少，剩余的肾单位出现渗透性利尿，妨碍尿浓缩能力，而与抗利尿激素分泌减少关系不大。同样尿稀释功能也减退，一次20ml/kg水负荷后，青年人净水清除率（CH_2O）为16.2ml/min，而老年人仅为5.9ml/min。

(2)尿酸化能力明显减退：酸负荷后老年人肾

小管代偿作用较青年人明显缓慢。口服氯化铵0.1g/kg后6小时肾的排泄率在青年人为16%，老年人仅9%。

(3) 肾小管最大转运能力（Tm）下降：老年人的肾小管对PAH的最大分泌能力，对葡萄糖最大吸收率以及菊粉清除率呈平行性降低。老年人Tm下降与以下因素有关：①线粒体数目减少；②线粒体功能减退；③Na-K-ATP酶活力下降；④氧耗量下降。可见老年人Tm下降不仅与功能性肾单位减少有关，并受小管上皮细胞代谢生化改变的影响。

三、老年肾对体液与电解质平衡的影响

由于浓缩功能减退，保水能力下降，口渴感减退，老年人即使脱水时也可不感口渴，故老年人易发生血容量不足及电解质紊乱。反之，如果大量饮水或静脉输液过快过多，由于肾小管净水清除率降低，又易引起水、钠潴留。老年肾保钠功能减退，老年人需30.9小时，限钠后尿钠排泄量减少到原来的一半，而青年人只需要17.6小时，所以过度限钠摄入或失钠易导致细胞外不足和低钠血症。过度钠负荷，老年肾又无能力将过多的钠排出，易诱发心力衰竭和肺水肿。老年人远端肾小管钾排泌功能下降，尤其在使用钾盐或保钾利尿剂，酸中毒等代谢障碍时易发生高钾血症。另一方面随增龄总细胞数减少，体钾总量减少，钾的摄入不足易造成低钾血症。

此外，老年肾的α-羟化酶活力下降，导致1,25二羟维生素D_3的生成减少，钙吸收不足，出现骨质丢失而致骨质疏松和骨折。

尽管老年肾功能有降低趋势，但一般生理情况下，不表现出对机体的严重影响。只有在应激情况下，才会发生肾功能急剧减退的表现。

第二节　老年肾炎

一、肾小球肾炎

（一）原发性肾小球肾炎

一般认为原发性肾小球肾炎多发生于儿童和青少年，随着肾活检、免疫萤光和电镜等技术发展，目前认识到老年也可有原发肾小球肾炎。1985年Abrass收集文献中的老年肾小球肾炎资料，发现60岁以上者系以原发性肾小球疾病为主，约占70%，其中膜性肾病最多，局灶性系膜增生性肾炎次之，再其次是新月体肾炎和肾小球硬化。许多资料表明，同一病理类型的原发性肾小球疾病的预后在老年患者与青年患者相似。

1. 急性肾小球肾炎　与青少年不同者为临床表现常不典型。急性发病，可表现为无力、关节痛、眼睑及双下肢水肿、血压突然升高、肺内可出现浸润、有血尿及蛋白尿等，心血管并发症较多。实验室检查血浆白蛋白降低而α_2球蛋白升高，血总补体活力和C_3下降。肾活检在光镜下见肾小球增大，系膜细胞及系膜基质增生。电镜在上皮细胞与基膜之间可见驼峰状沉积物。治疗上主要是限制水、钠的摄入，降低血压，肾功能衰竭者应早期透析以度过急性期，争取肾功能得以恢复。

2. 急进性肾小球肾炎　本病起病隐匿，常以少尿，肾功能不全为首发症状，数天或数月进展到尿毒症期，预后极差。老年患者常为Ⅲ型，即血中免疫复合物及抗肾抗体阴性，肾小球无免疫复合物沉积，提示为细胞免疫介导所致，可能与血管炎有关。一旦诊断明确即应早治疗，给予大剂量皮质激素冲击疗法，并用细胞毒药物及肝素治疗，必要时作血浆置换术。已发展到尿毒症期应作透析疗法。

3. 慢性肾小球肾炎　老年人以膜性肾病及系膜增生性肾小球肾炎为常见，局灶性节段性肾小球硬化及膜增生性肾小球肾炎亦可表现为慢性肾小球肾炎，但要排除乙型肝炎、疟疾等继发的膜性肾病。患者常有轻度至中度蛋白尿、血尿、轻度浮肿及不同程度的高血压及肾功损害。少数病人可无自觉症状或长期误认为有高血压病。治疗上需控制原发性肾小球疾病活动病变，去除加重肾功能损害因素，治疗高血压及保护残存肾功能。

4. 肾病综合征　引起老年人原发性肾病综合征的疾病谱和小儿不同，老年最常见者为膜性肾病，其次才是微小病变肾病综合征。临床表现仍为水肿、大量蛋白尿、低白蛋白血症及高脂血症等四征。预后较青年差。老年人继发性肾病综合征以糖尿病肾病及肾淀粉样变性引起为多见。临床表现与青年人大致相同，但是水肿更为明显，特别是有心脏并发症和营养不良时。多伴有高血压及肾功减退。治疗方案与青壮年相似。预后取决于病理类型、原发疾病和并发症。

（二）继发性肾小球肾病

多见于糖尿病、淀粉样病变、多发性骨髓病、系统性红斑狼疮及血管炎、韦格纳氏肉芽肿等。

1. 糖尿病肾病　是糖尿病的并发症，绝大多

数老年患者为非胰岛素依赖性糖尿病，多数要经过10～20年才出现糖尿病肾病。50岁以上糖尿病患者约有1/4死于尿毒症。糖尿病肾衰患者占透析患者的25%，是老年终末期肾衰常见原因。临床上最早出现肾小球滤过率增高，渐出现间歇性微量白蛋白尿，继之持续性蛋白尿，少部分患者可发生肾病综合征。除此，还可有菌尿、膀胱炎、肾盂肾炎、肾乳头坏死、无张力膀胱及肾盂积水等。一般糖尿病肾病经5～10年肾功能逐渐恶化进入尿毒症。早期应用血管转换酶抑制剂，如卡托普利（captopril）降低肾小球毛细血管内压力，有减少蛋白尿功效。控制高血糖、高血压、防止尿路感染，是延缓肾功能不全进展的关键。中晚期慎用血管紧张素转换酶抑制剂。

2. 肾淀粉样变性（renal amyloidosis） 原发性肾淀粉样变性发病年龄多在60岁以上，继发者与多发性骨髓瘤，类风湿性关节炎等疾病有关。典型临床表现是蛋白尿、肾病综合征和进行性肾功衰竭，并伴有其它脏器损害的临床表现，如充血性心衰、直立性低血压、巨大肝脾和巨球蛋白血症等。预后一般极差，在明确诊断后2～3年，甚至更短时间死亡。如不伴其它脏器损害时，血透可适当延长生命。

二、间质性肾炎

间质性肾炎是肾间质的损害，常伴有肾小管的炎症，故又称为小管间质性肾炎。常分为急性及慢性。

（一）急性间质性肾炎

可发生于感染后的最初几天，且可伴有肾实质的小脓肿，也可由于机体对微生物如细菌、病毒等过敏所致，在控制感染后则预后良好。药物所致的急性间质性肾炎是由于机体对某些药物高度敏感所致，可与剂量无关。引起急性间质性肾炎的药物很多，青霉素类有苯青霉素、氨苄青霉素等，头孢菌素类有头孢噻吩等，其它抗菌药物尚有磺胺药，TMP-SMZ、利福平、乙氨丁醇、四环素、万古霉素、红霉素等，非类固醇抗炎药如消炎痛、苯氧苯丙酸、异丁苯丙酸（布洛芬）、保泰松、痛灭定（tolmetin）、阿司匹林等。利尿药如呋喃苯胺酸、丁尿胺、噻嗪类等。其它药物尚有西米替丁、苯妥英钠等。

病理改变是以肾间质水肿为特征，伴有皮质及髓质炎细胞浸润。肾小管细胞可有斑状坏死。小球及血管通常不受累及。

临床表现：有发热、斑丘疹、关节痛及尿毒症等症状。老年人易合并有高血压、心肺疾病症状。实验室检查可有尿血、周围血白细胞增高，嗜中性及嗜酸细胞增高，尿常为无菌脓尿，常有蛋白尿，显微镜下可见散在的嗜酸细胞及白细胞管型。肾功能可出现急剧下降。

诊断及处理：对老年人有服用药物史者均应警惕本病的可能，对可疑药物应立即停用，可酌情用皮质激素治疗，对感染引起者积极控制感染。对出现尿毒症者采取血液透析或腹膜透析疗法。经及时治疗后受损的肾功能往往可以完全恢复正常。

（二）慢性间质性肾炎

可来自急性间质性肾炎的延续，以往常误诊断为慢性肾盂肾炎。常见类型为镇痛药肾病，即由长期服用镇痛药引起。瑞士、澳大利亚等国曾报道长期服用镇痛药引起本病。镇痛药主要为非那西汀和阿斯匹林以及非那西汀的代谢产物扑热息痛等，可在肾中浓缩，特别聚积于肾乳突中，当病人脱水时浓度更高，损伤尤甚。最近比利时报道长期服用中药减肥药防已，厚朴引起本病，中草药也可引起肾病应加警惕。移植肾慢性排异、伴有肾内返流的梗阻性尿路病、多囊肾、肾盂肾炎，高钙性肾病及骨髓瘤等均可导致慢性间质性肾炎。

病理上以间质纤维化、肾小管萎缩、基底膜增厚、淋巴细胞浸润、全球性肾小球硬化以及球周纤维化为特征，重者还可出现髓质囊肿。

临床上主要表现为进行性肾功能减退、贫血、肾小管酸中毒，以及肾性骨病、高血压等症。如发生肾乳突坏死，脱落后可引起肾绞痛。镇痛药所致肾病的诊断，根据患者常有慢性头痛或骨关节痛以及长期服用镇痛药史（每天服药一克，长达三年以上）。处理应即停服镇痛剂及采取对症治疗。

三、肾盂肾炎

（一）急性肾盂肾炎

起病急，有畏寒、发热、头痛。上行感染者除尿痛、尿急、尿频等膀胱炎症状外，局部症状有腰痛或肋脊角压痛及叩痛。偶可腹痛。心率快、白细胞计数增多。尿中有大量脓细胞、蛋白及白细胞管型。尿培养常为革兰阴性杆菌如大肠杆菌、副大肠杆菌、绿脓杆菌等。革兰阳性球菌如粪链球菌也常见到。

确定诊断依靠尿细菌培养，清洁中段尿细菌定量培养细菌数≥10^5/ml，结合尿显微镜下有白细胞管型及临床上有全身症状可以确诊。反复培养出相

同细菌，即使定量数不足也颇有意义。有的作者认为尿沉渣抗体包裹细菌（antibody coated bacteria, ACB）检查有定位意义，因在肾实质感染时机体可产生抗体包裹，而下尿道如膀胱的炎症属于粘膜浅表感染，细菌无抗体包裹，判定阳性结果的病人在显微镜下高倍视野须有>35%的细菌带有荧光。

对发热及有全身症状的病人应进行血培养，注意排除败血症的可能。

肾盂肾炎可使肾小管回吸收功能受损，可见尿内排出β_2-微球蛋白量增高，准确性可达80%。尿中溶菌酶及尿N-乙酰-β-氨基酸葡萄糖苷酶排出量也增多。

治疗包括对症治疗、静脉补液、根据培养的菌种及药敏选择抗生素治疗。多用杀菌药。和膀胱炎的治疗不同，不但要求尿中浓度高，还要求血中有较高浓度。有尿路梗阻者细菌消灭率约54%，无梗阻者可达82%，医院内感染可对多种药物耐药。疗程需2～4周，切忌过早停药，停药后应随访观察。

（二）慢性肾盂肾炎

由急性演变而来者并非少见。多由返流性肾病、慢性非梗阻性肾盂肾炎或尿路梗阻（梗阻性慢性肾盂肾炎）所致。返流性肾病是指由膀胱输尿管返流，进而引起肾内返流，导致肾内疤痕形成，返流越重，疤痕也越重。

第三节　梗阻性肾病

梗阻性肾病多见于老年人。据keuhnelian等统计，死于尿毒症的老年病人，尸检发现30%以上存在尿路梗阻。前列腺肥大为老年男性最常见病因，女性多由膀胱颈病变所致。此外，泌尿道结石、狭窄、肿瘤、严重感染等均可引起。除机械性尿路梗阻外，在老年功能性梗阻亦相当多见，主要是神经性病变所致，如在糖尿病时中枢神经或末梢神经病变可引起神经源性膀胱（膀胱麻痹）。

尿路梗阻的严重程度取决于梗阻的程度、部位、梗阻持续时间以及有无并发感染等。临床表现主要是尿流变细、排尿中断或不畅，腰或侧腹疼，继发性尿路感染等，还可见与原发病相关的表现。治疗原则是解除梗阻和控制感染。以下就常见的梗阻性肾病作进一步讨论。

一、前列腺增生症

前列腺增生症为男性老人常见病。50岁以后约50%～70%的男性都有前列腺增生的症状，70岁以上90%男性有前列腺异常，其中半数有排尿困难。前列腺增生的病因还不清楚，可能与性激素紊乱有一定关系。主要表现为尿急及排尿困难，包括排尿等待、尿流细而无力、尿后余沥、膀胱没有完全排空的感觉和尿潴留。若增生严重造成重度梗阻，可出现急性尿潴留而“无尿”，或可诱发尿路感染、膀胱结石、肾盂积水及肾功损害等。前列腺增生经肛门指诊或B型超声检查很容易确诊。测定膀胱内残余尿量及尿流率可了解其严重程度。禁止饮酒、防止过度劳累，不要坐太凉的地方等都是急性尿潴留的预防措施，服用前列康、保列治小量雌激素等药物也可有些疗效。病情较重、药物效果不佳、有手术指征时可手术治疗。

二、尿路结石

尿路结石（renal calculi）在老年人并不少见。男性多于女性。近年随着人民生活水平提高和营养状况改善，上尿路结石的发病率呈明显增加趋势。

尿路结石是尿液中所含晶体和胶体形成。晶体多为草酸钙、磷酸钙、磷酸镁铵、尿酸及各种尿酸盐，极少数由胱氨酸等组成。绝大多数结石由两种或两种以上晶体组成。一般而言，先有核心、然后尿中晶体和胶体围绕这一核心沉积，形成结石。核心可由晶体也可由血块、纤维蛋白、细胞碎屑、细菌及各种异物组成。尿路结石形成的病因极为复杂，与代谢紊乱或尿路结构异常有关。临床表现包括结石本身、感染和肾功能不全三方面引起症状。老年患者鹿角状结石多见，可无症状或轻微腰痛，常不引起患者注意。当结石并发感染，出现脓尿或影响肾功能时才引起注意。肾内较大结石偶而下降至输尿管引起梗阻，表现为肾绞痛和血尿。根据病史、症状、尿镜检及辅助检查如B型超声、X线检查即可确诊。若无症状可不处理，双肾结石伴肾功损害且并发感染时，要考虑手术治疗。老年人对手术的耐受性较差，近年来，应用腔内泌尿外科和体外震波碎石术治疗，使多数患者免除手术。但其复发率仍较高，故内科防治颇为重要。

三、肾肿瘤

老年人肾肿瘤发生率次于肺癌、胃癌及肝癌，也是常见的肿瘤。初发症状不明显，极易漏诊。老年人肾肿瘤最常见是肾癌，次为肾盂癌。

肾细胞癌（肾透明细胞癌），肿瘤多位于肾的上极，来自近曲小管的上皮细胞。早期症状不明

显，仅9.6～16%患者有血尿、腰痛和肿物等典型的三联征，在做出诊断时半数患者已有远处转移。在病变过程中50%以上患者有血尿、疼痛、发热、高血压、贫血、血沉增速、高血钙、肿块及肾功不全等表现。以发热为初始症状者占11%，为唯一症状者占2%。肿瘤侵入肾静脉和下腔静脉可引起瘤栓、出现下肢、精索静脉曲张和水肿。转移主要是经肾静脉血行播散至肺、骨、脑、肝、皮肤等处，也可经淋巴管至肾内及主动脉旁淋巴结。B型超声检查很有帮助，早期可见到边缘不规则的低回声包块。对可疑而B超不能确定者可做静脉肾盂造影及CT扫描检查。用癌胚抗原等肿瘤标志物作为筛选检查也很有价值。早期肾切除为唯一的有效治疗。

肾盂癌约占肾肿瘤的15%、多为乳头状癌，鳞状上皮癌及腺癌少见。临床表现主要为间断性血尿，腰痛，在腹部触及包块者少。肾B型超声可见肾盂扩大，有不均匀的回声包块。静脉肾盂造影可见肾盂、肾盏充盈缺损，可有肾盂积水，尿液中虽有时可查到癌细胞，但多属晚期。治疗为肾切除。

第四节 肾功衰竭

一、急性肾功能衰竭

急性肾功能衰竭（acute renal failure, ARF）在老年人中常可见到，这因人的寿命延长，肾脏结构及功能老化的改变随龄加重，老年病人承受各种无创检查及复杂手术者愈益增多，在感染及应激的情况下，容易出现急性肾功能衰竭。老年ARF也分为肾前性（肾前氮血症）、肾实质性及肾后性（肾后氮血症），现结合老年病变特点加以简述。

（一）肾前氮血症

老年人基础肾血流及肾小球滤过率减少，肾血管的自动调节功能减退，肾功能的储备力降低，故易出现急性肾前性肾衰。常见原因有①循环血容量减少，如大出血、腹泻、呕吐、大量利尿等。②心排血量降低，如心肌梗死时出现心源性休克、充血性心力衰竭、心包填塞、急性肺动脉栓塞。③全身或肾血管收缩，如全身麻醉、外科手术。④全身血管过度扩张，如脓毒症、过敏反应、降压药治疗等。⑤使用大剂量多巴胺、α-肾上腺能激动剂等使血管过度收缩。使用非类固醇抗炎药（NSAID），血管紧张素转移酶抑制剂（ACEI）等损害肾的自体调节。

临床表现：皮肤及粘膜干燥、血压低、尿少、无汗。老年人口渴感迟钝，故口渴可不显著。肾小球滤过率减少，而肾小管重吸收钠、尿素氮的力量加强，出现"球管失衡"现象。血尿素氮提高出现在血肌酐增高之前，肾低灌注持久因而引发肾前性功能衰竭。实验室检查提示血浓缩及尿比重高，尿比重>1.030，血清尿素氮/肌酐>20，尿渗透压>500mOsm/（kg·H_2O），尿钠<20mEq/L。肾衰指数（RFI）<1，滤过钠排出分数（FENa）<1，但有糖尿或使用利尿药等情况将影响结果的判定。

治疗：对肾前氮血症要积极补液，但对老年人要监护心肺情况，防止引起肺水肿。每小时补糖盐水100～150ml，连续2～3小时后可缓慢静滴维持，使尿量能达1～2ml/min，必要时监测中心静脉压以便控制输液量。

（二）肾性氮血症

急性肾小管坏死约占肾脏疾病引起急性肾功能衰竭的80%以上，其余近20%急性肾衰由各类肾小球肾炎、间质性肾炎、肾肿瘤及肾血管疾病所致。引起本病的常见原因有二：①肾在低灌注时引起近端肾小管的缺血改变，在近端肾曲管上皮细胞呈灶性坏死，腔内有管型。这种情况见于严重创伤、严重感染、急性出血性胰腺炎、流行性出血热、失血、失水、失钠引起的血容量不足，循环功能不全及休克。②使用具有肾毒性的药物引起。在老年人要慎用或避用氨基糖甙类抗生素，如庆大霉素、卡那霉素、丁胺卡那霉素、链霉素等。实验鼠证明在限钠情况下庆大霉素在肾皮质内浓度增高。庆大霉素与利尿剂、头孢菌素、环孢霉素、消炎痛等药同用可加大肾毒性。治疗青光眼的乙酰唑胺也有引起急性肾衰的报道。

X线造影剂引起者已为人知，近年在老年人应用静脉造影药日益增多，如冠状动脉造影、主动脉造影、肾血管造影等，近年推出的非离子性、低渗性造影药（metrizamide、iohexol、iopamidol等）虽肾毒性较小，但在老年人特别有高血压、糖尿病等病时也易引起肾功恶化，必需慎用，造影前后摄入足量水分对肾有保护作用。

临床表现及处理：急性肾小管坏死的多数患者在开始时有少尿。在24小时尿量少于500ml，称少尿期。无尿者罕见，若无尿应考虑有阻塞性尿路病、双侧肾皮质坏死、血管闭塞或急进型肾小球肾炎等。尿液检查可见有少量尿蛋白（+～±），红、

白细胞，肾小管的上皮细胞、粗颗粒管型。在水化充分尿少于每小时 20ml 为急性肾衰的佐证。要注意肾毒性引起的急性肾小管坏死，尿量也可不少。少尿期可有严重氮血症、高血钾症、高阴离子间隙代谢性酸中毒。血容量增加可有低钠血症。血肌酐可每日增高。少尿期一般持续 2～14 天进入多尿期，尿量逐日增加，经 5～7 日尿量达高峰，可至 2000～4000ml。但这时肾功能并未完全恢复，因此在部分病人可有失水、低钾、低钠血症等表现，约再经 10 余日后进入恢复期，老年人肾功能常不易恢复至原来状态。

治疗重点在于维持水、电解质和酸碱平衡，抗感染、营养支持，积极控制并发症。有条件者应及早进行透析治疗，连续性血液净化法（CAVH、CVVH、ACHD 等），对血液动力学影响小，心血管并发症少，且床旁即可施行，优于间歇性血透。不宜血液净化者可选择腹膜透析。近年大都主张对老年 ARF 透析指征应适当放宽，一般出现无尿或少尿二天以上，有水钠潴留、显著尿毒症症状者就应透析治疗，这样可早期解除尿毒素及水钠负荷对全身系统的损害，防止并发症的出现，有助于提高老年 ARF 的存活率。

（三）肾后性氮血症

老年人可因前列腺肥大、前列腺肿瘤、膀胱肿瘤、膀胱多发息肉等原因导致尿路梗阻，引起肾后氮血症，针对原因进行处理。

二、慢性肾功能衰竭

慢性肾功能衰竭（CRF）是各种肾脏疾病发展到后期的一个综合征，是一自身进展性不可逆的疾病。在老龄阶段，衰老相关疾病引起继发性肾脏病发生率增加，老年 CRF 也随之多见。

老年 CRF 常由多种因素引起，其中以肾硬化症、糖尿病肾病、慢性肾小球肾炎和慢性间质性肾炎为多见。其它病因尚有梗阻样肾病、淀粉样变、多囊肾、痛风肾、多发性骨髓瘤等。

老年 CRF 多与全身疾病并存，起病隐匿、临床表现复杂而不典型。除贫血、高血压、代谢性酸中毒等一般症状外，神经精神症状较突出，如发音含糊、肌肉震颤、定位障碍及癫痫样发作等尿毒症脑病常可见到。

根据病史、临床表现、实验室检查综合分析，作出 CRF 的诊断不难，重要的是确定肾功能损害的程度，以及查明有无促使肾衰加重的可逆性因素。肌酐清除率是估计肾小球滤过率及肾功能损害程度简便而可靠的方法。老年人内生肌酐生成减少，尤其在营养缺乏时，单纯以血肌酐值估计肾功能会对肾衰的程度估计不足。血沉在老年患者常有不同程度的升高，但若白蛋白浓度正常时血沉明显升高常提示有原发的炎症过程，须进一步明确。腹部 B 超、平片及肾 CT 及核磁共振等有关检查可排除梗阻、肿物和囊肿等疾病，并提供有关肾脏大小等资料。

治疗方法包括保守疗法、透析疗法和肾移植。由于透析疗法费用昂贵，老年人血管硬化、加之供肾来源紧张使肾移植受限。因而，老年患者更应积极采取延缓 CRF 进展的措施。首先是原发病因治疗。其次是纠正促使肾功能恶化的可逆因素和代谢紊乱，如感染、梗阻、脱水、肾毒药物、高血压、心衰、高尿酸血症等。除此，就是低蛋白高热量饮食及对症处理。饮食疗法虽然重要，但老年人不宜过度限制，以免加重疾病对营养不良的影响。热卡给 35 卡/kg·d，蛋白质摄入量根据肾功能减退程度而相应减少，0.4～0.8/kg/d。应提供优质蛋白，若摄取蛋白质太低，可加用必需氨基酸或 α-酮酸治疗。如有高血压、水肿，应限水与钠盐的摄入，多尿则根据尿钠丢失量补充。对症治疗主要是有效地控制高血压，抗感染、纠正肾性贫血、心功能不全及水、电解质，酸碱平衡紊乱。中药导泻或口服氧化淀粉等通过肠道清除代谢毒物。有高凝状态者可进行抗凝治疗。

在治疗过程中，凡症状加重，病程进展，当血钾 >5.5mmol/L，血肌酐 $>717\mu$mol/L，Ccr $\leqslant 10\sim15$ml/min，宜及早接受透析治疗，以减少尿毒素所致各种并发症，达到较好的治疗效果。

（张晓英　牟善初）

参考文献

1. Seldin DW, Giebisch G The kidney: Physiology and pathophysiology. Renal Function and Dysfunction in Aging. 2nd ed New York. Raven Press, Ltd. 1992, 3433～3455
2. Schrier RW, Gottschalk, CW. Diseases of the Kidney Vol Ⅲ. Aging and the kidney 5thed Boston. Little, Brownn and Company 1992. 2405～2426
3. Abrass. CK Glomerulonephritis in the elderly. AM. J. Nephrol. 1985, 5:409～418
4. Kim ED, Schaeffer AJ. Antimicrobial therapy for urinary tract infections. Seminars in Nephrol. 1994, 551～567
5. Lazarus JM, Brenner BM. Acute Renal Failure. New

York. Churchill Livingstone. 3rd ed. 1993, 561

6. Michael B, Burhe JF. Chronic renal disease: New therapies to delay kidney replacement. Geriatrics. 1994; 49: 33～38

7. 吴青、牟善初. 老年前期及老年人肾脏肿瘤早期诊断探讨（附 104 例临床分析）中华老年医学杂志, 1991; 10:12

第八章　老年内分泌代谢疾病

第一节　老年糖尿病

老年糖尿病是老年内分泌代谢疾病中最常见的终生性疾病，包括60岁以后才发病或者是60岁以前发病而延续至60岁以后的老年患者。绝大多数为非胰岛素依赖型NIDDM，（Ⅱ型）糖尿病，少数为胰岛素依赖型IDDM，（Ⅰ型）糖尿病。老年和非老年糖尿病有很多共同点，但老年糖尿病还有其不少特点。

【流行病学】

国内外文献均显示：老年糖尿病发病率比非老年患者明显增多，而且尚在迅速增多。1981年报道我国30万人普查中发现：我国糖尿病总患病率为0.61%，其中60～69岁组可高达4.27%，70～79岁为4.13%，80岁以上组为3.75%，可见老年期的发病率显著较高。1989年在山西、北京和辽宁地区4万余人普查中，发现糖尿病患病率为2.02%，其中60～69岁可达5.91%。1981年在北京市普查一组60～69岁居民中糖尿病患病率为6.41%，但到1991年重查同一组居民的糖尿病患病率就上升为12.56%。从而可看出糖尿病患病率显示逐年随增龄而增长的总趋势。故老年糖尿病及其并发症的防治，已成为我国卫生保健工作中的一项重大任务。同样，台湾地区老年人糖尿病的发病率亦高达8.99%，其中城市为11.36%，农村为7.42%。在世界人均寿命最长的日本，老年人的糖尿病发病率在城市为15%，农村为10%，而其移居于美国者的糖尿病发病率更高于日本本土居民。德国超过65岁的老年人的糖尿病，发病率约为10%，显著高于本国全民的糖尿病发病率3.3%(Mehnert 1992)。美国的糖尿病总发病率为6.6%，60岁以上者为10%～15%，而80岁以上者，糖尿病发病率可高达20%。

【病因学】

老年糖尿病绝大多数为Ⅱ型糖尿病（NIDDM），约占90%以上，少数为Ⅰ型糖尿病。国内外学者均认为NIDDM系多基因遗传，基本上与非老年人相同。现结合老年患者的后天发病因素，分述于后：

1. 体力活动　随着年龄的增长，体力活动逐渐减少，可使胰岛素的敏感性下降。老年肌肉的废用性萎缩，全身肌肉总量的减少，可使其摄取葡萄糖的能力降低。

2. 饮食　老年人饮食的改变，如摄入碳水化合物量的减少，可能降低葡萄糖耐量。脂肪成分的增加和血液中游离脂肪酸的升高，可能使胰岛素的敏感性下降。食品太精太细而缺乏纤维亦可能与糖尿病发病有关。

3. 肥胖和胰岛素抵抗　由于遗传基础、年龄增长、活动减少和相对的过食等，能引起老年肥胖，特别是内脏型肥胖，导致周围组织细胞上胰岛素受体减少，或胰岛素受体与胰岛素结合力降低；还可能有受体后的缺陷，或胰岛β细胞总分泌中的胰岛素原（作用较胰岛素为弱）相对增多等原因，综合构成了胰岛素抵抗，因而引起了代偿性高胰岛素血症。有些老年人的体型虽非肥胖，但随增龄所致体内脂肪成分相对增多，肌肉和内脏的非脂肪成分相对减少，亦促成胰岛素抵抗。在胰岛素抵抗和高胰岛素血症的基础上，可发生糖尿病、高脂蛋白血症、高血压、动脉粥样硬化等多种疾病，称为代谢X综合征。上述各病可经治疗而同时缓解。反之，若不认真治疗，任其发展下去，也会导致胰岛β细胞机能衰竭，而需要外原性胰岛素来治疗。

4. 胰岛的淀粉样蛋白沉积，可引起β细胞衰退。早在1909年CecilRI曾报告90例糖尿病患者的胰腺病理改变，见胰腺有淀粉样蛋白的沉积，而当时认为可能是老年非特异性改变，且随增龄而更加明显。近年通过Westermark P、Cooper GTS (1987)、Clark A.（1988）等研究，认识到糖尿病患者胰岛常有淀粉样蛋白沉积，明显多于同龄对照组，提示它与糖尿病和增龄密切相关。且在病理改变中可见：凡重症糖尿病患者，90%的胰岛组织已被淀粉样蛋白沉积物所占据，使β细胞明显减少，这样患者就必须用外源性胰岛素治疗。此外，从胰岛淀粉样蛋白沉积中已分离出胰岛淀粉样蛋白多肽(Islet amyloid polgpeptide, IAPP)，也称糖尿病相关肽（DAP）或称胰淀素（Amylin）。胰淀素是β细胞分泌的一种激素，在葡萄糖等因素作用下，与胰岛素一起被释放，在胖肥者释放更多。动物实验

证实：血液循环中胰淀素达到一定高度时，可使糖耐量减低，高浓度的胰淀素可抑制胰岛素从β细胞内释放。相反，当糖尿病得到良好控制时则胰淀素正常。

【发病机制】

老年糖尿病的发病机制，可参阅本书第十七篇糖尿病章，在此补充说明下列几个问题，由于它们在老年糖尿病时，显得更为突出。

(1) 老年糖尿病时的眼晶体蛋白糖化反应：随着年龄的增加，眼晶体中存在着晶体蛋白的Amadori产物（一种糖化蛋白质），随着累积增多，晶体中葡萄糖及6-磷酸葡萄糖含量也不断增加，这些说明老年糖尿病白内障的形成，和晶体蛋白质的非酶性糖化反应的关系非常密切。在白内障形成过程中，不论是糖尿病或非糖尿病，晶体蛋白的非酶性糖化反应，都是一个重要环节，但持续的高血糖，更会促进这个过程。

(2) 胶原蛋白糖化：广泛存在于人体结缔组织、各种大小血管基底膜中的胶原蛋白，在老化过程中受持续高血糖的影响，胶原蛋白的非酶性糖化反应不断增加，特别是广泛的毛细血管基底膜中有大量糖蛋白的沉积，形成糖尿病特异性微血管病变，特别显见于老年糖尿病患者，构成糖尿病性视网膜病变、肾脏病变、以及心肌病变等。

(3) 血液流变学的改变：糖尿病患者常有血小板聚集性增高，血液中纤维蛋白原增加，纤溶作用降低，血浆粘度和全血粘度均明显增高，血液易成为高凝状态。且在老年人尤为明显，在高血糖和脱水时则更加重，促进心脑血管的梗塞发生。

【临床表现】

总的说来，老年糖尿病患者症状常较轻，或无症状，或仅有疲乏感、食欲较好而体重下降、口干、会阴瘙痒等单一症状。但患者如在60岁以后发病者，不少仍可有典型的三多症状出现。老年糖尿病患者，特多各种并发症，尤其是慢性心、脑、肾、神经并发症和急性感染（如肺部或尿路感染）。有的患者可因并发症作为首发症状来就诊。也有少数患者可因突然病变加重，成为严重高血糖，导致高渗性非酮症糖尿病昏迷而来急诊，均应注意。

现按症状的发生于不同系统分述于后：

（一）老年糖尿病与心血管病

其中冠心病多见，无痛性心肌梗死常为本病特点之一。有报道早在病程的糖耐量减低阶段，合并冠心病者比糖耐量正常的同龄人就更为多见。至糖尿病明显出现症状时，患者的冠心病症状更趋严重，并可成为老年糖尿病致死的重要原因，尤以患者症状不典型时，应予警惕。许曼音曾报道561例老年糖尿病的临床分析（1982年），其中合并冠心病者占35%、高血压者占44%，发病率均较高。王瑞萍等报道（1987年）北京医院尸检资料中，50例老年糖尿病组的冠心病发病率为82%，病理显示重度冠脉粥样硬化者占61.2%。与50例非糖尿病老年组进行对照，分别为64%及14%，两组有显著差异。两作者的资料均提示，我国老年糖尿病患者并发心血管病变多见，且可能尚在不断增长中。1989年Hoeven亦曾报道糖尿病患者并发冠心病的频率，2～4.5倍于非糖尿病患者。

此外，糖尿病性心肌病，日益受到重视，认为它是一组独立的特异性心肌病。1972年首先由Rubler提出此诊断，1992年朱禧星等从实验性糖尿病大鼠模型的心脏上，可见心肌细胞损害，并认为心肌病变主要是由于血糖过高代谢紊乱所引起，随血糖的控制，心肌病变也得以控制。1994年胡旭东等从临床上选择三例老年（60～71岁）糖尿病患者，伴有心绞痛和心电图ST-T波缺血改变，冠脉造影为正常，进行心肌活检的检查，可见本病病变为心肌内微血管受损，有心肌的微小血管内皮增生、肿胀、内皮细胞下有大量的酸性糖原沉积，和细胞膜改变等，使心肌发生广泛的缺血和小灶性坏死。进一步证实并阐明本病除有糖代谢紊乱的直接损害外，尚有细胞内钙离子转运障碍，以及植物神经系统控制失调、儿茶酚胺分泌增加有关，从而对治疗上提出用药的依据。另外，王瑞萍（1994年）曾报道51例尸检老年糖尿病资料。其中一例86岁患者，患糖尿病32年，69岁以后持久性房颤和心衰。尸检时仅见冠状动脉前降支Ⅱ级狭窄、心肌纤维增粗、心肌内小血管明显增厚，内膜下有红染物质沉积，病理诊断为糖尿病性心肌病。临床常易误诊为冠心病，值得注意。

（二）老年糖尿病与神经系统病变

老年糖尿病并发脑血管病变颇为常见，在许曼音的561例中脑血管意外高达25%（包括脑血栓形成17.3%、脑出血2.5%、脑栓塞1.4%及蛛网膜下腔出血0.9%等）。周围神经病变，在老年糖尿病病程较长者则更为常见，尤其累及两下肢周围神经者更多见，可达50%左右。内脏植物神经受累者并不少见，尤其如膀胱麻痹尿潴留者可达8.7%，另如顽固性腹泻或便秘者1%～2%等。另有报告少数老年糖尿病患者表现忧虑、抑郁、消沉、悲观、失望等，经给与小剂量胰岛素后，上述

症状明显改善，可能与胰岛素缺乏有关，应继续给予胰岛素治疗。

（三）老年糖尿病与呼吸道感染

急性呼吸道感染、肺炎和肺结核等并发症，常见于老年糖尿病患者，尤其见于糖代谢控制不良，免疫功能，特别是细胞免疫功能低下时，易于发生急性呼吸道感染，若发展成肺炎时，可危及老年患者生命，应视为重症进行处理。老年患者应用抗生素过多或不当，可诱发真菌感染，加重病情，更不容忽视。老年患者如并发肺结核，多表现为浸润活动型，须积极的治疗肺结核和糖尿病，同时并重。

（四）老年糖尿病与泌尿系感染和糖尿病性肾病

老年糖尿病患者由于肾小球滤过率下降，因而多见肾糖阈提高，即血糖已明显超过正常而尿糖仍阴性，故应以血糖及糖化血红蛋白等作为监测糖尿病的依据，而不应依靠尿糖阳性来诊断和监测。相反，少数患者可因糖尿病性肾病而引起肾性糖尿，则血糖已控制正常而尿糖反而阳性（+～+++），都应注意鉴别。此外，老年患者常有尿路不畅、尿潴留等原因，容易引起尿路感染，应重视防治。姬平、牟善初等报告老年糖尿病性肾病，有以下特点①病程越长者，糖尿病肾病发病率越高；②血糖水平越高，糖尿病肾病发病率亦越高；③糖尿病并发高血压者，患病率亦越高，且肾脏损害更提前出现。故应尽可能有效的控制高血压，严格的控制高血糖，是防治其发展的重要环节。

（五）老年糖尿病与眼并发症

糖尿病性眼并发症在老年人多见而且早期出现，也是引起老年人失明的常见病因，尤多见于老年人久病而糖代谢控制不良的患者。其中主要是糖尿病性视网膜病变（包括微血管瘤、渗出、出血、黄斑病变及增殖性病变）、白内障和屈光改变等。其中以视网膜病变最多见，其致盲或威胁视力的是黄斑病变、玻璃体屈血及增殖性视网膜病变，后者可导致视网膜剥离。视网膜病变的发病率与糖尿病程的长短呈正相关，如 Dollfus 报道病程在 18 年以上者患病率为 90%，Dolger 报道病程在 25 年以上者患病率为 100%。北京协和医院 662 例糖尿病中的患病率为 51%，随访 10 年后同组病例中患病率为 85%，可见其患病率的确多见。其次，白内障在老年人中较常见，糖尿病性老年白内障与无糖尿病者的老年白内障的临床表现相同，唯糖尿病者发病的平均年龄较早且成熟较快。按北京协和医院统计，非糖尿病者中老年白内障的患病率为 10%，而糖尿病者中高达 48%，相差约五倍。在治疗上两者均以手术治疗为主，但糖尿病老年患者术前应积极控制糖尿病，并认真预防感染。此外，老年糖尿病患者并发眼肌麻痹不罕见，多累及动脉神经及外展神经，微血管病变、血液流变学改变和神经病变等因素均可能促其发病，应针对高血糖、高血脂、高凝状态等综合治疗。

（六）老年糖尿病的胃肠和肝胆

老年糖尿病患者可有胃肠排空缓慢，肠系蠕动缓慢性便秘，少数也可腹泻，胆囊胆管收缩力下降，较常并发胆道感染，这些可能与糖尿病所致自主神经受损相关。患胆石者也较非糖尿病同龄人多见。脂肪肝也较多见。

（七）高渗性非酮症性糖尿病昏迷

为急性严重并发症之一，且大都见于老年人，死亡率可高达 40%～70% 左右。多为原来轻症糖尿病或无糖尿病史者。常见的诱因为感染，或因注射葡萄糖液、应用皮质激素等药物所致。血糖大多在 33mmol/L（600mg/dl）以上，血浆渗透压大多为 330～400mOsm/L 或更高，为本症特点。常伴中重度肾功能不全，但仅轻度或无酮症酸中毒，尿糖强阳性而尿酮阴性或弱阳性。应即对患者取血检测血糖、酮、钾、钠、氯、尿素氮、肌酐、乳酸及血气分析等，并立即进行抢救。

【诊断】

糖尿病的诊断主要决定于血糖水平的增高（根据世界卫生组织糖尿病诊断标准，参见本书第 17 篇），而尿糖阳性可作为重要线索，对老年糖尿病患者更是如此。有作者报告正常老年人与非老年人的空腹和餐后血糖，虽均在正常范围，唯老年人无论空腹或餐后血糖均略高于非老年人（全国胰岛功能研究协作组，中华医学杂志，1982，643）。不少轻型（或尚在糖耐量减退期者）的无症状老年糖尿病者，餐后 1～2 小时血糖已显著超过正常，故检测餐后 1～2 小时血糖对老年糖尿病诊断更为重要。此外，对老年人的糖耐量不良者宜定期复查，按张蕙芬等总结 100 例老年（62～102 岁）糖尿病的诊断时，其中 25 例（左 1/4）即原来属于糖耐量减退者，而后转为糖尿病。

为了解糖尿病最近数周血糖平均水平，可检测糖化血红蛋白（HbA_1c）或糖化血清蛋白等。此外，对老年糖尿病的并发症，也应通过随访而早期诊断发现，以期争取早期全面的防治。

【治疗】

老年糖尿病的综合治疗原则，基本上与非老年

糖尿病者类同。包括饮食治疗、体力锻炼和降血糖药物等三项主要治疗。近年来强调还应对患者进行有关糖尿病基本知识的宣教，让患者更能掌握自己病情及自我调整治疗，并培养患者乐观而稳定的情绪，以及注意防治老年常见的心脑肾血管并发症，重视对胰岛素抵抗综合征的处理等，确实对控制糖尿病的发展起良好作用。一般要求控制血浆血糖约在7.8mmol/L（即140mg/dl）左右、餐后血糖约在11.1mmol/L（即200mg/dl）左右或略下。若用药剂量过大，控制血糖过低，容易引起低血糖症，则对老年不利，宜予注意。

（一）饮食治疗

仍为老年糖尿病患者的重要基础治疗，对肥胖患者尤应限制每日摄入饮食的总热量，使之逐渐减肥，改善其胰岛素抵抗。美国糖尿病学会沿用的饮食方案（Diabetes care, 1994, 17（5）:519）为较宽的碳水化物（约占每日摄入总热量的60%）、低脂肪（约占总热量的30%以下，其中饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸、及单不饱和脂肪酸各占10%，胆固醇摄入量不超过300毫克/日）、适量蛋白质（占总热量的10%～20%）和较高的膳食纤维（可达30克/日），多吃些蔬菜、豆类、燕麦、玉米等富含膳食纤维的食品。国内杜寿玢等在调研基础上认为：我国糖尿病患者如采用天然食品如粗粮、豆类、蔬菜等，使膳食纤维达到30克/日是可行的。高俊德等研究认为荞麦除能降血糖、血脂外，尚有促进小鼠体液免疫和细胞免疫的作用。

（二）适度体力锻炼亦属重要

以适合于老年体力负荷为准，如太极拳、步行活动等，可以促进骨骼肌增加摄取葡萄糖，使血糖、血脂及有关并发症有所好转。相反，若过度的体力活动，超过老年人的心肾负荷，可能使原有的冠心病、糖尿病、肾病、视网膜病变伴出血者加重，还可能引起低血糖，应予注意。

（三）药物治疗

若饮食治疗和体力锻炼不能控制血糖时，则须酌用药物治疗。大多患者口服降血糖药物，已能达到治疗目的，少数患者（约占5%～10%）尚须改用或加用胰岛素治疗。

（1）口服降血糖药物中，目前大多首先选用第二代磺脲类，或可应用双胍类，或两者联合应用。常用的第二代磺脲类包括优降糖（Glibenclamide）、吡磺环己脲（美吡达，glipizide，minidiab）、甲磺冰片脲（克糖利，glibornuride）、喹磺环己脲（糖适平，gliquidone）、甲磺吡脲（达美康，gliclazide，Diamicron）等，大多为长效制剂，作用持续12～24小时，仅糖适平作用稍短。磺脲类的副作用较少，若剂量过大，或增加剂量太快，则可引起低血糖反应，且反应持续较久，必须注意。因老年患者药物的降解及排泄延缓，更易发生血糖过低，故应警惕。此外还应注意的是，老年人常同时服用多种药品，药物之间的相互作用影响，可增强或削弱磺脲类的作用，如增强磺脲类作用者可致低血糖，如磺胺、水杨酸、保泰松、丙磺舒、消炎痛、心得安等。相反，某些药物可升高血糖，如噻嗪类利尿药、糖皮质激素、雌激素、三环类抗抑郁药等。故在联合应用上述药时，均宜特别注意或慎用。

（2）双胍类（Biquanides）的作用，有增加胰岛素受体，加强胰岛素的敏感性，增加糖的无氧酶解，减少肠道内葡萄糖的吸收，以及减少肝糖的释出等。作为胰岛素增敏剂，尤适用于胰岛素抵抗综合征。目前所用的双胍类制剂，主要为二甲双胍和苯乙双胍，尤其后者有时（虽较罕见）可能导致乳酸酸中毒，故现已少用，如美国、法国、德国等已不再生产。但二甲双胍尚在应用，对老年患者亦宜慎用，尤禁用于缺氧的心衰、肺功能不全、肺炎以及肝肾功能不全者。自1957年开始应用双胍类以来，有作者报道1957～1982的25年间全世界范围，先后由于双胍类引起乳酸中毒者不少，如由二甲双胍引起者共约40余例，由苯乙双胍引起者共300多例，但由于临床的注意，现已明显少见。国内第一例由苯乙双胍所致乳酸酸中毒，曾由本作者于1980年报道，至1994年全国仅见十数例，但均由苯乙双胍所引起。近年来临床家们认为二甲双胍能改善胰岛素的敏感性而降低血糖，可作为治疗胰岛素抵抗综合征的首选药物。

（3）至于双胍类和磺脲类的联合治疗，则用于一种药物不能达到良好疗效时，因两者的作用机制不同，可以协同互补，减少副作用，尤其可用于患者具有胰岛素抵抗者。

（4）胰岛素治疗：老年糖尿病患者绝大多数虽属非胰岛素依赖型，但在大手术及糖尿病的严重急慢性并发症时，均必须短时的应用胰岛素。另有少数（约占5～10%）老年患者，在应用饮食治疗、体力锻炼和口服降糖药等，仍不能较好的控制糖代谢者，亦必须应用胰岛素，且有的还需长期应用。目前应用单株份胰岛素、或高纯度胰岛素、或合成的人工胰岛素，几乎完全没有副作用。应用胰岛素，需注意剂量适度和密切配合饮食，以免因注射胰岛素过量导致低血糖，对老年人很不利。选用短

效、中效或长效胰岛素及其具体剂量，原则上与非老年患者类同，不过老年患者剂量宜偏小些，从小剂量开始，在密切观察血糖水平的变化下，缓慢的增加剂量到控制血糖，还要个体化。

1988 年 Reaven 提出的代谢 X 综合征，实际上常见于老年糖尿病患者。它包括胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高血压、高血糖、肥胖、高血脂（甘油三酯和低密度脂蛋白增高）等，在治疗老年糖尿病同时均宜全面兼顾，进行防治。

（四）各种并发症的治疗

参阅本书各有关章节。尤其应注意常见的老年心、脑、肾、神经系统等并发症，并尽早发现，给予积极合理治疗，争取较好疗效。

【预防】

根据国际糖尿病联盟关于糖尿病预防的神户宣言（1994 年），以及世界卫生组织关于《糖尿病的预防》三级预防的方针（1994 年），在老年人群中首先是一级预防，即防止糖尿病发生，广泛进行糖尿病防治宣教，普遍提倡简朴健康的生活方式，科学合理的饮食，适度的心身活动，防止肥胖等。二级预防是通过普查早期发现糖尿病，并早期积极治疗。三级预防是要求早期发现糖尿病的并发症，并积极治疗，防止其发展。故应定期检查有无大小血管病变（特别是心、脑、下肢）、微血管病变（视网膜病变、肾病变等）以及各种急性并发症等，有则应予积极治疗。

【预后】

（一）糖耐量减低（IGT）患者的预后

可发展成为糖尿病，或可逆转成为正常（即葡萄糖耐量正常-NGT），亦可继续保持 IGT 多年不变。根据 Harris 和 Zimmet 的 5～10 年随访观察，约各占 1/3。另据张蕙芬等长期 10～32 年随访观察，发展成为糖尿病者占 39.3%。说明 IGT 不一定都会发展到糖尿病。

（二）糖尿病的预后

老年糖尿病大多较轻，少数也可能成为重症，这取决于诸多因素。我国曾报道 90 岁以上 111 例和 100 岁以上 177 长寿老年人的健康调查，发现糖尿病患病率分别高达 3.1 和 6.7%（苏李克 1982 年），另一组 240 例 90 岁以上老年健康普查中（陈庆生 1986 年），糖尿病患病率为 5.4%。久患糖尿病而仍能长寿者，作者就曾见到三例分别为 99 岁、102 岁和 103 岁，均经血糖检查证实为糖尿病无疑。在长期随访中作者认为这可能与患者战胜疾病的顽强意志、乐观的心境、合理而规律的生活、适度的身心活动、饮食调节，以及与医务工作者长期协作等因素有关，说明糖尿病患者还是可以长寿的。

（蒋国彦）

参考文献

1. 钱荣立. 糖尿病的流行病学与预防. 见：董砚虎，钱荣立. 糖尿病及其并发症当代治疗. 济南：山东科学技术出版社，1994，1～9
2. 南国柱. 糖尿病慢性并发症的生物化学基础。见：蒋国彦主编. 实用糖尿病学。北京：人民卫生出版社，1992，211～219
3. 许曼音，徐新民，冯月明，等. 老年人糖尿病 561 例临床分析和并发症的探讨。中华老年医学杂志，1982，1(1):44
4. 王瑞萍，张蕙芬. 老年糖尿病与非糖尿病患者血管病的临床和病理对比分析。中华老年医学杂志，1987，6(1):4
5. 蒋国彦. 双胍类降糖药与乳酸酸中毒。中国糖尿病杂志，1994，2(1):50
6. 池芝盛. 美国糖尿病学会糖尿病控制与合并症试验（DCCT）研究与我国糖尿病防治的联系。中国糖尿病杂志，1994，2(2):105
7. Kahn CR, Weir GC. Joslin's Diabetes mellitus. 13ed. Philadelphia: Lee and Febiger, 1994
8. Brockle hurst JC, Tallis RC, Fillit HM. Textbook of geriatric medicine and gerontology. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1994

第二节　老年甲状腺疾病

一、老年甲状腺疾病引言

老年甲状腺病并非少见，老年甲状腺功能亢进（甲亢）和甲状腺功能减退（甲减）人群患病率，中国尚缺乏流行病学调查，美国城市可分别高达 2%和 10%。潜隐型甲状腺癌（甲癌）、镜下或肉眼甲状腺结节的发生率，老年人均较中青年增高。符合于老年医学基本原则，老年甲亢和甲减，因表现不典型，又受到正常衰老和其他老年病表现的干扰，诊断常相当困难，治疗要兼顾其他老年病。

老年甲状腺功能检查显示：

尽管老年甲状腺 T_4 日分泌量仅为中青年的 75%，但老年人 T_4 半衰期相应延长。其结果是，血总 T_4、游离 T_4、血浆蛋白结合碘浓度终生不变，由血 T_4 决定的对垂体 TSH 分泌的调节水平也不

变。确实健康的老年人血 T_3 浓度与中青年人相同，并不降低。老年非甲状腺病可影响甲状腺激素的各种结合蛋白的浓度，因而影响血总 T_4、总 T_3 浓度。老年慢性病住院治疗患者，血游离 T_4 浓度与健康中青年者相同。

甲功正常的老年人群血 TSH 均值与中青年相同。但正常范围的幅度，老年大于中青年，尤以女性为著。一组血 TSH 正常范围，老年女性为 0.22～6.8μU/ml，中年女性为 0.59～4.2μU/ml。认识这点对判断老年亚临床甲亢、甲减有重要性。接受糖皮质激素和多巴胺治疗者血 TSH 降低。静注 TRH 所见老年垂体 TSH 分泌的反应性，有说男性进行性下降，有说女性下降，有说两性均升高，原因不明。

现用较敏感的 TSH、游离 T_4、游离 T_3 的测定，显著提高老年甲亢、甲低诊断的敏感性，使 TRH 试验、T_3 抑制甲状腺核素摄取、TBG 测定很少必要。甲状腺过氧化酶（TPO）或甲状腺球蛋白（TG）抗体轻度升高，老年人群男女可分别达 14%和 32%；抗体中度升高可分别达 4%和 15%，常伴血 TSH 升高。

二、老年甲状腺功能亢进症（甲亢）

【病因】

有报告称老年甲亢的 80% 为 Graves′甲亢，16%伴多结节甲状腺肿或毒性结节。老年甲状腺炎或癌所致甲亢很少见，过量 TSH 所致甲亢罕见。多结节甲肿多年，可因摄碘过多或服 T_4 抑制结节生长而诱发甲亢。Graves′甲亢由甲状腺刺激抗体（TSAb）引起。TSAb 和 TSH 受体结合，刺激甲状腺功能和生长，是由环化一磷酸腺苷（cAMP）所介导。cAMP 介导 TG 和 TPO 基因的转录，促进摄碘（^{131}I 摄取率升高）、酪氨酸碘化和甲状腺激素合成。

【临床表现】

一组老年和中青年甲亢临床表现对比见附表。老年甲亢的突眼、甲状腺肿大、拟交感征象如心慌、出汗、手颤、易怒等甲亢特征表现较少较轻，甲亢隐蔽成心脏、胃肠疾患，易致误诊。误诊率可高达 30%～40%。不典型病例的诊断线索可以为：顽固性心衰，不明原因心房颤动，特点有所改变的心绞痛等心脏表现（心脏隐蔽型甲亢）；厌食为主诉，偶可主诉腹泻或便秘，不明原因消瘦、无力等胃肠表现（胃肠隐蔽型甲亢），淡漠抑郁（淡漠型甲亢）或焦虑失眠为主诉。老年结节性甲肿多年，出现不可解释的慢性病，要排除甲亢。

表 24-8-1 老年和中青年甲亢的表现

	老年 %	中年 %		老年 %	中年 %
消瘦	44	85	眼睑挛缩	12	71
心慌	36	89	皮肤细软	40	97
无力	32	70	甲状腺：		
易怒	20	99	摸不到/正常	68	
怕热	4	89	弥漫肿大	12	100
无症状	8	0	多结节	12	
心率>100	28	100	单结节	8	
心房纤颤	32	10	手颤	36	97

【诊断和鉴别诊断】

sTSH 测定对甲亢诊断至关重要。老年甲亢确诊要点是：血 sTSH 明显降低，伴血 T_4 和/或血 T_3 升高。FT_4 和 FT_3 比总 T_4、总 T_3 的诊断意义大。有甲亢临床表现者更可靠。甲亢的血 T_4 升高，老年与中青年无显著差异。甲亢的血 T_3 升高，老年组 50%病例出现，中青年组 87%病例出现。甲状腺核素（^{99m}Tc 或 ^{131}I）摄取率，亚急性甲炎和无痛性甲炎活动期所致甲亢以及碘甲亢低于正常，其他甲亢高于正常。仅有血 sTSH 轻度降低，无症状，血 T_3、T_4 正常者，为亚临床甲亢。

【治疗】

老年甲亢首选放射碘治疗。据病情、医院条件和病人年龄和意愿，综合考虑放射碘、抗甲状腺药、手术治疗的选择。除甲低外，放射碘治疗并不引起老年甲状腺癌和白血病。放射碘性甲状腺炎可加重甲亢而损害心脏，宜先用抗甲状腺药达到甲功正常再给放射碘治疗。一组 21 例老年 Graves′甲亢，服抗甲状腺药 9～25 个月达到 T_3 抑制试验正常，停药随访 4 年无 1 例复发，而中青年组有 14%～27%复发。并存心脏病或骨质疏松症严重者，老年亚临床甲亢可予适量抗甲状腺药治疗。

三、老年甲状腺功能减退症（甲减）

【病因】

大多由自体免疫甲状腺炎引起，也可为 Graves′甲亢放射碘治疗、抗甲状腺药治疗或病程自然演变的结果。TSH 不足所致甲减罕见。慢性甲炎患者摄碘过多可致甲减。自体免疫甲炎发病机制，包括效应 T 淋巴细胞、淋巴因子、TPO 抗体、TG 抗体等损害甲状腺细胞，也包括抑制型 TSH 受

体抗体抑制甲状腺功能。甲减时血粘滞度增高，加重微循环障碍。

【临床表现】

老年甲减可有75%病例表现不典型，被误为正常衰老或其他老年病表现。实验室确诊的一组老年甲减，仅10%能依临床作诊断。老年甲减的诊断线索可以为：皮肤干燥、怕冷、感觉异常，疲劳、淡漠、多睡，性淡漠，智力下降或痴呆，虚肿面容，便秘，不明原因贫血或高胆固醇血症，既往或家族有甲状腺病。可无临床表现，于普查血TSH时发现。

【诊断和鉴别诊断】

老年甲减确诊要点：①重度甲减者，症状体征明显，血TSH明显升高，血T_4降低，T_3降低或正常。②轻度甲减者，症状体征轻，血TSH中度升高，T_4降低或正常，T_3正常。③亚临床甲减者，仅见TSH轻度升高（5～10μU/ml），无症状体征，血T_4、T_3正常，宜定期随访甲状腺功能。自体免疫甲状腺炎进展到甲减期出现血TSH升高时，甲状腺核素摄取率呈两种情况：①早期，细胞破坏不严重，细胞的TSH受体数量和亲和力能充分和TSH结合，表现为核素摄取增高（不可误诊为甲亢）。②后期，纤维化严重，缺乏足够的TSH受体，表现为核素摄取降低。

【治疗】

老年甲减的左旋甲状腺素终生替代剂量宜小。全量替代者一日75μg左右，部分替代者25～50μg左右。从一日12.5～25μg开始，每4～6周增量，维持血TSH正常或稍高于正常。甲状腺干制剂中T_4和T_3比例及其含量，各生产批号间变异大，影响治疗和血TSH评估。亚临床甲减伴TPO抗体阳性者可试给替代治疗。

四、其他老年甲状腺病

老年甲状腺癌或良性结节，直径大于1厘米者，仔细触诊可发现；0.5厘米结节，B超或CT可发现。提示恶性的临床因素可以有：大于60岁，单结节尤其男性患者，结节生长快或甲状腺激素抑制生长治疗效差，不伴甲亢和甲减，甲状腺固定，颈淋巴结肿大，伴发音、吞咽、呼吸困难者。鉴别结节的良恶性，宜作B超检查和核素扫描。前者可发现结节的个数，精确观察结节大小的动态变化，鉴别囊性和实质性。后者能发现“冷”结节，或服T_4共4～6周重复核素扫描而发现“冷”结节。实质性或部分实质性“冷”结节，宜进行甲状腺细针抽吸物细胞学检查。血清降钙素和癌胚抗原对诊断甲状腺髓样癌有意义。老年甲癌或可疑恶性结节，宜力争作甲状腺切除术，术后用甲状腺素作TSH抑制治疗。老年良性结节是否进行TSH抑制治疗，尚有争论，宜据具体病例情况决定。

老年低T_3状态是非甲状腺病引起的总T_3和游离T_3降低、反T_3升高，TSH仍正常或接近正常。疾病严重时血T_4也降低，称低T_3-T_4状态。一报告说sTSH测定发现，非甲状腺病约15%病例血TSH异常，大部分为边缘性异常，一过性异常，约2/3为TSH降低，1/3为升高。异常的血TSH经一到数周可恢复正常。老年人低T_3状态的发生，反映了免疫活力总体水平逐渐下降。宜治疗原发病、提高整体健康水平。

（金世鑫　张蕙芬　蒋国彦）

参考文献

1. 金世鑫，高慧．老年人甲状腺功能亢进症42例报告．中华老年医学杂志，1989，8:81
2. 李昌臣，张树文，柯若仪．中老年甲亢几种少见心脏表现．中华心血管病杂志，1988，16:37
3. 林丽香，陈文肖，陈萱林．老年亚临床甲状腺功能减退自然转归的前瞻性观察．中华内分泌代谢杂志，1993，9:43
4. Mokshagundam sp, Barzel US. Thyroid disease in the elderly. J Am Geriatr Soc 1993, 41:1361
5. Yamada T, Aizawa T, Koizumi Y, et al. Age-related therapeutic response to antithyroid drug in patients with hyperthyroid Graves disease. J Am Geriatr Soc 1994, 42:513

第三节　老年人痛风

【引言】

痛风（Gout）是长期嘌呤代谢障碍、血尿酸增高引起的疾病。好发于中老年男性患者。临床以典型的急性关节炎发作，痛风石形成，痛风性肾病及/或肾尿酸结石为特点。

【流行病学】

痛风发病与饮食结构和环境因素密切相关。国内外资料表明痛风发病的高峰年龄在40～50岁，日本资料，50岁以后发病占痛风患者的44.4%，国内资料为63%，女性绝经期后发病为绝经期前的4倍。1989年据一组586例≥60岁老年人调查，痛风发病率为2.4%，无症状高尿酸血症为17.4%。国内大系列痛风流行病方面的调查报告很

少，因此老年人中确切的发病率仍不清楚。但随着寿命的延长，生活的改善，蛋白质饮食及酒精饮料消耗增加，痛风在我国老年人中有增多的趋势。

【病因学】

痛风的病因与嘌呤代谢紊乱有关。嘌呤代谢的最终产物是尿酸，因此高尿酸血症是痛风发病的基础。体内尿酸的来源有二：内源性，即体内氨基酸、磷酸核糖及其他小分子合成物和核酸分解代谢而来；外源性，即由含丰富核蛋白的食物中核苷酸分解而来。见示意图 24-8-1：

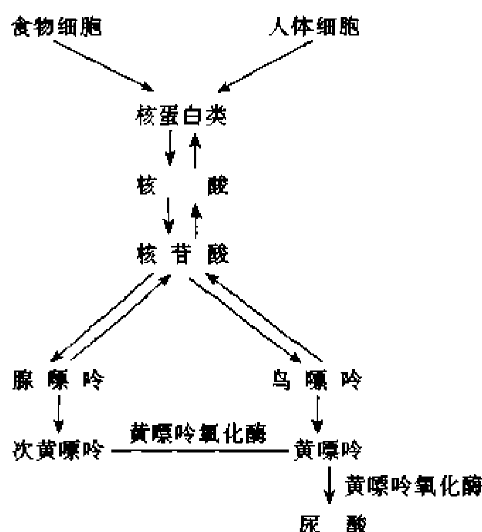


图 24-8-1

正常人体尿酸 1/3 由肠道排泄，2/3 由肾脏排泄。尿酸经肾排泄，包括从肾小球滤过、近端肾小管重吸收、再经肾小管分泌、再吸收及排泄 5 个步骤。因此，任何影响肾小球滤过及肾小管重吸收及分泌的因素，均可影响血中尿酸的浓度。

根据尿酸升高的原因不同，可将痛风分为原发性及继发性二种。

原发性痛风的病因：少数因嘌呤代谢过程中酶的缺陷，多和遗传有关，多数尿酸增高的原因不明。老年人肾功能生理性减退可能也是尿酸增高原因之一。

继发性痛风的病因：使尿酸生成增加的因素，老年人最常见的是各种恶性肿瘤，如多发性骨髓瘤、急慢性白血病、淋巴瘤等，在放疗化疗后，大量增殖细胞破坏后，使核酸转换增加而产生大量的尿酸；其次，使尿酸排泄减少的因素，老年人最多见于各种病因的肾功能受损，如高血压、动脉粥样硬化、糖尿病，由于肾小球滤过或肾小管排泄障碍，使血尿酸增高，产生高尿酸血症或继发性痛风；老年人由于各种慢性病长期服用影响排泄的药物，如双氢克尿噻、速尿等利尿剂，小剂量阿司匹林、乙胺丁醇、烟酸、左旋多巴胺、乙醇等，老年糖尿病人服双胍类降糖药易产生乳酸中毒，或糖尿病酮症酸中毒时，亦影响尿酸排泄。

【病理生理及病理解剖】

正常老年人血尿酸浓度，男性为 0.18～0.42mmol/L(3～7mg/dl)，女性 0.12～0.36mmol/L(2～6mg/dl)。尿酸盐在组织液中溶解度很低，长期高尿酸血症，如局部组织温度改变，pH 值下降时，尿酸盐就会以结晶的形式析出而沉积在关节膜、关节囊、关节软骨和关节腔等处，尿酸盐结晶刺激局部组织迅速产生多种炎症因子（这些因子能被秋水仙碱所抑制），使关节发生急性炎症，反复的急性痛风性关节炎发作，使关节囊增厚，关节软骨破坏及软骨下骨组织缺损，在 X 光片上出现典型的穿凿样改变，可使关节僵硬或畸形。尿酸盐结晶在肾间质或肾小管中沉积，可使肾小管萎缩变性，肾小球纤维化及硬化，使老年已减退的肾功能进一步受损。10%～20%痛风患者有泌尿系尿酸结石，易引起泌尿系感染，或梗阻而出现肾盂扩张，肾盂积水，进一步使肾功能恶化，严重时发展成尿毒症。尿酸盐还可在关节周围软组织、耳廓等部位形成痛风石，可自行穿破，形成溃疡或瘘管。

【临床表现】

痛风以男性患病为多，男：女，一般为 20：1，由于绝经后妇女痛风发病 4 倍于绝经前，因此，老年人中痛风的男女比值有所下降。

（一）高尿酸血症期（无症状期）

老年人无症状性高尿酸血症是较常见的，从北京医院随访五年 560 例老年干部中，有 229 例(40.9%）有 1 次或 1 次以上的血尿酸增高。高尿酸血症者，可终身不出现急性关节炎症状，也可 10～15 年后出现症状，症状出现的早晚、轻重和血尿酸增高的程度和持续时间成正比，并随增龄痛风的发病亦增高。

（二）急性关节炎期

症状和其他年龄组一样，多在夜间突然发病，约 50%先在一侧足的跗跖关节发病（有时同时几个关节受累，几乎全身各关节均可受累），关节剧烈疼痛、红肿、局部发热、触痛明显、关节活动受限。常伴有不同程度的畏冷、发热、乏力、白细胞增高、血沉增快等全身症状和实验室检查异常。少数感觉迟钝的老年人症状轻微，易漏诊或误诊为其他急性关节炎、蜂窝组织炎和丹毒等。急性关节炎持续 1～2 天或 7～10 天后症状自行缓解。此期多

数患者血尿酸增高，少数血尿酸正常。

（三）间歇期

关节炎缓解后，症状全部消失。

（四）慢性关节炎期

急性关节炎在同一关节反复发作，或同时其他关节受累，数年或数十年后，关节周围的软组织、肌腱、软骨、关节面等被尿酸盐结晶侵蚀破坏，或形成痛风石，使关节肿胀、僵硬、畸形、活动受限，严重影响了关节的功能。有的痛风石可自行穿破，排出白色粉状物，形成溃疡或瘘管，经久不愈。

（五）痛风性肾病变及痛风石

约1/3老年痛风患者有肾功能不全。尿酸盐结晶沉积在肾间质、肾小管、肾盂中，可形成梗阻性肾病，临床有蛋白尿、夜尿多、高血压、尿素氮升高，严重者发展为尿毒症。约10%～20%痛风患者并发尿酸肾结石，可出现肾绞痛、血尿、泌尿系感染。

（六）老年痛风患者常伴有高脂血症及心血管系统疾病，而出现相应的临床表现 有报告71.4%老年体重超重，41%伴有高血压，62%有高脂血症。冠心病和心肌梗死的发病率也比非痛风老年患者高。患糖耐量异常和糖尿病者亦比非痛风老年多。

【诊断和鉴别诊断】

老年人痛风的诊断和其他年龄组一样，可根据以下条件：①典型的急性关节炎发作；②高尿酸血症（尿酸测定用尿酸酶法）；③泌尿系尿酸盐结石；④典型受累关节的X线穿凿样透亮缺损；⑤痛风石活检或穿刺物有尿酸盐结晶；⑥关节腔穿刺取滑囊液进行旋光显微镜检查，发现白细胞内有双折光现象的针形尿酸盐结晶。如不能肯定诊断时，可试用足量秋水仙碱试验治疗，如为痛风性关节炎可很快见效，而其他关节炎则无效。

鉴别诊断，急性关节炎期容易误诊，应与外伤性关节炎、化脓性关节炎、风湿性关节炎、假性痛风等相鉴别，慢性痛风性关节炎应与类风湿关节炎、老年骨关节炎相鉴别。

【治疗】

1. 无症状高尿酸血症 一般不需治疗，如尿酸长期高于5.35mmol/L（9mg/dl）者，可短期用别嘌呤醇0.1～0.2g/日。

2. 急性关节炎期 一般治疗，包括卧床休息、多饮水、服碳酸氢钠碱化尿液，以利尿酸排泄、忌酒、低嘌呤饮食。主要治疗是控制疼痛，减轻炎症反应。首选药是秋水仙碱（Colchicine）。首剂0.5mg，以后每2小时1mg，直到症状缓解或出现恶心、呕吐、腹泻时停药，约需4～5mg，次日，0.5mg tid至症状缓解为止。老年人常不能耐受其不良反应，可选用：消炎痛（Indomethacin）25mg tid或炎痛喜康（Piroxican）20mg bid×3天后20mg qd，以上药物对胃肠道有一定刺激，或出现皮疹、白细胞下降，要定期检查血常规。急性期暂缓服用抑制尿酸生成或促排尿酸药。

3. 发作间歇期和慢性关节炎期 常有持续高尿酸血症，主要服用排尿酸或抑制尿酸合成药物。肾功能正常时服排尿酸药物，如丙磺舒（Probenecid）0.25 bid，以后增至0.5 bid，血尿酸水平正常后，0.5 qd维持，对磺胺过敏者，不宜服用。苯溴香豆酮（Benzbromarone）开始25～50mg qd，以后隔日一次维持。在使用排尿酸药时，不宜与水杨酸、双氢克尿噻、速尿等抑制尿酸排泄的药物同用。老年患者肾功能不全时，宜用抑制尿酸生成药物，如别嘌呤醇（Allopurinol）0.1tid，待血尿酸水平降至正常时减量0.1～0.2/日。少数人可引起单项转氨酶增高和对胃肠道刺激症状，在肝功能异常或溃疡病者应慎用。个别人出现皮疹或白细胞下降，要定期复查。

其他，有关节功能障碍时，可做理疗和体疗帮助关节功能恢复。

【预防】

1. 老年人定期检测血尿酸水平，特别是服用影响尿酸排泄的药物时。一旦发现血尿酸增高，要定期复查，找出原因加以消除。

2. 肥胖老人要减轻体重，控制热量，适当的体育运动。

3. 高尿酸血症时，要多饮水，不酗酒，低嘌呤饮食。

4. 急性关节炎发作时，及时治疗，坚持治疗，减少复发，防止关节畸形。

（王瑞萍 张蕙芬）

参考文献

1. 陈灏珠主编．实用内科学．第十版．北京：人民卫生出版社．1997
2. 孟昭亨．痛风的防治．北京医科大学．中国协和医科大学联合出版社．1991
3. 王瑞萍，贺承松，王祯美，等．560例老年人血尿酸水平5年观察．中国老年学杂志．1995，15（3）：133～135
4. 杨得惠．老年人高尿酸血症的临床分析．中华老年医学杂志，1986，5（1）：6～8
5. Christinek Cassel. Geriatric Medicine. 2nd ed. New York: Springer Verlag, 1990. 194

6. J C Brocklehurst, R C Tallis, H M Fillit. Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1994

第四节 老年人脂代谢异常

一、有关脂代谢异常的名词解释

通常所谓高脂血症包括高胆固醇血症与高甘油三酯血症两类，因为脂质都存在于脂蛋白颗粒中，故高脂血症应称为高脂蛋白血症。根据WHO (Friedrickson) 分型法，将高脂蛋白血症分为Ⅰ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅳ及Ⅴ等六种表型，其中Ⅱa型为高胆固醇血症，其他各型都有甘油三酯（TG）升高。Ⅱb与Ⅲ同时有总胆固醇（TC）与TG升高，前者又称混合型高脂血症，后者为家族性异常β脂蛋白血症。这种分型法是不全面的，它既不代表遗传型，也未包括低α与低β脂蛋白血症。脂蛋白组成中还有蛋白质部分，统称载脂蛋白（apo LP）其分子异常所致疾病虽不常见，但种类颇多，WHO分类法中也未能包括这类疾病。现今国外文献中统称上述各种脂蛋白异常为异常脂蛋白血症（dyslipoproteinemia），不过高脂血症等简单的名称仍是通用的。对于老年人来说，最多见的血脂异常是高TC（往往为低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平升高），高TG及高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平低下。

二、老年人血脂的特点

从青年至老年，血清TC与TG水平是逐渐上升的，上升幅度因生活情况而异，约可增高0.78～1.03mmol/L（30～40mg/dl），但贫困地区的老人可以不升高。将北京居民的调查资料与美国人群调查结果作一比较，虽然血脂水平高低不同，但有一特点是相同的，即在相似的生活情况下，50岁以前男子TC、HDL-C与TG高于女子，50岁以后则女子高于男子，可见女性更年期后血脂上升幅度会大于男子。血脂随年龄上升的机制除激素的影响外，有老年人LDL受体活力下降学说，但证据不足。

以北京居民的调查为例，血脂高峰大致在60～79岁组，80岁以后有下降趋势，90岁以后降至中青年人水平，但也有资料表明60岁后即开始下降的，这大概与工作和生活水平有关。高龄老人血脂下降估计与机体衰老、健康水平下降、进食量减少等因素有关。

HDL-C水平也受TC高低的影响，在营养不良或严重消耗性疾病时TC很低，HDL-C也较低。老年人TC上升时，HDL-C也略有上升。不过在家族性高胆固醇血症患者及高TG时HDL-C往往偏低。过去曾有人提出80岁以上老人HDL-C高，是长寿的生化指标之一，现有报道大都不支持这种观点。长寿老人随着TC下降HDL-C也下降，或仍保持原先水平。

作为动脉粥样硬化（AS）性疾病危险性估计的载脂蛋白指标主要是apoB、$apoA_I$及apo (a)（通常以Lp (a) 表示）。apoB水平随年龄的变化与TC及LDL-C相应，而$apoA_I$则与HDL-C密切相关。Lp (a) 升高被认为是心、脑血管病的独立危险因素，但它不受性别、年龄的影响。

我国老年人血脂水平，以北京城区居民为例，见表24-8-2。

表24-8-2 北京50岁以上城市居民血脂与脂蛋白水平（均数±标准差）

性别	年龄	TC mmol/L	LDL-C mmol/L	HDL-C mmol/L	TG mmol/L	$apoA_I$ g/L	apoB g/L	Lp (a) mg/L
男	50～59	4.9±0.8	3.0±0.8	1.4±0.3	1.2±0.7	1.42±0.18	0.93±0.20	144±152 (50～79)
	60～69	5.0±0.9	3.0±0.8	1.4±0.4	1.2±0.7	1.43±0.22	0.94±0.22	
	70～79	5.0±0.9	3.0±0.8	1.5±0.3	1.2±0.6	1.43±0.17	0.91±0.22	
	80～89	5.0±0.9	3.0±0.9	1.3±0.3	1.2±0.6	1.28±0.17	0.87±0.23	
	≥90	4.6±1.2	2.7±1.0	1.3±0.4	1.0±0.5	1.21±0.24	0.78±0.25	
女	50～59	5.1±0.8	3.2±0.8	1.6±0.3	1.2±0.7	1.47±0.21	0.95±0.22	154±116 (50～79)
	60～69	5.5±0.9	3.2±0.9	1.6±0.4	1.3±0.8	1.48±0.20	0.99±0.24	
	70～79	5.6±1.0	3.2±1.0	1.6±0.3	1.4±0.7	1.48±0.25	0.92±0.25	
	80～89	5.2±1.2	3.2±1.0	1.4±0.3	1.3±0.7	1.38±0.24	0.89±0.23	
	≥90	4.6±0.7	2.5±0.5	1.5±0.4	1.1±0.5	1.38±0.22	0.80±0.18	

老年人血脂异常远比中年人多见，而血脂异常是AS的主要危险因素之一，心、脑血管疾病又多发生于老年期，在我国老年人死亡原因中居首位，因此老年人血脂异常问题颇受医学界重视。但AS病变的形成是多因素的，而且有漫长的反复加重、静止或部分消退的过程，临床冠心病发病的因素也是复杂的，老年人冠状动脉内膜平滑而无AS病变的极少见，往往只是AS侵及冠状动脉分支的多少及管腔闭塞程度不同而已。因此老年人血脂异常对冠心病的估计是否有意义，意见不一致。血脂异常与冠心病关系的证据来自中年人的流行病学研究及对高脂血症的干预试验，其结论能否引用于老年期也有争议。但近年来的研究报告多数认为高LDL-C与低HDL-C仍是老年人冠心病危险因素，高TG只在伴有其他血脂异常时才有危险性。

三、血脂、脂蛋白水平高低界限的划分

（一）临床上往往需要制定各种生理、生化参数的正常界限，但对血脂来说很难规定所谓“正常”范围　以TC为例，世界各地人群的水平高低相差悬殊，如某些非洲民族的平均值低至3mmol/L左右，欧洲的芬兰人则高达7mmol/L。如果采用统计学方法以第90或95百分位数（P_{90}或P_{95}）水平作为上界，则各地区有各自的诊断标准，很不一致。八十年代以来国外学者主张以显著增高冠心病危险的水平作为高胆固醇血症。根据美国的前瞻性研究资料：如果设TC 5.2mmol/L（200mg/dl）时早发冠心病死亡的相对危险度为1，则3.9mmol/L（150mg/dl）、6.5mmol/L（250mg/dl）与7.8mmol/L（300mg/dl）时的相对危险度分别为0.7、2及4。1984年美国国立卫生研究院（NIH）召开了一次专家会议，基本上取得共识，他们以为美国人中有25%的人TC处于危险水平，对于40岁以上的人血浆TC≥6.2mmol/L（240mg/dl，即P_{75}水平）为中度危险水平，TC≥6.7mmol/L（260mg/dl，即P_{90}水平）为高度危险水平（美国人测血脂用EDTA抗凝血浆，折算成血清TC应乘以1.03）。欧洲动脉硬化学会定TC≥6.5mmol/L（250mg/dl）为高TC血症，这相当于北京50岁以上居民的P_{95}水平。英国、加拿大等所拟标准大致相似。一般认为中年人TC＜5.2mmol/L为合适水平。人群TC水平与总死亡率的关系呈“J”形曲线，TC过低时死亡率也高，5.2mmol/L左右死亡率最低。美国Grundy提出血浆TC 5.2～6.5mmol/L为轻度升高，6.5～7.8mmol/L为高胆固醇血症，7.8mmol/L以上为严重高胆固醇血症，采用这一标准筛选高危个体，由此作出相应的干预措施是比较合适的。

美国国家胆固醇教育计划（NCEP）制定的LDL-C水平划分界限是：＜3.4mmol/L（130mg/dl）为合适水平，3.4～4.1mmol/L（130～159mg/dl）为临界水平，≥4.1mmol/L（160mg/dl）为高危水平。

美国NCEP以HDL-C＜0.9mmol/L（35mg/dl）作为冠心病危险因素，HDL-C≥1.6mmol/L（60mg/dl）能减轻冠心病危险。

关于高TG血症的划分界限，美国NIH会议（1984）定2.8mmol/L（250mg/dl）以下为正常，欧洲AS学会以2.3mmol/L（200mg/dl）以下为正常，美国NCEP成人治疗专家组的第二次报告ATP Ⅱ（1993）对高TG划分标准作了修改，也以＜2.3mmol/L为正常，2.3～4.5mmol/L（200～400mg/dl）为临界水平，4.5～11.3mmol/L（400～1000mg/dl）为高TG，＞11.3mmol/L（1000mg/dl）为极高水平。

（二）关于我国老年人血脂高低界限划分的意见　目前尚无公认的划分方案，主要原因是①未经有关学术组织讨论，取得比较一致的意见；②血脂测定方法尚未做到标准化；③国际上现用标准主要是针对中年人的，是否同样适用于老年人也不明确。北京医院参考国外资料，结合北京居民50～80岁间的血脂统计数据，暂用下列标准已约10年：

血清TC：＜5.2mmol/L（200mg/dl）为正常，
5.2～6.4mmol/L（200～249mg/dl）为轻度升高（临界水平），
≥6.5mmol/L（250mg/dl）为高胆固醇血症，

血清TG：＜2.3mmol/L（200mg/dl）为正常，
≥2.3mmol/L（200mg/dl）为偏高，

血清LDL-C：≤3.4mmol/L（130mg/dl）为正常，
3.4～4.1mmol/L（130～159mg/dl）为轻度升高（临界水平），
≥4.1mmol/L（160mg/dl）为明显增高，

血清HDL-C：＜0.9mmol/L（35mg/dl）为明显降低。

根据上述标准，北京老年人高脂蛋白血症的检

出率见表24-8-3。

表24-8-3 北京60～89岁老年人高脂蛋白血症检出率

性别	例数	高TC (>6.5mmol/L)	高LDL-C (>4.1mmol/L)	高TG (>2.3mmol/L)
男	768	7.2%	7.3%	6.6%
女	404	11.4%	7.9%	9.1%

四、血脂异常的原因与临床表现

血脂异常有原发与继发两类。老年人继发性高脂血症可见于非胰岛素依赖性糖尿病，甲状腺机能减退及慢性肾功能衰竭等。高血压病有可能与高TC相伴随。

原发的如家族性高胆固醇血症，家族性高甘油三酯血症与家族性混合型高脂血症，多在青少年或中年期就已存在，其他特殊的血脂异常如Ⅰ、Ⅲ及Ⅴ型高脂蛋白血症，低α与低β脂蛋白血症，apo LP分子异常与脂蛋白代谢酶及受体异常等疾病也是年青时就出现的。上述患者只有少数能存活到老年。例如家族性高胆固醇血症的纯合子患者多在青少年期发生冠心病，但杂合子患者在老年期仍可见到，这种病人的血清TC水平往往在7.8mmol/L以上，(但营养不良时也可在6.5mmol/L以下)，这类患者的LDL受体大约只有正常人的50%，现在发现这类患者中有一部分人属于家族性，apoB-100缺陷症（apoB-100氨基酸序列中3500位有一变异)，这种apoB-100与LDL受体结合力下降，以致LDL清除减少而引起高TC血症。

老年人的高TC与高TG除一部分人有家族史外，大多数人为不明确的遗传因素与环境因素（包括高热量、高饱和脂肪与高胆固醇饮食）的综合影响所致，所谓“多基因（polygenic）高胆固醇血症”即属于这一类。

近年来的研究表明HDL-C水平受脂蛋白脂肪酶、肝甘油三酯水解酶、apo AⅠ、AⅡ代谢，卵磷脂胆固醇酰基转移酶，HDL受体及血浆脂类转运蛋白等因素的影响。高TG往往伴有低HDL-C，但代谢上的相互关系尚未阐明。肥胖者TG往往偏高，HDL-C可能偏低。长期体育锻炼可使HDL-C升高，少活动的人偏低。饮酒者较高，吸烟可使其下降。睾酮、丙酸睾酮、口服避孕药、降脂药中的丙丁酚（probucol）可以使HDL-C下降。噻嗪利尿药与β受体阻滞剂（如心得安）可以引起TG升高与HDL-C下降。而雌激素、苯氧乙酸类降脂药及苯妥英钠等有升高HDL-C的作用。

高TC与高TG血症往往无临床症状，严重高TC可发生黄色瘤。长期高TG者多肥胖，可以有脂肪肝，TG在11.3mmol/L以上为急性胰腺炎的危险因素。

五、治疗

（一）老年人高脂血症是否需要治疗的现代观点

若干冠心病一级预防试验证明降TC可以有效地减少冠心病的发生与死亡，但这些研究以中年男子为对象，对老年男女尚无直接证明，所以对老年人高脂血症是否需要治疗，意见不一。但近来大都认为老年人的高脂血症同样应予关注。理由有：①美国Framingham，Honululu等地的前瞻性研究指出，高TC与冠心病的关系在65岁以上老年人也同样是明确的。作者在老年临床冠心病及老年尸检冠状动脉AS程度与生前血脂水平的对照研究中，显示老年冠心病人TC与LDL-C增高仍是明显的，提示老年高TC仍有潜在的危险性。②主动脉正常内膜中TC与apoB含量随年龄上升，年龄>60岁TC的沉积可达青年人的5倍。有人认为在相同的TC水平下，老年人比青年人更易形成AS，动物实验也证明老龄动物的动脉壁对高TC更为敏感。③有人以为老年人已有轻重不等的AS病变，治疗为时已晚，但AS病程长，进展缓慢，现代人平均寿命递增，老年期还有数十年漫长的过程，如能防止新的AS斑块形成，使心、脑及下肢动脉疾病推迟若干年发生仍为有利，所以对老年人高血脂采取预防与治疗仍应列入老年保健计划。

（二）高脂血症的治疗总则

降血脂防治AS疾病应包括生活调整，适量增加运动，戒烟，治疗继发高脂血症及并存的疾病，如糖尿病、肥胖、高血压等，高TG者还应限制饮酒。饮食调整是最基本的治疗，往往需要长期坚持。老年人饮食治疗的降血脂效果与中青年人相似，而且老年人同样能耐受低动物脂肪、低胆固醇饮食。减少过多的热卡和增加体力活动可以减轻体重。适量体力活动是降血脂的重要方面，不仅可以降TC、TG，还可升HDL-C，降血压及减少发生糖尿病的危险。药物治疗只在饮食疗法无效时选用，不能替代饮食治疗。一旦采用药物往往是长期甚至终身的，应考虑到治疗效益、安全性、耐受性和经济承受能力。

（三）预防与治疗决策的制定

对待血脂异常病例应根据不同情况采取相应的干预措施，欧美国家的学术组织大都制定有具体方案，以下扼要介绍美国 NCEP-ATP$_{II}$（1993）针对冠心病预防与治疗的决策方案，可供参考。

1. 未患冠心病成人的一级预防　根据 TC 与 HDL-C 水平分类，但同时参照冠心病危险因素的多少采取不同措施。所列出的危险因素是年龄（男≥45 岁，女≥55 岁或过早停经而无女性激素替代治疗者），早发冠心病家族史、吸烟、高血压、HDL-C < 0.9mmol/L，糖尿病。如 HDL-C > 1.6mmol/L 可从危险因素个数中减去 1。

（1）TC < 5.2mmol/L（正常）：如 HDL-C > 0.9mmol/L 者，5 年内复查，给予一般的饮食，体力活动及减少危险因素的卫生教育。如 HDL-C < 0.9mmol/L，应作脂蛋白分析（包括 TC、TG、HDL-C 及计算 LDL-C），根据 LDL-C 水平处理（见下）。

（2）TC 5.2～6.2mmol/L（临界）：如 HDL-C >0.9mmol/L 且危险因素<2 个者，给予卫生教育（见前），1～2 年后复查。如 HDL-C<0.9mmol/L，或有危险因素≥2 个者，应作脂蛋白分析，根据 LDL-C 水平处理（见下）。

（3）TC≥6.2mmol/L 者作脂蛋白分析。

如 LDL-C<3.4mmol/L，5 年内复查，给予卫生教育（见前）。

如 LDL-C 3.4～4.1mmol/L，危险因素<2 个，每年复查，给予第一期降脂饮食及体力活动知识，危险因素≥2 个时处理同 LDL-C≥4.1mmol/L。

如 LDL-C≥4.1mmol/L 者作临床情况评估，包括病史、体检、化验，有无继发性原因，家族中有无血脂异常，开始作饮食治疗。

2. 冠心病患者的二级预防　根据 LDL-C 水平分类。

（1）LDL-C≤2.6mmol/L（合适水平），作个体化的饮食与体力活动指导，每年检查脂蛋白。

（2）LDL-C>2.6mmol/L，作临床情况评估并开始治疗（参见表 24-8-4）。

（四）饮食治疗与药物治疗

请参阅本书新陈代谢病部分。

表 24-8-4　根据 LDL-C 水平而制定的治疗措施与目标（1993）

病人分类	LDL-C 原有水平	LDL-C 治疗目标
	饮食治疗	
无冠心病，危险因素<2 个	≥4.1mmol/L（160mg/dl）	<4.1mmol/L（160mg/dl）
无冠心病，危险因素≥2 个	≥3.4mmol/L（130mg/dl）	<3.4mmol/L（130mg/dl）
有冠心病	>2.6mmol/L（100mg/dl）	≤2.6mmol/L（100mg/dl）*
	药物治疗	
无冠心病，危险因素<2 个	≥4.9mmol/L（190mg/dl）	<4.1mmol/L（160mg/dl）
无冠心病，危险因素≥2 个	≥4.1mmol/L（160mg/dl）	<3.4mmol/L（130mg/dl）
有冠心病	≥3.4mmol/L（130mg/dl）	≤2.6mmol/L（100mg/dl）*

* 在以往的美国文献中，降 LDL-C 的目标是<3.4mmol/L

（李健斋）

参 考 文 献

1. 李健斋、牛庆田、王抒等. 衰老进程中血脂、脂蛋白与载脂蛋白的变化. 中华老年医学杂志，1990，9（4）:200～205
2. Cesario TC（Ed.）A symposium: Cardiovascular disease in the elderly-Etiology, prevention, diagnosis and treatment. Amer J Cardiol 1989, 63（16）:1～4
3. Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease, a new era（Rev）. JAMA 1986, 256（20）:2849～2858
4. Khaw KT. Serum lipids in later life（Commentary）. Age and Ageing, 1990, 19（5）:277～279
5. National Institutes of Health Consensus Conference. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. JAMA, 1985, 253（14）:2080～2086
6. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program（NCEP）Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults（Adult Treatment Panel Ⅱ）. JAMA, 1993, 269（23）: 3015～3023

第九章 老年骨关节病

第一节 骨质疏松症

骨质疏松症（osteoporosis）是全身骨量减少、伴有骨微结构改变以致骨脆性增加、容易发生骨折的疾病。其病理特点为骨矿和骨基质成分等比例地减少，骨皮质变薄、骨小梁减少、变细。

按病因，骨质疏松症分为原发性与继发性两类，原发性骨质疏松症包括绝经后骨质疏松症（postmenopausal osteoporosis）及增龄性或老年性骨质疏松症（senile osteoporsis）；继发性骨质疏松症是由各种疾病或长期应用药物引起的。

【流行病学】

骨质疏松症是与衰老有关的多因素性疾病；种族、地理环境、饮食、习惯及生活方式等与发病有关。黑人因骨密度较白人高，发病率很低，亚洲人与白人相似。女性较男性的发生率高。美国 50 岁以上的白人妇女发生股骨近端骨质疏松者约 700 万人，其中绝经后妇女占 23%，而 50 岁以上的白人男性发病只有 150 万人，占 6%。白人妇女一生中发生髋骨骨折的危险性为 17%，白人男性为 6%。我国用单光子骨密度仪测定前臂骨矿含量及骨密度，以同性别骨峰值二个标准差以下为诊断标准，北京市绝经后骨质疏松症的发生率为 40%左右。

【病因】

人的一生中，骨组织不断地进行新陈代谢，即骨吸收与骨再建过程不断地发生，二者同时进行，亦称偶联。此过程由成骨细胞与破骨细胞共同完成，即破骨细胞被激活后，替换骨线上的骨细胞使之腐蚀成腔，然后成骨细胞替换破骨细胞而逐渐充填腔隙。一个代谢周期约为 3～4 个月，由骨转换速度决定。当破骨细胞活性增强，造成过深的腔，成骨细胞不能充填时，即发生骨量丢失乃至发生骨质疏松症。骨再建大于骨吸收时，骨量不断增加。正常情况下，30～39 岁时骨量最高，称为骨峰值。女性 40 岁以后、男性 50 岁以后，骨吸收多于骨再建，骨量逐渐减少。80 岁时，女性减少约 45%～55%。皮质骨减少 30%，小梁骨减少 50%；男性减少约 25%～35%，皮质骨减少 20%，小梁骨减少 30%。

一、骨代谢的调节因素

（一）雌激素

对骨代谢的多个环节发挥作用。

1. 降低骨对甲状旁腺激素（PTH）的敏感性，使骨吸收减少。

2. 增加甲状腺 C-细胞分泌降钙素（CT），后者抑制骨吸收。

3. 增加 1α-羟化酶活性，使体内无活性的维生素 25（OH）D_3 转化为 1，25（OH）$_2$ D_3 而具有活性。

4. 抑制肾排钙（直接作用或通过 PTH 的作用）。

5. 通过高亲和力的雌激素受体直接作用于骨细胞，其作用方式，可能是通过成骨细胞释放的细胞素，间接地使破骨细胞功能降低。现已发现，雌激素使骨吸收抑制物（转移生长因子-β，即 TGF-β）增多，使骨吸收刺激物（白细胞介素-1，即 IL-1）降低。在骨切片上，雌二醇使破骨细胞腐蚀腔变小。

（二）雄激素

骨细胞上有雄激素受体，妇女及雄激素低下的男子用雄激素可使骨丢失减慢并增加骨量，内源性雄激素对骨骼的作用不甚清楚，但已知血清雄烯二酮及睾酮浓度与骨量呈正相关。细胞培养显示雄激素促使骨细胞增生、增加碱性磷酸酶活性、增加胰岛素样生长因子-Ⅱ（IGF-Ⅱ）受体数量及其有丝分裂活动，雄激素治疗后，IGF-Ⅱ明显升高，鼠股骨的小梁骨与皮质骨增加，因此推测雄激素作用于成骨细胞。

（三）PTH

是甲状旁腺分泌的多肽，由 84 个氨基酸组成，其主要作用是调节肾、肠、骨等处钙的运转，以稳定细胞外液的钙浓度。

1. 促进肾羟化 25（OH）D_3 成为有活性的 1，25$(OH)_2D_3$，从而使肠钙吸收增加。

2. 增加肾小管重吸收钙，减少对磷的重吸收。

3. 动员骨钙入血促进骨吸收。

4. 成骨细胞上有 PTH 受体，当 PTH 轻度升高时，小梁骨合成增加，可能与 PTH 使骨释放胰

岛素样生长因子-1（IGF-1）的作用有关。因此也有成骨的作用。

（四）降钙素（CT）

由甲状腺滤泡的C细胞分泌的多肽（32个氨基酸），破骨细胞上有CT受体，高浓度CT直接抑制破骨细胞功能而减少骨吸收，同时减少肾小管对钙、磷的重吸收，降低血钙。男性血中CT浓度随年龄增加而下降；女性血CT浓度的变化尚无定论，但雌激素使之升高。

（五）钙

人体内的钙99%储存在骨骼内，不同年龄、性别及生理状态对钙的需求量有差异，生长发育期需钙量多，以保证骨骼的生长发育。成年后，钙摄入量需与尿、粪、汗的排钙量平衡。妇女在妊娠及哺乳期，因需保证胎、婴儿的生长发育，需钙量增加。绝经后妇女及老人，因肠钙吸收不良，肾排钙量增加，也需要增加钙摄入量。钙入量不足，PTH分泌增加以动员骨钙，容易发生骨质疏松症。钙入量充足时，PTH下降，可以改善骨吸收与骨再建之间平衡。世界卫生组织建议的元素钙需要量：20岁以下为400～700mg/日，妊娠及哺乳期妇女为1000～1200mg/日，绝经后妇女为1000mg～1500mg/日。

（六）维生素D

维生素D在体内经肝、肾作用最后羟化为1，25（OH）$_2$D$_3$后才具有生物活性，促进肠钙吸收、抑制PTH分泌，使骨代谢保持正常状态。食入维生素D不足或不接触日照产生维生素D不足，或肝脏不能使它羟化为25（OH）$_2$D$_3$、肾不能羟化为1，25（OH）$_2$D$_3$时，活性维生素D缺乏，则易发生骨质疏松症。

（七）细胞因子

骨细胞局部自分泌或旁分泌的细胞因子对骨代谢高等起调节作用。已知以下因子与骨形成有关：转化生长因子α、β（TGFα、TGFβ），血小板衍化生长因子（PDGF），成纤维细胞生长因子（FGF），巨噬细胞集落刺激因子（M-CFS），表皮生长因子（EGF），前列腺素E$_2$（PGE$_2$），骨形态发生蛋白（BMPS），骨生质（osteogenin），AKP，骨骼生长因子（SGF），胰岛素样生长因子-1及2（IGF-1及2），骨结合素（osteonectin）等。与骨吸收有关的因子为白细胞介素1、2、3、6（IL-1、IL-2、IL-3、IL-6），肿瘤坏死因子α、β（TNFα、TNFβ），干扰素γ（IFN$_γ$）等，其详细的作用机制尚在研究中。

二、绝经后骨质疏松症

主要由雌激素减少，破骨细胞功能活跃引起骨吸收加速而发生骨丢失。其骨代谢特点为高转换型，即骨吸收与骨再建均加速，但吸收率大于再建率，小梁骨的变化显著。绝经3～6年之内骨丢失量较多，其后丢失率变缓慢，故多在绝经后5～10年发生骨质疏松症，此时易发生脊椎骨及前臂远端骨折。再后以髋骨骨折为多见。

三、增龄性骨质疏松症

发生于70岁以上的男性及女性，其病因除性腺及肾上腺产生的性激素减少之外，尚有活性维生素D合成减少、肠钙吸收降低、甲状旁腺机能亢进、体力活动减少、接触日照不足等因素。其骨代谢呈低转换型，即骨形成受抑制更明显，皮质骨及小梁骨均减少。

四、继发性骨质疏松症

（一）肾上腺皮质激素增多（内源性或外源性）

肾上腺皮质激素抑制胶原形成，使前成骨细胞向成骨细胞的转化减少，抑制肠钙吸收，减少肝内合成25（OH）D$_3$，活性的1，25（OH）$_2$D$_3$合成因而减少；又使肠钙吸收降低，导致血钙下降及PTH升高，与此同时，尿钙、尿磷排出增加，并降低循环中的性激素，使骨吸收加强，骨形成减少，骨小梁变薄，但不发生断裂。当肾上腺皮质激素减少后，骨骼变化可以好转或复原。

（二）糖尿病性骨质疏松症

糖尿病时尿排钙、磷、镁增多，易发生低血钙、低血镁，刺激甲状旁腺，使PTH分泌增加而促进骨吸收。血磷降低时，骨吸收亦加速，骨矿含量可降低30%～50%以上，骨皮质变薄，骨小梁稀疏、变细。

（三）甲状腺机能亢进性骨质疏松症

甲状腺素促进骨钙入血，血钙增高后，尿排钙增多；同时肠蠕动受甲状腺素影响而加快，使肠钙吸收减少，骨代谢呈高转换型，骨吸收增加显著。

（四）肾机能不全

经肝羟化的25（OH）D$_3$不能在肾脏变为活性的1，25（OH）$_2$D$_3$，血钙吸收降低，使血钙下降，PTH升高，骨吸收增加。

（五）长期服用抗癫痫药物苯妥英钠

主要影响肝内25羟化酶及肾1α羟化酶活性，维生素D不能转变为有活性的1，25（OH）$_2$D$_3$，影

响肠钙吸收而发生骨质疏松症。

(六) 失重（航天飞行）**及长期卧床**

失去肌肉收缩对骨骼的机械刺激，骨形成减少，可以发生骨质疏松症。

【病理解剖】

骨骼的外壳为皮质骨（密质骨），其内为小梁骨（松质骨）及骨髓，皮质骨占全身骨量的80%，在四肢骨中含量高。小梁骨占20%，主要位于脊椎骨及四肢骨末端（脊椎骨中占70%，股骨颈占25%，大小粗隆间占50%，远端桡骨约为80%），因小梁骨的表面面积大，血运丰富，代谢活跃，较皮质骨容易发生骨丢失。

皮质骨与小梁骨均由矿物质（占50%）、骨基质（30%）、水分（15%）及骨细胞（5%）组成。骨矿成分主要为钙及磷酸盐构成的羟磷灰石结晶；骨基质含Ⅰ型胶原（90%）及非胶原的无定型基质（骨钙素，骨涎蛋白、磷蛋白，糖蛋白等）。

绝经后骨质疏松症的患者松质骨丢失显著，骨小梁减少，变细，甚至穿孔，骨髓腔扩大，骨基质减少。

增龄性骨质疏松症者皮质骨、松质骨均减少，皮质骨变薄，多孔，小梁变细、减少。

【临床表现】

骨质疏松症是隐匿发展的疾病，早期无症状，常在轻微外伤后发生骨折。当小梁骨断裂时，出现骨痛，背痛，负重及活动时加重。如脊椎骨发生压缩性骨折，则出现驼背及身材变矮，如发生脊椎塌陷性骨折，则出现背或腰部急性疼痛，身材明显变矮。

【实验室检查】

原发性骨质疏松症无特异的生化指标异常，实验室检查目的在于与其他骨病进行鉴别诊断。追踪检查骨代谢的生化指标，可以判断病情发展及治疗的效果，或用以推算骨丢失率。

1. 血总钙、游离钙、磷正常。

2. 血碱性磷酸酶（AKP） 由肝及成骨细胞产生，小肠来源约占25%，空腹时比例减少，自肾来源的很少，可以不计，故在肝功能正常时，AKP反映成骨细胞活性，是骨形成指标之一。骨碱性磷酸酶（SAKP）位于成骨细胞的膜上，可用加热法或电泳法从总碱性磷酸酶中分出，绝经后妇女骨转换率增加，SAKP增加约30%。

3. 骨钙素（BGP，osteocalcin） 由成骨细胞产生，约占胶原基质的15%～20%，与钙和羟磷灰石结合。成骨活跃时升高。

4. 前胶原Ⅰ延伸肽（procollagen Ⅰ extension peptide） 由成骨细胞产生，反映骨形成状态。

5. 空腹第二次尿钙/肌酐比值 骨吸收增加时比值升高。

6. 空腹第二次尿羟脯氨酸/肌酐比值（HOP/Cr） 尿HOP的50%来源于骨胶原分解产物，骨吸收增加时，排出量升高。

7. 尿胶原吡啶并啉交联（collagen pyridinoline crosslink） 是Ⅰ型和Ⅱ型胶原分解的标志物，反映骨吸收，较尿羟脯氨酸更灵敏和特异。

8. 尿吡啶并啉（pyridinoline，PYR） 是Ⅰ型胶原、软骨及其他结缔组织的分解产物，骨吸收增加时PYR增高。

9. 尿去氧吡啶并啉（deoxypyridinolin，DPYR） 是Ⅰ型胶原的代谢产物，反映骨吸收。

10. 血抗酒石酸酸性磷酸酶（TRAP） 由破骨细胞产生，骨吸收增加时，TRAP增高。

【特殊检查】

(一) 骨矿含量（BMC）**及骨密度**（BMD）**测定**

是判断骨量的重要方法，用以早期诊断及发现高危的骨质疏松症者，并可预测骨折的危险性。BMD较正常人的低一个标准差时，骨折的危险性增加一倍。

1. 单光子骨密度吸收法（SPA） 以同位素（^{125}I或^{241}AM）作放射源，发出γ射线，穿过骨组织时被吸收，其吸收量与BMC成正比。测定指标有骨矿含量（BMC，以g/cm^{2}表示）、骨宽度（横径，BW，以cm表示）及骨密度（BMD，BMC/BW，以g/cm^{2}表示），均经电脑自动处理，以数字表示，用以测量肌肉组织量少的四肢骨，病人接受的放射量很低。

2. 双能X线骨密度仪（DEXA）测量法 用X线管作放射源，通过滤光板后分为两种能量的X线，用以克服肌肉组织对测定BMD的影响，可用于测定脊椎、股骨等深部骨骼、测定全身BMC并可分析肌肉和脂肪组织含量。放射量亦低，测定指标与SPA相同。

3. 计算机断层定量测定（QCT） 利用X射线经过组织后的衰减系数确定图像部位的组织密度，以CT值表示，单位为mg/cm^3，可用以测定皮质骨及小梁骨，缺点为骨髓接受的放射量较大。

4. 超声波检查 声速波代表骨弹性及骨密度，声波减弱反映骨结构及密度的变化，用以预测骨折的危险性，优点为不接触X线。但目前还待解决

定量问题。

5. X线照片检查 根据骨皮质密度、厚度及骨髓腔大小、骨小梁稀疏状况判断有无骨质疏松及其程度，并可判断是否合并骨折、骨软化或骨硬化。由于BMC丢失达20%～40%时，X线照片才能显示，故不能用于早期诊断骨质疏松症。

（二）骨组织活体切片检查

能观察骨代谢及骨量的微细变化，鉴别其他代谢性骨病及骨肿瘤。因属创伤性检查，不能用作骨质疏松症的常规诊断方法。

【诊断和鉴别诊断】

（一）骨质疏松症的诊断标准

1. 骨量在同性别骨峰值2.5个标准差以下(X-2.5SD)，（世界卫生组织于1949年修订的标准)。

2. 评分诊断法 由日本折茂肇提出，以BMC为主，参照年龄、性别、症状、骨折等情况综合评分，总分在6分以上者为骨质疏松症(表24-9-1)。

表24-9-1 原发性骨质疏松症综合诊断评分法

观察指标		诊断指数	评分
骨量减少		<1SD	2
		<2SD	3
骨折		脊椎	2
		股上部	3
		桡骨	2
年龄	女	>56岁	1
		>70岁	2
	男	>72岁	1
		>88岁	2
临床表现		腰背疼痛	1
血Ca.P.AKP		正常	1
		1项异常	0
		2项以上异常	-1
合计		正常	<4
		可疑	5
		Ⅰ°骨质疏松	6
		Ⅱ°骨质疏松	7
		Ⅲ°骨质疏松	8

抄自“骨质疏松症”p170

（二）骨质疏松症的鉴别诊断

1. 骨软化症 与骨质疏松症相似之处为骨量减少，但骨软化症发生早，与多产及营养不足有关，常有手足搐搦症，血钙、磷降低，碱性磷酸酶中度升高。二者的骨骼X线照片上也有区别。骨质疏松者骨边界清晰，软骨病者有绒毛状改变，但二者可合并存在。

2. 继发性与原发性骨质疏松症的鉴别 详细询问病史，确定有无引起骨质疏松症的疾病，体检时注意相关疾病的体征，最后参考有关的实验室检查指标判断。

【治疗】

骨质疏松症一旦发生，目前尚无有效的方法使之恢复到病前状态，因此必须强调预防，“预防即是最好的治疗”。治疗的作用在于防止继续骨丢失，阻止病情发展，减轻或控制疼痛，预防骨折。

1. 抗骨吸收药 适用于骨转换加速型骨质疏松症，防止骨量丢失，更适用于预防。药物有雌激素、降钙素、双磷酸盐类、依普拉封（ipriflavone)、钙剂及1,25 $(OH)_2D_3$。

2. 促骨形成药 激活骨再生单位，使骨量增加。包括氟化物、雄激素、PTH (?)、生长激素等，后二种尚未普遍用于临床。

药物作用机理及用法：

(1) 雌激素 用于治疗绝经后骨质疏松症，亦称雌激素替代治疗（ERT)。

方法分为口服与经皮用药两种，口服用药的价格较低，但药物首先进入肝脏，引起肝酶及蛋白合成的变化，如血管紧张素、性激素结合球蛋白及血管紧张肽原等增高，抗血栓素Ⅲ降低，个别出现恶心等胃肠道反应，血中雌激素浓度波动大，雌酮量高等；而经皮用药则无此弊端。两种途径均可改善血脂成分、降低血管阻力而减少冠心病的危险性。

口服药用法：结合雌激素0.625mg/日、或戊酸雌二醇1.5～2mg/日、或炔雌醇10～25μg/日连续服用21～26日/月，后10～13日加服安宫黄体酮，每日10mg，停药后可能出现月经样子宫出血，待血净后重复如上服药，称为周期性用药。为减少周期性子宫出血，亦可持续性用药，即每日服用上述剂量的雌激素，每月增加服用安宫黄体酮10日；或每日少量雌激素与少量孕激素同时或交替服用。其缺点为不规则阴道出血。

尼尔雌醇属长效雌激素，每二周服用一次，每次1mg～2mg，服用6次（即三个月左右）后，加服安宫黄体酮10日，每日6mg，或7日，每日10mg，如停药后不发生子宫出血，则可延长至服12次后（即6个月）加服安宫黄体酮。

经皮用药：雌二醇贴剂，每24小时释放雌二醇50～100μg的贴剂贴于臀部或腹部皮肤上，每周更换1～2次，用三周改服安宫黄体酮10日，每日10mg，待出血停止后重复用贴剂。

雌二醇胶剂，每100克中含雌二醇60mg，沐浴后（早或晚）取2.5克均匀涂于上肢及肩部皮肤，约2～3分钟后干燥，不留油迹或气味，每月

用25日，后12日加用孕激素。优点为接触皮肤面积大，可避免局部皮肤厚度和附属器密度的影响，吸收良好。

70年代美国单用雌激素治疗更年期异常，发现子宫内膜癌发生率上升。80年代加用孕激素后，内膜癌发生率降至自然发生率以下。确定孕激素可以有效地消除雌激素对子宫内膜的不良影响，其原理是孕激素使增生的子宫内膜变为分泌期，停药后子宫内膜剥脱而消除了增生的子宫内膜。近来发现孕激素使雌激素诱导产生的雌二醇及孕酮受体改变，使子宫内膜细胞的有丝分裂活动减少而对抗雌激素的内膜增殖作用。

雌激素替代治疗中加孕激素的原则：①无子宫者不加孕激素。②孕激素的用量及使用时间必须足以使增生的子宫内膜完全转变为分泌期，此与雌激素的种类及用量有关。已经确定，结合雌激素0.625mg/日，需用安宫黄体酮13日/月，每日10mg。尼尔雌醇1～2mg/2周时，安宫黄体酮7～10日，每日6～10mg，每3～6个月加一次。③19去甲睾酮衍生物（炔诺酮、醋炔诺酮、levonorgestrel, desogestrel, gestodene, lynestrenol等）对代谢的影响较大，可抵消雌激素对血脂的良好影响。17羟孕酮类（安宫黄体酮、脱氧孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸氯羟甲烯孕、二甲脱氢孕酮）则对血脂无不利影响，应用时应加以考虑。

雌激素替代治疗禁忌证：①雌激素相关器官的肿瘤和疾病，如子宫内膜癌、子宫肌瘤、不规则子宫出血，乳腺良恶性肿瘤。②活动性肝炎。③活动性血栓栓塞病。④胆石症（雌激素使胆汁中的鹅脱氧胆酸降低，易形成结石）。⑤急性间歇性卟啉症，（雌激素促使之发作）。⑥垂体肿瘤及重症糖尿病。

雌激素替代治疗的安全性问题：国外近30年的临床观察与研究，观点为①子宫内膜癌的发生率降至自然发生率以下。②乳腺癌：服雌激素14～20年者，乳癌的相对危险性未增加。现仍在观察之中。③卵巢癌：美国对1972～1988年间的373例卵巢上皮癌资料作回顾性分析，其中78例术后应用雌激素替代治疗，其中存活率未受影响，而生活质量却大大改善。

（2）降钙素　现用制剂有密钙息（miacalcic，鲑鱼降钙素）及益钙宁（elcatonin，鳗鱼降钙素）两种。抑制破骨细胞活性，阻止大单核细胞向破骨细胞转化，从而抑制骨吸收，并有中枢性止痛作用。剂量：密钙息50单位～100单位肌注，每日一次，连续七次后，改为每周一次，疗程根据病情决定。鼻喷剂：每喷一次含50单位密钙息，可根据需要，每日喷鼻一次或二次，或每次喷二鼻孔，疗程亦根据病情决定。一般而言，短期用药解除骨质疏松症引起的骨痛，或合并骨折的疼痛，长期应用，可使骨量增加。

益钙宁为10单位肌注，一周二次，连续四周后疼痛明显缓解。延长使用则骨量增加。

副作用：个别人用药后出现面部潮红，连续用药后自然消褪。

（3）钙剂　单独使用钙剂对骨质疏松症的疗效仍有争议，但严重的摄钙不足者，补钙后桡骨远端及脊椎骨骨量增加。老人钙吸收减少，PTH可升高，补钙后可使PTH下降而减少骨吸收及骨折发生率，故仍将钙剂作为骨质疏松症的治疗药物，补钙量应根据食入量决定，食入不足者以钙剂补充。可参阅表24-9-2。绝经后妇女每日需要元素钙约1000～1500mg，70岁以上老人约需1000～1200mg。我国食物中钙含量，除牛奶之外约为300mg/日牛奶含元素钙量约为100mg/100ml。

表24-9-2　各种钙制剂的元素钙含量

钙剂名称	含量	补充1000mg元素钙需量
碳酸钙	40%	2.6克
枸橼酸钙	22%	4.6克
乳酸钙	13%	7.7克
葡萄糖酸钙	9%	12克
盖天力	25mg/片	40片
活性钙	50mg/粒	20粒
钙尔奇D（caltrel）	600mg/粒	1.66粒

（4）双磷酸盐类（biphosphonates）：抑制骨吸收，其机理是通过成骨细胞降低破骨细胞刺激因子形成，使破骨细胞数量减少、活性降低，同时，双磷酸盐进入骨组织之后，对骨吸收有抵抗力。

口服的吸收量较小，约为1%～5%，未吸收部分由粪便排出。吸收部分约20%～50%进入骨组织，其余部分经尿排出；血中的半衰期为2小时，尿中为13小时，而进入骨组织后，其半衰期延长，甚至终生，因此，不能长期用药。服用时遇二价阳离子（包括钙离子）则吸收减少，故需饭前或饭后1小时服用。

制剂有clodronate（bonefos、骨膦），etidronate（EHDP、依屈磷酸二钠），pamidronate（APD、AHPD），alendronate及tiludronate。其作用强度及毒性不同。国产依屈磷酸二钠用量为400mg/日，每3个月中服14日，其余时间服钙剂及少量维生素D。

副作用：大量时抑制骨矿化，可能出现软组织钙化，降血钙。消化道反应：恶心、呕吐，常见于服用 Pamidronate 时。

(5) 维生素D　维生素D不足者（室内工作或室外活动少的老人）补充后骨密度升高，骨痛减轻。

制剂及用量：维生素 D，400 单位/日为安全剂量，阿法 D_3（α-calcidol、1α-羟基维生素）：0.25μg～1μg/日。服用后经肝 25 羟化酶作用后变为 $1,25(OH)_2D_3$ 起作用。罗钙全（Rocaltral，钙三醇）：系 $1,25(OH)_2D_3$，使用后直接发挥作用，适用于肾、肝功能不良者，每日 0.25μg～0.5μg。

使用维生素 D 时，应食入足量的钙元素。

(6) 新型氟化物——氟磷酸谷酰胺 + 钙（Tridin）。Tridin（特乐定）的有效成分是氟及钙离子，氟离子抑制成骨细胞特有的酸性磷酸酪氨酸蛋白磷酸酶（acid phospho-tyr-protein phosphatase），使其中的磷酸酪氨酸蛋白（p-tyr-proteins）增多，此物加强成骨细胞的有丝分裂活动，促进骨形成，同时，氟取代羟磷灰石中的羟基变为氟磷灰石后，压电流增强，激活成骨细胞的作用较强，并对骨吸收有抵抗，其中的钙则使新骨变为成熟骨。欧洲报道，服用 1 年后，腰椎Ⅱ-Ⅳ骨密度升高 4.9%，对照组升 0.6%，差异显著，服用 2 年，脊椎骨骨折率从 33/100 病人/年降至 19/100 病人/年。3 年后继续下降至 6/100 病人/年，对四肢骨量及骨折率无影响。

Tridin 与氟化钠的区别，在于后者服用后形成氢氟酸而刺激胃，常发生恶心，厌食而难于坚持治疗，同时，氟化钠不能与钙剂同服，以致新骨钙化不良（或成熟不良），易发生微小骨折而出现下肢疼痛综合征，或骨量增加的同时骨折率不下降。

用法及用量：Tridin 一片嚼服，一日三次（每片含氟离子 5mg，含元素钙 150mg），连续服用 6 个月以上。

副作用：多数用药中无任何副反应，少数服后出现短暂的胃部不适及便秘，主要因钙引起，不必处理。

(7) 依普拉封（ipriflavone）　是合成的异吖啶黄（7-Isoproxy-Isoplavone）。口服经小肠吸收，入血后代谢为 7 种产物而发挥作用。半衰期约为 6 小时。对骨组织的作用：①直接刺激骨形成细胞。②通过降低成骨细胞的 PTH 反应，抑制破骨细胞成熟及成熟破骨细胞的功能而抑制骨吸收。但两种作用的药物浓度相差甚大（骨形成在毫微分子浓度时受激动，骨吸收在微分子浓度时受抑制），故可能只发挥一种作用。对心血管、呼吸、肾、神经肌肉或胃肠功能均无影响，无副作用。可用于治疗各种骨质疏松症。

每日 600～1200mg 分三次服用，骨吸收指标（尿羟脯氨酸/肌肝，尿钙/肌酐比值）下降，骨形成指标（血 BGP、AKP）无著变，骨密度自 6 个月后上升，12 个月更明显。

【预防】　是最有效的治疗。

①提高骨峰值：从青、少年时期开始注意钙摄入量、运动、日照。②摄入足量钙元素。③维生素 D 不足时，补充维生素 D 或活性维生素 D。④运动：可刺激骨形成。⑤绝经后及时行雌激素替代治疗：绝经后立即开始应用者，脊椎骨折率降低 50%。更年早期开始应用 5 年以上者，Colles 骨折减少 50%，脊椎骨折减少 90%。应用时间，以往主张持续 10 年左右，现主张终生使用，但必须在医生指导之下。绝经后使用雌激素，除了预防骨丢失的作用外，尚可控制更年期症状、预防泌尿生殖器萎缩及由此引起的症状，减少心血管疾病的危险性。⑥对雌激素禁忌者，如有骨质疏松高危因素，可用双磷酸盐或降钙素预防。

（刘建立　牟善初）

参考文献

1. 朱宪彝主编．代谢性骨病学．第 1 版．天津：天津科学技术出版社．1989，48～59，252～254，313～316
2. 刘忠厚主编．骨质疏松症．第 1 版．北京：北京化学工业出版社．1992，156～164，169～170
3. Abstracts of "The International Symposium on Osteoporosis-Research Advances and Clinical Applications" 1994，March 2～5，Washington，DC．USA
4. Abstracts of "4th International Symposium on Ostesporosis"．1993．March 27～April．2．Hong Kong
5. B. Lawerence Riggs，L. Joseph Melton Ⅲ，The Prevention and Treatment of Osteoprisis．N Engl J Med．1992，327（7）：620
6. C. Gennari D，AgnuaDei S，Gonnelli，et al．Effects of Nondrolone decanoate therapy on bone mass and calcium metabolism in women with established postmenopansal osteoporosis：a double-blind placebo-controlled study．Maturitas，1989，11：187

第二节　骨关节炎

骨关节炎又称退行性骨关节病或肥大性骨关节

炎。它是老年人，不论男女，最常见的骨关节病。几乎所有大于40岁的人，他们负重的及常用的关节都有一些病理改变。本病特征是关节软骨进行性的退化及丧失，伴有关节内及其周围新骨及软组织的增生。最初可以没有任何症状，随着年龄的增长，症状逐渐变得明显。男性发病较早。一些因素如先天异常、肥胖、外伤、关节的过度负重等能加速病程的发生和发展。

分类：按传统分法，分为原发性骨关节炎和继发性骨关节炎。原发性又称特发性，其诱发因素不清楚。继发性为已明确有某些致病因素，如有创伤史、先天畸形及代谢病等。

发病机制：软骨含有Ⅱ型胶原、蛋白聚糖及透明质酸等。其重量约70%为水分。蛋白聚糖由葡萄糖氨基聚糖、硫酸软骨素及硫酸角蛋白组成。蛋白聚糖的聚合体（aggregate）高度嗜水，嗜水的蛋白聚糖聚合体互相交织，在胶原纤维网内使软骨具有极强的回弹力。原发性骨关节炎起因可能由于长期、反复的撞击力量使软骨下骨骼出现微小骨折，也可能起始改变发生在软骨，软骨细胞退行性改变，软骨回跳力丧失，软骨下骨骼出现微小骨折。软骨碎片脱落将暴露出骨质。长期磨损使软骨下骨质逐渐硬化，甚至呈象牙化，并可发生软骨下小囊肿变化。在受损关节软骨下及关节边缘形成骨赘（骨刺）。在关节面破损及各种病理的刺激下滑膜也可产生滑膜炎，导致关节腔内轻度积液及关节囊纤维化。关节周围肌肉因疼痛而产生挛缩，造成关节强直，使病变关节的功能进一步减弱或丧失。

临床表现：老年人多为原发性。常累及膝、髋、指间关节、颈、胸、腰及骶椎等。早期症状不重，多在活动时或疲劳后出现疼痛，休息后缓解。随着病情发展，疼痛可由间歇性发展成持续性。晨起或较长时间静止后病变关节出现僵凝状，开始活动时疼痛加重，稍加活动后疼痛反而减轻。晨僵时间不长，这和类风湿关节炎有明显区别。症状与天气变化有关。患肢肌肉紧张、挛缩，亦有关节轻度肿大。如有软骨碎片脱落入关节腔内，可出现关节交锁现象。关节边缘有压疼。病变增生发生在远端指间关节称为希伯登（Heberden）结节，在近端指间关节则称布夏（Bouchard）结节，在拇指基底部可有触痛，肩关节受累常在肩峰锁骨关节，可有局部压痛。髋关节常为单侧，在髋外侧或大腿内侧疼，自椅子上起立困难。在脊柱可侵犯骨突的关节或退化的椎间盘，骨赘常在脊柱前面，不产生症状，在脊柱可压迫神经引起神经根症状。膝关节是常见受累部位，活动时疼痛，有咿轧音。髌骨软化亦属骨关节炎。足部骨关节炎常见在跖趾关节，肿胀疼痛可误为痛风关节炎。

实验室检查：血沉一般正常，偶尔稍增高；血象白细胞正常。受累关节中滑液检查，白细胞稍增高。

X线检查：X线的特征性表现为关节腔间隙呈不对称狭窄。软骨下骨质硬化和呈现小囊肿。关节周围有骨赘（骨刺形成）。X线表现一般早于临床症状，X线骨骼变化可很明显而临床症状可以很轻。

治疗：治疗目的主要是减轻疼痛，尽量保持关节的活动功能和控制或延缓病情的发展。

一般措施：首先应指导老年患者适时而正确地使用手杖或拐杖，以减轻关节负重。肥胖病人应控制饮食减轻体重。对老年人经常开展正确的锻炼活动或进行体疗。这些措施可预防或减轻病变的发展。各种物理疗法如超声波治疗或针灸推拿亦能缓解症状。

药物：水杨酸类、阿斯匹林、消炎痛、保太松等是常用的缓解疼痛药物。近年常用非甾类抗炎药（NSAID）如氯芬酸钠（扶他林）等药，但应注意偶可引起胃出血及溃疡，还可招致肾小管间质性肾炎。不宜使用肾上腺皮质激素治疗。为解除个别关节疼痛可关节内注射强的松，一年不超过四次，以免发生骨坏死。

手术治疗：只适用于药物及其他治疗无效的患者。各种矫形手术如关节成形术、切骨术、关节置换术等可缓解疼痛和增加关节活动功能。但手术对老年患者应该特别慎重。

（张湘英　牟善初）

参考文献

1. Roy D Altman. Overview of osteoarthritis. Am J Med 1987, 83 (4B):65～9
2. Gharlatte Harris. Osteoarthritis: How to diagnose and treat the painful jount. Geriatrics, 1993, 48:39～46
3. David L Scolt. Treatment options in osteoarthritis. Geriatric Medicine, 1994, 24:49～52

第三节　畸形性骨炎

畸形性骨炎（osteitis deformans），又名佩吉特病(Paget's disease)。是一种慢性、局限性代谢性骨病，特征是骨转换加速，先为某些骨骼出现高度骨

吸收，随之有继发性的高度骨形成，常为不对称性。新骨结构杂乱畸变以致发生骨畸形。

病因与病理生理：病因尚不清楚。本病多见于英国、北欧等国家，90岁以上发病率可达5%～11%。在我国老年人中偶可遇到。有报道用电子显微镜观察发现在破骨细胞中存在有核内包涵体，某些包涵体是由呼吸道合胞病毒（syncytial virus）产生的。在英国的某些地区发现与对照组相比，畸形性骨炎患者中养狗者居多。提示某些犬病毒（例如犬瘟热病毒）可能是感染因子，不同患者的畸形性骨炎可能是由于不同的病毒引起的。

准确的发病率难以确定，因为本病多无症状，经常是在其他原因拍X线片或体检时血清碱性磷酸酶升高而被诊断。

开始发生的是溶骨过程，见到破骨细胞增生，并伴有大量血管存在，称骨溶解期或破骨期。随后成骨细胞增多并形成骨小梁，进而骨高度增生形成新骨，称为成骨期或骨硬化期。活动期的骨转换速度很快，有时可达到正常速度的20倍以上。有的骨损害以溶骨改变为主，有的则以骨增生为主。但多为两者不同程度的“联合”存在。

临床表现：常无症状而在X线检查骨骼或放射性核素骨扫描时发现。病变好发部位在骨盆、颅骨、椎体和四肢长骨。颅骨受累可伴有头痛、耳鸣、眩晕、听觉丧失等。颅底内陷及颈椎突出可造成脑干及颈髓受压而引起更为严重的神经症状。胸腰椎的进行性肥大可有背部僵硬、钝痛以及脊柱弯曲导致活动受限。累及骨盆时最常见髋臼及股骨头被侵犯，引起剧烈疼痛和行走困难。

病变范围如超过30%以上的骨骼，由于病骨中血管增生和肢体表面皮肤血管扩张，有皮肤灼热感，血流量明显增加，心排出量增大，少数患者可出现高排血量心衰。病理性骨折是最常见的合并症，一般都出现在骨的凸侧。最严重的合并症是骨肉瘤，但其发生率不超过1%，此时血清碱性磷酸酶可高出正常值10～20倍。约10%～15%的病人可发生视网膜的脉络膜基底层血管样纹或缺损，但很少影响视觉。

诊断：有症状及体征的病人，可依靠X线特征、骨扫描、以及血清碱性磷酸酶升高、尿羟脯氨及尿钙增高作出诊断。血钙和血磷在正常范围。早期X线的表现为溶骨，颅骨可见局限性骨疏松，呈蜂窝状。后期X线可见颅骨外骨板增大变厚，颅底内陷。骨盆可见骨吸收和新骨形成，其特点是骨盆上口增厚。椎骨密度增高，骨小梁变粗，形成“盒形”或“框架”形改变。长骨早期一端出现骨溶解区，逐渐骨皮质增厚，在不断进行的骨重建过程中，由于长骨受“力”的作用，造成特征性的股侧弯和胫骨前弯。

治疗：无症状的病人一般不需要治疗。下述情况为治疗适应证。①严重骨疼；②多发性骨折；③颅神经压迫症状；④高排血量心力衰竭；⑤高钙血症；⑥由于尿钙致反复肾结石形成；⑦大的整形外科手术前后。

(1) 羟乙膦酸钠（etidronate）：它是焦磷酸盐的衍生物，通过与羟基磷灰石晶的结合而抑制骨吸收。并能使尿羟脯氨酸的排出及血清碱性磷酸酶的水平降低。长期大量使用（每日每公斤20mg口服）会产生骨软化。一般每日每公斤5～10mg为宜。由于此药影响骨的矿化，需同时加服钙剂和维生素D。

(2) 降钙素（calcitonin）：能抑制破骨细胞的活性和数量，降低碱性磷酸酶和减少尿羟脯氨酸排泄，治疗后能不同程度地减轻骨痛，改善神经系统症状并降低过高的心排出量。但它最大的缺点是能产生血清抗药抗体，这可导致治疗的失效。使用剂量在病变局限者用50MRC（medical reseaech council）单位皮下或肌肉注射或鼻喷吸入，每周二次。病变广泛者可100MRC单位每周六次。另一日本制剂为鳗鱼降钙素（elecatonin），剂量10u/次，每周二次肌注。细胞毒性药物如光辉霉素，对本病亦有疗效。但因其伴有毒副作用现已很少使用。对某些骨折、畸形等则要进行外科手术及矫形治疗。

（张湘英　牟善初）

参考文献

1. 孟迅吾，等．畸形性骨炎的诊断和治疗．中华内分泌杂志，1993，9:27～29

2. Stanley Wallach. Paget’s disease of bone. In: Evan Calkins, Paul J Davis, Amasa B Ford. The Practice of Geriatrics. philadelphia: Saunders 1986. 234～440

第十章 老年神经系统疾病

第一节 脑血管病

脑血管病也称为脑卒中或脑中风，多见于中、老年人，脑血管病的发病率、患病率、死亡率、病残率和复发率都很高，特别是老年人更高。根据1985年农村流行病学调查，老年前期脑血管病的发病率男性为271.3/10万人口，女性为182.3/10万人口，老年期脑血管病发病率男性为1186.0/10万人口，女性为788.7/10万人口。上述数字说明老年期脑血管病的发病率较老年前期成倍地增加，男性老年期脑血管病的发病率较老年前期增加近3.4倍，女性老年期的发病率也较老年前期增加了近3.3倍。老年前期脑血管病的死亡率男性为77.7/10万人口，女性为62.6/10万人口，老年期脑血管病的死亡率男性为401.3/10万人口，女性为363.3/10万人口。这也说明老年期脑血管病的死亡率较老年前期成倍地增加，男性老年期脑血管病的死亡率较老年前期增加5.2倍，女性也增加了4.8倍。随着年龄组不同，神经系统发病率顺位也随之改变，特别是脑血管病更为明显，0～44岁组脑血管病的患病率为34/10万人口，占1.5%，仅占第11位；老年前期（45～59）脑血管病的患病率增至782.0/10万人口，占16.0%，而进入第二位；老年期（≥60岁）时脑血管病的患病率明显高达2210.3/10万人口，占41.3%，而居前位。脑血管病中将病灶分为缺血性病变和出血性病变。缺血性病变又分为腔隙梗塞和楔形梗塞；脑出血性病变分为基底节部、脑叶、桥脑、小脑和脑室出血。脑缺血性病变中腔隙梗塞和楔形梗塞在非老年组和老年组两者之间无明显差异。脑出血性病变中基底节部出血在非老年组两者之间也无明显差异。脑叶出血在非老年组仅占2.3%，而老年组占10.7%。这说明老年组脑叶出血略高于非老年组，这可能与老年患者脑动脉淀粉样变较多见有关。老年人脑血管病的危险因素是与非老年人脑血管病相同的，主要的危险因素为高血压、糖尿病、心脏病和高血脂症等。老年人脑血管在同样的脑部病变情况下，虽然神经系统体征同非老年人，但病情就比较严重，预后也差，这由于老年人其他脏器处于临界状态，若发生脑卒中就会出现多脏器衰竭。老年人蛛网膜下腔出血的临床症状与非老年人有明显的不同。蛛网膜下腔出血是由于血液进入蛛网膜下腔所引起，在年轻人中主要的临床表现为头痛、恶心、呕吐和颈项强直，但在老年人中头痛症状可不明显，这提示头痛与年龄有密切关系。随着年龄的增长，头痛症状越少见，这与老年人对头痛反应迟钝和疼痛阈增高有关。老年人蛛网膜下腔出血可没有年轻人的那些症状或较轻，而表现为嗜睡、精神症状或烦躁不安等症状。所以当老年人出现上述症状时就应想到蛛网膜下腔出血。老年人脑血管病治疗方面应注意的地方有以下两点。老年人缺血性脑血管病的治疗中都应用低分子右旋糖酐或羟乙基淀粉氯化钠（706）代血浆，以改善微循环，增加血容量和稀释血液，降低血液粘稠度和防止红细胞聚集的作用。但老年人脑血管病患者可能同时伴有心功能不全，所以应用以上药物时应特别注意，治疗前应检查老年患者心功能情况，若无明显的心力衰竭，静脉滴注低分子右旋糖酐或羟乙基淀粉氯化钠的速度也应缓慢，同时应密切注意患者情况，以免发生急性心力衰竭。对老年人出血性脑血管病中脑叶出血和小脑出血，若病情危重，影响患者生命时应及早进行外科手术治疗。老年人基底节出血的外科手术问题，若患者脑出血后意识状况已呈Ⅳ级，临床表现为昏迷、偏瘫、瞳孔等大或不等大，患者为高龄，体弱、病情进展较快，并已出现脑疝，则预后不佳，就很少考虑手术治疗。

第二节 帕金森病

帕金森病是中、老年人的慢性神经系统退行性疾病，尤多见于老年人。据统计帕金森病的发病率随年龄的增长而增高，60岁和60岁以上人群中明显增高，为1000/10万人口。我国29个省市自治区范围内共调查3869162人，其中患病率为14.6/10万人口，70岁以上人口患病率明显增至1576/10万人口。帕金森病在临床上可分为原发性、继发性和症状性三种。原发性帕金森病是慢性神经系统退行性病变，主要是中脑的黑质和纹状体的神经介质多巴胺减少所引起。继发性帕金森病又称帕金

森综合征，可由脑炎、锰和一氧化碳中毒、药物及脑动脉粥样硬化等所引起。老年人帕金森综合征多由于脑动脉粥样硬化和药物所引起。老年人一般用药种类较多，而且服药时间较长，老年人随着年龄的增长脑部多巴胺也随之减少，若长期服用能影响多巴胺的药物如利血平类药物和钙拮抗剂等使脑部多巴胺进一步的减低。症状性帕金森综合征也称异质性系统性变性（黑质、纹状体、苍白球及其神经元系统），或帕金森病叠加综合征。老年人症状性帕金森综合征多见于老年人易患的疾病如进行性核上性麻痹、多系统变性（Shy-Drager 综合征）和阿茨哈默型老年性痴呆等。帕金森病的临床为静止性震颤、肌强直、少动和姿势障碍。依帕金森病的主要临床症状可分成几个类型：震颤型、强直型和少动型等。老年人帕金森病以强直型和少动型为最多见。老年人帕金森病常无静止性震颤，检查时应注意这一点。当老年人坐着，双手放于膝部，不易检出静止性震颤，只有当行走、兴奋和焦虑时才有静止性震颤。老年人以强直型和少动型多见，早期往往不易诊断。例如强直型起病时常常肌张力增高，以肩胛带和骨盆带肌肉强直更为明显，可以引起关节的症状，老年人又常常有慢性骨关节病，这样就会误诊为骨关节病。少动为帕金森病的一种类型，也是一种特殊的运动障碍。老年人患帕金森病的早期症状为少动，走路缓慢有时常被家属，甚至医务人员所忽视，误认为老年人动作缓慢是由于“年老”的关系，老年人动作总是没有年轻人那样敏捷。这样就会延误老年人帕金森病的早期诊断。所以老年人若没有其他原因，如视力不好，肌肉关节疾病等，出现动作逐渐缓慢，就要想到有帕金森病的可能，需进行详细的神经系统的检查。少动也可影响到呼吸肌，患者表现为呼吸不畅，易误诊为肺炎，但肺部无啰音。少动也可表现为发音障碍，特别是老年帕金森病患者，由于帕金森病使声带功能减退和呼气的压力不够，所以说话声音很低，变成耳语，甚至不能发音。帕金森病患者的植物神经系统表现为唾液增多、皮脂外溢、出汗增多、体温增高、下肢水肿、胃纳差和便秘。上述障碍常与昼夜时间有密切的关系。老年患者常于夜间大量出汗，这可能与 5-羟色胺代谢异常使神经递质突然释放有关。老年患者特别在夏天因气温增高，体温也随之增高，这说明 5-羟色胺参与体温的控制。下肢水肿也与 5-羟色胺代谢障碍有关。老年帕金森病患者也容易出现精神症状，常见的精神症状是忧郁症。

老年人帕金森病的治疗原则同非老年人，可按病程分为代偿期和失代偿期。帕金森病早期为代偿期，这时脑部黑质和纹状体的神经元减少，而存留的神经元尚可起代偿性的多巴胺合成，脑内多巴胺并不减少，所以在本病早期应尽量采用理疗（按摩、水疗等）和医疗体育（关节活动范围、呼吸肌、步行、平衡和言语锻炼以及面部表情肌操练等），特别要争取患者家属的配合，尽量用上述治疗方法维持日常生活和工作能力。帕金森病后期为失代偿期，已经显著影响患者的日常生活和工作。这时就需要考虑选择应用复方左旋多巴、金刚烷胺、抗胆碱能药物、选择性单胺氧化酶抑制剂和多巴胺能激动剂等。老年人帕金森病更应遵循以下三个药物治疗原则。第一个原则是“细水长流，不求全效”，也就是说以最小的剂量获得最好的疗效。第二个原则是在临床过程应从小的剂量开始，缓慢增高剂量，遵守滴定的原则。第三个原则是抗帕金森病药物不宜多加品种，也不宜突然停药。高龄老年帕金森病的药物治疗除以上三个原则外应早期给予复方左旋多巴的治疗。老年人进行复方左旋多巴治疗时，左旋多巴的剂量应较非老年人小。这是由于老年人常由于体内脂肪的增加而净体重减轻，而且老年人药物动力学方面有所不同，表现为胃部多巴脱羧酶的生物活性降低，使更多的未被代谢的左旋多巴通过胃部到达小肠而被吸收。

在老年人金刚烷胺的每日剂量不宜超过 0.2。若超过上述剂量容易出现副作用。老年人常见的副作用为精神症状如谵妄状态、失眠、意识糊涂、烦躁不安和幻觉，也可在大腿部出现网状青斑和踝部水肿。老年人踝部出现水肿应鉴别是心源性水肿，还是药物所引起。

抗胆碱能药物能减轻帕金森病患者的强直和震颤，可获得 20%～30%的疗效，但能引起尿潴留、便秘、青光眼急性发作和精神症状。所以不适宜作为老年人帕金森病的治疗药物。因为老年人常常有前列腺增生、青光眼和便秘等。另外，老年人记忆力有所减退，应用抗胆碱能药物，有进一步使记忆力减退的副作用。

第三节 老年人痴呆

痴呆的诊断标准在本书精神病学篇中已阐明，这里不再赘述。老年人痴呆也称老年期痴呆，也就是说痴呆发生于 60 岁以上者。老年人痴呆可分为四种。第一种是由于脑血管疾病引起的痴呆，简称

为脑血管性痴呆。第二种属于脑部退行性病变所引起的痴呆，也称阿茨哈默型老年性痴呆，简称老年性痴呆。第三种痴呆称为混合性痴呆，也就是说同时存在脑血管痴呆和老年性痴呆。最后一种痴呆是由于全身疾病所引起，如甲状腺功能低下，慢性肾功能衰竭、肝性脑病等。根据欧美流行病学调查阿茨哈默型老年性痴呆的患病率高于脑血管性痴呆。日本的统计资料，脑血管性痴呆的患病率高于阿茨哈默型老年性痴呆。根据我国 11 个城乡的普查，60 岁以上老年人中脑血管性痴呆的患病率为 324/10 万人口，而老年性痴呆的患病率则为 238/10 万人口，其中脑血管性痴呆略高于老年性痴呆。

脑血管性痴呆是由于脑血管疾病所引起，一般多为缺血性脑血管病所引起，一种是高血压促使脑深部的小动脉内膜增厚和玻璃样变性，而最后引起该动脉阻塞。由于是小动脉的阻塞，脑部发生的脑梗塞的体积也是不大的，常见不超过直径 1.5cm，所以称为腔隙灶。若腔隙灶比较多时就可引起痴呆。另一种是脑部比较大的梗塞灶，有的仅一次发作或有的多次发作，其梗塞灶的总体积达到 50ml 时就会出现痴呆。脑血管性痴呆的临床特征是由于脑中风所引起的，所以发病迅速，男性多于女性、年龄也较轻，病程呈阶梯样进展，有局部的神经系统的症状和体征、有咳呛和强哭强笑。

老年性痴呆是一种原因未明的脑部退行性病变，在脑内出现大量的老年斑和神经元纤维缠结等。世界卫生组织认为老年性痴呆的危险因素为年龄、女性、种族、受教育水平、遗传史、双亲年龄和头部外伤史等。从年龄来看老年性痴呆在 50～80 岁之间，患病率是缓慢增高，80 岁以上至 85 岁患病率明显增高，而 90 岁以上则反而减少。有较多的证据说明老年性痴呆与遗传有关，约 25%～40%的病例有家族史、呈常染色体显性遗传，现在发现三个染色体，即染色体第 21、19 和 14 与痴呆有关。老年性痴呆患者的第 21 对染色体上有淀粉样变性的基因。第 19 对染色体具有产生 apo E2、3 和 4 的基因。具有 apo E4 者比具有 apo E2 或 apo E3 者发生痴呆早。人群中研究发现具有同种 apo E4 者其发生老年性痴呆较不具有 apo E4 者高 17.9 倍，但也有百岁老人虽具有 apo E4 而不发生痴呆。所以认为 apo E4 是一种危险因素而不是致病的病因。

在本节老年人痴呆的分类中提出了四种类型的痴呆，并叙述了老年性痴呆和脑血管性痴呆的特征，还提出了两种痴呆的不同点，以提供两种痴呆间的鉴别。在这里必须提到的是第四种痴呆，这是由于全身性疾病所引起的，常见的有甲状腺功能低下、垂体功能低下、慢性肾功能衰竭、肝性脑病、维生素 B_{12}缺乏症和脑部外伤如慢性硬膜下血肿所引起的痴呆。这种痴呆若能早期发现，给予积极治疗，可得到满意的疗效，所以称为可治性的痴呆。老年人发生痴呆时首先应排除是否是可治性痴呆，所以应进行必要的检查如脑部 CT、SPECT、MRI 和 MRA，有条件时，可进行 PET 检查，并应进行血、尿常规、肝肾功能等检查。另外，老年人痴呆的起病症状常常是记忆力减退，所以应该与良性老年性遗忘作鉴别。良性老年性遗忘是随着年龄增长而记忆力减退，特别是近事记忆力的减退，这是属于生理性的记忆力减退。老年人痴呆的记忆力减退是属于病理性的。良性老年性遗忘对部分事物遗忘，从未有对全部事物的遗忘，且自知力保持良好。相反的，病理性记忆障碍，即痴呆患者的记忆障碍是对全部事物遗忘，同时在记忆的空隙中充填了许多虚构的事情，将以往和当前所发生的事物混淆在一起，并且有自知力和定向力的障碍，最后甚至影响患者社会和职业活动。老年人痴呆必须与老年期忧郁症作鉴别。老年期忧郁症主要指的是在 60 岁以上发病的忧郁性精神病。老年期忧郁症有时表现为痴呆的假象，所以叫做假性痴呆。老年期忧抑症引起的假性痴呆完全不同于老年人痴呆。两者的区别在于老年期忧抑症的表现形式较急，有明显的诱因，进展快，有心理病理史，患者过度强调自己的记忆力和能力的减退，实际上旁人与患者交往时未能发现有记忆力减低和能力的减退，患者的判断力佳、言语正常和有情绪波动时好时坏，有忧郁症状。

第四节 老年人谵妄

认知障碍是老年人心理病理中遇到的一种类型。老年人中常遇到的认知障碍是谵妄，也叫做老年人急性意识模糊状态，是注意力、感觉、思维、记忆、精神运动和睡眠周期障碍的短暂性器质性脑综合征。老年人谵妄的患病率随年龄的增长而增高。老年人患急性疾病时，常常以意识模糊而取代发烧和疼痛成为主要症状。老年人谵妄也常见于手术时和手术后。老年人谵妄不仅给患者的病情带来复杂性，而且给家属带来负担和给医务人员带来治疗和护理的困难。

老年人谵妄是一种综合征，各种原因都可以引

起，同时多属非神经科的，而且是可以治疗的。引起老年人谵妄的病因有药物包括药物戒除、心血管疾病、各种感染、代谢性疾病、脑血管疾病、肿瘤和外伤等。首先，老年人谵妄中药物引起者是常见的。老年人往往用药过多，可以引起谵妄。由于老年人肾功能差和血白蛋白减低，服用过多或过量的药物就会导致谵妄。常引起老年人谵妄的药物有水杨酸钠、地高辛、利多卡因、甲氰咪呱、胃复安、苯二氮䓬类药物、青霉素、降血压药物、麻醉药、抗肿瘤药物、左旋多巴、金刚烷胺和抗抑郁药物。其次老年人中任何器质性疾病在起病早期可表现出谵妄状态，所以给器质性疾病的早期诊断带来困难。第三种原因是许多社会因素和精神因素也可引起老年人谵妄。这是由于器质性因素造成脑血流量减少和糖代谢减低而导致大脑功能损伤，使老年人心理活动对应激的耐受力下降，如丧偶、环境改变和家庭不和等刺激，均可成为谵妄的促发因素。第四种原因是老年人抑郁症，因为老年抑郁症常伴有谵妄，这与抑郁症患者常伴有营养不良和躯体疾病及应用三环类抗抑郁药物有关。最后老年人谵妄常见于外科手术时。外科手术引起的老年人急性谵妄可分为二种，一种是在手术时发生，另一种是在手术后第二天至第五天发生，统称为手术后急性谵妄状态。老年人急性谵妄中有40%出现幻觉，以视幻觉合并听幻觉者为常见，并伴有焦虑、激怒、逃避和冲动等异常行为，并有定向力和记忆力障碍。老年人谵妄的病程较短，约数小时至数天不等，恢复后都有部分性或完全性遗忘症状。患者都有正常睡眠-觉醒周期障碍，表现为日间嗜睡，夜间失眠，这是急性谵妄的特点，所以日间较轻、夜间加重，故称为日落综合征。

老年谵妄必须与痴呆或老年期抑郁症作鉴别。典型的老年人谵妄的诊断是不困难的。急性发作的有波动的认知和注意力障碍，并伴有视幻觉、睡眠-觉醒周期紊乱和躁动不安或行为缓慢，其诊断就可确定。

老年人谵妄的治疗可分为去除病因、对症性和支持性治疗。首先应考虑去除致病的原因，特别应注意老年人所服用的药物，有怀疑是致病原因者应停服。老年谵妄中常有脱水、低钠血症或高钠血症、营养不良、维生素缺乏等，应及时纠正。感受性刺激缺乏或过多都能使谵妄加重，所以应使患者居于安静、光线明亮的房间内，夜间也应开灯，可以减少因灯光阴暗而引起夜间恐惧感。声音嘈杂和不熟悉的声音，却能引起患者误解而出现幻觉和妄想。广播、电视节目和录相可帮助建立感受性刺激，但不能音量太大或看情节激烈的和单调的节目。老年人谵妄常常有失眠和睡眠障碍，需要及时处理，因失眠和觉醒时的梦境状态往往使谵妄加重。轻度或中度焦虑患者可使用镇静药物。为了减少低血压或心脏的副作用，最好使用无活性代谢物的短效苯二氮䓬类药物。可用去甲羟基安定15mg，每日二次，或氯羟去甲安定（Lorazepam）0.5mg，每日二次。严重躁动不安患者中，一般最好用抗精神药物，而不用安眠药物，因后者也会加重谵妄的症状。抗精神药物中首选药物是氟哌啶醇，但老年人中应用该药需特别谨慎，一般可选择硫醚嗪（Melleril）12.5mg，每日二次。老年人谵妄的治疗中更重要的是早期诊断和及时去除病因的治疗。支持治疗包括高能量的饮食，服用多种维生素，促进脑代谢和改善脑血液循环的药物和根据出入量给予静脉补液等。同时应预防并发症。

（王新德）

参考文献

1. 王新德，谭铭勋，朱镛连，等．脑血管疾病．北京：中国科学技术出版社，1993
2. 冯而娟，老年人神经系统流行病学．见：王新德主编《老年神经病学》，北京：人民卫生出版社，1990
3. 全军脑血管病流行病学协作组．中国脑血管病流行病学研究．北京：人民军医出版社，1993
4. 王新德，等．脑血管疾病．北京：中国科学技术出版社，1993
5. 罗毅，王新德，等．老年人原发性帕金森病的药物治疗．中华老年医学杂志，1982，1(3):129
6. 郑剑辉．王新德．帕金森病的长期药物治疗与预后．中华老年医学杂志，1992，11(4):20
7. 王新德．等．老年人脑血管性痴呆的研究．中华老年医学杂志，1992，11(3):138
8. 王新德．老年人急性意识模糊状态（附7例临床分析）．中华老年医学杂志，1991，10(2):71
9. Ryan JU, Kenneth B, Osamu Y, et al. Neurodegenerative Overlap' syndrome: clnical and pathologic features of Parkinson' s disease, motor neuron disease, and Alzheimer' s disease. Parkinsonism and related disorders, 1995, 1(1):21～34
10. Nutt J. G., Hammerstad J. P. and Gancher S. T., Parkinson' s Disease, London, Edward Arnold, 1992
11. Meier-Ruge W. The elderly patient in general practice. Basel Munchen, Paris: Karger, 1987

第十一章 老年肿瘤

老年肿瘤除具有肿瘤的共同规律外，尚有别于非老年肿瘤，具有老年肿瘤特点。但此特点仅系相对而言，并非绝对。本章注意叙述某些老年肿瘤特点。本章所叙均系恶性肿瘤，不包括良性肿瘤在内。

第一节 老年肿瘤发病率

一致公认老年人肿瘤发病率高。上海市区1972～1976年60岁以上老人恶性肿瘤发病数占同期全部恶性肿瘤数之50%，1980～1984年上升为60%（项永兵等，1993）。1983～1987年美国癌症发病率中小于65岁者为189.8/10万，大于65岁者为1983.3/10万。美国癌症死亡率中60%以上为65岁以上老年人。欧洲每年100万人患癌症，其中65岁以上老人占50%以上（Byrne et al, 1993）。日本报告癌症死亡率20岁以前为3/10万～10/10万，40岁左右上升至60/10万～80/10万，70～80岁可高达1000/10万。1973～1987年美国总的癌症死亡率65岁以下降低23%，而65岁以上增加17%（Byrne et al, 1993）。考虑到人口老龄化，老年人增多，老年肿瘤发病率增加，而死亡率并未降低，老年人肿瘤应为肿瘤研究的重点。

肿瘤发病因性别而不同，如男性独有前列腺癌、睾丸癌，女性独有卵巢癌、宫颈癌、宫体癌及绝大部分乳癌。但综合各种肿瘤统计，老年肿瘤中男性明显多于女性。

第二节 老年肿瘤发病率高的原因

老年肿瘤发病率高的原因多认为与下列因素相关。

1. 肿瘤的形成需要较长的时间。国际抗癌联盟强调应将肿瘤的形成看成是一个长期发展过程。其中诱导期可长达15～30年，原位期5～10年，侵袭期1～5年，播散期1～5年。青壮年时接触致癌物质，诱导正常细胞癌变，至临床上表现肿瘤症状，常需十数年或更长时间。因此在青壮年时尚不及发现肿瘤，多延长至老年时才能发现。

2. 人类年龄愈大，生存时间愈长，接触致癌物质机率愈多，接触致癌物质的时间愈长，正常细胞癌变的机率亦愈多。

3. 世界人口老龄化，老年人增多，因此老年人肿瘤亦较多见。

4. 老年人免疫衰老，免疫力降低，机体对肿瘤的“免疫监视”能力降低，以致肿瘤易于发生与发展。

5. 老龄化过程中产生DNA损伤的积累及DNA修复力降低。DNA修复力降低对正常细胞功能的恢复不利。DNA为染色质的重要成分，染色质DNA的变异可扰乱基因的正常活动，使基因不稳定，基因易突变，对致癌物敏感，易导致正常细胞癌变。另外老年人激素或体液改变亦可能使细胞对肿瘤的易感性增加。

6. 肿瘤诊断技术的进步，如内窥镜、CT、B超、MRI等，发现了原来不能发现的肿瘤，诊断了原来不易确诊的肿瘤，对老年患者尤其如此。不少老年肿瘤系因体检或其他疾病医疗检查时意外发现。

第三节 老年人常见的肿瘤

许多肿瘤均可发生于老年人，但其发病率有明显差异，老年人有其常见肿瘤。上海市区1980～1984年35464例老年癌症患者中发现男性以肺癌、胃癌、肝癌、食管癌最为常见，其次为大肠癌、膀胱癌和前列腺癌。女性以胃癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、食管癌最为常见，其次为大肠癌和宫颈癌。（项永兵等，1993）。广东医学院报告老年人恶性肿瘤2374例，1986～1990年住院老年人恶性肿瘤前五位发病顺序为肺癌、胃癌、肝癌、肠癌与食道癌。（何建猷，1993）。由此可见国内老年人常见肿瘤为肺癌与消化系肿瘤。国外报导老年人肿瘤亦以肺癌最多见。欧洲男性65岁以上肺癌死亡率为460/10万，为肿瘤死亡率最高者（Byrne et al, 1993）。除肺癌外，国外报导发病率居前列者尚有大肠癌、乳癌、前列腺癌与非何杰金氏淋巴恶性瘤等。

第四节 老年肿瘤的诊断

1. 老年肿瘤病理上多呈高分化，如在胃癌、甲状腺癌病理所见腺上皮特征明确，乳头状、管状组织结构完整。癌的生长速度和浸润性与肿瘤分化程度显著有关。老年人肿瘤因多呈高分化，故肿瘤生长速度较慢，肿瘤较局限。有报告692例老年人胃癌与187例青年人胃癌对比，发现管状腺癌老年组为51.9%，青年组为23.6%；粘液腺癌老年组为15.2%，青年组为40.4%，老年人胃癌分化高。侵及浆膜层老年组为21.8%，青年组为51.8%。胃周淋巴结转移老年组为52.3%，青年组为92.5%。老年人胃癌较局限（孙永革，1993）。尽管老年肿瘤有高分化、转移慢的特点，亦不能排除老年肿瘤中有分化低、生长快、弥漫浸润及迅速转移之病例。

2. 老年人肿瘤的延迟诊断及误诊率高，多与下列因素有关。

(1) 老年人感觉及反应迟钝：如对痛觉及恶心不敏感，对已存在之肿瘤没有感觉，或仅有模糊的不适感。肿瘤的症状不明显，不典型，患者不能精确反应，因此往往为患者及医师所忽视，以致不能及时发现及准确诊断。如有的老年胃癌患者无症状，至大出血时才发现胃癌。有的老年非何杰金氏淋巴瘤胸部或腹部已有巨大瘤块，但患者未主诉不适，仅在胸片或B超检查时才发现。有的老年前列腺癌，虽已有多处转移，但因缺少局部或全身症状而不能及时发现。

(2) 老年人因常并存老年性疾患，耐受力差：不能耐受或不愿意接受有关诊断肿瘤的检查，如纤维支气管镜、纤维直肠、结肠镜、骨髓穿刺、胸腔穿刺、腹腔穿刺或活检等，亦为肿瘤不能及时与准确诊断的原因。忽略或延迟检查中亦有医师的责任。如累有报告老年直肠癌，直肠指检是可以发现肿块，但因忽视未作指检而致漏诊或误诊。

(3) 老年人常易并存老年性疾患：当某些肿瘤之症状与老年性疾患之症状相同或相似时，常误诊为其他老年疾患。如肺癌本身可以引起咳嗽、咳痰、血痰、胸疼、气急、发热等症状，再加上中心型肺癌易引起阻塞性肺炎，肺癌坏死易感染炎症。与老年人原来并存的肺炎、慢性支气管炎、肺结核等症状相同。肺癌有时X线片上表现不典型，呈片状、斑点状阴影，在X线片上亦难与肺炎、肺结核相鉴别，因此老年人肺癌误诊为肺炎、肺结核不少。老年人脑肿瘤因老年人脑萎缩，颅内空间较多，颅压增高不明显。老年人反应迟钝。脑肿瘤症状轻微或不典型。有时其症状又与高血压、脑血栓、脑出血、脑动脉硬化症、椎基底动脉供血不足等相似。而高血压、脑动脉硬化、脑血栓、脑出血等又系老年人常见病，因此医师往往考虑为脑血管病，而将脑肿瘤误诊。

3. 老年肿瘤患者重复癌相对多见：原发癌虽已治愈，但由于致癌的内在因素与外在因素仍存在，尚可能诱发第二个原发癌。现在由于肿瘤治疗效果提高，肿瘤患者生存时间较长，重复癌之出现较前增多。老年人因年龄较大，出现重复癌之机率自然会较多。诊断重复癌应注意与转移癌鉴别。重复癌应病理证实为癌，并且有独自的病理形态，与原发癌病理不同。重复癌与原发癌应发生在不同部位，两者间不延续。尚应排除互为转移的可能，最好病灶不在常见的转移途径或器官处。重复癌以二重癌多见，少数可为三重癌、四重癌或五重癌。重复癌的疗效及预后比转移癌佳，应积极治疗，不应存放弃观点。

第五节 老年肿瘤的治疗

一、治疗原则

(一) 根治治疗

对恶性肿瘤只有进行根治疗法，才有可能使肿瘤治愈，患者才可能获得长期生存。仅仅是姑息疗法，瘤体不消除，不易取得满意效果，即使有效，也不能维持长久。因此肿瘤的根治符合肿瘤病人的根本利益。肿瘤病人能作根治疗法者应尽量作根治疗法。此为肿瘤治疗的基本原则，对老年肿瘤亦不例外。

虽然现在对肿瘤主张积极研究及应用新的治疗方法，但迄今为止，对大多数肿瘤，尤其是对老年人常见的恶性肿瘤，如胃肠癌、肝癌、胰癌等而言，消灭瘤体最有效、最确切、能取得根治效果的方法仍为手术疗法。其次，对某些肿瘤，如宫颈癌、鼻咽癌、睾丸癌等，放射治疗可以取得根治疗效。对某些肿瘤，如白血病、恶性淋巴瘤等，化学治疗可以取得显著疗效及较长生存期。但手术治疗、放射治疗与化学治疗均为有损伤性的治疗，会产生术后并发症、放射反应、化疗反应等，为病人带来痛苦，也有一定危险，为其重大缺点。同时此诸疗法，尤其是手术治疗，对患者的身体条件要求

亦较高。

对老年人患肿瘤，患者、家属及医师往往考虑患者年纪大，不易耐受根治疗法，对采取根治疗法思想上有顾虑，不积极。实际上，同龄老年人的健康情况可相差很远。对老年人不仅要看其实际的生命年龄，更重要的，还要看其生理年龄。有的老年人身体健壮，重要脏器功能正常，并不存老年病或其他疾患。生活完全自理，甚至还能工作，生活质量很好，与其年龄不相称。这样的老年人是可以耐受根治疗法的，不能因年龄大就一概放弃根治措施。

老年人脏器是有衰退的，对进行根治疗法是应该慎重的。应事先认真仔细体格检查。进行X线、CT、ECT、B超、内窥镜、心电图、肺功能、肝功能、肾功能、血象等必要检查。如检查结果明确肿瘤仍较局限，病期早，未发现转移，重要脏器功能正常，未并存其他严重疾病，一般情况好时，虽年老，仍应选择根治疗法。不少报告老年肿瘤根治效果不亚于非老年肿瘤。有报告老年人食管癌贲门癌83例手术治疗，五年生存率达41.9%，高于中、青年组之五年生存率18.9%（龚如岳，1994）。有报告老年人宫颈癌放疗，五年生存率60.3%，高于青年人五年生存率50%（张守仁等，1992）。

许多事实说明只要合理选择病例，老年肿瘤患者是可以耐受根治疗法的，并可取得较好疗效。今后老年人寿命延长，活至80～90岁的大有人在，肿瘤如果能根治，可以获得较长的生活质量良好的时间。而且肿瘤根治疗法可使老年人肿瘤高分化、生长慢、局限性的特点发挥作用。这些使老年人肿瘤根治疗法更有意义。如不适当地考虑患者年龄，不作肿瘤根治性治疗，使原可根治的肿瘤失去根治机会，殊为可惜。肿瘤得不到根治，势必以后会恶化、发展与转移，将使患者在一段时间承受痛苦，并最终死亡。老年人肿瘤得不到应有的根治亦为老年人肿瘤疗效不佳的原因。

（二）姑息疗法

老年人因肿瘤病期晚或并存其他严重疾病，虽已不能利用手术，放射或化学疗法作根治性治疗，但仍可能利用手术、放射或化学疗法进行姑息性治疗。此种姑息性治疗较其他一般药物治疗或支持疗法可取得较好的治疗效果。并且维持效果的时间较长。手术、放射或化学治疗虽然会带来一定的副作用，但能换取较好的姑息效果，并且取得较长的缓解时间，是值得的。具体举例如下：

1.晚期腹部或肠道肿瘤形成腹部肿块或肠梗阻，引起腹疼或恶心、呕吐，应用一般药物不易缓解，可用手术将肿块切除或部分切除，可明显缓解梗阻或腹疼。因为手术不是根治性的，不要求大范围切除，老年人多可耐受。

2.晚期肿瘤骨转移，常引起剧痛。应用止痛药，甚至应用麻醉止痛药，止痛时间短。长期应用止痛药后，止痛效果差，或失效，或形成药物依赖性。如用放射治疗止痛，止痛效果较好、止痛时间较长。尤其是脊椎转移，不仅引起疼痛，脊椎转移进一步发展，可压迫脊髓，形成截瘫，患者十分痛苦，急切需要应用放射治疗，一方面止痛，一方面防止脊椎转移进一步发展。骨转移放射治疗多仅照射转移处及邻近部位，照射野范围不大，照射剂量不大，老年人多可耐受。

3.晚期肿瘤之脑转移可引起头痛、恶心、呕吐、失语或偏瘫，患者很痛苦，亦有生命危险。若能应用全脑放射治疗合并地塞米松或甘露醇治疗，以减少脑水肿，降低脑压，并使转移灶缩小或消失。比单纯应用地塞米松、甘露醇治疗效果显著，并且缓解时间长。偏瘫或头痛获得缓解，且减少脑转移引起死亡的危险，是很受患者和医师欢迎的。

4.晚期肺癌引起之上腔静脉综合征，引起患者呼吸困难，不能平卧，头、面、颈部肿胀，使患者深以为苦。应用短时间、大剂量化学治疗或放射治疗取得较快的缓解。白血病之症状亦可因应用化学治疗，包括激素治疗，而明显缓解。

（三）支持治疗及对症治疗

老年肿瘤患者如因肿瘤已广泛转移、或并存严重老年疾患，Karnofsky评分已很低，已呈衰竭状态，不能耐受手术，放射治疗或化学治疗等肿瘤疗法，或自然生存时间已不长时，不必勉强治疗肿瘤。因此时治疗肿瘤不可能取得延长寿命、减轻症状的效果，反而增加患者痛苦，甚至促短生命，违反病重肿瘤患者之治疗以减少痛苦为主的原则。此时不作肿瘤治疗易为患者及家属理解。少数患者及家属认为不作肿瘤治疗不解决主要的根本问题，要求试一试，此时可善为解释、或灵活地、谨慎地试用肿瘤化学疗法或免疫疗法。治疗有效，患者可耐受，即继续应用该疗法。如无效或患者不能耐受即停用。病重的老年肿瘤患者很多疗法不能应用。而身体衰弱，常伴有很多痛苦症状，迫切需要支持疗法以纠正衰竭状态，需要对症疗法以减轻痛苦。此时支持疗法及对症疗法已成为符合当时实际需要的重要的、主要的、甚至是唯一的治疗方法。老年肿瘤患者常营养不良，尤其病重时食欲不佳，进食

少，如为食道癌、胃癌进食更困难。此时应注意补充液体、输入葡萄糖、生理盐水，补充维生素、纠正电解质不平衡。有时输入能量合剂、氨基酸、脂肪乳或白蛋白也是必要的。老年肿瘤患者常合并感染，如合并感染，应积极地、有计划地、合理地应用抗生素治疗。老年人重要脏器常退化，应注意检查肝功能、肾功能、血象及心电图。如发现肝功能、肾功能、血象等不正常，应注意及时纠正。老年肿瘤患者常并存肺炎、支气管炎、肺结核、心脏病、高血压、糖尿病等老年疾患。这些疾患有时有生命危险。不少老年肿瘤患者未死亡于肿瘤，而死亡于并存的老年疾患。这些老年疾患给老年肿瘤患者带来的痛苦有时也不亚于肿瘤病本身。因此对这些老年疾患应采取积极的治疗。老年肿瘤患者的护理非常重要。病重时或年纪太大时生活往往不能自理。此时应注意口腔卫生、吸痰、雾化吸入、喂饭、灌肠、排尿、擦澡、洗脚、翻身、防止褥疮等。这些工作虽是很平凡，但却可为老年肿瘤患者带来很大的舒适。

二、治疗方法

（一）手术治疗

如前所述，迄今为止手术仍为消除瘤体最有效的方法，当肿瘤较局限时应尽力争取手术根治。即使肿瘤巨大，手术不能完全切除。现也主张部分切除，以减少肿瘤体积，便于增进放射治疗或化学治疗效果，称减积手术。老年人并存老年疾患多，器官功能又多有衰退，手术又系损伤性较大的治疗，因此老年肿瘤患者的术后并发症普遍较年青人多见。有报告胃癌全胃切除，术后并发症率老人组为31.7%，年轻组为24.1%。死亡中有30%为并发症所致（Bandoh et al，1991）。术后并发症中最多者为肺部病变，可占40%。导致死亡最常见原因为肺炎。不少老年肿瘤患者未死亡于肿瘤或手术，而死亡于术后并发症。老年人肿瘤治疗效果不佳，术后并发症多亦为其原因之一。因此对术后并发症应积极预防或治疗。

因老年肿瘤患者常并存心血管病。手术麻醉时应特别注意心血管监护，防止麻醉意外。

（二）放射治疗

放射治疗适应证较宽，许多老年肿瘤患者又不适宜于手术治疗，因此老年人肿瘤进行放射治疗者不少。放射治疗之器官应无严重之并存疾病，如肺部有严重疾病不宜放射肺部。有肝硬化者不宜放射肝部。有心脏疾患放射应尽力避开心脏部位。避免放射线增加器官损害。老年人组织对放射线耐受差。放射治疗时主张应用放射治疗计划装置或模拟机等准确定位设野，尽量避开不必要放射的正常组织，尽量应用铅块遮线以保护正常组织。放射治疗期间应注意复查，发现肿瘤缩小后及时缩野，以减少放射线对组织的损害。放射治疗剂量尽可能达到规定之根治剂量或姑息剂量，以保证疗效。如放射反应大，可适当地减少剂量，或采用分程疗法，即放射治疗一半剂量时，中间休息一段时间后再继续放射治疗，以利于正常组织的恢复，减少放射反应。老年人皮肤及粘膜萎缩，对放射线抵抗力低，应注意皮肤的放射防护，皮肤剂量不可过高。如放射头颈部，应注意口腔粘膜卫生，经常漱口，及时用药。老年人耐受力低，如出现放射反应，应及时采取有力治疗，如应用升白细胞药治疗白细胞减低症，应用抗生素治疗并发的感染，应用药物雾化吸入治疗肺部或咽喉部放射反应等。

（三）化学治疗

因为晚期肿瘤多见，不少肿瘤就诊时已不能手术或放射治疗，仅能化学治疗。手术或放射治疗为局部治疗，不能预防转移，因此强调综合治疗。化学治疗可以全身治疗，对消灭亚临床病灶，减少转移复发有助。手术或放射治疗常综合应用化学治疗以提高疗效。因此化学治疗在肿瘤治疗中应用最为广泛，在老年肿瘤治疗中亦不例外。

老年人由于生理功能变化，抗癌药物的吸收、分布，药物代谢和生物转化与非老年人有区别，应予注意。具体举例如下：

1. 老年人身体脂肪增加，水分减少，因此对水溶性、脂溶性药物的分布有影响。老年人血清白蛋白减少，将增加与蛋白结合抗癌药物的生物药效率。老年人胃酸或其他胃肠分泌减少，使口服药不易吸收。

2. 老年人肾功能易衰退，肾小球滤过率及肾血流均降低，肾小管的再吸收作用亦减退。由肾排除之药物，如顺铂、环磷酰胺或氨甲蝶呤等易发生排泄障碍，此将增加药物毒性。在肾功能不正常时，抗癌药应停用或减量。顺铂由肾小管分泌，与其他重金属导致的肾毒性机制相似。顺铂的肾毒性有累积性，总剂量不宜超过500mg，应注意水化。在应用有肾毒性的抗癌药物的同时，应避免应用有肾毒性的其他药物，以免增加对肾的损害。

3. 肝脏是许多抗癌药物的主要代谢及生物转化器官。老年人肝功能减退，肝脏的氧化、还原及水解功能的减退，势必影响到抗癌药物的代谢与转

化。初步研究显示老年人环磷酰胺的活性代谢物以4-羟环磷酰胺为主，磷酰氮芥明显减少，与青年人不同。此差异可能系老年患者肝脏混合功能氧化酶作用缓慢或不够之故（龙启才，1991）。很可惜目前对抗癌药物应用于老年人时的药代动力学及药效学研究不够，不能科学地指导老年肿瘤患者的抗癌药物应用。长期应用氨甲蝶呤后可引起肝硬化。肝癌肝动脉内插管化疗时，可引起化学性肝炎及肝功能受损。亦应注意。

4. 老年人骨髓干细胞减少，骨髓储备力降低。又受抗癌药物排泄缓慢，或其他骨髓抑制原因，如并存疾病的影响。导致化学治疗时骨髓毒性多见，并且持续时间长，程度重，恢复不易，应注意。有的药物，如亚硝脲等，其药物之毒性不是用药当时出现，而是药物应用后隔一相当长时间后延迟出现，尤应提高警惕。应每周至少检查一次白细胞计数与血小板计数。如白细胞数低于 3000/mm^3 或血小板低于 50000/mm^3，应暂停化学治疗。应用集落刺激因子或其他升白细胞药治疗。

5. 老年人心肌纤维退行性变化，又常并存冠心病或肺心病。在应用阿霉素时应注意检查心电图或心功能。因阿霉素对心脏有毒性，总剂量>600mg时，造成心肌损害可及 30%，应控制剂量。亦有报告 5-氟脲嘧啶可使冠状动脉痉挛收缩，心肌缺血。

6. 老年人常并存肺部疾患，肺功能受损。应用争光霉素、氨甲蝶呤可导致肺间质纤维化，增加肺功能损害。

7. 老年人神经组织退化，应用长春新碱易发生周围神经疾病，肢体远端麻木，恢复较慢。甚至出现自主神经症状，如低血压或肠麻痹。通过血脑屏障的药物可引起抑郁、嗜睡。顺铂可引起听觉减退或共济失调。氨甲蝶呤鞘内注射可引起脑组织损害。

8. 老年人多营养不良，水分不足。顺铂、氮芥、大剂量氟脲嘧啶易发生恶心、呕吐、腹泻，更招致脱水。此时应注意输液，补充水分及盐分。应用灭吐灵、枢复灵或康醛等药治疗。

老年肿瘤患者的化学治疗确有其困难之处。不应用标准剂量或强烈剂量，疗效无保证，应用标准剂量或强烈剂量，又会招致化疗反应，患者不能耐受，甚至形成死亡恶果。建议老年肿瘤患者化学治疗中注意下列事项。

1. 不同的药物作用于不同器官，有不同的毒性。不同的肿瘤需要不同的抗癌药物。不同的患者生理及心理状态亦不同。同样的药物治疗方案应用于不同患者，其药物效果与药物毒性可有很大的不同。因此强调用药采用个别具体对待原则。

2. 注意选择适应证。对化学治疗缓解率高，有确切疗效的肿瘤，如恶性淋巴瘤、白血病、睾丸癌、绒癌、卵巢癌、神经母细胞瘤应坚持用化学治疗。对化学治疗缓解率低，无确切疗效之肿瘤，如软组织肉瘤、头颈部鳞癌不一定勉强应用化学治疗。

3. 多引用有病理确诊、随机分组对照、随访疗效观察、科学性强，多数承认有效的文献上所介绍的治疗方案，以求疗效可靠。不成熟的药物或治疗方案最好不要在老年人身上试用。

4. 联合用药较单一用药效果好，应该采用，但过多药物同时应用往往会增加毒副作用，且不一定增加疗效。联合用药最好不超过四药联用。

5. 对药物之剂量建议采用灵活态度。根据每个患者具体情况个别对待。应用化学治疗时化疗反应是不可避免的，应说服患者尽量克服与配合。在患者可以耐受情况下尽量按计划达到标准剂量。对某些肿瘤，如白血病、恶性淋巴瘤、小细胞肺癌等，药物的单次量及总量与疗效呈正相关关系。坚持足量化疗可取得较好效果。对于能耐受化疗药物毒性，按标准治疗方案完成预计疗程剂量之老年肿瘤患者，其效果不低于非老年患者。如患者不能耐受化疗反应，有可能招致器官严重受损或甚至有死亡危险时应适可而止，不必强求达到预定剂量。实际上不少老年肿瘤患者往往因耐受力差未能得到足量的化学治疗。此亦为老年肿瘤患者疗效不佳的原因之一。

6. 肿瘤对化疗药物可以产生耐药性。某药物某方案应用后先有效而后无效时应注意及时更换治疗药物或方案。

7. 化学治疗效果与药物浓度成正比。动脉插管化疗或称介入治疗时可将药物经导管直接注入肿瘤，在肿瘤中保持较高的药物浓度，其使瘤块缩小或消失的作用远比全身静脉化疗为强，且全身化疗反应亦较轻。因此能作动脉插管化疗时应尽量争取作动脉插管化疗。

8. 全身静脉化疗时药物进入胸腹腔甚少。对治疗癌性胸、腹水效果差。有癌性胸、腹水时首选胸、腹腔内化学治疗。将药物直接注入胸腔、腹腔内，此时药物浓度大，效果好。腹腔内化疗药物经门脉系统吸收，在肝内亦有较高浓度，对预防或治疗肝转移有助。

（四）内分泌治疗

对某些内分泌依赖肿瘤，或肿瘤患者年龄很大时，内分泌治疗是必要的，有效的。因其副作用较常用之细胞毒类化学治疗药物轻，老人易耐受。同时效果有的比化疗药物效果好。如对前列腺癌应用雌二醇、环丙孕酮、氟他米特治疗，宫体癌应用孕激素治疗、肾癌应用安宫黄体酮治疗均可取得较好疗效。老年人内分泌有变化、老年妇女雌激素受体水平升高，对乳癌应用内分泌治疗有利。有报告三苯氧胺用于老年妇女乳癌绝经者，缓解率可达53.8%，高于非老年组之缓解率41.7%（林光耀，1991）。

（五）免疫治疗

免疫治疗亦称生物反应调节剂（BRM）治疗或生物治疗。系应用生物制品治疗肿瘤。为近来肿瘤治疗学中发展较快，研究较多的领域。化学治疗或放射治疗每次系按一定比例杀灭肿瘤细胞，属一级动力学，即使应用大剂量、多次的化学治疗或放射治疗，最后还将有一定的肿瘤细胞残存，如临床上化疗虽已达到完全缓解程度，仍可能有 10^6 个肿瘤细胞残存，此时需要靠机体免疫力消灭此残存肿瘤细胞才能获得治愈。免疫治疗调动机体免疫力，属0级动力学，即一定的免疫活性细胞或抗体消灭一定数量的肿瘤细胞。另一方面，现有的化疗药物多系细胞毒性药物，毒副作用大，迫切希望寻找新的、毒性低的抗癌药物。免疫制剂系生物体本身制剂，对此自寄予厚望，因此免疫治疗是有其发展前途的。但目前免疫制剂较多，应用较混乱。例如对较大肿瘤亦采用免疫治疗。根据现在肿瘤免疫学研究，免疫治疗仅能消灭少数单个肿瘤细胞、肿瘤细胞群或特别小的肿瘤。人体需要数百个致敏淋巴细胞才能消灭一肿瘤细胞，而 $1cm^3$ 肿瘤约有 10^9（10亿）个瘤细胞，$10cm^3$ 肿瘤约有 10^{12}（1万亿）个瘤细胞。对 10^{10} 个瘤细胞肿块，即使应用全身免疫细胞亦难以完全消灭，此时单独应用免疫治疗，无论主动免疫或被动免疫均不易奏效。免疫治疗消除瘤体效果远不如手术或放射治疗，甚至还不如化学治疗。临床上最好免疫治疗配合手术治疗或放射治疗。先用手术治疗或放射治疗消灭大数量的瘤细胞，再用免疫治疗消灭其残存之少数瘤细胞，互相配合，取得较好疗效。不少系在患者病情很晚，一般情况很差，别无其他疗法情况下应用免疫治疗。此时患者免疫力低下，已无免疫应答能力，免疫治疗自然无效。

免疫治疗目前多在试用研究阶段，试用之病种自然较多，但亦不宜滥用，不应对所有肿瘤病人均用免疫治疗。尤其对老年肿瘤患者，首先应选择用于已证明有效之病种，如干扰素对毛细胞白血病、慢性髓性白血病、肾癌、恶性黑色素瘤有效，白细胞介素-2对肾癌、恶性淋巴瘤有效。免疫制剂对肿瘤治疗在低剂量时毒性不大，但疗效亦不显著；在高剂量时疗效较好，但毒性亦较大。如大剂量干扰素可致肝、肾功能受损，白细胞及血小板数降低，以及中枢神经毒性。大剂量白细胞介素-2可致低血压、急性肾功能衰竭、肺炎、骨髓抑制。此使老年患者不易耐受，宜注意。近有淋巴因子激活的杀伤细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、肿瘤坏死因子、白细胞介素-3投入临床应用，效果较佳。

（六）基因治疗

肿瘤基因治疗系肿瘤学在现代分子生物学领域中的新进展。已进行了大量的实验室研究。在目的基因选择、基因转移、基因修饰技术有所进展。并从多种途径进行肿瘤治疗的探索。如将外源基因导入体内染色体上，取代不正常基因，或阻止异常基因表达，由癌基因角度阻断肿瘤的发生，逆转癌细胞的恶性表现。如将基因导入癌细胞，抑制癌细胞恶性生长的抑癌基因疗法。如将某些具有抗癌作用的基因（如肿瘤坏死因子基因）转入免疫活性细胞（如肿瘤浸润淋巴细胞），并输回肿瘤部位，以高度发挥其杀伤肿瘤细胞作用的细胞因子基因治疗。如将基因导入细胞后能将低毒或无毒药物转变为细胞毒性药物的肿瘤药物敏感基因研究。将基因导入细胞增强癌细胞对化疗药物敏感的肿瘤药物增敏基因研究。将基因导入细胞增强细胞（如骨髓细胞）、耐药性的肿瘤药物耐受基因研究。其中某些目前已开始少量进入临床试用。如Rosenberg将白细胞介素-2或肿瘤坏死因子基因导入肿瘤浸润淋巴细胞，经体外培养扩增后输入机体，治疗晚期恶性黑色素瘤和其他癌症。尽管基因治疗肿瘤目前尚未能成熟地、大量地应用于临床，尚有许多问题待解决，但基因治疗毕竟是一个全新的、有巨大发展前途的肿瘤治疗方法，值得重视与密切注意。

（七）中医药治疗

中医药治疗多采取扶正、固本、补气、益血、补肾、养阴、健脾、活血、化瘀的治则或方药，辨证论治或对症处理。对增进患者抵抗力、增进食欲、改善睡眠、提神健脑、减轻症状、改善生活质量有益。对减轻手术、放射治疗或化学治疗的合并症及反应有益。目前西医药治疗肿瘤的方法，如手术、放疗及化疗，对患者机体多有损伤，副作用

大，尤其是老年患者不易耐受。而中医药治疗多无损伤及副作用。尤其是老年患者，乐于应用。因此主张应用中医药治疗。尤其是病期已晚、合并症多、已不能手术或放疗，或年龄太大，自然生存时间已不长的患者，更多采用中医药治疗。但迄今为止中医药根治肿瘤困难，消除瘤体效果远不及手术或放射治疗，对尚有可能进行手术或放疗之患者，建议在应用中医药治疗之同时切勿放弃手术或放疗。并希望不要延误手术或放疗之时机。化学治疗对白血病及恶性淋巴瘤有肯定疗效，希望应用中医药之同时不要忽视应用化学治疗。对肿瘤之治疗主张中西结合治疗。

（八）肿瘤急症治疗

肿瘤的某些症状体征或并发症，病情危急，应视为急症处理。如肺癌引起之大咯血，血块形成呼吸道梗塞窒息，肝癌破裂引起之腹腔内大出血，食道癌、胃癌或肠癌引起之消化道大出血，肾癌或膀胱癌引起之大量血尿，宫颈癌引起之大量阴道流血，鼻咽癌引起之大量鼻出血均应积极采取手术、填塞或放疗等止血。喉癌、气管癌、扁桃体癌、甲状腺癌、颈部巨大肿块可阻塞或压迫上呼吸道，引起呼吸困难，需及时作气管切开、气管插管或其他治疗。胃肠道肿瘤可引起胃肠道梗阻或穿孔，应视为急腹症急诊手术。膀胱癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、输尿管癌可阻塞输尿管，致肾盂积水、肾功能不良，宜手术或其他方法解除。肺癌、恶性淋巴瘤或乳癌可引起癌性心包腔积液，出现心包填塞，应及时心包穿刺或留置导管引流，注入抗癌药。大量癌性胸水可压迫纵隔移位，引起心悸、气急，应及时抽取胸水或闭式胸腔引流，向胸腔内注入抗癌药物或免疫制剂。原发性或转移性脑瘤可致脑水肿，颅压增高，头痛，恶心，呕吐，甚至脑疝形成，呼吸危急。宜急用大剂量地塞米松、甘露醇脱水剂或外科减压手术。脊髓肿瘤或脊椎转移癌可压迫脊髓，形成截瘫或大小便失禁，急用大剂量地塞米松、放射治疗或椎板切除手术减压。肺癌或纵隔肿瘤可压迫上腔静脉引起头颈部肿胀，呼吸困难，宜急用化疗或放疗处理。肿瘤骨转移可致病理性骨折，应及时固定，采用放疗。肿瘤可引起高钙血症，可用水化、糖皮质激素、消炎痛或光辉霉素治疗。有的肿瘤可引起低血钠症，可限制入水量或应用尿素治疗。如前所述老年肿瘤多见，并多为晚期，因之老年肿瘤急诊多见，应高度重视。加之老年人体衰，耐受力差，对肿瘤之急诊处理尤需及时、果断与正确，不能延误。

（王骏业）

参考文献

1. 项永兵，等．上海市区老年癌症患者的生存分析．中华老年医学杂志，1993，12(6):325～328
2. Byrne A, et al. Cancer in the elder. Current problems in cancer, 1993, 17(3):145～220
3. 何建猷．老年人恶性肿瘤2374例发病情况分析．中华老年医学杂志，1993，12(1):15
4. 孙永革．老年人与青年人胃癌临床病理比较．中华老年医学杂志，1993，12(3):162～163
5. 龚如岳，等．老年人食管贲门癌的外科治疗．中华老年医学杂志，1994，13(1):50
6. 张守仁，等．老年妇女宫颈癌的放射治疗（附209例分析）．中华老年医学杂志，1992，11(1):43～44
7. Bandoh T, et al. 老年人胃癌的全胃切除术. Surgery, 1991, 109:136～142
8. 龙启才．五例老年恶性肿瘤患者环磷酰胺的药化动力学．癌症，1991，10(6):457～459
9. 林本耀，等．三苯氧胺治疗老年人晚期乳腺癌疗效观察．中华老年医学杂志，1991，10(1):21～23

第十二章　几个有关老年期疾病的特殊问题

第一节　老年人多系统器官衰竭

定义：老年多器官衰竭（multiple system organ failure in the elderly，MSOFE）是指老年人在器官结构及生理功能衰退的情况下有或无慢性病的基础上遇到有严重感染、脓毒症、创伤、大手术、重度脑血管意外、广泛的急性心肌梗死、长时间心肺复苏等情况在发病24小时后同时暴发或序贯出现二个或二个以上器官或系统衰竭的综合症。老年人慢性病终末期几个器官衰竭或濒临病死时候的多个器官衰竭并不属此范畴。多器官衰竭也称为序贯性多系统器官衰竭（sequential organs failure），近年又有人提出用多器官功能障碍症状群（multiple organ dysfunction syndrome）一词，认为此词较为贴切。

发病机制：1973年美国Tilney总结18例腹主动脉瘤破裂手术后并发肾功能衰竭进行血液透析的患者，其中17例因心、肺、肝、肾等多器官衰竭而死亡，称之谓"序贯器官衰竭"。1975年Baue为了把创伤、感染所致的多个器官衰竭和50、60年代研究的"休克"、"急性肾功能衰竭"、"呼吸窘迫综合症"等单器官衰竭相区分，称之谓"1970年综合症状群"（syndrome of 1970），提出这是医学不断进步到了70年代认识的新课题。对它的发病机制有以下几种观点：

1. 体液炎性介质引起的损害　MSOF的始动机制和本质是微生物侵入人体后机体防御系统如嗜中性白细胞、巨噬细胞所释放的炎性介质及细胞因子（cytokines）等对机体靶细胞造成损伤的一系列临床表现。体内炎性介质和细胞因子一旦启动后就可发生级链（cascade）反应，自行延续下去。以下简述在炎症时炎性介质的产生及机体其它有关的变化：

（1）巨噬细胞被细菌的脂多糖激活后释放肿瘤坏死因子α（TNF-α）、白细胞介素1及6，血小板活化因子（PAF），花生四烯酸代谢物环氧化酶途径的PGI2、PGE2、TXA2、脂氧化酶途径的LTB_4、LTC_4等；中性粒细胞被激活后可大量粘附在微循环的血管内皮并释放出多种蛋白酶如溶菌酶、组织蛋白酶、弹性蛋白酶，还有血小板活化因子（PAF）、花生四烯酸代谢产物等。

（2）嗜中性白细胞在受激动或吞噬过程中发生呼吸爆发（respiratory burst）：释放大量氧自由基，可造成组织损伤，为导致MSOF的毒性介质。

（3）补体系统被激活：细菌的脂多糖可以激活机体的补体系统，在MSOF的病人可以发现在血循环中C_5a水平增高。激活的补体系统可以引起组织胺的释放和毛细血管的扩张。中性粒细胞对C_5a有趋化作用，补体使中性粒细胞释放毒性产物损伤内皮系统。

（4）血液凝固、纤溶及激肽系统的激活：细菌的内毒素及其它细胞壁的物质均可激活血液凝固系统，TNF-α及白介素-1可使纤溶受到抑制。激肽系统激活后产生缓激肽，能使血管扩张。

2. 胃肠道是致病菌的贮源及MSOF的原动力　在严重感染时病人卧床不能进食，口咽部及胃肠道的粘膜屏障受损，抗菌防御能力削弱，胃底和胃体常出现表浅性溃疡及出血。小肠水肿，呈弛缓状态，绒毛高度和数量减少，可伴发无力性肠梗阻。肝糖原减少，肝脏内皮系统的调理素和纤维连结蛋白（fibronectin）减少，C-反应蛋白增多。胃肠道可成为致病菌的贮源，细菌可透过胃肠道粘膜屏障向腹腔局部淋巴结及门脉系统转移，也可自胃返流至食道，经会厌进入肺引起吸入性肺炎。

3. 脏器血流灌注不足及血液流变学改变　在老年人炎症、心脑血管疾病、肺、腹大手术等应急情况，易发生脏器的动脉灌注不足，红细胞、白细胞、血小板等粘聚成微血栓，并可和血管的内皮细胞粘连，造成器官缺血，组织坏死及器官衰竭。

诊断标准：在老年人发生脓毒性休克、严重肺炎、AIDS、大片急性心肌梗死、脑血管意外、急性胰腺炎、重症肝病、创伤、各种大手术等重症病情应警惕触发MSOF、凡同时有二个器官衰竭或序贯有多个器官衰竭即可诊断老年人多系统器官衰竭（MSOF）。病人在临床上往往有发热及高代谢，诊

断各器官衰竭的条件可参考下列各项：

1. 肺功衰竭 ①呼吸急促，30～40次/分，②紫绀，PO_2 < 8kPa（60mmHg），③ PCO_2 > 6.7kPa（50mmHg），④必须吸氧或在 FiO_2 为1.0时肺泡与动脉间氧压差 $AaDO_2$ ≥ 26.6kPa（200mmHg）。记分：1分为需吸氧治疗，2分为需机械通气 O_2 浓度<40%，3分为机械通气氧浓度>40%和需加用呼气终末加压（PEEP）以改善 PO_2。

2. 心功衰竭 ①气短、憋闷、收缩压降至12kPa（90mmHg）；②肺淤血，两肺底有湿啰音，维持血压需静滴正性肌力药；③难治的心律失常，如室性心动过速等。记分1分为出现指标①，2分为出现指标②，3分为出现指标③。

3. 肾功衰竭 ①少尿<100ml/24小时或无尿；②血清肌酐：老年人水平应偏低，如果大于132.6μmol/L（1.5mg/dl）已不正常，大于176.8μmol/L（2mg/dl）为肯定增高；③血清肌酐>353.6μmol/L（4mg/dl）；④需血液净化治疗。记分1分为出现指标①或②，2分为达指标③，3分为需血液净化治疗。

4. 肝功衰竭 ①确诊肝病：SGPT、LDH≥正常二倍；②血清胆红质≥34μmol；③血清白球蛋白倒置；④肝昏迷。记分1分为SGPT>正常值二倍或血清胆红质≥34.2μmol/L（2mg/dl），2分为SGPT>正常值三倍或血清胆红质≥68.4μmol/L（4mg/dl），或血清A/G倒置，3分为有肝昏迷。

5. 胃肠功能衰竭 ①应激性胃出血；②中毒性肠麻痹；③坏死性结肠炎或急性胰腺炎。记分：按以上各项顺序记1、2、3分。

6. 脑功能衰竭 ①淡漠、嗜睡、反应迟钝或异常兴奋；②浅昏迷；③深昏迷。记分按以上症状顺序记1、2、3分。

7. 造血系统衰竭 ①血液白细胞记数≤1×10^9/L（即≤1000/mm^3）；②血小板记数≤20×10^9/L（即≤20,000/mm^3）；③血球比积≤20%；④纤维蛋白原≤150～200mg%，纤维蛋白原降解产物（FDP）≥20μg/ml，或出现DIC。记分：1分有指标①或②，2分有指标③，3分有指标④。

治疗：

1. 积极治疗感染及原发疾病 老年人肺部感染常为引起MSOF的主要原因，治疗原则为不待MSOF发生，及时、有效地控制感染。要尽力明确感染的性质、部位及致病菌的种类。病原菌不明确时容易误选不恰当的抗生素。感染的病菌无法确定则只能采用广谱抗生素或两种抗生素联合治疗。老年人免疫功能减低，结核杆菌感染可以复燃或再发，症状常不典型，甚至出现粟粒性结核也可为无反应型，应加注意防止疏漏。老年人肾、肝功能低下，要注意保护，使用氨基糖类抗生素如庆大霉素、卡那霉素、链霉素等易损害肾脏，使用异烟肼、匹嗪酰胺易损害肝脏，均须谨慎。长时间使用抗生素还可出现二重感染，口腔、食道、气管、肺等处可有霉菌感染、结肠可发生难辨梭菌肠炎。

2. 清除内毒素及炎症介质或阻断其作用 革兰氏阴性杆菌感染时血浆中内毒素浓度与细菌数量成比例，因此抗内毒素治疗可能有益，近来试用的抗内毒素的单克隆抗体结果尚不满意，新的抗内毒素治疗及对抗细胞因子的方法如对抗TNF及IL-1等也仍在研究中。

3. 对各脏器衰竭的防治 在治疗脏器衰竭时要照顾全局，不要因治疗时顾及一个脏器而危害其它脏器，在措施上特别要注意保护脑、心、肾功能、防止发生意识障碍、血压过低。对DIC有效而安全的方法是保持正常血容量，解除血液滞留，防止血栓。

对重症老年病人不待出现功能衰竭即应监测肾功能，注意维持适当尿量。少尿的原因常是循环血容量不足，血容量补足后仍然少尿可使用利尿剂。在少尿时要“量出为入”，控制入量，防止引起左心室衰竭及急性肺水肿。严密监测血钠、钾、氯、镁等电解质水平及血pH，若有异常应及早纠治。在少尿病人出现血肌酐升高应提早进行血液净化，根据具体情况可采用腹膜透析、血液滤过或血液透析。

4. 应激性溃疡 在重危的多器官衰竭病人约有10%～30%发生胃出血，性质多为应激性溃疡。预防性地将胃液pH保持在4.0以上可减低胃出血发病率。常用的 H_2 受体阻滞剂为呋喃硝胺（即雷尼替丁 ranitidine）口服二次，一次剂量150mg，胃酸分泌可被抑制8～12小时。类似制剂尚有法莫替丁（famotidine），20mg一天二次。也可用胃壁细胞的质子泵抑制剂奥美拉唑（Omeprazole），又称洛赛克，每晚服20mg能完全抑制胃酸分泌，或每晚服兰索拉唑（lansoprazole，即达克普隆 takepron）30mg。有人提出抑制胃酸pH>4.0将失去胃酸的杀菌作用，如胃液反流误吸入肺，菌群移位可发生吸入性肺炎。认为改用能与胃蛋白酶络合保护粘膜且有抗酸作用的硫糖铝（sucralfate）较好，但这尚有待于更多的报道证实。

5. 氧气治疗及通气机的使用　有 MSOF 时机体的微循环中氧消耗得不到足够的氧供应，使微循环灌注严重不足引起细胞损伤。处理 MSOF 时开始即要注意氧的供应，在老年人Ⅰ型及Ⅱ型呼吸衰竭，应及时使用通气机。开始抢救即可使用 PEEP 防止肺萎陷，FiO_2 短时期可给至 100%，监测 PO_2 是否不足，可经皮连续监测血 O_2 饱合度及测定血乳酸盐的浓度（正常值 0.9～1.7mmol/L）和乳酸盐/丙酮酸盐比值（正常<20%）。

6. 代谢支持　在感染及创伤时神经、内分泌系统的反应及炎症介质的作用可导致高分解代谢，在高分解代谢状态，氧耗和能量消耗上升，能量消耗较基本能量消耗（basalenergy expenditure）高出 1.4～1.7 倍，热能来自碳水化物、脂肪及氨基酸等混合底物的氧化，病人呼吸商（RQ）可达0.8～0.85（呼吸商即一分钟内 CO_2 产生量和 O_2 消耗量之比，正常值为 0.7～1.0，RQ 为 1.0，表示体内能量主要来自碳水化物，0.7 表示来自脂肪），甚至高达 1.0 以上。这和单纯饥饿状态迥然不同，饥饿状态热能来自葡萄糖及脂肪。在高代谢状态机体的高血糖素和胰岛素释放增加，机体对胰岛素产生抵抗，肝脏糖原生成增强，血中葡萄糖含量升高。蛋白质分解增强，肌肉组织大量丧失，出现所谓“自我吞噬”现象。肌肉蛋白质的分解使支链氨基酸急剧消耗，脂肪的分解使血中甘油三酯增高。

对 MSOF 的代谢支持和一般所说营养支持概念不同。代谢支持的目标是维护机体各器官结构功能的完整，引导代谢通路向有利方向发展。内容包括有①氧的充分供应：在 MSOF 因血供不足，微循环中氧的消耗得不到足够的氧输入，出现氧债，使代谢紊乱加重。临床上监测氧输送是否不足可根据测定血乳酸盐浓度（正常值 0.9～1.7mmol/L）及乳酸盐/丙酮酸盐比值（正常<20%）。②总热量与葡萄糖供应：老年人基础代谢率比年轻人约低 21%，计算基本能量消耗（basal energy expenditure）可参用 Harris-Benedict 公式，男为 66 +（13.7×体重 kg×身高 cm）－（6.8×年龄），女为 65.5+（9.6×体重 kg+1.7×身高 cm）－（4.7×年龄）。MSOF 的起始阶段，热卡供应宜偏低，以后随病情好转可适当提高热量。病人不能进食时，代谢支持必须采用完全胃肠外营养（TPN）。监测营养的效果可用代谢车测定静息能量消耗（Resting energy expenditure）或计算呼吸商（RQ）以评价非蛋白热卡是否适当。非蛋白热卡可按照 35～40kcal/kg/日，葡萄糖输入不超过 5mg/kg/分。高糖的输入可能减少内脏色氨酸和脯氨酸的释放，增加亮氨酸和异亮氨酸的释放，所给热量过多如每天提供 50kcal/kg 糖和脂肪将引起并发症，CO_2 产量增加，招致通气功能衰竭及高血糖，高血渗透压及肝脂肪变性。脂肪的供应可用脂肪乳剂提供25%～40%热量，脂肪作为非蛋白热卡可以减低呼吸商，减少体内 CO_2 生成，减轻呼吸负荷，脂肪乳剂也可预防或治疗必需脂肪酸缺乏症。常用的制剂为长链脂肪酸即英脱利匹特（intralipid），内含大豆油、卵磷脂、甘油及水，静滴速度 0.5～1.0g/kg/日，连续点滴 20 小时。现常将葡萄糖、白蛋白及脂肪乳剂等混在一个袋中静滴。在应用时必须注意观察血中乳糜或监测血中甘油三酯浓度，如甘油三酯高出基础水平 10%～20%，表示脂肪廓清能力低下，必须减低脂肪的剂量及滴速。长链脂肪酸可以替代葡萄糖提供热量，避免摄入过多葡萄糖引起并发症。含长链脂肪酸的脂肪乳剂，进入线粒体氧化需要肉毒碱（carnitine）的辅助，近年研制的 Lipofundin 为含中链的甘油三酯，不需要肉毒碱即进入线粒氧化，清除也较快。

蛋白质的适当供应对提高 MSOF 的生存率，保持机体的氮平衡至为重要。氮平衡即入氮减去出氮所得的净氮平衡。体内分解代谢加速，病情加重将出现负氮平衡。在中等或严重应激时每日用氨基酸 2～3 克即可取得氮平衡，每日 3～4 克可获正平衡。热氮比可降至 100:1 以下，可以减少热卡负荷过大引起的多种并发症。在 MSOF 时芳香氨基酸（AAA）不能被肝脏利用以合成蛋白质，故血中浓度升高。支链氨基酸（BCAA，含缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸）不被肝吸收，是骨骼肌能量的重要来源。减少 AAA 的供应，增加 BCAA 的供应疗效较好。补充蛋白质也可经静脉注射人体白蛋白，但白蛋白的生物半衰期长达 60 天，待分解为氨基酸后方可被机体利用，体内利用缓慢，MSOF 病人毛细血管通透性多增高，经静脉连续给与可从毛细血管漏出引起水肿。经中心静脉输入复方氨基酸液时应与高渗葡萄糖或脂肪乳剂、维生素、微量元素及电解质液等联合。氨基酸的制剂 Neph ramine（5.4%）含八种必需氨基酸加组氨酸与半胱氨酸，适用于肾功不良的病人。大量输入 Nephramine 可致中枢神经功能紊乱及昏迷，因缺乏精氨酸之故。严重肾衰可采用 Aminosyn-RF（5.2%，含八种必需氨基酸加组氨酸及精氨酸）。Hepatamine 含相对多的支链氨基酸及色氨酸，适用于肝功不良的病人。输入氨基酸有时可引起病人发热、恶心、面

红，氨基酸可升高血尿素氮，含钠、钾也高，对肾功有损害的病人应限制输入量。液体进入量可按50ml/kg/日作为基础数根据具体情况增减。

对不能口服，但胃肠道功能尚可的患者可经鼻胃管喂与匀浆膳食，热卡及组成的分配参照上述各点。在支持治疗中有关输血问题、有人提出多次输血可使 TH/TS、自然杀伤细胞、巨噬细胞下降，促进 MSOF 的发展。

预后：MSOF 的预后与器官受累的数目呈正相关，受累器官的数目愈多，预后愈严重。在初出现感染、创伤或重症疾病时应及时救治，防止演变成为多系统器官衰竭。在器官衰竭中以老年人的肾功能衰竭最难处理。四个以上器官衰竭的成活率极微。

（牟善初）

参考文献

1. Tilnly NL, Bailey GL, Morgan AP: Sequential Systems failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: An unsolved Problem in Postoperative care. Ann Surg, 1973, 178:117～122
2. Baue AE: Multiple, Progressive, or sequential systems failure: A syndrome of the 1970s Arch Surg, 1975, 110:779～781
3. Fry DE, Pearistein L, Fulton RL, et al: Multiple system organ failure: the role of uncontrolled infection. Arch. Surg, 1980, 115:136～140
4. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC et al: Multiple-Organ Failure Syndrome Arch Surg, 1986, 121:196～197
5. 邵孝洪、陈德昌：一个新的综合征-多器官功能衰竭．中华医学杂志，1988，66:181～182
6. 中国医学科学院北京协和医院：多器官功能衰竭综合征的诊断与发病机理探论．中华医学杂志，1988，66:226～232
7. 邵孝洪：MOFE 代谢支持 实用老年医学 1994，8：10～11
8. Natanson C, Hoffman WD, Suffredinl A. F. et al: Selected treatment strategies of shock based on proposed mechnisms of pathogenesis. Ann Int. Med, 1994, 120:771～783

第二节 老年用药

老年医学和老年治疗学已日益受到重视，老年人的药物消耗与药物不良反应较成人为多，因此老年用药问题也更显重要。

原则上，药物对人体各生命阶段的作用是相同的，但由于老年人的生理特点和老年患病的多样性，使老年用药具有了一定的独特性。

老年机体各系统、器官在形态和机能上随着年龄增长而发生特征变化，其中，神经系统、心血管系统、呼吸、消化系统、肾及免疫系统的变化尤为重要。老年人对体内外各种刺激的应答、适应能力已逐渐降低，因此对药物的反应（即药物作用）也有不同程度的变化。

老年人常患不止一种慢性疾病，其病理变化复杂，影响着机体对药物的敏感性和适用剂量。老年人用药品种繁多。加上老年人的生活环境，营养状况，精神活动都有改变。这些也使药物作用发生变化。

为了提高老年用药的治疗效果，减少不良反应的出现，做到合理用药，本节将择要介绍老年人的药物体内过程；老年药；老年用药的基本原则等三项内容。

一、老年人药物体内过程的改变

老年人药物体内过程已发生变化，从而也明显影响药物作用。

（一）药物的吸收

一般胃肠功能正常的老年人，药物口服后的吸收，并无改变，其吸收速度与成人相同。但许多老年人的胃酸分泌少，胃内 pH 值上升，影响有机酸、碱类药物的解离度而影响吸收。如苯巴比妥的吸收减少减慢，致起效也慢。老年人胃肠道血流量减少，若还患心衰，则会减少地高辛、奎尼丁、氢氯噻嗪等药的吸收。

药物注射（静脉注射除外）后的吸收，在老年人较为缓慢。这是微血管的血流速度有所减慢，并使药物被动扩散时的浓度梯度较为平坦所致。

（二）分布

老年人心功能较差，循环时间久，使药物进入血管的时间延缓。同样，药物自血管分布入组织也为时较久。静脉注射后，药物自血流充足的心、脑等重新分布到血流较差的脂肪、平滑肌等组织的时间也有所延长。

老年人细胞内液明显减少，体内总液体也减少。这就使水溶性药物醋氨酚、乙醇、吗啡、醋丁洛尔等的分布容积（Vd）减少。老年人体内脂肪比例增加，脂溶性药物利多卡因、安定及其他苯二氮革类药的分布容积增大，药物的分布容积增大，

将减少血浆药物浓度的峰值与不良反应。反之，分布容积小，会提高血药浓度、增加不良反应。

药物在血液中与血浆蛋白有不同程度的可逆性结合，其结合型与游离型呈动态平衡，仅游离型者能转运到达靶部位而发挥药理作用。老年人肝合成蛋白质能力降低，血浆蛋白量减少约15%，尚不致影响与药物的结合。但当营养不良，严重虚弱或肝病时，药物与血浆蛋白的结合就将减少，游离型药的浓度增加，使作用增强，也易引起不良反应。例如抗凝血药华法令就如此，所以老年人华法令剂量应予减少。

（三）代谢与消除

老年人的肝重量、肝细胞数、肝血流量都已减少，但老年人药物的代谢消除并不相应降低可能略有减慢。各项代谢反应并不相等，因各种代谢酶的老年性变化有很大差异。现已明确，老年人的葡萄糖醛酸化反应并未减弱，所以，全由葡萄糖醛酸化而代谢的吲哚美辛、醋氨酚的半衰期不变。老年人的脱烃基反应能力下降，所以，依靠脱甲基反应而代谢的安定的半衰期将被延长，由20小时延长到90小时，将增加其不良反应，因此老年人的安定剂量应予减半。老年人对茶碱、保太松、去甲安定、普萘洛尔等药的羟化反应也有所减慢，影响它们作用时间。

（四）肾排泄

老年人肾功能降低。肾小球过滤率、肾小管分泌和排泄、肾血流量都减少，特别是肾小球过滤率降低明显。50岁时菊糖清除率为120ml/min/1.73m²，80岁时已降为65ml/min/1.73m²。各种以原形或主要以原形经肾排泄的药物，在老年人的半衰期都将延长，如青霉素G，＜50岁时为24分钟、＞70岁者为56分钟；卡那霉素＜50岁为1.76小时，＞70岁为4.7小时；地高辛＜50岁为51小时，＞70岁为73小时；苯巴比妥＜40岁为71小时，＞70岁为107小时。在老年人，这些药的作用延长，不良反应出现较多。兹将某些药的有关变化列表如表24-12-1。

二、老年药（抗老年病痛药）

人类寻求“长生不老”药已有悠久历史，迄今未达目的。目前市场销售的老年药实际是抗老年病痛药，并非长生不老药。按治疗目的可将它们分为四个方面的药：即防止老年化过程药；促进再生或再恢复活力药；纠正老年缺乏症药；减轻老年病痛药。

（一）防止老年化过程药

又称抗衰老药。由于衰老机制的研究及衰老学说的建立尚处在百家争鸣阶段，所以防止衰老的药也有不同。

研究较多的是根据衰老的“自由基”学说而提出的抗自由基药，主要是抗氧化剂和抗氧化酶。如维生素E，维生素C，超氧化物歧化酶（SOD）等。这些药物虽有抗氧化作用，但至今未能确证它们有防止衰老之效。

表24-12-1　老年常用药与年龄相关的药动学变化

药　物	消除途径	清除	Vd	$t_{1/2}$	剂量调整
呋塞米	肝、肾	↓	↓	↑	↓
地高辛	肾	↓	↓	↑	↓
双氢氯噻嗪	肾	–	–	–	↓
普萘洛尔	肝	↓	–	↑	↓
美托洛尔	肝	↑	–	↑	↓
维拉帕米	肝	↓	–	↑	↓
硝苯地平	肝	↓	–	↑	↓
氨氯地平	肝	↓	–	↑	↓
哌唑嗪	肝	↓	–	↑	↓
卡托普利	肾	↓	–	↑	↓
依那普利	肝	↓	–	↑	↓
安定	肝	↓	?	↑	↓
红霉素	肝	↓	–	↑	↓
庆大霉素	肾	↓	↑	↑	↓
氨苄青霉素	肾	↓	–	↑	↓
环丙沙星	肾	↓	?	↑	↓
醋氨酚	肝	↓	↓	–	–
阿司匹林	肝	↑	↑	↑	↓
雷尼替丁	肝、肾	↓	–	↑	↓
锂盐	肾	↓	–	↑	↓

再如根据“中毒学说”认为老年人细胞有大量色素沉着，主要是脂褐素（lipofuscin）伤害线粒体、内质网而降低细胞功能，导致衰老。曾发现甲氯芬酯（meclophenoxide）有消除脂褐素的作用，但也未见它能防止人体的老年化过程。

（二）促再生与恢复活力（revitalisation）药

这方面曾经研究的有老年维生素H_3（gerovital H_3），它是普鲁卡因制剂。曾认为能恢复体力、思维力、听、视力等。但经多方研究，未能证明其恢复活力作用。

（三）补充老年缺乏症的药

首先是维生素。一般情况下，老年人对维生素需要量与成人相同，对维生素B_1，B_2的需要且略有减少。因此用多种维生素制剂作老年人的“基本

补药”意义不大，或可能起到一些安慰剂作用。

性激素主要是雄激素，它在老年人中的应用也甚受注意。老年男子血中雄激素的浓度有所下降，但仍在足够的水平上。雄激素减少和睾丸功能降低是老年男子的一种正常现象，当浓度过低时，补充雄激素可提高性欲和第二性特征。其他情况下补充雄激素难以奏效。一般，雄激素的治疗应用有严格适应证，用它作为防止衰老药是没有根据的。至于雄激素的同化作用及同化甾体药，也不可滥用于老年人作强壮剂。诚然，它们能促进蛋白质合成，强壮骨骼肌，增加体重等，但它们的应用也有适应证，包括转移性乳腺癌、骨质疏松等。对老年人的食欲不振，蛋白缺乏及吸收功能障碍等并无疗效。

妇女更年期后和一般老年性骨质疏松症常用雌激素预防治疗或防止病情发展。老年人对骨骼合成的刺激已减少，对骨质的吸收反有增加，终致骨质疏松，容易骨折。症状有周身骨痛，以脊椎和骨盆区为主，于登高或体位改变时尤甚。另有乏力、下肢肌肉萎缩等症。常用小剂量雌激素配伍孕激素作周期性给药，具体用药如下：

预防用炔雌醇，口服0.02mg/日，连用21日，完整子宫者最后4天加用甲孕酮5mg/日。

治疗用炔雌醇，口服0.05mg/日，连用21日，完整子宫者最后4天加用甲孕酮5mg/日。

用量不宜过大，且必合用孕激素，以免子宫内膜过度增生。药物还应长期服用，可达十年。一般，65岁后骨质吸收减少，病情不再恶化。

（四）减轻老年病痛的药

近年有亲智能药（nootropic agents）出现，它们能恢复老年人精神活动和植物神经功能。应用目的是希望增加脑血流量和促进脑代谢以提高或改善脑功能，如记忆、理解、思维及集中能力。现有的亲智能老年药有吡拉西坦（脑复康，Piracetam），吡硫醇（脑复新，Pyritinol），桂利嗪（Cinnarizine），海得琴等，它们有扩张脑血管或促进脑组织糖代谢的作用。其中，吡拉西坦可振奋精神；吡硫醇治脑疾病后遗症有一定疗效；桂利嗪能扩张脑血管。海得琴（hydergine）商品名喜得镇，能改善脑代谢，减轻头痛、疲劳感，改进记忆力、理解力。也增加脑血流量，缩短脑血液循环时间。另有脑活素（cerebrolysin），含必需氨基酸约85%，其他低分子肽约15%。实验见能促进小鸡大脑发育，用于治疗记忆力衰退。但多年来尚未证实它们能提高老年人脑功能，也未见口服后有明显的即时效应。这是因为，老年脑功能障碍的病因和发病是复杂多样的，脑动脉硬化和脑血流量减少并非脑功能衰退的主要原因。已发现有70%以上的脑功能衰退是神经组织变性引起的。至于应用扩张脑血管药，还应注意，当脑血管硬化时静脉注射扩脑血管药，可有“窃流”之危。这是指药使未硬化区的脑血管扩张，偷去血流，反使硬化区血流减少，故宜慎用。

脑组织代谢与能量供应来自葡萄糖氧化，脑细胞取得能量主要用于建立电兴奋性并用于继续传导电冲动与转导信息。

一般脑功能障碍时，脑血流量减少约20%～25%，需O_2约9.2ml/min/100g脑组织（正常时需氧11.6ml/min/100g脑组织），其中有3.0ml/min/100g脑组织用于相应量糖的氧化（正常时为3.7ml/min/100g脑组织）。在这种供血供氧条件下，能量转化过程无损。所以一般的脑功能障碍时，不会出现脑能量缺乏。此时脑功能降低似是神经元、树状突、突触联结的变性、丧失所引起。因为进入一机体的多种信息需借递质之助、经过神经元和突触联结被不断转导、筛选后，才能维持脑功能平衡。

由上可见，现有亲智能老年药虽有一定的作用如振奋精神，扩张脑血管，改善脑代谢，但也未能肯定其防止衰老的效果。

三、老年用药的基本原则

为了安全有效，老年用药应遵循以下原则：

（一）首先确定是否要用药

例如临睡前是否要给催眠镇静药？可能只需适当调整生活习惯就能进入睡眠而无需应用催眠药。

（二）决定适当剂量

原则上老年人用药剂量应比成人为少，一般用成人1/2～3/4的量，否则容易过量中毒。

（三）选择适当剂型

老年人吞服药片、胶囊或有困难，可选用液体剂型，必要时可注射给药。

（四）用药尽量简单

药品味数宜少，用药方法也应简单化，以免服药错误而招致不良后果。

（五）用药期限及停药

一般老年病无需用药到疾病完全痊愈为止。多数药物停药后常是安全的，可以及时停用。少数药物则不可突然停用，否则将使疾病加重或引起其他不良效果，如抗癫痫药、抗帕金森病药、糖皮质激素等。

（六）注意不良反应

老年人对有些药物较易发生不良反应，如中枢抑制药、解热镇痛药，强心苷类，抗高血压药，抗菌药等。另一面，老年人对许多药都易发生精神紊乱、体位性低血压、低体温等反应应予注意。

（七）注意对医嘱的顺从性（compliance）

老年人顺从性差，75 岁以上患者约有 59% 没有按医嘱服药。原因有：缺少护理人员；行动不便；记忆差；听视力差；用药多而复杂等。应采取措施提高顺从性。

（江明性）

参考文献

1. 杨藻宸主编．药理学总论．北京：人民卫生出版社，1989．509～524
2. 王俗生主编．老年用药及药理．北京：人民卫生出版社，1992．30－46
3. Forth W. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Manheim Wissenschaftsverlag 1992. 601－604
4. Schwartz JB. Clinical Pharmacology. In：Hazzard WR et al eds. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 3. Ed. New York：Mc Graw-Hill，1994
5. AMA. Drug Evaluations Annual，Chicago，1994．2240
6. Nies AS and Spielberg SP. Principles of Therapeutics. In：Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York：McGraw-Hill，1996，50～51

第三节 老年人睡眠障碍

【引言】

睡眠和觉醒是人类和高等动物必需经历的生命活动，正常人存在每 24 小时的睡眠-觉醒周期，这种生命活动的内在节奏性又称生物钟。人的一生约有 1/3 的时间用于睡眠，每晚睡眠长度随年龄增长而有所减少，出生后平均为 16 小时、3 岁时为 12 小时，10 岁为 10 小时，青年时期为 8 小时，老年期再略有缩短。正常成年人宜保持 4～9 小时的夜间睡眠时间，视各人习惯而异。适当的睡眠有益于身体和心理健康、睡眠的重要性是不言而喻的。

睡眠障碍是临床医师最常遇到的病人关于健康不良的主诉，已被列为专门的临床学科。其发生率随年龄增长而增高，换言之，老年人尤易出现睡眠障碍，可能与他们的生理性老化，且同时患有这样或那样的疾病（如心脑血管疾病、前列腺增生症、呼吸系统疾病、Alzheimer 病、帕金森综合征等均以老年患者居多），干扰了正常的睡眠有关。

【睡眠分期与正常老年人睡眠特点】

人类睡眠可根据脑电图（EEG）、眼动图（EOG）和肌电图（EMG）的连续描记（多导睡眠图）显示的特征性改变来分期。睡眠分快眼动睡眠（REM）与非快眼动睡眠（NREM）两种时相，二者交替出现，每晚共经历 4～6 个周期。NREM 又分 4 期，第 1 期是醒觉到睡眠的过渡期，脑电活动变慢，由规律性 α 节律转换为低波幅混合频率，以 2～7Hz 的 θ 波为主，眼球可有缓慢滚动样运动，EMG 活动减弱；第 2 期 EEG 可见睡眠梭波与 K 复合波，前者为持续 0.5～2.0 秒的高频（12～14Hz）放电，后者为高幅先负后正的慢波，眼动缺如，EMG 与第 1 期相似；第 3 期呈高波幅 δ（0.5～2Hz）活动，占 20%～50%，睡眠梭波仍可能存在，依然缺乏眼动，EMG 活动保持在低水平；第 4 期高幅慢波增加，至少占 50%，NREM 第 3、4 期统称“慢波”或“深”睡眠。REM 的 EEG 特点与 NREM 第 1 期相似，但常重叠 3～5Hz 的负相尖波发放，EOG 显示与睁眼醒觉时相似的 REM 发放，缺乏肌电活动。随年龄老化，NREM 第 1 期延长，入睡后易于醒转，第 2 期变动不定，通常缩短，第 3、4 期明显缩短，甚至深睡眠完全消失，不利于恢复疲劳；REM 的数量减少，时程缩短，每次持续时间不象年轻人那样逐次延长，而是近乎相等。

从睡眠结构的改变，不难理解正常老年人的睡眠特点：夜间入睡潜伏期延长，且多次醒转，再入睡缓慢，总卧床时间显然增多，但仍嫌睡眠时间不足，加上缺乏深睡眠，白天常感疲惫、思睡。因此，许多正常老年人并不满意自身睡眠状况，增加了区分病态睡眠与睡眠正常改变的难度。

【老年人常见的睡眠障碍】

美国睡眠障碍协会于 1990 年制订的睡眠障碍国际分类法对睡眠障碍作了精细的分类，总体上分为三大类，即：睡眠异常（dyssomnias）、深眠状态（parasomnias）以及内科和精神科疾患有关的睡眠障碍（medical and psychiatric sleep disorders），老年人睡眠障碍也不越出此范围，现将国际分类法中与老年人睡眠障碍关系较密切的项目摘录如下（附表 24-12-2）。

一、失眠

失眠（insomnia）就是睡眠不足，由于失眠可导致正常睡眠受到扰乱，对白天活动带来明显的不

良影响。根据失眠的发生时间可分为难以入睡（睡眠开始型失眠）、频繁或持续觉醒（睡眠维持型失眠）及醒转过早（凌晨早醒型失眠）；根据症状延续的长短可分为暂时性失眠（数日以内）、短期失眠（数日～3周）以及长期或慢性失眠（数以月计或年计）；还可根据病因进行分类（见下文）。

表 24-12-2 老年人常见的睡眠障碍

Ⅰ. 睡眠异常
A. 内源性睡眠障碍
1. 心理生理性失眠
2. 睡眠呼吸暂停
3. 周期性肢体运动
4. 不宁腿综合征
B. 外源性睡眠障碍
1. 睡眠卫生不良
2. 环境性睡眠障碍
3. 药物或酒精依赖性睡眠障碍
C. 生理节律性睡眠障碍
1. 睡眠时相提前综合征
2. 睡眠时相延迟综合征
Ⅱ. 睡眠异常状态（REM 睡眠行为障碍）夜间腿部痛性痉挛
Ⅲ. 与内科/精神科疾患有关的睡眠障碍
A. 与精神疾病有关的睡眠障碍
B. 与神经系统疾病有关的睡眠障碍
1. 脑变性疾患
2. 帕金森综合征
3. 睡眠相关性癫痫
4. 睡眠相关性头痛
C. 与其他内科疾病有关的睡眠障碍
1. 夜间心肌缺血
2. 慢性阻塞性肺部疾患
3. 纤维织炎综合征

（一）流行病学

有人在英国伦敦进行调查，发现在 705 名 65 岁及 65 岁以上的人口中失眠患病率为 33%（1987 年～1988 年），1990 年随访了其中的 524 例，失眠率升至 43%，并发现失眠患者以女性、未婚、独居、病残以及抑郁者居多。另据报道，330 例老年求医者中 23% 有严重失眠，轻或中度失眠各占 17%，失眠时间长达 1～5 年甚或更长者达 80%，半数以上的老年严重失眠患者习惯于服用催眠剂，主要为苯二氮䓬类（安定类）药物。据报道，仅占总人口 11% 的老年人却要消耗所有催眠剂中的 40%。

失眠不仅影响了日常生活，还影响情绪，意外伤害的危险性也因而增高。老年人失眠涉及健康问题，也涉及社会问题。

（二）诱因或病因

老年人失眠可为年龄老化的结果，而绝大部分患者由某种因素所造成，包括：躯体疾病、精神创伤、环境变动、药物或酒精摄入等。

1. 心理生理性失眠　常由心情紧张引起，实际上与精神因素有关，在老年人中并不少见。其特点为初次失眠后即使诱因已解除，失眠依然存在；强制自己入睡却适得其反，变得过分清醒；已形成心理上担心不能入睡的条件反射；不拟睡眠时（如看电视）或离开平素睡眠场合（去户外）反而能够入睡。主要表现为入睡困难与频繁的夜间觉醒，多导睡眠图显示相应的改变，睡眠潜伏期延长 NREM 第 1 期睡眠量增加。外源性因素也可导致此种失眠，但失眠变成持续性，不可忽视心理生理的作用。

2. 外源性失眠　精神创伤如老年人丧偶、环境变动如睡眠于生疏地点或受噪声、强光刺激，经历重要生活事件如老年人退休、离休、接触或摄入某些物质或药物包括烟、酒、咖啡因、麻黄素、氨茶碱、铅、锰等，睡眠卫生不当如临睡前饱餐或剧烈运动，凡此种种，都是导致外源性失眠的原因。入睡延迟、频繁醒转和清晨早醒均可发生。

3. 药物依赖性失眠　长期服用催眠药物的患者，一旦急速停药可引起反跳性失眠，程度常很严重，尤易发生于应用短效的苯二䓬类药物以后。

4. 躯体疾病所致失眠　任何造成身体不适和疼痛的各科疾病均可导致失眠，引起老年人失眠常见的疾病有缺血性心脏病、高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺病、慢性肾功能不全、恶性肿瘤等内、外科疾病；有帕金森综合征、Alzheimer 病、血管性痴呆、夜间肌阵挛、不宁腿综合征、睡眠周期性肢体运动、纤维织炎（纤维肌痛）等神经科疾病；有抑郁、躁狂、焦虑、神经症、精神分裂症、慢性酒精中毒等精神科疾病。除失眠外，应伴有各有关疾病的临床特点。

（三）诊断步骤

对于老年失眠患者的评估应注意以下事项：

1. 详细询问病史　不仅要倾听患者的叙说，还应从家属及陪伴者中了解病情。

2. 判断失眠特征　包括睡眠潜伏期、上床睡眠与觉醒时间、夜间醒转次数及持续时间、总睡眠时间、白昼警觉程度以及瞌睡与否等。

3. 寻求导致失眠的因素　药物或酒精的应用情况、作息制度、其他器官系统的症状和体征、生活中的重要变迁。

4. 进行完善的体格检查　除体检外，如有可

能，观察病人的睡眠状态。

5. 确定实验室检测项目 多导睡眠图是检查睡眠障碍包括失眠的重要和客观的电生理技术；还可根据病情进行必要的化验和影像学检查，借以查明失眠的病因。

（四）治疗

对老年失眠患者的治疗，必须建立在正确诊断的基础之上，这样，治疗才有针对性，取得较好的效果；此外，不宜一味强调药物治疗，因迄今尚未发现引起生理性睡眠的镇静催眠剂，例如：有些短暂失眠者去除外因或改善睡眠环境后即可能纠正睡眠障碍，还有一些患者可通过非药物方法予以医治。

1. 非药物疗法 ①加强睡眠卫生：调整作息制度，临睡时避免饱餐和饮用咖啡及酒类，白昼适当增加活动或运动；②强光治疗：白天强光治疗可明显增加总睡眠时间与夜间睡眠时间，据新近报道，由松果体分泌的抗黑变激素（Melatonin）仅在黑暗环境下释放，强光下受到抑制，该物质可能参与睡眠-觉醒节律的调整；③认知一行为治疗：用于改变不良的睡眠习惯和不能睡眠的病态信念，对提高心理生理性失眠者的睡眠效果尤其明显；④睡眠限时，限制白昼打盹时间及缩短卧床时间以提高睡眠质量。

2. 药物治疗 老年慢性失眠患者通常需服用镇静催眠剂，目前国内外仍以苯二氮（杂）草类的应用最为广泛，因具有高效、低毒和作用迅速的优点，兼有抗焦虑、抗抽搐作用。常用者有氟安定(Flurazepam)（长效）、羟基安定(Temazepam)（中效）、舒乐安定(Estazolam)（短效）、三唑仑（Triazolam，即海洛神 Halcion）（短效）。排除半衰期短的药物适用于入睡困难者，中效药物适用于维持睡眠困难者。此类药物不良反应包括精神运动受损、共济和平衡障碍，以老年人多见，长期应用可产生耐受性和依赖性，骤然停药引起戒断反应（如反跳性失眠），老年人应用时剂量宜小、疗程要短（不超过4周），必要时采取间断应用或更换药物，一般不用长效制剂，以防止白天残留镇静效应。佐匹克隆（Zopiclone）又名忆梦返，为环吡咯酮类化合物，精神运动障碍发生率较低，属较新颖的催眠药，国内近年来正在应用；国外近年来推崇的短效催眠药为 Zolpidem，为 Imidazopyridine 化合物，疗效可与三唑仑媲美，但副作用小，不易引起反跳性失眠。

3. 病因治疗 对各科疾病引起的失眠的困扰，应积极治疗原发病。

二、睡眠过度

睡眠过度（Hypersomnia）是指在觉醒或活动时出现的睡眠现象，通俗地说是“不该睡时睡着了”。睡眠过度在老年人中远不如失眠常见，但其原因可以是多方面的：①环境变迁：老年人离、退休后，生活单调、孤独，无所事事，活动量减少；②躯体疾病和年龄老化：生理和病理因素造成的年老体衰、力不从心；③药物作用：由于老化，或伴慢性肾功能减退，老人服用催眠镇静剂后，药物排除半衰期延长，次日白昼遗留镇静作用；④神经系统疾患：神经系疾患所致睡眠过度可称为中枢神经系统睡眠过度与发作性睡病，老年人不论出现上述哪种情况，都应首先考虑为器质性的，诸如脑血管疾病、多发性硬化、脑肿瘤（第三脑室壁与上部脑干胶质瘤、颅咽管瘤等）。除多导睡眠图外，还可应用多次睡眠潜伏期试验（Multiple sleep latency test）诊断睡眠过度。治疗原发病和消除病因对老年睡眠过度而言至关重要，对症治疗或有裨益，左旋多巴可用于治疗发作性睡病，另一种新药司立吉林（Selegiline），属单胺氧化酶抑制剂，能缓解发作性睡病的主要症状（注：此二药为治疗帕金森病的制剂）。

（史庭慧）

参考文献

1. Barclay L. Clinical geriatric neurology. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993, 121～133 387～400
2. Hazzard WR. et al. Principles of geriatric medicine and gerontology. 3rd ed. New Yark: McGraw-Hill, inc., 1994, 1165～1181 1213～1226
3. Isselbacher KJ, et al. Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New york: McGraw-Hill, Inc., 1994, 90～96 162～171
4. Wyngaarden JB, et al. Cecil textbook of medicine. 19th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1992, 2060～2067

第四节 老年晕厥

晕厥作为一组综合征，可由多种病因引起。临床表现为大脑一过性缺血，引起短暂的神智丧失，有时可伴有肢体失衡而跌倒，可不行复苏能自行恢复。晕厥本身发作后，不留任何后遗症。

晕厥是临床常见的症状，但对老年人而言，却

可造成不幸的后果，如心源性晕厥，可增加猝死的危险，也可由于晕厥导致跌倒，引起骨折、硬脑膜下血肿等，从而使老年人丧失独立生活能力。

【流行病学】

晕厥的流行病学调查，目前尚缺乏大宗而全面资料。按 1985 年 Framingham 一组研究，晕厥是随年龄而增加，在一所高龄老人院，经 10 年的回顾性经验，估计该院老年人中发生晕厥者占 6%～7%，其中 1/3 的老年人有反复发生晕厥史，且死亡率高。有报告心源性晕厥者死亡率可达 30%左右。说明晕厥在老年人常见且重要。

【病理生理与病因】

晕厥的发生是由于大脑不能有足够的氧供和能源的供给，从而不能维持大脑的正常活动、和保持神智最低的需要。老年人本身往往更有年龄与疾病相加的影响，如常患有心血管和/或肺部疾病时，提供的 O_2 和血流供给，无论从质与量来衡量，都会受到限制。此外，随年龄的增长，人体内环境稳定（homeostasis mechanism）；包括大脑血管的自身舒缩的调整、重力反射（baroreflex）、心肌的舒张及松弛作用，以及神经内分泌因素和肾脏对水和钠的潴留调整等，都会随着增龄而减退或失衡，这都是引起老年晕厥的病理生理基础。由此，老年晕厥不仅见于心血管等疾病，甚至微小的应激状态，包括正常生活中，进餐后，大小便时，改变体位等都会引起晕厥。

【病因】

曾有文献分析，认为晕厥的病因，约 20%～30%是心源性、10%～20%为非心源性、尚有 30%～50%虽经临床非创伤性的检查，却不能肯定病因，甚至尚有 20%自始至终都不能找到病因。老年晕厥的病因，往往非单一原因引起，应从多方面的，综合多种因素进行分析。现按较常见的老年晕厥病因列表于 24-12-3。

【几种较常见的老年晕厥类型】

一、心源性晕厥

各类心脏病，当其心排出量明显降低时，都可引起一过性的脑缺血，导致晕厥。老年人常存在不同程度的动脉硬化，其自身内环境亦不够稳定，当脑供血仅稍低于正常时，就可导致晕厥的发生，此不同于中青年人者。作为引起老年晕厥的各类心脏病，如表 24-12-3 中的所示，主动脉瓣狭窄较常见，其次则为肥厚型心肌病（包括高血压病伴心肌肥厚）引起左室流出道受阻，心排出量锐减所致。心律失常是诱发老年晕厥最常见的原因，它可由

表 24-12-3 老年晕厥的病因

一、心源性晕厥（心排出量明显降低）
　解剖学结构异常或退化性病变
　　主动脉瓣狭窄
　　二尖瓣关闭不全
　　二尖瓣狭窄
　　心房粘液瘤
　　老年粘液样变二尖瓣疾患
　　心肌病变
　　急性心肌梗塞
　　心肌病（肥厚性心肌病为代表）
　　心电失调
　　心动过速（阵发性室上速、阵发性快速房颤、阵发性室速等）
　　心动过缓（窦房结功能不全、完全性房室传导阻滞等）
二、血管舒缩功能障碍性晕厥
　　长期卧床者
　　药物诱发（血管扩张剂、抗高血压药物、抗抑郁药、利尿剂乃至眼科用药等）
　　周围自主神经病变（糖尿病、酒精中毒、淀粉样变等）
　　餐后低血压
三、容量相对不足（体液或血容量丢失）性晕厥
四、反射性低血压（常由迷走神经反射引起，心排出量降低，或周围血管阻力降低）性晕厥
　　血管迷走神经（Vasovagal）
　　排尿
　　解大便
　　咳嗽
　　吞咽
　　颈动脉窦综合征
　　肺动脉栓塞
五、血液成分异常（能量成分含量降低）性晕厥
Q　　低血氧症
　　低血糖症
　　急性贫血
六、脑源性晕厥
　　脑血管（缺血）性病变
　　中枢神经系统疾病（Shy-Drager 综合征、帕金森病）等

心脏传导系统自身病变引起，也可由于各类心脏病引起，凡心室率过快（如阵发性室上性心动过速、快速房颤）、或心室率极度过缓（如病窦综合征、完全性房室传导阻滞）都可引起老年晕厥。阵发性房颤的发作，可突然使左心室排出量减少 30%～50%、甚或更多，则使大脑供血锐减，造成晕厥。此时，若心律失常瞬间自行转复，未能及时地作心电图记录，则可造成长时间的晕厥诊断不明。有建议，此时宜作长程心电图的监测，但按 Gibson（1983 年）报道，曾对 1512 例晕厥原因不明者，作长程心电图的监测，

仅15例有晕厥相关的心律失常发现，其阳性检出率仅占1%。而李金生（1990年）报道，对23例老年晕厥患者，经用常规的、临床非创伤方法进行评估，均不能证实晕厥的病因，后经用心内电生理检查方法，其中16例均能证实，是由不同类型的心律失常引起，阳性检查率为69.5%。说明心律失常作为老年晕厥的病因，最为常见。此与老年心脏退化性改变密切相关。

二、血管舒缩功能障碍性晕厥

当老年人由于某些诱发因素，突发血压下降，呈低血压状态时，而不能及时的进行血管收缩调整、随即发生一过性脑缺血而晕厥，如表24-12-3中（二）所示。常见者如下：

（一）直位性低血压

在一般老年人由卧位转为立位时，约有10%～20%可见收缩压下降20mmHg或更多，但多无症状发生，约有4%的老年人，却可由此而发生晕厥，甚至跌倒，此种体位性低血压在老年人中较常见。尤其药物可诱发，如服用血管扩管药、α受体阻滞剂、利尿剂等，对高龄者尤应引为注意。

（二）餐后低血压

多数老年人在餐后一小时，收缩压可下降11mmHg，但无症状，如下降更多≥20mmHg或/和舒张压下降15mmHg以下，则患者可出现症状，头昏欲倒，乃至晕厥称为餐后低血压（Postprandial hypotension）。1977年Hansen首例报道后，以后国内外相继有报道，并认为与增龄相关。多见于下列疾病的患者：糖尿病、心脑血管疾病以及肾衰患者透析时的老年患者，认为主要是餐后内脏（胃肠）充血，与血液再分布有关。此外，也与老年人周围血管舒张功能不协调、交感神经功能减退诸因素相关，也可因药物（抗高血压药、抗帕金森药）、饮食类型（碳水化合物成分为主）、饮食温度（冷食不易诱发）等所诱发，宜注意预防，尤其是对有晕厥病史者。

三、迷走神经反射性引起的晕厥

（一）颈动脉窦综合征

直接或间接的压迫颈动脉或其分支，均可诱发老年晕厥，此处的压力感受器区（baroreceptor-area）对老年人特别敏感，当其受压力时，即可出现心率变慢至极度缓慢，甚至心脏可停搏在3秒钟以上，伴血压下降（收缩可降到50mmHg或以下），遂即出现晕厥，严重者可发生猝死。

（二）便后低血压

见于老年人解大便、或排尿后几秒钟内发生，其真正机制尚未完全阐明，可能与迷走神经反射有关。尤多见于男性排尿时。同时也可见于老年人剧咳（咳嗽晕厥）、吞咽食物（吞咽晕厥）等，高龄老年人尤多见。

四、容量不足引起晕厥

在老年人中常见，随增龄，老年人的肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）分泌减少，心房肽增加，水钠不易潴留，血容量常保持着低水平，因此，当老年人稍有失水（如利尿剂的应用）、失血不多，却可引起晕厥。且老年人对高渗性的口渴反射多不敏感。

五、脑性晕厥（指神经系统疾病所致晕厥）

脑源性晕厥是由于脑部血管、或主要供给脑部血液血管发生循环障碍，导致一过性、广泛性脑供血不足所致。

脑源性晕厥与血管舒缩功能不全（或障碍）性晕厥有所不同，后者多为有客观原因通过神经反射，引起血压下降、心率变慢、心输出量降低所致的一过性脑缺血。

与心源性晕厥相比，脑源性晕厥较为少见。但由于各作者收集病例时的条件、范围等不同，所占的各个比率也可能不同。

主要的脑源性晕厥见于以下几种情况

1. 脑血管疾病　为老年脑源性晕厥的主要病因，尤以缺血者为甚，如大动脉的部分或完全闭塞（主动脉弓综合征）、颈内动脉的严重狭窄或闭塞、椎-基底动脉供血障碍等，这类晕厥常伴相应缺血区的神经系统受损征象。

2. 颈椎退行性病变引起晕厥　在老年人中常见，由于颈椎退行性变，可使椎动脉受压，更因其本身动脉也硬化、和血流动力学影响，即在老年患者转换头位时，即产生椎-基底动脉的供血不足，出现眩晕、呕吐乃至晕厥。

3. 中枢性自主神经功能不良　如Shy-Drager综合征（神经系统变性病，有共济失调、体位性低血压、阳痿、与大小便失禁等），此病多发生于中、老年期，血浆中去甲肾上腺素浓度，以及对输注去甲肾上腺素或酪胺的反应正常，但站立时去甲肾上腺素、血管加压素，水平均不随之增高，不引起血压增高，从而发生站立位时的晕厥。

4. 迷走-舌咽神经痛　偶可致反射性晕厥，但患者往往先有疼痛、继而晕厥。对心血管的作用来自孤束核，通过侧支纤维使迷走神经背核兴奋，而导致晕厥。

5. 其它可引起晕厥的神经系统疾病　有高血压脑病、颅脑外伤、脊髓空洞症、淀粉样多神经病、Adie综合征（强直性瞳孔伴下肢腱反射消失）等。

注意鉴别诊断　①假性晕厥如癔病发作，或其它心因性疾病、因精神刺激等情感因素诱发，表现形式奇异，但无脉搏、血压、皮肤和粘膜色泽变化，意识范围狭窄但不致丧失，也有因过度换气诱发"昏倒发作"，因体内 CO_2 排出增加，形成呼吸性碱中毒，脑血管阻力增高，脑血流减低所致。②跌倒发作（drop attacks），多见于老年女性，病因不明，下肢突然无力跌倒，易伤及膝部，却无意识障碍。③猝倒症（cataplexy）是发作性睡病三大附加症状之一，常由于强烈的情感因素诱发，表现为肌张力突然丧失和无力，不伴有意识丧失，此病可与遗传因素有关，25岁以前发病并可持续到老年。④抽搐性疾病如癫痫，可能有晕厥样发作，但发作期间有脑电图改变，可与晕厥相鉴别。至于癫痫小发作，如失神发作，如突然发生和突然休止的意识障碍，持续约5～30秒，手中持物可坠落，或停止活动，呼之不应，脑电图多不正常，也可与晕厥相鉴别。

【诊断】

老年晕厥往往非单一因素引起，常随增龄变化，伴有多器官的衰退，因此在诊断上，宜综合分析、唯病史和体征仍是重要依据。在诊断的手段和方法学上，老年患者同非老年人，包括心、脑血管造影，大多能够耐受。长程心电图检查，也是非创伤性的重要方法之一，唯按Gibson（1983）报道阳性率仅为1%。故近年有推荐，凡经临床非创伤性方法检查，仍不能肯定晕厥病因者，可选以下两种方法：①抬头倾斜试验（tilt table test, TTT.）；②心内电生理检查方法。前者对血管迷走性晕厥（Vasovagal Syncope）的诊断很有帮助。后者对老年心律失常性晕厥可提高诊断率70%左右，且能为老年患者接受（李金生，中华老年医学杂志 1990, 9(3):145）。

【治疗】

首先应尽可能的寻找其基本病因，并进行治疗。年龄不是各种治疗的禁忌症，如患者一般条件尚健康，对心脏疾患需介入疗法或手术治疗往往可以耐受，如Culliford（1991）报道71例80～91岁的老年主动脉狭窄（且半数合并冠心病）经35例行单主动脉瓣置换术，36例且同时行动脉旁路手术后不仅提高生存率，且显著改善生活质量。老年起搏装置已较广泛应用，国内报道（1994）最高年龄为89岁。因此，对老年晕厥的治疗方案，主要应多考虑老年患者生理条件如何，以及存在的合并症情况，这比考虑其年龄因素更为重要。

如原发病因找不到，则以对症治疗为主，如直立性低血压者，平时患者床头位置可抬高30°左右，以适应体位改变。平时下肢可着弹力袜。必要时建议服用氟化考的松（Fludcortisone）。此外，应加强患者自我保健意识，掌握诱发晕厥的因素，加以避免。如起坐不宜过快，或起床前先屈伸两下肢。对餐后低血压者，宜少吃多餐，餐后平卧片刻再活动等，均宜注意之。脑源性晕厥治疗参考神经精神病有关章节。

（冯克燕　史庭慧）

参考文献

1. 丛勤滋，等. 老年血浆心钠素水平. 中华内分泌代谢杂志，1988，4(4):240
2. 李宜富，胡大一，杨明，等. 倾斜试验诊断不明原因晕厥的方法学评价. 中华心血管病杂志，1994，22(3):181
3. Savage DD, et al. Epidermiologic features of isolated Syncope the Framingham study. Stroke, 1985, 16:626
4. Culliford AT, et al. Aortic Valve replacement for aortic stenosis in Persons Aged 80years and over. Am J of Cardiol, 1991, 67(15):1256

第五节　老年与营养

一、老年在生理代谢上的变化

（一）身体组织结构的改变

人进入老年后去脂组织（lean body mass）下降，年龄越大下降速度越快。80岁和20岁男性相比，机体去脂组织和水分皆下降约17%，血浆容量约降低7%。70岁以后与年轻人比较，骨骼肌约丧失40%，肝丧失18%，肾9%，肺11%。妇女一般去脂组织较低，绝经后下降加快。影响机体组织改变的营养因素很多，最主要的是老年热能的需要降低，每10年约下降420kJ（100kcal），随着热能摄入的下降，其他微量营养素的摄入量也不足。老年人由于肌肉重量下降，肌肉强度也随之减低。

（二）细胞代谢减慢

随着年龄的增大，细胞的数目减少，各器官的功能也下降，同时细胞对营养物质的吸取也随着年老而减少。将肺的纤维母细胞培养至细胞分裂停止，此时的衰老细胞对锌的吸取量比原来低40%，在整体的动物实验中也证明了这一点。据Andrews报道，老年人白细胞内的维生素C水平与同一膳食维生素C含量的青年人对比，每日需增加80mg，才能取得一致的浓度，说明老年人吸取能力低。

（三）老年机体代谢的改变

以单位体表面积计算，老年人基础代谢下降，90岁比30岁减少约20%。对葡萄糖的氧化能力也随年龄的增长而降低。例如给予葡萄糖使血糖升高以后，恢复到空腹血糖水平的时间，老年人比青年人慢得多。对脂肪的代谢，老年人机体对合成、分解及排泄等方面都降低，这一功能的降低是导致脂类在血管和组织堆积的因素之一。老年人血浆白蛋白的浓度下降，胶原蛋白的胶原纤维硬化，伸缩性差。

（四）其他变化

牙齿脱落，咀嚼困难，影响消化和摄食富含纤维素的食物，易发生便秘。味觉和嗅觉降低，食欲下降，对食物减少兴趣。

60岁以后唾液腺退化，唾液分泌减少，影响碳水化物的消化。随着年龄的增长，很多消化酶的分泌下降，肝分泌胆汁的功能降低，因而影响了脂肪的消化；胃液盐酸分泌量下降，有称60岁以后，约有三分之一的人胃液盐酸可完全不分泌，因而影响了钙、维生素B_{12}和铁的吸收，以及对蛋白质的利用。由于肠粘膜退行性变化，使很多营养素吸收下降，当肠壁细胞再生速度赶不上破坏速度时，会发生叶酸缺乏。蛋白质缺乏将对铁和钙的吸收造成不良影响，因此有助于吸收的载体蛋白质的合成减少。

二、老年人的营养需要

人体进入老年期后，生理代谢趋向衰老，合理的营养和膳食可以延缓衰老的过程，故老年人更应注意营养合理和平衡膳食。

（一）热能需要

老年人基础代谢率降低，活动量减少，热能需要量较低，以18～40岁的成年人热能需要为基础，40～49岁减5%，50～59岁减10%，60～69岁减20%，70岁以上则减30%，若老人活动量较大，可酌情减少。老年人热能摄入过多，又缺乏活动，则易肥胖，肥胖者易患高血压、冠心病、脑血管病和糖尿病等。限食老人由于热能摄入不足，同时也影响了蛋白质和其他微量营养素的摄入，易降低对疾病的抵抗力，尤其对呼吸道疾病易感。所以老年人应按体重调节进食量，每100g身体脂肪相当于3.2MJ（772kcal）热能，每100g体重相当2.9MJ（680kcal）热能。65岁以上老人每日摄入热能应在6.7～8.4MJ（1600～2000kcal）之间。热能单位的换算如下：

1kcal＝4.18kJ或简化为4.2kJ；

1kJ＝0.239kcal；1MJ＝1000kJ

（二）蛋白质

对老年人蛋白质需要量的问题曾进行了许多研究，但至今尚存在分歧。比较一致的看法是老年人对蛋白质的需要应不少于成年人，即每kg体重应达到1～1.2g。由于老年人胃液的分泌量减少，胃蛋白酶分泌量下降，对蛋白质的消化吸收能力差，蛋白质的生物合成能力也差，故应多供给动物性和大豆类的优质蛋白质，其供给比例应占总蛋白质供量的1/3～1/2。每日膳食中蛋白质的供给量应达到60～75g，蛋白质所占热能比以12%～14%为宜。

（三）脂肪

膳食中的脂肪主要为中性脂肪，是一种高能营养素，在体内氧化1g可产生37.8kJ（9kcal）热能，而蛋白质和碳水化物1g只能产生16.8kJ（4kcal）热能。

人到老年，随年龄增长，体内水分减少，脂肪增加，血胆固醇亦随之增加。血清胆固醇升高是诱发动脉粥样硬化的重要原因，过多摄取脂肪，特别是动物性脂肪，可使血清胆固醇升高，再加老年胆汁酸分泌减少，脂酶活性降低，消化脂肪的机能随之降低，同时脂肪组织的分解速度下降，致使脂肪积存于体内。故老年不宜摄入过多脂肪，尤其动物性脂肪更不宜摄入过多。植物性油脂尤其富含亚油酸的油脂有利于胆固醇的代谢，老年人应多选用，如豆油、玉米油、花生油等。菜籽油因含芥酸高、不利于心肌。据报道食用菜籽油可造成“心肌脂肪沉积”，但对心血管功能正常者影响较小。老年人膳食每日脂肪供给量约为50～60g，其供热比以占总热能的20%～25%为宜。正常老年人胆固醇每日摄入量最好不超过300mg。

（四）碳水化物

在我国人民膳食中碳水化物为主要热能来源，约占总热能的70%，老年人以占60%～70%为宜。

老年人所需的碳水化物应尽可能来自淀粉，控制纯糖的摄入量，因为老年人的糖耐量减低，如摄入纯糖过多，可引起血中甘油三酯的升高。

膳食纤维为不被人体消化吸收的多糖，包括果胶、海藻多糖、半纤维素、纤维素等。膳食纤维的作用点主要在大肠，它吸水性强，使食物体积增大，可促进肠道蠕动，利于排便，防止便秘，使肠道有毒物质迅速排出，防止肠癌的发生。此外，膳食纤维可降低胆固醇的吸收。但摄入过多对钙、铁、镁、锌等的吸收有一定影响。

（五）无机盐与微量元素

1. 钙　老年易出现钙负平衡，这是由于老年人胃肠道功能差，胃酸分泌少，肠道吸收钙的能力低和肾功能减弱，形成1，25-二羟胆钙化醇（1，25-$(OH)_2D_3$）过少所致。维生素D有促进钙吸收的作用，故老年人应保证一定的户外活动，接触日光，使皮下7-脱氧胆固醇转化为维生素D_3。钙的最好食物来源为奶类食品，老年人每日应摄入牛奶250ml，或以低脂奶粉代替。豆制品和绿叶蔬菜含钙也较多应尽量选用。老年人每日膳食供应钙800mg。

2. 铁　老年人对铁的吸收能力逐年下降，造血功能逐渐衰退，血中血红蛋白含量减少，故老年性贫血较为多见。动物性食品含血色素型铁多，利用率高，老年人应适当选用一些含铁高的动物性食物，如猪肝等，但这类食物往往含胆固醇高，不宜多吃，可每周或隔周食用一次。维生素C能提高铁的吸收率，老年人应多吃些新鲜的蔬菜和水果。每日膳食中铁的供给量为12mg。

3. 铬　铬与尼克酸、甘氨酸、半胱氨酸等共同组成葡萄糖耐量因子，有增强胰岛素的作用。当胰岛素缺乏时，糖耐量降低，补充铬可改善糖耐量。铬还可降低血清胆固醇，升高高密度脂蛋白（HDL-C），对防治动脉粥样硬化有益。铬主要来源于肉类、动物内脏和啤酒酵母，原粮、硬果类铬含量也较多，日需要量为0.05～0.2mg。

（六）维生素

许多老年性多发病与维生素摄入不足有关。老年人需要充足的各种维生素，因机体老化的一些表现与某些维生素缺乏近似，如上皮组织干燥、增生、过度角化等，同时由于年老牙齿脱落咀嚼不良、肠道消化能力减退等原因，蔬菜水果食用量受限或烹调过烂使维生素丧失过多。维生素E具有抗氧化作用，可延缓衰老，应加以补充。60岁以上老年人每日膳食维生素的供给量为：维生素A 800μg（2667IU）、维生素D 10μg（400IU）、维生素B 1.0～2.0mg、核黄素1.0～2.0mg、烟酸10～20mg、维生素C 60mg、维生素E 15mg、维生素B_6 3mg。

三、老年性疾病与营养

（一）营养与心血管疾病

与心血管疾病关系最为密切的营养素是脂肪。早为人们熟知的n-6（ω-6）型多不饱和脂肪酸（亚油酸）具有降低血脂的作用，但近年来发现n-3（ω-3）型多不饱和脂肪酸（20碳5烯酸，EPA和22碳6烯酸，DHA）降血脂作用更强，并可减少血小板凝聚，对预防动脉粥样硬化有很好的作用。EPA和DHA主要来自深海鱼类脂肪，淡水鱼中亦含有一定数量。故老年人多食鱼类对健康有益。

近年研究发现高半胱氨酸为心血管和脑血管疾病的危险因素。高半胱氨酸是一种含硫氨基酸，为蛋氨酸代谢的中间产物。老年人尤其是绝经后妇女（可能与雌激素减少有关）血中高半胱氨酸逐渐升高，因而增加了心血管疾病的危险性。高半胱氨酸的代谢受叶酸、维生素B_6和B_{12}的调节，当维生素B_{12}不足时可使高半胱氨酸升高。故对老年人增加B族维生素的摄入是有必要的。

老年人应少吃含盐多的食物。食盐中的钠离子是使血压升高的因素，一般老人每日食盐用量应少于10g，有高血压家族史者每日不超过6g，已有高血压无心、肾明显病变者每日少于6g，已有高血压性心、脑、肾、眼底病变的患者，每日用食盐要少于2g或酱油不超过10ml。体重超重的高血压老人应减重。服用利尿药者，尿中可排出大量钾、镁、锌及水溶性维生素，应及时补充。水果、坚果、干豆和薯类含钾较多。

（二）营养与肥胖症

肥胖者所增的重量中70%～75%是来自多余的体脂，其余25%～30%是细胞内、外液体及其他细胞成分。热能摄入过多则以脂肪形式储存。肥胖者易并发心脏病、高血压和糖尿病等。

对肥胖症的治疗主要是减少热能的摄入，同时加强活动量。但对肥胖老人不宜用过速的减重膳食，要结合饮食习惯，逐渐下降，以便长期坚持。减重太快可致心悸、头昏、低血压、低血糖、酮症酸中毒。因此，减重饮食最好分阶段进行，每10天降体重0.5kg为宜，且应保证蛋白质每kg体重1g，碳水化物150g以上，脂肪40g以下。减少食物量后往往使维生素和微量元素摄入不足，应加以

补充。如不减食物摄入量，也可增大活动量，如每日摄入热能 8.4MJ，使活动消耗 11.34MJ，也可减轻体重。老年人代谢率低，不易减肥，应用减肥膳后，效果不如中年肥胖者明显，故应自中年时就要注意避免发胖。

（三）营养与骨质疏松

骨质疏松发病原因一般有三：首先是钙摄入过少，蛋白质、维生素不足，而磷摄入过多；二因老人活动太少；三因性激素缺乏或副甲状腺素分泌过多等。50 岁以上妇女发病比例较高，病程发展也较男性迅速，此与绝经后雌激素分泌不足有关。此外，有人估计人逾 50 岁后骨质总量可减少达 30%，故中老年人每日钙摄入量推荐为 800mg。

预防骨质疏松的营养措施为供给充足的钙和维生素 D 以及蛋白质，另外也要供给充足的维生素 A 和 C。老年人应多摄取奶类食品和大豆类及有色蔬菜。自幼年时期即注意钙的补充，食用奶类食品，对防止老年骨质疏松有明显效果。

（四）老年营养与免疫和抗氧自由基的功能

在多种动物实验中，观察到限食（主要减少能量摄入而保持必要营养素的供应）的动物平均寿命有所延长（Fernands 1987），认为可能是由于有利维持免疫系统功能而推迟了衰老进程。相反，若营养不良则可使机体免疫功能减退，表现如白细胞总数减少、白细胞对有丝分裂原的反应性减低、白细胞介素（IL-2）生成减少、T-淋巴细胞数及其对植物血凝素的反应性低下等。

有作者报道血清中脂质过氧化物（LPO）随增龄而升高，血清中过氧化物歧化酶（SOD）以及血中抗氧化剂（如维生素 E、C，β-胡萝卜素及硒等）均随增龄而减低，故老年机体清除氧自由基能力下降，若能给予上述维生素等，可能改善老年机体的抗氧化功能。

（周韫珍）

参考文献

1. 何志谦．人类营养学．北京：人民卫生出版社，1988
2. Rosenberg IH. Nutrition and aging. In: Hazzard W. R, et al. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology 3ed. New York: Mc Graw-Hill, 1994. 49～59
3. Fernandes G, et al. Influence of dietary restriction on immunologic function and renal disease in (NZB x NZW) F_1 mice. Proc Natl Acad Sci USA, 1987. 75:1500

附录 临床重要检验项目正常参考值

（一）一般检验项目

项 目	英文及缩写	正常参考值
血常规		
红细胞计数	erythrocyte count RBC	新生儿 $(6.0\sim7.0)\times10^{12}/L$ 或 $(6.0\sim7.0)\times10^{6}/\mu l$ 男性 $(4.5\sim5.5)\times10^{12}/L$ 或 $(4.5\sim5.5)\times10^{6}/\mu l$ 女性 $(3.5\sim5.0)\times10^{12}/L$ 或 $(3.5\sim5.0)\times10^{6}/\mu l$
血红蛋白	hemoglobin Hb	新生儿 170～200g/L(17～20g/dl) 男性 120～160g/L(12.0～16.0g/dl) 女性 110～150g/L(11～15g/dl)
红细胞比容	hemotocrit Hct	男性 41%～53% 女性 36%～46%
红细胞平均体积	mean corpuscular volume, MCV	80～100fL
红细胞平均血红蛋白量	mean corpuscular hemoglobin, MCH	26～34pg
红细胞平均血红蛋白浓度	mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC	310～370g/L
网织红细胞计数	reticulocyte count in blood	新生儿 2%～6% 成人 0.5%～1.5%
红细胞沉降率	erythrocyte sedimentation rate, ESR	Westergren 法 男 0～14mm/h 女 0～20mm/h Wintrobe 法 男 0～9mm/h 女 0～12mm/h
白细胞计数	leukocyte count WBC	新生儿 $(15\sim20)\times10^{9}/L$ 或 $(15\sim20)\times10^{3}/\mu l$ 成人 $(4\sim10)\times10^{9}/L$ 或 $(4\sim10)\times10^{3}/\mu l$
白细胞分类计数	differential blood count, DC	中性杆状粒细胞 1%～5% 中性分叶粒细胞 50%～70% 嗜酸粒细胞 0.5%～5% 嗜碱粒细胞 0～1% 淋巴细胞 20%～40% 单粒细胞 3%～7%
尿液检查	urine examination	
量	volume	1～1.5L/d
酸度	acidity, pH	4.6～8.0
比重	specific gravity	1.002～1.035 通常饮食 1.015～1.025
蛋白质	protein	20～80mg/d 随机尿 0～80mg/L
Tamm-Horsfall 蛋白	Tamm-Horsfall protein	36.9±7.1mg/d 随机尿 1.31±0.4mg/mmolCr
纤维蛋白(原)降解产物	fibrin(ogen) degradation product, F(f)DP	＜0.25mg/L
免疫球蛋白 A	immunoglobulin A, IgA	0.08～0.42mg/d
粘蛋白	mucoprotein, MP	100～150mg/d
肌红蛋白	myoglobin, Mb	＜4mg/L
血红蛋白	hemoglobin, Hb	0.3mg/L
渗透量	osmolality, Osm	50～1200mOsm/Kg·H_2O

续表

项　目	英文及缩写	正常参考值
胆红素	bilirubin, Bil	阴性
尿胆原	urobilinogen	0～5.9μmol/d(0～3.5mg/d)
尿卟啉及其前体	uroporphyrin and its precursors	男　153～459nmol/d(100～300μg/d) 女　115～393nmol/d(75～257μg/d)
丙酮	acetone	定量　0.34～0.85mmol/d 定性　阴性
尿卟啉	uroporphyrin	0～36nmol/d
卟胆原	prophobilinogen, PBG	0～4.4μmol/d
5-羟吲哚乙酸	5-hydroxyindole-acetic acid, 5-HIAA	1.04～52μmol/d(0.2～10mg/d)
粪卟啉	coproporphyrin, CPP	儿童　0～120nmol/d(0～78mg/d) 成人　75～240nmol/d(49～157mg/d)
葡萄糖	glucose	<2.78mmol/d(<0.5g/d)
乳糖	lactose	41～116μmol/d
半乳糖	galactose	新生儿≤3.36mmol/L 婴儿至成人<0.08mmol/L
戊糖	pentose	13～33μmol/kg·d
果糖	fructose	0.17～0.34mmol/L
溶菌酶	lysozyme	0～2mg/L
红细胞	erythrocyte	0～2/Hpf(<8000/ml)
白细胞	leukocyte	<5/Hpf(<8000/ml)
1h尿血红细胞排泄率		男<3×10^4/h 女<4×10^4/h
含铁血黄素定性	hemosiderin	阴性
本周氏蛋白	Bence-Jones protein, BJP	阴性
δ-胺基-γ酮戊酸	δ-amino levulinic acid, δ-ALA	成人　8～46μmol/L 儿童　<38μmol/L
4-羟基脯氨酸	4-hydroxyproline	15～50mg/d
隐血试验	occult blood test	阴性
粪便检查	feces examination	
重量	weight	100～300g/d
胆汁酸总量	total bile acid	294～550μmol/d
氮总量	total nitrogen, TN	<1.7g/d(<120mmol/d)
粪胆原	stercobilinogen	68～473μmol/d
脂质	lipids	婴儿<1g/d 0～6岁<2g/d 成人<7g/d 成人(忌油饮食)<4g/d
钠	sodium, Na	<10mmol/d
钾	potassium, K	<5mmol/d
氯	chloride, Cl	<2mmol/d
虫卵检查	parasites and ova	阴性
隐血试验	occult blood test	阴性
多利布列反应	Triboulet reaction	阴性
粪脂肪染色	fecal fat stain	阴性
脑脊液检查	cerebrospinal fluid examination	
压力	pressure	新生儿　0.29～0.78kPa 儿童　0.69～1.96kPa 成人　0.69～1.76kPa
比重	specific gravity	1.005～1.009
酸度	acidity, pH	7.35～7.40

续表

项 目	英文及缩写	正常参考值
白细胞数	leukocyte count	婴儿 $(0\sim20)\times10^6$/L(0～20/μl) 儿童 $(0\sim10)\times10^6$/L(0～10/μl) 成人 $(0\sim8)\times10^6$/L(0～8/μl)
白蛋白	albumin, Alb	100～300mg/L
蛋白定量	quantitative analysis of protein	脑池 儿童 0.1～0.25g/L(10～25mg/dl) 成人 0.15～0.25g/L(15～25mg/dl) 脑室 0.05～0.15g/L(5～15mg/dl) 腰椎 新生儿 0.2～1.2g/L(20～120mg/dl) 儿童 0.2～0.4g/L(20～40mg/dl) 成人 0.15～0.45g/L(15～45mg/dl)
蛋白电泳	protein electrophoresis	前白蛋白 2%～7% 白蛋白 56%～76% α_1 球蛋白 2%～7% α_2 球蛋白 4%～12% β 球蛋白 8%～18% γ 球蛋白 3%～12%
免疫球蛋白	immunoglobulin, Ig	IgA 0.37～5.47mg/L IgG 9.38～46.2mg/L IgM 0～0.71mg/L
IgG/白蛋白比值	IgG/albumin ratio	0.3～0.7
β_2 微球蛋白	β_2-microglobulin	1.3～1.8mg/L
髓磷脂碱性蛋白	myelin basic protein	＜4μg/L
葡萄糖	glucose	婴儿 3.9～5.0mmol/L(70～90mg/dl) 儿童 2.8～4.5mmol/L(50～80mg/dl) 成人 3.6～4.5mmol/L(65～80mg/dl)
氯化物	chloride, Cl	婴儿 110～122mmol/L(390～433mg/dl) 儿童 117～127mmol/L(415～450mg/dl) 成人 119～129mmol/L(422～457mg/dl)
胃液检查	gastric fluid examination	
量	volume	0.02～0.1L
酸度	acidity, pH	＜2.0
氯化物	chloride, Cl	45～155mmol/L
总酸度	total acidity	空腹 10～50mmol/L 试餐后 50～75mmol/L 注射组织胺后 40～140mmol/L
胃酸分泌率	acid secretion rate, ASR	基础排酸 BAO 男 0～10.5mmol/h 女 0～5.6mmol/h 高峰酸 PAO 男 12～60mmol/h 女 8～40mmol/h BAO/PAO ＜0.2 最大排酸 MAO 男＜45mmol/h 女＜30mmol/h
浆膜腔液	serous fluid examination	
漏出液	transudate	
比重	specific gravity	＜1.015
蛋白	protein	＜30g/L
葡萄糖	glucose	2.2～3.4mmol/L
癌胚抗原	carcinoembryonic antigen, CEA	＜5μg/L
乳酸脱氢酶	lactate dehydrogenase, LDH	＜200IU/L
腺苷脱氨酶	adenosine deaminase, ADA	＜40U/L
细胞计数	cell count	$＜300\times10^6$/L
胸水总蛋白/血清总蛋白	prot pleu/prot serum	＜0.5
胸水 LDH/血清 LDH	LDHpleu/LDHs	＜0.6
滑膜液检查	synovial fluid examination	

续表

项　目	英文及缩写	正常参考值
粘蛋白凝块试验	mucin clot test	凝块形成良好
血清与滑膜液葡萄糖差值	serum-synovial fluid glucose difference	0.56mmol/L
蛋白	protein	<25g/L
白细胞	leukocyte	$<100\times10^6$/L
补体总量	total hemolytic complement, CH_{50}	CH_{50}12～22kU/L
精液检查	semen examination	
量	volume	1.5～5.0ml/次
酸度	acidity, pH	7.2～8.0
精子数	sperm count	$>20\times10^9$/L
活动力	motility	>0.70
精子速度	sperm speed	12～55μm/s(28～34℃)
果糖	fructose	4.7～8.3mmol/L
柠檬酸	citric acid	0.187～0.395mmol/L
白细胞	leukocyte	<5/Hpf
畸形精子率	rate of teraltospermia	<15%
前列腺液检查	prostatic fluid examination	
量	volume	数滴至1ml
酸度	acidity, pH	6.7～7.3
白细胞	leukocyte	<10/Hpf
总脂质	total lipid	<2.8g/L
磷脂	phospholipid	<1.8g/L
柠檬酸	citric acid	0.94～1.9mmol/L
精胺	spermine	<300mg/dl

(二)血液学检验项目

项　目	英文及缩写	正常参考值
5-羟色胺	5-hydroxy-tryptamine, 5-HT	血浆　5.4±1.8μg/L 血小板内 603±1.4μg/L(荧光光度法)
6-酮-前列腺素 $F_1\alpha$	6-keto-prostaglandin $F_1\alpha$	22.9±6.3ng/L(RIA) 17.9±7.2ng/L(ELISA 法)
酸化血清溶血试验	acidified serum hemolysis test	(－)
活化凝血时间	activated clotting time, ACT	1.70±0.76min
C_1^- 抑制剂活性	activated complement 1 inhibitor activity	8.0±2.4U/ml(醋酶抑制法)
C_1^- 抑制剂抗原	activated complement 1 inhibitor antigen	232.8±39.9mg/L(Laurell 免疫火箭电泳法)
活化部分凝血活酶时间	activated partial thromboplastin time, APTT	37±3.3s
腺苷脱氨酶	adenosine deaminase, ADA	16.04±5.56 生成氨氮 μg/hr
醛缩酶	aldolase	3.19±0.86IU/gHb
碱变性试验	alkali denaturation test	<2.5%
抗心磷脂自身抗体	anticardial phosphatide autoantibody	IgG≤26%, IgM≤21%, IgA≤25%(ELISA 法)
抗凝血酶Ⅲ	antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ	90.3%±13.2%(凝胶空斑法) 108.5%±5.3%(发色底物法)
抗凝血酶Ⅲ-肝素复合物	antithrombin Ⅲ-heparin complex, AT-Ⅲ-HC	剩余凝血酶浓度 93.08%±4.3% 肝素当量为"0"
抗凝血酶Ⅲ活性	antithrombin Ⅲ coagulant, AT-Ⅲ:C	90.3%±13.2%(凝胶空斑法) 108.5%±5.3%(CPS) 0.98±0.38U/ml

续表

项　　目	英文及缩写	正常参考值
抗凝血酶Ⅲ抗原	antithrombin Ⅲ antigen, AT-Ⅲ:Ag	290±30.2g/L（Laurell 免疫火箭电泳法）
抗凝血酶Ⅲ-肝素复合物	antithrombin-Ⅲ heparin complex, AT-Ⅲ-HC	剩余凝血酶活力为98.1%±4.3%，肝素当量为"0"（CPS法）
抗坏血酸氰化物试验	ascorbate cyanide test	（－）
阿司匹林耐量试验	aspirin tolerance test, ATT	BT服药后较服药前延长<2min
还原型谷胱甘肽测定	reduced glutathione, GSH	0.6～0.9g/L红细胞 8.3±1.3μmol/gHb
红细胞破坏部位测定	assessment of sites of red cell destruction	脾/肝<1.8 脾/心<1.5 肝/心<1.1
自身溶血试验	autohemolysis test	48h内不加纠正物溶血率<3.5% 加葡萄糖的溶血率<1.0% 加ATP的溶血率<1.0%
Bigg凝血活酶生成试验	Bigg's thromboplastin generation test, B-TGT	9～11s或>60%
出血时间	bleeding time, BT	2.5～6.0min（IVY法）
血小板计数	blood platelet count, BPC	（100～280）×10^9/L或（100～280）×10^3/μl
骨髓分类	bone marrow differential count	原粒细胞 3%～5.0% 早幼粒细胞 1.0%～8.0% 中性中幼粒细胞 5.0%～19.0% 嗜酸中幼粒细胞 0.5%～3.0% 嗜碱中幼粒细胞 0～0.5% 中性晚幼粒细胞 3.5%～13.2% 嗜酸晚幼粒细胞 0～1.8% 嗜碱晚幼粒细胞 0～0.3% 中性杆状核粒细胞 16.4%～32.1% 嗜酸杆状核粒细胞 0.2%～3.9% 嗜碱杆状核粒细胞 0～0.4% 中性分叶核粒细胞 16.4%～32.1% 嗜酸分叶核粒细胞 0～4.2% 嗜碱分叶核粒细胞 0～0.2% 原红细胞 0～1.9% 早幼红细胞 0.2%～2.6% 中幼红细胞 2.6%～10.7% 晚幼红细胞 5.2%～17.5% 原淋巴细胞 0～0.4% 幼淋巴细胞 0～2.1% 淋巴细胞 10.7%～43.1% 原单核细胞 0～0.3% 幼单核细胞 0～0.6% 单核细胞 1.0%～6.2% 原浆细胞 0～0.1% 幼浆细胞 0～0.7% 浆细胞 0～2.1% 巨核细胞 0～0.3%
毛细血管脆性试验	capillary fragility test, CFT	（－）
碳氧血红蛋白测定	carboxyhemoglobin assay, HbCO	HbCO饱和度 10%～95%
血块收缩试验	clot retraction test, CRT	48%～64%（定量法） >40%（血浆法）
全血凝血时间	clotting time, CT	5～10min（玻管法） 10～19min（塑管法） 14.40～32.08min（硅管法）
眼镜蛇毒溶血试验	cobra venom hemolysis test	（－）
冷溶血试验	cold hemolytic test	（－）
复钙交叉试验	cross recalcification test, RCT	2.3～4min
环磷酸腺苷	cyclin adenosine monophosphate, cAMP	15.18±7.24nmol/L（RIA法）
环-磷酸鸟苷	cyclin guanine monophosphate, cGMP	0.46±0.24nmol/L（RIA法）

续表

项　　目	英文及缩写	正常参考值
D-二聚体	D-dimer	(一)(胶乳凝集法)
红细胞寿命	red cell life span	26～40天
红细胞容量	red cell volume	男　31.6±3.5ml/kg 女　23.7±1.6ml/kg
药物相关抗血小板自身抗体	drug associated platelet autoantibody	(一)
红细胞游离原卟啉	free protoporphyrin of erythrocyte	男　360±161μg/L 女　510±171μg/L
烯醇酶	enolase	37℃ 5.39±0.83IU/gHb
红细胞电泳时间	erythrocyte electrophoresis time, EET	男　16.72±1.34s 女　16.66±1.34s
乙醇胶试验	ethanol gelation test, EGT	(一)
优球蛋白溶解时间测定	euglobulin lysis test, ELT	90～120min (加酶凝固法) >120min (加钙凝固法)
因子Ⅰ(纤维蛋白原)	factor Ⅰ (fibrinogen), FⅠ (Fg)	2～4g/L (双缩脲法) 2.9±0.7g/L (Laurell 免疫火箭电泳法)
因子Ⅱ活性	factor Ⅱ coagulant, FⅡ: C	一期法　97.7%±16.7% 0.15～0.20g/L (CPS 法)
因子Ⅱ抗原	factor Ⅱ antigen, FⅡ:Ag	98.5%±15.5% (Laurell 免疫火箭电泳法)
凝血因子Ⅴ活动度	factor Ⅴ coagulant, FⅤ:C	102.4%±30.9%正常对照比在4s内
凝血因子Ⅶ活动度	factor Ⅶ coagulant, FⅦ:C	80%～115%正常对照比在3s内 一期法　103%±17.3%
因子Ⅷ抑制剂	factor Ⅷ inhibitor, FⅧ-INH	剩余因子Ⅷ为100%
因子Ⅷ活性	factor Ⅷ coagulant, FⅧ:C	一期法　103%±25.7% 二期法　50%～200%
因子Ⅷ抗原	factor Ⅷ antigen, FⅧ:Ag	96.1%±28.3% (Laurell 免疫火箭电泳法)
因子Ⅸ活性	factor Ⅸ coagulant, FⅨ:C	一期法　98.1%±30.4% 二期法　50%～200%
因子Ⅸ抗原	factor Ⅸ antigen, FⅨ:Ag	98.2%±29.5% (Laurell 免疫火箭电泳法)
因子Ⅹ活性	factor Ⅹ coagulant, FⅩ:C	一期法　103%±19.0% 二期法　104.9%±18.5% 113.0%±22.1% (CPS 法)
因子Ⅺ活性	factor Ⅺ coagulant, FⅪ:C	一期法　100%±18.4%
因子Ⅻ活性	factor Ⅻ coagulant, FⅫ:C	一期法　92.4%±20.7%
因子ⅩⅢ活性	factor ⅩⅢ coagulant, F ⅩⅢ: C	100%
因子ⅩⅢ定性试验	factor ⅩⅢ qualitative test	24h内纤维蛋白凝块不溶解
因子ⅩⅢ抗原	factor ⅩⅢ antigen, F ⅩⅢ:Ag	24h内纤维蛋白凝块不溶解 (定性法) 积分>45min (单碘醋酸耐量试验) 1～3管溶解, 4～7管不溶解 (半定量法)
因子ⅩⅢα抗原	factor ⅩⅢα antigen, F ⅩⅢα:Ag	100.4%±12.9% (Laurell 免疫火箭电泳法)
因子ⅩⅢβ抗原	factor ⅩⅢβ antigen, F ⅩⅢβ:Ag	98.8%±12.5% (Laurell 免疫火箭电泳法)
红细胞生成铁动力学测定	ferrokinetic assessment of erythropoiesis	血浆铁半清期　80～100min 血浆铁更新率　0.43～0.56mg/kg·day 红细胞铁利用率3天50%　5天为80% 红细胞铁更新率　0.41～0.52mg/kg·day
纤维蛋白原降解产物乳胶凝集试验	Fi test	2～8mg/L
纤维蛋白单体测定	fibrin monomer assay, FM	(一)
纤维蛋白(原)降解产物D碎片	fibrin (ogen) degradation products D-fran-gment, FDP-D	0.45±0.3mg/L (ELISA 法)

续表

项　　目	英文及缩写	正常参考值
纤维蛋白(原)降解产物	fibrin(ogen) degration products, FDP	血清 1～5mg/L(反向血凝法) 尿液<10mg/L(反向红细胞凝聚抑制试验) 28±17μg/L(ELISA 法)
纤维蛋白稳定因子试验	fibrin-stabilizing factor test	凝块在 24 小时内不溶解
纤维蛋白肽 A	fibrinopeptide A, FPA	1.2±0.8μg/L (ELISA 法)
纤维蛋白肽 Bβ4-15	fibrinopeptide Bβ4-15, Bβ4-15	0.74～2.24nmol/L (荧光色谱法)
纤维蛋白肽 Bβ15-42	fibrinopeptide Bβ15-42, Bβ15-42	1.56±1.2nmol/L (荧光色谱法)
纤维蛋白原滴度	fibrinogen titer	1:32
纤维连结蛋白	fibronectin, FN	130～430mg/L (Laurell 电泳火箭法) 277～513mg/L (ELISA 法)
叶酸吸收试验	folic acid absorption test	24h 叶酸尿排量为口服叶酸剂量的 32%～41%
谷胱甘肽过氧化物酶	glutathione peroxidase, GSH-P	31.35±2.97IU/gHb
谷胱甘肽还原酶	glutathione reductase, GSSG-R	7.18±1.09IU/gHb
谷胱甘肽 S-转移酶	glutathione-S- transferase, GST	6.66±1.81IU/gHb
甘油醛-3-磷酸脱氢酶	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	37℃ 266±42IU/gHb
热不稳定试验	heat instability test	<1%
重链Ⅱ活性	heavy chain Ⅱ activity, HCⅡ:A	100%±15.3% (CPS 法)
Heinz 生成试验	heinz-body forming test	<30%
血红蛋白 A	hemoglobin A, HbA	>90%
血红蛋白 A_2	hemoglobin A_2, HbA_2	1%～3%
肝促凝血酶原激酶	hepaplastin test, HPT	90.1%±13.4%
肝素辅因子Ⅱ活性	heparin cofactor-Ⅱ activity	100%±15.3%
肝素凝血酶时间	heparin thrombin time	14.14%±5.09%,100～200 抗肝素单位/L
己糖激酶	hexokinase, HKA	37℃ 1.27±0.26IU/g 新生儿 1.78±0.60IU/g
组氨酸负荷试验	histidine loading	24h 排出量<1g (口服组氨酸 15g)
墨汁吞噬试验	ink phagocytosis test	成熟中性粒细胞吞噬百分率 74%±15% 吞噬指数 126±60
内因子含量测定	intrinsic factor content assay	2450～10200U/h (放射免疫电泳法) 注射组胺后 1h 分泌量 2000～18000U/(RIA 法)
异丙醇沉淀试验	isoproparal precipitation test	(—)
丙二醛	malondialdehyde, MDA	57.8±9.3μmol/L
血小板平均体积	mean platelet volume, MPV	(8.83±0.86) $\times 10^{-15}$L
高铁血红蛋白还原试验	methemoglobin reducation test	>5%
甲基丙二酸排泄试验	methylmalonic excretion test	<10mg/24h
微量高铁血红蛋白还原试验	micro-methemoglobin reduction test, MHb-RT	空影 RBC<0.4%
单磷酸甘油酸变位酶	monophospheo glyceromutase, MPGM	37.71±5.56IU/g/Hb
Na-K 腺苷三磷酸酶	Na-K ATPase	2.93±0.67mU/10^9RBC
NADH-黄递酶	NADH diaphorase	37℃ 2.26±0.16IU/g/Hb
NADH 高铁血红蛋白还原酶	NADH methemoglobin reductase	30℃ 19.21±3.85IUNADH-铁氰化钾还原酶 1gHb

续表

项 目	英文及缩写	正常参考值
渗透脆性试验	osmotic fragility test	开始溶血于 0.42% NaCl，完全溶血于 0.34% NaCl
部分凝血活酶时间	partial thromboplastin time，PTT	60～85s
磷酸果糖激酶	phosphofructokinase	11.01±2.33IU/gHb
磷酸甘油酸激酶	phosphoglycerate kinase	320±36.1IU/gHb
血浆激肽释放酶原	plasma prekallikrein，PKK	100%±28%（发色底物 S-2302 法）
血浆硫酸鱼精蛋白副凝固试验	plasma protamine paracoagulation test，3P	（－）
纤溶酶	plasmin，PL	35±7U（刚果红显色法）
纤溶酶原激活物抑制物活性	plasminogen activator inhibitor activity，PAI:A	0.1～1.0 抑制单位/ml（CPS 法）
纤溶酶原激活抑制物抗原	plasminogen activator inhibitor antigen，PAI:Ag	＜1U/ml（Laurell 免疫火箭电泳法）
纤溶酶原活性	plasminogen activity，PLG:A	75%～140%（CPS 法）
纤溶酶原抗原	plasminogen antigen，PLG:Ag	0.28±0.056g/L（免疫扩散法） 0.22±0.03g/L（ELISA 法）
血小板第 4 因子	platelet factor 4，PF_4	（3.2±0.8）$\times10^{-6}$g/L（RIA 法） （3.2±2.3）$\times10^{-6}$g/L（ELISA 法） 14.1%±5.1%（凝血酶法）
血小板粘附试验	platelet adhesion test，PAdT	男 34.9%±6.0% 女 39.4%±5.2%（玻球法） 62.5%±8.6%（玻珠柱法） 31.9%±10.9%（玻璃滤器法）
血小板相关补体 C_1	platelet associated complement C_1，PAC_1	（9.9±2.6）$\times10^{-4}$g/L（RIA 法）
血小板相关补体 C_3	platelet associated complement C_3，PAC_3	（17.6±6.8）$\times10^{-4}$g/L（RIA 法）
血小板表面相关 IgA	platelet associated IgA，PAIgA	（0～2）$\times10^{-4}$g/L（双抗体夹心法）
血小板表面相关 IgG	platelet associated IgG，PAIgG	（3.7±1.8）$\times10^{-3}$g/L（ABC-ELISA 法） （0～3）$\times10^{-3}$g/L（ELISA 竞争法）
血小板表面相关 IgM	platelet associated IgM，PAIgM	（0～7）$\times10^{-4}$g/L（双抗体夹心法）
血小板第 3 因子有效性试验	platelet factor 3 availability test，PF_3aT	第一组较第二组结果延长＜5s（白陶土复钙法）
血小板膜糖蛋白Ⅰb	platelet glycoprotein Ⅰb，GPⅠb	分子数为（1.54±0.49）$\times10^4$/L（RIA 法）
血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa	platelet glycoprotein Ⅱb/Ⅲa，GPⅡb/Ⅲa	分子数为（5.54±1.19）$\times10^4$/L（RIA 法）
血小板滞留试验	platelet retention test	56.3%±13.1%
血小板生存时间	platelet survival time，PLS	9.9±0.6d（核素法） 10.8±4.2d（MDA 法） 9.3±1.7d（TXB 法）
血小板表面 α 颗粒膜蛋白-140	platelet α-granular membrane protein-140，GMP-140	血清 （22.3±3.5）$\times10^{10}$分子数/ml 血浆 （1.61±0.72）$\times10^{10}$分子数/ml
尿卟胆原定性试验	porphobilinogen qualitative test	（－）
前列腺素 E_2	prostaglandin E_2，PGE_2	15.9±12.0ng/L（RIA 法）
前列腺素 $F_{2\alpha}$	prostaglandin $F_{2\alpha}$，$PGF_{2\alpha}$	300±180ng/L（RIA 法）
蛋白 C 抑制物	protein C inhibitor，PCI	5.3±2.7mg/L
蛋白 C 活性	protein C activity，PC:A	100.24%±13.18%

续表

项　　目	英文及缩写	正常参考值
蛋白C抗原	Protein C antigen, PC:Ag	102.5%±20.1%(Laurell免疫火箭电泳法) (3.1±0.5)×10^{-3}g/L (RIA法)
蛋白S	protein S, PS	97.56%±9.76% (Laurell免疫火箭电泳法)
血浆酶原消耗试验	prothrombin consumption test, PCT	>25s (24.9~108.2s)
血浆凝血酶原时间	prothrombin time, PT	12±1s
凝血酶原时间比值	prothrombin time ratio	1±0.1
放射性同位素B吸收试验	radioactive B absorption test	0~24h尿排出放射性B≥9%, 24~48h<1%
复钙时间	recalcification time , RT	2.8±0.5min
红细胞叶酸盐	red cell folate	3~25ng/ml压积红细胞
红细胞铁利用率	red cell iron utilization rate	3天为50%, 5天为80%
蝰蛇毒血小板第3因子有效性试验	russell's viper venom platelet factor 3 availability test, RVV-PF_3T	20.4±0.7s (蝰蛇毒法)
蝰蛇毒磷脂时间	russell's viper venom phosphatide time, RVVCT	9.5±1.2s
蝰蛇毒复钙时间	russell's viper venom recalcification time, RVVRT	19.2±2.8s
蝰蛇毒时间	Russell's viper venom time, RVVT	13~14s
连续稀释鱼精蛋白试验	serial dilution protamine sulfate test, SDPST	(一)
温育血浆连续凝血酶时间	serial thrombin time, STT	温育前为12s, 温育60min后<30s
血清铁蛋白	serum ferritin	0.03~0.44μmol/L
血清叶酸	serum folic acid	11~54nmol/L (4.8~23.8ng/ml)
血清铁	serum iron	14.3~26.9μmol/L (80~150μg/dl)
硅管凝固时间	silicon-oil-tube coagulation time, SCT	15.49~32.08min
简易凝血活酶生成试验	simple thromboplastin generation time, STGT	11.99±0.72s
葡萄球菌聚集试验	staphylococcal clumping test, SCT	0~2mg/L
超氧化物歧化酶	superoxide dismutase	25℃ 2254.8±303.0U/gHb
血栓试验	thrombus test	47~57s
凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物测定	thrombin antithrombin Ⅲ complex, TAT	1.45±0.4μg/L (ELISA法)
凝血酶凝结试验	thrombin clotting test, TCT	8~10s
凝血酶时间	thrombin time, TT	16~18s
凝血酶(血栓)调节蛋白抗原	thrombomodulin antigen, TM:Ag	20~35μg/L
凝血酶致敏蛋白	thrombospondia, TSP	血浆 57.5~215.6μg/L 血清 14.75~30.75mg/L
血栓烷B_2	thromboxane B_2, TXB_2	136.0±81.8ng/L (RIA法) 163±48.1ng/ml (ELISA法)
组织激肽释放酶	tissue kallikein, TK	晨尿第一次 145±22.8μg/L (ELISA法)
组织纤溶酶原激活物抗原	tissue plasminogen activator antigen, t-PA:Ag	1~12μg/L (ELISA法)
组织纤溶酶原激活物活性	tissue plasminogen activator activity, t-PA:A	1.9±0.7IU/ml (CPS法)

续表

项　　目	英文及缩写	正常参考值
转铁蛋白饱和度	transferrin saturation	53%～55%
磷酸丙糖异构酶	triosephosphate isomerase	136.2±25.6U/μmol Hb
尿激酶	urokinase, UK	<10³U/L
血管性假血友病因子抗原	von Willebrand factor antigen, VWF:Ag	94.1%±32.5%（Laurell免疫火箭电泳法） 107.5%±29.5%（单抗酶联免疫吸附法） 1.02±0.56U/ml（ELISA法）
VWF瑞斯托霉素辅因子	VWF: restocetin cofactor, VWF:Rcof	50%～150%
α_2-纤溶酶抑制物活性	α_2-plasmin inhibitor activity, α-PI:A	0.8～1.2抑制单位/ml（CPS法）
α_2-纤溶酶抑制物抗原	α_2-plasmin inhibitor antigen, α-PI:Ag	1.5±0.3抑制单位/ml（ELISA法）
β-血小板球蛋白	β-thromboglobulin, β-TG	25.3±3.0μg/L（RIA法） 16.4±9.8μg/L（ELISA法）

（三）生物化学检验项目

项　　目	英文及缩写		正常参考值
蛋白质			
总蛋白	total proteins, TP	血清	60～80g/L（6.0～8.0g/dl）
白蛋白	albumin A, Alb	血清	35～50g/L（3.5～5.0g/dl）
球蛋白	globulins, G	血清	20～30g/L（2.0～3.0g/dl）
白/球比例	A/G ratio	血清	1.5～2.5:1
粘蛋白	mucoprotein, MP	血清	以蛋白计　0.4～0.9g/L 以酪氨计　3.38±0.27mg/dl
前白蛋白	prealbumin, PA	血清	100～400mg/L
α_1酸性糖蛋白	α_1-acid glycoprotein, α_1AG	血清	0.55～1.40g/L
α_1抗胰蛋白酶	α_1-antitrypsin, α_1 AT	血清	2～4g/L
α_2巨球蛋白	α_2-macroglobulin	血清	1.50～4.2g/L
结合珠蛋白	haptoglobin, Hp	血清	1.0～3.0g/L
血红素结合蛋白	hemopexin, Hpx	血清	0.5～1.0g/L
肌红蛋白	myoglobin, Mb	血清	男 49±17μg/L 女 35±14μg/L
游离血红蛋白	free hemoglobin, FHb	血清	20～70mg/L（2～7mg/dl）
高铁血红蛋白	methemoglobin, MHb	血清	0.3～1.3g/L（0.03～0.13g/dl）
无唾液酸糖蛋白	asialoglycoprotein	血清	1～5mg/L
肌钙蛋白	troponin T, TnT	血清	男 0.1±0.46mg/L 女 0.12±0.28mg/L
蛋白电泳	protein electrophoresis	血清	白蛋白 55%～74% α_1球蛋白　0.8%～3.2% α_2球蛋白　4.5%～9% β球蛋白　5.8%～12% γ球蛋白　10%～19%
铜蓝蛋白	ceruloplasmin	血清	150～600mg/L（15～60mg/dl）
转铁蛋白	transferrin	血清	2.20～4.0g/L
乳铁蛋白	lactoferrin	血清	<80mg/L
环磷酸腺苷	cyclic adenosine monophosphate, cAMP	血浆	男　17～33nmol/L 女　11～27nmol/L
Ⅲ型胶原肽	procollagen Ⅲ-peptide, PⅢP	血清	8.8±3.5μg/L
胃蛋白酶原亚群Ⅰ	pepsinogen Ⅰ	血清	38～90μg/L

续表

项　　目	英文及缩写	正常参考值
胃蛋白酶原亚群Ⅱ	pepsinogen Ⅱ	血清　4～21μg/L
氨基酸及代谢产物		
甘氨酸	glycin, Gly	血清　120～554μmol/L 尿　0.79～3.92mmol/d
丙氨酸	alanine, Ala	血清　0.17～0.51mmol/L 尿　0.09～0.54mmol/d
缬氨酸	valine, Val	血清　141～317μmol/L 尿　17～102μmol/d
亮氨酸	leucine, leu	血清　75～175μmol/L 尿　23～530μmol/d
异亮氨酸	isoleucine, Ile	血清　37～98μmol/L 尿　15～180μmol/d
丝氨酸	serine, Ser	血清　21～110μmol/L 尿　133～1198μmol/d
苏氨酸	threonine, Thr	血清　64～210μmol/L 尿　126～445μmol/d
半胱氨酸	cysteine, Cys	血清　31～65μmol/L 尿　83～830μmol/d
蛋氨酸	methionine, Met	血清　6～40μmol/L 尿　＜60μmol/d
天冬氨酸	aspartic acid, Asp	血清　4～24μmol/L 尿　＜204μmol/d
天冬酰胺	asparagine, Asn	血清　30～69μmol/L 尿　253～628μmol/d
谷氨酸	glutamic acid, Glu	血清　22～97μmol/L 尿　＜231μmol/d
谷氨酰胺	glutamine, Gln	血清　0.4～1.04mmol/L CSF　0.41～1.1mmol/L 尿　0.417～1.4mmol/d
精氨酸	arginine, Arg	血清　21～138μmol/L
赖氨酸	lysine, Lys	血清　120～335μmol/L
组氨酸	histidine, His	血清　50～140μmol/L
组胺	histamine	尿　0.21～0.81μmol/L
苯丙氨酸	phenylalanine, Phe	血清　0.05～0.11mmol/L 尿　＜103μmol/d
酪氨酸	tyrosine, Tyr	血清　44～70μmol/L 尿　66～304μmol/d
色氨酸	tryptophane, Trp	血清　25～73μmol/L 尿　25～191μmol/d
脯氨酸	proline, Pro	血清　102～336μmol/L
羟脯氨酸	hydroxyproline, Hyp	血清　＜42μmol/L 尿　114～330μmol/d
鸟氨酸	ornithine	血清　30～106μmol/L 尿　＜53μmol/d
瓜氨酸	citrulline	血清　12～55μmol/L 尿　2.3～46μmol/d
氨基酸氮	α-amino acid nitrogen, AAN	血清　2.28～3.93mmol/L 尿　3.57～14.3mmol/d
δ-氨基 γ-酮戊酸	δ-aminolevulinic acid, δ-ALA	血清　1.1～1.8μmol/L 尿　9.9～53.4μmol/d

续表

项 目	英文及缩写	正常参考值
牛磺酸	taurine	血清 27～168μmol/L 尿 152～1342μmol/d
5-羟色胺	5-hydroxytryptamine, 5-HT	血清 0.22～2.05μmol/L 尿 11～51μmol/d
还原型谷胱甘肽	reduced glutathion, GSH	全血 0.91～1.2mmol/L
胍乙酸	guanidinoacetic acid, GAA	血浆 2.03±1.06μmol/L
肌氨酸	sarcosine	尿 67～459μmol/d
非蛋白氮	non-protein nitrogen, NPN	全血 14～25mmol/L (19.6～35.0mg/dl) 血浆 14～21mmol/L (19.6～29.0mg/dl)
尿素	urea	血浆 2.5～7.1mmol/L (7～20mg/dl) 尿 357～536mmol/d (10～15g/d)
肌酐	creatinine, Cr	血清 13～54μmol/L (0.2～0.6mg/dl) 尿 男 7～18mmol/d (792～2036mg/dl) 女 5.3～16mmol/d (600～1810mg/d)
肌酸	creatine	血浆 男 13～54μmol/L 女 27～71μmol/L 尿 男 <305μmol/d 女 <610μmol/d
尿酸	uric acid, UA	血浆 男 149～416μmol/L (2.5～7.0mg/dl) 女 89～357μmol/L (1.5～6.0mg/dl) 尿 2.38～5.95mmol/d (400～1000mg/d)
氨	ammonia, NH_3	全血 10～30μmol/L (15～45μgN/dl) 尿 10～107mmol/d (140～1500mg/d)
尿液总氮	total nitrogen in urine	随蛋白食量而异 低 5～10gN/d, 357～714mmolN/d 中 10～18gN/d, 714～1286mmolN/d 高 20～25gN/d, 1428～1786mmolN/d
总脂	total lipids	血清 4.0～7.5g/L
总胆固醇	total cholesterol, Ch	血清 2.8～5.7mmol/L (108～220mg/dl)
胆固醇酯	cholesterol ester, Ch-E	血清 2.3～3.4mmol/L
甘油三酯	triglyceride, TG	血清 0.56～1.70mmol/L (50～150mg/dl)
磷脂（以卵磷脂计）	phospholipids, PL	血清 1.4～2.7mmol/L (4.3～8.4mg/dl)
游离脂肪酸	free fatty acid, FFA	血清 100～660μmol/L
高密度脂蛋白-胆固醇	HDL-cholesterol, HDL-C	血清 男 0.78～1.55mmol/L (30～60mg/dl) 女 0.85～2.00mmol/L (33～77mg/dl)
高密度脂蛋白亚组分-胆固醇	HDL subgroup cholesterol, HDL_2-C	血清 男 0.536±0.163mmol/L 女 0.589±0.145mmol/L
低密度脂蛋白-胆固醇	LDL-cholesterol, LDL-C	血浆 1.68～4.53mmol/L (65～175mg/dl)
载脂蛋白-A_1	apolipoprotein-A_1, Apo-A_1	血清 1.34±0.24g/L
载脂蛋白-A_2	apolipoprotein-A_2, Apo-A_2	血清 0.68±0.18g/L
载脂蛋白-B_{100}	apolipoprotein-B_{100}, Apo-B_{100}	血清 0.90±0.20g/L
载脂蛋白-C_1	apolipoprotein-C_1	血清 70±20mg/L
载脂蛋白-C_2	apolipoprotein-C_2	血清 37±20mg/L
载脂蛋白-C_3	apolipoprotein-C_3	血清 130±50mg/L
载脂蛋白-D	apolipoprotein-D	血清 100±40mg/L
载脂蛋白-E	apolipoprotein-E	血清 100±40mg/L
脂蛋白-X	Lipoprotein-X, LPX	血清阴性
糖及代谢产物		
葡萄糖	glucose, Glu	血浆 3.9～6.1mmol/L (70～110mg/dl) 尿 <2.8mmol/d (<0.5g/d) CSF 2.5～4.4mmol/L (45～60mg/dl)

续表

项目	英文及缩写	正常参考值
餐后2h葡萄糖	2h postprandial glucose	血浆 <6.7mmol/L (120mg/dl)
葡萄糖耐量试验	glucose tolerance test oral, GTT	空腹 3.4~6.1mmol/L (60~110mg/dl) 1h 6.7~9.4mmol/L (120~170mg/dl) 2h 5.6~7.8mmol/L (100~140mg/dl) 3h 3.9~6.7mmol/L (70~120mg/dl)
半乳糖	galactose, Gal	血浆 <0.56mmol/L (<10mg/dl)
半乳糖耐量试验	galactose tolerance test	1h 2.2~3.3mmol/L (40~60mg/dl) 2h <6.1mmol/L (<110mg/dl)
果糖	fructose	血浆 55.5~333μmol/L CSF 0.11~0.22mmol/L 精液 5~28.9mmol/L 尿 <167μmol/L
果糖耐量试验	fructose tolerance test	1h <560μmol/L 2h <440μmol/L
蔗糖	sucrose	血浆平均 1.75μmol/L 尿平均 64μmol/d
葡萄糖醛酸	glucuronic acid	血清 0.36±0.05mmol/L 尿 1.3~2.3mmol/d
乳酸	lactate	全血 静脉 0.5~2.2mmol/L(0.5~2.2mEq/L) 动脉 0.5~1.6mmol/L(0.5~1.6mEq/L)
丙酮酸	pyruvic acid	全血 45~140μmol/L (0.4~1.23mg/dl)
丙酮	acetone	血浆 0.05~0.34mmol/L
乙酰乙酸	acetoacetate	血浆 <0.3mmol/L
β-羟丁酸	β-hydroxybutyric acid	20~270μmol/L
乙醛	acetaldehyde	全血 <4.5μmol/L
游离甘油	free glycerol	血浆 0.03~0.187mmol/L
甲醇	methanol	全血 <46.4μmol/L
草酸	oxalate	血清 11~27μmol/L
糖化血红蛋白	glycosylated hemoglobin	全血占Hb总量的5.5%~7.5%
电解质和血气分析		
钠	sodium, Na^+	血清 135~145mmol/L(135~145mEq/L) 汗水 10~40mmol/L(10~40mEq/L) 尿 100~250mmol/d(100~250mEq/L)
钾	potassium, K^+	血清 3.5~5.1mmol/L(3.5~5.1mEq/L) 尿 25~100mmol/d(25~100mEq/L)
钙	calcium, Ca^{2+}	血清 2.25~2.75mmol/L(9~11mg/dl) CSF 1.0~1.7mmol/L(4.0~6.8mg/dl) 尿 2.5~7.5mmol/d(100~300mg/dl)
镁	magnesium, Mg^{2+}	血清 0.7~1.1mmol/L (1.7~2.7mg/dl 或1.4~2.2mEq) CSF 1.1~1.4mmol/L (2.7~3.4mg/dl 或2.2~2.8mEq) 尿 3~5mmol/d
氯	chloride, Cl^-	血清 96~108mmol/L (96~108mEq/L) CSF 120~132mmol/L (120~132mEq/L) 汗液 10~60mmol/L (10~60mEq/L) 尿 110~250mmol/d (110~250mEq/d)
无机磷	inorganic phosphorus, Pi	血清 成人 0.97~1.45mmol/L(3.0~4.5mg/dl) 儿童 1.45~2.1mmol/L(4.5~6.5mg/dl) CSF 0.32~0.64mmol/L(1.0~2.0mg/dl) 尿 16~42mmol/d(0.8~1.3g/d)
焦磷酸	pyrophosphoric acid	血清 3.0~10.6μmol/L

续表

项目	英文及缩写	正常参考值
碳酸氢盐	bicarbonate, HCO_3^-	动脉血 21～28mmol/L（21～28mEq/L） 静脉血 22～29mmol/L（22～29mEq/L）
实际碳酸氢盐	actual bicarbonate, AB	动脉血 22～27mmol/L（22～27mEq/L）
标准碳酸氢盐	tandard bicarbonate, SB	动脉血 22～27mmol/L（22～27mEq/L）
二氧化碳总量	total carbon dioxide content, TCO_2	动脉血 23～30mmol/L（23～30mEq/L）
阴离子差额	anion gap, Na－(Cl^- ＋HCO_3^-)	血浆 7～16mmol/L（7～14mEq/L）
酸碱度	pH	全血 7.35～7.45
氢离子浓度	hydrogen ion activity, H^+	44.7～35.5nmol/L
二氧化碳分压	partial pressure of CO_2, pCO_2	动脉血 4.7～6.0kPa（35.3～45.0mmHg） 静脉血 5.6～7.0kPa（42.0～52.5mmHg）
氧分压	partial pressure of oxygen, pO_2	动脉血 11～14.4kPa（82.5～108.0mmHg） 静脉血 4～6.66kPa（30～50mmHg）
氧饱和度	oxygen saturation	动脉 95%～99% 静脉 60%～85%
碱过剩或碱不足	base excess or deficit, BE or BD	动脉 －3～＋3mmol/L（－3～＋3mEq/L）
缓冲碱	buffer base, BB	血浆 40～46mmol/L（40～56mEq/L） 全血 46～52mmol/L（46～52mEq/L）
微量元素		
铁	iron, Fe	全血 男 7.88～10.03mmol/L 女 7.52～8.59mmol/L 血清 男 10.7～26.9μmol/L（60～150μg/dl） 女 8.95～23.3μmol/L（50～130μg/dl）
总铁结合力	total iron-binding capacity, TIBC	血清 48.3～71.6μmol/L（242～400μg/dl）
未饱和铁结合力	unsaturated iron binding capactiy, UIBC	血清 25.1～50μmol/L
血清铁饱和度	serum iron saturation	血清 20%～55%
铜	copper, Cu^{2+}	血清 男 11～22μmol/L（70～140μg/dl） 女 12.5～24.3μmol/L（80～155μg/dl） 尿 0.24～0.47μmol/d（1.5～3.0μg/d）
锌	zine, Zn^{2+}	血清 8.4～23μmol/L（55～150μg/dl） 尿 2.3～19.9μmol/d（15～130μg/d）
锰	manganese, Mn^{2+}	血清 10.9±1.8nmol/L
硒	selenium, Se^{4+}	全血 1.27～4.32μmol/L 尿 0.13～1.27μmol/d
铅	lead, Pb^{2+}	全血 ＜1.93μmol/L（＜40μg/dl） 尿 ＜0.39μmol/d（＜8.0μg/d）
汞	mercury, Hg^{2+}	全血 ＜0.25μmol/L 尿 ＜0.1μmol/d
砷	arsenic, As^{3+}	全血 ＜0.82μmol/L 尿 ＜0.665μmol/d
锑	antimony, Sb^{3+}	尿 ＜0.821μmol/d
碘	iodine, I^-	血清 315～630nmol/L
氟	fluorine, F^-	血浆 0.5～10μmol/L 尿 10～168μmol/d
酶		
乳酸脱氢酶	lactate dyhydrogenase, LDH	血清 比色法 225～540U/dl 速率法 LDH～L法 109～245U/L LDH～P法 ＜450U/L
乳酸脱氢酶同工酶	lactate dehydrogenase isoenzymes	血清 LDH_1 15%～29% LDH_2 28%～45% LDH_3 16%～27% LDH_4 5%～15% LDH_5 3%～12%

续表

项目	英文及缩写	正常参考值
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶	glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6PD	全血 0.78±0.13/μmol Hb
α-羟丁酸脱氢酶	α-hydroxybutyrate dehydrogenase, α-HBD	血清 60~150U/L
异柠檬酸脱氢酶	isocitrate dehydrogenase, ICD	血清 1.2~7.0U/L
单胺氧化酶	monoamine oxidase, MAO	血清 12~40U/L
丙氨酸氨基转移酶	alanine aminotransferase, ALT	血清 比色法 0~35U/L 速率法 6~24U/L
天冬氨酸氨基转移酶	aspartate amino transferase, AST	血清 比色法 8~28U/L 速率法 8~20U/L
肌酸激酶	creatine kinase, CK	血清 25℃ 30℃ 37℃ 男 10~65U/L 15~105U/L 38~174U/L 女 7~55U/L 10~80U/L 26~140U/L
肌酸激酶同工酶	creatine kinase isoenzymse	血清 CK~MM >95% CK~MB <5%
γ-谷氨酰转肽酶	γ-glutamyl transpeptidase, GGT	血清 男 9~50U/L 女 8~40U/L
鸟氨酸氨基甲酰转移酶	ornithine carbamyltranferase, OCT	血清 8~20U/L
α-L岩藻糖苷酶	α-L-Fucosidose	55.4±20.2μU/毫克蛋白质
淀粉酶	α-amylase	血清 20~160U/L 尿 24~400U/L
脂肪酶	lipase	血清 28~280U/L
碱性磷酸酶	alkaline phosphatase, ALP	血清 成人 32~92U/L 儿童 71~213U/L
酸性磷酸酶	acid phosphatase, ACP	血清 男 2.5~11.7U/L 女 0.3~9.2U/L
胆碱酯酶（拟胆碱酯酶）	cholinesterase (pseudocholinesterase)	血清 4900~11,900u/L
5′-核苷酸酶	5′-nucleotidase, 5′-NT	血清 2~17U/L
亮氨酸氨基肽酶	leucine amino peptidase, LAP	血清 男 20~47U/L 女 18~43U/L
腺苷脱氨酶	adenosine deaminase, ADA	血清 11.5~25U/L CSF 0~8u/L
醛缩酶	aldolase	血清 男 3.1~7.5U/L 女 2.7~5.3U/L
前列腺酸性磷酸酶	prostatic acid phosphatase, PAP	血清 <3μg/L
激素		
甲状腺素	total thyroxine, T_4	血清 65~155nmol/L (5~12μg/dl)
游离甲状腺素	free thyroxine, FT_4	血清 10~30pmol/L (0.8~2.4ng/dl)
甲状腺球蛋白	thyroglobulin, Tg	血清 <50μg/L (<50ng/ml)
甲状腺素结合球蛋白	throxine binding globulin, TBG	血清 15~34mg/L (15~34μg/ml)
三碘甲腺氨酸	triiodothyronine, T_3	血清 1.23~3.07nmol/L (80~199ng/dl)
游离三碘甲腺氨酸	free triiodothyronine, FT_3	血清 3.55~10.1pmol/L (230~656pg/dl)
反三碘甲腺氨酸	reverse triiodothyronine, RT_3	血清 0.46~1.93nmol/L (30~125ng/dl)
二碘甲腺氨酸	diiodothyronine, T_2	血清 133~551pmol/L
蛋白结合碘	protein-bound iodine, PBI	血清 315~630nmol/L
降钙素	calcitonin	血清 <100ng/L
甲状旁腺素-C端	parathyroid hormone-C-terminal	血清 0.410~1.86μg/L
甲状旁腺素-N端	parathyroid hormone-N-terminal	血清 0.23~0.63μg/L

续表

项　目	英文及缩写	正常参考值
肾上腺素	epinephrine	血清 20～97ng/L 尿 121±45μg/d
去甲肾上腺素	norepinephrine, NE	血清 125～310ng/L 尿 41.5±11μg/d
多巴胺	dopamine, DA	血清 39±22.1ng/L 尿 224.7±60.4μg/d
间甲肾上腺素	metanephrine	尿 0.03～0.69mmol/mol Cr
去甲间肾上腺素	normetanephrine	血清 6.5±0.55nmol/L
儿茶酚胺	catecholamine	尿 ＜650mmol/d
香草扁桃酸	vanilmandelic acid, VMA	尿 10～35μmol/d
皮质醇	cortisol	晨血清 138～635nmol/L（5～23μg/dl）
游离皮质醇	free cortisol	尿 27～276nmol/d（10～100μg/d）
脱氧皮质醇	deoxycortisol	血清 ＜30nmol/L
四氢皮质醇	tetrahydrocortisol, THF	尿 1.4～4.1μmol/d
皮质酮	corticosterone	血清 3.8～66.5nmol/L
脱氧皮质酮	deoxycorticosterone	血清（晨） 0.13～0.373nmol/L
醛固酮	aldosterone	血清 男 0.17～0.61nmol/L（6～22ng/dl） 女 0.14～0.83nmol/L（5～30ng/dl） 尿 3～66nmol/d
游离醛固酮	free aldosterone	尿 0.18～1.11nmol/d
17-羟皮质类固醇	17-hydroxycorticosteroids, 17-OHCS	尿 男 8.2～27.6μmol/d 女 5.5～22μmol/d
17-生酮类固醇	17-ketogenic steroids, 17-KGS	尿 男 17～78μmol/d 女 10～51μmol/d
运皮质激素蛋白	transcortin	血清 15～25mg/L
胰岛素	insulin	血清 5～25mIU/L（5～25μIU/ml）
胰岛素原	proinsulin	血清 0.05～0.4μg/L
C-肽	C-peptide	血清 0.8～4μg/L（0.8～4ng/ml） 尿 36±4μg/d
胰高血糖素	glucagon	血清 20～100μg/L
睾酮	testosterone	血清 男 19.85±4.68nmol/L（5.72±1.35ng/ml） 女 1.28±0.35nmol/L（0.37±0.10ng/ml） 尿 男 173～470nmol/d 女 7～42nmol/d
二氢睾酮	dihydrotestosterone, DHT	血清 男 2～10nmol/L 女 0.34～1.4nmol/L 尿 男 68～172nmol/d 女 ＜27nmol/L
脱氢表雄酮	dehydroepiandrosterone, DHA	血清 男 5.9～14.6nmol/L 女 6.9～18nmol/L 尿 男 0～8μmol/d 女 0～4.2μmol/d
雄烯二酮	androstenedione	血清 男 3.74±0.87nmol/L 女 5.27±1.33nmol/L
17-酮类固醇	17-ketosteroids, 17-KS	尿 男 27～78μmol/L（8～23mg/d） 女 21～51μmol/L（6～15mg/d）
雌激素总量	total estrogens	血清 男 40～115ng/L 女 61～437ng/L 孕 700～31000ng/L 尿 男 5～25μg/d 女 5～100μg/d 孕 45000μg/d

续表

项　　目	英文及缩写	正常参考值
雌酮	estrone, E_1	血清 男 111~629pmol/L 女 74~555pmol/L 尿 男 11~30nmol/d 女 41~115nmol/d
雌二醇(非结合型)	estradiol(unconjugated), E_2	血 男 29~132pmol/L(8~36pg/ml) 女 卵泡期 37~330pmol/L(10~90pg/ml) 黄体期 180~880pmol/L(50~240pg/ml) 排卵期 370~1840pmol/L(100~500pg/ml) 绝经期 37~110pmol/L(10~30pg/ml) 尿 男 0~22nmol/d 女 0~51nmol/d
雌三醇总量	total estriol, E_3	血清 男，非孕妇 <7nmol/L 尿 男，非孕妇 2.77~38nmol/d
游离雌三醇	free estriol	血清 孕后期 12~118nmol/L (3.5~34.0μg/L)
雌四醇	estetrol, E_4	血清 孕妇 0.4~4.6nmol/L
孕酮	progesterone	血清 男 0.38~1.0nmol/L(0.12~0.31ng/ml) 女 卵泡期 0.06~2.9nmol/L(0.02~0.9ng/ml) 黄体期 19~95nmol/L(6.0~30.0ng/ml)
孕二醇	pregnanediol	尿 男 1.9~4.7μmol/d (0.6~1.5mg/d) 女 <3.1μmol/d (<1.0mg/d)
孕三醇	pregnanetriol	尿 男，非孕妇 0.06~5.94μmol/d
孕烯醇酮	pregnenolone	血清 男，非孕妇 0.95~6.32nmol/L
17-羟孕酮	17-hydroxyprogesterone, 17-OHP	血清 男 0.61~5.45nmol/L 女 0.61~2.42nmol/L
17-羟孕烯醇酮	17-hydroxypregnenolone	血清 男，非孕 0.9~10.5nmol/L
胎盘催乳素	placental lactogen	血清 非孕妇<0.5mg/L 孕期 1~8mg/L
人绒毛膜促性腺素	human chorionic gonadotropin, HCG	血清 男，非孕<3IU/L(<3mIU/ml) 孕期 100~14000IU/L(100~14000mIU/ml) 尿 孕期 13000~105000IU/L(13000~105000 mIU/ml)
人绒毛膜促性腺激素β-亚单位	β-human chorionic gonadotropin, β-HCG	血清 <3.0U/L
胃泌素	gastrin	血清 15~155ng/L (15~155pg/ml)
胰泌素	secretin	血清 37±8ng/L (37±8pg/ml)
胃动素	motilin	血清 50~227ng/L
血管活性肠肽	vasoactive intestinal peptide, VIP	血清 20~53ng/L
肠抑胃肽	gastric inhibitory polypeptide, GIP	血清 30~500ng/L
缩胆囊肽	cholecystokinin, CCK	血清 88.5±3.9ng/L
胰多肽	pancreatic polypeptide, PP	血清 10~60μmol/L
心钠素	atrial natriuretichormone, ANH	血浆 30~150ng/L
血浆肾素活性	plasma renin activity, PRA	血浆普食立位 4.5±2.9μg/L
血管紧张肽Ⅰ	angiotensin Ⅰ, AT-Ⅰ	血浆 11~88ng/L (11~88pg/ml)
血管紧张肽Ⅱ	angiotensin Ⅱ, AT-Ⅱ	血浆 24±12ng/L (24±12pg/ml)
缓激肽	bradykinin, BK	血浆 4.93±2.38μg/L 尿 24.2±11.7μg/d
β内啡肽	β-endorphin	血浆 16.2~44.4ng/L
亮氨酸脑啡肽	leucine enkephalin	血浆 127.9±5.4ng/L
前列腺素 A_2	prostaglandin A_2, PGA_2	血清 男 2.01±0.1μg/L 女 1.69±0.145μg/L
前列腺素 E_1	prostaglandin E_1, PGE_1	血清 男 425±53ng/L 女 488±71ng/L

续表

项　　目	英文及缩写	正常参考值
前列腺素 E	prostaglandin E，PGE	血清　25～200ng/L
前列腺素 F	prostaglandin F，PGF	血清　25～150ng/L
前列腺素 $F_{2\alpha}$	prostangland $F_{2\alpha}$，$PGF_{2\alpha}$	血清　男　711±42ng/L 女　698±38ng/L
6-酮前列腺素 $F_{1\alpha}$	6-ketoprostaglandin $F_{1\alpha}$	血清　男　80.76±14.36ng/L 女　87.3±25.6ng/L
生长素	growth hormone，GH	血清　男＜2μg/L（＜2ng/ml） 女＜10μg/L（＜10ng/ml）
生长调节素	somatomedin	血清　400～2000IU/L
甲状腺素	thyrotropin，thyroid stimulating hormone，TSH	血清　2～10mU/L
甲状腺素释放素	thyroliberin thyrotropin releasing hormone	血清　14～165pmol/L
肾上腺皮质素	adrenocorticotropic hormone，ACTH	血清　晨　25～100ng/L（25～100pg/ml）
催乳素	prolactin，PRL	血清　男＜20μg/L（＜20ng/ml） 女＜23μg/L（＜23ng/ml）
黄体生成素	luteinizing hormone，LH	血清　男　6～23IU/L 女　卵泡期　5～30IU/L 黄体期　3～40IU/L 排卵期　75～150IU/L 绝经期　30～200IU/L 尿　男　13～60IU/d 女　7.2～23.5IU/d
促滤泡素	follicle stimulating hormone，FSH	血清　男　4～25IU/L 女　卵泡期　4～30IU/L 黄体期　1.09～9.2IU/L 排卵期　10～90IU/L 绝经期　40～250IU/L 尿　男　4～18IU/d 女　3～12IU/d
生长素抑制素	somatostatin	0～34ng/L
促黑素	melanocyte stimulating hormone，MSH	血清　20～110ng/L
抗利尿激素（加压素）	antidiuratic hormone（vasopressin），ADH	血清　1～7ng/L
催产素	oxytocin	血清　3.2mU/L
维生素		
维生素 A（视黄醇）	vitamin A（retinol）	血清　1.1～2.27μmol/L（31.5～65.0μg/dl）
β-胡萝卜素	β-carotene	血清　0.19～1.58μmol/L
维生素 B_1（硫胺素）	vitamin B_1（thiamine）	血清　0～75.4nmol/L
维生素 B_2（核黄素）	vitamin B_2（riboflavin）	尿　24～81μmol/molCr
维生素 B_3（泛酸）	vitamin B_3（pantothenic acid）	全血　4.70～8.34μmol/L
维生素 B_6（吡哆醇）	vitamin B_6（pyridoxin）	血清　14.6～72.8nmol/L
维生素 B_{12}（钴胺素）	vitamin B_{12}（cobalamine）	血清　103～517pmol/L（140～700pg/ml）
维生素 C（抗坏血酸）	vitamin C（ascorbic acid）	血清　34～113μmol/L
25-羟维生素 D_2	25-hydroxy-D_2	血清　9.4～7.5nmol/L
24，25-二羟维生素 D_2	24，25-dihydroxy-D_2	血清　8.4±3.4nmol/L
25-羟维生素 D_3	25-hydroxy-D_3	血清　35～200nmol/L
1，25-二羟维生素 D_3	1，25-dihydroxy-D_3	血清　60～108pmol/L
维生素 E（α-生育酚）	vitamin E（α-tocopherol）	血清　11.6～46.4μmol/L
叶酸	folic acid	血清　4.1～20.4nmol/L（1.8～9ng/ml）

续表

项目	英文及缩写	正常参考值
生物素	biotin	全血 0.82～2.05nmol/L 尿 24.6～204.7nmol/d
肝脏代谢		
总胆红素	total bilirubin	血清 3.4～17.1μmol/L
结合胆红素	conjugated bilirubin	血清 0～3.4μmol/L
尿胆原	urobilinogen	尿 <4mg/d
总胆汁酸	total bile acids	血清 2.5～6.8μmol/L（牛磺胆酸钠） 餐后 2h 9.2±5.1μmol/L
胆酸	cholic acid, CA	血清 0.49±0.42μmol/L
脱氧胆酸	deoxycholic acid, DCA	血清 0.56±0.33μmol/L
鹅脱氧胆酸	chenodeoxycholic acid, CDCA	血清 0.79±0.81μmol/L
甘氨胆酸	glycocholic acid	血清 2.21±1.26μmol/L 尿 0.96～5.79μmol/d
甘氨鹅去氧胆酸	glycochenodeoxycholic acid	血清 0.2±0.03μmol/L 尿 0.09～0.655μmol/d
药物浓度		
地高辛	digoxin	1.0～2.6nmol/L（0.8～2.0ng/ml）
氨茶碱	theophyline	10～20μg/ml
利多卡因	lidocaine	1.5～5.0μg/ml
奎尼丁	quinidine	2.3～5.0μg/ml
苯巴比妥	phenobarbital	15～40μg/ml
乙琥胺	ethosuximide	40～100μg/ml
庆大霉素	gentamycin	4～8μg/ml

（四）免疫学与血清学检验项目

项目	英文及缩写	正常参考值
免疫球蛋白 G	immunoglobulin G, IgG	血清 5.65～17.65g/L（565～1765mg/dl）
免疫球蛋白 G_1	immunoglobulin G_1, IgG_1	血清 4.16～10.84g/L
免疫球蛋白 G_2	immunoglobulin G_2, IgG_2	血清 1.75～3.51g/L
免疫球蛋白 G_3	immunoglobulin G_3, IgG_3	血清 0.15～0.47g/L
免疫球蛋白 G_4	immunoglobulin G_4, IgG_4	血清 0.02～0.20g/L
免疫球蛋白 A	immunoglobulin A, IgA	血清 0.90～4.50g/L（90～450mg/dl）
免疫球蛋白 M	immunoglobulin M, IgM	血清 0.60～3.40g/L（60～340mg/dl）
免疫球蛋白 D	immunoglobulin D, IgD	血清 0～80mg/L（0～8mg/dl）
免疫球蛋白 E	immunoglobulin E, IgE	血清 7～1015μg/L（3～423IU/ml）
总补体溶血活性	total hemolytic complement activity, CH_{50}	血清 75～160kU/L（75～160U/ml）
补体 C_3	C_3 complement, C_3	血清 0.8～1.6g/L（80～155mg/dl）
补体 C_4	C_4 complement, C_4	血清 0.1～0.4g/L
补体 C_1q	C_1q	血清 0.19～0.200g/L
补体 B 因子	factor B complement, BF	血清 0.2～0.5g/L（20～50mg/dl）
T 淋巴细胞转化试验	T lymphocyte transformation test	60%±7.6%
淋巴细胞细胞毒试验	lymphocytotoxicity test	<10%
B 淋巴细胞 Fc 受体	B lymphocyte bearing Fc receptors	8.5%±2.8%
K 细胞	killer cell	全血 鸡红细胞法 35.1%～36.7%
NK 细胞	natural killer cell	全血 自然杀伤率 47.6%～76.8%

续表

项　目	英文及缩写	正常参考值
白细胞趋化性试验	leukocyte chemotaxis test	全血　趋化指数　3.0～3.5
白细胞吞噬功能	leukocyte phagocytosis function	全血约 50%
白细胞杀菌功能	leukocyte bactericidal function	全血　15min：15%～58% 全血　45min：48%～97%
硝基四氮唑蓝还原试验	nitroblue tetrazolium reduction test, NBT	全血　<10%
总 E 花环	total E rosette formation	全血　>50%
活性 E 花环	activated E rosette formation	全血　20%～30%
酸性 α-醋酸萘酯酶	acid alpha-naphthyl acetate esterase	68%～87%
EAC 花环	erythrocyte sensitized with antibody and complement rosette	全血　15%～30%
C 反应蛋白	C reactive protein, CRP	血清　68～8200μg/L
溶菌酶	lysozyme	血清　5～30mg/L
B 淋巴细胞膜表面 IgG	SmIgG	血液　4.0%～12.7%
B 淋巴细胞膜表面 IgA	SmIgA	血液　1.0%～4.3%
B 淋巴细胞膜表面 IgM	SmIgM	血液　6.7%～13.0%
B 淋巴细胞膜表面 IgD	SmIgD	血液　5.2%～8.2%
粒细胞集落刺激因子	granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF	30～160ng/L
巨噬细胞集落刺激因子	macrophage colony-stimulating Factor, M-CSF	109～127U/ml
红细胞生成素	erythropoietin, EPO	15～30mU/ml
新蝶呤	neopterin	2.5～8.0nmol/L
可溶性白介素 2 受体	soluble interleukin-2 receptor, SIL-2R	112～502U/ml (0.3U=1pg)
可溶性 CD_8	soluble CD_8	138～533U/ml
抗链球菌溶血素 "O" 试验	anti-streptolysin "O" test, ASO	血清　<166 ToddU
肥达氏试验	Widal's test	血清　O：O～1：80 H：O～1：60 A：O～1：80 B：O～1：80 C：O～1：80
脑膜炎球菌 IgM 抗体	anti-meningococcus IgM	血清　阴性
抗军团杆菌 IgM 抗体	anti-leginonella IgM	血清　阴性
布鲁氏凝集试验	Brucella agglutination test	血清　0～1：40
梅毒 VDRL 试验	syphilis venereal disease research laboratory test, VDRL	血清　阴性
梅毒快速血浆反应素试验	syphilis rapid plasma reagin test, RPR	血清　阴性
外-斐氏试验	Weil-Felix test	血清　OX19　0～1：40 OX2　0～1：40 OXk　0～1：40
甲型肝炎抗体 IgM	anti-HAV IgM	血清　阴性
甲型肝炎抗体 IgG	anti-HAV IgG	血清　阴性
乙型肝炎表面抗原	HBsAg	血清　阴性
乙型肝炎表面抗体	anti-HBsAg	血清　阴性
乙型肝炎 e 抗原	HBeAg	血清　阴性
乙型肝炎 e 抗体	anti-HBe	血清　阴性
乙型肝炎核心抗体	anti-HBc	血清　阴性
乙型肝炎核心抗体 IgM	anti-HBc IgM	血清　阴性
乙型肝炎核心抗体 IgG	anti-HBc IgG	血清　阴性

续表

项　目	英文及缩写	正常参考值
乙型肝炎前 S_2 及抗前 S_2	pre-S_2 and anti-pre-S_2	血清　阴性
乙型肝炎病毒 DNA	HBV DNA	血清　阴性
丙型肝炎病毒抗体	anti-HCV	血清　阴性
丁型肝炎抗原	HDV antigen	血清　阴性
风疹病毒抗体	rubella antibody	血清　阴性
抗丁型肝炎 IgM	anti HDV IgM	血清　阴性
抗戊型肝炎病毒 IgM	anti HEV IgM	血清　阴性
血吸虫环卵沉淀试验	circunoval test for schistosomiasis	血清　阴性
流行性出血热 IgM 抗体	anti epidemic hemorrhagic fever IgM	血清　阴性
轮状病毒抗原	rotavirus antigen	血清　阴性
抗腺病毒抗体	anti-adenovirus	血清　阴性
单纯疱疹病毒抗原	herpes simplex virus antigen	血清　阴性
人巨细胞病毒 IgM 抗体	anti-cytomegalovirus IgM	血清　阴性
冷凝集试验	cold agglutination test	阴性
艾滋病毒抗体	anti-HIV-1 virus	血清　阴性
艾滋病毒抗原 p24	p24 antigen	血清　阴性
过敏原特异性 IgE	allergen-specific IgE	阴性
过敏原特异性 IgG	allergen-specific IgG	阴性
白细胞组织胺释放	histamine release from leukocyte	阴性
青霉素皮肤试验	penicillin skin test	阴性
类风湿因子	reumatoid factor, RF	血清　阴性
抗核抗体	antinuclear antibody, ANA	血清　阴性
抗线粒体抗体	anti-mitochondria antibody, AMA	血清　阴性
抗平滑肌抗体	anti-smooth muscle antibody, SMA	血清　阴性
抗甲状腺球蛋白抗体	anti-thyroid globulin antibody	血清　阴性
甲状腺微粒抗体	anti-thyroid microsome antibody	血清　阴性
抗精子抗体	anti-sperm antibody	阴性
双链 DNA 抗体	anti-native double stranded DNA antibody, dsDNA	血清　阴性
单链 DNA 抗体	anti-single stranded DNA antibody, sDNA	血清　阴性
可提取核抗原抗体	anti-extractable nuclear antigen antibody, ENA	血清　阴性
抗组蛋白抗体	anti-histone antibody	血清　阴性
抗血小板抗体	anti-platelet antiboday	血清　阴性
抗白细胞抗体	anti-leukolyte antibody	血清　阴性
抗红细胞抗体	anti-RBC antibody	血清　阴性
抗肾上腺抗体	anti-adrenal antibody	血清　阴性
抗甲状旁腺抗体	anti-parathyroid antibody	血清　阴性
抗胰岛细胞抗体	anti-islet cells antibody	血清　阴性
抗中性细胞质抗体	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	血清　阴性
抗磷脂抗体	anti-phospholipid antibody	血清　阴性
甲种胎儿蛋白	alpha fetoprotein, AFP	血清　<30μg/L（<30ng/ml）
癌胚抗原	carcinoembryonic antigen, CEA	血清　<5μg/L（<5ng/ml）
癌胚抗原 CA19-9	carcinoembryonic antigen CA19-9	血清　<37，000U/L
癌胚抗原 CA50	carcinoembryonic antigen CA-50	血清　<20，000U/L

续表

项　目	英文及缩写	正常参考值
本周蛋白免疫测定	Bence-Jones protein immunoassay	<1.0mg/L (<0.1mg/dl)
前列腺特异抗原	prostate specific antigen, PSA	血清　<4μg/L (80%正常人群); 4.1～10.0μg/L (20%正常人群)
组织多肽抗原	tissue polypeptide antigen	血清　<90U/L
糖蛋白抗原 CA15-3	carbohydrate antigen CA 15-3	血清　<28, 000U/L
糖类抗原 CA72-4	carbohydrate antigen CA 72-4	血清　<6, 000U/L
鳞状上皮癌抗原	squamous cell carcinoma associated antigen, SCCA	血清　<2.5μg/L
癌抗原 125	cancer antigen 125	<35, 000u/L
免疫抑制酸性蛋白	immuno-suppressive acidic protein, IAP	血清　500μK/L
血液淋巴细胞毒交叉配合试验	lymphocyte cytotoxicity cross reactivity test	≤10%
血液混合淋巴细胞培养	mixed lymphocyte culture	转化率<10%

(王鸿利)

索 引

（按汉语拼音排列）

A

B

C

D

E

F

G

H

J

L

M

O

P

Q

R

S

T

W

X

Z

《中华内科学》数字、外文索引